



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ SİMETRİK BİS-1,4-DİSÜBSTİTÜE-1,2,3-
TRIAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Hatıra ZENGİN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz-2024
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ SİMETRİK BİS-1,4-DİSÜBSTİTÜE-1,2,3-
TRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Hatıra ZENGİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ayşe TAN

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Yunus KARA

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Adem KORKMAZ

Temmuz-2024
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL ve ONAYI

Hatıra ZENGİN tarafından hazırlanan “Yeni Simetrik Bis-1,4-Disübstitüe-1,2,3-Triazol Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması .../07/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Yunus KARA
Atatürk Üniversitesi,
Fen Fakülte, Kimya Bölümü

Danışman

Doç. Dr. Ayşe TAN
Muş Alparslan Üniversitesi,
Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu
Gıda İşleme Bölümü

Üye

Doç. Dr. Adem KORKMAZ
Muş Alparslan Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu/...../..... Tarih ve/..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selçuk SAĞIR
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Muş Alparslan Üniversitesi BAP birimi tarafından BAP-23-FBE-4902-02 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Hatıra ZENGİN

Tarih: 30/07/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ SİMETRİK BIS-1,4-DİSÜBSTİTÜE-1,2,3-TRİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hatıra ZENGİN

Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ayşe TAN

1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol halka sistemi, pek çok bileşiğin yapısında bulunan ve araştırmacılar tarafından farklı amaçlar için sentezleri gerçekleştirilen biyoaktif yapısal bir komponenttir. Pek çok kemoterapötik ajanın yapısal motifi olmakla birlikte antitüberküloz, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal, ksantin oksidaz inhibitörü, antikolinesteraz, antimalaryal, antiviral gibi aktivitelerinin olduğu bilinmektedir. Biyoaktivitesi ve kararlı bir yapısı olduğu için çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Triazol bileşiklerinin sentezinde, araştırmacılar tarafından tercih edilen yöntem Cu(I) katalizli azid ve alkinlerin 1,3-dipolarsiklokatılma tepkimesidir (CuAAC).

Bu tez kapsamında, tek bir molekülde iki adet 1,2,3-triazol halka sistemi içeren simetrik bis-1,2,3-triazol bileşikleri **130a-f** CuAAC metodu ile sentezlendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları; FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ve HR-ESI-MS analizleri ile belirlendi. Hedef ürünlerin sentezi için çeşitli anilin türevi bileşiklerin kloroasetilklorür ile reaksiyonundan 2-kloro-*N*-fenilasetamid türevleri **125a-f**, ardından **125a-f** bileşiklerinin NaN₃ ile yer değiştirme tepkimeleri gerçekleştirilerek 2-azido-*N*-fenilasetamid **126a-f** türevleri elde edildi. Diğer taraftan, izobenzofuran-1,3-dion (**97**) bileşiğinin asidik ortamda hidrolizi ile ftalik asit (**128**), ardından da **128** bileşiğinin propargil bromür ile reaksiyonu sonucu bis-terminal alkin bileşiği (**129**) sentezlendi. Son basamakta **129** bileşiği ve **126a-f** bileşiklerinin CuAAC metodu ile hedef ürünler olan yeni simetrik bis-1,2,3-triazol bileşikleri **130a-f** başarılı bir şekilde sentezlendi.

2024, 77 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Azid, bis-1,2,3-triazol, CuAAC, kloroasetilklorür, propargil bromür, terminal alkin.

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW SYMMETRIC BIS-1,4-DISUBSTITUTED-1,2,3-TRIAZOLE COMPOUNDS

Hatra ZENGİN

Muş Alparslan University
Natural and Applied Science
Department of Chemistry

Advisor: Assoc. Prof. Ayşe TAN

The 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole ring system is a bioactive structural component found in the structure of many compounds and synthesized by researchers for different purposes. Although it is the structural motif of many chemotherapeutic agents, it is also known to have activities such as antituberculosis, anti-inflammatory, antimicrobial, antifungal, xanthine oxidase inhibitor, anticholinesterase, antimalarial and antiviral. It is used in a wide variety of areas because it has bioactivity and a stable structure. In the synthesis of triazole compounds, the method preferred by researchers is the Cu(I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azides and alkynes (CuAAC).

Within the scope of this thesis, new symmetric bis-1,2,3-triazole compounds (**130a-f**) containing two 1,2,3-triazole ring systems in a single molecule were synthesized by the CuAAC method. Structures of all synthesized compounds; It was determined by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and HR-ESI-MS analyses. For the synthesis of target products, 2-chloro-*N*-phenylacetamide derivatives **125a-f** were obtained from the reaction of various aniline derivative compounds with chloroacetylchloride, and then 2-azido-*N*-phenylacetamide **126a-f** derivatives were obtained by performing the displacement reactions of **125a-f** compounds with NaN₃. On the other hand, phthalic acid (**128**) was synthesized by the hydrolysis of isobenzofuran-1,3-dione (**97**) in an acidic environment, and then the bis-terminal alkyne compound (**129**) was synthesized by the reaction of **128** with propargyl bromide. In the last step, the target products, the new symmetric bis-1,2,3-triazole compounds **130a-f**, were successfully synthesized using the CuAAC method of compounds **129** and **126a-f**.

2024, 77 Pages

Keywords: Azide, bis-1,2,3-triazole, CuAAC, chloroacetylchloride, propargyl bromide, terminal alkyne.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışma konumu planlayıp yöneten, bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile çalışmalarına destek olan, tezimin her aşamasında yanımda olan, karşılaştığım her sorunda rahatlıkla yanına gidebildiğim ve arayabildiğim, bu yolda ilerlememde bana ışık olan ve bana kattığı değerli bilgilerinden her daim faydalanacağım çok kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Ayşe TAN'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Muş Alparslan Üniversitesi Kimya hocalarıma

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen hem anne hem baba hem abla hem arkadaş olan canım ablam Özgül ZENGİN'e

ÖSYM'nin yaptığı her sınava giren beni hiç üşenmeden götüreren ve ne olursa olsun ben hep yanımdayım deyip hiç elimi bırakmayan canım ağabeyim Kenan ZENGİN'e

Hayatımda örnek aldığım ve pes etmememin kaynağı olan Pet-Line Yönetim Kurulu Başkanı canım dayım Ali ARMAĞAN'a

Yüksek lisans tezim boyunca hep yanımda olan ve desteğini esirgemeyen manevi kardeşim Osman UZUNOĞLU ve eşine *Teşekkür ederim.*

Hatıra ZENGİN
MUŞ-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Klik (Click) Kimya	1
1.2. Triazololler	1
1.3. 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin farmasötik açıdan önemi	5
1.3.1 Triazol sistemlerinin antikanser aktiviteleri	5
1.3.2. Triazol sistemlerinin antimikrobiyal aktiviteleri	6
1.3.3. Triazol sistemlerinin antitüberküloz aktiviteleri.....	7
1.3.4. Triazol sistemlerinin antimalaryal aktiviteleri.....	7
1.3.5. Triazol sistemlerinin antiviral aktiviteleri	8
1.3.8. Triazol sistemlerinin ksantin oksidaz inhibitör aktivitesi.....	9
1.3.9. Triazol sistemlerinin antikolinesteraz inhibitör aktiviteleri	9
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	11
2.1. 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol bileşikleri ile ilgili yapılan çalışmaları.....	11
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	25
3.1. Materyal	25
3.1.1. Kullanılan cihazlar	25
3.1.2. Kullanılan kimyasallar	26
3.2. Yöntem.....	27
3.2.1. 2-Kloro- <i>N</i> -fenilasetamid (125a-f) türevlerinin sentezi	27
3.2.2. 2-Azido- <i>N</i> -fenilasetamid (126a-f) türevlerinin sentezi.....	28
3.2.3. Ftalik asit (128) bileşiğinin sentezi	28
3.2.4. Di(prop-2-in-1-il) ftalat (129) bileşiğinin sentezi.....	29
3.2.5. Bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (130a-f) sentezi.....	29
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI ve TARTIŞMA.....	31
4.1. Sentez.....	31
4.1.1. 2-Kloro- <i>N</i> -fenilasetamid (125a-f) türevlerinin sentezi	31
4.1.2. 2-Azido- <i>N</i> -fenilasetamid (126a-f) türevlerinin genel sentezi	33
4.1.3. Ftalik asit (128) bileşiğinin sentezi	35
4.1.4. Di(prop-2-in-1-il) ftalat (129) bileşiğinin sentezi.....	36

4.1.5. 130a-f bileşiklerinin genel sentezi	37
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	46
EKLER	52



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: Bakır sülfat pentahidrat
$^{13}\text{C-NMR}$: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
cm	: Santimetre
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$: Kloro(pentametilsiklopentadienil)bis(trifenilfosfin)rutenyum(II)
δ	: Kimyasal Kayma
CDCl_3	: Dötero kloroform
$\text{DMSO-}d_6$: Dötero dimetilsülfoksit
d	: Dublet
E.N	: Erime Noktası
EtOAc	: Etil asetat
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
$^1\text{H-NMR}$: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HR-MS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NaN_3	: Sodyum azid
NaHCO_3	: Sodyum bikarbonat
Na_2SO_4	: Sodyum sülfat
o.s.	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet
t	: Triplet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Bazı Klik kimya uygulamaları.....	1
Şekil 1.2	Triazol bileşiklerinin tautomerik yapıları.....	2
Şekil 1.3	Huisgen 1,3-dipolarsiklokatalım reaksiyonu.....	3
Şekil 1.4	Meldal metodu ile 1,2,3-triazol (16 , 17) sentezi.....	3
Şekil 1.5	Sharpless metodu ile 20 bileşiğinin sentezi.....	4
Şekil 1.6	Ru katalizörü ile 23 bileşiğinin sentezi.....	4
Şekil 1.7	Cu(I) katalizli 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazol sentez mekanizması.....	5
Şekil 1.8	Antikanser etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri.....	6
Şekil 1.9	Antimikrobiyal etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri.....	6
Şekil 1.10	Antitüberküloz etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri.....	7
Şekil 1.11	Bazı antimalaryal etki gösteren 1,2,3-triazol bileşikleri.....	8
Şekil 1.12.	Bazı antiviral 1,2,3-triazol bileşikleri.....	8
Şekil 1.13	XO inhibitörü 1,2,3-triazol (35 ve 36) bileşikleri.....	9
Şekil 1.14	ChE inhibitörü 1,2,3-triazol bileşikleri.....	10
Şekil 2.1	Diarilmetanol ve 1,2,3-triazol halkası bulunduran hibrit bileşiklerin 42a-d sentez basamakları.....	11
Şekil 2.2	Benzen ile kondanse <i>N</i> -heteroaromatik bileşikler içeren çeşitli 1,2,3-triazol bileşiklerinin 45a-d ve 48a-d sentezi.....	12
Şekil 2.3	Ftalimit ve çeşitli amin grupları içeren bazı 1,2,3-triazol bileşiklerinin 57a-f ve 58a-f sentez basamakları.....	13
Şekil 2.4	Salisil aldehit ve 1,2,3-triazol halkalarından oluşan bazı hibrit bileşiklerin (37a-g , 61a-g , 62a-g , 63a-g) sentezi.....	14
Şekil 2.5	Karbaşeker yapısında bazı 1,2,3-triazol hibrit bileşiklerin (35a-b) sentezi.....	15
Şekil 2.6	Bazı bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (73a-c) sentezi.....	16
Şekil 2.7	Bazı simetrik bis-(üre-1,2,3-triazol) hibrit bileşiklerinin sentezi.....	16
Şekil 2.8	1,3-Fenilendiaminden bazı simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (81a-b) sentezi.....	17
Şekil 2.9	Bis-1,2,3-triazol ligandı (86) ve bakır kompleksinin (87) sentezi.....	18
Şekil 2.10	Bazı bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (89a-d) sentezi.....	18
Şekil 2.11	1 <i>H</i> -indol-2-karboksilik asit (89) bileşiğinden mono ve bis yapıda triazol bileşiklerinin (91a-f , 93a-f) sentezi.....	19
Şekil 2.12	Siprofloksasin ile konjuge olmuş bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (97a-d) sentezi.....	20
Şekil 2.13	Simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (100 a-b) sentezi.....	21
Şekil 2.14	Simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (105a-g , 106a-g) sentezi.....	22

Şekil 2.15 Quinizarin bağlı bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (111, 112) sentezi	23
Şekil 2.16 Bis-1,2,3-triazol içeren Ni kompleksinin (117) sentezi	24
Şekil 2.17 Ferrosenil-bisüstitüe triazol bileşiklerinin (120, 123) sentez	24
Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezi hedeflenen simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (130a-f) sentez basamakları.....	27
Şekil 3.2 2-Kloro- <i>N</i> -fenilasetamid türevlerinin (125a-f) sentezi.....	28
Şekil 3.3 2-Azido- <i>N</i> -fenilasetamid (126a-f) türevlerinin sentezi	28
Şekil 3.4 Ftalik asit (128) bileşiğinin sentezi	29
Şekil 3.5 Di(prop-2-in-1-il) ftalat (129) bileşiğinin sentezi	29
Şekil 3.6 130a-f bileşiklerinin sentezi.....	30



ÇİZELGELER DİZİNİ

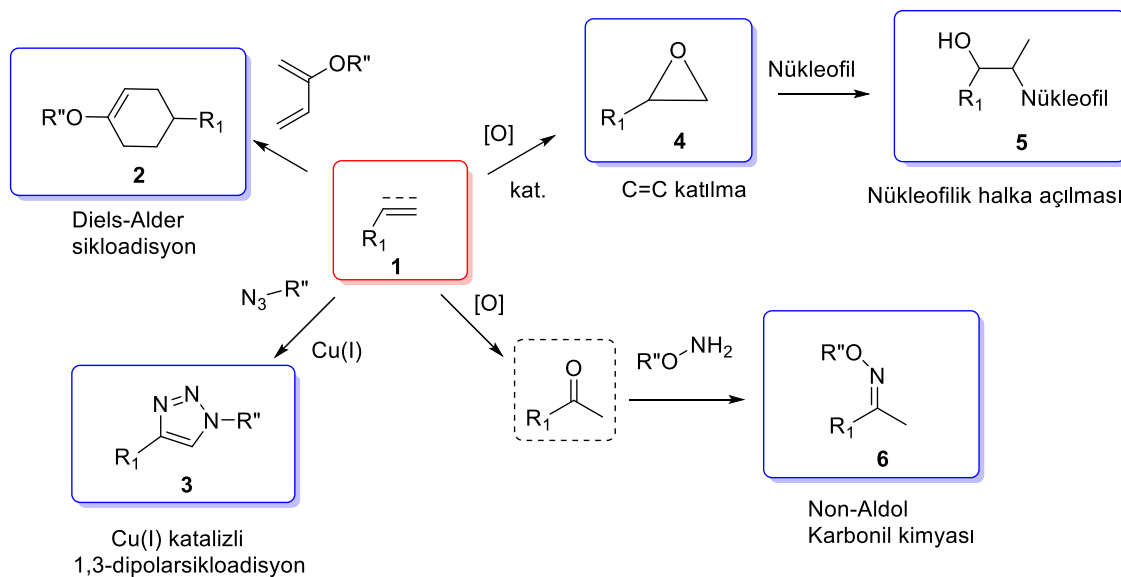
Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar	25
Çizelge 3.2. Kullanılan kimyasal maddeler	26
Çizelge 5.1. 2-Azido- <i>N</i> -fenilasetamid türevlerine (126a-f) ait N=N gerilme titreşimleri	42
Çizelge 5.2. 130a-f Bileşiklerinin ¹ H-NMR sonuçları	44
Çizelge 5.3. 130a-f Bileşiklerinin ¹³ C-NMR sonuçları	45



1. GİRİŞ

1.1 Klık (Click) Kimya

Kolb, Finn ve Sharpless 2001 yılında organik kimya için yeni bir stratejiyi açıklayan ve dönüm noktası olarak kabul edilen bir çalışma yayınladılar (Kolb, Finn, ve Sharpless, 2001). Yazarlar bu çalışmayı aynı zamanda "eski bir sanat tarzının yeniden canlandırılması" olarak da ifade etmişlerdir. Günümüz kimyasının ve özellikle ilaç keşfinin taleplerini karşılamak için, "Klık kimyası" isimli bu yol gösterici prensibi tanımlamışlardır. Klık kimyasının temelleri atıldığından beri, bu pratik ve mantıklı kimyasal yaklaşımın uygulamalarının zenginliğini anlatan yayınlarda büyük bir patlama yaşanmıştır. Klık kimyası ile C=C bağına katılma ile epoksit oluşumu ve bunun üzerinden nükleofilik halka açılma reaksiyonları, yine C=C bağının yükseltgenmesi ile keton/aldehit oluşumu bunun üzerinden non-aldol karbonil kimyası ile üre, oksim ve hidrazon sentezi, 1,3-dipolarsiklokatılma ve Diels-Alder siklokatılma reaksiyonları ile pek çok organik bileşiğin sentezi gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 1.1). Klık kimyasının temel reaksiyonlarının tümü organik sentez tarihindeki en önemli reaksiyonlar olarak bilinir.

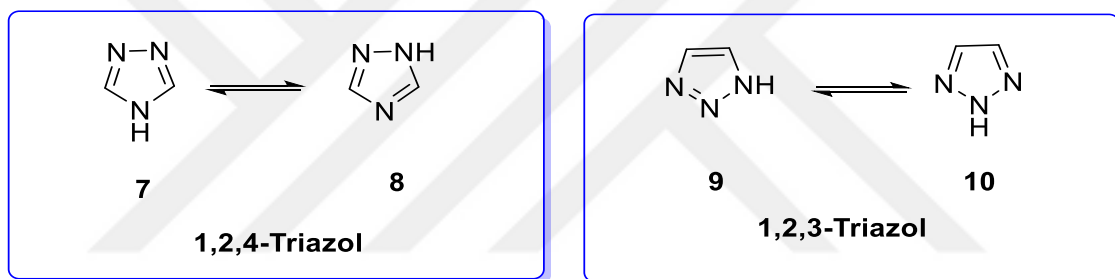


Şekil 1.1 Bazı Klık kimya uygulamaları

1.2 Triazoller

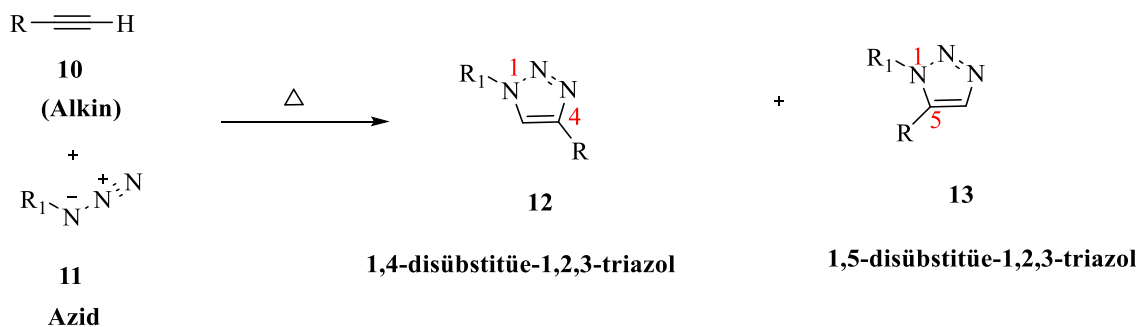
Heterosiklik bileşikler, yapısal ve kimyasal çeşitliliklerinin yanı sıra doğada yaygın olarak bulunmaları nedeniyle her zaman ilgi çekici bir bileşik sınıfı olmuştur.

Birçok enzim bağlama bölgesinin heterosiklik kısımlarla etkileşime girme eğiliminde olduğu ve bu kısımların aynı zamanda biyolojik düzenin bozulmasına neden olacak moleküllerin tasarlanması için iyi bir seçim olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Çot ve ark., 2022). Bu özelliklere sahip olan triazoller, çok çeşitli heterosiklik bileşikler arasında farmasötik ve tıbbi amaçlar için en yaygın kullanılan bileşik sınıflarından biridir. Triazoller, beş üyeli aromatik bileşiklerin bir sınıfı olarak iki karbon ve üç azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerdir. $C_2H_3N_3$ Moleküler formülüne sahip triazol bileşikleri, iki farklı izomerik yapı içerirler. Bu izomerik yapılar 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol olarak adlandırılırlar (Şekil 1.2). 1,2,4-Triazol bileşiğinin 4*H*-1,2,4-triazol (**7**) ve 1*H*-1,2,4-triazol (**8**) olmak üzere iki tautomerik yapısı mevcuttur. 1,2,3-Triazol yapısında da yine 1*H*-1,2,3-triazol (**9**) ve 2*H*-1,2,3-triazol (**10**) olmak üzere iki tautomerik yapı mevcuttur (Chawla ve Kaur, 2013; Ozimiński, Dobrowolski, ve Mazurek, 2003).



Şekil 1.2 Triazol bileşiklerinin tautomerik yapıları

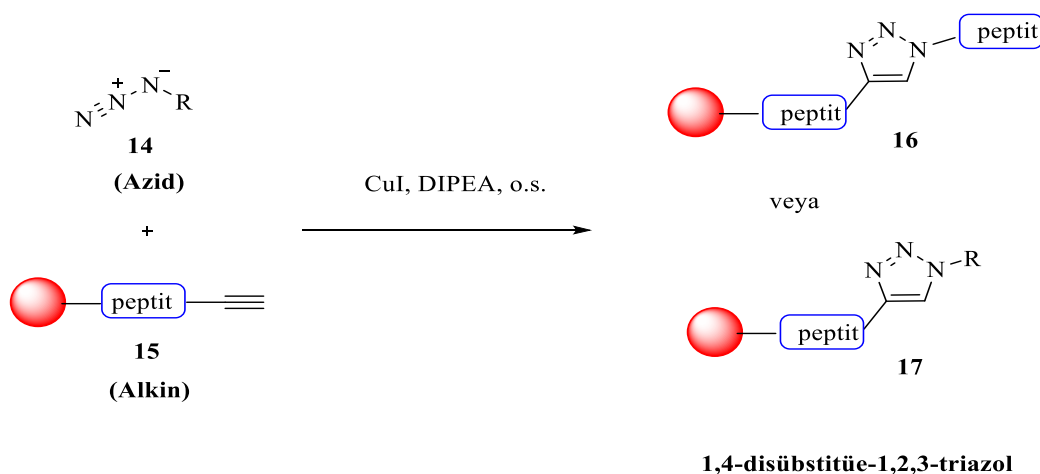
İlk kez Michael Arthur tarafından 1893 yılında yapılan bir çalışmada, kapalı bir tüp içerisinde fenilazid ve dimetilbüt-2-endionat'ın reaksiyonu ile triazol bileşiklerinin sentezi keşfedilmiştir (Michael ve Auf, 1893). Ancak tepkimenin mekanizması ve kapsamı 1960 yıllarında Huisgen tarafından ortaya atılmıştır. Huisgen'in yüksek sıcaklıklarda katalizörsüz ortamda yapmış olduğu reaksiyonlarda 1,4- ve 1,5-konumlarında disüstitüe 1,2,3-triazol olmak üzere iki regioizomerin meydana geldiği rapor edilmiş ve bu reaksiyonun mekanizması ise 1,3-dipolarsiklokatalıma olarak ifade edilmiştir (Huisgen 1963, 1984). Yüksek sıcaklıklarda bir azid (**10**) ve bir alkinin (**11**) 1,3-dipolarsiklokatalıma reaksiyonu ile 1,4- ve 1,5-regioizomerlerin (**12** ve **13**) olduğu bu reaksiyon aynı zamanda Huisgen reaksiyonu olarak bilinmektedir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 Huisgen 1,3-dipolarsiklokatalıma reaksiyonu

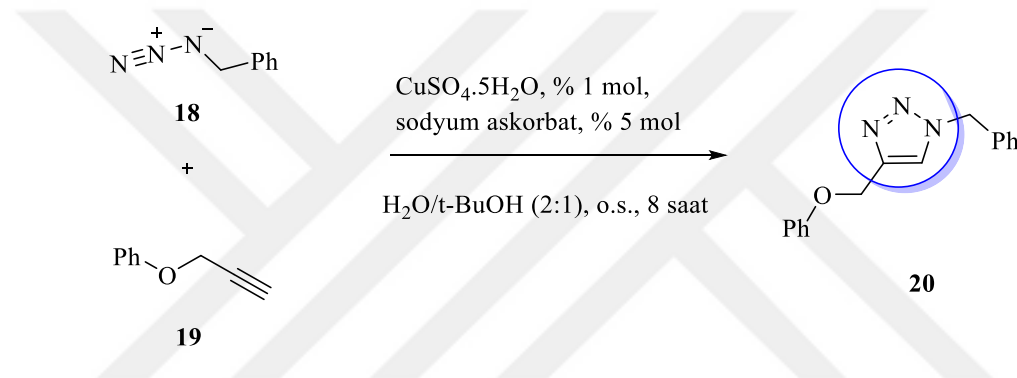
Yüksek sıcaklık, düşük verim ve iki regioizomerin oluşumu bilim insanlarını çeşitli katalizörler kullanılarak daha ılıman koşullarda, yüksek verimlerde ve tek bir regioizomerin sentezine yoğunlaştırmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda; Ru, Cu (I), Pt, Pd, ve Ni gibi çeşitli katalizörler kullanılmıştır (Rasmussen, Boren, ve Fokin, 2007; Zhang ve ark., 2005).

Klik kimya ilk tanıtıldığında Cu(I) katalizli azid-alkin siklokatalıma tepkimesi henüz bilinmiyordu. Klik kimyasının gerçek ve kalıcı potansiyelinin anlaşılması Sharpless'in çalışmalarında (Cu(I) katalizli azid-alkin siklokatalıma) kesinlikle bir ilham kaynağı olmuştur. Nihayetinde, 2002 yılında Sharpless ve Meldal birbirlerinden bağımsız, hemen hemen eş zamanlı olarak Cu(I) katalizli azid-alkin siklokatalıma tepkimesini gerçekleştirmiş ve 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerini tek izomer olarak sentezlemişlerdir (Hein, Liu, ve Wang, 2008; Rostovtsev, Green, Fokin, ve Sharpless, 2002; Tornøe, Christensen, ve Meldal, 2002). Meldal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada CuI, DIPEA (*N, N*-diizopropiletilamin) kullanılmıştır (Şekil 1.4).



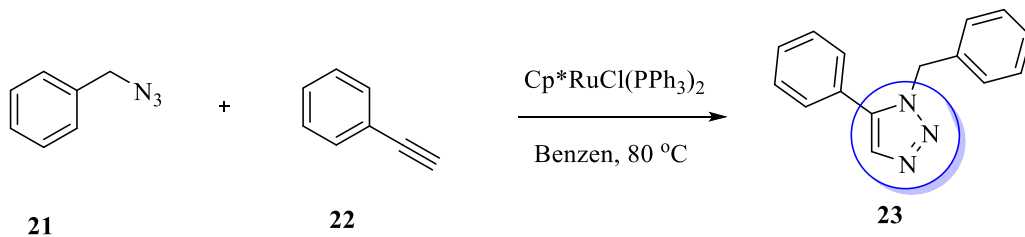
Şekil 1.4 Meldal metodu ile 1,2,3-triazol (**16**, **17**) sentezi

Sharpless ve arkadaşları ise $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, sodyum askorbat ve $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ çözücü karışımını kullanmıştır (Şekil 1.5). Buradaki sodyum askorbat $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ de bulunan Cu(II) 'nin Cu(I) 'e indirgenmesinde indirgeyici reaktif olarak kullanılmıştır. İlk olarak, tek izomer sentezini (1,4-disübstitüe) Meldal ve grubu yayınlamış olsa da kullanılan reaktifler, çözücüler ve verimler göz önüne alındığında Sharpless ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma araştırmacılar tarafından daha fazla tercih edilmiştir. Huisgen 1,3-dipolarsiklokatalıma reaksiyonları yüksek sıcaklıkta ve iki regioizomerin oluşumuyla sonuçlanırken (Şekil 1.3), Sharpless ve Meldal tarafından yapılan çalışmalarda ise triazoller yüksek verimlerde ve tek regioizomer olarak sentezlenmiştir.

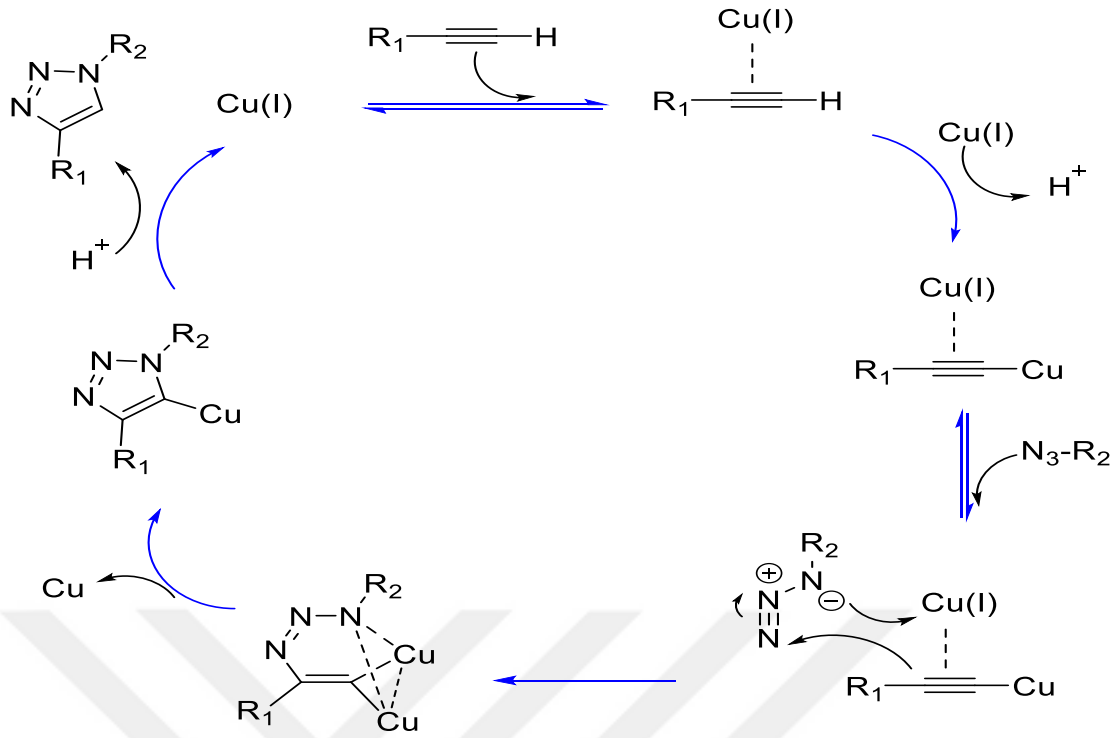


Şekil 1.5 Sharpless metodu ile **20** bileşiğinin sentezi

Bir klik kimya uygulaması olan, Cu(I) katalizörü eşliğinde azid ve alkinler arasında meydana gelen bu reaksiyon günümüzde “ Cu(I) katalizli azid-alkin 1,3-dipolarsiklokatalıma tepkimesi (CuAAC)” olarak bilinmektedir. Diğer taraftan 2005 yılında Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (Zhang ve ark., 2005), Ru katalizörleri kullanılarak 1,5-disübstitüe-1,2,3-triazol bileşikleri tek regioizomer olarak sentezlenmiştir (Şekil 1.6). Worrell ve arkadaşları tarafından CuAAC tepkimesinin mekanizması Şekil 1.7 deki gibi önerilmiştir (Worrell, Malik, ve Fokin, 2013).



Şekil 1.6 Ru katalizörü ile **23** bileşiğinin sentezi



Şekil 1.7 Cu(I) katalizli 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol sentez mekanizması (Worrell ve ark., 2013)

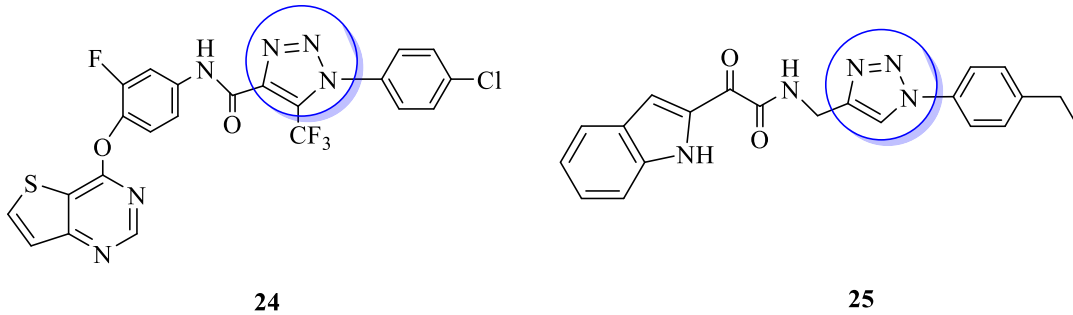
1.3 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin farmasötik açıdan önemi

1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol halka sistemi, çok çeşitli organik veya inorganik maddelerin yapısında bulunan araştırmacılar tarafından günümüzde hala sentezleri gerçekleştirilen biyoaktif yapısal bir komponenttir. Pek çok kemoterapötik ajanın yapısal motifi olmakla birlikte antitüberküloz, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal, ksantin oksidaz inhibitörü, antikolinesteraz, antimalaryal, antiviral gibi aktivitelerinin olduğu bilinmektedir (Ayse Tan, 2020).

1.3.1 Triazol sistemlerinin antikanser aktiviteleri

KontROLSÜZ hücre büyümesi ve çoğalması olarak bilinen kanser, çağımızın en sık rastlanan hastalıklarından biri olmuştur. Kalp ve damar hastalıklarından sonra, küresel ölçekte ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve bu nedenle büyük bir sağlık sorunudur (Xu ve ark., 2008). Her ne kadar çok sayıda kanser tedavileri mevcut olsa da, anti kanser ilaçlarına karşı direnç, kanser ve kanser olmayan hücreler arasında farklılaşmama, radyoterapinin sınırlandırılması ve cerrahi gereksinim, başarılı bir tedavi için farklı mekanizmalarla etkili alternatiflerin geliştirilmesi gereklidir (Alam, 2022). Heterosiklik bileşikler antikanser ilaç keşfinde önemli bir rol oynamaktadır (Dua, Shrivastava,

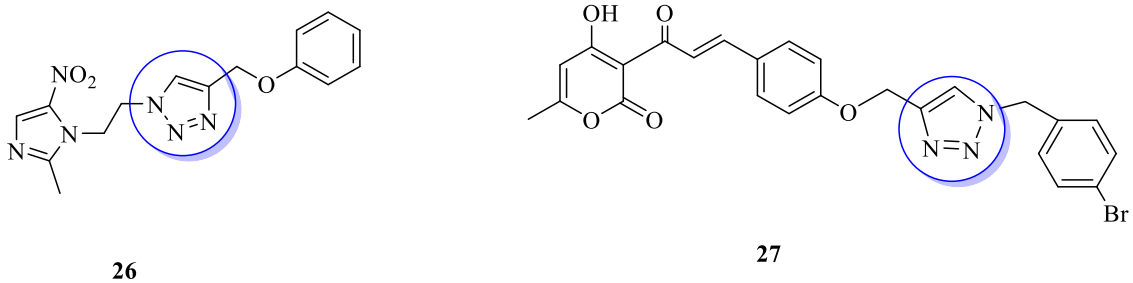
Sonwane, ve Srivastava, 2011). Heterosiklik bileşikler arasında triazol bileşikleri üzerine yapılan pek çok araştırmada, bu halkalı yapıların oldukça güçlü anti kanser etki gösterdiği rapor edilmiştir (Bonandi ve ark., 2017). Şekil 1.8 de bazı antikanser etki gösteren bileşikler örnek olarak verilmiştir.



Şekil 1.8 Antikanser etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri (Naaz ve ark., 2018; Wang ve ark., 2018).

1.3.2 Triazol sistemlerinin antimikrobiyal aktiviteleri

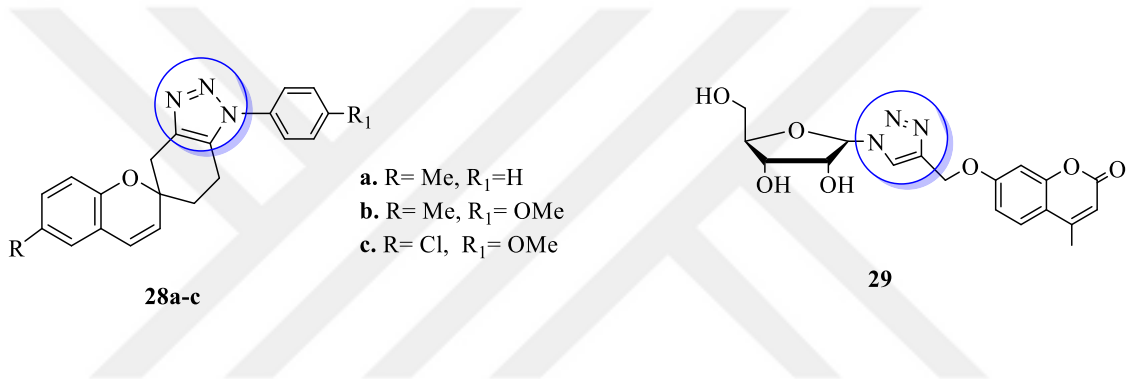
Antimikrobiyal direnç, küresel sağlığa yönelik en ciddi tehditlerden biri olarak ortaya çıkmıştır (El Malah, Nour, Satti, Hemdan, ve El-Sayed, 2020). Bakteriyel direncin evrimi, yatay gen transferi ve mutasyonlar yoluyla direnç genlerinin kazanılması dahil çok çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Üstelik antibiyotiklerin aşırı ve reçetesiz kullanılması çoklu ilaca dirençli bakterilerin ve hastalığın ortaya çıkışını, yayılmasını hızlandırmaktadır. Antibiyotiklere direnç gösteren bu bakteriler ile mücadelede tamamen farklı kimyasal yapılara sahip ve farklı modlarla çalışan ajanların ve yeni antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesine özel önem verilmelidir. Bu anlamda yapılan çalışmalarda 1,2,3-triazol halkası içeren pek çok biyoaktif molekül sentezlenmiştir. Şekil 1.9 de antimikrobiyal etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşiklerine yer verilmiştir.



