

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

**YENİ 1,4-DİSÜBSTİTÜE 1,2,3-TRIAZOL TÜREVLERİNİN
ONE-POT SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Sibel SÖYLEMEZ
DANIŞMAN : Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

VAN 2016

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

**YENİ 1,4-DİSÜBSTİTÜE 1,2,3-TRIAZOL TÜREVLERİNİN
ONE-POT SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Sibel SÖYLEMEZ

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **2014-FBE-YL095** No'lu proje ile desteklenmiştir.

VAN-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ danışmanlığında, Sibel SÖYLEMEZ tarafından sunulan “**Yeni 1,4-Disübstitüe 1,2,3-Triazol Türevlerinin One-pot Sentezi**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 06/12/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Yrd. Doç. Dr. Meltem TAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Zeynep TURHAN IRAK

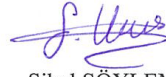
İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 09.12.2016 tarih ve 2016/56-J sayılı kararı ile onaylanmıştır.



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.



Sibel SÖYLEMEZ

ÖZET

YENİ 1,4-DİSÜBSTİTÜE 1,2,3-TRIAZOL TÜREVLERİNİN ONE-POT SENTEZİ

SÖYLEMEZ, Sibel
Yüksek lisans, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ
Aralık 2016, 54 Sayfa

1,2,3-Triazol bileşikleri biyolojik sistemlerde önemli bir rol 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. 1,2,3- Triazoller çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermelerine rağmen doğada bulunmazlar. Bu sebeple yüksek verimlerle sentezlenmeleri oldukça önem taşımaktadır.

Cu(I)-katalizörlü Huisgen katılması, organik azidleri uç alkinlere bağlayarak 1,2,3-triazol eldesi için kullanılan en yaygın metottur. Fakat, organik azidler zehirli ve patlayıcı özelliğe sahip bileşiklerdir. Bu sebeple organik azidleri izole etmeksizin triazol sentezi için one-pot (tek-kap) metodlar geliştirilmiştir.

Homoproparjil alkoller yapılarında bulunan terminal üçlü bağlar ile triazol sentezleri için uygun başlangıç maddeleridir. Bu çalışmada fenil- ve tiyofen-sübstitüe homoproparjil alkoller başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir. Elde edilen alkin yapıları azid ve çeşitli halojenürlerle one-pot sentez metoduyla tepkimeye sokularak yeni 1,4-disübstitüe 1,2,3- triazol türevleri sentezlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Click kimyası, CuAAC, homoproparjil alkol, one-pot triazol sentezi,

ABSTRACT

ONE-POT SYNTHESIS OF NOVEL 1,4-DISUBSTITUTED 1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVES

SÖYLEMEZ, Sibel

M.Sc., Thesis, Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

December 2016, 54 pages

1,2,3-Triazole compounds play an important role in biological systems. They are very important compounds having many applicabilities as anti-HIV, antiallergic, antifungal and antimicrobial in drug chemistry, coordination chemistry, chemosensors, material and polymer chemistry. 1,2,3-Triazoles have not been in nature although they show various biological activities. For this reason, their synthesis with high yields is very important.

Cu(I)-catalyzed Huisgen cycloaddition, is the most common method to obtain 1,2,3-triazole by attaching organic azides to terminal alkynes. However, organic azides are toxic and explosive compounds. Therefore, one-pot methods for the synthesis of triazoles without isolating organic azides have been developed.

Homopropargyl alcohols with triple bonds in their structures are proper starting compounds for the synthesis of triazoles. In this study, phenyl- and thienyl-substituted homopropargyl alcohols have been synthesized as starting compounds. Obtained alkyne structures have been reacted with azide and various halides by one-pot synthesis method and new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives have been synthesized.

Keywords: Click chemistry, CuAAC, homopropargyl alcohol, one-pot triazole synthesis,.

ÖN SÖZ

Triazol bileşiklerin antibakteriyel, antioksidan, antidepresan, antitümör , enzim inhibitörü gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olduklarından dolayı oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu tezde de triazollerin sentezlenebilir türevlerinin one-pot sentezi uygulanarak izole edilmeden sentezlenebilmesidir. Triazollere ‘click’ tepkimesi uygulanabilir özelliği olması nedeniyle daha büyük moleküller elde edildiği için önemli bir yere sahiptir.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını benden eksik etmeyen, beni sabırla dinleyip anlayış gösteren, bilgisiyle bana yön veren danışman hocam sayın Doç.Dr. Ayşegül Gümüş’e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bana destek olan grup arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Maddi ve manevi desteğiyle hep yanımda olan ailem ve eşime teşekkür ediyorum.

Desteklerinden dolayı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğüne teşekkürlerimi sunarım.

2016

Sibel SÖYLEMEZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
EKLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Triazoller	1
1.2. Click Kimyası	3
2. KAYNAK BİLDİRİŞLER	9
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	12
3.1. Materyal	12
3.1.1. Deneyde kullanılan kimyasal maddeler	12
3.1.2. Deneyde kullanılan araç ve cihazlar	12
3.2. Yöntem.....	13
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	15
4.1. Homopropargil alkol genel sentez yöntemi	16
4.1.1.1- Fenilbüt-3-in-1-ol, 21	16
4.1.2. 1-(2-Tiyofenil)but-3-in-1-ol, 22	16
4.2. 1,4-Disubstitüe 1,2,3 triazol türevlerinin sentezi	16
4.2.1. 1-Fenil-2-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 23	17
4.2.2. 4-(4-(2-Hidroksi-2-feniletıl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenol, 24	17
4.2.3. 1-Fenil-2-(1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 25	17
4.2.4. 2- (1-(1-Naftıl)-1-H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil, 26	18
4.2.5. 1-Fenil-2-(1- (3-piridil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 27	18
4.2.6. 1-Fenil-2-(1- (3-tiyenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 28	18
4.2.7. 2-(1-Alil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil, 29	19

	Sayfa
4.2.8. 2- (1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil, 30	19
4.2.9. 2-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 31	19
4.2.10. 4-(4-(2-Hidroksi-2-(2-tiyenil) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenol, 32	20
4.2.11. 1-(2 Tiyenil)-2-(1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 33	20
4.2.12. 2-(1-(1-Naftil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 34	20
4.2.13. 2- (1-(3-Piridil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(tiyofen-2-il)etanol, 35	21
4.2.14. 1-(2-Tiyenil)-2-(1-(3-tiyenil)-1 H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 36	21
4.2.15. 2-(1-Alil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 37	21
4.2.16. 2-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 38	22
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	23
5.1. Homopropargil alkollerin rasemik sentezi.....	23
5.2. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazollerin one-pot sentezi.....	24
6. SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR.....	32
ÖZGEÇMİŞ.....	36
EKLER.....	37

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1. Yeni fenil-süstitüe 1,2,3-triazol türevleri.....	25
Çizelge 2. Yeni tiyofen-süstitüe 1,2,3-triazol türevleri.....	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapıları	1
Şekil 1.2. Biyolojik aktivite gösteren triazol örnekleri.....	2
Şekil 1.3. Antikanser aktivite gösteren triazol örnekleri.....	3
Şekil 1.4. 'Click' tepkimesiyle 1,2,3-triazol oluşumu.....	4
Şekil 1.5. 1,3-Dipolar azid-alkin siklokatılması.....	4
Şekil 1.6. 'Click' 1,2,3-triazol sentez mekanizması.....	5
Şekil 1.7. β -Hidroksi triazolün sentezi.....	6
Şekil 1.8. Triazol içeren kemosenör sentezi.....	6
Şekil 1.9. Kiral triazol türevinin asimetrik sentezi.....	7
Şekil 1.10. 1,2,3-triazolooksazin and kaynaşmış 1,2,3-triazolo- δ -lakton.....	7
Şekil 1.11. One-pot triazol sentezi.....	8
Şekil 1.12. Mikrodalga yöntemiyle one-pot triazol sentezi.....	8
Şekil 2.1. Triazol sentez yöntemleri.....	9
Şekil 2.2. Kiral 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin one-pot sentezi.....	10
Şekil 2.3. Click kimyası ile floresans prob sentezi.....	10
Şekil 2.4. Triazol-bağlı glikokonjugat türevinin one-pot sentezi.....	11
Şekil 3.1. Homoproparjil alkollerin sentezi	13
Şekil 3.2. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	13
Şekil 3.3. One-pot sentez şeması.....	14
Şekil 5.1. Homoproparjil alkol türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 5.2. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazollerin 23-30 one-pot sentezi.....	24
Şekil 5.3. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazollerin 31-38 one-pot sentezi.....	27
Şekil E1. 21 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	34
Şekil E2. 22 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	35
Şekil E3. 23 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	36
Şekil E4. 24 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	37
Şekil E5. 25 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	38
Şekil E6. 26 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	39

Şekil E7. 27 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	40
Şekil E8. 28 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	41
Şekil E9. 29 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	42
Şekil E10. 30 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	43
Şekil E11. 31 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	44
Şekil E12. 32 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	45
Şekil E13. 33 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	46
Şekil E14. 34 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	47
Şekil E15. 35 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	48
Şekil E16. 36 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	49
Şekil E17. 37 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	50
Şekil E18. 38 Nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

Simgeler	Açıklama
°C	Santigrat Derece
dk	Dakika
g	Gram
mg	Miligram
mmol	Milimol
nm	Nanometre
R	Alkil grubu
ppm	Milyonda bir kısım
λ	Lamda

Kısaltmalar	Açıklama
DMSO	Dimetil sülfoksit
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Bakır(II) Sülfat
Eter	Dietil eter
Cu	Bakır
CuAAC	Cu-azid alkin siklo katılması
İTK	İnce tabaka kromatografisi
Zn	Çinko
NaH	Sodyum hidrür
Na_2CO_3	Sodyum bikarbonat
NaN_3	Sodyum azit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
THF	Tetrahidrofur

EKLER DİZİNİ

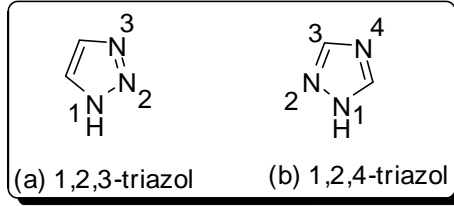
	Sayfa
EK.1 Spektrumlar.....	34

1. GİRİŞ

1.1. Triazoller

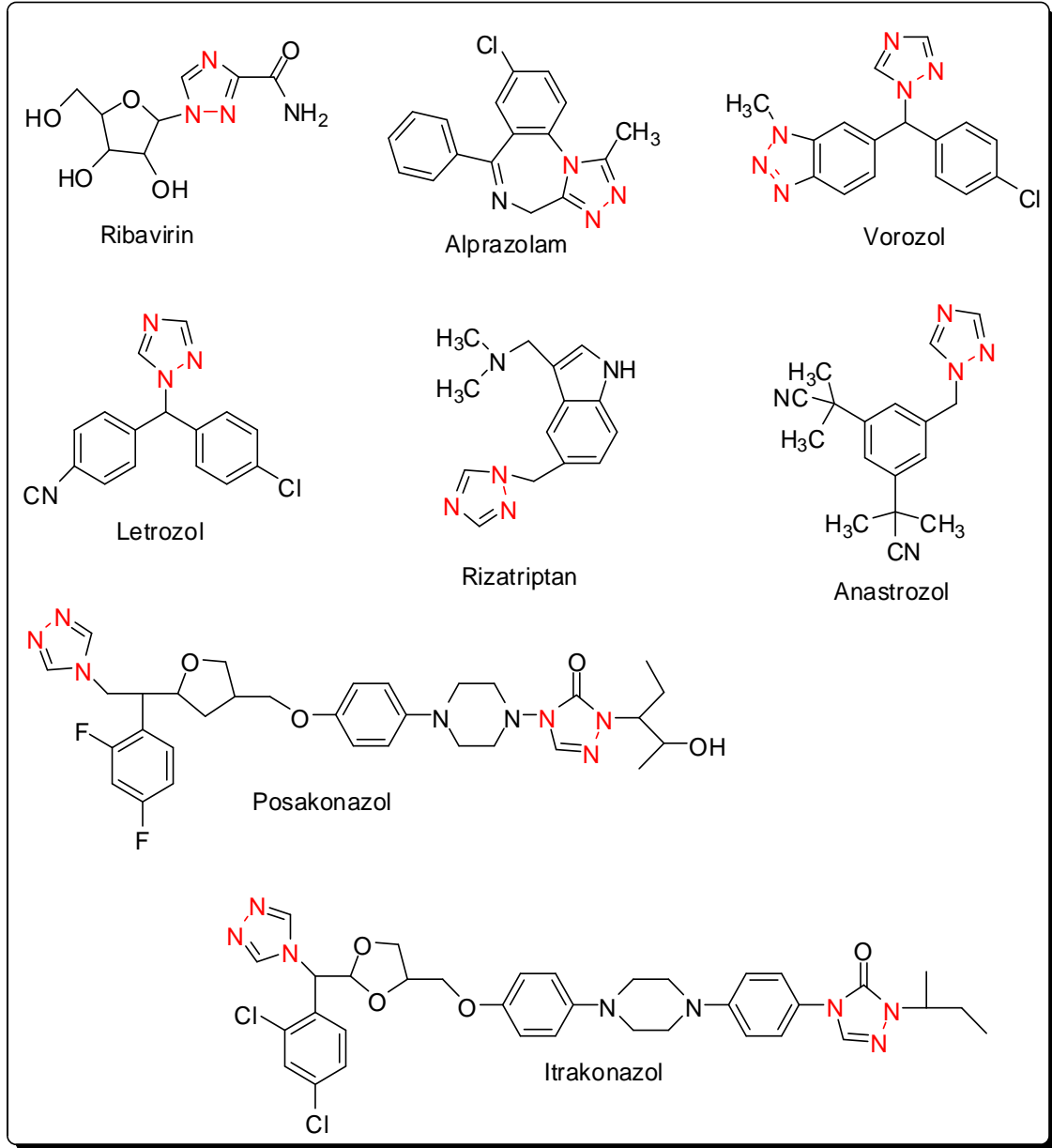
Heterosiklik bileşikler çok çeşitli ve önemli biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle birçok çalışma grubunun sentez ve biyolojik araştırmalarında büyük bir yer tutar. Triazoller, heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmakla beraber bu çekirdeğin benzo kaynaşmış halkaları, çeşitli alkil ve diğer fonksiyonel gruplar içeren türevleri de oldukça dikkat çekmektedir. Bunların pek çoğu patent haline getirilmiş olmakla birlikte günümüzde ticari olarak da kullanılmaktadır (Moulin ve ark., 2010).

Beşli halkada üç azot atomu içeren bileşiklere ‘Triazoller’ adı verilir. Azot atomlarının birbirine karşı durumuna göre 1,2,3-triazol (a) ve 1,2,4-triazol (b) olmak üzere birbiri ile izomer iki triazol halkası vardır (Şekil 1.1).



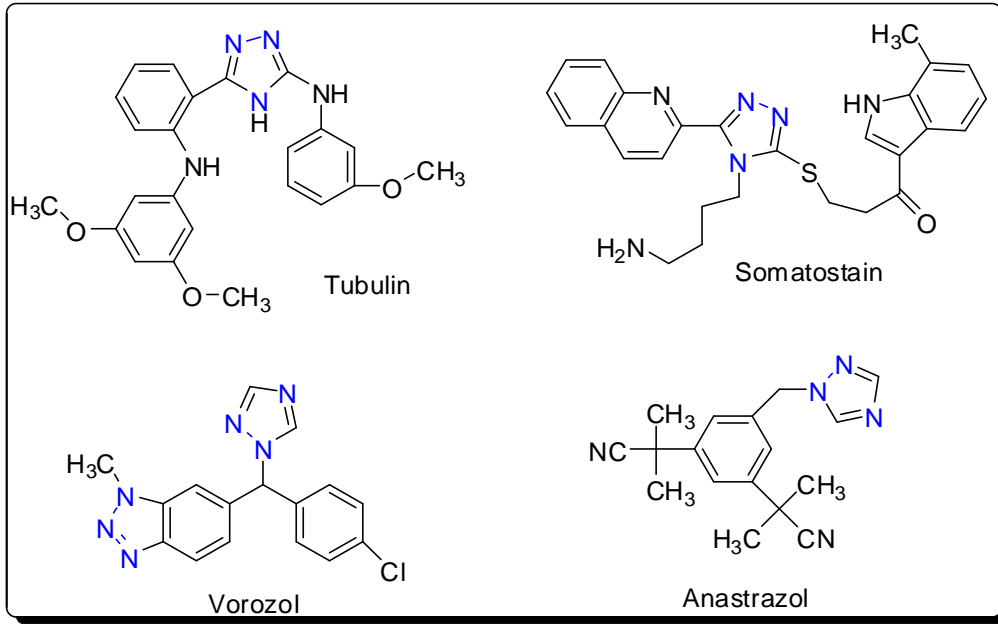
Şekil 1.1. 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapıları.

Triazol bileşiklerinin son derece önemli antimikrobiyal, antitümör, antioksidan, enzim inhibitörü, antidepresan, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antihipertansive gibi biyolojik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle, günümüzde kullanılan ribavirin (antiviral) (Xu ve ark., 2004), alprazolam (sakinleştirici) (Lesyk ve ark., 2007), vorozol, letrozol, anastrozol (antitümör) (Mulligan ve ark., 1993), rizatriptan (antimigren) (Xia ve ark., 2005), posakonazol ve intrakonazol (antimantar) (Goswami ve ark., 1984) gibi ilaçların yapısında triazol ve triazol-3(5)-on halkası yer almaktadır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Biyolojik aktivite gösteren triazol örnekleri.

Antikanser olarak kullanılan bazı ilaçların yapısında, 1,2,4-triazol türevleri ve onların izosterleri olarak düşünülen tiyazol türevi olduğu yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konulmuştur (tubulin, somatostain) (Tumosiene ve ark., 2009). Meme kanseri tedavisinde kullanılmakta olan Vorozol ve Anastrozol isimli ilaçlar yapılarında birer triazol halkası içermektedir (Şekil 1.3) (Demirbaş, 2004; Cottineau ve ark., 2002).



Şekil 1.3. Antikanser aktivite gösteren triazol örnekleri.

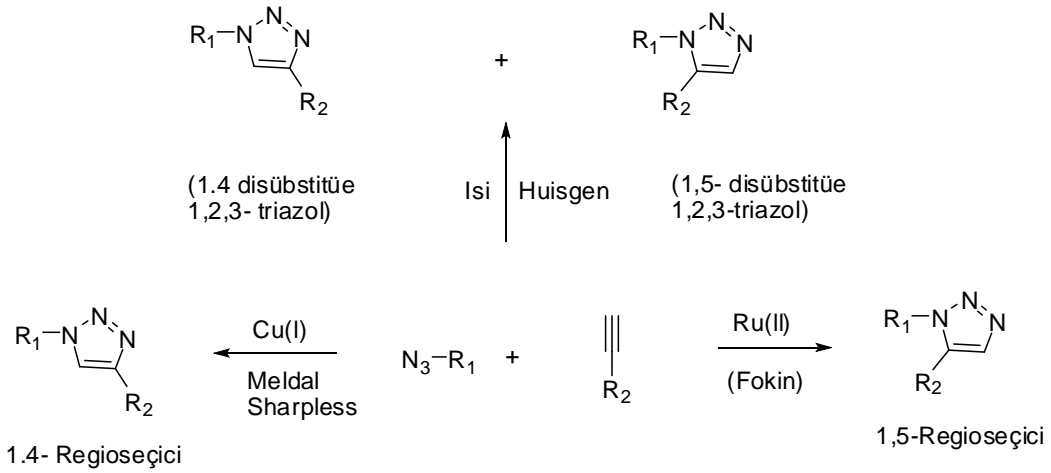
1,2,3-Triazollerin bazı özellikleri onları farmasötik olarak önemli moleküller yapmaktadır. Asidik ve bazik koşullarda hidrolize karşı kararlı olmalarının yanında aynı zamanda yükseltgenme ve indirgenmeye karşı da oldukça dayanıklıdırlar. Yüksek dipol momente yaklaşık 5 (D) sahiptirler ve hidrojen bağı yapabilirler. Bu da biyolojik hedeflere kolaylıkla bağlanabilmelerini ve çözünürlüklerini sağlar.

