

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİNOLİN-TRİAZOL GRUPLARI İÇEREN HETEROHALKALI**  
**HİBRİT BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**MUSTAFA ÇİÇEK**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE**  
**2019**

**T.C.**  
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİNOLİN-TRİAZOL GRUPLARI İÇEREN**  
**HETEROHALKALI HİBRİT BİLEŞİKLERİN**  
**SENTEZİ**

**MUSTAFA ÇİÇEK**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI**  
**DR. ÖĞR. ÜYESİ İREM KULU**

**GEBZE**  
**2019**

**T.R.**  
**GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY**  
**GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

**SYNTHESIS OF HETEROCYCLE HYBRID  
COMPOUNDS CONTAINING QUINOLINE-  
TRIAZOL GROUPS**

**MUSTAFA ÇİÇEK**

**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**THESIS SUPERVISOR  
ASSIST. PROF. DR. İREM KULU**

**GEBZE  
2019**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19/06/2019 tarih ve 2019/27 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 26/06/2019 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Mustafa ÇİÇEK'in tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ**

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Dr. Öğr. Üyesi İrem KULU

ÜYE

: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

ÜYE

: Doç. Dr. Melek GÜL

**ONAY**

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
.../...../.....tarih ve ...../..... sayılı kararı.

## ÖZET

Günümüzde; anti-kanser, antibakteriyel, anti-fungal ve antimalaryal gibi özellikler gösteren biyolojik aktif kimyasal maddelerin büyük bir kısmını heterohalkalı bileşikler oluşturmaktadır. Bu sebeple heterohalkalı bileşikler bu alanda önemini hiç kaybetmemektedir. Kinolin ve triazol halkaları, heterohalkalı bileşikler sınıfında en etkin biyolojik aktivite gösteren gruplardandır.

Bu çalışmamızda; biyolojik aktif olabilecek kinolin ve triazol grubu içeren birçok hibrit molekül sentezi gerçekleştirilmiştir. Günümüzde, hibrit moleküller bir bileşiğin içerisinde birden fazla özellik barındırdıkları için çok tercih edilen ve ihtiyaç duyulan moleküllerdir. Ayrıca, hibridizasyon metodolojisiyle sentezlenen moleküller birden fazla etkin aktif grubun tek bir molekül üzerinde bir araya gelmesi sonucunda daha fazla aktiflik göstermeleri ve daha düşük toksisiteye sahip olmaları gibi özelliklerinden dolayı da önem arz etmektedirler. Kinolin iskeleti ve türevleri doğal ve sentetik heterosiklik moleküllerin sentezinde anahtar yapıların başında gelmektedirler ve birçok ilaç etken maddenin ve farmasötik maddenin yapısını oluşturmaktadırlar. Triazol halkasının içerdiği azot atomlarının, moleküllerin aktivitesini artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Kinolin ve türevlerini içeren moleküller gibi birçok biyolojik aktif molekülün yapısında da triazol halkası bulunmaktadır.

Çalışmamızın ilk aşamasını, kinolin halkası ile planlanan grupların süstitüsyon reaksiyonu oluşturmaktadır. Ardından bu iskelet moleküle, farklı fonksiyonel gruplar içeren asetilenler ile 1,3-dipolar siklokatalma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Siklokatalma reaksiyonunda seçtiğimiz reaktiflerin sahip oldukları farklı özellikler ile biyolojik aktivite açısından öncü olabilecek yapıyı bulmak için bir seri molekül sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bilinen yöntemler kullanılarak sentezlenmiş yeni hibrit moleküller, kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik analiz yöntemleriyle aydınlatılarak literatüre kazandırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler: Kinolin, Triazol halkası, Hibrit bileşikler, Siklokatalma reaksiyonları, Biyolojik aktif bileşikler.**

## SUMMARY

Nowadays, most of the biologically active chemical substances that show anti-carcinogenic, antibacterial, anti-fungal and antimalarial properties are formed from heterocyclic compounds. For this reason, heterocyclic compounds never lose their importance in this field. Quinoline and triazole rings are two of the most effective biologically active groups in the class of heterocyclic compounds.

In this study; synthesis of various hybrid molecules containing quinoline and triazole groups which may be biologically active were performed. Nowadays, hybrid molecules are highly desirable and necessary molecules because they contain more than one property in one compound. Furthermore, molecules synthesized by the hybridization methodology are important because of their activity through multiple active groups coming together on a single molecule and with lower toxicity. Quinoline skeleton and its derivatives are the key structural groups in the synthesis of natural and synthetic heterocyclic molecules; moreover, they form the structure of most of the pharmaceutically active substances and pharmaceutical substances. It is also known that nitrogen atoms of the triazole ring has an enhancing effect of the activity of molecules. Many biologically active molecules have also a triazole ring similar to the molecules containing quinoline and its derivatives.

The first step of our study is the substitution reactions between planned groups and quinoline ring. Then, 1,3-dipolar cycloaddition reaction was done between our skeletal molecule and acetylenes containing different functional groups. Our purpose of choosing different type of reagents is to investigate the importance of structure in biological activity. Therefore, we synthesized ten new molecules that can be a pioneer. The new hybrid molecules synthesized using known methods were purified with chromatographic methods and their structures were determined by spectroscopic methods and introduced to the literature.

**Keywords: Quinoline, Triazole ring, Hybrid compounds, Cycloaddition reactions, Biologically active molecules.**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi İrem KULU'ya,

İlgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan, çalışmalarım boyunca değerli yardımları ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a,

Çalışmalarım boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan Arő. Gör. Fatma ALBAYRAK ve Büőra Nur AYDIN'a,

Her anımda yanımda olan ve çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	1
2. KİNOLİN	4
2.1. Kinolinin Yapısı	4
2.2. Kullanım Alanları	5
2.3. Biyolojik Aktivite	5
2.3.1. Antimalaryal Aktivite	5
2.3.2. Anti-Kanser Aktivite	8
2.3.3. Antimikrobiyal Aktivite	10
3. KİNOLİNLERİN REAKSİYONLARI	13
3.1. Azot Atomuna Elektrofilik Katılma	13
3.2. Karbon Atomunda Elektrofilik Yer Değiştirme	13
3.3. Halojenleme	14
3.4. Nitrolama	14
3.5. Sülfolama	14
3.6. Alkilleme ve Açılma	14
3.7. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları	15
3.7.1. Hidrojenin Yer Değiştirmesi	15
3.7.2. Ayrılan Grupların Yer Değiştirmesi	16
3.8. Kinolinin İndirgenmesi	16
3.9. Kinolinin Yükseltgenmesi	16
3.10. N-Oksitler	17

4. KİNOLİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	18
4.1. Combes Kinolin Sentezi	18
4.2. Skraup Kinolin Sentezi	18
4.2. Skraup Kinolin Sentezi	20
4.3. Friedlander Kinolin Sentezi	20
4.4. Camps Kinolin Sentezi	20
4.5. Doebner Kinolin Sentezi	24
5. TRİAZOLLER	25
5.1. 1,2,3-Triazoller	25
5.2. Biyolojik Aktivite	26
5.2.1. Antibakteriyel Aktivite	27
5.2.2. Anti-Tüberküloz (Anti-TB) Aktivite	27
5.2.3. Antitümör Aktivite	28
6. 1,2,3-TRİAZOL SENTEZİ	30
6.1. Click Reaksiyonları	30
6.1.1. Bakır Katalizli Siklokatalıma Reaksiyonu (CuAAC)	31
6.1.1.1. Cu(I) Katalizörünün Kullanımı	31
6.1.1.2. CuAAC Reaksiyon Mekanizması	32
6.1.2. Rutenyum Katalizli Siklokatalıma Reaksiyonu (RuAAC)	33
6.1.3.2. Rutenyum Katalizörlerinin Regioseçiciliği	34
6.1.3. Huisgen 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu	35
6.1.4. Gümüş Katalizli Siklokatalıma Reaksiyonu (AgAAC)	36
6.1.5. Ultrason Destekli Reaksiyonlar	36
6.1.6. Mikrodalga Destekli Reaksiyonlar	37
6.1.7. Sürekli Akışlı Reaktörle (CF) Gerçekleştirilen Reaksiyonlar	37
6.1.8. Polimer Destekli Reaksiyonlar	38
6.1.9. Oda Sıcaklığında İyonik Sıvı (RTIL) Destekli Reaksiyonlar	39
7. MATERYAL VE YÖNTEM	40
7.1. Deneyleerde Kullanılan Kimyasallar	40
7.2. Deneyleerde Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler	41
7.3. Deneysel Çalışma ve Bulgular	42
7.3.1. 8-Nitrokinolin (1)'in Sentezi	46
7.3.2. 8-Aminokinolin (3)'in Sentezi	47
7.3.3. 3-Azidopropan-1-ol (5)'un Sentezi	49

7.3.4. 3-Azidopropil-4-metilbenzensülfonat (6)'in Sentezi	51
7.3.5. 1-Azido-3-iyodopropan (7)'in Sentezi	55
7.3.6. <i>N</i> -(3-azidopropil)kinolin-8-amin (8)'in Sentezi	57
7.3.6.1. Bileşik 8'in Spektral Verileri	58
7.3.7. <i>N</i> -(3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (9)'in Sentezi	63
7.3.7.1. Bileşik 9'un Spektral Verileri	64
7.3.8. <i>N</i> -(3-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (10)'in Sentezi	69
7.3.8.1. Bileşik 10'un Spektral verileri	70
7.3.9. <i>N</i> -(3-(4-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (11)'in Sentezi	75
7.3.9.1. Bileşik 11'in Spektral Verileri	76
7.3.10. <i>N</i> -(3-(4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (12)'nin Sentezi	81
7.3.10.1. Bileşik 12'nin Spektral Verileri	82
7.3.11. <i>N</i> -(3-(4-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (13)'in Sentezi	87
7.3.11.1. Bileşik 13'ün Spektral Verileri	88
7.3.12. <i>N</i> -(3-(4-( <i>p</i> -tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (14)'in Sentezi	93
7.3.12.1. Bileşik 14'ün Spektral Verileri	94
7.3.13. <i>N</i> -(3-(4-(3,4-diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (15)'in Sentezi	99
7.3.13.1. Bileşik 15'in Spektral Verileri	100
7.3.14. <i>N</i> -(3-(4-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (16)'in Sentezi	105
7.3.14.1. Bileşik 16'nın Spektral Verileri	106
7.3.15. <i>N</i> -(3-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (17)'in Sentezi	111
7.3.15.1. Bileşik 17'in Spektral Verileri	112
7.3.16. 2-(1-(3-(kinolin-8-ilamino)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ol (18)'un Sentezi	117
7.3.16.1. Bileşik 18'in Spektral Verileri	118

8. SONUÇ ve ÖNERİLER	123
KAYNAKLAR	131
ÖZGEÇMİŞ	139
EKLER	140



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Acıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
Anti-TB	: Anti-tüberküloz
CuAAC	: Bakır katalizli azit-alkin siklokatılma
DMF	: Dimetilformamid
FTIR	: Fourier transformu kırmızı ötesi spektroskopisi
AgAAC	: Gümüş katalizli azit-alkin siklokatılma
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
RTIL	: Oda sıcaklığında iyonik sıvı
RuAAC	: Rutenyum katalizli azit-alkin siklokatılma
CF	: Sürekli akış
Et <sub>3</sub> N	: Trietilamin
TsCl	: p-Toluensülfonil klorür
SAR	: Yapı aktivite ilişkisi

# ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil No:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1: Kinolinin kimyasal yapısı.	4
2.2: Antimalaryal aktivite gösteren bazı bileşikler.	6
2.3: Ferroklorokin bileşiğinin yapısı.	7
2.4: 7-Klorokinolin tiyoürenin yapısı.	7
2.5: 1-(7-Klorokinolin-4-il)hidrazin bileşiği.	7
2.6: Anti-tümör aktivite gösteren bileşikler.	8
2.7: Anti-kanser ilaç olarak kullanılan bazı bileşikler.	9
2.8: Kinolin-triazol hibrit bileşiği.	9
2.9: Antitümör aktivite gösteren amido-anilinokinolin türevleri.	10
2.10: 2-kloro-3-formilkinolin türevleri.	10
2.11: Kinolon içeren antibiyotikler.	11
2.12: Antibakteriyel aktiviteye sahip florokinolin bileşiği.	11
2.13: Kinolin-hidrazon bileşiğinin yapısı.	12
3.1: Kinolinin azot atomuna elektrofilik katılma.	13
3.2: Kinolinin hidroksillenme reaksiyonu.	15
3.3: Kinolinin amit anyonu ile reaksiyonu.	15
3.4: Kinoline organolityum reaktiflerinin eklenmesi.	16
3.5: Etoksi anyonunun nükleofilik katılması.	16
3.6: Kinolin N-oksit oluşum reaksiyonu.	17
4.1: Kinolin halkasının oluşması için gereken yeni bağların oluşumu.	18
4.2: Combes reaksiyon mekanizması gösterimi.	19
4.3: Skraup reaksiyon mekanizması gösterimi.	21
4.4: Friedlander reaksiyon mekanizması gösterimi.	22
4.5: Camps reaksiyon mekanizması gösterimi.	23
4.6: Doebner reaksiyon mekanizması gösterimi.	24
5.1: Triazol izomerleri.	25
5.2: 1,2,3-Triazol serisindeki tautomerik denge.	25
5.3: 1,2,3-Triazol halkası içeren bazı ilaçlar.	26
5.4: Triazol halkası içeren antibakteriyel bileşik.	27
5.5: Anti-TB aktivite gösteren triazol bileşiği.	28

5.6:	Triazol halkası içeren anti-TB aktivite gösteren bileşik.	28
5.7:	Antitümör aktivite gösteren bileşik.	29
6.1:	Cu(I) Katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.	31
6.2:	Cu(I) katalizli reaksiyon için önerilen katalitik döngü.	33
6.3:	Ru(II) katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.	33
6.4:	RuAAC reaksiyonu için önerilen katalitik döngü.	34
6.5:	Farklı Ru katalizörleri kullanılarak elde edilen izomerler.	35
6.6:	Termal 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.	36
6.7:	Ag katalizli siklokatılma reaksiyonu.	36
6.8:	Seleno destekli bir reçine üzerinde azit-alkin siklokatılması.	38
6.9:	Katalizörün bir parçası ve çözücü olarak iyonik sıvılar kullanılması.	39
7.1:	Reaksiyon akış şeması.	44
7.2:	Bileşik 1 ve Bileşik 2'nin elde reaksiyonu.	46
7.3:	Bileşik 3 ve Bileşik 4'ün elde reaksiyonu.	47
7.4:	Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.	48
7.5:	Bileşik 5'in elde reaksiyonu.	49
7.6:	Bileşik 5'in FTIR spektrumu.	50
7.7:	Bileşik 6'nın elde reaksiyonu.	51
7.8:	Bileşik 6'nın FTIR spektrumu.	52
7.9:	Bileşik 6'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	53
7.10:	Bileşik 6'nın <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	54
7.11:	Bileşik 7'nin elde reaksiyonu.	55
7.12:	Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.	56
7.13:	Bileşik 8'in elde reaksiyonu.	57
7.14:	Bileşik 8'in FTIR spektrumu.	59
7.15:	Bileşik 8'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	60
7.16 :	Bileşik 8'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	61
7.17:	Bileşik 8'in Maldi-MS spektrumu.	62
7.18:	Bileşik 9'un elde reaksiyonu.	63
7.19:	Bileşik 9'un FTIR spektrumu.	65
7.20:	Bileşik 9'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	66
7.21:	Bileşik 9'un <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	67
7.22:	Bileşik 9'un Maldi-MS spektrumu.	68
7.23:	Bileşik 10'un elde reaksiyonu.	69

7.24:	Bileşik 10'un FTIR spektrumu.	71
7.25:	Bileşik 10'un <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	72
7.26:	Bileşik 10'un <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	73
7.27:	Bileşik 10'un Maldi-MS spektrumu.	74
7.28:	Bileşik 11'in elde reaksiyonu.	75
7.29:	Bileşik 11'in FTIR spektrumu.	77
7.30:	Bileşik 11'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	78
7.31:	Bileşik 11'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	79
7.32:	Bileşik 11'in Maldi-MS spektrumu.	80
7.33:	Bileşik 12'nin elde reaksiyonu.	81
7.34:	Bileşik 12'nin FTIR spektrumu.	83
7.35:	Bileşik 12'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	84
7.36:	Bileşik 12'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	85
7.37:	Bileşik 12'nin Maldi-MS spektrumu.	86
7.38:	Bileşik 13'ün elde reaksiyonu.	87
7.39:	Bileşik 13'ün FTIR spektrumu.	89
7.40:	Bileşik 13'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	90
7.41:	Bileşik 13'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	91
7.42:	Bileşik 13'ün Maldi-MS spektrumu.	92
7.43:	Bileşik 14'ün elde reaksiyonu.	93
7.44:	Bileşik 14'ün FTIR spektrumu.	95
7.45:	Bileşik 14'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	96
7.46:	Bileşik 14'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	97
7.47:	Bileşik 14'ün Maldi-MS spektrumu.	98
7.48:	Bileşik 15'in elde reaksiyonu.	99
7.49:	Bileşik 15'in FTIR spektrumu.	101
7.50:	Bileşik 15'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	102
7.51:	Bileşik 15'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	103
7.52:	Bileşik 15'in Maldi-MS spektrumu.	104
7.53:	Bileşik 16'nın elde reaksiyonu.	105
7.54:	Bileşik 16'nın FTIR spektrumu.	107
7.55:	Bileşik 16'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	108
7.56:	Bileşik 16'nın <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	109
7.57:	Bileşik 16'nın Maldi-MS spektrumu.	110

7.58:	Bileşik 17'nin elde reaksiyonu.	111
7.59:	Bileşik 17'nin FTIR spektrumu.	113
7.60:	Bileşik 17'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	114
7.61:	Bileşik 17'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	115
7.62:	Bileşik 17'nin Maldi-MS spektrumu.	116
7.63:	Bileşik 18'in elde reaksiyonu.	117
7.64:	Bileşik 18'in FTIR spektrumu.	119
7.65:	Bileşik 18'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	120
7.66:	Bileşik 18'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	121
7.67:	Bileşik 18'in Maldi-MS spektrumu.	122
8.1:	Kinin molekülü.	123
8.2:	Klorokin molekülü.	124
8.3:	Sparfloksasin molekülü.	124
8.4:	Kinolin-triazol grupları içeren hibrit molekül.	125
8.5:	Aminokinolin ile 1,3-dibromopropanın reaksiyonu.	125
8.6:	7 numaralı bileşiğin sentezi.	126
8.7:	CuAAC reaksiyon mekanizması.	127

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
7.1: Deneyleerde kullanılan kimyasallar.	39
7.2: Elde edilen moleküllerin özellikleri.	44
7.3: Bileşik 9'un elementel analizi.	65
7.4: Bileşik 10'un elementel analizi.	71
7.5: Bileşik 11'in elementel analizi.	77
7.6: Bileşik 12'nin elementel analizi.	83
7.7: Bileşik 13'ün elementel analizi.	89
7.8: Bileşik 14'ün elementel analizi.	95
7.9: Bileşik 15'in elementel analizi.	101
7.10: Bileşik 16'nın elementel analizi.	107
7.11: Bileşik 17'nin elementel analizi.	113
7.12: Bileşik 18'in elementel analizi.	119
8.1: Farklı çözücülerle yapılan denemeler.	128
8.2: Sentezlenen yeni moleküller.	130

# 1. GİRİŞ

Heterosiklik kimya, organik kimya literatürünün yaklaşık % 65'ini oluşturur [1]. Heterosiklik bileşikler, doğada geniş bir alana yayılmış ve yaşam için gerekli niteliktedirler; tüm canlı hücrelerin metabolizmasında hayati bir rol oynarlar. Hem sentetik hem de doğal olan çok sayıda heterosiklik bileşik farmakolojik olarak aktiftir ve klinik kullanımdadır. Bunların arasında *N*-heterosiklik bileşikler son 200 yılda araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmüştür [2]. Özellikle kinolin ve türevleri, geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahip önemli heterosiklik aromatik bileşiklerdir [2], [3]. *N*-heterosiklik sınıftan olan triazol bileşikleri de birçok farmasötik üründe kullanılmaktadır. Özellikle 1,2,3-triazoller, medisinal kimya ile büyük ölçüde ilgilidir ve moleküler hibridizasyon yaklaşımlarında iki veya daha fazla madde arasında farmakofor ve bağlayıcı olarak hareket ederler [3].

Hibrit moleküllerin sentezi ve bunların çeşitli farmakolojik ajanlar olarak ve güçlü ilaçlar olarak değerlendirilmesi son yirmi yıldır sürekli olarak artmaktadır. Medisinal kimyadaki yeni öncü bileşikler, farklı heterosiklik yapıların hibritleri olarak bulunurlar [4]. Yeni bir ilacın geliştirilmesi için bilinen bir farmakoforun değiştirilmesi her zaman avantajlıdır; iki farklı aktif parçanın yapısal özelliklerinin kombinasyonu ile elde edilen hibrit moleküller, biyoloji alanında ve tıp biliminde çok gelişmiş ve şaşırtıcı özelliklere sahip modifiye yapılar geliştirmek için üzerinde çalışılan en popüler kimyasal maddelerdir. Çeşitli biyolojik profillere sahip, doğal olarak kullanılan çok sayıdaki molekül ele alındığında iki aktif molekülün birleşmesi olağandışı özellikler sergilemektedir [5].

## 1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Organik kimyada sentezlenen yeni bileşiklerin büyük çoğunluğunu heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Günümüzde tıp, eczacılık, tarım, boya vs. gibi birçok endüstriye yönelik sentezlenen eski ve yeni bileşikler ile yine doğal bileşiklerden izole edilerek biyolojik aktivite gösteren moleküllerin yapısını da heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Mevcut ilaçların % 60'dan fazlasının yapısında en az bir azot atomu bulunmaktadır. Son yıllarda farmasötik kimyada potansiyel ilaç olabilecek moleküller sentezlenirken sadece yeni molekül dizaynı değil, daha düşük toksisite gösteren, suda

çözünürlükleri daha iyi olan ve birden fazla aktif grup içeren moleküllere yer verilmekte ve bu sayede tek molekül üzerinden çeşitli sistemlerde birden fazla biyolojik özellik gösteren hibrit moleküller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın en temel amacı, yeni ilaç keşfi çalışmaları için aday bileşikler bulabilmek üzere sistematik bir şekilde bir seri, kinolin-triazol grupları içeren, hibrit yeni moleküllerin sentezlenmesidir.

Kinolin molekülü çeşitli sistemlerde biyolojik aktivite gösteren sentetik ve doğal bileşiklerin yapısında bulunan önemli bir yapı taşıdır. Kinolinin 8- pozisyonundan N-alkil sübtitüe gruplar içeren ve uzun senelerdir ilaç olarak kullanılan moleküller bulunmaktadır. Bu çalışmamızın konusunu, kinolin ve triazol halkalarını içeren iskelet moleküllerin farklı aktif gruplarla fonksiyonlandırılmasıyla biyolojik olarak aktif olabilecek ve literatürde daha önce bulunmayan hibrit moleküllerin sentezlerini oluşturmaktadır. Günümüzde hibrit moleküller bir bileşiğin içerisinde birden fazla özellik barındırdıkları için çok tercih edilen ve ihtiyaç duyulan moleküller olmaktadır. İlk defa sentezlenen bu hibrit moleküllerin sentezinde, kinolin halkası 8-konumundaki amin grubu üzerinden üç karbonlu alifatik zincir vasıtasıyla fonksiyonlandırılmış, ardından 1,3- dipolar siklokatalizasyon reaksiyonu (click reaksiyonu) ile farklı fonksiyonel gruplar bağlanarak hibrit moleküller elde edilmiştir.

Yapılan literatür inceleme çalışmalarında, kinolin ile kaynaştırılmış 1,2,3-triazol hibritlerinin, yeni aktivite gösterebilecek bileşikler sınıfında olduklarını net bir şekilde görülmekle birlikte onları daha fazla kimyasal ve biyolojik optimizasyonları için cazip hale getirmektedir.

Bu bileşiklerin sentezi için çalışmamız dört aşamadan oluşmaktadır. Çalışmamızın ilk kısmında, kinolinden çıkılarak nitrolama reaksiyonu ile 8-nitrokinolin bileşiği sentezlenmiştir. Kinolinin nitrolama reaksiyonunda 5- ve 8-nitrokinolin izomerleri birlikte oluşmaktadır. 5- ve 8- nitrokinolin izomerlerinin ayrılması kromatografik yöntemler ile bu aşamada zor olmaktadır. Bu nedenle indirgeme basamağına izomer karışımı ile geçildi ve indirgeme reaksiyonundan sonra saflaştırma işlemi gerçekleştirilerek 8-aminokinolin (Bileşik 3) bileşiği elde edildi. Çalışmamızın ikinci aşamasında, 3-bromo-1-bütanol bileşiğinden çıkılarak sırasıyla,  $\text{NaN}_3$  ile azitleme, p-toluensülfonil klorür (TsCl) ile tosilleme ve Nal ile yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilerek 1-azido-3-iyodopropan (Bileşik 7) elde edildi. Çalışmamızın üçüncü aşamasında, Bileşik 3 ve Bileşik 7 arasında baz katalizli yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirilerek . N-(3-azidopropil)kinolin-8-amin (Bileşik 8)

elde edildi ve bu literatürde bulunmayan orijinal moleküldür. Çalışmamızın son aşamasında Bileşik **8** ve farklı asetilen türevleri arasında bakır(I) katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu gerçekleştirilerek kinolin ve triazol grupları içeren hibrit moleküllerin (Bileşik **9-18**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve Maldi-MS spektrofotometrik ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

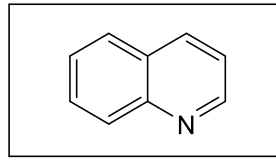


## 2. KINOLİN

Kinolin iskeleti, çok sayıda doğal ve sentetik heterosiklik bileşiklerin temel yapı elemanlarından biridir [6]. Biyolojik olarak aktif birçok molekülde bulunan kinolin çekirdeği ve bunların türevleri, karmaşık doğal ürünlerin sentezi için çok yönlü yapı taşları olarak önemli bir rol oynar. Uygun pozisyonda süstitüsyonlu kinolin bazlı bileşikler çok çeşitli aktiviteye sahiptir [7]. Bu çeşitlilik modern farmasötikler ve biyolojik olarak aktif doğal ürünler içinde bulunabilen ayrıcalıklı bir yapıyı temsil eder. Bu nedenle sentezleri sentetik ve medisinal kimyacıların dikkatini çekmiştir ve bu da kinolin halka sisteminin sentezi için adlandırılan birçok reaksiyonun ortaya çıkmasına neden olmuştur [8]. Medisinal, endüstriyel ve biyoorganik süreçlerdeki ve sentetik organik kimya alanındaki geniş uygulama alanlarına bağlı olarak, kinolin sentezi için verimli yöntemler geliştirilmiştir [9]. Kinolinlerin sentezi, sentetik organik kimyacıların ilgisini çekmeye devam etmiştir ve uzun yıllardır yoğun araştırma konusu olmuştur [10].

### 2.1. Kinolinin Yapısı

Kinolin, iki bitişik karbon atomunda piridinle kaynaşmış bir benzen halkası içeren bir çift halkalı yapı ile karakterize edilen,  $C_9H_7N$  moleküler formülüne sahip bir heterosiklik aromatik organik bileşiktir. Kinolin ayrıca benzopiridin, benzo [b] piridin, 1-benzazin ve 1-azanaftalin olarak da bilinir. Suda az çözünür, higroskopik, sarı yağimsı bir sıvıdır. Alkol, eter ve diğer birçok organik çözücü içinde çözünür.



Şekil 2.1: Kinolinin kimyasal yapısı.

## 2.2. Kullanım Alanları

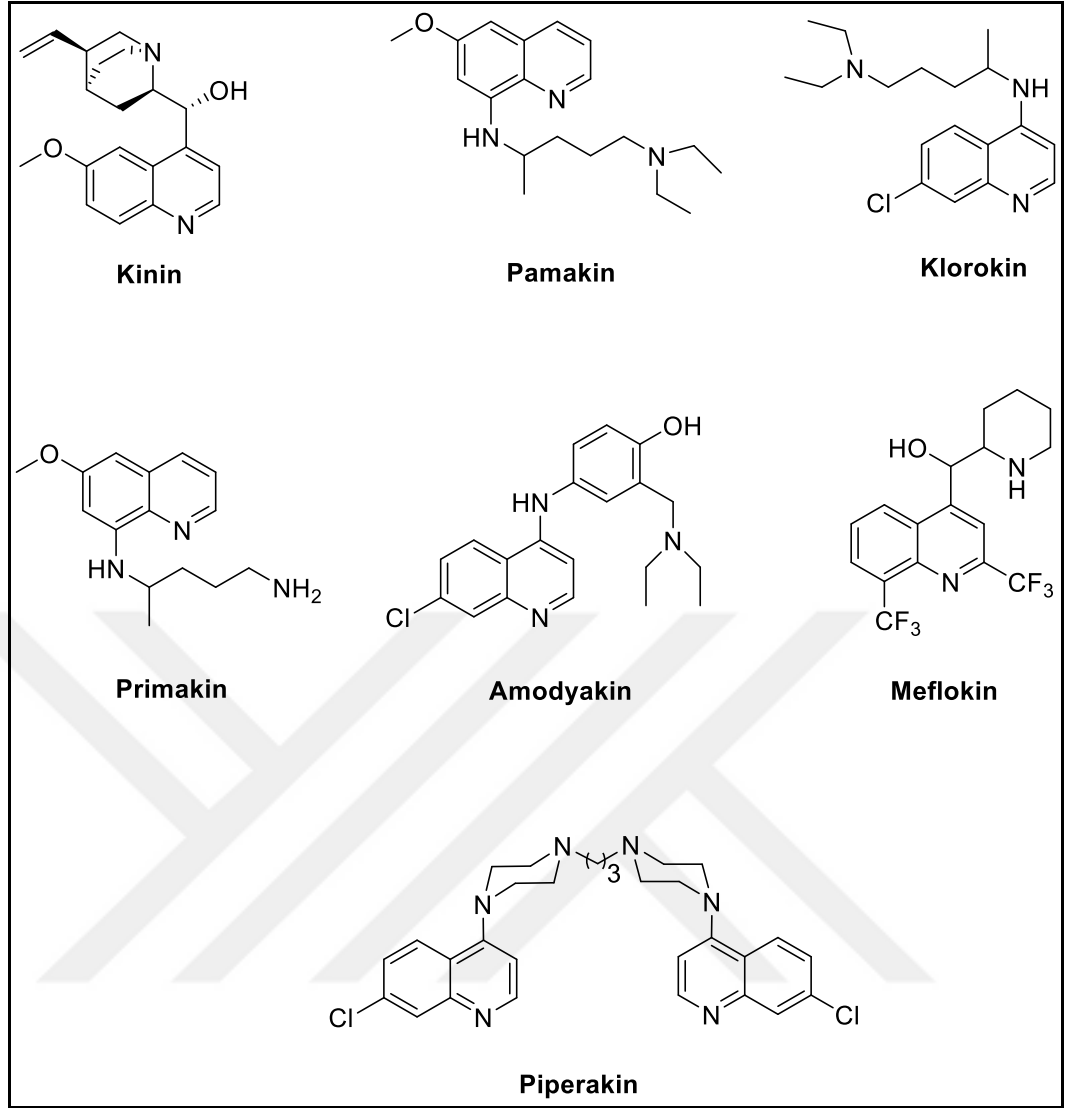
Kinolinler ve türevleri, çeşitli kimyasal ve farmakolojik özelliklere sahip olmasından dolayı hem sentetik hem de biyolojik çalışmalarda ilgiyi arttırmıştır. Kinolinler, ilaç veya öncü molekül olarak kullanılan, daha yeni ve güçlü moleküllerin geliştirilmesi için önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Kinolin halka sistemi, çeşitli doğal ürünlerde, özellikle alkaloidlerde sıklıkla bulunur ve çeşitli farmakolojik özelliklere sahip birçok sentetik bileşiğin tasarımı için kullanılır [11]. Doğal kaynaklardan izole edilmiş veya sentetik olarak hazırlanmış birçok kinolin türevi, medisinal kimya ve biyomedikal kullanım için önemlidir. Kinin içeren Cinchona bitkisinin kabuğu, 200 yıldan uzun bir süredir çarpıntıları, ateşli hastalıkları ve nöbetleri tedavi etmek için kullanılmıştır. Bir kinin diastereo izomeri olan kinidin ise 20. yüzyılın başlarında Cinchona bitkisinden izole edilen en güçlü antiaritmik (kalp ritmini düzenleyen) bileşik olarak kabul edilmiştir. Ayrıca kinolin türevleri, fungusitlerin, virüsitlerin, biyositlerin, alkaloidlerin ve aroma verici maddelerinin sentezinde kullanım alanı bulurlar [12].

## 2.3. Biyolojik Aktivite

Birçok doğal üründe bulunan kinolin türevleri , çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahiptir. Antimalaryal, antikanser, antibakteriyel, antifungal, analjezik, antidepresan gibi birçok biyolojik etki mekanizmasına sahiptir [13]-[18].

### 2.3.1. Antimalaryal Aktivite

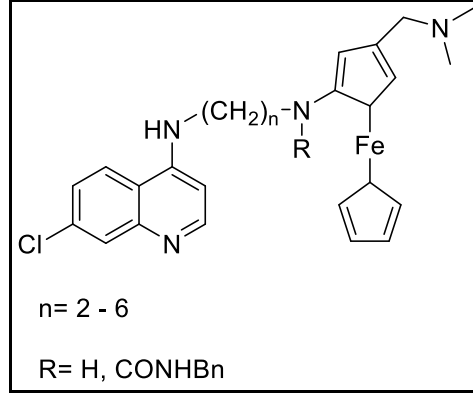
Kinolinler, tarihsel olarak şimdiye kadar kullanılan en önemli antimalaryal ilaçlar arasındadır. Kinin, P. Falciparum'un neden olduğu sıtma için ilk etkili tedavi yöntemiydi. Daha sonra 20. yüzyıl boyunca, bu grubun en önemli ilacı olan klorokin, sıtmanın ortadan kaldırılması için bir umut ışığı olmuştur [19]. Pamakin, klorokin, primakin, amodyakin, meflokin ve piperakin diğer aktif antimalaryal bileşiklerdir [20].



Şekil 2.2: Antimalaryal aktivite gösteren bazı bileşikler.

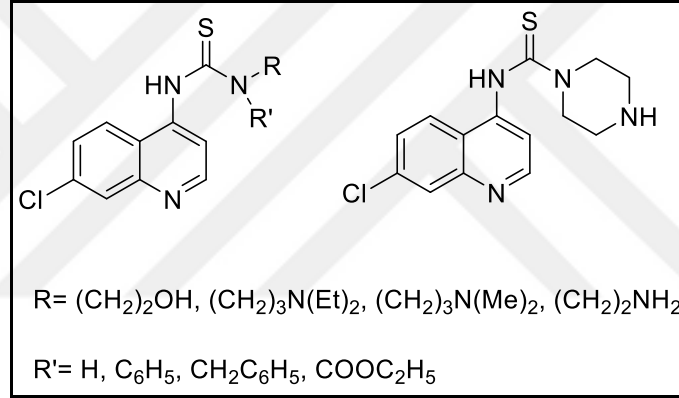
Son yıllarda antimalaryal aktivite gösteren bileşiklerin sentezi ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır.

Chibale ve arkadaşları tarafından ferroklorokin analogları sentezlenmiş ve antimalaryal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.3). Bu analoglarda, klorokinin karbon zinciri, ferrosenil grubu ile yer değiştirmiştir [21].



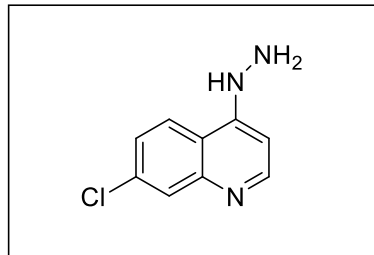
Şekil 2.3: Ferroklorokin bileşiğinin yapısı.

Mahajan ve arkadaşları tarafından potansiyel antimalaryal olarak bir dizi 7-klorokinolin tiyoüresi sentezlenmiştir [22], [23].



Şekil 2.4: 7-Klorokinolin tiyoüresinin yapısı.

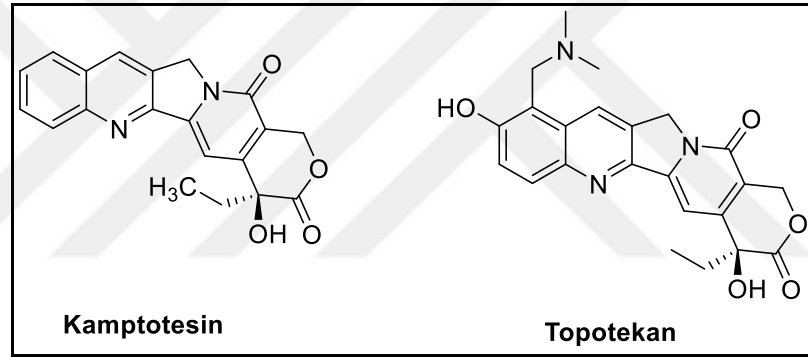
Roberta ve arkadaşları, umut vaat eden kinolin türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirdiler. Sentezledikleri bileşiğin aktivitesini klorokininin ile karşılaştırarak antimalaryal kemoterapide daha ileri çalışmalar için umut veren molekül olduğunu bildirdiler [24].



Şekil 2.5: 1-(7-Klorokinolin-4-il)hidrazin bileşiği.

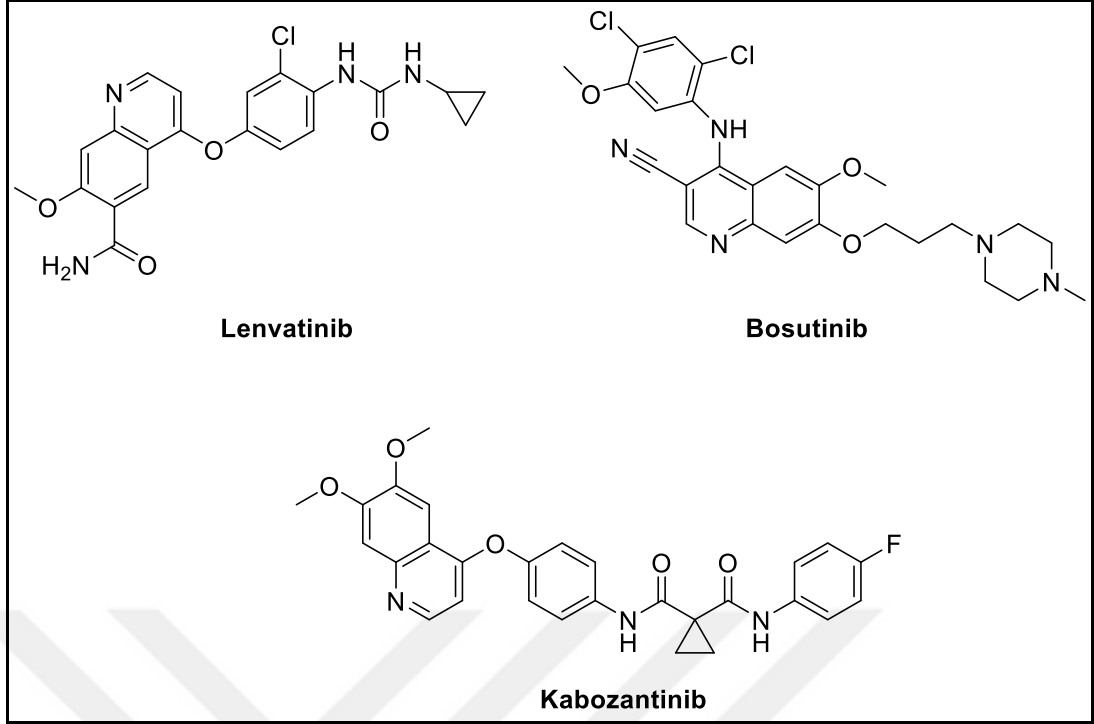
### 2.3.2. Anti-Kanser Aktivite

Bazı kinolin bazlı bileşikler etkili anti-kanser aktivitesi gösterir. Bu geniş spektrumlu biyolojik ve biyokimyasal aktiviteler, çok sayıda yapısal olarak farklı türevlerin oluşturulmasına imkan veren kinolinin sentetik çok yönlülüğü ile daha da kolaylaştırılmıştır [25]. Türevlerinin farklı etki mekanizmalarıyla mükemmel sonuçlar göstermesinden dolayı anti-kanser ilaç geliştirilmesinde önemli rol oynar [26]. Kinolin halkasının, doğal, sentetik ve yarı sentetik biyolojik aktif moleküller üzerindeki anti-proliferatif ve anti-tümör etkinlik geliştirme konusundaki yüksek yetenekleri olduğu birçok çalışmalara dayanarak gösterilmiştir. Anti-tümör aktivite gösteren sitotoksik kinolinlere örnek olarak Kamptotesin ve bunun semisentetik analogu olan Topotekan verilebilir [27].



Şekil 2.6: Anti-tümör aktivite gösteren bileşikler.

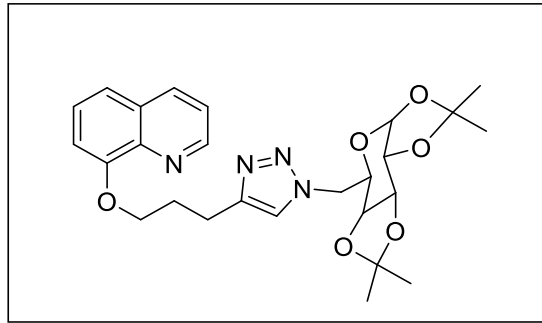
Literatür taramalarına göre, kinolin türevleri göğüs kanseri, hepatosellüler kanser ve akut miyeloid lösemi gibi çok geniş kanser türlerine karşı geniş spektrumlu mükemmel etki göstermektedirler. Bosutinib, lenvatinib ve kabozantinib gibi kinolin çekirdeği içeren bazı ilaçlar, çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde geniş uygulama ile klinik kullanımda en etkili antikanser ajan sınıfından biri olarak saptanmıştır [28].



Şekil 2.7: Anti-kanser ilaç olarak kullanılan bazı bileşikler.

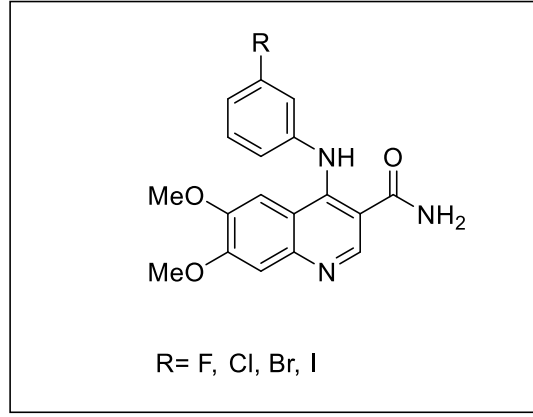
Son yıllarda, literatürde çok sayıda kinolin iskeleti içeren anti-kanser molekül sentezi gerçekleştirilmiştir.

Luiza ve arkadaşları tarafından 2014 yılında sentezlenen kinolin-triazol hibrit bileşiğinin, antiproliferatif aktivite özelliği gösterdiği bildirilmiştir [3].



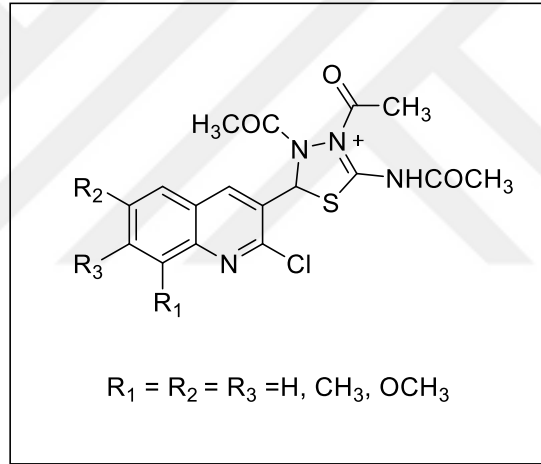
Şekil 2.8: Kinolin-triazol hibrit bileşiği.

2009 yılında antitümör aktivite gösterdiği belirtilen bazı amido-anilin kinolin türevlerinin sentezi Scott ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [29].



Şekil 2.9: Antitümör aktivite gösteren amido-anilinokinolin türevleri.

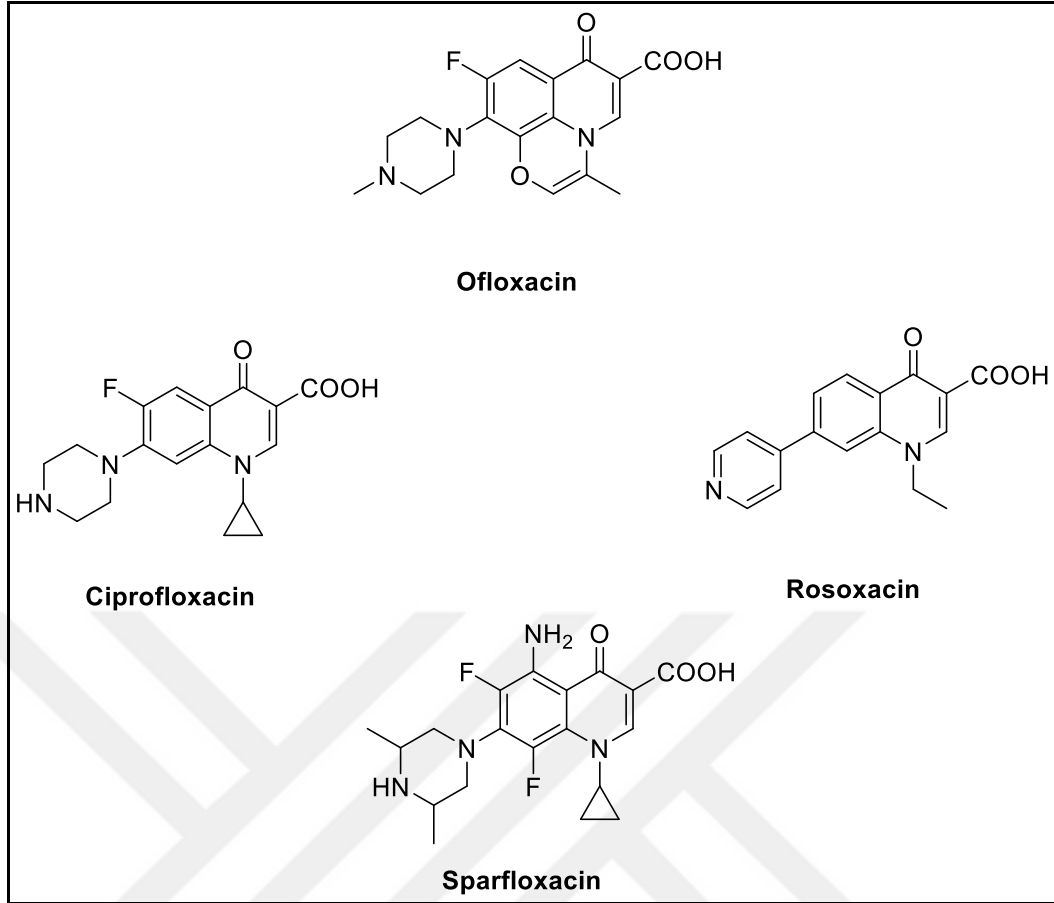
2012 yılında, Merganakop ve arkadaşları tarafından geliştirilen 2-kloro-3-formilkinolin türevlerinin anti-kanser aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [30].



Şekil 2.10: 2-kloro-3-formilkinolin türevleri.

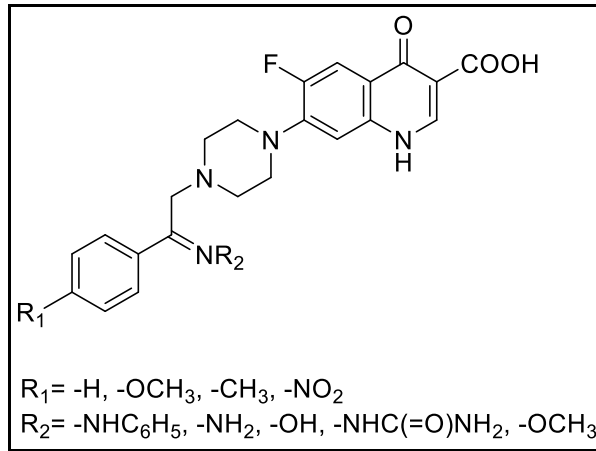
### 2.3.3. Antimikrobiyal Aktivite

Kinolonlar, kinolin antimikrobiyal ajanların özel bir yapısal sınıfıdır. Bu tür bileşikler idrar yolu, solunum, kemik eklemi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, prostatit, zatürre ve akut bronşit gibi çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [31]. Ciprofloxacin, sparfloxacin, rosoxacin veya ofloxacin gibi 4-kinolon türevi ilaçlar, birçok bakteriyel enfeksiyon hastalığına karşı antibiyotik olarak kullanılır [32].