Şekil 1.9 Antimikrobiyal etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri (Lal, Yadav, Kumar, Kumar, ve Paul, 2018; Negi ve ark., 2016).

1.3.3 Triazol sistemlerinin antitüberküloz aktiviteleri

Tüberküloz “*mycobacterium tuberculosis*”in neden olduğu bir hastalık olmakla birlikte, dünya genelinde ölüm oranlarının önde gelen nedenidir. Her yıl tüberküloz vakalarının yaklaşık %95’i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminlerine göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri gizli enfeksiyon barındırmaktadır (Shanmugavelan ve ark., 2011). Artık yeni antitüberküloz ajanları geliştirmek için uluslararası çaba sarf edilmektedir. Bu anlamda yapılan çalışmalar içerisinde 1,2,3-triazol bileşiklerinin oldukça iyi antitüberküloz etki gösterdiği rapor edilmiştir (Shanmugavelan ve ark., 2011). Şekil 1.10 da antitüberküloz etki gösteren 1,2,3-triazol bileşiklerine örnekler verilmiştir.

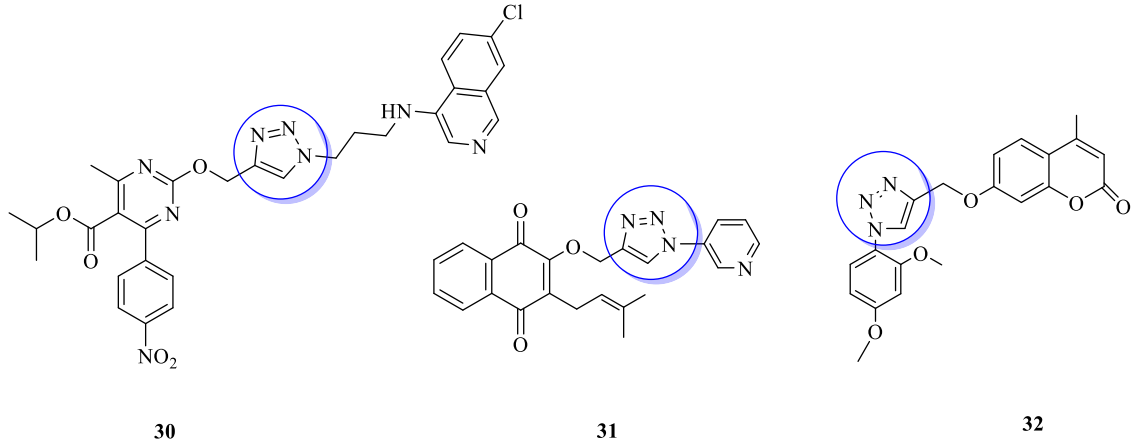


Şekil 1.10 Antitüberküloz etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri (Ashok ve ark., 2018; Srivastava ve ark., 2018)

1.3.4 Triazol sistemlerinin antimalaryal aktiviteleri

Sıtma, Doğu Akdeniz, Batı Pasifik, Afrika, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya gibi tropik bölgelerde hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sıtma dişi anofel sivrisinekleri tarafından bulaşır ve plasmodium parazitlerinden kaynaklanır (Booker ve ark., 2010). Sadece insanları değil aynı zamanda kuşları, maymunları ve diğer primatları, kemirgenleri ve sürüngenleri de enfekte edebilir. Ateş, terleme ve üşüme sıtmanın belirtileri arasında yer aldığı gibi baş ağrısı ve mide bulantısı gibi başka belirtiler de ortaya çıkar. Bu hastalık nöbetlere, sarı deriye, komaya ve hatta ölüme neden olabilir. Sıtmaya neden olan dört plasmodium türü arasında, *plasmodium falciparum* en tehlikelidir ve şiddetli sıtmaya neden olur (Rawat ve Verma, 2021). Bu parazitin mevcut sıtma ilaçlarına karşı gösterdiği dirençten dolayı yeni sıtma ilaçlarının arayışı günümüzde bütün hızıyla devam etmektedir. 1,2,3-Triazol bileşikleri ile yapılan çalışmalarda da

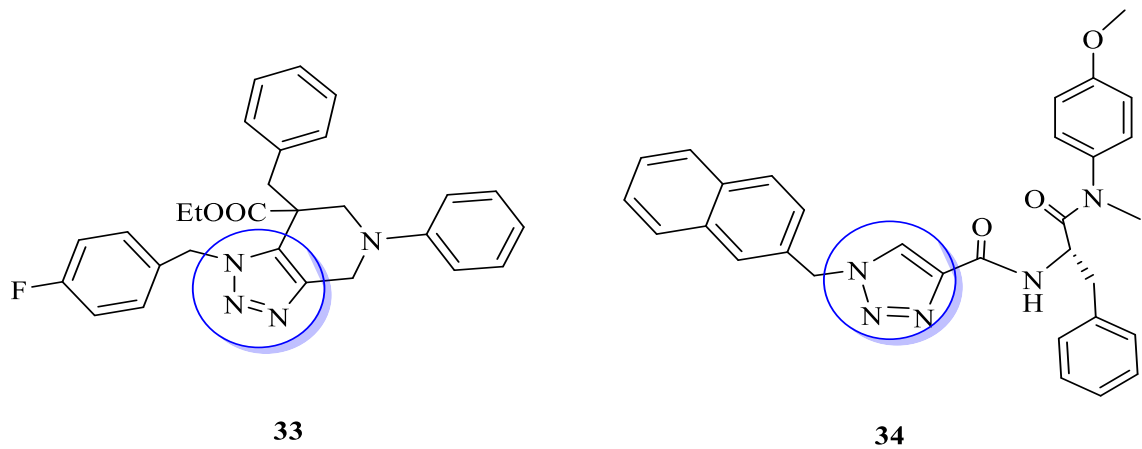
oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (Boechat ve ark., 2014; Manohar, Khan, ve Rawat, 2011). Antimalaryal etki gösteren bazı 1,2,3-triazol bileşikleri Şekil 1.11 de verilmiştir.



Şekil 1.11 Bazı antimalaryal etki gösteren 1,2,3-triazol bileşikleri (Brandão ve ark., 2018; R. Chopra, Chibale, ve Singh, 2018; Yadav ve ark., 2018)

1.3.5 Triazol sistemlerinin antiviral aktiviteleri

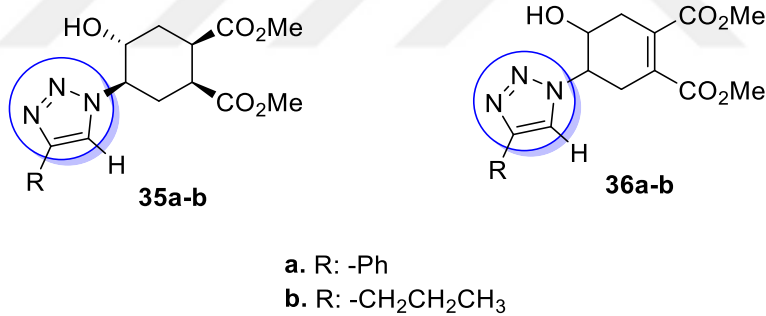
Virüsler, hayvanlarda, insanlarda ve bitkilerde görülebilen ciddi hastalıkların başlıca nedeni olan patojenik ajanlardır. Viral enfeksiyonların tedavisinde antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Antiviral ilaçların gelişiminde iki ana husus üzerinde durulmaktadır. Bunlar ya virüsün kendisini ya da konakçı hücreyi hedef almaktadır (Kausar ve ark., 2021). Bu amaçla yapılan çalışmalar günümüzde hala ilgi odağı olma rolünü korumaktadır. 1,2,3-Triazol bileşiklerinin de son zamanlarda pek çok virüs üzerinde güçlü etki gösterdiği bildirilmiştir. Şekil 1.12 de bazı antiviral 1,2,3-triazol bileşikleri örneklendirilmiştir.



Şekil 1.12 Bazı antiviral 1,2,3-triazol bileşikleri (Karypidou ve ark., 2018; Wu ve ark., 2018)

1.2.8 Triazol sistemlerinin ksantin oksidaz inhibitör aktivitesi

Ksantin oksidaz (XO) enzimi, purin metabolizmasında önemli rol oynayan molibdoflavoprotein ailesinin bir üyesidir. En yüksek aktivitesi insanlarda karaciğer ve bağırsakta bulunur. XO, moleküler oksijen varlığında hipoksantin ve ksantini oksidasyonunda katalizör olarak görev yapar. İnsanlarda ürik asit daha fazla metabolizmaya uğramaz ve böbrekler ve bağırsaklar yoluyla atılır. Bu asidin aşırı üretimi veya yetersiz atılımı, oksidatif stres ve yüksek XO aktivitesine bağlı olabilir; bu da hiperürisemi ve gut hastalığına yol açar. Bu hastalıklarla mücadelede XO inhibitörlerinin kullanımı en yaygın olanıdır (Ayşe Tan, 2020). Allopurinol en yaygın gut ilaçlarından biridir ve XO'yu inhibe eder. Ne yazık ki bu ilacın ciddi yan etkileri rapor edilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar yeni XO inhibitörlerinin keşfi üzerinde çalışmaya devam etmekte ve birçok doğal veya sentetik XO inhibitörü araştırmacılar tarafından rapor edilmektedir. 1,2,3-Triazol bileşiklerinin de oldukça güçlü XO inhibitör özelliği gösterdiği pek çok çalışmada rapor edilmiştir. XO inhibitörü bazı 1,2,3-triazol bileşikleri Şekil 1.13 te verilmiştir.

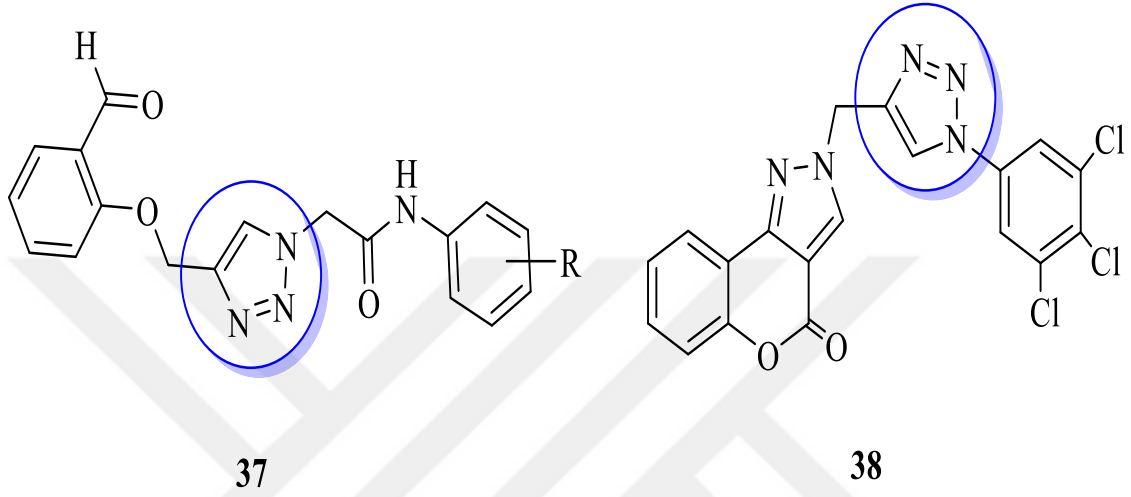


Şekil 1.13 XO inhibitörü 1,2,3-triazol (35 ve 36) bileşikleri (Ayşe Tan, 2020; Ayşe Tan, 2021)

1.3.9 Triazol sistemlerinin antikolinesteraz inhibiör aktiviteleri

Dünya çapında hafıza bozukluklarının nedeni olarak bilinen Alzheimer hastalığının (AH) tedavisinde kolinesterazın (ChE) iki ana formu olan asetilkolinesteraz ve butirikolinesteraz (AChE ve BChE) enzimlerinin inhibisyonu ortak bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (de Oliveira C. Brum ve ark., 2019). Nöron kaybı ve buna bağlı olarak bilişsel işlevlerde bozulma ile karakterize olan bu nörodejeneratif hastalık, milyonlarca insanı etkilemekte ve her yıl hızla artmaktadır (Dey ve Singh, 2022). AH tedavisinde kullanılan güncel ilaçların çoğu galantamin, rivastigmin, donepezil ve takrin gibi AChE inhibitörleridir ve bunların bazı yan etkileri bilinmektedir (K. Chopra, Misra,

ve Kuhad, 2011). Mevcut ChE inhibitör ilaçlarının yan etkilerinden dolayı yeni inhibitörlerin keşfi kaçınılmazdır. Bu anlamda çok sayıda çalışma yapılmıştır (Shi ve ark., 2020; Ayse Tan ve Almaz, 2022, 2023). Yapılan bu çalışmalarda 1,2,3-triazol halkası içeren hibrit moleküllerin de oldukça güçlü kolinesteraz inhibitörü olduğu rapor edilmiştir (Ayse Tan ve Almaz, 2023). Bazı ChE inhibitörü triazol **37**, **38** bileşikler Şekil 1.14'te verilmiştir.

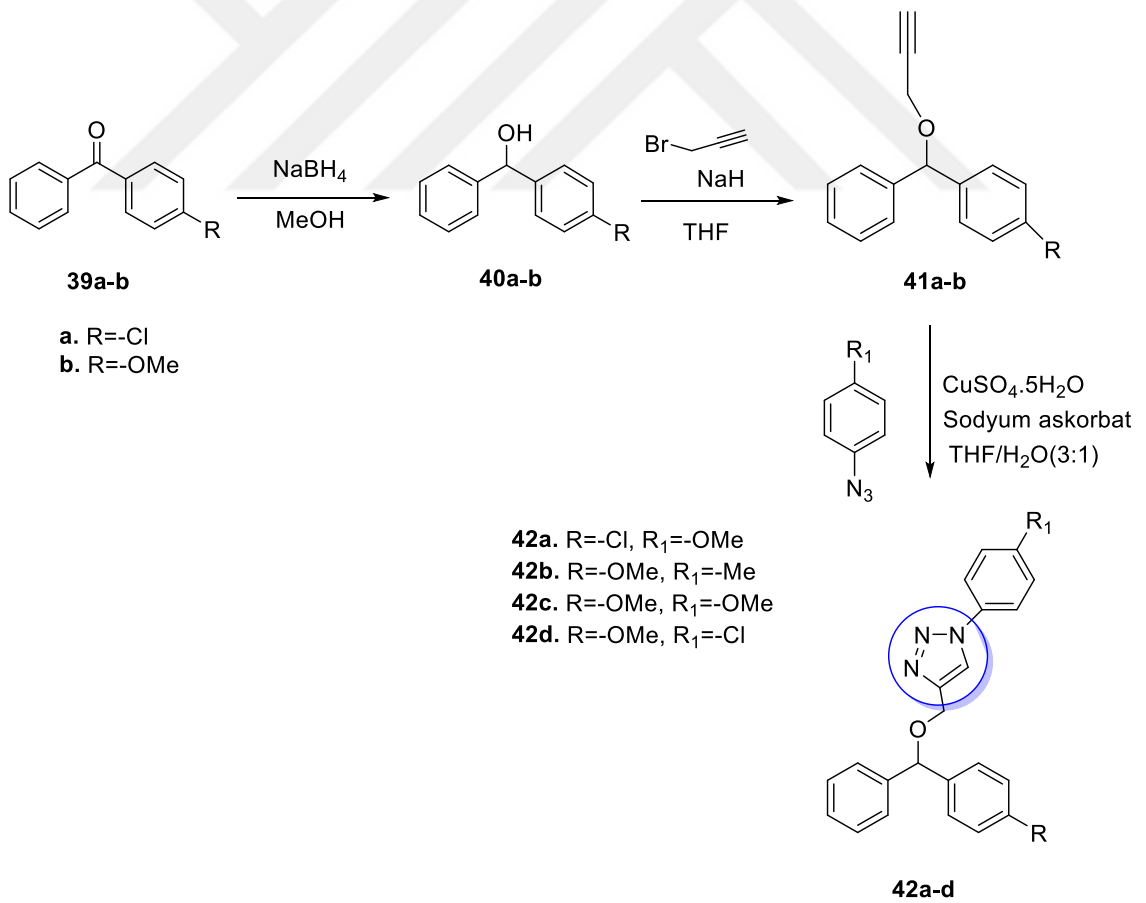


Şekil 1.14 ChE inhibitörü 1,2,3-triazol bileşikleri (Chekir ve ark., 2018; Tan ve Almaz, 2023)

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

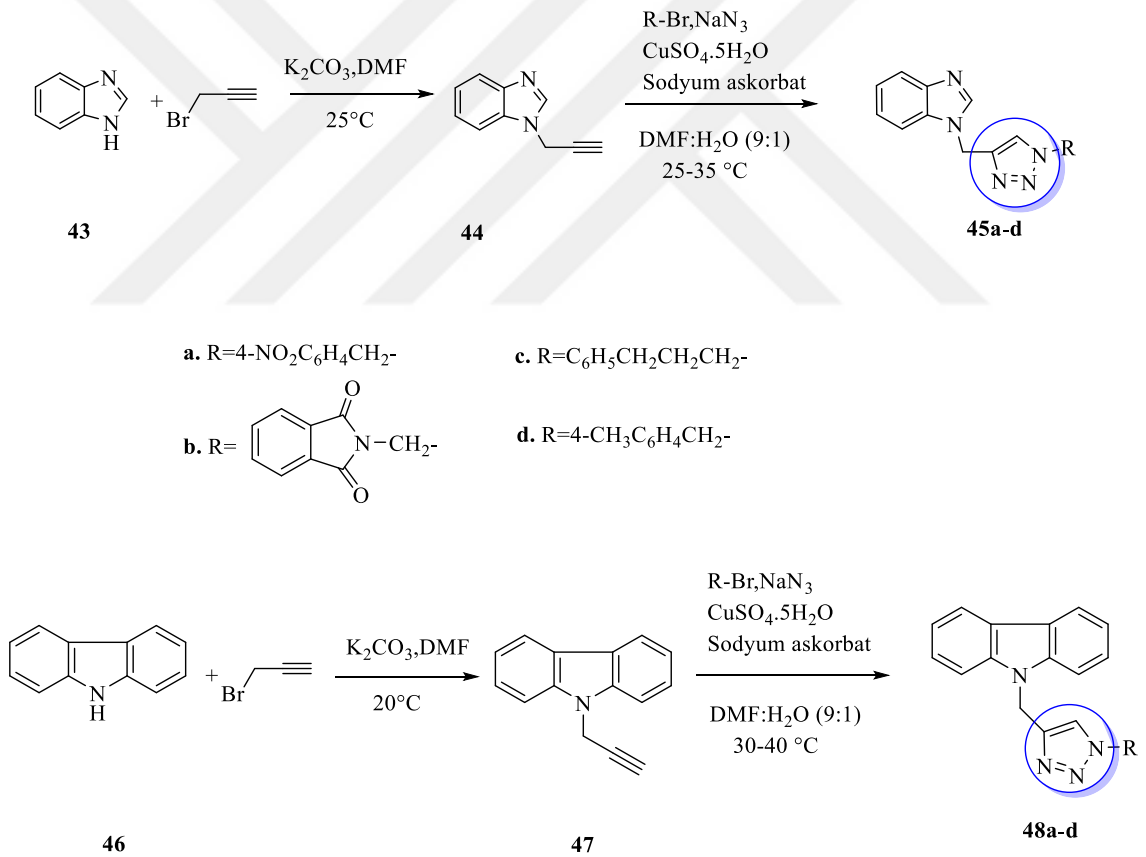
2.1 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazol bileşikleri ile ilgili yapılan çalışmaları

Çot ve arkadaşlarının (2022) yapmış oldukları bir çalışmada (Çot ve ark., 2022), yeni hibrit 1,2,3-triazol bileşikleri sentezlemiş ve karakterize edilmiştir (Şekil 2.1). Bu amaçla öncelikle çeşitli benzofenon **39a-d** bileşikleri NaBH_4 ile indirgenmiş, elde edilen difenilmetanol bileşiklerinin **40a-d** propargil bromür ve NaH eşliğinde reaksiyonu ile ilgili alkin bileşikleri **41a-d** sentezlenmiştir. Bu alkin bileşiklerinin, çeşitli azidobenzenler ile $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve sodyum askorbat eşliğinde CuAAC tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Böylelikle, diarilmetanol ve 1,2,3-triazol halkası bulunduran yeni hibrit bileşikler sentezlemiş **42a-d** ve karakterize edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarında bu hibrit bileşiklerinin *in vitro* PC3 (prostat kanseri) hücre hattı üzerinde anti kanser etkileri incelenmiştir. Buna göre **42a-d** bileşikleri anti kanser ilaç olan **5-Fu** bileşiğine kıyasla oldukça iyi *in vitro* anti kanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Şekil 2.1 Diarilmetanol ve 1,2,3-triazol halkası bulunduran hibrit bileşiklerin **42a-d** sentez basamakları

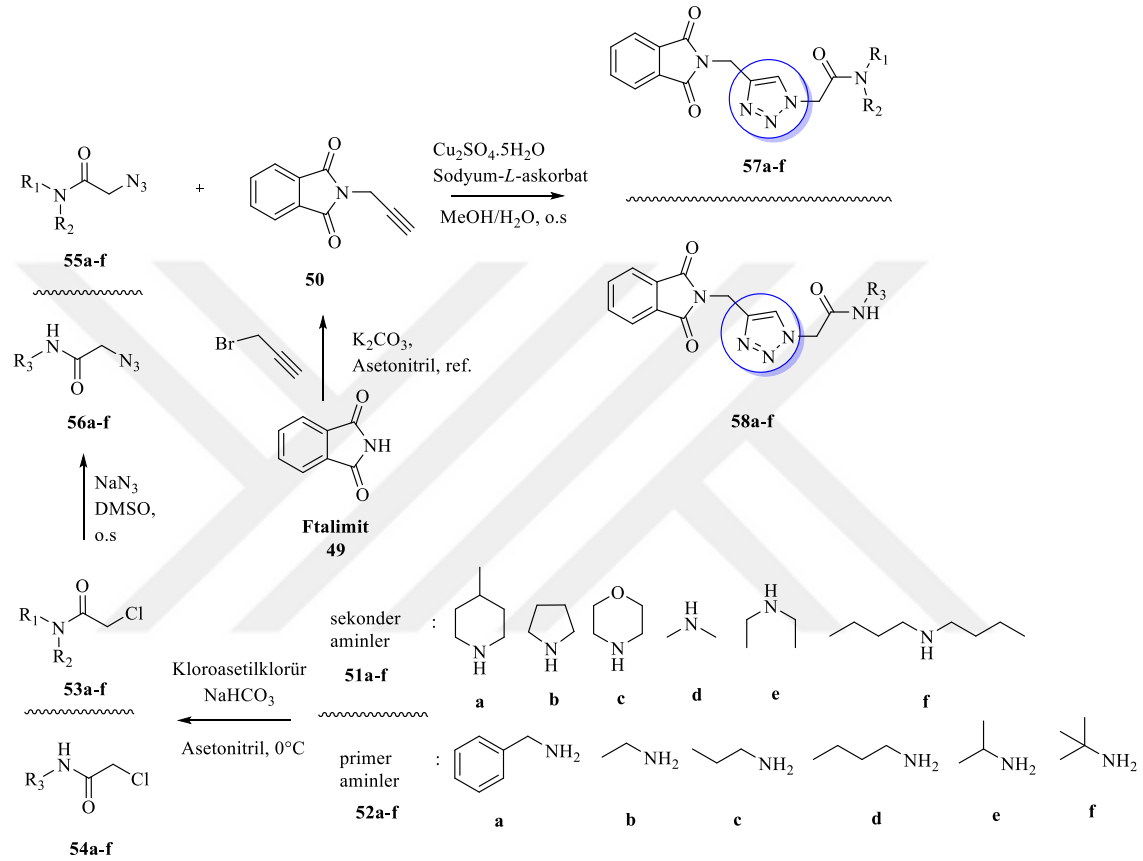
Kaushik ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu bir çalışmada, benzen ile kondanse olan *N*-heteroaromatik **43** ve **46** bileşikleri K_2CO_3 eşliğinde propargil bromür ile reaksiyona sokularak ilgili alkin **44** ve **47** bileşiklerini sentezlemişlerdir (Kaushik, Kumar, Lal, Narasimhan, ve Kumar, 2016). Bu alkin bileşiklerinin çeşitli azidlerle CuAAC tepkimesi gerçekleştirilerek, hibrit 1,2,3-triazol **45a-d** ve **48a-d** bileşiklerini sentezlenmiş ve hedef ürünlerin anti mikrobiyal aktiviteleri gram-pozitif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) ve gram negatif bakterileri (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*) üzerinde incelenmiştir. Buna göre ilgili bileşiklerin anlamlı derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. **45a-d** bileşiklerini referans ilaç olan norfloxacin'den 2 kat daha fazla antibakteriyel etki gösterirken, **45a**, **48b**, **48c**, bileşiklerini ise standart ilaca yakın ölçüde antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Benzen ile kondanse *N*-heteroaromatik bileşikler içeren çeşitli 1,2,3-triazol bileşiklerinin **45a-d** ve **48a-d** sentezi

Grubumuz tarafından (2022) yapılan bir çalışmada, ftalimit (**49**) üzerinden çeşitli primer ve sekonder amin içeren bir seri 1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Ayse Tan, 2022). Bu çalışmada, öncelikle ftalimitin (**49**) K_2CO_3

eşliğinde propargil bromür ile reaksiyonu ilgili alkin **50** bileşimini vermiştir. Diğer taraftan çeşitli primer ve sekonder aminler önce kloroasetilklorür ile açilchlorürlerine **53a-f** ve **54a-f**, daha sonra da NaN₃ ile yer değiştirme tepkimesi sonucu azido bileşiklerine **55a-f** ve **56a-f** dönüştürülmüştür. Son basamakta CuAAC reaksiyonu ile azid ve alkin bileşiklerinden ilgili hibrit 1,2,3-triazol bileşikleri **57a-f** ve **58a-f** sentezlenmiştir (Şekil 2.3).

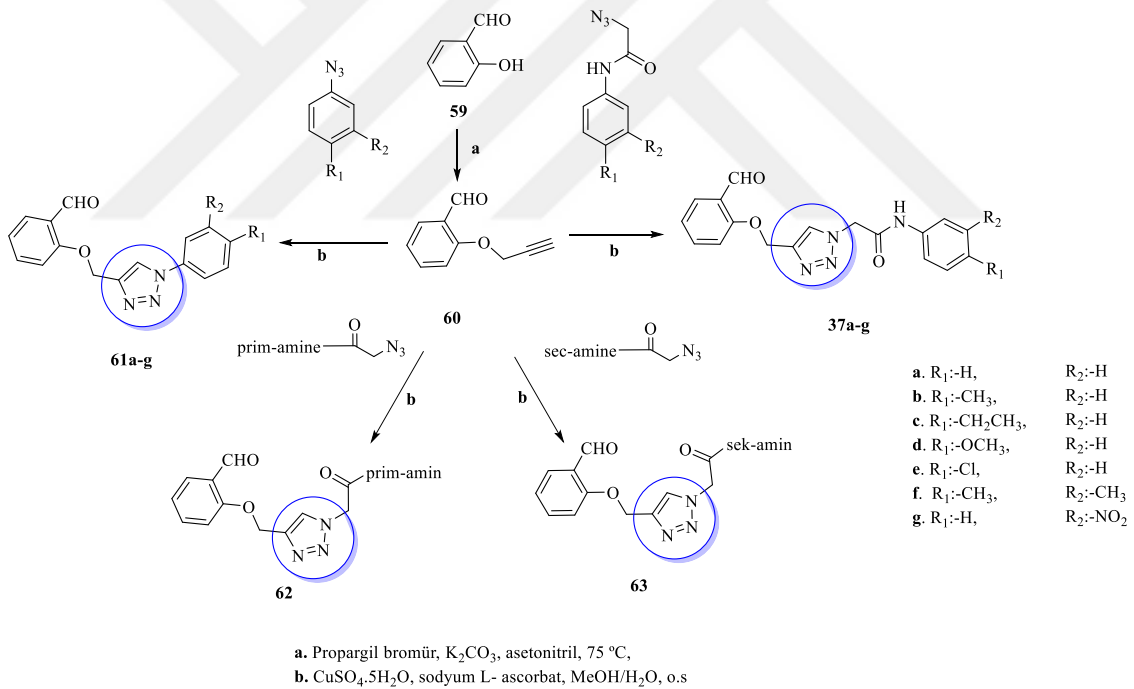


Şekil 2.3 Ftalimit ve çeşitli amin grupları içeren bazı triazol bileşiklerinin **57a-f** ve **58a-f** sentez basamakları

Bu bileşiklerin SARS-CoV-2 (korona, 2019) virüsü üzerine antiviral etkileri *in siliko* çalışmalarla (moleküler doking, moleküler dinamik similasyon ve ADME) incelenmiştir. Buna göre **57a** bileşiği Mpro, **57b** bileşiği PLpro üzerinde oldukça iyi bağlanma enerjisine sahip olduğu bildirilirken, **58a** bileşiğinin ise ACE2-S1 (ACE2: İnsan konak hücre reseptörü, S1: korona virüsünün spike proteini) protein-protein etkileşmesini en iyi bloke edebilecek bağlanma enerjisine sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, sentezlenen tüm ftalimit analoglarının S1 ile ACE2 arasındaki protein-protein etkileşmesini bloke edebileceği, SARS-CoV-2'nin Mpro ve PLpro proteinlerinin ilerlemesini de engelleyebileceği rapor edilmiştir. *In siliko* ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) çalışmaları ile de bileşiklerin ağız yoluyla uygulamaya uygun

olduğu ve düşük düzeyde toksisite sergileyebileceği tahmin edilmiştir. Bu teorik çalışmalar, ilgili triazol bileşiklerinin olası SARS-CoV-2 inhibitörü olduğunu da ifade etmektedir (Şekil 2.4).

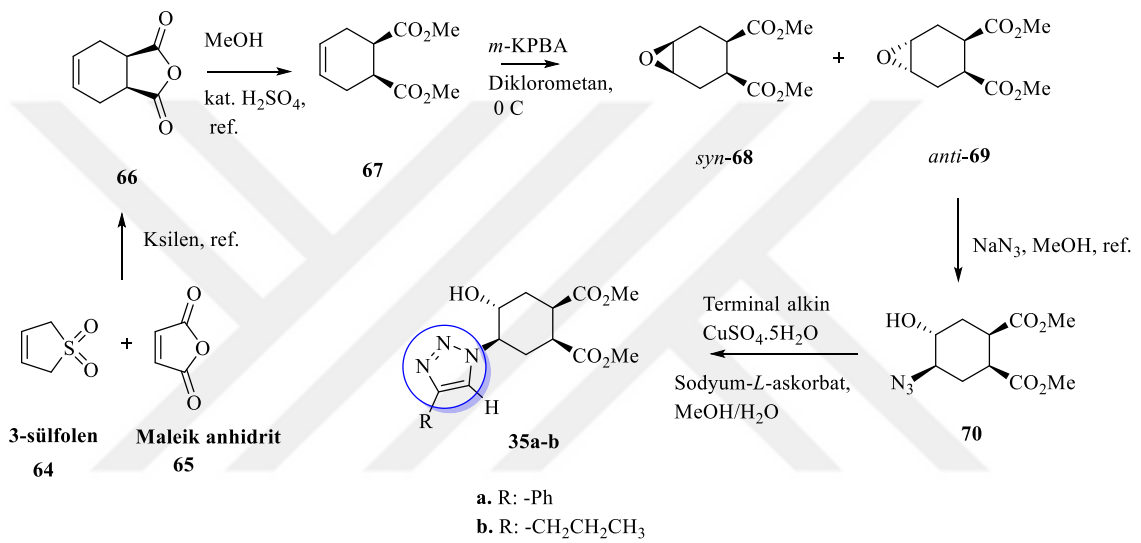
Grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışmada (2023), *o*-hidroksi benzaldehitten (**59**) çıkılarak CuAAC tepkimesi ile bir seri 1,2,3-triazol bileşikleri **37a-g**, **61a-g**, **62a-g**, **63a-g** iyi verimlerle sentezlendi ve karakterize edildi (Ayse Tan ve Almaz, 2023). Sentezlenen triazol bileşiklerinin AChE ve BChE enzimleri üzerinde *in vitro* inhibisyon aktiviteleri incelendi. *In vitro* çalışmalara göre hedef bileşiklerin çoğu AChE üzerinde güçlü aktivite gösterirken, BChE üzerinde daha zayıf bir inhibisyon göstermiştir. Hedef ürünler içerisinde **37f** bileşiği, hem AChE hem de BChE üzerinde en iyi aktiviteyi gösterirken, her iki enzimin inhibitörü olan ve piyasada ilaç olarak kullanılan galantaminden de daha iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Salisil aldehit ve 1,2,3-triazol halkarından oluşan bazı hibrit bileşiklerin (**37a-g**, **61a-g**, **62a-g**, **63a-g**) sentezi.

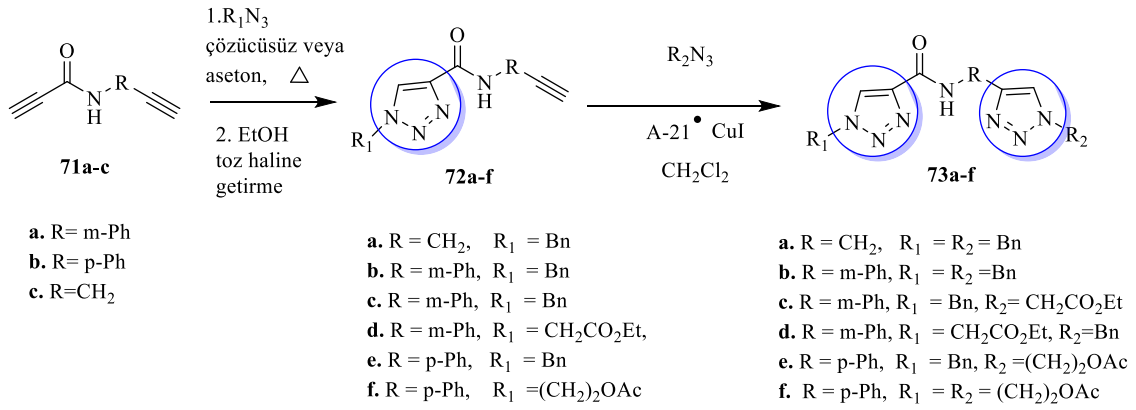
Grubumuz tarafından yapılan farklı bir çalışmada (2020), karbaşeker yapısı ihtiva eden 1,2,3-triazol bileşikleri **35a-b**, Şekil 2.1.5'teki reaksiyon basamakları izlenerek sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Ayse Tan, 2020). Buna göre, öncelikle 3-sülfolen (**64**) ve maleik anhidritin (**65**) [4+2] Diels Alder siklokatalıma tepkimesi ile **66** nolu bileşik sentezlenmiştir. **66** nolu bileşiğin metanol içerisinde katalitik miktarda H₂SO₄ ile

reaksiyonundan **67** bileşiği ve **67** bileşiğinin *m*-KPBA ile epoksidasyon reaksiyonu *syn*- ve *anti*- olmak üzere iki izomerik epoksit **68** ve **69** elde edilmiştir. *Anti*-**69** bileşiğinin NaN_3 ile tepkimesinden azido bileşiği **70** sentezlenmiştir. **70** bileşiğinin çeşitli terminal alkinlerle CuAAC tepkimesi gerçekleştirilerek hibrit yapıda 1,2,3-triazol bileşikleri **35a-b** sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Aynı zamanda, ilgili triazol bileşiklerinin **35a-b** XO enzimi üzerinde *in vitro* inhibisyon etkisi incelenmiştir. Buna göre **35a-b** bileşikleri XO inhibitörü olarak bilinen allopurinolden daha iyi inhibisyon gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 2.5).



