

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**MORFOLİN İÇERİKLİ 1,2,4-TRİAZOLLERDE “CLICK REAKSİYONU” İLE
1,2,3-TRİAZOLLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Firengiz ALİYEVA

HAZİRAN 2017

TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**MORFOLİN İÇERİKLİ 1,2,4-TRİAZOLLERDE “CLICK REAKSİYONU” İLE
1,2,3-TRİAZOLLERİN SENTEZİ**

Firengiz ALİYEVA

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“YÜKSEK LİSANS (KİMYA)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 10 / 05 / 2017

Tezin Savunma Tarihi : 12 / 06 / 2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kemal SANCAK

Trabzon 2017

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında
Firengiz ALİYEVA Tarafından Hazırlanan**

**MORFOLİN İÇERİKLİ 1,2,4-TRİAZOLLERDE “CLICK REAKSİYONU” İLE
1,2,3-TRİAZOLLERİN SENTEZİ**

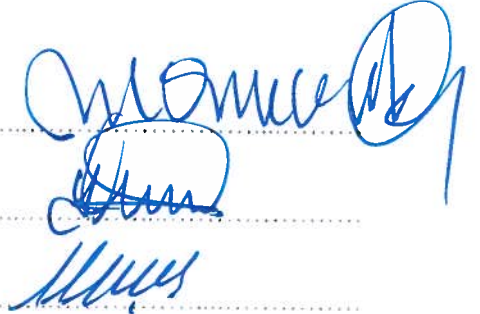
başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 23 / 05 / 2017 gün ve 1703 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof.Dr.Kemal SANCAK

Üye : Doç.Dr.Yasemin ÜNVER

Üye : Doç.Dr.Emre MENTEŞE



Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programında hazırlanan “Morfolin içerikli 1,2,4-Triazollerde “Click reaksiyonu” ile 1,2,3-triazollerin sentezi” başlıklı tez çalışması KTÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar’ında gerçekleştirilmiştir.

Gerek yapılan çalışmaların belirlenmesinde, gerekse bu çalışmaların uygulamalarında her zaman yanımda olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak gelecek için yetişmiş bireyler olmamıza yardımcı olan, kimi zaman baba gibi yanı başımda olarak bizleri hayata karşı güçlü bireyler olmaya doğru yönlendiren Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Kemal SANCAK’a sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

İçinde bulunmaktan büyük bir onur duyduğum bu ekipte yer alan Değerli Hocalarım Doç. Dr. Yasemin ÜNVER, Dr. Esra DÜĞDÜ, yüksek kimyager Fatih ÇELİK ve yardımlarına her ihtiyac duyduğumda değerli bilgilerini ve dostluklarını benden esirgemedikleri için yüksek kimyager Dilek ÜNLÜER’e teşekkürlerimi sunarım.

Antioksidan, antimikrobiale ve inhibisyon tayin çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde, yardımlarını ve imkanlarını esirgemeyen Ordu Üniversitesi öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Ömer ERTÜRK’e ve Yrd. Doç. Dr. Melek ÇOL’a teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca destekleriyle yanımda olan, sevgileriyle beni hayata hazırlayan aileme, özellikle annem Kifayet HÜSEYNOVA ve babam Yaver ALIYEV’e emeklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

Firengiz ALIYEVA
Trabzon 2017

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Morfolin içerikli 1,2,4-Triazollerde “Click reaksiyonu” ile 1,2,3-triazollerin sentezi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Kemal SANCAK’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 12/06/2017

Firengiz ALİYEVA

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| ÖNSÖZ..... | III |
| TEZ ETİK BEYANNAMESİ..... | IV |
| İÇİNDEKİLER..... | V |
| ÖZET | VIII |
| SUMMARY | IX |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | X |
| TABLolar DİZİNİ..... | XI |
| KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ | XII |
| 1. GENEL BİLGİLER..... | 1 |
| 1.1. Giriş..... | 1 |
| 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR..... | 14 |
| 2.1. Çözücüler ve Kimyasallar | 14 |
| 2.2. Enstrümantasyon | 14 |
| 2.3. Bileşiklerin Sentezleri | 14 |
| 2.3.1. 55 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi | 14 |
| 2.3.1.1. 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55a)..... | 14 |
| 2.3.1.2. 4-(4-Morfolino fenil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55b) | 15 |
| 2.3.1.3. 3-(4-Klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55c)..... | 16 |
| 2.3.1.4. 3-(4-Bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55d) | 17 |
| 2.3.1.5. 3-(4-Florobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55e)..... | 18 |
| 2.3.2. 56 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi | 18 |
| 2.3.2.1. 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol- 5-on (56a) | 18 |
| 2.3.2.2. 4-(4-Morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro- 5H-1,2,4-triazol-5-on (56b)..... | 19 |

| | | |
|----------|--|----|
| 2.3.2.3. | 3-(4-Klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56c) | 20 |
| 2.3.2.4. | 3-(4-Bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56d)..... | 21 |
| 2.3.3. | 57 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi | 22 |
| 2.3.3.1. | 2-((1-(4-Klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57a)..... | 22 |
| 2.3.3.2. | 2-((1-(4-Klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57b).. | 23 |
| 2.3.3.3. | 3-(4-Klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57c)..... | 24 |
| 2.3.3.4. | 3-(4-Bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57d)..... | 25 |
| 2.3.4. | 58 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi | 26 |
| 2.3.4.1. | 2-((1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (58a) | 26 |
| 2.3.4.2. | 2-((1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (58b) | 27 |
| 2.3.4.3. | 2-((1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (58c)..... | 28 |
| 3. | BULGULAR VE TARTIŞMALAR | 30 |
| 3.1. | Spektroskopik veriler ve Tartışma | 30 |
| 3.2. | Biyokimyasal Veriler ve Tartışma | 48 |
| 3.2.1. | Antioksidatif Aktivite..... | 48 |
| 3.2.1.1. | DPPH Radikal Süpürme Yöntemi | 49 |
| 3.2.1.2. | Süperoksit Radikal Temizleme Yöntemi | 51 |
| 3.2.2. | Enzim İnhibisyon Sonuçları | 51 |
| 3.2.2.1. | Asetilkolinesteraz ve Bütirilkolinesteraz İnhibitör Aktivitesi..... | 52 |
| 3.2.3. | Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite..... | 52 |
| 3.2.3.1. | Bakteri Suşları ve Büyüme Koşulları | 55 |
| 3.2.3.2. | Disk Difüzyon Deneyi..... | 55 |
| 3.2.3.3. | İstatistiksel Analiz | 56 |
| 3.2.4. | Biyokimyasal Sonuçların Tartışılması | 56 |
| 4. | SONUÇLAR | 57 |
| 5. | ÖNERİLER | 62 |

| | | |
|----------|----------------|----|
| 6. | KAYNAKLAR..... | 63 |
| 7. | EKLER..... | 69 |
| ÖZGEÇMİŞ | | |



,

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

MORFOLİN İÇERİKLİ 1,2,4-TRIAZOLLERDE “CLICK REAKSİYONU” İLE 1,2,3-TRIAZOLLERİN SENTEZİ

Firengiz ALİYEVA

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Kemal SANCAK
2017, 68 Sayfa, 64 Ek Sayfa

Bu çalışmada ilk basamakta muhtelif hidrazin-1-karboksilat (53) tipi bileşiklerin ayrı ayrı 4-morfolin anilin (54) ile reaksiyonundan, 3-(alkil/aril)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55) tipi 5 adet orijinal bileşik sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında (4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55) genel yapısında bileşiklerin probargil bromür ile reaksiyonundan 3-(alkil/aril)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56) genel yapısında 4 adet orijinal nitelikte 56 tipi asetilenik 1,2,4-triazol bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada sonraki aşamasında 56 tipi asetilenik 1,2,4-triazollerin 4-klorobenzil azid ile katalizör eşliğindeki “Click”reaksiyonundan 2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-alkil/aril-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (57) yapısında 4 adet orijinal nitelikte 57 tipi 1,2,3-triazol türevi bileşik elde edilmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise 56 tipi asetilenik 1,2,4-triazollerin 4-bromobenzil azid ile katalizör eşliğindeki “Click”reaksiyonundan 58 tipi bileşikler ile 4-bromobenzil azidin reaksiyonundan 2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-alkil/aril-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58), genel formunda 3 adet orijinal nitelikte 58 tipi 1,2,3-triazol türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin önemli oranda radikal süpürücü ve radikal oluşumunu engelleyici antioksidan özellik taşıdığı belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin 13 farklı mikroorganizmaya karşı kayda değer antibakterial ve antifungal aktiviteler ortaya koyduğu belirlenmiştir. Yeni bileşiklerin asetilkolin esterase enzimi üzerinde önemli oranda inhibisyon özellik taşıdıkları gözlenmiştir. Çalışma kapsamında 16 adet orijinal bileşiğin yapı aydınlatılması IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) ve LC-MS/MS kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: AChE inhibisyonu, antioksidan aktivite, antifungal-antibakterial aktivite, hidrazin-1-karboksilat, 1,2,4-triazol-5-on, 1,2,3-triazol, 4-morfolin anilin, 4-subst-benzilazid.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF 1,2,3 TRIAZOLES WITH “CLICK REACTION” IN MORPHOLIN BASED
1,2,4 TRIAZOLES

Firengiz ALIYEVA

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Kemal SANCAK
2017, 68 Pages, 64 Appendix Pages

In this study, at the first step 3-(alkyl/aryl)-4-(4-morpholino phenyl)-2,4-dihydro-5*H*-1,2,4-triazol-5-one (55) type 5 number original compounds are synthesized from the reaction of various hydrazine-1-carboxylate (53) type compounds with asunder 4-morpholine aniline (54). In continuation 3-(alkyl/aryl)-4-(4-morpholino phenyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-5*H*-1,2,4-triazol-5-one (56) basis structure , 4 number original 56 type acetylenic 1,2,4-triazol compounds are synthesized from the reaction (4-morpholino phenyl)-2,4-dihydro-5*H*-1,2,4-triazol-5-one (55) compounds with probargyl bromide. On the next step, in the structure of 2-((1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-alkyl/aryl-4-(4-morpholino phenyl)-2,4-dihydro-5*H* -1,2,4-triazol-5-one (57), 4 number original 57 type 1,2,3 triazole kind compound is obtained from the “click” reaction (accompanied by catalyzer) of 56 type acetylenic 1,2,4- triazoles with 4-chlorobenzyl azide. In the last section of study, in basis form of 2-((1-(4-bromobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-alkyl/aryl-4-(4-morpholino phenyl)-2,4-dihydro-5*H*-1,2,4-triazol-5-one (58), 3 number original 58 type 1,2,3-triazol kind compounds are synthesized from the “click” reaction (accompanied by catalyzer) of 56 type acetylenic 1,2,4 triazoles with 4-bromobenzyl azide, 58 type compounds with 4-bromobenzyl azide. It was detected that, shyntesized compounds own radical scavenging feature in substantial rate and radical formation inhibitive antioxidant property. Moreover, synthesized compounds demonstrate remarkable anti-bacterial and anti-fungal activities against 13 diffrent micro-organisms. It is determined, new compounds own inhibition feature over acetylcholin esterase enzyme in substantial rate. In the scope ofstudy, formation clarification of 16 number original compounds is done by using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) and LC-MS/MS.

Key Words : AChE inhibition, antioxidant activity, antifungal-antibacterial activity, hydrazine-1-carboxylate, 1,2,4-triazol-5-one, 1,2,3-triazole, 4-morpholin aniline, 4-subs-benzyl azide.

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| Şekil 1. (55) tipi bileşiklerin genel sentez denklemi | 10 |
| Şekil 2. (56) tipi bileşiklerin genel sentez denklemi | 11 |
| Şekil 3. (57) tipi bileşiklerin genel sentez denklemi | 12 |
| Şekil 4. (58) tipi bileşiklerin genel sentez denklemi | 13 |
| Şekil 5. DPPH radikali için grafiksel süpürme aktivitesi | 49 |
| Şekil 6. Süperoksit radikali için grafiksel süpürme aktivitesi | 50 |
| Şekil 7. Asetilkolinesteraz grafiksel inhibisyon sonuçları..... | 52 |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

| | | |
|-----------|---|----|
| Tablo 1. | 55 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})..... | 31 |
| Tablo 2. | 55 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 32 |
| Tablo 3. | 55 tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 33 |
| Tablo 4. | 55 tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri | 35 |
| Tablo 5. | 56 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1}) | 36 |
| Tablo 6. | 56 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 37 |
| Tablo 7. | 56 tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 38 |
| Tablo 8. | 56 tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri | 39 |
| Tablo 9. | 57 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1}) | 40 |
| Tablo 10. | 57 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 41 |
| Tablo 11. | 57 tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 42 |
| Tablo 12. | 57 tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri | 44 |
| Tablo 13. | 58 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1}) | 44 |
| Tablo 14. | 58 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 45 |
| Tablo 15. | 58 tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)..... | 46 |
| Tablo 16. | 58 tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri | 48 |
| Tablo 17. | Bileşiklerin 200 μg / mL'deki antioksidan (DPPH) aktivite verileri..... | 49 |
| Tablo 18. | Bileşiklerin 200 μg / mL'deki antioksidan (süperoksit dismutaz) aktivite verileri | 50 |
| Tablo 19. | Bileşiklerin 200 μg / mL asetilkolinesteraz enzim inhibisyon aktivite verileri . | 51 |
| Tablo 20. | Numunelerin <i>S. Aureus</i> , <i>E. Coli</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>P aeruginosa</i> , <i>P vulgaris</i> , <i>K.pneumoniae</i> ' ne antimantar inhibisyon zon değerleri | 53 |
| Tablo 21. | Numuneleri, <i>L.monocytogenes</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>B. Subtillis</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>A. Niger</i> 'ne antimantar inhibisyon zon değerleri..... | 54 |

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

| | |
|---------------------|--|
| APT | : karbon türünü belirten spektrum |
| Ar | : Aromatik halka |
| bs | : Geniş singlet |
| CDCl ₃ | : Dötero kloroform |
| cm ⁻¹ | : Santimetre |
| d | : Dublet |
| DDPH | : 2,2-Di Fenil Pikril Hidrazil |
| DEPT | : Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DMSO | : dimetil sülfoksit |
| FT-IR | : Furier transfer-infrared spektrometresi |
| HETCOR | : Heteronuclear correlation |
| Hz | : Hertz |
| INEPT | : Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer |
| J | : Eşleşme sabiti |
| LC-MS/MS | : Likit kromatografi-kütle spektrometrisi |
| m | : Multiplet |
| m/z | : Kütle/yük oranı |
| mg | : Miligram |
| MHz | : Megahertz |
| mL | : Mililitre |
| mm | : Milimetre |
| MS | : Kütle spektrometrisi |
| n | : Karbon atomlarının sayısı |
| NMR | : Nükleer magnetik rezonans |
| ppm | : Milyonda bir kısım |
| R | : Alkil grubu |
| s | : Singlet |
| t | : Triplet |
| TMS | : Tetrametilsilan |
| ¹³ C NMR | : Karbon sayısını veren spektrum |

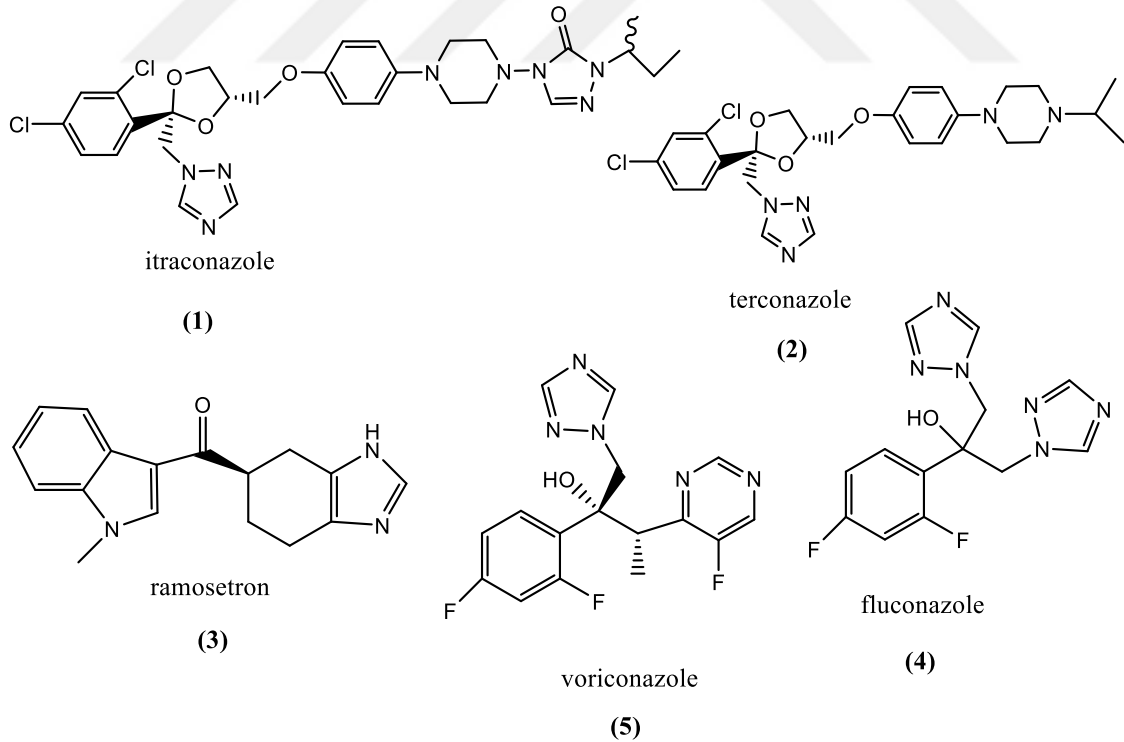
| | |
|--------------------|--|
| $^1\text{H NMR}$ | : Proton nükleer manyetik rezonans spektrumu |
| $^{\circ}\text{C}$ | : Santigrat derece |
| μg | : Mikrogram |
| μl | : Mikrolitre |
| δ | : Kimyasal kayma değeri |
| ν^{-} | : frekans |
| Δ | : Isı |



1. GENEL BİLGİLER

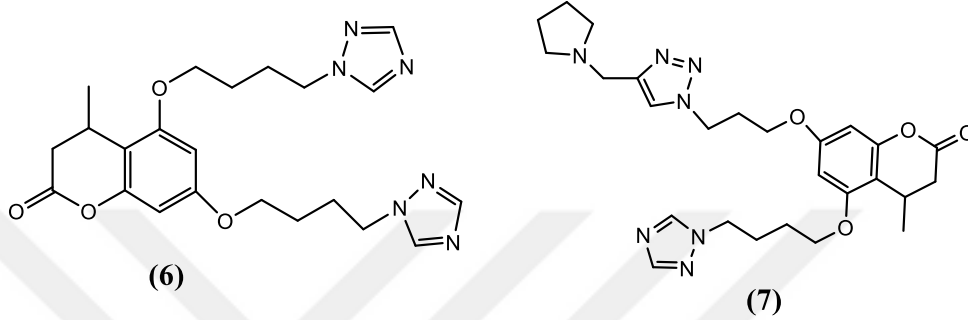
1.1. Giriş

Hetero halkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan azoller, oldukça geniş biyolojik aktivite zenginliğine sahip hetero halkalı bileşikler olarak dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra farmakolojik uygulamalarda, biyolojik aktivite için oldukça önemli olan 1,2,3-triazol biyoaktif ünitesinin, amit bağı izosteri olarak davrandığı belirtilmektedir. Bu yönü ile birçok çalışma grubu tarafından ilgi çekici bulunmuşlar ve pek çok çalışma grubuna araştırma konusu olmuşlardır [1-5]. Özellikle 1,2,3-triazoller, 1,2,4-triazoller, 1,3,4-oksadiazol ve tyodiazoller heterosiklik kimya açısından ilgi çeken halka sistemleri olmuştur. Triazoller yaygın şekilde, ilaç sanayinde anti tüberkülotik, tarım kimyasallarının üretiminde, boya sanayinde, fotoğraf malzemelerinin elde edilmesinde ve korozyon önleyici materyallerde kullanılmaktadır [6-18]. Genel olarak günümüzde kullanılan azol sınıfı antimantar ilaçların bir kısım örnekleri aşağıda gösterilmektedir.

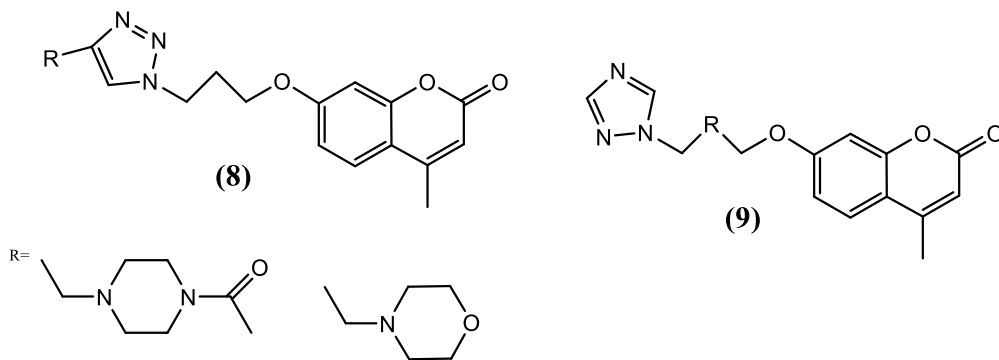


Bu tür anti mantar ilaçlar çok geniş spektrumlu etkilere sahiptir. Azol sınıfı bu tür ilaçlar mantar bünyesindeki ergosterolün biyosentez prosesindeki CYP51'in inhibisyonunu sağlayarak etki ettikleri belirtilmektedir. Bu etki triazol halkasındaki N-4 pozisyonundaki

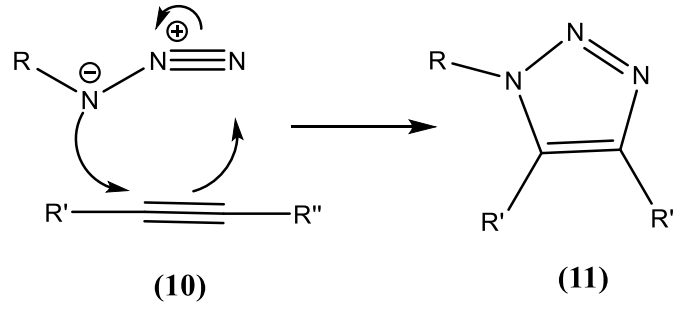
azot atomunun *hem* yapısındaki demire bağlanması gerçekleştiği bildirilmektedir [19-27]. Ancak bu tip azol sınıfı antimantarların uzun süre kullanımlardan ileri gelen bir mantar direncinin gelişmesine yol açmışlardır. Bu sebeple bu alana yönelik olarak pek çok çalışma grubu yeni triazol türevi bileşiklerin sentezine yönelmişlerdir. Bu amaca dönük bir çalışmada kumarin türevi 1,2,3-triazoller ve kumarin türevi 1,2,4-triazoller birlikte sentezlenmiştir [28].



“Click” reaksiyonu üzerinden sentezlenen bu bileşiklerin oldukça yüksek antimantar ve antioksidan etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Antikanser etki çalışmalarında azol içerikli kumarinlerin kanser etki mekanizması ile iç içe olduğu düşünülen kineaz inhibitörü olarak davrandığı bildirilmektedir [29-33]. Bu amaca dönük bir çalışmada kumarin içerikli triazoller üzerine benzer bir çalışma yapılmış, morfolin ve piperazin içerikli kumarinil triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir [34]. Aşağıda yapıları verilen bileşiklerin 5 kanser hücre sistemine karşı anti kanser etki gösterdikleri belirlenmiştir.

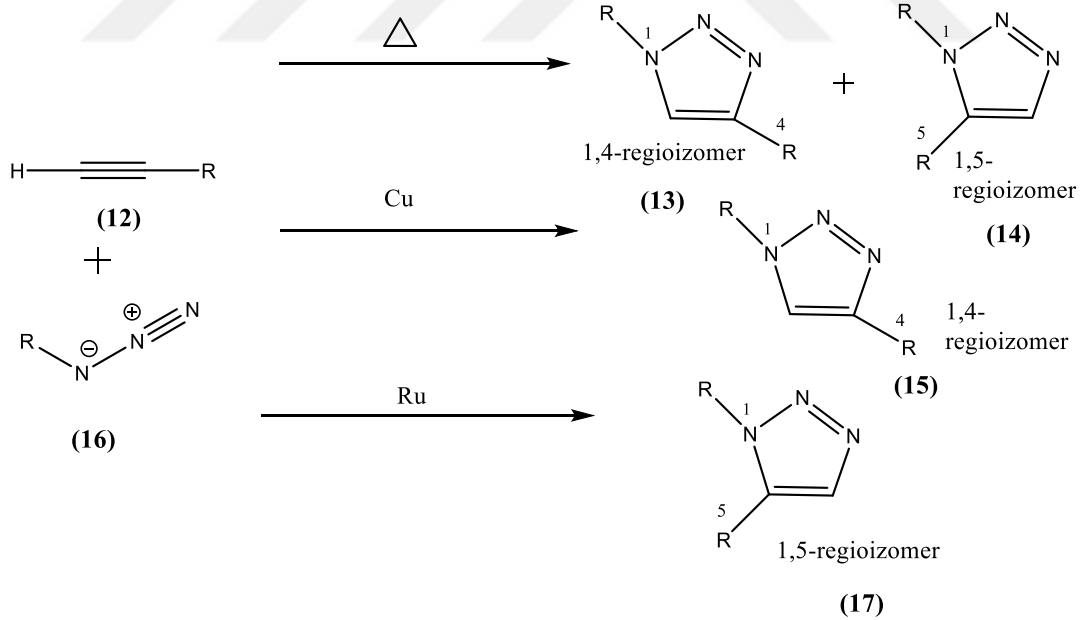


1,2,3-Triazoller’in sentezi, ilk kez Huesgein tarafından ortaya konulan ve bir alkin ile bir azidin 1,3 dipolar siklo katılmasını içeren “click” reaksiyonu üzerinden gerçekleştirilmiştir.



Denklem 1

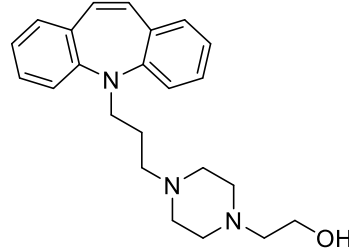
Anahtar kilit ilişkisine atfen “click” reaksiyonu olarak tanımlanan bu reaksiyon uygulamasında, katalizör içermeyen termal “click” reaksiyon işlemleri 1,4-disubstitue ve 1,5-disubstitue regio izomerleri oluşturur (**13 ve 14**) ve bu haliyle reaksiyon seçimli reaksiyon niteliği taşımaz. Reaksiyonun bakır tuzları katalizörlüğünde yürümesi ise sadece 1,4-disubstitue 1,2,3 –triazol regio izomerlerin (**15**) oluşumu ile sonuçlanmaktadır [35]. Yakın zamanlarda ruthenyum katalizörü eşliğinde gerçekleştirilen click reaksiyonu uygulamalarında ise ilginç bir regio seçicilikle sadece 1,5-disubstitue-1,2,3-triazollerin regio izomerinin (**17**) oluştuğu gözlenmiştir [36].



Denklem 2

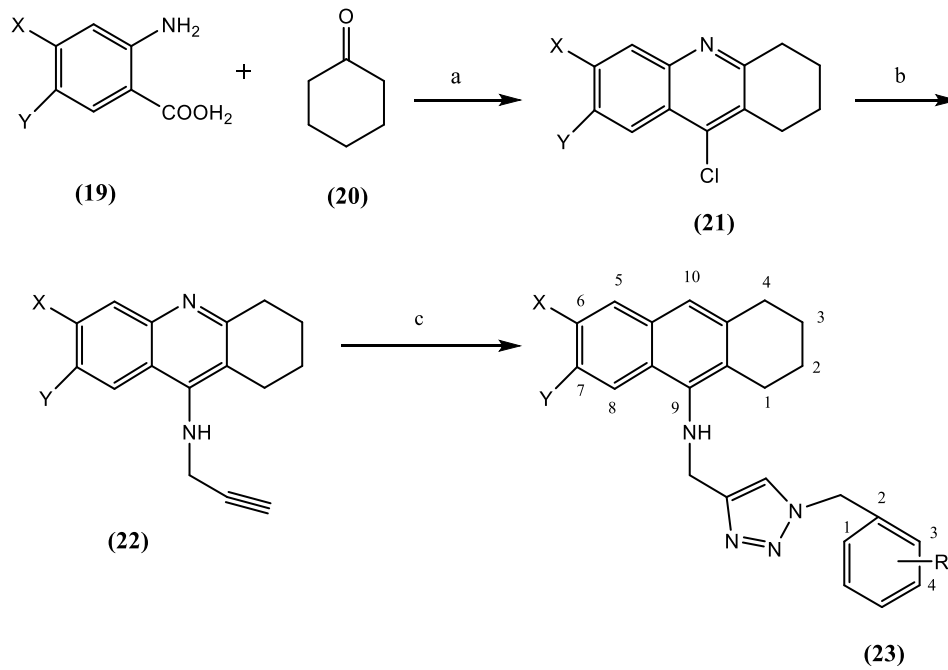
Triazollerin biyokimyasal davranışlarının belirlenmesine dönük bir çalışmada 1,2,3-triazol içerikli takrin bileşiği üzerinde yapılan bir çalışmada bu tip bileşiklerin, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter (sinirsel sinyalleri taşıyıcı) hidrolizinde anahtar rol alan asetil kolin esteraz (AChE) enzimi üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur [37]. Bilindiği

gibi AChE enzim inhibitörü olarak kullanılan, fenantridinyum ve amino akridin türevi olan takrin bileşikleri halen klinik olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar niteliğindedir. Bilinen bu tür örneklerden biri de azepin türevi olan morfolin içerikli örnek aşağıda formülü gösterilen opipramol bileşiğidir.



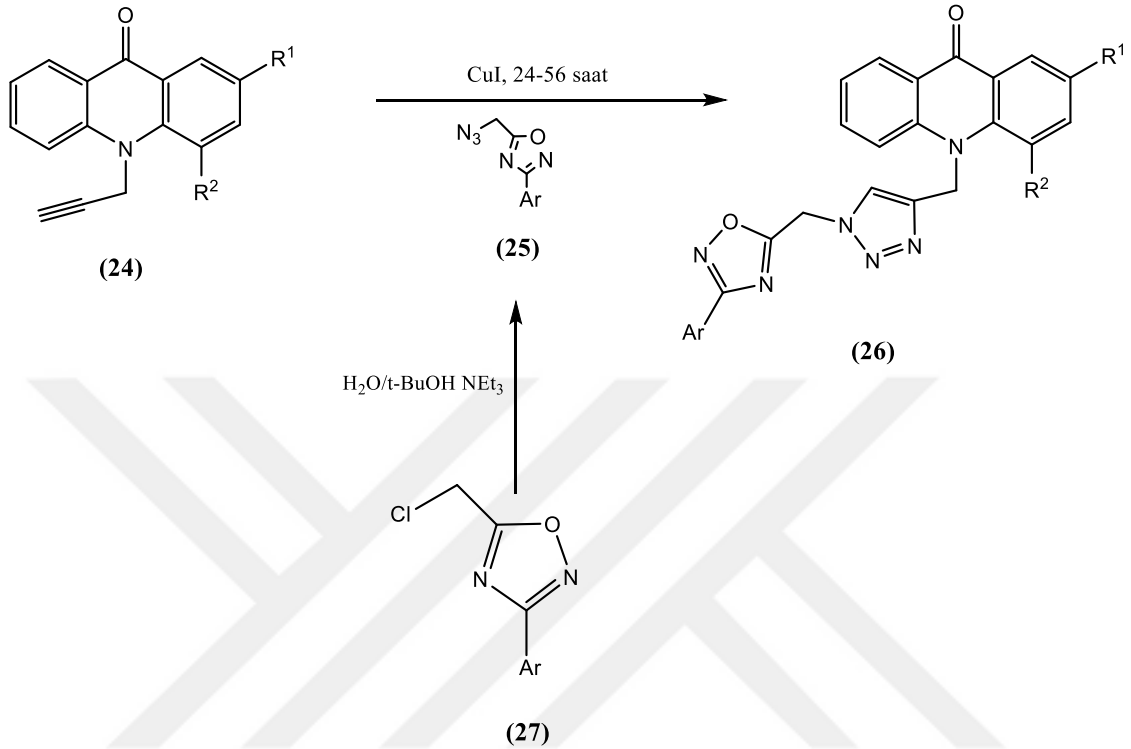
(18)

Yeni AChE (asetil kolin esteraz) ve BChE (butiril kolin esteraz inhibitörü elde etme amacına dönük çalışmada morfolin içerikli takrin, butiril takrin benzotiyazol içerikli takrin bileşiklerine model bileşikler olarak benzil substitue triazol içerikli hibrid takron türevleri “click” reaksiyonu üzerinden sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin AChE ve BChE aktiviteleiri test edilmiş ve elde edilen inhibisyon sonuçları terepatik işlemler için ümit verici bulunmuştur.

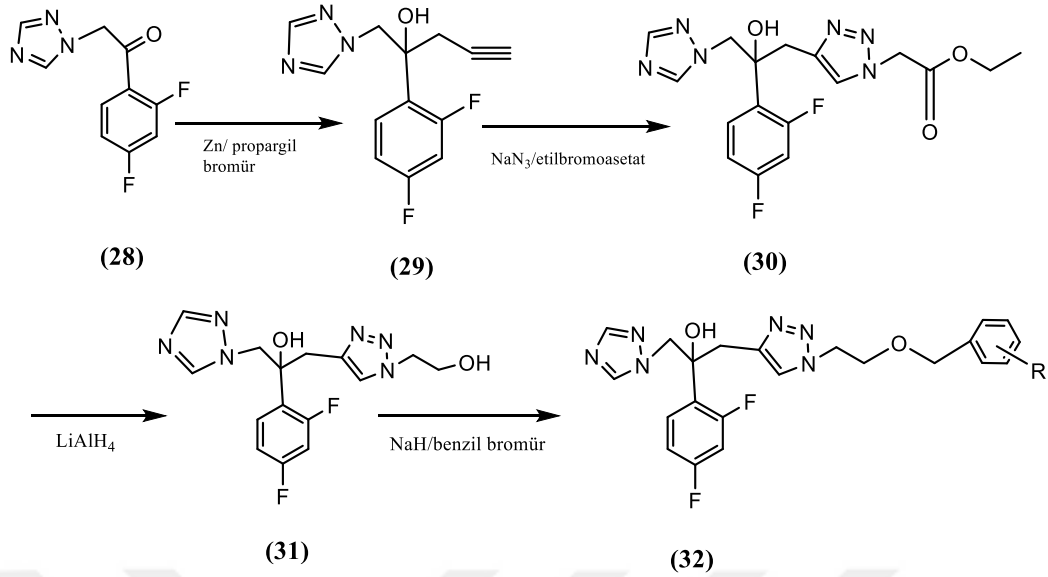


Denklem 3

Benzer bir çalışmada yeni AChE inhibitör dizaynına yönelik aşağıdaki çalışmada akridon türevi 1,2,4- oksadiazol ve 1,2,3-triazol halka sistemini içeren bileşikler sentezlenmiş ve ümit verici inhibisyon sonuçları elde edilmiştir [38].

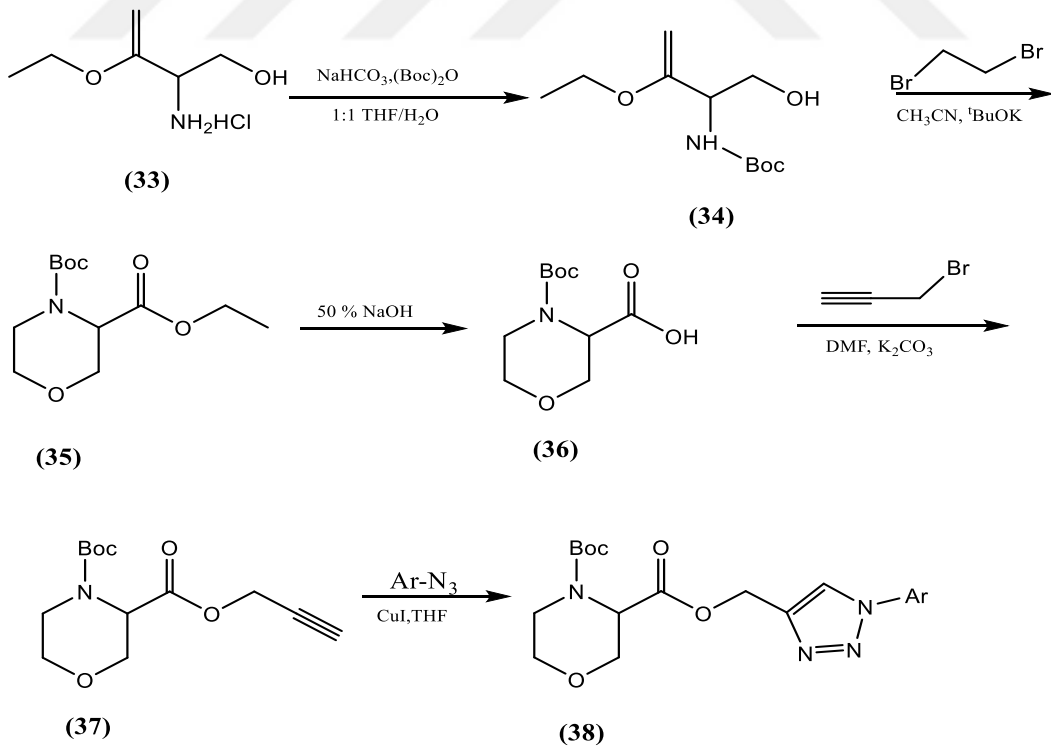


Günümüzde AIDS, kanser, diyabet, fibrosis, uzun dönemli antibiyotik kullanımı, organ transplantasyonu ve diğer cerrahi uygulamalarla bağlantılı olarak enfeksiyon kaynaklı hastalıklardaki artış, yeni anti fungal ilaçların dizayn edilmesi odaklı araştırmaları tetiklemiştir. Anti fungal ilaçlar dört temel molekül sınıfını içermektedir. Bunlar flurotopirimidinler, polienler azoller ve ekinokandinler olarak bildirilmektedir. Bu molekül sınıfları içinde azoller klinik kullanımda en genel ve yaygın antifungaller olarak tanımlanmakla birlikte önemli oranda uzun süreli kullanım sonu gelişen ilaç karşıtı direnç sebebi ile etkileri önemli oranda azalmıştır. Bu sebeple yeni tür çeşitli azol halka sistemi taşıyan ilaçların dizaynına yönelinmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol halkasını birlikte içeren moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiş ve anti fungal etkileri araştırılmıştır [39-41].



Denklem 5

Çalışmamızla yakın paralellik gösteren bir çalışmada 1,2,3-triazollerin morfolin içerikli türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. İlgili çalışmada elde edilen bileşiklerin *in vitro* testlerinde önemli dercede antibakterial etkiye sahip oldukları ortaya konmuştur [42].

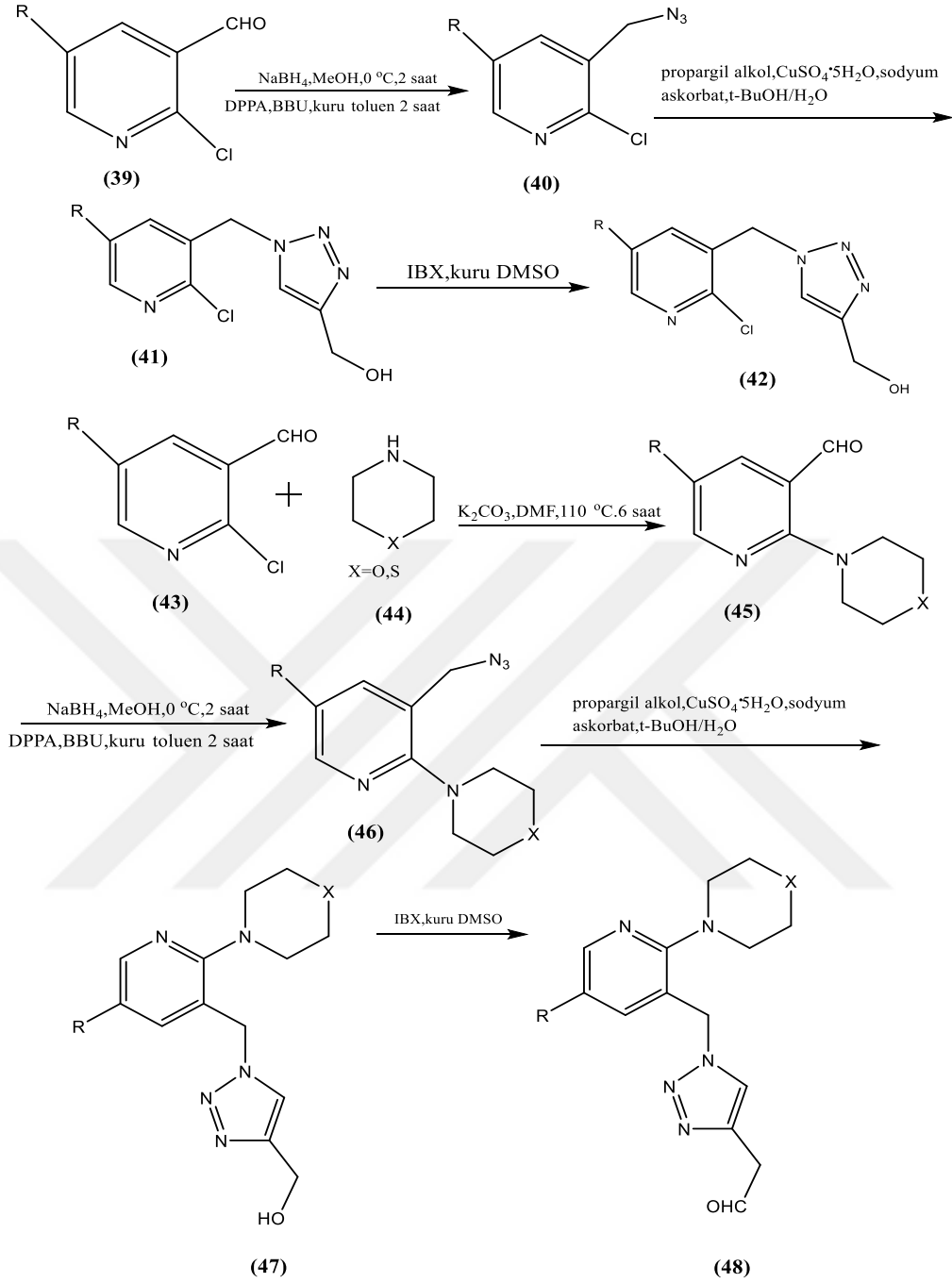


Denklem 6

Triazoller (1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol) medikal uygulamalarda yüksek potansiyel taşıyan moleküller olmaları sebebi ile organik kimyacılar ve farmokologlar açısından dikkat çekici bulunmuşlardır. Bu sebeple son yıllarda pekçok çalışma grubunun araştırmalarına konu olmuşlardır [43-46].

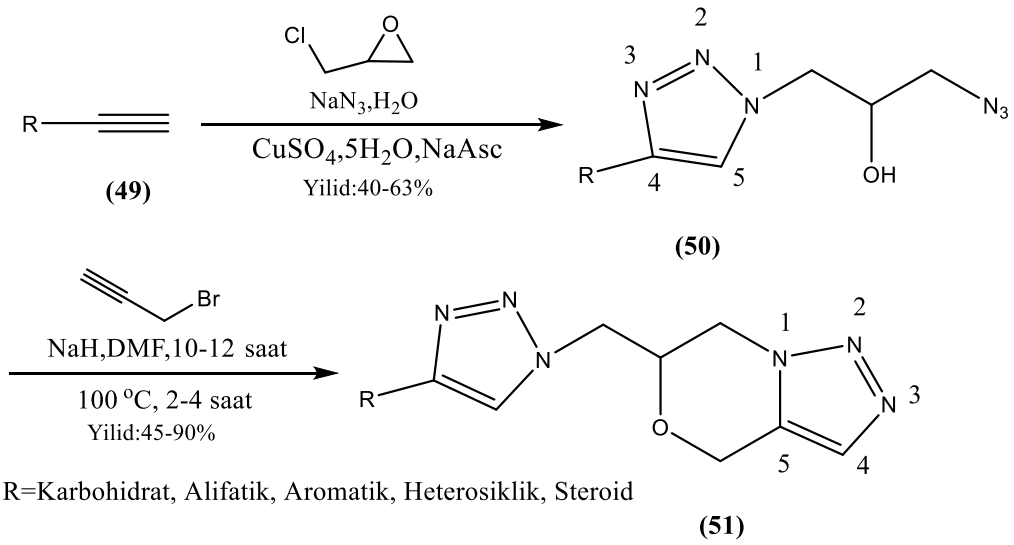
1,2,3 ve 1,2,4-triazol halka sistemine morfolin halkası gibi lipofilik ve hidrofilik özellikleri yüksek halkalarla modifiye edilerek sentezlenen triazol türevlerinin oldukça etkili biyokimyasal potansiye kavuştukları belirtilmektedir. Bununla ilgili bir çalışmada morfolin, tiyo morfolin içerikli ve ilave piridin halkası taşıyan 1,2,3-triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir [47].





Denklem 7

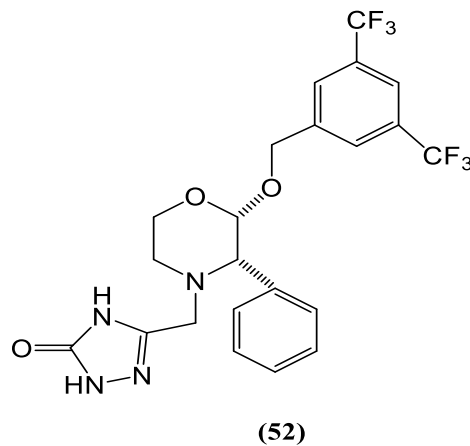
Karbohidrat bağlanarak modifiye edilmiş heterosiklik bileşiklerin protein etileşiminin enzim inhibisyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada morfolin içerikli triazoller ve morfolin kaynaşmış triazoller içeren şeker bileşikleri sentezlenmiştir [48].



Denklem 8

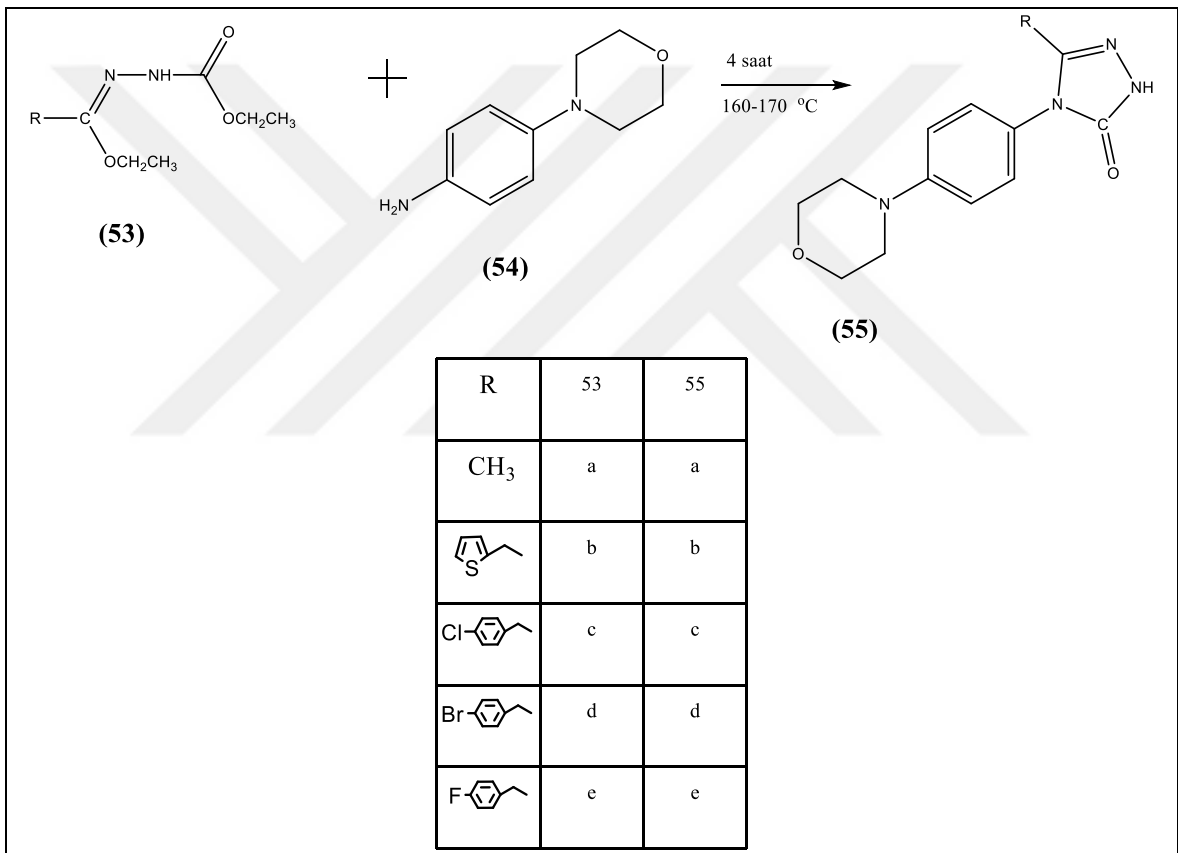
Aynı çalışmada biyolojik aktivitede molekül içi etkileşimlerin ve moleküller arası zayıf etkileşimlerinin varlığı ve komformasyonel uygunluk gibi yapısal özelliklerin son derece uyumlu olmasının aktivite potansiyelini artırdığı sonucu ortaya konmuştur [49].

Romatizma artirit astım migren gibi hastalıkların inflammatuar sınıf hastalıklar olduğu ve bunların tasikinin maddesinin davranışı ile ilgili olduğu belirtilmektedir [49]. Çalışmada, tasikinin ile bağlantılı olarak nörokinin antagonistlerinin tanımlanmasının bu hastalıkların tedavisinde büyük ölçüde etkili olduğu belirtilmektedir. Bu amaçla yürütülen bir çalışmada morfolin içerikli triazollerin sentezi yapılmıştır.



Aynı çalışmada sentezlenen bu ve benzeri morfolin içerikli triazol (1,2,4- ve 1,2,3-triazol) türevlerinin insan vücudunda nörokinin-1 reseptör antagonisti olarak davrandığı ve bu alanda yeni bir sınıf oluşturabileceği ortaya konmuştur.

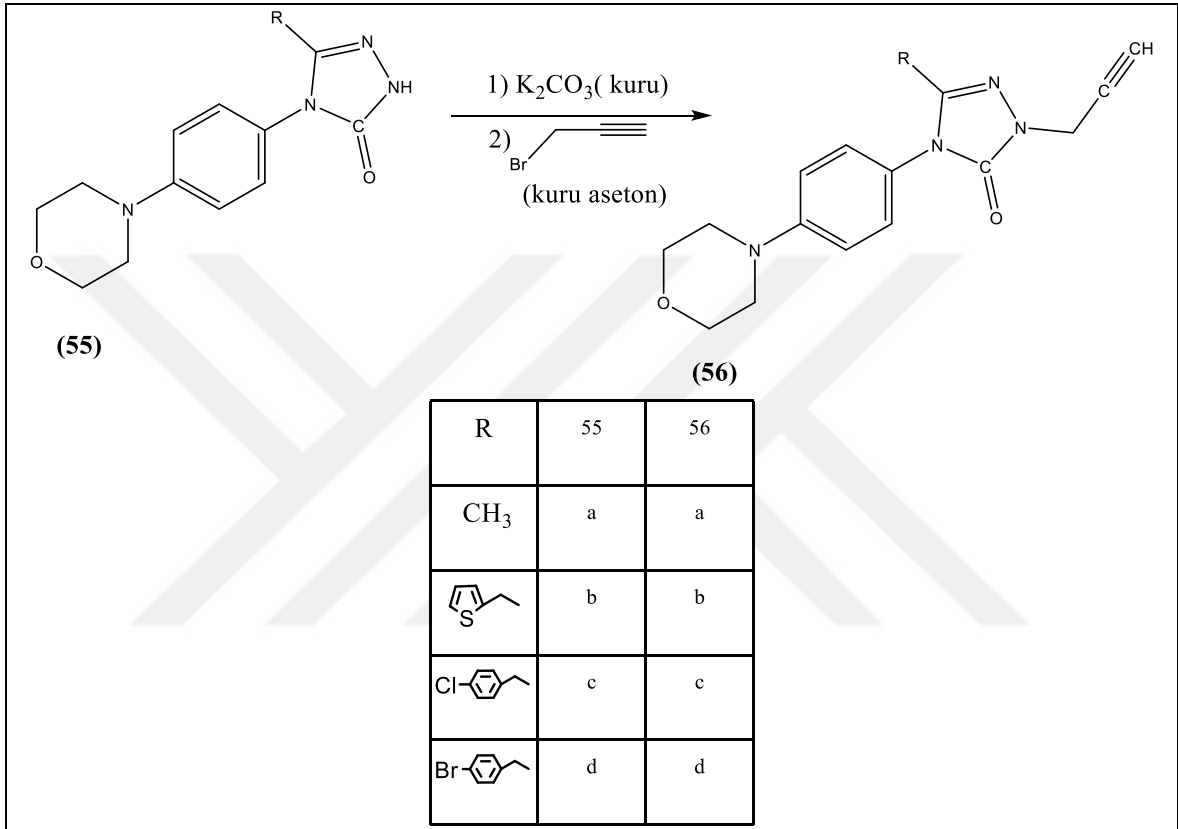
Yukarıda sunulan literatürel veriler ışığında, çalışmamızda ilk aşamada morfolin halkası ile birlikte 1,2,4-triazol içeren orijinal nitelikte bileşikler sentezlenmiş ardından bu bileşiklerin asetilenik türevleri elde edilmiştir. Triazollerin asetilenik türevleri ile muhtelif benzilik azidlerin “click” reaksiyonu ile 1,2,3-triazol sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çerçevede ilk basamakta, muhtelif etoksietiliden hidrazin-1-karboksilat (53) tipi bileşiklerin ayrı ayrı 4- morfolin anilin (54) ile reaksiyonundan 55 tipi bileşikler elde edilmiştir. Bu çerçevede aşağıdaki reaksiyon gereği; morfolin içerikli 1,2,4-triazol -5-on türevi beş orijinal bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. (55) Tipi bileşiklerin genel sentez denklemi

Yukarıdaki reaksiyon gereği orijinal nitelikte 55 tipi; 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55a), 4-(4-morfolino fenil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55b), 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55c), 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(55d) ve 3-(4-florobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(55e) bileşikler sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında; 55 tipi bileşiklerin (3-alkil /aril-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on) aşağıdaki reaksiyon gereği potasyum karbonat eşliğinde propargil bromür ile reaksiyonundan 56 tipi asetilenik triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde orjinal nitelikte dört bileşik elde edilmiştir.