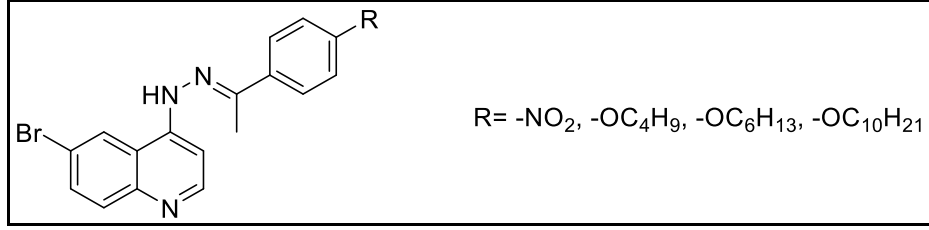
Şekil 2.11: Kinolon içeren antibiyotikler.

2014 yılında, Patel ve arkadaşları tarafından yeni florokinolin türevleri sentezlenmiş ve biyolojik aktivitesi incelediğinde antibakteriyel özelliğinin olduğunu gözlemlenmiştir [33].



Şekil 2.12: Antibakteriyel aktiviteye sahip florokinolin bileşiği.

2017 yılında, Kanu ve arkadaşları yeni kinolin-hidrazon bileşikleri sentezlemiş ve bazılarının mükemmel biyolojik aktivite özelliği gösterdiğini bildirmiştir.



Şekil 2.13: Kinolin-hidrazon bileşiğinin yapısı.

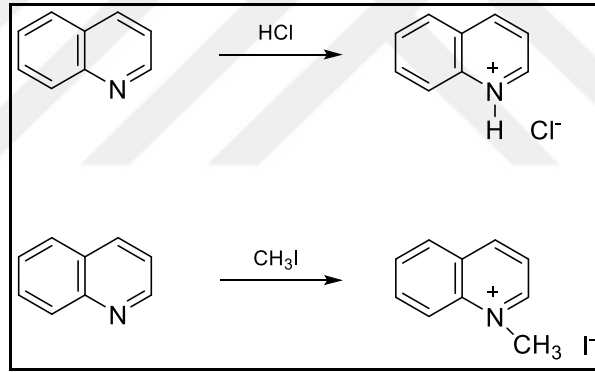
Benzene farklı -R grupları bağlayarak biyolojik aktivitelerini karşılaştırdığında NO<sub>2</sub> grubu bağlandığında oluşan ürünün hem antibakteriyel hem de antifungal etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. [34].

### 3. KİNOLİNLERİN REAKSİYONLARI

Kinolin, elektrofilik ve nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarını piridinden daha kolay verir. Koşullara göre hem heterosiklik hem de karbosiklik halka üzerine süstitüent(ler) bağlanabilir.

#### 3.1. Azot Atomuna Elektrofilik Katılma

Kinolin yapısındaki benzen ve piridin halkaları, monosiklik sistemlerdeki reaktiviteyi göstermektedir. Ancak bu reaktivite bitişik halka sisteminde piridin ve benzen halkasının azotu, HCl, metil iyodür gibi elektrofilik yapılarla modifiye edilirse kinolin tuzları ile sonuçlanır ki bu durum halkaların reaktivitesini değiştirebilir. Kinolin halka azotuna elektrofillerin katılımı çok kolay gerçekleşir [35].



Şekil 3.1: Kinolinin azot atomuna elektrofilik katılma.

#### 3.2. Karbon Atomunda Elektrofilik Yer Değiştirme

Piridin halkası yan gruplarca modifiye edilmedikçe elektrofilik C- yer değiştirmelerine karşı oldukça dirençlidir (yer değiştirmeleri oldukça zordur). Kinolinlerin elektrofilik yer değiştirmesinin çoğunlukla benzen halkasından olması şaşırtıcı değildir. Kinolin yapısındaki benzen halkasının karbon atomları simetrik olmadığından -5 ve -8 pozisyonlarından elektrofilik yer değiştirme gerçekleşebilir. Bu elektrofilik yer değiştirme kinolin katyonları üzerinden gerçekleşir (Elektrofil önce kinolinin azot atomuna bağlanır) [35].

### 3.3. Halojenleme

Bir halojen tarafından saldırı, halojenasyon için kullanılan reaktifin yapısına bağlıdır. Örneğin kinolinin klorinasyonu ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ), 3-klorokinolin verirken bromlama ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ) 3-bromokinolin verir. Ürün, katılma-ayrılma mekanizmalarıyla elde edilir. Güçlü asitlerin varlığında ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ ,) ise, 5- ve 8-bromokinolinlerin karışımını veren tepkimeyle sonuçlanır [36].

### 3.4. Nitrolama

Kinolinin piridin halkası, azot atomunun varlığından dolayı benzen halkasına göre elektronca eksiktir ve halka azot atomunun protonlanmasıyla bu eksiklik daha da fazla olur. Asidik elektrofilik reaktifler bu nedenle benzen halkasına saldırı için güçlü bir tercih göstermektedir. Kinolinin nitrasyonu ( $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) ile, 5- ve 8-nitrokinolinlerin karışımı elde edilir. Bunların yanında asetilnitrat ( $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ ) ile 3-nitrokinolin sentezi gerçekleştirilebilir [36].

### 3.5. Sülfolama

Sülfonasyon ürünleri deney koşullarına göre değişir. Konsantre sülfürik asitte kinolin neredeyse tamamen kinolinyum katyonuna dönüştürülür. 220 °C'de sülfonasyon, büyük ölçüde kinolin 8-sülfonik asit verecek şekilde benzen halkasına saldırı ile sonuçlanır. Çok yüksek bir sıcaklıkta (300 °C) kinolin 6-sülfonik asit elde edilir, çünkü 5- ve 8- izomerleri, termodinamik olarak daha kararlı olan 6- izomerine yeniden düzenlenir [36].

### 3.6. Alkilleme ve Açilleme

Kinolinler, alkilleme ve açilleme reaksiyonlarını vermez [36].

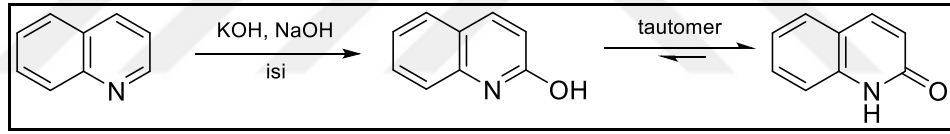
### 3.7. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

Bir nükleofil tarafından saldırı, kinolinin piridin halkası üzerinde meydana gelir ve C-2 pozisyonu böyle bir saldırı için tercih edilen bölgedir. Bu pozisyon işgal edilirse saldırı C-4 pozisyonundan gerçekleşebilir. Güçlü nükleofillerle heterosiklik halkaya önce 1,2-katılması (bazen de 1,2- ve 1,4- katılması) olur. Bundan H<sub>2</sub> ayrılarak veya bir yükseltgenle hidrojenler alınarak kinolin türevleri elde edilebilir [36].

#### 3.7.1. Hidrojenin Yer Değiştirilmesi

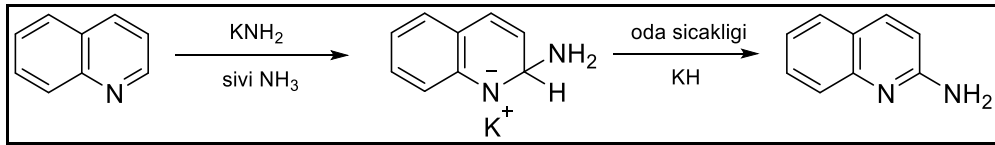
Benzen halkası içeren heterosiklik sistemlerinin nükleofilik katılma reaksiyonları, piridin halkasının nükleofilik katılma reaksiyonundan daha az rezonans kararlılığı olduğundan dolayı piridine göre daha kolay olmaktadır.

Kinolin, sodyum hidroksit (NaOH) ile ısıtıldığında hidroksillenme reaksiyonu gerçekleşir (daha iyisi KOH+NaOH).



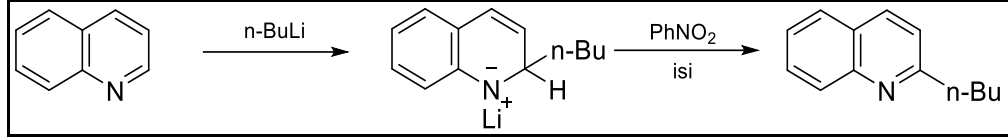
Şekil 3.2: Kinolinin hidroksillenme reaksiyonu.

Kinolinin, amit anyonu ile nükleofilik katılma reaksiyonu çok kolay gerçekleşir. Bu reaksiyonda -65 °C'de oluşan ara ürün, reaksiyon sıcaklığı oda sıcaklığına ulaştığında reaksiyon ortamında yeniden aromatikleşir.



Şekil 3.3: Kinolinin amit anyonu ile reaksiyonu.

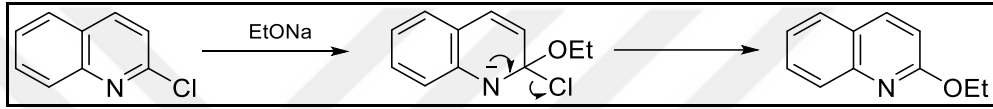
Bisiklik sistemlerdeki heterosiklik halkalar daha kolay nükleofilik katılma vermektedir. Bazı reaksiyonlarda bu katılma ara ürünleri kararlı ve izole edilebilir hatta molekül kendiliğinden aromateze olmadığından aromatikleşme için kuvvetli şartlar gereklidir [35].



Şekil 3.4: Kinoline organolityum reaktiflerinin eklenmesi.

### 3.7.2. Ayrılan Grupların Yer Değiştirmesi

Kinolinin 2- ile 4- pozisyonundan ayrılan grupların nükleofilik yer değiştirmesi ılıman reaksiyon şartlarında katılma-eliminasyon olmak üzere iki kademedede gerçekleşir [35].



Şekil 3.5: Etoksi anyonunun nükleofilik katılması.

## 3.8. Kinolinin İndirgenmesi

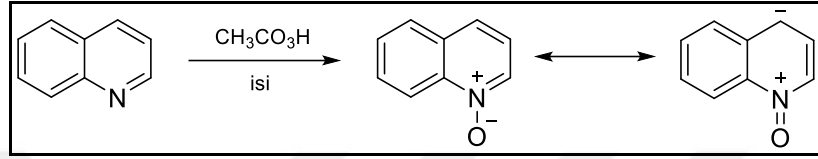
Heterosiklik halka, benzen halkasından daha kolay indirgenir. Hidrür reaktifi  $N^+$ -alkil kinolinyum tuzlarının heterosiklik halkasında seçici olarak indirgenmeye sebep olur.  $LiAlH_4$  ile 1,2-dihidrokinolin meydana gelir. 1,2-Dihidrokinolin kararsızdır, havada kinoline yükseltgenir; ısıtılınca disproporsiyonlanma olur ve 1,2,3,4-tetrahidrokinolin ve kinoline dönüşür. Kinolinin indirgenmesi, en iyi Raney/Ni katalizörü kullanılarak gerçekleşir. Bunların yanında  $Sn/HCl$  veya  $Na/C_2H_5OH$  ile de doğrudan 1,2,3,4-tetrahidrokinoline indirgenebilir [36].

## 3.9. Kinolinin Yükseltgenmesi

ılıman koşullarda kinolinin her iki halkası da ayrı ayrı yükseltgenebilir. Nötral  $KMnO_4$  çözeltisi piridin halkasını yükseltgeyerek açar ve antranilik asit meydana gelir.  $H_2O_2$  veya  $CrO_3$  ise benzen halkasını parçalayarak kinolinik asit (piridin-2,3-dikarboksilik asit) meydana gelir [36].

### 3.10. N-Oksitler

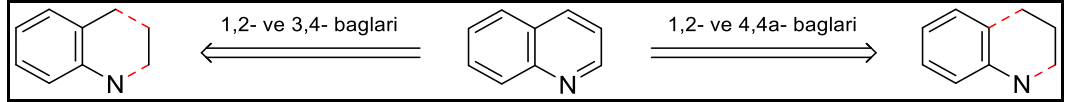
Kinolinlerin perasitler ile oksidasyonu, mükemmel verimlerde kinolin N-oksitlere yol açar. Sübstitüe kinolinlerde verim, sübstitüe olan grubun doğasına ve yerine bağlıdır. Kinolin N-oksit içindeki elektrofilik atak, nitro grubunu ele alırsak N-oksit verecek şekilde C-4'te gerçekleşirken, düşük sıcaklıkta 5- ve 8-izomerleri de elde edilebilir [35].



Şekil 3.6: Kinolin N-oksit oluşum reaksiyonu.

## 4. KİNOLİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Kinolinler, yapısal farklılığından dolayı halka sentezini ve retrosentezini ayrı ayrı düşünmemiz gerekmektedir. Kinolinler için en önemli yöntem anilinlerden başlayarak sentezlenmesidir. Kinolin sentezinde yeni bağların oluşumu aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Kinolin halkasının oluşması için gereken yeni bağların oluşumu.

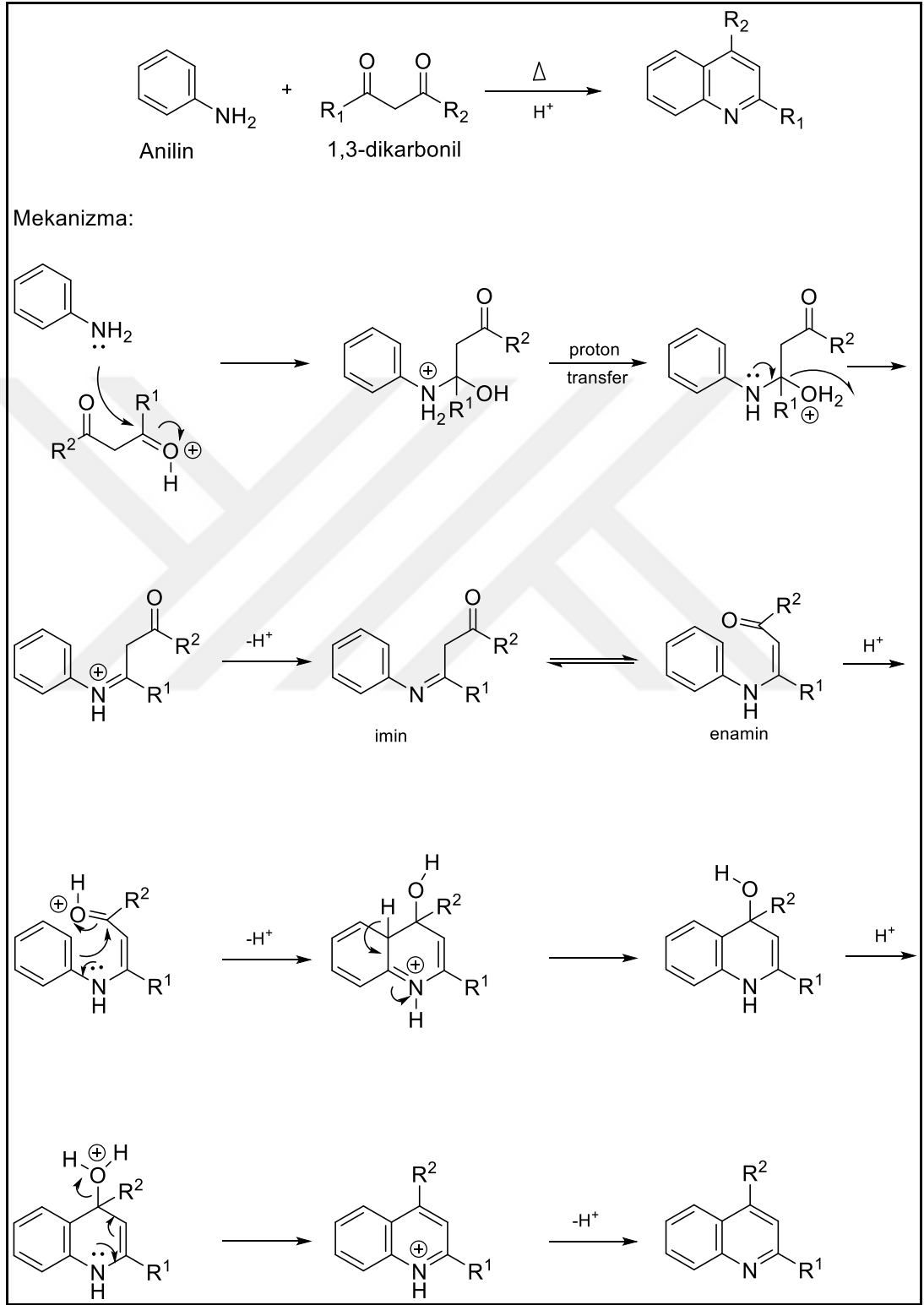
### 4.1. Combes Kinolin Sentezi

Anilinler, 1,3-dikarbonil bileşikleriyle yüksek verimde  $\beta$ -amino-enonları vermek üzere reaksiyona girerler (Şekil 4.2). Bu  $\beta$ -amino-enonlar benzen halkasına elektrofilik atakla halkalaşır, molekülden bir mol su çıkışı ile ve aromatiklik kazanarak kinolin yapısına dönüşür. Bu reaksiyon Combes sentezi olarak bilinir. 1,3-Dikarbonil bileşiklerinin karbonil gruplarından birisi ester olduğu zaman kinolon elde edilir [35].

### 4.2. Skraup Kinolin Sentezi

$\alpha$ -,  $\beta$ -Doymamış keton veya aldehitler anilinle benzer reaksiyonu vermektedir (Şekil 4.3). Aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi reaksiyon halka birleşmesi ve oksidasyon basamaklarını içermektedir. Skraup reaksiyonları bunların klasik örneklerindedir. Anilin, (bazen anilin, aromatik nitro bileşiğine dönüşür) konsantre sülfirik asit ve gliserolle ısıtıldığında oksidant özelliği gösterir. Son derece ekzotermik ve zararlı bu reaksiyon sonucu yan grup içermeyen heterosiklik halka olan kinolin elde edilir. Gliserolün iki kere dehidrate olmasından oluşan akroleinin, anilin ile konjuge katılması gerçekleşir. Daha sonra asit katalizli halka kapanması, benzen halkasına molekül içi atakla gerçekleşir, dehidratasyonla molekülden bir mol su çıkışı ile dihidrokinolin oluşur ve okside olması sonucu kinolin sentezi gerçekleşir. Anilin ve

akrolein katılma reaksiyonları daha ılıman oksidantla yapıldığında kinolin daha kontrollü ve güvenli şekilde sentezlenir [35].



Şekil 4.2: Combes reaksiyon mekanizması gösterimi.

## 4.2. Skraup Kinolin Sentezi

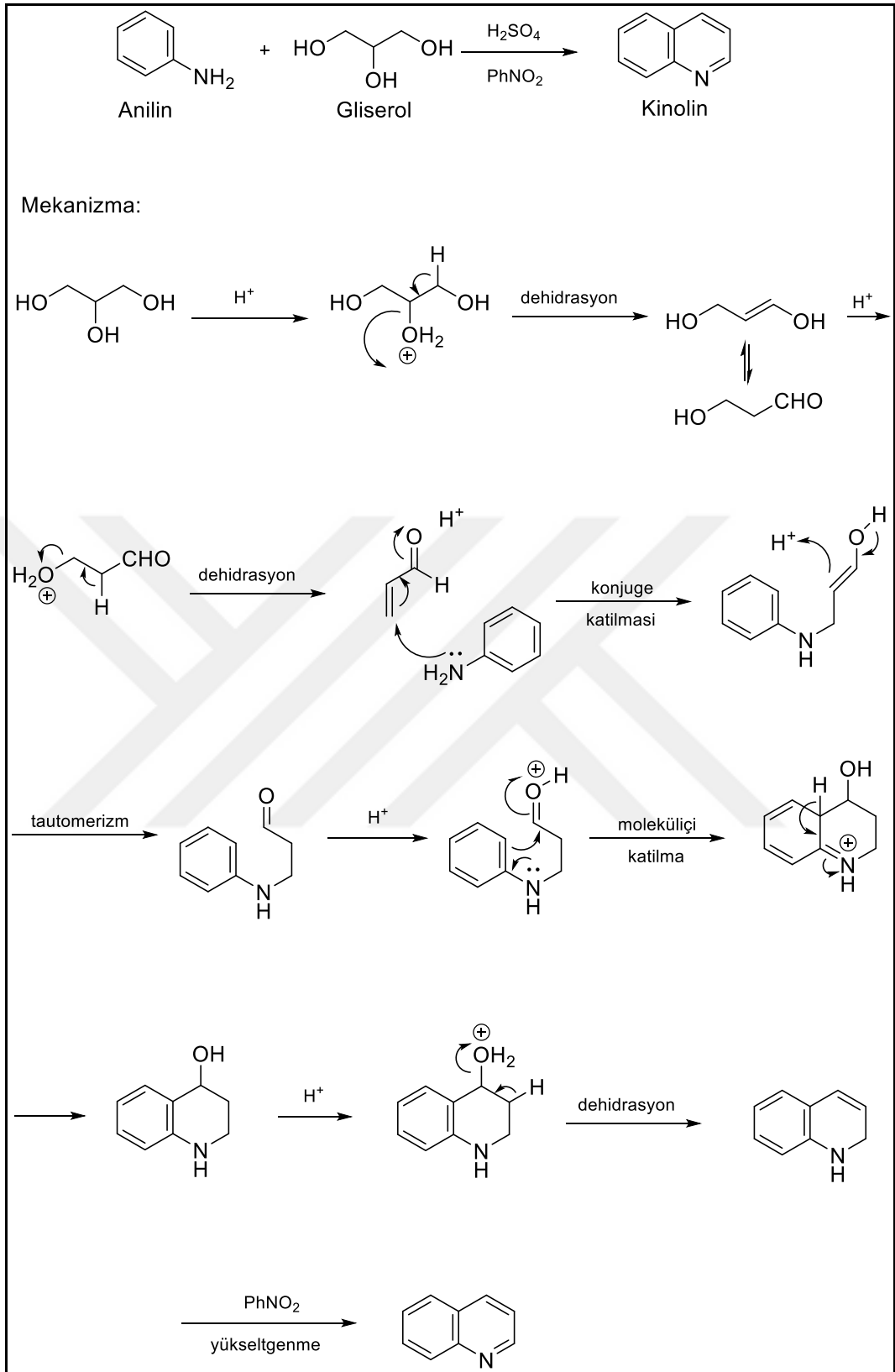
$\alpha$ -,  $\beta$ -Doymamış keton veya aldehitler anilinle benzer reaksiyonu vermektedir (Şekil 4.3). Aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi reaksiyon halka birleşmesi ve oksidasyon basamaklarını içermektedir. Skraup reaksiyonları bunların klasik örneklerindedir. Anilin, (bazen anilin, aromatik nitro bileşiğine dönüşür) konsantre sülfirik asit ve gliserolle ısıtıldığında oksidant özelliği gösterir. Son derece ekzotermik ve zararlı bu reaksiyon sonucu yan grup içermeyen heterosiklik halka olan kinolin elde edilir. Gliserolün iki kere dehidrate olmasından oluşan akroleinin, anilin ile konjuge katılması gerçekleşir. Daha sonra asit katalizli halka kapanması, benzen halkasına molekül içi atakla gerçekleşip, dehidratasyonla molekülden bir mol su çıkışı ile dihidrokinolin oluşur ve okside olması sonucu kinolin sentezi gerçekleşir. Anilin ve akrolein katılma reaksiyonları daha ılıman oksidantla yapıldığında kinolin daha kontrollü ve güvenli şekilde sentezlenir [35].

## 4.3. Friedlander Kinolin Sentezi

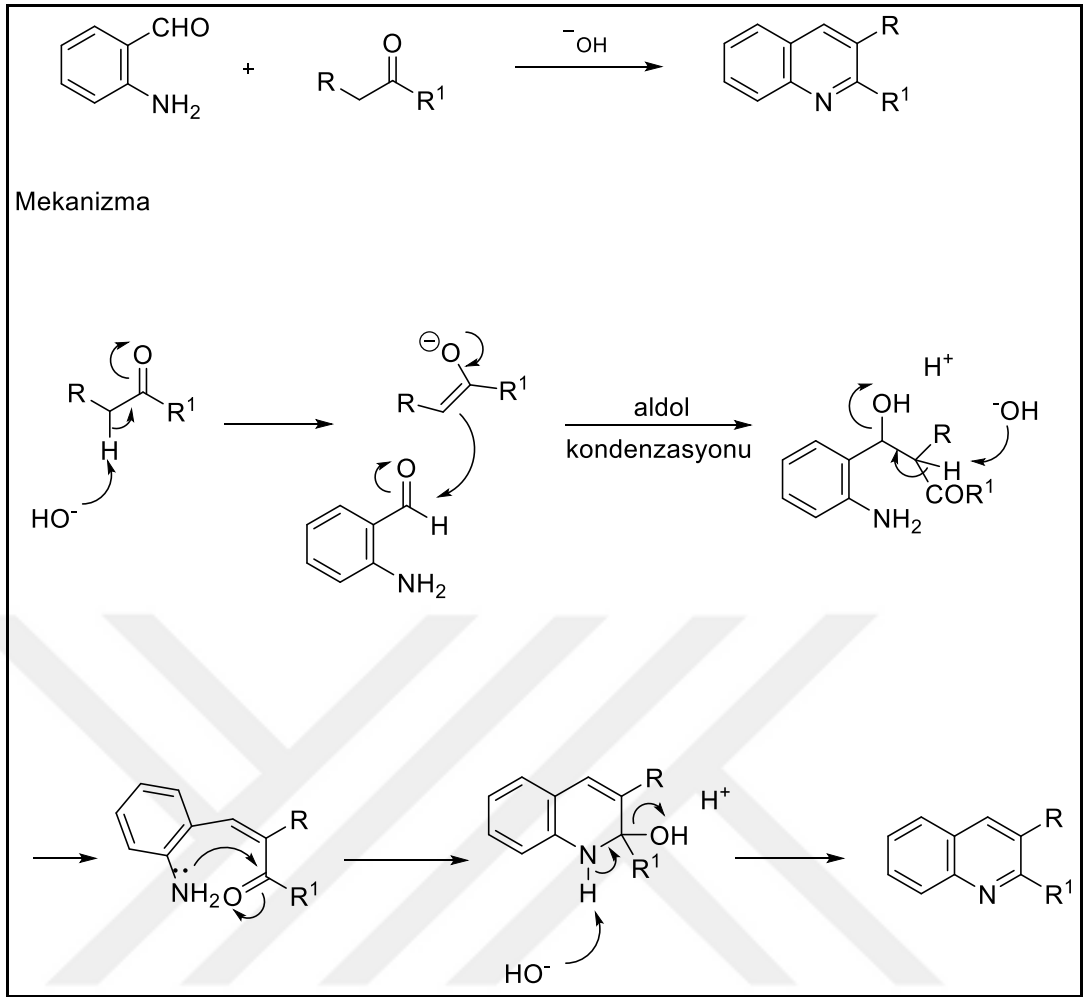
Kinolini küçük parçalara ayırdığımızda ilk aklımıza gelecek en uygun parçalanma 1,2 pozisyonlarındaki imin çift bağı ve aldol tipi kondenzasyon ile oluşan 3,4- pozisyonundaki karbon-karbon çift bağı şeklinde olur. Orto-amino aril aldehit veya keton,  $\alpha$ -metilen grubu içeren bir ketonla imin bağı oluşturmak üzere (ketonun  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> karbonu aldol kondenzasyonu) aldol kondenzasyonu reaksiyonu verebilir (Şekil 4.4). Reaksiyon şartları, asit, baz veya ısı ile desteklenebilir [35].

## 4.4. Camps Kinolin Sentezi

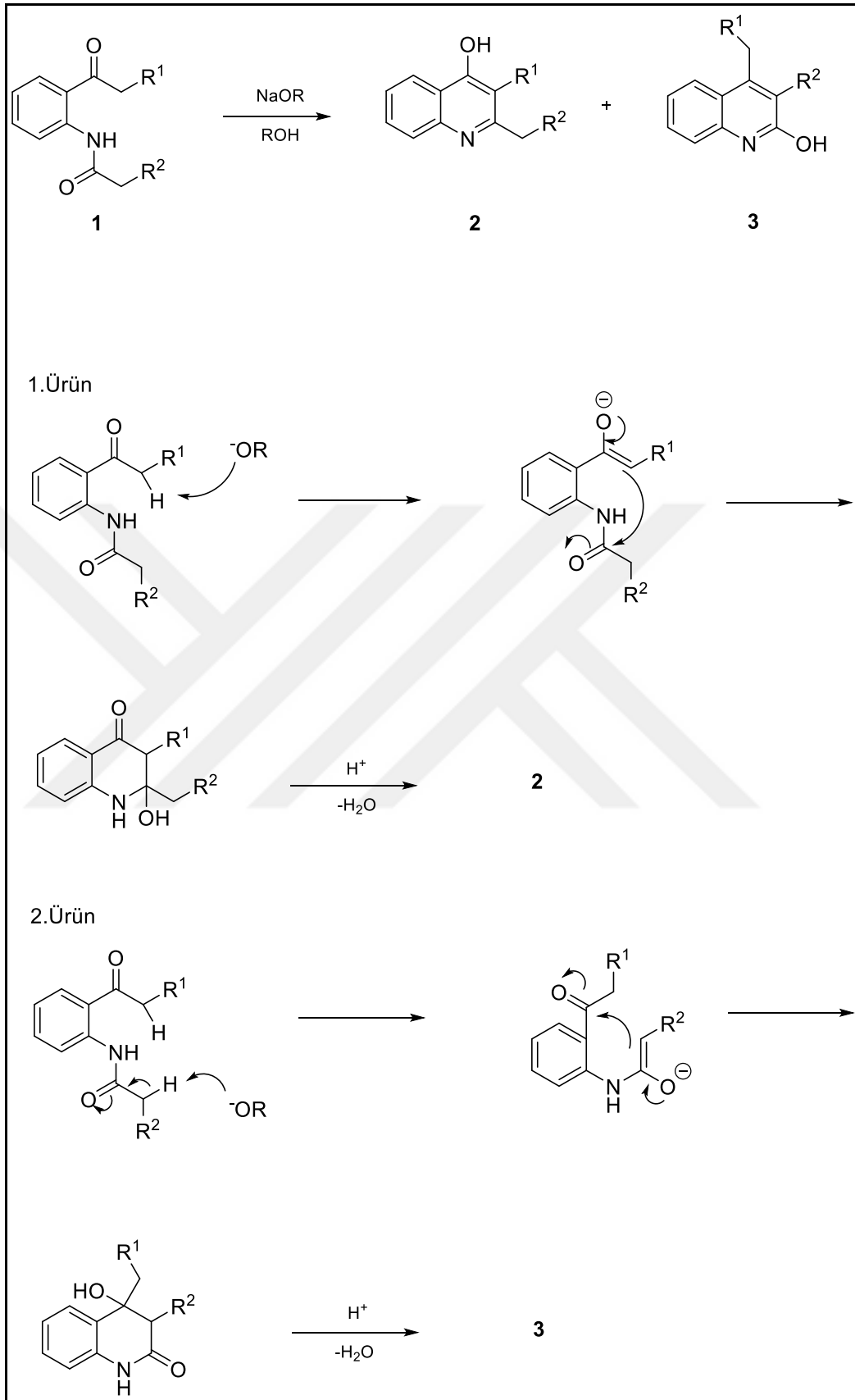
2-Asetoamido asetofenonun baz katalizli, molekül içi reaksiyonu sonucunda iki farklı molekül oluşur. Yani karbonil grubuna bağlı  $\alpha$ -hidrojeni, benzen halkasına bağlı amid ve karbonil grubu bulunduran molekül, molekül içi etkileşerek bazik ortamda kinolin halkası oluştururlar. İki tane  $\alpha$ -hidrojen grubu içerdiğinden, reaksiyon iki farklı yerden devam eder (Şekil 4.5).



Şekil 4.3: Skraup reaksiyon mekanizması gösterimi.



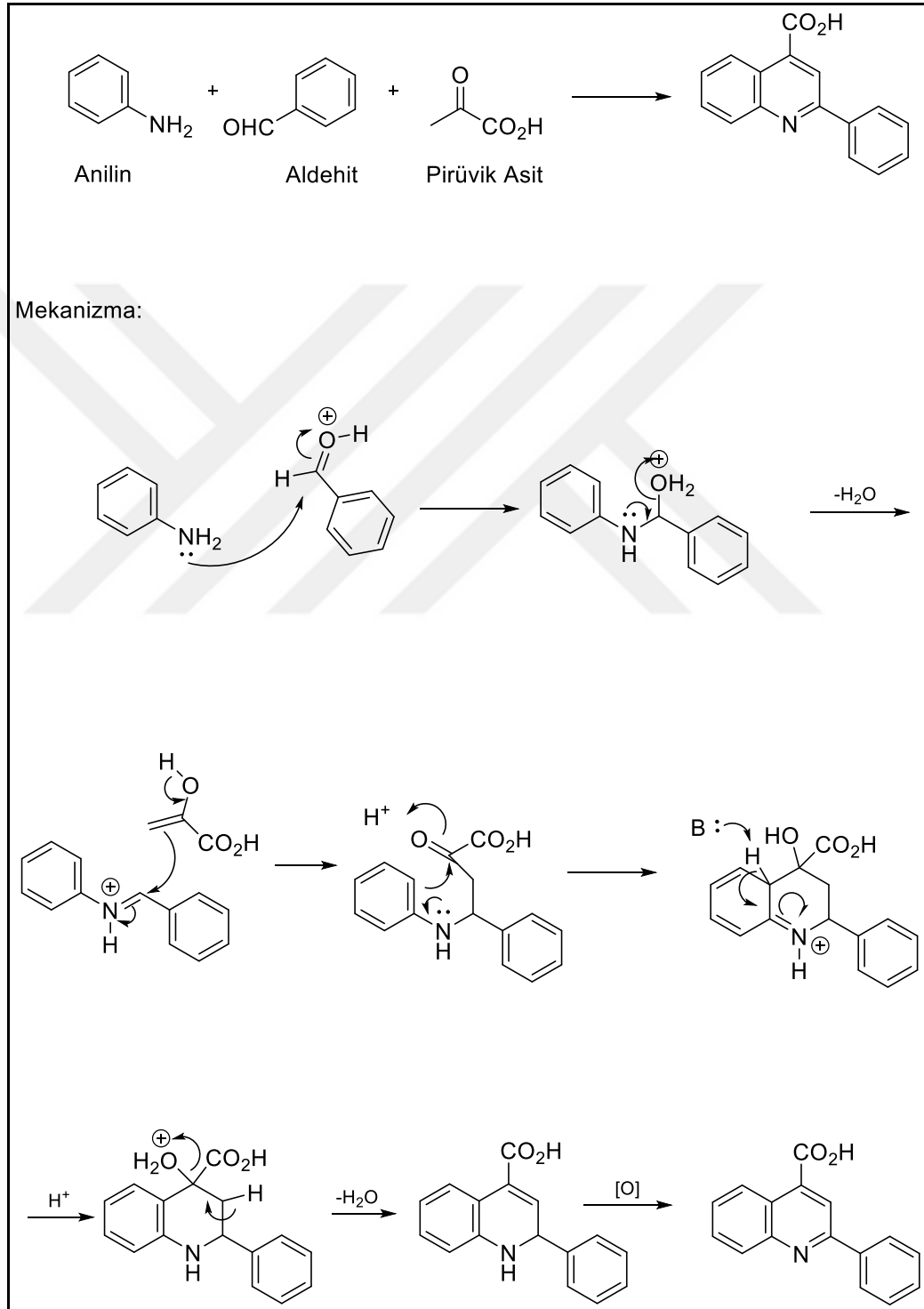
Şekil 4.4: Friedlander reaksiyon mekanizması gösterimi.



Şekil 4.5: Camps reaksiyon mekanizması gösterimi.

## 4.5. Doebner Kinolin Sentezi

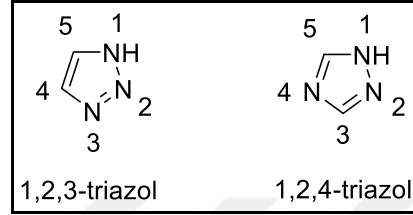
Anilin, pirüvik asit ve aldehit kullanılarak kinolin sentezinin gerçekleştirildiği tepkimelerdir.



Şekil 4.6: Doebner reaksiyon mekanizması gösterimi.

## 5. TRIAZOLLER

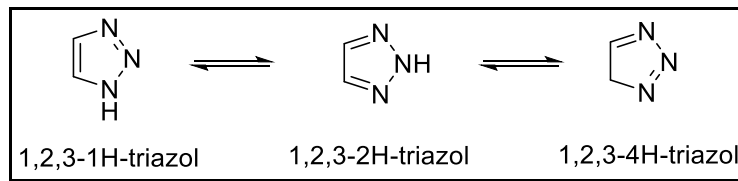
Triazol, üç azot ve iki karbon atomu içeren beş üyeli bir heterosiklik halkadır.  $C_2N_3H_3$  moleküler formülüne sahip ve farklı izomerik formlarda bulunurlar. Triazolün iki izomeri, halkadaki azot atomunun konumuna bağlı olarak 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazollerdir (Şekil 5.1) [37].



Şekil 5.1: Triazol izomerleri.

### 5.1. 1,2,3-Triazoller

1,2,3-triazoller yüksek aromatik stabilizasyona ve bundan dolayı hem asidik hem de bazik koşullarda oksidasyona, indirgemeye ve hidrolize karşı dirençlidirler. Hidrojen bağı oluşumu, dipol dipol ve pi istifleme etkileşimlerine aktif katılımları, farklı biyolojik hedeflere bağlanma kabiliyetlerini artırır [38]. Ayrıca metabolik bozulmalara ve dönüşümlere karşı kararlıdır [39]. Azotta süstitüe edilmemiş triazoller, üç yapıdaki tautomerik bir dengede bulunabilir [40].



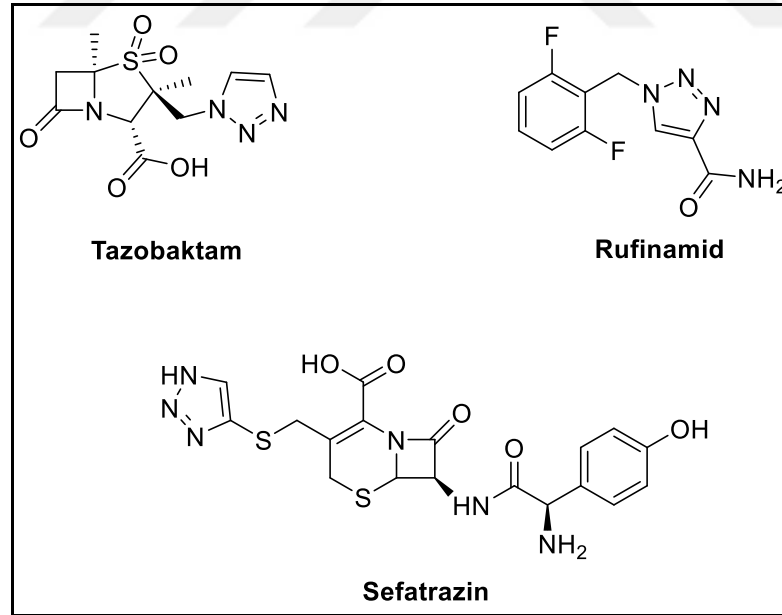
Şekil 5.2: 1,2,3-Triazol serisindeki tautomerik denge.

Son otuz yılda triazol türevlerinin yapı-aktivite ilişkisi (SAR) kapsamlı olarak incelenmiştir. Bu çalışmalar, 1, 3 ve 5 pozisyonlarındaki süstitüentlerin değiştirilebileceğini, ancak yapı ve özelliklerde en büyük farkın birinci pozisyonda azot atomuna bağlı gruplar tarafından uygulandığını ortaya koymuştur [41].

## 5.2. Biyolojik Aktivite

Triazol çekirdeği, biyolojik olarak aktif olan ve medisinada çok çeşitli sentetik kullanıma sahip olan en önemli ve iyi bilinen aromatik heterosiklik bileşiklerden biridir [7]. Bu bileşikler, antitümör, antiviral, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, anti-enflamatuar, antioksidan ve anti-tüberküloz aktiviteleri gibi geniş çapta biyolojik aktiviteler göstermektedir [37].

Geçtiğimiz on yıl boyunca, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları, 1,2,3-triazol birimlerinin sentezine büyük ilgi göstermişlerdir. Triazol iskeletinin önemini gösteren ve vurgulayan çok sayıda klinik olarak kullanılan ilaçlar bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, triazol türevlerinin ne kadar önemli ve geniş farmakolojik aktivite spektrumuna sahip olduğunu ortaya koymuştur [41]. Triazol birimi Şekil 5.3’de gösterildiği gibi bir dizi farmasötik ajanda bulunabilir. Bir  $\alpha$ -laktamaz inhibitörü olan tazobaktam, bu kısmı içerir. Sefatrizin, oral olarak aktif bir semisentetik sefalosporin antibiyotik ve bir antikövsan ajan olan rufinamid 1,2,3-triazol iskeleti taşır [38].



Şekil 5.3: 1,2,3-Triazol halkası içeren bazı ilaçlar.

Triazol iskeleti, son derece fonksiyonlu kullanıma sahiptir ve bu çekirdeğin önemini vurgulayan çok sayıda klinik olarak kullanılan ilaçlar bulunmaktadır. Son

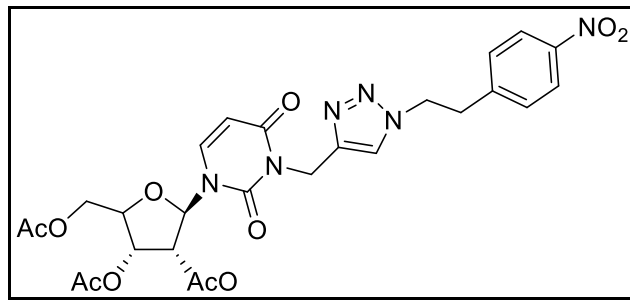
zamanlarda yapılan çalışmalar, triazol türevlerinin ne kadar önemli ve geniş farmakolojik aktivite spektrumuna sahip olduğunu ortaya koymuştur [41].

### 5.2.1. Antibakteriyel Aktivite

Tıbbi kullanım için çok sayıda antibiyotik ve kemoterapötik olmasına rağmen, son on yılda geliştirilen ilaçlarda antibiyotik direncinin ortaya çıkması, yeni antibakteriyel aktiviteye sahip bileşik sentezinin önemini ortaya çıkarmıştır. Direnç probleminin üstesinden gelmek için uygulanan stratejiden biri farklı etki mekanizmasına sahip yenilikçi ajanlar tasarlamaktır [42].

Geçtiğimiz birkaç yılda, triazollerin yapı aktivite (SAR) çalışmaları kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bu nedenle, mevcut araştırma çabaları temel olarak farmakofora bağlı yan zincirin optimizasyonuna odaklanmıştır. Yan zincirin optimizasyonu daha iyi farmakolojik aktiviteleri olan yeni bileşiklerin geliştirilmesine yol açmıştır [43-46].

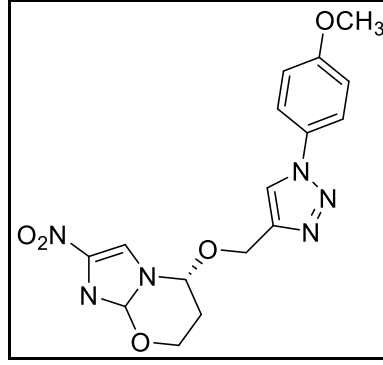
2018 yılında, Bougrin ve arkadaşları tarafından bir dizi triazol çekirdeği taşıyan bileşikler sentezlendi. Bu bileşiklerden bazılarının mükemmel anti-bakteriyel etki mekanizmasına sahip oldukları bildirildi. Antibakteriyel potansiyelleri, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) yöntemi ile değerlendirilmiştir [47].



Şekil 5.4: Triazol halkası içeren antibakteriyel bileşik.

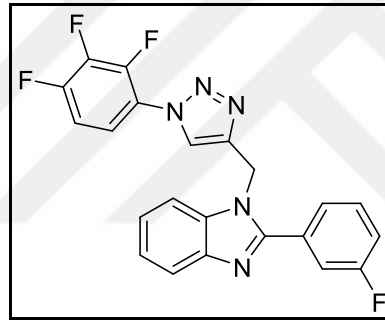
### 5.2.2. Anti-Tüberküloz (Anti-TB) Aktivite

Triazol türevleri, anti-TB potansiyelleri nedeniyle yeni, etkili anti-TB aday sınıfı olarak kabul edilmiş ve in vitro ve in vivo anti-TB aktivitelerinde umut vaat eden öncü bileşikler olarak görülmüştür [48].



Şekil 5.5: Anti-TB aktivite gösteren triazol bileşiği.

Birçok antimikrobiyal çalışmaların umut vaat eden sonuçlarına dayanarak *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı potansiyel aktivite gösteren, 1,2,3-triazol grubu içeren bir seri florin benzimidazol serisi H37Rv inhibitörlerinin sentezlendiği ve bazı türevlerinin rifampine kıyasla gelişmiş aktivite gösterdiği bildirilmiştir [49].



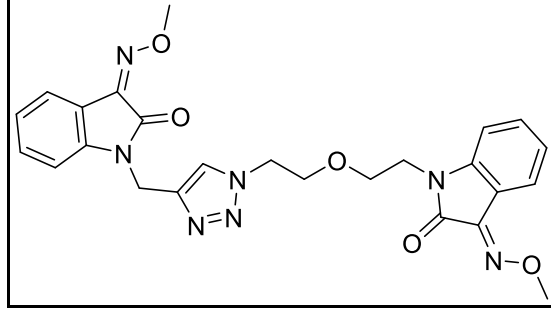
Şekil 5.6: Triazol halkası içeren anti-TB aktivite gösteren bileşik.

### 5.2.3. Antitümör Aktivite

Kanser tedavisi için yeni ilaçların keşfi, medisinal kimyanın en çok araştırılan alanlarından biridir, çünkü bu hastalık dünyada sürekli artmaya devam etmektedir. Bu alandaki bilim insanları için en büyük zorluk daha etkili ve daha düşük toksisite gösteren yeni ilaçlar geliştirmektir. Son zamanlarda, bazı triazollerin çeşitli kanser hücre hatlarına karşı aktif oldukları bulunmuştur. Bu yüzden araştırmacılar, 1,2,3-triazol bileşiğindeki antikanser aktivite üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır [50-52].

2018 yılında, Yi-Lei ve arkadaşları tarafından bir dizi 1,2,3-triazol-dietilen glikol bağlı isatin dimerleri sentezlenmiştir ve *in vitro* antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Tüm dimerler, test edilen HepG2, Hela, A549, DU145, SKOV3, MCF-

7 ve doksorubisine dirençli MCF-7 insan kanseri hücre hatlarına karşı umut verici aktiviteler göstermiştir [53].



Şekil 5.7: Antitümör aktivite gösteren bileşik.

## 6. 1,2,3-TRIAZOL SENTEZİ

Medisinal kimyada ana hedef öncü olabilecek moleküllerin optimizasyonunu gerçekleştirerek molekül sentezlemek ve ilaç keşfi çalışmalarında süreci hızlandırmaktır. Özellikle moleküllerin hızlı bir şekilde oluşmasına izin veren sentetik metodolojiler geliştirilmektedir. Bu tür hızlı sentetik stratejilerin tanımlanması, medisinal kimyacının çok kısa bir sürede çok sayıda biyolojik olarak aktif bileşiği bir araya getirmesine ve keşif sürecini hızlandırmasına ve öncü bileşiklerin optimizasyonuna imkan vermelidir. Ancak hızlı olmanın yanı sıra, ideal bir sentezin ana özellikleri olan verimlilik, çok yönlülük ve seçicilik de çok önemlidir [54]. Bunların yanında, ilaç pazarına girmiş olan triazol ailesinin birkaç üyesinin başarısından dolayı birçok şirket ve araştırma grubu, bu bileşik grubuna ait yeni sentez ve biyolojik aktivite tarama yöntemlerine ilgi göstermişlerdir [55], [56].

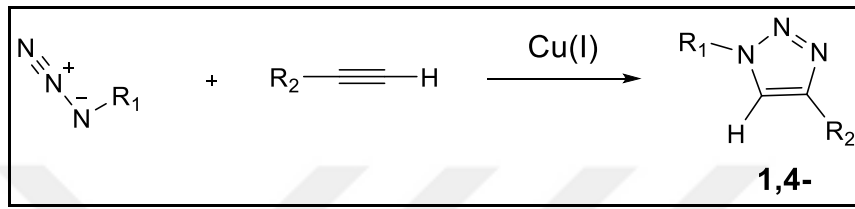
Triazol çekirdeği, aromatikliğinden dolayı nispeten stabildir. Sübstitüentlerin ve fonksiyonel grupların çeşitli kimyasal modifikasyonları gerçekleştirilir ve bu modifikasyonlar genellikle standart sentetik yöntemlerle gerçekleştirilir. 1,2,3 - triazol türevleri çeşitli yöntemler kullanılarak sentezlenebilir [37].