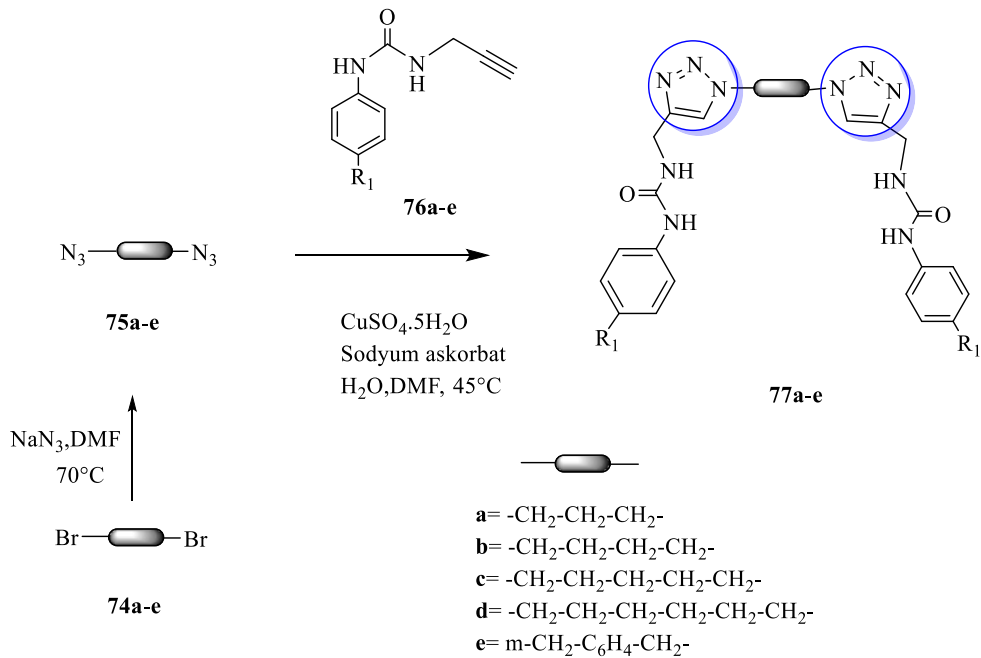
Şekil 2.5 Karbaşeker yapısında bazı 1,2,3-triazol hibrit bileşiklerin (**35a-b**) sentezi

Elamari ve arkadaşlarının (2012) yapmış oldukları bir çalışmada (Şekil 2.6) bis-alkinlerden **71a-f** yola çıkarak çözücüsüz veya aseton içerisinde çeşitli azido benzenler ile tepkimesi gerçekleştirilerek önce mono-1,2,3-triazol bileşikleri **72a-f** sentezlemiştir (Elamari ve ark., 2013). Daha sonra metilen içerisindeki polimer destekli katalizör amberlyst A-21.CuI eşliğinde mono triazol **72a-f** ile çeşitli azido benzenlerin tepkimesi gerçekleştirilmiş ve bis-1,2,3-triazol bileşikleri **73a-f** sentezlenmiştir. Elde ettikleri mono- ve bis- türevlerinin B-16 melanoma (cilt kanseri) hücre hattı üzerinde anti kanser etkileri incelenmiştir. Buna göre, **71a**, **71c**, **72a-c**, **72f**, **73c-d** bileşiklerinin iyi aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.6).



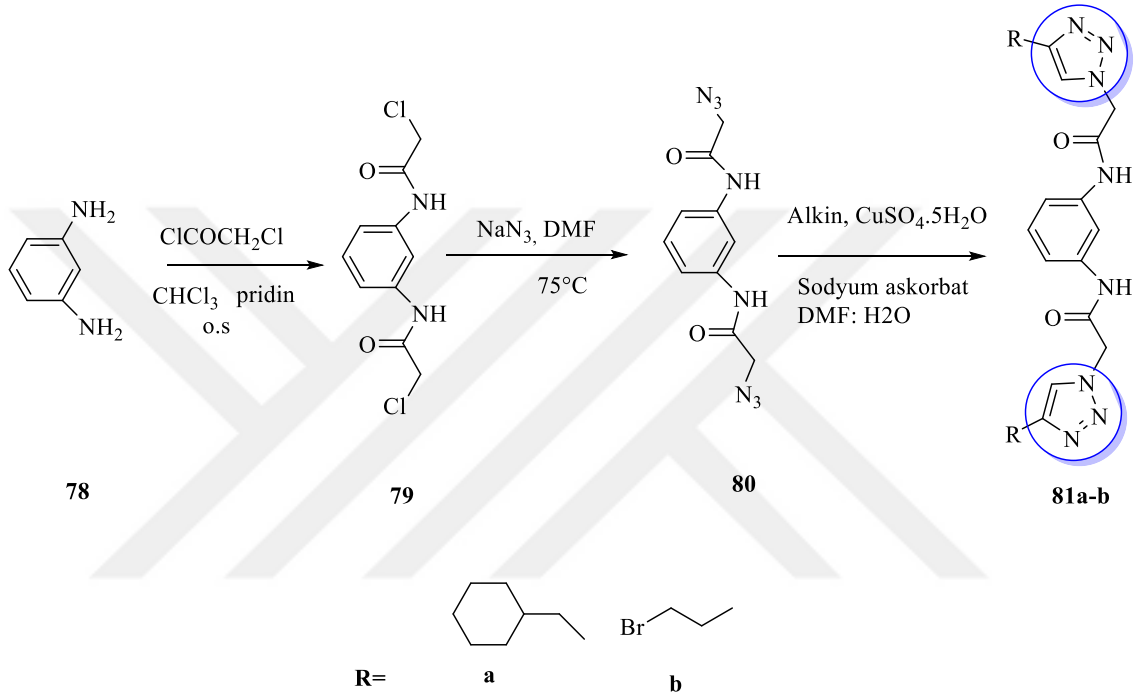
Şekil 2.6 Bazı bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (73a-c) sentezi

Poonia ve grubunun (2020) yapmış oldukları bir çalışmada, üre yapısı içeren çeşitli bis-1,2,3-triazol hibrit bileşikleri **77a-e** başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Poonia, Lal, ve Kumar, 2021). Bu amaçla, önce dibrom yapısındaki bileşikler **74a-e**, NaN_3 ile yer değiştirme tepkimesi yapılarak azido bileşikleri **75a-e** sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, üreden elde edilen çeşitli alkin bileşikleri **76a-e** ile CuAAC tepkimeleri gerçekleştirilmiş ve **77a-e** bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri onların alkin türevleri ve antibakteriyel ilaç olan flukanozol ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Buna göre bis-1,2,3-triazol türevleri hem alkin bileşiklerinden hem de flukonazolden daha iyi antifungal aktivite göstermiştir. Ayrıca, **77e** bileşiğinin en iyi aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 2.7).



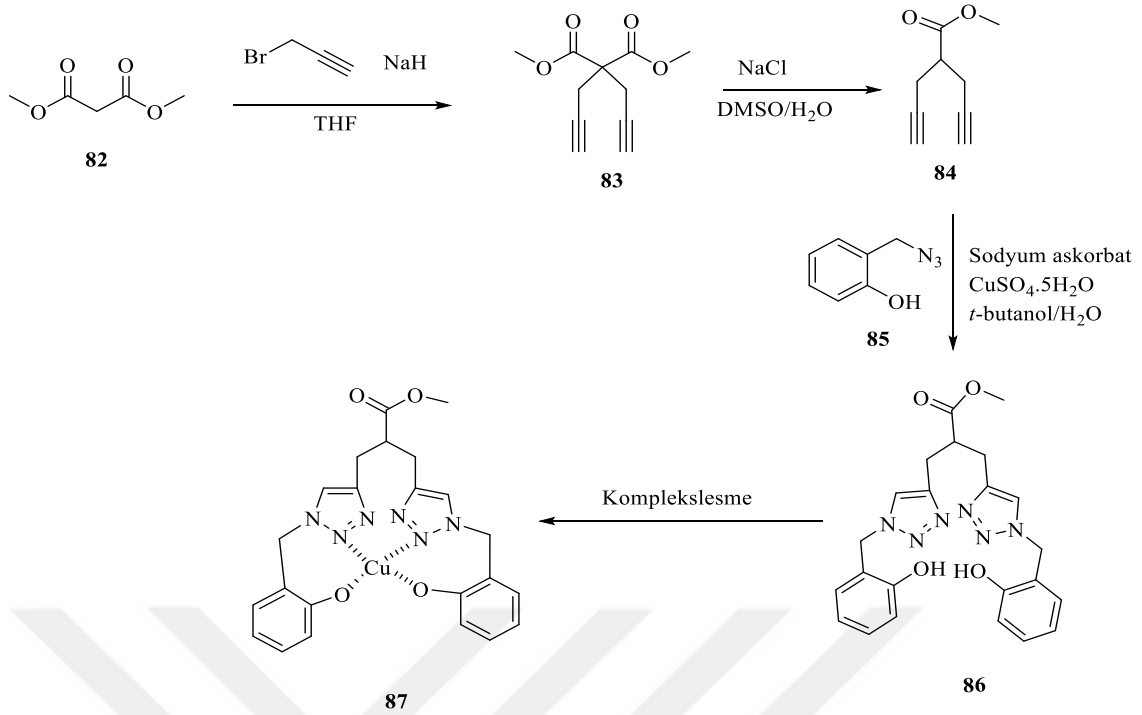
Şekil 2.7 Bazı simetrik bis-(üre-1,2,3-triazol) hibrit bileşiklerinin sentezi

Nural ve arkadaşlarının (2021) yapmış oldukları bir çalışmada 1,3-fenilendiamin (**78**) önce kloroasetilchlorür ile açılchlorürüne **79**, daha sonra NaN_3 ile azido bileşiğine **80** dönüştürülmüş ve en son basamakta çeşitli alkinlerle CuAAC tepkimesi gerçekleştirilerek bis-1,2,3-triazol **81a-b** bileşikleri sentezlenmiştir (Nural ve ark., 2021). Yapılan bu çalışmada **81a-b** türevi bileşiklerinin antimikrobiyal özellikleri de incelenmiş ve **81a** bileşiğinin en iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.8).



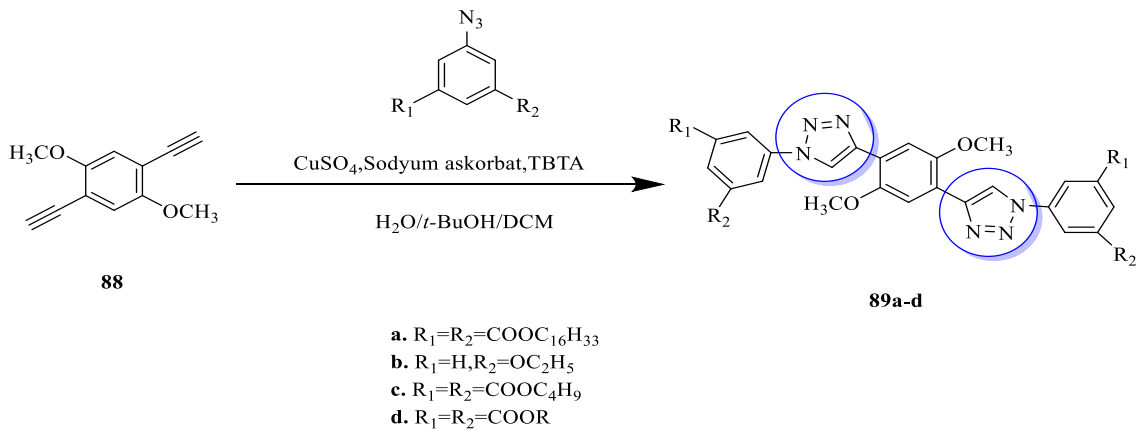
Şekil 2.8 1,3-Fenilendiaminden bazı simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**81a-b**) sentezi

Kanso ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları bir çalışmada dimetil malonat (**82**) NaH eşliğinde propargil bromür ile tepkimeye sokularak bis-alkin **83** sentezlenmiştir (Kanso ve ark., 2021). **83** Bileşiğinin literatürde bahsedildiği şekilde NaCl ile $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ ortamında reflux edilmesi ile **84** bileşiği sentezlenmiştir. **84** Bileşiğinin 2-hidroksibenzilazid ile CuAAC tepkimesi gerçekleştirilerek bis-triazol **86** ligantını ve bu liganttan elde ettikleri bakır kompleksinin **87** biyosensör aktiviteleri incelenmiştir. **86** ve **87** bileşiklerinin aktiviteleri karşılaştırıldığında bileşik **86**'nın biyosensör aktivitesinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.9)



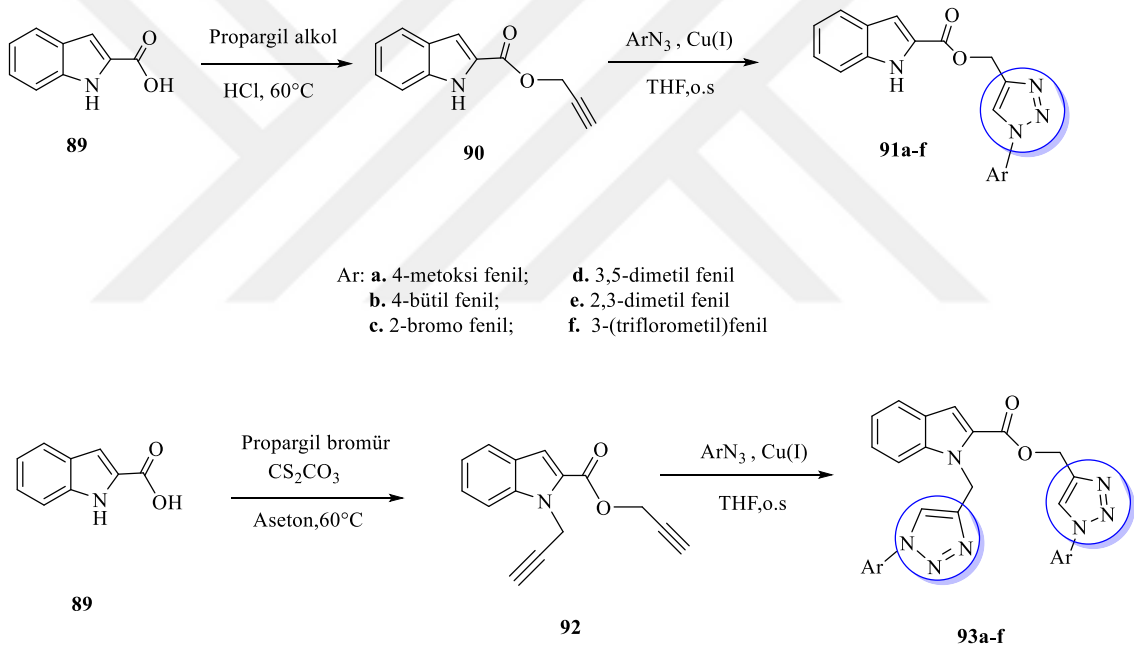
Şekil 2.9 Bis-1,2,3-triazol ligandı (86) ve bakır kompleksinin (87) sentezi

El Malah ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada çeşitli bis-1,2,3-triazol bileşikleri CuAAC reaksiyonu ile başarılı bir şekilde sentezlemiştir (El Malah, Mageid, Awad, ve Nour, 2020). Bu bileşiklerin HepG-2 (karaciğer kanseri), MFC (meme kanseri), A549 (akciğer kanseri) hücre hatlarında *in vitro* antikanser etkileri incelenmiş ve sonuçlar doksorubisin (anti kanser ilaç) ile kıyaslanmıştır. Buna göre, bis-1,2,3-triazol türevi 89b HepG-2'ye karşı doksorubisinden daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bis-1,2,3-triazol 89c'nin ise, MFC hücre hattı üzerinde doksorubisinin aktivitesine yakın olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Bazı bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (89a-d) sentezi

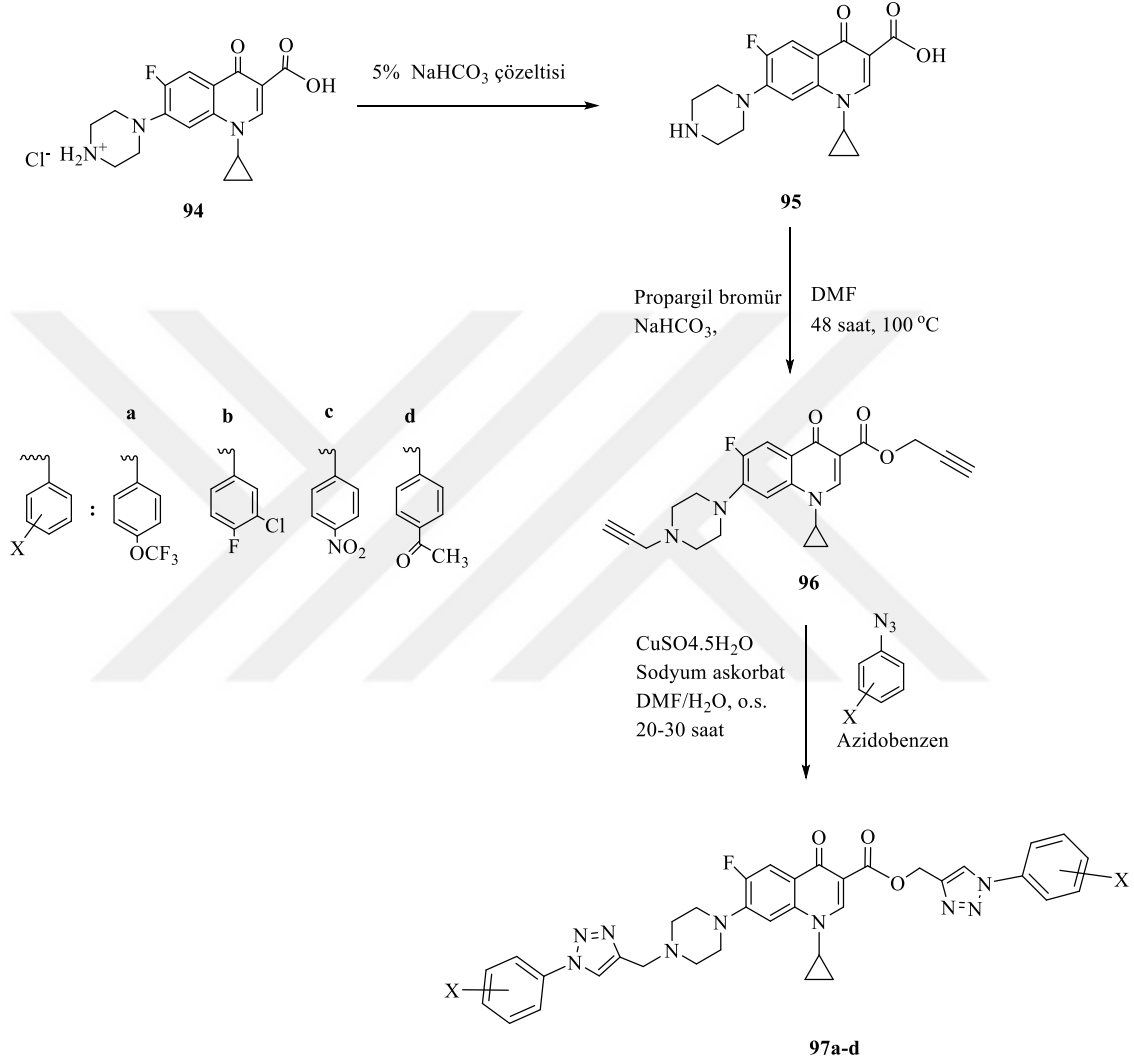
Narsimha ve grubunun (2016) yaptıkları bir çalışmada indol-2-karboksilik asit türevi olan mono ve bis- yapıdaki 1,2,3-triazol **91a-f** ve **93a-f** bileşiklerini sentezlenmiş ve ilgili bileşikler anti kanser, antibakteriyel ve DNA parçalanma aktiviteleri bakımından incelenmişlerdir (Narsimha ve ark., 2016). *In vitro* anti kanser aktivite sonuçlarına bakıldığında **93f** bileşiğinin standart antikanser ilaç cisplatine göre MCF7 (meme Kanseri), HeLa (rahim ağzı kanseri) ve HEK293 (böbrek kanseri) hücre hatları üzerinde daha iyi bir aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Diğer bileşiklerin üç kanser hücre hattına karşı orta ve iyi derece aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Antibakteriyel etkilerine bakıldığında ise **91f** ve **93f** bileşiklerinin standart ilaç streptomisine göre *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*' e karşı çok daha iyi inhibisyon gösterdikleri rapor edilmiştir. **91d** ve **93c** bileşiklerinin belirli konsantrasyonda DNA'yı kısmen parçalayabildikleri belirtilmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 1H-indol-2-karboksilik asit (**89**) bileşiğinden mono ve bis yapıda bazı triazol bileşiklerinin (**91a-f**, **93a-f**) sentezi

Kant ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları bir çalışmada siprofloksasin ile konjuge olmuş bis-1,2,3-triazol bileşiklerini CuAAC metodu ile başarılı bir şekilde sentezlenmiş (**97a-d**) ve bu bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Kant, Singh, Nath, Awasthi, ve Agarwal, 2016). Buna göre, siprofloksasin hidroklorürün (**94**) %5 NaHCO₃ çözeltisi içerisinde reaksiyonu ile **95** bileşiği, **95** bileşiğinin propargil bromür ve NaHCO₃ ile reaksiyonundan dialkin **96** bileşiği elde edilmiştir. **96** Bileşiğinden CuAAC metodu ile hedef hibrit bileşikler (**97a-d**) sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen

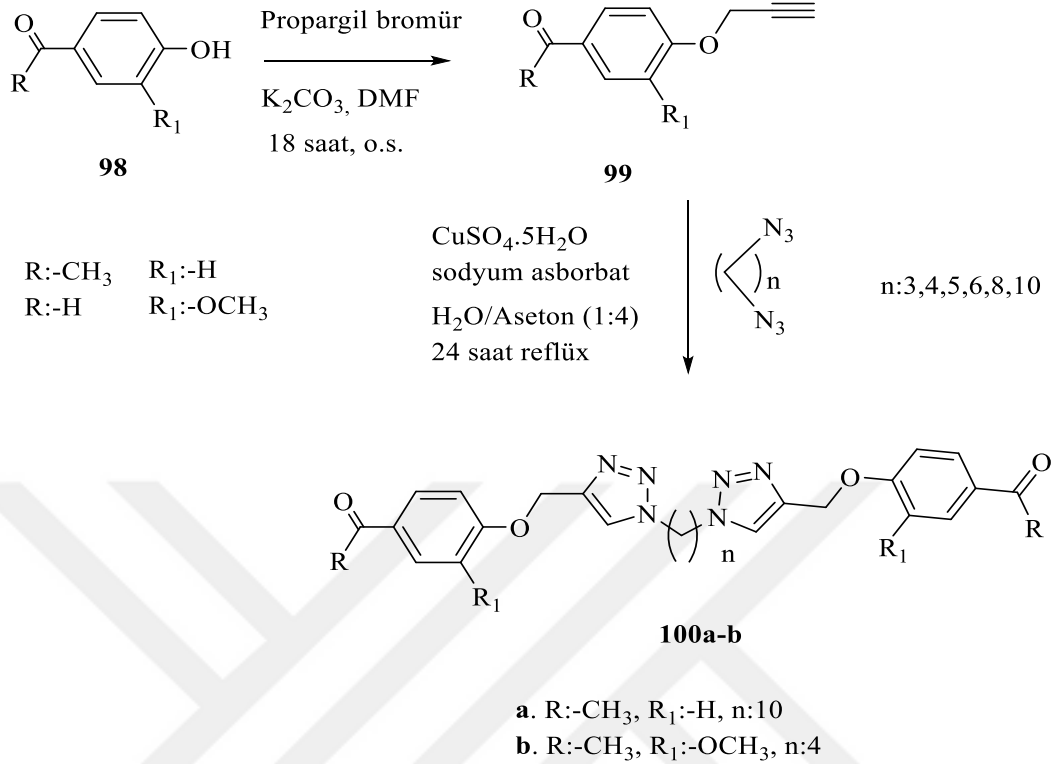
hedef bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel çalışmalarında, bileşiklerin çoğunun hem gram pozitif hem gram negatif bakteri türlerine karşı potansiyel ilaçlara göre daha iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bunların içerisinde özellikle **96**, ve **97a-d** bileşiklerinin yaklaşık 2 ila 10 kat arasında daha güçlü aktivite gösterdiği (Şekil 2.12) rapor edilmiştir.



Şekil 2.12 Siprofloksasin ile konjuge olmuş bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**97a-d**) sentezi

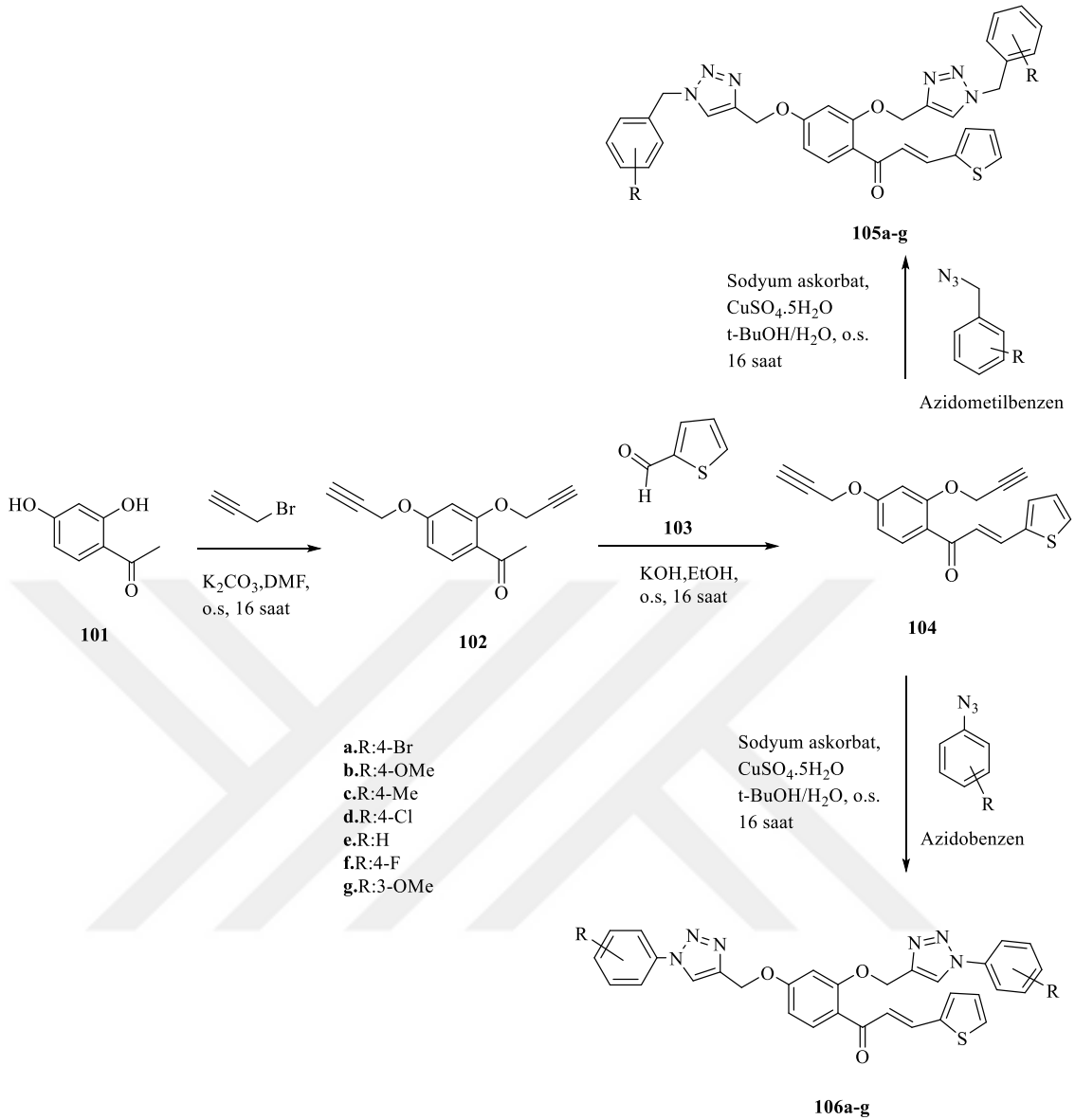
Düğdü ve grubunun (2016) yaptıkları bir çalışmada, bir dizi simetrik bis-1,2,3-triazol bileşikleri **100a-b** sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Düğdü ve ark., 2016). Sentezlenen hedef ürünlerin *in vitro* AChE, antioksidan ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Bu bileşikler içerisinde **100a**'nın tüm bileşikler arasında en büyük AChE inhibitör aktivite gösterdiği, **100b** bileşiğinin DPPH radikali üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir, Ayrıca sentezlenen tüm bu bileşiklerin *E.Coli* ve

Y.Pseudotuberculosis bakterilerine karşı orta düzeyde antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir (Şekil 2.13).



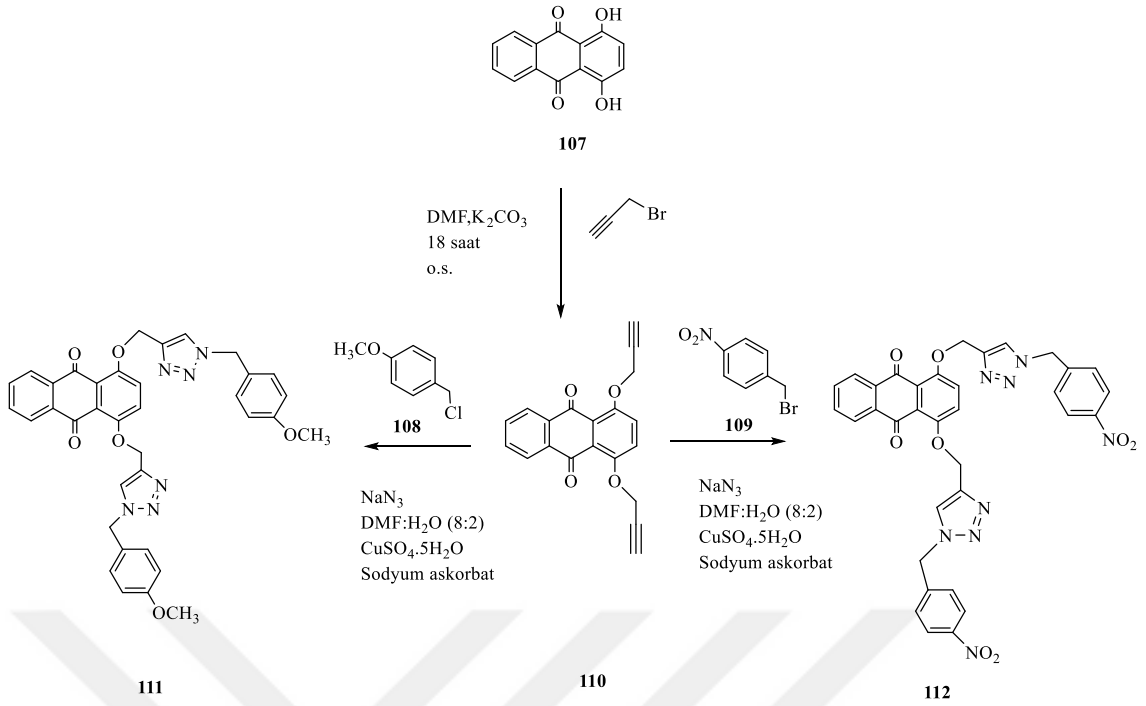
Şekil 2.13 Simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**100a-b**) sentezi

Kiran ve grubunun (2019) yapmış oldukları bir çalışmada, çeşitli azido ve azidometilbenzen bileşiklerinin bis-propargil kalkon ana maddesi (**104**) ile CuAAC reaksiyonundan tiyofen kalkon gruplarını taşıyan çeşitli bis-1,2,3-triazol serisi bileşiklerin **105a-g**, **106a-g** sentezi rapor edilmiştir (Kiran ve ark., 2019). Sentezlenen bis-triazol bileşiklerinin antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. **105a-g** ve **106a-g** gram-pozitif olarak *Staphylococcus aureus* (MTCC 3160) ve *Bacillus cereus* ile gram-negatif bakteri suşları olarak *Escherichia Coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* karşı antibakteriyel aktiviteler açısından incelenmiş olup sentezlenen tüm bileşiklerin inhibisyon zonları gösterdiği rapor edilmiştir. Bileşiklerin çoğunun aktivitelerinin konsantrasyona bağlı olduğu rapor edilmiştir. **106a-g** antioksidan aktivitesinde, sentezlenen diğer bileşiklere göre **106f**'nin belli bir konsantrasyonda iyi DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi gösterirken, **106c** bileşiğinin de belli konsantrasyonda iyi aktivite gösterdiği, diğer bileşiklerin standart BHT ile karşılaştırıldığında orta ile zayıf aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**105a-g**, **106a-g**) sentezi

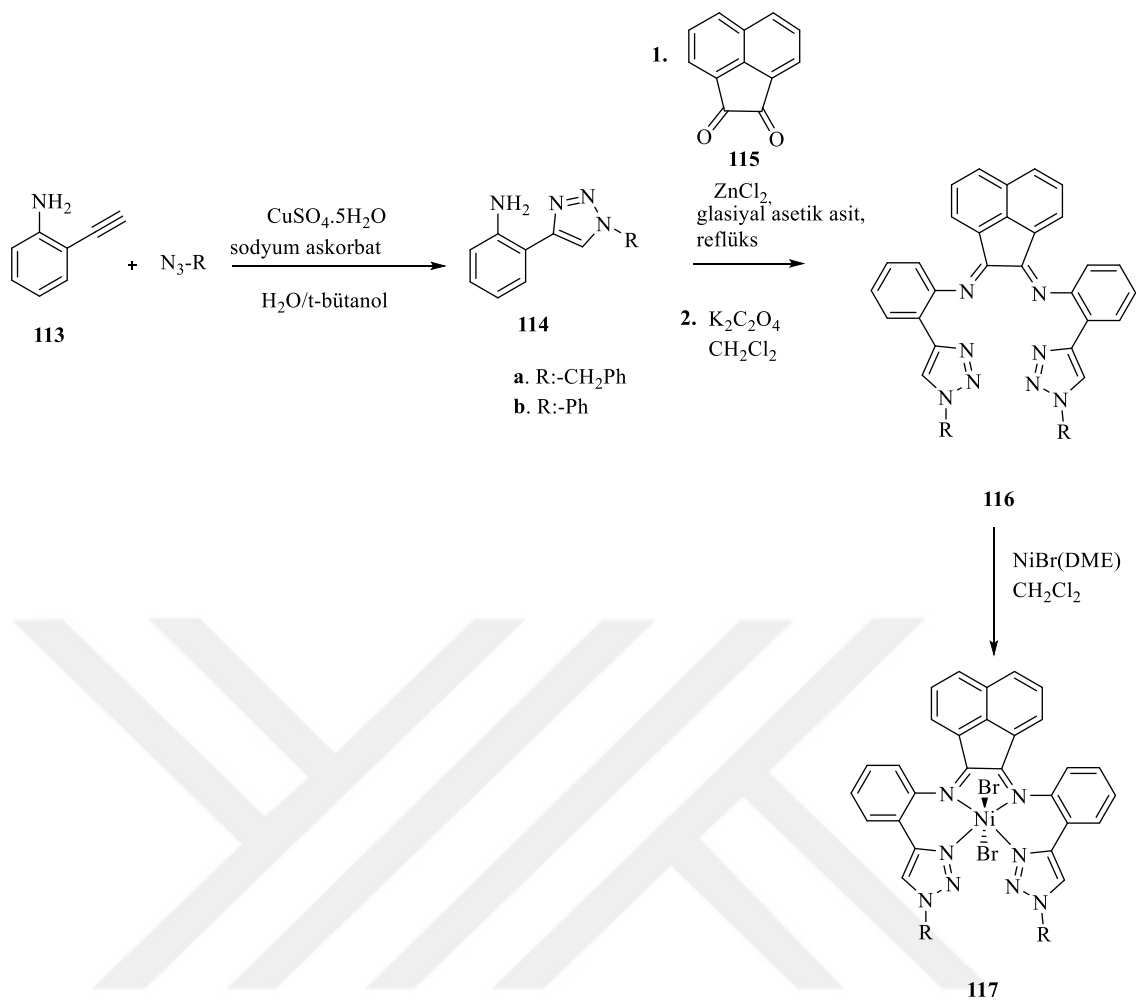
Kumar ve grubunun yaptıkları (2024) bir çalışmada CuAAC metodolojisi kullanılarak iki yeni quinizarin bağlı bis-1,2,3-triazol bileşikleri **111**, **112** başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Kumar ve ark., 2024). **111** ve **112** bileşiklerinin, metal bağlama çalışmaları gerçekleştirilmiş ve özellikle Fe (II) ve Fe (III) metal iyonlarına karşı belirgin kemosensoryel tepki sergiledikleri rapor edilmiştir. Çalışmada ayrıca ilgili bileşikler ile insan histamin H1 reseptörü arasındaki etkileşimler *in silico* moleküler yerleştirme çalışmaları ile incelenmiştir. Buna göre bu iki bileşiğin, anti alerjik aktivite gösterebileceği tahmin edilmiştir (Şekil 2.15).