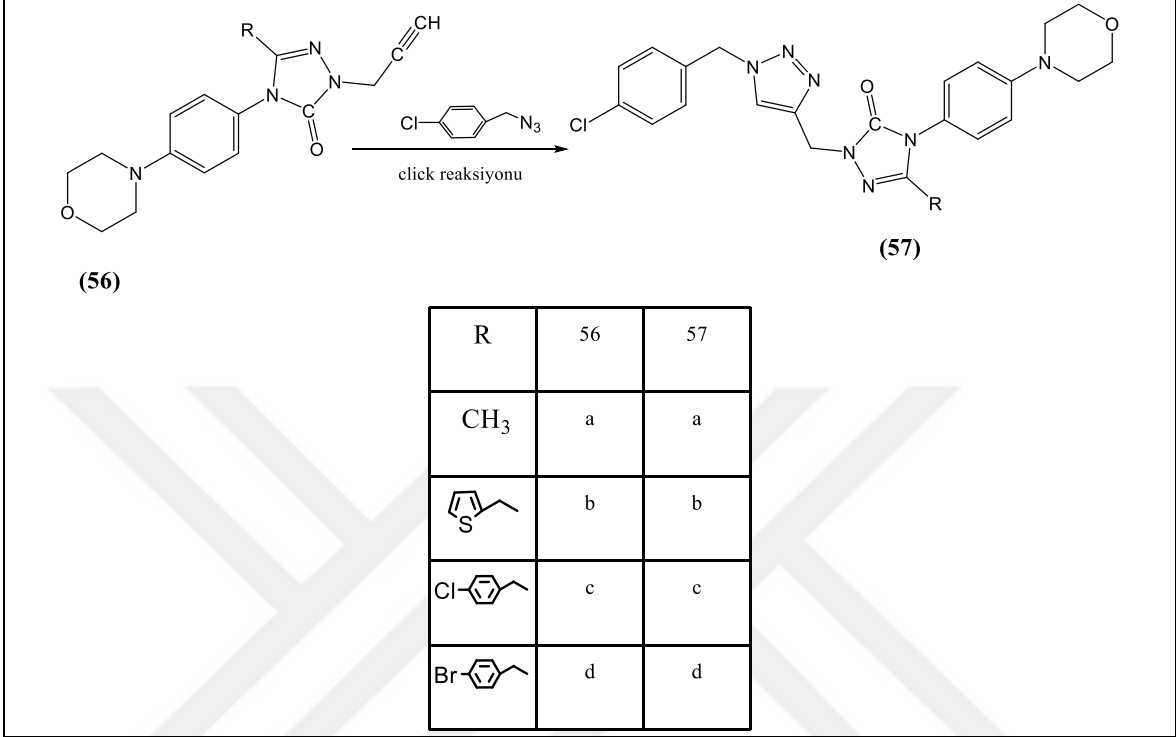


Şekil 2. (56) Tipi bileşiklerin genel sentez denklemi

Yukarıdaki reaksiyon gereği orjinal nitelikte 56 tipi 3-metil-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56a), 4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56b), 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56c) ve 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56d) bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın son bölümü iki ayrı kısım halinde yapılmıştır. Bu bölümün ilk kısmında 56 tipi bileşiklerin (3-alkil/aril-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on) ayrı ayrı 4-klorobenzilazid ile bakır-II tuzu / askorbik asit tuzu

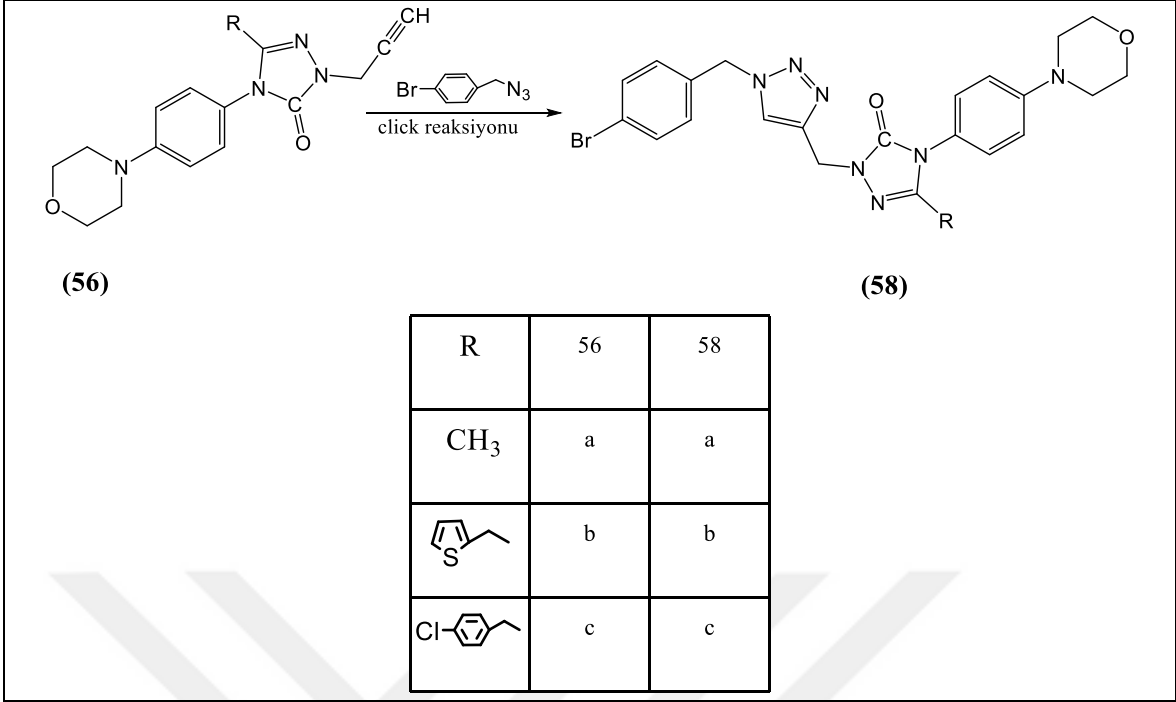
katalizörlüğünde yürüyen ‘‘click reaksiyonu ile **57** tipi bileşikler ele geçmiştir. Bu bölümde orjinal nitelikte dört bileşğin eldesi başarılmıştır.



Şekil 3. (57) Tipi bileşiklerin genel sentez denklemi

Yukarıdaki reaksiyon gereği orjinal nitelikte **57** tipi; 2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**57a**), 2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**57b**), 3-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**57c**) ve 3-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (**57d**) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın son bölümünün ikinci kısmında ise **56** tipi bileşiklerin (3-alkil/aril-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on) ayrı ayrı 4-bromobenzilazid ile bakır-II tuzu / askorbikasid tuzu katalizörlüğünde gerçekleştirilen ‘‘click ‘‘ reaksiyonu ile **58** tipi bileşikler sentezlenmiştir.



Şekil 4. (58) Tipi bileşiklerin genel sentez denklemi

Yukarıdaki gösterilen reaksiyon gereği orjinal nitelikte 58 tipi; 2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58a), 2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58b) ve 3-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58c) olmak üzere orjinal nitelikte üç bileşik elde edilmiştir.

Çalışmamızın tümü kapsamında 16 adet orjinal bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin beş tanesi morfolin içerikli 1,2,4-triazol-5-on, dört tanesi asetilenik morfolin içerikli 1,2,4-triazol-5-on ve yedi tanesi ise 'click' reaksiyonu ile oluşturulan morfolin ve 1,2,4-triazol-5-on halka içerikli 1,2,3-triazol bileşiğidir. Elde edilen tüm bileşiklerin ayrı ayrı yapısal idendifikasyonları gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşiklerin antimikrobal ve antioksidan aktiviteleri tayin edilmiştir. Ayrıca 1,2,3-triazollerin yapısal olarak kolin esteraz inhibisyon potansiyeli sebebiyle, inhibisyon potansiyelinin belirlenmesi amacıyla Asetilkolinesteraz enzimine karşı inhibisyon çalışması yapılmış ve elde tüm veriler tablolar halinde tartışma bölümünde verilmiştir. Verilerin analizine ilişkin yorumlar aynı bölüm içerisinde ayrıntılarıyla yapılmıştır.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Çözücüler ve Kimyasallar

Çalışmada, sentez aşamasında kullanılan tüm çözücüler ilave olarak saflaştırılmış ve kurutulmuş olarak kullanılmıştır. Deneysel çalışmaların tamamında kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich, Merck, Fluka gibi firmalardan elde edilmiştir.

2.2. Enstrümantasyon

Deneysel çalışmaların tümü, ; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-d₆ çözücüsü içerisinde alınmıştır. NMR spektrumları; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesinde, Agilent Technologies, (400 MHz) ve Giresun Üniversitesi, Bruker AVANCE III, (400 Mhz) cihazlarında alındı. IR Spektrumları; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya bölümünde, Perkin Elmer Spectrum FT-IR spektrofotometresinde alındı. Kütle spektrumları; Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya bölümünde, Micromass Quattro LC/ULTIMA LC-MS/MS cihazı ile mutlak etanol içerisinde alındı. Erime noktaları Schmezpunktbestimmer SMP II marka dijital cihazında tayin edildi.

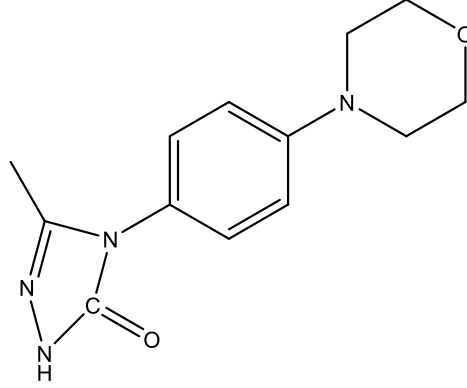
2.3. Bileşiklerin Sentezleri

2.3.1. 55 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi

2.3.1.1. 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55a)

Etil-2-(1-etoksietiliden)-1-metil hidrazin -1-karboksilat'ın 1,74 g. (0.01 mol)ile 4-morfolino anilin 1.78 g (0.01 mol) uzatma borusu takılı 50 ml' lik dibi yuvarlak bir balonda 160-170 °C de 4 saat etil alkol ayrılması beraberinde ısıtıldı. Soğutulduğunda katılaştıran mor renkli balon içeriği sıcak etil asetat ile çözülüp alındı. Süzülen çözelti etil

asetat petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

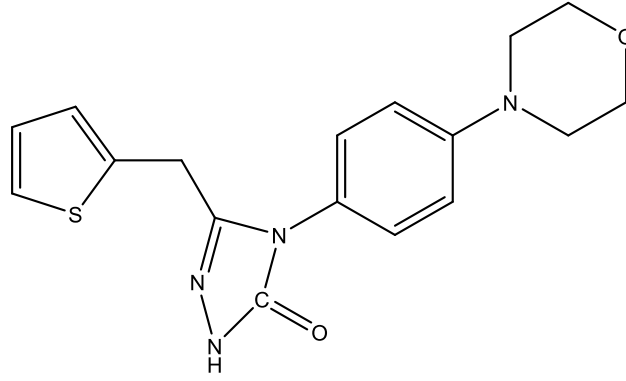


55a

| | |
|-------------------------------------|--------------|
| Verim (%) | : 67 |
| Erime Noktası (°C) | : 238-240 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 1 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 2 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 3 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 4 |

2.3.1.2. 4-(4-Morfolino fenil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55b)

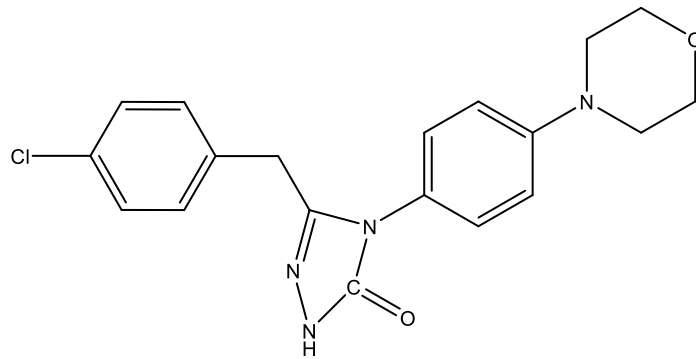
Etil 2-(1-etoksi-2-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazin-1-karboksilat'ın 2.56 g. (0.01 mol) ile 4-morfolino anilin 1.78 g (0.01 mol) uzatma borusu takılı 50 ml' lik dibi yuvarlak bir balonda 160-170 °C de 4 saat etil alkol ayrılması beraberinde ısıtıldı. Soğutulduğunda katılaştıran mor renkli balon içeriği sıcak etil asetat ile çözülüp alındı. Süzülen çözelti etil asetat petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**55b**

| | |
|-------------------------------------|--------------|
| Verim (%) | : 78 |
| Erime Noktası (°C) | : 221-223 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 5 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 6 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 7 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 8 |

2.3.1.3. 3-(4-Klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55c)

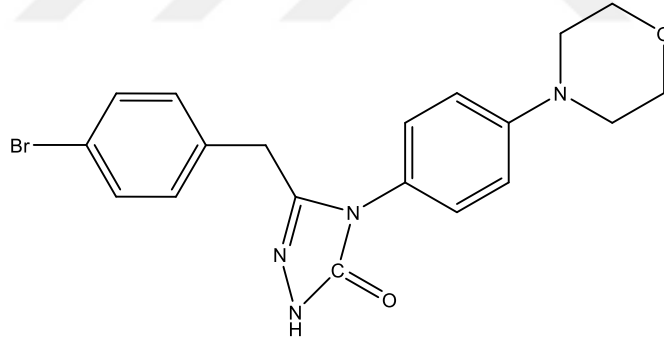
Etil 2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat'ın 2.84 g. (0.01 mol) ile 4-morfolino anilin 1.78 g (0.01 mol) uzatma borusu takılı 50 ml' lik dibi yuvarlak bir balonda 160-170 °C de 4 saat etil alkol ayrılması beraberinde ısıtıldı. Soğutulduğunda katılaştıran mor renkli balon içeriği sıcak etil asetat ile çözülüp alındı. Süzülen çözelti etil asetat petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**55c**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 60 |
| Erime Noktası (°C) | : 195-196 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 9 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 10 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 11 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 12 |

2.3.1.4. 3-(4-Bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55d)

Etil 2-(2-(4-bromofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat'ın 3.29 g. (0.01 mol) ile 4-morfolino anilin 1.78 g (0.01 mol) uzatma borusu takılı 50 ml' lik dibi yuvarlak bir balonda 160-170 °C de 4 saat etil alkol ayrılması beraberinde ısıtıldı. Soğutulduğunda katılaştıran mor renkli balon içeriği sıcak etil asetat ile çözülüp alındı. Süzülen çözelti etil asetat petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

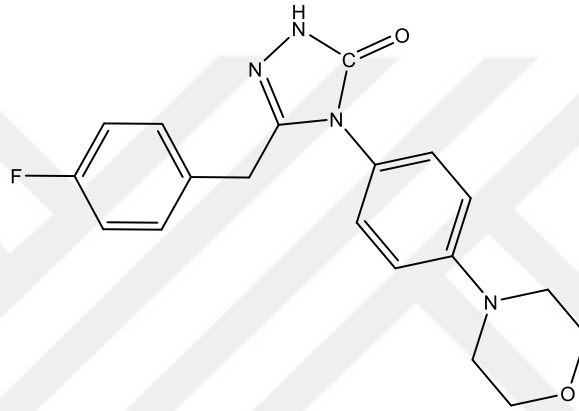


55d

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 72 |
| Erime Noktası (°C) | : 180-181 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 13 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 14 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 15 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 16 |

2.3.1.5. 3-(4-Florobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (55e)

Etil 2-(2-(4-florofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat'ın 2.68 g. (0.01 mol) ile 4-morfolino anilin 1.78 g (0.01 mol) uzatma borusu takılı 50 ml' lik dibi yuvarlak bir balonda 160-170 °C de 4 saat etil alkol ayrılması beraberinde ısıtıldı. Soğutulduğunda katılaşıp mor renkli balon içeriği sıcak etil asetat ile çözülüp alındı. Süzülen çözelti etil asetat petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.



55e

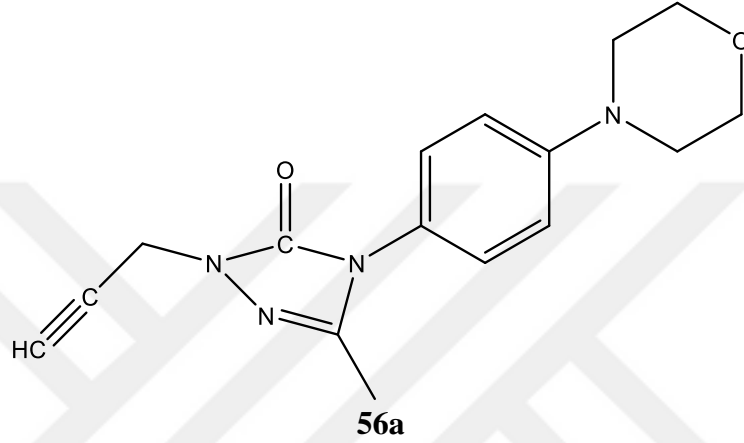
| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 72 |
| Erime Noktası (°C) | : 200-201 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 17 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 18 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 19 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 20 |

2.3.2. 56 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi

2.3.2.1. 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56a)

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı 2 boyunlu balonda 100 ml kuru asetonunda çözünen 3-metil-4-(4-morfolino-fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on 2.60 g (0.01 mol) üzerine susuz K₂CO₃ 1,39 g(0.01 mol) ilave edilip 1 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda

soğutulan çözeltiye yan boyundan 1.18 g(0.01 mol; d=1.34 g/mol %80) propargil bromür ilave edilerek 24 saat ısıtıldı. Soğutulan çözelti beyaz band süzgeç kağıdından süzüldü,süzüntü buharlaştırıldı.Oluşan katı kalıntı üzerine buz su karışımı ilave edilerek tuzdan tamamen uzaklaştırılan katı ürün süzülerek alındı.Katı ürün aseton- petrol eteri(1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

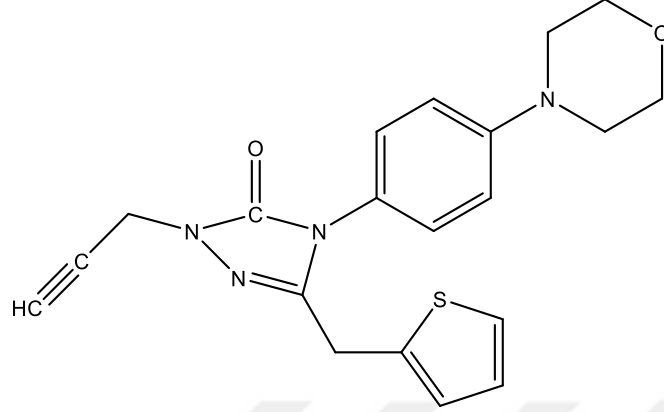


| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 92 |
| Erime Noktası (°C) | : 150-151 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 21 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 22 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 23 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 24 |

2.3.2.2. 4-(4-Morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56b)

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı 2 boyunlu balonda 100 ml kuru asetonunda çözünen 4-(4-morfolino-fenil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on 3.42 g (0.01 mol) üzerine susuz K₂CO₃ 1,39 g(0.01 mol) ilave edilip 1 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda soğutulan çözeltiye yan boyundan 1.18 g(0.01 mol; d=1.34 g/mol %80) propargil bromür ilave edilerek 24 saat ısıtıldı. Soğutulan çözelti beyaz band süzgeç kağıdından süzüldü,süzüntü buharlaştırıldı.Oluşan katı kalıntı üzerine buz su karışımı ilave edilerek tuzdan tamamen uzaklaştırılan katı ürün süzülerek alındı.Katı ürün DMF- etilalkol (1:1)

karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

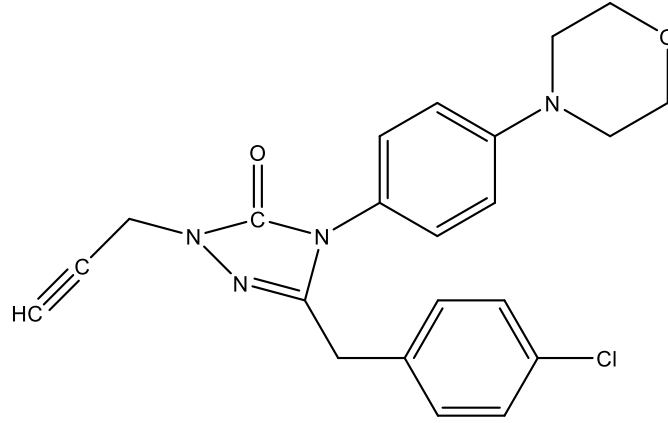


56b

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 63 |
| Erime Noktası (°C) | : 197-199 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 25 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 26 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 27 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 28 |

2.3.2.3. 3-(4-Klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56c)

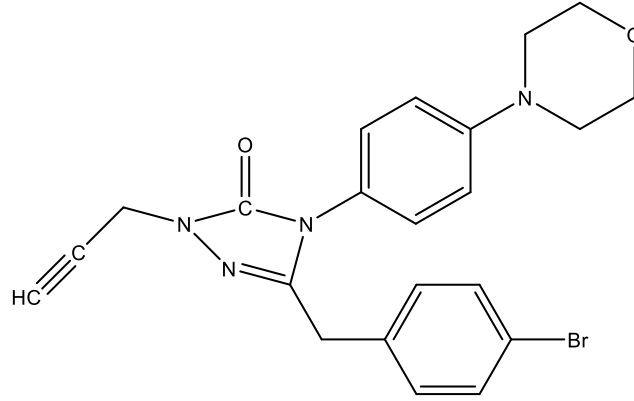
Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı 2 boyunlu balonda 100 ml kuru asetonla çözünen 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino-fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on 3.70 g (0.01 mol) üzerine susuz K₂CO₃ 1,39 g(0.01 mol) ilave edilip 1 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda soğutulan çözeltiye yan boyundan 1.18 g(0.01 mol; d=1.34 g/mol %80) propargil bromür ilave edilerek 24 saat ısıtıldı. Soğutulan çözelti beyaz band süzgeç kağıdından süzüldü,süzüntü buharlaştırıldı.Oluşan katı kalıntı üzerine buz su karışımı ilave edilerek tuzdan tamamen uzaklaştırılan katı ürün süzülerek alındı.Katı ürün aseton- petrol eteri(1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**56c**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 60. |
| Erime Noktası (°C) | : 144-145 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 29 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 30 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 31 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 32 |

2.3.2.4. 3-(4-Bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (56d)

Geri soğutucu ve kurutma tüpü takılı 2 boyunlu balonda 100 ml kuru asetonda çözünen 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino-fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on 4.15 g (0.01 mol) üzerine susuz K₂CO₃ 1,39 g(0.01 mol) ilave edilip 1 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda soğutulan çözeltiye yan boyundan 1.18 g(0.01 mol; d=1.34 g/mol %80) propargil bromür ilave edilerek 24 saat ısıtıldı. Soğutulan çözelti beyaz band süzgeç kağıdından süzüldü,süzüntü buharlaştırıldı. Oluşan katı kalıntı üzerine buz su karışımı ilave edilerek tuzdan tamamen uzaklaştırılan katı ürün süzülerek alındı.Katı ürün etil asetat- petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

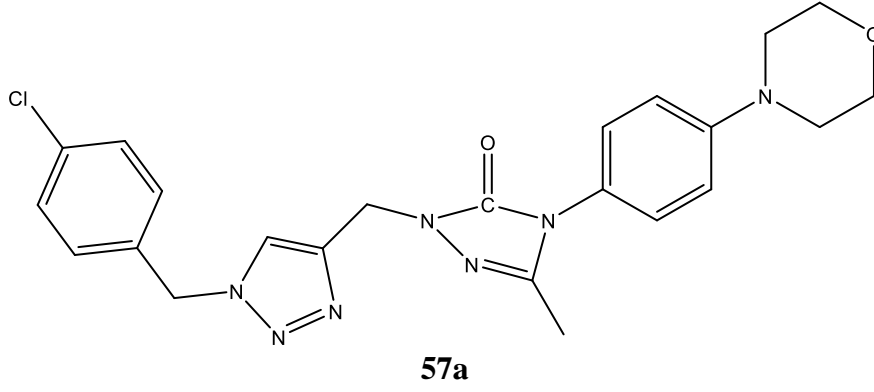
**56d**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 59 |
| Erime Noktası (°C) | : 98-100 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 33 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 34 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 35 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 36 |

2.3.3. 57 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi

2.3.3.1. 2-((1-(4-Klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57a)

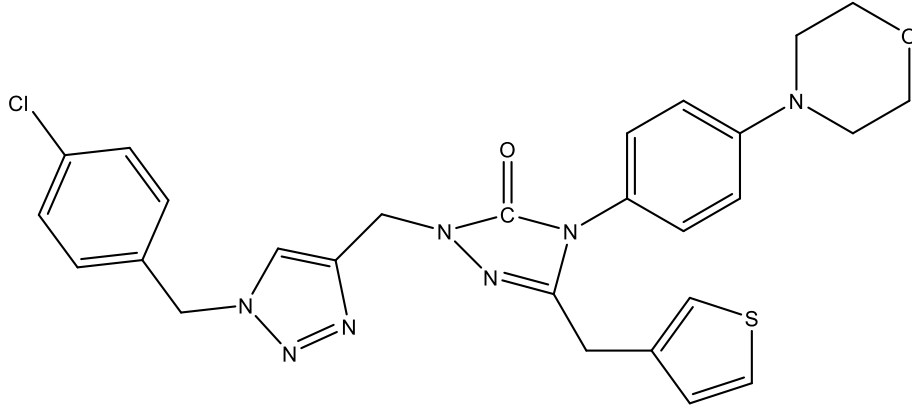
Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su (1:1) karışımındaki 3-metil-4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 2.98 gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-klorobenzen 1.67 g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. Saf su ve etilalkol (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.



| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 68 |
| Erime Noktası (°C) | : 188-190 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 37 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 38 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 39 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 40 |

2.3.3.2. 2-((1-(4-Klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57b)

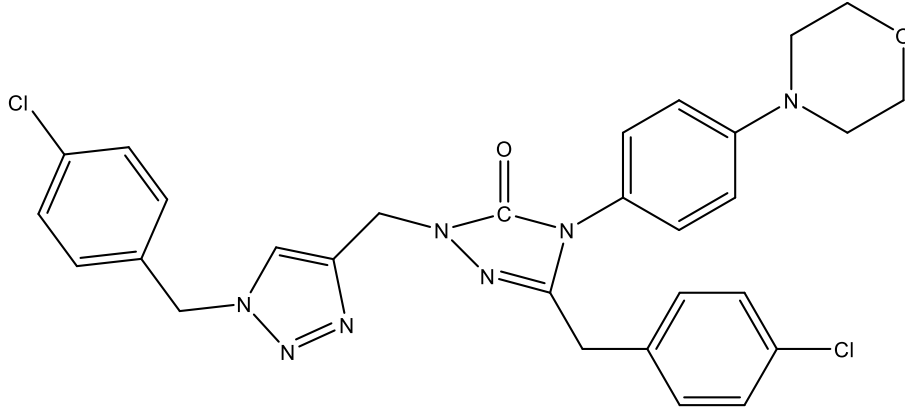
Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su (1:1) karışımındaki 4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 3.80gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-klorobenzen 1.67 g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. Aseton-petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**57b**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 95. |
| Erime Noktası (°C) | : 157-159 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 41 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 42 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 43 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 44 |

2.3.3.3. 3-(4-Klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57c)

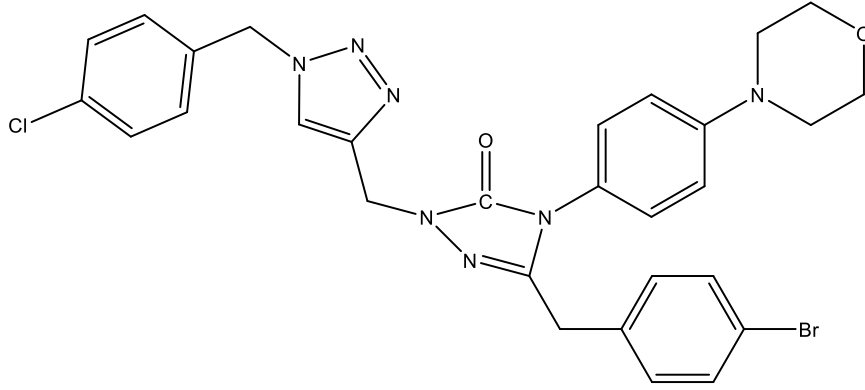
Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su(1:1) karışımındaki. 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4.08gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-klorobenzen 1.67 g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. DMF - su (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**57c**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 71. |
| Erime Noktası (°C) | : 186-188 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 45 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 46 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 47 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 48 |

2.3.3.4. 3-(4-Bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (57d)

Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su (1:1) karışımındaki 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4.53gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-klorobenzen 1.67 g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. Etilasetat-petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

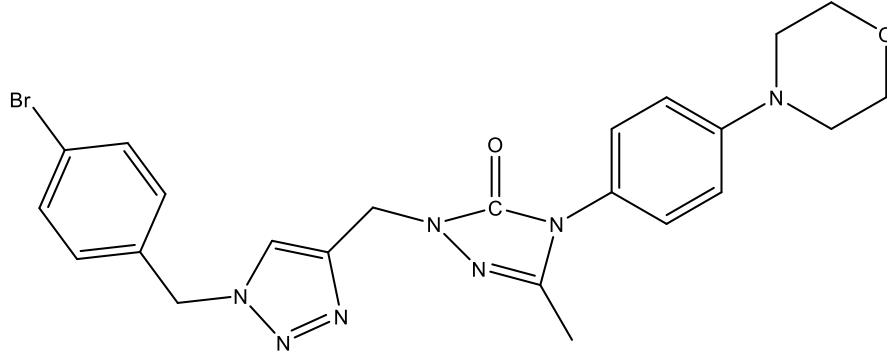
**57d**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 62 |
| Erime Noktası (°C) | : 140-142 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 49 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 50 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 51 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 52 |

2.3.4. 58 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemi

2.3.4.1. 2-((1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (58a)

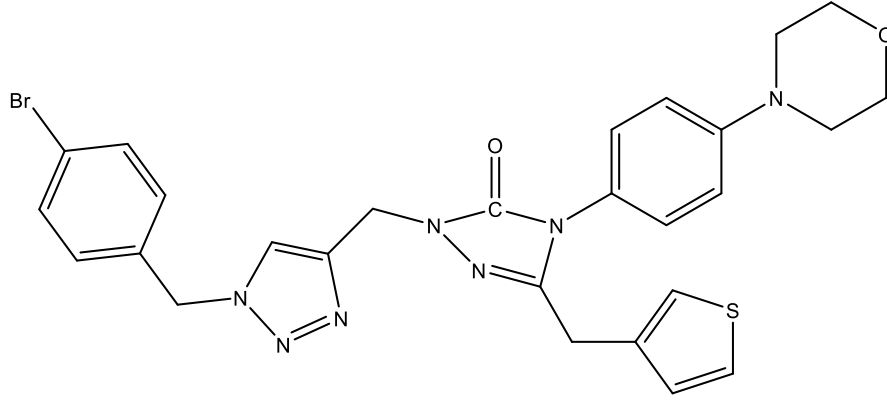
Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su (1:1) karışımındaki 3-metil-4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 2.98 gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-bromobenzen 2.12 g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. Aseton ve petrol eteri (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**58a**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 64 |
| Erime Noktası (°C) | : 183-185 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 53 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 54 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 55 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 56 |

2.3.4.2. 2-((1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (58b)

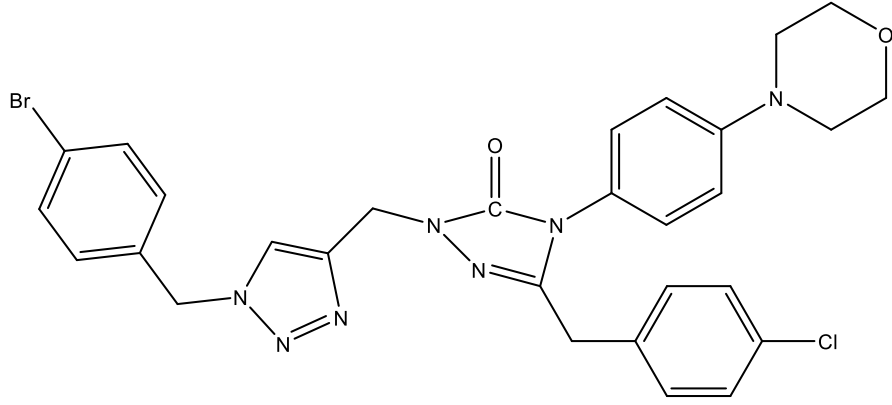
Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su (1:1) karışımındaki 4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 3.80gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-bromobenzen 2.12g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. Saf su ve etilalkol (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**58b**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 86 |
| Erime Noktası (°C) | : 166-168 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 57 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 58 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 59 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 60 |

2.3.4.3. 2-((1-(4-Bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)- 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (58c)

Geri soğutucu takılı yuvarlak dipli bir balondaki 100 ml aseton- su (1:1) karışımındaki. 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino-fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4.08gr (0.01 mol) ile literatüre göre sentezlenmiş 1-(azidometil)-4-bromobenzen 2.12g (0.01 mol) bileşiklerinin çözeltisine katalizör olarak 0.1 g CuSO₄·5H₂O ve 0.1 g sodyum askorbat ilave dilerek reaksiyon karışımı 24 saat ısıtıldı. Çözelti soğutuldu ve buharlaştırıldı, yağimsı katı kalıntı etil alkol su karışımından çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu. DMF- su (1:1) karışımından kristallendirildi. Kristaller süzülüp desikatörde CaCl₂ üzerinden vakumda kurutuldu.

**58c**

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Verim (%) | : 66 |
| Erime Noktası (°C) | : 164-166 |
| FT-IR Spektrumu | : Ek Şekil 61 |
| ¹ H NMR Spektrumu | : Ek Şekil 62 |
| ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu | : Ek Şekil 63 |
| LC-MS/MS Spektrumu | : Ek Şekil 64 |

3. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

3.1. Spektroskopik Veriler ve Tartışma

Çalışmada elde edilen tüm yeni bileşiklerin yapısal spektral analizleri, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektrumları kaydedilmiş ve tez ekinde ayrı bir bölümde sunulmuştur. Kaydedilen spektrumlara ilişkin spektral veriler tablolar halinde sunulmuştur. Bileşiklerin spektral verilere ilişkin yapısal analiz yorumları tabloları takiben ayrıca ortaya konmuştur.

Karbon ve proton NMR spektrumları dötero DMSO-d₆ çözücüsünde yapılmıştır. Çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ için, çözücüden gelen su pikleri 3.18-3.58 ppm aralığında, çözücünün kendine ait pikler spektrumda ; proton sinyallerinde 2.45-2.56 ppm aralığında, karbon sinyallerinde ise 37-45 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında, sıfır noktası standardı olarak tetrametilsilan (TMS) çözücü piki temel alınmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde, literatürde kayıtlı muhtelif etoksietiliden hidrazin-1-karboksilat (**53**) tipi bileşiklerin; etil(Z)-2-(1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (**53a**), etil(Z)-2-(1-etoksi-2-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazin-1-karboksilat (**53b**), etil(Z)-2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (**53c**), etil(Z)-2-(2-(4-bromofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (**53d**) ve etil(Z)-2-(2-(4-florofenil)-1-etoksietiliden)hidrazin-1-karboksilat (**53e**), ayrı ayrı 4- morfolin anilin (**54**) ile çözücüsüz ortamda 160-170 °C de reaksiyona sokularak **55** tipi; 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55a**), 4-(4-morfolino fenil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55b**) , 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55c**) , 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(**55d**) ve 3-(4-florobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(**55e**) bileşikleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen **55** tipi bileşiklere ilişkin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektrumları sırasıyla **55a** için Ek Şekil 1- 4 de **55b** için için Ek Şekil 5- 8 de, **55c** için Ek Şekil 9- 12 de, **55d** için Ek Şekil 13- 16 da ve **55e** için Ek Şekil 17-20 de verilmiştir. İlgili spektrumlara ilişkin elde edilen FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR verileri ve LC-MS/MS sonuçları Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4' de sunulmuştur.

Tablo 1. 55 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})

| Bileşik No | NH | Arom C=C-H | Alif C-H | C=O | C=N | C-O | Arom C-H (def) |
|------------|------|------------|----------|------|------|------|----------------|
| 55a | 3161 | 3073 | 2965 | 1700 | 1588 | 1237 | 800 |
| 55b | 3159 | 3071 | 2960 | 1678 | 1585 | 1229 | 822 |
| 55c | 3157 | 3074 | 2962 | 1695 | 1584 | 1235 | 827 |
| 55d | 3163 | 3078 | 2961 | 1696 | 1585 | 1236 | 828 |
| 55e | 3167 | 3072 | 2971 | 1694 | 1586 | 1224 | 830 |

Sentezlenen **55** tipi bileşiklere ilişkin ır verileri değerlendirildiğinde 1,2,4-triazol halkası N-1 pozisyonundaki N-H gerilim titreşimlerinin $3157\text{-}3167\text{cm}^{-1}$ de ortaya çıktığı gözlenmektedir. Aynı bölgede aromatik C=C-H gerilim bantları $3071\text{-}3078\text{ cm}^{-1}$ aralığında, alifatik C-H gerilim bantları ise $2960\text{-}2971\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkmaktadır. Triazol halkasına ilişkin C=N grubu gerilim bantları $1584\text{-}1586\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenirken, C=O gerilim bantları $1678\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ aralığında cm^{-1} gözlenmektedir. Ayrıca morfolin halkasında yer alan C-O-C grubu gerilim bandı beklendiği şekilde bariz bir pik olarak $1224\text{-}1237\text{ cm}^{-1}$ de gerilim titreşim bandı oluşturdukları gözlenmektedir. Elde edilen 55 tipi bileşiklerdeki C=N, C=O ve N-H gruplarına ilişkin gözlenen gerilim bantlarının titreşim değerleri literatürel verilerle paralellik göstermektedir [50].

Diğer yandan morfolin halkasının doğrudan bağlı olduğu aromatik halka ile triazol halkasına 3- pozisyonundan bağlı benzilic gruptaki 4-halojeno benzil türevlerinde var olan 1,4-substitüe benzen halkalarındaki C-H deformasyon bantları Tablo 1 de belirtildiği gibi $800\text{-}832\text{ cm}^{-1}$ de net olarak gözlenmektedir. Sentezlenen **55** tipi bileşiklere ilişkin elde edilen ır değerleri, sunulan spektral ve literatürel veriler çerçevesinde önerilen yapıları destekler niteliktedir.

Eldesi gerçekleştirilen **55** tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri Tablo 2'de aşağıda sunulmuştur.

Tablo 2. 55 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (δ, ppm)

| Bileşik No | 55a | 55b | 55c | 55b | 55e |
|--------------------------|------------------|---|-----------------|-------------|-------------|
| CH ₃ | 2.01 (s,3H) | --- | --- | --- | --- |
| N-CH ₂ (morf) | 3.16-3.19 (t,4H) | 3.16 (bs,4H) | 3.13-3.15(t,4H) | 3.16(bs,4H) | 3.08(bs,4H) |
| O-CH ₂ (morf) | 3.73-3.75 (t,4H) | 3.74(bs,4H) | 3.73-3.74(t,4H) | 3.76(bs,4H) | 3.72(bs,4H) |
| 4X-Ph-CH ₂ | --- | --- | 3.76(s,2H) | 3.76(s,2H) | 3.75(s,2H) |
| Tyf-CH ₂ | --- | 3.99 (s,2H) | --- | --- | --- |
| Morf.Ph-CH (2,6) | 7.04-7.05(d,4H) | 6.98-6.99(d,2H) | 6.98(s,2H) | 6.96(s,2H) | 6.93(s,2H) |
| Morf.Ph-CH (3,5) | 7.20-7.21(d,4H) | 7.12(s,2H) | 7.03(s,2H) | 6.96(s,2H) | 6.93(s,2H) |
| Tyf-CH | --- | 6.65(s,1H) 6.84(s,1H) 7.33-7.34(d,1H) | --- | --- | --- |
| 4X-Ph-CH (2,6) * | --- | --- | 7.05-7.06(d,2H) | 7.08(s,2H) | 7.00(s,2H) |
| 4X-Ph-CH (3,5) * | --- | --- | 7.27-7.29(d,2H) | 7.42(s,2H) | 7.07(s,2H) |
| N-H | 11.51(s,1H) | 11.70 (s,1H) | 11.69(s,1H) | 11.68(s,1H) | 11.79(s,1H) |

*55c için X:Cl, 55d için X:Br, 55e için X:F

Tablo 2’de verilen 55 tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektral verileri dikkate alındığında; 55a bileşiğinde triazol halkası 3-pozisyonundaki -CH₃ grubu proton içeriği singlet pik olarak 2.01 ppm de gözlenirken, 1,2,4-triazol halkası 4-pozisyonunda yer alan fenil halkasına bağlı morfolin halkasındaki eşdeğer iki -N-CH₂ grubu protonları çok yakın bir yarımla olarak singlet pik görünümlü triplet pik şeklinde 3.16-3.19 ppm de ortaya çıkmaktadır (8Hz). Aynı halka içindeki -N-CH₂ grubuna komşu eşdeğer iki -O-CH₂ grubu protonları ise daha aşağı alanda 3.73-3.75 ppm de singlet pik görünümlü triplet pik şeklinde sinyal verdiği gözlenmektedir (8Hz). Söz konusu bileşikte 1,4-disubstitue benzen halkasındaki 1,4-yarımla tipi çok bariz şekilde birbiri ile oldukça içi içe 10 hz aralıklı ayrı ayrı singlet pik görümlü iki dublet pik şeklinde 7.04-7.05 ve 7.20-7.21 ppm de ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan etoksietiliden hidrazin-1-karboksilat (53) tipi bileşiklerin 4-morfolin anilin (54) ile reaksiyonunun 55 tipi bileşikleri oluşturacak şekilde siklizasyonla sonuçlandırılmasının en bariz spektral sonucu, etoksietiliden hidrazin-1-karboksilatlar da 7-8 ppm de ortaya çıkan N-H proton sinyalinin 11.50-11.70 ppm aralığına kaymış olmasıdır. Nitekim 55a bileşiğinde N-H grubu proton sinyali literatürel verilerle uyumlu 11.50 ppm de tekli (singlet) pik olarak ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde 55b bileşiğinde triazol halkası 3-pozisyonunda 2-metilen tyofen grubu sözkonusudur. Bu gruba ilişkin -CH₂ grubu proton sinyali 3.99 ppm de tekli pik olarak ortaya çıkarken tyofen halkasındaki aromatik karakterdeki C=H proton sinyalleri iç içe girmiş çok sayıda pik oluşturduğu üç ayrı tekli

pik görünümlü çoklu pik şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nitekim 6.65(s,1H), 6.84(s,1H), 7.33-7.34(d,1H) kimyasal kayma değerleri ile kendini gösteren tyofen halka protonları bir ABX sistemini yansıtır yapıda olduğu gözlemlenmektedir (4Hz) [51]. Aynı bölgede yer alan morfolin ve triazol halkasını birleştiren 1,4-substitue benzen halkasından kaynaklı iki dublet pik benzer iki yüksek pik olarak 6.98-6.99 ve 7.12-7.13 ppm de gözlenmektedir. Yukarıdaki spektral analizlere ilave olarak triazol halkası 3-pozisyonunda **55c** bileşiğinde 4-klorobenzil, **55d** bileşiğinde 4-bromobenzil ve **55e** bileşiğinde 4-florobenzil grupları yer almaktadır. Bu grupların içerdiği -CH₂- grubu protonlar 3.76 ppm de tekli (singlet) pik olarak ortaya çıkarken, bu grupların bağlı olduğu 1,4-disubstitue benzen halkası C=H proton sinyalleri aşağı alanda iki ayrı dublet pik olarak 8 Hz aralıklı ikili pikler oluşturmaktadır. Bileşikte diğer proton sinyalleri yukarıda açıklanan kimyasal kayma değerleri ile paralellik içinde olup Tablo 2’de ayrıntıları ile verilmiştir. Elde edilen **55** tipi bileşiklere ilişkin sunulan ¹H-NMR verileri önerilen moleküler yapıları teyid edici niteliktedir.

Aşağıda Tablo 3’de sentezlenen **55** tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektral verileri toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 3. 55 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektral verileri (δ, ppm)

| Bileşik No | 55a | 55b | 55c | 55d | 55e |
|------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------------|
| <u>CH</u> ₃ | 12.68 | --- | --- | --- | --- |
| Tyf- <u>CH</u> ₂ | --- | 27.02 | --- | --- | --- |
| Ph- <u>CH</u> ₂ | --- | --- | 31.66 | 31.72 | 31.57 |
| N- <u>CH</u> ₂ (morf) | 48.61 | 48.45 | 48.60 | 48.47 | 48.44 |
| O- <u>CH</u> ₂ (morf) | 66.21 | 66.45 | 65.99 | 66.44 | 66.43 |
| Morf.Ph- <u>CH</u> (2,6) | 115.58 | 115.24 | 115.45 | 115.45 | 115.43 |
| Morf.Ph- <u>CH</u> (3,5) | 128.30 | 128.13 | 128.66 | 128.65 | 128.61 |
| 4-morf fenil <u>C</u> ₄ | 124.45 | 124.05 | 124.05 | 124.00 | 124.07 |
| Tyf- <u>C</u> ₅ | --- | 125.78 | --- | --- | --- |
| Tyf- <u>C</u> ₄ | --- | 127.07 | --- | --- | --- |
| Tyf- <u>C</u> ₃ | --- | 127.25 | --- | --- | --- |
| Tyf- <u>C</u> quarter | --- | 137.56 | --- | --- | --- |
| 4-X-fenil- <u>CH</u> (3,5) | --- | --- | 128.66 | 131.58 | 115.28 115.49 |
| 4-X-fenil- <u>CH</u> (2,6) | --- | --- | 130.95 | 131.34 | 130.84 130.91 |
| 4-X-fenil- <u>C</u> ₄ | --- | --- | 131.76 | 120.17 | 160.31 162.72 |
| 4-X-fenil- <u>C</u> ₁ | --- | --- | 134.56 | 135.58 | 131.78 |
| 4-morf fenil <u>C</u> ₁ | 144.79 | 146.20 | 146.29 | 146.32 | 146.78 |
| <u>C</u> =N | 150.82 | 151.39 | 151.22 | 151.47 | 151.38 |
| <u>C</u> =O | 154.89 | 155.07 | 155.08 | 155.09 | 155.32 |

Yukarıda Tablo 3 de **55** tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde, **55a** bileşiğinde CH_3 grubu karbonu 12.68 de en yukarı alanda ortaya çıkarken, diğer **55** tipi bileşiklerdeki (**55b**, **55c**, **55d** ve **55e**) aromatik halka ile triazol halkasının birleştiren CH_2 grubu karbonları 27.02 - 31.72 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Tüm bileşiklerde var olan morfolin halkası N- CH_2 grubu karbonlarının yukarı alanda yaklaşık 48.44 - 48.61 ppm de ortaya çıkarken ,yine morfolin halkası O- CH_2 grubu karbonları ise daha aşağı alanda 65.99-66.45 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Tüm **55** tipi bileşiklerde yer alan morfolin ve 1,2,4-triazol halkasının 3-pozisyonunda yer alan 1,4-disubstitue fenil halkası 2,6-pozisyonundaki eşdeğer aromatik =CH karbonları diğer tüm sp^2 hibridize karbonlardan daha yukarı alanda 115.24-115.45 ppm de rezonans oluşturduğu görülmektedir. Aynı halkanın 3,5 pozisyonundaki iki eşdeğer aromatik =CH karbonları ise daha aşağı alanda tekli bir sinyal olarak 128.13-128.66 ppm de görülmektedir. Diğer yandan **55b** bileşiğinde tyofen halkasında var olan ABX yapısına bağlı olarak $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$, ve $\text{C}_3\text{-H}$ - karbon pikleri sırasıyla yaklaşık 125.78, 127.07, 127.25 ppm de ortaya çıkarken C-2 nolu quartet karbon negatif rezonans olarak 137.56 ppm de ortaya çıktığı görülmektedir. Bunun yanında **55c** ve **55d** bileşiklerinde 4-cloro fenil ve 4-bromo fenil halkası $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ karbon pikleri sırasıyla 128.66 ve 131.58 ppm de ortaya çıkarken, fenil halkası $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ karbonları ise 130.95 ve 131.34 ppm de gözlenmektedir. Halkada quaterner C-1 karbon piki **55c** de 134.56 ve **55d** de 135.58 ppm de birbirine yakın bölgelerde gözlenmektedir.

Kloro ve bromo benzil türevleri olan **55c** ve **55d** bileşiklerinde fenil halkası quaterner C-4 karbon piklerine ilişkin kimyasal kayma değerlerinde dikkat çekici spektral veriler gözlenmektedir. Nitekim 4-klorofenil türevi olan **55c** bileşiğinde sözkonusu pik 131.76 ppm de ortaya çıkarken 4-bromo fenil türevi **55d** bileşiğinde 120.17 ppm de ortaya çıkmaktadır. Klor ve brom türevlerinin 4-pozisyonundaki karbonların kimyasal kayma değerlerinde önemli derecede farklılık ortaya çıkışı özellikle klorun bromu göre indüktif elektron çekiminin 4-pozisyonunda bromu göre oldukça şiddetli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu açıklamayı kesin bir şekilde teyid edici davranış **55e** bileşiğinde aynı mevkideki 4-flor bağlı quaterner karbonun spektrumun en aşağı alanına kayması ile ortaya konmaktadır. Öyleki **55e** bileşiğinde quaterner C-4 160.31 ve 162.72 ppm de karbon flor etkileşimini içine alan iki ayrı pik oluşturmaktadır (Eşleşme sabiti, $^4\text{J C-F}$ 241 Hz). Burada (**55e** bileşiği) halkada flor atomunun varlığı nedeniyle C-F etkileşimini içine alan bir spektral davranış sözkonusudur. Diğer **55** tipi 4-halojeno benzil 1,2,4-triazol türevlerinde (**55c** ve **55d**) herbiri kendi içinde eşdeğer olarak gözlenen $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ve $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ karbon pikleri

55e flor atomunun karbon ile etkileşimi sonucu farklılaşmaktadır. Sonuç olarak **55e** bileşiğinde halkadaki flor atomunun varlığı sebebiyle C-F etkileşimi sonucu, C_{3,5}-H pikleri 115.49 ve 115.28 ppm de (Eşleşme sabiti, ³J CF 21 Hz) C_{2,6}-H karbon pikleri ise 130.91 ve 130.84 ppm de (Eşleşme sabiti, ²J C-F 7.6 Hz) ikişerli farklı dört pik oluşturmaktadır. Aynı bileşiğin guaterner C-1 karbon piki de benzer diğer türevlerdeki eşdeğer karbon piklerinden yaklaşık 4 ppm daha farklı olarak 131.78 ppm de eşleşme oluşturmadan ortaya çıkmıştır. Elde edilen **55e** bileşiğinde ortaya çıkan eşleşme sabitleri 4-florofenil halkası için tamamı ile uyumlu verilerdir. Tüm **55** tipi bileşiklerde morfolin halkası qaterner C-1 karbon pikleri yaklaşık 144.79-146.76 ppm de gözlenmektedir. Yine tüm **55** tipi bileşiklerde C=N ve C=O grubu karbonları hemen hemen birbirine çok benzer şekilde sırasıyla 150.82-151.47 ppm de ve 154.89-155.32 ppm de ortaya çıkmaktadır. Sentezlenen **55** tipi bileşiklerin elde edilen ¹³C-NMR spektral verileri önerilen moleküler yapı ile uyum içinde olduğu görülmektedir.

Elde edilen **55** tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri Tablo 4 de aşağıda sunulmuştur.

Tablo 4. **55** tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül | MA (g/mol) | [M] ⁺ (m/z) |
|------------|---|------------|------------------------|
| 55a | C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ | 260.30 | 261 (%27) ([M+1]) |
| 55b | C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S | 342.42 | 365 (%50) ([M+Na]) |
| 55c | C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ | 370.84 | 371(%41) ([M+1]) |
| 55d | C ₁₉ H ₁₉ BrN ₄ O ₂ | 415.29 | 415(%21) ([M+]) |
| 55e | C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂ | 354.39 | 355(%18) ([M+1]) |

Kütle verileri incelendiğinde, **55a** bileşiğinde ([M+1]) piki 261 ve yine **55e** bileşiğinde ([M+1]) piki 355, **55c** bileşiğinde ([M+1]) piki 371 olarak beklendiği şekilde gözlenmektedir. Öte yandan **55b** bileşiğinde ([M+1]) piki sodyum eşliğinde 365 olarak ortaya çıktığı gözlenirken, **55d** bileşiğinde moleküler iyon piki, [M⁺] piki şeklinde 415 olarak gözlemlenmektedir. Yukarıda sunulan LC-MS/MS pik verileri **55** tipi bileşiklere ilgili önerilen yapı ile tamamıyla uyum içindedir.

Çalışmada **55** tipi bileşiklerin probargil bromür ile reaksiyonundan elde edilen asetilenik 1,2,4-triazol bileşiklerine (**56** tipi bileşikler) ilişkin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektrumları sırasıyla **56a** için Ek Şekil 21-24 de **56b** için Ek Şekil 25-28,

56c için Ek Şekil 29-32, **56d** için Ek Şekil 33-36 da verilmiştir. İlgili spektrumlara ilişkin elde edilen FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR verileri ve LC-MS/MS sonuçları Tablo 5-7 ve Tablo 8’ de sunulmuştur.

Aşağıda sentezlenen **56** tipi bileşiklere ilişkin IR spektral verileri Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. 56 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})

| Bileşik No | C≡C-H | Arom C=C-H | Alif C-H | C≡C | C=O | C=N | C-O | Arom C-H (def) |
|------------|-------|------------|----------|------|------|------|------|----------------|
| 56a | 3276 | 3125 | 2981 | 2130 | 1695 | 1589 | 1231 | 835 |
| 56b | 3228 | 3086 | 2961 | 2124 | 1706 | 1585 | 1230 | 825 |
| 56c | 3243 | 3054 | 2975 | 2119 | 1704 | 1582 | 1229 | 832 |
| 56d | 3236 | 3093 | 2968 | 2122 | 1708 | 1581 | 1234 | 824 |

Yukarıda daha önce **56** tipi bileşiklerin elde edildiği **55** tipi bileşiklere ilişkin Tablo 1 de sunulan verilere ilave olarak **56** tipi bileşiklerde yer alan ilave asetilenik gruba ilişkin en belirgin spektral bant 2119-2130 cm^{-1} aralığında gözlenen C≡C grubuna ait gerilim bandıdır. Yine C≡C-H grubundaki C-H gerilim bandında spektrumda çok belirleyici bir pik niteliğinde olup 3228-3276 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Söz konusu pik haricinde, **55** tipi bileşiklerde var olan N-H gerilim bandının **56** tipi bileşiklerde beklendiği şekilde ortadan kalktığı gözlenmektedir. Diğer yandan **55** ve **56** tipi bileşiklerin C=O gerilim bantları karşılaştırıldığında, **55** tipi bileşiklerde C=O gerilim bantları 1700-1765 cm^{-1} asetilenik **56** tipi bileşiklerde C=O gerilim bantları 1695-1708 cm^{-1} de ortaya çıktığı görülmektedir. İki grup bileşik arasında C=O grubunun dalga sayısı bakımından dikkate değer derecede farkın oluşmasının sebebinin, beklendiği şekilde asetilenik 1,2,4-triazol bileşiklerinde halkadaki elektron yoğunluğunun dikkate değer ölçüde asetilen grup tarafından değiştirildiğine atfedilmektedir. Elde edilen **56** tipi bileşiklere ait Ir değerleri ,sunulan spektral ve literatürel [52-53] veriler çerçevesinde önerilen yapıları teyid eder niteliktedir.