1.2.Click Kimyası

'Click' kimyası, çok çeşitli tepkimeler içermesine rağmen Huisgen reaksiyonu olarak bilinen azid-alkin siklokatılması (Kolb ve ark., 2001) en çok ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Son yıllarda çok kullanılan, temelleri 2001 yılında Sharpless ve çalışma arkadaşları tarafından oluşturulan Click kimyası organik sentez çalışmalarında önemli bir yere sahiptir. (Evans, 2007). Huisgen reaksiyonu azid ve alkin grubu arasında 1,3-dipolar siklokatılması sonucunda 1,2,3-triazol sentezidir (Huisgen, 1961) (Şekil 1.4). Ancak Huisgen'in 1,3-dipolar halkalanması katalizörsüz ortamda oluşturulduğu için genellikle yavaş bir reaksiyondur. Alkin ile azidlerin 1,3 dipolar siklokatılmasıyla 1,2,3-triazollerin sentezi 19. yüzyılda Arthur Michael tarafından keşfedildi ve 1960'lı yıllarda ise Rolf Huisgen tarafından geliştirildi.

Şekil 1.4. 'Click' tepkimesiyle 1,2,3-triazol oluşumu.

2001-2002 yıllarında, Meldal ve Sharpless araştırma grupları tarafından bağımsız olarak yapılan bakır katalizli azid-alkin siklokattılması tepkimesinin daha verimli ve regioseçici olmasını sağlamıştır (Tornøe ve Meldal, 2001; Christian ve ark., 2002; Rostovtsev ve ark., 2002). Katalizörsüz reaksiyonun aksine, reaksiyonu büyük ölçüde hızlandırmasının ve reaksiyon sıcaklığını düşürmesinin yanı sıra, Cu(I) katalizörlü 1,3-dipolar siklokattılması 1,4-disübstitüe triazol'un yüksek regioseçicilikte oluşumu sağlamıştır. Daha sonra, Fokin ve çalışma arkadaşları tarafından Cu-katalizörlü yönteme tamamlayıcı olarak, Ru(II) katalizörlü azid-alkin siklokattılmasıyla 1,5- disubstitüe 1,2,3-triazol sentezini rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2005) (Şekil 1.5).

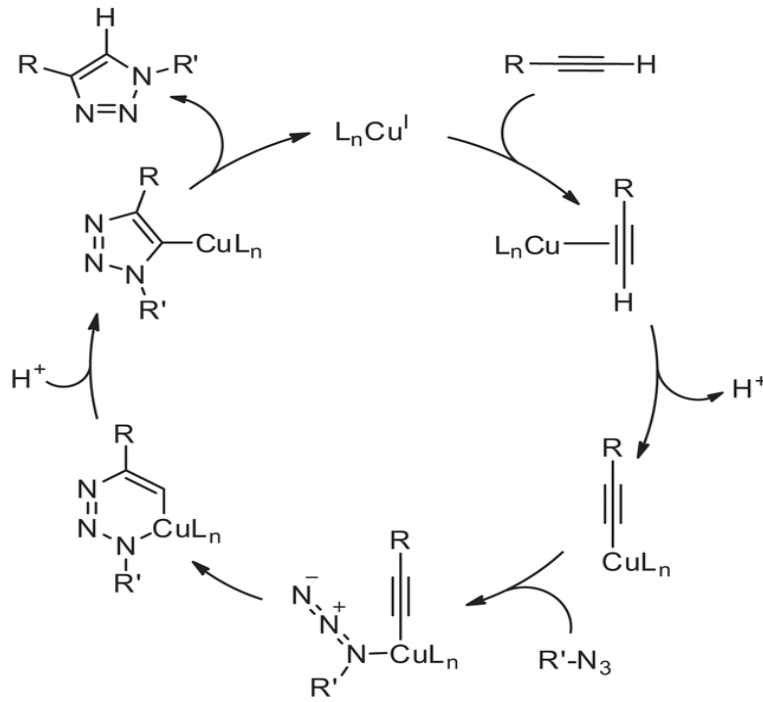


Şekil 1.5. 1,3-dipolar azid-alkin siklokattılması.

'Click' reaksiyonlarının geniş kullanım alanlarına sahip olabilmesi için, Huisgen prosesinin çeşitli metal katalizörler (Ru, Ni, Pt, Pd ve Cu(I)) ile önemli derecede hızlandırılması, regioseçici olması ve verimli hale getirilmesi (verim % 95)

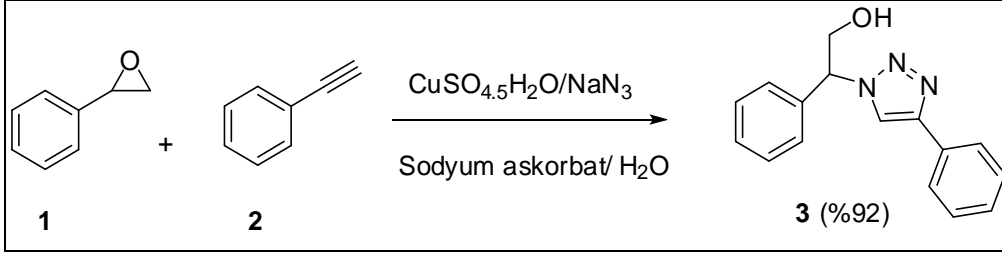
sağlanmıştır. Bu katalitik sistemler içerisinde en çok kullanılan katalizör sistemi, ya Cu (I) tuzlarının direkt olarak kullanılması yada Cu(II) tuzlarının sodyum askorbat veya metalik bakır kullanarak indirekt olarak Cu (I)'e indirgenmesidir.

1,2,3-triazol oluşum mekanizmasına göre, alkin çok asidik bir yapı olduğu için bakır(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 1.6). Bu yöntem oldukça kullanışlı ve verimin yüksek olması nedeniyle triazol sentezlerinde büyük öneme sahip olmuştur.



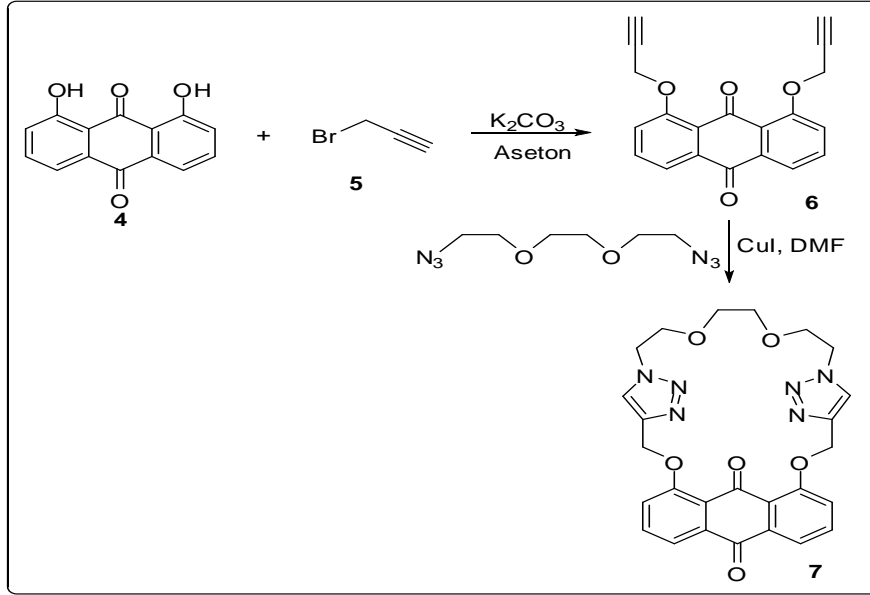
Şekil 1.6. 'Click' 1,2,3-triazol sentez mekanizması.

β -Hidroksi triazol türevi **3** epoksitten başlanarak yüksek verim ve yüksek seçicilikle elde edilmiştir. Nötr şartlarda alkin ile sodyum azid katılma reaksiyonu vermiştir. Bu reaksiyon oda sıcaklığında, sulu ortamda asit katalizörüne ihtiyaç duyulmaksızın kolayca gerçekleşmiştir. (Nandivada ve ark., 2007; Lutz, 2007) (Şekil 1.7).



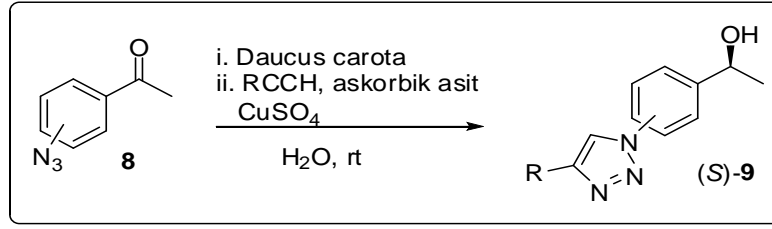
Şekil 1.7. β -hidroksi-triazolün sentezi.

'Click' tepkimesiyle elde edilen 1,2,3-triazol iskeleti metal iyonları ve anyonlar için bağlanma bölgesi olarak da önem taşımaktadır. Bu özelliğiyle pek çok kemosensör sentezlenmiştir (Watkinson, 2012). Kim, J. S. ve arkadaşları. 1,8-dihidroksiantrakinon ve proparjil alkolün tepkimesiyle 1,8-bis(prop-2-iniloksi)antrakinon **6** elde etmişlerdir (Şekil 1.8). Daha sonra 1,2-bis(2-azidoetoksi)etan ile bakır-katalizörlü halkalaşma yaparak Al^{3+} için kemosensörü **7** sentezlemişlerdir (Kim vd., 2010).



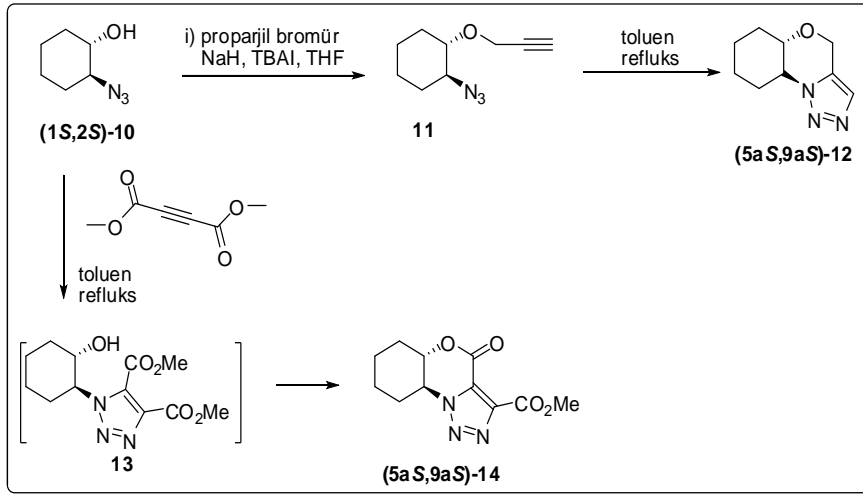
Şekil 1.8. Triazol içeren kemosensör sentezi.

Kiral triazol sistemlerinin asimetric sentezi günümüzde ilaç kimyası açısından çok önem kazanmasına rağmen literatürde çok kısıtlı sayıda örnek mevcuttur. Oliveira ve arkadaşları. Kiral disüstitüe 1,2,3-triazol türevlerini sentezlemişlerdir (Oliveira vd., 2013). İlk basamakta azid grubu içeren prokiral alkoller *Daucus carota* enzimi ile indirgenerek kiral sekonder alkol elde etmişlerdir. Daha sonra 1,3-siklokatılma ile kiral triazol türevleri sentezlemişlerdir. (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Kiral triazol türevinin asimetrik sentezi.

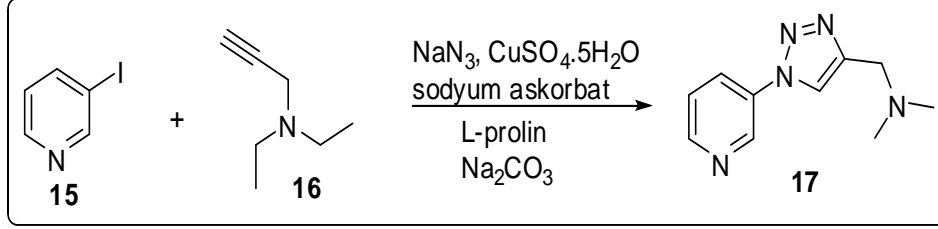
Kendi araştırma grubumuz tarafından yapılan çalışmada da, enzimatik olarak saflaştırılan trans-2-azidosikloheksanolden başlanarak kirale 1,2,3-triazolooksazin ve kaynaşmış 1,2,3-triazolo- δ -lakton türevleri sentezlenmiştir (Gümüş vd., 2014). İlk sentezde hidroksi grubuna o-propajilleme yapılarak reflüks altında intramoleküler azid-alkin siklokatalması ile kirale 1,2,3-triazolooksazin elde edilmiştir. İkinci sentezde ise dimetil-asetilen dikarboksilat ile intermoleküler azid-alkin siklokatalması yapılarak kirale kaynaşmış 1,2,3-triazolo- δ -lakton elde edilmiştir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. 1,2,3-triazolooksazin ve kaynaşmış-1,2,3-triazolo- δ -lakton.

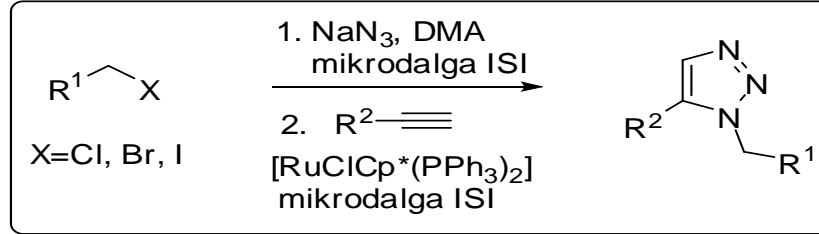
Triazollerin sentezinde ilk basamakta organik azidler sentezlenmekte ve daha sonra azid alkinle siklokatalma tepkimesi vermektedir. Organik azidler patlayıcı oldukları için izole etmesi oldukça güçtür. Bu yüzden organik azidlerin izole edilmeksizin kullanılabilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Fokin ve ark. bu amaçla one-pot sentez yöntemi geliştirmişler ve 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazolleri kararsız

organik azid ara ürünlerini izole etmeksizin yüksek verimlerle sentezlemişlerdir (Feldman vd., 2004) (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. One-pot triazol sentezi.

Lincoln ve arkadaşları alkil halojenür ve sodyum azidle rutenyum katalizörlü azid-alkin siklokatılması için sıralı one-pot metodu geliştirmişlerdir (Johansson vd., 2011). Bu metotta organik azid, primer alkil halojenür ve sodyum azidin mikrodalga ısı altında tepkimesiyle ortamda oluşmaktadır. Tehlikeli alkil azid izole edilmeden $[\text{RuClCp}^*(\text{PPh}_3)_2]$ ve alkinin eklenmesiyle mikrodalga altında 1,5-disüstitüe triazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1.12).



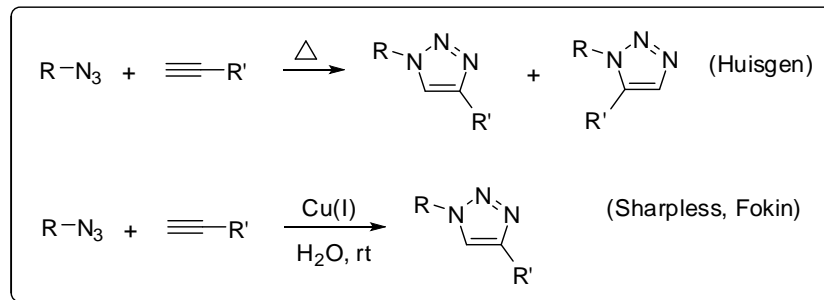
Şekil 1.12. Mikrodalga yöntemiyle one-pot triazol sentezi.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

1,2,3 triazol içeren bileşiklerin bir çoğu antibakteriyal (Rozkiewicz ve ark., 2007; Lutz ve ark., 2007), antiviral (Tilliet ve ark., 2007; Yan ve ark., 2010; Luo ve ark., 2006; Wu ve ark., 2004), antiepileptik ve anti-alerjik gibi çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. Huisgen reaksiyonu triazollerin sentezi için en çok tercih edilen yöntemlerden biridir.

'Click' tepkimesi, karbon-heteroatom-karbon bağı aqua ortamında oluşturan ve pek çok alanda geniş kimyasal ve biyolojik uygulamaya sahip olan en önemli tepkimelerden biridir (Kolb ve Sharpless, 2003; Moses ve Moorhouse, 2007). Click kimyası sadece kolay ve seçici kimyasal dönüşümleri kullandığı için daha hızlı keşif ve optimizasyon sağlar. Click tepkimesi modüler ve geniş kapsamlı olmalı, yüksek verim sağlamalı, kromatik olmayan metotlarla ayrılabilen zararsız yan ürünler oluşturmalı ve stereoseçici olmalıdır.

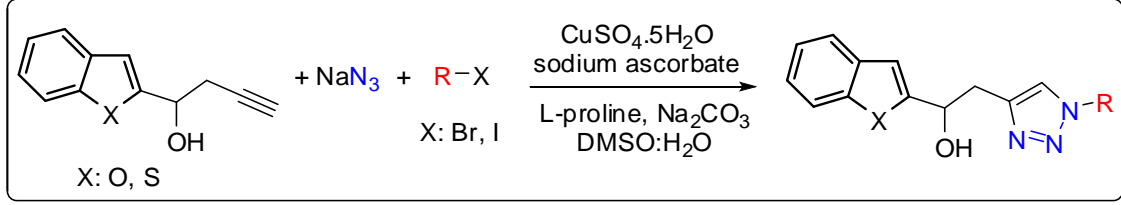
1963 yılında Rolf Huisgen azid ve alkinin 1,3-dipolar siklokatılmasıyla triazol sentezlemiştir (Huisgen, 1963). Yüksek sıcaklık gerektirmesi ve iki regioizomerin karışık olarak elde edilmesinden dolayı bu yöntem 'Click' tepkimesi olarak çok başarılı olmamıştır. Sharpless ve Fokin 2002 yılında sulu ortamda, oda sıcaklığında bakır-katalizörlü siklokatılmayla (CuAAC) 1,4-disübstitüe triazol türevlerini seçici olarak sentezlemiştir (Şekil 2.1) (Rostovtsev vd., 2002).



Şekil 2.1. Triazol sentez yöntemleri.

Gümüş ve araştırma grubu 2015'te enantiyomerce zenginleştirdikleri benzotiyofen ve benzofuran temelli homoproparjil alkollerden one-pot sentez

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



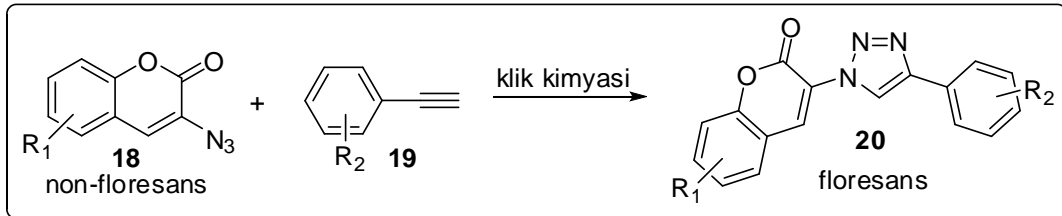
Şekil 2.2. Kiral 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin one-pot sentezi.

