



**YERSEÇİMLİ 1,4,5-TRİSÜBSTİTÜE-1,2,3-TRİAZOLLERİN VE 1,2,3-
TRİAZOL HALKASINA KAYNAŞIK YENİ HETEROHALKALI
YAPILARIN SENTEZİ**

Güler YAĞIZ ERDEMİR

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Güler YAĞIZ ERDEMİR

19/06/2023

YERSEÇİMLİ 1,4,5-TRİSÜBSTİTÜE-1,2,3-TRİAZOLLERİN VE 1,2,3-TRİAZOL HALKASINA KAYNAŞIK YENİ HETEROHALKALI YAPILARIN SENTEZİ

(Doktora Tezi)

Güler YAĞIZ ERDEMİR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2023

ÖZET

Bu çalışma, yeni bir yöntem geliştirilerek bir seri metil 1-aril-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin yüksek verimle yerseçimli sentezini ve bu yerseçimli türevlerin farklı reaktiflerle etkileştirilmesi sonucu 1,2,3-triazol-benzimidazol, 1,2,3-triazol-piridazinon ve 1,2,3-triazol-piridazintiyon halkalaşma ürünlerinin oluşumunu kapsamaktadır. Metil 1-aril-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin yerseçimli sentezi için geliştirilen yöntemde, simetrik dimetil *N*-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat bileşiklerindeki ester işlevsel gruplarından birinin hacimli lityum tri-*ter*-bütoksialüminyum hidrür (LTBA) ile seçimli mono indirgenmesi sonucu aldehit işlevsel grubuna dönüştürülmesini içerir. Bu amaca yönelik olarak, çalışmanın ilk adımında arilazürlerin arilaldehitlerden sentezi üç adımda gerçekleştirilmiştir. Ardından ilgili azürlerin dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile çözücüsüz ortamda metal katalizörü olmaksızın 2-3 dakika gibi çok kısa bir süre etkileştirilmesi ile çok yüksek verimle simetrik dimetil 1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilatlar sentezlenmiştir. Sonra elde edilen simetrik dimetil 1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin LTBA ile etkileştirilerek yerseçimli aldehit oluşumu için indirgen türün eşdeğer molü, sıcaklık, çözücü parametreleri değiştirilerek en uygun şartlar belirlenmiştir. Belirlenen optimizasyon şartlarında benzen halkasının farklı konumlarında elektron çekici/sağlayıcı grupların tepkime üzerine etkisi incelenmiştir. Sentezlenen tüm yeni metil 1-benzil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerin fiziksel özellikleri belirlenmiş ve yapıları FTIR, ¹H, ¹³C-APT NMR, HRMS teknikleri ile aydınlatılmıştır. Ester grubunun yerseçimli indirgenmesi sonucu oluşan formil grubunun konumunu belirlemek için 2B NMR tekniklerinden olan HSQC, HMBC ile X-ışını kristallografisi kullanılmıştır. Halkalaşma türevleri için; yerseçimli 1-aril-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol molekülleri sırasıyla *o*-fenilendiamin, *p*-sübstitüefenilhidrazinler ve Lawesson reaktifi ile etkileştirilerek 1,2,3-triazol-benzimidazol, 1,2,3-triazol-piridazinon ve 1,2,3-triazol-piridazintiyon ürünleri sentezlenmiş ve yapıları FTIR, ¹H, ¹³C-APT NMR, HRMS teknikleri ile aydınlatılmıştır.

Bilim Kodu : 20114
Anahtar Kelimeler : 1,2,3-Triazol, yerseçimli, piridazinon, benzimidazol, piridazintiyon
Sayfa Adedi : 223
Danışman : Prof. Dr. Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ

REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF 1,4,5-TRISUBSTITUTED-1,2,3-TRIAZOLES AND NEW HETEROCYCLIC STRUCTURES FUSED TO 1,2,3-TRIAZOLE RING

(Ph. D. Thesis)

Güler YAĞIZ ERDEMİR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2023

ABSTRACT

In this study, a new regioselective method was developed for synthesizing a series of methyl 1-aryl-4-carboxylate-5-formyl-1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole derivatives with a high yield. Subsequently, these regioselective derivatives were reacted with different reagents to synthesize cyclization products, namely, 1,2,3-triazole-benzimidazole, 1,2,3-triazole-pyridazinone, and 1,2,3-triazole-pyridazinethione. The developed method for the regioselective synthesis of methyl 1-aryl-4-carboxylate-5-formyl-1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole derivatives involves the selective monoreduction of one of the ester functional groups in symmetrical dimethyl 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate compounds to aldehyde functional groups. This reduction is achieved using the bulky lithium tri-*tert*-butoxyaluminum hydride (LTBA) reagent. To achieve this, the first stage of this study involved a three-step synthesis of benzylazides from benzaldehydes. Then, the resulting azides were reacted with dimethyl acetylene dicarboxylate under solvent-free and metal catalyst-free conditions for 2-3 minutes. As a result, symmetrical dimethyl 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylates were obtained in high yield. Furthermore, the optimal conditions for the reduction reaction of the symmetrical dimethyl 1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate derivatives with LTBA to yield regioselective aldehyde products were determined by varying the equivalent mole of reducing species, temperature, and solvent parameters. The effect of electron-withdrawing/donor groups at different positions on the benzene ring on the reaction was also investigated under optimized conditions. Additionally, the physical properties of all newly synthesized methyl 1-benzyl-4-carboxylate-5-formyl-1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole compounds were determined, and their chemical structures were elucidated using FTIR, ¹H, ¹³C-APT NMR, and HRMS techniques. In addition, X-ray crystallography and 2D NMR techniques such as HSQC and HMBC were employed to determine the position of the formyl group resulting from the regioselective reduction of the ester group. For the cyclization derivatives, namely 1,2,3-triazole-benzimidazole, 1,2,3-triazole-pyridazinone, and 1,2,3-triazole-pyridazinethione, they were synthesized by reacting the regioselective derivatives with *o*-phenylenediamine, *p*-substituted phenylhydrazines, and Lawesson's reagent, respectively. The chemical structures of these derivatives were elucidated using FTIR, ¹H, ¹³C-APT NMR, and HRMS techniques.

Science Code : 20114

Key Words : 1,2,3-Triazole, regioselective, benzimidazole, pyridazinone, pyridazinethione

Page Number : 223

Supervisor : Prof. Dr. Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim her zaman yol göstericim olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ'a çok teşekkür ederim. Tez izleme jüri üyelerim sayın Prof. Dr. Ali DİŞLİ ve sayın Doç. Dr. Çağatay DENGİZ hocalarıma hem tezime hem de doktora eğitim sürecime katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim. Laboratuvar çalışmalarında beraber çalışmaktan büyük onur duyduğum Altundaş Araştırma Grubundaki arkadaşlarıma teşekkür ederim. Çalışmalarında tüm imkanları ile yanımda olan Kimya Bölümü'ne ve Organik Kimya Ana Bilim Dalı hocalarım ve arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Aynı laboratuvarda olmasak bile her zaman destek gördüğüm arkadaşlarım Öğr. Gör. Kübra ÖZKAN HÜKÜM'e ve Arş. Gör. Mazlum TÜRK'e, Arş. Gör. Gökçe ÇALIŞ İSMETOĞLU'na ve Kübra ERDEM'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarımın devamlılığı konusunda maddi olarak katkı sağlayan TÜBİTAK'a (Proje No: 120Z876 ve 122Z571) katkılarından dolayı teşekkür ederim. İki boyutlu NMR analizlerim için sayın Prof. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN'e, X-ışını kırınımı analizlerim için sayın Prof. Dr. Yunus ZORLU hocama ve son olarak tüm akademik çalışmalarında yardımlarını hiç esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a çok teşekkür ederim. Biyolojik aktivite çalışmalarım için sayın Prof. Dr. Burhan ATEŞ hocama ve grubuna teşekkür ederim. Bu günlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan annem Arife YAĞIZ, babam Turan YAĞIZ'a ve ayrıca tüm aileme teşekkür ederim. Son olarak hep yanımda olan yol arkadaşım Haluk ERDEMİR'e ve sevgili yavrucağım kedim Boyoz'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. 1,2,3-Triazoller	3
2.2. 1,2,3-Triazollerin Halkalaşma Tepkimeleri	14
2.2.1. Benzimidazoller	14
2.2.2. Piridazinonlar	18
2.2.3. Piridazintiyonlar	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Materyal ve Araçlar	27
3.1.1. Analizlerde kullanılan cihazlar	27
3.1.2. Analizlerde kullanılan kimyasallar	27
3.2. Yerseçimli 1,2,3-Triazol Türevlerinin Genel Sentezi	28
3.2.1. Dimetil <i>N</i> -aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin (77a-m ve 82) sentezi	28
3.2.2. Yerseçimli metil <i>N</i> -süstitübenzil-5-formil-1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (78a-m) sentezi	28
3.2.3. Yerseçimli metil 5-formil- <i>N</i> -fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (83) sentezi	28
3.3. 1,2,3-Triazol Halkalaşma Tepkimeleri	30

Sayfa

3.3.1. 1,2,3-Triazol-benzimidazol türevlerinin (85a-m) sentezi.....	30
3.3.2. 1,2,3-Triazol-piridazinon türevlerinin (87a-e ve 89a-e) sentezi.....	30
3.3.3. 1,2,3-Triazol-piridazintiyon türevlerinin (90a-d ve 91a-d) sentezi	30
3.4. Deneysel.....	31
3.4.1. Yerseçimli 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	31
3.4.2. 1,2,3-Triazol içeren halkalaşma tepkimeleri	38
4. BULGULAR	43
4.1. Yerseçimli 1,2,3-Triazol Türevlerinin Fiziksel ve Spektroskopik Bulguları.....	43
4.1.1. (Süstitüefenil)metanollere ait (74a-m) bulgular	43
4.1.2. (Bromometil)-süstitüebenzenlere ait (75a-m) bulgular	43
4.1.3. (Azidometil)-süstitüebenzenlere ait (76a-m) bulgular	44
4.1.4. Dimetil <i>N</i> -benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin (77a-m) fiziksel ve spektroskopik bulguları	44
4.1.5. Yerseçimli metil <i>N</i> -süstitüebenzil-5-formil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (78a-m) fiziksel ve spektroskopik bulguları	71
4.1.6. Yerseçimli metil <i>n</i> -benzilsüstitüe-5-(hidroksimetil)-1 <i>h</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (79a-m) fiziksel ve spektroskopik bulguları ...	97
4.1.7. Azidobenzen türevinin (81) spektroskopik bulguları	122
4.1.8. Dimetil 1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevinin (82) fiziksel ve spektroskopik bulguları	123
4.1.9. Yerseçimli metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (84) fiziksel ve spektroskopik bulguları.....	124
4.1.10. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (83) fiziksel ve spektroskopik bulguları	125
4.2. 1,2,3-Triazol İçeren Halkalaşma Tepkimelerine ait Bulgular.....	126
4.2.1. 1,2,3-Triazol-benzimidazol halkalaşma türevlerinin fiziksel ve spektroskopik bulguları	126
4.2.2. 1,2,3-Triazol-piridazinon halkalaşma türevlerinin fiziksel ve spektroskopik bulguları	153

Sayfa

4.2.3. 1,2,3-Triazol-piridazintiyon halkalaşma türevlerinin fiziksel ve spektroskopik bulguları	168
5. TARTIŞMA	183
5.1. Yerseçimli 1,2,3-Triazollerin Sentezleri Üzerine Tartışma	183
5.1.1. Aril azürlerin (76a-m ve 81) sentezleri ve karakterizasyonları	183
5.1.2. 1,2,3-Triazol-4,5-diester (77a-m), 1,2,3-triazol-5-formil-4-ester ve 1,2,3-triazol-5-hidroksimetil-4-ester (78a-m ve 79a-m) türevlerinin sentezleri ve spektroskopik verileri üzerine elde edilen sonuçlar ve tartışma	184
5.1.3. Yerseçimli metil 5-formil- <i>N</i> -fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevi üzerine sonuç ve tartışma	195
5.2. 5-Formil-4-Ester-1,2,3-Triazollerin Halkalaşma Tepkimeleri Üzerine Sonuç ve Tartışma	196
5.2.1. 1,2,3-Triazol-benzimidazol Sentezi Üzerine Sonuç ve Tartışma	196
5.2.2. 1,2,3-Triazol-Pridazinon Sentezi Üzerine Sonuç ve Tartışma	198
5.2.3. 1,2,3-Triazol-Piridazintiyon Sentezi Üzerine Sonuç ve Tartışma	201
KAYNAKLAR	203
EKLER.....	211
EK-1. 2 boyutlu NMR.....	212
EK-2. Biyoaktivite sonuçları.....	213
ÖZGEÇMİŞ	221

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Yerseçimli ürün oluşumu için gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları..	34
Çizelge 3.2. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin	37
Çizelge 4.1. (Süstitüefenil) metanol alkol türevlerinin verim ve spektroskopik verileri	43
Çizelge 4.2. (Bromometil)-süstitüebenzen türevlerinin verimi ve spektroskopik verileri	43
Çizelge 4.3. (Azidometil)-süstitüebenzen türevlerinin verim ve spektroskopik verileri	44
Çizelge 5.1. Yerseçimli ürün oluşumu için gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları..	185
Çizelge 5.2. HSQC ve HMBC verileri sonucu 79a bileşiğinin C ve H analizi.....	192
Çizelge 5.3. Yerseçimli metil 5-formil- <i>N</i> -fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin optimizasyon çalışması.....	195

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Azot içeren heterohalkalı bileşikler	1
Şekil 1.2. Aldehit işlevsel grubunun farklı organik gruplara dönüşüm şeması	2
Şekil 2.1. 1,2,3-Triazol tautomerik yapıları	3
Şekil 2.2. Amit bağları ve 1,2,3-triazol türevlerinin bağ-uzunluk kıyaslaması	3
Şekil 2.3. Ticari olarak kullanılan 1,2,3-triazol içeren ilaç etken maddeleri	4
Şekil 2.4. Huisgen, Fokin ve Sharpless'in 1,2,3-triazol halkasının için sentez tasarımları	5
Şekil 2.5. İç alkin kullanımına bağlı olarak siklokatalizasyon yöntemiyle trisüstitüe triazollerin sentezi için genel gösterim	6
Şekil 2.6. Chuprakov ve arkadaşlarının geliştirdiği sentez yöntemi.....	6
Şekil 2.7. Bertozzi ve arkadaşları tarafından geliştirilen SPAAC yöntemi	7
Şekil 2.8. Majeed ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi	7
Şekil 2.9. 2007 Yılında gerçekleştirilen çalışmadaki 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi	8
Şekil 2.10. Farina ve grubunun 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi.....	8
Şekil 2.11 Sokolnikova ve grubunun 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi.....	9
Şekil 2.12 Ciu ve çalışma arkadaşlarının 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi.....	9
Şekil 2.13 Pokhodylo ve arkadaşlarının 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi	10
Şekil 2.14. Nagarajan ve grubunun 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi.....	10
Şekil 2.15. Baykal ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi	11
Şekil 2.16. Pokhodylo ve arkadaşlarının simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi	12
Şekil 2.17. 1,2,3-Triazol halkasındaki trisüstitüe ürün oluşumu için literatürdeki yöntemler	13
Şekil 2.18. Benzimidazol yapısı.....	14
Şekil 2.19. a) Benzimidazol H-tautomerisi, b) Benzimidazollerin amfoterik uçları	14

Şekil	Sayfa
Şekil 2.20. B ₁₂ Vitamin yapısı	15
Şekil 2.21. Benzimidazol çekirdeği içeren ilaçlar	16
Şekil 2.22. Hoebrecker tarafından sentezlenen ilk benzimidazol türevleri	16
Şekil 2.23. Karboksilik asit ve türevlerinden benzimidazol eldesi.....	17
Şekil 2.24. Bistrovic ve arkadaşlarının sentezledikleri 1,2,3-triazol-benzimidazol molekül yapısı	17
Şekil 2.25. Sahay ve arkadaşlarının sentezledikleri en etkili anti tümör aktivite gösteren triazol-benzimidazol yapısı	18
Şekil 2.26. Ashok ve arkadaşlarının sentezledikleri indol-triazol-benzimidazol melez yapı.....	18
Şekil 2.27. Piridazinon halkasının H-tautomerisi	19
Şekil 2.28. Piridazinon halkasının yaygın olarak kullanılan sentez yöntemi	19
Şekil 2.29. Piridazinon halkası içeren bazı ilaç etken maddeleri.....	20
Şekil 2.30. Anti-proliferatif etkiye sahip piridazinon yapısı.....	20
Şekil 2.31. Yu ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve etkin inhibisyon etkisine sahip molekül yapısı	20
Şekil 2.32. Wang ve diğerleri tarafından sentezlenen ve yüksek inhibisyon etkisine sahip moleküllerin yapısı	21
Şekil 2.33. Xing ve çalışma arkadaşlarını tarafından sentezlenen ve yüksek c-Met inhibisyon etkisine sahip molekülün yapısı	21
Şekil 2.34. Dorsch ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen ve yüksek c-Met inhibisyon etkisine sahip molekülün yapısı	22
Şekil 2.35. Piridazin-3(2 <i>H</i>)-on (66) ve piridazin-3(2 <i>H</i>)-tiyon (67) yapı formülleri.....	22
Şekil 2.36. Piridazin-3(2 <i>H</i>)-tiyon bileşiklerinin kükürtleme genel tepkimeleri	23
Şekil 2.37. Doğal inhibitörler ile Bussolari ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve etkin inhibisyon etkisine sahip moleküllerin yapıları	23
Şekil 2.38. Gangar ve diğerleri tarafından sentezlenen ve etkin inhibisyon etkisine sahip molekülün yapısı	24
Şekil 3.1. Yerseçimli 1,2,3-triazollerin sentez şeması	29
Şekil 3.2. 1,2,3-Triazol halkalaşma tepkimeleri	31

Şekil	Sayfa
Şekil 3.3. 74a-m Bileşiklerinin genel sentezi	32
Şekil 3.4. 75a-m Bileşiklerinin genel sentezi	32
Şekil 3.5. 76a-m Bileşiklerinin sentez şeması	33
Şekil 3.6. Dimetil 1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin genel sentezi	33
Şekil 3.7. Yerseçimli indirgenme ürünlerinin sentez şeması	34
Şekil 3.8. 78a-m ve 79a-m Bileşiklerinin LTBA ile indirgenme tepkimesi	35
Şekil 3.9. Azidobenzen (81) sentez şeması.....	36
Şekil 3.10. Dimetil 1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevinin sentezi	36
Şekil 3.11. Metil 5-formil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin (83) indirgeme tepkimesi.....	37
Şekil 3.12. Metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (84) sentezi.....	37
Şekil 3.13. Metil 5-formil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (83) sentezi	38
Şekil 3.14. 1,2,3-Triazol-benzimidazol (85a-m) yapılarının genel sentezi	39
Şekil 3.15. 1,2,3- Triazol-piridazinon (87a-d , 89a-d) yapılarının genel sentezi	40
Şekil 3.16. 87e ve 89e bileşiklerinin sentez şeması	41
Şekil 3.17. 1,2,3-Triazol-piridazitiyon (90a-d , 91a-c) yapılarının genel sentezi	42
Şekil 3.18. 5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>d</i>]piridazin-4-tiyon bileşiğinin sentez şeması	42
Şekil 4.1. 77a Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	45
Şekil 4.2. 77a Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	46
Şekil 4.3. 77a Bileşiğinin HRMS spektrumu	46
Şekil 4.4. 77b Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	47
Şekil 4.5. 77b Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	48
Şekil 4.6. 77b Bileşiğinin HRMS spektrumu	48
Şekil 4.7. 77c Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	49

Şekil	Sayfa
Şekil 4.8. 77c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.9. 77c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	50
Şekil 4.10. 77d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	51
Şekil 4.11. 77d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	52
Şekil 4.12. 77d Bileşiğinin HRMS spektrumu	52
Şekil 4.13. 77e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.14. 77e Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	54
Şekil 4.15. 77e Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	54
Şekil 4.16. 77f Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	55
Şekil 4.17. 77f Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	56
Şekil 4.18. 77f Bileşiğinin HRMS spektrumu	56
Şekil 4.19. 77g Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	57
Şekil 4.20. 77g Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	58
Şekil 4.21. 77g Bileşiğinin HRMS spektrumu	58
Şekil 4.22. 77h Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	59
Şekil 4.23. 77h Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	60
Şekil 4.24. 77h Bileşiğinin HRMS spektrumu	60
Şekil 4.25. 77i Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	61
Şekil 4.26. 77i Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	62
Şekil 4.27. 77i Bileşiğinin HRMS spektrumu	62
Şekil 4.28. 77j Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	63
Şekil 4.29. 77j Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	64
Şekil 4.30. 77j Bileşiğinin HRMS spektrumu	64
Şekil 4.31. 77k Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	65
Şekil 4.32. 77k Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	66
Şekil 4.33. 77k Bileşiğinin HRMS spektrumu	66

Şekil	Sayfa
Şekil 4.34. 77l Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	67
Şekil 4.35. 77l Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	68
Şekil 4.36. 77l Bileşiğinin HRMS spektrumu	68
Şekil 4.37. 77m Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	69
Şekil 4.38. 77m Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	70
Şekil 4.39. 77m Bileşiğinin HRMS spektrumu	70
Şekil 4.40. 78a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	71
Şekil 4.41. 78a Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	72
Şekil 4.42. 78a Bileşiğinin HRMS spektrumu	72
Şekil 4.43. 78b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	73
Şekil 4.44. 78b Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	74
Şekil 4.45. 78b Bileşiğinin HRMS spektrumu	74
Şekil 4.46. 78c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.47. 78c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	76
Şekil 4.48. 78c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	76
Şekil 4.49. 78d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	77
Şekil 4.50. 78d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	78
Şekil 4.51. 78d Bileşiğinin HRMS spektrumu	78
Şekil 4.52. 78e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.53. 78e Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.54. 78e Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	80
Şekil 4.55. 78f Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	81
Şekil 4.56. 78f Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	82
Şekil 4.57. 78f Bileşiğinin HRMS spektrumu	82
Şekil 4.58. 78g Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	83
Şekil 4.59. 78g Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	84

Şekil	Sayfa
Şekil 4.60. 78g Bileşiğinin HRMS spektrumu	84
Şekil 4.61. 78h Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	85
Şekil 4.62. 78h Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	86
Şekil 4.63. 78h Bileşiğinin HRMS spektrumu	86
Şekil 4.64. 78i Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil 4.65. 78i Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	88
Şekil 4.66. 78i Bileşiğinin HRMS spektrumu	88
Şekil 4.67. 78j Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	89
Şekil 4.68. 78j Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	90
Şekil 4.69. 78j Bileşiğinin HRMS spektrumu	90
Şekil 4.70. 78k Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	91
Şekil 4.71. 78k Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	92
Şekil 4.72. 78k Bileşiğinin HRMS spektrumu	92
Şekil 4.73. 78l Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 4.74. 78l Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	94
Şekil 4.75. 78l Bileşiğinin HRMS spektrumu	94
Şekil 4.76. 78m Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil 4.77. 78m Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	96
Şekil 4.78. 78m Bileşiğinin HRMS spektrumu	96
Şekil 4.79. 79a Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	97
Şekil 4.80. 79a Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	98
Şekil 4.81. 79a Bileşiğinin HRMS spektrumu	98
Şekil 4.82. 79b Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 4.83. 79b Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	100
Şekil 4.84. 79b Bileşiğinin HRMS spektrumu	100
Şekil 4.85. 79c Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	101

Şekil	Sayfa
Şekil 4.86. 79c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	102
Şekil 4.87. 79c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	102
Şekil 4.88. 79d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	103
Şekil 4.89. 79d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	104
Şekil 4.90. 79d Bileşiğinin HRMS spektrumu	104
Şekil 4.91. 79e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	105
Şekil 4.92. 79e Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	106
Şekil 4.93. 79e Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	106
Şekil 4.94. 79f Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	107
Şekil 4.95. 79f Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	108
Şekil 4.96. 79f Bileşiğinin HRMS spektrumu	108
Şekil 4.97. 79g Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	109
Şekil 4.98. 79g Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	110
Şekil 4.99. 79g Bileşiğinin HRMS spektrumu	110
Şekil 4.100. 79h Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	111
Şekil 4.101. 79h Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	112
Şekil 4.102. 79h Bileşiğinin HRMS spektrumu	112
Şekil 4.103. 79i Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	113
Şekil 4.104. 79i Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	114
Şekil 4.105. 79i Bileşiğinin HRMS spektrumu	114
Şekil 4.106. 79j Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	115
Şekil 4.107. 79j Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	116
Şekil 4.108. 79j Bileşiğinin HRMS spektrumu	116
Şekil 4.109. 79k Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	117
Şekil 4.110. 79k Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	118
Şekil 4.111. 79k Bileşiğinin HRMS spektrumu	118

Şekil	Sayfa
Şekil 4.112. 79l Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	119
Şekil 4.113. 79l Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	120
Şekil 4.114. 79l Bileşiğinin HRMS spektrumu	120
Şekil 4.115. 79m Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	121
Şekil 4.116. 79m Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	122
Şekil 4.117. 79m Bileşiğinin HRMS spektrumu	122
Şekil 4.118. 82 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	123
Şekil 4.119. 84 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	124
Şekil 4.120. 83 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	125
Şekil 4.121. 83 Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	126
Şekil 4.122. 85a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	127
Şekil 4.123. 85a Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	128
Şekil 4.124. 85a Bileşiğinin HRMS spektrumu	128
Şekil 4.125. 85b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	129
Şekil 4.126. 85b Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	130
Şekil 4.127. 85b Bileşiğinin HRMS spektrumu	130
Şekil 4.128. 85c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	131
Şekil 4.129. 85c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	132
Şekil 4.130. 85c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	132
Şekil 4.131. 85d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	133
Şekil 4.132. 85d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	134
Şekil 4.133. 85d Bileşiğinin HRMS spektrumu	134
Şekil 4.134. 85e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	135
Şekil 4.135. 85e Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	136
Şekil 4.136. 85e Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	136
Şekil 4.137. 85f Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	137

Şekil	Sayfa
Şekil 4.138. 85f Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	138
Şekil 4.139. 85f Bileşiğinin HRMS spektrumu	138
Şekil 4.140. 85g Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	139
Şekil 4.141. 85g Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	140
Şekil 4.142. 85g Bileşiğinin HRMS spektrumu	140
Şekil 4.143. 85h Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	141
Şekil 4.144. 85h Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	142
Şekil 4.145. 85h Bileşiğinin HRMS spektrumu	142
Şekil 4.146. 85i Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	143
Şekil 4.147. 85i Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	144
Şekil 4.148. 85i Bileşiğinin HRMS spektrumu	144
Şekil 4.149. 85j Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	145
Şekil 4.150. 85j Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	146
Şekil 4.151. 85j Bileşiğinin HRMS spektrumu	146
Şekil 4.152. 85k Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	147
Şekil 4.153. 85k Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	148
Şekil 4.154. 85k Bileşiğinin HRMS spektrumu	148
Şekil 4.155. 85l Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	149
Şekil 4.156. 85l Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	150
Şekil 4.157. 85l Bileşiğinin HRMS spektrumu	150
Şekil 4.158. 85m Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	151
Şekil 4.159. 85m Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	152
Şekil 4.160. 85m Bileşiğinin HRMS spektrumu	152
Şekil 4.161. 87a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	153
Şekil 4.162. 87a Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	154
Şekil 4.163. 87a Bileşiğinin HRMS spektrumu	154

Şekil	Sayfa
Şekil 4.164. 87b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	155
Şekil 4.165. 87b Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	156
Şekil 4.166. 87b Bileşiğinin HRMS spektrumu	156
Şekil 4.167. 87c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	157
Şekil 4.168. 87c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	158
Şekil 4.169. 87c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	158
Şekil 4.170. 87d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	159
Şekil 4.171. 87d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	160
Şekil 4.172. 87d Bileşiğinin HRMS spektrumu	160
Şekil 4.173. 89a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	161
Şekil 4.174. 89a Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	162
Şekil 4.175. 89a Bileşiğinin HRMS spektrumu	162
Şekil 4.176. 89b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	163
Şekil 4.177. 89b Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	164
Şekil 4.178. 89b Bileşiğinin HRMS spektrumu	164
Şekil 4.179. 89c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	165
Şekil 4.180. 89c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	166
Şekil 4.181. 89c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	166
Şekil 4.182. 89d Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	167
Şekil 4.183. 89d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	168
Şekil 4.184. 89d Bileşiğinin HRMS spektrumu	168
Şekil 4.185. 90a Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	169
Şekil 4.186. 90a Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	170
Şekil 4.187. 90a Bileşiğinin HRMS spektrumu	170
Şekil 4.188. 90b Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	171
Şekil 4.189. 90b Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	172

Şekil	Sayfa
Şekil 4.190. 90b Bileşiğinin HRMS spektrumu	172
Şekil 4.191. 90c Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	173
Şekil 4.192. 90c Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	174
Şekil 4.193. 90c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	174
Şekil 4.194. 90d Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	175
Şekil 4.195. 90d Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	176
Şekil 4.196. 90d Bileşiğinin HRMS spektrumu	176
Şekil 4.197. 91a Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	177
Şekil 4.198. 91a Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	178
Şekil 4.199. 91a Bileşiğinin HRMS spektrumu	178
Şekil 4.200. 91b Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	179
Şekil 4.201. 91b Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	180
Şekil 4.202. 91b Bileşiğinin HRMS spektrumu	180
Şekil 4.203. 91c Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	181
Şekil 4.204. 91c Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	182
Şekil 4.205. 91c Bileşiğinin HRMS spektrumu.....	182
Şekil 5.1. Benzil azür bileşiklerine kadar olan sentezlerde elde edilen bileşiklerin işlevsel gruplarına ait IR bandları	183
Şekil 5.2. 1,2,3-Triazol halkasındaki karbon atomlarının konumu.....	184
Şekil 5.3. Yerseçimli indirgenme ürünlerinin sentez şeması	185
Şekil 5.4. Optimizasyon çalışmalarında alınan farklı ön denemelere ait ¹ H NMR spektrumları	187
Şekil 5.5. 77a , 78a ve 79a bileşiklerinin ¹ H NMR spektrum analiz.....	188
Şekil 5.6. LTBA' nın substrata atağı sonucu meydana gelebilecek ürünlerin genel gösterimi	189
Şekil 5.7. Butler ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri yerseçimli sentez	190
Şekil 5.8. Yasuri ve arkadaşlarının DİBALH ile indirgeme için öngördükleri şelat oluşumu.....	190

Şekil	Sayfa
Şekil 5.9. 79a Bileşiğinin HSQC-APT NMR spektrumu	192
Şekil 5.10. 79a Bileşiğinin HMBC-APT NMR spektrumu	193
Şekil 5.10. Metil 1-(4-klorobenzil)-5-formil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin ORTEP gösterimi	194
Şekil 5.11. Metil 1-(3-Nitroenzil)-5-formil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin ORTEP gösterimi	194
Şekil 5.13. Metil 5-formil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin (83) indirgeme tepkimesi	195
Şekil 5.14. 82 , 83 ve 84 Bileşiklerinin ¹ H NMR analiz spektrumları.....	196
Şekil 5.15. 78a ve 85a Bileşiklerinin ¹ H NMR analiz spektrumları.....	197
Şekil 5.16. 78a ve 85a Bileşiklerinin FTIR spektrumları.....	198
Şekil 5.17. 78a ve 87a Bileşiklerinin FTIR analiz spektrumları	199
Şekil 5.18. 78a ve 87a Bileşiklerinin ¹ H NMR spektrumları	199
Şekil 5.19. Nitro grubunun mezomerik etkisi	200
Şekil 5.20. 87e Bileşiğinin ¹ H NMR analiz spektrumu	200
Şekil 5.21. 87a ve 89a Bileşiklerinin FTIR analiz spektrumları	201
Şekil 5.21. 87a ve 90a Bileşikleri için ¹³ C-APT NMR spektrumları	202

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

δ

Delta

D

Debye

Açıklamalar

Kısaltmalar

Açıklamalar

2B NMR

2 Boyutlu Nükleer Manyetik Rezonans

Anti-HIV

Anti-Human Immunodeficiency Virus

Anti-TB

Anti-Tüberküloz

APT

Attached Proton Test

CuAAC

Bakır Katalizli Azür-Alkin Siklokatılma

DİBALH

Diizobütilalüminyum Hidrür

Gsak

Geri Soğutucu Altında Kaynatma

HMBC

Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu

HRMS

Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi

HSQC

Heteronükleer Tek-Kuantum Tutarlılık Spektroskopisi

IBX

2-İyodoksibenzoik Asit

IC₅₀

Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyon

İTK

İnce Tabaka Kromatografisi

LR

Lawresson's Reaktifi

LTBA

Lityum tri-*ter*-bütoksialüminyum Hidrür

RuAAC

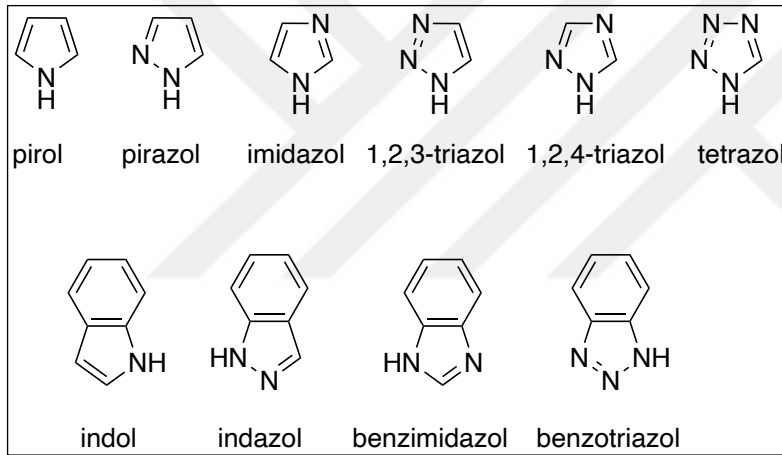
Rutenyum Katalizli Azür-Alkin Siklokatılma

SPAAC

Gerilim-Destekli Alkin-Azür Siklokatılma

1. GİRİŞ

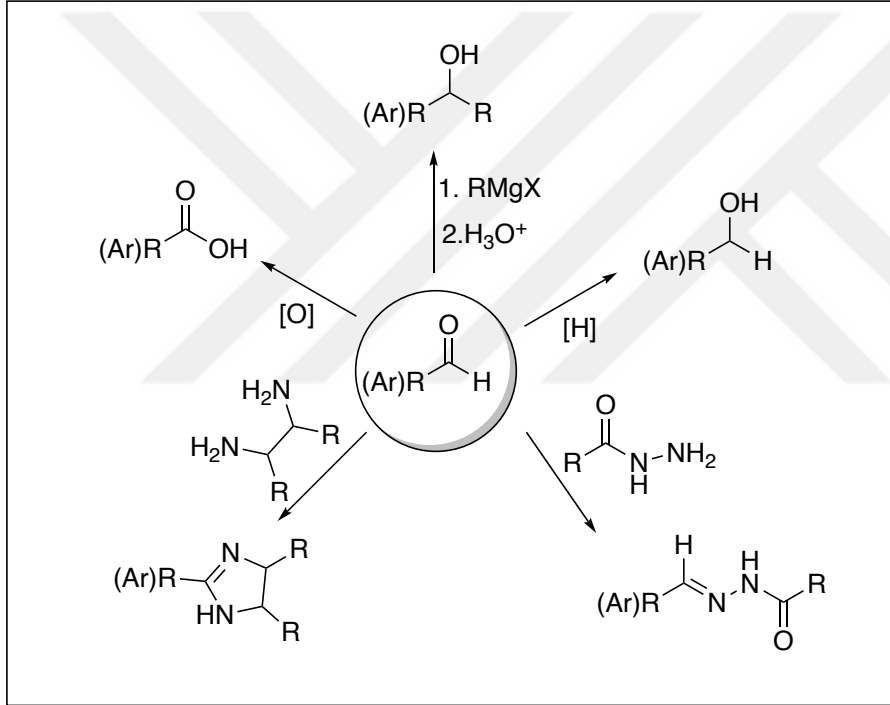
Heterohalkalı bileşikler, azot (N), kükürt (S) ve oksijen (O) gibi bir veya daha fazla hetero atomu içeren organik yapılar olarak tanımlanmaktadır. Heterohalkalı bileşiklerin endüstri ve tıbbi kimya alanında geniş uygulamaya sahip olmaları, bu bileşiklerin sentezlerine ait yöntemlerin keşfedilmesini ve geliştirilmesini hızlandırmıştır. Beşli halkada bir ya da daha fazla sayıda azot atomu içeren heterohalkalı bileşikler azoller olarak adlandırılır. Azoller; bünyesinde bulundurduğu azot atomunun sayısına göre, pirol, pirazol ile imidazol, triazol ve tetrazoller olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca, azot bazlı benzen kaynaşık bileşikler de indol, indazol, benzimidazol ve benzotriazol olarak bilinmektedir (Şekil 1.1), (Sammes, 1979).



Şekil 1.1. Azot içeren heterohalkalı bileşikler

Azollerin biyo uyumlulukları dikkate alındığında farmakoforik etkileşimleri sayesinde ilaç etken maddelerinde yer almakta ve bu sınıf bileşiklerin yer aldığı çalışmalar ise literatürde hız kazanarak artmaktadır. Azoller; anti-kanser, anti-HIV, anti-TB, anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-fungal ve anti-mikrobiyel gibi çok çeşitli biyolojik etkiye sahip yapılar olup, ayrıca tarım ilaçlarında, boya ve polimer sektöründe de dikkat çekmektedirler (Aher ve diğerleri, 2009; Ben Nejma ve diğerleri, 2018; Buckle ve diğerleri, 1983; Giffin ve diğerleri, 2008; Irajı ve diğerleri, 2017; Jeong ve diğerleri, 2016; Kacprzak, 2005; Kacprzak ve diğerleri, 2005; Labbe ve diğerleri, 1990; Mao ve diğerleri, 2017; Mu ve diğerleri, 2021; Safronov ve diğerleri, 2020; Turkmen ve diğerleri, 2022; Veeramreddy ve diğerleri, 2015; Wang ve diğerleri, 2021; Wang ve diğerleri, 2010; Yagiz ve diğerleri, 2021).

Aldehitler ($R-CHO$) içerdikleri bir oksijen atomunun polar yapısı sayesinde yüksek dipol momente sahiptir ve bu sayede kimyasal tepkimelere açık ve tepkime yatkınlıkları çoğu işlevsel gruba oranla fazladır. Bu işlevsel grubu içeren organik bileşikler doğal veya sentetik olarak kimyasal katkı maddelerinde, gıda fermantasyonlarında, meyvelerin olgunlaşmasında ve organik kimya sentezlerinde çıkış bileşiği olarak kullanılan ya da ara basamaklarda oluşturulması hedeflenen önemli öncül moleküllerdir. Farklı sentez yolları ile elde edilen bu karbonil grubunu bileşikler, farklı gruplarla tepkime vermeleri sonucu organik kimyada hedeflenen çeşitli yapılarının oluşturulmasında önemli rol oynamaktadırlar (Carey ve Sundberg, 2007).

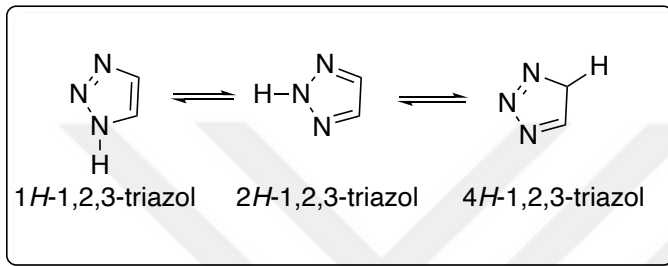


Şekil 1.2. Aldehit işlevsel grubunun farklı organik gruplara dönüşüm şeması

2. GENEL BİLGİLER

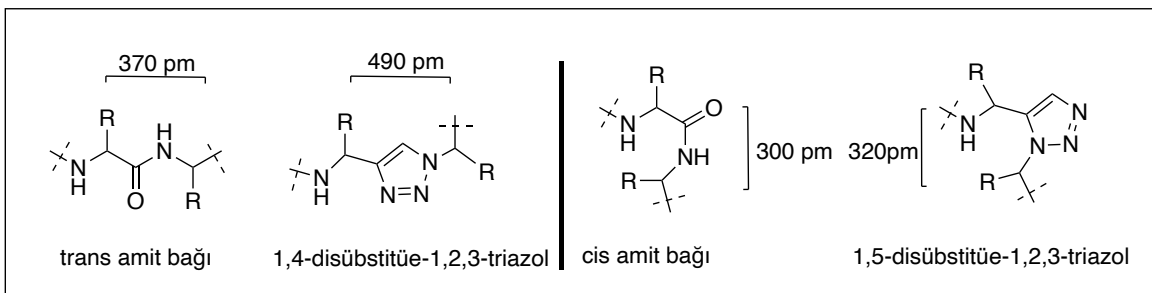
2.1. 1,2,3-Triazoller

1,2,3-Triazol bileşikleri, yapılarında üç azot (N) atomunun homolog bir dizi halinde sıralanmasıyla oluşan beş üyeli heterohalkalı bileşiklerdir. Şekil 2.1’ de görüldüğü gibi süstitüe olmamış 1,2,3-triazollerin üç farklı tautomerik yapısı mevcuttur.



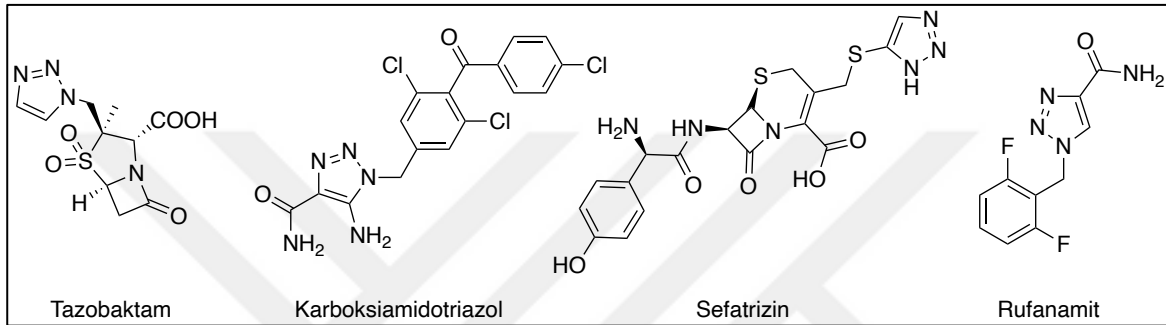
Şekil 2.1. 1,2,3-Triazol tautomerik yapıları

1,2,3-Triazol halkası, asidik ve bazik koşullarda hidroliz olmadıkları gibi yükseltgenme ve indirgenme tepkimelerine karşı da dirençlidirler. Dipol momentleri (yaklaşık 5 D) yüksektir ve hidrojen bağı yapabilirler. Bu da biyolojik yapılara kolaylıkla bağlanabilmelerini sağlar ve çözünürlüklerini artırır (Kharb ve diğerleri, 2011; Lazrek ve diğerleri, 2001; Yan ve diğerleri, 2010). Ayrıca triazol motifleri, biyoaktif moleküllerde etkili amit taşıyıcılarıdır. Bu motifler, peptit bağlarında, aromatik halkada, ikili bağlarda ve bir imidazol halkası üzerinde biyoizosterik etki gösterirler ve bağlayıcı olarak kullanılırlar (Şekil 2.2.) (Agalave ve diğerleri, 2011; Aleixo ve diğerleri, 2018; Angell ve Burgess, 2007; Chu ve Liu, 2011).



Şekil 2.2. Amit bağları ve 1,2,3-triazol türevlerinin bağ-uzunluk kıyaslaması

Triazol halkalarının bu biyouyumlu yapısı tıbbi kimya alanındaki önemlerini artırmış ve birçok ilaç etken maddesinde yerini almıştır (Şekil 2.3.). Ayrıca bu yapıların antimikrobiyal, antitümör, antioksidan, enzim inhibitörü, antidepresan, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antihipertansive gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere umut vaat eden yapılar olduğu literatürde bildirilmektedir (Agalave ve diğerleri, 2011; Aher ve diğerleri, 2009; Aleixo ve diğerleri, 2018; Turkmen ve diğerleri, 2022; Yagiz ve diğerleri, 2021).

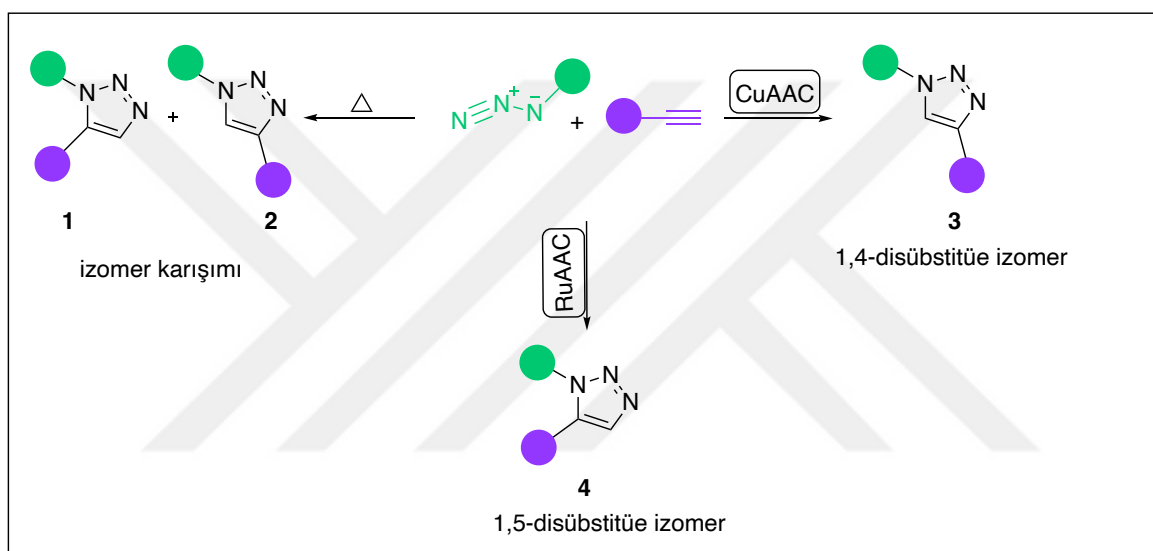


Şekil 2.3. Ticari olarak kullanılan 1,2,3-triazol içeren ilaç etken maddeleri

1,2,3-Triazol sentezi 1888 yılında von Pechmann tarafından ilk kez bahsedilmiş olsa da 1961 yılında Huisgen tarafından geliştirilen 1,3-dipolar siklokataliz tepkimesi ile literatürde ün kazanmıştır. Huisgen, termal koşullar altında bir azür ile bir uç alkinin etkileşimi sonucu 1,2,3-triazol halkasını oluşturmuş, ancak bu yöntemde zayıf yereşimlilik (yereşimli) (1,4 ve 1,5-disüstitüe-1,2,3-triazoller), düşük kimyasal verim ve yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyulması organik sentezlerde çok fazla uygulanma alanı bulamamasına neden olmuştur (Huisgen, Szeimies ve Möbius, 1967).

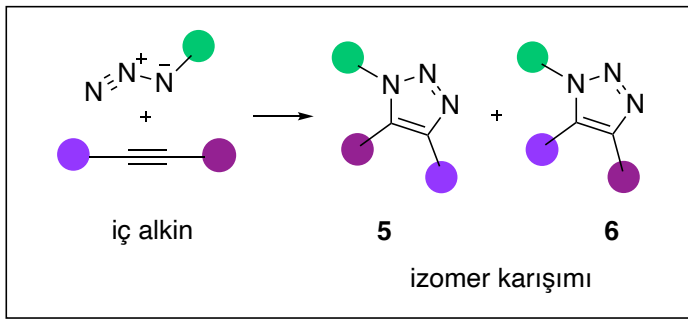
1,2,3-Triazol halkasının önemi 2000'li yılların başında Sharpless ve çalışma arkadaşları tarafından vurgulanmıştır. Sharpless ve çalışma arkadaşlarının, 'Klik kimyası' olarak bilinen Bakır Katalizli Azür-Alkin Siklokataliz (CuAAC) yöntemi ile yereşimli 1,2,3-triazol halkasının sentezini literatüre kazandırılmasında çığır açmış ve bu yöntemde çok yüksek verimlerde 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazollerin eldesi yereşimli olarak gerçekleştirilmiştir (Kolb, Finn, ve Sharpless, 2001). Diğer yereşimli izomer olan 1,5-disüstitüe-1,2,3-triazollerin sentezi ise 'Rutenyum Katalizli Azür-Alkin Siklokataliz (RuAAC)' yöntemini geliştiren Fokin ve diğerleri tarafından başarılmıştır (Şekil 2.4.) (Kick ve diğerleri, 2016). Bu yöntemlerin sağladığı üstünlüklerin ışığında 1,2,3-triazollerin

sentezinde birçok metal katalizörü içeren ve/veya içermeyen yaklaşımlar geliştirilmiş ve çeşitli sentetik yöntemler oluşturulmuştur (Agard, Prescher ve Bertozzi, 2004; Baskin ve diğerleri, 2007; Baykal, Zhang, Knelles, Alt, ve Plietker, 2019; Chuprakov, Chernyak, Dudnik ve Gevorgyan, 2007; Codelli, Baskin, Agard ve Bertozzi, 2008; Cui ve diğerleri, 2021; Farina, Fernandez, Fraile, Martin ve Martin, 1989; Laughlin, Baskin, Amacher ve Bertozzi, 2008; Majeed, Liu, Zhou ve Zhang, 2021; Pokhodylo, Savka ve Obushak, 2018; Pokhodylo, Shyyka ve Obushak, 2021; Shanmugavelan ve diğerleri, 2011; Sokolnikova, Proidakov ve Kizhnyaev, 2021).



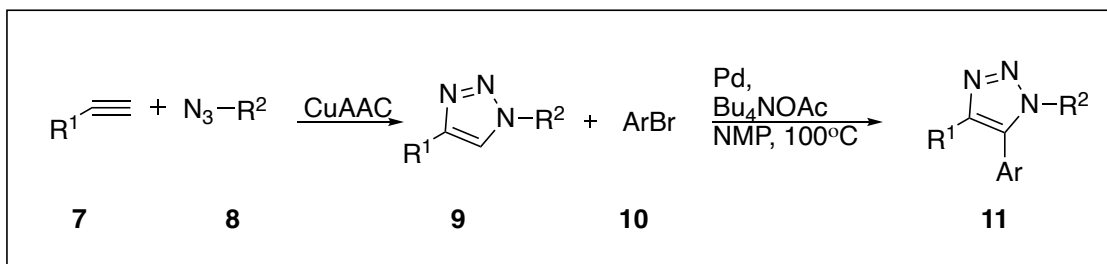
Şekil 2.4. Huisgen, Fokin ve Sharpless'in 1,2,3-triazol halkasının için sentez tasarımları

Kullanılan metal katalizörleri sayesinde iki izomerdan birinin baskın olarak elde edilmesi 1,2,3-triazollerin literatürdeki önemini büyük ölçüde geliştirmiştir (Kick ve diğerleri, 2016; Kolb ve diğerleri, 2001). İlerleyen çalışmalarda aynı metal katalizörleri varlığında uç alkin yerine asimetrik bir iç alkin kullanılarak yerseçimli 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol molekülleri sentezlenmesi istenilmiş ancak 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol halkasının C4 ve C5 konumundaki farklı süstitüentlere bağlı olarak iki izomerin geleneksel yöntemdeki gibi ürün karışımını oluşturduğu belirtilmiştir (Agard ve diğerleri, 2004; Baskin ve diğerleri, 2007; Codelli ve diğerleri, 2008; Farina ve diğerleri, 1989; Laughlin ve diğerleri, 2008; Boehmer ve McLachlan, 2007). Bu nedenle geliştirilen birçok sentez yönteminin 1,4-disüstitüe ve 1,5-disüstitüe yapılarıdaki yerseçimlilik için oldukça avantajlı iken simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe sentezler için başarısının sınırlı olduğu görülmüştür (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. İç alkin kullanımına bağlı olarak siklokatılma yöntemiyle trisüstitüe triazollerin sentezi için genel gösterim

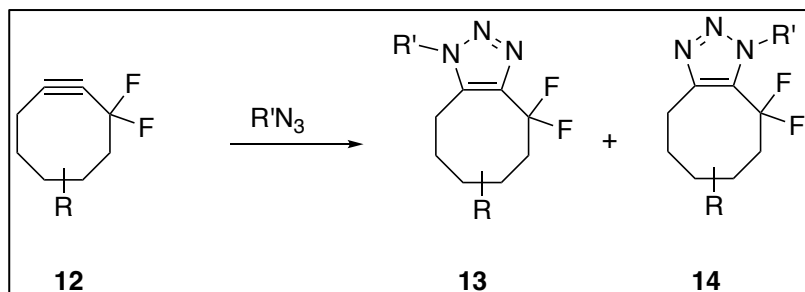
Üç farklı grup/atomla süstitüe olmuş 1,2,3-triazollerin sentezlenmesi hedeflendiğinde genellikle metal katalizörüne ihtiyaç duyulduğu disüstitüe-1,2,3-triazol yapıları için geliştirilen yöntemlerin bu adımda işe yaramadığı ve birden fazla adımda istenilen hedef bileşiğe ulaşıldığı görülmektedir. Literatür çalışmalarına bakıldığında, 2007 yılında üç farklı grup/atom barındıran simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi için iki basamakta yapıldığı görülmüştür. Çalışmada önce Sharpless tarafından geliştirilen CuAAC yöntemi ile uç alkinler ile organik azürlerin tepkimesinden 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazoller (**9**) sentezlenmiş ve daha sonra paladyum katalizörü kullanılarak farklı aril bromürlerle 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazol halkasının C5 konumunun arillenmesi sağlanarak hedeflenen simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazoller (**11**) izole edilmiştir (Şekil 2.6.) (Chuprakov ve diğerleri, 2007).



Şekil 2.6. Chuprakov ve arkadaşlarının geliştirdiği sentez yöntemi

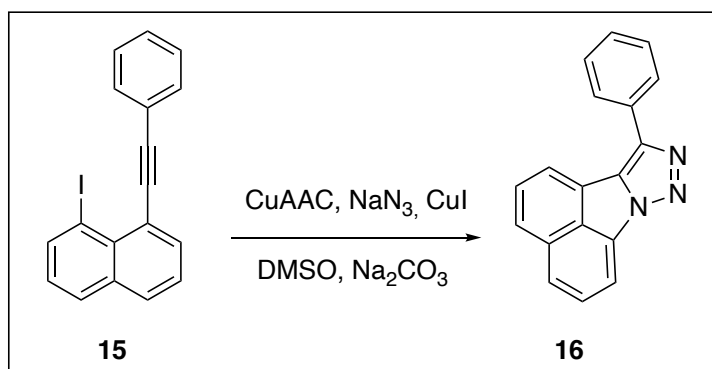
Bertozzi ve grubu 2004 yılında, metal katalizörüne ihtiyaç duymadan geliştirdikleri Gerilim-Destekli Alkin-Azür Siklokatılma (SPAAC) yöntemini uygulayarak azür molekülleri ve halkada farklı süstitüent içeren simetrik olmayan siklooktin bileşiklerinin siklokatılma tepkimesiyle 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol türevleri sentezlemişlerdir. Şekil 2.7' de görüldüğü gibi tepkimede 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol türevleri 1,2,3-triazol

halkasının C4 ve C5 konumundaki grupların farklılığına bağlı olarak iki izomer karışımı (**13**, **14**) oluşmaktadır (Agard ve diğerleri, 2004; Codelli ve diğerleri, 2008; Laughlin ve diğerleri, 2008).



Şekil 2.7. Bertozzi ve arkadaşları tarafından geliştirilen SPAAC yöntemi

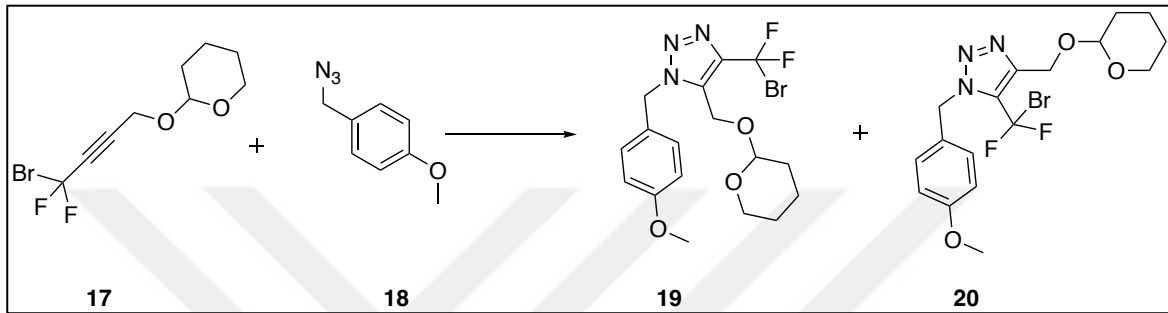
Siklokatalizasyon tepkimesi ile metal katalizörü olmaksızın 1,2,3-triazol halkasında oluşturulması istenilen yerseçimliliğin neredeyse mümkün olmadığı literatür çalışmalarına bakıldığında görülmektedir. Metal katalizörü kullanımı ile yapılan diğer bir çalışmada indol halkasında oluşturulmak istenen 1,2,3-triazol halkası için metal katalizörü varlığında 1-iyodo-8-(feniletini)naftalen (**15**) ve sodyum azürün etkileştirilmesi ile 1,2,3-triazol-indol kaynaşık 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol (**16**) bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.8) (Majeed ve diğerleri, 2021).



Şekil 2.8. Majeed ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi

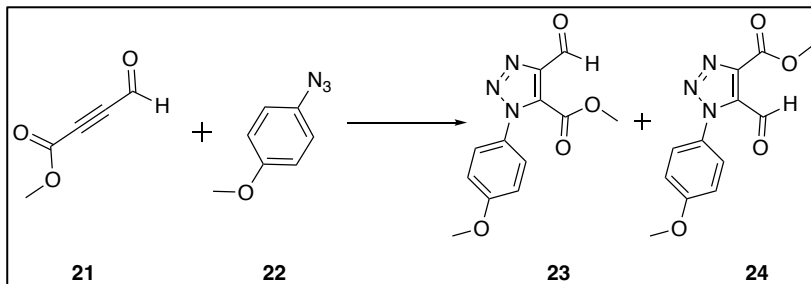
Simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol türevlerindeki en büyük sorunlardan biri de asimetrik iç alkin yapısına bağlı karbonil grubu veya farklı grup/atomların olduğu moleküller kullanıldığında izomer karışım oluşumu ve bu izomerlerin birbirinden ayrılma güçlüğüdür. 2007 Yılındaki çalışma da farklı iç alkinler ile benzil azürler arasında

gerçekleştirilen siklokatalıma tepkimeleri sonucunda asimetrik 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin iki izomerinin oluştuğu ve bu izomerlerin karışım ortamından ayrılma güçlüğü vurgulanmıştır (Şekil 2.9). İç alkin kullanımındaki bu izomer karışımının elde edilmesinin yanı sıra yalnızca bir ürünün baskın ürün olarak alınamaması yerseçimli sentezlerin önündeki en büyük engel olduğu düşünülmektedir (Boehmer ve McLachlan, 2007).



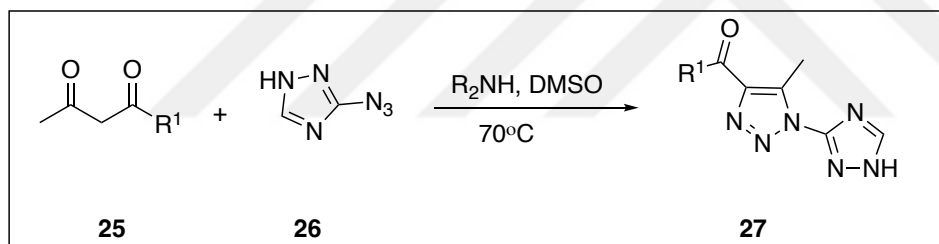
Şekil 2.9. 2007 Yılında gerçekleştirilen çalışmadaki 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol sentezi

1,4,5-Trisübstitüe-1,2,3-triazol moleküllerinin sentezlerine ilişkin çalışmaların azlığının yanı sıra özellikle 1,2,3-triazol halkasının 4,5- konumlarında farklı dikarbonil grubu içeren 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerine ait çalışmalar literatürde neredeyse yok denecek kadar azdır. Farklı dikarbonil grubunu birlikte içeren 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazollere ait örnek bir çalışmada, iç alkin ve azür bileşiklerinin geleneksel siklokatalıma yöntemi ile 1,2,3-triazolün iki izomerin aynı anda oluştuğu ve elde edilen izomerlerin birbirinden ayrılmasının zorluğunu bildirilmiştir. Yerseçimli 1,4,5-trisübstitüe ürün oluşumları için 1,3-dipolar siklokatalıma sentez yönteminin uygulanmasının asimetrik iç/uç alkin ve azür kullanımı ile gerçekleştirilemeyeceği görülmekte ve bu nedenle yerseçimli sentezlerdeki bu eksikliğin giderilmesi yönündeki çalışmaların daha fazla araştırma gerektirdiği açıktır (Şekil 2.10) (Farina ve diğerleri, 1989).



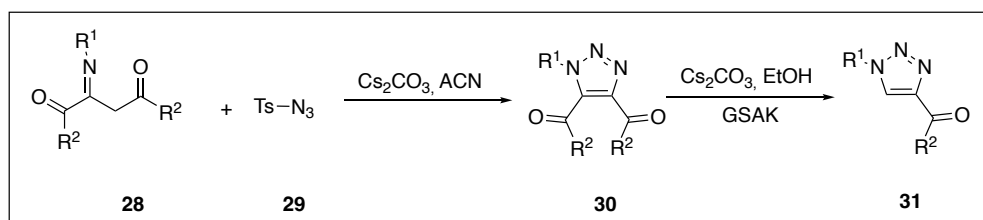
Şekil 2.10. Farina ve grubunun 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol sentezi

Alkin-azür siklokatılma tepkimesi genelinde 1,2,3-triazol halkasında 1,4,5-trisübstitüe türevlerinden yerseçimli ürünlerin baskın olarak elde edilememesi araştırmacıları, dikarbonil bileşikleri (etkin metilen bileşikleri, diketo bileşikleri) ile amin ara ürünleri veya organik katalizör kullanılmaksızın doğrudan enolat ara ürünü üzerinden ilerleyen enamin-azür veya enolat-azür [3+2] siklokatılma yönteminin geliştirmesine yönlendirmiştir (Baykal ve diğerleri, 2019; Cui ve diğerleri, 2021; Pokhodylo ve diğerleri, 2021; Pokhodylo ve diğerleri, 2018; Shanmugavelan ve diğerleri, 2011; Sokolnikova ve diğerleri, 2021). Enamin-azür veya enolat-azür [3+2] siklokatılmaya dayalı yöntemlerin 1,2,3-triazol motiflerinin sentezi için bir dönüm noktası olarak literatürde yerini aldığı görülmektedir. Sokolnikova ve çalışma arkadaşları 2021 yılında, bir etkin metilen (dikarbonil bileşikleri) bileşiğini amin katalizörleri varlığında enamin yapılarını sentezlediklerini ve ardından bu enamin yapıları ile çeşitli azür ile etkileştirerek simetrik olmayan 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.11) (Sokolnikova ve diğerleri, 2021).



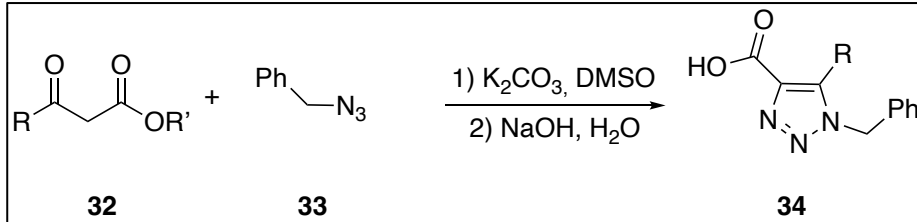
Şekil 2.11 Sokolnikova ve grubunun 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol sentezi

Enamin-azür [3+2] siklokatılmaya dayalı diğer bir çalışmada ise Cui ve çalışma arkadaşları 1,4-difenil-2-(fenilamino)büt-2-en-1,4-dion ile tosil azürlerin etkileştirilmesinde C4 ve C5 konumlarında aynı karbonil grubu içeren simetrik 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerini elde ettiklerini ve ardından C-C bağınyı heterolitik kırarak 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol yapılarını oluşturduklarını raporlamışlardır (Şekil 2.12) (Cui ve diğerleri, 2021).



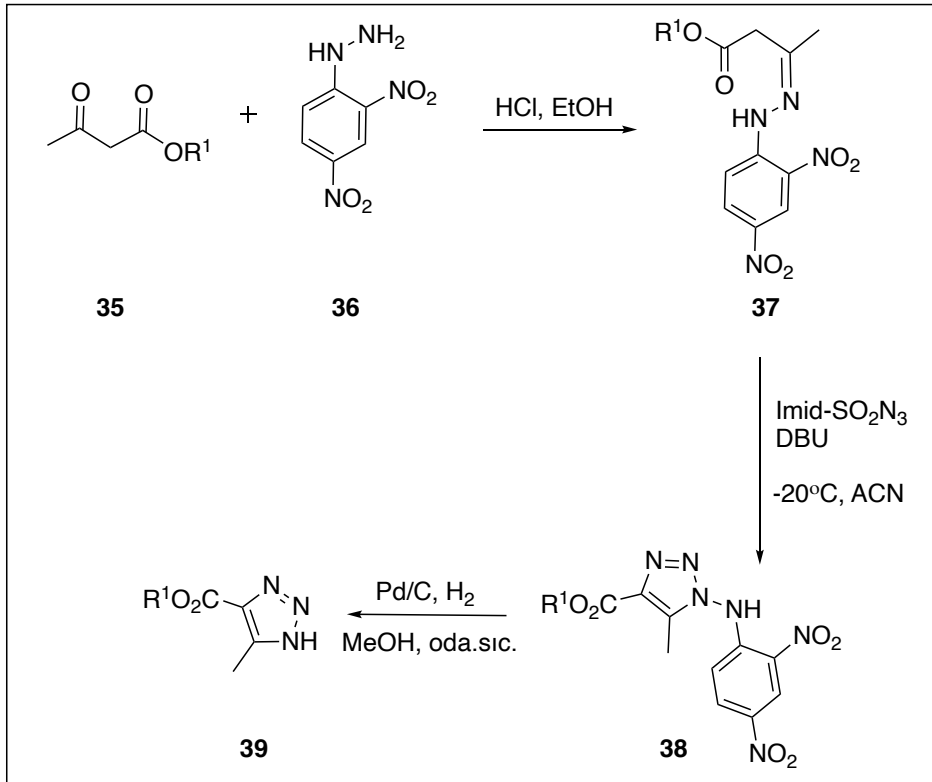
Şekil 2.12 Cui ve çalışma arkadaşlarının 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol sentezi

Başka bir çalışmada ise β -keto esterler ile alkil azürlerin bazik koşullar altında enolat geçiş kompleks üzerinden hedeflenen 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol türevleri sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.13) (Pokhodylo ve diğerleri, 2021).



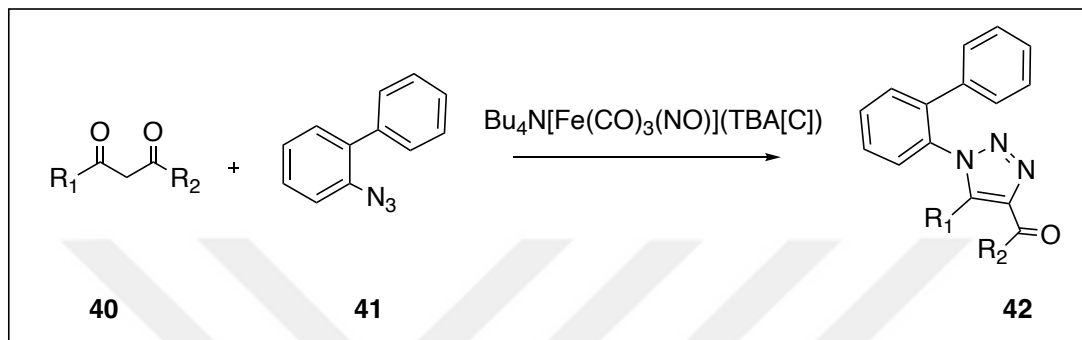
Şekil 2.13 Pokhodylo ve arkadaşlarının 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi

β -Keto ester bileşiklerini 2,4-dinitrofenilhidrazinlerin diazo transfer yoluyla ilk adımda 1-amino-1,2,3-triazol türevlerinin elde edildiği ve daha sonra sentezlenen 1-amino-1,2,3-triazollerin Pd/C, H_2 katalizörü kullanarak N-N bağı kırılması sonucu 4,5-disüstitüe-1,2,3-triazollerin oluşturulduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sentez yöntemi açısından Huisgen siklokatlama yöntemine göre daha üstün verimlilikli ürün oluşumunu sağladıklarını vurgulamışlardır (Şekil 2.14) (Shanmugavelan ve diğerleri, 2011).



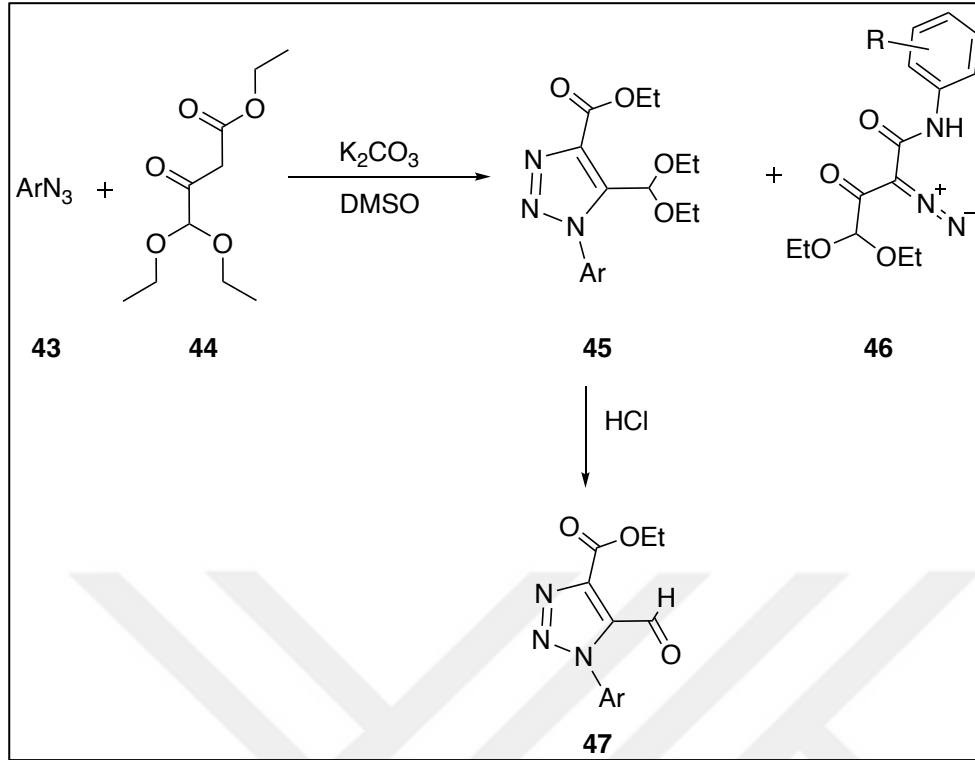
Şekil 2.14. Nagarajan ve grubunun 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi

Etkin metilen bileşiği kullanılarak gerçekleştirilen diğer bir çalışmada 2019 yılında Baykal ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada mikrodalga yöntemi ile, benzil azürler ile diketo bileşiklerinin Fe metali barındıran $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})](\text{TBA}[\text{C}])$ kompleksi ile simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol halkasını yüksek verimle sentezlemişlerdir (Şekil 2.15) (Baykal ve diğerleri, 2019).



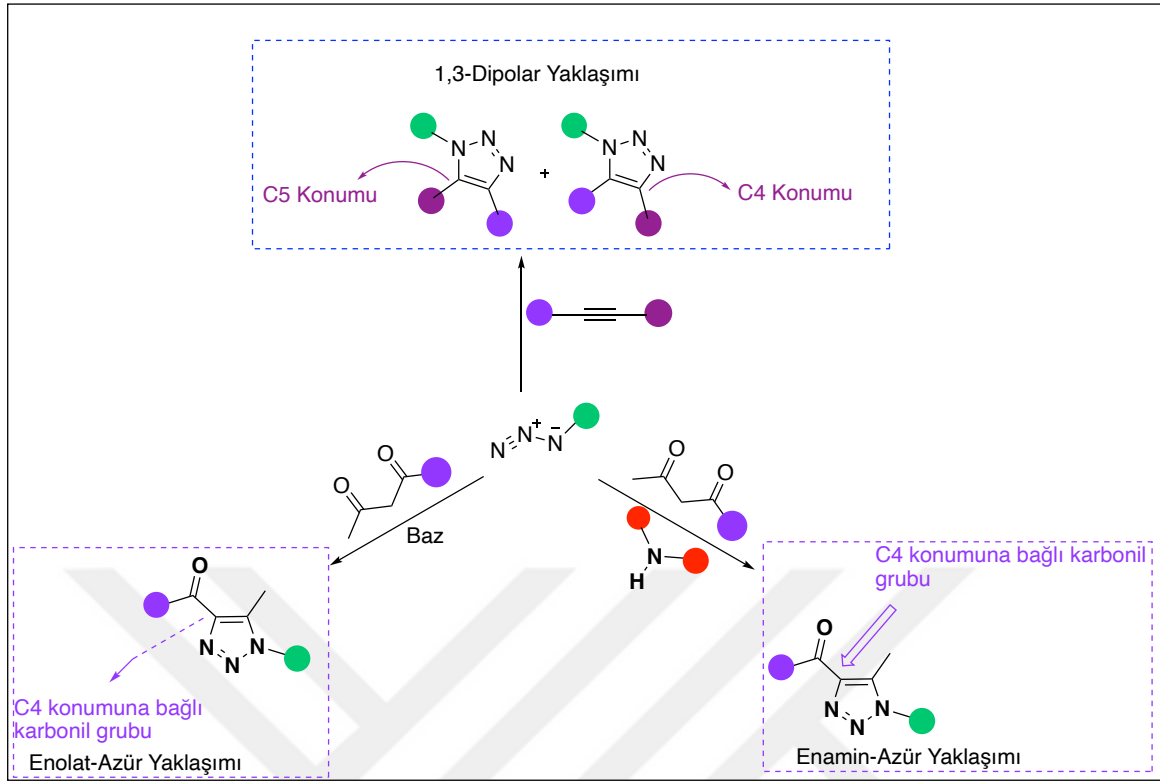
Şekil 2.15. Baykal ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi

2018 Yılındaki diğer bir çalışmada, farklı azürler ile etil 4,4-dietoksi-3-oksobütanoat bileşiklerinin tepkimesinden 1-süstitüe-5-(dietoksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (45) ve 2-diazo-4,4-dietoksi-N-(2-nitrofenil)-3-oksobutanamit (46) yapılarını izole edilmiş ve sonraki adımlarında ana ürün 1-süstitüe-5-(dietoksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (45) türevleri sulu ortamda asidik hidroliz yapılarak etil 1-süstitüe-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerine (47) dönüştürüldüğü bildirilmiştir (Şekil 2.16) (Pokhodylo ve diğerleri, 2018). Elde edilen etil 1-süstitüe-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin C5 konumunda oluşturulan aldehit grubu organik kimya sentezlerinde önemli bir yere sahiptir. Aldehit gruplarının tepkimeye girme yatkınlığının fazla olması ester, keton gibi işlevsel gruplarla kıyaslandığında daha basit ve hızlı reaksiyon verdikleri temel bir öngörüdür. Bu nedenledir ki, birçok sentez çalışmalarında aldehit grupları ya çıkış bileşiği ya da bir bileşiğin türevlendirme adımında yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.16. Pokhodylo ve arkadaşlarının simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol sentezi

Özet olarak, yapılan literatür araştırmaları sonucunda hem 1,3-dipolar hem de enolat-azür veya enamin-azür siklokatalizma yöntemleriyle 1,2,3-triazol halkasının C4 ve C5 konumunda asimetrik karbonil grubu içeren yapıların sentezine ait çalışmaların eksikliği devam etmektedir. 1,3-Dipolar yöntemi ile asimetrik dikarbonil grubu içeren iç alkin kullanıldığında meydana gelebilecek 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol izomerlerinden birinin seçimli olarak elde edilememesi genel bir sorun olarak özetlenirken enolat-azür veya enamin-azür yöntemlerinde kullanılan dikarbonil bileşiklerindeki bir karbonil karbonunun oluşacak triazol halkasının karbon donörü olarak yer alması ve ayrıca diğer karbonil yapısının C4 konumundaki karbonun süstitüenti olarak oluşması hedeflenecek ürünlerin geniş yelpazede sentezlerini kısıtlamaktadır. Bu yöntemlerin dezavantajları dikkate alındığında özellikle dikarbonil grupları içeren simetrik olmayan 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi için literatürde uygun bir yöntemin olmadığı ve yeni bir yaklaşıma ihtiyaç olduğu göze çarpmaktadır (Şekil 2.17).



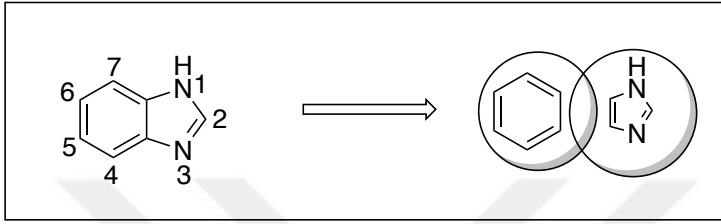
Şekil 2.17. 1,2,3-Triazol halkasındaki trisüstitüe ürün oluşumu için literatürdeki yöntemler

Literatürden edinilen bilgiler ışığında, tezin ilk adımında simetrik olmayan dikarbonil bileşikleri (formil ve ester) içeren 1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinin metal katalizörüne ihtiyaç duymadan daha çevreci yalnızca bir izomerin elde edileceği yeni bir yöntemle sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu hedefe yönelik olarak literatürdeki sentez tasarımlarında farklı olarak, ilk adımda metal katalizörsüz geleneksel 1,3-dipolar siklokatalım yaklaşımı ile 4 ve 5 pozisyonlarında ester grupları içeren simetrik dimetil 1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat yapıları sentezlenmiştir. Ardından elde edilen dimetil 1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerindeki ester gruplarından birinin hacimli bir indirgen olan LTBA ile yerseçimli indirgenmesi sonucunda hedeflenen metil 1-süstitüearil-4-karboksilat--5-formil-1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol izomerleri yeni bir yöntemle sentezlenmiştir.

2.2. 1,2,3-Triazollerin Halkalaşma Tepkimeleri

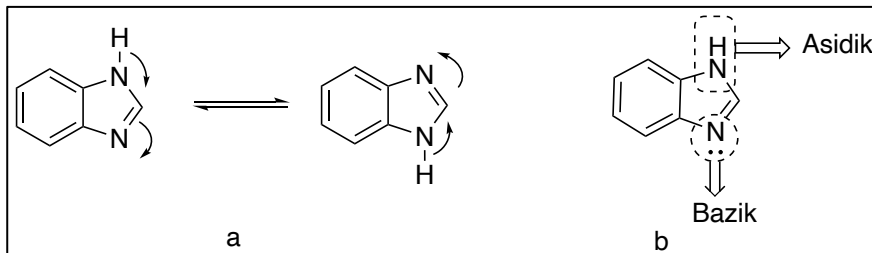
2.2.1. Benzimidazoller

Benzimidazol, benzen halkası ile imidazol halkasının 4- ve 5- konumlarında kaynaştığı bisiklik heteroaromatik bileşiktir.



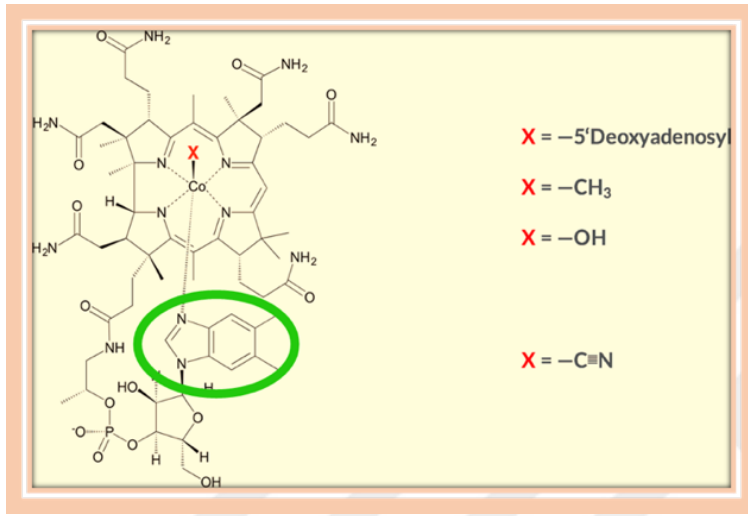
Şekil 2.18. Benzimidazol yapısı

Benzimidazol halkasının, N atomu üzerinde bir H atomu olması halinde H-tautomerisi meydana gelmektedir (Şekil 2.19a). Molekülün imidazol kısmındaki 1- ve 3- konumlarında bulunan iki azot atomu, benzimidazol halkasına amfoterik özellik kazandırmaktadır (Şekil 2.19b). Benzimidazol halkası (pK_a 5,5), imidazol halkasından (pK_a 7,0) daha zayıf bir bazdır (Kohara ve diğerleri, 1996; Mederski ve diğerleri, 2004; Richards ve diğerleri, 2004). Genellikle polar çözücüler içinde çözünür ve apolar organik çözücüler içinde düşük çözünürlüğe sahiptir. Benzimidazol türevleri pek çok doğal üründe ve ilaçların yapısında yer aldığı görülmektedir. Benzimidazol halkası içeren bileşiklerin, anti-kanser, anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-inflamatuvar, anti-tüberküloz, anti-diyabetik, anti-histaminik, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-parazit, anti-oksidan, anti-hipertenser, anti-koagülan gibi biyolojik etkinliğe sahiptir oldukları literatür çalışmalarından bilinmektedir (Boiani ve Gonzalez, 2005; Chernov'yants ve diğerleri, 1999; Chu ve Liu, 2011; Mckellar ve Scott, 1990; Narasimhan ve diğerleri, 2012; Rossignol ve Maisonneuve, 1984).



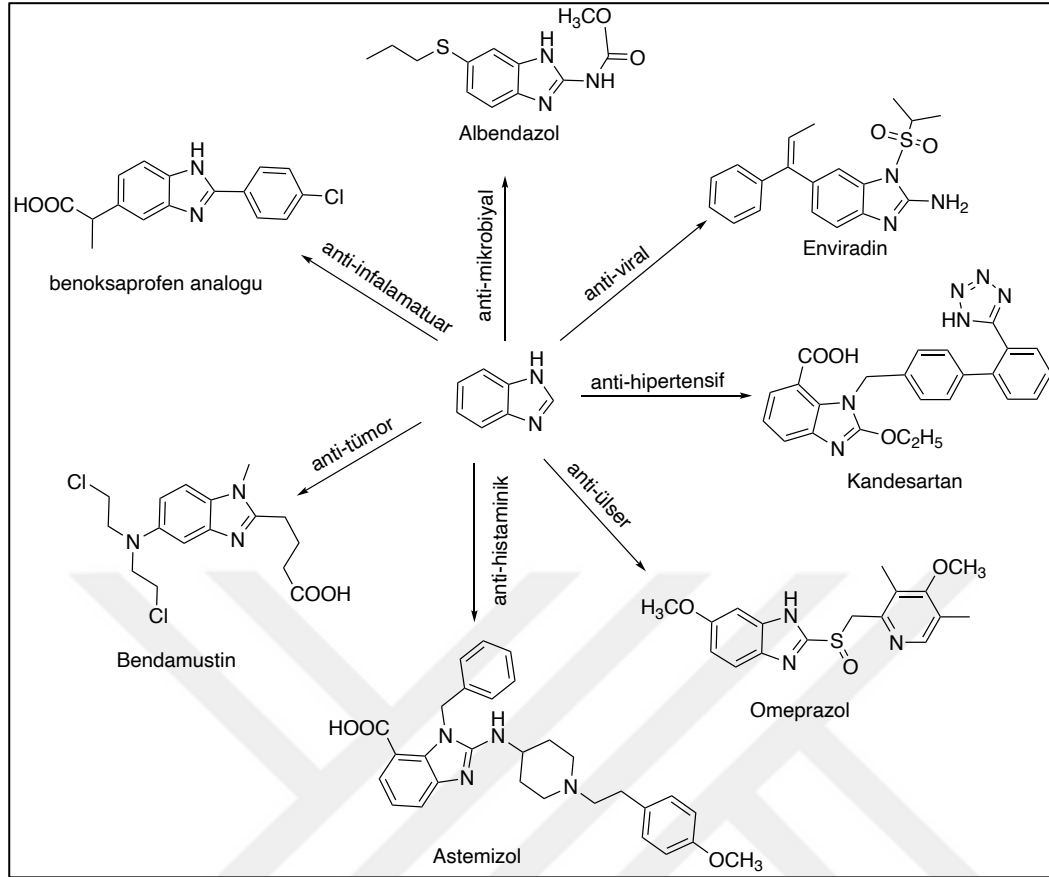
Şekil 2.19. a) Benzimidazol H-tautomerisi, b) Benzimidazollerin amfoterik uçları

Benzimidazol çekirdeğinin tedavi edici potansiyeli, 1944 yılında Amerikalı biyokimyacı Woolley tarafından ilk kez bazı biyolojik tepkileri ortaya çıkarmak için pürin bazlarına benzer şekilde hareket edebileceğini ileri sürmesiyle başlamıştır (Brink ve Folkers 1949). 1950'li Yıllarda Brink ve çalışma arkadaşları benzimidazol halkasını B₁₂ vitamininin ayrılmaz bir parçası olduğunu bildirmeleri sonucu bu korların literatürdeki önemlerinin artmasına neden olmuştur (Şekil 2.20).



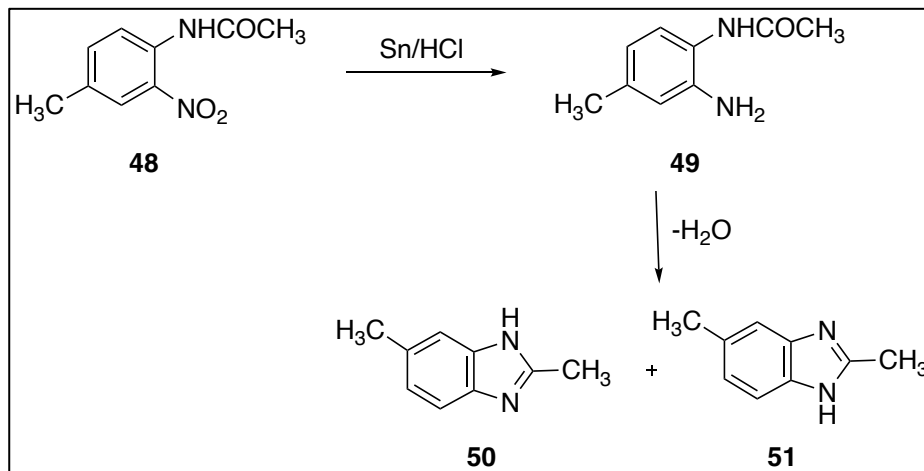
Şekil 2.20. B₁₂ Vitamin yapısı

Benzimidazol çekirdeği etrafındaki sübstitüentlerin optimizasyonu ile antihelmintikler olarak albendazol, mebendazol, tiabendazol; proton pompası inhibitörleri olarak omeprazol, lansoprazol, pantoprazol; antihistaminik olarak astemizol; antiviral olarak enviradin; antihipertansifler olarak kandesarten, sileksetil ve telmisartan gibi birçok ilacın etken maddeleri olarak yer alması (Şekil 2.21) ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılması bu bileşiklerin önemini arttırdığı açıktır.



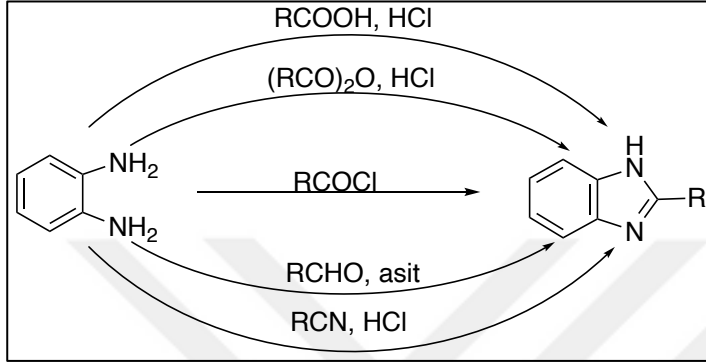
Şekil 2.21. Benzimidazol çekirdeği içeren ilaçlar

Benzimidazol bileşiklerinin ilk sentezi, Şekil 2.22'de gösterildiği gibi 1872' de Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-etilasetanilitin indirgenmesi ve sonra ısıtılmasıyla su ayrılması sonucu 2,5- ve 2,6-dimetilbenzimidazol türevleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Hobrecker, 1872).



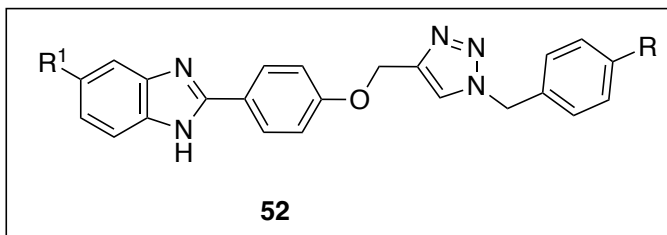
Şekil 2.22. Hoebrecker tarafından sentezlenen ilk benzimidazol türevleri

Benzimidazol halkası içeren türevlerin geniş uygulama alanına sahip olması bu tür bileşiklerin sentezine olan ilgiyi arttırmıştır. Karboksilik asit ve türevlerinin *o*-fenilendiamin bileşikleriyle kenetlenmesi sonucu kolaylıkla sentezlerinin gerçekleştiği bilinmektedir (Şekil 2.23) (DeSimone, Currie, Mitchell, Darrow ve Pippin, 2004; Matheus, Violante, Garden, Pinto ve Fernandes, 2007) .



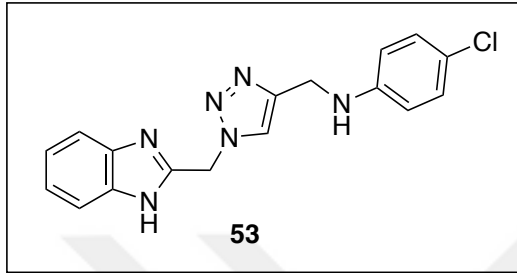
Şekil 2.23. Karboksilik asit ve türevlerinden benzimidazol eldesi

Benzimidazol çekirdeğinin ticari olarak satılan pek çok ilaç etken maddesinin yapısında bulunmasının yanı sıra diğer heterohalkalı bileşiklerle bir araya gelerek daha güçlü etkileşim gerçekleştirmeleri bu yapıların literatürdeki güncelliğini arttırmakta ve birçok çalışma konusunda ana iskelet olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, akciğer kanserinin tedavisi için birçok hedefte etkili güçlü inhibitörler olarak yeni benzimidazol türevlerinin sentezini içeren bir çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmada, 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol halkası ile benzimidazol halkası içeren yeni türevlerin, Klik kimyası, mikrodalga ve ultrason ışınlaması yöntemini ile sentezleyerek bu türevleri pankreatik adenokarsinom (CFPAC-1), servikal karsinom (HeLa) ve kolorektal adenokarsinom (SW620) gibi insan kanser hücrelerinde *in vivo* çalışmalarını gerçekleştirdiği ve kanser hücrelerindeki büyümeyi iki kat azaltıldığı bildirilmiştir (Şekil 2.24) (Bistrovic ve diğerleri, 2018).



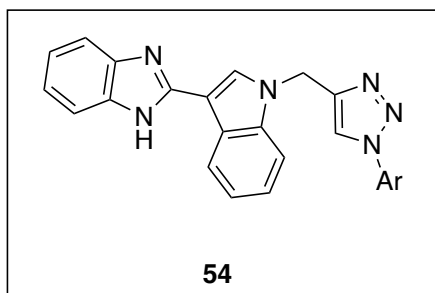
Şekil 2.24. Bistrovic ve arkadaşlarının sentezledikleri 1,2,3-triazol-benzimidazol molekül yapısı

2017 Yılında Sahay ve grubu tarafından yapılan çalışmada tümör hücrelerinin büyümesini önleyici (anti-proliferatif) ajanlar olarak sentezledikleri yeni 1,2,3-triazol-benzimidazol türevlerinin böbrek kanseri hücre (UO-31) hattında etkili olduklarını ve sentezledikleri türevler içerisinde **53** bileşiğinin en etkili olduğunu bildirilmiştir (Şekil 2.25) (Sahay ve Ghalsasi, 2017).



Şekil 2.25. Sahay ve arkadaşlarının sentezledikleri en etkili anti tümör aktivite gösteren triazol-benzimidazol yapısı

İndol-benzimidazol-1,2,3-triazol üçlü melez yapısının çalışıldığı diğer bir çalışmada üçlü heterohalkalı bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı anti-tüberküler ajan olarak ve çeşitli çok sayıda bakteri ve mantar suşuna karşı anti-mikrobiyal ve anti-oksidan etki gösterdiklerini bildirilmiştir (Şekil 2.26) (Ashok, Gundu, Aamate ve Devulapally, 2018a, 2018b).

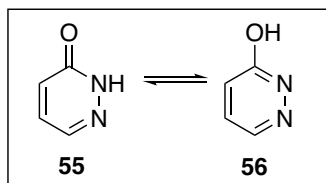


Şekil 2.26. Ashok ve arkadaşlarının sentezledikleri indol-triazol-benzimidazol melez yapı

2.2.2. Piridazinonlar

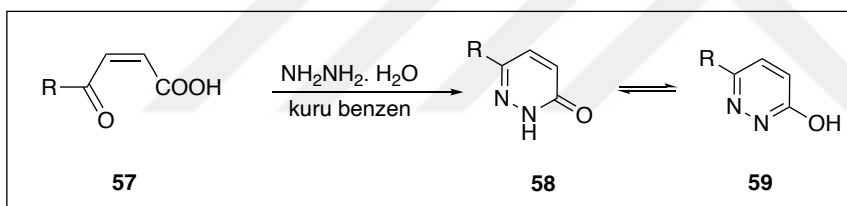
Piridazinonlar (piridazin-3(2*H*)-onlar), piridazin sınıfı bileşiklerin bir alt üyesi olup altı üyeli bir halkanın 1 ve 2 konumlarında iki azot atomu içeren ve bu azot atomlarına komşu bir karbonil grubu barındıran bir aromatik bileşiktir. Piridazinon halkası Şekil 2.27’de

görüldüğü gibi bir H-tautomeriye sahiptir. Azot atomu üzerinden sübstitüe olmamış 3(2*H*)-piridazinonlar zayıf asitlerdir ve güçlü bazlarla ve hatta bazıları amonyak ve aminlerle tuzlarını oluştururlar (Akhtar ve diğerleri, 2016; Ashok ve diğerleri, 2018b; Dubey ve Bhosle, 2015; Saini, M., Mehta, Das ve Saini, G., 2016).



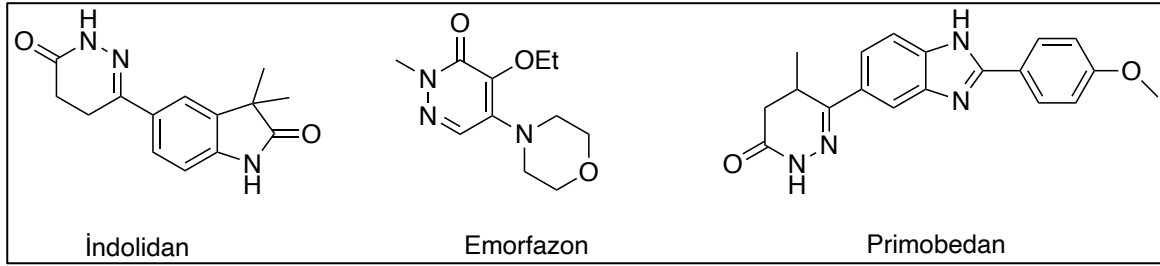
Şekil 2.27. Piridazinon halkasının H-tautomerisi

Piridazinonlar birçok sentez yöntemi ile elde edilse de genel olarak diketo bileşiklerinin hidrazin türevleriyle ısıtılması sonucunda elde edildiği görülmektedir (Akhtar ve diğerleri, 2016).



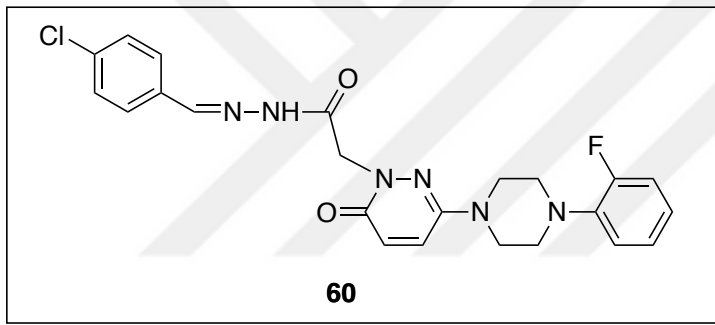
Şekil 2.28. Piridazinon halkasının yaygın olarak kullanılan sentez yöntemi

Gerek ilaç etken maddesi olmaları gerekse farmakolojik alanında geniş çalışma yelpazesinde olmaları bu halkanın ‘Harika Çekirdek (Wonder Nucleus)’ olarak tanımlanmasına neden olmuştur (Akhtar ve diğerleri, 2016; Dubey ve Bhosle, 2015). Ayrıca bu halkalı yapıların, ilaçların ve zirai kimyasalların sentezi için ara ürünler olarak kullanıldığı bilinmektedir. Ateş düşürücüler, kan trombosit agregasyon inhibitörleri, kardiyotoni ve antihipertansif ajanlar, miyokardiyal görüntüleme ajanları, bronşiyal astım alerjisi, antikonvülsanlar, antidepresanlar ve anksiyolitikler gibi birçok çalışmada piridazinon türevleri içerdiği görülmektedir (Akhtar ve diğerleri, 2016; Samanta ve diğerleri, 2011). Piyasada piridazinon halkası içeren ilaç etken maddelerine yüksek tansiyon tedavisinde indolidan, bemoradan, pimobendan ve levosimendan, antidepresan olarak minaprin, antiinflamatuar olarak emorfazon ve kardiyotonik olarak azanrinon örnek olarak verilebilir (Siddiqui ve diğerleri, 2020) (Şekil 2.29).



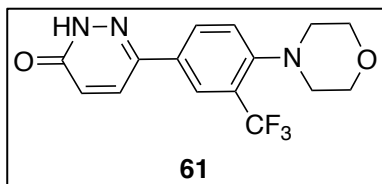
Şekil 2.29. Piridazinon halkası içeren bazı ilaç etken maddeleri

Özdemir ve çalışma arkadaşları bir seri yeni piridazinon türevlerini sentezlediklerini ve bu türevlerin insan kolon kanserine karşı toksik olmayan ve diğer hücrelere yayılmasını durduran anti-proliferatif ajan olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Ozdemir, Basak-Turkmen, Ayhan, Ciftci ve Uysal, 2019) (Şekil 2.30).



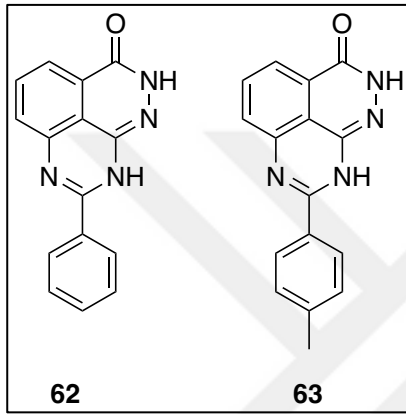
Şekil 2.30. Anti-proliferatif etkiye sahip piridazinon yapısı

Akciğer kanser tipinin en yaygın türü olan Hepatoselüler karsinom için piridazinon halkası içeren yeni moleküllerin sentezlendiği bir çalışmada bu türevlerin *in vitro* olarak SMMC-7721, BEL-7402 ve QGY-7703 hücre hatlarına karşı etkinlikleri araştırılmış ve içlerinde en iyi aktiviteyi **61** numaralı bileşiğin gösterdiğini bildirilmiştir (Yue ve diğerleri, 2015) (Şekil 2.31).



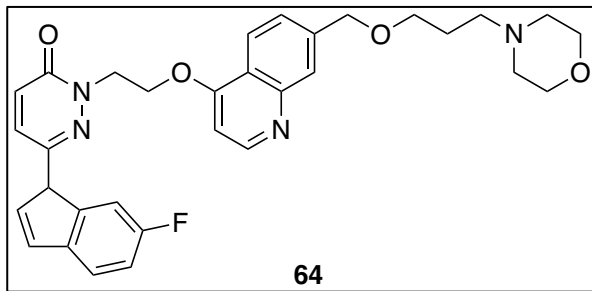
Şekil 2.31. Yu ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve etkin inhibisyon etkisine sahip molekül yapısı

Wang ve diğerkleri 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada kanserli hücrelerin vücutta yaratmış olduğı hasarın önüne geçmek için DNA yapısının UV ışığına, radyasyona, bazı anti-kanser ilaçlarına maruz kaldığında oluşan bozukluğu düzeltmek için kullanılan poli(ADP-riboz)polimeraz (PARP) enziminin inhibitörü olarak kullanılabilecek piridazinon türevi içeren bir dizi molekül sentezlemişler ve sentezlenen türevler içeresinden en iyi PARP inhibitörü olarak **62** ve **63** numaralı bileşiklerin etkili olduğunu bildirmişlerdir (Wang ve diğerkleri, 2015) (Şekil 2.32).

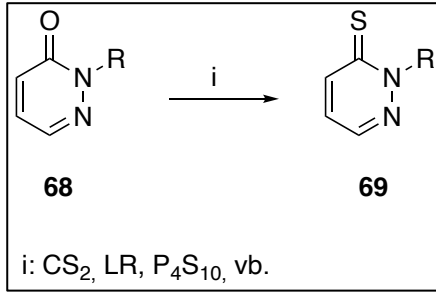


Şekil 2.32. Wang ve diğerkleri tarafından sentezlenen ve yüksek inhibisyon etkisine sahip moleküllerin yapısı

Diğerk bir çalışmada, böbrek ve tiroit gibi kanser tedavisinde kullanılan hepatosit büyüme faktörü (HGF) reseptörü olan c-Met inhibitör olarak kullanılabilecek piridazinon halkası içeren bir seri molekül sentezlenmiş ve bu moleküllerin enzim ve hücresel analizde c-Met inhibe edici aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve türev **64**' ün en iyi c-Met inhibitör olabileceğı bildirilmiştir (Xing ve diğerkleri, 2015) (Şekil 2.33).

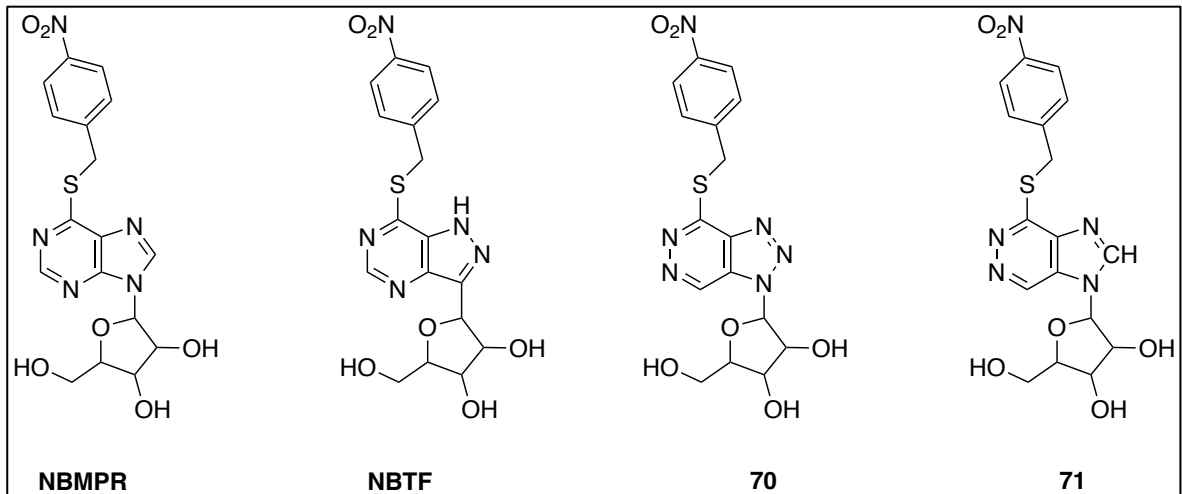


Şekil 2.33. Xing ve çalışma arkadaşlarını tarafından sentezlenen ve yüksek c-Met inhibisyon etkisine sahip molekülün yapısı



Şekil 2.36. Piridazin-3(2*H*)-tiyon bileşiklerinin kükürtleme genel tepkimeleri

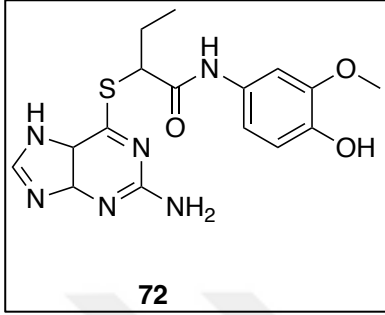
Kükürt atomlarının hem doğal hem de doğal olmayan birçok bileşikte olduğu bilinmektedir. Kükürt içeren (veya tiyon içeren) piridazinon türevleri piridazinon halkası kadar yüksek aktiviteye sahip iskeletler olarak literatürde yerini almaktadır (Benmoussa ve diğerleri, 2012). Piridazintiyonlar farmakolojik özellikleri ile dikkat çeken moleküllerdir. Örneğin, Bussolari ve çalışma arkadaşları piridazin-3(2*H*)-tiyon-triazol hibrit yapılarını içeren bir seri molekül sentezlemişler ve insan eritrositlerine nükleosit taşıyıcı inhibitörlerinden nitrobenzilmerkaptopurin ribozit 6 (NBMPR) ve nitrobenziltioformisin (NBTF) inhibitörleri referans alınarak kendi sentezledikleri molekülerin inhibisyon aktivitelerini kıyasladıklarını bildirmişlerdir. Bilinen bu inhibitörler kadar etkin olmasa da **70** ve **71** numaralı bileşiklerin makul bir etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir (Bussolari ve diğerleri, 1996).



Şekil 2.37. Doğal inhibitörler ile Bussolari ve arkadaşları tarafından sentezlenen ve etkin inhibisyon etkisine sahip moleküllerin yapıları

Ektonükleotit pirofosfataz/fosfodiesterazlar 1 (ENPP1 veya NPP1) kanser tedavisindeki tümör etrafındaki iltihabın azaltılmasında kullanılan bir inhibitördür. Gargar ve grubu

pürin imidazol hibrit yapısına kükürt atomu bağlayarak kanser immünoterapisi için ENPP1 inhibitörleri olarak kullanılabilecek bir seri türevler sentezlemişler elde edilen bu türevler içerisinde **72** nolu bileşiğinin en düşük değerle anti-kanser tedavisinde en etkili yapı olduğunu saptamışlardır (Garg ve diğerleri, 2021).



Şekil 2.38. Garg ve diğerleri tarafından sentezlenen ve etkin inhibisyon etkisine sahip molekülün yapısı

Bu tez çalışmasında yerseçimli metil 1-sübstitüearil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol yapılarının eldesi için yeni bir yöntem geliştirilmesi ve bu yöntemle elde edilen yerseçimli yapıları ana iskelet kabul ederek 1,2,3-triazol-benzimidazol, piridazinon, piridazitiyon halkalarının oluşturulması ile yeni hibrit moleküllerin sentezleri amaçlanmıştır. Tez içeriği toplamda iki ana başlıktan oluşmaktadır. Tezin ilk aşamasında metil 1-sübstitüearil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiş ve metil 1-sübstitüearil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazollerin yüksek verimlerle yerseçimli olarak sentezleri başarılmıştır. Sentezlenen tüm yeni metil 1-sübstitüearil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerin fiziksel özellikleri belirlenmiş ve yapıları FTIR, ¹H, ¹³C-APT NMR, HRMS teknikleri yardımı ile aydınlatılmıştır. Elde edilen üründe formil grubunun konumu belirlemek için 2B NMR tekniklerinden olan HSQC, HMBC tekniklerinden yararlanılmış ve 2B NMR ile aydınlattığımız yapıyı kanıtlamak için X-ışını kırınım yöntemlerinden faydalanılmıştır.

Tezin ikinci aşamasında ise metil 1-sübstitüearil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerinden çıkılarak 1,2,3-triazol ana iskelet yapısı üzerinde halkalaşma tepkimeleri incelenmiştir. Bu halkalaşma tepkimeleri için metil 1-sübstitüearil-4-karboksilat-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol bileşikleri ana iskelet yapı olarak kullanılarak 1,2,3-triazol-benzimidazol; 1,2,3-triazol-piridazinon ve 1,2,3-triazol-

piridazintiyon melez molekülleri sentezlenmiştir. Sentezlenen 1,2,3-triazol-benzimidazol; 1,2,3-triazol-piridazinon ve 1,2,3-triazol-piridazintiyon melez moleküllerinin yapı analizleri, FTIR, ^1H , ^{13}C -APT NMR, HRMS teknikler ile yapılmıştır. Ayrıca sentezlenen 1,2,3-triazol-benzimidazol; 1,2,3-triazol-piridazinon ve 1,2,3-triazol-piridazintiyon hibrit moleküllerinin biyoaktivite çalışmaları ortak çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen moleküller arasından dimetil 1-aril-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat bileşikleri ksantin oksidaz enzim inhibisyonunda biyo etkinliği araştırılırken, 1,2,3-triazol-benzimidazol halkalaşma ürünlerinin anti-kanser özellikleri araştırılmıştır. Yapılan biyoaktivite çalışmalarının sonucunda sentezlenen dimetil 1-aril-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilatlar ve 1,2,3-triazol-benzimidazollerin kullanılan referans ilaçlara kıyasla daha yüksek aktiviteye sahip moleküller olduğu görülmüştür (EK2 ve Yagiz ve diğerleri, 2021). Diğer halkalaşma ürünleri 1,2,3-triazol-piridazinonlar ve 1,2,3-triazol-piridazintiyonlar içinde anti-kanser taraması yapılmasına karar verilmiş ancak devam eden TÜBİTAK projesi (proje no: 122Z571) kapsamında sonuçlar henüz tamamlanmamış ve tezin içeriğinde bu çalışmalara yer verilememiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Araçlar

3.1.1. Analizlerde kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin fiziksel ve spektroskopik özellikleri FT-IR, 1 boyutlu ile 2 boyutlu NMR, Kütle spektrofotometresi ve X-Işını kristallografisi yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı. Bileşiklerin fiziksel özellikleri için erime noktaları STUART (SMP-30) cihazı ile belirlendi. FT-IR spektrumları, Bruker cihazından $4000\text{-}550\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında kaydedildi. Sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C spektrumları, DMSO- d_6 ve $\text{CHCl}_3\text{-}d$ içerisinde Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü bünyesindeki Bruker Ultrashield NMR [^1H NMR (300mHz) ve ^{13}C -APT NMR (75 mHz)] spektrometresinden alındı. NMR tekniğinde kullanılan kimyasal kaymalar (δ) ppm cinsinden belirtildi. Yarılmalara birli, ikili, üçlü ve çoklu ifadeleri için sırasıyla b, i, ü ve ç şeklinde ifade edildi. Moleküllerin ^{13}C -APT NMR spektrumlarında tek sayılı karbon atomları pozitif, çift sayıda olan karbonlar ise negatif genlikte verilmiştir. 2 Boyutlu NMR spektrumları, Gebze Teknik Üniversitesinde Prof. Dr. Ahmet Gören CEYHAN öncülüğünde alındı. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) verileri, Agilent Technologies, 6224 TOF LC/MS'de Bilkent UNAM biriminde alındı. Ayrıca iki bileşik için alınan X-Işını kristallografisinin ORTEP çizimleri Gebze Teknik Üniversitesinde Prof. Dr. Yunus ZORLU öncülüğünde gerçekleştirildi.