Elde edilen **56** tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri Tablo 6 da aşağıda verilmiştir.

Tablo 6. 56 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (δ, ppm)

| Bileşik No | 56a | 56b | 56c | 56d |
|--------------------------|-----------------------------|---|-----------------|-----------------|
| CH ₃ | 1.98(s,3H) | --- | --- | --- |
| N-CH ₂ (morf) | 3.14(s,4H) | 3.14(s,4H) | 3.16(t,4H) | 3.12(s,4H) |
| -CH ₂ -C≡C-H | 3.29(s,1H+H ₂ O) | 3.34(s,1H) | 3.36(s,1H) | 3.31-3.34(d,1H) |
| O-CH ₂ (morf) | 3.72(s,4H) | 3.72(s,4H) | 3.73-3.75(d,4H) | 3.71-3.76(d,4H) |
| 4X-Ph-CH ₂ | --- | --- | 3.76(s,2H) | 3.71-3.72(d,2H) |
| Tyf-CH ₂ | --- | 4.01(s,2H) | ----- | --- |
| Alkin.CH ₂ | 4.51(s,2H) | 4.55(s,2H) | 4.57(s,2H) | 4.55(s,2H) |
| Morf.Ph-CH (2,6) | 7.01-7.02(d,2H) | 6.96-6.98(d,2H) | 6.97-6.99(d,2H) | 6.96-6.98(d,2H) |
| Morf.Ph-CH (3,5) | 7.18-7.21-7.22(t,2H) | 7.10-7.12(d,2H) | 7.05-7.07(d,2H) | 6.96-6.98(d,2H) |
| Tyf-CH | --- | 6.65(s,1H),6.85(s,1H), 7.31-7.32(d,1H) | ----- | --- |
| 4X-Ph-CH (2,6) * | --- | --- | 7.11-7.13(d,2H) | 7.08-7.10(d,2H) |
| 4X-Ph-CH (3,5) * | --- | --- | 7.29-7.31(d,2H) | 7.38-7.40(d,2H) |

*56c için X:Cl, 56d için X:Br ,

Tablo 6'da verilen 56 tipi asetilenik triazol bileşiklerine ait ¹H-NMR spektral verileri incelendiğinde; 55 tipi bileşiklerden 56 tipi bileşiklere geçişte NH-proton sinyalinin tamamen kaybolduğu, ilave olarak triazol halkası N-1 pozisyonunda yer alan asetilenik gruba ait CH₂ proton sinyalinin aşağı alanda yaklaşık 4.55 ppm de ortaya çıktığı görülmektedir. Yine asetilenik grupta yer alan terminal alkindeki N₁-CH₂-C≡C-H proton sinyalininde beklenenden daha aşağı alanda 56a için 3.29 ppm de ve DMSO-d₆ çözücüsünde bulunan su piki ile iç içe ortaya çıktığı görülmektedir. Ekte bu bileşik için Ek 22 de sunulan nmr spektrumunun genişletilmiş örneği aynı spektrum üzerinde gösterilmektedir [54-55]. Spektroskopik verilerde terminal alkinlere ait C-H proton sinyali için verilen 2.5 ppm kimyasal kayma değerine karşın sentezlenen 56 tipi asetilenik bileşiklerde bu pik daha aşağı alanda 3.29-3.36 ppm de gözlenmektedir. Bu şekilde daha şiddetli aşağı alan kaymasının nedeninin ; asetilenik grubun triazol halkası azot atomuna bağlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu davranışın, azot atomunun alkin bağındaki konik yapıdaki manyetik alan üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltarak N₁-C≡C-H grubundaki proton perdelemesini zayıflatması sonucu ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Elde edilen 56 tipi bileşiklere ilişkin diğer spektral veriler ayrıntıları ile yukarıda 55 tipi bileşikler için açıklanmış olup, 56 tipi bileşikler ait ilave veriler Tablo

6'da verilmiştir. Sunulan veriler **56** tipi bileşiklerin moleküler yapısını teyid edici özelliğindedir.

Aşağıda Tablo 7'de elde edilen **56** tipi bileşiklerin toplu olarak elde edilen ^{13}C -NMR spektral verileri sunulmuştur.

Tablo 7. 56 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri (δ , ppm)

| Bileşik No | 56a | 56b | 56c | 56d |
|---|------------|------------|------------|------------|
| $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ | 12.47 | --- | --- | --- |
| Tyf- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ | --- | 26.79 | --- | --- |
| Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ | --- | | 31.24 | 31.53 |
| Asetilen $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ | 34.71 | 34.93 | 34.67 | 34.92 |
| N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (morf) | 48.46 | 48.42 | 48.35 | 48.33 |
| O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (morf) | 66.46 | 66.42 | 66.20 | 66.41 |
| $\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$ | 75.33 | 75.47 | 74.99 | 75.47 |
| $\underline{\text{C}}\equiv\text{CH}$ | 79.04 | 78.93 | 78.66 | 78.95 |
| Morf.Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ (2,6) | 115.55 | 115.43 | 115.27 | 115.43 |
| Morf.Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ (3,5) | 128.28 | 128.54 | 128.67 | 128.64 |
| 4-morf fenil $\underline{\text{C}}_4$ | 124.07 | 123.61 | 123.42 | 123.65 |
| Tyf- $\underline{\text{C}}_5$ | --- | 125.81 | --- | --- |
| Tyf- $\underline{\text{C}}_4$ | --- | 127.02 | --- | --- |
| Tyf- $\underline{\text{C}}_3$ | --- | 127.29 | --- | --- |
| Tyf- $\underline{\text{C}}$ quarter | --- | 136.93 | --- | --- |
| 4-X-fenil- $\underline{\text{C}}\text{H}$ (3,5) | --- | --- | 130.97 | 131.40 |
| 4-X-fenil- $\underline{\text{C}}\text{H}$ (2,6) | --- | --- | 131.57 | 131.64 |
| 4-X-fenil- $\underline{\text{C}}_4$ | --- | --- | 132.03 | 120.41 |
| 4-X-fenil- $\underline{\text{C}}_1$ | --- | --- | 134.15 | 134.69 |
| 4-morf fenil $\underline{\text{C}}_1$ | 144.29 | 145.72 | 146.30 | 145.99 |
| $\underline{\text{C}}=\text{N}$ | 151.46 | 151.58 | 151.45 | 151.58 |
| $\underline{\text{C}}=\text{O}$ | 152.71 | 152.79 | 152.96 | 152.87 |

Yukarıda Tablo 7'de sunulan **56** tipi bileşiklere ilişkin ^{13}C -NMR spektral verilerinde en dikkat çekici hususun, önerilen moleküler yapı ile tezat gibi görünen asetilenik $\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$ grubu karbon spektrumlarının beklenmedik davranışları olduğunu belirtmek gerekir. Nitekim $\text{C}\equiv\underline{\text{C}}\text{H}$ APT spektrumlarında her iki karbon sinyali de aynı işareti taşımaktadır yani bu pikler negatif pozitif rezonanslar göstermesi gerekirken yaklaşık 75 ppm ve 79 ppm de her iki pikte aynı işaretli rezonans oluşturmaktadır. Biri $\text{C}\equiv$ ve diğeri $\underline{\text{C}}\text{H}$ şeklinde olmasına rağmen aynı işaretli rezonans beklenen bir davranış gibi

görülmese de bu tip bir davranışın asetilenik grupların DEPT, INEPT, HETCOR, SEFT ve APT gibi ^{13}C -NMR uygulamalarında sıklıkla karşılaşıldığı görülmektedir [56]. Nükleer manyetik rezonans, DEPT, HETCOR, APT gibi uygulamaların ^{13}C -NMR spektrumlarında ortaya çıkan bu beklenmedik davranışın nedeni şu şekilde açıklanabilir. DEPT ve APT de 1J C-H ortamın bir fonksiyonu olarak değişir ve uygulanan teknik tüm 1J C-H'nin aynı olduğunu varsayar. Bu, sıfır yoğunluğa sahip olması gereken CH_2 ve CH_3 sinyallerinde küçük pik yüksekliklerine neden olabilir. Benzer nedenlerden dolayı, terminal asetilenlerin CH'si ($\text{C}\equiv\text{CH}$), CH eşleşmesinin çok daha geniş olmasının (yaklaşık 250 Hz) sonucu olarak DEPT ve APT spektrumlarında (DEPT-90'da küçük bant ve DEPT-135'te ise çok çok küçük bant) anormal yoğunluklar gösterecektir. $\text{C}\equiv\text{CH}$ grubundaki C-H eşleşmesi için gerekli (250 Hz) DEPT veya APT deneyinin parametreleştirildiği normal değer olan 125 Hz'den daha yüksektir. Yani sonuç olarak terminal alkinlerde ki karbon spektrumlarında karbon spektrumları üçüncül karbondan daha fazla quaterner karbon şeklinde rezonans oluşturma eğilimi ortaya koyar. Bu durumun, anormal spin-spin gevşemesinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Bu sebeple dördü (quaterner) karbonlara ilişkin spektral çizgiler hidrojen taşıyan CH , CH_2 ve CH_3 grubu karbon spektrumundan çok daha küçük görünürler. Uygulamada NMR spektrum çekiminde uygun relaksasyon zamanı yakalanarak bu durumun engellenebileceği belirtilmektedir.

Çalışmada **55** tipi bileşiklerden **56** tipi bileşikler elde edilirken **55a** dan **56a**, **55b** den **56b**, **55c** den **56c** ve **55d** den **56d** elde edilmiş, ancak **55e** den **56e** eldesi gerçekleştirilememiştir. Bu sebeple **56** tipi dört bileşik söz konusudur. Bu bileşiklerin yukarıda açıklanan verilerinin diğer ayrıntıları Tablo 7 tümüyle sunulmuştur. Elde edilen ^{13}C -NMR verileri önerilen **56** tipi bileşiklerin molekül yapısı ile tamamıyla uyumludur.

Sentezlenen **56** tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri Tablo 8'de aşağıda sunulmuştur.

Tablo 8. **56** tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül | MA (g/mol) | $[\text{M}]^+$ (m/z) |
|------------|--|------------|------------------------------------|
| 56a | $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ | 298.35 | 299(%86) ($[\text{M}+1]$) |
| 56b | $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ | 380.47 | 419(%53) ($[\text{M}+\text{K}]$) |
| 56c | $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ | 408.89 | 409(%35) ($[\text{M}+1]$) |
| 56d | $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$ | 453.34 | 454(%5) ($[\text{M}+1]$) |

Sentezlenen **56** tipi bileşiklerin kütle verileri incelendiğinde, **56a** bileşiğinde ([M+1]) piki 299 ve yine **56c** bileşiğinde ([M+1]) piki 409, **56d** bileşiğinde ([M+1]) piki 454 olarak beklendiği şekilde gözlenmektedir. Öte yandan **56b** bileşiğinde moleküler iyon piki ([M+K]) potasyum eşliğinde 419 olarak gözlemlenmektedir. Yukarıda sunulan LC-MS/MS pik verileri **56** tipi bileşiklerle ilgili önerilen yapı ile uyum içindedir.

Çalışmada **56** tipi bileşiklerin 4-klorobenzil azid ile katalizör eşliğindeki reaksiyonundan elde edilen 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin (**57** tipi bileşikler) FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektrumları sırasıyla **57a** için Ek Şekil 37-40 da **57b** için Ek Şekil 41-44 de, **57c** için Ek Şekil 45-48 de, **57d** için Ek Şekil 49-52 de verilmiştir. İlgili spektrumlara ilişkin elde edilen FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR verileri ve LC-MS/MS sonuçları Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12’ de sunulmuştur.

Aşağıda sentezlenen **57** tipi bileşiklere ilişkin IR spektral verileri Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. **57** tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν , cm^{-1})

| Bileşik No | Arom C=C-H | Alif C-H | C=O | C=N | C-O | Arom C-H (def) |
|------------|------------|----------|------|------|------|----------------|
| 57a | 3055 | 2951 | 1701 | 1587 | 1235 | 823 |
| 57b | 3068 | 2957 | 1705 | 1584 | 1230 | 825 |
| 57c | 2972 | 2944 | 1696 | 1580 | 1234 | 827 |
| 57d | 3048 | 2956 | 1706 | 1578 | 1235 | 824 |

Tablo 9’da **57** tipi bileşiklere ilişkin verilerde, yukarıda Tablo 5’de **56** tipi bileşiklere ait ır verilerinde var olan yaklaşık $3230\text{-}3270\text{ cm}^{-1}$ ve $2119\text{-}2130\text{ cm}^{-1}$ de ortaya çıkan $\text{C}\equiv\text{C-H}$ gerilme titreşimlerinin kaybolduğu gözlenmektedir. Buna karşılık moleküler yapıyla ilişkin olarak **55** ve **56** tipi bileşiklere ilişkin ır verileri **57** tipi bileşiklerde dramatik bir değişikliğe yol açacak veriler niteliğinde değildir. Bu veriler önerilen moleküler yapılarla uyumlu veriler olup ayrıntıları ile Tablo 9’da verilmektedir.

Aşağıda sentezlenen **57** tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri Tablo 10’da sunulmuştur. Tablo 10’da, daha önce yukarıda **55** için Tablo 2’de ve **56** tipi bileşikler için Tablo 6’da sunulan yapısal analize yönelik verilere ilave olarak, **56** tipi asetilenik 1,2,4-triazol bileşikleri ile benzilik azidlerin “click” reaksiyonu ile **57** tipi 1,2,3-triazol halkasının oluştuğuna ilişkin detaylı veriler söz konusudur.

Tablo 10. 57 tipi bileşiklerin 1H-NMR spektral verileri (δ , ppm)

| Bileşik No | 57a | 57b | 57c | 57d |
|--|-----------------|---|-------------|----------------------|
| $\underline{\text{CH}}_3$ | 1.98(s,3H) | --- | --- | --- |
| N- $\underline{\text{CH}}_2$ (morf) | 3.14(s,4H) | 3.17(s,4H) | | 3.15(s,4H) |
| O- $\underline{\text{CH}}_2$ (morf) | 3.71-3.72(d,4H) | 3.75(s,4H) | | 3.75(s,4H) |
| Ph- $\underline{\text{CH}}_2$ | --- | --- | | 3.75(s,2H) |
| Tyf- $\underline{\text{CH}}_2$ | --- | 3.99(s,2H) | | --- |
| 1,2,3- triazol.C4- $\underline{\text{CH}}_2$ | 4.92(s,2H) | 4.99(s,2H) | | 4.98(s,2H) |
| 1,2,3-triaz.N ₁ - $\underline{\text{CH}}_2$ - | 5.57(s,2H) | 5.61(s,2H) | | 5.61(s,2H) |
| Tyf- $\underline{\text{CH}}$ | --- | 6.639(s,1H) 6.85(s,1H) 7.38-7.42(d,1H) | | --- |
| Morf.Ph- $\underline{\text{CH}}$ (2,6) | 7.01-7.02(d,2H) | 7.00(s,2H) | ** | 6.93-6.95-7.02(t,2H) |
| Morf. Ph- $\underline{\text{CH}}$ (3,5) | 7.20-7.22(d,2H) | 7.13(s,2H) | ** | 6.93-6.95-7.02(t,2H) |
| 4X-Ph- $\underline{\text{CH}}$ (2,6)* | --- | --- | ** | 7.35(s,2H) |
| 4X-Ph- $\underline{\text{CH}}$ (3,5)* | --- | --- | ** | 7.44(s,2H) |
| 4Cl-Ph- $\underline{\text{CH}}$ (2,6) | 7.33-7.35(s,2H) | 7.38-7.42(d,2H) | ** | 7.10(s,2H) |
| 4Cl-Ph- $\underline{\text{CH}}$ (3,5) | 7.41-7.43(s,2H) | 7.45(s,2H) | ** | 7.35(s,2H) |
| -C= $\underline{\text{CH}}$ -N (1,2,3-triazol) | 8.14(s,1H) | 8.15(s,1H) | 8.12 (s,1H) | 8.15(s,1H) |
| *57c için X:Cl, 57d için X:Br , **Ph _(2,6) 2H, + Ph _(3,5) 2H + 4X-Ph _(2,6) 2H + 4X-Ph _(3,5) 2H + 4Cl-Ph _(2,6) 2H, 4Cl-Ph _(3,5) 2H | | | | |

Nitekim yukarıda Tablo 10'da aromatik karakterde 1,2,3-triazol halkası C-5 pozisyonunda ortaya çıkan C=C-H proton sinyali oldukça değerli bir yapısal veri niteliğindedir. Söz konusu pik spektrumda en aşağı alanda yaklaşık 8.12-8.15 ppm de bir tekli (singlet) bir spektral çizgi olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan 1,2,3-triazol halkasının oluşmasının bir sonucu olarak; 1,2,4-triazol halkası ile 1,2,3-triazol halkasının birleştiren CH₂ (1,2,4-triazol-N₁- $\underline{\text{CH}}_2$ -1,2,3-triazol pozisyonundaki protonlar) protonlarının bariz şekilde aşağı alana doğru kaydığı gözlenmektedir. Öyle ki, 56 tipi asetilenik 1,2,4-triazollerde eşdeğer pozisyonundaki benzer 1,2,4-triazol-N₁- $\underline{\text{CH}}_2$ -C \equiv CH grubu protonları 4.51-4.55 ppm de ortaya çıkarken 57 tipi 1,2,3-triazol türevlerinde bu pikin siklizasyonun delili olarak daha aşağı alanda 4.92-4.99 ppm de ortaya çıktığı görülmektedir. Benzer şekilde azid grubundan ileri gelen ve siklizasyon ile 1,2,3-triazol halkasının N-1 pozisyonuna bağlı Ph- $\underline{\text{CH}}_2$ grubu protonlarının ise çok daha aşağı alanda 5.57-5.61 ppm de ortaya çıktığı gözlenmektedir. Biri heterosiklik 1,2,3-triazol diğeri 4-kloro fenil halkası gibi iki aromatik halka arasında yer alan CH₂ grubu protonlarının şiddetli bir

perdelelenmeme bölgesine düştüğü aşikardır. İlave olarak 1,2,3-triazol halkasına bağlı 4-kloro fenil halkası protonları molekülün diğer bölümlerinde yer alan iki aromatik halka protonları ile iç içe girmesi sebebiyle ayrıntılı analize tabi tutulamamaktadır. Ancak spektrumların integrasyon yükseklikleri ve spektral yarımaları önerilen moleküler yapı ile özdeş bulunmuştur.

Aşağıda asetilenik **56** tipi muhtelif 1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 4-klorobenzil azid ile katalizör eşliğindeki “click”reaksiyonundan elde edilen 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin (**57** tipi bileşikler) ^{13}C -NMR spektral verileri aşağıda Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. 57 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri (δ , ppm)

| Bileşik no | 57a | 57b | 57c | 57d |
|---|--------|--------|--------|--------|
| CH_3 | 12,49 | --- | --- | --- |
| Tyf- CH_2 | --- | 26.82 | --- | --- |
| Ph- CH_2 | --- | --- | 31.63 | 31.66 |
| 1,2,4 Triazol- N_1 - CH_2 | 40.56 | 40.67 | 40.66 | 40.63 |
| Morf.N- CH_2 | 48.36 | 48.35 | 48.33 | 47.97 |
| Morf.O- CH_2 | 66.41 | 66.44 | 66.41 | 65.56 |
| 1,2,3-triazol- N_1 - CH_2 | 52.44 | 52.48 | 52.46 | 52.04 |
| Ph- CH (2,6) | 115.52 | 115.30 | 115.43 | 115.41 |
| Ph- CH (3,5) | 128.26 | 128.53 | 128.64 | 128.62 |
| 4-morf fenil C_4 -quat. | 124.23 | 123.80 | 123.96 | 123.82 |
| 1,2,3 triazol C_5 -H | 124.30 | 124.26 | 124.25 | 124.27 |
| Tyf- C_5 -H | --- | 125.74 | --- | --- |
| Tyf- C_4 -H | --- | 126.86 | --- | --- |
| Tyf- C_3 -H | --- | 127.27 | --- | --- |
| Tyf- C_2 qua. | --- | 137.23 | --- | --- |
| 4X-Ph- CH (2,6) | --- | --- | 129.20 | 129.23 |
| 4X-Ph- CH (3,5) | --- | --- | 130.40 | 130.42 |
| 4-X-fenil- C_4 | --- | --- | 131.75 | 120.43 |
| 4-X-fenil- C_1 | --- | --- | 131.84 | 134.89 |
| 4Cl-Ph- CH (2,6) | 129.20 | 129.24 | 130.87 | 131.28 |
| 4Cl-Ph- CH (3,5) | 130.45 | 130.46 | 130.93 | 131.61 |
| 1,2,3 triazol C_4 -quat | 133.35 | 133.37 | 133.36 | 133.28 |
| 4-Cl fenil C_4 | 135.43 | 135.46 | 135.43 | 135.48 |
| 4-Cl fenil C_1 | 143.27 | 143.23 | 143.24 | 142.86 |
| 4-morf fenil C_1 | 143.88 | 145.34 | 145.62 | 145.00 |
| $\text{C}=\text{N}$ | 151.39 | 151.53 | 151.38 | 151.44 |
| $\text{C}=\text{O}$ | 153.03 | 153.13 | 153.23 | 153.38 |

Yukarıda Tablo 11’de sunulan **57** tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde, **57a** bileşiğinde CH_3 grubu karbonu beklendiği şekilde 12.49 ppm de spektrumun en yukarı alanında ortaya çıkarken, **57c** ve **57d** için aromatik halka ile triazol halkasının birleştiren CH_2 grubu karbonları 31.63-31.66 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. İlave olarak, 1,2,4-triazol halkasının N1-pozisyonundan bağlı CH_2 grubu karbonları 40.56-40.67 ppm de ortaya çıkarken 1,2,3-triazol halkasının N1-pozisyonundan bağlı CH_2 grubu karbonları ise daha aşağı alanda tüm bileşikler için 52.04-52.48 ppm aralığında spektral çizgi oluşturduğu görülmektedir. Bunun yanında yine bu bölgede **56** tipi bileşiklerden **57** tipi bileşiklere geçilirken var olan asetilenik karbonlara ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) ait iki pikin kaybolduğu gözlenmektedir. Diğer yandan sentezlenen tüm bileşiklerde var olan morfolin halkası N- CH_2 grubu karbonların ve yine morfolin halkası O- CH_2 grubu karbonları **55** ve **56** tipi bileşikler için gözlenen bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde tüm **57** tipi bileşiklerde bu alan morfolin ve 1,2,4-triazol halkasının 3-pozisyonunda yer alan 4-kloro benzil grubu fenil halkası 2,6-pozisyonundaki eşdeğer aromatik $=\text{CH}$ karbonları ve aynı halkanın 3,5 pozisyonundaki iki eşdeğer aromatik $=\text{CH}$ karbonları için daha önce **55** ve **56** tipi bileşiklerde açıklanan spektral verilerle hemen hemen aynı bölgelerde sinyal oluşturmaktadır. Diğer yandan **57b** bileşiğinde tiyofen halkasında da karbon piklerinin davranışları farklılıklar oluşturmaksızın daha önce açıklanan **55** ve **56** tipi bileşiklere benzer spektral çizgiler oluşturmaktadır. Click reaksiyonu sonucu 1,2,3-triazol halkasının oluştuğuna ilişkin en önemli verilerin başında, bu halkanın 5-pozisyonunda yer alan ve asetilenik gruptan gelen CH karbon sinylidir ve yaklaşık 124.25-124.30 ppm de ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında 1,2,3-triazol halkasına 1-pozisyonundan bağlı ve başlangıç azit’inden ileri gelen 1,4-disubstitue benzil grubu karbon pikleri ve 1,2,4-triazol halkasına 3-pozisyonundan bağlı 1,4-disubstitue benzil grubu karbonları çok net ayrıma tabi tutulacak netlikte bulunmamaktadır. Bu bölge karbon piklerinin ayrıntılı dökümü Tablo 11 de verilmiştir. Oldukça birbirine yakın ve bazan iç içe geçen bu bölge aromatik karbon piklerinden den en barizlerinden biri 4-bromo benzil türevi **57d** bileşiğinde bromun bağlandığı guaterner karbon pikidir. Spektrumda 120.43 ppm de ortaya çıkan bu pik spesifik bir pik niteliği taşımaktadır. Sentezlenen **57** tipi bileşiklerde en aşağı alanda $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{N}$ grubu karbonları sırasıyla 153.03-153.38 ppm aralığında ve 151.38-151.53 ppm aralığında sinyal oluşturmaktadır. Elde edilen **57** tipi bileşiklere ilişkin diğer karbon spektral verileri Tablo 11’de verilmiştir ve bu veriler **57** tipi bileşikler için önerilen molekül yapıları teyid eder niteliktedir.

Aşağıda sentezlenen **57** tipi bileşiklerin kütle verileri Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. 57 tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral veriler

| Bileşik No | Kapalı Formül | MA (g/mol) | [M] ⁺ (m/z) |
|------------|---|------------|------------------------|
| 57a | C ₂₃ H ₂₄ ClN ₇ O ₂ | 465.94 | 466(%41) ([M+1]) |
| 57b | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₇ O ₂ S | 548.06 | 548(%5) ([M+]) |
| 57c | C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₇ O ₂ | 575.16 | 614(%5) ([M+K]) |
| 57d | C ₂₉ H ₂₇ BrClN ₇ O ₂ | 620.94 | 621(%11) ([M+1]) |

Sentezlenen **57** tipi bileşiklerin kütle verilerinde, **57a** bileşiği için ([M+1]) piki 466 ve yine **57d** bileşiği için ([M+1]) piki 621, **57b** bileşiği için ise ([M+]) piki 548 olarak gözlenmiştir. Ayrıca **57c** bileşiğinde moleküler iyon piki ([M+K]) şeklinde potasyum eşliğinde 614 olarak gözlenmektedir. Yukarıda sunulan LC-MS/MS fragment verileri **57** tipi bileşiklerin önerilen moleküler yapıları ile uyum içindedir.

Çalışmada **58** tipi bileşiklerin 4-bromobenzil azid ile katalizör beraberinde reaksiyonu ile elde edilen 1,2,3-triazol türevi bileşiklerin (**58** tipi bileşikler) FT-IR, 1H-NMR, 13C-NMR ve LC-MS/MS spektrumları sırasıyla **58a** için Ek Şekil 53-56 da **58b** için Ek Şekil 57-60 de, **58c** için Ek Şekil 61-64 de verilmiştir. İlgili spektrumlara ilişkin elde edilen FT-IR, 1H-NMR, 13C-NMR verileri ve LC-MS/MS sonuçları Tablo 13-15 ve Tablo 16’ da sunulmuştur.

Aşağıda sentezlenen **58** tipi bileşiklere ilişkin IR spektral verileri Tablo 9’da verilmektedir.

Tablo 13. 58 tipi bileşiklerin FT-IR spektral verileri (ν^{-1} , cm⁻¹)

| Bileşik No | Arom C=C-H | Alif C-H | C=O | C=N | C-O | Arom C-H (def) |
|------------|------------|----------|------|------|------|----------------|
| 58a | 3054 | 2953 | 1702 | 1587 | 1236 | 823 |
| 58b | 3067 | 2957 | 1705 | 1585 | 1231 | 824 |
| 58c | 3066 | 2944 | 1697 | 1580 | 1235 | 817 |

Tablo 13’de **58** tipi bileşiklerin spectral verilerinde, yukarıda daha önce **57** tipi benzer bileşiklerle ilgili Tablo 9 da sunulan IR spektral verileri ile yakın benzerlik gösteren bantlar söz konusudur. Nitekim **58** tipi bileşiklerin eldesinde anahtar bileşik olan asetilenik yapıda **56** tipi bileşiklerin ır spektrumunda var olan $\text{C}\equiv\text{C-H}$ ve 2119-2130 cm⁻¹ de ortaya çıkan gerilme titreşimlerinin **58** tipi bileşiklerde kaybolduğu gözlenmektedir. Yapıda C=O

grubu gerilme titreşimlerinde önemli bir farklılık ortaya çıkmayıp yaklaşık 1705-1697 cm^{-1} de ortaya çıkmaktadır. Diğer spektral veriler ayrıntıları ile Tablo 13 de sunulmuştur. Buna karşılık **58** tipi bileşiklerin molekül yapısı ile ilişkili olarak, elde edildiği ara basamaklarda kullanılan **55** ve **56** tipi bileşiklere ilişkin ır verileri ile ilgili önemli başka farklılıklar içermemektedir. Sunulan veriler önerilen moleküler yapılarla uyumlu veriler niteliğindedir. Elde edilen **58** tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri Tablo 14’de aşağıda sunulmuştur.

Tablo 14. 58 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri (δ , ppm)

| Bileşik no | 58a | 58b | 58c |
|--|-----------------|----------------------------------|------------------|
| CH_3 | 2.01(s,3H) | --- | --- |
| N- CH_2 (morf) | 3.19(s,4H) | 3.15(s,4H) | 3.12(s,4H) |
| O- CH_2 (morf) | 3.75(s,4H) | 3.73(s,4H) | 3.71-3.75(d,4H) |
| 4X-Ph- CH_2 | --- | --- | 3.71-3.75(d,2 H) |
| Tyf- CH_2 | --- | 3.99(s,2H) | --- |
| 1,2,3-triazol.C ₄ - CH_2 | 4.94(s,2H) | 4.98(s,2H) | 4.96(s,2H) |
| 1,2,3-triazol.N1- CH_2 | 5.58(s,2H) | 5.59(s,2H) | 5.57 (s,2H) |
| Tyf- CH | --- | 6.62(s,1H) 6.86(s,1H) 7.31(s,1H) | --- |
| Morf.Ph- CH (2,6) | 7.06(s,2H) | 6.98(s,2H) | 6.95-7.05(d,2H) |
| Morf.Ph- CH (3,5) | 7.23(s,2H) | 7.11(s,2H) | 6.95-7.05(d,2H) |
| 4X-Ph- CH (2,6)* | --- | --- | 6.95-7.05(d,2H) |
| 4X-Ph- CH (3,5)* | --- | --- | 7.21-7.27(d,2H) |
| 4Br-Ph- CH (2,6) | 7.29-7.31(d,2H) | 7.31(s,2H) | 7.21-7.27(d,2H) |
| 4Br-Ph- CH (3,5) | 7.58(s,2H) | 7.60(s,2H) | 7.54(s,2H) |
| -C= CH-N (1,2,3-triazol) | 8.17(s,1H) | 8.14(s,1H) | 8.13(s,1H) |

***58c** için X:Cl ,

“Click” reaksiyonu sonucu siklizasyon ile **58** tipi 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol halkasının oluştuğuna ilişkin Tablo 14 de dikkate değer veriler söz konusudur. Nitekim **57** tipi 1,2,3-triazol bileşiklerinde de gözlenen ve aromatik karakterde 1,2,3-triazol halkası C-5 pozisyonunda ortaya çıkan C=C-H proton sinyali oldukça değerli bir yapısal veri niteliğindedir. Bu pik spektrumda en aşağı alanda yaklaşık 8.13-8.17 ppm de tekli (singlet) bir spektral çizgi olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan 1,2,3-triazol halkasının oluşmasının bir sonucu olarak; 1,2,4-triazol halkası ile 1,2,3-triazol halkasının birleştiren CH_2 (1,2,4-triazol-N₁- CH_2 -1,2,3-triazol pozisyonundaki protonlar) grubu protonlarının **57** tipi bileşiklere benzer şekilde aşağı alana doğru kaydığı gözlenmektedir. Ayrıca **58** tipi bileşiklerin oluşumunda kullanılan 4-bromobenzlazid grubundan ileri gelen ve 1,2,3-triazol halkasının N-1 pozisyonuna bağlı Ph- CH_2 grubu protonlarının ise çok daha aşağı alanda

5.57-5.59 ppm de ortaya çıktığı gözlenmektedir. Biri 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol halkası diğeri 4-bromo fenil halkası gibi iki aromatik halka arasında yer alan söz konusu CH₂ grubu protonlarının, **57** tipi bileşiklerdeki özdeş protonlara benzer bir davranışla şiddetli bir perdelememe bölgesine düştüğü gözlenmektedir. İlave olarak 1,2,3-triazol halkasına bağlı 4-bromo fenil (1,4-disubstitue) halkası protonları, molekülün diğer bölümlerinde yer alan iki farklı 1,4-disubstitue fenil halkası aromatik protonları ile iç içe girmesi sebebiyle ayrıntılı analize tabi tutulamamıştır. Buna karşılık Tablo 14 ayrıntılarıyla verilen spektral veriler, spektrumların integrasyon yükseklikleri ve spektral yarımaları önerilen moleküler yapı ile tamamıyla uyumlu bulunmuştur.

Aşağıda Tablo 15’de, **56** tipi asetilenik bileşiklerle 4-bromobenzil azidin reaksiyonundan elde edilen **58** tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektral verileri sunulmuştur.

Tablo 15. 58 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektral verileri (δ, ppm)

| Bileşik no | 58a | 58b | 58c |
|---|------------|------------|------------|
| <u>CH</u> ₃ | 12.51 | --- | --- |
| Tyf- <u>CH</u> ₂ | --- | 26.81 | --- |
| Ph- <u>CH</u> ₂ | --- | --- | 31.42 |
| 1,2,4 Triazol-N ₁ - <u>CH</u> ₂ | 40.63 | 40.62 | 40.68 |
| Morf.N- <u>CH</u> ₂ | 48.39 | 48.35 | 48.33 |
| Morf.O- <u>CH</u> ₂ | 66.49 | 66.43 | 66.40 |
| 1,2,3-triazol-N ₁ - <u>CH</u> ₂ | 52.51 | 52.53 | 52.53 |
| Ph- <u>CH</u> (2,6) | 115.54 | 115.41 | 115.38 |
| Ph- <u>CH</u> (3,5) | 128.29 | 128.53 | 128.61 |
| 4-morf fenil <u>C</u> ₄ -quat. | 124.16 | 123.80 | 123.80 |
| 1,2,3 triazol <u>C</u> ₅ -H | 124.33 | 124.28 | 124.28 |
| Tyf- <u>C</u> ₅ -H | --- | 125.70 | --- |
| Tyf- <u>C</u> ₄ -H | --- | 126.86 | --- |
| Tyf- <u>C</u> ₃ -H | --- | 127.27 | --- |
| Tyf- <u>C</u> ₂ qua. | --- | 137.22 | --- |
| 4X-Ph- <u>CH</u> (2,6) | --- | --- | 128.67 |
| 4X-Ph- <u>CH</u> (3,5) | --- | --- | 130.70 |
| 4-X-fenil- <u>C</u> ₄ | --- | --- | 131.84 |
| 4-X-fenil- <u>C</u> ₁ | --- | --- | 134.42 |
| 4Br-Ph- <u>CH</u> (2,6) | 130.77 | 130.77 | 130.87 |
| 4Br-Ph- <u>CH</u> (3,5) | 132.16 | 132.17 | 132.13 |
| 1,2,3 triazol <u>C</u> ₄ -quat. | 135.88 | 135.87 | 135.84 |
| 4-Br fenil <u>C</u> ₄ | 121.93 | 121.93 | 121.92 |
| 4-Br fenil <u>C</u> ₁ | 143.29 | 143.23 | 143.26 |
| 4-morf fenil <u>C</u> ₁ | 143.90 | 145.34 | 145.63 |
| <u>C</u> =N | 151.41 | 151.53 | 151.52 |
| <u>C</u> =O | 153.04 | 153.13 | 153.24 |

Yukarıda Tablo 15 de sunulan **58** tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde, yapısal olarak oldukça benzer nitelik taşıyan **57** tipi bileşiklerle hemen hemen tamamıyla özdeş spektral davranışlar gözlenmektedir. Elde edilen **58** tipi bileşikler, daha önce yukarıda yapısal analizi yapılan **57** tipi bileşiklerden farklı olarak 1,2,3-triazol halkasında 4-kloro benzil grubu yerine 4-bromo benzil grubu taşımaktadır. Sentezlenen **58** tipi bileşiklerin karbon nmr verileri, **57** tipi bileşiklerden sadece 4-bromo benzil grubuna ait piklerle ilgili farklılıklar oluşturmaktadır. Nitekim **58a** da CH_3 grubu karbonu 12.51 ppmde, **58c** de aromatik halka ile triazol halkasının birleştiren CH_2 grubu karbonları 31.42 ppm de, **58b** de tiyofen ve 1,2,4-triazol halkasının birleştiren CH_2 grubu karbonları 26.81 ppm de benzer kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkmaktadır. Yine 1,2,4-triazol halkasını 1,2,3-triazol halkası ile bağlayan N- CH_2 grubu karbonları 40.62-40.68 ppm de ortaya çıkarken 1,2,3-triazol halkasının N_1 - pozisyonundan bağlı CH_2 grubu karbonları ise daha aşağı alanda tüm bileşikler için 52.51-52.53 ppm de ve tamamıyla **57** tipi bileşiklerdeki benzer karbonlarla özdeş şekilde spektrum bandı oluşturmuştur. İlave olarak sentezlenen tüm bileşiklerde var olan morfolin halkası N- CH_2 grubu karbonların ve yine morfolin halkası O- CH_2 grubu karbonları **55**, **56** ve **57** tipi bileşiklerde aynı halka karbonları için için gözlenen bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan **57b** bileşiğinde tiyofen halkasında aromatik karbon piklerinin davranışları farklılıklar oluşturmaksızın daha önce açıklanan **55b**, **56b** ve **57b** bileşiklerinde gözlenen değerlerle identiktir. Click reaksiyonu sonucu **58** tipi 1,2,3-triazol halkasının oluştuğuna ilişkin en önemli verilerin başında, yine bu halkanın 5-pozisyonunda yer alan aromatik karakterde = CH karbon sinylidir ve yaklaşık 124.28-124.33 ppm de ortaya çıkmaktadır ki bu sinyaller **57** tipi bileşiklerdeki benzer karbon pik değerleriyle eşdeğer kimyasal kayma bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca 1,2,3-triazol halkasına 1-pozisyonundan bağlı ve başlangıç azit'inden ileri gelen 1,4-disubstitue benzil grubu karbon pikleri ve 1,2,4-triazol halkasına 3-pozisyonundan bağlı 1,4-disubstitue benzil grubu karbonları, bu bölge fazla sayıda aromatik karbon pikini içerdiği için çok net ayrıma tabi tutulacak netlikte bulunmamaktadır. Söz konusu karbon piklerinin ayrıntılı dökümü Tablo 15 de sunulmuştur. Bu bölge aromatik karbon piklerinden en dikkat çekiçi olanı tüm **58** tipi bileşiklerde gözlenen ve net ayrıma tabi tutulan 4-bromo benzil grubundaki brom bağlı quaterner karbon pikidir. Bu pik **58a**, **58b** ve **58c** bileşiklerinde 121.92-121.93 ppmde ortaya çıkmaktadır. Elde edilen **58** tipi bileşiklerde en aşağı alanda sırasıyla 153.04-153.24 ve 151.41-151.53 ppm de $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ve $\underline{\text{C}}=\text{N}$ grubu karbon pikleri sinyal oluşturmaktadır. Elde

edilen **58** tipi bileşiklere ait diğer karbon spektral verileri Tablo 15’de ayrıntıları ile sunulmuştur ve bu veriler **57** tipi bileşiklerin yapısal analizini tatmin edici şekilde ortaya koyar niteliktedir.

Tablo 16. 58 tipi bileşiklerin LC-MS/MS spektral verileri

| Bileşik No | Kapalı Formül | MA (g/mol) | [M] ⁺ (m/z) |
|------------|---|------------|--|
| 58a | C ₂₃ H ₂₄ BrN ₇ O ₂ | 510 | 511 (%4) ([M+1]) |
| 58b | C ₂₇ H ₂₆ BrN ₇ O ₂ S | 592.52 | 593(%5) ([M+1]) |
| 58c | C ₂₉ H ₂₇ BrClN ₇ O ₂ | 620.94 | 623(%11) ([M+2]), 646 (%20) ([M+2+Na]) |

Sentezlenen **58** tipi bileşiklerin kütle verileri incelendiğinde, **58a** bileşiğinde ([M+1]) piki 511 ve yine **58b** bileşiğinde ([M+1]) piki 593 olarak gözlenmektedir. Ayrıca **58c** bileşiğinde moleküler iyon piki ([M+2]) de 623 ve ([M+2+Na]) sodyum eşliğinde 646 olarak ortaya çıkmaktadır. Yukarıda sunulan LC-MS/MS pik verileri **58** tipi bileşiklerin moleküler yapısı ile uyum içindedir.

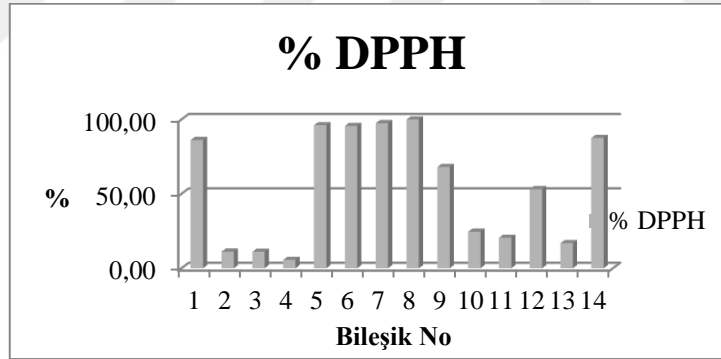
3.2. Biyokimyasal Veriler ve Tartışma

3.2.1. Antioksidatif Aktivite

Sentezlenen bileşiklerin, DPPH ve süperoksid dismutaz yöntemine göre tayin edilen antioksidan aktiviteleri aşağıda tablo halinde sunulmuştur [57].

Tablo 17. Bileşiklerin 200 µg / mL'deki antioksidan (DPPH) aktivite verileri

| Bileşik No | Bileşikler Kompleksler İçin Kodlar | %DPPH Radikali İçin Süpürme |
|------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 55a | 86.18 |
| 2 | 56a | 11.18 |
| 3 | 58a | 11.05 |
| 4 | 57a | 5.66 |
| 5 | 55b | 96.15 |
| 6 | 56b | 95.65 |
| 7 | 58b | 97.46 |
| 8 | 57b | 100 |
| 9 | 55d | 68.04 |
| 10 | 56d | 24.57 |
| 11 | 57d | 20.48 |
| 12 | 55c | 53.10 |
| 13 | 56c | 16.91 |
| 14 | 55e | 87.58 |



Şekil 5. DPPH radikali için grafiksel süpürme aktivitesi

3.2.1.1. DPPH Radikal Süpürme Aktiviteleri

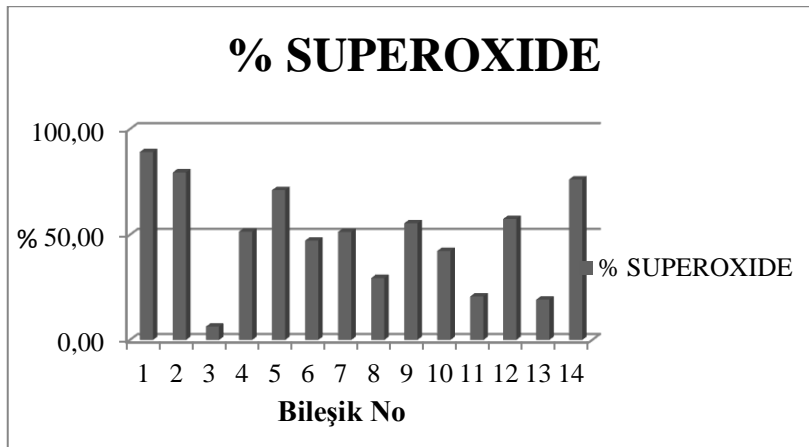
İncelenen moleküllerin DPPH serbest radikal süpürme aktivitelerini ölçmek için metanolde 1 mL 0.4 mM DPPH çözücüsünün absorbansı 517 nm'de (Ablank) ölçüldü. Çeşitli konsantrasyonlardaki bileşik çözeltilerine DPPH çözeltisine ilave edildi. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyon periyodundan (karanlıkta) sonra absorbans değeri boş kontrole karşı ölçüldü. Aşağıdaki denklemde çeşitli molekül konsantrasyonları için aktiviteleri (%) hesaplanmıştır:

$$\text{Süpürme aktivite (\%)} = (\text{Ablank-Örnek}) 100 / \text{Ablank}$$

Ortamdaki serbest radikallerin %50'sini süpüren konsantrasyon, molekül konsantrasyonlarının bir fonksiyonu olarak süpürme aktiviteleri için bulunan SC50 değerleri kullanılarak hesaplanmış ve çizilmiştir.

Tablo 18. Bileşiklerin 200 µg / mL'deki antioksidan (süperoksit dismutaz) aktivite verileri

| Bileşik No | Bileşikler Kompleksler İçin Kodlar | % Süperoksit Radikali İçin Süpürme (O ₂ ^{•-}) |
|------------|------------------------------------|--|
| 1 | 55a | 89.13 |
| 2 | 56a | 79.52 |
| 3 | 58a | 6.35 |
| 4 | 57a | 51.45 |
| 5 | 55b | 71.11 |
| 6 | 56b | 47.25 |
| 7 | 58b | 51.38 |
| 8 | 57b | 29.43 |
| 9 | 55d | 55.44 |
| 10 | 56d | 42.36 |
| 11 | 57d | 20.72 |
| 12 | 55c | 57.51 |
| 13 | 56c | 19.15 |
| 14 | 55e | 76.16 |



Şekil 6. Süperoksit radikali için grafiksel süpürme aktivitesi

3.2.1.2. Süperoksit Radikal Temizleme Yöntemi

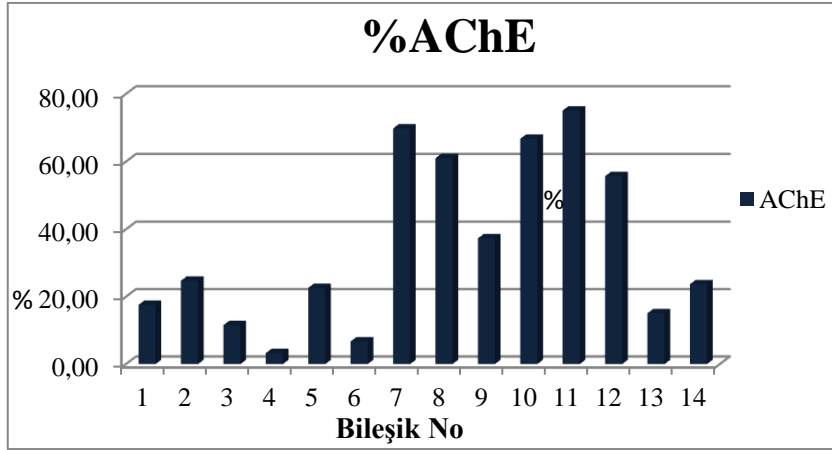
Süperoksit radikal süpürme aktivitesinin belirlenmesi için nitro mavi tetrazolyum (NBT) fotoredüksiyon yöntemi kullanıldı. Süperoksit radikalleri 0.1 M EDTA, 2 uM riboflavin, 13 mM L-metiyonin ve 75 uM NBT içeren 50 mM fosfat tamponu (pH 7.8) içinde üretildi. Farklı konsantrasyonlarda moleküllerin ve ya yerli enzimin çözeltileri, her radikal üreten karışıma ilave edildi. Her bir reaksiyon karışımı 5 dakika boyunca bir flüoresan ışığın mevcudiyetinde inkübe edildi ve absorbanslar 560 nm'de ölçüldü.

Test edilen bileşiklerin yokluğunda karışımın absorbansını boşluk olarak kullanarak, NBT indirgemesinin yüzde inhibisyonu (% 1) yukarıdaki gibi hesaplandı. SC50 değerleri, DPPH testinde ifade edildiği gibi işlem takip edildi.

3.2.2. Enzim Inhibisyon Sonuçları

Tablo 19. Bileşiklerin 200 µg / mL asetilkolinesteraz enzim inhibisyon aktivite verileri

| Bileşik No | Bileşikler Kompleksler İçin Kodlar | Asetil Kolinesteraz Enziminin Inhibisyon Oranı % |
|------------|------------------------------------|--|
| 1 | 55a | 17.60 |
| 2 | 56a | 24.76 |
| 3 | 58a | 11.57 |
| 4 | 57a | 3.29 |
| 5 | 55b | 22.64 |
| 6 | 56b | 6.75 |
| 7 | 58b | 69.81 |
| 8 | 57b | 61.03 |
| 9 | 55d | 37.31 |
| 10 | 56d | 66.77 |
| 11 | 57d | 75.12 |
| 12 | 55c | 55.72 |
| 13 | 56c | 15.11 |
| 14 | 55e | 23.71 |



Şekil 7. Asetilkolinesteraz grafiksel inhibisyon sonuçları

3.2.2.1. Asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi

Moleküllerin asetilkolinesteraz inhibisyon aktiviteleri, Ellman ve b. modifiye spektrofotometrik metodu ile belirlendi. Asit tiyokloro iyodür reaksiyonun alt tabakası olarak kullanıldı, enzim kaynağı olarak Elektroel asetilkolinesteraz (Tip-VI-S, EC 3.1.1.7, Sigma) kullanıldı. Kolinesteraz aktivitesinin ölçümü için 5,5-Ditio-bis (2-nitrobenzoik) asit (DTNB) kullanıldı. İşlem aşağıdaki şekilde yapıldı ; 140 uL 0.1 mM sodyum fosfat tamponu (pH 8.0), 20 µL 0.2 M DTNB, 20µL numune solüsyonu ve 20 µL 0.2 M asetilkolinesteraz çözeltisi eklendi ve 25 °C'de 15 dakika inkübe edildi. Reaksiyon daha sonra 10 uL 0.2 M asetiltiokolin iyodürün eklenmesiyle başlatıldı. Asetiltiokolin iyodid'in hidrolizi, DTNB'nin tiyokolinler ile reaksiyona girmesiyle sarı 5-tio-2-nitrobenzoat anyonunun oluşmasıyla, 412 nm dalga boyunda enzimler tarafından katalize edildi ve izlendi. Kardanadın ampullerinden (*Galanthus sp.*) izole edilen antikolinesteraz alkaloid türü ilaç olan Galanthamine referans olarak kullanıldı [58].

Asetilkolinesteraz enzim inhibisyon oranı, 8 µg / mL konsantrasyonda galanthamine varlığında % 91.18 olarak hesaplandı.

3.2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite

Bileşik numunelerinin on bakteri türüne karşı antimikrobiyal aktivite sonuçları (gram pozitif ve (gram negative) aşağıda sunulmuştur.

Tablo 20. Numunelerin *S. Aureus*, *E. Coli*, *C. perfringens*, *P aeruginosa*, *P vulgaris*, *K.pneumoniae*' ne antimantar inhibisyon zon değerleri

| numuneler | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>C. perfringens</i> | <i>P aeruginosa</i> | <i>P vulgaris</i> | <i>K. pneumoniae</i> |
|-------------------|------------------|----------------|-----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| 1 (55a) | 11,166±0,57 | 1,040 ±0,52 | 1,112 ±0,72 | 1,390 ±0,29 | 1,166±0,57 | 1,51±0,28 |
| 2 (56a) | 1,100±0,00 | 1,266±0,57 | 0,836±0,49 | 1,86±0,112 | 1,166±0,57 | 1,033±0,57 |
| 3 (58a) | 1,21±0,17 | 1,52±0,010 | 0,600±0,00 | 1,296±0,005 | 0,600±0,00 | 0,600±0,00 |
| 4 (57a) | 1,406±0,02 | 1,85±0,112 | 1,662±0,010 | 1,853±0,047 | 1,526±0,005 | 1,296±0,005 |
| 5 (55b) | 0,700±0,00 | 1,296±0,005 | 1,21±0,017 | 1,000±0,00 | 1,42±0,24 | 0,833±0,057 |
| 6 (56b) | 1,600±0,00 | 1,683±0,011 | 1,000±0,00 | 1,00±0,00 | 1,523±0,005 | 0,700±0,00 |
| 7 (58b) | 1,21±0,017 | 1,100±0,00 | 1,033±0,57 | 1,033±0,57 | 1,000±0,00 | 0,600±0,00 |
| 8 (57b) | 1,400±0,00 | 1,133±0,057 | 0,600±0,00 | 1,823±0,04 | 1,21±0,017 | 0,600±0,00 |
| 9 (55d) | 0,600±0,00 | 1,21±0,017 | 0,600±0,00 | 0,600±0,00 | 1,100±0,00 | 1,033±0,57 |
| 10 (56d) | 1,856±0,051 | 1,700±0,00 | 0,700±0,00 | 1,21±0,017 | 1,100±0,00 | 1,626±0,0,25 |
| 11 (57d) | 1,853±0,005 | 0,863±0,055 | 0,700±0,00 | 1,400±0,00 | 1,100±0,00 | 1,400±0,00 |
| 12 (55c) | 1,400±0,00 | 0,833±0,057 | 0,600±0,00 | 0,833±0,057 | 1,656±0,011 | 1,626±0,0,25 |
| 13 (56c) | 1,629±0,044 | 2,106±0,11 | 1,233±0,057 | 0,700±0,00 | 1,100±0,00 | 1,626±0,0,25 |
| 14 (55e) | 1,626±0,0,5 | 1,620±0,51 | 1,233±0,057 | 1,950±0,51 | 1,786±0,005 | 1,786±0,005 |
| Ampicillin | 1,00±0,00 | 1,500±0,00 | 4,316±0,028 | 2,926±0,046 | 2,900±0,00 | 1,326±0,023 |
| Cephazolin | 0,600±0,00 | 1,500±0,00 | 4,316±0,028 | 2,433±0,028 | 0,600±0,00 | 1,100±0,00 |
| Nystatin | - | - | - | - | - | - |
| Solvents | - | - | - | - | - | - |

Tablo 21. Numuneleri, *L.monocytogenes*, *Candida albicans*, *B. Subtillis*, *Salmonella enteritidis*, *Streptococcus mutans*, *Micrococcus luteus*, *A. Niger* 'ne antimantar inhibisyon zon değerleri.

| numuneler | <i>L. monocytogenes</i> | <i>Candida albicans</i> | <i>B. subtillis</i> | <i>Salmonella enteritidis</i> | <i>Streptococcus mutans</i> | <i>Micrococcus luteus</i> | <i>A. niger</i> |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| 1 (55a) | 1,110 ±0,00 | 1,31±0,23 | 1,36 ±0,57 | 1,100±0,00 | 1,120 ±0,72 | 1,100±0,00 | 1,11 ±0,10 |
| 2 (56a) | 0,900±0,00 | 0,600±0,00 | 1,42±0,24 | 0,700±0,00 | 1,21±0,17 | 0,79±0,05 | 0,763±0,015 |
| 3 (58a) | 1,100±0,00 | 1,100±0,00 | 1,730±0,51 | 0,65±0,05 | 1,033±0,57 | 0,700±0,00 | 1,106±0,011 |
| 4 (57a) | 1,100±0,00 | 1,786±0,005 | 1,823±0,04 | 1,42±0,24 | 1,42±0,24 | 0,700±0,00 | 1,180±0,062 |
| 5 (55b) | 1,21±0,17 | 1,42±0,24 | 1,300±0,00 | 0,700±0,00 | 0,926±0,046 | 0,853±0,50 | 1,100±0,00 |
| 6 (56b) | 1,033±0,57 | 1,300±0,00 | 1,638±0,034 | 0,900±0,00 | 0,900±0,00 | 0,900±0,00 | 1,300±0,00 |
| 7 (58b) | 1,033±0,57 | 1,21±0,017 | 1,616±0,028 | 1,033±0,57 | 0,900±0,00 | 0,700±0,00 | 1,21±0,017 |
| 8 (57b) | 1,033±0,57 | 1,266±0,057 | 1,950±0,051 | 0,900±0,00 | 1,400±0,00 | 0,700±0,00 | 1,133±0,057 |
| 9 (55d) | 1,266±0,057 | 0,600±0,00 | 1,786±0,005 | 0,900±0,00 | 0,600±0,00 | 0,700±0,00 | 1,140±0,052 |
| 10 (56d) | 0,833±0,057 | 2,00±0,00 | 1,926±0,046 | 0,900±0,00 | 0,600±0,00 | 2,320±0,026 | 1,276±0,040 |
| 11 (57d) | 1,033±0,57 | 2,320±0,026 | 2,060±0,010 | 1,266±0,057 | 0,600±0,00 | 1,950±0,051 | 1,200±0,00 |
| 12 (55c) | 0,700±0,00 | 0,600±0,00 | 0,700±0,00 | 0,900±0,00 | 0,700±0,00 | 0,600±0,00 | 1,00±0,00 |
| 13 (56c) | 0,700±0,00 | 1,856±0,051 | 1,550±0,010 | 0,600±0,00 | 0,900±0,0 | 2,00±0,00 | 1,406±0,011 |
| 14 (55e) | 1,400±0,00 | 0,600±0,00 | 1,953±0,046 | 0,600±0,00 | 1,306±0,011 | 0,700±0,00 | 1,600±0,00 |
| Ampicillin | 2,400±0,00 | - | 3,56±0,00 | 3,540±0,034 | 2,406±0,020 | 0,600±0,00 | - |
| Cephazolin | 3,313±0,023 | - | 3,826±0,109 | 3,516±0,040 | 3,033±0,057 | 3,573±0,023 | - |
| Nystatin | - | 1,500±0,00 | - | - | - | - | 1,600±0,00 |
| Solvents | - | - | - | - | - | - | - |

-: inhibisyon yok, Test edilmedi, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853 Gram (-), *Proteus vulgaris* ATCC®7829 Gram (-), *Escherichia coli* ATCC®25922 Gram (-), *Klebsiella pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), *Listeria monocytogenes* ATCC®7677 Gram (+), *Candida albicans* ATCC®10231 Gram (-), *Clostridium perfringens* ATCC 313124 *Salmonella enteric* ATCC 14028, *Bacillus subtilis* B209, *Streptococcus mutans* RSHE 676, *Micrococcus luteus* B1018, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

3.2.3.1. Bakteri Suşları ve Büyüme Koşulları

Bileşik numunelerinin antimikrobiyal aktivitesi on bakteri (dört tanesi gram pozitif: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 Gram (-), *Proteus vulgaris* ATCC®7829 Gram (-), *Escherichia coli* ATCC®25922 Gram (-), *Klebsiella pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), *Listeria monocytogenes* ATCC®7677 Gram (+), *Clostridium perfringens* ATCC 313124 Gram (-), *Salmonella enteric* ATCC 14028, Gram (-), *Bacillus subtilis* B209, Gram (+), *Streptococcus mutans* RSHE 676 , Gram (+), *Micrococcus luteus* B1018, Gram (+), *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Gram (+), *Mueller Hinton Agar* (MHA, Merck) ve yahut *Mueller Hinton Broth* (MHB, Merck) *Aspergillus niger* ATCC®9642 ve *Candida albicans* ATCC®10231 ve *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB, Difco) ve yahut *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA, Oxoid) bakteriyel ve maya ya da mantar hücrelerinin büyütülmesi için sırasıyla kullanıldı.