### 6.1. Click Reaksiyonları

2001 yılında “Click chemistry” terimi ilk olarak bir dizi bağlayıcı kriterle tanımlanan reaksiyonları tanımlamak için kullanıldı: “Reaksiyon, modüler, geniş kapsamlı, yüksek verimli olmalı ve yan ürünler vermemelidir. Kromatografik yöntemlere ihtiyaç duyulmadan saflaştırılmalıdır. Reaksiyon koşulları, basit, hali hazırda mevcut başlangıç materyalleri ve reaktifleri, solvent içermeyen, tehlikesiz (su gibi) veya kolayca uzaklaştırılabilen ve basit ürün izolasyonu olan solventleri içerir” [54]. Kısacası, birkaç pratik ve güvenilir reaksiyondan yararlanarak ilaç keşif sürecini hızlandırabilen, ilaç benzeri moleküllerin sentezi için daha yeni bir yaklaşımdır [57]. Bugüne kadar, bu kriterleri yerine getirmek için uyarlanmış olan en popüler reaksiyon, bir azit ve 1,2,3-triazol parçasını veren bir terminal alkin arasında, Huisgen siklizasyonu olarak da bilinen 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyon 20. yüzyılın başında keşfedilmiştir, ancak daha önce bu reaksiyonun ve mekanizmasının potansiyeli 1960’larda Huisgen tarafından açıklanmıştır [54].

### 6.1.1. Bakır Katalizli Siklokatılma Reaksiyonu (CuAAC)

Cu(I) tuzlarının azit-alkin siklokatılma reaksiyonlarında kullanılmasının reaksiyon hızını 10 milyon kata kadar hızlandırabildiği bildirilmiştir [54]. Termal 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları normalde 1:1 izomer karışımlarını (1,4- ve 1,5-disübstitüe triazol) verirken, bakır katalizli reaksiyonlar sadece 1,4-disübstitüe triazolü verir [59].



Şekil 6.1: Cu(I) Katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.

CuAAC sadece kimya alanında değil, aynı zamanda biyoloji gibi ilgili alanlarda ve özellikle reaksiyonun deneysel sadeliğinden ve elde edilen yüksek verimlerden dolayı yeni materyallerde de uygulanmaktadır. Reaksiyon, hemen hemen her fonksiyonel gruba toleranslıdır ve su dahil olmak üzere çok çeşitli çözücüler içinde gerçekleştirilebilir [60]. Yöntem hızlı ve basittir, 4 ile 12 arasında bir pH aralığında çalışır (çoğu nötr pH'ta çalıştırılmasına rağmen). Reaksiyon genellikle oda sıcaklığında 6 ile 36 saat içerisinde gerçekleşir.

Bu reaksiyonda bakırın yükseltgenme basamağı +1 olmalıdır. Bir dizi Cu(I) kaynağı doğrudan kullanılabilirken, katalizörün Cu(I) tuzlarından daha az maliyetli ve genellikle daha saf olan Cu(II) tuzlarının indirgenmesiyle hazırlanmasının daha iyi olduğu belirtilmiştir [61].

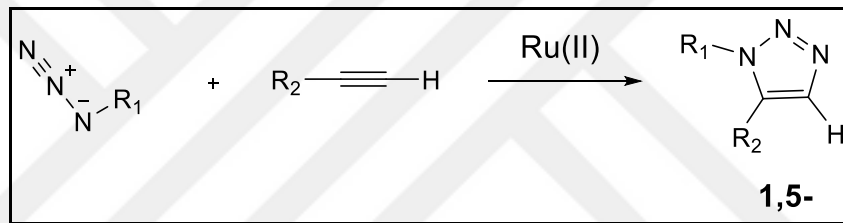
#### 6.1.1.1. Cu(I) Katalizörünün Kullanımı

Cu(II) tuzlarının, sodyum askorbat ile indirgenmesiyle Cu(I) en iyi şekilde elde edilmiştir. İndirgeyici, askorbik asit ve / veya sodyum askorbatın mükemmel olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek verimlerde ve saflıkta % 0.25-2 mol katalizör kullanılmasıyla 1,4-triazol ürününün hazırlanması katalizlenir. CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O ve Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu(II)



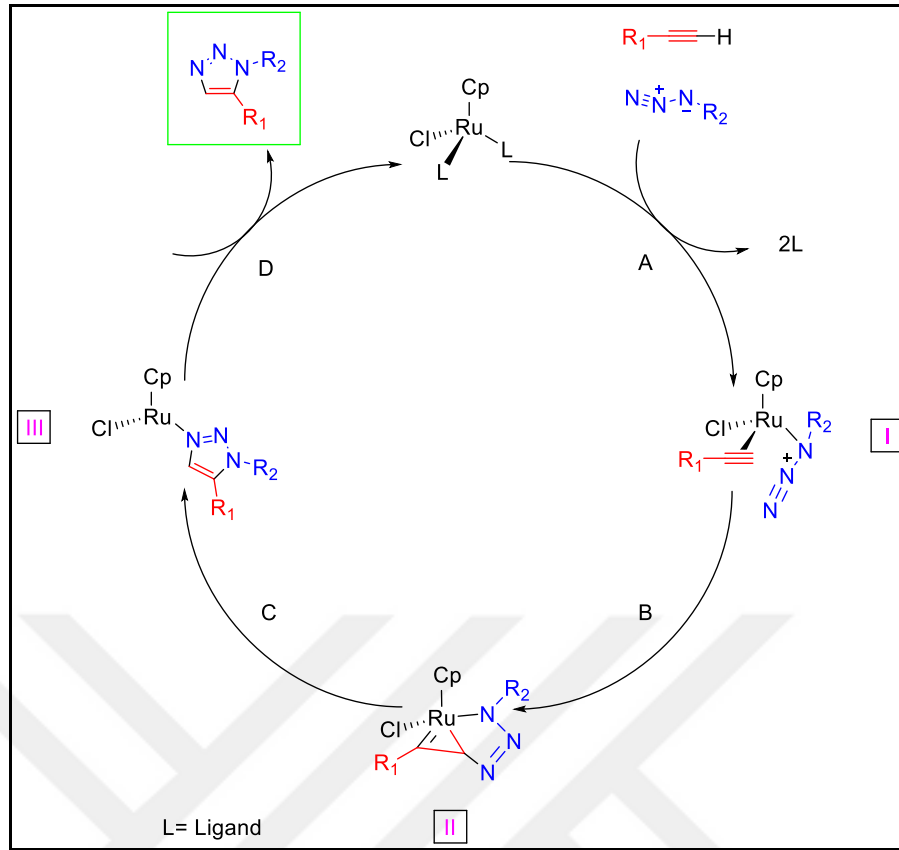
### 6.1.2. Rutenyum Katalizli Siklokatılma Reaksiyonu (RuAAC)

Bakır katalizli azit-alkin siklokatılma reaksiyonu (CuAAC), kimya toplumunun dışında bile yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak buna karşılık gelen 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazol izomeri oluşturmak için farklı bir yöntem ihtiyacı duyulmuştur. 2005 yılında bu sorun Fokin, Jia ve arkadaşları tarafından çözülmüştür. Bu grup, bakırın yerine rutenyum kullanarak bu izomer sınıfına da erişilebileceğini gösterdi. Rutenyum katalizli azit-alkin siklokatılması henüz CuAAC reaksiyonu gibi yaygın bir kullanıma sahip olmasa da, uygulama ve çalışmalar hızla artmaktadır. Her ne kadar RuAAC reaksiyonu, triazol oluşumu ve metal katalizli reaksiyonlar ile ilgili birkaç derlemede kısaca değinilmiş olsa da, sadece RuAAC üzerine odaklanmış kapsamlı bir araştırma artık gereklidir [60].



Şekil 6.3: Ru(II) katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu.

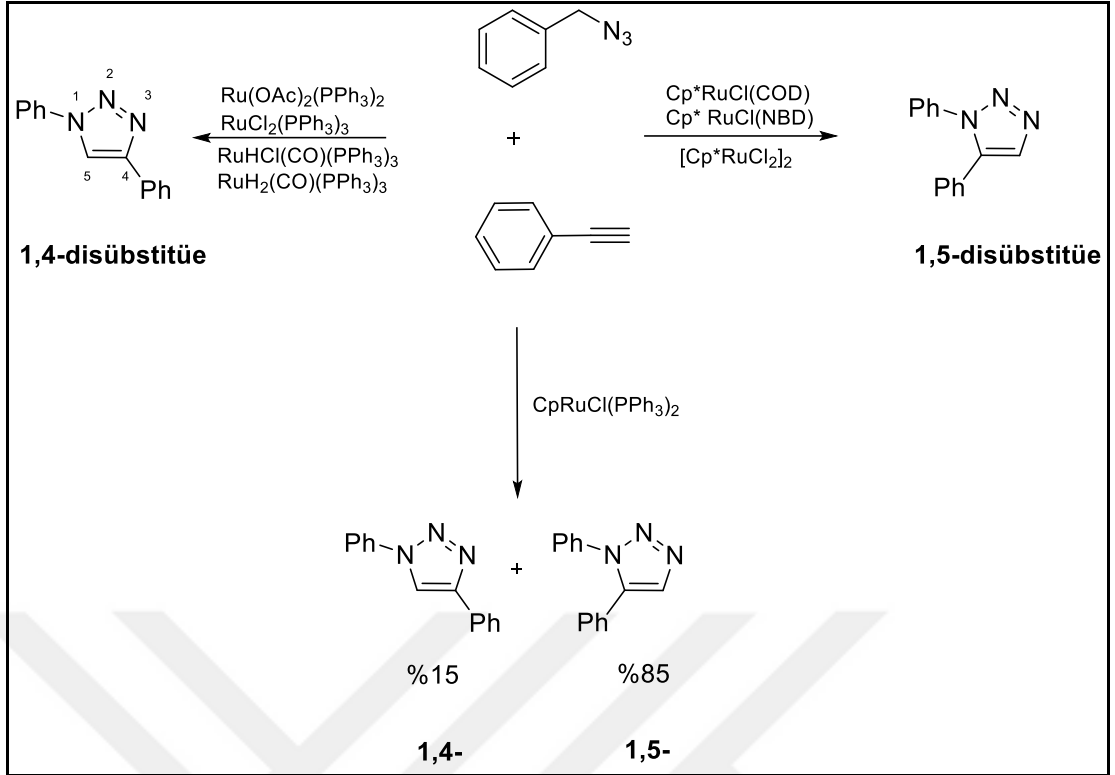
RuAAC için önerilen katalitik reaksiyon döngüsü Şekil 6.5’de gösterilmiştir. Birinci basamak, seyirci ligandların yer değiştirmesiyle gerçekleşir (A) ve I numaralı kompleks oluşur. Azit ve alkin, oksidatif bağlanma yaparak II numaralı kompleksi oluşturur. Bu adım, prosesin regioseçiciliğini kontrol eder ve azitin terminal azotu ile alkinin daha elektronegatif ve daha az sterik engelli karbonu arasında yeni bir C-N bağı oluşur (B). Oluşan ara ürün (II) indirgen eliminasyona uğrar ve III numaralı ara ürün elde edilir (C). Son basamakta, Aromatik triazol ürünü serbest kalır ve katalizör yeniden oluşur (D) [62].



Şekil 6.4: RuAAC reaksiyonu için önerilen katalitik döngü.

### 6.1.3.2. Rutenyum Katalizörlerinin Regioseçiciliği

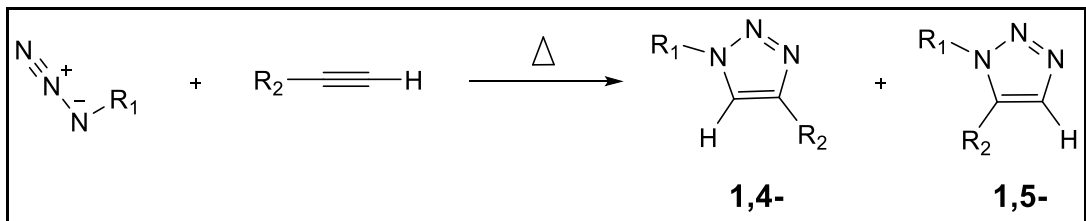
İlk katalizör taraması, benzil azit ile fenilasetilenin 80 °C sıcaklıkta 4 saat ısıtılmasıyla reaksiyon gerçekleştirildi ve triazollerin gerçekten oluştuğunu gösterdi.  $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  ve  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  gibi kompleksler, 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin oluşumunu sağladı. Bununla birlikte, bir siklopentadienil ligandı içeren  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)$  kompleksi ile, 1,4- ve 1,5-disübstitüe triazol türevleri iki izomer karışımı halinde elde edilse de reaksiyon 1,5- pozisyonundan daha baskın olarak gerçekleşmiştir. Daha sterik engelli olan pentametilciklopentadienil türevi  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$  kullanarak, tamamen 1,5-disübstitüe içeren triazol tam seçicilikle elde edilmiştir.  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$  birimini içeren diğer birçok Ru(II) katalizörü de bu transformasyonun gerçekleştirilmesinde yararlı olmuştur ( $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  (COD = sikloooktadien),  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$  (NBD = norbornadien) ve  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$ ) [60].



Şekil 6.5: Farklı Ru katalizörleri kullanılarak elde edilen izomerler.

### 6.1.3. Huisgen 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu

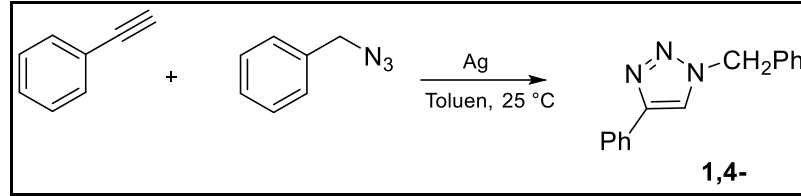
1,2,3- triazol türevlerinin sentezi için kullanılan en genel yöntem Huisgen 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonudur. Organik azitlerin, asetilenlerle 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu, 1,2,3-triazol eldesi için basit bir yoldur [58]. Azit ve alkin bileşikleri geniş bir süstitüent aralığına dahil edilebildiği için bu reaksiyonun potansiyeli çok yüksektir. Bununla beraber süstitüentlerin yönlendirici etkisi genellikle zayıf olduğundan, 1,2,3-triazollerin, 1,4- ve 1,5- süstitüsyonlu iki izomerik karışımı elde edilmektedir, yani bu yöntem regioselektif değildir. Ayrıca, bu dönüşüm ısınmaya ve uzun reaksiyon süresine ihtiyaç duymaktadır ve iki regioizomer klasik kromatografik yöntemler kullanılarak ayırmak için bazen zahmetli olmaktadır [54].



Şekil 6.6: Termal 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu.

#### 6.1.4. Gümüş Katalizli Siklokatalıma Reaksiyonu (AgAAC)

Ag(I) katalizli reaksiyon, ilk kez 2011 yılında , McNulty ve arkadaşları tarafından, oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.7: Ag katalizli siklokatalıma reaksiyonu.

Bu çalışmada, gümüş tuzları yerine, düşük toksisiteye sahip gümüş kompleksleri kullanılmıştır.  $[Ag^+(L_2)(X^-)]$  tipi kompleksler, farklı hemilabil ve bidentat P,O ve P,N tipi ligandları kullanılarak incelenmiştir. Reaksiyon koşulları, çeşitli gümüş (I) tuzlarının ( $AgOAc$ ,  $Ag_2O$ ,  $AgNO_3$ ,  $AgOTf$ ), birkaç katkı maddesinin (benzoik asit ve kaprilik asit), ligandların ve katalizör yüklemesinin etkisinin araştırılmasıyla optimize edilmiştir. Sonuç olarak, optimum koşullar altında fenilasetilen ve benzil azitin reaksiyonundan %98 verimle 1,4-triazol ürünü elde edildi. Daha sonra, Yanez ve arkadaşları, gümüş klorür ve gümüş *N*-heterosiklik karben kompleksi tarafından katalize edilen başarılı alkin-azit siklokatalıma reaksiyonu rapor edilmiştir. Çalışmalarında,  $Ag_2O$ ,  $AgNO_3$  ve  $Ag_2SO_4$ , AgAAC reaksiyonunu desteklememiştir. Literatürde AgAAC reaksiyonu için bir mekanizma önerilmiştir. Ancak ana katalitik ara ürünler, deneylerde tanımlanamamıştır [63].

#### 6.1.5. Ultrason Destekli Reaksiyonlar

Ultrason destekli reaksiyonlar daha ılımlıdır ve hem heterojen hem de homojen sistemlerde reaksiyonu hızlandırma avantajına sahiptir. Cintas ve arkadaşları, ligand olmadan ultrason altında metalik bakır kullanılarak 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin oluşumunu rapor etmiştir [64]. Sistem, ayrıca çevreye zararsızdır, hazırlanması oldukça kolaydır. Bu koşullar altında bir benzil veya alkil halojenür, sodyum azit ve bir terminal alkin kullanılarak 1,4-disübstitüe-1,2,3 triazolün tek kap sentezi başarıyla elde edilmiştir. Ultrason ışıması, reaksiyon süresini kısaltır ve katalizör yüzey alanını aktive ederek ve biriken safsızlıkları gidererek sistemin verimliliğini arttırdığı görülmüştür [65].

### 6.1.6. Mikrodalga Destekli Reaksiyonlar

Mikrodalga destekli siklokatılma reaksiyonları kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Mikrodalga ışıması etkin iç ısı aktarımı sağlar ve bu nedenle reaksiyon hızını ve verimi arttırmanın yanı sıra reaksiyon süresini de azaltır. Yüksek sıcaklıklar kısa süre (dakika) boyunca kullanılabilir, böylece ayrışma veya polimerleşme önlenir. Ashok ve arkadaşları, mikrodalga ışıması kullanarak klasik şartlar altında antimikrobiyal aktiviteye sahip 1,2,3-triazol türevlerinin sentezini bildirdi [66]. Tepkime süresi 8-10 dakika kısaltılmıştır. Bu teknik aynı zamanda 1,2,3-disübstitüe edilmiş triazol nükleosid analoglarının hazırlanmasında da kullanılmıştır [67]. Klasik şartlarda 48 saat gerektiren reaksiyonlar 10 dakikada tamamlanmıştır.

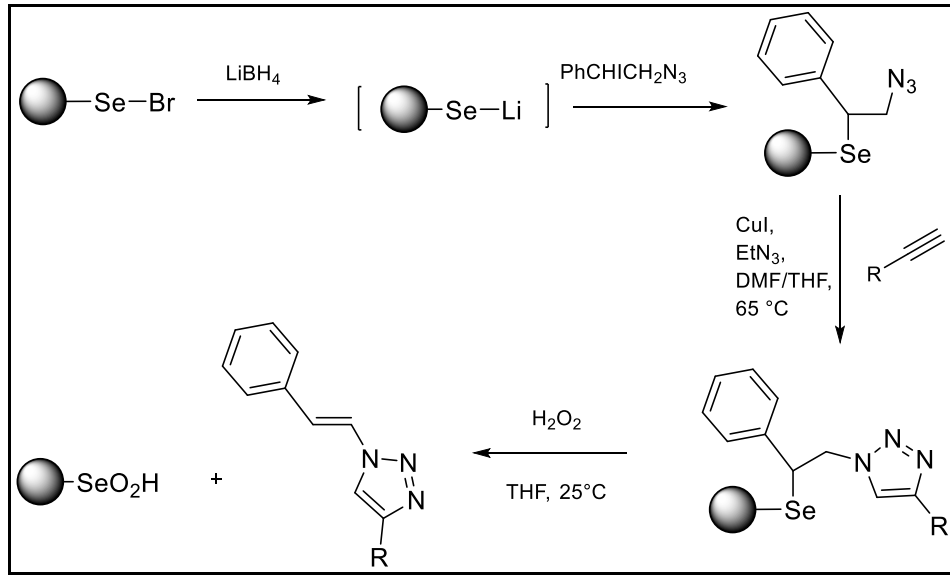
Jacob ve arkadaşları, sulu koşullar altında heterojen kataliz uygulandığını bildirmiştir. Birkaç metalin kullanılmasından sonra, bakır kullanılarak 1,4-regioizomerinin seçici olarak, 100 ile 120 °C'de 10 ile 20 dakika içinde oluştuğu gözlemlenmiştir. Katalizör geri dönüştürülebilir ve yöntem bazı iç alkinlere de uygulanabilir. 1,2,3-Triazoller, su içinde mikrodalga koşullarında, SiO<sub>2</sub> üzerinde Cu kullanılarak mükemmel verimlerde, benzil halojenür, sodyum azit ve bir alkinden tek kap yöntemiyle elde edildi. Reaksiyon süresi 10 dakikaya düşürüldü ve katalizör basit süzme yöntemi ile geri kazanıldı [68], [69].

### 6.1.7. Sürekli Akışlı Reaktörle (CF) Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

Metal-AAC reaksiyonlarının ve sürekli akış koşulları altındaki varyantların performansı, reaksiyon süresini azalttığı ve verimi arttırdığı için arzu edilmiştir. 1,3-Dİpolar siklokatılma reaksiyonunda, bir akış reaktörünün kullanımı azitlerle çalışırken olası patlama riskini azaltır. Bakır tozu kullanarak benzil azit ve fenilasetilenin 1,4-disübstitüe-1,2,3 triazole dönüştürülmesi için iki farklı reaksiyon ortamı oluşturuldu ve elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. İlk reaksiyon şartlarında, yüksek basınç ve yüksek sıcaklıklar (100 bar, 50-100 °C) kullanılmış ve dönüşümün artan sıcaklık ve basınçla arttığını göstermiştir. İkinci reaksiyon şartlarında, oda sıcaklığında katkı maddesi olarak asetik asit ve diizopropilamin kullanılmıştır. İki durum, çeşitli aromatik ve alifatik azitlerin kullanılmasında bile benzer sonuçlar verdi. Triazoller yüksek verimlerle elde edildi ve işlem veya saflaştırma olmadan hazırlandı [70].

## 6.1.8. Polimer Destekli Reaksiyonlar

1,2,3-triazollerin polimer destekli sentezi de yaygındır. Bu metodoloji, yapısal olarak çeşitli bileşiklere hızla erişmek için ilaç keşif işlemlerinde yaygın olarak kullanılır. Azitlerin 1,3-dipolar siklokatılması durumunda, ılımlı koşullar altında çok iyi verimlerle azitlerin kullanımını sağlar. Gerçekte Meldal'ın laboratuvarı tarafından bağımsız olarak rapor edilen ilk Cu-AAC reaksiyonu, sağlam bir destek üzerinde gerçekleştirildi [71]. Polistiren reçineler daha çok kullanılmıştır. Huang ve arkadaşları, 1-sübstitüe edilmiş 1,2,3-triazollerin sentezinde bir polistiren destekli sülfon bağlayıcı kullanıldığını bildirmiştir [72]. Polistiren vinilsülfon kolayca hazırlandı ve Cu-AAC reaksiyonu ve ardından sülfon grubunun elimine edilmesi triazollerini iyi verimlerle verdi. Selenyum bağlayıcıları da tarif edildi. Organoselenyum üniteleri, eliminasyondan sonra çift bağı oluşturan ılımlı koşullar altında yeni fonksiyonel grupların tanıtımına izin verir. Triazollerin polistiren destekli azido selenitten sentezi rapor edilmiştir. Desteklenen azitler polistiren destekli selenelil bromürden iki adımda hazırlanmıştır. Daha sonra CuAAC reaksiyonu fenilalkinlerle gerçekleştirildi. Triazoller, oda sıcaklığında hidrojen peroksit ile yükseltilmiş oksidasyon ve ardından selenyum grubunun  $\beta$ -elimine edilmesi ve çift bağı oluşturulmasıyla reçineden uzaklaştırıldı [73].

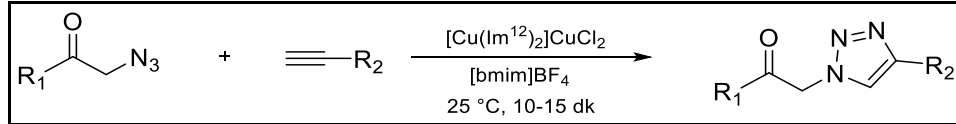


Şekil 6.8: Seleno destekli bir reçine üzerinde azit-alkin siklokatılması.

### 6.1.9. Oda Sıcaklığında İyonik Sıvı (RTIL) Destekli Reaksiyonlar

Genel olarak oldukça çevresel olarak zararsız olduğu kabul edilen oda sıcaklığında iyonik sıvıların (RTIL) kullanımı, ürünlerin basitleştirilmiş ve verimli bir şekilde sentezlenmesini ve kolayca izole edilmesini sağlar. CuAAC'de RTIL'lerin kullanımı, örneğin metalin oksidasyonundaki kararsızlık veya eğilim gibi dezavantajların üstesinden gelmek için iyi bir çözüm olarak tespit edildi. Mohan ve arkadaşları, CuAAC reaksiyonu için bakır triflorometansülfonat ve dietanolaminden sentezlenen bir bakır bazlı iyonik sıvı katalizör (Cu-IL) bildirmiştir [74]. Azitler ve asetilenler arasındaki siklokatalizasyon reaksiyonu, dimetilformamit içerisinde 30 °C'de Cu-IL katalizörü varlığında, aerobik koşullar altında ve başka hiçbir katkı maddesi veya stabilizatör olmadan karıştırılarak veya karıştırılmadan gerçekleştirildi.

Bu homojen katalitik sistem, mükemmel verimlerle 1,4 triazol oluşumuna yol açtı. Triazolün izolasyonu, bu bileşiğin diklorometan veya dietileter ile ekstrakte edilmesiyle kolayca sağlandı, iyonik sıvı sulu fazda kaldı. RTIL hem katalizör hem de çözücü olarak kullanılmıştır. Ahmady ve arkadaşları, 1,4-disüstitüe edilmiş triazollerin sentezi için bir RTIL'da bir Cu(I) katalizörü kullanıldığını ve reaksiyonun çok hızlı ve katalizörün tekrar kullanılabilir olduğunu bildirdi [75].



Şekil 6.9: Katalizörün bir parçası ve çözücü olarak iyonik sıvılar kullanılması.

## 7. MATERYAL VE YÖNTEM

### 7.1. DeneYlerde Kullanılan Kimyasallar

Tablo 7.1: DeneYlerde kullanılan kimyasallar.

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Aseton	Merck	1000142511
Bakır sülfat pentahidrat	Merck	1027901000
1-Bromo-4-etinilbenzen	Aldrich	206512
3-Bromo-1- propanol	Alfa Aesar	B22857.22
3-Bütinil-1-ol	Aldrich	130850
Dietileter	Merck	1009215000
Diklorometan	Honeywell	494453
3,4-Diklorofenilasetilen	Aldrich	672890
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Aldrich	227056
Etil Asetat	Teknik	-
4-Etinilanilin	TCI	MFCD00168824
4-Etinilanisol	Aldrich	206490
Fenilasetilen	Alfa Aesar	A12139.14
4-Florofenilasetilen	Alfa Aesar	H26269.03
n-Hekzan	Teknik	-

Tablo 7.1: Devam.

Kinolin	Merck	8024071000
1-Kloro-4-etinilbenzen	Aldrich	206474
Metanol	VWR	BDH1135
Nitrik asit	Aldrich	438073
Paladyum karbon	Aldrich	330108
1-Pentin	Aldrich	256560
Potasyum karbonat	J.T. Baker	3012-01
Silika jel 60	Merck	1077391000
Sodyum askorbat	Alfa Aesar	A17759.22
Sodyum azit	Merck	8223350100
Sodyum iyodür	Merck	1065231000
Sodyum karbonat	VWR	97061-968
Sodyum sülfat	VWR	BDH9302
Sodyum tiyosülfat	Aldrich	217263
Sülfürik asit	J.T. Baker	EM1.17048.1000
p-Tolilasetilen	Alfa Aesar	B24812.06
p-Toluensülfonil klorür	Merck	8083261000
Trietilamin	Alfa Aesar	A12646.0F

## 7.2. Deneyselerde Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, "Evaporator HEI-VAP HEIDOLPH Value G1" model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle "Stuart Melting Point Apparatus SMP30" dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh) ve ayrıca floresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile "Uvitec" (254/365 nm) UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları ATR kullanılarak, Gebze Teknik Üniversitesi'nde "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde alındı

Nükleer magnetik rezonans spektrumları ( $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR) Gebze Teknik Üniversitesi'nde "Varian UNITY INOVA 500 MHz NMR Spektrometresi" cihazlarıyla,  $\text{CDCl}_3$ ' da alındı.

Kütle spektrumları, Gebze Teknik Üniversitesi'nde, Bruker microflex LT MALDI-TOF MS cihazı ile ölçüldü.

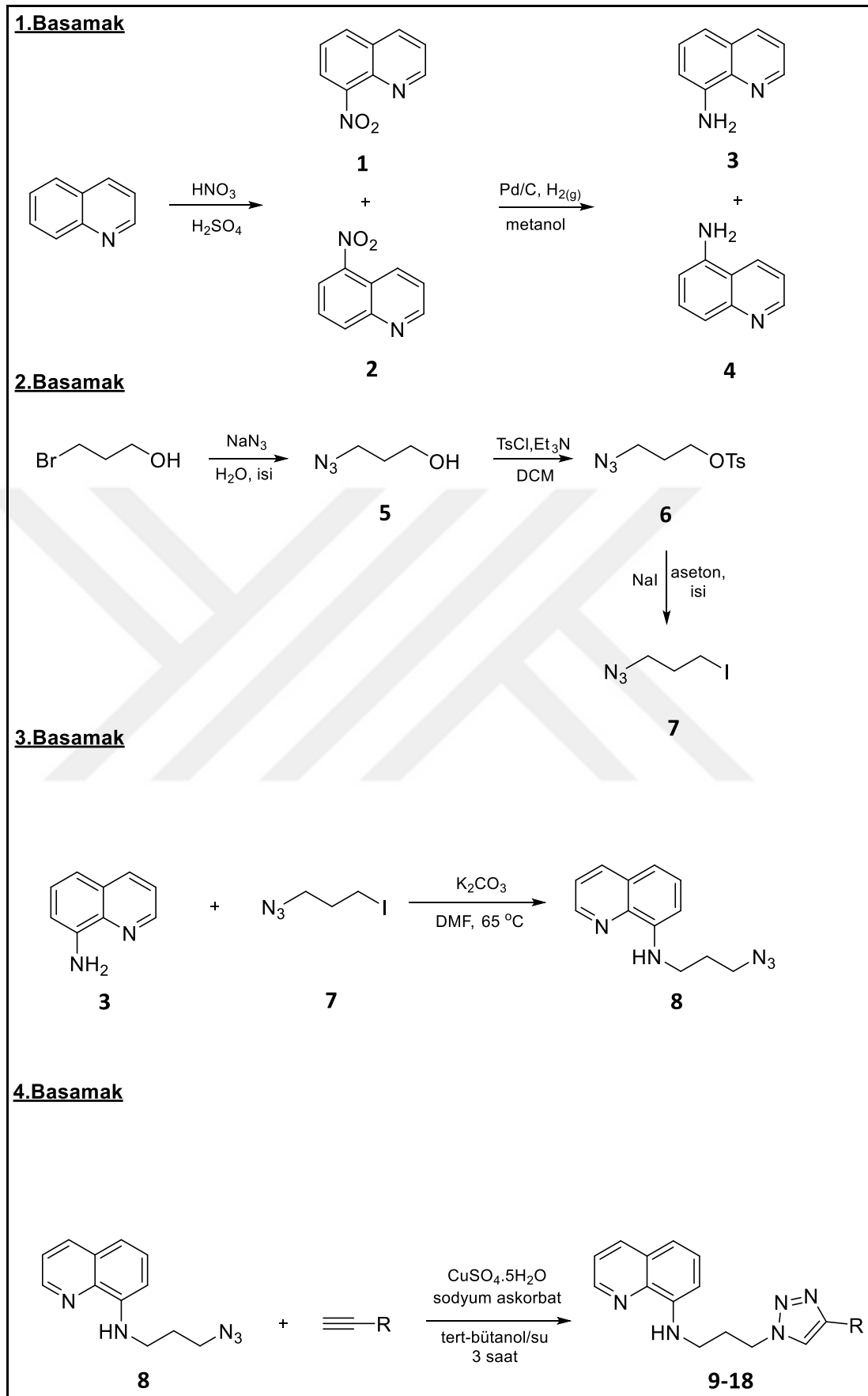
Elementel analiz çalışmaları Atatürk Üniversitesi tarafından Leco CHNS-932 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

## 7.3. Deneysel Çalışma ve Bulgular

Kinolin ve türevleri çeşitli sistemlerde biyolojik aktivite gösteren sentetik ve doğal bileşiklerin yapısında bulunan önemli bir yapı taşıdır. Bu çalışmanın konusunu, kinolin ve triazol halkalarını içeren iskelet moleküllerin farklı aktif gruplarla fonksiyonlandırılmasıyla biyolojik aktivite gösterebilecek yeni moleküllerin sentezlenmesidir. Günümüzde hibrit moleküller bir bileşiğin içerisinde birden fazla özellik barındırdıkları için çokça tercih edilen ve ihtiyaç duyulan moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır.

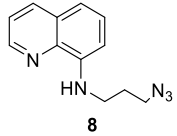
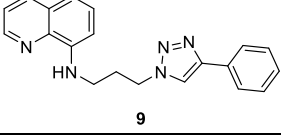
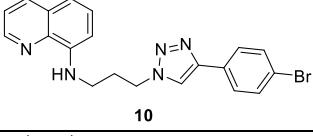
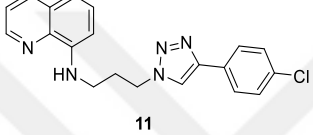
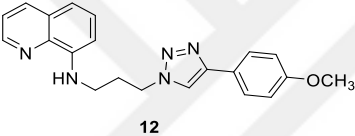
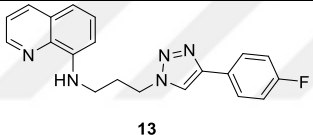
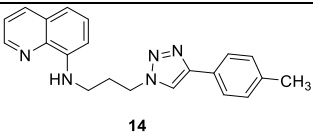
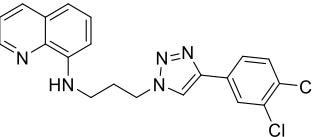
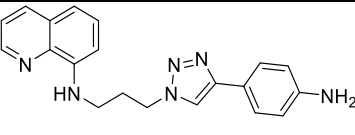
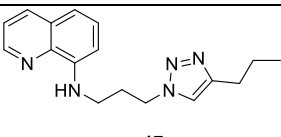
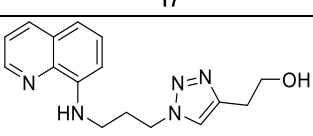
Bu amaçla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın birinci aşamasında kinolinin  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  varlığında reaksiyonu ile 8-nitrokinolin (**1**) ve 5-nitrokinolin (**2**) izomer karışımı elde edildi ve ayırma yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı. Daha sonra **1** ve **2**, Pd/C katalizörü ve hidrojen gazıyla indirgenerek 8-aminokinolin (**3**) ve

5-aminokinolin (**4**) sentezlendi ve kromatografik yöntemlerle ayırma işlemleri gerçekleştirildi. İkinci aşamada, 3-bromo-1-propanol kullanılarak, önce sodyum azit ile yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilerek 3-azido-propan-1-ol (**5**) sentezlendi ve devamında p-toluensülfonil klorür ile reaksiyonu sonucunda 3-azidopropil-4-metilbenzen Sülfonat (**6**) elde edildi. Bu bileşiğin tosilat grubunu daha küçük bir ayrılan grup olan iyot ile değiştirmek üzere sodyum iyodür ile reaksiyonu sonucunda 1-azido-3-iyodopropan (**7**) sentezlendi. Üçüncü aşamada, kinolin halkasını 8- pozisyonundan alkil azidinlerle kaynaştırmak amacıyla 2 farklı reaksiyon denemesi gerçekleştirdik. İlk denememizde **3** ve **6** arasındaki baz katalizli yer değiştirme reaksiyonunda ayrılan grubun hacimli olması ve nükleofilin atak yapamaması ile reaksiyon gerçekleşmemiştir. İkinci denememizde, **3** ve daha küçük ayrılan gruba sahip **7** arasındaki baz katalizli yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilerek *N*-(3-azidopropil)kinolin-8-amin (**8**) yüksek verimle sentezlendi ve yeni hibrit moleküllerin sentezini gerçekleştirmek üzere kullanıldı. Son aşamada, (**8**) ve farklı asetilen türevleri arasında Cu(I) katalizörü kullanılarak 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu gerçekleştirilerek kinolin-triazol grupları içeren 10 adet hibrit moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiş ve uç alkindeki süstitüentlerin Cu(I) katalizörü ile regioselektif olarak triazol halkasında 4- pozisyonundan süstitüe edilmesi sağlanmıştır.

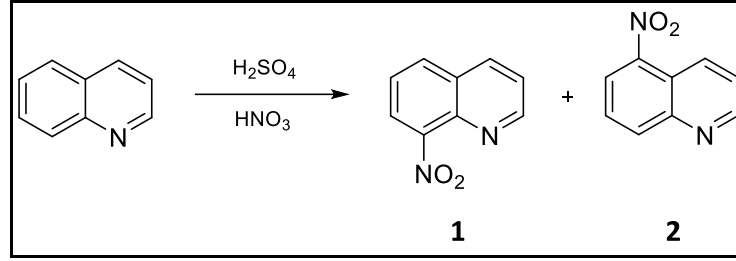


Şekil 7.1: Reaksiyon akış şeması.

Tablo 7.2: Elde edilen moleküllerin özellikleri.

Molekül	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Fiziksel Özellik
 <p>8</p>	88	-	Sarı Sıvı Madde
 <p>9</p>	96	126-127	Sarı renkli katı madde
 <p>10</p>	91	152-153	Sarı renkli kristaller
 <p>11</p>	99	154-155	Sarı renkli katı madde
 <p>12</p>	98	150-151	Sarı renkli katı madde
 <p>13</p>	83	146-147	Sarı renkli katı madde
 <p>14</p>	85	119-120	Sarı renkli katı madde
 <p>15</p>	85	116-117	Sarı renkli katı madde
 <p>16</p>	67	119-120	Sarı renkli katı madde
 <p>17</p>	80	59-60	Sarı renkli kristaller
 <p>18</p>	46	66-67	Sarı renkli katı madde

### 7.3.1. 8-Nitrokinolin (1)'in Sentezi

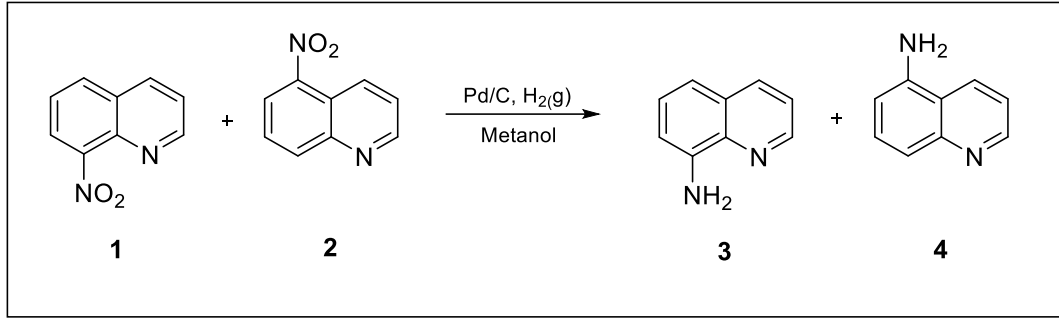


Şekil 7.2: Bileşik 1 ve Bileşik 2'nin elde reaksiyonu.

İki boyunlu bir balon içerisine % 97'lik sülfürik asit (125 mL) konularak buz banyosunda 0-5 °C arasına soğutuldu. Bu sıcaklık aralığında % 65'lik nitrik asit çözeltisi (25 mL) sıcaklık artmayacak şekilde damla damla ilave edildi. Ekleme bittikten sonra 1 saat karıştırıldı. Bu süre içerisinde iç sıcaklığın 15 °C 'ye ulaştığı gözlemlendi. Ardından reaksiyon tekrar 0-5 °C aralığına getirildi ve kinolin (17.4 g, 0.13 mmol) damla damla reaksiyona ilave edildi. Ekleme sonunda sıcaklık yavaş yavaş oda sıcaklığına getirildi ve 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı sıcaklık 15 °C'ye çıkmayacak şekilde buz kütlesi üzerine yavaş yavaş döküldü. Doygun Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile nötralize edildikten sonra etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Ayrılan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün iki izomer karışımı halinde elde edildi. Ham ürün ayırma yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı [76].  
Kahverengi katı madde.

- Bileşik 1= R<sub>f</sub>: 0.57 (Hekzan:Etilasetat/1:1).
- Bileşik 2= R<sub>f</sub>: 0.45 (Hekzan:Etilasetat/1:1).

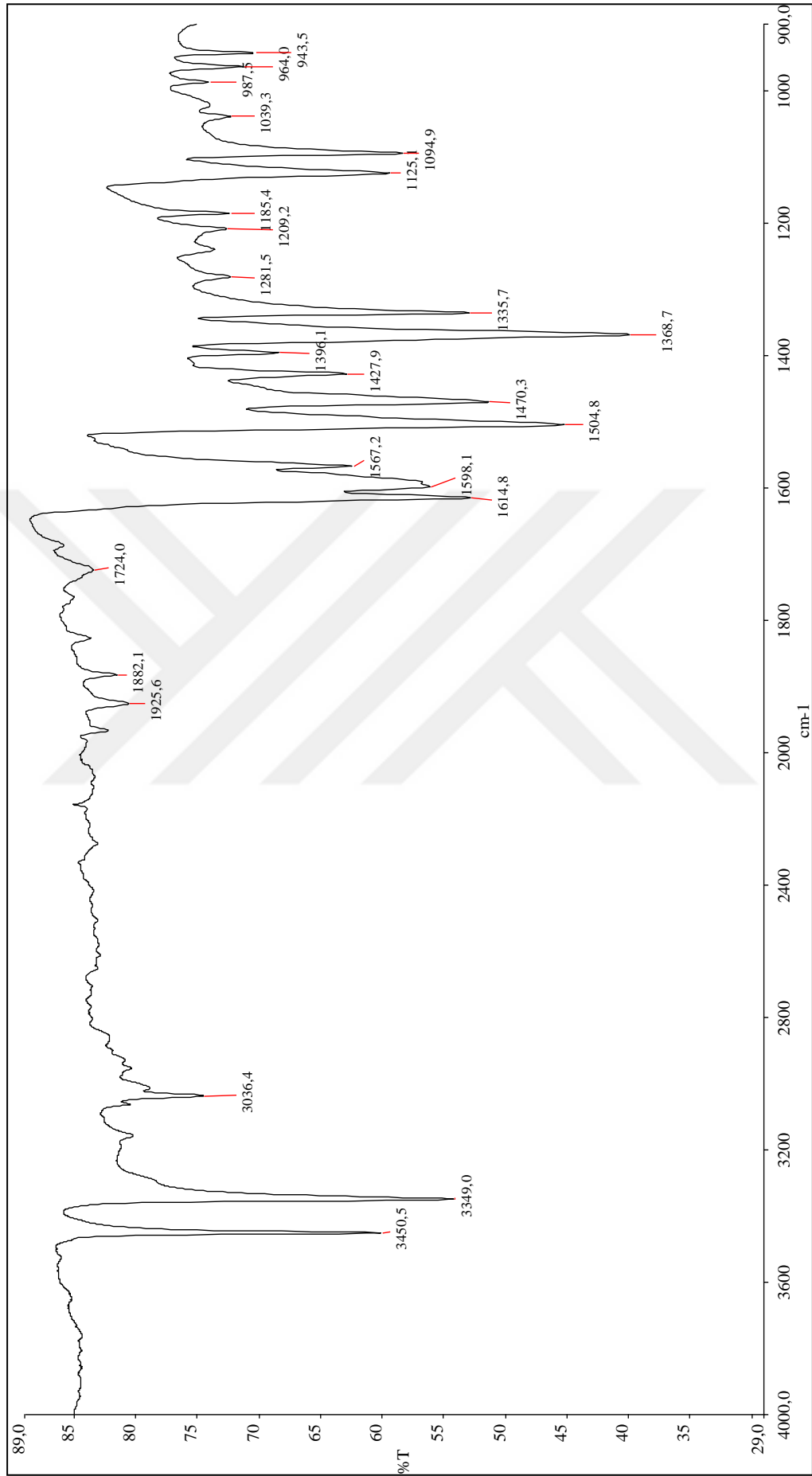
### 7.3.2. 8-Aminokinolin (3)'in Sentezi



Şekil 7.3: Bileşik 3 ve Bileşik 4'ün elde reaksiyonu.

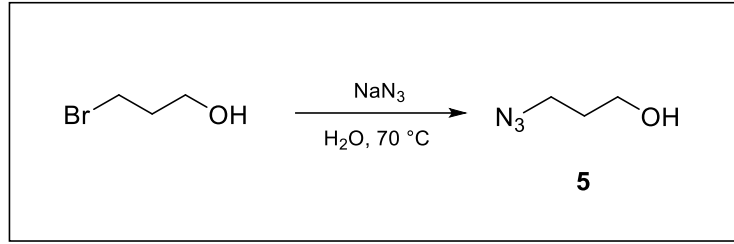
**1** ve **2** (1.0 g, 5.74 mmol) ve %10 Pd/C (100 mg) bir balona tartılarak soğuk metanolde çözüldü ve karıştırılmaya başlandı. Reaksiyon balonunun içindeki hava vakumla boşaltıldı ve reaksiyon ortamından H<sub>2</sub>(g) geçirilmeye başlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı ve süzüldü. Organik çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne, n-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [77].

- Bileşik **3**= Kahverengi katı madde; e.n.: 62-65 °C; R<sub>f</sub>: 0.6 (Hekzan:Etilasetat/1:1).
- Bileşik **4**= Kahverengi katı madde; e.n.: 106-109 °C; R<sub>f</sub>: 0.2 (Hekzan:Etilasetat/1:1).
- **FTIR(ATR)**:  $\nu$ = 3450, 3349 (N-H gerilmeleri), 3036 (aromatik, C-H gerilmesi), 1614 (C=C gerilmesi), 1368 (C-N gerilmesi) cm<sup>-1</sup>.



Şekil 7.4: Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.

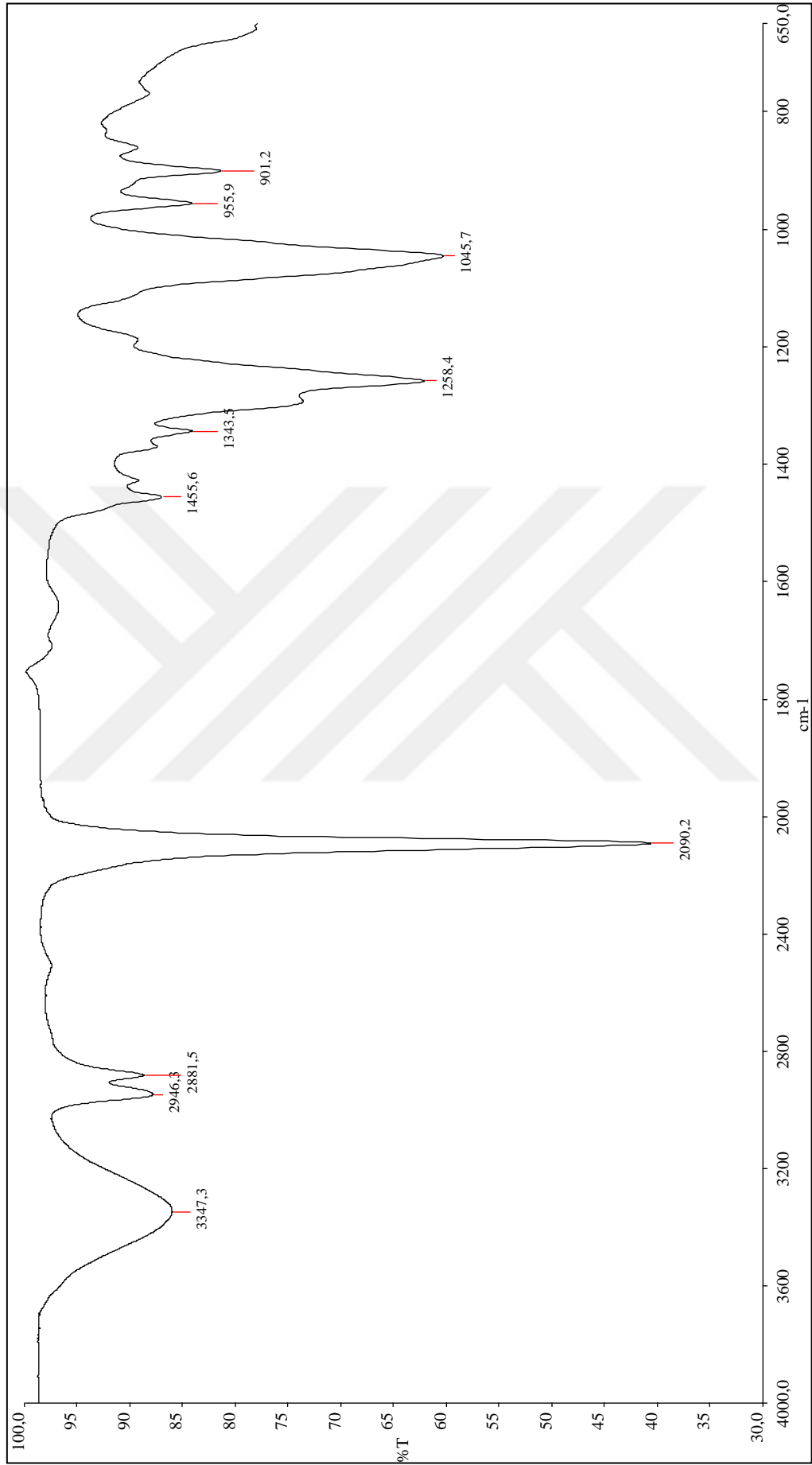
### 7.3.3. 3-Azidopropan-1-ol (5)'un Sentezi



Şekil 7.5: Bileşik 5'in elde reaksiyonu.