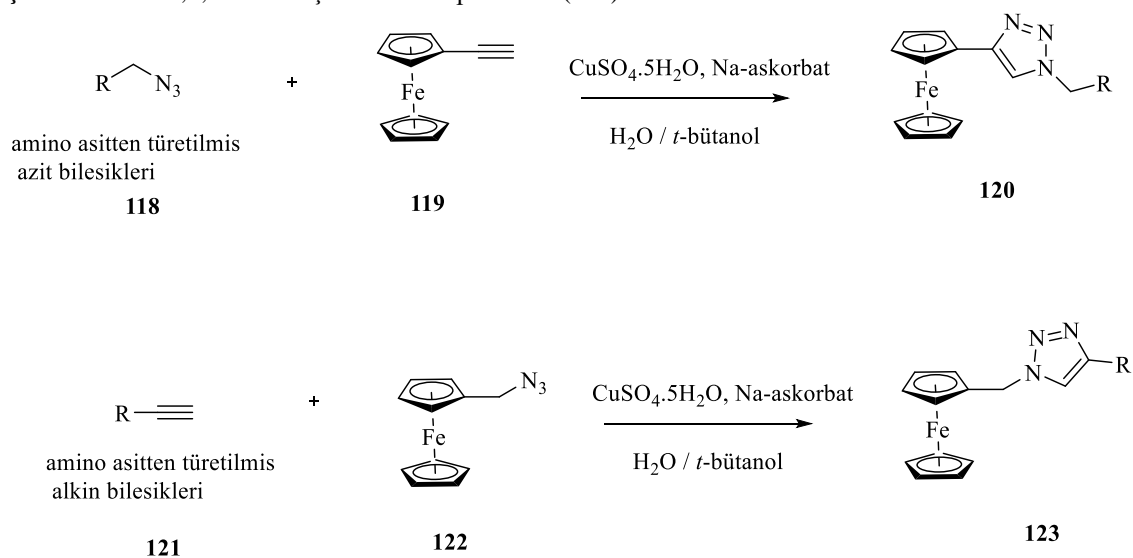
Şekil 2.15 Quinizarin bağlı bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**111**, **112**) sentezi

Li ve arkadaşlarının (2011) yapmış oldukları bir çalışmada CuAAC metodu kullanılarak mono 1,2,3-triazol **114** bileşiği sentezlenmiştir (Li, Gomes, Gomes, Duarte, ve Fan, 2011). Sentezlenen bu bileşiğin sırasıyla, asenanaftokinon (**115**) ile dehidrasyon kondenzasyonu ve DCM içinde K₂C₂O₄ ile reaksiyonu sonucu **116** nolu bis-1,2,3-triazol ligantının sentezi gerçekleştirilmiştir. **116** nolu bileşiklerin DCM içerisinde NiBr(DME) ile reaksiyonu sonucu **117** nolu Ni kompleksi yapı sentezlenmiştir. **117** komplekleri olefin polimerizasyonunda katalizör olarak kullanılmış ve reaksiyon verimlerinde ciddi artış rapor edilmiştir (Şekil 2.16).

Sudhir ve arkadaşlarının (2009) yapmış oldukları bir çalışmada, yeni ferrosenil-bisüstitüe triazol bileşikleri CuAAC metodu ile **120** ve **123** bileşiklerini başarılı bir şekilde sentezlemiş ve bu bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri incelemişlerdir (Sudhir, Venkateswarlu, Musthafa, Sampath, ve Chandrasekaran, 2009) (Şekil 2.17)



Şekil 2.16 Bis-1,2,3-triazol içeren Ni kompleksinin (**117**) sentezi



Şekil 2.17 Ferrosenil-bisubstitüe triazol bileşiklerinin (**120**, **123**) sentez

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

Çizelge 3.1 Kullanılan cihazlar

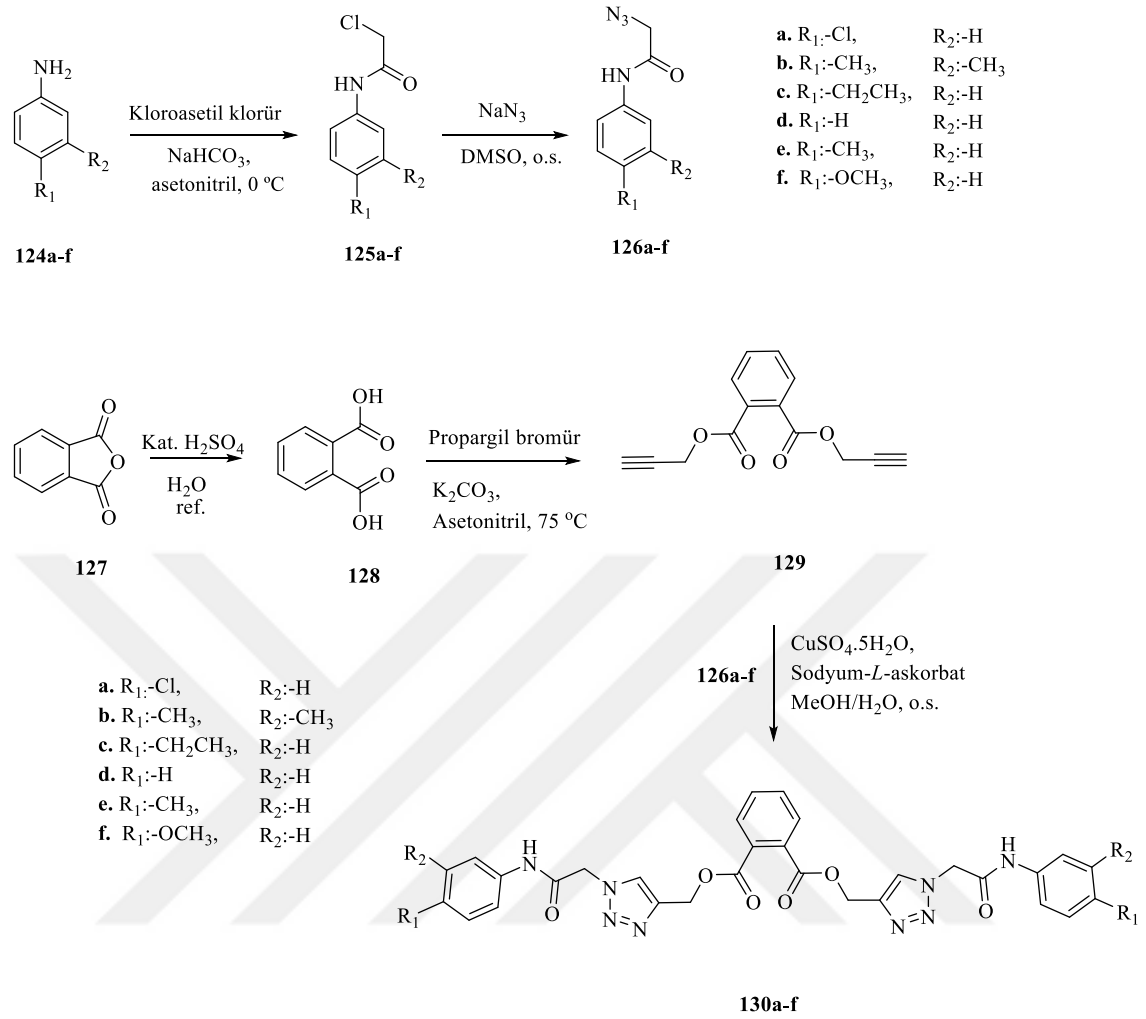
İnfrared (FT-IR) spektrumları	Perkin Elmer Precisely Spectrum One FT-IR Spektroskopisi
¹ H ve ¹³ C NMR analizleri	Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi
Kütle Analizleri	Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS
Tartım işlemleri	Radwag Analitik Hasas Terazî
Karıştırma ve ısıtma işlemleri	Heildoph Marka Magnetik Karıştırıcı
Kurutma işlemleri	Nüve EN 018 Model Etüv
Çözücü uzaklaştırma işlemleri	Heildoph Marka Rotary Evaporatör
Erime noktası tayinleri	Thermo Scientific
Reaksiyon takibi	CAMAG Marka UV-Lamba

3.1.2 Kullanılan kimyasallar

Çizelge 3.2 Kullanılan kimyasal maddeler

Adı	Kapalı formülü	Markası
Propargil bromür çözeltisi (%80 toluen)	C_3H_3Br	Acros
Sodyum <i>L</i> - ascorbat	$C_6H_7NaO_6$	Sigma-Aldrich
Potasyum karbonat	K_2CO_3	Sigma-Aldrich
Sodyum bikarbonat	$NaHCO_3$	Acros
Kloroasetilklorür	$ClCH_2COCl$	Sigma-Aldrich
Dimeti sülfoksit	C_2H_6OS	Carlo Erba
Asetonitril	C_2H_3N	Supelco
<i>n</i> -Hekzan	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	Sigma-Aldrich
Metanol	CH_4O	Acros
Dietileter	$C_4H_{10}O$	VWR
Hidroklorik asit (%1)	HCl	J.T.Baker
Etilasetat	$C_4H_8O_2$	Isolab
Sodyum azid	NaN_3	Acros
Bakır (II) sülfat pentahidrat	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	Acros
Anilin	C_6H_7N	Sigma-Aldrich
4-Metoksi anilin	C_7H_9NO	Sigma-Aldrich
4-Kloro anilin	C_6H_6NCl	Sigma-Aldrich
P-Toluidin	C_7H_9N	Acros
3,4-Dimetilanilin	$C_8H_{11}N$	Sigma-Aldrich
4-Etilanilin	$C_8H_{11}N$	Sigma-Aldrich
Silikajel 60 HF ₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif)	SiO_2	Sigma-Aldrich

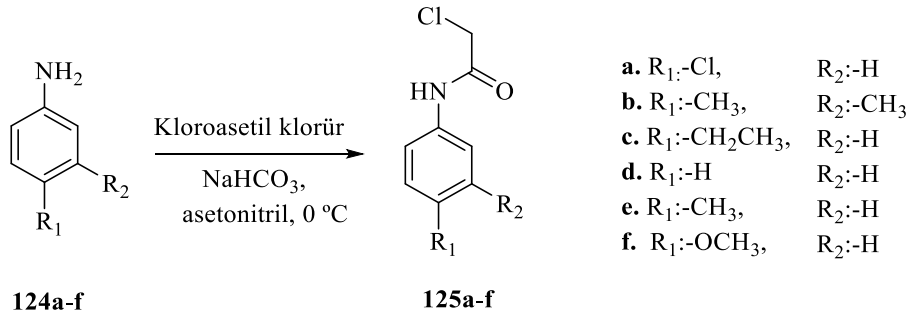
3.2 Yöntem



Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezi hedeflenen simetrik bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**130a-f**) sentez basamakları

3.2.1 2-Kloro-*N*-fenilasetamid (**125a-f**) türevlerinin sentezi

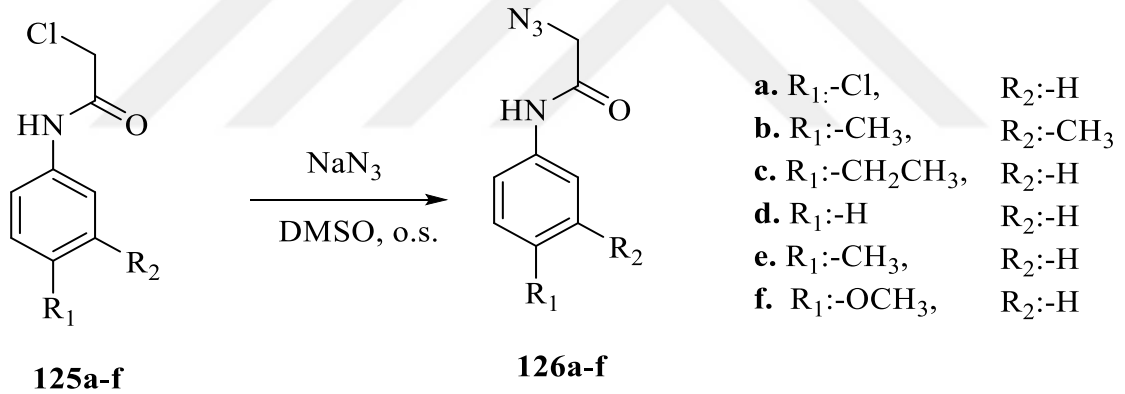
125a-f Bileşikleri, çeşitli anilin türevlerinin **124a-f** kloroasetilklorür ile NaHCO₃ varlığında asetonitril içerisindeki reaksiyonu ile literatürde belirtildiği gibi sentezlendi (Şekil 3.2) (Ayşe Tan ve Almaz, 2023). Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR spektroskopisi ile karakterize edildi. **125a-f** bileşiklerine ait FT-IR spektrumları EK-2 de verilmiştir.



Şekil 3.2 2-Kloro-*N*-fenilasetamid türevlerinin (**125a-f**) sentezi

3.2.2 2-Azido-*N*-fenilasetamid (**126a-f**) türevlerinin sentezi

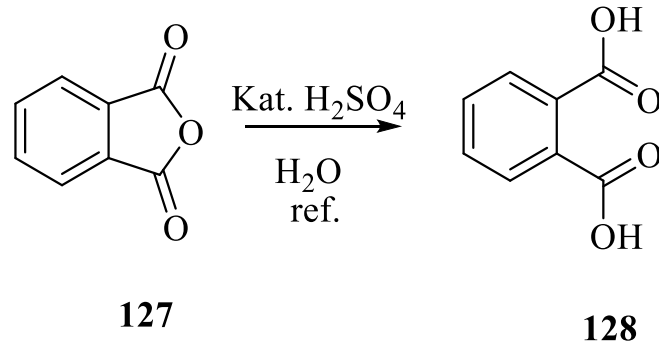
Literatürde bilinen **126a-f** bileşikleri, **125a-f** bileşiklerinin NaN_3 ile DMSO ortamında $\text{Cl} \rightarrow \text{N}_3$ yer değiştirme tepkimesi ile literatürde belirtildiği gibi sentezlendi (Şekil 3.3) (Ayse Tan ve Almaz, 2023). Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR spektroskopisi ile karakterize edildi. **126a-g** bileşiklerine ait FT-IR spektrumları EK-2 de verilmiştir.



Şekil 3.3. 2-Azido-*N*-fenilasetamid (**126a-f**) türevlerinin sentezi

3.2.3 Ftalik asit (**128**) bileşiğinin sentezi

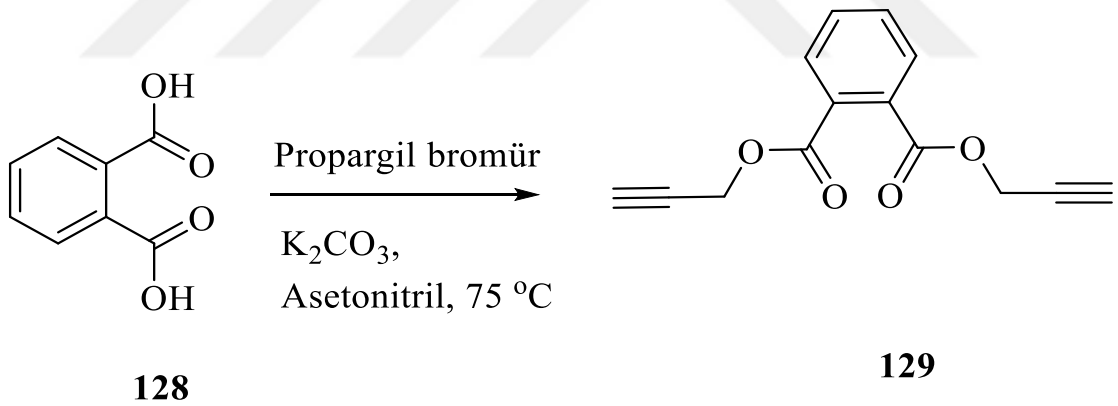
Ticari olarak da mevcut olan ftalik asit (**128**), izobenzofuran-1,3-dion (**127**) bileşiğinin sulu ortamda katalitik miktarda H_2SO_4 ile hidrolizi sonucu sentezlendi (Şekil 3.4) (Zhai ve ark., 2020). Elde edilen ftalik asitin (**128**) yapısı, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, ve HR-MS analizleri ile karakterize edildi. **128** bileşiğine ait spektrumlar EKLER kısmında verilmiştir.



Şekil 3.4 Ftalik asit (**128**) bileşiğinin sentezi

3.2.4 Di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) bileşiğinin sentezi

129 bileşiği, ftalik asitin (**128**) propargil bromür ile K_2CO_3 varlığında asetonitril içerisindeki reaksiyonu ile sentezlendi (Şekil 3.5) (Gahlaut, Gautam, Lama, ve Jana, 2023). Elde edilen **129** bileşiğinin yapısı, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HR-MS analizleri ile karakterize edildi. **129** Bileşiğine ait spektrumlar EKLER kısmında verilmiştir.

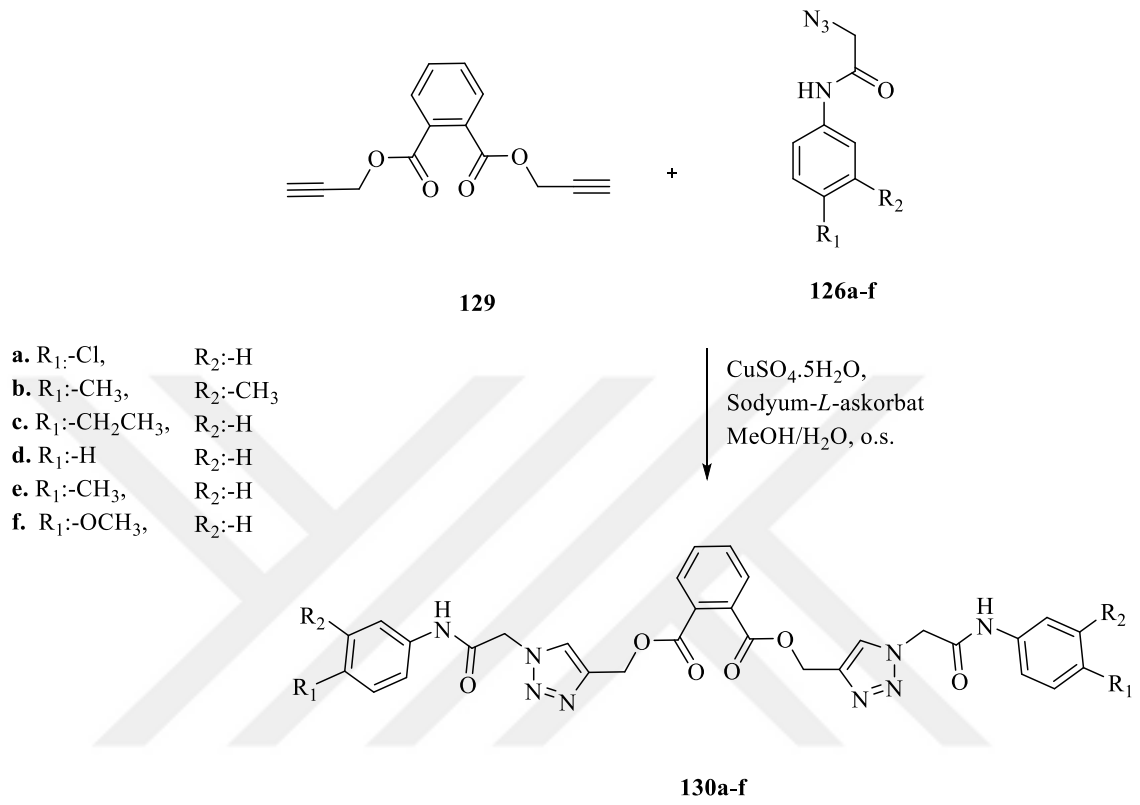


Şekil 3.5 Di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) bileşiğinin sentezi

3.2.5 Bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin (**130a-f**) sentezi

130a-f bileşikleri, CuAAC metodu (Rostovtsev ve ark., 2002) kullanılarak di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) ve **126a-f** bileşiklerinin $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve sodyum-*L*-askorbat varlığında $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ çözücü sistemi içerisinde reaksiyonu ile sentezlendi (Şekil 3.6). Elde edilen **130a-f** bileşiklerinin yapısı, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HR-

MS analizleri ile karakterize edildi. **130a-f** bileşiklerine ait spektrumlar EKLER kısmında verilmiştir.



Şekil 3.6 **130a-f** bileşiklerinin sentezi

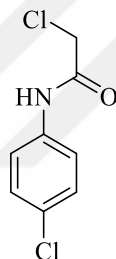
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI ve TARTIŞMA

4.1 Sentez

4.1.1 2-Kloro-*N*-fenilasetamid (125a-f) türevlerinin sentezi

Tek boyunlu bir balon içerisine alınan anilin türevi (**124a-f**) (1 mmol) 20 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamı 0 °C ye getirildi ve kloroasetilklorür (1 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamına NaHCO₃ (1 mmol) yavaş yavaş ilave edilerek karıştırma işlemine oda sıcaklığında 1 saat devam edildi. Reaksiyon takibi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile yapıldı. Anilin türevinin (**124a-f**) bitmesi sonucu reaksiyon durduruldu. Ortama 25 mL H₂O ve etilasetat (3x15 mL) ilave edilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Süzme işleminden sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı ve ham ürün elde edildi.

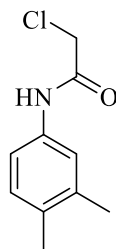
2-kloro-*N*-(4-klorofenil)asetamid (**125a**)



125a

Verim: %90, FT-IR: 3262, 3198, 3130, 3078, 3007, 2950, 2892, 2800, 1696, 1665, 1610, 1596, 1547, 1486, 1441, 1399,

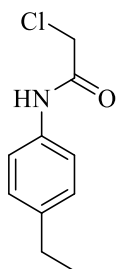
2-kloro-*N*-(3,4-dimetilfenil)asetamid (**125b**)



125b

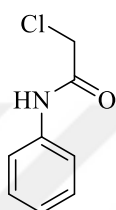
Verim: %90, FT-IR: 3275, 3060, 3028, 3007, 2950, 2882, 2782, 1646, 1586, 1551, 1498, 1454, 1425, 1365, 1334, 1324,

2-kloro-*N*-(4-etilfenil)asetamid (**125c**)

**125c**

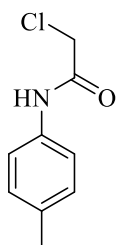
Verim: %90, FT-IR: 3272, 3202, 3089, 3032, 3135, 2964, 2932, 2867, 1737, 1686, 1666, 1612, 1550, 1511, 1450, 1402, 1340

2-kloro-N-fenilasetamid (125d)

**125d**

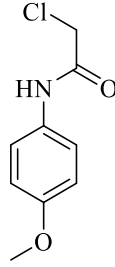
Verim: %90, FT-IR: 3265, 3206, 3142, 3069, 3050, 2939, 1691, 1668, 1601, 1556, 1496, 1443, 1402, 1343

2-kloro-N-(p-tolil)asetamid (125e)

**125e**

Verim: %90, FT-IR: 3271, 3204, 3134, 3089, 3035, 3000, 2953, 2921, 2860, 1693, 1671, 1613, 1551, 1509, 1400,

2-kloro-N-(4-metoksifenil)asetamid (125f)



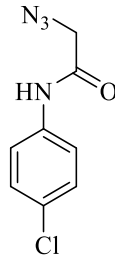
125f

Verim: %90, FT-IR: 3293, 3203, 3139, 3103, 3071, 3010, 2958, 2907, 2835, 1661, 1602, 1603, 1542, 1508, 1464, 1442, 1412, 1344

4.1.2 2-Azido-N-fenilasetamid (126a-f) türevlerinin genel sentezi

Oda sıcaklığında tek boyunlu bir balon içerisine 2-Kloro-N-fenilasetamid türevleri (**125a-f**) (1 mmol) ilave edildi ve 10 mL DMSO içerisinde çözüldü. Üzerine NaN_3 (2 mmol) ilave edilerek 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon takibi, İTK ile yapıldı. Çıkış bileşiğinin bitmesi ile ortama 25 mL H_2O ve etilasetat (3x15 mL) ilave edilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Süzme işleminden sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı ve ham ürün elde edildi.

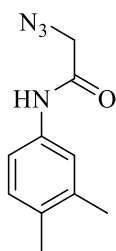
2-azido-N-(4-klorofenil)asetamid (126a)



126a

Verim: %90, FT-IR: 3317, 3284, 3207, 3135, 3082, 2100, 1702, 1678, 1609, 1544, 1491, 1420, 1405, 1305

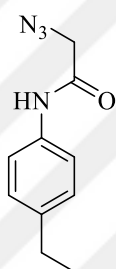
2-azido-N-(3,4-dimetilfenil)asetamid (126b)



126b

Verim: %90, FT-IR: 3258, 3192, 3083, 2907, 2096,1663, 1601, 1550, 1499, 1444, 1408, 1356

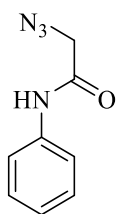
2-azido-N-(4-etilfenil)asetamid (126c)



126c

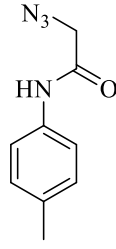
Verim: %90, FT-IR: 3251, 3189, 3128, 3072, 2966, 2932, 2910, 2875, 2095, 1661, 1610, 1546, 1510, 1457, 1415, 1359

2-azido-N-fenilasetamid (126d)

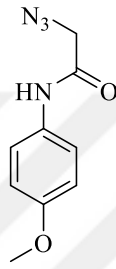


126d

Verim: %90, FT-IR: 3260, 3196, 3128, 3075, 3035, 2982, 2910, 2104, 1733, 1694, 1601, 1552, 1497, 1444, 1372

2-azido-N-(p-tolil)asetamid (126e)**126e**

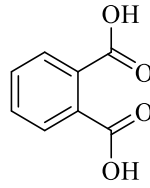
Verim: % 90, FT-IR: 3417,3260,3189, 3121, 2996, 2914, 2104, 1687, 1610, 1513, 1405

2-azido-N-(4-metoksifenil)asetamid (126f)**126f**

Verim: %90, FT-IR: 3253, 3200, 3135, 3085, 3014, 2960, 2932, 2914, 2839, 2108, 1654, 1604, 1551, 1509, 1463, 1445, 1414, 1317

4.1.3 Ftalik asit (128) bileşğinin sentezi

İzobenzofuran-1,3-dion (**127**) (1 mmol) bileşğii tek boyunlu bir balona alındı ve üzerine 20 mL H₂O ilave edildi. Katalitik miktarda %98'lik H₂SO₄ (2 damla) ilave edilerek reaksiyon ortamı suyun kaynama sıcaklığında 24 saat riflaks edildi. Reaksiyon takibi, İTK ile yapıldı. Reaksiyon bitiminde balon soğutuldu. Dibe çöken katı madde bir süzgeç kâğıdı yardımı ile süzöldü. Elde edilen kalıntı 20 mL soğuk saf H₂O ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutularak ftalik asit (**128**) ham ürün beyaz, katı kristal halinde elde edildi.



128

Verim: 90 %, Beyaz katı, **E.N:** 166-168 °C,

¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.66 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 7.60-7.59 (m, 2H),

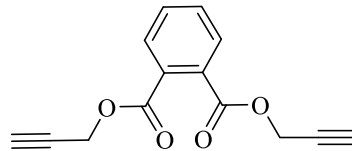
¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, DMSO-*d*₆): 169.2 (COOH), 133.2, 131.2, 128.8,

FT-IR (cm⁻¹): 3075, 3003, 2870, 2653, 2521, 1768, 1665, 1585, 1495, 1454, 1400,

HR-ESI-MS (C₈H₆O₄): *m/z* 167.03308 [*M*+H]⁺ (hesaplanan 167.13 [*M*+H]⁺)

4.1.4 Di(prop-2-in-1-il) ftalat (129) bileşiğinin sentezi

Tek boyunlu bir balona kurutulmuş formdaki ftalik asit (**128**) (1 mmol) alındı ve 20 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına K₂CO₃ (2 mmol) ilave edilerek yarım saat 75 °C de karıştırıldı. Daha sonra ortama propargil bromür (1.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Reaksiyon çıkış bileşiği bitinceye kadar devam etti. Reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra ortama 25 mL H₂O ve etilasetat (3x15 mL) ilave edilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Süzme işleminden sonra organik fazın çözücüsü evaporatör ile uzaklaştırıldı, di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) ham ürün elde edildi. Elde edilen ürün silika jel dolgululu bir kolonda (70 cm x 5 cm) EtOAc:*n*-Hekzan (1:9) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Koyu sarı renkli, sıvı di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) bileşiği %75 (1 mmol) verimle elde edildi.



129

¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, CDCl₃): 7.76 (Ar-H, dd, *J*=5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.56 (Ar-H, dd, *J*=6, 3.6 Hz, 2H), 4.92 (CH₂, d, *J*=2,4, 4H), 2.56 (\equiv C-H, t, *J*=4.8, 2H),

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, CDCl₃): 166.5, 131.5, 131.1, 129.1, 77.2, 75.6, 53.2,

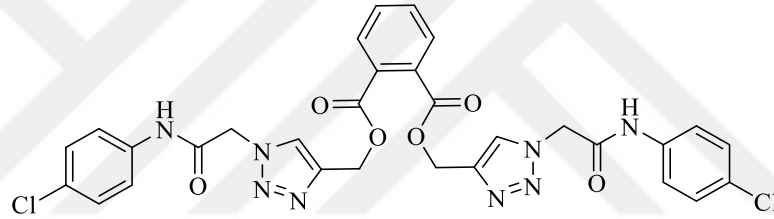
FT-IR (cm⁻¹): 3288, 3071, 2946, 2128, 1721, 1599, 1579, 1488, 1445, 1434, 1396,

HR-ESI-MS (C₁₄H₁₀O₄): *m/z* 243.06512 [*M*+H]⁺ (hesaplanan 243.23 [*M*+H]⁺)

4.1.5 130a-f bileşiklerinin genel sentezi

Oda sıcaklığında tek boyunlu bir balonda di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) (1 mmol) 15 mL metanol içerisinde çözüldü. Ortama 2-azido-*N*-fenilasetamid türevi (**126a-f**) (2 mmol) ilave edildi ve karıştırma işlemine devam edildi. 5 mL saf su içerisinde çözülmüş $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,2 mmol) ve 5 mL saf su içerisinde çözülmüş sodyum-*L*-askorbat (0,2 mmol) çözeltileri sırasıyla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi. **129** bileşiğinin bittiği reaksiyon ortamına, 25 mL H_2O ve etilasetat (3x25 mL) ilave edilerek ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Süzme işleminden sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Ham ürün dietileter ile saflaştırıldı.

Bis((1-(2-((4-klorofenil)amino)-2-oksoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil) ftalat (**130a**)



130a

Verim: 80 %, Beyaz katı, **E.N:** 244-246°C,

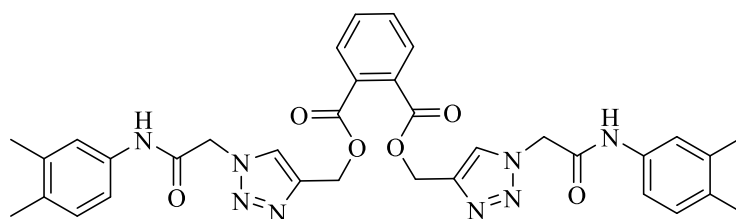
¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.63 (N-H, s, 2H), 8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.75-7.68 (Ar-H, m, 4H), 7.59 (Ar-H, d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.38 (Ar-H, d, $J=8.8$ Hz, 4H), 5.37 (CH₂, s, 4H), 5.36 (CH₂, s, 4H),

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 167.0, 164.8, 141.6, 137.8, 132.3, 131.6, 129.3, 129.2, 127.8, 127.2, 121.2, 59.0, 52.7,

FT-IR (cm^{-1}): 3260, 3132, 3082, 2957, 1737, 1712, 1671, 1591, 1545, 1490, 1441, 1402, 1366,

HR-ESI-MS ($\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$): m/z 663.12879 [M]⁺ (hesaplanan 663.47 [M]⁺)

Bis((1-(2-((3,4-dimetilfenil)amino)-2-oksoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)ftalat (130b)



130b

Verim: 83 %, Beyaz katı, **E.N:** 184-186°C,

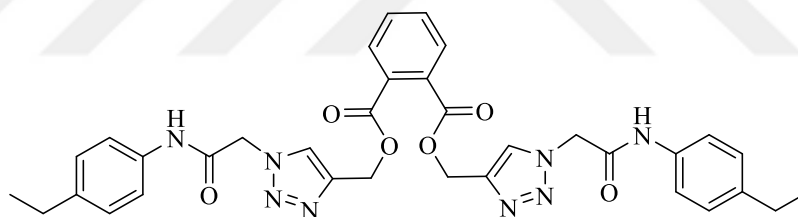
¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.43 (N-H, s, 2H), 8.26 (Ar-H, s, 2H), 7.76-7.69 (Ar-H, m, 4H), 7.35 (Ar-H, s, 2H), 7.29 (Ar-H, d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.05 (Ar-H, d, *J*=8 Hz, 2H), 5.36 (CH₂, s, 4H), 5.33 (CH₂, s, 4H), 2.17 (CH₃, s, 6H), 2.15 (CH₃, s, 6H)

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, DMSO-*d*₆): 167.0, 164.2, 141.5, 136.9, 136.6, 132.3, 131.9, 131.6, 130.1, 129.3, 127.2, 120.9, 117.2, 59.0, 52.6, 20.0, 19.2,

FT-IR (cm⁻¹): 3283, 3135, 3078, 3028, 2975, 2914, 1717, 1670, 1597, 1544, 1502, 1448, 1409, 1381, 1366,

HR-ESI-MS (C₃₄H₃₄N₈O₆): *m/z* 651.26930 [M+H]⁺ (hesaplanan 651.70 [M+H]⁺)

Bis((1-(2-((4-etilfenil)amino)-2-oksoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)ftalat (130c)



130c

Verim: 88 %, Beyaz katı, **E.N:** 184-186°C,

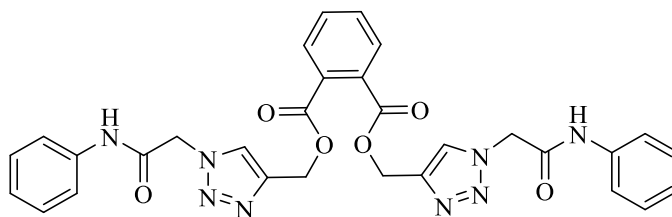
¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.43 (N-H, s, 2H), 8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.76-7.69 (Ar-H, m, 4H), 7.47 (Ar-H, d, *J*=7.6 Hz, 4H), 7.14 (Ar-H, d, *J*=8.4 Hz, 4H), 5.36 (CH₂, s, 4H), 5.34 (CH₂, s, 4H), 2.55 (çözücü sinyali ile çakışık, CH₂, q, *J*=6.8 Hz, 4H), 1.14 (CH₃, t, *J*=7.6 Hz, 6H),

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, DMSO-*d*₆): 167.0, 164.3, 141.5, 139.5, 136.6, 132.3, 131.6, 129.2, 128.4, 127.2, 119.7, 59.0, 52.6, 28.0, 16.1,

FT-IR (cm⁻¹): 3267, 3200, 3132, 3085, 2964, 2867, 1728, 1721, 1691, 1662, 1609, 1579, 1548, 1513, 1486, 1448, 1415, 1366, 1336,

HR-ESI-MS (C₃₄H₃₄N₈O₆): *m/z* 651.26942 [M+H]⁺ (hesaplanan 651.70 [M+H]⁺)

Bis((1-(2-okso-2-(fenilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil) ftalat (130d)



130d

Verim: 78 %, Beyaz katı, **E.N:** 182-184°C,

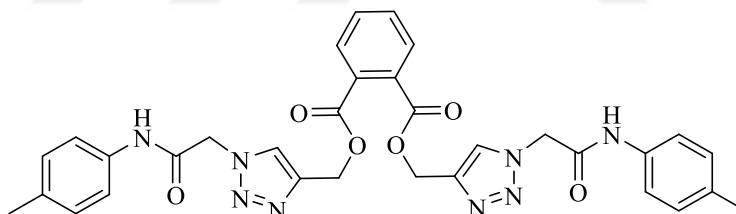
¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.49 (N-H, s, 2H), 8.28 (Ar-H, s, 2H), 7.76-7.68 (Ar-H, m, 4H), 7.57 (Ar-H, d, *J*=7.6 Hz, 4H), 7.32 (Ar-H, t, *J*=7.6 Hz, 4H), 7.08 (Ar-H, t, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.37 (CH₂, s, 8H),

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, DMSO-*d*₆): 167.0, 164.6, 141.7, 138.92, 132.4, 131.6, 129.4, 127.4, 124.2, 119.7, 59.0, 52.7,

FT-IR (cm⁻¹): 3332, 3270, 3150, 3064, 2992, 2957, 1714, 1693, 1674, 1601, 1550, 1497, 1470, 1446, 1413, 1384, 1364,

HR-ESI-MS (C₃₀H₂₆N₈O₆): *m/z* 595.20593 [*M*+H]⁺ (hesaplanan 595.59 [*M*+H]⁺)

Bis((1-(2-okso-2-(p-tolilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil) ftalat (130e)



130e

Verim: 85 %, Beyaz katı, **E.N:** 214-216 °C,

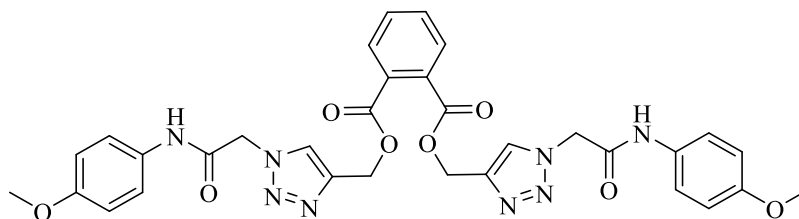
¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.40 (N-H, s, 2H), 8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.75-7.70 (Ar-H, m, 4H), 7.46-7.44 (Ar-H, m, 4H), 7.13-7.11 (Ar-H, m, 4H), 5.36 (CH₂, s, 4H), 5.34 (CH₂, s, 4H), 2.24 (CH₃, s, 6H),

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, DMSO-*d*₆): 167.0, 164.2, 141.7, 136.3, 133.2, 132.3, 131.5, 129.7, 129.3, 127.4, 119.7, 58.9, 52.7, 20.9,

FT-IR (cm⁻¹): 3260, 3132, 3064, 2960, 2914, 1715, 1673, 1596, 1546, 1513, 1488, 1466, 1440, 1411,

HR-ESI-MS (C₃₂H₃₀N₈O₆): *m/z* 623.23777 [*M*+H]⁺ (hesaplanan 623.64 [*M*+H]⁺)

Bis((1-(2-((4-metoksifenil)amino)-2-oksoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)ftalat (130f)



130f

Verim: 85 %, Beyaz katı, **E.N:** 206-208 °C,

¹H NMR (δ , ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.35 (N-H, s, 2H), 8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.75-7.69 (Ar-H, m, 4H), 7.48 (Ar-H, d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.89 (Ar-H, d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 5.34 (CH₂, d, *J* = 7.2 Hz, 8H), 3.71 (OCH₃, s, 6H),

¹³C NMR (δ , ppm, 100 MHz, DMSO-*d*₆): 167.0, 164.0, 156.0, 141.6, 132.3, 131.9, 131.6, 129.3, 127.2, 121.2, 114.4, 59.0, 55.6, 52.6,

FT-IR (cm⁻¹): 3278, 3142, 3071, 2996, 2953, 2835, 1716, 1671, 1602, 1579, 1548, 1511, 1463, 1443, 1415,

HR-ESI-MS (C₃₂H₃₀N₈O₈): *m/z* 655.22793 [*M*+H]⁺ (hesaplanan 655.64 [*M*+H]⁺)

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tezi kapsamında, literatürde olmayan yeni simetrik yapıda bis-1,2,3-triazol halkası ihtiva eden hedef bileşikler (**130a-f**) CuAAC metodu kullanılarak Şekil 3.1 de verilen reaksiyon basamakları ile başarılı bir şekilde sentezlendi. FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS spektrumları ile yapıları karakterize edildi. Tasarlanmış olduğumuz simetrik bis-1,2,3-triazol bileşikler (**130a-f**), yapısında iki adet 1,2,3-triazol halkası içermekle birlikte, iki adet sübstitüe-*N*-fenilasetamid yapısı içermektedir. Literatürde 1,2,3-triazol halkası içeren bileşiklerin yapısal olarak çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Akolkar ve ark., 2023; Ayse Tan ve Almaz, 2023). Aynı şekilde sübstitüe-*N*-fenilasetamid türevlerinin de çok çeşitli biyoaktif komponentlerin yapısında buldukları ve değişen sübstitüent ile aktivitelerde de değişikliklerin gözlendiği pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Hem triazol halkasını hem de sübstitüe-*N*-fenilasetamid halkasını içeren ve her iki halkayı da çift yönlü barındıran moleküllerin biyolojik aktivite de daha etkin bir rol oynayacağı düşüncesi ile hedef ürünlerimizi tasarladık. Bis-1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi, nispeten mono-1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezine göre daha yavaş ilerleyen reaksiyonlardır. Bu anlamda yapmış olduğumuz çalışmada uygun reaksiyon şartları geliştirilerek hem reaksiyon süresi kısaltıldı hem de reaksiyon verimi arttırıldı. Hedef ürünlerin sentezinde bir Klık kimya uygulaması olan CuAAC metodu kullanıldı. Bu metod, bir terminal alkin ve azid bileşiklerinin Cu(I) katalizörlüğünde ılıman şartlardaki 1,3-dipolarsiklokatılma reaksiyonudur. Yapmış olduğumuz çalışmada bis-terminal alkin bileşiği olarak **129** ve azid bileşiği olarak 2-azido-*N*-fenilasetamid türevleri (**126a-f**) kullanılmıştır.