3.1.2. Analizlerde kullanılan kimyasallar

Bileşiklerin sentezi için çıkış bileşikleri Sigma, Fluka ve Across firmalarından temin edilip saflaştırma tekniği uygulanmadan doğrudan kullanıldı. Sentez ve kolon çözücüleri yine aynı firmalardan analitik saflıkta temin edilip gerekli adımlarda saflaştırma teknikleri uygulandı. Tepkimeler, 0,25 mm kalınlığında Merck silika jel 60F₂₅₄ alüminyum plaka kullanılarak ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlendi. Alüminyum plakalar, bir UV (254 ile 365 nm) lamba ve özel renklendirici çözücülerle görselleştirildi.

3.2. Yerseçimli 1,2,3-Triazol Türevlerinin Genel Sentezi

3.2.1. Dimetil 1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin (77a-m ve 82) sentezi

Başlangıç bileşikleri olarak kullanılan azidometil-sübstitübenzen/azidobenzenlerin (**76a-m/81**) sentezi literatürde bilinen yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi (Mangione ve diğerleri, 2017; Turkmen ve diğerleri, 2022; Yagiz ve diğerleri, 2021). Elde edilen azidometil-sübstitübenzen (**76a-m**) veya azidobenzenlerin (**81**) ile dimetil büt-2-indioat bileşiklerinin [3+2] siklokatalıma tepkimesinden dimetil 1-aril-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77a-m ve 82**) türevleri sentezlendi (Abuorabi ve diğerleri, 1991; Barman ve diğerleri, 2016; Biagi ve diğerleri, 1999; Mangione ve diğerleri, 2017; Ramya ve diğerleri, 2017; Rodriguez-Hernandez, Demuner, Barbosa, Heller ve Csuk, 2016; Tarawneh ve diğerleri, 2018; Yagiz ve diğerleri, 2021).

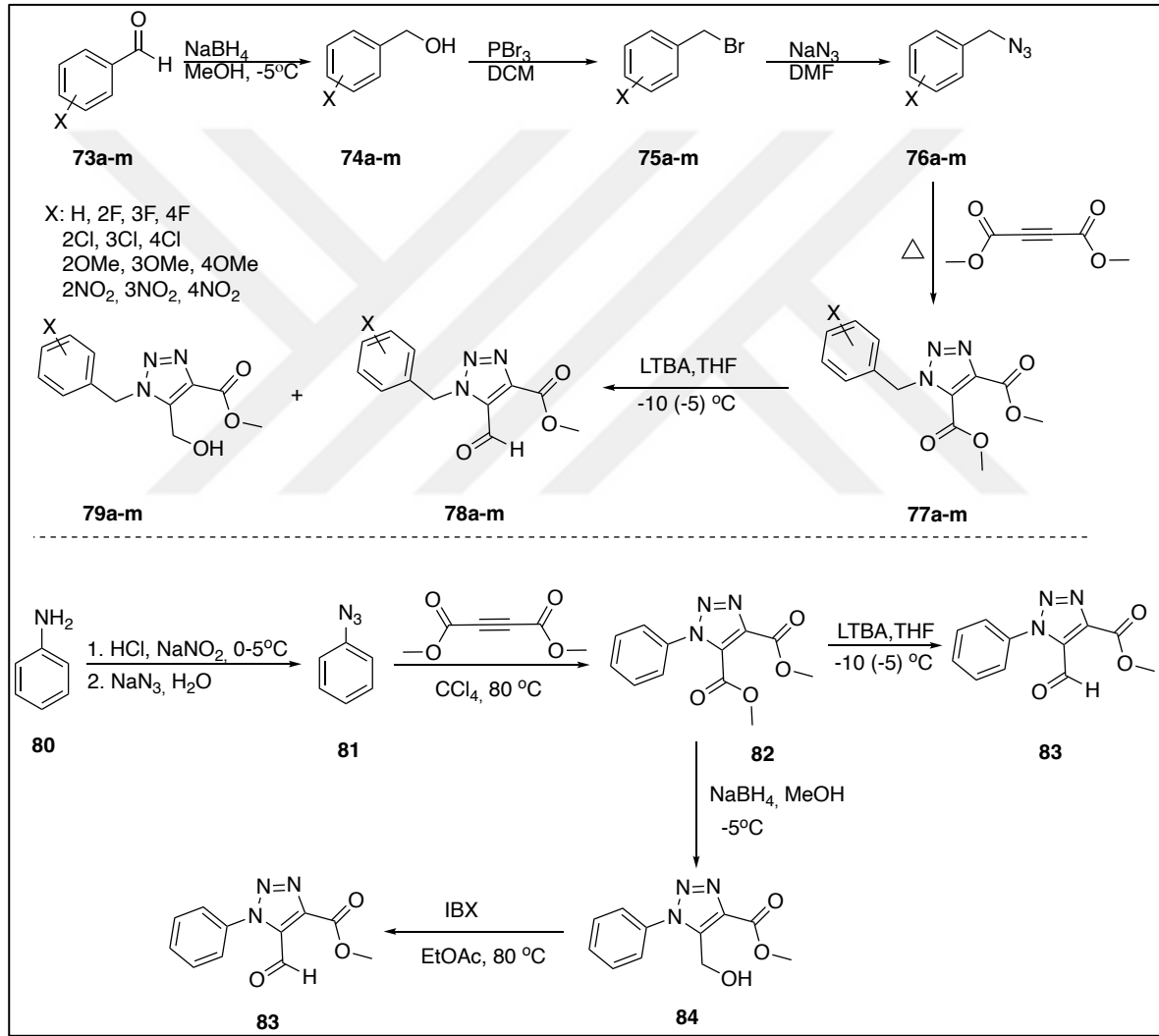
3.2.2. Yerseçimli metil 1-sübstitübenzil-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (78a-m) sentezi

Yerseçimli metil 1-sübstitübenzil-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevleri (**78a-m**) için literatürde olmayan tek kademede bir sentez planı tasarlandı. Bu sentez planı çerçevesinde farklı çözücü, sıcaklık ve indirgeyici reaktifin eşdeğer molü gibi parametreler araştırıldı. Dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevi (**78a**) dietil eter (Et₂O) veya tetrahidrofuran (THF) çözücülerinde -78 ila -5 °C aralığındaki sıcaklıklarda ve lityum tri-*ter*-bütoksialüminyum hidrürün (LTBA) 1,2-3,0 eşdeğer mol aralığındaki farklı oranlardaki optimizasyon çalışmaları yapıldı (Çizelge 3.1). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda yerseçimli indirgemenin deney şartları; inert ortamda, kuru THF varlığında 1,8 eşdeğer mol LTBA ve -10/-5 °C sıcaklığı olarak belirlendi (Erdemir ve Altundas, 2023).

3.2.3. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (83) sentezi

78a-m Türevlerinde elde edilen optimizasyon şartları yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin eldesi için de uygulanmış ancak verimsel dönüşümün %30'dan fazla olmaması bu adım için yeni bir sentez planı uygulanmasına sebep olmuştur.

Belirlenen yeni sentez planında, dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat bileşiğinin sodyum bor hidrür (NaBH₄) ile metil alkol (MeOH) içerisinde yereşimli indirgenmesi sağlanarak metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevi (**84**) elde edildi (Butler ve diğerleri, 2021). Daha sonra elde edilen metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**84**) kontrollü bir yükseltgeyici ajan olan 2-iyodoksibenzoik asit (IBX) ile yükseltgenerek metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**83**) bileşiği %70 verimle sentezlendi (More ve Finney, 2002).



Şekil 3.1. Yereşimli 1,2,3-triazollerin sentez şeması

3.3. 1,2,3-Triazol Halkalaşma Tepkimeleri

3.3.1. 1,2,3-Triazol-benzimidazol türevlerinin (85a-m) sentezi

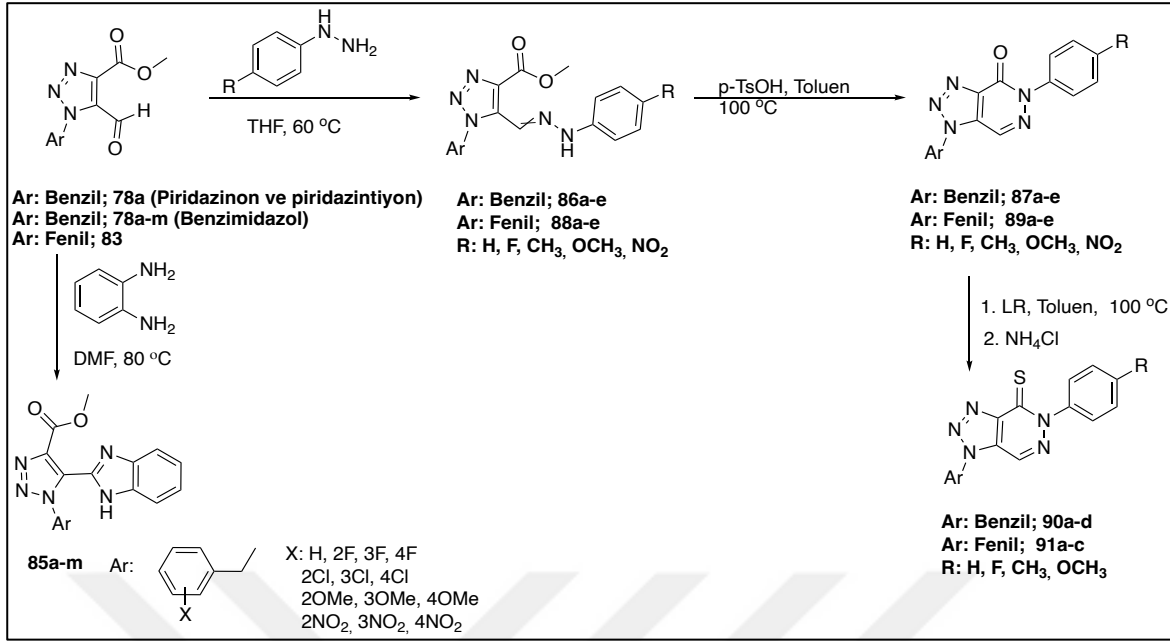
Sentezlenen metil 1-sübstitübenzil-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevleri (**78a-m**) ile diaminobenzen türevlerinin kondenzasyonundan hedeflenen 1,2,3-triazol-benzimidazol halkalaşma ürünleri (**85a-m**) sentezlendi.

3.3.2. 1,2,3-Triazol-piridazinon türevlerinin (87a-e ve 89a-e) sentezi

Metil 1-aril-5-formil-1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevleri ile *p*-sübstitüefenilhidrazinlerin tepkimesinden metil 1-aril-5-((2-sübstitüefenilhidraziniliden)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat yapıları elde edildi ve ardından bu bileşiklerin toluen çözücüsünde ve *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) katalizöründe geri soğutucu altında ısıtılmasıyla hedeflenen 1,2,3-triazol-piridazinon halkalaşma ürünleri oluşturuldu (Koza ve diğerleri, 2013; Morgan ve diğerleri, 2000).

3.3.3. 1,2,3-Triazol-piridazintiyon türevlerinin (90a-d ve 91a-d) sentezi

1,2,3-Triazol-piridazintiyon halkalaşma ürünlerinin sentezi ise 1,2,3-triazol-piridazinon türevlerinin Lawesson's reaktifi (LR) ile toluen içerisinde kaynatılmasıyla gerçekleştirildi (Chen ve diğerleri, 2017; Hu ve diğerleri, 2022).



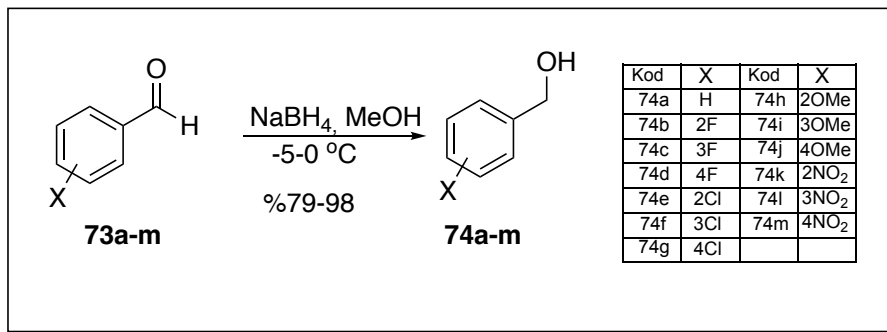
Şekil 3.2. 1,2,3-Triazol halkalaşma tepkimeleri

3.4. Deneysel

3.4.1. Yerseçimli 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi

(Süstitüefenil)metanol bileşiklerinin (74a-m) sentezi

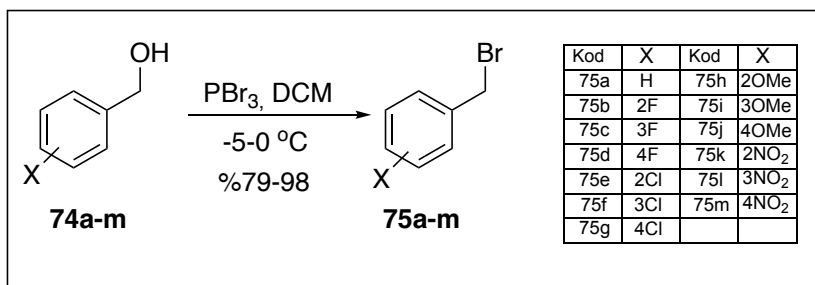
Buz banyosunda süstitübenzaldehyt bileşikleri (1 eşdeğer mol) 25 mL MeOH içerisinde çözüldü. Ardından bu çözelti -5 °C' a kadar soğultularak NaBH₄ (0,5 eşdeğer mol) parça parça ilave edildi. Tepkime ince tabaka kromatografisi ile izlendi ve tepkime tamamladıktan sonra 20 mL su ilave edilip, 2 M'lık HCl çözeltisi ile nötralize edildi. Tepkime karışımı 3x20 mL dietil eter ile yıkandı ve organik fazlar toplandı, sodyum sülfat (Na₂SO₄) ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı (Şekil 3.3.). Elde edilen ürünler saflaştırma uygulanmadan doğrudan bir sonraki adımda kullanıldı (Turkmen ve diğerleri, 2022; Yagiz ve diğerleri, 2021).



Şekil 3.3. **74a-m** Bileşiklerinin genel sentezi

(Bromometil)-sübstüebenzen bileşiklerinin (75a-m) sentezi

1 Eşdeğer mol (sübstüefenil)metanol türevleri 20 mL diklorometan (DCM) çözüldü, üzerine 1,2 eşdeğer mol PBr₃ bileşiği -5-0 °C’ da yavaş yavaş eklendi ve 1 saat karıştırıldı. Bir saat karışan tepkime kapatıldı ve karışım buzlu suya döküldü. Sulu karışım 2x30 mL DCM ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek sodyum bikarbonat (NaHCO₃) çözeltisi ile yıkandı ve DCM fazı Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı ve bromometil-sübstüebenzen türevleri (**75a-m**) saflaştırma işlemi yapılmadan azürleme tepkimesinde kullanıldı (Şekil 3.4.) (Ramya ve diğerleri, 2017; Turkmen ve diğerleri, 2022; Yagiz ve diğerleri, 2021).

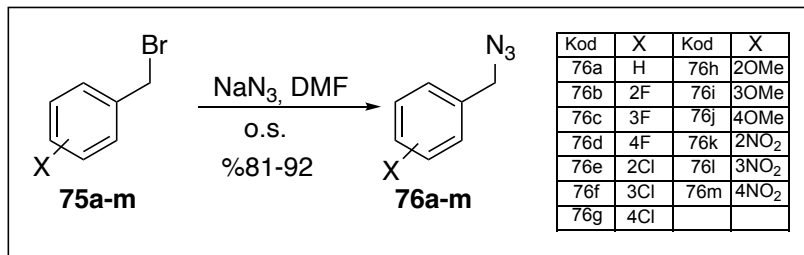


Şekil 3.4. **75a-m** Bileşiklerinin genel sentezi

(Azidometil)-sübstüebenzen bileşiklerinin (76a-m) sentezi

5 mL dimetilformamit (DMF) içerisine 1 eşdeğer mol bromometil-sübstüebenzen ve 1,6 eşdeğer mol NaN₃ bileşiği eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime, İTK ile izlenerek 3 saat sonunda sonlandırıldı. Tepkime karışımı buza döküldü ve 3x15 mL dietil eter ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Döner

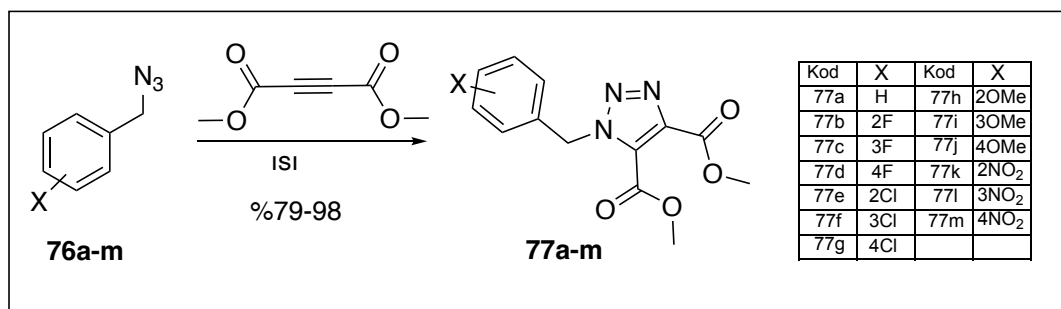
buharlaştırıcıda çözücü uçuruldu. Flash kolon kromatografisi kullanılarak silika jel dolgulu kolonda uygun etil asetat:heksan karışımlarından yürütülerek azürleme ürünleri (**76a-m**) saflaştırıldı (Şekil 3.5.) (Rodriguez-Hernandez ve diğerleri, 2016; Turkmen ve diğerleri, 2022; Yagiz ve diğerleri, 2021).



Şekil 3.5. **76a-m** Bileşiklerinin sentez şeması

Dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat Türevlerinin (77a-m) Sentezi

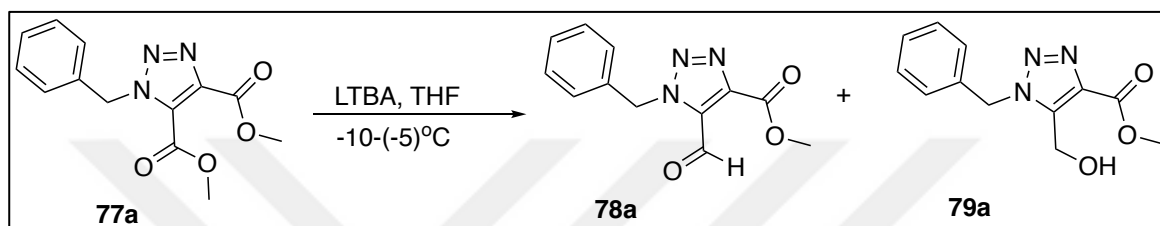
Dimetil büt-2-indioat ile süstitübenzil azür bileşiklerinin (**76a-m**) [3+2] siklokatalma tepkimesinden dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77a-m**) türevleri sentezlendi. 10 mL' lik balona 1 eşdeğer mol süstitübenzil azür ile dimetil büt-2-indioat bileşiği alınarak 100 °C' da 2-3 dakika ısıtıldı. Oluşan ürünler kolon kromatografi yöntemi ile heksan/etil asetat çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı ve % 79-98 aralığındaki verimlerle elde edildi (Şekil 3.6) (Abuorabi ve diğerleri, 1991; Barman ve diğerleri, 2016; Biagi ve diğerleri, 1999; Shanmugavelan ve diğerleri, 2011; Tarawneh ve diğerleri, 2018).



Şekil 3.6. Dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin genel sentezi

Yerleşimli indirgeme tepkimesinin optimizasyon çalışması

Dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevi (**77a**) Et₂O veya THF çözücülerinde -78 ila -5 °C aralığındaki sıcaklıklarda ve LTBA 1,2-3,0 eşdeğer mol aralığındaki farklı oranlarla optimizasyon çalışmaları yapıldı. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda iyileştirilmiş deney şartlarının; inert ortamda, kuru THF varlığında 1,8 eşdeğer mol LTBA ve -10/-5 °C olarak belirlendi.



Şekil 3.7. Yerleşimli indirgenme ürünlerinin sentez şeması

Çizelge 3.1. Yerleşimli ürün oluşumu için gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları

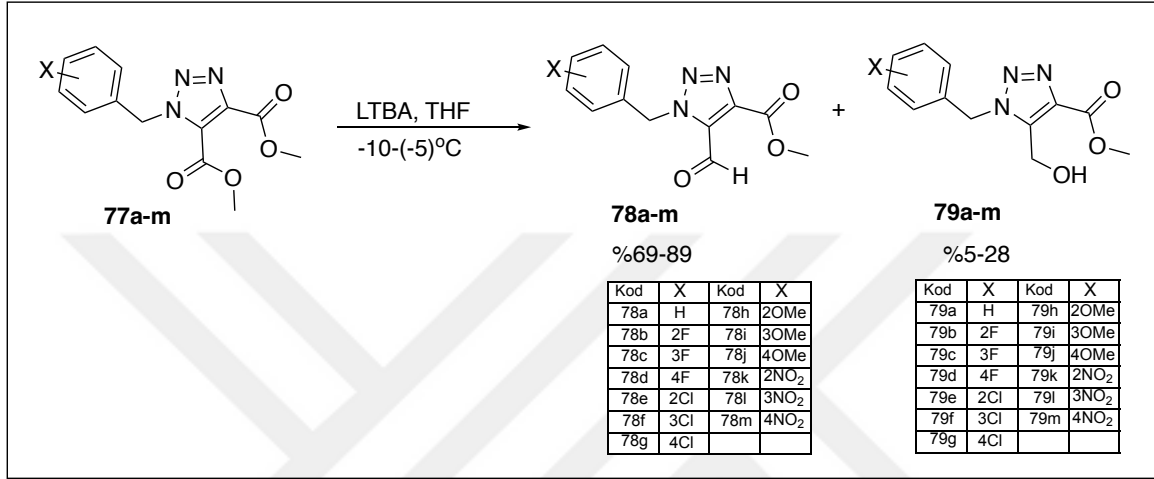
Deneme	Çözücü	Sıcaklık (°C)	LTBA'nın Eşdeğer molü	Verim (%)* 78a/79a
1	Et ₂ O	-20	3,0	ü.o./ü.o.
2	Et ₂ O	-10	3,0	ü.o./ü.o.
3	THF	-78	1,2	ü.o./ü.o.
4	THF	-78	1,8	ü.o./ü.o.
5	THF	-35	1,8	ü.o./ü.o.
6	THF	-35	3,0	20/30
7	THF	-20	1,2	10/ü.o.
8	THF	-20	1,5	30/20
9	THF	-10	1,5	50/50
10	THF	-10/-5	1,8	80/20
11	THF	-18/-10	1,8	60/20
12	THF	-20	2,0	60/40

*: Yerleşimli ürün oluşumu ¹H NMR dönüşüm oranlarını göstermektedir./ ü.o.: ürün oluşmadı.

Yerleşimli metil 1-süstitübenzil-5-formil-1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (78a-m) ve metil 1-süstitübenzil-5-hidroksimetil-1,4,5-trisüstitüe-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (79a-m) sentezi

77a Türevinin aldehite dönüşümü için LTBA ile belirlenen şartlar diğer 12 türevin sentezi içinde kullanıldı. İnert ortamda 25 mL THF içerisinde 1 eşdeğer mol dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77a-m**) türevleri çözüldü. Tepkime tuzlu buz karışımında -10/-5 °C aralığında 20 dakika kadar soğutuldu. Tepkime balonuna daha sonra 1,8 eşdeğer

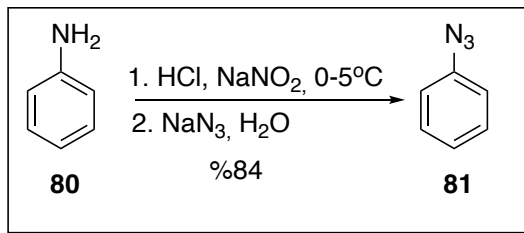
mol LTBA şırınga ile damla damla eklendi. Tepkime İTK ile takip edildi ve tepkime tamamlandıktan sonra tepkime balonuna yaklaşık 1 mL su ilave edilerek hidrürün fazlası uzaklaştırıldı. Tepkime karışımı silika jel kolondan etil asetat/heksan (4/6) çözücü karışımından saflaştırıldı. Kolondan ilk önce aldehit bileşikler **78a-m** sonra alkol bileşikler **79a-m** toplanarak ayrıldı (Şekil 3.8) (Erdemir ve Altundas, 2023).



Şekil 3.8. **78a-m** ve **79a-m** Bileşiklerinin LTBA ile indirgenme tepkimesi

Azidobenzen bileşiğinin (81) sentezi

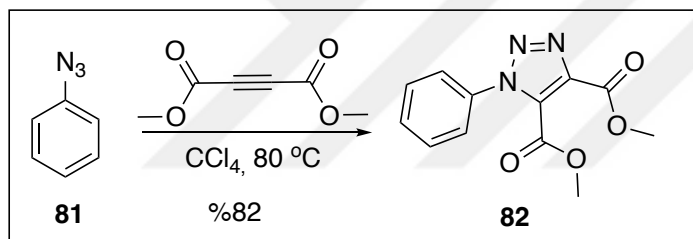
Bir tepkime balonuna anilin (10 mmol) ile 10 mL 6M HCl çözeltisi alınarak buz banyosunda karıştırıldı. Başka bir beherde hazırlanan 25 mL'deki NaNO₂ (15 mmol) sulu çözeltisi, tepkime balonuna yavaş yavaş ilave edildi Ekleme bittikten sonra karışım 30 min boyunca oda sıcaklığında karıştırılarak benzendiazonyum tuzu elde edildi. Benzendiazonyum klorür çözeltisine 50 mL'de çözölmüş NaN₃ (40 mmol) sulu çözeltisi yavaşça ilave edildi ve karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Azidobenzen bileşiğini sulu fazdan özütlemek için karışım 2 kere etil asetat ile yıkandı ve organik fazlar toplanarak Na₂SO₄'ten kurutuldu, çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen azidobenzen bileşiği (**81**) goochtan süzülerek %84 verimle elde edildi (Mangione ve diğerleri, 2017).



Şekil 3.9. Azidobenzen (**81**) sentez şeması

Dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevinin (**82**) sentezi

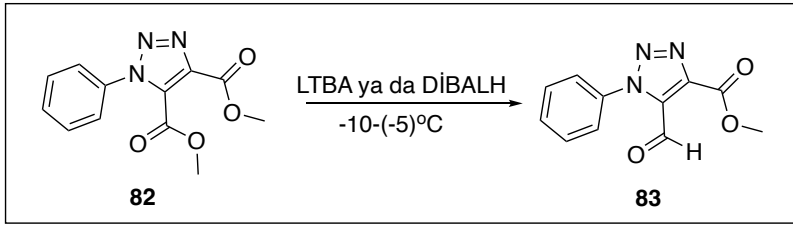
25 mL' lik bir balona alınan azidobenzen (1 mmol) ile asetilen dikarboksilat (1 mmol) 10 mL CCl₄ içerisinde çözülerek 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı ve %40'lık EtOAc/heksan karışımından kolon kromatografisi ile ürün saflaştırıldı (Butler ve diğerleri, 2021).



Şekil 3.10. Dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevinin sentezi

Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (**83**) sentezi

Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (**83**) sentezinde de öncelikle yerseçimli aldehit grupları için oluşturulan optimize şartlar uygulandı. Ancak, benzil türevlerinde olduğu gibi bu türevin sentezi yüksek verimle gerçekleştirilemedi. Bu nedenle, **78a-m** bileşikleri için belirlenen optimizasyon şartlarında iyileştirmeler (LTBA ile DİBAL-H ve sıcaklık parametreleri) yapıldı (Çizelge 3.2.) fakat metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiği yüksek verimle sentezlenemedi. Bu nedenle ikinci bir sentez planına geçildi (Butler ve diğerleri, 2021).



Şekil 3.11. Metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin (**83**) indirgeme tepkimesi

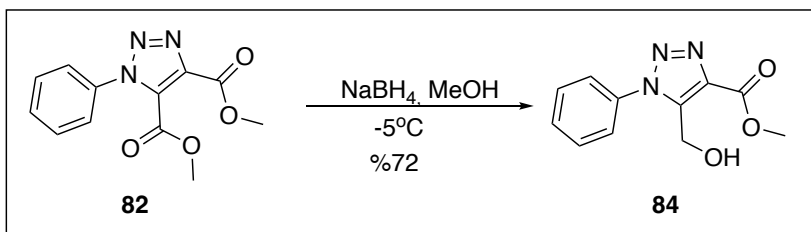
Çizelge 3.2. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (**83**) optimizasyon çalışmaları

Deneme	Sıcaklık (°C)	Hidrürün Eşdeğer Mol Sayısı*	¹ H NMR Dönüşüm Oranı (83:82)
1	-20	1,8	%10:90
2	-10	1,8	%20:80
3	-5	1,8	%30:70
4	0	1,8	%20:80
5	-5	3,0	%20:80
6	-10	2,2	%1:99
7	-10	5,0	%5:95

*Hidrür olarak 1-5. denemelerde LTBA; 6,7.denemelerde DIBAL-H kullanılmıştır.

Yerseçimli metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (**84**) sentezi

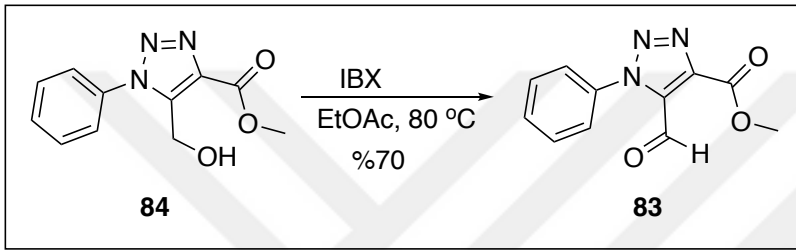
Dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat bileşiği (1,0 mmol) MeOH' de -5 °C' da çözüldü ve tepkime ortamına belli aralıklarla NaBH₄ (1,5 mmol) katıları eklenerek karıştırıldı. Reaksiyon karışımı İTK ile takip edildi ve tepkime tamamlandıktan sonra karışım 2M HCl çözeltisi ile nötralize edildi. Karışım su ve etil asetat ile yıkandı ve etil asetat fazları toplandı. Etil asetat fazı sodyum sülfatta kurutuldu, çözücüsü uzaklaştırıldı, %40'lık EtOAc/heksan çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Butler ve diğerleri, 2021).



Şekil 3.12. Metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (**84**) sentezi

Yerleşimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin sentezi

Elde edilen metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (1,0 mmol) etil asetat (15 mL) çözüldü. Ardından bu karışıma 2-iyodoksibenzoik asit (IBX) (1,25 mmol) ilave edildi ve yağ banyosunda 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Ardından karışım silika jel içeren gooch krozedden süzülde ve Na₂CO₃ çözeltisi ile 2 kere yıkandı. Organik faz sodyum sülfattan kurutuldu, çözücüsü uzaklaştırıldı ve ham metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğı (83) elde edildi (More ve Finney, 2002).

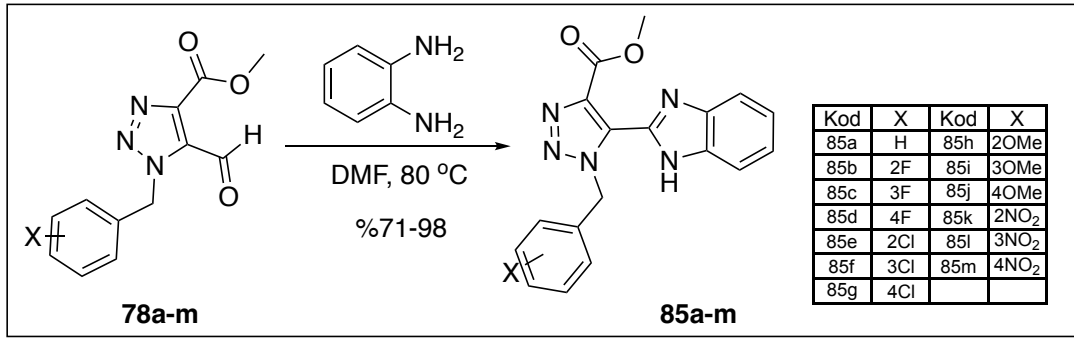


Şekil 3.13. Metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (83) sentezi

3.4.2. 1,2,3-Triazol içeren halkalaşma tepkimeleri

1,2,3-Triazol-benzimidazol bileşiklerinin genel sentezi

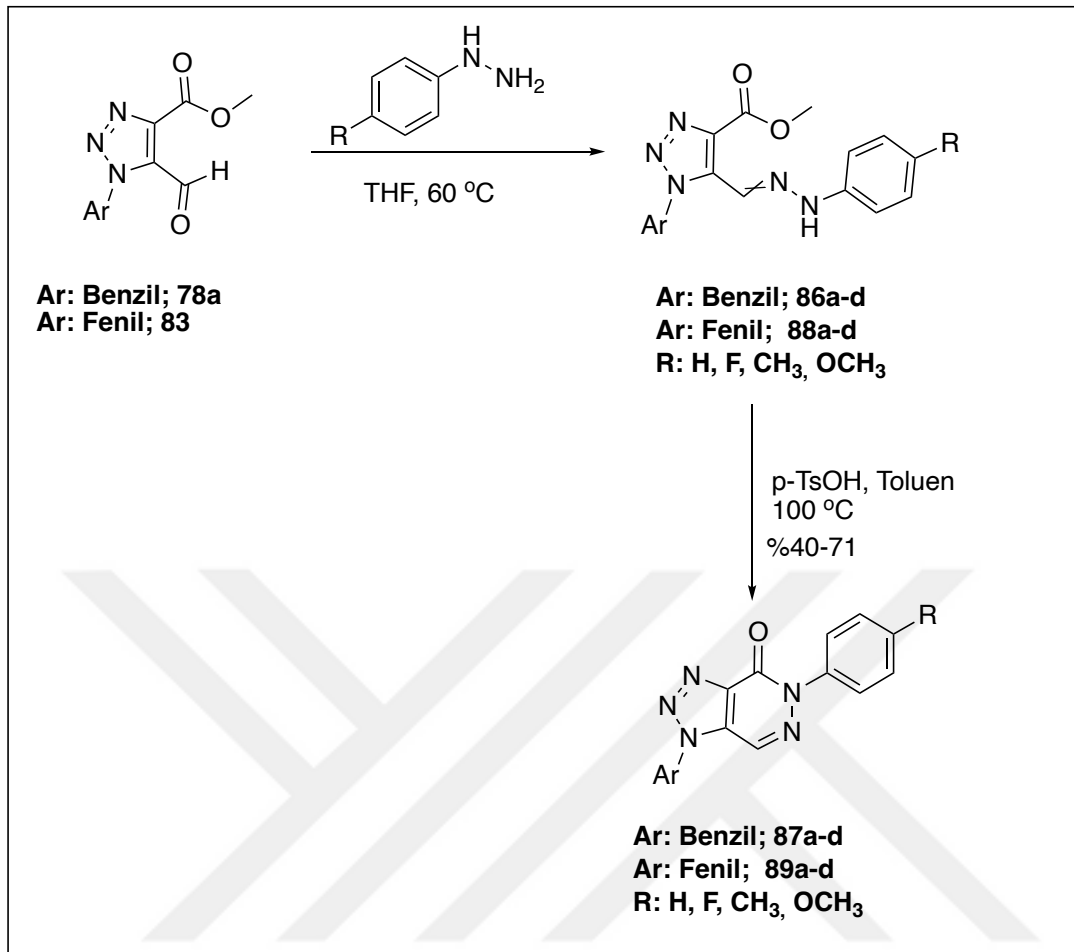
Metil 1-süstitübenzil-5-formil-1,4,5-trisüstitü-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (78a-m) (1 eşdeğer mol) 3 mL dimetilformamitteki (DMF) çözeltisine sırasıyla *o*-fenilendiamin bileşiğı (1,1 eşdeğer mol) ve 1 mL DMF' de çözülen katalitik miktardaki *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) çözeltisi ilave edildi. Ardından tepkime ısısı 80 °C' a ayarlandı ve tepkime 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra karışım 10 mL'lik doygun NaHCO₃ çözeltisine döküldü ve oluşan katılar süzülerek su ile yıkandı ve kurutuldu. 1,2,3-Triazol-benzimidazol katıları THF' den kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 3.14.).



Şekil 3.14. 1,2,3-Triazol-benzimidazol (**85a-m**) yapılarının genel sentezi

1,2,3-Triazol-piridazinon bileşiklerinin (87a-e ve 89a-e) genel sentezi

Hedeflenen 1,2,3-triazol-piridazinon halkalaşma ürünleri için öncelikle metil 1-aril-5-((2-sübstitüefenilhidraziniliden)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**86a-d** ve **88a-d**) ara ürünleri sentezlendi. Metil 1-aril-5-((2-sübstitüefenilhidraziniliden)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilatların sentezi için metil 1-aril-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilatın (**78a** veya **83**) 5 mL THF’ deki çözeltisi hazırlandı. Ardından elde edilen bu çözeltiye *p*-sübstitüefenilhidrazin türevlerinin (1,1 eşdeğer mol) THF’ deki çözeltisi damla damla ilave edildi ve ısı açılarak 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı (Koza ve diğerleri, 2013). Reaksiyon tamamlandıktan sonra tepkime karışımı buzlu suya döküldü ve oluşan katılar süzülerek ortamdaki alındı, kurutuldu ve ileri saflaştırma yapılmadan doğrudan halkalaşma adımına geçildi. İzole edilen metil 1-aril-5-((2-sübstitüefenilhidraziniliden)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilatlar (**86a-d** ve **88a-d**) (1 eşdeğer mol) 3 mL toluende çözülerek üzerine katalitik miktarda *p*-TsOH ilave edildi ve karışım sübstitüentlere bağlı olarak 2-7 gün boyunca kaynatıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra toluen uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi tekniği ile saflaştırılarak hedeflenen **87a-d** ve **89a-d** bileşikler elde edildi (Şekil 3.15) (Morgan ve diğerleri, 2000).



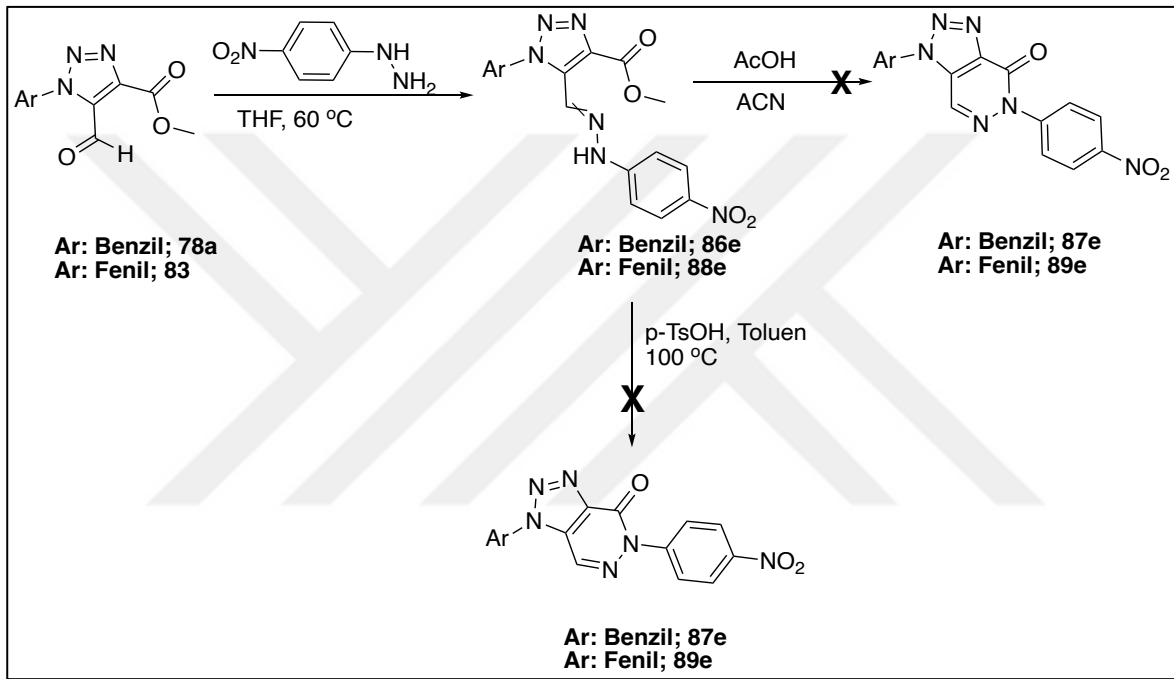
Şekil 3.15. 1,2,3- Triazol-piridazinon (**87a-d**, **89a-d**) yapılarının genel sentezi

1-Benzil-5-(4-nitrofenil)-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-on ve 5-(4-nitrofenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-on (88e ve 89e) türevlerinin sentezi

1,2,3-Triazol-piridazinon bileşikleri **87a-e** ve **89a-e** sentezi toluen içerisinde *p*-TsOH ile kaynatılarak gerçekleştirildi (Butler ve diğerleri, 1990; Morgan ve diğerleri, 2000). Ancak bu halkalaşma türevlerinden nitro işlevsel grubu içeren (**87e** ve **89e**) iki türevlerindeki nitro grubunun halkadan kuvvetli elektron çekici özelliği nedeni ile hedeflenen piridazinon halkalaşma ürünleri oluşturulamadı. Bundan dolayı bu iki türev için yeni bir sentez yöntemine geçildi.

Belirlenen yeni sentez planında, 25 mL'lik reaksiyon balonuna metil 1-aril-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78a** veya **83**) (1,0 mmol) ve 5 mL THF alındı. Ardından reaksiyon kabına 2 mL THF'de çözülen *p*-nitrofenilhidrazin türevi (1,1 mmol) damla

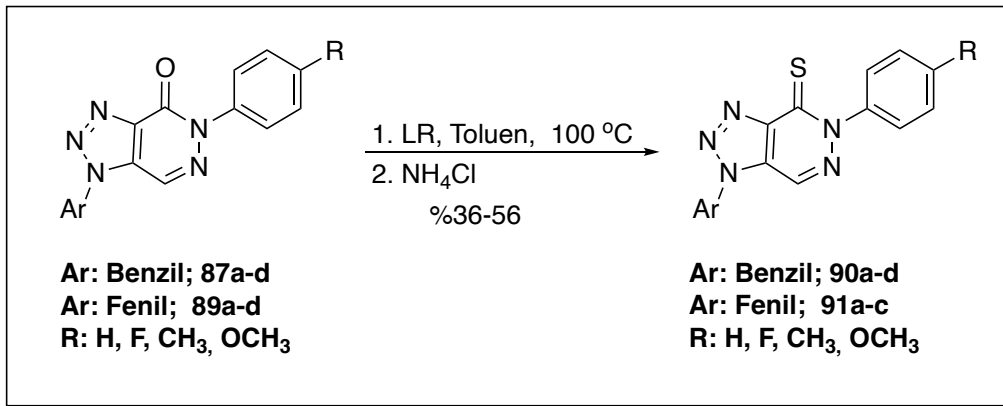
damla ilave edildi ve ısı açılarak 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra tepkime karışımı buzlu suya döküldü ve oluşan katılar süzülerek ortamdan alındı kurutuldu ve katılar ileri saflaştırma yapılmadan doğrudan halka kapama adımına geçildi. Elde edilen metil 1-aril-5-((2-*p*-nitrofenilhidraziniliden)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilatlar (1,0 mmol) 5 mL ACN ve katalitik miktarda AcOH ilave edildi ve 1 gün ile 3 gün aralığında kaynatıldı fakat beklenen piridazinon türevleri **87e** ve **89e** elde edilemedi (Şekil 3.16) (Butler ve diğerleri, 1990).



Şekil 3.16. **87e** ve **89e** bileşiklerinin sentez şeması

1,2,3-Triazol-piridazintiyon bileşiklerinin genel sentezi

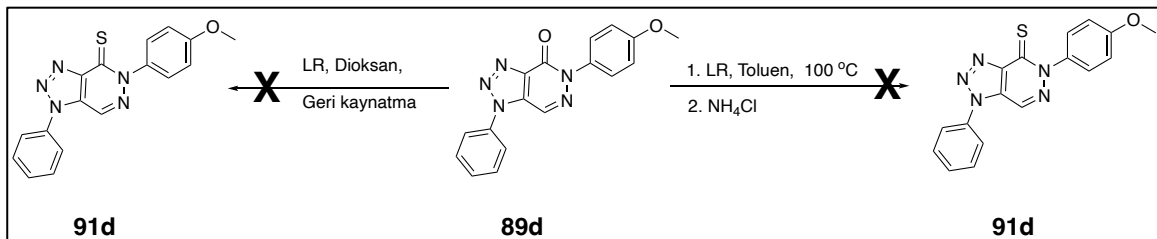
İnert atmosfer altında benzilpiridazinon **87a-d**/fenilpiridazinon **89a-d** türevlerinin (1,0 mmol) 3 mL toluendeki çözeltisine Lawesson's reaktifi (LR) (2,1 mmol) ilave edildikten sonra tepkime karışımı 24 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra soğutuldu ve tepkime karışımı buzlu doygun amonyum klorür çözeltisine döküldü. Ardından bu karışım su ile seyreltildi ve 2 kere etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen **90a-d** ve **91a-c** türevleri %20'likten başlayarak %60'lık etil asetat/heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.17) (Chen ve diğerleri, 2017; Hu ve diğerleri, 2022).



Şekil 3.17. 1,2,3-Triazol-piridazintiyon (90a-d, 91a-c) yapılarının genel sentezi

5-(4-Metoksifenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-tiyon sentezi

1,2,3-Triazol-piridazintiyon türevlerinden olan 5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-tiyon bileşiğinin diğer piridazintiyon türevlerinde olduğu gibi toluen içerisinde kaynatılarak sentezlenmesi hedeflendi. Ancak, **91d** bileşiğinin toluen içerisindeki çözünürlüğü olmaması nedeni ile bu türevi çözebilecek başka bir sentez planına başvuruldu. Bu oluşturulan yeni sentez planında, **91d** bileşiğinin sentezi için, 5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-on bileşiği 4 mL dioksan içerisinde çözüldü. Ardından bu karışıma 2,1 eşdeğer mol LR eklendi ve geri soğutucu düzeneğine yerleştirildi. Geri soğutucu altında ısıtılan tepkime karışımı İTK ile takip edildi. 8 saat ısıtma işlemi sonunda tepkime karışımı buzlu suya döküldü ve karışım 2 kere etil asetat ile özütlendi. Organik fazlar sodyum sülfattan kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün DCM:heksan karışımından kristallendirildi. Ancak oluşan katıların analizi **91d** türevinin sentezlenmediğini gösterdi.



Şekil 3.18. 5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-tiyon bileşiğinin sentez şeması

4. BULGULAR

4.1. Yerleşimli 1,2,3-Triazol Türevlerinin Fiziksel ve Spektroskopik Bulguları

4.1.1. (Süstitüefenil)metanollere ait (74a-m) bulgular

74a-m Bileşikler literatür takip edilerek sentezlendi. Yapı analizleri FTIR spektroskopisi ile yapıldı. IR spektrumunda 1710 cm^{-1} civarındaki -C=O gerilme bandının kaybolup $3510\text{-}3320\text{ cm}^{-1}$ aralığında yeni -O-H gerilme bandının gözlenmesi ile ürün oluşumu belirlendi.

Çizelge 4.1. (Süstitüefenil)metanol alkol türevlerinin verim ve spektroskopik verileri

Bileşiğin Adı ve Kodu	Verim (%)	IR (ATR, cm^{-1})
Fenilmetanol 74a	94	3360, 3030, 2874, 1583, 1496
(2-Florofenil)metanol 74b	92	3365, 1634, 1433
(3-Florofenil)metanol 74c	93	3344, 2875, 1617, 1590
(4-Florofenil)metanol 74d	97	3334, 2878, 1603, 1508
(2-Klorofenil)metanol 74e	95	3300, 2916, 1572, 1469
(3-Klorofenil)metanol 74f	95	3442, 2983, 1660
(4-Klorofenil)metanol 74g	95	3319, 2943, 1643, 1491
(2-Metoksifenil)metanol 74h	98	3333, 2938, 1602, 1588, 1491
(3-Metoksifenil)metanol 74i	91	3362, 2939, 1595, 1488
(4-Metoksifenil)metanol 74j	91	3353, 2941, 1611, 1513
(2-Nitrofenil)metanol 74k	79	3237, 2948, 1610, 1514
(3-Nitrofenil)metanol 74l	83	3351, 2948, 1643, 1528
(4-Nitrofenil)metanol 74m	81	3508, 3111, 1660, 1503

4.1.2. (Bromometil)-süstitübenzenlere ait (75a-m) bulgular

75a-m Türevleri literatürde bilinen yöntemlerle sentezlendi. Yapı analizleri FTIR spektroskopisi ile doğrulandı. $3510\text{-}3320\text{ cm}^{-1}$ -O-H gerilme bandının kaybolması ile -Br atomunun bağlandığı tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. (Bromometil)-süstitübenzen türevlerinin verimi ve spektroskopik verileri

Bileşiğin Adı ve Kodu	Verim (%)	IR (ATR, cm^{-1}): ν
(Bromometil)benzen 75a	94	2937, 1603, 1510
1-(Bromometil)-2-florobenzen 75b	97	2940, 1627, 1599, 1463
1-(Bromometil)-3-florobenzen 75c	94	3030, 1620, 1592, 1489
1-(Bromometil)-4-florobenzen 75d	98	2940, 1604, 1511
1-(Bromometil)-2-klorobenzen 75e	94	2978, 1592, 1573
1-(Bromometil)-3-klorobenzen 75f	92	3062, 2971, 1597
1-(Bromometil)-4-klorobenzen 75g	91	2957, 1595, 1493

Çizelge 4.2. (devam) (Bromometil)-süstitübenzen türevlerinin verimi ve spektroskopik verileri

1-(Bromometil)-2-metoksibenzen 75h	88	2938, 1600, 1491, 1463
1-(Bromometil)-3-metoksibenzen 75i	91	2968, 1599, 1464
1-(Bromometil)-4-metoksibenzen 75j	91	3001, 2957, 1607, 1583
1-(Bromometil)-2-nitrobenzen 75k	79	3065, 2854, 1611, 1522
1-(Bromometil)-3-nitrobenzen 75l	82	3082, 2877, 1650, 1524
1-(Bromometil)-4-nitrobenzen 75m	85	3107, 2862, 1610, 1597

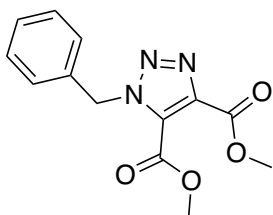
4.1.3. (Azidometil)-süstitübenzenlere ait (76a-m) bulgular

76a-m Türevleri literatürle göre sentezlendi. Yapı analizleri FTIR spektroskopisi ile belirlendi. IR spektrumunda 2123 ile 2091 cm^{-1} aralığındaki $-\text{N}_3$ gerilme bandının gözlenmesi ile hedeflenen benzil azür türevlerinin başarı ile oluşturulduğu görülmüştür.

Çizelge 4.3. (Azidometil)-süstitübenzen türevlerinin verim ve spektroskopik verileri

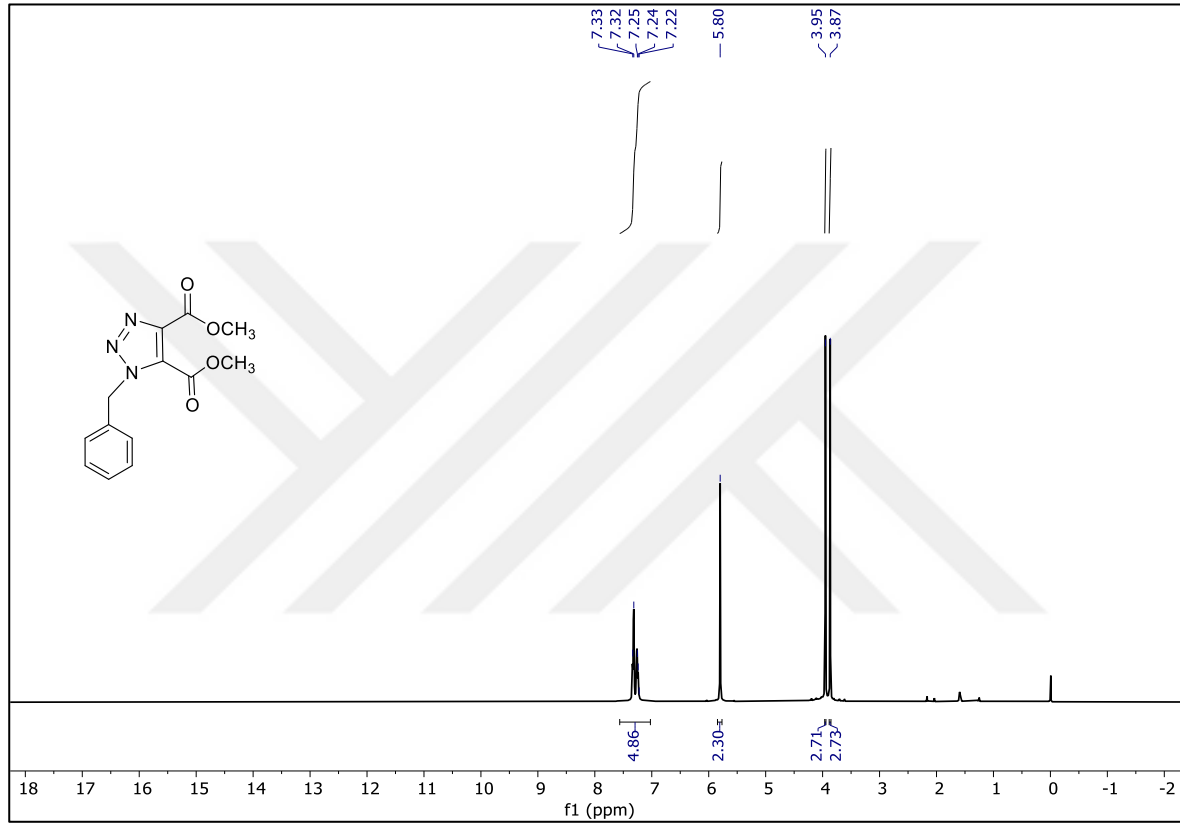
Bileşiğin Adı ve Kodu	Verim (%)	IR (ATR, cm^{-1})
(Azidometil)benzen 76a	91	3032, 2091, 1496, 1454
1-(Azidometil)-2-florobenzen 76b	92	2931, 2097, 1626, 1595
1-(Azidometil)-3-florobenzen 76c	88	2984, 2096, 1617, 1488
1-(Azidometil)-4-florobenzen 76d	89	3042, 2912, 2093, 1601, 1509
1-(Azidometil)-2-klorobenzen 76e	84	2931, 2094, 1593, 1473
1-(Azidometil)-3-klorobenzen 76f	87	2982, 2094, 1531, 1492
1-(Azidometil)-4-klorobenzen 76g	91	2928, 2093, 1596, 1491
1-(Azidometil)-2-metoksibenzen 76h	87	2939, 2093, 1492, 1463
1-(Azidometil)-3-metoksibenzen 76i	88	2939, 2094, 1601, 1555
1-(Azidometil)-4-metoksibenzen 76j	90	2837, 2123, 1611, 1512
1-(Azidometil)-2-nitrobenzen 76k	81	2941, 2098, 1578, 1520
1-(Azidometil)-3-nitrobenzen 76l	83	3091, 2093, 1524, 1480
1-(Azidometil)-4-nitrobenzen 76m	81	3079, 2097, 1606, 1518

4.1.4. Dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevlerinin (77a-m) fiziksel ve spektroskopik bulguları

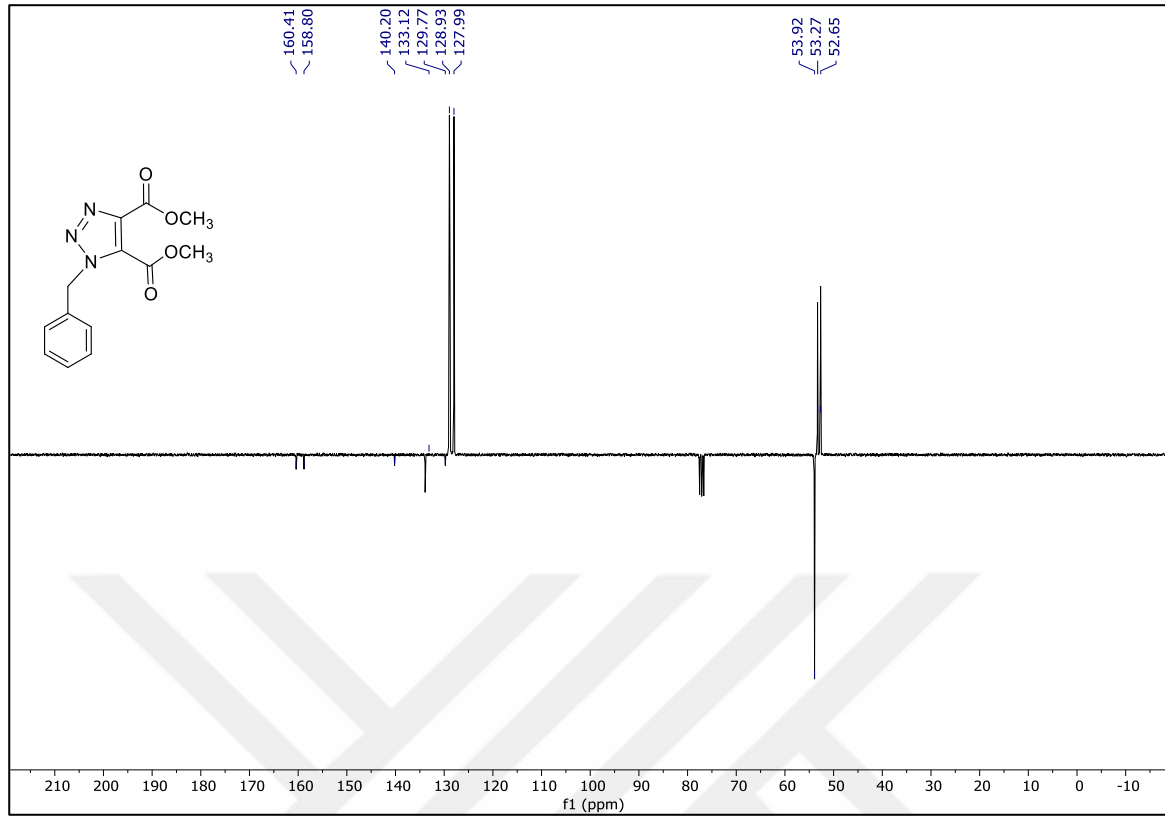


Dimetil 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77a**) kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 98; E.N. 48-49 °C. IR

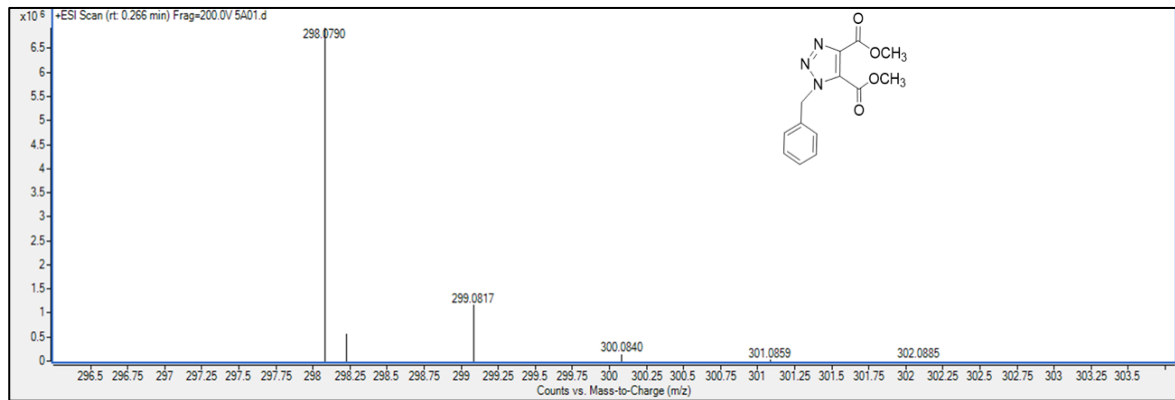
(ATR, cm^{-1}): 2958, 1723, 1491, 1435; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32-7,25 (ç, 5H, Ar-H); 5,80 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,95 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,87 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160,4; 158,8; 140,2; 133,9; 129,8; 128,8; 128,8; 128,2; 53,9; 53,3; 52,7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$: 298, 0798; bulunan: 298, 0790.



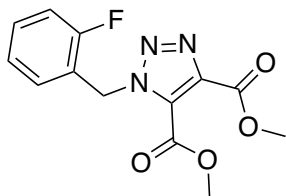
Şekil 4.1. **77a** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.2. 77a Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

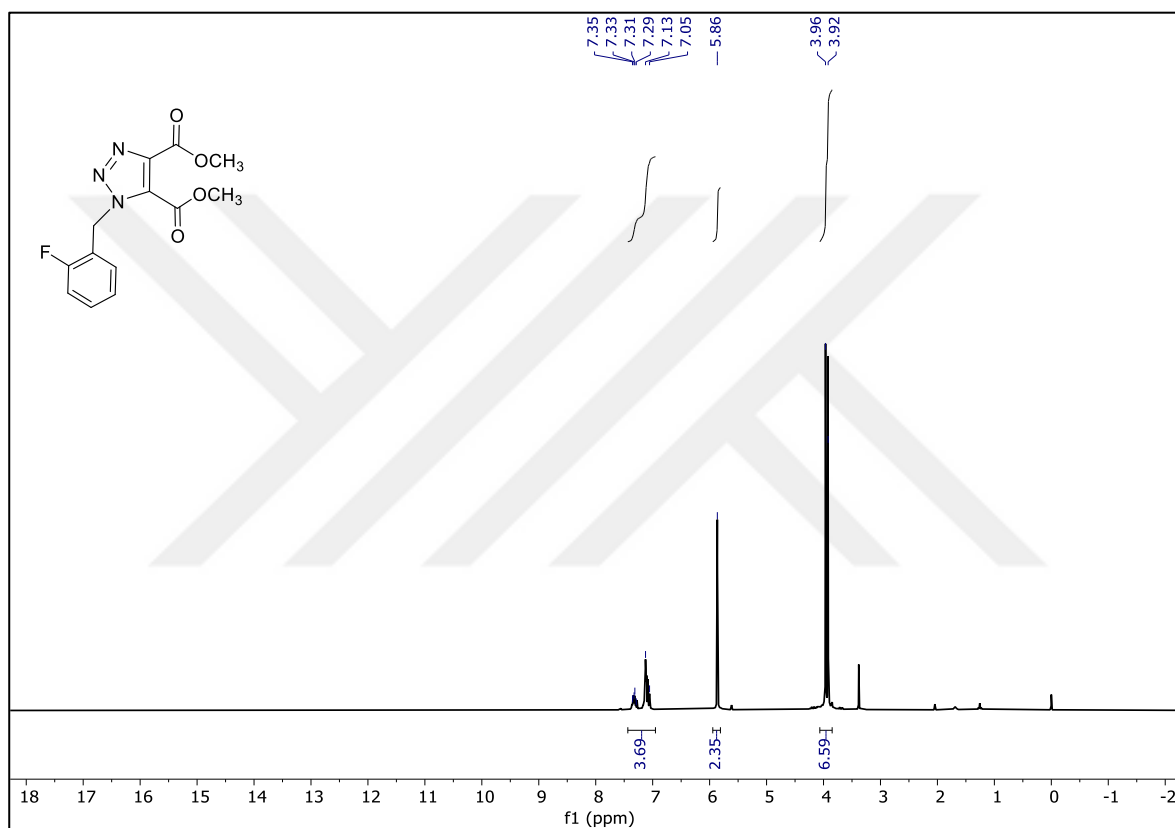


Şekil 4.3. 77a Bileşiğinin HRMS spektrumu

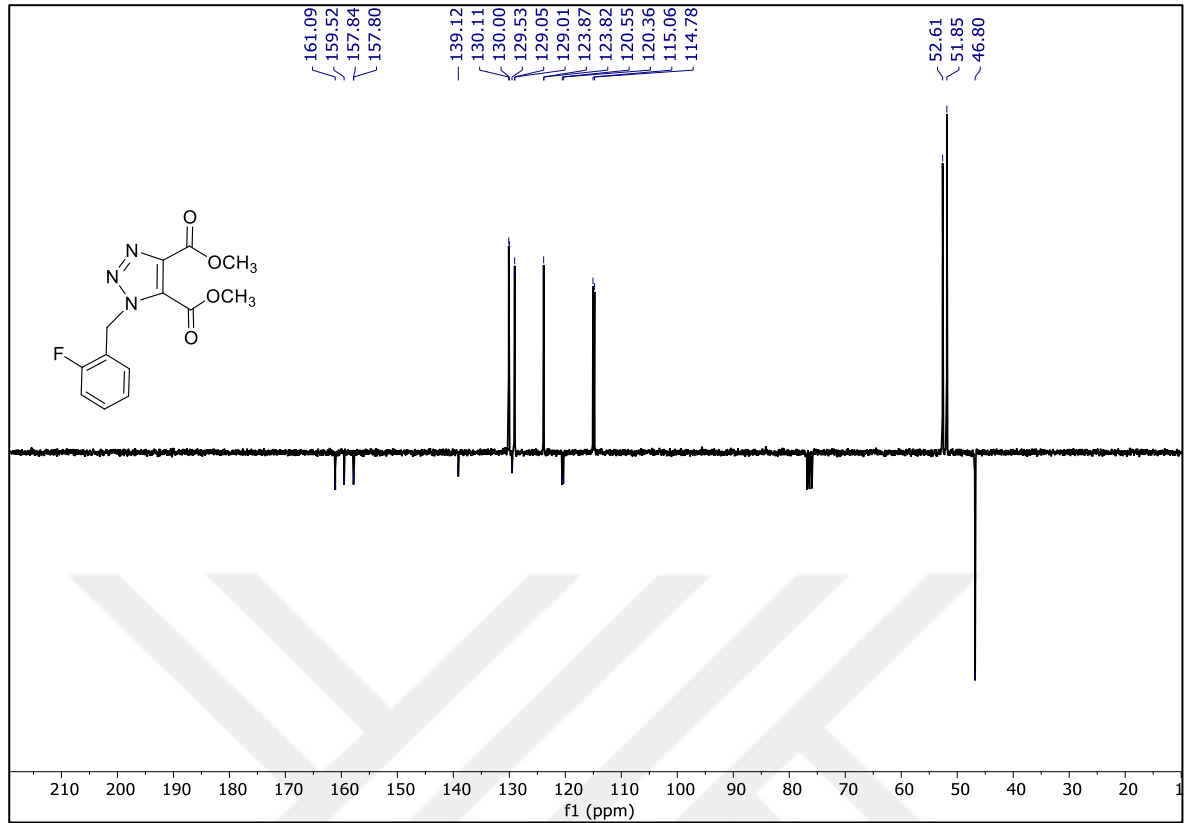


Dimetil 1-(2-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77b**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 92; E.N. 71-72 °C.

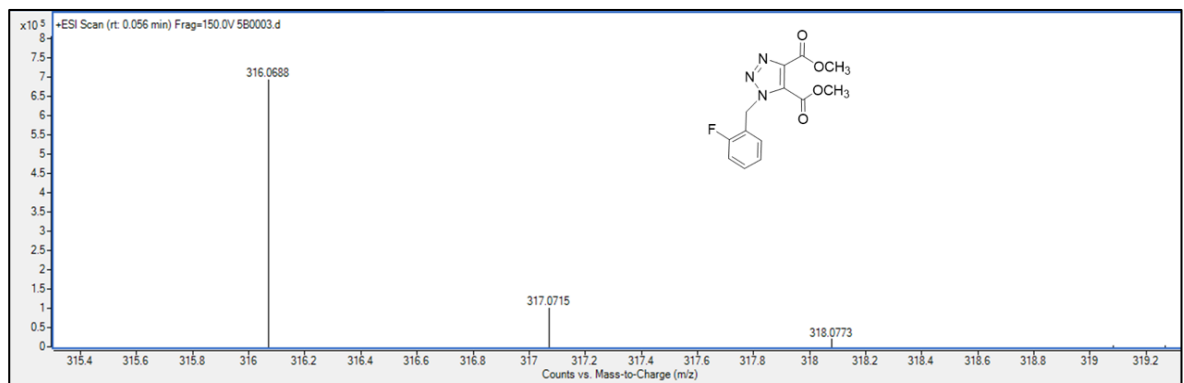
IR (ATR, cm^{-1}): 3074, 2954, 1741, 1720, 1618, 1461; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34-7,11 (ç, 4H, Ar-H); 5,86 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,96 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,92 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 159,4 (i, $J = 248,9$ Hz); 159,5; 139,1; 130,1 (i, $J = 8,2$ Hz); 129,5; 129,0 (i, $J = 3,3$ Hz); 123,9 (i, $J = 3,8$ Hz); 120, 5 (i, $J = 14,3$ Hz); 114,9 (i, $J = 21,1$ Hz); 52,6; 51,9; 46,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{FNa}^+$: 316, 0704; bulunan: 316, 0688.



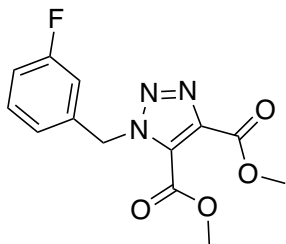
Şekil 4.4. **77b** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



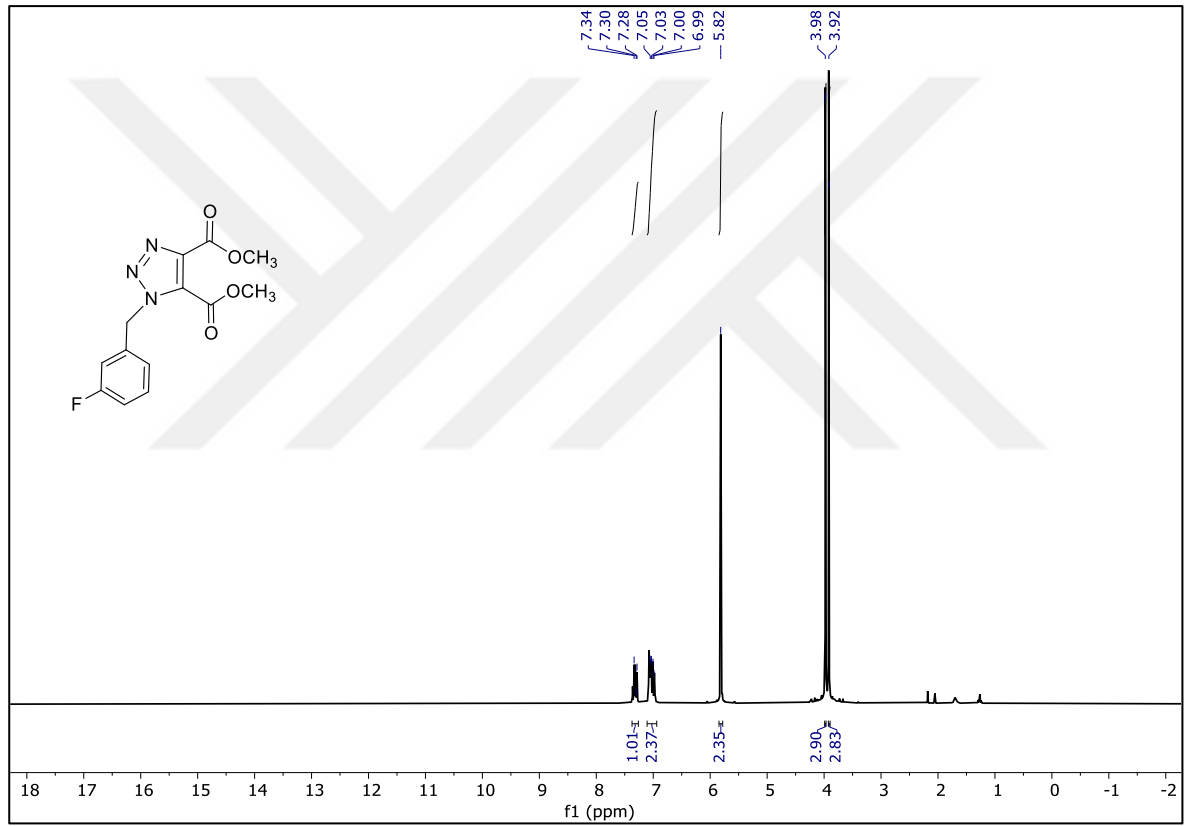
Şekil 4.5. **77b** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



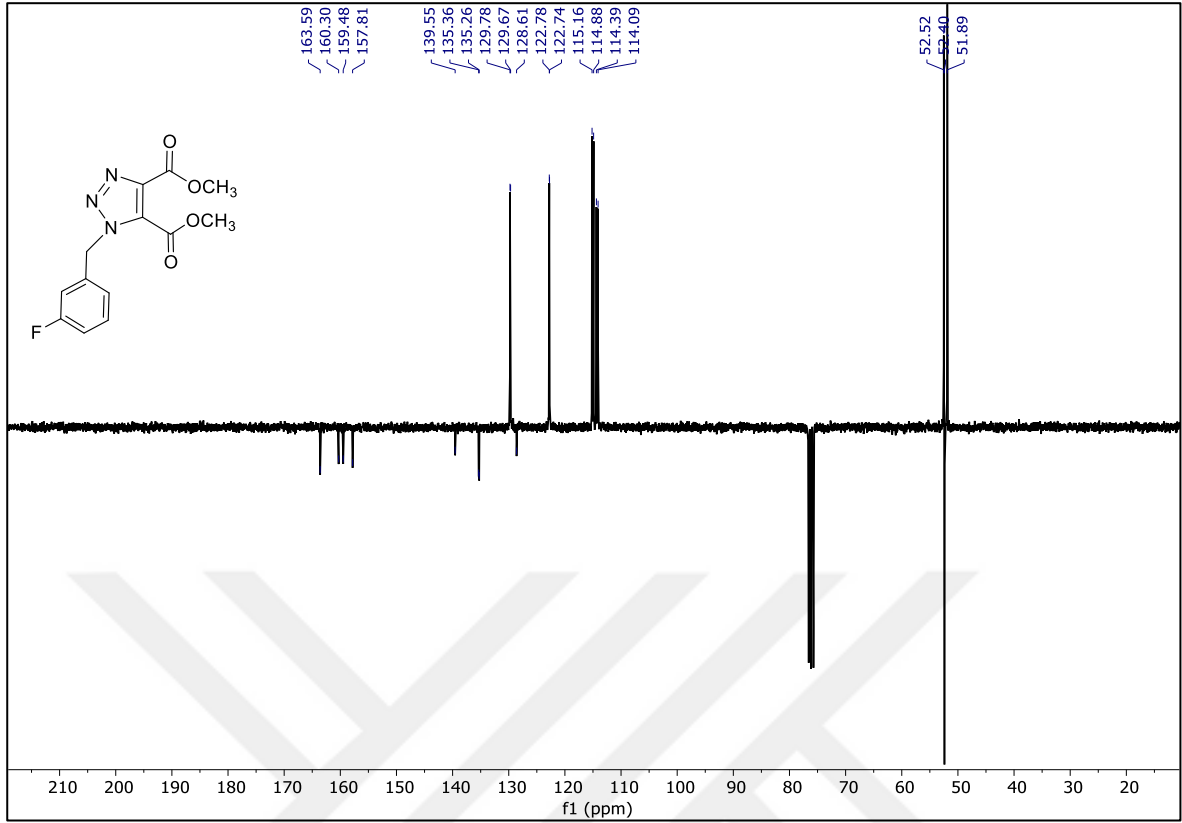
Şekil 4.6. **77b** Bileşiğinin HRMS spektrumu



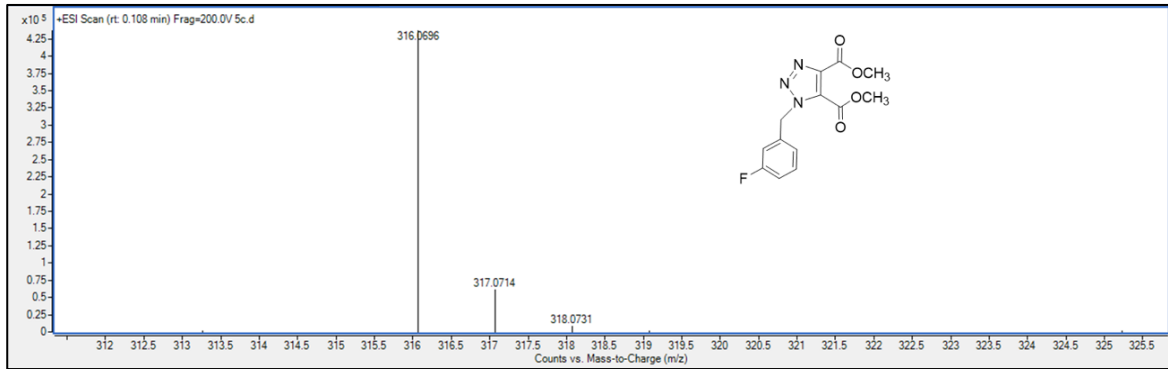
Dimetil 1-(3-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77c**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): sarı sıvı; % 89. IR (ATR, cm^{-1}): 2958, 1727, 1611, 1519; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34 – 7,28 (ç, 1H, Ar-H); 7,05 – 6,99 (ç, 3H, Ar-H); 5,81 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,97 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,91 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161,9 (i, $J = 247,9$ Hz); 159,5; 157,8; 139,6; 135,3 (i, $J = 7,5$ Hz); 129,7 (i, $J = 8,2$ Hz); 128,7; 122,8; 115,0 (i, $J = 21,0$ Hz); 114,2 (i, $J = 22,5$ Hz); 52,5; 52,4; 51,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{FNa}^+$: 316, 0704; bulunan: 316, 0696.



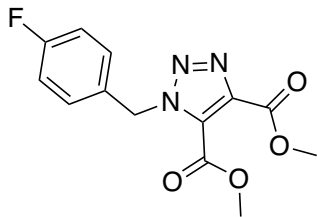
Şekil 4.7. **77c** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.8. 77c Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

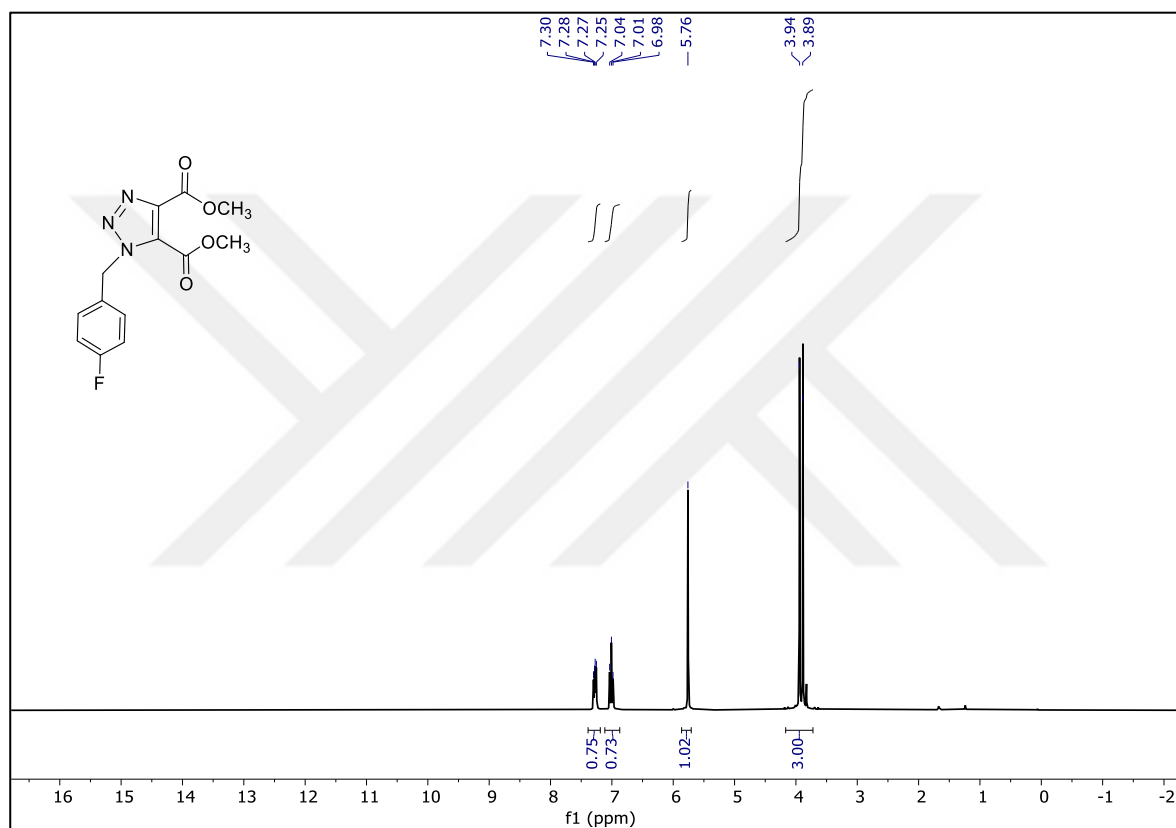


Şekil 4.9. 77c Bileşiğinin HRMS spektrumu

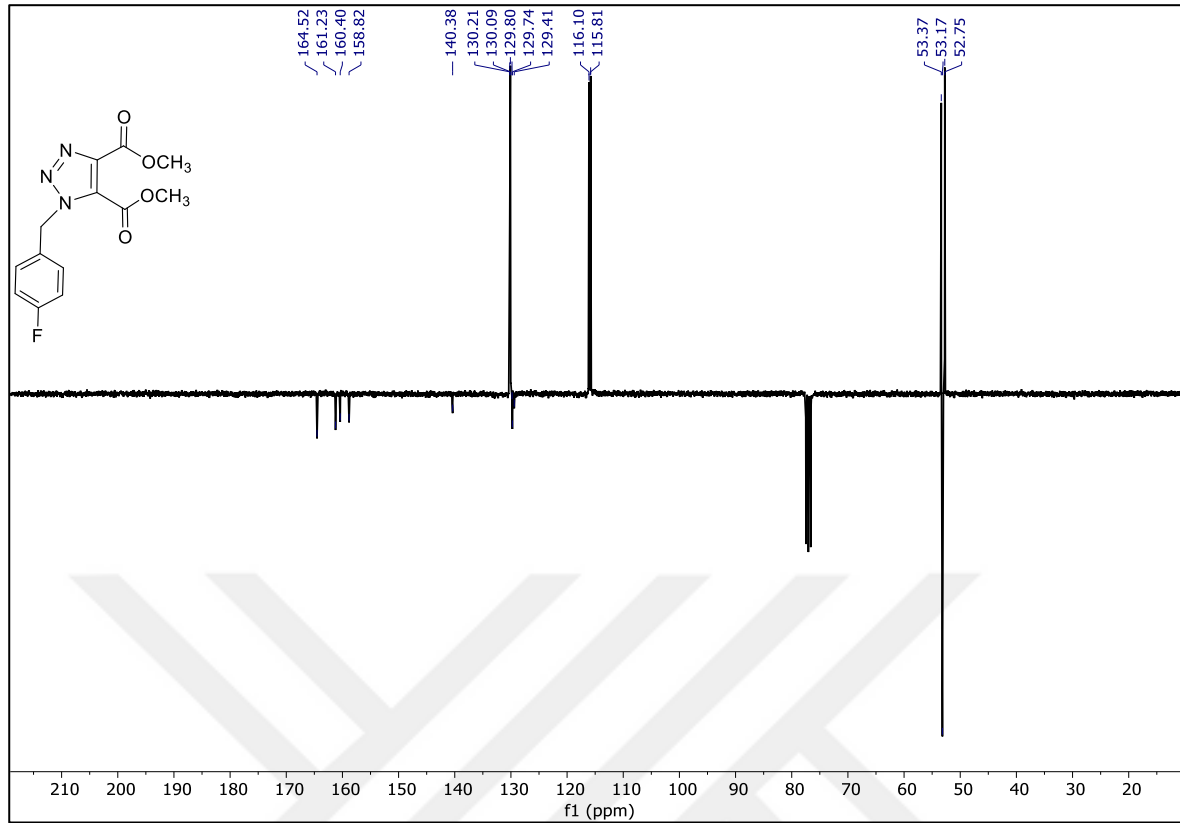


Dimetil 1-(4-florobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (77d): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): sarı katı; % 86 E.N. 109-110 °C.

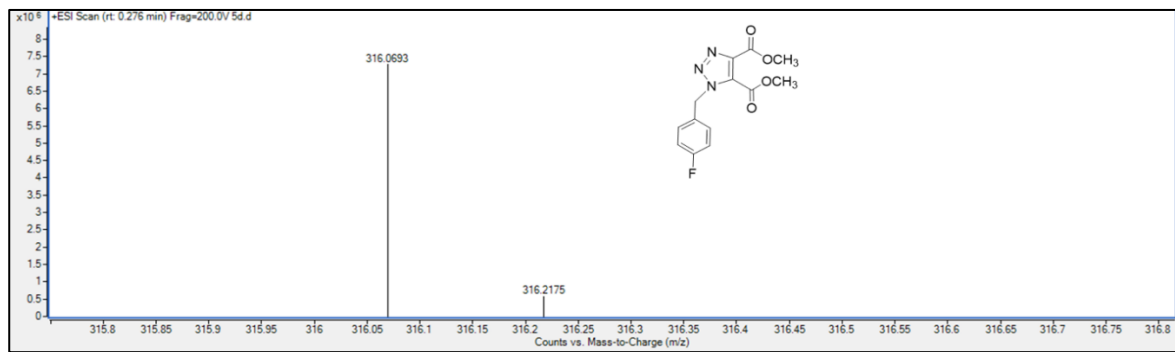
IR (ATR, cm^{-1}): 2955, 1723, 1606, 1419; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (i, $J = 13,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,03 (i, $J = 13,8$ Hz, 2H, Ar-H); 5,78 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,96 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,90 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162,8 (i, $J = 248,6$ Hz) 160,4; 158,8; 140,3; 130,1 (i, $J = 8,5$ Hz); 129,8; 129,4; 115,9 (i, $J = 22,0$ Hz); 53,3; 53,1; 52,7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{FNa}^+$: 316, 0704; bulunan: 316, 0693.



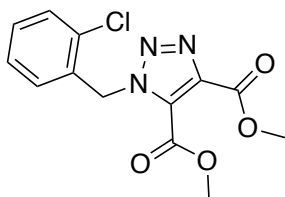
Şekil 4.10. **77d** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.11. 77d Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

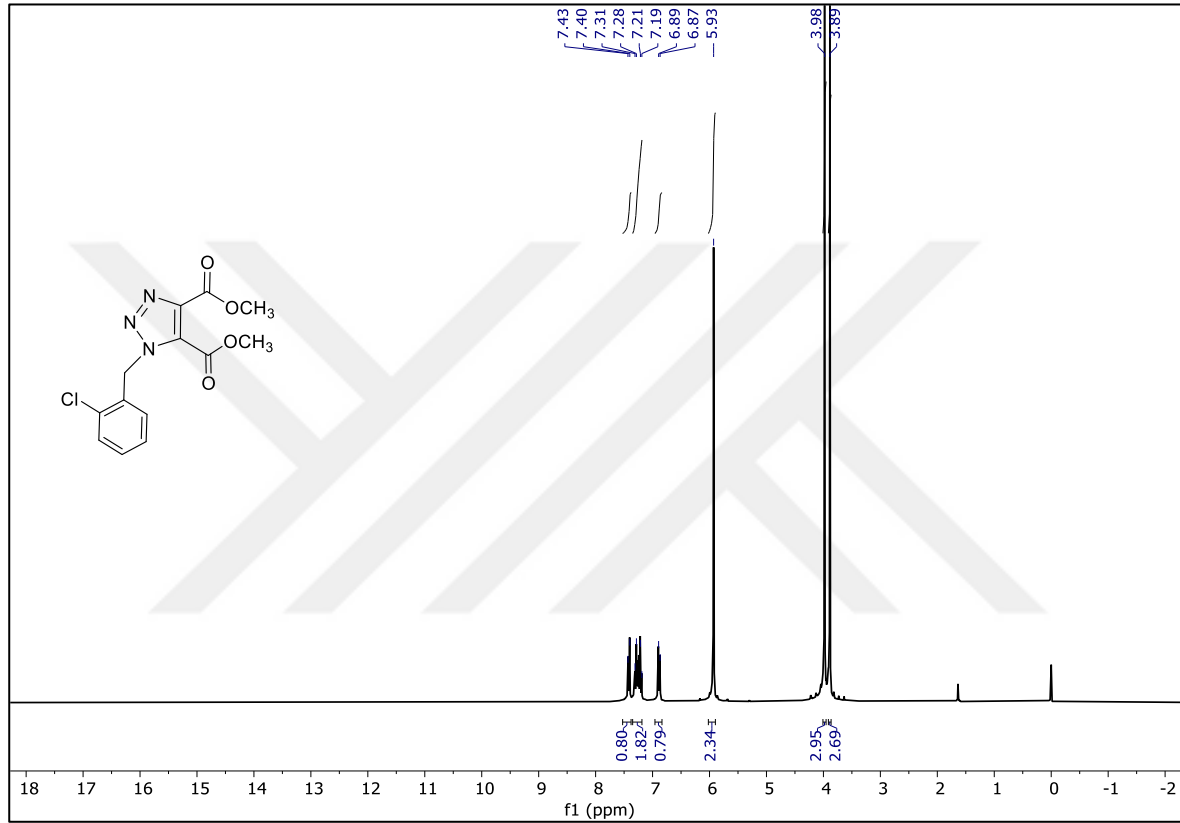


Şekil 4.12. 77d Bileşiğinin HRMS spektrumu

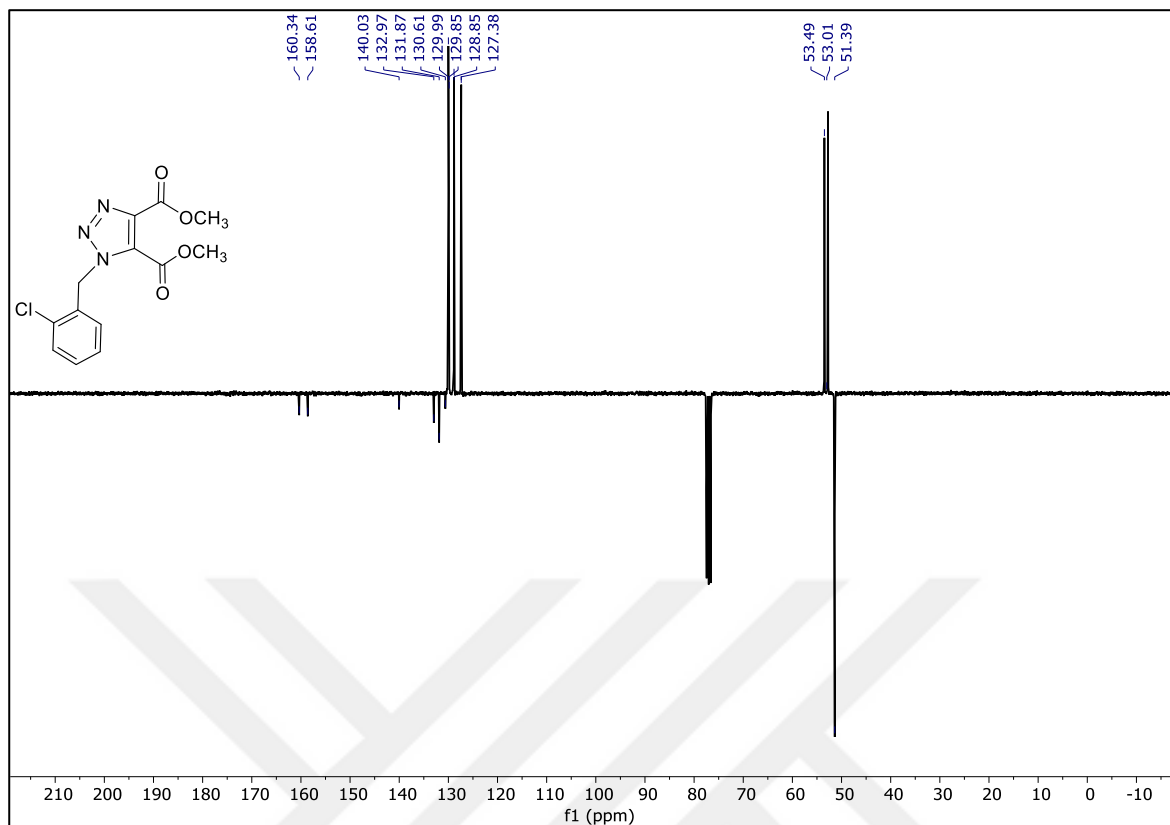


Dimetil 1-(2-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (77e): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 91; E.N. 95-96 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3009, 2954, 1727, 1581, 1468; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (i, *J* =

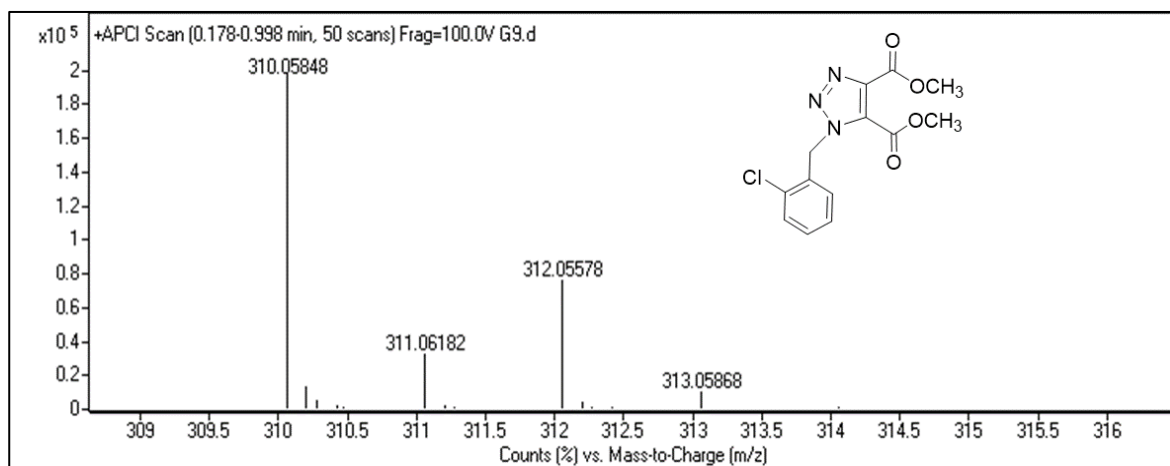
7,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,31 – 7,19 (ç, 2H, Ar-H); 6,88 (i, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 5,93 (b, 2H, -CH₂-); 3,98 (b, 3H, -OCH₃); 3,89 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160,3; 158,6; 140,0; 132,9; 131,9; 130,6; 129,9; 129,8; 128,8; 127,3; 53,4; 52,7; 51,3. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ hesaplanan C₁₃H₁₂N₃O₄ClH⁺: 310, 0585; bulunan: 310, 0581.



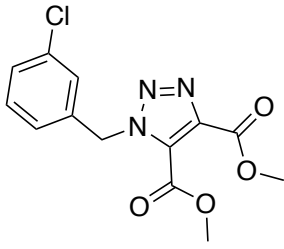
Şekil 4.13. 77e Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



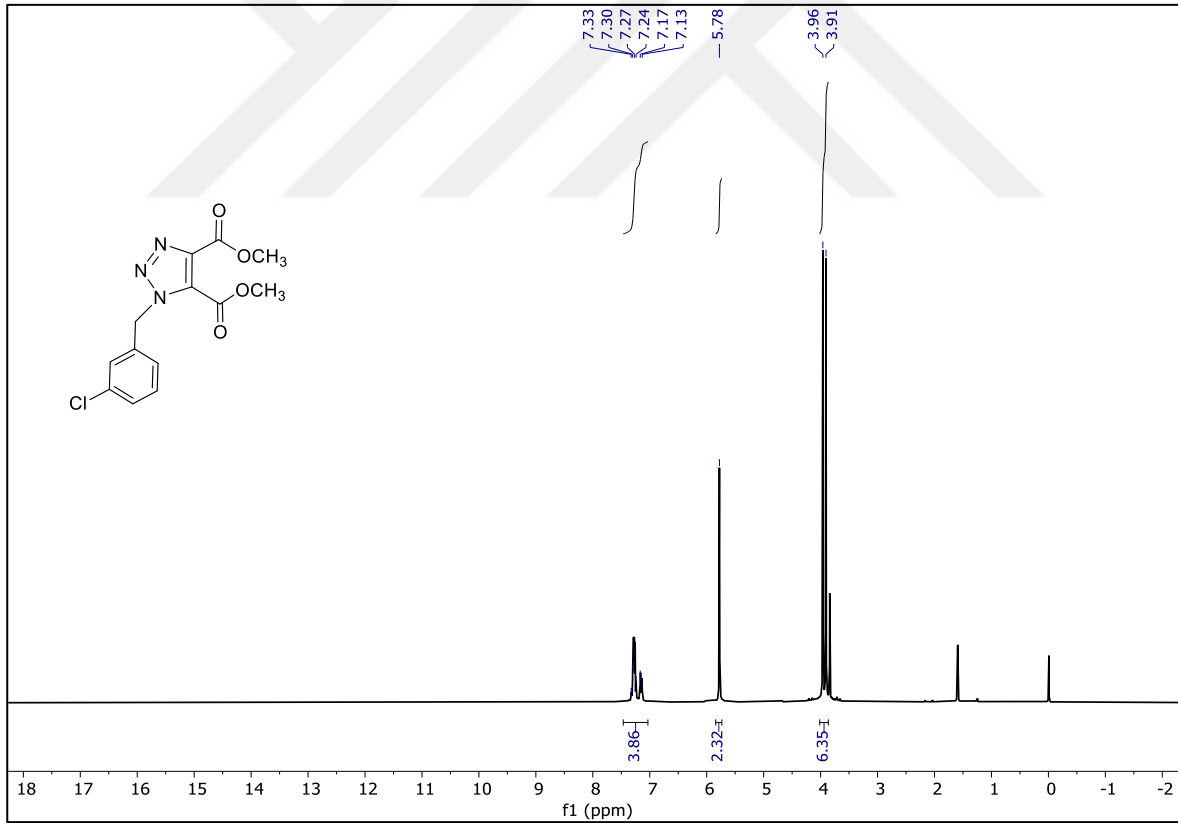
Şekil 4.14. 77e Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



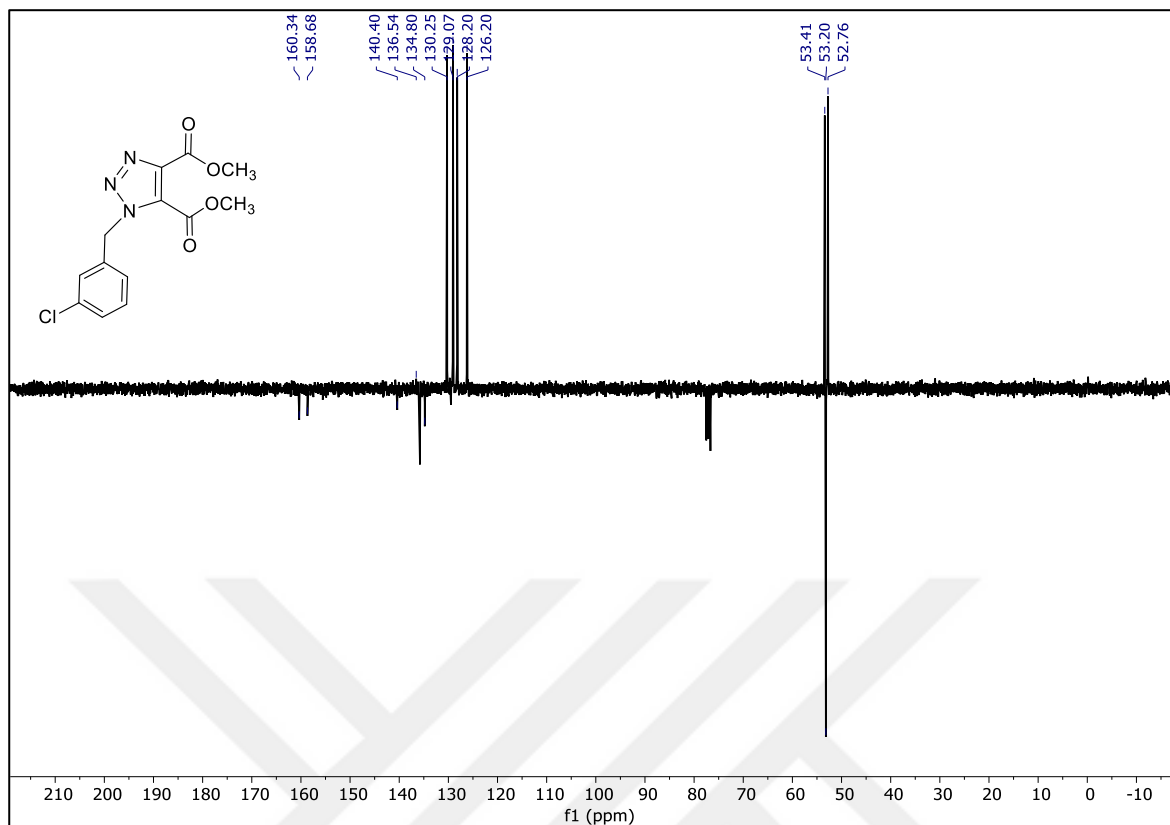
Şekil 4.15. 77e Bileşiğinin HRMS spektrumu



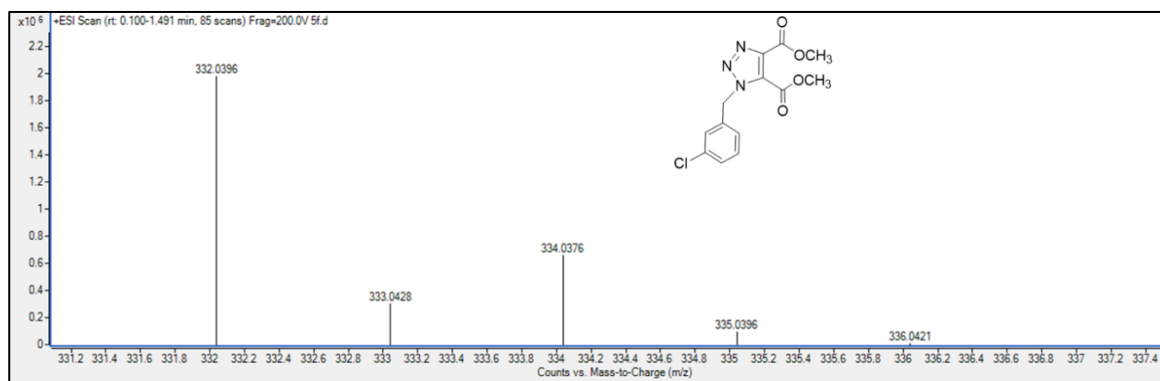
Dimetil 1-(3-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77f**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): sarı sıvı; % 95. IR (ATR, cm^{-1}): 2964, 1729, 1662, 1588, 1464; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,27 (ç, 3H, Ar-H); 7,15 (i, 1H, Ar-H); 5,78 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,96 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,91 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160,4; 158,6; 140,5; 135,7; 134,7; 130,3; 129,3; 129,1; 128,3; 126,1; 53,4; 53,2; 52,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClNa}^+$: 332, 0409; bulunan: 332, 0396.



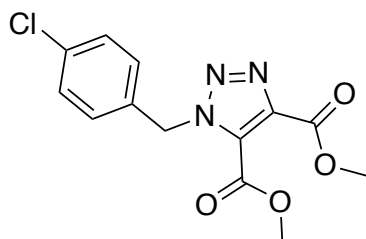
Şekil 4.16. **77f** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



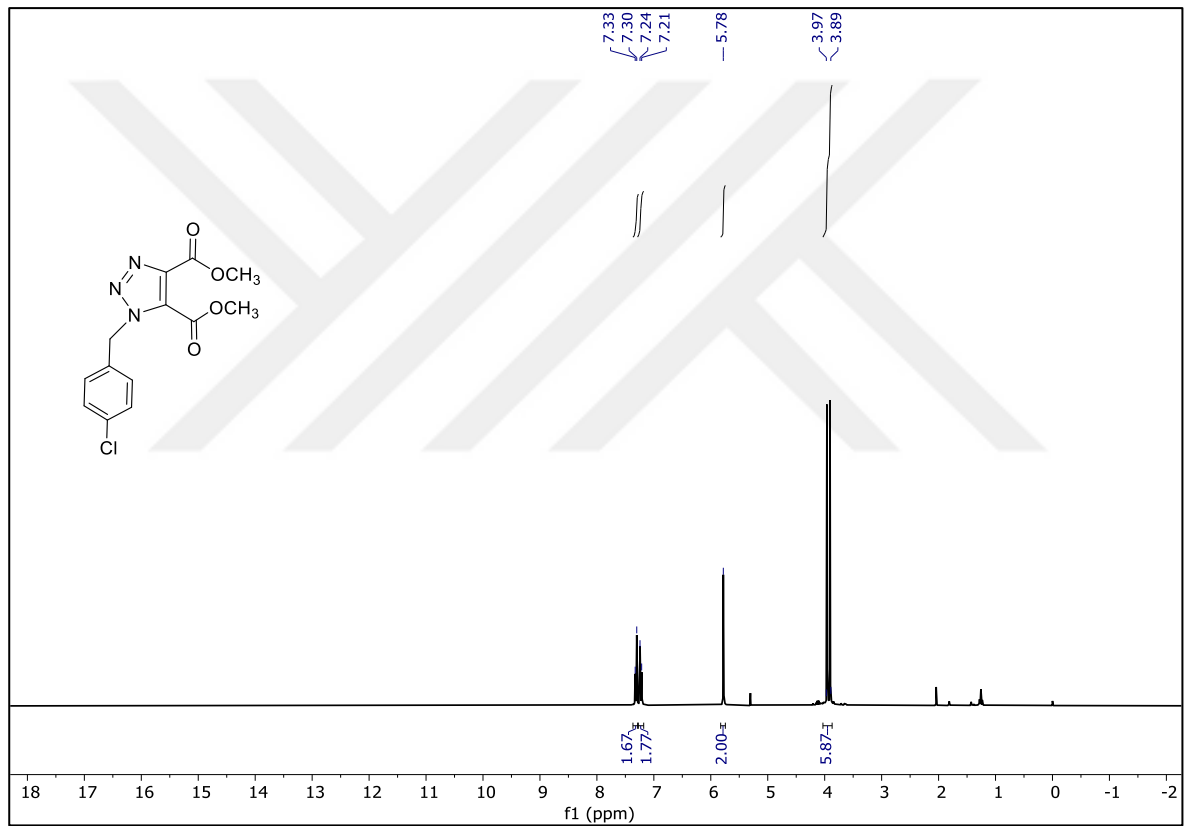
Şekil 4.17. **77f** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



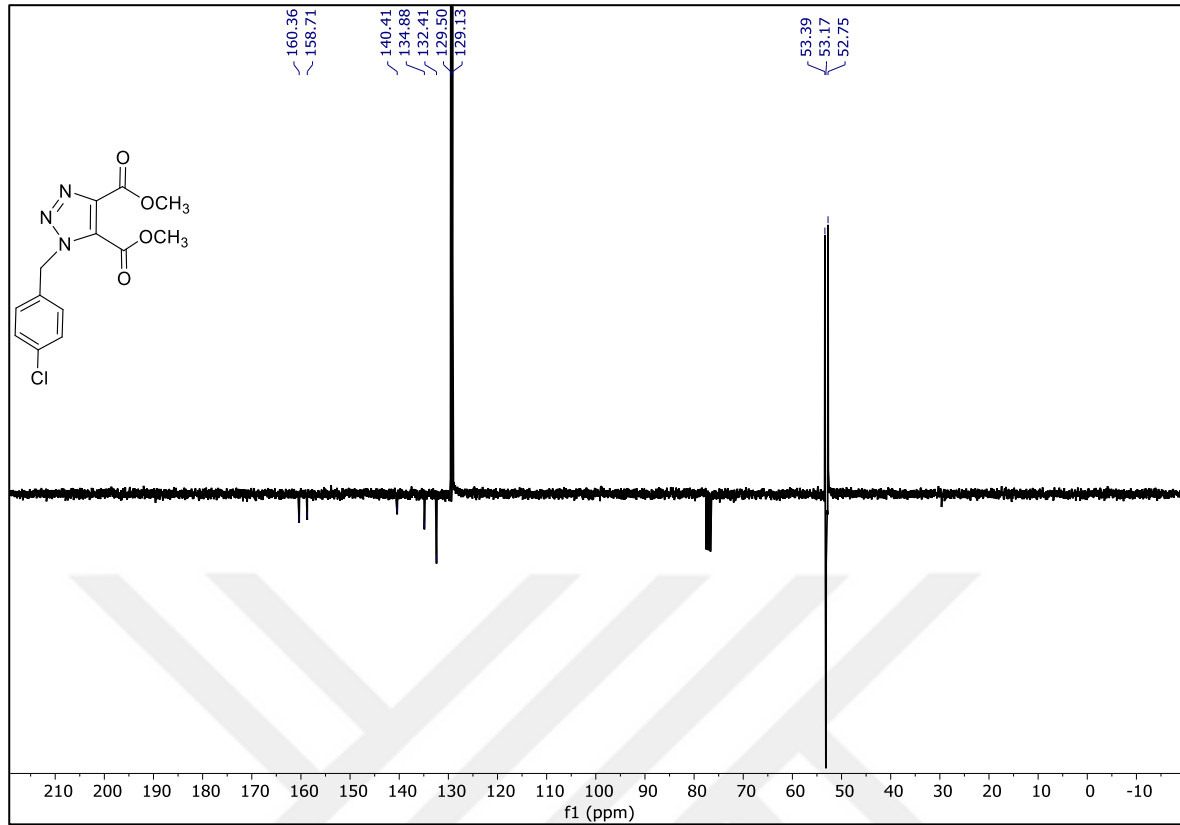
Şekil 4.18. **77f** Bileşiğinin HRMS spektrumu



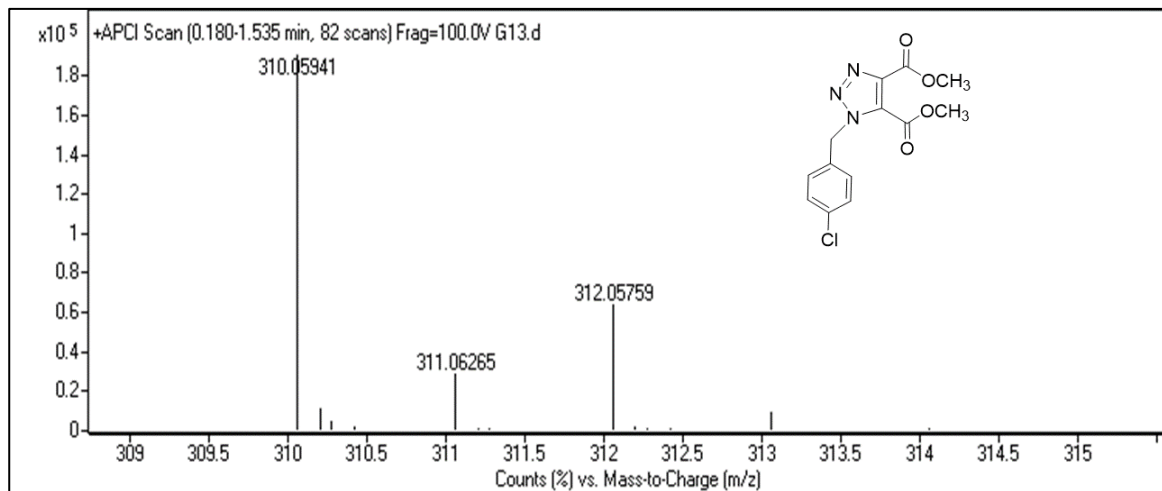
Dimetil 1-(4-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77g**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 97; E.N. 83-84 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3097, 2952, 1725, 1547; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (i, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,23 (i, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar-H); 5,78 (b, 2H, -CH₂-); 3,96 (b, 3H, -OCH₃); 3,91 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160,4; 158,7; 140,7; 134,8; 132,3; 129,6; 129,1; 53,4; 53,0; 52,8 (¹³C-APT NMR’da beklenen 11 karbon sinyalinin 10’u görülmüştür). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₃H₁₂N₃O₄ClH⁺: 310, 0594; bulunan: 310, 0599.