Patlayıcı ve zehirli organik azid tepkimede oluşur ve izole edilmeden alkinle tepkimeye girerek triazol yapısı elde edilir.

One-pot sentez metodunun pek çok avantajı vardır. Bunlar;

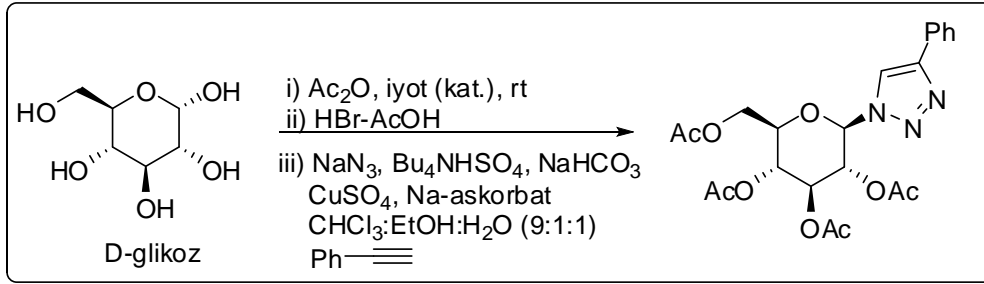
- 1) Zaman ve maliyeti düşürür,
- 2) Hızlıdır,
- 3) Güvenilirdir (patlayıcı ve zehirli organik azidler izole edilmediği için),
- 4) Çok çeşitli substratlara uygulanabilir,
- 5) Ara ürünlerin izolasyonu yapılmadığı için verim yüksek olur,
- 6) 1,4-disüstitüe tek izomer olarak elde edilir.

Non-floresans 3-azid kumarinler alkinlerle tepkimeye girerek florojenik problara dönüştürülebilirler (Şekil 2.3). Bu metod moleküler biyolojide kullanılan floresans DNA probleminin üretiminde kullanılır (Pore ve ark., 2006).



Şekil 2.3. Click kimyası ile floresans prob sentezi.

Alkinlerin ve ortamda elde edilen azidlerin one-pot 1,3-dipolar siklokatılma metodunun keşfedilmesiyle monosakkaritlerden triazol-bağlı neoglikokonjugat sentezi yüksek verimlerle yapılmıştır. Neoglikokonjugatlar hücre biyolojisi için çok önemli yapılardır. Chittaboina ve arkadaşları yaptıkları çalışmada D-glikozu asetik anhidritle iyot katalizörlüğünde asetillemiş, daha sonra anomerik asetatı bromlamışlardır. Sodyum azid ile azid elde edilip fenil asetilenle 1,3-dipolar siklokatılmasıyla triazolilglikosit elde edilmiştir (Chittaboina,arkadaşları, 2005) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Triazol-bağlı glikokonjugat türevinin one-pot sentezi.

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Materyal

3.1.1. Deneyde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyde kullanılan kimyasal maddeler , analitik saflıkta olup, Merck, Across ve Sigma gibi firmaların ürünleridir. Benzaldehit, tiyofen-2- karbaldehit, proparjil bromür, sodyum azid, sodyum askorbat, L-prolin, iyodo benzen, iyodo fenol, iyodo toluen, alil bromür, iyodo naftalin, benzil bromür, 3-iyodo pridin ve iyodo tiyofen kullanılan kimyasal maddelerdir. Safılaştırma işlemlerinde ve organik preperatların hazırlanmasında çeşitli organik çözücüler denenmiş ve kullanılmıştır.

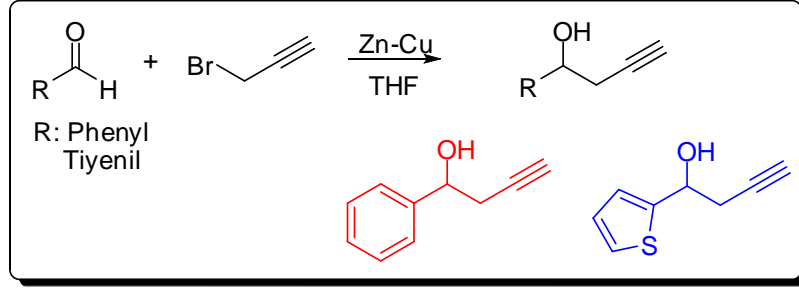
3.1.2.Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar

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

- Mmm Ecocell marka etüv (0-250° C)
- KNF D-79112 marka vakum pompası
- Heidolph Hei-VAP G1 marka rotari evaporatör
- Merck Silica Gel PF-254 İTK levhaları
- Heidolph MR Hei-Standart marka manyetik ısıtıcılar
- UV lambası
- NMR Bruker Spectropin Avance DPX-400
- HRMS
- IR
- Stuart SMP3 erime noktası cihazı

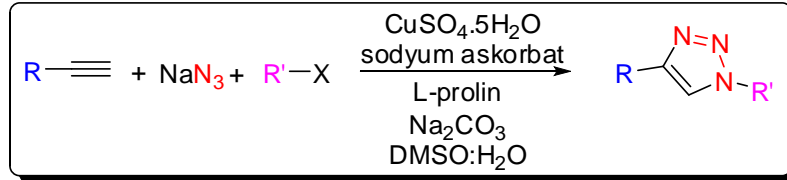
3.2.Yöntem

Bu çalışmada ilk olarak başlangıç maddesi olan alkin türevleri, benzaldehit ve tiyofen karbaldehite Zn-Cu katalizörlü propargil bromür katılmasıyla elde edilmiştir (Şekil 3.1).



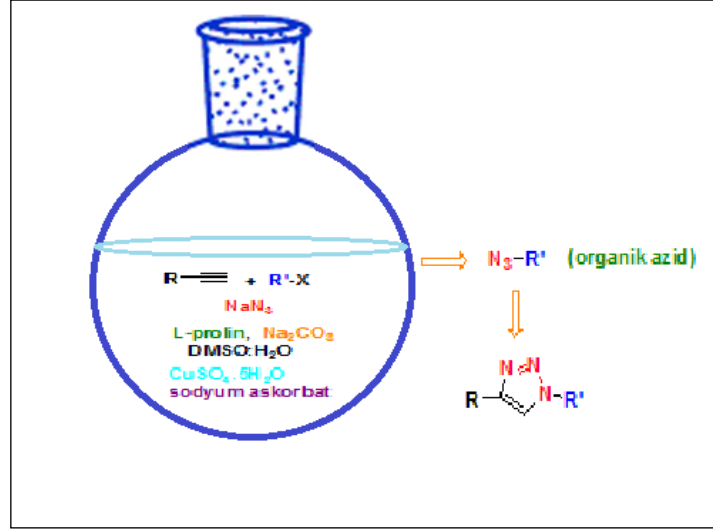
Şekil 3.1. Homopropargil alkollerin sentezi.

Daha sonra bu alkil türevleri aril ve alkil halojenürlerle one-pot sentez metoduyla tepkimeye sokularak yeni 1,4-disübstitüe 1,2,3- triazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.

One-pot 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 one-pot yöntemi hızlı, güvenilir, çok çeşit substratlara uygulanabilir, yüksek verimli, 1,4-disübstitüe tek izomer olarak elde edilmesi nedeniyle sentez metodu olarak seçilmiştir.



Şekil 3.3. One-pot sentez şeması.

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

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

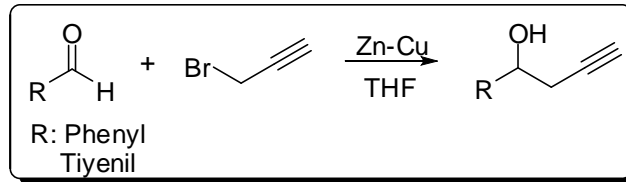
Bütün deneyler argon altında ve atmosfersiz bir ortamda yapıldı. Ticari olarak uygun olan reaktifler Aldrich ve Merck'den satın alındı ve saflaştırılmadan direkt kullanıldı. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker Spectropin Avance DPX-400 Spektrometresinde kaydedildi. ^1H ve ^{13}C NMR için çözücü olarak CDCl_3 kullanıldı. Kimyasal kayma değerleri kloroformda ppm olarak ifade edildi. TMS'nin kimyasal kayma değeri 0 ppm olarak ayarlandı. ^1H NMR ve ^{13}C NMR sinyalleri standart olarak sırasıyla δ 7.26 ppm ve 77.0 ppm'de gözlemlendi.

Silika jel (Merck Silica Gel PF-254) ile kaplanmış olan ince tabaka kromatografisi kullanılarak tepkimeler kontrol edildi ve UV ışınları (254 nm) ile gözlemlendi. UV aktif olmayan maddeler için fosfomolibdik asit (etanol içinde) ve p-anisalaldehit (H_2SO_4 ve AcOH) ile renklendirme yapıldı. Silika jel (Merck Silica Gel 60) kullanarak hazırlanmış kolon kromatografisi ile maddeler saflaştırıldı.

4.1. Homoproparjil alkol genel sentez yöntemi

Zn-Cu katalizörün hazırlanması:

Çinko tozu (6.5 g, 100 mmol) saf suyun içinde karıştırıldı. Karışıma asidik bakır klorür çözeltisi (0.15M, %5 hidroklorik asit, 22 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Gazın oluşumu kesildiği zaman deney sonlandırılır.. Daha sonra süzülde ve siyah katılar elde edildi. Siyah katılar ise su ile üç defa yıkandı. Daha sonra aseton ile yıkanıp kurutuldu.



Aldehit (1 mmol) ve temiz bir şekilde hazırlanmış Zn-Cu çifti (1.03 g, 1.1 mmol) THF veya benzen içinde karıştırıldı. Karışıma proparjil bromür (0.21g, 1.1 43 mmol, % 80 toluen çözeltisi) 0 °C'de yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon dört saat (İTK

kontrolü ile) reflüks edildi. Karışım 1N HCl (8 mL) ile hidroliz edildi ve dietileter (3x10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün flaş kolon kromatografisi (CH₂Cl₂/hekzan/ etil asetat, 1:5:0.2) ile saflaştırıldı.

4.1.1. 1-Fenilbüt-3-in-1-ol, 21

sarı yağ; verim 4.33 g (80%); ¹H NMR: δ 7.39–7.29 (m, 5H), 4.85–4.82 (m, 1H), 2.87 (bs, 1H), 2.62 (dd, *J* =2.6 ve 6.1 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* =2.6 Hz, 1H); ¹³C NMR: δ 142.5, 128.5, 128.0, 125.8, 80.8, 72.3, 71.0, 29.3.

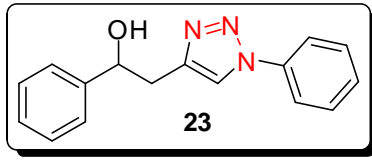
4.1.2. 1-(2-tiyofenil)but-3-in-1-ol, 22

Sarı yağ; verim 4.12 g (73%); ¹H NMR: δ 7.10 (dd, *J* =1.2 ve 5.0 Hz, 1H), 6.88–6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* =3.5 ve 5.0 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* =6.2 Hz, 1H), 3.37 (bs, 1H), 2.55 (dd, *J* =2.6 ve 6.1 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* =2.6 Hz, 1H); ¹³C NMR: δ 146.4, 126.7, 125.0, 124.3, 80.5, 71.6, 68.4, 29.4.

4.2. 1,4-Disubstitüe 1,2,3 triazol türevlerinin sentezi

Aromatik veya alifatik halojenür (1 mmol), homoproparjil alkol (1 mmol), L-prolin (24 mg, 0.2 mmol), Na₂CO₃ (24 mg, 0.2 mmol), NaN₃ (65 mg, 1 mmol), sodyum askorbat (20 mg, 0.1 mmol), DMSO/H₂O (18:2, 2.0 mL), ve CuSO₄·5H₂O çözeltisi (1 M, 0.05 mL) 20 mL'lik koyu renkli vida kapaklı cam şişeye konularak 65 °C'de gece boyu karıştırıldı. Karışım soğuk NH₄OH çözeltisi (30 mL) içine döküldü ve etil asetatla (4x20 mL) ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı ve MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü vakumla uzaklaştırıldı. Ürün flaş kolon kromatografisi ile etil asetat/hekzan kullanılarak saflaştırıldı.

4.2.1. 1-Fenil-2-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 23

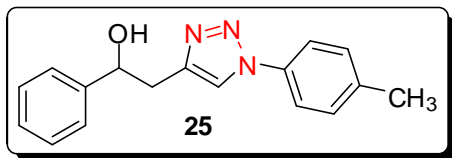


Beyaz katı; verim 244 mg (92%); en 120–123°C; ^1H NMR: δ 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 3H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 1H), 5.03 (dd, $J = 4.9$ ve 7.6 Hz, 1H), 3.44 (bs, 1H), 3.12–3.10 (m, 2H); ^{13}C NMR: δ 144.5, 142.6, 136.0, 128.7, 127.7, 127.4, 126.6, 124.8, 119.4, 72.1, 34.4. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 266.12879. Ölçülen: m/z 266.12903.

4.2.2. 4-(4-(2-Hidroksi-2-feniletıl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenol, 24

Beyaz katı; verim 175 mg (62%); en 115–116°C. ^1H NMR: δ 7.56 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 9H), 5.35–5.33 (m, 1H), 4.99 (bs, 1H), 3.14–3.12 (m, 2H); ^{13}C NMR: δ 144.9, 143.4, 140.4, 128.5, 127.8, 127.7, 125.8, 125.7, 120.3, 106.9, 73.1, 35.3. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 282.12370. Ölçülen: m/z 282.12484.

4.2.3. 1-Fenil-2-(1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 25



Beyaz katı; verim 136 mg (49%); en 130–131°C; ^1H NMR: δ 7.62 (s, 1H), 7.48–7.46 (m, 2H), 7.34–7.32 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 3H), 5.03 (dd, $J = 4.7$ ve 7.7 Hz, 1H), 3.50 (bs, 1H), 3.12–3.09 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR: δ 145.3, 143.6, 138.8, 134.8, 130.2, 128.5, 127.7, 125.8, 120.4, 73.2, 35.5, 21.1. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 280.14444. Ölçülen: m/z 280.14609.

4.2.4. 2- (1-(1-Naftil)-1 H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil, 26

Beyaz katı; verim 217 mg (69%); en 118–120°C; ¹H NMR: δ 8.00–7.93 (m, 2H), 7.60–7.26 (m, 11H), 5.18–5.22 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); ¹³C NMR: δ 144.6, 143.6, 134.1, 133.7, 130.3, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.0, 125.9, 125.0, 123.5, 122.3, 73.3, 35.4. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₂₀H₁₇N₃O [M+H]⁺: *m/z* 316.14444. Ölçülen: *m/z* 316.14692.

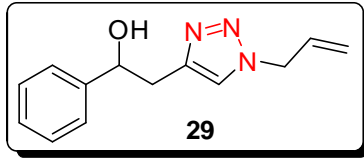
4.2.5. 1-Fenil-2-(1- (3-piridil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 27

Beyaz katı; verim 239 mg (90%); en 132–134°C; ¹H NMR: δ 8.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.66–8.64 (m, 1H), 8.12–8.10 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.43–7.27 (m, 5H), 5.14–5.11 (m, 1H), 3.24–3.22 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 149.5, 146.1, 143.6, 141.2, 133.7, 128.5, 128.1, 127.8, 125.8, 124.3, 120.4, 73.0, 35.5. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₅H₁₄N₄O [M+H]⁺: *m/z* 267.12404. Ölçülen: *m/z* 267.12701.

4.2.6. 1-Fenil-2-(1- (3-tiyenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 28

Açık sarı katı; verim 225 mg (83%); en 128–130°C; ¹H NMR: δ 7.59 (s, 1H), 7.43–7.42 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 4H), 7.29–7.26 (m, 2H), 7.23–7.19 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 4.8 ve 7.8 Hz, 1H), 3.15 (bs, 1H), 3.11–3.10 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 145.1, 143.5, 135.9, 128.5, 127.7, 127.2, 125.8, 120.8, 114.0, 73.2, 35.4. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃OS [M+Na]⁺: *m/z* 294.06715. Ölçülen: *m/z* 294.07159.

4.2.7. 2-(1-Alil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil, 29



Sarı katı; verim 170 mg (74%); en 72–74°C; ^1H NMR: δ 7.29–7.16 (m, 6H), 5.93–5.84 (m, 1H), 5.23 (dd, $J = 1.0$ and 10.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 0.9$ ve 17.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 5.1$ ve 7.5 Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.25(bs, 1H), 3.03–3.01 (m, 2H); ^{13}C NMR: 145.0, 143.6, 131.2, 128.4, 127.5, 125.8, 122.1, 120.0, 73.1, 52.6, 35.4. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 230.12879. Ölçülen: m/z 230.13119.

4.2.8. 2-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil, 30

Beyaz katı; verim 180 mg (65%); en 117–120°C; ^1H NMR: δ 7.29–7.10 (m, 11H), 5.39 (s, 2H), 4.96 (dd, $J = 4.9$ ve 7.6 Hz, 1H), 3.02–3.00 (m, 2H); ^{13}C NMR: δ 144.1, 142.5, 133.5, 128.1, 127.7, 127.3, 127.0, 126.5, 124.7, 121.1, 72.1, 53.1, 34.4. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 280.14444. Ölçülen m/z 280.14765.

4.2.9. 2-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 31

Sarı katı; verim 240 mg; (88%); en 115–118°C; ^1H NMR: δ 7.79 (s,1H), 7.71–7.68 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 1H), 7.02–7.00 (m, 1H), 6.98–6.96 (m, 1H), 5.38 (dd, $J=4.9$ ve 7.6 Hz, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.34–3.31 (m, 2H); ^{13}C NMR: δ 147.4, 145.0, 137.0, 129.7, 128.7, 126.7, 124.6, 123.8, 120.5, 120.4, 69.3, 35.6. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 272.08521. Ölçülen: m/z 272.08854.

4.2.10. 4-(4-(2-Hidroksi-2-(2-tiyenil) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenol, 32

Sarı katı; verim 43 mg; (15%) en 108–110°C; ¹H NMR: δ 7.62 (s, 1H), 7.27–7.25 (m, 3H), 6.99–6.95 (m, 4H), 5.39–5.37 (m, 1H), 5.06 (bs, 1H), 2.99 (s, 2H); ¹³C NMR: δ 146.9, 144.1, 139.5, 129.3, 126.3, 124.3, 123.6, 120.0, 119.1, 106.9, 68.9, 35.1. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃O₂S [M+H]⁺: *m/z* 288.08012. Ölçülen: *m/z* 288.08223.

4.2.11. 1-(2-Tiyenil)-2-(1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 33

Sarı katı; verim 117 mg (41%); en 119–121°C; ¹H NMR: δ 7.74 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 2H), 7.25–7.24 (m, 1H), 7.00–6.99 (m, 1H), 6.97–6.95 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 4.9 ve 7.4 Hz, 1H), 3.31–3.29 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 147.6, 144.8, 138.8, 134.7, 130.2, 126.7, 124.5, 123.7, 120.6, 120.3, 69.2, 35.6, 21.1. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₅H₁₅N₃OS [M+H]⁺: *m/z* 286.10092. Ölçülen: *m/z* 286.10281.

4.2.12. 2-(1-(1-Naftil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 34

Beyaz katı; verim 239 mg (74%); en 110–112°C; ¹H NMR: δ 8.00–7.92 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.58–7.49 (m, 5H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 5.47–5.43 (m, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); ¹³C NMR: δ 147.6, 144.1, 134.0, 133.6, 130.3, 128.4, 128.2, 127.8, 127.0, 126.7, 125.1, 125.0, 124.6, 123.8, 123.5, 122.3, 69.4, 35.6. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₈H₁₅N₃OS [M+Na]⁺: *m/z* 344.08280. Ölçülen: *m/z* 344.08742.