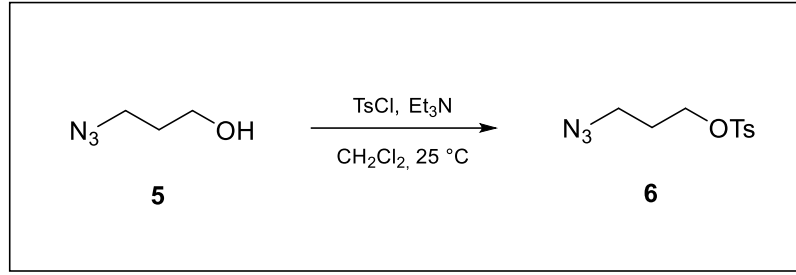
Tek boyunlu balona 3-azidopropan-1-ol (5.6 g, 40 mmol) ve NaN<sub>3</sub> (3.64 g, 56 mmol) tartılarak konuldu. Üzerine su eklenerek 70 °C sıcaklıkta, geri soğutucu altında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün ayırma yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı [78].

- Renksiz sıvı madde; R<sub>f</sub>: 0.55 (Hekzan:Etilasetat/1:1).
- **FTIR(ATR):**  $\nu = 3347$  (O–H gerilmesi),  $2946$  (C– H gerilmesi),  $2090$  (N=N=N gerilmesi),  $1258, 1045$  (C–O gerilmeleri) cm<sup>-1</sup>.



Şekil 7.6: Bileşik 5'in FTIR spektrumu.

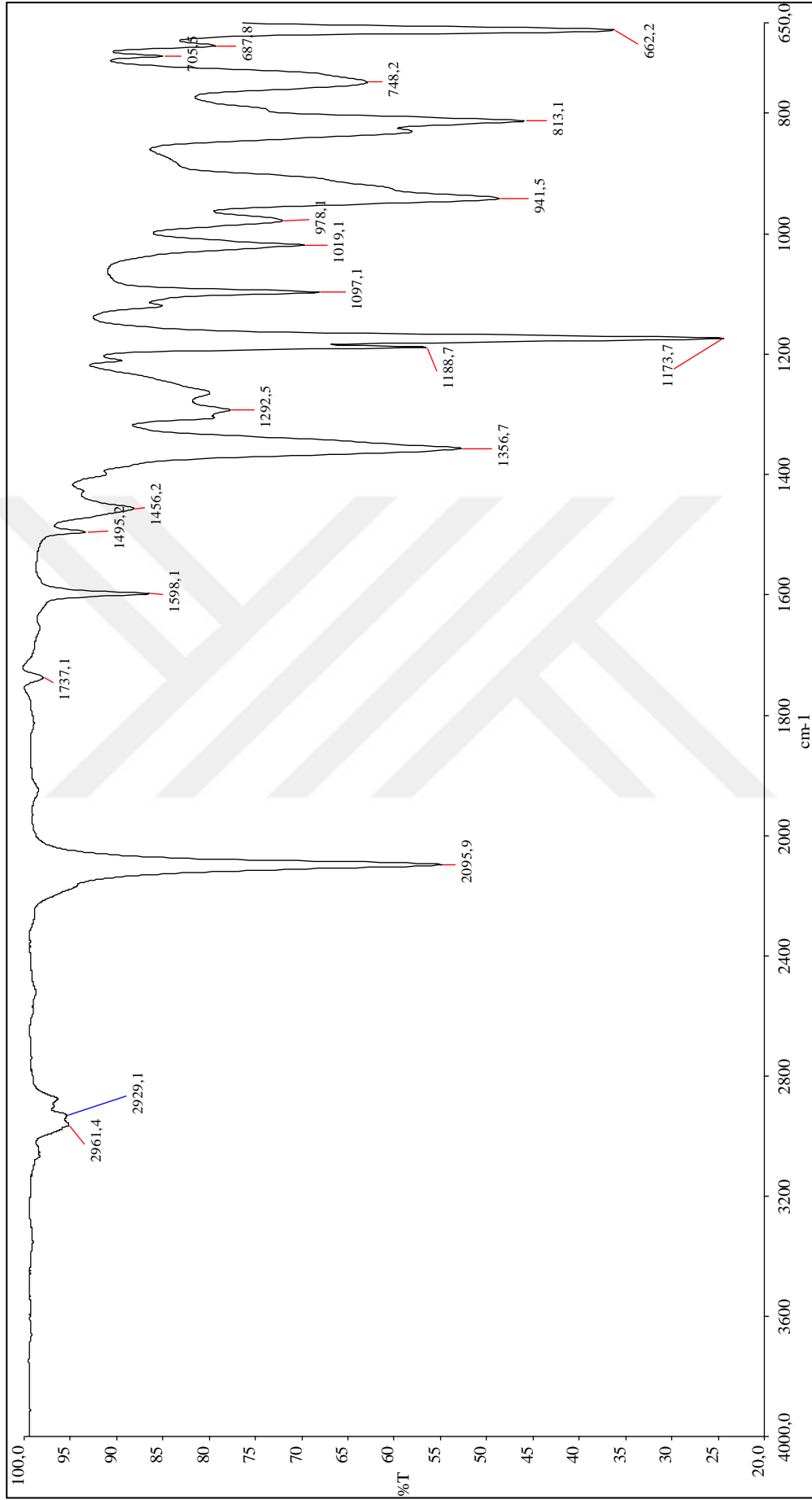
### 7.3.4. 3-Azidopropil-4-metilbensülfonat (6)'ın Sentezi



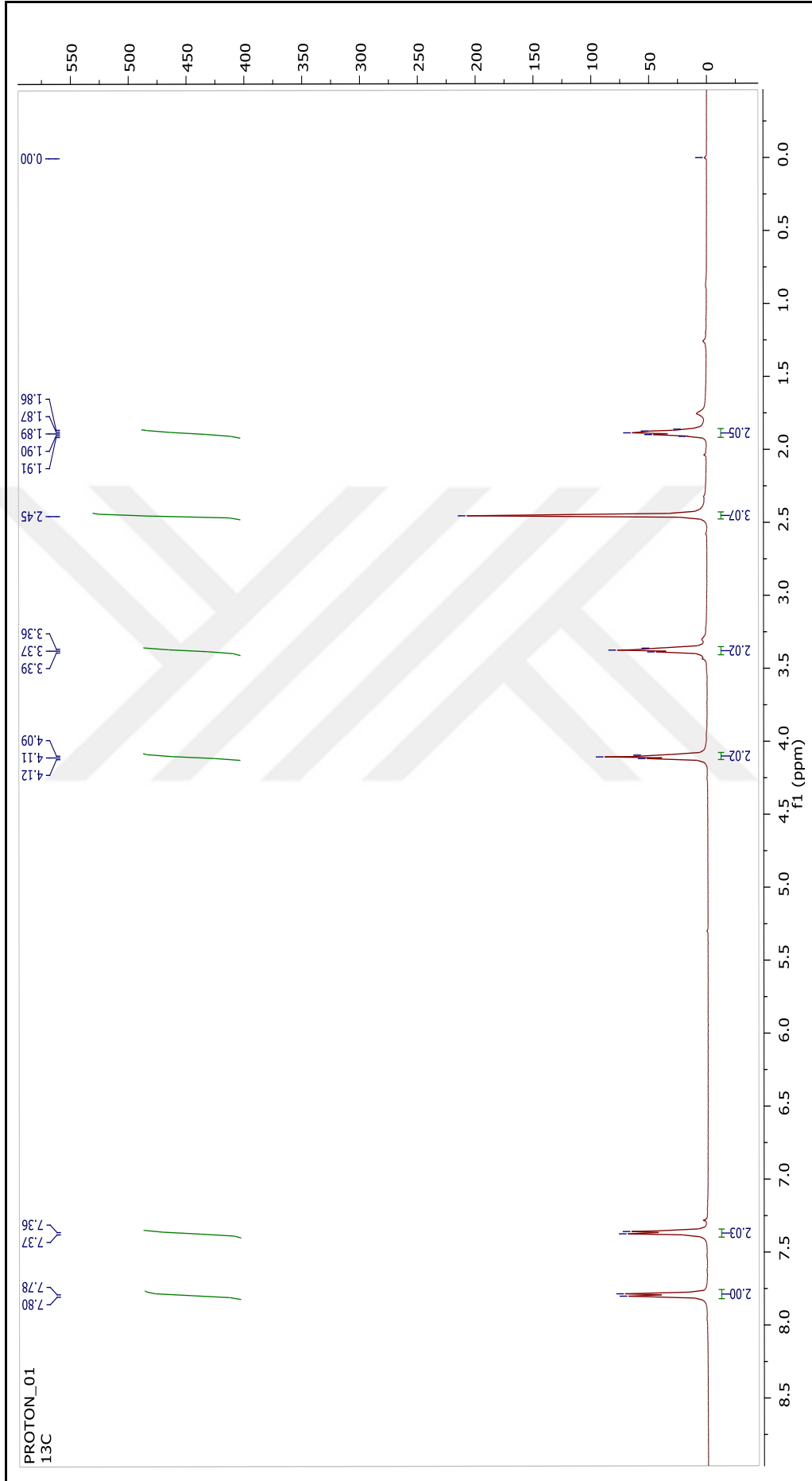
Şekil 7.7: Bileşik 6'nın elde reaksiyonu.

5 (1.0 g, 10.05 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (2,1 mL, 15.05 mmol) tek boyunlu bir balonda diklorometan içerisinde karıştırılmaya başlandı. Reaksiyona kısım kısım TsCl (2.9 g, 15.05 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Üzerine 50 mL su katılarak diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz toplandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne, n-Hekzan/Diklorometan (20:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [78].

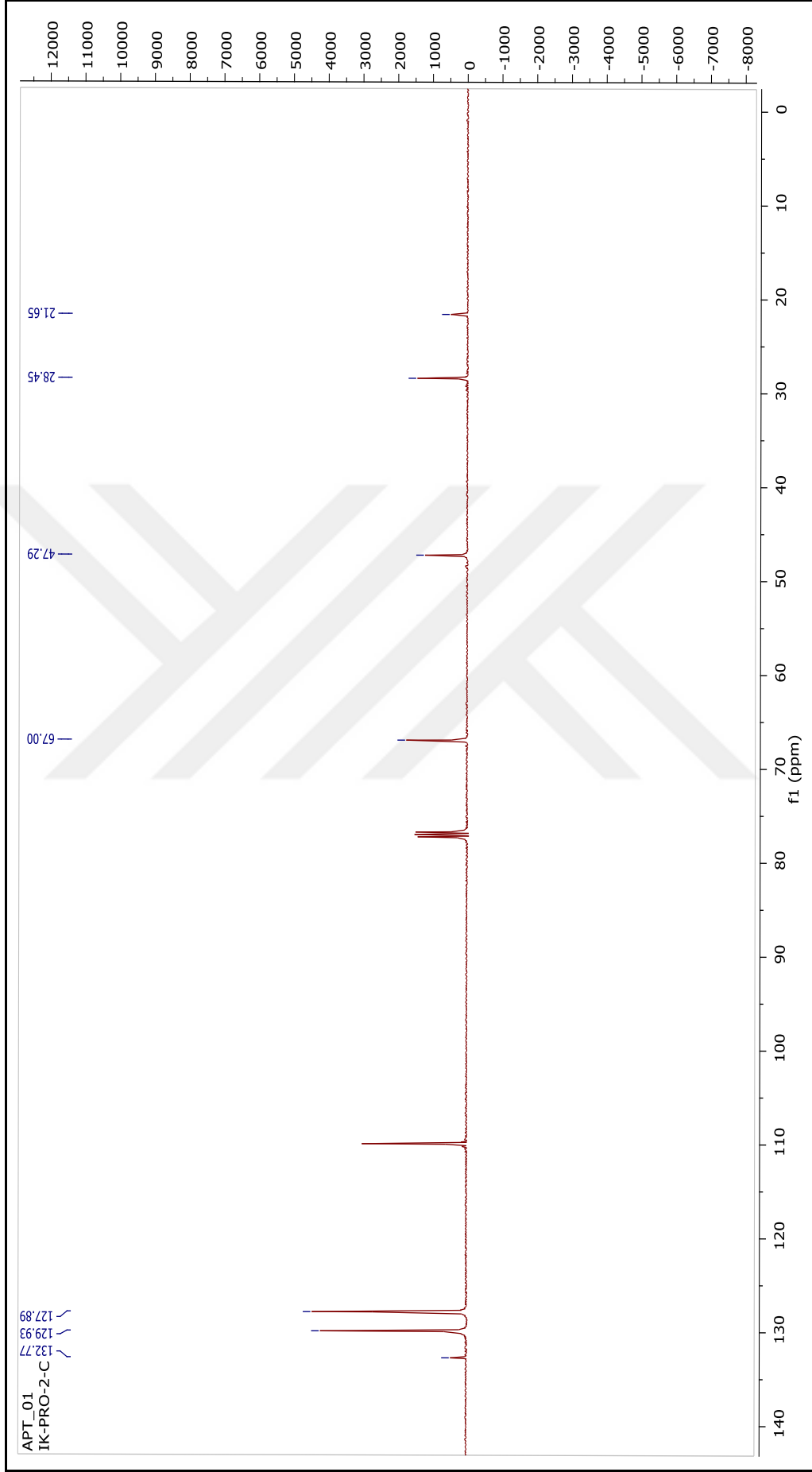
- Renksiz yağimsı madde; R<sub>f</sub>: 0.34; verim: %62.
- **FTIR (ATR):**  $\nu$ = 2961 (alifatik, C–H gerilmesi), 2095 (N=N=N gerilmesi), 1598 (C=C gerilmesi), 1356, 1173 (S=O gerilmeleri), 1097 (C–O gerilmesi) cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):**  $\delta$  0.92 – 1.86 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.37 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H) ppm.
- **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):**  $\delta$ = 21.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>), 127.8 (2xCH), 129.9 (2xCH), 132.7 (C<sub>ar</sub>), 145.0 (C<sub>ar</sub>) ppm.



Şekil 7.8: Bileşik 6'nın FTIR spektrumu.

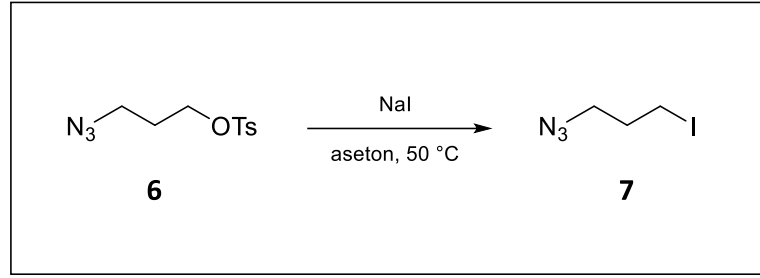


Şekil 7.9: Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.10: Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

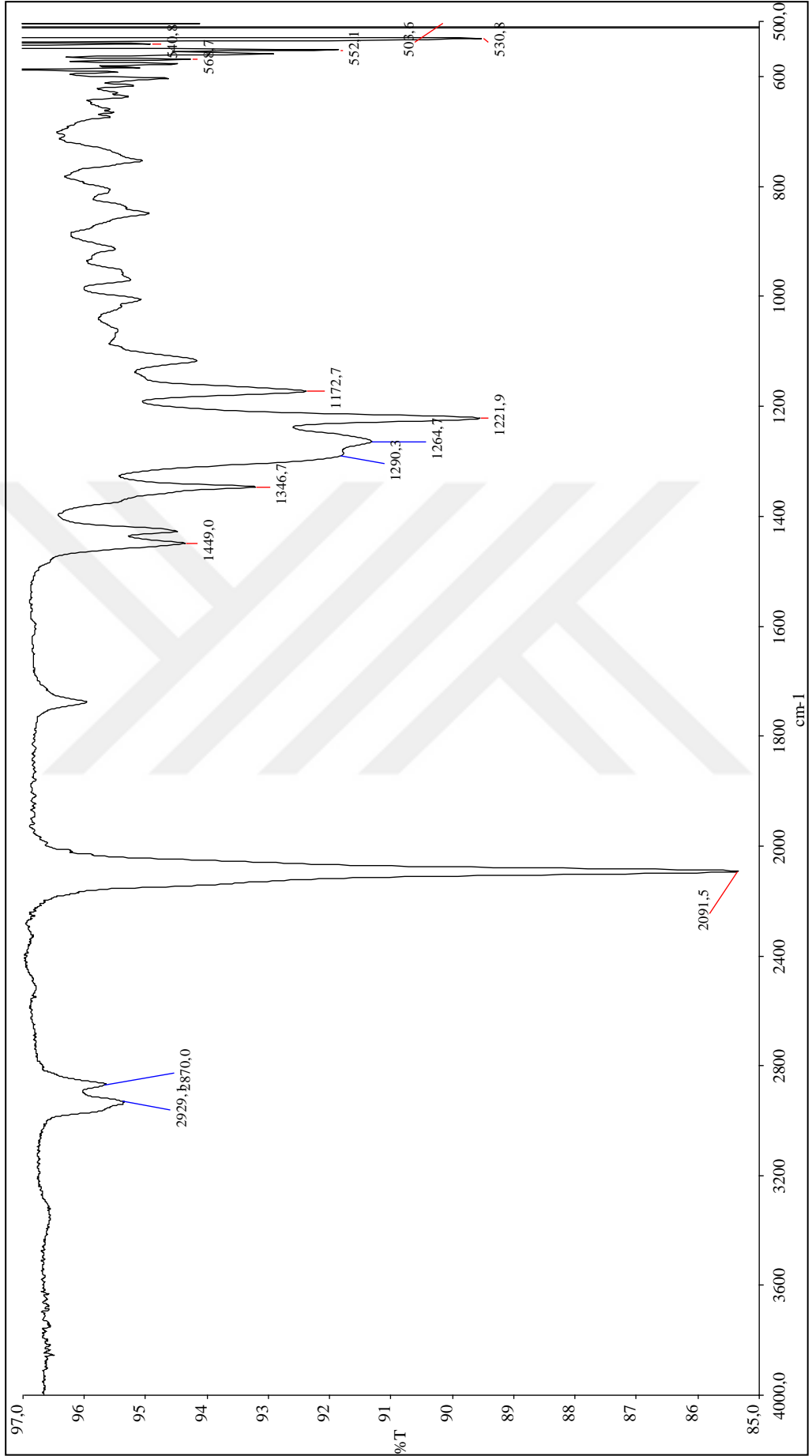
### 7.3.5. 1-Azido-3-iyodopropan (7)'in Sentezi



Şekil 7.11: Bileşik 7'nin elde reaksiyonu.

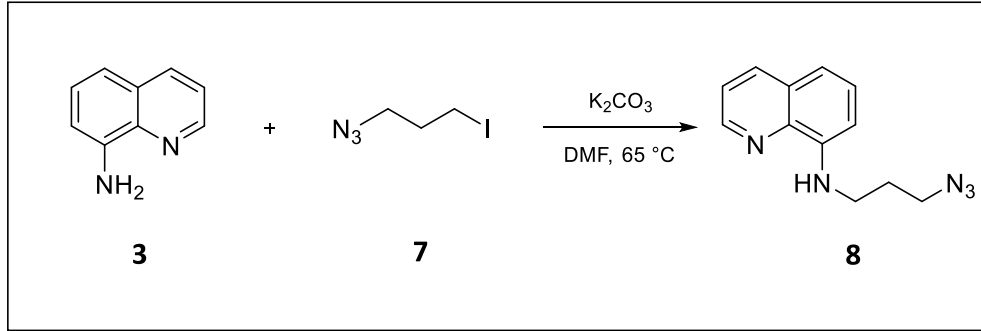
**6** (1.3 g, 5.1 mmol) ve NaI (1.2 mg, 7.73 mmol) tek boyunlu bir balonda aseton içerisinde karıştırılmaya başlandı. Reaksiyon 50 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 18 saat karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Üzerine doymuş Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ilave edildi. Aseton vakum altında uzaklaştırıldı ve su fazı dietil eter ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün ayırma yapılmaksızın bir sonraki basamakta kullanıldı [78].

- Renksiz sıvı madde; R<sub>f</sub>: 0.85 (Hekzan:Etilasetat/5:1).
- **FTIR (ATR):**  $\nu$ = 2929, 2870 (alifatik, C-H gerilmeleri), 2091 (N=N=N gerilmesi), 1449, 1346 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri) cm<sup>-1</sup>.



Şekil 7.12: Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.

### 7.3.6. N-(3-azidopropil)kinolin-8-amin (8)'in Sentezi



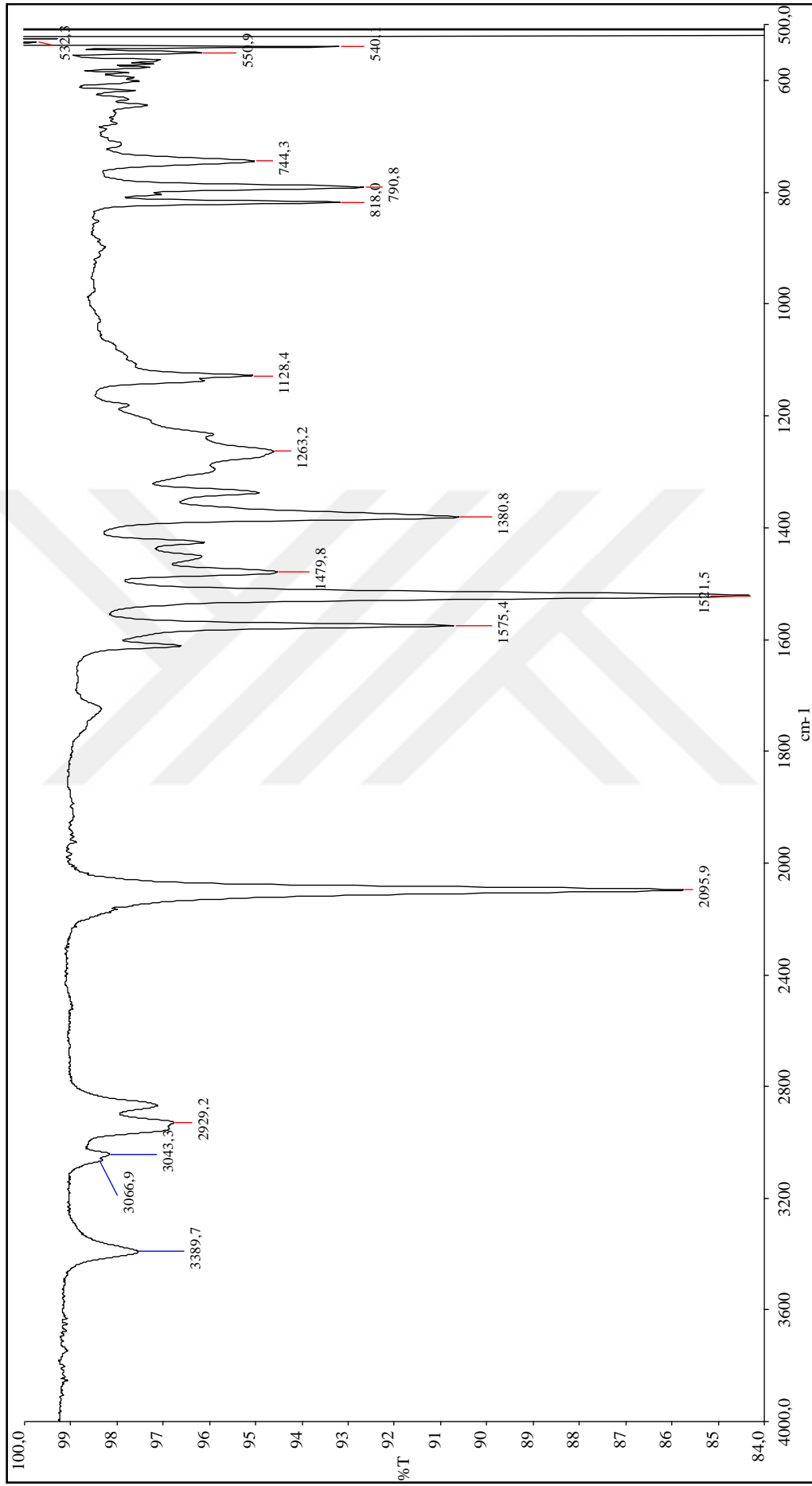
Şekil 7.13: Bileşik 8'in elde reaksiyonu.

**3** (144.2 mg ,1 mmol) ve Bileşik **7** (681.8 mg ,3 mmol) DMF (8 mL) içerisinde çözülerek karıştırılmaya başlandı. Ortama susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında, 65 °C sıcaklıkta, 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon, TLC kontrolü ile sonlandırılarak etil asetat (8 mL) ve doymuş NaCl (8 mL) çözeltisi ile yıkandı. Toplanan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Diklorometan (1:5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

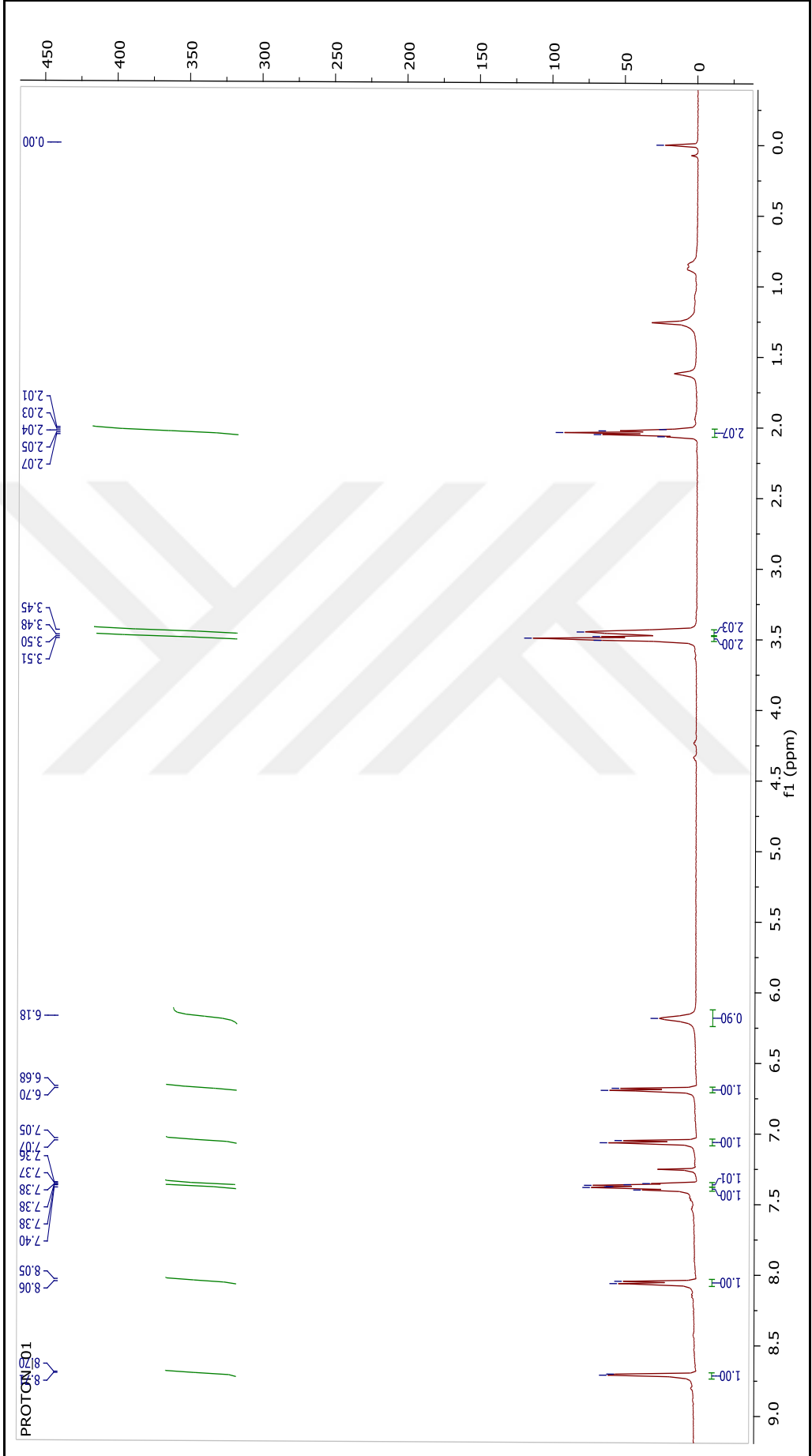
- Sarı sıvı madde; R<sub>f</sub>: 0.85; verim= % 88.

### 7.3.6.1. Bileşik 8'in Spektral Verileri

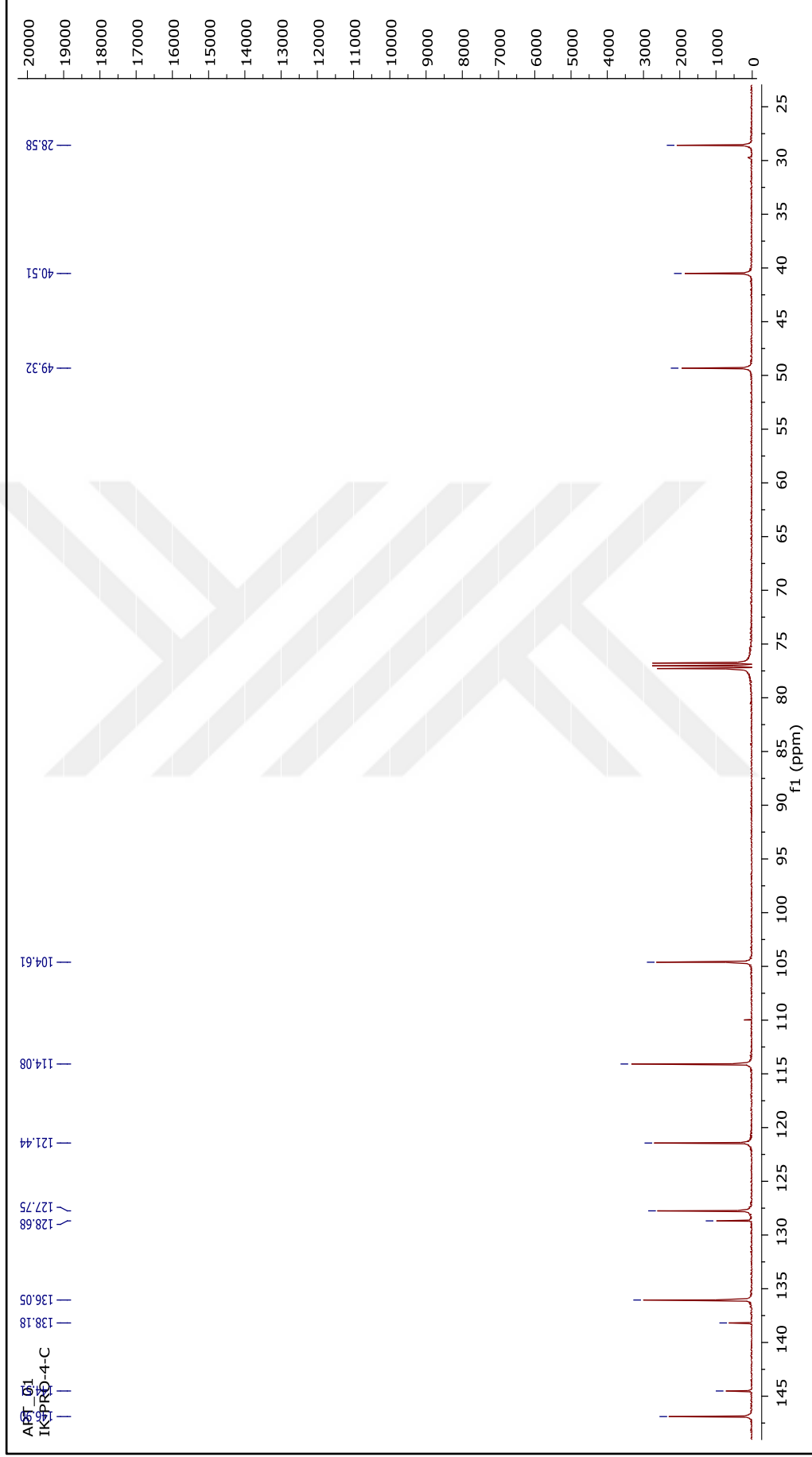
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3389$  (N-H gerilimi), 3066, 3043 (aromatik, C-H gerilmeleri), 2929 (alifatik, C-H gerilimi), 2095 (N=N=N gerilmesi), 1575, 1521, (aromatik, C=C gerilmeleri), 1380 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1128 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.07 – 2.01 (m, 2H), 3.45 (brs, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.18 (brs, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.41 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H) ppm.
- **$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 28.5$  ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 49.3 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.6 (CH), 114.0 (CH), 121.4 (CH), 127.7 (CH), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.0 (CH), 138.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.9 (CH) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 227.271$  , bulunan  $[\text{M}]^+$ : 227.751.



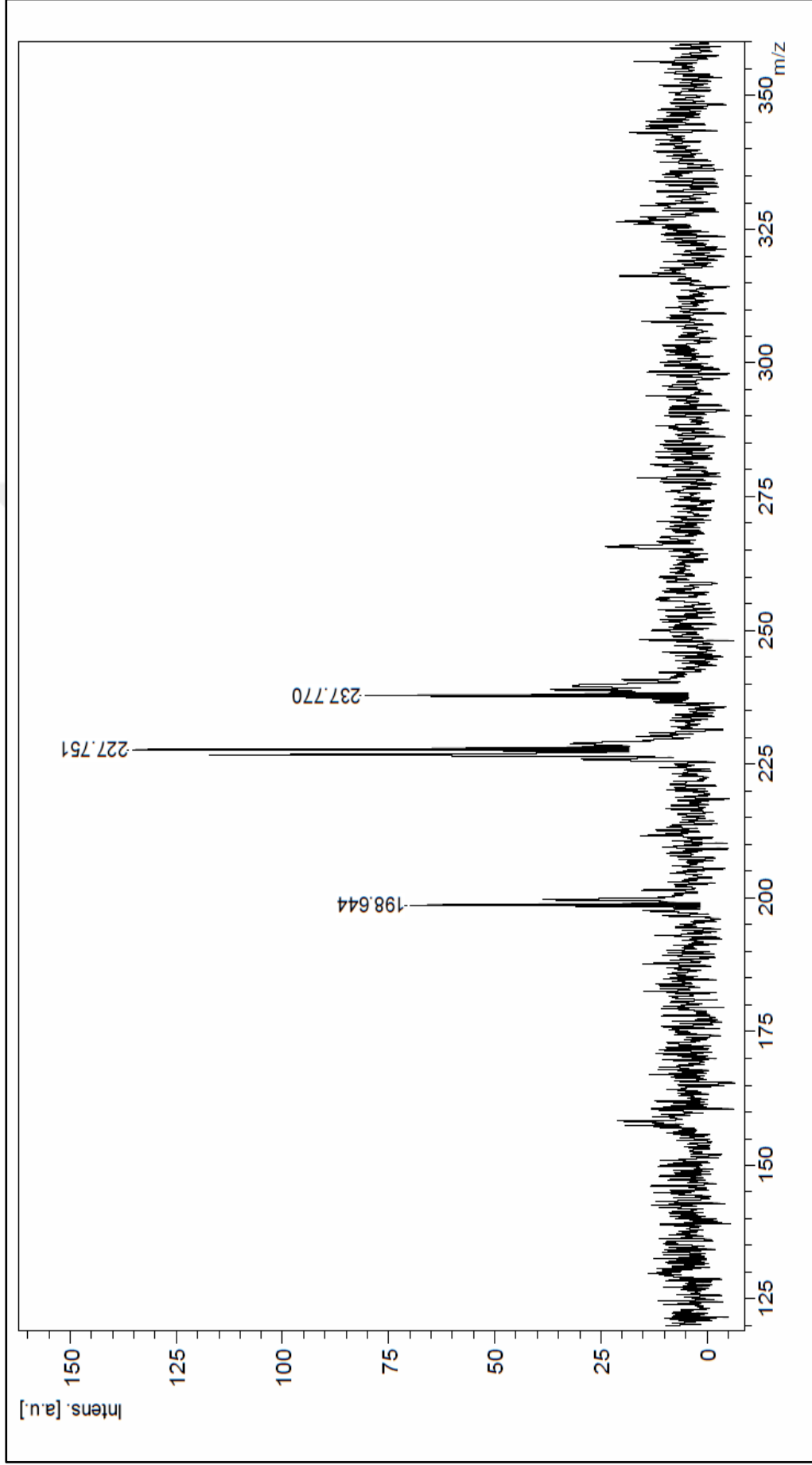
Şekil 7.14: Bileşik 8'in FTIR spektrumu.



Şekil 7.15: Bileşik 8'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

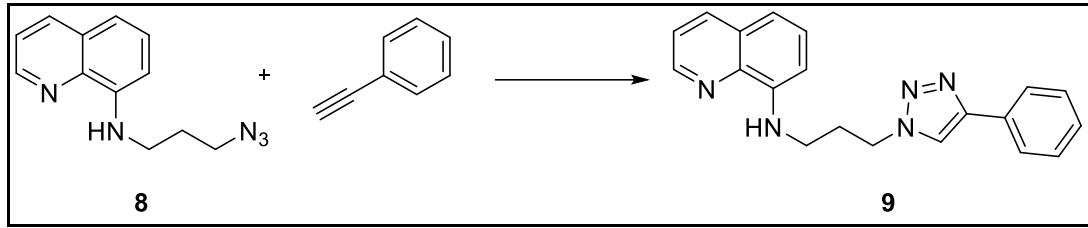


Şekil 7.16 : Bileşik 8'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.17: Bileşik 8'in MALDI-MS spektrumu.

### 7.3.7. *N*-(3-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (9)'in Sentezi



Şekil 7.18: Bileşik 9'un elde reaksiyonu.

**8** (88 mg, 0.38 mmol) ve fenilasetilen (40.8 mg, 0.40 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı. CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (19 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (30 mg, 0.15 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

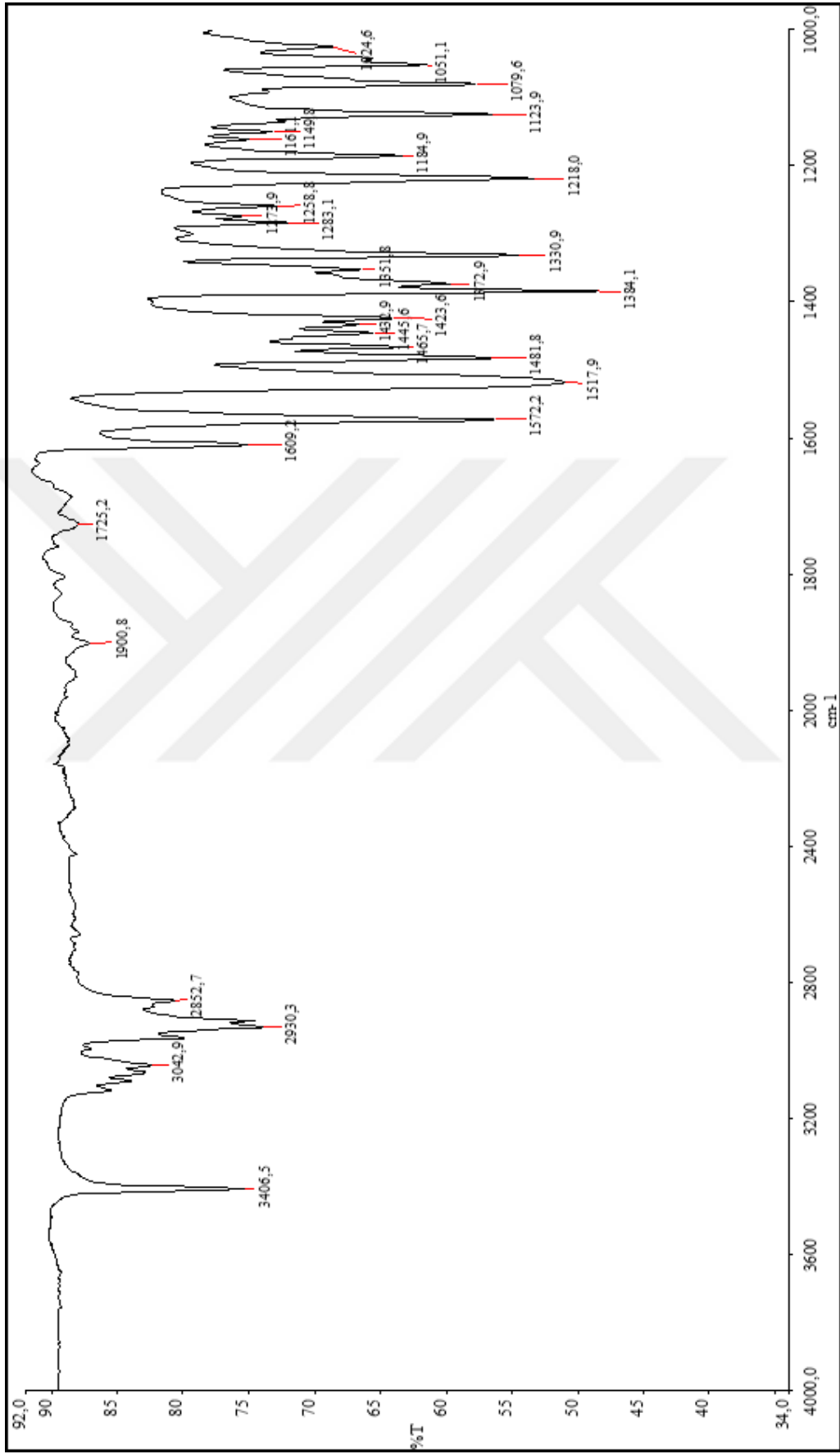
- Sarı renkli katı madde; e.n. 126-127 °C; R<sub>f</sub>: 0.40; verim= % 96.

### 7.3.7.1. Bileşik 9'un Spektral Verileri

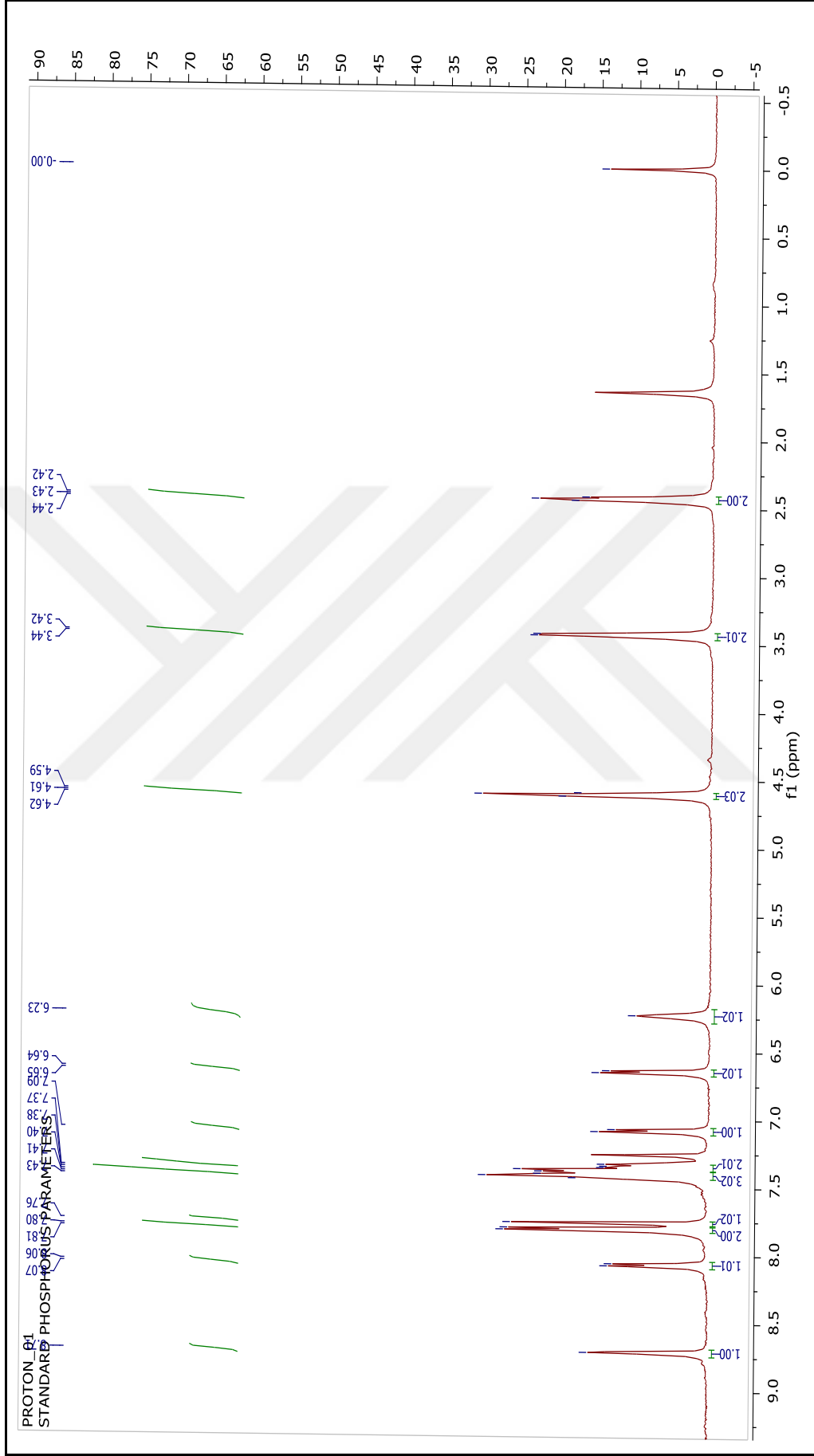
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3406$  (N-H gerilmesi),  $3042$  (aromatik, C-H gerilmesi),  $2930$  (alifatik, C-H gerilmesi),  $1572, 1517$ , (aromatik, C=C gerilmeleri),  $1384$ , (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi),  $1123$  (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , **500 MHz**):**  $\delta$  2.40 – 2.46 (m, 2H), 3.41 – 3.46 (m, 2H), 4.61 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.23 (brs, 1H), 6.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.38 – 7.43 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H) ppm.
- **$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , **125 MHz**):**  $\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $40.0$  ( $\text{NCH}_2$ ),  $48.0$  ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ),  $104.8$  (CH),  $114.4$  (CH),  $119.9$  ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ),  $121.5$  (CH),  $125.7$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $127.7$  (CH),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.7$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $128.8$  ( $2\times\text{CH}$ ),  $130.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $136.1$  (CH),  $138.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $144.3$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $147.0$  (CH),  $147.8$  ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 329.407$ , bulunan  $[\text{M}]^+$ : 329.440.

Tablo 7.3: Bileşik 9'un elementel analizi.