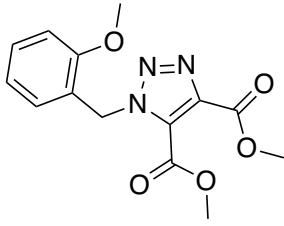
Şekil 4.19. **77g** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



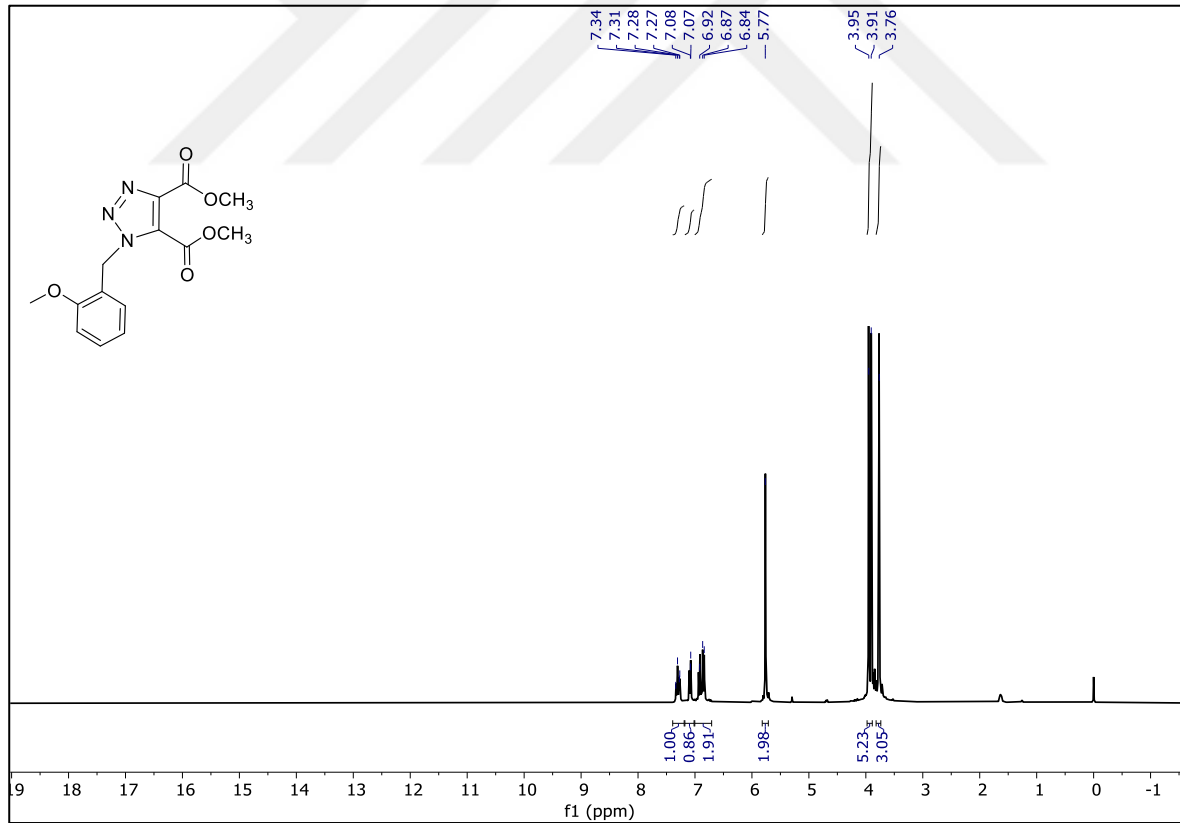
Şekil 4.20. **77g** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



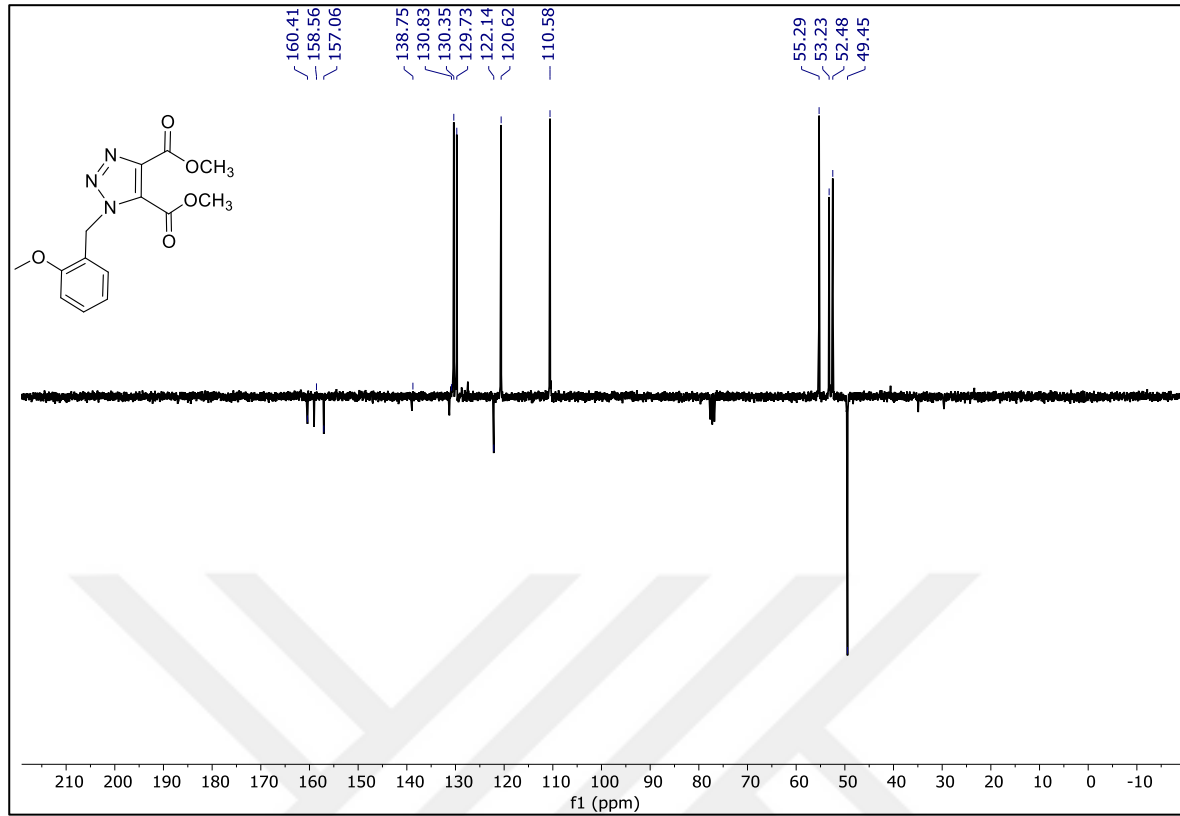
Şekil 4.21. **77g** Bileşiğinin HRMS spektrumu



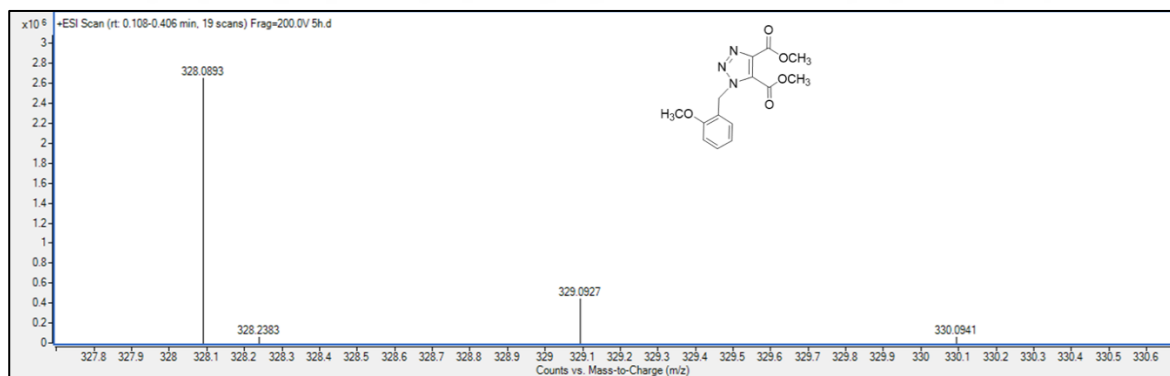
Dimetil 1-(2-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77h**): Kristallendirme tekniği kullanılarak saflaştırılmıştır (Heksan/DCM): sarı katı, % 99, E.N. 99-100 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 2959, 1731, 1602, 1490; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (ç, 1H, Ar-H); 7,28-7,07 (ç, 1H, Ar-H); 6,92-6,84 (ç, 2H, Ar-H) 5,76 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,95 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,90 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,76 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160,4; 158,6; 157,1; 138,8; 130,8; 130,4; 129,7; 122,1; 120,6; 110,6; 55,3; 53,2; 52,5; 49,5, HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}^+$: 328, 0904; bulunan: 328, 0893.



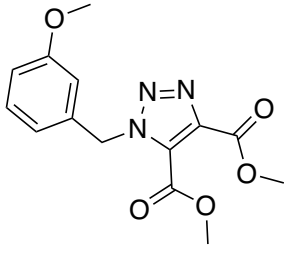
Şekil 4.22. **77h** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



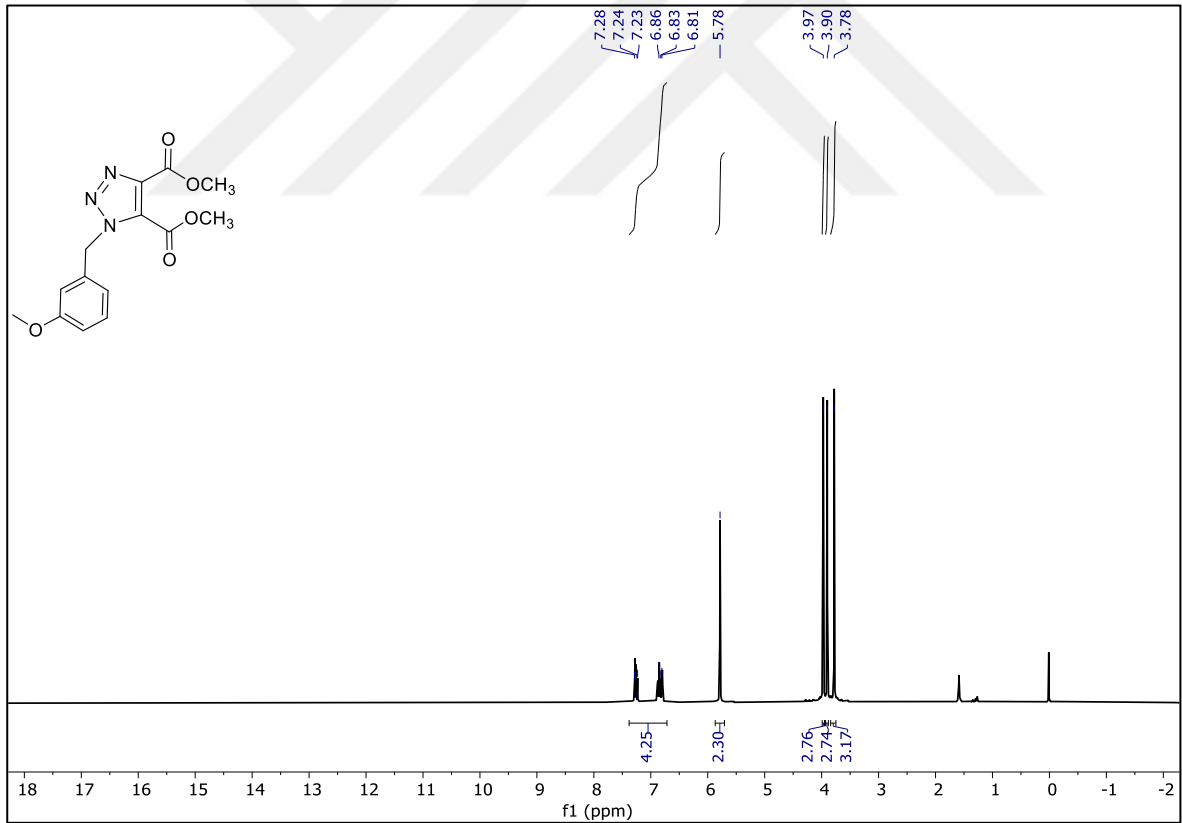
Şekil 4.23. 77h Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



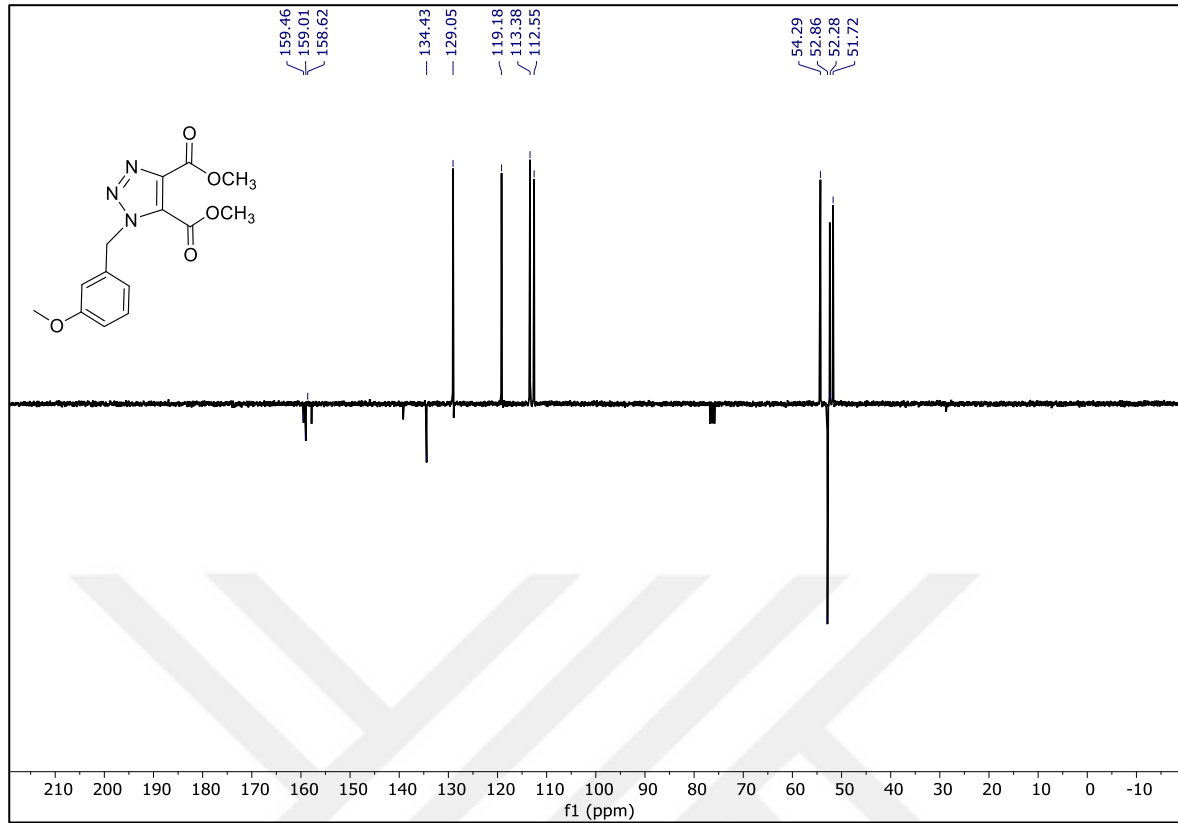
Şekil 4.24. 77h Bileşiğinin HRMS spektrumu



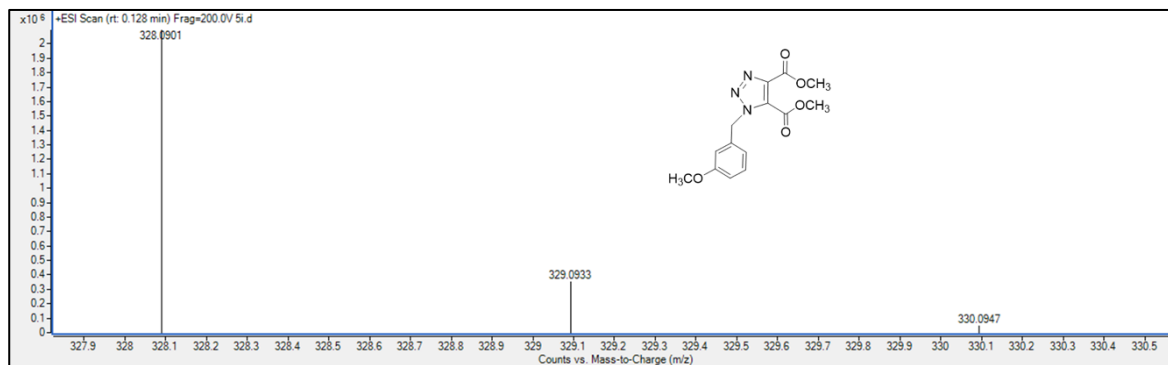
Dimetil 1-(3-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77i**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): sarı sıvı; % 93. IR (ATR, cm^{-1}): 2958, 1731, 1602, 1490; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (ç, 1H, Ar-H); 6,86-6,81 (ç, 3H, Ar-H); 5,78 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,97 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,90 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,78 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 159,5; 159,0; 158,6; 134,4; 129,1; 119,2; 113,4; 112,6; 54,3; 52,9; 52,3; 51,7. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}^+$: 328, 0904; bulunan: 328, 0901.



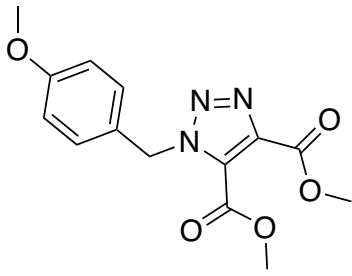
Şekil 4.25. **77i** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



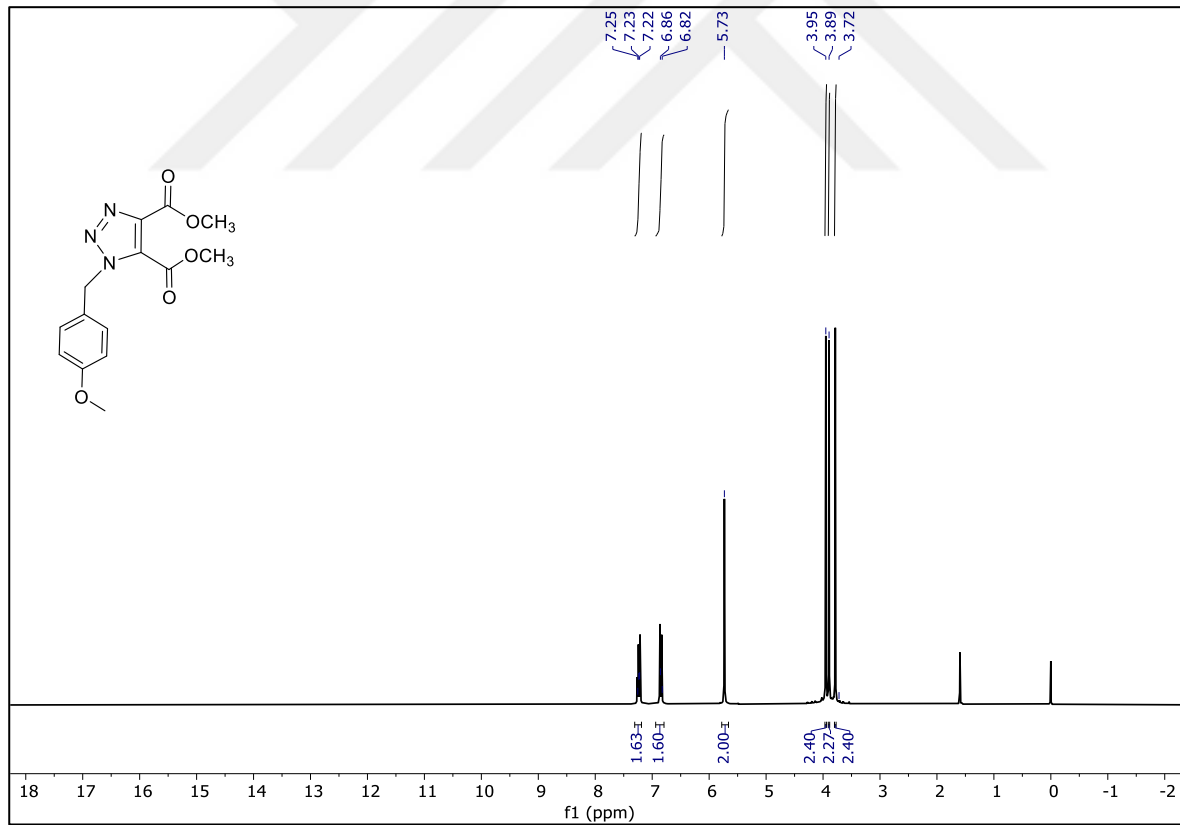
Şekil 4.26. 77i Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



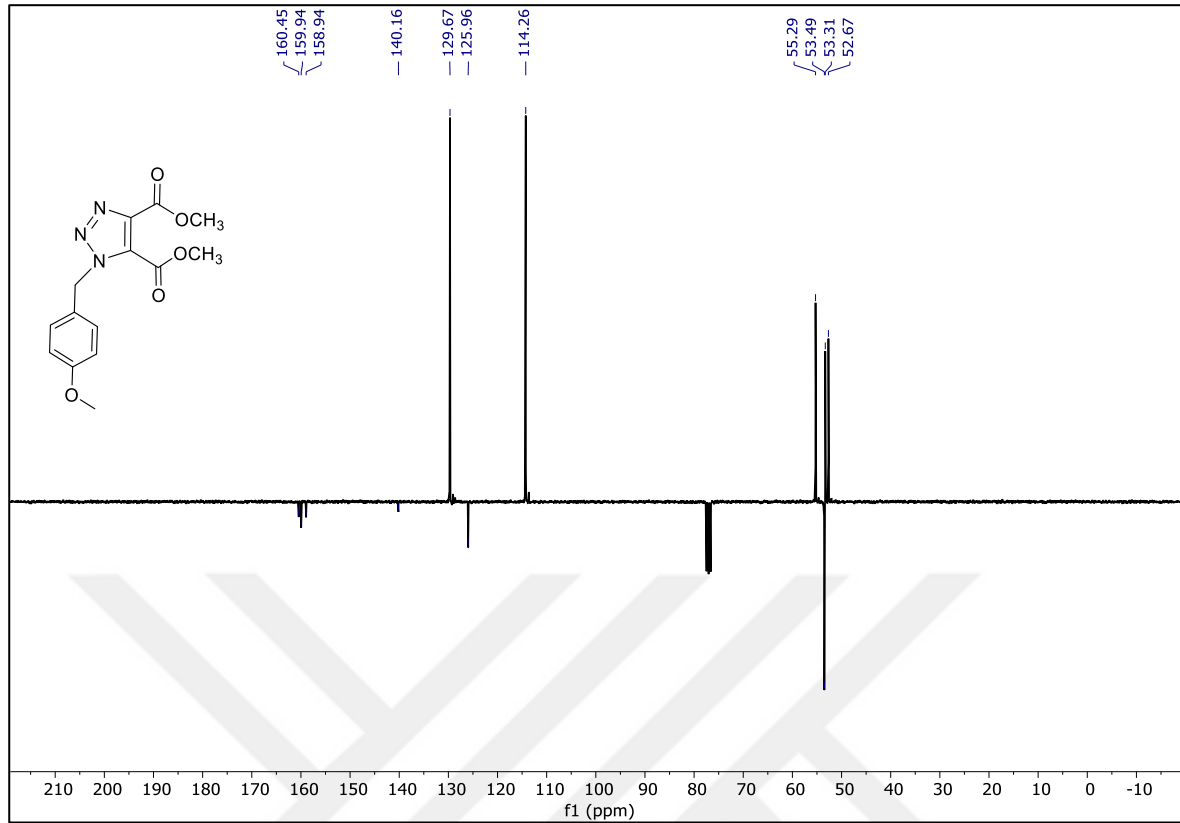
Şekil 4.27. 77i Bileşiğinin HRMS spektrumu



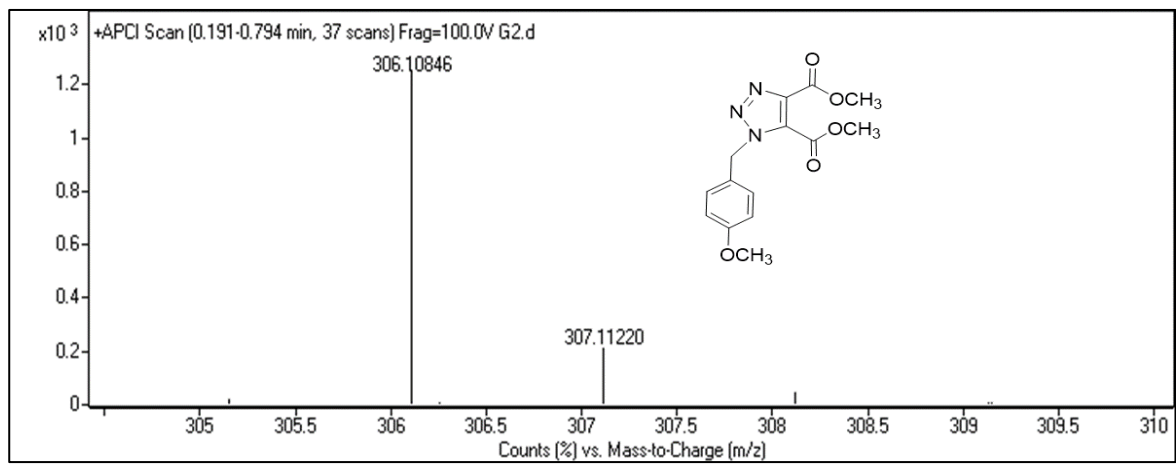
Dimetil 1-(4-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77j**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 94; E.N.70-71 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 2958, 1730, 1578, 1552; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (i, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar-H); 6,85 (i, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 5,73 (b, 2H, -CH₂-); 3,95 (b, 3H, -OCH₃); 3,89 (b, 3H, -OCH₃), 3,78 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160,4; 160,0; 159,2; 140,2; 130,0; 125,9 (2C); 114,5; 54,9; 53,5; 53,3; 52,5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₄H₁₅N₃O₅H⁺: 306,1085; bulunan: 306,1085.



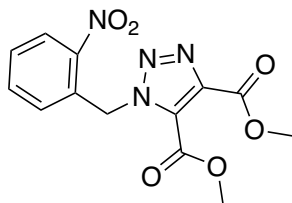
Şekil 4.28. **77j** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



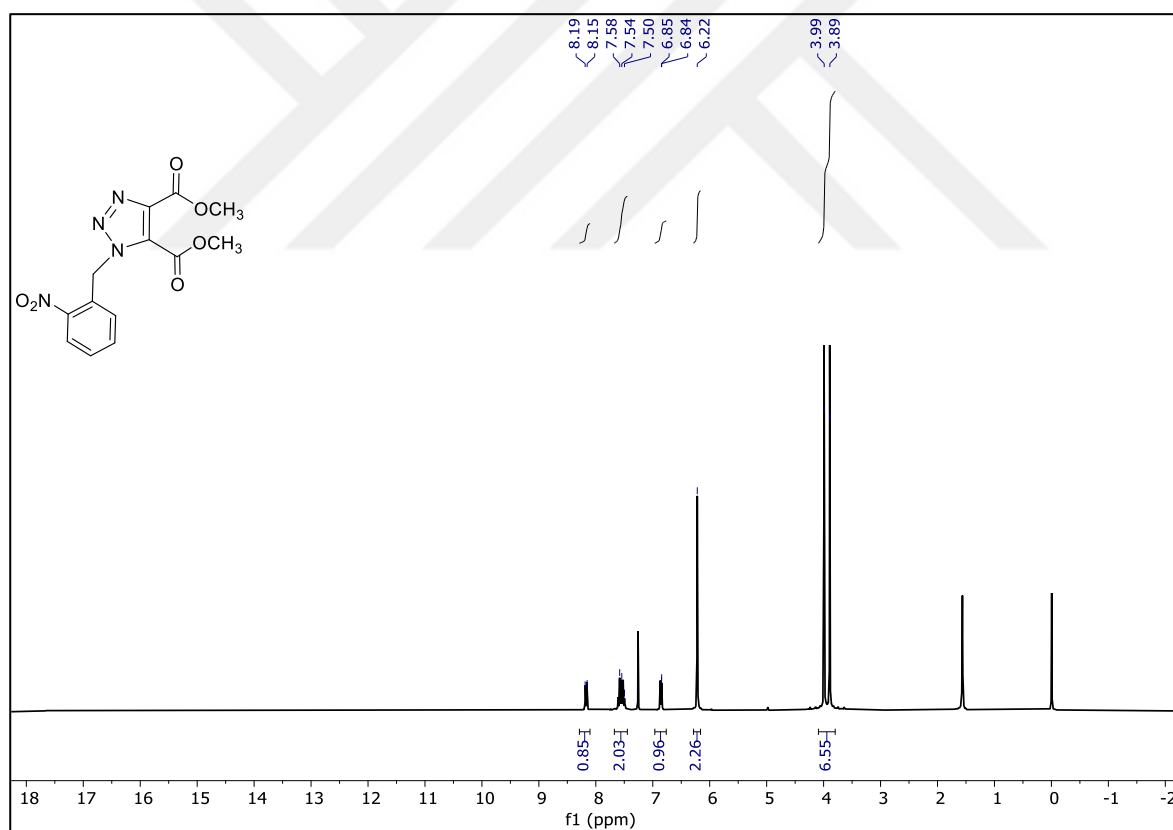
Şekil 4.29. 77j Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



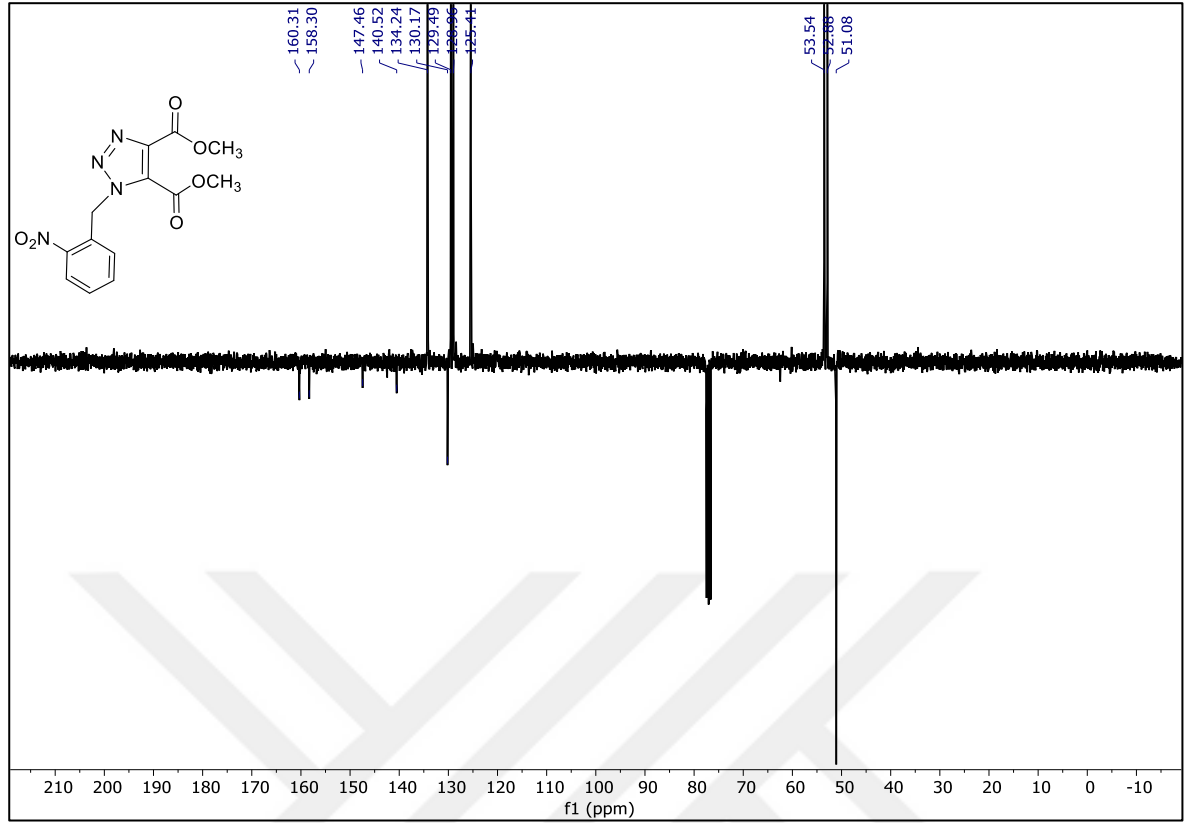
Şekil 4.30. 77j Bileşiğinin HRMS spektrumu



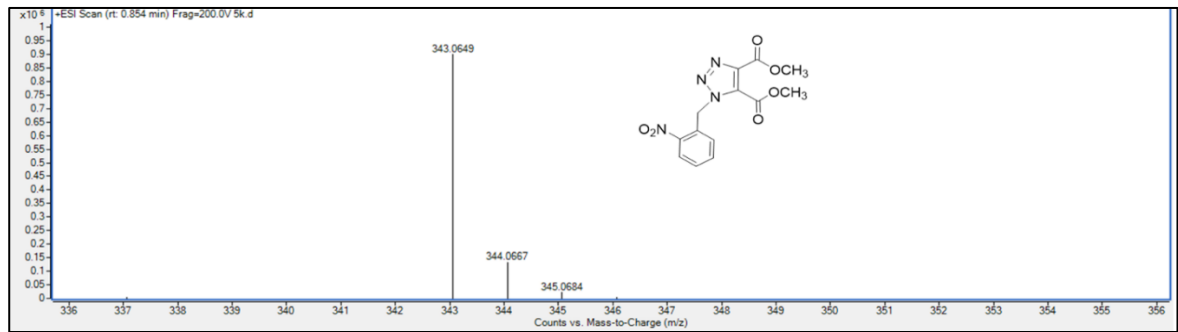
Dimetil 1-(2-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77k**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 5/5 v/v): % 82; E.N. 90-92 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 2960, 1731, 1552, 1519; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (i, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,63-7,47 (ç, 2H, Ar-H); 6,86 (i, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 6,22 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,89 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160,3; 158,4; 147,5; 142,5; 140,5; 134,2; 130,2; 129,6; 128,9; 125,4; 53,6; 52,6; 51,1. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}^+$: 343, 0649; bulunan: 343, 0649.



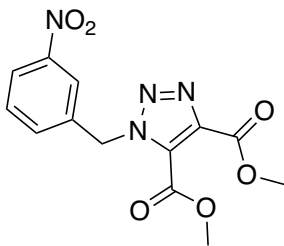
Şekil 4.31. **77k** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.32. 77k Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

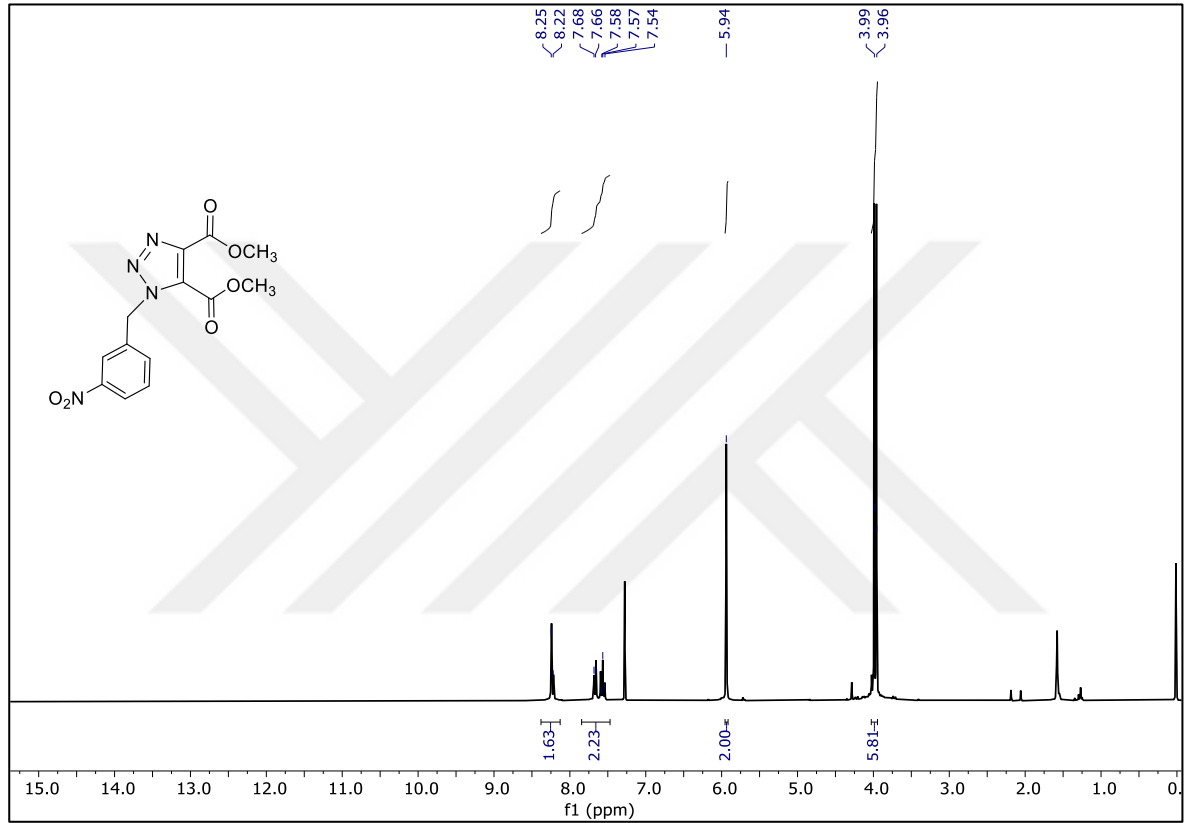


Şekil 4.33. 77k Bileşiğinin HRMS spektrumu

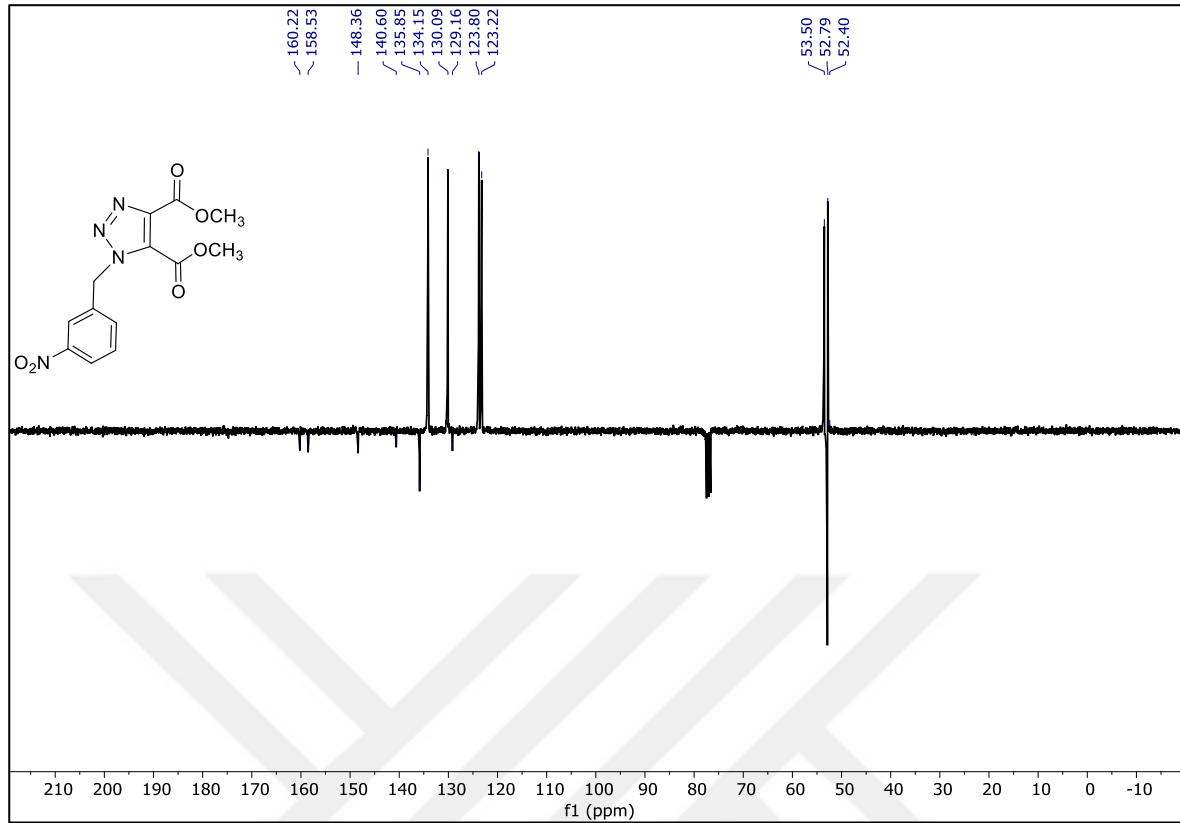


Dimetil 1-(3-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77l**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 5/5 v/v): sarı sıvı; % 79. IR (ATR, cm⁻¹): 3075,

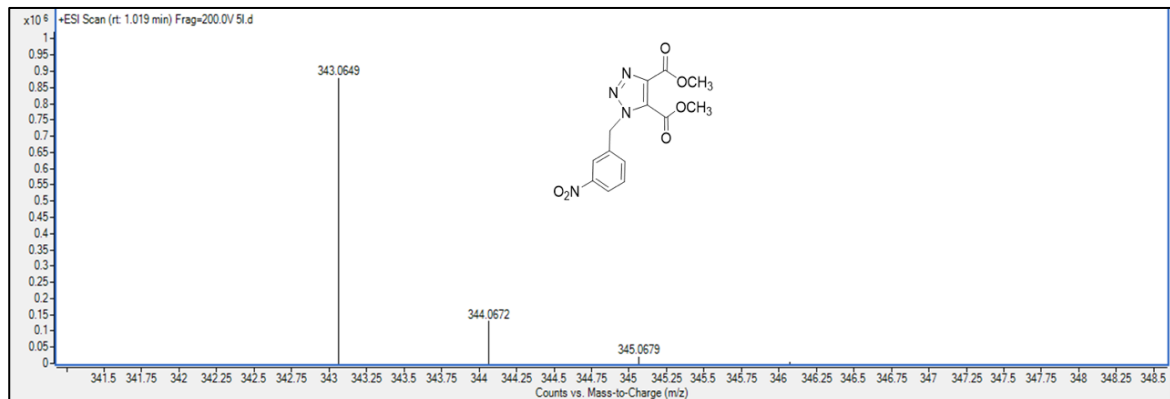
2958, 1730, 1552, 1521; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (ç, 2H, Ar-H); 7,68-7,54 (ç, 2H, Ar-H); 5,94 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,96 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160,2; 158,5; 148,4; 140,6; 135,9; 134,2; 130,1; 129,2; 123,8; 123,2; 53,5; 52,8; 52,4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}^+$: 343, 0649; bulunan: 343, 0649.



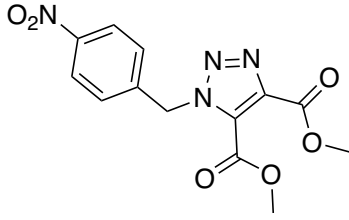
Şekil 4.34. 77I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



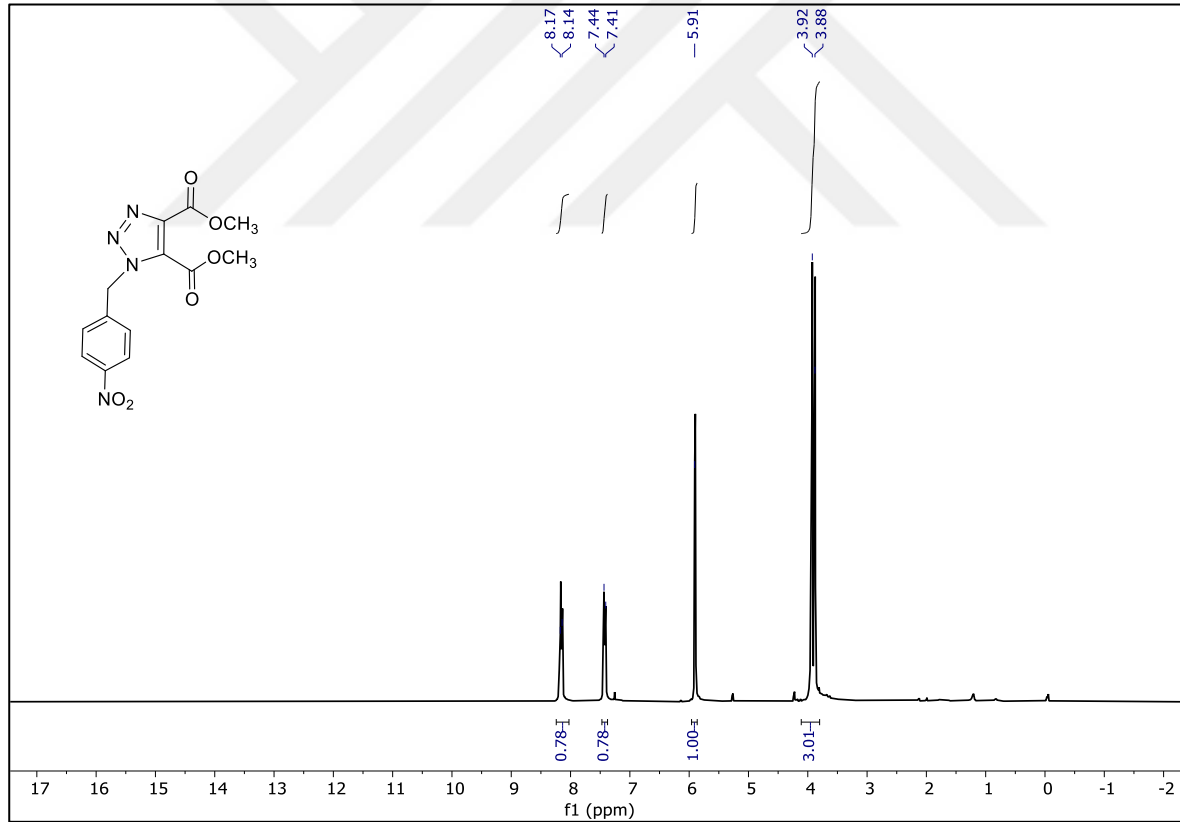
Şekil 4.35. 77I Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



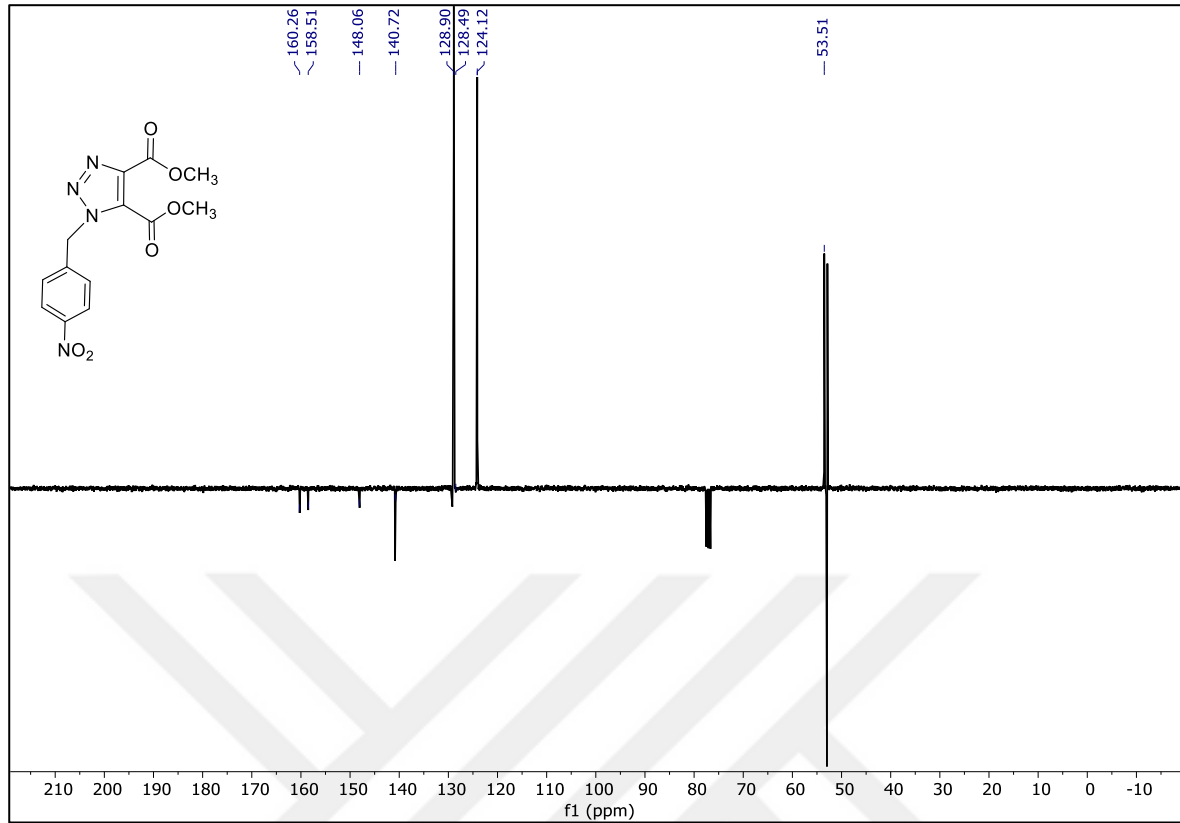
Şekil 4.36. 77I Bileşiğinin HRMS spektrumu



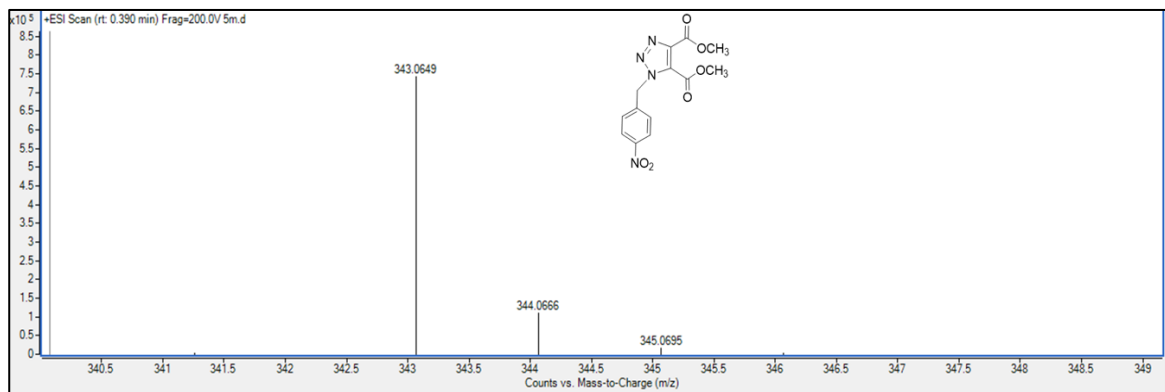
Dimetil 1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (**77m**): Kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silica jel, Heksan/EtOAc = 5/5 v/v): sarı katı; % 89; E.N. 91-92 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 2952, 1724, 1547, 1472; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,2 (i, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,43 (i, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar-H); 5,90 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,92 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,87 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160,2; 158,5; 148,0; 140,7; 129,1; 128,9; 124,1; 53,5; 52,9; 52,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}^+$: 343, 0649; bulunan: 343, 0649.



Şekil 4.37. **77m** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

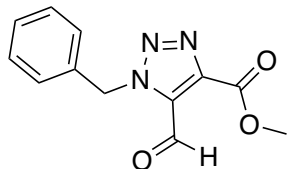


Şekil 4.38. **77m** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

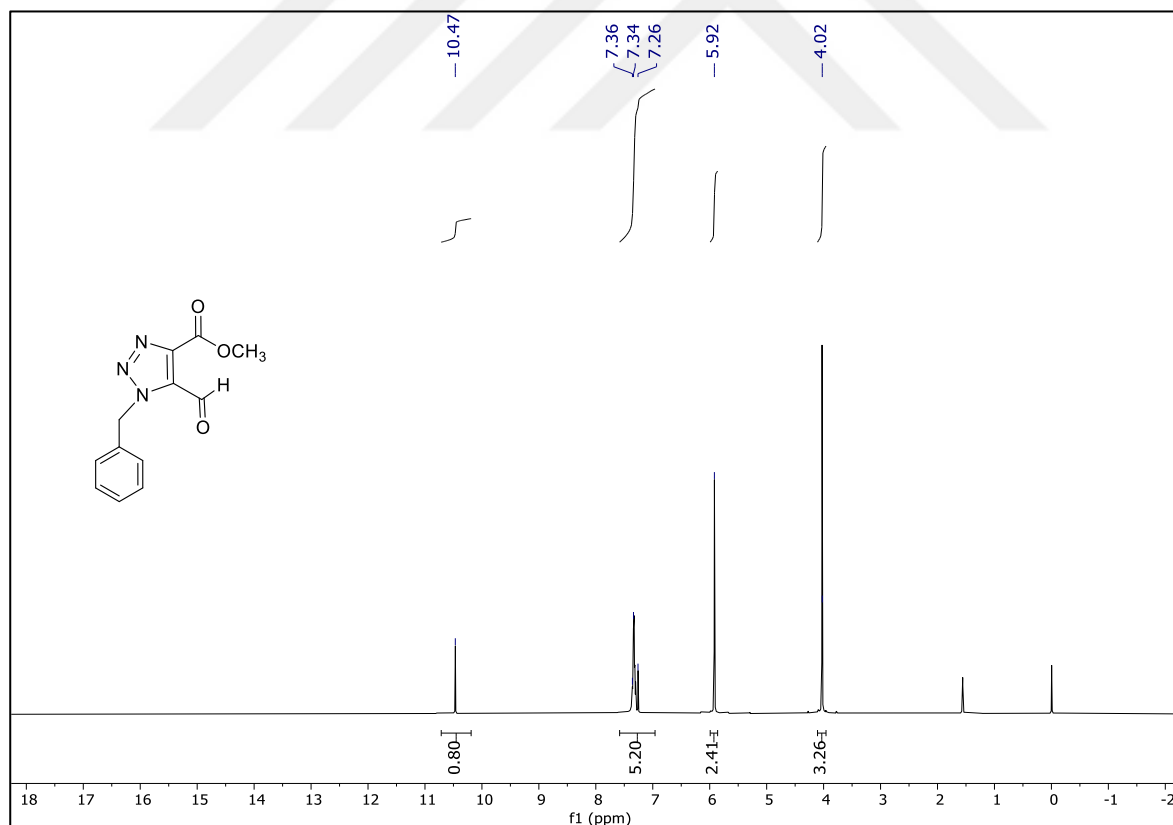


Şekil 4.39. **77m** Bileşiğinin HRMS spektrumu

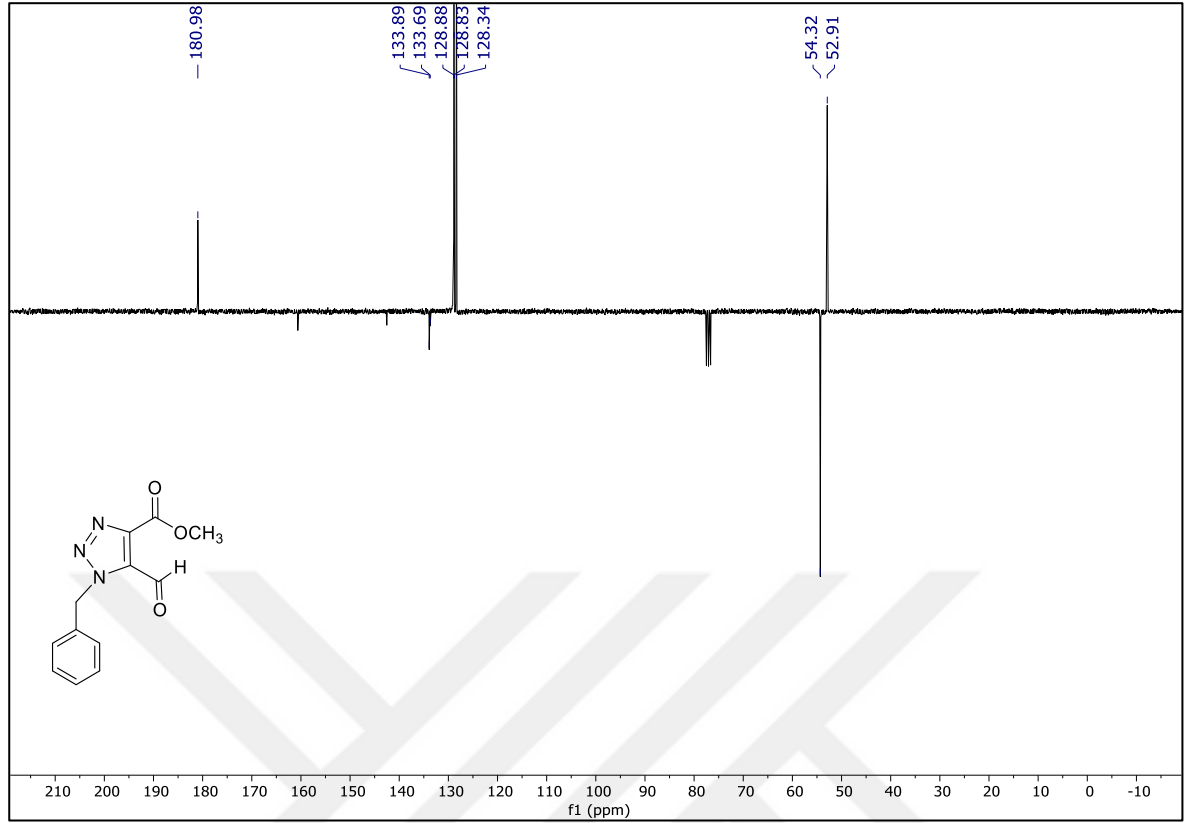
4.1.5. Yerleşimli metil 1-süstitüebenzil-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (78a-m) fiziksel ve spektroskopik bulguları



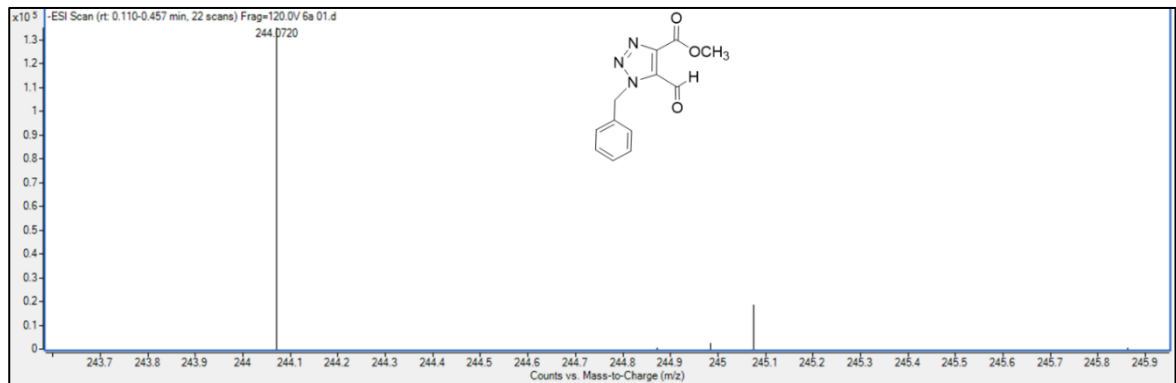
Metil 1-benzil-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78a**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 70; E.N.: 73-74 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3005, 2951, 2845, 1714, 1690, 1552, 1463; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,47 (b, 1H, CHO); 7,32 (ç, 5H, Ar-H); 5,92 (b, 2H, -CH₂-); 4,03 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 180,9; 160,6; 142,5; 133,8; 133,6; 128,8; 128,8; 128,3; 54,3; 52,9. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M-H]⁻ hesaplanan C₁₂H₁₀N₃O₃⁻: 244, 0728; bulunan: 244, 0720.



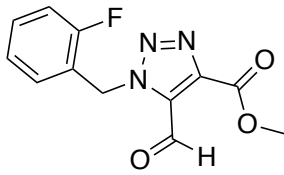
Şekil 4.40. **78a** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.41. **78a** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

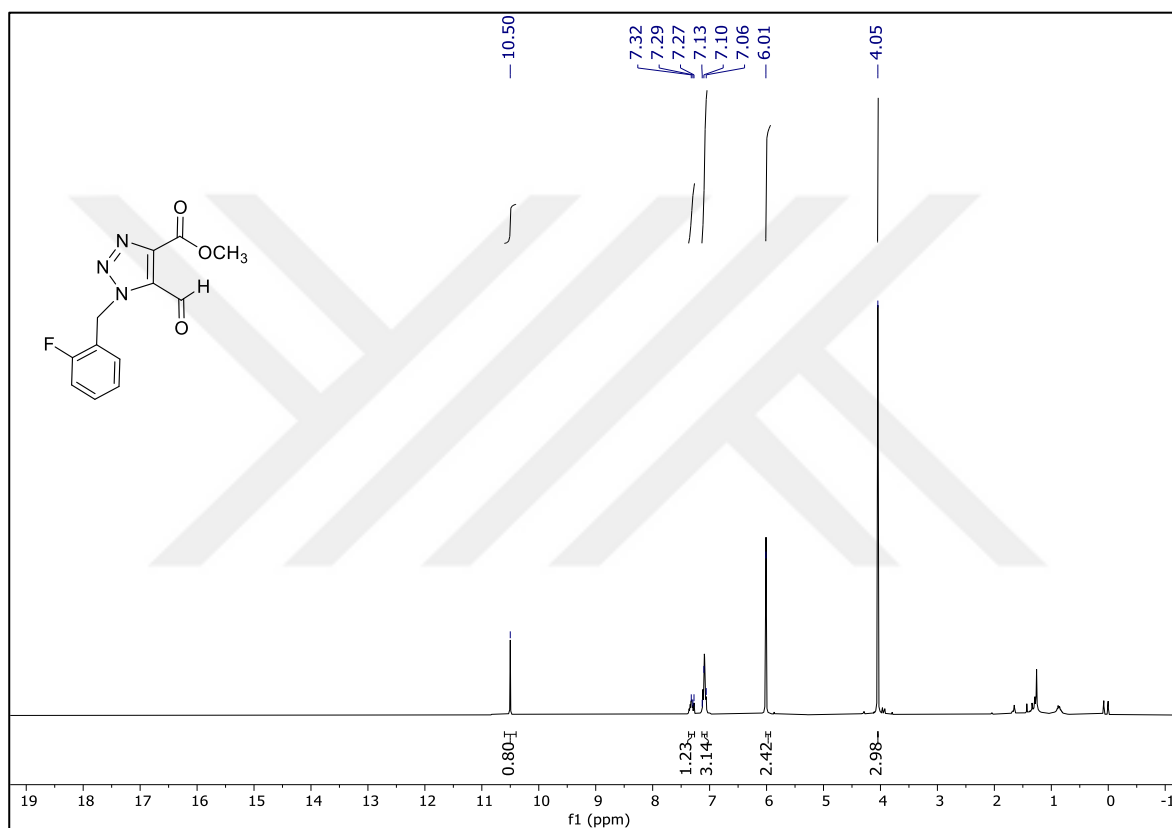


Şekil 4.42. **78a** Bileşiğinin HRMS spektrumu

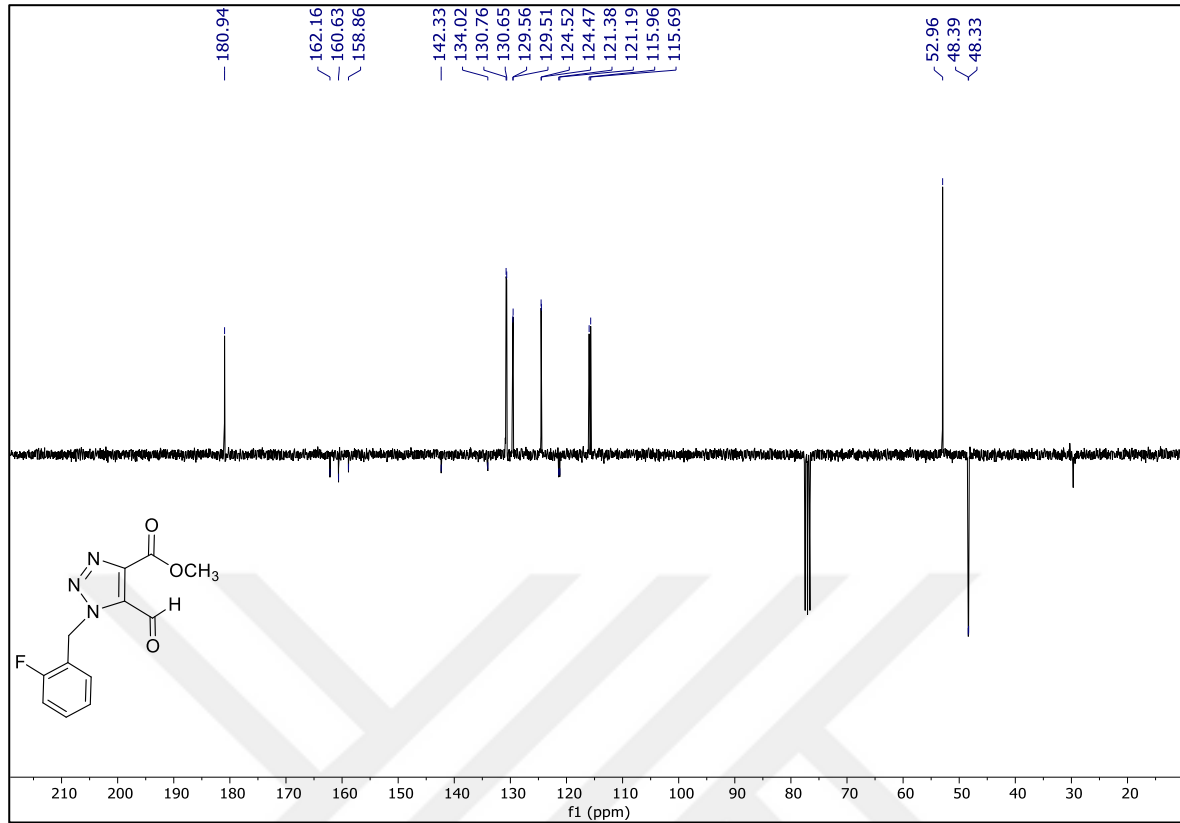


Metil 1-(2-florobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78b**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 75;

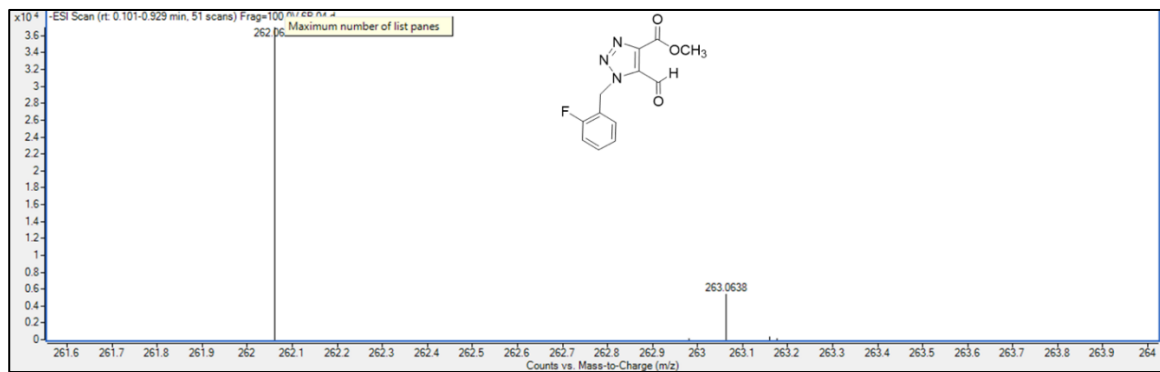
E.N.: 55-56 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3018, 2955, 2842, 1726, 1694, 1589, 1493; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,50 (b, 1H, CHO); 7,29 (ç, 1H, Ar-H); 7,10 (ç, 3H, Ar-H); 6,01 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,06 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180,9; 160,6; 160,5 (i, $J=249,5$ Hz); 142,3; 130,7 (i, $J=8,2$ Hz); 130,0; 129,5 (i, $J=3,0$ Hz); 124,5 (i, $J=3,6$ Hz); 121,2 (i, $J=14,3$ Hz); 115,8 (i, $J=21,1$ Hz); 52,9; 48,3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{F}^-$: 262, 0633; bulunan: 262, 0615.



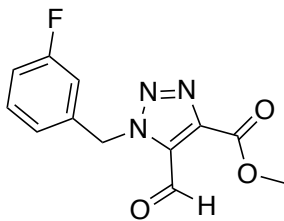
Şekil 4.43. **78b** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.44. **78b** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

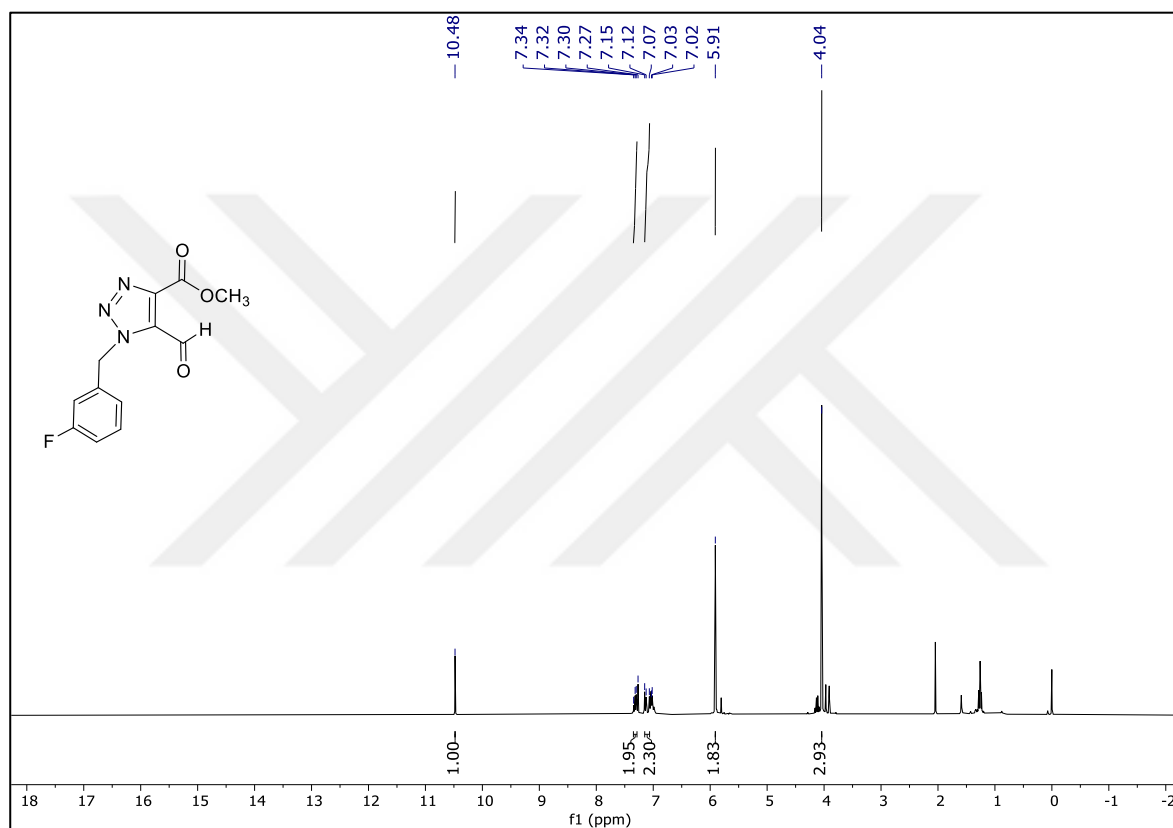


Şekil 4.45. **78b** Bileşiğinin HRMS spektrumu

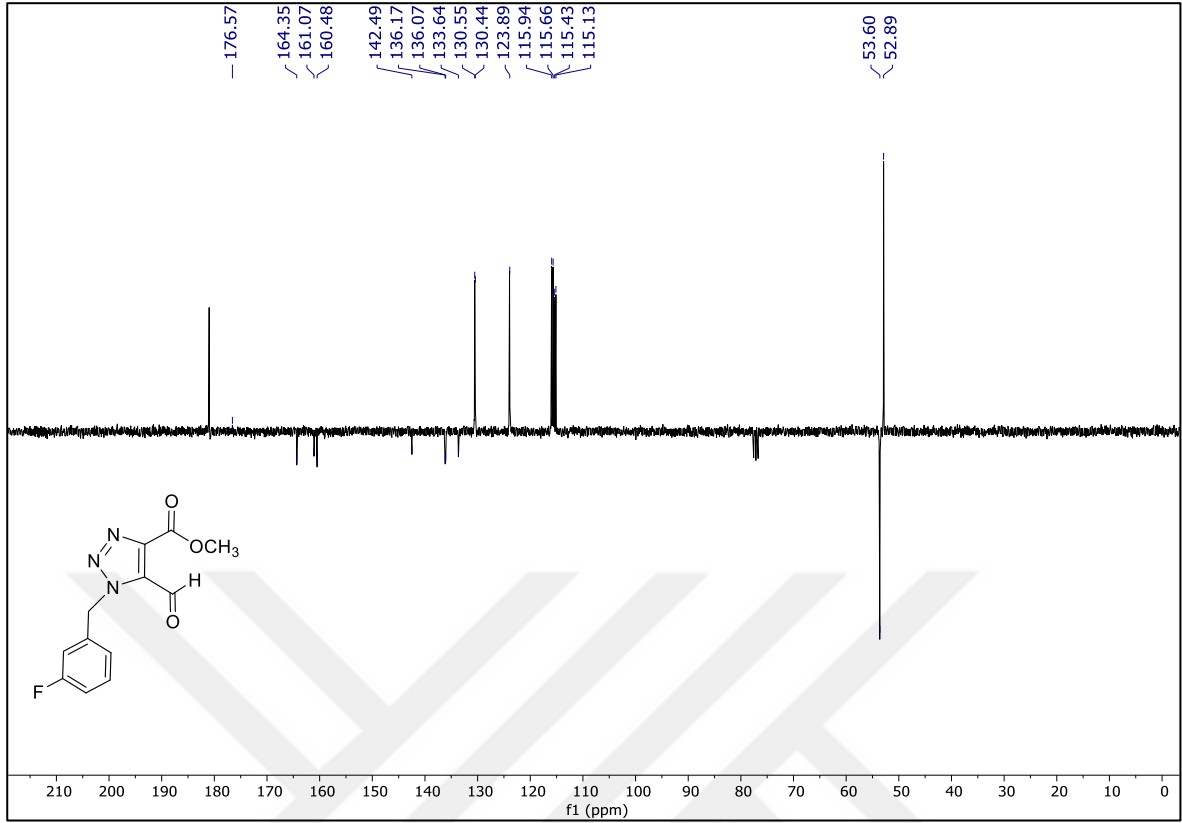


Metil 1-(3-florobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**77c**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 71;

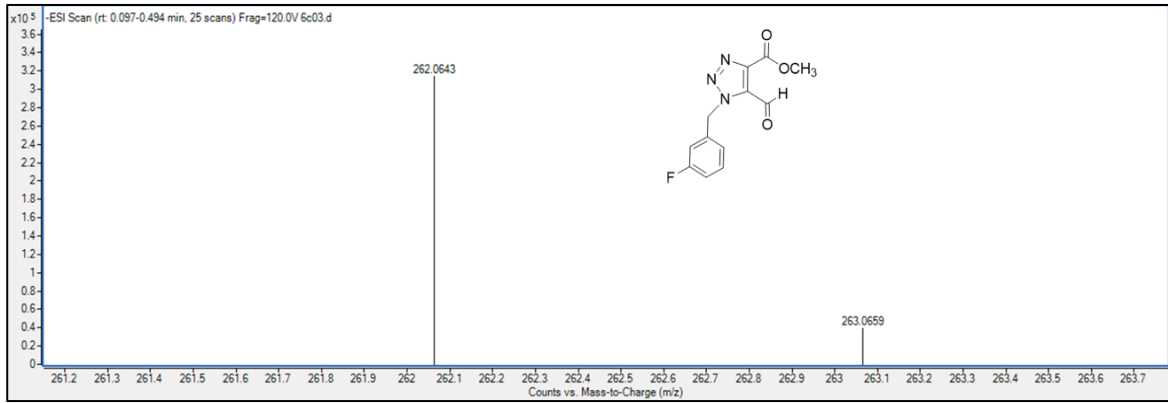
E.N.: 102-104 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3037, 2960, 2848, 1735, 1681, 1586, 1450; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,48 (b, 1H, CHO); 7,24 (ç, 2H, Ar-H); 7,07 (ç, 2H, Ar-H), 5,91 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,04 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180,9; 162,7 (i, $J=247,6$ Hz); 160,6; 142,5; 136,1; 133,4; 130,5 (i, $J=8,2$ Hz); 123,9 (i, $J=3,1$ Hz); 115,8 (i, $J=21,0$ Hz); 115,3 (i, $J=22,5$ Hz); 53,6; 52,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{F}^-$: 262, 0633; bulunan: 262, 0643.



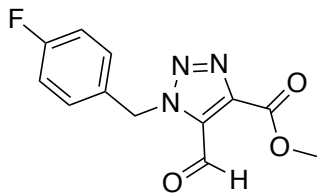
Şekil 4.46. **78c** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.47. **78c** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

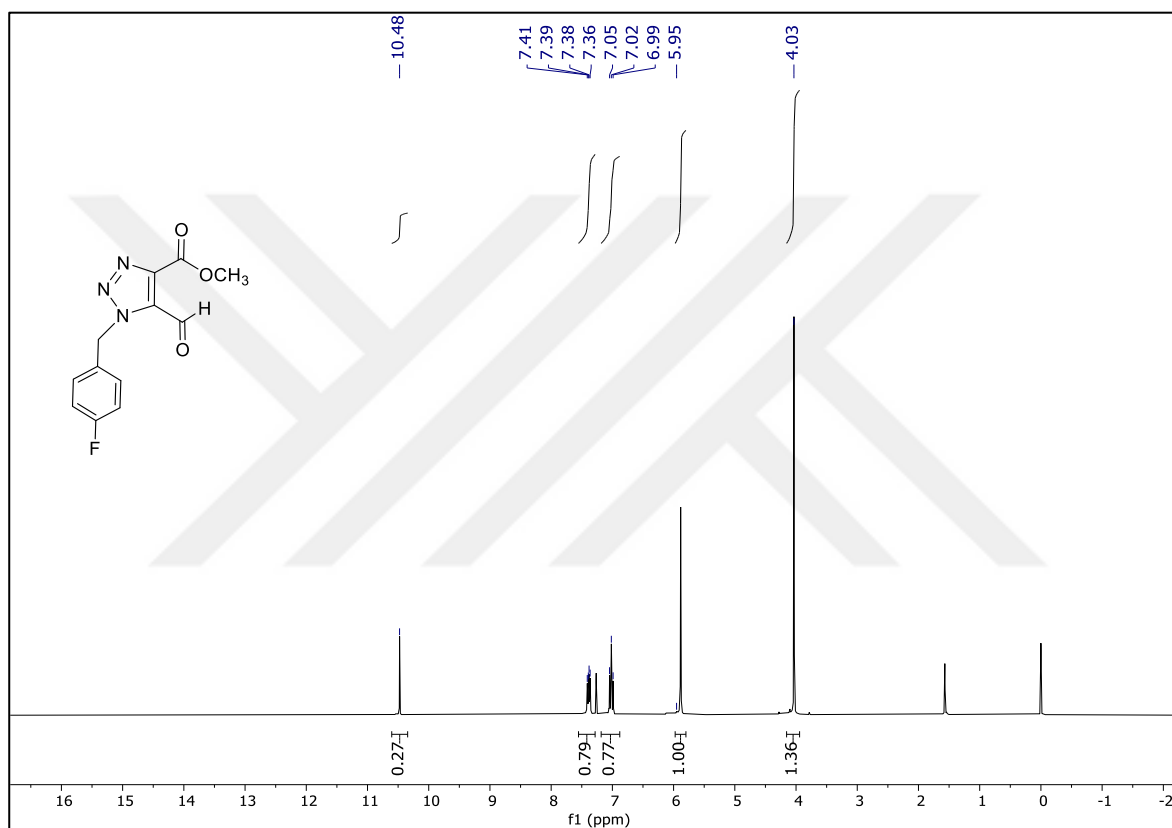


Şekil 4.48. **78c** Bileşiğinin HRMS spektrumu

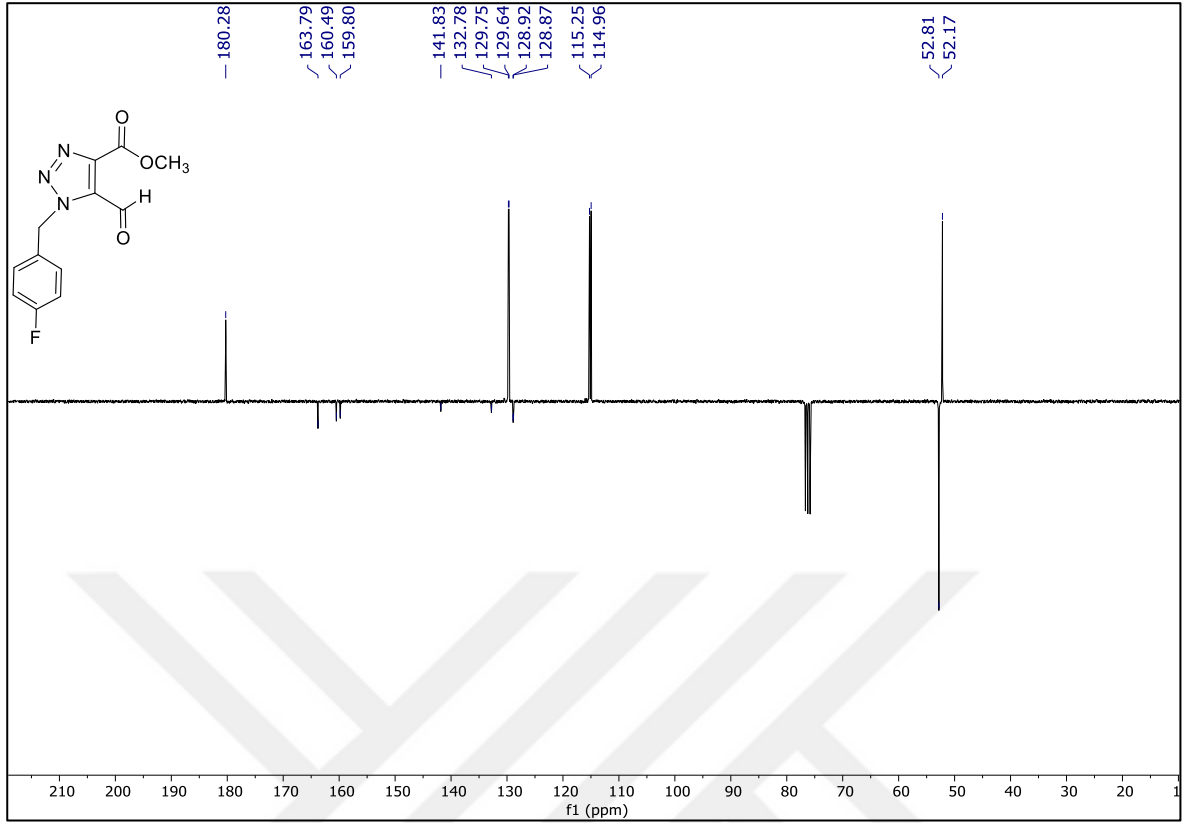


Metil 1-(4-florobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**77d**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 70;

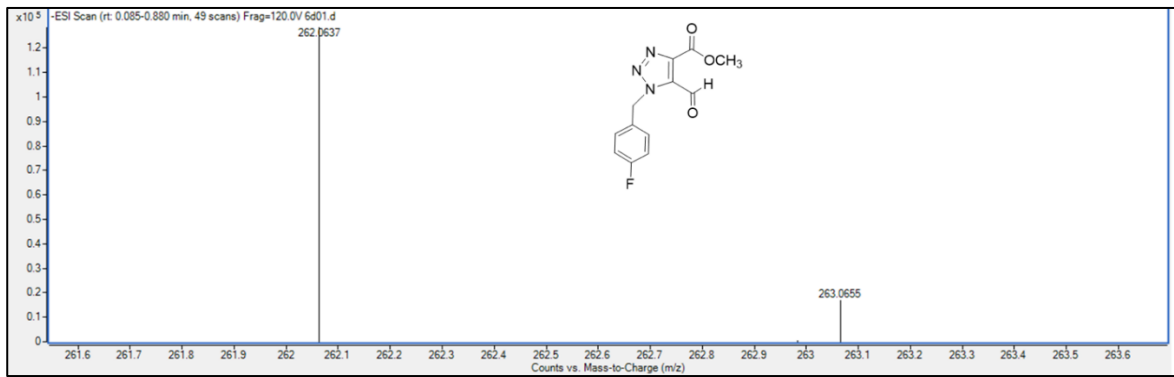
E.N.:78-79 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3089, 2957, 2853, 1713, 1688, 1558, 1467; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,48 (b, 1H, CHO); 7,39 (ii, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 2H, Ar-H); 7,02 (ü, $J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 5,88 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,03 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180,2; 162,1 (i, $J = 248,6$ Hz); 160,4; 141,8; 132,7; 129,6 (i, $J = 8,5$ Hz); 128,8 (i, $J = 3,6$ Hz); 115,1 (i, $J = 21,7$ Hz); 52,8; 52,1. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{F}^-$: 262, 0633; bulunan: 262, 0637.



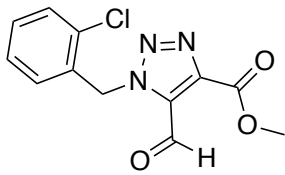
Şekil 4.49. **78d** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.50. **78d** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

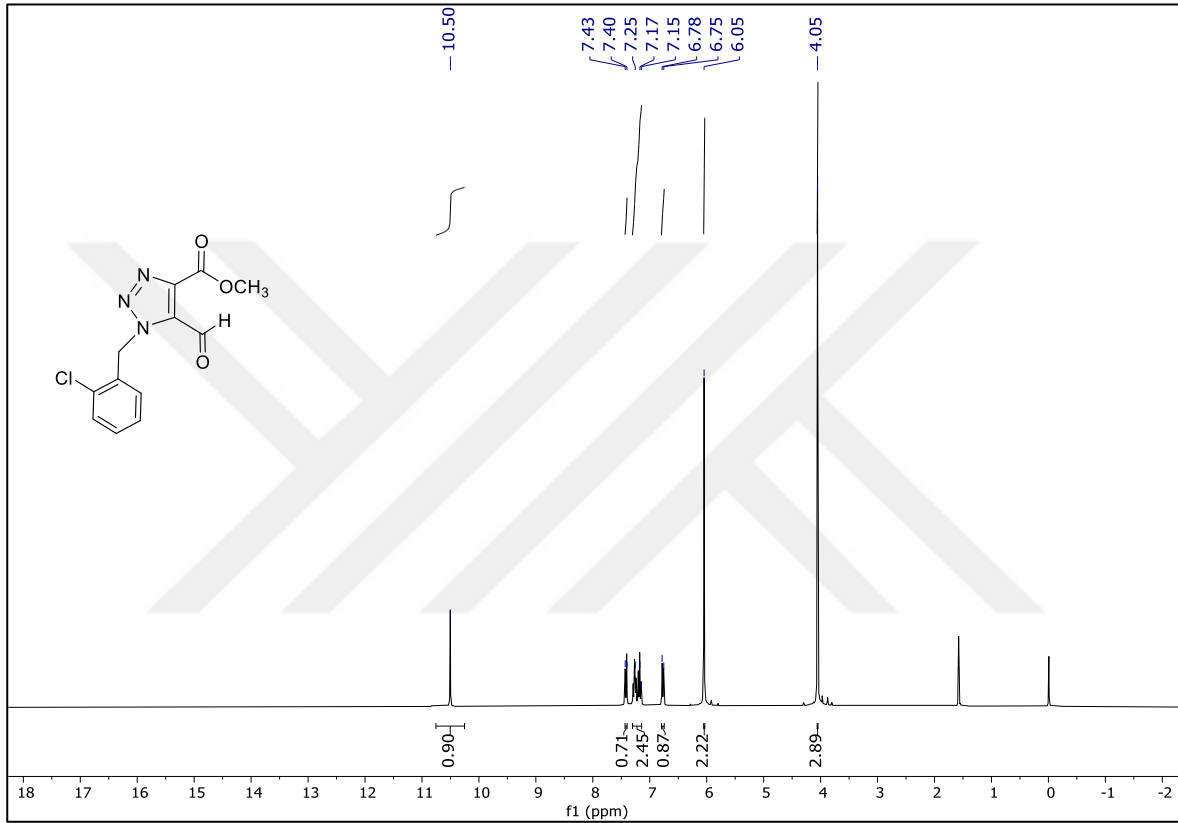


Şekil 4.51. **78d** Bileşiğinin HRMS spektrumu

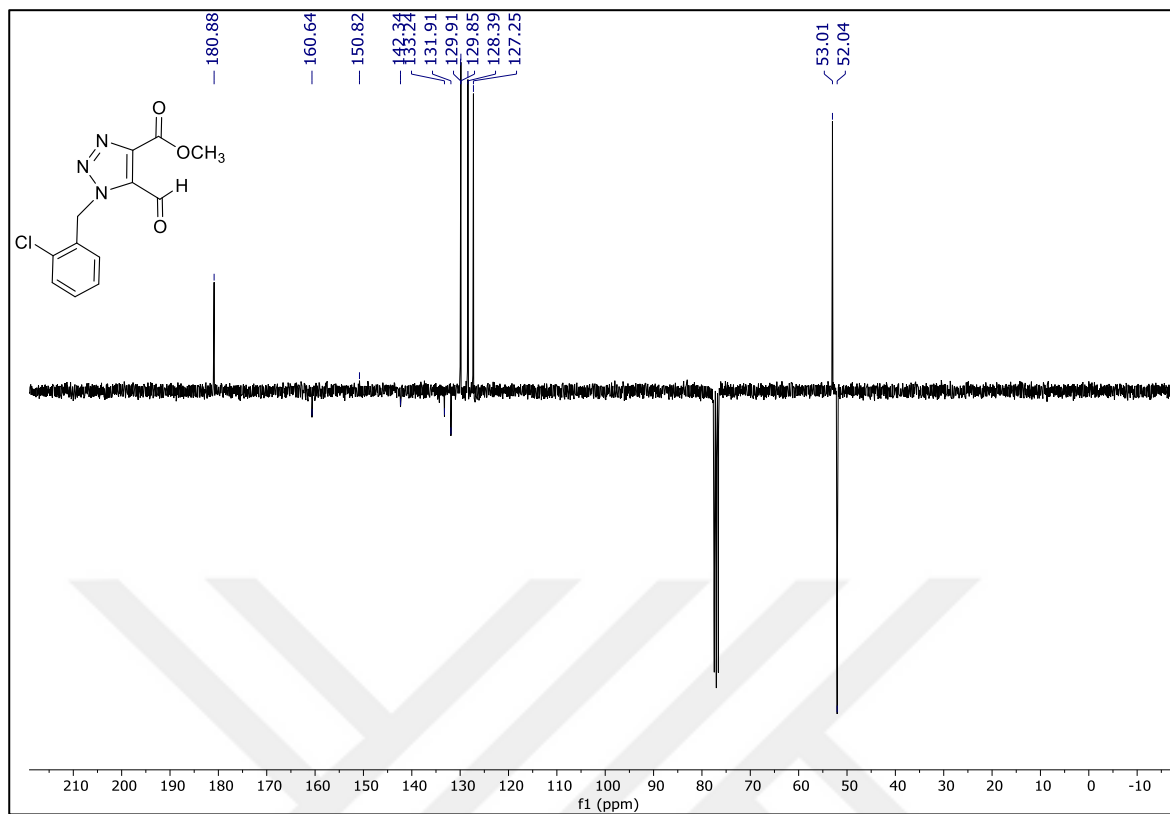


Metil 1-(2-klorobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78e**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 85; E.N.: 71-72 °C, IR (ATR, cm⁻¹): 3001, 2947, 1746, 1691, 1537, 1459; ¹H NMR (300 MHz,

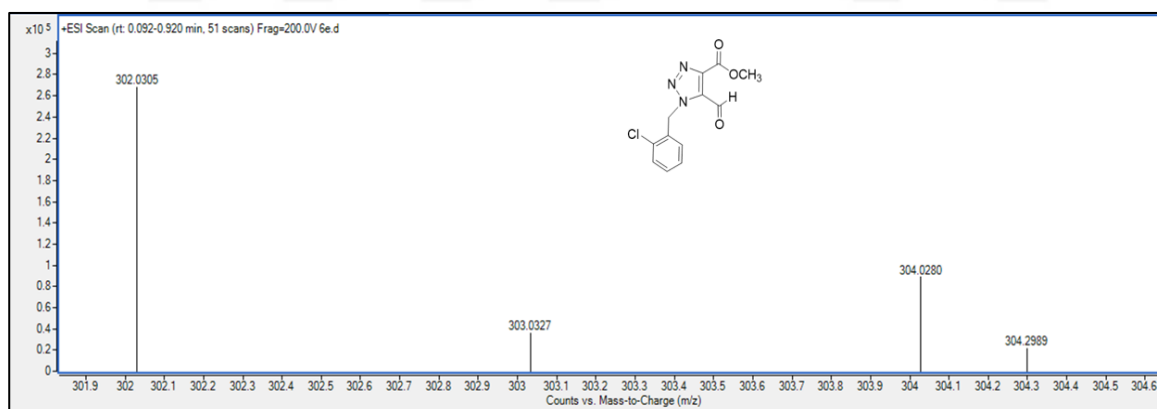
CDCl₃): δ 10,50 (b, 1H, CHO); 7,42 (i, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,33-7,12 (ç, 2H, Ar-H); 6,77 (i, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 6,05 (b, 2H, -CH₂-); 4,05 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 180,8; 160,6; 153,8; 142,3; 133,2; 131,9; 129,9; 129,8; 128,3; 127,2; 53,0; 52,0. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₂H₁₀N₃O₃ClNa⁺: 302, 0303; bulunan: 302, 0305.



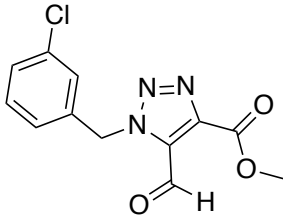
Şekil 4.52. **78e** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



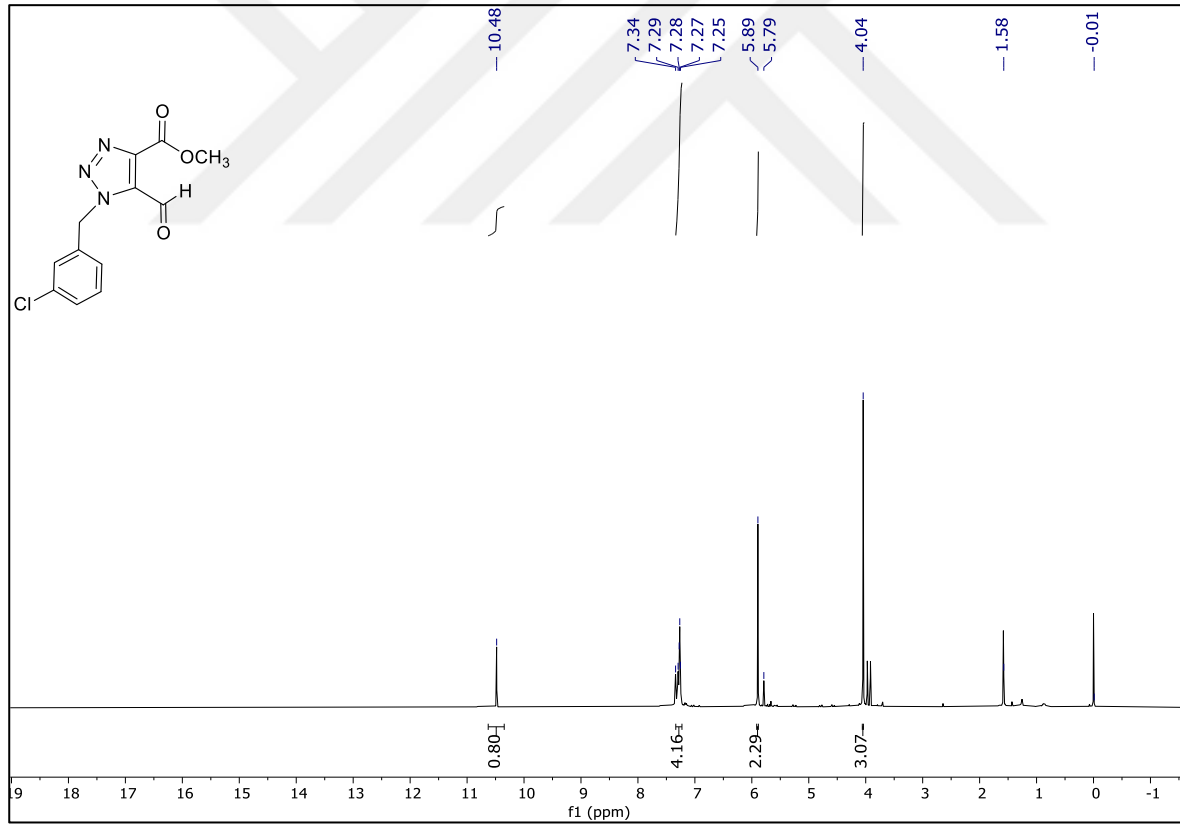
Şekil 4.53. **78e** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



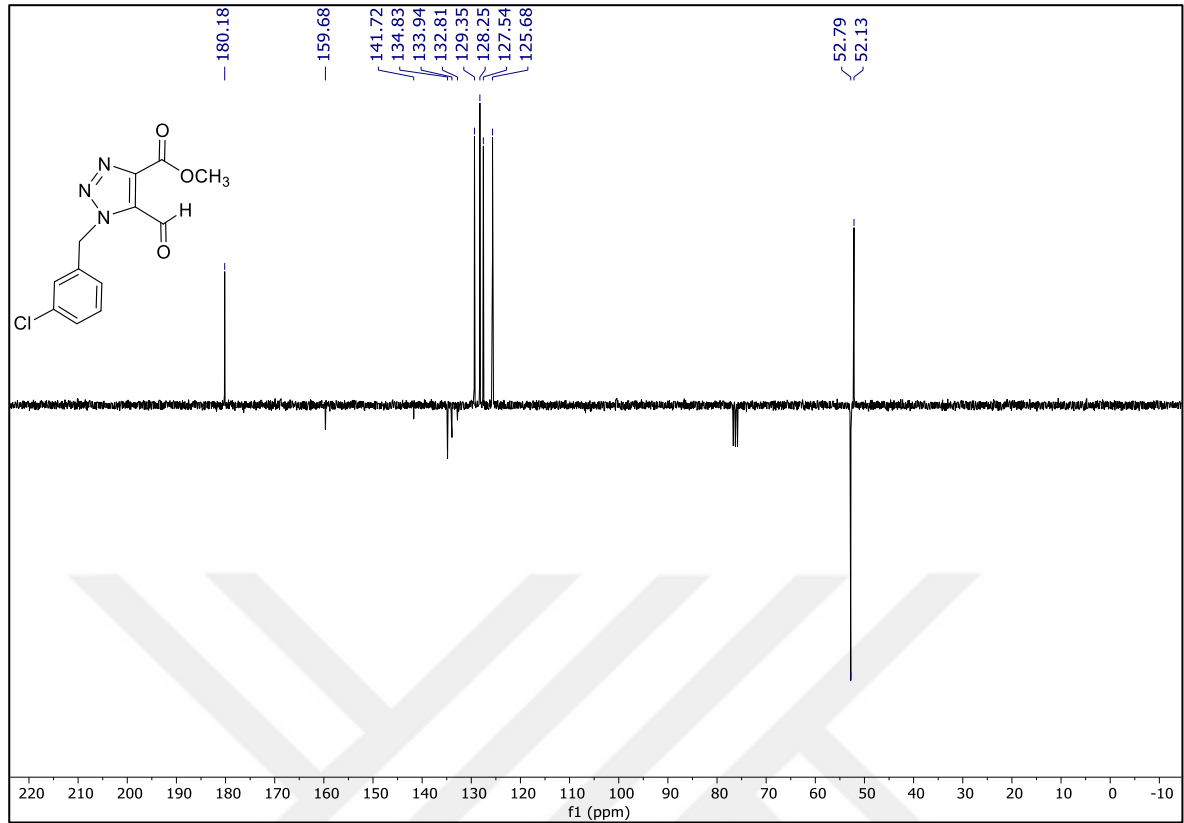
Şekil 4.54. **78e** Bileşiğinin HRMS spektrumu



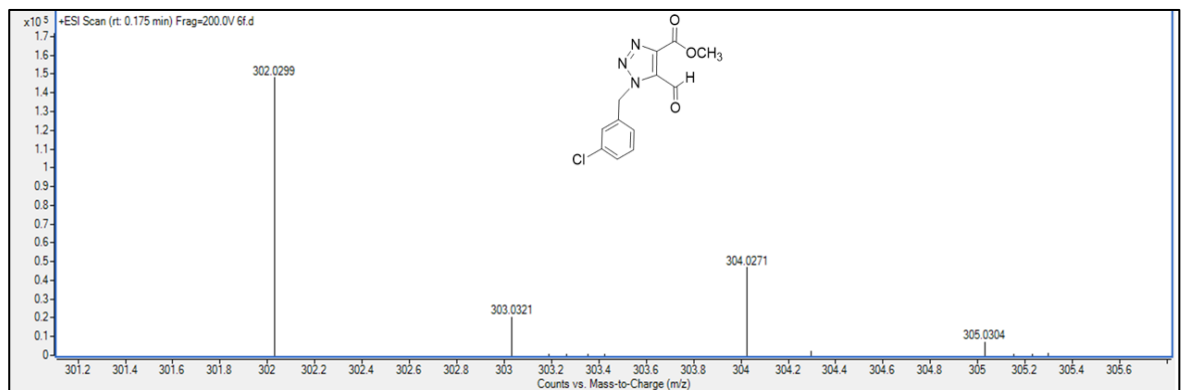
Metil 1-(3-klorobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**77f**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 72; E.N.: 104-106 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3020, 2956, 2853, 1709, 1687, 1577, 1463; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,48 (b, 1H, CHO); 7,29-7,25 (ç, 4H, Ar-H); 5,89 (b, 2H, -CH₂-); 4,04 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 180,2; 159,7; 141,7; 134,8; 133,9; 132,8; 129,4; 128,3; 127,5; 125,7; 52,8; 52,1. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₂H₁₀N₃O₃ClNa⁺: 302, 0303; bulunan: 302, 0299.



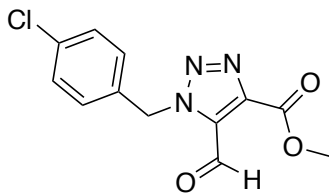
Şekil 4.55. **78f** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.56. **78f** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

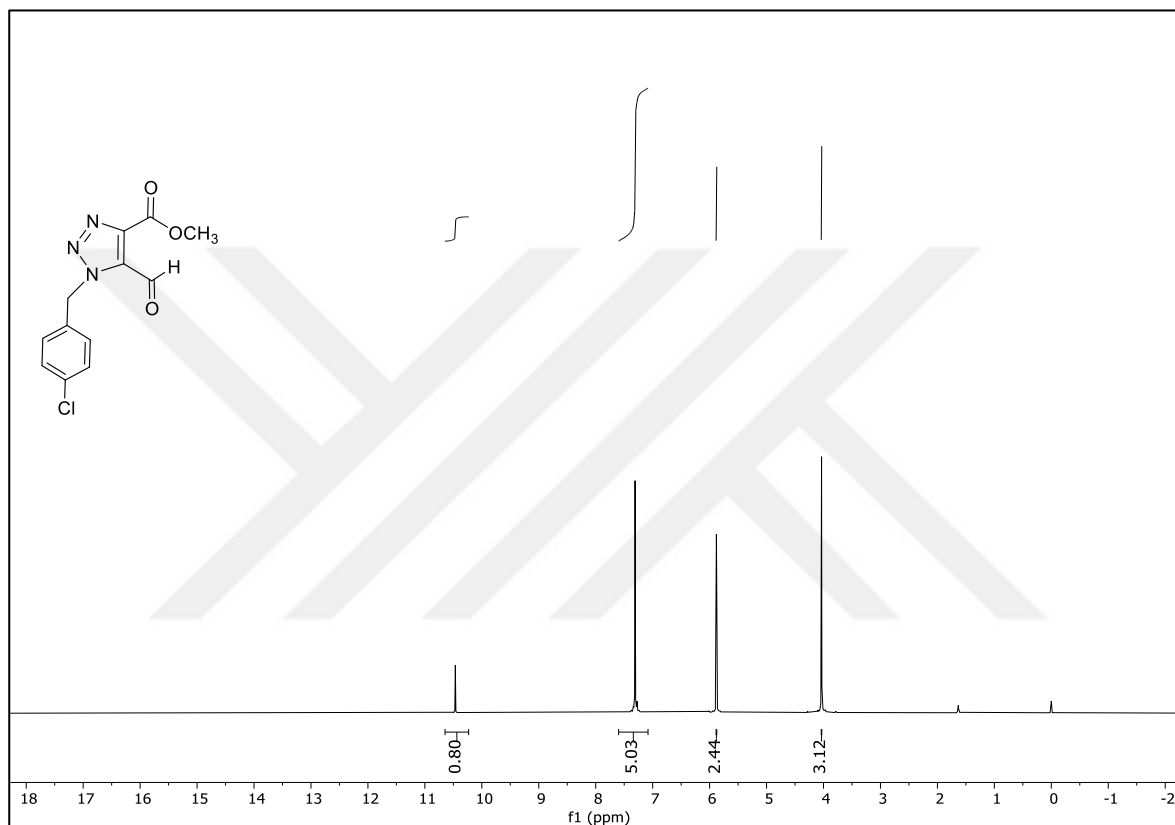


Şekil 4.57. **78f** Bileşiğinin HRMS spektrumu

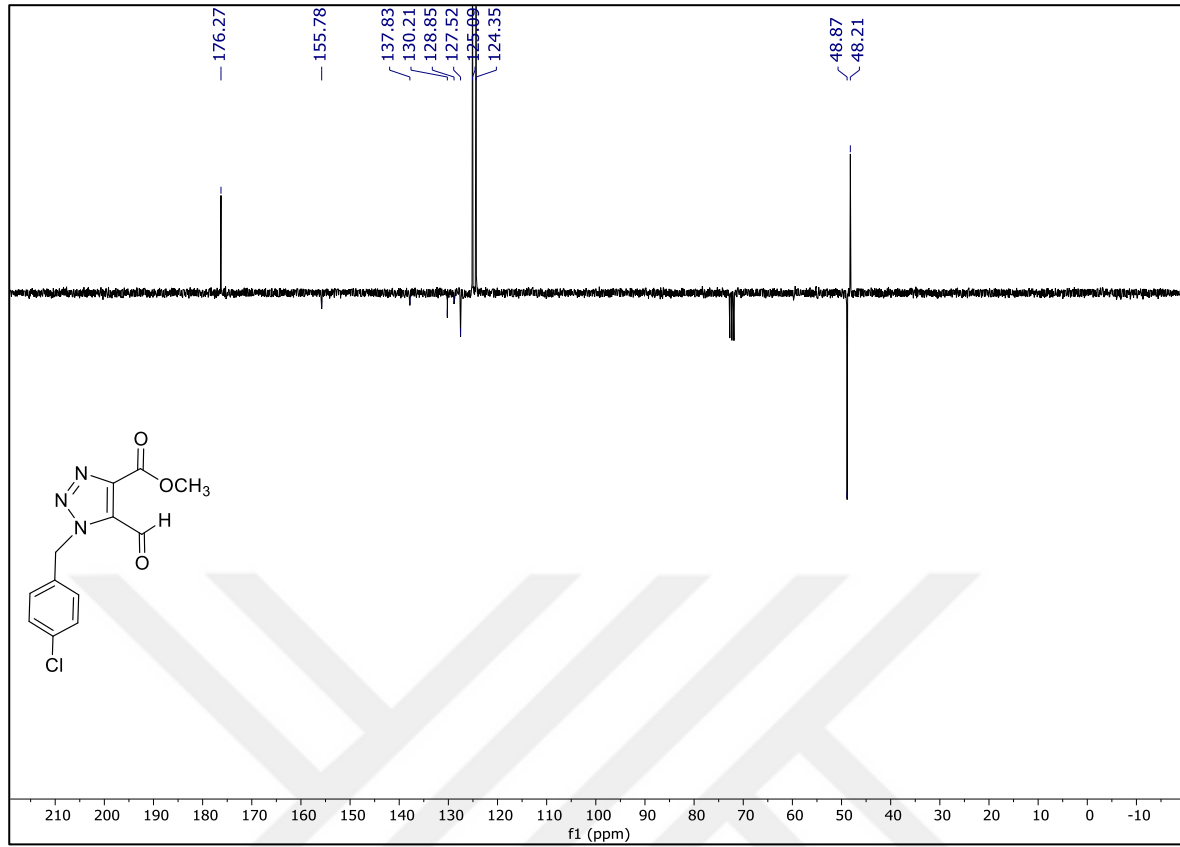


Metil 1-(4-klorobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**77g**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 70;

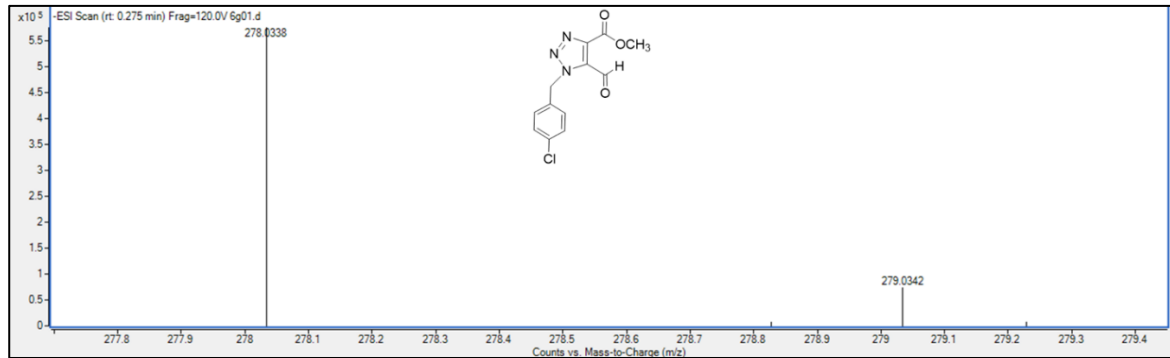
E.N.: 89-91 °C, IR (ATR, cm^{-1}): 3006, 2954, 2851, 1715, 1686, 1555, 1491; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,47 (b, 1H, CHO); 7,31 (b, 4H, Ar-H); 5,88 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,01 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 181,0; 160,5; 142,6; 134,8; 133,5; 132,4; 129,7; 129,1; 53,8; 52,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}^-$: 278, 0338; bulunan: 278, 0338.