4.2.13. 2- (1-(3-Piridil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(tiyofen-2-il)etanol, 35

Sarı katı; verim 177 mg (65%); en 123–126°C; ¹H NMR: δ 8.94–8.93 (m, 1H), 8.67–8.65 (m, 1H), 8.16–8.13 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53–7.49(m, 1H), 7.28–7.25 (m, 1H), 7.02–7.01 (m, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 5.40–5.37 (m, 1H), 4.91 (bs, 1H), 3.37–3.34 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR: δ 149.4, 147.4, 145.6, 141.0, 133.7, 128.3, 126.7, 124.7, 124.5, 123.9, 120.6, 69.1, 35.6. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₃H₁₂N₄OS [M+Na]⁺: *m/z* 295.06240. Ölçülen: *m/z* 295.06733.

4.2.14. 1-(2-Tiyenil)-2-(1- (3-tiyenil)-1 H-1,2,3-triazol-4-il)etanol, 36

Sarı katı; verim 186 mg (67%); en 124–126°C; ¹H NMR: δ 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.27–7.24 (m, 1H), 6.99–6.96 (m, 2H), 5.37–5.35 (m, 1H), 3.68 (bs, 1H), 3.30–3.28 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 144.8, 142.0, 132.3, 124.6, 124.1, 122.1, 121.3, 118.3, 118.2, 111.4, 66.8, 32.9. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₂H₁₁N₃OS₂ [M+Na]⁺: *m/z* 300.02357; Ölçülen: *m/z* 300.02736.

4.2.15. 2-(1-Alil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 37

Sarı katı; verim 168 mg (71%); en 69–71°C; ¹H NMR: δ 7.33 (s, 1H), 7.23–7.21 (m, 1H), 6.94–6.93 (m, 2H), 6.02–5.92 (m, 1H), 5.33–5.21 (m, 3H), 4.92–4.91 (m, 2H), 3.22–3.21 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 147.7, 144.4, 131.2, 126.5, 124.3, 123.6, 122.3, 119.9, 69.1, 52.5, 35.6. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₁H₁₃N₃OS [M+Na]⁺: *m/z* 258.06715. Ölçülen: *m/z* 258.07055.

4.2.16. 2-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(2-tiyenil)etanol, 38

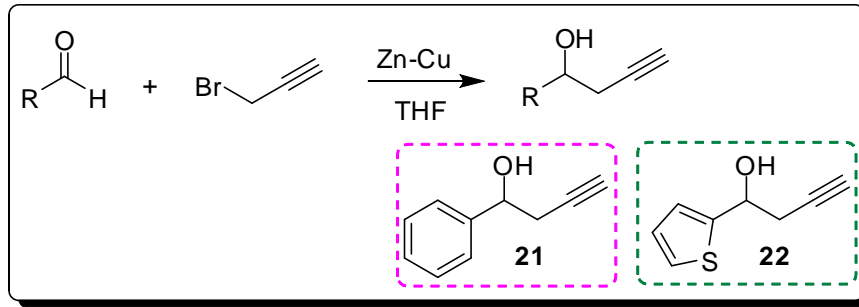
Sarı katı; verim 200 mg (70%); en 112–114°C; ¹H NMR: δ 7.38–7.34 (m, 3H), 7.23–7.20 (m, 4H), 6.93–6.92 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.29 (dd, *J* = 5.1 ve 6.9 Hz, 1H), 3.20–3.18 (m, 2H); ¹³C NMR: δ 147.3, 144.8, 134.6, 129.1, 128.7, 128.0, 126.6, 124.5, 123.6, 122.1, 69.4, 54.1, 35.5. HRMS (ESI-TOF). Hesaplanan C₁₅H₁₅N₃OS [M+Na]⁺: *m/z* 308.08280. Ölçülen: *m/z* 308.08695.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

1,2,3-Triazol yapıları ilgi çekici bağlayıcı ünitelerdir. Çünkü metabolik bozulmaya karşı kararlıdırlar ve hidrojen bağı yapabildikleri için biyomoleküler hedeflere kolaylıkla bağlanabilirler (Dalvie vd., 2002; Horne vd., 2004). 1,2,3-Triazoller çeşitli biyolojik aktivite göstermelerine rağmen doğada bulunmazlar. Triazolik bileşiklerin tıp kimyasındaki önemi yadsınamaz. Diğer azaheterosikliklerin tersine, 1,2,3-triazol halkası zayıf bazikliğinden dolayı fizyolojik pH'da protonlanmaz. 1,2,3-triazoller kendilerine has kimyasal yapı ve özellikleri, indirgenme-yükseltgenme, asidik-bazik hidroliz vb. dönüşümlere karşı oldukça dayanıklı oldukları için ilgi çekerler.

5.1. Homoproparjil alkollerin rasemik sentezi

Çalışmanın ilk bölümünde, triazol yapılarının sentezi için gerekli olan üçlü bağ iskeletini oluşturmak amacıyla, ticari olarak satın alınan benzaldehit ve tiyofen 2-karbaldehite Zn-Cu katalizörlüğünde ayrı ayrı proparjil bromür eklenerek homoproparjil alkol türevleri **21** ve **22** yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Homoproparjil alkol türevlerinin sentezi.

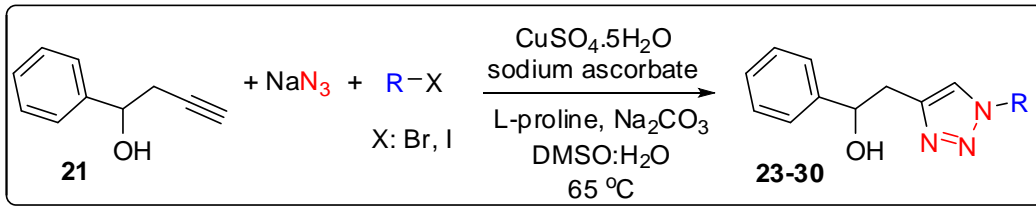
Fenil-süstitüe homoproparjil alkol bileşiğinin **21** 1H NMR spektrumunda (Şekil E1), 7.39-7.29 ppm'deki multipllet sinyali aromatik fenil protonlarına aittir. OH protonu 2.87 ppm'de rezonans olmuştur. 2.07 ppm'deki triplet sinyali alkin protonunu göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E1), aromatik halka karbonlarına ait

sinyaller 142.5-125.8 ppm aralığında gözlenmiştir. 29.3 ppm'deki sinyal metilen karbonuna ait olup beklenen yapı ile uyumludur.

Tiyenil-sübstitüe homoproparjil alkol bileşiğinin **22** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E2), 7.10-6.82 ppm aralığındaki pikler aromatik halka protonlarını göstermektedir. 3.37 ppm'deki geniş singlet sinyali OH protonuna aittir. Diastereotopik CH_2 protonları 2.55 ppm'de dubletin dubleti olarak rezonans olmuştur. 1.96 ppm'de görülen triplet sinyali ise alkin protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E2), 146.4-124.3 ppm aralığındaki 4 sinyal aromatik halka karbonlarına aittir. 29.4 ppm'deki pik metilen karbonuna ($-\text{CH}_2$) ait olup beklenen yapı ile uyumludur.

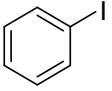
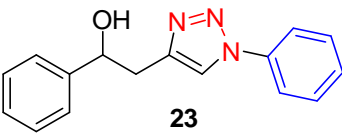
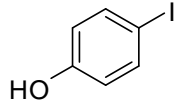
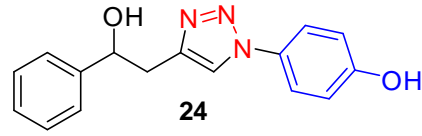
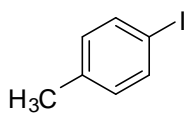
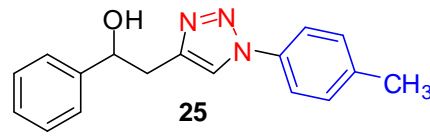
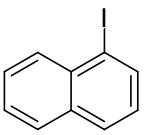
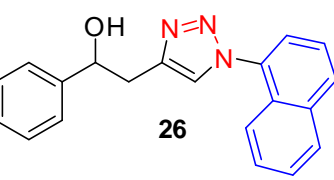
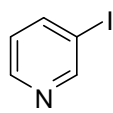
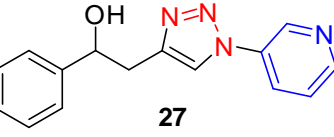
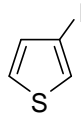
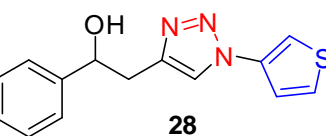
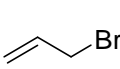
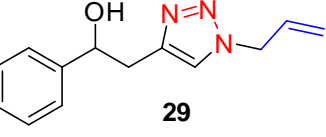
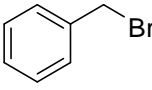
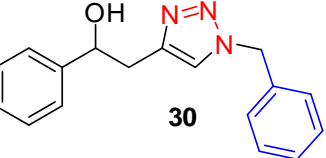
5.2. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazollerin one-pot sentezi

Homoproparjil alkoller yapılarındaki alkin üniteleriyle triazol sentezi için çok uygun substratlardır. Ayrıca bulundurdıkları OH grubuyla da çok çeşitli kompleks moleküle kolayca bağlanabilirler. Projede homoproparjil alkollerin ayrı ayrı çeşitli aril ve alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak yeni 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak, fenil-sübstitüe homoproparjil alkol türevi one-pot sentez yöntemi ile triazol türevlerine dönüştürülmüştür (Şekil 5.2). Sonuçlar Çizelge 1'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.



Şekil 5.2. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazollerin **23-30** one-pot sentezi.

Çizelge 1. Yeni fenil-süstitüe 1,2,3-triazol türevleri **23-30**.

	<i>halojenür</i>	<i>ürün</i>	<i>Verim (%)</i>
1		 23	92
2		 24	62
3		 25	49
4		 26	69
5		 27	90
6		 28	83
7		 29	74
8		 30	65

Triazol türevlerine bakıldığında en yüksek verim iyodobenzen ile yapılan türev **23** ile elde edilmiştir (% 92). Toluene-süstitüe triazol türevi **25** ise en düşük verimle sentezlenmiştir (% 49).

Fenil-sübstitüe triazol bileşiğinin **23** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E3), aromatik halka protonları 7.66-7.18 ppm aralığında rezonans olmuştur. 3.44 ppm'deki geniş singlet OH protonunu göstermektedir. 3.11 ppm'deki multiplet sinyali metilen ($-\text{CH}_2$) protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E3), 144.5-119.4 ppm aralığındaki pikler aromatik halka karbonlarına ve 72.1 ppm'deki pik metin ($-\text{CH}-\text{OH}$) karbonuna ait olup yapıyla uyumludur.

Hidroksifenil-sübstitüe triazol türevinin **24** ^1H NMR spektrumuna (Şekil E4) bakıldığında, 2.07 ppm'de rezonans olan alkin protonunun kaybolduğu gözlenmektedir. 7.56-7.27 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E4), 144.9-106.9 ppm aralığındaki pikler aromatik karbonları göstermekte olup yapıyla uyumludur.

Toluen-sübstitüe triazol bileşiğinin **25** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E5), 7.62 ppm'deki singlet sinyali triazol halka protonuna aittir. OH proton sinyali 3.50 ppm'de geniş singlet olarak gözlenmektedir. 2.33 ppm'deki singlet sinyali metil protonlarını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E5), 145.3-120.4 aralığındaki pikler aromatik halka karbonlarına aittir. 21.1 ppm'deki sinyal metil karbonuna ait olup yapıyla uyumludur.

Naftil-sübstitüe triazol bileşiğinin **26** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E6), 8.00-7.26 ppm aralığındaki tüm sinyaller aromatik halkaya aittir. 3.28 ppm'deki dublet diastereotopik metilen protonlarını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E6), 144.6-122.3 ppm arasındaki sinyaller aromatik halka karbonlarına aittir. Ayrıca, 73.3 ppm ve 35.4 ppm'deki pikler sırasıyla metin ve metilen karbonlarını göstermektedir.

Piridil-sübstitüe triazol türevinin **27** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E7), 8.90-7.27 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarını göstermektedir. 5.13 ppm'deki multiplet sinyali OH bağlı olan metin protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E7), aromatik halka sinyalleri 149.5-120.4 ppm arasında görülmektedir. 35.5 ppm'deki pik metilen karbonuna ait olup yapı ile uyumludur.

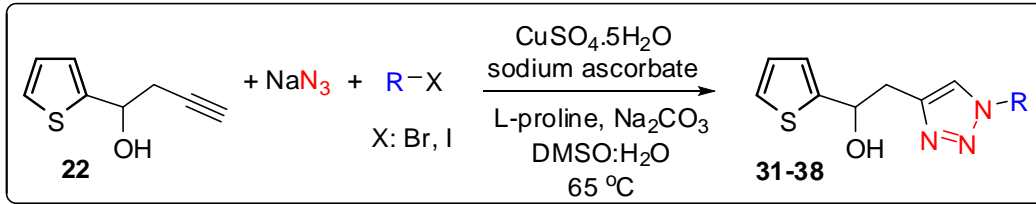
Tiyenil-sübstitüe triazol bileşiğinin **28** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E8), 7.59 ppm'deki singlet sinyali triazol halka protonuna aittir. 3.15 ppm'deki geniş singlet pik OH protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E8), 145.1-114.0 ppm

aralığında aromatik halka karbonlarına aittir. Yapıdaki metin ve metilen karbonları sırasıyla 73.2 ppm ve 35.4 ppm'de gözlenmektedir.

Alil-sübstitüe triazol bileşiğinin **29** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E9), 5.89 ppm'deki multipler sinyali çift bağdaki metin protonuna aittir. Alkandeki metilen protonları ise 5.23 ppm ve 5.15 ppm'de dubletin dubleti olarak gözlenmektedir. 4.25 ppm'deki geniş singlet OH protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E9), 145.0-120.0 aralığındaki tüm pikler aromatik halka ve çift bağ karbonlarına aittir. 35.4 ppm'deki sinyal alilik metilen karbonuna ait olup yapıyla uyumludur.

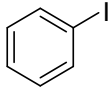
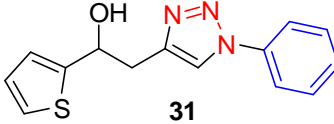
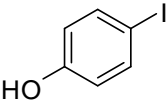
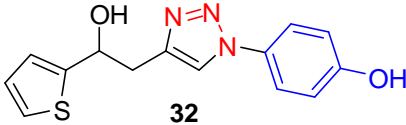
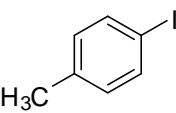
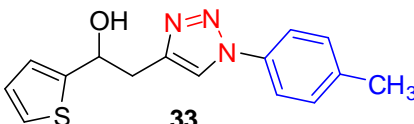
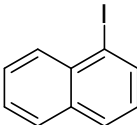
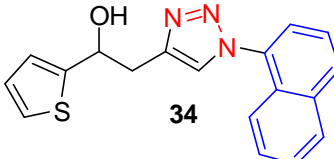
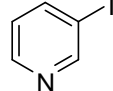
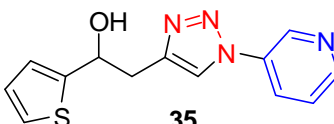
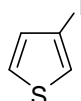
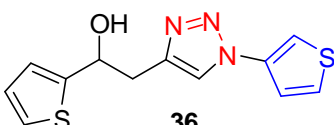
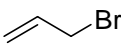
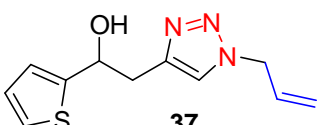
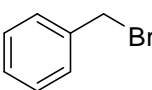
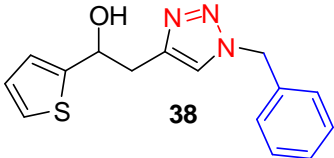
Benzil-sübstitüe triazol türevinin **30** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E10), 5.39 ppm'deki singlet sinyali benzilik metilen protonlarına aittir. Yapıdaki diğer metilen protonları 3.01 ppm'de multipler olarak rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E10), 144.1-121.1 ppm arasındaki tüm pikler aromatik halka karbonlarına aittir. İki metilen karbonları da 53.1 ppm ve 34.4 ppm'de sinyal vermiş olup yapı ile uyumludur.

One-pot triazol sentez metodu fenil-sübstitüe homoproparjil alkol türeviyle optimize edildikten sonra, tiyenil homoproparjil alkol **21** de aynı şekilde sodyum hidrür ve halojenürlerle one-pot iki basamak sentez metoduyla tepkimeye sokuldu. (Şekil 5.3). Aromatik ve alilik halojenürler optimize edilmiş koşullarda tepkimeye girerek yeni tiyofen-sübstitüe 1,2,3-triazol türevleri elde edildi. (Çizelge 2).



Şekil 5.3. 1,4-Disübstitüe 1,2,3-triazollerin **31-38** one-pot sentezi

Çizelge 2. Yeni tiyofen-süstitüe 1,2,3-triazol türevleri **31-38**.

	<i>halojenür</i>	<i>ürün</i>	<i>Verim (%)</i>
1		 31	88
2		 32	15
3		 33	41
4		 34	74
5		 35	65
6		 36	67
7		 37	71
8		 38	70

Tiyenil-süstitüe 1,2,3-triazol verimleri incelendiğinde, en yüksek verimin iyodo benzenle (% 80) **31**, en düşük verimin de çözünürlük probleminden dolayı iyodofenol ile (% 15) **32** elde edildiği gözlenmektedir.

Fenil-sübstitüe triazol bileşiğinin **31** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E11), 7.79 ppm'deki singlet sinyali triazol halkasındaki protona aittir. 7.71-6.96 ppm aralığındaki pikler aromatik halka protonlarını göstermektedir. 3.66 ppm'de gözlenen geniş singlet sinyali OH protonuna aittir. 1.96 ppm'de rezonans olan alkin protonunun kaybolduğu gözlenmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E11), 147.4-120.4 ppm aralığındaki pikler aromatik halka karbonlarına ve 69.3 ppm'deki pik metin (-CH-OH) karbonuna ait olup yapıyla uyumludur.

Hidroksifenil-sübstitüe triazol türevinin **32** ^1H NMR spektrumuna (Şekil E12) bakıldığında, 7.62-6.95 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. 5.38 ppm'deki multipler sinyali metin protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E12), 146.9-106.9 ppm aralığındaki pikler aromatik karbonları göstermekte olup yapıyla uyumludur.

Toluen-sübstitüe triazol bileşiğinin **33** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E13), 7.74 ppm'deki singlet sinyali triazol halka protonuna aittir. Metilen proton sinyali 3.30 ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. 2.41 ppm'deki singlet sinyali metil protonlarını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E13), 147.6-120.3 aralığındaki pikler aromatik halka karbonlarına aittir. 21.1 ppm'deki sinyal metil karbonuna ait olup yapıyla uyumludur.

Naftil-sübstitüe triazol bileşiğinin **34** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E14), 8.00-6.96 ppm aralığındaki tüm sinyaller aromatik halkaya aittir. 3.39 ppm'deki dublet diastereotopik metilen protonlarını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E14), 147.6-122.3 ppm arasındaki sinyaller aromatik halka karbonlarını göstermektedir. Ayrıca, 69.4 ppm ve 35.6 ppm'deki pikler sırasıyla metin ve metilen karbonlarını ait olup yapıyla uyumludur.

Piridil-sübstitüe triazol türevinin **35** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E15), 8.94-6.96 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. 4.91 ppm'deki geniş singlet OH varlığını göstermektedir. 3.35 ppm'deki multipler sinyali metilen protonlarına aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E15), aromatik halka sinyalleri 149.4-120.6 ppm arasında görülmektedir. 69.1 ppm ve 35.6 ppm'deki pikler sırasıyla metin ve metilen karbonlarına ait olup yapı ile uyumludur.