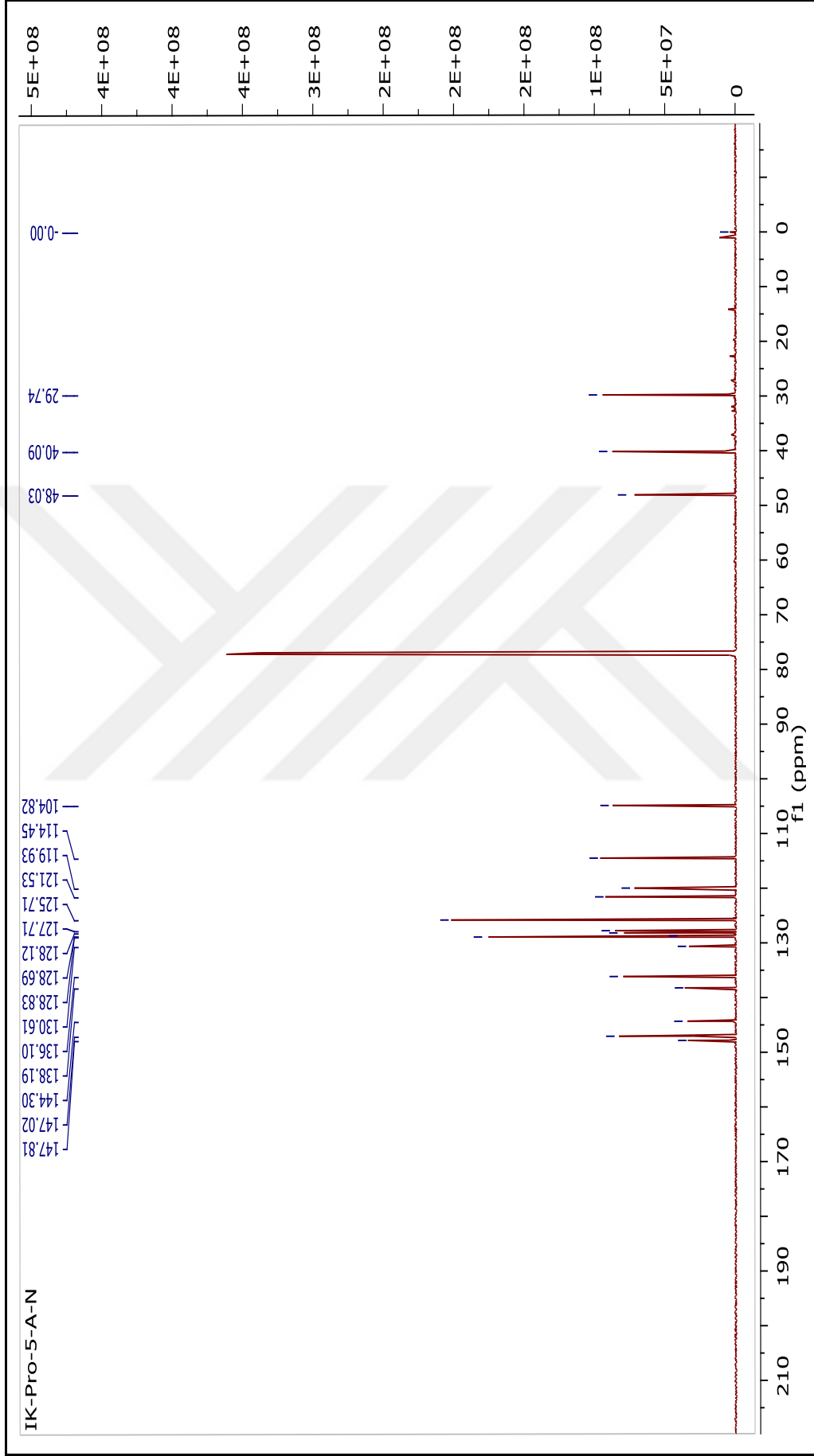
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	72.93	5.82	21.26
Bulunan	72.27	5.85	20.94



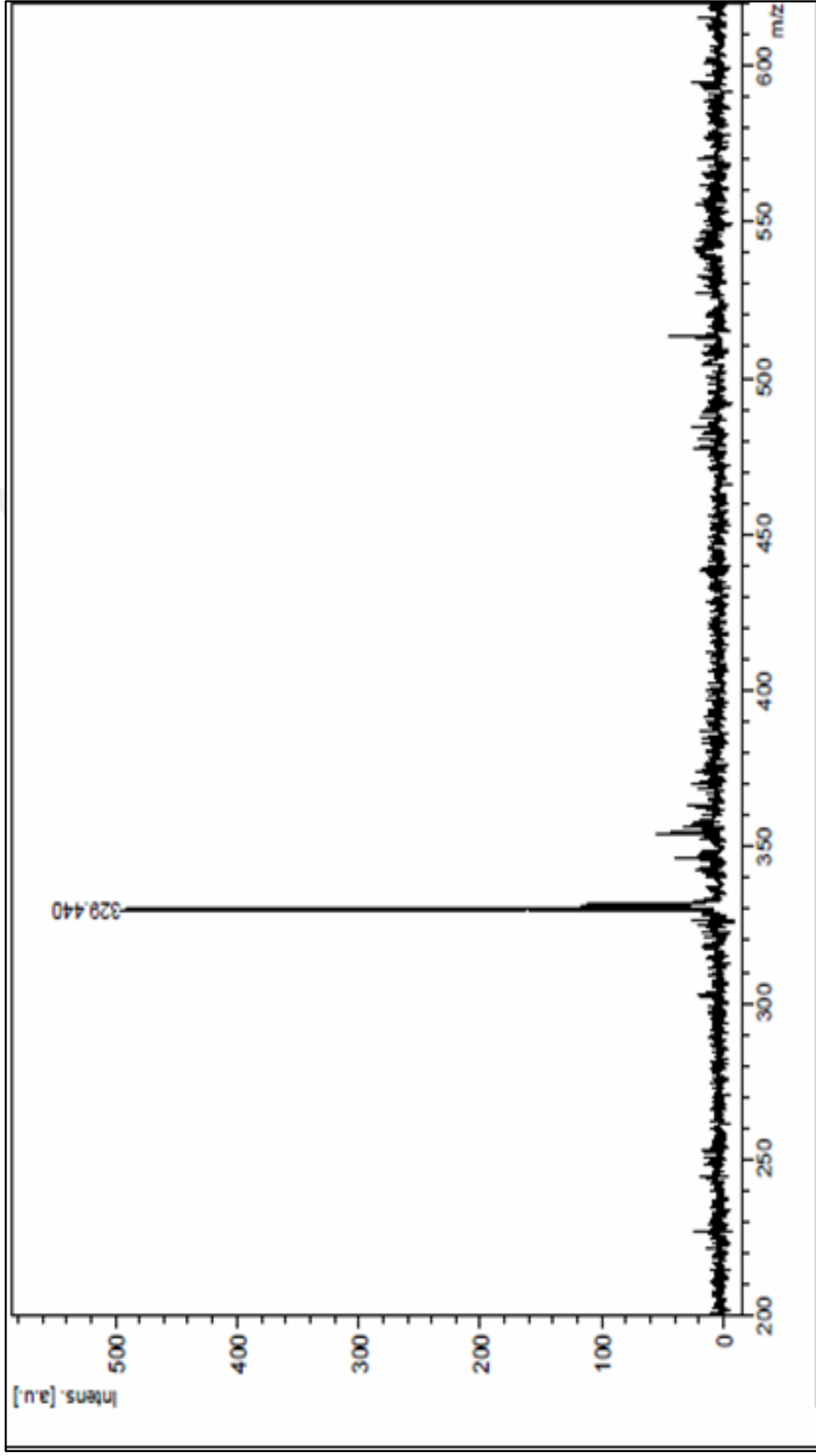
Şekil 7.19: Bileşik 9'un FTIR spektrumu.



Şekil 7.20: Bileşik 9'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

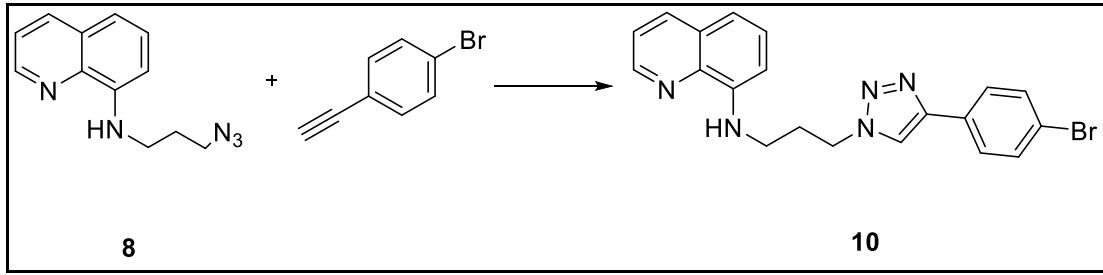


Şekil 7.21: Bileşik 9'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.22: Bileşik 9'un Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.8. *N*-(3-(4-(4-bromofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (10)'in Sentezi



Şekil 7.23: Bileşik 10'un elde reaksiyonu.

**8** (95.5 mg, 0.42 mmol) ve 1-bromo-4-etinilbenzen (81.5 mg, 0.45 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (21 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (33.2 mg, 0.17 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

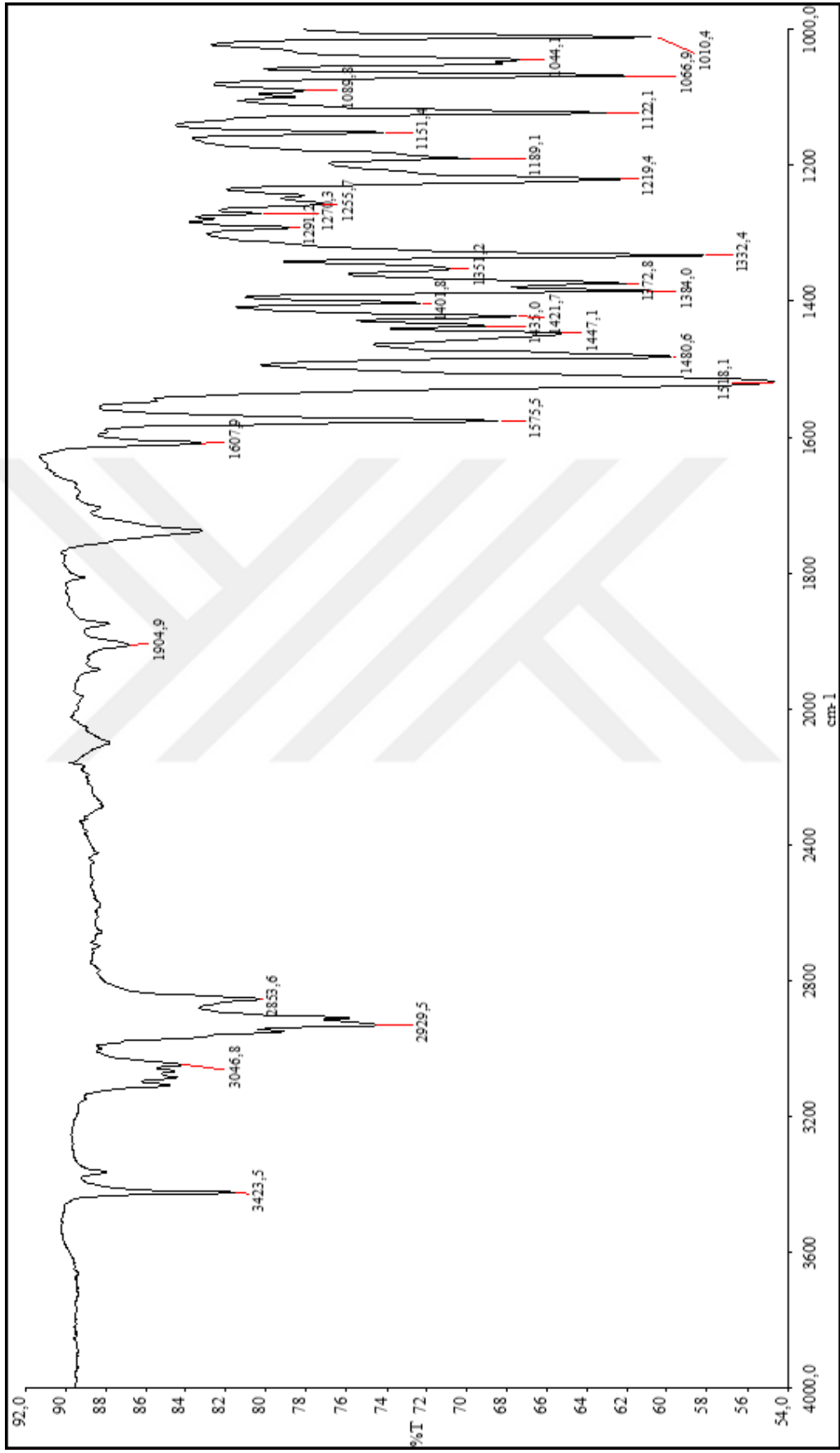
- Sarı renkli kristaller; e.n. 152-153 °C;  $R_f$ : 0.50; verim= % 91.

### 7.3.8.1. Bileşik 10'un Spektral verileri

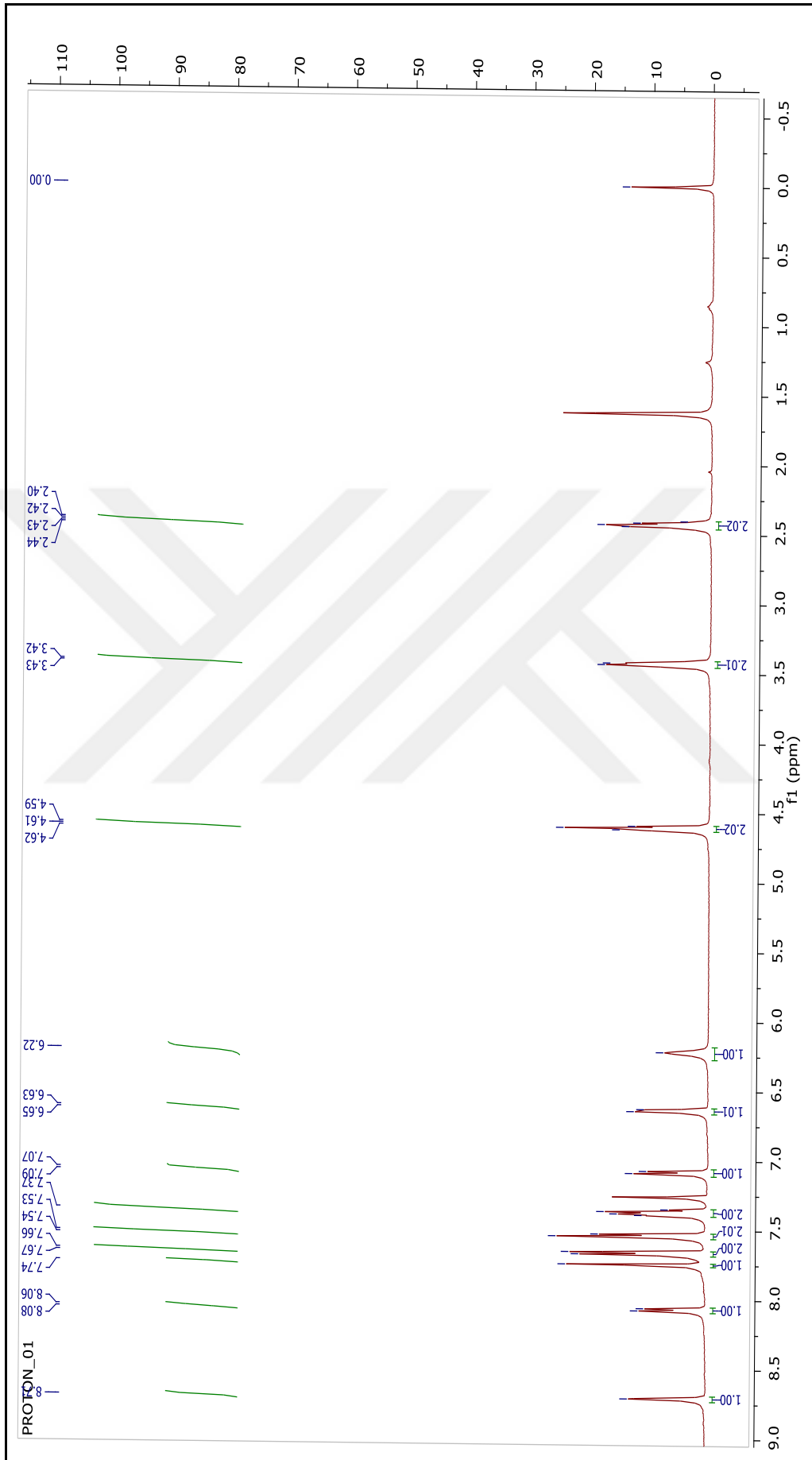
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3423$  (N-H gerilmesi), 3046 (aromatik, C-H gerilmesi), 2929 (alifatik, C-H gerilmesi), 1575, 1518 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1384, (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1122 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.40 – 2.46 (m 2H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 4.61 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.22 (brs, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.71 (s, 1H) ppm.
- **$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.8 (CH), 114.5 (CH), 120.0 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 122.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.2 (2xCH), 127.7 (CH), 128.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.9 (2xCH), 136.1 (CH), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.7 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 147.0 (CH) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 408.303$ , bulunan  $[\text{M}^+\text{H}]^+$ : 409.354.

Tablo 7.4: Bileşik 10'un elementel analizi.

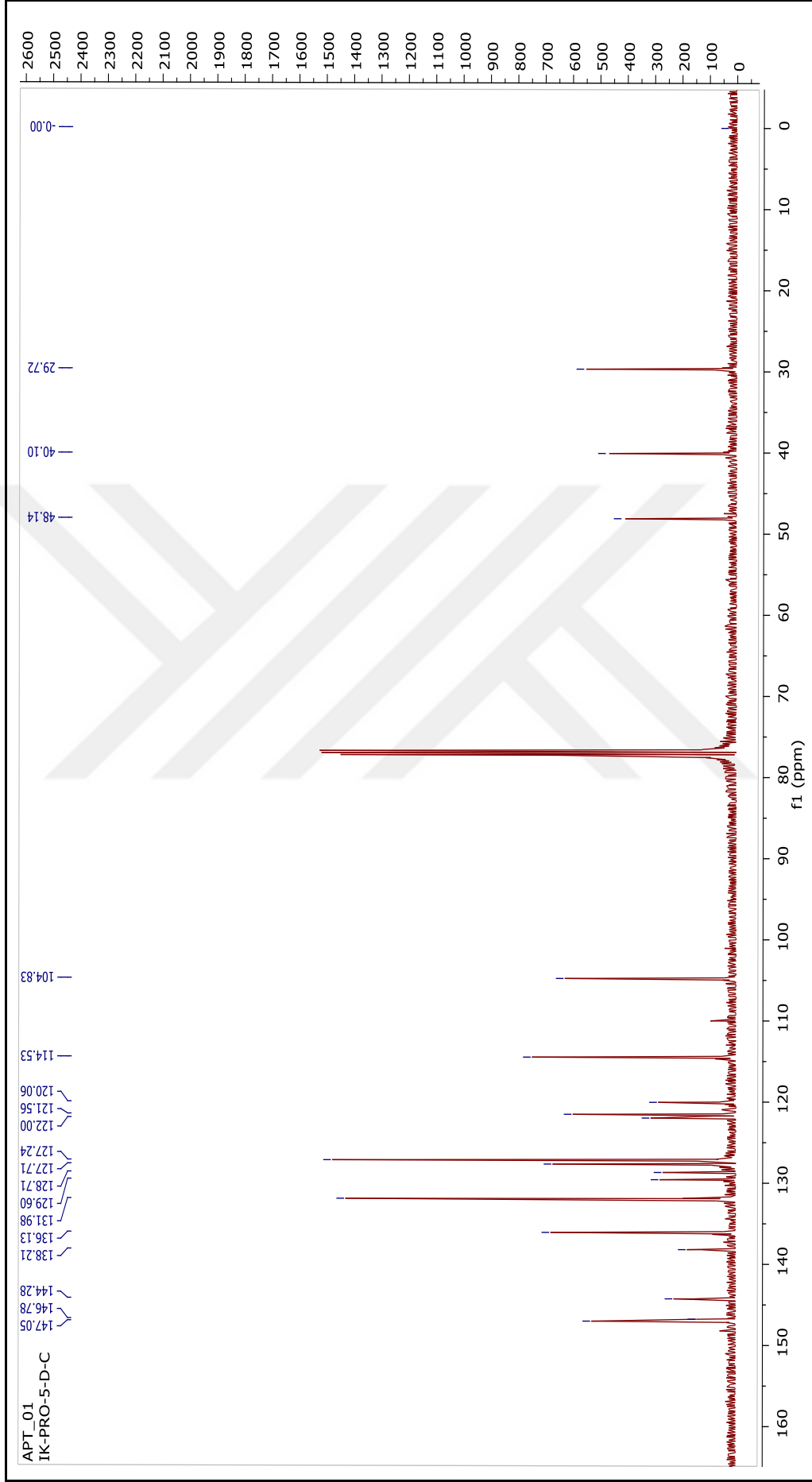
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	58.83	4.44	17.15
Bulunan	58.88	4.56	17.47



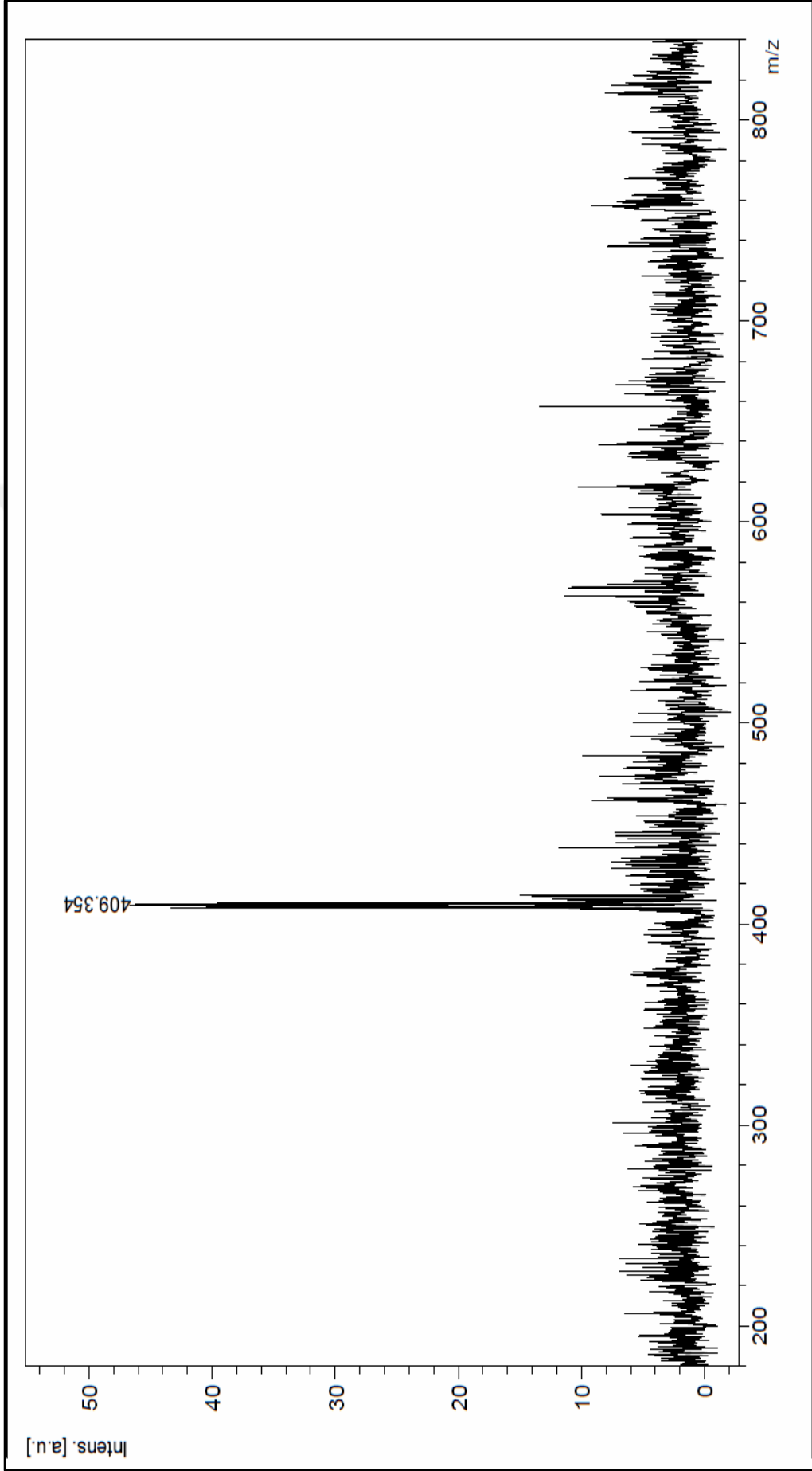
Şekil 7.24: Bileşik 10'un FTIR spektrumu.



Şekil 7.25: Bileşik 10'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

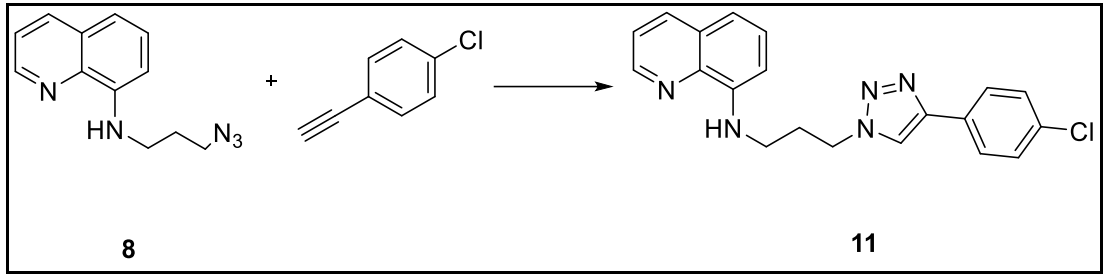


Şekil 7.26: Bileşik 10'un  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.27: Bileşik 10'un Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.9. *N*-(3-(4-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (11)'in Sentezi



Şekil 7.28: Bileşik 11'in elde reaksiyonu.

**8** (95.5 mg, 0.42 mmol) ve 1-kloro-4-etinilbenzen (61.5 mg, 0.45 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (21 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (33.2 mg, 0.17 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:2) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

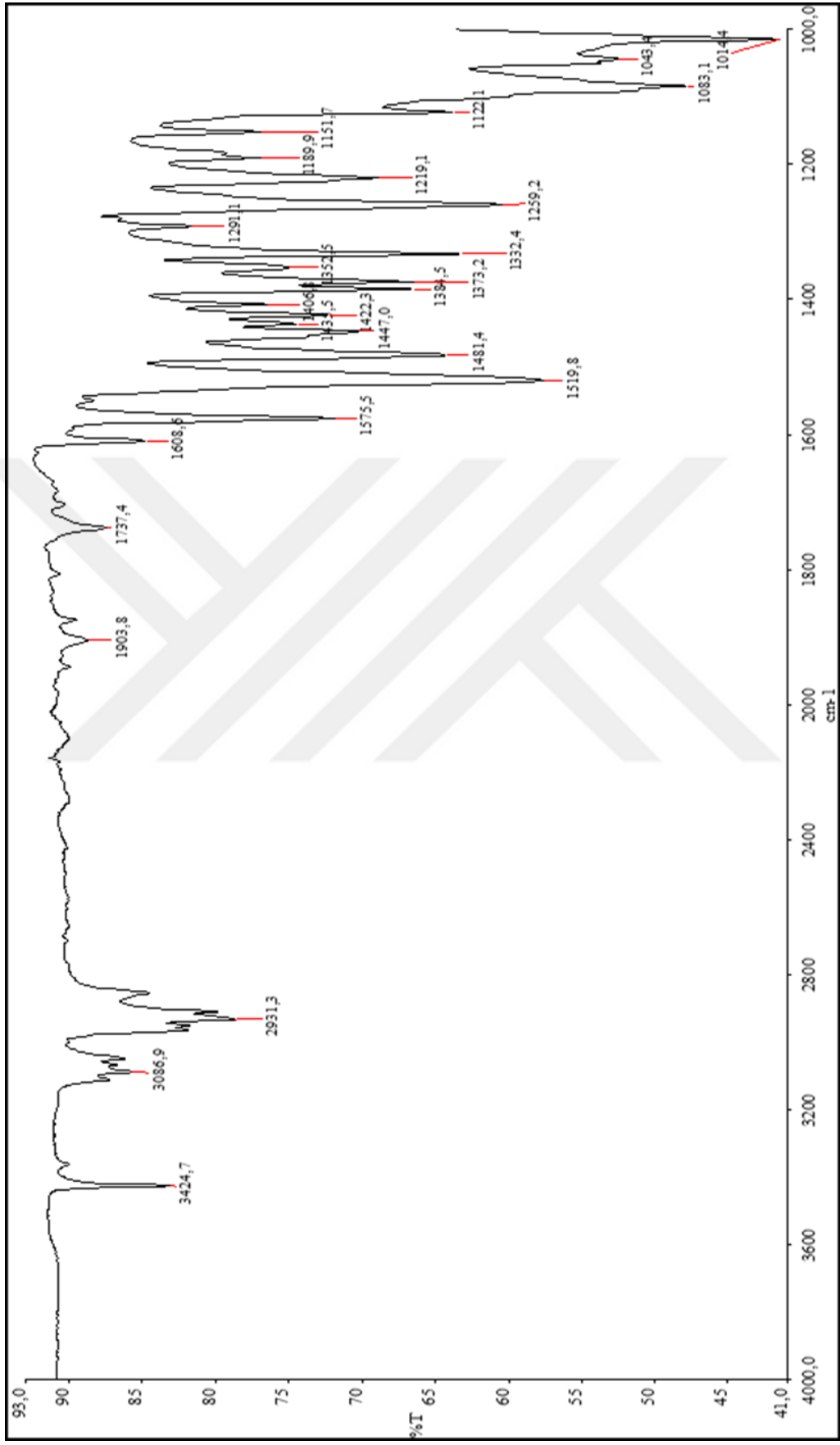
- Sarı renkli katı madde; e.n. 154-155 °C;  $R_f$ : 0.48; verim= % 99.

### 7.3.9.1. Bileşik 11'in Spektral Verileri

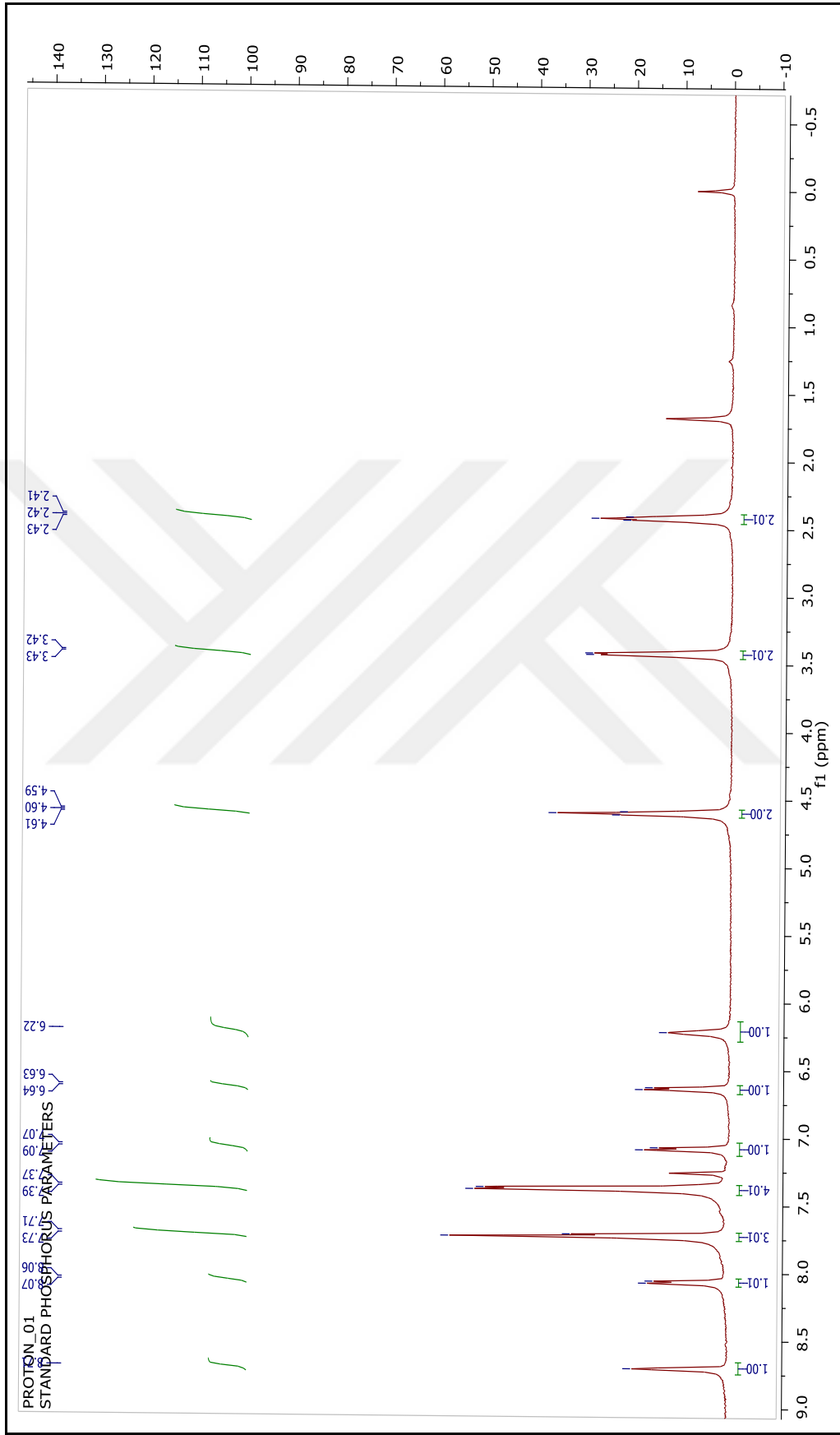
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3424$  (N-H gerilmesi), 3086 (aromatik, C-H gerilmesi), 2931 (alifatik, C-H gerilmesi), 1575, 1519 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1122 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.39 – 2.46 (m, 2H), 3.39 – 3.46 (m, 2H), 4.60 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 6.22 (brs, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34 – 7.42 (m, 4H), 7.70 – 7.76 (m, 3H), 8.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H) ppm.
- **$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.8 (CH), 114.5 (CH), 120.0 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 126.9 (2xCH), 127.6 (CH), 129.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.1 (2xCH), 133.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.1 (CH), 144.2 (CH), 146.7 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 147.0 (CH) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 363.849$ , bulunan  $[\text{M}^+\text{H}]^+$ : 364.202.

Tablo 7.5: Bileşik 11'in elementel analizi.

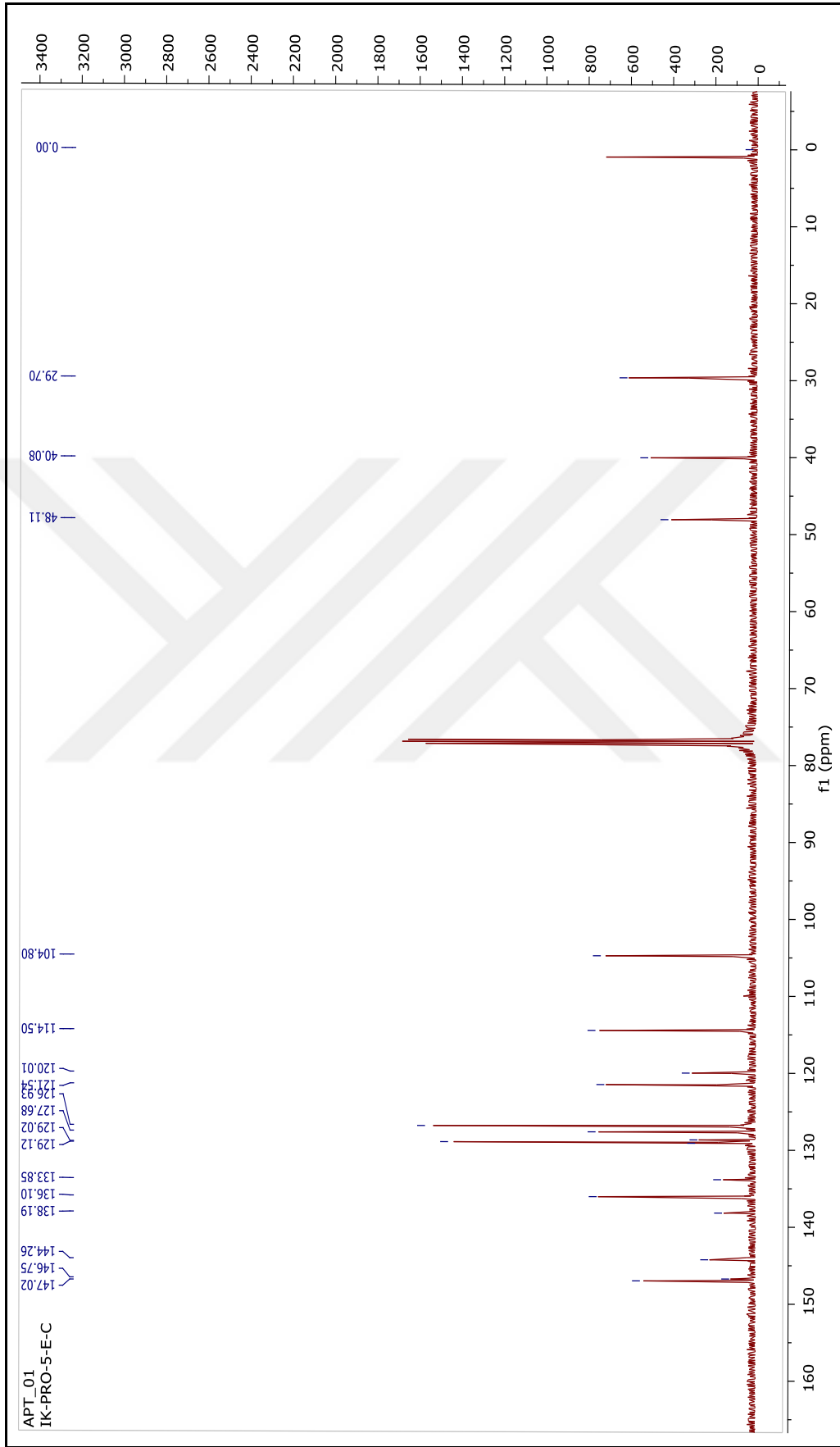
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	66.02	4.99	19.25
Bulunan	66.27	5.12	19.27



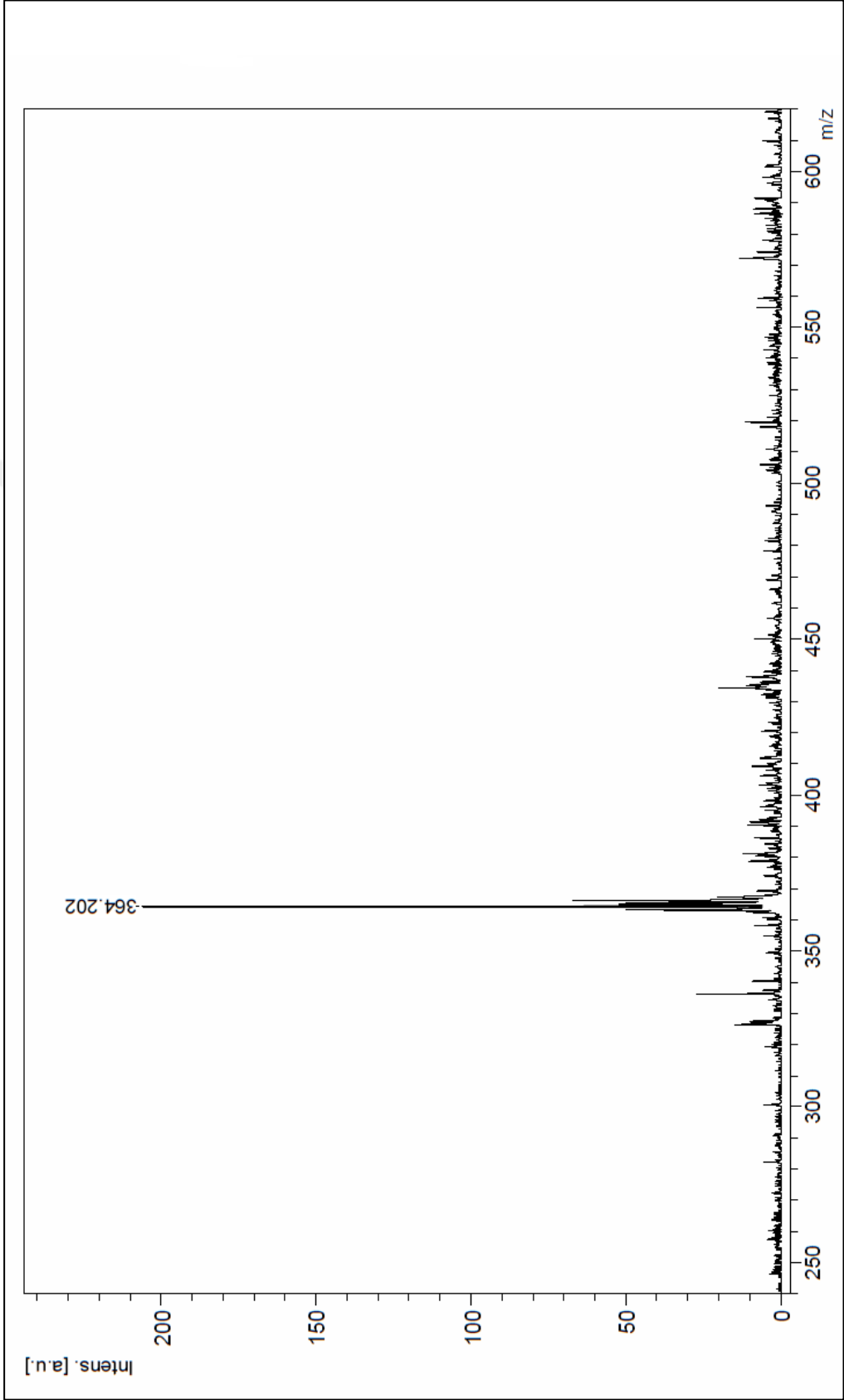
Şekil 7.29: Bileşik 11'in FTIR spektrumu.



Şekil 7.30: Bileşik 11'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

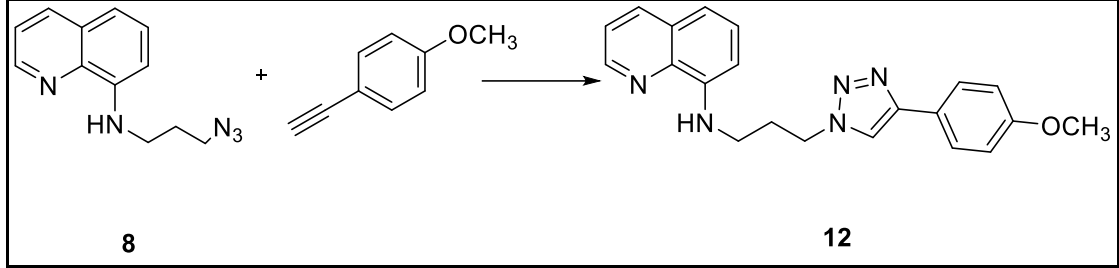


Şekil 7.31: Bileşik 11'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.32: Bileşik 11'in Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.10. *N*-(3-(4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (12)'in Sentezi



Şekil 7.33 Bileşik 12'nin elde reaksiyonu.

**8** (95.5 mg, 0.42 mmol) ve 1-etinil-4-metoksibenzen (59.5 mg, 0.45 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (21 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (33.2 mg, 0.17 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:2) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

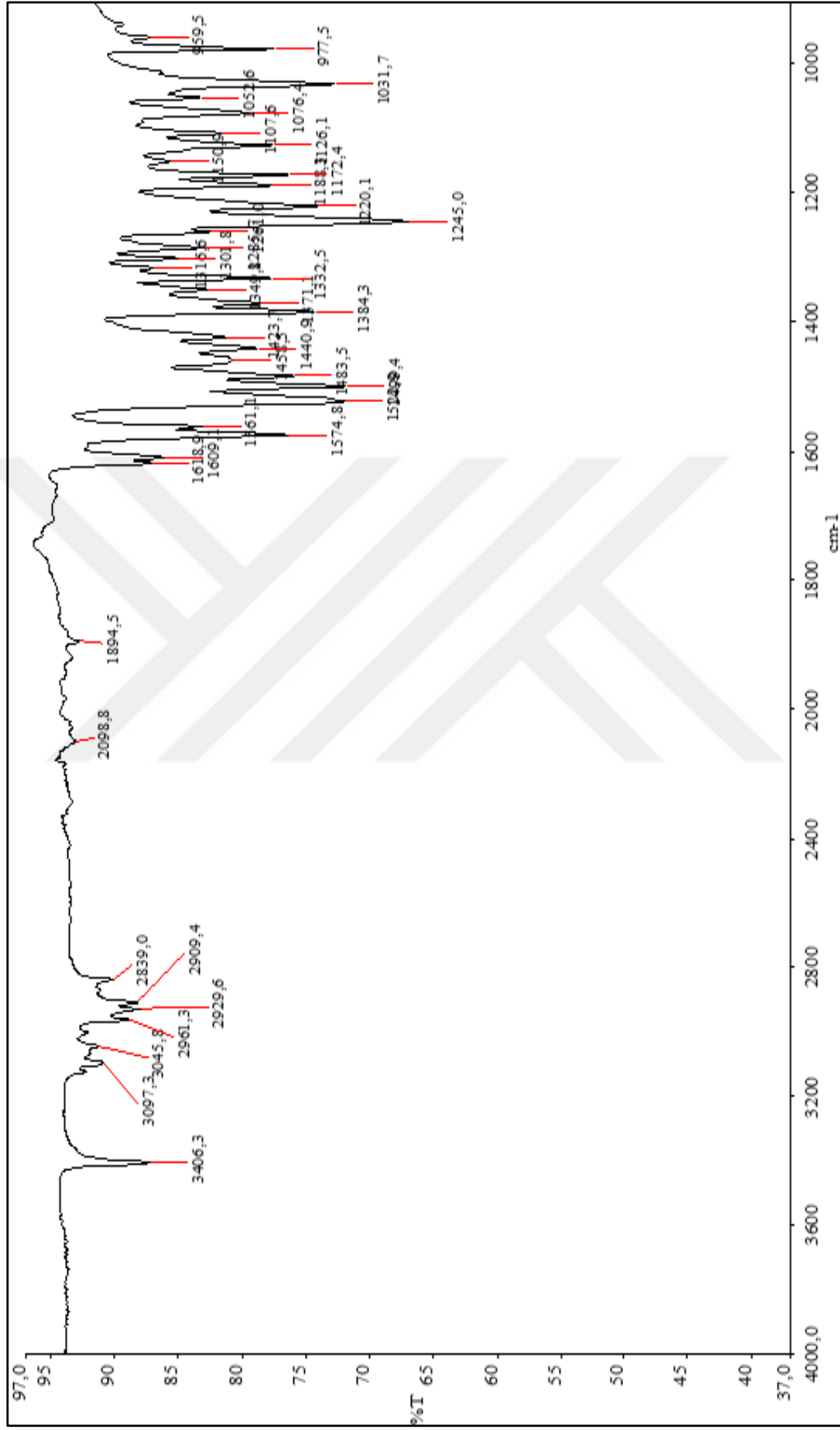
- Sarı renkli katı madde; e.n. 150-151 °C;  $R_f$ : 0.47; verim= % 98.

### 7.3.10.1. Bileşik 12'nin Spektral Verileri

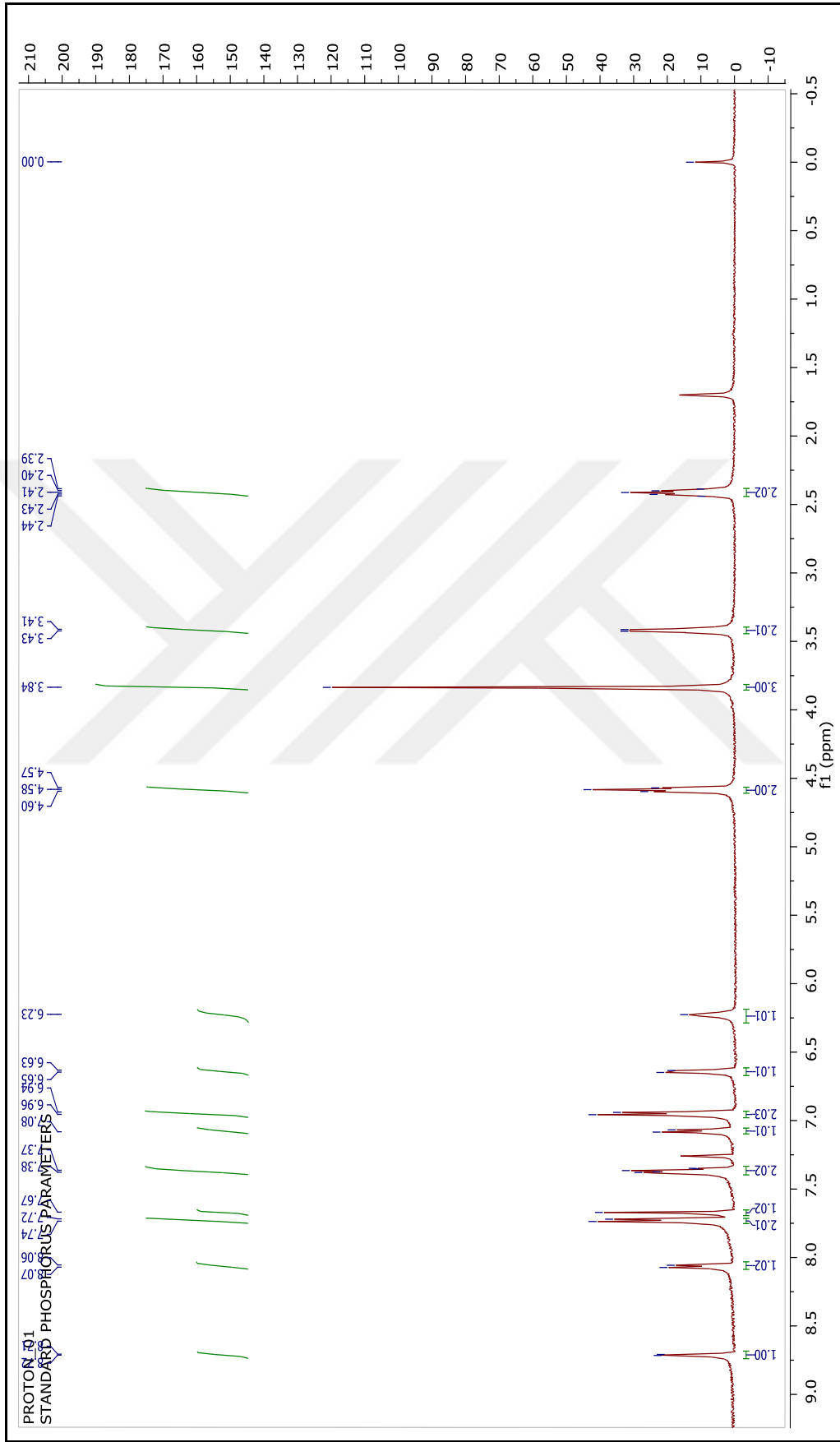
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3406$  (N-H gerilmesi), 3097, 3045 (aromatik, C-H gerilmeleri), 2961, 2929, 2909 (alifatik, C-H gerilmeleri), 1574, 1522 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1172 (C-N gerilmesi), 1031 (C-O gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.38 – 2.44 (m, 2H), 3.40 – 3.44 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.58 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.23 (brs, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H) ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 104.8 (CH), 114.2 (2xCH), 114.4 (CH), 119.1 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 123.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.0 (2xCH), 127.7 (CH), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 (CH), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.0 (CH), 147.6 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 159.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 359.433$ , bulunan  $[\text{M}^+\text{H}]^+$ : 360.137.