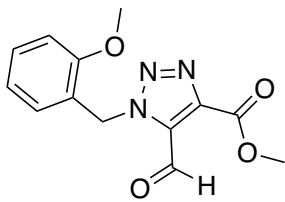
Şekil 4.58. **78g** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.59. **78g** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

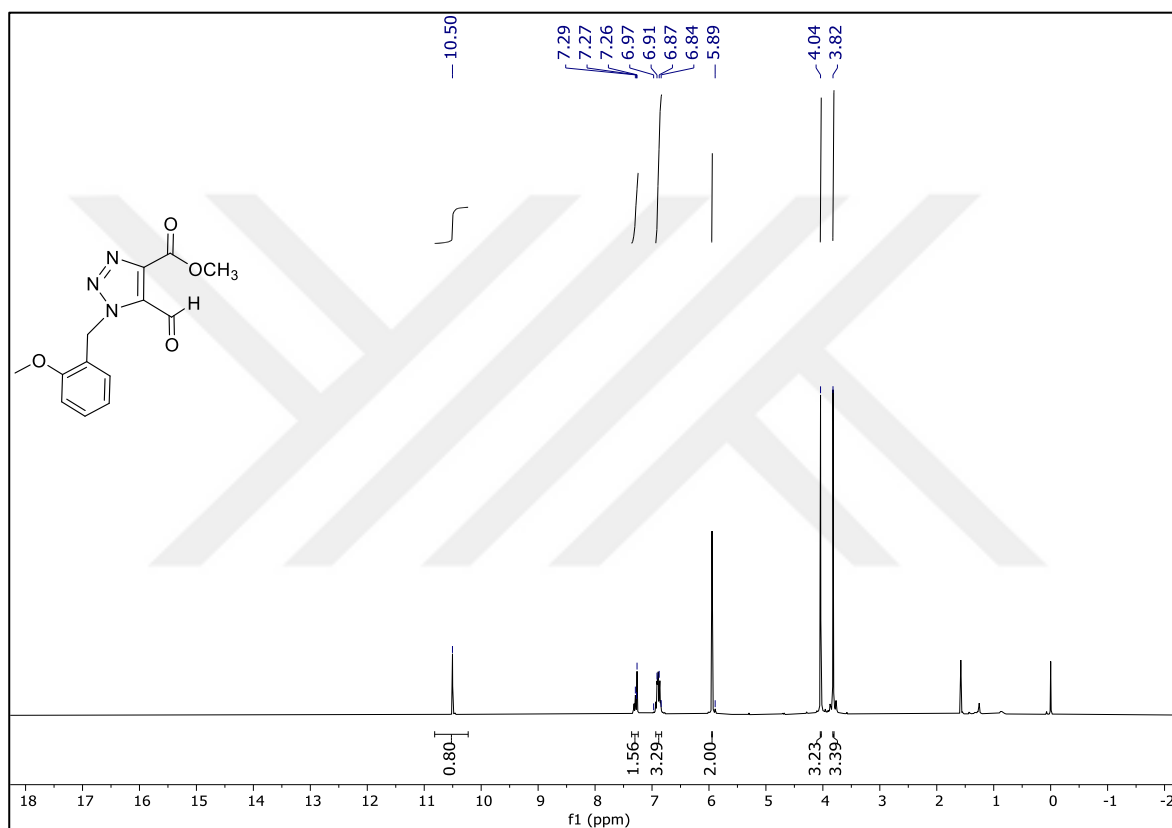


Şekil 4.60. **78g** Bileşiğinin HRMS spektrumu

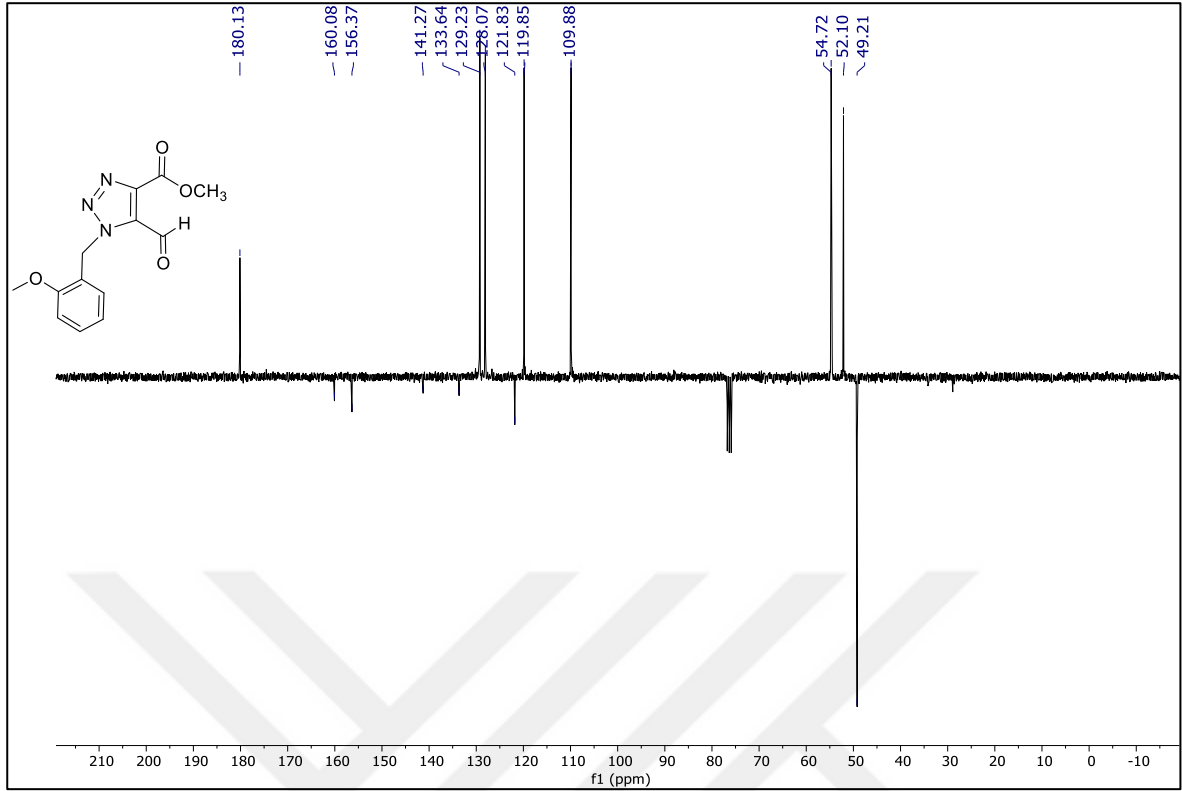


Metil 1-(2-metoksibenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78h**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 70;

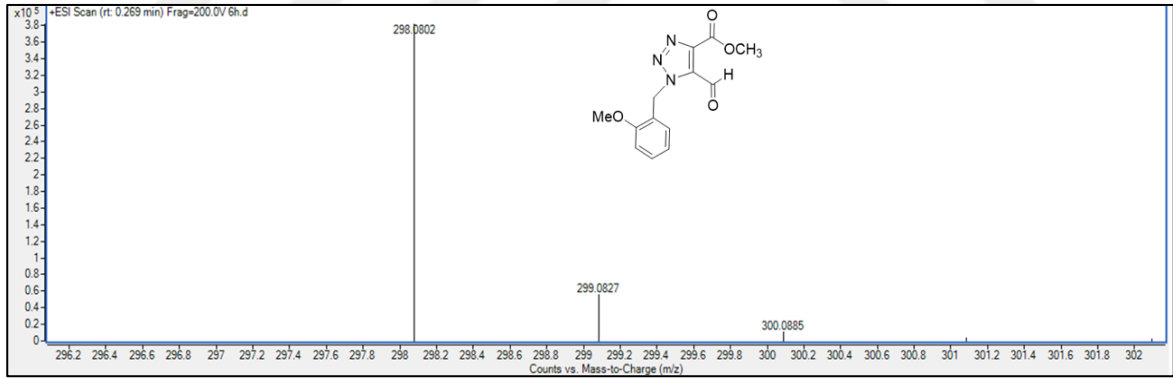
E.N.: 100-101 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3020, 2923, 2831, 1730, 1699, 1591, 1495; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,53 (b, 1H, CHO); 7,27 (ç, 2H, Ar-H); 6,87 (ç, 2H, Ar-H); 5,95 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,04 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,82 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180,1; 160,1; 156,4; 141,4; 133,7; 129,2; 128,1; 121,8; 119,9; 109,9; 54,8; 52,1; 49,5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$: 298, 0798; bulunan: 278, 0802.



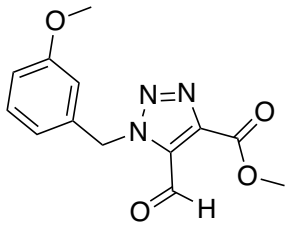
Şekil 4.61. **78h** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.62. **78h** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

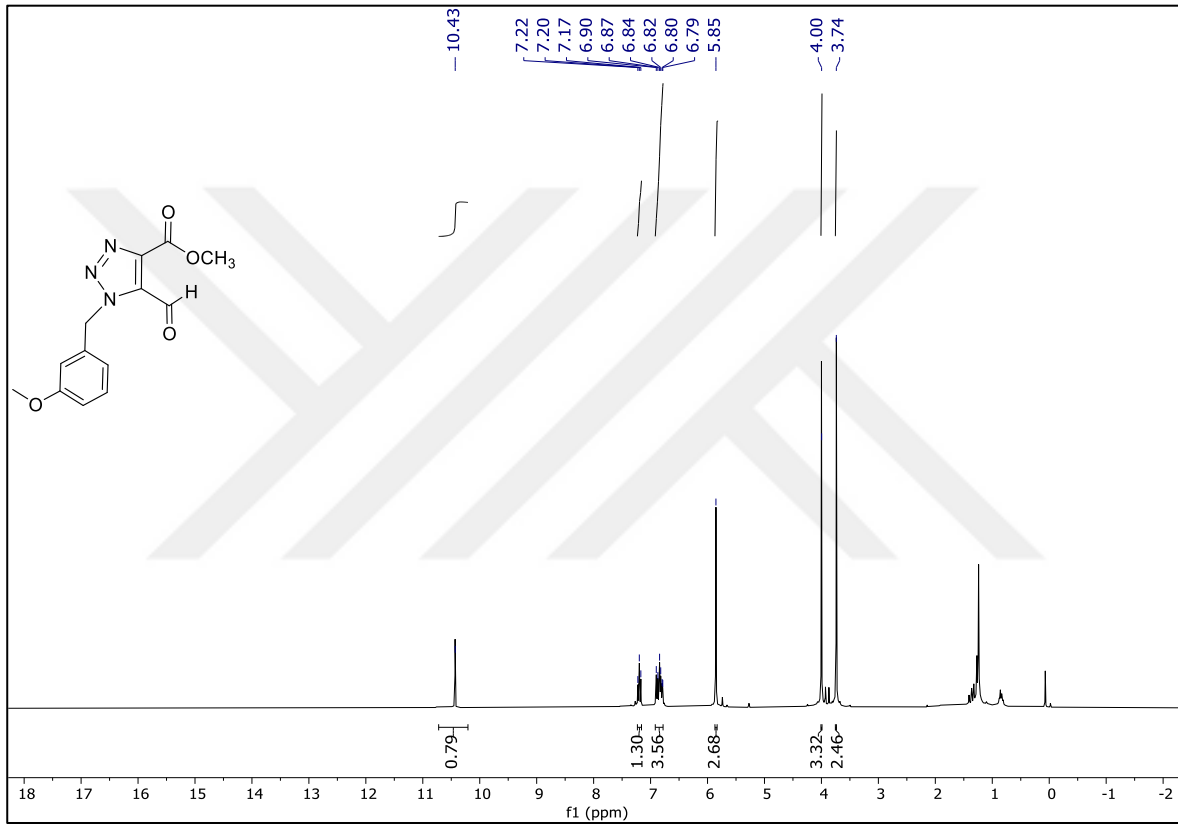


Şekil 4.63. **78h** Bileşiğinin HRMS spektrumu

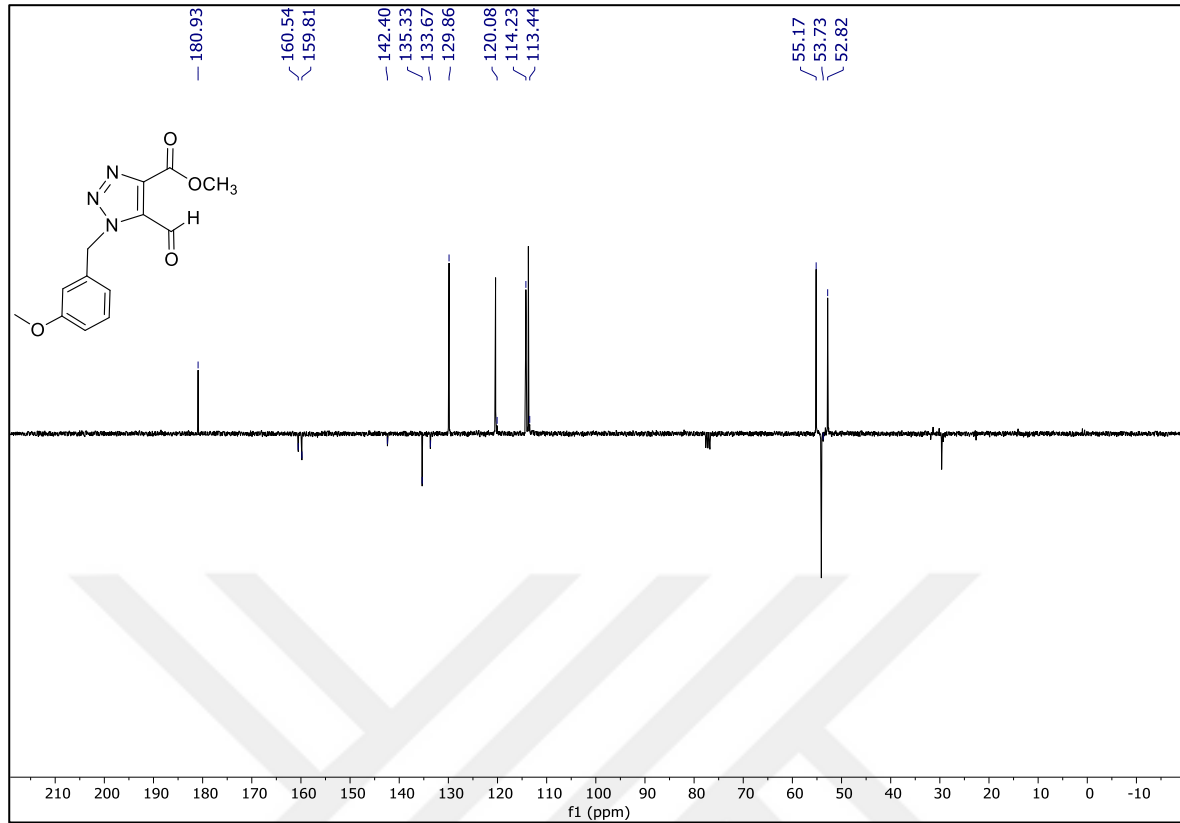


Metil 1-(3-metoksibenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**77i**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 71;

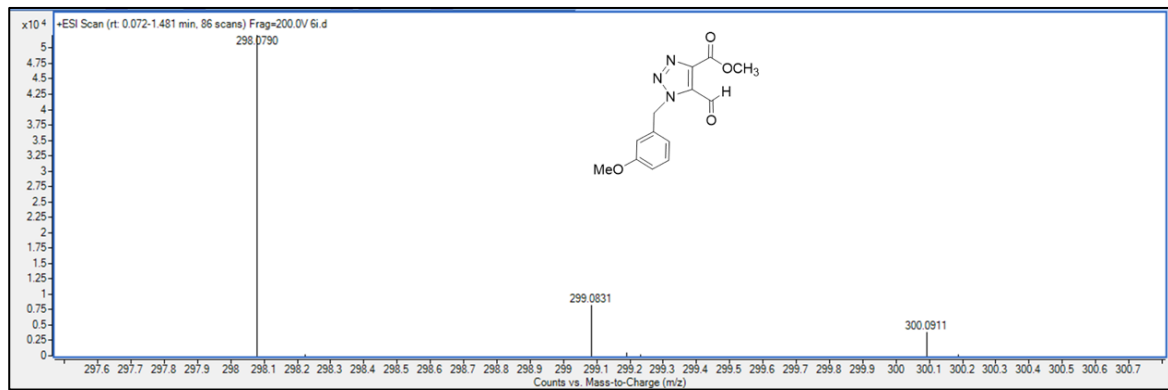
E.N.: 54-55 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3015, 2954, 2851, 1721, 1693, 1601, 1490; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,43 (b, 1H, CHO); 7,20 (ü, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 6,90-6,79 (ç, 3H, Ar-H); 5,85 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,00 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,74 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180,9; 160,5; 159,8; 142,4; 135,3; 133,7; 129,9; 120,4; 114,2; 113,7; 55,2; 54,1; 52,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$: 298, 0798; bulunan: 278, 0790.



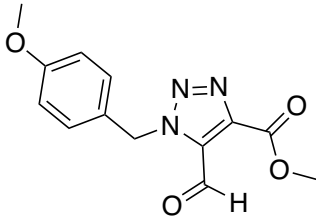
Şekil 4.64. **78i** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



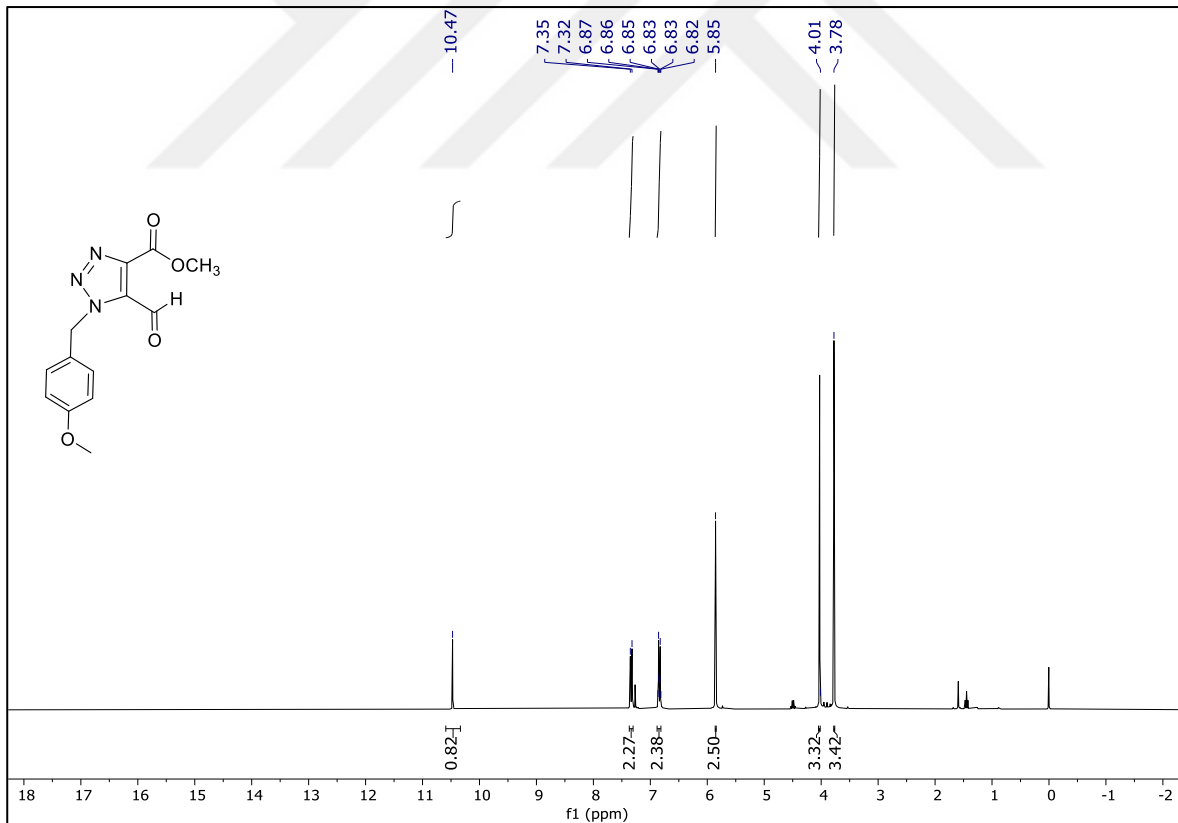
Şekil 4.65. **78i** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



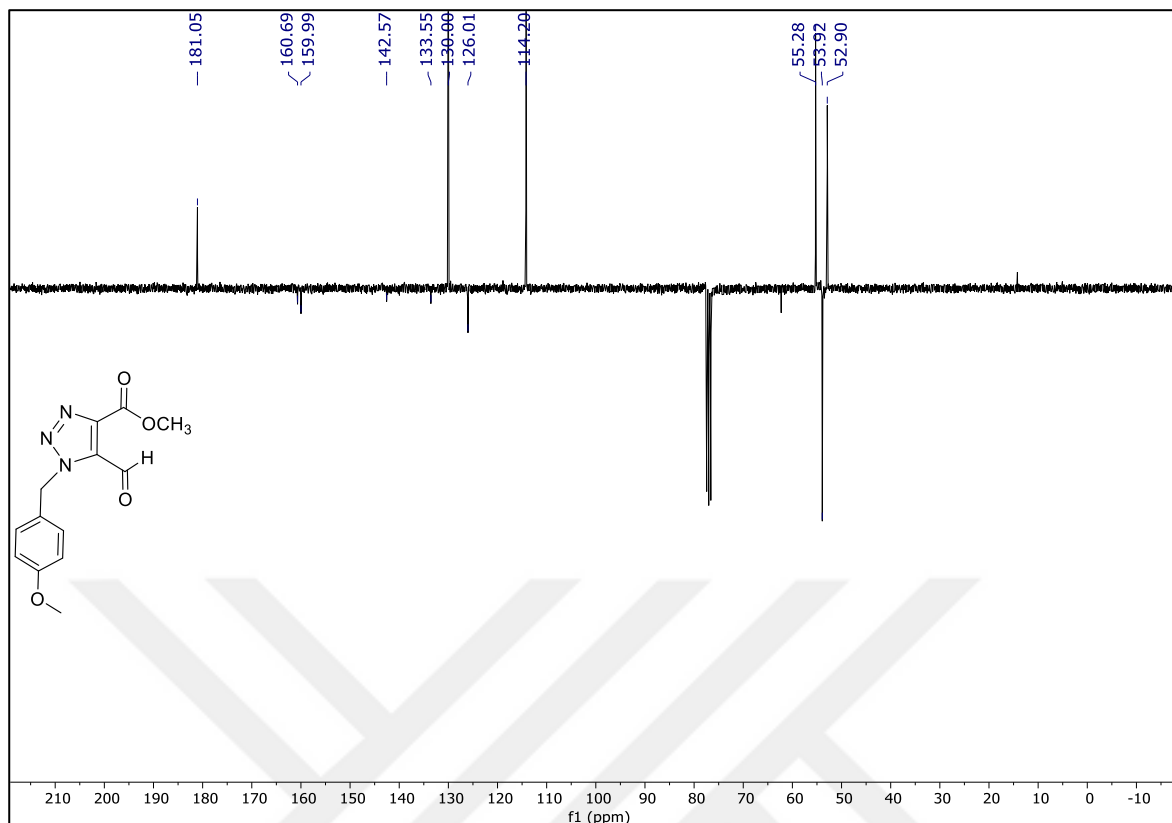
Şekil 4.66. **78i** Bileşiğinin HRMS spektrumu



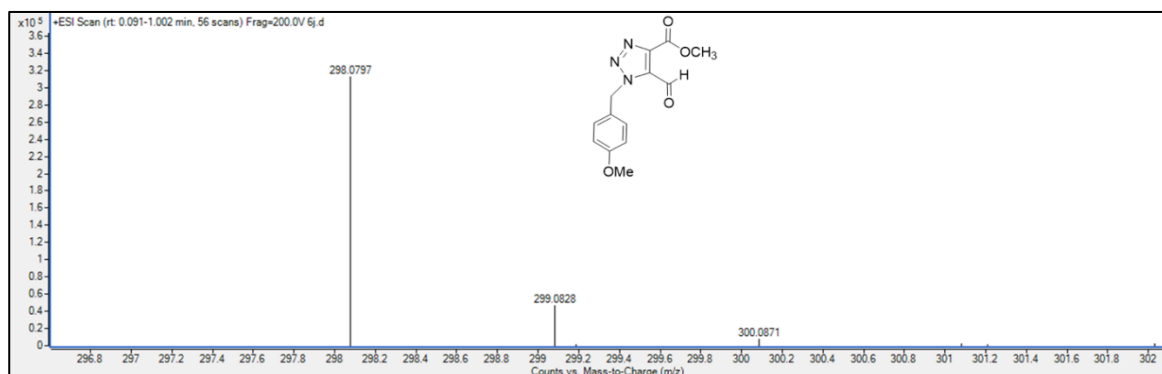
Metil 1-(4-metoksibenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78j**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 68; E.N.: 88-89 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3003, 2954, 2839, 1727, 1694, 1611, 1513; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,47 (b, 1H, CHO); 7,36 (i, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 6,84 (i, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 5,85 (b, 2H, -CH₂-); 4,03 (b, 3H, -OCH₃); 3,78 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 181,1; 160,7; 159,9; 142,6; 133,6; 130,0; 126,0; 114,2; 55,3; 53,9; 52,9. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M⁺]⁺ hesaplanan C₁₃H₁₃N₃O₄Na⁺: 298, 0798; bulunan: 278, 0797.



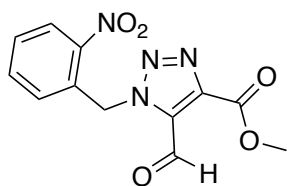
Şekil 4.67. **78j** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.68. **78j** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

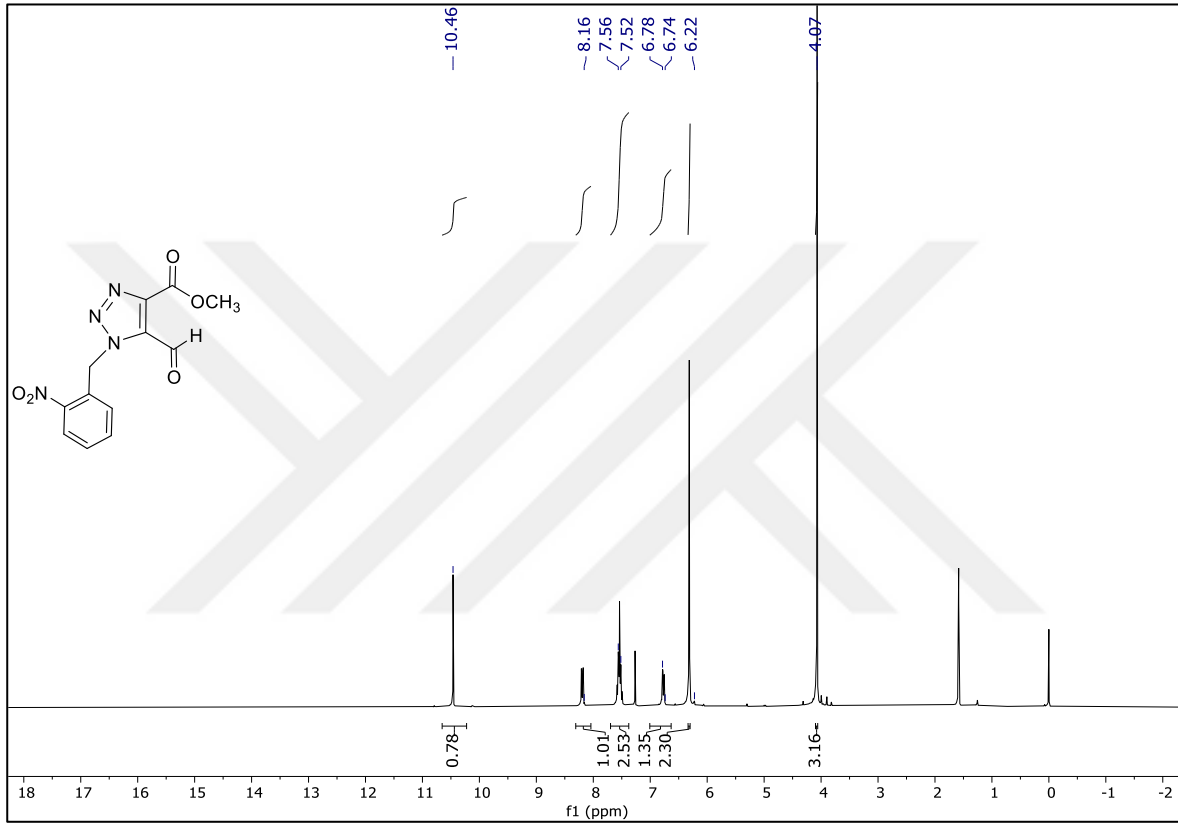


Şekil 4.69. **78j** Bileşiğinin HRMS spektrumu

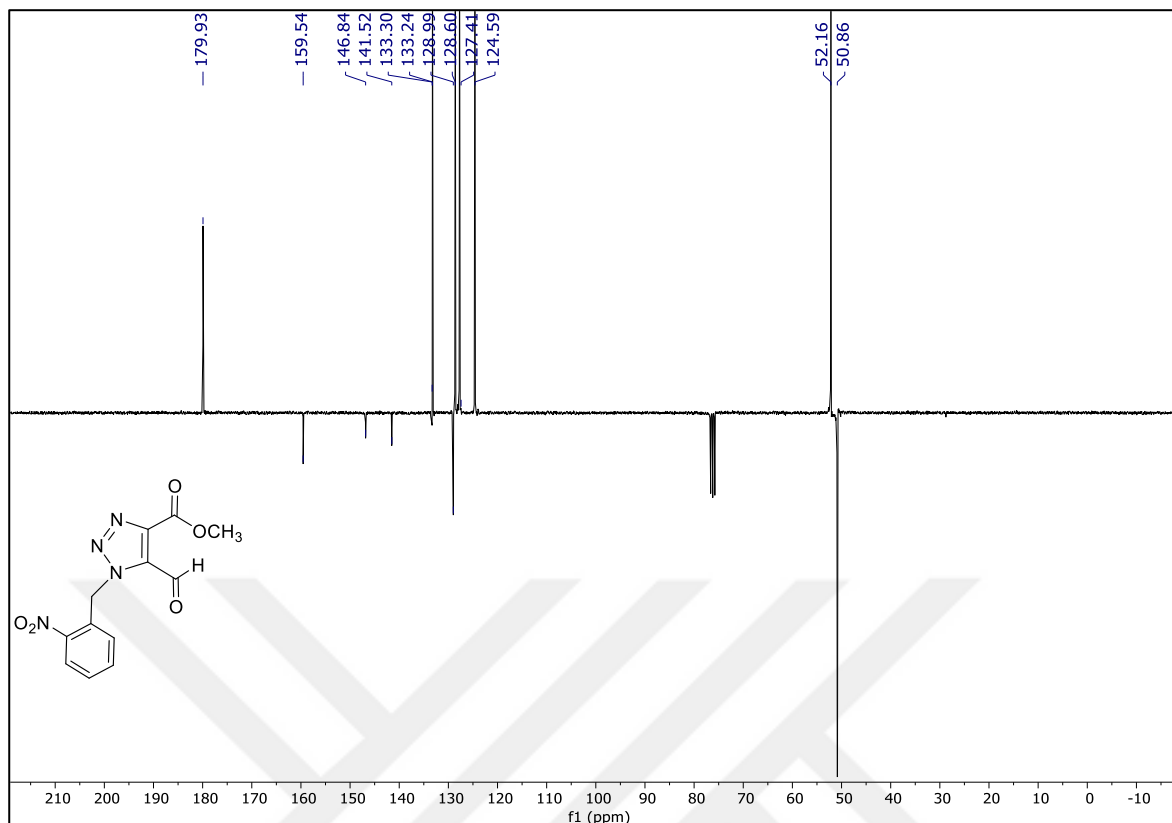


Metil 1-(2-nitrobenzyl)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78k**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 89; E.N.:111-112 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 2955, 2923, 2853, 1730, 1694, 1524, 1460; ^1H NMR

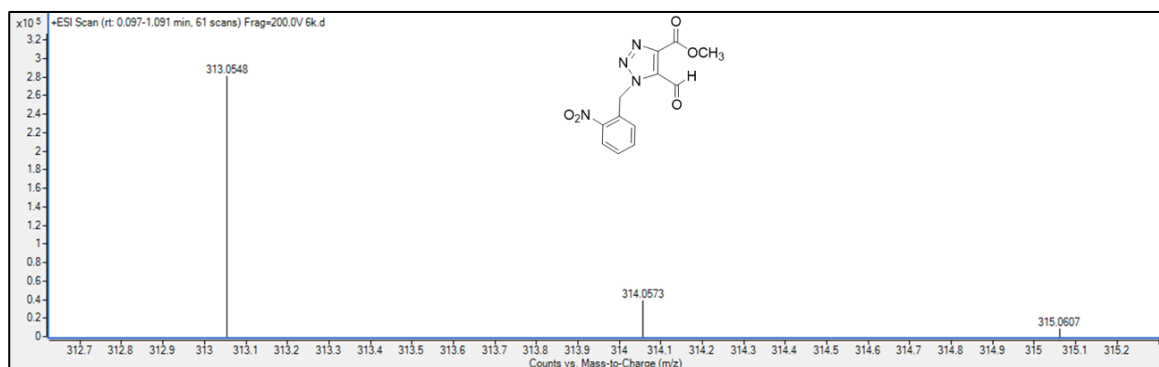
(300 MHz, CDCl_3): δ 10,46 (s, 1H, CHO); 8,16 (i, $J=9,6$ Hz, 1H, Ar-H); 7,56-7,52 (ç, 2H, Ar-H); 6,78-6,74 (i, $J=9,3$ Hz, 1H, Ar-H); 6,22 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,07 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz; CDCl_3): δ 179,9; 159,5; 146,8; 141,5; 133,3; 133,2; 128,9; 128,6; 127,4; 124,6; 52,2; 50,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}^+$: 313, 0543; bulunan: 313, 0548.



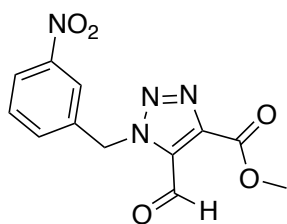
Şekil 4.70. **78k** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.71. **78k** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

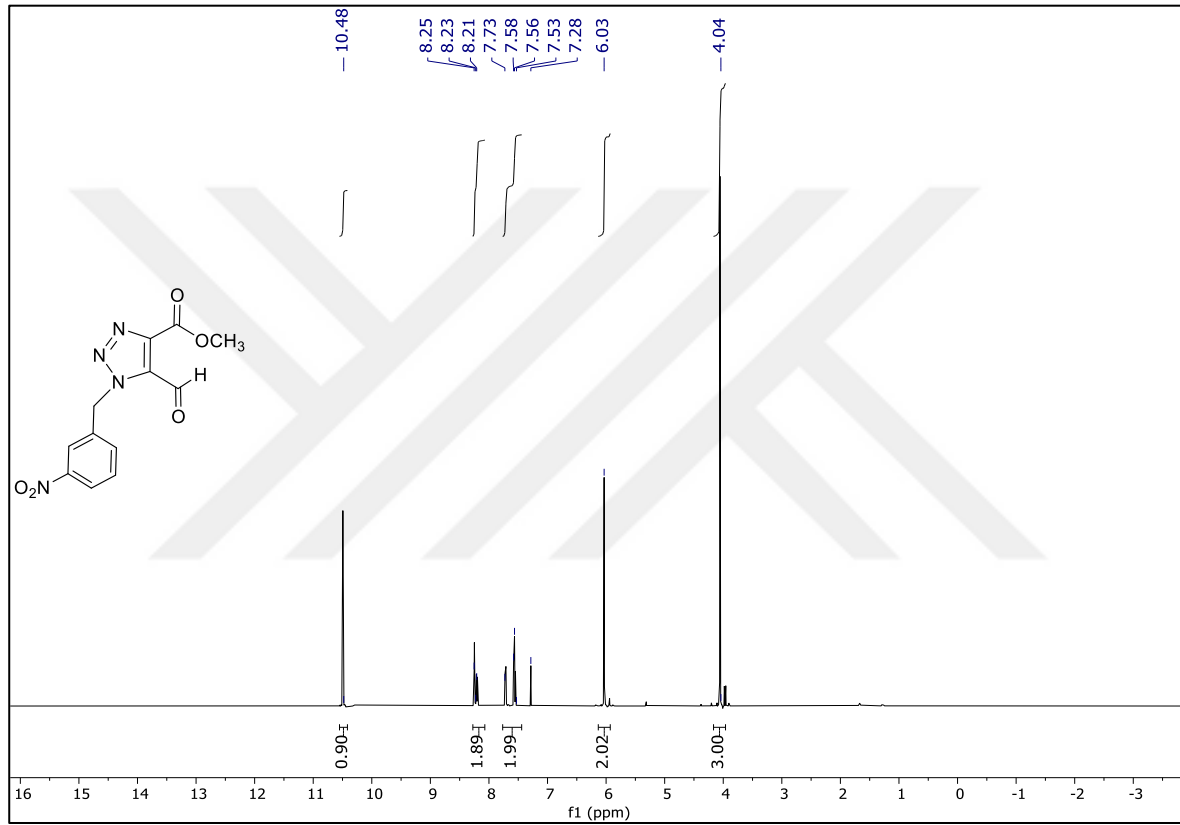


Şekil 4.72. **78k** Bileşiğinin HRMS spektrumu

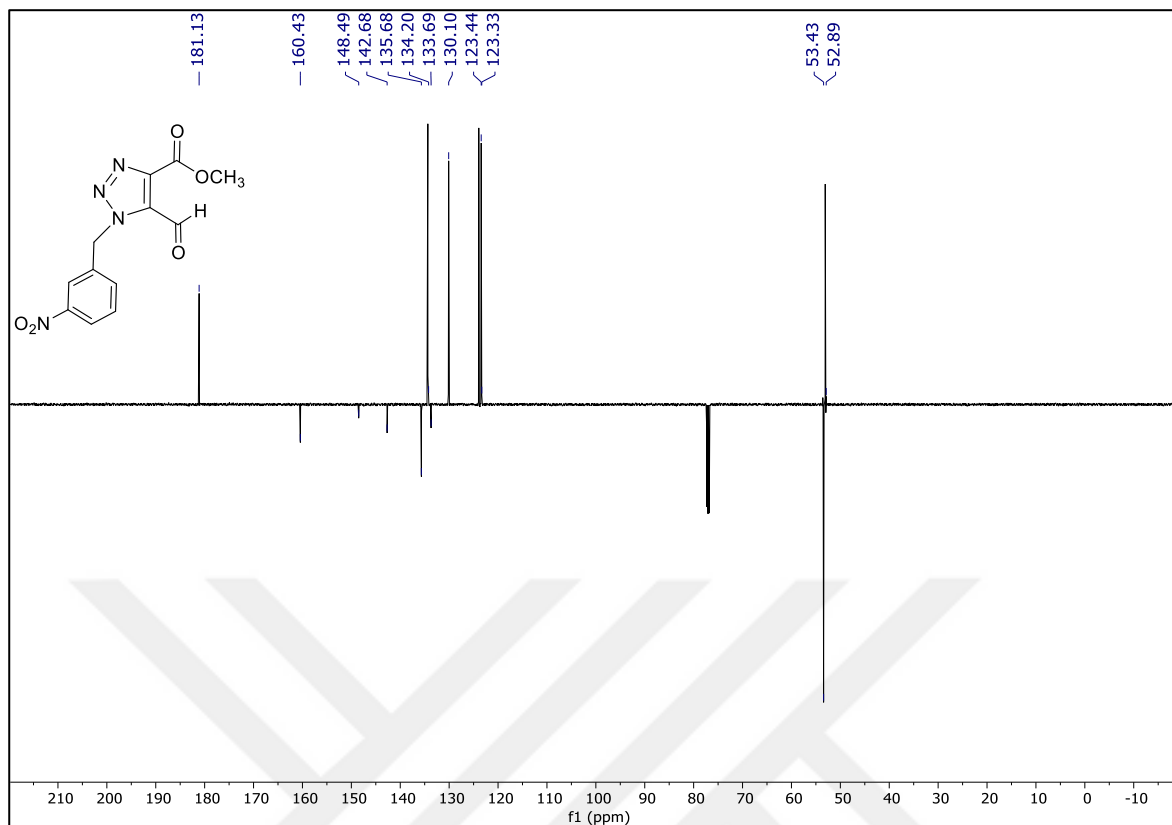


Metil 1-(3-nitrobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78l**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; %73;

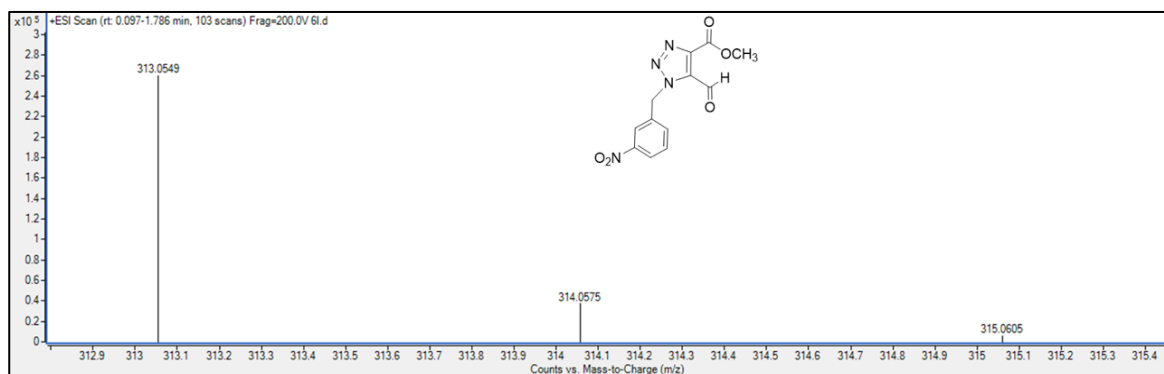
E.N.: 99-100 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3119, 3029, 2959, 1730, 1691, 1532, 1461; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,49 (b, 1H, CHO); 8,23 (ç, 2H, Ar-H); 7,73 (i, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,43 (i, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 6,03 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,06 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 181,1; 160,4; 148,5; 142,7; 135,7; 134,4; 133,7; 130,1; 123,9; 123,4; 53,4; 53,1. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}^+$: 313, 0543; bulunan: 313, 0547.



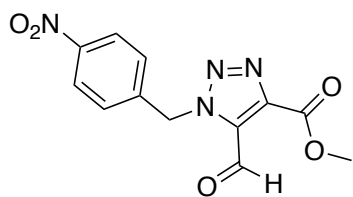
Şekil 4.73. **78I** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.74. **78I** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

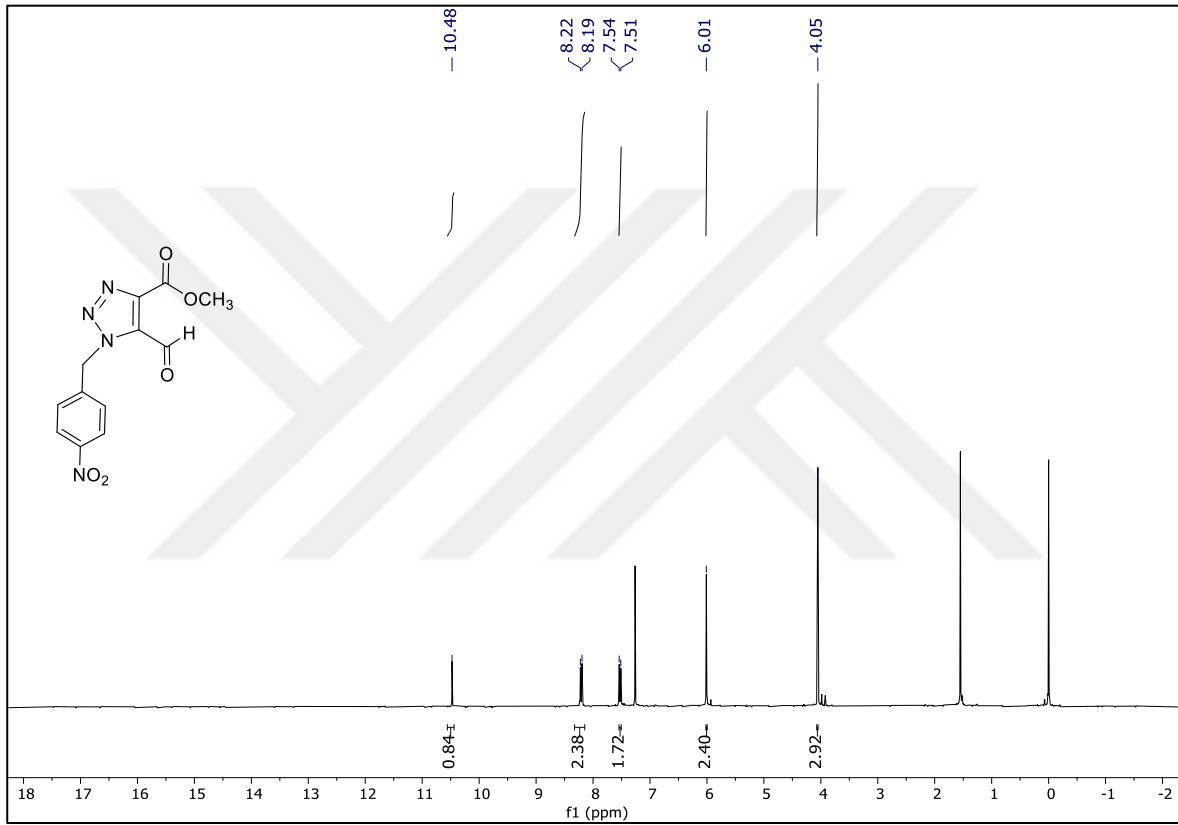


Şekil 4.75. **78I** Bileşiğinin HRMS spektrumu

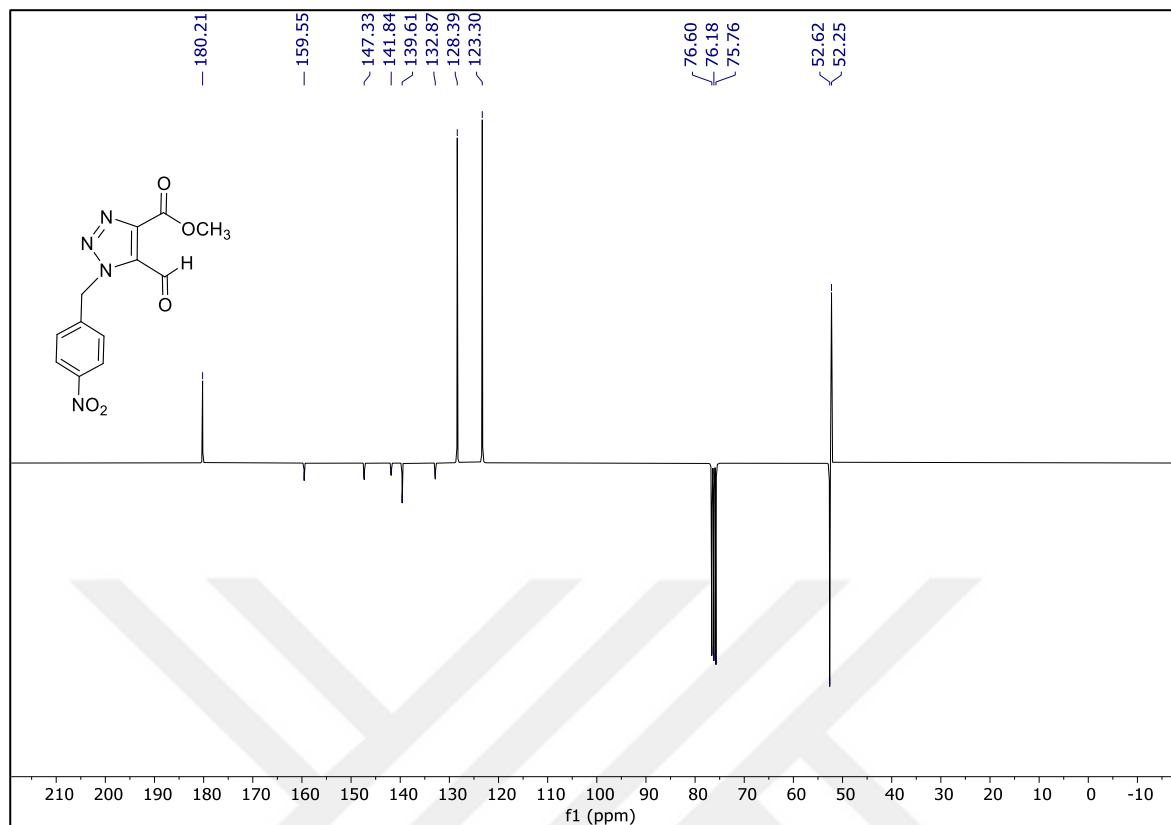


Metil 1-(4-nitrobenzyl)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**78m**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; %75;

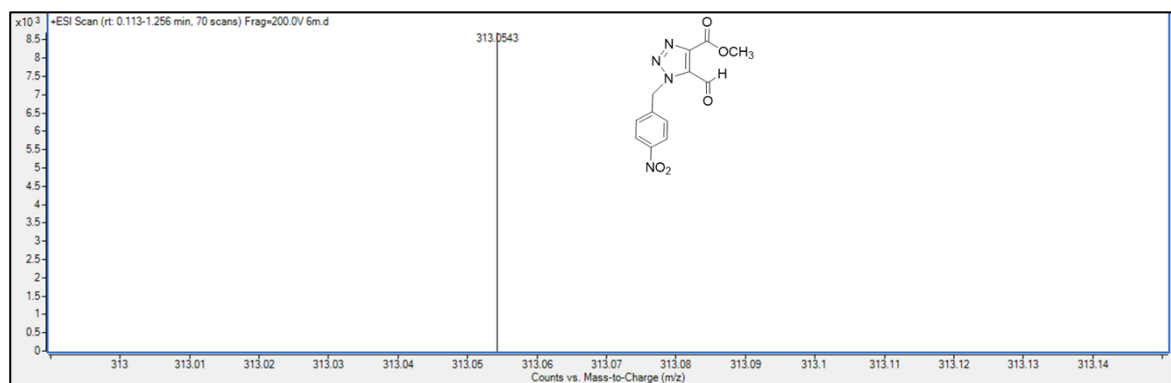
E.N.: 95-97 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3068, 2989, 1722, 1687, 1515, 1494, 1470; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,48 (b, 1H, CHO); 8,21 (i, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar-H); 7,53 (i, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar-H); 6,01 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,05 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 180,2; 159,6; 147,3; 141,8; 139,6; 132,9; 128,4; 123,3; 52,6; 52,3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}^+$: 313, 0543; bulunan: 313, 054.



Şekil 4.76. **78m** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

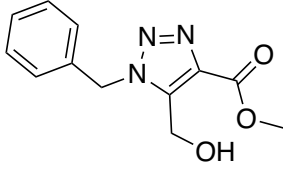


Şekil 4.77. **78m** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

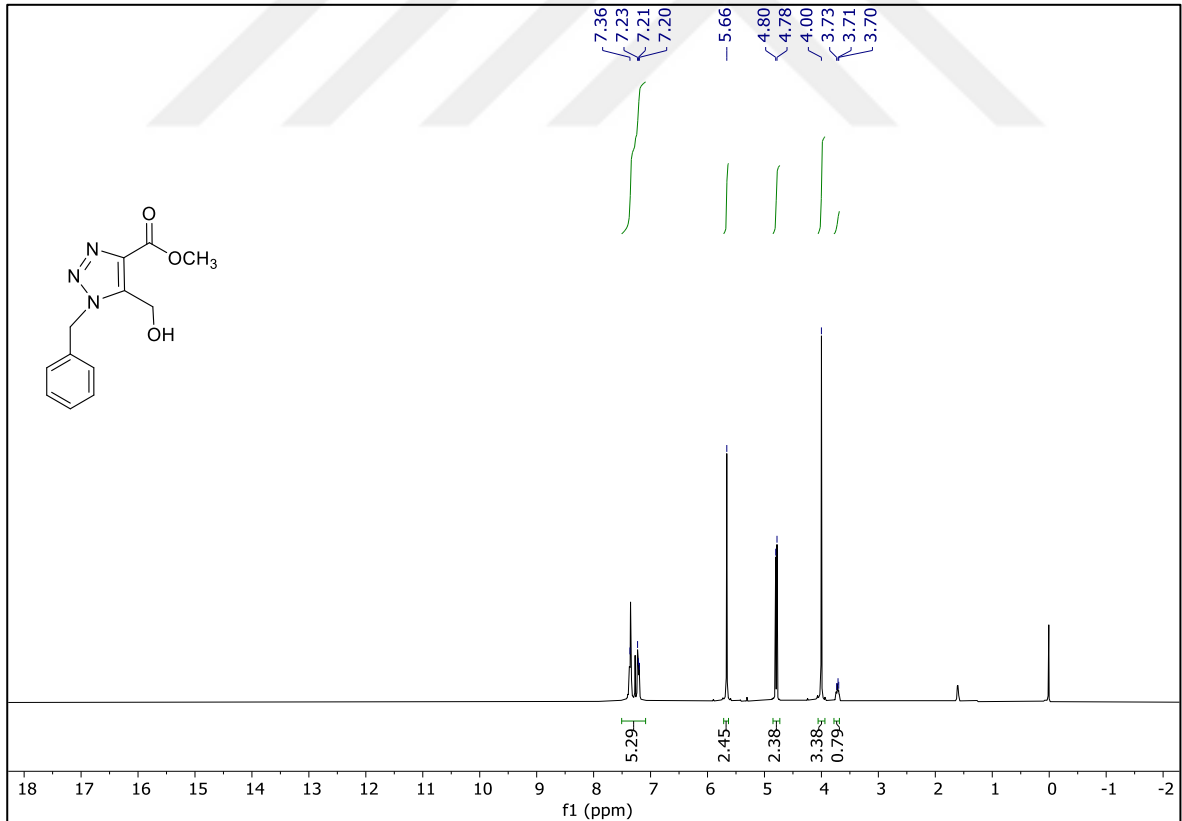


Şekil 4.78. **78m** Bileşiğinin HRMS spektrumu

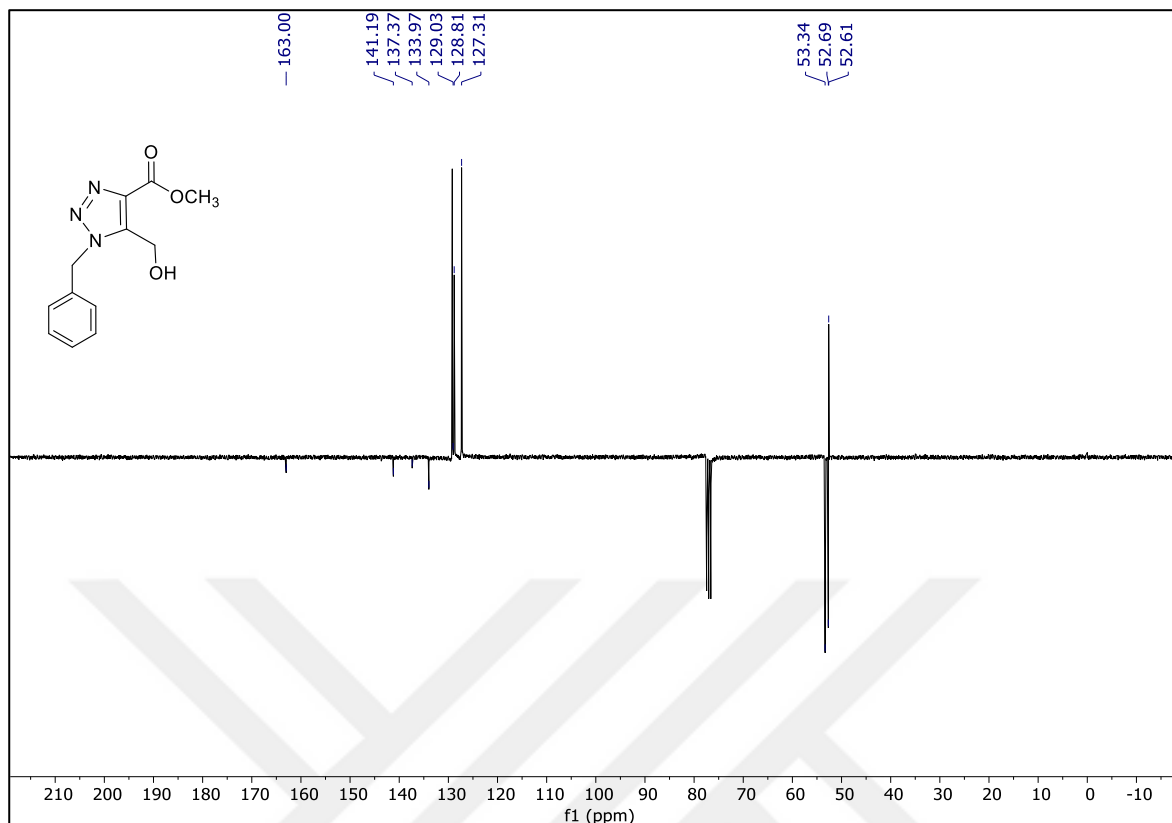
4.1.6. Yerleşimli metil 1-benzilsüstitüe-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevlerinin (79a-m) fiziksel ve spektroskopik bulguları



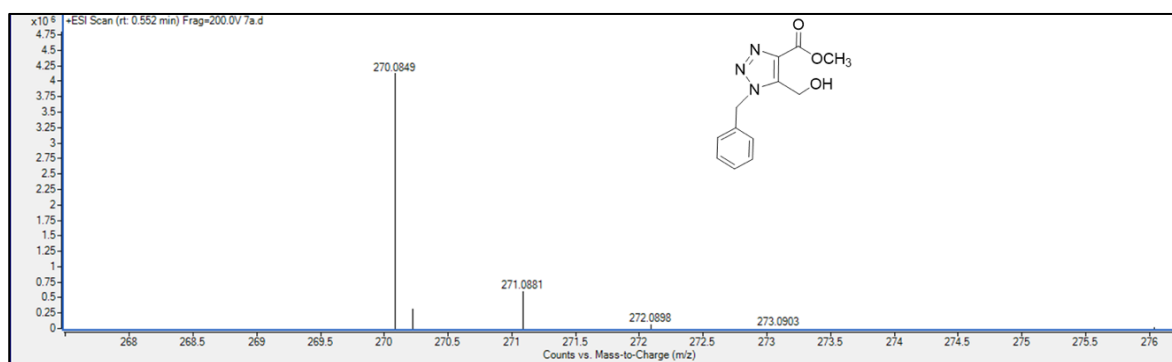
Metil 1-benzil-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79a**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 26; E.N.:84-85 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3230, 3030, 2957, 1710, 1570, 1495; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36- 7,20 (ç, 5H, Ar-H); 5,66 (b, 2H, -CH₂-); 4,78 (i, 2H, -CH₂-); 4,00 (b, 3H, -OCH₃); 3,71 (b, 1H, -OH); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163,0; 141,2; 137,4; 133,9; 129,0; 128,8; 127,3; 53,3; 52,7; 52,6. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₂H₁₃N₃O₃Na⁺: 270,0849; bulunan: 270, 0849.



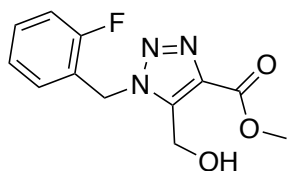
Şekil 4.79. **79a** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.80. **79a** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

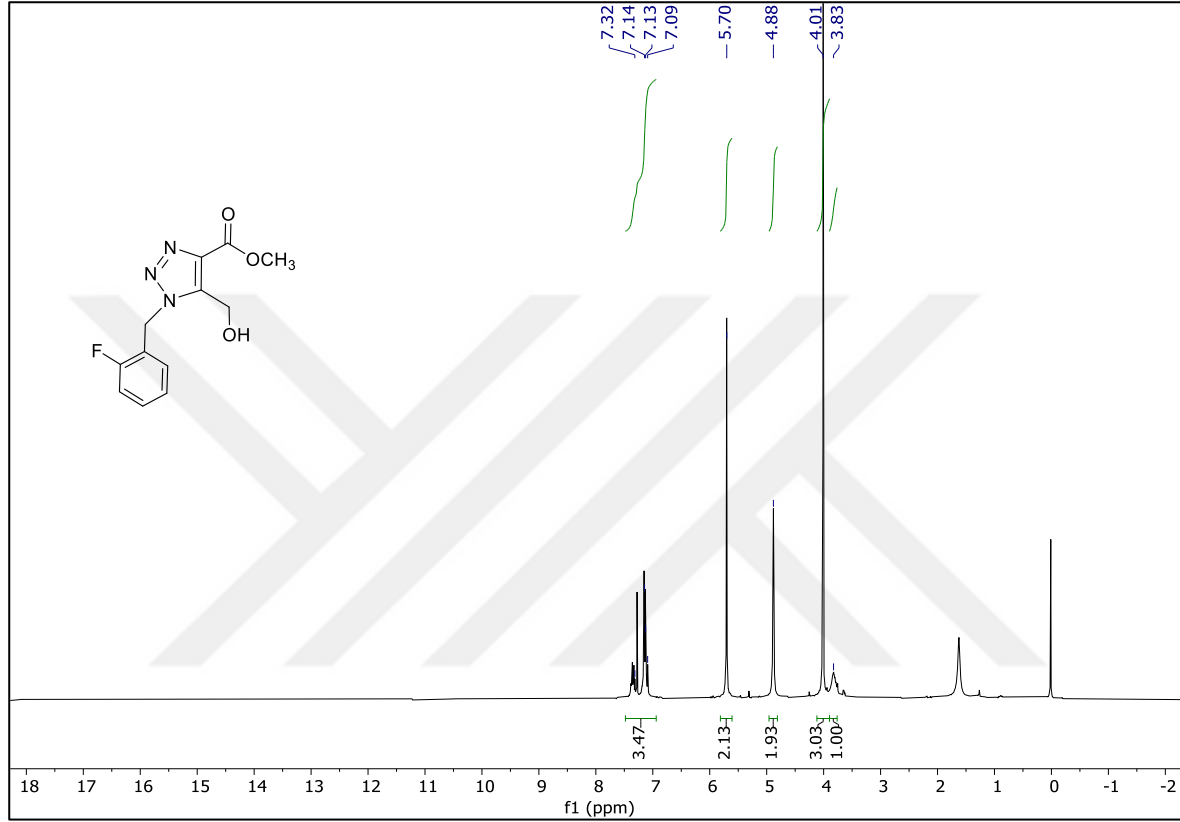


Şekil 4.81. **79a** Bileşiğinin HRMS spektrumu

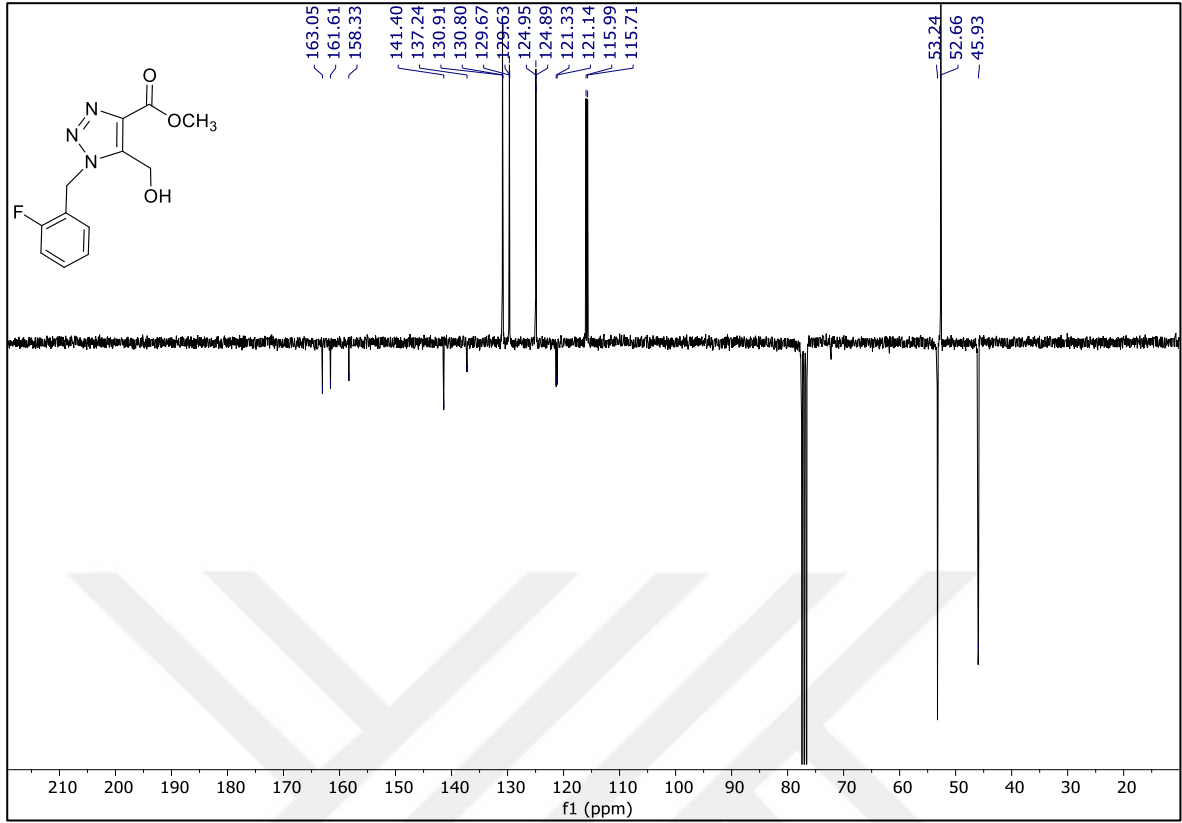


Metil 1-(2-florobenzil)-5-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79b**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 20; E.N. 93-94 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3247, 2956, 1710, 1591, 1495; ¹H NMR (300 MHz,

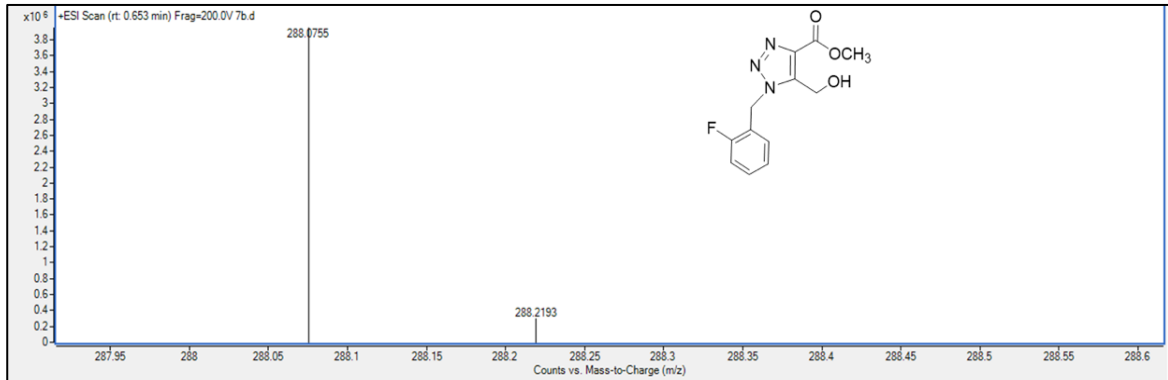
CDCl_3): δ 7,32- 7,09 (ç, 4H, Ar-H); 5,70 (i, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,88 (i, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,01 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,80 (b, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162,7; 147,1; 141,7; 137,2, 134,4; 130,3; 129,5; 128,8; 125,6; 53,3; 52,7; 49,4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{FNa}^+$: 288, 0755; bulunan: 288, 0755.



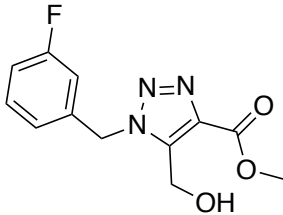
Şekil 4.82. **79b** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.83. **79b** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

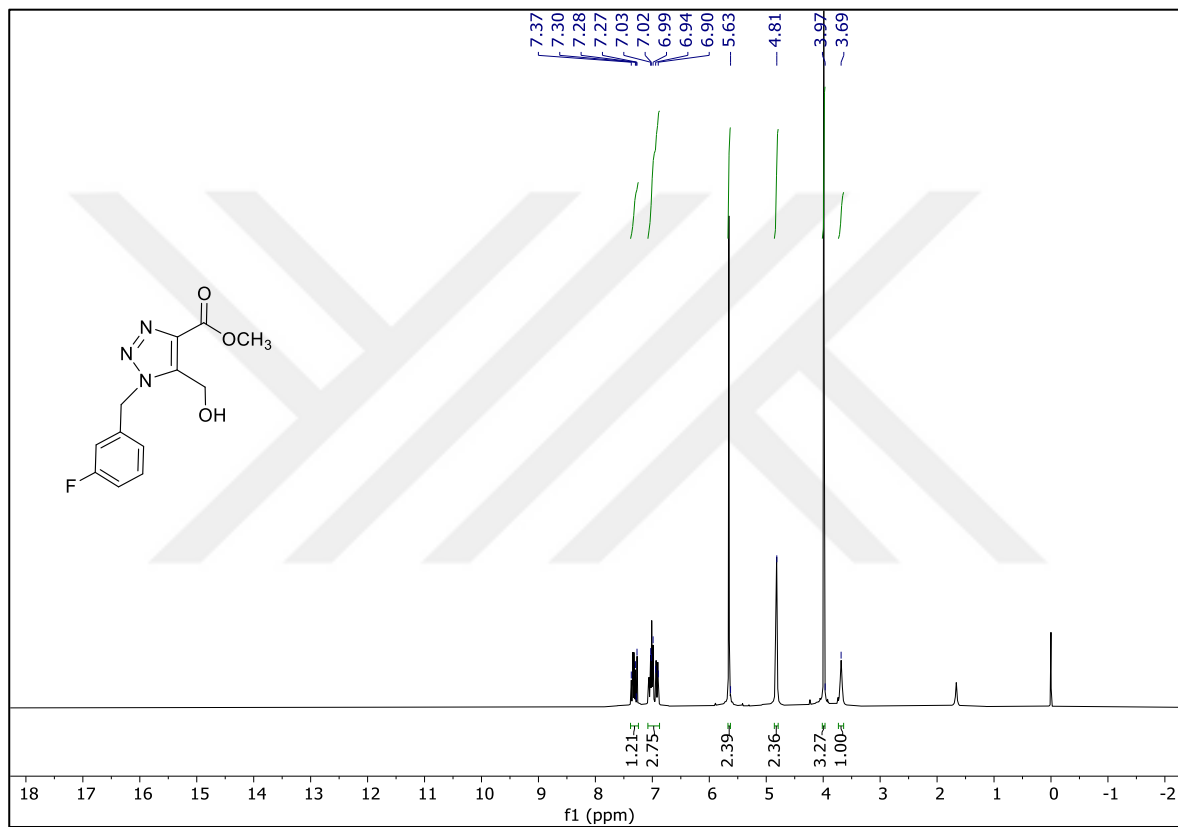


Şekil 4.84. **79b** Bileşiğinin HRMS spektrumu

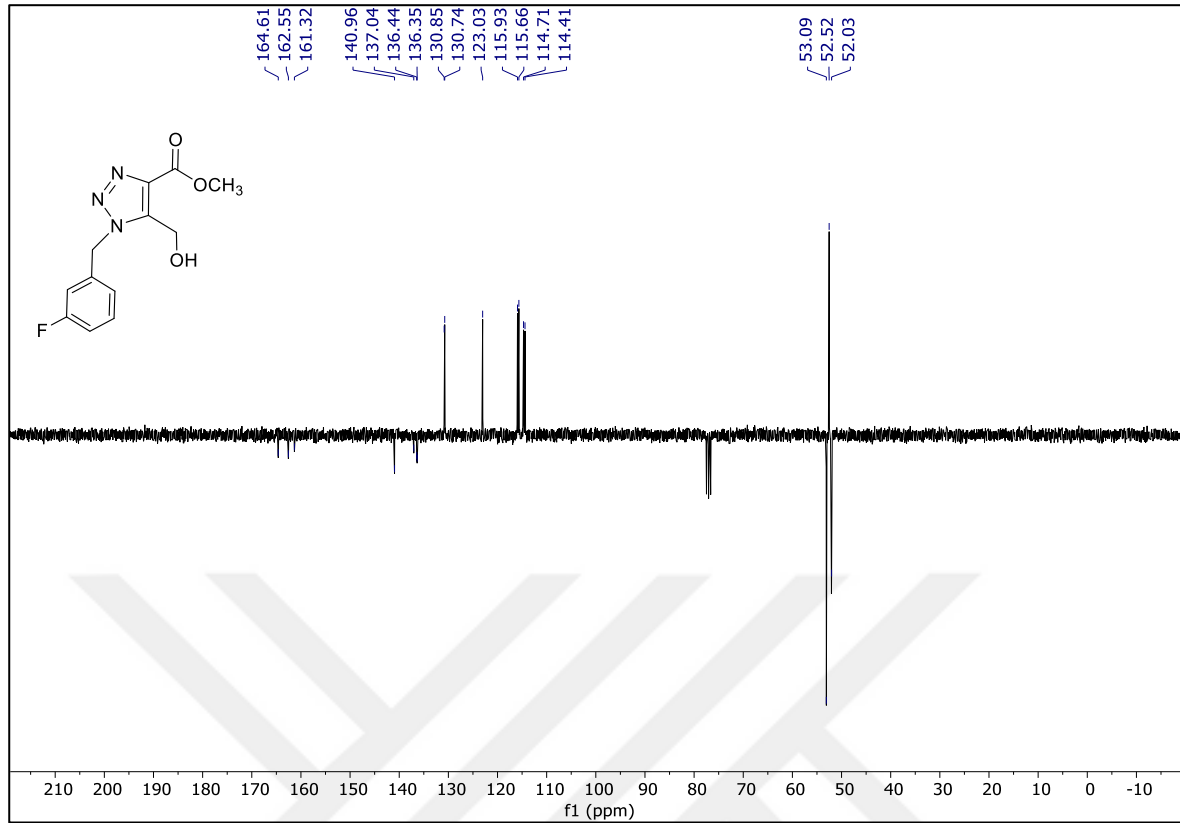


Metil 1-(3-florobenzil)-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79c**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

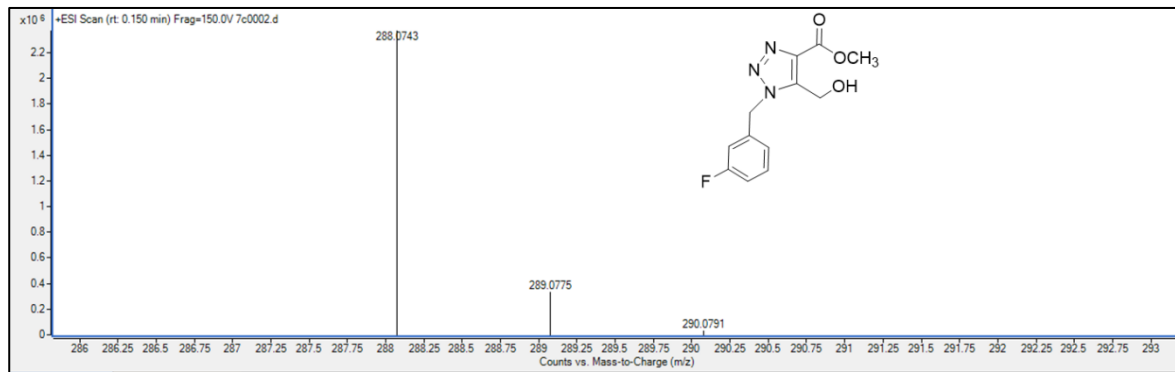
% 22; E.N.: 115-117 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3243, 2950, 1716, 1612, 1584; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (ç, 1H, Ar-H); 7,02-6,90 (ç, 3H, Ar-H); 5,66 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,82 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,68 (b, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162,9 (i, $J = 248,1$ Hz); 162,5; 141,3; 137,1; 136,3 (i, $J = 17,3$ Hz); 130,8 (i, $J = 8,3$ Hz); 123,0 (i, $J = 3,0$ Hz); 115,8 (i, $J = 21,0$ Hz); 114,6 (i, $J = 22,5$ Hz); 52,9; 52,5; 52,2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{FNa}^+$: 288, 0755; bulunan: 288, 0743.



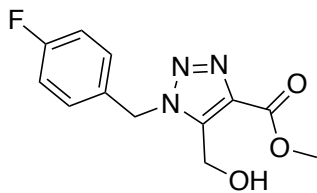
Şekil 4.85. **79c** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.86. 79c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

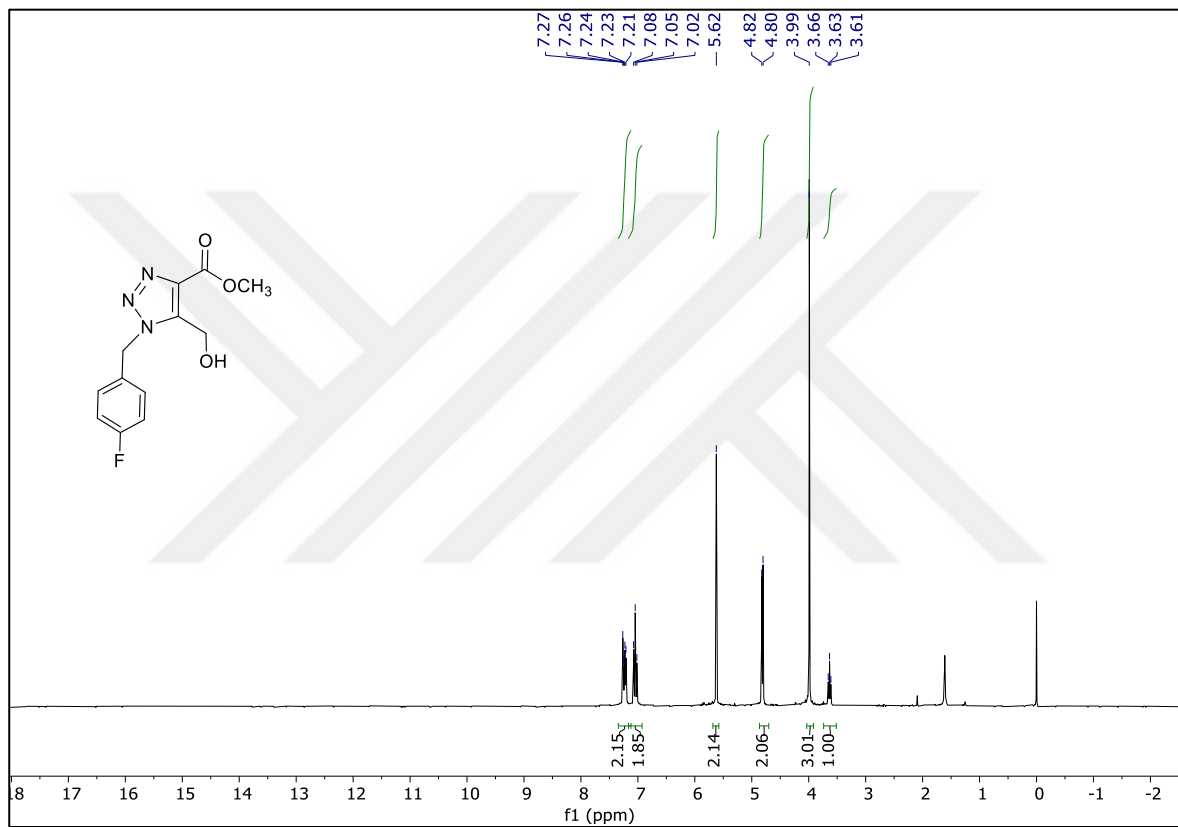


Şekil 4.87. 79c Bileşiğinin HRMS spektrumu

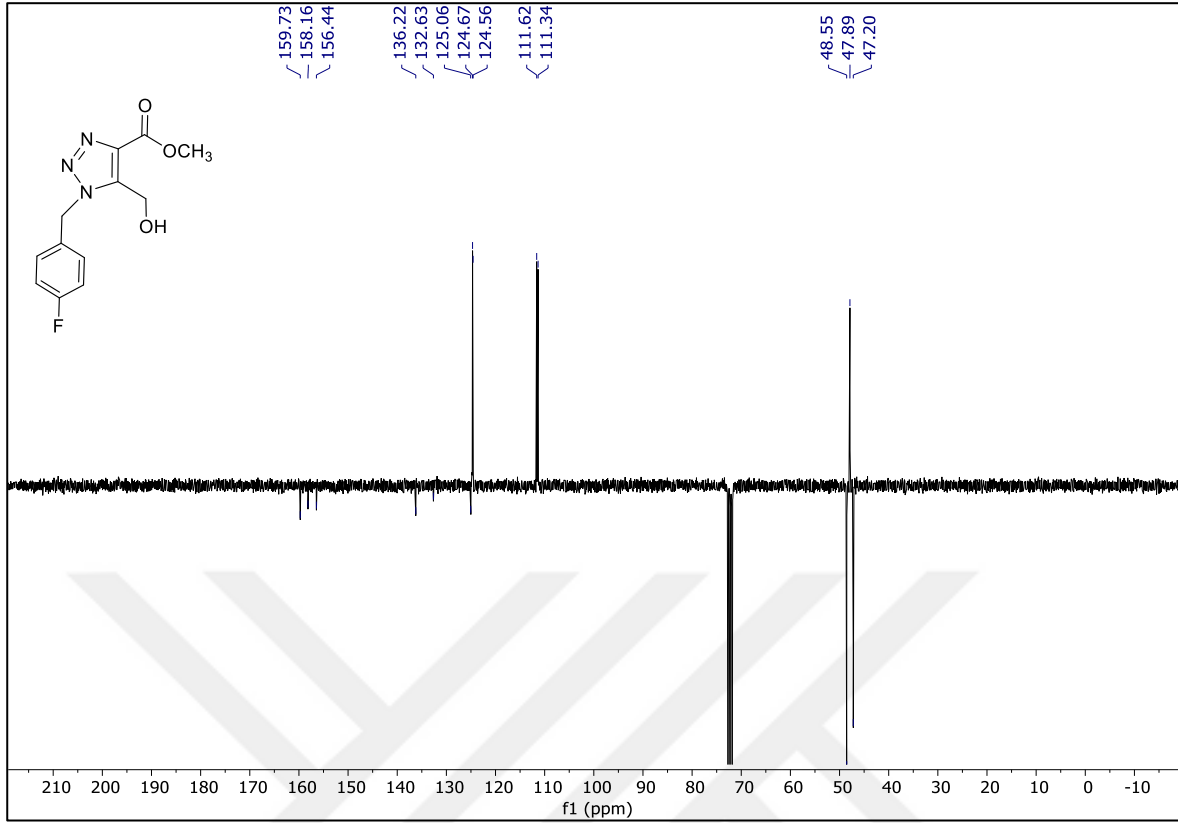


Metil 1-(4-florobenzil)-5-(hidroksimetil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79d**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

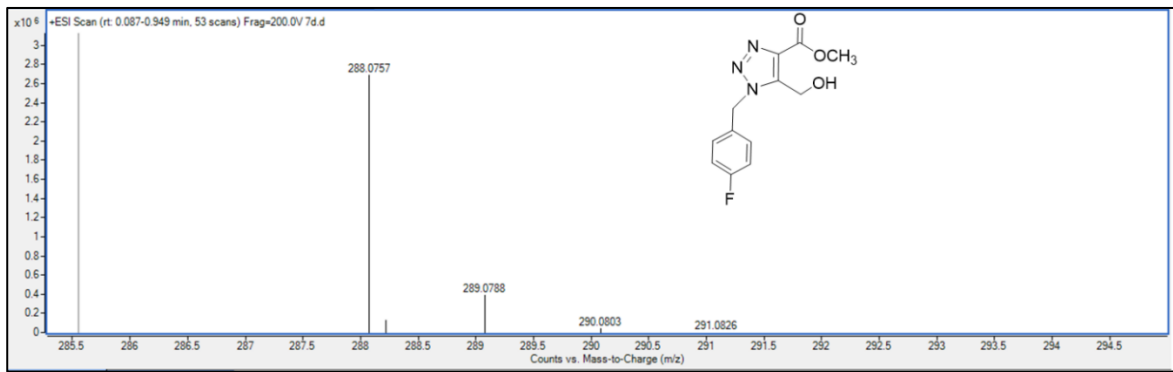
%17; E.N.:97-98 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3239, 2956, 1711, 1633, 1570; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (ii, $J=8,6, 5,2$, 2H, Ar-H); 7,05 (ü, $J=8,6$ Hz, 2H, Ar-H); 5,62 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,81 (i, $J=6,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,63 (ü, $J=6,9$ Hz, 1H, $-\text{OH}$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 158,2; 158,1 (i; $J=248,4$ Hz); 124,6 (i, $J=8,5$ Hz); 111,5 (i, $J=21,7$ Hz); 136,2; 132,6; 125,1; 48,6; 47,9; 47,2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{FNa}^+$: 288, 0755; bulunan: 288, 0755.



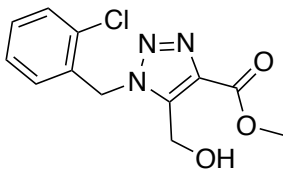
Şekil 4.88. **79d** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.89. **79d** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

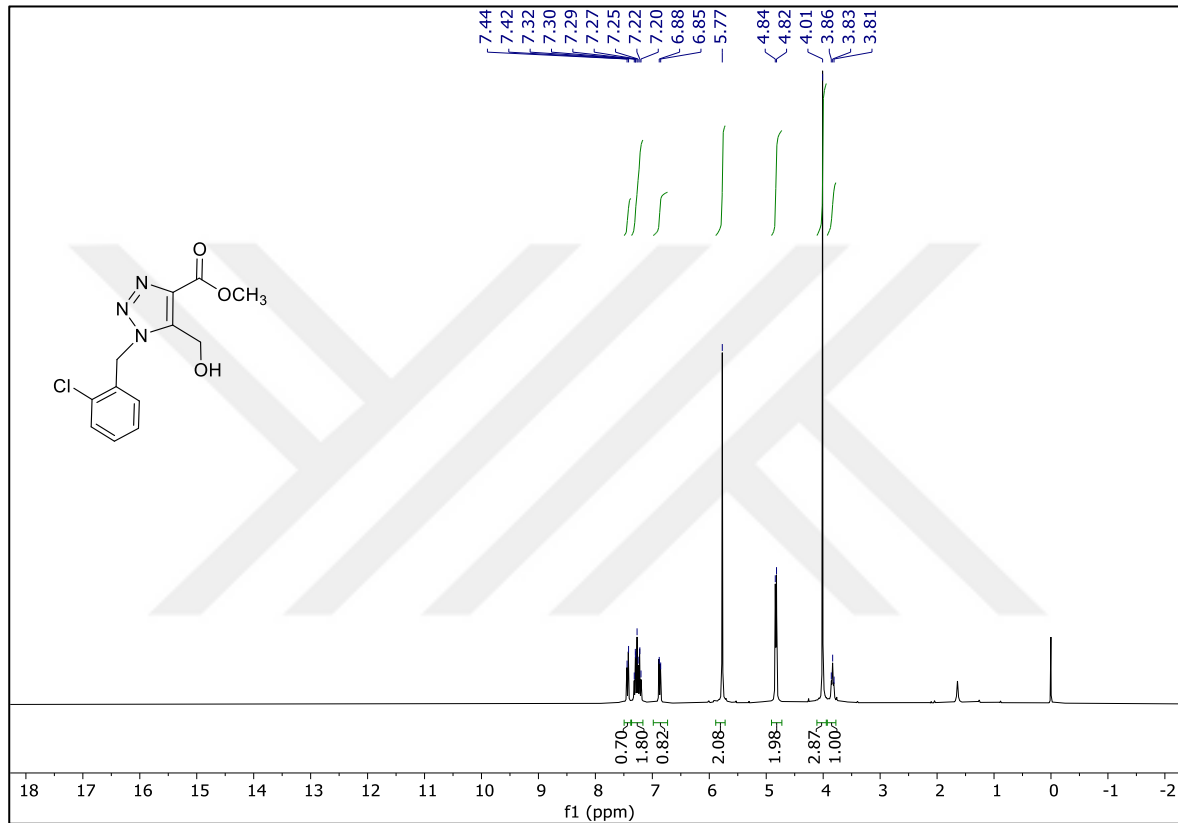


Şekil 4.90. **79d** Bileşiğinin HRMS spektrumu

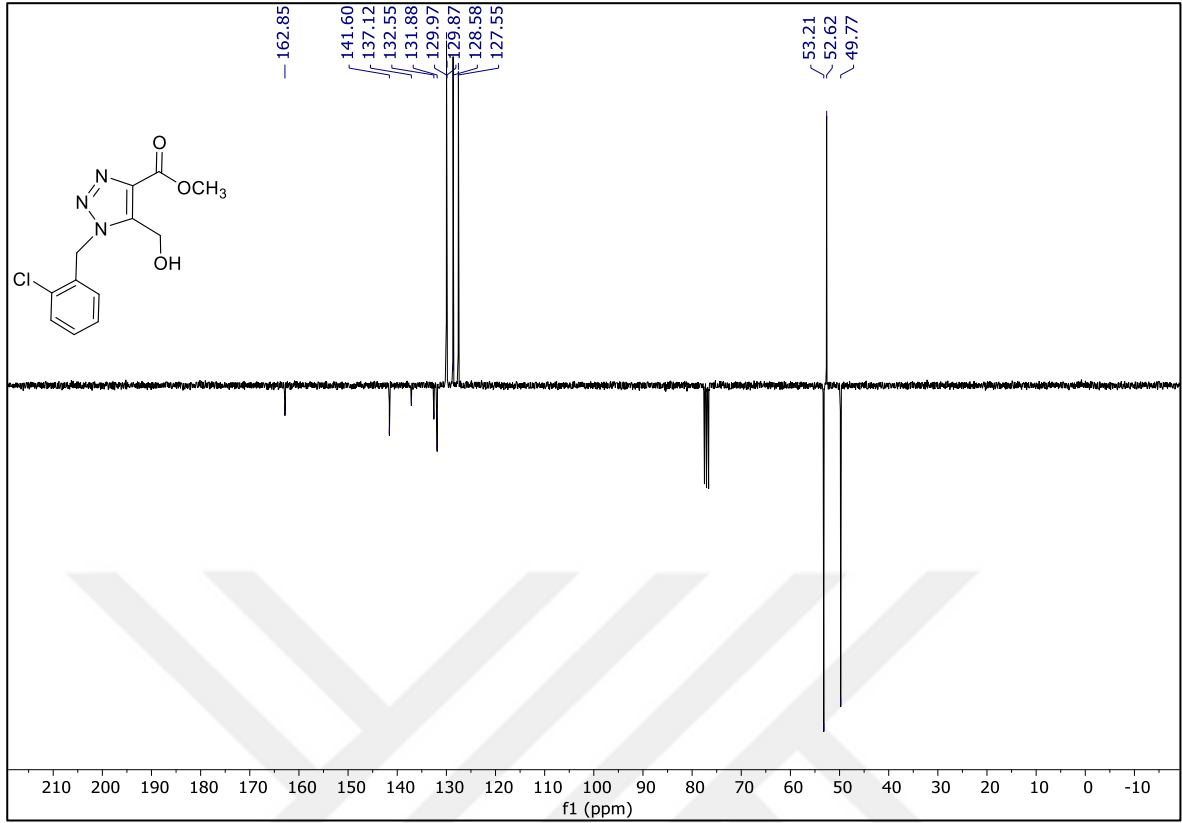


Metil 1-(2-klorobenzil)-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79e**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; % 12; E.N.: 88-89 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3233, 2956, 1711, 1570, 1470; ¹H NMR (300

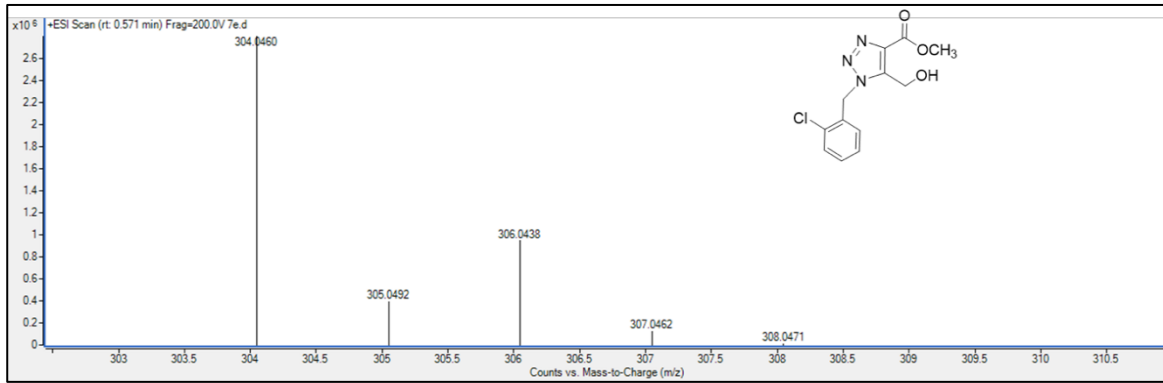
MHz, CDCl₃): δ 7,43 (ii, J = 7,7; 1,8, 1H, Ar-H); 7,33-7,20 (ç, 2H, Ar-H); 6,87 (ii, J = 7,8; 1,5, 1H, Ar-H); 5,77 (b, 2H, -CH₂-); 4,83 (i, J = 6,5 Hz, 2H, -CH₂-); 3,86 (b, 3H, -OCH₃); 3,85 (ü, J = 6,4 Hz, 1H, OH); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162,9; 141,6; 137,1; 132,6; 131,9; 129,9; 129,8; 128,6; 127,6; 53,2; 52,6; 49,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₂H₁₂N₃O₃ClNa⁺: 304, 0459; bulunan: 304, 0460.



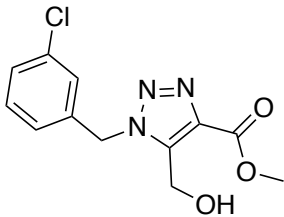
Şekil 4.91. 79e Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.92. 79e Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

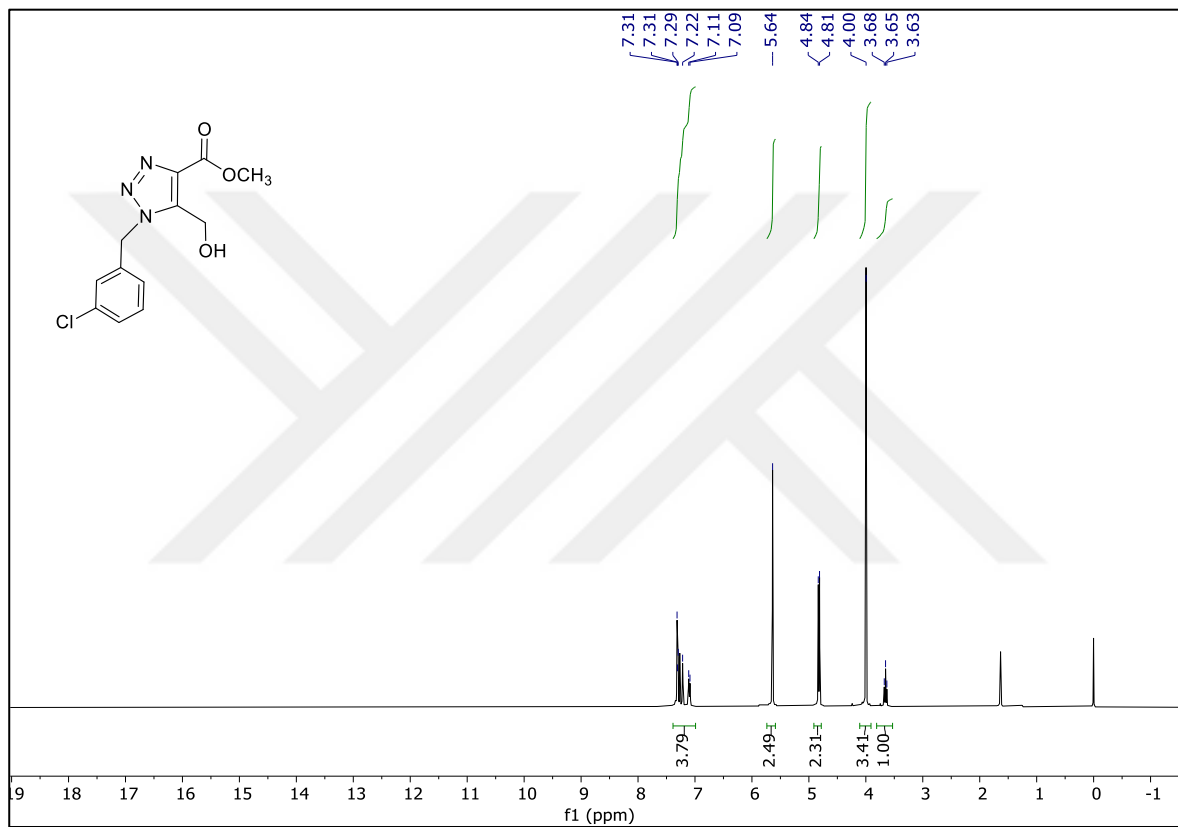


Şekil 4.93. 79e Bileşiğinin HRMS spektrumu

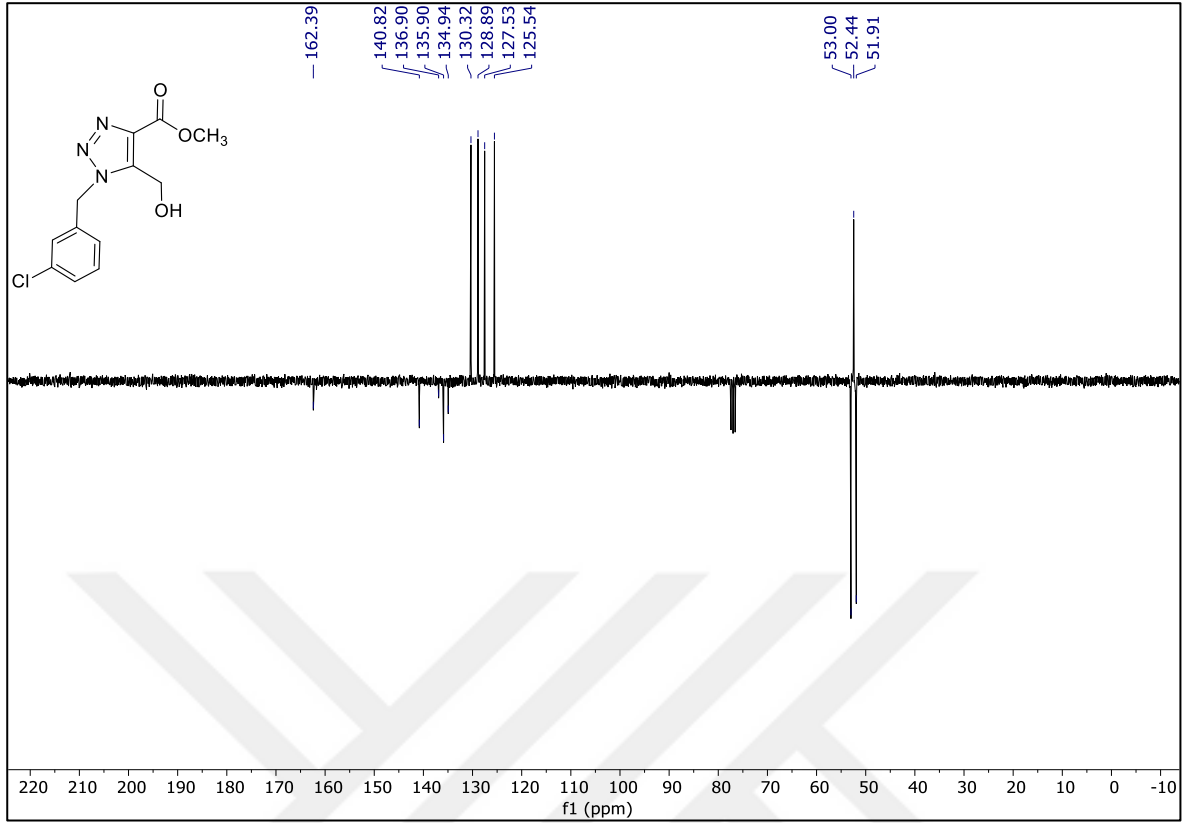


Metil 1-(3-klorobenzil)-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79f**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

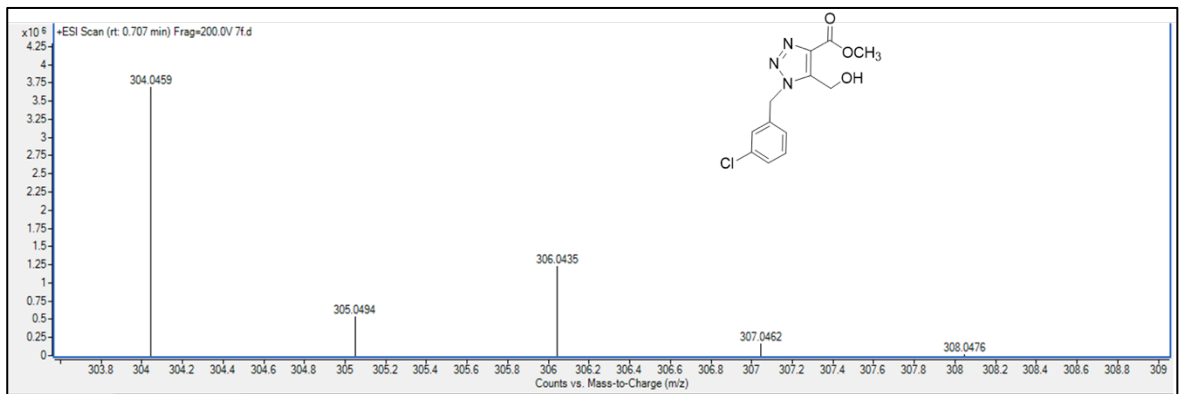
%14; E.N.: 109-111 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3289, 2917, 1720, 1578, 1433; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,09 (ç, 4H, Ar-H); 5,64 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,82 (i, $J = 6,8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,65 (ü, $J = 6,8$ Hz, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162,4; 140,8; 136,9; 135,9; 134,9; 130,3; 128,9; 127,5; 125,5; 53,0; 52,4; 51,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClNa}^+$: 304, 0459; bulunan: 304, 0459.



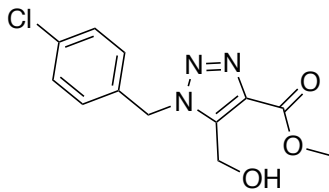
Şekil 4.94. **79f** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.95. 79f Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

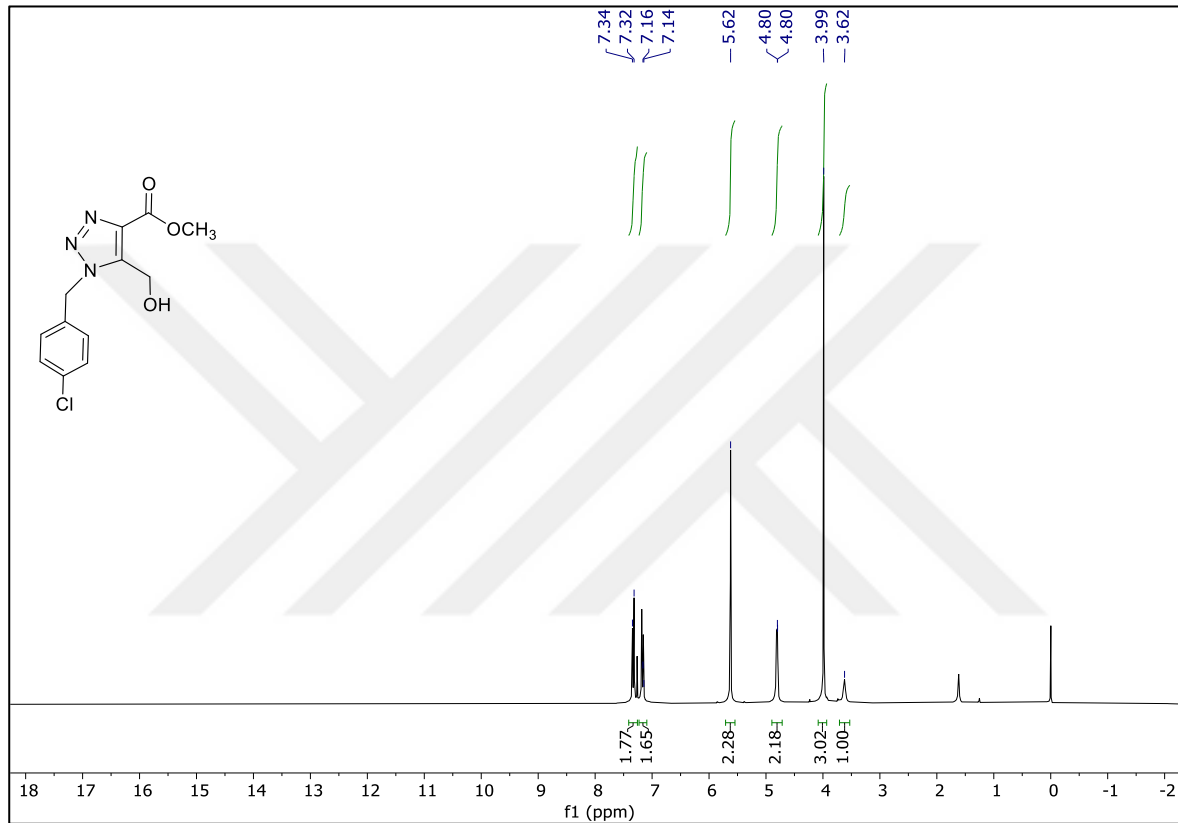


Şekil 4.96. 79f Bileşiğinin HRMS spektrumu

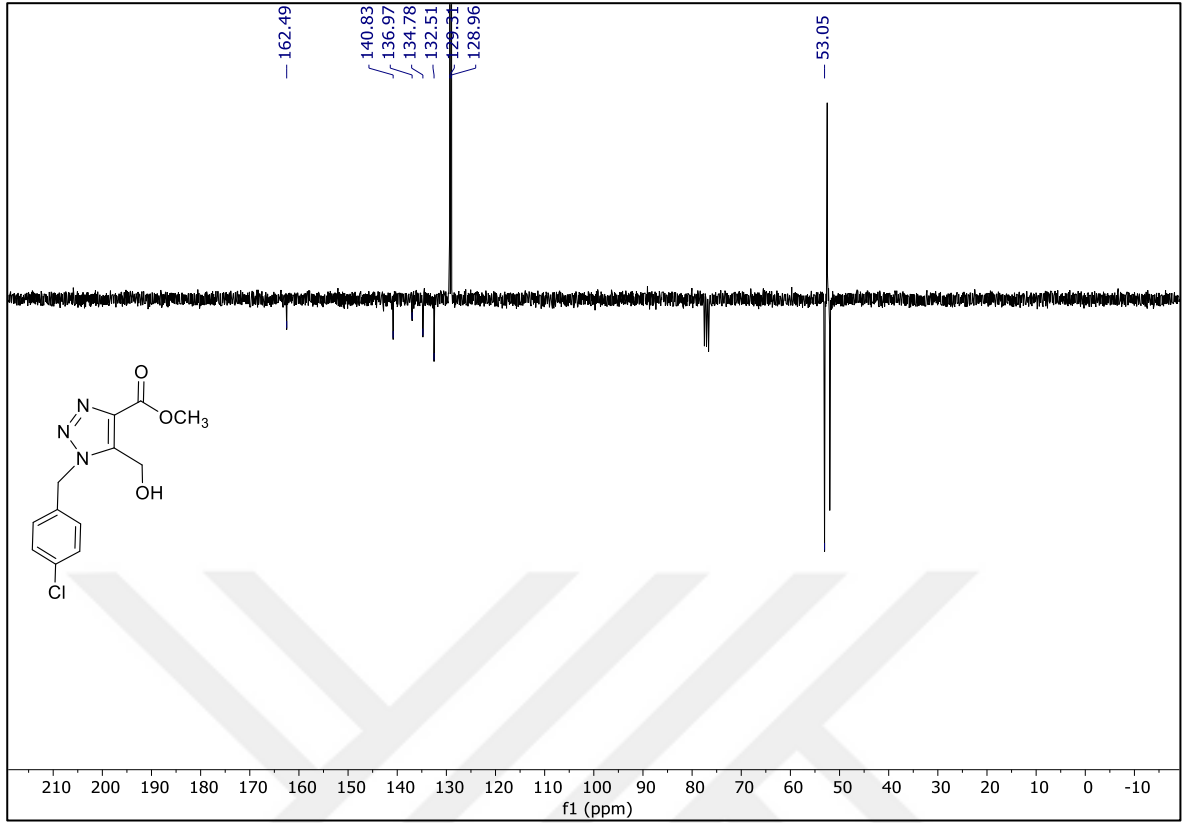


Metil 1-(4-klorobenzil)-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79g**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

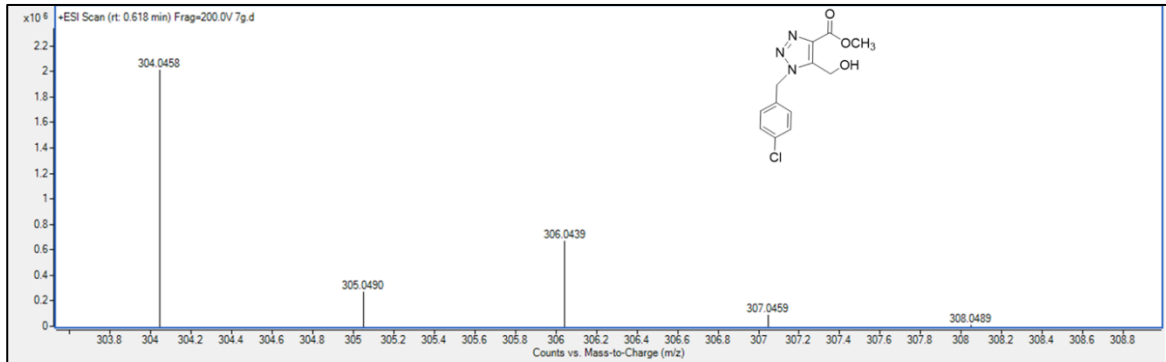
% 21; E.N.: 127-129 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3214, 2957, 1711, 1570, 1491; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (i, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,17 (i, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar-H); 5,62 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,81 (i, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,62 (b, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162,7; 140,8; 137,0; 134,8; 132,5; 129,3; 129,1; 53,1; 52,5; 51,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClNa}^+$: 304, 0459; bulunan: 304, 0458.



