



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİARİLMETANOL ESASLI 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

AYNUR ÇOT

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2022

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİARİLMETANOL ESASLI 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

AYNUR ÇOT

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2022

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Aynur OT



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2019/3-16D

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**DİARİLMETANOL ESASLI 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ
(DOKTORA TEZİ)**

AYNUR ÇOT

ÖZET

Bu doktora tez çalışması kapsamında 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazoller sınıfına ait yeni hibrit bileşikler sentezlenmiştir. Diarilketon türevleri (**1a-d**), triazollerin sentezi için başlangıç bileşikleri olarak kullanılmıştır. Yapıdaki keton birimlerinin NaBH₄ ile indirgenme reaksiyonları sonucu diarilmetanol türevleri (**2a-d**) sentezlenmiştir. Oksialkin bileşikleri, hidroksil gruplarının susuz THF içerisindeki NaH ve propargil bromür ile tepkimesinden elde edilmiştir (**3a-d**). Sentezlenen oksialkin bileşiklerinin eş zamanlı olarak hazırlanmış olan arilazid türevli bileşikler (**5a-g**) ile metal katalizli ‘klik reaksiyonları’ sonucu 1,2,3-triazol ve diarilmetanol farmakofor gruplarını içeren yeni hibrit bileşiklerin (**6a-g**) (**7a-g**) (**8a-g**) (**9a-g**) sentezleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen toplam 28 adet bileşiğin molekül yapıları FT-IR, elementel analiz metodu, ¹H-NMR ile ¹³C-NMR yöntemleri aracılığıyla karakterize edilmiştir.

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin tümüne ait antioksidan aktivite ile antikanser aktivite çalışmaları yapılarak bu bileşiklerin aktivite üzerindeki etkileri yorumlanmıştır.

ABTS•⁺ radikal giderme aktivite çalışmalarına göre, tüm bileşikler içerisinde en yüksek aktivite gösteren bileşiğin (IC₅₀ değeri en düşük çıkan ve en yüksek etkiyi gösteren bileşik olan) **9g** (IC₅₀: 112,9733 µM) olduğu belirlenmiştir. **9g** ile birlikte **7e**, **6b**, **7c**, **8b**, **6g**, **8c**, **8f**, **7g**, **8g**, **6e**, **7b**, **8e**, **7a**, **6c**, **8d**, **7f**, **8a**, **6f**, **9f**, **9c**, **6a** ve **9d** bileşiklerinin standart olarak kullanılan Trolox (IC₅₀: 156.4767 µM) ile kıyaslandığında oldukça etkili süpürme aktivitesi sergiledikleri görülmüştür.

Ayrıca bileşiklerin PC3 hücre hattı üzerindeki antikanser aktivite çalışmalarına göre, tüm bileşikler içerisinde en yüksek aktivite gösteren bileşiğin (IC₅₀ değeri en düşük çıkan en aktif bileşik olan) **9b** (IC₅₀: 1,87 µM) olduğu belirlenmiştir. **9b** ile birlikte **6b**, **8e**, **6c**, **7b**, **6a**, **8c**, **6e**, **9d**, **8b** ve **8d** bileşiklerinin de 5-FU (IC₅₀: 40.89 µM) ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, antikanser aktivite çalışma sonuçlarına göre en iyi inhibisyon değerlerine sahip olduğu belirlenen **9b**, **6b**, **8e**

ve **7b** bileşiklerinin MetAP-2 enziminin aktif bölgesine bağlanmasıyla ilgili ayrıntılı bilgi elde etmek amacıyla moleküler yerleştirme çalışması yapılmıştır. Buna göre çalışma bulgularından elde edilen bağlanma afiniteleri ile deneysel bulguların uyumlu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diarilmetanol, Propargil, 1,2,3-triazol, antioksidan, antikanser, Moleküler yerleştirme.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı, Aralık / 2022

Danışman: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Sayfa sayısı: 194

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF DIARYLMETHANOL BASED 1,2,3-TRIAZOL DERIVATIVES

(Ph.D THESIS)

AYNUR ÇOT

ABSTRACT

Within the scope of this doctoral thesis, new hybrid compounds belonging to the class of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles were synthesized. Diarylketone derivatives (**1a-d**) were used as starting compounds for the synthesis of triazoles. Diarylmethanol derivatives (**2a-d**) were synthesized as a result of reduction reactions of ketone units in the structure with NaBH₄. Oxyalkyne compounds were obtained from the reaction of hydroxyl groups with NaH and propargyl bromide in anhydrous THF (**3a-d**). New hybrid compounds containing 1,2,3-triazole and diarylmethanol pharmacophore groups as a result of metal-catalyzed 'click reactions' of synthesized oxyalkyne compounds with arylazide-derived compounds (**5a-g**) simultaneously prepared (**6a-g**) (**7a-g**) (**8a-g**) (**9a-g**) syntheses were performed. The molecular structures of 28 compounds obtained were characterized by FT-IR, elemental analysis method, ¹H-NMR and ¹³C-NMR methods.

Antioxidant activity and anticancer activity studies of all the synthesized compounds within the scope of the thesis were performed and the effects of these compounds on the activity were interpreted.

According to ABTS•+ radical scavenging activity studies, the compound with the highest activity among all compounds (the compound with the lowest IC₅₀ value and the highest effect) was determined to be **9g** (IC₅₀: 112.9733 µM). Along with **9g**, compounds **7e**, **6b**, **7c**, **8b**, **6g**, **8c**, **8f**, **7g**, **8g**, **6e**, **7b**, **8e**, **7a**, **6c**, **8d**, **7f**, **8a**, **6f**, **9f**, **9c**, **6a** and **9d** are used as standard. Compared to Trolox (IC₅₀: 156.4767 µM), they were found to exhibit highly effective scavenging activity.

In addition, according to the anticancer activity studies of the compounds on the PC3 cell line, it was determined that the compound with the highest activity (the most active compound with the lowest IC₅₀ value) among all compounds was **9b** (IC₅₀: 1.87 µM). Along with **9b**, compounds **6b**, **8e**, **6c**, **7b**, **6a**, **8c**, **6e**, **9d**, **8b** and **8d** were also found to have a very high cytotoxic effect when compared to 5-FU (IC₅₀: 40.89 µM). In addition, molecular docking study was carried out in order to obtain detailed information about the binding of **9b**, **6b**, **8e** and **7b** compounds, which were determined to have the best

inhibition values according to the results of the anticancer activity study, to the active site of the MetAP-2 enzyme. Accordingly, it was seen that the binding affinities obtained from the study findings were compatible with the experimental findings.

Keywords: Diarylmethanol, propargyl, 1,2,3-triazole, antioxidant, anticancer, Molecular docking.

Kahramanmaraş Sutcu Imam University
Institute for Graduate Studies in Science and Technology
Department of Chemistry, Aralık / 2022

Supervisor: Prof. Dr. Ferhan T  MER

Page number: 194

TEŞEKKÜR

Doktora olarak sunduğum bu çalışmamda danışmanlığımı yapan, sahip olduğu bilgi birikimleri ile birlikte tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin her aşamasında çalışmalarımı destekleyen, bana her zaman yardımcı olan ve hoş görüşünü esirgemeyen değerli sayın hocam Prof. Dr. **Ferhan TÜMER**'e

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam **Prof. Dr. Mehmet TÜMER**'e ve sayın hocam **Prof. Dr. Muhammet KÖSE**'ye

Antioksidan ve antikanser aktivite çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam **Dr. Öğr. Üyesi Fatma Betül ÖZGERİŞ**'e

Aynı zamanda laboratuvar çalışma ortamında bana her konuda her zaman yol gösterip tecrübelerini benimle paylaşan arkadaşlarım olan **Dr. İrfan ŞAHİN** ve **Sultan ONUR**'a yine çalışmalarımda desteklerini gördüğüm arkadaşlarım olan sayın **Dr. Öğr. Üyesi Seyit Ali GÜNGÖR** hocama ve eşi **Dr. Özge GÜNGÖR**'e, **Dr. Ayşegül KÖSE** ve **Dr. Hilal KIRPIK**'a

Lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım **Kimya Bölümü Hocalarıma**,

Tez çalışmalarımda kullandığım sarf malzeme ve analizler için finansal destek sağlayan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığı'na (**BAP**'a) (Proje No: 2019/3-16D)

Bu günlere gelmemde katkısı çok fazla olan ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta anne ve babama, kardeşlerime ve tüm **AİLEM**'e

Doktora eğitimim boyunca ilk günden beri manevi desteklerini her an yanımda hissettiğim değerli **eşim** ve **çocuklarıma**

Çok teşekkür ederim.

Aynur ÇOT

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
EK ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Heterosiklik Bileşikler.....	1
1.2. Propargil Bileşikleri	2
1.3. Difenilmetanoller	5
1.4. Triazoller	5
1.4.1. 1,2,3-Triazoller	5
1.4.1.1. Klasik Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu	7
1.4.1.2. Bakır katalizli azid alkin siklokatılma reaksiyonu (CuACC)	7
1.4.1.3. 1,3-Dipolar halka katılması reaksiyonlarında kullanılan katalizörler	8
1.4.2. 1,2,3-Triazollerin sentez yöntemleri	9
1.4.2.1. Metal katalizli 1,3-dipolar siklokatılma	9
1.4.2.1.1. Diğer geçiş metalleri	11
1.4.2.2. 1,2,3- Triazollerin metal içermeyen sentezi	11
1.4.3. 1,2,3-Triazollerin biyolojik aktiviteleri	13
1.4.3.1. Anti-mikrobiyal aktiviteleri.....	13
1.4.3.2. Anti-bakteriyel aktiviteleri	14
1.4.3.3. Anti-viral aktiviteleri	14
1.4.3.4. Anti-fungal aktiviteleri	15
1.4.3.5. Anti-tüberküloz aktiviteleri	16
1.4.3.6. Anti-kanser aktiviteleri.....	17
1.4.3.7. Anti-enflamatuvar aktiviteleri	18
1.4.3.8. Antileishmanial ve antitrypanosomal aktiviteleri	19
1.4.3.9. Anti-malarial aktiviteleri	20

1.4.3.10.	Anti-konvülsan aktiviteleri.....	21
1.4.3.11.	Anti-diyabetik aktiviteleri	22
1.4.3.12.	Antioksidan aktiviteleri	22
1.4.3.13.	Anti-alzheimer aktiviteleri	24
2.	ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	25
3.	MATERYAL VE METOT.....	39
3.1.	Materyal	39
3.1.1.	Kullanılan kimyasal maddeler.....	39
3.1.2.	Kullanılan cihazlar	40
3.2.	Metot	41
3.3.	Diarilmetanol Türevli Bileşiklerin Sentezi (2a-d).....	42
3.4.	Propargil Bileşiklerinin Sentezi (3a-d).....	44
3.5.	Azid Bileşiklerinin Sentezi (5a-g).....	46
3.6.	1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol Bileşiklerinin Sentezi (6a-9g)	49
3.7.	Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....	63
3.8.	Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	63
3.8.1.	Hücrelerin hazırlanması (hücre kültürü)	63
3.8.2.	Hücre canlılığı analizi	64
3.9.	Moleküler Yerleştirme Çalışmaları.....	64
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	66
4.1.	Bileşiklere ait FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	68
4.2.	Bileşiklere ait ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	76
4.3.	Antioksidan Aktivite Bulguları	84
4.4.	Antikanser Aktivite Bulguları	88
4.5.	Metiyonin Aminopeptidaz-2 (MetAP-2) Enziminin Moleküler Yerleştirme Çalışmaları.....	91
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	97
	KAYNAKLAR	100
	EKLER	119
	ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1 N,O,S bulunduran örnek heterosiklik bileşikler.....	1
Şekil 1. 2 Farmasötik olarak propargil grubu içeren bazı aktif bileşikler (Jana et al., 2016) 3	
Şekil 1. 3 Propargil grubuna ait sentetik dönüşümler (Roy & Saha, 2018)	4
Şekil 1. 4 Nikolas reaksiyonu ile propargilik subsitüsyon (Roy & Saha, 2018).....	4
Şekil 1. 5 Difenilmetanol (Benzhidrol) bileşiği	5
Şekil 1. 6 Triazol halkasının izomerik yapıları (Kashyap & Silakari, 2018)	6
Şekil 1. 7 Triazolün yapıları (Song & Deng, 2018)	6
Şekil 1. 8 Huisgen 1,3-dipolar siklokatalizma reaksiyonu	7
Şekil 1. 9 Azidlerin alkinlere katalizörsüz siklokatalizması (Xu & Dong, 2020)	7
Şekil 1. 10 CuAAC reaksiyonu için katalitik döngü (Worrell et al., 2013).....	8
Şekil 1. 11 1,2,3-triazollere ait metal katalizli sentez özet şeması.....	9
Şekil 1. 12 1,2,3-triazollere ait metal içermeyen sentez özet şeması	11
Şekil 1. 13 1,2,3-triazol temelli anti-mikrobiyal özellikteki biyoaktif bileşikler	13
Şekil 1. 14 1,2,3-triazol temelli anti-bakteriyel özellikteki biyoaktif bileşikler	14
Şekil 1. 15 1,2,3-triazol temelli anti-viral özellikteki biyoaktif bileşikler	15
Şekil 1. 16 1,2,3-triazol temelli anti-fungal özellikteki biyoaktif bileşikler	16
Şekil 1. 17 1,2,3- triazol temelli anti-tüberküler özellikteki biyoaktif bileşikler	17
Şekil 1. 18 1,2,3- triazol temelli anti-kanser özellikteki biyoaktif bileşikler	18
Şekil 1. 19 1,2,3- triazol temelli anti- enflamatuvar özellikteki biyoaktif bileşikler	19
Şekil 1. 20 1,2,3- triazol temelli antileishmanial ve antitrypanosomal özellikteki biyoaktif bileşikler	20
Şekil 1. 21 1,2,3- triazol temelli anti-malarial özellikteki biyoaktif bileşikler	21
Şekil 1. 22 1,2,3- triazol temelli antikonvülsan özellikteki biyoaktif bileşikler	21
Şekil 1. 23 1,2,3- triazol temelli anti-diyabetik özellikteki biyoaktif bileşikler.....	22
Şekil 1. 24 1,2,3- triazol temelli antioksidan özellikteki biyoaktif bileşikler	23
Şekil 1. 25 1,2,3- triazol temelli anti-alzheimer özellikteki biyoaktif bileşikler.....	24
Şekil 2. 1 1,2,3 triazol birimine sahip bileşik.....	25
Şekil 2. 2 1,2,3-triazol yapısına sahip kinolin türevi bileşik	25
Şekil 2. 3 Yeni bir 1,2,3-triazol ftalimid türevi bileşik	26
Şekil 2. 4 pirazolil-1,2,3-triazol ve 1,2,3-triazol-4-il-pirazoliltiyazol bileşikleri.....	26
Şekil 2. 5 1,2,3-triazol türevi bileşikler	26

Şekil 2. 6 Yeni bir fenilselanil-1H-1,2,3-triazol-4-karbonitril bileşiği	27
Şekil 2. 7 1,4- disubstitue-1,2,3-triazol bileşikler	27
Şekil 2. 8 1,4- disubstitue-1,2,3-triazol bileşikler	28
Şekil 2. 9 Yeni bir dizi N-amino-1,2,3-triazol bileşiği.....	28
Şekil 2. 10 Karbazol süstitüe 1,2,3-triazol bileşikler	28
Şekil 2. 11 Triazin-triazol türevi	29
Şekil 2. 12 1H-1,2,3-triazol türevi.....	29
Şekil 2. 13 Fenasil triazol hidrazon türevi.....	30
Şekil 2. 14 Yeni bir seri kaynaşmış 1,2,3-triazol bileşiği.....	30
Şekil 2. 15 Güçlü MAO-B inhibitörü	30
Şekil 2. 16 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol bileşiği.....	31
Şekil 2. 17 Yeni 1,2,3-triazol-kromenon karboksamid türevi	31
Şekil 2. 18 1,2,3-triazol yapısına sahip N-arilpirazol türevi	32
Şekil 2. 19 Yeni bir seri sülfonamid bağlı kumarin-[1,2,3]-triazol konjugat bileşiği	32
Şekil 2. 20 1,2,3-triazol-5-karboksimidamid bileşiği.....	33
Şekil 2. 21 Propargil grubu içeren bileşik	33
Şekil 2. 22 1,2,3-Triazol-kalkon hibrit bileşiği	33
Şekil 2. 23 Yeni 1,2,3-triazol türevli bileşik	34
Şekil 2. 24 Yeni bir benzofuran-1,2,3-triazol hibrit bileşiği	34
Şekil 2. 25 1,2,3-triazol temelli kinoksalin-1,4-di-N-oksit türev bileşikler	34
Şekil 2. 26 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol türevi.....	35
Şekil 2. 27 1,2,3-triazole sahip hibrit bileşiği.....	35
Şekil 2. 28 1,2,3-triazol temelli imidazol türevli bileşikler.....	36
Şekil 2. 29 1,2,3-triazol-amino asit konjugat yapısı bileşikler.....	36
Şekil 2. 30 Yeni benzilik 1,2,3-triazol-4-karboksamid bileşikler	36
Şekil 2. 31 Tüm bakteri suşlarına karşı aktivite sergileyen heterosiklik bileşik	37
Şekil 2. 32 1,8-naftalimid-1,2,3-triazol türevli bileşik	37
Şekil 2. 33 Propargil grubu içeren bileşik	38
Şekil 2. 34 Yeni bir 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol bileşiği.....	38
Şekil 3. 1 Sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait sentez özet şeması	41
Şekil 3. 2 Diarilmetanol türevli bileşiklere ait sentez reaksiyonu	42
Şekil 3. 3 2a bileşiği	42
Şekil 3. 4 2b bileşiği.....	43

Şekil 3. 5 2c bileşiği	43
Şekil 3. 6 2d bileşiği	43
Şekil 3. 7 Propargil bileşiklerine ait sentez reaksiyonu.....	44
Şekil 3. 8 3a bileşiği	44
Şekil 3. 9 3b bileşiği	45
Şekil 3. 10 3c bileşiği	45
Şekil 3. 11 3d bileşiği	45
Şekil 3. 12 Azid bileşiklerine ait sentez reaksiyonu.....	46
Şekil 3. 13 5a bileşiği	46
Şekil 3. 14 5b bileşiği	47
Şekil 3. 15 5c bileşiği	47
Şekil 3. 16 5d bileşiği	47
Şekil 3. 17 5e bileşiği	47
Şekil 3. 18 5f bileşiği	48
Şekil 3. 19 5g bileşiği	48
Şekil 3. 20 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol bileşiklerine ait sentez reaksiyonu	49
Şekil 3. 21 6a bileşiği	49
Şekil 3. 22 6b bileşiği	49
Şekil 3. 23 6c bileşiği	50
Şekil 3. 24 6d bileşiği	50
Şekil 3. 25 6e bileşiği	51
Şekil 3. 26 6f bileşiği	51
Şekil 3. 27 6g bileşiği	52
Şekil 3. 28 7a bileşiği	52
Şekil 3. 29 7b bileşiği	53
Şekil 3. 30 7c bileşiği	53
Şekil 3. 31 7d bileşiği	54
Şekil 3. 32 7e bileşiği	54
Şekil 3. 33 7f bileşiği	55
Şekil 3. 34 7g bileşiği	55
Şekil 3. 35 8a bileşiği	56
Şekil 3. 36 8b bileşiği	56
Şekil 3. 37 8c bileşiği	57

Şekil 3. 38 8d bileşiği.....	57
Şekil 3. 39 8e bileşiği	58
Şekil 3. 40 8f bileşiği.....	58
Şekil 3. 41 8g bileşiği.....	59
Şekil 3. 42 9a bileşiği	59
Şekil 3. 43 9b bileşiği.....	60
Şekil 3. 44 9c bileşiği	60
Şekil 3. 45 9d bileşiği.....	61
Şekil 3. 46 9e bileşiği	61
Şekil 3. 47 9f bileşiği.....	62
Şekil 3. 48 9g bileşiği.....	62
Şekil 4. 1 Diarilmetanol, propargil bileşikler, azid türevleri ve 1,2,3 triazol bileşiklerinin sentez şeması	67
Şekil 4. 2 2b ve 3b bileşiklerine ait FT-IR spektrumu	69
Şekil 4. 3 3b, 5b, 7b bileşiklerine ait FT-IR spektrumu	71
Şekil 4. 4 2d ve 3d bileşiklerine ait FT-IR spektrumu	73
Şekil 4. 5 3d, 5f, 9f bileşiklerine ait FT-IR spektrumu	75
Şekil 4. 6 3b bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	77
Şekil 4. 7 7g bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	79
Şekil 4. 8 3c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	81
Şekil 4. 9 8e bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	83
Şekil 4. 10 7a-g ve 8a-g bileşiklerie ait ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği	87
Şekil 4. 11 6a-g ve 9a-g bileşiklerine ait ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği	87
Şekil 4. 12 5-Florourasil (5-FU).....	88
Şekil 4. 13 7a-g ve 8a-g bileşiklerinin PC3 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri	90
Şekil 4. 14 6a-g ve 9a-g bileşiklerinin PC3 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri	90
Şekil 4. 15 MetAP-2 ve bileşik 9b arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri.....	93
Şekil 4. 16 MetAP-2 ve bileşik 6b arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri.....	94
Şekil 4. 17 MetAP-2 ve bileşik 8e arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri.....	95

Şekil 4. 18 MetAP-2 ve bileşik 7b arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri.....	96
--	----



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	39
Çizelge 3. 2 Kullanılan cihazlar	40
Çizelge 4. 1 Bileşiklere ait ABTS•+ radikal giderme IC ₅₀ verileri	86
Çizelge 4. 2 Bileşiklerin antikanser çalışmasına ait IC ₅₀ verileri.....	89
Çizelge 4. 3 9b ve 6b bileşiklerinin MetAP-2 enziminin inhibisyonunda rol oynayan etkileşim ve amino asit kalıntılara ait özet	92
Çizelge 4.4 8e ve 7b bileşiklerinin MetAP-2 enzim inhibisyonunda rol oynayan etkileşim ve amino asit kalıntılara ait özet.....	94



EK ŞEKİLLER DİZİNİ

Ek Şekil 1 2a bileşiği FT-IR spektrumu	120
Ek Şekil 2 2b bileşiği FT-IR spektrumu	121
Ek Şekil 3 2c bileşiği FT-IR spektrumu	122
Ek Şekil 4 2d bileşiği FT-IR spektrumu	123
Ek Şekil 5 3a bileşiği FT-IR spektrumu	124
Ek Şekil 6 3b bileşiği FT-IR spektrumu	125
Ek Şekil 7 3c bileşiği FT-IR spektrumu	126
Ek Şekil 8 3d bileşiği FT-IR spektrumu	127
Ek Şekil 9 5a bileşiği FT-IR spektrumu	128
Ek Şekil 10 5b bileşiği FT-IR spektrumu	129
Ek Şekil 11 5c bileşiği FT-IR spektrumu	130
Ek Şekil 12 5d bileşiği FT-IR spektrumu	131
Ek Şekil 13 5e bileşiği FT-IR spektrumu	132
Ek Şekil 14 5f bileşiği FT-IR spektrumu	133
Ek Şekil 15 5g bileşiği FT-IR spektrumu	134
Ek Şekil 16 6a bileşiği FT-IR spektrumu	135
Ek Şekil 17 6b bileşiği FT-IR spektrumu	136
Ek Şekil 18 6c bileşiği FT-IR spektrumu	137
Ek Şekil 19 6d bileşiği FT-IR spektrumu	138
Ek Şekil 20 6e bileşiği FT-IR spektrumu	139
Ek Şekil 21 6f bileşiği FT-IR spektrumu	140
Ek Şekil 22 6g bileşiği FT-IR spektrumu	141
Ek Şekil 23 7a bileşiği FT-IR spektrumu	142
Ek Şekil 24 7b bileşiği FT-IR spektrumu	143
Ek Şekil 25 7c bileşiği FT-IR spektrumu	144
Ek Şekil 26 7d bileşiği FT-IR spektrumu	145
Ek Şekil 27 7e bileşiği FT-IR spektrumu	146
Ek Şekil 28 7f bileşiği FT-IR spektrumu	147
Ek Şekil 29 7g bileşiği FT-IR spektrumu	148
Ek Şekil 30 8a bileşiği FT-IR spektrumu	149
Ek Şekil 31 8b bileşiği FT-IR spektrumu	150

Ek Şekil 32 8c bileşiği FT-IR spektrumu	151
Ek Şekil 33 8d bileşiği FT-IR spektrumu	152
Ek Şekil 34 8e bileşiği FT-IR spektrumu	153
Ek Şekil 35 8f bileşiği FT-IR spektrumu.....	154
Ek Şekil 36 8g bileşiği FT-IR spektrumu	155
Ek Şekil 37 9a bileşiği FT-IR spektrumu	156
Ek Şekil 38 9b bileşiği FT-IR spektrumu	157
Ek Şekil 39 9c bileşiği FT-IR spektrumu	158
Ek Şekil 40 9d bileşiği FT-IR spektrumu	159
Ek Şekil 41 9e bileşiği FT-IR spektrumu	160
Ek Şekil 42 9f bileşiği FT-IR spektrumu.....	161
Ek Şekil 43 9g bileşiği FT-IR spektrumu	162
Ek Şekil 44 3b bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	163
Ek Şekil 45 3c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	164
Ek Şekil 46 3d bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	165
Ek Şekil 47 6a bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	166
Ek Şekil 48 6b bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	167
Ek Şekil 49 6c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	168
Ek Şekil 50 6d bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	169
Ek Şekil 51 6e bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	170
Ek Şekil 52 6f bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları.....	171
Ek Şekil 53 6g bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	172
Ek Şekil 54 7a bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	173
Ek Şekil 55 7b bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	174
Ek Şekil 56 7c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	175
Ek Şekil 57 7d bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	176
Ek Şekil 58 7e bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	177
Ek Şekil 59 7f bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları.....	178
Ek Şekil 60 7g bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	179
Ek Şekil 61 8a bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	180
Ek Şekil 62 8b bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	181
Ek Şekil 63 8c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	182
Ek Şekil 64 8d bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	183

Ek Şekil 65 8e bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	184
Ek Şekil 66 8f bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları.....	185
Ek Şekil 67 8g bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	186
Ek Şekil 68 9a bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	187
Ek Şekil 69 9b bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	188
Ek Şekil 70 9c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	189
Ek Şekil 71 9d bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	190
Ek Şekil 72 9e bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	191
Ek Şekil 73 9f bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları.....	192
Ek Şekil 74 9g bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları	193



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C:	Santigrat derece
g:	Gram
δ :	Kimyasal kayma
mL:	Mililitre
mmol:	Milimol
cm^{-1} :	Frekans
μg :	Mikrogram
μl :	Mikrolitre
mM:	Milimolar
nm:	Nanometre
pH:	Hidrojenin gücü
μm :	Mikrometre
μM :	Mikromolar
THF:	Tetrahidrofuran
NaBH_4 :	Sodyumborhidrür
DMSO:	Dimetilsülfoksit
NaHCO_3 :	Sodyumbikarbonat
CDCl_3 :	Dötero kloroform
BHT:	Bütilhidroksitoluen
NaH :	Sodyumhidrür
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
E.N:	Erime noktası
^{13}C -NMR:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
^1H -NMR:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR:	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
IC_{50} :	Enzimin %50 sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu
$\text{Fe}(\text{acac})_2$:	Demir (II) asetilasetonat
n-BuLi:	n-Bütillityum
$\text{Co}_2(\text{CO})_8$:	Dikobalt oktakarbonil
DİPEA:	N,N-diizopropiletilamin
$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$:	Dihidridokarboniltris(trifenilfosfin)rutenyum

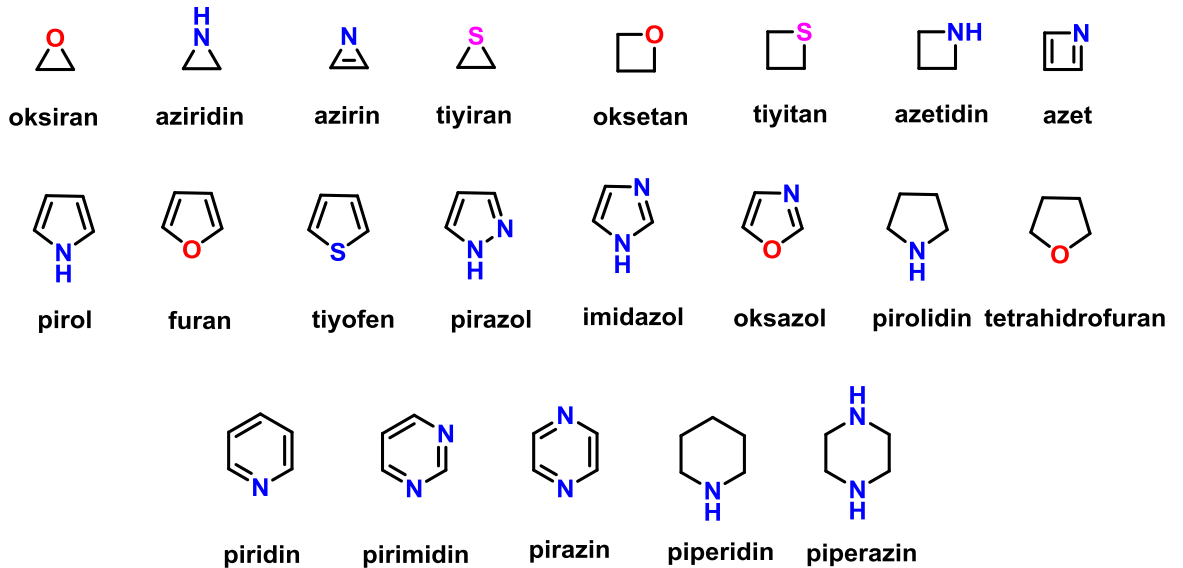
tBuOH:	Tersiyer Bütanol
Green LED:	Yeşil LED ışını
DMF:	Dimetilformamid
DBU:	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMSO:	Dimetil sülfoksit
m-CPBA:	m-Kloroperoksibenzoik asit
NMe ₄ OH(aq.):	Sulu tetrametilamonyum
TsN ₃ :	p-Toluensülfonil Azit
LiOtBu:	Lityum 2-metil-2-propanolat
DIPEA:	N,N diizopropiletilamin
TsNHNH ₂ :	N-tosilhidrazid

1. GİRİŞ

1.1. Heterosiklik Bileşikler

Heterosiklik kimya, organik tarihin uzun bir geçmişi ve gelecekteki beklentilerine sahip olan ayrı bir alandır. Yaşam tamamen pürin ve pirimidin bazları (DNA ve RNA'nın yapı birimi) gibi heterosiklik bileşiklere bağlıdır (Shneine & Alaraji, 2016). Heterosiklik bileşikler, halka sisteminde bulunan karbon atomları ile birlikte bir veya daha fazla sayıda heteroatom içeren (N, O, S, P, Si, B, Se) siklik bileşiklerdir (Midhula et al., 2018; Jie Jack Li, 2013). Azot, kükürt ve oksijen ise en yaygın heteroatom türleridir. (Ingle & Marathe, 2012). Bu heteroatomlar, hedef iskeletin reaktivitesini, bileşiklerin aktivitesini (veya toksikolojisini), hedef ilaçlar ve farklı hedef inhibitörler arasındaki etkileşimleri ayrıca metabolizmayı ve farmakokinetiği etkileyebilmektedir (Bozorov et al., 2019).

Azot içeren heterosiklik bileşikler organik sentez alanında kullanılan önemli ara ürünler olup, genellikle çok sayıda doğal ürün ve biyolojik yönden aktif olan bileşiklerin yapısında bulunan, elde edilmesi oldukça istenilen yapılara erişimi sağlarlar ve tıbbi bileşiklerin çoğunda bol miktarda bulunurlar. Yüksek sayıda azot içeren heterosiklik sistemlerin sentezi birçok farmasötik ve zirai kimya endüstrisinin ilgisini çekmiştir (Wang & Tang, 2017; Sonawane et al., 2017). Aşağıda bazı heterosiklik bileşik örnekleri gösterilmiştir (Jie Jack Li, 2013).



Şekil 1. 1 N,O,S bulunduran örnek heterosiklik bileşikler

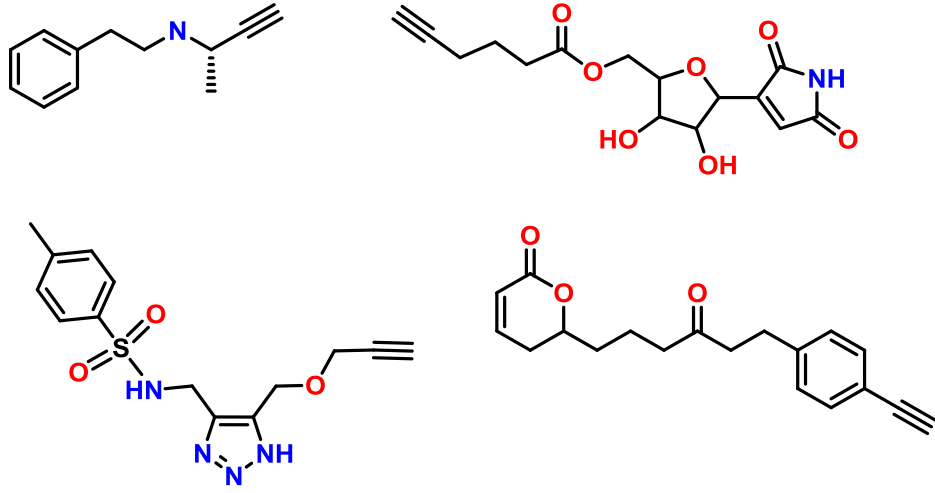
Heterosiklik bileşikler ağırlıklı olarak ilaçlar, zirai kimyasallar ve veterinerlik ürünleri olmak üzere dezenfektanlar, antioksidanlar, korozyon önleyiciler, boya maddeleri ve kopolimerler gibi uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Bazı doğal ürünlerin örneğin penisilin, sefalosporin gibi antibiyotikler ile vinblastin, morfin, reserpin vb. gibi alkaloidlerin yapılarında da heterosiklik motifler bulunmaktadır. Ayrıca bu bileşikler diğer organik bileşiklerin sentezi için araç olarak kullanılmaktadır (Pragi et al., 2012).

Heterosiklik bileşikler, potansiyel olarak yeni etki mekanizmaları ile tıbbi öneme sahip yeni yapıların tasarlanmasında önemli rol oynamaktadırlar (Bahashwan et al., 2013). DNA ve RNA gibi biyolojik hedeflerle kolayca hidrojen bağı oluşturma yeteneğine sahip olmaları nedeniyle bir dizi yeni ilaç adayının yapı taşları olarak kullanılmaktadırlar (Al-Mulla, 2017; Kerru et al., 2020). Bu heterosiklik bileşiklerin farklı farmakolojik özelliklere (antimikrobiyal, analjezik, antienflamatuar, antikanser, antikonvülsan ve antimalaryal aktiviteler gibi) sahip olduğu da bilinmektedir (Bahashwan et al., 2013).

1.2. Propargil Bileşikleri

Propargil alkoller ve propargil aminler gibi birkaç reaktif merkeze sahip propargil bileşikler, çeşitli dönüşüm özelliğine sahip olmaları nedeniyle çok dikkat çekmiştir (Hua & Nizami).

Propargil grubu, organik, tıbbi ve malzeme kimyası gibi çeşitli alanlarda yapılan öncü araştırmalarda yaygın olarak kullanılan anahtar fonksiyonel bir gruptur. Propargil türevleri, C – C veya C – X (X= O ve N) bağ oluşum reaksiyonları aracılığıyla triazol, indol, imidazol ve pirazolin gibi çeşitli heterosiklik kısımları sentezlemek için temel başlangıç malzemeleri olarak kullanılmaktadır. Tıbbi kimya alanında bu grubun anti-kanser (Ngameni et al., 2021), antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal (Kuklev et al., 2013) gibi çeşitli biyoaktif moleküllerin yapısında fonksiyonel bir anahtar role sahip olduğu bulunmuştur (Jana et al., 2016). Şekil 1.2’de farmasötik olarak propargil grubu içeren aktif bileşiklere bazı örnekler gösterilmiştir.



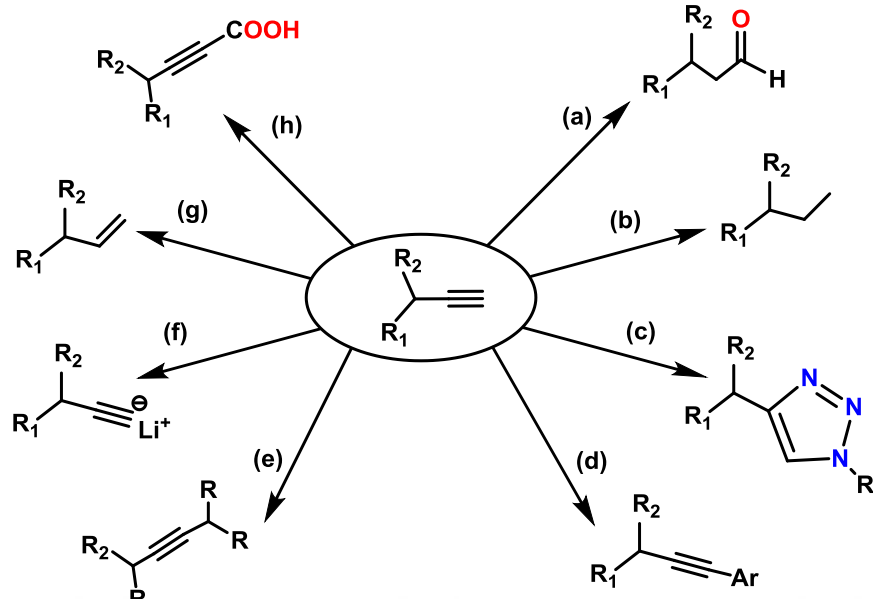
Şekil 1. 2 Farmasötik olarak propargil grubu içeren bazı aktif bileşikler (Jana et al., 2016)

Propargil grubu içeren bileşikler, organik sentez alanının en önemli ve kullanışlı substrat sınıflarından birini oluşturmaktadır. Oldukça asidik terminal asetilenik hidrojen atomu ile birlikte üçlü bağın π -nükleofilik karakteri, genel fonksiyonel bir grup olup, propargil grubunu kimyasal dönüşüm reaksiyonları için çok yönlü kılan bir özelliğe sahiptir (Zhang & Hu, 2015; Jia-Jie et al., 2012). Ayrıca, bu bileşikler içerdikleri elektrofilik karbon merkezi ile terminal alkin reaksiyonlarının kolayca hazırlanmasına da imkan sağlamaktadır. Son yıllarda çeşitli propargil grubu içeren bileşiklerle ilgili yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir. Çeşitli nükleofiller ile propargil bileşiklerinin geçiş metal katalizli reaksiyonu, aromatik heterosiklik bileşiklerin oluşturulması için kullanılan etkili bir yöntem olmuştur (Jia-Jie et al., 2012). Aşağıda propargil grubunun sentetik dönüşümleri

özetlenmiştir

(Şekil

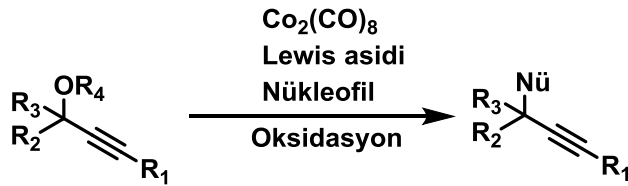
1.3).



(a) H_2O , HgSO_4 , H_2SO_4 ; (b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$; (c) Cu-tuzu , RN_3 ; (d) Ar-X , Pd-kat , CuI
(e) $\text{Fe}(\text{acac})_2$, K_2CO_3 ; (f) $n\text{-BuLi/THF}$; (g) Na , NH_3 ; (h) $n\text{-BuLi}$, CO_2/HCl

Şekil 1. 3 Propargil grubuna ait sentetik dönüşümler (Roy & Saha, 2018)

Literatürde 2000 yılına kadar olan çalışmalar arasında nükleofilik propargilik yer değiştirme reaksiyonlarını içeren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Ancak bu reaksiyonların en temel olarak bilineni 1972 yılında geliştirilmiş olan çok aşamalı bir Nikolas reaksiyonudur. Reaksiyon bir propargil eter ile herhangi bir nükleofil arasında gerçekleştirilmiş ve stokiometrik bir promotör (reaksiyon hızlandırıcı) olarak kobalt kompleksi kullanılmıştır. (Şekil 1.4) (Roy & Saha, 2018).



Şekil 1. 4 Nikolas reaksiyonu ile propargilik substitüsyon (Roy & Saha, 2018)

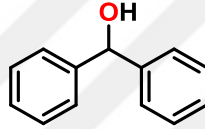
Ancak bu reaksiyon, stokiometrik miktarda kullanılan $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ bileşiğinin toksik olması nedeniyle reaksiyon uygulamalarını önemli ölçüde sınırladığı için katalitik propargilik yer değiştirme reaksiyonunun geliştirilmesi amacı, birçok araştırmacı tarafından önem arz etmiştir. Katalitik propargilik yer değiştirme reaksiyonunda çoğunlukla Pd , Cu , Ti ve Ru katalizörleri kullanılmıştır. Bu reaksiyonda kullanılan çeşitli katalizörler arasında, bakır tuzları ise bazı belirgin avantajlar sergilemektedir: (1) düşük maliyet, (2) düşük toksisite, (3) hafif reaksiyon koşulu, (4) operasyonel basitlik, (5) geniş

substrat alanı, (6) mükemmel seçicilik (Zhang & Hu, 2015). Yapısında bir propargil grubu içeren bileşikler, organik sentezde, özellikle azidlerin triazollerini oluşturmak için Huisgen siklokatalizma reaksiyonlarında geniş uygulamaları nedeniyle büyük ilgi uyandırmıştır (Tai et al., 2021).

1.3. Difenilmetanoller

Benzofenon bileşiğinin indirgenmesi kimya endüstrisinde yaygın kullanılan bir işlemdir. Ana ürünü olan difenilmetanol (benzhidrol olarak da bilinir) bileşiği ise parfüm ve ilaç üretiminde önemli bir role sahiptir (Prekob et al., 2021).

Benzhidrol (difenilmetanol, BH) bileşikler, ilaç endüstrisinde antihistamin, antihipertansif ve antialerjik ajanlar gibi ilaçların üretimi için yaygın olarak kullanılan öncü yapılarıdır (Lopes et al., 2020).



Şekil 1. 5 Difenilmetanol (Benzhidrol) bileşiği

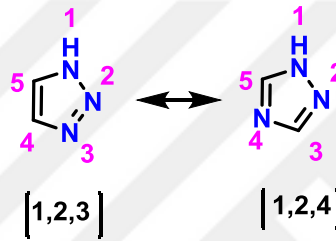
1.4. Triazoller

1.4.1. 1,2,3-Triazoller

Triazol, geniş bir farmakolojik aktivite aralığına sahip heterosiklik bileşikler sınıfıdır (Kashyap & Silakari, 2018). Yapısında üç azot atomu içeren ve beş üyeli olan heterosiklik halkalar, triazol olarak tanımlanır. $C_2N_3H_3$ halkası ilk kez 1885'te Bladin tarafından 'triazol' olarak adlandırılmıştır. Ayrıca Bladin, karbon azot halka sistemine triazol adını vermekle birlikte triazol türevlerini de tanımlayan ilk bilim adamı olmuştur (Malani et al., 2017). Alternatif bir isim olan Pirodiazol ismi ise, 1889'da Andreocci tarafından pirol'e benzer bir bileşik sınıfının üyesi olarak verilmiştir (Keri et al., 2015). Triazol halkası 1,2,3-triazol (komşu triazol, v-triazol) ve 1,2,4-triazol (simetrik triazol, s-triazol) olarak bir çift izomerik yapıya sahiptir (Şekil 1.6) (Kharb et al., 2011; Midhula et al., 2018; Santos et al., 2020). 1,2,3-triazoller daha yüksek aromatik stabilite göstermeleri nedeniyle hem asidik hem de bazik koşullarda oksidasyon, indirgenme ve hidrolize karşı dirençlidirler. Hidrojen bağı oluşumuna, dipol-dipol ve π -istifleme etkileşimlerine aktif katılımları, örneğin reseptörler ve enzimler gibi farklı biyolojik hedeflerle bağlanma

yeteneklerini arttırmaktadır (Ashour et al., 2020; Faraz et al., 2017). 1,2,3-triazoller, metabolik bozunmaya karşı kararlı olmaları, kolaylıkla biyomoleküler hedeflerin bağlanmasını destekleyen ve çözünürlüğü artırabilen hidrojen bağı oluşturma özelliğine sahip olmaları gibi benzersiz özellikleri nedeniyle ilaç keşfi alanında önemli yapı taşları olmuşlardır (Aziz Ali, 2021).

1,2,3-triazolün yapısal özelliklerinin, farklı fonksiyonel grupların taklidini sağlayarak yeni aktif moleküllerin sentezinde bir biyoizoster olarak kullanılmaları yaygındır (Bonandi et al., 2017). Bununla birlikte 1,2,3-triazol çekirdeği, çeşitli farmakofor özellikleri sağlar ve hibrit yapılar, bir adet 1,2,3-triazol halkası içerdiklerinde veya bu halkayla birleştirildiklerinde genellikle "öncü bileşikler" olarak kabul edilmektedirler (Bozorov et al., 2019).



Şekil 1. 6 Triazol halkasının izomerik yapıları (Kashyap & Silakari, 2018)

İzomerlerin her birinde, azotun kendisine bağlı bir hidrojene sahip olduğu iki tautomeri bulunmaktadır (Song & Deng, 2018). Aşağıdaki şekilde 1,2,3-Triazollerin iki tautomerik formu: 1H-1,2,3-triazol ve 2H-1,2,3-triazol ve 1,2,4-Triazollerin ise iki tautomerik formu: 1H-1, 2, 4-triazol ve 4H-1,2,4-triazol gösterilmiştir (Shneine & Alaraji, 2016).

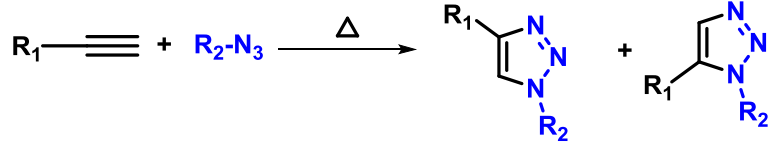


Şekil 1. 7 Triazolün yapıları (Song & Deng, 2018)

Gittikçe daha fazla sayıda triazol türevinin, güçlü farmakolojik aktivite, düşük toksisite, daha az yan etki, daha az çoklu ilaç direnci, yüksek biyoyararlanım, iyi farmakokinetik özellik ve ilaç-hedef belirleme, ilaç uygulamalarının çeşitliliği, geniş spektrum, daha iyi iyileştirici etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisi için ilaçlar veya adaylar oldukları bilinmektedir. Bütün bunlar, triazol bazlı bileşiklerin tıbbi ajanlar olarak geniş bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir (H. Zhou & Wang, 2012).

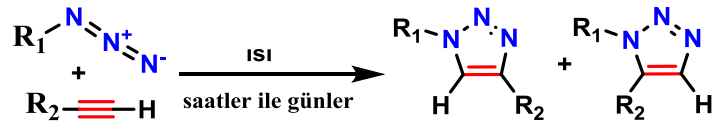
Triazol ve türevleri tıbbi kimyada önemli bir role sahiptir ve farklı biyolojik aktivitelere sahip triazol içeren çok sayıda heterosiklik bileşik sentezlenebilmektedir (Malani et al., 2017; Keri et al., 2015).

1.4.1.1. Klasik Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu



Şekil 1. 8 Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

Reaksiyon, 19'üncü yüzyılın sonlarında Arthur Michael tarafından keşfedilmiş ve ayrıntılı mekanizması 1960'larda Rolf Huisgen tarafından tanımlanmıştır (Haider et al., 2014; Chandrasekhar et al., 2011). Bir azid ve bir terminal alkin arasında gerçekleşen ve 1,2,3-triazol parçasının üretildiği en popüler reaksiyon olan Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucu 1,4- ve 1,5- disubstitue regioizomer karışımı elde edilmektedir (Şekil 1.8) (Haider et al., 2014; Xu & Dong, 2020). İzomerler karışımı olduğu için yaygın bir uygulama alanı bulamamıştır (Struthers et al., 2010). Reaksiyon esnasında çalışılırken patlama riski bulunmaktadır. Ayrıca, reaksiyon süresinin uzun olması, yüksek sıcaklık gerektirmesi, düşük regio seçiciliği ve düşük verim eldesi siklokatılma reaksiyonları için önemli bir sınırlama olmuştur (Santos et al., 2020).



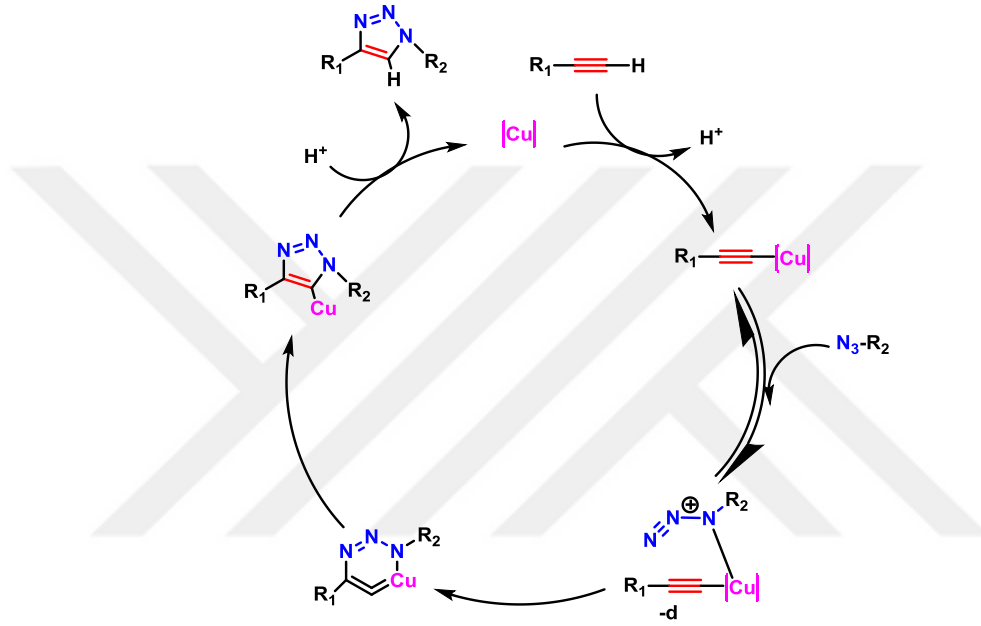
Şekil 1. 9 Azidlerin alkinlere katalizörsüz siklokatılması (Xu & Dong, 2020)

1.4.1.2. Bakır katalizli azid alkin siklokatılma reaksiyonu (CuACC)

Meldal ve Sharpless araştırma gruplarının birbirlerinden bağımsız olarak yaptıkları azid-alkin siklokatılma reaksiyonları ile Cu(I) katalizörünün katalitik miktarda kullanılımlarını bildirmişlerdir (Chandrasekhar et al., 2011). Bu bakır katalizli azid alkin siklokatılma reaksiyonu (CuACC) ise regio seçici olarak 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol ürünlerini vermektedir (Hein et al., 2008; Meng et al., 2014).

Genellikle düşük sıcaklıklarda gerçekleşmekte olan reaksiyon; geniş sıcaklık (0-160 °C) ve pH (5-12) aralığında çok çeşitli çözücüler (su dahil) kullanılarak yapılabilmektedir. Katalizörsüz versiyonundan 10^7 kat daha hızlı yürümektedir ve saflaştırma işlemi sadece ürünün filtrasyonunu içermektedir. 1,3-Dipolar siklokatılma

reaksiyonları, sterik faktörlerden etkilenmemekle birlikte sübstitüe primer, sekonder, tersiyer azidler ve aromatik azidler bu dönüşüme kolayca katılabilmekte ve asetilenin yapısında olabilecek çeşitliliklere toleransı da mükemmel olmaktadır. Bu karakteristik özelliklerin yanısıra siklokatılma reaksiyonlarının standart koşullarda her türlü etkiye karşı oldukça dayanıklı ve sentez koşullarının da son derece basit olması bu reaksiyonları popüler yapmaktadır (Hein et al., 2008; Xu & Dong, 2020). Alkinlere veya azidlere bağlı grupların sterik veya elektronik etkilerinden de daha az etkilenmektedir (Santos et al., 2020). CuAAC reaksiyonuna ait ilgili mekanizma Şekil 1.10'de gösterilmektedir.



Şekil 1. 10 CuAAC reaksiyonu için katalitik döngü (Worrell et al., 2013)

1.4.1.3. 1,3-Dipolar halka katılması reaksiyonlarında kullanılan katalizörler

CuAAC reaksiyonu, özellikle Cu(I) iyonları ile gerçekleşmektedir (Presolski et al., 2011). 1,3-Dipolar halka katılması reaksiyonlarında aktif kataliz oluşturmak için pek çok yöntem bulunmaktadır (Hein et al., 2008). En yaygın yöntemlerden biri sodyum askorbat kullanılarak Cu (II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen Cu (I) tuzları oluşumudur (Hein et al., 2008; Presolski et al., 2011; Cintas et al., 2010). Sodyum askorbatın kullanıldığı sentez tepkimeleri bazı avantajlara sahiptir ve bu avantajlar ise ucuz olması, su içinde gerçekleştirilebilir olması ve inert atmosfer gerektirmemesidir (Hein et al., 2008).

Metal katalizör kullanımının ikinci bir yolu ise reaksiyon ortamına Cu(I) tuzlarını direkt eklemektir (Hein et al., 2008; Cintas et al., 2010). Son yıllarda bu tür

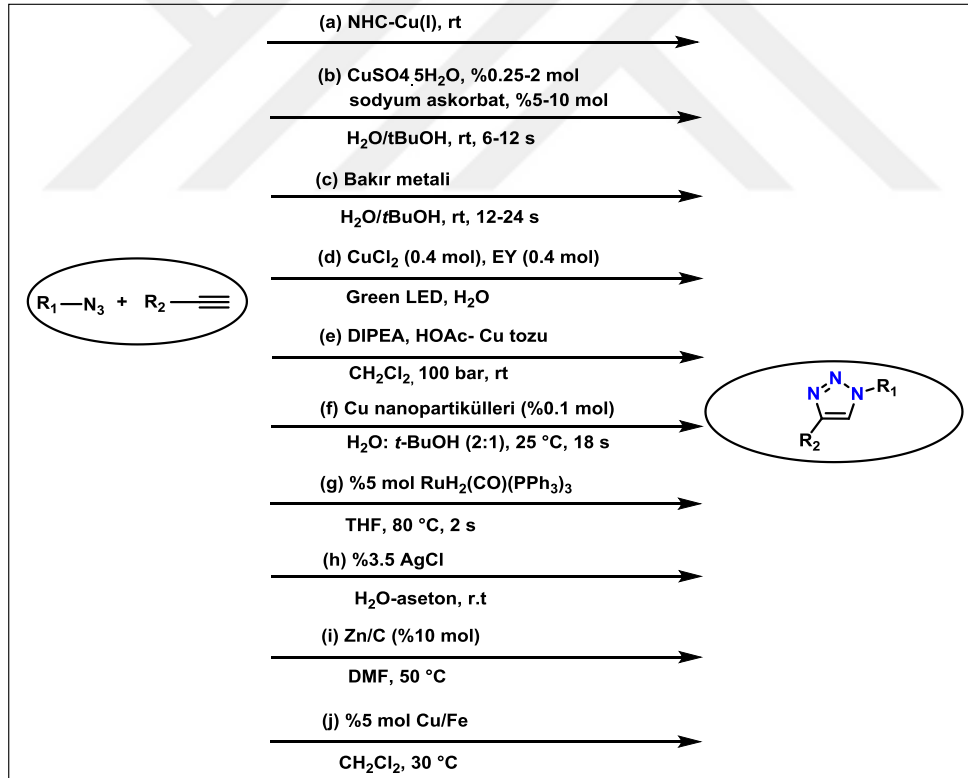
reaksiyonlarda çok farklı Cu(I) tuzu bileşik kullanılmıştır (CuBr, CuI, CuCl, CuOAc gibi). Bu yöntem için indirgeyici bir ajana ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak, inert bir ortamda ve organik çözücü karışımı içerisinde yapılması gerekmektedir (THF, toluen, diklorometan, asetonitril, vb.). Sonuç olarak, Cu(I) tuzları Cu(II) kadar ılıman şartlarda kullanılamamaktadır (Hein et al., 2008).

1.4.2. 1,2,3-Triazollerin sentez yöntemleri

1,2,3-triazol halkası sahip olduğu kapsamlı biyolojik aktivitesi nedeniyle en önemli heterosiklik yapı iskelelerinden biridir. Son zamanlarda bu halkanın sentezi için birçok sentetik metod geliştirilmiş olup, bu metodlar arasında metal katalizli ve metal içermeyen yöntemler yer almaktadır (Gonnet et al., 2021).

1.4.2.1. Metal katalizli 1,3-dipolar siklokatılma

1,2,3-triazollere ait metal katalizli sentez özet şeması Şekil 1.11’de gösterilmektedir;



Şekil 1. 11 1,2,3-triazollere ait metal katalizli sentez özet şeması

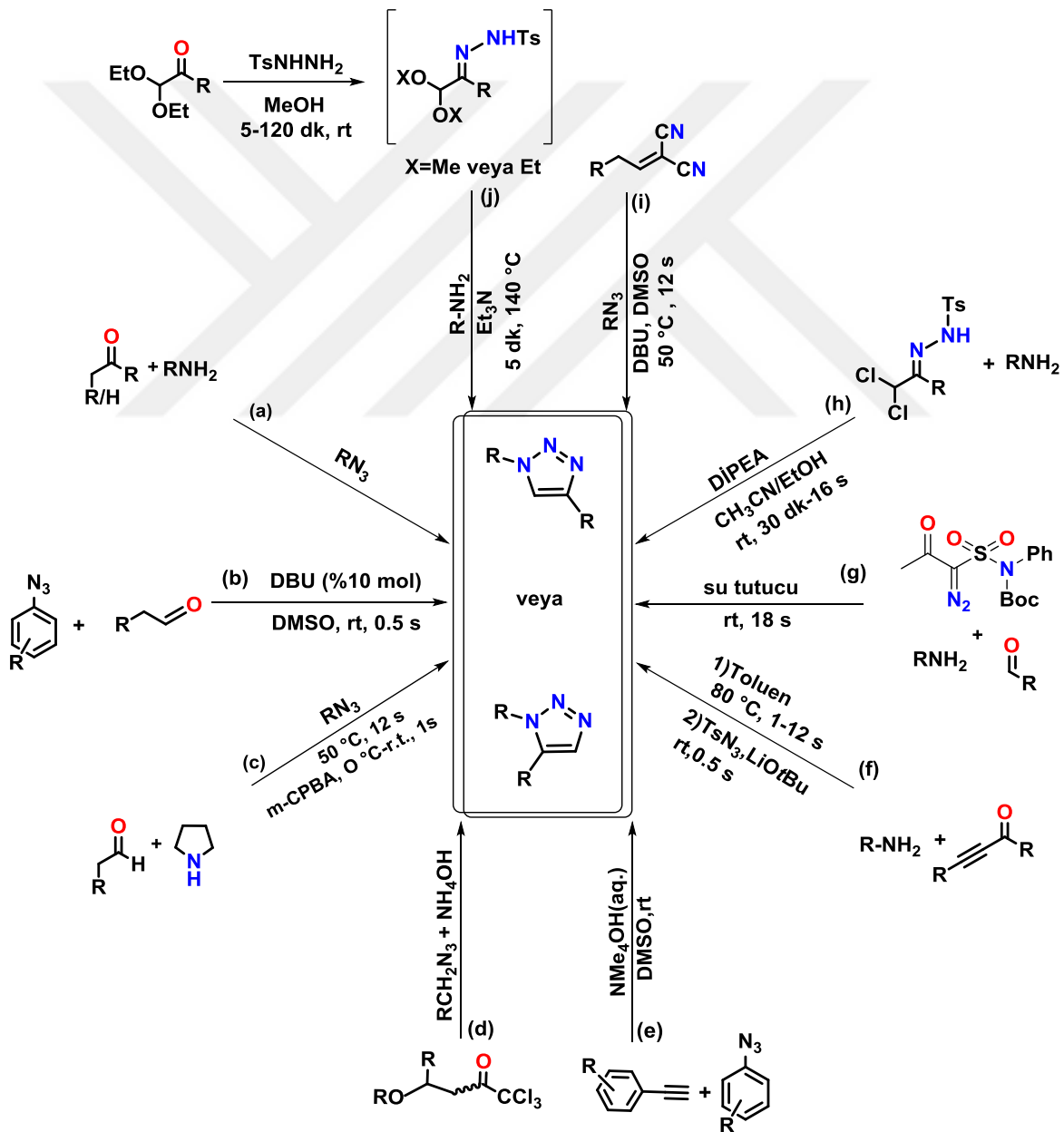
- (a) Bakır (I) kompleksi ile katalizlenen azid ve alkinlerin (3+2) siklokatılma reaksiyonu neticesinde iyi bir verimle 1,2,3-triazol verdiği bildirilmiştir (Demir Atlı & Sözerli, 2019).
- (b) Katalizör olarak ‘Cu(II)/askorbat sistem’ kullanılarak (Cu(II) katalizörünün Cu(I)’e indirgenmesi) 1,4-disubstitue 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Himo et al., 2005; Sultana & Sarma, 2020).
- (c) Yine katalizör olarak ‘bakır metal sistem’ kullanılarak (eklenen bakır tel veya bakır talaşların Cu (I) 'e oksidasyonu) 1,4-disubstitue 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Himo et al., 2005; Sultana & Sarma, 2020).
- (d) Bu yöntemde indirgeyici ajan olarak organik boyalar (EY: Eozin Y v.b.) kullanılarak organik azidler ve terminal alkinler arasında gerçekleştirilen fotoredoks reaksiyonları (yeşil LED ışığı-530 nm kullanılmıştır) yardımıyla triazollerin yüksek verimlerle sentezlendiği bildirilmiştir (Castro-Godoy et al., 2017).
- (e) Yüksek Basıncılı Sürekli Akış tekniği ile (Cu(I) kaynağı olarak) bakır tozu kullanılarak 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları sonucu triazoller yüksek verimle elde edilmiştir (Ötvös et al., 2013; Haldón et al., 2015).
- (f) Havaya dayanıklı katalizörlerler olarak bilinen bakır nanokümeleri kullanılarak baz ilavesi olmadan veya indirgeyici bir ajana ihtiyaç duyulmadan triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Pachón et al., 2005).
- (g) Yapılan çalışmaların birinde 1,4-disubstitue 1,2,3-triazolleri sentezlemek için rutenyum komplekslerinin kullanıldığı rapor edilmiştir (Gomes et al., 2019; Liu et al., 2012).
- (h) Yine gümüş klorürün katalitik miktarda kullanılması ile çeşitli alkin ve azidlerin siklokatılma reaksiyonu sonucu triazoller sentezlenmiştir (Ortega-Arizmendi et al., 2013; Sultana & Sarma, 2020).
- (i) Çinko ile doyurulmuş odun kömürü yüksek verim eldesi ile 1,4-disubstitue 1,2,3-triazolleri sentezlemek amacıyla kullanılmıştır (Meng et al., 2010; Gomes et al., 2019).
- (j) Farklı bir yöntem olarak, (demir üzerinde bakır) Cu/Fe bimetalik sistem ile katalize edilen terminal alkin ve azidlerin dipolar siklokatılma reaksiyonu, yüksek verimle triazollerin sentezi için kullanılan bir yöntem olmuştur (Kovács et al., 2012).

1.4.2.1.1. Diğer geçiş metalleri

Ayrıca, 1,4-disubstitue 1,2,3-triazollerin sentezinde nikel (Surya Prakash Rao & Chakibanda, 2014), altın (Boominathan et al., 2013; Díaz Arado et al., 2013), paladyum ve platin (Liang & Astruc, 2011) gibi metal katalizörler (Liang & Astruc, 2011; Sultana & Sarma, 2020) de kullanılmıştır.

1.4.2.2. 1,2,3- Triazollerin metal içermeyen sentezi

1,2,3-triazollere ait metal içermeyen sentez özet şeması Şekil 1.12’de gösterilmektedir;



Şekil 1. 12 1,2,3-triazollere ait metal içermeyen sentez özet şeması

- a)** Metal içermeyen 1,2,3-triazollerin sentezi için geliştirilmiş olan bu yöntemde, birincil aminler, enol yapısı oluşturabilen ketonlar ve 4-nitrofenil azid kullanılarak 1,5-disubstitue 1,2,3-triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Faraz et al., 2017; Thomas et al., 2016).
- (b)** Katalizör içermeksizin geliştirilmiş olan bir metot yardımı ile organokatalitik azid-aldehit [3 + 2] siklo katılma reaksiyonu sonucu 1,4-disubstitue 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Aziz Ali, 2021; Ramachary et al., 2014).
- (c)** Aldehitlerin metal katalizör yokluğunda azidler ve ikincil aminlerle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu neticesi yüksek verimle 1,4-disubstitue 1,2,3-triazoller sentezlemek amacıyla 'one-pot' metodu çalışılmıştır (Jia et al., 2015).
- (d)** Herhangi bir çözücü, metal katalizör ve indirgen madde olmaksızın, rufinamid adlı ilacın antiepileptik sentezi bildirilmiştir (Bonacorso et al., 2015).
- (e)** Başka bir sentetik yöntem olarak katalitik tetraalkilamonyum hidroksit varlığında DMSO içerisindeki azidlerden ve terminal alkinlerden 1,5-diaril-substitue 1,2,3-triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun deneysel olarak basit, bir geçiş metali katalizörüne ihtiyaç duyulmadan, atmosferik oksijen ve neme duyarlı olmayan özellikte gerçekleştiği görülmüştür (Faraz et al., 2017; Kwok et al., 2010).
- (f)** Diğer bir sentetik yöntemde Michael katılması/deaçillenmiş diazo transferi/siklizasyon kademeli reaksiyonu yardımı ile 1,5-disubstitue 1,2,3-triazoller elde edilmiştir (Cheng et al., 2013).
- (g)** Metal katalizör yokluğunda α -asetil- α -diazometan sülfonamidler, birincil alifatik aminler ve aromatik aldehitlerden oluşan üç bileşenli bir sentez reaksiyonu ile iki alternatif seçenek kullanılarak 1,5-disubstitue 1,2,3-triazollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Bubyrev et al., 2021).
- (h)** Sakai reaksiyonunun kullanımına ilişkin yapılmış olan araştırmalara göre Sakai reaksiyonu için önerilen mekanizmanın uygunluğunu göstermek amacıyla 1,4-disubstitue triazollerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Vanberkel et al., 2012).
- (i)** Metal içermeyen one-pot yöntemi ile çeşitli alkiliden malononitriller ve aromatik azidler ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda 1,4-disubstitue 1,2,3-triazollerin sentezi yapılmıştır (Ali et al., 2014).
- (j)** Diğer bir yöntemde ise α -ketoasetallerin aminler ile reaksiyonu sonucu iyi-mükemmel verimlerle 1,4-disubstitue 1,2,3-triazoller elde edilmiştir (Clark et al., 2020).

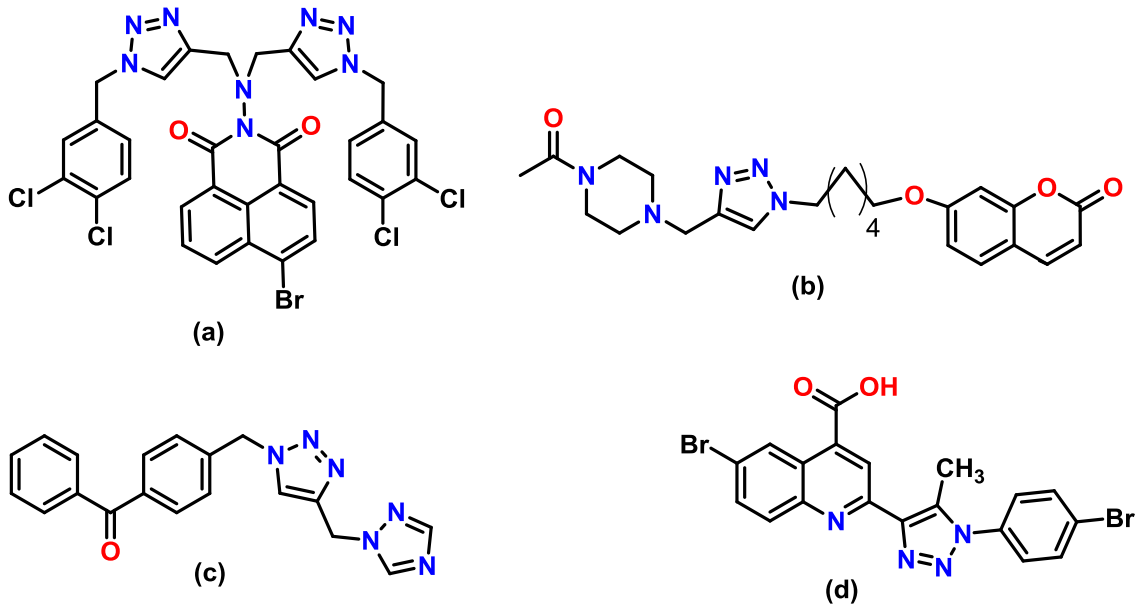
1.4.3. 1,2,3-Triazollerin biyolojik aktiviteleri

Birçok triazol bazlı türev, ilaç olarak mevcuttur (Kharb et al., 2011). Tıbbi ilaç olarak triazol bazlı türevlerle ilgili araştırmalar son derece aktif bir konu olmuştur ve dikkat çekici bir şekilde, klinik ilaçlar veya adaylar olarak çok sayıda triazol bileşiği, çeşitli hastalık türlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (H. Zhou & Wang, 2012). Klinik ilaçlar veya adaylar olarak triazol türevlerinin çeşitli hastalık türlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmış olması, ilaç tasarımı ve gelişimi alanında bu heterosiklik çekirdek yapının önemini ortaya koymaktadır (Song & Deng, 2018).

Bu nedenle, birçok araştırmacı bu bileşikleri hedef yapılar olarak sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerini değerlendirmiştir (Küçükgül & Çıkla-Süzgün, 2015).

1.4.3.1. Anti-mikrobiyal aktiviteleri

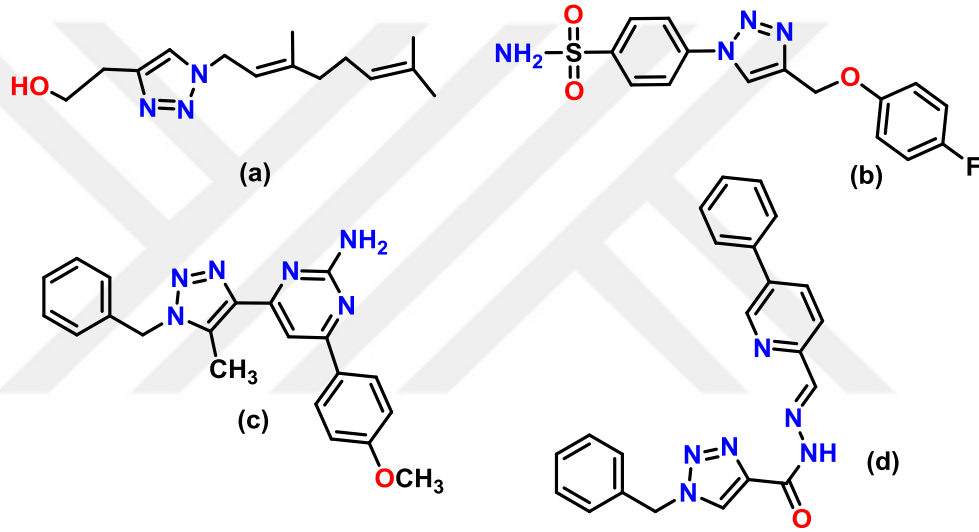
Antimikrobiyal direnç, küresel sağlığa yönelik en ciddi tehditlerden biri olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca reçetesiz antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı, çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkışını ve yayılmasını hızlandırmaktadır (Malah et al., 2020). Son yıllarda, mikrobiyal dirençle mücadele için yeni antimikrobiyal ajanların araştırılmasına ve geliştirilmesine gösterilen ilgi artmaktadır (Balouiri et al., 2016). Şekil 1.13'de 1,2,3-triazole sahip anti-mikrobiyal özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Lv et al., 2014) (b) (Kushwaha et al., 2014) (c) (Fichtali et al., 2016) (d) (Senthil et al., 2015):



Şekil 1. 13 1,2,3-triazol temelli anti-mikrobiyal özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.2. Anti-bakteriyel aktiviteleri

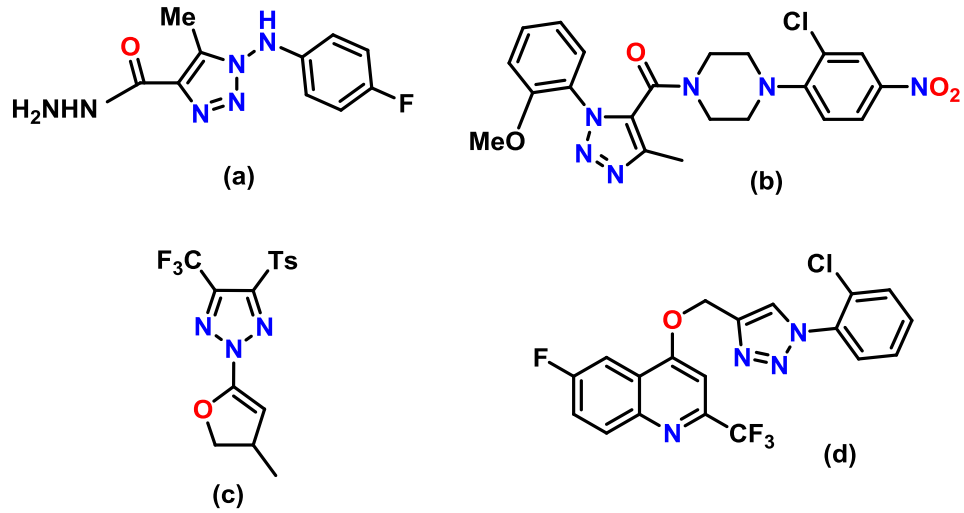
Bakteriyel enfeksiyonlar, ölümlere neden olan enfeksiyonlardan (bakteri, virüs, mantar gibi) biridir. Antibiyotikler, genellikle bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele etmek için kullanılmaktadır. Ancak, bakteriler; antibiyotiklerin yanlış kullanılması nedeniyle neredeyse tüm antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmiştir ve bu da potansiyel bir küresel sağlık sorununa yol açmıştır. Bu nedenle geniş spektrum potansiyeline sahip daha etkili ve güvenli yeni anti-bakteriyel ajanların araştırılması gerekmektedir (Gao et al., 2019; Thomas et al., 2010; Malani et al., 2017). Şekil 1.14’de 1,2,3-triazole sahip anti-bakteriyel özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Dubey et al., 2015) (b) (Batra et al., 2015) (c) (Nagarajan et al., 2014) (d) (Sreedhar et al., 2016):



Şekil 1. 14 1,2,3-triazol temelli anti-bakteriyel özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.3. Anti-viral aktiviteleri

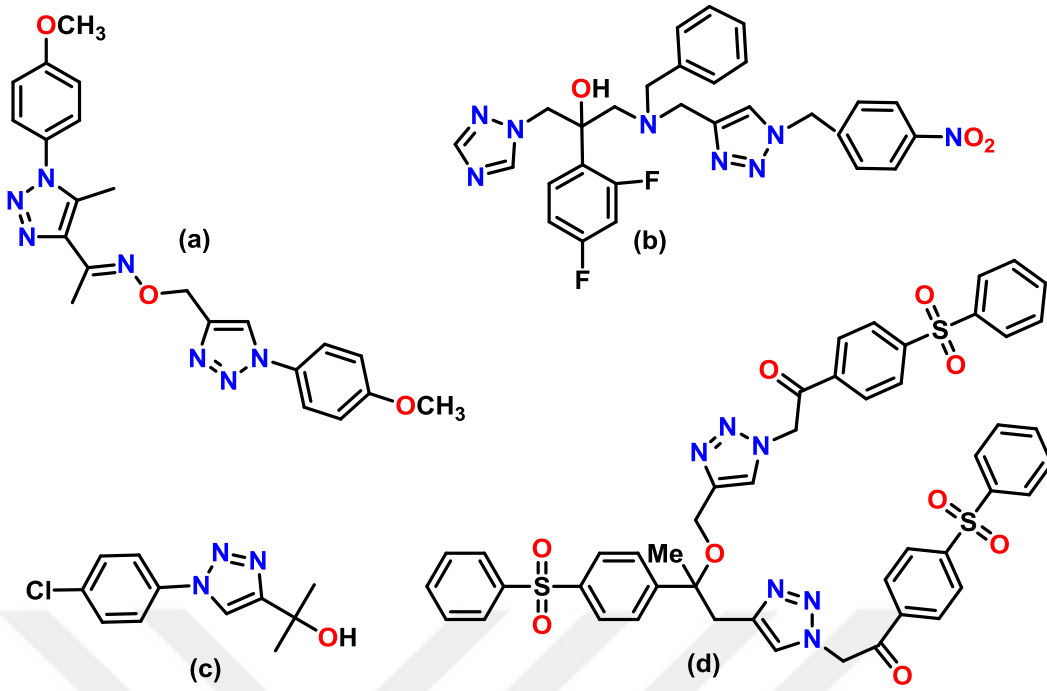
Anti-viral ilaçlar özellikle viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır (Malani et al., 2017). Virüslerin ise birçok ciddi hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda çeşitli hastalıklara yol açan ve ölümlere neden olan viral kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için mevcut anti-viral ajanların sınırlı olması sebebiyle, bu viral enfeksiyonların tedavisini sağlamada kritik bir role sahip olan anti-viral ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir (Kharb et al., 2010). Şekil 1.15’de 1,2,3-triazole sahip anti-viral özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Liu et al., 2018) (b) (Cheng et al., 2012) (c) (Kanishchev et al., 2011) (d) (Seliem et al., 2021):



Şekil 1. 15 1,2,3-triazol temelli anti-viral özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.4. Anti-fungal aktiviteleri

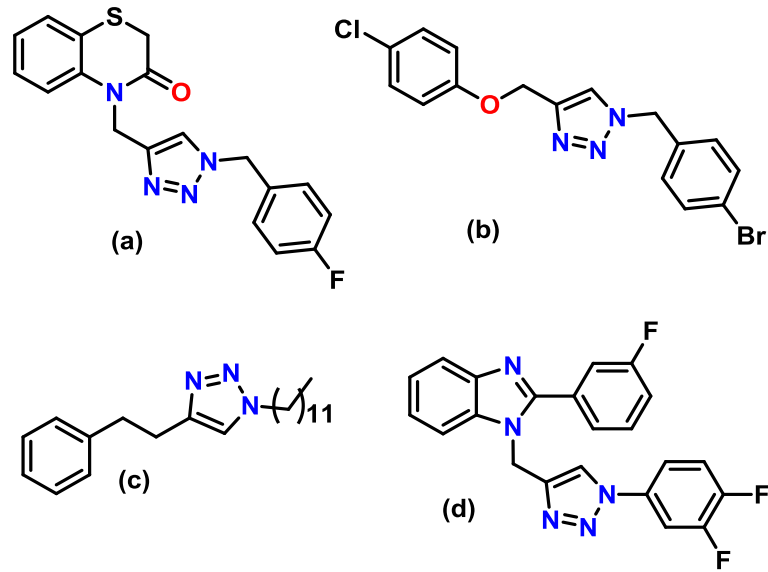
Mantar enfeksiyonlarının dünya üzerinde milyonlarca insanı her yıl doğrudan etkilediği bilinmektedir (Valdés & Cuevas-yañez, 2019). Anti-fungal ilaçlar, mantar enfeksiyonlarının insan vücudundan uzaklaştırılması için kullanılmaktadır (Malani et al., 2017). Triazol esaslı anti-fungal ilaçlar ise tedavide ilk sırada yer alan ilaçlar olmuştur (Lass-Flörl, 2011). Mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığındaki artış ve mevcut tedaviye karşı gelişen direnç, daha geniş anti-fungal spektrumlara ve daha yüksek terapötik indekslere (ilacın toksik dozu / ilacın etkin dozu) sahip yeni triazol türevlerinin geliştirilmesi ihtiyacını öne çıkarmıştır (Wang et al., 2014). Şekil 1.16'da 1,2,3-triazole sahip anti-fungal özellikteki bazı biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Ashok et al., 2020) (b) (Xu et al., 2015) (c) (Lima-Neto et al., 2012) (d) (Mady et al., 2014):



Şekil 1. 16 1,2,3-triazol temelli anti-fungal özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.5. Anti-tüberküloz aktiviteleri

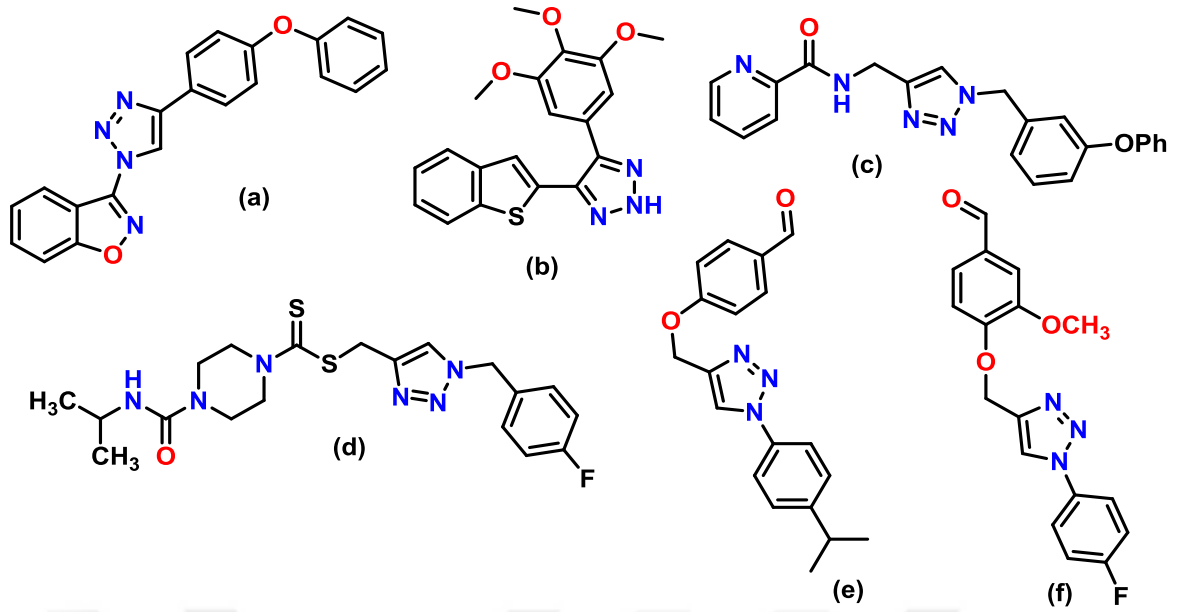
Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) 'nin neden olduğu bakteriyel bir enfeksiyon türüdür (Keri et al., 2015). Tüberküloz (TB), dünya nüfusunun üçte birini tehdit eden en yaygın ve en ölümcül hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir (Zhang et al., 2017). Etkili tedaviler olmasına rağmen, çoklu ilaç direnci probleminin artması bu bulaşıcı hastalığı ön plana çıkarmaktadır ve yeni tüberküloz ilaçlarının gelişimine acil ihtiyaç duyulmaktadır (Menendez et al., 2011; Malani et al., 2017). Triazol türevleri, anti-TB potansiyelleri nedeniyle yeni, etkili anti-TB aday sınıfı olarak kabul edilmiş ve in vitro ile in vivo anti-TB aktivitelerinde umut vaat eden öncü bileşikler olarak görülmüştür (Zhang et al., 2017). Şekil 1.17'de 1,2,3-triazole sahip anti-tüberküloz özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Shaikh et al., 2016a) (b) (Shaikh et al., 2015) (c) (Menendez et al., 2011) (d) (Gill et al., 2008):