3.2.3.2. Disk Difüzyon Deneyi

Antimikrobiyal aktivite, Ronald'ın izlediği yöntemle ölçülmüştür. Bakteriler için MHA ortamı (Merck, 40 mL) ve mantar ve maya için SDA ortamı (Oxoid, 40 mL) her petri kabına döküldü. Tüm bakteri suşları 37 °C'de 24 saat süreyle MHB'de (Merck) büyütüldü, maya ve mantar suşları 48 saat süreyle 27 °C'de SDB'de (Difco) büyütüldü. Kısa sürede bakteriler su ile seyreltildi ve nihai bakteri ve maya/mantar hücre konsantrasyonları sırasıyla A600 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek 10⁸ ve 10⁷ hücre/mL'ye ayarlandı. Her seyreltilmiş süspansiyonun 100 uL'si, petri tabaklarında agarın üzerine yerleştirildi ve dağıldı. Ardından, her bir bileşik örneğinden (20 mg/mL) 25 µL yüklemek için agar üzerine steril kağıt diskleri (6 mm çap) yerleştirildi. Mantarlar ve

mayalar için, Nystatin ve bakteriler için Ampisilin ve Cefazolin pozitif bir kontrol olarak kullanıldı. Alkol ve aseton da negatif kontrol olarak kullanıldı. Ortam üzerinde oluşan engelleme bölgeleri sırasıyla inkübasyondan sonra milimetre (mm) cinsinden 37 °C'de 24 saat ve anti bakteriyel ve antifungal aktiviteler için 27 °C'de ölçülmüştür. Tüm testler üçer defa yapılmıştır.

3.2.3.3. İstatistiksel Analiz

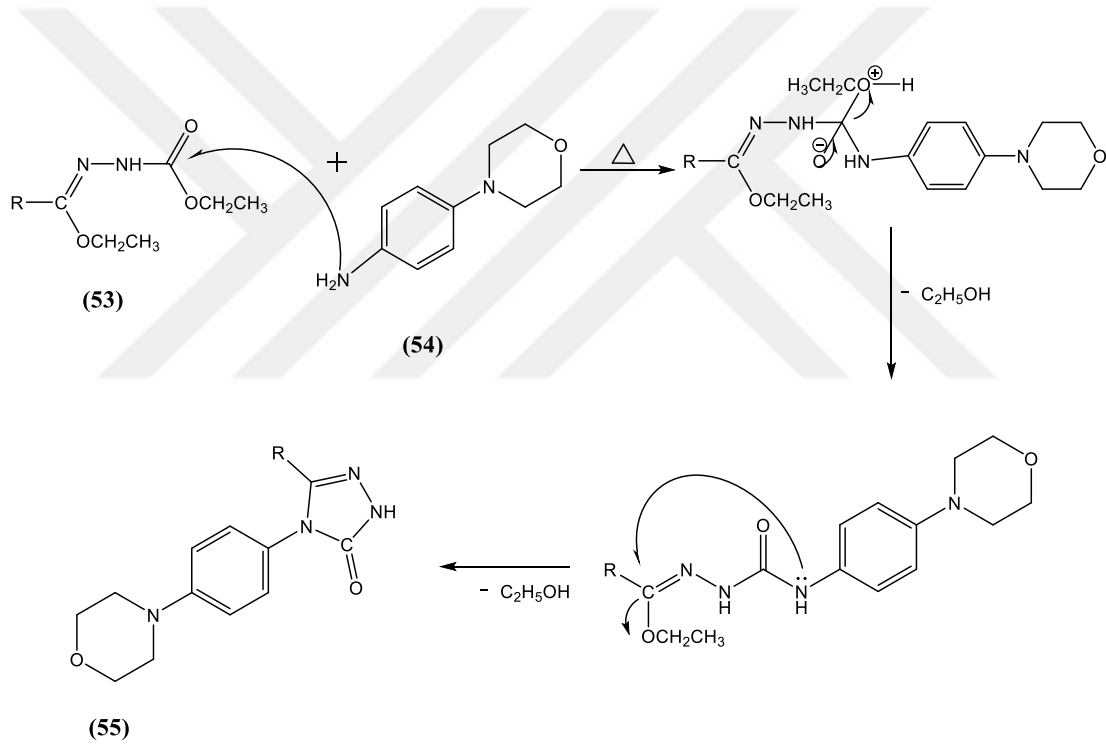
İstatistiksel analizler Windows için SPSS (Ver. 13.0) yazılımı ile yapılmıştır. İnhibisyon bölgelerinin araçları arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey HSD testi ile test edildi. Sonuçlar, güven sınırı 0.05'de değerlendirildi.

3.2.4. Biyokimyasal Sonuçların Tartışılması

Bileşik numunelerinin 14 farklı etanol çözeltisi araştırıldı. Agar yöntemi üzerindeki difüzyon disk plakaları ile inhibisyon bölgelerinin belirlenmesi (Tablo 21 ve 22), ondört bileşik numunesinin, test edilen çözeltilerinin, test edilen onüç mikroorganizmanın bazılarına karşı antimikrobiyal etki sergilediği gözlemlendi. Sonuçlar, özellikle 7(**58b**), 10(**56d**), 11(**57d**), 13(**56c**) ve 14(**55e**) 'den elde edilen çözeltilerin, test edilen tüm bakterilere karşı önemli antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte, morfolin halkası ile birlikte 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol içeren 10(**56d**), 11(**57d**) ve 13(**56c**) bileşiklerinden hazırlanan çözeltilerin *A. niger*'e karşı çok yüksek oranda antifungal aktivite gösterirken, *C.albicans* bakterisine karşı yüksek seviyede antimikrobiyal aktivite gözlemlendi.Yeni bileşik numuneleri, 10(**56d**),11(**57d**),13(**56c**) ve 14(**55e**)'den elde edilen çözelti örnekleri, test edilen tüm bakterilere karşı yüksek antibakteriyel ve antifungal aktiviteler gösterdi. Çalışmada en etkili örneğin 14(**55e**) numara ile belirtilen 4-florobenzil substitute 1,2,4-triazol içeren bileşik olduğu gözlemlenmiştir. Taranan 14 orjinal bileşik numunesi arasından en büyük inhibisyon zonları, morfolin halkası ile birlikte 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol içeren 10(**56d**) ve 11(**57d**) (23 mm) bileşik çözeltileri *Micrococcus luteus* bakterisine karşı, *Candida albicans* mantarına karşı gözlemlendi.Tüm bileşik çözeltileri, *Gram negatif* bakterilere karşı *Gram pozitif* olanlara göre daha etkili olduğu ortaya konmuştur [59].

4. SONUÇLAR

Sunulan çalışmada, muhtelif etoksietiliden hidrazin-1-karboksilat (**53**) tipi bileşiklerin ayrı ayrı 4- morfolin anilin (**54**) ile aşağıda gösterilen ve literatürde mekanistik ayrıntıları verilen reaksiyonundan **55** tipi 5 adet orijinal bileşik elde edilmiştir [60]. Ayrıntıları deneysel bölümde verilen reaksiyonun bir amin ucunun nükleofilik olarak etoksietiliden hidrazin-1-karboksilat (**53**) daki etoksi karbonil grubuna saldırısı üzerinden yürüdüğü bilinmektedir. Reaksiyon yürüşünün aşağıda gösterildiği şekilde ilerlediği bildirilmektedir [61].

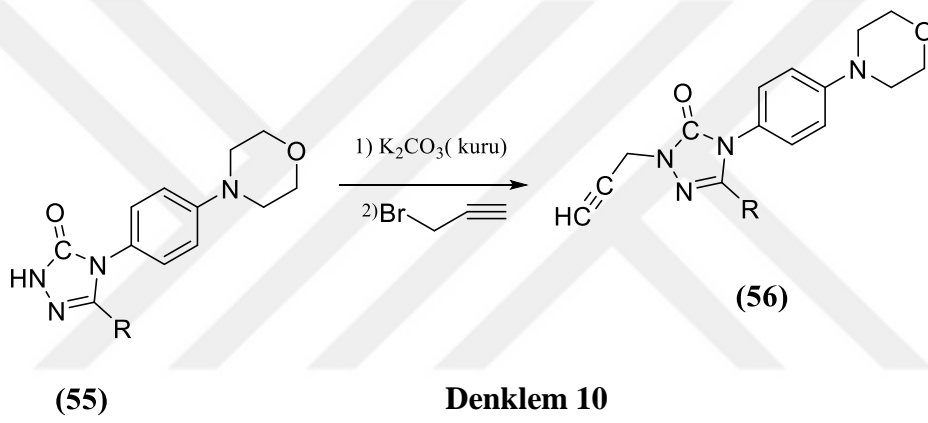


Denklem 9

Bu çerçevede yukarıdaki reaksiyon gereği **55** tipi ; 3-Metil-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55a**), 4-(4-morfolino fenil)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55b**), 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55c**), 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(**55d**) ve 3-(4-florobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(**55e**) bileşikleri sentezlenmiştir.

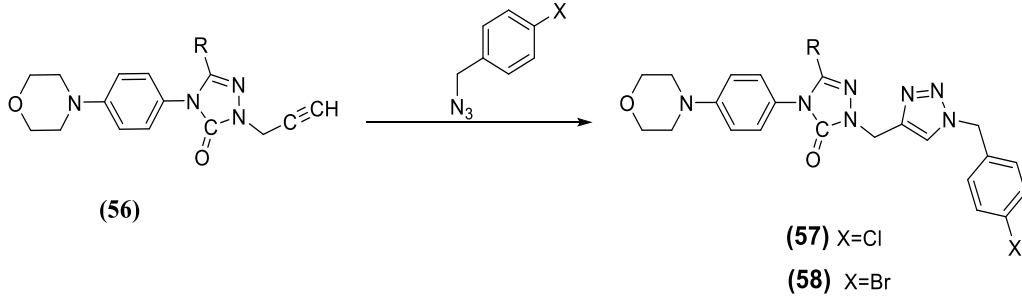
Çalışmanın ilerleyen bölümünde **55** tipi bileşiklerdeki triazol halkası N-1 pozisyonundaki kısmen asidik protonun koparılması üzerinden oluşturulan azot merkezli,

nükleofil ile probargil bromür arasında gerçekleşen nükleofilik substitusyon ile asetilenik 1,2,4-triazol türevlerinin (**56** tipi bileşikler) eldesi gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde 4 adet orijinal nitelikte **56** tipi 3-metil-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56a), 4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-3-(tiyofen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56b), 3-(4-klorobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56c) ve 3-(4-bromobenzil)-4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(56d) bileşikleri sentezlenmiştir. Asetilenik 1,2,4-triazol türevi ilgili bileşiklerin sentezi aşağıdaki reaksiyon yolu ile gerçekleştirilmiştir.



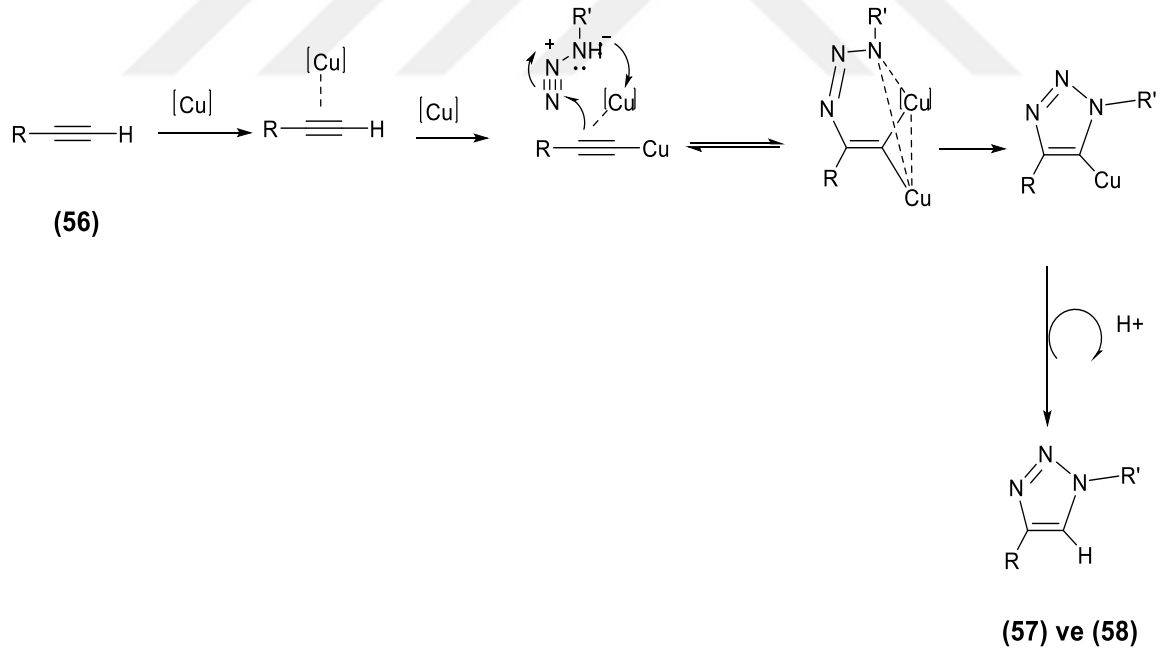
Çalışmanın senteze ilişkin son bölümünde **56** tipi asetilenik 1,2,4-triazol türevi bileşiklerle 1-(azidometil)-4-klorobenzen ve 1-(azidometil)-4-bromobenzen bileşiklerinin sodyum askorbat ve bakır sülfat katalizörlüğünde ayrı ayrı reaksiyona sokulması ile **57** tipi 2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (57a), 2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (57b), 3-(4-klorobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (57c) ve 3-(4-bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (57d) ve **58** tipi ; 2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58a), 2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-3-(tiyofen-3-ilmetil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58b) ve 3-(4-

bromobenzil)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (58c) bileşiklerin eldesi gerçekleştirilmiştir.



Denklem 11

Genel bir 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu olarak tanımlanan sentez yolu aşağıda gösterildiği şekilde bir mekanizmayı takip ettiği öne sürülmektedir.



Denklem 12

Click reaksiyonu olarak tanımlanan ve Husein reaksiyonu olarak da bilinen bu tip siklo katılma reaksiyonlarında kullanılan katalizör türlerine bağlı olarak muhtemel birkaç izomer türden, bakır katalizörlüğünde sadece 1,4-disubstitue 1,2,3-triazollerin oluştuğu bildirilmektedir [62].

Çalışmamızda da, literatür verileri ile uyumlu olarak 1,4-disubstitue 1,2,3-triazollerin oluştuğu spektroskopik verilerle ortaya konmuştur. Reaksiyon sırasında bakır- II tuzları sodyum askorbat vasıtası ile bakır –I tuzlarına indirgenir ve bakır –I tuzu asetilenik π -bağını koordine eder . Ardından oluşan σ -bağlı bakır asetitid, azid bileşiğini koordine ederek altılı bir bakır içeren halka oluşur. Bu metal içeren halkanın katalitik protonasyonu ile çok hızlı bir şekilde 1,2,3-triazol halkasının oluştuğu varsayılmaktadır [63].

Çalışmamızda yine literatürde belirtildiği şekilde termal reaksiyonlarda denenmiştir. Ancak oldukça uzun reaksiyon sürelerine rağmen istenilen verimler elde edilememiş ve karışık izomerlerin oluşumu ile karşılaşmıştır [64].

Bu durumun, reaksiyonun ekzotermik oluşu ve yüksek aktivasyon enerji engelini varlığı sebebiyle çok düşük reaksiyon hızından kaynaklandığı belirtilmektedir. Karışık izomer oluşumu ise, substratların iki muhtemel HOMO-LUMO etkileşiminin varlığına atfedilmiştir.

Çalışmada elde edilen bileşiklerin biyokimyasal davranış ve özelliklerinin belirlenmesi amacıyla, tüm bileşiklerin anti oksidant, antimantar ve antimikrobial özellikleri yanında asetil kolin esterase enzimine karşı inhibisyon özellikleri incelenmiştir.

Bu çerçevede sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite incelemelerinden elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi tiyofen ve bromo benzil substituenti taşıyan 1,2,4-triazol-5-on içerikli 1,2,3 triazol bileşiği olan **58b** bileşiğinde %97 oranında oldukça yüksek bir inhibisyon gözlenirken ve yine tiyofen substituenti taşıyan 1,2,4-triazol-5-on **55b** bileşiği %96 gibi yüksek bir inhibisyon ortaya koymaktadır. Aynı bileşiğin asetilenik türevi (**56b**) de hemen hemen aynı seviyede %95 oranında serbest radikal süpürme aktivitesi ortaya koyduğu görülmektedir.

Aynı bileşiklerin antioksidan özelliklerinin belirlenmesi amacıyla , süperoksit dismutaz aktiviteleri belirlenmiştir. Serbest radikal oluşumunun engelleme potansiyeli olarak tanımlanabilecek bu aktivite bakımından sentezlenen bileşiklerin belirli potansiyelinin olduğu ortaya çıkmaktadır. Nitekim sentezlenen bileşiklerden, **55a** %89, **56a** %79, **55e** %76, **55b** %71 oranlarında yüksek sayılabilecek bir inhibisyon ortaya koymaktadır.

Anti oksidant karakter açısından sentezlenen bileşiklerin belirtilen örnekleri hem radikal süpürücü hemde radikal oluşumunu engelleyici potansiyel taşıdığı görülmektedir.

Literatürde [65], genelde azol sınıfı bileşiklerin, özel bir sınıf olarak 1,2,3-triazol bileşiklerinin, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter (sinirsel sinyalleri taşıyıcı)

hidrolizinde anahtar rol oynayan asetil kolin esteraz (AChE) enzimi üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu özelliklerin belirlenmesi amacıyla sentezlenen **55**, **56**, **57** ve **58** tipi bileşiklerin AChE inhibisyon verileri elde edilerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Buna göre literatür verileri ile son derece uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle 1,2,3-triazol içeren **57d** de % 75 ve **58b** bileşiğinde %69 gibi oldukça önemli inhibisyon verileri elde edilmiştir. Bu bileşikler AChE inhibitörü olarak kullanılabilir nitelikte bulunmuştur. Diğer veriler tartışma bölümünde grafiksel olarak sunulmuştur.

İlave olarak, elde edilen bileşikler 13 mikro organizmaya karşı antimikrobal teste tabi tutulmuştur. Sonuçlar, özellikle numune numarası ve ilgili bileşik olarak belirtilirse; 7 (**58b**), 10(**56d**), 11(**57d**), 13(**56c**) ve 14(**55e**) 'den elde edilen çözeltilerin, test edilen tüm bakterilere karşı önemli antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Morfolin halkası ile birlikte 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol içeren 10(**56d**), 11(**57d**) ve 13(**56c**)' bileşikleri *A. niger*'e karşı çok yüksek oranda antifungal aktivite gösterirken, *C.albicans* bakterisine karşı oldukça yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği ortaya konmuştur. Diğer yandan, 10(**56d**),11(**57d**),13(**56c**) ve 14(**55e**)' bileşiklerinin, test edilen tüm bakterilere karşı yüksek antibakterial ve antifungal aktiviteler oluşturdukları gözlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerden en etkili örneğin 14(**55e**) numara ile belirtilen 4-florobenzil substitute 1,2,4-triazol içeren bileşik olduğu görülmüştür.

Taranan 14 orjinal bileşik numunesi arasından en büyük inhibisyon zonları, morfolin halkası ile birlikte 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol içeren 10(**56d**) ve 11(**57d**) (23 mm) bileşik çözeltileri *Micrococcus luteus* bakterisine karşı, *Candida albicans* mantarına karşı gözlendi. Sentezlenen tüm bileşik çözeltileri dikkate alındığında, seçici olarak *Gram negatif bakterilere* karşı *Gram pozitiflerine* göre daha etkili olduğu sonucu dikkate değer bulunmuştur.

5. ÖNERİLER

Çalışmamızda; literatürde az sayıda 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol gibi iki farklı triazol izomerik yapısını birlikte içeren yapıların “click” reaksiyonu üzerinden sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu yönü ile çalışma iki farklı triazol halkasının biyokimyasal davranışlarının incelenmesi için önemli bir örnek olduğu aşikardır. Farklı substitue gruplarla birlikte ve farklı azolleri beraber içeren yeni bileşiklerin sentezi etkili biyokimyasal sonuçlar ortaya kayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada 3-alkil/aryl-4-(4-morfolino fenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**55** tipi morfolin içerikli 1,2,4-triazol bileşikleri), 3-alkil/aryl -4-(4-morfolino fenil)-2-(prop-2-in-1-il)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on(**56** tipi asetilenik 1,2,4-triazol bileşikleri) ve 3-(4-alkil/aryl)-2-((1-(4-klorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on. (**57** tipi morfolin içerikli 1,2,4-triazol -1,2,3-triazol içerikli bileşikler) ve 3-(4-alkil/aryl)-2-((1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-morfolinofenil)-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-on (**58** tipi morfolin içerikli 1,2,4-triazol -1,2,3-triazol içerikli bileşikler) bileşiklerin tümünün zengin biyokimyasal davranışları gözlenmiştir. Özellikle morfolin, 1,2,4-triazol ve 1,2,3- halkasından kaynaklandığı düşünülen etkili antimikrobial veriler, yeni benzer bileşiklerin sentezi ile daha ileri derecede incelenmelidir. Çalışmada dikkat çekici şekilde **55** tipi flor türevinin çok etkili biyokimyasal davranış sergilediği gözlenmiştir. Bu çalışmada ilgili maddenin (**55e**) asetilenik türevleri ve 1,2,3-triazol türevleri elde edilememiştir. Elde edilen tek örnek 1,2,4-triazol türevi (**55e**) bileşiğinde çok etkili antimikrobial sonuçlar ve enzim inhibisyon verileri elde edilmiştir. Sentezlenen **57** ve **58** tipi 1,2,3-triazol bileşiklerinde yüksek seviyede AChE enzim inhibisyon sonuçları gözlenmiştir. Söz konusu bileşiklerin, merkezi sinir sistemlerini kontrol eden nöronlar üzerinde etkili olan asetil kolin esteraz enzimi üzerinde etkileri göz önüne alınırsa, **57** ve **58** tipi bileşiklerin farklı substituent taşıyan türevlerinin elde edilmesi uygun olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Bantwal, S. H., Manjathuru, M., Mari, S. K., Boja, P., Padiyath, M. A. ve Nalilu, S. K., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 1173–1178.
2. Rahul, P. J., Hemant, N. R., Amar, A. P. ve Vivek, D. B., Synthesis and biological evaluation of a series of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives as possible antimicrobial agents, Journal of Saudi Chemical Society, 21 (2017) 152–159.
3. Carroux, C. J., Rankin, G. M., Moeker, J., Bornaghi, L. F., Atneni, K., Morizzi, J., Charman, S. A., Vullo, D., Supuran, C.T. ve Poulsen, S. A., A prodrug approach toward cancer-related carbonic anhydrase inhibition, Journal of Medicinal Chemistry, 56 (2013) 9623-9634.
4. Mohamed, F. M., Ghada, E. A. A. ve Jørgensena, K. B., Ultrasound-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazoles coupled diaryl sulfone moieties by the CuAAC reaction, and biological evaluation of them as antioxidant and antimicrobial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 84 (2014) 433–443.
5. Rao, P. S., Kurumurthya, C., Veeraswamy, B., Santhosh, G. K., Poornachandrab, Y., Kumarb, G. C., Sathish, B. V., Srigiridhar, K. ve Narsaiah, B., Synthesis of novel 1,2,3-triazole substituted-N-alkyl/aryl nitrene derivatives, their anti-inflammatory and anticancer activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 80 (2014) 184–191.
6. Santhosh, R. P., Lokesh, P., Perumal, Y., Dharmarajan, S., Nishant, J., Balasubramanian, S., Ramalinga, M., Anjana, D. T., Shasi, V. K. ve Srinivas, K., Design, Synthesis, and Structure–Activity Correlations of Novel Dibenzo[b,d]furan, Dibenzo[b,d]thiophene, and N-Methylcarbazole Clubbed 1,2,3-Triazoles as Potent Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis, J. Med. Chem., 55 (2012) 3911–3922.
7. Linda, L. B., Emma, R. P., Hyun, O. O., Mari, R. C., Margaret, A. C., Lawrence, F. C., Liping, D., William, P. F., Michael, J. F., Gary, J. H., MacIntyre, D. E., Laurie, T., Matthew, J. W., Michael, H. F. ve Ann, E. W., Human β 3-adrenergic receptor agonists containing 1,2,3-triazole-substituted benzenesulfonamides, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 10 (2000) 2111–2114.
8. Preben, H. O., Anders, R. S., Birgitte, U., Peter, K., Andrew, N. B., Ulrich, E. ve Bo, F. H., Synthesis and in Vitro Characterization of 1-(4-Aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic Acid Derivatives. A New Class of Selective GSK-3 Inhibitors, J. Med. Chem., 46 (2003) 3333–3341.
9. Vani, P. M., Benoit, C., Lac, V. L., Stefanie, R., Sharpless, K. B., Chi, H. W. ve Hartmuth, C. K., In Situ Click Chemistry: Enzyme-Generated Inhibitors of, Angewandte Chemie International Edition, 44 (2004) 116–120.

10. Sonsoles, V., Ana, S. Felix., Stefano, A., Erik, D. C., Carlo, F. P., Anna, K., Jan, B. ve Maria, J. C., 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-.beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity, J. Med. Chem., 37 (1994) 4185–4194.
11. Bakunov, S.A., Bakunova, S. M., Tanja, W., Maedot, G., Karl, A.W., Reto, B. ve Richard, R. T., Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles, J. Med. Chem., 53 (2010) 254–272.
12. Tarik, E. A. ve Azza, M. E., Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3-thiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles and 1,3-thiazines incorporating acridine and 1,2,3,4-tetrahydroacridine moieties, Eur. J. Chem., 1 (2010) 6–11.
13. Bai, J. K., Zhao, W., Li, H. M. ve Tang, Y. J., Novel biotransformation process of podophyllotoxin to 4 β -sulfur-substituted podophyllum derivatives with anti-tumor activity by penicillium purpurogenum, Curr. Med. Chem., 19 (2012) 927–936.
14. Mathew, V., Keshavayya, J. ve Vaidya, V.P., Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and pharmacological activities of some substituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 1048–1058.
15. Shiradkar, M. R., Kumar, M. K., Gangadasu, H. R., Suresh, T., Kalyan, C. A., Panchal, D., Ranjit, K., Prashan, B., Jyothi, G., Vinod, M. ve Mayuresh, T., Synthesis of new S-derivatives clubbed with triazolyl thiazoleas anti mycobacterium tuberculosis agent, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 3997–4008.
16. Sztanke, K., Tomasz, T., Jolanta, R., Kazimierz, P. ve Martyna, K., Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4 triazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 404–419.
17. Khan, I., Shajid, A., Shahid, H., Naseem, H. R., Muhammed, T. H., Abdul, W. R., Zaheer, U. H., Ajmal, K. ve Iqbal, M. C., Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5200–5207.
18. Christophe, M., Sylvain, G., Christian, L., Maria, R. P., Frederic, F., Cyril, I. ve Michel, B., Synthesis and biological activity of triazole derivatives as inhibitors of InhA and anti tuberculosis agents, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 5524–5531.
19. Sheehan, D. J., Hitchcock, C. A. ve Sibley, C. M., Current and emerging azole antifungal agents (Review), Clinical Microbiology Reviews, 12 (1999) 40–79.
20. Raymond, C. ve Jack, D. S., Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience, Expert Review of Anti-infective Therapy, 2 (2004) 357–366.
21. Ilango, K. ve Biju, C. R., In silico docking investigation, synthesis and cytotoxic studies of coumarin substituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives, Journal of Pharmacy Research, 5(2012) 1514–1517.

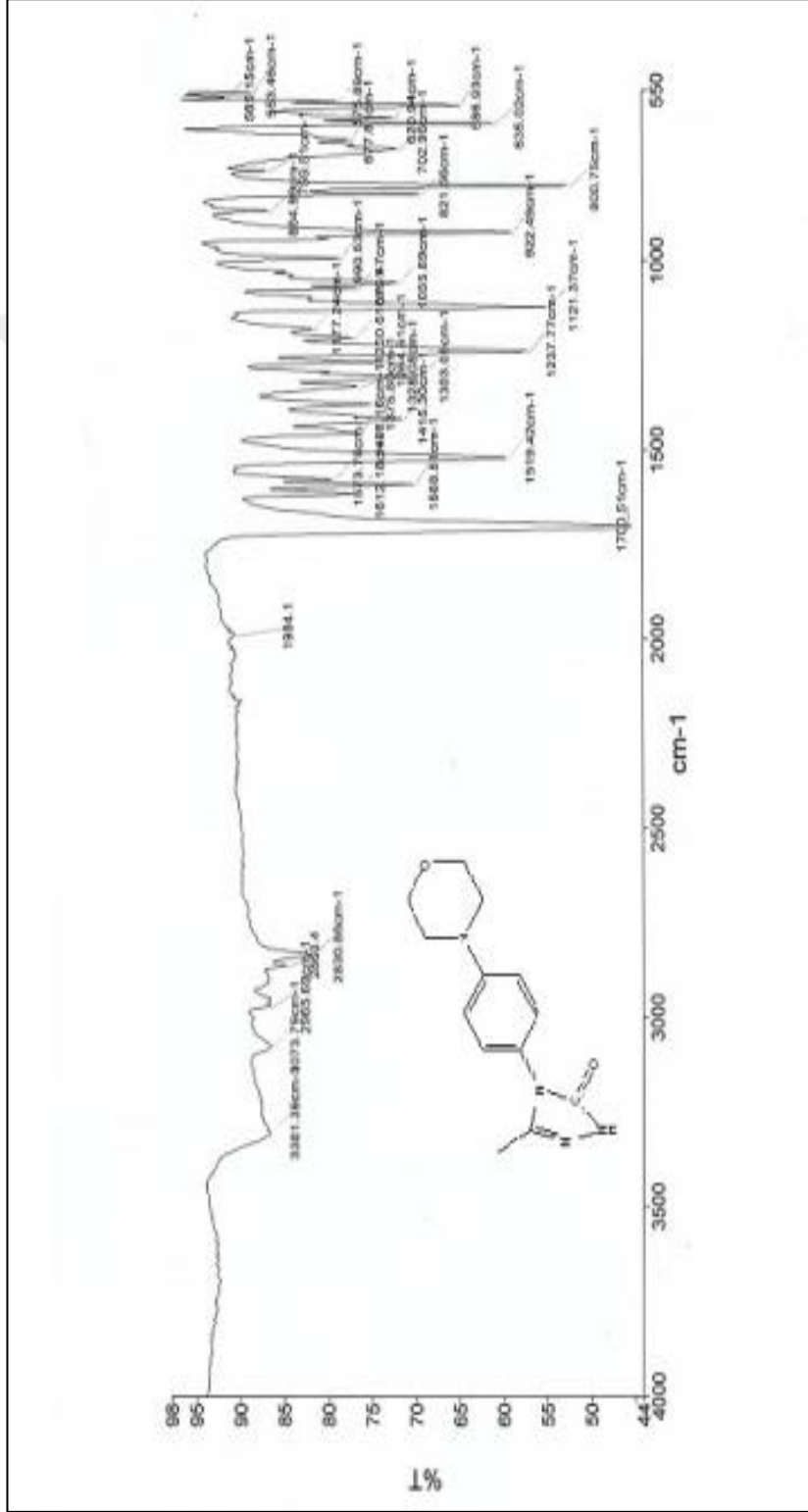
22. Ronald, P. M., Malleshappa, N. N., Sheetal, S., Satyanarayana, D. ve Veeresh, S. M., Synthesis and antimicrobial activity of 7-(2-substituted phenylthiazolidinyl)-benzopyran-2-one derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 85–89.
23. Raghu, M. A., Nagaraj, C. ve Sanjeeva, R., Synthesis and in vitro study of novel bis-[3-(2-arylmethylidenimino-1,3-thiazol-4-yl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one-6-yl]methane and bis-[3-(2-arylidenedihydrazo-1,3-thiazol-4-yl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one-6-yl]methane as potential antimicrobial agents, Journal of Heterocyclic Chemistry, 46 (2009) 261–267.
24. Moustafa, A. G., Maged, A. B., Eman, A. B. ve Wafaa, S. H., Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives incorporated coumarin moiety, Medicinal Chemistry Research, 21 (2012) 1062–1070.
25. Jie, S., Wei, X. D., Ke, Y. Z. ve Yong, Z., Efficient synthesis and biological evaluation of 4-arylcoumarin derivatives, Chinese Chemical Letters, 22 (2011) 667–670.
26. John, M. C. G. ve Halliwell, B., Invited Review Free Radicals in Disease Processes: A Compilation of Cause and Consequence, Free Radical Research Communications, 19 (1993) 141-158.
27. Patel, R. M. ve Patel, N. J., In vitro antioxidant activity of coumarin compounds by DPPH, Super oxide and nitric oxide free radical scavenging methods, Journal of Advanced Pharmacy Education & Research, 1 (2011) 52-68.
28. Mubarak, H. S., Dnyaneshwar, D. S., Firoz, A. K. K., Jaiprakash, N.S. ve Bapurao, B. S., 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents, Chinese Chemical Letters, 27 (2016) 295–301.
29. Sonali, S., Yogita, B., Om, S. ve Gulshan, B., Coumarin hybrids as novel therapeutic agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22 (2014) 3806–3814.
30. Anuradha, T., Ramit, S. ve Vikas, J., Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies, European Journal of Medicinal Chemistry, 101 (2015) 476–495.
31. Emami, S. ve Dadashpour, S., Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry, Eur. J. Med. Chem., 102 (2015) 611-630.
32. Mahantesha, B., Vishwanath, B., Nivedita, B., Barigidad, N., Sandeep, L., Devaru, S. ve Venkatesh, N., Synthesis, structure-activity relationship of iodinated-4-aryloxymethyl-coumarins as potential anti-cancer and anti-mycobacterial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 74 (2014) 225-233.
33. Maria, E. R., Albertina, M., Ramiro, V., Natalia, G., Graciela, F., Lidia, P., Emilio, R. C., Carina, S. ve Carlos, D., Structural insights into hydroxycoumarin-induced apoptosis in U-937 cells, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16 (2008) 2665–2675.

34. Tatjana, G. K., Anja, H., Mirela, S., Sandra, K. P., Visnja, S., Domagoj, D., Jasminka, T. ve Silvana, R. M., Synthesis, in vitro anticancer and antibacterial activities and in silico studies of new 4-substituted 1,2,3-triazole-coumarin hybrids, European Journal of Medicinal Chemistry, 124 (2016) 794-808.
35. Wu, P., A. K., Feldman., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Schell, A., Voit, B., Pyun, J., Frechet, M. J. J., Sharpless, K. B. ve Fokin V.V., Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry route to triazole dendrimers by the copper(I) catalyzed ligation of azides and alkynes, Angew.Chem., 116 (2004) 4018-4022.
36. Totobenazar, J. ve Burke, J. A., New Click-Chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications, Tetrahedron Let., 56 (2015) 2853-2859.
37. Zahra, N., Mohammad, M., Mina, S., Elahe, K. R., Raymond, A., Fahimeh, V., Farshad, H. M., Mahnaz, K., Mohammad, S. ve Tahmineh, A., Novel tacrine-1,2,3-triazole hybrids: In vitro, in vivo biological evaluation and docking study of cholinesterase inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, 125 (2017) 1200-1212.
38. Maryam, M. K., Mohammad, M., Mina, S., Reyhaneh, S., Maliheh, S., Mahnaz, Kh., Alireza, F., Abbas, S. ve Tahmineh, A., Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Study of Acetylcholinesterase Inhibitors: New Acridone-1,2,4-oxadiazole-1,2,3-triazole Hybrids, Chem. Biol. Drug. Des., 86 (2015) 1425–1432.
39. Xiang, L., Chao, Li., Sheng, T., Qiuye, W., Honggang, H., Qingjie, Z. ve Yan, Z., Synthesis, In Vitro Biological Evaluation, and Molecular Docking of New Triazoles as Potent Antifungal Agents, Pharm. Chem. Life Sci., 349 (2016) 42–49.
40. Vandeputte, P., Ferrari, S. ve Coste, A.T., Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections, J. Microbiol., 2012 (2012) 1–26.
41. Sable, C.A., Strohmaier, K. M. ve Chodakewitz, J. A., Advances in antifungal therapy, Annu. Rev. Med., 59 (2008) 361–379.
42. Sirassu, N., Ranjith, T. K., Nukala, S. K., Shaik, Y. ve Nagavelli, V. N., Synthesis and antibacterial activity of (1-aryl-1, 2, 3-triazol-4-yl) methyl esters of morpholine-3-carboxylic acid, Med. Chem. Res., 23 (2014) 5321–5327.
43. Caroline, M. P. ve Blair, J., Linezolid A Review of its Use in the Management of Serious Gram-Positive Infections, Drugs, 61 (2001) 525–551.
44. Robert, C. M., Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial, Annals of Internal Medicine, 138 (2003) 135.
45. Michael, R. B. ve Charles, W. F., Oxazolidinone Structure–Activity Relationships Leading to Linezolid, Angewandte Chemie International Edition, 42 (2003) 2010–2023.

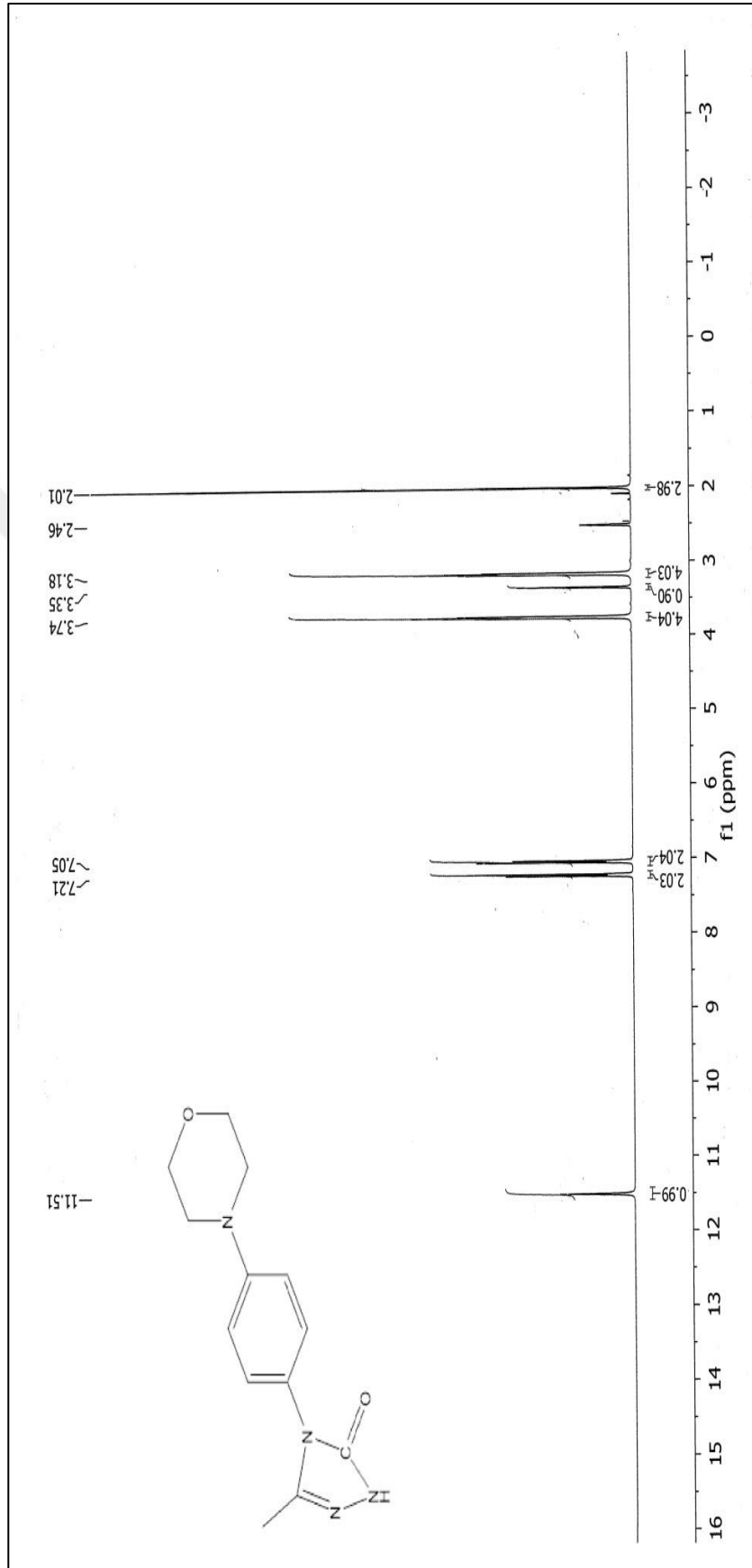
46. Michael, R. B., Douglas, K. H., Steven, J. B., Michael, H. C., James, O. K., Sally, P. K., Suzanne, E. G., Kevin, C. G., Susan, K. H., Dana, S. T., Charles, W. F. ve Gary, E. Z., Identification of a Novel Oxazolidinone (U-100480) with Potent Antimycobacterial Activity, J. Med. Chem., 39 (1996) 680–685.
47. Pathi, S., Cherupally, D., Kommera, R., Bomma, Y., Perumal, Y., Dharmarajan, S., Janapala, V. R. ve Bhimapaka, C. R., Synthesis and anti-mycobacterial activity of 2-chloronicotinaldehydes based novel 1H-1,2,3-triazolylbenzohydrazides, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25 (2015) 2390–2394.
48. Kunj, B. M. ve Vinod, K. T., Click Chemistry Inspired Synthesis of Morpholine-Fused Triazoles, The Journal of Organic Chemistry, 79 (2014) 5752–5762.
49. Jeffrey, J. H., Sander, G. M., Malcolm, M., Shrenik, K. S., Hongb, Qi., David, J. M., Margaret, A. C., Sharon, S., Catherine, D. S., Euan MacIntyre, D. E. ve Joseph, M. M., 2(S)-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)oxy)-3(S)-phenyl-4-((3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)morpholine (1): A Potent, Orally Active, Morpholine-Based Human Neurokinin-1 Receptor Antagonist, J. Med. Chem., 39 (1996) 1760–1762.
50. Sancak, K., Ünver, Y., Tanak, H., Değirmencioğlu, İ., Düğdü, E., Er, M. ve Işık, Ş., The synthesis of some new imidazole and triazole derivatives: crystal Structure and DFT-TDDFT investigation on electronic structure, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 67 (2010) 325-334.
51. Field, L. D., Sternhell, S. ve Kalman, J. R., Organic Structures from Spectra, Fourth Edition, John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England, 2007.
52. İkizler, A. A. ve Sancak, K., Reaction of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Aliphatic Diamines, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 60 (1995) 903-909.
53. İkizler, A. A. ve Sancak, K., Sythesis of 4-hydroxy - 4,5-dihidro - 1,2,4- triazol-5-ones, Monatshefte Fur Chemie, 123 (1992) 257-263.
54. file:///Z:/classes/318/NMR_Info_Tables_9-9-14.DOC / Beauchamp Spectroscopy – NMR. 9 Eylül 2014.
55. Ernő, P., Philippe, B. ve Martin, B., Structure Determination of Organic Compounds, Fourth, Revised and Enlarged Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
56. <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/06-cmr-01-spectra.htm/> Measuring ¹³C NMR Spectra. 21 Mart 2017.
57. Beauchamp, C. ve Fridovich, I., Anal. Biochem., 44 (1971) 276-287.
58. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. ve Featherstone, R. M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, Biochem. Pharmacol., 7 (1961) 88–95.

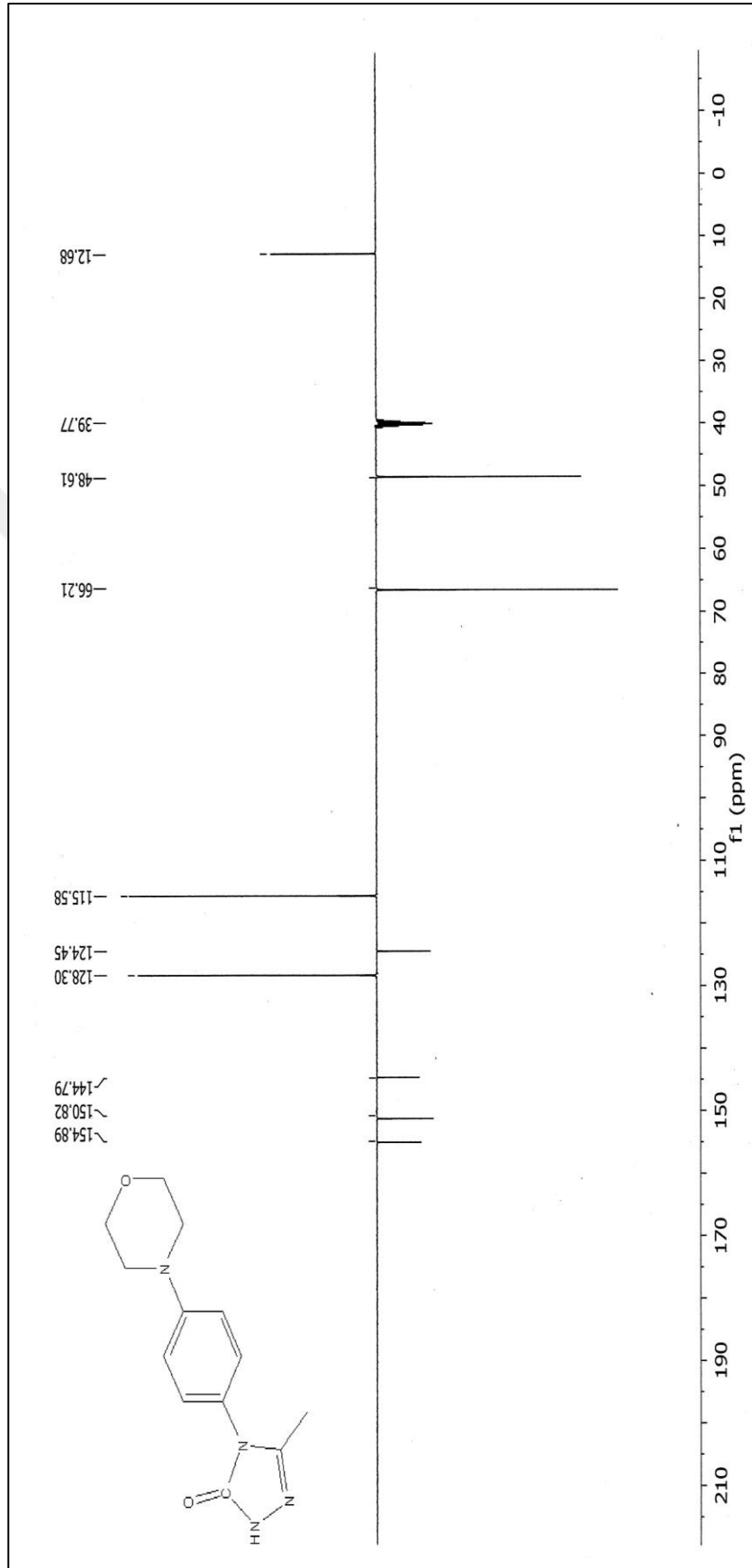
59. Ronald, M. A., *Microbiologia*, Compania Editorial Continental S.A. de C.V., (1990) 505.
60. Düğdü, E., Ünlüer, D. ve Çelik, F., Synthesis of Novel Symmetrical 1,4-Disubstituted 1,2,3-Bistriazole Derivatives via 'Click Chemistry' and Their Biological Evaluation, Molecules, 21 (2016) 659.
61. Sancak, K., Ünver, Y., Tanak, H., Değirmencioğlu, İ., Düğdü, E., Er, M. ve Işık, Ş., The Synthesis of some new imidazole and triazole derivatives: Crystal structure and DFT-TDDFT investigation on electronic structure, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 67 (2010) 325-334.
62. Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V.V., Noodleman, L., Sharpless, K. B. ve Fokin, V.V., J. Am. Chem. Soc., 127 (2005) 210-216.
63. Worell, B.T., Malik, J. A. ve Fokin, V.V., Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions, Science, 340 (2013) 457-460.
64. Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V. V. ve Sharpless, K. B., Angew. Chem. Int. Ed., 41 (2002) 2596-2599.
65. Sancak, K., Ünver, Y., Ünlüer, D., Düğdü, E., Kör, G., Çelik, F. ve Birinci, E., Synthesis, characterization, and antioxidant activities of new trisubstituted triazoles, Turk. J. Chem., 36 (2012) 457-466.