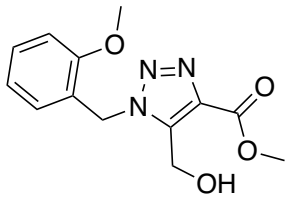
Şekil 4.97. **79g** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.98. **79g** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

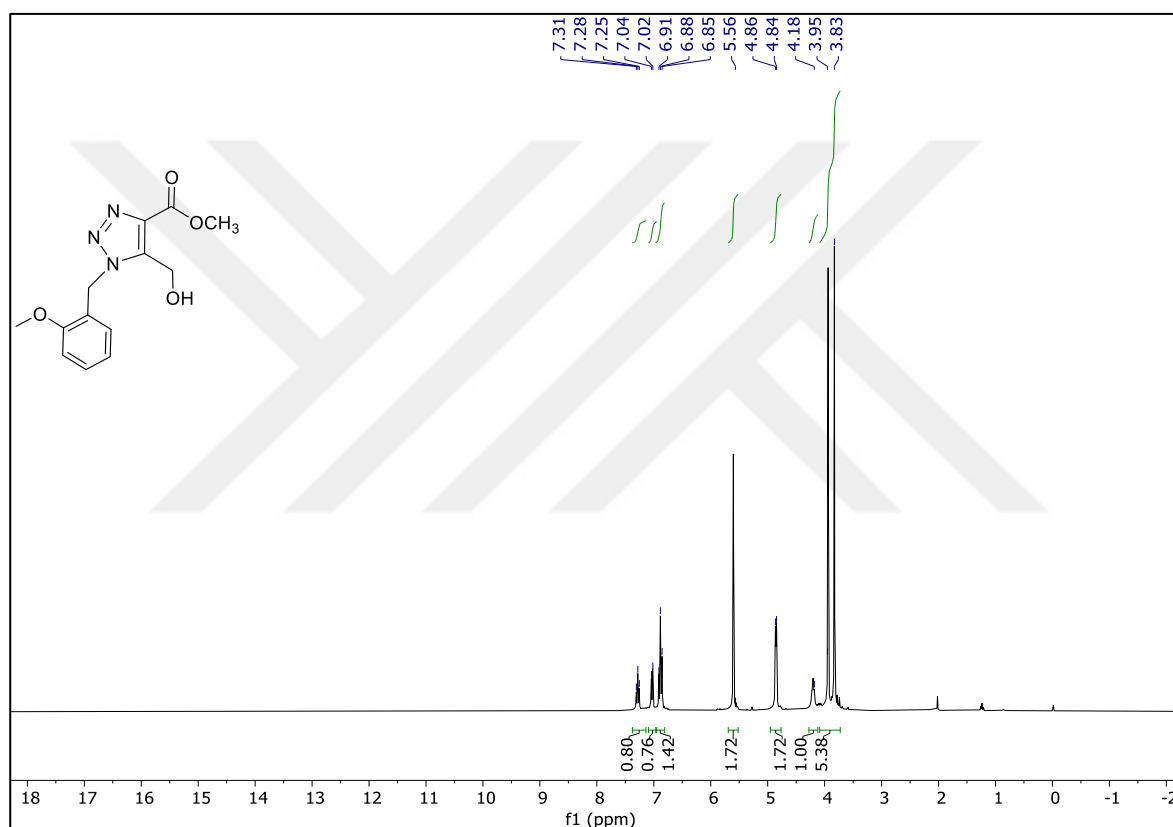


Şekil 4.99. **79g** Bileşiğinin HRMS spektrumu

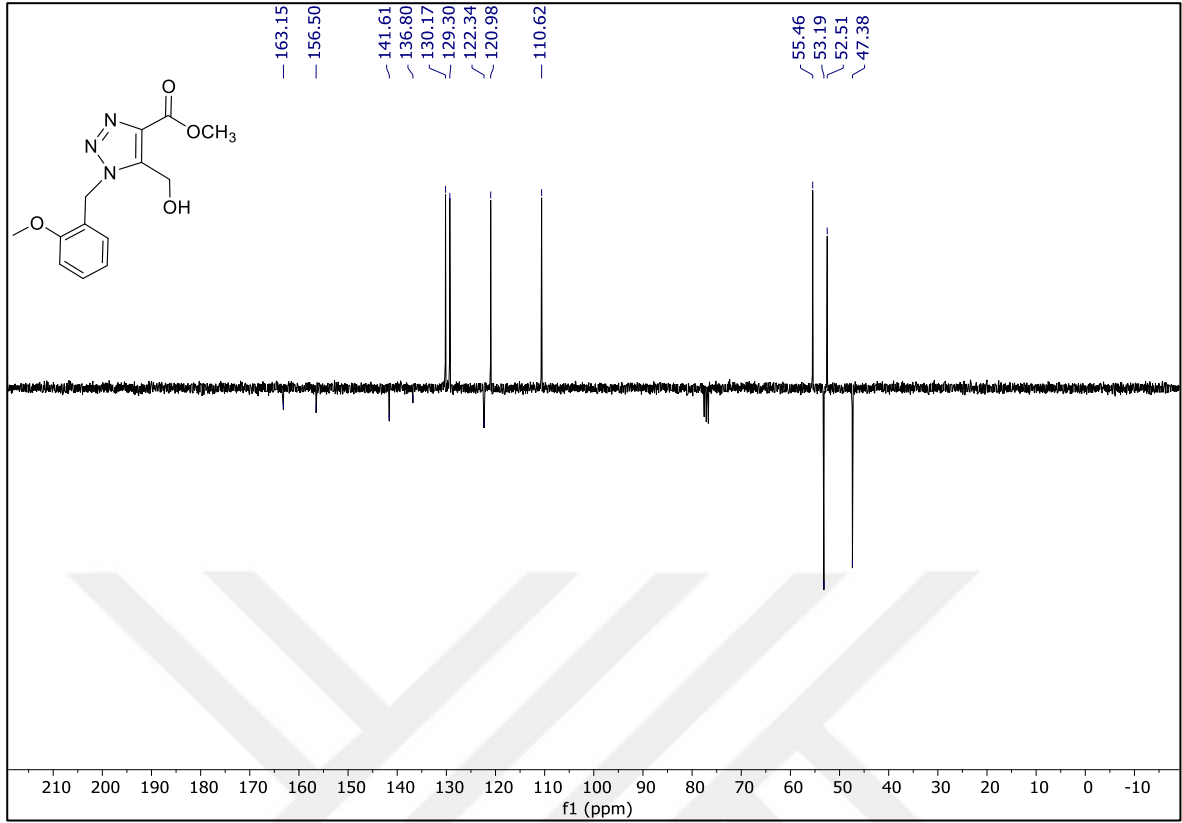


Metil 5-(hidroksimetil)-1-(2-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79h**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

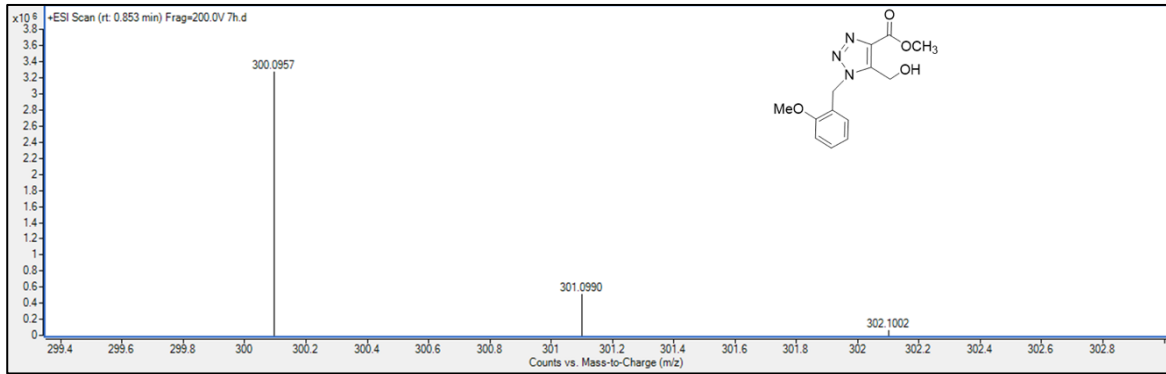
% 28; E.N.:115-117 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3356, 2952, 1723, 1603, 1496; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (ii, $J = 7,9;1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,03 (ii, $J = 7,5;1,7$ Hz, 1H, Ar-H); 6,88 (ü, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar-H); 5,60 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,85 (i, $J = 5,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,20 (b, 1H, $-\text{OH}$); 3,94 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163,2; 156,9; 141,5; 137,2; 130,5; 129,5; 122,2; 120,8; 110,5; 55,5; 53,5; 52,5; 47,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$: 300, 0955; bulunan: 300, 0957.



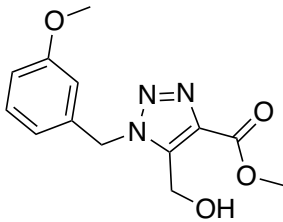
Şekil 4.100. **79h** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.101. **79h** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

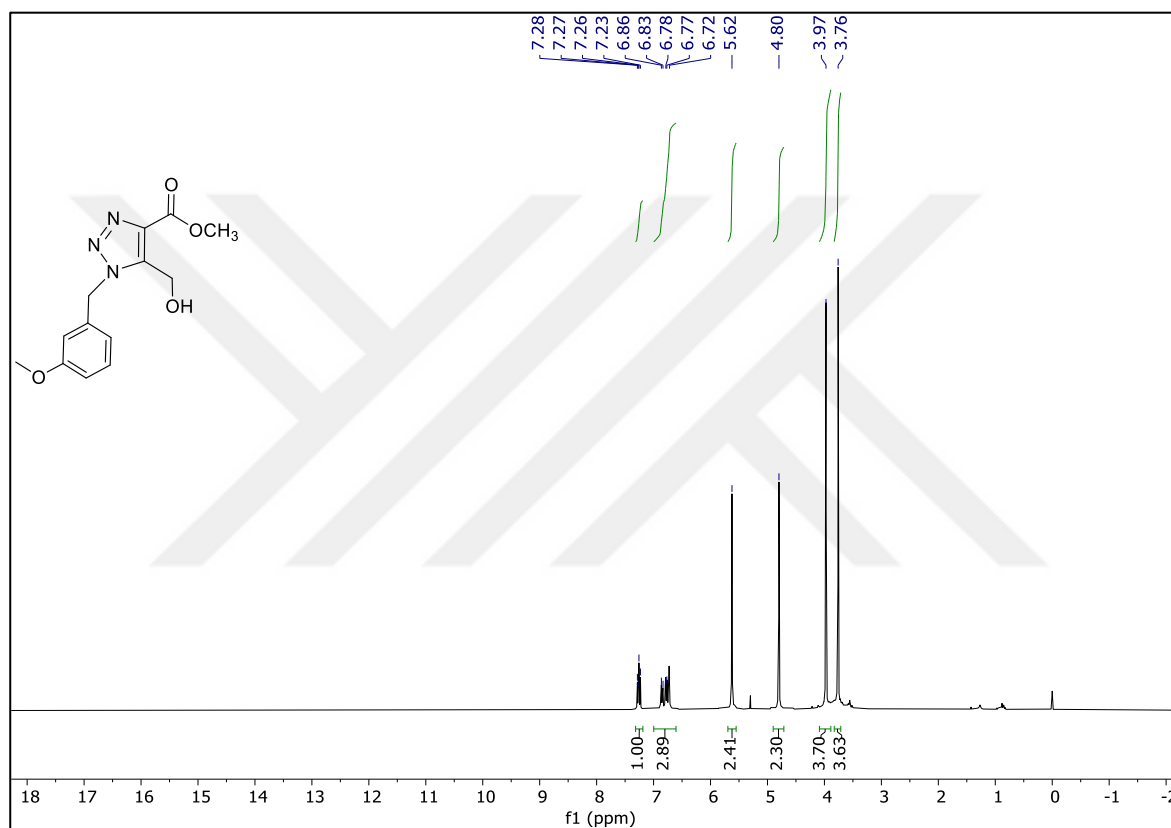


Şekil 4.102. **79h** Bileşiğinin HRMS spektrumu

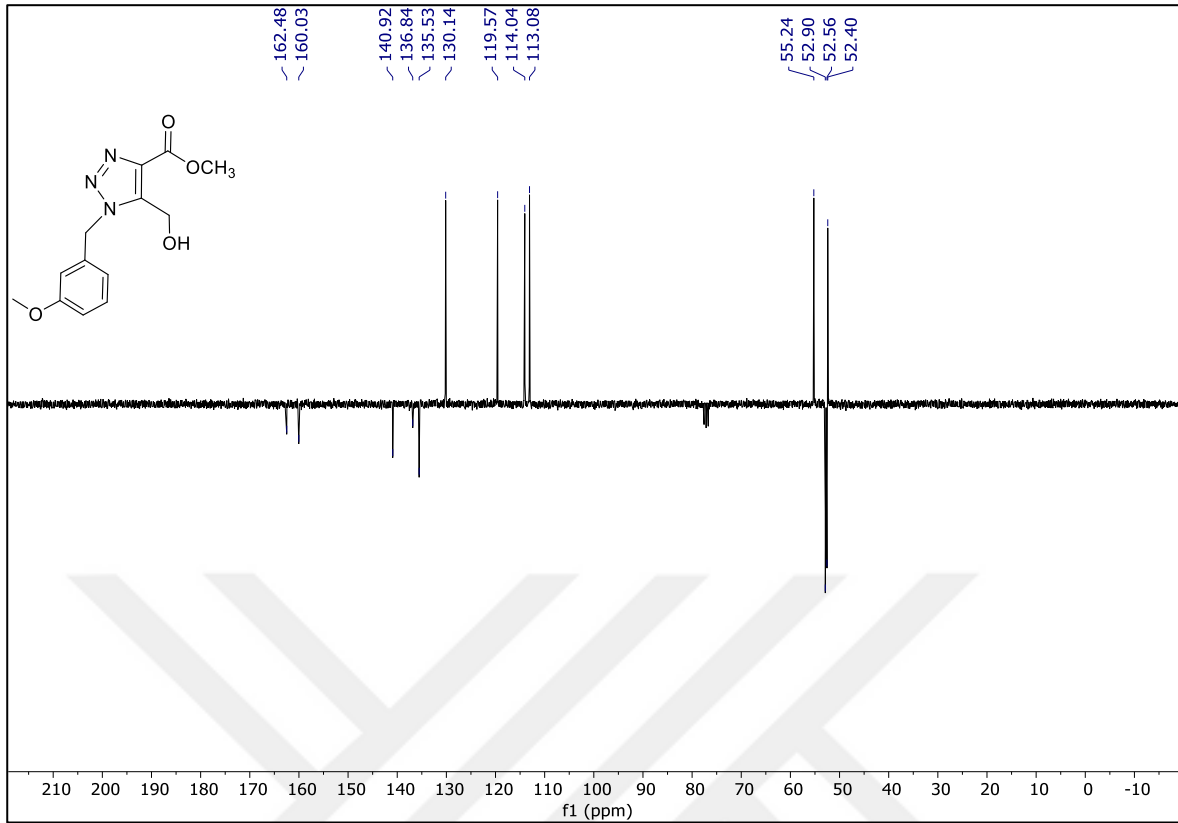


Metil 5-(hidroksimetil)-1-(3-metoksibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79i**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

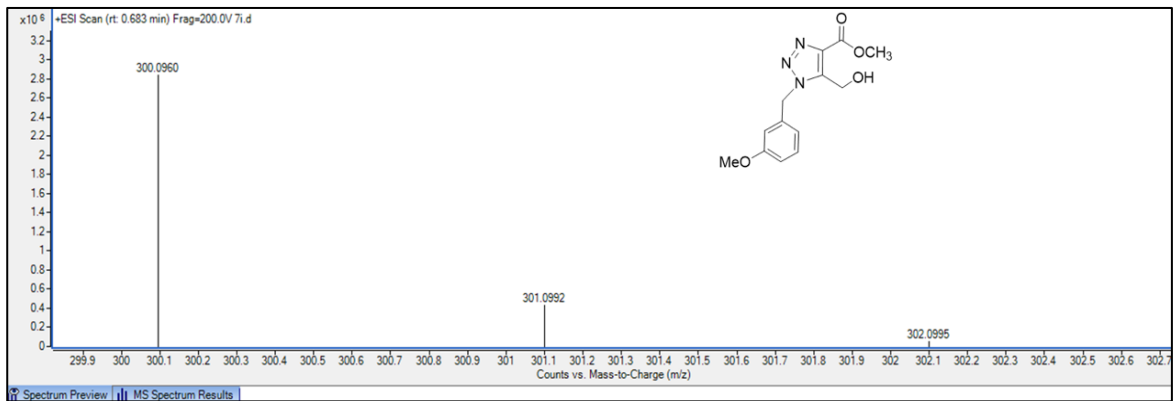
%17.; E.N.:110-111 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3274, 2955, 1714, 1531, 1459; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28- 7,23 (m, 1H, Ar-H); 6,86- 6,72 (ç, 3H, Ar-H); 5,62 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,80 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,97 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,76 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162,5; 160,0; 140,9; 136,8; 135,5; 130,1; 119,6; 114,0; 113,1; 55,2; 52,9; 52,6; 52,4. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$: 300, 0955; bulunan: 300, 0960.



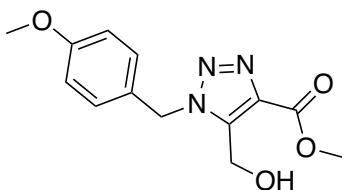
Şekil 4.103. **79i** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.104. **79i** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

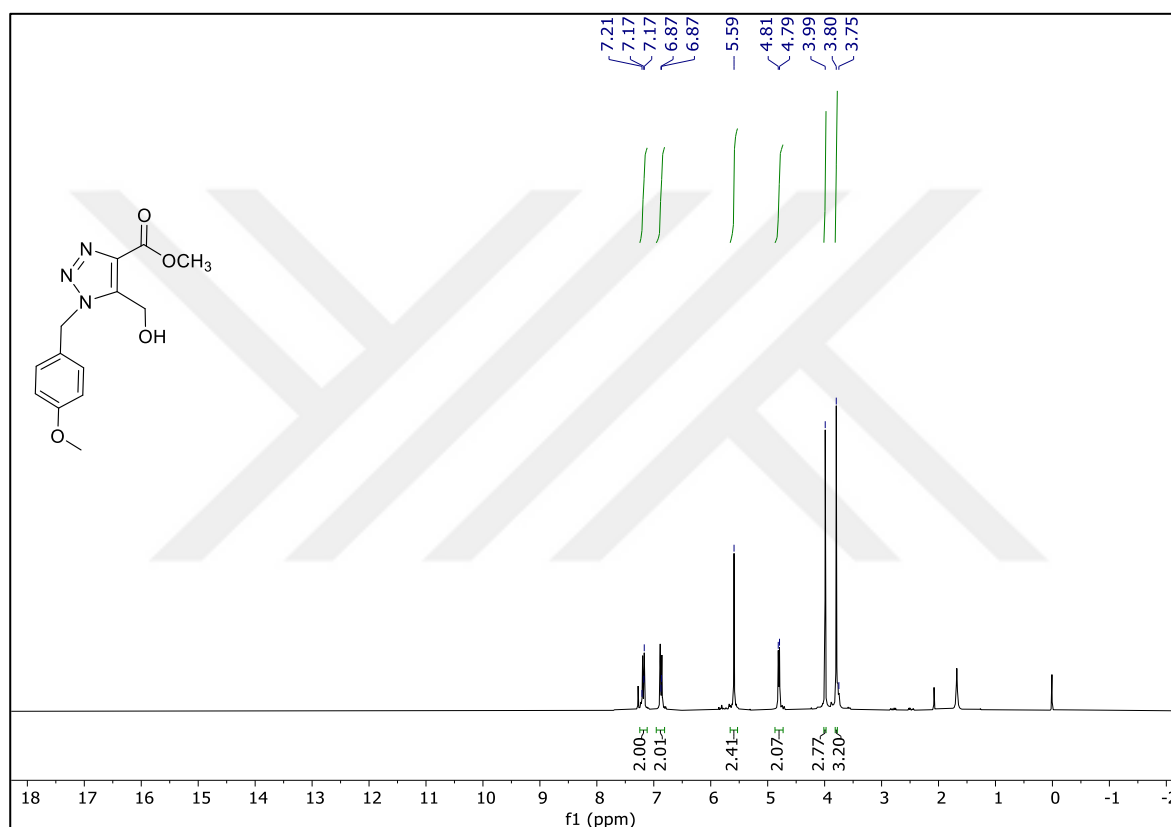


Şekil 4.105. **79i** Bileşiğinin HRMS spektrumu

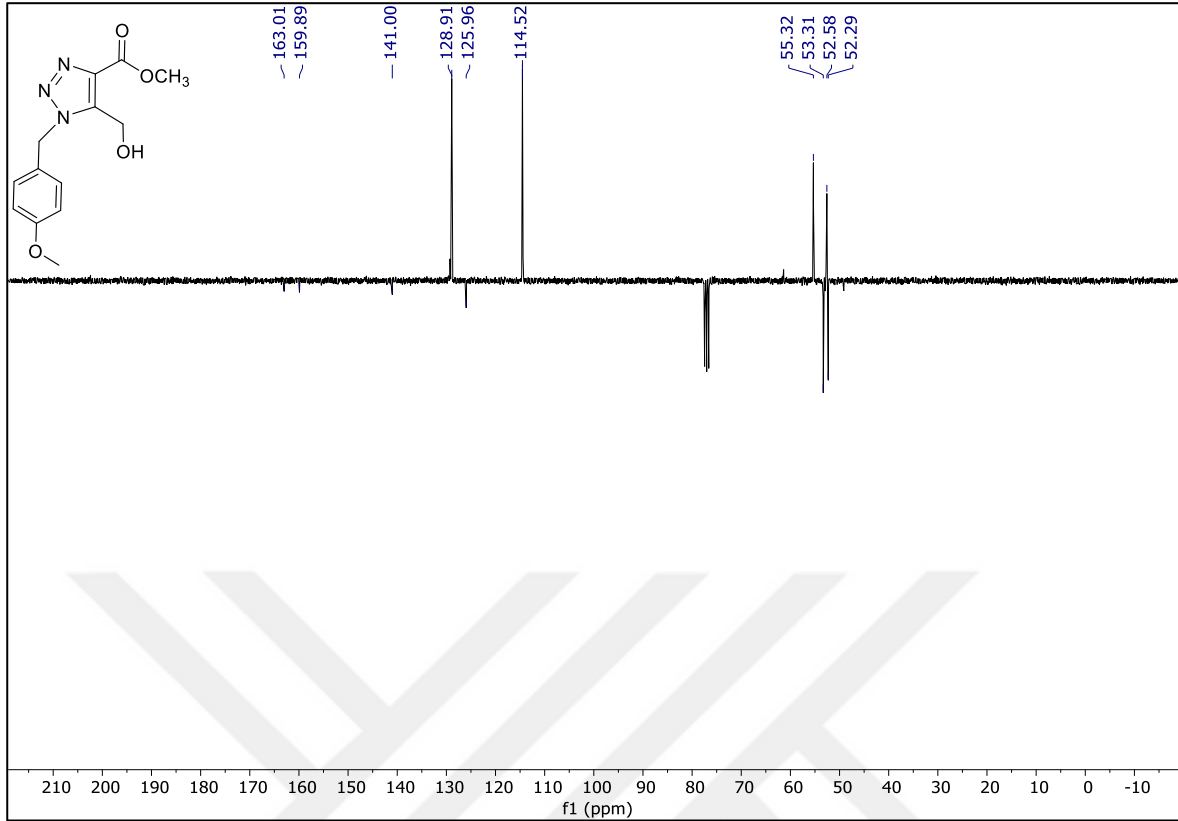


Metil 5-(hidroksimetil)-1-(4-metoksibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79j**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı;

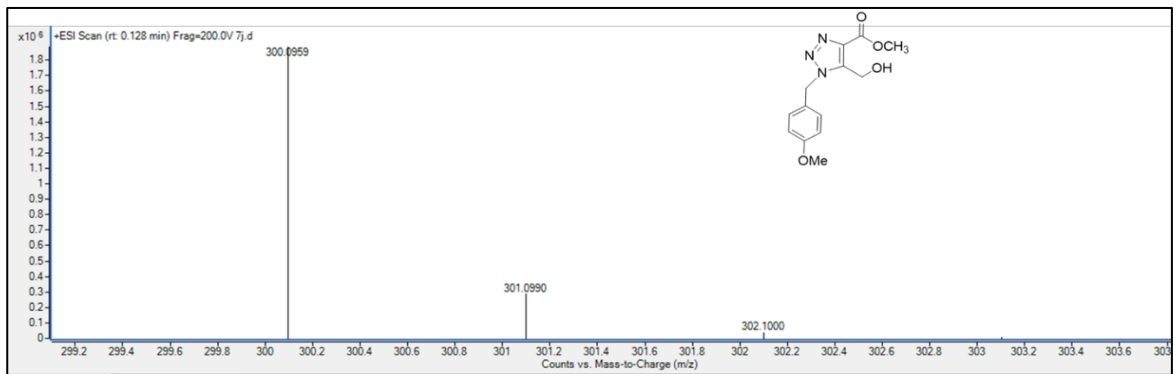
% 23; E.N.: 104-105 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3241, 2950, 1715, 1610, 1568; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (i, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar-H); 6,87 (i, $J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 5,59 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,80 (i, $J = 6,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,99 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,80 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,97 (b, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163,2; 159,9; 141,2; 129,5; 125,9x2; 114,8; 55,5; 53,5; 52,8; 52,5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$: 300, 0955; bulunan: 300, 0959.



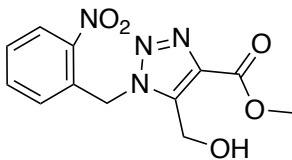
Şekil 4.106. **79j** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.107. **79j** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

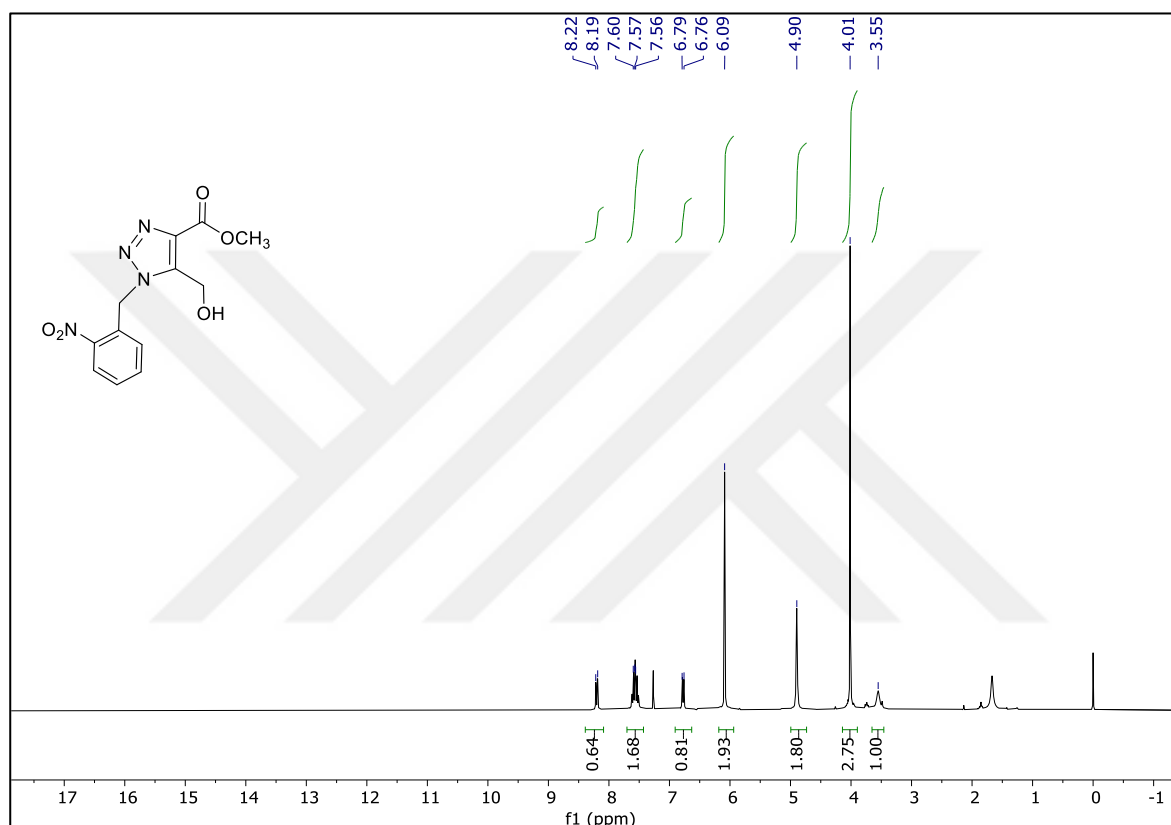


Şekil 4.108. **79j** Bileşiğinin HRMS spektrumu

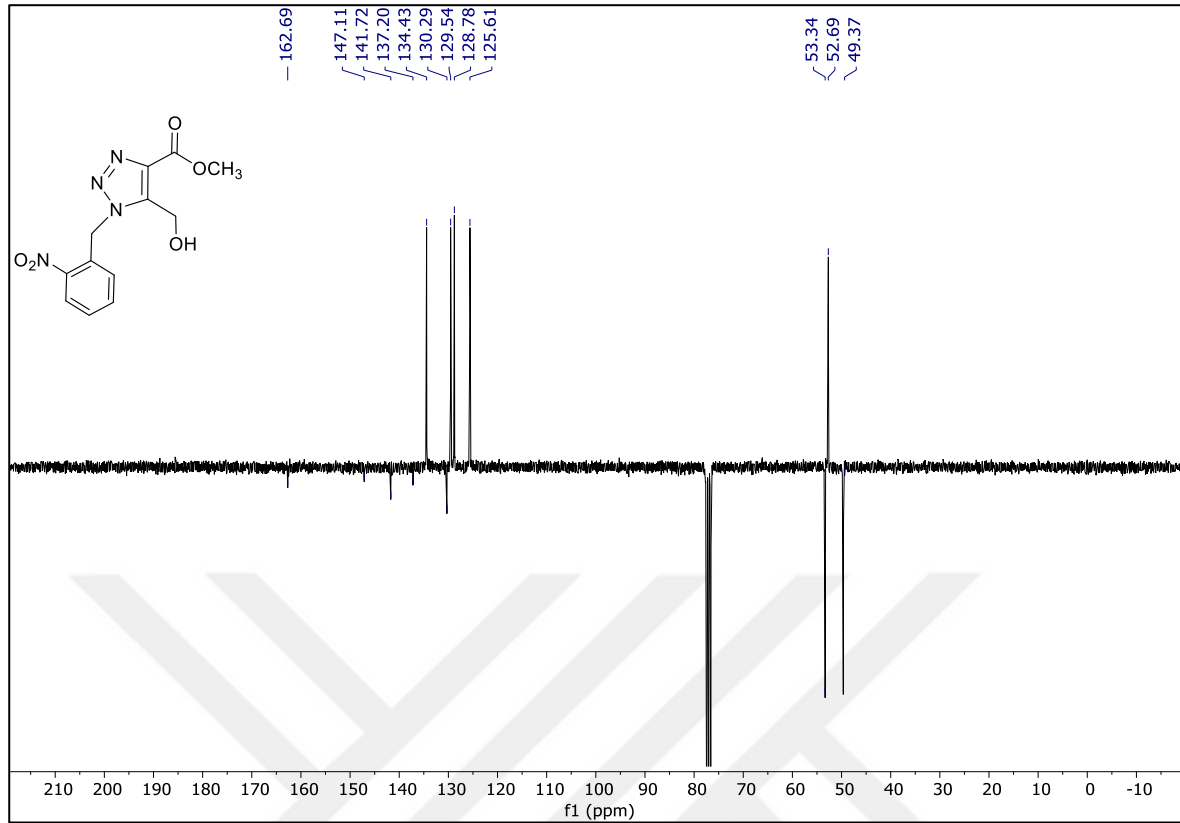
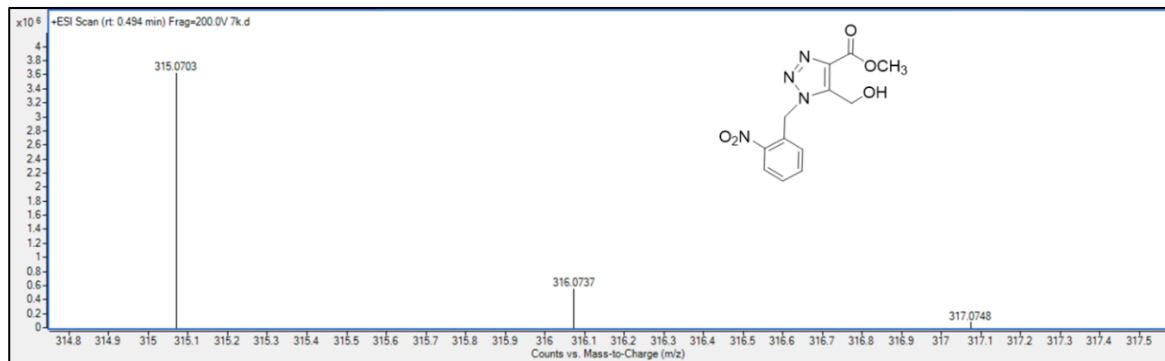


Metil 5-(hidroksimetil)-1-(2-nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79k**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel, Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; %5; E.N.:152-153 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3241, 2952, 1712, 1611, 1528; ^1H NMR (300

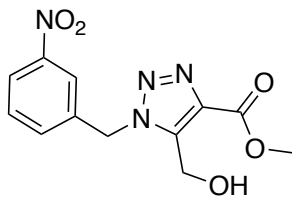
MHz, CDCl₃): δ 8,20 (ii, $J = 7,8$; 1,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,66 – 7,49 (iii, $J = 9,6$; 7,8; 1,7 Hz 2H, Ar-H); 6,77 (i, $J = 9,4$ Hz, 1H, Ar-H); 6,09 (b, 2H, -CH₂-); 4,90 (b, 2H, -CH₂-); 4,01 (b, 3H, -OCH₃); 3,55 (b, 1H, -OH); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162,7; 147,1; 141,7; 137,2; 134,4; 130,3; 129,5; 128,8; 125,6; 53,3; 52,7; 49,4, HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₂H₁₂N₄O₅Na⁺: 315; 0700; bulunan: 315; 0703.



Şekil 4.109. **79k** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

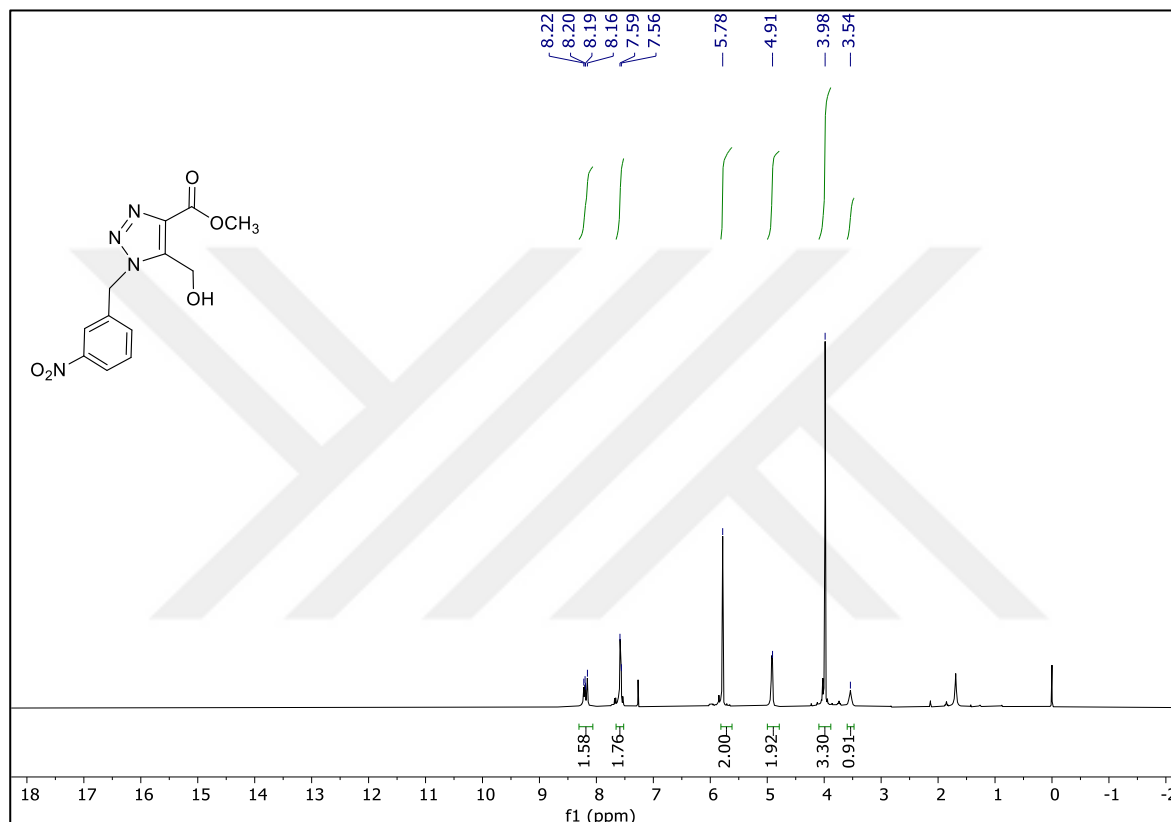
Şekil 4.110. 79k Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

Şekil 4.111. 79k Bileşiğinin HRMS spektrumu

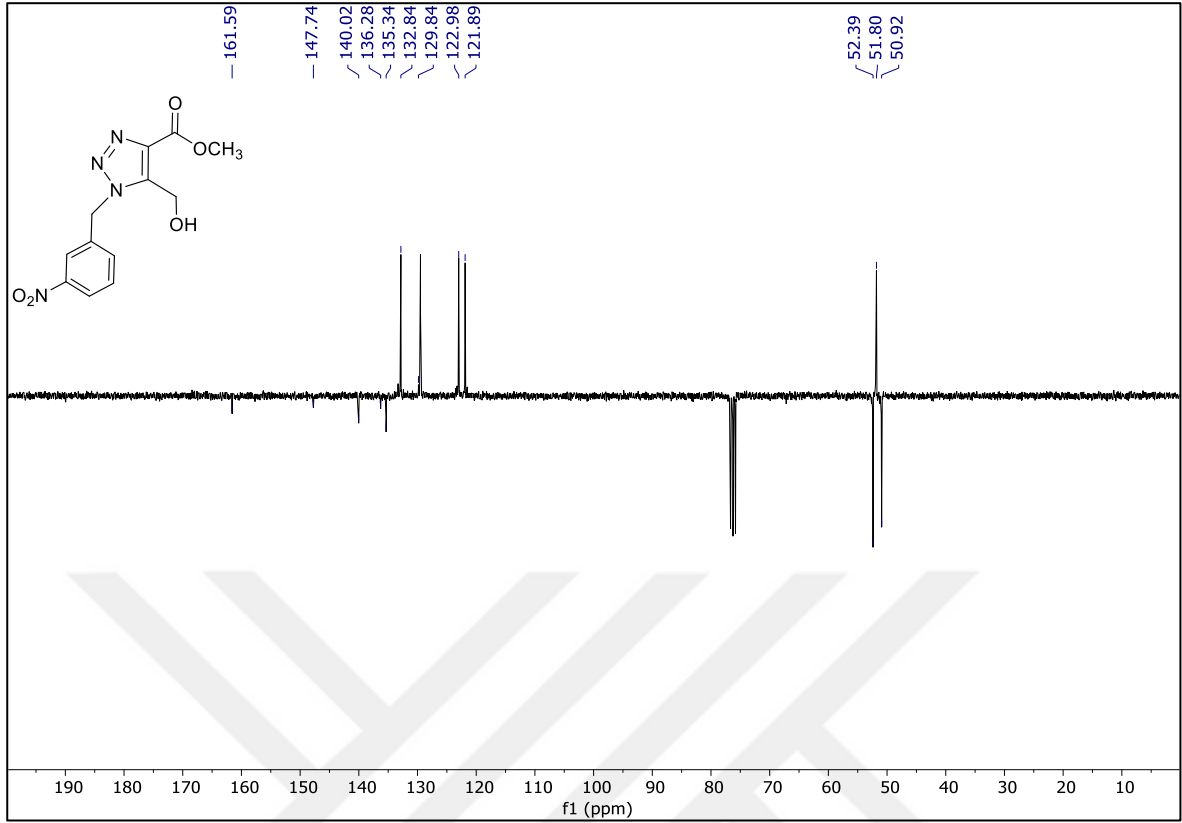


Metil 5-(hidroksimetil)-1-(3-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79l**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel; Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; %9; E.N.: 116-117 °C. IR (ATR; cm⁻¹): 3269; 2956; 1716; 1531; 1460; ¹H NMR (300

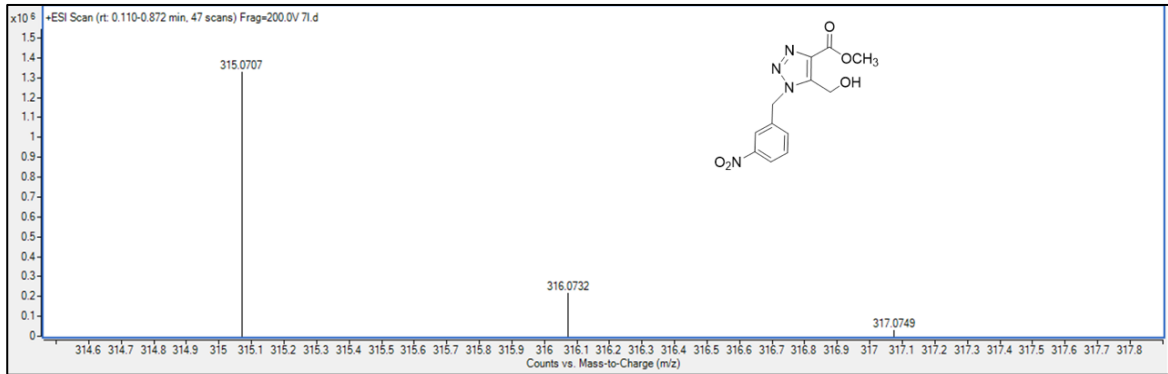
MHz, CDCl_3): δ 8,22-8,16 (ç, 2H, Ar-H); 7,59-7,56 (ç, 2H, Ar-H); 5,78 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,91 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,98 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,54 (b, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161,6; 147,7; 140,0; 136,3; 135,3; 132,8; 129,8; 122,9; 121,9; 52,4; 51,8; 50,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}^+$: 315, 0700; bulunan: 315, 0707.



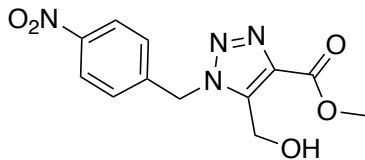
Şekil 4.112. 79I Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.113. **79I** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

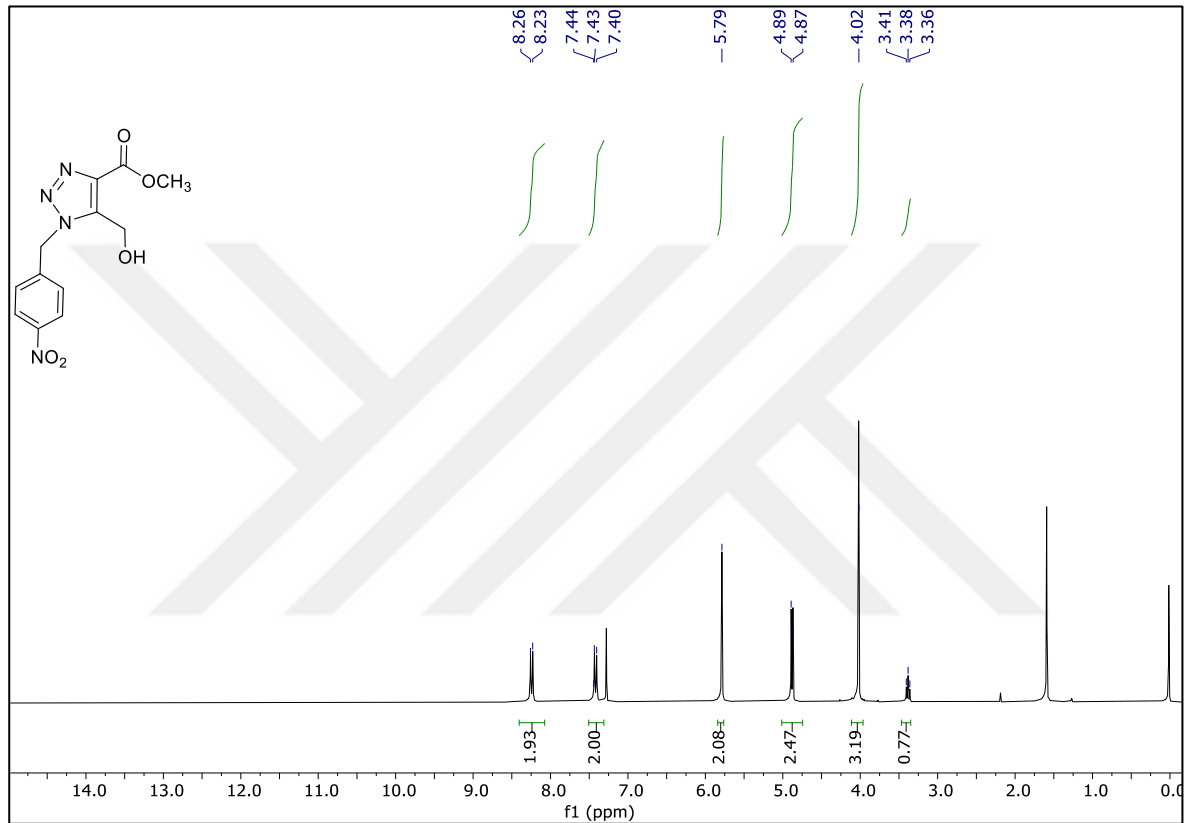


Şekil 4.114. **79I** Bileşiğinin HRMS spektrumu

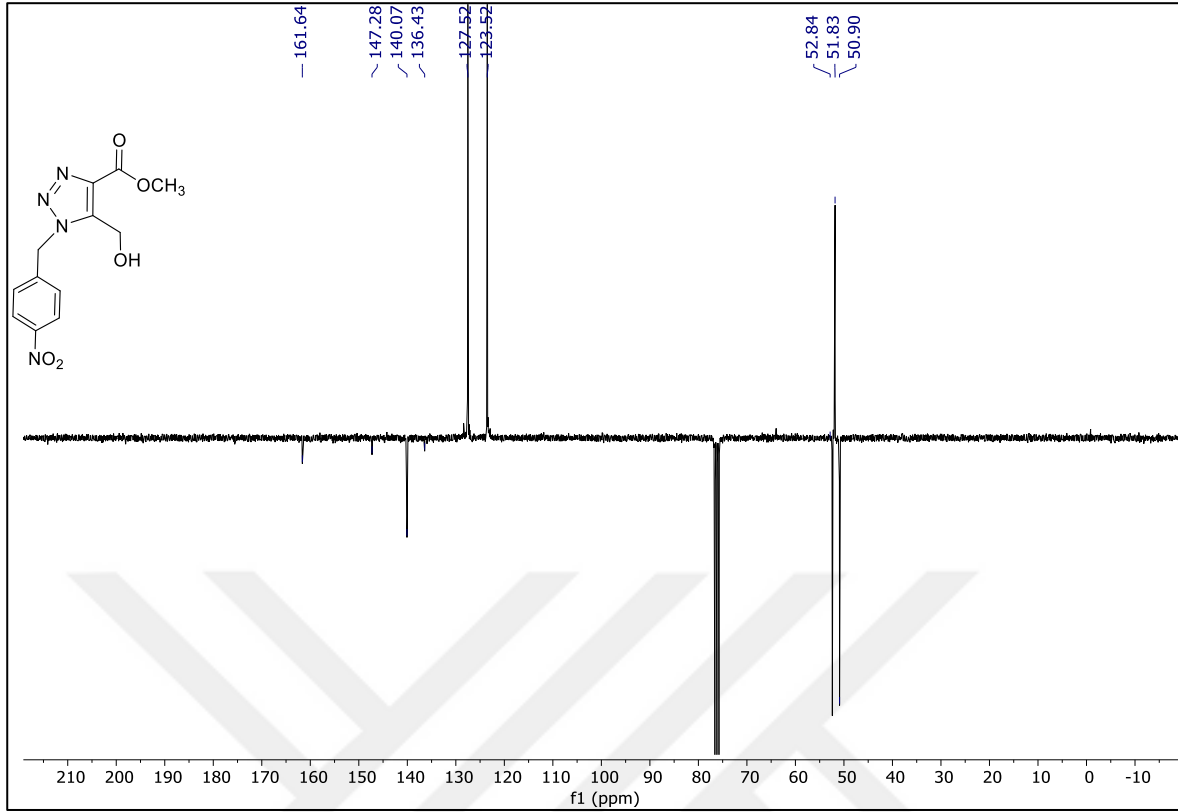


Metil 5-(hidroksimetil)-1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**79m**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel; Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): beyaz katı; %19, E.N.:164-166 °C. IR (ATR; cm⁻¹): 3404; 2956; 1707; 1563; 1512; 1468; ¹H NMR

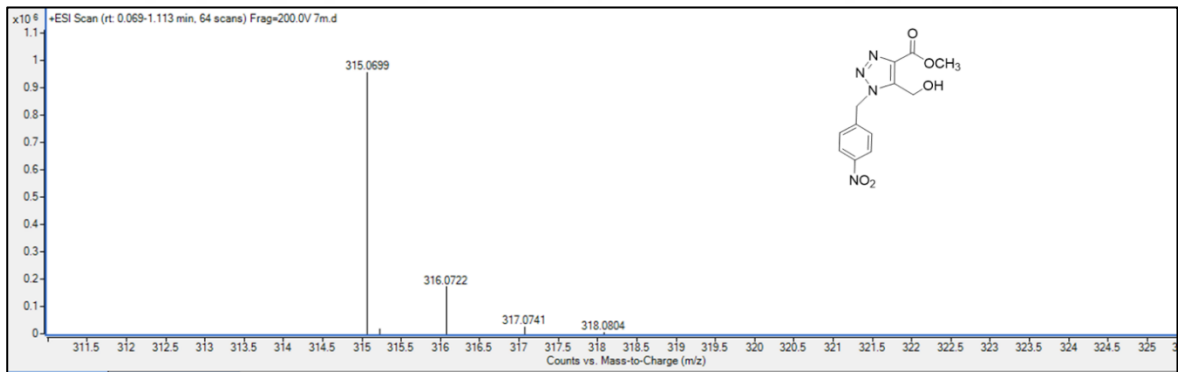
(300 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (i, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (i; $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar-H); 5,77 (b, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,88 (i, $J = 6,8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4,02 (b, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,38 (ü, $J = 6,8$ Hz, 1H, $-\text{OH}$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161,6; 147,3; 140,1x2; 136,4; 127,5; 123,5; 52,4; 51,8; 50,9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}^+$: 315, 0700; bulunan: 315, 0699.



Şekil 4.115. **79m** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



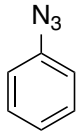
Şekil 4.116. **79m** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 4.117. **79m** Bileşiğinin HRMS spektrumu

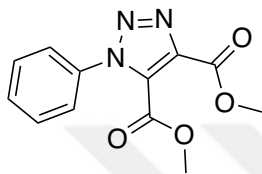
4.1.7. Azidobenzen türevinin (81) spektroskopik bulguları

Azidobenzen bileşiği anilinden başlayarak 2 adımda literatürde bilinen sentez yöntemleri takip edilerek izole edilmiştir. Elde edilen azidobenzenin yapısı FTIR ile karakterize edilmiştir. IR spektrumundaki $-\text{N}_3$ gerilme bandının 2100 cm^{-1} civarında şiddetli olarak görülmesi ile hedeflenen bileşik **81** 'in sentezlendiği doğrulanmıştır.

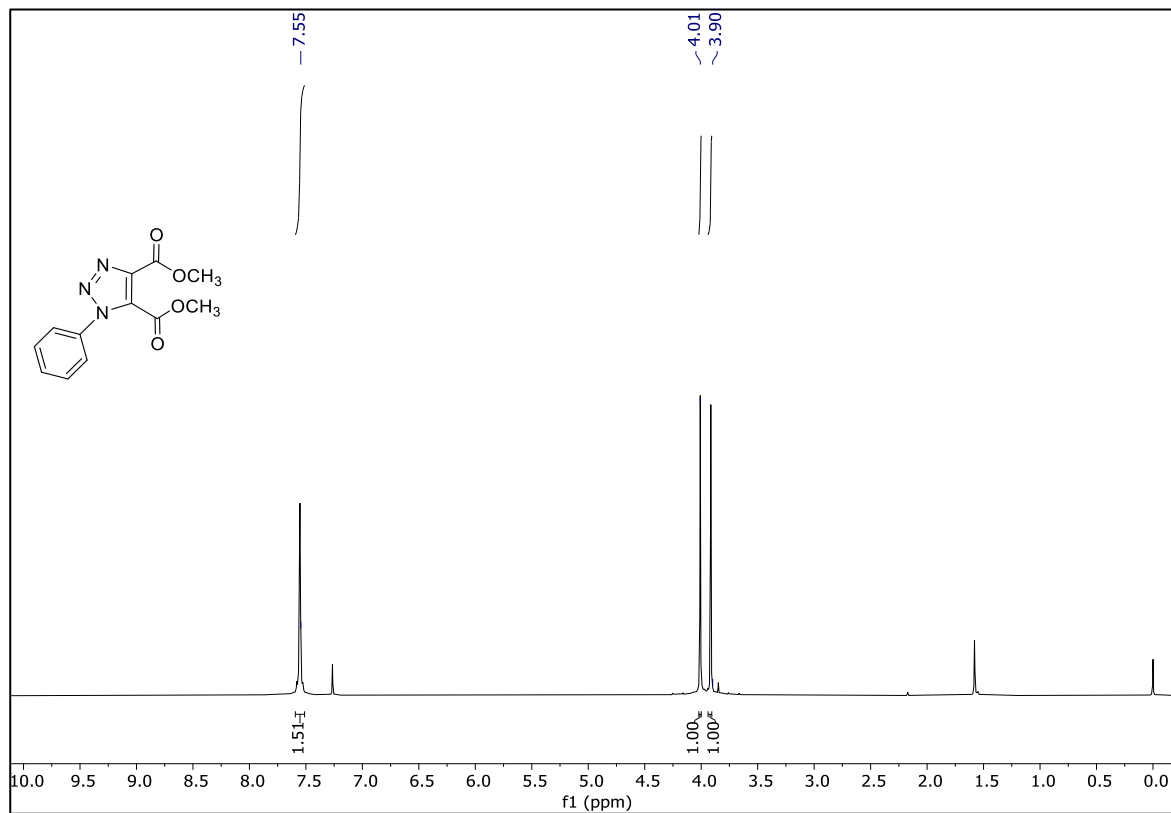


Azidobenzen (81): Sarı sıvı; % 84; IR (ATR, cm^{-1}): 3065, 2121, 2088, 1591, 1489.

4.1.8. Dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat türevinin (82) fiziksel ve spektroskopik bulguları

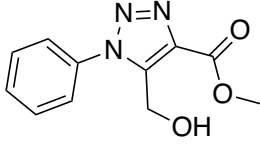


Dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat (82): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel; Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): Beyaz katı; %82, E.N.:153-154 °C. IR (ATR; cm^{-1}): 3012; 2955; 1719; 1555; 1497; 1461; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (b, 5H, Ar-H); 4,01 (b, 3H, -OCH₃); 3,90 (b, 3H, -OCH₃).

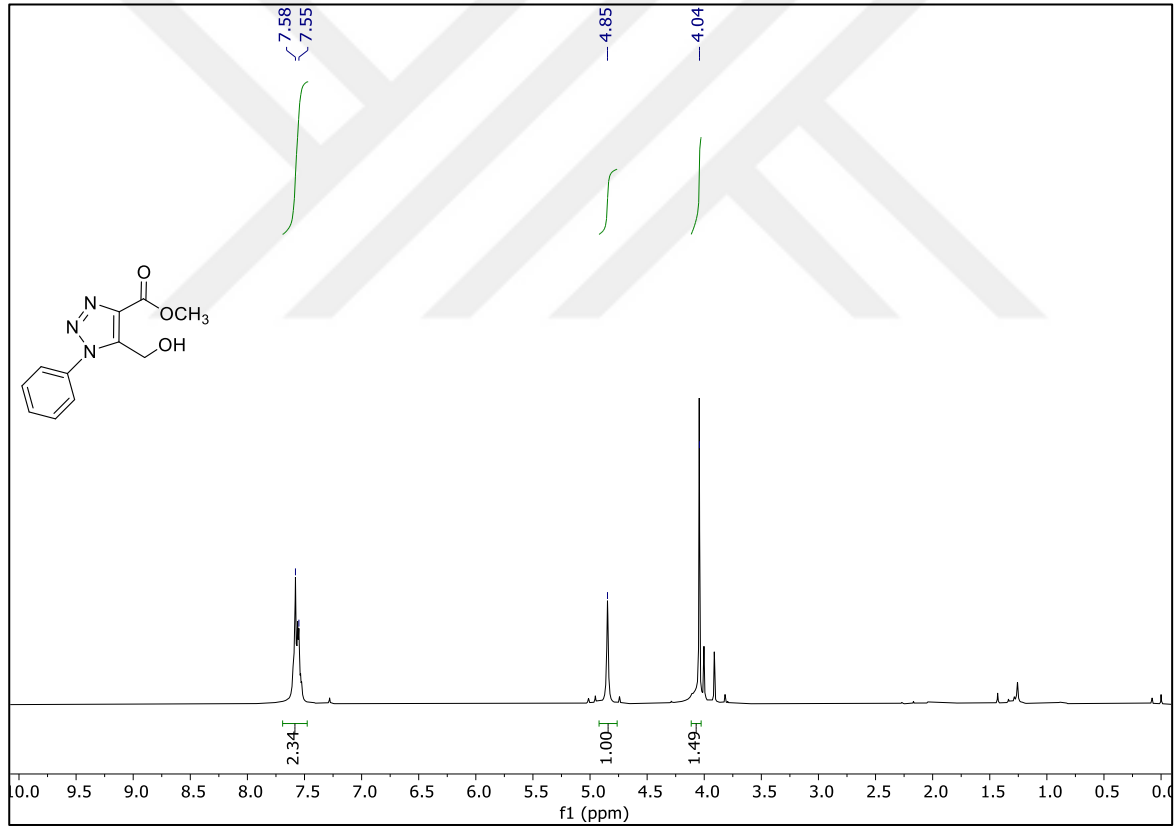


Şekil 4.118. 82 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

4.1.9. Yerseçimli metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (84) fiziksel ve spektroskopik bulguları

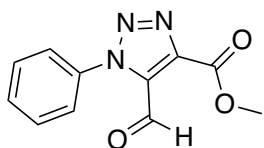


Metil 5-hidroksimetil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**84**): Bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (silika jel; Heksan/EtOAc = 6/4 v/v): Beyaz katı; %72, E.N.:89-91 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3370, 2961, 1732, 1593, 1548; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,60-7,55 (ç, 5H, Ar-H), 4,80 (b, 2H, -CH₂-), 4,0 (b, 3H, -OCH₃).

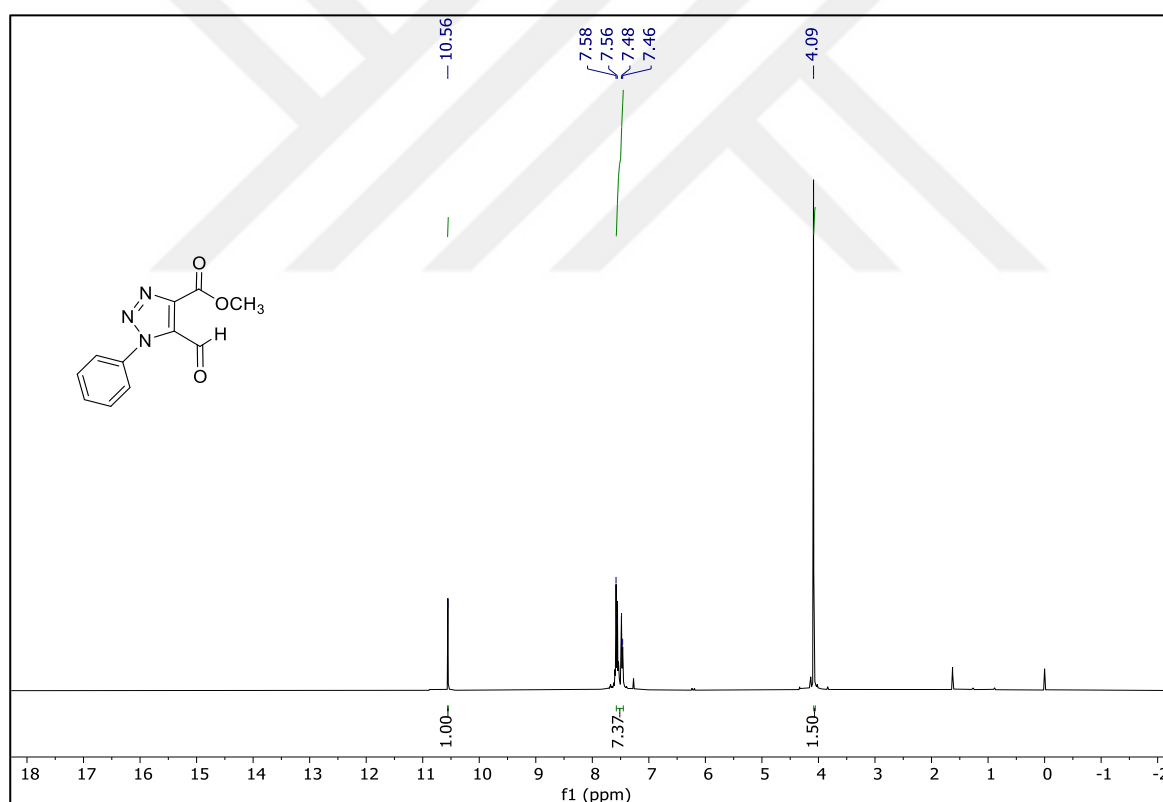


Şekil 4.119. **84** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

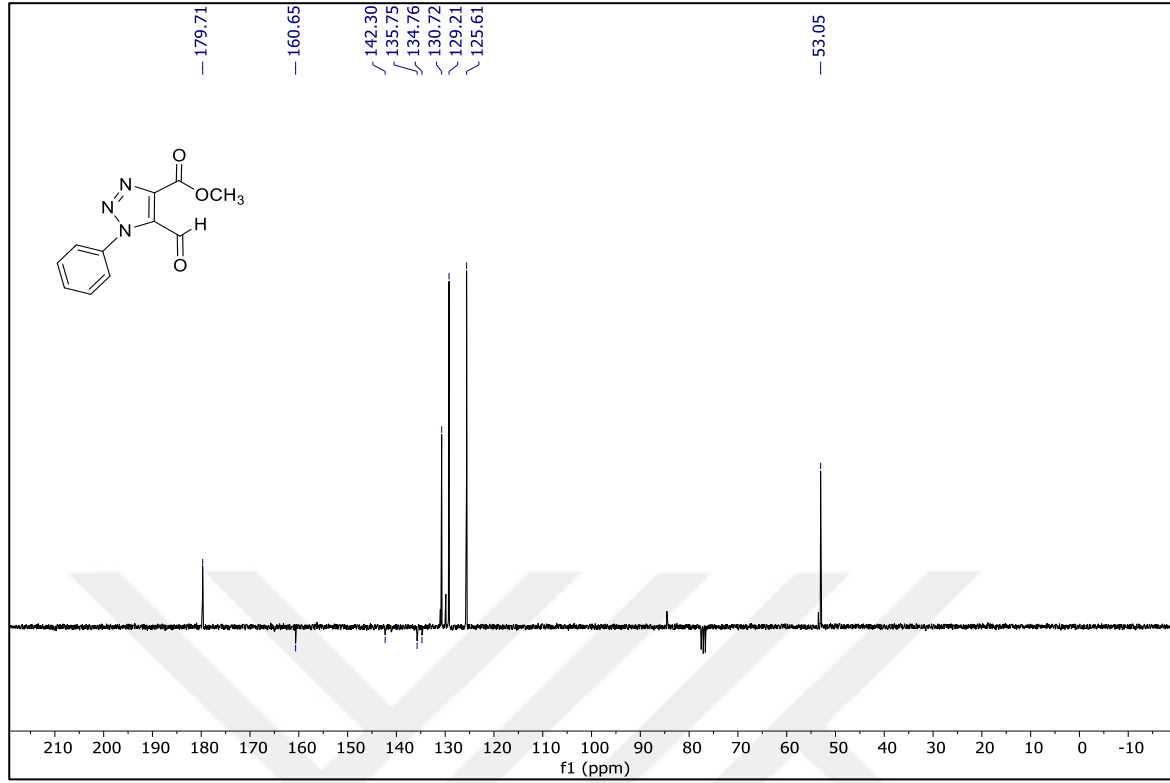
4.1.10. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin (83) fiziksel ve spektroskopik bulguları



Metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**83**): Bileşik DCM:heksan çözücü çiftten kristallendirildi. Beyaz katı; % 70; E.N.:71-73 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3069, 2920, 1721, 1686, 1553, 1496. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,56 (b, 1H, CHO), 7,60-7,50 (ç, 5H, Ar-H), 4,09 (b, 3H, OCH₃). ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,7; 160,7; 142,3; 135,7; 134,8; 130,7; 129,2; 125,6; 53,0.



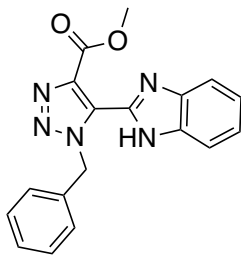
Şekil 4.120. **83** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.121. **83** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

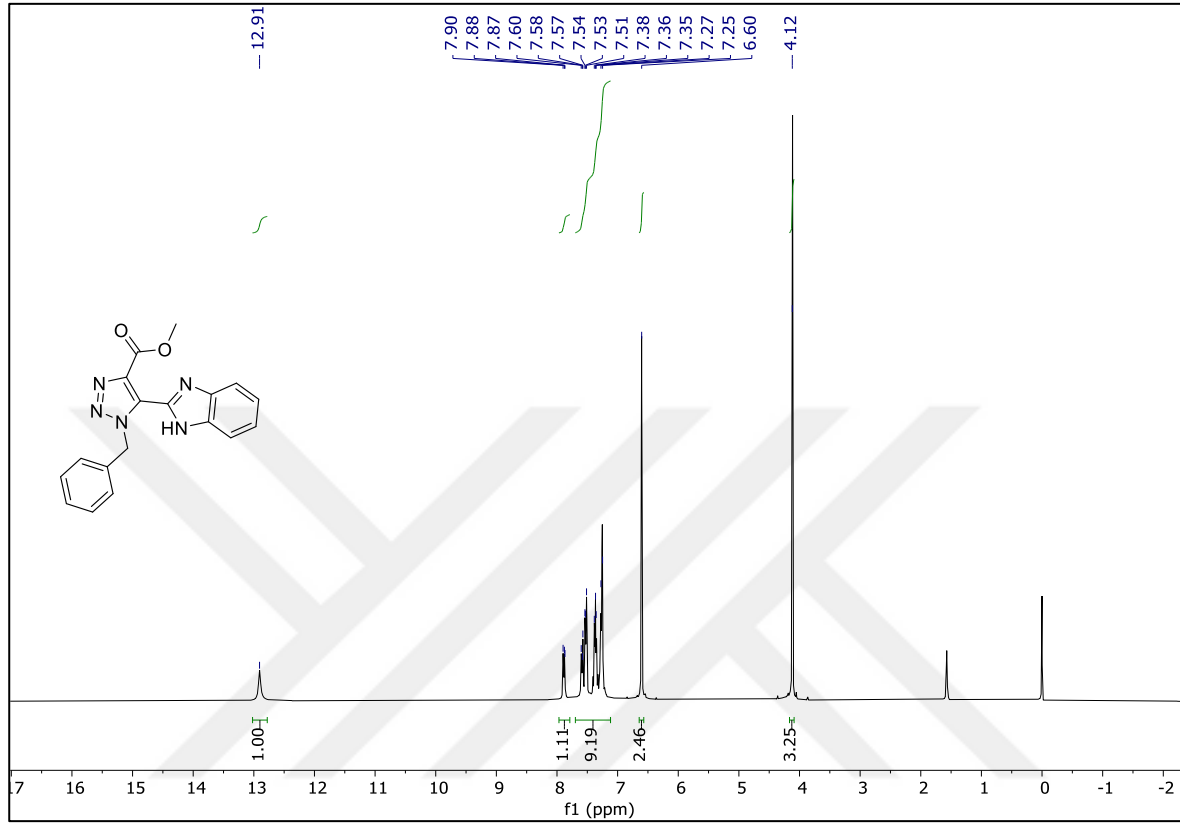
4.2. 1,2,3-Triazol İçeren Halkalaşma Tepkimelerine ait Bulgular

4.2.1. 1,2,3-Triazol-benzimidazol halkalaşma türevlerinin fiziksel ve spektroskopik bulguları

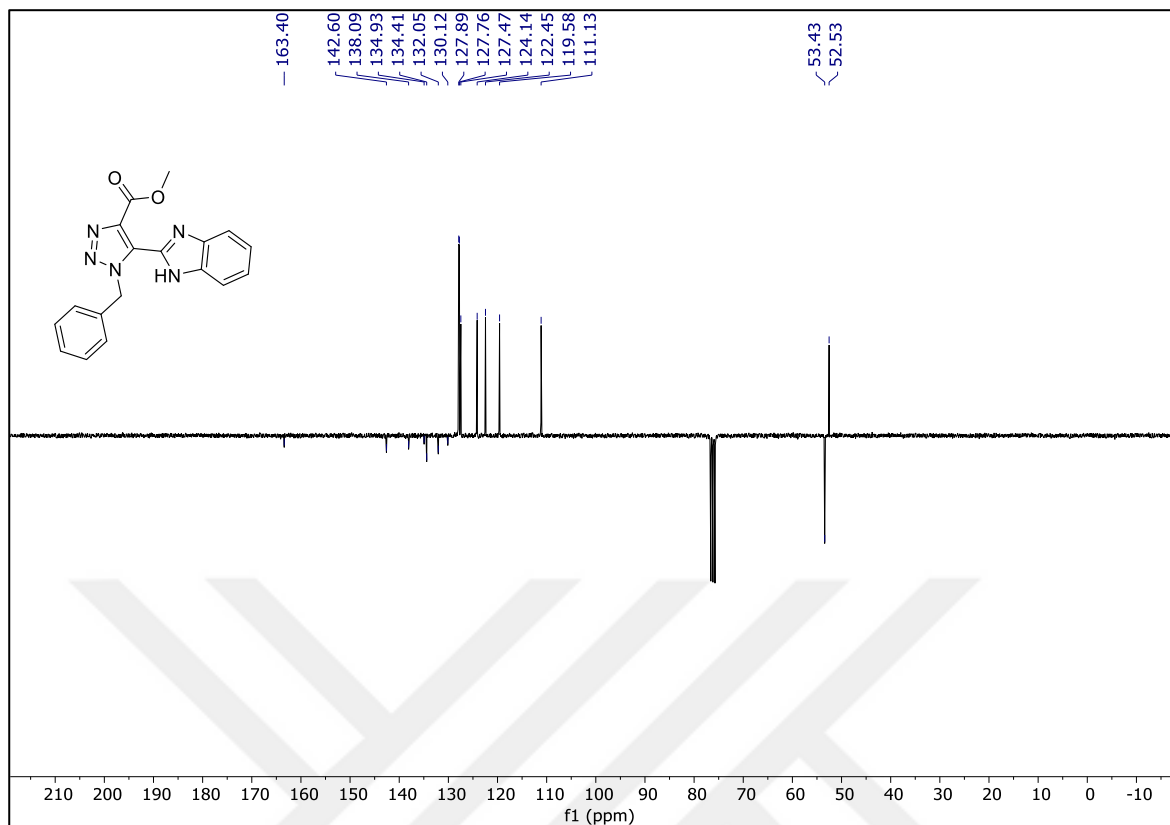


Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboxilat (**85a**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı katı, %74, E.N. 198-199 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3186, 3019, 2953, 1691, 1595, 1494. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,91 (b, 1H, -NH); 7,88 (i, *J* = 5,9 Hz, 1H, Ar-H_{benzimidazol}); 7,58 (i, *J* = 5,8 Hz, 1H, Ar-H_{benzimidazol}); 7,52 (ç, 2H, Ar-H_{benzimidazol}); 7,36-7,27 (ç, 5H, Ar-H); 6,60 (s, 2H, -CH₂-); 4,11 (s, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 163,5; 142,6; 138,4; 135,1; 134,6; 132,2;

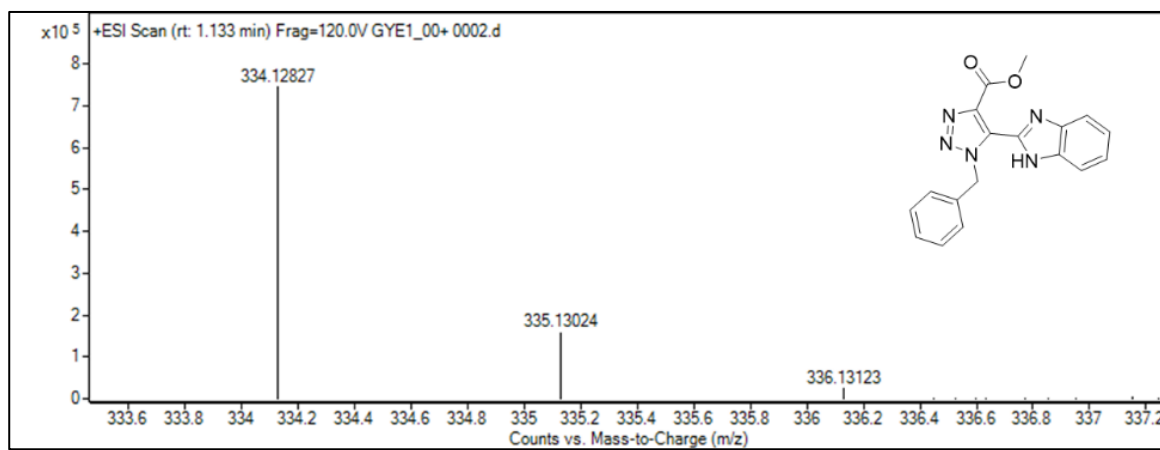
130,1; 127,9; 127,8; 127,5; 124,3; 122,5; 119,9; 111,3; 53,6; 52,6. HRMS (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ hesaplanan $C_{18}H_{16}N_5O_2^+$: 334, 1298; bulunan: 334, 1283.



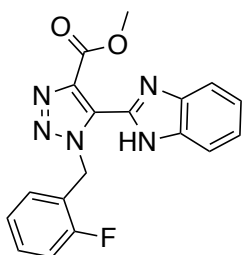
Şekil 4.122. **85a** Bileşiğinin 1H NMR spektrumu



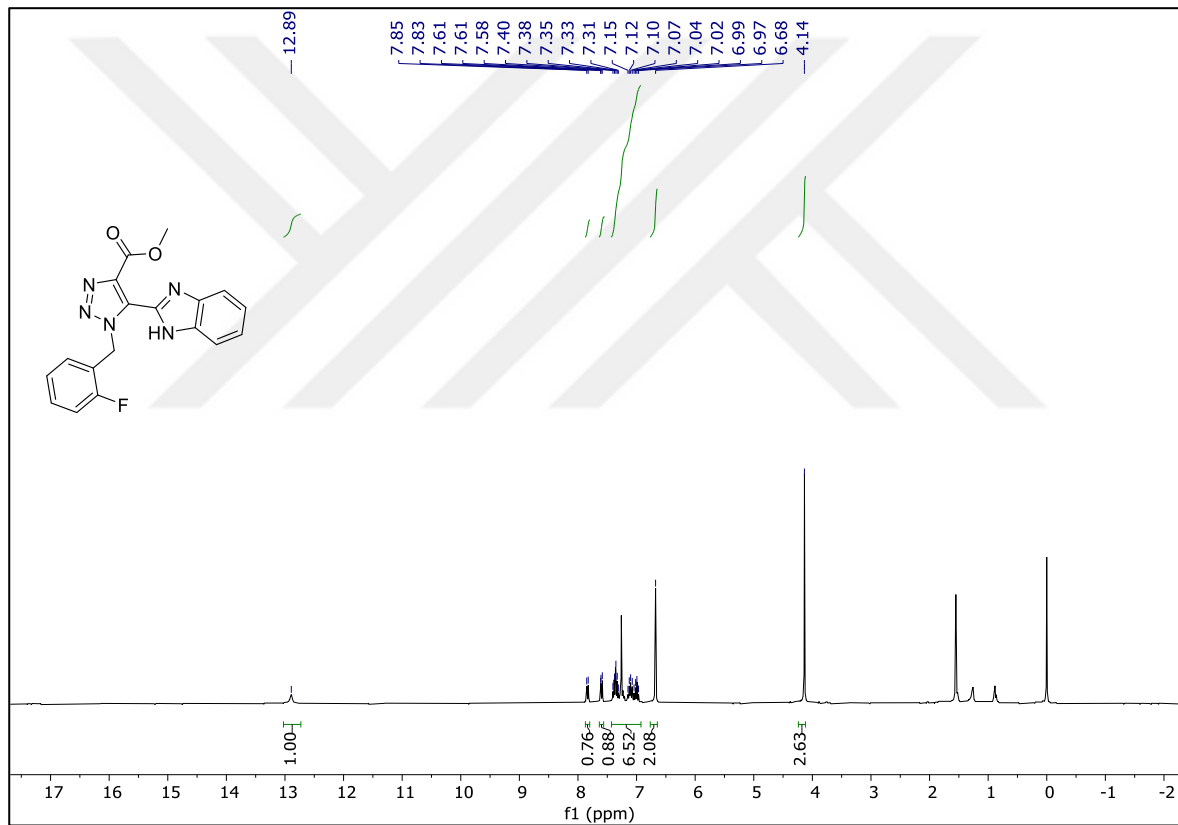
Şekil 4.123. **85a** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



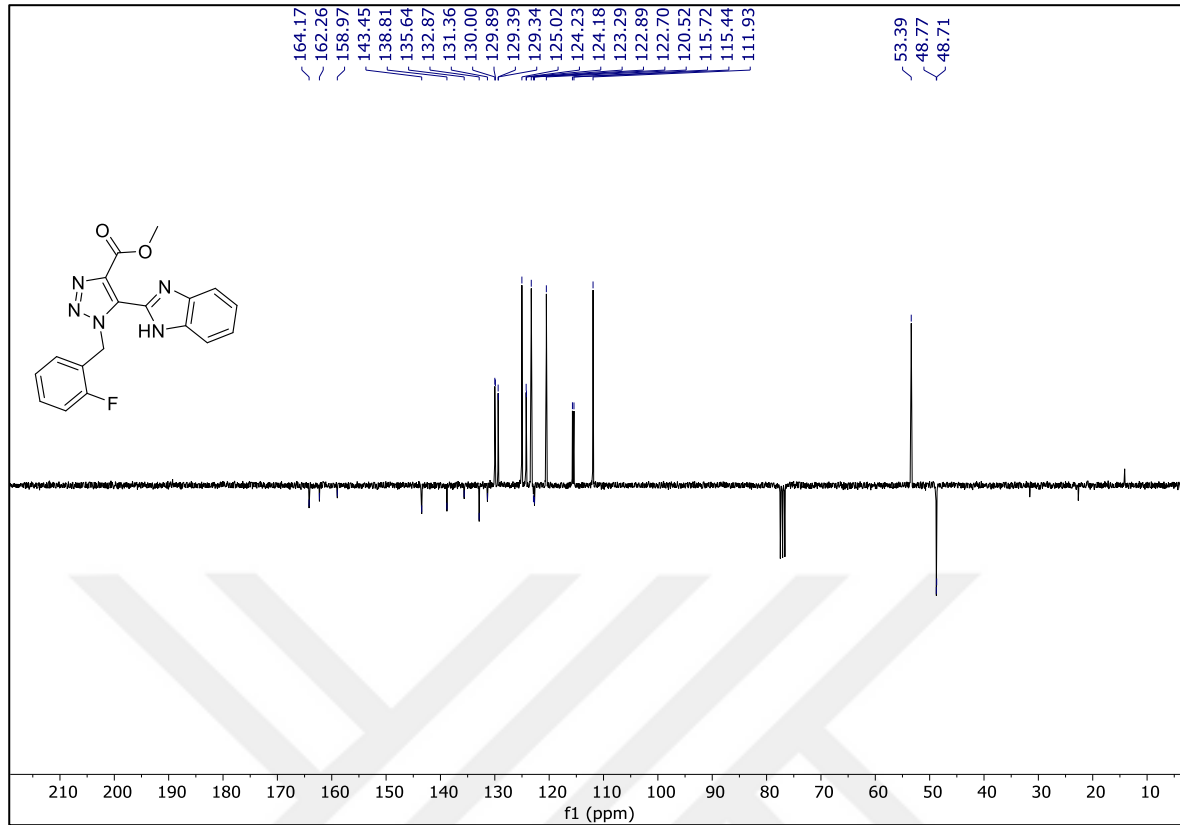
Şekil 4.124. **85a** Bileşiğinin HRMS spektrumu



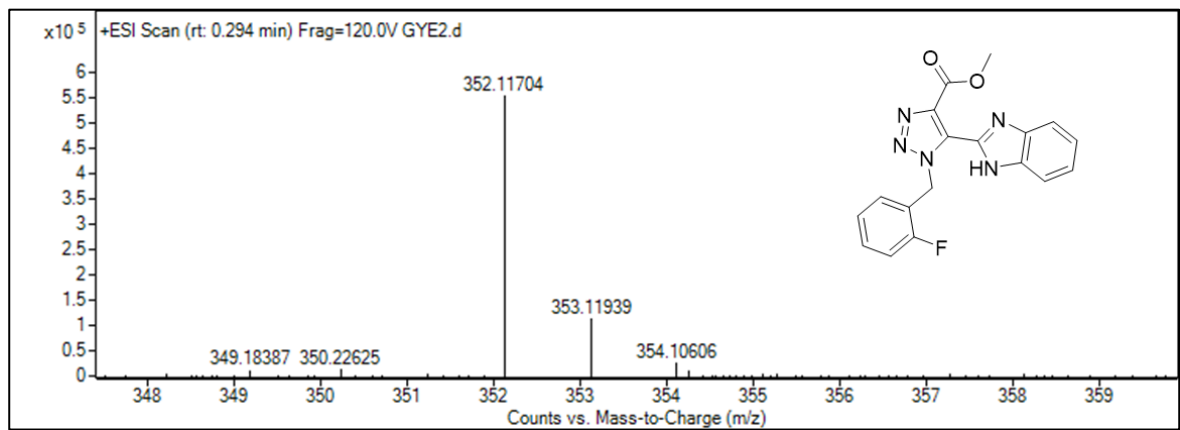
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85b**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı katı, %72, E.N. 147-149°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3157, 2921, 1686, 1619, 1588. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,88 (b, 1H, -NH); 7,84 (i, *J*=7,5 Hz, 1H, Ar-H_{benzimidazol}); 7,60 (ç, 1H, Ar-H_{benzimidazol}); 7,40-6,96 (ç, 6H); 6,68 (b, 2H, -CH₂-); 4,13 (b, 3H, -OCH₃); ¹³C-APT NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 164,2; 160,7 (i, *J*=250,5 Hz); 143,6; 138,9; 135,6; 132,9; 131,3; 129,9 (i, *J*= 8,2 Hz); 129,4 (i, *J*=3,4 Hz); 125,0; 124,2 (i, *J*= 3,7 Hz); 123,3; 122,8 (i, *J*=14,2 Hz); 120,5; 115,6 (i, *J*=21,2 Hz); 111,9; 53,4; 49,1. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₅O₂F⁺: 352, 1204; bulunan: 352, 1170.



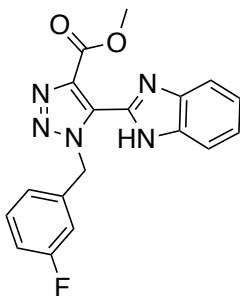
Şekil 4.125. **85b** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



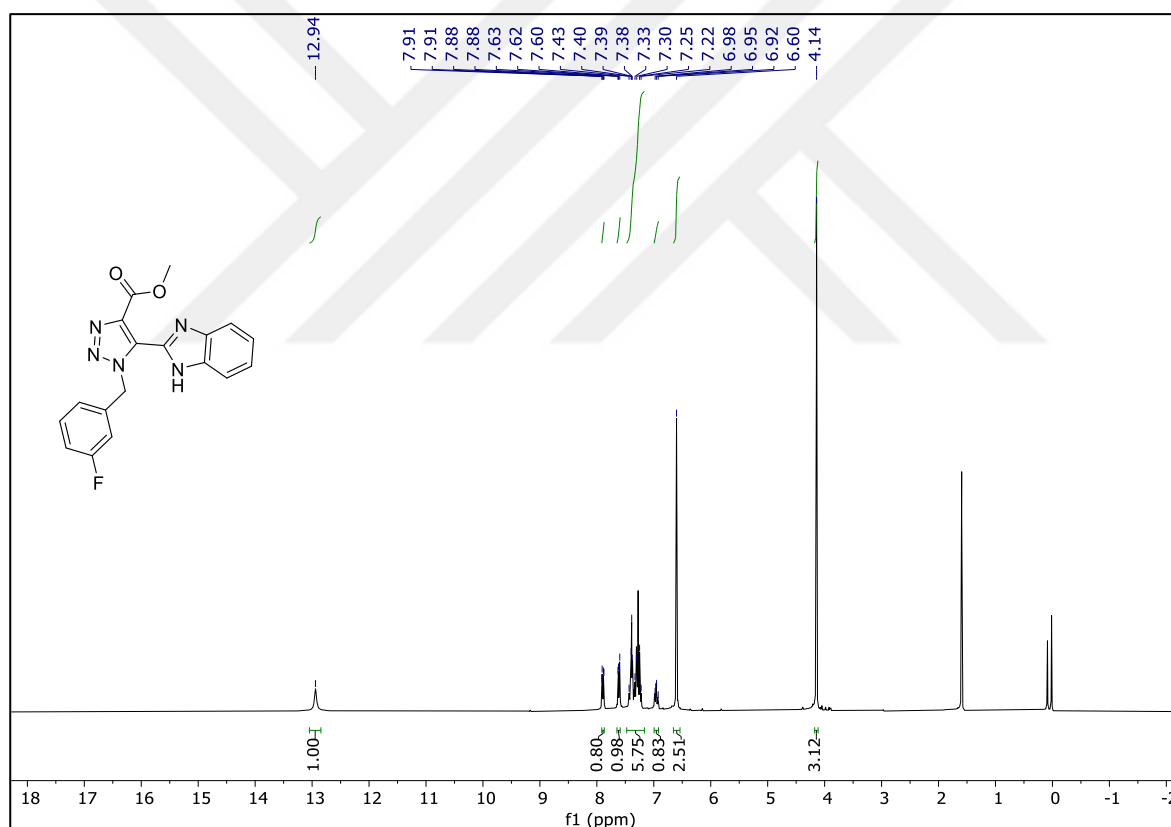
Şekil 4.126. **85b** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



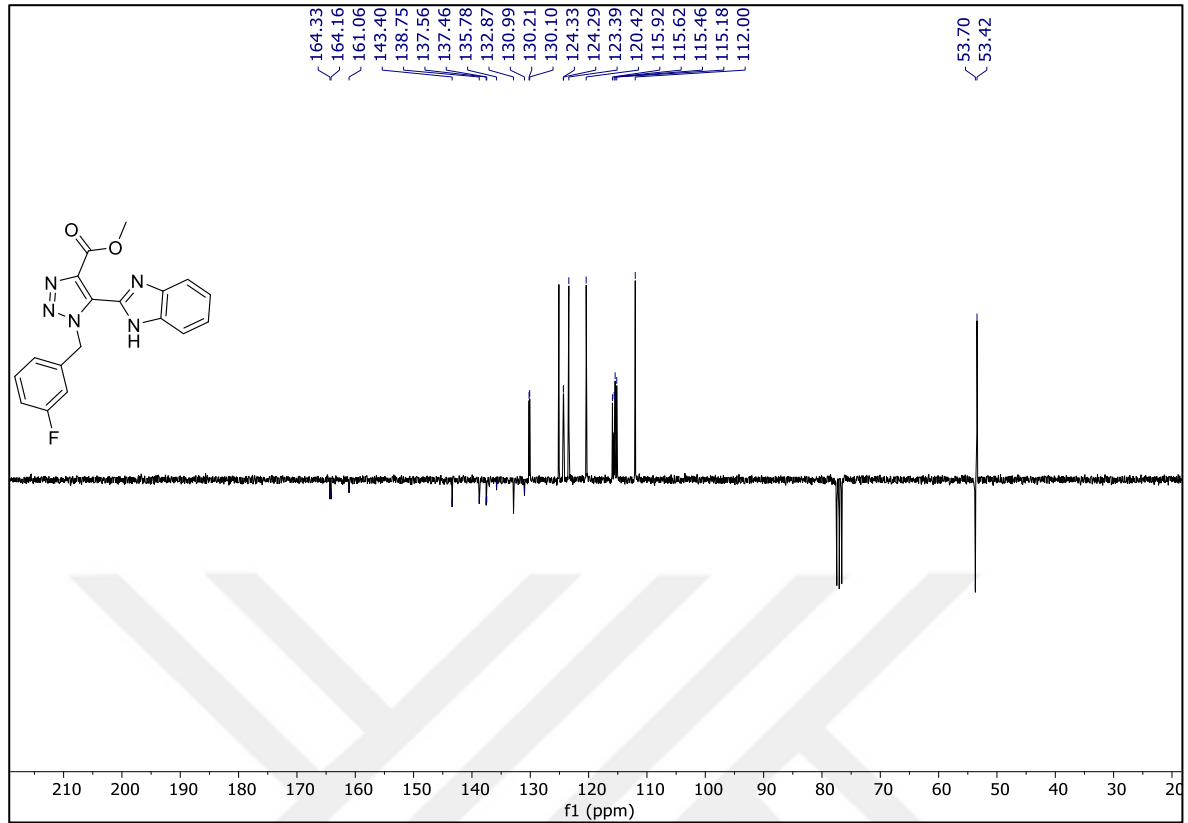
Şekil 4.127. **85b** Bileşiğinin HRMS spektrumu



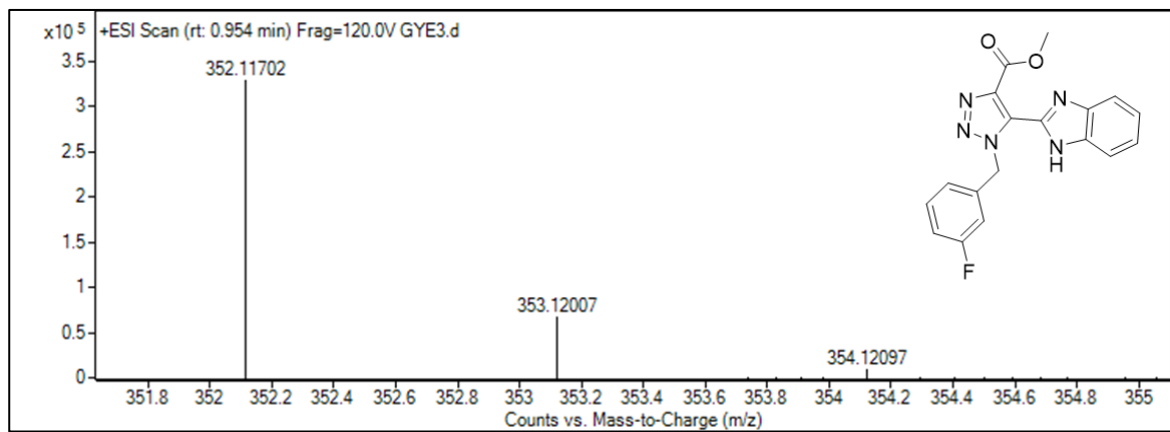
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85c**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, %98, E.N.168-170°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3192, 3084, 3023, 1694, 1590, 1489. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,94 (b; 1H; -NH); 7,89 (i; *J* = 9,3; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,61 (id; *J* = 9,3 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,34 (ç; 5H; Ar-H); 6,95 (ü; *J* = 8,1; 1H; Ar-H); 6,60 (s; 2H; -CH₂-); 4,14 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 164,5; 162,7 (d; *J* = 246,7 Hz); 143,4; 138,7; 137,5 (d; *J* = 7,6 Hz); 132,9; 130,9; 130,2 (i; *J* = 8,2 Hz); 125,1; 124,3 (i; *J* = 3,0 Hz); 123,4; 115,8 (i; *J* = 22,3 Hz); 115,3 (i; *J* = 21,1 Hz); 112,0; 53,9; 53,4. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₅O₂F⁺: 352, 1204; bulunan: 352, 1170.



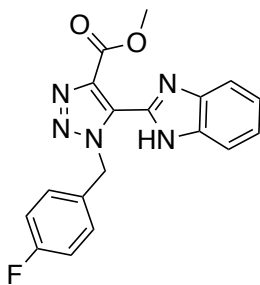
Şekil 4.128. **85c** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



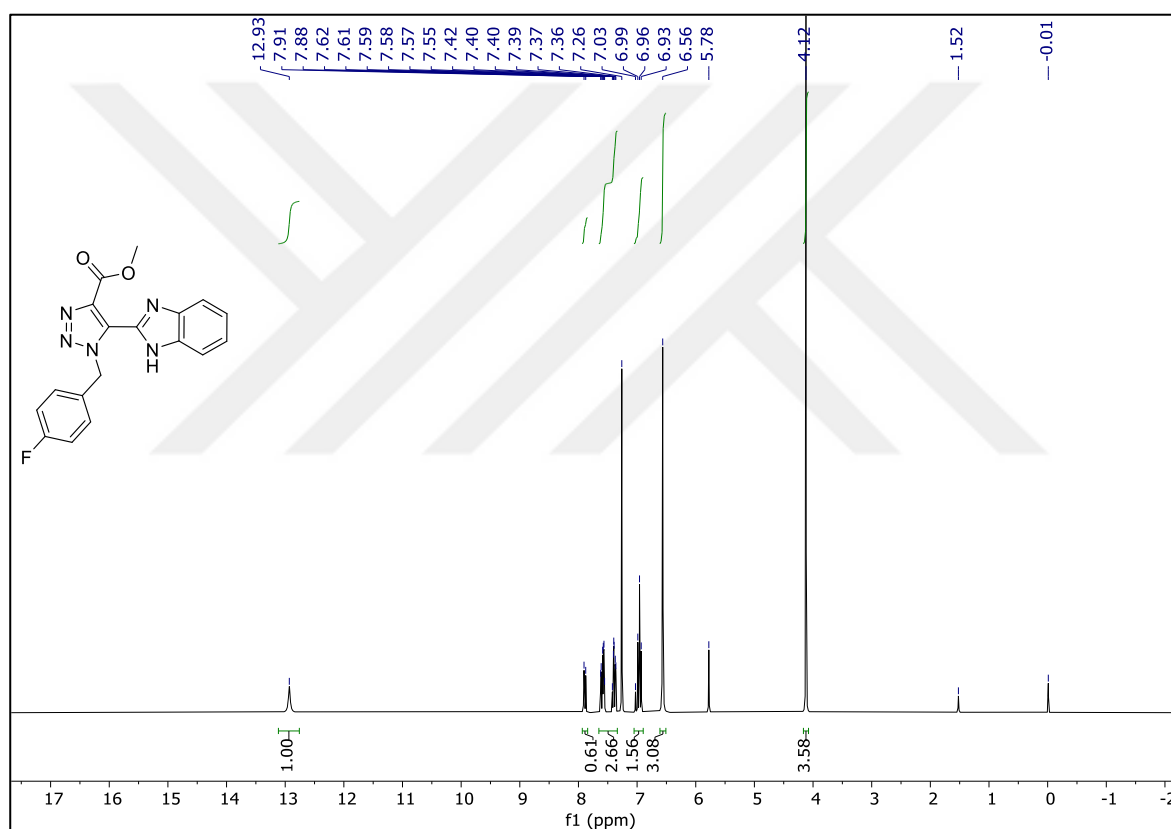
Şekil 4.129. **85c** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



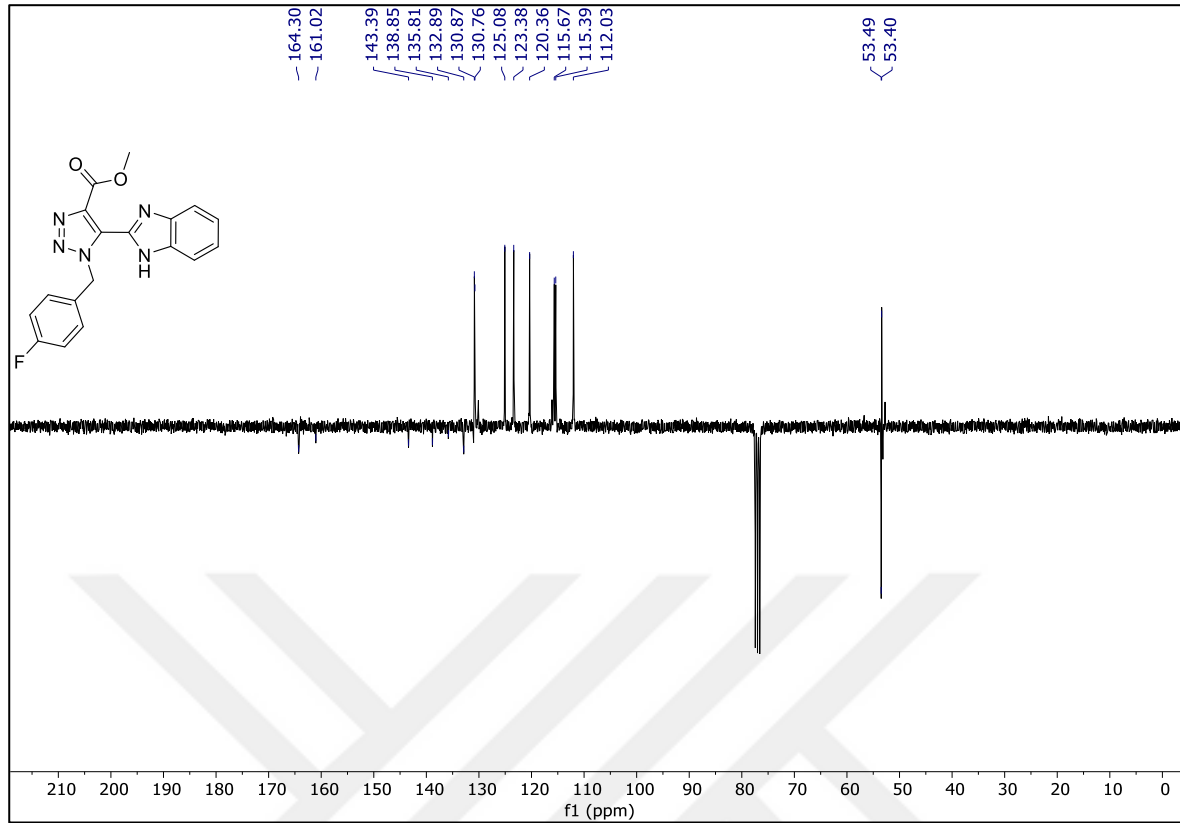
Şekil 4.130. **85c** Bileşiğinin HRMS spektrumu



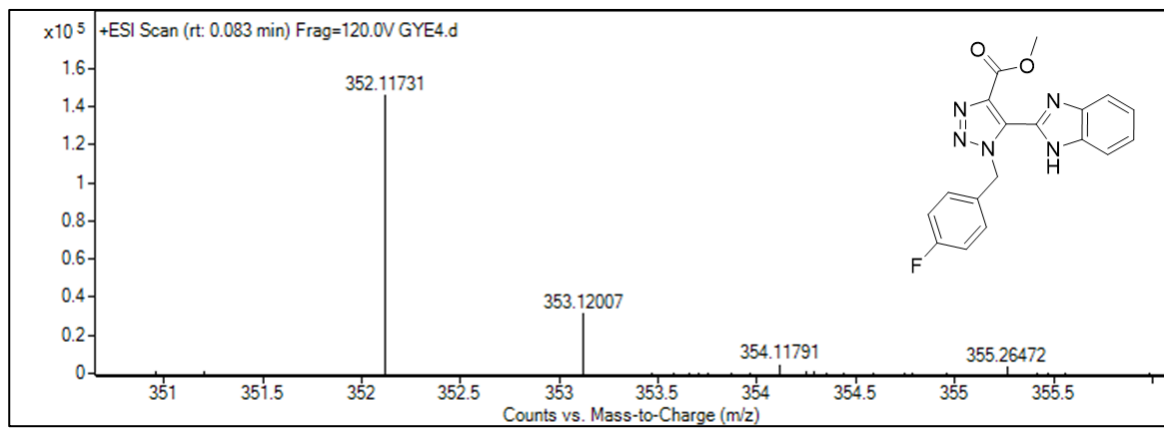
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (85d): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı katı, %74, E.N. 172-173 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3148, 3037, 2953, 1694, 1599, 1505. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,94 (b; 1H; -NH); 7,89 (i; *J* = 8,8 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,60 (ç; 3H; Ar-H_F; benzimidazol); 7,40 (ç; 3H; Ar-H_F; benzimidazol); 6,97 (i; *J* = 8,8 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}) 6,58 (b; 2H; -CH₂-); 4,14 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz; CDCl₃) δ 164,3; 161,0; 143,4; 138,9; 135,8; 132, 9; 130,9; 130,8; 125,1; 123,4; 120,4; 115,7; 115,4; 112,0; 53,5; 53,4. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₅O₂F⁺: 352, 1204; bulunan: 352, 1173.



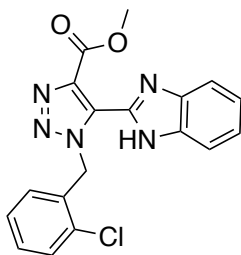
Şekil 4.131. **85d** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



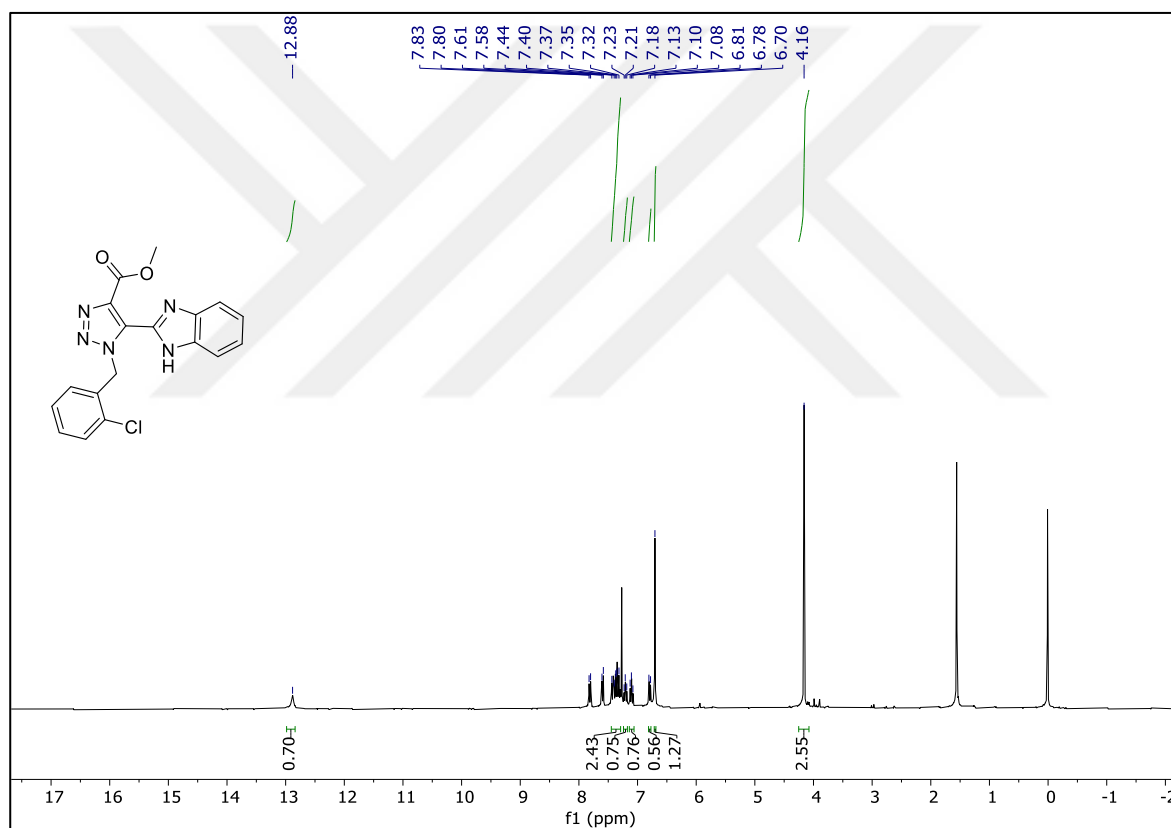
Şekil 4.132. **85d** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



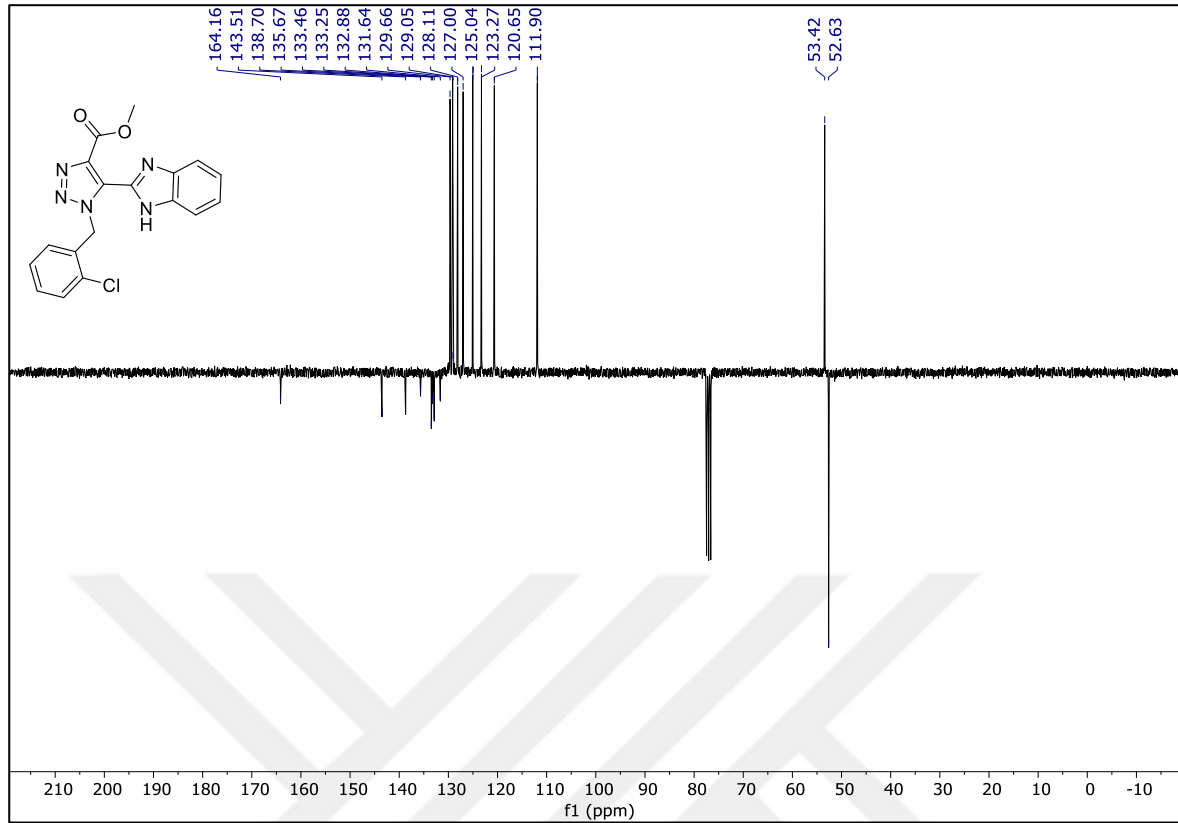
Şekil 4.133. **85d** Bileşiğinin HRMS spektrumu



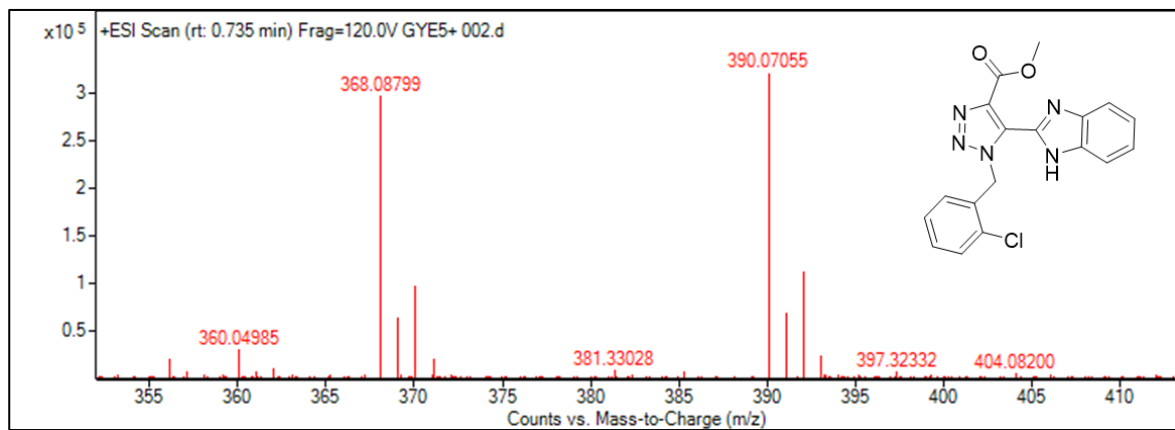
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85e**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, %82, E.N. 168-169 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3251, 3069, 2951, 1690, 1593, 1478. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,9 (b; 1H; -NH); 7,81 (i; *J* = 7,7 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,59 (i; *J* = 7,1 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,38 (ç; 3H; Ar-H); 7,21 (ç; 2H; Ar-H_{benzimidazol}); 6,79 (i; *J* = 7,1 Hz; 1H; Ar-H); 6,70 (b; 2H; -CH₂-); 4,16 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 164,2; 143,5; 138,7; 135,7; 133,5; 133,3; 132,9; 131,6; 129,7; 129,1; 128,3; 127,1; 125,0; 123,3; 120,9; 111,9; 53,4; 52,6. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₄N₅O₂ClNa⁺: 390, 0728; bulunan: 390, 0706.