Şekil 1. 17 1,2,3- triazol temelli anti-tüberküler özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.6. Anti-kanser aktiviteleri

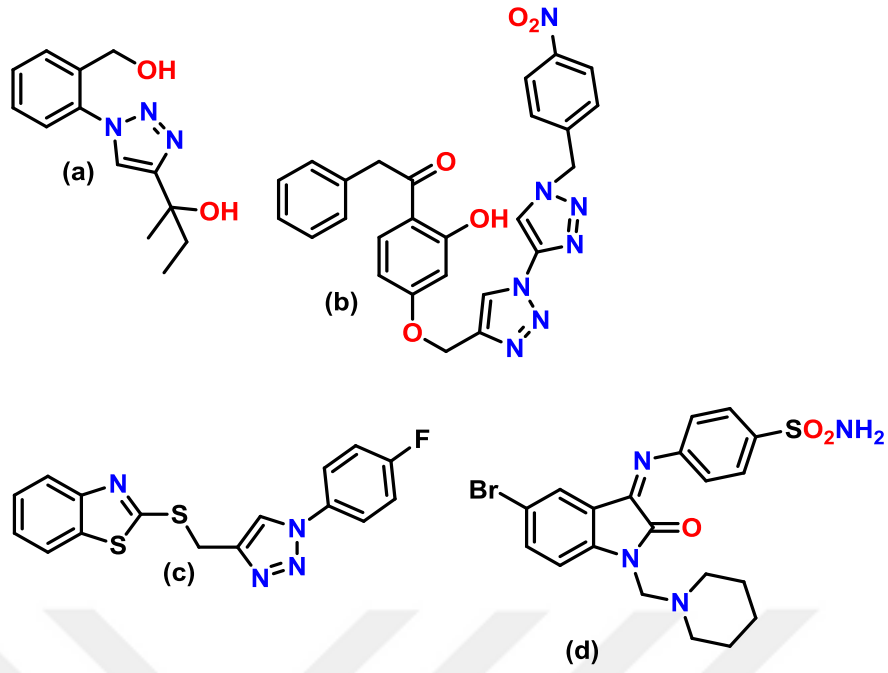
Kanser, anormal hücrelerin üretimi ve prevalansı (yaygınlığı) ile tanımlanan çeşitli hastalıklar grubudur (Malani et al., 2017). Kanser, önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve yılda yaklaşık 9 milyon ölüme neden olmaktadır. Anti-kanser ajanları kanser tedavisi için vazgeçilmez olup, günümüze kadar 100'den fazla ilaç, kanser tedavisi için onaylanmıştır. Ancak ilaç direncinin hızlı gelişimi ve anti-kanser ilaçlarının akut yan etkileri, kemoterapinin önündeki en büyük engel olup, düşük yan etkileri ve yüksek etkinliğe sahip yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Xu et al., 2019; Malani et al., 2017). 1,2,3-Triazoller, biyolojik aktivite açısından ilginç bir birim olarak kabul edilmiş ve bazı türevleri insan hücre hatlarının çoğunda önemli antikanser aktivitesi göstermiştir (Kamal et al., 2008; Liu et al., 2016). Şekil 1.18'de 1,2,3-triazole sahip anti-kanser özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Ashwinia et al., 2015) (b) (Penthala et al., 2015) (c) (Stefely et al., 2010) (d) (Duan et al., 2013) (e) (Şahin et al., 2021) (f) (Şahin et al., 2022):



Şekil 1. 18 1,2,3- triazol temelli anti-kanser özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.7. Anti-enflamatuvar aktiviteleri

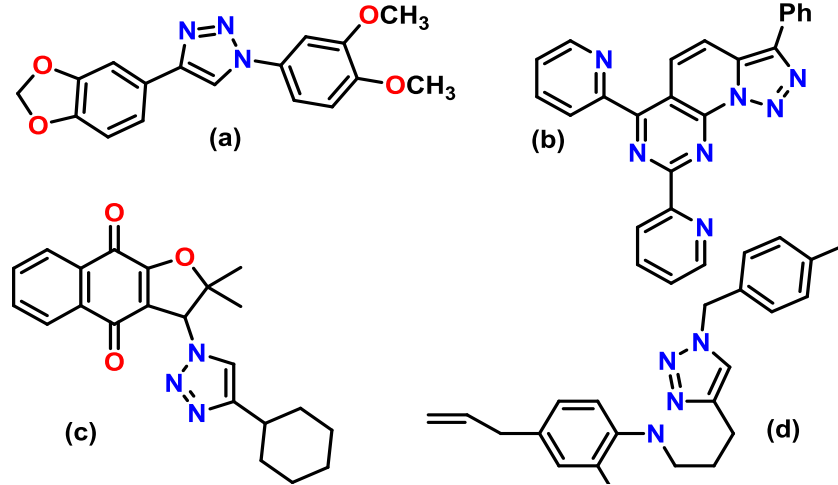
Steroid olmayan özelliğe sahip anti-enflamatuvar ilaçlar, (özellikle artritik ağrıları önlemek üzere) iltihap belirtilerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır (Akhter et al., 2014). Artritik hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilaçların terapötik kullanımı, gastrointestinal kanama ve ülserasyon gibi yan etkilerin görülmesi nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, yan etkisi en az olan anti-enflamatuvar aktiviteye sahip yeni ilaçlar geliştirilmektedir (Malani et al., 2017). Şekil 1.19’da 1,2,3-triazol temelli anti-enflamatuvar özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Kim et al., 2015) (b) (K.Kumar et al., 2016) (c) (Shafi et al., 2012) (d) (Ashok et al., 2018):



Şekil 1. 19 1,2,3- triazol temelli anti- enflamatuvar özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.8. Antileishmanial ve antitrypanosomal aktiviteleri

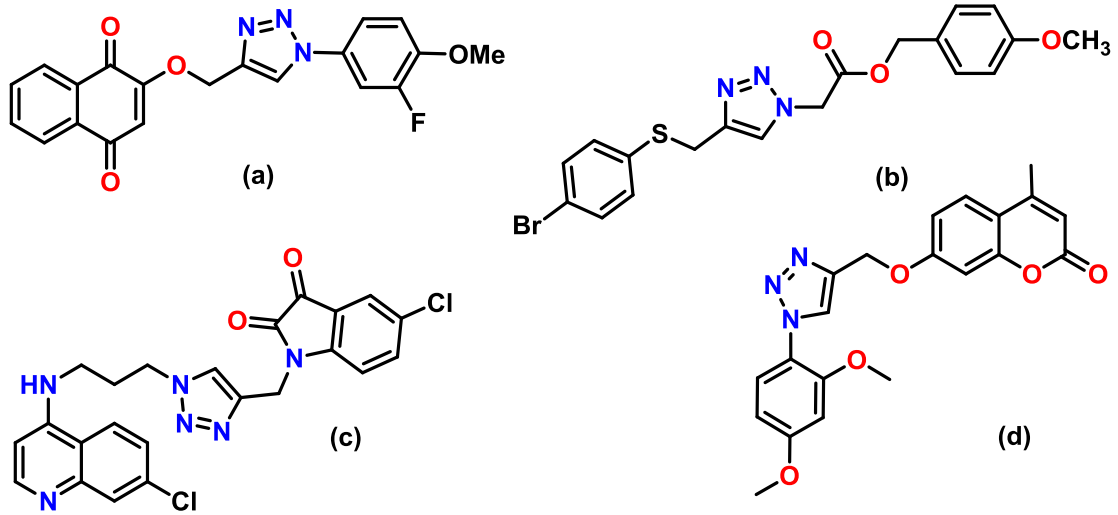
Trypanosomiasis ve leishmaniasis, Afrika, Asya ve Güney Amerika'da milyonlarca insanı etkileyen önemli paraziter hastalıklardır. Bu hastalıkların kemoterapiye dayalı tedavi yolları sınırlı olup ciddi yan etkilere sahiptir. Ayrıca, ilaca dirençli parazitlerin ortaya çıkması da büyük bir sorun ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle bulaşıcı hastalıkların tedavisi için yeni, ucuz ve güvenilir moleküllerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Tasdemir et al., 2006). Şekil 1.20'de 1,2,3-triazole sahip antileishmanial ve antitrypanosomal özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Cassamale et al., 2016) (b) (Adam et al., 2015) (c) (Guimarães et al., 2013) (d) (Guo et al., 2021):



Şekil 1. 20 1,2,3- triazol temelli antileishmanial ve antitrypanosomal özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.9. Anti-malarial aktiviteleri

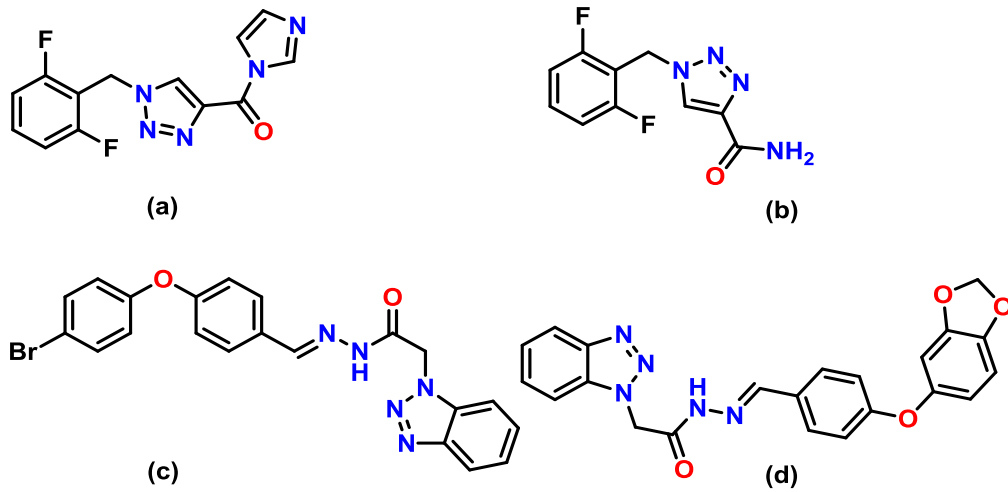
Plasmodium türü parazitlerin varlığı nedeniyle oluşan ve enfekte sivrisineklerin ısırıkları yoluyla yayılan bir hastalık olan sıtma, dünya üzerinde 91 ülkede görülen tropikal bir hastalıktır (Oramas-Royo et al., 2019; Ashley et al., 2018). Dünya Sıtma raporuna göre, 2017 yılında dünya çapında çoğu beş yaşın altındaki çocuklar arasında olmak üzere tahmini 219 milyon klinik vaka ve 435.000 ölümden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Mevcut terapötik ajanlar, etkinliklerinde zaten sınırlıdır ve oluşan ilaç direnci hastalığın tedavisine katkıda bulunmamaktadır. Bu nedenle direncin üstesinden gelen yeni mekanizmalara sahip anti-malaryal ilaçların araştırılması gerekmektedir (Chu et al., 2019; Oramas-Royo et al., 2019). Şekil 1.21’de 1,2,3-triazole sahip anti-malarial özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Oramas-Royo et al., 2019) (b) (Kaushik & Pahwa, 2018) (c) (Raj et al., 2013) (d) (Bozorov et al., 2019):



Şekil 1. 21 1,2,3- triazol temelli anti-malarial özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.10. Anti-konvülsan aktiviteleri

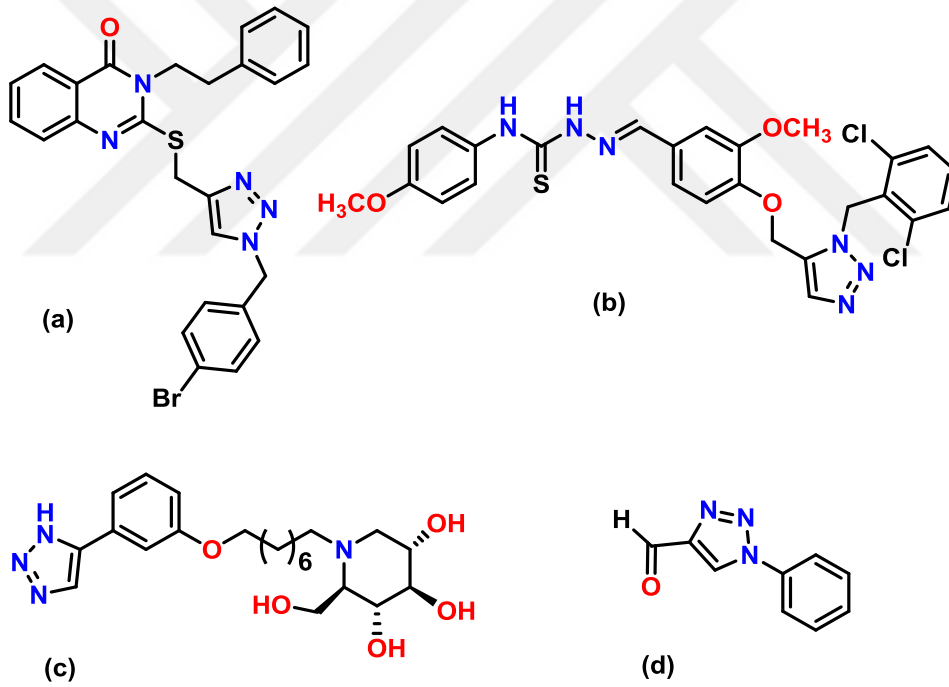
Anti-konvülsanlar, çeşitli epilepsi tiplerinde nöbetlerin şiddetini önleyen veya azaltan ilaçlardır (Malani et al., 2017). Epilepsi, insan hayatını ve sağlığını ciddi şekilde tehdit eden yaygın hastalıklardan biridir. 50 milyondan fazla insan bu durumdan muzdariptir. Hastalığın tedavisi için ana yöntem ise antikonvülsan ajanların kullanımıdır. Ancak, yan etkilerin görülmesi ve mevcut anti-konvülsan ajanların uygulamadaki yetersizliği nedeniyle daha yüksek etkinlik ve daha düşük toksisiteye sahip yeni antikonvülsan ajanların arayışı devam etmektedir. Son zamanlarda çok sayıda çalışma, anti-konvülsan ajan tasarımına triazolü dahil etmek için yapılmıştır (Song & Deng, 2018). Şekil 1.22’de 1,2,3-triazole sahip anti-konvülsan özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Song & Deng, 2018) (b) (Hakimian et al., 2007) (c) (d) (Asif, 2015):



Şekil 1. 22 1,2,3- triazol temelli antikonvülsan özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.11. Anti-diyabetik aktiviteleri

Diabetes mellitus (DM), yüksek kan glikoz seviyeleri ve karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler ile karakterize edilen en yaygın ve ciddi metabolik hastalıklardan biridir. Dünyadaki diyabet hastalarının % 90'ından fazlası tip 2 diabetes mellitus hastasıdır (Avula et al., 2018). Dünyada 2017 yılında yaklaşık 425 milyon hasta mevcut iken 2045 yılında bu sayının 700 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Dastjerdi et al., 2020). Günümüzde kullanılan ilaçların gaz, ishal ve düşük etkinlik dahil bazı dezavantajlara sahip olması nedeniyle yeni alternatiflerin, güvenli ve daha geniş bir anti-diyabetik aktivite spektrumuna sahip güçlü ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Kumar et al., 2020). Şekil 1.23'de 1,2,3-triazole sahip anti-diyabetik özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Saeedi et al., 2019) (b) (Bakherad et al., 2019) (c) (Zhou et al., 2008) (d) (Gonzaga et al., 2014):



Şekil 1. 23 1,2,3- triazol temelli anti-diyabetik özellikteki biyoaktif bileşikler

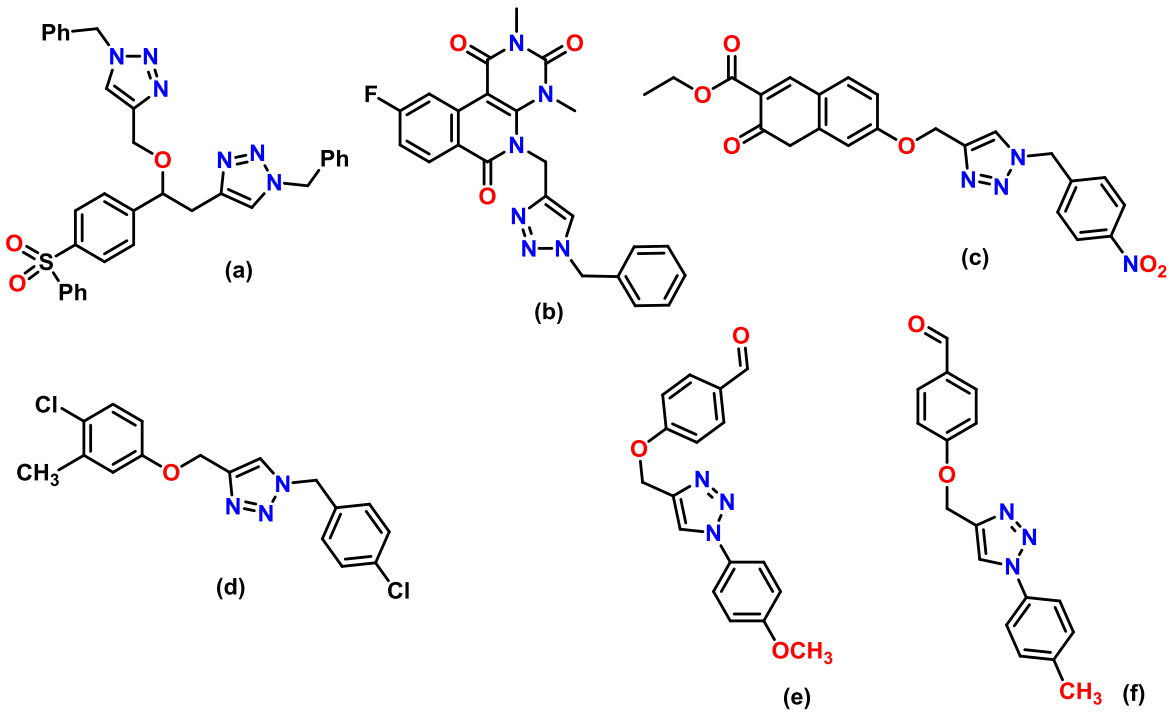
1.4.3.12. Antioksidan aktiviteleri

Antioksidanlar, serbest radikal hasarına karşı ilk koruma hattımızdır. Serbest radikalın neden olduğu hücre hasarının, yaşlanma sürecinde ve hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Kirlilik, sigara dumanı, ilaçlar, hastalık, stres ve hatta egzersiz serbest radikal maruziyetini artırabilmekte ve antioksidanlar, serbest

radikallere maruz kalmadaki artış nedeniyle daha da kritik bir öneme sahip olmaktadır (Shneine & Alaraji, 2016).

Gıdalarda bulunan antioksidan bileşikler, insan sağlığının korunmasında önemli faktörlerdir. Antioksidanların önemi serbest radikalleri yakalama yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Biyolojik sistemlerde, çeşitli kaynaklara bağlı olarak reaktif özelliği yüksek olan serbest radikaller ve oksijen türleri mevcuttur. Bu serbest radikaller de lipidleri, proteinleri hatta DNA'yı okside ederek dejeneratif hastalığı başlatabilmekte ve böylece kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, yaşlanma ve kanser gibi birçok hastalık oluşmaktadır (Kharb et al., 2011; Al-Ghorbani et al., 2013).

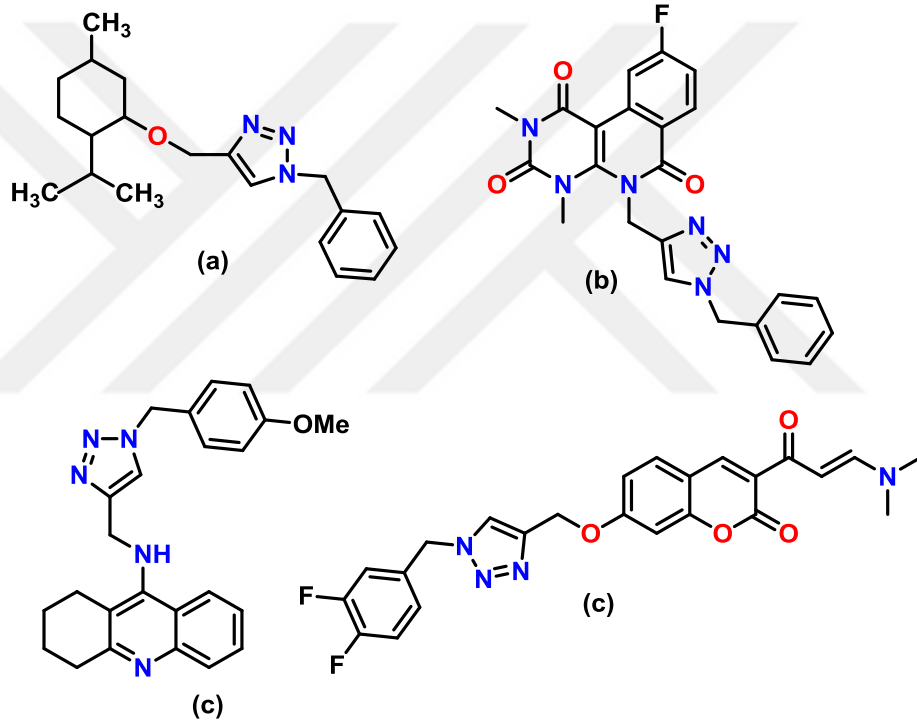
Fenolik asitler ve polifenoller gibi antioksidan bileşikler, peroksitler ve hidroperoksitler olarak bilinen serbest radikalleri temizleyerek dejeneratif hastalıklara sebep olan oksidatif mekanizmaların gelişimini engellemektedirler (Kharb et al., 2011). Bu nedenle yeni sentetik radikal temizleyicilerin keşfi ve geliştirilmesi organik kimyada büyük bir önem kazanmaktadır (Shaikh, et al., 2016b). Son yıllarda hastalıkların önlenmesinde antioksidanların rolüne dair yapılan çalışmalarda da artış olmuştur (Al-Ghorbani et al., 2013). Şekil 1.24'de 1,2,3-triazole sahip antioksidan özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Ashok et al., 2018) (b) (Bozorov et al., 2019) (c) (Shaikh, et al., 2016b) (d) (Shaikh et al., 2015) (e) (Şahin et al., 2021) (f) (Şahin et al., 2022):



Şekil 1. 24 1,2,3- triazol temelli antioksidan özellikteki biyoaktif bileşikler

1.4.3.13. Anti-alzheimer aktiviteleri

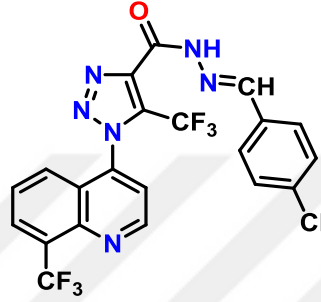
Alzheimer hastalığı, dünya çapında milyonlarca yaşlı insanı etkilediği bilinen nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşlılarda görülen bunamanın ana nedenidir ve hastaların günlük aktivitelerinin bilişsel bozukluklara bağlı olarak tamamen etkilenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık çok faktörlü olduğu için klinik deneme aşamasındaki ilaçlar başarısız olmuştur. Son yıllarda dünya çapında yaygınlığının artması nedeniyle önemli yatırımlar yapılmış ve anti-alzheimer ajanlarının geliştirilmesine önem verilmiştir (Rastegari et al., 2019; Saeedi et al., 2017). Şekil 1.25’de 1,2,3-triazole sahip anti-alzheimer özellikteki biyoaktif bileşikler verilmiştir; (a) (Mohammed & Aowda, 2020) (b) (Narsimha et al., 2018) (c) (Najafi et al., 2017) (d) (Askarani et al., 2020):



Şekil 1. 25 1,2,3- triazol temelli anti-alzheimer özellikteki biyoaktif bileşikler

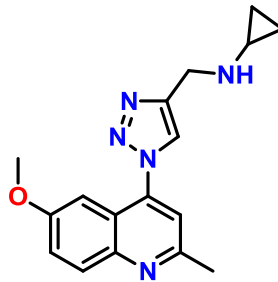
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2005 yılında **Holla** ve ark., bazı substitüe-1,2,3-triazol türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşikleri *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Bacillus subtilis*'e karşı ve standart ilaç olan Siprofloksasin'e karşı taramışlardır. En aktif bileşiklerin neredeyse tüm bakteri suşlarına karşı maksimum derecede antibakteriyel aktivite sergilediğini bildirmişlerdir (Holla et al., 2005).



Şekil 2. 1 1,2,3 triazol birimine sahip bileşik

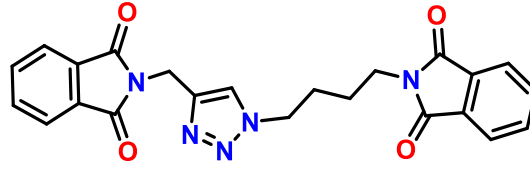
2005 yılında **Thomas** ve ark., yeni bir dizi 1,2,3-triazol yapısı içeren kinolin türevleri sentezlemişlerdir. Yeni sentezledikleri bu bileşiklerin patojenik suşlara karşı in vitro antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmaları sonucunda bileşiklerin çoğunun, birinci basamak ilaçlara (antibiyotik ilaçlar) kıyasla orta ila çok iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteler sergilediğini ve yine bu bileşiklerin aktif antibakteriyel ve antifungal ajanlar olduklarını öne sürmüşlerdir (Thomas et al., 2010).



Şekil 2. 2 1,2,3-triazol yapısına sahip kinolin türevi bileşik

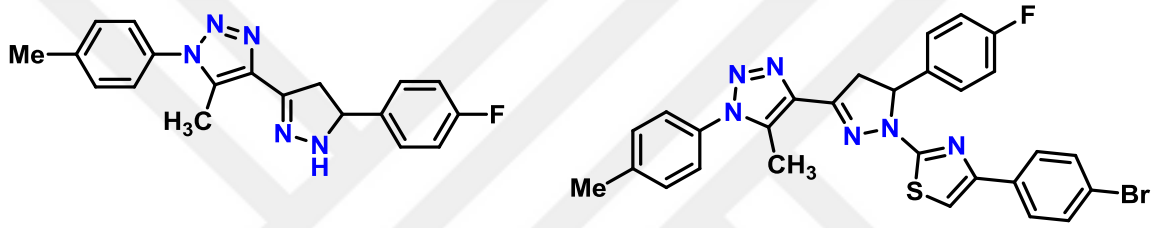
2012 yılında **Assis** ve ark., yeni 1,2,3-triazol ftalimid türevlerini sentezlemişler ve sentezledikleri bileşiklerin fareler üzerinde güçlü bir anti-enflamatuar aktivite sergilediklerini bildirmişlerdir. Özellikle bileşiklerden birinin, iltihabı %68 düzeyinde inhibe eden ibuprofen ile karşılaştırıldığında iltihabı %69 düzeyinde inhibe ettiğini

görmüşlerdir. Bununla birlikte bu bileşiklerin gelecekte yeni bir anti-enflamatuar ajan olarak umut vaat edebileceğini belirtmişlerdir (Assis et al., 2012; Haider et al., 2014).



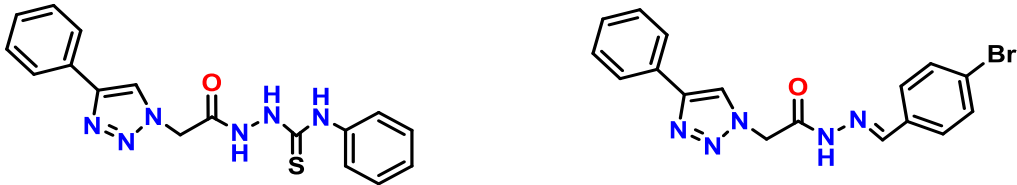
Şekil 2. 3 Yeni bir 1,2,3-triazol ftalimid türevi bileşik

2012 yılında **Abdel-Wahab** ve ark., yeni pirazolil-1,2,3-triazol bileşikleriyle 1,2,3-triazol-4-il-pirazoliltiyazol bileşiklerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerini incelemişler ve bazılarının mükemmel seviyede antimikrobiyal aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir (Abdel-Wahab et al., 2012).



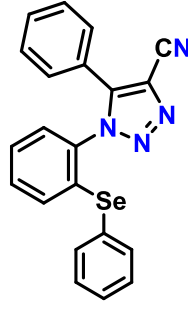
Şekil 2. 4 pirazolil-1,2,3-triazol ve 1,2,3-triazol-4-il-pirazoliltiyazol bileşikler

2015 yılında **Youssif** ve ark., bir dizi 1,2,3-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin tüm antimikrobiyal aktivite özelliklerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar test edilen bileşiklerin çoğunun, referans ilaç Siprofloksasin ile kıyaslandığında kullanılan bakteriyel suşların çoğuna karşı orta ila iyi seviyede antibakteriyel aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Yine antifungal aktivite sonuçlarının da incelenmesi sonucunda bileşiklerin çoğunun, bir tür referans ilaç olan Flukonazol ile karşılaştırıldığında iyi derecede antifungal aktivite sergilediklerini göstermişlerdir (Bahaa G. M. Youssif, 2015).



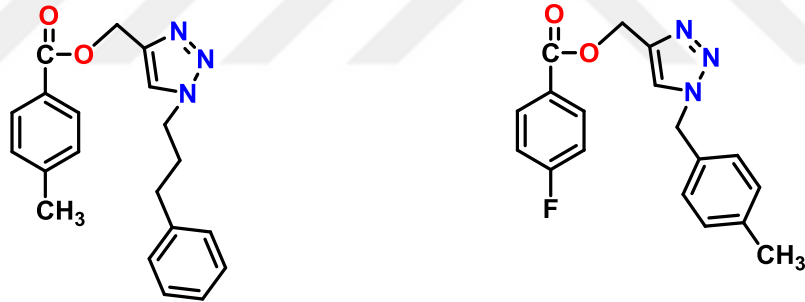
Şekil 2. 5 1,2,3-triazol türevi bileşikler

2016 yılında **Savegnago** ve ark., yeni fenilselanil-1H-1,2,3-triazol-4-karbonitril bileşiklerini sentezleyerek bu bileşiklerin bazılarının antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden sadece birinin daha iyi derecede antioksidan özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (Savegnago et al., 2016).



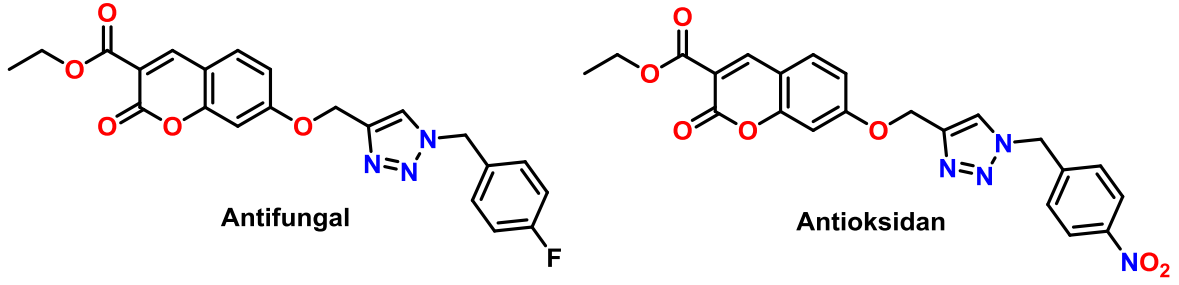
Şekil 2. 6 Yeni bir fenilselanil-1H-1,2,3-triazol-4-karbonitril bileşiği

2016 yılında **Kaushik C.P.** ve ark., p-substitüe- aromatik ester işlevselliğine sahip bir dizi 1,4-disubstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin, in vitro ortamda *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *A. Niger* ve *A. flavus* 'a karşı anti-mikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin bazıları, test edilen bakteriyel, mikobakteriyel ve fungal suşlara karşı kullanılan referans ilaçlara kıyasla karşılaştırılabilir veya daha iyi derecede antibakteriyel, antitüberküloz ve antifungal aktivitelere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin bazılarının önemli derecede antimikrobiyal aktivite göstermelerine bağlı olarak bu araştırmalarından umut verici sonuçlar aldıklarını vurgulamışlardır (Kaushik et al., 2016).



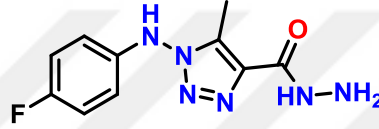
Şekil 2. 7 1,4- disubstitue-1,2,3-triazol bileşikleri

2016 yılında **Shaikh** ve ark., yeni bir dizi 1,2,3-triazol yapısı içeren kumarin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin insan patojenik mantar suşlarına karşı antifungal ve antioksidan aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşiklerin bazılarının standart ilaç mikonazol ile kıyaslandığında önemli derecede antifungal aktivite gösterdiklerini, yine bileşiklerden birinin ise standart ilaç BHT ile kıyaslandığında güçlü bir antioksidan olduğunu rapor etmişlerdir. Aktivitesi yüksek olan bu bileşiklerin öncü bileşikler olarak geliştirilebileceğini ileri sürmüşlerdir (Shaikh et al., 2016b).



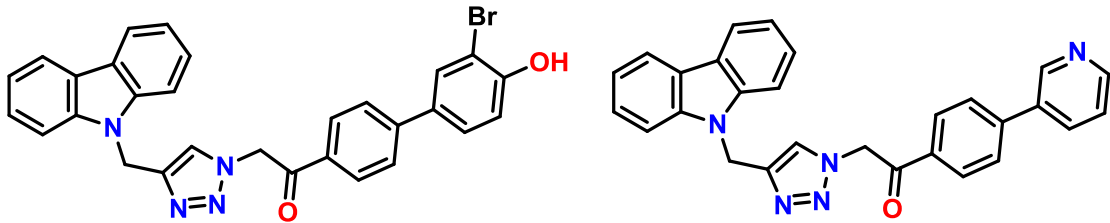
Şekil 2. 8 1,4- disubstitue-1,2,3-triazol bileşikleri

2016 yılında **Jordao** ve ark., yeni bir dizi N-amino-1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve Cantagalo virüsüne karşı antiviral aktivitelerini taramışlardır. Bileşiklerden özellikle birinin mükemmel derecede antiviral aktivite sergilediğini bulmuşlardır (S.Kumar et al., 2021).



Şekil 2. 9 Yeni bir dizi N-amino-1,2,3-triazol bileşiği

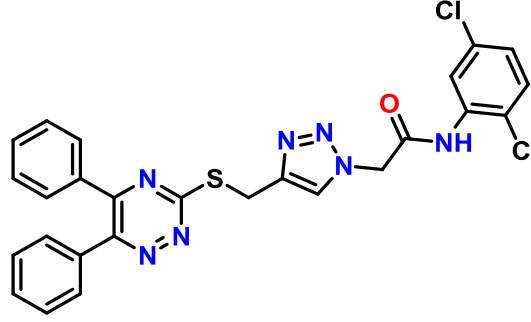
2017 yılında **Iqbal** ve ark., klik reaksiyonunu kullanarak yeni bir seri karbazol bağlantılı 1H-1,2,3-triazol konjugatlarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun, güçlü α -glukosidaz inhibe edici aktivite gösterdiğini ve yeni antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi için bir başlangıç noktası olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden birinin standart ilaç akarboza göre ~1000 kat daha iyi ve diğerinin de 800 kat daha iyi α -glukozidaz inhibitör aktivitesi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu iki bileşiğin 3T3 (fare fibroblastı) hücre hatlarına karşı sitotoksikite için test edildiğinde ise her iki bileşiğin inaktif bulunduğunu ve bu nedenle bu triazollerin güvenli olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir (Iqbal et al., 2017).



Şekil 2. 10 Karbazol süstitüe 1,2,3-triazol bileşikleri

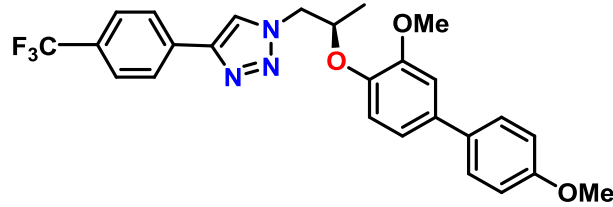
2017 yılında **Wang** ve ark., yeni bir dizi triazin-triazol türevlerini sentezlemişler ve bunların α -glukosidaz inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, standart ilaç akarboz ile kıyaslandığında güçlü α -glukosidaz inhibe edici

aktivite sergilediğini özellikle türev bileşiklerden birinin en güçlü (70 kat daha iyi) α -glukosidaz inhibitör aktivitesini temsil ettiğini görmüşlerdir. Yaptıkları çalışma ile sentezledikleri türevlerin α -glukosidaz inhibitörünün yeni bir yapı sınıfını oluşturduğunu ve güçlü α -glukosidaz inhibitörlerinin daha fazla araştırılması ve geliştirilmesi için öncü moleküller olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Wang et.al., 2017).



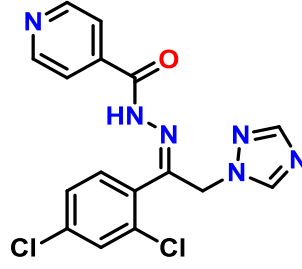
Şekil 2. 11 Triazin-triazol türevi

2018 yılında **Avula** ve ark., bir dizi 1H-1,2,3-triazol türevlerini elde etmişler ve α -glukosidaz inhibitör aktivitelerini araştırmışlardır. Elde ettikleri bileşiklerin bazılarının aktivitelerinin standart ilaç olan akarbozdan dikkate değer derecede daha yüksek aktivitelere sahip olduğunu (bileşiklerden birinin aktivitesinin referans ilaçtan 67 kat daha iyi olduğunu) rapor etmişlerdir. Araştırmacılar anti-diyabetik ilaçların gelişimi için bu bileşiklerin yeni öncü bileşikler olabileceğini düşünmüşlerdir (Avula et al., 2018).



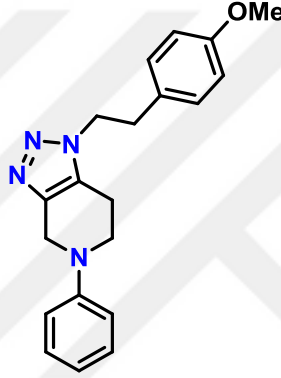
Şekil 2. 12 1H-1,2,3-triazol türevi

2018 yılında **Dehestani** ve ark., fenasil triazol hidrazon türevlerini sentezlemişler ve MES (maksimal elektroşok kaynaklı nöbetler) ve PTZ (kimyasal kaynaklı nöbetler) hastalık nöbeti modellerini kullanarak in vivo antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen tüm türevler arasındaki bir bileşiğin her iki modelde de önemli aktivite sergilediğini ve antikonvülsan ilaçların geliştirilmesi için yeni öncü bileşikler olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (Dehestani et al., 2018).



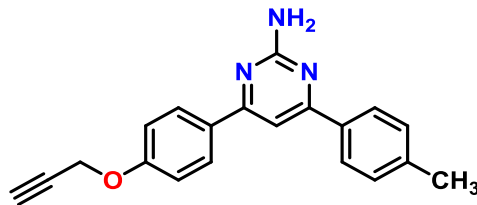
Şekil 2. 13 Fenasil triazol hidrazon türevi

2018 yılında **Karypidou** ve ark., yeni bir seri kaynaşmış 1,2,3-triazol türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antiviral özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin insan koronavirüsü (229E)'ye karşı orta düzeyde aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (Karypidou et al., 2018).



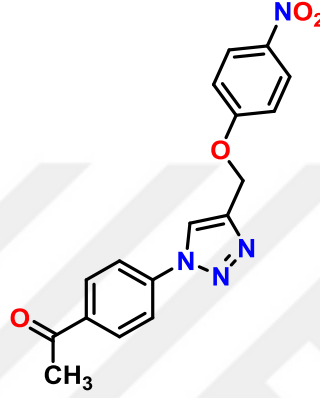
Şekil 2. 14 Yeni bir seri kaynaşmış 1,2,3-triazol bileşiği

2018 yılında **Kumar** ve ark., propargil-substitüe pirimidin türevli bileşikler sentezlemişler ve Parkinson tedavisinde kullanılan MAO (Monoaminoksidaz) inhibitörleri olarak MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı bu bileşiklerin aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun seçici ve geri dönüşümlü, toksik olmayan MAO-B inhibitörleri olarak yüksek aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca aynı bileşiklerin Parkinson hastalığının tedavisi için MAO-B inhibitörleri geliştirmede umut verici potansiyel öncüler olabileceğini belirtmişlerdir (Kumar et al., 2018).



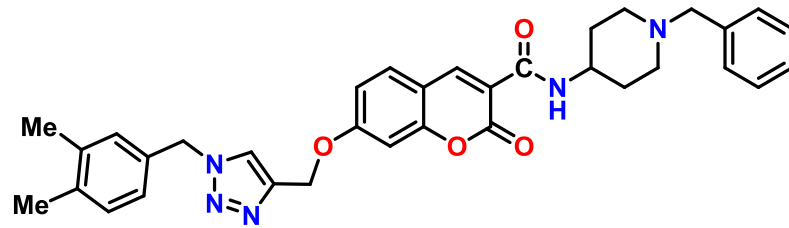
Şekil 2. 15 Güçlü MAO-B inhibitörü

2019 yılında **Shaikh** ve ark., 1,4-disubstitue- 1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı standart bir bileşik olan Siprofloksasin kullanılarak anti-bakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Azid alkin siklokatılma reaksiyonu sonucu sentezledikleri bileşiklerin bazılarının (halkaya farklı pozisyonlarda bağlı nitro ve karbonil gruplarına sahip bileşiklerin) mükemmel anti-bakteriyel ajanlar olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca yapıda bulunan elektron veren-çeken gruplar ile halojen grupların, bileşiklerin gösterdikleri biyolojik aktiviteyi önemli derecede etkilediğini de bildirmişlerdir (Shaikh et al., 2019).



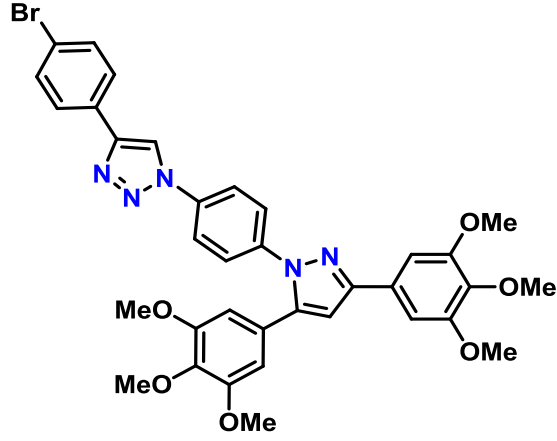
Şekil 2. 16 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol bileşiği

2019 yılında **Rastegari** ve ark., yeni 1,2,3-triazol-kromenon karboksamid türevlerini tasarlayarak sentezlemişlerdir. Bu türevlerin kolinesteraz inhibitör aktivitelerini değerlendirmişler ve bunların güçlü anti-alzheimer hastalığı ajanları olduğunu bildirmişlerdir (Rastegari et al., 2019).



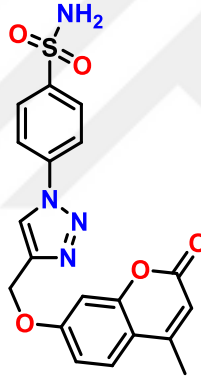
Şekil 2. 17 Yeni 1,2,3-triazol-kromenon karboksamid türevi

2019 yılında **Lakkakula** ve ark., yeni bir seri 1,2,3-triazol yapısı içeren N-arilpirazol türevleri sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin MCF-7, A549 ve A375 kanser hücre hatlarına karşı güçlü anti-tümör aktivite sergilediklerini bildirmişlerdir (Lakkakula et al., 2019).



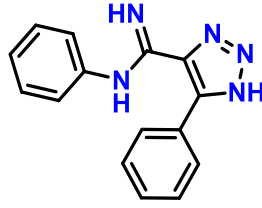
Şekil 2. 18 1,2,3-triazol yapısına sahip N-arilpirazol türevi

2020 yılında **Batra** ve ark., yeni bir seri sülfonamid temelli kumarin-[1,2,3]-triazol konjugat bileşiklerini sentezlemişler ve tüm bileşikleri *P. falciparum* 3D7 suşuna karşı in vitro antimalaryal aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Bu bileşiklerin bazılarının önemli derecede aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Batra et al., 2020).



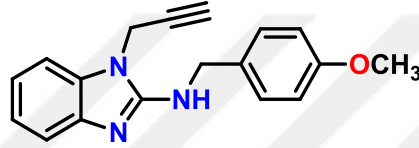
Şekil 2. 19 Yeni bir seri sülfonamid bağlı kumarin-[1,2,3]-triazol konjugat bileşiği

2020 yılında **Dastjerdi** ve ark., yeni bir seri 1,2,3-triazol-5-karboksimidamid türevlerini tasarlayarak sentezlemişler ve DPP-4 (dipeptidil peptidaz tip 4) enzimine karşı aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bazı bileşiklerin dikkat çekici derecede inhibitör aktivitesi gösterdiğini ayrıca bileşiklerden birinin NMRI fareleri üzerinde önemli derecede serum glikoz seviyelerinde azalmanın olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte aynı bileşik ile 14 gün boyunca tedavi edilen diyabetik Wistar sıçanlarının kan şekeri seviyelerinde standart bir ilaç Sitagliptine benzer bir şekilde önemli derecede azalmanın olduğunu görmüşlerdir. Bu bileşiğin etkinliği ve seçiciliğinin modifiye edilebilir özellikteki DPP-4 enzim inhibisyonu ile ilgili olarak gelecek çalışmalar için umut verici olduğunu ileri sürmüşlerdir (Dastjerdi et al., 2020).



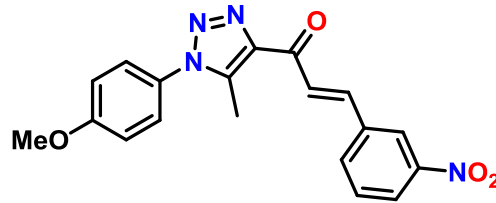
Şekil 2. 20 1,2,3-triazol-5-karboximidamid bileşiği

2020 yılında **Osmaniye** ve ark., benzimidazol-propargil türevli bileşikler sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin MAO-B ve MAO-A enzimlerine karşı inhibitör potansiyellerini incelemişler ve yaptıkları aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin MAO (Monoaminoksidaz) enzimlerini değişen düzeylerde inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (Osmaniye & Özkay, 2020).



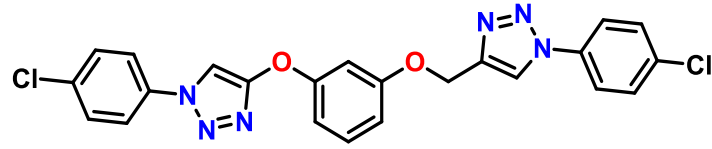
Şekil 2. 21 Propargil grubu içeren bileşik

2020 yılında **Rodríguez-Gutiérrez** ve ark., 1,2,3-Triazol-kalkon hibrit bileşiklerini elde etmişler ve in vitro leishmanicidal (Leishmania cinsi parazitleri öldürücü) aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin in vitro olarak iyi leishmanicidal aktivite gösterdiğini, bununla birlikte aktiviteye, substitüe grubun hiçbir etkisinin bulunmadığını da tespit etmişlerdir (Rodríguez-Gutiérrez et al., 2020).



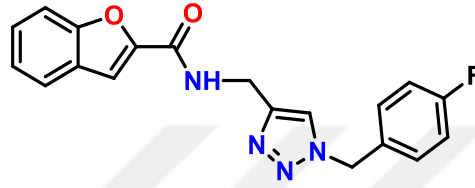
Şekil 2. 22 1,2,3-Triazol-kalkon hibrit bileşiği

2020 yılında **Heriz** ve ark., klik kimyası kullanılarak resorsinolden yeni triazol türevlerini sentezlemişler ve bunların gram pozitif ve gram negatif bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin tümünün gram negatif bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktivite sergilerken özellikle bileşiklerden birinin geniş bir aktivite spektrumuna sahip olduğunu bulmuşlardır (Heriz et al., 2020).



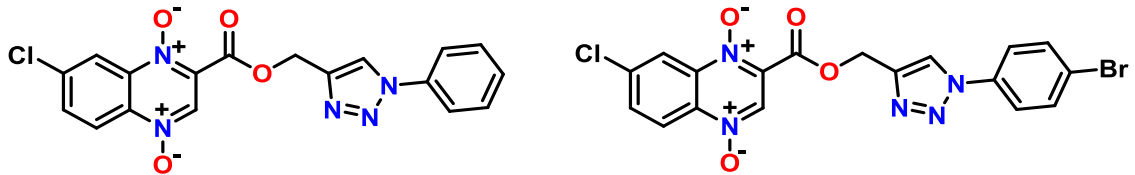
Şekil 2. 23 Yeni 1,2,3-triazol türevli bileşik

2020 yılında **Abedinifar** ve ark., bir dizi yeni benzofuran-1,2,3-triazol hibrit bileşiklerini sentezlemişler ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen bileşikler arasında sadece bir bileşiğin en etkili aktiviteye sahip olduğunu görmüşlerdir (Abedinifar et al., 2020).



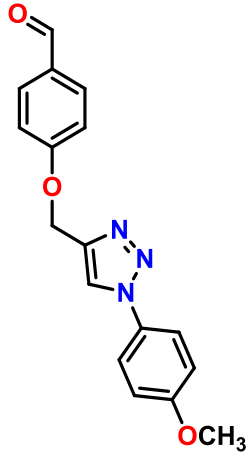
Şekil 2. 24 Yeni bir benzofuran-1,2,3-triazol hibrit bileşiği

2020 yılında **Srinivasarao** ve ark., 1,2,3-triazol temelli kinoksalin-1,4-di-N-oksit türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler, Mycobacterium tuberculosis H37Rv suşu ve iki klinik Spec. 210 ve Spec. 192 izolatlarına karşı incelemişlerdir. Sentezledikleri 4 bileşiğin orta derecede aktivite ve 1 bileşiğin ise önemli derecede anti-tüberküler aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca 3 bileşiğin HEK 293 (insandaki embriyonik böbrek) hücre hatlarına karşı daha az toksik olduğunu tespit etmişlerdir (Srinivasarao et al., 2020).



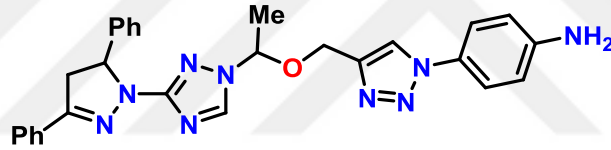
Şekil 2. 25 1,2,3-triazol temelli kinoksalin-1,4-di-N-oksit türev bileşikler

2021 yılında **Şahin** ve ark., 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin standart antioksidanlara karşı antioksidan aktivitelerini ve Hela kanser hücre hattına karşı da antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bazı bileşiklerin antikanser ajan adayları olduğunu ve daha ileri farmakolojik çalışmalarda kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, substitue gruplarının antioksidan aktiviteler üzerindeki etkisi yeterince açık olmamakla birlikte, elektron çekici gruplara (aldehit veya ester) sahip bileşiklerin daha yüksek radikal süpürme aktiviteleri gösterdiğini bildirmişlerdir (Şahin et al., 2021).



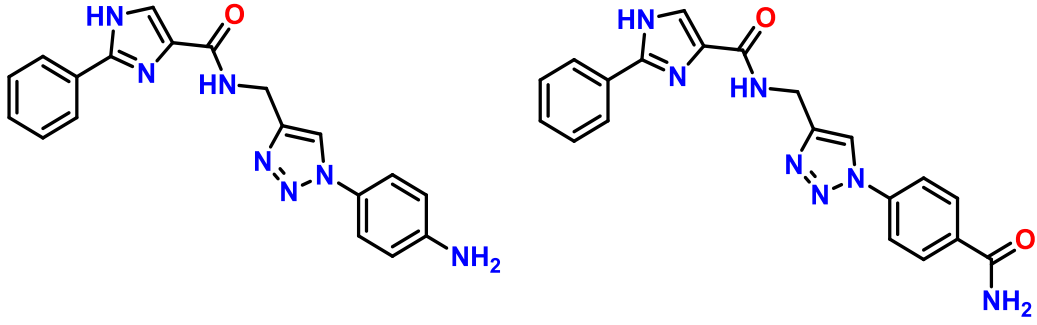
Şekil 2. 26 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol türevi

2021 yılında **El Azab** ve ark., biyoaktif özelliğe sahip antikanser ajanlarını elde etmek amacıyla, yeni bir seri 1,2,3-triazol içeren hibritler tasarlamışlardır. Özellikle yeni sentezlenen bileşiklerden birinin in vitro olarak antitümör etkilerini (HepG-2, HCT-116 ve MCF-7'ye karşı) test etmişler ve standart ilaç Doksorubisine karşı daha güçlü sitotoksik aday bileşik olduğunu rapor etmişlerdir (El Azab et al., 2021).



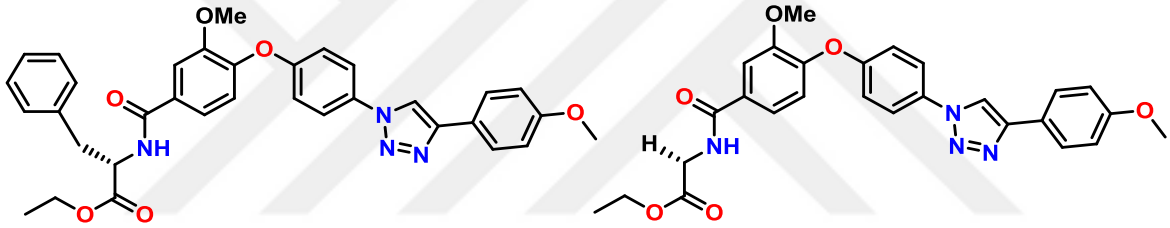
Şekil 2. 27 1,2,3-triazole sahip hibrit bileşiği

2021 yılında **Kumar** ve ark., bir dizi yeni 1,2,3-triazol temelli imidazol türevleri sentezlemişleridir. Sentezlenen bileşikleri Mycobacterium tuberculosis H37Rv'ye (Mtb) karşı antitüberküler aktivite (anti-TB) ve memeli Vero hücre hattına karşı sitotoksik aktivite taraması yapmışlardır. Aktivite sonuçlarına göre, sentezledikleri 2 bileşiğin güçlü in vitro antitüberküloz aktivite sergilediğini, Sitotoksikite sonuçlarına göre ise tüm bileşiklerin daha düşük toksisite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu bileşiklerin etki, seçicilik ve düşük sitotoksikite özelliğine sahip olmalarının antitüberküloz ile ilgili çalışmaların geliştirilmesine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yapılan analizlerin, bu moleküllerin farmakolojik alanda yer alan potansiyelini doğruladığını da bildirmişlerdir (C.Kumar et al., 2021).



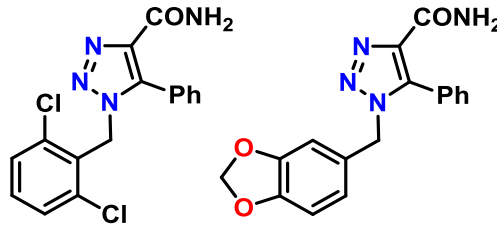
Şekil 2. 28 1,2,3-triazol temelli imidazol türevli bileşikler

2021 yılında **Le** ve ark., yeni 1,2,3-triazol-amino asit konjugatları çok adımlı bir sentez geliştirerek elde etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin MCF7 (göğüs) ve HepG2 (karaciğer) kanser hücre hatlarına karşı önemli seviyede anti-proliferatif (çoğalma önleme) aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu bileşiklerin daha sonra yapılacak olan çalışmalar için yeni bir potansiyel antikanser bileşikler sınıfını temsil ettiklerini öne sürmüşlerdir (Le, et al., 2021).



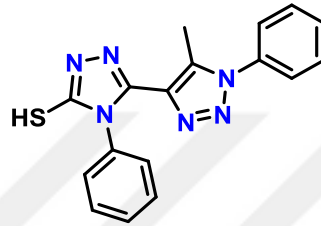
Şekil 2. 29 1,2,3-triazol-amino asit konjugat yapısı bileşikler

2021 yılında **González-Calderón** ve ark., yeni benzilik 1,2,3-triazol-4-karboksamid bileşiklerini one pot metodu ile elde etmişlerdir. Sentezledikleri tüm bileşiklerin antifungal aktivitelerini taramışlar ve 2 bileşiğin *R. Oryzae* mantar türüne karşı en etkili antifungal aktivite hatta referans ilaç olan İtrakonazolden bile daha iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu 2 bileşiğin ileride yapılacak antifungal aktiviteyi artırma amaçlı çalışmalarda 1,2,3-triazolik adaylar olduğunu ifade etmişlerdir (González-Calderón et al., 2021).



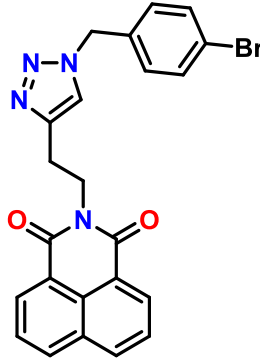
Şekil 2. 30 Yeni benzilik 1,2,3-triazol-4-karboksamid bileşikleri

2021 yılında **Razzaq ve Nahi** tarafından yapılan bir çalışmada, 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol parçasının aynı matriste kombine edilmesiyle bir dizi yeni heterosiklik bileşikler sentezlemişlerdir. Bileşikleri in vitro olarak DPPH'ye (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil-serbest radikal) karşı antioksidan aktiviteleri ve gram pozitif-negatif bakteriyel suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. Tüm bileşiklerin, DPPH'nin kararlı serbest radikallerine karşı antioksidan ajan olarak umut verici bir aktivite sergilediğini bildirmişlerdir. Bileşiklerden sadece birinin tüm bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite sergilerken, diğer bileşiklerin ise zayıftan iyiye doğru değişen bir aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir (Razzaq & Nahi, 2021).



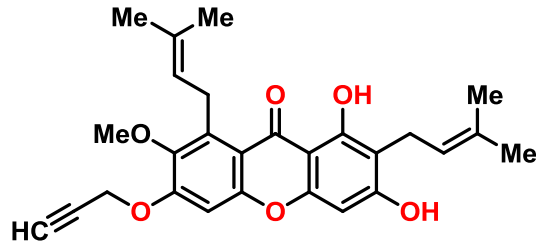
Şekil 2. 31 Tüm bakteri suşlarına karşı aktivite sergileyen heterosiklik bileşik

2021 yılında **Xu** ve ark., bir dizi yeni 1,8-naftalimid-1,2,3-triazol türevini elde etmişler ve bunların anti-tümör aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerden sadece birinin H1975 akciğer kanseri hücrelerine karşı iyi aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (Xu et al., 2021).



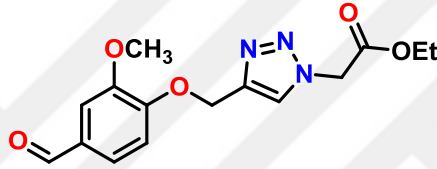
Şekil 2. 32 1,8-naftalimid-1,2,3-triazol türevli bileşik

2021 yılında **Tai** ve ark., bir veya iki propargil grubu taşıyan bileşikleri sentezlemişler ve sentezledikleri bu bileşiklerin HepG2 (karaciğer), LU-1 (akciğer) ve Hela (serviks) kanserli hücre hatlarına karşı güçlü derecede sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Tai et al., 2021).



Şekil 2. 33 Propargil grubu içeren bileşik

2021 yılında **Cunha Lima** ve ark., CuAAC reaksiyonunu kullanarak yeni 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve elde ettikleri bileşiklerin antioksidan potansiyellerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerden birinin orta derecede antioksidan aktivite sergilediğini ve bu bileşiklerin yeni antioksidan ajanların geliştirilmesi için olarak sağlayabileceğini belirtmişlerdir (Cunha Lima et al., 2021).



Şekil 2. 34 Yeni bir 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol bileşiği

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

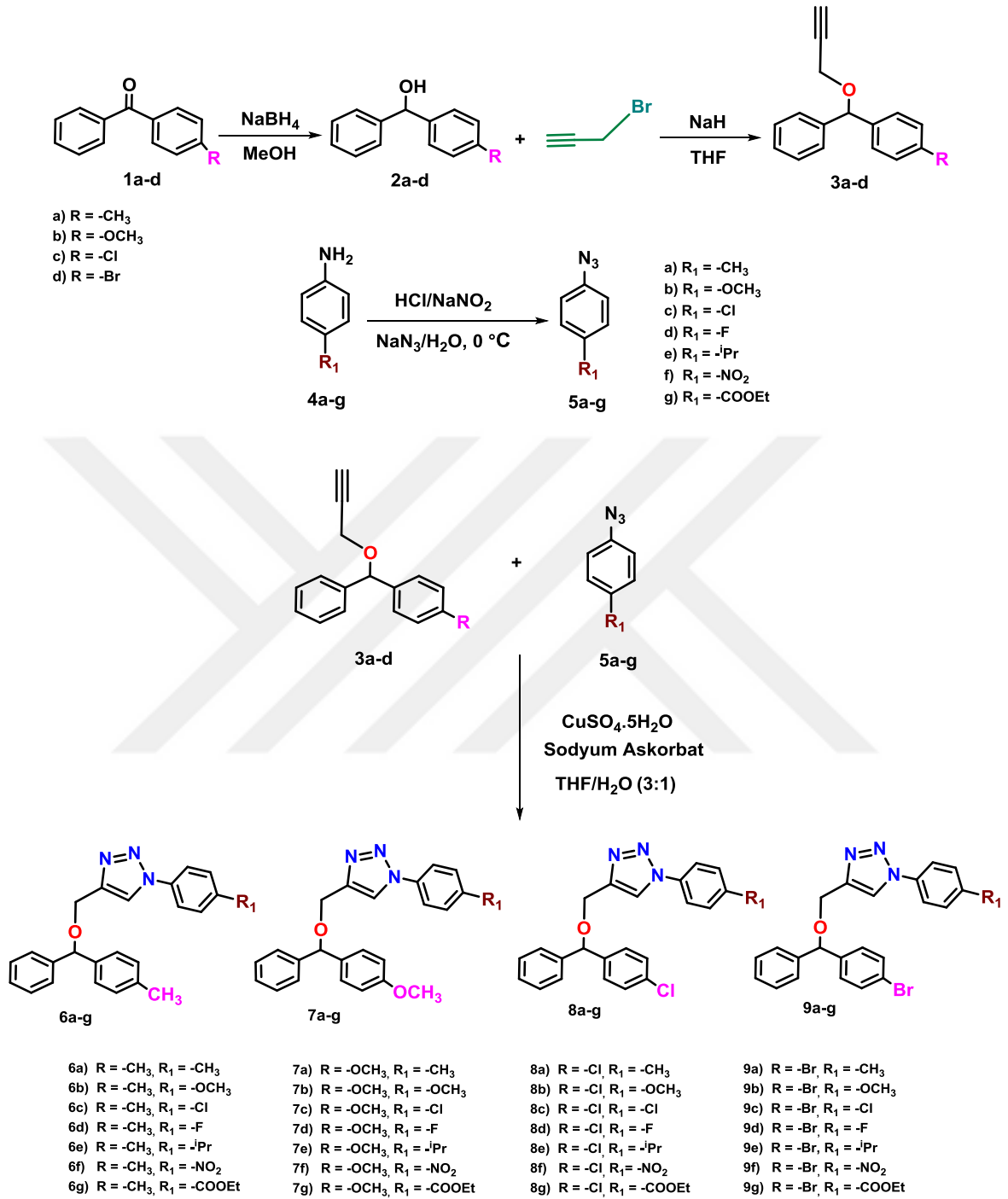
Metanol	CH ₄ O	İsolab
Diklorometan	CH ₂ Cl ₂	Merck
Tetrahidrofur (THF)	C ₄ H ₈ O	İsolab
Hidroklorik asit	HCl	Merck
Hekzan	C ₆ H ₁₄	İsolab
Etil asetat	C ₄ H ₈ O ₂	İsolab
Amonyum klorür	NH ₄ Cl	Sigma
Metil Benzofenon	C ₁₄ H ₁₂ O	Aldrich
Metoksi Benzofenon	C ₁₄ H ₁₂ O ₂	Acros Organics
Klor Benzofenon	C ₁₃ H ₉ ClO	Alfa Aesar
Brom Benzofenon	C ₁₃ H ₉ BrO	Acros Organics
Sodyumborhidrür	NaBH ₄	Sigma
Sodyum hidrür	NaH	Sigma
Sodyum sülfat anhidrat	Na ₂ SO ₄	Sigma
Propargil bromür çözeltisi (%80 toluen)	C ₃ H ₃ Br	C ₃ H ₃ Br
Bakır (II) sülfat pentahidrat	CuSO ₄ .5H ₂ O	Merck
Sodyum askorbat	C ₆ H ₇ O ₆ Na	Acros
Sodyum nitrit	NaNO ₂	Merck
Sodyum azid	NaN ₃	Merck
Sodyum bikarbonat	NaHCO ₃	İsolab
4-metil anilin	C ₇ H ₉ N	Acros
4-metoksi anilin	C ₇ H ₉ NO	Acros
4-kloro anilin	C ₆ H ₆ NCl	Acros
4-floro anilin	C ₆ H ₆ FN	Acros
4-izopropil anilin	C ₆ H ₆ FN	Acros
4-Nitroanilin	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	Merck
Etil-4-aminobenzoat	C ₉ H ₁₁ NO ₂	Fluka

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Çizelge 3. 2 Kullanılan cihazlar

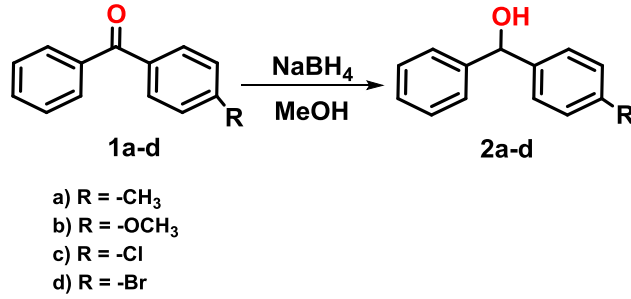
Infrared (IR) Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 400, KSÜ, Kimya Bölümü
^1H - ^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektrofotometresi	Bruker 400 MHz NMR, Gazi Osman Paşa Üniversitesi, Kimya Bölümü, Tokat
Erime Noktası Tayin Cihazı	Elektrothermal LTD 9200, KSÜ, Kimya Bölümü
Elemental Analiz	Costech ECS 4010 (CHN)

3.2. Metot



Şekil 3. 1 Sentezi gerçekleştirilen bileşiklere ait sentez özet şeması

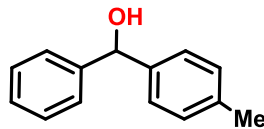
3.3. Diarilmetanol Türevli Bileşiklerin Sentezi (2a-d)



Şekil 3. 2 Diarilmetanol türevli bileşiklere ait sentez reaksiyonu

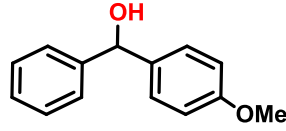
Benzofenon türevli bileşiklerin indirgenmesi sonucu elde edilen diarilmetanol bileşiklerinin sentez reaksiyonları literatürde yer alan genel yöntemle göre yapılmıştır (Tumer et al., 2005).

Buz banyosu üzerindeki bir balonda (0 °C'de), metanol (10 ml) içerisinde benzofenon türevleri (**1a-d**) (1 mmol) çözüldü ve karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine NaBH₄ (1.5 mmol) parçacıklar halinde eklendi, reaksiyon balonunda oluşan köpürme bitince de oda koşulunda 12 saat karıştırıldı ve bu sürenin sonunda tepkimenin tamamlanması İTK yöntemi ile takip edildi. Karışımındaki başlangıç maddesi tamamen bittikten sonra da reaksiyon sonlandırıldı ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışım üzerine diklorometan (3×30 mL) eklenerek ekstrakte işlemi yapıldı, ardından organik faza eklenen susuz sodyum sülfat ile sulu karışım kurutularak süzülde, çözücü de döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılarak katı madde elde edildi.



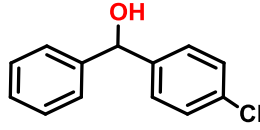
Şekil 3. 3 2a bileşiğı

fenil(p-tolil) metanol (2a): E.n.: 41-43 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %96. **FT-IR:** 3278 (O-H), 3057, 3022(C-H)_{Aromatik}, 2916 (C-H)_{Alifatik}, 1653, 1512 (C=C), 850 (=C-H).



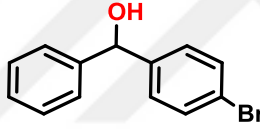
Şekil 3. 4 2b bileşiği

(4-metoksifenil)(fenil) metanol (2b): E.n.: 58-60 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %92. **FT-IR:** 3388 (O-H), 3086, 3008(C-H)_{Aromatik}, 2951, 2836 (C-H)_{Alifatik}, 1609, 1510 (C=C), 1238 (C-O), 808 (=C-H).



Şekil 3. 5 2c bileşiği

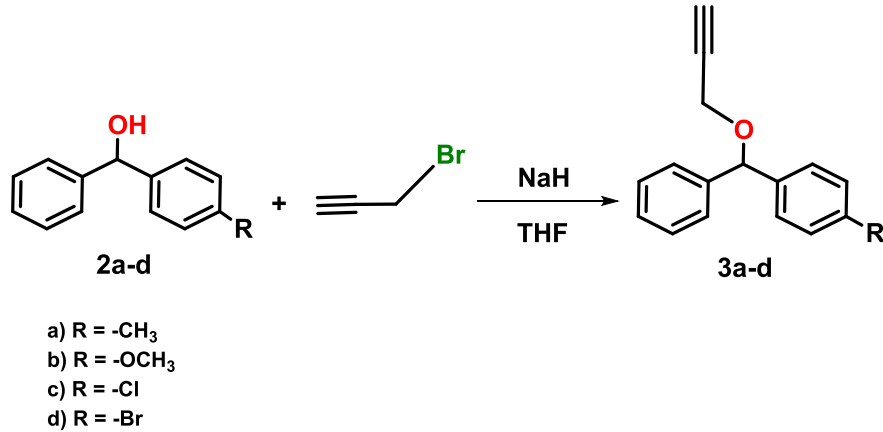
(4-klorofenil)(fenil) metanol (2c): E.n.: 49-51 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %96. **FT-IR:** 3375 (O-H), 3086, 3028(C-H)_{Aromatik}, 2885 (C-H)_{Alifatik}, 1653, 1597 (C=C), 806 (=C-H).



Şekil 3. 6 2d bileşiği

(4-bromofenil)(fenil) metanol (2d): E.n.: 38-40 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %93. **FT-IR:** 3373 (O-H), 3061, 3028(C-H)_{Aromatik}, 2885 (C-H)_{Alifatik}, 1648, 1585 (C=C), 804 (=C-H).

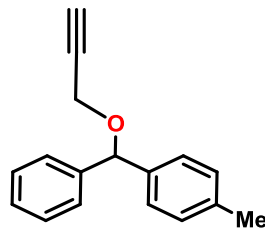
3.4. Propargil Bileşiklerinin Sentezi (3a-d)



Şekil 3. 7 Propargil bileşiklerine ait sentez reaksiyonu

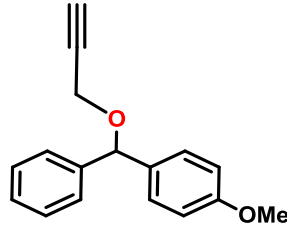
Propargil grubu içeren bileşiklerin sentez reaksiyonları literatürde verilen genel yöntem takip edilerek gerçekleştirilmiştir (Dedola et al., 2010; Şahin et al., 2022).

Buz banyosunda (0 °C'de), THF (20 ml) içerisinde diarilmetanol türevleri (1 mmol) (**2a-d**) çözüldü. Üzerine yavaş yavaş NaH (3.5 mmol) eklenerek birkaç dakika karıştırıldı. Yaklaşık 30 dakika oda ısısında karıştırıldıktan sonra tekrar 0 °C'ye getirildi ve propargil bromür (1.5 mmol) damla damla ilave edildi, 5 dakika daha buz banyosunda karıştırıldı ve oda sıcaklığına getirilerek karıştırmaya devam edildi. İTK ile tepkime ilerlemesi takip edildi. Başlangıç maddesi bittikten sonra balon içerisindeki çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Madde üzerine NH₄Cl eklendi, ardından diklormetan (50 mL) da eklenerek ekstrakte işlemi yapıldı. Organik faza susuz sodyum sülfat eklenerek süzüldü, çözücü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı.



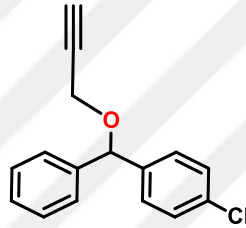
Şekil 3. 8 3a bileşiği

1-metil-4-(fenil(prop-2-in-1-iloksi)metil)benzen (3a): Renk: Sarı sıvı. **Verim:** %94. **FT-IR:** 3289, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2921, 2852 (C-H)_{Alifatik}, 2114 (-C≡CH), 1655, 1511 (C=C), 1067 (C-O), 835 (=C-H).



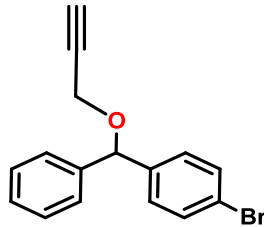
Şekil 3. 9 3b bileşiği

1-metoksi-4-(fenil(prop-2-in-1-iloksi)metil)benzen (3b): Renk: Sarı sıvı. **Verim:** %85. **FT-IR:** 3287, 3004 (C-H)_{Aromatik}, 2925, 2840 (C-H)_{Alifatik}, 2118 (-C≡CH), 1609, 1509 (C=C), 1244 (C-O), 1065 (C-O), 805 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.42 – 7.30 (m, 7H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.22, 141.51, 133.31, 128.74, 128.44, 127.60, 127.18, 113.88, 81.26, 79.90, 74.55, 55.67, 55.28.



Şekil 3. 10 3c bileşiği

1-kloro-4-(fenil(prop-2-in-1-iloksi)metil)benzen (3c): Renk: Sarı sıvı. **Verim:** %96. **FT-IR:** 3297, 3030 (C-H)_{Aromatik}, 2922, 2854 (C-H)_{Alifatik}, 2105 (-C≡CH), 1660, 1597 (C=C), 1067 (C-O), 849 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.40 – 7.33 (m, 9H), 5.69 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 140.66, 139.90, 133.49, 128.64, 128.01, 127.32, 80.94, 79.54, 74.88, 55.84.

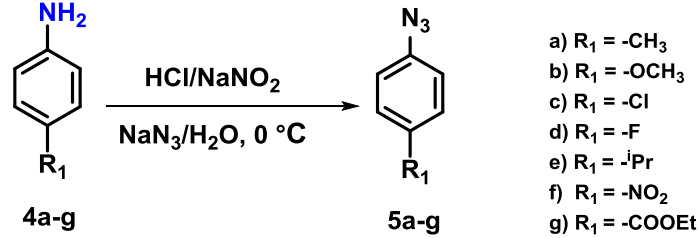


Şekil 3. 11 3d bileşiği

1-bromo-4-(fenil(prop-2-in-1-iloksi)metil)benzen (3d): Renk: Sarı sıvı. **Verim:** %88. **FT-IR:** 3294, 3029 (C-H)_{Aromatik}, 2922, 2853 (C-H)_{Alifatik}, 2114 (-C≡CH), 1660, 1587 (C=C), 1067 (C-O), 872 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H),

7.39 – 7.31 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.59, 140.43, 131.59, 128.98, 128.64, 128.04, 127.33, 121.67, 80.98, 79.53, 74.92, 55.85.

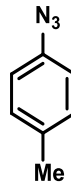
3.5. Azid Bileşiklerinin Sentezi (5a-g)



Şekil 3. 12 Azid bileşiklerine ait sentez reaksiyonu

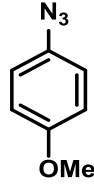
Azid grubu içeren bileşiklerin sentez reaksiyonları literatürde verilmiş olan metoda göre yapılmıştır (Zhou et al., 2014; Şahin et al., 2021).

Substitue anilin türevleri (0.06 mmol), buz banyosu üzerindeki (0 °C’de) bir cam balonda 60 ml %15’lik HCl ile çözüldü. Ardından oluşan çözeltiye bir beherde hazırlanan 200 ml suda çözülmüş NaNO_2 (5 gr; 0,072 mol) basınç ayarlı damlatma hunisi kullanılarak damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine, yine bir beherde hazırlanan NaN_3 (7,8 gr; 0,12 mol) bileşiği 30 ml su içerisinde çözülerek damla damla eklendi. İlave işlem tamamlandıktan sonra karışım buz banyosu üzerinde 1 saat daha karıştırılmaya bırakıldı. İTK ile takip edilerek reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendiğinde madde, etil asetat (2x 300mL) fazına alınarak ekstrakte işlemi uygulandı. Karışımın üzerine pH=7 olana kadar NaHCO_3 eklendi. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutularak süzüldü, çözücüsü döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı ve yağimsı bir ürün elde edildi.



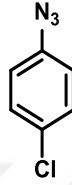
Şekil 3. 13 5a bileşiği

1-azido-4-metilbenzen (5a): Renk: Kahverengi, yağimsı. **Verim:** %71. **FT-IR:** 3222, 3030 (C-H)_{Aromatik}, 2923, 2860 (C-H)_{Alifatik}, 2135, 2097 (-N₃), 1613, 1581, 1503(C=C).



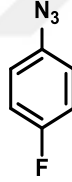
Şekil 3. 14 5b bileşiği

1-azido-4-metoksibenzen (5b): Renk: Koyu kahverengi, yağımsı. **Verim:** %94. **FT-IR:** 3224, 3002 (C-H)_{Aromatik}, 2952, 2836 (C-H)_{Alifatik}, 2097 (-N₃), 1608, 1585, 1500 (C=C).



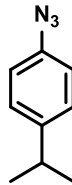
Şekil 3. 15 5c bileşiği

1-azido-4-klorobenzen (5c): Renk: Açık kahverengi, yağımsı. **Verim:** %87. **FT-IR:** 3212, 3098 (C-H)_{Aromatik}, 2967, 2840 (C-H)_{Alifatik}, 2121, 2088 (-N₃), 1592, 1577, 1484 (C=C).



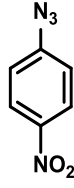
Şekil 3. 16 5d bileşiği

1-azido-4-florobenzen (5d): Renk: Koyu kahverengi, yağımsı. **Verim:** %98. **FT-IR:** 3233, 3049 (C-H)_{Aromatik}, 2877 (C-H)_{Alifatik}, 2106, 2065 (-N₃), 1634, 1597, 1497 (C=C).



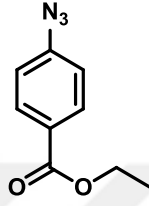
Şekil 3. 17 5e bileşiği

1-azido-4-izopropilbenzen (5e): Renk: Koyu kahverengi, yağımsı. **Verim:** %95. **FT-IR:** 3217, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2960, 2870 (C-H)_{Alifatik}, 2127, 2090 (-N₃), 1605, 1579, 1505 (C=C).



Şekil 3. 18 5f bileşiği

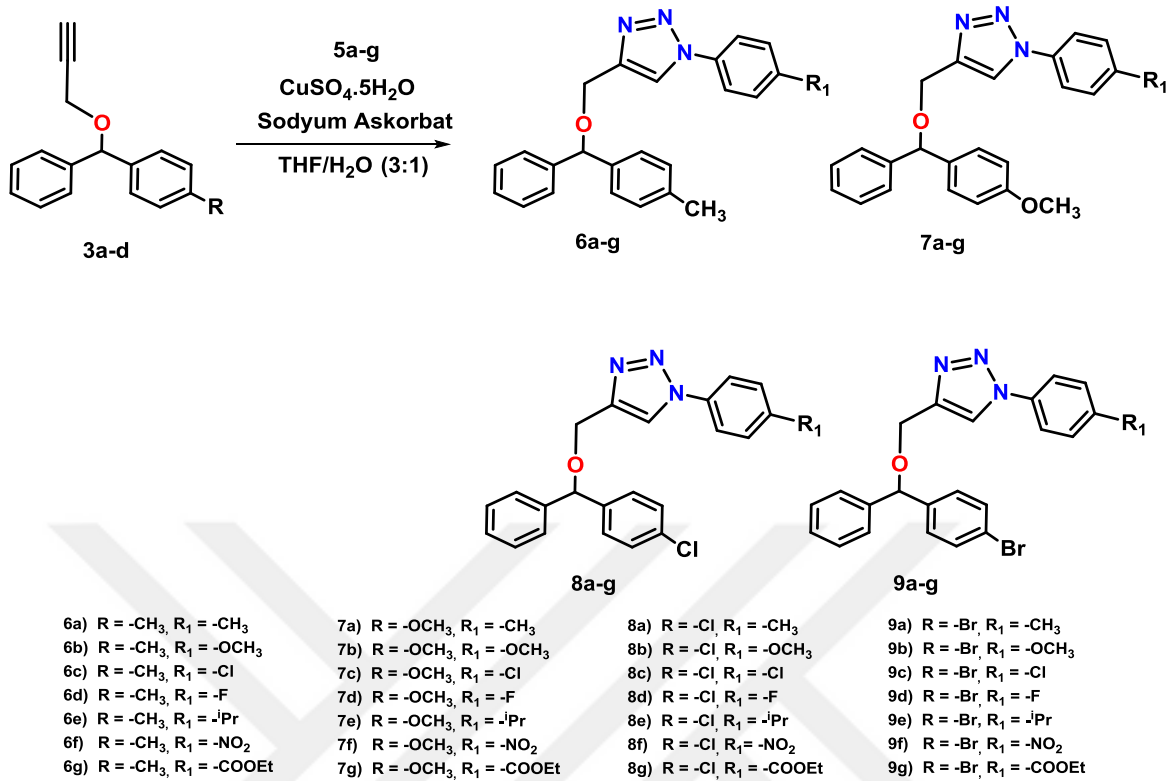
1-azido-4-nitrobenzen (5f): E.n.: 61-63 °C. **Renk:** Turuncu katı. **Verim:** %94. **FT-IR:** 3105, 3069 (C-H)_{Aromatik}, 2918, 2831(C-H)_{Alifatik}, 2120 (-N₃), 1604, 1589, 1513 (C=C).