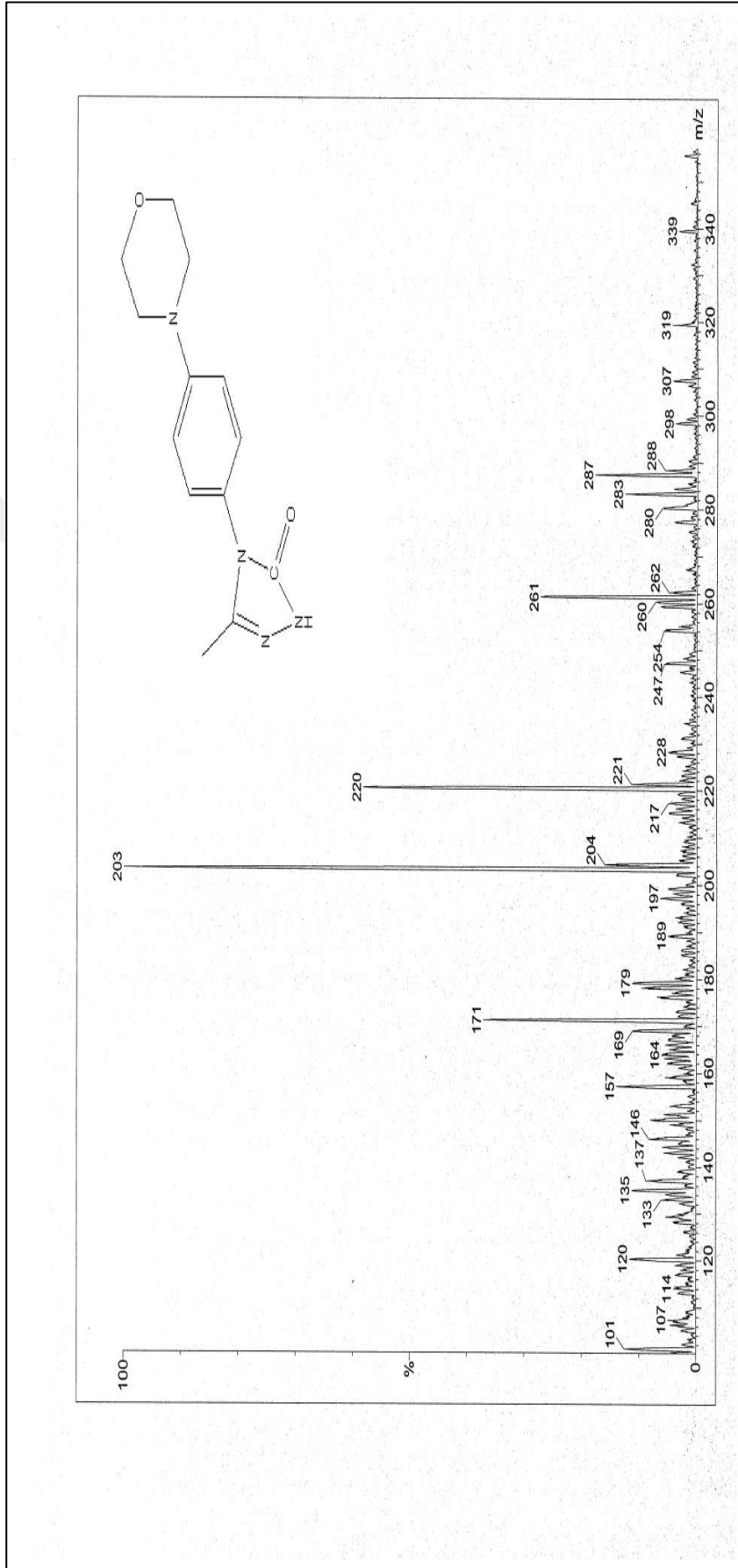
7. EKLER



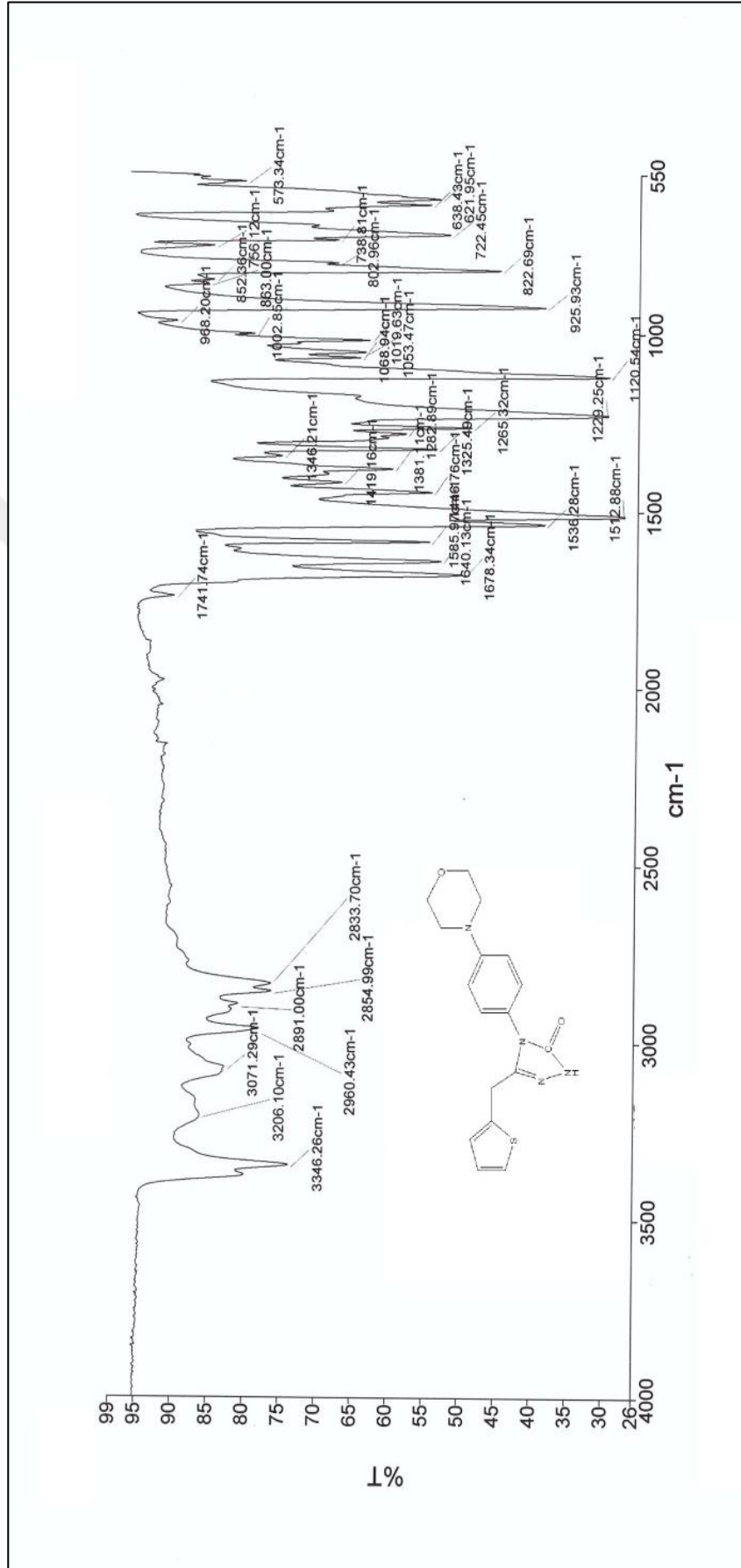
Ek Şekil 1. 55a bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 2. 55a bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

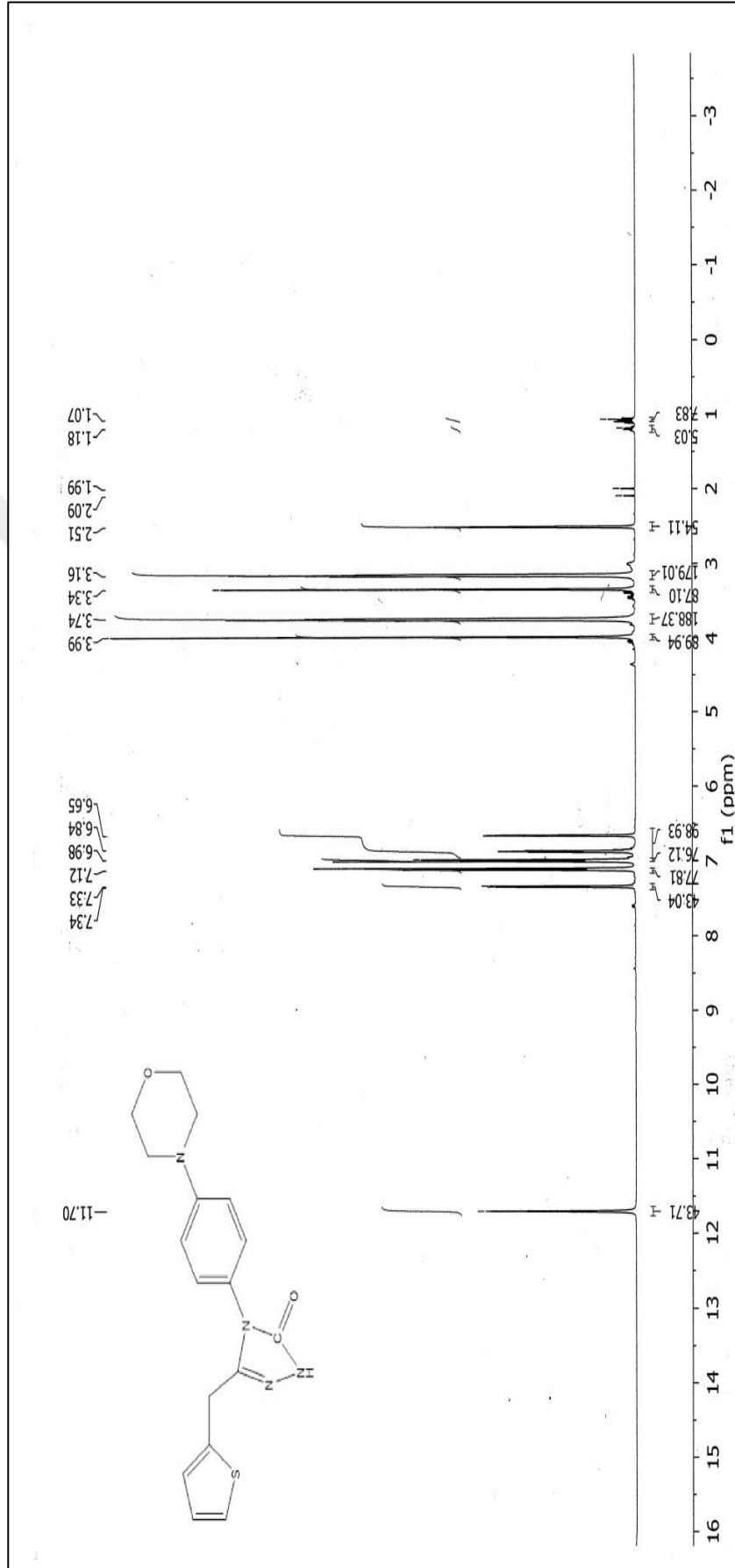
Ek Şekil 3. 55a bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu

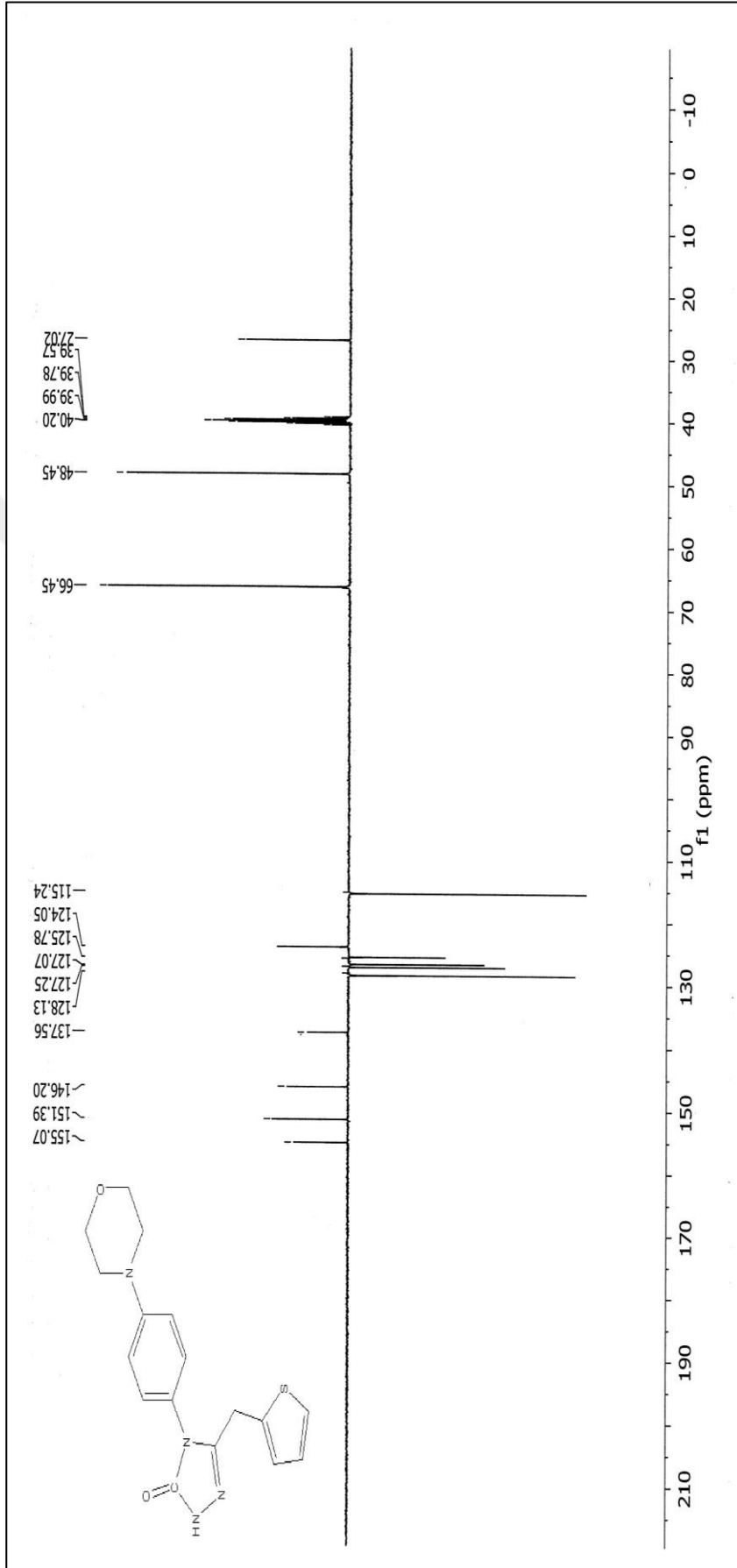


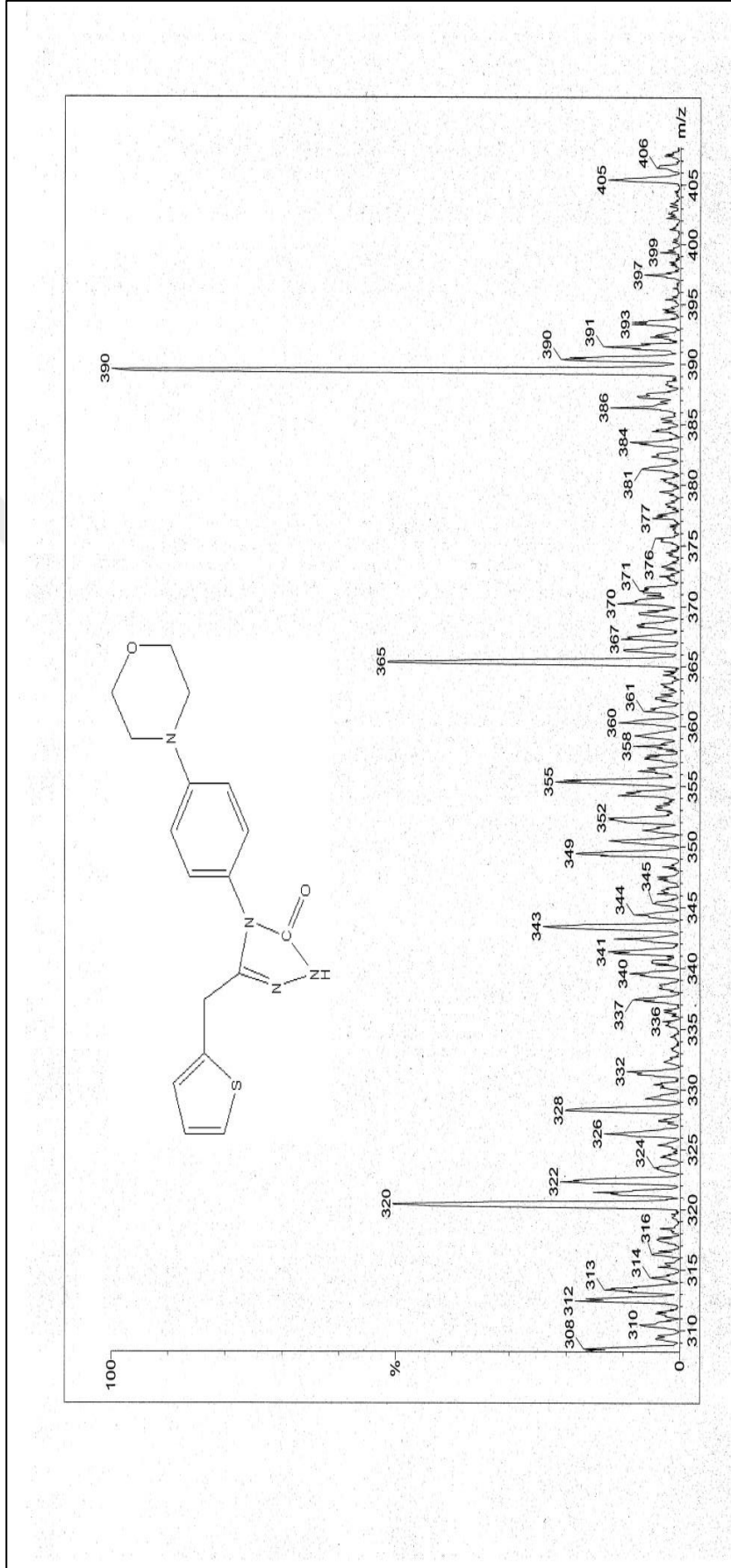
Ek Şekil 4. 55a bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



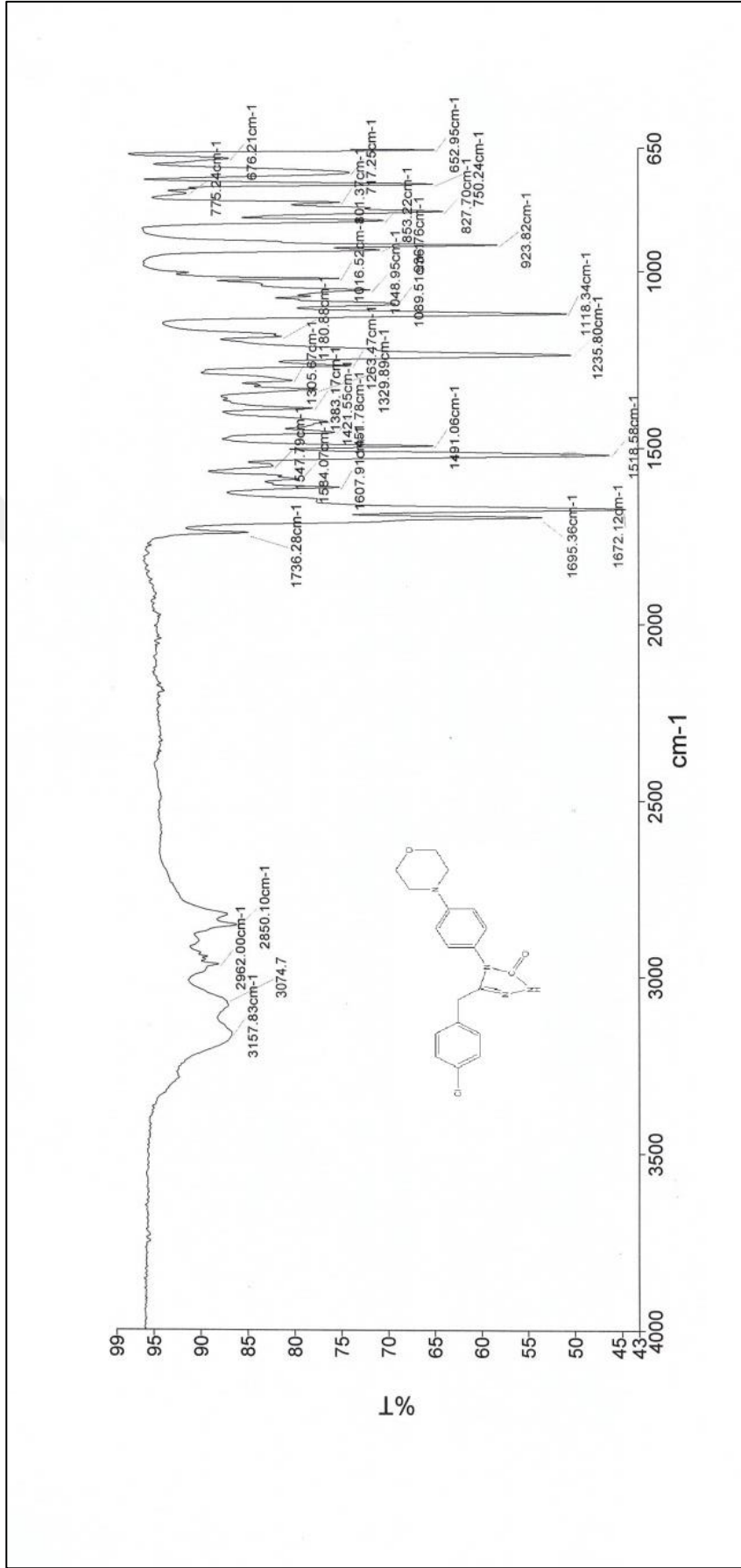
Ek Şekil 5. 55b bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 6. 55b bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

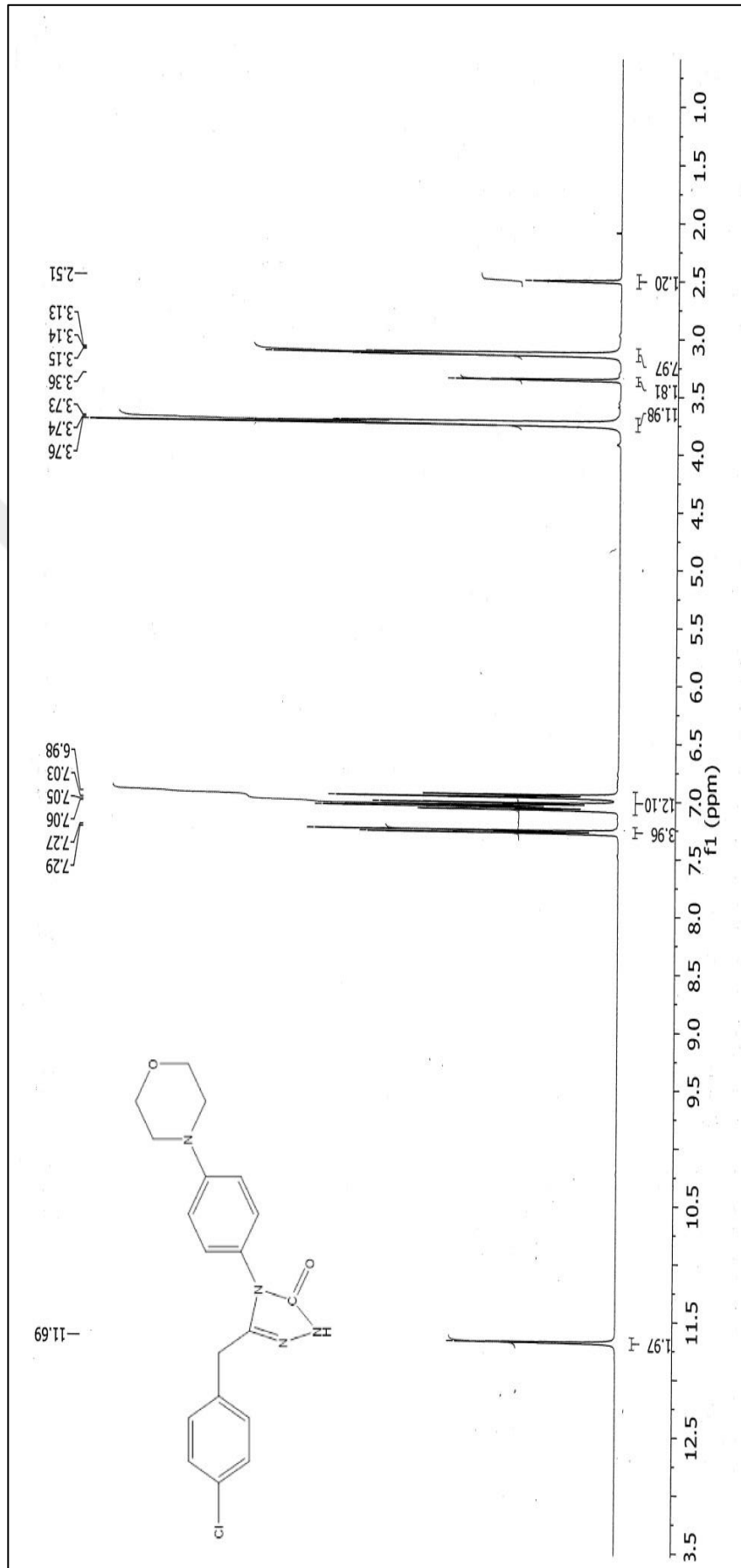
Ek Şekil 7. 55b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu

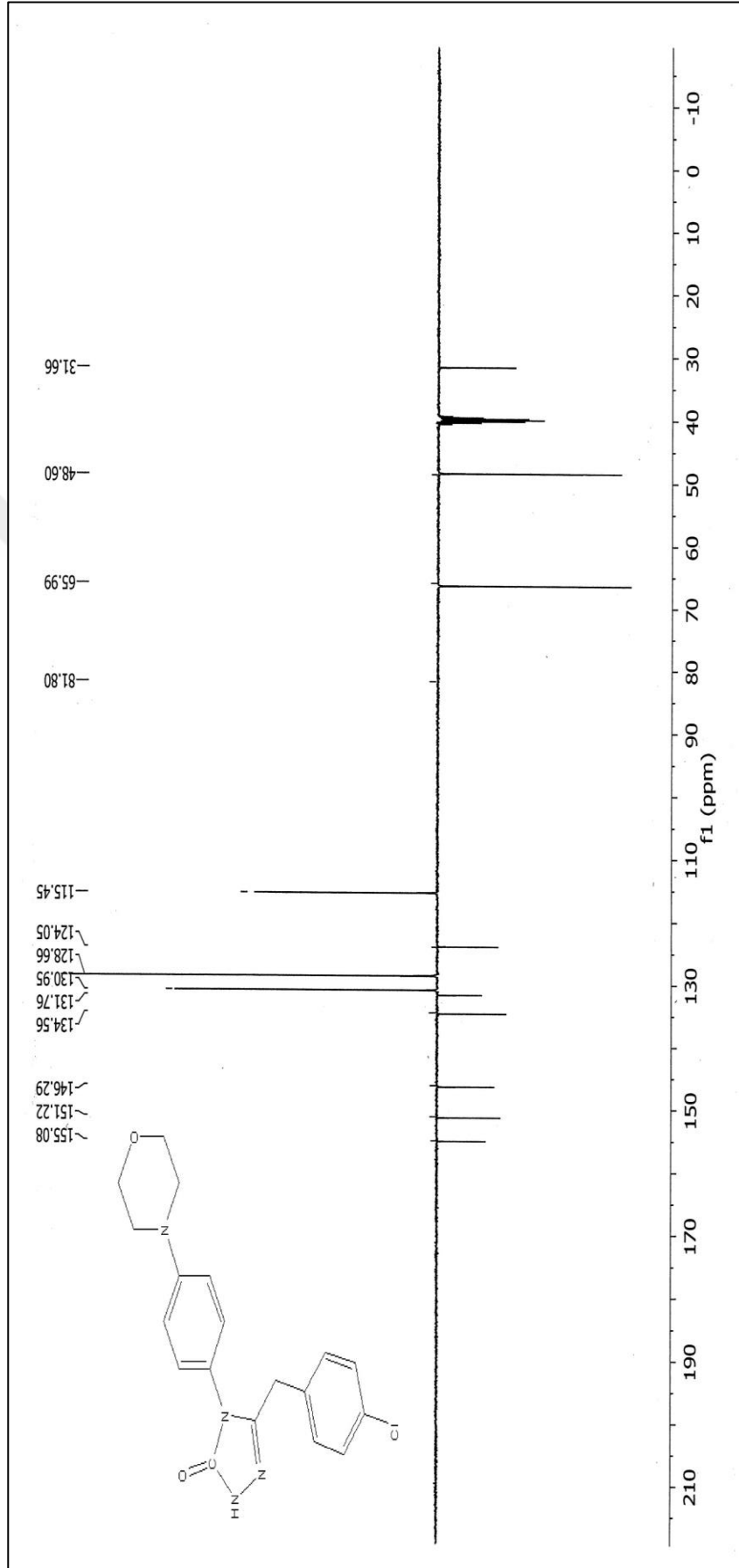


Ek Şekil 8. 55b bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu

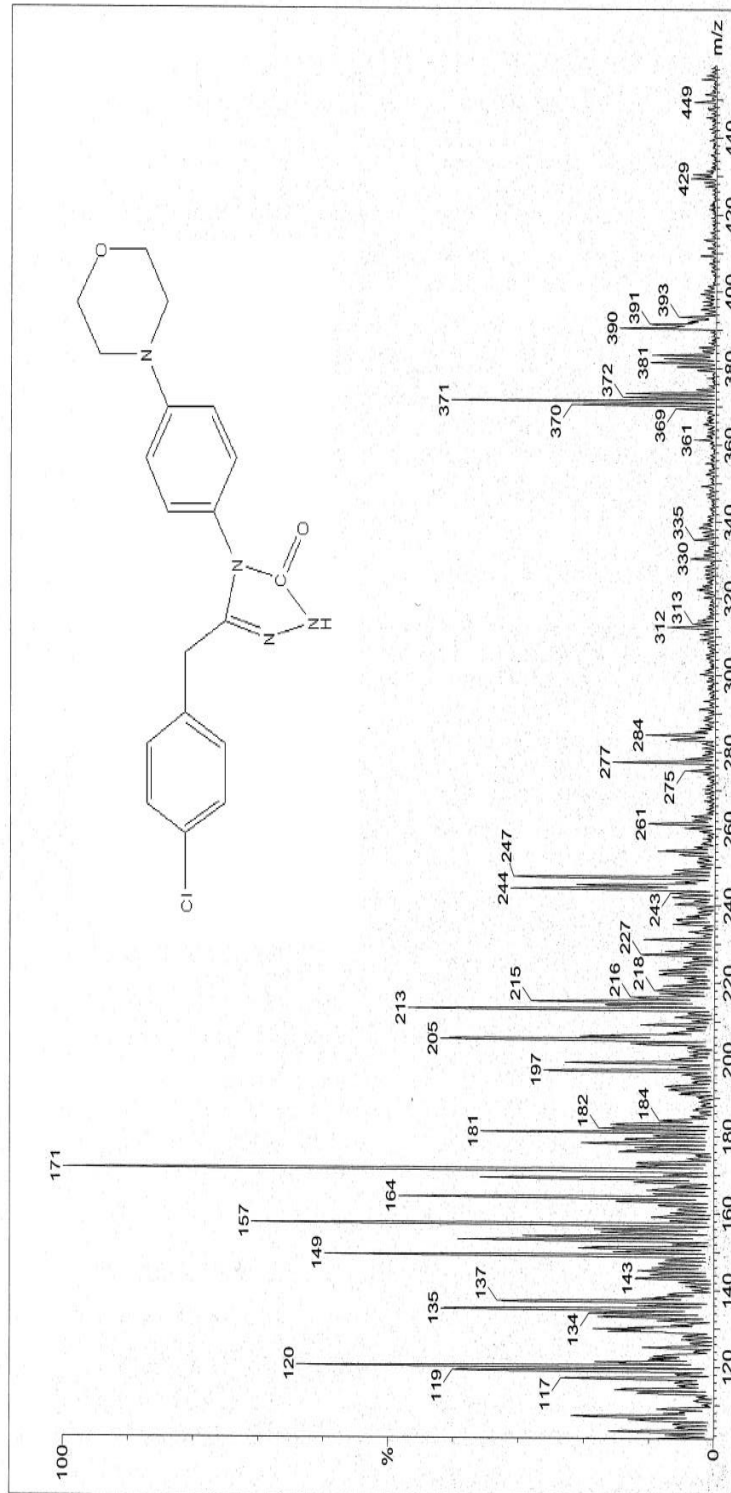


Ek Şekil 9. 55c bileşiğinin FT-IR Spektrumu

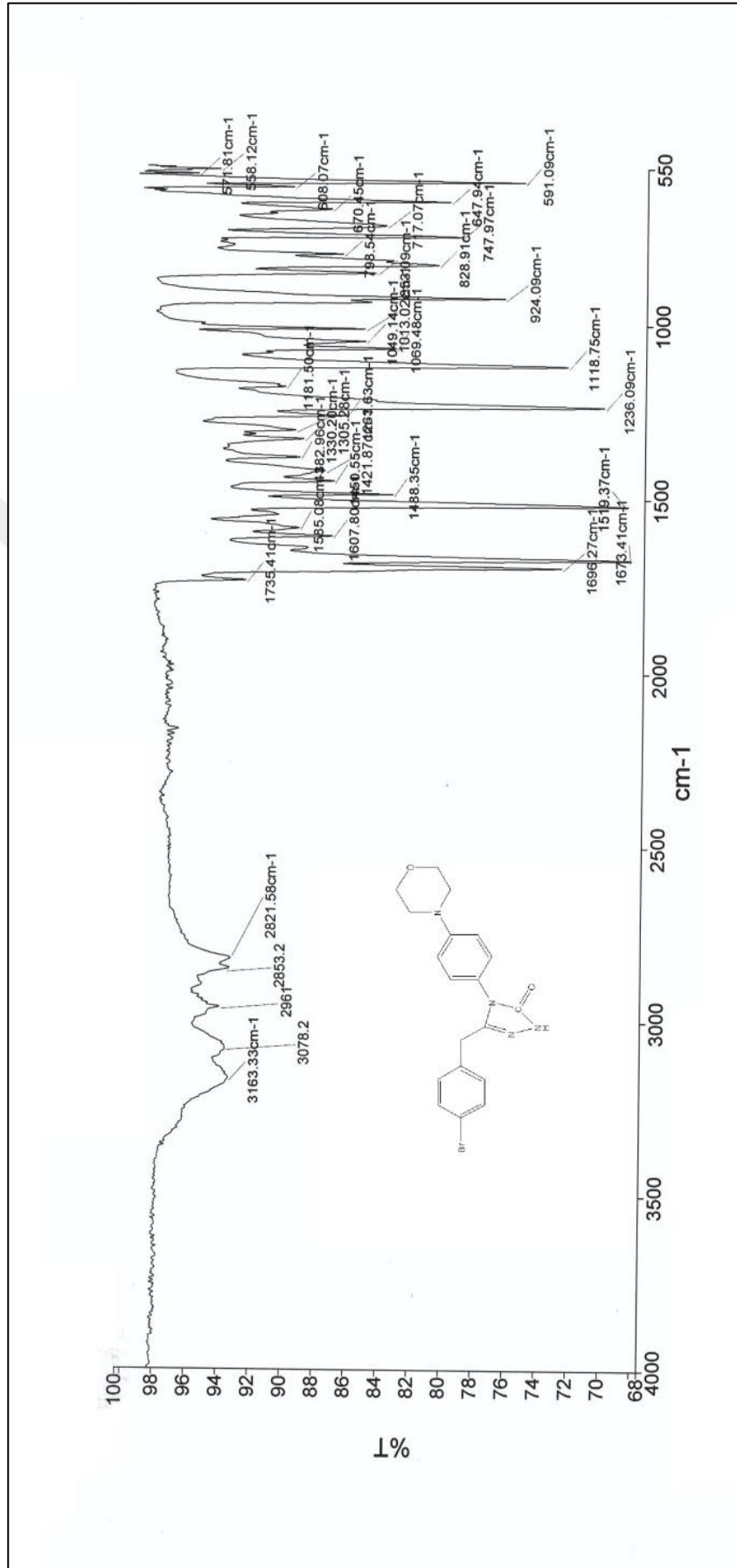
Ek Şekil 10. 55c bileşiğinin $^1\text{H NMR}$ Spektrumu



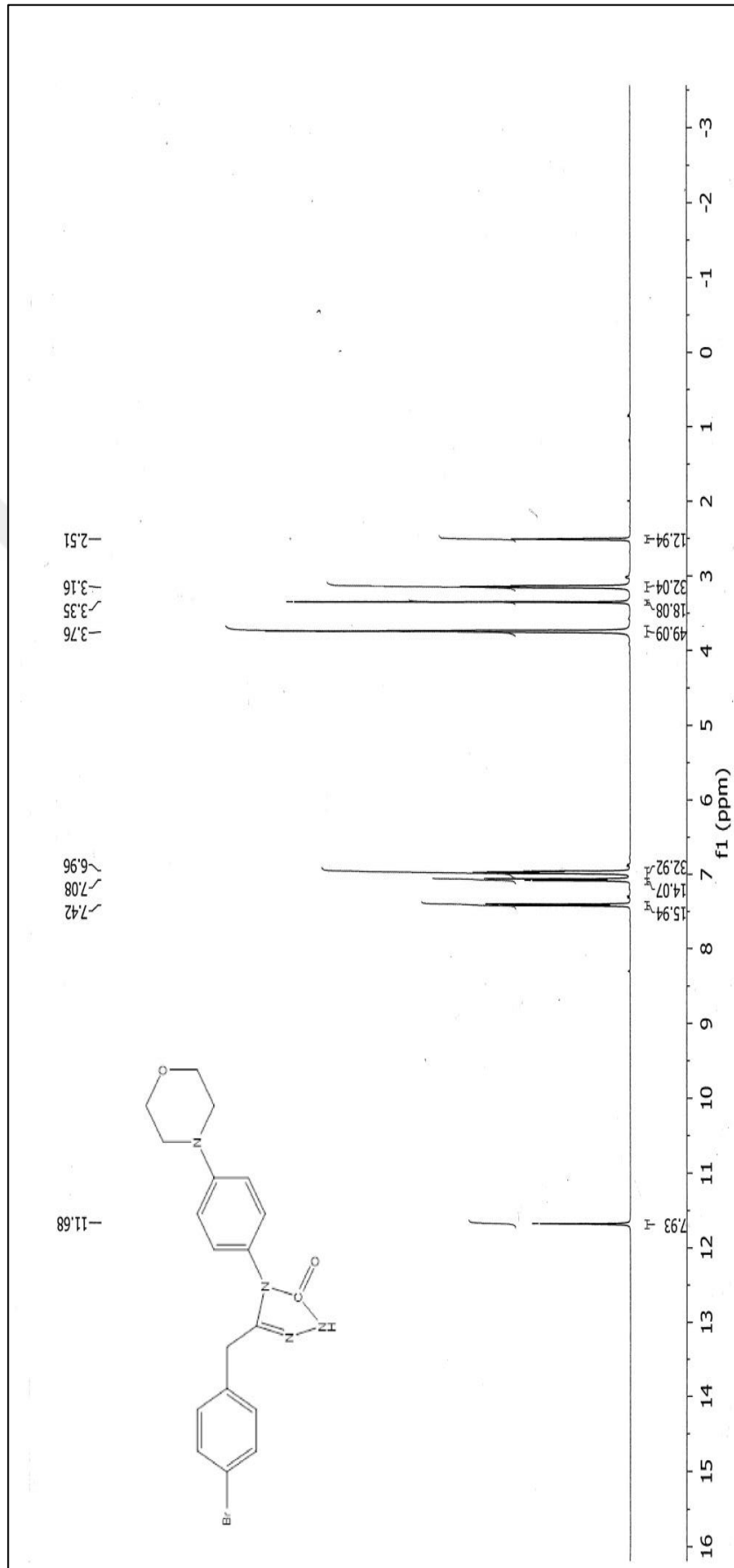
Ek Şekil 11. 55c bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu

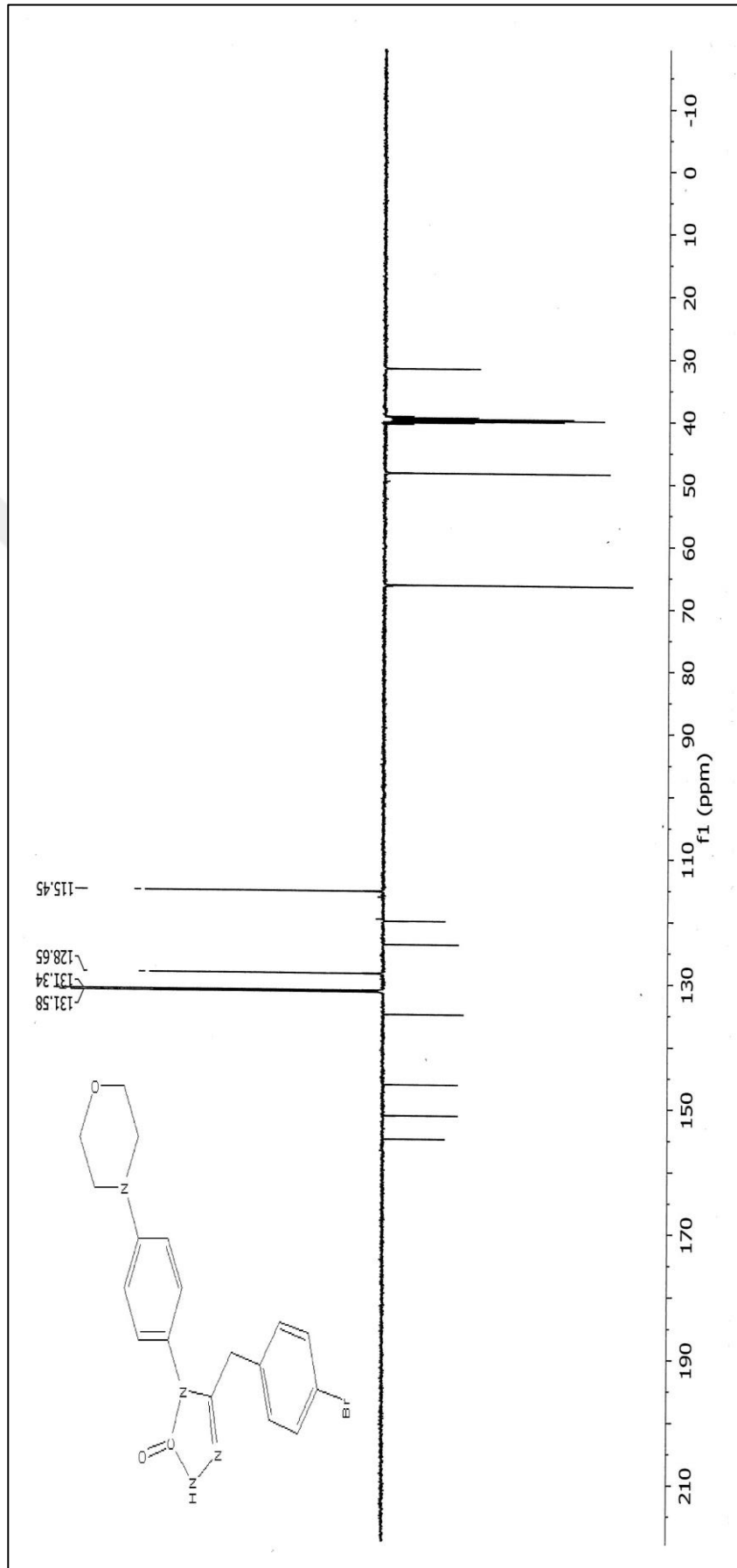


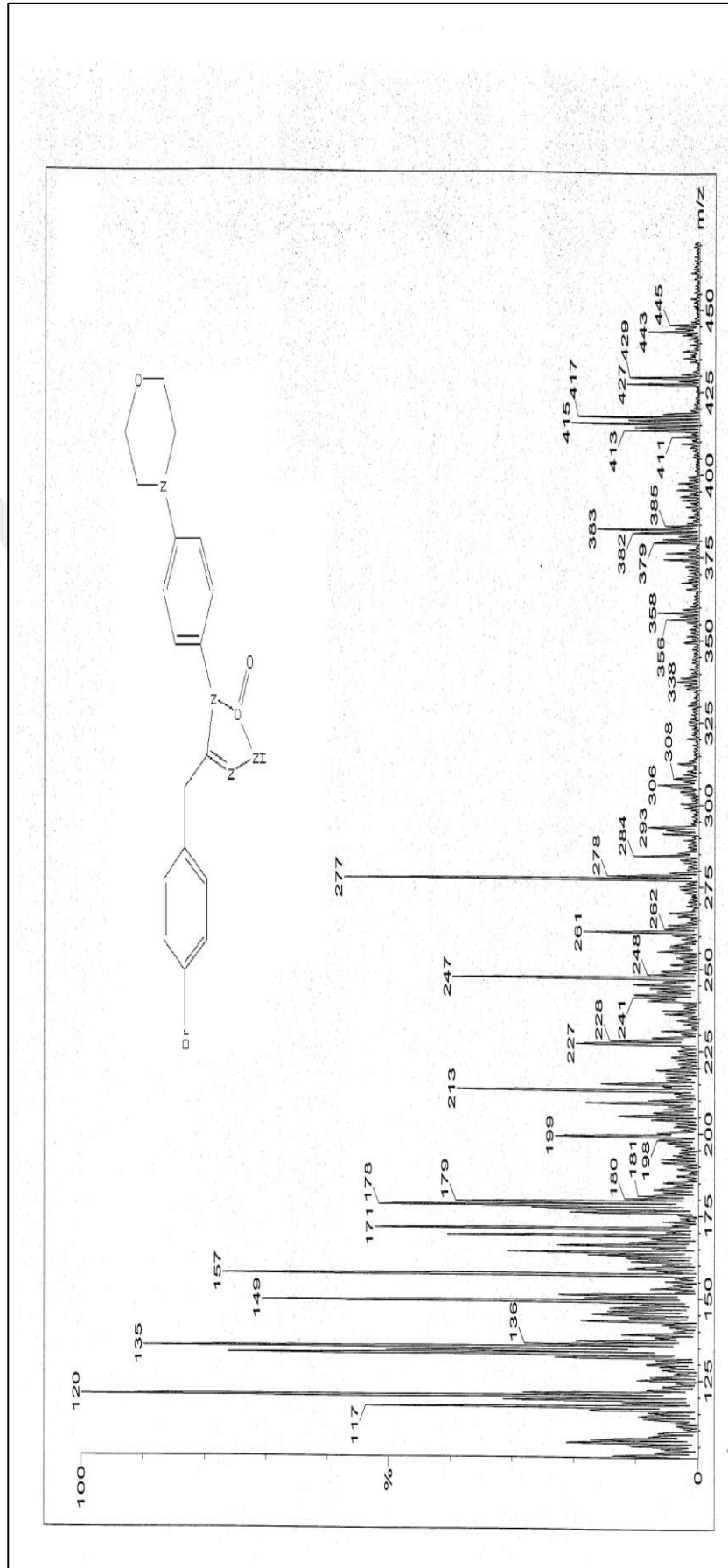
Ek Şekil 12. 55c bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



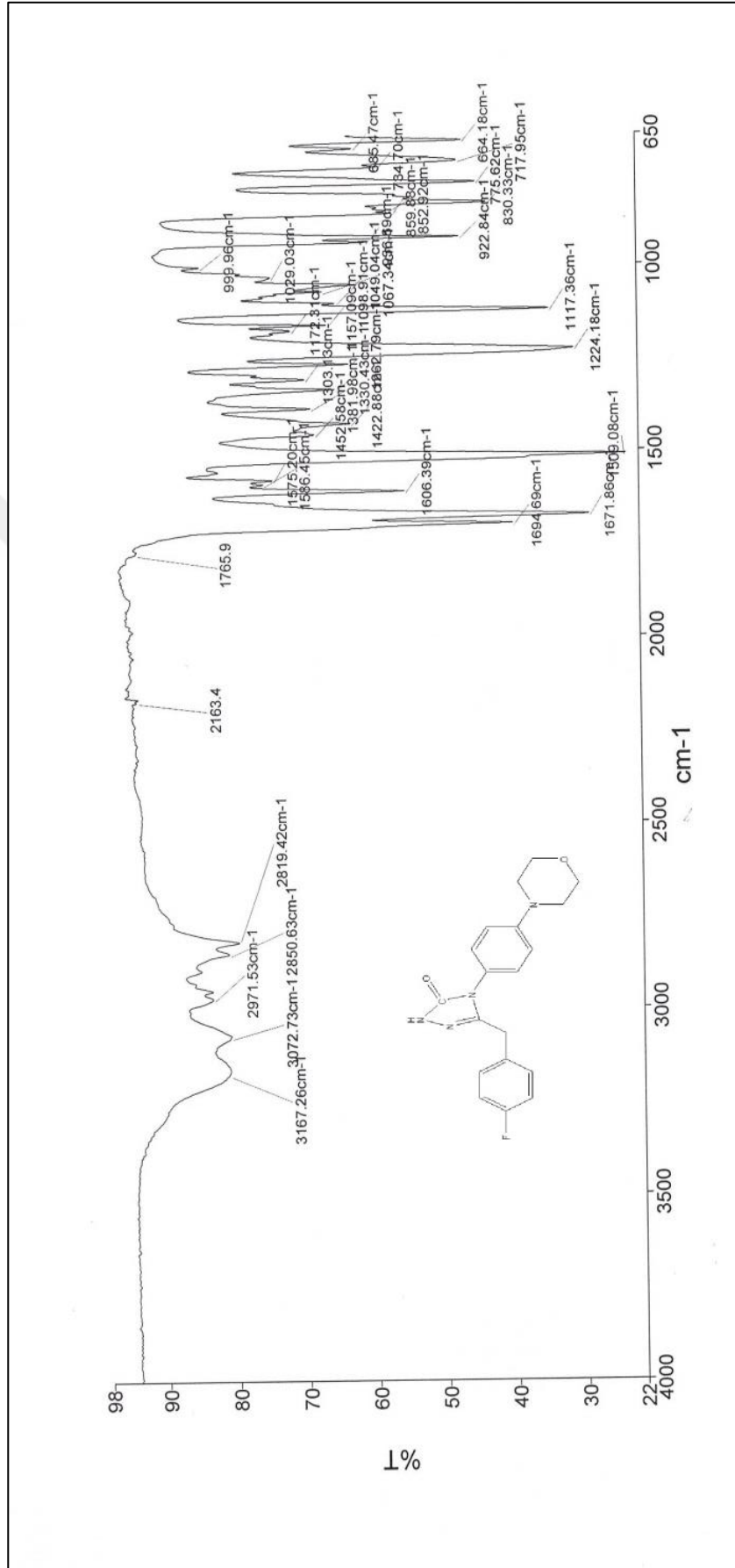
Ek Şekil 13. 55d bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 14. 55d bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

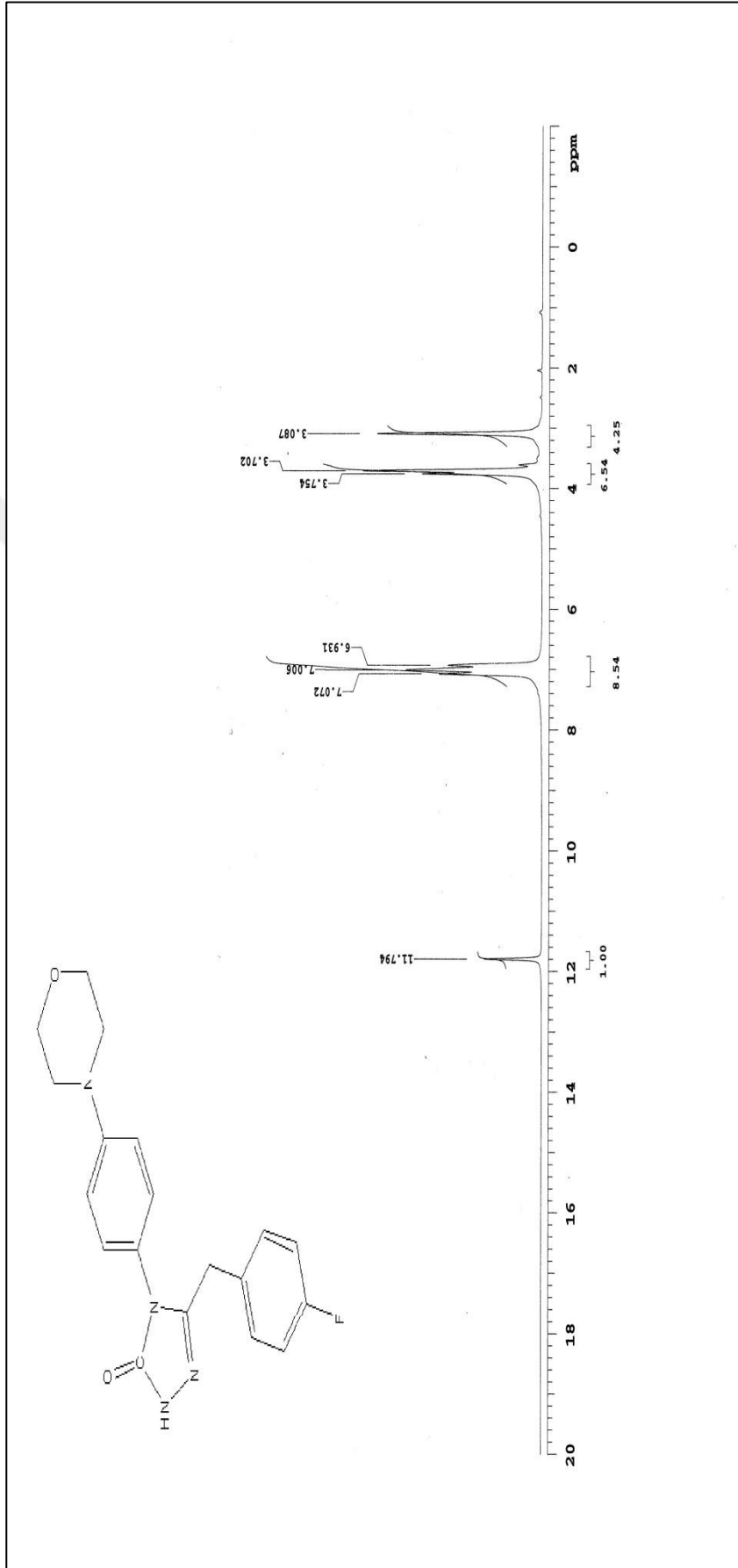
Ek Şekil 15. 55d bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu

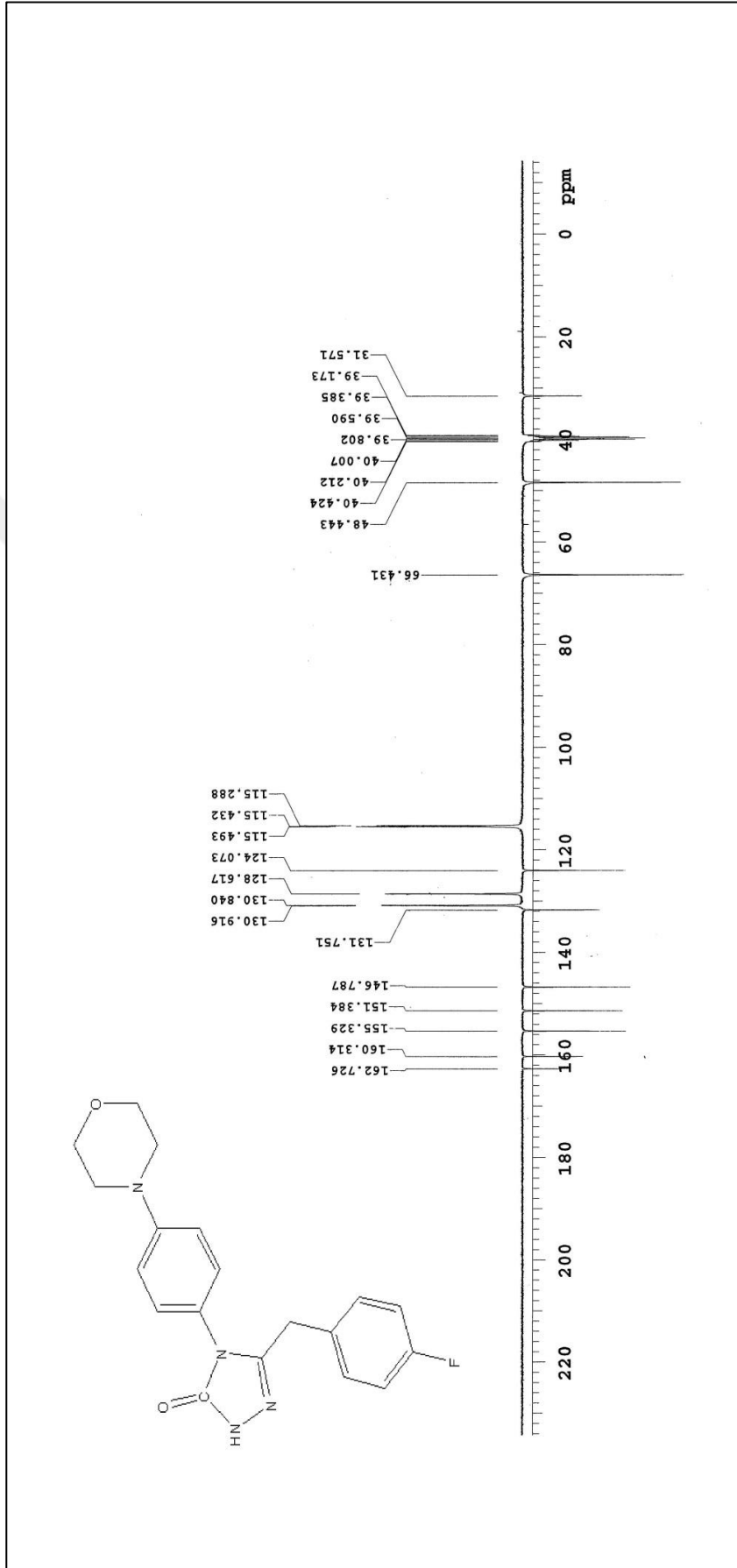


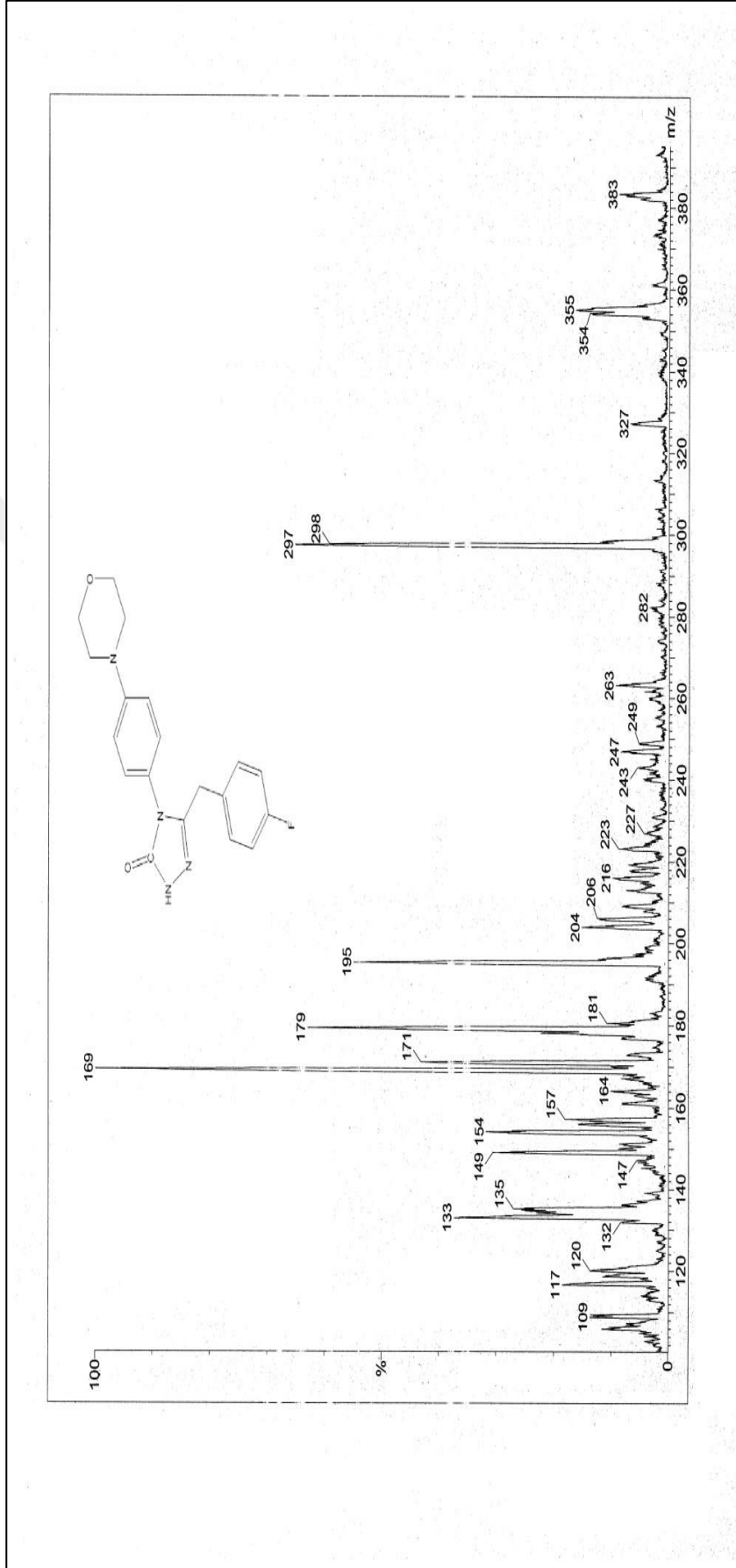
Ek Şekil 16. 55d bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



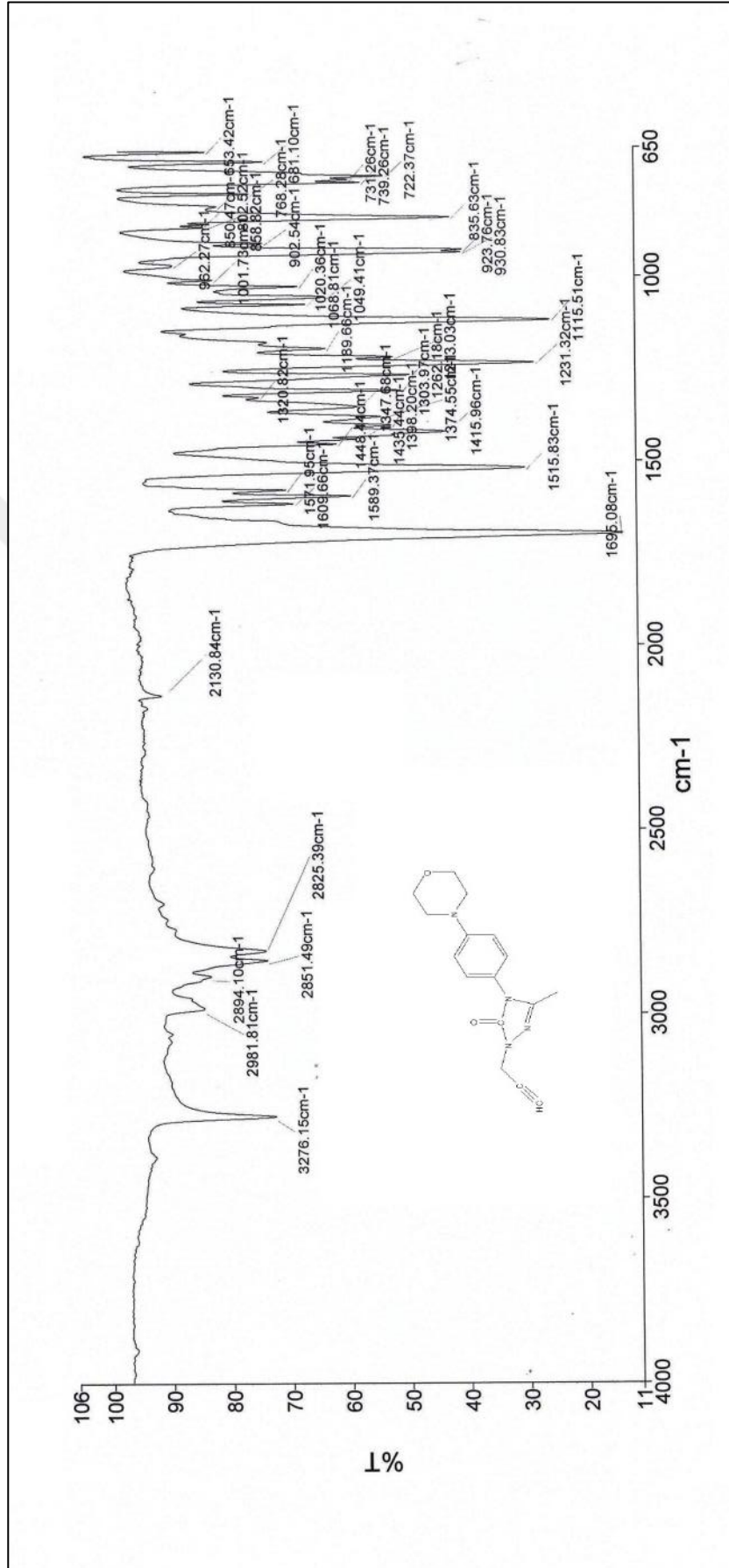
Ek Şekil 17. 55e bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 18. 55e bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

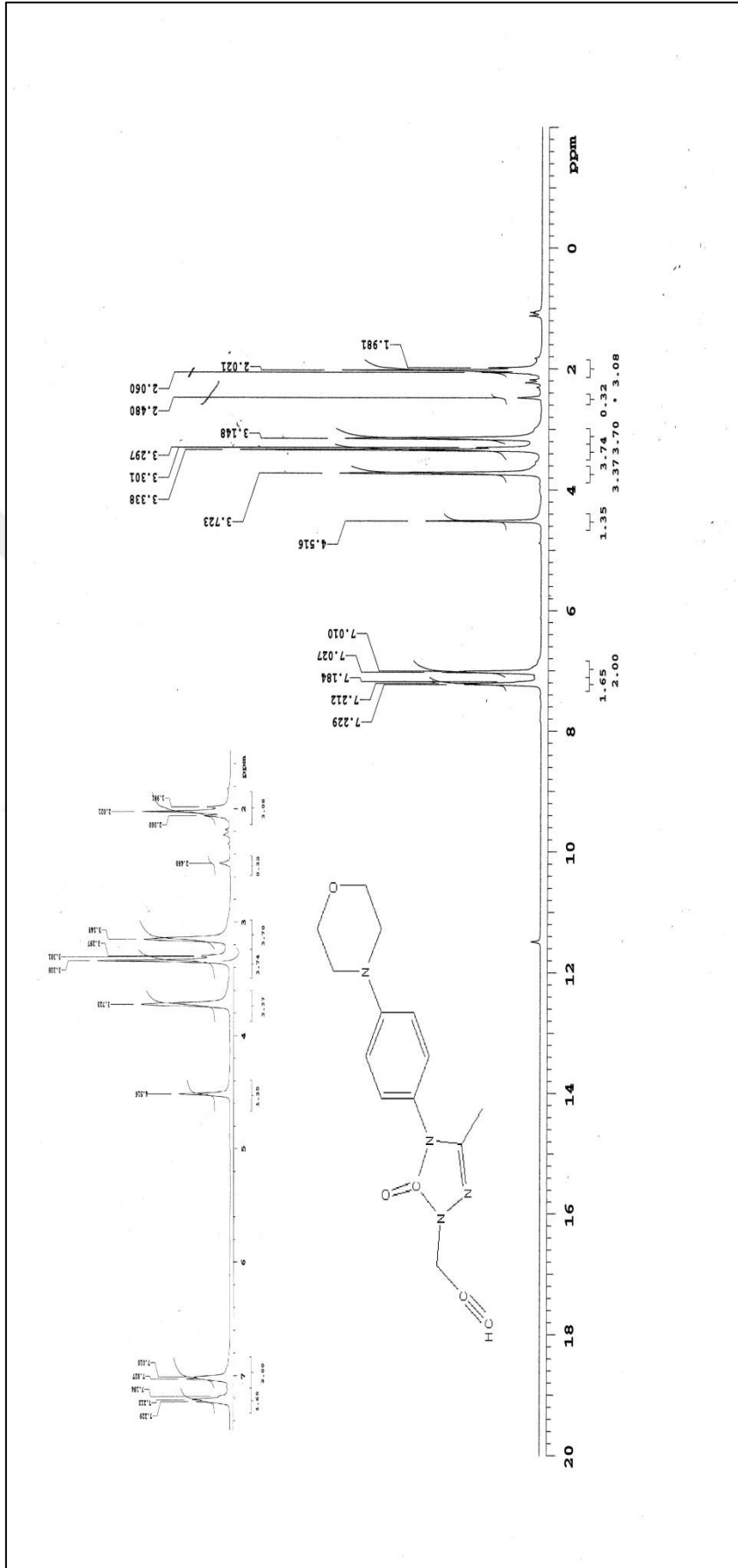
Ek Şekil 19. 55e bileşiğinin ¹³C-NMR (APT) Spektrumu

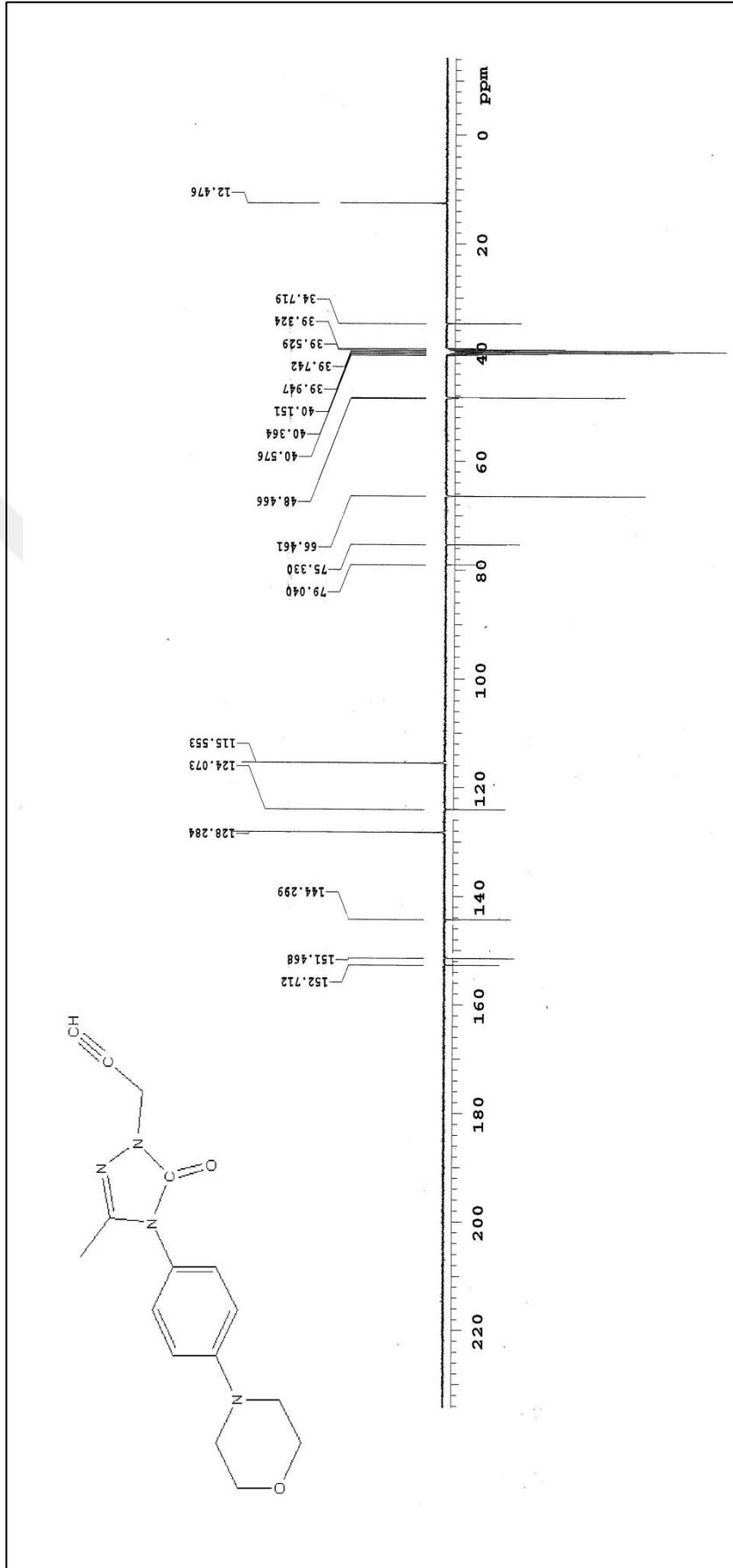


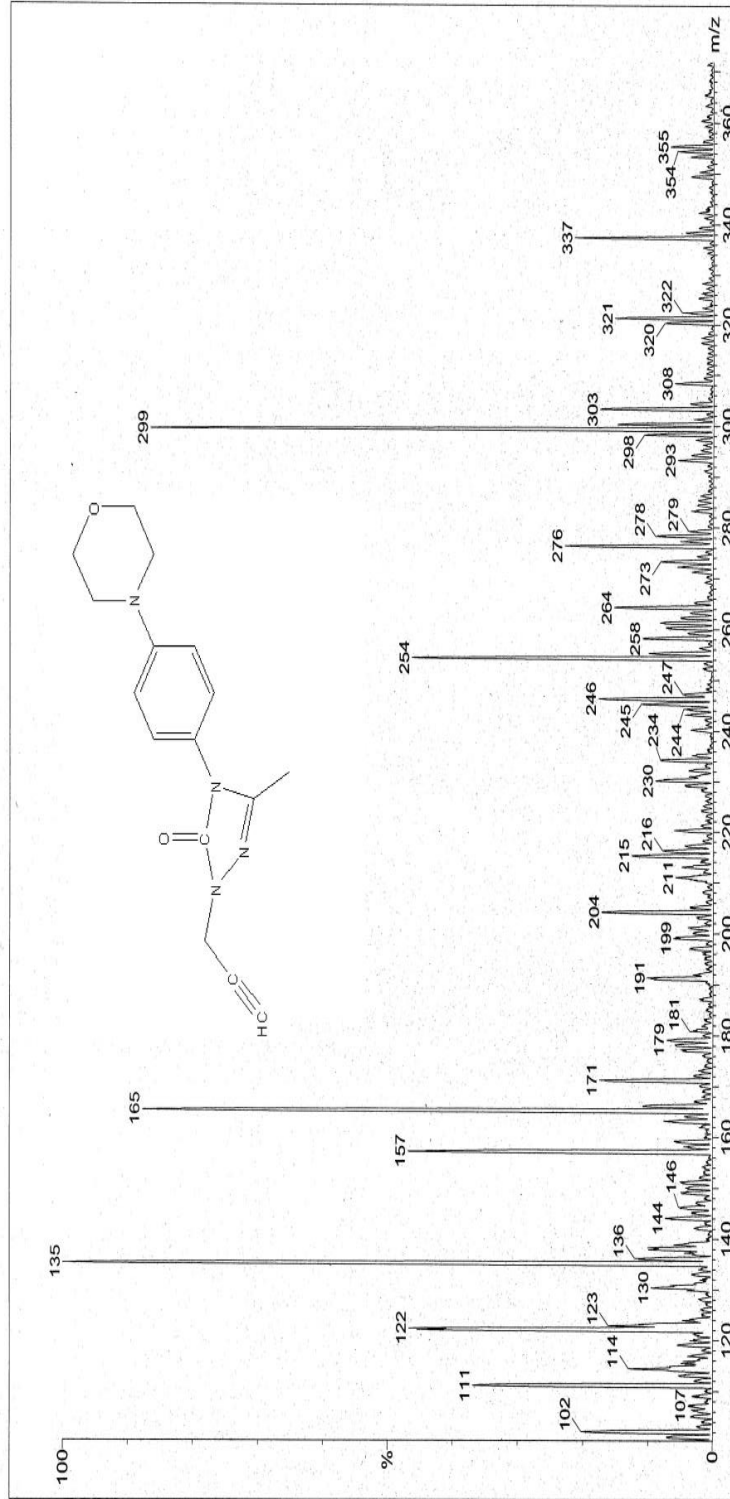
Ek Şekil 20. 55e bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



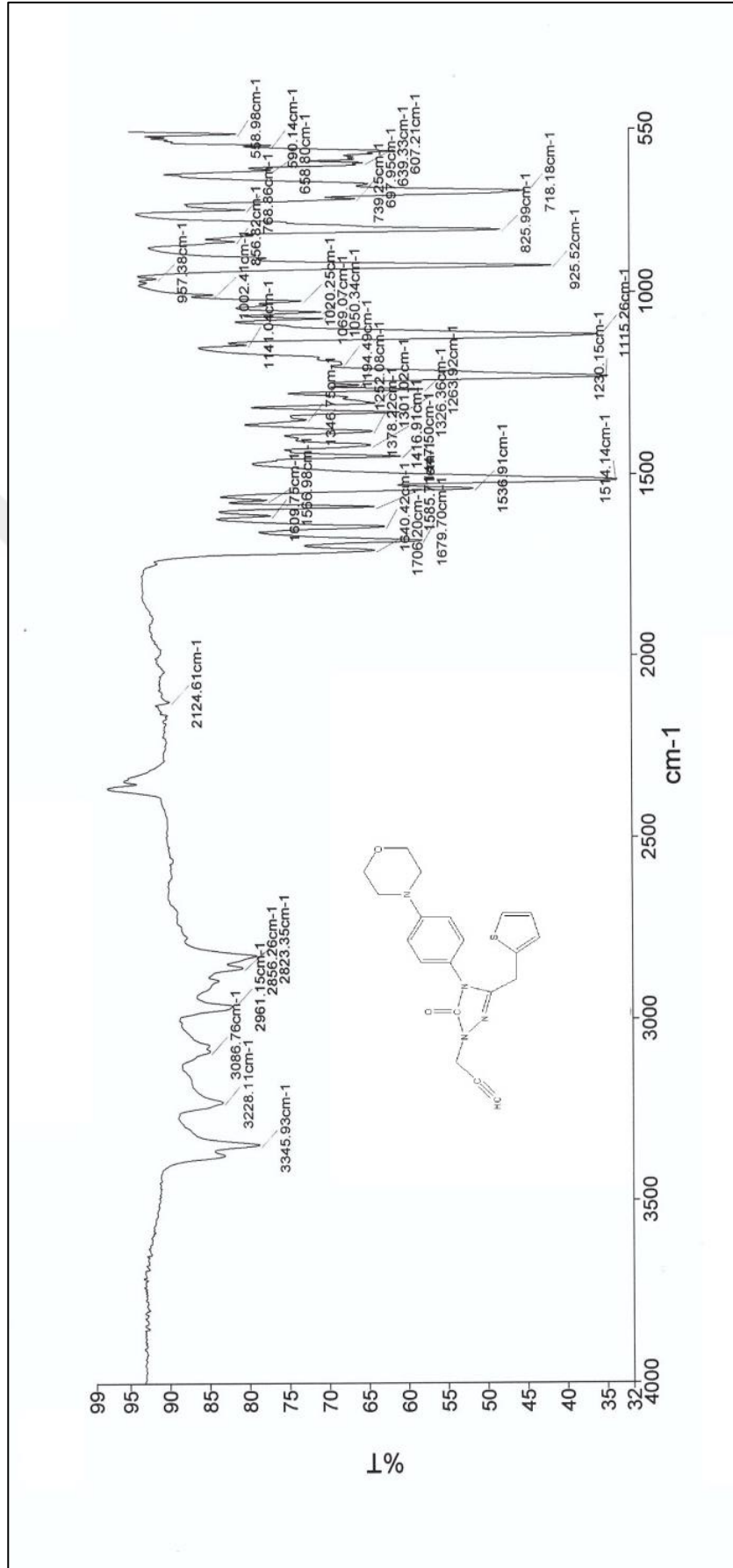
Ek Şekil 21. 56a bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 22. 56a bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

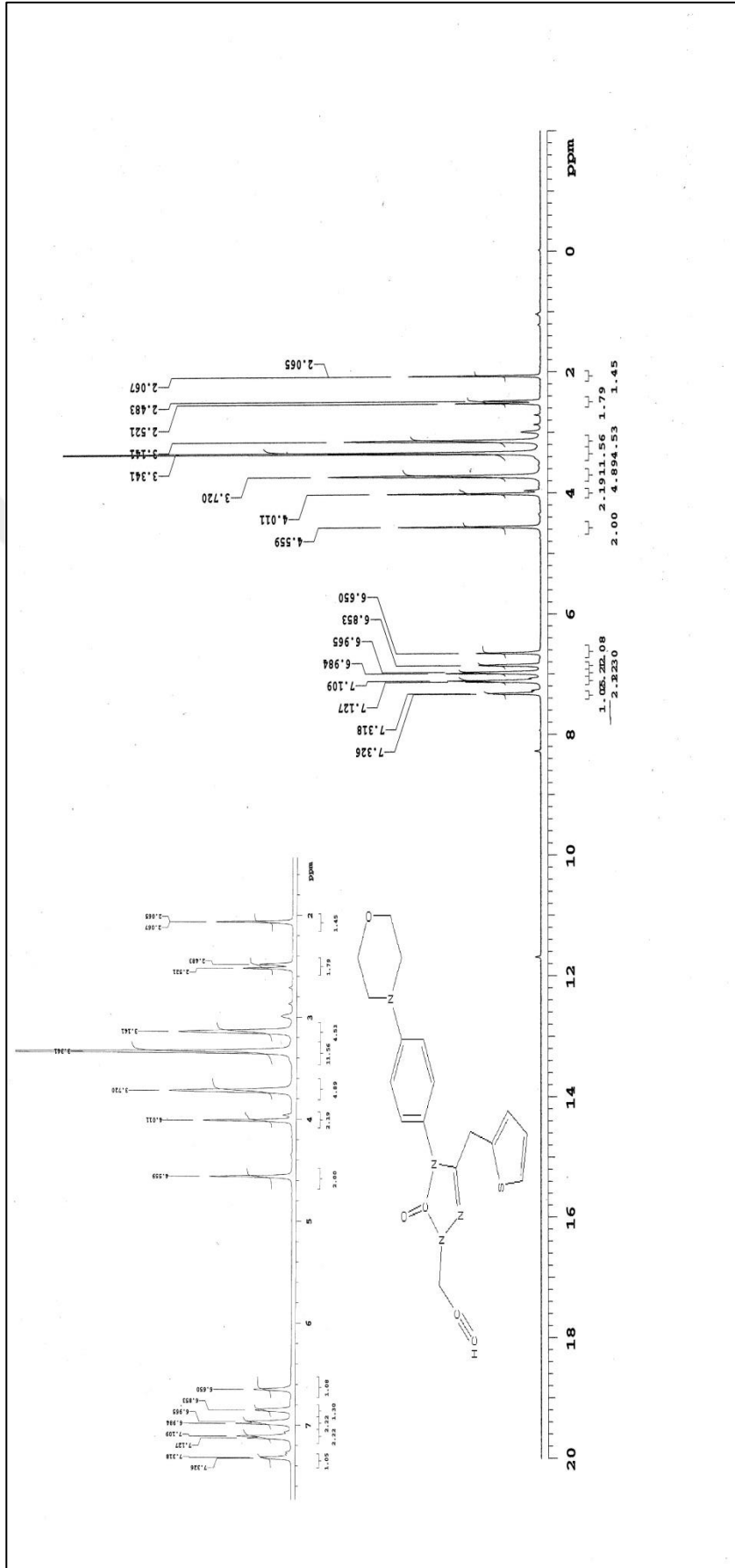
Ek Şekil 23. 56a bileşiğinin ¹³C-NMR (APT) Spektrumu

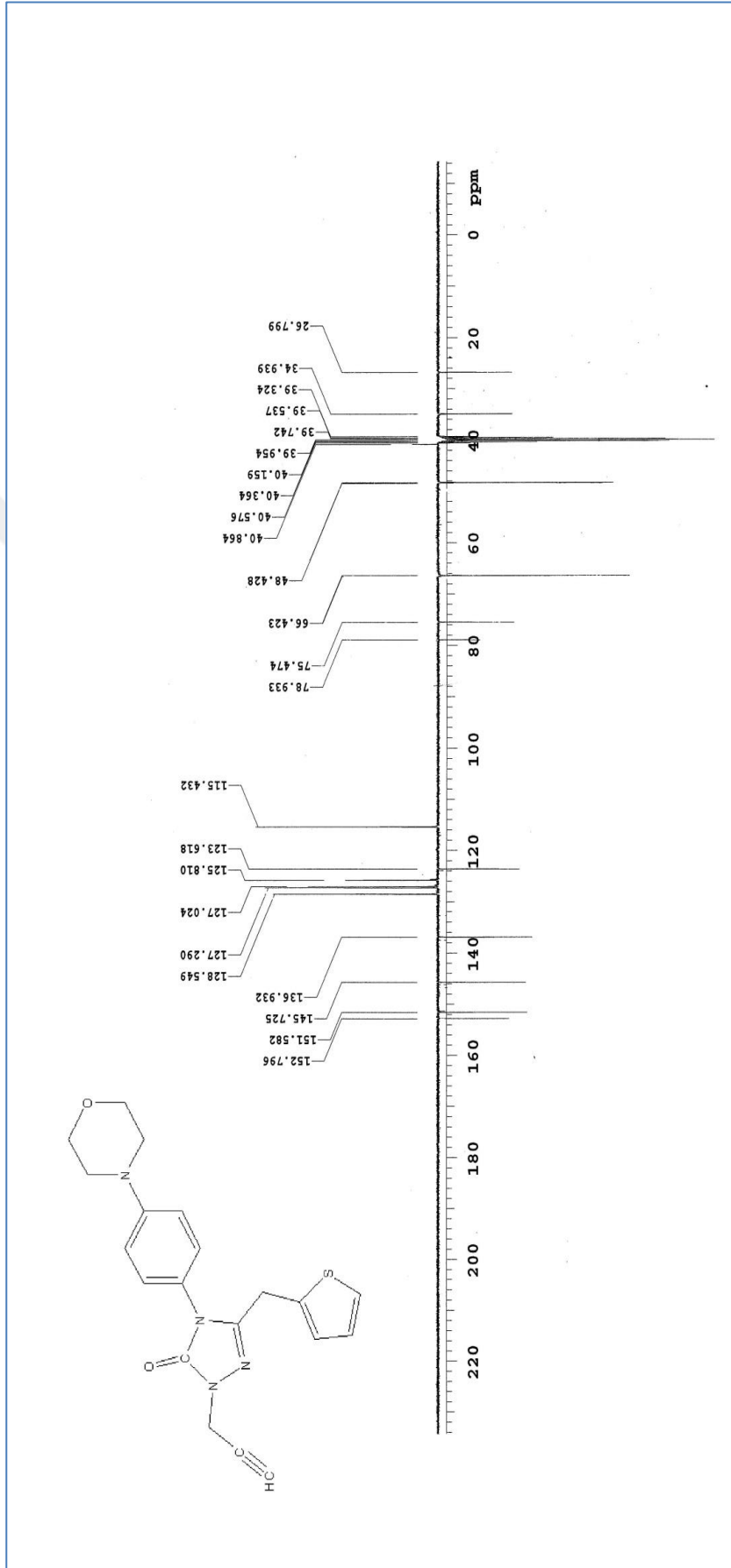


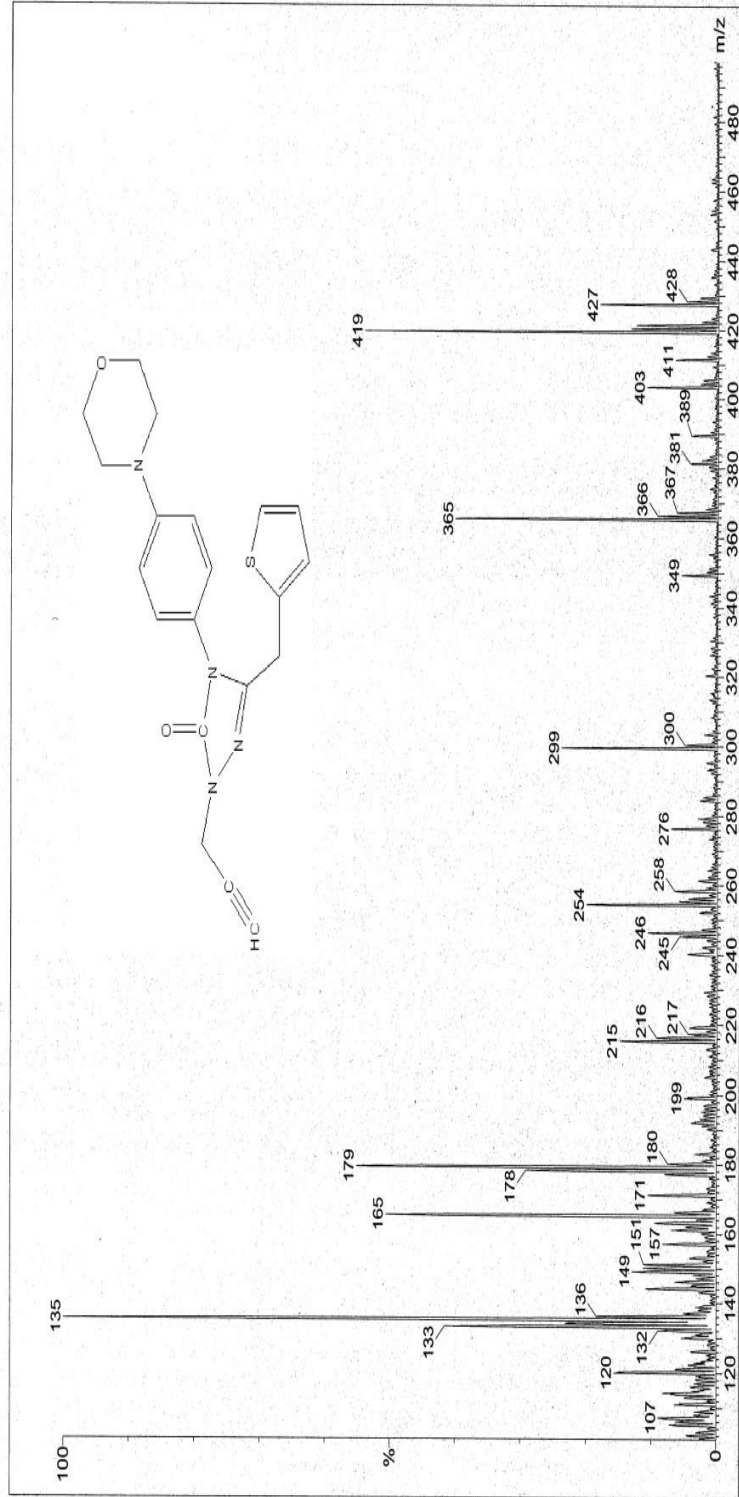
Ek Şekil 24. 56a bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



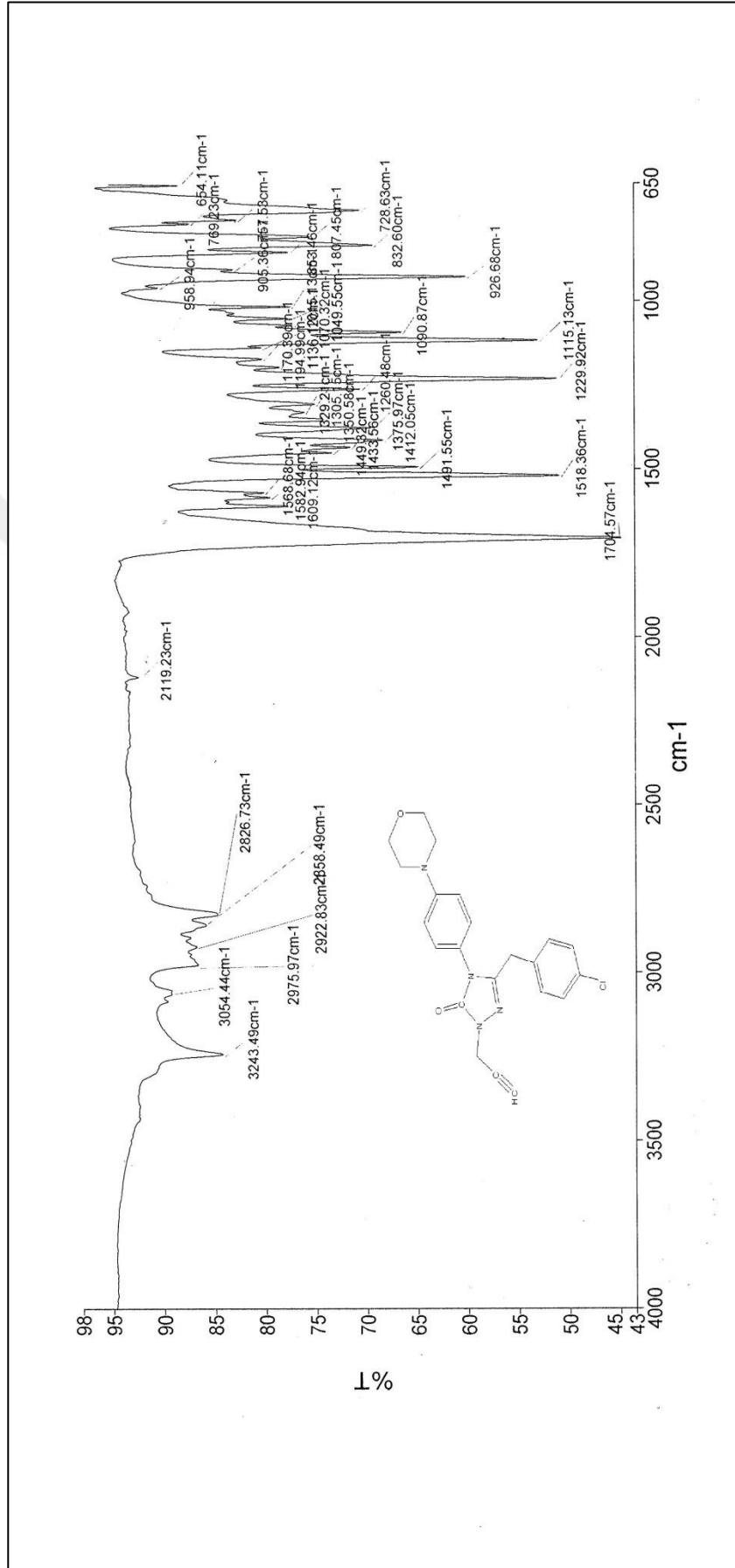
Ek Şekil 25. 56b bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 26. 56b bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

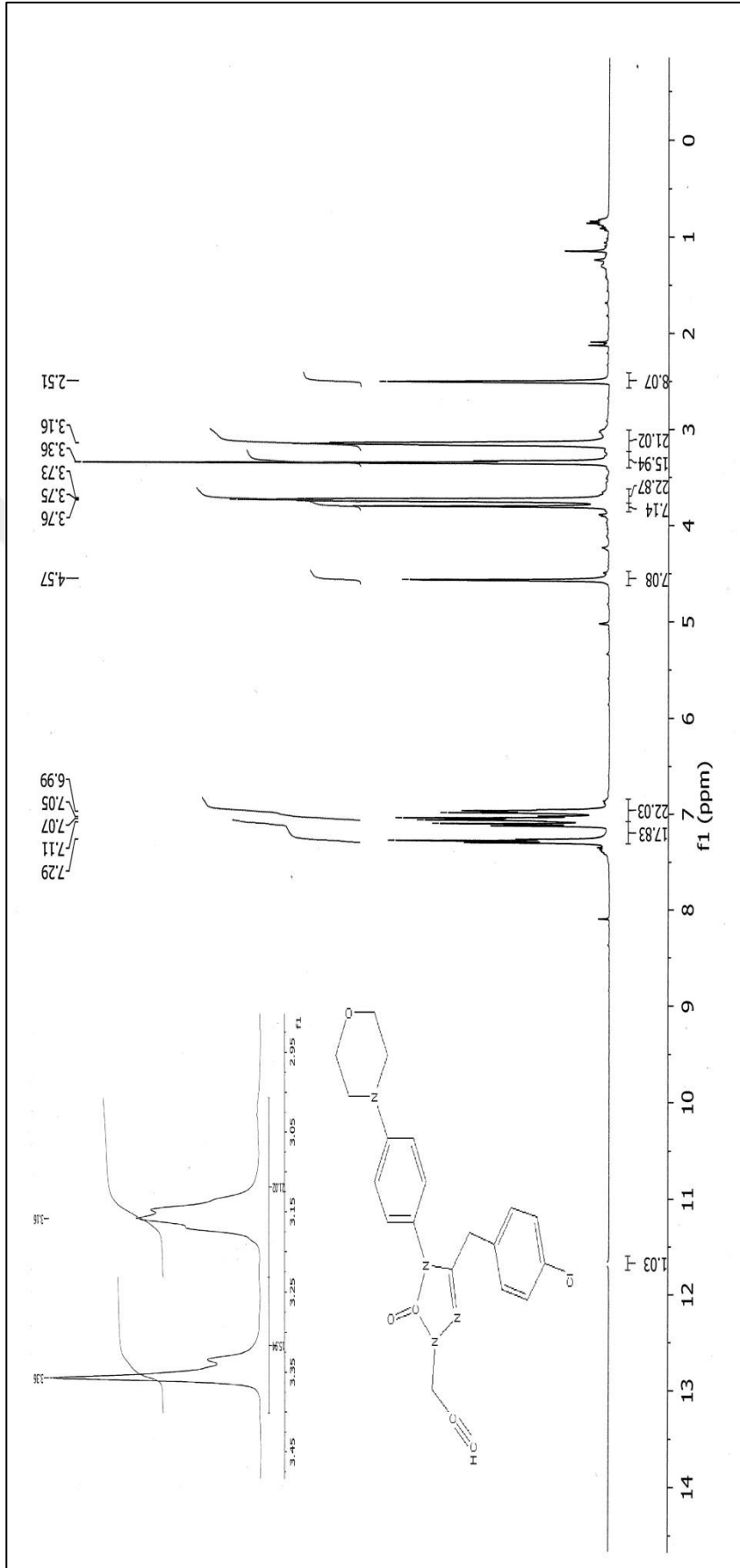
Ek Şekil 27. 56b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu

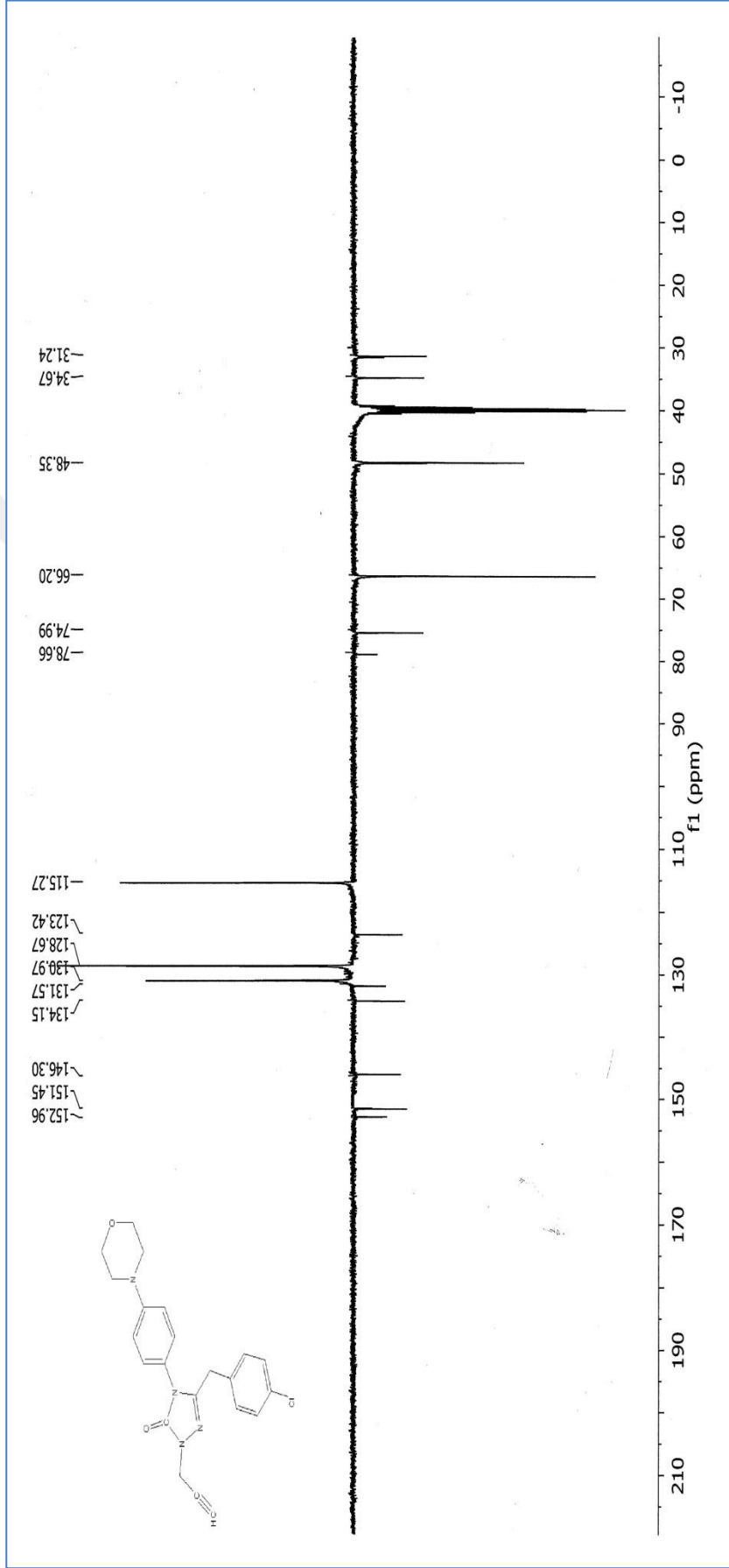


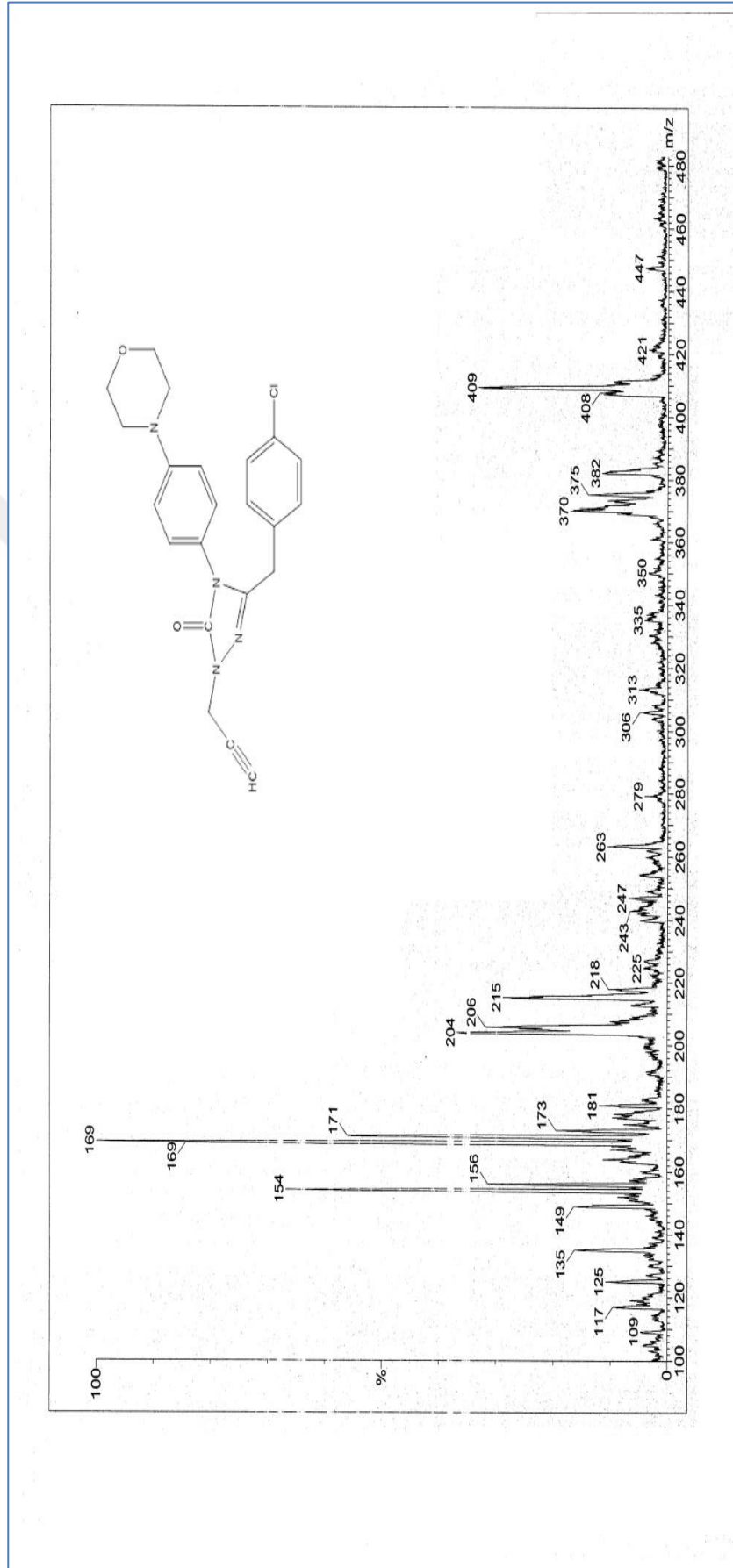
Ek Şekil 28. 56b bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



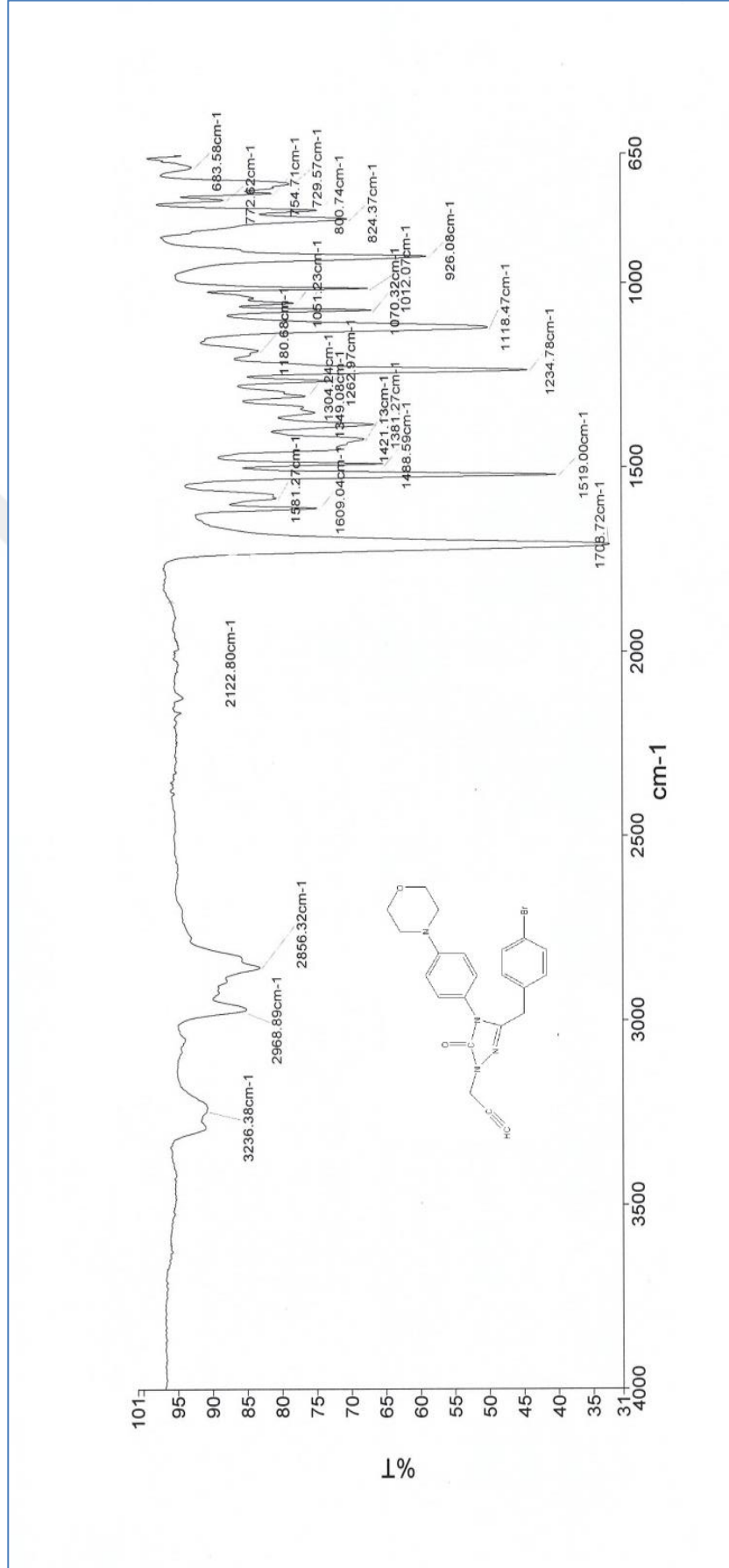
Ek Şekil 29. 56c bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 30. 56c bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

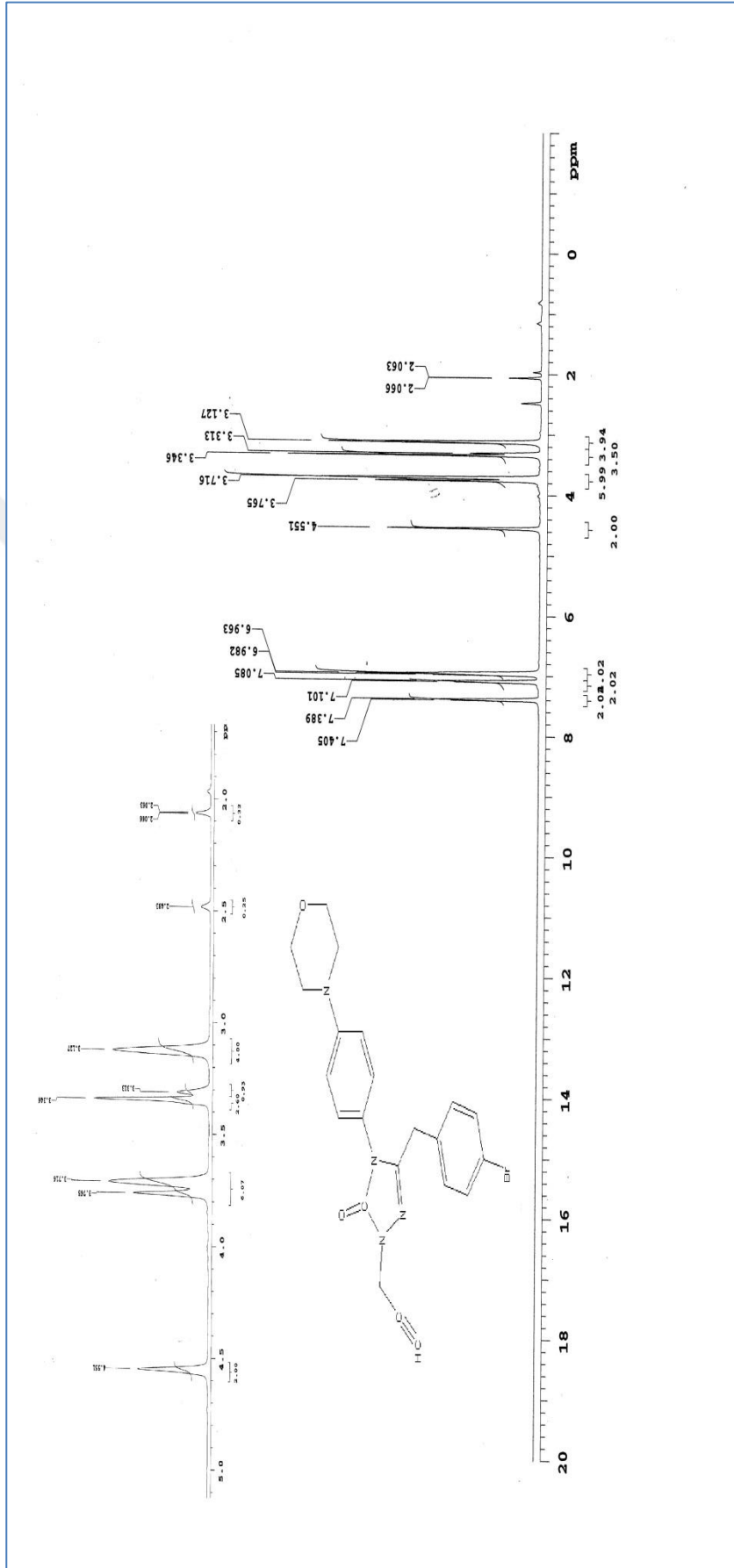
Ek Şekil 31. 56c bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu

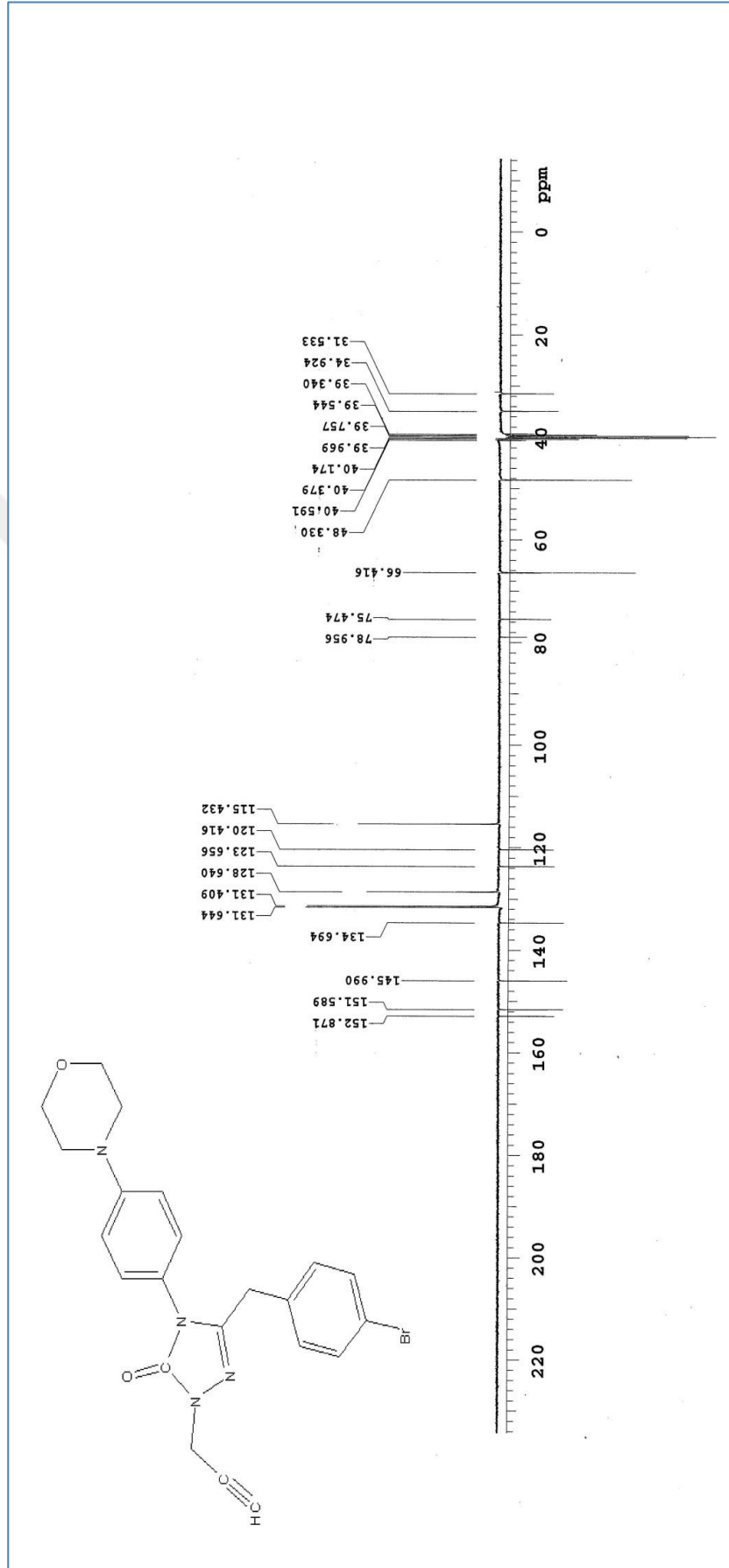


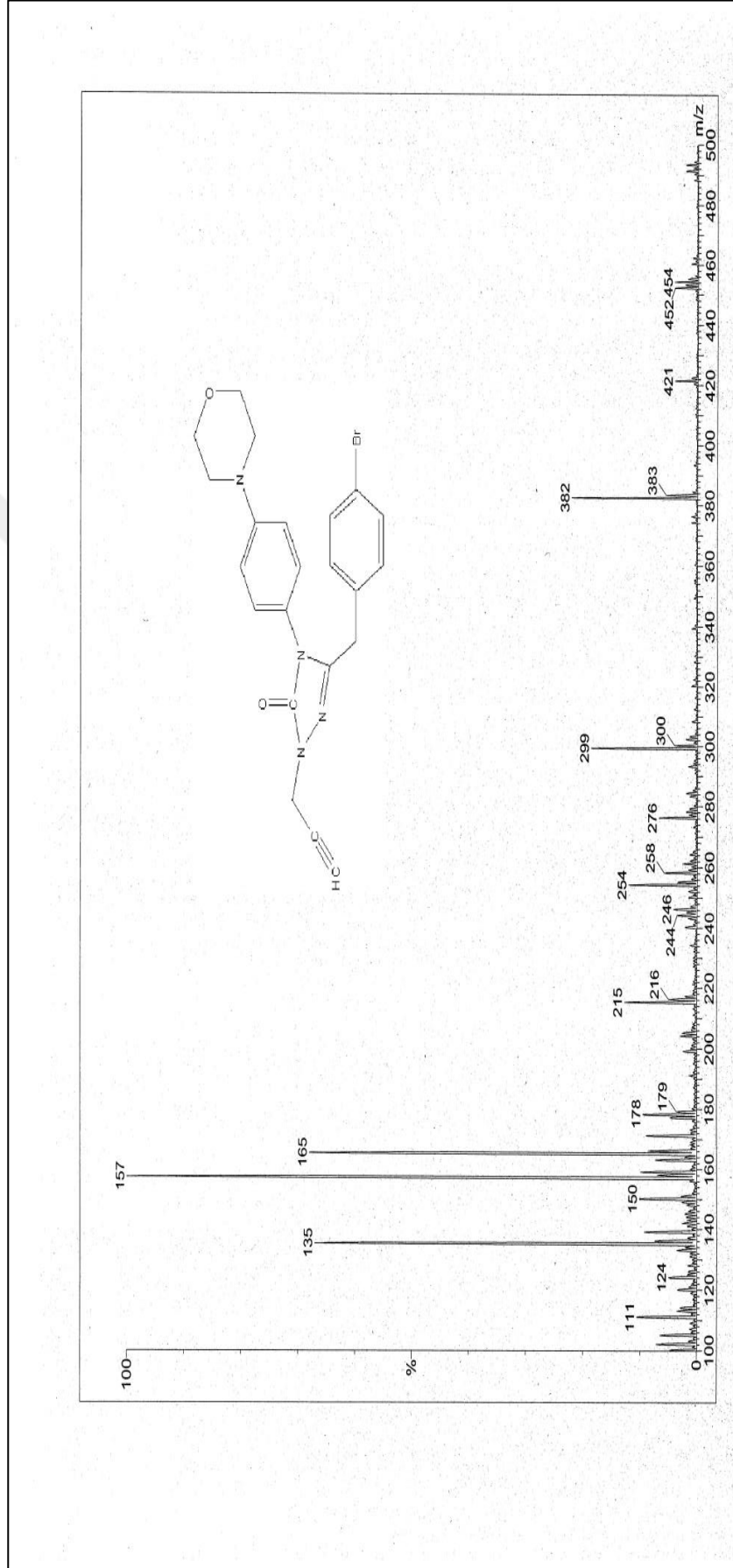
Ek Şekil 32. 56c bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



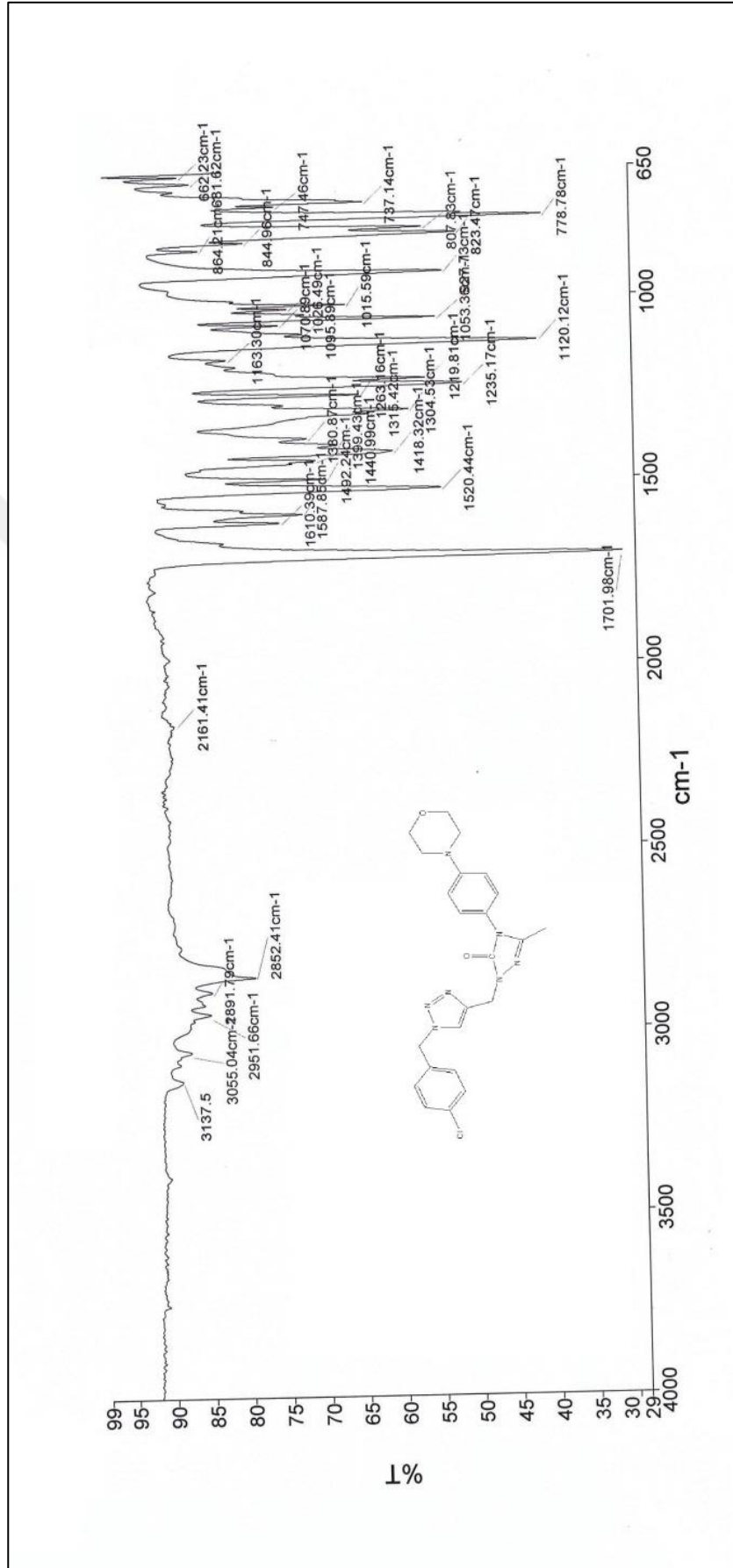
Ek Şekil 33. 56d bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 34. 56d bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

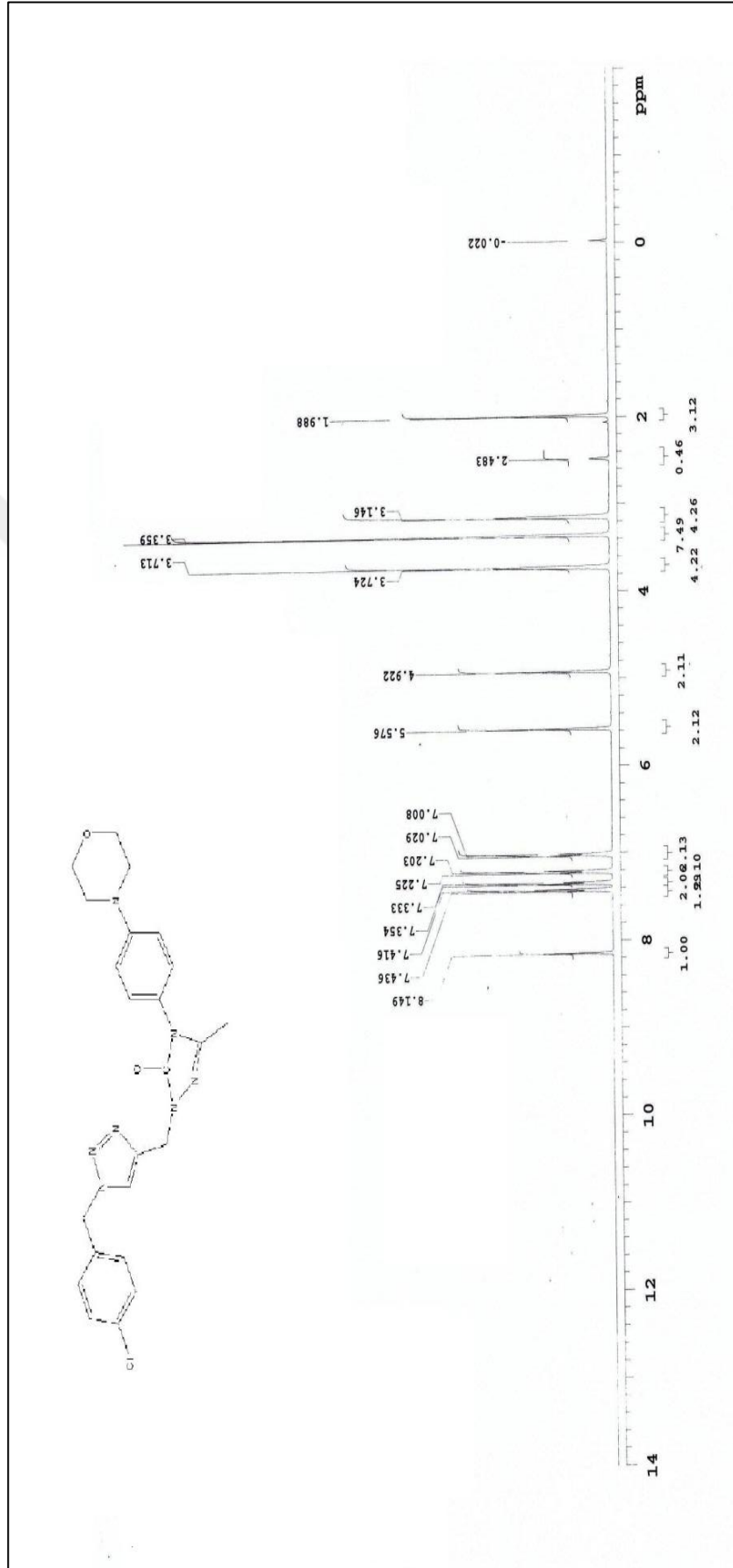
Ek Şekil 35. 56d bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu

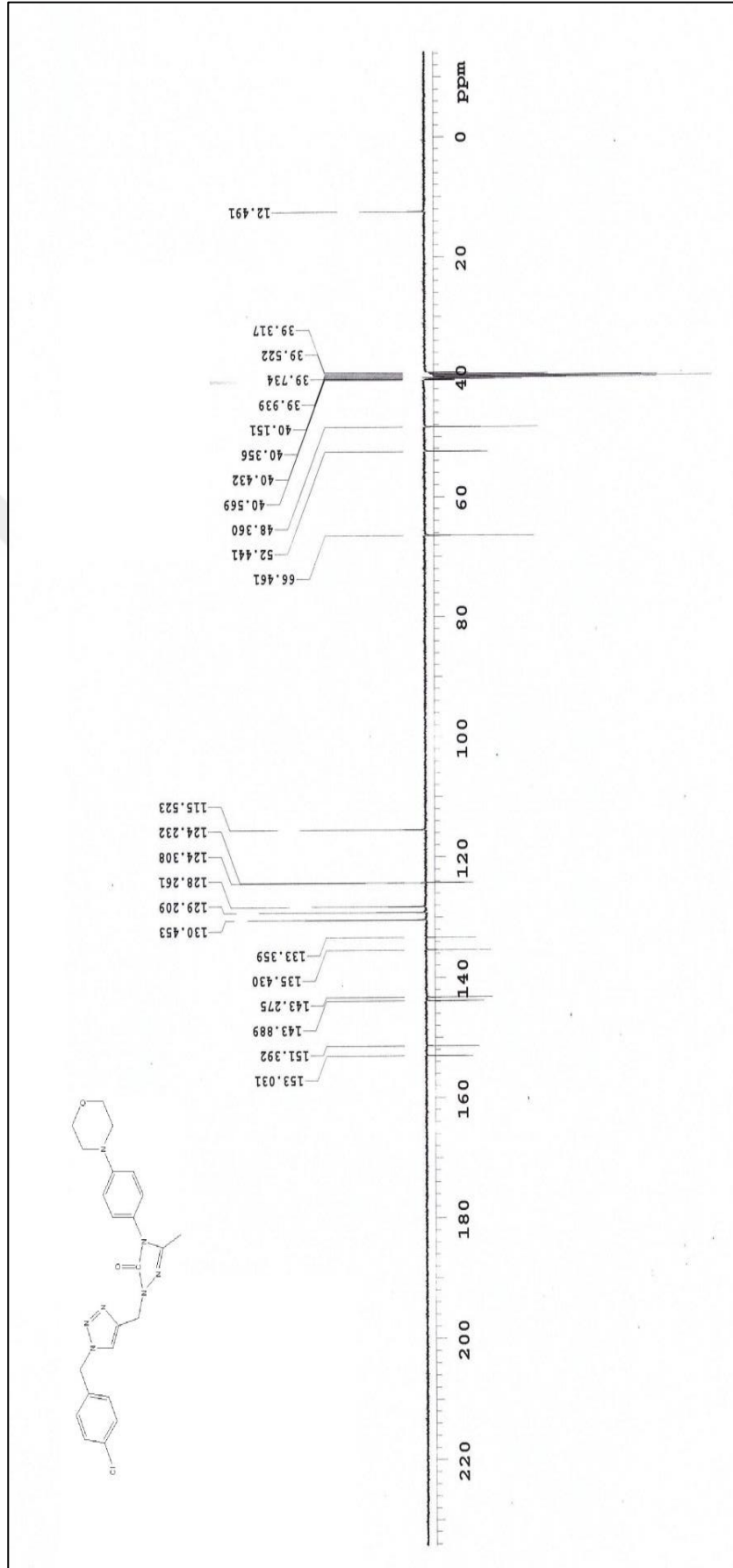


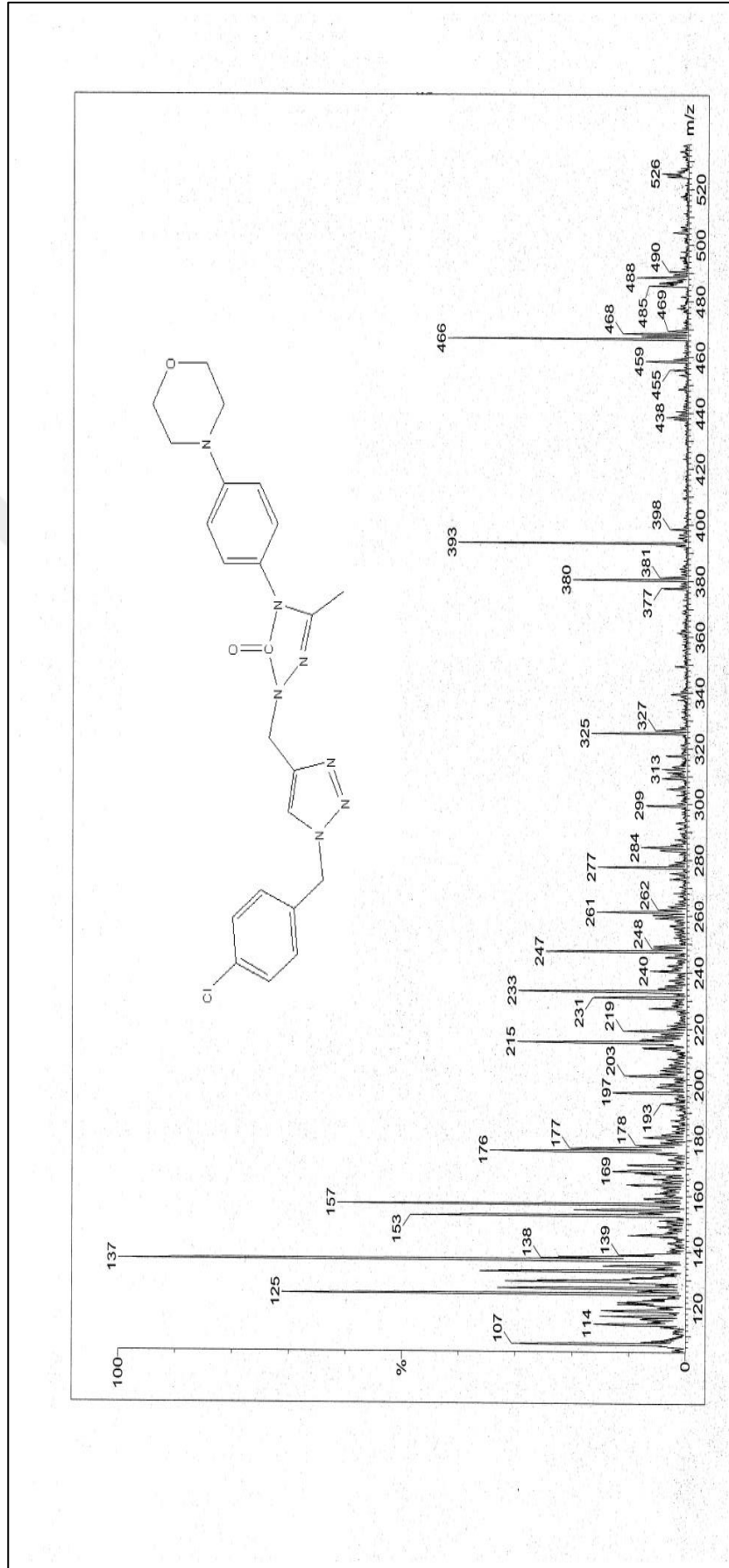
Ek Şekil 36.56d bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



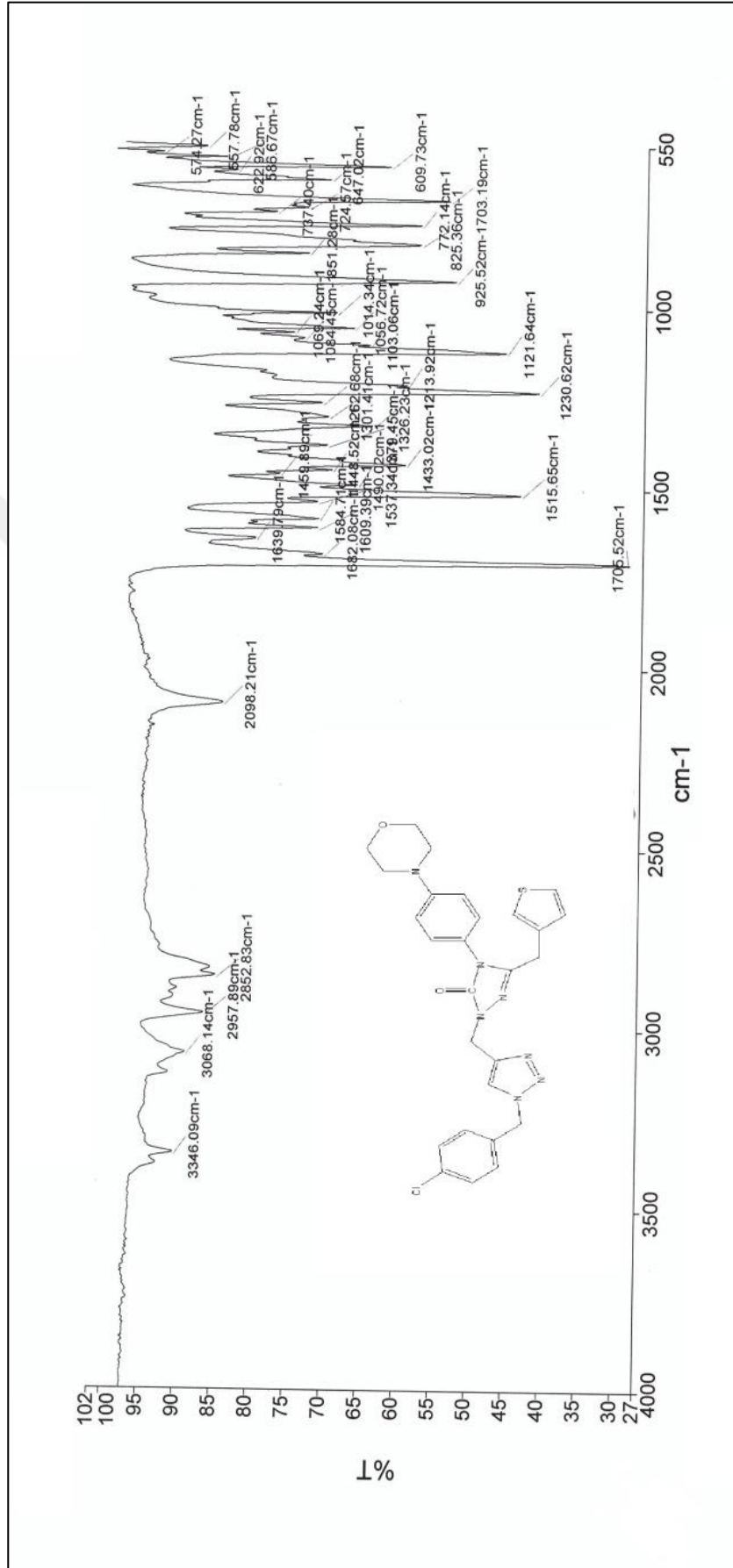
Ek Şekil 37. 57a bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 38. 57a bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

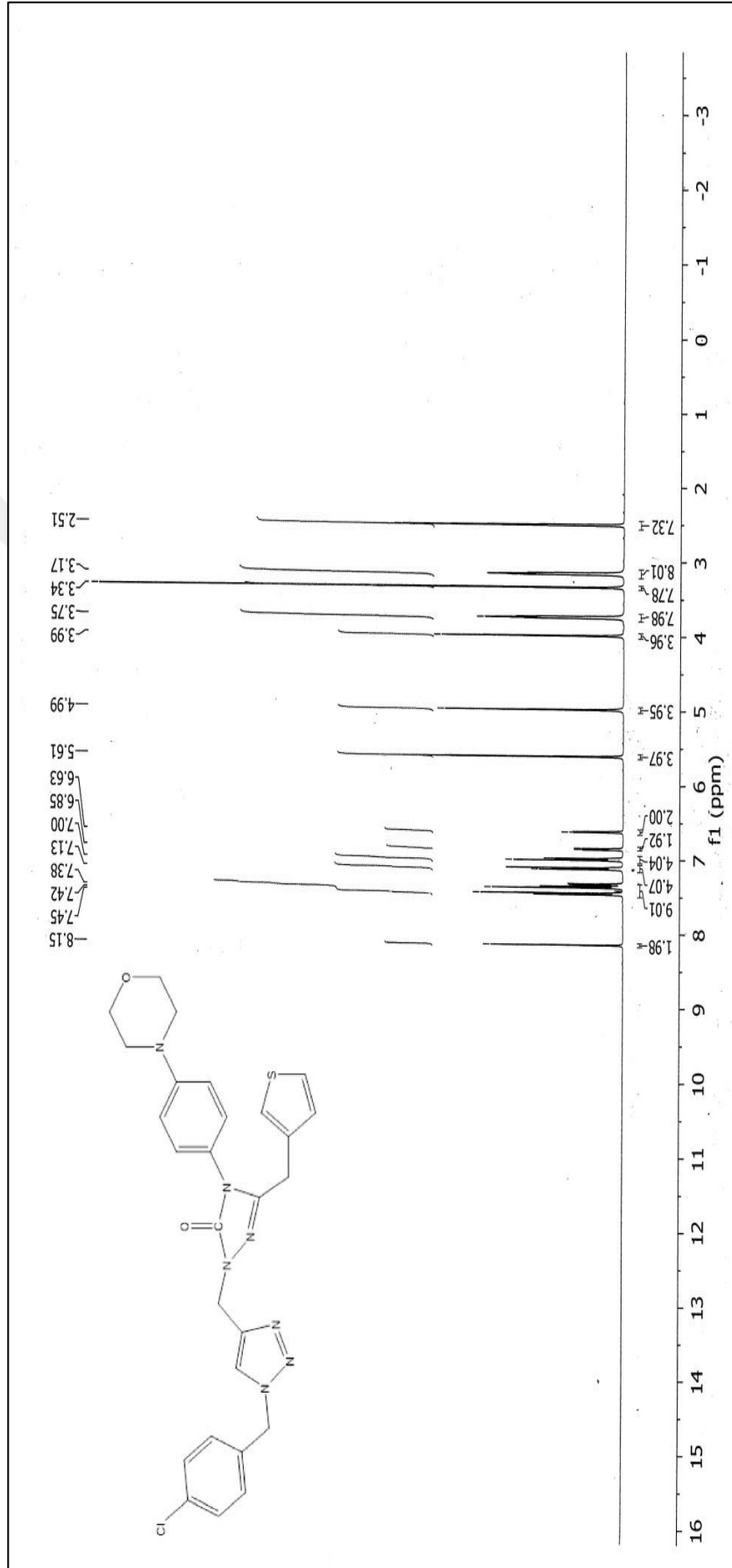
Ek Şekil 39. 57a bileşiğinin ¹³C-NMR (APT) Spektrumu

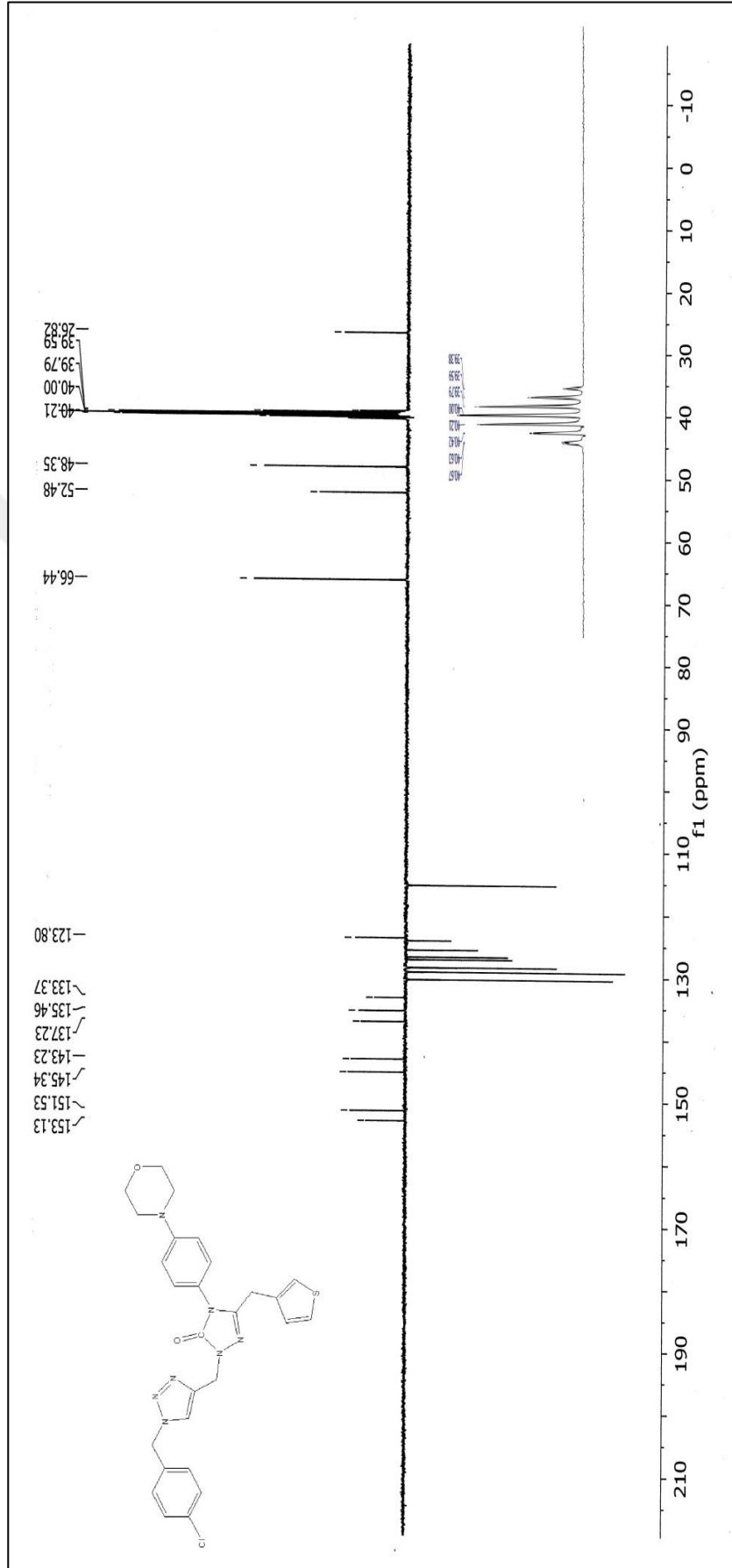


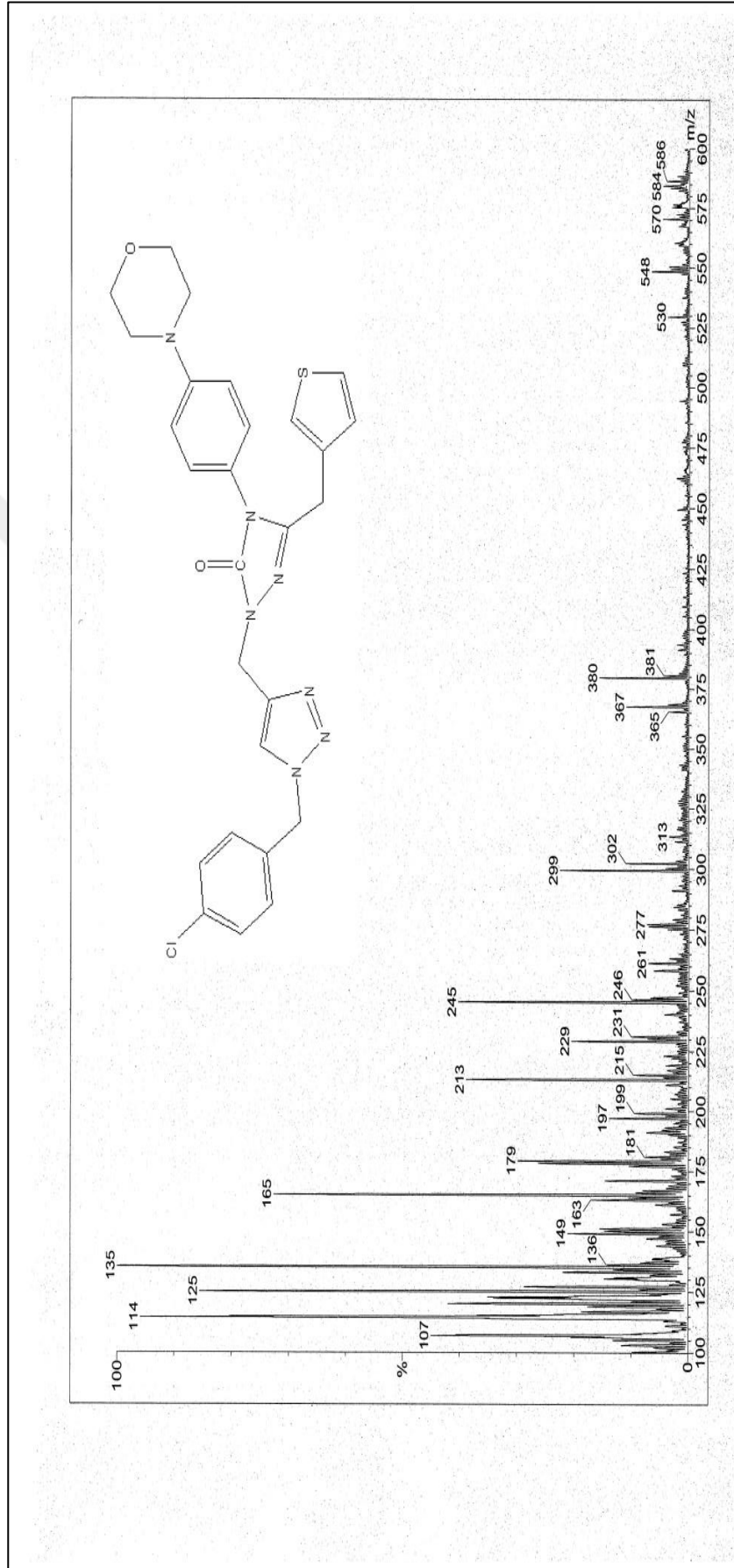
Ek Şekil 40. 57a bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



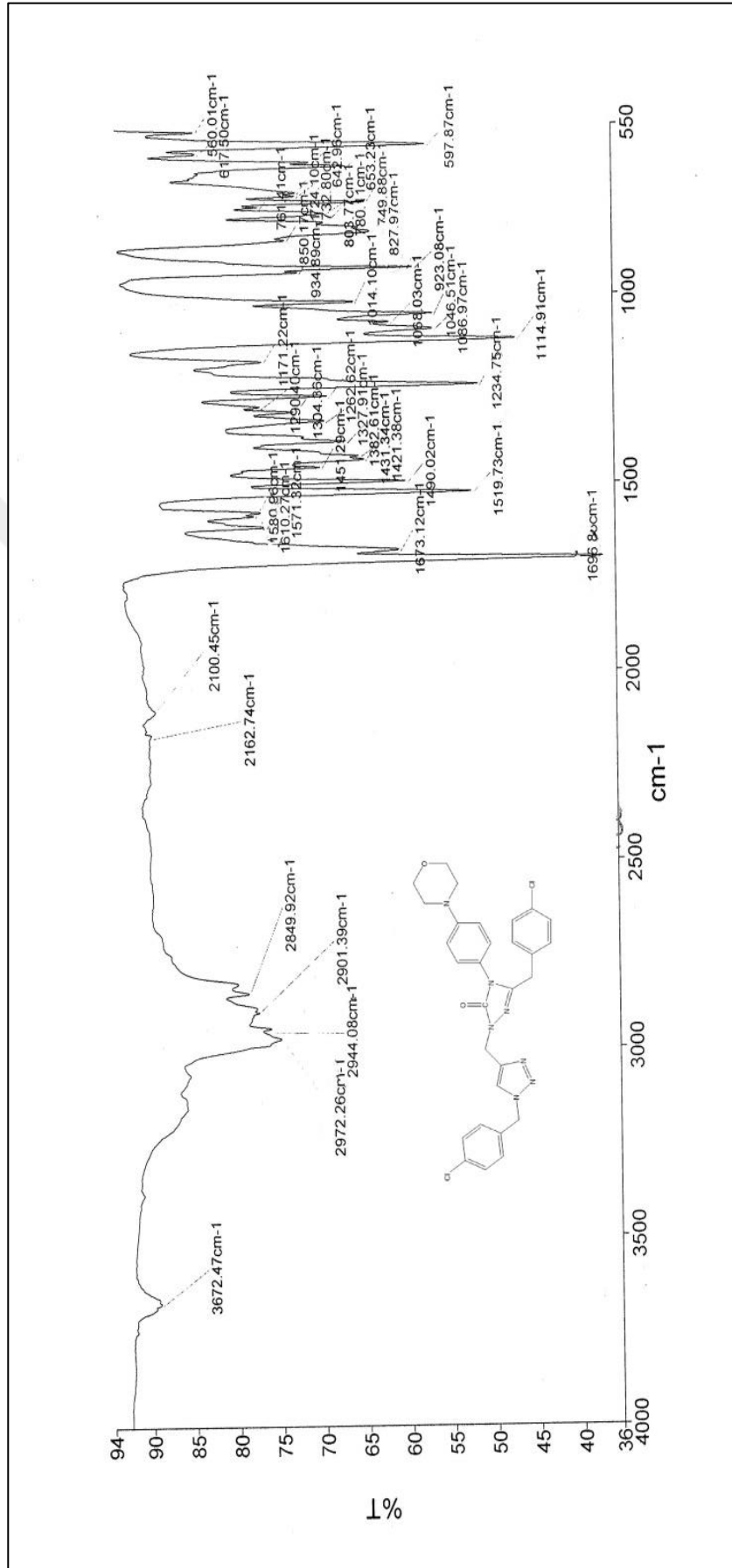
Ek Şekil 41. 57b bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 42. 57b bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

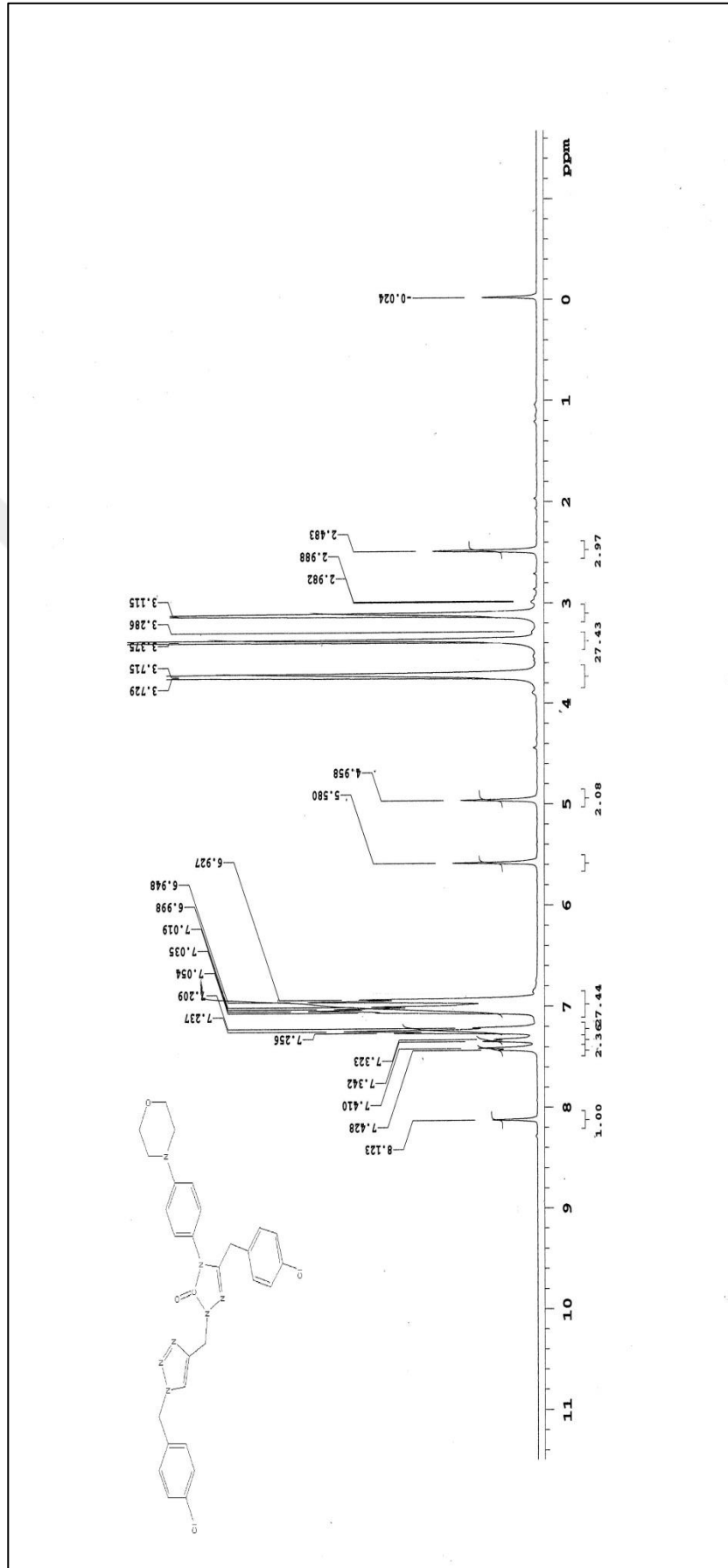
Ek Şekil 43. 57b bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu

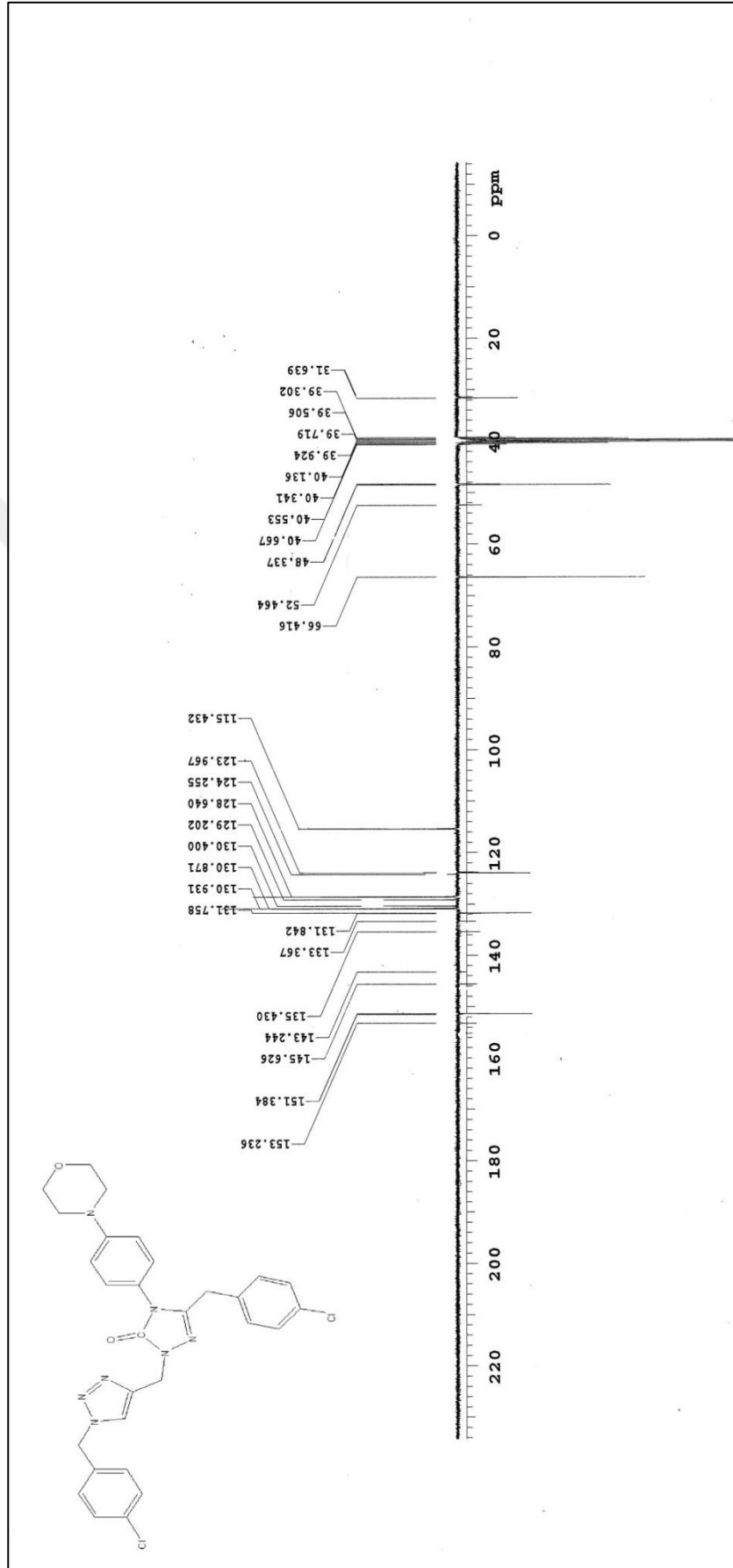


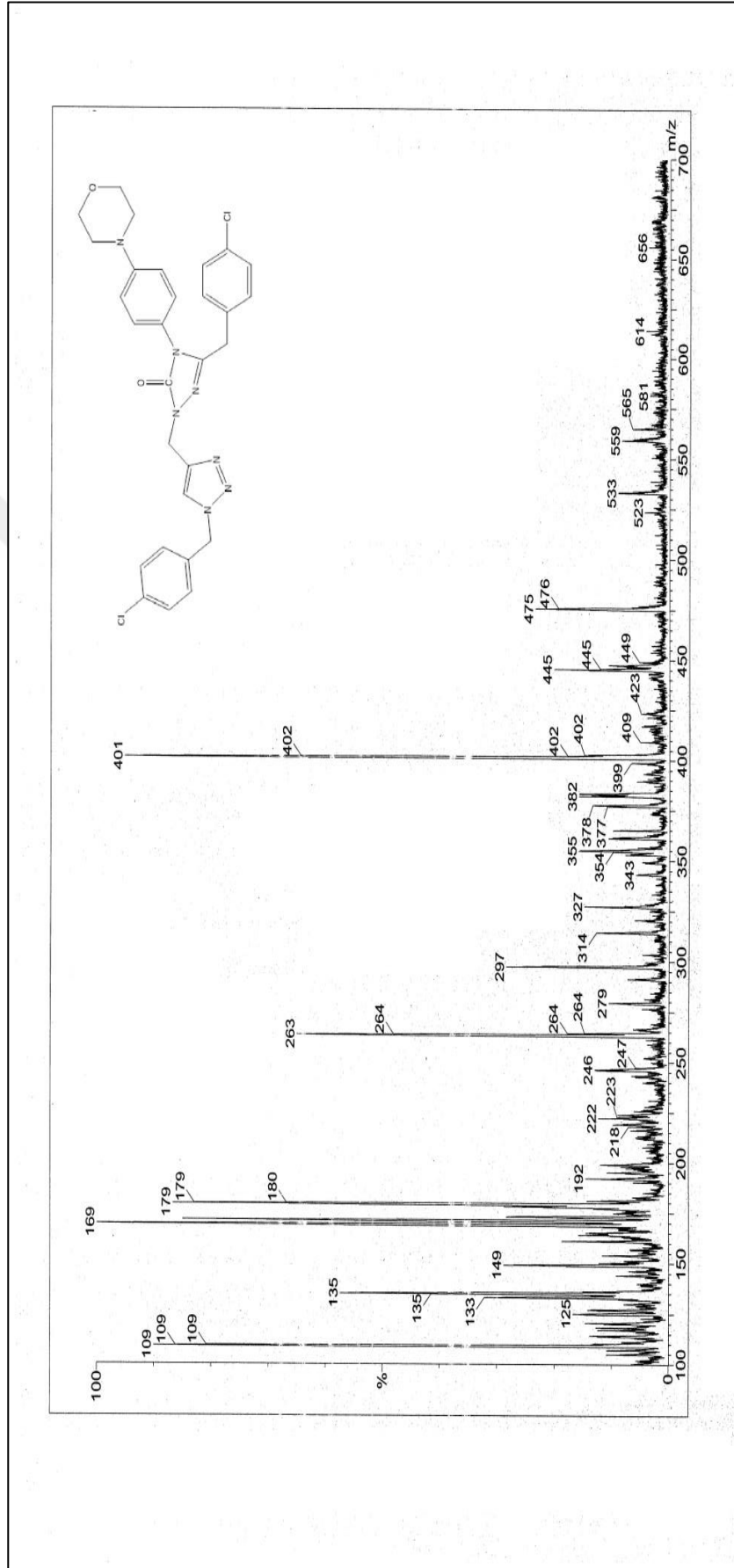
Ek Şekil 44. 57b bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



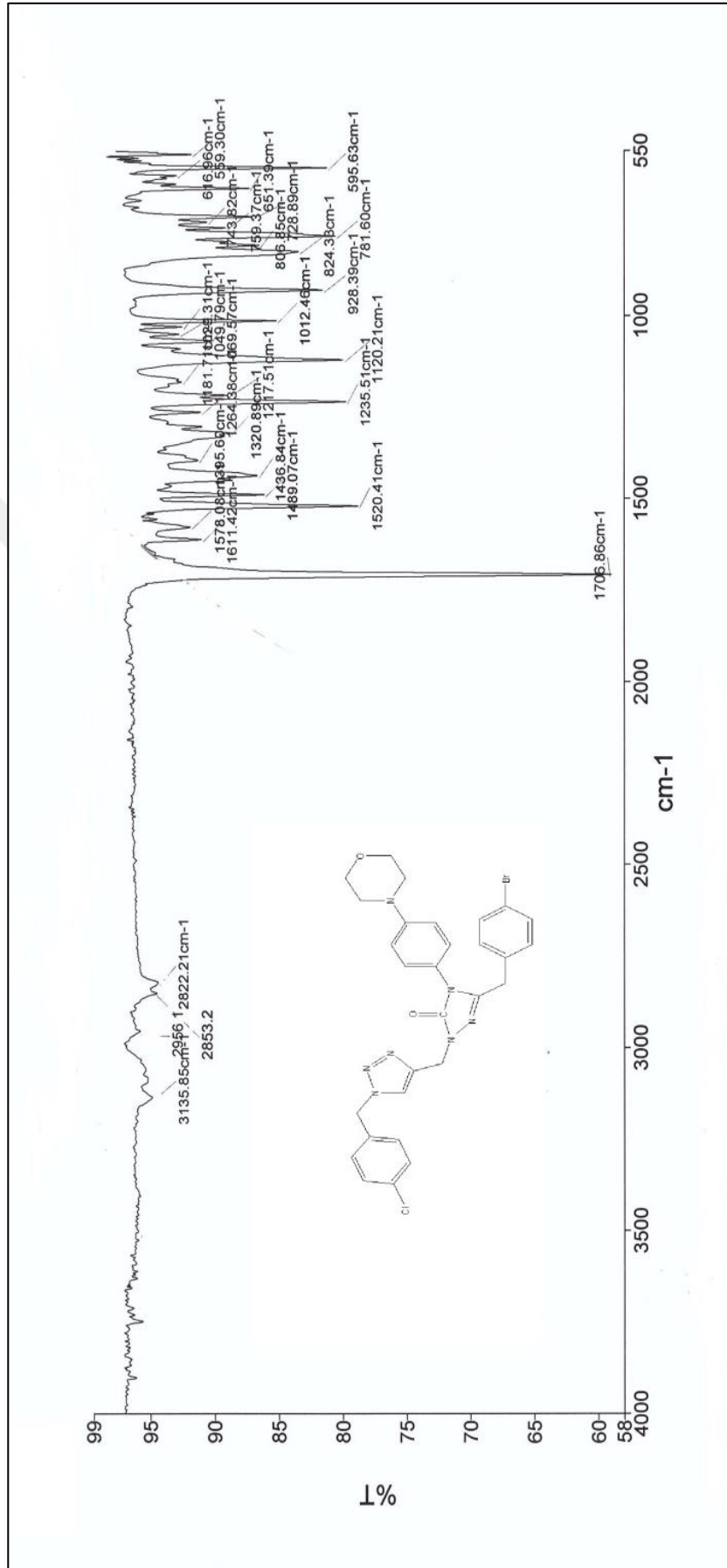
Ek Şekil 45. 57c bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 46. 57c bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