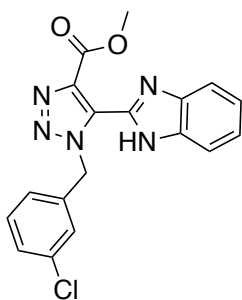
Şekil 4.134. **85e** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



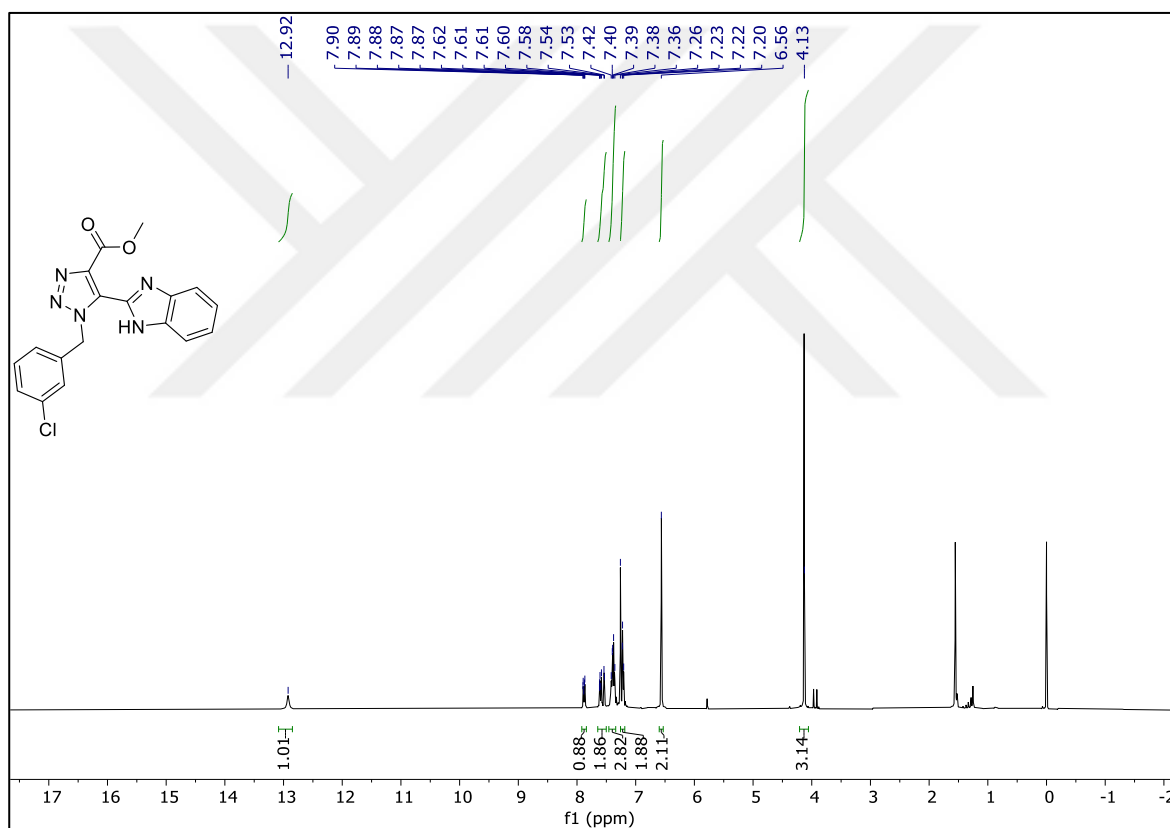
Şekil 4.135. **85e** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



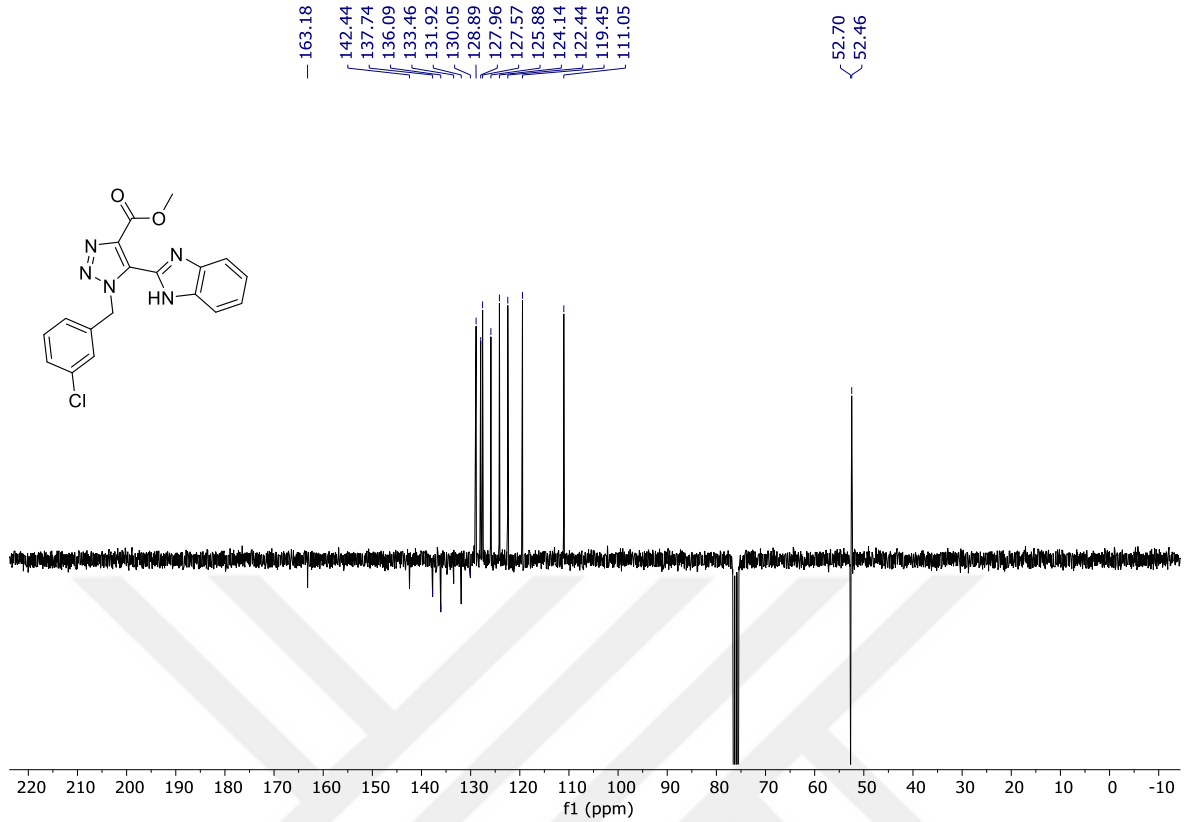
Şekil 4.136. **85e** Bileşiğinin HRMS spektrumu



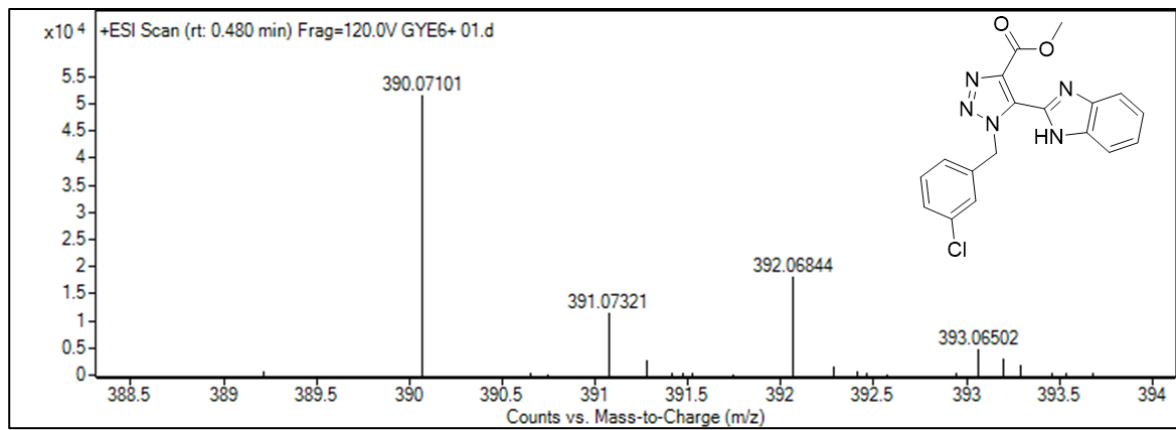
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85f**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, E.N. 171-172 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3151, 3017, 2950, 1680, 1612, 1588. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,87 (b; 1H; -NH); 7,88 (i; *J* = 7,4 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,60 (i; *J* = 7,4 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,54 (b; 1H; Ar-H); 7,39 (ç; 3H; Ar-H); 7,22 (b; 2H; Ar-H); 6,70 (b; 2H; -CH₂-); 4,16 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164,1; 143,5; 138,7; 135,6; 133,4; 133,2; 132,8; 131,6; 129,6; 129,1; 128,3; 127,1; 125,0; 123,2; 120,8; 111,9; 53,4; 52,6, HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₄N₅O₂ClNa⁺: 390, 0728; bulunan: 390, 0710.



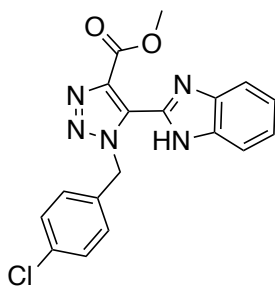
Şekil 4.137. **85f** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



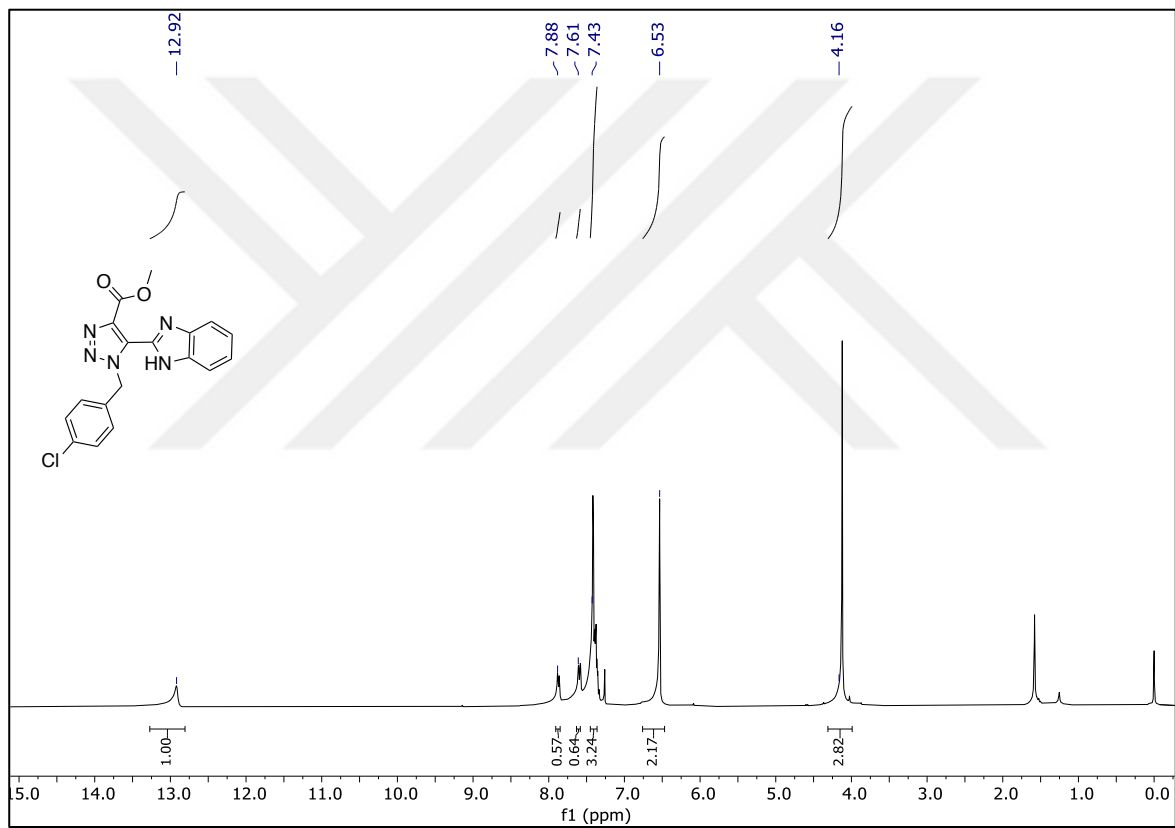
Şekil 4.138. **85f** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



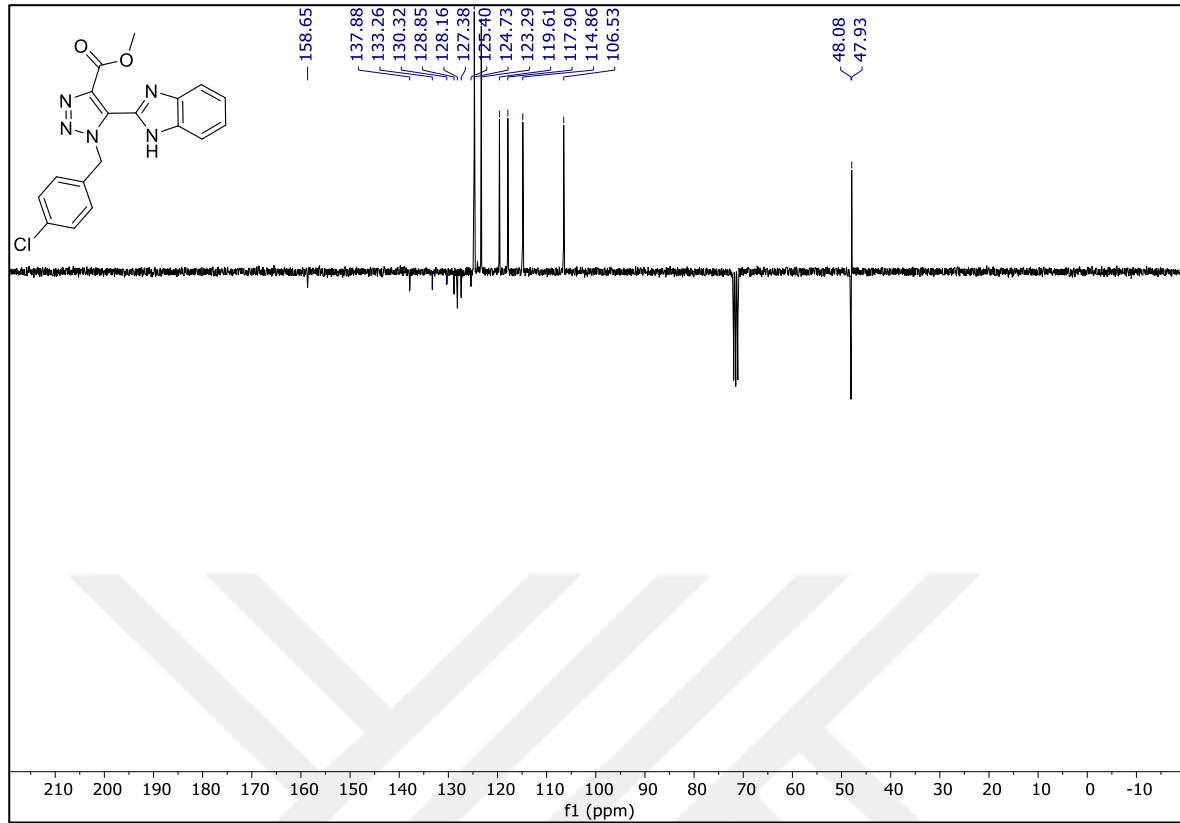
Şekil 4.139. **85f** Bileşiğinin HRMS spektrumu



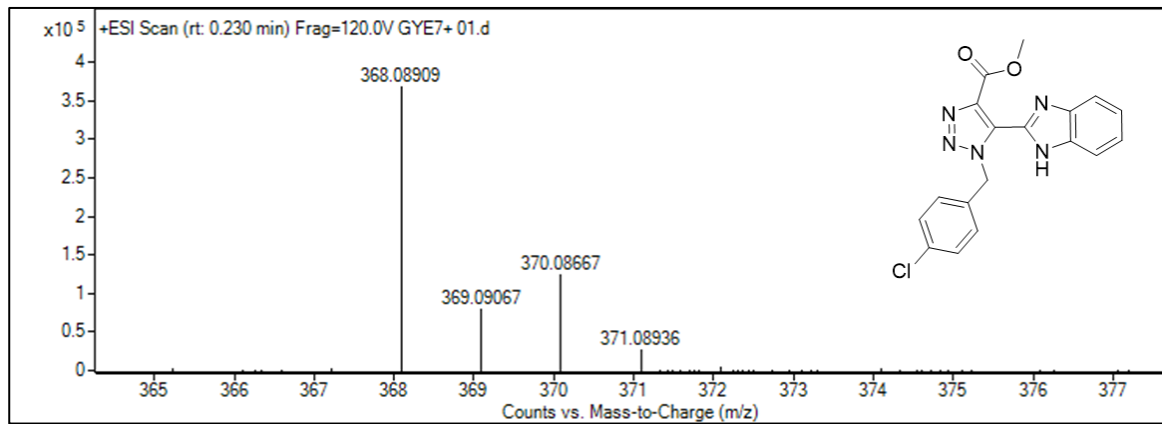
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-klorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85g**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, % 94, E.N. 219-220 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3163, 3066, 2952, 1694, 1593, 1492. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,92 (b; 1H; -NH); 7,87 (i; *J* = 6,9 Hz; 1H; Ar-H_{benimidazol}); 7,59 (i; *J* = 7,2 Hz; 1H; Ar-H_{benimidazol}); 7,41 (ç; 4H; Ar-H); 6,94 (b; 2H; Ar-H_{benimidazol}); 6,59 (b; 2H; -CH₂-); 4,14 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158,7; 137,9; 133,3; 130,3; 128,9; 128,2; 127,4; 125,4; 124,7; 123,3; 119,6; 117,9; 114,9; 106,5; 48,1; 47,9, HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₅O₂Cl⁺: 368, 0909; bulunan: 368, 0890.



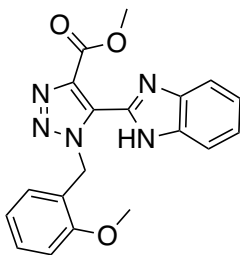
Şekil 4.140. **85g** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



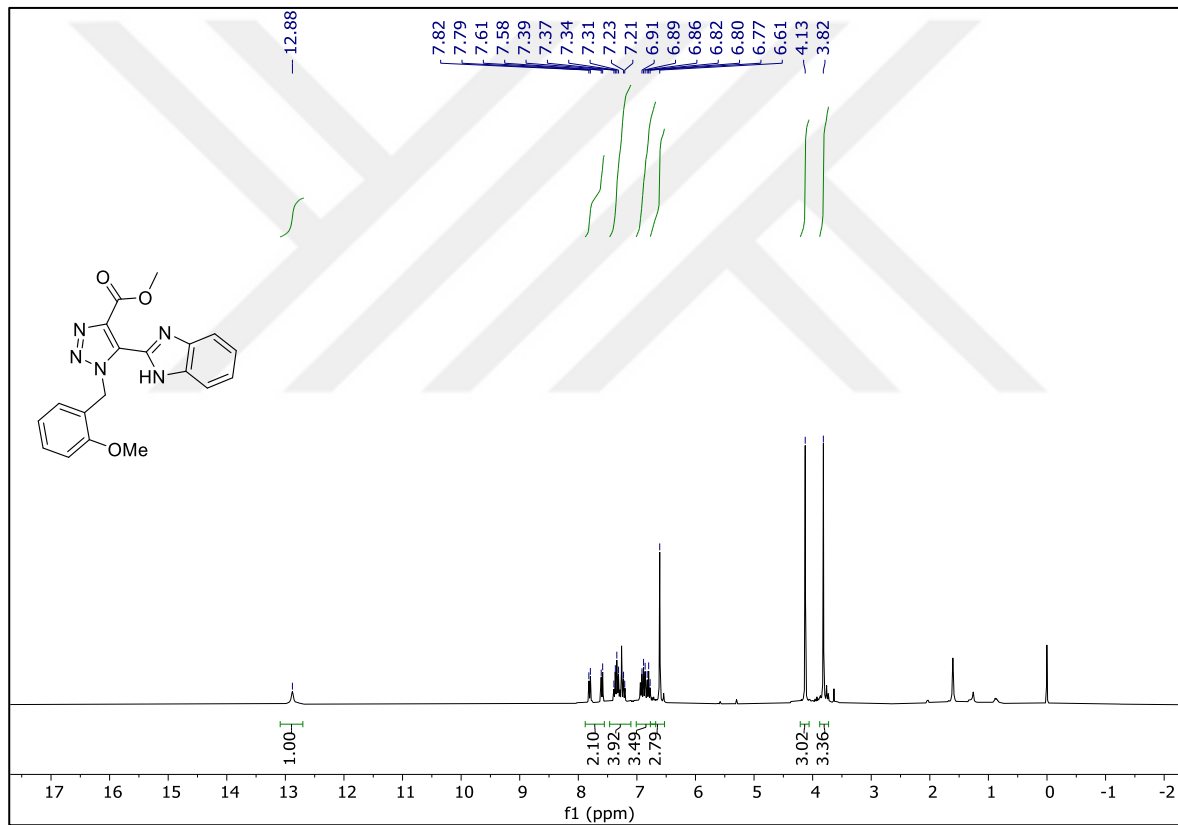
Şekil 4.141. **85g** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



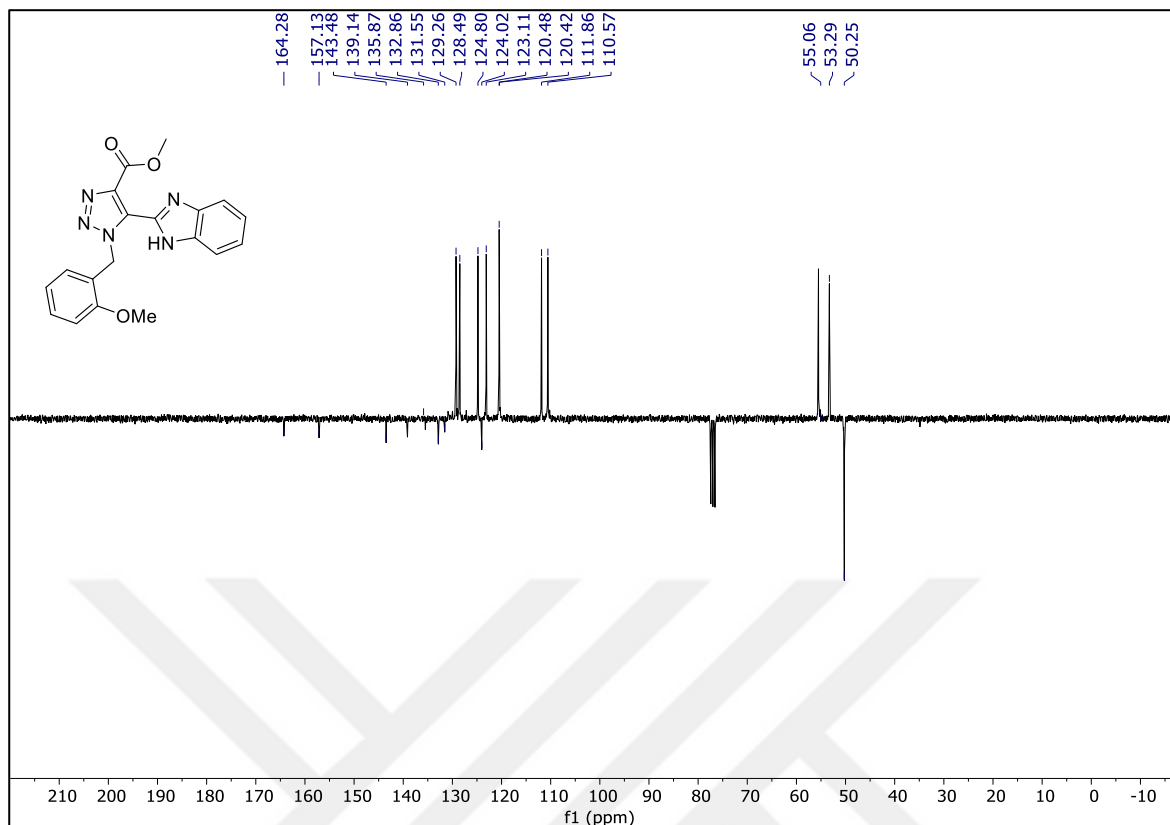
Şekil 4.142. **85g** Bileşiğinin HRMS spektrumu



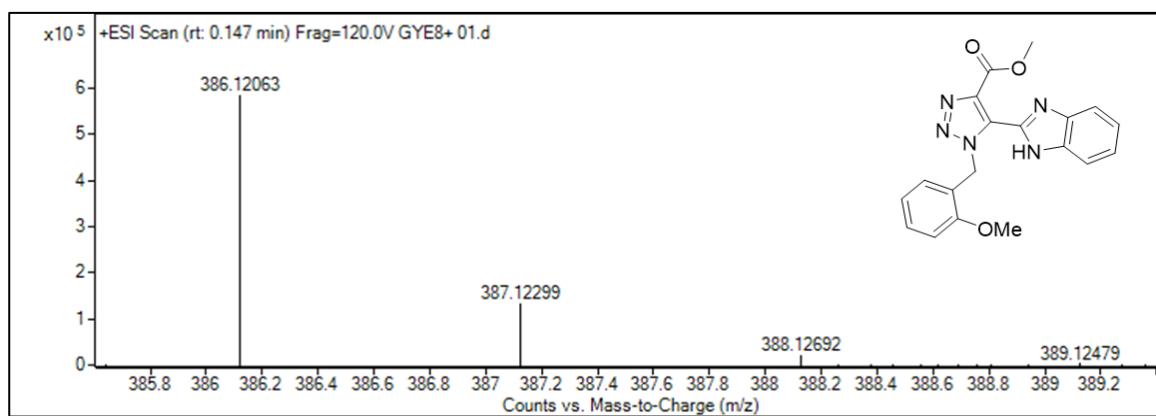
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85h**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, % 94, E.N. 156-157°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3249, 2997, 2953, 1694, 1591, 1495. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,94 (b; 1H; -NH); 7,81 (i; *J* = 7,9 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,60 (i; *J* = 7,8 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,29 (ç; 3H; Ar-H); 6,86 (ç; 3H; Ar-H); 6,61 (b; 2H; -CH₂-); 4,13 (b; 3H; -OCH₃); 3,82 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,3; 157,1; 143,5; 139,1; 135,9; 132,9; 131,6; 129,3; 128,5; 124,8; 124,0; 123,1; 120,5; 120,4; 111,9; 110,8; 55,1; 53,3; 50,3, HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₉H₁₇N₅O₃Na⁺: 386, 1224; bulunan: 386, 1206.



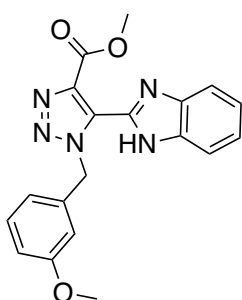
Şekil 4.143. **85h** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



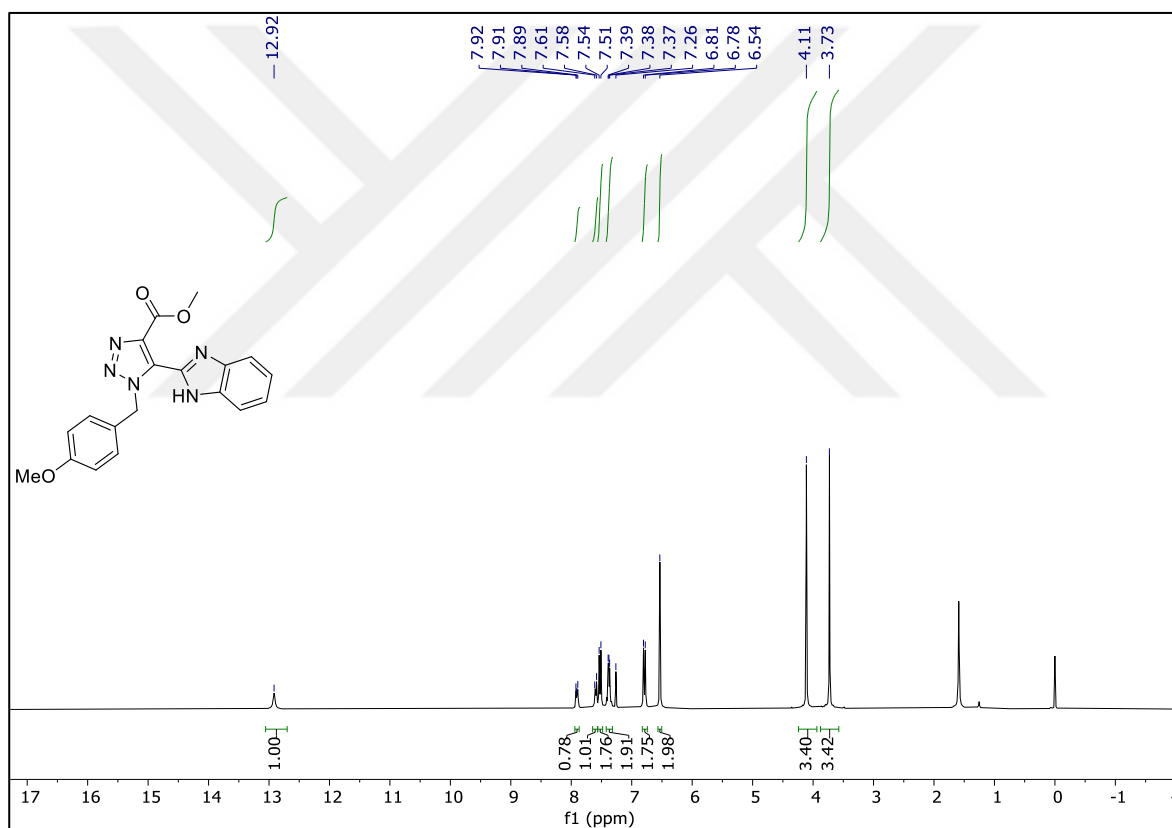
Şekil 4.144. **85h** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



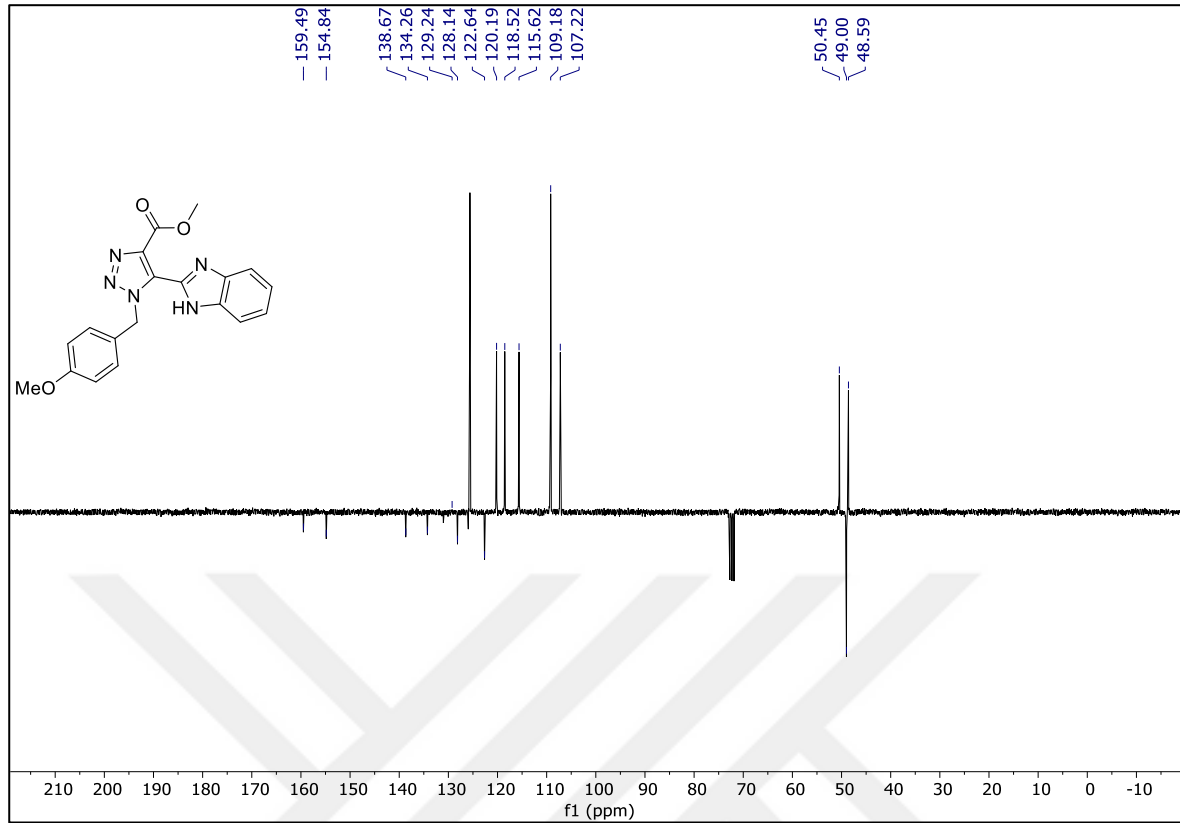
Şekil 4.145. **85h** Bileşiğinin HRMS spektrumu



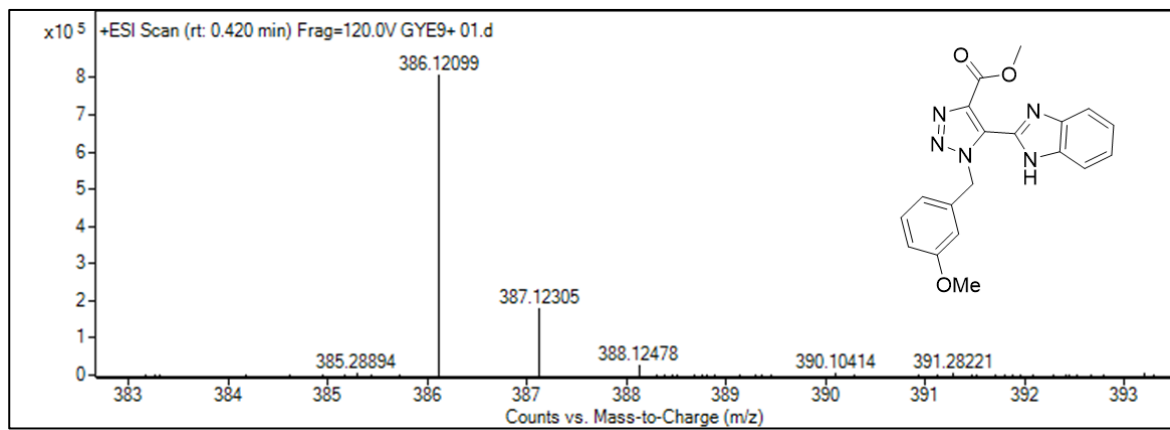
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85i**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, % 94, E.N. 173-174 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3161, 3022, 1683, 1587, 1490. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,91 (b; 1H; -NH); 7,89 (i; *J* = 9,2 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,61 (i; *J* = 9,2 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,38 (ç; 2H; Ar-H); 7,17 (ç; 3H; Ar-H); 6,79 (i; *J* = 8,1 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 6,54 (b; 2H; -CH₂-); 4,14 (b; 3H; -OCH₃); 3,73 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz; CDCl₃) δ 164,2; 159,6; 143,4; 138,9; 136,6; 135,5; 132,9; 131,8; 129,6; 124,9; 123,3; 120,9; 120,3; 114,1; 114,1; 111,9; 55,1; 54,2; 53,3. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₉H₁₇N₅O₃Na⁺: 386, 1224; bulunan: 386, 1209.



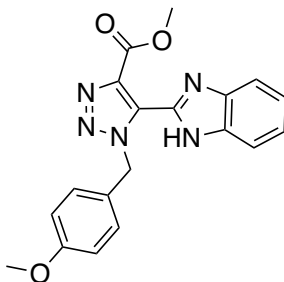
Şekil 4.146. **85i** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



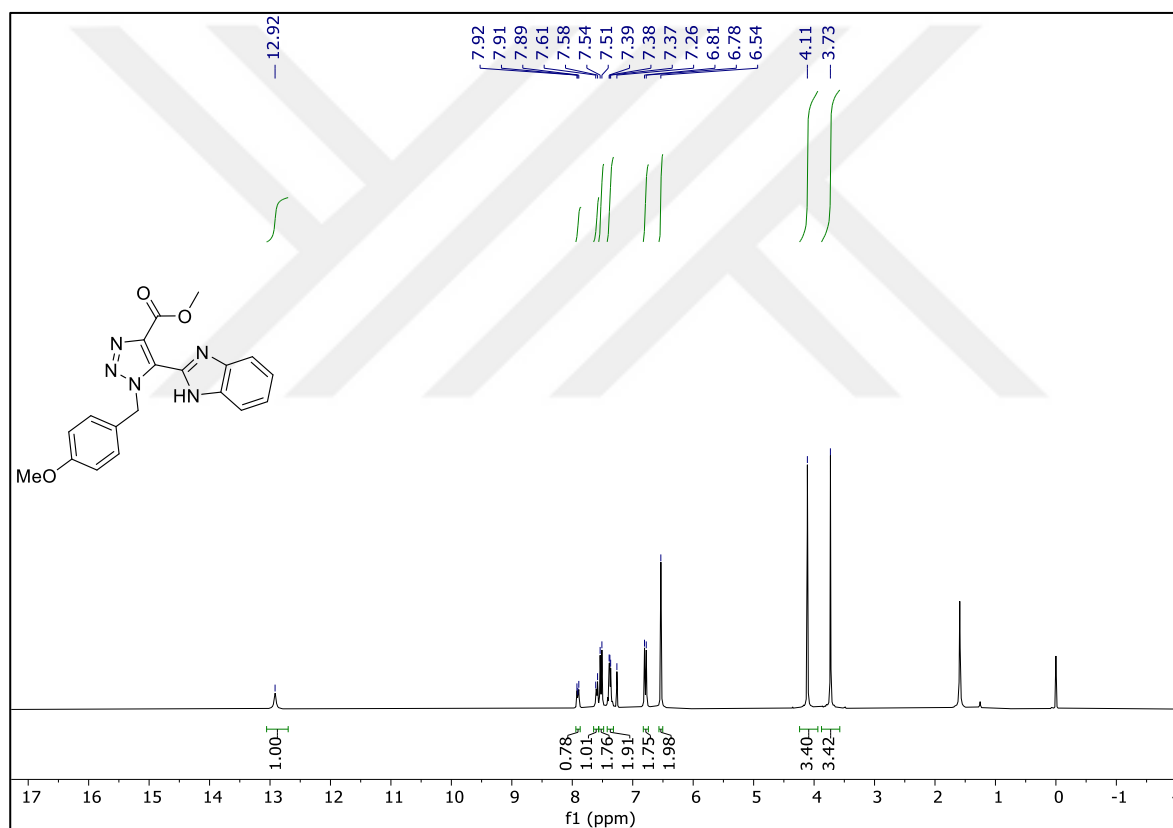
Şekil 4.147. **85i** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



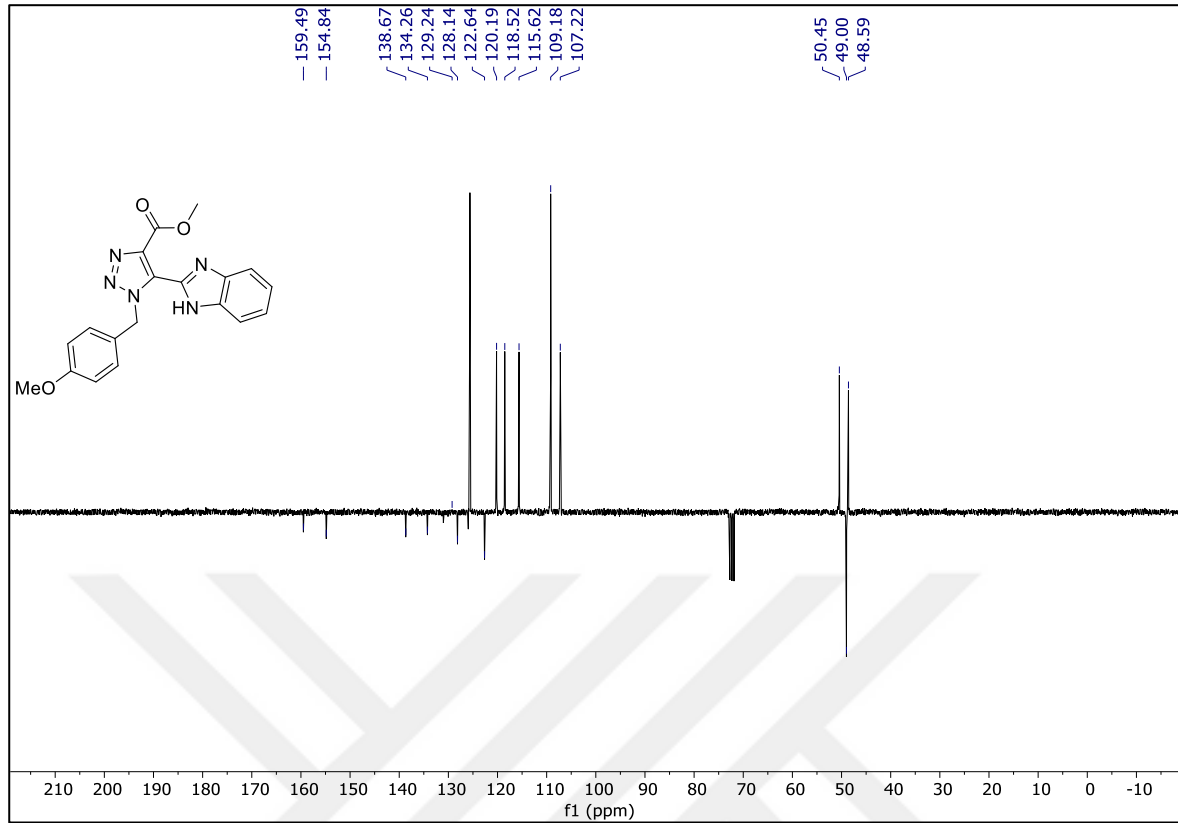
Şekil 4.148. **85i** Bileşiğinin HRMS spektrumu



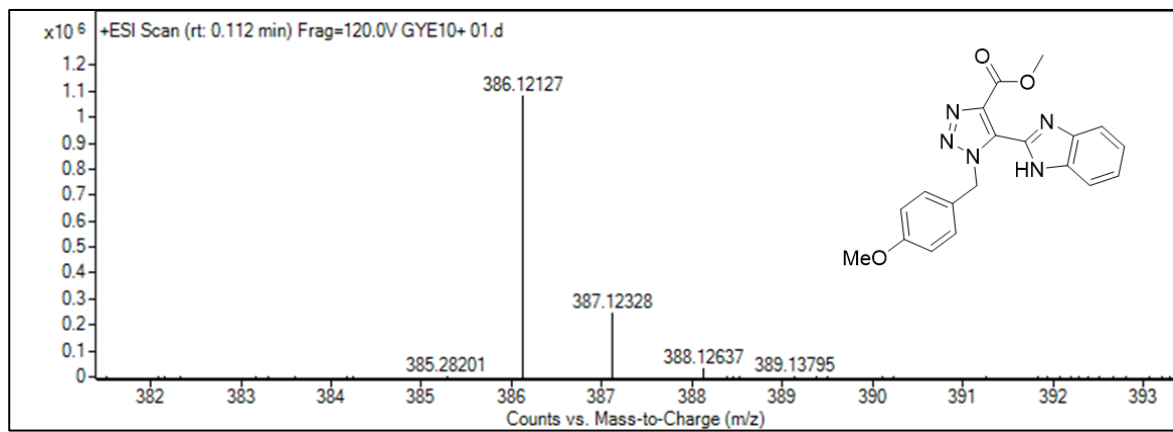
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85j**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı katı, % 94, E.N. 190-192 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3179, 3016, 1691, 1608, 1510. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,92 (b; 1H; -NH); 7,91 (i; *J* = 8,9 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,60 (i; *J* = 9,0 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,52 (i; *J* = 8,7 Hz; 2H; Ar-H); 7,37 (ç; 2H; Ar-H_{benzimidazol}); 6,79 (i; *J* = 8,6 Hz; 2H; Ar-H); 6,53 (b; 2H; -CH₂-); 4,11 (b; 3H; -OCH₃); 3,73 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159,5; 154,8; 138,7; 134,3; 130,9; 128,1; 128,0; 125,9; 122,6; 120,2; 118,5; 115,6; 109,2; 107,2; 50,5; 49,0; 48,6, HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ hesaplanan C₁₉H₁₇N₅O₃Na⁺: 386, 1224; bulunan: 386, 1213.



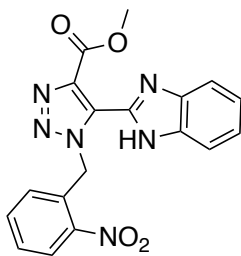
Şekil 4.149. **85j** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



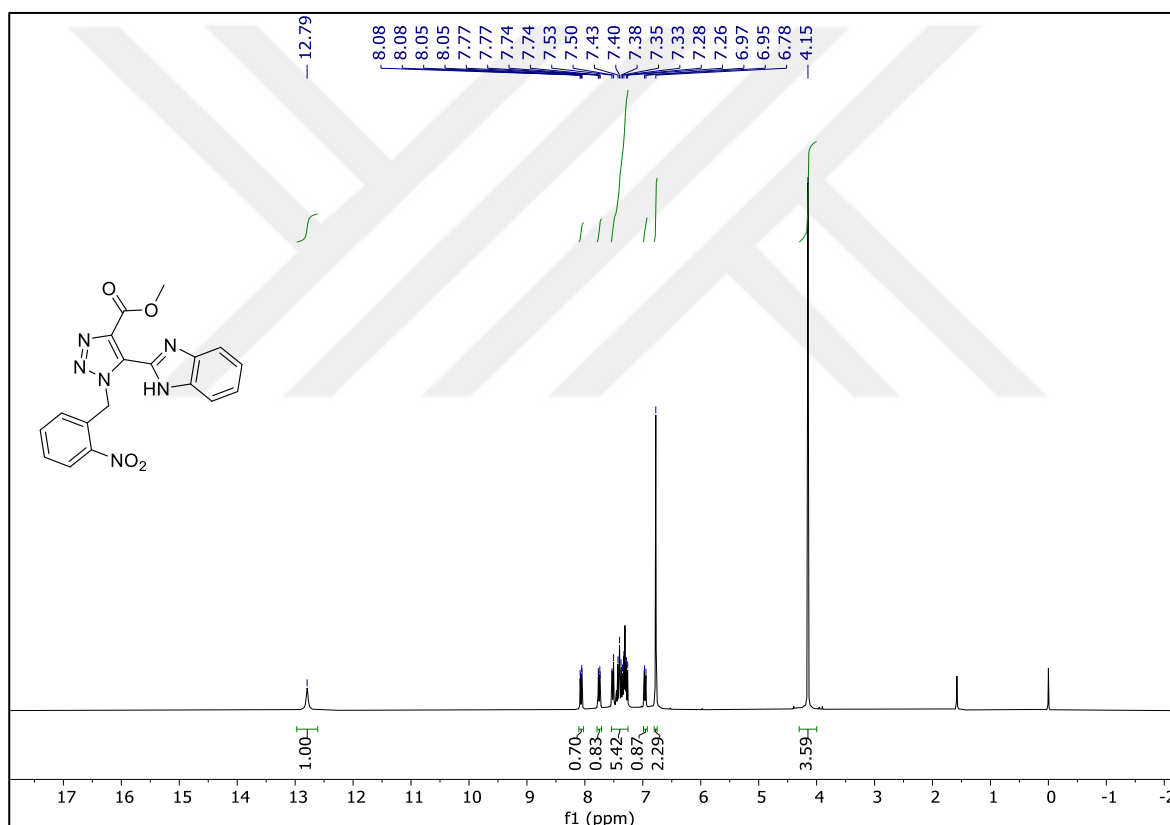
Şekil 4.150. **85j** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



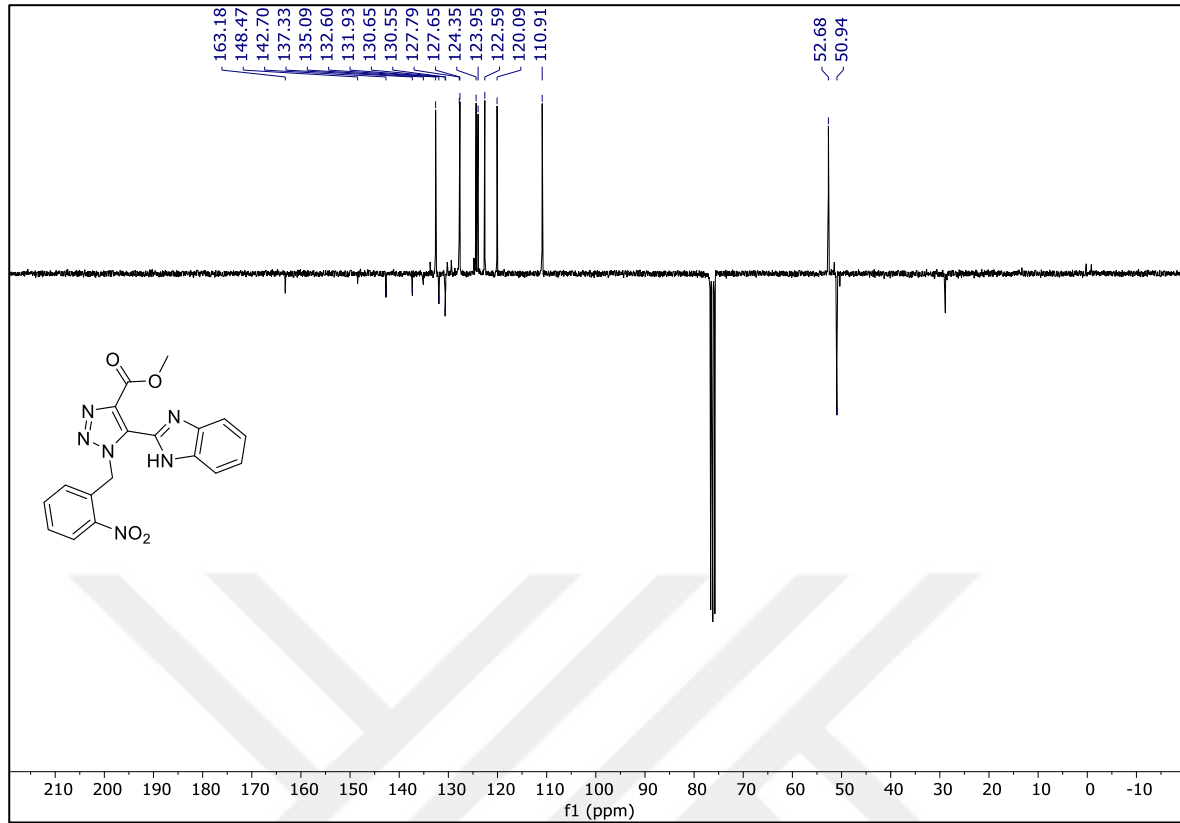
Şekil 4.151. **85j** Bileşiğinin HRMS spektrumu



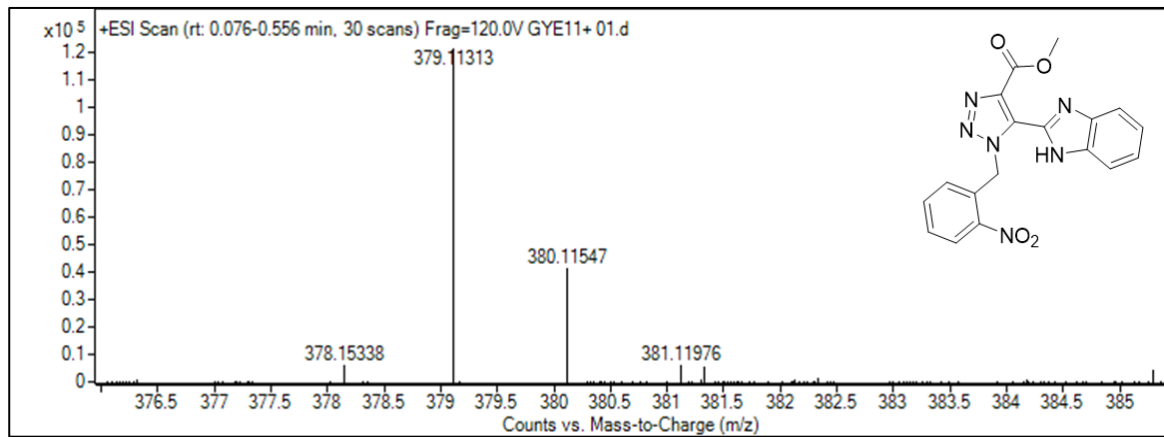
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(2-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85k**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, % 71. E.N. 168-170 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3211, 3091, 1691, 1595, 1494. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,79 (s; 1H; -NH); 8,07 (ii; *J* = 7,8; 1,7 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,75 (ii; *J* = 7,8; 1,6 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,52 (ii; *J* = 7,9; 1,3 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,35 (ç; 4H; Ar-H); 6,96 (ii; *J* = 7,7; 1,7 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 6,78 (b; 2H; -CH₂-); 4,56 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163,2; 148,5; 142,7; 137,3; 135,1; 132,6; 131,9; 130,7; 130,6; 127,8; 127,7; 124,4; 124,0; 122,6; 120,1; 110,9; 52,7; 50,9, HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₆O₄⁺: 379, 1149; bulunan: 379, 1131.



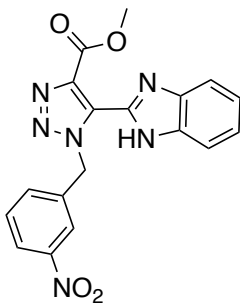
Şekil 4.152. **85k** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



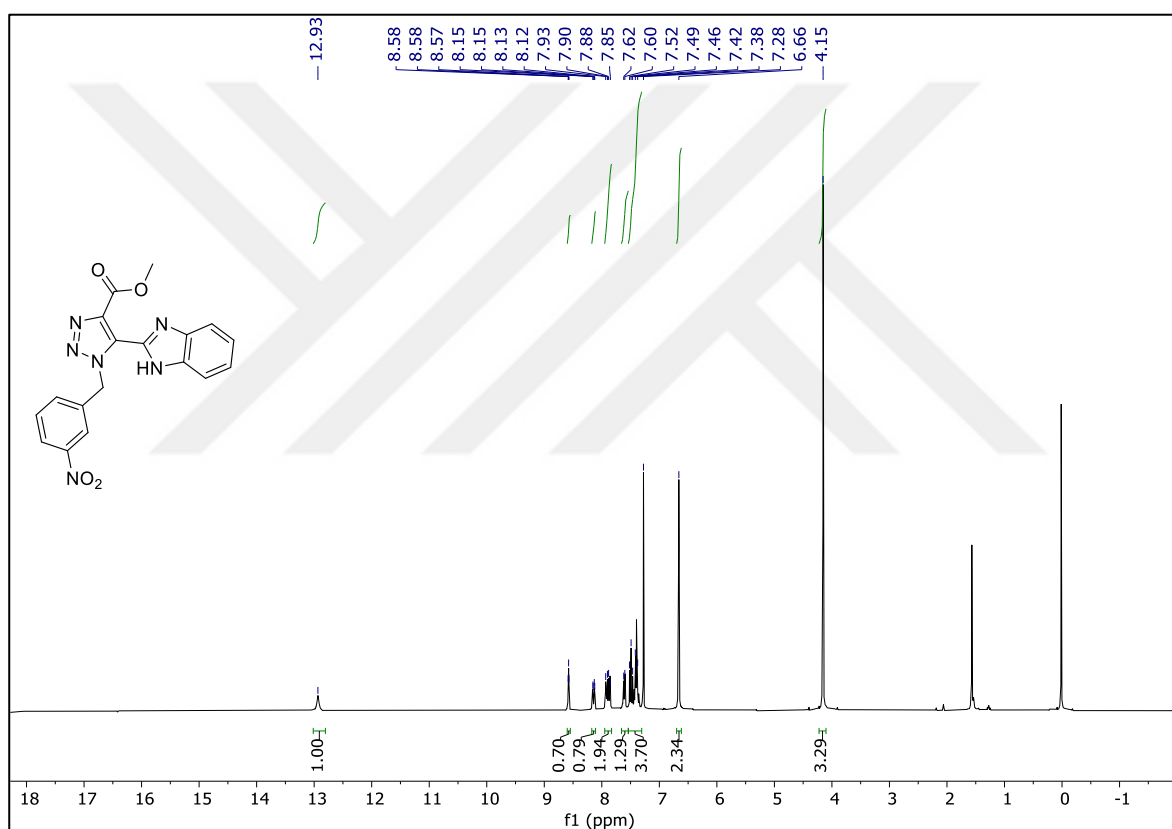
Şekil 4.153. **85k** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



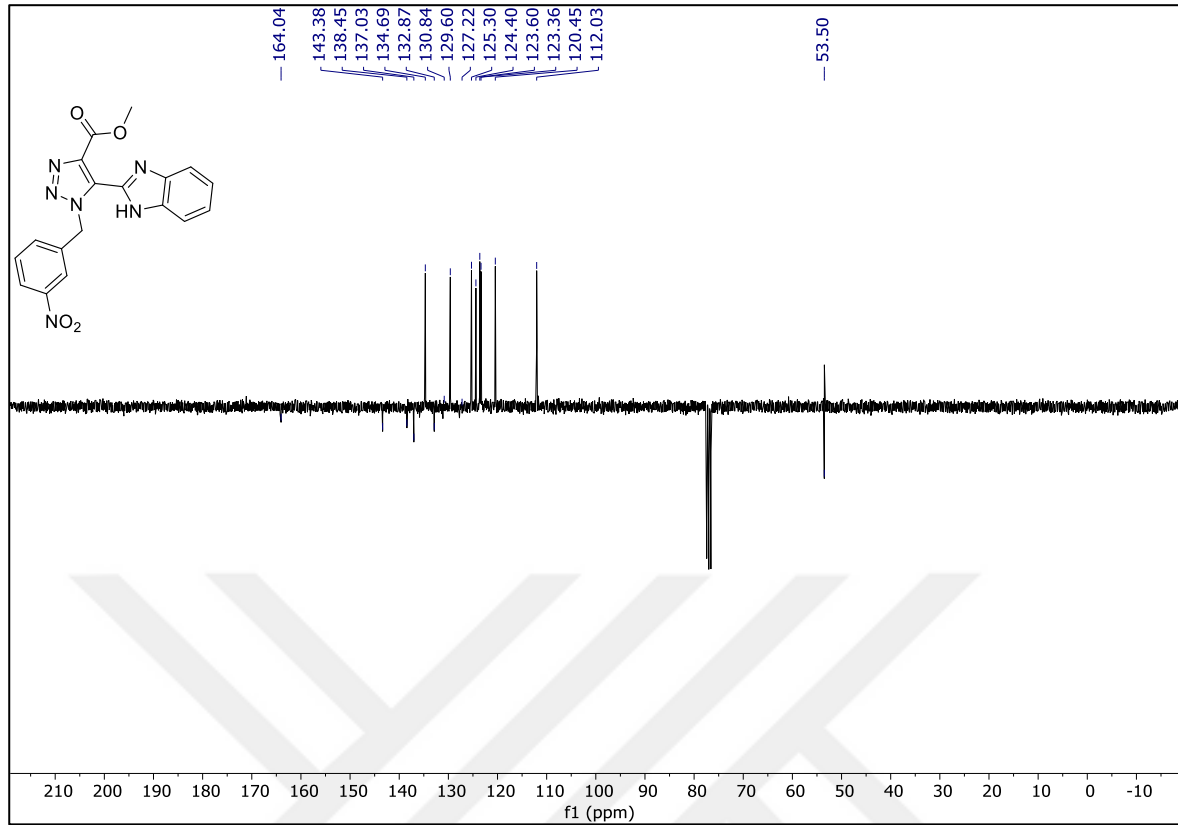
Şekil 4.154. **85k** Bileşiğinin HRMS spektrumu



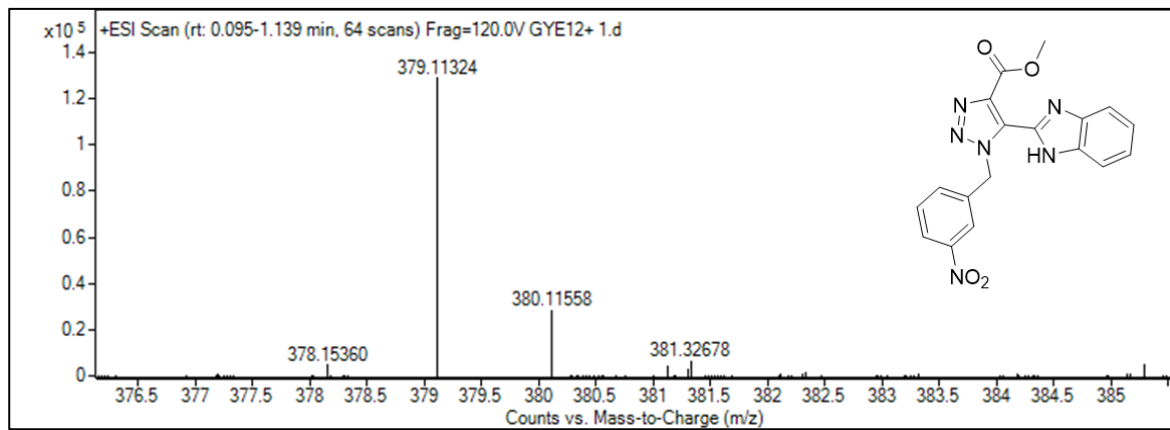
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85I**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, %72, E.N. 182-184 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3210, 3102, 1696, 1524. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,93 (s; 1H; -NH); 8,58 (b; 1H; Ar-H) 8,15 (ç; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,89 (ç; 2H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,61 (ç; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,43 (ç; 3H; Ar-H); 6,66 (b; 2H; -CH₂-); 4,15 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164,0; 143,4; 138,5; 137,0; 135,9; 134,7; 132,8; 131,1; 129,6; 127,7; 125,3; 124,4; 123,6; 123,4; 120,5; 112,0; 53,5; 53,4; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₆O₄⁺: 379, 1149; bulunan: 379, 1132.



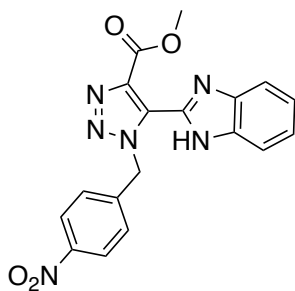
Şekil 4.155. **85I** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



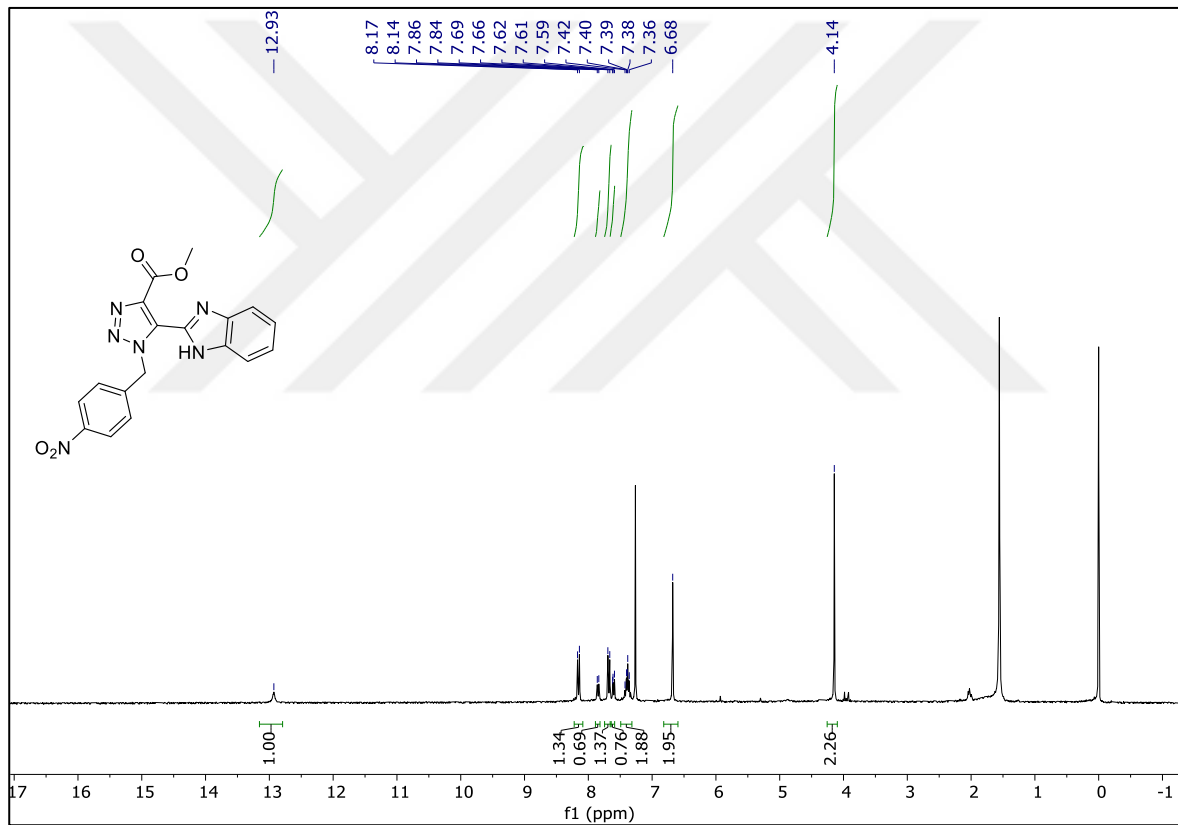
Şekil 4.156. **85I** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



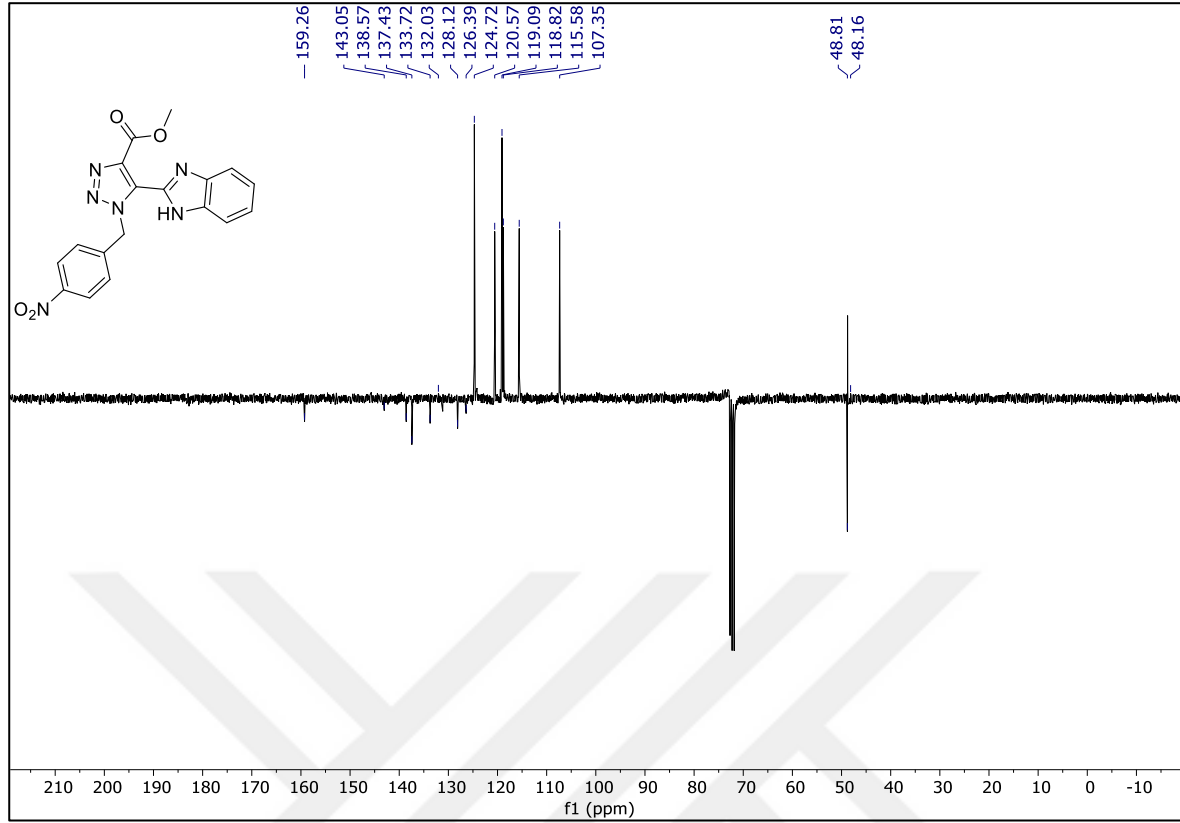
Şekil 4.157. **85I** Bileşiğinin HRMS spektrumu



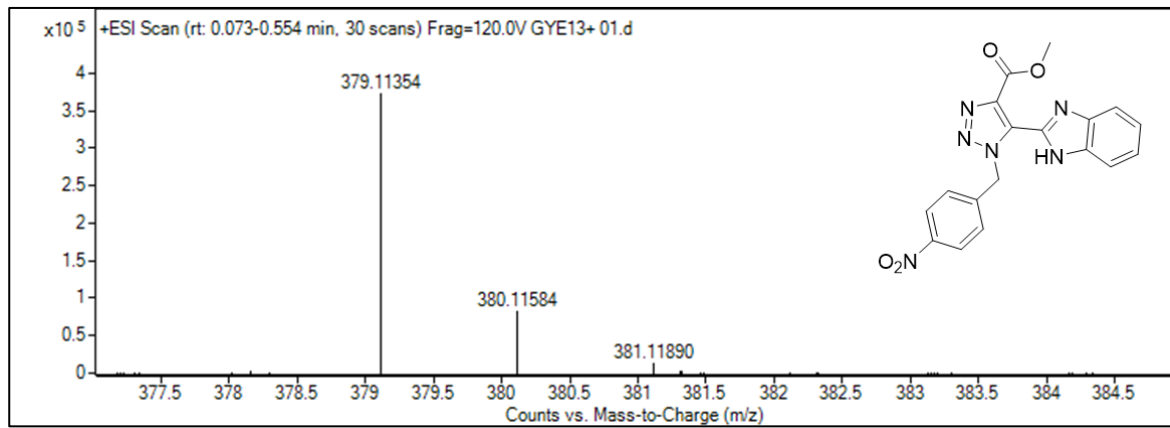
Metil 5-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat (**85m**): Bileşik THF çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır: sarı katı, % 94, E.N. 189-190 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3233, 3018, 2956, 1697, 1534. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12,94 (b; 1H; -NH); 8,15 (i; *J* = 8,9 Hz; 2H; Ar-H); 7,85 (i; *J* = 8,4 Hz; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,68 (i; *J* = 8,9 Hz; 2H; Ar-H); 7,60 (ç; 1H; Ar-H_{benzimidazol}); 7,43-7,33 (ç; 2H; Ar-H_{benzimidazol}); 6,68 (b; 2H; -CH₂-); 4,17 (b; 3H; -OCH₃); 4,14 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159,2; 143,1; 138,4; 137,4; 133,6; 131,0; 128,1; 126,4; 124,7; 120,6; 119,1; 118,8; 115,6; 107,4; 48,8; 48,8. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₅N₆O₄⁺: 379, 1149; bulunan: 379, 1135.



Şekil 4.158. **85m** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

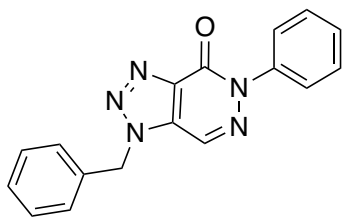


Şekil 4.159. **85m** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

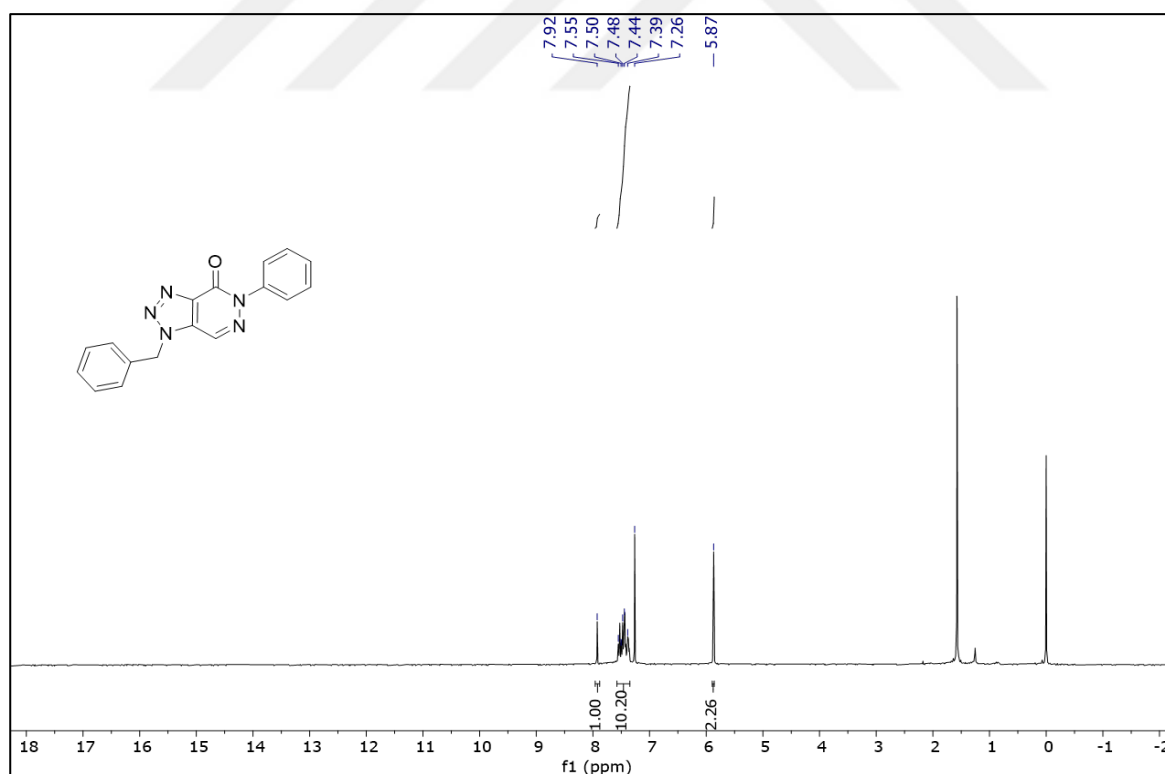


Şekil 4.160. **85m** Bileşiğinin HRMS spektrumu

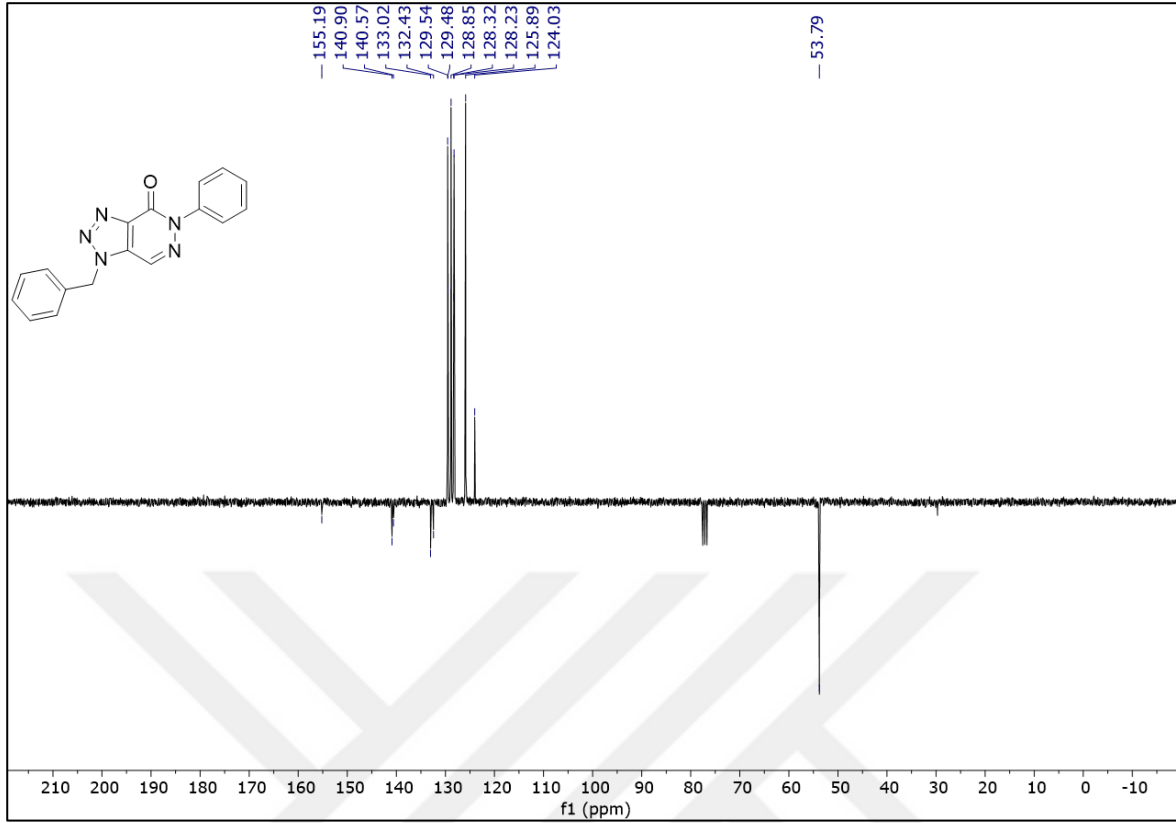
4.2.2. 1,2,3-Triazol-piridazinon halkalaşma türevlerinin fiziksel ve spektroskopik bulguları



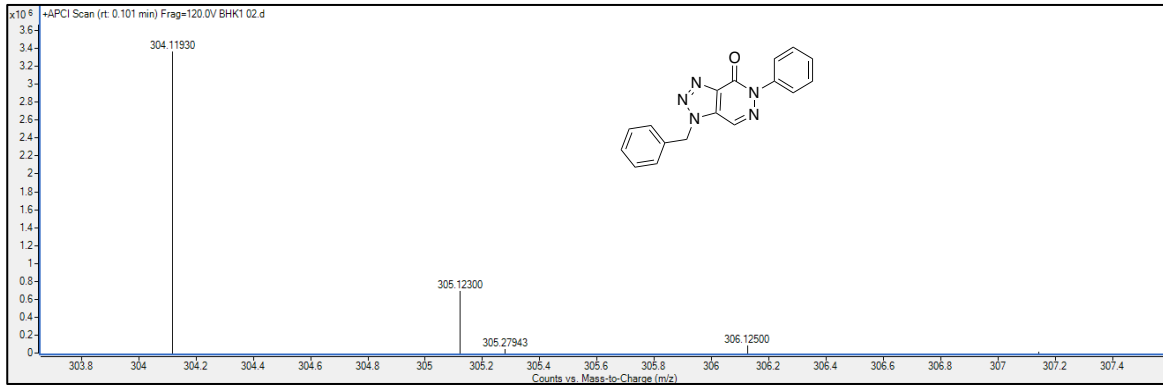
1-Benzil-5-fenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-on (**87a**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc:Heksan (%40:60, v/v) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı, % 71, E.N. 132-133°C. IR (ATR, cm^{-1}): 3063, 2922, 1699, 1596. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (b; 1H); 7,55-7,26 (ç; 10H; Ar-H); 5,87 (b; 2H; $-\text{CH}_2-$), ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155,2; 140,9; 140,6; 133,0; 132,4; 129,5; 129,4; 128,9; 128,3; 128,2; 125,9; 124,0; 53,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}^+$: 304, 1192; bulunan: 304, 1193.



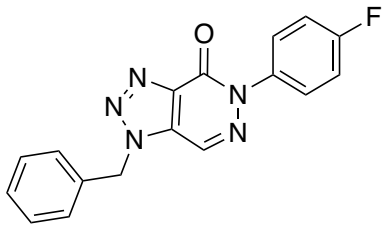
Şekil 4.161. **87a** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.162. **87a** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

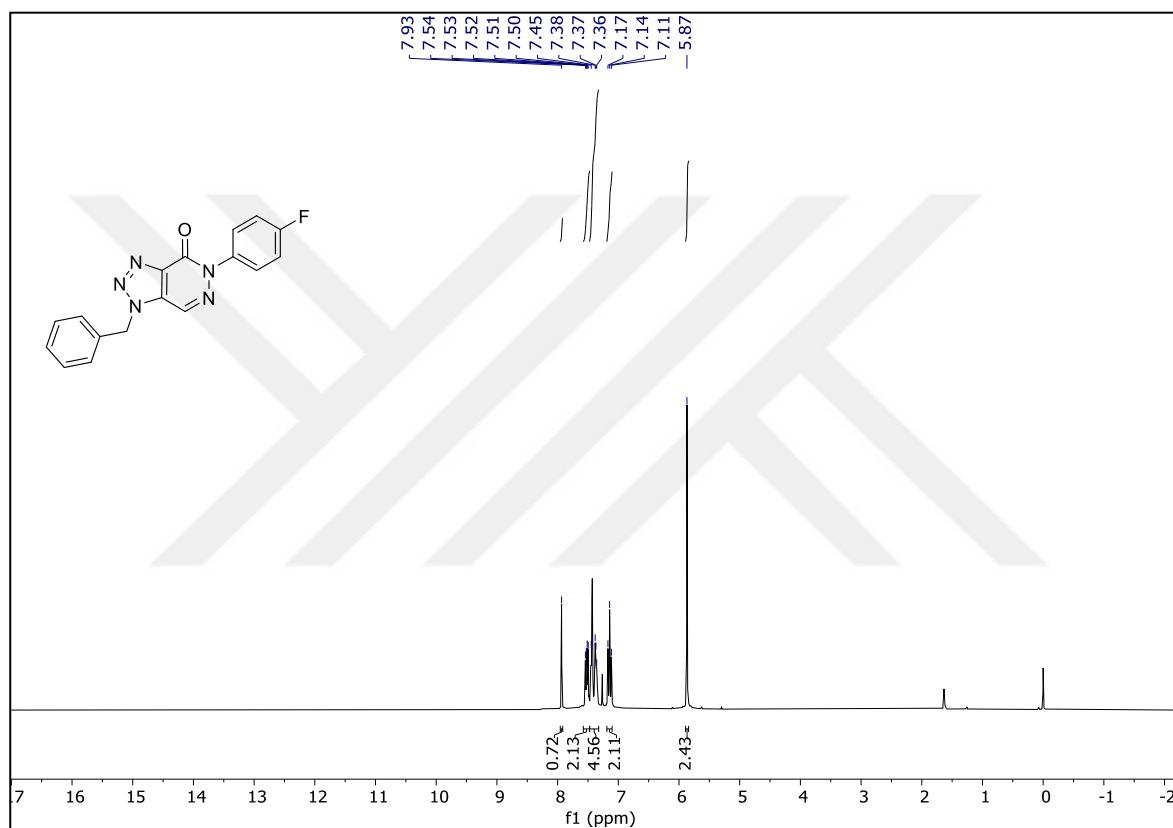


Şekil 4.163. **87a** Bileşiğinin HRMS spektrumu

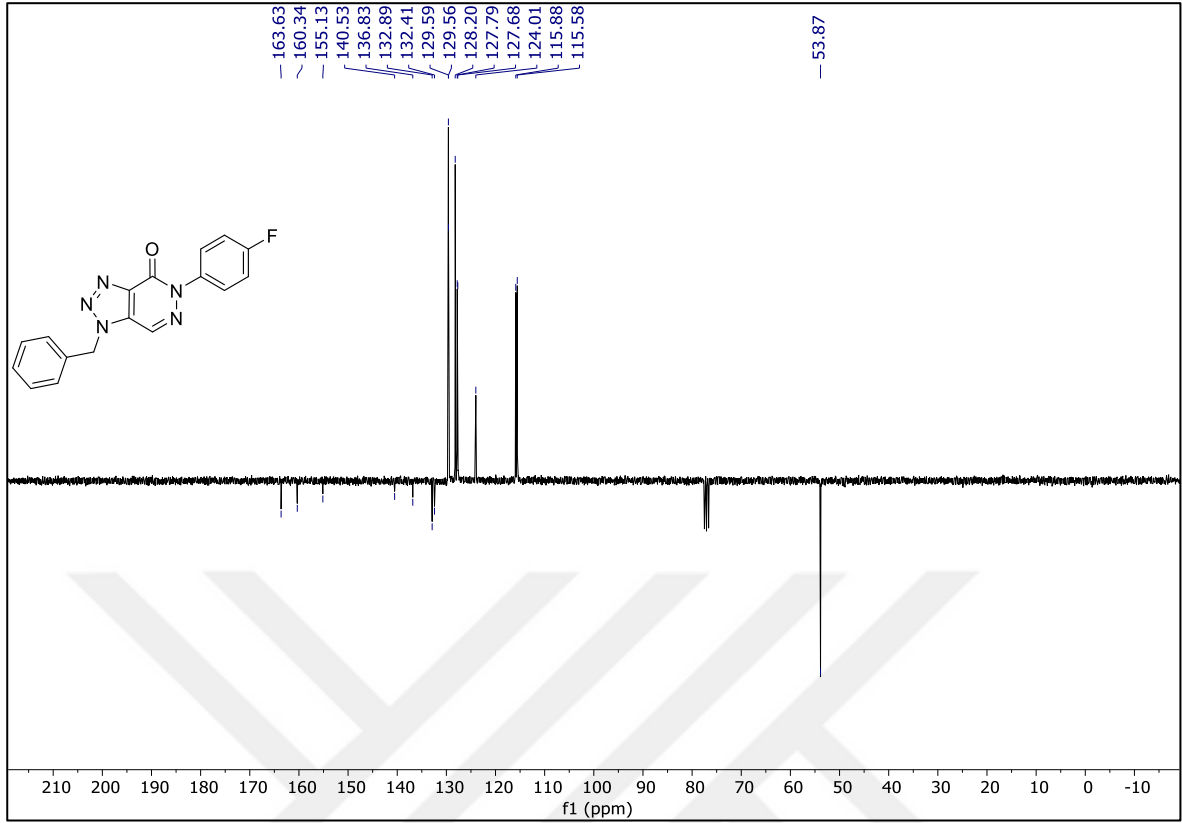


1-Benzil-5-(4-florofenil)-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-on (**87b**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc: Heksan (%40:60, v/v) çözücü sisteminden kolon

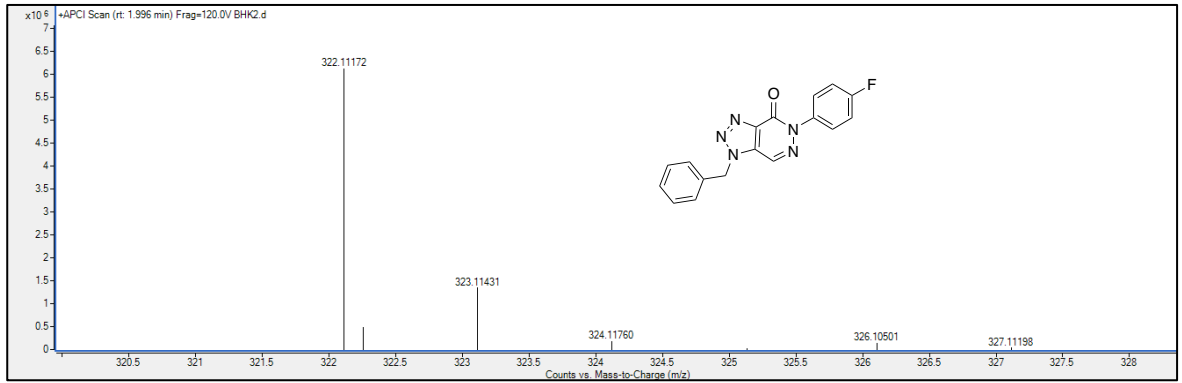
kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı, % 68, E.N. 135-136°C. IR (ATR, cm^{-1}): 3048, 1697, 1603, 1556. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (b; 1H; $-\text{N}=\text{C}-\text{H}$); 7,52 (ii; $J=8,9$; 4,8 Hz; 2H; Ar-H); 7,45-7,36 (ç; 5H; Ar-H); 7,14 (ü; $J=8,6$ Hz; 2H; Ar-H); 5,87 (b; 2H; $-\text{CH}_2-$), ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161,9 (i; $J=248,3$ Hz); 155,1; 140,5; 136,8; 132,9; 132,4; 129,6; 129,5; 128,2; 127,7 (i; $J=8,5$ Hz); 124,0; 115,7 (i; $J=23,1$ Hz); 53,8. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OF}^+$: 322, 1099; bulunan: 322, 1117.



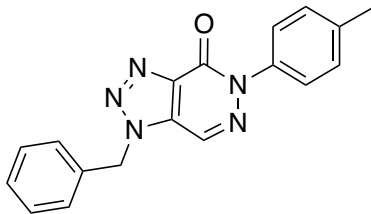
Şekil 4.164. **87b** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.165. **87b** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

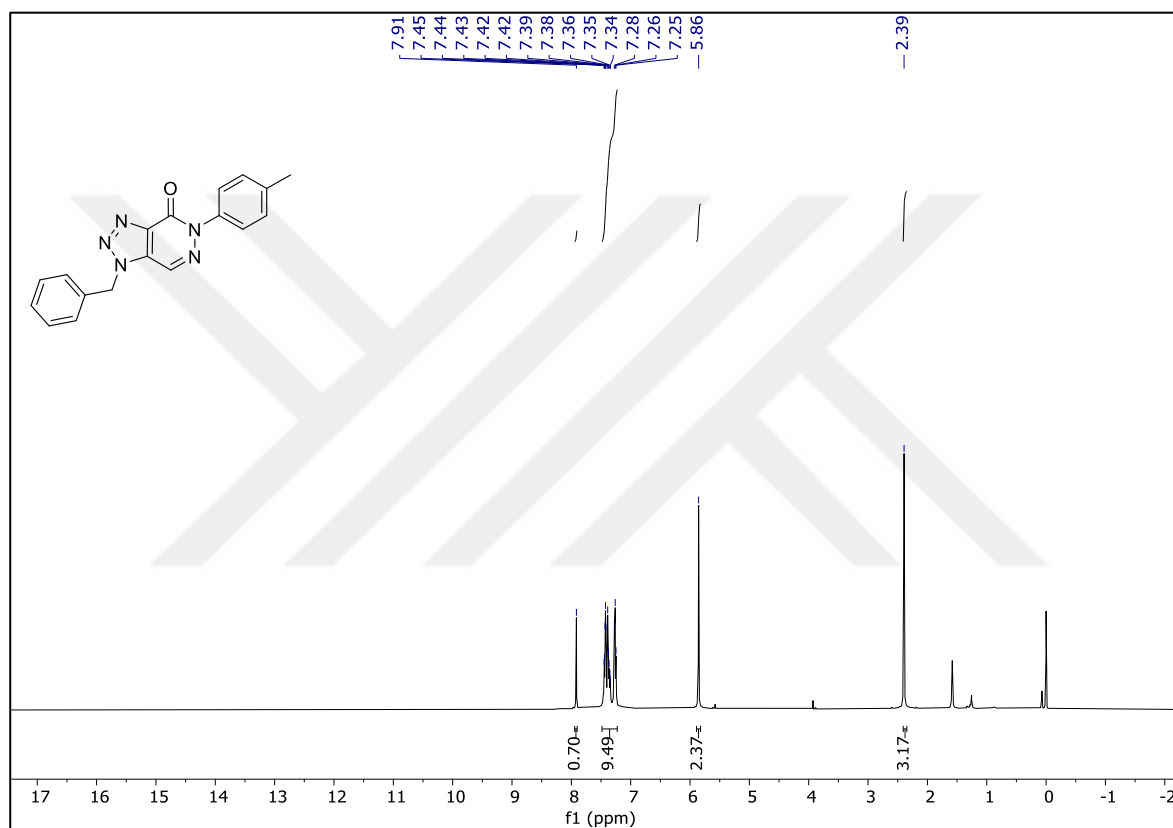


Şekil 4.166. **87b** Bileşiğinin HRMS spektrumu

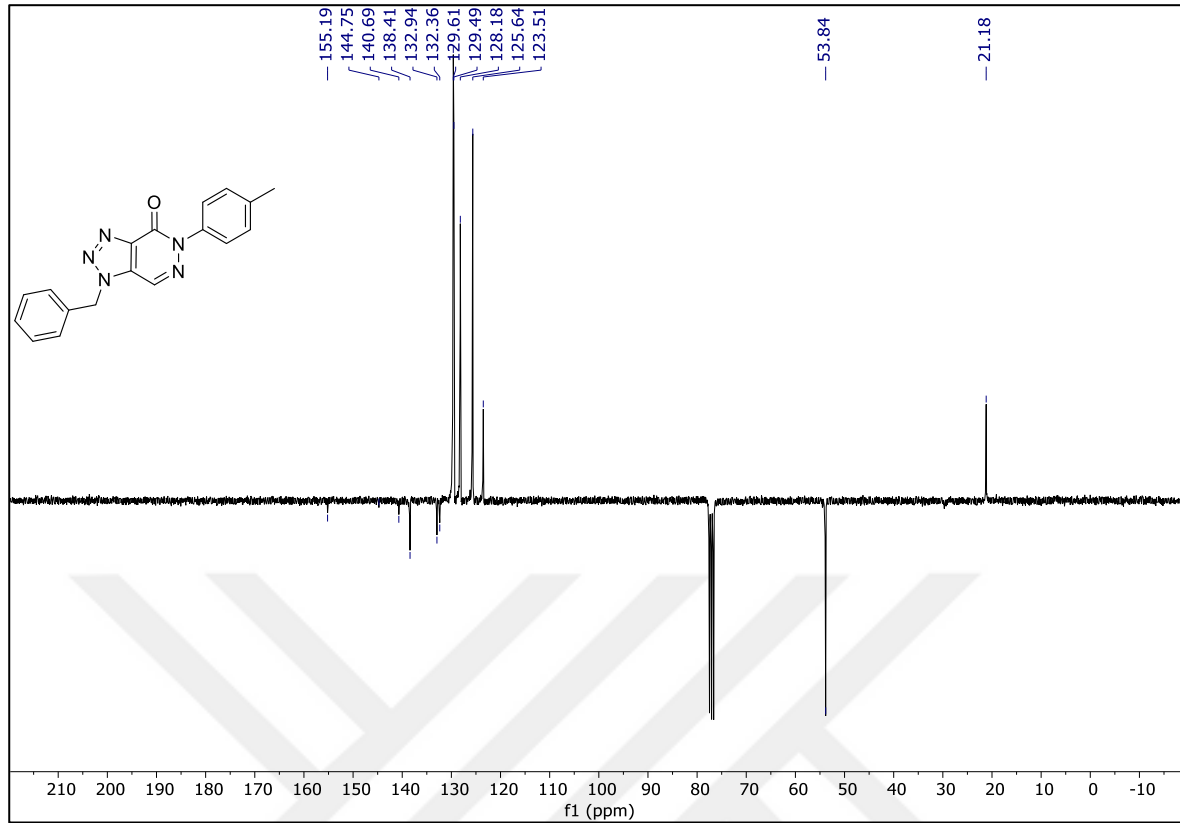


1-Benzil-5-(4-metilfenil)-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-on (**87c**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc:Heksan (%40:60) çözücü sisteminden kolon

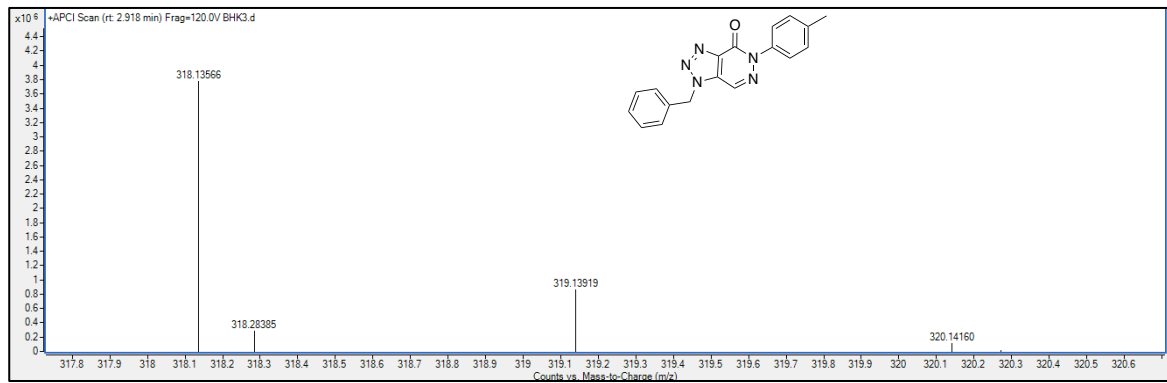
kromatografisi ile saflaştırıldı. Açık sarı katı, % 54, E.N. 142-143°C. IR (ATR, cm^{-1}): 3035, 2920, 1691, 1549, 1511. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (b; 1H; $-\text{N}=\text{C}-\text{H}$); 7,44 (ç; 7H; Ar-H); 7,26 (i; $J = 8,2$ Hz; 2H; Ar-H); 5,86 (b; 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,39 (b; 3H; $-\text{CH}_3$), ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155,2; 144,7; 140,7; 138,4; 132,9; 132,4; 129,6 (2C); 129,5; 128,2; 125,6; 123,5; 53,8; 21,2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}^+$: 318, 1349; bulunan: 318, 1357.



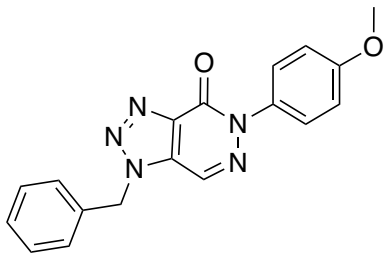
Şekil 4.167. **87c** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



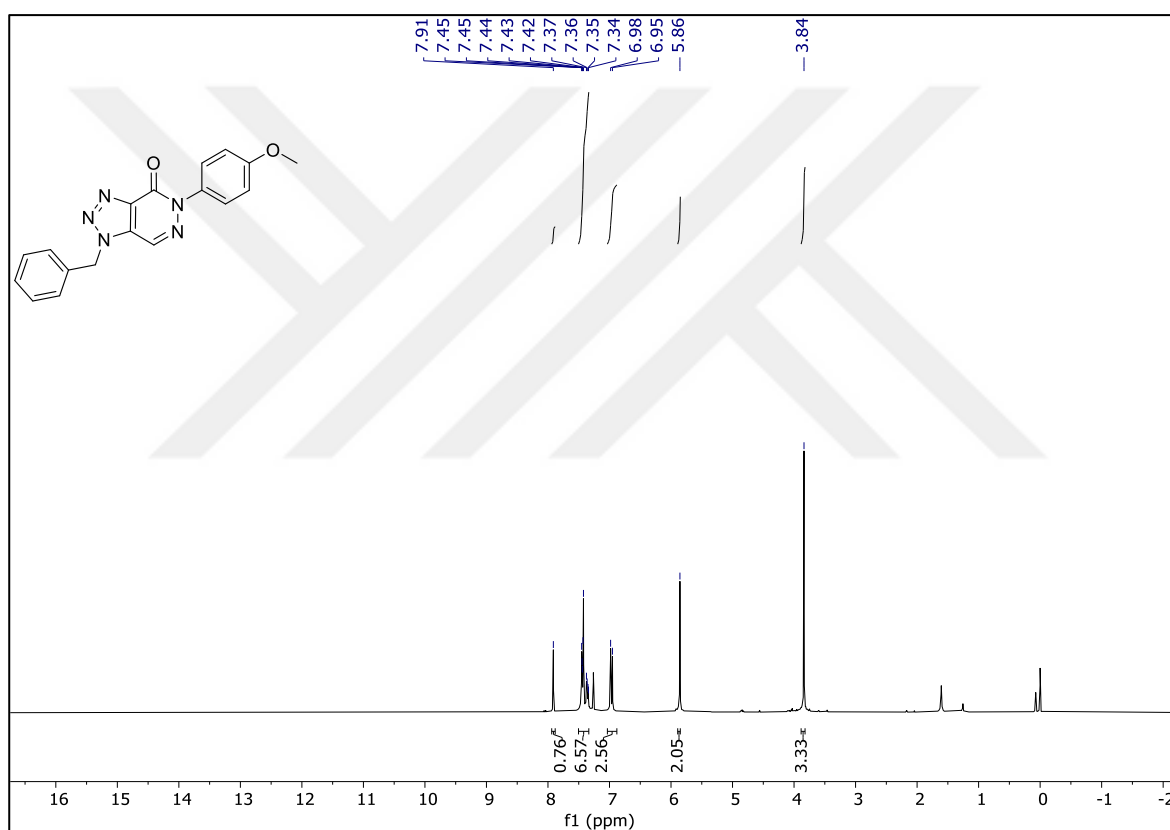
Şekil 4.168. **87c** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



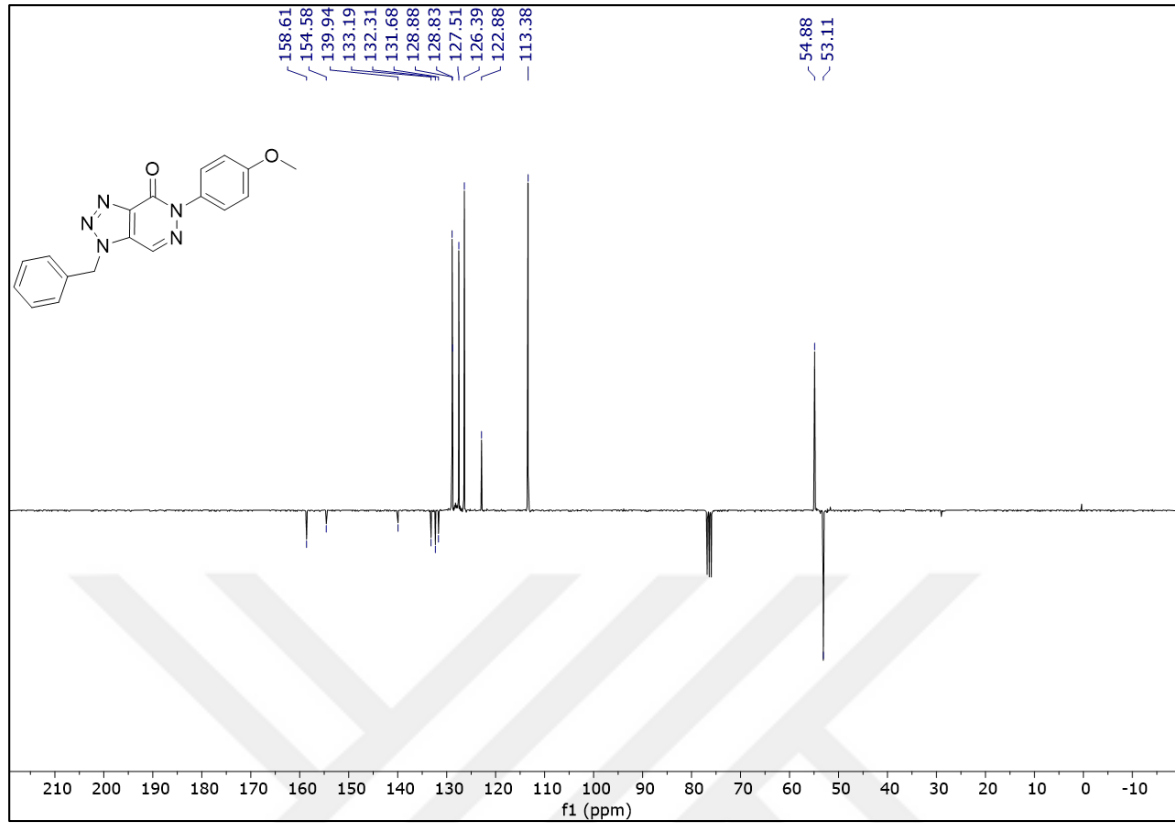
Şekil 4.169. **87c** Bileşiğinin HRMS spektrumu



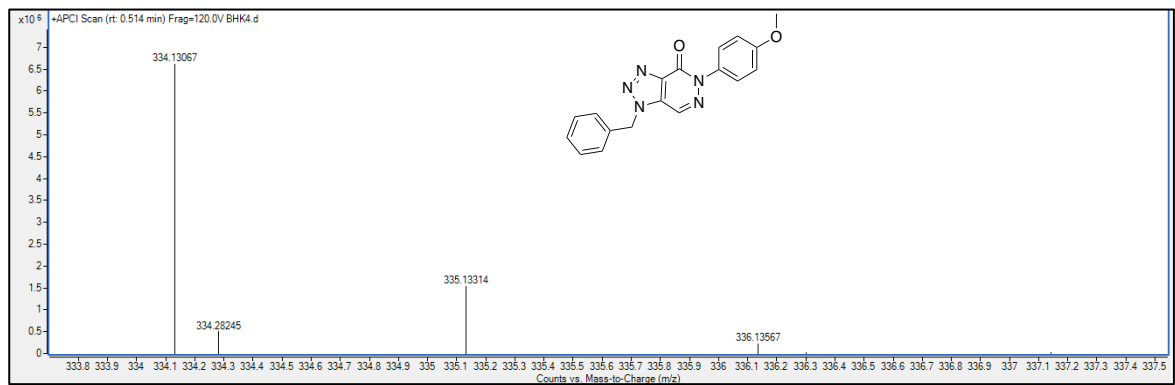
1-Benzil-5-(4-metoksifenil)-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on (**87d**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc: Heksan (%40:60) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı, % 50, E.N. 148-49°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3077, 2951, 1677, 1586. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (b; 1H; -N=C-H); 7,45-7,34 (ç; 5H; Ar-H); 7,44 (i; *J* = 8,9 Hz; 2H; Ar-H); 6,97 (i; *J* = 9,0 Hz; 2H; Ar-H); 5,86 (b; 2H; -CH₂-); 3,84 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158,6; 154,6; 139,9; 133,2; 132,3; 131,7; 128,9; 128,8; 127,5; 126,4; 122,9; 113,4; 54,9; 53,1. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₈H₁₆N₅O₂⁺: 334, 1299; bulunan: 334, 1307.



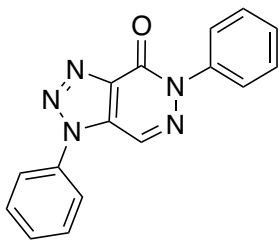
Şekil 4.170. **87d** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



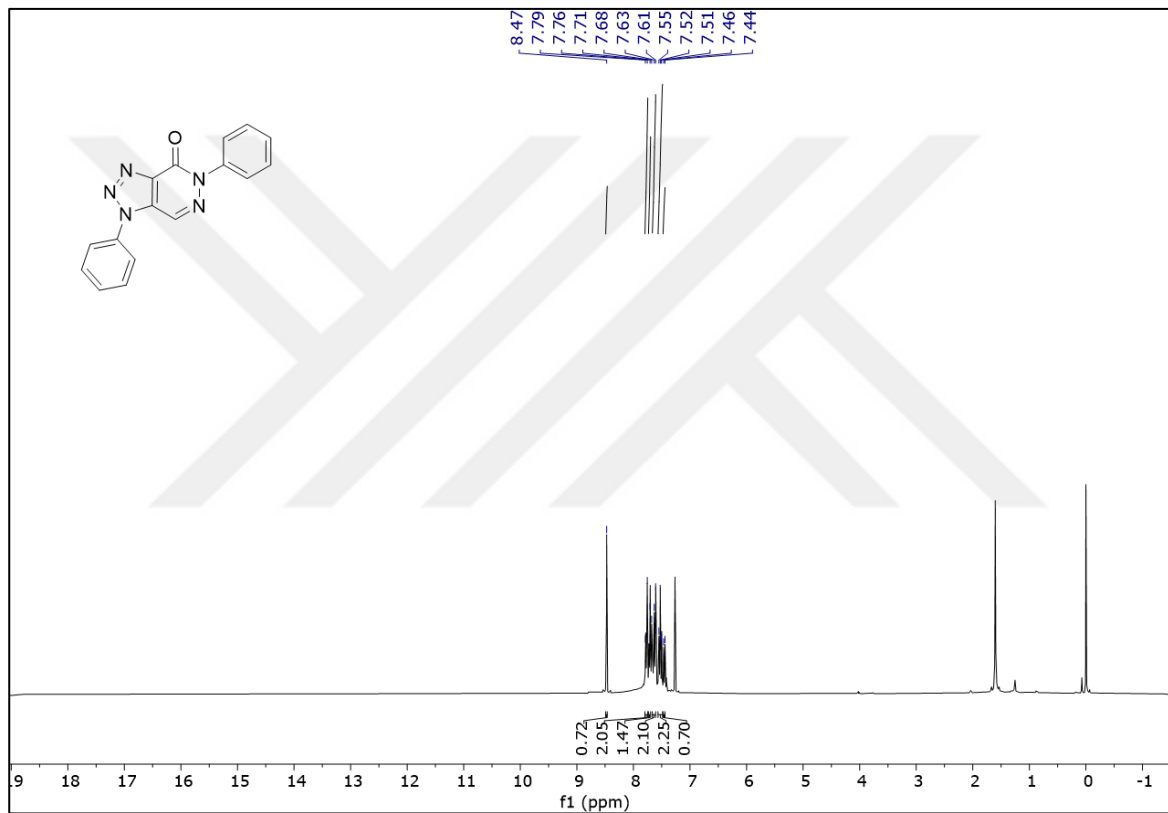
Şekil 4.171. **87d** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



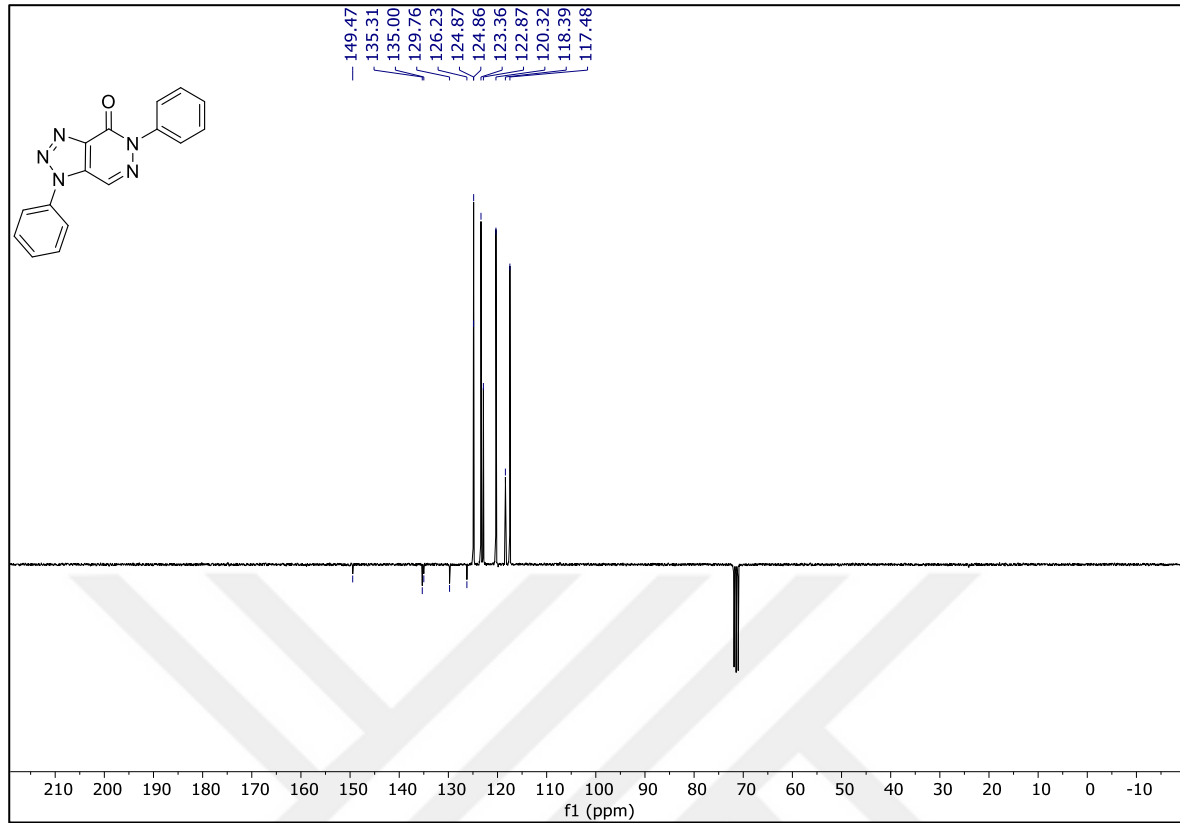
Şekil 4.172. **87d** Bileşiğinin HRMS spektrumu



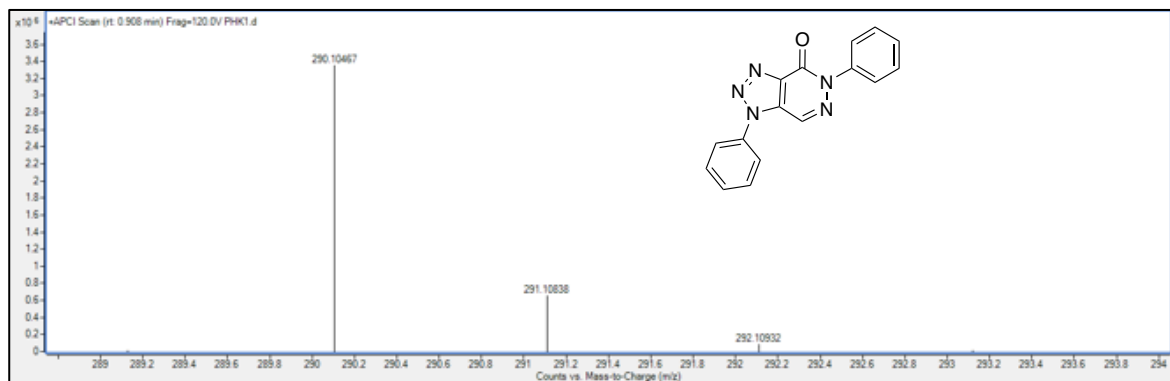
1,5-Difenil-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on (**89a**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc: Heksan (%40:60) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı, % 48, E.N. 189-190°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3056, 2956, 2852, 1701, 1596, 1556. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (b; 1H; -N=C-H); 7,79-7,44 (ç; 10H; Ar-H), ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149,8; 135,3; 135,0; 129,8; 126,2; 124,9; 124,8; 123,4; 122,9; 120,3; 118,4; 117,5. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₆H₁₂N₅O⁺: 290, 1036; bulunan: 290, 1047.