Şekil 3. 19 5g bileşiği

etil 4-azidobenzoat (5g): **Renk:** Kahverengi, yağlımsı. **Verim:** %95. **FT-IR:** 3217, 3073 (C-H)_{Aromatik}, 2982, 2872 (C-H)_{Alifatik}, 2120, 2092 (-N₃), 1713 (C=O), 1601, 1578, 1503(C=C), 1266 (C-O).

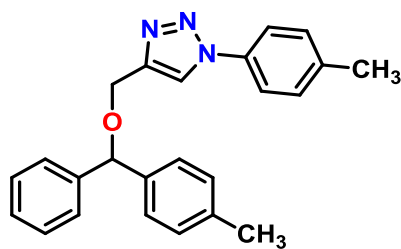
3.6. 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol Bileşiklerinin Sentezi (6a-9g)



Şekil 3. 20 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol bileşiklerine ait sentez reaksiyonu

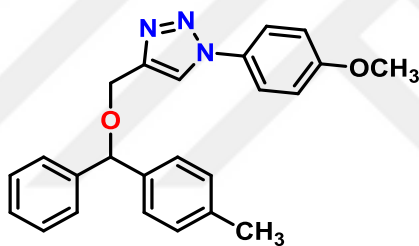
1,2,3-Triazol birimi içeren bileşikler klik reaksiyonları ile literatürdeki prosedür uygulanarak gerçekleştirilmiştir (Şahin et al., 2021).

Reaksiyon balonu içerisinde 40 ml THF/H₂O (3:1) çözücü karışımında (3a-d) (1 mmol) bileşiği çözüldü. Daha sonra üzerine $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.2 mmol) ardından sodyum askorbat (0.4 mmol) eklendi, yaklaşık 5 dakika karıştırıldı. Eş zamanlı olarak hazırlanmış olan arilazid türevleri (5a-g) (1.2 mmol) de eklenerek oda koşullarında 12 saat kadar karıştırmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerlemesi İTK ile takip edildi. Reaksiyonun tamamlandığı görüldükten sonra THF döner buharlaştırıcıyla uzaklaştırılarak oluşan madde, etil asetat (2x 50mL) fazına alınarak ekstrakte işlemi uygulandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve süzüldü, döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün, Hek/EtOAc (5:1) ile 15 g silika jel yardımıyla süzüldü, çözücü uzaklaştırıldı.



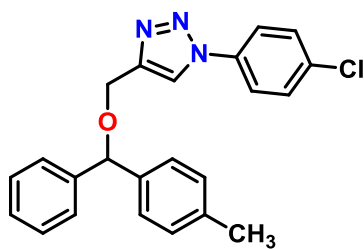
Şekil 3. 21 6a bileşiği

4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (6a): E.n.: 117-119 °C.
Renk: Krem katı. **Verim:** %67. **FT-IR:** 3168, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2921, 2856 (C-H)_{Alifatik}, 1608, 1514 (C=C), 1450 (N=N), 1321 (C-N), 1042 (C-O), 812 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 9H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 146.14, 141.96, 138.82, 138.76, 137.36, 134.85, 130.23, 129.19, 128.46, 127.54, 127.19, 127.08, 120.76, 120.51, 83.11, 62.53, 21.15, 21.11. **Elemental analiz:** Teorik: C, 78.02; H, 6.27; N, 11.37. Hesaplanan: C, 78.01; H, 6.30; N, 11.41.



Şekil 3. 22 6b bileşiği

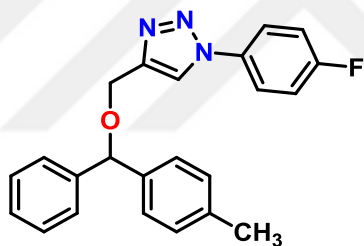
1-(4-metoksifenil)-4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6b): E.n.: 88-90 °C.
Renk: Sarı katı. **Verim:** %41. **FT-IR:** 3128, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2911, 2863 (C-H)_{Alifatik}, 1608, 1518 (C=C), 1442 (N=N), 1302 (C-N), 1031 (C-O), 700 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.80, 146.07, 141.94, 138.74, 137.36, 130.59, 129.19, 128.46, 127.54, 127.12, 122.25, 120.95, 114.76, 83.09, 62.52, 55.65, 21.15. **Elemental analiz:** Teorik: C, 74.78; H, 6.01; N, 10.90. Hesaplanan: C, 74.79; H, 5.98; N, 10.88.



Şekil 3. 23 6c bileşiği

1-(4-klorofenil)-4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6c): E.n.: 118-120 °C.

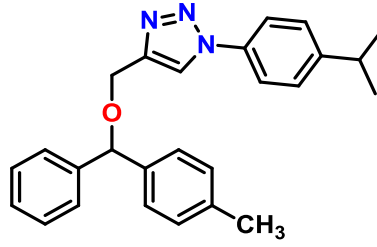
Renk: Krem katı. **Verim:** %49. **FT-IR:** 3168, 3081 (C-H)_{Aromatik}, 2983, 2863 (C-H)_{Alifatik}, 1605, 1566 (C=C), 1497 (N=N), 1317 (C-N), 1095 (C-O), 813 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 146.61, 141.87, 138.67, 137.43, 135.59, 134.48, 129.93, 129.22, 128.48, 127.60, 127.17, 127.05, 121.71, 120.62, 83.26, 62.48, 21.15. **Elemental analiz:** Teorik: C, 70.86; H, 5.17; N, 10.78. Hesaplanan: C, 70.84; H, 5.18; N, 10.76.



Şekil 3. 24 6d bileşiği

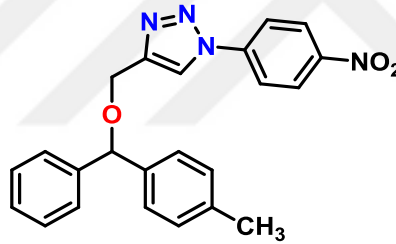
1-(4-florofenil)-4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6d): E.n.: 112-114 °C.

Renk: Krem katı. **Verim:** %35. **FT-IR:** 3163, 3086 (C-H)_{Aromatik}, 2921, 2854 (C-H)_{Alifatik}, 1605, 1513 (C=C), 1450 (N=N), 1318 (C-N), 1096 (C-O), 844 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.17 (m, 11H), 5.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.66, 161.18, 146.49, 141.89, 138.69, 137.41, 133.43, 129.21, 128.47, 127.58, 127.17, 127.05, 122.60, 122.52, 120.90, 116.82, 116.59, 83.23, 62.49, 21.14. **Elemental analiz:** Teorik: C, 73.98; H, 5.40; N, 11.25. Hesaplanan: C, 74.00; H, 5.38; N, 11.27.



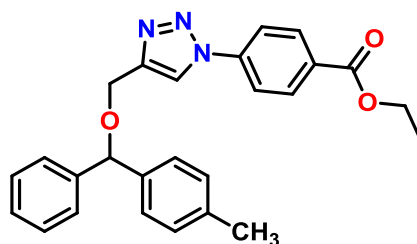
Şekil 3. 25 6e bileşiği

1-(4-izopropilfenil)-4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6e): E.n.: 45-47°C. **Renk:** Krem katı. **Verim:** %36. **FT-IR:** 3125, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2957, 2864 (C-H)_{Alifatik}, 1610, 1519 (C=C), 1447 (N=N), 1381 (C-N), 1041 (C-O), 829 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41–7.33(m, 5H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.05–2.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 149.76, 146.12, 141.95, 138.76, 137.36, 135.04, 129.19, 128.46, 127.67, 127.54, 127.20, 127.08, 120.79, 120.66, 83.10, 62.53, 33.85, 23.91, 21.15. **Elemental analiz:** Teorik: C, 78.56; H, 6.85; N, 10.57. Hesaplanan: C, 78.59; H, 6.87; N, 10.55.



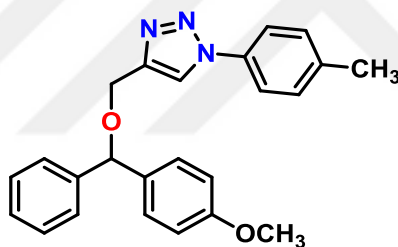
Şekil 3. 26 6f bileşiği

1-(4-nitrofenil)-4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (6f): E.n.: 128-130 °C. **Renk:** Sarı katı. **Verim:** %21. **FT-IR:** 3090, 3024 (C-H)_{Aromatik}, 2901, 2860 (C-H)_{Alifatik}, 1597, 1505 (C=C), 1446 (N=N), 1341 (C-N), 1101 (C-O), 853 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43–7.29 (m, 7H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.39, 147.20, 141.72, 141.21, 138.52, 137.54, 129.25, 128.51, 127.68, 127.13, 127.01, 125.54, 120.46, 83.49, 62.42, 21.14. **Elemental analiz:** Teorik: C, 68.99; H, 5.03; N, 13.99. Hesaplanan: C, 69.00; H, 5.01; N, 13.97.



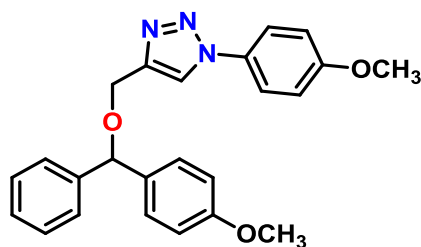
Şekil 3. 27 6g bileşiği

etil 4-((4-((fenil(p-tolil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (6g): E.n.: 61-63 °C. **Renk:**Krem katı. **Verim:** %33. **FT-IR:** 3137, 3016 (C-H)_{Aromatik}, 2983, 2868 (C-H)_{Alifatik}, 1707 (C=O), 1608, 1516 (C=C), 1443 (N=N), 1365 (C-N), 1040 (C-O), 766 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45–7.32 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 165.45, 146.79, 141.84, 140.06, 138.64, 137.44, 131.30, 130.56, 129.21, 128.48, 127.60, 127.16, 127.04, 83.30, 62.47, 61.44, 21.14, 14.33. **Elemental analiz:** Teorik: C, 73.05; H, 5.89; N, 9.8. Hesaplanan: C, 73.06; H, 5.87; N, 9.82.



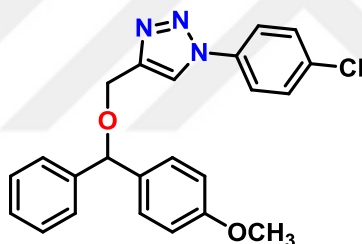
Şekil 3. 28 7a bileşiği

4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (7a): E.n.: 91-93 °C. **Renk:**Krem katı. **Verim:** %91. **FT-IR:** 3125, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2957, 2864 (C-H)_{Alifatik}, 1610, 1519 (C=C), 1447 (N=N), 1381 (C-N), 1225, 1041 (C-O), 829 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43–7.29 (m, 9H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.14, 146.12, 142.00, 138.83, 134.85, 133.89, 130.24, 128.58, 128.45, 127.52, 127.04, 120.76, 120.50, 113.89, 82.79, 62.43, 55.28, 21.11. **Elemental analiz:** Teorik: C, 74.78; H, 6.01; N, 10.90. Hesaplanan: C, 74.76; H, 6.03; N, 10.92.



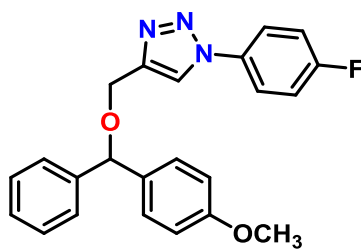
Şekil 3. 29 7b bileşiği

1-(4-metoksifenil)-4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (7b): E.n.: 112-114 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %73. **FT-IR:** 3127, 3024 (C-H)_{Aromatik}, 2957, 2864 (C-H)_{Alifatik}, 1610, 1519 (C=C), 1454 (N=N), 1303 (C-N), 1223, 1041 (C-O), 806 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.81, 159.13, 146.05, 142.00, 133.89, 130.59, 128.57, 128.44, 127.52, 127.03, 122.24, 120.95, 114.77, 113.88, 82.78, 62.43, 55.64, 55.28. **Elemental analiz:** Teorik: C, 71.80; H, 5.77; N, 10.47. Hesaplanan: C, 71.81; H, 5.79; N, 10.46.



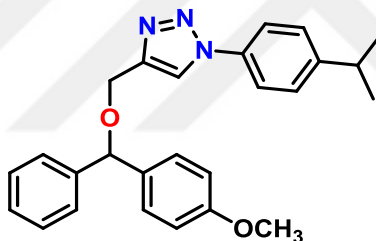
Şekil 3. 30 7c bileşiği

1-(4-klorofenil)-4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (7c): E.n.: 102-104 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %89. **FT-IR:** 3139, 3008 (C-H)_{Aromatik}, 2957, 2861 (C-H)_{Alifatik}, 1612, 1504 (C=C), 1454 (N=N), 1304 (C-N), 1254, 1042 (C-O), 806 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.18, 146.60, 141.90, 135.59, 134.49, 133.78, 129.93, 128.55, 128.47, 127.57, 127.00, 121.71, 120.61, 113.9, 82.95, 62.3, 55.28. **Elemental analiz:** Teorik: C, 68.06; H, 4.97; N, 10.35. Hesaplanan: C, 68.03; H, 4.95; N, 10.32.



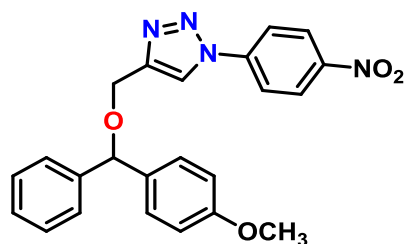
Şekil 3. 31 7d bileşiği

1-(4-florofenil)-4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (7d): E.n.: 94-96 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %86. **FT-IR:** 3131, 3032 (C-H)_{Aromatik}, 2958, 2860 (C-H)_{Alifatik}, 1613, 1514 (C=C), 1454 (N=N), 1304 (C-N), 1229, 1043 (C-O), 823 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.21 (m, 9H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.67, 161.19, 159.17, 141.92, 133.80, 133.38, 128.56, 128.46, 127.56, 127.00, 122.61, 122.53, 120.93, 116.83, 116.60, 113.90, 82.92, 62.38, 55.28. **Elemental analiz:** Teorik: C, 70.94; H, 5.18; N, 10.79. Hesaplanan: C, 70.95; H, 5.22; N, 10.76.



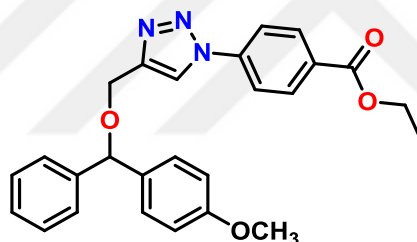
Şekil 3. 32 7e bileşiği

1-(4-izopropilfenil)-4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (7e): E.n.: 90-92 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %80. **FT-IR:** 3126, 3073 (C-H)_{Aromatik}, 2962, 2868 (C-H)_{Alifatik}, 1610, 1509 (C=C), 1494 (N=N), 1304 (C-N), 1243, 1047 (C-O), 832 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 9H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.14, 149.77, 146.11, 142.00, 135.03, 133.88, 128.59, 128.45, 127.68, 127.52, 127.04, 120.80, 120.66, 113.89, 82.78, 62.43, 55.28, 33.84, 23.91. **Elemental analiz:** Teorik: C, 75.52; H, 6.58; N, 10.16. Hesaplanan: C, 75.49; H, 6.61; N, 10.14.



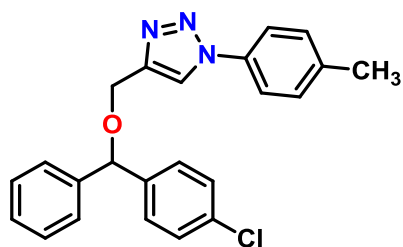
Şekil 3. 33 7f bileşiği

4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (7f): E.n.: 86-89 °C. **Renk:** Krem katı. **Verim:** %71. **FT-IR:** 3143, 3065 (C-H)_{Aromatik}, 2934, 2837 (C-H)_{Alifatik}, 1599, 1505 (C=C), 1453 (N=N), 1337 (C-N), 1241, 1030 (C-O), 852 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.24, 147.37, 147.21, 141.77, 141.20, 133.62, 128.53, 127.65, 126.97, 125.54, 120.46, 113.94, 83.18, 62.32, 55.29, 55.25. **Elemental analiz:** Teorik: C, 66.34; H, 4.84; N, 13.45. Hesaplanan: C, 66.39; H, 4.82; N, 13.42.



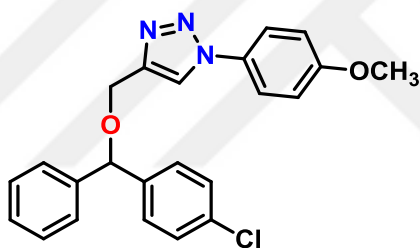
Şekil 3. 34 7g bileşiği

etil 4-4-(((4-metoksifenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (7g): E.n.: 74-76 °C. **Renk:** Gri katı. **Verim:** %89. **FT-IR:** 3132, 3086 (C-H)_{Aromatik}, 2991, 2836 (C-H)_{Alifatik}, 1703 (C=O), 1609, 1511 (C=C), 1443 (N=N), 1365 (C-N), 1281, 1027 (C-O), 765 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 165.44, 159.18, 141.88, 140.06, 133.75, 131.30, 130.57, 128.55, 128.47, 127.58, 127.00, 120.53, 119.88, 113.91, 82.99, 62.37, 61.44, 55.28, 14.32. **Elemental analiz:** Teorik: C, 70.41; H, 5.68; N, 9.47. Hesaplanan: C, 70.39; H, 5.70; N, 9.42.



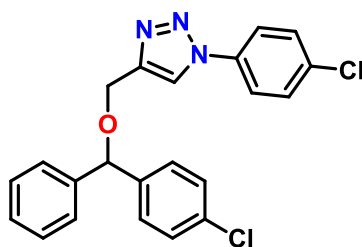
Şekil 3. 35 8a bileşiği

4-(((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (8a): E.n.: 102-104 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %95. **FT-IR:** 3172, 3094 (C-H)_{Aromatik}, 2889, 2790 (C-H)_{Alifatik}, 1592, 1515 (C=C), 1488 (N=N), 1322 (C-N), 1095 (C-O), 813 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40–7.30 (m, 11H), 5.58 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 141.21, 140.37, 138.93, 134.81, 133.39, 130.27, 128.63, 128.51, 127.91, 127.15, 120.52, 82.41, 62.47, 21.12. **Elemental analiz:** Teorik: C, 70.86; H, 5.17; N, 10.78. Hesaplanan: C, 70.77; H, 5.20; N, 10.80.



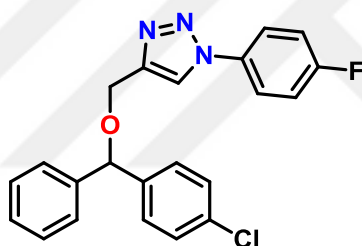
Şekil 3. 36 8b bileşiği

4-(((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol (8b): E.n.: 95-97 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %87. **FT-IR:** 3090, 3028 (C-H)_{Aromatik}, 2967, 2851 (C-H)_{Alifatik}, 1611, 1517 (C=C), 1487 (N=N), 1303 (C-N), 1256, 1032 (C-O), 843 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41–7.30 (m, 9H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.86, 145.66, 141.23, 140.39, 133.37, 130.51, 128.63, 128.51, 127.91, 127.15, 122.24, 121.04, 114.79, 82.39, 62.45, 55.65. **Elemental analiz:** Teorik: C, 68.06; H, 4.97; N, 10.35. Hesaplanan: C, 67.99; H, 5.01; N, 10.28.



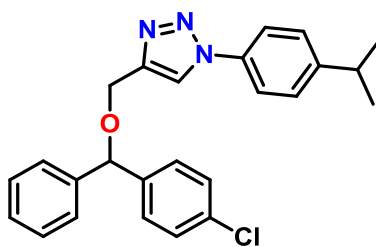
Şekil 3. 37 8c bileşiği

1-(4-klorofenil)-4-(((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (8c): E.n.: 113-115 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %78. **FT-IR:** 3172, 3102 (C-H)_{Aromatik}, 2934, 2862 (C-H)_{Alifatik}, 1695, 1540 (C=C), 1498 (N=N), 1320 (C-N), 1095 (C-O), 839 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40–7.30 (m, 9H), 5.57 (s, 1H), 4.76 (s, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 146.20, 141.13, 140.29, 135.52, 134.57, 133.44, 129.96, 128.66, 128.48, 127.97, 127.13, 121.72, 120.71, 82.57, 62.39. **Elemental analiz:** Teorik: C, 64.40; H, 4.18; N, 10.24. Hesaplanan: C, 64.37; H, 4.20; N, 10.20.



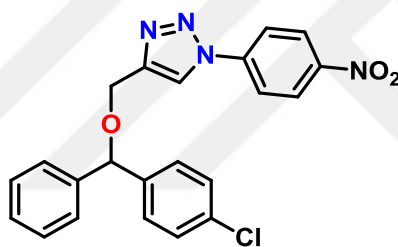
Şekil 3. 38 8d bileşiği

4-(((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol (8d): E.n.: 107-109 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %75. **FT-IR:** 3163, 3094 (C-H)_{Aromatik}, 2971, 2855 (C-H)_{Alifatik}, 1594, 1515 (C=C), 1487 (N=N), 1303 (C-N), 1087 (C-O), 844 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 11H), 5.58 (s, 1H), 4.76 (s, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.68, 161.21, 146.06, 141.17, 140.34, 133.42, 133.35, 133.32, 128.65, 128.49, 127.95, 127.14, 122.61, 122.53, 121.02, 116.85, 116.62, 82.53, 62.40. **Elemental analiz:** Teorik: C, 67.09; H, 4.35; N, 10.67. Hesaplanan: C, 67.11; H, 4.32; N, 10.68.



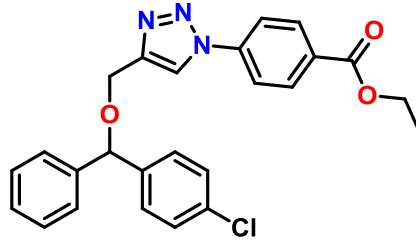
Şekil 3. 39 8e bileşiği

4-(((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol (8e): E.n.: 67-69 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %83. **FT-IR:** 3124, 3032 (C-H)_{Aromatik}, 2961, 2867 (C-H)_{Alifatik}, 1601, 1520 (C=C), 1489 (N=N), 1348 (C-N), 1044 (C-O), 830 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 11H), 5.58 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 149.87, 145.72, 141.18, 140.37, 134.97, 133.39, 128.63, 128.51, 127.90, 127.70, 127.16, 120.85, 120.67, 82.39, 62.45, 33.85, 23.90. **Elemental analiz:** Teorik: C, 71.85; H, 5.79; N, 10.05. Hesaplanan: C, 71.88; H, 5.81; N, 10.08.



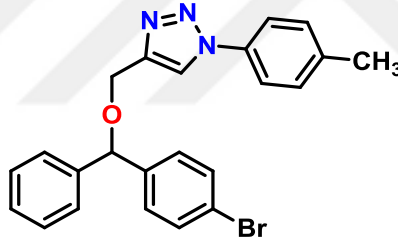
Şekil 3. 40 8f bileşiği

4-(((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (8f): E.n.: 110-112 °C. **Renk:** Sarı katı. **Verim:** %71. **FT-IR:** 3143, 3061 (C-H)_{Aromatik}, 2866 (C-H)_{Alifatik}, 1596, 1505 (C=C), 1486 (N=N), 1339 (C-N), 1041 (C-O), 852 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.40–7.29 (m, 9H), 5.58 (s, 1H), 4.78 (s, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.25, 141.15, 140.98, 133.53, 128.69, 128.44, 128.05, 127.09, 125.57, 120.57, 120.50, 82.81, 62.35. **Elemental analiz:** Teorik: C, 62.79; H, 4.07; N, 13.31. Hesaplanan: C, 62.78; H, 4.01; N, 13.27.



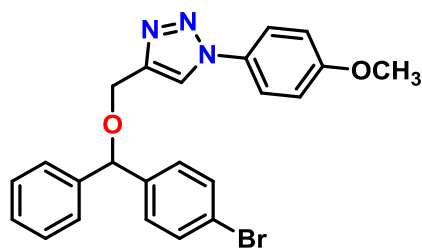
Şekil 3. 41 8g bileşiği

etil 4-((4-((4-klorofenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (8g): E.n.: 56-58 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %85. **FT-IR:** 3130, 3032 (C-H)_{Aromatik}, 2987, 2868 (C-H)_{Alifatik}, 1708 (C=O), 1609, 1518 (C=C), 1488 (N=N), 1310 (C-N), 1040 (C-O), 766 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47–7.29 (m, 9H), 5.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 165.42, 146.38, 141.10, 140.25, 139.99, 133.46, 131.32, 130.65, 128.66, 128.47, 127.97, 127.12, 120.61, 119.89, 82.61, 62.38, 61.46, 14.33. **Elemental analiz:** Teorik: C, 67.04; H, 4.95; N, 9.38. Hesaplanan: C, 67.06; H, 4.92; N, 9.37.



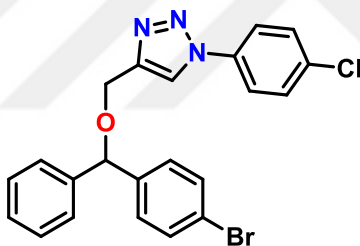
Şekil 3. 42 9a bileşiği

4-((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (9a): E.n.: 118-120 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %34. **FT-IR:** 3127, 3090 (C-H)_{Aromatik}, 2967, 2786 (C-H)_{Alifatik}, 1607, 1513 (C=C), 1496 (N=N), 1399 (C-N), 1043 (C-O), 814 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42–7.29 (m, 9H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 145.72, 141.15, 140.91, 138.92, 134.79, 131.58, 130.26, 128.85, 128.63, 127.92, 127.16, 82.45, 62.45, 21.11. **Elemental analiz:** Teorik: C, 63.60; H, 4.64; N, 9.67. Hesaplanan: C, 63.57; H, 4.70; N, 9.80.



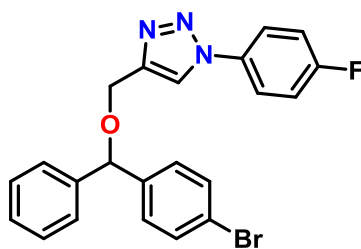
Şekil 3. 43 9b bileşiği

4-(((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol (9b): E.n.: 85-87 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %34. **FT-IR:** 3131, 3024 (C-H)_{Aromatik}, 2959, 2867 (C-H)_{Alifatik}, 1603, 1519 (C=C), 1484 (N=N), 1380 (C-N), 1042 (C-O), 821 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41–7.29 (m, 7H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.86, 145.65, 141.15, 140.91, 131.58, 130.51, 128.85, 128.63, 127.92, 127.15, 122.25, 121.54, 121.02, 114.79, 82.43, 62.45, 55.65. **Elemental analiz:** Teorik: C, 61.34; H, 4.48; N, 9.33. Hesaplanan: C, 61.31; H, 4.52; N, 9.29.



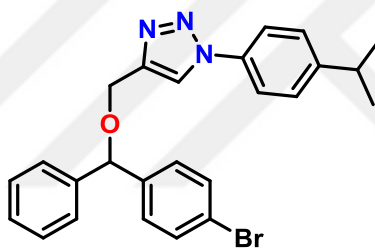
Şekil 3. 44 9c bileşiği

4-(((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (9c): E.n.: 113-115 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %21. **FT-IR:** 3163, 3057 (C-H)_{Aromatik}, 2971, 2860 (C-H)_{Alifatik}, 1589, 1566 (C=C), 1498 (N=N), 1398 (C-N), 1094 (C-O), 840 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.76 (s, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 146.19, 141.05, 140.81, 135.52, 134.59, 131.61, 129.96, 128.81, 128.66, 127.98, 127.12, 121.73, 121.61, 120.69, 82.61, 62.41. **Elemental analiz:** Teorik: C, 58.11; H, 3.77; N, 9.24. Hesaplanan: C, 58.03; H, 3.74; N, 9.20.



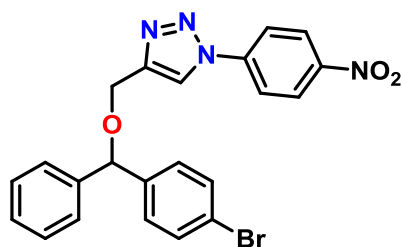
Şekil 3. 45 9d bileşiği

4-(((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol (9d): E.n.: 112-114 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %15. **FT-IR:** 3163, 3090 (C-H)_{Aromatik}, 2965, 2864 (C-H)_{Alifatik}, 1606, 1511 (C=C), 1483 (N=N), 1399 (C-N), 1043 (C-O), 842 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38–7.22 (m, 9H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.70, 161.22, 146.06, 141.08, 140.84, 133.35, 133.32, 131.60, 128.82, 128.65, 127.96, 127.13, 122.63, 122.54, 121.59, 120.99, 116.86, 116.63, 82.57, 62.42. **Elemental analiz:** Teorik: C, 60.29; H, 3.91; N, 9.59. Hesaplanan: C, 60.31; H, 3.94; N, 9.90.



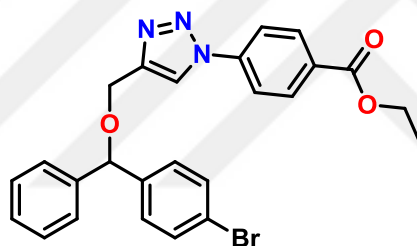
Şekil 3. 46 9e bileşiği

4-(((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol (9e): E.n.: 44-56 °C. **Renk:** Beyaz katı. **Verim:** %16. **FT-IR:** 3131, 3024 (C-H)_{Aromatik}, 2959, 2867 (C-H)_{Alifatik}, 1589, 1519 (C=C), 1484 (N=N), 1380 (C-N), 1043 (C-O), 821 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42–7.28 (m, 9H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.07–2.95 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 149.87, 145.70, 141.14, 140.90, 134.97, 131.58, 128.85, 128.63, 127.92, 127.70, 127.16, 121.55, 120.87, 120.67, 82.43, 62.45, 33.85, 23.91. **Elemental analiz:** Teorik: C, 64.94; H, 5.23; N, 9.09. Hesaplanan: C, 64.92; H, 5.24; N, 9.11.



Şekil 3. 47 9f bileşiği

4-(((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (9f): E.n.: 104-106 °C. **Renk:** Sarı katı. **Verim:** %35. **FT-IR:** 3143, 3065 (C-H)_{Aromatik}, 2922, 2867 (C-H)_{Alifatik}, 1596, 1508 (C=C), 1485 (N=N), 1339 (C-N), 1041 (C-O), 852 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42–7.29 (m, 7H), 5.56 (s, 1H), 4.78 (s, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.25, 146.96, 141.14, 140.91, 140.67, 131.65, 128.77, 128.70, 128.07, 127.09, 125.57, 121.69, 120.59, 120.50, 82.85, 62.36. **Elemental analiz:** Teorik: C, 56.79; H, 3.68; N, 12.04. Hesaplanan: C, 56.82; H, 3.72; N, 12.01.



Şekil 3. 48 9g bileşiği

etil 4-(4-(((4-bromofenil)(fenil)metoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (9g): E.n.: 61-63 °C. **Renk:** Krem katı. **Verim:** %26. **FT-IR:** 3134, 3024 (C-H)_{Aromatik}, 2987, 2867 (C-H)_{Alifatik}, 1708 (C=O), 1609, 1518 (C=C), 1485 (N=N), 1366 (C-N), 1041 (C-O), 766 (=C-H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43–7.29 (m, 7H), 5.56 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 165.42, 141.02, 140.77, 139.99, 131.61, 131.32, 130.66, 128.80, 128.65, 127.98, 127.12, 121.62, 120.60, 119.90, 82.65, 62.39, 61.46, 14.32. **Elemental analiz:** Teorik: C, 60.99; H, 4.50; N, 8.53. Hesaplanan: C, 61.01; H, 4.49; N, 8.55.

3.7. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Antioksidan özellikler özellikle radikal süpürücü aktiviteler olarak, serbest radikallerin besinlerde ve biyolojik sistemlerde oluşturdıkları hasarlar nedeniyle oldukça önemlidir ve bu nedenle antioksidan kapasite, tıbbi biyoaktif bileşenler için bir parametre olarak yaygın halde kullanılmaktadır (Gülçin et al., 2006; Gülçin, 2006). Bu tez çalışmasında, elde edilen bileşiklerin toplam radikal temizleme kapasitesi literatürde yer alan ABTS•+ süpürme yöntemi kullanılarak belirlenmiş ve standart antioksidan bileşik olan Troloks ile karşılaştırılmıştır (Re et al, 1999).

ABTS katyon radikali (ABTS⁺), hem suda hem de organik çözücülerde çözünme özelliğine sahip olup, su içerisindeki ABTS (2 mM) solüsyonu ile oksitleyici ajan olan potasyum persülfat (2.3 mM) arasındaki reaksiyon sonucu üretilmiştir. ABTS•+ solüsyonu 734 nm'de (0.700 ± 0.025) absorbans ayarlaması yapmak amacıyla fosfat tamponu (0.1 mM, pH 7.4) içerisinde seyreltilmiştir. Analiz örnekleri (3 mL) çeşitli konsantrasyonlarda (6.25 - 200 µg/mL) hazırlanmış ve örneklerle ABTS•+ solüsyonu (1 mL) eklenerek 734 nm'deki absorbans değerleri ölçülmüştür (Gülçin, 2006).

ABTS•+ radikal temizleme kapasiteleri aşağıda verilen denklem kullanılarak hesaplanmıştır (Gülçin, 2006).

$$(\%) \text{ Radikal süpürme} = [1 - \text{NA} / \text{KA}] \times 100$$

NA= Numunenin absorbansı

KA= Kontrolün absorbansı

Numunelere ait IC₅₀ (enzimin %50 sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu) konsantrasyon değeri ise bileşiklerin konsantrasyonlarına karşı (µg/mL) çizilmiş olan grafikteki inhibisyon yüzdesi ile bulunmuştur (Gülçin et al., 2006; Aksu et al., 2016).

3.8. Antikanser Aktivite Çalışmaları

3.8.1. Hücrelerin hazırlanması (hücre kültürü)

Sentezlenmiş bileşikler, dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözündürüldü ve DMSO'nun nihai konsantrasyonu, %0.1'in (h / h) altında tutuldu. Çözeltiler 0.45 µm şırıngalı filtre ile süzüldü ve in vitro çalışmalar için -20 °C'de saklandı. PC3 insan prostat karsinoma hücre hattı, ATCC (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu, Manassas, VA) tarafından temin edildi. Hücreler %10 ısıyla inaktive edilmiş Fetal sığır serumu (FBS), %1 penisilin/streptomisin ve %1 L-glutamin ile desteklenmiş RPMI-1640 medyum ortamında

büyütüldü, hücreler nemli koşullarda %5 CO₂'li atmosferde 37°C'de inkübe edildi. Tüm deneyler en az iki kopya halinde yapıldı (Barlak et al., 2021; Erdoğan et al., 2021).

3.8.2. Hücre canlılığı analizi

PC3 (5 x 10⁴ hücre/ml) hücrelerinden belirtilen sayıda hücre içeren süspansiyonlar hazırlanarak 100' er µl olacak şekilde 96 kuyucuklu plakalara dağıtılmış ve %5 CO₂'li ortamda 37 °C' deki inkübatörde 24 saat bekletilerek hücrelerin çoğalmaları sağlanmıştır. Bekleme süresinin ardından kuyucuklardaki vasat uzaklaştırılarak yerine test edilecek numunelerin vasat içerisinde hazırlanmış farklı konsantrasyonlarını (6.25- 12.5- 25- 50- 100- 200 µM) içeren çözeltilerden 150' şer µl eklenmiş ve 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki numune çözeltileri aspire edilerek 100 µl taze vasat (RPMI) ilave edilmiştir. Aynı işlem bir kez daha tekrarlanmıştır. Hücre canlılığı analizi, üreticinin talimatlarına göre Cell Viability Detection Kit-8 (CVDK-8; EcoTech Biotechnology, Erzurum, Turkey) ile gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon süresinin ardından tüm kuyucuklara complete medyum içinde 1/10 oranında seyreltilmiş CVDK-8 reaktifi (100 µl) eklendi ve 3 saat inkübe edildi. Daha sonra, her kuyu için renk gelişimi ve optik yoğunluk değerleri (OD), bir Epoch Mikroplaka Spektrofotometre (BioTek, Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm'de ölçüldü. Hesaplamalar yapılırken test edilen örnekler ile aynı koşullarda yalnızca RPMI 1640 vasatının kullanıldığı kontrol grubu kullanılmıştır. Sitotoksikite etki tayinini belirlemek için yapılan tüm deneyler hataları en aza indirmek ve istatistiksel hesaplamalar yapmak amacıyla, aynı çalışmada 3 kuyucuk olacak şekilde ve en az 2 tekrarlı olacak şekilde yürütülmüştür. Pozitif kontrol olarak 6.25- 200 µM konsantrasyonlarında 5-FU kullanılmıştır. Her bir örneğin % canlılık oranı aşağıdaki gibi hesaplanmıştır (IC₅₀ değerleri µM olarak hesaplanmıştır) (Barlak et al., 2021).

$$\text{Hücre canlılığı (\%)}: [(OD_{450} (\text{örnek}) / OD_{450} (\text{kontrol})) \times 100]$$

3.9. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Bu çalışmada protein üretim enzimi olan metiyonin aminopeptidaz-2 (MetAP-2), sentezlenen bileşiklerin moleküler hedefi olarak belirlenmiştir. Literatürde yer alan birkaç çalışmada, organizma modeller üzerinde MetAP-2 'nin çeşitli kanser türlerinde artışa neden olduğu ve bu enzim inhibisyonunun anormal veya aşırı kan damarı oluşumu ve tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir. İnsan-metiyonin aminopeptidaz-2 (MetAP2)

enziminin kristal yapısı Protein Veri Bankasından indirilmiştir (<https://www.rcsb.org>). Spiroepoksitriazol inhibitörü (PDB ID; 5CLS, (çözünürlük: 1.8 Å)) ile kompleks hale getirilmiştir. Ek olarak, ilgili reseptörün protonasyon durumuna göre pH 7.4'te hidrojen atomları eklenmiştir. Yerleştirme işleminden önce klorür iyonu, gliserol, dimetil sülfoksit, sitrik asit ve H₂O gibi kristalize moleküller uzaklaştırılmıştır (Weako et al., 2020).

6e ve **6i** bileşik yapıları ChemDraw 20.0 yazılımı yardımıyla çizilmiştir. Chem3D 20'nin MM2 minimizasyon algoritması kullanılarak 3D yapıların enerjisi minimize edilmiştir. Yerleştirme puanlama işlevi (moleküler yerleştirme analizi), PyRx (Autodock Vina) yerleştirme yazılımı (akademik lisanslı sürüm 0.9.9) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5CLS Proteinin ligand bağlayıcı cebindeki ızgara; 0.375 Å ızgara noktası aralığı ile ızgara boyutu 60 × 60 × 60 Å³ boyutlarında ve X: 27.332, Y: 20.174, Z: 17.822 koordinatlarına ayarlanarak bağlanma bölgesine yerleştirilmiştir.

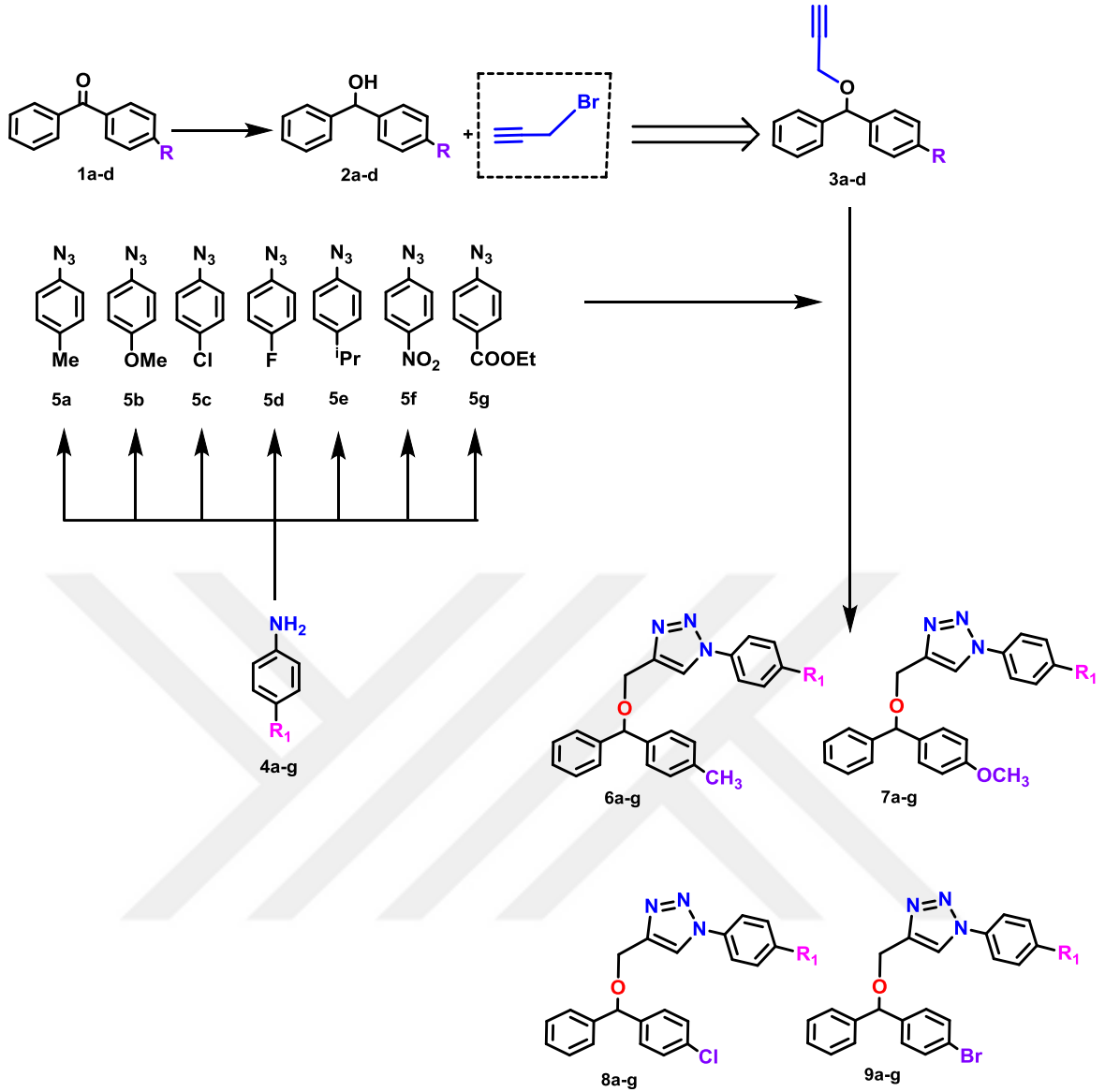
Bu parametreler, bağlama cebinin boyutuna dayalı olarak 5CLS enziminin tüm aktif bağlanma bölgesini içerecek şekilde ayarlanmıştır. Protein içeren her bir ligand/bileşik için on poz değerlendirilmiştir. Ortaya çıkan etkileşimler, sentetik bileşikler proteinin aktif bölgelerine yerleştirildikten sonra analiz edilmiş ve bu kenetlenmiş bileşiklerin bağlanma afiniteleri tahmin edilmiştir.

Protein bağlı kompleks yapılardan oluşan on bileşiğin her birinin bağlanma enerjileri ve etkileşimleri kaydedilmiştir. Discovery Studio 2021 programı, etkileşimin optimum yerleştirme konumlarını ve bağlanma afinitelerini analiz etmek ve izlemek için kullanılmıştır. Bağlanma enerjileri (kcal/mol) için en iyi yerleştirilmiş protein-ligand kompleks seçimine bağlı olarak yerleştirme puanı verilmiştir. Yerleştirilmiş kompleksler için en düşük bağlanma enerjisi (kcal mol⁻¹) değerlerine göre değerlendirme yapılmıştır (Isika et al., 2020).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında, diarilketon türevli (**1a-d**) bileşiklerin NaBH_4 ile keton birimlerinin indirgenmesi sonucu diarilmetanol türevleri (**2a-d**) elde edilmiştir. Diarilmetanol bileşiklerinin THF içinde NAH ile ardından propargil bromür ile etkileştirildiği reaksiyon sonucu yapısında hidroksil grubu bulunan bileşiklerden propargil fonksiyonel uca sahip bileşikler (**3a-d**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin ilgili saflaştırma işlemleri yapılmıştır. Aynı zamanda anilin (**4a-g**) türevlerinden NaN_3 ile çeşitli arilazid bileşikleri (**5a-g**) elde edilmiştir. Sentezlenen bu arilazid bileşikleri ise herhangi bir ek saflaştırma işlemi yapılmadan doğrudan bir sonraki sentez basamağında kullanılmıştır.

Propargil fonksiyonel uca sahip bileşikler (**3a-d**) ile azid bileşikleri (**5a-g**) arasında metal katalizör varlığında eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiş olan klik reaksiyonu sonucu 1,2,3-triazol halkası içeren yeni hibrit bileşikleri (**6a-6g**) (**7a-7g**) (**8a-8g**) (**9a-9g**) sentezlenmiştir. Tez çalışmasında elde edilen tüm bileşiklere ait sentezler Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4. 1 Diarilmetanol, propargil bileşikleri, azid türevleri ve 1,2,3 triazol bileşiklerinin sentez şeması

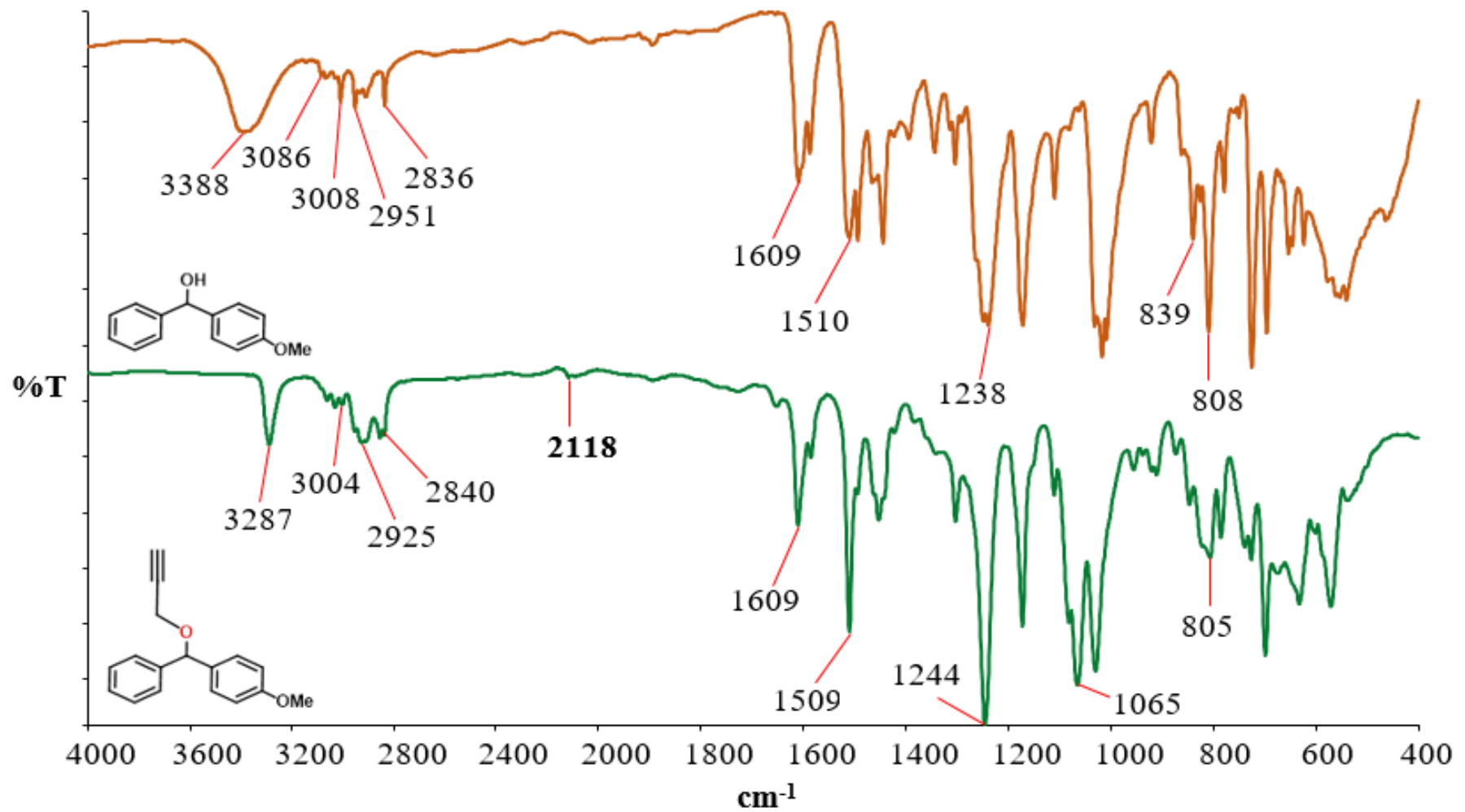
Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antikanser ve antioksidan aktivite çalışmaları da yapılmıştır.

4.1. Bileşiklere ait FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Elde edilen bileşiklere ait FT-IR spektrumları alınmış ve yapılarındaki bağ türleri tanımlanmıştır. Bileşiklerin FT-IR verileri materyal ve metot bölümünde gösterilmiştir.

2b ve **3b** bileşiklerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.2’de verilmiştir. Sentezlenen diarilmetanol bileşiklerinden biri olan: **2b** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3388 cm^{-1} ’de görülen sinyal (-OH) grubuna aittir. **2b** bileşiğinin propargillenmesi ile elde edilen propargil bileşiklerinden biri olan: **3b** bileşiğinin FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3388 cm^{-1} ’deki (-OH) sinyalinin kaybolduğu görülmüştür. Aynı spektrumda 2118 cm^{-1} ’de yeni bir sinyalin oluşması bu sinyalin propargil grubundaki terminal alkin ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubuna ait bir sinyal olduğunu göstermektedir. Sentezi yapılan diğer propargil bileşiklerinin (**3a**), (**3c**) ve (**3d**) FT-IR spektrumları incelendiğinde, bu propargil bileşiklerinin FT-IR spektrumlarının **3b** bileşiğinin spektrumuna benzer oldukları belirlenmiştir. Diarilmetanol bileşiklerinin (**2a-d**) ve propargil bileşiklerinin (**3a-d**) FT-IR spektrumları ekler kısmında verilmiştir.



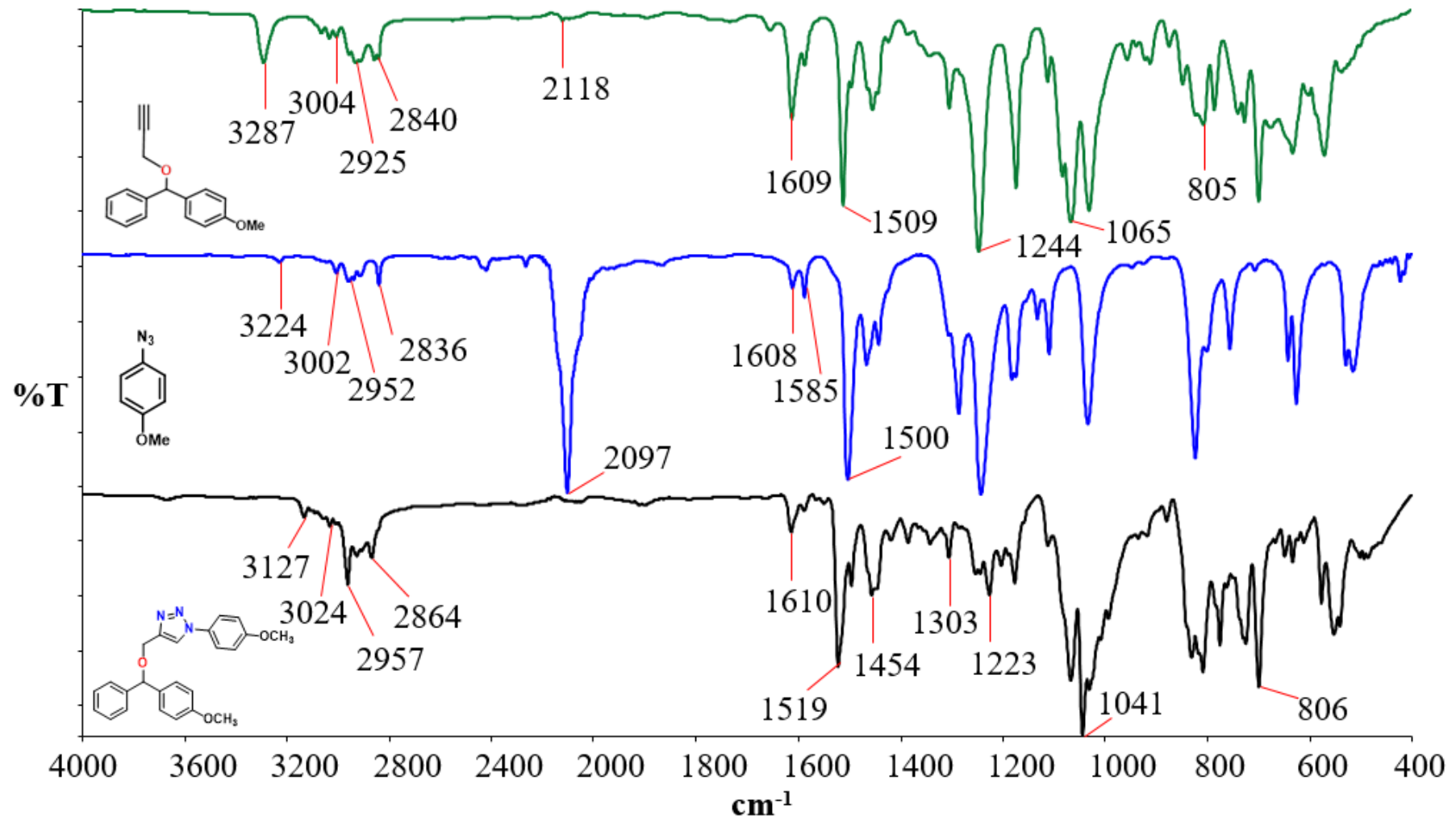
Şekil 4. 2b ve 3b bileşiklerine ait FT-IR spektrumu

3b, **5b** ve **7b** bileşiklerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.3’de verilmiştir. Propargil bileşiklerinden biri olan: **3b** bileşiğinin FT-IR spektrumundaki 2118 cm^{-1} ’de görülen sinyal propargil grubunda bulunan uç alkin ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubuna ait sinyaldir.

Azid bileşiklerinden biri olan: **5b** bileşiğinin FT-IR spektrumundaki 2097 cm^{-1} ’de gözlenen sinyal azid (-N=N=N-) grubuna aittir.

Triazol türevi bileşiklerden biri olan: **7b** bileşiğinin FT-IR spektrumunda propargil ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubu ve azid (-N=N=N-) grubuna ait sinyallerin kaybolduğu görülmüştür. Ayrıca bu spektruma göre (-N=N-) grubuna ait sinyal 1454 cm^{-1} ’de ve (-C-N) grubuna ait sinyal ise 1303 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. 1223 cm^{-1} ve 1041 cm^{-1} ’de görülen sinyaller ise (-C-O) grubuna ait sinyallerdir. Triazol halkasındaki (=C-H) grubuna ait sinyal de 806 cm^{-1} ’de görülmüştür.

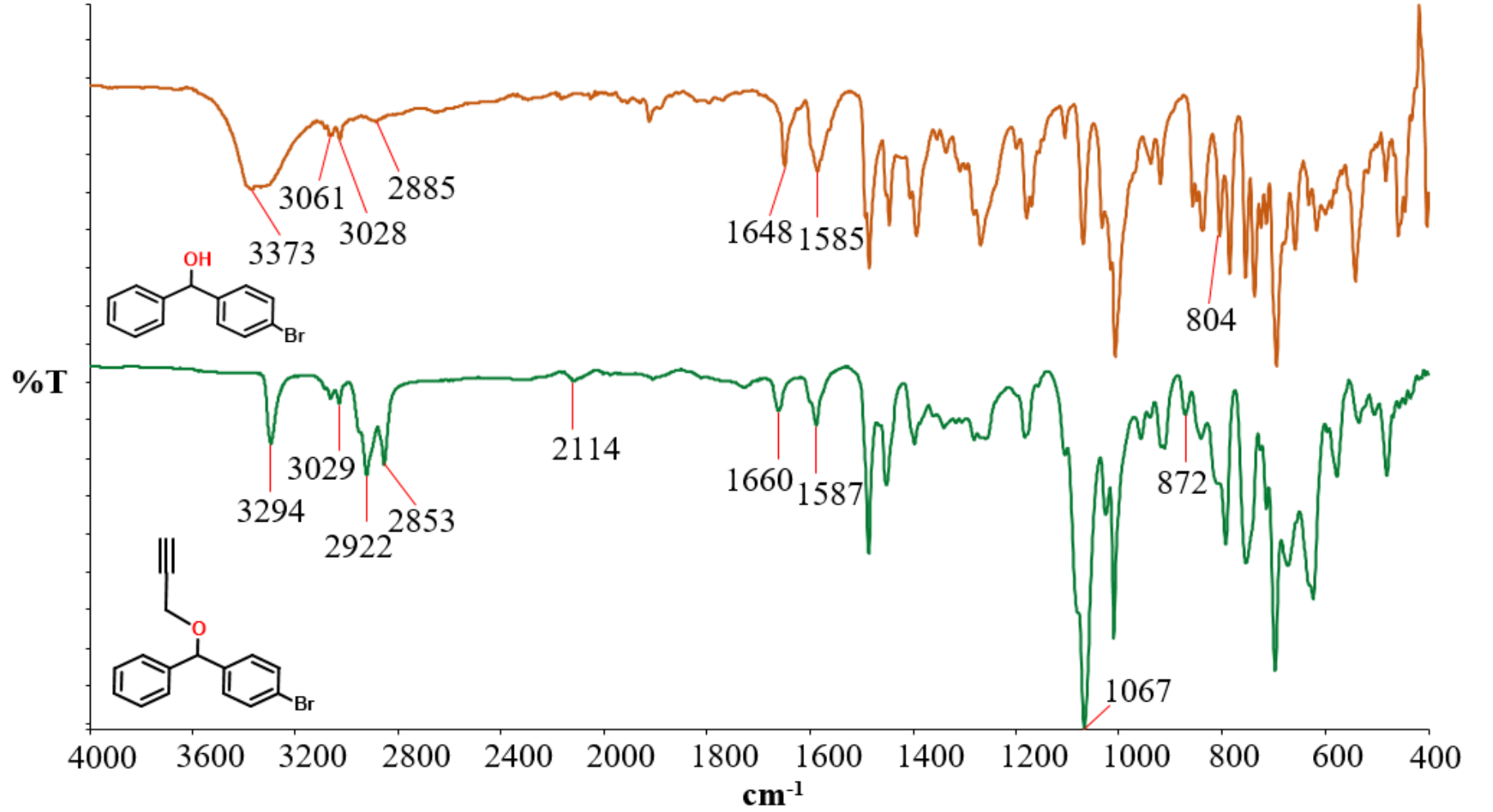
Elde edilen azid bileşikleri (**5a-g**) ve triazol bileşiklerine ait (**7a-g**) FT-IR spektrumları incelendiğinde sırasıyla; azid bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarının **5b** bileşiğinkine ve triazol bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarının da **7b** bileşiğinin spektrumuna benzer oldukları tespit edilmiştir. Azid (**5a-g**) ve triazol bileşiklerine (**7a-g**) ait FT-IR spektrumları ekler kısmında verilmiştir.



Şekil 4. 3b, 5b, 7b bileşiklerine ait FT-IR spektrumu

Yine bileşiklerin FT-IR spektrumlarına göre; **2d** ve **3d** bileşiklerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.4’de verilmiştir. Diarilmetanol türevi bileşiklerden biri olan: **2d** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3373 cm^{-1} ’de gözlenen sinyal (-OH) grubuna aittir. **2d** bileşiğinin propargillenmesi ile elde edilen propargil bileşiklerinden biri olan: **3d** bileşiğinin FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3373 cm^{-1} deki (-OH) grubuna ait sinyalin kaybolduğu görülmüştür. Yine aynı spektrumdaki 2114 cm^{-1} de yeni bir sinyalin gözlenmesi, bu sinyalin propargil grubundaki terminal alkin ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubuna ait olduğunu göstermektedir. Sentezlenen diğer propargil bileşiklerinin (**3a**), (**3b**) ve (**3c**) FT-IR spektrumları incelendiğinde, bu propargil bileşiklerinin FT-IR spektrumlarının **3d** bileşiğinin spektrumuna benzer oldukları belirlenmiştir.





Şekil 4. 4 2d ve 3d bileşiklerine ait FT-IR spektrumu

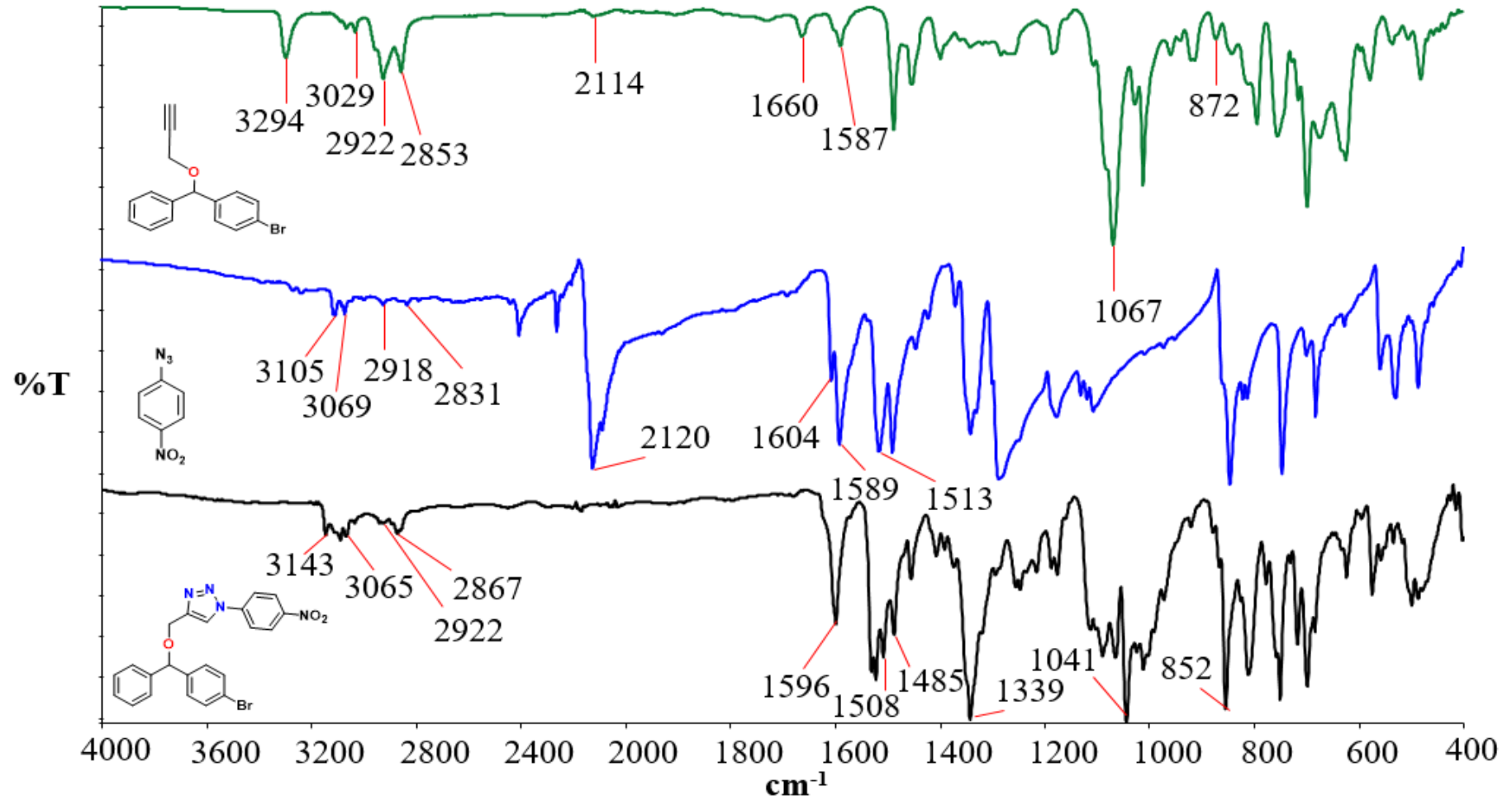
3d, **5f** ve **9f** bileşiklerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.5’de verilmiştir. Propargil bileşiklerinden biri olan: **3d** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 2114 cm^{-1} ’de gözlenen sinyal propargil grubundaki alkin ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubuna aittir.

Azid bileşiklerden biri olan: **5f** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 2120 cm^{-1} ’de gözlenen sinyal azid N_3 (-N=N=N-) grubuna aittir.

Triazol türevi bileşiklerden biri olan: **9f** bileşiğinin FT-IR spektrumunda propargil ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubu ve azid (-N=N=N-) grubuna ait sinyallerin kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca (-N=N-) grubuna ait sinyal 1485 cm^{-1} ’de ve (-C-N) grubuna ait sinyal ise 1339 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. 1041 cm^{-1} ’de gözlenen sinyal ise (-C-O) grubuna aittir. (=C-H) grubuna ait sinyal 852 cm^{-1} ’de gözlenmiştir.

Sentezi yapılan diğer propargil bileşikleri (**3a-c**), diğer azid bileşikleri (**5a-g**) ve triazol bileşiklerine (**9a-g**) ait FT-IR spektrumları incelendiğinde sırasıyla; propargil bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarının **3d** bileşiğinininkine, azid bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarının **5f** bileşiğinininkine ve triazol bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarının **9f** bileşiğinin spektrumlarıyla benzer değerlere sahip oldukları belirlenmiştir.

Elde edilen bu verilere göre bileşiklere ait FT-IR spektrumları değerlendirildiğinde önerilmiş olan yapılara ait sinyallerin görülmesi bu yapıların karakterizasyonlarını desteklemektedir.



Şekil 4. 5 3d, 5f, 9f bileşiklerine ait FT-IR spektrumu

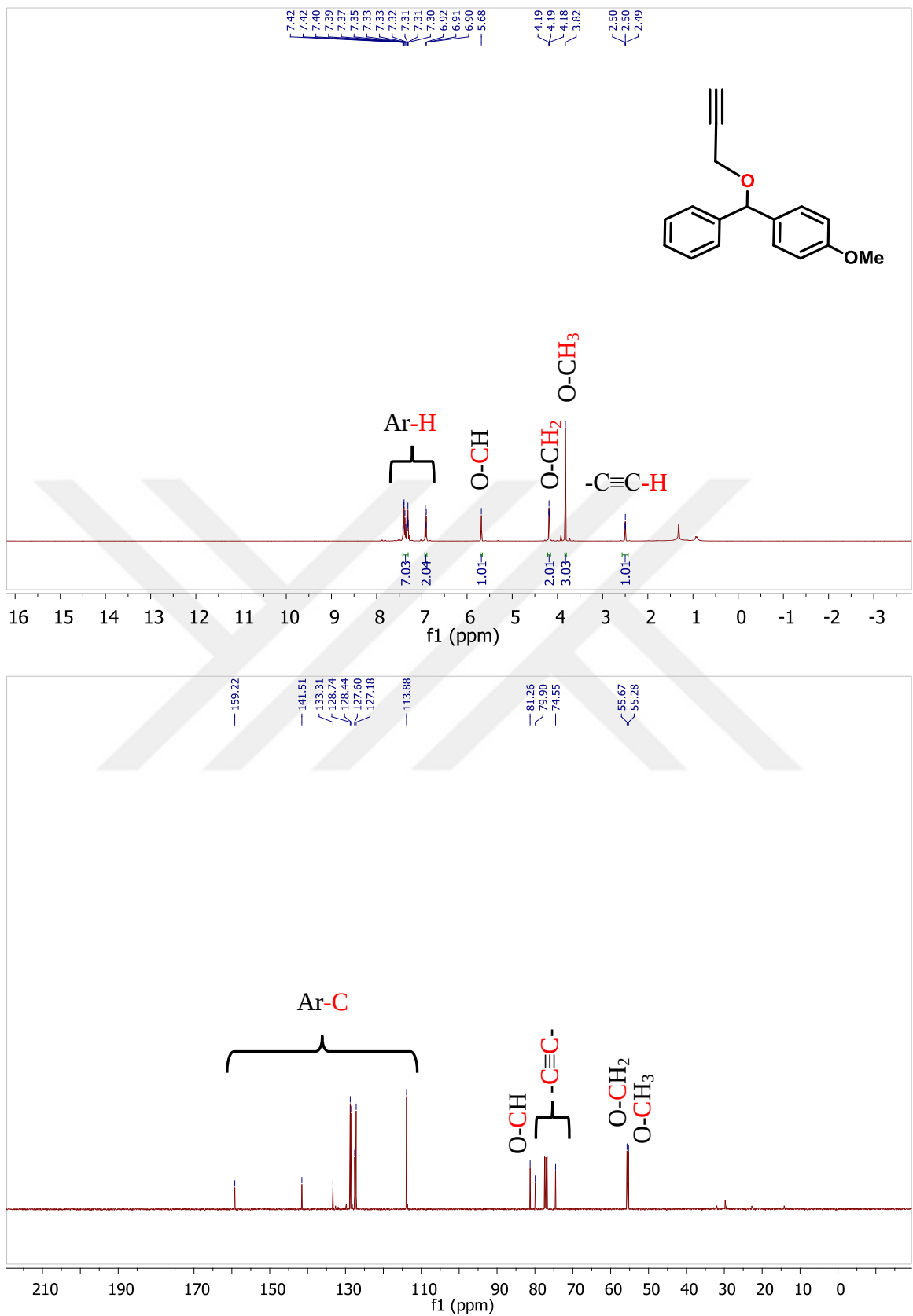
4.2. Bileşiklere ait ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Elde edilmiş olan bileşiklerin karakteristik yapılarını aydınlatmak amacıyla ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 çözücüsü içerisinde alınmış ve moleküllerin spektrum verilerinin önerilen yapılarla uyumu tespit edilmiştir. Bileşiklerin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ NMR analiz değerleri materyal ve metot bölümünde sunulmuştur.

3b bileşiğine ait ^1H ile ^{13}C NMR spektrumları Şekil 4.6'da gösterilmiştir. **3b** bileşiğinin ^1H NMR spektrumu ele alındığında δ 2.50 ppm'de görülen pik propargil grubunun asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) protonundan kaynaklanmaktadır. Aromatik benzen halkasındaki metoksi grubuna ($-\text{O}-\text{CH}_3$) ait olan singlet görünümlü pik δ 3.82 ppm'de gözlemlenmektedir. δ 4.18 ppm'de gözlenen 2 proton propargil grubunun oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}_2$) proton sinyalleridir. δ 5.68 ppm'de görülen singlet pik ise aromatik benzen halkalarının oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}$) protonuna ait piktir. δ 6.91 ppm'deki gözlenen dublet sinyalleri ve δ 7.30 – 7.42 ppm aralığındaki multiplet sinyaller de aromatik halkalarda bulunan 9 protona sahip olan sinyallere aittir.

3b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde δ 55.28 ppm'de gözlenen sinyal aromatik benzen halkasındaki metoksi grubuna ($-\text{O}-\text{CH}_3$) aittir. Propargil grubunun oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}_2$) sinyali 55.67 ppm'de gözlenmiştir. δ 74.55 ve 79.90 ppm'de gözlenen sinyaller propargil grubunda bulunan asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) karbonlarının sinyalleridir. 81.26 ppm'deki pik ise aromatik benzen halkalarının oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}$) piki olarak görülmüştür. δ 113.88- 159.22 ppm aralığındaki sinyaller de aromatik halkalarda bulunan karbonlara ait sinyallerdir. Propargil bileşiklerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ekler kısmında verilmiştir. Sentezlenen diğer propargil bileşiklerinin (**3a**), (**3c**) ve (**3d**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, benzer sinyaller gözlenmiştir.

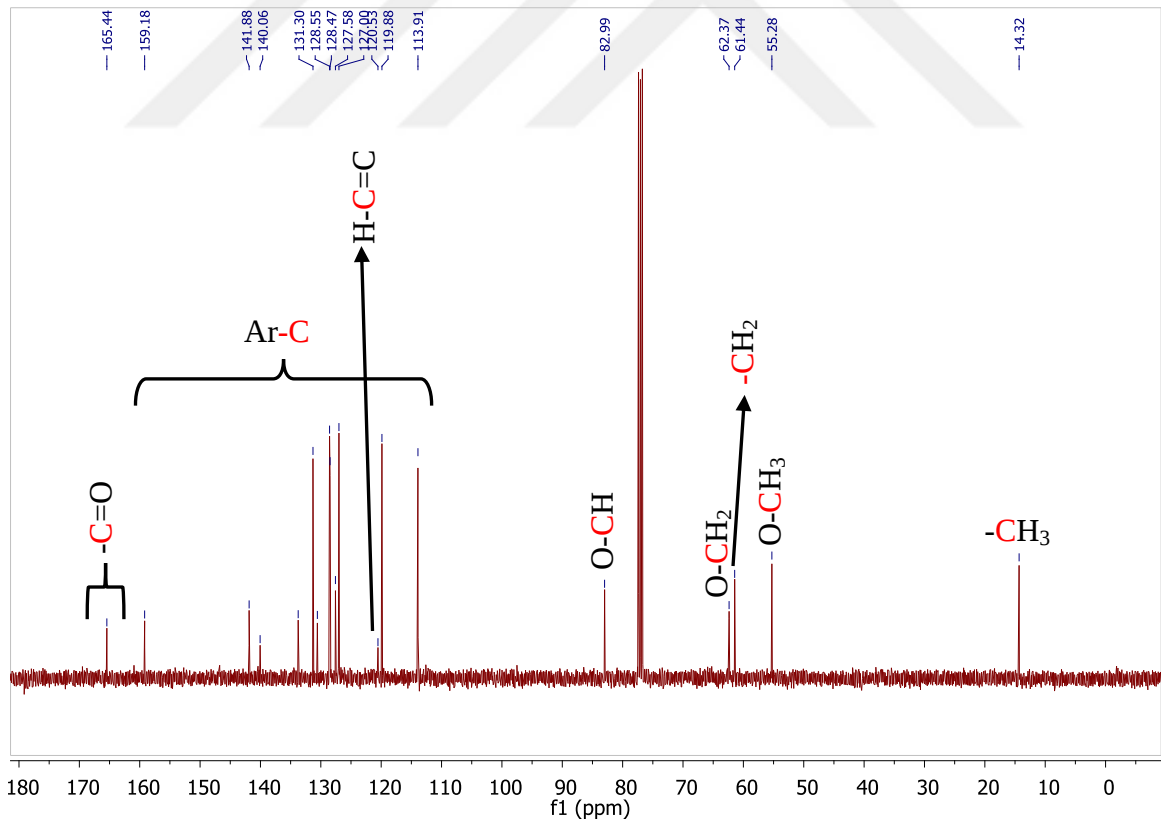
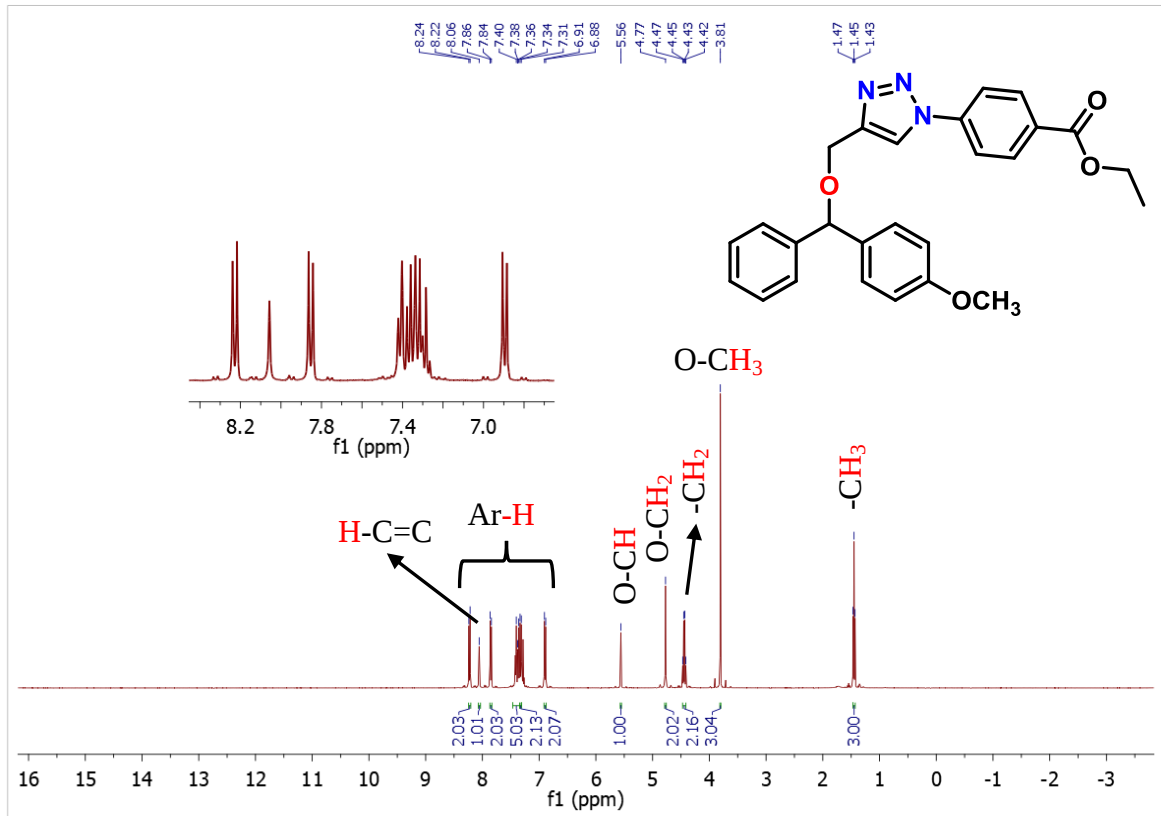
^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında yapıda bulunan propargil grubuna ait asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), metoksi ($-\text{O}-\text{CH}_2-$), eter ($-\text{O}-\text{CH}-$) grupları ile aromatik benzen halkalarına ait sinyallerin gözlenmesi bu bileşikler için önerilmekte olan yapıları doğrulamaktadır.



Şekil 4. 6 3b bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları

7g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 4.7’de gösterilmiştir. ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 1.45 ppm’de gözükten triplet şeklindeki pikler ester grubunda bulunan metile ait 3 protonu göstermektedir. δ 3.81 ppm’de gözlenen singlet proton sinyali aromatik benzen halkalarındaki metoksi grubuna ($-\text{OCH}_3$) aittir. δ 4.44 ppm’deki kuartet pik ester grubundaki oksijenin metil ile bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomuna ait ($-\text{CH}_2$) olan 2 protondan kaynaklanan piktir. δ 4.77 ppm’de gözlenen singlet sinyal triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun sahip olduğu 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyalini göstermektedir. δ 5.56 ppm’de gözlenen singlet şeklindeki pik ise yine triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun bağlandığı ($\text{O}-\text{CH}$) protonunun varlığını gösteren piktir. δ 7.34-7.46 ppm aralığındaki multiplerle birlikte δ 6.90, δ 7.33, δ 7.85 ve δ 8.23 ppm’deki gözlenen dublet sinyalleri aromatik benzen halkalarındaki protonlara ait sinyalleri göstermektedir. Ayrıca triazol halka yapısında bulunan karbon atomuna ait tek protonlu ($\text{H}-\text{C}=\text{C}$) sinyalin δ 8.06 ppm’de gözlemlendiği yorumu yapılmıştır.

^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında δ 14.32 ppm’deki pikin ester grubunda bulunan metil karbon atomuna ait pik olduğu görülmüştür. δ 55.28 ppm’de gözlenen pik ise aromatik benzen halkalarına bağlı metoksi karbon atomuna ($\text{O}-\text{CH}_3$) ait piktir. Ester grubundaki oksijenin metil ile bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{CH}_2$) sinyali δ 61.44 ppm’de görülen sinyaldir. δ 62.37 ppm’de gözlenen sinyal triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun sahip olduğu ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyalden kaynaklanmaktadır. δ 82.99 ppm’deki pik ise triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun bağlandığı ($\text{O}-\text{CH}$) pikden kaynaklanmaktadır. Ayrıca triazol halkasında bulunan ($-\text{C}-\text{H}$) karbonunun sinyali δ 120.53 ppm’de görülen sinyal olarak tespit edilmiştir (Creary et al., 2012; Rammah et al., 2016). δ 165.44 ppm de görülen pik ester grubundaki karbonil karbon atomuna ($\text{C}=\text{O}$) aittir. δ 113.91- 159.18 ppm aralığındaki piklerinde aromatik benzen halkaları ile triazol halkasında bulunan karbon atomlarının pikleri olduğu anlaşılmıştır.

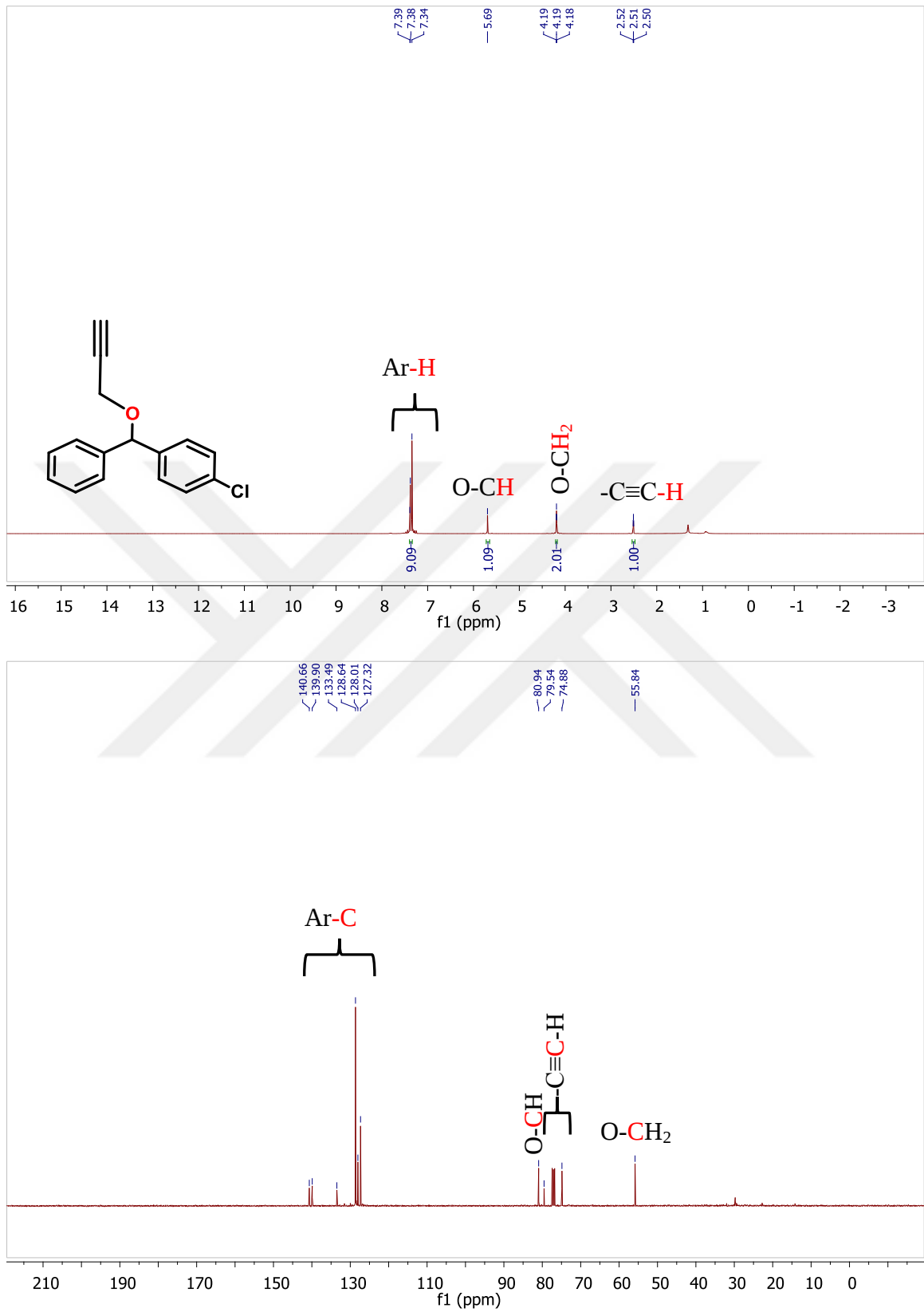


Şekil 4. 7 7g bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları

Buna göre diğ er sentezi yapılmış triazol halkası içeren bileşiklerin (**7a-g**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrum verileri incelendiğinde **7g** bileşiğinin spektrumuna benzer oldukları belirlenmiştir.