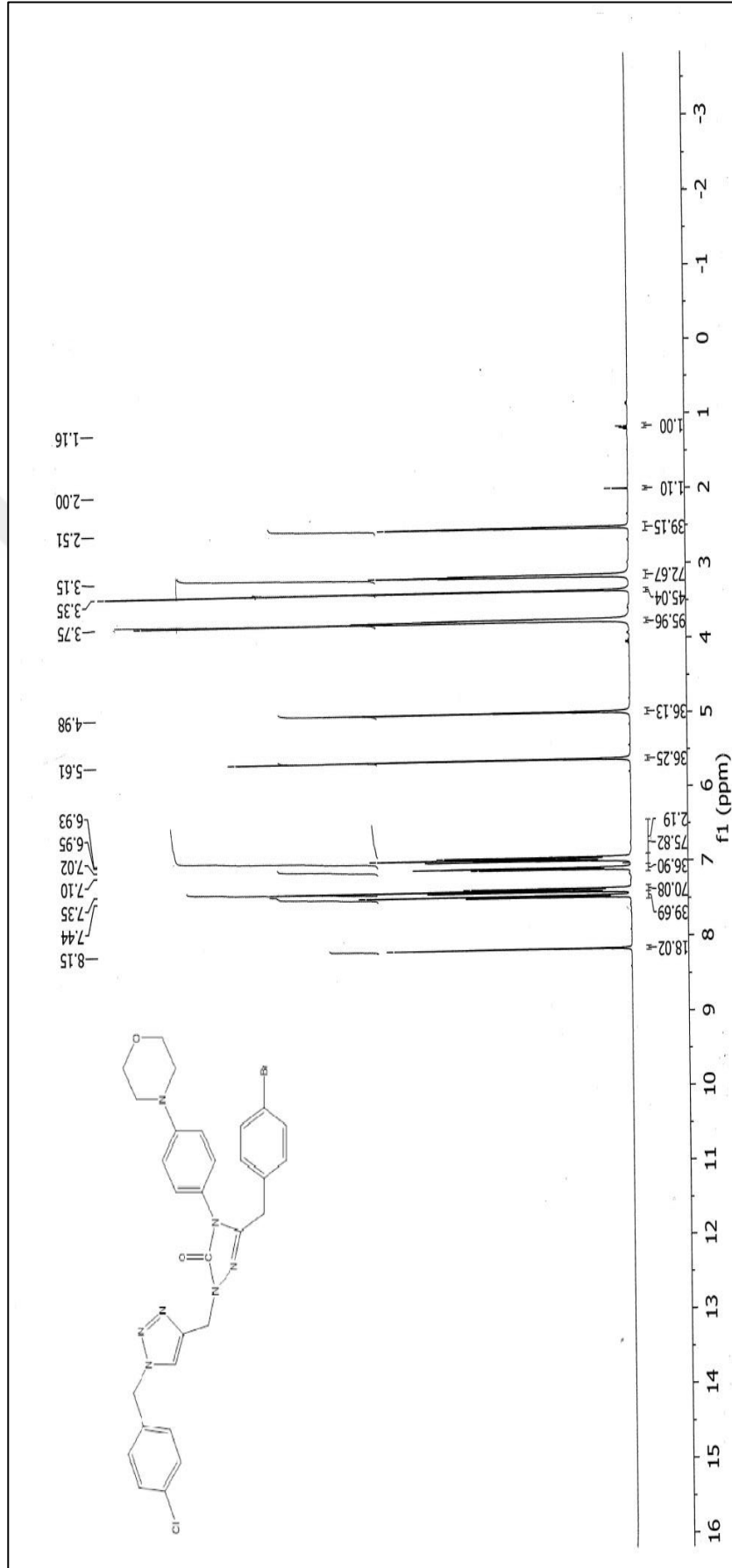
Ek Şekil 47. 57c bileşiğinin ¹³C-NMR (APT) Spektrumu

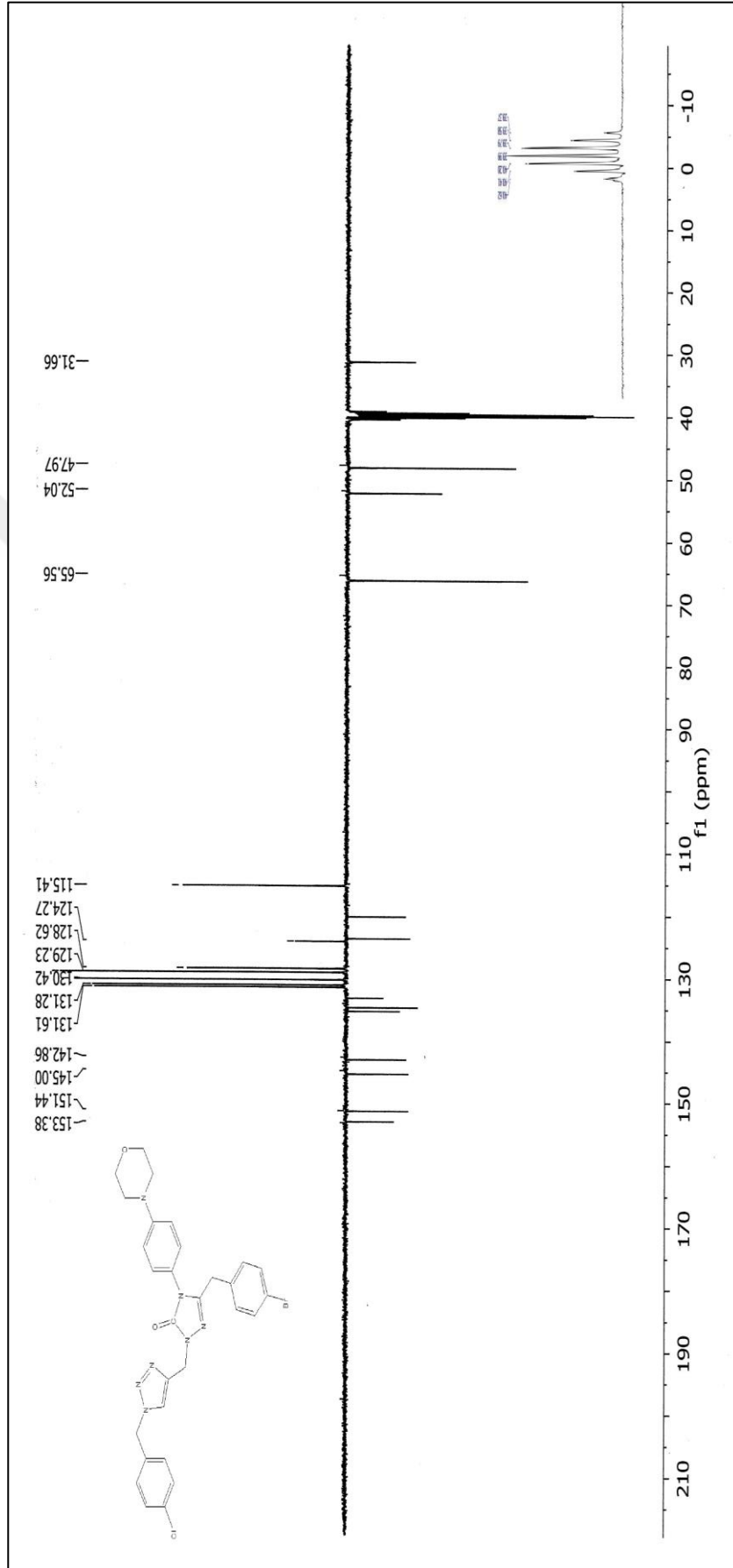


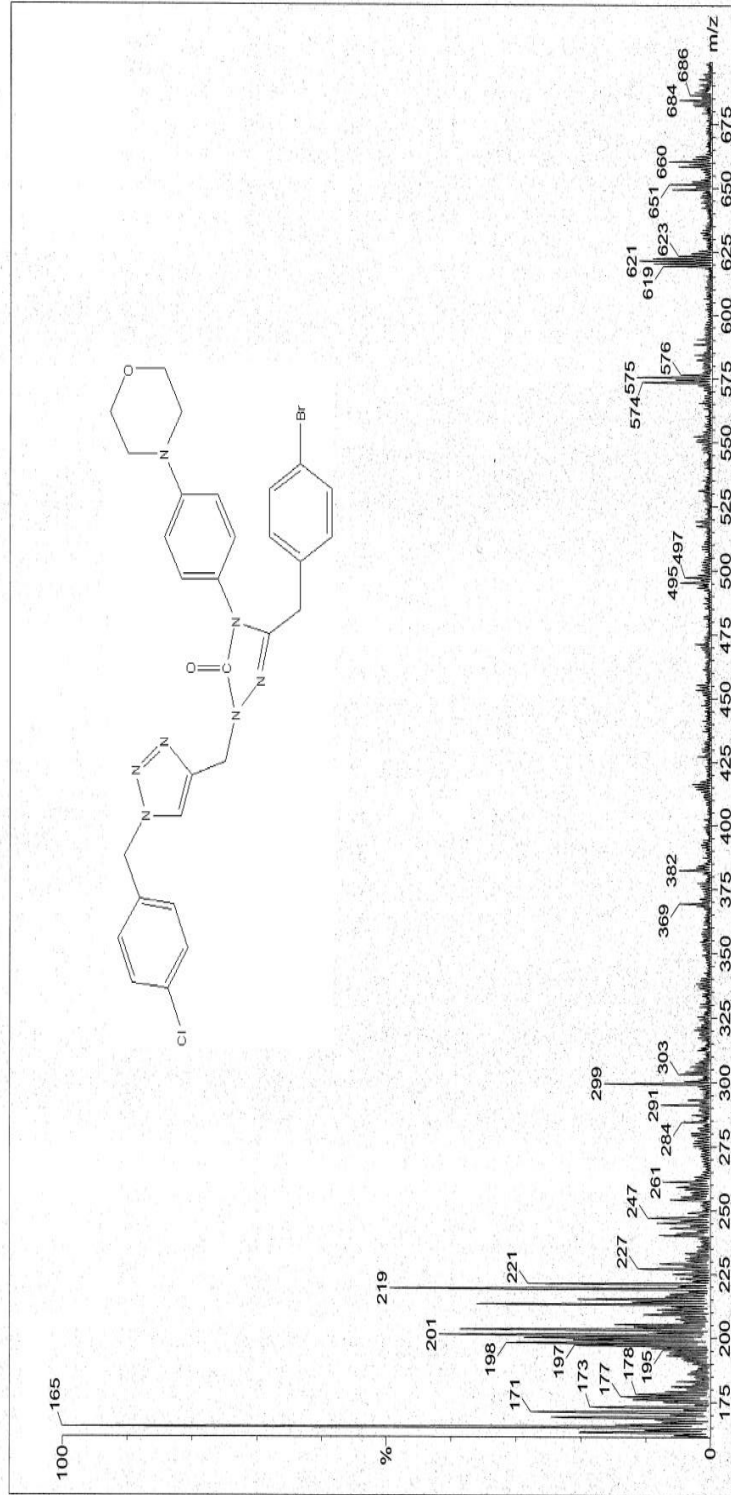
Ek Şekil 48. 57c bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



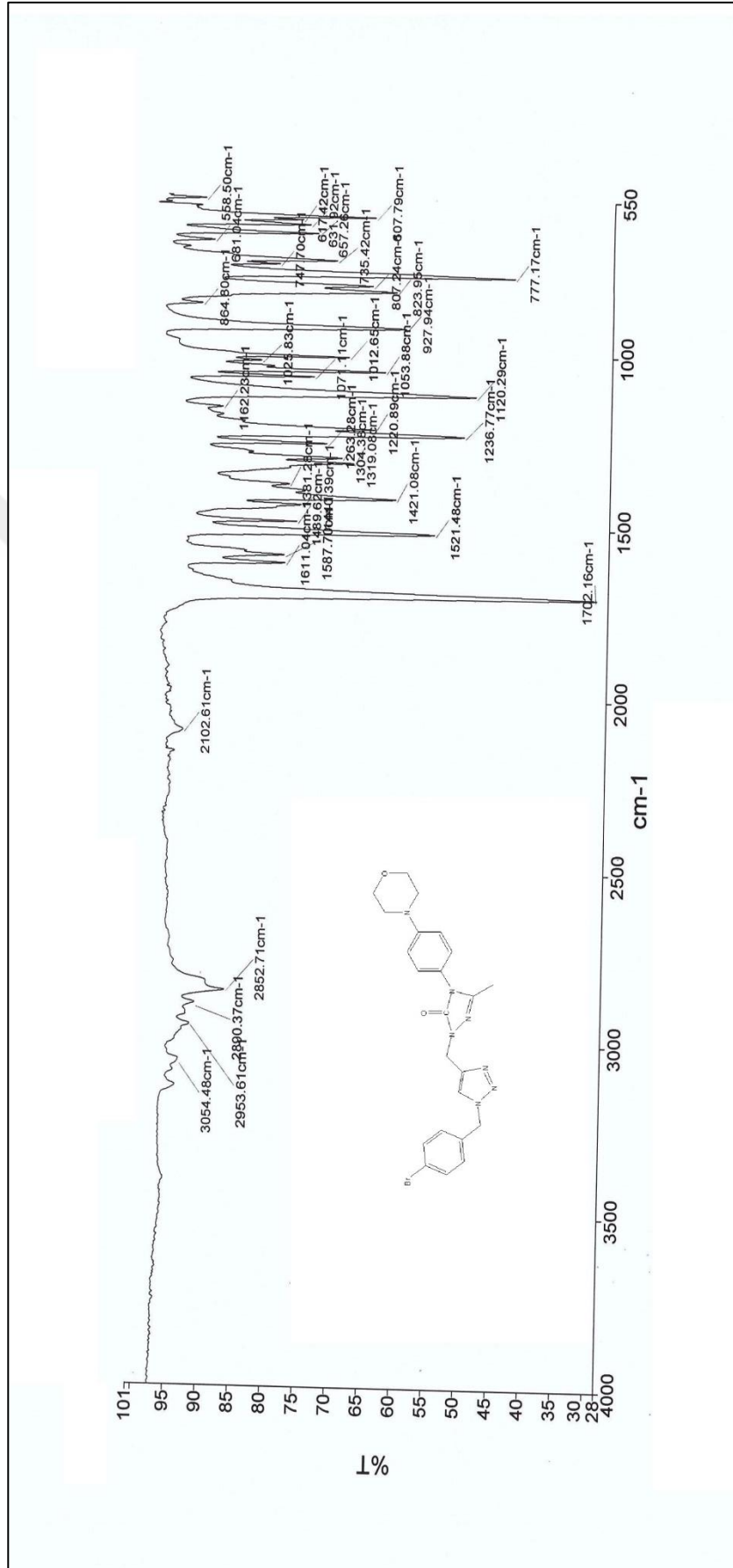
Ek Şekil 49. 57d bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 50. 57d bileşiğinin $^1\text{H NMR}$ Spektrumu

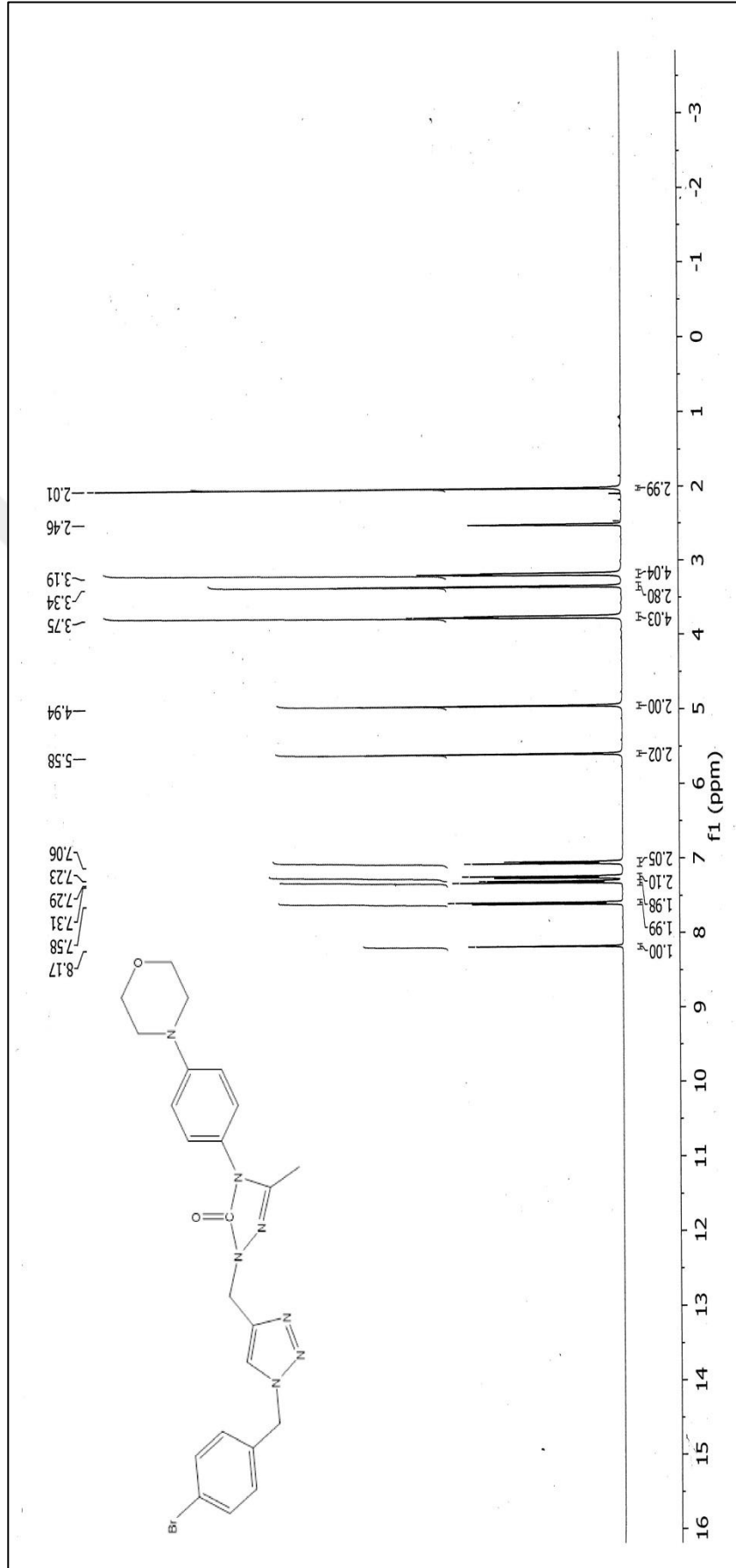
Ek Şekil 51. 57d bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) Spektrumu

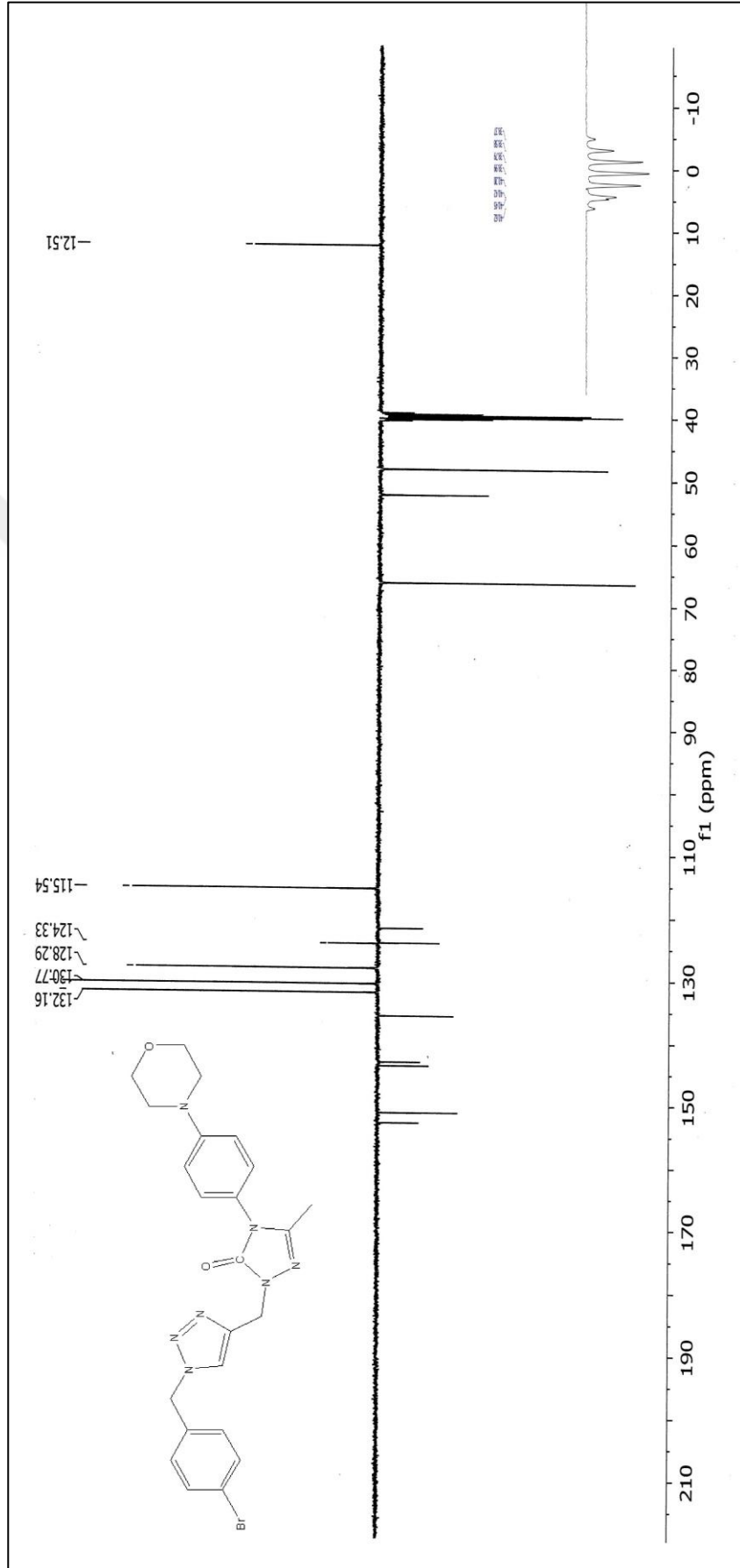


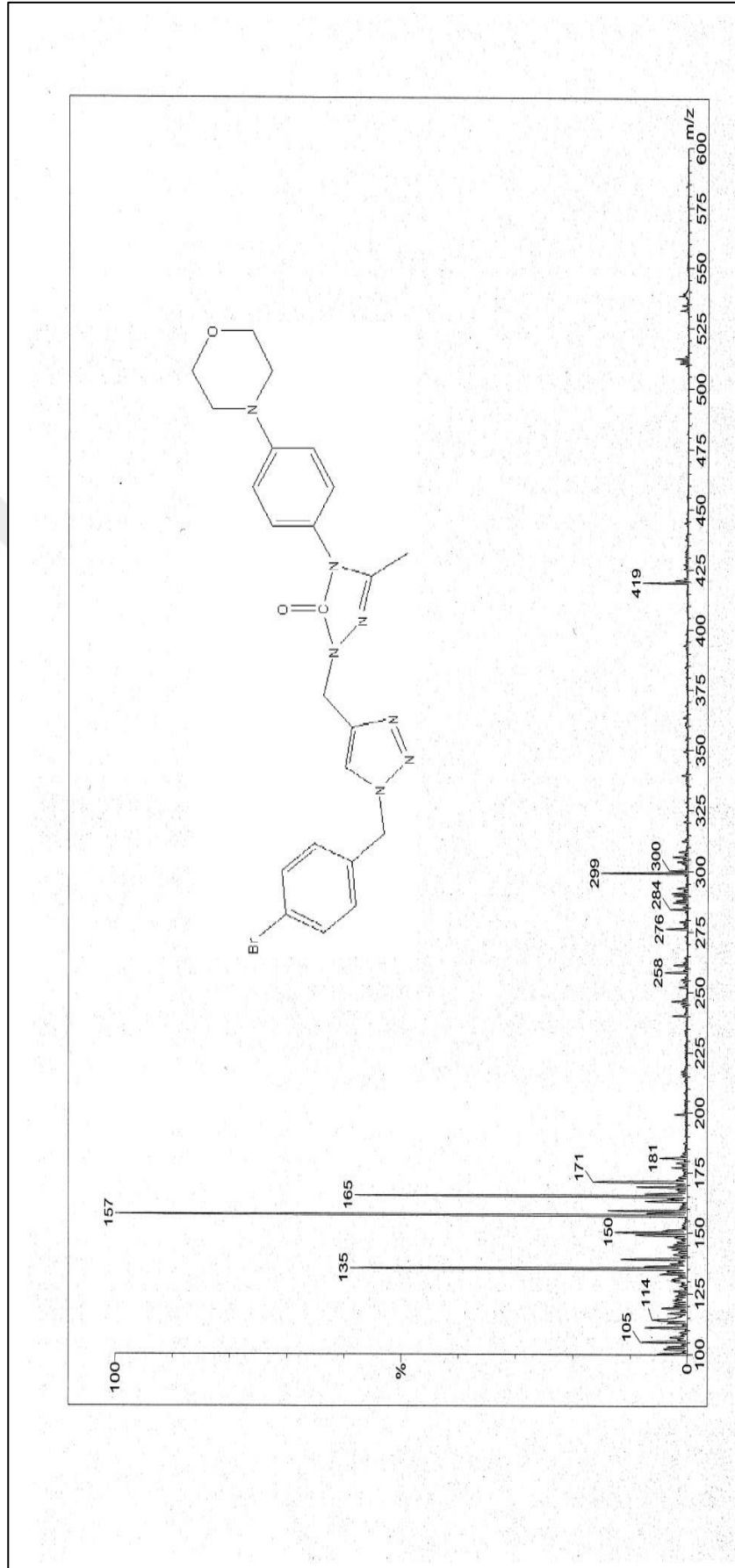
Ek Şekil 52. 57d bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



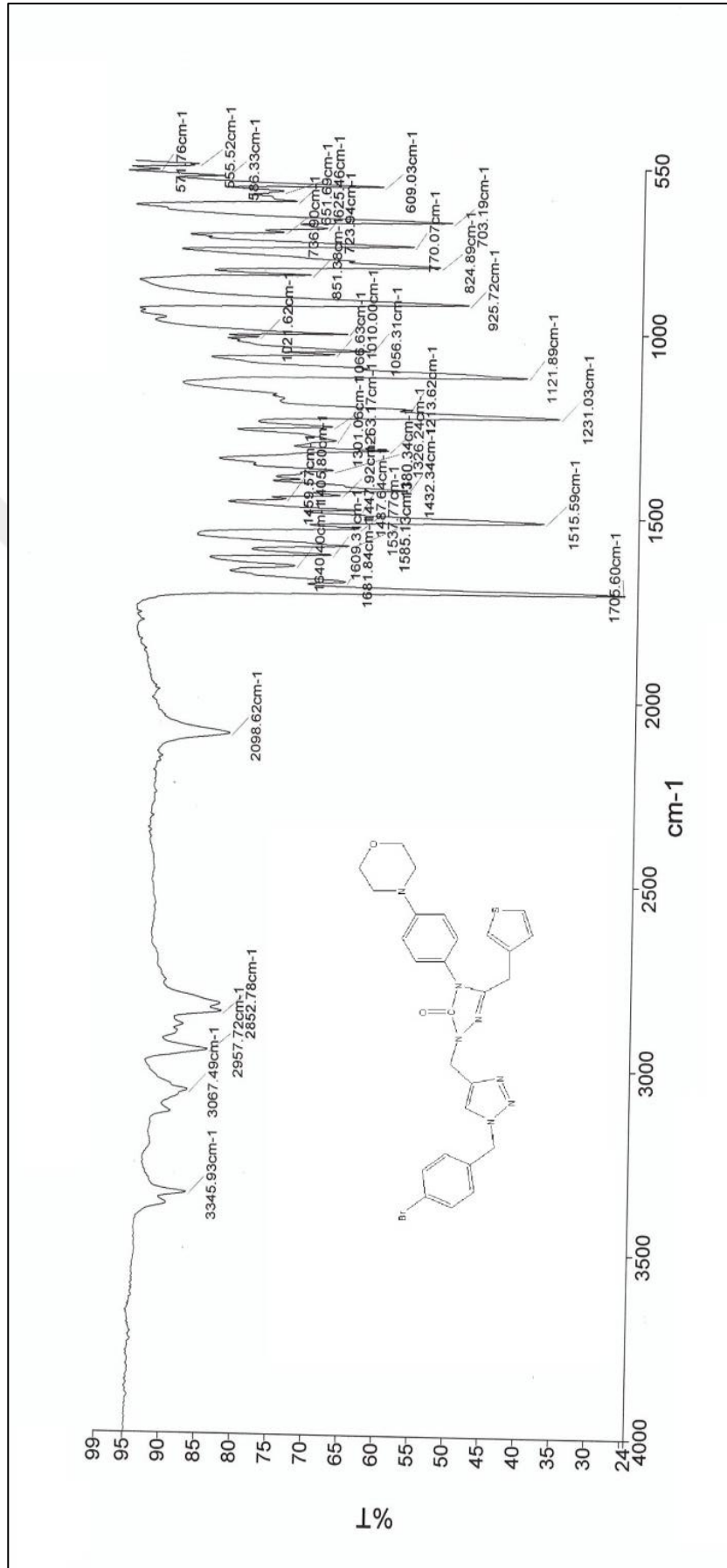
Ek Şekil 53. 58a bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 54. 58a bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

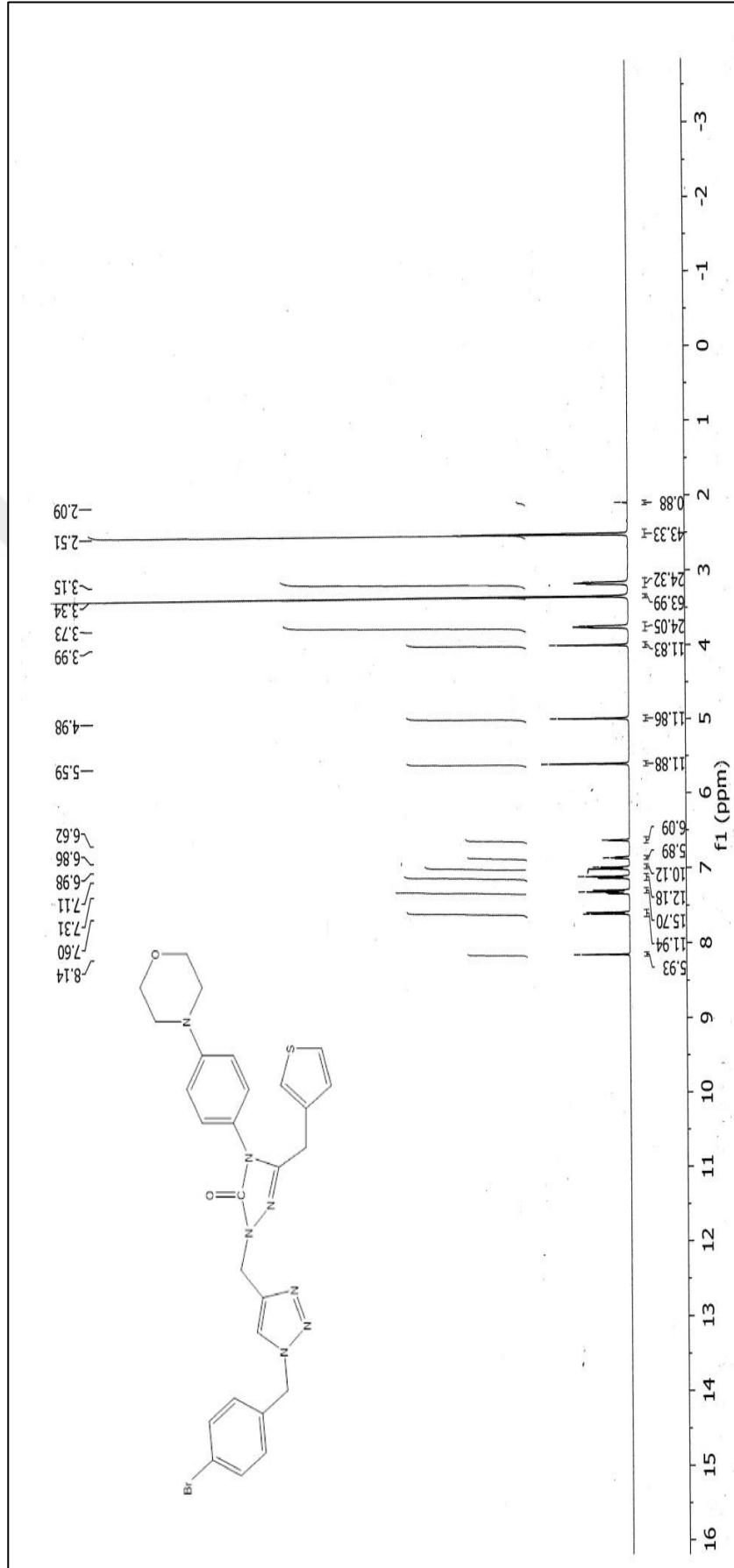
Ek Şekil 55. 58a bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

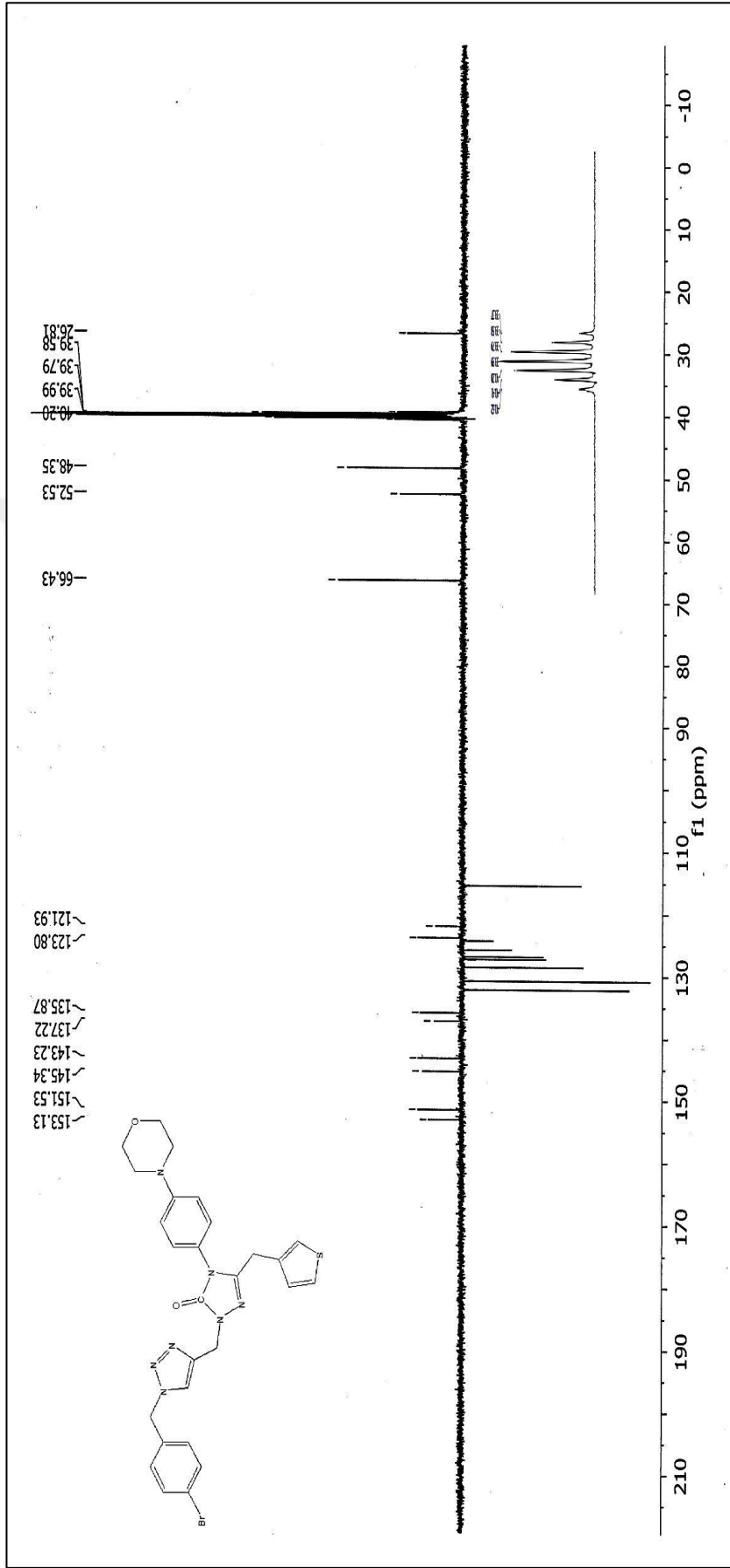


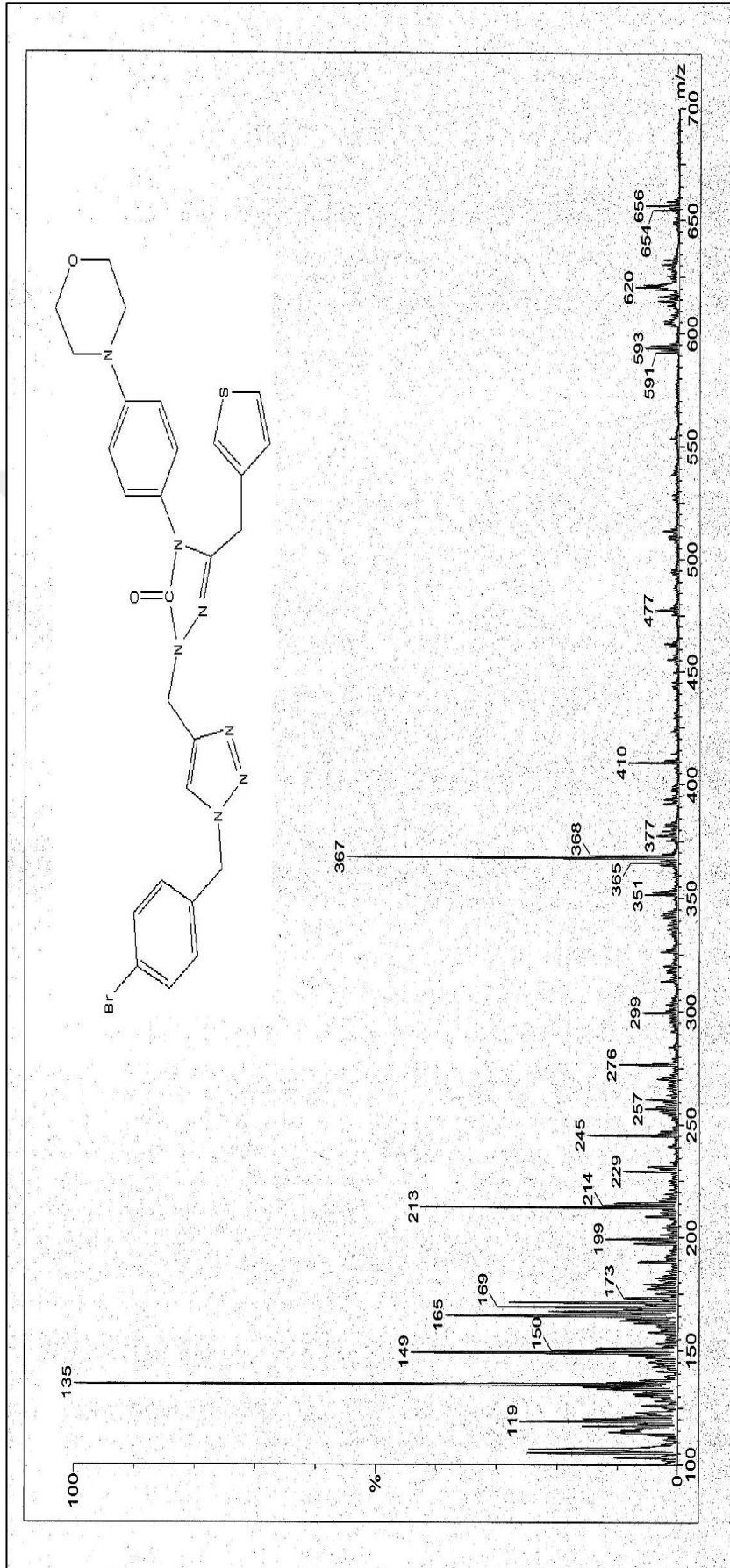
Ek Şekil 56. 58a bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu



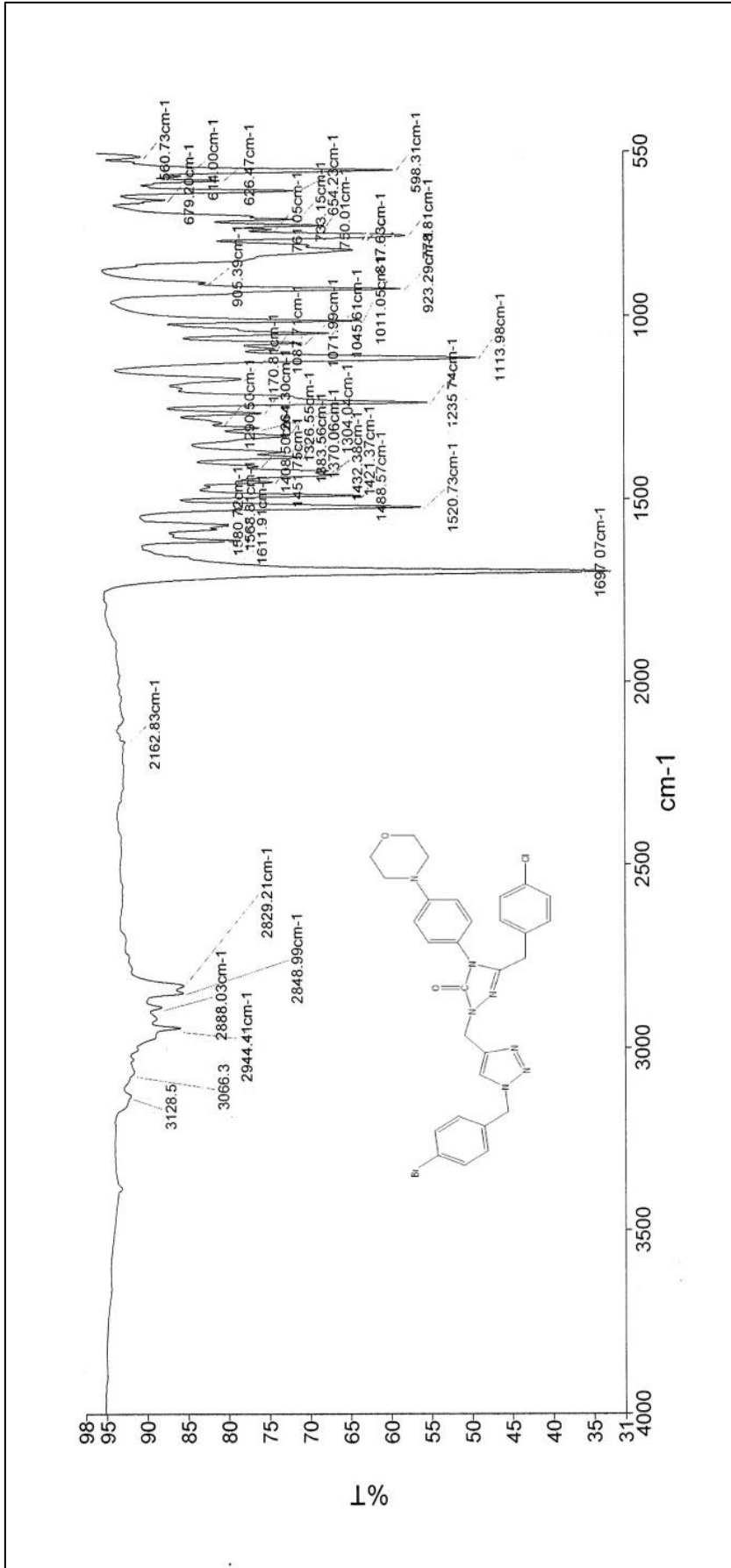
Ek Şekil 57. 58b bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Ek Şekil 58. 58b bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

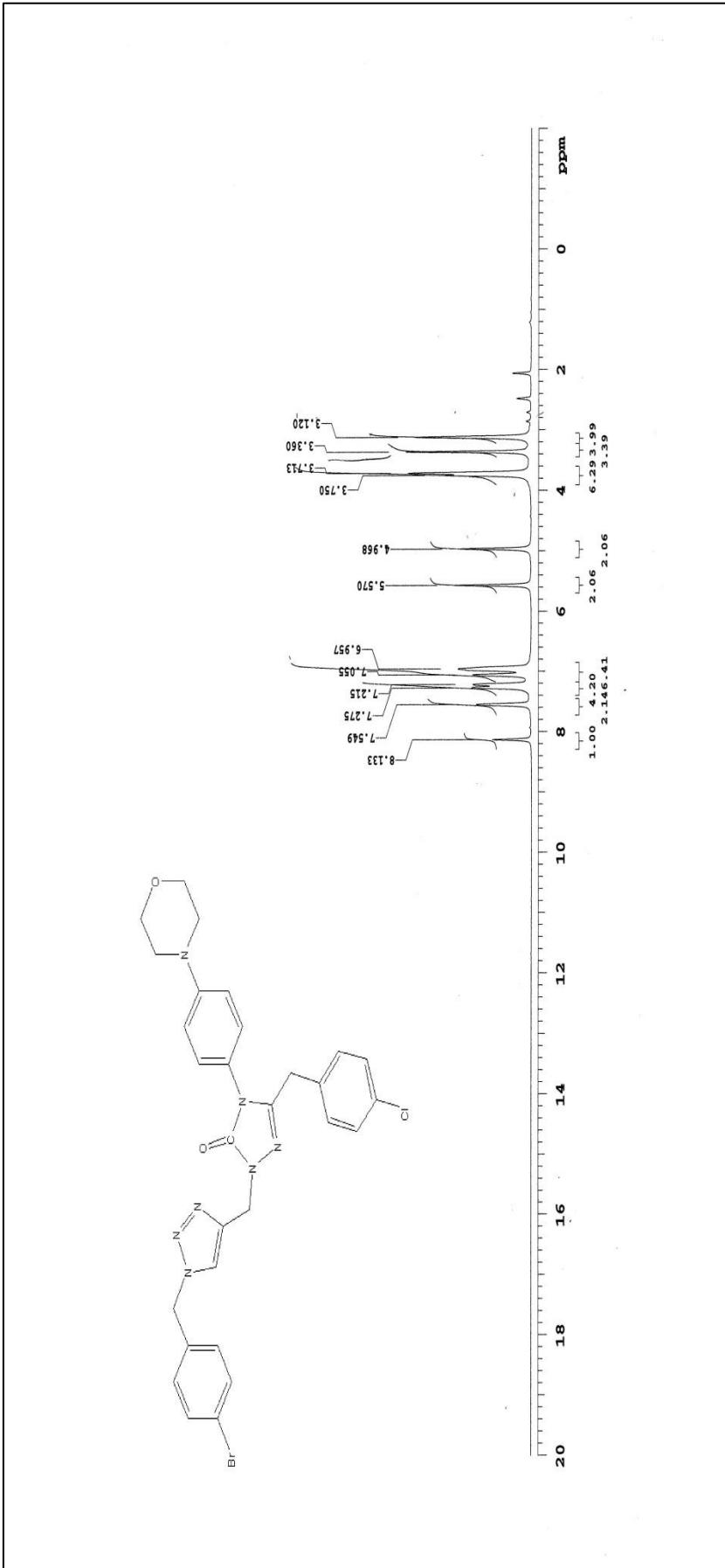
Ek Şekil 59.58b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



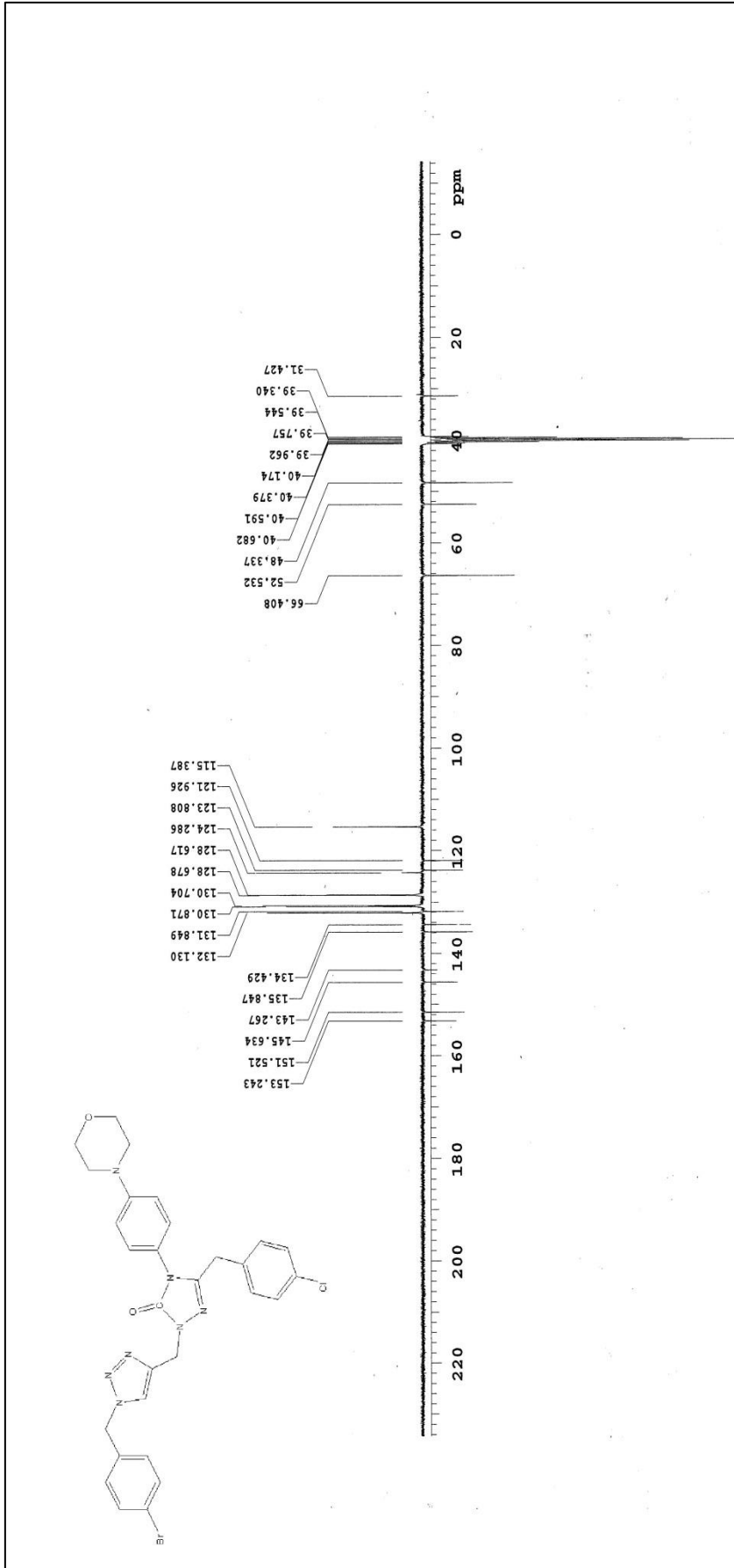
Ek Şekil 60. 58b bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu

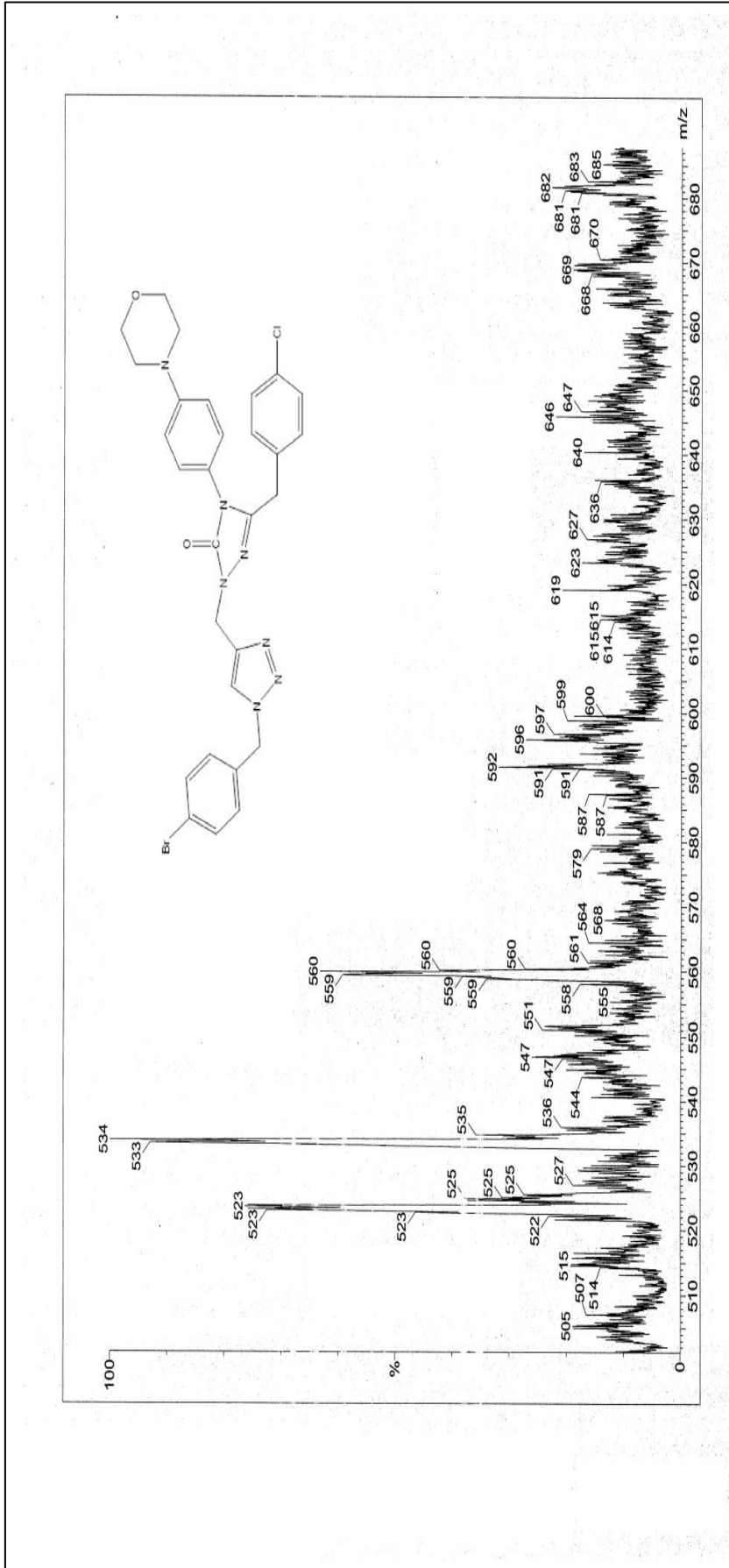


Ek Şekil 61. 58c bileşiğinin FT-IR Spektrumu



Ek Şekil 62. 58c bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

Ek Şekil 63.58c bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



Ek Şekil 64. 58c bileşiğinin LC-MS/MS Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Azerbaycan Bakü'de doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Bakü'de bitirdikten sonra 2009-2013 yılları arasında Azerbaycan Devlet Petrol Akademisi Kimya Mühendisliği bölümünde lisans eğitimini tamamladı. 2013 yılında Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı programıyla burslu olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisansa başladı. İyi derecede Türkçe ve İngilizce bilmektedir.

Yayınlar

Ünlüer, D., Aliyeva, F., Dügdü, E., Sancak, K., Yeni Jenerasyon N'-(tert-butil)-2-(4-(3,4-dimetoksifenetil)-3-alkil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(4-florofenil)asetohidrazid'lerin Sentezi ve İnsektisidal Özelliklerinin İncelenmesi, III. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Eylül 2016, Trabzon, Kongre Kitapçığı : 1-18.