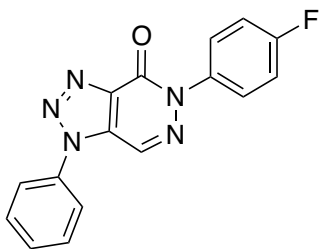
Şekil 4.173. **89a** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



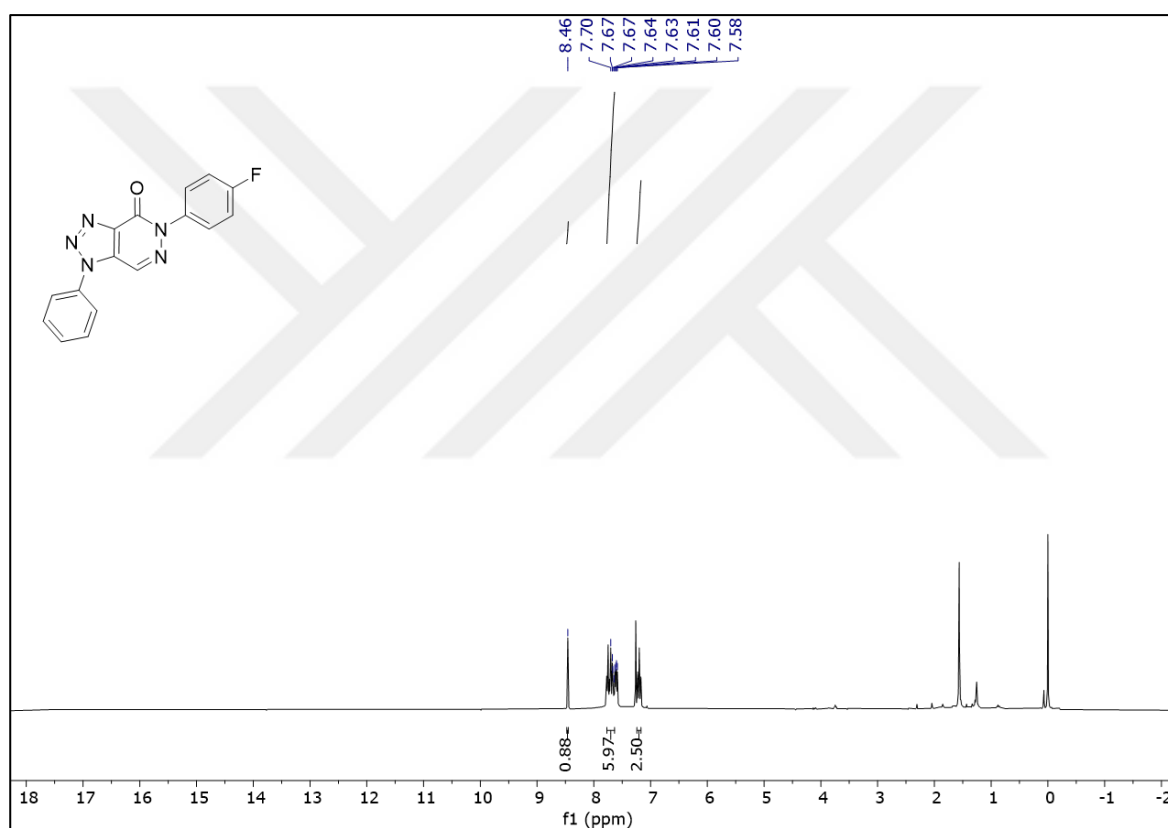
Şekil 4.174. **89a** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



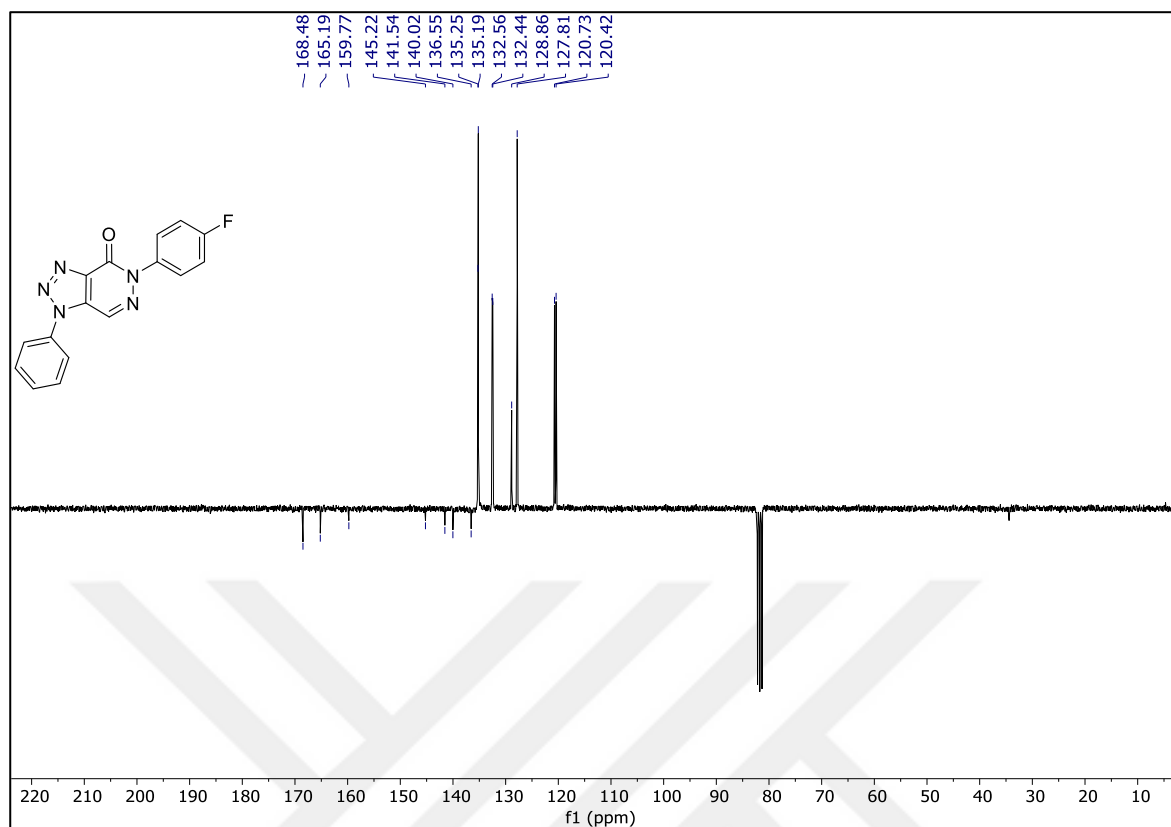
Şekil 4.175. **89a** Bileşiğinin HRMS spektrumu



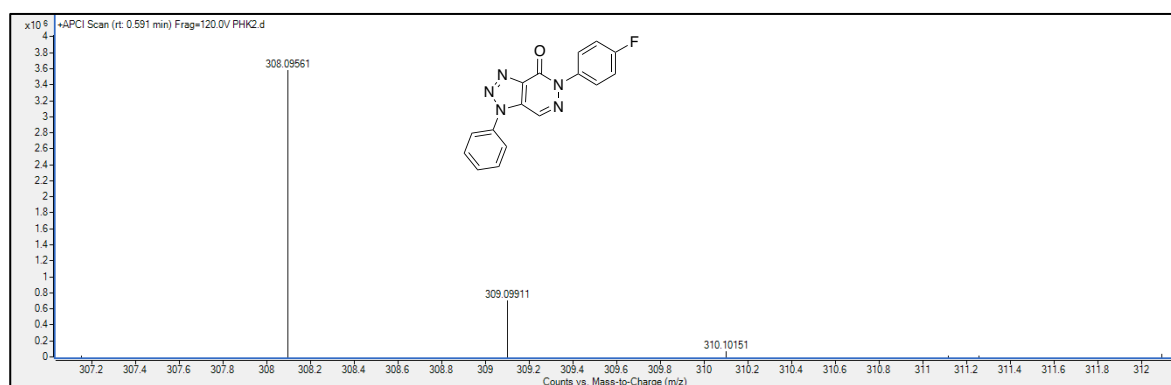
5-(4-Florofenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on (**89b**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc: Heksan (%40:60) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı, % 55, E.N. 191-192°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3066, 2923, 1708, 1604, 1556. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (b; 1H); 7,75 (i; *J* = 8,3 Hz; 2H; Ar-H); 7,70-7,58 (ç; 5H; Ar-H); 7,20 (i; *J* = 8,4 Hz; 2H; Ar-H), ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166,8 (i; *J* = 248,6 Hz); 159,8; 145,2; 141,5; 140,0; 136,6; 135,3; 135,2; 132,5 (d; *J* = 8,7 Hz); 128,9; 127,8; 120,6 (i; *J* = 23,0 Hz). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₆H₁₁N₅OF⁺: 308, 0942; bulunan: 308, 0956.



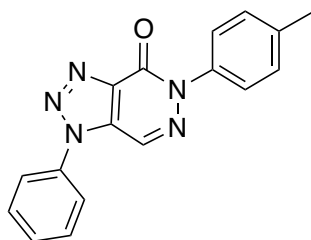
Şekil 4.176. **89b** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



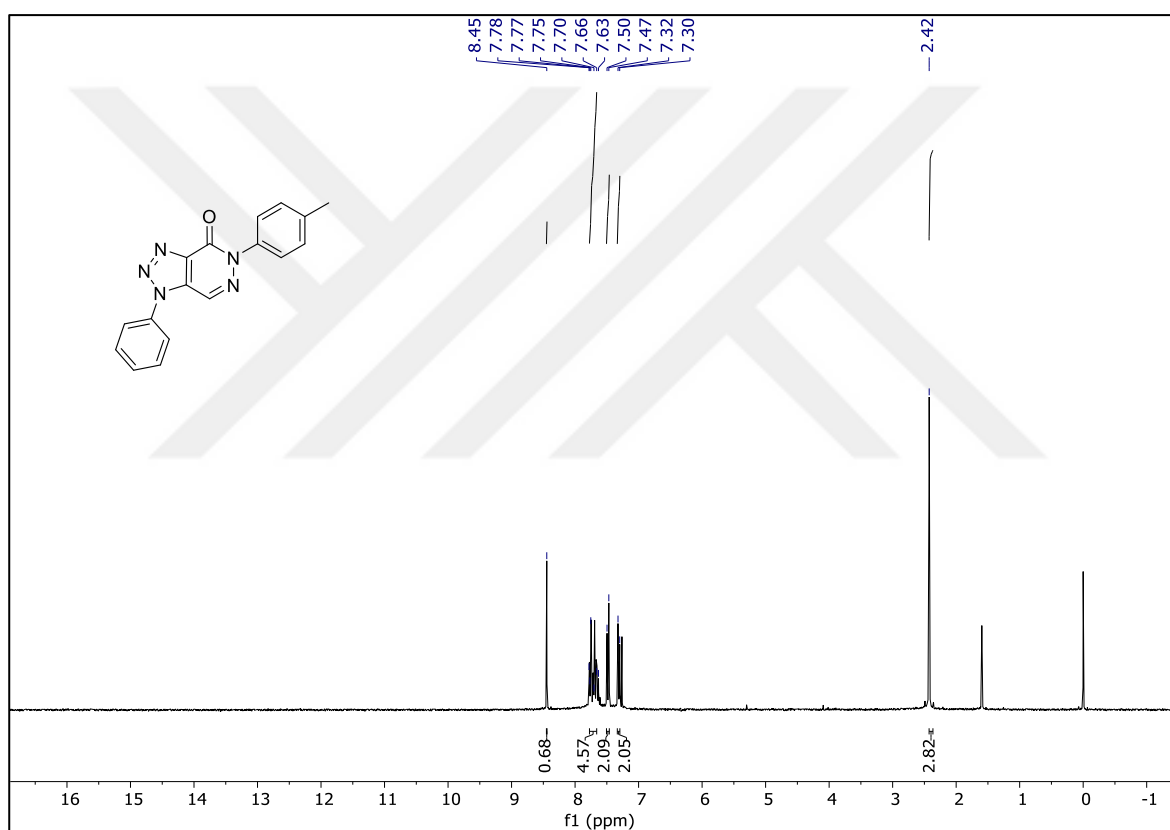
Şekil 4.177. **89b** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



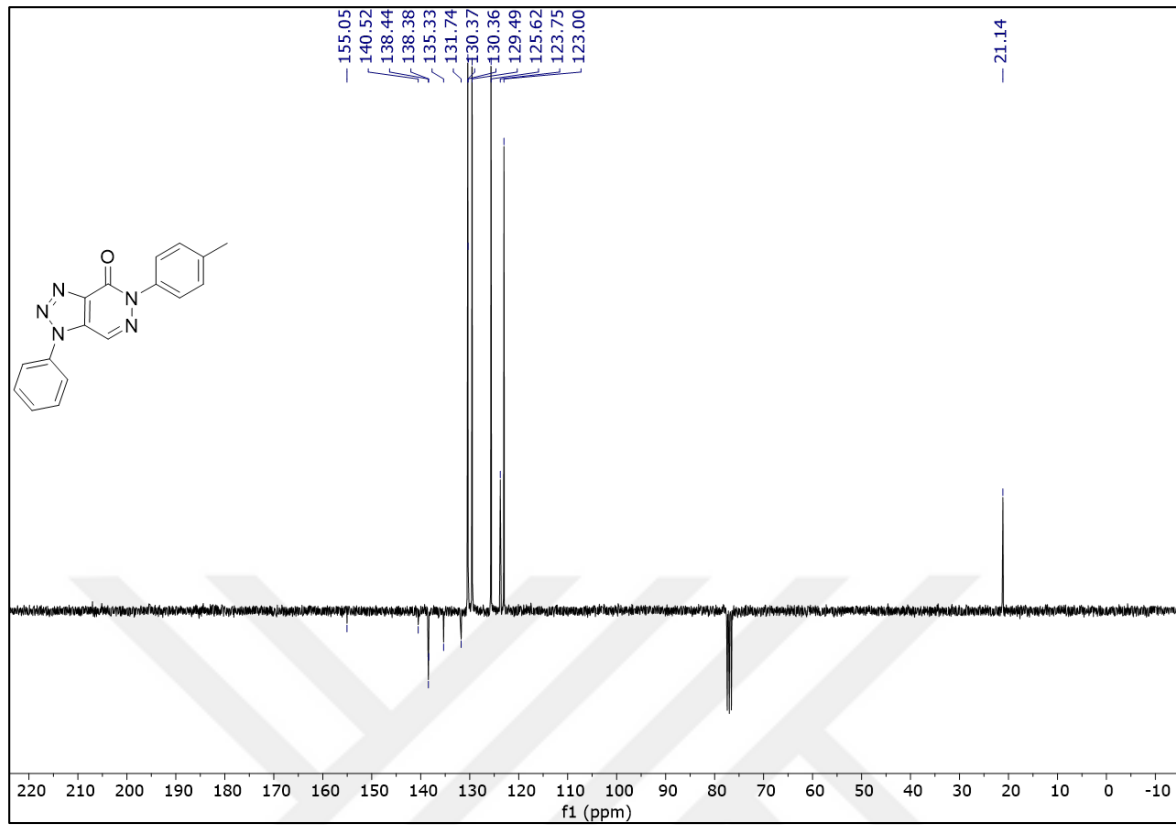
Şekil 4.178. **89b** Bileşiğinin HRMS spektrumu



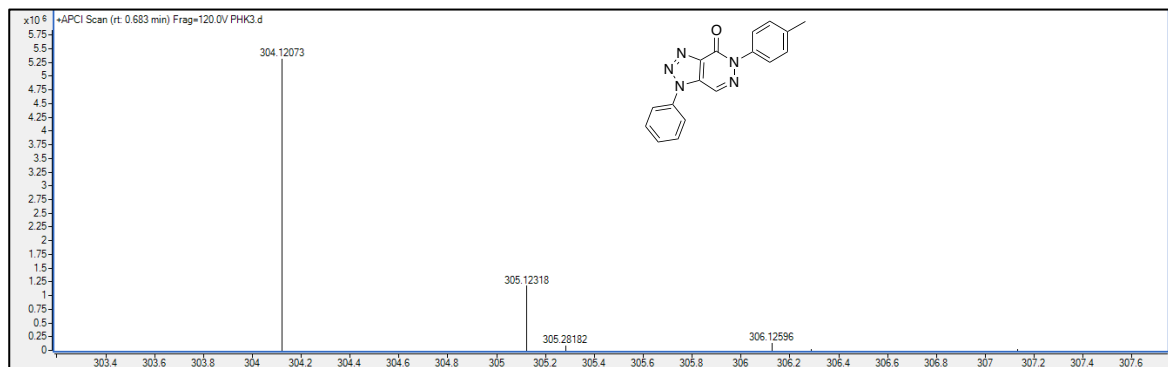
1-Fenil-5-(*p*-tolil)-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on (**89c**): Silika jel dolgu maddesi kullanılarak EtOAc: Heksan (%40:60) çözücü sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz katı, % 40, E.N. 186-188°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3065, 2923, 1699, 1591, 1507. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (b; 1H; -N=C-H); 7,78- 7,63 (ç; 5H; Ar-H); 7,48 (i; *J*=8,5 Hz; 2H; Ar-H); 7,31 (i; *J*=8,7 Hz; 2H; Ar-H); 2,42 (b; 3H; -CH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155,1; 140,5; 138,4; 138,4; 135,3; 131,7; 130,4; 130,4; 129,5; 125,6; 123,8; 123,0; 21,1. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₇H₁₄N₅O⁺: 304, 1193; bulunan: 304, 1207.



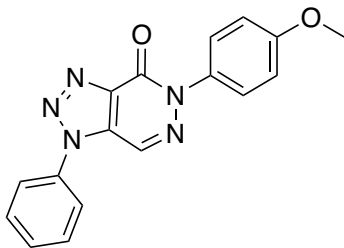
Şekil 4.179. **89c** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



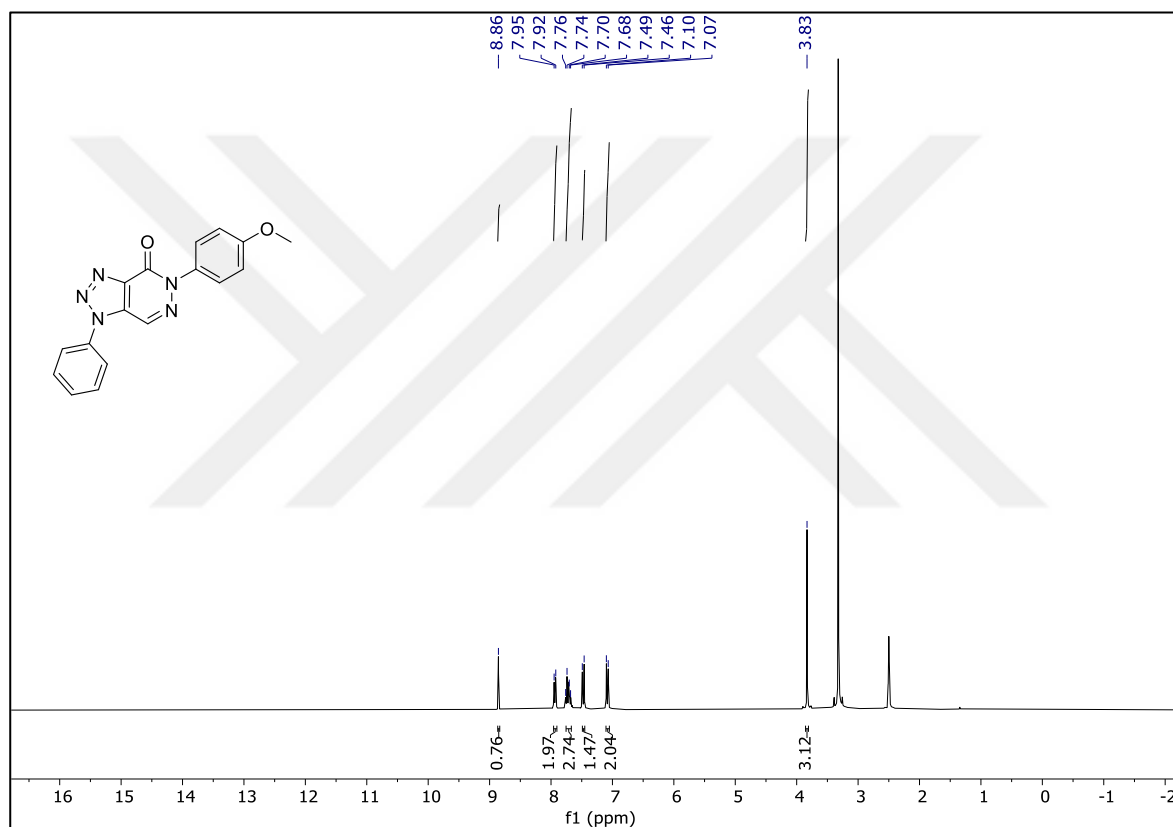
Şekil 4.180. **89c** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



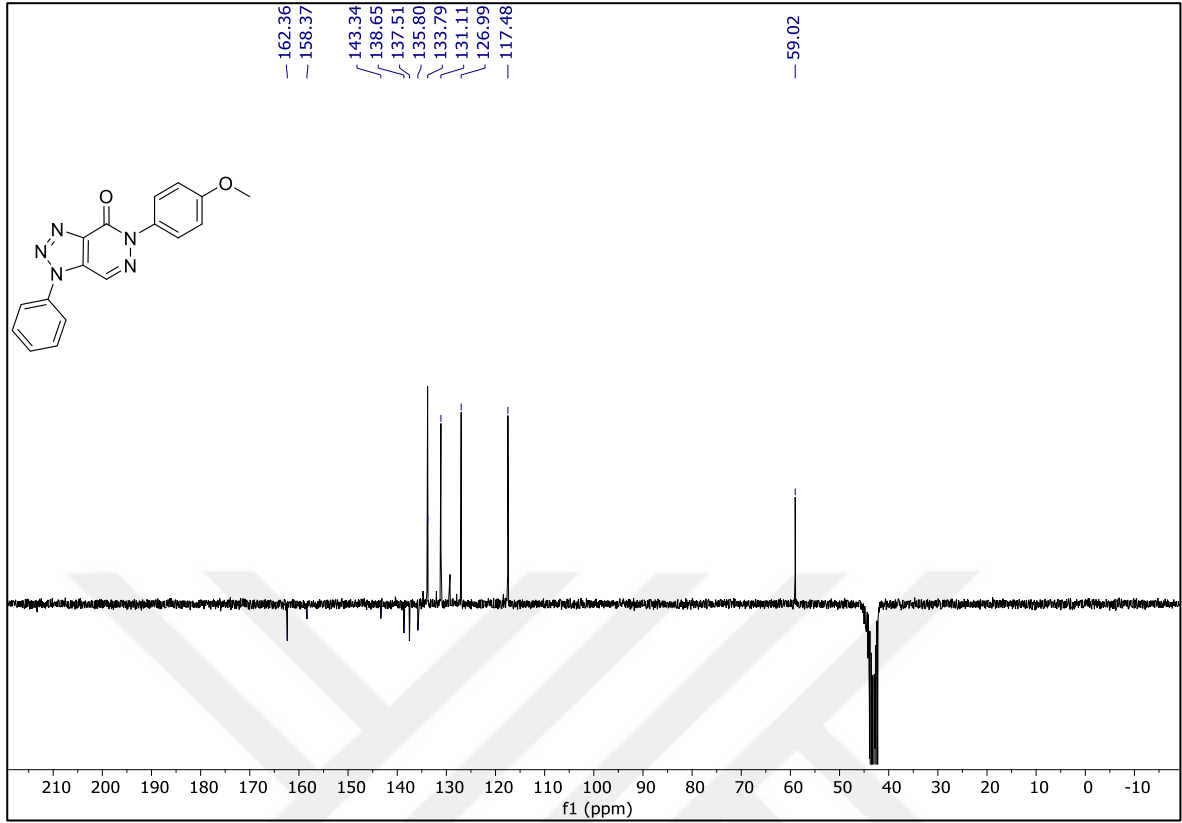
Şekil 4.181. **89c** Bileşiğinin HRMS spektrumu



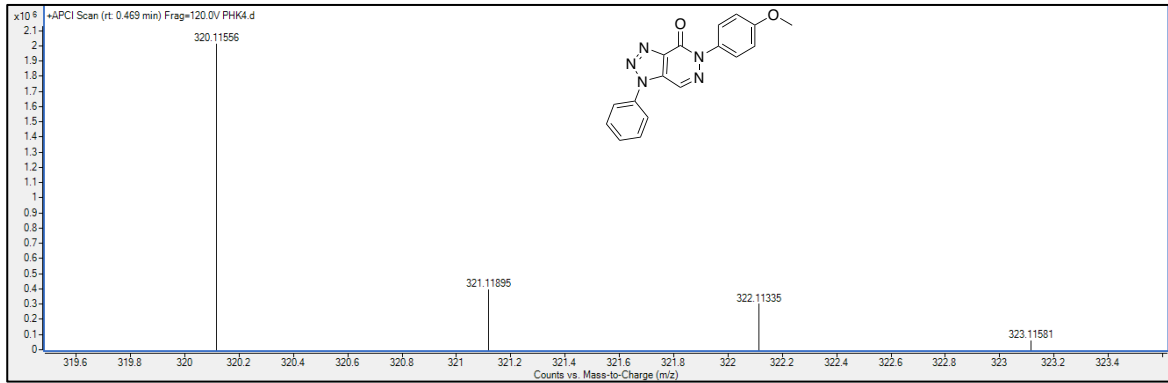
5-(4-Metoksifenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on (**89d**): Elde edilen katılar su ve etil alkolden yıkanarak saflaştırıldı. Beyaz katı, % 45, E.N. >300 °C-Bozundu. IR (ATR, cm⁻¹): 3067, 2967, 2835, 1683, 1605, 1590. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,86 (b; 1H; -N=C-H); 7,95-7,68 (ç; 5H; Ar-H); 7,48 (i; *J*=8,9 Hz; 2H; Ar-H); 7,08 (i; *J*=9,0; 2H; Ar-H); 3,83 (b; 3H; -OCH₃); ¹³C-APT NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162,4; 158,4; 143,3; 138,6; 137,5; 135,8; 133,8; 133,8; 131,1; 129,3; 127,0; 117,5; 59,0. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₇H₁₄N₅O₂⁺: 320, 1142; bulunan: 320, 1156.



Şekil 4.182. **89d** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

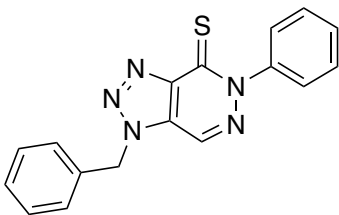


Şekil 4.183. **89d** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

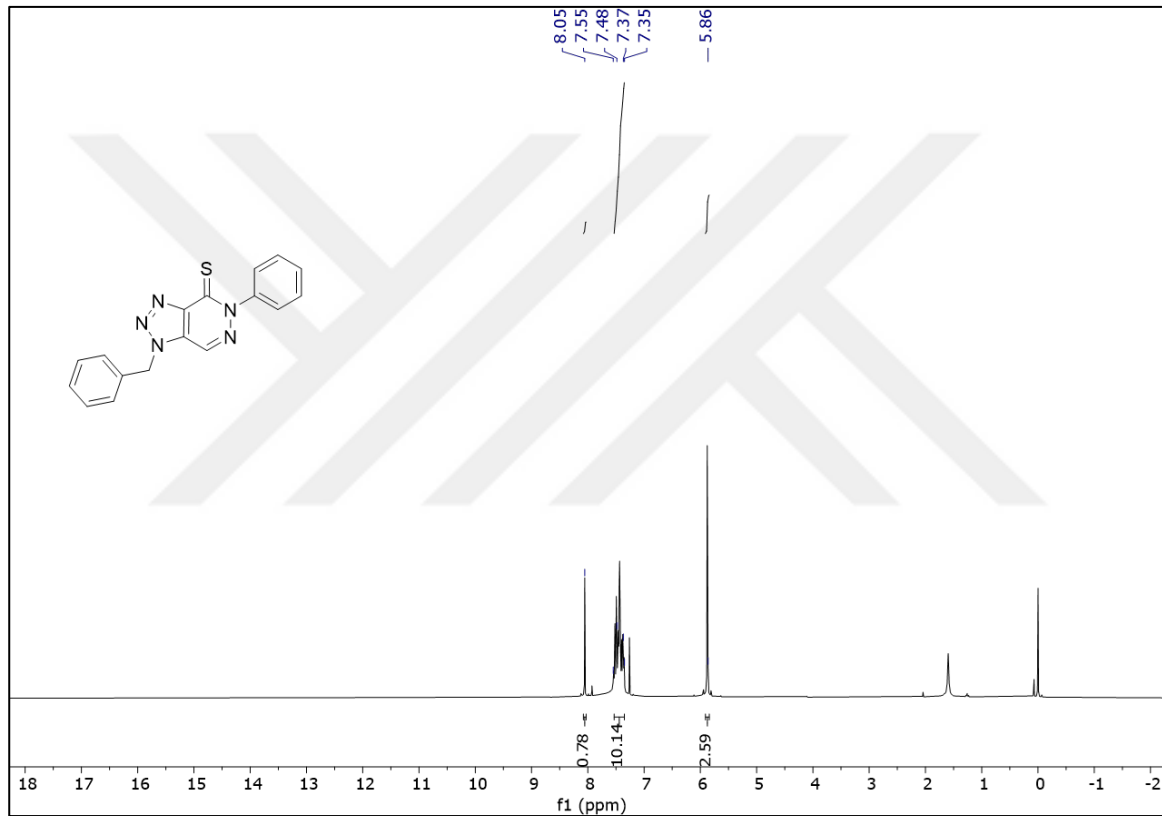


Şekil 4.184. **89d** Bileşiğinin HRMS spektrumu

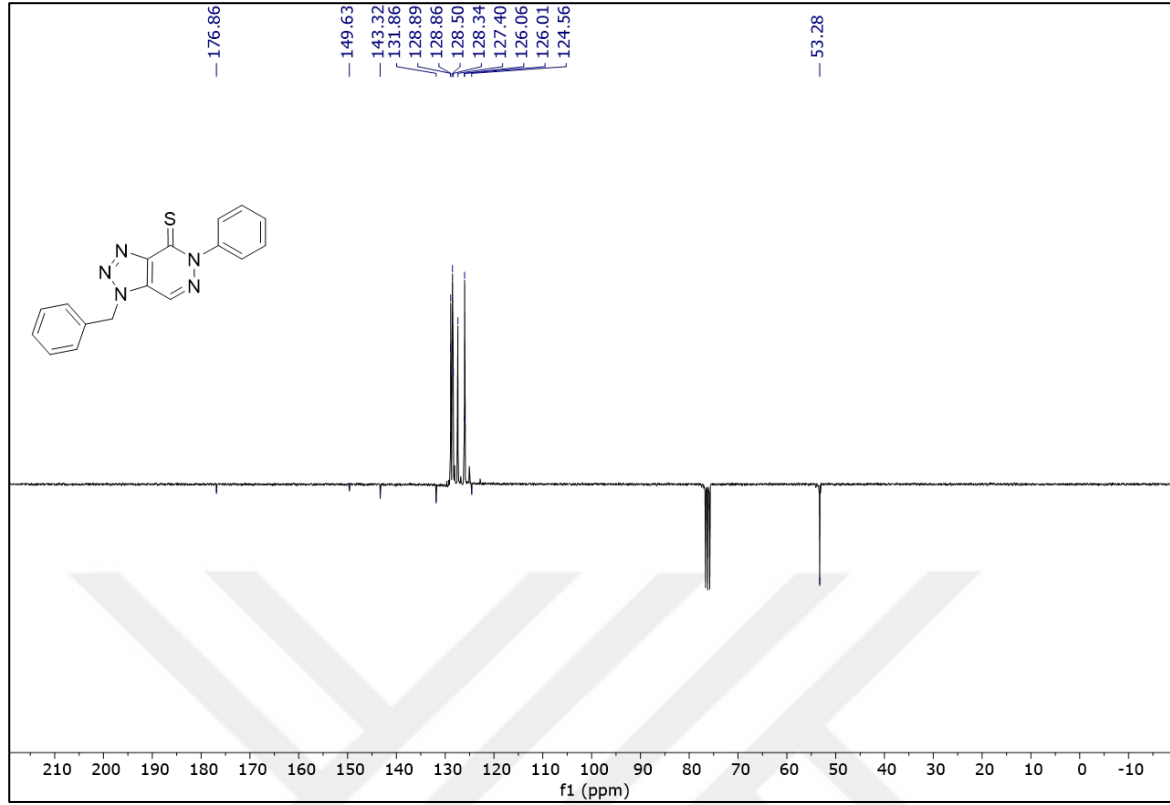
4.2.3. 1,2,3-Triazol-piridazintiyon halkalaşma türevlerinin fiziksel ve spektroskopik bulguları



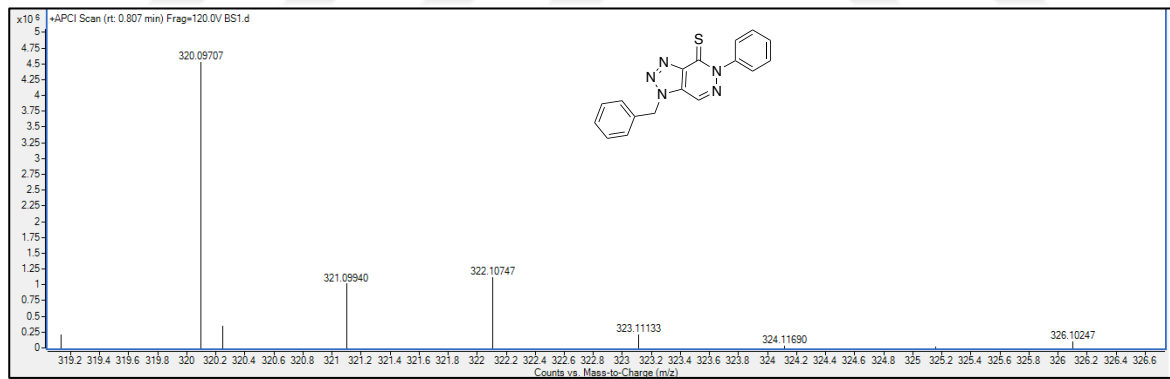
1-Benzil-5-fenil-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-tiyon (**90a**): %20'likten başlayarak %60'luk etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı katı, % 54, E.N. 132-133 °C. IR (ATR, cm⁻¹): 3035, 1582, 1492, 1187. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (b; 1H; -N=C-H); 7,53-7,35 (ç; 10H; Ar-H); 5,88 (b; 2H; -CH₂-); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,9; 149,6; 143,3; 131,9; 128,9; 128,9; 128,5; 128,3; 127,4; 126,1; 126,0; 124,6; 53,3. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₇H₁₄N₅S⁺: 320, 0964; bulunan: 320, 0970.



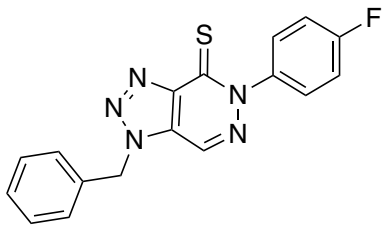
Şekil 4.185. **90a** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.186. **90a** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

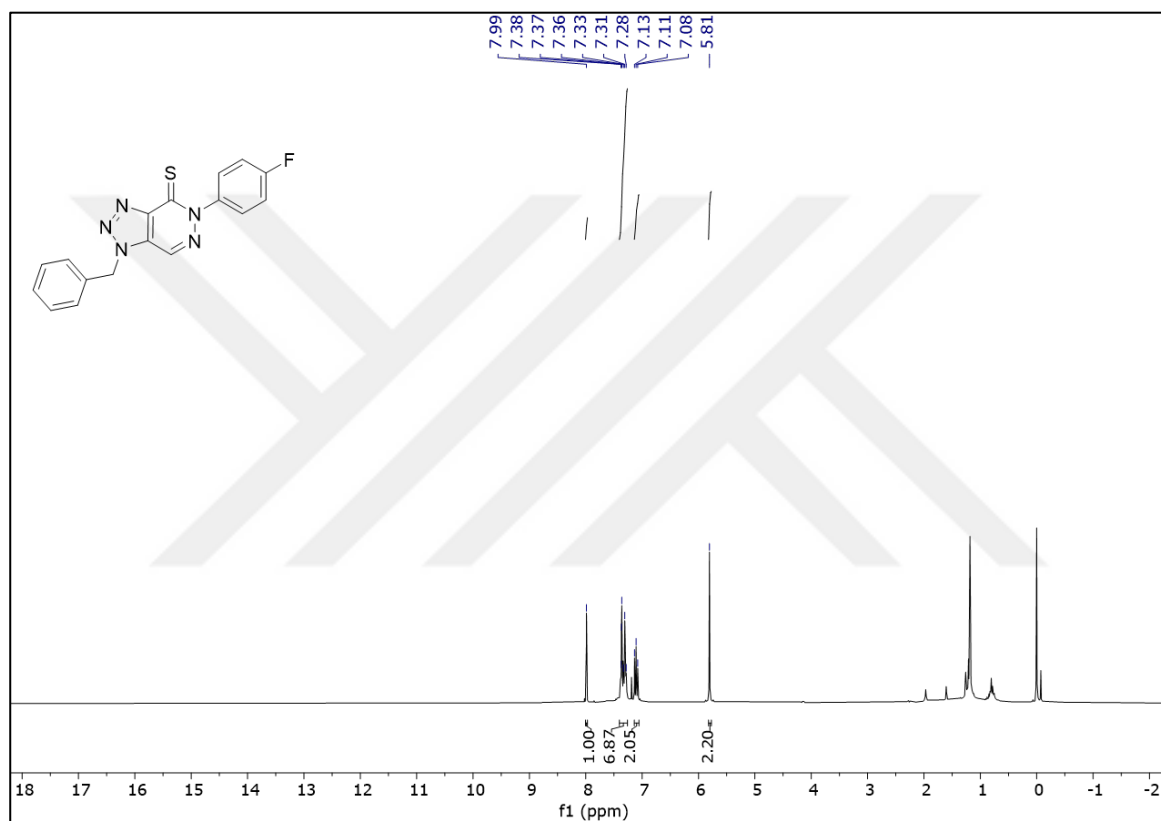


Şekil 4.187. **90a** Bileşiğinin HRMS spektrumu

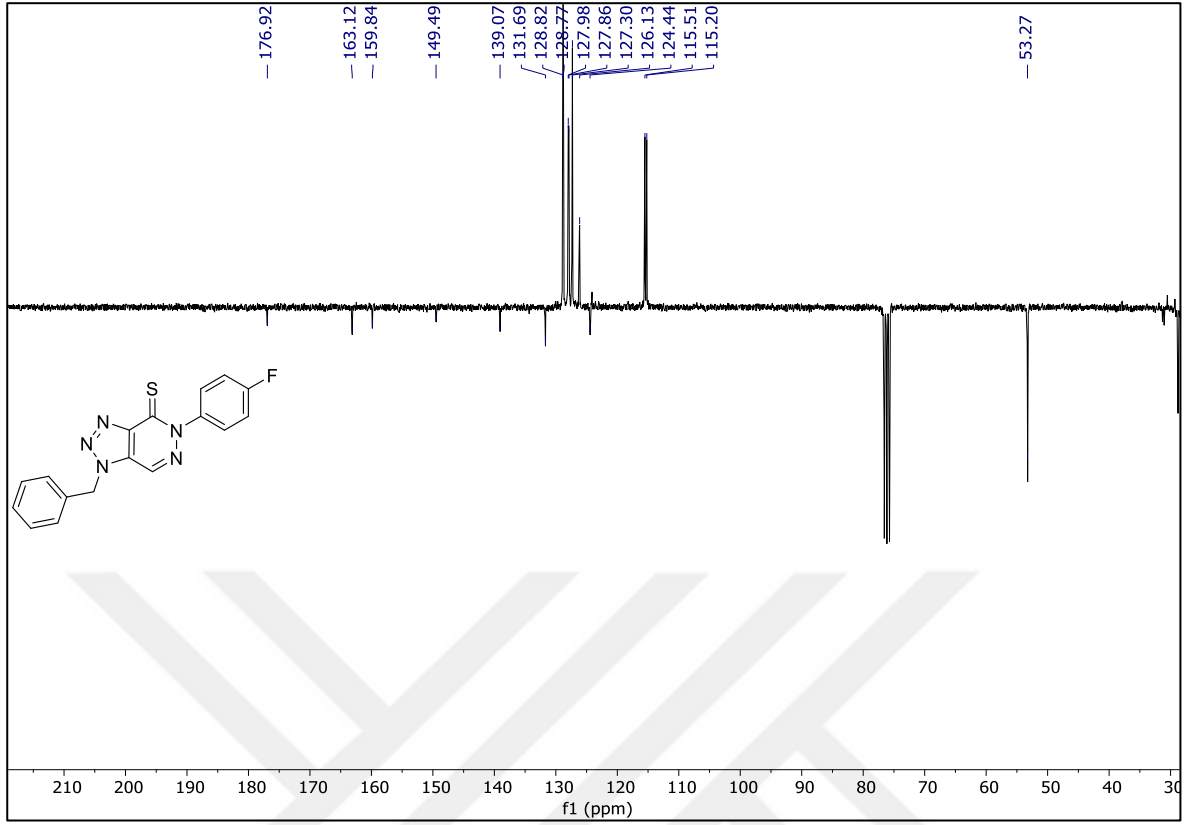


1-Benzil-5-(4-florofenil)-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-tiyon (**90b**):
 %20'likten başlayarak %60'lık etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu

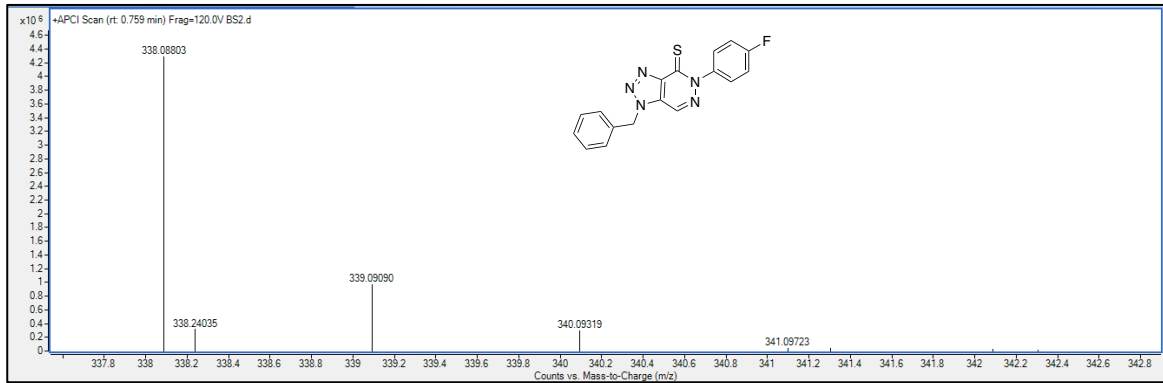
maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı katı, % 56, E.N. 124-125°C. IR (ATR, cm^{-1}): 3035, 2918, 1601, 1582, 1192. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (b; 1H); 7,38- 7,27 (ç; 7H; Ar-H) 7,12 (ç; 2H; Ar-H); 5,79 (b; 2H; $-\text{CH}_2-$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9; 161,5 (i; $J = 247,5$ Hz) 149,5; 139,1; 131,7; 128,8; 128,8; 128,0; 127,3; 126,1; 124,4; 115,4 (i; $J = 23,1$ Hz); 53,3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SF}^+$: 338, 0870; bulunan: 338, 0880.



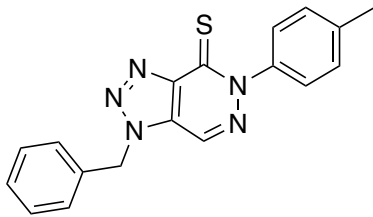
Şekil 4.188. **90b** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.189. **90b** Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



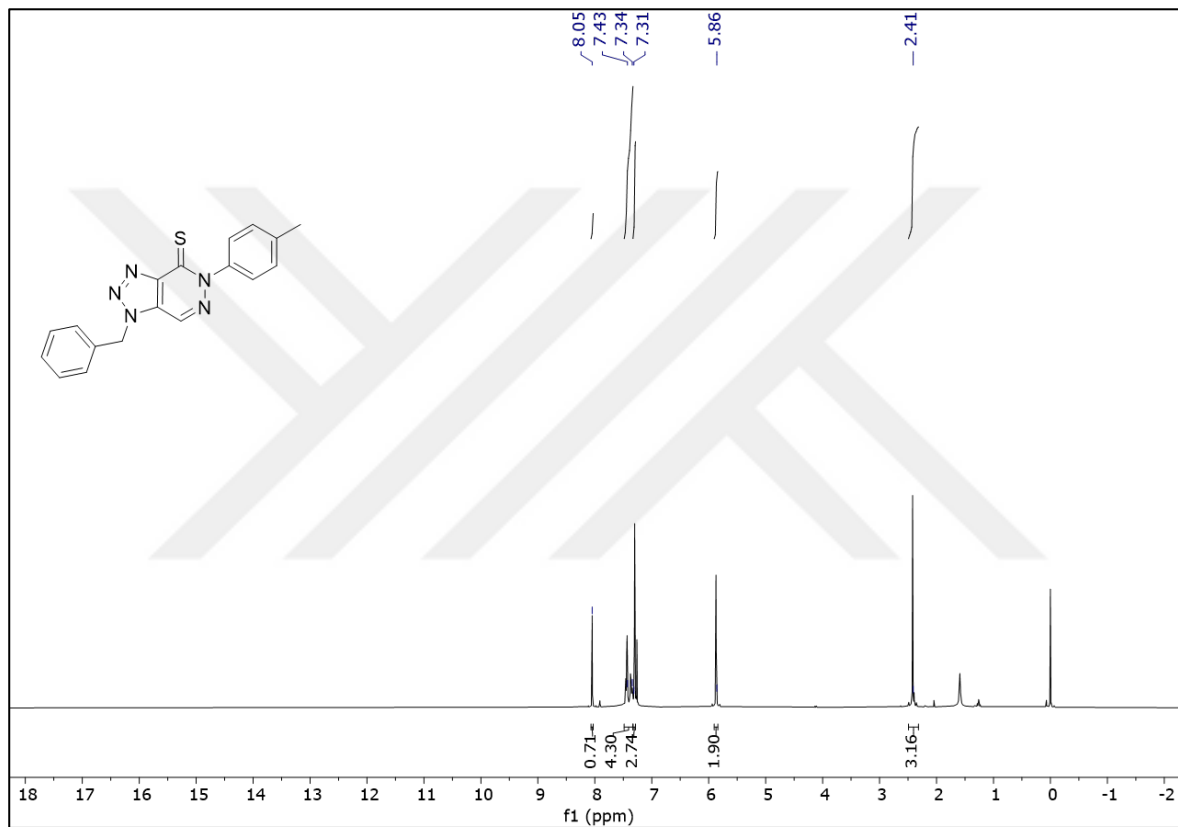
Şekil 4.190. **90b** Bileşiğinin HRMS spektrumu



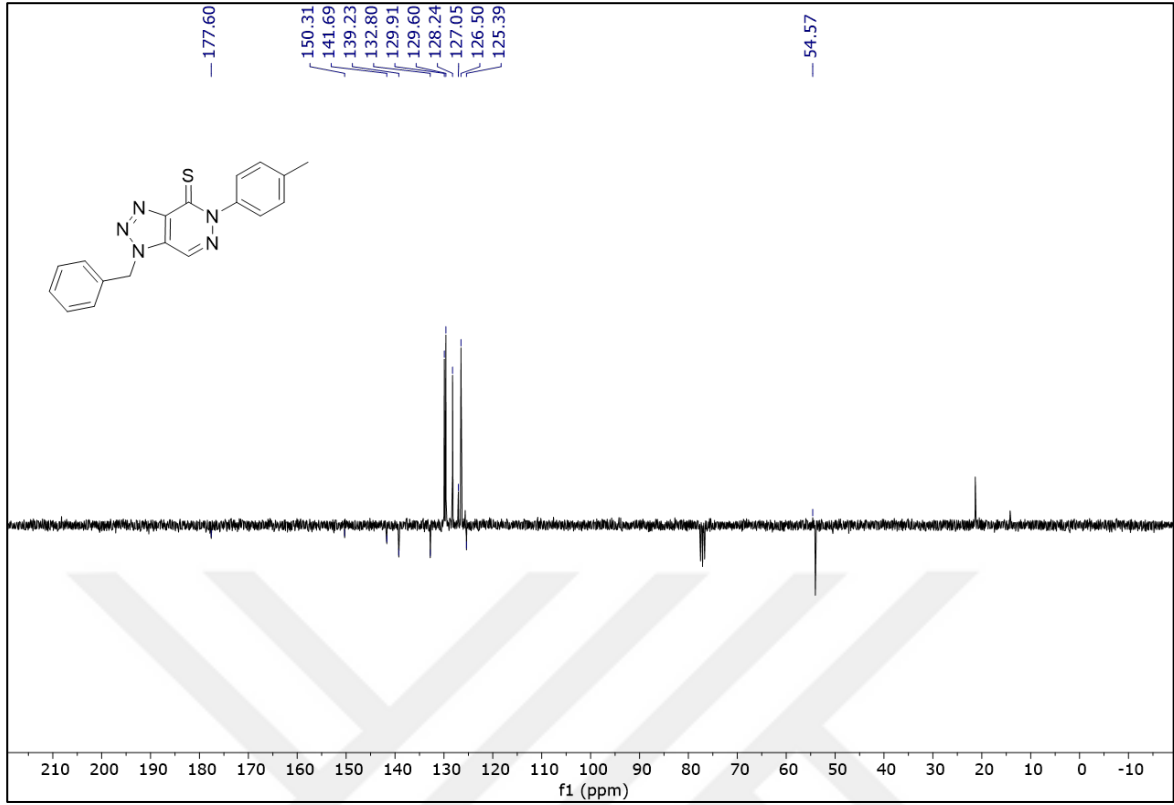
1-Benzil-5-(*p*-tolil)-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-tiyon (**90c**):

%20'likten başlayarak %60'lık etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu

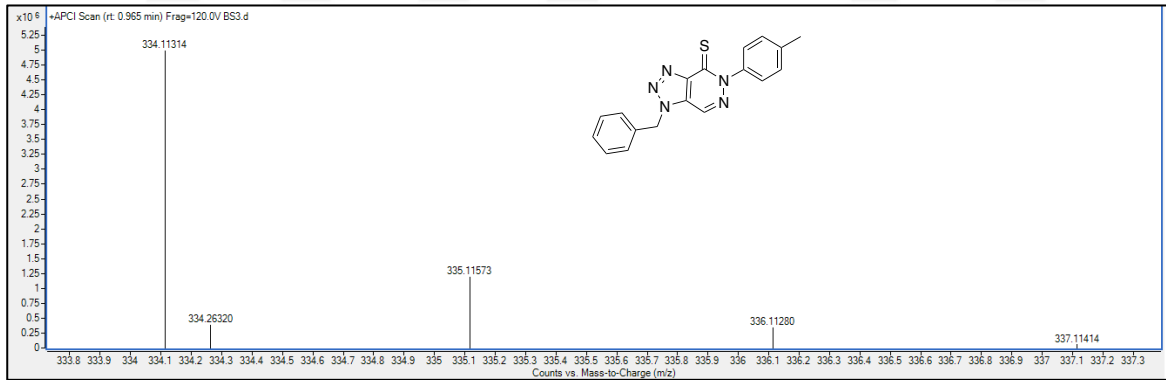
maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı katı, %66, E.N. 134-135°C. IR (ATR, cm^{-1}): 3030, 2918, 1579, 1508, 1180. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (b; 1H; Ar-H); 7,45-7,30 (ç; 9H; Ar-H); 5,87 (b; 2H; $-\text{CH}_2-$); 2,41 (b; 3H; $-\text{CH}_3$); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6; 150,3; 141,7; 139,2; 132,8; 129,9; 129,6; 129,6; 128,2; 127,1; 126,5; 125,4; 54,0; 21,3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{S}^+$: 334, 1121; bulunan: 334, 1131.



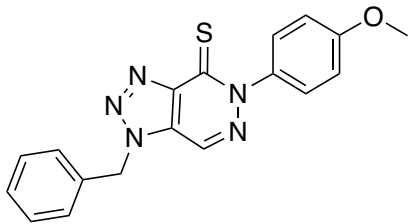
Şekil 4.191. **90c** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.192. 90c Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

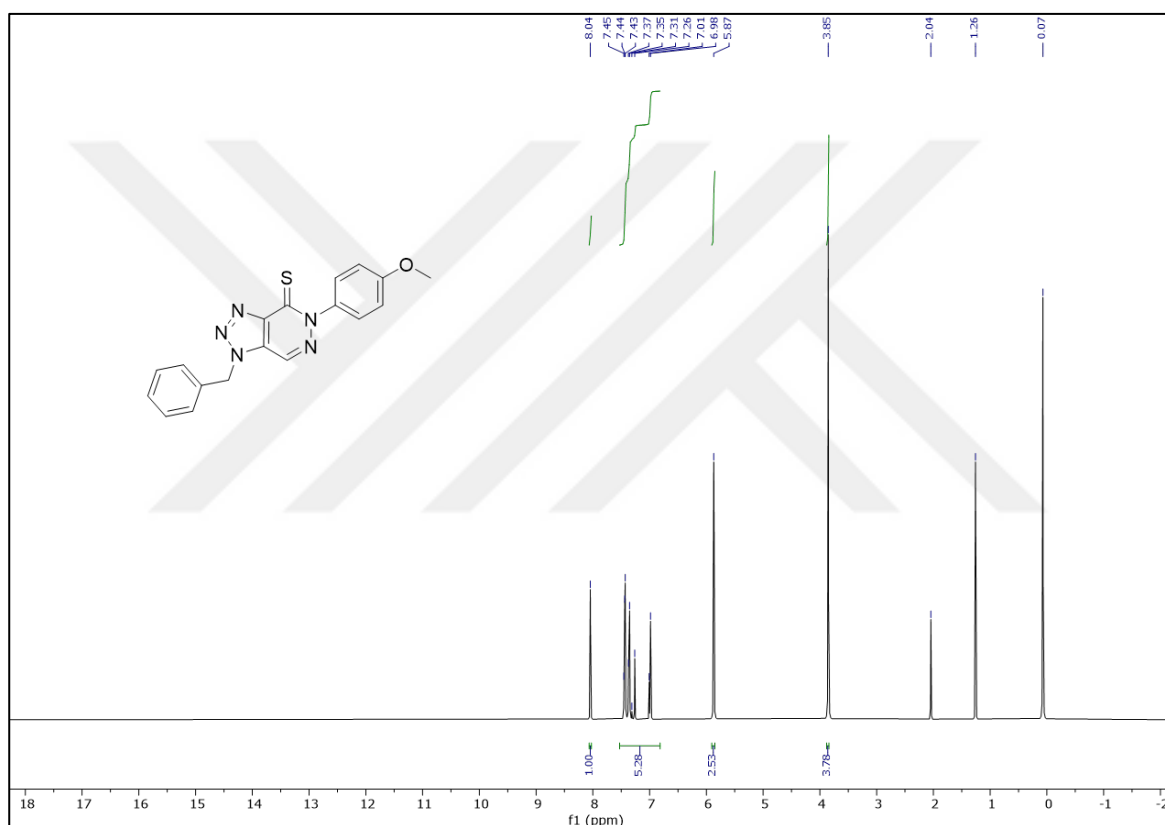


Şekil 4.193. 90c Bileşiğinin HRMS spektrumu

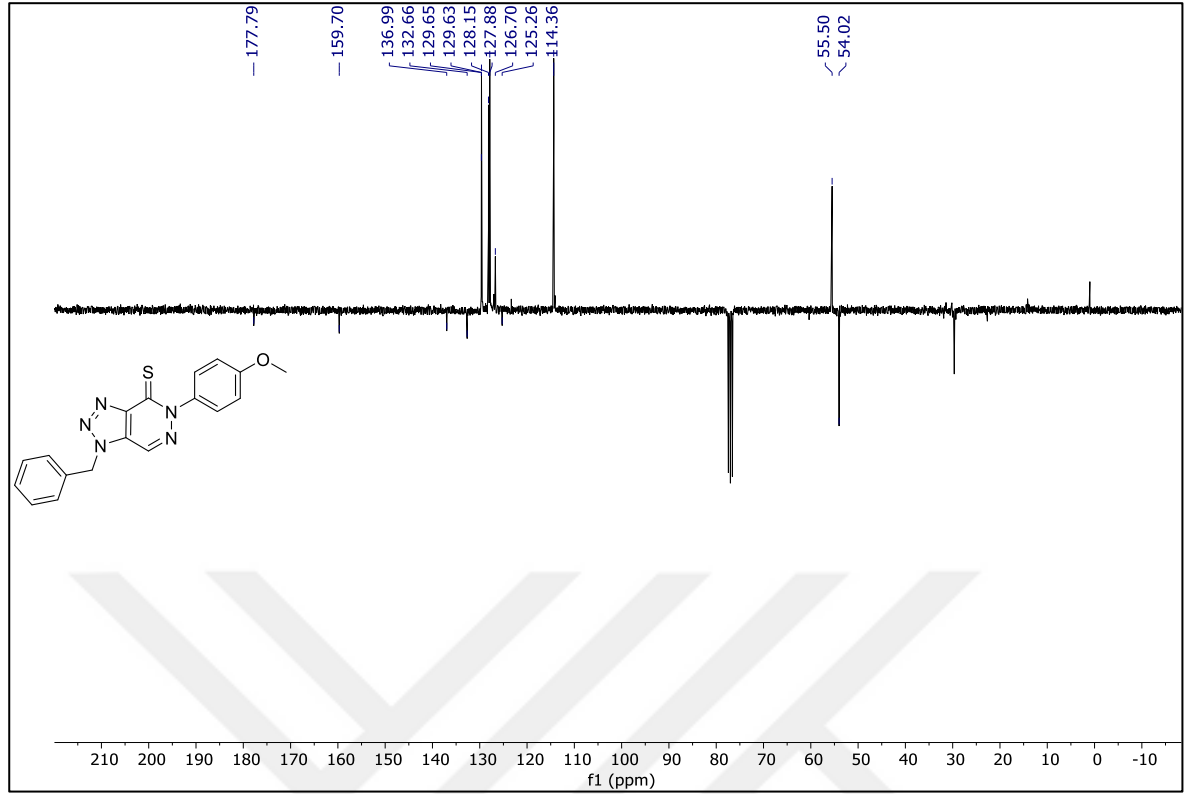


1-Benzil-5-(4-metoksifenil)-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-tiyon (90d):
%20'likten başlayarak %60'lık etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu

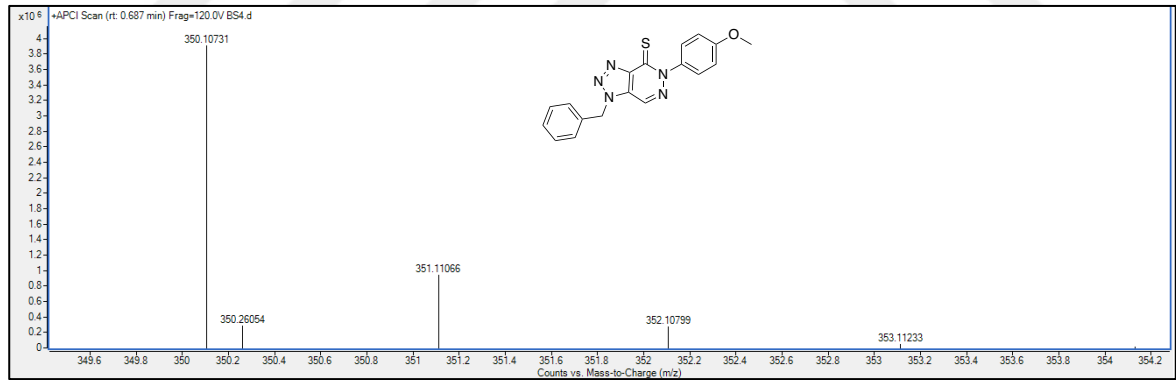
maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kırmızı katı, %36, E.N. 136-138°C. IR (ATR, cm^{-1}): 3042, 2919, 1595, 1505, 1190. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s; 1H); 7,43-7,36 (ç; 5H); 7,33 (i; $J=8,0$ Hz; 2H); 6,99 (i; $J=8,0$ Hz; 2H) 5,87 (b; 2H); 3,84 (b; 3H), ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,1; 159,1; 149,6; 136,4; 132,1; 129,0; 127,5; 127,3; 126,3; 124,7; 113,7; 54,9; 53,4 (^{13}C -APT NMR'da 14 sinyal yerine 13 farklı çevreye sahip C piki görülmüştür); HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OS}^+$: 350, 1070; bulunan: 350, 1073.



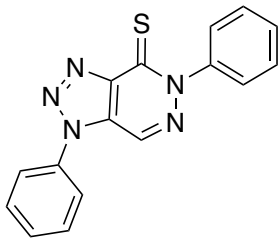
Şekil 4.194. **90d** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.195. 90d Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

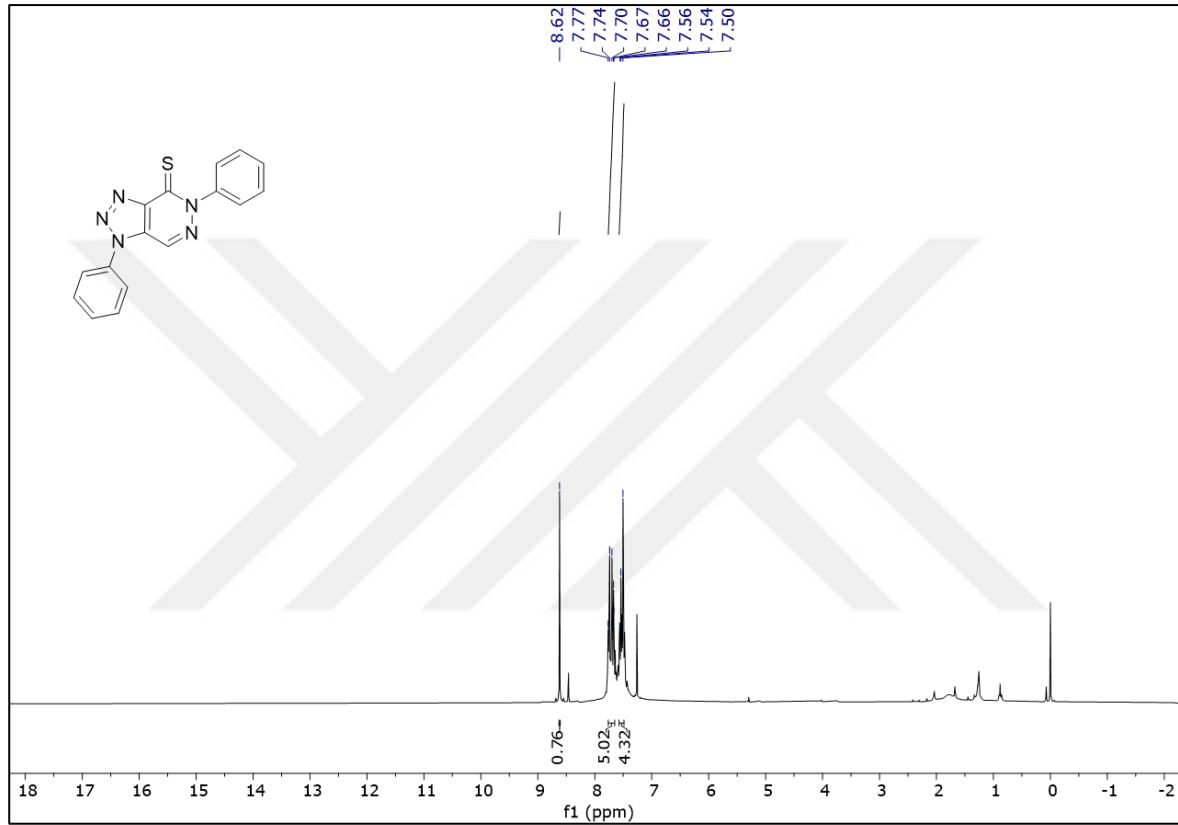


Şekil 4.196. 90d Bileşiğinin HRMS spektrumu

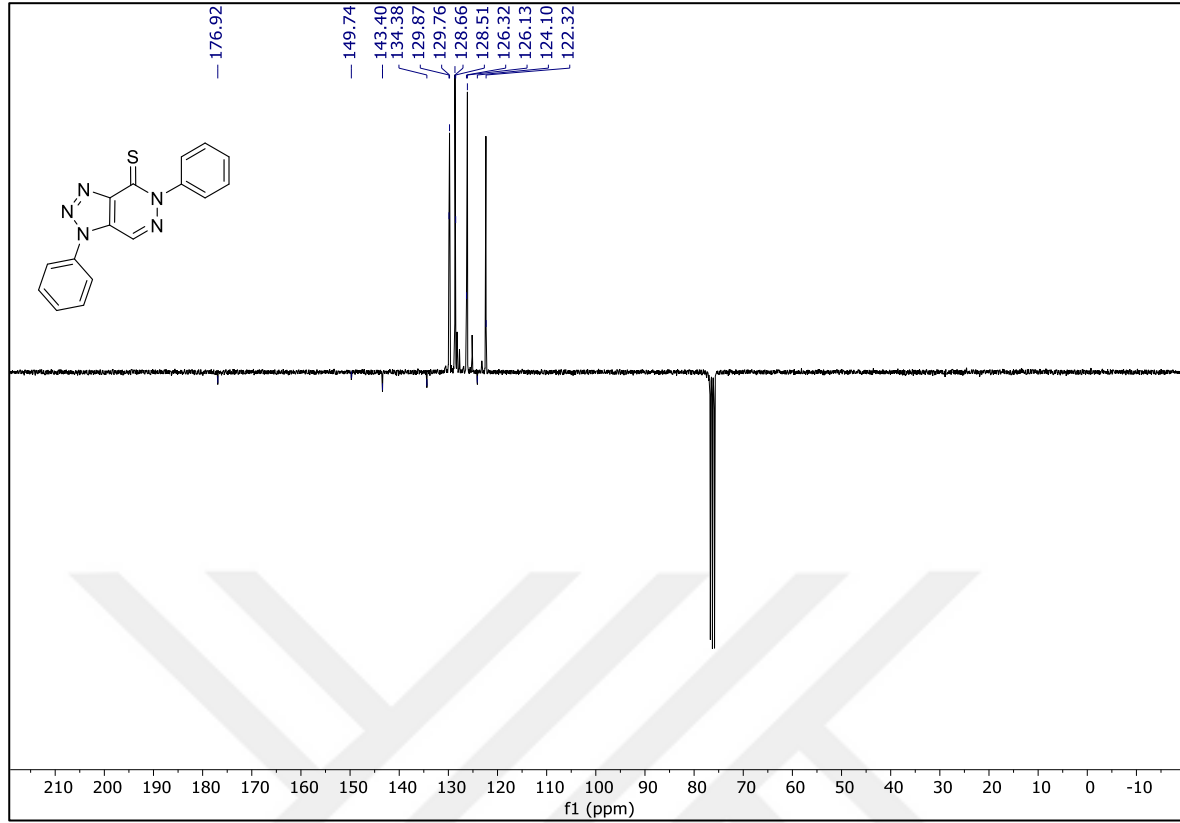


1,5-Difenil-1,5-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]piridazin-4-tiyon (91a): %20'likten başlayarak %60'lık etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu maddesi

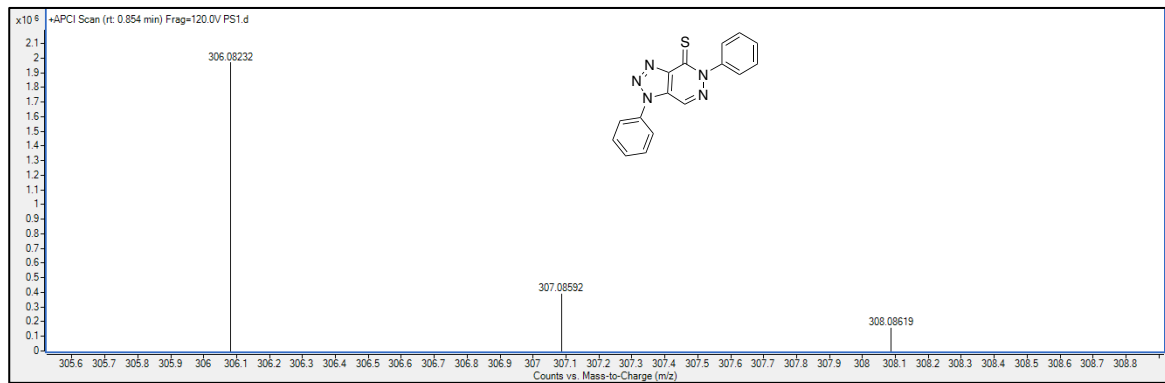
kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı katı, % 41, E.N. 162-163 °C. IR (ATR, cm^{-1}): 3067, 2919, 1594, 1574, 1214. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (b; 1H; $\text{N}=\text{C}-\text{H}$); 7,80- 7,50 (ç; 10H; Ar-H); ^{13}C -APT NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9; 149,7; 143,4; 134,4; 129,9; 129,8; 128,7; 128,5; 126,3; 126,1; 124,1; 122,3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{S}^+$: 306, 0808; bulunan: 306, 0823.



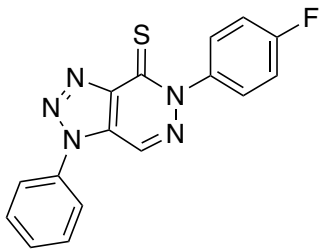
Şekil 4.197. **91a** Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



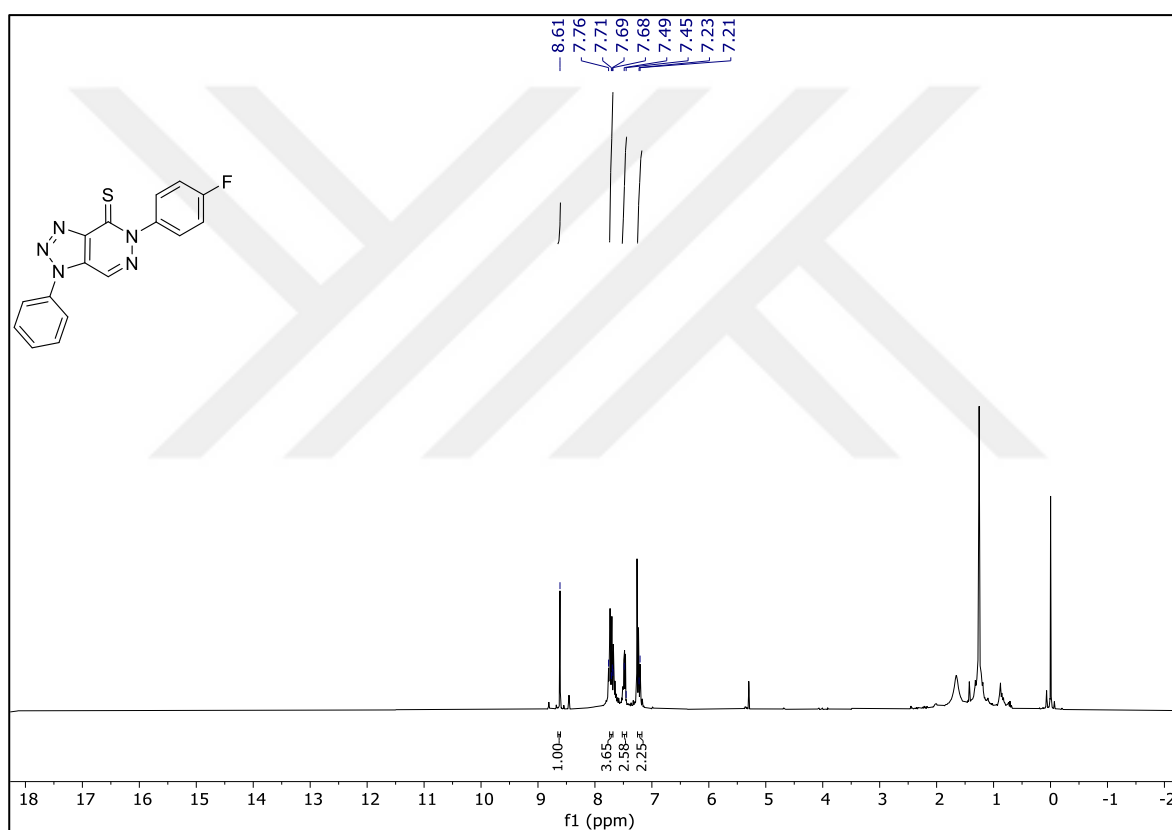
Şekil 4.198. **91a** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



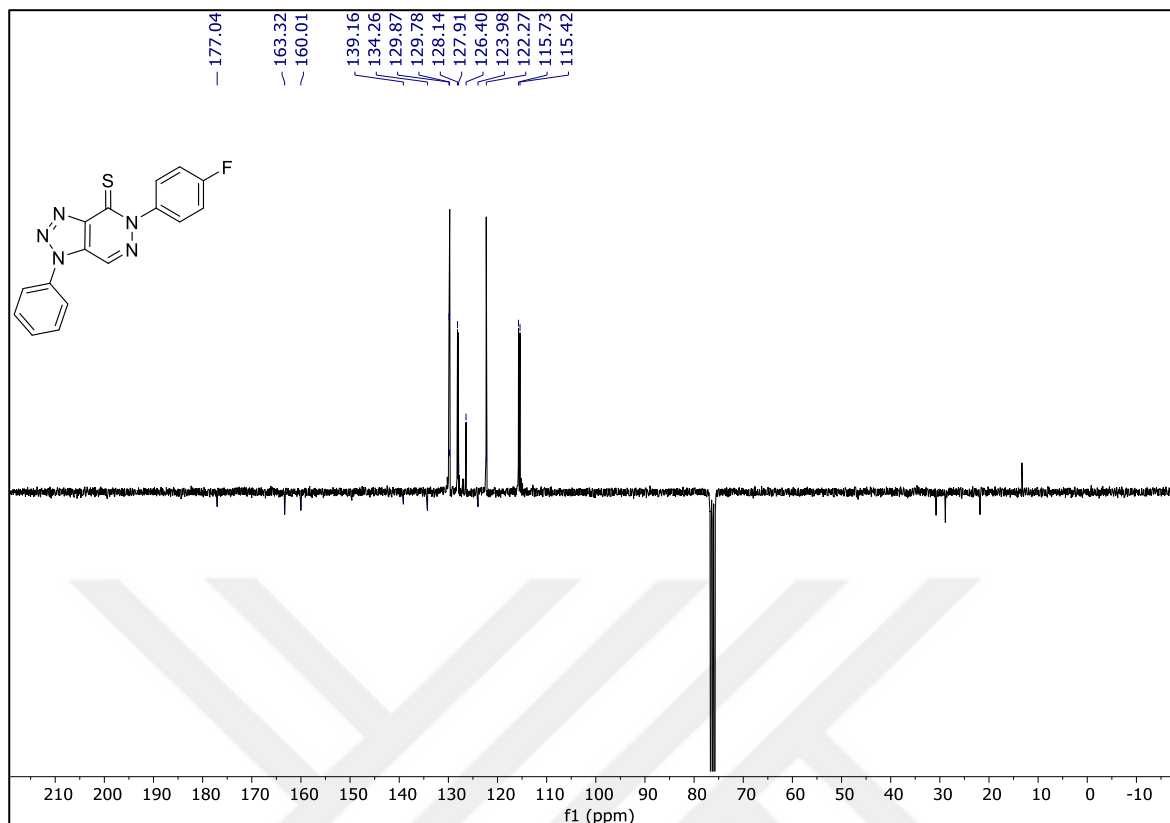
Şekil 4.199. **91a** Bileşiğinin HRMS spektrumu



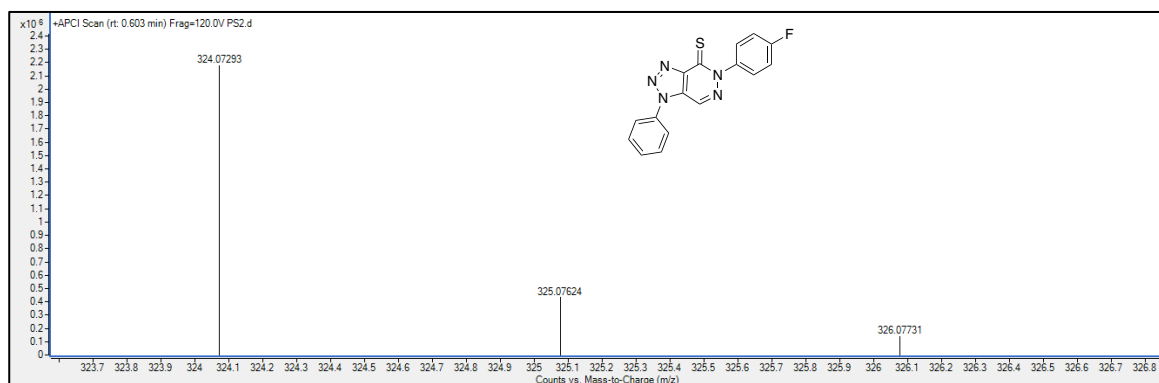
5-(4-Florofenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-tiyon (**91b**): %20'likten başlayarak %60'lık etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı Sarı katı, %56, E.N. 164-165°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3068, 2922, 1574, 1499, 1213. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (b; 1H; N=C-H), 7,71 (ç; 4H; Ar-H); 7,49 (ç; 3H; Ar-H); 7,21 (ç; 2H; Ar-H); ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,0; 161,7 (d; *J* = 249,7 Hz); 139,2; 134,3; 129,9; 129,8; 128,1; 127,9; 126,4; 124,0; 122,3; 115,6 (d; *J* = 23,1 Hz). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₆H₁₁N₅SF⁺: 324, 0714; bulunan: 324, 0729.



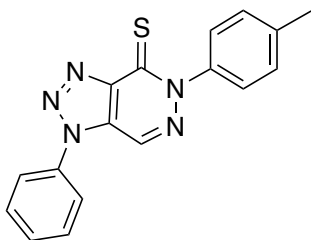
Şekil 4.200. **91b** Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



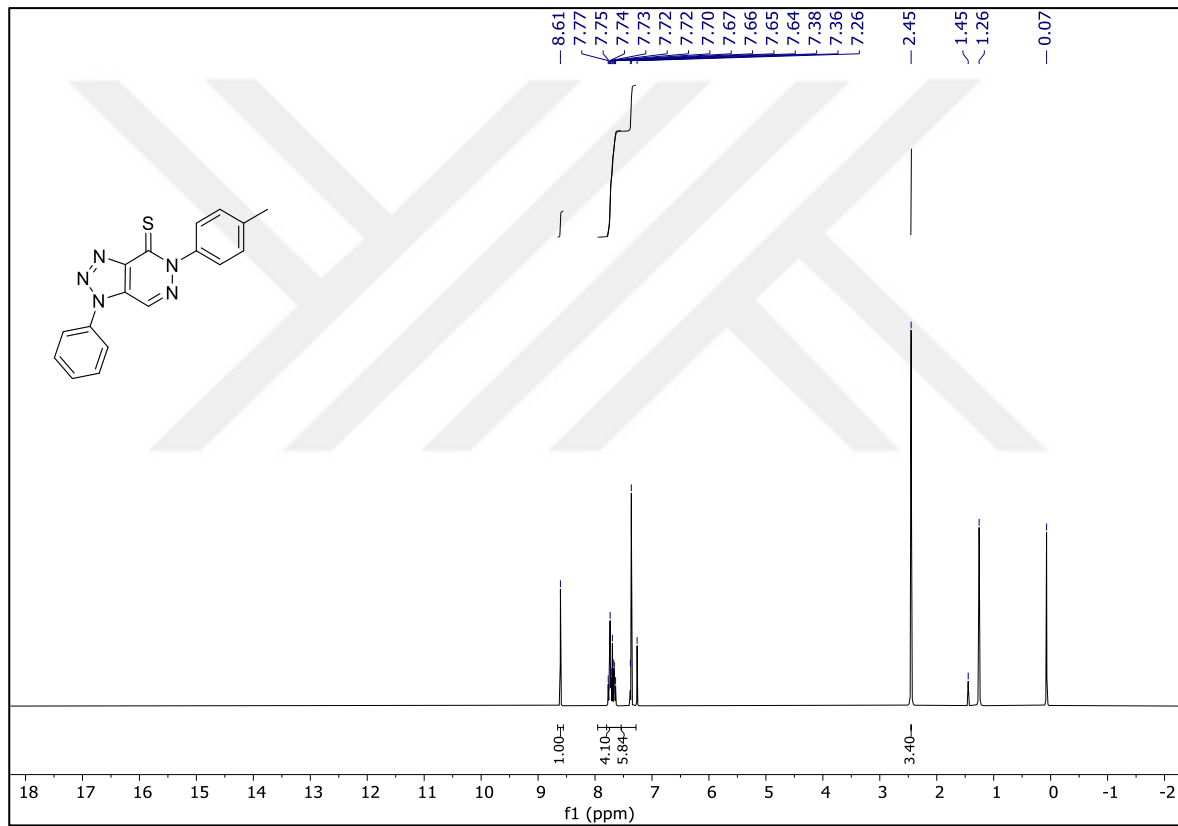
Şekil 4.201. **91b** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



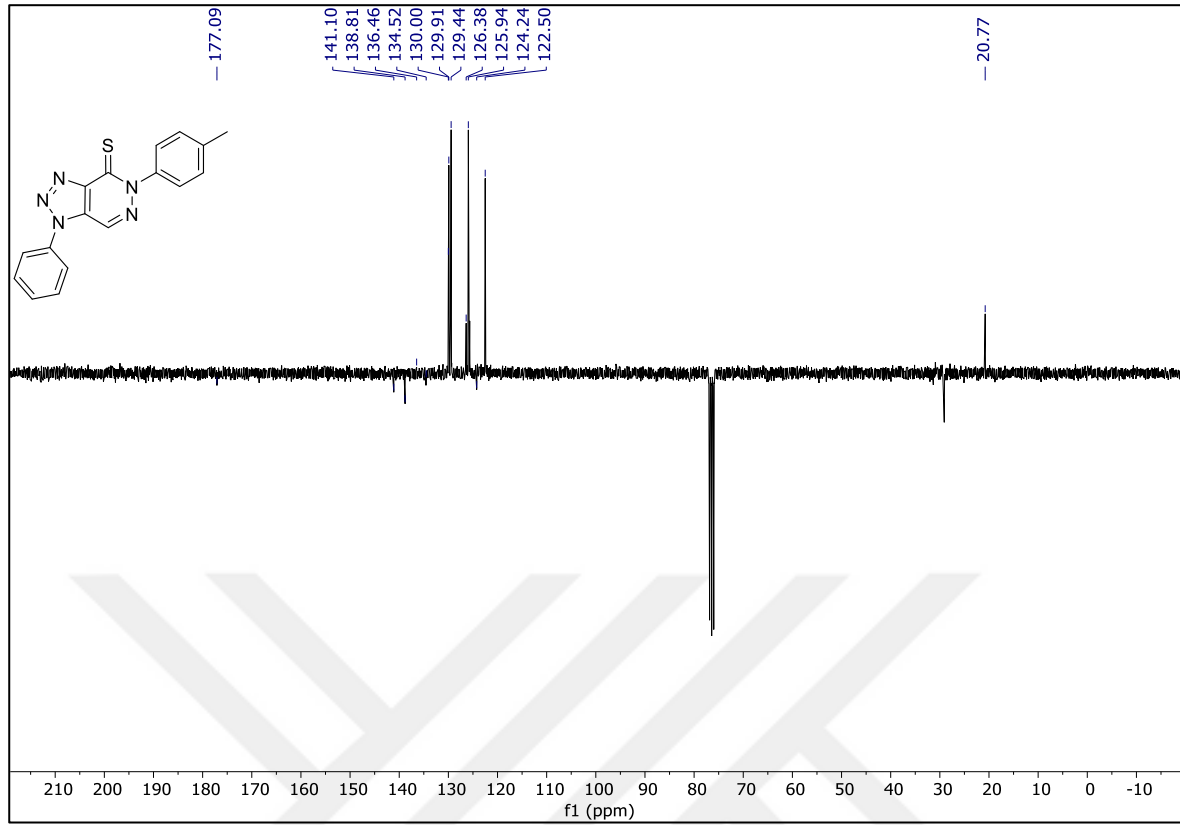
Şekil 4.202. **91b** Bileşiğinin HRMS spektrumu



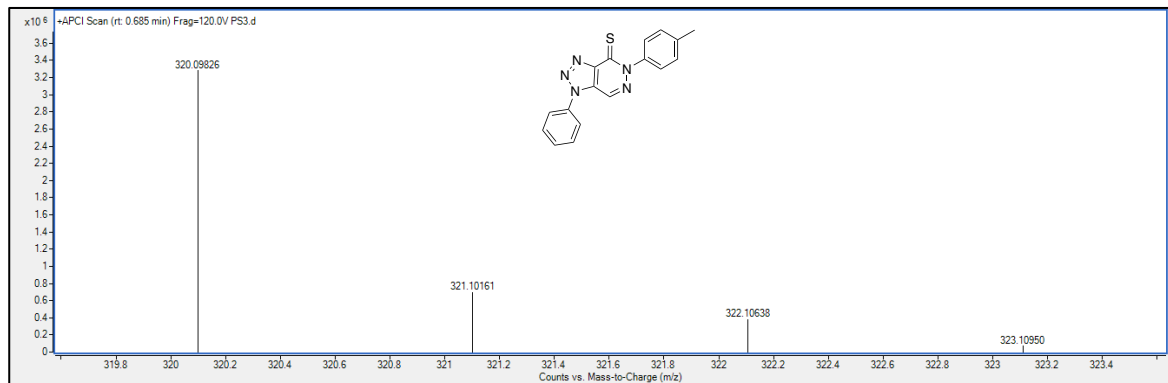
1-Fenil-5-(*p*-tolil)-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-tiyon (91c):
 %20'likten başlayarak %60'lık etil asetat içeren heksan çözücü sisteminden silika jel dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Turuncu katı, % 38, E.N. 164-165°C. IR (ATR, cm⁻¹): 3063, 2919, 1500, 1219. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (b; 1H; -N=C-H); 7,77-7,26 (ç; 9H; Ar-H); 3,84 (b; 3H; -CH₃), ¹³C-APT NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1; 141,1; 138,8; 136,5; 134,5; 130,0; 129,9; 129,4; 126,4; 125,9; 124,2; 122,5; 20,8; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ hesaplanan C₁₇H₁₄N₅S⁺: 320, 0964; bulunan: 320, 0983.



Şekil 4.203. 91c Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4.204. **91c** Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



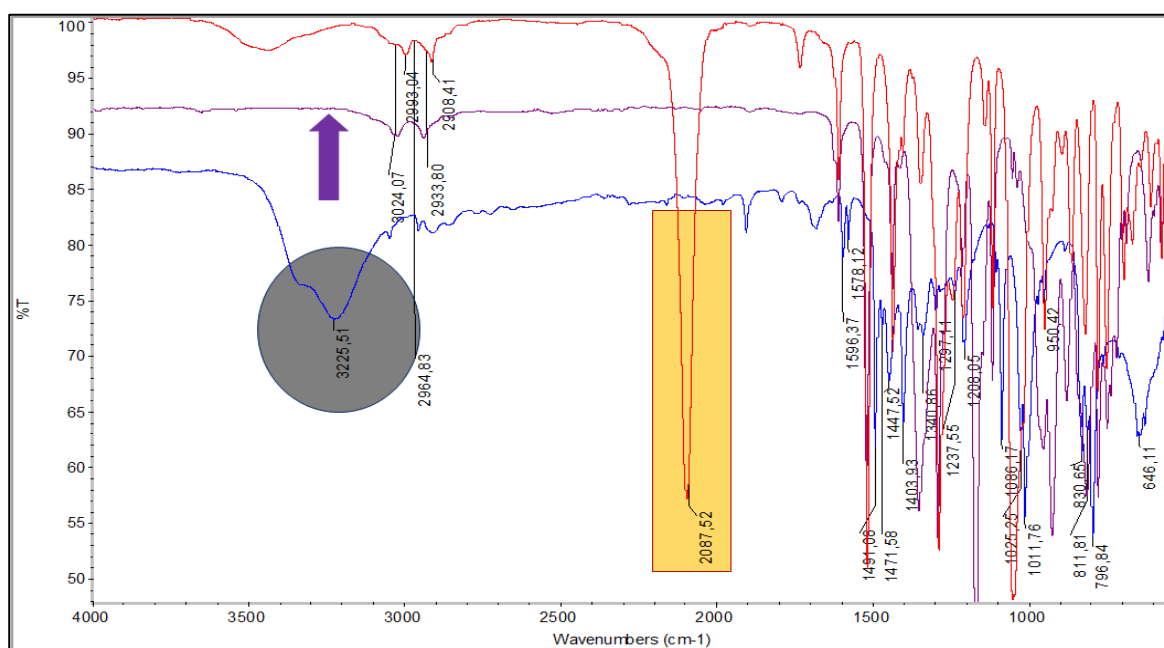
Şekil 4.205. **91c** Bileşiğinin HRMS spektrumu

5. TARTIŞMA

5.1. Yerseçimli 1,2,3-Triazollerin Sentezleri Üzerine Tartışma

5.1.1. Azidobenzenlerin (76a-m ve 81) sentezleri ve karakterizasyonları

[3+2] Siklokatılma tepkimesinde kullanılacak olan azidobenzenler (**76a-m** ve **81**) literatürde bilinen yöntemlerle benzaldehit türevlerinden yola çıkarak üç adımda sentezlenmiştir (Shaikh ve diğerleri, 2016; Ramya ve diğerleri, 2017; Hernandez ve diğerleri, 2016). Sentezlenen her bir ara ürünün karakterizasyonu FTIR ile yapılmıştır. Şekil 5.1 'de görüldüğü gibi başlangıç bileşikleri olarak kullanılan sübstitübenzaldehytlerin (**73a-m**) indirgenmesi sonucu oluşan -O-H gerilme bandına ait dalga sayısı $3300-3200\text{ cm}^{-1}$ de gözlemlendiği, ardından nükleofilik ataklara karşı daha kolay ayrılabilir grup olan sübstitübenzil bromür türevlerinin (**75a-m**) oluşumunda bu gerilme bandının kaybolduğunu ve son adımda azür grubunun nükleofilik atağı ile oluşan azidobenzen türevlerindeki (**76a-m**) -N₃ grubunun varlığı 2100 cm^{-1} civarında şiddetli ve kuvvetli bandın görülmesiyle doğrulanmıştır (Çizelge 4.1.; çizelge 4.2.; çizelge 4.3); (Şekil 5.1).

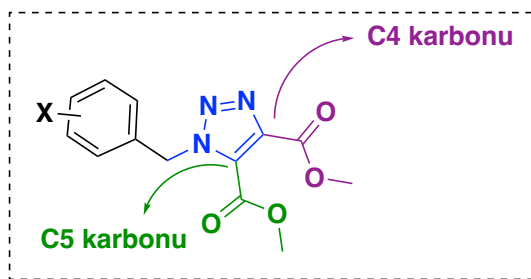


Şekil 5.1. Benzil azür bileşiklerine kadar olan sentezlerde elde edilen bileşiklerin işlevsel gruplarına ait IR bandları

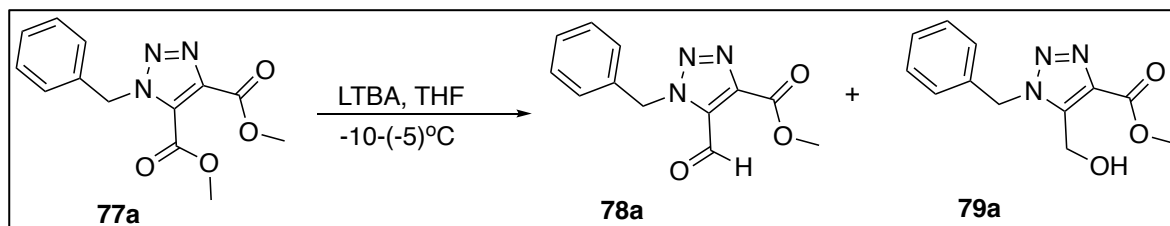
5.1.2. 1,2,3-Triazol-4,5-diester (77a-m), 1,2,3-triazol-5-formil-4-ester ve 1,2,3-triazol-5-hidroksimetil-4-ester (78a-m ve 79a-m) türevlerinin sentezleri ve spektroskopik verileri üzerine elde edilen sonuçlar ve tartışma

1,2,3-Triazol-4,5-diester molekülleri (**77a-m**, **82**) Huisgen tarafından geliştirilen aril azür ile dimetil asetlen dikarboksilat bileşiklerinin [3+2] siklokatılması sonucu metal katalizörü olmaksızın ısıtılarak yüksek verimle (%79-99) sentezlenmiştir. Daha sonra 1,2,3-triazol-4,5-diester bileşiklerindeki ester işlevsel gruplarından birinin tez kapsamında geliştirilen yeni bir yöntem ile yerseçimli indirgemesi sonucunda hedef 1,2,3-triazol-5-formil-4-ester ve 1,2,3-triazol-5-hidroksimetil-4-ester (**78a-m** ve **79a-m**) molekülleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için FTIR, ^1H , ^{13}C -APT NMR, HRMS spektroskopik teknikleri ile kullanılmış ve yerseçimli ürünlerdeki formil grubunun konumu (C4 veya C5) belirlemek için 2B NMR tekniklerinden olan HSQC, HMBC teknikleri ve X-ışını kristallografisi yönteminden faydalanılmıştır. Hedeflenen bileşiklerin sentez planı Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’ de ve yapı karakterizasyonlarına ait fiziksel ve spektroskopik veriler bulgular bölümde detaylı olarak verilmiştir (Şekil 4.1- 4.205).

Dimetil 1-süstitübenzil-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat **77a-m** türevlerindeki C4 ile C5 konumundaki diester gruplarından (Şekil 5.2.) birinin yerseçimli indirgenmesinde en uygun tepkime koşullarının belirlenmesi için (sıcaklık; çözücü ile lityum tri-*ter*-bütoksi alüminyum hidrürün (LTBA) miktarı çok sayıda denemeler yapılmıştır. Optimizasyon çalışmalarında substrat olarak **77a** bileşiği referans olarak kullanılmış ve en uygun parametreler bu bileşik üzerinde belirlenmiştir.



Şekil 5.2. 1,2,3-Triazol halkasındaki karbon atomlarının konumu



Şekil 5.3. Yerseçimli indirgenme ürünlerinin sentez şeması

Çizelge 5.1. Yerseçimli ürün oluşumu için gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları

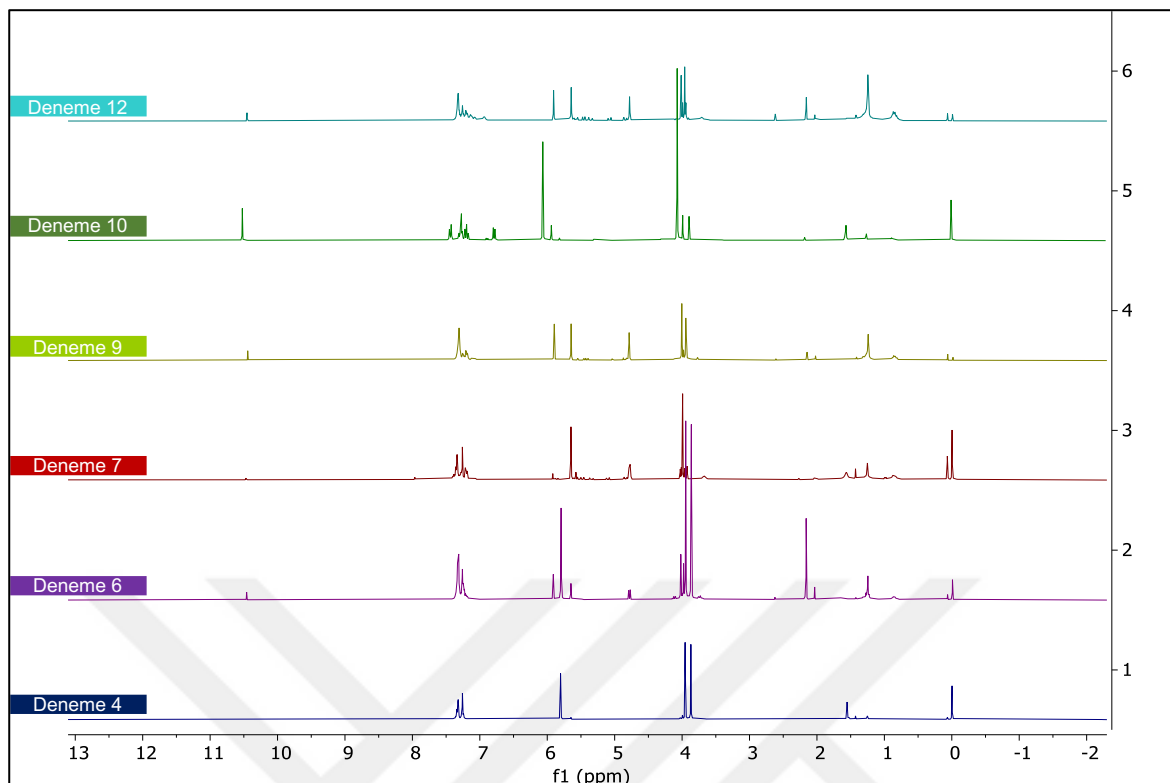
Deneme	Çözücü	Sıcaklık (°C)	LTBA'nın eşdeğer molü	Verim (%)* 78a/79a
1	Et ₂ O	-20	3,0	ü.o./ü.o.
2	Et ₂ O	-10	3,0	ü.o./ü.o.
3	THF	-78	1,2	ü.o./ü.o.
4	THF	-78	1,8	ü.o./ü.o.
5	THF	-35	1,8	ü.o./ü.o.
6	THF	-35	3,0	20/30
7	THF	-20	1,2	10/ü.o.
8	THF	-20	1,5	30/20
9	THF	-10	1,5	50/50
10	THF	-10/-5	1,8	80/20
11	THF	-18/-10	1,8	60/20
12	THF	-20	2,0	60/40

*: Yerseçimli ürün oluşumu, ¹H NMR dönüştürme oranlarını göstermektedir./ ü.o.: ürün oluşumu gözlenmedi.

Literatür de LTBA' nın etkin çalışma sıcaklığı genellikle -78 °C olarak bilinmektedir. Bu belirtilen sıcaklıkta çalışılacak ve aynı zamanda LTBA' daki hidrürün etkinliğini etkilemeyecek olan dietil eter (Et₂O) ile tetrahidrofuran (THF) çözücülerini tercih edilmiştir. Öncelikle belirlenen bu iki çözücü içerisinde maliyeti ve kolay tedariki nedeni ile dietil eter kullanılmasına karar verilse de denemeler sırasında dewar kabında sıvı azot ile oluşturulan -78 °C sıcaklığında **77a** bileşiğinin eter içerisindeki çözünürlük problemi ile karşılaşmış bu nedenle THF ile denemelere devam edilmiştir.

Çözücünün belirlenmesiyle, LTBA' nın eşdeğer molü ile sıcaklık parametrelerine odaklanılmıştır. **77a** Türevinin barındırdığı diester grubunun yalnızca birinin indirgenmesi için kullanılacak indirgenin eşdeğer mol miktarının seçimi önemlidir. İki ester grubunun birinin seçimli indirgenmesi için **77a** bileşiğine oranla LTBA' dan 1,2 eşdeğer mol alınarak ön denemelere başlanılmıştır. Buradan hareketle, -78 °C' daki denemede THF içerisinde çözünen **77a** bileşiği 1,2 eşdeğer mol hidrür ile etkileştirilmiş ancak herhangi bir indirgeme ürünü tespit edilememiştir. Bu denemenin NMR analizinde çıkış bileşiğinin aynen kaldığı görülmüş bir sonraki denemede aynı sıcaklık ve çözücüde LTBA'nın

eşdeğer molü 1,8 eşdeğer mol alınarak tepkime gerçekleştirilmiş ancak bu eşdeğer molde yine indirgenmenin olmadığı çıkış molekülün (**77a**) aynen kaldığı tespit edilmiştir (Deneme 3; 4). LTBA molünün artışına oranla tepkime ortamı sonucunda ¹H NMR spektroskopisinde formil grubuna ait hiçbir sinyal görülmemesi diğer bir parametre olan sıcaklık adımına odaklanılmıştır. Deneme 5’de belirlenen yeni deney parametreleri olarak LTBA 1,8 eşdeğer mol ve sıcaklık -35 °C olarak belirlenmiş ancak yine hedeflenen yereşimli ürün oluşumuna dair bir sonuç alınamamıştır. Deneme 6’da sıcaklık -35 °C’ a sabitlenerek LTBA’ nın eşdeğer molü 3,0’ a çıkarılmıştır. Bu indirgeme sonucunda diester gruplarından yalnızca birinin indirgenerek formil yapısının oluştuğu ve aynı zamanda tepkime ortamında oluşan formil grubunun tamamen indirgenerek alkole dönüştüğü görülmüştür. Buradan alınan sonuçlarla LTBA’ nın eşdeğer molünün fazlası hedeflenen ürün aldehiti tamamen indirgeyerek alkolün oluşmasına yol açmış LTBA’ nın miktarındaki artış ile birlikte sıcaklık üzerine odaklanılması sonucuna varılmıştır. Tepkime -20 °C de 1,2 eşdeğer mol LTBA kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Deneme 7). Sıcaklığın arttırılması ile hedeflenen aldehit ürünü artmakla birlikte çıkış bileşiğinin ortamda kaldığı gözlemlenmiştir. Bu deneme sonucunda sıcaklık parametresinin oldukça önemli olduğuna ancak hidrür miktarının yetersiz geldiğine karar verilerek bir sonraki deneme de LTBA’ nın miktarında değişiklik yapılmıştır. Deneme 8’de -20 °C LTBA’ nın eşdeğer mol miktarındaki artışa bağlı olarak üründe artma olduğu ancak hala ortamda ester gruplarının oranın fazla olduğu görülmüştür. Sıcaklığın yükseltilmesi ve hidrür miktarının fazlasının alınmasıyla ortamda formil grubundan ziyade alkol oranında artışı tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında deneme 10 ile 11’de hidrür miktarı 1,8 olarak kullanılmıştır. Deneme 10 ile 11’ de eşdeğer molün sabit tutulup sıcaklık parametresinin farklılığı sonucunda optimize şarttaki sıcaklığın -10/-5 °C aralığında 1,8 eşdeğer mol hidrüre karşı en iyi dönüşümün sağlandığı ve tepkime süresinin 3 saatte bittiği tespit edilmiş ve bu deneme kaydedilerek (Deneme 10) hedeflenen 12 türevin sentezinde temel çalışma koşulları olarak kullanılmıştır.

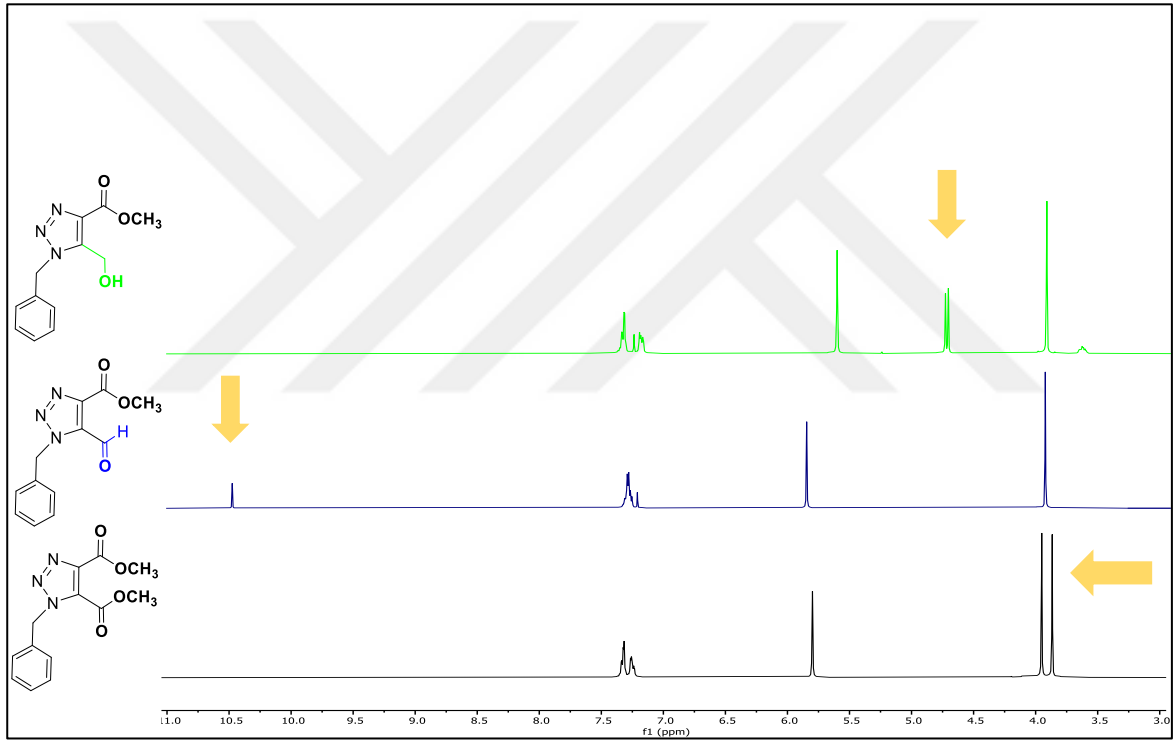


Şekil 5.4. Optimizasyon çalışmalarında alınan farklı ön denemelere ait ^1H NMR spektrumları

Elde edilen optimizasyon şartlarının **78a** bileşiğinde tespit edilmesi ile benzil halkasındaki elektron salıcı veya çekici grupların varlığında ve bu grup/atomların halkadaki *o*-, *m*-, ve *p*-konumlarında olma durumlarına göre fiziksel değişimlerinin incelenmesi adımına geçilmiştir. 1-Benzil halkasında elektron çekici grupların varlığında tepkimenin belirlenen optimizasyon şartlarında tamamlandığı; herhangi bir aksama ya da sapmalara neden olmadığı tespit edilmiştir. Ancak halkaya elektron sağlayan metoksi gruplarının varlığında tepkime süresinin daha uzun (6-9 saat aralığında) olduğu gözlemlenmiştir. Halkadaki sübstitüentlerin konumlarının verim üzerinde etkileri olduğu tespit edilmiş en iyi verimin (%89-70) ise genel olarak sübstitüentin benzen halkasının 2-konumunda olduğunda elde edilmiştir.