Yine bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarına göre; **3c** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları şekil 4.8’de gösterilmiştir. **3c** bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde δ 2.51 ppm’de görülen pik propargil grubunun asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) protonundan kaynaklanmıştır. δ 4.19 ppm’de gözlenen 2 proton içeren sinyal propargil grubunun oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}_2$) proton sinyalidir. δ 5.69 ppm’de görülen singlet pik ise aromatik benzen halkalarının oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}$) protonuna ait piktir. δ 7.34 – 7.39 ppm aralığındaki sinyaller ise aromatik halkalarda bulunan 9 protona ait sinyallerdir.

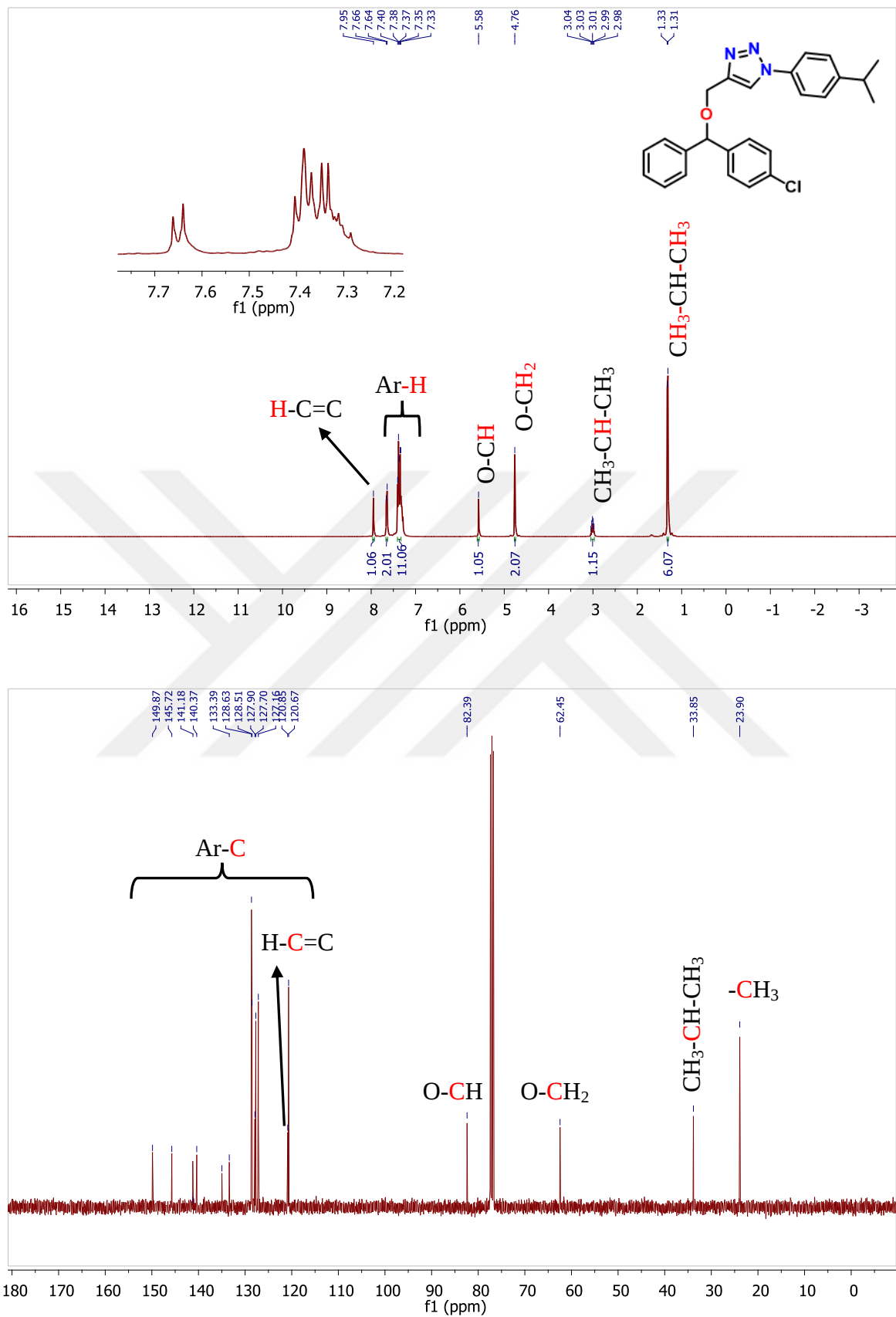
3c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde propargil grubunun oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}_2$) sinyalinin 55.84 ppm’de olduğı g r lm ştir. δ 74.88 ve 79.54 ppm’deki pikler propargil grubundaki asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) karbonlarının pikleridir. 80.94 ppm’de gözlenen sinyal ise aromatik benzen halkalarının oksijenle bağ yaptığı yerde bulunan karbon atomunun ($-\text{O}-\text{CH}$) sinyali olarak g r lm ştir. δ 127.32- 140.66 ppm aralığındaki sinyaller de aromatik halkalarda bulunan karbonlara ait sinyallerdir. (**3a-d**) bileşiklerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında propargil grubuna ait asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) ve metoksi ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) grupları ile yapıları oluşturan diğ er gruplara ait sinyallerin görülmesi söz konusu bileşiklerin önerilmekte olan yapılarla uyumlu olduğunu göstermektedir.



Şekil 4. 8 3c bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları

8e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Şekil 4.9'da gösterilmiştir. ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 1.31-1.33 ppm'de gözükten dublet şeklindeki 6 protonu gösteren sinyaller izopropil grubunda bulunan metil karbonlarına (2 x $-\text{CH}_3$) ait sinyallerinden kaynaklanmaktadır. δ 2.98- 3.04 ppm aralığındaki septet şeklinde gözlemlenen tek proton sinyali izopropil grubunda bulunan (C-H) grubundan kaynaklanmaktadır. δ 4.76 ppm'de gözlenen singlet şeklindeki pik triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun sahip olduğu 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) pikini göstermektedir. δ 5.58 ppm'de gözlenen singlet şeklindeki pik ise triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun bağlandığı ($\text{O}-\text{CH}$) protonun pikidir. δ 7.32-7.41 ppm aralığındaki sinyaller ile birlikte δ 7.65 ppm'deki gözlenen dublet sinyalleri aromatik benzen halkalarındaki protonlara ait sinyalleri göstermektedir. Triazol halka yapısında bulunan karbon atomuna ait tek protonlu ($\text{H}-\text{C}=\text{C}$) sinyal ise δ 7.95 ppm'de tespit edilmiştir.

^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında δ 23.90 ppm'de gözlenen pik izopropil grubunda bulunan metil karbon (2 x $-\text{CH}_3$) atomlarından kaynaklanan piklerdir. δ 33.85 ppm'deki sinyalin ise izopropil grubunda bulunan ($-\text{CH}$) atomundan kaynaklandığı görülmüştür. δ 62.45 ppm'de gözlenen sinyal triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun sahip olduğu ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyaldir. δ 82.39 ppm'deki pik ise triazol halkası ile benzen halkaları arasında bulunan karbon atomunun sahip olduğu ($\text{O}-\text{CH}$) pikidir. δ 120.85 ppm'de ki sinyalin ise triazol halkasında bulunan ($-\text{C}-\text{H}$) karbonunun sinyali olduğu görülmüştür (Creary et al., 2012; Rammah et al., 2016). δ 120.67- 149.87 ppm aralığındaki sinyaller de aromatik benzen halkaları ve triazol halkasındaki karbon atomlarının sinyalleridir.



Şekil 4. 9 8e bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları

Buna göre diğ er sentezi yapılmış triazol halkası içeren bileşiklerin (**8a-g**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrum değerleri incelendiğinde **8e** bileşiğinin spektrumuna benzer oldukları anlaşılmıştır. (**8a-g**) bileşiklerinin spektral verilerine baktığımızda propargil bileşiklerindeki (**3a-d**) asetilen grubunu belirten sinyallerin gözlenmemesi ve yeni oluştuğu anlaşılmakta olan triazol halkasını belirten sinyallerin gözlenmesi sentezi gerçekleştirilen bileşikler için  onerilmiş olan yapıların varlığını desteklemektedir. Triazol bileşiklerinin kalan kısmına ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ekler kısmında gösterilmiştir.

4.3. Antioksidan Aktivite Bulguları

Serbest radikaller, normal hücresel metabolizma ürünleri olup, değerlik kabuğunda veya dış yörünge de bir atom veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller kararsız, kısa ömürlü ve oldukça reaktif özelliğe sahiptirler. Nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi makromoleküllerin yapısında şiddetli hasara yol açabilen serbest radikaller, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, katarakt, romatoid artrit, astım vb. Çeşitli hastalık durumlarında doku hasarına neden olup, böylece hastalığın ilerlemesini ciddi şekilde hızlandırabilmektedirler (Phaniendra et al., 2015). Canlı hücrelerde bulunan karbohidrat, lipid, protein ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin okside olmalarını önleyen-geciktirebilen maddeler antioksidanlar olarak bilinmektedir (Martemucci ve ark., 2022). Antioksidanlar, serbest radikal reaksiyonlarını inhibe eden ve böylece hücresel hasarı önleyen moleküllerdir.  n vivo ve in vitro olarak hem enzimatik hem de enzimatik olmayan formlarda bulunan antioksidan bileşiklerin etkinlikleri kendi elektronlarını serbest radikallere vermelerinden kaynaklanmaktadır ve böylece bu oksidatif hasarı önlemektedirler (Nimse & Pal, 2015; Pala & Tabak ıoğlu 2007).

Sentezlenen bileşiklerin ABTS radikalini süpürücü etkileri test edilmiştir. Numuneler 6 farklı konsantrasyonda (6.25- 12.5- 25 -50 -100 -200 μM)  alışılmış ve referans bileşik olarak Troloks (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametikroman-2-karboksilik asit) kullanılmıştır (Re et al, 1999). Aktiviteler IC_{50} cinsinden ifade edilmiştir.

Elde edilen bileşiklere ait ABTS $\cdot^+$ radikal giderme IC_{50} verileri  izelge 4.1’de gösterilmiştir.

ABTS radikal giderme aktivite sonuçlarına göre; test edilen tüm bileşikler içerisinde **7d** (IC_{50} : 174,25 μM), **9a** (IC_{50} : 181,3127 μM), **9b** (IC_{50} : 241,8773 μM), **9e** (IC_{50} : 263,4966 μM) ve **6d** (IC_{50} : 267,4812 μM) bileşiklerinin standart antioksidan bileşik

olan Trolox (IC_{50} : 156.4767 μ M) ile karşılaştırıldığında IC_{50} değerlerinin Trolox'a yakın olduğu ve orta düzeyde aktif olduğu görülmüştür. Yine tüm bileşikler arasında en yüksek aktivite gösteren bileşiğin (IC_{50} değeri en düşük çıkan ve en yüksek etkiyi gösteren bileşik olan) **9g** (IC_{50} : 112,9733 μ M) olduğu belirlenmiştir. **9g** ile birlikte **7e, 6b, 7c, 8b, 6g, 8c, 8f, 7g, 8g, 6e, 7b, 8e, 7a, 6c, 8d, 7f, 8a, 6f, 9f, 9c, 6a** ve **9d** bileşiklerinin de Trolox ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu görülmüştür. **9g**'yi takip eden ve IC_{50} değerleri pozitif kontrol olan Trolox'dan (IC_{50} : 156.4767 μ M) düşük olan diğer aktif bu bileşiklerin (**7e, 6b, 7c, 8b, 6g, 8c, 8f, 7g, 8g, 6e, 7b, 8e, 7a, 6c, 8d, 7f, 8a, 6f, 9f, 9c, 6a** ve **9d**) IC_{50} değerleri sırası ile 113,01, 113.6995, 114,43, 122,93, 123.3321, 124,66, 124,66, 126,45, 127,36, 127,4104, 128,28, 128,28 129,22, 129,2227, 130,17, 131,89, 133,06, 135,4638, 142,4246, 142,6424, 148,3992 ve 149,6548 μ M şeklindedir. Bileşikler içerisinde ABTS radikaline karşı konsantrasyona bağlı en yüksek antioksidan etkiye **9g** (IC_{50} : 112,9733 μ M) bileşiği ve en düşük antioksidan aktiviteye ise **6d** (IC_{50} : 267.4812 μ M) bileşiğinin sahip olduğu görülmüştür.

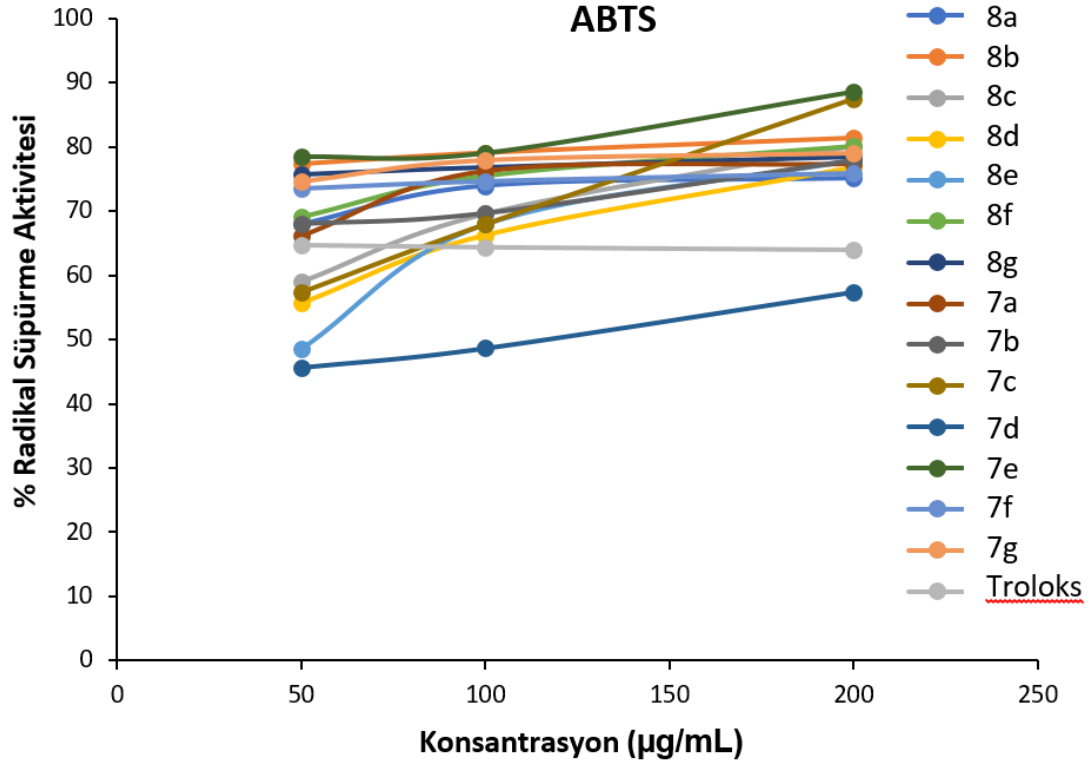
Ayrıca çalışma verilerine göre sentezlenen 1,4-disubstitüe triazol bileşikleri (**6a-g, 7a-g, 8a-g, 9a-g**) arasında diarilmetanol iskeleti üzerinde bulunan metil serisinde (**6a-g**) en yüksek antioksidan aktiviteyi triazol halkasına bağlı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **6b** bileşiği, metoksi serisinde (**7a-g**) en yüksek antioksidan aktiviteyi triazol halkasına bağlı fenil halkasında izopropil grubu bulunan **7e** bileşiği, klor serisinde (**8a-g**) en yüksek antioksidan aktiviteyi triazol halkasına bağlı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **8b** bileşiği ve brom serisinde (**9a-g**) en yüksek antioksidan aktiviteyi triazol halkasına bağlı fenil halkasında etil ester grubu bulunan **9g** bileşiğinin gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen bileşik serilerinin antioksidan aktivite sonuçlarına baktığımızda en yüksek aktiviteye sahip dört bileşik (**6b, 7e, 8b, 9g**) arasında **9g** bileşiği hariç diğer bileşiklerin (**6b, 7e, 8b**) triazol halkasına bağlı aromatik halkasında elektron sağlayıcı gruplar olduğu gözlenmiştir.

Diarilmetanol iskeleti üzerinde metil, metoksi, klor ve brom grubu bulunan serilere (**6a-g, 7a-g, 8a-g, 9a-g**) genel olarak baktığımızda; brom serisi (**9a-g**) hariç diğer bileşik serilerinin (**6a-g, 7a-g, 8a-g**) daha yüksek aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca, brom serisi (**9a-g**) bileşiklerde diğer seri bileşiklere (**6a-g, 7a-g, 8a-g**) göre triazol halkasına bağlı aromatik halkadan elektron çeken grupların antioksidan aktivitesinin halkaya elektron sağlayan grupların antioksidan aktivitesinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

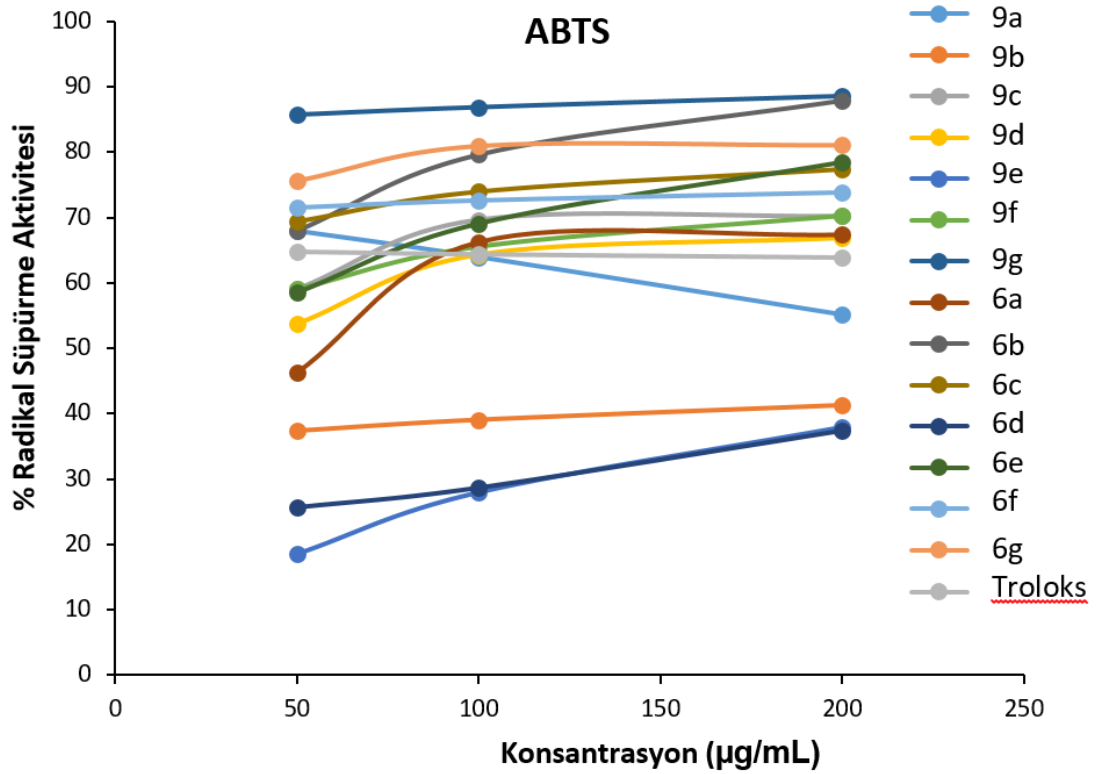
7a-g ve **8a-g** bileşiklerinin ve standart antioksidan bileşiğinin (Trolox) farklı konsantrasyonlardaki (50–200 µg/mL) ABTS•⁺ (2,20-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal giderme aktivite grafikleri Şekil 4.10’da gösterilmiştir (Re et al, 1999). Yine **6a-g** ve **9a-g** bileşiklerinin ve standart antioksidan bileşiğinin ABTS•⁺ radikal giderme aktivite grafikleri ise Şekil 4.11’de gösterilmiştir.

Çizelge 4. 1 Bileşiklere ait ABTS•+ radikal giderme IC₅₀ verileri

Bileşik	ABTS		Bileşik	ABTS	
	IC ₅₀ (µM)	r ²		IC ₅₀ (µM)	r ²
6a	148,3992	0,6181	8a	133,06	0,7199
6b	113,6995	0,9195	8b	122,93	0,9884
6c	129,2227	0,9281	8c	124,66	0,9643
6d	267,4812	0,9934	8d	130,17	0,9546
6e	127,4104	0,9508	8e	128,28	0,8671
6f	135,4638	0,9751	8f	124,66	0,9236
6g	123,3321	0,5919	8g	127,36	0,9944
7a	129,22	0,6612	9a	181,3127	0,9994
7b	128,28	0,9699	9b	241,8773	0,9684
7c	114,43	0,9931	9c	142,6424	0,6157
7d	174,25	0,9225	9d	149,6548	0,7459
7e	113,01	0,9751	9e	263,4966	0,9703
7f	13189	0,7984	9f	142,4246	0,9514
7g	126,45	0,7947	9g	112,9733	0,9814
			Trolox	156,47	0,9857



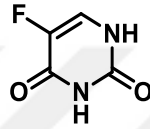
Şekil 4. 10 7a-g ve 8a-g bileşiklerie ait ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği



Şekil 4. 11 6a-g ve 9a-g bileşiklerine ait ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği

4.4. Antikanser Aktivite Bulguları

Yapılan çalışmada sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri PC3 (İnsan prostat karsinoma) hücre hattına karşı incelenmiştir. PC3 hücreleri, bileşiklerin (**6a-9g**) artan konsantrasyonları ile işleme tabi tutulmuş ve pozitif kontrol bileşiği olarak 5-FU kullanılmıştır. 5-Florourasil (5-FU) hala yaygın olarak kullanılan bir antikanser ilacıdır. DNA ve RNA'da bulunan pirimidin moleküllerininkine benzer bir yapıya sahip heterosiklik bir organik bileşik olup yapısı Şekil 4.12'de yer almaktadır (Zhang et al., 2008). Elde edilen bileşiklerin antikanser çalışmasına ait IC₅₀ verileri Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 12 5-Florourasil (5-FU)

PC3 (İnsan prostat karsinoma) hücre hattına karşı incelenen antikanser aktivite sonuçlarına göre; test edilen tüm bileşikler içerisinde **9g** (IC₅₀:54,82 µM), **9e** (IC₅₀:65,35 µM), **8g** (IC₅₀:65,65 µM), **7e** (IC₅₀:70,41 µM), **9c** (IC₅₀:111,3 µM), **6g** (IC₅₀:113,29 µM), **9a** (IC₅₀:117,81 µM), **7d** (IC₅₀:129,54 µM), **9f** (IC₅₀:131,84 µM) ve **7g** (IC₅₀:174,95 µM) bileşiklerinin standart antikanser bileşik olan 5-FU (IC₅₀: 40.89 µM) ile karşılaştırıldığında IC₅₀ değerlerinin 5FU'ya yakın olduğu ve orta düzeyde aktif olduğu görülmüştür. Bununla birlikte tüm bileşikler arasında en yüksek aktivite gösteren bileşiğin (IC₅₀ değeri en düşük çıkan en aktif bileşik olan) **9b** (IC₅₀: 1,87 µM) olduğu belirlenmiştir. **9b** ile birlikte **6b**, **8e**, **6c**, **7b**, **6a**, **8c**, **6e**, **9d**, **8b** ve **8d** bileşiklerinin de 5-FU ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür. **9b** yi takip eden ve IC₅₀ değerleri pozitif kontrol olan 5-FU'dan (IC₅₀: 40.89 µM) düşük olan diğer aktif bileşiklerin (**6b**, **8e**, **6c**, **7b**, **6a**, **8c**, **6e**, **9d**, **8b** ve **8d**) IC₅₀ değerleri sırası ile 7,22, 7,502, 8,04, 11,11, 12,5, 18.097, 24,85, 25,01, 25,15 ve 40,19 µM şeklindedir. **7a-g** ve **8a-g** bileşiklerinin ve **6a-g** ve **9a-g** bileşiklerinin PC3 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri sırasıyla Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de gösterilmiştir.

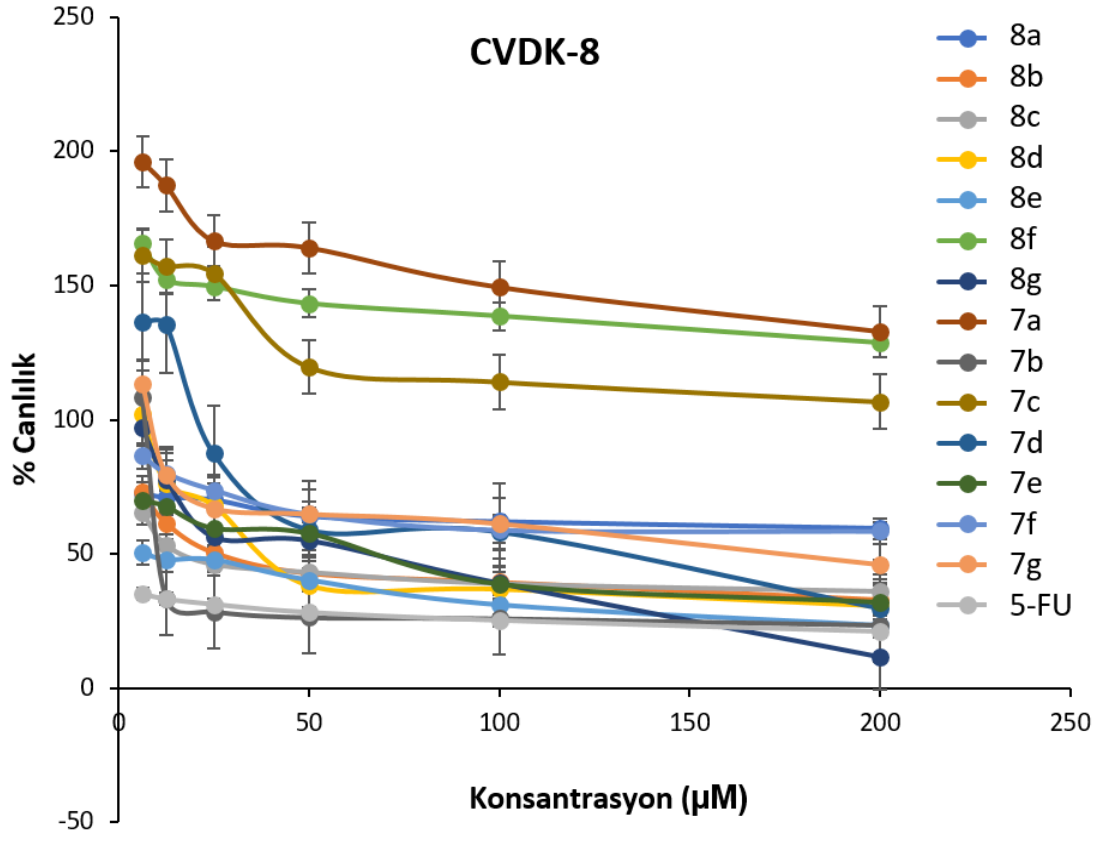
Bununla birlikte çalışma bulgularına göre sentezlenen 1,4-disubstitüe triazol bileşikleri (**6a-g**, **7a-g**, **8a-g**, **9a-g**) arasında, diarilmetanol iskeleti üzerinde bulunan metil serisinde (**6a-g**) en yüksek antikanser aktiviteyi triazol halkasına bağlı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **6b** bileşiği, metoksi serisinde (**7a-g**) en yüksek antikanser aktiviteyi

triazol halkasına bağı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **7b** bileşiğı, klor serisinde (**8a-g**) en yüksek antikanser aktiviteyi triazol halkasına bağı fenil halkasında izopropil grubu bulunan **8e** bileşiğı ve brom serisinde (**9a-g**) en yüksek antikanser aktiviteyi triazol halkasına bağı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **9b** bileşiğinin gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen bileşik serilerinin antikanser aktivite sonuçlarına baktığımızda en yüksek aktiviteye sahip dört bileşiğinde (**6b, 7b, 8e,9b**) triazol halkasına bağı aromatik halkasında elektron sağlayıcı gruplar olduğu gözlenmiştir.

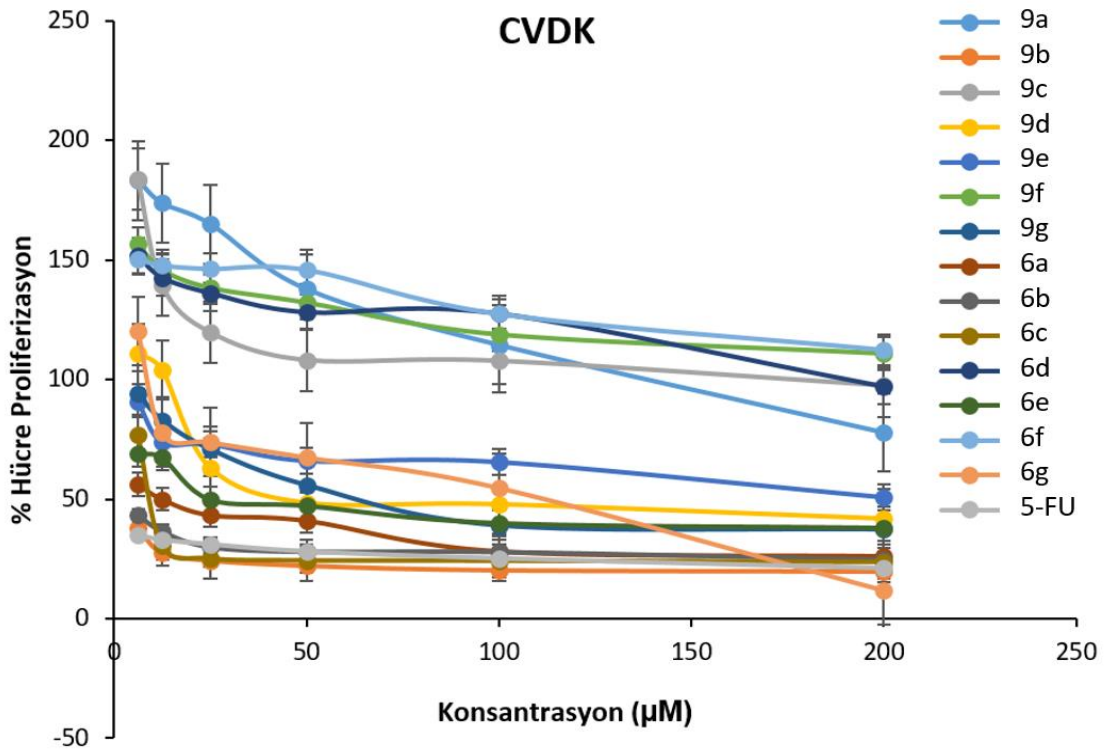
Diarylmetanol iskeleti üzerinde metil, metoksi, klor ve brom grubu bulunan serilere (**6a-g, 7a-g, 8a-g, 9a-g**) genel olarak baktığımızda; metil serisi (**6a-g**) bileşiklerin diğer bileşik serilerine (**7a-g, 8a-g, 9a-g**) göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, brom serisi (**9a-g**) hariç diğer seri bileşiklerde (**6a-g, 7a-g, 8a-g**) triazol halkasına bağı aromatik halkaya elektron sağlayan grupların antikanser aktivitesinin halkadan elektron çeken grupların antikanser aktivitesinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4. 2 Bileşiklerin antikanser çalışmasına ait IC₅₀ verileri

Bileşik	IC ₅₀ (μM)	Bileşik	IC ₅₀ (μM)
6a	12,5	8a	583,53
6b	7,2	8b	25,15
6c	8,04	8c	18,097
6d	355,9	8d	40,19
6e	24,85	8e	7,502
6f	612,35	8f	1094,71
6g	113,29	8g	65,65
7a	69,61	9a	117,81
7b	11,11	9b	1,87
7c	978,49	9c	111,3
7d	129,54	9d	25,01
7e	70,41	9e	65,35
7f	2225,12	9f	131,84
7g	174,95	9g	54,82
		5-FU	40,89



Şekil 4. 13 7a-g ve 8a-g bileşiklerinin PC3 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri



Şekil 4. 14 6a-g ve 9a-g bileşiklerinin PC3 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri

4.5. Metiyonin Aminopeptidaz-2 (MetAP-2) Enziminin Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

MetAP-2 geni, MetAP-2 enzimini kodlamaktan sorumludur. Bu gen, tüm organizmalarda bulunan enzim doku onarımı, protein sentezi-yıkımı, kanser ilerlemesi gibi biyokimyasal faaliyetlerde rol oynamaktadır. Ayrıca, MetAP-2 enzimi, katı tümör kanserleri ve romatoid artrit gibi hastalıkların ilerlemesi için gerekli olan anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu) ile bağlantılıdır (Garrabrant et al., 2004; Marino et al., 2007).

Birçok molekül, protein ve yolaklarını içermekte olan bu süreç, sözkonusu enzimi kanser tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirmiştir. Araştırmacılar, tümör hücresi büyümesi, ilerlemesi ve metastazı ile ilgili anjiyogenezin işlevine dair daha iyi bir anlayış kazandıkça anjiyogenezi hedefleyen ilaçların geliştirilmesi artmıştır.

Anjiyogenez, öncelikle kanser hücrelerinin büyümesi için gerekli besinleri sağlayan tümör hücreleri tarafından salgılanan maddeler tarafından indüklenir. Anti-anjiyogenezi indükleyen kemoterapötik ilaçların yakın dönem içerisinde kanser tedavisinde kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (Weako et al., 2020; Marino et al., 2007; Esa et al., 2020; Han et al., 2019).

Bu nedenle antikanser aktivite çalışma sonuçlarına göre en iyi inhibisyon değerlerine sahip olan **9b**, **6b**, **8e** ve **7b** bileşiklerinin MetAP-2 kristal yapısının aktif katalitik bölgesi ile etkileşimi için moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmış ve bağlanma enerjileri hesaplanmıştır.

Moleküler yerleştirme çalışmasına göre **9b** ve **6b** bileşiklerinin kalıntılarla etkileşen bağlanma afiniteleri ve etkileşim mekanizmaları Çizelge 4.3'de verilmiştir. Bileşiklerin etkileşimleri detaylı olarak incelendiğinde genel olarak birden fazla etkileşim türü olduğu görülmüştür. Bunlar hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşimlerdir. Moleküler yerleştirme çalışmalarında, etkileşimden kaynaklanan bağlanma enerjisi ne kadar negatifse, ligand veya bileşik tarafından protein ile oluşturulan kompleks o kadar kararlıdır. Moleküler yerleştirme verilerine göre **9b** ve **6b** bileşiklerinin bağlanma afiniteleri sırasıyla -8,7 ve -9,1'dir (kcal/mol). Bileşikler **9b** ve **6b** genel olarak ASN329, GLU364, LEU447, HIS339, PHE219, HIS382, ALA230 amino asit kalıntıları ile etkileşime girmiştir.

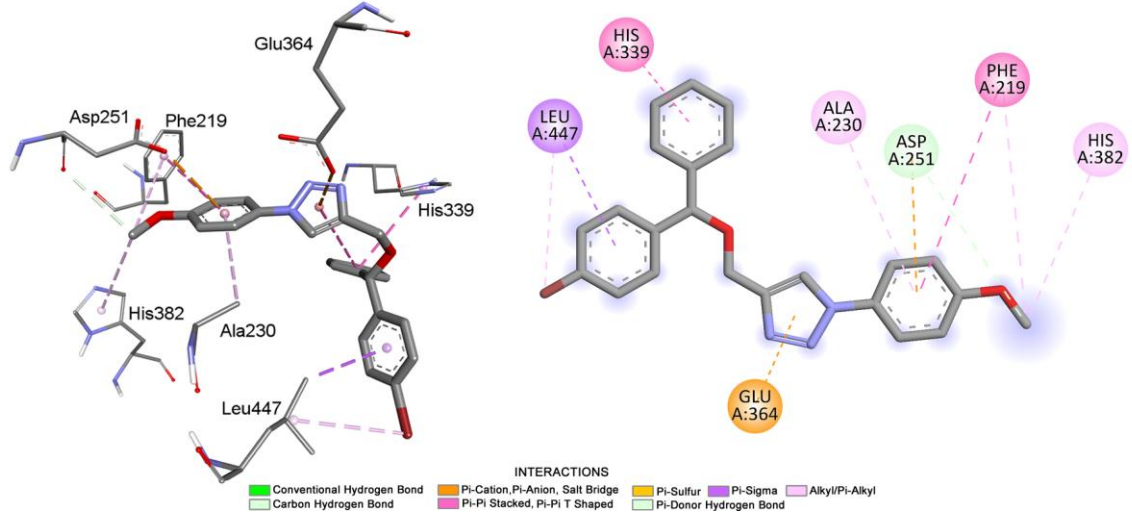
Çizelge 4. 3 9b ve 6b bileşiklerinin MetAP-2 enziminin inhibisyonunda rol oynayan etkileşim ve amino asit kalıntılara ait özet

Bileşikler	Bağlanma afinitesi (kcal/mol)	Etkileşim bağı türü	Etkileştiği amino asit kalıntıları
9b	-8,7	HB, EC, HP	ASP251, GLU364, LEU447, HIS339, PHE219, HIS382, ALA230
6b	-9,1	HB, EC, HP	LEU447, HIS339, PHE219, HIS231, HIS382, ALA230
Spiroepoksitriazol	-8,5	HB, EC, HP	HIS101, GLU364, HIS231, HIS382, HIS331, HIS339, ALA230, ALA414, TYR444, MET384, ASP262, ILE338, ASN329, LEU328

HB: hidrojen bağı, EC: elektrostatik etkileşim, HP: hidrofobik etkileşim

MetAP-2 ile **9b** ve **6b** bileşikleri arasında oluşan kompleksin 3 boyutlu yapısı ve bağlanma türleri Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da verilmiştir.

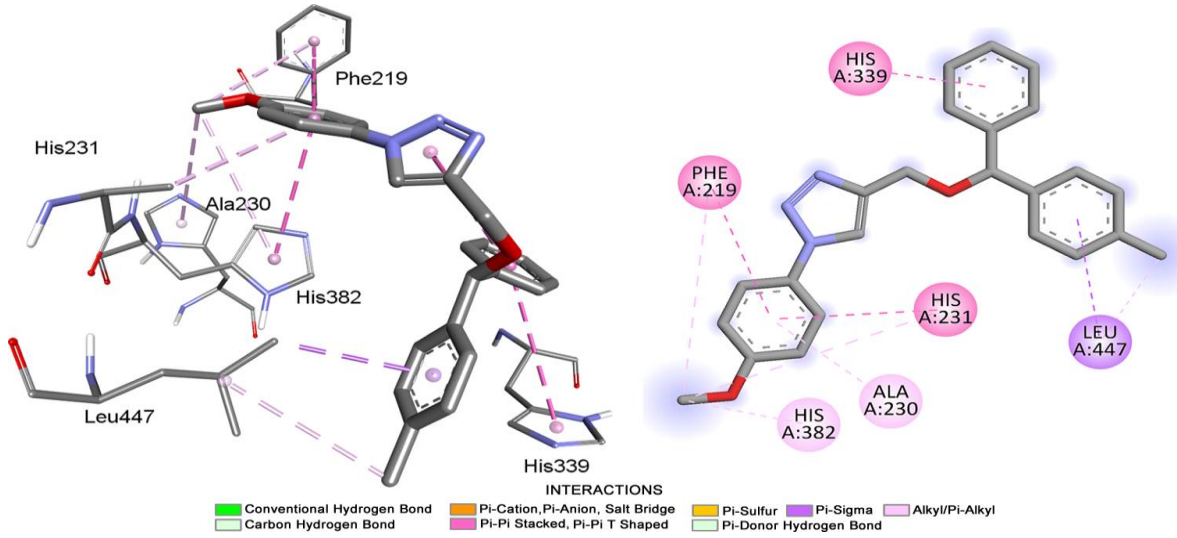
Bileşik **9b**'deki amino asit kalıntısı HIS339, diarilmetanol halkası ile π - π stack etkileşimi yapmıştır. LEU447 kalıntısı, diaril metanol halkası ile π -sigma etkileşimi ve brom ile alkil- π -alkil etkileşimi gerçekleştirmiştir. Triazol halkası, GLU364 kalıntısı ile etkileşime girerek bir tuz köprüsü oluşturmuştur. ALA230, ASP251, PHE219 kalıntıları triazol halkasına doğrudan bağlı benzen halkası ile sırasıyla alkil- π -alkil, tuz köprüsü, π - π stack etkileşimleri yapmıştır. Ayrıca PHE219 ve HIS382 amino asit kalıntıları, metoksi grubunun karbonu ile alkil- π -alkil etkileşimleri yapmıştır. Son olarak, ASP251 kalıntısı, karbon hidrojen bağları yaparak metoksi grubundaki oksijen ile etkileşime girmiştir.



Şekil 4. 15 MetAP-2 ve bileşik 9b arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri

Bileşik **6b**'deki, HIS339 amino asit kalıntısı, diaril metanol halkası ile bir π - π stack etkileşimi yapmıştır. LEU447 kalıntısı, diaril metanol halkası ile π -sigma etkileşimi ve aynı halkaya bağlı metil ile alkil- π -alkil etkileşimi yapmıştır. PHE219, ASP251 kalıntıları triazol halkasına doğrudan bağlı, benzen halkasıyla π - π stack etkileşimi ve ALA230 kalıntısı, aynı halka ile alkil- π -alkil etkileşimi yapmıştır. Ek olarak, PHE219 ve ASP251 kalıntıları, metoksi grubundaki karbon atomu ile alkil- π -alkil etkileşimi yapmıştır. HIS382 kalıntısı ve metoksi grubundaki karbon atomu arasında bir alkil- π -alkil etkileşimi gözlenmiştir.

Moleküler yerleştirme çalışma sonuçlarına göre, her iki bileşiğin, MetAP-2 enzim aktivitesini büyük ölçüde inhibe ettiği ve bu sonucun deneysel verilerle uyum içinde olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. 16 MetAP-2 ve bileşik 6b arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri

8e ve **7b** bileşiklerinin kalıntılarla etkileşen bağlanma afiniteleri ve bağlanma modları Çizelge 4.4'de verilmiştir. Moleküler yerleştirme sonuçlarına göre, her iki bileşiğin bağlanma afiniteleri sırasıyla -8,9 ve -9,3'tür (kcal/mol). MetAP-2'nin kristal yapısı incelendiğinde, aktif bölgesinde doğal ligand ile etkileşime giren amino asit kalıntıları ALA230, ASN329, LEU328, HIS231, ILE338, ASP262, TYR444, ME384, ALA414, HIS339, GLU364, HIS331, HIS382 şeklindedir.

Bileşikler **8e** ve **7b** genel olarak, ASN329, GLY222, HIS331, ASP251, ILE338, PHE219, HIS231, HIS339, ALA230, ALA414, GLU364, TYR444, HIS382, MET384, LEU328 amino asit kalıntıları ile etkileşime girmiştir.

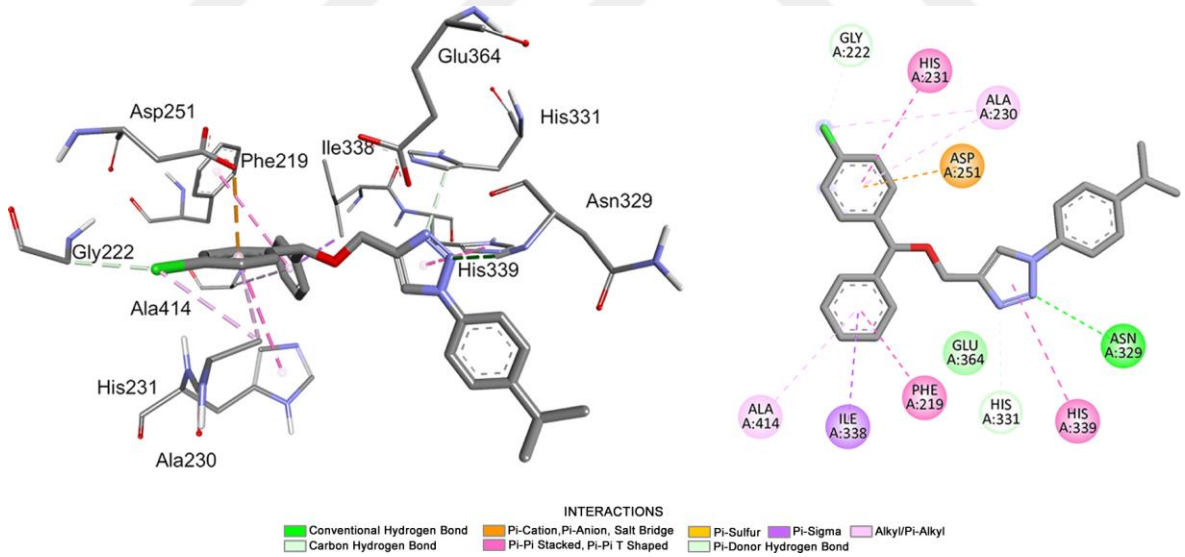
Çizelge 4.4 8e ve 7b bileşiklerinin MetAP-2 enzim inhibisyonunda rol oynayan etkileşim ve amino asit kalıntılara ait özet

Bileşikler	Bağlanma afinitesi (kcal/mol)	Etkileşim bağı türü	Etkileştiği amino asit kalıntıları
8e	-8,9	HB, EC, HP	ASN329, GLY222, HIS331, ASP251, ILE338, PHE219, HIS231, HIS339, ALA230, ALA414
7b	-9,3	HB, EC, HP	HIS331, ASP251, HIS231, GLU364, PHE219, TYR444, HIS339, HIS382, ALA414, MET384, LEU328, ALA230, ILE338
Spiroepoksitriazol	-8,5	HB, EC, HP	HIS331, ASP251, HIS231, GLU364,

			PHE219, TYR444, HIS339, HIS382, ALA414, MET384, LEU328, ALA230, ILE338
--	--	--	--

HB: hidrojen bağı, EC: elektrostatik etkileşim, HP: hidrofobik etkileşim

MetAP-2 ile **8e** ve **7b** bileşikleri arasında oluşan kompleksin 3 boyutlu yapısı ve bağlanma türleri Şekil 4.17 ve Şekil 4.18’de verilmiştir. Bileşiklerin etkileşimleri incelendiğinde genel olarak hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşimler olarak birden fazla etkileşim türü olduğu görülmüştür. Bileşik **8e**’deki HIS231 ve PHE219 kalıntıları, π - π stack modundaki diarilmetanol halkası ile etkileşmiştir. Amino asit kalıntıları ALA414 ve ALA230, diarilmetanol halkası ile alkil- π -alkil etkileşimi yapmıştır. İlâveten, kalıntı ALA230, klor atomu ile de aynı etkileşimi yapmıştır. Kalıntı ASP251, diarilmetanol halkası ile bir tuz köprüsü oluşturmuş, kalıntı ILE338 ise aynı halka ile bir π -sigma etkileşimi yapmıştır. Amino asit kalıntısı GLY222, klor atomu ile bir C-H bağı yaparak etkileşmiştir. Kalıntı HIS339, triazol halkası ile π - π stack etkileşimi yapmıştır. Amino asit kalıntısı ASN329, geleneksel olarak triazol halkasındaki azot atomu ile hidrojen bağları yapmıştır.

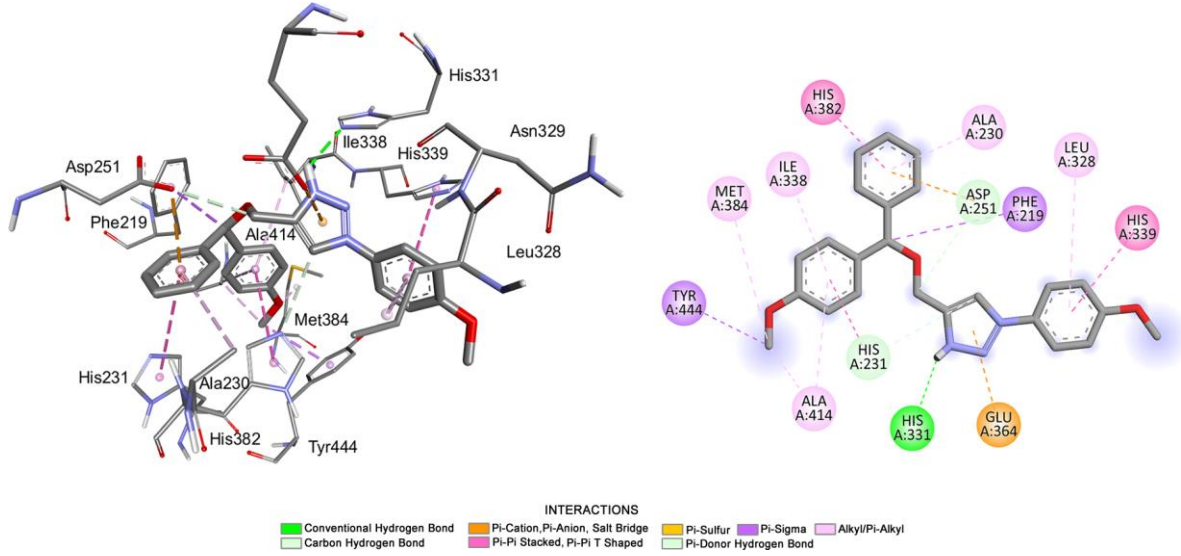


Şekil 4. 17 MetAP-2 ve bileşik 8e arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri

Bileşik **7b**’deki kalıntı ASP251, diarilmetanol halkası ile bir tuz köprüsü oluşturmuş ve GLU364 kalıntısı bir triazol halkası ile tuz köprüsü oluşturmuştur. ALA230, ALA414, İLE338 kalıntıları, diarilmetanol halkaları ile alkil- π -alkil etkileşimi yapmıştır. Diarilmetanol halkasına bağlı metoksi grubu, MET384 ile alkil- π -alkil ve TYR444 amino

asit kalıntısı ile de π -sigma etkileşimi yapmıştır. HIS382 ve HIS231 kalıntıları ile diarilmetanol halkası arasında bir π - π stack etkileşimi görülmüştür. PHE219 kalıntısı, dibenzilik karbon atomu ile bir π -sigma etkileşimi yapmıştır. HIS331 kalıntısı, triazol halkasındaki azot atomuna bağlı hidrojen ile geleneksel olarak hidrojen bağları yapmıştır. HIS339'un yaptığı kalıntı, triazol halkasına bağlı aromatik halka ile bir π - π stack etkileşimi yapmıştır.

Elde edilen bulgulara göre, bu iki bileşiğin deneysel verilerle uyumlu olarak MetAP-2 enzim aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur.



Şekil 4. 18 MetAP-2 ve bileşik 7b arasındaki en iyi poz etkileşimlerinin 3D ve 2D gösterimleri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunmuş olduğum bu çalışmada, diarilmetanol ve 1,2,3-triazol birimleri içeren toplam 28 adet hibrit yapı sentezlenmiştir. Yeni 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol sınıfına ait bu bileşiklerin yapıları yaygın olarak FT-IR, elementel analiz, ^1H NMR ve ^{13}C NMR gibi analitik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. 1,2,3-triazol birimi içeren 1,4-disubstitüe bileşikler, propargil grubu içeren oksialkin türevli bileşikler ile eş zamanlı olarak yapılmış reaksiyonlara bağlı olarak sentezlenmiş olan azid bileşikleri arasındaki “klik reaksiyonları” sonucu elde edilmiş ve **(6a-g)** **(7a-g)** **(8a-g)** **(9a-g)** moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, sentezi yapılan moleküllerin antioksidan ve antikanser aktivite çalışmaları yapılmıştır. Triazol iskeletine bağlı aril grupları ve diarilmetanol yapısındaki susbtitüenler değiştirilerek aktivitenin hibrit yapı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Triazol iskeletine bağlı fenil halkası üzerinde sekiz farklı susbtitüent (-Me, -OMe, -Cl, -F, - ^iPr , -NO₂ ve CO₂Et) ve diarilmetanol iskeleti üzerinde dört farklı (-Me, -OMe, -Cl, -Br) susbtitüent kullanılmıştır.

Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri ABTS•⁺ metodu kullanılarak çalışılmıştır. ABTS•⁺ radikal giderme aktivite çalışmaları incelendiğinde, tüm bileşikler içerisinde en yüksek antioksidan etkiyi gösteren bileşiğin **9g** (IC₅₀: 112,9733 μM) olduğu belirlenmiştir. **9g** ile birlikte **7e**, **6b**, **7c**, **8b**, **6g**, **8c**, **8f**, **7g**, **8g**, **6e**, **7b**, **8e**, **7a**, **6c**, **8d**, **7f**, **8a**, **6f**, **9f**, **9c**, **6a** ve **9d** (113,01, 113.6995, 114,43, 122,93, 123.3321, 124,66, 124,66, 126,45, 127,36, 127,4104, 128,28, 128,28 129,22, 129,2227, 130,17, 131,89, 133,06, 135,4638, 142,4246, 142,6424, 148,3992, 149,6548 μM) bileşikleri standart madde olarak kullanılan Trolox (IC₅₀: 156.4767 μM) ile kıyaslandığında oldukça etkili giderme aktivitesi göstermiştir.

Elde edilen verilere göre, sentezlenen bileşikler **(6a-g)**, **(7a-g)**, **(8a-g)**, **(9a-g)** arasında diarilmetanol iskeleti üzerindeki metil serisinde **(6a-g)** triazol halkasına bağlı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **6b** bileşiği, metoksi serisinde **(7a-g)** triazol halkasına bağlı fenil halkasında izopropil grubu bulunan **7e** bileşiği, klor serisinde **(8a-g)** triazol halkasına bağlı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **8b** bileşiği ve brom serisinde **(9a-**

g) triazol halkasına bağı fenil halkasında etil ester grubu bulunan **9g** bileşiğinin en yüksek süpürme aktivitesine sahip bileşikler oldukları görülmüştür. Bu en yüksek süpürme aktivitesine sahip dört bileşik (**6b**, **7e**, **8b**, **9g**) arasında **9g** bileşiği hariç diğer bileşiklerin (**6b**, **7e**, **8b**) triazol halkasına bağı aromatik halkasında elektron sağlayıcı gruplar olduğu gözlenmiştir.

Diarilmetanol iskeleti üzerinde bulunan bileşik serilerine (**6a-g**, **7a-g**, **8a-g**, **9a-g**) genel olarak bakıldığında; brom serisi (**9a-g**) hariç diğer bileşik serilerinin (**6a-g**, **7a-g**, **8a-g**) daha yüksek aktiviteler gösterdikleri tespit edilmiştir. Ayrıca, brom serisi (**9a-g**) bileşiklerde diğer seri bileşiklere (**6a-g**, **7a-g**, **8a-g**) göre triazol halkasına bağı aromatik halkadan elektron çeken grupların antioksidan aktivitesinin halkaya elektron sağlayan grupların antioksidan aktivitesinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Antioksidan aktivite çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; en yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu belirlenen toplam yirmi üç adet bileşiğin (**9g**, **7e**, **6b**, **7c**, **8b**, **6g**, **8c**, **8f**, **7g**, **8g**, **6e**, **7b**, **8e**, **7a**, **6c**, **8d**, **7f**, **8a**, **6f**, **9f**, **9c**, **6a**, **9d**) ABTS•⁺ radikallerine karşı antioksidan ajan olarak umut vadeden aktiviteler gösterdikleri düşünülmektedir.

Yine sentezlenen bileşiklerin prostat hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. PC3 hücreleri üzerinde in vitro ortamda yapılmış olan antikanser aktivite çalışma sonuçları incelendiğinde, tüm bileşikler içerisinde en yüksek antikanser etkiyi gösteren bileşiğin **9b** (IC₅₀: 1,87 µM) olduğu belirlenmiştir. **9b** ile birlikte **6b**, **8e**, **6c**, **7b**, **6a**, **8c**, **6e**, **9d**, **8b** ve **8d** (7,22, 7,502, 8,04, 11,11, 12,5, 18.097, 24,85, 25,01, 25,15, 40,19 µM) bileşiklerinin de PC3 hücre hattına karşı mükemmel derecede antitümör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre, sentezlenen bileşikler arasında diarilmetanol iskeleti üzerindeki metil serisinde (**6a-g**) triazol halkasına bağı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **6b** bileşiği, metoksi serisinde (**7a-g**) triazol halkasına bağı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **7b** bileşiği, klor serisinde (**8a-g**) triazol halkasına bağı fenil halkasında izopropil grubu bulunan **8e** bileşiği ve brom serisinde (**9a-g**) triazol halkasına bağı fenil halkasında metoksi grubu bulunan **9b** bileşiğinin en yüksek antikanser aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Bu en yüksek aktiviteye sahip dört bileşiğinde (**6b**, **7b**, **8e**, **9g**) triazol halkasına bağı aromatik halkasında elektron sağlayıcı gruplar olduğu gözlenmiştir.

Diarilmetanol iskeleti üzerinde bulunan bileşik serilerine (**6a-g**, **7a-g**, **8a-g**, **9a-g**) genel olarak bakıldığında; metil serisi (**6a-g**) bileşiklerin diğer bileşik serilerine (**7a-g**, **8a-**

g, 9a-g) göre daha yüksek aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca, brom serisi (**9a-g**) hariç diğer seri bileşiklerdeki (**6a-g, 7a-g, 8a-g**) triazol halkasına bağlı aromatik halkaya elektron sağlayan grupların antikanser aktivitesinin halkadan elektron çeken grupların antikanser aktivitesinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Antikanser aktivite çalışma sonuçlarına göre en iyi inhibisyon değerlerine sahip olduğu görülen **6b, 7b, 8e ve 9b** bileşiklerinin MetAP-2 enziminin aktif bölgesine yerleştirilerek bağlanma afiniteleri ve etkileşim enerjilerini tahmin etmek için moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır. Moleküler yerleştirme çalışmalarına göre ise bileşiklerin MetAP-2 enzim aktivitesini büyük ölçüde inhibe ettiği ve elde edilen bu sonucun deneysel bulgular ile uyum gösterdiği anlaşılmıştır. Antikanser aktivite çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; sahip oldukları yüksek etki ve özelliklerinden dolayı toplam onbir adet bileşiğin (**9b, 6b, 8e, 6c, 7b, 6a, 8c, 6e, 9d, 8b, 8d**) antikanser ajan adayı haline geldikleri öngörülmektedir. Söz konusu bileşiklerin antikanser ajan adayı olma potansiyellerinin daha iyi belirlenebilmesi için de ileri farmakolojik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Wahab, B. F., Abdel-Latif, E., Mohamed, H. A., & Awad, G. E. A. (2012). Design and synthesis of new 4-pyrazolin-3-yl-1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazol-4-yl-pyrazolin-1-ylthiazoles as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 263–268.
- Abedinifar, F., Farnia, S. M. F., Hosseinihashemi, S. K., Jalaligoldeh, A., Arabahmadi, S., & Mahdavi, M. (2020). Design and synthesis of new benzofuran-1,2,3-triazole hybrid preservatives and the evaluation of their antifungal potential against white and brown-rot fungi. In *BioResources*, 15(4), 828–7843.
- Adam, R., Bilbao-Ramos, P., Abarca, B., Ballesteros, R., González-Rosende, M. E., Dea-Ayuela, M. A., Estevan, F., & Alzuet-Piña, G. (2015). Triazolopyridopyrimidines: An emerging family of effective DNA photocleavers. DNA binding. Antileishmanial activity. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(17), 4903–4917.
- Akhter, M. W., Hassan, M. Z., & Amir, M. (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of 3-diphenylmethyl-6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles: A condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 955–963.
- Aksu, K., Özgeriş, B., Taslimi, P., Naderi, A., Gülçin, İ., & Göksu, S. (2016). Antioxidant Activity, Acetylcholinesterase, and Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel Ureas Derived from Phenethylamines. *Archiv Der Pharmazie*, 349(12), 944–954.
- Al-Ghorbani, M., Lakshmi Ranganatha, V., Prashanth, T., Bushra Begum, A., Naveen, P., & Khanum, S. A. (2013). In vitro antioxidant potential study of triazole and thiadiazole analogues. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(7), 246–250.
- Al-Mulla, A. (2017). A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141–147.
- Ali, A., Corrêa, A. G., Alves, D., Zukerman-Schpector, J., Westermann, B., Ferreira, M. A. B., & Paixão, M. W. (2014). An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. *Chemical Communications*, 50(80), 11926–11929.
- Ashley, E. A., Pyae Phy, A., & Woodrow, C. J. (2018). Malaria. *The Lancet*, 391(10130),

1608–1621.

- Ashok, D., Gundu, S., Aamate, V. K., & Devulapally, M. G. (2018). Microwave-assisted synthesis, antioxidant and antimicrobial evaluation of 2-indolinone-based bis-1,2,3-triazole derivatives. *Molecular Diversity*, 22(1), 57–70.
- Ashok, D., Reddy, M. R., Dharavath, R., Ramakrishna, K., Nagaraju, N., & Sarasija, M. (2020). Microwave-assisted synthesis of some new 1,2,3-triazole derivatives and their antimicrobial activity. *Journal of Chemical Sciences*, 132(1), 1–9.
- Ashour, H. F., Abou-zeid, L. A., El-Sayed, M. A. A., & Selim, K. B. (2020). 1,2,3-Triazole-Chalcone hybrids: Synthesis, in vitro cytotoxic activity and mechanistic investigation of apoptosis induction in multiple myeloma RPMI-8226. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189, 112062.
- Ashwinia, N., Gargb, M., Dhananjaya Mohana, C., E. Fuchsc, J., Rangappad, S., Anushae, S., Swaroopa, T. R., S. Rakesh, K., Kanojiab, D., Madanb, V., Benderc, A., Koefflerb, H. P., Basappae, S. Rangappaa, K. (2015). Synthesis of 1,2-Benzisoxazole Tethered 1,2,3-Triazoles That Exhibit Anticancer Activity in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines by Inhibiting Histone Deacetylases and Inducing p21 and Tubulin Acetylation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(18), 6157-6165.
- Asif, M. (2015). Anticonvulsant Activities of Various Series of Heterocyclic Compounds Containing Triazole, Thiadiazine, Benzo-triazole, Benzothiazole, Oxadiazole Ring Systems. *American Journal of Current Organic Chemistry*, 1(1), 37–59.
- Askarani, H. K., Iraj, A., Rastegari, A., Bukhari, S. N. A., Firuzi, O., Akbarzadeh, T., & Saeedi, M. (2020). Design and synthesis of multi-target directed 1,2,3-triazole-dimethylaminoacryloyl-chromenone derivatives with potential use in Alzheimer's disease. *BMC Chemistry*, 14(1).
- Assis, S. P. D. O., Silva, M. T. Da, De Oliveira, R. N., & Lima, V. L. D. M. (2012). Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1 H - 1,2,3-triazole derivatives. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–7.
- Avula, S. K., Khan, A., Rehman, N. U., Anwar, M. U., Al-Abri, Z., Wadood, A., Riaz, M., Csuk, R., & Al-Harrasi, A. (2018). Synthesis of 1H-1,2,3-triazole derivatives as new α -glucosidase inhibitors and their molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 81, 98–106.

- Aziz Ali, A. (2021). 1,2,3-Triazoles: Synthesis and Biological Application. *Azoles - Synthesis, Properties, Applications and Perspectives*.
- Bahaa G. M. Youssif, M. H. A. (2015). Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1,2,3-Triazole Derivatives As Anti-microbial Agents. *Journal of Advances in Chemistry*, 11(2), 3473–3484.
- Bahashwan, S. A., Fayed, A. A., Amr, A. E. G. E., Flefel, E. M., & Kalmouch, A. (2013). Synthesis and pharmacological activities of some new triazoloand tetrazolopyrimidine derivatives. *Molecules*, 18(12), 15051–15063.
- Bakherad, Z., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Sadeghi-Aliabadi, H., Rezaei, S., Fassihi, A., Bakherad, M., Rastegar, H., Biglar, M., Saghaie, L., Larijani, B., & Mahdavi, M. (2019). New thiosemicarbazide-1,2,3-triazole hybrids as potent α -glucosidase inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1192, 192–200.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79.
- Barlak, N., Capik, O., Kilic, A., Sanli, F., Aytatli, A., Yazici, A., Karatas, E. A., Ortucu, S., & Karatas, O. F. (2021). MicroRNA-145 transcriptionally regulates Semaphorin 3A expression in prostate cancer cells. *Cell Biology International*, 45(5), 1082–1090.
- Batra, N., Rajendran, V., Wadi, I., Ghosh, P. C., & Nath, M. (2020). Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide-attached coumarin-[1,2,3]- triazoles. *Indian Journal of Chemistry*, 59, 1545–1555.
- Batra, N., Roy, B., Mazumder, S., & Nath, M. (2015). Synthesis and antibacterial evaluation of novel sulfonamide based [1,2,3]-triazoles. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 54B(5), 650–655.
- Bonacorso, H. G., Moraes, M. C., Luz, F. M., Quintana, P. S., Zanatta, N., & Martins, M. A. P. (2015). New solventless and metal-free synthesis of the antiepileptic drug 1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (Rufinamide) and analogues. *Tetrahedron Letters*, 56(2), 441–444.
- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., & Passarella, D. (2017). The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572–1581.
- Boominathan, M., Pugazhenthiran, N., Nagaraj, M., Muthusubramanian, S., Murugesan, S., & Bhuvanesh, N. (2013). Nanoporous titania-supported gold nanoparticle-

- catalyzed green synthesis of 1,2,3-triazoles in aqueous medium. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 1(11), 1405–1411.
- Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27(16), 3511–3531.
- Bubyrev, A., Malkova, K., GrigoryKantin, D. D. and M. K. (2021). Metal-free synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(23), 17516–17522.
- C.Kumar, C.B. Pradeep, Prathibha, B.S., Prasad, K.N.N., Raghu, M.S., Prashanth, M.K. , Jayanna, B. K., Alharthi, Fahad A. , Chandrasekhar, S., Revanasiddappa, H.D., Kumar, K. Y. (2021). Click synthesis of 1,2,3-triazole based imidazoles: Antitubercular evaluation, molecular docking and HSA binding studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 127810.
- Cassamale, T. B., Costa, E. C., Carvalho, D. B., Cassemiro, N. S., Tomazela, C. C., Marques, M. C. S., Ojeda, M., Matos, M. F. C., Albuquerque, S., Arruda, C. C. P., & Baroni, A. C. M. (2016). Synthesis and Antitrypanosomastid Activity of 1,4-Diaryl-1,2,3-triazole Analogues of Neolignans Veraguensin, Grandisin and Machilin G. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27(7), 1217–1228.
- Castro-Godoy, W. D., Heredia, A. A., Schmidt, L. C., & Argüello, J. E. (2017). A straightforward and sustainable synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: Via visible-light-promoted copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC). *RSC Advances*, 7(54), 33967–33976.
- Chandrasekhar, S., Seenaiiah, M., Kumar, A., Reddy, C. R., Mamidyala, S. K., Kumar, C. G., & Balasubramanian, S. (2011). Intramolecular copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azido-alkynes: Synthesis of triazolo-benzoxazepine derivatives and their biological evaluation. *Tetrahedron Letters*, 52(7), 806–808.
- Cheng, G., Zeng, X., Shen, J., Wang, X., & Cui, X. (2013). A metal-free multicomponent cascade reaction for the regiospecific synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Angewandte Chemie - International Edition*, 52(50), 13265–13268.
- Cheng, H., Wan, J., Lin, M. I., Liu, Y., Lu, X., Liu, J., Xu, Y., Chen, J., Tu, Z., Cheng, Y. S. E., & Ding, K. (2012). Design, synthesis, and in vitro biological evaluation of 1 H -1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives as new anti-influenza A agents targeting virus nucleoprotein. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(5), 2144–2153.

- Chu, X. M., Wang, C., Wang, W. L., Liang, L. L., Liu, W., Gong, K. K., & Sun, K. L. (2019). Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 206–223.
- 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.
- Clark, P. R., Williams, G. D., Hayes, J. F., & Tomkinson, N. C. O. (2020). A Scalable Metal-, Azide-, and Halogen-Free Method for the Preparation of Triazoles. *Angewandte Chemie - International Edition*, 59(17), 6740–6744.
- Creary, X., Anderson, A., Brophy, C., Crowell, F., & Funk, Z. (2012). Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 77(19), 8756–8761.
- Cunha Lima, J. A. D., DE Farias Silva, J., Santos, C. S., Caiana, R. R. A., DE Moraes, M. M., DA Câmara, C. A. G., & Freitas, J. C. R. (2021). Synthesis of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using the CuAAC reaction and determination of their antioxidant activities. *An Acad Bras Cienc*, 93(3).
- Dastjerdi, H. F., Naderi, N., Nematpour, M., Rezaee, E., Mahboubi-Rabbani, M., Ebrahimi, M., Hosseinipoor, S., Hosseini, O., & Tabatabai, S. A. (2020). Design, synthesis and anti-diabetic activity of novel 1, 2, 3-triazole-5-carboximidamide derivatives as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1221, 128745.
- Dedola, S., Hughes, D. L., Nepogodiev, S. A., Rejzek, M., & Field, R. A. (2010). Synthesis of α - and β -d-glucopyranosyl triazoles by CuAAC “click chemistry”: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties. *Carbohydrate Research*, 345(9), 1123–1134.
- Dehestani, L., Ahangar, N., Hashemi, S. M., Irannejad, H., Honarchian Masihi, P., Shakiba, A., & Emami, S. (2018). Design, synthesis, in vivo and in silico evaluation of phenacyl triazole hydrazones as new anticonvulsant agents. *Bioorganic Chemistry*, 78, 119–129.
- Demir Atlı, D., & Sözerli, Ş. E. (2019). Synthesis, Characterization and Catalytic Properties of Cationic N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complex. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 15(1), 95–98.
- Díaz Arado, O., Mönig, H., Wagner, H., Franke, J. H., Langewisch, G., Held, P. A.,

- Studer, A., & Fuchs, H. (2013). On-surface azide-alkyne cycloaddition on Au(111). *ACS Nano*, 7(10), 8509–8515.
- Duan, Y. C., Zheng, Y. C., Li, X. C., Wang, M. M., Ye, X. W., Guan, Y. Y., Liu, G. Z., Zheng, J. X., & Liu, H. M. (2013). Design, synthesis and antiproliferative activity studies of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate-urea hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 99–110.
- Dubey, N., Sharma, M. C., Kumar, A., & Sharma, P. (2015). A click chemistry strategy to synthesize geraniol-coupled 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and exploration of their microbicidal and antioxidant potential with molecular docking profile. *Medicinal Chemistry Research*, 24(6), 2717–2731.
- El Azab, I. H., El-Sheshtawy, H. S., Bakr, R. B., & Elkanzi, N. A. A. (2021). New 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Antitumor Candidates: Design, Click Reaction Synthesis, DFT Calculations, and Molecular Docking Study. *Molecules*, 26(3), 708.
- Erdoğan, M., Yeşildağ, A., Yıldız, B., Tüzün, B., & Özden, Ö. (2021). Synthesis and Characterization of Some Benzidine-Based Azomethine Derivatives with Molecular Docking Studies and Anticancer Activities. *Research Square*, 1–26.
- Esa, R., Steinberg, E., Dror, D., Schwob, O., Khajavi, M., Maoz, M., Kinarty, Y., Inbal, A., Zick, A., & Benny, O. (2020). The role of methionine aminopeptidase 2 in lymphangiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 1–15.
- Faraz, K. M., Garima, V., Wasim, A., Akranth, M., Mumtaz, A. M., Mymoona, A., & Asif, H. (2017). Trends Followed for the Development of 1, 2, 3-Triazole Derivatives. *International Journal of Drug Development and Research*, 9(2), 22–25.
- Fichtali, I., Laaboudi, W., , E. M. El Hadrami, F. E. A., Ben-Tama, A., Benlemlih, M., & S.-E. Stiriba. (2016). Synthesis; characterization and antimicrobial activity of nov; derived 1; 2; 3-triazoles. *J. Mater. Environ. Sci.*, 7(5), 2028–2508.
- Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 173, 274–281.
- Garrabrant, T., Tuman, R. W., Ludovici, D., Tominovich, R., Simoneaux, R. L., Galemme, R. A., & Johnson, D. L. (2004). Small molecule inhibitors of methionine aminopeptidase type 2 (MetAP-2). *Angiogenesis*, 7(2), 91–96.
- 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 and Medicinal*

- Chemistry Letters*, 18(23), 6244–6247.
- Gomes, R. S., Jardim, G. A. M., de Carvalho, R. L., Araujo, M. H., & da Silva Júnior, E. N. (2019). Beyond copper-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition: Synthesis and mechanism insights. *Tetrahedron*, 75(27), 3697–3712.
- Gonnet, L., Baron, M., & Baltas, M. (2021). Synthesis of Biologically Relevant 1,2,3- and 1,3,4-Triazoles: From Classical Pathway to Green Chemistry. *Molecules*, 26(18), 5667.
- Gonzaga, D., Senger, M. R., Da Silva, F. D. C., Ferreira, V. F., & Silva, F. P. (2014). 1-Phenyl-1H- and 2-phenyl-2H-1,2,3-triazol derivatives: Design, synthesis and inhibitory effect on alpha-glycosidases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 461–476.
- González-Calderón, D., García-Monroy, R., Ramírez-Villalva, A., Mastachi-Loza, S., Aguirre-de Paz, J. G., Fuentes-Benites, A., & González-Romero, C. (2021). Synthesis of Novel Benzylic 1,2,3-triazole-4-carboxamides and their in vitro Activity Against Clinically Common Fungal Species. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 65(2), 202–213.
- Guimarães, T. T., Pinto, M. D. C. F. R., Lanza, J. S., Melo, M. N., Do Monte-Neto, R. L., De Melo, I. M. M., Diogo, E. B. T., Ferreira, V. F., Camara, C. A., Valença, W. O., De Oliveira, R. N., Frézard, F., & Da Silva Júnior, E. N. (2013). Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant Leishmania parasites: Synthesis of novel α - And nor- α -lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 523–530.
- Guo, H. Y., Chen, Z. A., Shen, Q. K., & Quan, Z. S. (2021). Application of triazoles in the structural modification of natural products. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 1115–1144.
- Gülçin, I., Mshvildadze, V., Gepdiremen, A., & Elias, R. (2006). Screening of antiradical and antioxidant activity of monodesmosides and crude extract from *Leontice smirnowii* tuber. *Phytomedicine*, 13(5), 343–351.
- Gülçin, İlhami. (2006). Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, 217(2–3), 213–220.
- H. Zhou, C., & Wang, Y. (2012). Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 19(2), 239–280.
- Haider, S., Alam, M. S., & Hamid, H. (2014). 1,2,3-Triazoles: Scaffold With Medicinal

- Significance. *Inflammation and Cell Signaling*, 1–10.
- Hakimian, S., Cheng-hakimian, A., Anderson, G. D., & Miller, J. W. (2007). Rufinamide: a new anti-epileptic medication. *Expert Opin. Pharmacother*, 8(12), 1931–1940.
- Haldón, E., Nicasio, M. C., & Pérez, P. J. (2015). Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): An update. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(37), 9528–9550.
- Han, M., Bekçi, H., Uba, A. I., Yıldırım, Y., Karasulu, E., Cumaoglu, A., Karasulu, H. Y., Yelekçi, K., Yılmaz, Ö., & Küçükgül, G. (2019). Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1,2,4-triazole containing hydrazide–hydrazones derived from (S)-naproxen. *Archiv Der Pharmazie*, 352(6).
- Hein, C. D., Liu, X. M., & Wang, D. (2008). Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharmaceutical Research*, 25(10), 2216–2230.
- Heriz, M. H., Mohammed, I., Kadhim, Z., Abbas, H. K., & Mahdi, I. K. (2020). Synthesis, identification and study antibacterial activity of new 1, 2, 3-triazoles derived from resorcinol using click chemistry. *Sys Rev Pharm*, 11(12), 1039–1041.
- Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005). Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210–216.
- Holla, B. S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M. S., Poojary, B., Akberali, P. M., & Kumari, N. S. (2005). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(11), 1173–1178.
- Hua, R., & Nizami, T.A. (2017). Synthesis of Heterocycles by Using Propargyl Compounds as Versatile Synthons. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 15(3), 198–207.
- Ingle, R.G., & Marathe, R. P. (2012). Review on Literature Study of Benzothiazole. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Science*, 1(4), 11–15.
- Iqbal, S., Khan, M. A., Javaid, K., Sadiq, R., Fazal-ur-Rehman, S., Choudhary, M. I., & Basha, F. Z. (2017). New carbazole linked 1,2,3-triazoles as highly potent non-sugar α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 74, 72–81.
- Isika, D., Çeşme, M., Osonga, F. J., & Sadik, O. A. (2020). Novel quercetin and apigenin-acetamide derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation and

- molecular docking studies. *RSC Advances*, 10(42), 25046–25058.
- Jana, S., Thomas, J., & Dehaen, W. (2016). A One-Pot Procedure for the Synthesis of “Click-Ready” Triazoles from Ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 81(24), 12426–12432.
- Jia-Jie, W., Zhu, Y., & Zhan, Z. P. (2012). The Synthesis of Aromatic Heterocycles from Propargylic Compounds. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 1(2), 108–129.
- Jia, Q., Yang, G., Chen, L., Du, Z., Wei, J., Zhong, Y., & Wang, J. (2015). A facile one-pot metal-free synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(16), 3435–3440.
- Jie Jack Li. (2013). Heterocyclic chemistry in drug discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52(51), 13515.
- Kamal, A., Shankaraiah, N., Devaiah, V., Laxma Reddy, K., Juvekar, A., Sen, S., Kurian, N., & Zingde, S. (2008). Synthesis of 1,2,3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing “click” chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18(4), 1468–1473.
- Kanishchev, O. S., Gudz, G. P., Shermolovich, Y. G., Nesterova, N. V., Zagorodnya, S. D., & Golovan, A. V. (2011). Synthesis and biological activity of the nucleoside analogs based on polyfluoroalkyl-substituted 1,2,3-triazoles. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 30(10), 768–783.
- Karypidou, K., Ribone, S. R., Quevedo, M. A., Persoons, L., Pannecouque, C., Helsen, C., Claessens, F., & Dehaen, W. (2018). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1,2,3-triazoles as potential anti-coronavirus agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 28(21), 3472–3476.
- Kashyap, A., & Silakari, O. (2018). Triazoles. *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules* (pp. 323-342). Elsevier Science.
- Kaushik, C. P., Kumar, K., Singh, S. K., Singh, D., & Saini, S. (2016). Synthesis and antimicrobial evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with aromatic ester functionality. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(6), 865–871.
- Kaushik, C. P., & Pahwa, A. (2018). Convenient synthesis, antimalarial and antimicrobial potential of thioetheral 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with ester functionality. *Medicinal Chemistry Research*, 27(2), 458–469.
- Keri, R. S., Patil, S. A., Budagumpi, S., & Nagaraja, B. M. (2015). Triazole: A Promising Antitubercular Agent. *Chemical Biology and Drug Design*, 86(4), 410–423.

- Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules*, 25(8).
- Kharb, R., Shahar Yar, M., & Chander Sharma, P. (2010). Recent Advances and Future Perspectives of Triazole Analogs as Promising Antiviral Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(1), 84–96.
- 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.
- Kim, T. W., Yong, Y., Shin, S. Y., Jung, H., Park, K. H., Lee, Y. H., Lim, Y., & Jung, K. Y. (2015). Synthesis and biological evaluation of phenyl-1H-1,2,3-triazole derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*, 59, 1–11.
- Kovács, S., Zih-Perényi, K., Révész, Á., & Novák, Z. (2012). Copper on iron: Catalyst and scavenger for azide-alkyne cycloaddition. *Synthesis (Germany)*, 44(24), 3722–3730.
- Kuklev, D. V., Domb, A. J., & Dembitsky, V. M. (2013). Bioactive acetylenic metabolites. *Phytomedicine*, 20(13), 1145–1159.
- Kumar, B., Kumar, M., Dwivedi, A. R., & Kumar, V. (2018). Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of Propargyl-Containing 2,4,6-Trisubstituted Pyrimidine Derivatives as Potential Anti-Parkinson Agents. *ChemMedChem*, 13(7), 705–712.
- K.Kumar, A., Sunitha, V., Shankar, B., Ramesh, M., Murali Krishna, T., & Jalapathi, P. (2016). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,2,3-triazole derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Russian Journal of General Chemistry*, 86(5), 1154–1162.
- Kumar, L., Lal, K., Yadav, P., Kumar, A., & Paul, A. K. (2020). Synthesis, characterization, α -glucosidase inhibition and molecular modeling studies of some pyrazoline-1H-1,2,3-triazole hybrids. *Journal of Molecular Structure*, 1216, 128253.
- Kushwaha, K., Kaushik, N., Lata, L., & Jain, S. C. (2014). Design and synthesis of novel 2H-chromen-2-one derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as lead antimicrobials. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(7), 1795–1801.
- Küçükgülzel, G., & Çikla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 830–870.
- Kwok, S. W., Fotsing, J. R., Fraser, R. J., Rodionov, V. O., & Fokin, V. V. (2010). Transition-Metal-Free Catalytic Synthesis of 1,5-Diaryl-1,2,3-triazoles. *Organic*

- Letters*, 12(19), 4217–4219.
- Lakkakula, R., Roy, A., Mukkanti, K., & Sridhar, G. (2019). Synthesis and Anticancer Activity of 1,2,3-Triazole Fused N-Arylpyrazole Derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, 89(4), 831–835.
- Lass-Flörl, C. (2011). Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: A comparative review. *Drugs*, 71(18), 2405–2419.
- Le, T.T., Le, P.T.K., Dam, H.T.T., Vo, D.D., Le, T. T. (2021). Anticancer Activity of New 1,2,3-Triazole-Amino Acid. *Molbank*, 2021(2).
- Liang, L., & Astruc, D. (2011). The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(23–24), 2933–2945.
- Lima-Neto, R. G., Cavalcante, N. N. M., Srivastava, R. M., Mendonça, F. J. B., Wanderley, A. G., Neves, R. P., & Dos Anjos, J. V. (2012). Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and in Vitro antifungal evaluation on Candida strains. *Molecules*, 17(5), 5882–5892.
- Liu, C. J., Liu, Y. P., Yu, S. L., Dai, X. J., Zhang, T., & Tao, J. C. (2016). Syntheses, cytotoxic activity evaluation and HQSAR study of 1,2,3-triazole-linked isosteviol derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(22), 5455–5461.
- Liu, M., Xu, Q., Guo, S., Zuo, R., Hong, Y., Luo, Y., Li, Y., Gong, P., & Liu, Y. (2018). Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel imidazo[4,5-c]pyridine derivatives as potent non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 26(9), 2621–2631.
- Liu, P. N., Siyang, H. X., Zhang, L., Tse, S. K. S., & Jia, G. (2012). $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ catalyzed selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of Organic Chemistry*, 77(13), 5844–5849.
- Lopes, J. C., Sampaio, M. J., Rosa, B., Lima, M. J., Faria, J. L., & Silva, C. G. (2020). Role of TiO_2 -based photocatalysts on the synthesis of the pharmaceutical precursor benzhydrol by UVA-LED radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 391, 112350.
- Lv, J. S., Peng, X. M., Kishore, B., & Zhou, C. H. (2014). 1,2,3-Triazole-derived naphthalimides as a novel type of potential antimicrobial agents: Synthesis, antimicrobial activity, interaction with calf thymus DNA and human serum albumin.

- Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(1), 308–313.
- Mady, M. F., Awad, G. E. A., & Jørgensen, K. B. (2014). Ultrasound-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazoles coupled diaryl sulfone moieties by the CuAAC reaction, and biological evaluation of them as antioxidant and antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 433–443.
- Malah, T. El, Nour, H. F., Satti, A. A. E., Hemdan, B. A., & El-Sayed, W. A. (2020). Design, synthesis, and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole glycoside clickamers. *Molecules*, 25(4), 1–17.
- Malani, A. H., Makwana, A. H., & Makwana, H. (2017). A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1,2,4-triazole and its derivatives. *Moroccan Journal of Chemistry*, 5(1), 41–58.
- Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48–78.
- Marino, J. P., Fisher, P. W., Hofmann, G. A., Kirkpatrick, R. B., Janson, C. A., Johnson, R. K., Ma, C., Mattern, M., Meek, T. D., Ryan, M. D., Schulz, C., Smith, W. W., Tew, D. G., Tomazek, T. A., Veber, D. F., Xiong, W. C., Yamamoto, Y., Yamashita, K., Yang, G., & Thompson, S. K. (2007). Highly potent inhibitors of methionine aminopeptidase-2 based on a 1,2,4-triazole pharmacophore. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(16), 3777–3785.
- Menendez, C., Gau, S., Lherbet, C., Rodriguez, F., Inard, C., Pasca, M. R., & Baltas, M. (2011). Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11), 5524–5531.
- Meng, X., Chen, H., Xu, S., & Ma, Y. (2014). Metal-free 1,3-dipolar cycloaddition polymerization via prearrangement of azide and alkyne in the solid state. *CrystEngComm*, 16(43), 9983–9986.
- Meng, Xu, X., Gao, T., & Chen, B. (2010). Zn/C-catalyzed cycloaddition of azides and aryl alkynes. *European Journal of Organic Chemistry*, 28, 5409–5414.
- Midhula C.C., Marathakam A., Baijika P., S. S. K. (2018). Synthesis and pharmacological activities of 1, 2, 3 triazole derivatives. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 441–452.
- Mohammed, J. H. & Aowda, S.A. (2020). Antioxidant Activity Of Some Triazoles

- Synthesized By Click Chemistry. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(8), 688-704.
- Nagarajan, S., Shanmugavelan, P., Sathishkumar, M., Selvi, R., Ponnuswamy, A., Harikrishnan, H., & Shanmugaiah, V. (2014). An eco-friendly water mediated synthesis of 1,2,3-triazolyl-2-aminopyrimidine hybrids as highly potent anti-bacterial agents. *Chinese Chemical Letters*, 25(3), 419–422.
- Najafi, Z., Mahdavi, M., Saeedi, M., Karimpour-Razkenari, E., Asatouri, R., Vafadarnejad, F., Moghadam, F. H., Khanavi, M., Sharifzadeh, M., & Akbarzadeh, T. (2017). Novel tacrine-1,2,3-triazole hybrids: In vitro, in vivo biological evaluation and docking study of cholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 1200–1212.
- Narsimha, S., Battula, K. S., & Nagavelli, V. R. (2018). One-pot synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimido[4,5-c]isoquinoline hybrids and evaluation of their antioxidant activity. *Synthetic Communications*, 48(10), 1220–1226.
- Ngameni, B., Cedric, K., Mbaveng, A. T., Erdoğan, M., Simo, I., Kuete, V., & Daştan, A. (2021). Design, synthesis, characterization, and anticancer activity of a novel series of O-substituted chalcone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 35, 127827.
- Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, 5(35), 27986–28006.
- Oramas-Royo, S., L.Rojas, P., Amesty, Á., Gutiérrez, D., Flores, N., M.Rodríguez, P., Pérez L.F., & E.Braun, A. (2019). Synthesis and Antiplasmodial Activity of 1,2,3-Triazole-Naphthoquinone Conjugates. *Molecules*, 24, 3917.
- Ortega-Arizmendi, A. I., Aldeco-Pérez, E., & Cuevas-Yañez, E. (2013). Alkyne-azide cycloaddition catalyzed by silver chloride and “abnormal” silver N-heterocyclic carbene complex. *The Scientific World Journal*, 28, 186537.
- Osmaniye, D., & Özkay, Y. (2020). Potansiyel MAO-B İnhibitörü Olarak Propargil Yan Zinciri İçeren Yeni Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 755–763.
- 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.

- Pachón, L. D., Van Maarseveen, J. H., & Rothenberg, G. (2005). Click chemistry: Copper clusters catalyse the cycloaddition of azides with terminal alkynes. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 347(6), 811–815.
- Pala, F. S., & Tabakçioğlu, K. (2007). Free radicals: Our enemies or friends? *Advances in Molecular Biology*, 1, 63–68.
- Penthala, N.R., Madhukuri, L., Thakkar, S., Madadi, N.R., Lamture, G., Eoff, R.L. & Crooks, P.A. (2015). Synthesis and anti-cancer screening of novel heterocyclic-(2H)-1,2,3-triazoles as potential anti-cancer agents. *Med. Chem. Commun.*, 6(8), 1535–1543.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26.
- Pragi, A., Varun, A., Lamba, H.S., & Wadha, D. (2012). Importance of Heterocyclic Chemistry. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 15(4), 421–429.
- Prekob, Vanyorek, L., & Fejes, Z. (2021). Hydrogenation of benzophenone by carbon-supported Pd catalysts. *Materials Today Chemistry*, 19, 100409.
- Presolski, S. I., Hong, V. P., & Finn, M. G. (2011). Copper- Catalyzed Azide–Alkyne Click Chemistry for Bioconjugation. *Current Protocols in Chemical Biology*, 3(4), 153–162.
- Raj, R., Singh, P., Singh, P., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Kumar, V. (2013). Azide-alkyne cycloaddition en route to 1H-1,2,3-triazole-tethered 7-chloroquinoline-isatin chimeras: Synthesis and antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 590–596.
- Ramachary, D. B., Shashank, A. B., & Karthik, S. (2014). An organocatalytic azide-aldehyde [3+2] cycloaddition: High-yielding regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Angewandte Chemie - International Edition*, 53(39), 10420–10424.
- Rammah, M. M., Gati, W., Mtiraoui, H., Rammah, M. E. B., Ciamala, K., Knorr, M., Rousselin, Y., & Kubicki, M. M. (2016). Synthesis of isoxazole and 1,2,3-triazole isoindole derivatives via silver- and copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Molecules*, 21(307), 1–12.
- Rastegari, A., Nadri, H., Mahdavi, M., Moradi, A., Mirfazli, S. S., Edraki, N., Moghadam,

- F. H., Larijani, B., Akbarzadeh, T., & Saeedi, M. (2019). Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 83, 391–401.
- Razzaq, A.S., Nahi, R. J. (2021). In Vitro, Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities of New 1,2,3- Triazole Derivatives containing 1,2,4-Triazole Ring. *Sys Rev Pharm*, 12(1), 196–200.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Y, M., & C, R. E. (1999). Antioxidant Activity Applying An Improved Abts Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9/10), 1231–1237.
- Rodríguez-Gutiérrez, S. V., Barreiro-Costa, O., León, C. D. A., & Heredia-Moya, J. (2020). Synthesis and Leishmanicidal Activity of Molecular Hybrids 1,2,3-Triazole-Chalcones. *Chemistry Proceedings*, 3(1), 55.
- Roy, R., & Saha, S. (2018). Scope and advances in the catalytic propargylic substitution reaction. *RSC Advances*, 8(54), 31129–31193.
- S.Kumar, S., Khokra, S. L., & Yadav, A. (2021). Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 106–128.
- Saeedi, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Pourrabia, P., Razzaghi, N., Ghadimi, R., Imanparast, S., Faramarzi, M. A., Bandarian, F., Esfahani, E. N., Safavi, M., Rastegar, H., Larijani, B., Mahdavi, M., & Akbarzadeh, T. (2019). Design and synthesis of novel quinazolinone-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: In vitro α -glucosidase inhibition, kinetic, and docking study. *Bioorganic Chemistry*, 83, 161–169.
- Saeedi, M., Safavi, M., Karimpour-Razkenari, E., Mahdavi, M., Edraki, N., Moghadam, F. H., Khanavi, M., & Akbarzadeh, T. (2017). Synthesis of novel chromenones linked to 1,2,3-triazole ring system: Investigation of biological activities against Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 70, 86–93.
- Santos, C. S., De Oliveira, R. J., De Oliveira, R. N., & Freitas, J. C. R. (2020). 1,2,3-Triazoles: General and key synthetic strategies. *Arkivoc*, 2020, 1–53.
- Savegnago, L., Sacramento, M. do, Brod, L. M. P., Fronza, M. G., Seus, N., Lenardão, E. J., Alves, D. (2016). Phenylselanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitriles: synthesis, antioxidant properties and use as precursors to highly functionalized tetrazoles. *RSC Advances*, 6(10), 8021–8031.

- Seliem, I. A., Panda, S. S., Girgis, A. S., Moatasim, Y., Kandeil, A., Mostafa, A., Ali, M. A., Nossier, E. S., Rasslan, F., Srouf, A. M., Sakhuja, R., Ibrahim, T. S., Abdel-samii, Z. K. M., & Al-Mahmoudy, A. M. M. (2021). New quinoline-triazole conjugates: Synthesis, and antiviral properties against SARS-CoV-2. *Bioorganic Chemistry*, 114, 105117.
- Senthil, S., Gopi, R., & College, G. A. (2015). *Activity Studies*. 7(6), 15–23.
- Shafi, S., Mahboob Alam, M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A. M., Pallu, R., & Alam, M. S. (2012). Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: Their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 324–333.
- Shaikh, A. A., Asif, M., Netankar, P., & Kasim, S. S. (2019). Synthesis, characterisation and biological evaluation of 1, 4 disubstituted 1, 2, 3 triazoles. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(3), 513–517.
- Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Arkile, M., Khedkar, V. M., Jadhav, N., Sarkar, D., & Shingate, B. B. (2016a). Synthesis and bioactivity of novel triazole incorporated benzothiazinone derivatives as antitubercular and antioxidant agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(2), 561–569.
- Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2016b). 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents. *Chinese Chemical Letters*, 27(2), 295–301.
- Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Nawale, L., Sarkar, D., Kalam Khan, F. A., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2015). 1,2,3-Triazole derivatives as antitubercular agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking study. *MedChemComm*, 6(6), 1104–1116.
- Shneine, J. K., & Alaraji, Y. H. (2016). Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 5(3), 1411–1423.
- Sonawane M.D., Narwate B.M., D. A. S. (2017). Review On Chemistry And Pharmacological Significance Of Triazole Derivatives. *International Journal Of Pharmaceutics & Drug Analysis*, 5(5), 161–176.
- Song, M. X., & Deng, X. Q. (2018). Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 453–478.
- Sreedhar, P., Srinivas, G., & Raju, R. M. (2016). Synthesis and Antibacterial Activity of

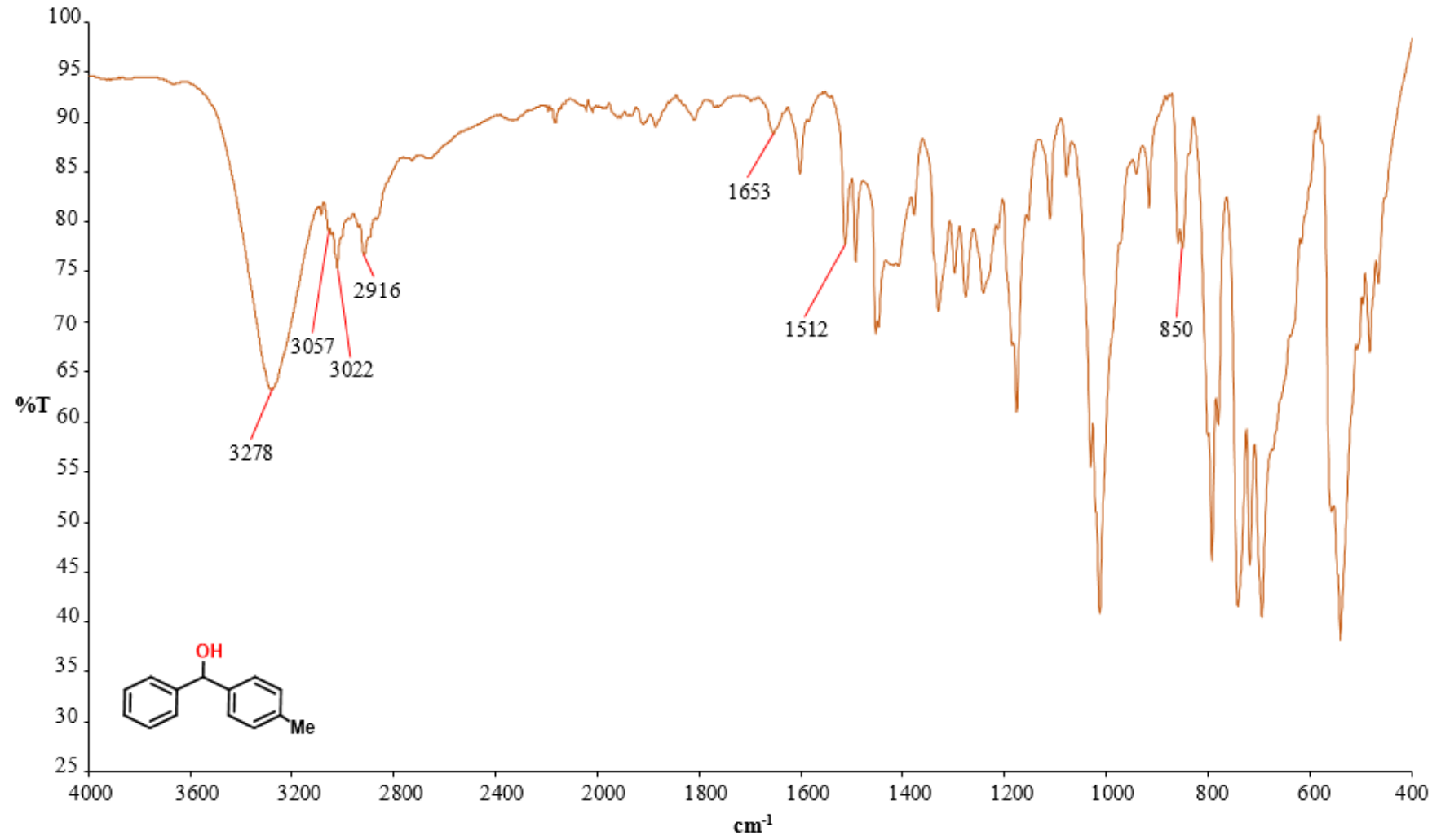
- N-substituted-1-benzyl-1 H-1,2,3-triazole-carbohydrazide derivatives. *Der Pharma Chemica*, 8(10), 173–178.
- Srinivasarao, S., Nandikolla, A., Suresh, A., Ewa, A. K., Głogowska, A., Ghosh, B., Kumar, B. K., Murugesan, S., Pulya, S., Aggarwal, H., & Sekhar, K. V. G. C. (2020). Discovery of 1,2,3-triazole based quinoxaline-1,4-di-N-oxide derivatives as potential anti-tubercular agents. *Bioorganic Chemistry*, 100, 103955.
- Stefely, J. A., Palchaudhuri, R., Miller, P. A., Peterson, R. J., Moraski, G. C., Hergenrother, P. J., & Miller, M. J. (2010). N -((1-benzyl-1 H -1,2,3-triazol-4-yl)methyl)arylamide as a new scaffold that provides rapid access to antimicrotubule agents: Synthesis and evaluation of antiproliferative activity against select cancer cell lines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(8), 3389–3395.
- Struthers, H., Mindt, T. L., & Schibli, R. (2010). Metal chelating systems synthesized using the copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Transactions*, 39(3), 675–696.
- Sultana, J., & Sarma, D. (2020). Ag-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: copper free approaches for synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Catalysis Reviews - Science and Engineering*, 62(1), 96–117.
- Surya Prakash Rao, H., & Chakibanda, G. (2014). Raney Ni catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *RSC Advances*, 4(86), 46040–46048.
- Şahin, İ., Çeşme, M., Özgeriş, F. B., Güngör, Ö., & Tümer, F. (2022). Design and synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: Biological evaluation, in silico molecular docking and ADME screening. *Journal of Molecular Structure*, 1247.
- Şahin, İ., Özgeriş, F. B., Köse, M., Bakan, E., & Tümer, F. (2021). Synthesis, Characterization, and Antioxidant and Anticancer Activity of 1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1232.
- Tai, N. V., Quan, P. M., Ha, V. T., Luyen, N. D., Chi, H. K., Cuong, L. H., Phong, L., & Chinh, L. V. (2021). Synthesis of Propargyl Compounds and Their Cytotoxic Activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 57(3), 462–468.
- Tasdemir, D., Kaiser, M., Brun, R., Yardley, V., Schmidt, T. J., Tosun, F., & Rüedi, P. (2006). Antitrypanosomal and antileishmanial activities of flavonoids and their analogues: In vitro, in vivo, structure-activity relationship, and quantitative structure-activity relationship studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(4), 1352–1364.

- Thomas, J., Jana, S., John, J., Liekens, S., & Dehaen, W. (2016). A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones. *Chemical Communications*, 52(14), 2885–2888.
- Thomas, K. D., Adhikari, A. V., & Shetty, N. S. (2010). Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 3803–3810.
- Tumer, F., Goksu, S., & Secen, H. (2005). First synthesis of ($\pm$)-vertilecanin A. *Russian Chemical Bulletin*, 54(10), 2466–2467.
- Valdés, E., & Cuevas-yañez, E. (2019). Design and Synthesis of Antifungal Compounds from 1, 2, 3-Triazoles through the Click Chemistry Approach. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 8(2), 13–15.
- Vanberkel, S. S., Brauch, S., Gabriel, L., Henze, M., Stark, S., Vasilev, D., Wessjohann, L. A., Abbas, M., & Westermann, B. (2012). Traceless tosylhydrazone-based triazole formation: A metal-free alternative to strain-promoted azide-alkyne cycloaddition. *Angewandte Chemie - International Edition*, 51(22), 5343–5346.
- Wang, G., Peng, Z., Wang, J., Li, X., & Li, J. (2017). Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of novel triazine-triazole derivatives as potential α -glucosidase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 423–429.
- Wang, L. X., & Tang, Y. L. (2017). Cycloisomerization of Pyridine-Substituted Propargylic Alcohols or Esters To Construct Indolizines and Indolizinones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(16), 2207–2213.
- Wang, Y., Xu, K., Bai, G., Huang, L., Wu, Q., Pan, W., & Yu, S. (2014). Synthesis and antifungal activity of novel triazole compounds containing piperazine moiety. *Molecules*, 19(8), 11333–11340.
- Weako, J., Uba, A. I., Keskin, Ö., Gürsoy, A., & Yelekçi, K. (2020). Identification of potential inhibitors of human methionine aminopeptidase (type II) for cancer therapy: Structure-based virtual screening, ADMET prediction and molecular dynamics studies. *Computational Biology and Chemistry*, 86, 107244.
- Worrell, B. T., Malik, J. A., & Fokin, V. V. (2013). Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, 340(6131), 457–460.
- Xu, K., Huang, L., Xu, Z., Wang, Y., Bai, G., Wu, Q., Wang, X., Yu, S., & Jiang, Y. (2015). Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives

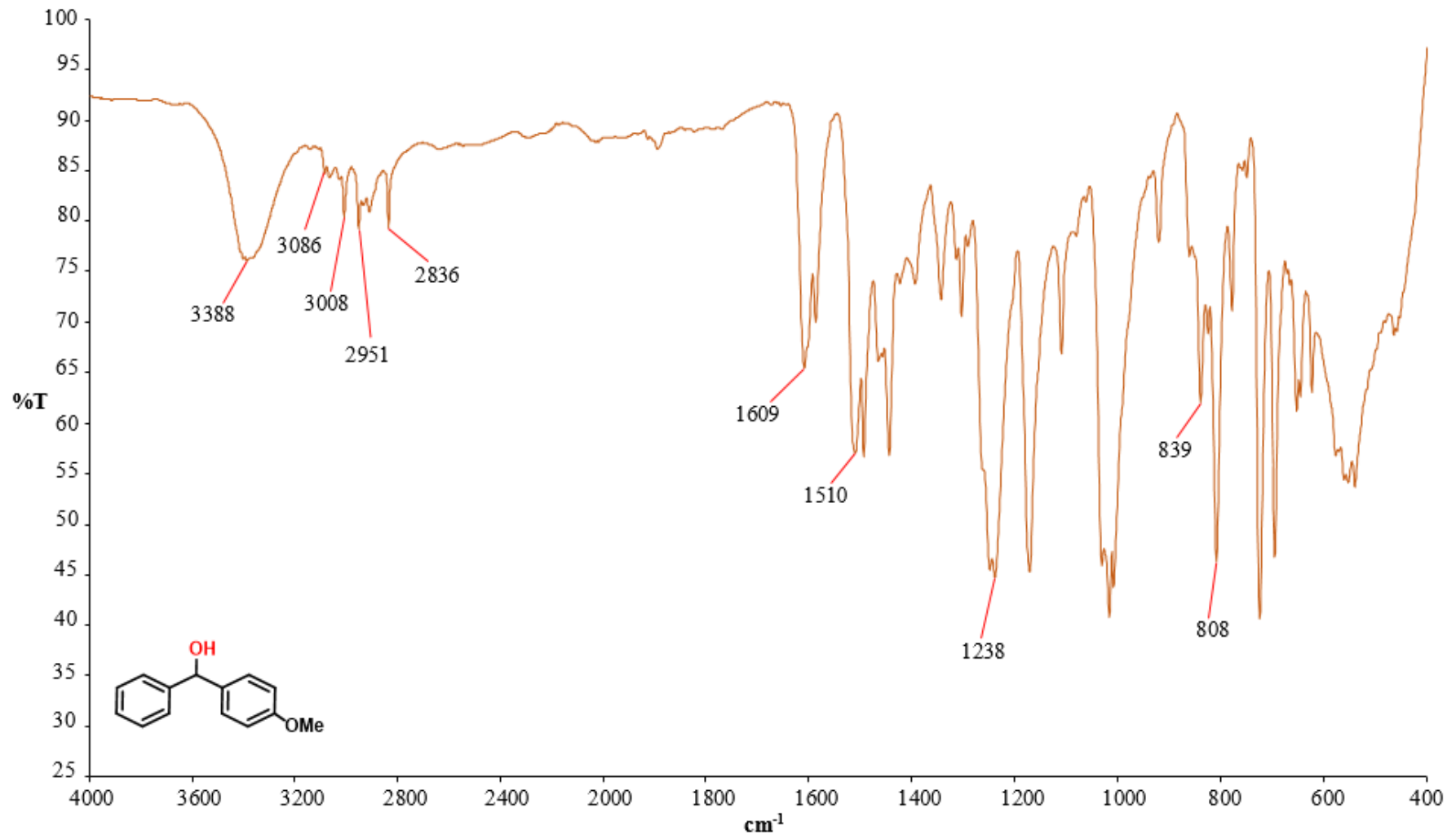
- containing the benzyl group. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 1459–1467.
- Xu, L., & Dong, J. (2020). Click Chemistry: Evolving on the Fringe. *Chinese Journal of Chemistry*, 38(4), 414–419.
- Xu, Z., Zhao, S.J., Liu, Y.(2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111700.
- Xu, Z., Zhou, Y., Wang, J., Mao, L., Li, W., & Xu, G. (2021). The Synthesis and Antitumor Activity of 1,8-Naphthalimide Derivatives Linked 1,2,3-Triazole. *Front Bioeng Biotechnol.*, 9, 662432.
- Zhang, D. Y., & Hu, X. P. (2015). Recent advances in copper-catalyzed propargylic substitution. *Tetrahedron Letters*, 56(2), 283–295.
- Zhang, N., Yin, Y., Xu, S. J., & Chen, W. S. (2008). 5-Fluorouracil: Mechanisms of resistance and reversal strategies. *Molecules*, 13(8), 1551–1569.
- 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.
- Zhou, S., Liao, H., Liu, M., Feng, G., Fu, B., Li, R., Cheng, M., Zhao, Y., & Gong, P. (2014). Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(22), 6438–6452.
- Zhou, Y., Zhao, Y., O' Boyle, K. M., & Murphy, P. V. (2008). Hybrid angiogenesis inhibitors: Synthesis and biological evaluation of bifunctional compounds based on 1-deoxynojirimycin and aryl-1,2,3-triazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18(3), 954–958.