Tiyenil-sübstitüe triazol bileşiğinin **36** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E16), 7.72 ppm'deki singlet sinyali triazol halka protonuna aittir. 3.68 ppm'deki geniş

singlet pik OH protonuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E16), 144.8-111.4 ppm aralığında aromatik halka karbonlarına aittir. Yapıdaki metin ve metilen karbonları sırasıyla 66.8 ppm ve 32.9 ppm'de gözlenmektedir.

Alil-süstitüe triazol bileşiğinin **37** ^1H NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil E17), 7.33-6.93 ppm aralığındaki pikler aromatik halka protonlarını göstermektedir. 5.97 ppm'deki multiplet sinyali çift bağdaki CH protonuna aittir. Alkendeki CH_2 proton sinyalleri ise 5.33-5.21 ppm'de gözlenmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E17), 147.7-119.9 aralığındaki tüm pikler aromatik halka ve çift bağ karbonlarına aittir. 35.6 ppm'deki sinyal alilik CH_2 karbonuna ait olup yapıyla uyumludur.

Benzil-süstitüe triazol türevinin **38** ^1H NMR spektrumunda (Şekil E18), 7.38-6.92 ppm arasındaki pikler aromatik halka protonlarını göstermektedir. 5.49 ppm'deki sinyal benzilik metilen protonlarına aittir. Yapıdaki diğer metilen protonları 3.19 ppm'de multiplet olarak rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil E18), 147.3-122.1 ppm arasındaki tüm pikler aromatik halka karbonlarına aittir. İki metilen karbonları da 54.1 ppm ve 35.5 ppm'de sinyal vermiş olup yapı ile uyumludur.

6. SONUÇ

'Click Kimyası'nın önemli ürünleri olan 1,2,3-triazoller, organik, organometalik, materyal ve ilaç kimyasında pek çok uygulamaya sahip olan önemli bileşiklerdir. Bu bileşiklerin 1,4- veya 1,5- olarak çeşitli fonksiyonel gruplarla türevlendirilmesi ile çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip sistemler geliştirilmiştir. 1,2,3-Triazol yapıları ilgi çekici bağlayıcı ünitelerdir. Çünkü, metabolik bozulmaya karşı kararlıdır ve hidrojen bağı yapabildikleri için biyomoleküler hedeflere bağlanabilirler.

Cu(I)-katalizörlü Huisgen katılması, organik azidleri terminal alkinlere bağlamak için kullanılan en yaygın metottur. Regioseçici olması, geniş substrat çeşitliliği, yumuşak reaksiyon koşulları ve yüksek verim avantajlarından dolayı 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezinde önemli bir yer tutmaktadır. Fakat, organik azidler zehirli ve potansiyel patlayıcı özelliğe sahip bileşikler olduğundan organik azidler izole etmeksizin triazol sentezi için one-pot prosedürler geliştirilmiştir.

Homoproparjil alkol türevleri triazol sentezleri için uygun substratlardır. Bu çalışmada, one-pot triazol sentez metodunun homoproparjil alkollere uygulanabilirliği test edilmiş ve potansiyel biyolojik aktiviteye sahip yeni 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Elde edilen triazol türevleri bulundukları hidroksil ünitesiyle başka substratlara kolayca bağlanabilme ve böylece türevlendirilebilme özelliğine sahiptir. Yapılan literatür araştırması sonucuna göre bu tür yapılar hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın yapılacak ileri projelere ışık tutması açısından önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

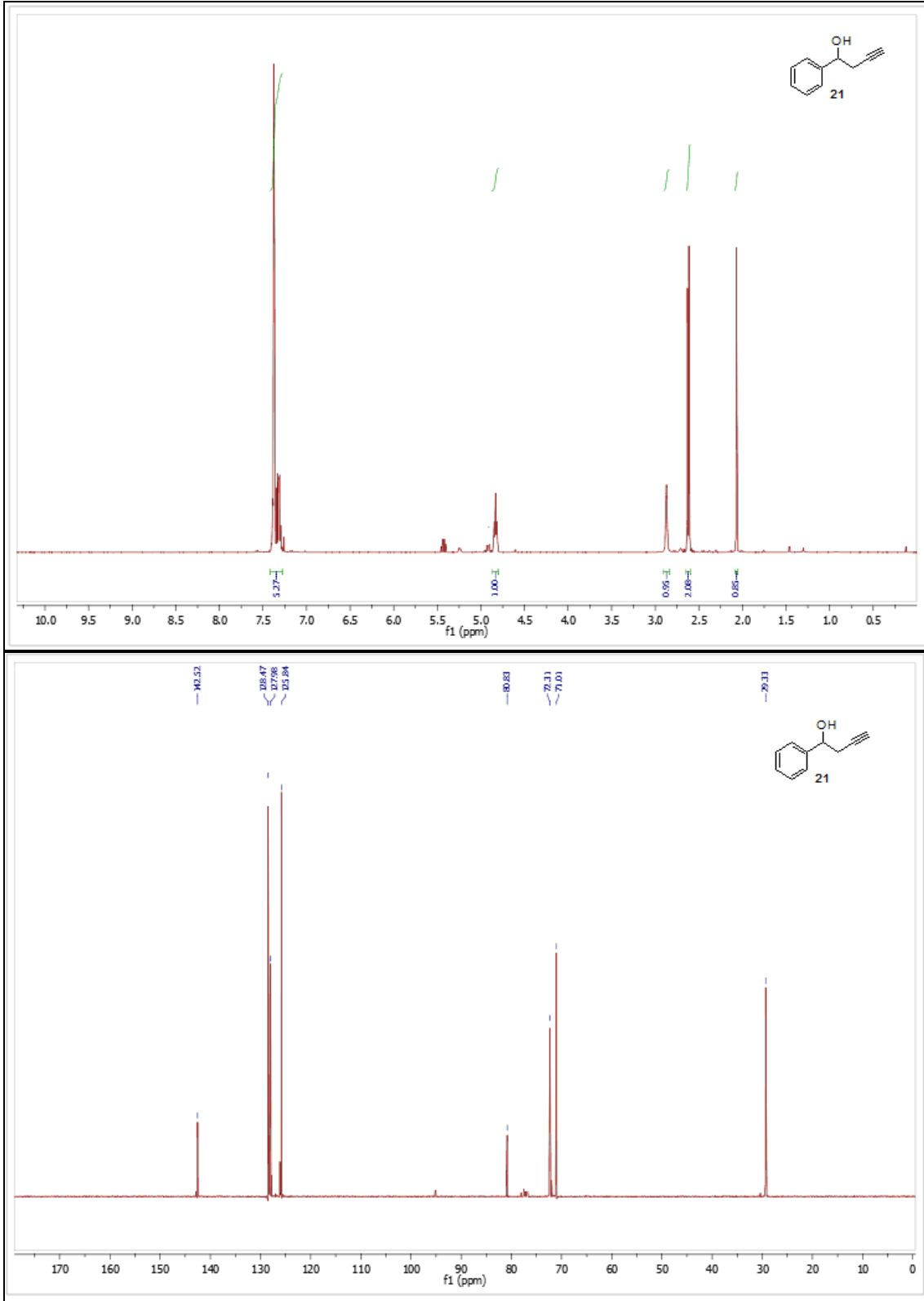
- Buyukadali, N. N., Seven, S., Aslan, N., Yenidede, D., Gümüş, A., 2015. Chemoenzymatic synthesis of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives from 2-heteroaryl substituted homopropargyl alcohols. *Tetrahedron:Asymm*, **26**: 1285-1291.
- Chittaboina, S., Xie, F., Wang, Q., 2005. One-pot synthesis of triazole-linked glycoconjugates. *Tetrahedron Letters*, **46**: 2331-2336.
- Christian, W., Christensen, C., Meldal, M., 2002. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, **67** (9): 3057–3064.
- Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Pipaud, A., Chenault, J., 2002. Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **12** (16): 2105- 2108.
- Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A., Sancak, K., 2004. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo- [1,2,4]triazole derivatives. *Eur. J of Med Chem.*, **39**: 793–804.
- Evans, R. A., 2007. The rise of azide–alkyne 1,3-dipolar 'Click' cycloaddition and its application to polymer science and surface modification. *Australian Journal of Chemistry*, **60** (6): 384–395.
- Feldman, A. K., Colasson, B., Fokin, V. V., 2004. One-Pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from in situ generated azides. *Org. Lett.*, **6**, 3897-3899.
- Goswami, B. N., Sarmah, K. J., Baruah, J., 1984. Synthesis and antibacterial activity of 1- (2, 4-dichlorobenzoyl)-4-substitued thio semicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives, *J.Heterocyclic Chem.*, **21**: 1225-1229.
- Gümüş, A., Mert, K., Tanyeli, C., 2014. Stereoselective synthesis of 1,2,3-triazolooxazine and fused 1,2,3-triazolo- δ -lactone derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, **97**: 1340-1344.

- Gümüş, A., Uçur, S., 2014. Regioselective one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives. *Heterocycl. Commun.*, 20(6): 361–364.
- Huisgen, R., 1961. Centenary lecture - 1,3-dipolar cycloadditions. *Proceedings of the Chemical Society of London*: 357-369.
- Huisgen, R., 1963. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed. in English*, 2; 633-45.
- Johansson, J. R., Lincoln, P., Nordén, B., Kann, N., 2011. Sequential one-pot ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition from primary alkyl halides and sodium azide. *J. Org. Chem.*, 76: 2355-2359.
- Kim, J. S., Choi, H. S., Kim, J., Lee, S. J., Quang, D. T., Seung, J., 2010. Novel optical/electrochemical selective 1,2,3-triazole ring-appended chemosensor for the Al³⁺ Ion. *Org. Lett.*, 12: 560-563.
- Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., 2001. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int. Ed*, 40: 2004–2021.
- Kolb, H. C., Sharpless, K. B., 2003. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*. 8: 1128-1137.
- 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.
- Luo, S., Xu, H., Mi, X., Li, J., Zheng, X., Cheng, J. P., 2006. Functionalized chiral ionic liquid catalyzed enantioselective desymmetrization of prochiral ketones via asymmetric michael addition reaction. *J. Org. Chem*, 72(24): 9350-9352.
- Lutz, J.-F., 2007. 1,3-Dipolar cycloadditions of azides and alkynes: a universal ligation tool in polymer and materials science. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46: 1018-1025.
- Moses, J. E., Moorhouse, A. D., 2007. The growing applications of click chemistry. *Chem. Rev.*, 36: 1249-1262.
- Moulin, A., Bibian, M., Blayo, A., El Habnoui, S., Martinez, J., Fehrentz, J., 2010. Synthesis of 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles. *Chemical Reviews*, 110: 1809-1827.
- 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,

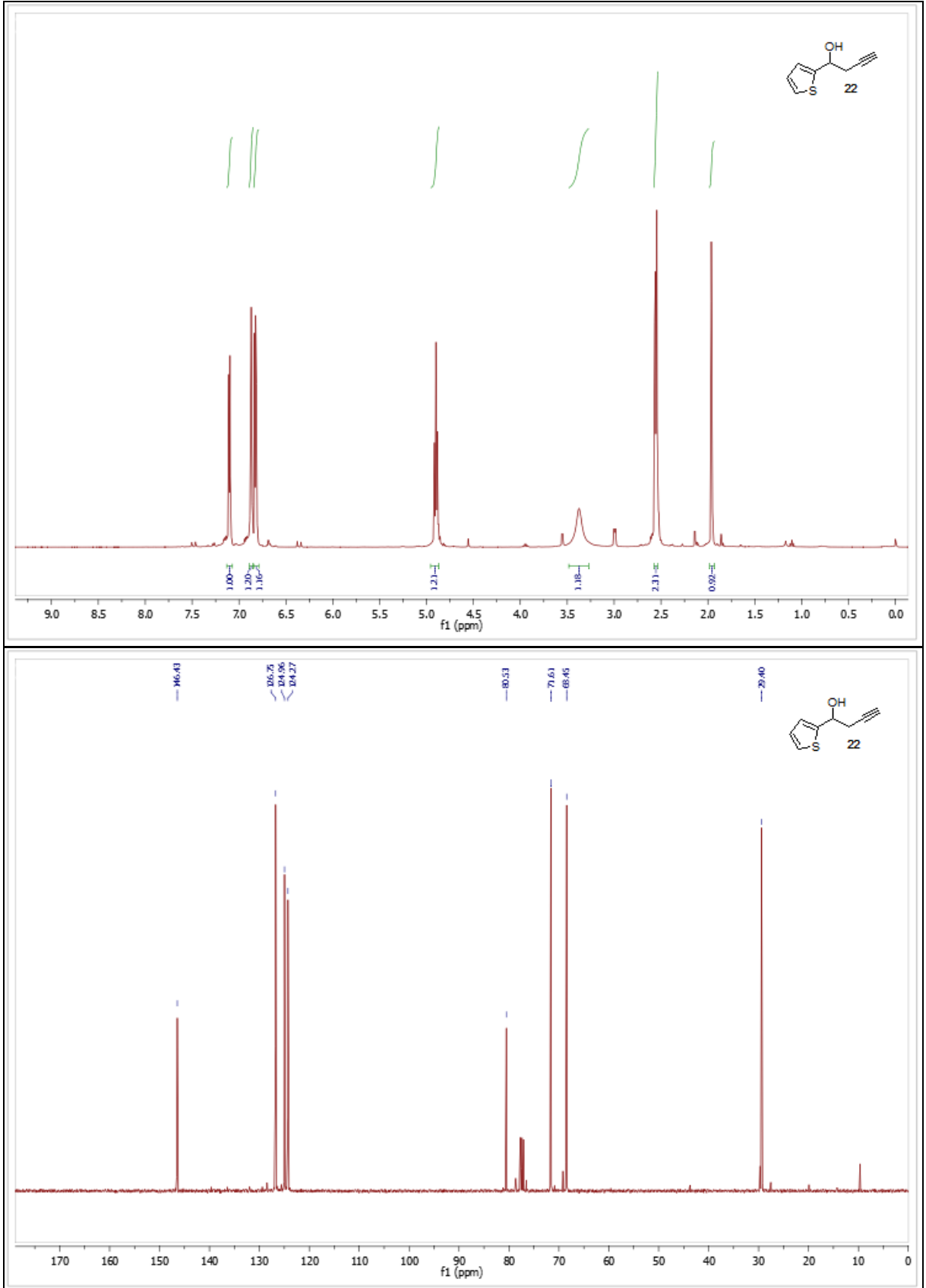
- 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles as orally active, nonnucleosidic anti-inflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **36**: 1090-1099.
- Nandivada, H., Jiang, X., Lahann, J., 2007. Vapor-based reactive polymeric coatings. *Adv Mater*, **19**: 2197–2208.
- Oliveira, C. S., Andrade, K. T., Omori, A. T., 2013. One-pot chemoenzymatic synthesis of chiral disubstituted 1,2,3-triazoles in aqueous media. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **91**: 93-97.
- 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.
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin G. G., Sharpless, K. B., 2002. Antivenom effects of 1, 2, 3- triazoles against bothrops jararaca and lachesis muta snakes. *Angew.Chem., Int. Ed*, **41**: 2596–2599.
- Rozkiewicz, D. I., Gierlich, J., Burley, G. A., Gutmiedl, K., Carell, T., Ravoo, B.J., Reinhoudt, J., 2007. Transfer printing of DNA by click. *ChemBioChem*, **8**: 1997-2002.
- Tornøe, W., Meldal, M., 2001. Peptidotriazoles: Copper (I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions on solid-phase. *Peptides American symposium*, 263-264.
- Tumosiene, I., Beresnevicius, Z. J., 2009. Preparation of aminotriazole-thione derivatives from n-aryl-n-carboxyethyl- β -alanines. *Chem Heterocycl Comp.*, **45**: 1257-1260.
- Watkinson, M., 2012. Click Triazoles as Chemosensors. *Top Heterocycl. Chem.*, **28**: 109-136.
- Wu, P., Feldman, A. K., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Scheel, A., Voit, B., Pyun, J., Frechet, J. M. J., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., 2004. Efficiency and fidelity in a click- chemistry route to triazole dendrimers by the copper(I)-catalyzed ligation of azides and alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed*, **43**: 3928–3932.
- Xia, Y., Qu, F., Wu, Q., Peng, L., 2005. Synthesis of bitriazolyl compounds via Huisgen reaction, *Heterocycles*, **65**: 345-352.
- 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.

- Yan, S. J., Liu, Y.J., Chen, Y. L., Liu, L., Lin, J. 2010. An efficient one-pot synthesis of heterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**: 5225-5228.
- Zhang, L., Chen, P., Xue, H. H., Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V., Fokin G. Jia., 2005. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**: 15998–15999.