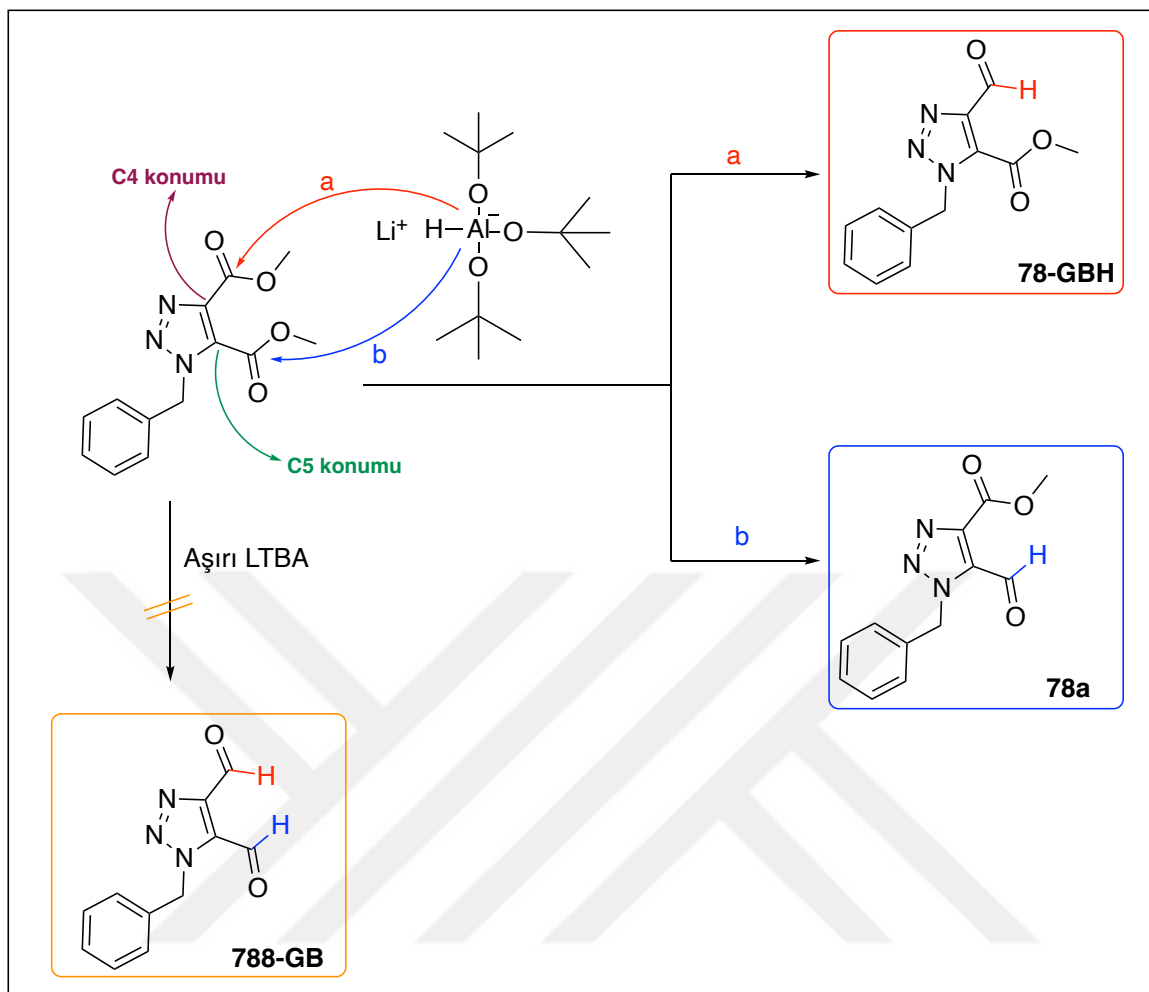
Literatürde bilinen yöntemle elde edilen simetrik diester (**77a-m**), aldehit (**78a-m**) ve alkol (**79a-m**) 1,2,3-triazol türevlerinin yapı analizleri ^1H ve ^{13}C -APT NMR ile yapılmıştır. Şekil 5.5’de gösterilen spektrumlarda çıkış bileşiklerindeki ester gruplarına bağlı -OMe protonlarının sırasıyla 4,10 ile 3,80 ppm’ de rezonansa geldiği tespit edilmiştir. ^1H NMR spektral verilerinden indirgeme sonucu oluşan formil grubunun protonunun 10,6-10,4 ppm

aralığında birli pik verdiği ve aynı zamanda iki ester metoksi gruplarındaki protonlardan yalnızca bir tanesine ait birli 3H protonlarının sinyalinin gözlenmesi önerilen yerseçimli indirgenme ürünü olan aldehit oluşumunu desteklemektedir. Ayrıca alkol **79a-m** türevlerindeki hidroksimetil grubunun protonları ise 4,5-5,0 ppm aralığında rezonansa geldiği ve yine ester gruplarına ait 4,0 ppm civarındaki 3H'luk piklerden birinin kaybolduğu tespit edilmiştir (Şekil 5.5). Bileşiklerin ^{13}C -APT NMR spektrumları incelendiğinde aldehit karbonil karbonun 180-190 ppm' de rezonans olması bileşik ile uyum içerisindedir. Ayrıca HRMS spektrumlarına bakıldığında ölçülen kütlelerin (± 5 ppm aralığında) önerilen yapıları doğrulamaktadır.



Şekil 5.5. **77a**, **78a** ve **79a** bileşiklerinin ^1H NMR spektrum analiz

Bu aşamaya kadar sentezlenen tüm türevlerin ^1H ve ^{13}C -APT NMR teknikleri ile yalnızca yapının önerilen yapı ile uyumlu olduğu ve bütün indirgenme koşullarında sadece ester gruplarından birinin aldehite indirgendiği görülmüştür. Şekil 5.6'da gösterildiği gibi LTBA; substrat olarak kullanılan **77a** bileşiğindeki iki karbonil grubuna da atağı söz konusu olabileceği düşünüldüğünde hangi ester grubunun indirgenerek hangi yerseçimli izomer ürünün oluştuğunu belirlemek için daha ileri NMR tekniklere başvurulması gerektiği açıktır. Yerseçimli ürün için aşağıda şematize edilen yapılar (**78a**, **78-GBH**, **78-GB**) öngörülmüştür.

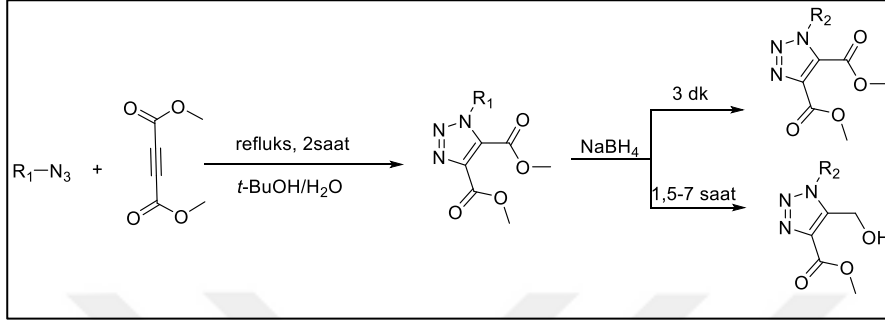


Şekil 5.6. LTBA' nın substrata atağı sonucu meydana gelebilecek ürünlerin genel gösterimi

Tez çalışma konusu belirlenirken yerseçimli ürün olarak **78-GBH** bileşiğinin olması öngörülmüştür. Bu öngörünün temelinde C5 konumundaki ester grubunun indirgenmesi için 1-benzil grubunun sterik etkisi ve bu konuma LTBA gibi hacimli bir bazın yaklaşmasını engelleyeceği düşünülmüştü. Bu sav literatür araştırmalarında sırasında ister geleneksel yöntemle ister dikarbonil bileşiklerinden enamin üzerinden oluşturulan karbonil grubu içeren 1,2,3-triazol sentezlerinde ürün dağılımları genel itibari ile 4 konumuna karbonil grubunun yöneldiğini ve bu izomerin ana ürün olmasıyla da desteklenmişti (Farina ve diğerleri, 1989; Sokolnikova ve diğerleri, 2021; Pokhodylo ve diğerleri, 2021).

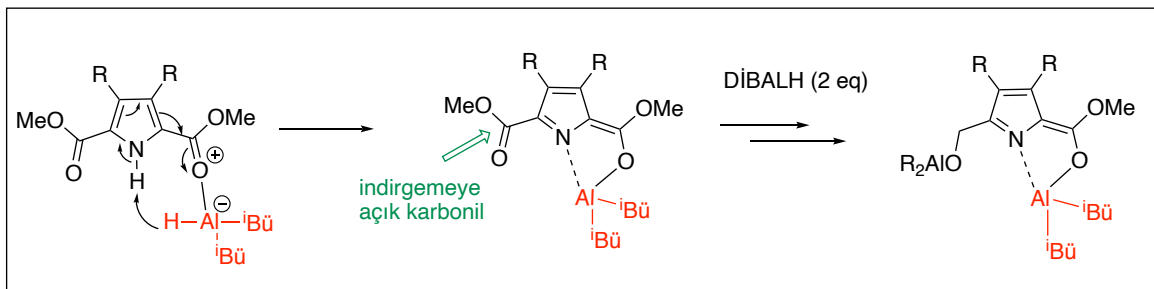
Ancak literatür taramaları sırasında Butler ve arkadaşlarının diester işlevsel grupları üzerine NaBH_4 ile yaptıkları indirgeme çalışmasının, bizim öne sürdüğümüz yaklaşım ile farklı olduğu görülmüştür. Butler ve çalışma arkadaşlarının bu çalışmasında, diester grubu içeren 1,2,3-triazol halkasının NaBH_4 ile indirgenmesinde, indirgenin eşdeğer molünün

aşırısında bile diester gruplarından yalnızca birinin alkolle dönüştüğü bildirmiştir. Çalışmada yerseçimli ürün olan alkol grubunun konumu 2B NMR teknikleri ile aydınlatılmış ve indirgemenin C5 konumundan gerçekleştiği bildirilmiştir. İndirgenmenin bu konumda olmasının temelinde ise elektrostatik etkileşimler olduğundan bahsedilmiştir.



Şekil 5.7. Butler ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri yerseçimli sentez

Bu çalışmaya ek olarak doğrudan 1,2,3-triazol halkası üzerinde olmasa da azol grubu bileşiklerdeki iki ester grubundan birinin seçici olarak indirgendiği ve indirgeyici ajan olarak hacimli indirgenlerin kullanıldığı çalışmalar da incelenmiştir. Yasui ve diğerleri, pirol halkasının 2 farklı konumdaki ester gruplarından sadece birinin seçici olarak indirgendiğini bildirmiştir. Bu kemo seçiciliğin, pirol halkası üzerindeki azot ile karbonil oksijeni üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri ile alüminyumun şelat oluşumundan kaynaklandığını ve bu nedenle şelat oluşturmeyen ester grubunun seçici olarak indirgendiği öne sürmüştür (Şekil 5.8).



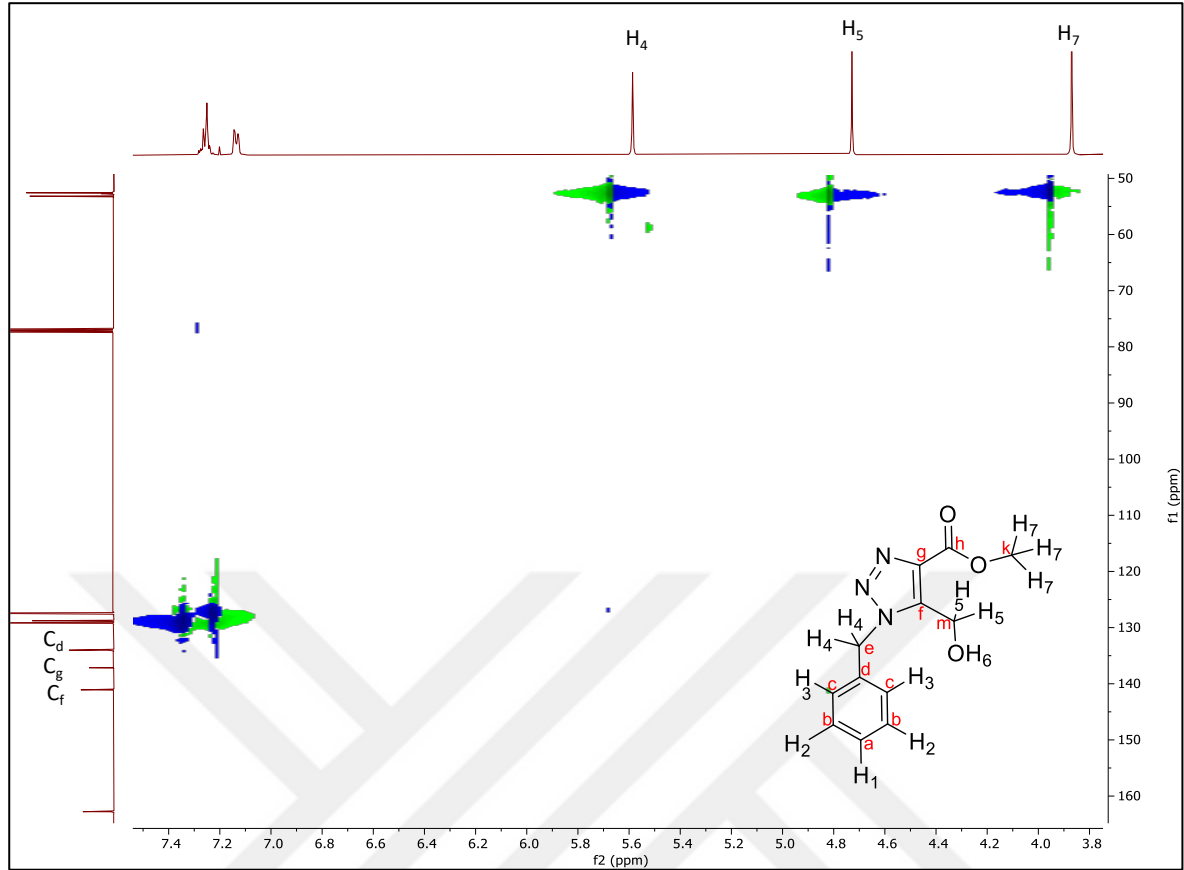
Şekil 5.8. Yasui ve arkadaşlarının DİBALH ile indirgeme için öngördükleri şelat oluşumu

Literatürden alınan destekler ile aldehitin konumunu belirlemek için 2 boyutlu heteronükleer NMR teknikleri olan HSQC ve HMBC ve X-ışını analizlerine başvurulmuştur. Bu tekniklerden HSQC karbon-hidrojen birli bağ korelasyonu olup

yapıdaki karbon atomuna bağlı hidrojen atomunun belirlenmesinde kullanılırken; HMBC tekniğinde iki, üç veya bazen konjuge sistemlerde dört bağ üzerinden karbon-proton korelasyonunu verir. Sentezlenen tüm yerseçimli ürünler içerisinde aldehit **78l** (metil 1-(3-nitrobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat) ile alkol **79a** (metil 1-benzil-5-(hidroksimetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat) türevlerinin 2 boyutlu NMR spektrumları alınmıştır.

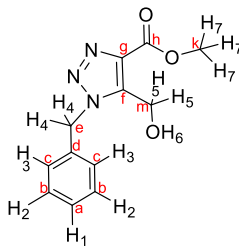
79a Bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda yedi farklı kimyasal çevreye sahip toplamda 13 protonluk bir spektrum elde edilmiştir ve ¹³C-APT NMR spektrumunda 3'ü alifatik bölgede toplamda 10 karbon pikinin rezonansa geldiği görülmüştür. Öncelikle ¹³C-APT NMR tekniği sayesinde pozitif ve negatif genlikte rezonansa gelen karbonların yerleri belirlenmiştir. Bu bilgilerin birleştirilmesi ile 52,5; 127,4; 128,8; 129,2 ppm' deki sinyallerin -CH- ve -CH₃ karbonlarına; 52,7; 53,7; 134,0; 137,1; 141,0; 162,8 ppm' de rezonans sinyallerinin ise -CH₂- ve kuaterner karbon atomlarına ait olduğu bulunmuştur.

Şekil 5.9'daki 2B HSQC tekniğine göre x eksenindeki protonlar ile y eksenindeki karbonların kesişiminden protonların bağlı bulunduğu karbonlar yer almaktadır. HSQC tekniğinden alınan C-H korelasyonu sonucunda 137,1 ile 141,0 ppm' de rezonans olan karbonların sırasıyla 1,2,3-triazol halkasının kuaterner C4 ve C5 karbonlarına ait olduğu belirlenmiştir.

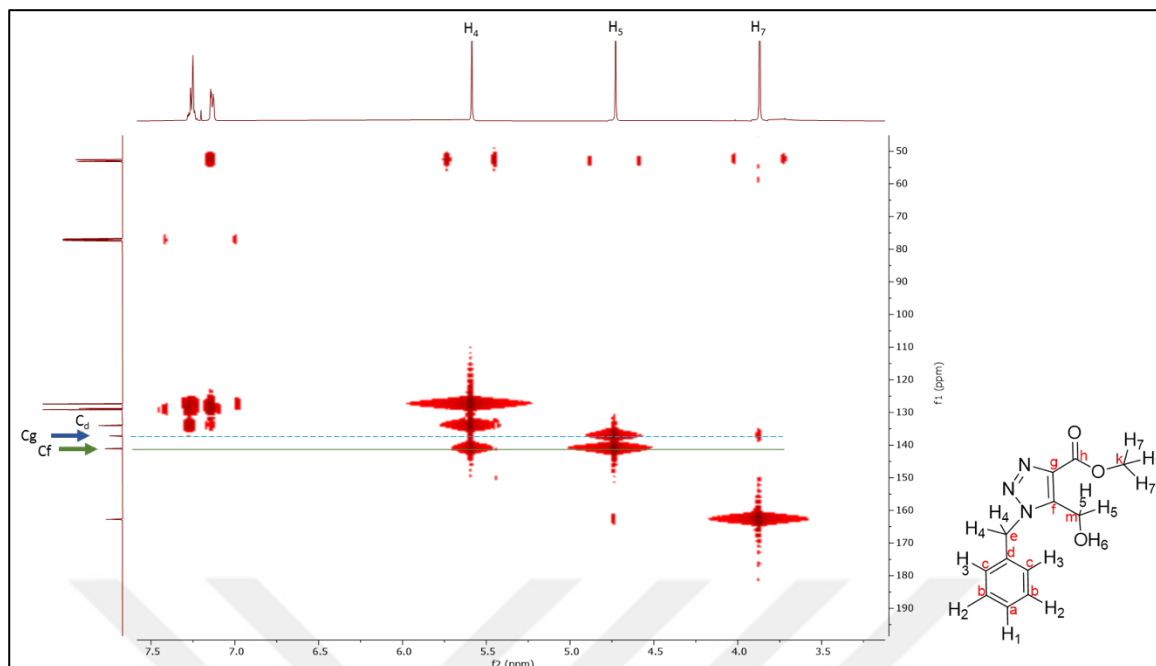


Şekil 5.9. **79a** Bileşiğinin HSQC-APT NMR spektrumu

Çizelge 5.2. HSQC ve HMBC verileri sonucu **79a** bileşiğinin C ve H analizi

Molekül	Moleküldeki H' lar	H atomlarının ppm değeri	H atomlarının bağlı olduğu karbonlar ve ppm değerleri
	H ₁	7,24-7,26	C _a 128,7
	H ₂	7,24-7,26	C _b 129,2
	H ₃	7,14-7,12	C _c 127,4
	H ₄	5,58	C _e 52,7
	H ₅	4,71	C _m 53,1
	H ₆	-	-
	H ₇	3,86	C _k 52,5
	-	-	C _d 134,0
	-	-	C _f 141,0
	-	-	C _g 137,1
	-	-	C _h 162,8

HSQC spektrumundan H-C eşleşmesi ile elde edilen bilgiler çizelge 5.2’de detaylı olarak sunulmuştur. HSQC ile elde edilen bilgiler ve molekülün HMBC spektrumunun analizi ışığında olası yerseçimli izomer ürünlerden hangisinin oluştuğu hakkında detaylı bilgiyi bizlere sunmuştur.

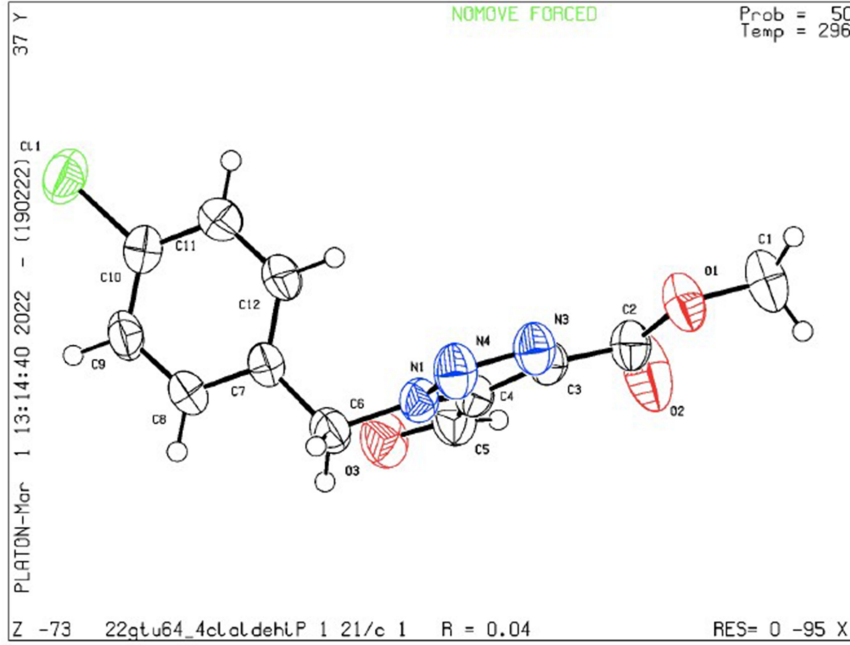


Şekil 5.10. **79a** Bileşiğinin HMBC-APT NMR spektrumu

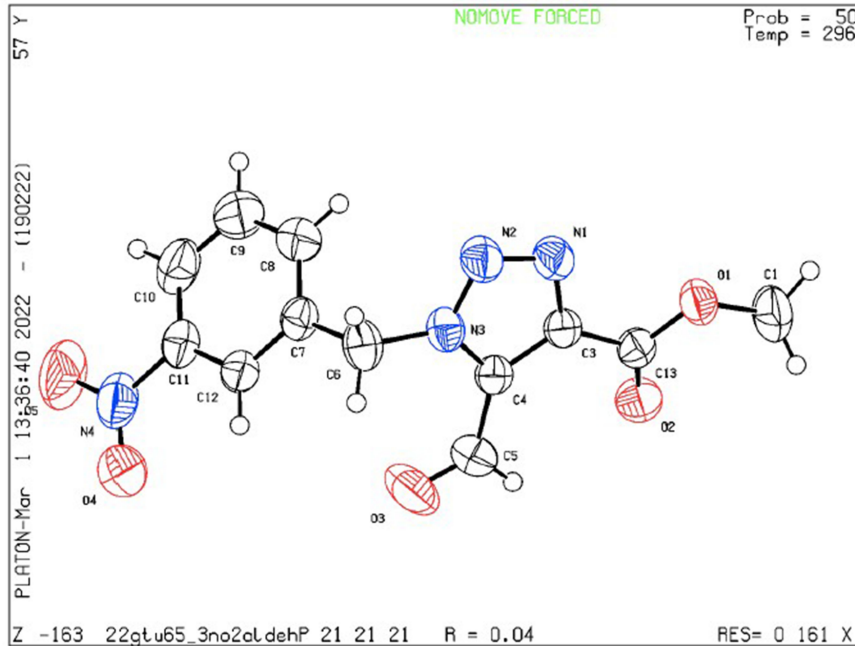
79a Bileşiğinin HMBC spektrumunda (Şekil 5.10); kuaterner karbonlarından 134,0 ppm’ deki karbon atomuna yani C_d karbonuna odaklanıldığında bu karbonun 2 bağ boyunca benzik konumdaki $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri ile (yani H_4) ve 2-4 bağ boyunca benzen halkasındaki H_1 , H_2 ve H_3 ile etkileştiği görülmekte ve bu karbonun C_d karbonu olduğunu doğrulamaktadır. C_f ile C_g karbonları için; 137,1 ppm’ deki karbonun korelasyonları incelendiğinde; HMBC spektrumundan bu karbondan x eksenı boyunca benzik konumdaki $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri ile (yani H_4) etkileşiminin az olduğu; hidroksimetil protonları ile yani H_5 protonları ile yoğun etkileştiği ve ayrıca ester grubuna bağlı metoksi protonlarıyla (H_7) da az etkileştiği tespit edilmiştir. 141,0 ppm’ deki karbon atomunun ise hem H_4 ile hem de H_6 ile yoğun etkileştiği ancak H_7 ile yani metoksi protonları ile hiç etkileşim sağlamadığı tespit edilmiştir. Tüm bu spektral veriler birleştirildiğinde C_g ile işaretlenen karbonun 1,2,3-triazol halkasının C4 konumunu, C_f ile işaretlenen karbonun ise triazol halkasının diğer karbonu olan C5 karbonu olduğu bulunmuştur. C4 Karbonuna ester işlevsel grubunun bağlı olduğu ve C5 karbonun indirgenerek hidroksimetil grubuna dönüştüğü 2B NMR tekniği ile doğrulanmıştır.

2B NMR teknikleri ile indirgeme ürünlerinin yapısal aydınlatılması tamamlansa da **78g** (metil 1-(4-klorobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat) ile **78i** (metil 1-(3-nitrobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat) türevlerinin X-ışınım

kristallografisinde alınmıştır. X-ışını kristallografisi sonucunda alınan ORTEP çizimlerinin 2B NMR analizinden alınan sonuçlarla uyumlu olduğu ve yapının C5 konumdan indirgendini doğrulamıştır.



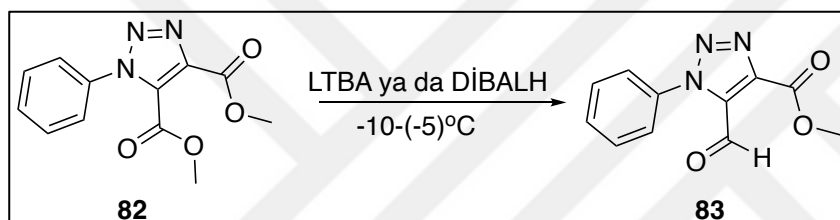
Şekil 5.10. Metil 1-(4-klorobenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin ORTEP gösterimi



Şekil 5.11. Metil 1-(3-Nitroenzil)-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin ORTEP gösterimi

5.1.3. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevi üzerine sonuç ve tartışma

78a-m Türevlerinde elde edilen optimizasyon şartları yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin eldesi (**83**) için de uygulanmış ancak dönüşümün %30 civarında hedeflenen aldehit ürünü oluşurken %70 civarında çıkış bileşiği olan diester yapısının kaldığı tespit edilmiş ve bundan dolayı bu adım için yeni bir optimizasyon yapılmasına gerekliliğini ortaya koymuştur (Çizelge 5.3). Bu denemeler sonucunda verimsel dönüşümün çıkış diester bileşiğine oranla %30 civarında kalması bu substrat için LTBA, DİBAL-H gibi indirgenlerin uygun olmayacağı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle bu çalışma için yeni bir sentez yöntemine geçilmiştir.



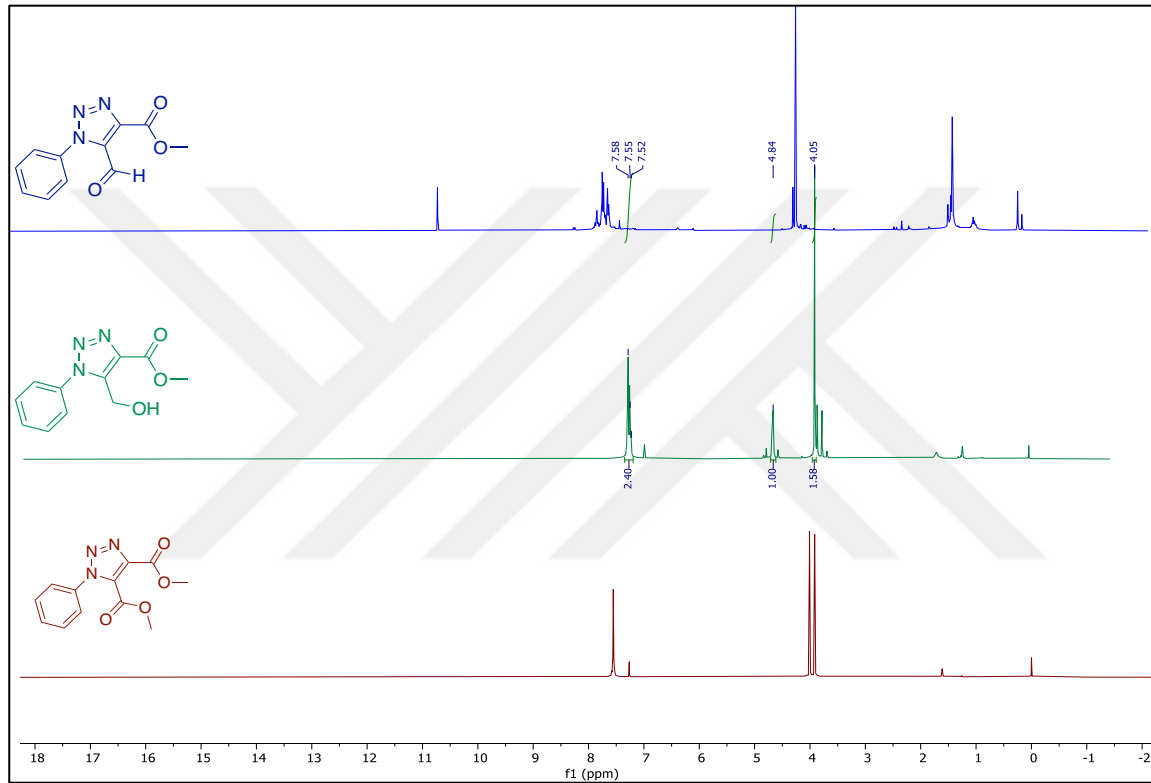
Şekil 5.13. Metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiğinin (**83**) indirgeme tepkimesi

Çizelge 5.3. Yerseçimli metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat türevinin optimizasyon çalışması

Deneme	Sıcaklık (°C)	Hidrürün Eşdeğer Molü	¹ H NMR Dönüşüm Oranı
1	-20	1,8	%10
2	-10	1,8	%20
3	-5	1,8	%30
4	0	1,8	%20
5	-5	3,0	%20
6	-10	2,2	Çok az aldehit
7	-10	5,0	Çok az aldehit

Bu amaçla, dimetil 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilat bileşiğinin NaBH₄ ile MeOH içerisinde yerseçimli alkole indirgenmesi sağlanmış sonra bu alkol kontrollü bir yükseltgeyici ajan olan 2-iyodoksibenzoik asit (IBX) ile yükseltgenerek metil 5-formil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat bileşiği %70 verimle sentezlenmiştir. Elde edilen

monoalkol ürünü (**84**) ve yükseltgeme sonucu oluşan formil grubunun (**83**) yapı analizleri FTIR, ^1H NMR ile yapılmıştır. ^1H NMR spektrumunda, bileşik **82**' in seçimli indirgenmesi ile 4,0 ppm civarında rezonansa gelen -OMe gruplarından biri kaybolmuştur. İndirgenme sonucu oluşan $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubuna ait metilen protonların 4,5 ppm civarında rezonansa geldiği ve hemen ardından $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubunun kontrollü yükseltgenmesi ile 10,5 ppm civarında rezonansa gelen aldehit protonuyla yapı doğrulaması sağlanmıştır.



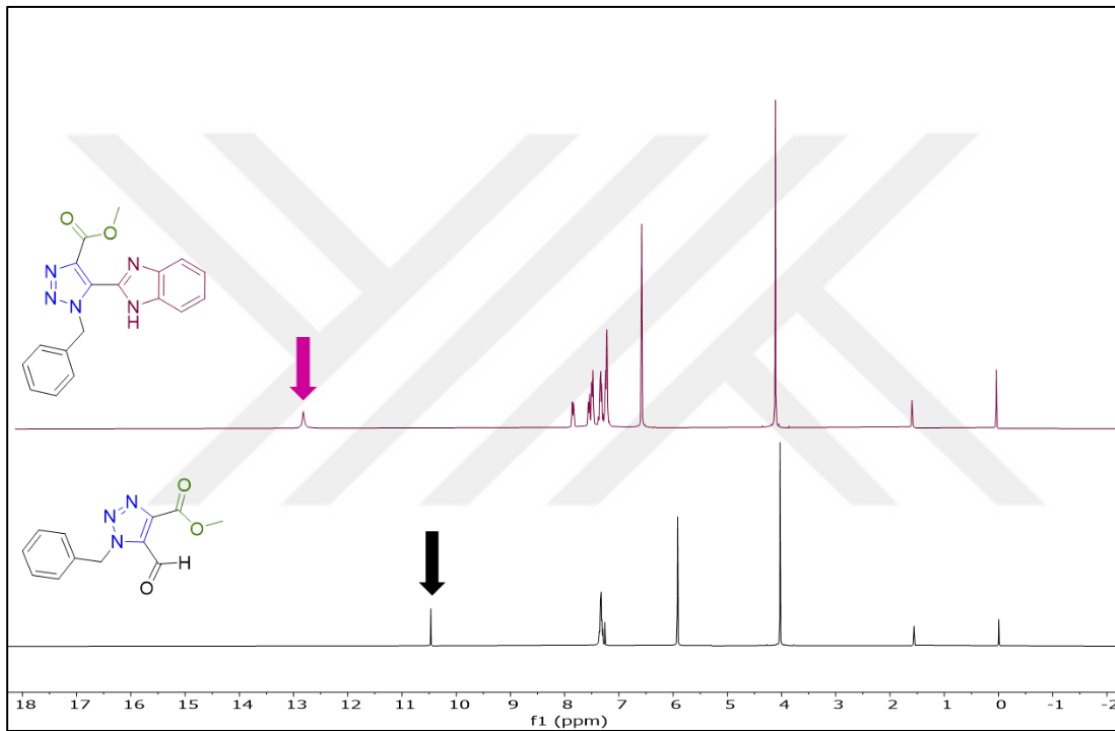
Şekil 5.14. **82**, **83** ve **84** Bileşiklerinin ^1H NMR analiz spektrumları

5.2. 5-Formil-4-Ester-1,2,3-Triazollerin Halkalaşma Tepkimeleri Üzerine Sonuç ve Tartışma

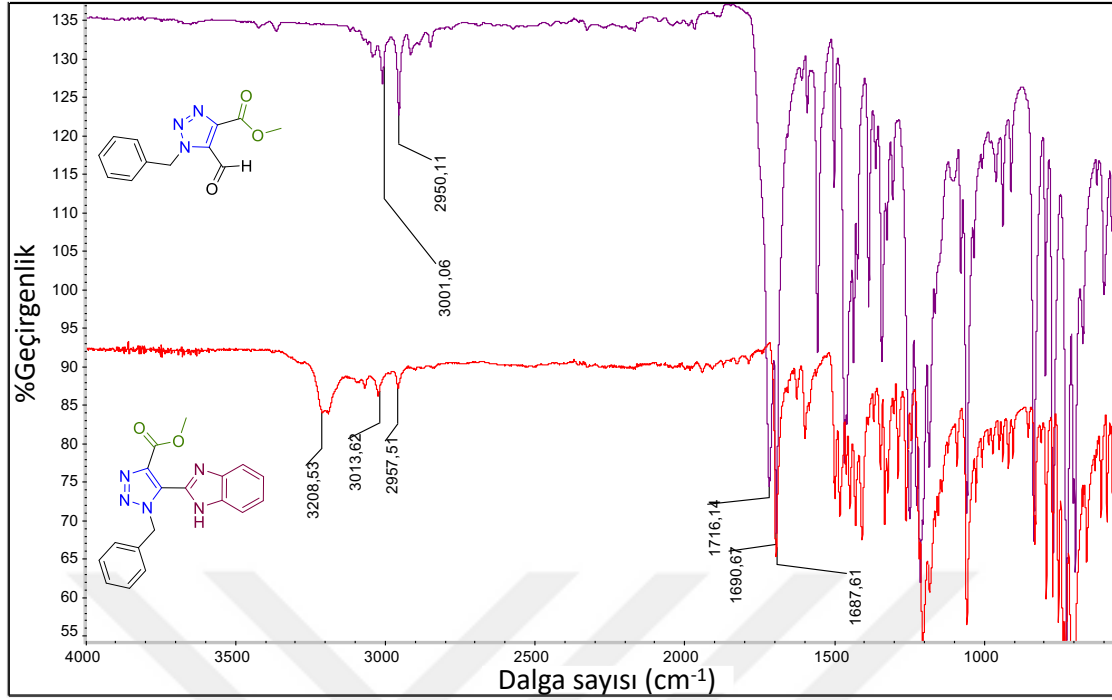
5.2.1. 1,2,3-Triazol-benzimidazol sentezi üzerine sonuç ve tartışma

Metil 1-sübstitübenzil-5-formil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilatlar ile *o*-fenilendiamin bileşiğinin asit varlığında kondenzasyonundan hedeflenen 1,2,3-triazol-benzimidazol halkalaşma ürünleri (**85a-m**) elde edilmiştir. Ürünlerin yapıları FTIR, ^1H ; ^{13}C -APT NMR ve HRMS ile aydınlatılmıştır. 1,2,3-Triazol-benzimidazol halkalaşma ürünlerinin FTIR, ^1H ve ^{13}C -APT NMR spektrumları Şekil 4.122-4.160'da verilmiştir. ^1H ve ^{13}C -APT NMR

incelendiğinde çıkış bileşikleri **78a-m** deki spesifik -CHO gruba ait H piki yaklaşık 10,5 ppm’ de gözlemlenirken halkalaşmanın oluşmasıyla bu iki spesifik piklerin kaybolduğu bunun yerine imin grubuna ait -NH pikinin 13 ppm civarında aromatik protonların 8,0-7,0 ppm civarında rezonans olduğu görülmüştür. Ayrıca yine halkalaşma sonucu aldehit işlevsel grubunun 1690 dalga sayısındaki -C=O gerilme bandının kaybolması ve imidazol halkasına ait -N-H gerilme bandının 3200 dalga sayısında belirmesi ile de işlevsel grup dönüşümü tespit edilmiştir.



Şekil 5.15. **78a** ve **85a** Bileşiklerinin ¹H NMR analiz spektrumları



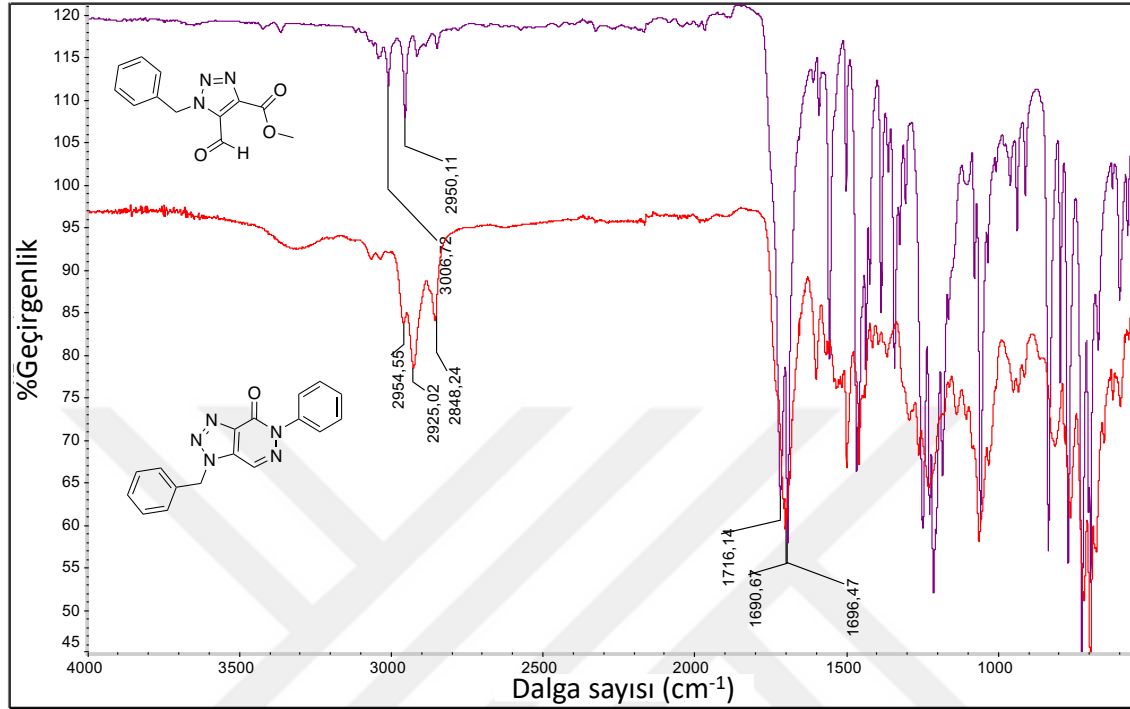
Şekil 5.16. **78a** ve **85a** Bileşiklerinin FTIR spektrumları

5.2.2. 1,2,3-Triazol-piridazinon sentezi üzerine sonuç ve tartışma

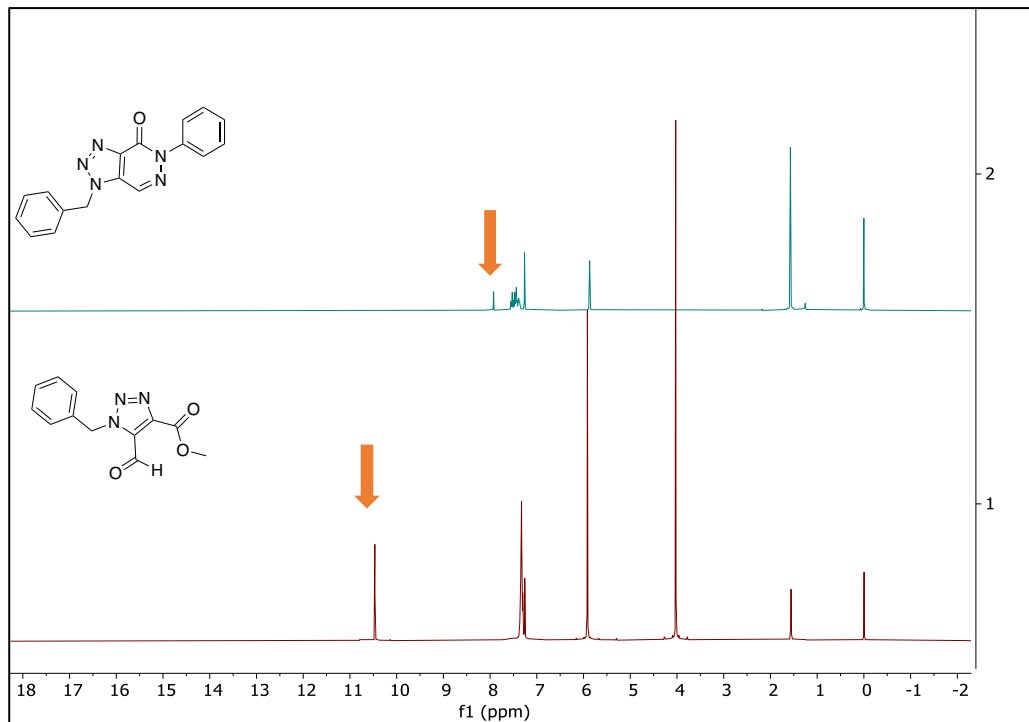
1,2,3-Triazol-piridazinon eldesi için bileşikler (**78a** ve **83**) ile *p*-sübstüüefenilhidrazinler etkileştirilerek 1-aril-5-((2-sübstüüefenilhidraziniliden)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksilat ara ürünleri oluşturulmuş ve bu ürünler yapı karakterizasyonları yapılmadan doğrudan *p*-TsOH varlığında toluende kaynatılarak hedef 1,2,3-triazol-piridazinon ürünleri %40-71 verimle sentezlenmiştir. Piridazinon halkasının *N*-fenil halkasının *p*-konumunda indüktif, mezomerik etkileri olan atom veya gruplar (-H, -F, -CH₃, -OCH₃ ve -NO₂) tercih edilmiştir.

Sentezlenen 1,2,3-triazol-piridazinon ürünlerinin yapılarının aydınlatılmasında FTIR; ¹H, ¹³C-APT NMR tekniklerinden yararlanılmıştır. FTIR ile işlevsel grup dönüşümleri incelenmiştir. Şekil 5.17' deki, FTIR spektrumlarında **78a** türevine ait ester ve aldehit işlevsel gruplarına ait -C=O gerilme bandlarının kaybolması ve laktam halkasındaki -C=O gerilme bandının 1690 dalga sayısında belirmesi işlevsel grup dönüşümü gösterirken; ¹H NMR spektrumlarında çıkış aldehite ait 10,5 ppm ve 4 ppm civarlarındaki ester grubuna ait -OMe pikinin kaybolup, halkalaşma ürününde -N=CH grubunun oluşumu ile bu gruba ait 8 ppm civarındaki H pikinin görülmesi hedeflenen ürünlerin sentezlendiğini doğrulamıştır.

Ayrıca kütle spektroskopisi ile beklenen m/z değerlerinin görülmesi yapıları desteklemiştir.

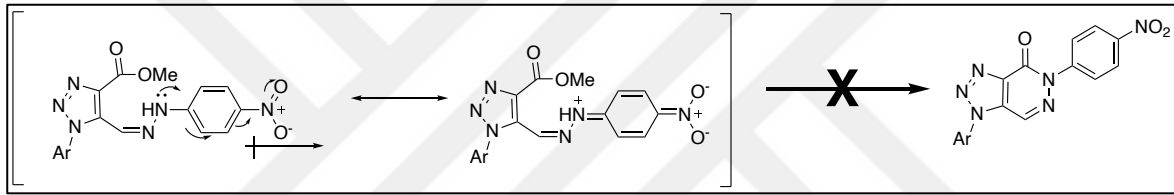


Şekil 5.17. 78a ve 87a Bileşiklerinin FTIR analiz spektrumları

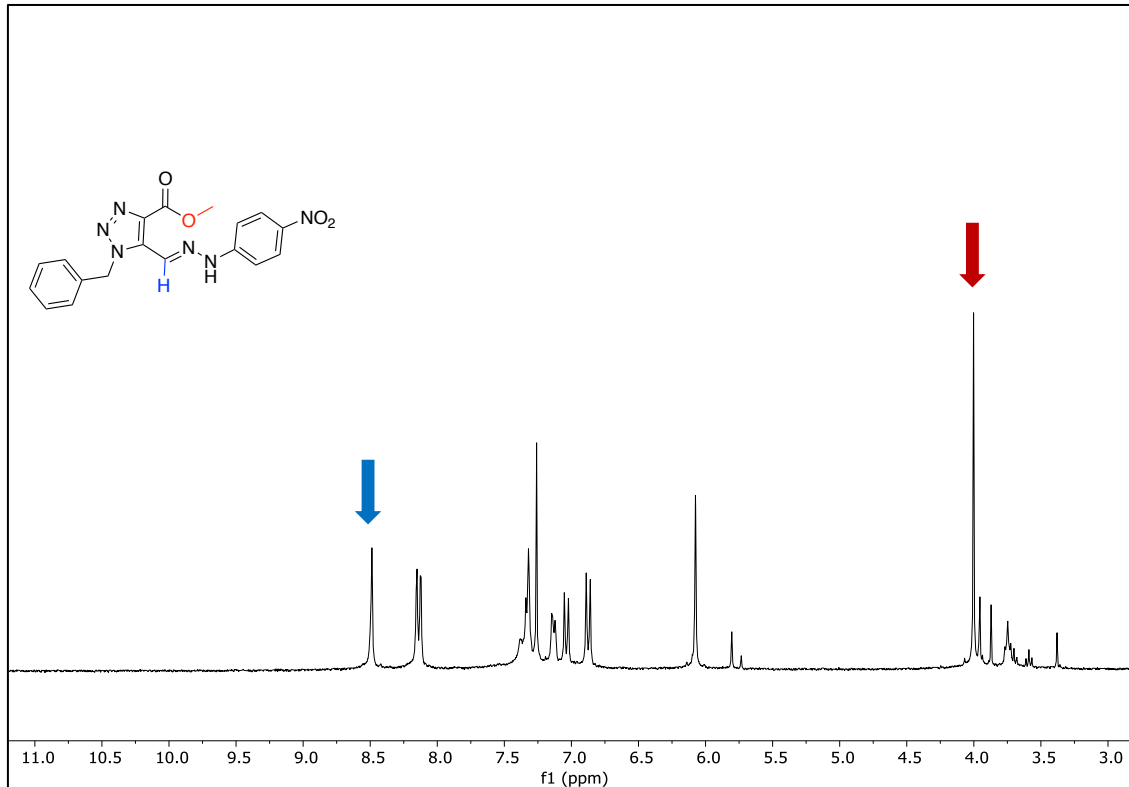


Şekil 5.18. 78a ve 87a Bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları

Bu sentezlerde piridazinon halkasının *N*-fenil konumuna bağlı aromatik halkanın para konumunda elektron salıcı veya çekici grupları tercih edilmiş ve bu grup/atomların halkalaşma tepkimesi üzerine etkileri incelenmiştir. Halkaya elektron sağlayan veya indüktif olarak halkadan elektron çeken grupların/atomların varlığında halkalaşma ürünleri başarıyla sentezlenmiştir. Ancak halkadan kuvvetli elektron çekme özelliğine sahip nitro grubu kullanıldığında hedef ürünler (1-benzil-5-(4-nitrofenil)-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on ve 5-(4-nitrofenil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazin-4-on) elde edilememiştir. Bu iki türev için farklı şartlarda deneyler gerçekleştirilse de -NO₂ grubun halkadan çok fazla elektron çekmesi ve halkalaşma için atağı gerçekleştirecek N atomunun elektron yoğunluğunu rezonansla azaltması nedeni ile tepkimenin gerçekleşmediği kanaatine varılmıştır (Şekil 5.19).



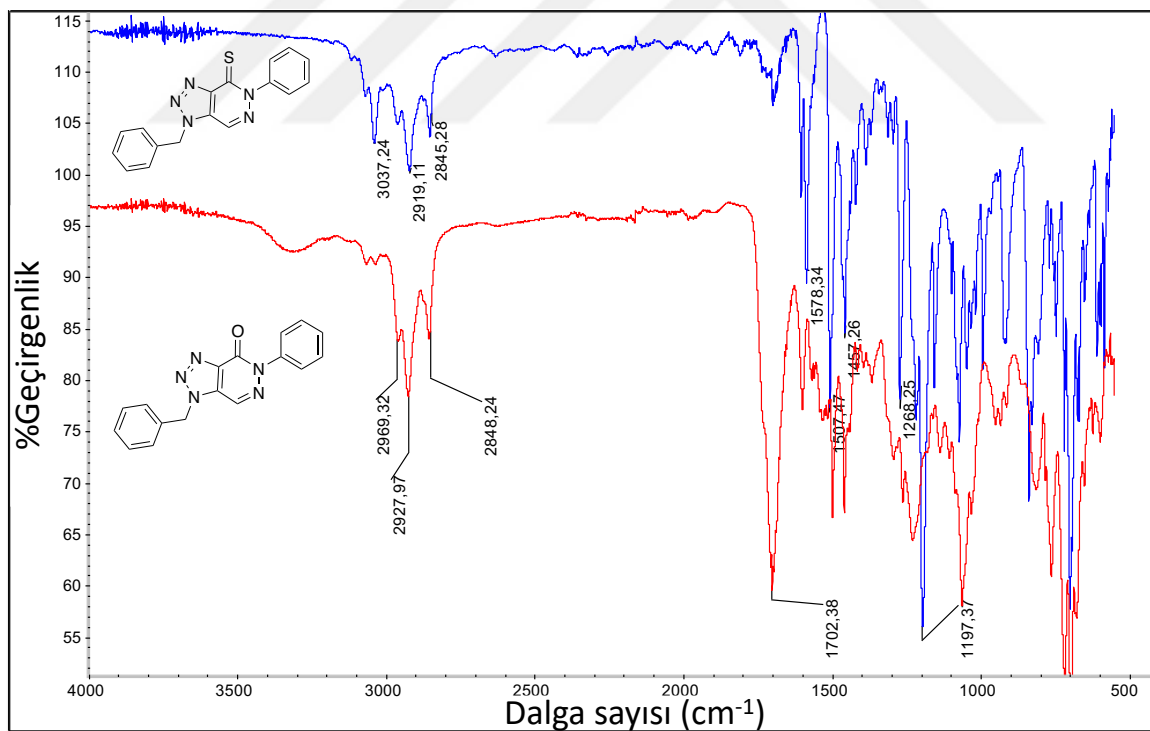
Şekil 5.19. Nitro grubunun mezomerik etkisi



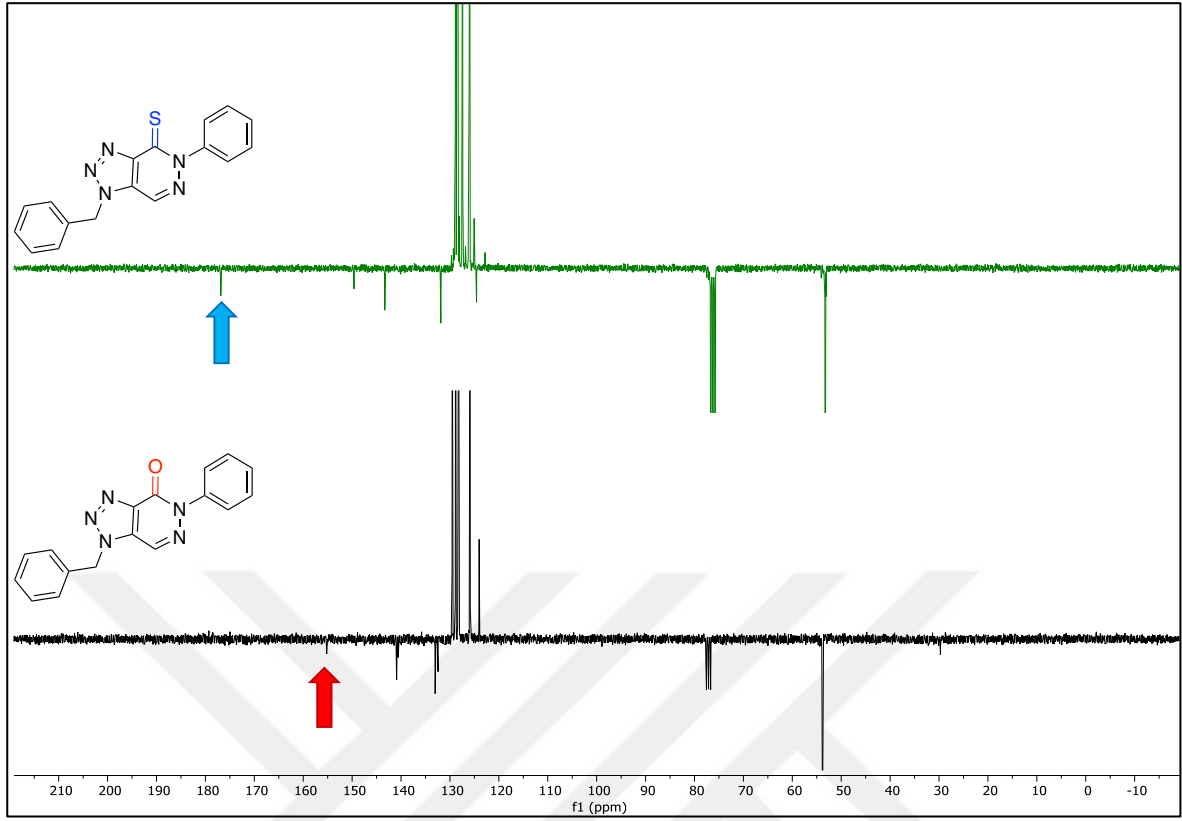
Şekil 5.20. **87e** Bileşiğinin ¹H NMR analiz spektrumu

5.2.3. 1,2,3-Triazol-piridazintiyon sentezi üzerine sonuç ve tartışma

Tezin son kısmında elde edilen 1,2,3-triazol-piridazinon türevlerindeki piridazinon yapısındaki $-C=O$ grubunun Lewasson Reagent (LR) ile $-C=S$ grubuna dönüştürülmesi sonucunda bir diğer hedef bileşikler olan 1,2,3-triazol-piridazintiyonlar %36-56 verimle izole edilmiştir. Sentezlenen 1,2,3-triazol-piridazintiyon bileşiklerinin yapıları FTIR; 1H , ^{13}C -APT NMR, HRMS teknikleri ile aydınlatılmıştır. Piridazinon halkasının piridazintiyon halkasına dönüşümü FTIR spektrumunda piridazinon halkasına ait 1700 dalga sayısında beliren $-C=O$ iki bağının piridazintiyon yapısının oluşması ile kaybolup yerine 1100-1200 cm^{-1} dalga sayısında $-C=S$ bağ gerilmesine ait bandın çıkması ile doğrulanmıştır. Ayrıca ^{13}C -APT NMR spektrumuna bakıldığında küçültme sonucu piridazinon halkasının yaklaşık 160 ppm de rezonansa gelen $-C=O$ grubun $-C=S$ dönüşümü ile daha düşük alanda yani yaklaşık 180 ppm'de rezonansa geldiği görülmüştür. Aynı zamanda bu türevlerin sentezlendiği kütle spektroskopisiyle de doğrulanmıştır.



Şekil 5.21. 87a ve 89a Bileşiklerinin FTIR analiz spektrumları



Şekil 5.21. **87a** ve **90a** Bileşikleri için ^{13}C -APT NMR spektrumları

KAYNAKLAR

- Abuorabi, S., Atfah, A., Jibril, I., Marii, F. and Ali, A. A. (1991). Dipolar cycloaddition reactions of organic bis-azides with some acetylenic-compounds. *Gazzetta Chimica Italiana*, 121(8), 397-400.
- Agalave, S. G., Maujan, S. R. and Pore, V. S. (2011). Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry-an Asian Journal*, 6(10), 2696-2718.
- Agard, N. J., Prescher, J. A. and Bertozzi, C. R. (2004). A strain-promoted [3+2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *Journal of the American Chemical Society*, 126(46), 15046-15047.
- Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A. and Bhat, M. K. (2009). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(3), 759-763.
- Akhtar, W., Shaquiquzzaman, M., Akhter, M., Verma, G., Khan, M. F. and Alam, M. M. (2016). The therapeutic journey of pyridazinone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123, 256-281.
- Aleixo, M. A. A., Garcia, T. M., Carvalho, D. B., Viana, L. H., Amaral, M. S., Kassab, N. M., Cunha, M. C., Pereira, I. C., Guerrero, P. G., Perdomo, R. T., Matos, M. F. C. and Baroni, A. C. M. (2018). Design, Synthesis and Anticancer Biological Evaluation of Novel 1,4-Diaryl-1,2,3-triazole Retinoid Analogues of Tamibarotene (AM80). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 29(1), 109-124.
- Angell, Y. L. and Burgess, K. (2007). Peptidomimetics via copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Chemical Society Reviews*, 36(10), 1674-1689.
- Ashok, D., Gundu, S., Aamate, V. K. and Devulapally, M. G. (2018a). Conventional and microwave-assisted synthesis of new indole-tethered benzimidazole-based 1,2,3-triazoles and evaluation of their antimycobacterial, antioxidant and antimicrobial activities. *Molecular Diversity*, 22(4), 769-778.
- Ashok, D., Gundu, S., Aamate, V. K. and Devulapally, M. G. (2018b). Microwave-assisted synthesis, antioxidant and antimicrobial evaluation of 2-indolinone-based bis-1,2,3-triazole derivatives. *Molecular Diversity*, 22(1), 57-70.
- Barman, M. K., Sinha, A. K. and Nembenna, S. (2016). An efficient and recyclable thiourea-supported copper(I) chloride catalyst for azide-alkyne cycloaddition reactions. *Green Chemistry*, 18(8), 2534-2541.
- Baskin, J. M., Prescher, J. A., Laughlin, S. T., Agard, N. J., Chang, P. V., Miller, I. A., Lo, A., Codelli, J. A. and Bertozzi, C. R. (2007). Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(43), 16793-16797.
- Baykal, A., Zhang, D. H., Knelles, J., Alt, I. T. and Plietker, B. (2019). Nucleophilic Iron Complexes in Proton-Transfer Catalysis: An Iron-Catalyzed Dimroth Cyclocondensation. *Chemistry-an Asian Journal*, 14(17), 3003-3010.

- Benmoussa, A., El harti, J., Ansar, M., Bouchrik, M., Zahidi, A., Cherrah, Y., Bouklouze, A. and Taoufik, J. (2012). Synthesis and antimicrobial properties of some pyridazin-3-thiones derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, 4(4), 1591-1594.
- Ben Nejma, A., Znati, M., Daich, A., Othman, M., Lawson, A. M. and Ben Jannet, H. (2018). Design and semisynthesis of new herbicide as 1,2,3-triazole derivatives of the natural maslinic acid. *Steroids*, 138, 102-107.
- Biagi, G., Giorgi, I., Livi, O., Manera, C., Scartoni, V., Betti, L., Giannaccini, G. and Lucacchini, A. (1999). 1,2,3-triazolo[4,5-d]pyridazines - Part VI. New 1-substituted-4-amino derivatives and their affinity towards A(1) and A(2A) adenosine receptors. *Farmaco*, 54(9), 615-623.
- Bistrovic, A., Krstulovic, L., Harej, A., Grbic, P., Sedic, M., Kostrun, S., Pavelic, S. K., Bajic, M. and Raic-Malic, S. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole amidines as potent multi-target inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1616-1634.
- Boiani, M. and Gonzalez, M. (2005). Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 5(4), 409-424.
- Internet: Boehmer, J. E. and McLachlan, M. M. W. (2007). *Herbicidal isoxazoline compounds, their preparation, herbicidal compositions, and their use*. WO2007096576. Web: <https://patents.google.com/patent/WO2007096576A1/en>, Son Erişim Tarihi: 04.04.2023.
- Brink, N. G. and Folkers, K. (1949). Vitamin B12. VI. 5, 6-Dimethylbenzimidazole, a degradation product of vitamin B12. *Journal of the American Chemical Society*, 71(8), 2951-2951.
- Buckle, D. R., Outred, D. J., Rockell, C. J. M., Smith, H. and Spicer, B. A. (1983). Studies on V-Triazoles .7. Anti-Allergic 9-Oxo-1h,9h-Benzopyrano[2,3-D]-V-Triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 26(2), 251-254.
- Bussolari, J. C., Stoeckler, J. D. and Panzica, R. P. (1996). The synthesis and biological evaluation of 4-p-nitrobenzylthio-v-triazolo[4,5-d]pyridazine and imidazo [4,5-d] pyridazine ribosides as potential nucleoside transport inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 4(10), 1725-1731.
- Butler, C. R., Bendesky, J. and Schoffstall, A. M. (2021). Regioselective Reduction of 1H-1,2,3-Triazole Diesters. *Molecules*, 26(18), 26-42.
- Butler, R. N., Gillan, A. M., Lysaght, F. A., Mcardle, P. and Cunningham, D. (1990). A Trans-Folded Alkene System - Synthesis, Structure and Isomerization of 2,2'-Diaryl-1,1'-Bi(1,2-Dihydrophthalazinylienes). *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*(3), 555-564.
- Carey, F. A. and Sundberg, R. J. (2007). *Advanced organic chemistry: part b: reactions and synthesis* (Vol. 3). New York: Springer US, 122-125.

- Chen, Z. Y., Meng, G. Y., Tang, H. J., Ye, Y. C., Sun, R. Y., Chen, M. X. and Wang, K. M. (2017). A novel cationic iridium(III) complex with a thiorhodamine-based auxiliary ligand: application for luminescent and colorimetric detection of Hg^{2+} in an aqueous solution. *New Journal of Chemistry*, 41(16), 8312-8319.
- Chernov'yants, M. S., Kuplevatskaya, N. V., Shcherbakov, I. N. and Anisimova, V. A. (1999). Complexation equilibria between 1-alkyl-2-benzimidazolylalldoximes and nickel(II) and cobalt(II) ions and their application in analytical chemistry. *Journal of Analytical Chemistry*, 54(2), 122-126.
- Chu, C. H. and Liu, R. H. (2011). Application of click chemistry on preparation of separation materials for liquid chromatography. *Chemical Society Reviews*, 40(5), 2177-2188.
- Chuprakov, S., Chernyak, N., Dudnik, A. S. and Gevorgyan, V. (2007). Direct Pd-catalyzed arylation of 1,2,3-triazoles. *Organic Letters*, 9(12), 2333-2336.
- Codelli, J. A., Baskin, J. M., Agard, N. J. and Berozzi, C. R. (2008). Second-generation difluorinated cyclooctynes for copper-free click chemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 130(34), 11486-11493.
- Cui, X., Zhang, X. Y., Wang, W., Zhong, X., Tan, Y. F., Wang, Y., Zhang, J. L., Li, Y. B. and Wang, X. S. (2021). Regitz Diazo Transfer Reaction for the Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles and Subsequent Regiospecific Construction of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via C-C Bond Cleavage. *Journal of Organic Chemistry*, 86(5), 4071-4080.
- DeSimone, R. W., Currie, K. S., Mitchell, S. A., Darrow, J. W. and Pippin, D. A. (2004). Privileged structures: Applications in drug discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 7(5), 473-493.
- Dorsch, D., Schadt, O., Stieber, F., Meyring, M., Gradler, U., Bladt, F., Friesen-Hamim, M., Knuhl, C., Pehl, U. and Blaukat, A. (2015). Identification and optimization of pyridazinones as potent and selective c-Met kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(7), 1597-1602.
- Dubey, S. and Bhosle, P. A. (2015). Pyridazinone: an important element of pharmacophore possessing broad spectrum of activity. *Medicinal Chemistry Research*, 24(10), 3579-3598.
- Erdemir, G. and Altundas, A. (2023a). Highly regioselective one-step synthesis of 1-benzyl-5-formyl-1,2,3-triazole-4-carboxylates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 59(4/5), 267-276.
- Erdemir, G. and Altundas, A. (2023b). Synthesis and structure analysis of methyl 1-benzyl-5-(phenylamino)methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate. *Organic Communications*, 16(1), 46-53.
- Farina, F., Fernandez, P., Fraile, M. T., Martin, M. V. and Martin, M. R. (1989). 1,3-Dipolar cyclo-additions with methyl 4-oxo-2-butynoate and 4-hydroxy-2-butynoates - synthesis of functionalized pyrazoles and triazoles. *Heterocycles*, 29(5), 967-974.

- Garg, A., Borah, N., Sultana, J., Kulshrestha, A., Kumar, A. and Sarma, D. (2021). Silica immobilized copper N-heterocyclic carbene: An effective route to 1,2,3-triazoles via azide-alkyne cycloaddition and multicomponent click reaction. *Applied Organometallic Chemistry*, 35(9), 45-52.
- Giffin, M. J., Heaslet, H., Brik, A., Lin, Y. C., Cauvi, G., Wong, C. H., McRee, D. E., Elder, J. H., Stout, C. D. and Torbett, B. E. (2008). A Copper(I)-Catalyzed 1,2,3-Triazole Azide-Alkyne Click Compound Is a Potent Inhibitor of a Multidrug-Resistant HIV-1 Protease Variant. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(20), 6263-6270.
- Hobrecker, F. (1872). Reduction-products of nitracetamide compounds. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 5, 920-924.
- Huisgen, R., Szeimies, G. and Möbius, L. (1967). 1.3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen. *Chemische Berichte*, 100(8), 2494-2507.
- Hu, Q., Yu, W. L., Luo, Y. C., Hu, X. Q. and Xu, P. F. (2022). A Photosensitizer-Free Radical Cascade for Synthesizing CF₃-Containing Polycyclic Quinazolinones with Visible Light. *Journal of Organic Chemistry*, 87(2), 1493-1501.
- Iraji, A., Firuzi, O., Khoshneviszadeh, M., Tavakkoli, M., Mahdavi, M., Nadri, H., Edraki, N. and Miri, R. (2017). Multifunctional iminochromene-2H-carboxamide derivatives containing different aminomethylene triazole with BACE1 inhibitory, neuroprotective and metal chelating properties targeting Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 141, 690-702.
- Jeong, Y., Lee, J. and Ryu, J. S. (2016). Design, synthesis, and evaluation of hinge-binder tethered 1,2,3-triazolylsalicylamide derivatives as Aurora kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(9), 2114-2124.
- Kacprzak, K. (2005). Efficient one-pot synthesis of 1,2,3-triazoles from benzyl and alkyl halides. *Synlett*, 2(6), 943-946.
- Kacprzak, K., Migas, M., Plutecka, A., Rychlewska, U. and Gawronski, J. (2005). The library of cinchona alkaloids-1,2,3-triazole derivatives: Structure and facile access by "click chemistry". *Heterocycles*, 65(8), 1931-1938.
- Kharb, R., Sharma, P. C. and Yar, M. S. (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1-21.
- Kick, E. K., Busch, B. B., Martin, R., Stevens, W. C., Bollu, V., Xie, Y. N., Boren, B. C., Nyman, M. C., Nanao, M. H., Nguyen, L., Plonowski, A., Schulman, I. G., Yan, G., Zhang, H. P., Hou, X. P., Valente, M. N., Narayanan, R., Behnia, K., Rodrigues, A. D. and Mohan, R. (2016). Discovery of Highly Potent Liver x Receptor beta Agonists. *Acs Medicinal Chemistry Letters*, 7(12), 1207-1212.
- Kohara, Y., Kubo, K., Imamiya, E., Wada, T., Inada, Y. and Naka, T. (1996). Synthesis and angiotensin II receptor antagonistic activities of benzimidazole derivatives bearing acidic heterocycles as novel tetrazole bioisosteres. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(26), 5228-5235.

- Kolb, H. C., Finn, M. G. and Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie-International Edition*, 40(11), 12-25.
- Koza, G., Keskin, S., Ozer, M. S., Cengiz, B., Sahin, E. and Balci, M. (2013). Facile synthesis of novel 7-aminofuro- and 7-aminothieno[2,3-d]pyridazin-4(5H)-one and 4-aminophthalazin-1(2H)-ones. *Tetrahedron*, 69(1), 395-409.
- Labbe, G., Bruynseels, M., Delbeke, P. and Toppet, S. (1990). Molecular-Rearrangements of 4-Iminomethyl-1,2,3-Triazoles - Replacement of 1-Aryl Substituents in 1h-1,2,3-Triazole-4-Carbaldehydes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27(7), 2021-2027.
- Laughlin, S. T., Baskin, J. M., Amacher, S. L. and Bertozzi, C. R. (2008). In vivo imaging of membrane-associated glycans in developing zebrafish. *Science*, 320(5876), 664-667.
- Lazrek, H. B., Taourirte, M., Oulih, T., Barascut, J. L., Imbach, J. L., Pannecouque, C., Witrouw, M. and De Clercq, E. (2001). Synthesis and anti-HIV activity of new modified 1,2,3-triazole acyclonucleosides. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, 20(12), 1949-1960.
- Majeed, K., Liu, B., Zhou, F. T. and Zhang, Q. Y. (2021). Synthesis of 1,2,3-Triazole-Fused Indole Derivatives via Copper-Catalyzed Cascade Reaction. *Synthesis-Stuttgart*, 53(12), 2103-2113.
- Mangione, M. I., Spanevello, R. A. and Anzardi, M. B. (2017). Efficient and straightforward click synthesis of structurally related dendritic triazoles. *Rsc Advances*, 7(75), 47681-47688.
- Mao, L. F., Xu, G. Q., Sun, B., Jiang, Y. Q., Dong, W. P., Zhang, S. T., Shen, J. X. and He, X. (2017). Design, synthesis and antibacterial evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives incorporating 3'-deoxythymidine. *Journal of Chemical Research*, 41(11), 645-649.
- Matheus, M. E., Violante, F. D., Garden, S. J., Pinto, A. C. and Fernandes, P. D. (2007). Isatins inhibit cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in a mouse macrophage cell line. *European Journal of Pharmacology*, 556(1-3), 200-206.
- Mckellar, Q. A. and Scott, E. W. (1990). The Benzimidazole Anthelmintic Agents - a Review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13(3), 223-247.
- Mederski, W. W. K. R., Dorsch, D., Anzali, S., Gleitz, J., Cezanne, B. and Tsaklakidis, C. (2004). Halothiophene benzimidazoles as P1 surrogates of inhibitors of blood coagulation factor Xa. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(14), 3763-3769.
- More, J. D. and Finney, N. S. (2002). A simple and advantageous protocol for the oxidation of alcohols with, o-iodoxybenzoic acid (IBX). *Organic Letters*, 4(17), 3001-3003.
- Morgan, D. O., Ollis, W. D. and Stanforth, S. P. (2000). Preparation and cycloaddition reactions of novel heterocyclic mesomeric betaines. *Tetrahedron*, 56(30), 5523-5534.

- Mu, R. X., Zhou, Y. T., Chen, L. Y., Wei, H. Q., Yu, J. C., Gou, W. F., Ye, C. Y., Hou, W. B., Li, Y. L. and Zhu, L. (2021). Discovery of novel triazole compounds as selective IL-113 releasement inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 53.
- Narasimhan, B., Sharma, D. and Kumar, P. (2012). Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 21(3), 269-283.
- Ozdemir, Z., Basak-Turkmen, N., Ayhan, I., Ciftci, O. and Uysal, M. (2019). Synthesis of new 6-[4-(2-Fluorophenyl)piperazine-1-Yl]-3(2h)-Pyridazinone-2-Acethyl-2-(Substitutedbenzal)Hydrazone derivatives and evulation of their cytotoxic effects in liver and colon cancer cell lines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52(11), 923-929.
- Pokhodylo, N. T., Shyyka, O. Y. and Obushak, M. D. (2018). Convenient synthetic path to ethyl 1-aryl-5-formyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates and 1-aryl-1,5-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridazin-4-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 54(8), 773-779.
- Pokhodylo, N. T., Savka, R. D. and Obushak, M. D. (2021). Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives by Cyclocondensation of Alkyl Azides with Active Methylene Ketones in the System K₂CO₃/DMSO. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 57(6), 914-921.
- Ramya, P. V. S., Angapelly, S., Guntuku, L., Digwal, C. S., Babu, B. N., Naidu, V. G. M. and Kamal, A. (2017). Synthesis and biological evaluation of curcumin inspired indole analogues as tubulin polymerization inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 127, 100-114.
- Richards, M. L., Lio, S. C., Sinha, A., Tieu, K. K. and Sircar, J. C. (2004). Novel 2-(substituted phenyl)benzimidazole derivatives with potent activity against IgE, cytokines, and CD23 for the treatment of allergy and asthma. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(26), 6451-6454.
- Rodriguez-Hernandez, D., Demuner, A. J., Barbosa, L. C. A., Heller, L. and Csuk, R. (2016). Novel hederagenin-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 115, 257-267.
- Rossignol, J. F. and Maisonneuve, H. (1984). Benzimidazoles in the Treatment of Trichuriasis - a Review. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78(2), 135-144.
- Safronov, N. E., Fomin, T. O., Minin, A. S., Todorov, L., Kostova, I., Benassi, E. and Belskaya, N. P. (2020). 5-Amino-2-aryl-1,2,3-triazol-4-carboxylic acids: Synthesis, photophysical properties, and application prospects. *Dyes and Pigments*, 2(4), 178.
- Sammes, P. G. (1979). *Comprehensive organic chemistry*. London: Pergamon Press, 398-975.
- Sahay, I. I. and Ghalsasi, P. S. (2017). Synthesis of new 1,2,3-triazole linked benzimidazole molecules as anti-proliferative agents. *Synthetic Communications*, 47(8), 825-834.

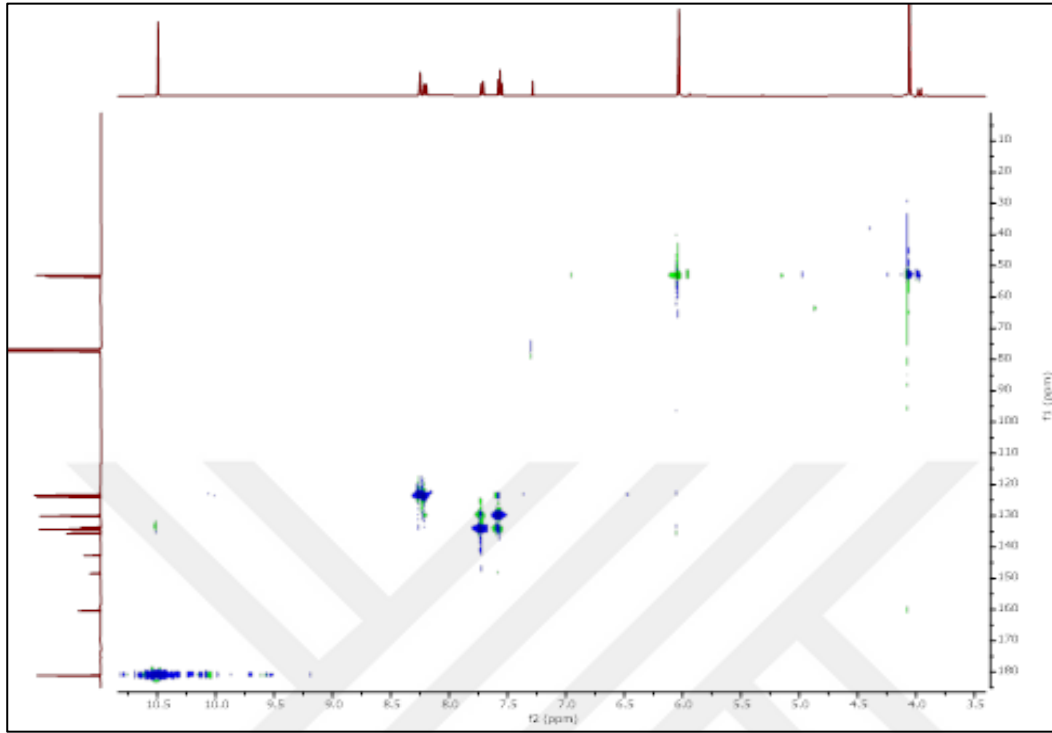
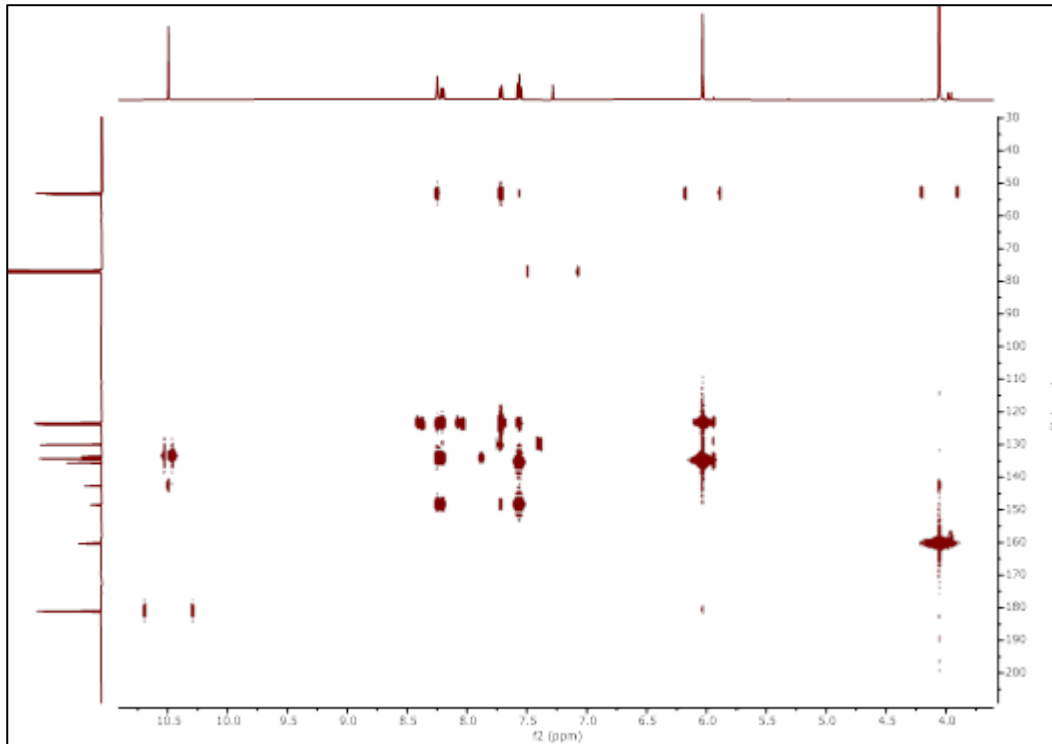
- Saini, M., Mehta, D. K., Das, R. and Saini, G. (2016). Recent Advances in Anti-inflammatory Potential of Pyridazinone Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 16(12), 996-1012.
- Samanta, K. C., Asif, M., Pooja, Garg, V., Sharma, P. and Singh, R. (2011). Synthesis of Different Substituted Pyridazinone Derivatives and Their Anticonvulsant Activity. *E-Journal of Chemistry*, 8(1), 245-251.
- Shanmugavelan, P., Nagarajan, S., Sathishkumar, M., Ponnuswamy, A., Yogeeswari, P. and Sriram, D. (2011). Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1,2,3-triazoles as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(24), 7273-7276.
- Siddiqui, A. A., Partap, S., Khisal, S., Yar, M. S. and Mishra, R. (2020). Synthesis, anti-convulsant activity and molecular docking study of novel thiazole pyridazinone hybrid analogues. *Bioorganic Chemistry*, 8(5), 16-20.
- Sokolnikova, T. V., Proidakov, A. G. and Kizhnyaev, V. N. (2021). Organocatalytic Enamine-Azide Addition Reaction in the Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 57(3), 376-382.
- Tarawneh, A. H., Al-Momani, L. A., Leon, F., Jain, S. K., Gadetskaya, A. V., Abu-Orabi, S. T., Tekwani, B. L. and Cutler, S. J. (2018). Evaluation of triazole and isoxazole derivatives as potential anti-infective agents. *Medicinal Chemistry Research*, 27(4), 1269-1275.
- Turkmen, Y., Erdemir, G. Y., Mayda, P. Y., Akdemir, A., Akyildiz, A. G. and Altundas, A. (2022). Synthesis, anti-TB activities, and molecular docking studies of 4-(1,2,3-triazoyl)arylmethanone derivatives. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(4).
- Veeramreddy, V., Allaka, T., Anireddy, J. and Varala, R. (2015). Synthesis and antibacterial activity studies of 6-methoxyquinazoline-triazole hybrid derivatives. *Organic Communications*, 8(4), 98-108.
- Wang, J., Tan, H. L., Sun, Q., Ge, Z. M., Wang, X., Wang, Y. Y. and Li, R. T. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of pyridazino[3,4,5-de]quinazolin-3(2H)-one as a new class of PARP-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(11), 2340-2344.
- Wang, S. L., Zhang, Y. Y., Liu, G. X., Xu, H., Song, L. J., Chen, J. C., Li, J. Z. and Zhang, Z. (2021). Transition-metal-free synthesis of 5-amino-1,2,3-triazoles via nucleophilic addition/cyclization of carbodiimides with diazo compounds. *Organic Chemistry Frontiers*, 8(3), 599-604.
- Wang, X. L., Wan, K. and Zhou, C. H. (2010). Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(10), 4631-4639.

- Xing, W. Q., Ai, J., Jin, S. Y., Shi, Z. X., Peng, X., Wang, L., Ji, Y. C., Lu, D., Liu, Y., Geng, M. Y. and Hu, Y. H. (2015). Enhancing the cellular anti-proliferation activity of pyridazinones as c-met inhibitors using docking analysis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, 302-312.
- Yagiz, G., Noma, S. A. A., Altundas, A., Al-khafaji, K., Taskin-Tok, T. and Ates, B. (2021). Synthesis, inhibition properties against xanthine oxidase and molecular docking studies of dimethyl N-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate and (N-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4,5-diyl)dimethanol derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 3(5), 108.
- Yan, S. J., Liu, Y. J., Chen, Y. L., Liu, L. and Lin, J. (2010). An efficient one-pot synthesis of heterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(17), 5225-5228.
- Yue, Q. M., Zhao, Y., Hai, L., Zhang, T., Guo, L. and Wu, Y. (2015). First synthesis of novel 3,3'-bipyridazine derivatives as new potent antihepatocellular carcinoma agents. *Tetrahedron*, 71(40), 7670-7675.



EKLER

EK-1. 2 boyutlu NMR

Şekil 1.1. **78I** bileşiğinin HSQC NMR spektrumuŞekil 1.2. **78I** bileşiğinin HMBC NMR spektrumu

EK-2. Biyoaktivite sonuçları

1,2,3-Triazol-Benzimidazol Halkalaşma Ürünlerinin Antikanser (MCF-7 ve HCT116) Tarama Çalışmaları

Sentezlenen 1,2,3-triazol-benzimidazol halkalaşma ürünlerinin biyolojik uygulama çalışmaları Prof. Dr. Burhan ATEŞ öncülüğünde İnönü Üniversitesinde gerçekleştirilmiştir.

Antikanser MTT Deney

%10'luk FBS ve %1'lik Pen-Strep karışımı olan yüksek glukozlu DMEM besiyeri kullanılarak, ayrı flask içerisinde, 37 derecelik %5 CO₂ inkübatöründe MCF-7 (İnsan Meme Kanseri) ve HCT116 (İnsan Kolon Kanseri) hücreleri çoğaltılmıştır. 96'lık kuyucuklu plakalar içerisine, her bir kuyucukta 10000 adet MCF-7 ve yine başka bir 96'lık kuyucuklu plaka içerisinde 10000 adet HCT116 hücresi olacak şekilde ekilmiştir. Her bir kuyucuklu plaka isimlendirilmiş ve numaralandırılmış ardından ertesi güne kadar CO₂ inkübatöründe yapışması ve yayılması beklenmiştir. Her bir kompleksten önce 2mg/ml olacak şekilde DMSO ile çözelti hazırlanmış ardından 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 µg/ml olacak şekilde besiyeri ile çözelti hazırlanmıştır.

Kuyucuklu plaka içerisindeki beklemiş besiyeri çekilip yerine farklı malzemeler ve farklı konsantrasyonlar içeren besiyerinden 100'er µL eklenmiştir. Ardından ertesi güne kadar %5'lik CO₂ inkübatöründe 37 derecede 24 saat inkübe edilmiştir. 5 mg/mL olacak şekilde MTT boyası PBS (Fosfat Tamponunda pH:7.4) içerisinde çözülmüştür. 24 saat sonra, tüm kuyucuklu plakaların eski besiyeri çekilip atılıp yerine her kuyucukta 90 µL DMEM ve her kuyucukta, 5mg/ml hazırlanmış 10 µL MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) olacak şekilde karışım hazırlanarak 100'er µL konulup ve 4 saat boyunca CO₂ inkübatöründe inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında kuyucuklu plakaların içerilerindeki MTT'li besiyeri çekilip ve atılmıştır. Kuyucuklu plakaların her bir kuyucuğuna 100 µL DMSO konulmuştur. Kuyucuklu plakalar DMSO yüklendikten hemen sonra 540 nm dalga boylarında spektrofotometre cihazı yardımıyla okuması yapılmıştır.

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları

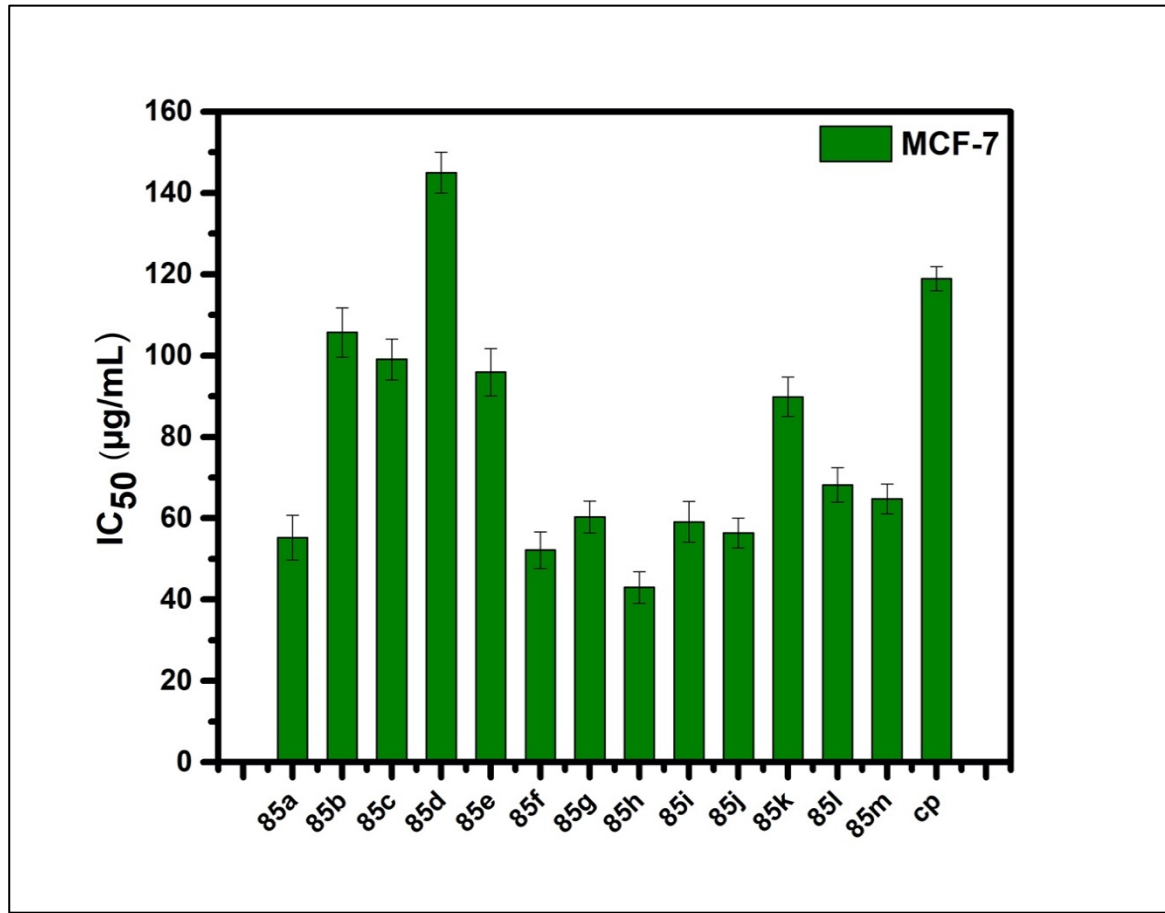
Antikanser MTT Sonuç

Spektrofotometrede 540 nm dalga boyundaki okumalar sonucunda elde edilen verilerin hesaplanması sonucunda her bir malzemenin IC₅₀ (µg/mL) değeri aşağıdaki gibi bulunmuştur.

Çizelge 1.1. MCF-7 Hücreleri üzerinde malzemelerin IC₅₀ değerleri

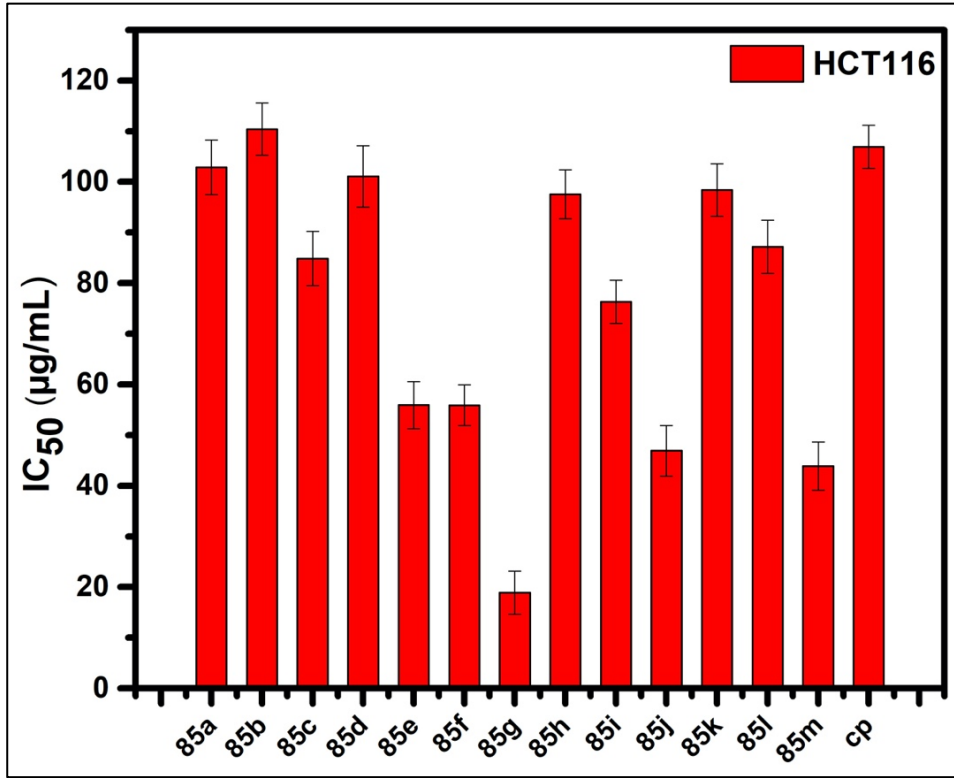
Bileşik Kodları	IC ₅₀ (µg/mL)	STD SAPMA
85a	55,23	5,48
85b	105,70	6,06
85c	99,07	5,03
85d	144,98	5,05
85e	95,91	5,80
85f	52,15	4,52
85g	60,32	3,92
85h	42,96	3,86
85i	59,11	5,02
85j	56,38	3,69
85k	89,87	4,82
85l	68,18	4,23
85m	64,75	3,70
Cisplatin (cp)	118,92	3,01

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları

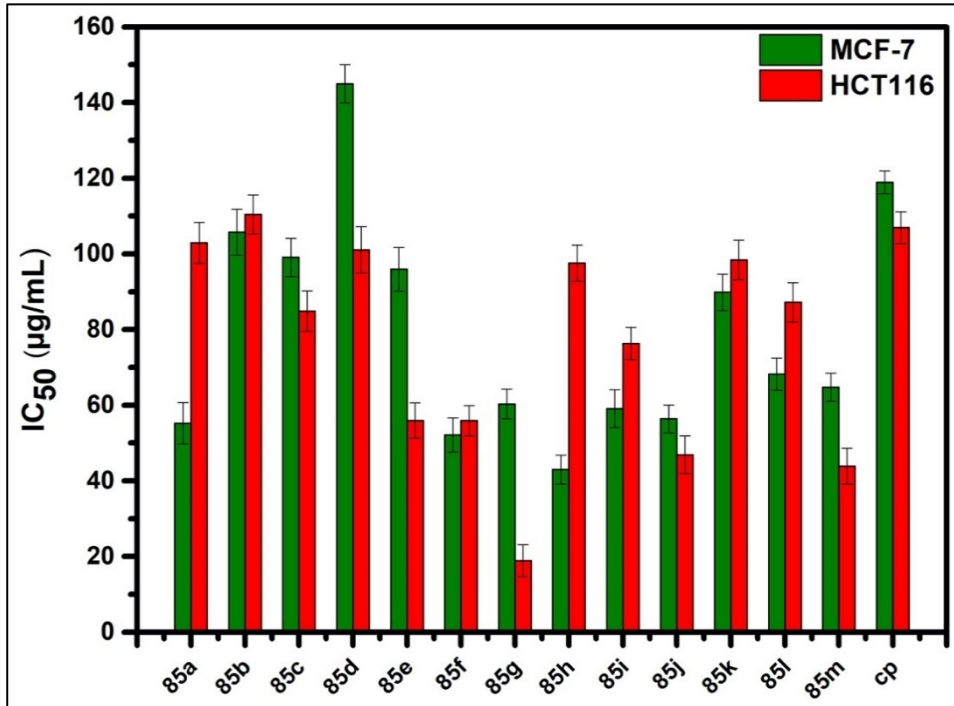
Şekil 1.3. MCF-7 Hücreleri üzerinde malzemelerin IC₅₀ değerleriÇizelge 1.2. HCT116 Hücreleri üzerinde malzemelerin IC₅₀ değerleri

Bileşik Kodları	IC ₅₀ (µg/mL)	STD SAPMA
85a	102,89	5,40
85b	110,41	5,15
85c	84,87	5,37
85d	101,08	6,07
85e	55,94	4,64
85f	15,89	4,01
85g	18,89	4,25
85h	97,53	4,81
85i	76,33	4,25
85j	46,91	5,01
85k	98,40	5,20
85l	87,18	5,24
85m	43,88	4,77
Cisplatin (cp)	106,92	4,24

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları

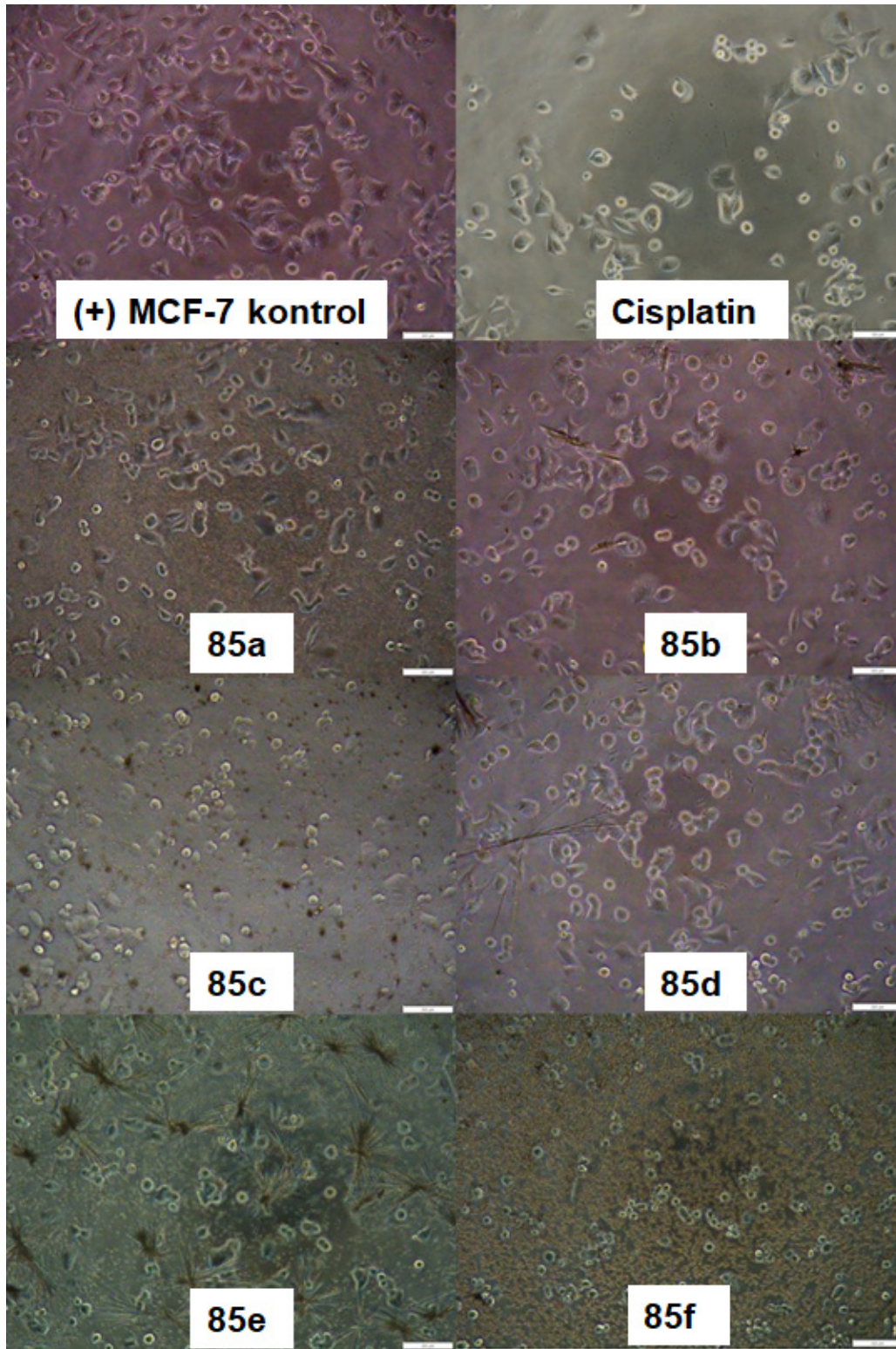


Şekil 1.4. HCT116 Hücreleri üzerinde malzemelerin IC₅₀ değerleri



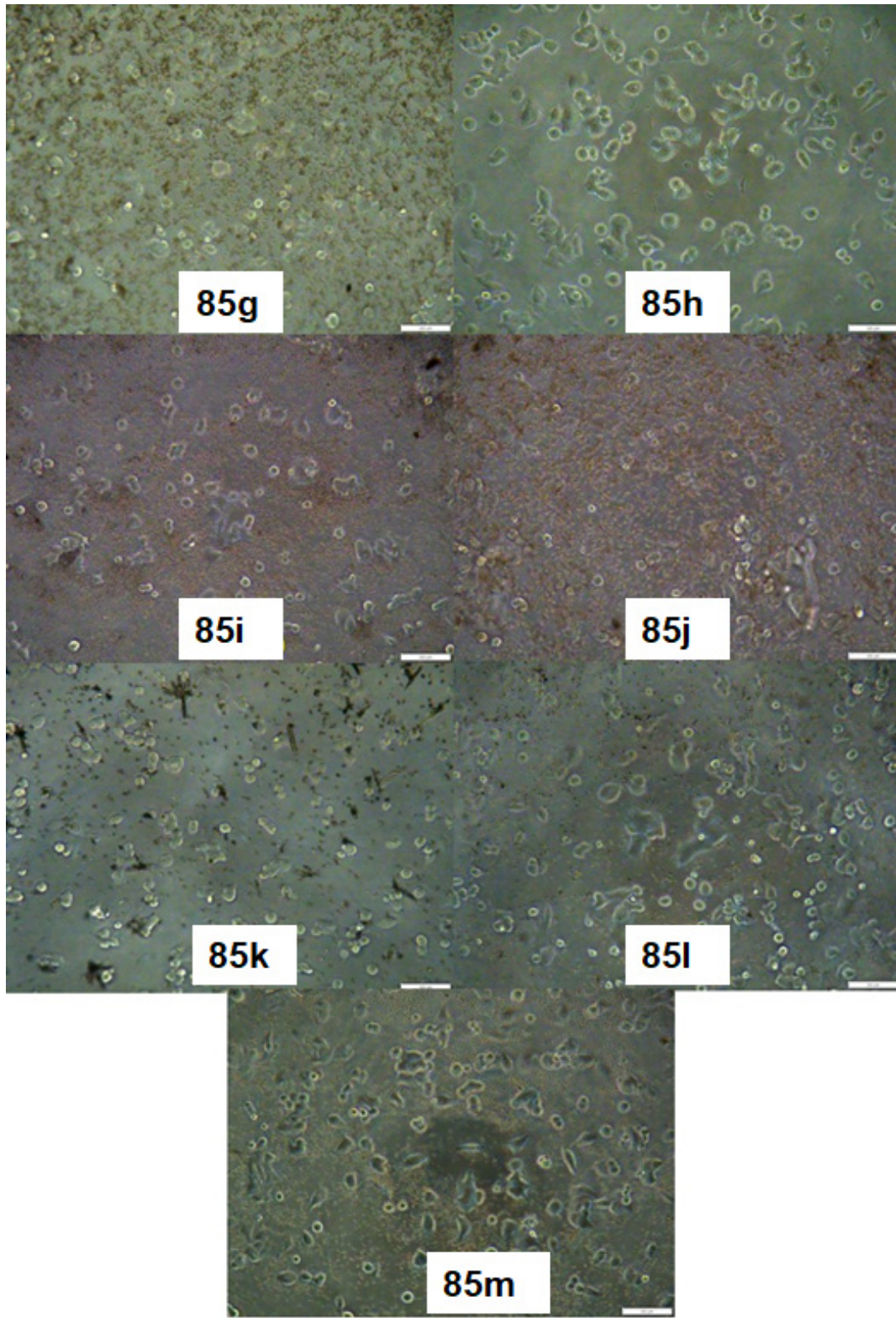
Şekil 1.5. MCF-7 ve HCT116 Hücreleri üzerinde malzemelerin IC₅₀ değerleri

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları



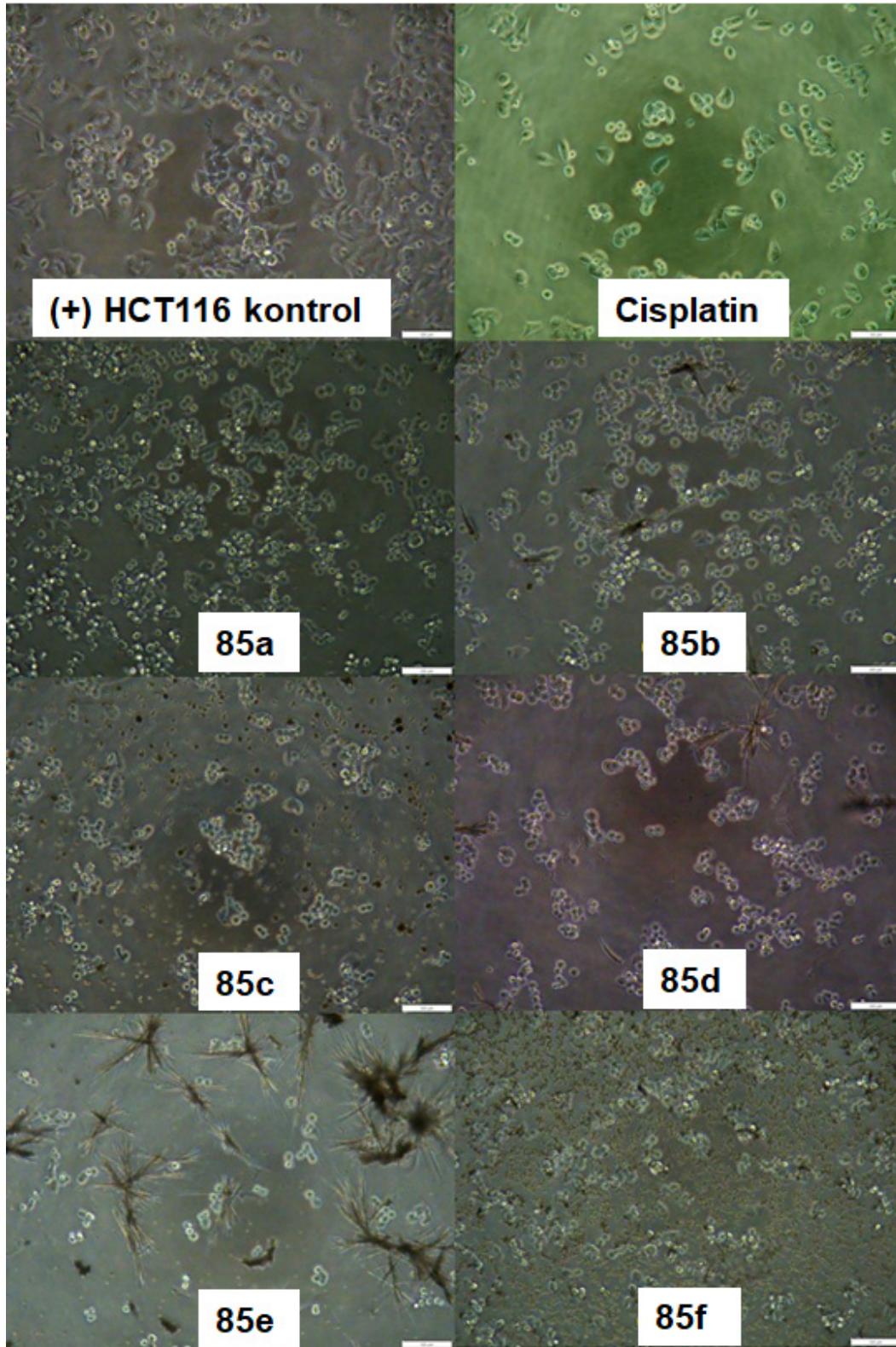
Resim 1.2. 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon ile hazırlanmış malzemelerin MCF-7 hücrelerinin üzerinde etkisi

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları



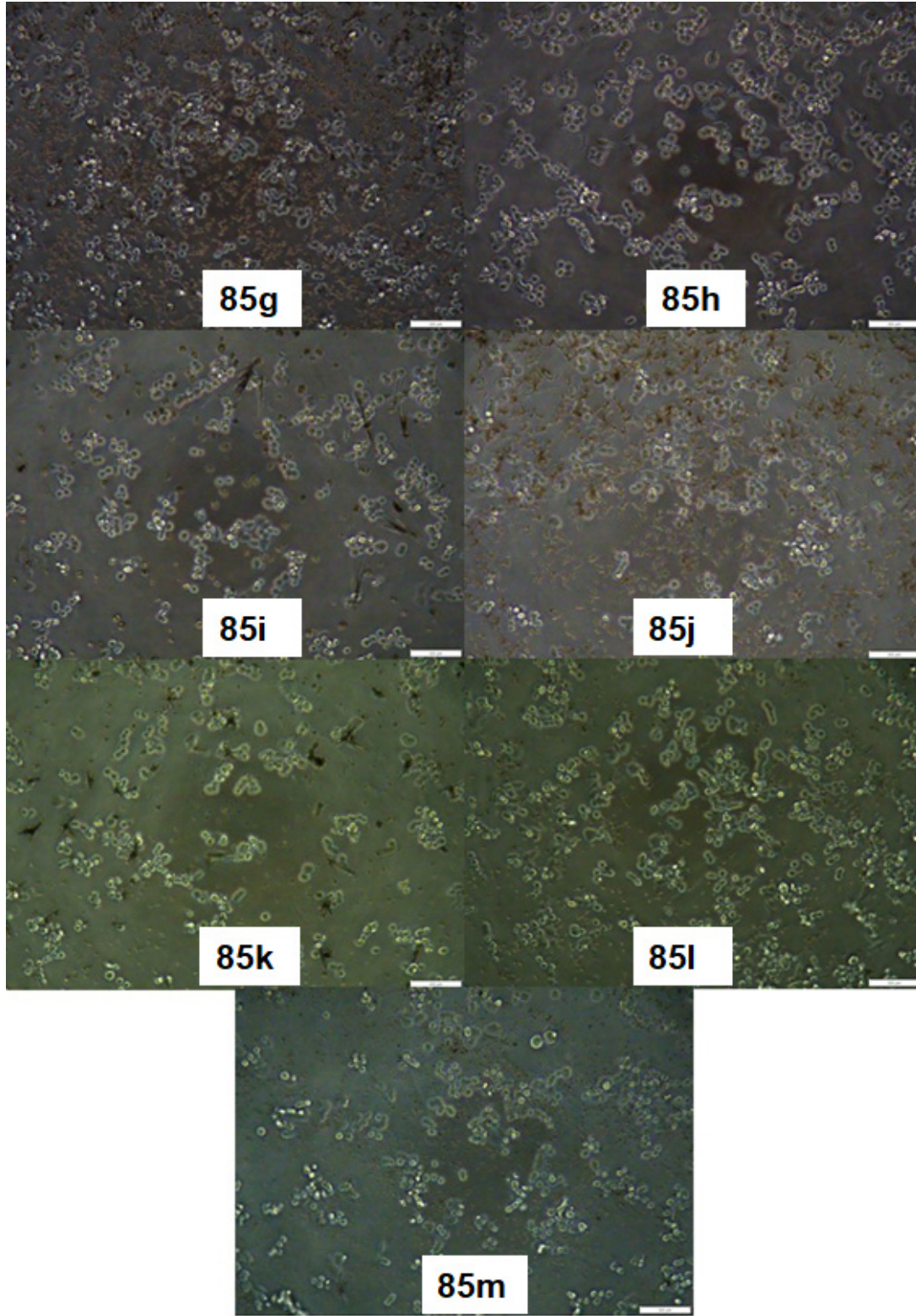
Resim 1.2. (devam) 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon ile hazırlanmış malzemelerin MCF-7 hücrelerinin üzerinde etkisi

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları



Resim 1.1. 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon ile hazırlanmış malzemelerin HCT116 hücrelerinin üzerinde etkisi

EK-2. (devam) Biyoaktivite sonuçları



Resim 1.1. (devam) 50 µg/mL konsantrasyon ile hazırlanmış malzemelerin HCT116 hücrelerinin üzerinde etkisi



Gazili olmak ayrıcalıktır...