2-Azido-*N*-fenilasetamid türevleri **126a-f** ticari olarak mevcut ve yine literatürde sentezi bilinen, bilim insanları tarafından da oldukça yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir. Bu çalışma da, ilgili bileşikler literatürde bilinen ve daha önce de grubumuz tarafından gerçekleştirilen bir yöntemle sentezlenmiştir (Akolkar ve ark., 2023; Ayse Tan ve Almaz, 2022). Bu amaçla, çeşitli anilin türevlerinin öncelikle kloroasetilklorür ile reaksiyonu gerçekleştirilerek 2-kloro-*N*-fenilasetamid **125a-f** türevleri sentezlenmiş, **125a-f** bileşiklerinin de NaN₃ ile yer değiştirme tepkimeleri gerçekleştirilerek **126a-f** bileşikler sentezlenmiştir. **125a-f** Bileşiklerinin yapısında bulunan N=N gerilme titreşimleri FT-IR analizleri ile karakterize edilmiştir (Çizelge 5.1).

Çizelge 5.1 2-Azido-*N*-fenilasetamid türevlerine (**126a-f**) ait N=N gerilme titreşimleri

Bileşik No	N=N gerilme titreşimi (cm ⁻¹)
126a	2100
126b	2096
126c	2095
126d	2104
126e	2104
126f	2108

Literatürde bilinen bis-terminal alkin bileşiğinin (**129**) sentezi için (Gahlaut ve ark., 2023), öncelikle ftalik anhidrit (**127**) asidik ortamda hidroliz edildi ve ftalik asit (**128**) elde edildi. Ftalik asitin (**128**) propargil bromür ile reaksiyonundan bis-alkin yapısındaki di(prop-2-in-1-il) ftalat (**129**) bileşiği sentezlendi. **129** Bileşiğinin yapısı çözücü olarak CDCl₃ içerisinde alınan ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri ile karakterize edildi. Buna göre ¹H-NMR spektrumunda, CH₂ protonları 4.92 ppm de (d, *J*=2.4 Hz, 4H) sinyal verirken, asetilen protonlarına ait C≡C-H sinyalleri 2.56 ppm de (t, *J*=4.8 Hz, 2H) karakterize edilmiştir. Yapıya ait aromatik H sinyalleri ise, 7.76 ppm (dd, *J*=5.6, 3.2 Hz, 2H) ve 7.56 ppm (dd, *J*=6, 3.6 Hz, 2H) olarak tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise, C*H₂ karbonları 53.2 ppm, C≡C*-H karbonları 75.6 ppm, C*≡C-H karbonları 77.2 ppm, aromatik karbonlar 131.5, 131.1, 129.1 ppm de ve ester karbonil karbonları (C*=O) 166.5 ppm de karakterize edilmiştir. **129** bileşiğinin FT-IR spektrumundaki 3288 cm⁻¹ de C≡C-H gerilme titreşimleri, 2128 cm⁻¹ de C≡C gerilme titreşimleri ve 1721 cm⁻¹ de ester C=O gerilme titreşimleri yapıyı doğrulamaktadır. Aynı zamanda HR-ESI-MS (C₁₄H₁₀O₄) analizi de (*m/z* 243.06512 [*M*+H]⁺) kütle spektrumu yapıyı doğrulamaktadır.

Hedef ürünlerin (**130a-f**) sentezi, bis alkin **129** ve azido **126a-f** bileşiklerinin CuAAC reaksiyonu yani, CuSO₄.5H₂O ve sodyum-*L*-askorbat eşliğinde MeOH/H₂O çözücü sisteminde reaksiyonu ile gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Simetrik bir yapıya sahip olan ve yapısında iki adet 1,2,3-triazol halkası içeren **130a-f** bileşiklerinin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-ESI-MS analizleri ile yapıları aydınlatılmıştır. **130a-f** Bileşiklerinin yapısal olarak benzerliklerinden dolayı karakterizasyonda model olarak

130a bileşiminin yapısı detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Diğer bileşiklerin yapısal karakterizasyonu Çizelge 5.2, de özetlenmiştir.

130a bileşiminin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, N-H protonları 10.63 ppm (s, 2H), aromatic protonlar 8.27 ppm (s, 2H), 7.75-7.68 ppm (m, 4H), 7.59 ppm (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.38 ppm (d, *J*=8.8 Hz, 4H) de karakterize edilmiştir. 5.37 ppm (s, 4H) ve 5.36 ppm de (s, 4H) sinyaller sırasıyla amit grubuna bağlı CH₂ ve ester grubuna bağlı CH₂ protonlarına aittir. **130a** bileşiminin DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, 167.0 ppm ve 164.8 ppm ester ve amit karbonil karbonları olarak karakterize edilirken, 141.6-121.2 ppm arasında bulunan 9 karbon yapıdaki aromatik karbonları temsil etmektedir. 59.0 ppm ve 52.7 ppm deki sinyaller ise C*H₂ karbonları olarak karakterize edilmiştir.

CuAAC tepkimesinin gerçekleşip 1,2,3-triazol halkasının oluştuğu FT-IR analizleri ile de tespit etmek mümkündür. Triazol halkasında bulunan C=C-H protonları FT-IR analizlerinde yaklaşık 3100 cm⁻¹ civarında karakterize edilmektedir (Ayse Tan ve Almaz, 2023). Buna göre **130a** bileşiminin FT-IR spektrumunda, 3132 cm⁻¹ de gelen sinyal yapıdaki triazol halkasını göstermektedir. FT-IR analizinde aynı zamanda N-H gerilme sinyalleri 3260 cm⁻¹, aromatik ve alifatik (C=C-H ve C-C-H) gerilme titreşimleri 3082-2957 cm⁻¹ arası, 1737 cm⁻¹ ve 1712 cm⁻¹ ester C=O gerilme titreşimleri ve 1671 cm⁻¹ de amit C=O gerilme titreşimleri karakterize edilmiştir.

Çizelge 5.2. 130a-f Bileşiklerinin ¹H-NMR sonuçları

Bileşik No	N-H	Ar-H	CH ₂	Diğer Gruplar
130a	10.63	8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.75-7.68 (Ar-H, m, 4H), 7.59 (Ar-H, d, <i>J</i> =8.4 Hz, 4H), 7.38 (Ar-H, d, <i>J</i> =8.8 Hz, 4H),	5.37 (CH ₂ , s, 4H), 5.36 (CH ₂ , s, 4H)	
130b	10.43	8.26 (Ar-H, s, 2H), 7.76-7.69 (Ar-H, m, 4H), 7.35 (Ar-H, s, 2H), 7.29 (Ar-H, d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.05 (Ar-H, d, <i>J</i> =8 Hz, 2H),	5.36 (CH ₂ , s, 4H), 5.33 (CH ₂ , s, 4H),	2.17 (CH ₃ , s, 6H), 2.15 (CH ₃ , s, 6H)
130c	10.43	8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.76-7.69 (Ar-H, m, 4H), 7.47 (Ar-H, d, <i>J</i> =7.6 Hz, 4H), 7.14 (Ar-H, d, <i>J</i> =8.4 Hz, 4H),	5.36 (CH ₂ , s, 4H), 5.34 (CH ₂ , s, 4H),	2.55 (çözücü sinyali ile çakışık, CH ₂ , q, <i>J</i> =6.8 Hz, 4H) 1.14 (CH ₃ , t, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H),
130d	10.49	8.28 (Ar-H, s, 2H), 7.76-7.68 (Ar-H, m, 4H), 7.57 (Ar-H, d, <i>J</i> =7.6 Hz, 4H), 7.32 (Ar-H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, 4H), 7.08 (Ar-H, t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H),	5.37 (CH ₂ , s, 8H),	
130e	10.40	8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.75-7.70 (Ar-H, m, 4H), 7.46-7.44 (Ar-H, m, 4H), 7.13-7.11 (Ar-H, m, 4H),	5.36 (CH ₂ , s, 4H), 5.34 (CH ₂ , s, 4H),	2.24 (CH ₃ , s, 6H),
130f	10.35	8.27 (Ar-H, s, 2H), 7.75-7.69 (Ar-H, m, 4H), 7.48 (Ar-H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 6.89 (Ar-H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H),	5.34 (CH ₂ , d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 8H),	3.71 (OCH ₃ , s, 6H),

Çizelge 5.3. 130a-f Bileşiklerinin ¹³C-NMR sonuçları

Bileşik No	Ester C=O	Amit C=O	Aromatik Karbonlar	CH ₂	Diğer Gruplar
130a	167.0	164.8	141.6, 137.8, 132.3, 131.6, 129.3, 129.2, 127.8, 127.2, 121.2,	59.0, 52.7	
130b	167.0	164.2	141.5, 136.9, 136.6, 132.3, 131.9, 131.6, 130.1, 129.3, 127.2, 120.9, 117.2,	59.0, 52.6	Ar- <u>CH</u> ₃ 20.0, 19.2
130c	167.0	164.3	141.5, 139.5, 136.6, 132.3, 131.6, 129.2, 128.4, 127.2, 119.7,	59.0, 52.6	Ar- <u>CH</u> ₂ -CH ₃ 28.0, Ar-CH ₂ - <u>CH</u> ₃ 16.1
130d	167.0	164.6	141.7, 138.92, 132.4, 131.6, 129.4, 127.4, 124.2, 119.7,	59.0, 52.7	
130e	167.0	164.2	141.7, 136.3, 133.2, 132.3, 131.5, 129.7, 129.3, 127.4, 119.7	58.9, 52.7	Ar- <u>CH</u> ₃ 20.9
130f	167.0	164.0	156.0, 141.6, 132.3, 131.9, 131.6, 129.3, 127.2, 121.2, 114.4,	59.0, 55.6	Ar- <u>OCH</u> ₃ 52.6

KAYNAKLAR

- Akolkar, S. V., Shaikh, M. H., Bhalmode, M. K., Pawar, P. U., Sangshetti, J. N., Damale, M. G., ve Shingate, B. B. (2023). Click chemistry inspired syntheses of new amide linked 1, 2, 3-triazoles from naphthols: biological evaluation and in silico computational study. *Research on Chemical Intermediates*, 49(6), 2725-2753.
- Alam, M. M. (2022). 1, 2, 3-Triazole hybrids as anticancer agents: a review. *Archiv der pharmazie*, 355(1), 2100158.
- Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., ve Balasubramanian, S. (2018). 1, 2, 3-Triazole-fused spirochromenes as potential anti-tubercular agents: Synthesis and biological evaluation. *RSC advances*, 8(30), 16997-17007.
- Boechat, N., Ferreira, M. d. L. G., Pinheiro, L. C., Jesus, A. M., Leite, M. M., Júnior, C. C., . . . Krettli, A. U. (2014). New compounds hybrids 1H-1, 2, 3-Triazole-Quinoline against plasmodium falciparum. *Chemical biology ve drug design*, 84(3), 325-332.
- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., ve Passarella, D. (2017). The 1, 2, 3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572-1581.
- Booker, M. L., Bastos, C. M., Kramer, M. L., Barker, R. H., Skerlj, R., Sidhu, A. B., . . . Bravo, J. E. G. (2010). Novel inhibitors of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase with anti-malarial activity in the mouse model. *Journal of Biological Chemistry*, 285(43), 33054-33064.
- Brandão, G. C., Missias, F. C. R., Arantes, L. M., Soares, L. F., Roy, K. K., Doerksen, R. J., . . . Pereira, G. R. (2018). Antimalarial naphthoquinones. Synthesis via click chemistry, in vitro activity, docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds. *European journal of medicinal chemistry*, 145, 191-205.
- Chawla, A., ve Kaur, P. (2013). Microwave Synthesis as a Part of Green Chemistry for the Synthesis of Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives. *ChemInform*, 44(36), no-no.
- Chekir, S., Debbabi, M., Regazzetti, A., Dargère, D., Laprèvote, O., Jannet, H. B., ve Gharbi, R. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1, 2, 3-triazole linked coumarinopyrazole conjugates as potent anticholinesterase, anti-5-lipoxygenase, anti-tyrosinase and anti-cancer agents. *Bioorganic chemistry*, 80, 189-194.
- Chopra, K., Misra, S., ve Kuhad, A. (2011). Current perspectives on pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(3), 335-350.
- Chopra, R., Chibale, K., ve Singh, K. (2018). Pyrimidine-chloroquinoline hybrids: Synthesis and antiplasmodial activity. *European journal of medicinal chemistry*, 148, 39-53.

- Çot, A., Özgeriş, F. B., Şahin, İ., Çeşme, M., Onur, S., ve Tümer, F. (2022). Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer activity of new hybrid structures based on diarylmethanol and 1, 2, 3-triazole. *Journal of Molecular Structure*, 1269, 133763.
- de Oliveira C. Brum, J., Neto, D. C. F., de Almeida, J. S. F., Lima, J. A., Kuca, K., França, T. C. C., ve Figueroa-Villar, J. D. (2019). Synthesis of new quinoline-piperonal hybrids as potential drugs against Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3944.
- Dey, M., ve Singh, R. K. (2022). Exposure of aluminium to C6 glioma cells modulates molecular and functional neurotoxic markers. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(12), e23210.
- Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S., ve Srivastava, S. (2011). Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Advances in Biological Research*, 5(3), 120-144.
- Düğdü, E., Ünlüer, D., Çelik, F., Sancak, K., Alpay Karaoğlu, Ş., ve Özel, A. (2016). Synthesis of novel symmetrical 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-bis-triazole derivatives via 'click chemistry' and their biological evaluation. *Molecules*, 21(5), 659.
- El Malah, T., Mageid, R. E. A., Awad, H. M., ve Nour, H. F. (2020). Copper (i)-catalysed azide-alkyne cycloaddition and antiproliferative activity of mono- and bis-1, 2, 3-triazole derivatives. *New Journal of Chemistry*, 44(42), 18256-18263.
- El Malah, T., Nour, H. F., Satti, A. A., Hemdan, B. A., ve El-Sayed, W. A. (2020). Design, synthesis, and antimicrobial activities of 1, 2, 3-triazole glycoside clickamers. *Molecules*, 25(4), 790.
- Elamari, H., Slimi, R., Chabot, G. G., Quentin, L., Scherman, D., ve 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.
- Gahlaut, P. S., Gautam, D., Lama, P., ve Jana, B. (2023). Unusual coordination of a 1, 2, 3-triazolyl-pyridine ligand in a Pd (ii) complex: application in the Suzuki-Miyaura coupling reaction. *New Journal of Chemistry*, 47(14), 6871-6879.
- Hein, C. D., Liu, X.-M., ve Wang, D. (2008). Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharmaceutical research*, 25, 2216-2230.
- Huisgen, R., 1963. 1,3-Dipolar Cycloadditions Past and Future, *Angewandte Chemie., Int. Ed. Engl.*, 2(10), 656-598.
- Huisgen, R., 1984. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, *Wiley*, 817, New York
- Kanso, H., Ben Jrad, A., Inguibert, N., Rammal, W., Philouze, C., Thomas, F., . . . Calas-Blanchard, C. (2021). Synthesis and Characterization of Bis-1, 2, 3-Triazole Ligand and its Corresponding Copper Complex for the Development of Electrochemical Affinity Biosensors. *Chemistry—A European Journal*, 27(37), 9580-9588.

- Kant, R., Singh, V., Nath, G., Awasthi, S. K., ve Agarwal, A. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of ciprofloxacin tethered bis-1, 2, 3-triazole conjugates as potent antibacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 218-228.
- Karypidou, K., Ribone, S. R., Quevedo, M. A., Persoons, L., Pannecouque, C., Helsen, C., . . . Dehaen, W. (2018). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1, 2, 3-triazoles as potential anti-coronavirus agents. *Bioorganic ve medicinal chemistry letters*, 28(21), 3472-3476.
- Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., . . . Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 35, 20587384211002621.
- Kaushik, C., Kumar, K., Lal, K., Narasimhan, B., ve Kumar, A. (2016). Synthesis and antimicrobial evaluation of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles containing benzofused N-heteroaromatic moieties. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 147, 817-828.
- Kiran, K., Sarasija, M., Ananda Rao, B., Namratha, V., Ashok, D., ve Srinivasa Rao, A. (2019). Design, synthesis, and biological activity of new bis-1, 2, 3-triazole derivatives bearing thiophene-chalcone moiety. *Russian Journal of General Chemistry*, 89, 1859-1866.
- Kolb, H. C., Finn, M., ve Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021.
- Kumar, S., Singh, G., Tittal, R. K., Singh, J., Ghule, V. D., ve Sharma, R. (2024). Selective quinizarin-linked bis-1, 2, 3-triazoles as probes for Fe (II)/(III): Characterization, metal ion binding, DFT, and antiallergy activity via docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1299, 137142.
- Lal, K., Yadav, P., Kumar, A., Kumar, A., ve Paul, A. K. (2018). Design, synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and molecular modeling studies of some dehydroacetic acid-chalcone-1, 2, 3-triazole hybrids. *Bioorganic chemistry*, 77, 236-244.
- Li, L., Gomes, C. S., Gomes, P. T., Duarte, M. T., ve Fan, Z. (2011). New tetradentate N, N, N, N-chelating α -diimine ligands and their corresponding zinc and nickel complexes: synthesis, characterisation and testing as olefin polymerisation catalysts. *Dalton Transactions*, 40(13), 3365-3380.
- Manohar, S., Khan, S. I., ve Rawat, D. S. (2011). Synthesis of 4-aminoquinoline-1, 2, 3-triazole and 4-aminoquinoline-1, 2, 3-triazole-1, 3, 5-triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents. *Chemical biology ve drug design*, 78(1), 124-136.
- Michael, A., ve Auf, U. D. E. V. D. (1893). Acetylendicarbonsäuremethylester. *J. prakt. Chem*, 48, 94-95.

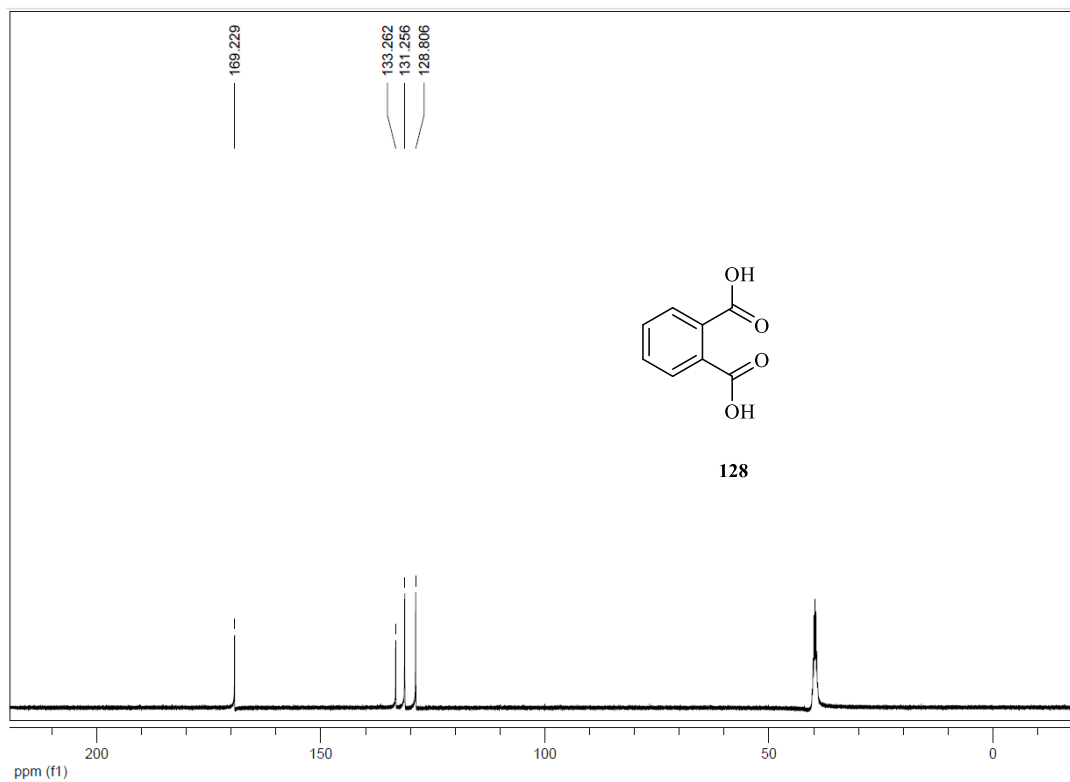
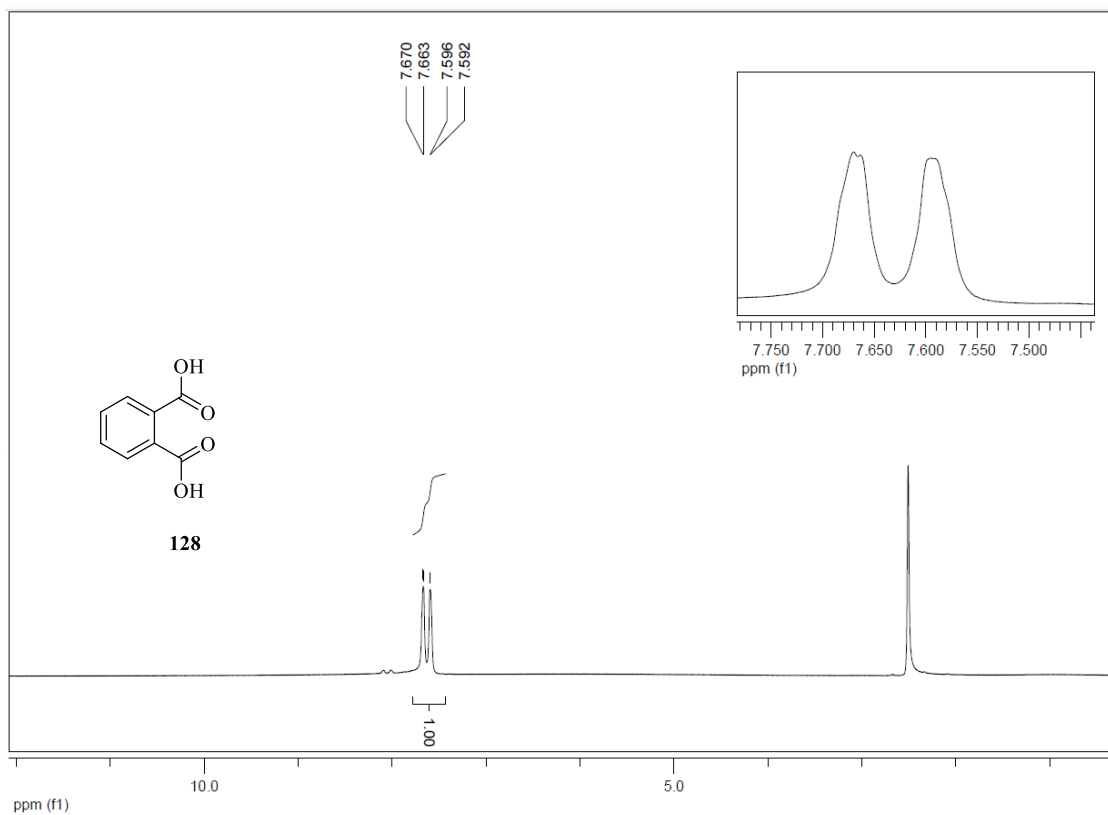
- Naaz, F., Pallavi, M. P., Shafi, S., Mulakayala, N., Yar, M. S., ve Kumar, H. S. (2018). 1, 2, 3-triazole tethered Indole-3-glyoxamide derivatives as multiple inhibitors of 5-LOX, COX-2 ve tubulin: Their anti-proliferative ve anti-inflammatory activity. *Bioorganic chemistry*, 81, 1-20.
- Narsimha, S., Kumar, N. S., Swamy, B. K., Reddy, N. V., Hussain, S. A., ve Rao, M. S. (2016). Indole-2-carboxylic acid derived mono and bis 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles: Synthesis, characterization and evaluation of anticancer, antibacterial, and DNA-cleavage activities. *Bioorganic ve medicinal chemistry letters*, 26(6), 1639-1644.
- Negi, B., Kumar, D., Kumbukgolla, W., Jayaweera, S., Ponnann, P., Singh, R., . . . Rawat, D. S. (2016). Anti-methicillin resistant Staphylococcus aureus activity, synergism with oxacillin and molecular docking studies of metronidazole-triazole hybrids. *European journal of medicinal chemistry*, 115, 426-437.
- Nural, Y., Ozdemir, S., Yalcin, M. S., Demir, B., Atabey, H., Ece, A., ve Seferoglu, Z. (2021). Synthesis, Biological Evaluation, Molecular Docking, and Acid Dissociation Constant of New Bis-1, 2, 3-triazole Compounds. *ChemistrySelect*, 6(28), 6994-7001.
- Ozimiński, W. P., Dobrowolski, J. C., ve Mazurek, A. P. (2003). DFT studies on tautomerism of C5-substituted 1, 2, 3-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 651, 697-704.
- Poonia, N., Lal, K., ve Kumar, A. (2021). Design, synthesis, antimicrobial evaluation and in silico studies of symmetrical bis (urea-1, 2, 3-triazole) hybrids. *Research on Chemical Intermediates*, 47, 1087-1103.
- Rasmussen, L. K., Boren, B. C., ve Fokin, V. V. (2007). Ruthenium-catalyzed cycloaddition of aryl azides and alkynes. *Organic letters*, 9(26), 5337-5339.
- Rawat, R., ve Verma, S. M. (2021). High-throughput virtual screening approach involving pharmacophore mapping, ADME filtering, molecular docking and MM-GBSA to identify new dual target inhibitors of Pf DHODH and Pf Cytbc1 complex to combat drug resistant malaria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(14), 5148-5159.
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., ve Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596-2599.
- Shanmugavelan, P., Nagarajan, S., Sathishkumar, M., Ponnuswamy, A., Yogeewari, P., ve Sriram, D. (2011). Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1, 2, 3-triazoles as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic ve medicinal chemistry letters*, 21(24), 7273-7276.
- Shi, D.-H., Min, W., Song, M.-q., Si, X.-X., Li, M.-C., Zhang, Z.-y., . . . Liu, W.-W. (2020). Synthesis, characterization, crystal structure and evaluation of four carbazole-coumarin hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Structure*, 1209, 127897.

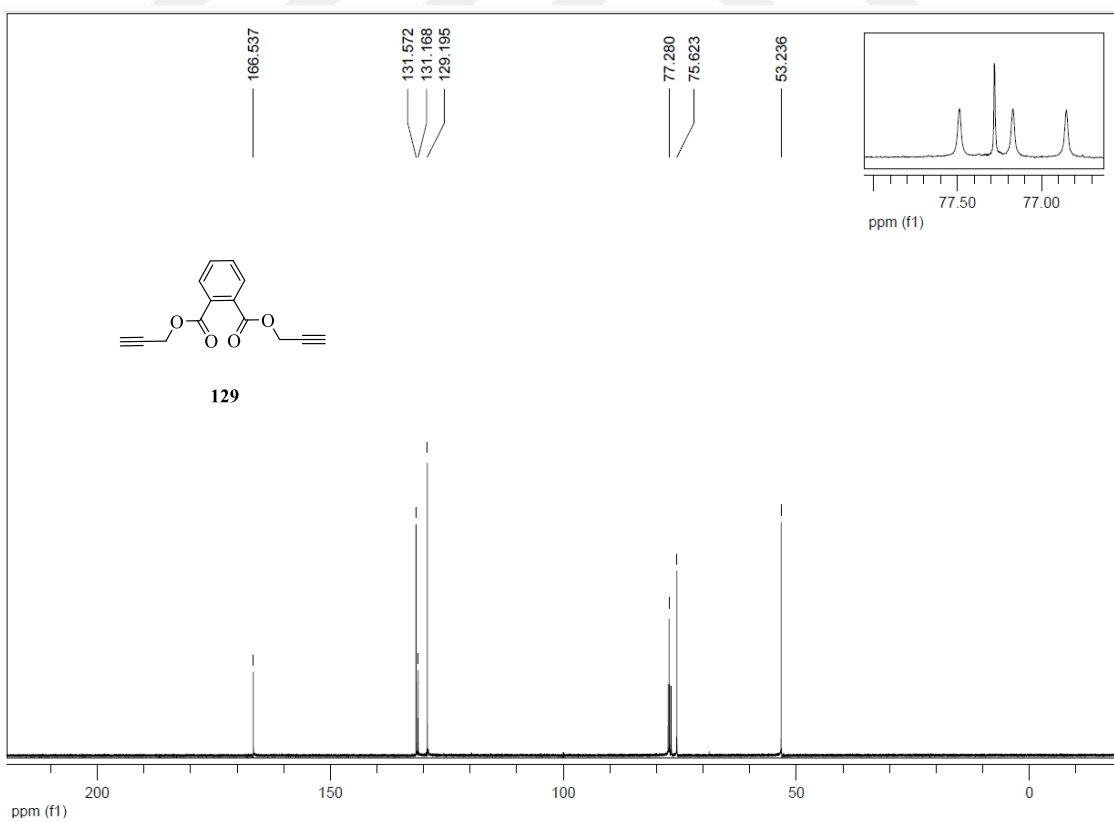
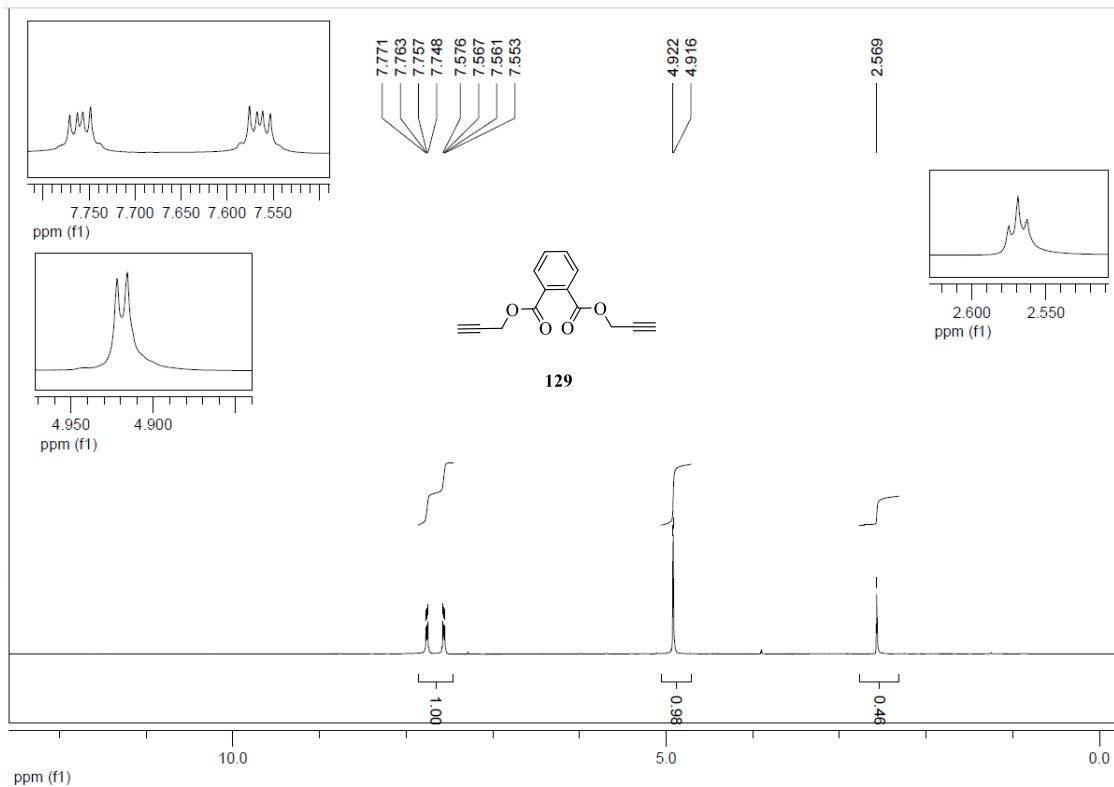
- Srivastava, S., Bimal, D., Bohra, K., Singh, B., Ponnar, P., Jain, R., . . . Prasad, A. K. (2018). Synthesis and antimycobacterial activity of 1-(β -d-Ribofuranosyl)-4-coumarinyloxymethyl-/coumarinyl-1, 2, 3-triazole. *European journal of medicinal chemistry*, 150, 268-281.
- Sudhir, V. S., Venkateswarlu, C., Musthafa, O. M., Sampath, S., ve Chandrasekaran, S. (2009). Click Chemistry Inspired Synthesis of Novel Ferrocenyl-Substituted Amino Acids or Peptides. In: Wiley Online Library.
- Tan, A. (2020). Novel 1, 2, 3-triazole compounds: Synthesis, In vitro xanthine oxidase inhibitory activity, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1211, 128060.
- Tan, A. (2021). Ksantin Oksidaz İnhibitörü Yeni 1, 2, 3-triazol Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Moleküler Doking Çalışmaları. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 644-654.
- Tan, A. (2022). Synthesis, spectroscopic characterization of novel phthalimides derivatives bearing a 1, 2, 3-triazole unit and examination as potential SARS-CoV-2 inhibitors via in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, 1261, 132915.
- Tan, A., ve Almaz, Z. (2022). Synthesis, investigation of the cholinesterase inhibitory activities and in silico studies of some novel N-substituted phthalimide derivatives. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 19(7), 2833-2844.
- Tan, A., ve Almaz, Z. (2023). A series of 1, 2, 3-triazole compounds: Synthesis, characterization, and investigation of the cholinesterase inhibitory properties via in vitro and in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, 1277, 134854.
- Tornøe, C. W., Christensen, C., ve Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regioselective copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.
- Wang, L., Xu, S., Liu, X., Chen, X., Xiong, H., Hou, S., . . . Zhu, W. (2018). Discovery of thiohydropyrimidine-triazole conjugates as c-Met targeting and apoptosis inducing agents. *Bioorganic chemistry*, 77, 370-380.
- Worrell, B. T., Malik, J., ve Fokin, V. V. (2013). Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, 340(6131), 457-460.
- Wu, G., Zalloum, W. A., Meuser, M. E., Jing, L., Kang, D., Chen, C.-H., . . . Lee, K.-H. (2018). Discovery of phenylalanine derivatives as potent HIV-1 capsid inhibitors from click chemistry-based compound library. *European journal of medicinal chemistry*, 158, 478-492.
- Xu, J., Yang, J., Ran, Q., Wang, L., Liu, J., Wang, Z., . . . Zhang, L. (2008). Synthesis and biological evaluation of novel 1-O-and 14-O-derivatives of oridonin as potential anticancer drug candidates. *Bioorganic ve medicinal chemistry letters*, 18(16), 4741-4744.