Tablo 7.6: Bileşik 12'nin elementel analizi.

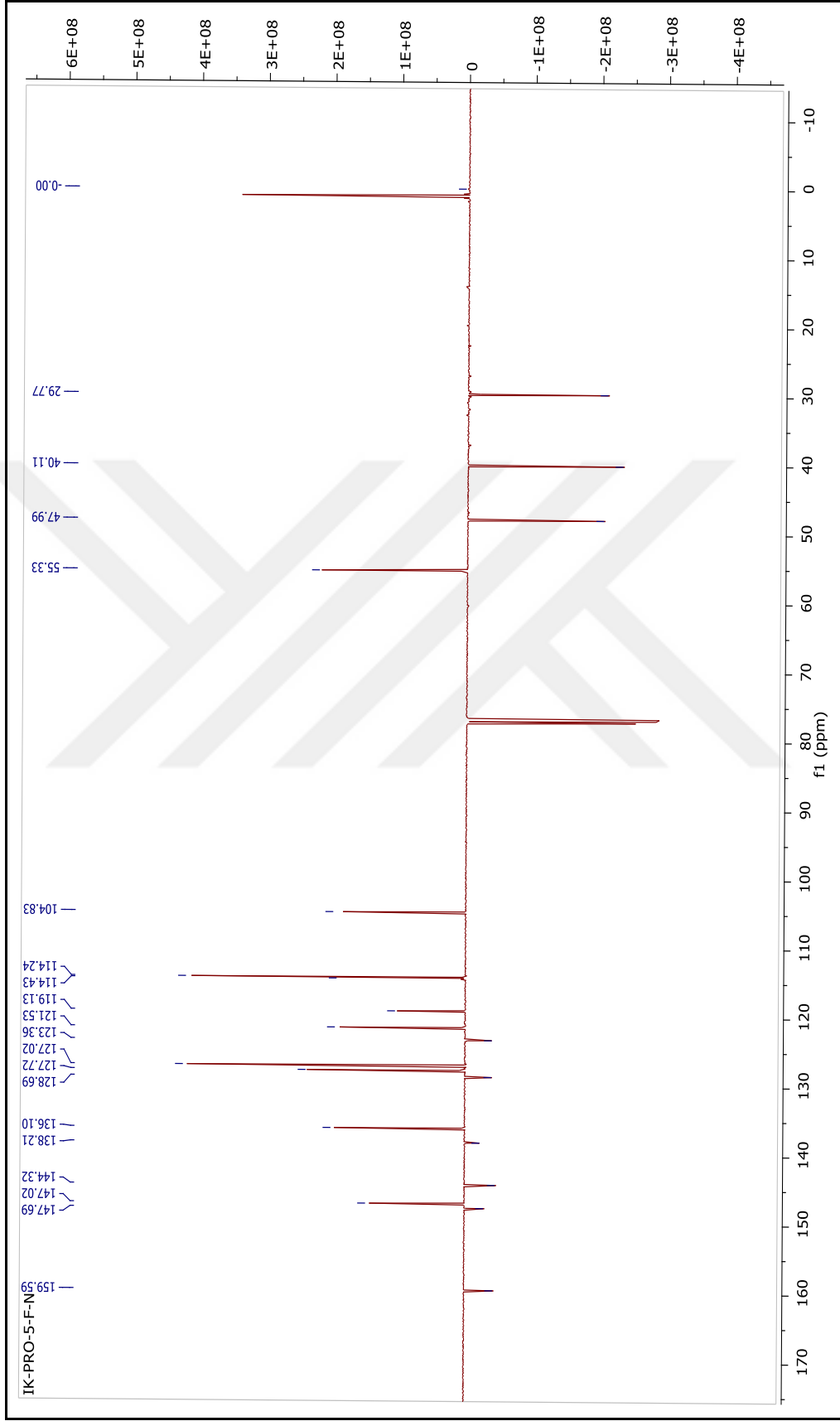
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	70.17	5.89	19.48
Bulunan	69.82	5.85	19.12



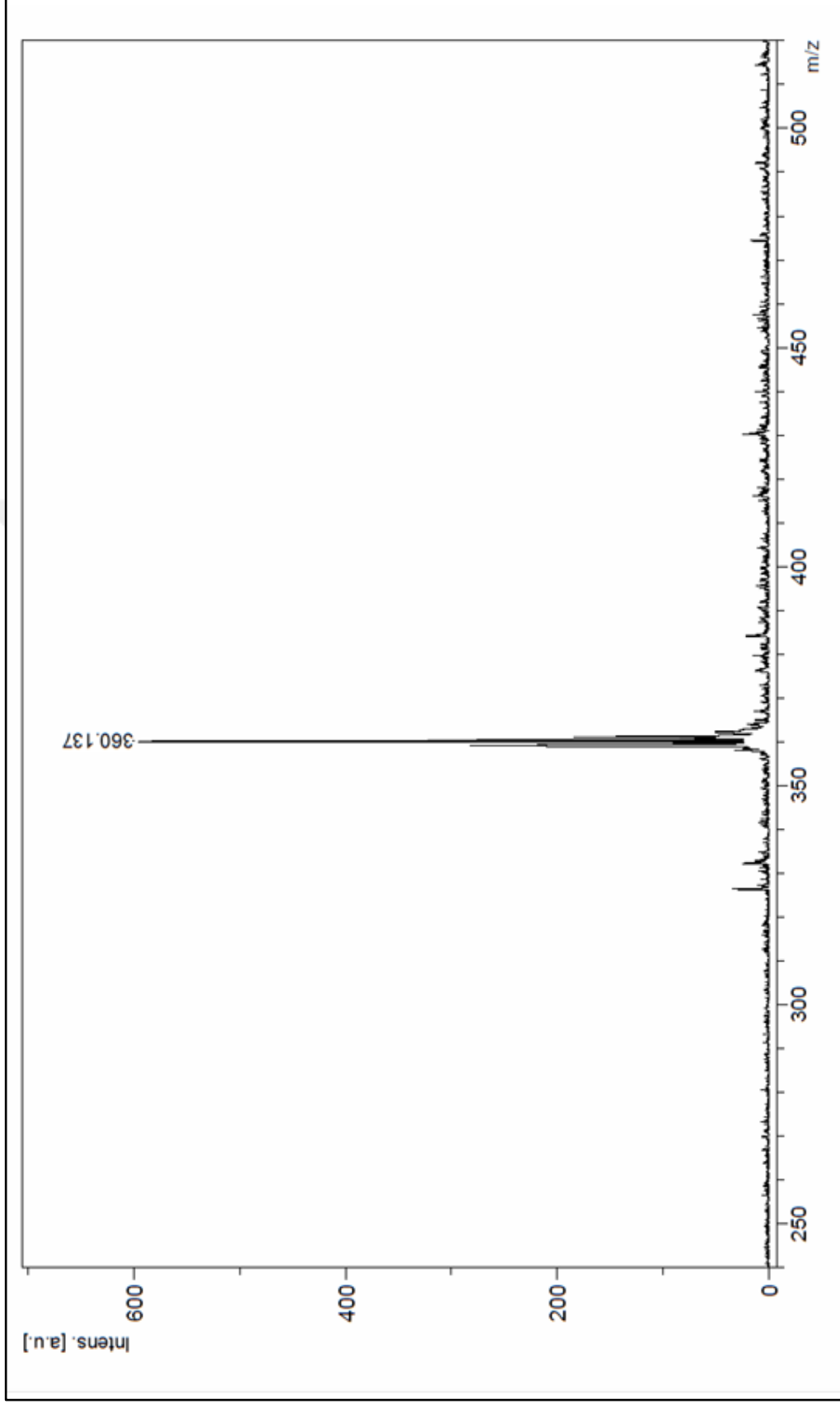
Şekil 7.34: Bileşik 12'nin FTIR spektrumu.



Şekil 7.35: Bileşik 12'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

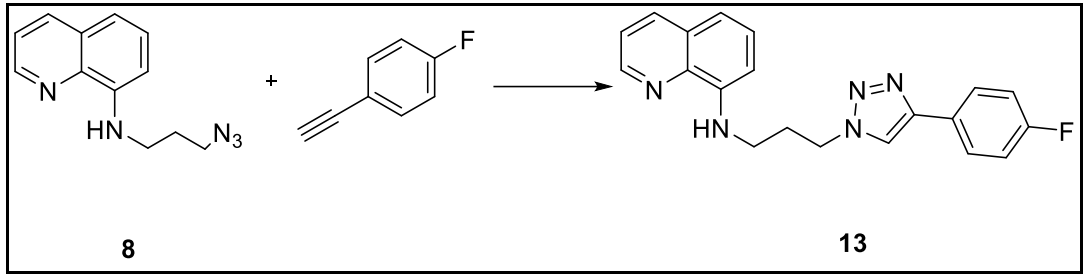


Şekil 7.36: Bileşik 12'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.37: Bileşik 12'nin Malldi-MS spektrumu.

### 7.3.11. N-(3-(4-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (13)'in Sentezi



Şekil 7.38: Bileşik 13'ün elde reaksiyonu.

**8** (95.5 mg, 0.42 mmol) ve 1-etinil-4-florobenzen (54 mg, 0.45 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (21 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (33.2 mg, 0.17 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

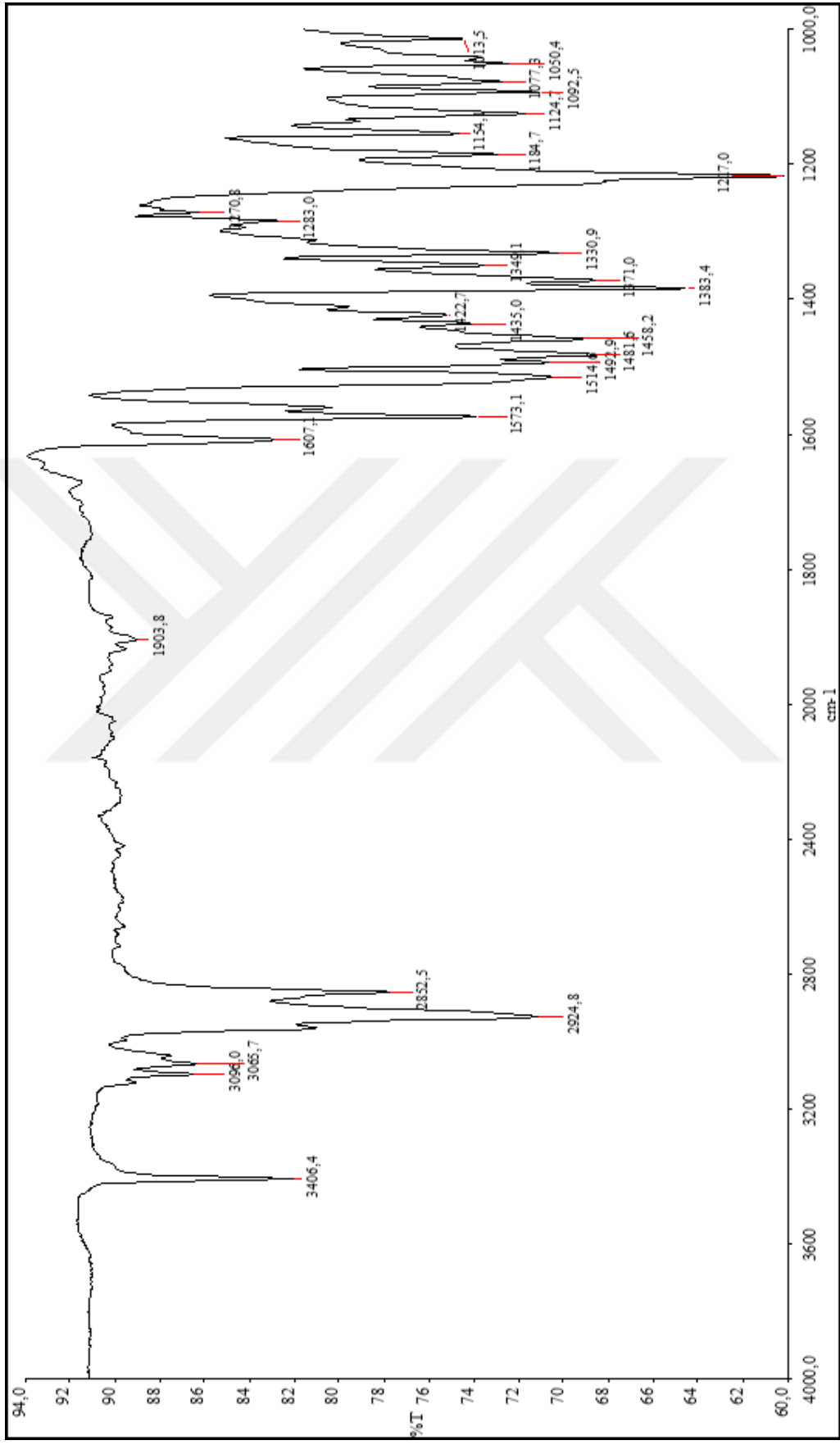
- Sarı renkli katı madde; e.n. 146-147 °C;  $R_f$ : 0.40; verim= % 83.

### 7.3.11.1. Bileşik 13'ün Spektral Verileri

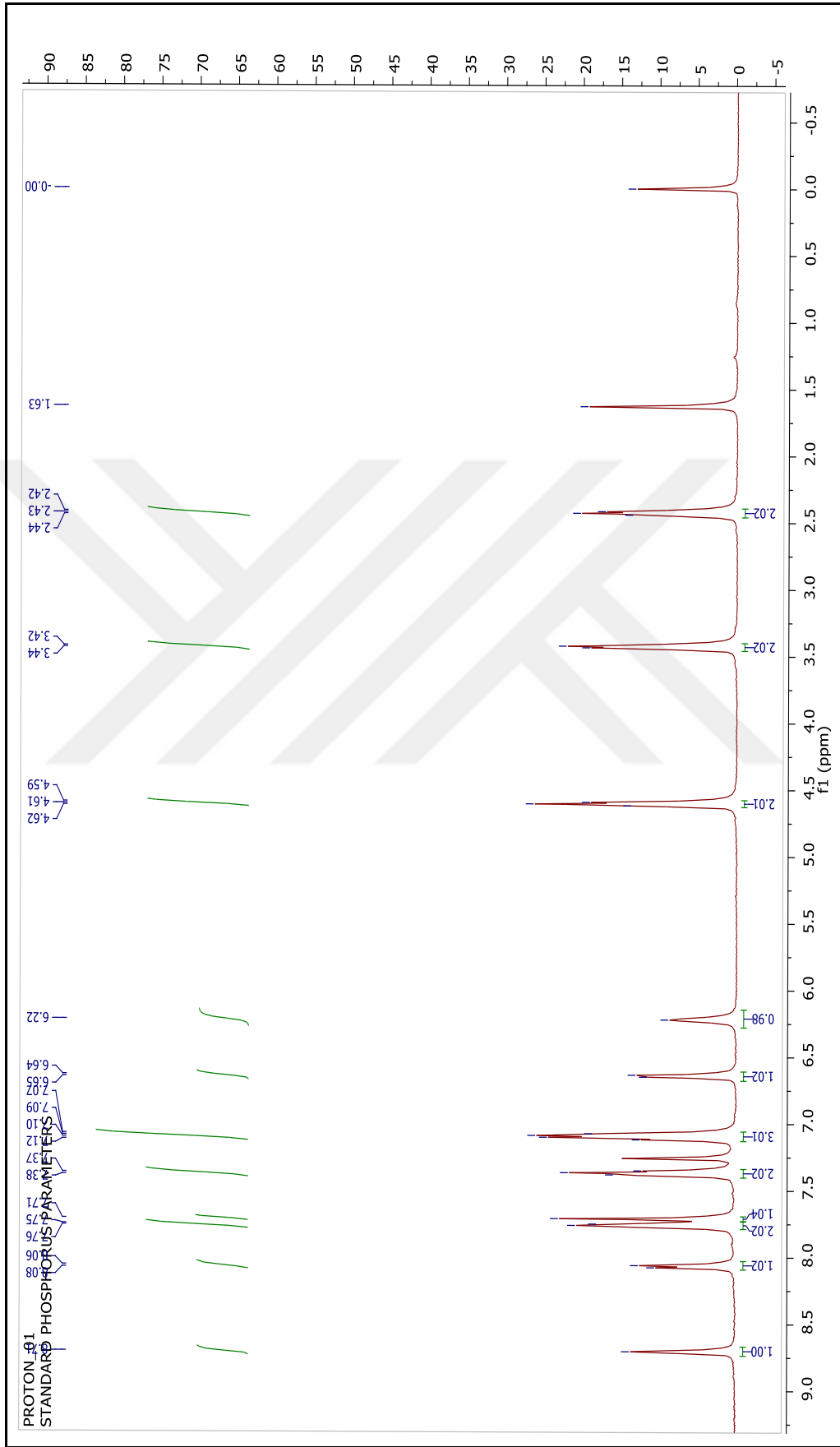
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3406$  (N-H gerilmesi), 3096, 3065 (aromatik, C-H gerilmeleri), 2924 (alifatik, C-H gerilmesi), 1573, 1514 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1383 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1124 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.39 – 2.46 (m, 2H), 3.40 – 3.46 (m, 2H), 4.61 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.22 (brs, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.06 – 7.13 (m, 3H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.73 – 7.79 (m, 2H), 8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H) ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.0 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.8 (CH), 114.4 (CH), 115.7 (2xCH), 115.8 (2xCH), 119.6 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 127.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 127.7 (CH), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 (CH), 138.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.0 (CH), 163.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 347.398$ , bulunan  $[\text{M}^+\text{+H}]^+$ : 348.374.

Tablo 7.7: Bileşik 13'ün elementel analizi.

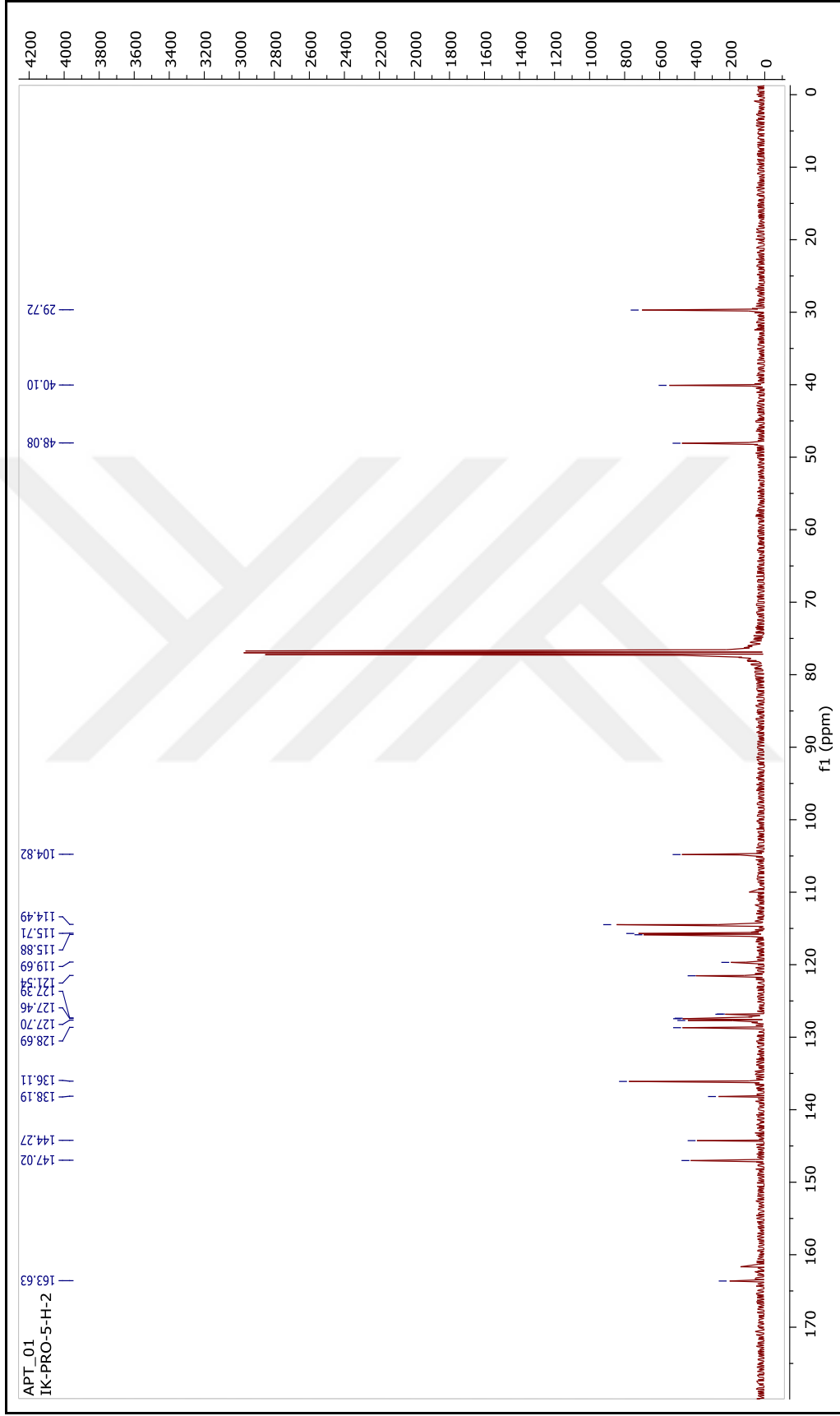
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	69.15	5.22	20.16
Bulunan	68.86	5.22	19.83



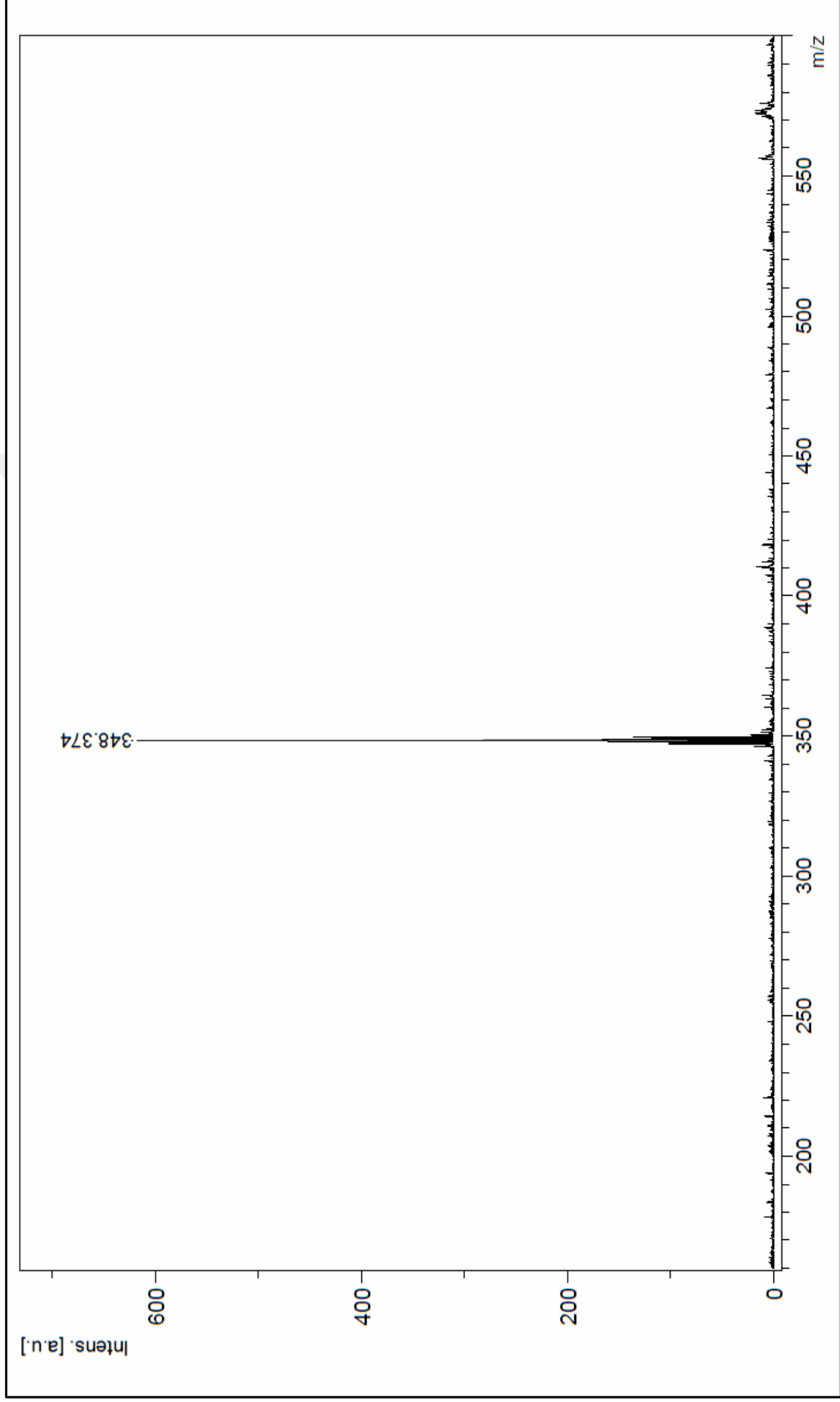
Şekil 7.39: Bileşik 13'ün FTIR spektrumu.



Şekil 7.40: Bileşik 13'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

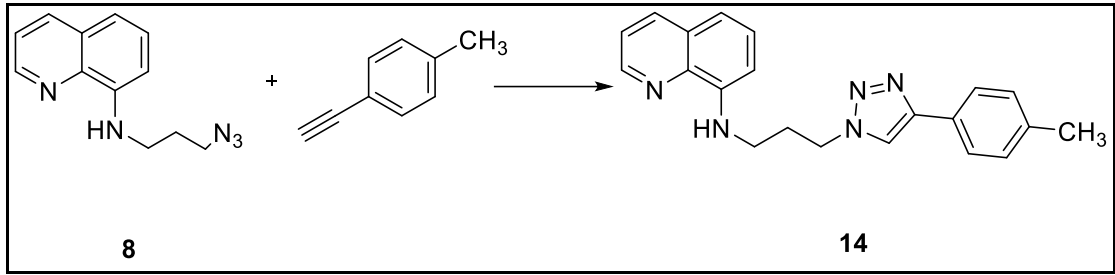


Şekil 7.41: Bileşik 13'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.42: Bileşik 13'ün MALDI-MS spektrumu.

### 7.3.12. *N*-(3-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (14)'in Sentezi



Şekil 7.43: Bileşik 14'ün elde reaksiyonu

**8** (95.5 mg, 0.42 mmol) ve 1-etinil-4-metilbenzen (52.2 mg, 0.45 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (21 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (33.2 mg, 0.17 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, *n*-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

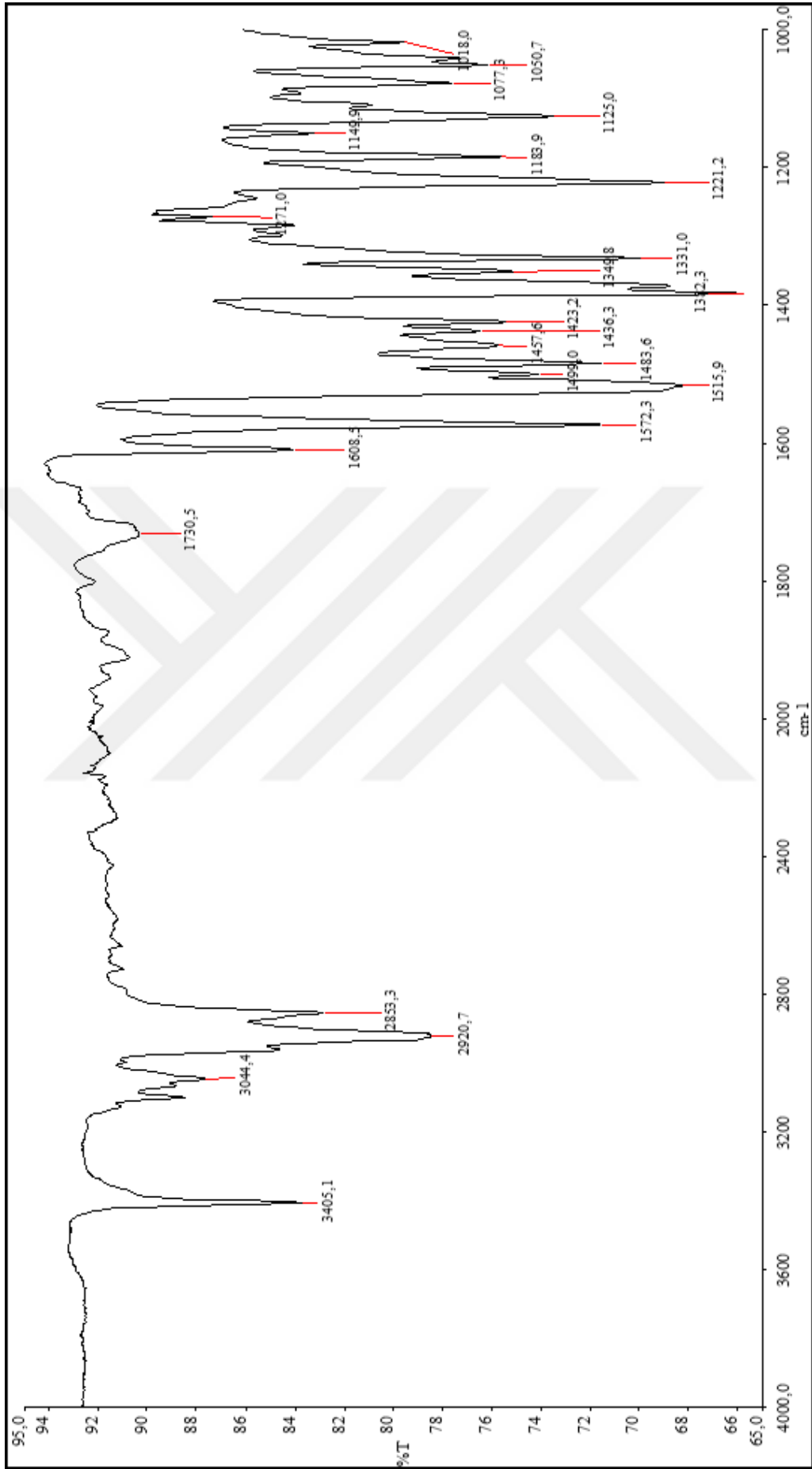
- Sarı renkli katı madde; e.n. 119-120 °C;  $R_f$ : 0.48; verim= % 85.

### 7.3.12.1. Bileşik 14'ün Spektral Verileri

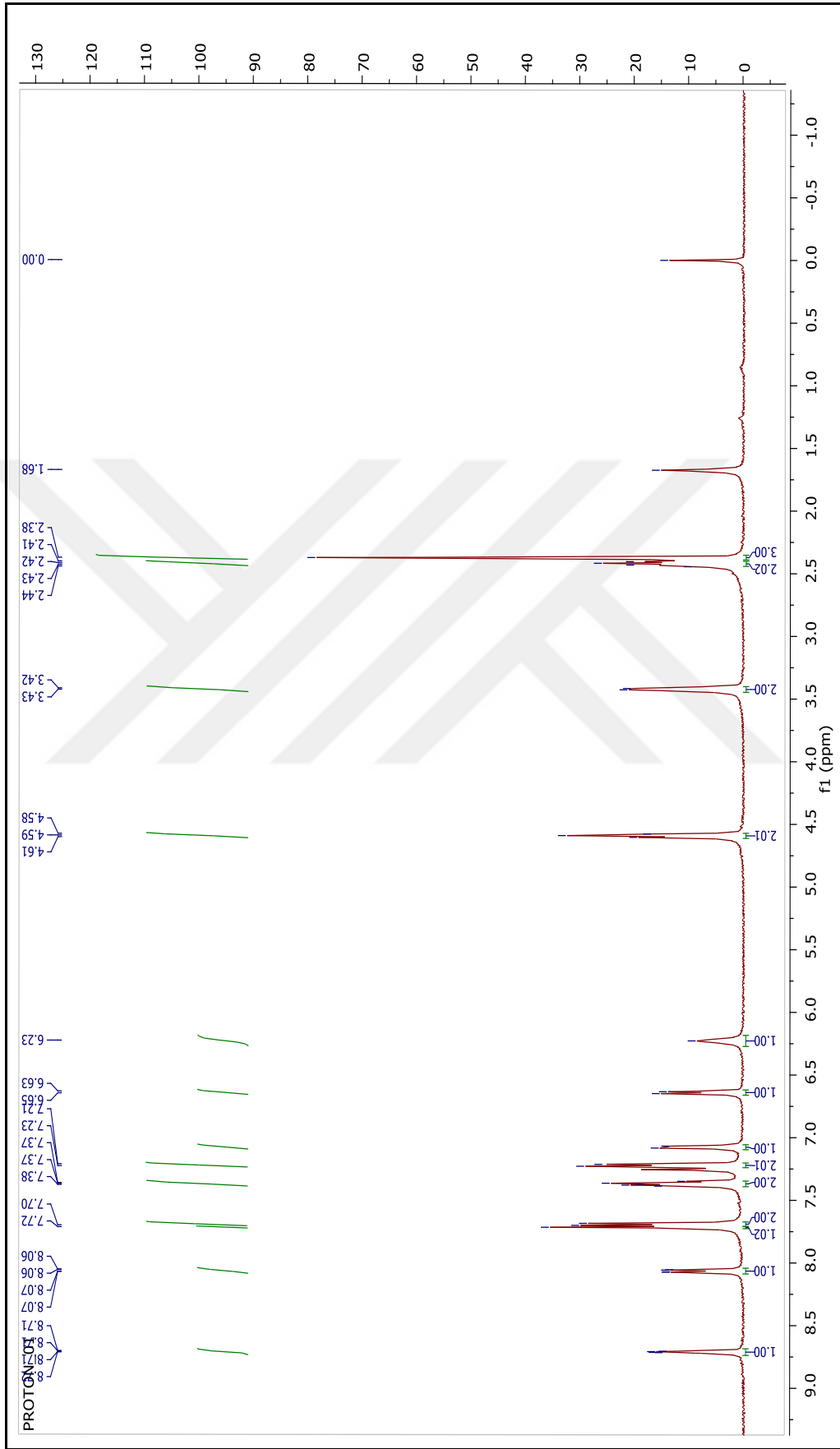
- **FTIR (ATR):**  $\nu=$  3405 (N-H gerilmesi), 3044 (aromatik, C-H gerilmesi), 2920 (alifatik, C-H gerilmesi), 1572, 1515 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1382 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1125 (C-N gerilmeleri)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.38 (s, 3H), 2.40 – 2.44 (m, 2H), 3.40 – 3.45 (m, 2H), 4.59 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.23 (brs, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.35 – 7.39 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H) ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta=$  21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.8 (CH), 114.4 (CH), 119.5 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 125.6 (2xCH), 127.7 (CH), 127.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.5 (2xCH), 136.1 (CH), 137.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 147.0 (CH), 147.8 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 343.434$ , bulunan  $[\text{M}^+\text{H}]^+$ : 344.625.

Tablo 7.8: Bileşik 14'ün elementel analizi.

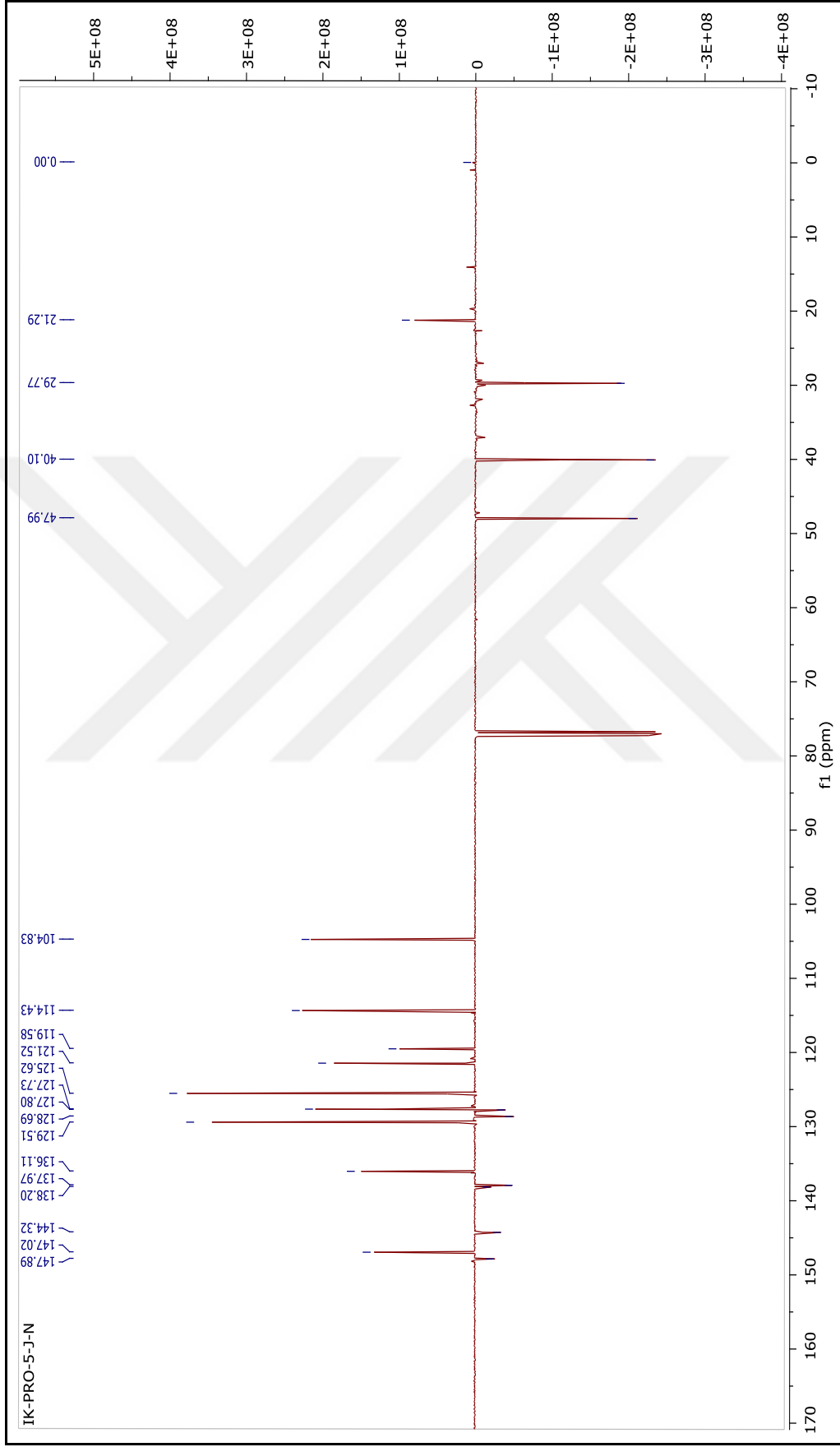
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	73.44	6.16	20.39
Bulunan	73.18	6.09	20.10



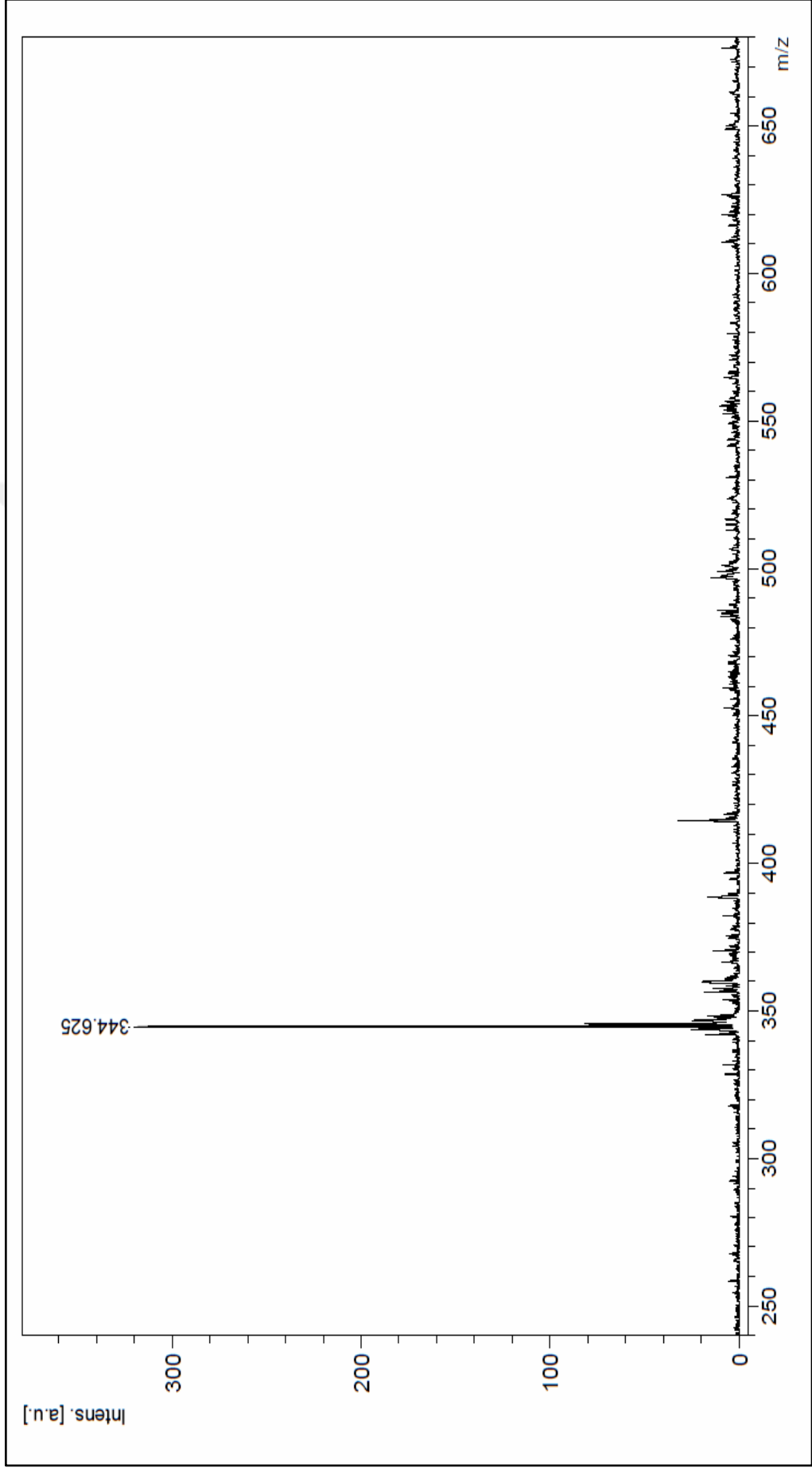
Şekil 7.44: Bileşik 14'ün FTIR spektrumu.



Şekil 7.45: Bileşik 14'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

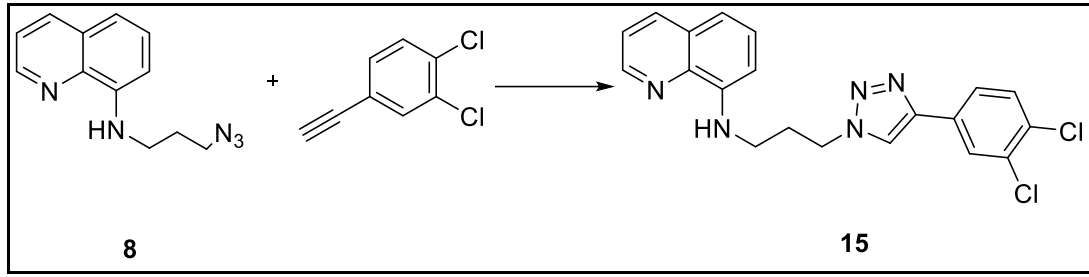


Şekil 7.46: Bileşik 14'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.47: Bileşik 14'ün Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.13. N-(3-(4-(3,4-diklorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (15)'in Sentezi



Şekil 7.48: Bileşik 15'in elde reaksiyonu.

**8** (95.5 mg, 0.42 mmol) ve 3,4-diklorofenilasetilen (76.9 mg, 0.45 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (21 mg, 0.08 mmol) ve sodyum askorbat (33.2 mg, 0.17 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat  $60^\circ\text{C}$  sıcaklıkta karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

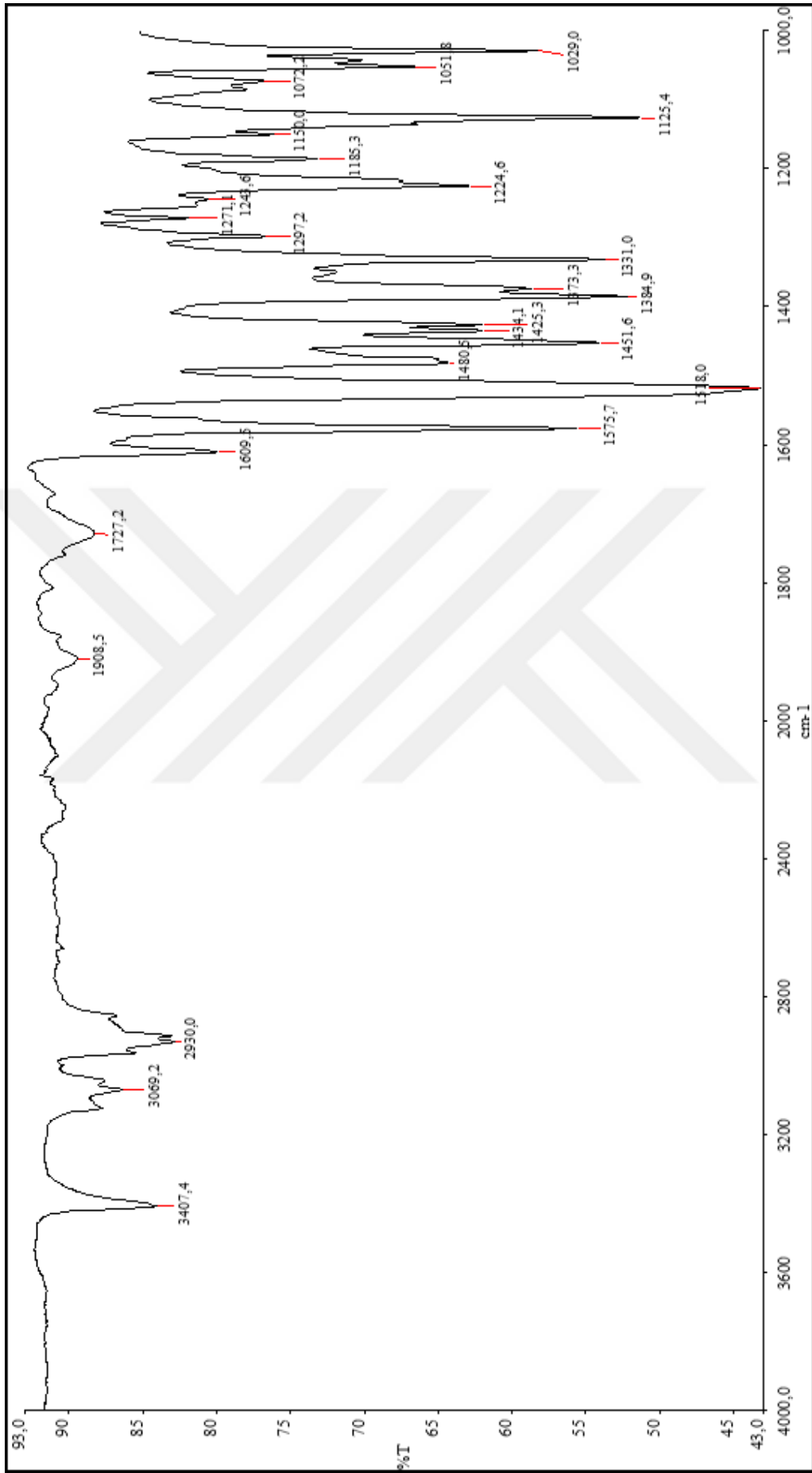
- Sarı renkli katı madde; e.n.  $116-117^\circ\text{C}$ ;  $R_f$ : 0.45; verim= % 85.

### 7.3.13.1. Bileşik 15'in Spektral Verileri

- **FTIR (ATR):**  $\nu=$  3407 (N-H gerilmesi), 3069 (aromatik, C-H gerilmesi), 2930 (alifatik, C-H gerilmesi), 1575, 1518 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1125 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.40 – 2.46 (m, 2H), 3.43 (brs, 2H), 4.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.21 (brs, 1H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.40 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.70 (brs, 1H) ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta=$  29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 48.2 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.7 (CH), 114.5 (CH), 120.4 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 124.8 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.8 (CH), 131.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 (CH), 138.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.6 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ), 147.0 (CH) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 398.291$ , bulunan  $[\text{M}]^+$ : 398.163.