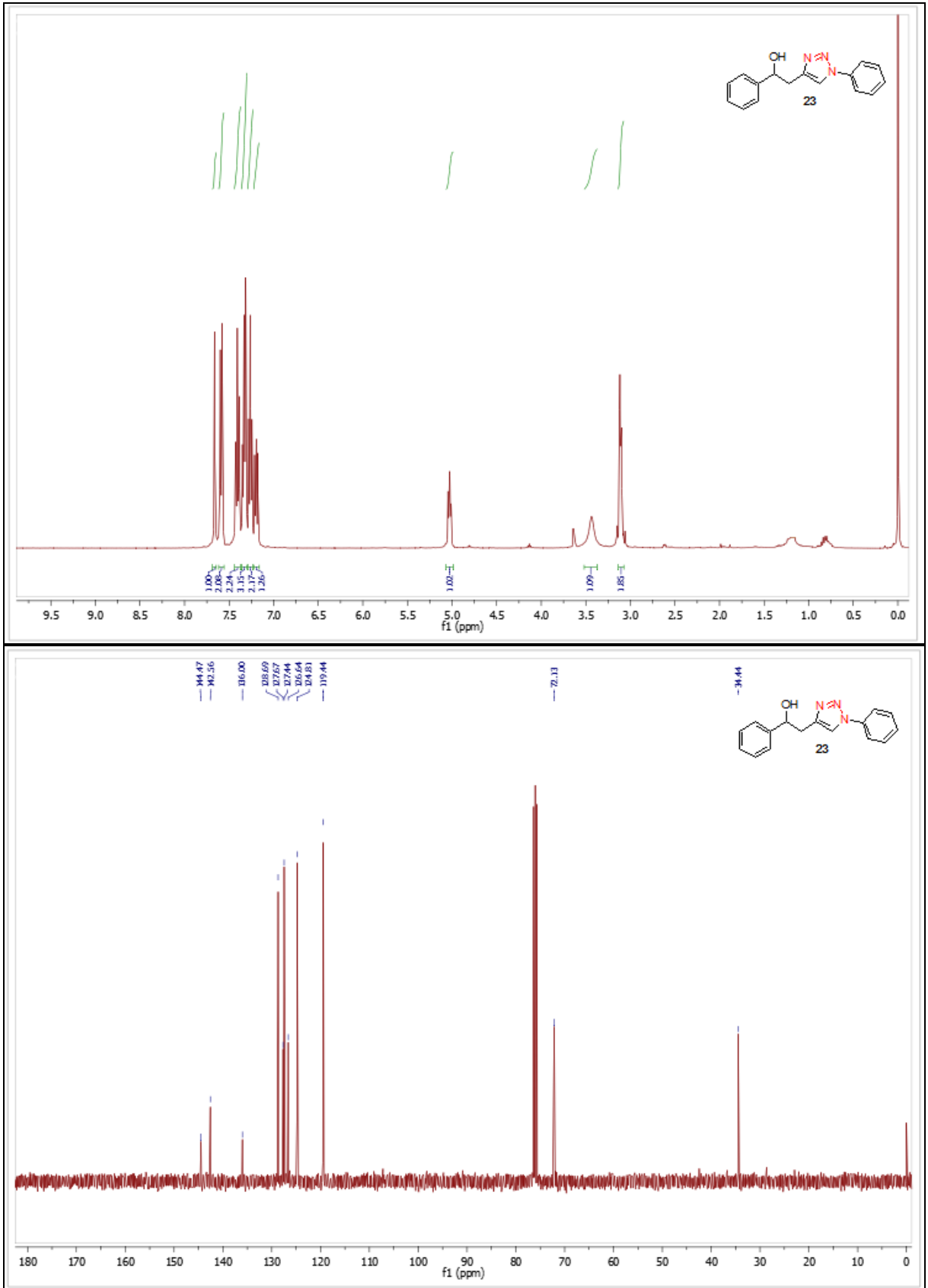
EKLER



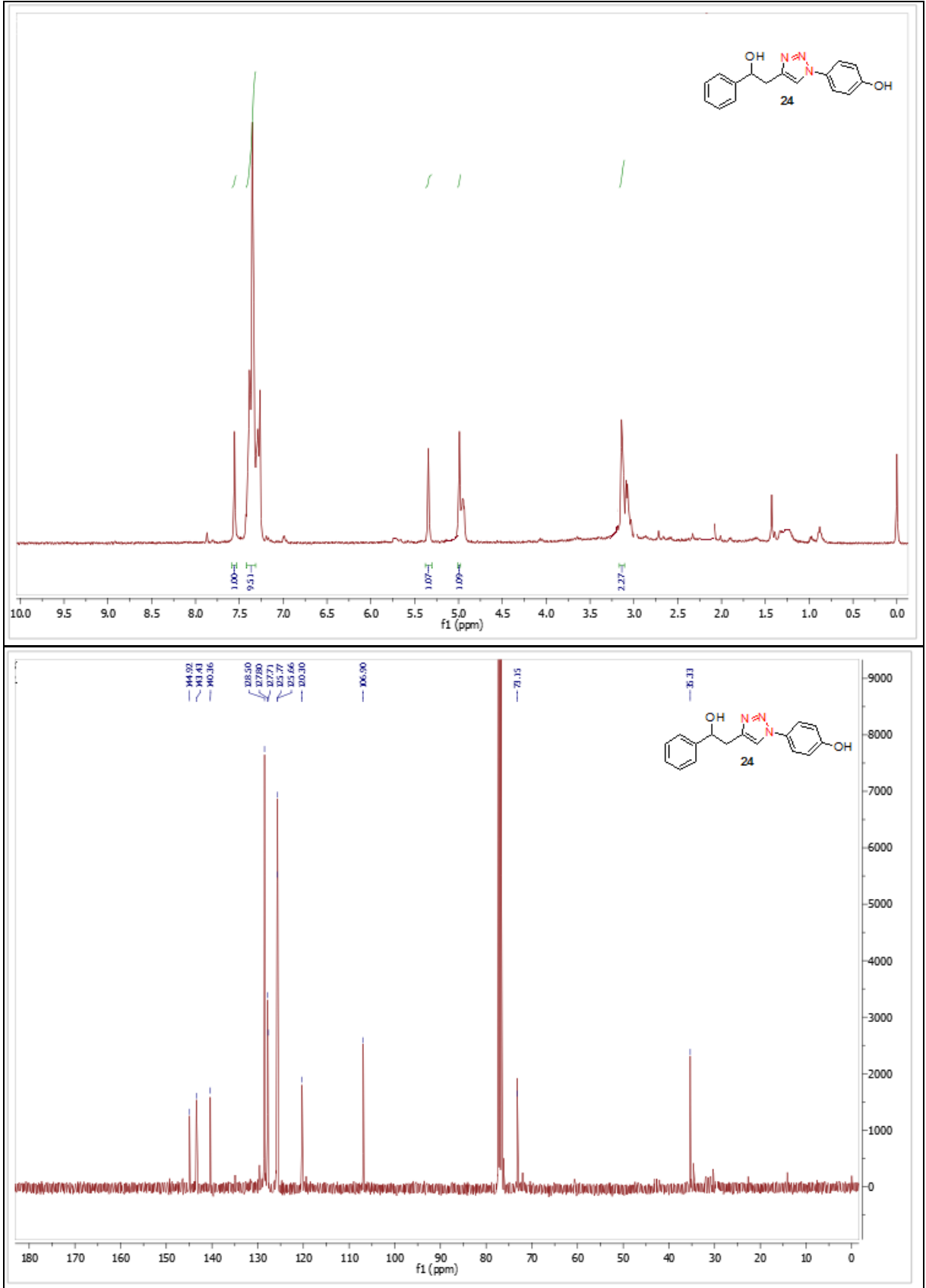
Şekil E1. **21** nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



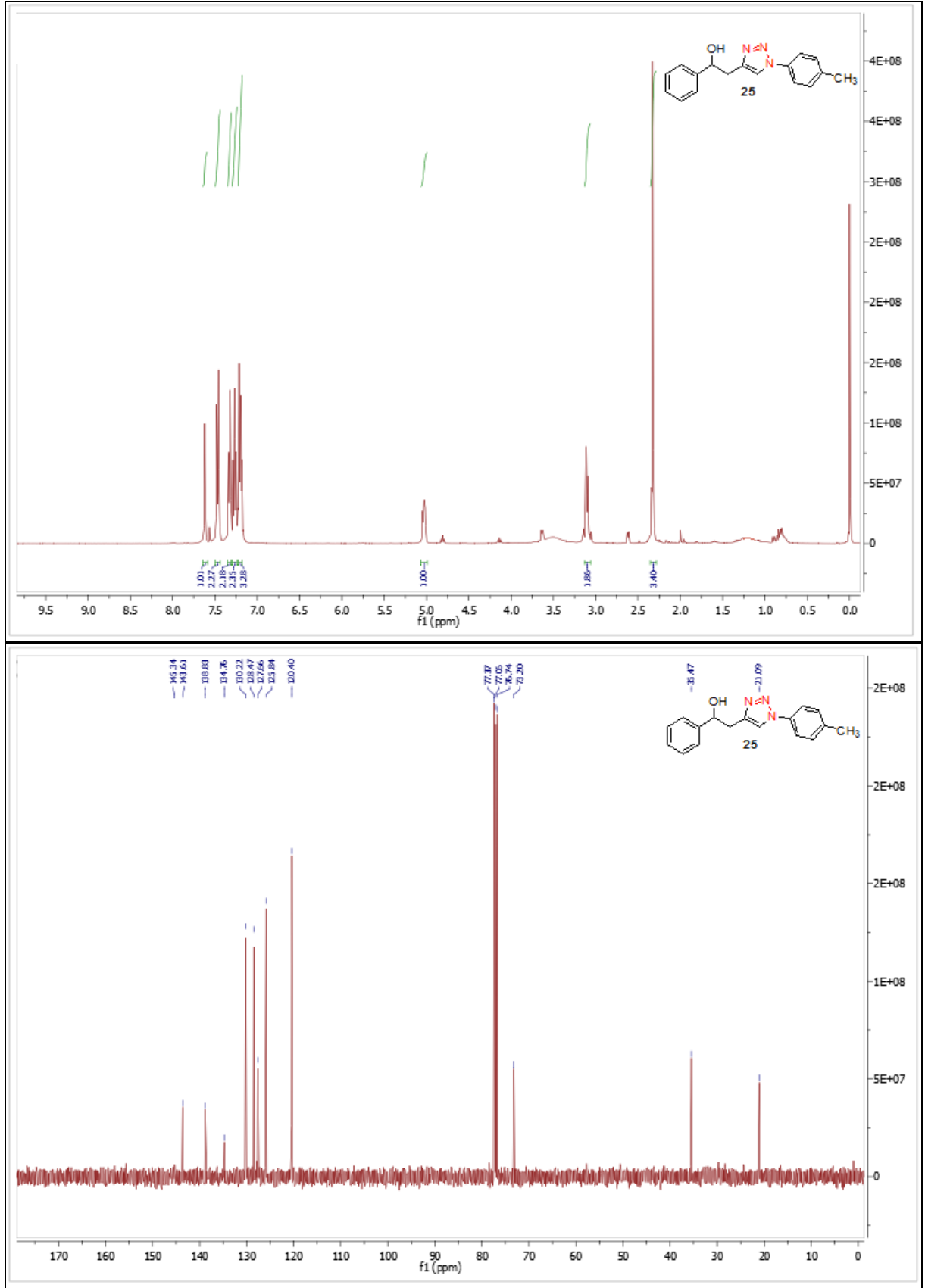
Şekil E2. 22 nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



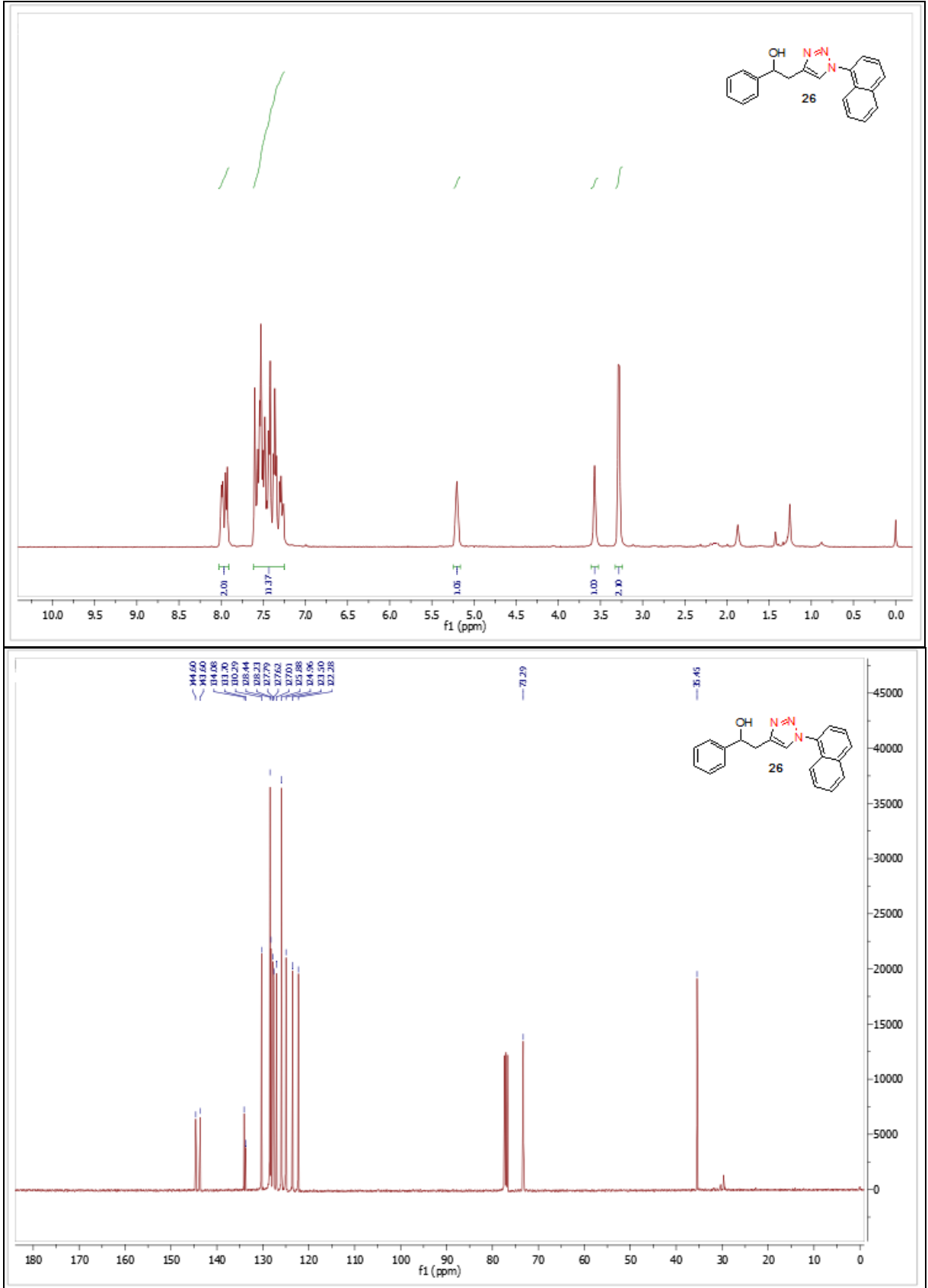
Şekil E3. 23 nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



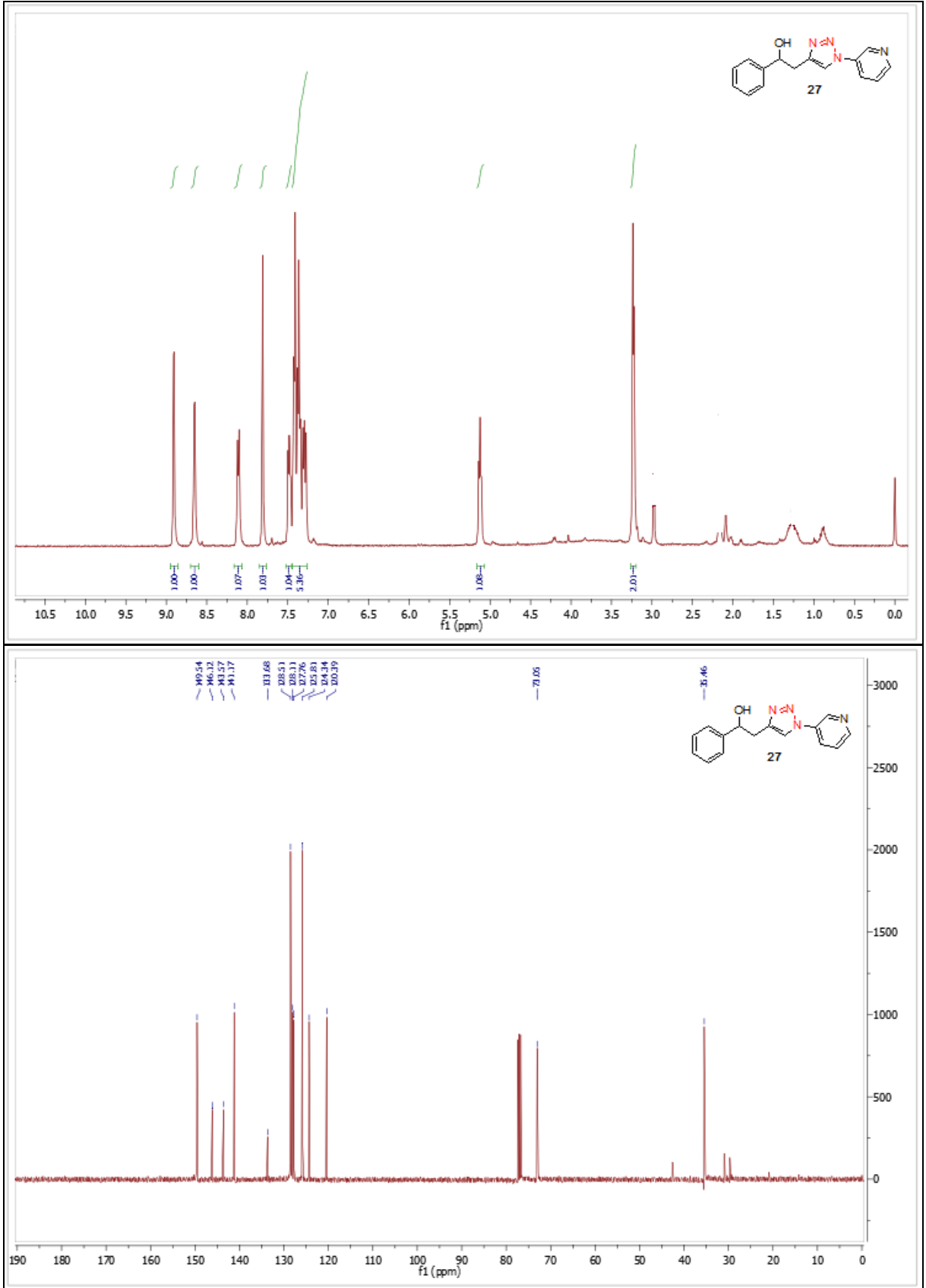
Şekil E4. **24** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



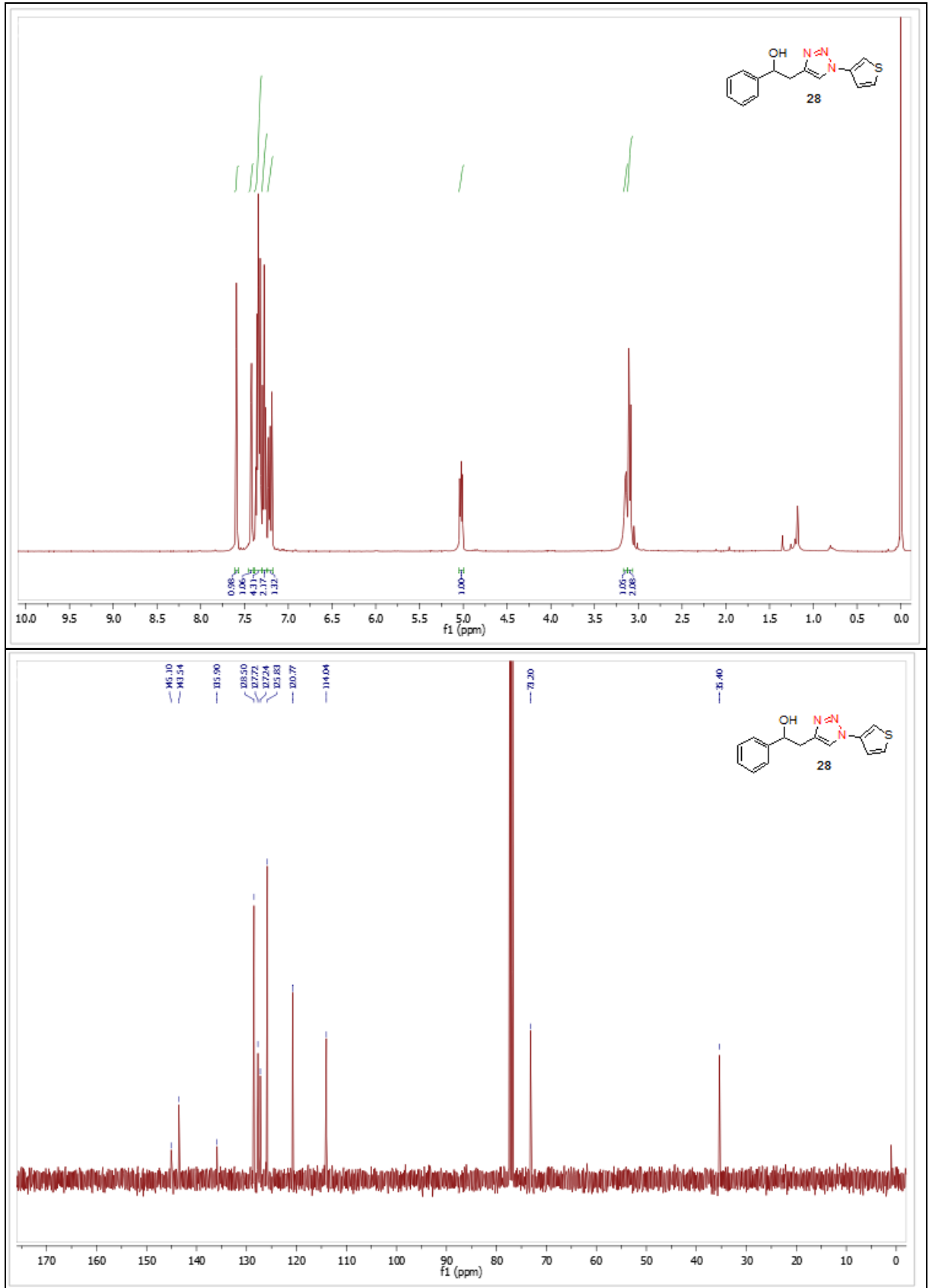
Şekil E5. **25** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



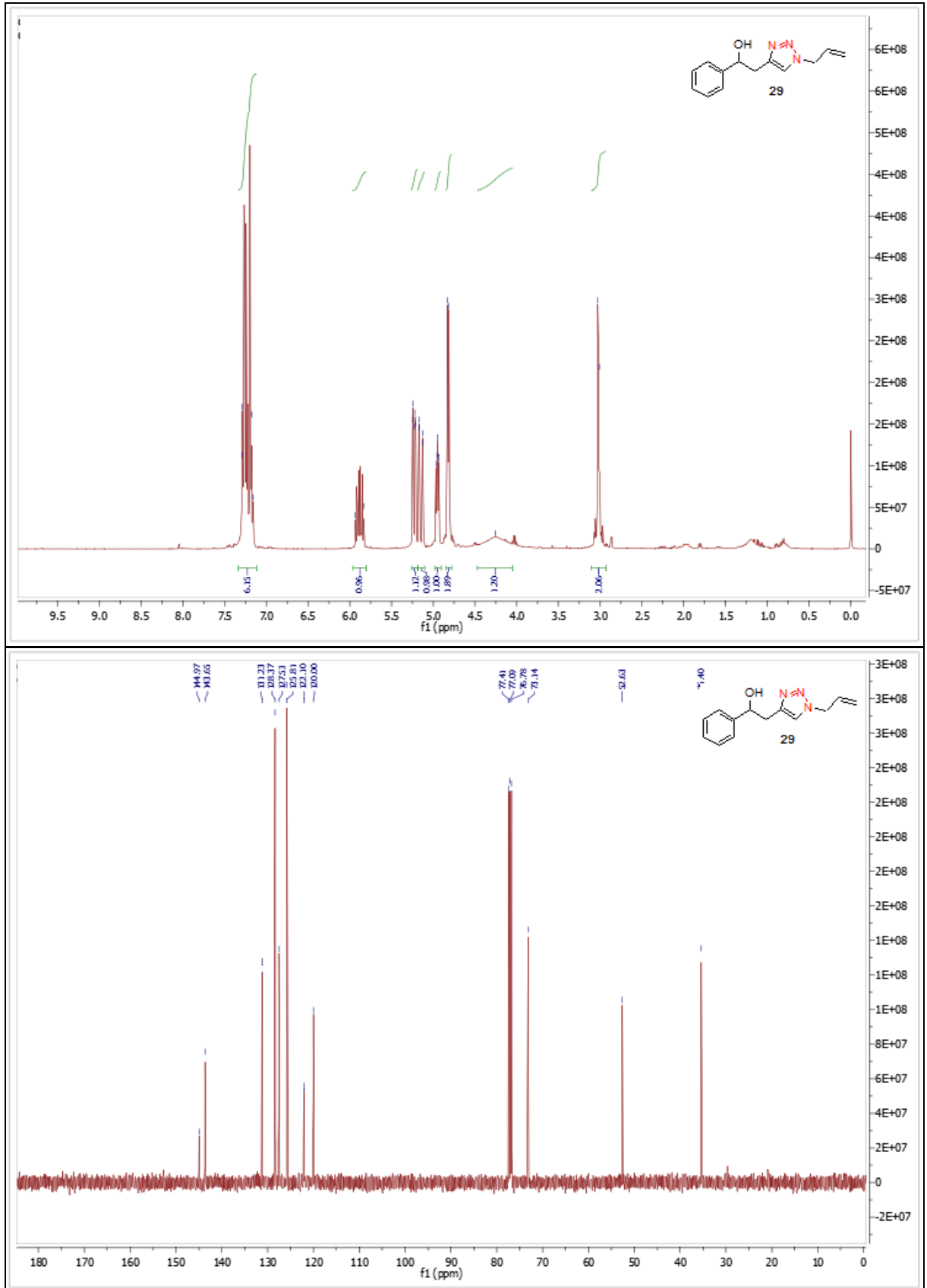
Şekil E6. 26 nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



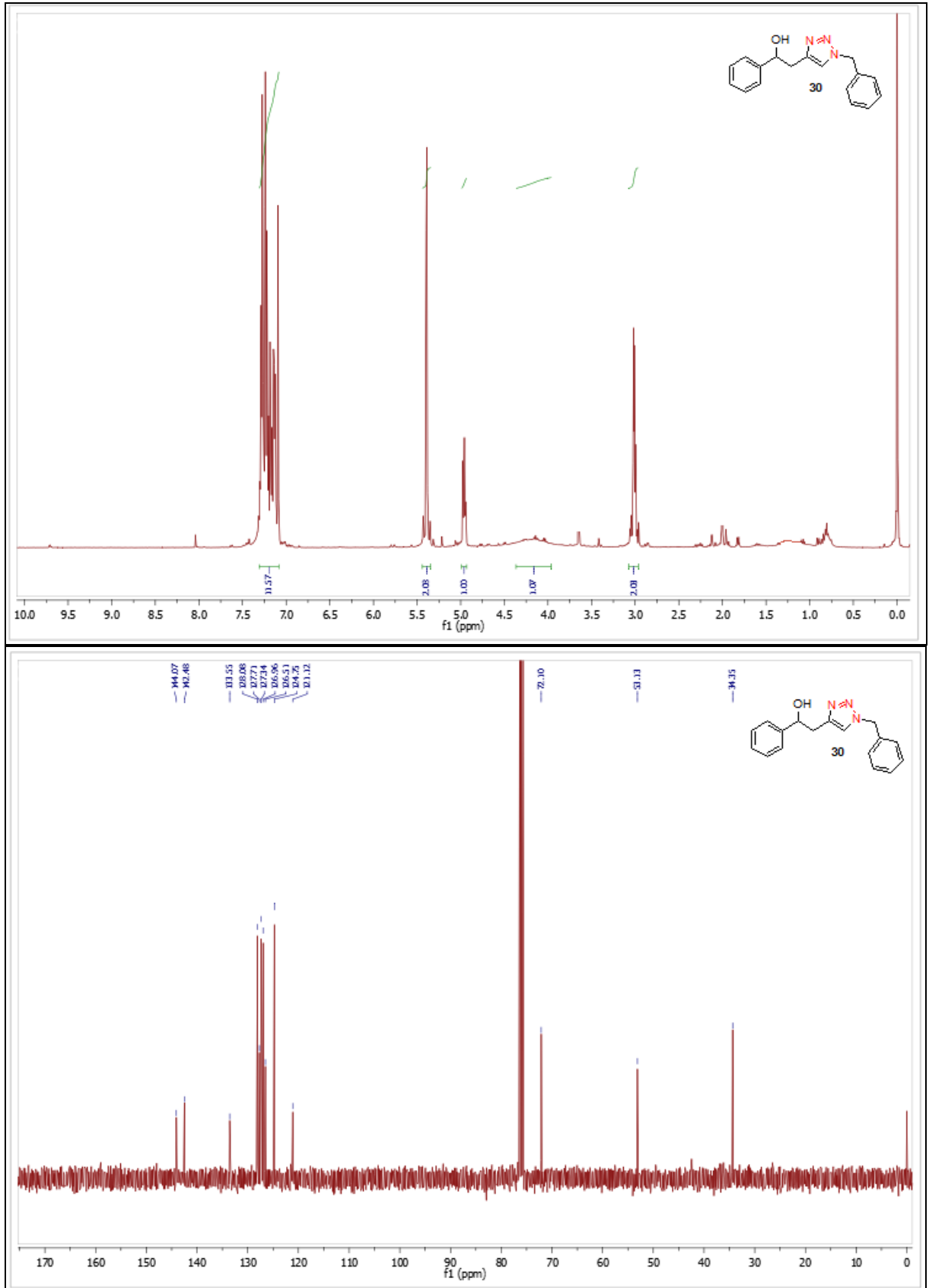
Şekil E7. 27 nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



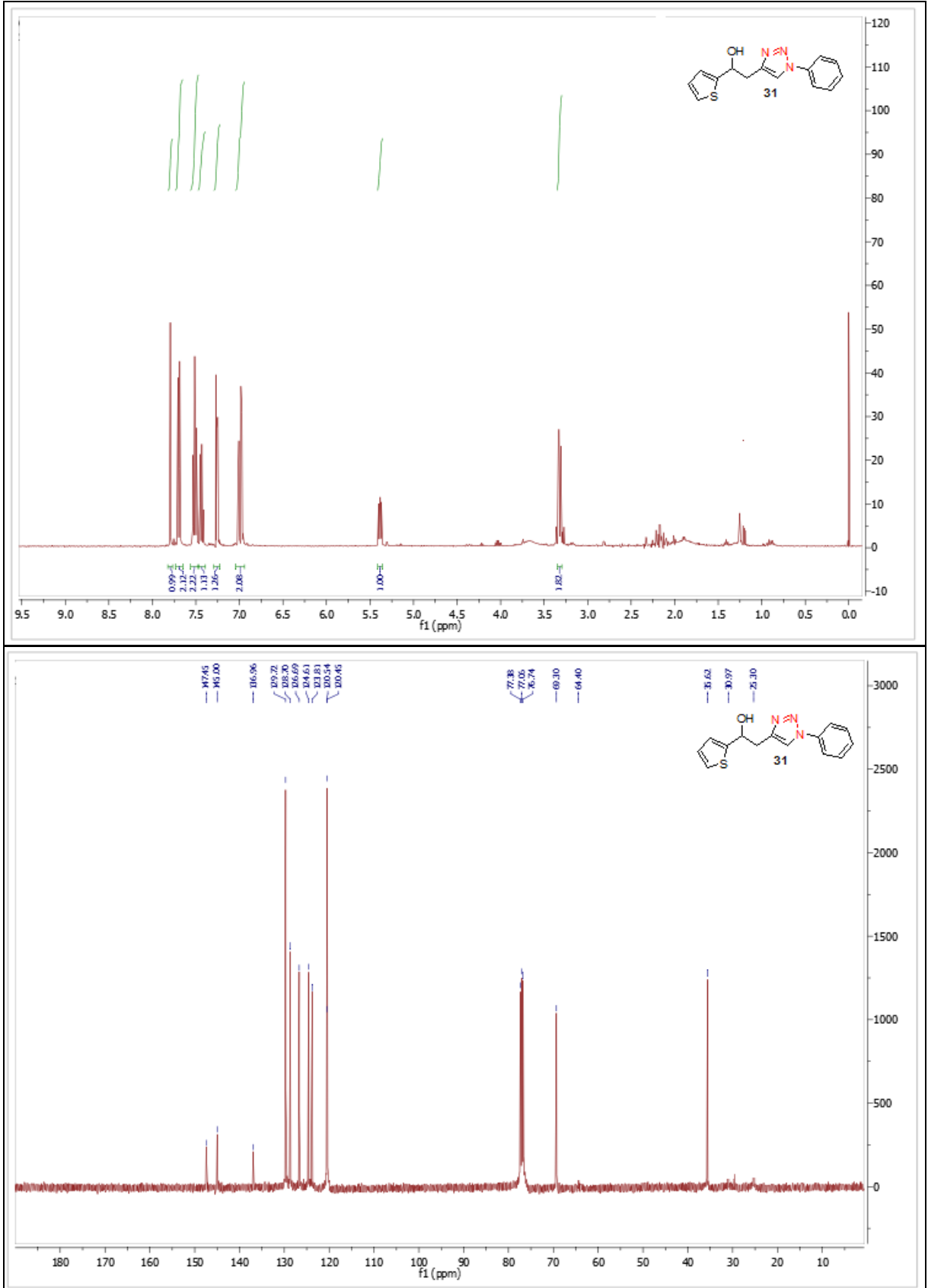
Şekil E8. **28** nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



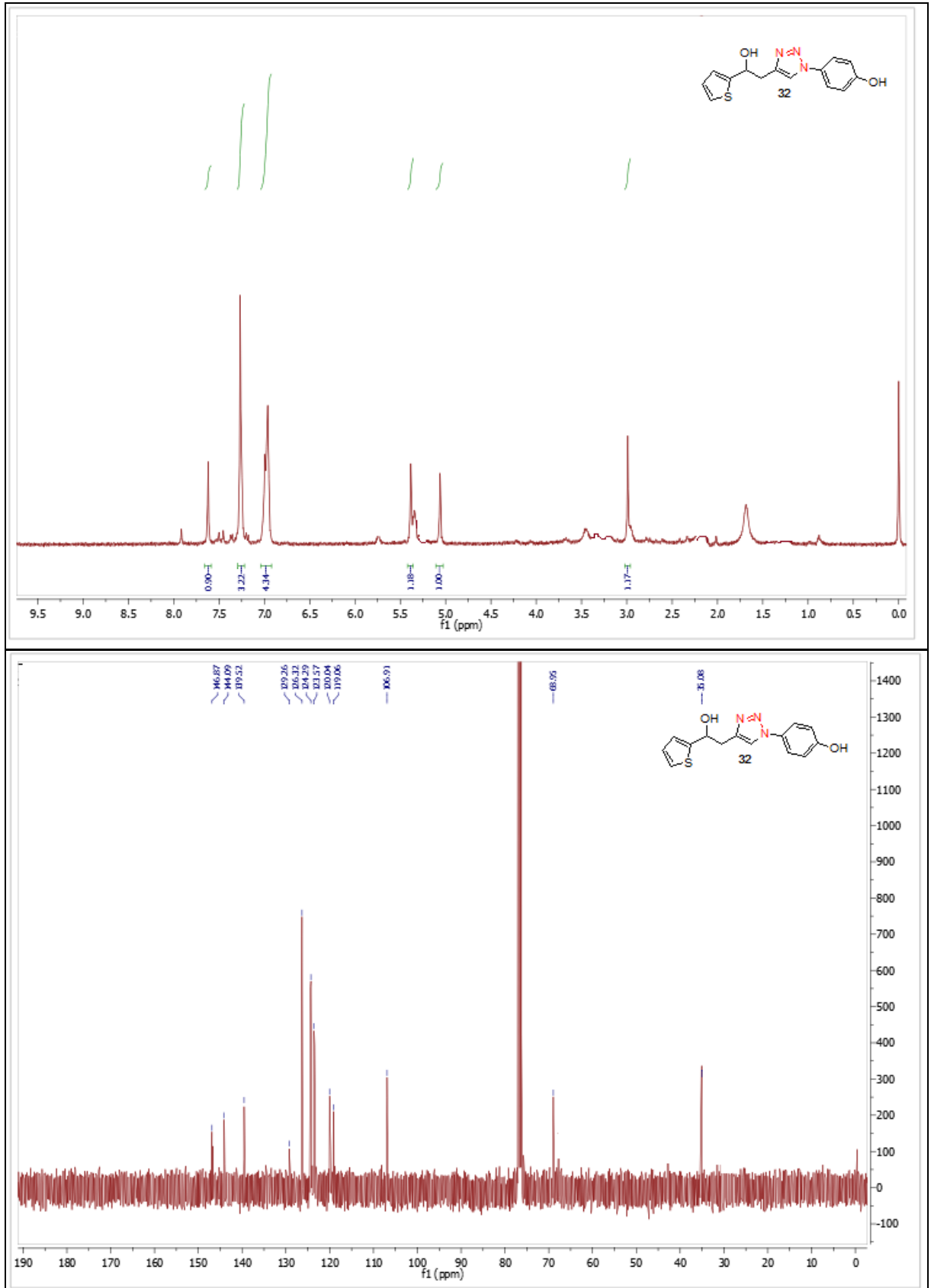
Şekil E9. **29** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



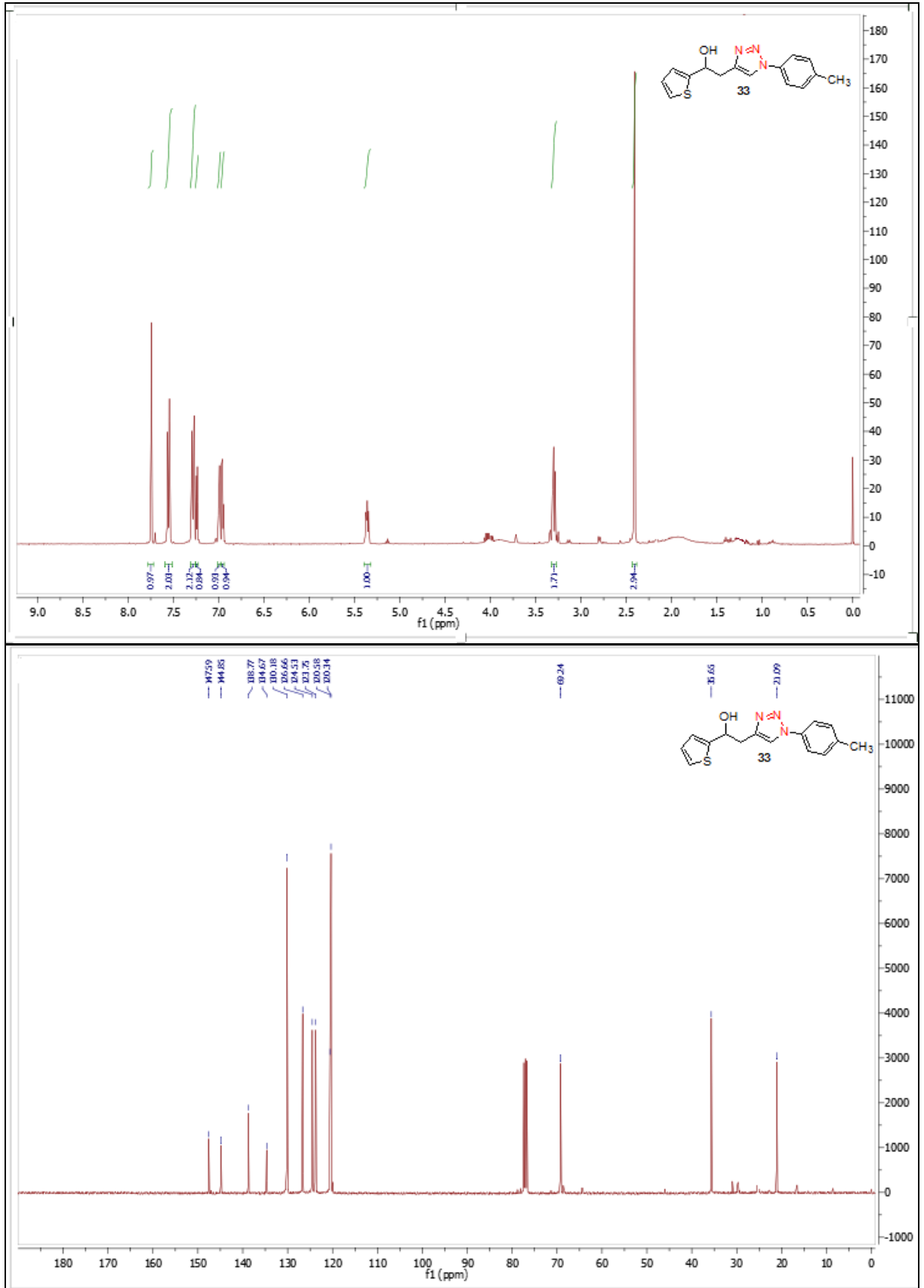
Şekil E10. **30** nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