EKLER

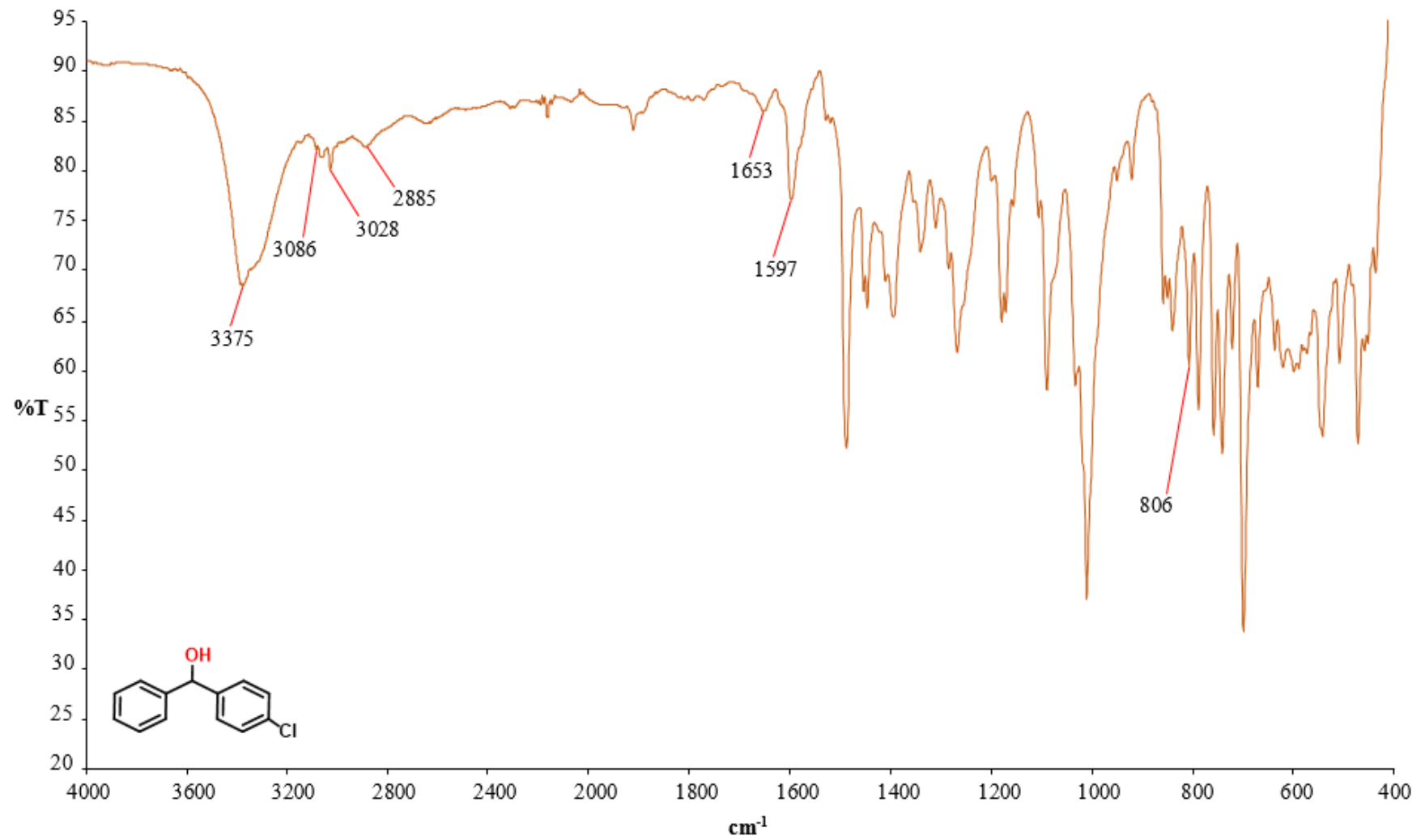




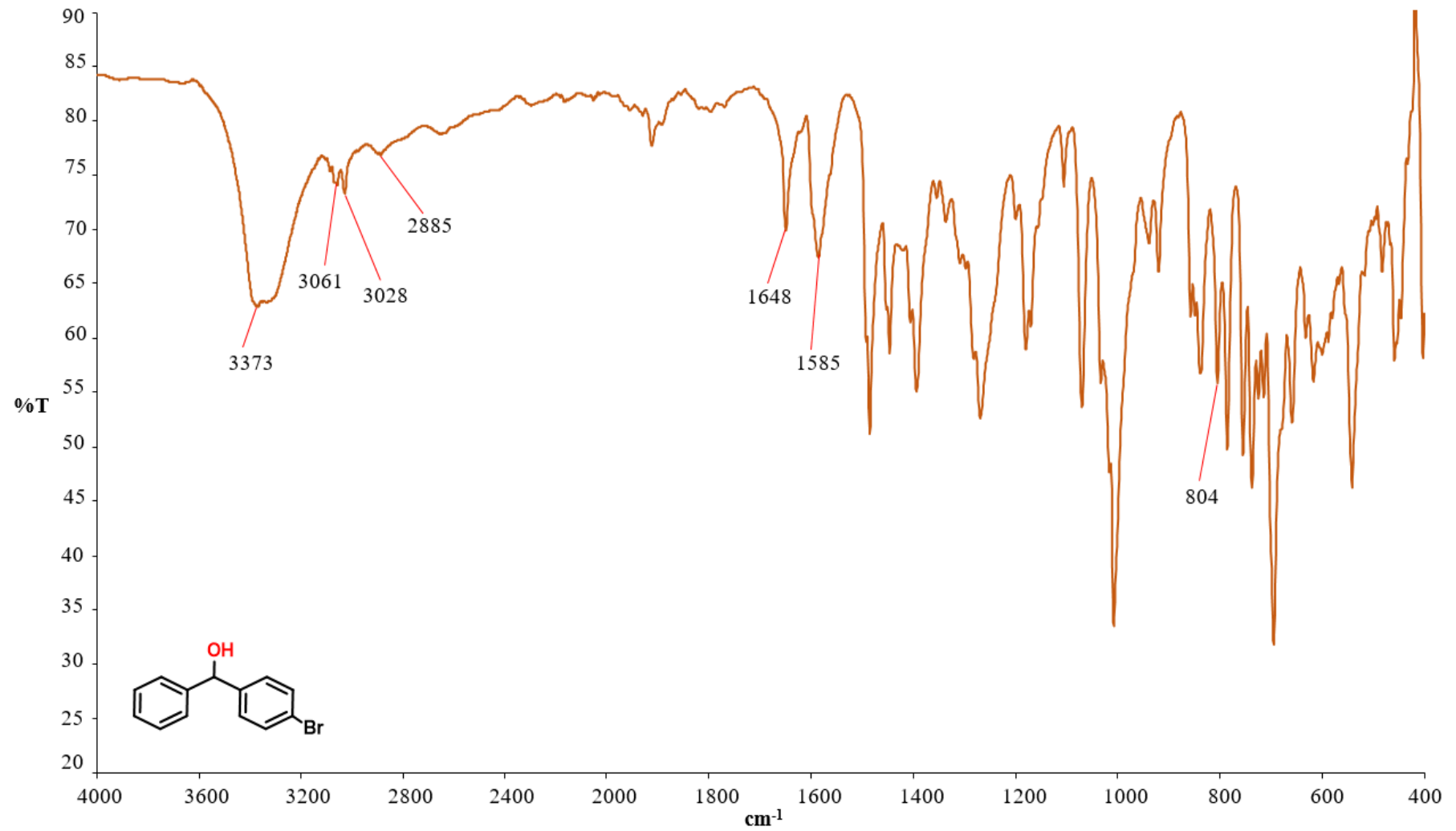
Ek Şekil 1 2a bileşiği FT-IR spektrumu



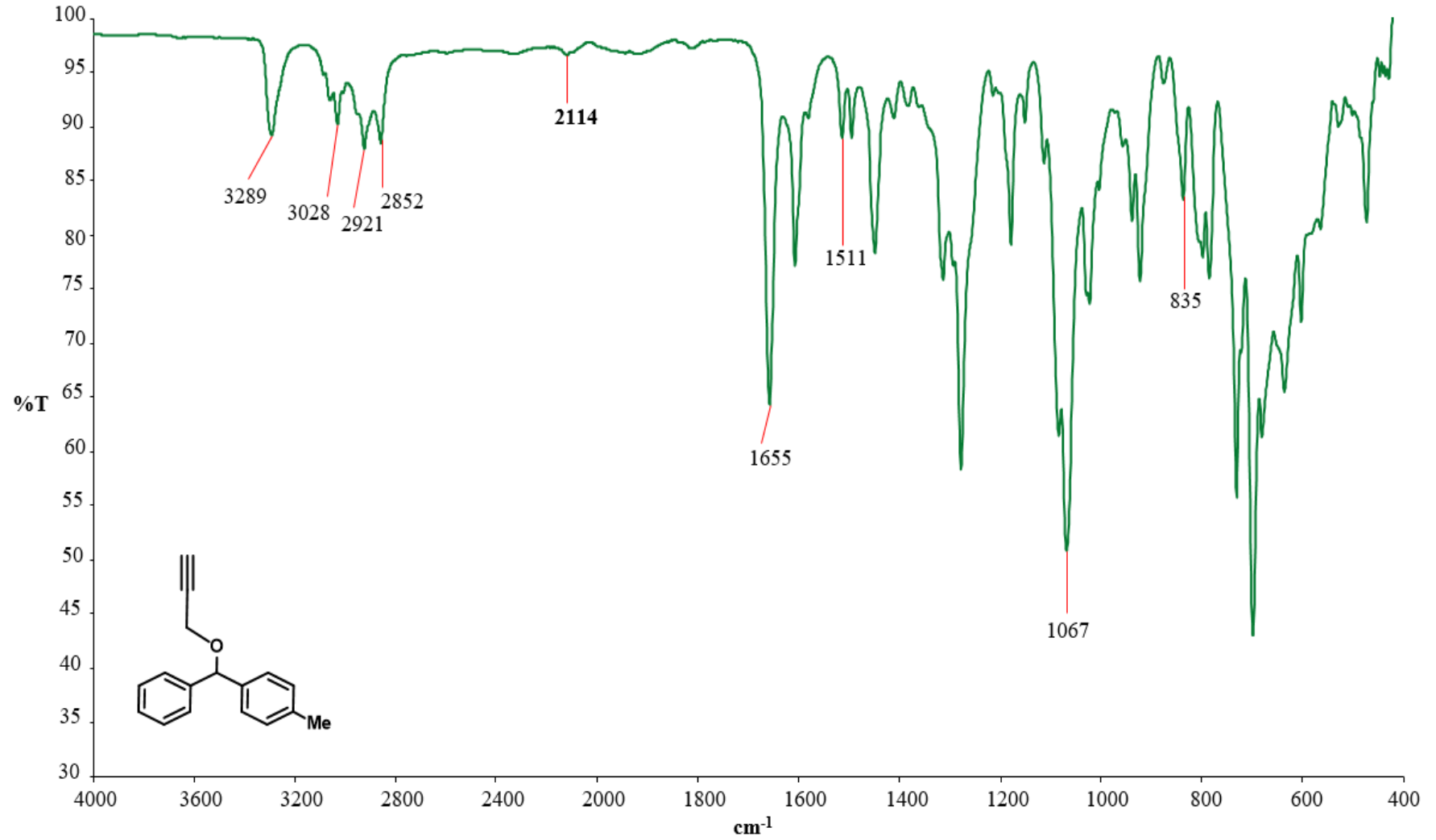
Ek Şekil 2 2b bileşiği FT-IR spektrumu



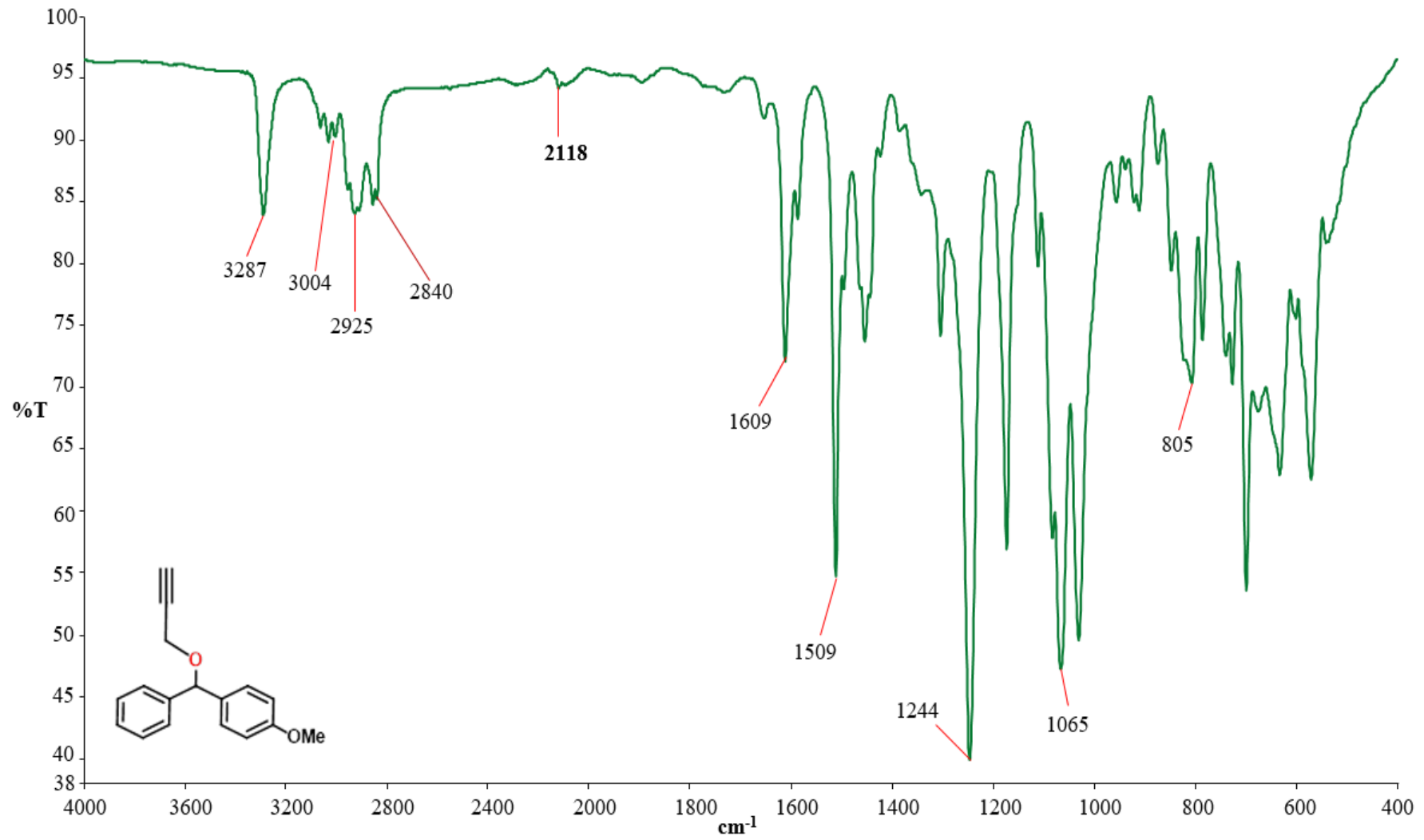
Ek Şekil 3 2c bileşiği FT-IR spektrumu



Ek Şekil 4 2d bileşiği FT-IR spektrumu



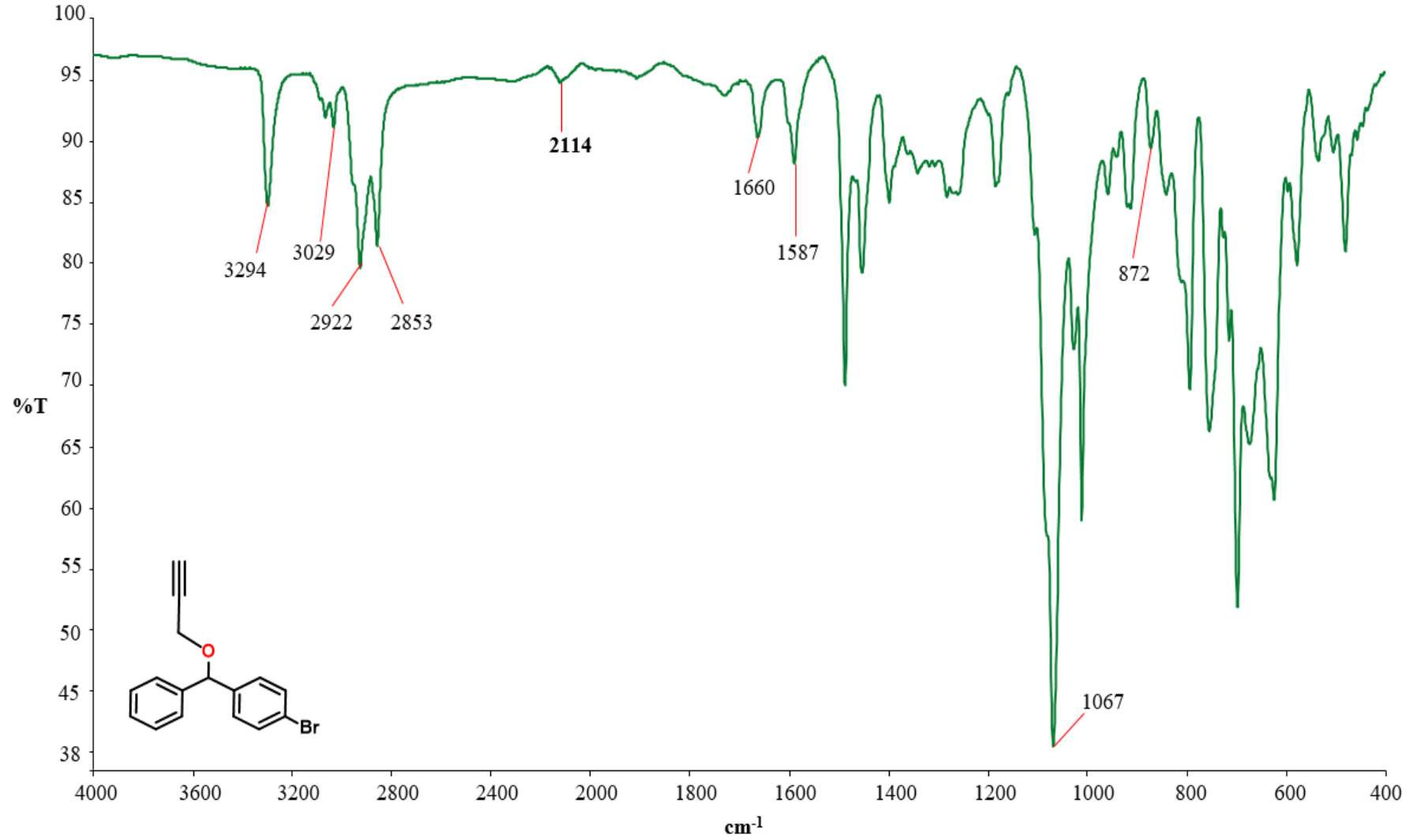
Ek Şekil 5 3a bileşiği FT-IR spektrumu



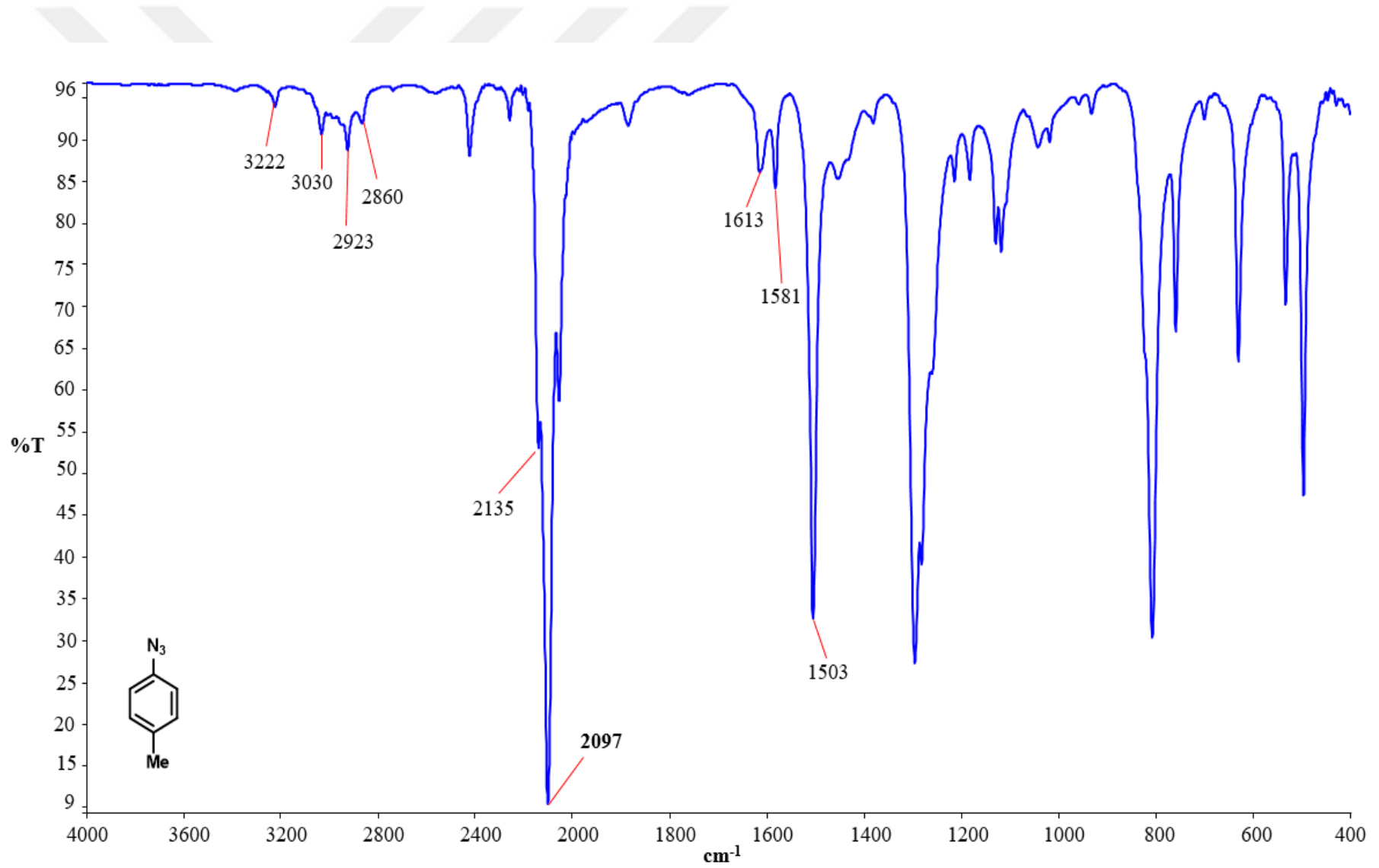
Ek Şekil 6 3b bileşiği FT-IR spektrumu



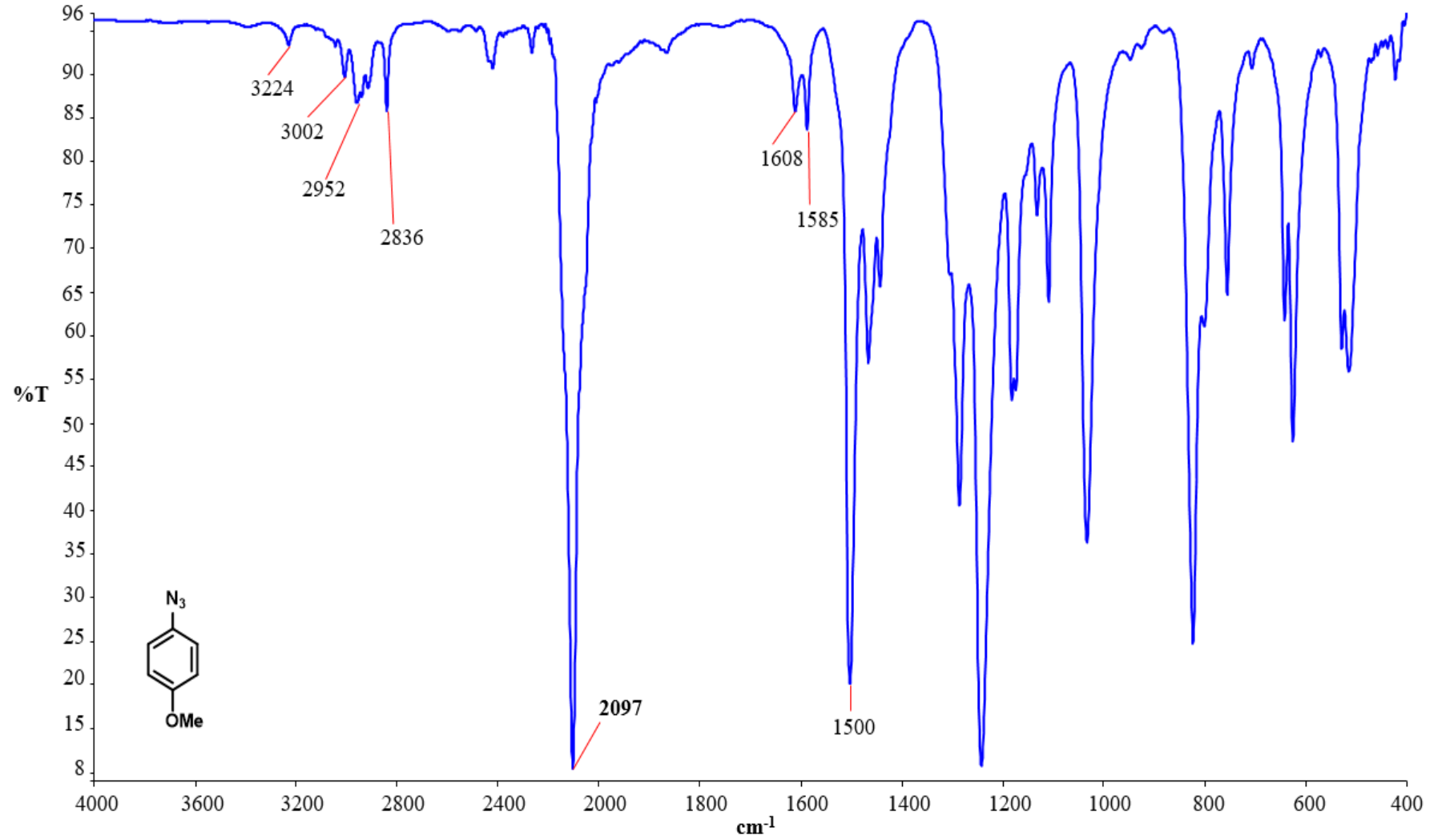
Ek Şekil 7 3c bileşiği FT-IR spektrumu



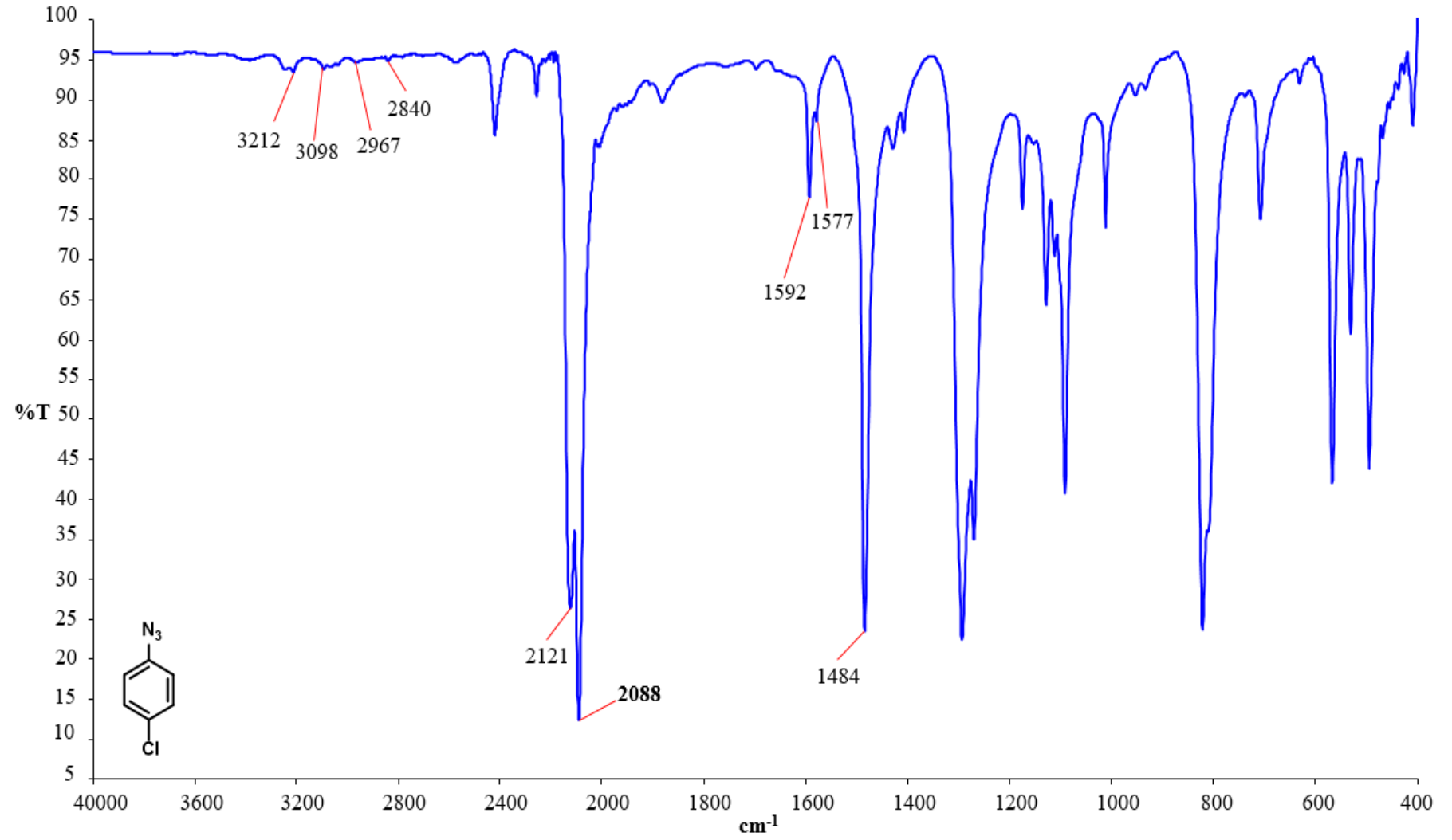
Ek Şekil 8 3d bileşiği FT-IR spektrumu



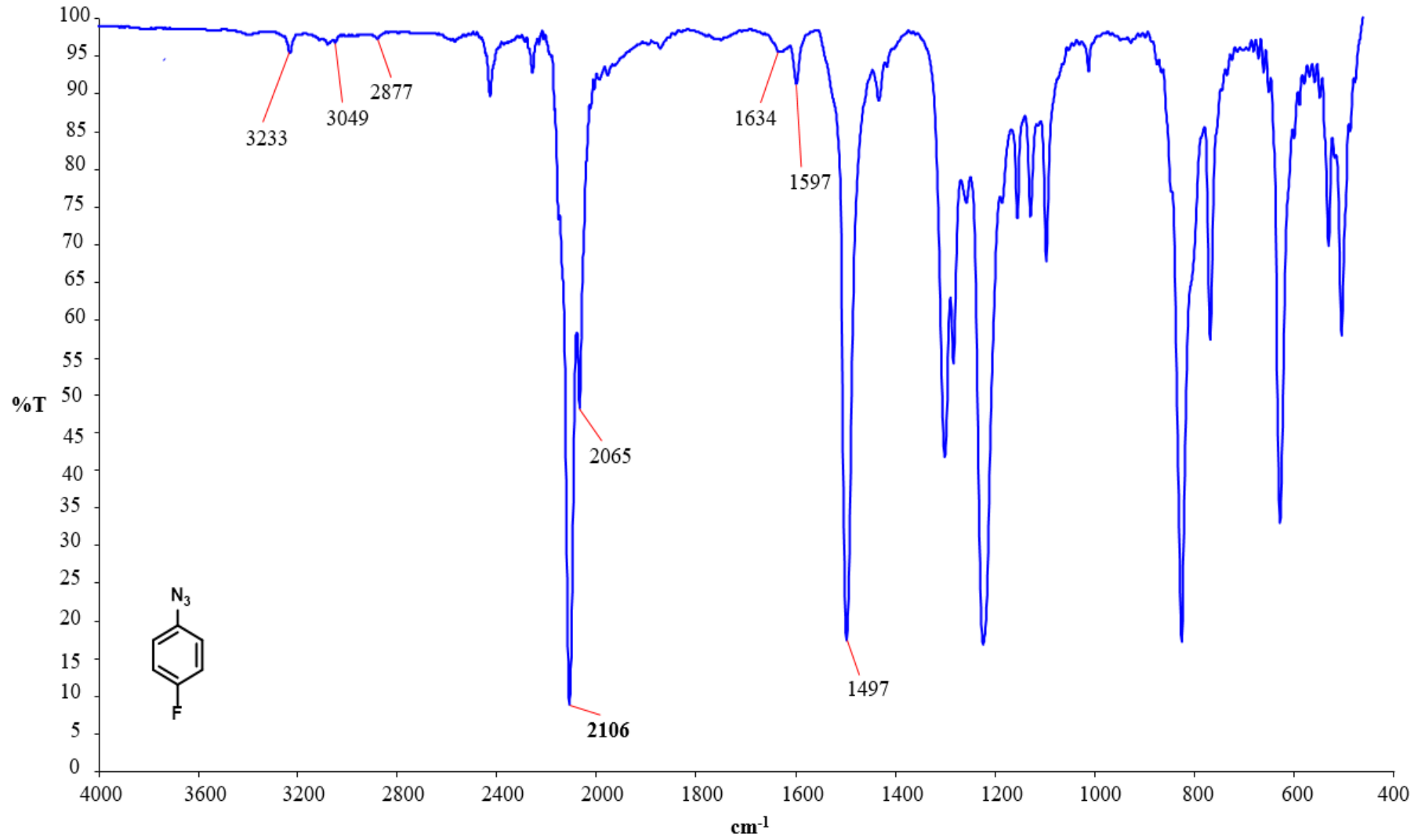
Ek Şekil 9 5a bileşiği FT-IR spektrumu



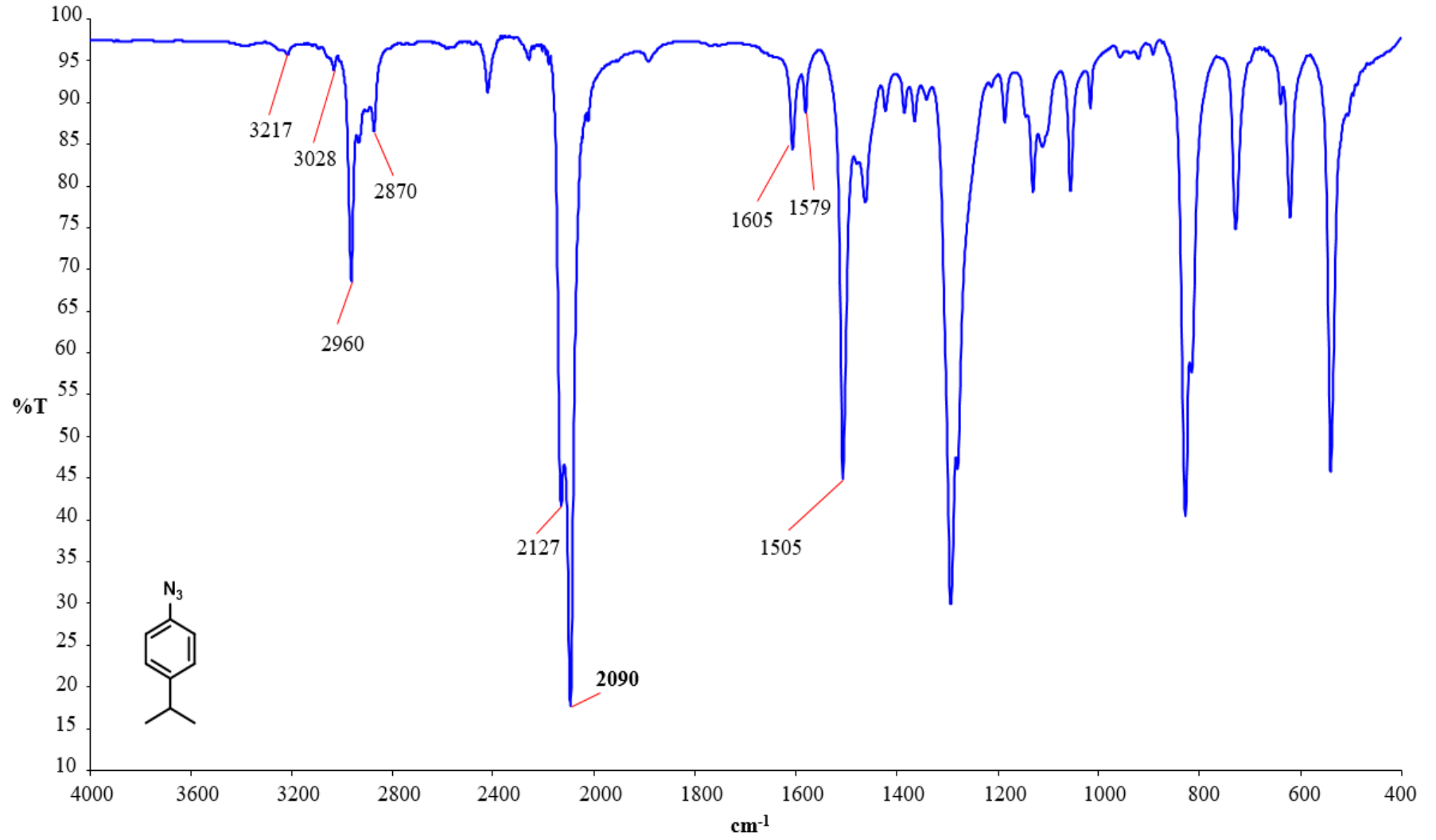
Ek Şekil 10 5b bileşiği FT-IR spektrumu



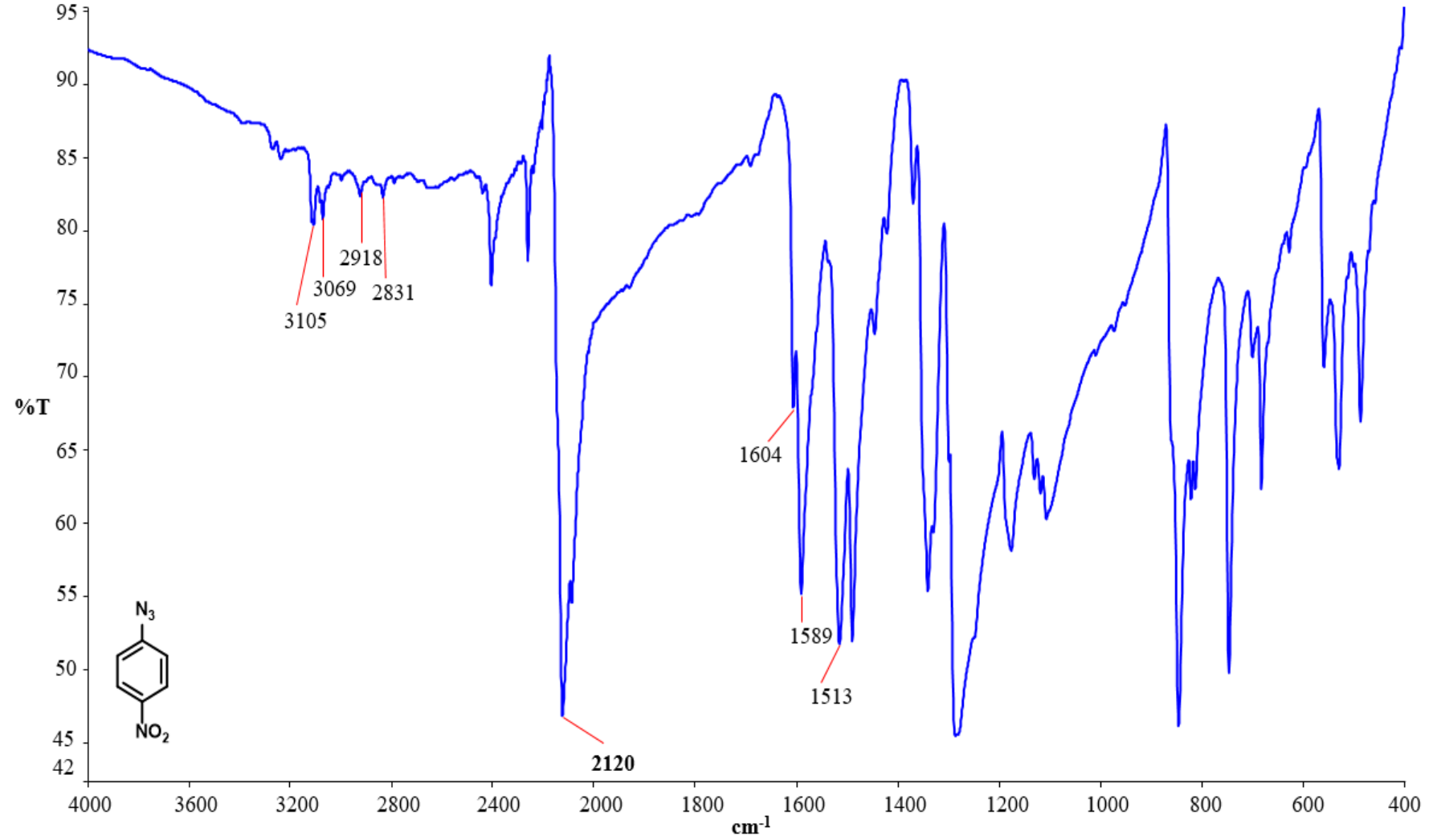
Ek Şekil 11 5c bileşiği FT-IR spektrumu



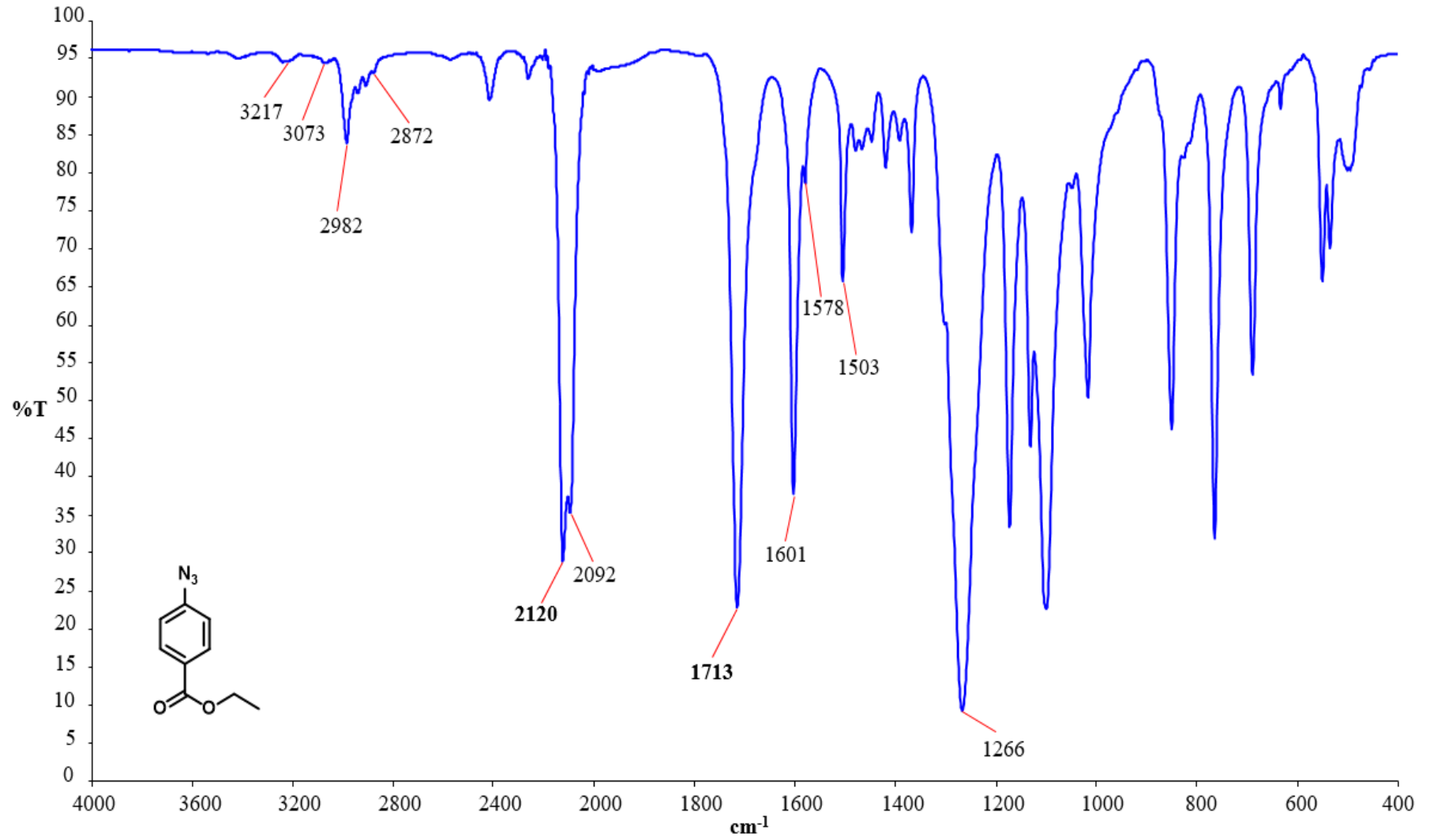
Ek Şekil 12 5d bileşiği FT-IR spektrumu



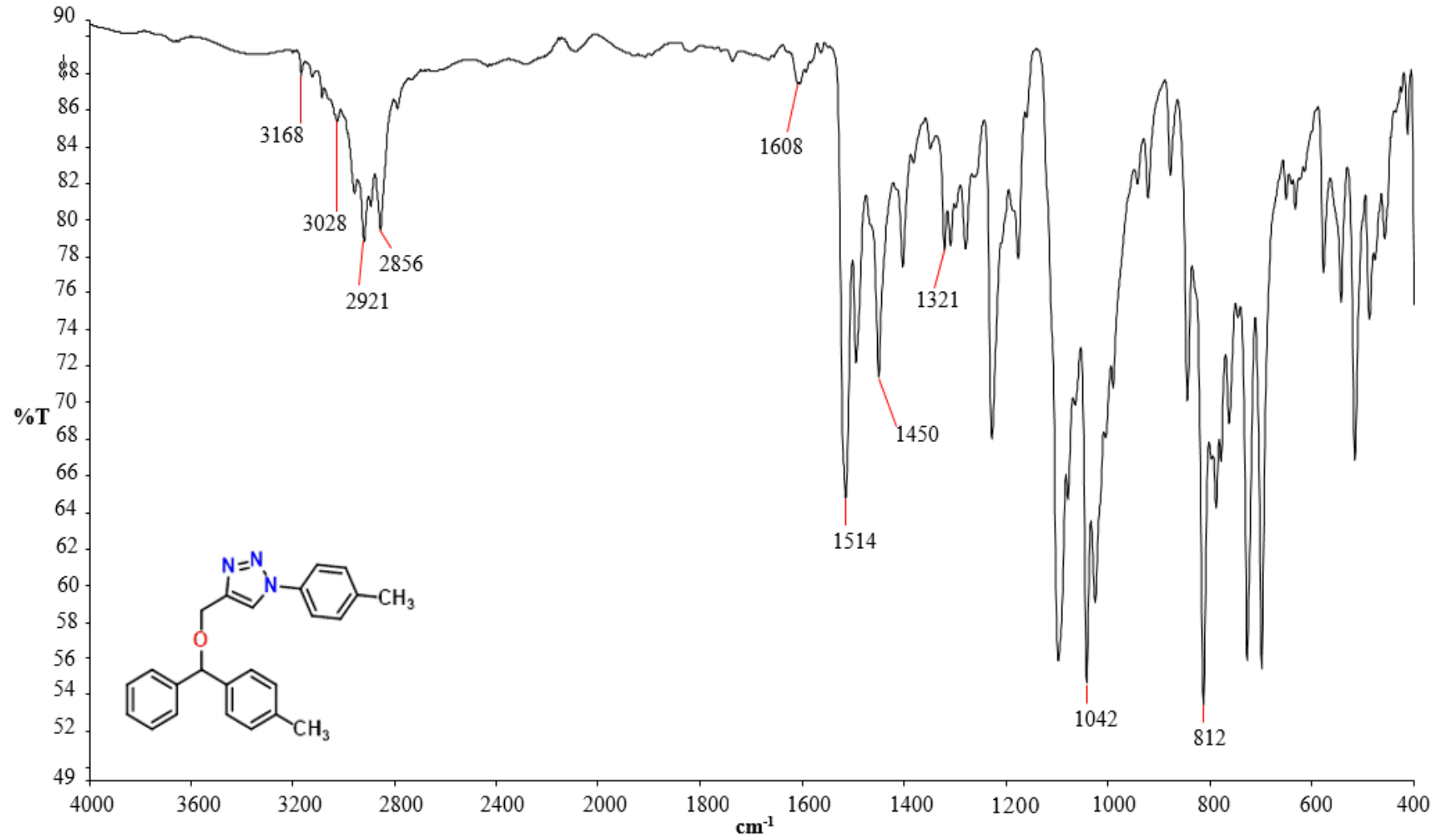
Ek Şekil 13 5e bileşiği FT-IR spektrumu



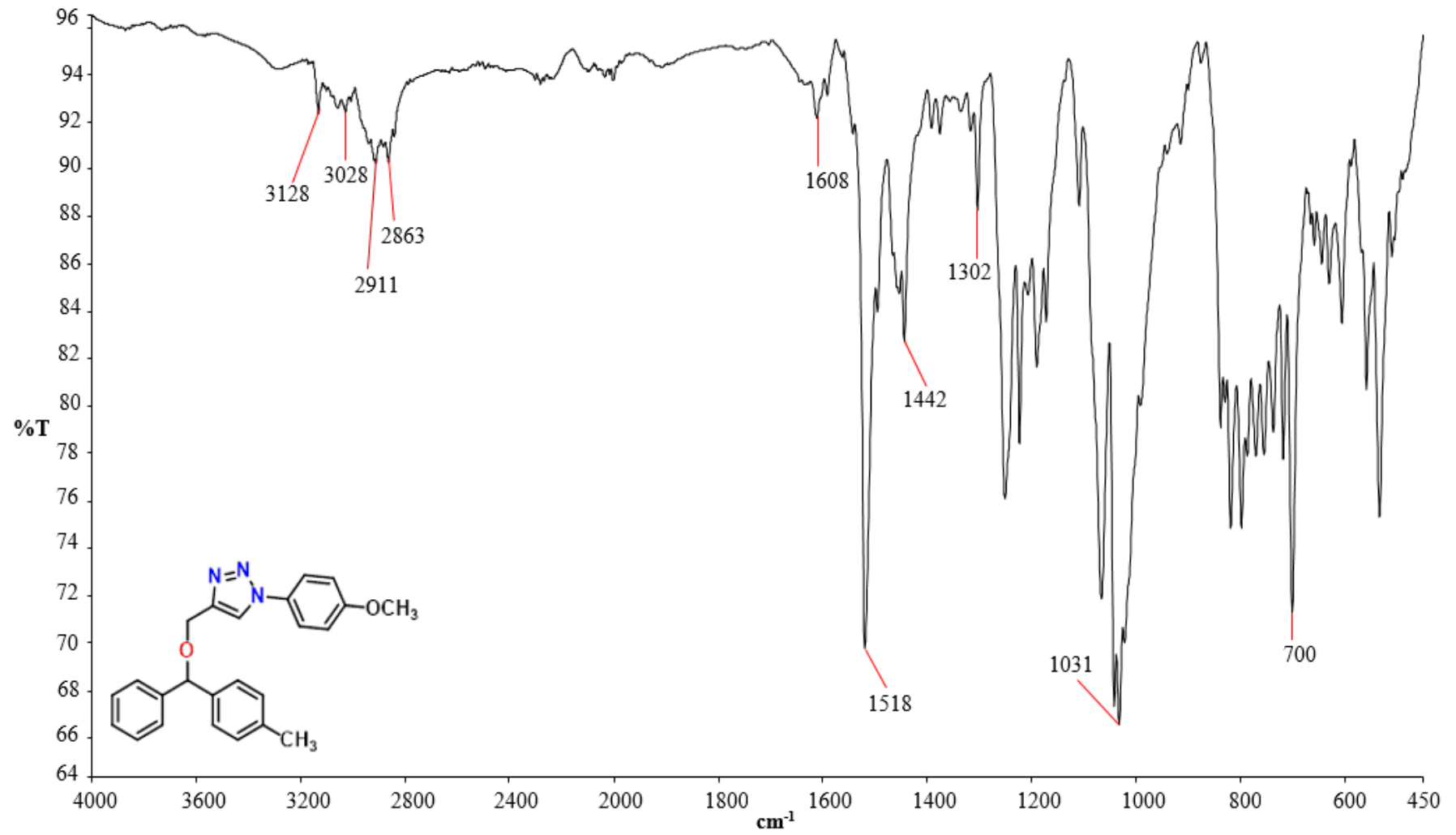
Ek Şekil 14 5f bileşiği FT-IR spektrumu



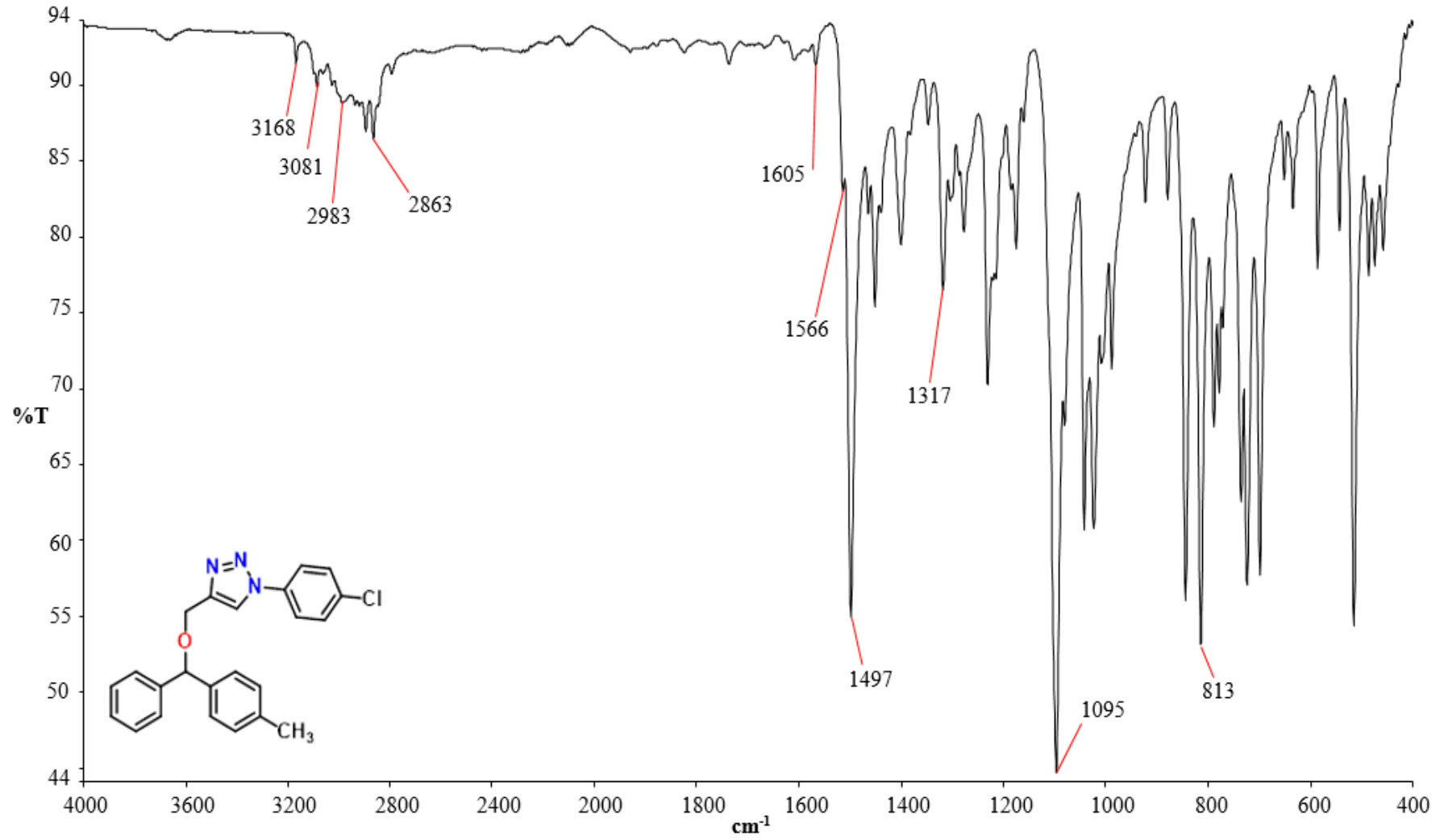
Ek Şekil 15 5g bileşiği FT-IR spektrumu



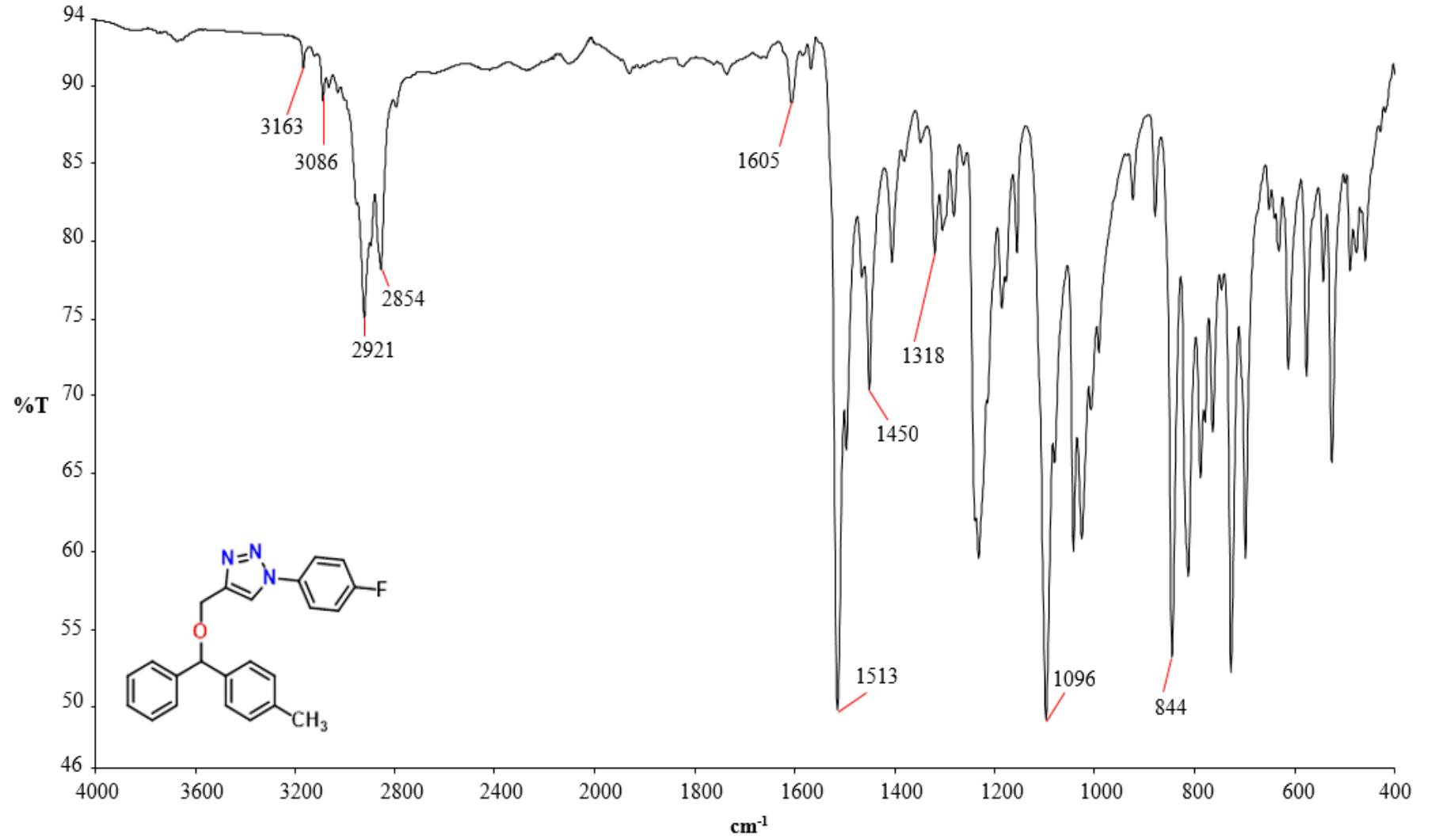
Ek Şekil 16 6a bileşiği FT-IR spektrumu



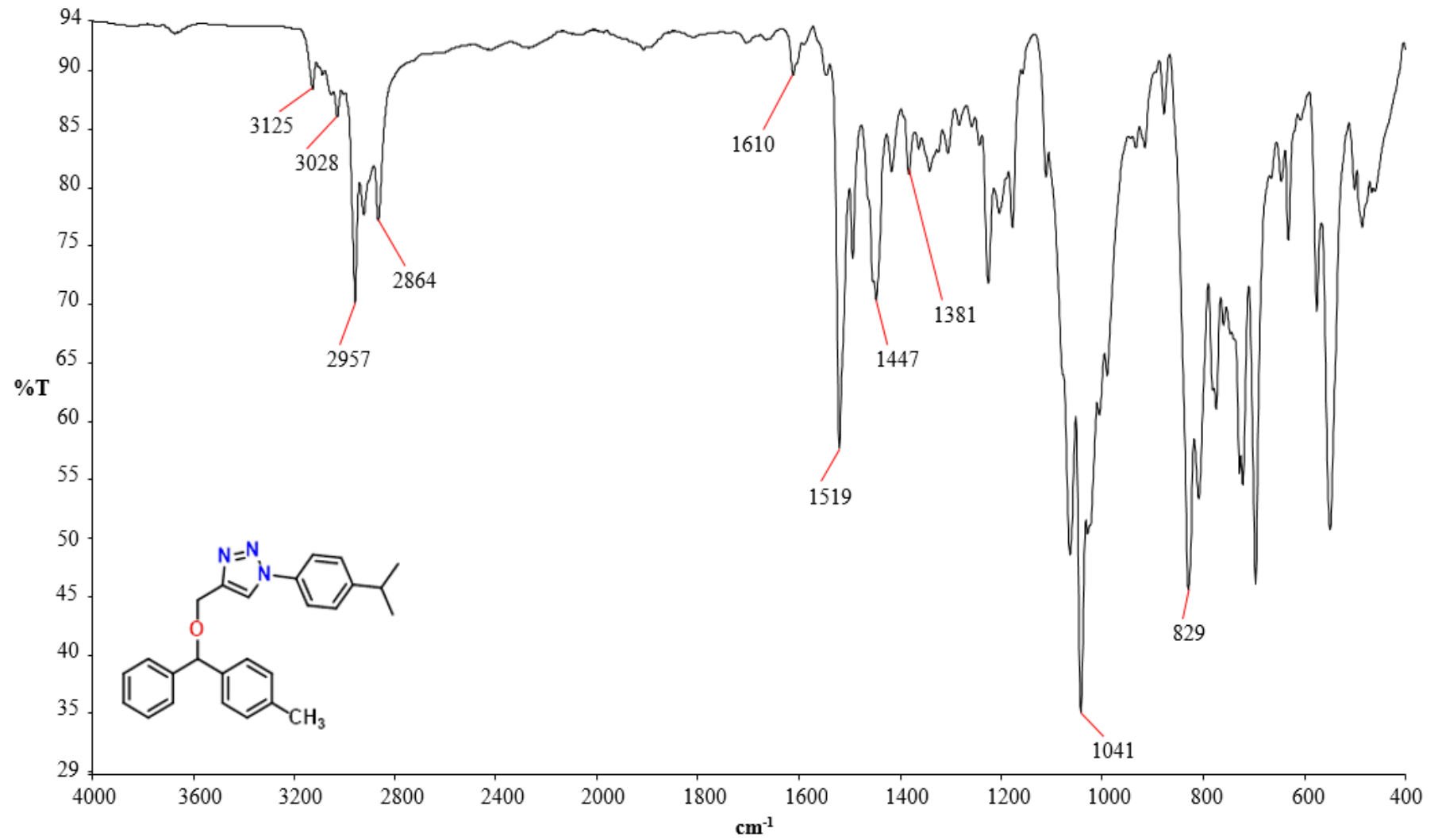
Ek Şekil 17 6b bileşiği FT-IR spektrumu



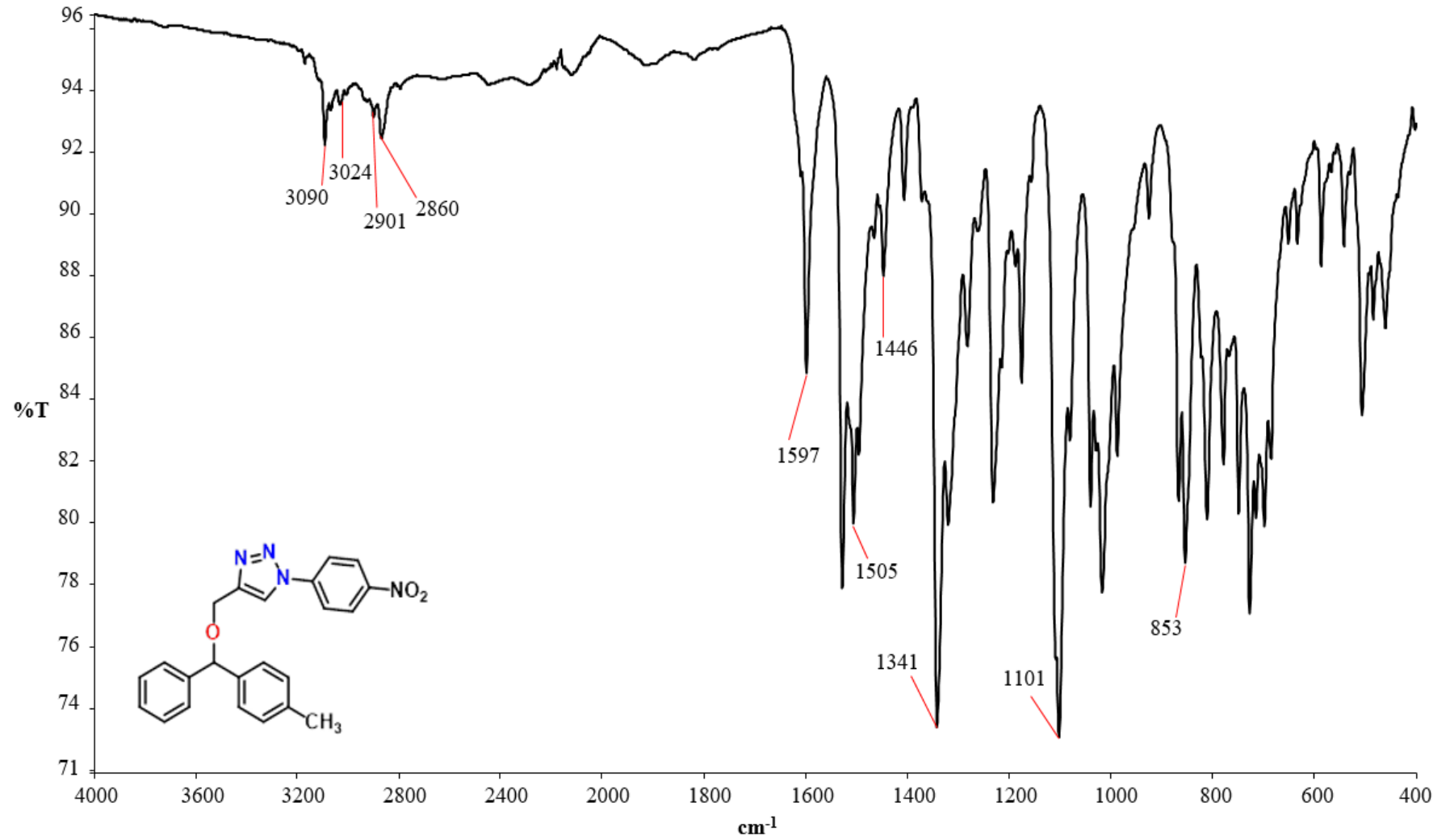
Ek Şekil 18 6c bileşiği FT-IR spektrumu



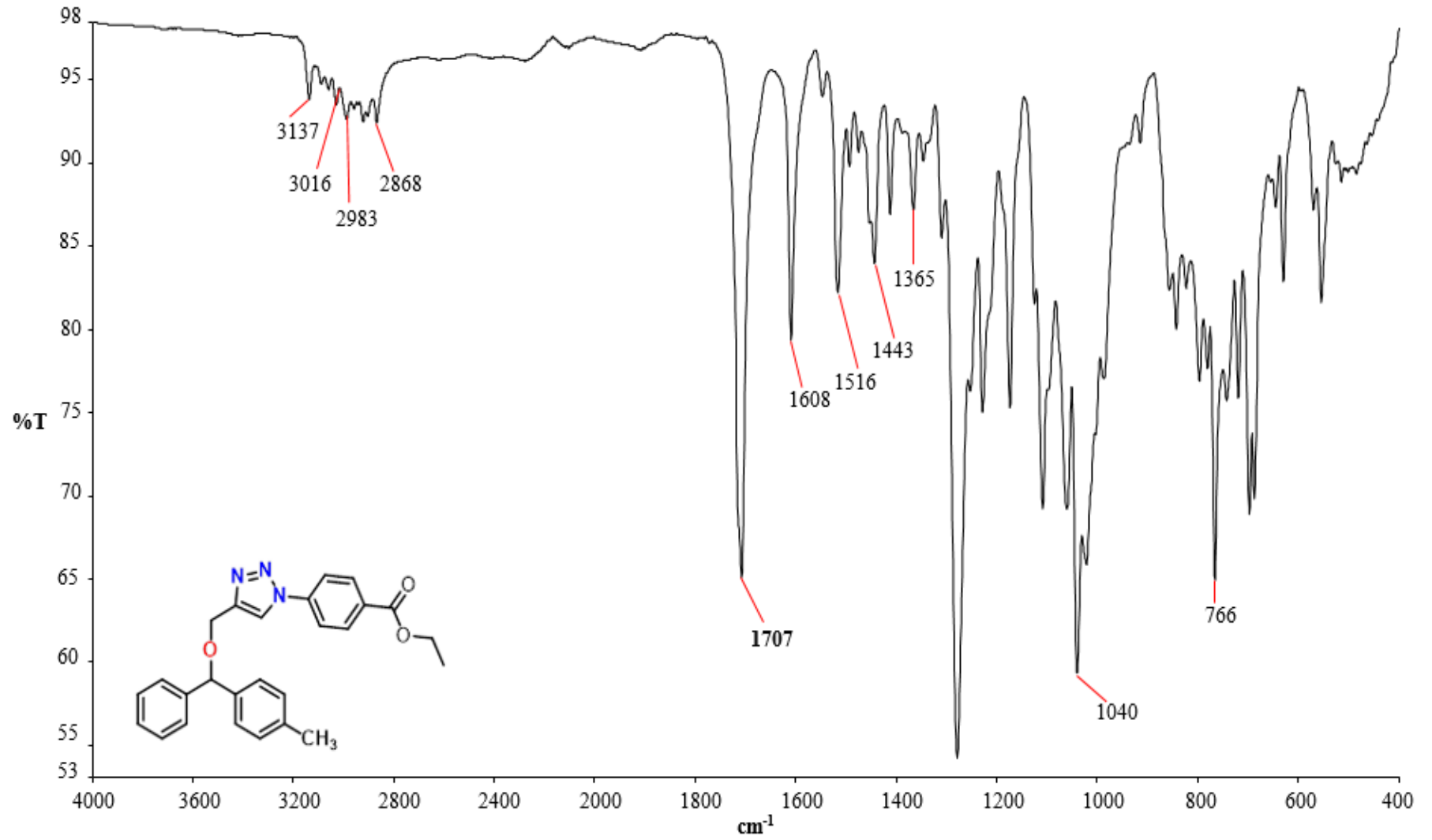
Ek Şekil 19 6d bileşiği FT-IR spektrumu



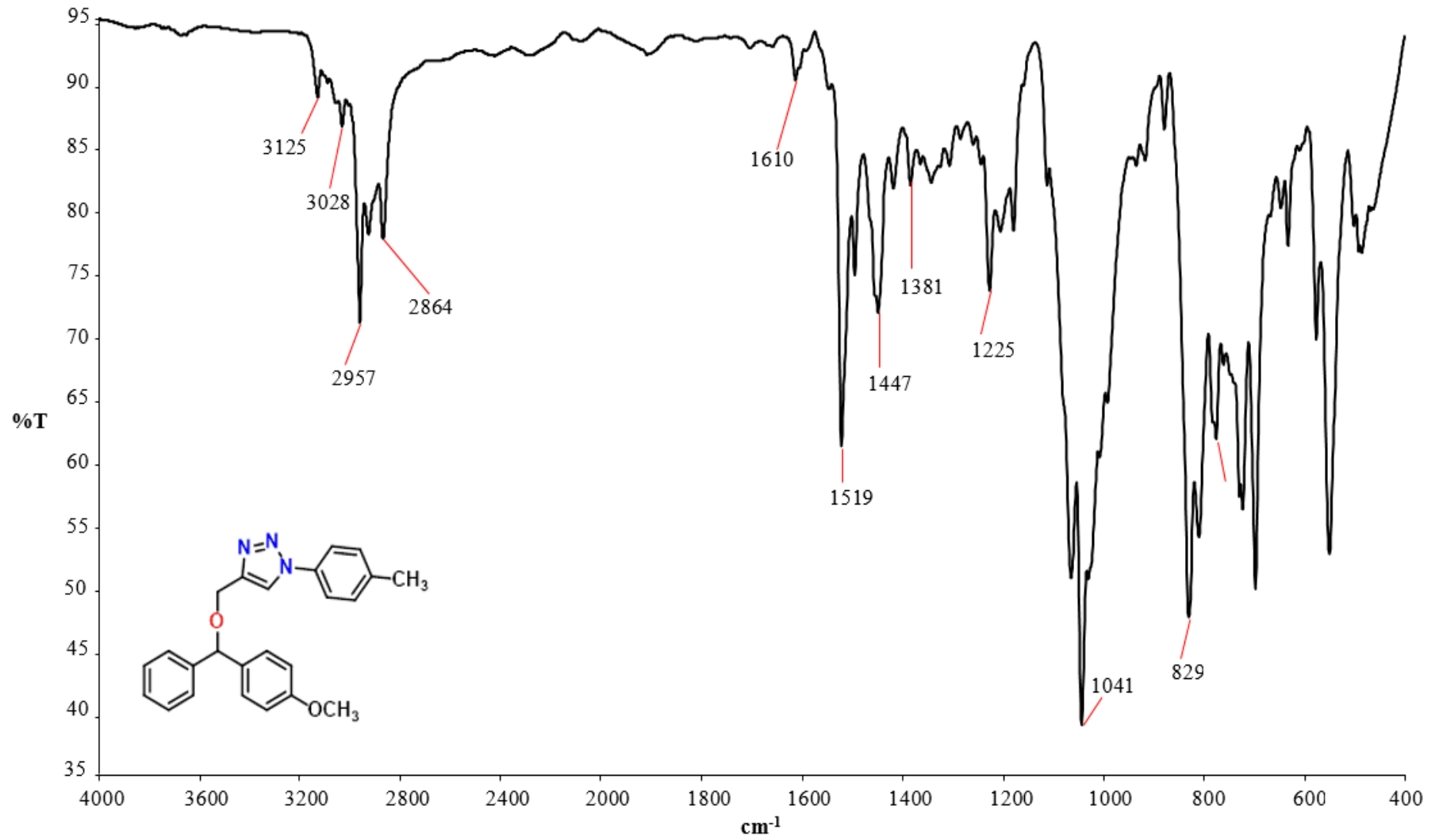
Ek Şekil 20 6e bileşiği FT-IR spektrumu



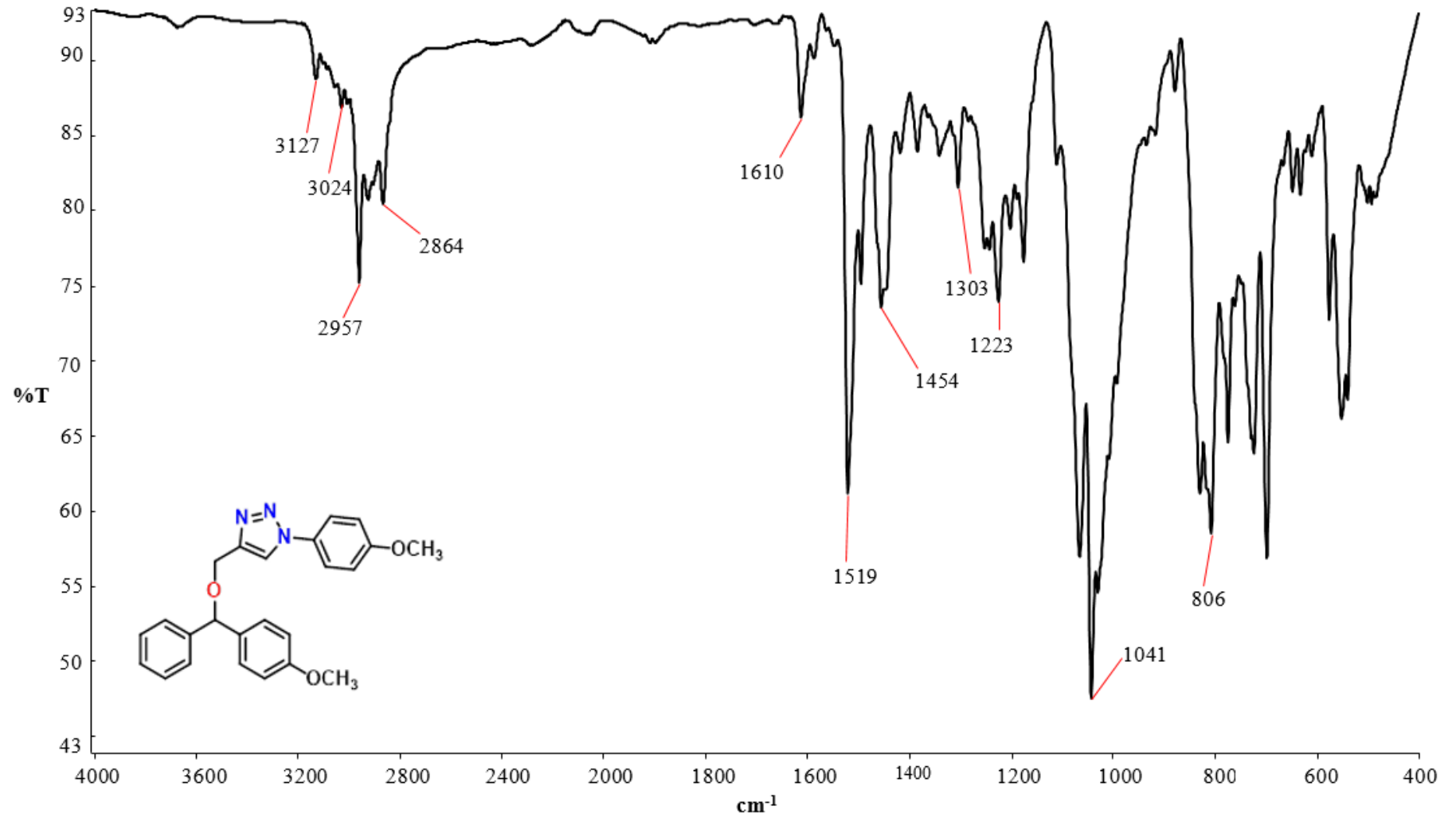
Ek Şekil 21 6f bileşiği FT-IR spektrumu



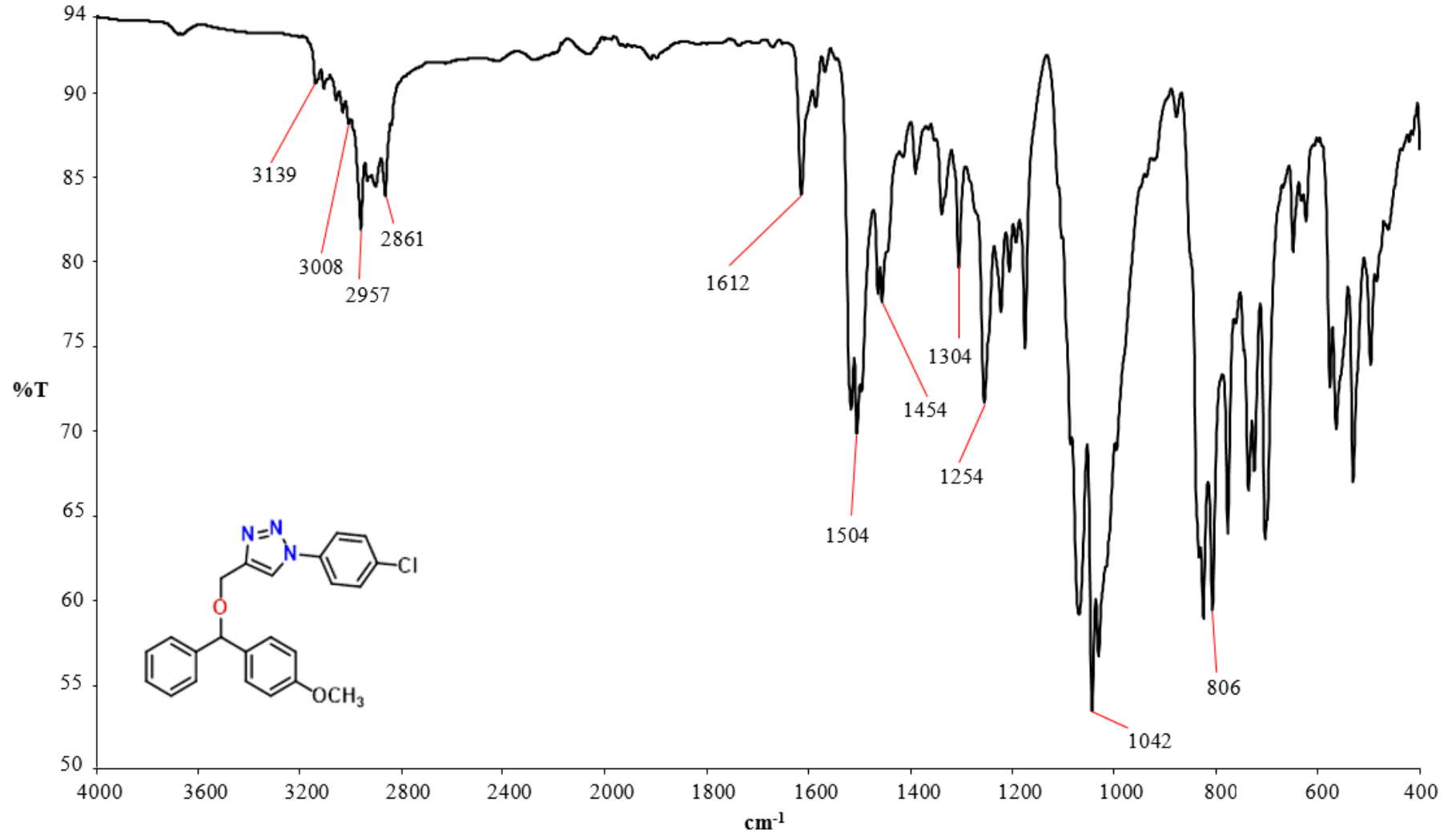
Ek Şekil 22 6g bileşiği FT-IR spektrumu



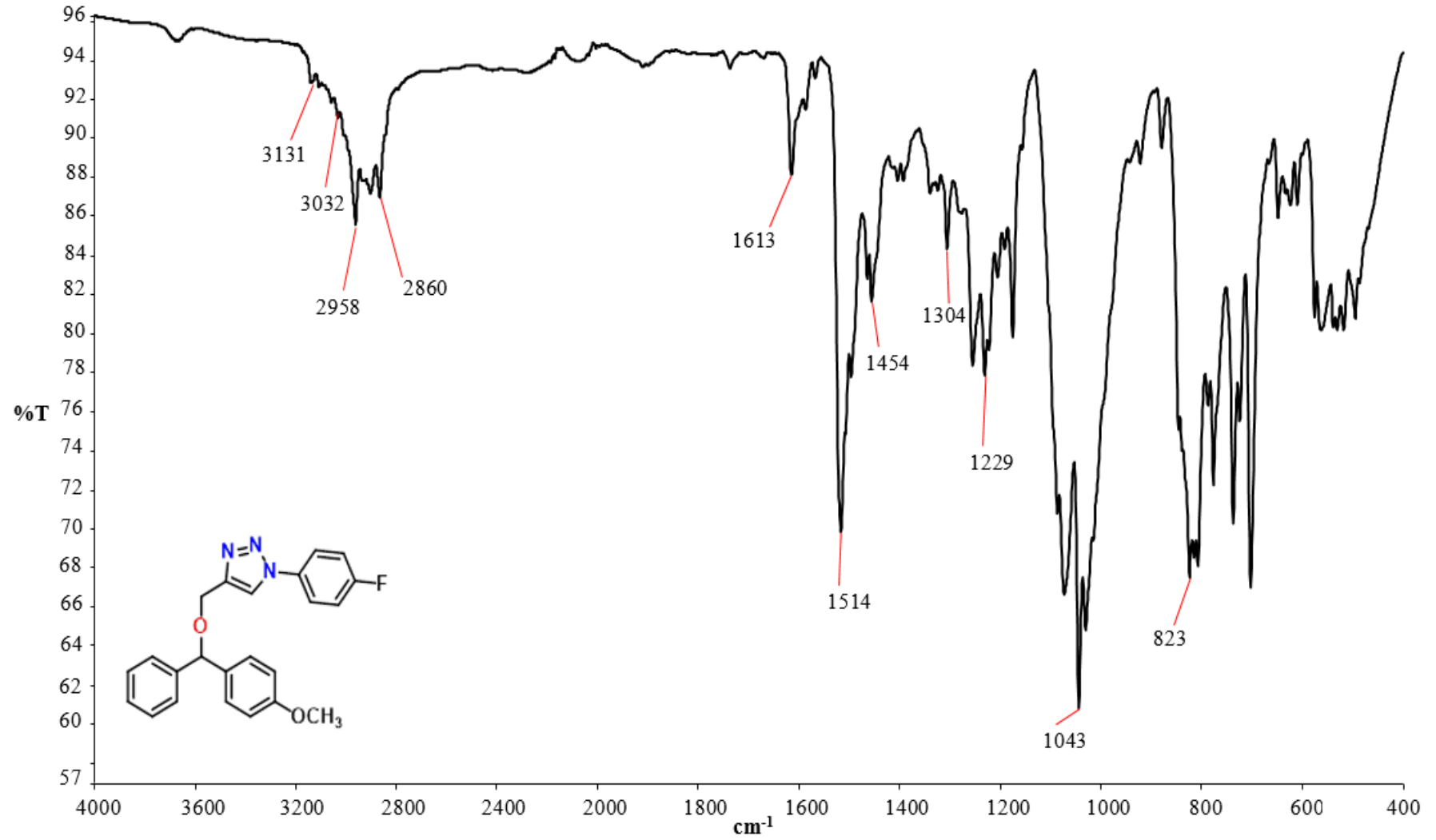
Ek Şekil 23 7a bileşiği FT-IR spektrumu



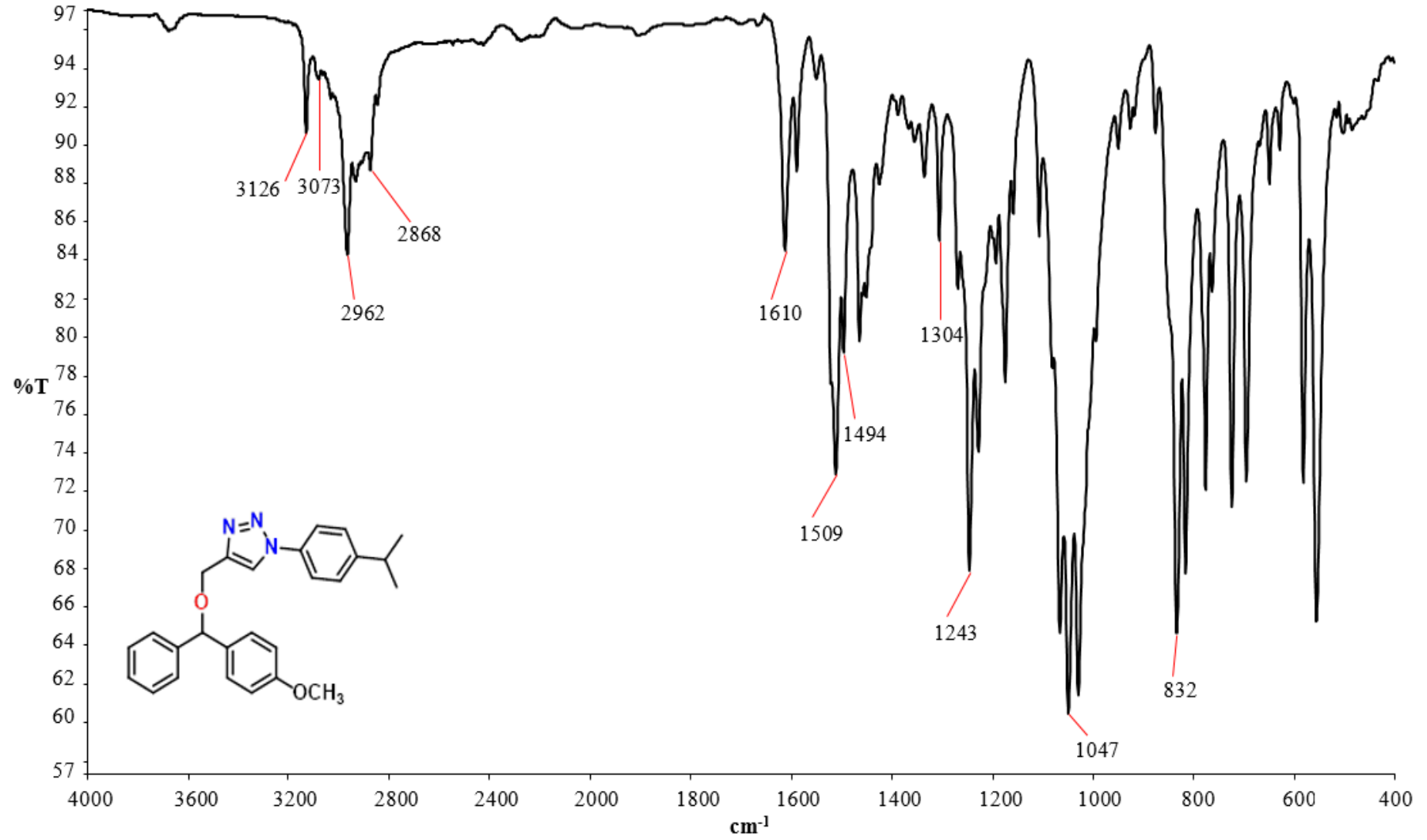
Ek Şekil 24 7b bileşiği FT-IR spektrumu



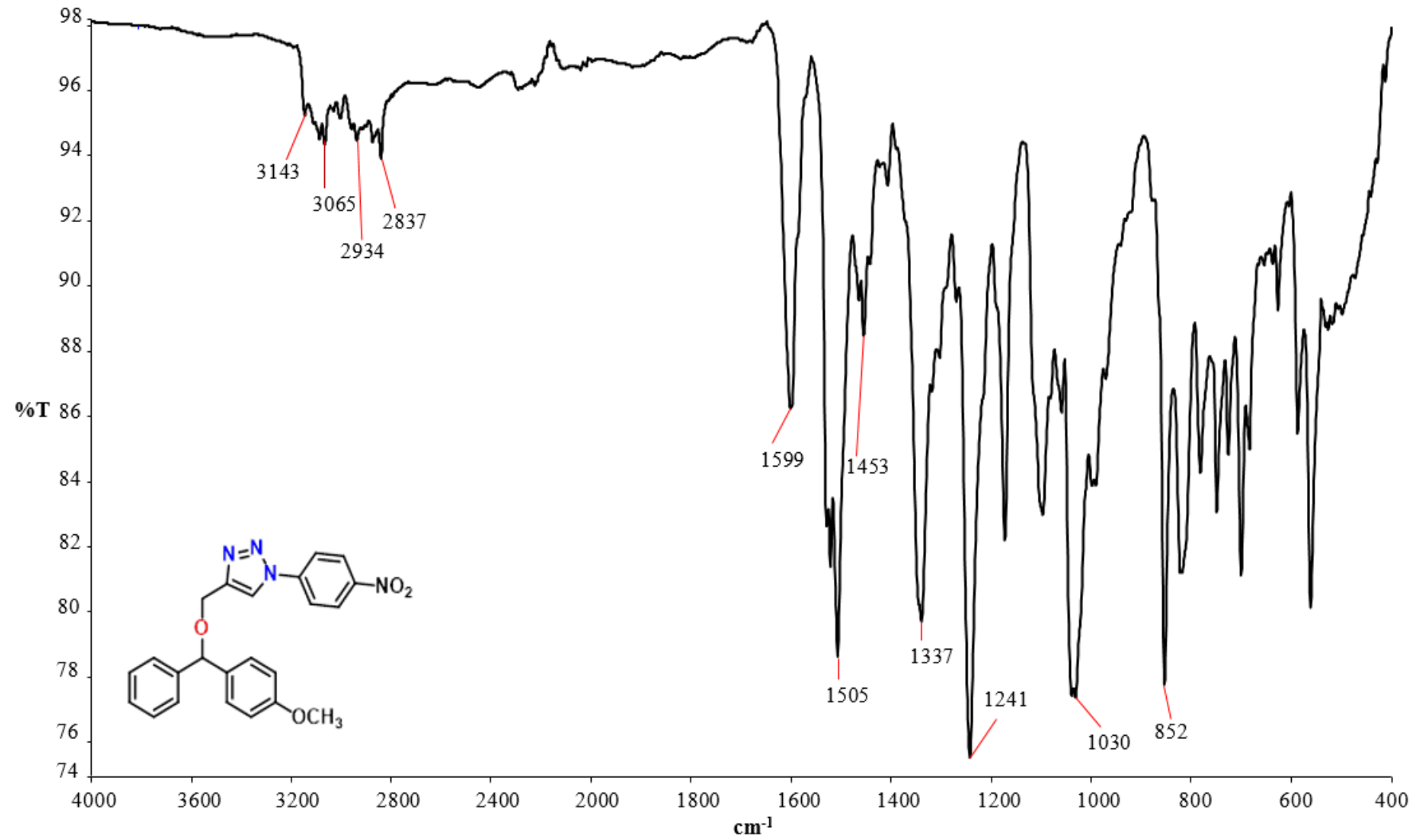
Ek Şekil 25 7c bileşiği FT-IR spektrumu



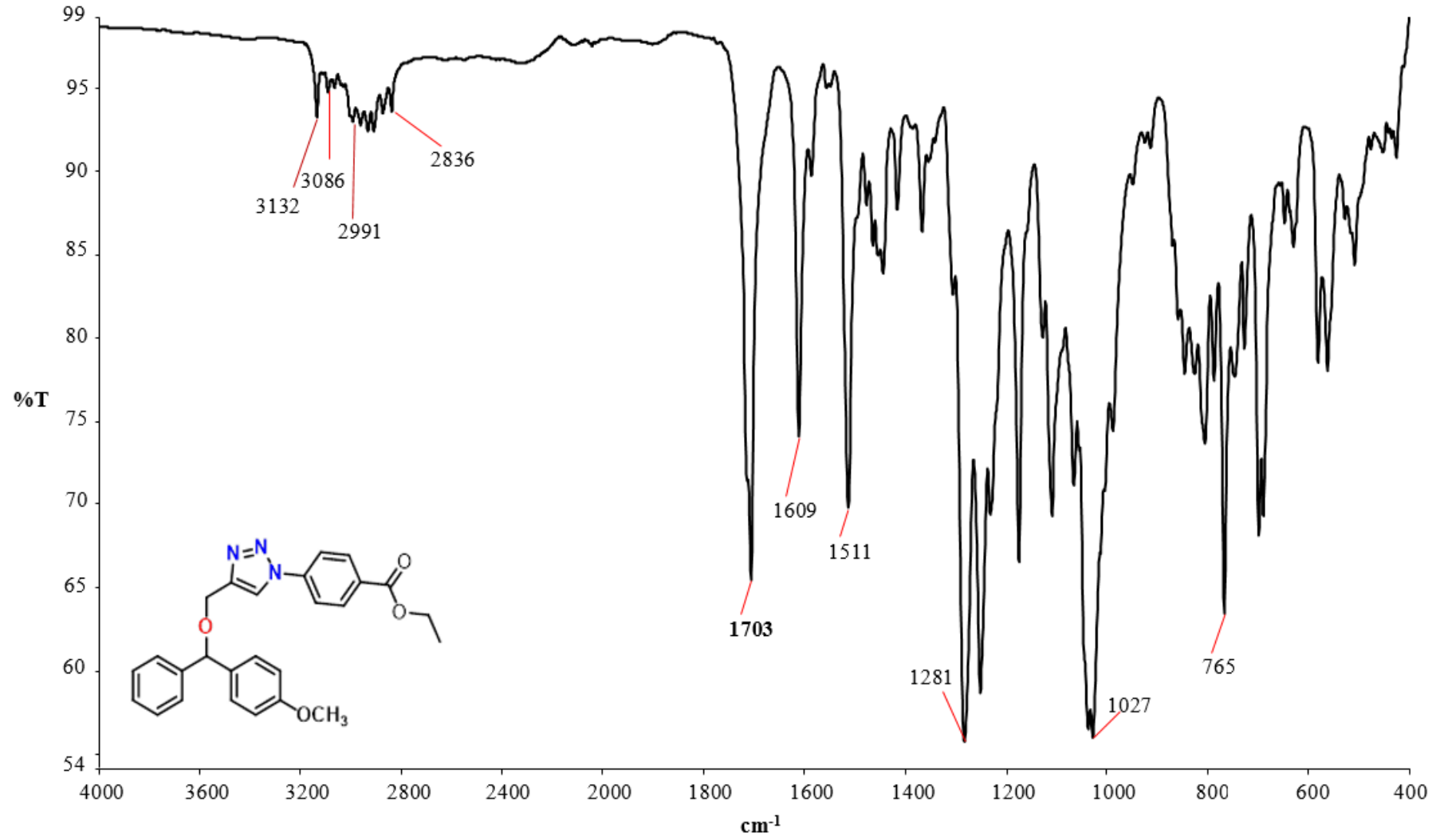
Ek Şekil 26 7d bileşiği FT-IR spektrumu



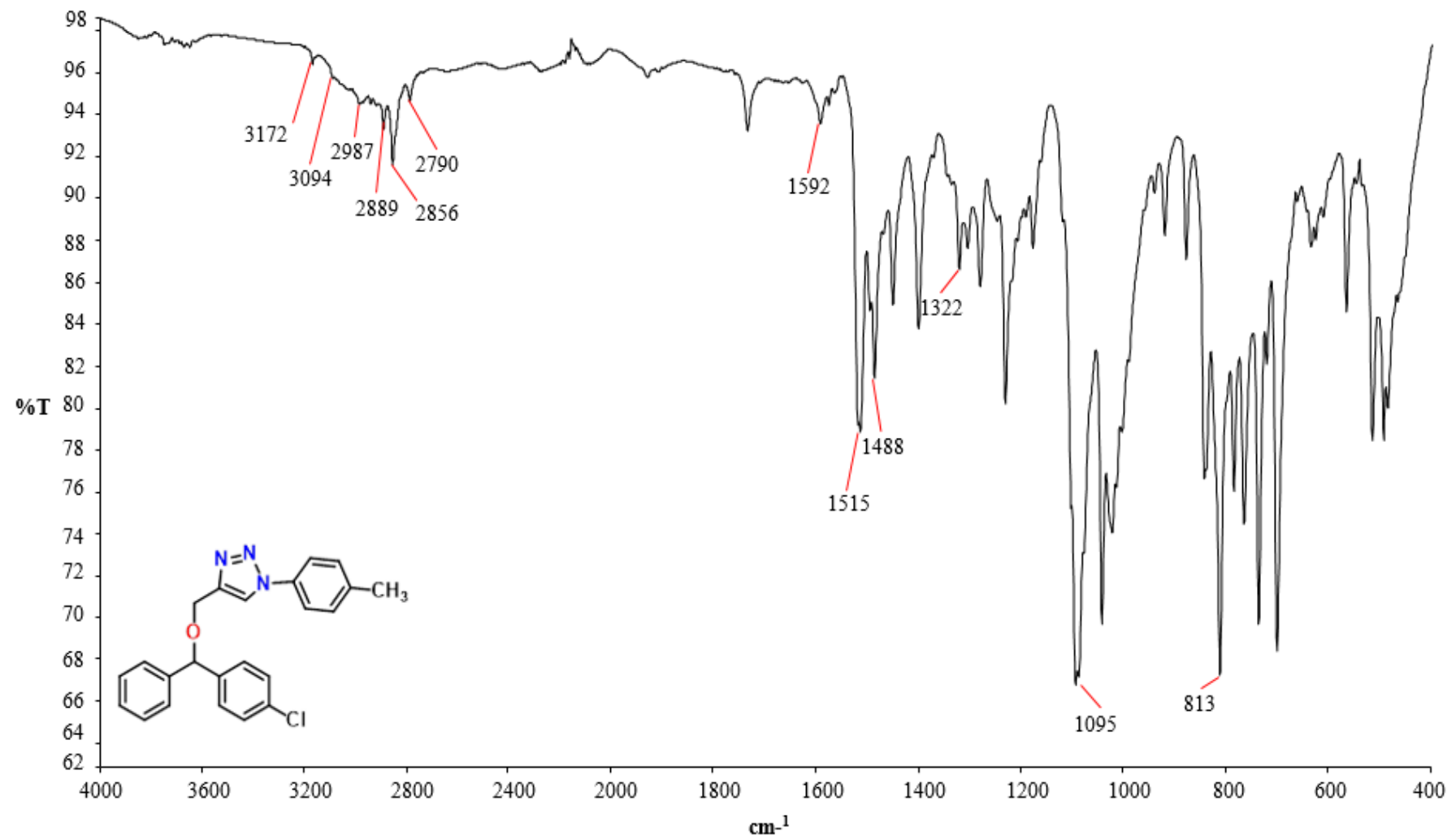
Ek Şekil 27 7e bileşiği FT-IR spektrumu



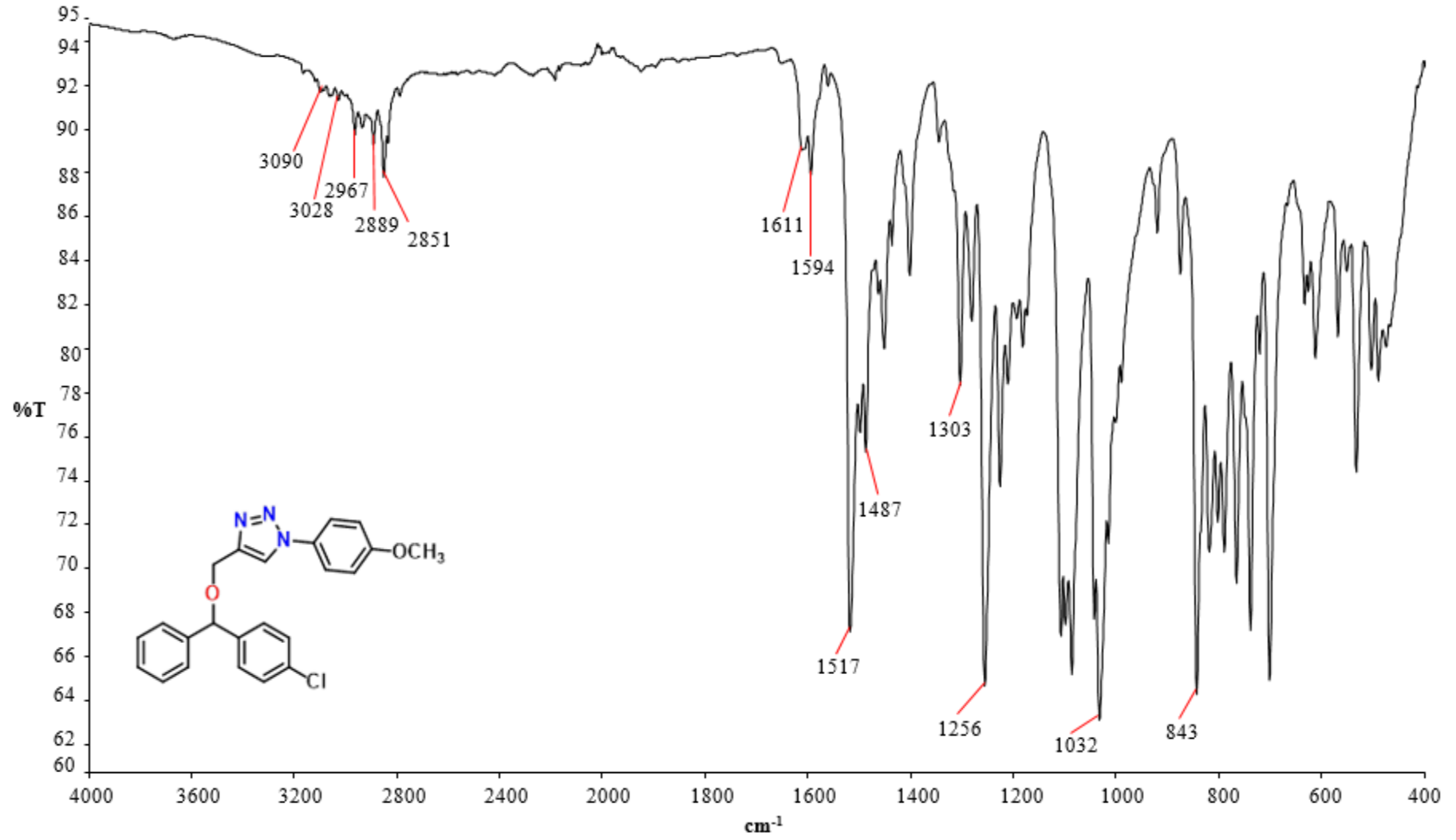
Ek Şekil 28 7f bileşiği FT-IR spektrumu



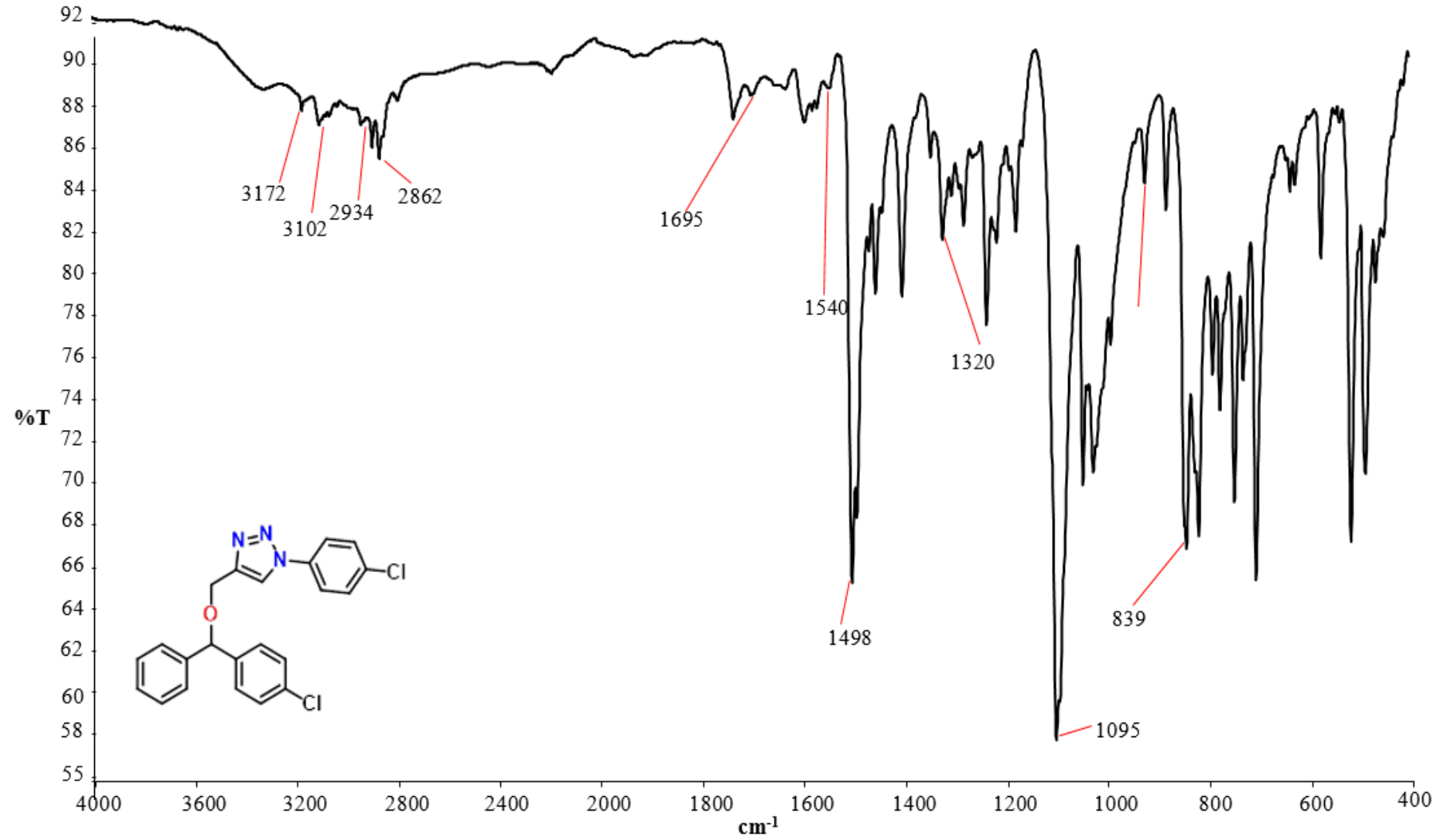
Ek Şekil 29 7g bileşiği FT-IR spektrumu



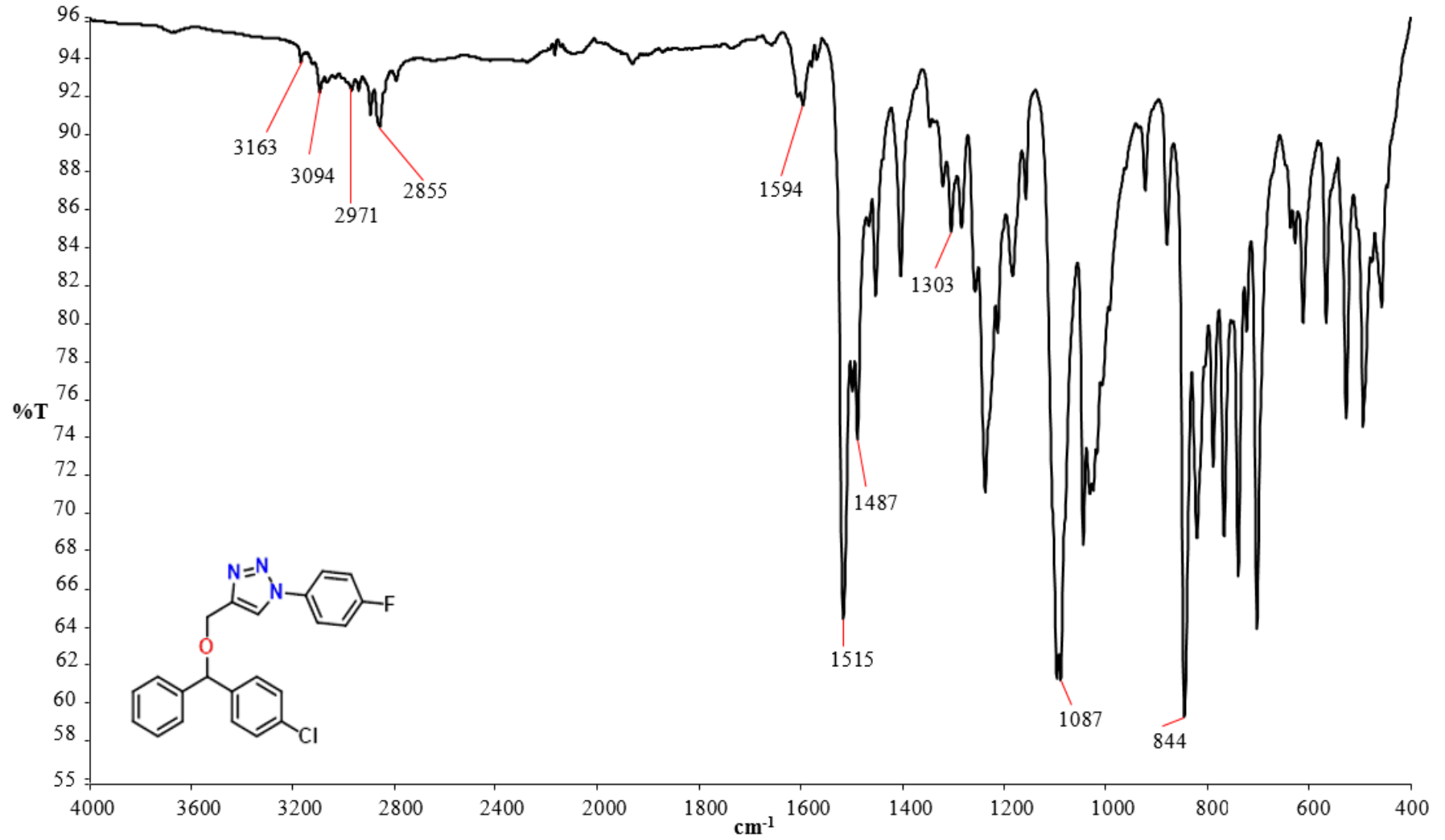
Ek Şekil 30 8a bileşiği FT-IR spektrumu



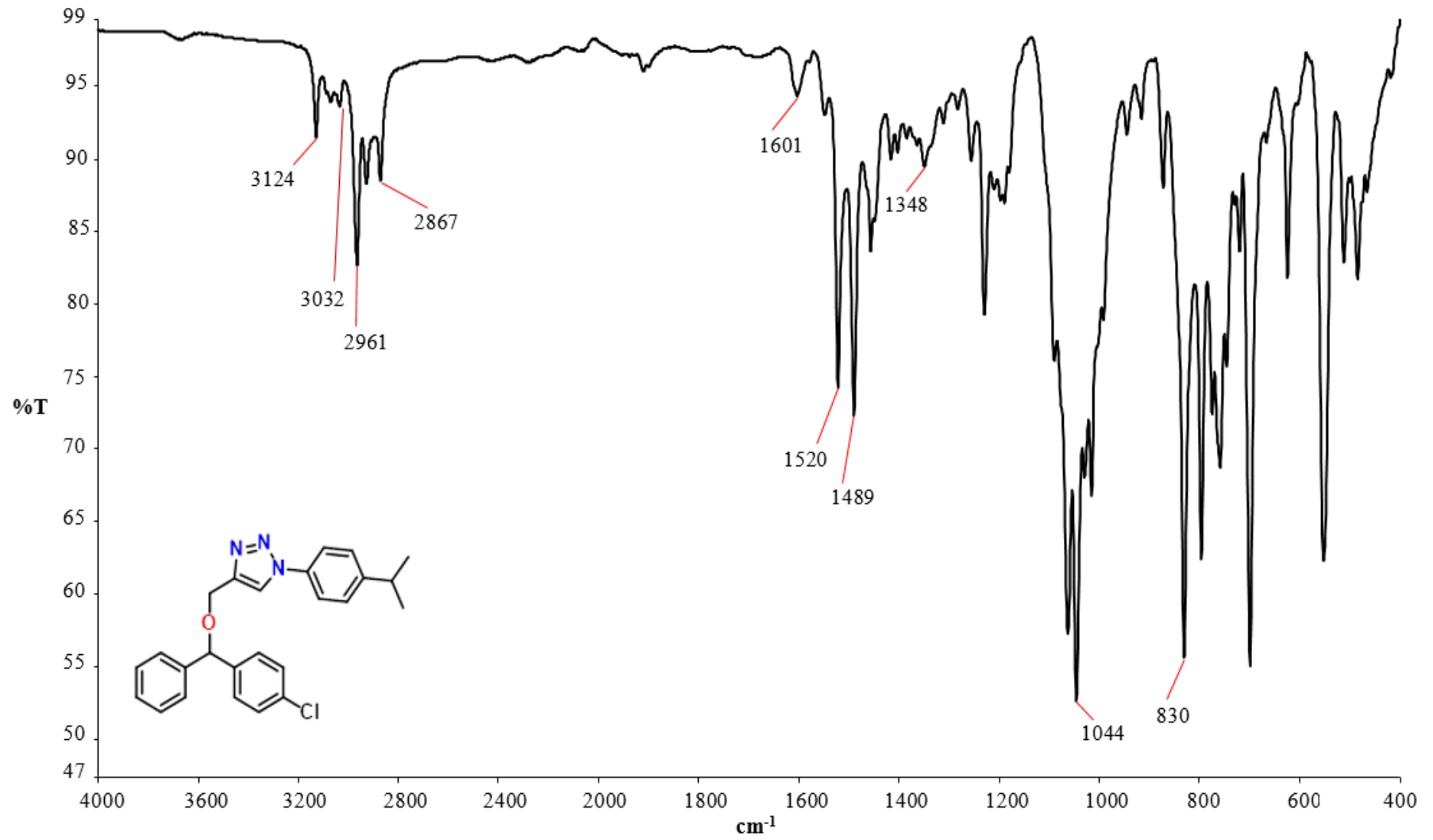
Ek Şekil 31 8b bileşiği FT-IR spektrumu



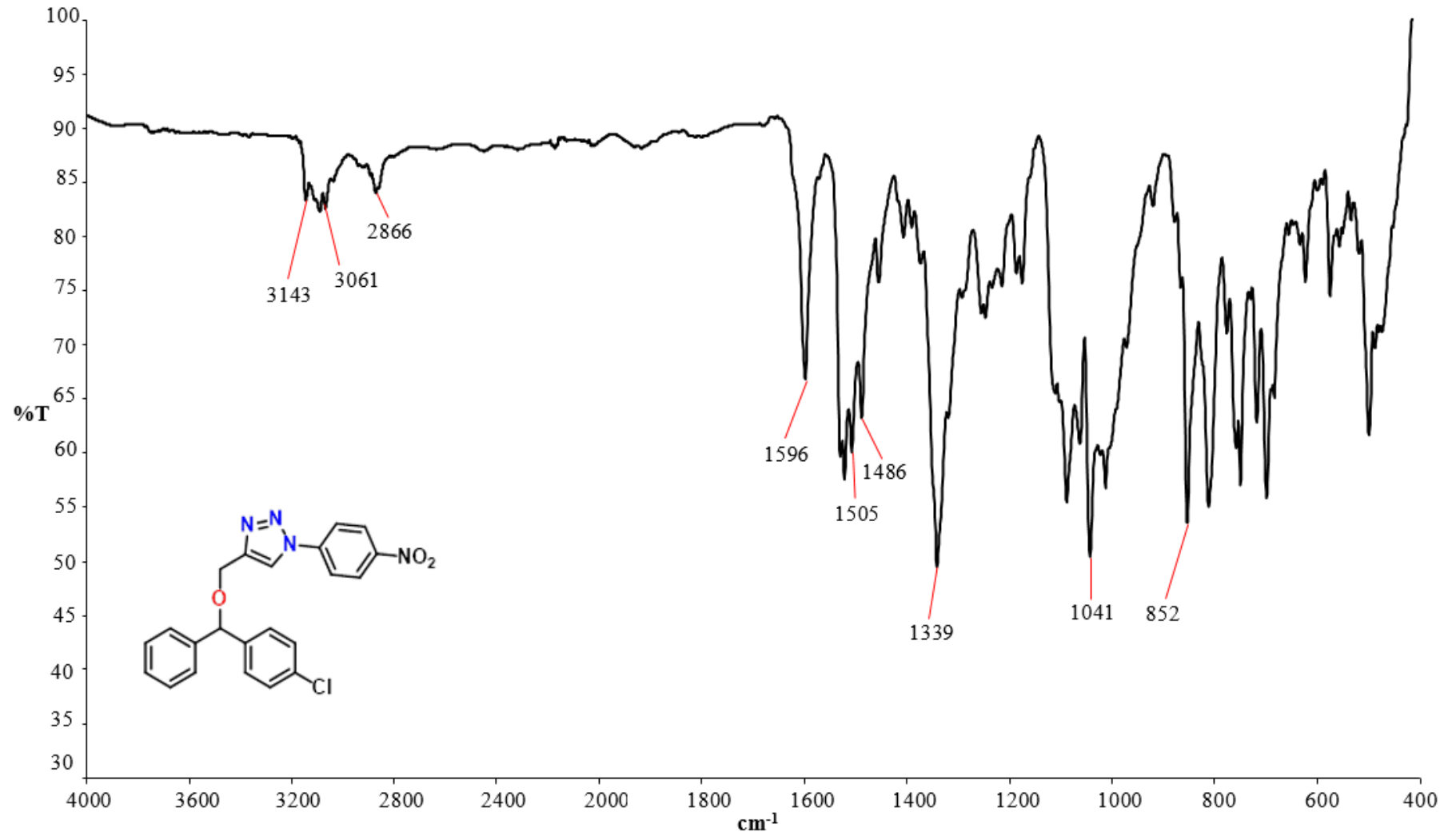
Ek Şekil 32 8c bileşiği FT-IR spektrumu