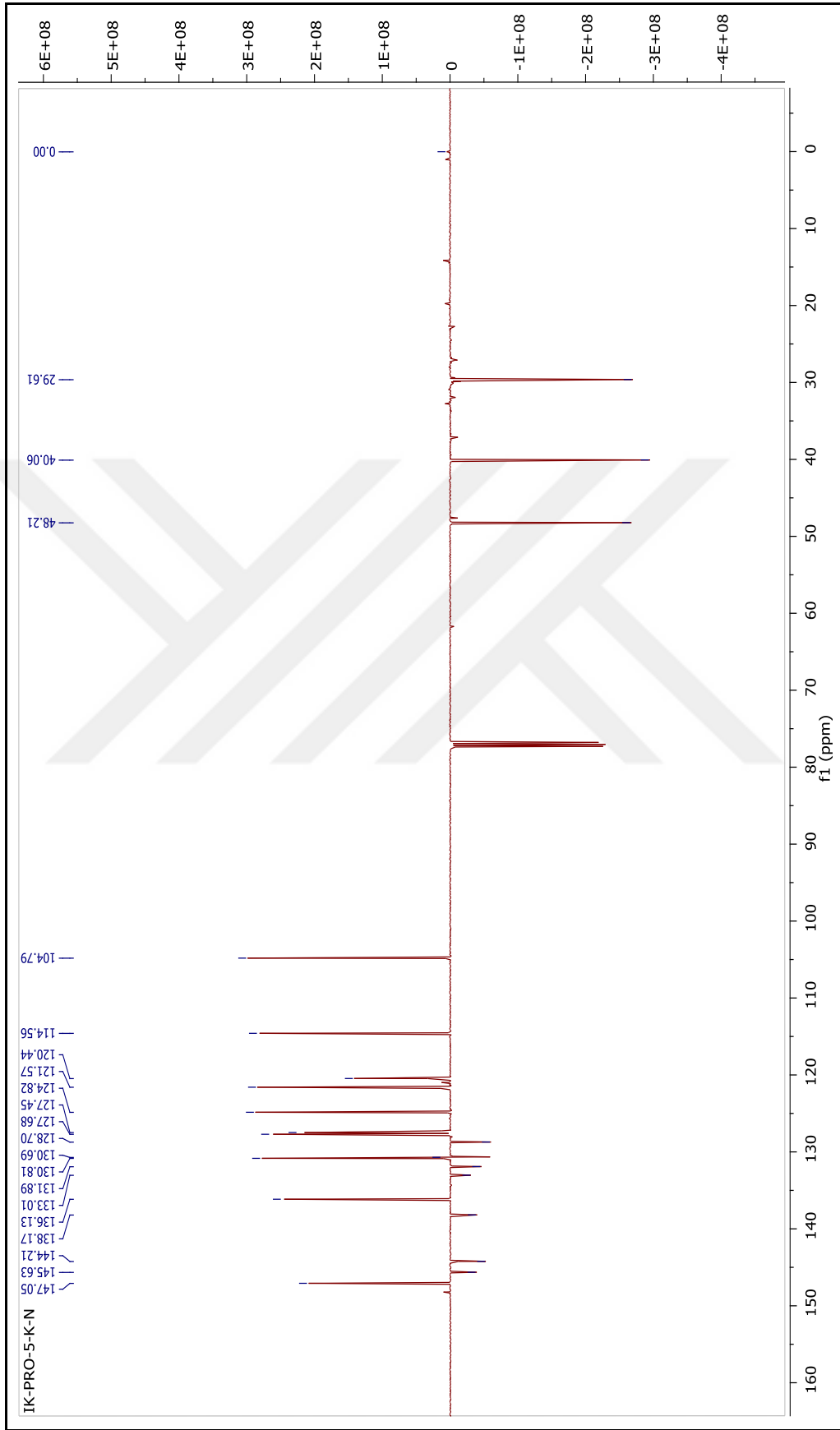
Tablo 7.9: Bileşik 15'in elementel analizi.

Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	60.31	4.30	17.58
Bulunan	60.23	4.32	17.20

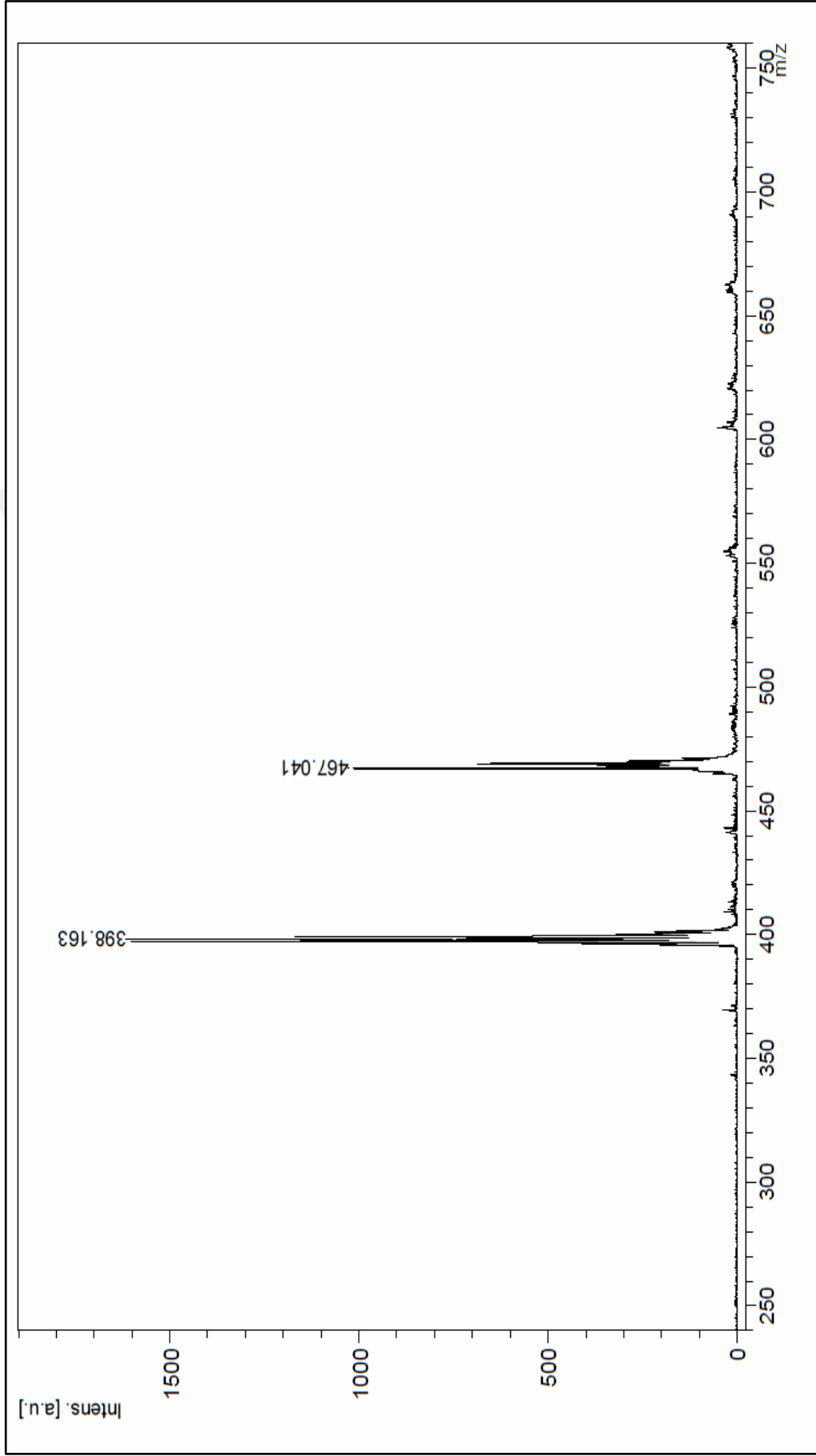


Şekil 7.49: Bileşik 15'in FTIR spektrumu.



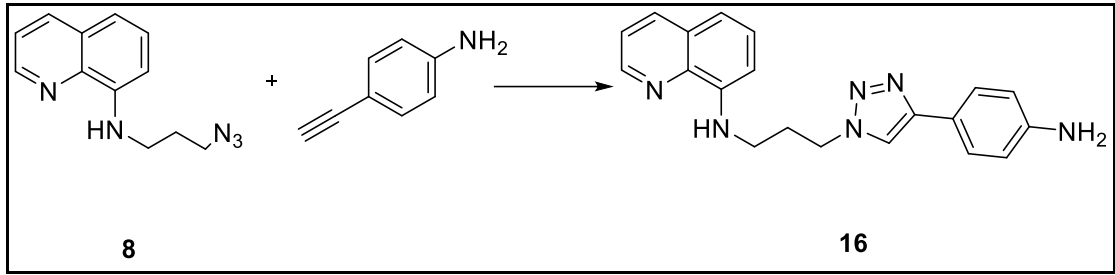


Şekil 7.51: Bileşik 15'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.52: Bileşik 15'in Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.14. N-(3-(4-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (16)'in Sentezi



Şekil 7.53: Bileşik 16'nın elde reaksiyonu.

**8** (179.5 mg, 0.79 mmol) ve 4-etinil anilin (99.5 mg, 0.85 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı. CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (39.5 mg, 0.16 mmol) ve sodyum askorbat (62.5 mg, 0.32 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:2) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

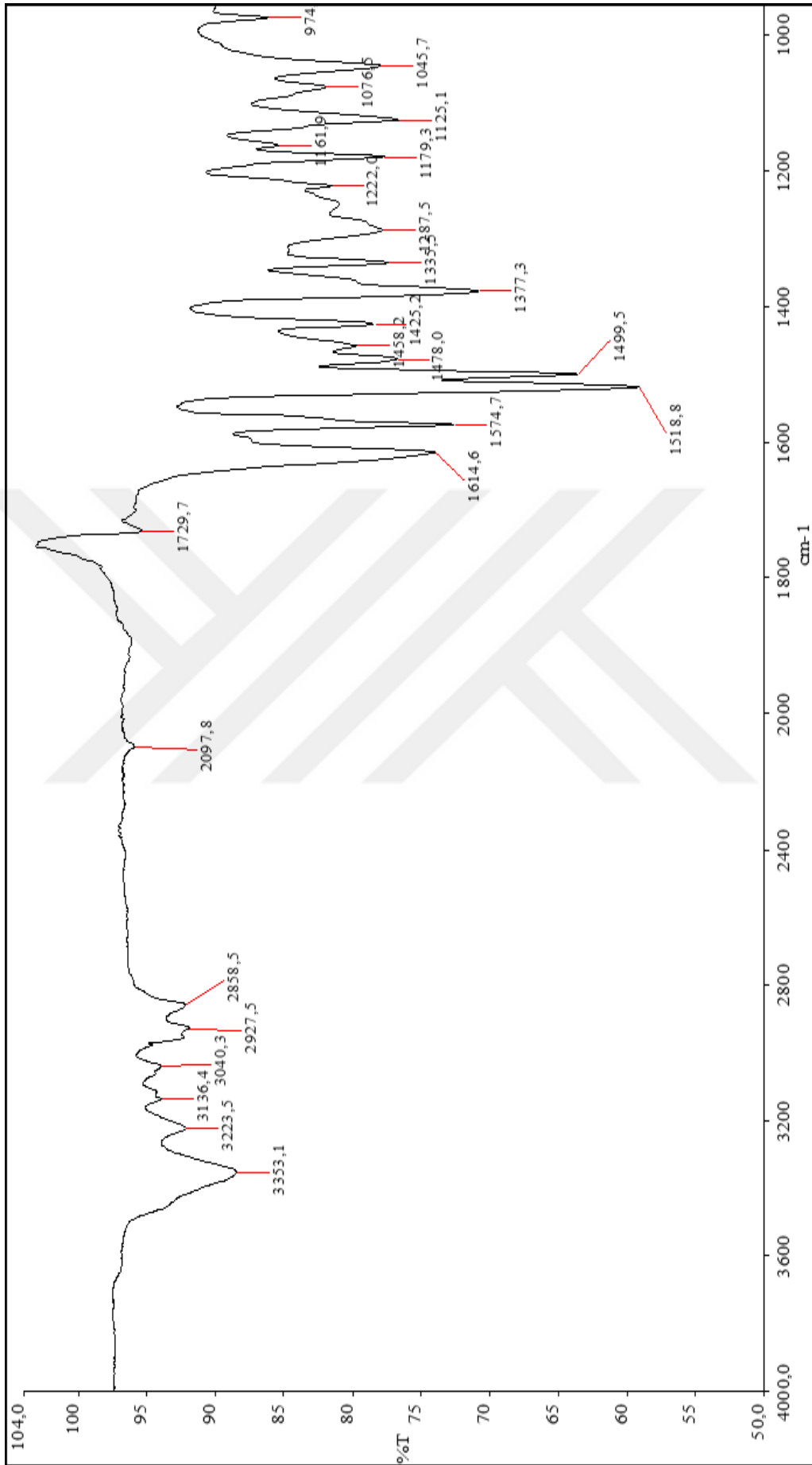
- Sarı renkli katı madde; e.n. 119-120 °C; R<sub>f</sub>: 0.22; verim= % 67.

### 7.3.14.1. Bileşik 16'nın Spektral Verileri

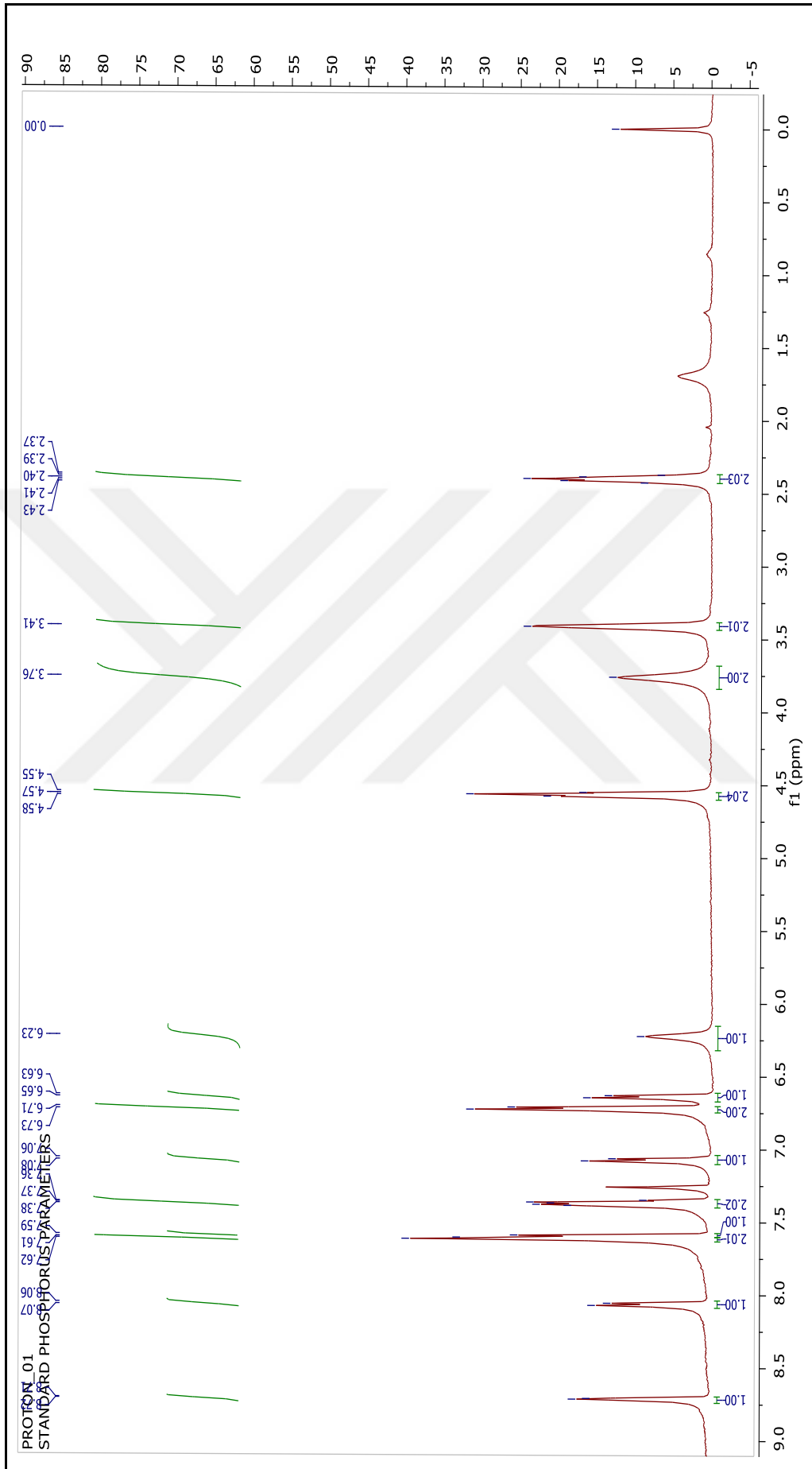
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3353, 3223$  (N-H gerilmeleri), 3040 (aromatik, C-H gerilmesi), 2927 (alifatik, C-H gerilmesi), 1574, 1518 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1377, (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1125 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  2.37 – 2.43 (m, 2H), 3.41 (brs, 2H), 3.76 (brs, 2H), 4.57 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.23 (brs, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.72 (brs, 1H) ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 29.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.8 (CH), 114.3 (CH), 115.2 (2xCH), 118.6 (2xCH), 121.1 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 126.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.7 (CH), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 (CH), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.4 (CH), 147.0 (CH), 148.1 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 344.422$ , bulunan  $[\text{M}]^+$ : 344.384.

Tablo 7.10: Bileşik 16'nın elementel analizi.

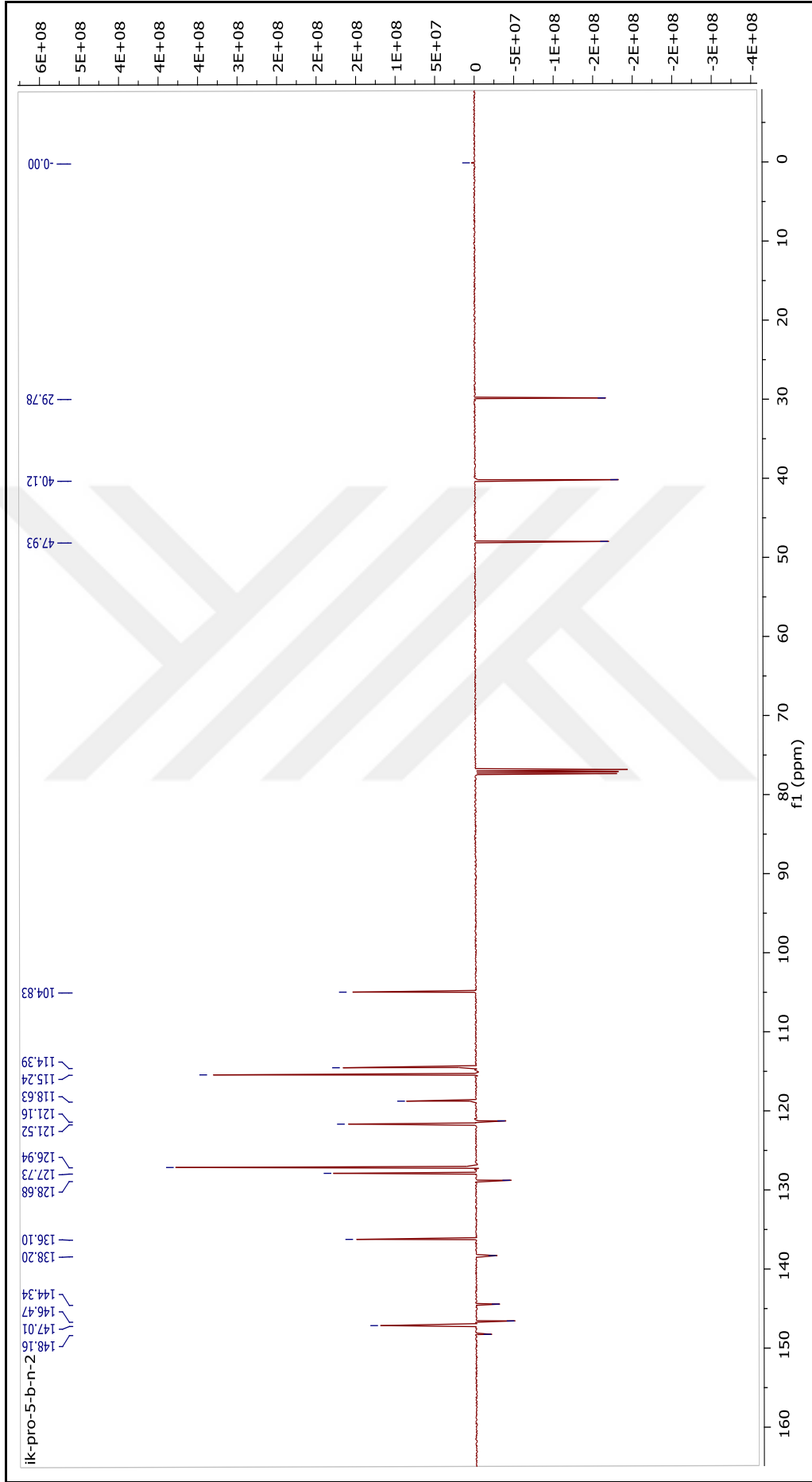
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	69.75	5.85	24.40
Bulunan	69.52	5.99	24.06



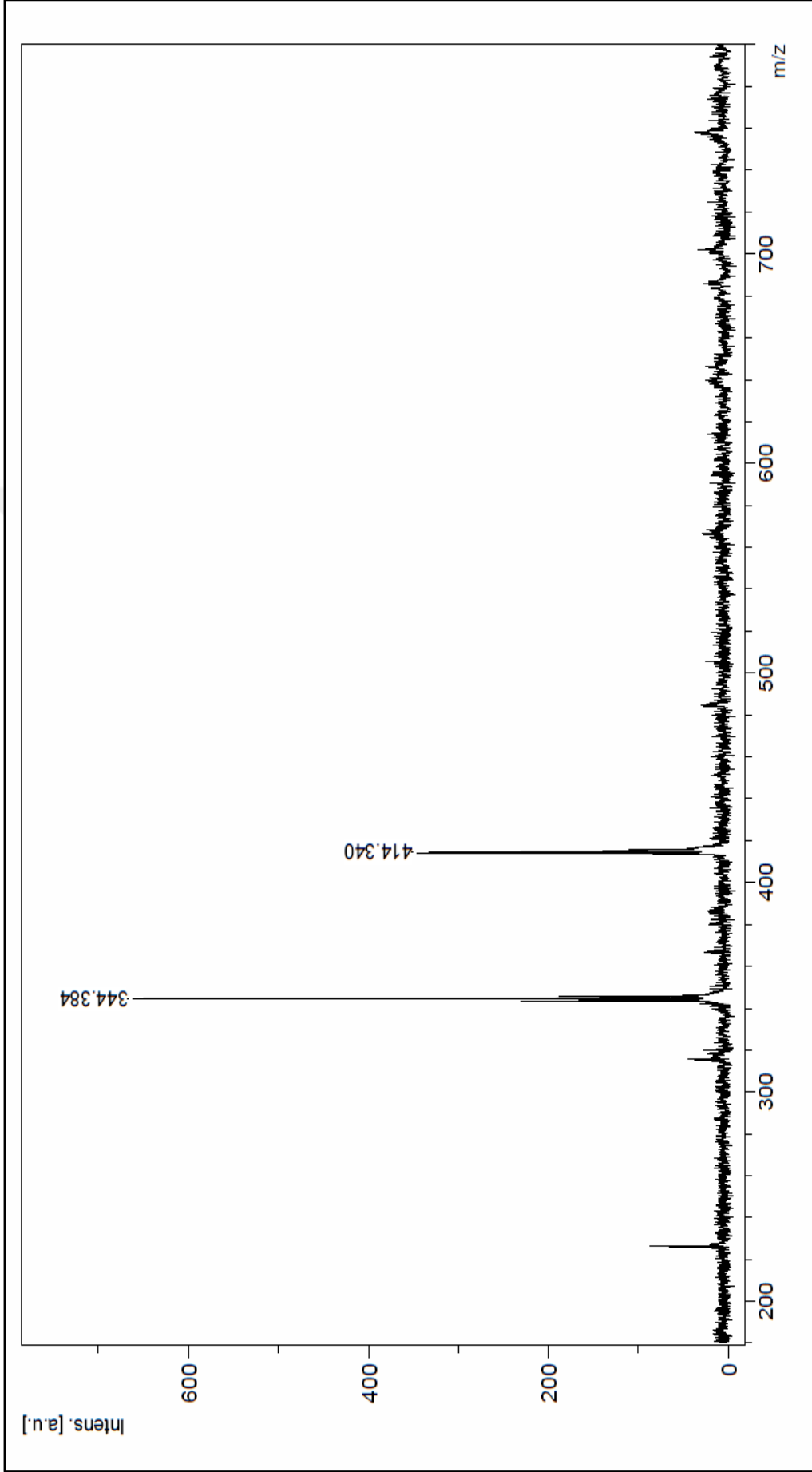
Şekil 7.54: Bileşik 16'nın FTIR spektrumu.



Şekil 7.55: Bileşik 16'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

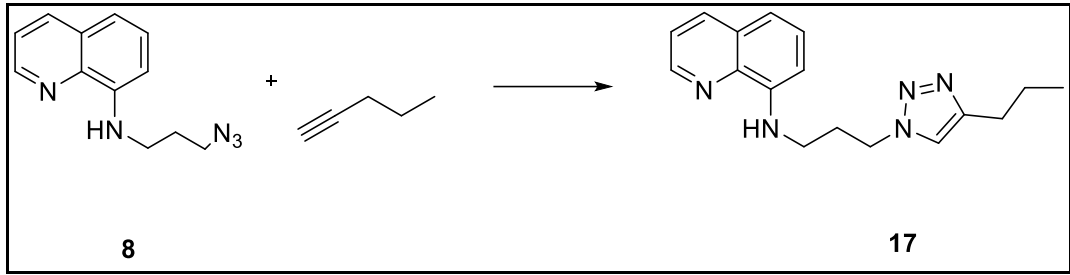


Şekil 7.56: Bileşik 16'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.57: Bileşik 16'nın Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.15. *N*-(3-(4-propil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)kinolin-8-amin (17)'in Sentezi



Şekil 7.58: Bileşik 17'nin elde reaksiyonu.

**8** (227.3 mg, 1 mmol) ve 1-pentin (72.9 mg, 1.07 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı. CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (50 mg, 0.2 mmol) ve sodyum askorbat (79.2 mg, 0.4 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, n-Hekzan/Etil asetat (1:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

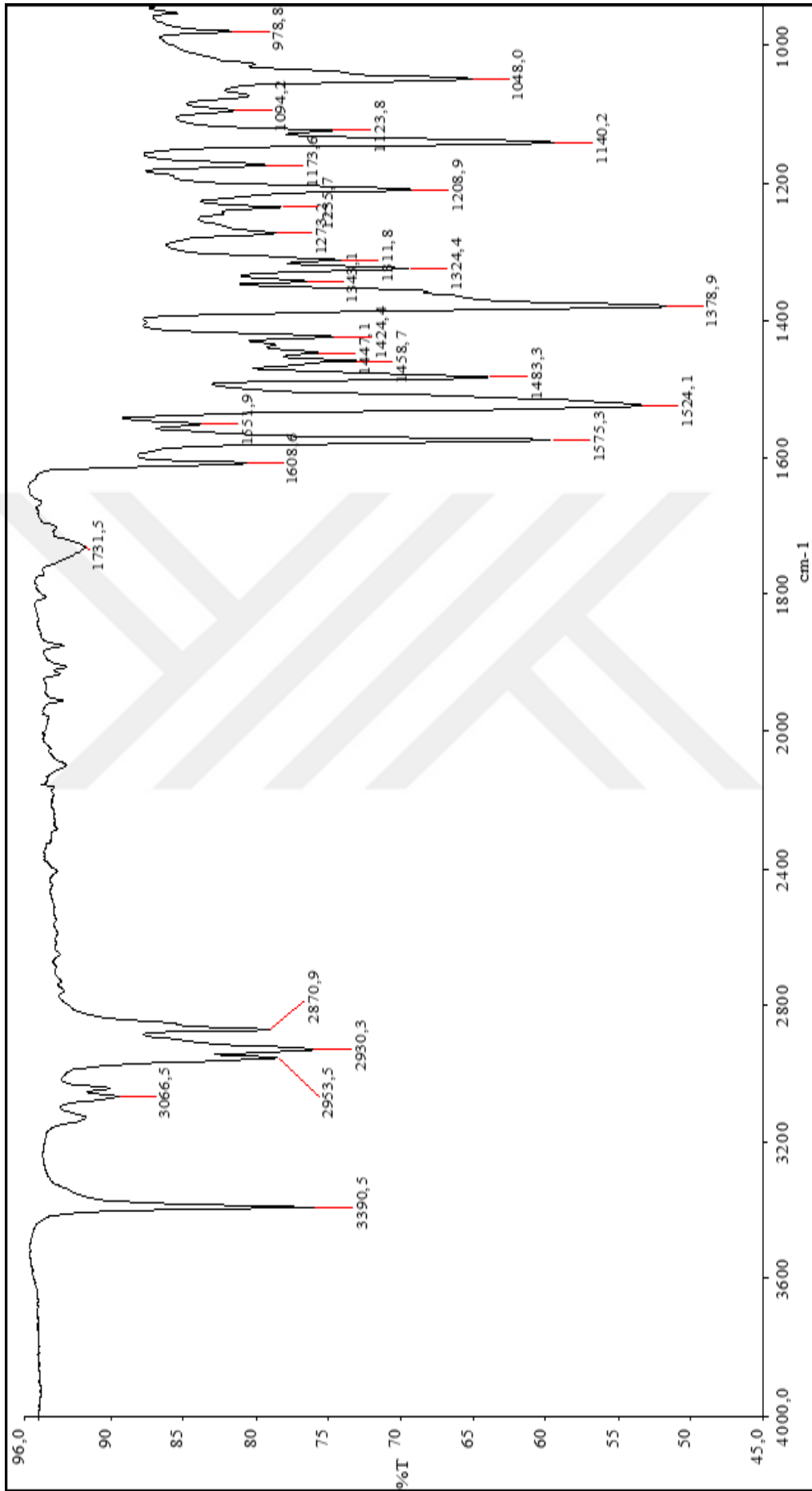
- Sarı renkli kristaller; e.n. 59-60 °C; R<sub>f</sub>: 0.28; verim= % 80.

### 7.3.15.1. Bileşik 17'in Spektral Verileri

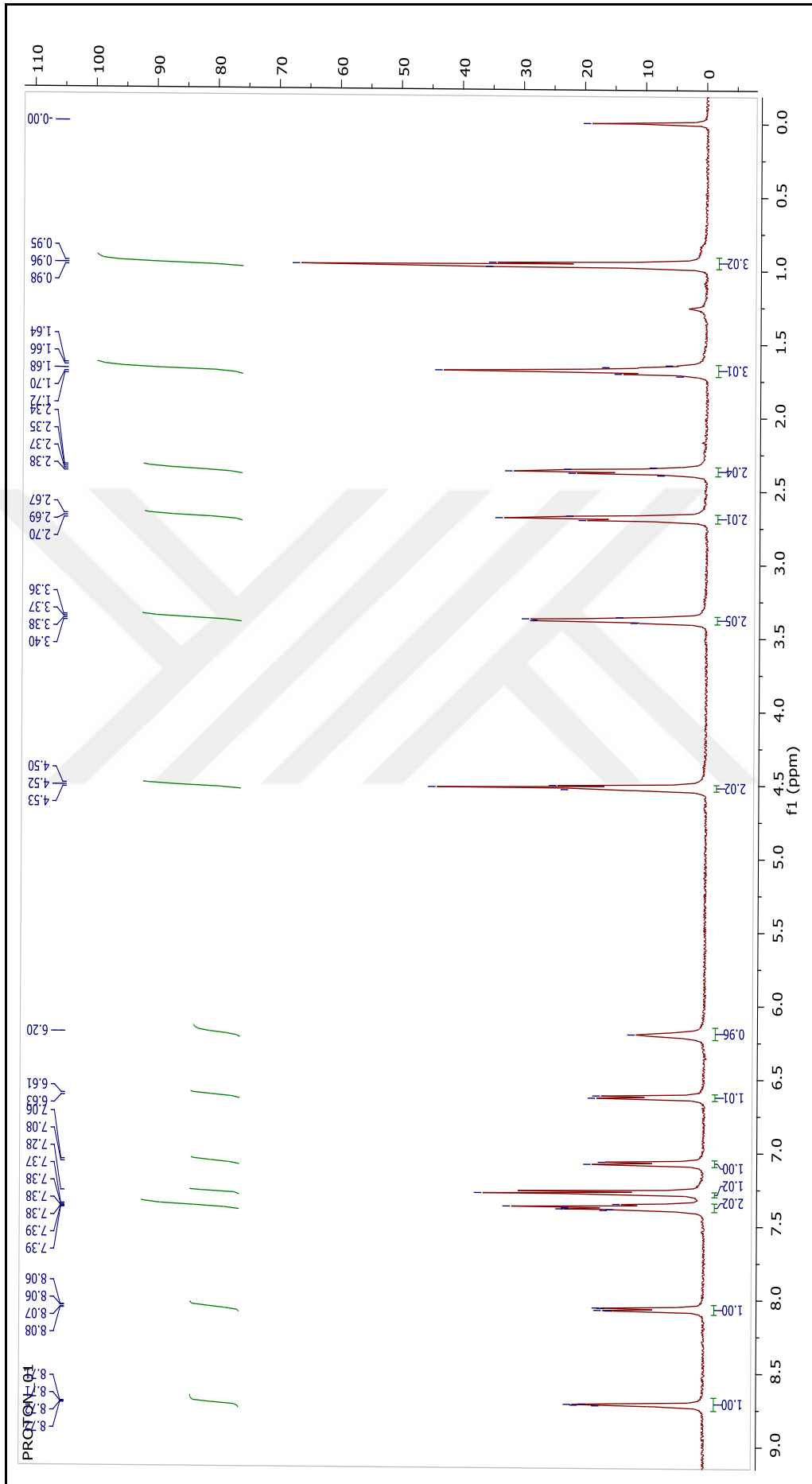
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3390$  (N-H gerilmesi), 3066 (aromatik, C-H gerilmesi), 2953, 2930 (alifatik, C-H gerilmeleri), 1575, 1524 (aromatik, C=C gerilmeleri), 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 1140 (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.64 – 1.72 (m, 3H), 2.33 – 2.40 (m, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.35 – 3.40 (m, 2H), 4.52 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.20 (brs, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 8.07 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J = 4.1, 1.7$  Hz, 1H) ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 13.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.7 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 104.7 (CH), 114.3 (CH), 120.9 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 121.5 (CH), 127.7 (CH), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 (CH), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 146.9 (CH), 148.3 ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 295.390$ , bulunan  $[\text{M}]^+$ : 295.400.

Tablo 7.11: Bileşik 17'nin elementel analizi.

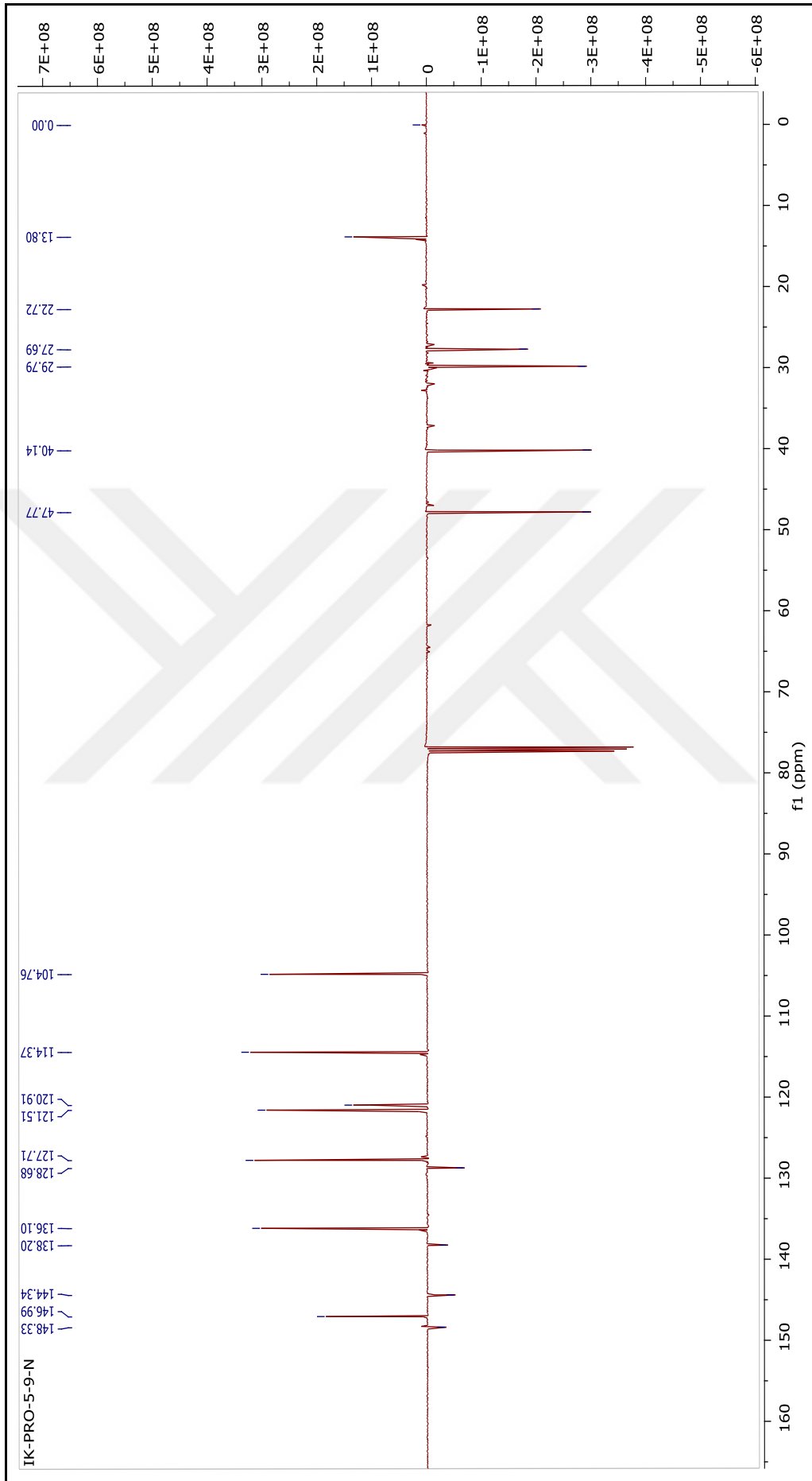
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	69.12	7.17	23.71
Bulunan	69.06	7.64	23.85



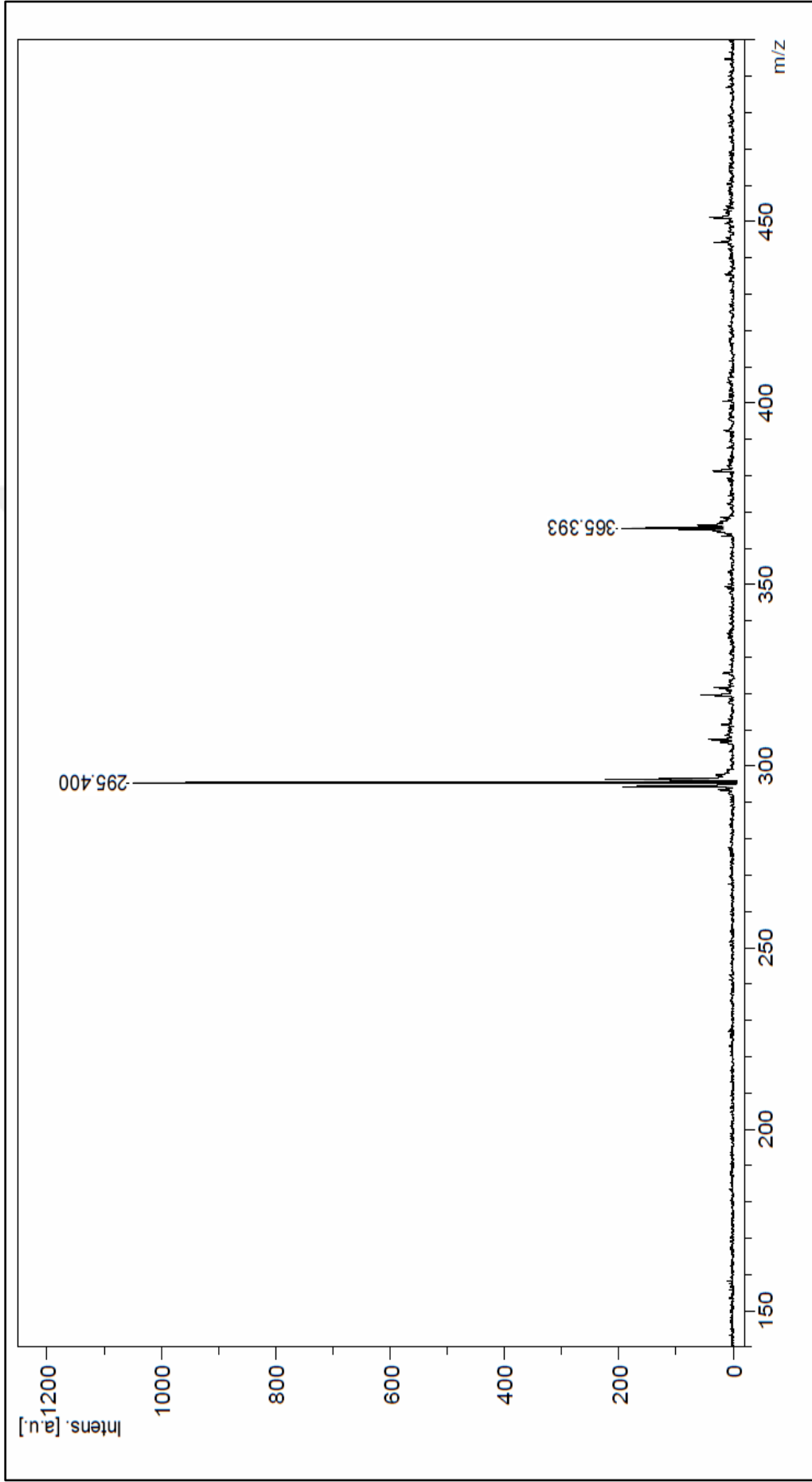
Şekil 7.59: Bileşik 17'nin FTIR spektrumu.



Şekil 7.60: Bileşik 17'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

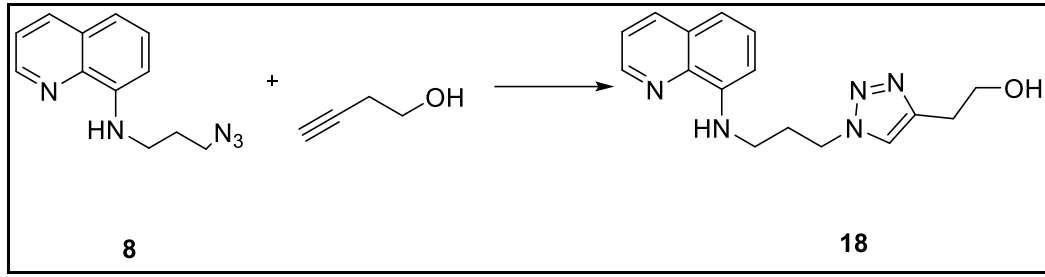


Şekil 7.61 : Bileşik 17'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.62: Bileşik 17'nin Maldi-MS spektrumu.

### 7.3.16. 2-(1-(3-(kinolin-8-ilamino)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ol (18)'un Sentezi



Şekil 7.63: Bileşik 18'in elde reaksiyonu.

**8** (227.3 mg, 1 mmol) ve 3-bütin-1-ol (75 mg, 1.07 mmol) tek boyunlu bir balonda tert-bütanol içerisinde karıştırılmaya başlandı.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (50 mg, 0.2 mmol) ve sodyum askorbat (79.2 mg, 0.4 mmol) suda çözülerek karışan reaksiyona ilave edildi. Reaksiyon, 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Karışıma 5 mL su ilave edildi ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, Etil asetat/Metanol (10:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [79].

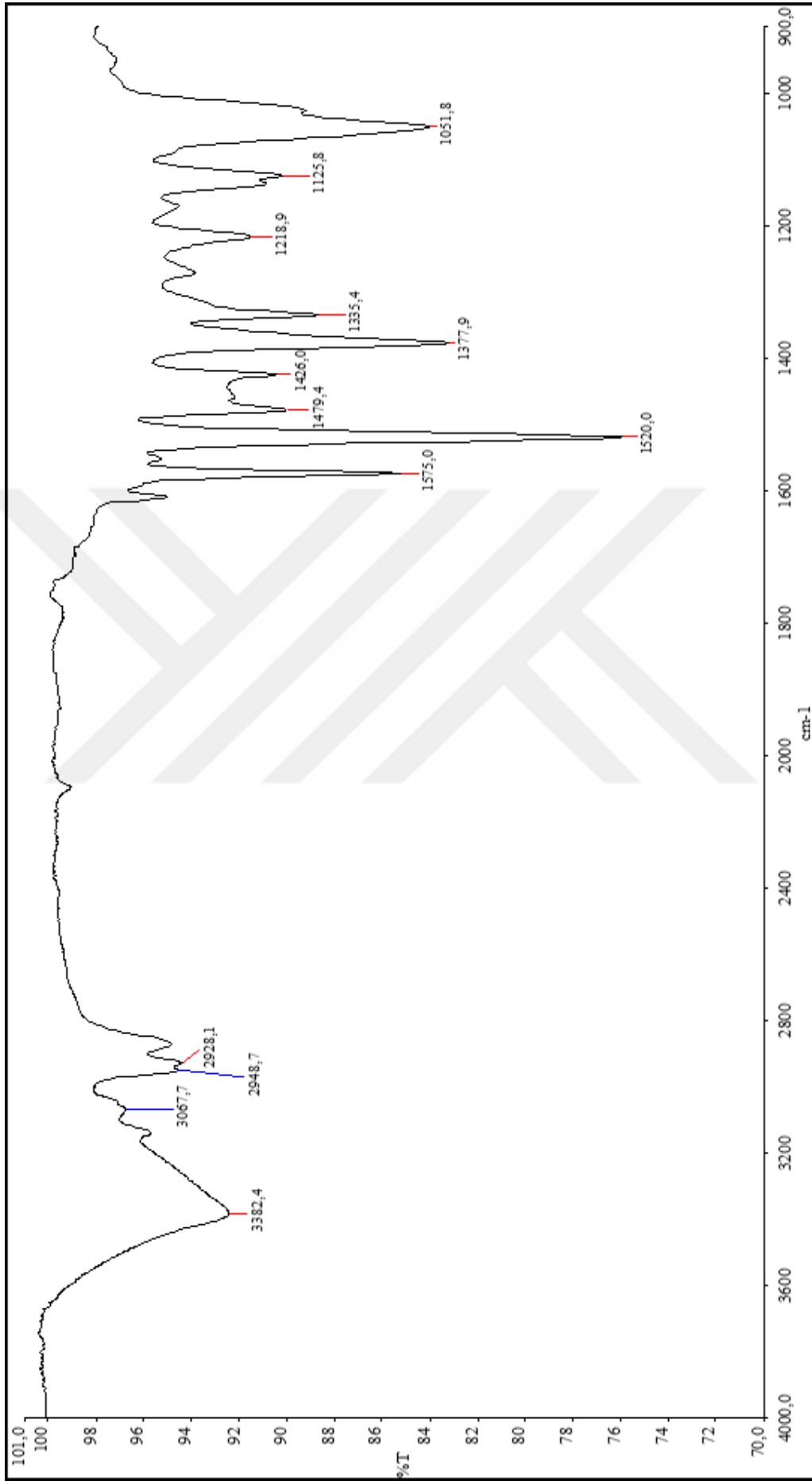
- Sarı renkli kristaller; e.n. 66-67 °C;  $R_f$ : 0.28; verim= % 46.

### 7.3.16.1. Bileşik 18'in Spektral Verileri

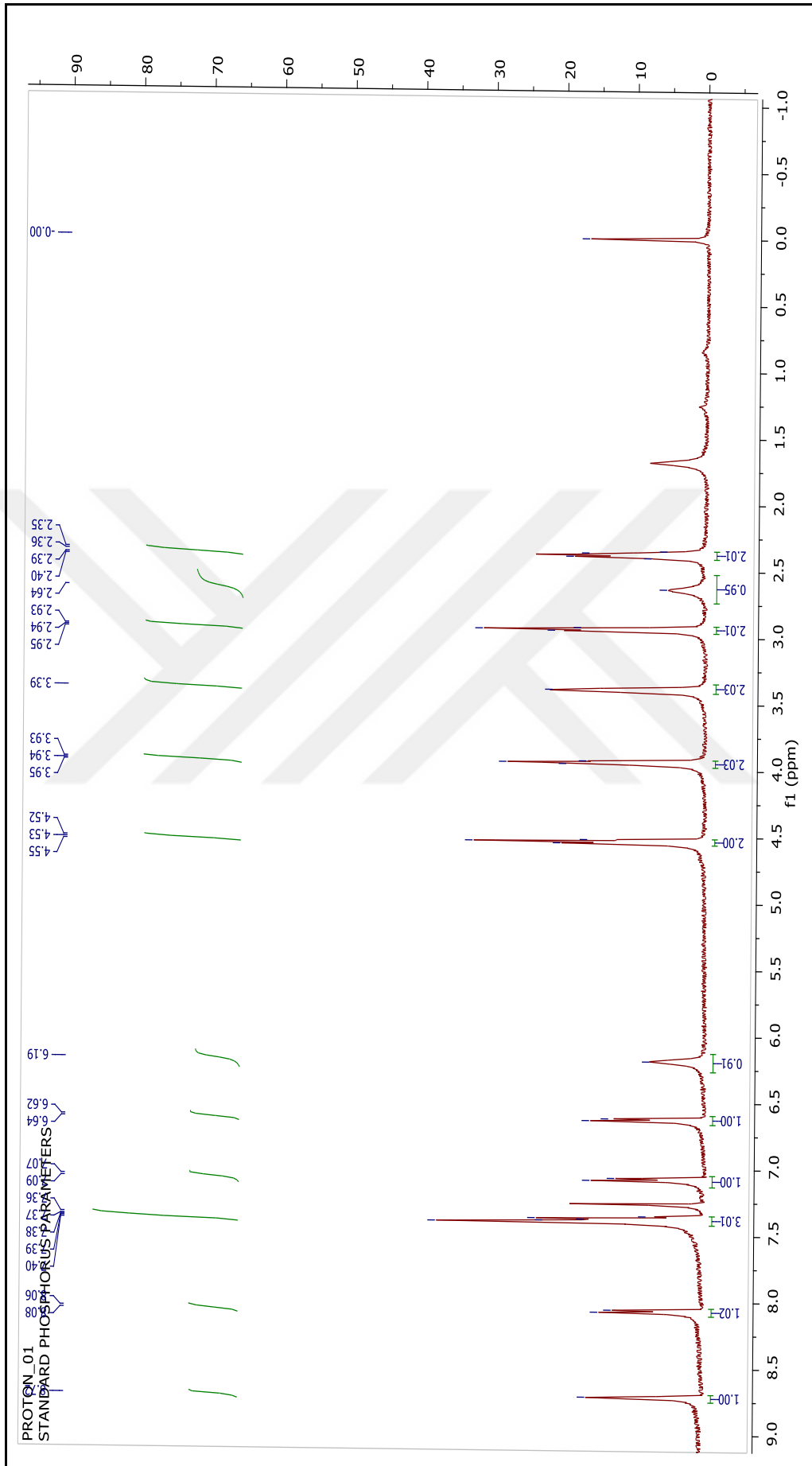
- **FTIR (ATR):**  $\nu = 3382$  (O-H gerilmesi),  $3067$  (aromatik, C-H gerilmesi),  $2948$ ,  $2928$  (alifatik, C-H gerilmeleri),  $1575$ ,  $1520$  (aromatik, C=C gerilmeleri),  $1377$ , (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi),  $1125$  (C-N gerilmesi)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , **500 MHz**):**  $\delta$  2.35 – 2.41 (m, 2H), 2.64 (brs, 1H), 2.94 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.94 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.19 (brs, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.42 (m, 3H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.72 (brs, 1H), ppm.
- **APT ( $\text{CDCl}_3$ , **125 MHz**):**  $\delta = 28.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $29.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $40.1$  ( $\text{NCH}_2$ ),  $47.9$  ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ),  $61.6$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $104.7$  (CH),  $114.4$  (CH),  $121.5$  (CH),  $121.8$  ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ),  $127.7$  (CH),  $128.6$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $136.1$  (CH),  $138.1$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $144.2$  ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $145.6$  ( $\text{C}_{\text{triazol}}$ ),  $147.0$  (CH) ppm.
- **MALDI-MS:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ , Hesaplanan  $[\text{M}^+]$ :  $m/z = 297.362$ , bulunan  $[\text{M}]^+$ : 297.481.

Tablo 7.12: Bileşik 18'in elementel analizi.

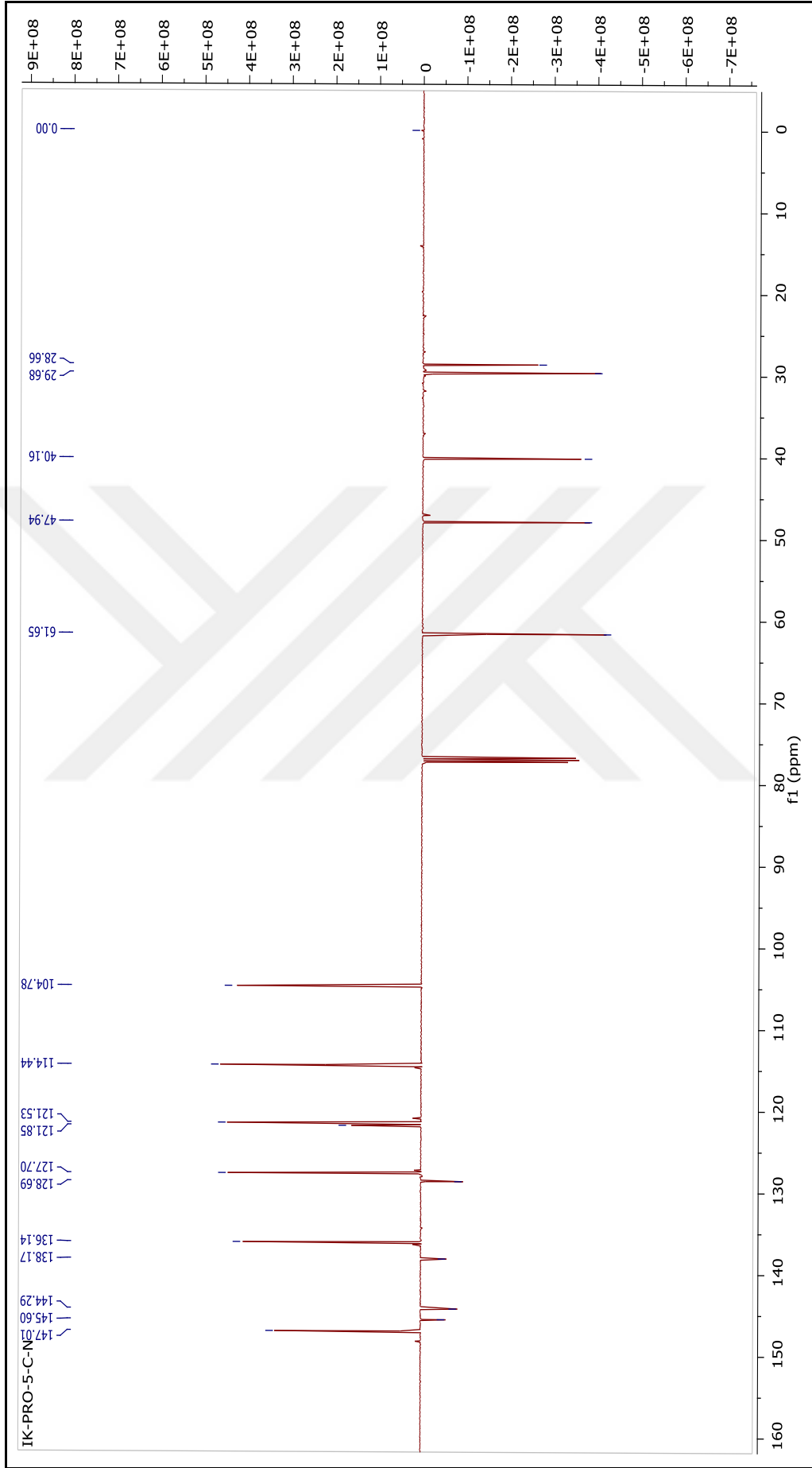
Element	C %	H %	N %
Hesaplanan	64.63	6.44	23.55
Bulunan	64.73	6.34	23.44



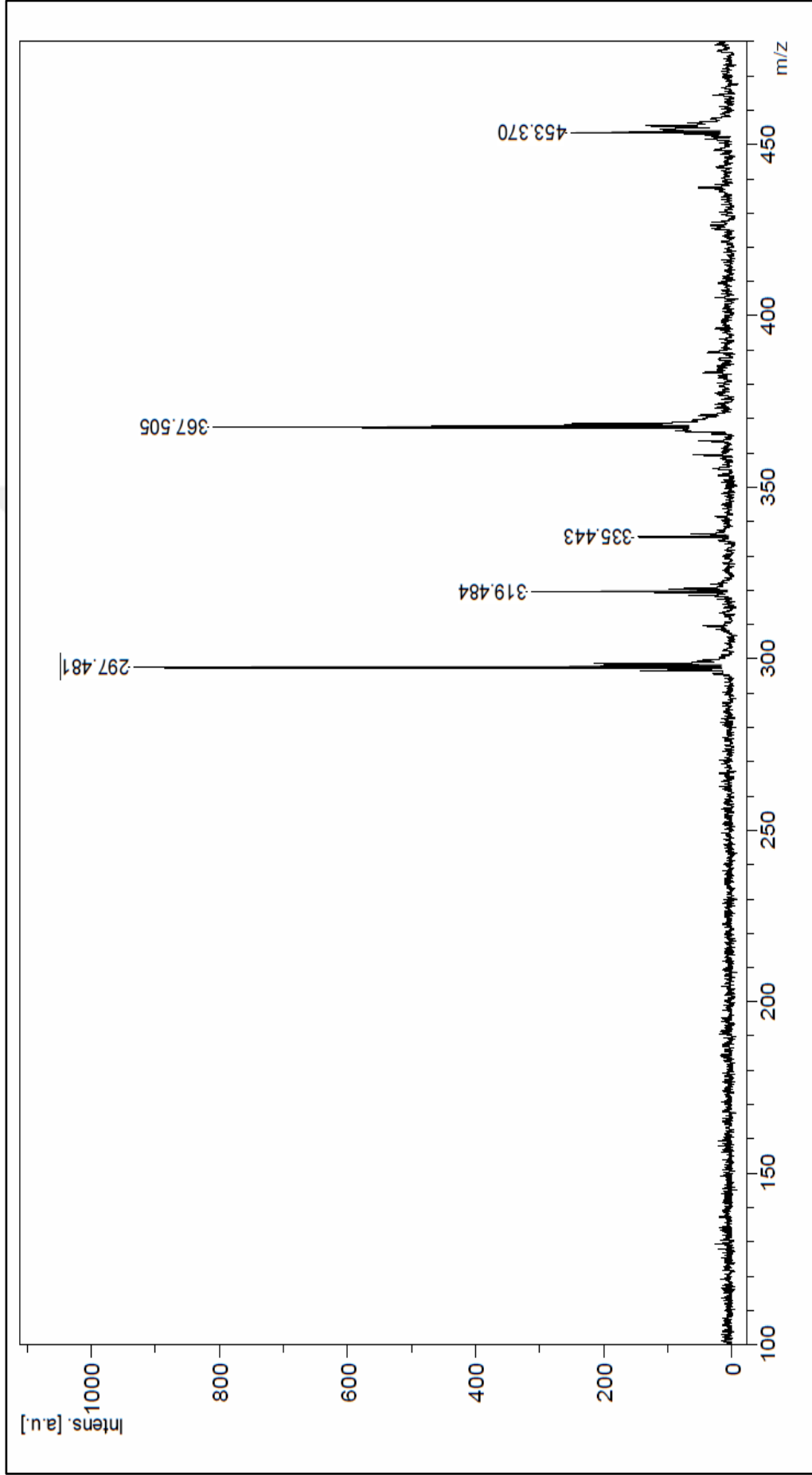
Şekil 7.64: Bileşik 18'in FTIR spektrumu.



Şekil 7.65: Bileşik 18'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Şekil 7.66: Bileşik 18'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



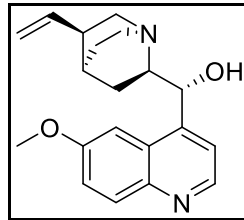
Şekil 7.67: Bileşik 18'in Maldi-MS spektrumu.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Canlı sistemlerde bulunan çoğu organik bileşiğin yapısında heterosiklik moleküller bulunmaktadır. Literatürde bulunan çalışmaların çoğu azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin farmasötik kimyada önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Mevcut ilaçların hastalıklara karşı kullanılmasıyla tedavinin yanı sıra ilaçlara karşı direnç kazanılmaktadır. Bu durum, araştırmacıları biyolojik aktif olan moleküllerin iyileştirilmesi veya biyolojik aktif olabilecek ve daha az yan etki bulunduracak yeni moleküllerin dizaynına yöneltmektedir. Çalışmalar yürütülürken daha önceden sentezlenmiş molekül yapıları ve aktiviteleri rol model alınarak hedef moleküller belirlenmektedir. Son zamanlarda hibrit moleküller de bir bileşiğin içerisinde birden fazla özellik barındırdıkları, maliyeti düşürmeleri ve ilaç-ilaç etkileşimlerini azaltmaları nedeniyle çokça tercih edilmektedirler.

Kinolin çekirdeği birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmakla birlikte, bulundurduğu geniş biyolojik aktivite özelliğinden dolayı birçok ilaç etken maddenin yapısını da oluşturmaktadır. Buna ek olarak triazol grupları da sahip oldukları biyolojik aktivite özelliklerinden dolayı medisinal kimyada ilgi uyandırmıştır. Bu bilgiler ışığında, yeni ilaç geliştirme çalışmalarında kinolin ve onun heterosiklik türevlerinin çok çeşitli farmakolojik aktivite göstermesiyle birçok araştırmacı bu bileşikleri hedef yapı olarak seçmiş ve biyolojik aktivitelerini değerlendirmiştir.

Doğal kaynaklardan izole edilen ya da sentetik olarak hazırlanan çoğu kinolin türevinin, ilaç kimyasında ve biyomedikal uygulamalarda önemli bir yeri vardır. Doğal kaynaklardan Cinchona bitkisinin kabuğunda bulunan kinin 200 yıldan fazladır ateşli hastalıklara karşı kullanılmaktadır [12].

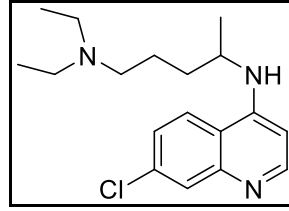


Şekil 8.1: Kinin molekülü.

Doğal kaynaklara ek olarak kinolin iskeleti çeşitli farmakolojik özellikler içermesinden dolayı, örneğin anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal, sitotoksik, anti-

bakteriyel ve antitümör aktivite gibi, birçok sentetik bileşimin de yapısında bulunmaktadır [41], [80].

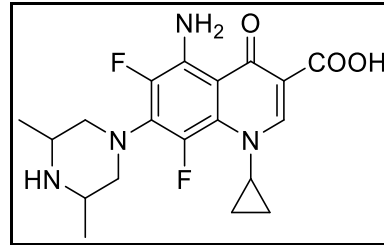
Hali hazırda piyasada bulunan ilaç etken maddesi olan Klorokin ilk sentetik anti-malaryal ilaç olarak bilinmektedir [81]. Klorokin molekülünde olduğu gibi kinolin halkasının amino grubu ile süstitüe edildiği ve *N*-alkil olarak türevlendirildiği yapılara oldukça sık rastlanmaktadır.



Şekil 8.2: Klorokin molekülü.

Kinolin halkasının geniş spektrumlu aktivitelerine son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu tirozin kinaz enzim aktivitesini, proteazom, tibulin polimerizasyonu inhibe etme ve DNA tamiri de eklenmiştir [82].

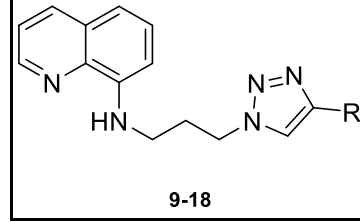
Sparfloxacin etken maddesi de antibiyotik olarak bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır, dahası DNA tamirinde de rol almaktadır [11].



Şekil 8.3: Sparfloksasin molekülü.

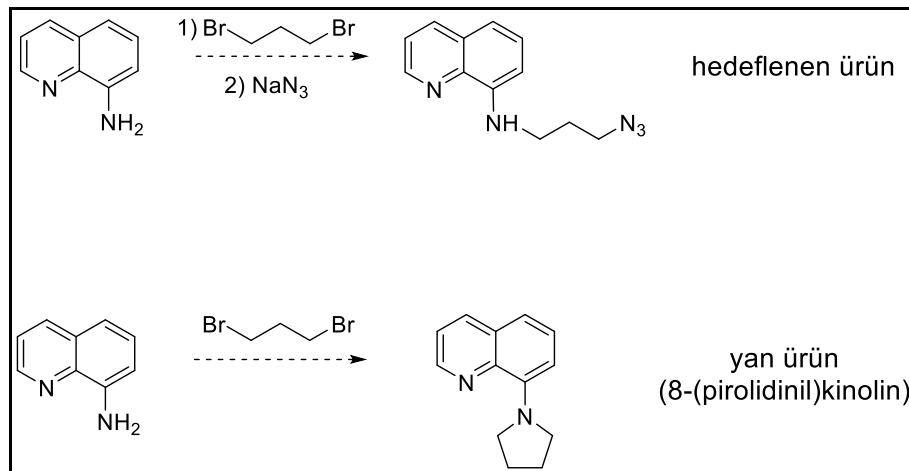
Triazololler ilaç kimyasında istenen özelliklere sahip olduğundan dolayı hibrit moleküllerde fazlasıyla yer almaktadır. Triazol halkası asidik ve bazik hidrolize karşı, yükseltgenme ve indirgenme koşullarında da stabildirler ve yüksek aromatik stabilizasyon gösterirler. Bu birim metabolik bozunmaya karşı da dirençlidir. Daha önce yapılan çalışmalarda kinolin halkasına koordine edilmiş triazol halkası bulunduran moleküllerde biyolojik aktiviteye dair olumlu sonuçlar elde edilmiştir [83].

Kinolin halkasının gösterdiği üstün biyolojik aktivite özellikleri sebebiyle, bu iskeleti diğer bir aktif grup olan triazol halkasıyla, click reaksiyonu ile modifiye ederek hedeflediğimiz 10 adet literatürde daha önce bulunmayan yeni moleküller sentezledik.



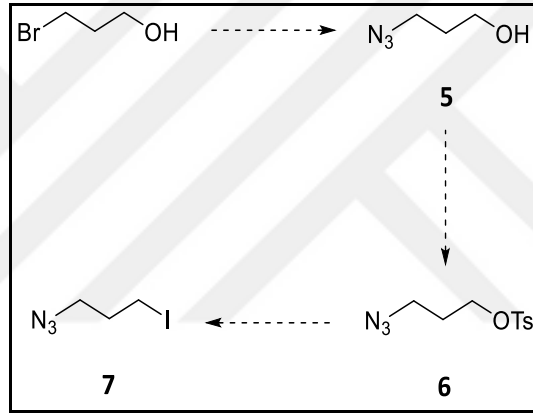
Şekil 8.4: Kinolin-triazol grupları içeren hibrit molekül.

Hedeflediğimiz molekülleri 4 aşamalı sentez stratejisi kullanarak sentezledik. Öncelikle kinolin iskeletini oluşturmak için 3 numaralı 8-aminokinolin molekülü, nitrolama ve  $H_2/Pd$  ile indirgenme reaksiyonu sonucu elde edilmiş ve yapısı literatürle uyumlu olacak şekilde karakterize edilmiştir [76], [77]. Sentezleyeceğimiz biyolojik aktif moleküllerin hidrofobik özelliğini arttırmak ve kinolin ve triazol halkası arasında köprü olması amacıyla alkil zinciri katmayı amaçladık. 8 numaralı *N*-(3-azidopropil)-kinolin-8-amin bileşiğini sentezlemek için ilk olarak dibromopropan ile kinolin halkasına alkil zincir grubunu sübstitute etmeyi ardından da sodyum azit ile uç brom atomunu azitlemeyi hedeflemiştik. Ancak farklı solvent, baz, sıcaklık denemeleri sonucunda istediğimiz ürünü elde edemedik. Bu denemeler sonucu aminokinolinin 1,3-dibromopropan ile reaksiyonu sonucu 8-(pirolidinil)kinolin molekülünün oluştuğunu düşünmekteyiz.



Şekil 8.5: Aminokinolin ile 1,3-dibromopropanın reaksiyonu.

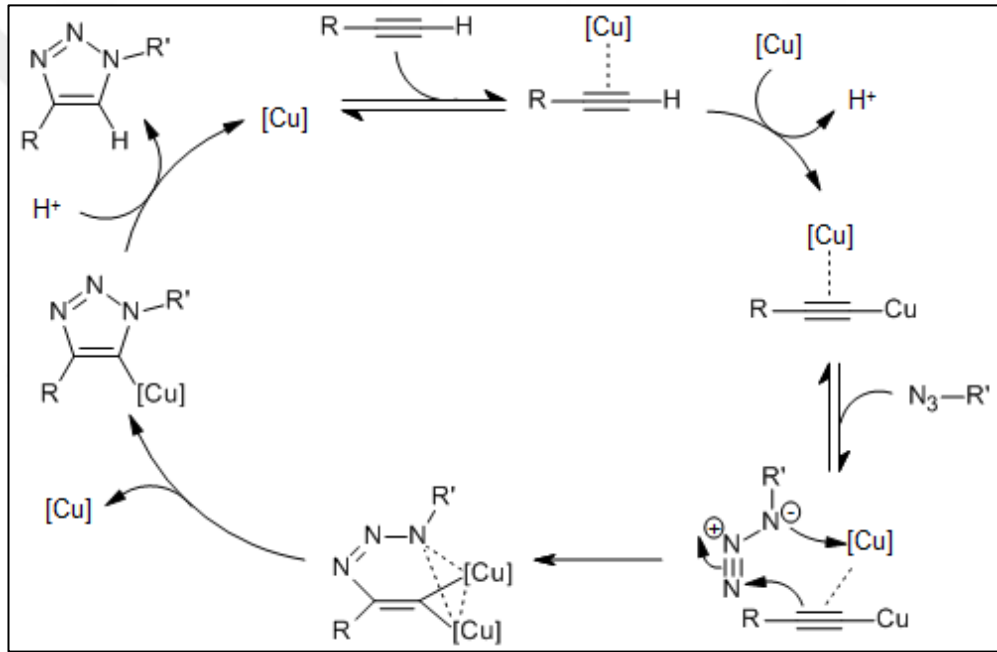
Elde ettiğimiz bu sonuçtan sonra sentez stratejimizi değiştirmeye karar verdik. Bunun üzerine istediğimiz alkil linker grubunu sentezlemek için, öncelikle 3-bromopropanolün sodyum azit ile reaksiyonundan 3-azidopropanol (Bileşik **5**) sentezlenmiştir. Ardından alkol grubu p-toluensülfonil klorür ile reaksiyona sokularak aminokinolin ile reaksiyon verebilecek kolay ayrılan grup elde ettik. Bileşik **6**'nın aminokinolin ile reaksiyonu sonucu **8** numaralı *N*-(3-azidopropil)kinolin-8-amin bileşiğini elde edebileceğimizi düşünmüştük ancak reaksiyon süresinin uzunluğu ve verimin düşük olması üzerine tosil grubunu diğer bir kolay ayrılan grup olan iyot ile yer değiştirerek **7** numaralı 1-azido-3-iyodopropan bileşiğini sentezledik. Sentezlenen moleküllerin yapıları literatür ile tamamen uyumlu olacak şekilde karakterize edilmiştir [78].



Şekil 8.6: 7 numaralı bileşiğin sentezi.

Sentezlenen **7** numaralı 1-azido-3-iyodopropan bileşiğinin **3** numaralı 8-aminokinolin ile  $K_2CO_3$  ile DMF içerisindeki yer değiştirme reaksiyonu sonucu başlangıç maddemiz olan **8** numaralı *N*-(3-azidopropil)kinolin-8-amin bileşiğini %88 verimle elde ettik. Literatürde daha önce bulunmayan başlangıç maddemizin yapısı FTIR,  $^1H$  NMR, APT ve MALDI-MS metotlarıyla karakterize edilmiştir. FTIR spektrumunda başlangıç maddesiyle karşılaştırmalı incelediğimizde  $3389\text{ cm}^{-1}$ 'deki N-H gerilimi ve  $2095\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen N=N=N gerilmesi yapının doğruluğunu göstermektedir. Ayrıca alınan  $^1H$  NMR analizinde de 3.50, 3.45, ve 2.07–2.01 ppm'de görülen 2'şer protonluk piklerin varlığı bu yeni maddenin varlığını doğrulamaktadır. **8** numaralı bileşiğin gözlenen  $^{13}C$  NMR spektrumu da yapıyı desteklemekte ve kütle spektrumu moleküler iyon pikini göstermektedir.

2001 yılında ilk olarak K. B. Sharpless tarafından açıklanan click reaksiyonu, verimli, uygulaması kolay, ılımlı şartlarda gerçekleşen ve kromatografi gerektirmeden yan ürünlerden temizlenerek saflaştırılabilen bir reaksiyon olduğu için hem endüstri hemde araştırma alanlarında çokça kullanılmaya başlanmıştır. Maalesef, azit ve alkinlerin termal Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu yüksek sıcaklık istediği için ve asimetric alkinler kullanıldığında regioizomer karışımı olan ürün karışımı ile karşılaşılabilir. Tamamen farklı bir mekanizma üzerinden ilerleyen bakır katalizörlü click reaksiyonu (CuAAC) ise oda sıcaklığında ve sulu reaksiyon ortamında gerçekleşmektedir. Ayrıca bakır katalizörlü click reaksiyonu ile sadece 1,4-disübstitüe regioizomerler elde edilmektedir [84].



Şekil 8.7: CuAAC reaksiyon mekanizması.

Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle çalışmanın son aşamasında **8** numaralı *N*-(3-azidopropil)-kinolin-8-amin bileşiğinin farklı gruplar içeren uç alkin molekülleri ile click reaksiyonları gerçekleştirildi. Bakır sülfat ve sodyum askorbat varlığında sulu ortamda gerçekleştirdiğimiz reaksiyonlarda diklorometan ile yaptığımız ilk denemelerden sonra gördük ki, çözücü olarak tert-bütanol kullandığımızda reaksiyonun veriminde bariz bir artış görülmektedir. Bunun yanısıra tert-bütanol ile gerçekleştirdiğimiz reaksiyon karışımlarının saflaştırılması da farklı oranlarda etil asetat/hekzan karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile kolaylıkla yapılabilmektedir.

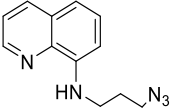
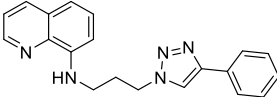
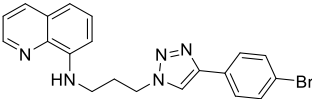
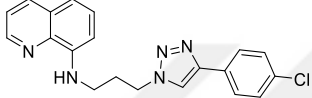
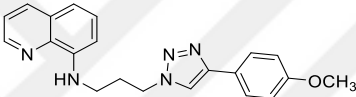
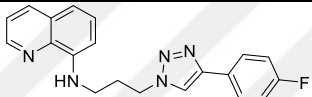
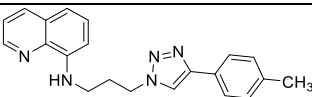
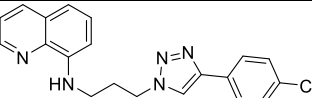
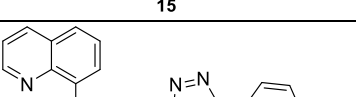
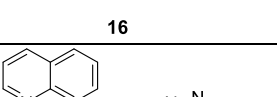
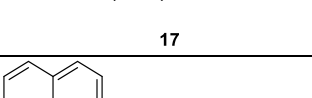
Tablo 8.1: Farklı çözücülerle yapılan denemeler.

<b><u>Deneme</u></b>	<b><u>Bileşik</u></b>	<b><u>Çözücü</u></b>	<b><u>Verim %</u></b>
1	9	diklorometan/su	59
2	9	tert-bütanol/su	96
1	10	diklorometan/su	66
2	10	tert-bütanol/su	91
1	11	diklorometan/su	48
2	11	tert-bütanol/su	99
1	12	diklorometan/su	35
2	12	tert-bütanol/su	98
1	13	diklorometan/su	59
2	13	tert-bütanol/su	83
1	14	diklorometan/su	36
2	14	tert-bütanol/su	85
1	15	diklorometan/su	79
2	15	tert-bütanol/su	85
1	16	diklorometan/su	35
2	16	tert-bütanol/su	67
1	17	diklorometan/su	17
2	17	tert-bütanol/su	80
1	18	diklorometan/su	27
2	18	tert-bütanol/su	46

Click reaksiyonu sonucu elde edilen **9-18** numaralı bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde,  $2095\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen karakteristik  $\text{N}=\text{N}=\text{N}$  azid pikinin olmadığını görmemiz reaksiyonun istediğimiz yönde ilerlediğinin göstergesiydi. Ardından  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde, **8** numaralı başlangıç maddesinde  $3.50$ ,  $3.45$  ve  $2.07 - 2.01$  ppm'de gelen alkil piklerinin click reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkasının etkisiyle  $4.61$ ,  $3.43$  ve  $2.46$  ppm'e kaydığı ayrıca triazol halkasına ait aromatik pikin  $7.6-7.4$  ppm arasında singlet olarak görülmesi sentezlenen moleküllerin yapılarını doğrulamaktadır. Elde edilen hibrit moleküllere ait pikler  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  spektrumlarında beklenen bölgelerde gözlemlenerek yapıları doğrulamaktadır. Sentezlenen bütün moleküllerin yapısı FTIR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MALDI-MS yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca elementel analiz sonuçları da moleküllerin biyolojik aktivite çalışmaları için gerekli olan yüksek saflıkta olduklarını kanıtlamaktadır.

Sonuç olarak; canlı sistemlerde biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek, yeni 10 adet kinolin ve triazol grubu içeren hibrit moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Uç alkinler aromatik halkada elektron sağlayıcı ve çekici grupların olması istenildiği için sistematik olarak seçilmiştir. Böylelikle bağlanan grupların biyolojik aktiviteye olan etkileri sistematik olarak incelenmiş olacaktır. Bu yeni bileşiklerle literatürde yer almayı ve biyolojik aktivite ölçüm çalışmalarından sonra aktif olmaları durumunda canlı sistemlerde önemli kullanım alanları oluşturmasını hedefledik.

Tablo 8.2: Sentezlenen yeni moleküller.

Molekül	Verim (%)
 <p>8</p>	88
 <p>9</p>	96
 <p>10</p>	91
 <p>11</p>	99
 <p>12</p>	98
 <p>13</p>	83
 <p>14</p>	85
 <p>15</p>	85
 <p>16</p>	67
 <p>17</p>	80
 <p>18</p>	46

## KAYNAKLAR

- [1] Gupta R.R., Kumar M., (1996), “Heterocyclic Chemistry”, Springer Science & Business Media, New York.
- [2] Shang X. F., Morris-Natschke S. L., Liu Y. Q., Guo X., Xu X. S., Goto M., Li J. C., Yang G. Z., Lee K. H., (2018), “Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I”, *Medicinal Research Reviews*, 38 (3), 775-828.
- [3] Freitas L. B. D., Borgati T. F., de Freitas R. P., Ruiz A. L. T. G., Marchetti G. M., de Carvalho J. E., da Cunha E. F. F., Ramalho T. C., Alves R. B., (2014), “Synthesis and antiproliferative activity of 8-hydroxyquinoline derivatives containing a 1,2,3-triazole moiety”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 595-604.
- [4] Jiang Y. Q., Jia S. H., Li X. Y., Sun Y. M., Li W., Zhang W. W., Xu G. Q., (2017), “Design, Synthesis, and Antifungal Evaluation of Novel Benzoxazole Derivatives Containing a 1,2,3-Triazole Moiety”, *Journal- Chinese Chemical Society Taipei*, 64 (10), 1197-1202.
- [5] Shaveta, Mishra S., Singh P., (2016), “Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 500-536.
- [6] Alegaon S. G., Parchure P., Araujo L. D., Salve P. S., Alagawadi K. R., Jalalpure S. S., Kumbar V. M., (2017), “Quinoline-azetidinone hybrids: Synthesis and in vitro antiproliferation activity against Hep G2 and Hep 3B human cell lines”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27 (7), 1566-1571.
- [7] Rao P. S., Kurumurthy C., Veeraswamy B., Kumar G. S., Rao P. S., Pamanji R., Rao J. V., Narsaiah B., (2013), “Synthesis of novel 2-alkyl triazole-3-alkyl substituted quinoline derivatives and their cytotoxic activity”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (5), 1225-1227.
- [8] Wu X., Geng X., Zhao P., Zhang J., Gong X., Wu Y. D., Wu A. X., (2017), “I<sub>2</sub>-Promoted Povarov-Type Reaction Using 1,4-Dithane-2,5-diol as an Ethylene Surrogate: Formal [4 + 2] Synthesis of Quinolines”, *Organic Letters*, 19 (7), 1550-1553.
- [9] Liberto N. A., Simoes J. B., de Paiva Silva S., da Silva C. J., Modolo L. V., de Fatima A., Silva L. M., Derita M., Zacchino S., Zuniga O. M., Romanelli G. P., Fernandes S. A., (2017), “Quinolines: Microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25 (3), 1153-1162.
- [10] Liu L., Chen D., Yao J., Zong Q., Wang J., Zhou H., (2017), “CuX-Activated N-Halosuccinimide: Synthesis of 3-Haloquinolines via Electrophilic Cyclization of Alkynyl Imines”, *The Journal of Organic Chemistry*, 82, 4625–4630.

- [11] Kumar S., Bawa S., Gupta H., (2009), "Biological Activities of Quinoline Derivatives", *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9 (14), 1648-1654.
- [12] Ghorab M. M., Alsaied M. S., (2015), "Anti-breast cancer activity of some novel quinoline derivatives", *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 65 (3), 271-83.
- [13] Rajanarendar E., Nagi Reddy M., Rama Krishna S., Rama Murthy K., Reddy Y. N., Rajam M. V., (2012), "Design, synthesis, antimicrobial, anti-inflammatory and analgesic activity of novel isoxazolyl pyrimido[4,5-b]quinolines and isoxazolyl chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-ones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 273-283.
- [14] Al-Abdullah E. S., Haress N. G., Haiba M. E., Mohamed N. A., Mahmoud A. Z., (2017), "Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Quinaldine Derivatives", *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74 (5), 1453-1464.
- [15] Narender T., Shweta Tanvir K., Rao M. S., Srivastava K., Puri S. K., (2005), "Prenylated chalcones isolated from *Crotalaria* genus inhibits in vitro growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (10), 2453-2455.
- [16] Kidwai M., Bhushan K. R., Sapra P., Saxena R. K., Gupta R., (2000), "Alumina-supported synthesis of antibacterial quinolines using microwaves", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8 (1), 69-72.
- [17] Hector R. F., (2005), "An overview of antifungal drugs and their use for treatment of deep and superficial mycoses in animals", *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 20 (4), 240-249.
- [18] Sharma V., Mehta D. K., Das R., (2017), "Synthetic Methods of Quinoline Derivatives as Potent Anticancer Agents", *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17 (16), 1557-1572.
- [19] Kaur K., Jain M., Reddy R. P., Jain R., (2010), "Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (8), 3245-64.
- [20] Anjali, Pathak D., Singh D., (2016), "Quinoline: A Diverse Therapeutic Agent", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7 (1), 1-13.
- [21] Chibale K., Moss J. R., Blackie M., van Schalkwyk D., Smith P. J., (2000), "New amine and urea analogs of ferrochloroquine: Synthesis, antimalarial activity in vitro and electrochemical studies", *Tetrahedron Letters*, 41 (32), 6231-6235.
- [22] Mahajan A., Yeh S., Nell M., Rensburg C.E.J., Chibale K., (2007), "Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential anti-malarial and anticancer agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5683– 5685.

- [23] Huo Z., Gridnev I.D., Yamamoto Y., (2010), "A method for the synthesis of substituted quinolines via electrophilic cyclization of 1-azido-2-(2-propynyl) benzene", *The Journal of Organic Chemistry*, 75, 1266–1270.
- [24] Soares R. R., da Silva J. M. F., Carlos B. C., da Fonseca C. C., de Souza L. S. A., Lopes F. V., Dias R. M. D., Moreira P. O. L., Abramo C., Viana G. H. R., Varotti F. D., da Silva A. D., Scopel K. K. G., (2015), "New quinoline derivatives demonstrate a promising antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25 (11), 2308-2313.
- [25] Solomon V. R., Lee H., (2011), "Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery", *Current Medicinal Chemistry*, 18 (10), 1488-1508.
- [26] Afzal O., Kumar S., Haider M. R., Ali M. R., Kumar R., Jaggi M., Bawa S., (2015), "A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 871-910.
- [27] Arafa R. K., Hegazy G. H., Piazza G. A., Abadi A. H., (2013), "Synthesis and in vitro antiproliferative effect of novel quinoline-based potential anticancer agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 826-832.
- [28] Alegaon S. G., Parchure P., Araujo L. D., Salve P. S., Alagawadi K. R., Jalalpure S. S., Kumbar V. M., (2017), "Quinoline-azetidinone hybrids: Synthesis and in vitro antiproliferation activity against Hep G2 and Hep 3B human cell lines", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27 (7), 1566-1571.
- [29] Scott D. A., Balliet C. L., Cook D. J., Davies A. M., Gero T. W., Omer C. A., Poondru S., Theoclitou M. E., Tyurin B., Zinda M. J., (2009), "Identification of 3-amido-4-anilinoquinolines as potent and selective inhibitors of CSF-1R kinase", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (3), 697-700.
- [30] Marganakop S. B., Kamble R. R., Taj T., Kariduraganvar M. Y., (2012), "An efficient one-pot cyclization of quinoline thiosemicarbazones to quinolines derivatized with 1,3,4-thiadiazole as anticancer and anti-tubercular agents", *Medicinal Chemistry Research*, 21 (2), 185-191.
- [31] Faidallah H. M., Girgis A. S., Tiwari A. D., Honkanadavar H. H., Thomas S. J., Samir A., Kalmouch A., Alamry K. A., Khan K. A., Ibrahim T. S., AL-Mahmoudy A. M. M., Asiri A. M., Panda S. S., (2018), "Synthesis, antibacterial properties and 2D-QSAR studies of quinolone-triazole conjugates", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1524-1534.
- [32] Samsulova V., Polakova M., Horak R., Sediva M., Kvapil L., Hradil P., (2019), "Synthetic approach to novel glycosyltriazole-3-hydroxyquinolone conjugates and their antimicrobial properties", *Journal of Molecular Structure*, 1177, 16-25.

- [33] Patel M. M., Patel L. J., (2014), “Design, Synthesis, Molecular Docking, and Antibacterial Evaluation of Some Novel Flouroquinolone Derivatives as Potent Antibacterial Agent”, *The Scientific World Journal*, 1–10.
- [34] Katariya K.D., Shah S.R., (2017), “Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some New Substituted Quinoline Hydrazones”, *Der Pharma Chemica*, 9(22), 94-100.
- [35] Joule J.A., Mills K., (2010), “Heterocyclic Chemistry”, Wiley, United Kingdom.
- [36] Tüzün C., (1999), “Organik Kimya”, Palme Yayın, Ankara.
- [37] Midhula C.C., Marathakam A., Baijika P., Shadiha S.K., (2018), “Synthesis and pharmacological activities of 1,2,3 triazole derivatives”, *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 7 (3), 441-452.
- [38] Faraz K.M, Garima V., Wasim A., Akranth M., Mumtaz A.M., Mymoona A., Asif H., Misbahul H.S., Mohammad S., Rashiduddin H.S., (2017), “Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole Derivatives”, 9 (2), 22-25.
- [39] Khaldi Z., Besse C., Keki J. K. N. T., Ouk T. S., Gloaguen V., Zerrouki R., (2019), “Synthesis, characterization, and antibacterial activities of a new lignocellulosic material carrying aryl triazole moiety”, *Polymers for Advanced Technologies*, 30 (2), 344-350.
- [40] Melo J. O. F., Donnici C. L., Augusti R., Ferreira V. F., de Souza M. C. B. V., Ferreira M. L. G., Cunha A. C., (2006), “1.2.3-triazolic heterocycles: History, preparations, applications and pharmacological activities”, *Quimica Nova*, 29 (3), 569-579.
- [41] Kharb R., Sharma P. C., Yar M. S., (2011), “Pharmacological significance of triazole scaffold”, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26 (1), 1-21.
- [42] Vicini P., Geronikaki A., Anastasia K., Incerti M., Zani F., (2006), “Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (11), 3859-3864.
- [43] Sheng C. Q., Zhang W. N., Ji H. T., Zhang M., Song Y. L., Xu H., Zhu J., Miao Z. Y., Jiang Q. F., Yao J. Z., Zhou Y. J., Zhu J., Lu J. G., (2006), “Structure-based optimization ofazole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA, and molecular docking”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49 (8), 2512-2525.
- [44] Boyle F.T., Gilman D.J., Gravestock M.B., Wardleworth J.M., (1988), “Synthesis and structure activity relationships of a novel antifungal agent ICI 195739”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 544, 86–100.

- [45] Parke J.S., Yu K.A., Kang T.H., Kim S., Toung-Gersuh Y.G., (2007), "Discovery of novel imidazole-linked triazoles as antifungal agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 3486–3490.
- [46] Lebouvier N., Pegniez F., Duflos M., Borgne L.E., (2007), "Synthesis and antifungal activities of new fluconazole analogues with azaheterocycle moiety", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 3686–3689.
- [47] Tachallait H., Bouyahya A., Talha A., Bakri Y., Dakka N., Demange L., Benhida R., Bougrin K., (2018), "Concise synthesis and antibacterial evaluation of novel 3-(1,4-disubstituted-1,2,3-triazolyl)uridine nucleosides", *Archiv der Pharmazie*, 351 (11), 1-11.
- [48] Zhang S., Xu Z., Gao C., Ren Q. C., Chang L., Lv Z. S., Feng L. S., (2017), "Triazole derivatives and their anti-tubercular activity", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138, 501-513.
- [49] Gill C., Jadhav G., Shaikh M., Kale R., Ghawalkar A., Nagargoje D., Shiradkar M., (2008), "Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: A novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (23), 6244-6247.
- [50] Kolb H.C., Sharpless K.B., (2003), "The growing impact of click chemistry on drug discovery". *Drug Discovery Today*, 8, 1128–1137.
- [51] Kamal A., Shankaraiah N., Devaiah V., (2008), "Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolbenzodiazepine conjugates employing click chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 1468–1473.
- [52] Miller M.J., Morasaki G.C., Stefely J., (2011), "Anti-cancer compounds, synthesis thereof, and methods of using same", US Patent, 0021574 A1.
- [53] Fan Y. L., Huang Z. P., Liu M., (2018), "Design, Synthesis and Antitumor Activities of 1,2,3-triazole-diethylene Glycol Tethered Isatin Dimers", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55 (12), 2990-2995.
- [54] Tron G. C., Pirali T., Billington R. A., Canonico P. L., Sorba G., Genazzani A. A., (2008), "Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes", *Medicinal Research Reviews*, 28 (2), 278-308.
- [55] Ferreira V.F., da Rocha D.R., da Silva F.C., (2013), "Novel 1H-1,2,3-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- and 4H-1,2,4-triazole derivatives", *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23, 319–331.
- [56] Mandal S.K., Saha D, Jain V.K., (2010), "Synthesis and antitubercular activity of some triazole derivatives of propyl gallate", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1, 465–472.

- [57] Kategaonkar A. H., Shinde P. V., Kategaonkar A. H., Pasale S. K., Shingate B. B., Shingare M. S., (2010), "Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (7), 3142-3146.
- [58] Otvos S. B., Mandity I. M., Kiss L., Fulop F., (2013), "Alkyne-Azide Cycloadditions with Copper Powder in a High-Pressure Continuous-Flow Reactor: High-Temperature Conditions versus the Role of Additives", *Chemistry – An Asian Journal*, 8 (4), 800-808.
- [59] Buckley B. R., Dann S. E., Heaney H., (2010), "Experimental Evidence for the Involvement of Dinuclear Alkynylcopper(I) Complexes in Alkyne-Azide Chemistry", *Chemistry – A European Journal*, 16 (21), 6278-6284.
- [60] Johansson J. R., Beke-Somfai T., Stalsmeden A. S., Kann N., (2016), "Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism and Applications", *Chemical Reviews*, 116 (23), 14726-14768.
- [61] Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., (2002), "A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes", *Angewandte Chemie International Edition*, 41 (14), 2596-+.
- [62] Boren B. C., Narayan S., Rasmussen L. K., Zhang L., Zhao H. T., Lin Z. Y., Jia G. C., Fokin V. V., (2008), "Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism", *Journal of the American Chemical Society*, 130 (44), 8923-8930.
- [63] Boz E., Tuzun N. S., (2016), "Ag-catalyzed azide alkyne cycloaddition: a DFT approach", *Dalton Transactions*, 45 (13), 5752-5764.
- [64] Cintas P., Barge A., Tagliapietra S., Boffa L., Cravotto G., (2010), "Alkyne–azide click reaction catalyzed by metallic copper under ultrasound", *Nature Protocols*, 5 (3), 607–616.
- [65] Stefani H. A., Silva N. C. S., Manarin F., Ludtke D. S., Zukerman-Schpector J., Madureira L. S., Tiekink E. R. T., (2012), "Synthesis of 1,2,3-triazolylpyranosides through click chemistry reaction", *Tetrahedron Letters*, 53 (14), 1742-1747.
- [66] Ashok D.; Gandhi D. M.; Srinivas G.; Kumar A. V., (2014), "Microwave-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazole derivatives and their antimicrobial activity", *Medicinal Chemistry Research*, 23 (6), 3005-3018.
- [67] Glowacka I. E., Balzarini J., Wroblewski A. E., (2013), "Synthesis of a New Series of Phosphonylated 1,2,3-Triazoles as Acyclic Analogs of Ribavirin", *Archiv der Pharmazie*, 346 (9), 677-687.

- [68] Jacob K., Stolle A., Ondruschka B., Jandt K.D., Keller T.F., (2013), “Cu on porous glass: An easily recyclable catalyst for the microwave-assisted azide–alkyne cycloaddition in water”, *Applied Catalysis A: General*, 451, 94–100.
- [69] Jacob K., Stolle A., (2013), “Microwave-Assisted Azide-Alkyne Cycloaddition in Water Using a Heterogeneous Cu-Catalyst”, *Synthetic Communications*, 44 (9), 1251–1257.
- [70] Ötvös S. B., Mándity I. M., Kiss L., Fülöp F., (2013), “Alkyne-Azide Cycloadditions with Copper Powder in a High-Pressure Continuous-Flow Reactor: High-Temperature Conditions versus the Role of Additives”, *Chemistry - An Asian Journal*, 8 (4), 800–808.
- [71] Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., (2002), “Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides”, *The Journal of Organic Chemistry*, 67 (9), 3057–3064.
- [72] Huang Z., Wang R., Sheng S., Zhou R., Cai M., (2013), “Preparation of polystyrene-supported vinyl sulfone and its application in the solid-phase organic synthesis of 1-monosubstituted 1, 2, 3-triazoles”, *Reactive and Functional Polymers*, 73 (1), 224-227.
- [73] Totobenazara J., Burke A. J., (2015), “New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications”, *Tetrahedron Letters*, 56 (22), 2853-2859.
- [74] Mohan B., Kang H., Park K. H., (2013), “A copper-based ionic liquid as inexpensive and efficient catalyst for the [3+2] cycloaddition of azides and terminal alkynes”, *Inorganic Chemistry Communications*, 35, 239-241.
- [75] Ahmady A. Z., Heidarizadeh F., Keshavarz M., (2013), “Ionic Liquid Containing Copper(I): A New, Green, Homogeneous, and Reusable Catalyst for Click Cyclization”, *Synthetic Communications*, 43 (15), 2100-2109.
- [76] Paloque L., Verhaeghe P., Casanova M., Castera-Ducros C., Dumètre A., Mbatchi L., Hutter S., Kraiem-M'Rabet M., Laget M., Remusat V., Rault S., Rathelot P., Azas N., Vanelle P., (2012), “Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 75-86.
- [77] Ferlin M.G., Castagliuolo I., Chiarelto G., (2002), “Synthesis and Characterization of some *N*-Mannich Bases of [1,2,3]Triazoloquinolines”, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39, 63.
- [78] Choi H., Shirley H.J., Hume P.A., Brimble M.A., Furkert D.P., (2017), “Unexpected Direct Synthesis of *N*-Vinyl Amides through Vinyl Azide–Enolate [3+2] Cycloaddition”, *Angewandte Chemie International Edition*, 56, 7420 – 7424.

- [79] Manoha S., Khan S.I., Rawat D.S., (2011), “Synthesis of 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole and 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole-1,3,5-triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents”, *Chemical Biology & Drug Design*, 78, 124–136.
- [80] Bekhit A. A., El-Sayed O. A., Aboulmagd E., Park J. Y., (2004), “Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (3), 249–255.
- [81] Cook G.C., Zumla A., (2009), “Manson’s Tropical Diseases”, Elsevier Health Sciences.
- [82] Alegaon S.G., Parchure P. L., Araujo D., Salve P.S., Alagawadi K.R., Jalalpure S.S., Kumbar V.M., (2017), “Quinoline-azetidinone hybrids: Synthesis and in vitro antiproliferation activity against Hep G2 and Hep 3B human cell lines”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27, 1566–1571.
- [83] Kategaonkar A. H., Shinde P. V., Kategaonkar A. H., Pasale S. K., Shingate B. B., Shingare M. S., (2010), “Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)quinoline derivatives via click chemistry approach”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (7), 3142–3146.

## ÖZGEÇMİŞ

Mustafa ÇİÇEK 1994 yılında İstanbul'da doğdu. 2012 yılında başladığı Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nü 2017 yılında başarıyla tamamlayarak aynı yıl yüksek lisans eğitimine Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında başladı.



# EKLER

## Ek A: Yüksek Lisans Tezinden Türetilen Sunumlar

Kulu İ., Çiçek M., (2019), “Biyolojik Aktivite Gösterebilecek Triazol Sübstitüe Kinolin Bileşiklerinin Sentezi”, 7th Drug Chemistry Conference, 72, Kemer, Antalya, 14-17 Mart.