- Yadav, N., Agarwal, D., Kumar, S., Dixit, A., Gupta, R. D., ve Awasthi, S. K. (2018). In vitro antiplasmodial efficacy of synthetic coumarin-triazole analogs. *European journal of medicinal chemistry*, 145, 735-745.
- Zhai, H., Li, D., Li, M., Zou, J., Liu, F., Chen, F., . . . Zhou, W. (2020). Acylation modification of konjac glucomannan and its adsorption of Fe (III) ion. *Carbohydrate Research*, 497, 108133.
- Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., . . . Jia, G. (2005). Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of the American chemical society*, 127(46), 15998-15999.

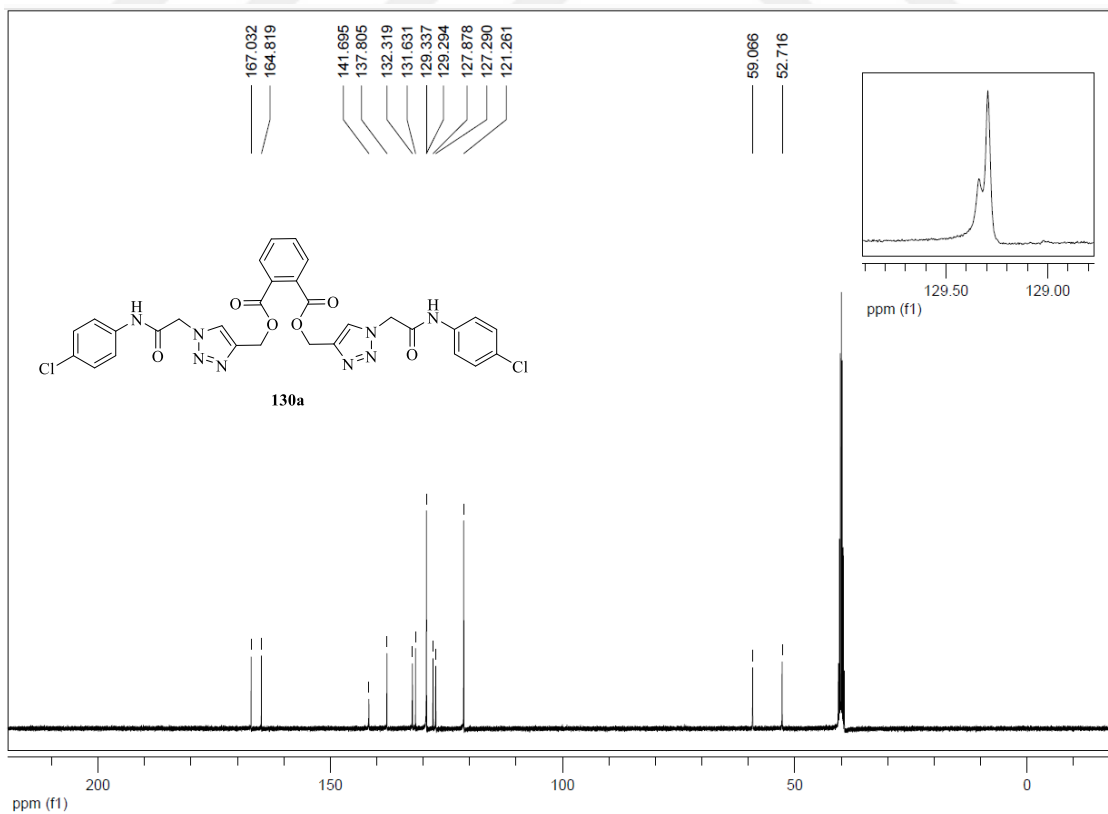
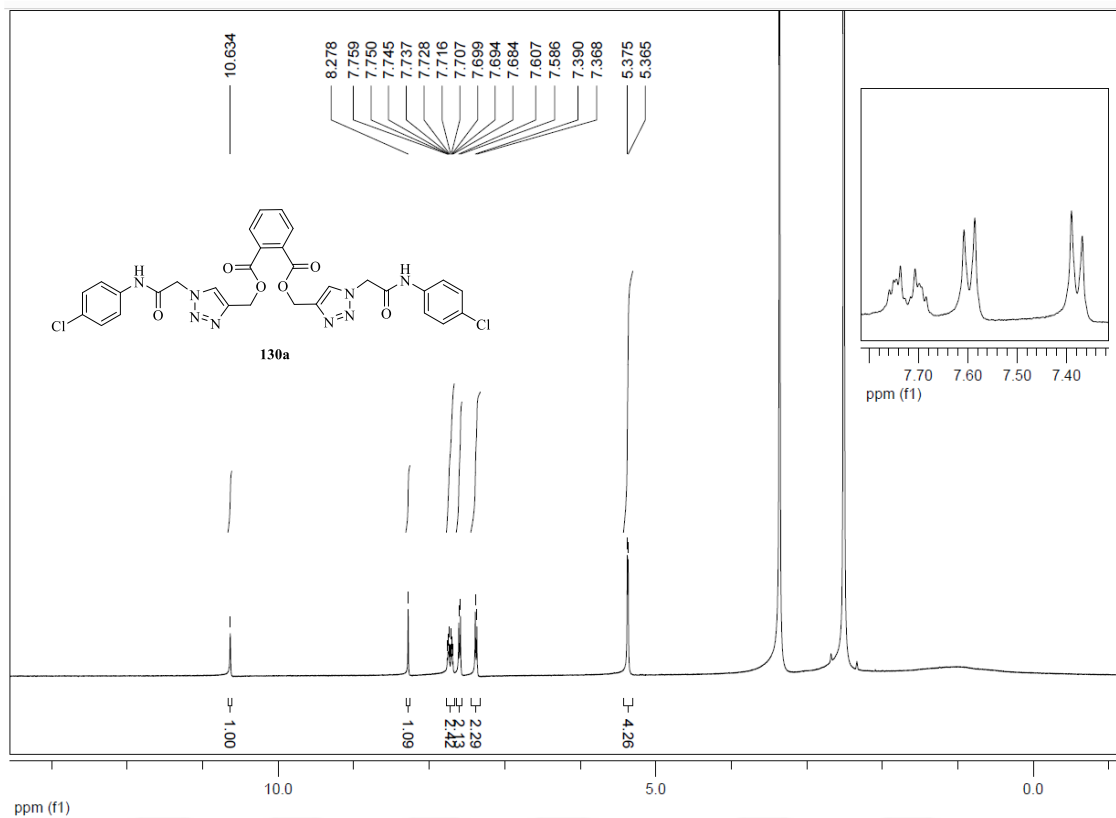


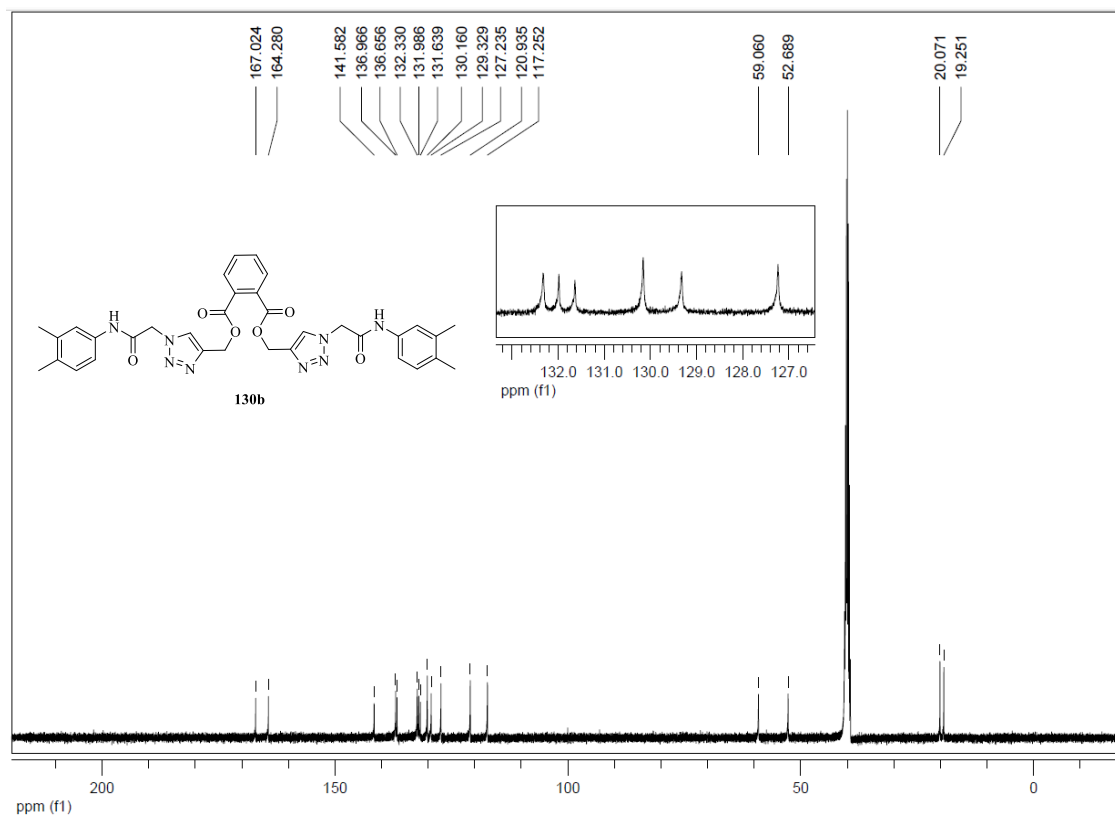
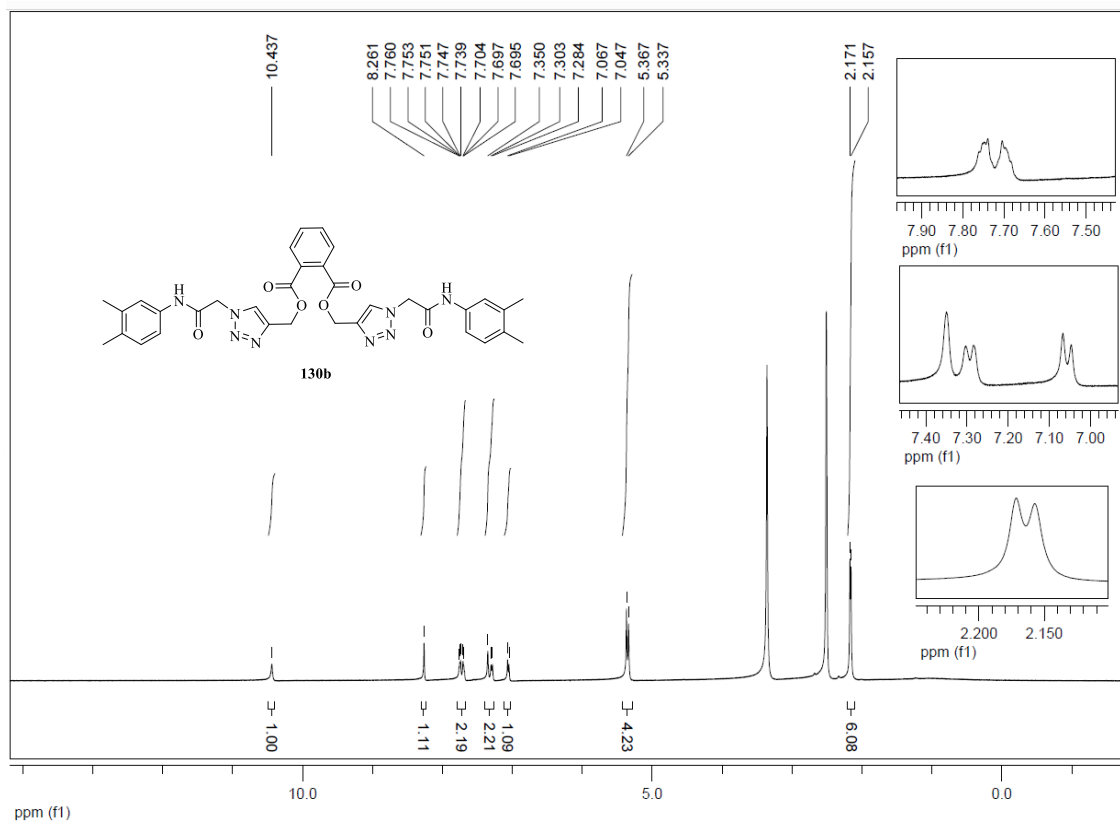
EKLER

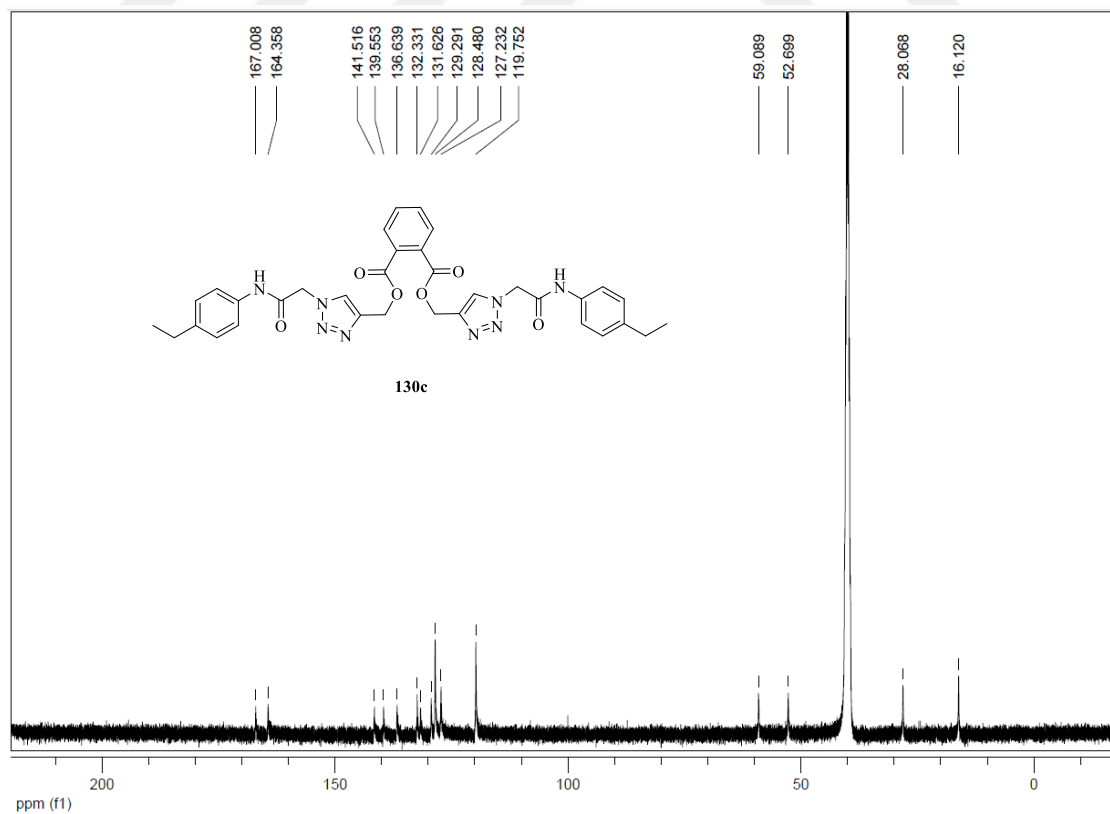
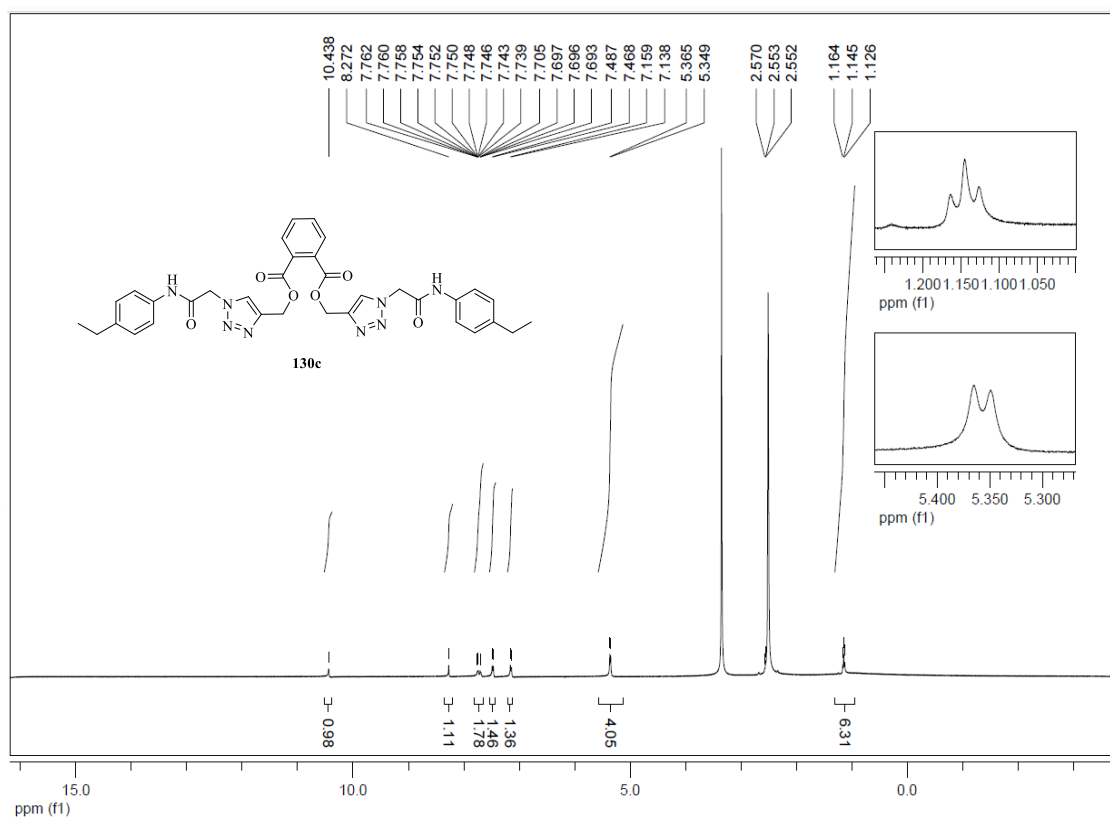
EK 1. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

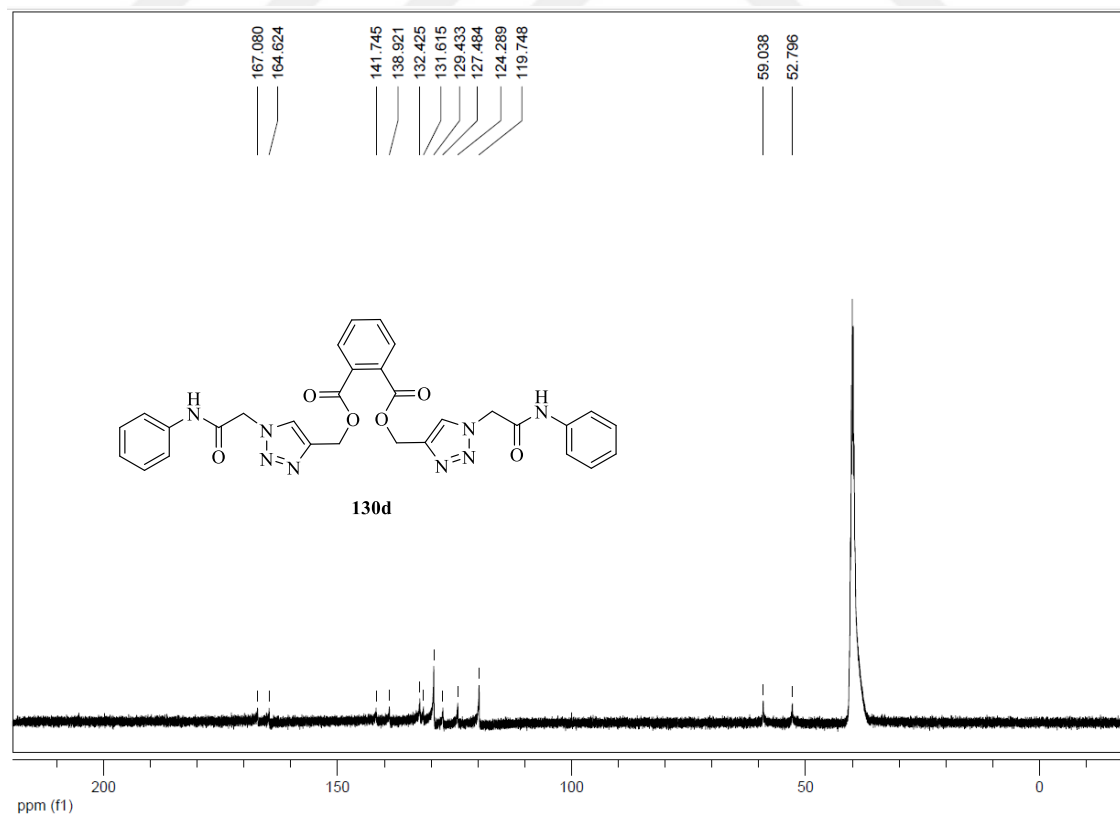
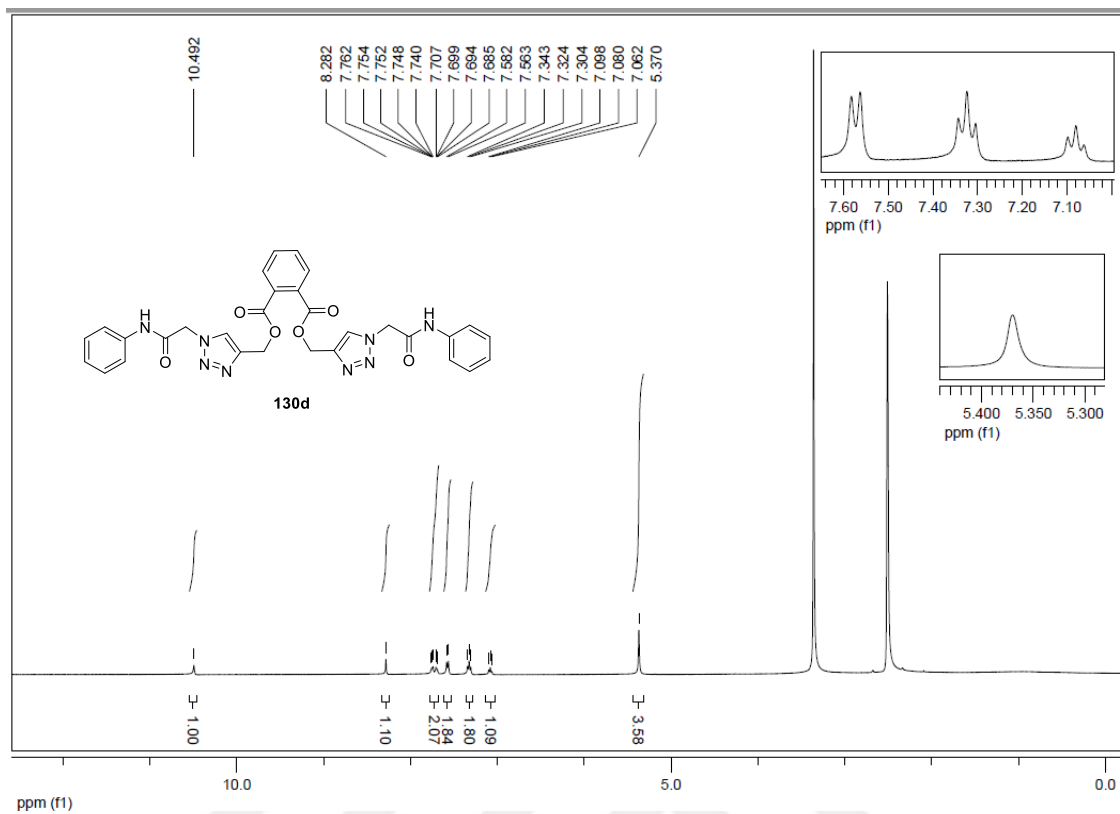
EK 1.1. 128 nolu bileşğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

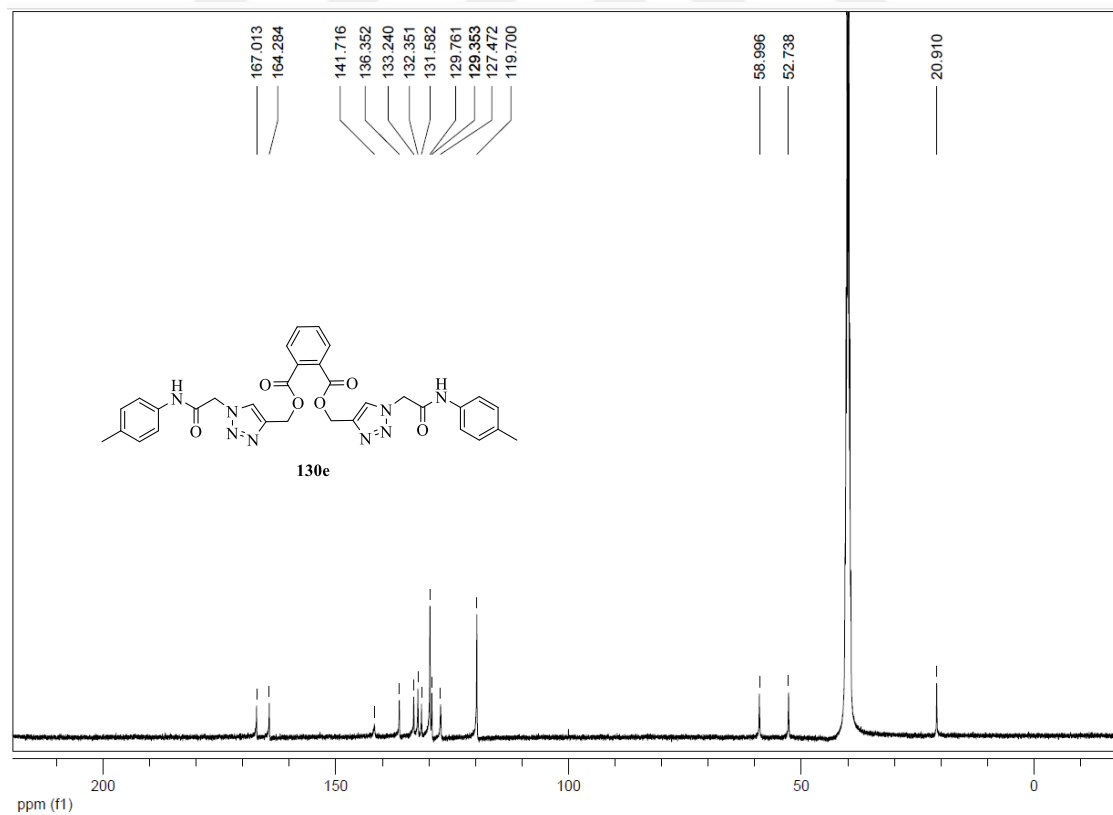
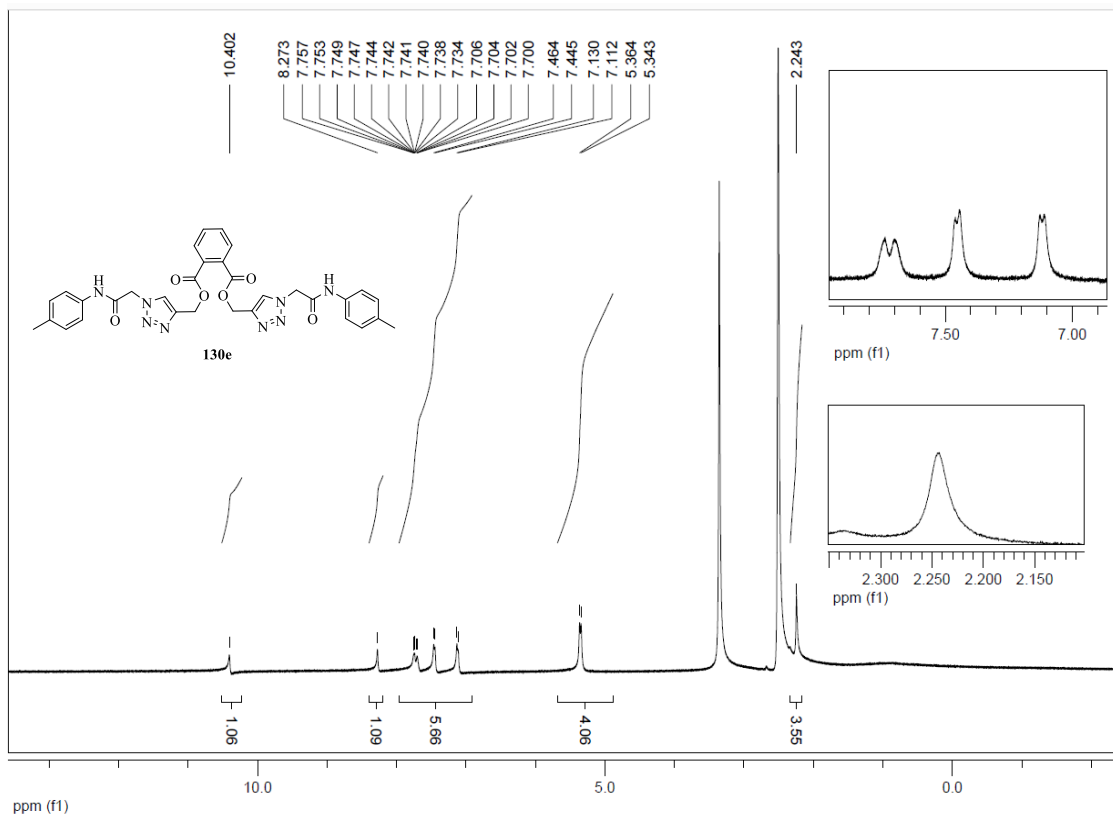
EK 1.2. 129 nolu bileşiğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

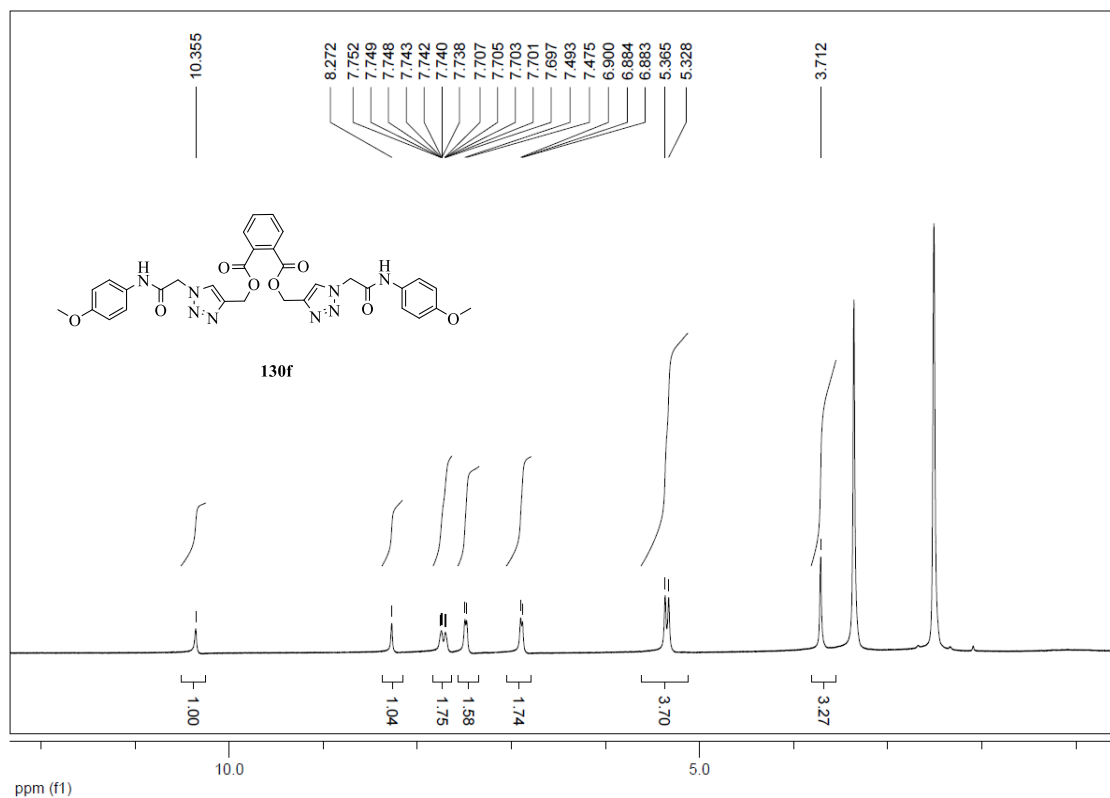
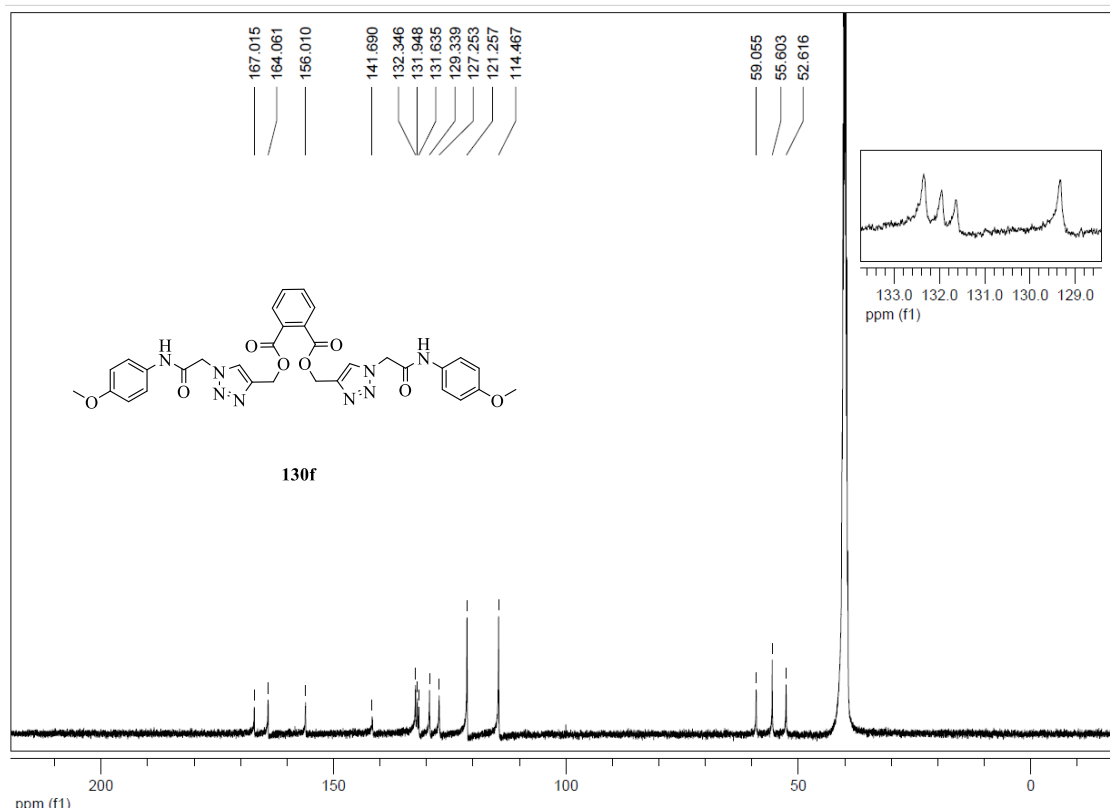


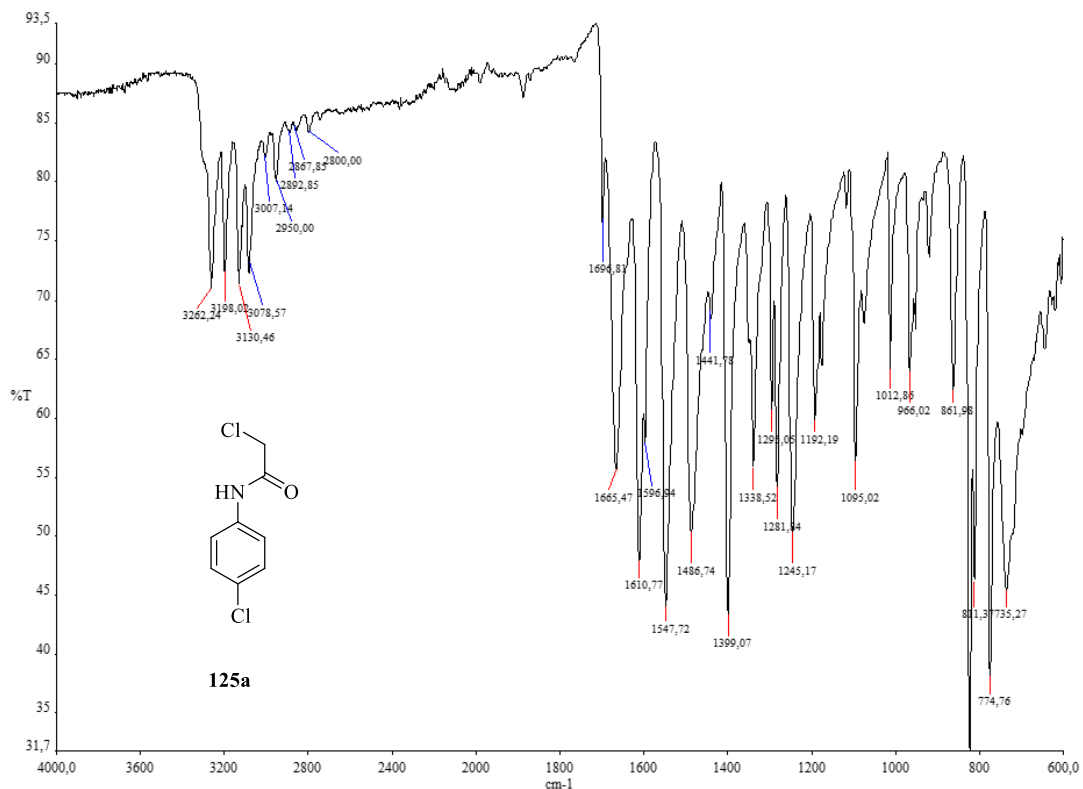
EK 1.3. 130a nolu bileşiğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları


EK 1.4. 130b nolu bileşiğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları


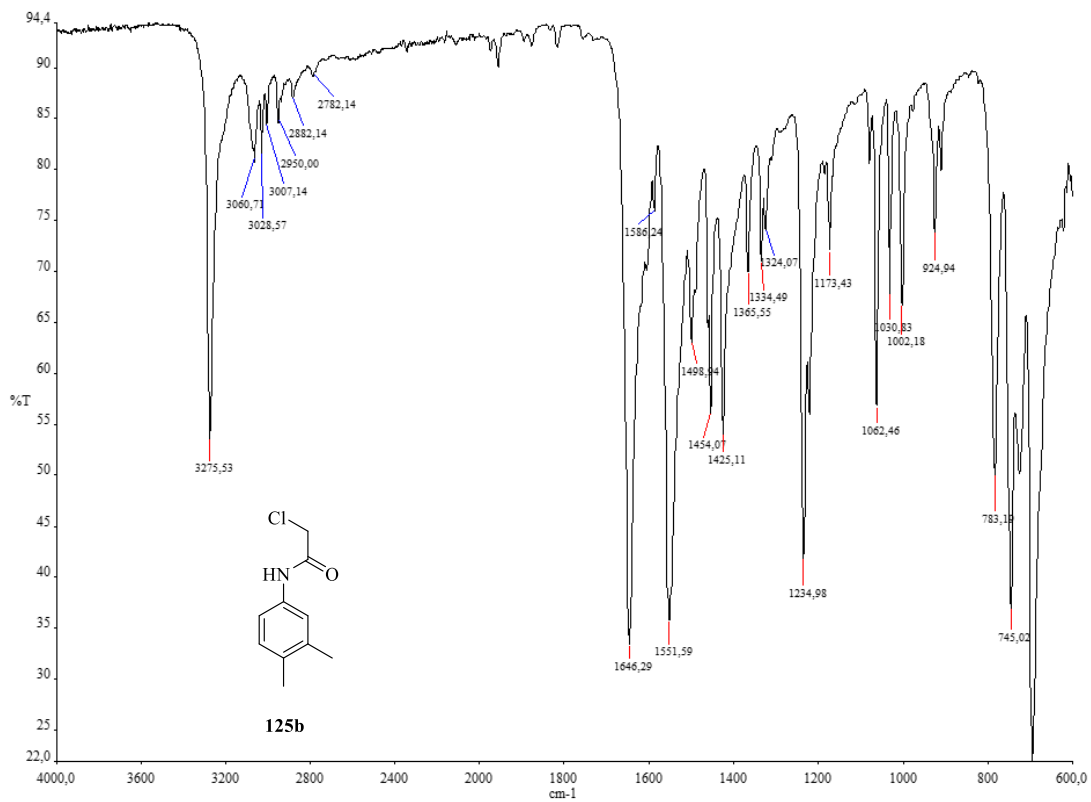
EK 1.5. 130c nolu bileşğin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları

EK 1.6. 130d nolu bileşiğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

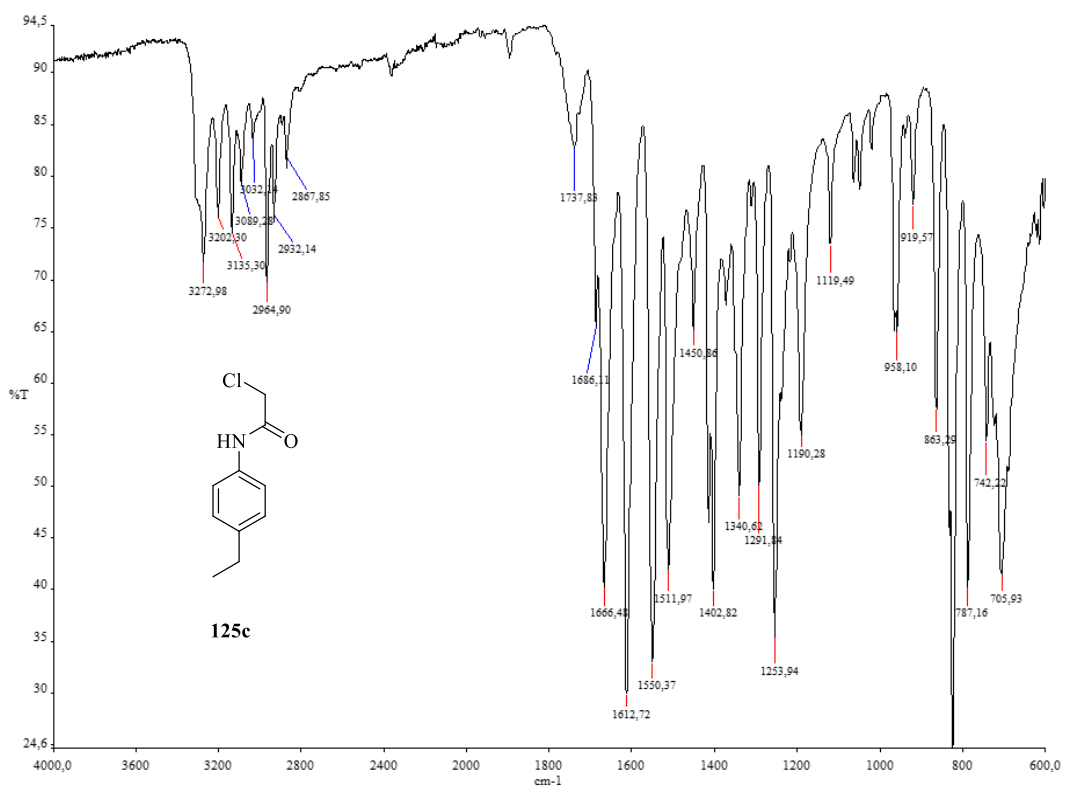
EK 1.7. 130e nolu bileşiğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

EK 1.8. 130f nolu bileşiğin 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları

EK-2. FT-IR Spektrumları



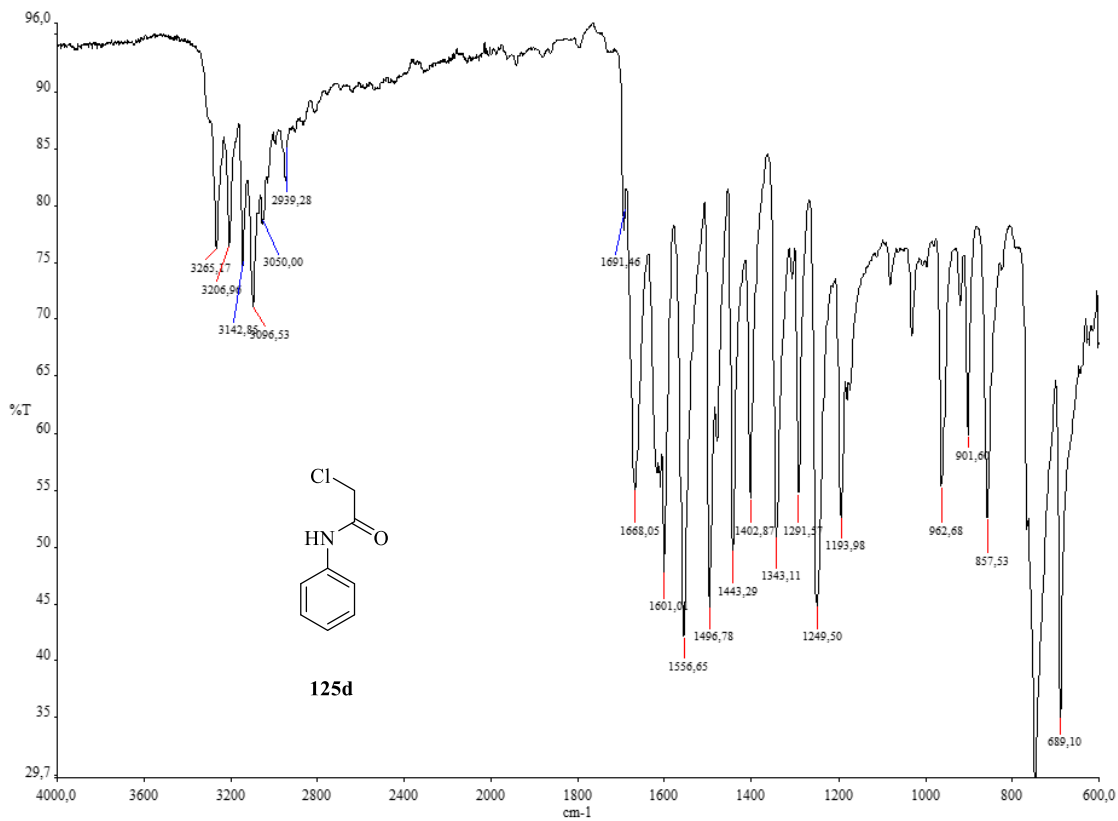
EK 2.1. 125a nolu bileşimin FT-IR spektrumu



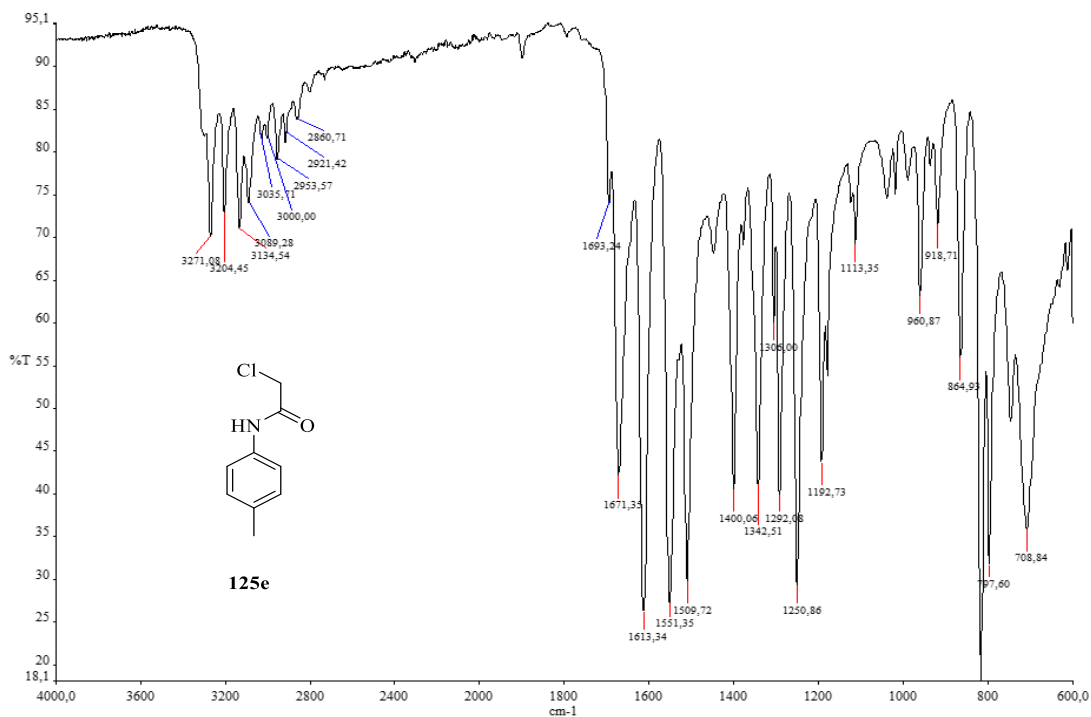
EK 2.2. 125b nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



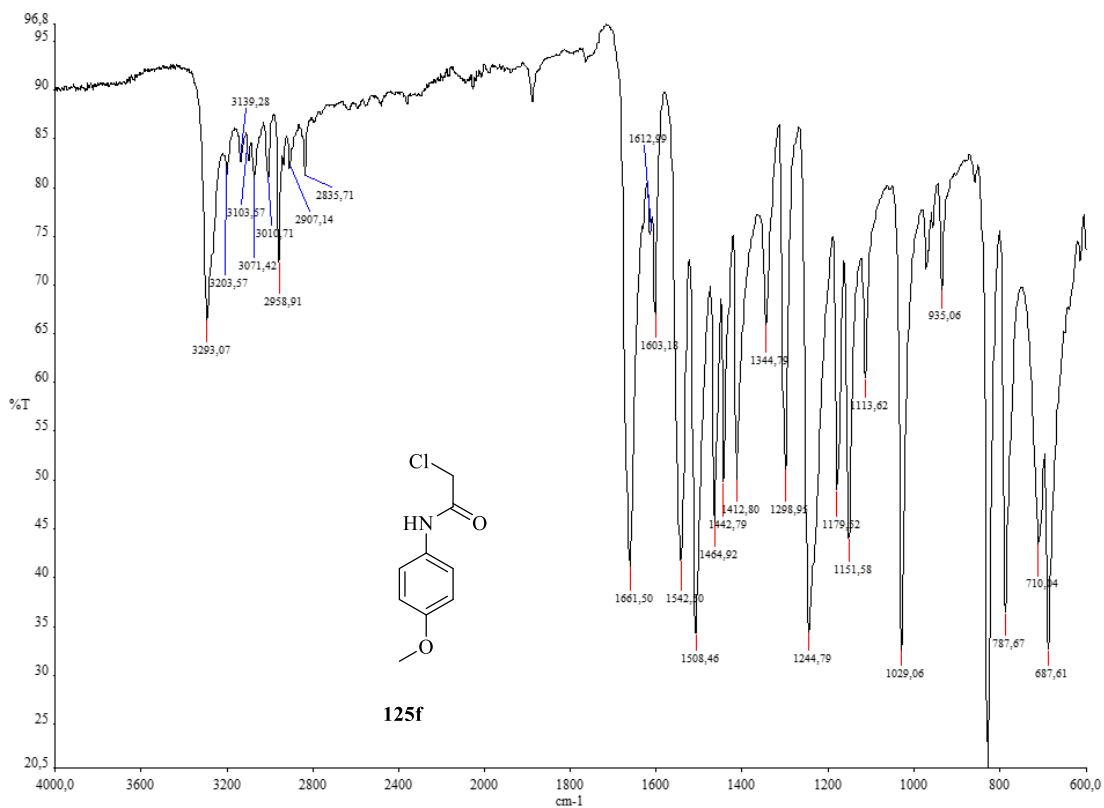
EK 2.3. 125c nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



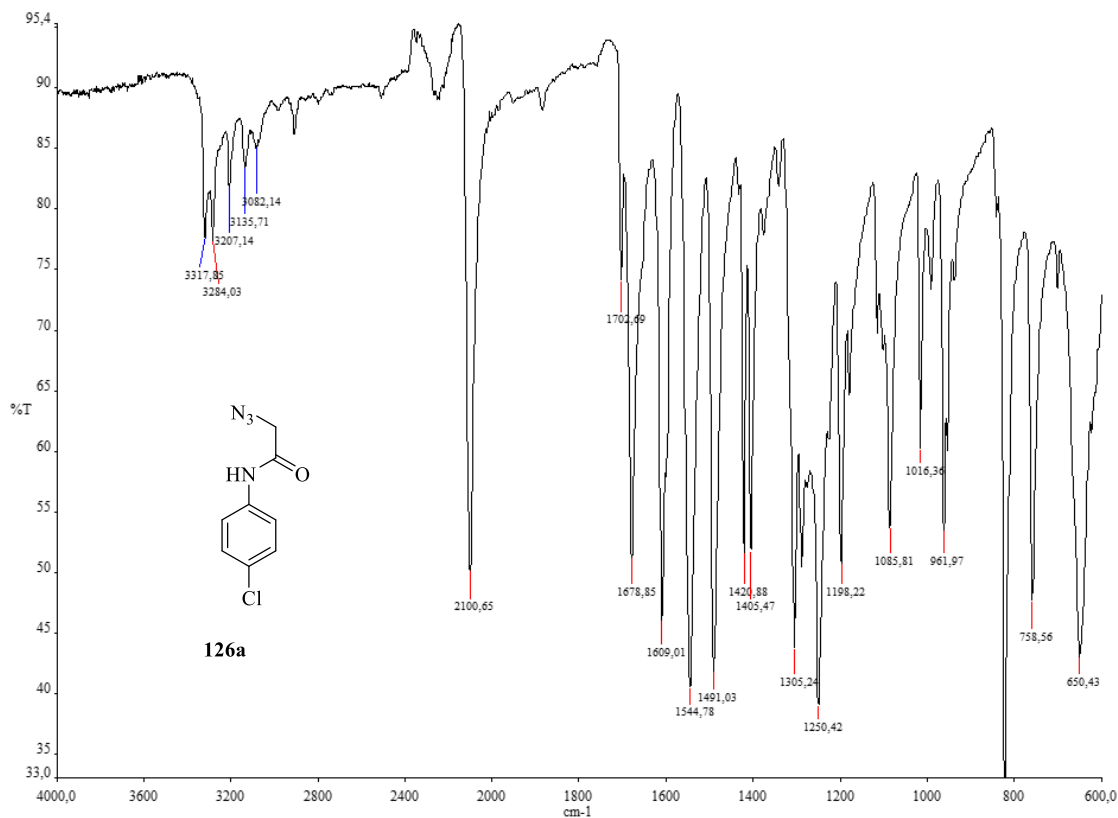
EK 2.4. 125d nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



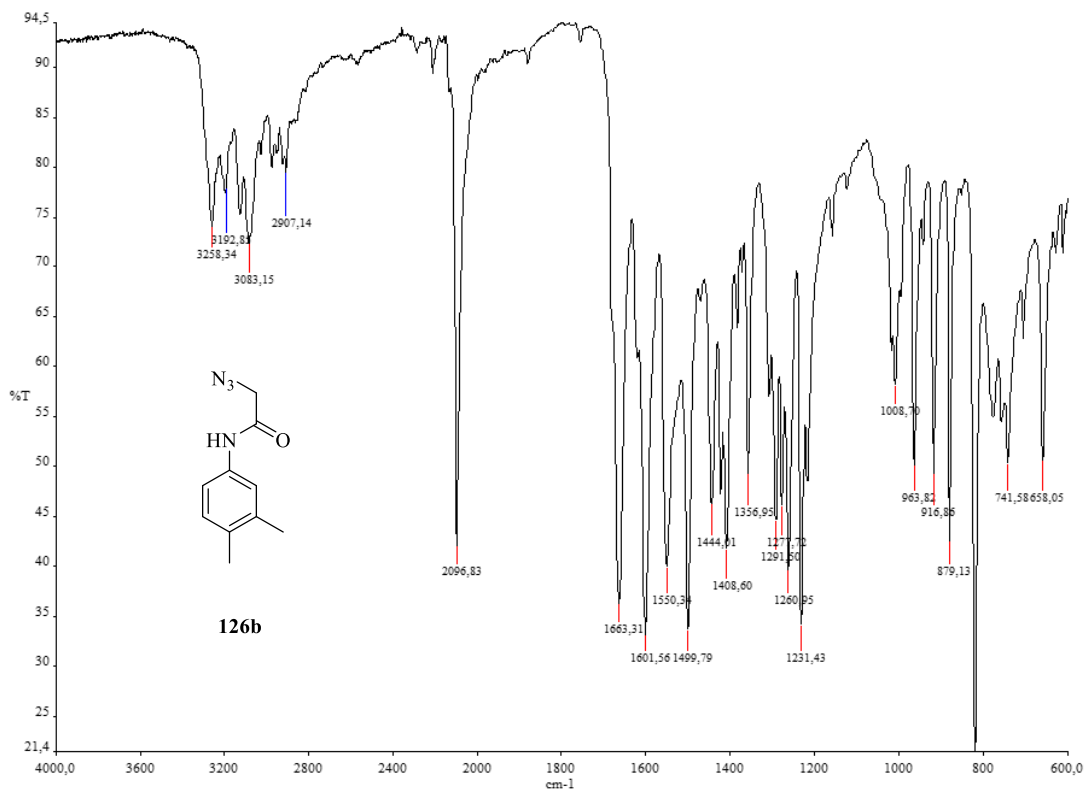
EK 2.5. 125e nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



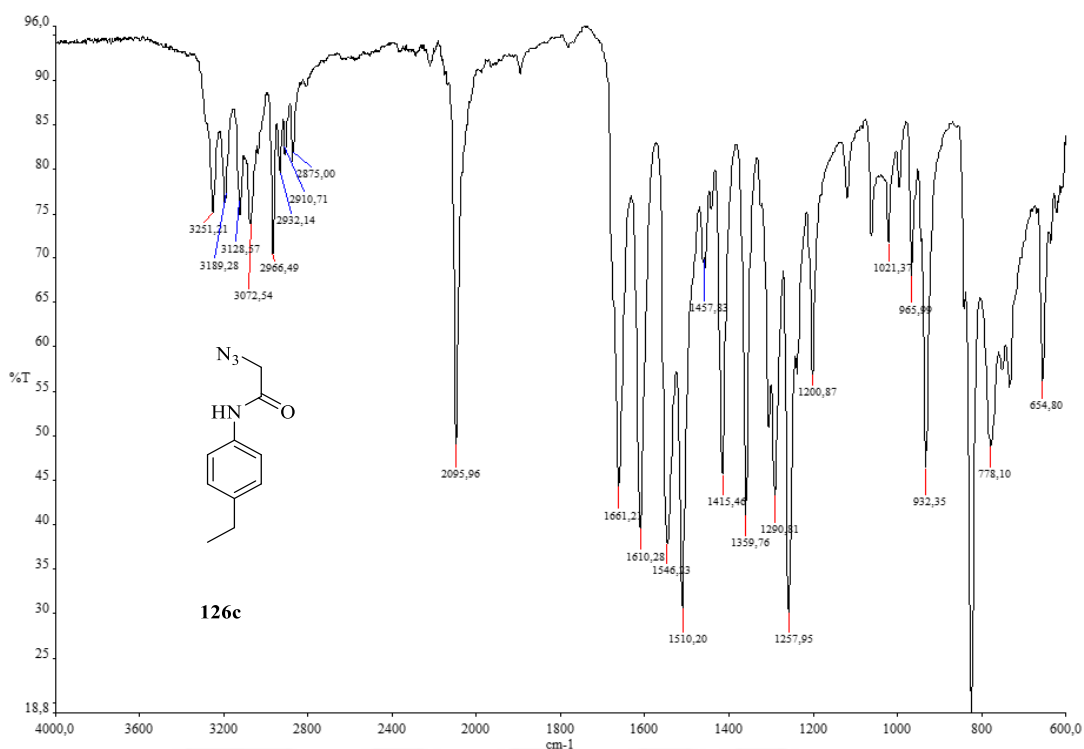
EK 2.6. 125f nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



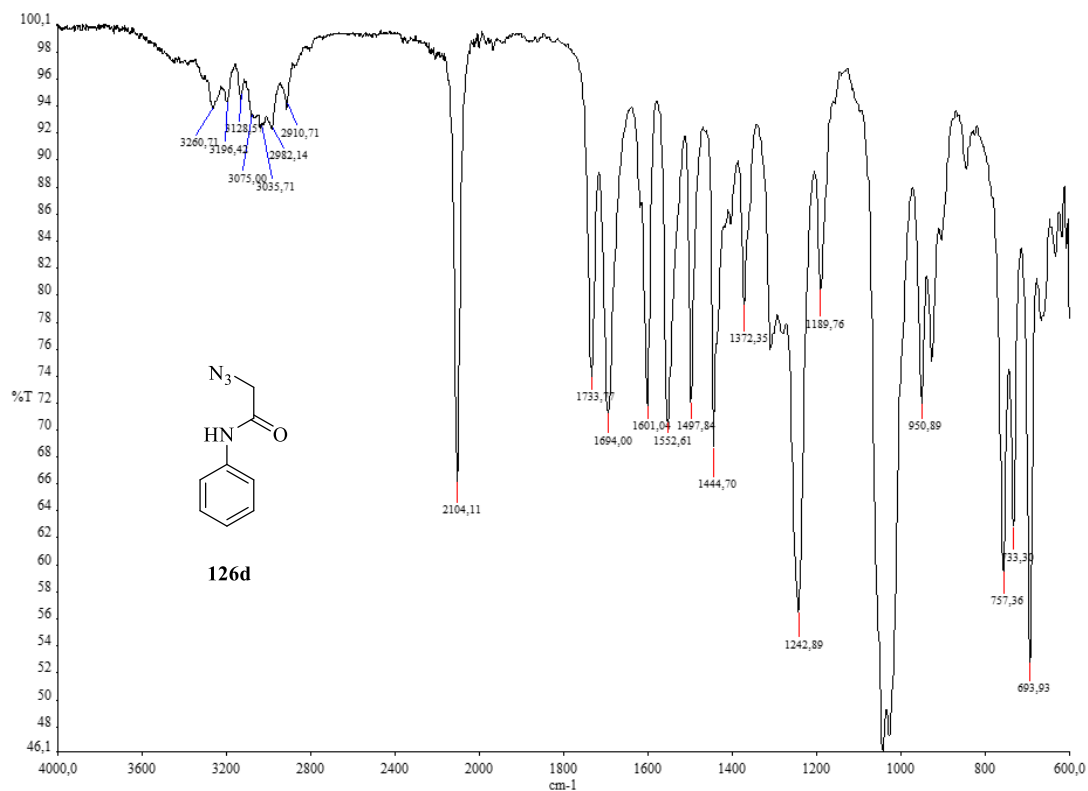
EK 2.7. 126a nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



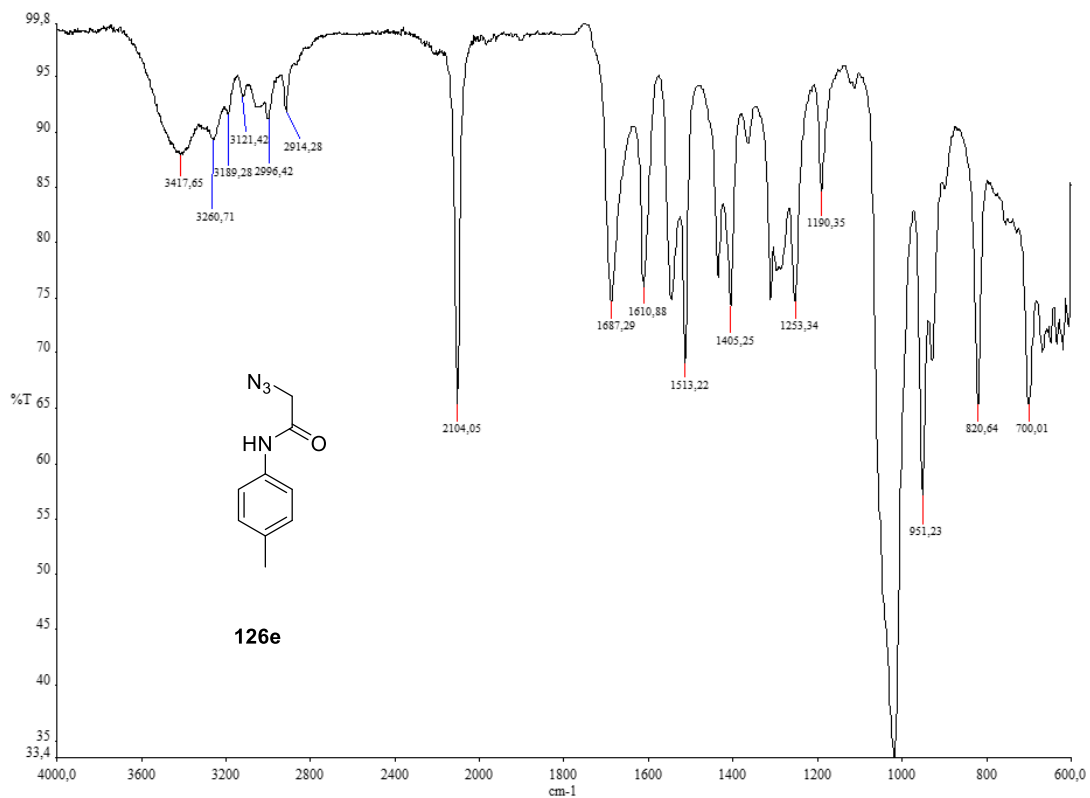
EK 2.8. 126b nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



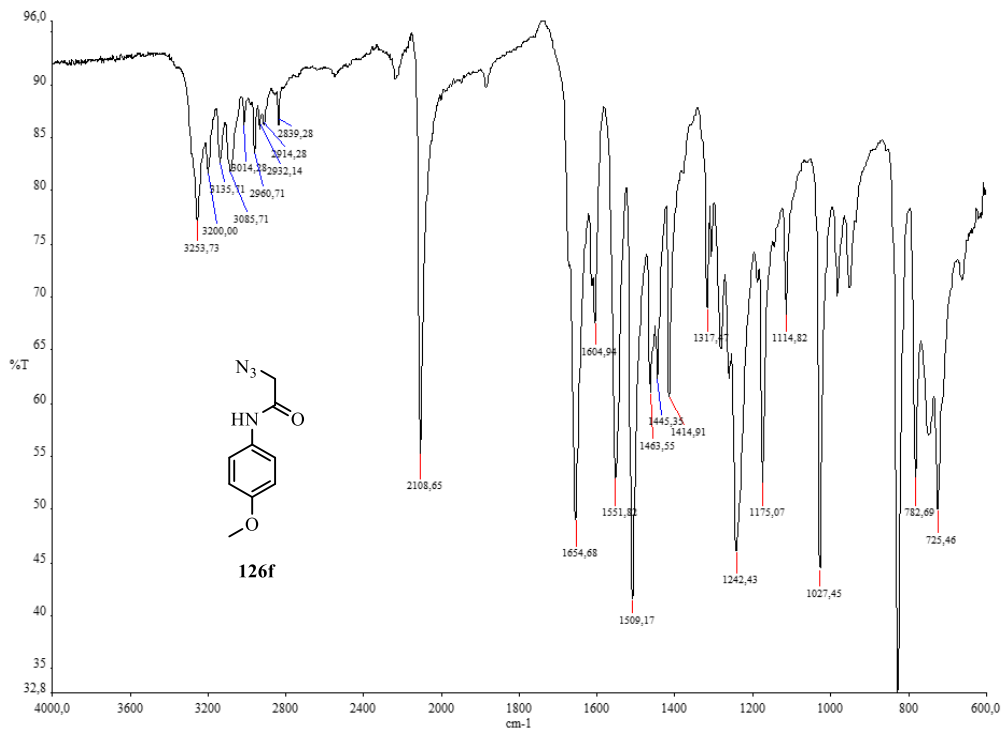
EK 2.9. 126c nolu bileşğin FT-IR spektrumu



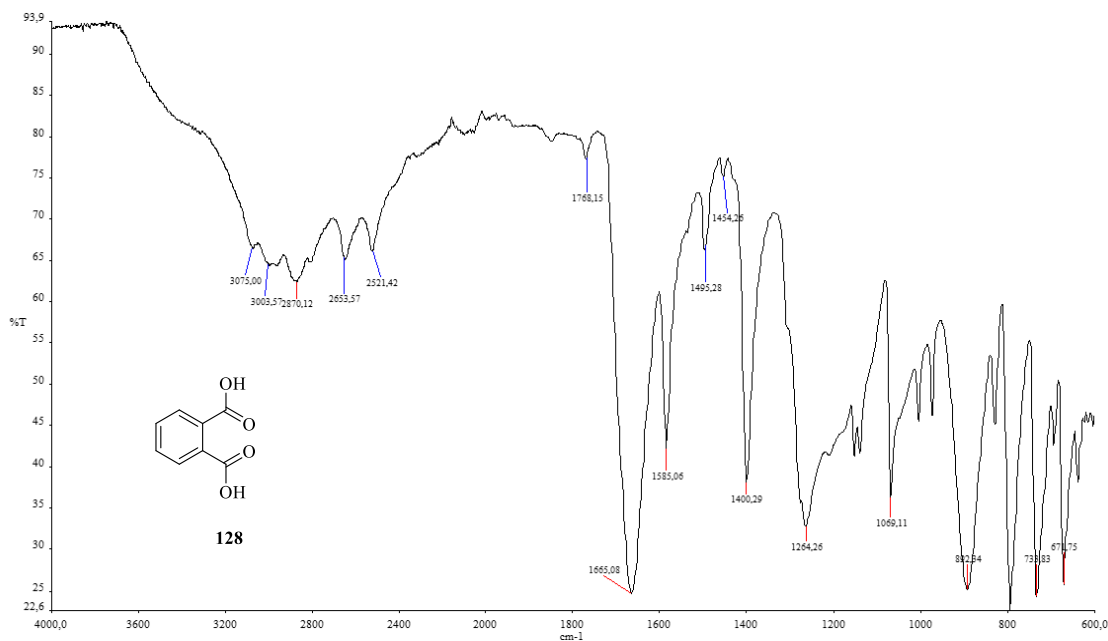
EK 2.10. 126d nolu bileşğin FT-IR spektrumu



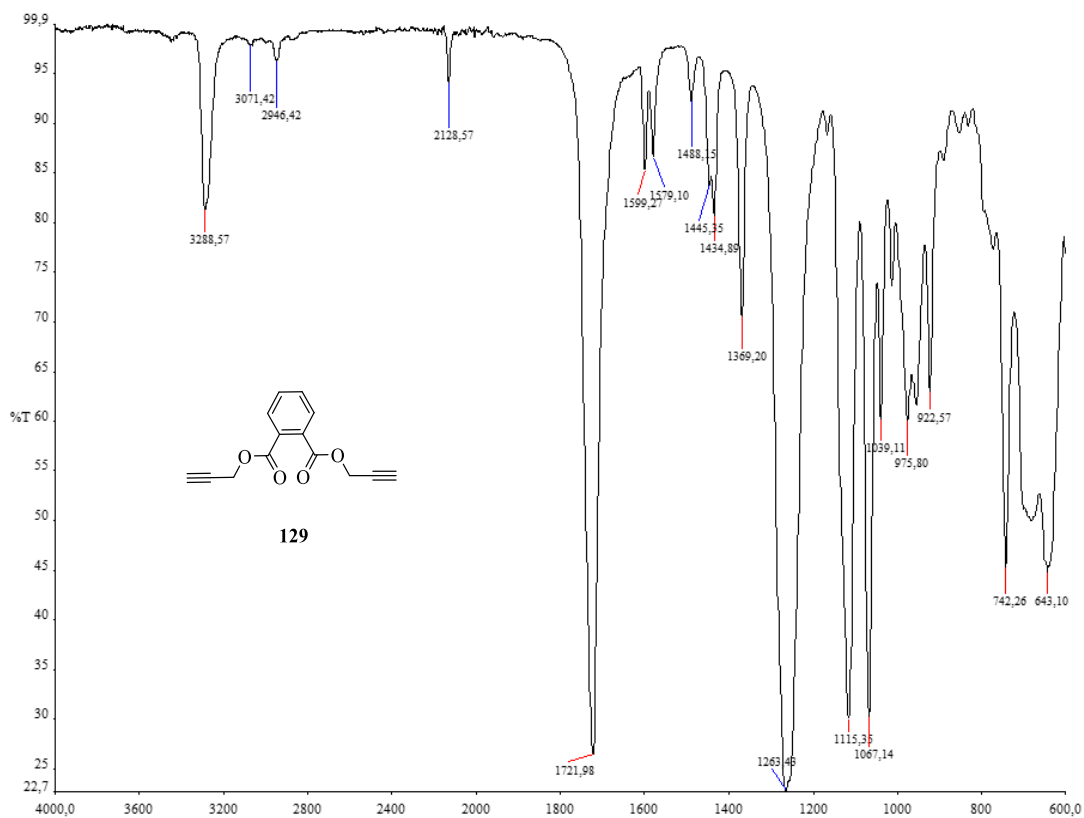
EK 2.11. 126e nolu bileşğin FT-IR spektrumu