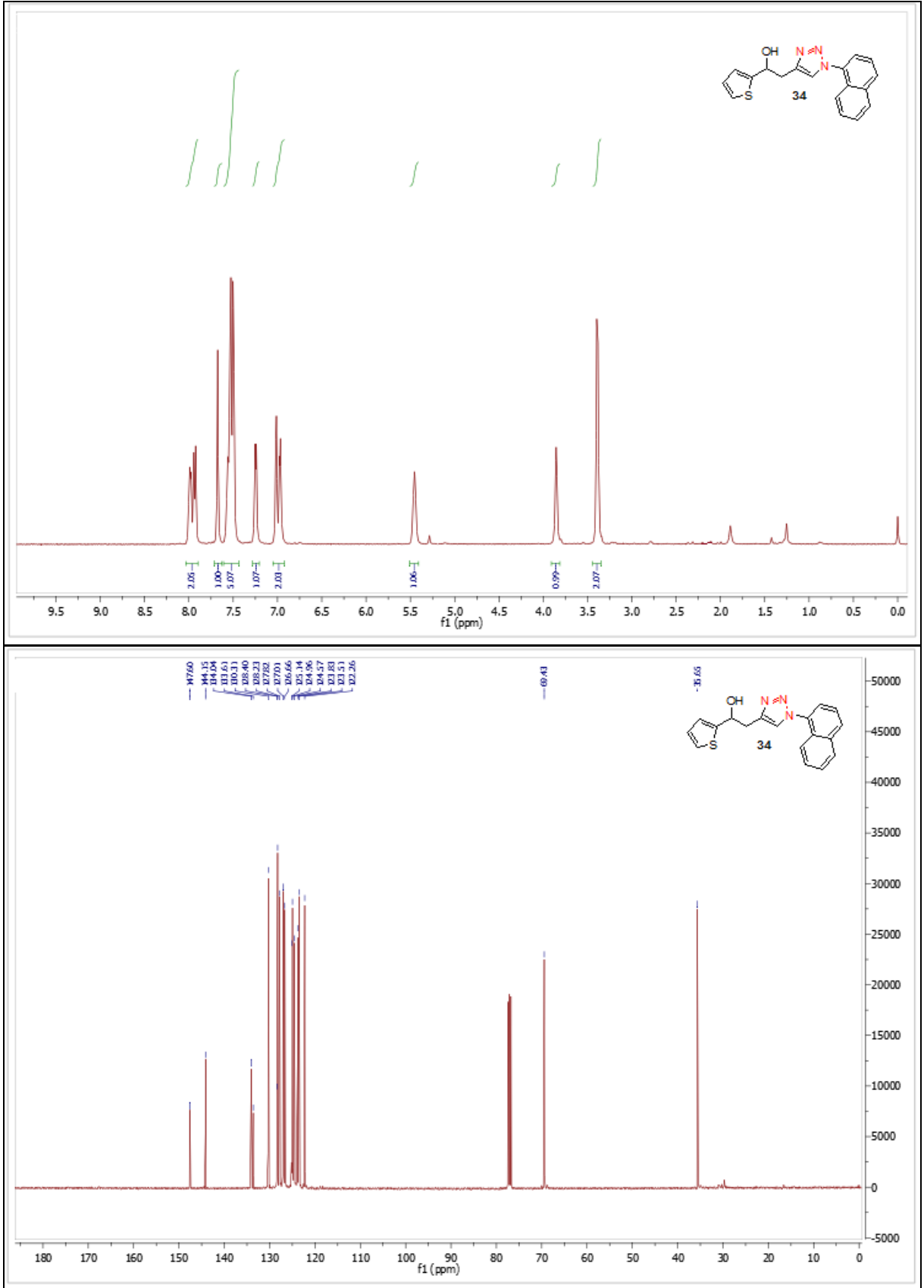
Şekil E11. **31** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



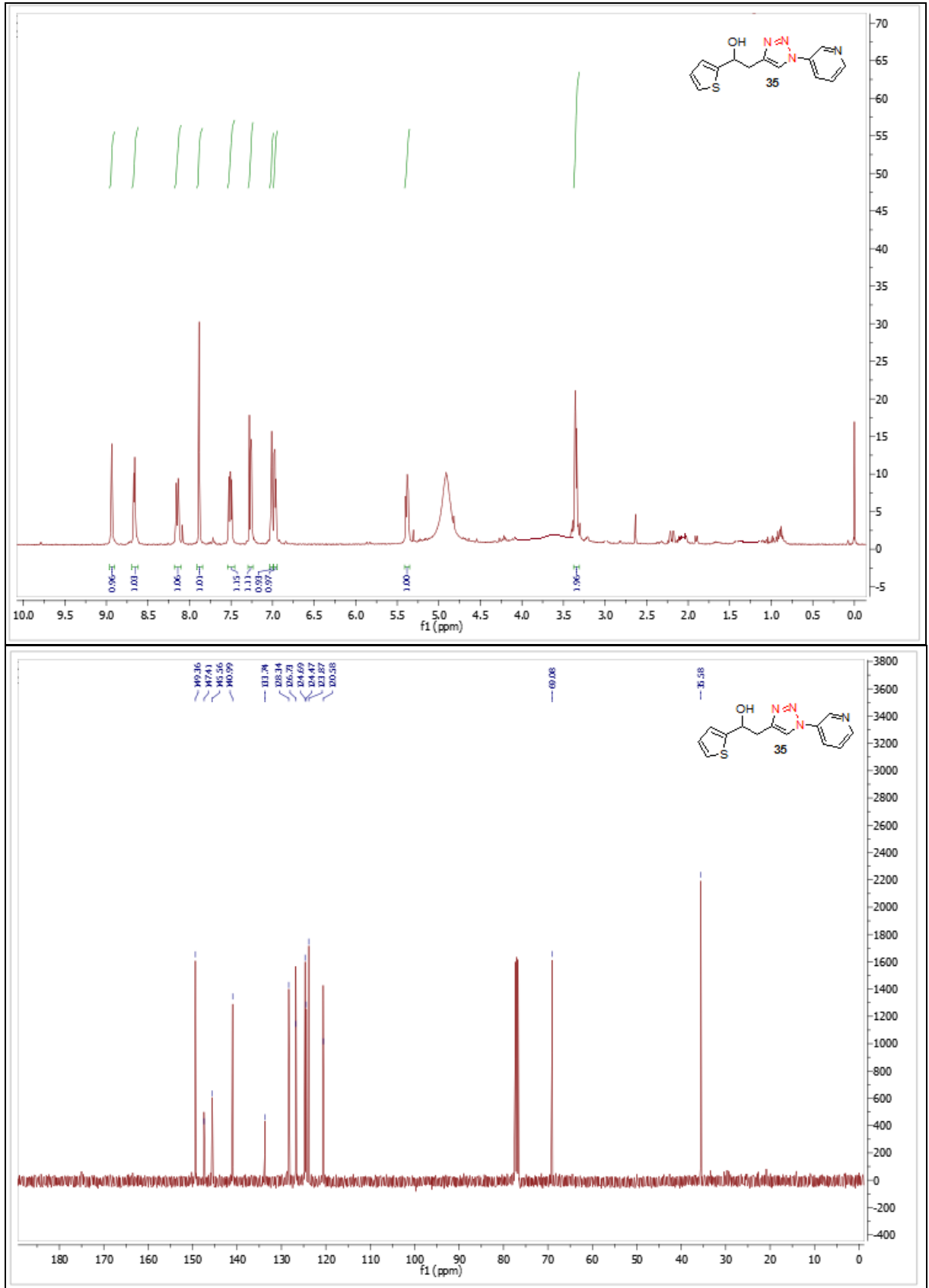
Şekil E12. 32 nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



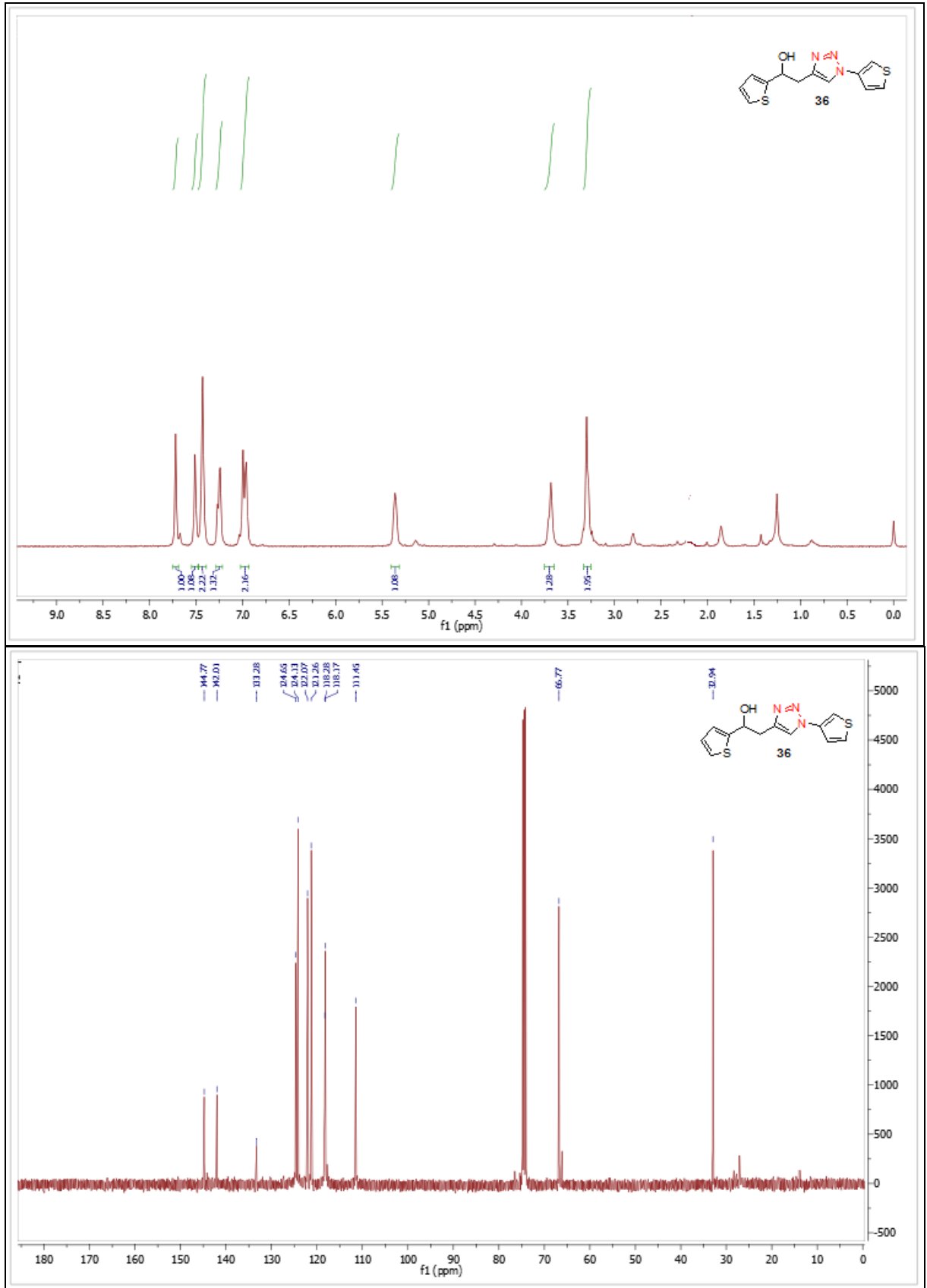
Şekil E13. **33** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



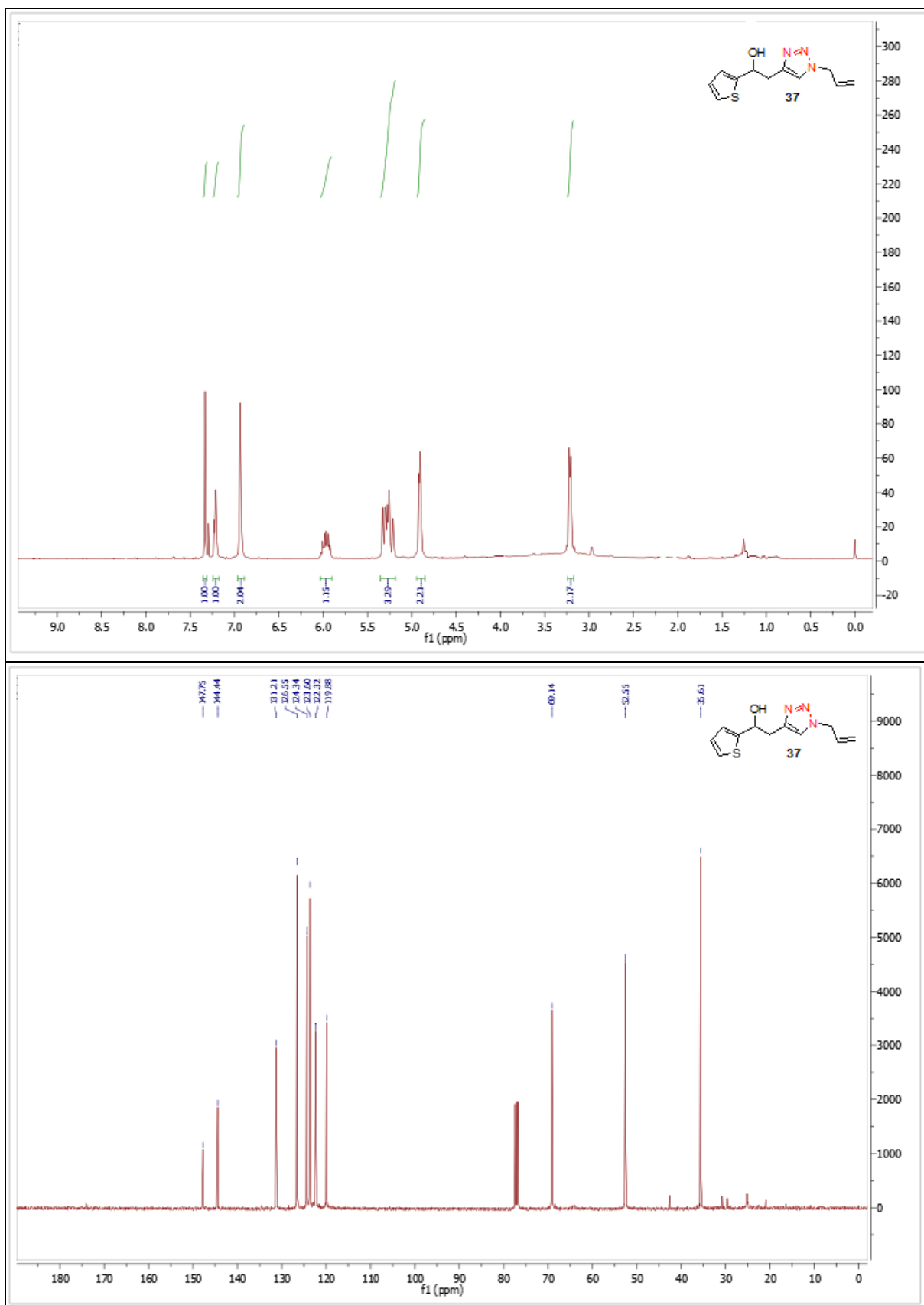
Şekil E14. **34** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



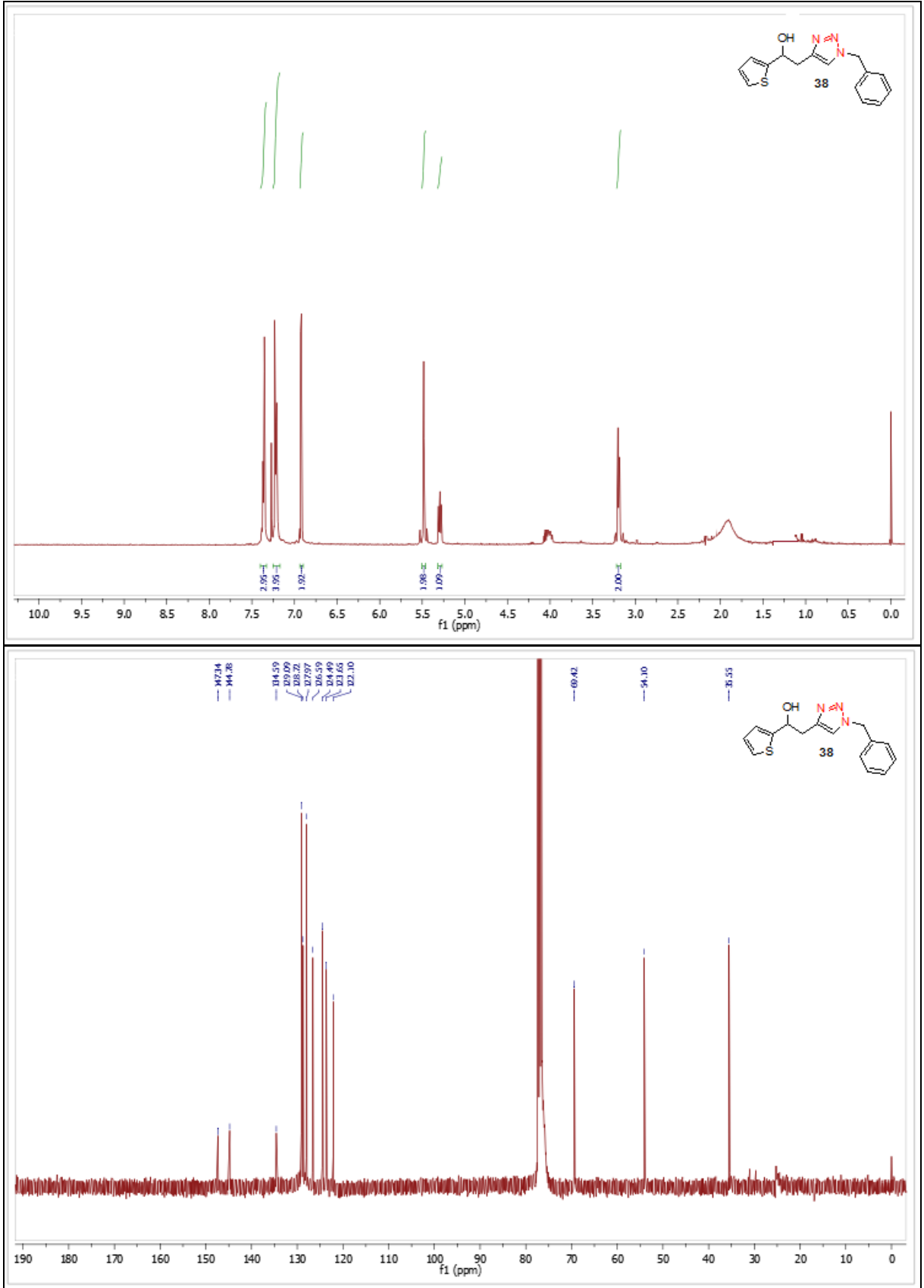
Şekil E15. 35 nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



Şekil E16. **36** nolu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları.



Şekil E17. 37 nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.



Şekil E18. **38** nolu bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları.

ÖZ GEÇMİŞ

Elazığ'da 1988 yılında doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Elazığ'da tamamladı. 2008 yılında kazandığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2012 yılında mezun olduktan sonra yine Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Kimya Anabilim dalı Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2015'ten bu yana Biyotar Organik Tarım Orman Kimya San. A. Ş.'de analiz sorumlusu kimyager olarak çalışmaktadır.

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 0612/2016

Tez Başlığı / Konusu:

YENİ 1,4-DİSÜBSTİTÜE 1,2,3-TRIAZOL TÜREVLERİNİN ONE-POT SENTEZİ

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 54 sayfalık kısmına ilişkin, 06 /12 /2016 tarihinde tez danışmamın tarafından TURNITIN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 2 (iki) 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 yayımlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

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.

06/12/2016
Sibel SÖYLEMEZ

Adı Soyadı: Sibel SÖYLEMEZ

Öğrenci No: 12911210218

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR
Doç.Dr. Aysegül GÜMÜŞ

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Prof.Dr.Suat ŞENSOY
Enstitü Müdürü

(Unvan, Ad Soyad, İmza)