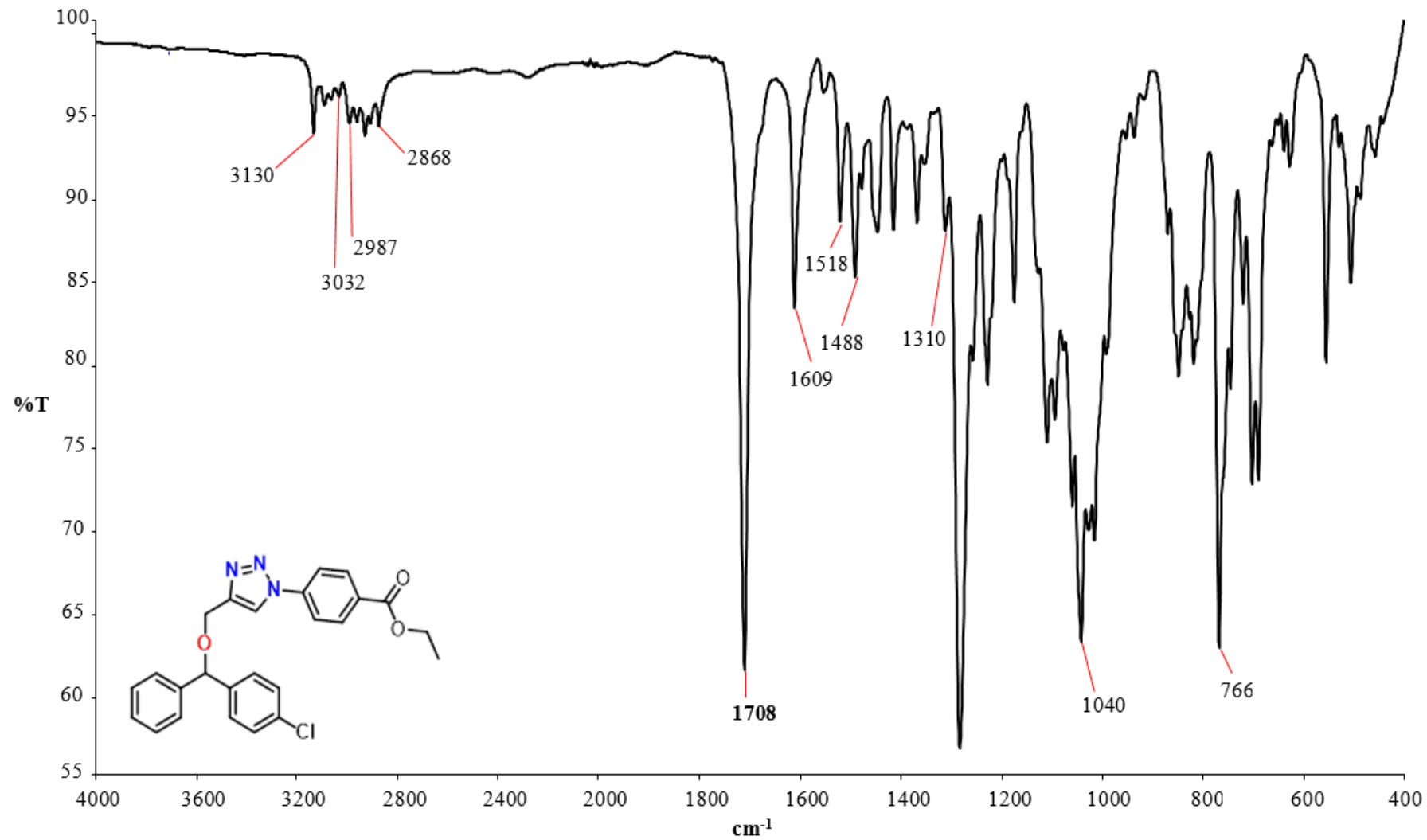
Ek Şekil 33 8d bileşiği FT-IR spektrumu



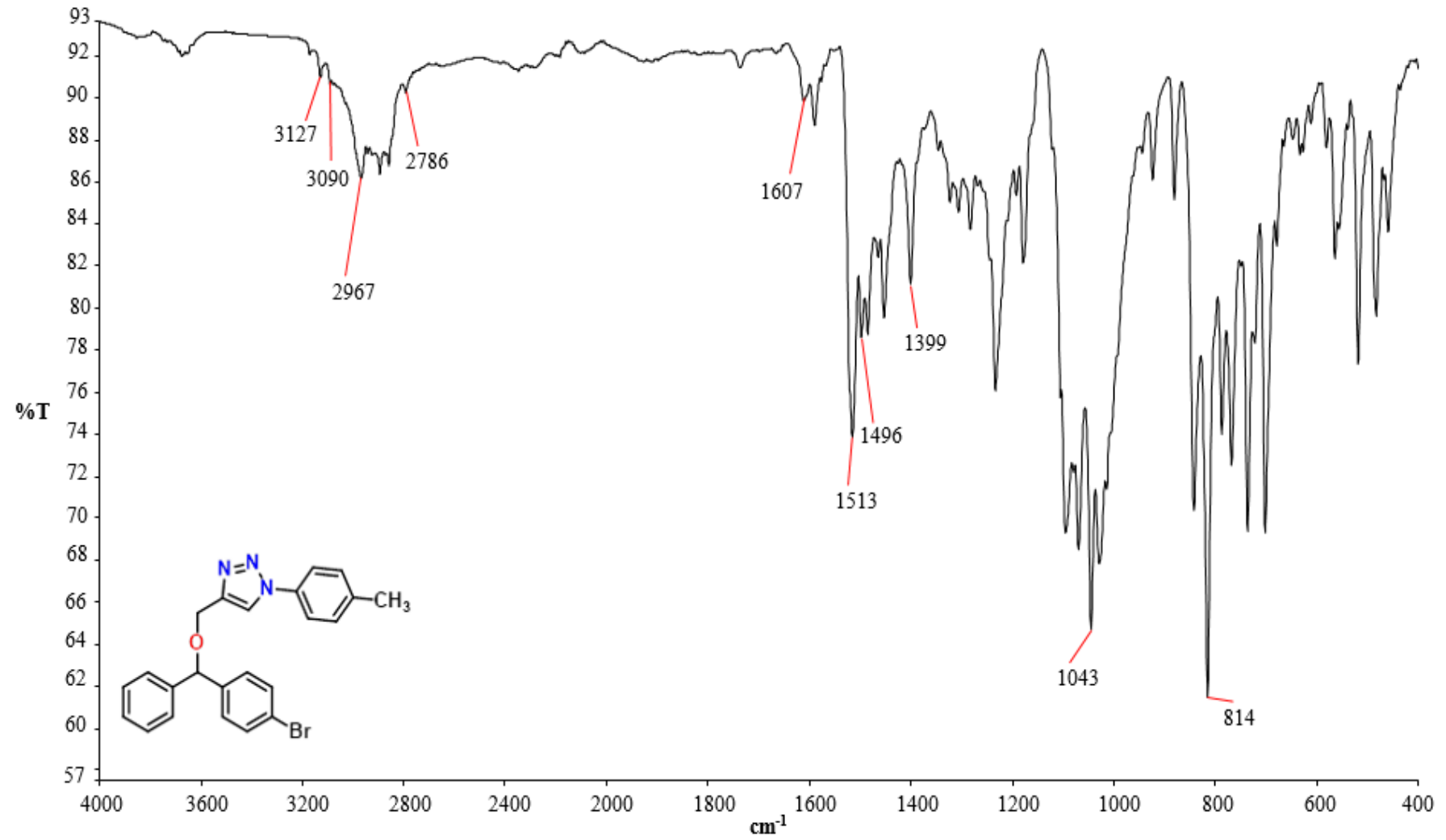
Ek Şekil 34 8e bileşiği FT-IR spektrumu



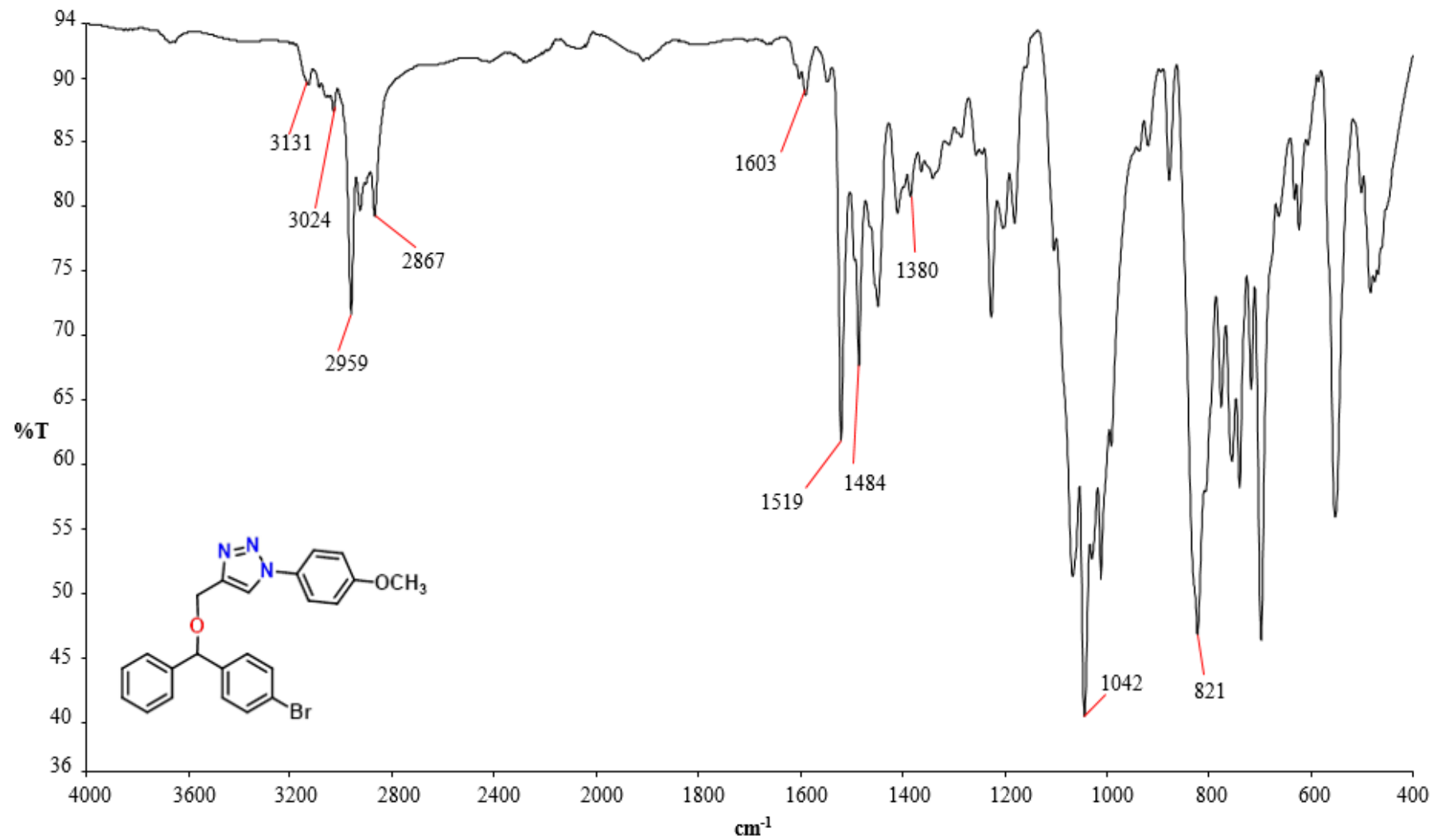
Ek Şekil 35 8f bileşiği FT-IR spektrumu



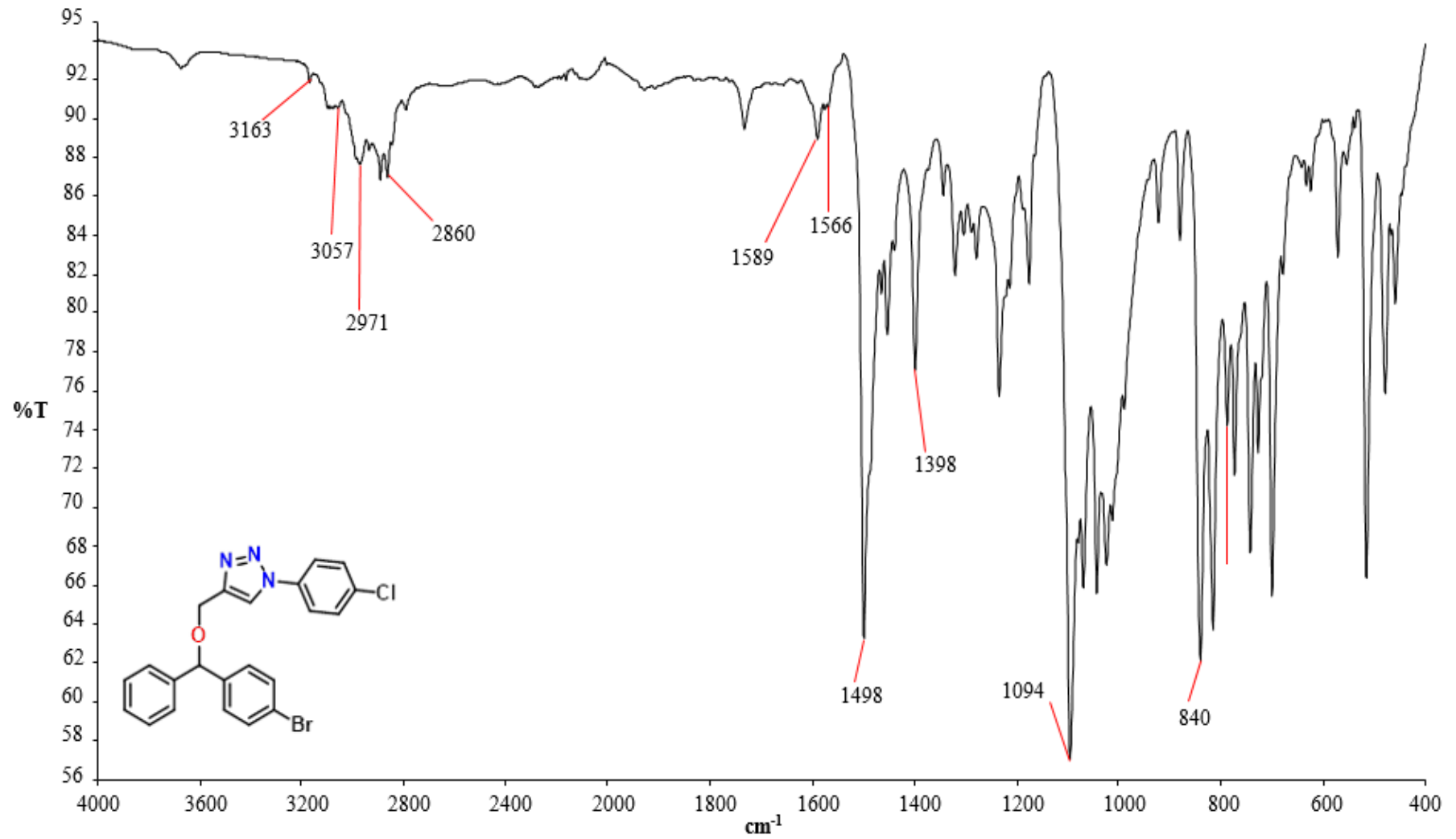
Ek Şekil 36 8g bileşiği FT-IR spektrumu



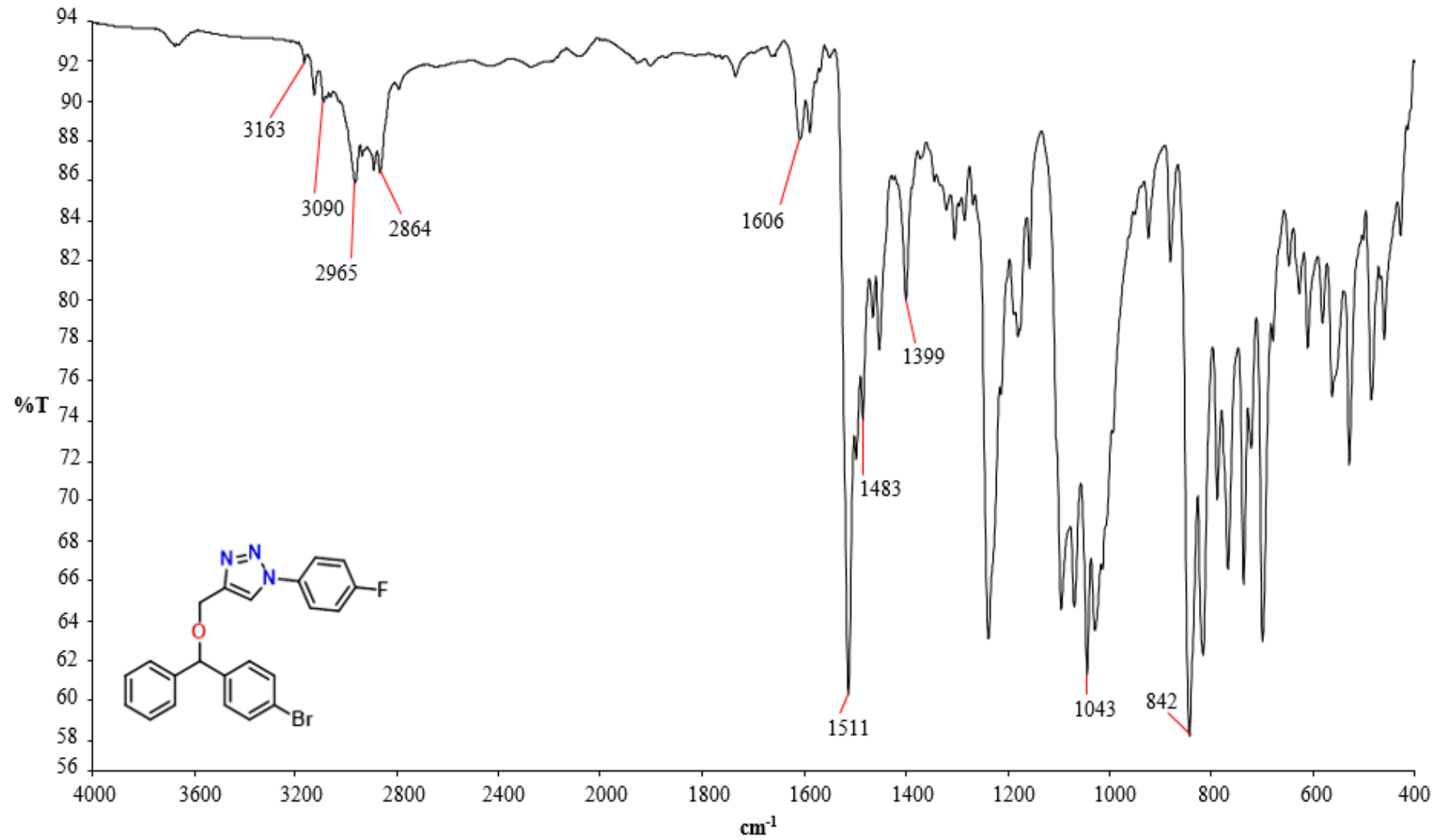
Ek Şekil 37 9a bileşiği FT-IR spektrumu



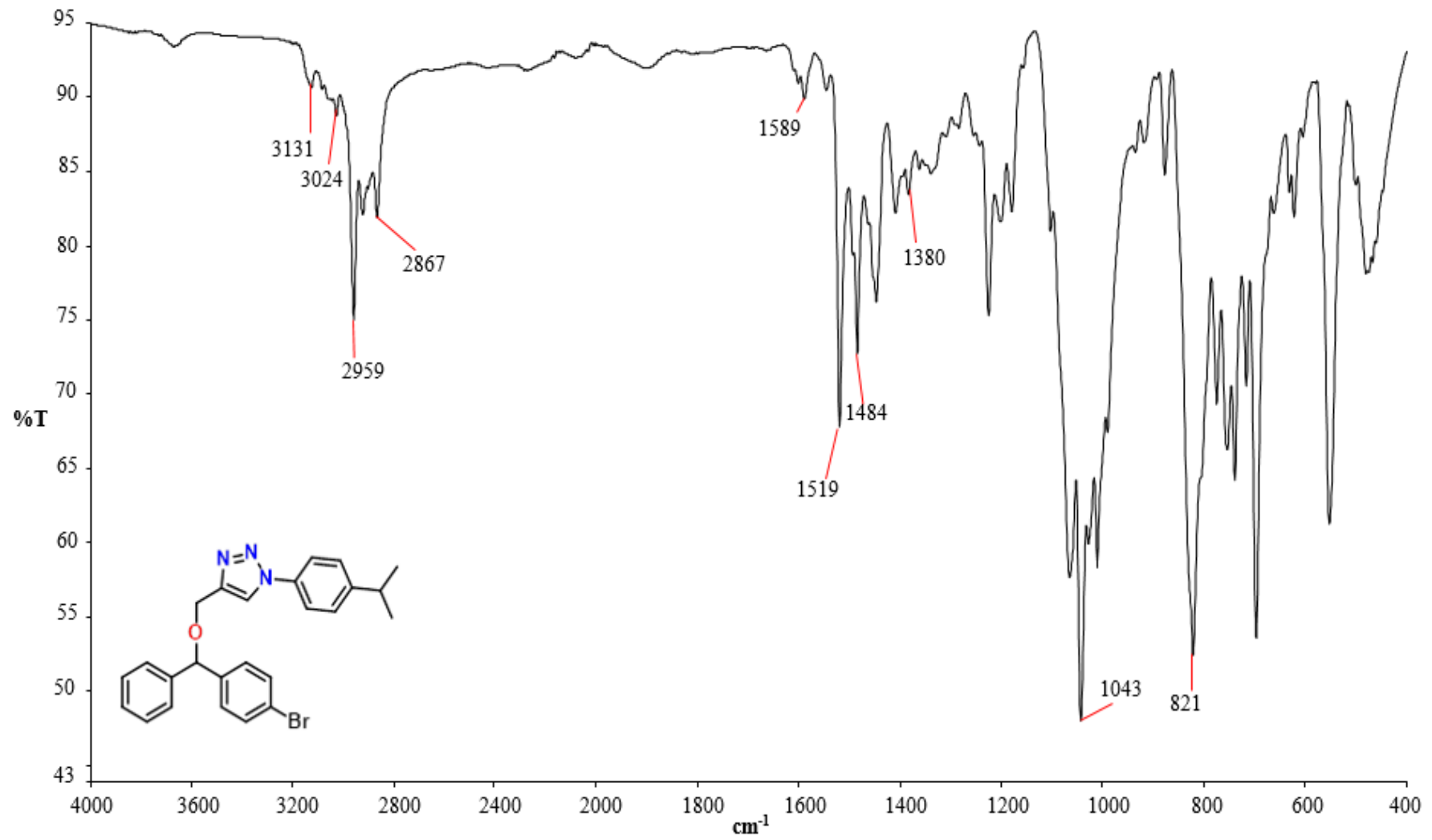
Ek Şekil 38 9b bileşiği FT-IR spektrumu



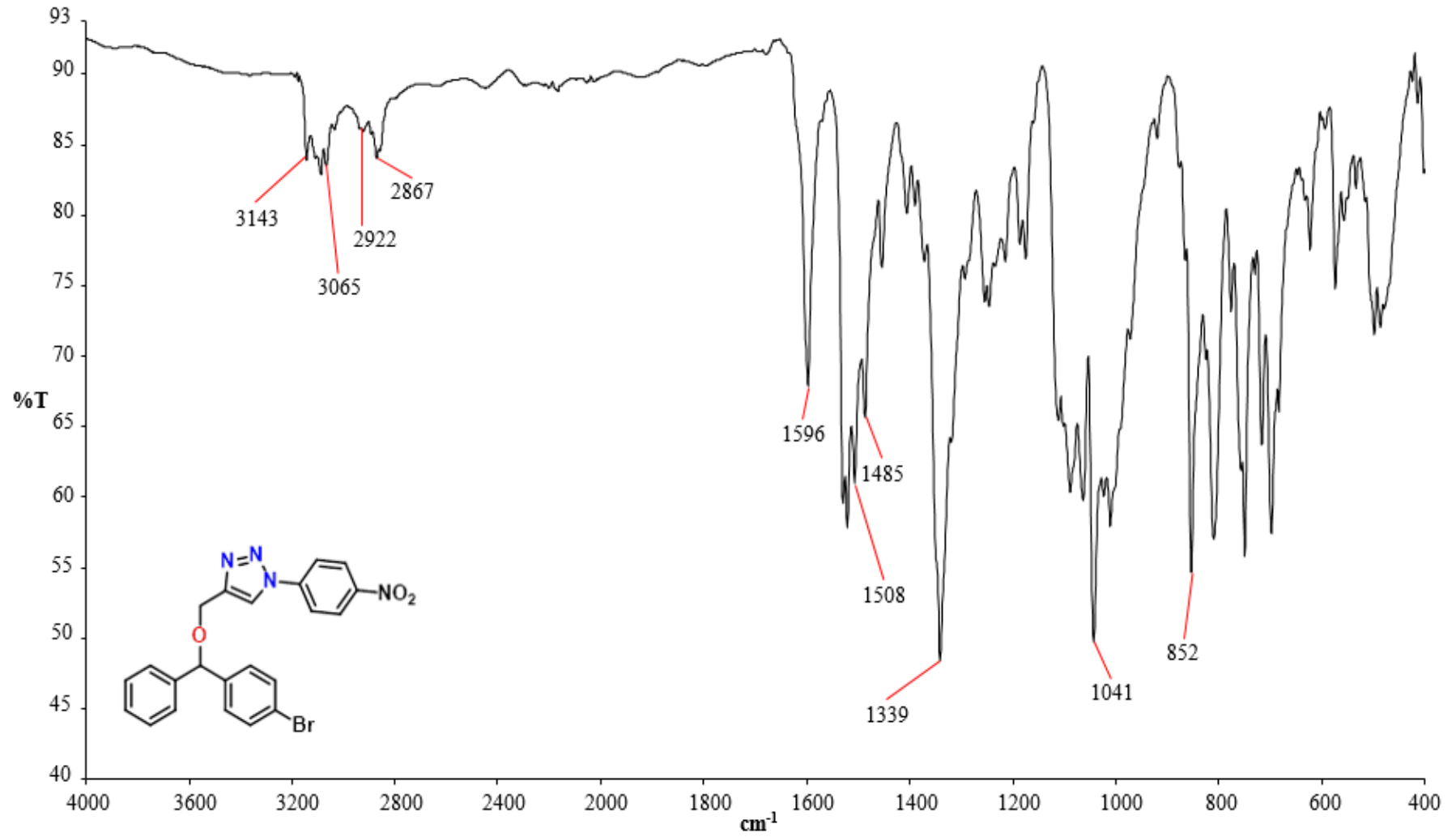
Ek Şekil 39 9c bileşiği FT-IR spektrumu



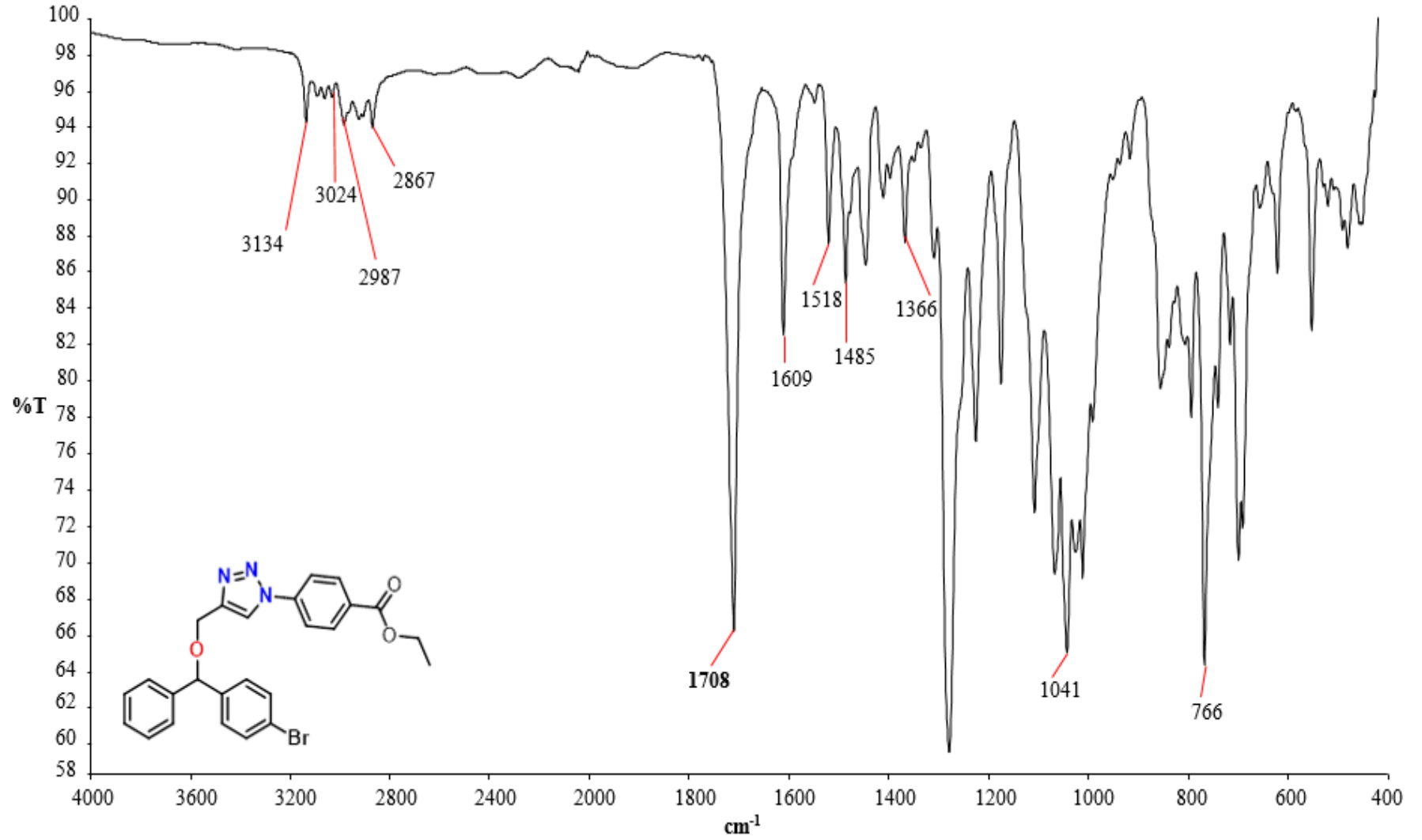
Ek Şekil 40 9d bileşiği FT-IR spektrumu



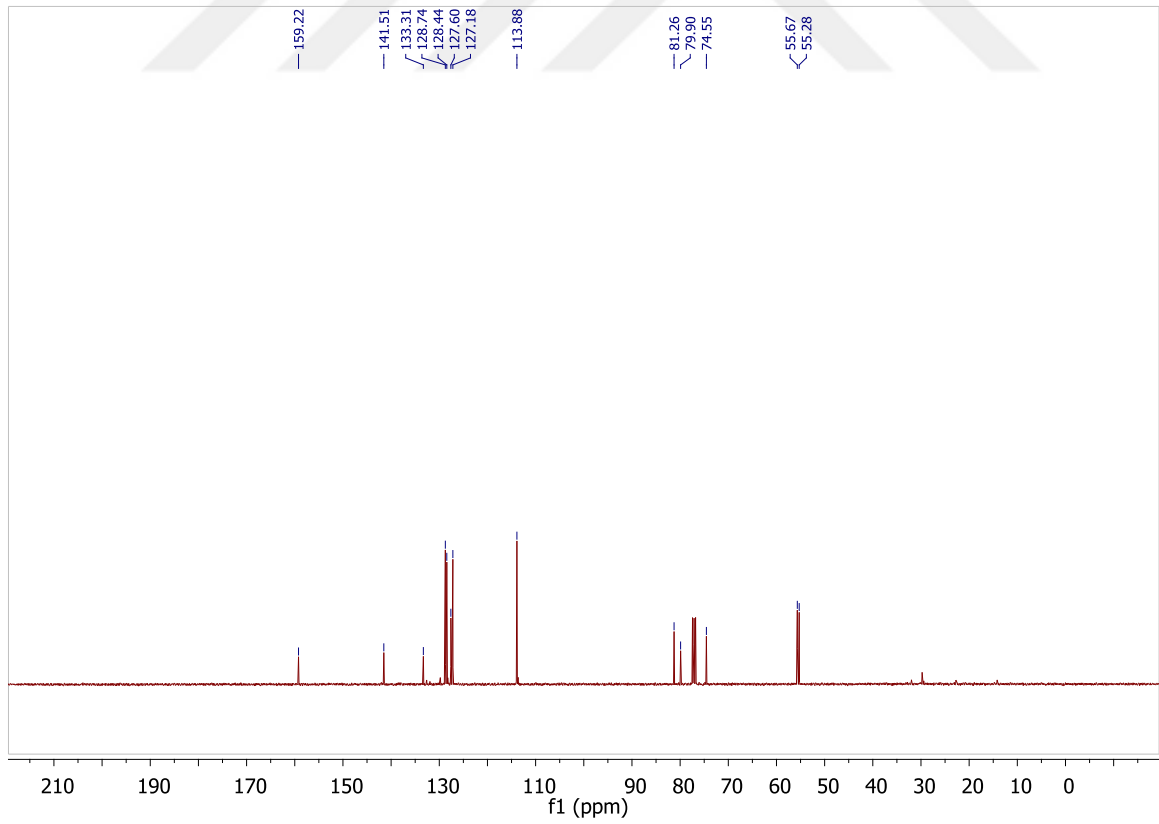
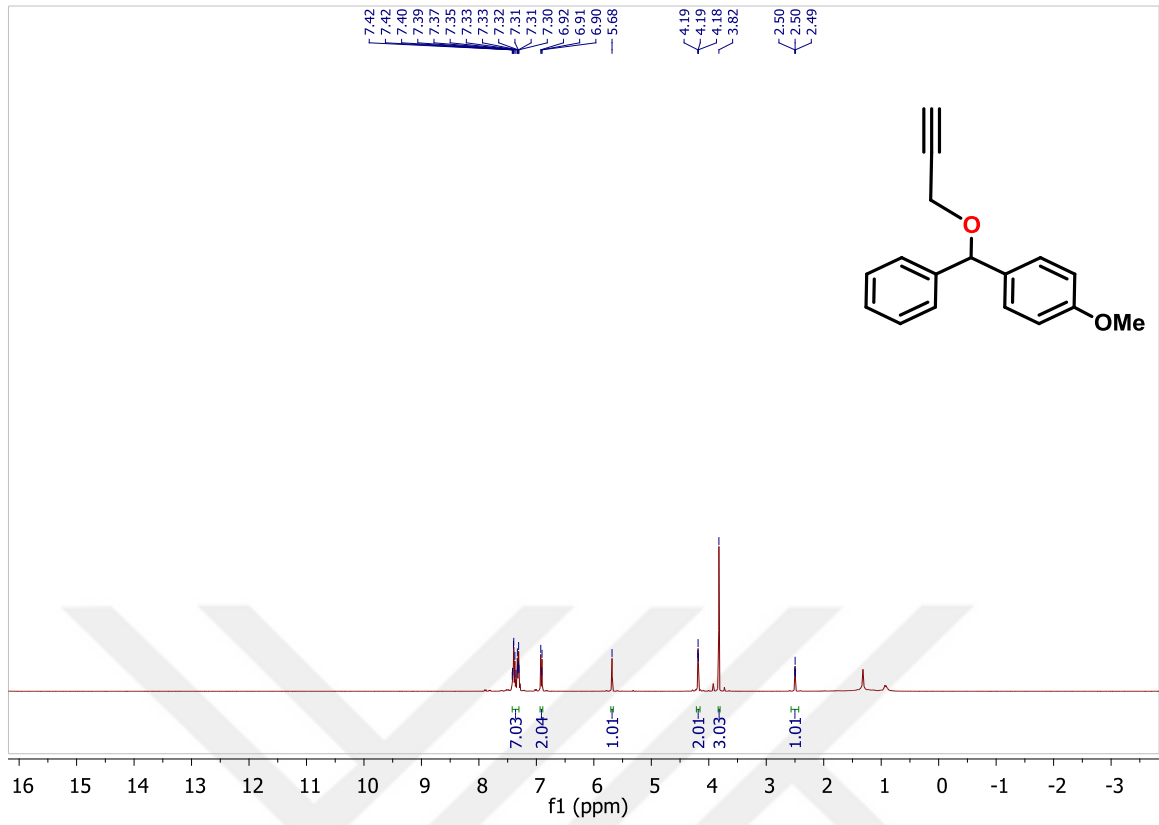
Ek Şekil 41 9e bileşiği FT-IR spektrumu



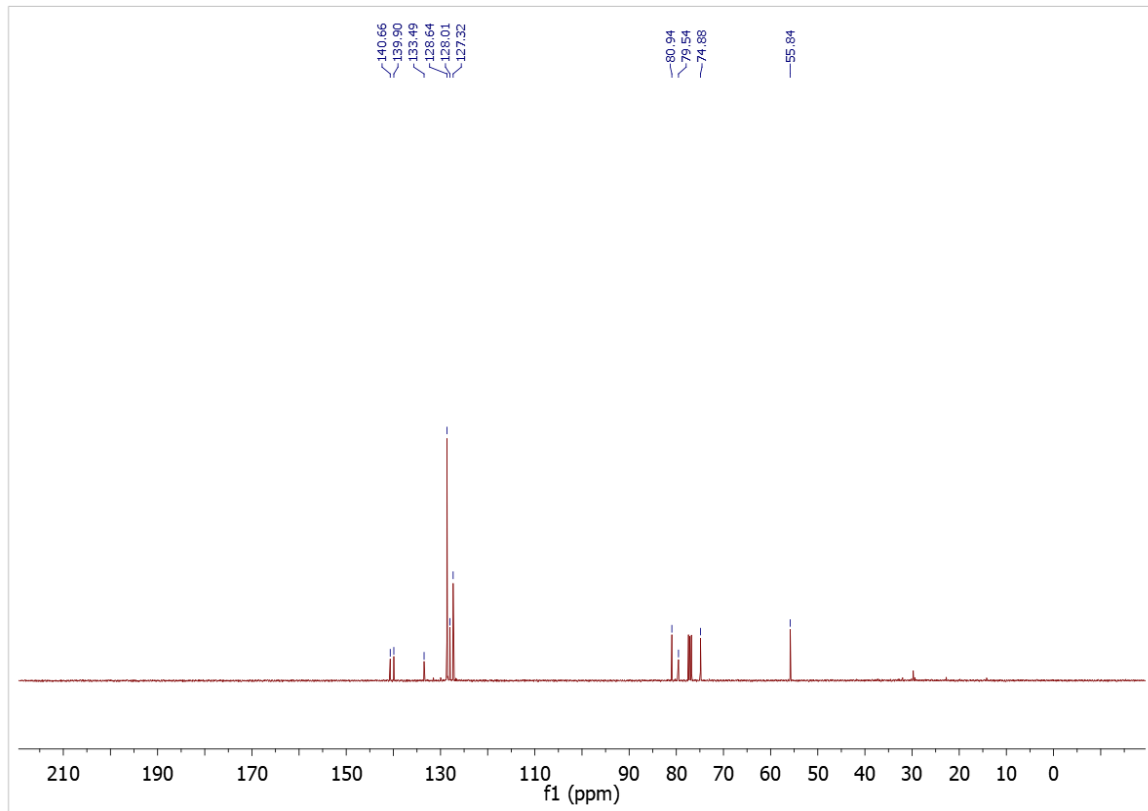
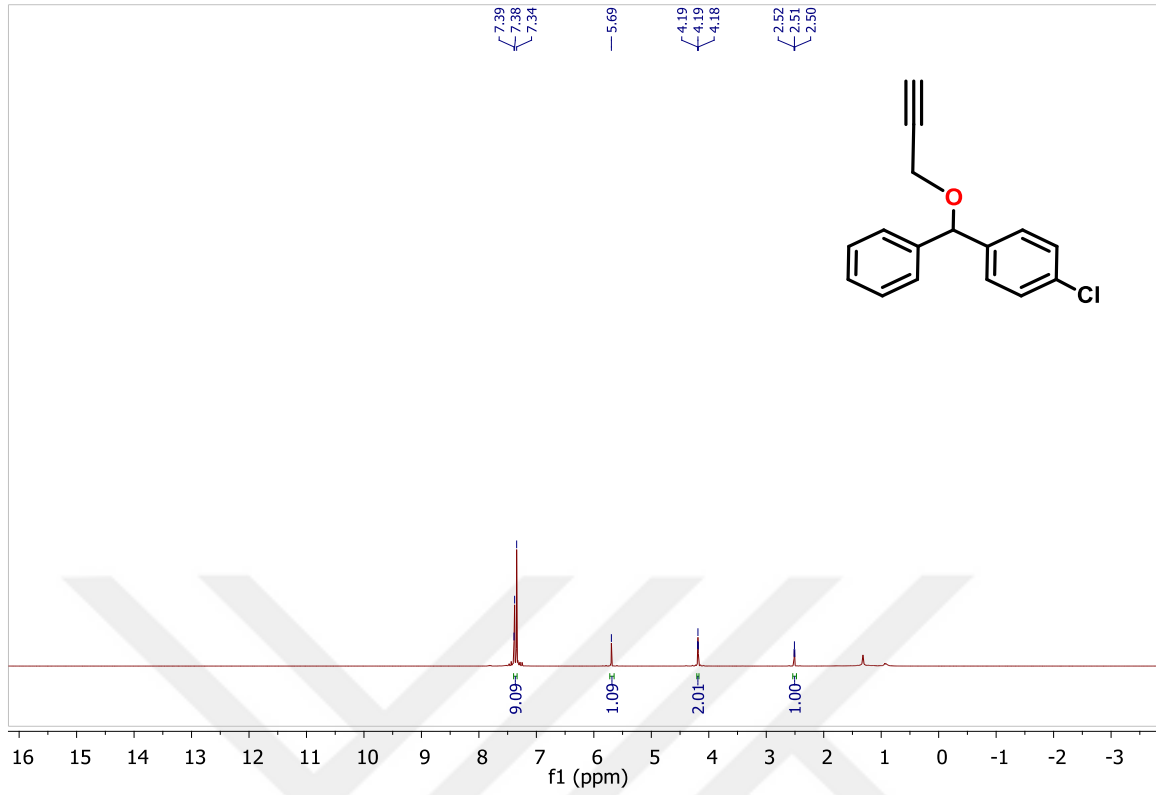
Ek Şekil 42 9f bileşiği FT-IR spektrumu



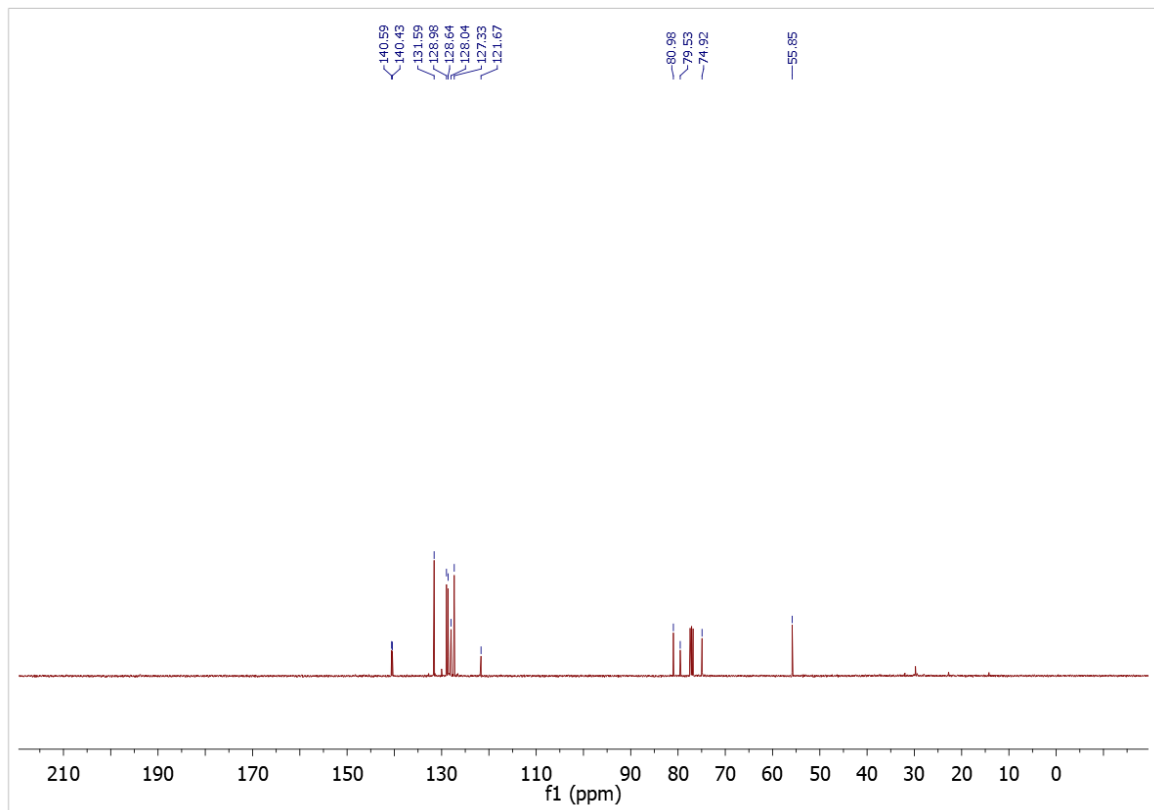
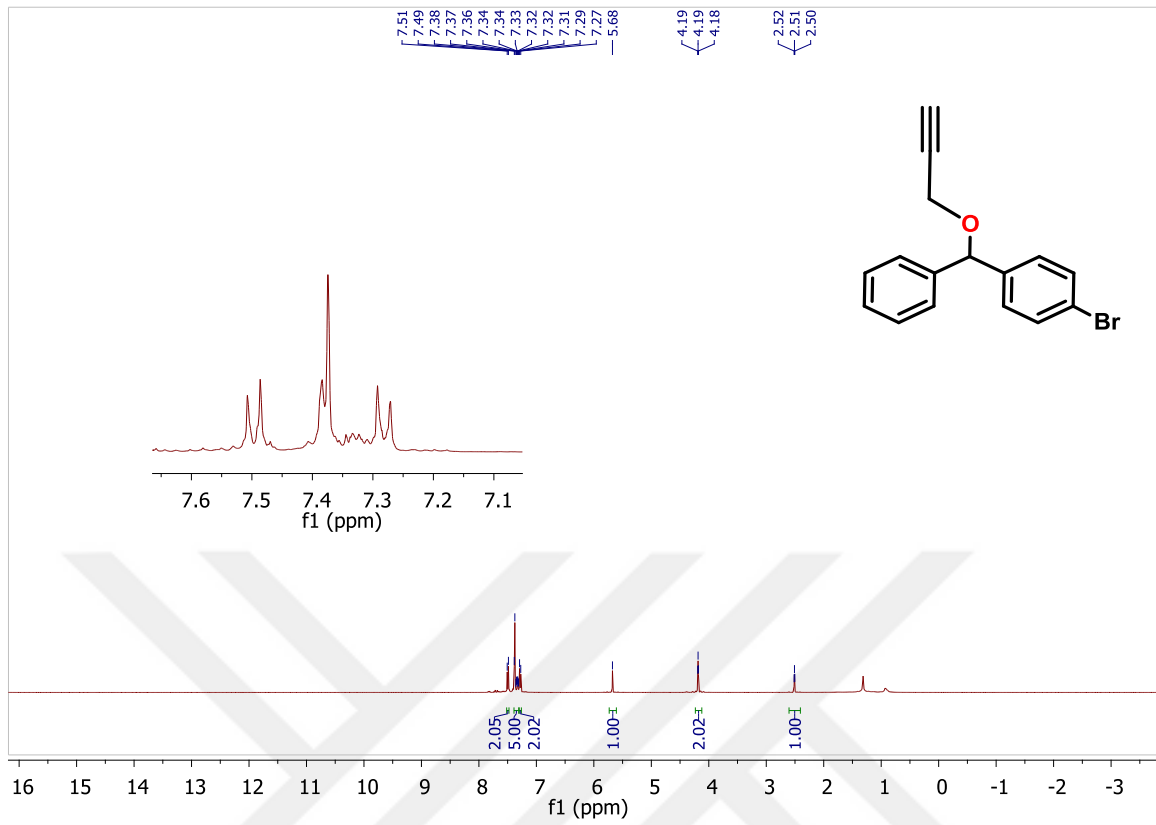
Ek Şekil 43 9g bileşiği FT-IR spektrumu



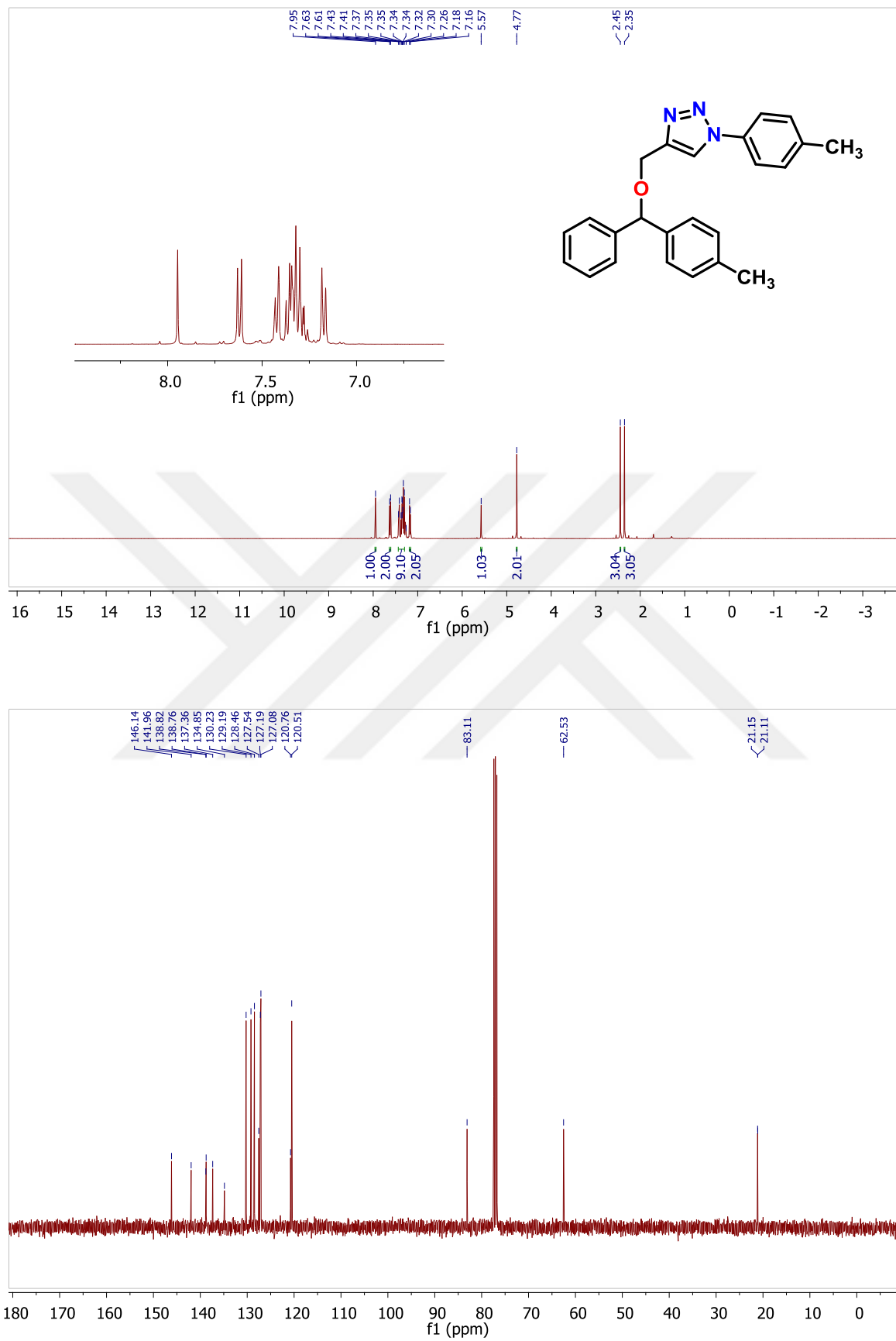
Ek Şekil 44 3b bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



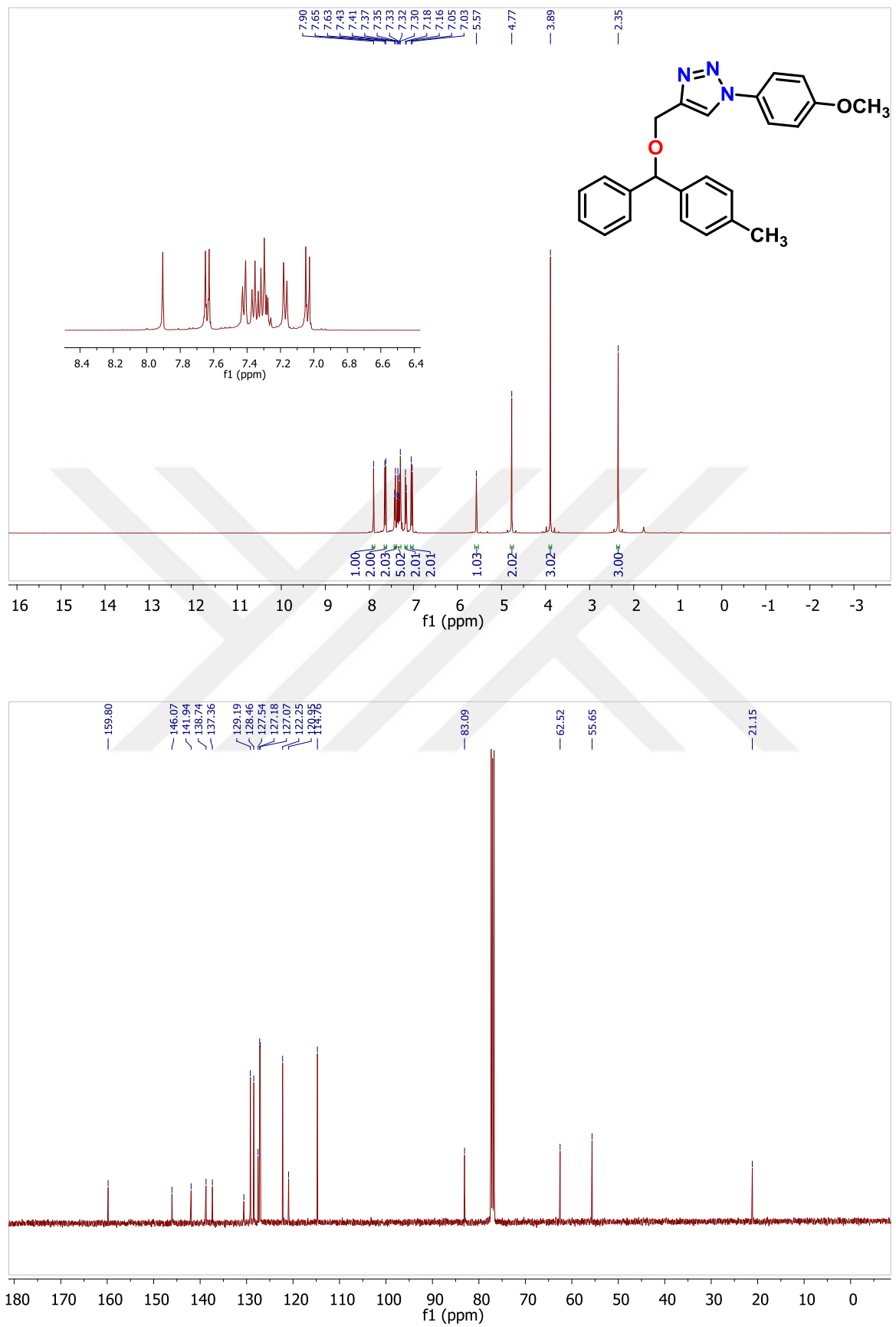
Ek Şekil 45 3c bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



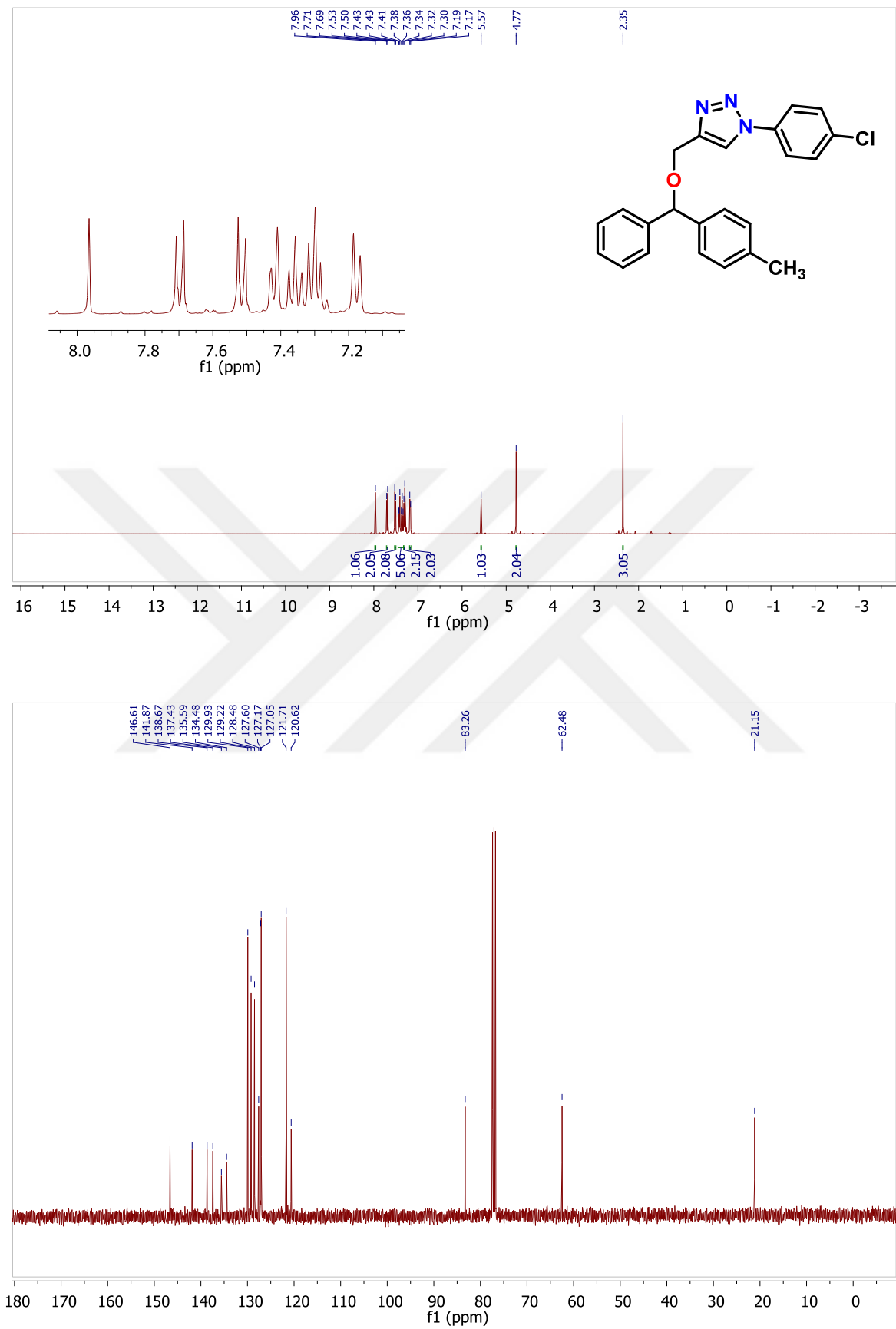
Ek Şekil 46 3d bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



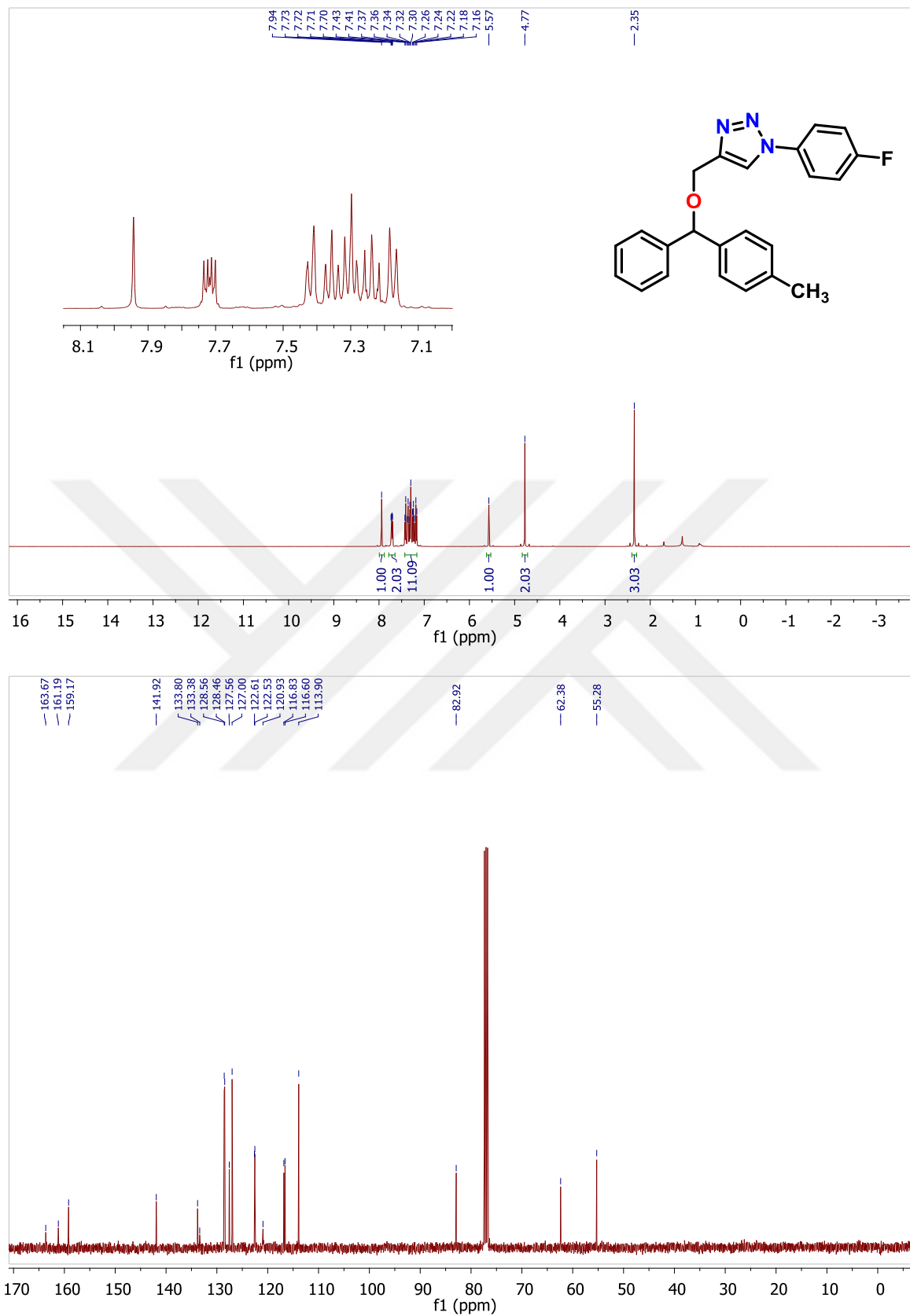
Ek Şekil 47 6a bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



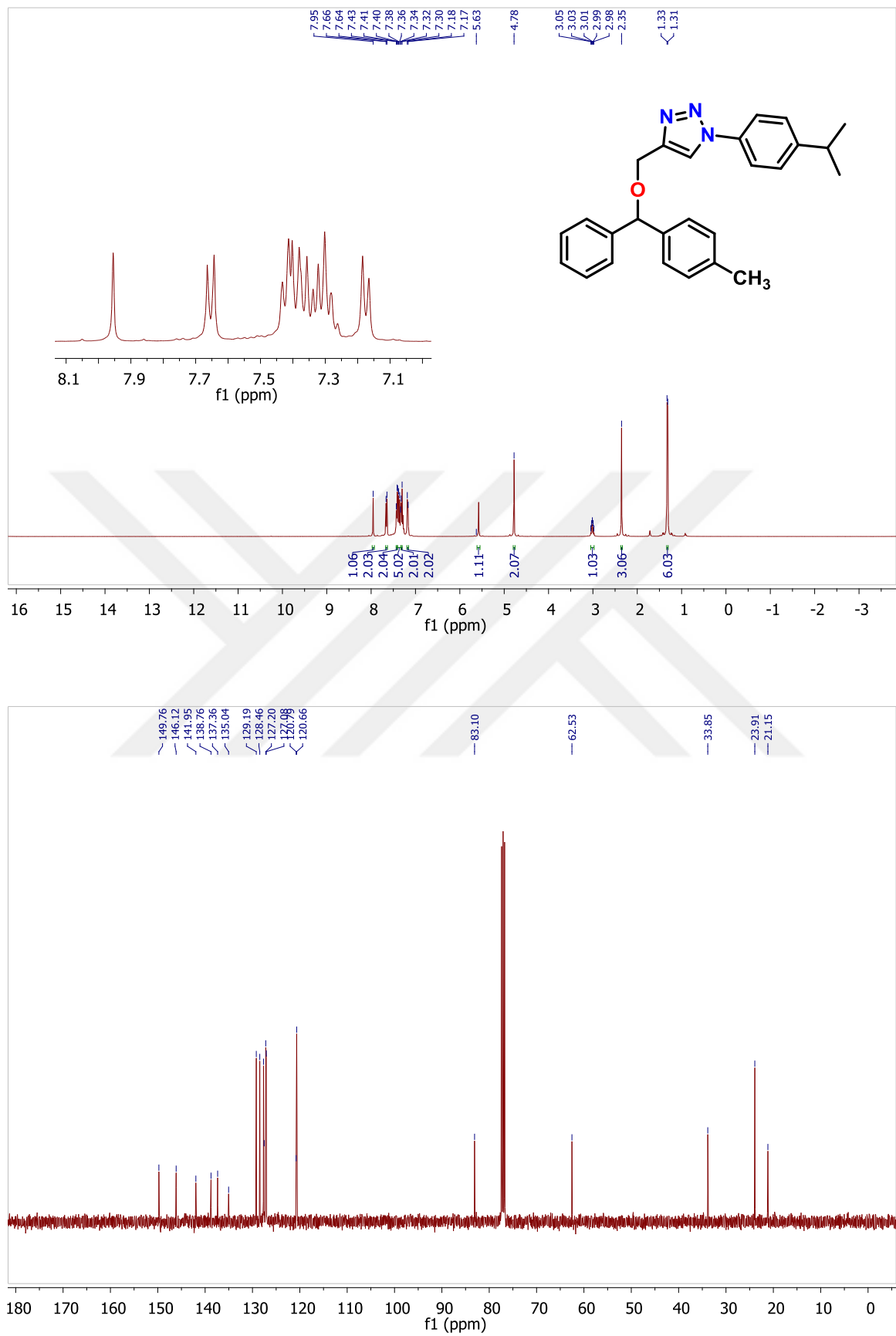
Ek Şekil 48 6b bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



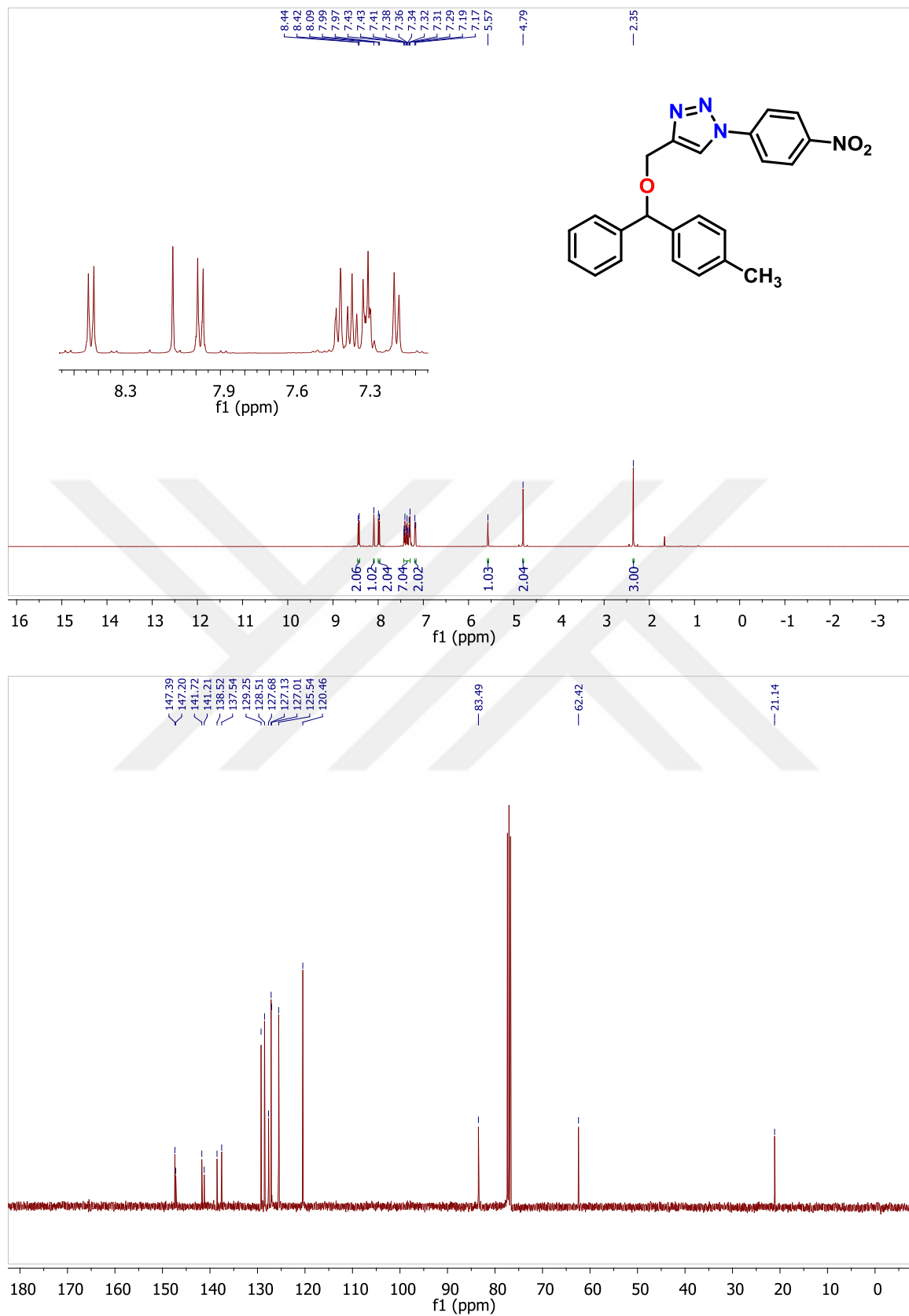
Ek Şekil 49 6c bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



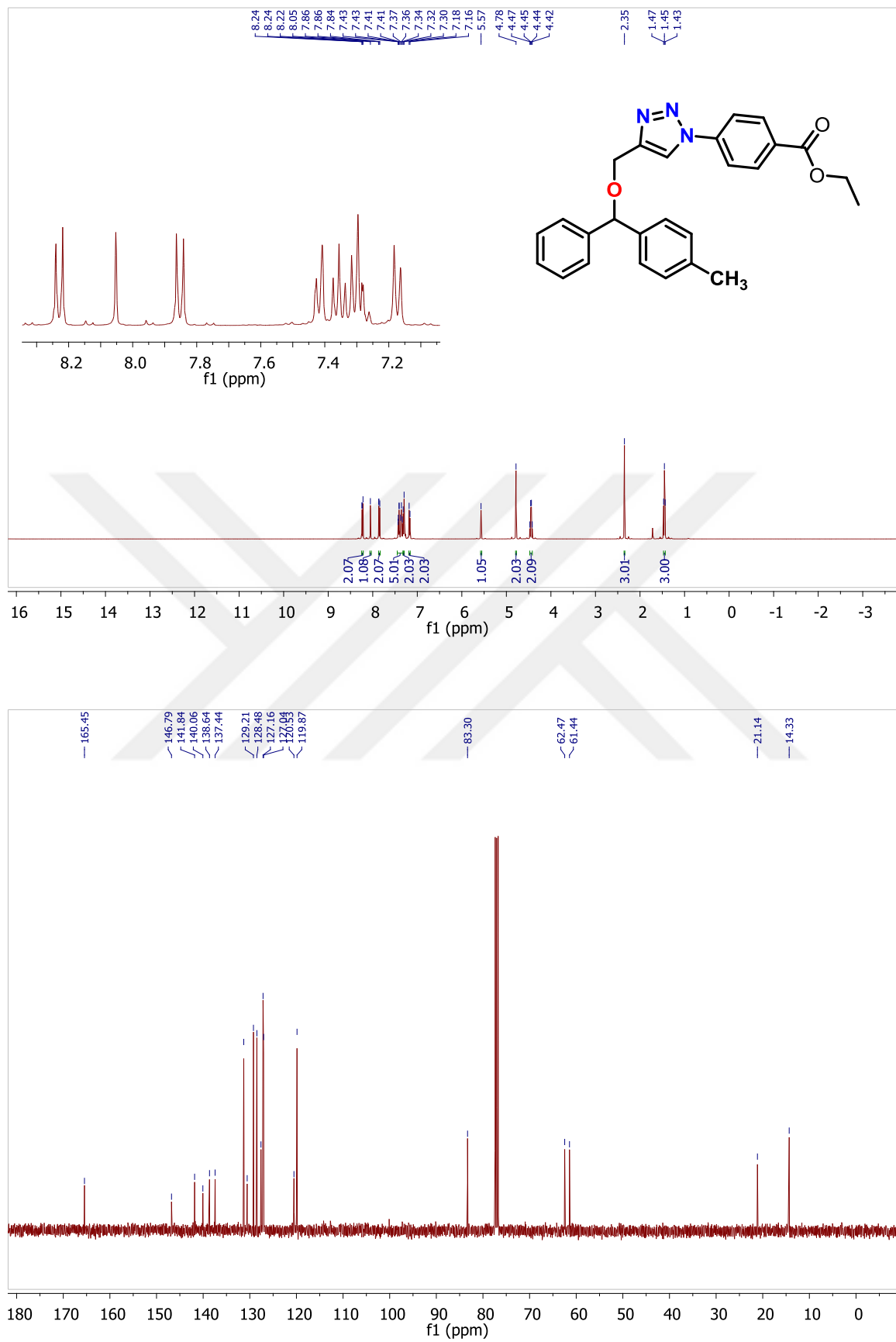
Ek Şekil 50 6d bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



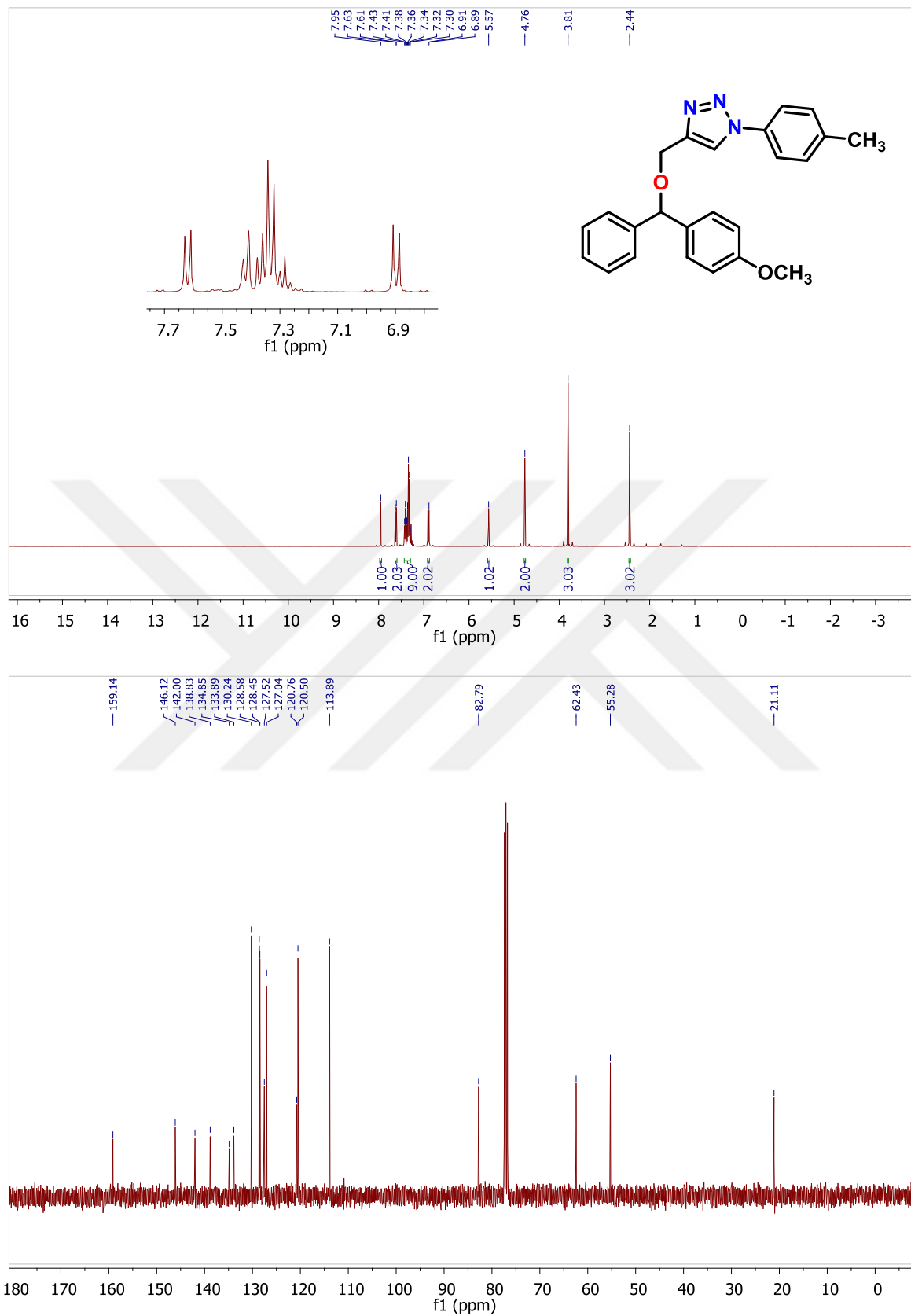
Ek Şekil 51 6e bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



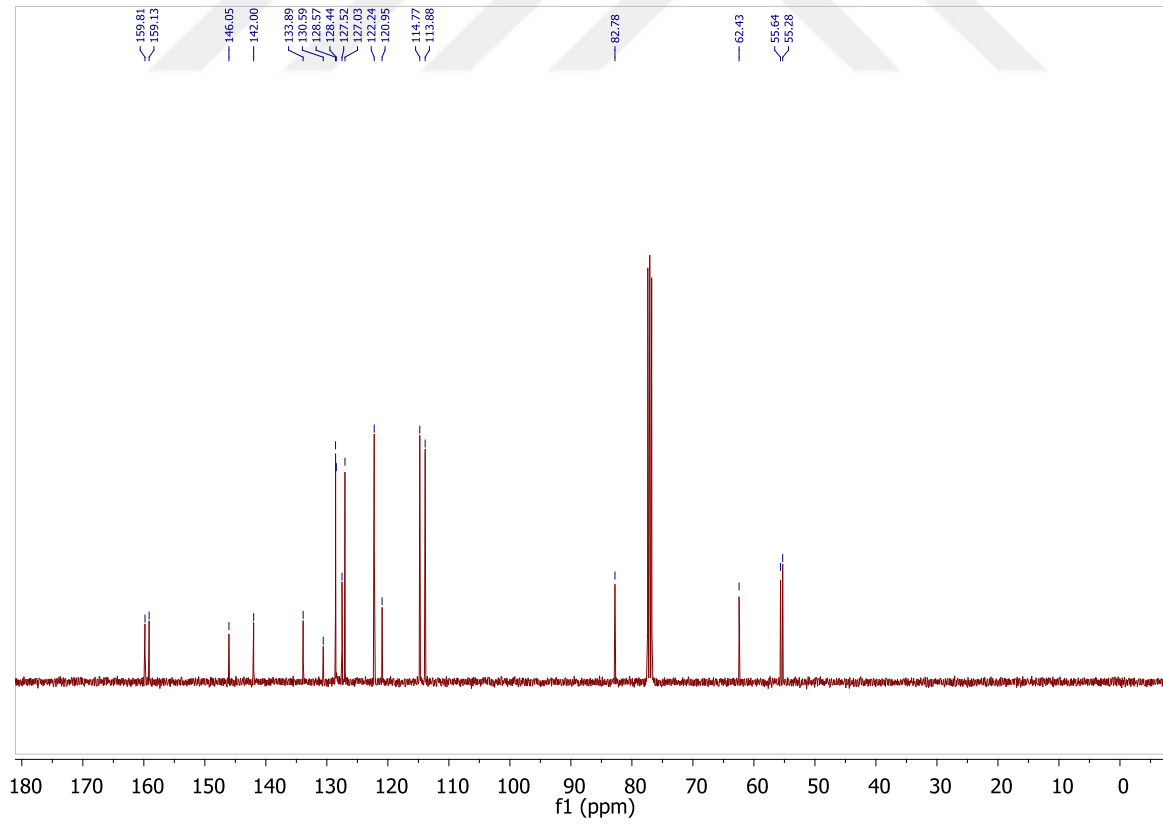
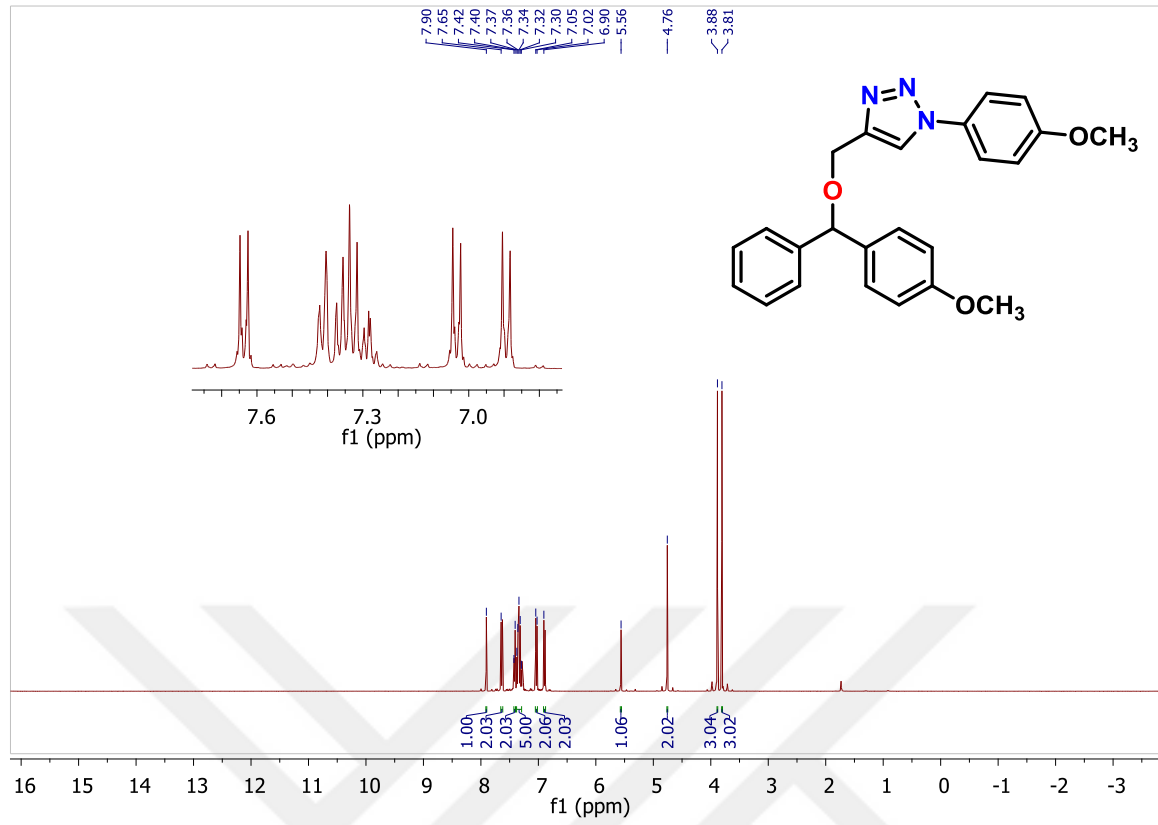
Ek Şekil 52 6f bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



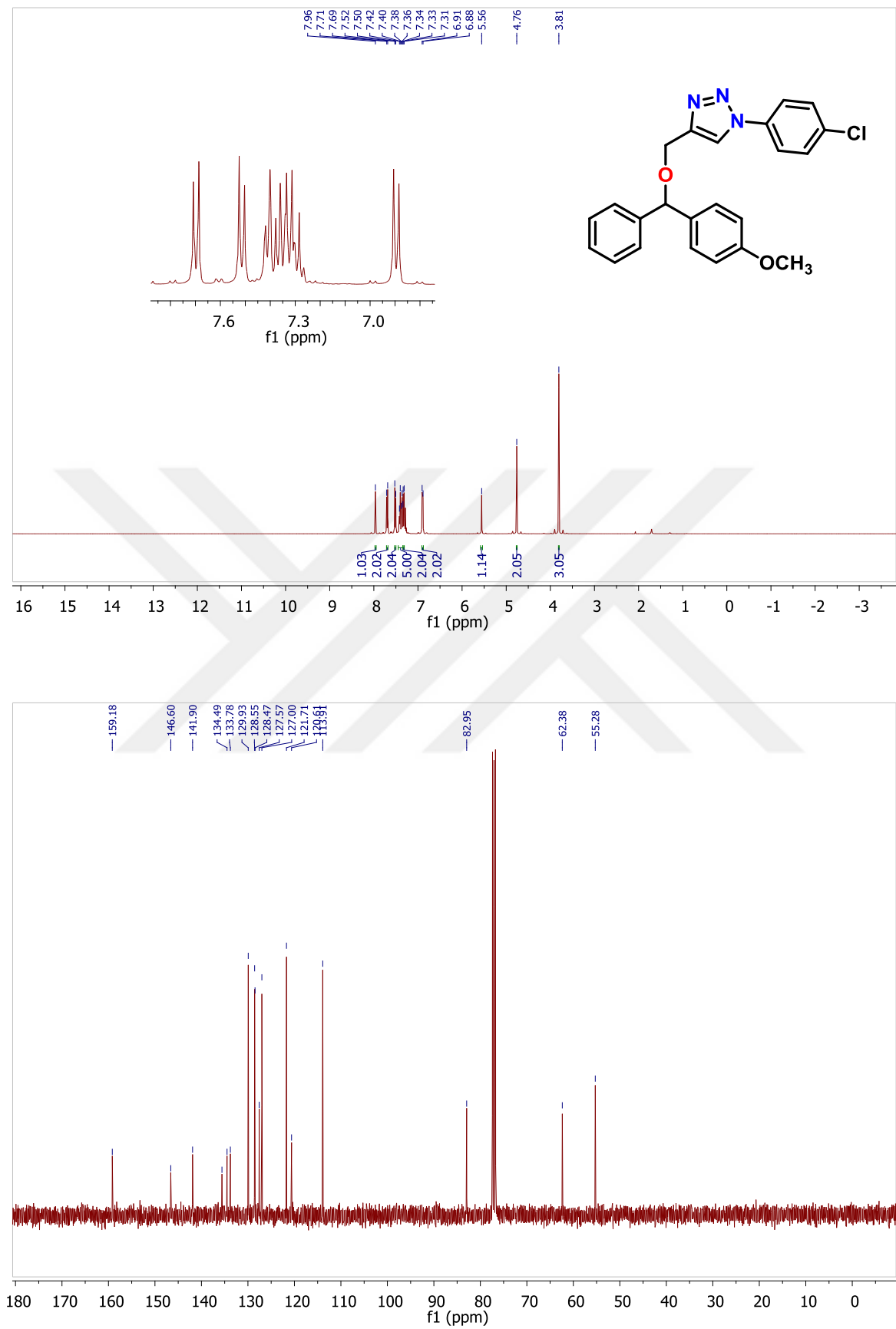
Ek Şekil 53 6g bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



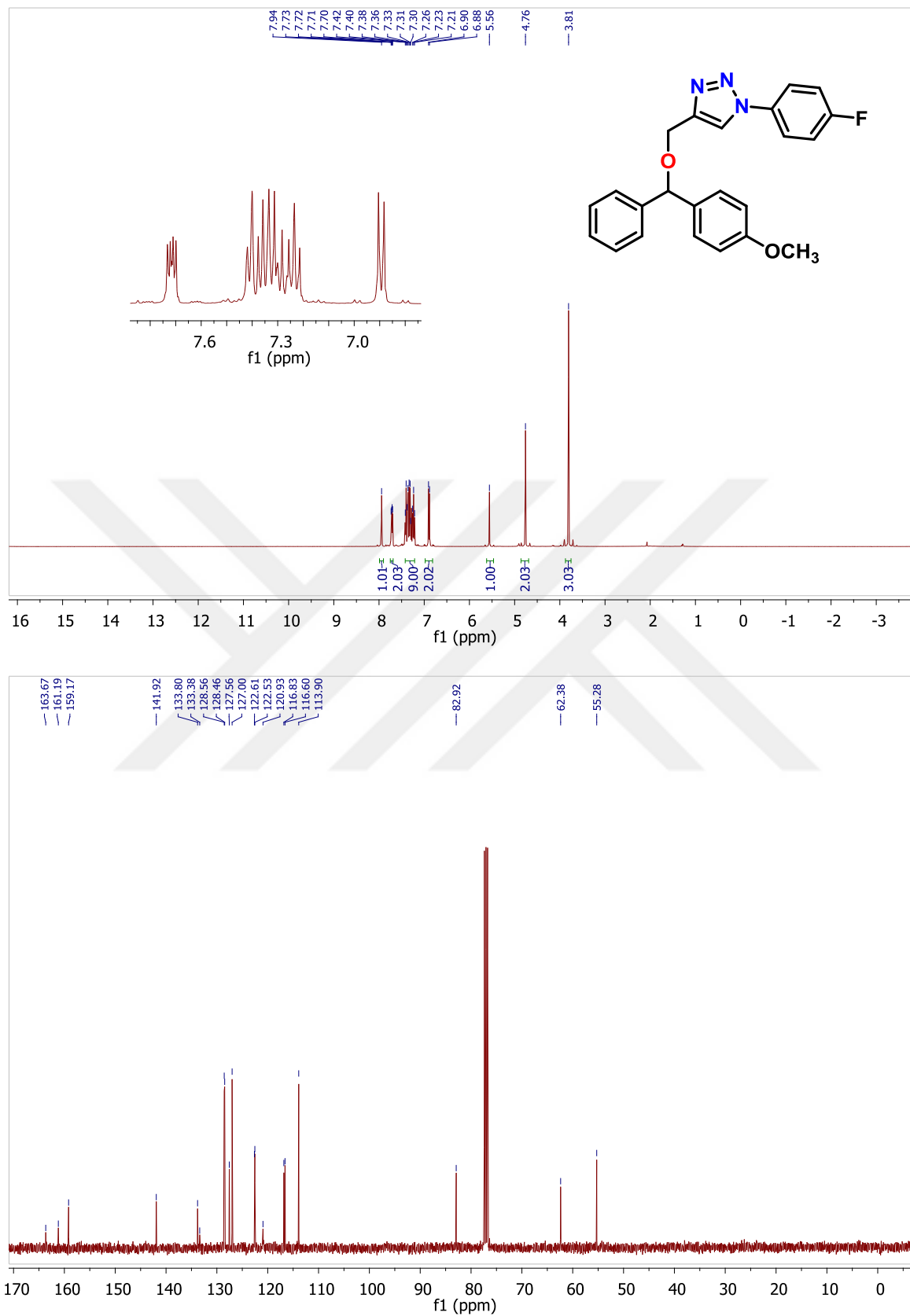
Ek Şekil 54 7a bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



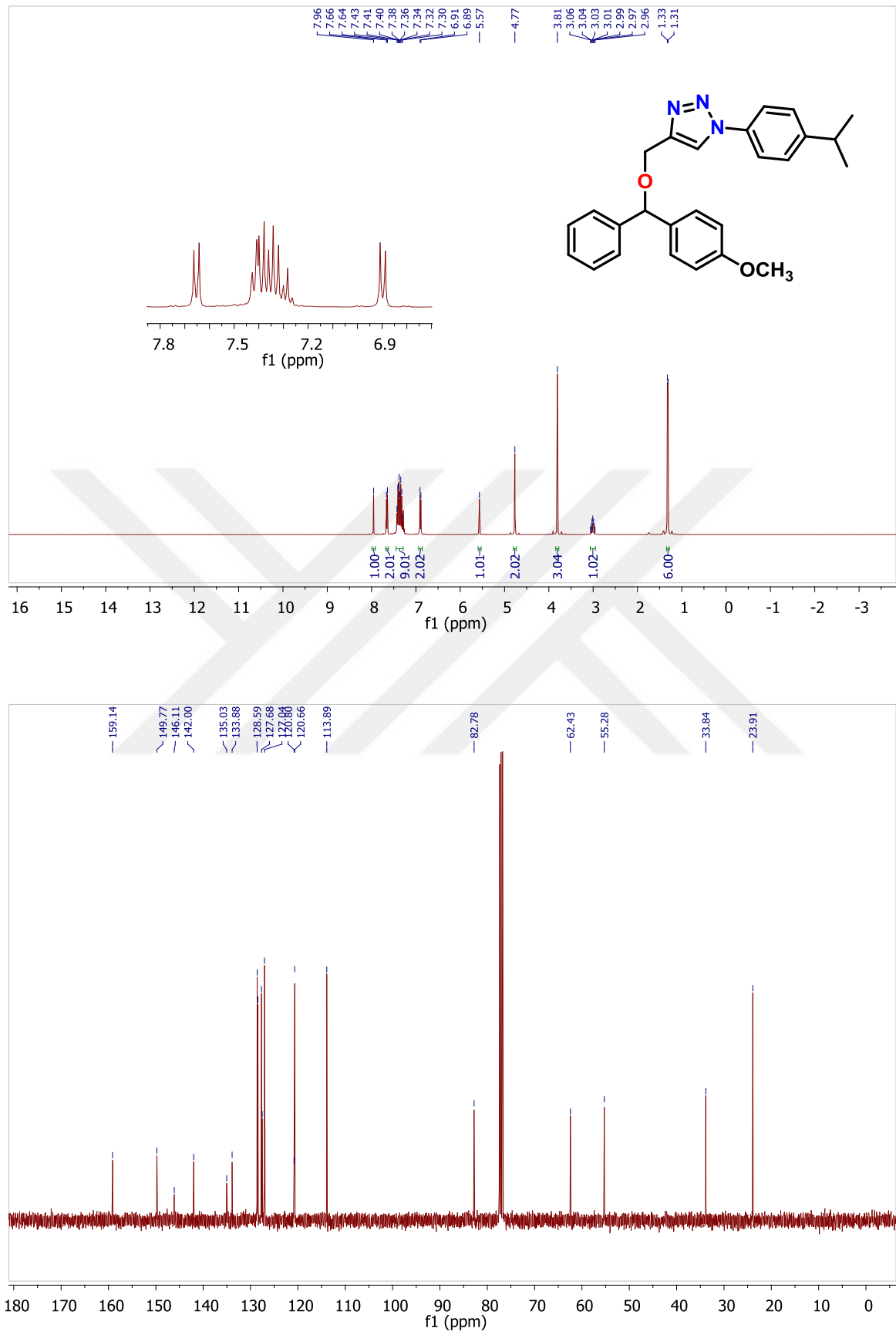
Ek Şekil 55 7b bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



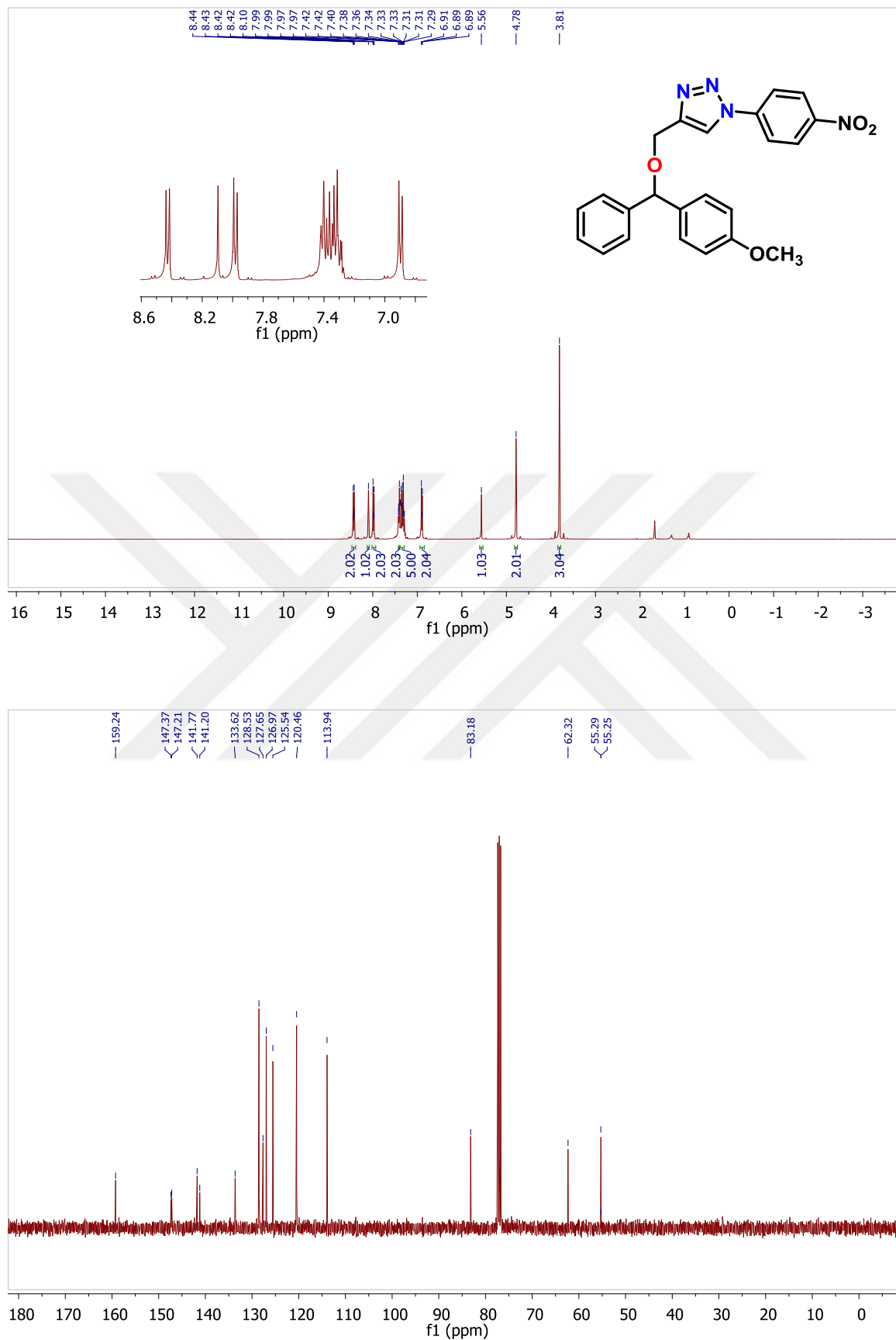
Ek Şekil 56 7c bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları



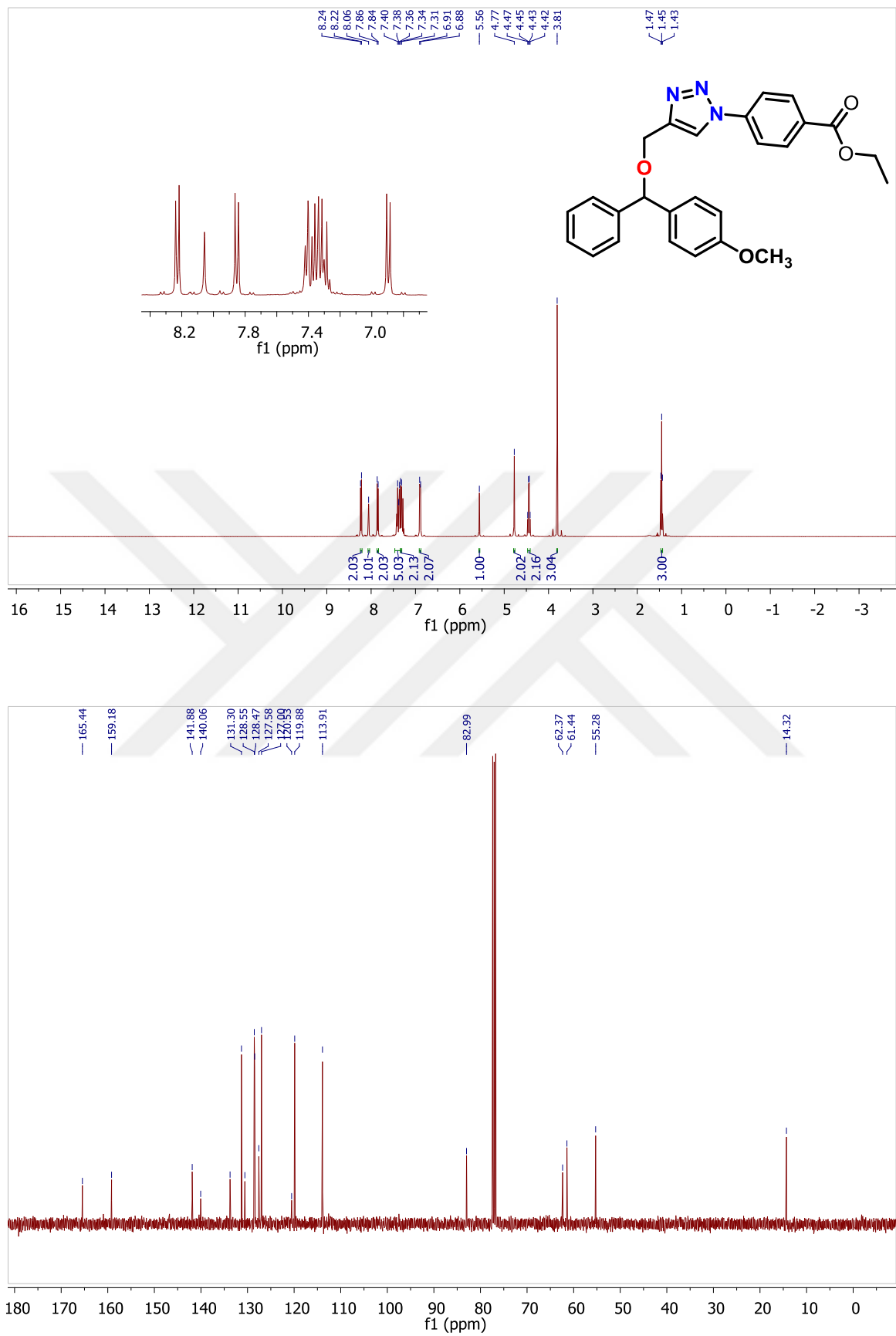
Ek Şekil 57 7d bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



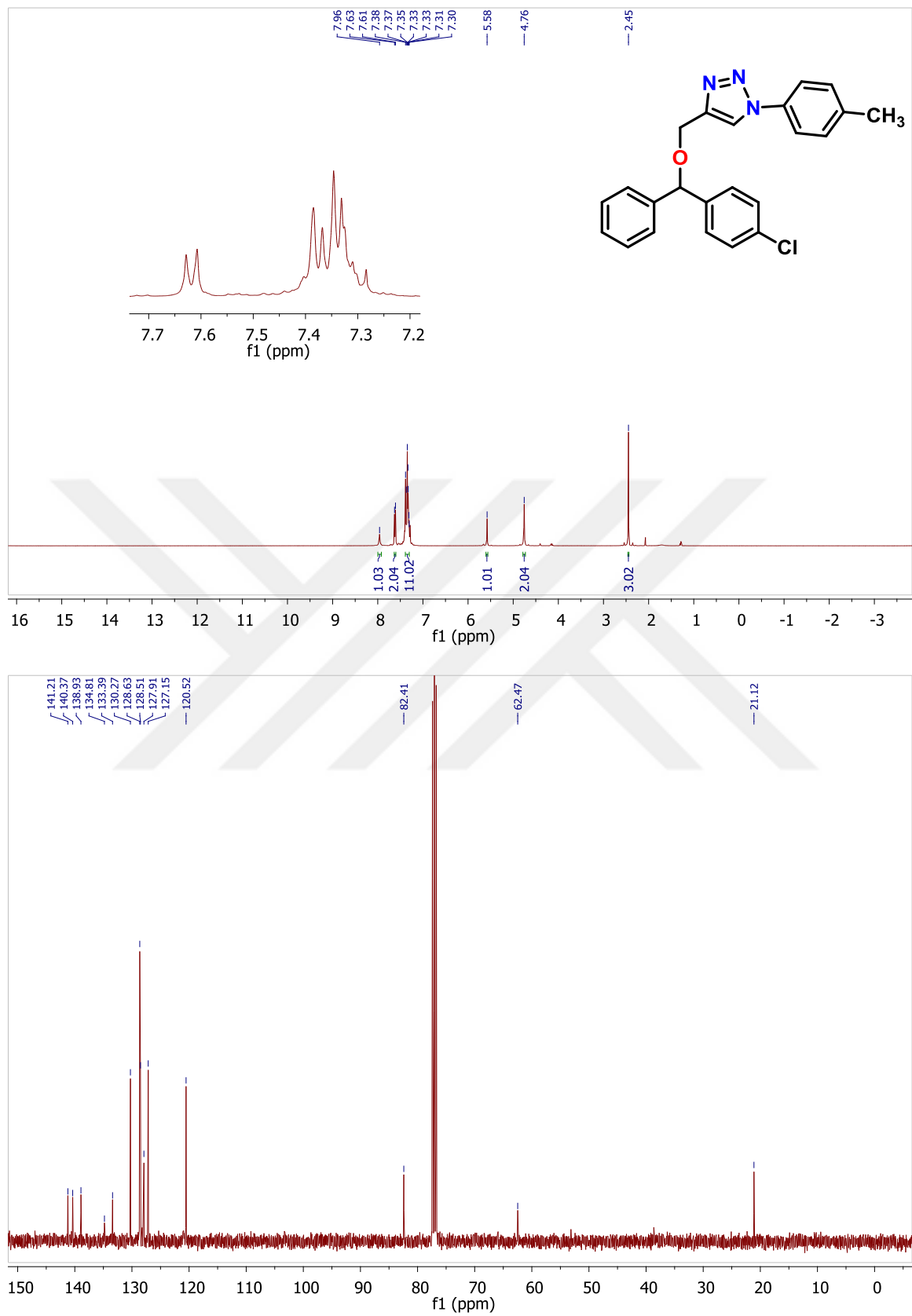
Ek Şekil 58 7e bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



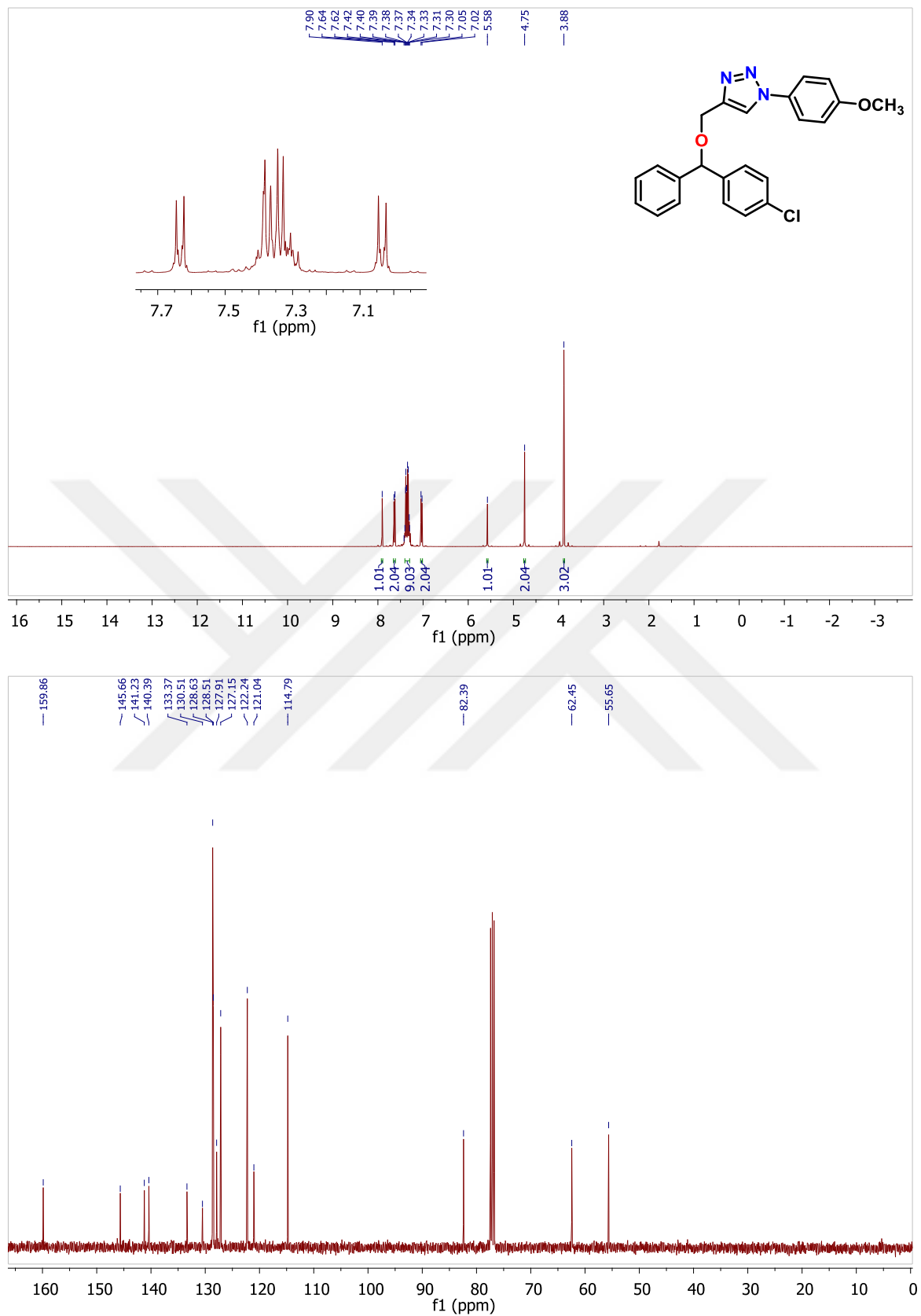
Ek Şekil 59 7f bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



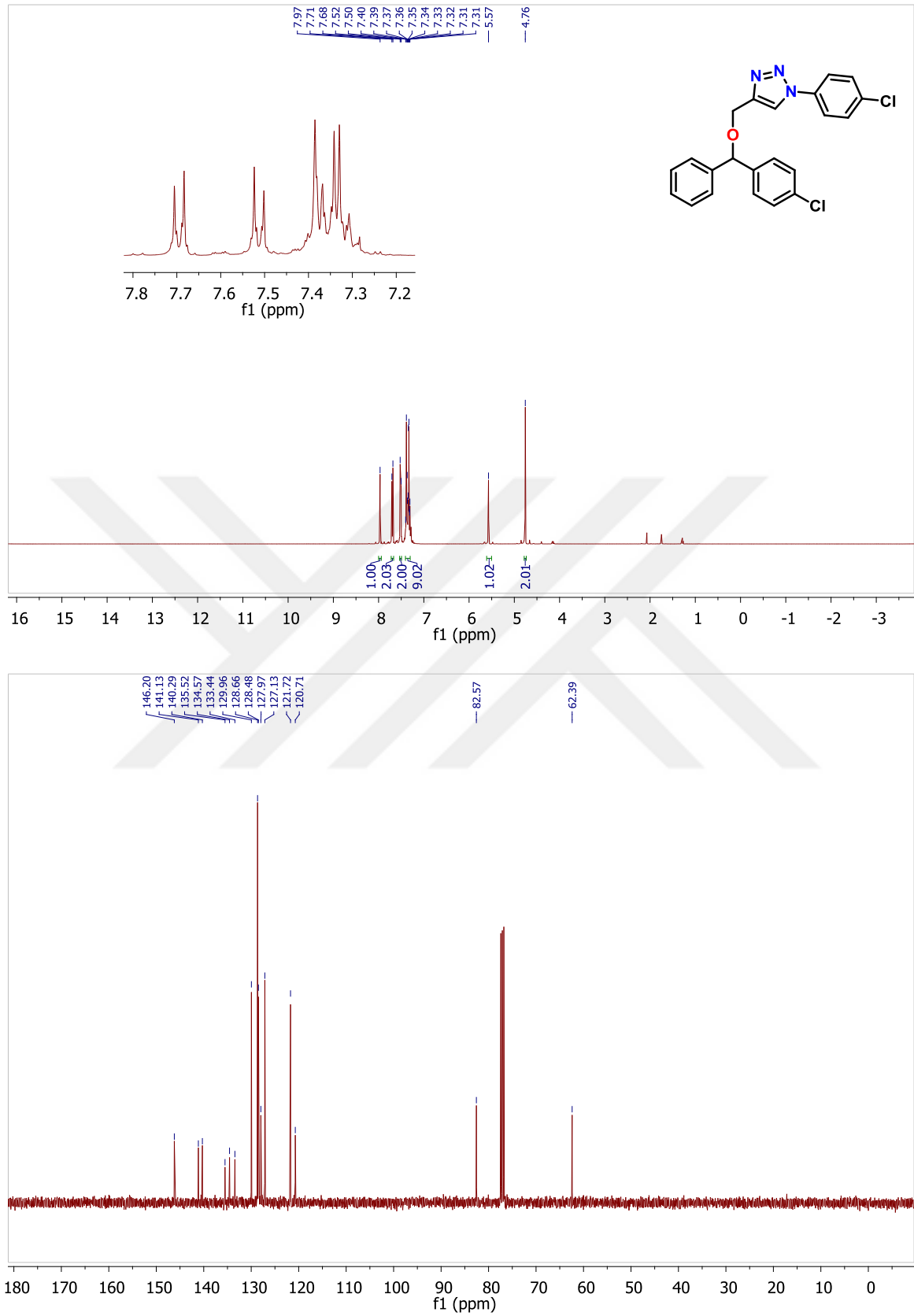
Ek Şekil 60 7g bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



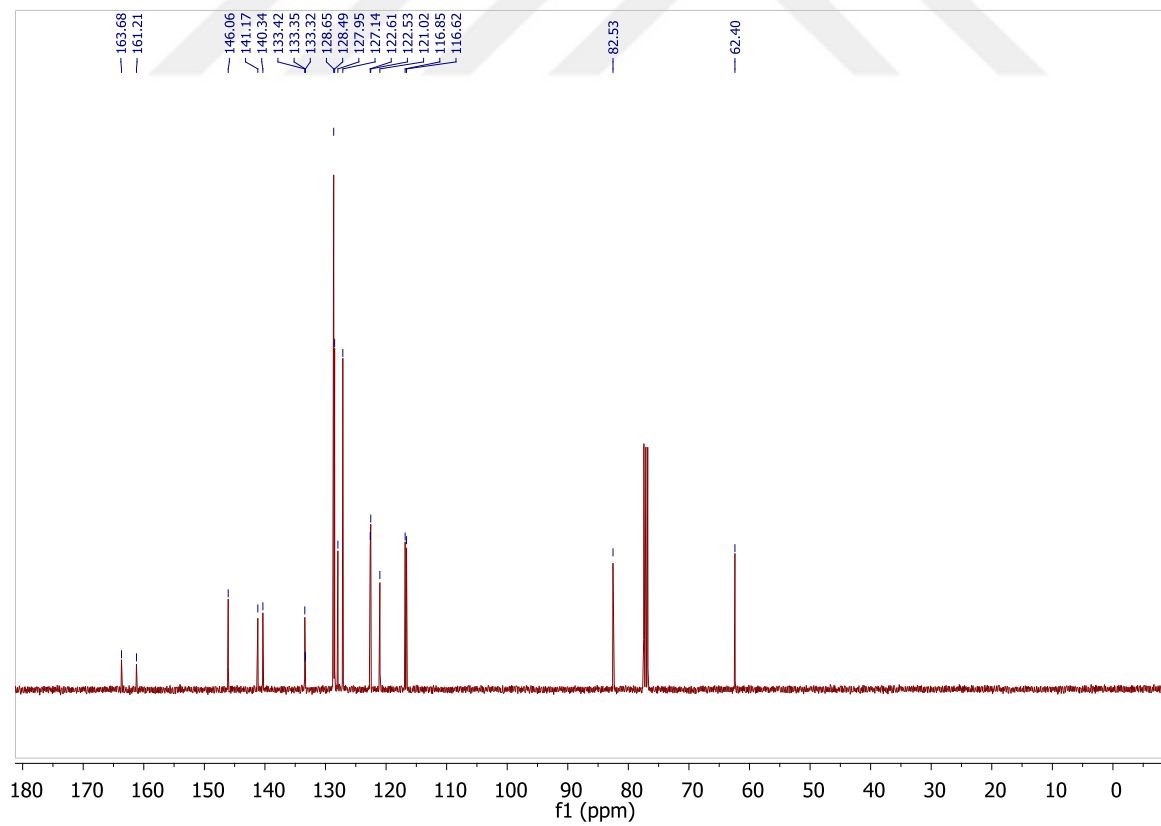
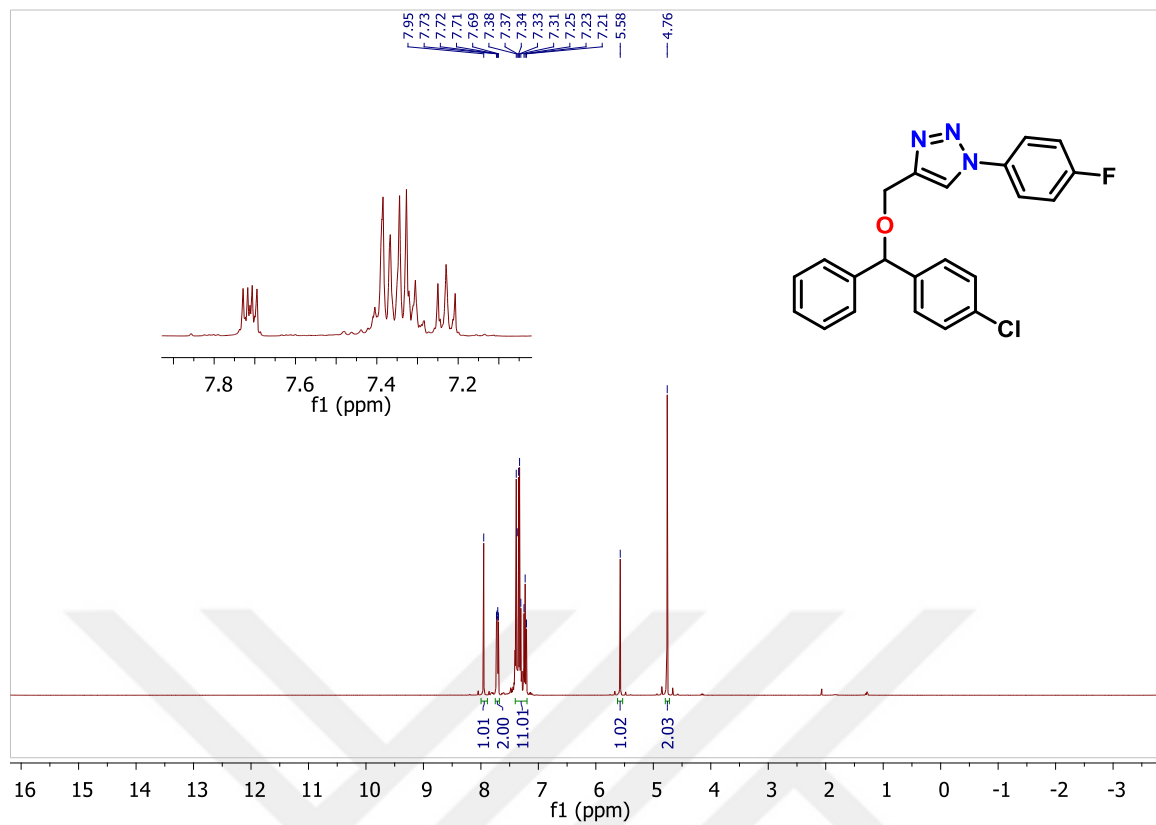
Ek Şekil 61 8a bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



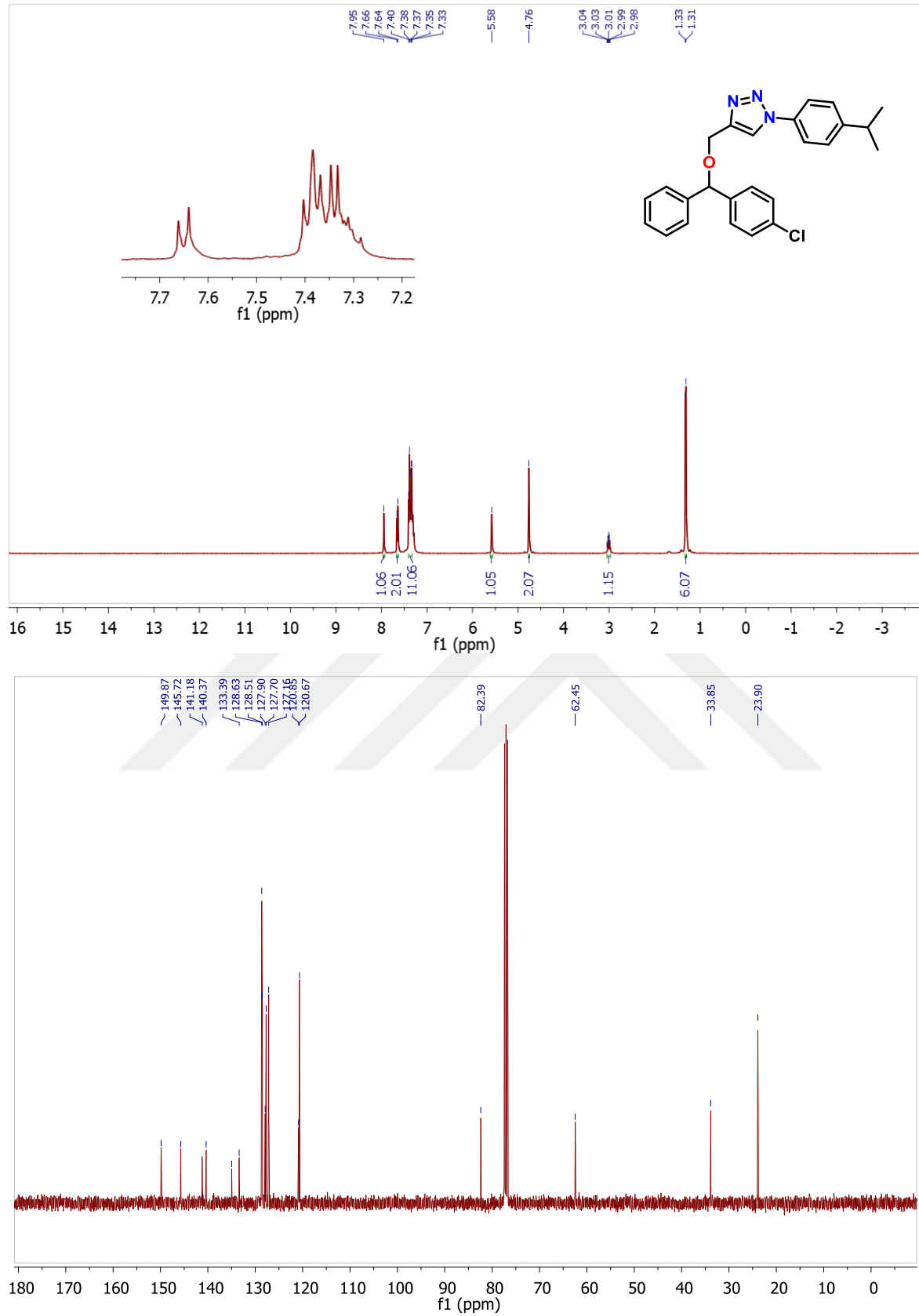
Ek Şekil 62 8b bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



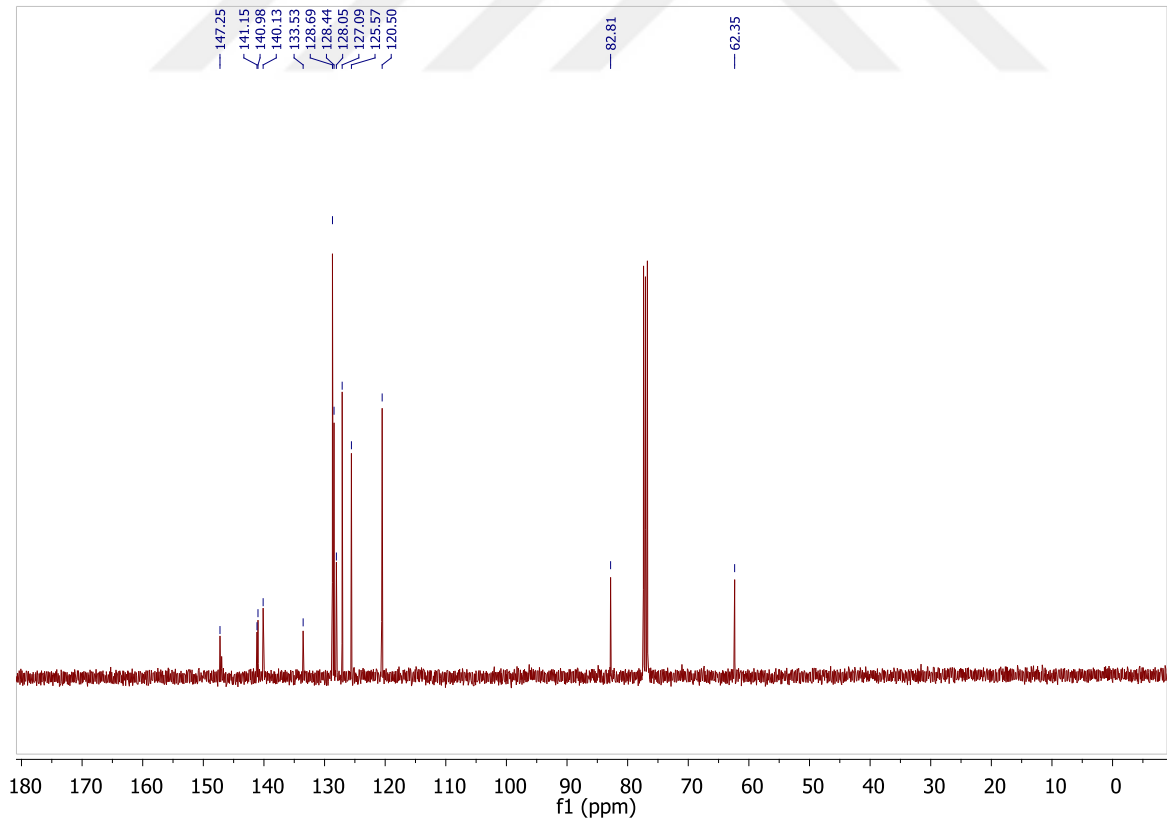
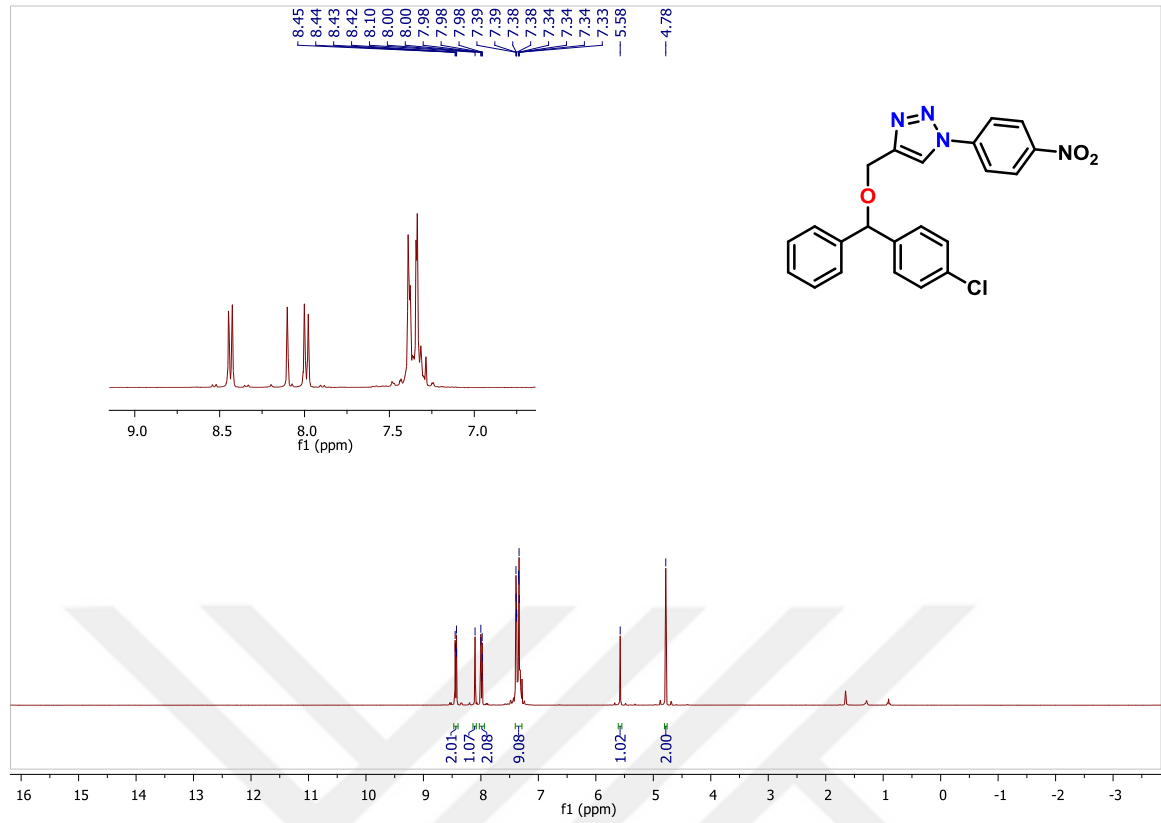
Ek Şekil 63 8c bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



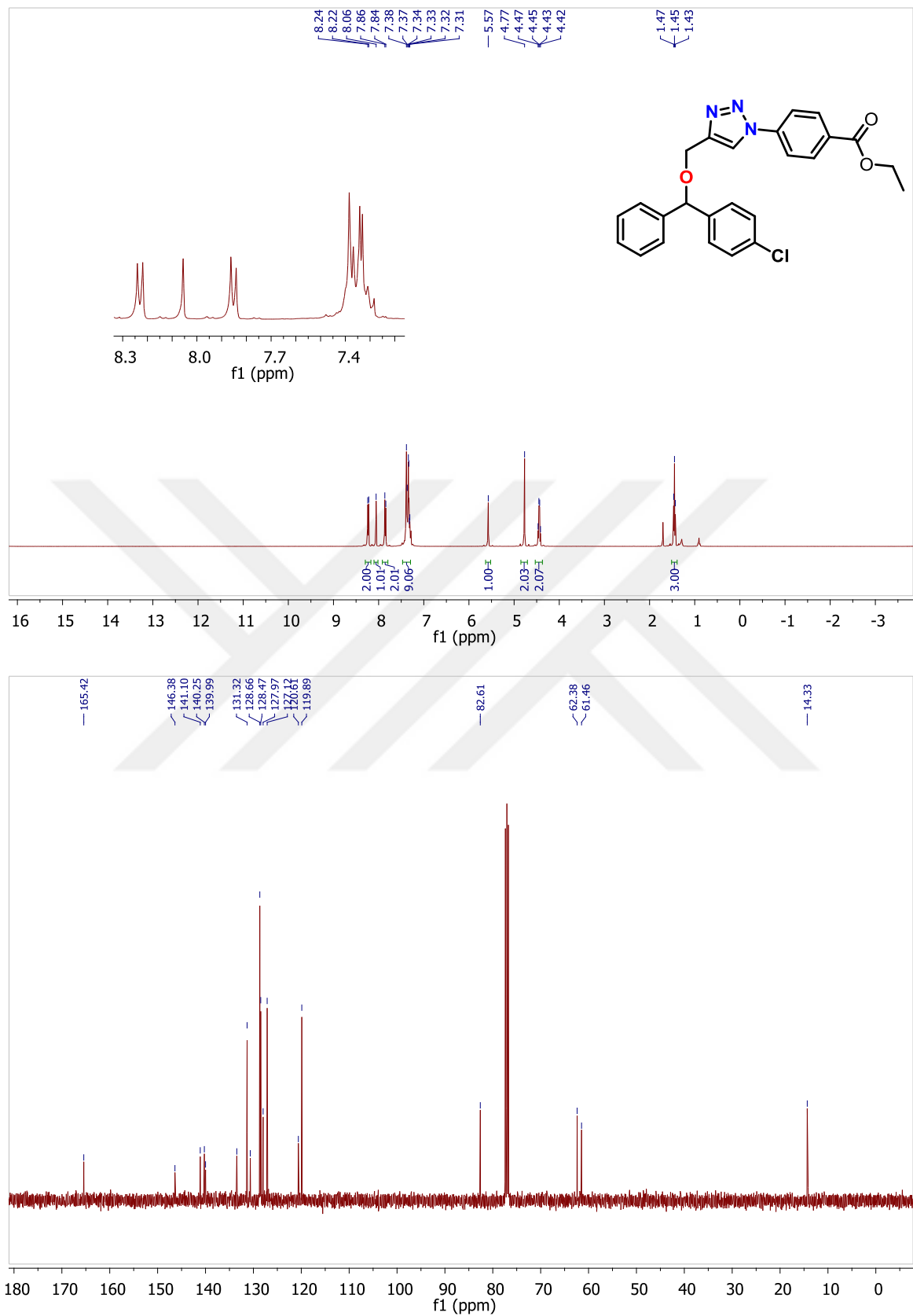
Ek Şekil 64 8d bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



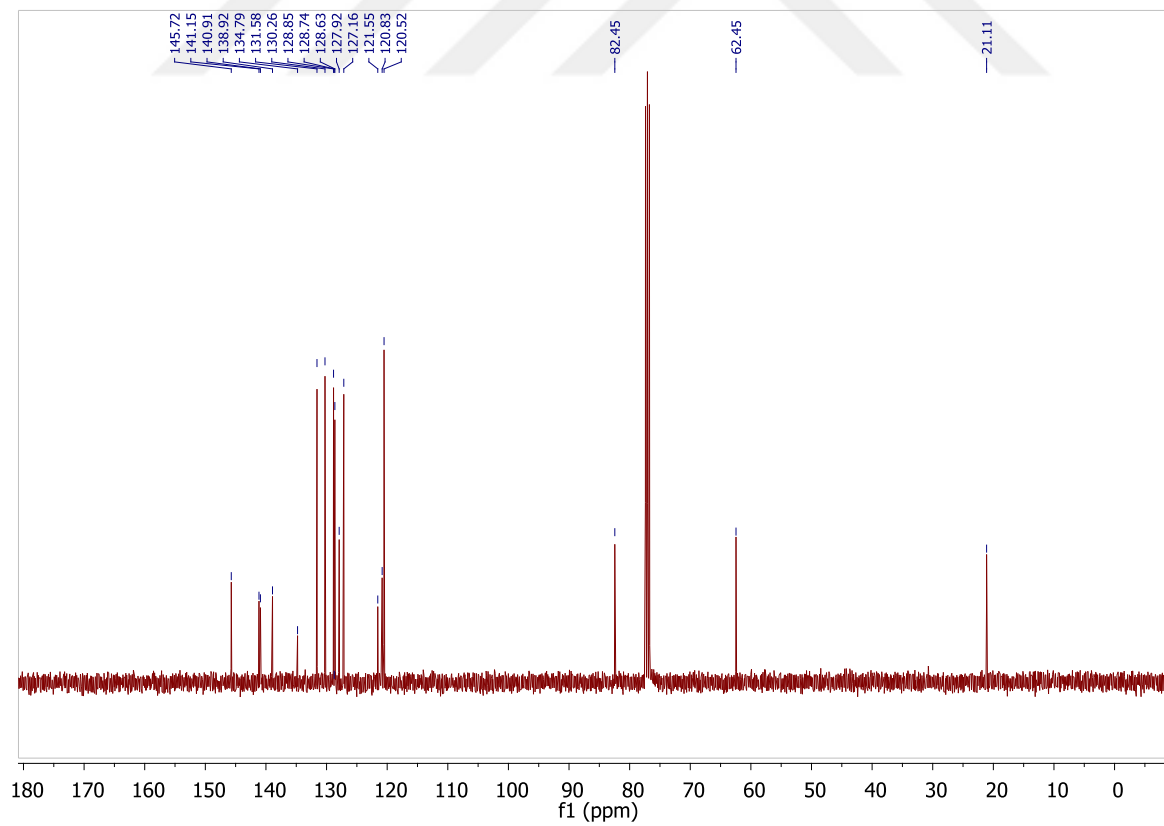
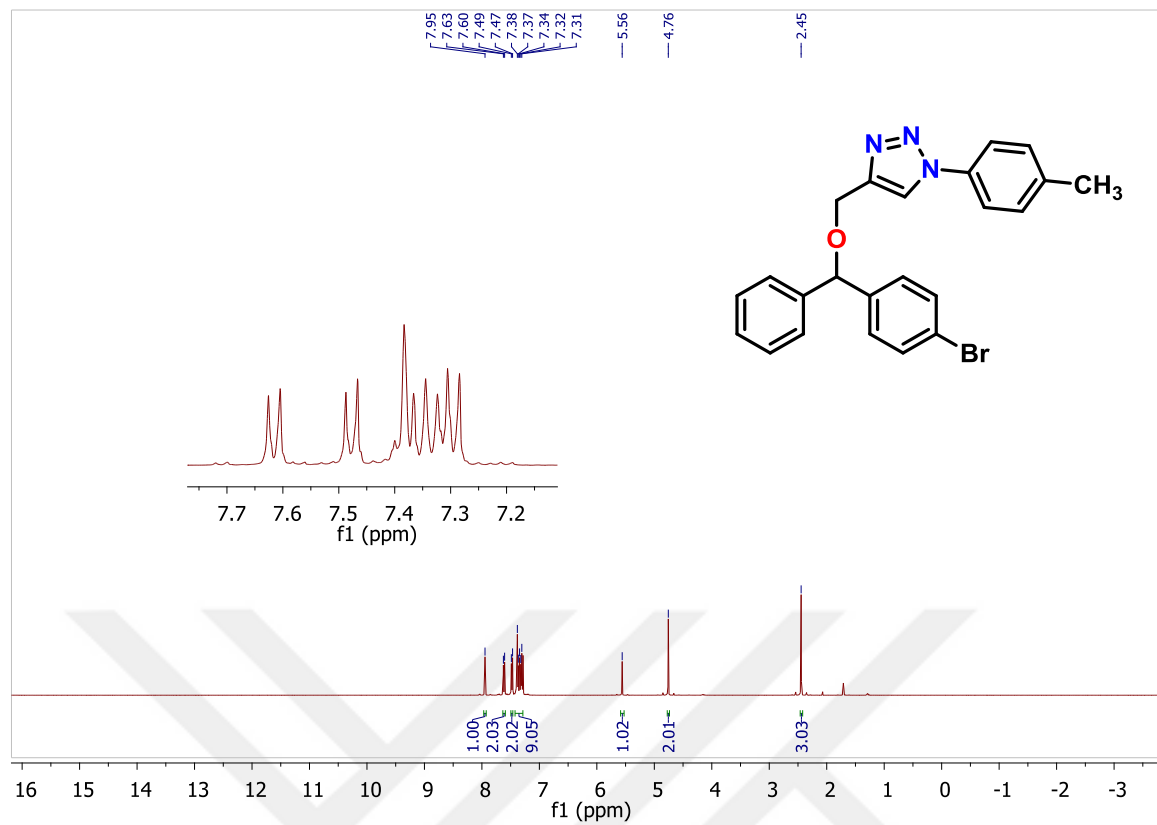
Ek Şekil 65 8e bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



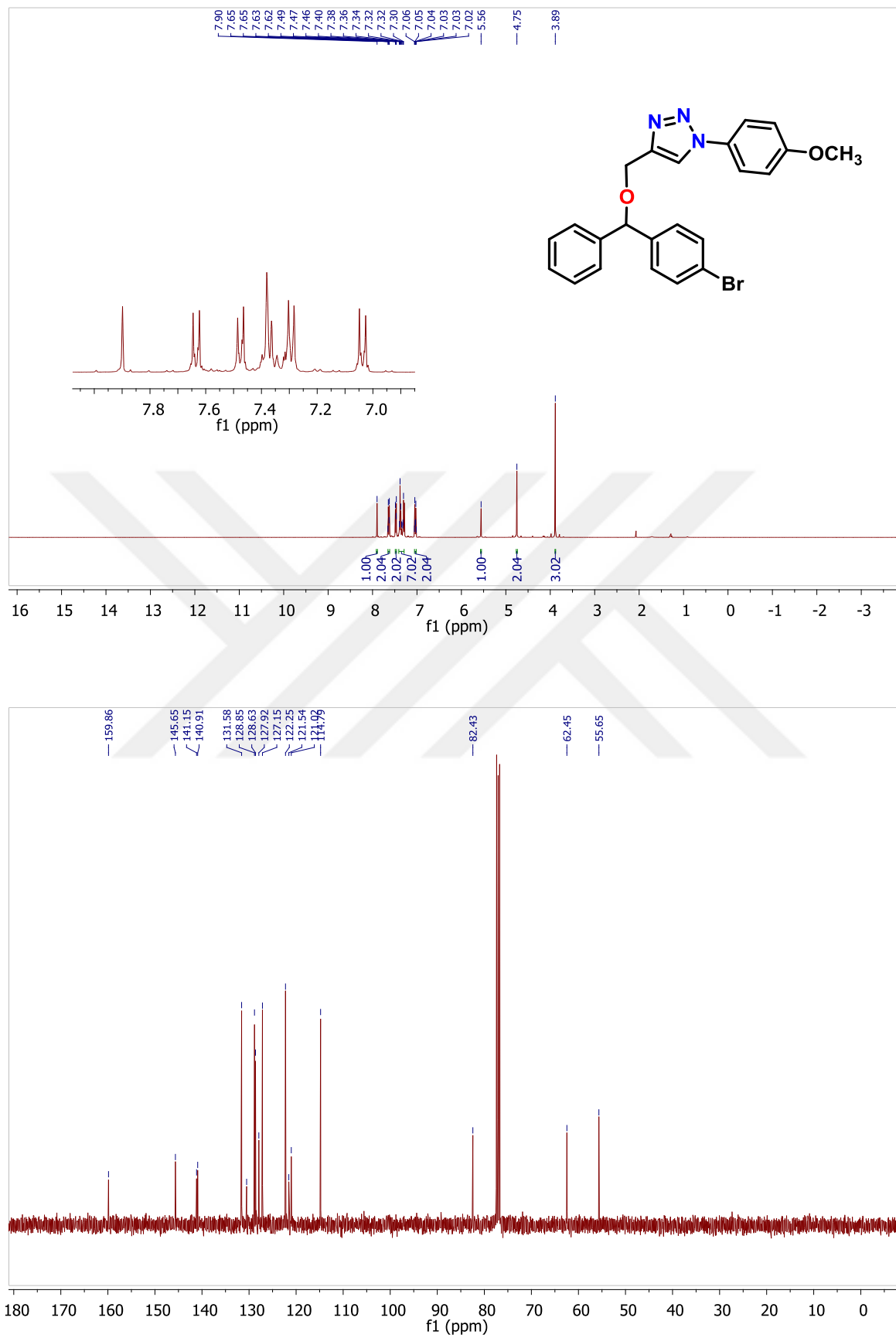
Ek Şekil 66 8f bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



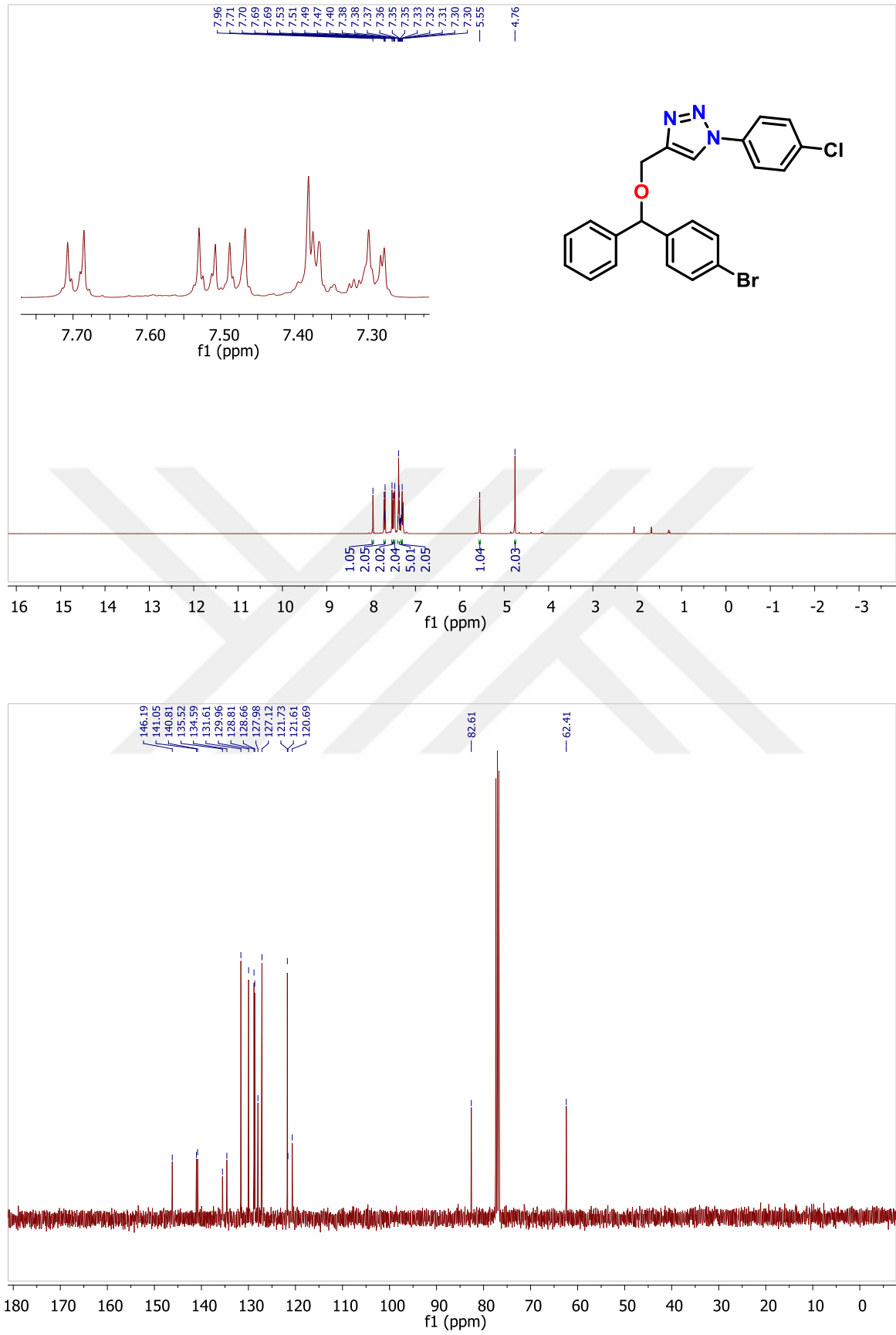
Ek Şekil 67 8g bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



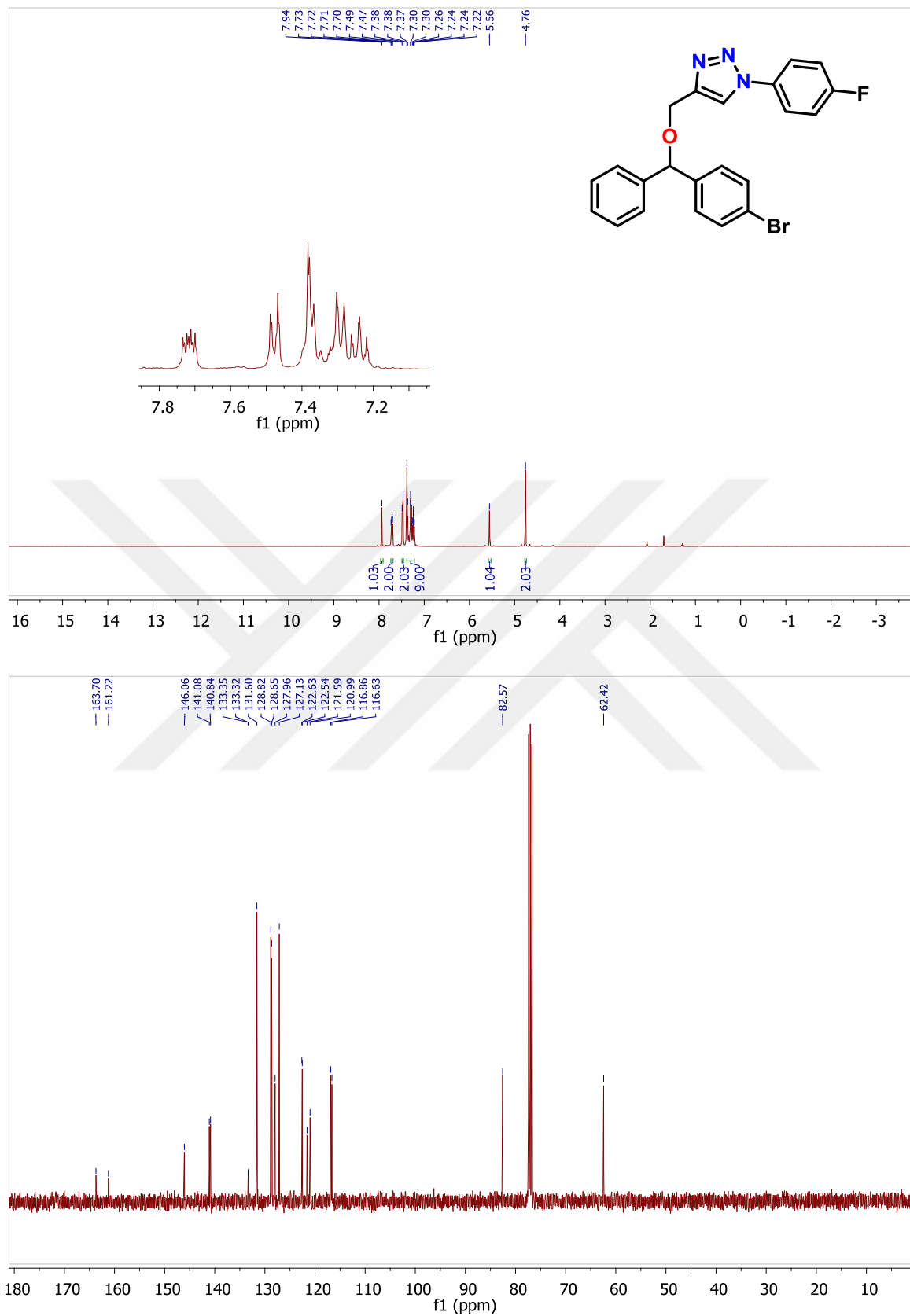
Ek Şekil 68 9a bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



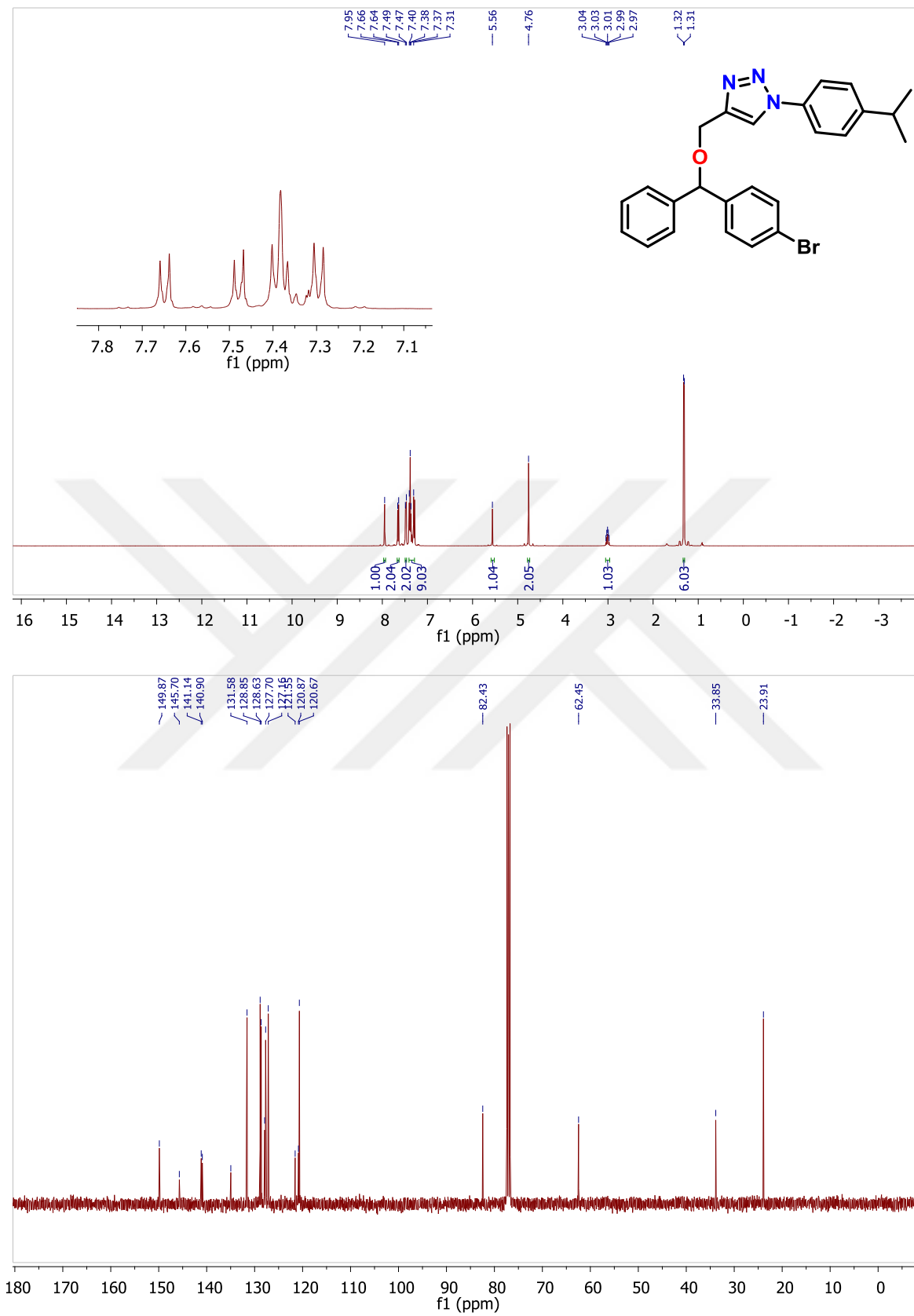
Ek Şekil 69 9b bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



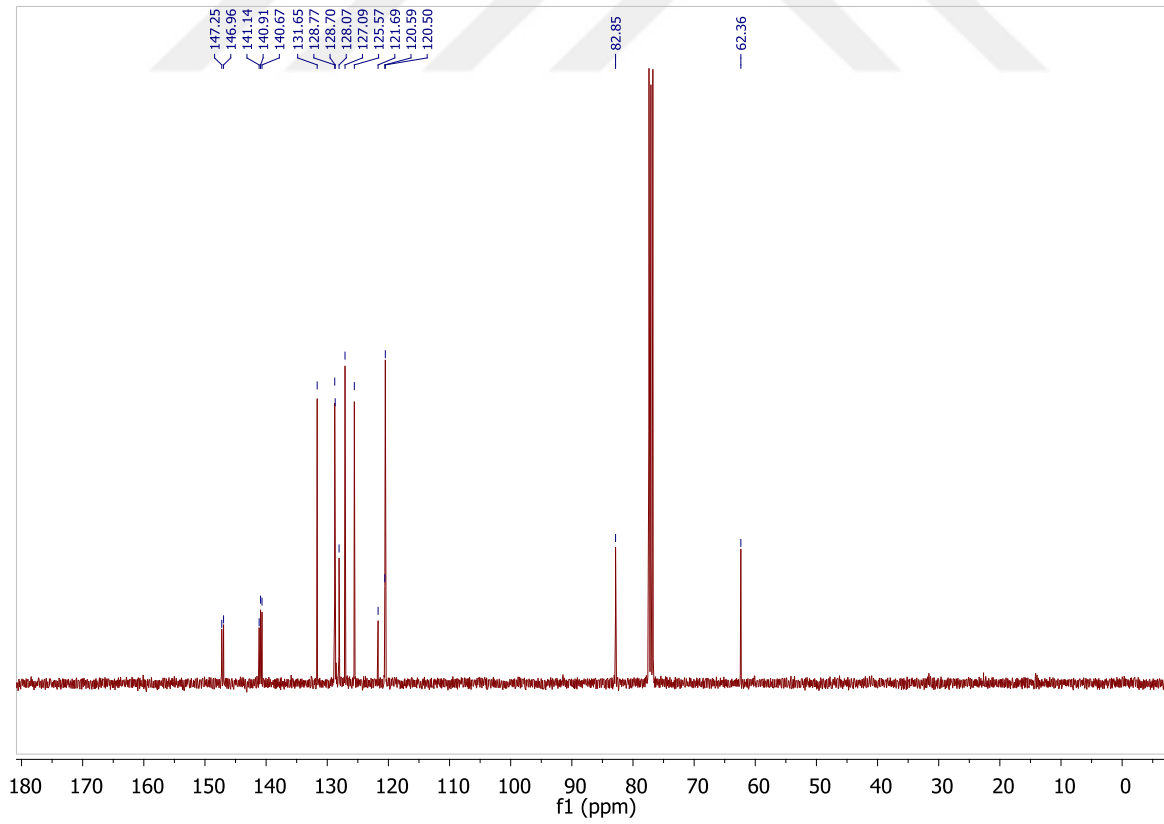
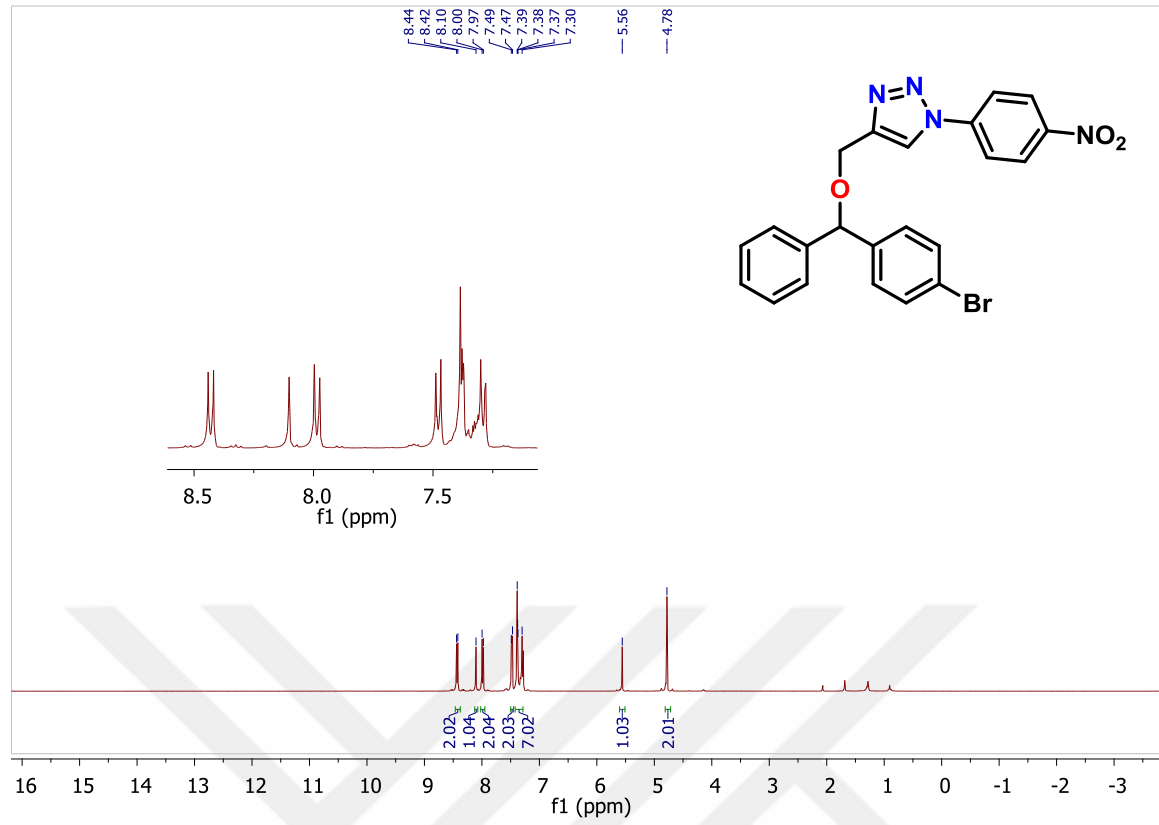
Ek Şekil 70 9c bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



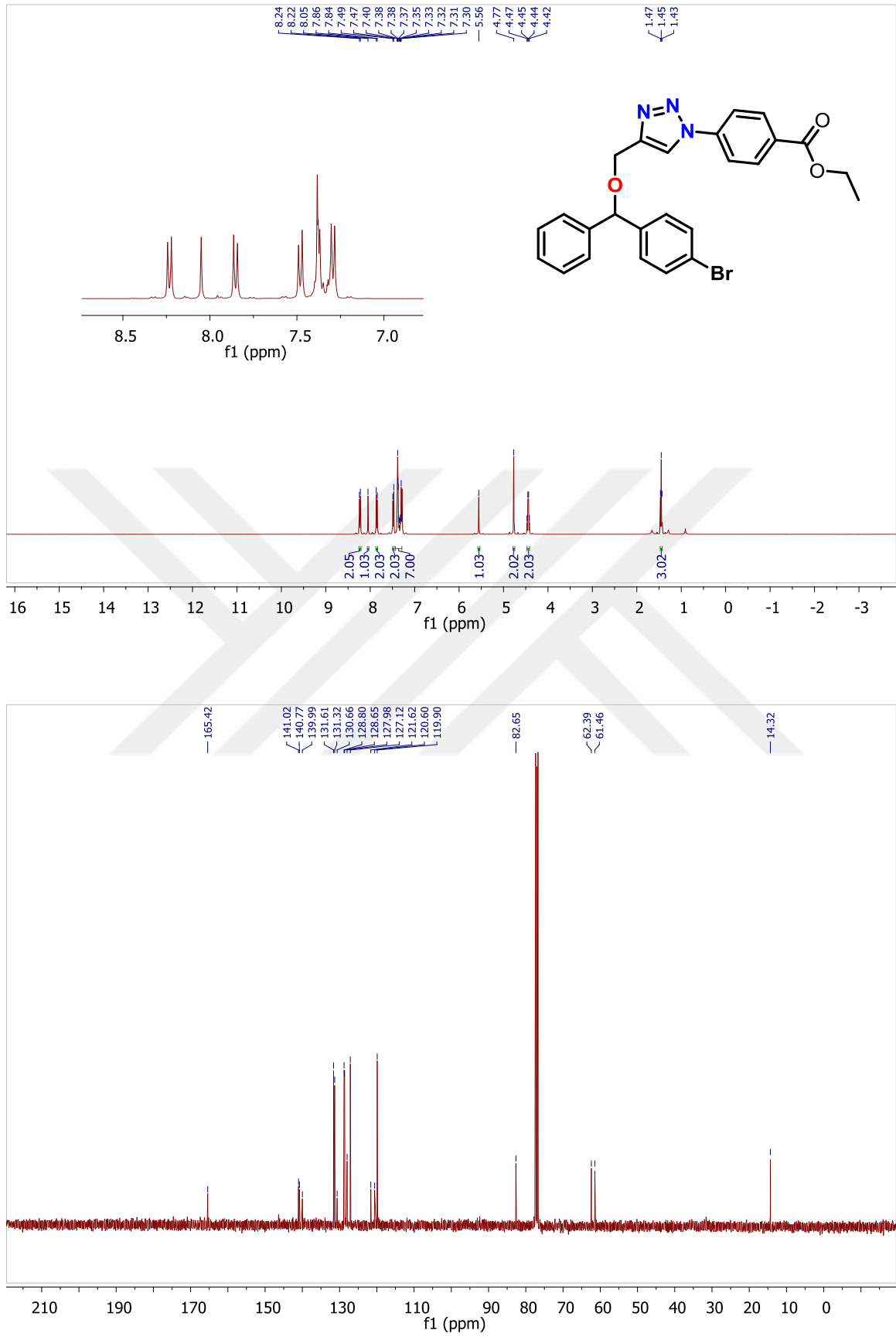
Ek Şekil 71 9d bileşiğinin ^1H (^{13}C)- NMR spektrumları



Ek Şekil 72 9e bileşiğinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ - NMR spektrumları



Ek Şekil 73 9f bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



Ek Şekil 74 9g bileşiğinin ¹H(¹³C)- NMR spektrumları



Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer activity of new hybrid structures based on diarylmethanol and 1,2,3-triazole



Aynur Çot^a, Fatma Betül Özgeriş^b, İrfan Şahin^a, Mustafa Çeşme^a, Sultan Onur^a, Ferhan Tümer^{a,*}

^a Department of Chemistry, Faculty of Art and Sciences, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş 46040, Turkey

^b Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ataturk University, Erzurum, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 May 2022

Revised 18 July 2022

Accepted 19 July 2022

Available online 23 July 2022

Keywords:

Diarylmethanol

1,2,3-triazole

Antioxidant

Anticancer

Hybrid drug

Molecular docking

ABSTRACT

Currently, there are many types of cancer, and the search for new anticancer drugs for these types is ongoing. New agents, such as natural compounds, small organic molecules, are being tested for their killing power against these cancer cells due to their anticancer activity. Promising results obtained in hybrid structures containing different pharmacophore units with known activities have made these structures popular. In the presented study, a number of new hybrid structures containing diarylmethanol and 1,2,3-triazole units were synthesized. The newly synthesized compounds were structurally analyzed using ¹H NMR, ¹³C NMR, elemental analysis and FTIR. The antioxidant and *in vitro* anticancer activities of all compounds were investigated. It has been determined that the new hybrid structures have very good antioxidant and anticancer activities according to the standards. In particular, compounds **6b**, **6h**, **6i** and **6j** (IC₅₀: 1.87, 12.5, 7.22, 8.04 µg/mL) showed excellent *in vitro* anticancer activity compared to standard **5-Fu** (IC₅₀: 40.89 µg/mL). The molecular docking results showed that compounds **6e** and **6i** have a high affinity by exposed polar and apolar contacts with fundamental residues in the binding pocket of MetAP-2.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cancer is a complex disease that ranks first among the causes of death worldwide. As a result of the increase in deaths due to cancer, studies on this subject have increased considerably in recent years [1]. Since the synthesis of new molecules that will show anticancer activity and their use as drugs is of great importance today, it has been a subject of research areas quite widely. For this reason, many research groups focus on studies new active substances that can completely eliminate cancer cells [2,3]. Natural compounds and synthetic small organic molecules are being tested for their anticancer activity against different cancer cells [4–7].

Heterocyclic compounds have always been an interesting class of compounds due to their structural and chemical diversity, as well as their widespread presence in nature. It is widely accepted that many enzyme binding pockets tend to interact with heterocyclic moieties and that these moieties are also a good choice for designing molecules that will cause disruption of the biological pathways [7–10].

One of the important heterocyclic compounds is triazoles. 1,2,3-triazoles are highly resistant to metabolic decays compared to

other compounds containing three consecutive nitrogen(N) atoms. Due to these properties, triazoles are one of the most widely used classes of compounds for pharmaceutical and medical purposes among a wide range of heterocyclic compounds. It has attracted the attention of researchers in recent years due to its anti-HIV, antimicrobial, antitumor, antiallergic, antifungal, antiviral, antimicrobial, antituberculosis, antimalarial and local anesthesia activities [8,11,20,12–19]. The five-membered aromatic triazole compounds readily bind to various enzymes and receptors in the biological system through non-covalent interactions and thus exhibit versatile biological activities [21–25]. In addition, 1,2,3-triazole-based compounds have been used as inhibitors against various enzymes such as histone deacetylase, PDE4, alkaline protease, cysteine protease and acetylcholinesterase, and significant results have been obtained [26]. Some commercial molecules such as Tazobactam [21], Cefatrizine [27], Ravuconazole [28], Fluconazole [29] and Isavuconazole [30] containing triazole groups in their molecular structures are known to be used as drugs. It is also known as an important anticancer agent that blocks the calcium channel in carboxamidotriazole, which contains the triazole functional group in its structure. Triazole groups also become more effective bioactive molecules when they form hybrid compounds with different anticancer pharmacophore groups. In addition to these, 1,2,3-triazoles play a key role in many molecules and drugs and are bioisosters of

* Corresponding author.

E-mail address: ftumer@ksu.edu.tr (F. Tümer).

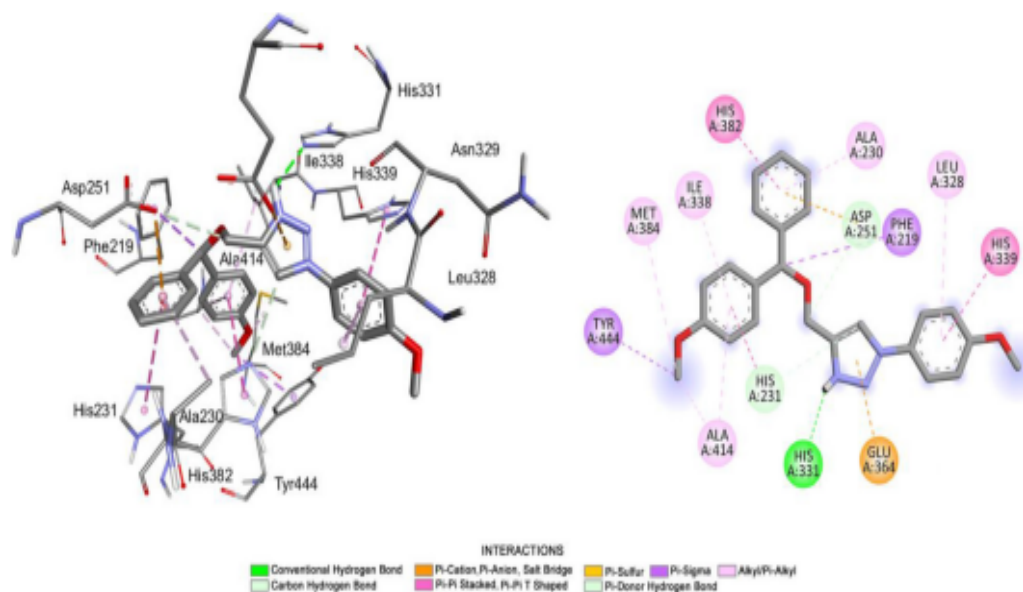


Fig. 4. 3D and 2D representations of the best pose interactions between the MetAP-2 and compound 6l.

The methoxy group attached to the diarylmethanol ring interacts with MET384 as alkyl-pi-alkyl, and with the amino acid residue TYR444 as pi-sigma. There was a pi-pi stacked interaction between the diarylmethanol ring of residues HIS382 and HIS231. PHE219 made a pi-sigma interaction with the dibenzyl carbon atom. HIS331 made conventional h-bonds with hydrogen attached to the nitrogen atom in the triazole ring. The residue HIS339 made a pi-pi stacked interaction with the aromatic ring attached to the triazole ring.

4. Conclusion

Fourteen new diarylmethanol-triazole hybrid structures belonging to the 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole class were synthesized and characterized. The synthesis of triazole derivatives was carried out according to the metal-catalyzed click method. Antioxidant activity of newly synthesized triazole derivatives was determined using ABTS^{•+} method. Thirteen of the synthesized compounds (**6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m** and **6n**) were found to have better antioxidant activity than Trolox. It was determined that these compounds also exhibited effective radical scavenging activity against ABTS^{•+} ($p > 0.001$). The *in vitro* cytotoxic activities of the synthesized compounds (**6a-n**) against prostate cell line were investigated. It was determined that the new series hybrid molecules had significant activity values. In particular, the four hybrid triazole derivatives (**6b**, **6c**, **6e** and **6l**) showed significant activities. These hybrid compounds **6b**, **6c**, **6e** and **6l** (IC_{50} :25.15, 18.09, 7.502, 11.11 μ g/mL) showed excellent activity compared to standard **5-Fu** (IC_{50} :40.89 μ g/mL). This result shows that these four compounds can be anticancer agent candidates and can be used in further pharmacological studies. Finally, molecular docking study was performed to predict possible interaction modes and binding energies of compounds **6e** and **6l**, which show the highest anticancer activity for the active site of MetAP-2.

Declaration of Competing Interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests

CRediT authorship contribution statement

Aynur Çot: Visualization, Investigation. Fatma Betül Özgeriç: Visualization, Investigation, Writing – original draft. İrfan Şahin: Visualization, Investigation, Writing – review & editing. Mustafa Çeşme: Visualization, Investigation, Writing – review & editing. Sultan Onur: Visualization, Investigation. Ferhan Tümer: Supervision, Project administration, Methodology, Writing – review & editing.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

The authors thanks Kahramanmaraş Sutcu Imam University Scientific Research Projects Unit (Project code: BAP-2019/3-16 D) (Turkey) for funding.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2022.133763.

References

- [1] S. Pearce, The importance of heterocyclic compounds in anti-cancer drug design, *Drug Discov. World* 18 (2017) 66–70.
- [2] V. Schirmacher, From chemotherapy to biological therapy: a review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review), *Int. J. Oncol.* 54 (2019) 407–419, doi:10.3892/ijo.2018.4661.
- [3] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 71 (2021) 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
- [4] C.L. Ventola, The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats, *P T* 8 (4) (2015) 277–283 A peer-reviewed journal for formulary management40 [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133763).
- [5] R.B. Mokhtari, T.S. Homayouni, N. Baluch, E. Morgatskaya, S. Kumar, B. Das, H. Yeger, Combination therapy in combating cancer, *Oncotarget* 8 (2017) 38022–38043, doi:10.18632/oncotarget.16723.
- [6] M.J. Markham, K. Wachter, N. Agarwal, M.M. Bertagnoli, S.M. Chang, W. Dale, C.S.M. Diefenbach, C. Rodriguez-Galindo, D.J. George, T.D. Gilligan, R.D. Harvey, M.L. Johnson, R.J. Kimple, M.A. Knoll, N. LoConte, R.G. Maki, J.L. Meisel, J.A.



Rational design of 1,2,3-triazole hybrid structures as novel anticancer agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking studies

Aynur Çot^a , Mustafa Çeşme^a , Sultan Onur^a , Elif Aksakal^b , İrfan Şahin^a  and Ferhan Tümer^a 

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Art and Sciences, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Kahramanmaraş, Turkey; ^bDepartment of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Communicated by Ramaswamy H. Sarma

ABSTRACT

New hybrid compounds belonging to the class of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles were synthesized. The structural characterization of the synthesized compounds was performed using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and elemental analysis techniques. Diarylketones **1a** and **1b** were used as starting compounds for the synthesis of triazoles. The corresponding diarylmethanol derivatives (**2a,b**) were obtained from reduction of ketone units with NaBH₄. Oxyalkynes (**3a,b**) were obtained by treating the hydroxyl group with NaH in anhydrous THF and then with propargylbromide. The target hybrid structures **6a-n** were obtained from the metal-catalyzed "click reaction" of the arylazide and alkyne units. The newly synthesized compounds were structurally analysed using ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elemental analysis, LC-MS and FT-IR. The antioxidant and anticancer activities of all compounds were investigated. It has been determined that the new hybrid structures have very good antioxidant and anticancer activities according to the standards. In particular, compounds **6b**, **6h**, **6i** and **6j** (IC₅₀: 1.87, 12.5, 7.22, 8.04 µM) showed excellent activity compared to standard **5-Fu** (IC₅₀: 40.89 µM). According to the results of molecular docking of compounds **6b** and **6i** with the highest cancer activity, MetAP-2 was found to have a high affinity through exposed polar and apolar contacts with fundamental residues in the binding pocket.

ARTICLE HISTORY

Received 23 May 2022
Accepted 8 August 2022

KEYWORDS

Diarylmethanol; 1,2,3-triazole; click chemistry; antioxidant activity; prostate cancer; hybrid drug; molecular docking

1. Introduction

Heterocyclic compounds play a vital role in the metabolism of all living cells; most of them are five- and six-membered heterocyclic compounds with one to three heteroatoms in the nucleus. They play a very important role in drug discoveries due to their prevalence in nature, as well as their structural and chemical diversity (Belakatte et al., 2005; Katritzky & Rees, 2009; Naik et al., 2006; Nandeshwarappa et al., 2006; Raghavendra et al., 2006). Heterocyclic compounds play an important role in medical studies antimicrobial, anticancer, anticonvulsant, and have various pharmacological activities and pharmaceutical applications for use in common (Adam & Zimam, 2014; Al-Mulla, 2017; Liu et al., 2017; Molnar et al., 2017; Nami et al., 2017; Raghavendra et al., 2006; Sauer et al., 2017; Shaikh et al., 2018). Examples of common heterocyclic compounds used in drugs are amino acids such as proline, histidine and tryptophan, vitamins and coenzyme precursors such as thiamine, riboflavin, pyridoxine, folic acid, biotin, B12 and E vitamin families (Ali et al., 2017; Aljamali & Alfatawi, 2015; Dahm, 2008; Joule, 2010; Katritzky & Rees, 2009). There are numerous pharmacologically active heterocyclic compounds, many of which are in regular clinical use (Deiters & Martin, 2004; Dhakshinamoorthy & Garcia, 2014).

The triazole core is one of the most important and well-known heterocycles and, thanks to its wide range of applications such as antimicrobial, antiviral and antitumor effects, scientists around the world are engaged in the design and development of 1,2,3-triazole-based medical agents (Bonandi et al., 2017; Bozorov et al., 2019; Dalvie et al., 2002; Dong & Wu, 2018; Horne et al., 2004; Malah et al., 2020; Şahin et al., 2021, 2022a, 2022b; Sun et al., 2020). The broad and potent activity of triazoles and its derivatives makes them pharmacologically important compounds, and they are used extensively in research studies of agents with potent antitumor activity (Bonandi et al., 2017; Dong & Wu, 2018; Odlo et al., 2008; Pokhodylo et al., 2013; Reddyrajula & Dalimba, 2019).

Diarylmethanols and their ether analogs are important components and precursors of biologically active compounds, as they show high biological activity and are also applicable as important synthetic building blocks (Al-Qawasmeh et al., 2004; Görmek et al., 2015; Rueda et al., 2014; Tümer et al., 2005).

In recent years, the concept of hybrid molecules containing two or more pharmacophore groups covalently bonded to a molecular structure has been used in the field of medicinal chemistry to overcome the problem of drug resistance. The structural diversity of compounds obtained by molecular hybridization, the synthesis of new drugs or their analogues

detail. Hydrogen bonding, electrostatic interactions, and hydrophobic interactions are the three types of interactions. The more negative the binding energy resulting from the interaction in molecular docking experiments, the more stable the complex formed by the ligand or molecule with the protein. The binding affinities of these compounds, according to molecular docking data, are -8.7 and -9.1 (kcal/mol), respectively. The amino acid residues ALA230, ASN329, LEU328, HIS231, ILE338, ASP262, TYR444, ME384, ALA414, HIS339, GLU364, HIS331, HIS382 interact with the native ligand in MetAP-2's active area, according to its crystal structure. Compounds **6b** and **6l** generally interact with amino acid residues ASN329, GLU364, LEU447, HIS339, PHE219, HIS382, ALA230.

The 3D structure and binding types of the complex formed between **6e** and **6l** compounds with MetAP-2 are given in Figures 2 and 3. For compound **6e**, the HIS339 amino acid residue interacted with the diarylmethanol ring in a π - π stack. The residue LEU447 performed π -sigma interaction with the diaryl methanol ring and alkyl- π -alkyl interaction with bromine. The triazole ring interacts with the GLU364 residue forming a salt bridge. The residues of ALA230, ASP251, PHE219 made alkyl- π -alkyl, salt bridge, π - π stack interactions with the benzene ring directly attached to the triazole ring, respectively. Also, amino acid residues PHE219 and HIS382 made alkyl- π -alkyl interactions with the carbon of the methoxy group. Finally, residue ASP251 interacted with the oxygen in the methoxy group by making carbon hydrogen bonds. For compound **6l**, HIS339, one of the amino acid residues, made a π - π stack interaction with the diaryl methanol ring. The residue LEU447 made π -sigma interaction with the diaryl methanol ring, and alkyl- π -alkyl interaction with the methyl attached to the same ring. PHE219, HIS231 residues interacted with the benzene ring directly attached to the triazole ring, π - π stack interaction, and the ALA230 residue interacted with the same ring with alkyl- π -alkyl. In addition, alkyl- π -alkyl interaction with the carbon atom in the methoxy group of PHE219 and HIS231 residues was performed. Finally, there was an alkyl- π -alkyl interaction between the carbon in the methoxy group and the residue HIS382.

4. Conclusion

Fourteen new diarylmethanol-triazole hybrid structures belonging to the 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole class were synthesized and characterized. The synthesis of triazole derivatives was carried out according to the metal-catalyzed click method. Antioxidant activity of newly synthesized triazole derivatives was determined using ABTS•+ method. Thirteen of the synthesized compounds (**6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **6l**, **6m** and **6n**) were found to have better antioxidant activity than Trolox. It was determined that these compounds also exhibited effective radical scavenging activity against ABTS•+ ($p > 0.001$). The cytotoxic activities of the synthesized compounds (**6a-n**) against prostate cell line were investigated. It was determined that especially four hybrid triazole derivatives (**6b**, **6h**, **6i** and **6j**) showed significant

activities. In particular, compounds **6b**, **6i** and **6j** (IC_{50} : 1.87, 7.22, 8.04 μ M) showed excellent activity compared to standard **5-Fu** (IC_{50} : 40.89 μ M). This result shows that these three compounds can be anticancer agent candidates and can be used in further pharmacological studies. This result shows that these three compounds can be anticancer agent candidates and can be used in further pharmacological studies. In addition, after the active site of the MetAP-2 enzyme was determined, molecular docking studies were performed to predict possible interaction modes and binding energies of compounds **6b** and **6l** with the highest cancer activity.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The authors thanks Kahramanmaraş Sutcu Imam University Scientific Research Projects Unit (Project code: BAP-2019/3-16 D) (Turkey) for funding.

ORCID

Aynur Çot  <http://orcid.org/0000-0002-5897-513X>
Mustafa Çeşme  <http://orcid.org/0000-0002-2020-5965>
Sultan Onur  <http://orcid.org/0000-0003-4305-9638>
Elif Aksakal  <http://orcid.org/0000-0002-5683-8705>
İrfan Şahin  <http://orcid.org/0000-0002-0547-9888>
Ferhan Tümer  <http://orcid.org/0000-0003-2222-2133>

References

- Al-Mulla, A. (2017). A review: Biological importance of heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141–147.
- Adam, R. W., & Zimam, E. H. (2014). Synthesis, characterization and study biological activity of some new 1, 3- oxazepine and 1, 3-diazepine derivatives. *Journal of Global Pharma Technology*, 9(11), 206–217.
- Aksu, K., Özgeriş, B., Taslimi, P., Naderi, A., Gülçin, I., & Göksu, S. (2016). Antioxidant activity, acetylcholinesterase, and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel ureas derived from phenethylamines. *Archiv Der Pharmazie*, 349(12), 944–954. <https://doi.org/10.1002/ardp.201600183>
- Al-Qawasmeh, R. A., Lee, Y., Cao, M. Y., Gu, X., Vassilakos, A., Wright, J. A., & Young, A. (2004). Triaryl methane derivatives as antiproliferative agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(2), 347–350. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.11.004>
- Ali, I., Lone, M. N., Allothman, Z. A., & Alwarthan, A. (2017). Insights into the pharmacology of new heterocycles embedded with oxapyrrolidine rings: DNA binding, molecular docking, and anticancer studies. *Journal of Molecular Liquids*, 234, 391–402. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.112>
- Ashour, H. F., Abou-zeid, L. A., El-Sayed, M. A. A., & Selim, K. B. (2020). 1,2,3-Triazole-Chalcone hybrids: Synthesis, in vitro cytotoxic activity and mechanistic investigation of apoptosis induction in multiple myeloma RPMI-8226. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189, 112062. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112062>
- Barlak, N., Capik, O., Kilic, A., Sanli, F., Aytatli, A., Yazici, A., Karatas, E. A., Ortucu, S., & Karatas, O. F. (2021). MicroRNA-145 transcriptionally regulates Semaphorin 3A expression in prostate cancer cells. *Cell Biology International*, 45(5), 1082–1090. <https://doi.org/10.1002/cbin.11554>
- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Pedricchia, D., Rastelli, G., & Passarella, D. (2017). The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572–1581. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.014>