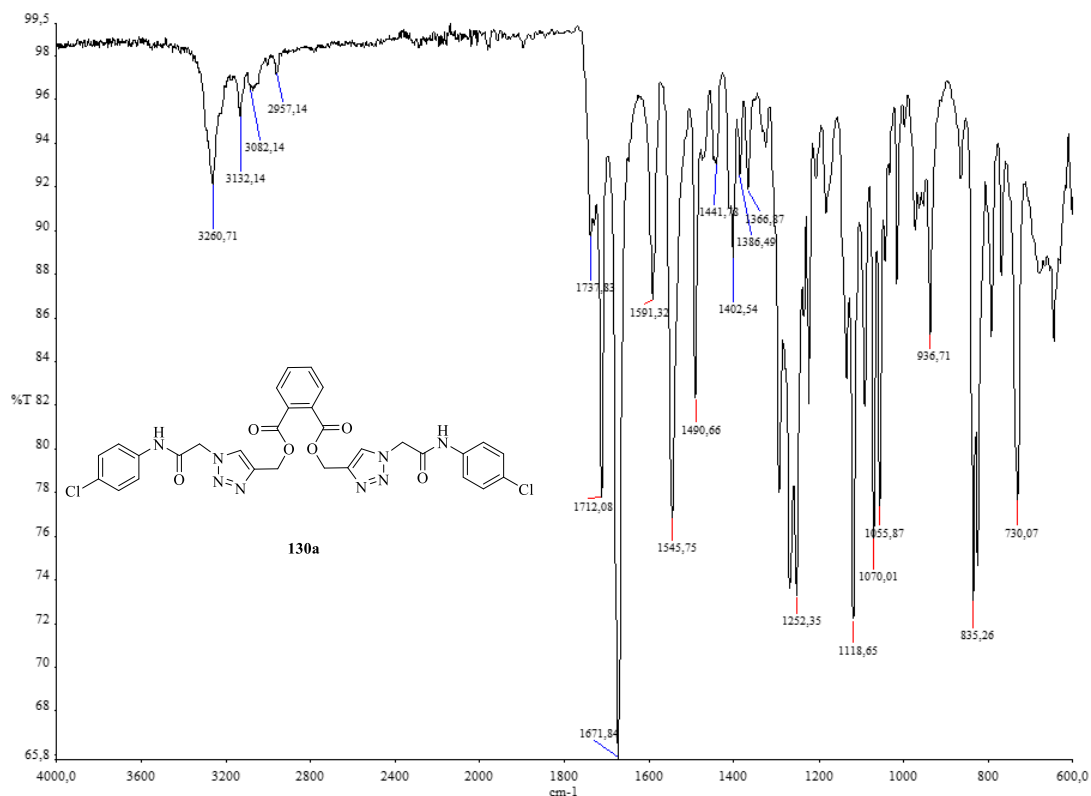
EK 2.12. 126e nolu bileşğin FT-IR spektrumu



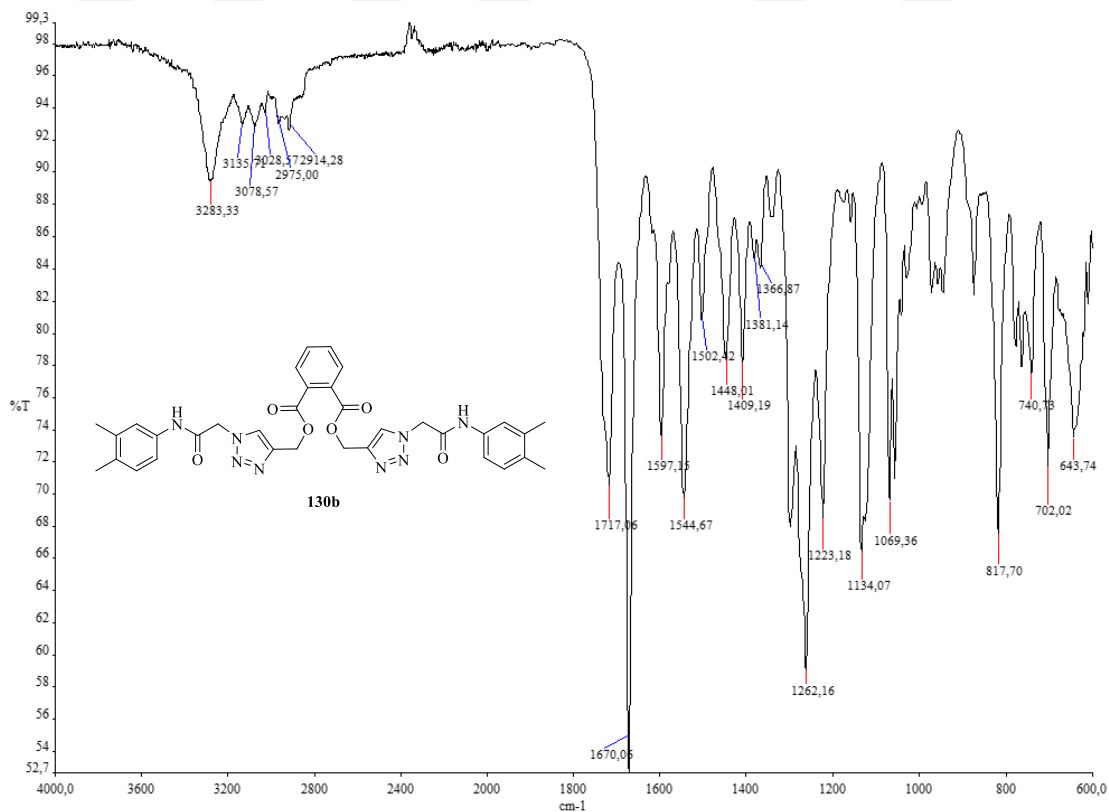
EK 2.13. 128 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



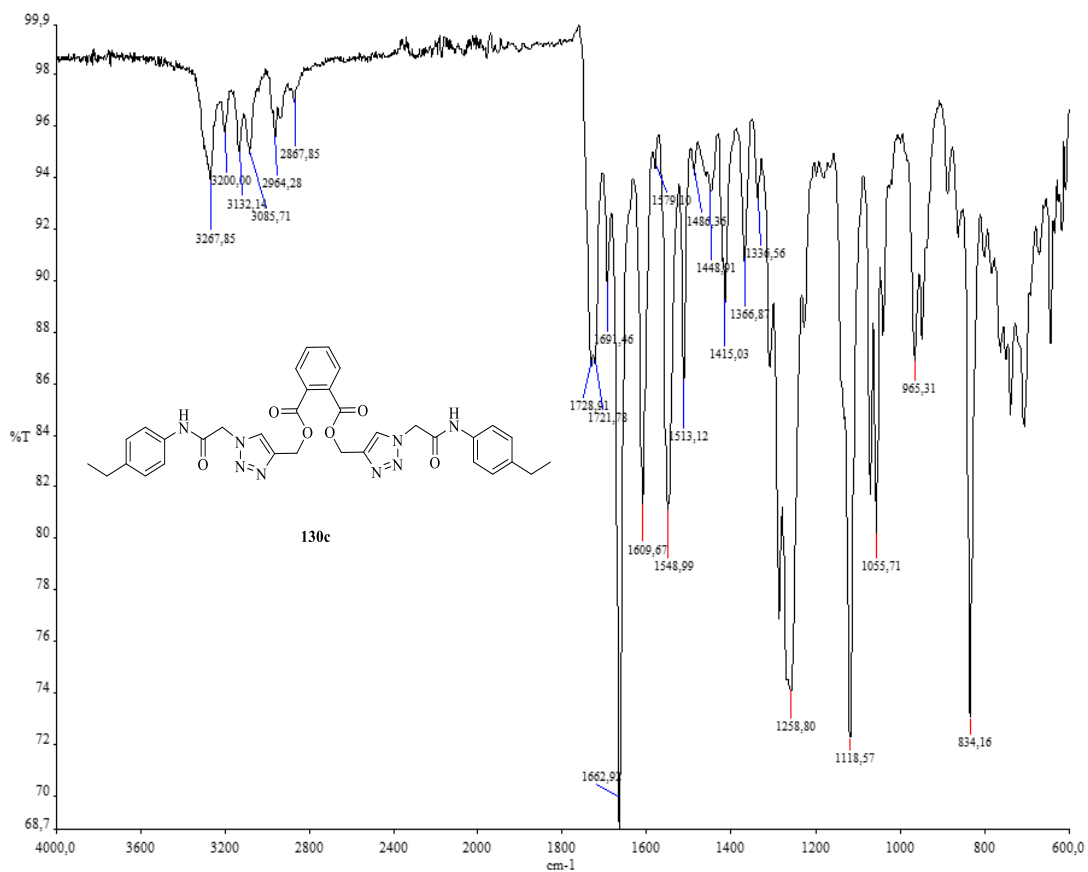
EK 2.14. 129 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



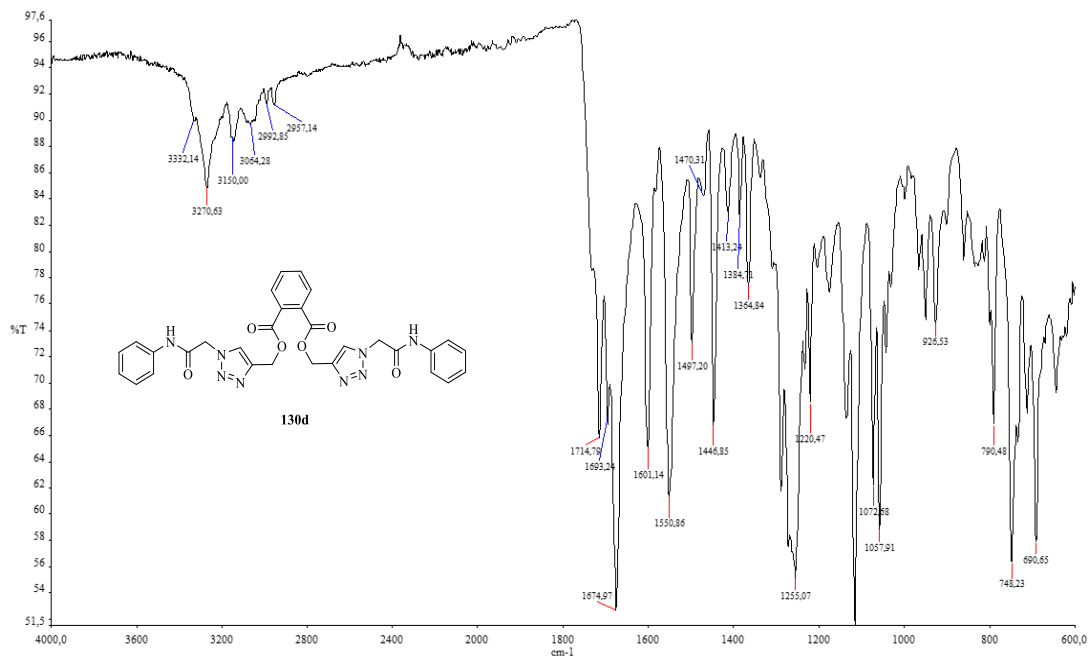
EK 2.15. 130a nolu bileşğin FT-IR spektrumu



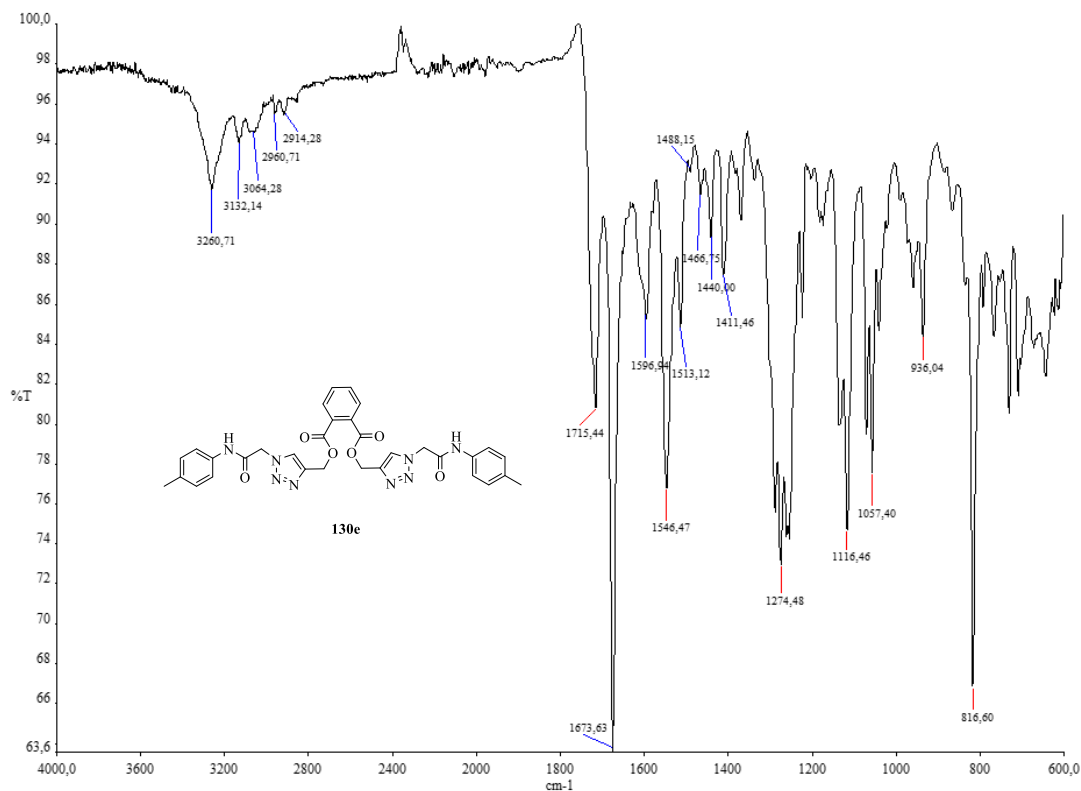
EK 2.16. 130b nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



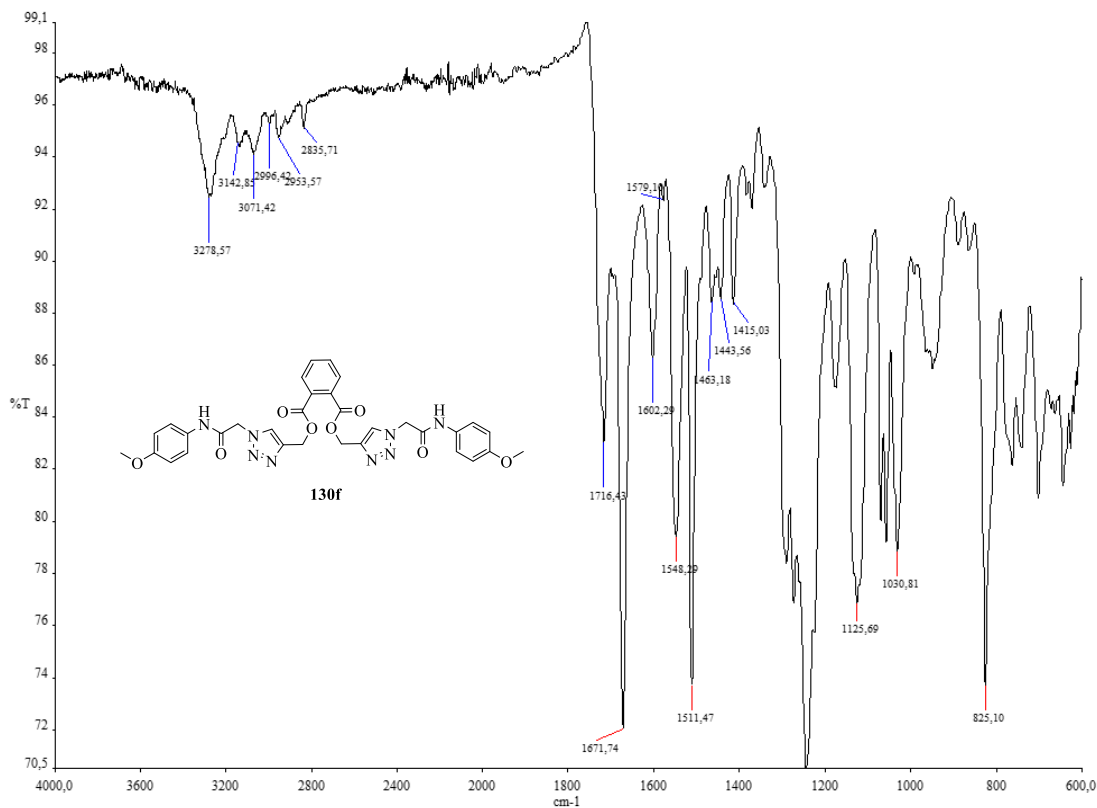
EK 2.17. 130c nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



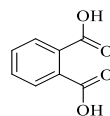
EK 2.18. 130d nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



EK 2.19. 130e nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

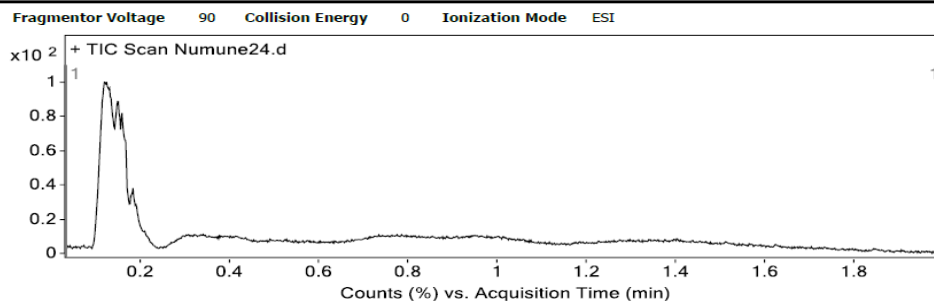


EK 3. HR-MS Spektrumları

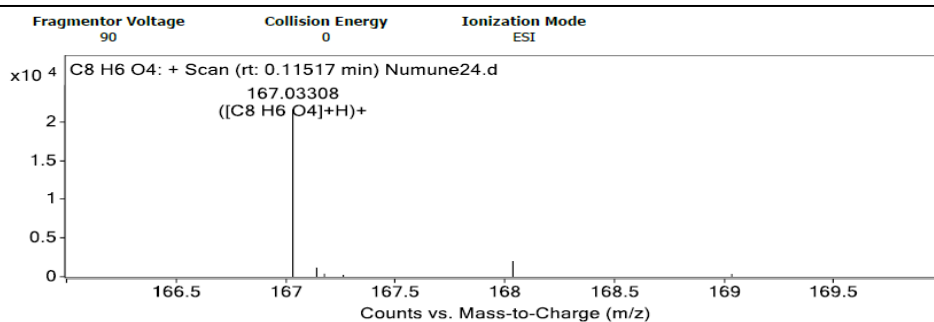


128 C₈H₆O₄

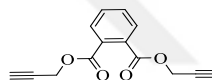
Chromatograms



Spectra

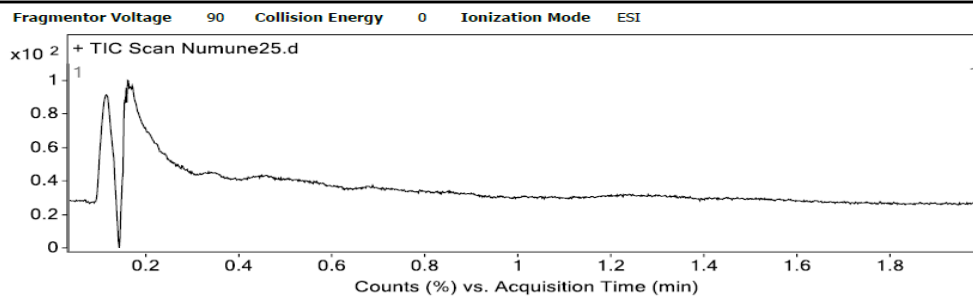


EK 3.1. 128 nolu bileşiğin HR-ESI-MS spektrumu

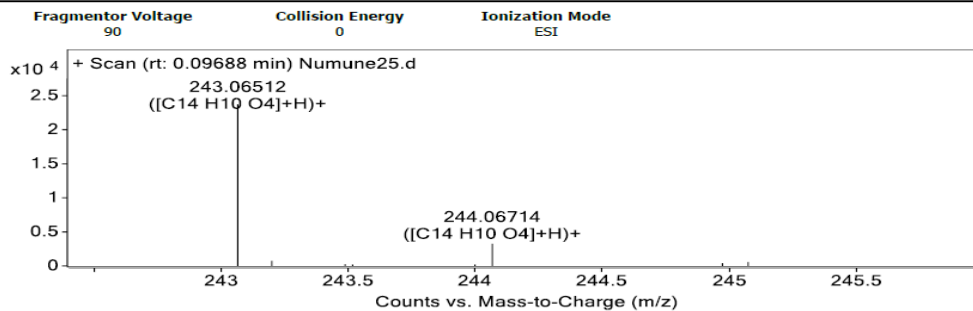


129 C₁₄H₁₀O₄

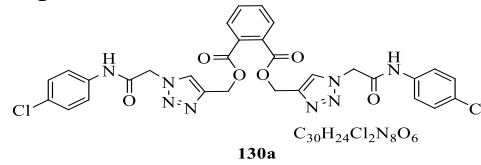
Chromatograms



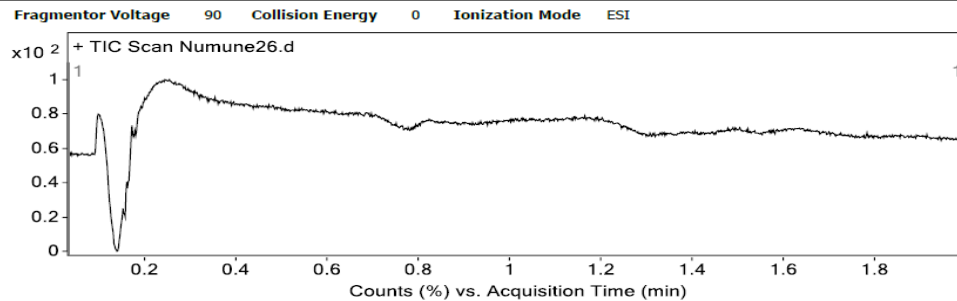
Spectra



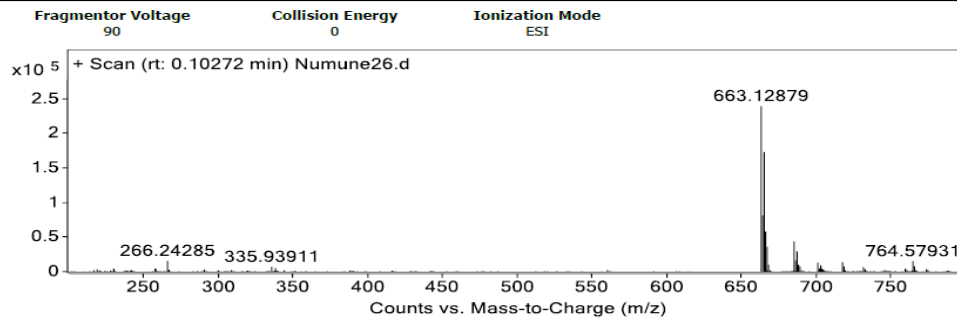
EK 3.2. 129 nolu bileşğin HR-ESI-MS spektrumu



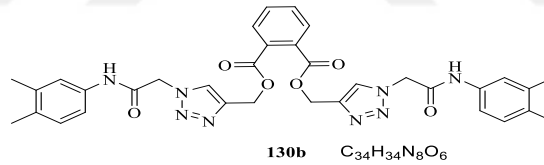
Chromatograms



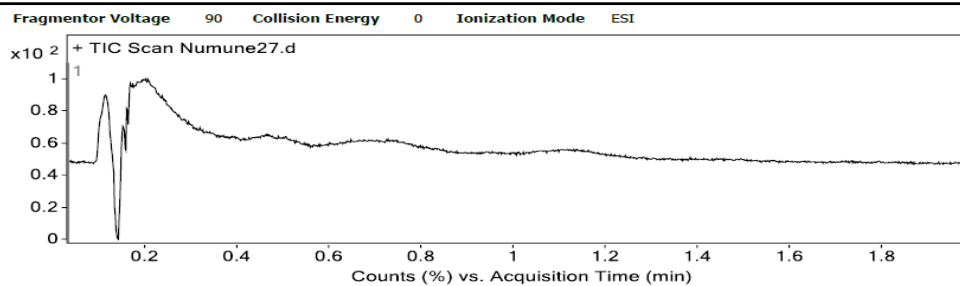
Spectra



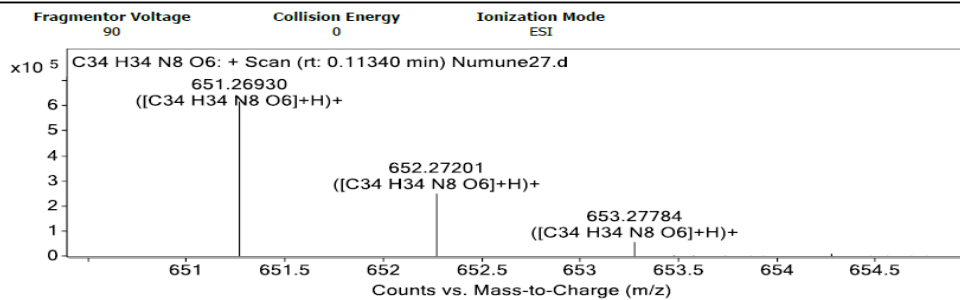
EK 3.3. 130a nolu bileşğin HR-ESI-MS spektrumu



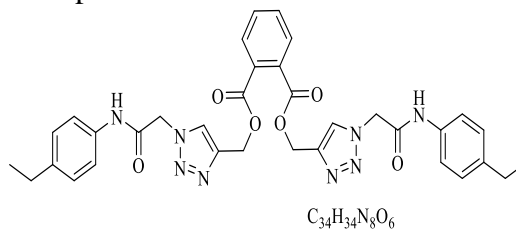
Chromatograms



Spectra



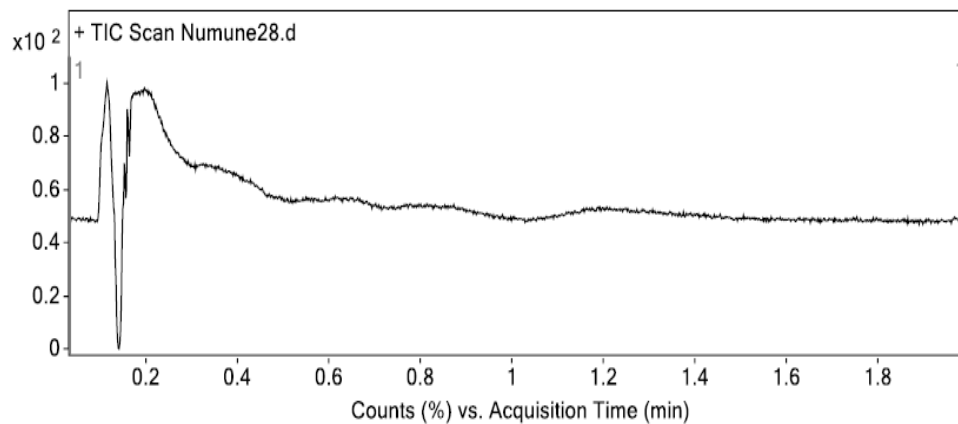
EK 3.4. 130b nolu bileşğin HR-ESI-MS spektrumu



130c

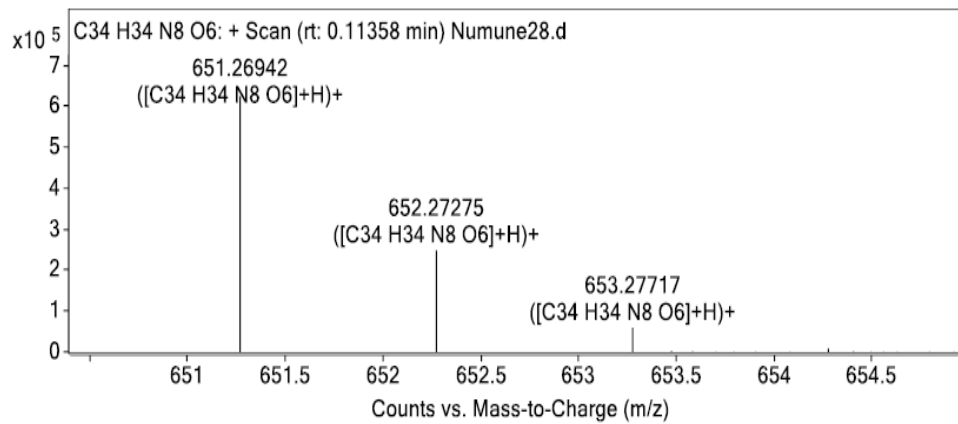
Chromatograms

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI

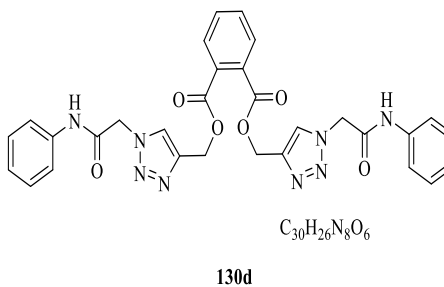


Spectra

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI

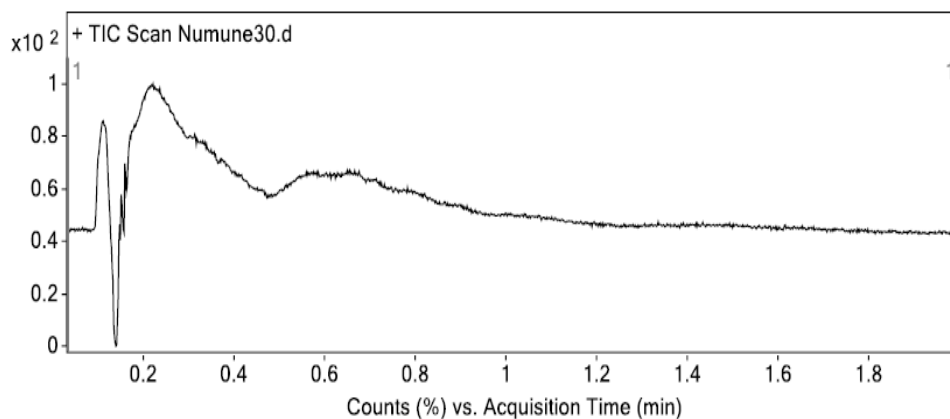


EK 3.5. 130c nolu bileşğin HR-ESI-MS spektrumu



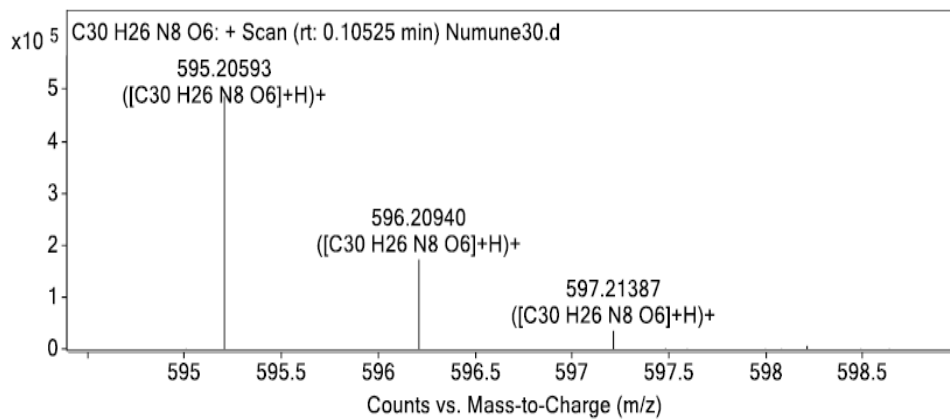
Chromatograms

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI

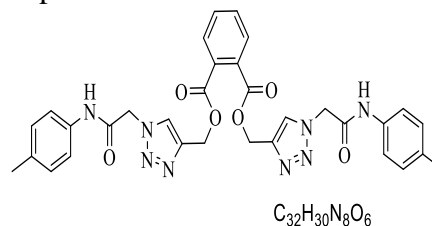


Spectra

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI



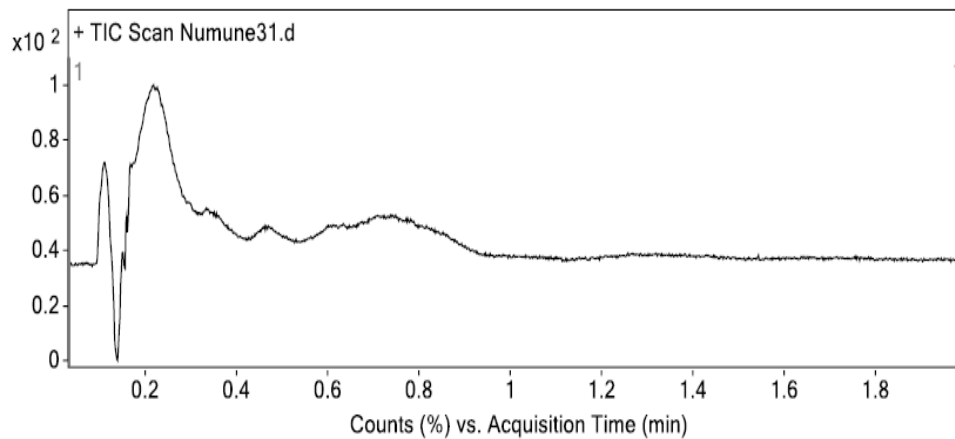
EK 3.6. 130d nolu bileşigin HR-ESI-MS spektrumu



130e

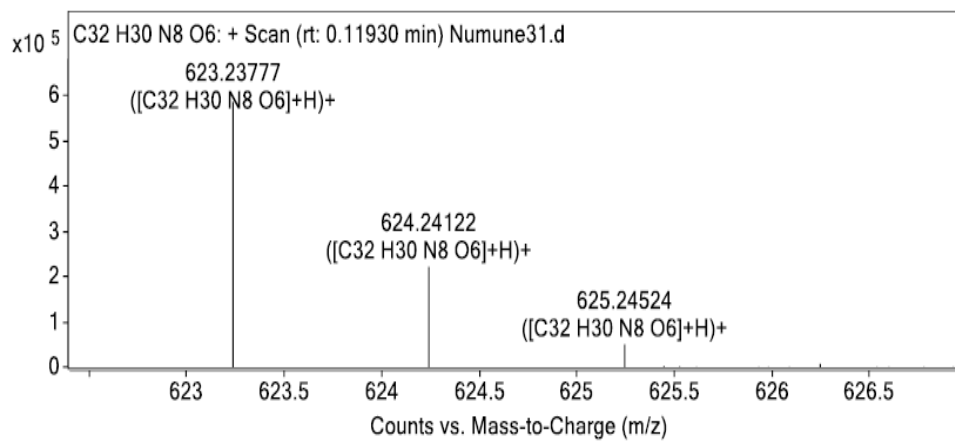
Chromatograms

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI

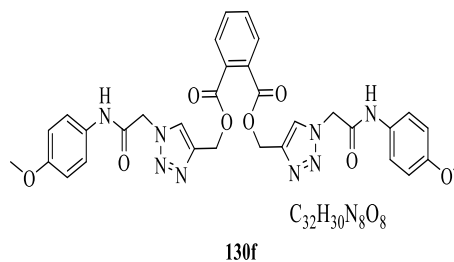


Spectra

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI

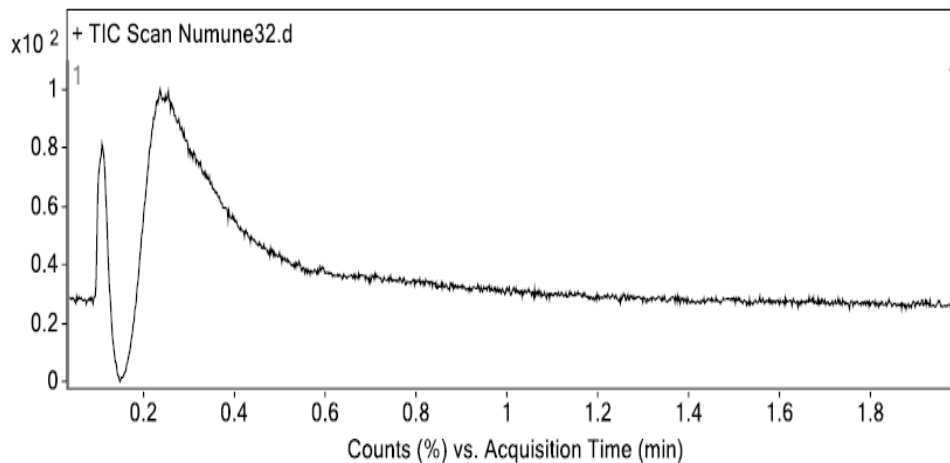


EK 3.7. 130e nolu bileşiğin HR-ESI-MS spektrumu



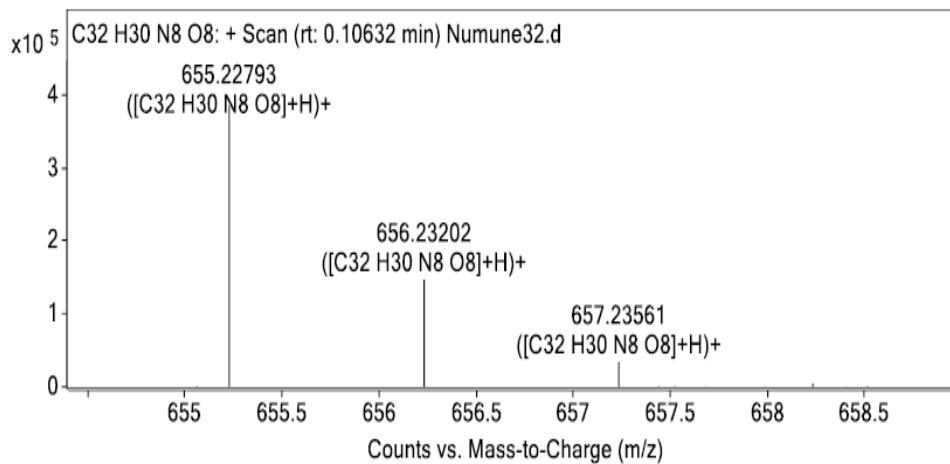
Chromatograms

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI



Spectra

Fragmentor Voltage 90 Collision Energy 0 Ionization Mode ESI



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hatıra ZENGİN

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Muş Anadolu Öğretmen Lisesi	2001
Üniversite	: K.Maraş Sütçü İmam Üniversitesi	2006
Yüksek Lisans	: Muş Alparslan Üniversitesi	2024
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2022-	Milli Eğitim Bakanlığı	Öğretmen

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR