



**SÜBSTİTÜE FENİL VE 1,2,4-TRİAZOL  
GRUPLARI İÇEREN ALKİL ETER  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
KARAKTERİZASYONU**

**2023  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA**

**Osman YILMAZ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**SÜBSTİTÜE FENİL VE 1,2,4-TRIAZOL GRUPLARI İÇEREN ALKİL ETER  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Osman YILMAZ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Hakan TAHTACI**

**T.C.**

**Karabük Üniversitesi**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Kimya Anabilim Dalında**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK**

**Haziran 2023**

Osman YILMAZ tarafından hazırlanan "SÜBSTİTÜE FENİL VE 1,2,4-TRİAZOL GRUPLARI İÇEREN ALKİL ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU" başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Hakan TAHTACI

.....

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 14/06/2023

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Şaban UYSAL (KBÜ)

.....

Üye : Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Seval ÇAPANLAR (ZBEÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Müslüm KUZU

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

Osman YILMAZ

## **ÖZET**

**Yüksek Lisans Tezi**

### **SÜBSTİTÜE FENİL VE 1,2,4-TRIAZOL GRUPLARI İÇEREN ALKİL ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Osman YILMAZ**

**Karabük Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı:  
Doç. Dr. Hakan TAHTACI  
Haziran 2023, 87 sayfa**

Geçmişten günümüze insanlar kanser başta olmak üzere birçok hastalıkla mücadele etmektedir. Özellikle kanser hastalığı vücudun herhangi bir organ veya dokusundaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve büyümesi sonucu ortaya çıkmaktadır ve yüksek ölüm oranları nedeniyle önem arz eden bir hastalıktır. Bu nedenle etkinliği ve seçiciliği yüksek yeni ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda bilim camiasında yeni ve güvenli özellikle klinik öneme sahip ilaçların geliştirilmesi için büyük çaba gösterilmektedir.

Yeni biyoaktif moleküllerin sentezinde heterohalkalı bileşiklerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Heterohalkalı bileşikler, karbon ve hidrojen dışında oksijen ve azot gibi atomları da içeren halkalı yapılar olup çok yönlü kullanımları ve çeşitli biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle özellikle farmasötik kimya alanında en çok çalışılan

bileşikler arasındadır. Bununla birlikte ticari olarak kullanılan birçok ilacın yapılarında azot ve oksijen atomları bulunan heterohalkalı bileşikler içerdiği bilinmektedir.

Diğer taraftan imidazoller, tiyadiazoller ve triazoller gibi beş üyeli heterohalkalı bileşikler farmasötik kimya alanında en çok başvurulan bileşikler olup çeşitli biyolojik özelliklere sahip oldukları yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Bunlardan triazasiklopentadien veya kısaca triazol, moleküler formülü  $C_2H_3N_3$  olan ve iki karbon ve üç azot içeren beş üyeli bir heterohalkalı yapıdır. Son yıllarda, 1,2,4-triazoller ve bunların heterohalkalı türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu, çok çeşitli biyolojik özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmektedir. Bu bileşiklerin ve türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antikonvülsan, antikanser, antiinflamatuvar, antitüberküloz, antidepresan ve hipoglisemik gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir.

Yukarıda verilen bilgiler ışığında yeni 1,2,4-triazol türevlerinin araştırılması ve sentezlenmesi, çeşitli biyolojik aktiviteye sahip yeni ilaç adaylarının gün yüzüne çıkarılması adına büyük önem arz etmektedir. Bu kapsamda bu tez çalışmasında sübstitüe fenil ve 1,2,4-triazol grupları içeren 1 adet keton (**3**), 1 adet alkol (**4**) ve 19 adet yeni alifatik eter yapıları (**6-24**) olmak üzere toplamda 21 adet bileşik sentezlenmiş ve yapıları FT-IR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi teknikleri ile aydınlatılmıştır.

**Anahtar Sözcükler :** Heterosiklik, Alkil eter, 1*H*-1,2,4-triazol, Williamson eter sentezi.

**Bilim Kodu** : 20114

## **ABSTRACT**

**M. Sc. Thesis**

### **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF ALKYL ETHER DERIVATIVES CONTAINING SUBSTITUTED PHENYL AND 1,2,4-TRIAZOLE GROUPS**

**Osman YILMAZ**

**Karabük University  
Institute of Graduate Programs  
Department of Chemistry**

**Thesis Advisor:  
Assoc. Prof. Dr. Hakan TAHTACI**

**June 2023, 87 pages**

People have been struggling with many diseases, and especially cancer, throughout human history. Cancer is caused by the uncontrolled proliferation and growth of cells in any organ or tissue of the body, and it is a particularly important disease due to its high mortality rates. Therefore, it is of great importance to design and synthesize new drugs with high efficacy against and selectivity for cancer. Great efforts are being made by the scientific community to develop new and safe drugs of high clinical value for cancer.

The importance of heterocyclic compounds in the synthesis of new bioactive molecules is increasing. Heterocyclic compounds are ring structures that contain atoms

such as oxygen and nitrogen in addition to carbon and hydrogen. Heterocyclic compounds are among the most studied compounds, especially in the field of pharmaceutical chemistry, due to their versatile use and various biological functions. In addition, many commercial drugs are known to contain heterocyclic compounds with nitrogen and oxygen atoms in their structures.

On the other hand, five-membered heterocyclic compounds such as imidazoles, thiadiazoles, and triazoles are the most widely used compounds in the field of pharmaceutical chemistry. Prior studies have revealed that five-membered heterocyclic compounds have various biological properties. Among these, triazacyclopentadiene, or triazole for short, is a five-membered heterocyclic structure with the molecular formula  $C_2H_3N_3$  containing two carbons and three nitrogens. In recent years, the synthesis and characterization of 1,2,4-thiazoles and their heterocyclic derivatives have attracted great interest due to their wide range of biological properties. These compounds and their derivatives have been reported to have many biological functions including antibacterial, antifungal, antioxidant, anticonvulsant, anticancer, anti-inflammatory, antituberculosis, antidepressant, and hypoglycemic effects.

In light of the information given above, it is of great importance to investigate and synthesize new 1,2,4-triazoles and their derivatives in order to produce new drug candidates with various biological functions. For this purpose, in this thesis study, a total of 21 compounds including a ketone (**3**), an alcohol (**4**), and 19 novel aliphatic ether structures (**6-24**) containing substituted phenyl and 1,2,4-triazole groups were synthesized and their structures were examined via FT-IR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, elemental analysis, and mass spectroscopy techniques.

**Key Word** : Heterocyclic, Alkyl ether, 1*H*-1,2,4-triazole, Williamson ether synthesis.

**Science Code** : 20114



## TEŞEKKÜR

Hayatımın önemli mihenk taşlarından olan yüksek lisans eğitimimin önemli bir bölümünü teşkil eden yüksek lisans tezimi bitirmenin sevinci ve hazzını yaşıyorum. Bu yola çıkmamın öncüsü olan lisans eğitiminde organik kimyaya beni aşık eden rahmetli Prof. Dr. Mustafa ER hocama minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu zorlu süreçte hep yanımda olan, bütün zorluklarıyla bana danışmanlık yapan, bir hocadan çok abi kardeş ilişkisiyle benimle ilgilenen, hiçbir maddi ve manevi imkanını benden esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya teşekkürü bir borç bilirim. Sizin gibi değerli bir insandan eğitim almak ve öğrencisi olmaktan gurur duyuyorum. Aileniz ve sevdiklerinizle mutlu bir ömür diliyorum.

Tez çalışması sırasında hedef bileşiklerin sentezinde bana yardımcı olan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Seval ÇAPANLAR'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimi vesilesi ile tanışma fırsatı bulduğum hem laboratuvar çalışmaları esnasında hem sonrasında değerli bilgilerini ve emeğini benden esirgemeyen çok değerli dostum İbrahim ÖZCAN'a çok teşekkür ederim ve akademik hayatında başarılarının devamını dilerim.

Yüksek lisans eğitimine başlamamda bana desteğini esirgemeyen bilgisi ve fikirleriyle bana yol gösterip yardımcı olan sevgili aziz dostum Farid AHMEDOV'a sonsuz teşekkür ederim.

En başından beri beni büyütüp her daim arkamda duran eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini bir gün bile eksik etmeyen sevgili babam Fethi YILMAZ'a sevgili annem Gönül YILMAZ'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Aile olmanın ne demek olduğunu bana hissettiren bu süreçte yanımda olan sevgili kardeşlerim Furkan, Enes ve Melike YILMAZ'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca emek ve bilgilerinden faydalandığım Karabük Üniversitesi Kimya Bölümü hocalarıma teşekkür ederim.

Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜBAP-22-YL-012)'na desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvi
BÖLÜM 1 .....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2 .....	2
2.1. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER.....	2
2.1.1. 1,2,4-Triazol Yapısı ve Sentez Yöntemleri .....	4
2.1.2. 1,2,4-Triazol ile İlgili Literatür Araştırması.....	6
2.2. ETERLER VE ELDE EDİLİŞ YÖNTEMLERİ .....	9
2.3. KULLANILAN REAKSİYON MEKANİZMALARI.....	11
2.3.1. S <sub>N</sub> 2 Reaksiyon Mekanizması.....	11
2.3.2. İndirgenme Tepkimeleri .....	13
2.3.3. Williamson Eter Sentezi .....	14
BÖLÜM 3 .....	17
DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	17
3.1. 1-(4-METOKSİFENİL)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-TRİAZOL-1-İL) ETANON SENTEZİ (3) .....	17
3.2. 1-(4-METOKSİFENİL)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-TRİAZOL-1-İL)ETANOL SENTEZİ (4) .....	18
3.3. ALKİL ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN GENEL PROSEDÜR (6- 24).....	19
3.3.1. 1-(2-Etoksi-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (6) .....	19

## Sayfa

3.3.2.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-propoksietil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (7) .....	20
3.3.3.	1-(2-Bütoksi-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (8) .....	20
3.3.4.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(pentiloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (9) .....	20
3.3.5.	1-(2-(Heksiloksi)-2-(4-Metoksifenil)Etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol (10).....	21
3.3.6.	1-(2-(Heptiloksi)-2-(4-Metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol (11).....	21
3.3.7.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(oktiloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (12).....	22
3.3.8.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(noniloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (13) .....	22
3.3.9.	1-(2-(Desiloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (14) .....	22
3.3.10.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(undesiloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (15) .....	23
3.3.11.	1-(2-(Dodesiloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (16).....	23
3.3.12.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(tridesiloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (17).....	24
3.3.13.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(tetradesiloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (18) .....	24
3.3.14.	1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(pentadesiloksi)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (19) ....	25
3.3.15.	1-(2-(Heksadesiloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (20)....	25
3.3.16.	1-(2-(Aliloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (21) .....	25
3.3.17.	1-(2-(Siklobütilmetoksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (22)	26
3.3.18.	1-(2-(Sikloheksilmetoksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (23) .....	26
3.3.19.	1-(2-(2-Sikloheksiletoksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol (24) .....	27
BÖLÜM 4 .....		28
BULGULAR, SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....		28
4.1. SÜBSTİTÜE FENİL VE 1,2,4-TRİAZOL GRUPLARI İÇEREN ALKİL ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU .....		28
KAYNAKLAR .....		36
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN <sup>1</sup> H NMR SPEKTRUMLARI.....		39
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN <sup>13</sup> C NMR SPEKTRUMLARI.....		51
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI .....		63
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....		75
ÖZGEÇMİŞ .....		87

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Piridin, pirol, furan ve tiyofen bileşiklerinin yapıları.....	2
Şekil 2.2. Literatürde bilinen bazı heterohalkalı bileşikler ve biyolojik özellikleri. .	4
Şekil 2.3. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol bileşiklerinin yapıları. ....	4
Şekil 2.4. Sağlık sektöründen kullanılan ve 1,2,4-triazol içeren bazı ilaçlar. ....	5
Şekil 2.5. 1,2,4-Triazol bileşiklerinin amid hidrazonlar ve açıl klorürlerden eldesi.	6
Şekil 2.6. 1,2,4-Triazol bileşiklerinin açilhidrazinler ve amidlerden eldesi.....	6
Şekil 2.7. Shaihim M.M. tarafından sentezlenen bazı bileşikler. ....	6
Şekil 2.8. Aouad M.R. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	7
Şekil 2.9. Cebeci Y.U. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	8
Şekil 2.10. Su, alkol ve eter yapılarının genel gösterimi.....	9
Şekil 2.11. Bazı eter bileşikleri ve isimlendirilmeleri. ....	10
Şekil 2.12. Alkollerin dehidrasyonuyla eter oluşum mekanizması. ....	10
Şekil 2.13. S <sub>N</sub> 2 mekanizması.....	11
Şekil 2.14. Keton oluşumunun S <sub>N</sub> 2 reaksiyon mekanizması. ....	12
Şekil 2.15. Bir ketonun sodyum borhidrür kullanılarak indirgenmesine ait mekanizma. ....	13
Şekil 2.16. 2. Basamaktaki reaksiyon mekanizması.....	14
Şekil 2.17. Üçüncül R grubu içeren bileşiklerin alkoksitlerle gerçekleştirdiği reaksiyon örneği. ....	15
Şekil 2.18. Williamson eter reaksiyonu için geçerli olan reaksiyon mekanizması. ..	15
Şekil 2.19. Williamson eter sentezi ile hedef bileşiklerin sentezlenme mekanizması.....	16
Şekil 4.1. Keton (3), alkol (4) ve alifatik eter türevlerinin (6-24) sentezleri için kullanılan sentetik yol. ....	29
Şekil 4.2. Keton bileşiğinin (3) oluşum mekanizması.....	30
Şekil 4.3. Alkol bileşiğinin (4) oluşum mekanizması. ....	31
Şekil 4.4. Hedef bileşiklerin (6-24) sentez mekanizması. ....	34
Şekil Ek A.1. <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) (3). ....	40
Şekil Ek A.2. <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) (4). ....	40
Şekil Ek A.3. <sup>1</sup> H NMR exchange spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) (4). ....	41
Şekil Ek A.4. <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) (6). ....	41

Şekil Ek A.5. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (7).....	42
Şekil Ek A.6. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (8).....	42
Şekil Ek A.7. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (9).....	43
Şekil Ek A.8. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (10).....	43
Şekil Ek A.9. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (11).....	44
Şekil Ek A.10. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (12).....	44
Şekil Ek A.11. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (13).....	45
Şekil Ek A.12. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (14).....	45
Şekil Ek A.13. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (15).....	46
Şekil Ek A.14. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (16).....	46
Şekil Ek A.15. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (17).....	47
Şekil Ek A.16. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (18).....	47
Şekil Ek A.17. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (19).....	48
Şekil Ek A.18. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (20).....	48
Şekil Ek A.19. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (21).....	49
Şekil Ek A.20. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (22).....	49
Şekil Ek A.21. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (23).....	50
Şekil Ek A.22. $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (24).....	50
Şekil Ek B.1. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (3).....	52
Şekil Ek B.2. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (4).....	52
Şekil Ek B.3. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (6).....	53
Şekil Ek B.4. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (7).....	53
Şekil Ek B.5. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (8).....	54
Şekil Ek B.6. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (9).....	54
Şekil Ek B.7. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (10).....	55
Şekil Ek B.8. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (11).....	55
Şekil Ek B.9. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (12).....	56
Şekil Ek B.10. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (13).....	56
Şekil Ek B.11. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (14).....	57
Şekil Ek B.12. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (15).....	57
Şekil Ek B.13. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (16).....	58
Şekil Ek B.14. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (17).....	58
Şekil Ek B.15. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (18).....	59

## Sayfa

Şekil Ek B.16. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (19).....	59
Şekil Ek B.17. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (20).....	60
Şekil Ek B.18. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (21).....	60
Şekil Ek B.19. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (22).....	61
Şekil Ek B.20*. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (23).....	61
Şekil Ek B.21. $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (24).....	62
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3).....	64
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (4).....	64
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (6).....	65
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (7).....	65
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (8).....	66
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9).....	66
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (10).....	67
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (11).....	67
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (12).....	68
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (13).....	68
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (14).....	69
Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (15).....	69
Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (16).....	70
Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (17).....	70
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (18).....	71
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (19).....	71
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (20).....	72
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (21).....	72
Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (22).....	73
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (23).....	73
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (24).....	74
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3).....	76
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (4).....	76
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (6).....	77
Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (7).....	77
Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (8).....	78
Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9).....	78

	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (10).....	79
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (11).....	79
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (12).....	80
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (13).....	80
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (14).....	81
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (15).....	81
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (16).....	82
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (17).....	82
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (18).....	83
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (19).....	83
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (20).....	84
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (21).....	84
Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (22).....	85
Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (23).....	85
Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (24).....	86



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

$^1\text{H}$ NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
$^{13}\text{C}$ NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat
$-\text{OCH}_3$	: Metoksi
$-\text{CH}_2$	: Metilen
$\mu\text{g}$	: Mikrogram
C	: Karbon
$\text{CaCl}_2$	: Kalsiyum klörür
$\text{CDCl}_3$	: Dötero kloroform
cm	: Santimetre
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	: Sezyum karbonat
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EN	: Erime noktası
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
g	: Gram
H	: Hidrojen
$\text{IC}_{50}$	: Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
KOH	: Potasyum hidroksit
MA	: Molekül ağırlığı
$\text{Me}_2\text{SO}$	: Dimetil sülfoksit
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
mL	: Mililitre
N	: Azot
NaH	: Sodyum hidrür

OH	: Hidroksil
ppm	: Milyonda bir
R	: Sübstitüent
S	: Kükürt
S <sub>N</sub> 2	: Nükleofilik bimoleküler yerdeğiştirme
TEA	: Trietilamin
TMS	: Tetrametilsilan
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
UV	: Mor ötesi ışık

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ VE AMAÇ

1,2,4-Triazol, kemoterapik potansiyelleri ve teşhis uygulamaları nedeniyle organik ve tıbbi kimyada geniş bir yelpazeyi kapsayan ve yaygın olarak kullanılan heterohalkalı bileşik sınıflarından biridir. Yapı iskeletinde 1,2,4-triazol içeren bazı moleküller mükemmel derecede antiinflamatuvar, antikanser, antihipertansif, antimikrobiyal, antikonvülzan vb. aktiviteler gösterdiği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır [1,10].

1,2,4-Triazol içeren bileşikler bilinmesine ve tanınmış olmasına rağmen, sayısız çalışmada ispatlandığı üzere geniş bir aktivite spektrumuna, düşük toksisiteye ve mükemmel farmakokinetik özelliğe sahip olması nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmekte ve çeşitli sübstitüentler içeren yeni analogları sentezlenmeye devam etmektedir [11].

Bu kapsamda bu tez çalışmasında sübstitüe fenil ve 1,2,4-triazol grupları içeren 1 adet keton (**3**), 1 adet alkol (**4**) ve 19 adet yeni alifatik eter yapıları (**6-24**) sentezlenmiş ve yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi gibi analizörler kullanılarak karakterize edilmiştir.

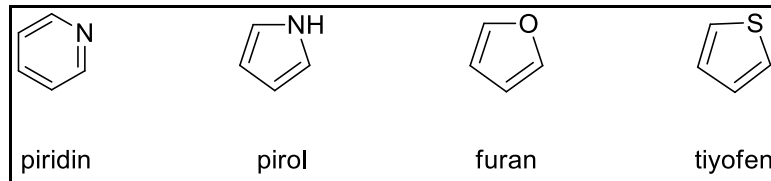
## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER

Yapılarındaki atomların bir kısmının veya tamamının, karbon dışında bir elementin en az bir atomunu içeren halkalarda birleşmesi ile karakterize edilen organik kimyasal bileşikler sınıfı heterohalkalı bileşikler olarak ifade edilir. Heterohalkalı bileşiklerde isminden de anlaşılacağı gibi en az bir halka yapısının mevcut olması gerekirken, hetero ön eki, halkadaki karbon olmayan atomları veya heteroatomları belirtir. Yapısal olarak heterohalkalı bileşikler, halkalarda yalnızca karbon atomları içeren halkalı organik bileşiklere benzerler, ancak heteroatomların varlığı, heterohalkalı bileşiklere, genellikle tüm karbon halkalı analoglarından oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler verir.

En yaygın heterohalkalı bileşikler, beş veya altı üyeli halkalara sahip olan ve azot (N), oksijen (O) veya kükürt (S) gibi heteroatomları içerenlerdir. Basit heterohalkalı bileşiklerin en iyi bilinenleri piridin, pirol, furan ve tiyofendir. Bir piridin molekülü, beş karbon atomu ve bir azot atomu olmak üzere altı atomlu bir halka içerir. Pirol, furan ve tiyofen moleküllerinin her biri, sırasıyla dört karbon atomu ve bir atom azot, oksijen veya kükürtten oluşan beş üyeli halkalar içerir [12]. Piridin, pirol, furan ve tiyofen bileşiklerinin açık formülleri Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

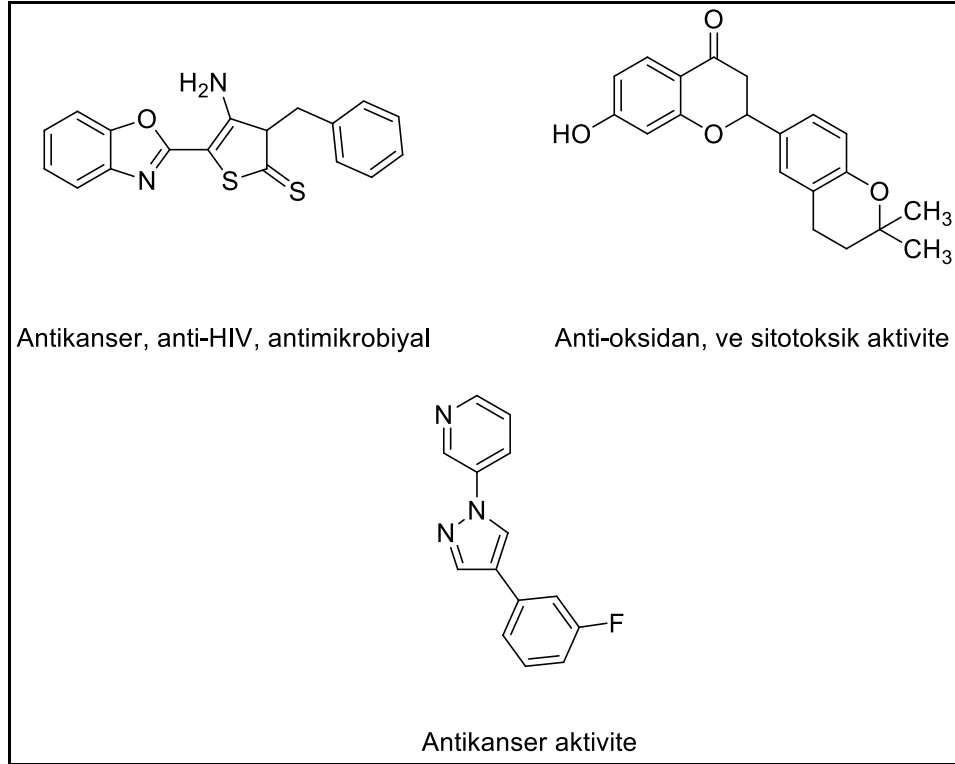


Şekil 2.1. Piridin, pirol, furan ve tiyofen bileşiklerinin yapıları.

Heterohalkalı bileşiklerin sentezleri ve karakterizasyonları, 1800'lü yıllarda organik kimyanın gelişmesiyle birlikte başladı. Bazı kayda değer gelişmeler şu şekildedir. 1818'de Brugnatelli, alloksan ürik asitten izole etmiştir. 1832'de Dobereiner, nişasta maddesini sülfürik asitle muamele ederek furfural sentezini gerçekleştirmiştir. 1834'te Runge, kemiklerden damıtma yoluyla pirol üretimi sağlamıştır. Friedlander 1906 yılında indigo boyayı üretmek için sentetik kimyada büyük bir ses getirmiştir. 1936'da Treibs petrolün biyolojik kökenini açıklayarak ham petrolden klorofil türevlerini izole etmiştir. 1951'de ise Chargaff, pürin ve pirimidin gibi heterohalkalı bileşiklerin genetik kodlardaki önemini ve görevini açıklamıştır [12].

Heterohalkalı bileşikler; antikanser, antimikrobiyal, antikonvülzan, analjezik gibi birçok alanda biyolojik aktivite göstermektedir. 1,2,4-Triazol iskeleti içeren bileşikler de biyolojik aktivite göstermeleri ile biyoorganik kimya açısından büyük önem arz etmektedir.

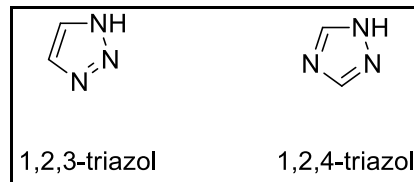
Literatürde bilinen bazı heterohalkalı bileşikler ve biyolojik özelliklerinden bazıları aşağıda Şekil 2.2'de gösterilmiştir [12].



Şekil 2.2. Literatürde bilinen bazı heterohalkalı bileşikler ve biyolojik özellikleri.

### 2.1.1. 1,2,4-Triazol Yapısı ve Sentez Yöntemleri

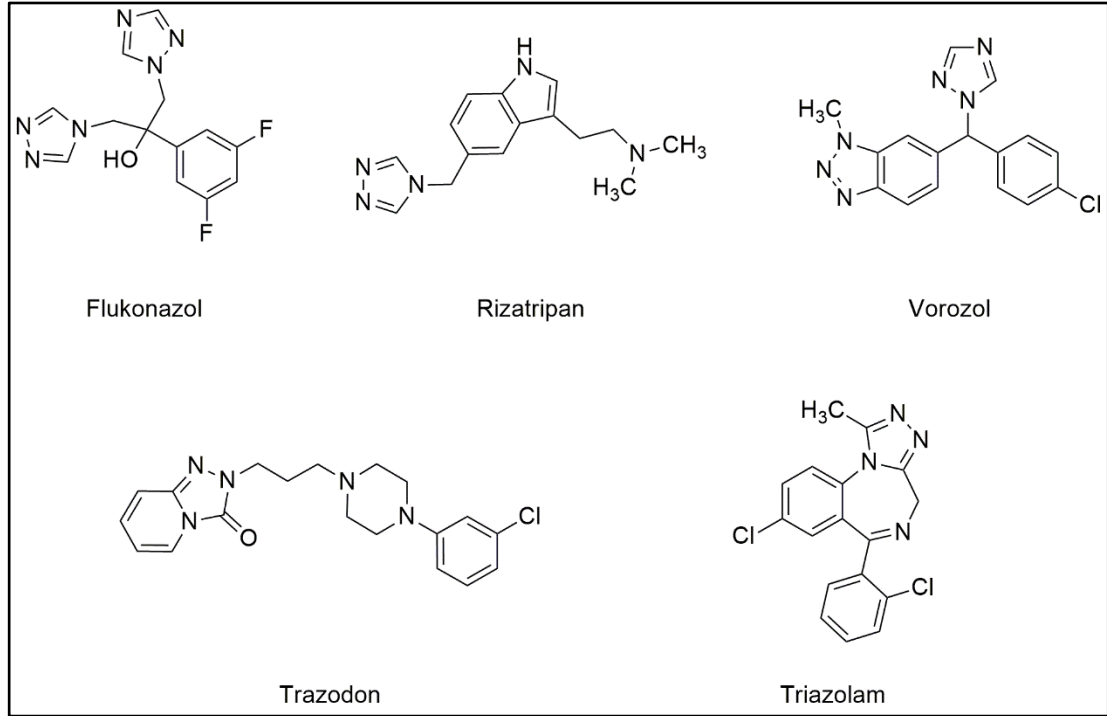
Bünyesinde üç adet azot atomu ve iki adet karbon atomu barındıran beş üyeli halka sistemleri “triazol” bileşikler olarak isimlendirilmektedir. Birbiri ile izomer iki adet triazol yapısı vardır ki bunlar; 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapılarıdır. Azot atomlarının halkadaki bulunma yerlerine göre 1,2,3- ve 1,2,4-triazol olarak isimlendirilebilmektedir. Aromatik özelliğe sahip olan her iki bileşiğin yapısı Şekil 2.3’te verilmiştir [13].



Şekil 2.3. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol bileşiklerinin yapıları.

1,2,4-Triazol içeren bazı bileşikler biyolojik olarak yüksek aktivite gösterdiklerinden dolayı sağlık alanında hali hazırda ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu durum 1,2,4-triazol

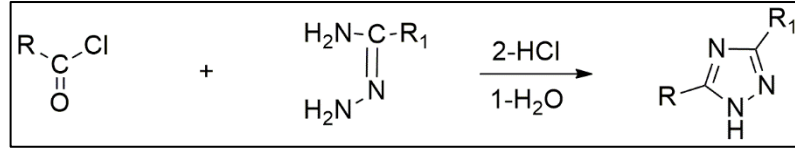
içeren bileşiklerin önemini artırmaktadır. Bu ilaçlara örnek olarak Flukonazol antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Rizatripan antimigren aktivite gösterirken, Vorozol ise meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Trazodon antidepresan olarak kullanılırken, Triazolam ise uykusuzluk durumunda yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır. Adı verilen bileşiklerin moleküler yapıları Şekil 2.4'te gösterilmiştir [14].



Şekil 2.4. Sağlık sektöründen kullanılan ve 1,2,4-triazol içeren bazı ilaçlar.

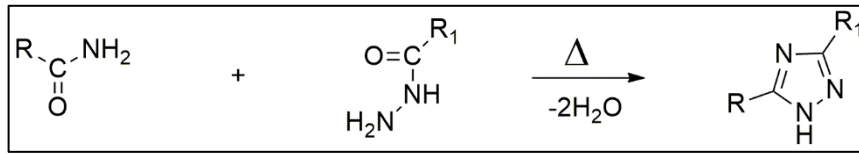
Bu iki izomerden 1,2,3-triazol bileşiği; nitrolama, sülfolama, Friedel-Crafts alkilleme ve açılma gibi çeşitli elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonları verebilmesine karşın, 1,2,4-triazol ve türevleri asidik koşulları gerektiren bu tür reaksiyonları vermezler. Ancak 130 °C'de formaldehit ile reaksiyon vererek 3-hidroksimetil-1,2,4-triazol bileşiklerini oluşturabilirler [13].

1,2,4-Triazol bileşiklerinin elde edilmesi için kullanılan yöntemlerden biri amid hidrazonların açıl klorürlerle verdiği reaksiyonlardır. Bu reaksiyon Şekil 2.5'te verilmiştir.



Şekil 2.5. 1,2,4-Triazol bileşiklerinin amid hidrazonlar ve açıl klorürlerden eldesi.

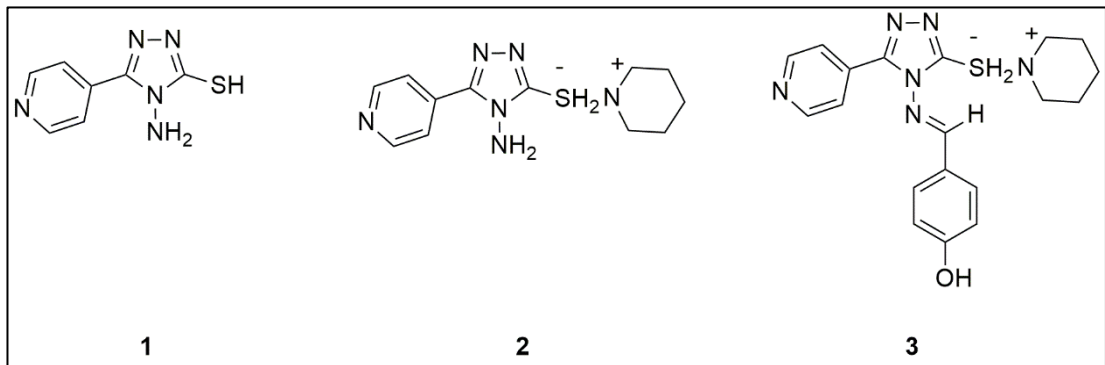
Diğer bir elde ediliş yöntemi ise açilhidrazinlerin amidler ile ısıtılması ve halka kapanması sonucunda 1,2,4-triazoller elde edilebilmektedir. Bu reaksiyonun genel gösterimi Şekil 2.6’da sunulmuştur [13].



Şekil 2.6. 1,2,4-Triazol bileşiklerinin açilhidrazinler ve amidlerden eldesi.

### 2.1.2. 1,2,4-Triazol ile İlgili Literatür Araştırması

Shaihim M. M. vd. (2019) yaptıkları çalışmada, 1,2,4-triazol halka sistemi içeren 18 adet yeni bileşik sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin laboratuvar ortamında seçilen kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik potansiyeli test edilmiştir. Shaihim M.M. vd. tarafından sentezi gerçekleştirilen en önemli ve aktif bileşiklerin yapıları Şekil 2.7’de verilmiştir.

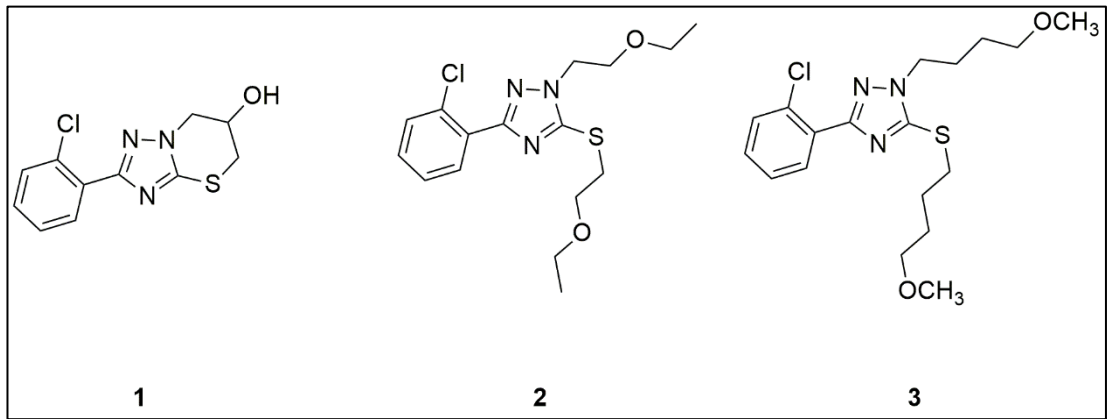


Şekil 2.7. Shaihim M.M. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.



MCF-7 ve HCT116 kanser hücre hatlarına karşı aktivitesi araştırılan bileşiklerden en fazla aktiviteye sahip olan bileşik, MCF-7 hücre hattı için 38 ve HCT-116 hücre hattı için 19.2 IC<sub>50</sub> değerleriyle 3 numaralı bileşik olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen hiçbir bileşik Tamoksifen ve 5-FU'den (referans ilaç olarak kullanılan bileşikler) daha iyi aktivite göstermemiştir [15].

Aouad M.R. vd. (2020) tarafından yayınlanan bir çalışmada ise, 1,2,4-tirazol çekirdeği içeren çeşitli yeni S- ve S,N-bis(asiklonükleosid) analogları sentezlenmiş ve bölgesel seçicilikleri rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli hücre hatlarına karşı (HepG2, MCF-7 ve HCT116) antikanser aktiviteleri MTT yöntemini kullanarak *in vitro* ortamda araştırılmıştır. Bu bileşiklerden bazıları Şekil 2.8'de gösterilmiştir.

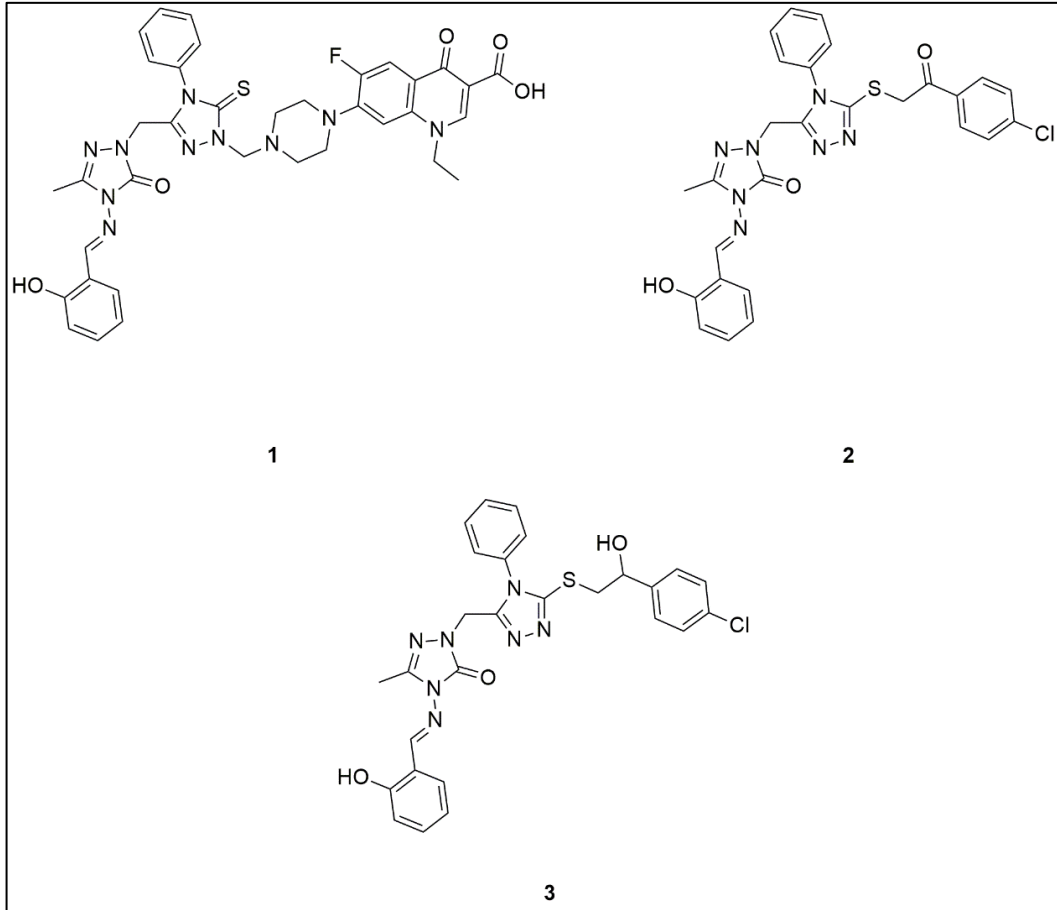


Şekil 2.8. Aouad M.R. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri incelendiğinde MCF-7 kanser hücre hattına karşı en aktif bileşik  $3.05 \pm 0.12$  değeriyle 3 numaralı bileşik olmuştur. Bu bileşik MCF-7 hücre hattına karşı referans ilaç olarak kullanılan starosporinden daha fazla aktivite göstermiştir. HCT116 kanser hücre hattına karşı ise  $3.36 \pm 0.12$  IC<sub>50</sub> değeriyle 2 numaralı bileşik en fazla aktiviteyi göstermiştir. HepG2 kanser hücre hattına karşı ise  $0.73 \pm 0.1$  IC<sub>50</sub> değeriyle 1 numaralı bileşik en fazla sitotoksik aktiviteyi göstermiştir. Bu bileşik HepG2 hücre hattına karşı referans ilaç olarak kullanılan starosporinden daha fazla aktivite göstermiştir [1].

Diğer bir çalışmada ise Cebeci Y.U. vd. (2022) tarafından 1,2,4-triazol-florokinolon ve 1,2,4-triazol-konazol hibritleri sentezlenip ardından bu sentezi gerçekleştirilen

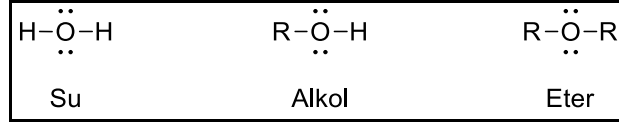
bileşiklere çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel aktivite, bazı mantarlara karşı antifungal aktivite ve ayrıca HeLa rahim ağzı kanser hücre hattına karşı antikanser aktivite testleri uygulanmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden en aktif bulunanları Şekil 2.9’da verilmiştir. Bu bileşikler için *E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *B. cereus*, *M. smegmatis* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite çalışması yapılmıştır. Bu bakterilere karşı en aktif bileşikler <0.24 MIC değeriyle 7(a-f) bileşikleri olmuştur. Bu bileşikler referans olarak kullanılan ampisilinden daha fazla aktivite göstermiştir. Antifungal aktivite çalışması ise *C. albicans* ve *S. cerevisiae* mantarlarına karşı yapılmıştır. 125 MIC değeriyle 6b bileşiği antifungal olarak en aktif bileşik olmasına karşın referans olarak kullanılan flukonazolden çok daha az aktiviteye sahiptir. HeLa rahim ağzı kanser hücre hattına karşı ise en aktif bileşikler 2 ve 3 numaralı bileşikler olmuştur [16].



Şekil 2.9. Cebeci Y.U. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

## 2.2. ETERLER VE ELDE EDİLİŞ YÖNTEMLERİ

Eterler, su molekülünde bulunan iki adet hidrojen atomunun yerine aynı ya da farklı iki alkil/aril grubunun gelmesiyle oluşan organik bileşiklerdir.  $C_nH_{2n+2}O$  genel formülüne sahip olan eterler iki kez alkillenmiş su veya bir kez alkillenmiş alkol olarak düşünülebilir. Bu yapıların genel gösterimi Şekil 2.10'da verilmiştir. Genel olarak R-O-R veya R-O-R' olarak gösterilebilen eter türevleri aromatik veya alifatik yapıda olabilirler. Basit veya simetrik eterlerde R ve R' aynı alkil grubu olurken karışık veya asimetrik eterlerde R ve R' farklı alkil grupları olmaktadır.



Şekil 2.10. Su, alkol ve eter yapılarının genel gösterimi.

Eterler günlük hayatta da sıklıkla kullanılan organik bileşiklerdir. Dietil eter tıpta anestezi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer bir yandan *ter*-bütil metil eterin benzin katkı maddesi olarak oktan sayısını artırmak için kullanılması da kullanım alanlarına örnek olarak verilebilir [17].

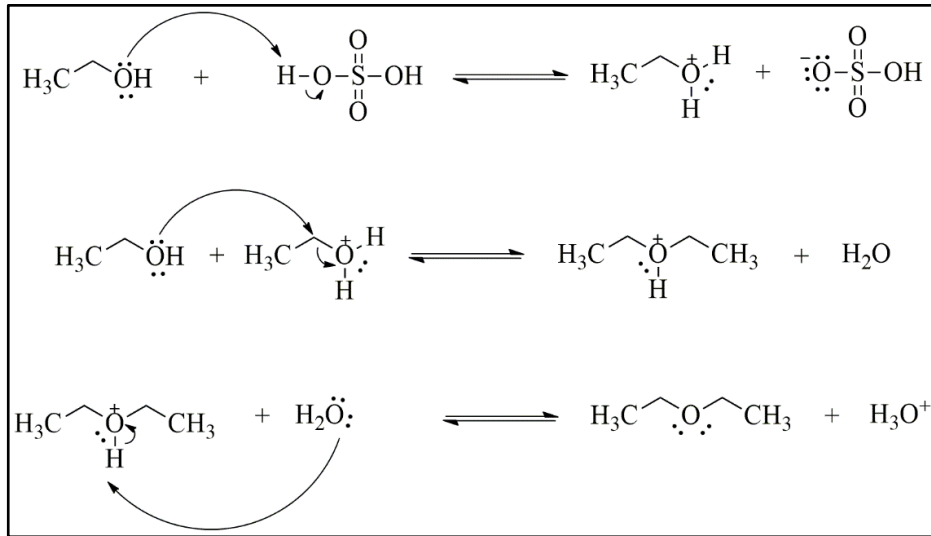
Eterler farklı adlandırma yöntemleri ile adlandırılabilir gibi genellikle oksijene bağlı olan alkil ya da aril gruplarının adları alfabetik sırayla yazılarak sonuna eter sözcüğü getirilir. Eterlerin adlandırmasında genel kullanımda sistematik adlandırma pek kullanılmadığından genellikle adlandırma IUPAC kurallarına göre yapılır. IUPAC adlandırma sisteminde ise oksijene bağlı en uzun karbon zinciri belirlenerek numaralandırma işlemi yapılır. Bu numaralandırma yapılırken alkoksi grubuna yakın olan uçtan başlanır. Bileşik adlandırılırken alkoksi grubunun konumu ve ismi belirtilerek en uzun zincirdeki karbon sayısına karşılık gelen hidrokarbon (hekzan, heptan vb.) söylenir. Bazı eter bileşiklerinin isimlendirmeleri farklı söylemlerle örnek olarak Şekil 2.11'de verilmiştir.

$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Metoksimetan (Dimetil eter)	Metoksietan (Etil metil eter)	1-Etoksibütan (Bütül etil eter)

Şekil 2.11. Bazı eter bileşikleri ve isimlendirilmeleri.

Eterler molekül geometrisi olarak su ve alkol bileşiklerine benzer şekilde açısaldır. Renksizdirler ve kokuları kendilerine özgüdür. Polar yapıya sahiptirler. Eterlerin yapısında bulunan oksijen atomuna bağlı hidrojen olmadığından dolayı moleküller arasında hidrojen bağı oluşturmazlar. Bundan dolayı aynı sayıda karbon atomuna sahip alkol bileşiklerine göre daha düşük kaynama noktasına sahiptirler. Örnek olarak bütül alkol 78.3 °C kaynama noktasına sahipken aynı karbon sayısına sahip olan dietil eter 34.6 °C kaynama noktasına sahiptir [17].

Eterlerin sentez yöntemlerinden biri alkollerin moleküller arası dehidrasyonudur. Dehidrasyon işlemi eğer düşük sıcaklıklarda yapılırsa genellikle eter oluşumu ile sonuçlanır. Sıcaklığın yükseltilmesi ile alken oluşumu gerçekleşir. Etanolün dehidrasyonu ticari dietil eter elde edilir. 180 °C’de ana ürün eten iken 140 °C’de başlıca ürün dietil eterdir. Bu yöntemle eter oluşumu  $\text{S}_{\text{N}}2$  mekanizması üzerinden gerçekleşir. Alkol yapısının bir molekülü protonlanmış alkol molekülü substrat olarak etki ederken diğer bir molekül nükleofil olarak etki gösterir. Alkollerin dehidrasyonu eter oluşum mekanizması Şekil 2.12’de sunulmuştur.



Şekil 2.12. Alkollerin dehidrasyonu ile eter oluşum mekanizması.

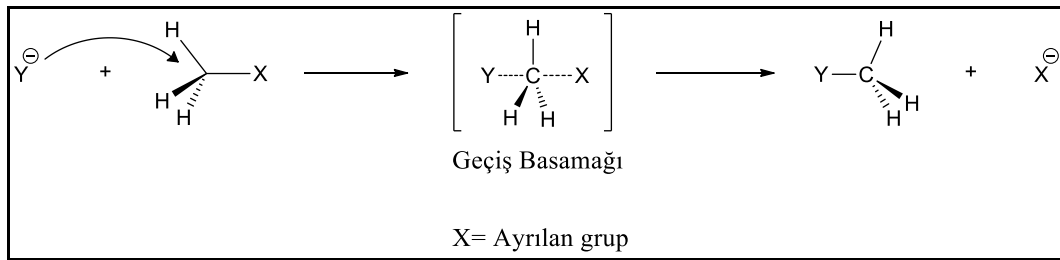
Bu sentez yönteminde ikincil ve üçüncül alkollerin dehidrasyonu sonucunda ana ürün alken olmasından dolayı çok fazla tercih edilmezken birincil alkoller için kullanılan yararlı bir yöntemdir. Ayrıca bu yöntemin diğer bir dezavantajı simetrik olmayan eterlerin eldesinde yararlı olmamasıdır, çünkü tepkime sonunda bir ürün karşımı elde edilir [18].

Diğer bir eter sentez yöntemi ise Williamson yöntemidir. Bu yöntem genellikle asimetrik eterlerin sentezi için önemli ve en çok kullanılan bir yöntem olarak görülmektedir. Bu yöntem bir sodyum alkoksitin (deprotone alkol) bir alkil halojenür, bir alkil sülfat veya bir alkil sülfonatla  $S_N2$  mekanizması üzerinden gerçekleşen reaksiyon türüdür [18]. Bu yöntem Bölüm 2.3.3'te detaylı olarak açıklanmıştır.

## 2.3. KULLANILAN REAKSİYON MEKANİZMALARI

### 2.3.1. $S_N2$ Reaksiyon Mekanizması

$S_N2$  tanımını literatürde nükleofilik bimoleküler yer değiştirme anlamına gelmektedir. Bu mekanizmada nükleofil substrata ayrılan gruptan 180 derece olmak üzere arka taraftan saldırı gerçekleştirir. Reaksiyon, ara maddesi olmayan tek adımlı bir işlemdir ancak geçiş basamağı gerçekleşir. Bu basamakta C-X bağı kırılırken C-Y bağı aynı anda oluşur. Bu oluşuma ait reaksiyon mekanizması Şekil 2.13'te gösterilmiştir.

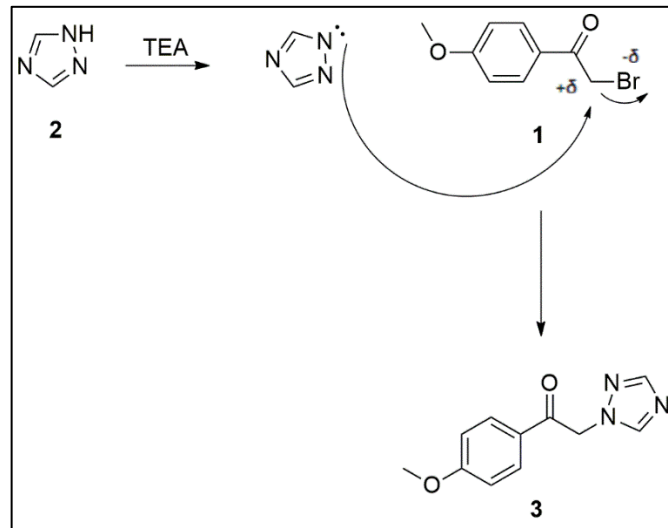


Şekil 2.13.  $S_N2$  mekanizması.

C-X bağı kırılmak için gereken enerji C-Y bağı oluşumuyla sağlanır. Serbest aktivasyon enerjisi eğrisinin tepe noktasında atomların konumu, geçiş durumu olarak temsil edilir. Tabii bu konum geçiş hali olduğundan reaksiyon burada tamamlanmamaktadır. Karbonun hiçbir zaman için dış kabuğunda sekizden fazla

elektron olamayacağından dolayı Y grubu yapıya katılırken X grubu ayrılmalıdır. Geçiş durumuna ulaşıldığında, merkezi karbon atomu başlangıçtaki  $sp^3$  hibridizasyonundan yaklaşık olarak dikey bir p yörüngesi olan  $sp^2$  durumuna geçmiştir. Bu p orbitalinin bir lobu nükleofil ile, diğer lobu ise ayrılan grupla örtüşür. Bu nedenle  $S_N2$  mekanizmasında hiçbir zaman ön taraftan saldırı gözlenmemiştir. Varsayımsal bir ön taraf geçiş durumunda hem nükleofil hem de ayrılan grup p orbitalinin aynı lobuyla örtüşmek zorunda kalması gerekir. Arka taraftan saldırı reaksiyon boyunca maksimum örtüşme sağlayacağından ön taraf saldırısının gerçekleşmesi muhtemel değildir. Geçiş durumu sırasında reaksiyona girmeyen üç süstitüent ve merkezi karbon atomu yaklaşık olarak eş düzlemlidir. Hem giren hem de ayrılan grupların aynı olması durumunda aynı düzlemde olacaklardır [19].

$S_N2$  mekanizması için birçok kanıt vardır. Bunlardan birincisi kinetik kanıttır. Hız belirleme adımında hem nükleofil hem de substrat yer alması reaksiyonun tek basamakta gerçekleştiğinin kanıtıdır. Kinetik kanıt gerekli ancak yeterli bir koşul değildir. Kiral bir karbonda yer değiştirme meydana geldiğinde mekanizmanın konfigürasyonun tersine dönmesini öngördüğü gerçeğinden çok daha ikna edici kanıtlar elde edilir ki bu durum birçok kez gözlemlenmiştir. Bu durum literatürde “Walden devrilmesi” olarak isimlendirilmektedir [19].  $S_N2$  reaksiyon mekanizması bu çalışmada keton oluşumu esnasında gerçekleşmiştir.  $S_N2$  reaksiyonuna ait gerçekleşen mekanizma Şekil 2.14’te gösterilmiştir.

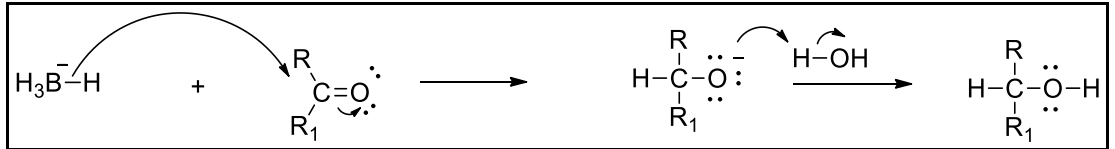


Şekil 2.14. Keton oluşumunun  $S_N2$  reaksiyon mekanizması.

### 2.3.2. İndirgenme Tepkimeleri

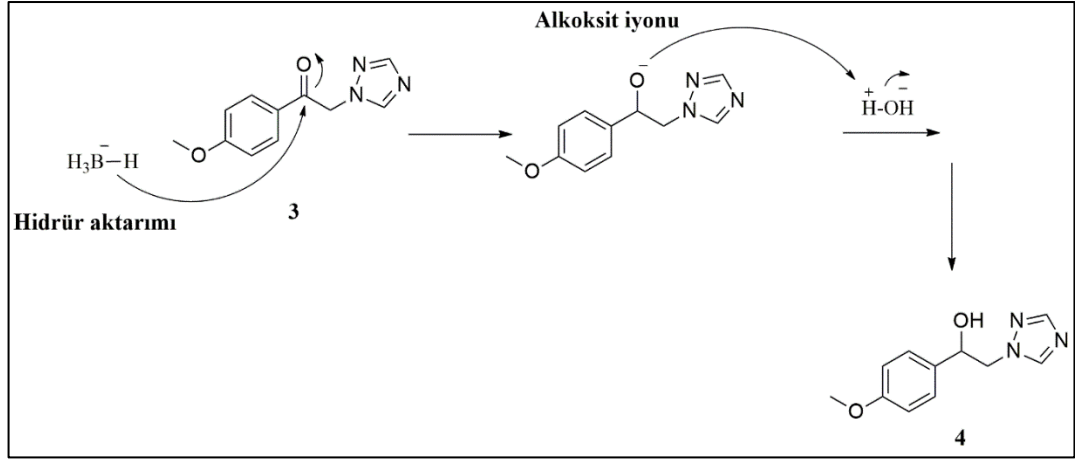
Organik kimyada bir organik bileşğin indirgenmesi en iyi olarak hidrojen içeriğinin artması veya oksijen içeriğinin azalması, yükseltgenmesi ise bunun tersi olarak hidrojen içeriğinin azalması veya oksijen içeriğinin artması olarak tarif edilmektedir. Örneğin bir karboksilik asidin bir aldehite dönüşmesi o bileşğin indirgendiği anlamına gelmektedir; çünkü oksijen içeriği azalmaktadır. Karbonil grubu içeren çeşitli bileşikler indirgenerek çeşitli birincil ve ikincil alkoller elde edilebilir. Aldehit ve ketonlar lityum alüminyum hidrür veya sodyum borhidrür kullanılarak alkollere indirgenebilirler. Ancak lityum alüminyum hidrürün fazla reaktif bir bileşik olmasından kaynaklı laboratuvar koşullarında en fazla kullanılan indirgeyici ajan sodyum borhidrürdür.

Bir karbonil bileşğinin indirgenmesinin anahtar basamağı, metalden karbonil karbonuna bir hidrür iyonunun aktarılmasıdır. Bu aktarımda hidrür iyonu nükleofil olarak davranır. Bir ketonun sodyum borhidrür kullanılarak indirgenmesine ait mekanizması Şekil 2.15'te verilmiştir [20].



Şekil 2.15. Bir ketonun sodyum borhidrür kullanılarak indirgenmesine ait mekanizma.

Tez kapsamında sentezini gerçekleştirdiğimiz ve bir sekonder alkol türevi (**4**) bileşiği, ilk olarak sentezini gerçekleştirdiğimiz ve bir keton türevi olan 1-(4-metoksifenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon (**3**) bileşğinin etanol ortamında indirgemede en çok kullanılan ajan olan sodyum borhidrür ( $\text{NaBH}_4$ ) varlığında indirgenmesi ile elde edildi. Bu indirgenmeye ait reaksiyon mekanizması Şekil 2.16'da verilmiştir.



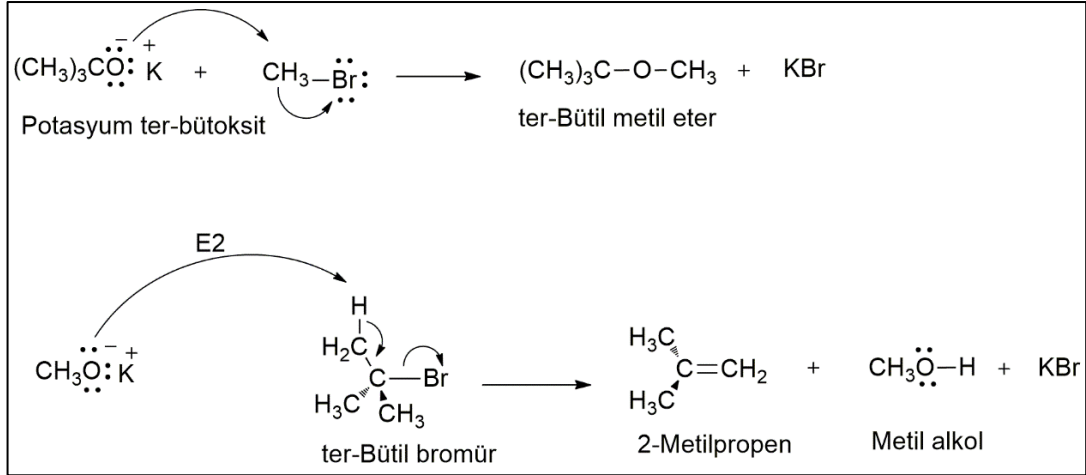
Şekil 2.16. 2. Basamaktaki reaksiyon mekanizması.

### 2.3.3. Williamson Eter Sentezi

1850'de keşfedilen Williamson reaksiyonu simetrik veya asimetrik eterlerin sentezlenmesi için geçerli en iyi yöntemdir. Reaksiyon, aromatik Ar' ile de gerçekleştirilebilir ancak bazen karbon alkilasyonu bir yan reaksiyondur. Normal yöntem halojenürün bir alkol veya fenolden hazırlanan alkoksit iyonu ile reaksiyonunu içerir. Halojenürü, alkolü ve/veya fenolü doğrudan asetonitril içinde  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ile veya  $\text{Me}_2\text{SO}$  içinde  $\text{KOH}$  ile karıştırmak da mümkündür. Reaksiyon ayrıca kuru bir ortamda zeolit-HY üzerinde veya saf çözücüler içinde mikrodalga yöntemi kullanılarak da gerçekleştirilebilir. Williamson eter sentezinin ayrıca iyonik sıvılarda da gerçekleştirilebildiği rapor edilmiştir [21].

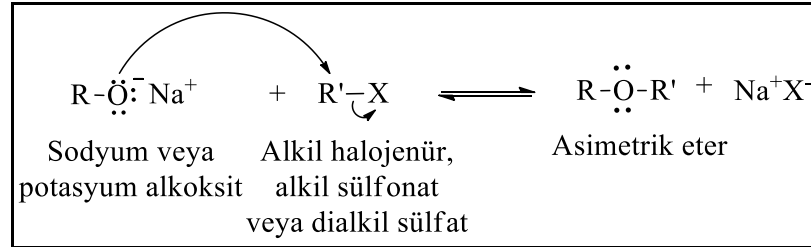
Üçüncül R grubu içeren bileşikler için eliminasyon olacağından dolayı reaksiyon başarılı bir şekilde gerçekleşmez. Üçüncül R grubu içeren bileşiklerin alkoksitlerle gerçekleştirdiği reaksiyon örneği Şekil 2.17'de verilmiştir. Ayrıca ikincil R grubu içeren bileşikler için de düşük verimler elde edilir. Diollerden ve alkil halojenürlerden mono-eterler oluşturulabilir [21].





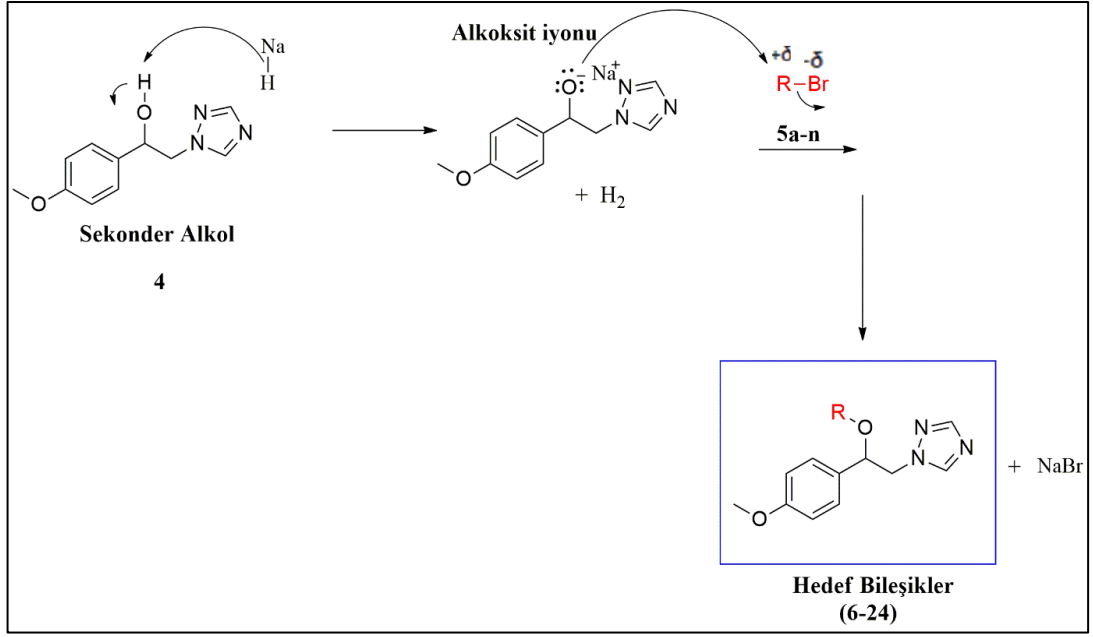
Şekil 2.17. Üçüncül R grubu içeren bileşiklerin alkoksitlerle gerçekleştirdiği reaksiyon örneği.

Williamson eter sentezi klasik  $\text{S}_{\text{N}}2$  mekanizması üzerinden yürümektedir.  $\text{S}_{\text{N}}2$  mekanizması ile gerçekleşen tepkimeleri kısıtlayan kurallar burada da geçerlidir. Williamson eter reaksiyonu için geçerli olan reaksiyon mekanizması Şekil 2.18’de verilmiştir [22].



Şekil 2.18. Williamson eter reaksiyonu için geçerli olan reaksiyon mekanizması.

Tez kapsamında hedef bileşikler olarak sentezlenen fenil ve 1*H*-1,2,4-triazol gruplarını birlikte içeren alifatik ve asimetrik eter yapıları (**6-24**); sekonder alkolün sodyum hidrür ile DMF ortamında (polar aprotik çözücü) deprotonasyonu ve ardından farklı alkil halojenürler (**5a-n**) ile yer değiştirme reaksiyonundan elde edilmiştir. Williamson eter sentezi yöntemi ile elde edilen bu bileşiklerin sentezi için kullanılan sentetik yol Şekil 2.19’da verilmiştir.



Şekil 2.19. Williamson eter sentezi ile hedef bileşiklerin sentezlenme mekanizması.

## BÖLÜM 3

### DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışma kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşikler için  $^1\text{H}$  NMR spektrumları 400 MHz'lik Agilent Annual Refill cihazında ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları da 100 MHz'lik Agilent Annual Refill cihazında Tetrametilsilan (TMS) standart alınarak belirlenmiştir. Thermo TSQ Quantum Access cihazı kullanılarak kütle spektrum analizleri gerçekleştirilmiştir. Elementel analiz verileri LECO 932 CHNS cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Thermo Scientific Nicolet iS5 D7 ATR aparatı ile bileşiklerin FT-IR spektrumları kaydedilmiştir. Son olarak da sentezlenen ve katı olarak elde edilen bileşiklere ait erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında belirlenmiştir.

Reaksiyon takibinde ve kolon kromatografisinde kullanılan ince tabaka kromatografi işlemleri için silika jel 60 F<sub>254</sub> alüminyum TLC plakaları kullanılmış ve ince tabaka kromatografisindeki spotlar UV ışığında altında ve 254 nm'de gözlenmiştir.

Kolon kromatografisi işlemleri sabit faz olarak silikajel (70-230 mesh ASTM) ve mobil faz olarak kloroform kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1. 1-(4-METOKSİFENİL)-2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-İL) ETANON SENTEZİ (3)**

1H-1,2,4-triazol (**2**) (2.41 g; 0.0349 mol) 250 mL'lik bir balonda 50 mL aseton içinde çözüldü ve çözelti 0-5°C'ye soğutuldu. Daha sonra bu karışıma damla damla trietilamin (3.1 mL; 0.0218 mol) eklendi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra karışıma (**1**) nolu madde (5 g; 0.0218 mol) ilave edildi. Reaksiyona oda koşullarında yaklaşık 5 saat devam edildi. Reaksiyonun ilerlemesi, ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon bittikten sonra karışım, trietilamin hidrobromür tuz çöktürmelerini

ortamdan uzaklaştırmak için süzüldü, çökelti aseton ile yıkandı ve toplam elde edilen süzüntü evaporatörde buharlaştırıldı. Ham tortu, tuzlu su ve CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Alt faz yani organik faz kalsiyum klorür ile kurutulmuş süzüldü ve ardından çözücüsü uçuruldu. Elde edilen katı madde izopropanol ile kristallendirildi. Saf madde vakum etüvünde fosfor pentaoksit yanında kurutuldu.

Sarı katı, verim: 3.95 g (%73), e.n.120-121 °C (2-propanol). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3115 (Ar-CH), 2957 (Alif. CH), 1687 (C=O), 1599 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.59 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), Ar-H [6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)], Triazol-H [7.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 54.65, 55.61, 114.31, 126.93, 130.47, 144.86, 151.76, 164.53, 188.95. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 217.22) C: 60.82/60.71; H: 5.10/5.01; N: 19.34/19.46. MS (ESI-*m/z*): 217.90 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.2. 1-(4-METOKSİFENİL)-2-(1*H*-1,2,4-TRİAZOL-1-İL)ETANOL SENTEZİ (4)

Keton (**3**) (3 g; 0.0138 mol) 250 mL'lik iki boyunlu bir balonda 50 mL etanol ile çözüldü ve çözelti tuz-buz banyosunda 0-5 °C'ye soğutuldu. Başka bir yerde sodyum borhidür (1.045 g; 0.0276 mol), 25 mL etanol içinde çözüldü ve ilk çözeltiye damlatılarak ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 0-5 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 3 saat daha karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi ince tabaka kromatografisi ile izlendi. Reaksiyon tamamlandığında çözücü evaporatörde buharlaştırıldı. Ham kalıntıya, kloroform ve doymuş tuz çözeltisi ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. Organik faz kalsiyum klorür ile kurutuldu, filtre kâğıdı ile süzülerek çözücüsü buharlaştırıldı. Safsızlık içeren katı madde benzen ve petrol eteri (3:1) karışımı ile kristallendirmeye bırakıldı. Saf madde vakum etüvünde fosfor pentaoksit yanında kurutuldu.

Beyaz katı, verim: 2.75 g (%91), e.n.104-105 °C (benzen/petrol eteri, 3:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3204 (OH), 3135 (Ar-CH), 2973 (Alif. CH), 1612 (C=N). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.20 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 4.27 (dd, *J*=4.0 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 4.65 (bs, 1H, OH), 4.98 (d, *J*=6.8

Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.86 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.75 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)].  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 55.27, 56.94, 71.67, 114.08, 127.03, 132.53, 143.85, 151.44, 159.50. Anal. (% hesaplanan/bulunan)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (MA: 219.24) C: 60.26/60.15; H: 5.98/6.03; N: 19.17/19.02. MS (ESI- $m/z$ ): 220.00 (M+1, 100).

### 3.3. ALKİL ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN GENEL PROSEDÜR (6-24)

100 mL'lik bir balonda alkol bileşiği (**4**) (0.5 g; 2.28 mmol) 6 mL DMF içinde çözüldü. Çözünme işleminden sonra NaH (0.1368 g; 3.42 mmol) bu çözeltiliye küçük parçalar halinde (ısınmayı engellemek için) ilave edildi. Alkil halojenürler (**5a-n**) (2.28 mmol) başka bir beherde 4 mL DMF içinde çözülerek ilk çözeltiliye damlatarak ilave edildi. Reaksiyona oda koşullarında yaklaşık 6 saat devam edildi. Reaksiyon süresi sonunda sodyum hidrürün fazlası metanol ile muamele edilerek bertaraf edildi. Ardından çözücü evaporatörde yüksek vakum altında buharlaştırıldı. Ham kalıntı diklorometan ve tuzlu su ile ekstrakte edilerek ortamdaki tuz uzaklaştırıldı. Organik faz kalsiyum klorür ile kurutuldu ve ardından filtre kâğıdı ile süzülme ve sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham kalıntı hedef bileşikler (**6-24**) elde etmek için mobil faz olarak kloroform ve sabit faz olarak da silikajel kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Son olarak da elde edilen saf maddeler vakum etüvünde bir kurutucu ile kurutuldu. Hedef bileşiklerin çeşitli fiziksel özellikleri ile spektral dataları aşağıda sunulmuştur.

#### 3.3.1. 1-(2-Etoksi-2-(4-metoksifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol (6)

Sarı yağ, verim: 0.41 g (%72),  $R_f = 0.40$  ( $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ , 20:1). FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3123 (Ar-CH), 2973 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1093 (ROR).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05-0.99 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.15 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.34 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.25-4.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.52 (t,  $J=4.0$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.87-6.82 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H)], Triazol-H [7.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)].  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 14.98, 55.20, 55.89, 64.42, 79.18, 114.12, 127.62, 130.37, 144.08, 151.49, 159.65. Anal. (% hesaplanan/bulunan)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (MA: 219.24) C: 60.26/60.15; H: 5.98/6.03; N: 19.17/19.02.

hesaplanan/bulunan) C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 247.29) C: 63.14/63.02; H: 6.93/6.83; N: 16.99/17.08. MS (ESI-*m/z*): 247.97 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.2. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-propoksietil)-1*H*-1,2,4-triazol (7)

Sarı yağ, verim: 0.21 g (%35), *R<sub>f</sub>* = 0.42 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3121 (Ar-CH), 2962 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1094 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.77 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.47-1.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.07 (dd, *J*=6.4 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.27 (dd, *J*=6.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.31-4.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.54 (q, *J*=4.2 Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], Triazol-H [7.90 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.47, 22.76, 55.23, 55.99, 70.72, 79.35, 114.14, 127.69, 130.41, 144.12, 151.55, 159.68. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 261.32) C: 64.35/64.23; H: 7.33/7.41; N: 16.08/15.99. MS (ESI-*m/z*): 261.82 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.3. 1-(2-Bütoksi-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (8)

Sarı yağ, verim: 0.34 g (%55), *R<sub>f</sub>* = 0.44 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3118 (Ar-CH), 2957 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1095 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.79 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.25-1.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (q, *J*=7.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.10 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.30 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=4.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.31-4.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.53 (q, *J*=4.0 Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)], Triazol-H [7.90 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 13.73, 19.15, 31.60, 55.23, 55.98, 68.78, 79.37, 114.14, 127.67, 130.40, 144.11, 151.53, 159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 275.35) C: 65.43/65.31; H: 7.69/7.83; N: 15.26/15.19. MS (ESI-*m/z*): 275.90 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.4. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(pentiloksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (9)

Sarı yağ, verim: 0.41 g (%62), *R<sub>f</sub>* = 0.54 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3118 (Ar-CH), 2955 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1096 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.81 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.21-1.12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.38 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.09 (dd,  $J=6.0$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.29 (dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.30-4.20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.53 (q,  $J=4.4$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.86 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 13.92, 22.31, 28.07, 29.19, 55.22, 55.96, 69.07, 79.36, 114.14, 127.67, 130.40, 144.09, 151.53, 159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 289.37) C: 66.41/66.29; H: 8.01/7.92; N: 14.52/14.41. MS (ESI- $m/z$ ): 289.81 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.5. 1-(2-(Heksiloksi)-2-(4-Metoksifenil)Etil)-1H-1,2,4-Triazol (10)

Sarı yağ, verim: 0.54 g (%78),  $R_f = 0.60$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3118 (Ar-CH), 2955 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1097 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.81 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.24-1.15 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.08 (dd,  $J=6.8$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.28 (dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.30-4.19 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.52 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.86 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 13.98, 22.49, 25.58, 29.47, 31.45, 55.21, 55.96, 69.08, 79.36, 114.13, 127.67, 130.41, 144.09, 151.53, 159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 303.40) C: 67.30/67.12; H: 8.31/8.39; N: 13.85/13.76. MS (ESI- $m/z$ ): 304.03 (M+1, 100).

### 3.3.6. 1-(2-(Heptiloksi)-2-(4-Metoksifenil)etil)-1H-1,2,4-Triazol (11)

Sarı yağ, verim: 0.61 g (%85),  $R_f = 0.55$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3114 (Ar-CH), 2952 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1097 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.83 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.24-1.16 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.09 (dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=2.8$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.29 (dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.31-4.19 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.53 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 14.04, 22.55, 25.88, 28.93, 29.52, 31.69, 55.22, 55.97, 69.09, 79.36, 114.14, 127.68, 130.42, 144.09, 151.53,

159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 317.43) C: 68.11/68.02; H: 8.57/8.65; N: 13.24/13.18. MS (ESI-*m/z*): 317.90 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.7. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(oktiloksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (12)

Sarı yağ, verim: 0.51 g (%67), *R<sub>f</sub>* = 0.45 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1) FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3125 (Ar-CH), 2927 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1098 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.84 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.25-1.16 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.09 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.30 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=6.4 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.31-4.19 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.53 (q, *J*=4.2 Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)], Triazol-H [7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14.05, 22.59, 25.92, 29.14, 29.24, 29.51, 31.76, 55.21, 55.97, 69.10, 79.37, 114.14, 127.68, 130.42, 144.09, 151.53, 159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 331.45) C: 68.85/68.74; H: 8.82/8.74; N: 12.68/12.54. MS (ESI-*m/z*): 331.91 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.8. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(noniloksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (13)

Sarı yağ, verim: 0.37 g (%47), *R<sub>f</sub>* = 0.55 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3118 (Ar-CH), 2925 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1098 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.28-1.18 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J*=6.2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.11 (dd, *J*=6.4 Hz, *J*=4.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.31 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=6.4 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.33-4.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.55 (q, *J*=4.4 Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)], Triazol-H [7.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14.08, 22.64, 25.94, 29.23, 29.31, 29.46, 29.53, 31.83, 55.25, 56.00, 69.13, 79.39, 114.15, 127.69, 130.43, 144.10, 151.56, 159.69. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 345.48) C: 69.53/69.44; H: 9.04/8.96; N: 12.16/12.04. MS (ESI-*m/z*): 345.80 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.9. 1-(2-(Desiloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (14)

Sarı yağ, verim: 0.71 g (%86), *R<sub>f</sub>* = 0.62 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3125 (Ar-CH), 2924 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1099 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,



CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.85 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.22-1.17 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.10 (dd,  $J=6.8$  Hz,  $J=6.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.29 (dd,  $J=6.8$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.32-4.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.54 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 14.09, 22.65, 25.94, 29.27, 29.30, 29.42, 29.50, 29.53, 31.86, 55.23, 55.99, 69.12, 79.38, 114.14, 127.69, 130.42, 144.09, 151.55, 159.68. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 359.51) C: 70.16/70.07; H: 9.25/9.34; N: 11.69/11.57. MS (ESI- $m/z$ ): 359.96 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.10. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(undesiloksi)etil)-1H-1,2,4-triazol (15)

Sarı yağ, verim: 0.54 g (%64),  $R_f = 0.51$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3121 (Ar-CH), 2924 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1099 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.84 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.22-1.16 (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.11 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=1.2$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.29 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.27-4.23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.53 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.87 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 14.08, 22.65, 25.92, 29.29, 29.49, 29.52, 29.57, 31.87, 55.20, 55.97, 69.10, 79.37, 114.13, 127.67, 130.42, 144.09, 151.53, 159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 373.53) C: 70.74/70.62; H: 9.44/9.31; N: 11.25/11.18. MS (ESI- $m/z$ ): 373.83 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.11. 1-(2-(Dodesiloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol (16)

Sarı yağ, verim: 0.58 g (%66),  $R_f = 0.68$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3118 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1099 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.86 (t,  $J=6.6$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.24-1.17 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.11 (dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.30 (dd,  $J=6.8$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.32-4.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.54 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 14.10, 22.66, 25.95, 29.31, 29.51, 29.54, 29.58, 29.61, 31.89, 55.23, 55.99, 69.13, 79.39, 114.15, 127.69, 130.43,

144.10, 151.57, 159.69. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 387.56) C: 71.28/71.18; H: 9.62/9.54; N: 10.84/10.72. MS (ESI-*m/z*): 388.09 (M+1, 100).

### 3.3.12. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(tridesiloksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (17)

Sarı yağ, verim: 0.19 g (%21), *R<sub>f</sub>* = 0.75 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3118 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1099 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86 (t, *J*=6.4 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.28-1.17 (m, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.11 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=6.4 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.31 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*=6.8 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.32-4.21 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.54 (q, *J*=4.2 Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)], Triazol-H [7.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14.10, 22.66, 25.95, 29.31, 29.33, 29.51, 29.53, 29.58, 29.62, 29.65, 31.89, 55.23, 55.99, 69.12, 79.39, 114.14, 127.69, 130.43, 144.09, 151.56, 159.68. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 401.59) C: 71.78/71.66; H: 9.79/9.83; N: 10.46/10.38. MS (ESI-*m/z*): 401.89 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.13. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(tetradesiloksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (18)

Sarı yağ, verim: 0.67 g (%71), *R<sub>f</sub>* = 0.53 (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3121 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1099 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.28-1.18 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J*=5.8 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.11 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.30 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.33-4.25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.55 (q, *J*=4.0 Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)], Triazol-H [7.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 14.10, 22.67, 25.95, 29.31, 29.34, 29.52, 29.54, 29.59, 29.63, 29.66, 29.67, 31.90, 55.24, 56.00, 69.14, 79.39, 114.15, 127.69, 130.43, 144.10, 151.57, 159.69. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 415.61) C: 72.25/72.12; H: 9.94/9.81; N: 10.11/10.01. MS (ESI-*m/z*): 415.96 (M<sup>+</sup>, 100).

### 3.3.14. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-(pentadesiloksi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (19)

Beyaz katı, verim: 0.62 g (%63), e.n.34-36 °C (CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.70$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3125 (Ar-CH), 2915 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1099 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.87 (t,  $J=6.6$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.29-1.18 (m, 24H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.12 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.30 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.33-4.23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.54 (q,  $J=4.6$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 14.10, 22.67, 25.95, 29.32, 29.34, 29.52, 29.54, 29.59, 29.63, 29.68, 31.90, 55.24, 56.00, 69.14, 79.39, 114.15, 127.69, 130.44, 144.10, 151.57, 159.69. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 429.64) C: 72.68/72.56; H: 10.09/6.10.01; N: 9.78/9.69. MS (ESI- $m/z$ ): 430.05 (M+1, 100).

### 3.3.15. 1-(2-(Heksadesiloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (20)

Sarı katı, verim: 0.57 g (%56), e.n.38-40 °C (CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.56$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3125 (Ar-CH), 2915 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1093 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.86 (t,  $J=6.6$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.28-1.18 (m, 26H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.11 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (B)), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.29-4.25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.55 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H, -CH), Ar-H [6.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)]. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 14.10, 22.67, 25.95, 29.32, 29.34, 29.52, 29.54, 29.59, 29.63, 29.68, 31.90, 55.24, 56.00, 69.14, 79.39, 114.15, 127.69, 130.44, 144.10, 151.57, 159.69. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MA: 443.67) C: 73.09/72.99; H: 10.22/10.10; N: 9.47/9.56. MS (ESI- $m/z$ ): 444.14 (M+1, 100).

### 3.3.16. 1-(2-(Aliloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (21)

Sarı yağ, verim: 0.53 g (%89),  $R_f = 0.51$  (CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH, 20:1). FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3114 (Ar-CH), 2935 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1090 (ROR). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.62 (dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.0$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub> (A)), 3.85 (dd,  $J=4.8$  Hz,

$J=4.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (B)), 3.75 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.34-4.20 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 4.61 (q,  $J=4.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ), 5.06-5.01 (m, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.68-5.60 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), Ar-H [6.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.87 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)].  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 55.23, 55.77, 69.50, 78.48, 114.20, 117.22, 127.81, 129.79, 133.90, 144.10, 151.53, 159.77. Anal. (% hesaplanan/bulunan)  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (MA: 259.30) C: 64.85/64.76; H: 6.61/6.75; N: 16.20/16.08. MS (ESI- $m/z$ ): 259.73 ( $\text{M}^+$ , 100).

### 3.3.17. 1-(2-(Siklobütümetoksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol (22)

Sarı yağ, verim: 0.13 g (%20),  $R_f = 0.58$  ( $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ , 20:1). FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3121 (Ar-CH), 2936 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1094 (ROR).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.59-1.53 (m, 2H, siklobütil  $-\text{CH}_2$ ), 1.95-1.74 (m, 4H, siklobütil  $\text{CH}_2$ ), 2.44-2.41 (m, 1H, siklobütil CH), 3.10 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (A)), 3.30 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=6.8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (B)), 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.32-4.22 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 4.54 (q,  $J=4.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ), Ar-H [6.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)].  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 18.47, 24.78, 34.83, 55.26, 56.04, 73.51, 79.45, 114.16, 127.70, 130.41, 144.15, 151.54, 159.70. Anal. (% hesaplanan/bulunan)  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  (MA: 287.36) C: 66.88/66.76; H: 7.37/7.23; N: 14.62/14.54. MS (ESI- $m/z$ ): 287.98 ( $\text{M}^+$ , 100).

### 3.3.18. 1-(2-(Sikloheksümetoksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1H-1,2,4-triazol (23)

Sarı yağ, verim: 0.16 g (%22),  $R_f = 0.56$  ( $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ , 20:1). FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3118 (Ar-CH), 2925 (Alif. CH), 1612 (C=N), 1092 (ROR).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.10 (m, 4H, sikloheksil  $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.50 (m, 7H, sikloheksil  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (A)), 3.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (B)), 3.76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.29-4.19 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 4.49 (q,  $J=4.2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ), Ar-H [6.85 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.87 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)].  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 25.72, 26.44, 29.87, 30.39, 31.38, 37.91, 55.22, 55.99, 74.76, 79.45, 114.11, 127.68, 130.37, 144.13, 151.45, 162.50. Anal. (% hesaplanan/bulunan)  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  (MA: 315.41) C: 68.54/68.43; H: 7.99/7.83; N: 13.32/13.21. MS (ESI- $m/z$ ): 316.05 ( $\text{M}+1$ , 100).

### 3.3.19. 1-(2-(2-Sikloheksiletoksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-1,2,4-triazol (24)

Sarı yağ, verim: 0.47 g (%63),  $R_f = 0.58$  ( $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ , 20:1). FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3121 (Ar-CH), 2921 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1091 (ROR).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19-1.02 (m, 4H, sikloheksil  $\text{CH}_2$ ), 1.30-1.27 (m, 2H, sikloheksil  $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.47 (m, 5H, sikloheksil  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (A)), 2.91 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (B)), 3.09 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (A)), 3.31 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$  (B)), 3.76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.26-4.18 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 4.52 (t,  $J=4.2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ), Ar-H [6.86 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H)], Triazol-H [7.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)].  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 26.14, 26.47, 33.10, 34.25, 36.88, 55.22, 55.92, 66.86, 79.36, 114.13, 127.69, 130.38, 144.09, 151.51, 159.67. Anal. (% hesaplanan/bulunan)  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  (MA: 329.44) C: 69.27/69.18; H: 8.26/8.15; N: 12.76/12.65. MS (ESI- $m/z$ ): 329.78 ( $\text{M}^+$ , 100).

## BÖLÜM 4

### BULGULAR, SONUÇLAR VE TARTIŞMA

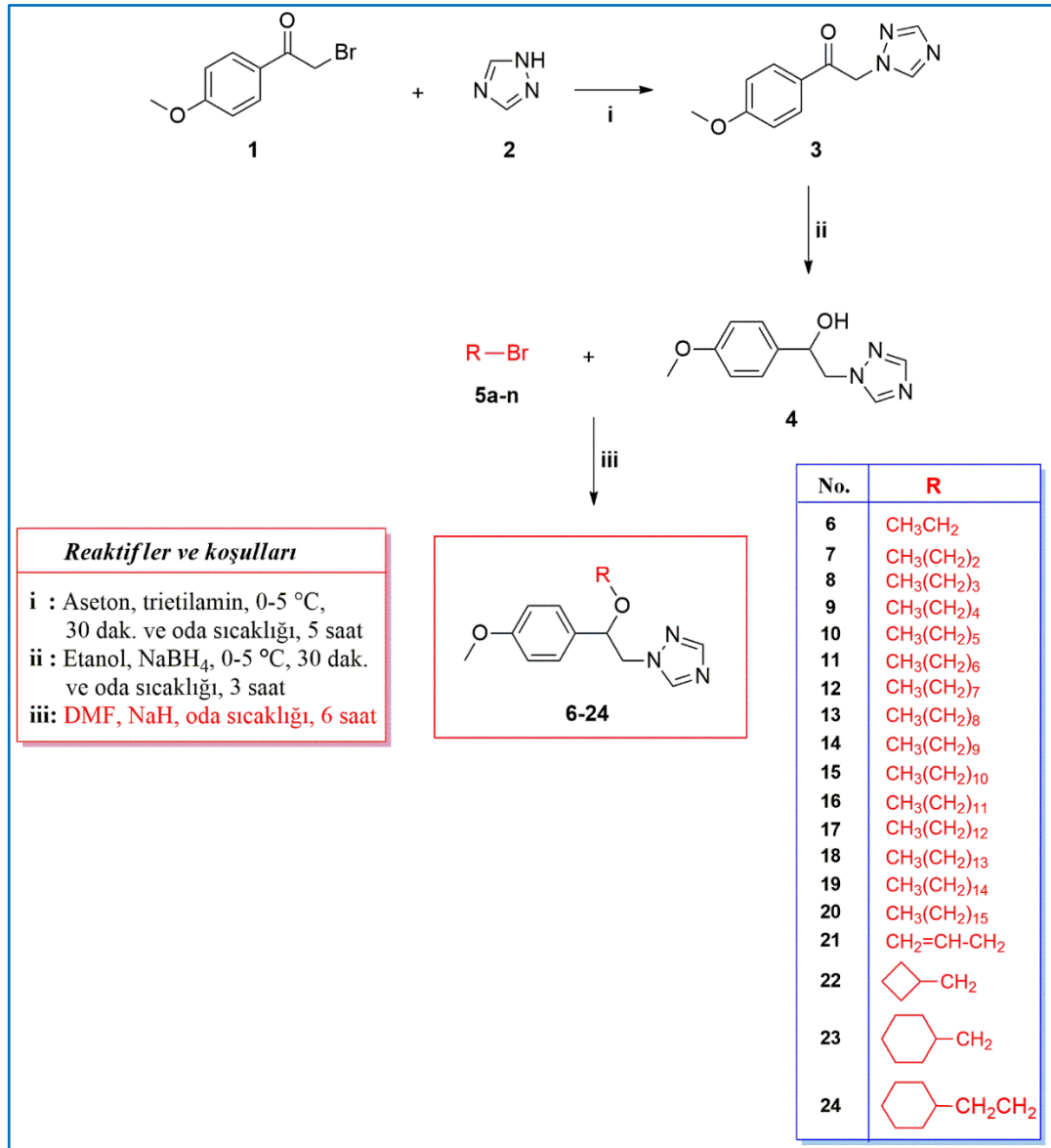
#### 4.1. SÜBSTİTÜE FENİL VE 1,2,4-TRIAZOL GRUPLARI İÇEREN ALKİL ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Sübstitüe fenil ve 1,2,4-triazol gruplarını içeren alkil eterlerin sentezi ve karakterizasyonu üzerine gerçekleştirdiğimiz bu çalışma ile 1 adet keton (**3**), 1 adet alkol (**4**) ve 19 adet yeni alifatik eter (**6-24** nolu maddeler) olmak üzere toplamda 21 adet bileşik sentezlenmiş ve literatüre 19 orijinal eter bileşiği kazandırılmıştır. Sentezini gerçekleştirdiğimiz bu bileşikler Şekil 4.1’de gösterilen sentez yolları ile elde edildi ve bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi gibi çeşitli spektroskopik analizörler kullanılarak belirlendi.

Kullanılan bu analizörlerden FT-IR spektrumu, bileşiklerin yapılarındaki karbonil grubu, azometin grubu ve alkol OH’ı gibi temel fonksiyonel grupların belirlenmesinde; <sup>1</sup>H NMR spektrumu, bileşiklerin yapılarındaki proton sayılarını, protonların birbirleriyle olan etkileşimlerini ve bu protonların hangi aralıklarda rezonansa geldiklerini yani kimyasal kaymalarının belirlenmesinde; <sup>13</sup>C NMR spektrumu, bileşiklerin yapılarındaki karbonları, karbon sayılarını ve bu karbonların hangi aralıklarda rezonansa geldiklerini yani kimyasal kaymalarının belirlenmesinde; elementel analiz yöntemi, yapılarındaki C, H ve heterosiklik bileşiklerde N atomlarının yüzdelерinin belirlenmesinde ve son olarak da kütle spektroskopisi, bileşiklerin molekül ağırlıklarının ve moleküler iyon piklerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Bu bağlamda sentezlenen bileşiklerin analiz dataları deneysel kısımda ve bu bileşiklere ait spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında detaylı olarak verilmiştir.

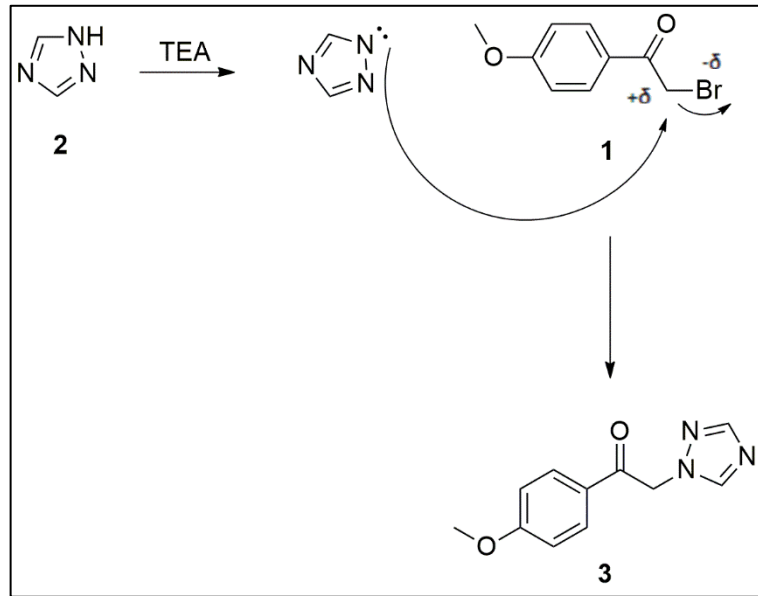
Nihai bileşikler olan sübstitüe fenil ve 1,2,4-triazol gruplarını içeren alkil eterlere 3 basamakta ulaşıldı.

Çalışmanın ilk basamağında elde edilen ve sentez çalışmasının başlangıç bileşiğini oluşturan keton bileşiği (**3**); 1H-1,2,4-triazol (**1**)'ün 2-bromo-1-(4-metoksifenil)etanon (**2**) ile trietilamin varlığında ve aseton içerisindeki reaksiyonundan literatürde belirtilen şekilde sentezlendi [23-25].



Şekil 4.1. Keton (**3**), alkol (**4**) ve alifatik eter türevlerinin (**6-24**) sentezleri için kullanılan sentetik yol.

Bu basamak aseton ortamında 1*H*-1,2,4-triazol'ün protonu trietilamin (TEA) ile koparılıp oluşan 1*H*-1,2,4-triazol'ün anyonik yapısındaki azot atomu üzerinde bulunan elektron çifti ile elektrofilik merkez olan karbonil karbonuna saldırması ile başlar. Böylelikle azot ile karbon arasındaki bağ oluşmaya başlarken eş zamanlı olarak brom ile karbon arasındaki bağ kırılmaya başlar. Sonuç olarak brom atomu bağlı olduğu karbondan ayrılarak yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşir. Şekil 4.2'de keton (**3**) oluşumuna ait önerilen reaksiyon mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Keton bileşiğinin (**3**) oluşum mekanizması.

FT-IR spektrumunda, karbonil grubu (C=O) absorpsiyon bandına ait olan ve  $1687\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pik keton bileşiğinin (**3**) oluştuğuna dair en önemli ve en temel kanıttır. Bununla birlikte  $3115\text{-}2917\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde görülen aril ve alkil yapılarına ait -CH gerilme bantları ile  $1599\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen 1,2,4-triazol halkasındaki azometin grubu (-C=N-) gerilme bantları yapıyı tam anlamıyla desteklemektedir.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunda,  $\text{S}_{\text{N}}2$  tipi nükleofilik yer değiştirmenin gerçekleştiğini gösteren en önemli kanıt, 2 protona karşılık gelen ve  $5.59\text{ ppm}$ 'de singlet olarak gözlenen -CH<sub>2</sub> (metilen) grubu pikidir. Ayrıca 3 protona karşılık gelen ve  $3.87\text{ ppm}$ 'de singlet olarak gözlenen -OCH<sub>3</sub> grubuna ait pik de yapıyı tam olarak doğrulamaktadır. Bunlara ilaveten bu bileşikte  $6.96$  ve  $7.93\text{ ppm}$ 'de görülen dublet pikler benzen halkasına,  $7.96$  ve  $8.21\text{ ppm}$ 'de gözlenen singlet pikler ise 1,2,4-triazole ait piklerdir.

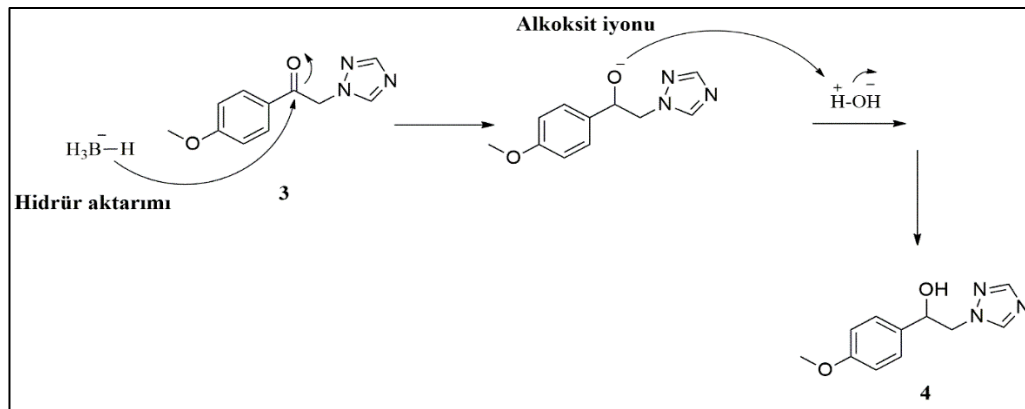


Yine bu bileşiğin (3)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda; karbonil karbonuna ait olan karakteristik pik beklendiği gibi 188.95 ppm'de gözlenmiş ve bileşikte yeni eklenen aromatik grupların karbonları da beklenen bölgelerde rezonansa gelerek önerdiğimiz yapıyı tam anlamıyla desteklemiştir.

Kütle spektrometresinde moleküler iyon piki ( $\text{M}^+$ ) 217.90'da gözlenmiş ve böylelikle bu ketonun yapısı tüm analizörler ile doğrulanmıştır. Yukarıda tüm dataları verilen bu keton bileşiğine ait spektrumlar Ek Açıklamalar kısmında detaylı olarak sunulmuştur.

İlk basamakta başlangıç maddesi olarak sentezlenen keton (3) etanol ortamında sodyum borhidrür ( $\text{NaBH}_4$ ) gibi ılıman bir indirgeme ajanı ile indirgenerek bir sekonder alkol türevi olan 4 nolu bileşik % 91 verimle ve literatürde belirtilen şekilde elde edilmiştir [26-28].

$\text{NaBH}_4$  ile indirgenme basamağı olan bu kısımda ilk olarak sodyum borhidrürden bir hidrür ( $\text{H}^-$ ) iyonu karbonil karbonuna aktarılır ki bu indirgenme reaksiyonunun en önemli basamağıdır. Hidrürün karbonil karbonuna katılması sodyum borhidrür ajanındaki bor atomuna bağlı tüm hidrojenlerin aktarılmasına kadar sürer. Bu aktarma sırasında iyi bir baz olduğu bilinen hidrür iyonu, burada bir nükleofil olarak davranır. Bu katılmanın ardından bir proton ve hidroliz kaynağı olarak su kullanılarak sekonder alkol türevi elde edilir. Bahsi geçen alkol türevinin (4) oluşumu için gerçekleşen reaksiyon mekanizması Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Alkol bileşiğinin (4) oluşum mekanizması.

FT-IR spektrumunda, alkol bileşiğinin (4) oluşumuna dair en önemli kanıtlardan biri, başlangıç bileşiğinin (3) en önemli fonksiyonel grubu olan ve  $1687\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen karbonil grubuna (C=O) ait absorpsiyon pikinin kaybolup, bunun yerine  $3204\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen geniş -OH gerilme bandının varlığıdır. FT-IR spektrumundaki bu oluşum karbonil fonksiyonel grubunun alkole dönüştüğünü gösteren en önemli ve en temel bir göstergedir. Bileşikteki geniş -OH gerilme bantlarının görülmesi dışında diğer aromatik ve alifatik bölgelerde hiçbir değişiklik olmadığı için FT-IR spektrumu keton bileşiğine (3 nolu bileşik) genellikle benzer olarak nitelendirilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunda, sekonder alkolün oluşumunu gösteren 2 önemli detay vardır. Bu oluşumlardan ilki,  $4.65\text{ ppm}$ 'de rezonansa gelen ve 1 protonluk hafif geniş ve singlet olarak gözlenen alkole ait -OH proton piki olup, diğeri de  $4.20\text{ ppm}$  ve  $4.27\text{ ppm}$  civarında rezonansa gelen 1 protonluk ve AB sistemi (çatı sistemi) olarak görülen -OH'ın bağlı olduğu karbonun proton pikleridir.  $4.65\text{ ppm}$ 'de rezonansa gelen ve 1 protonluk hafif geniş olarak gözlenen pikin yapılan  $\text{D}_2\text{O}$  değişimi sonucu kaybolduğu ve böylelikle bu pikin -OH piki olduğu anlaşılmıştır. Bu iki önemli detay dışında 4 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu genel olarak 3 nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna benzer olarak gözlenmiştir.

Bu bileşiğin (4)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu incelendiğinde 3 nolu bileşikte karbonil karbonunun  $188.95\text{ ppm}$ 'de rezonansa gelen karakteristik piki kaybolarak, OH grubunun bağlı olduğu karbona ait olan ve  $71.67\text{ ppm}$ 'de rezonansa gelen yeni bir pik gözlenmiştir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumundaki bu değişim, karbonil grubunun indirgendiğini gösteren en önemli durumdur. Bu gözlemlerin yanında aromatik bölgeye herhangi yeni bir grubun katılmamasından dolayı diğer karbonlar, keton türevlerine benzer bölgelerde rezonansa gelmiştir.

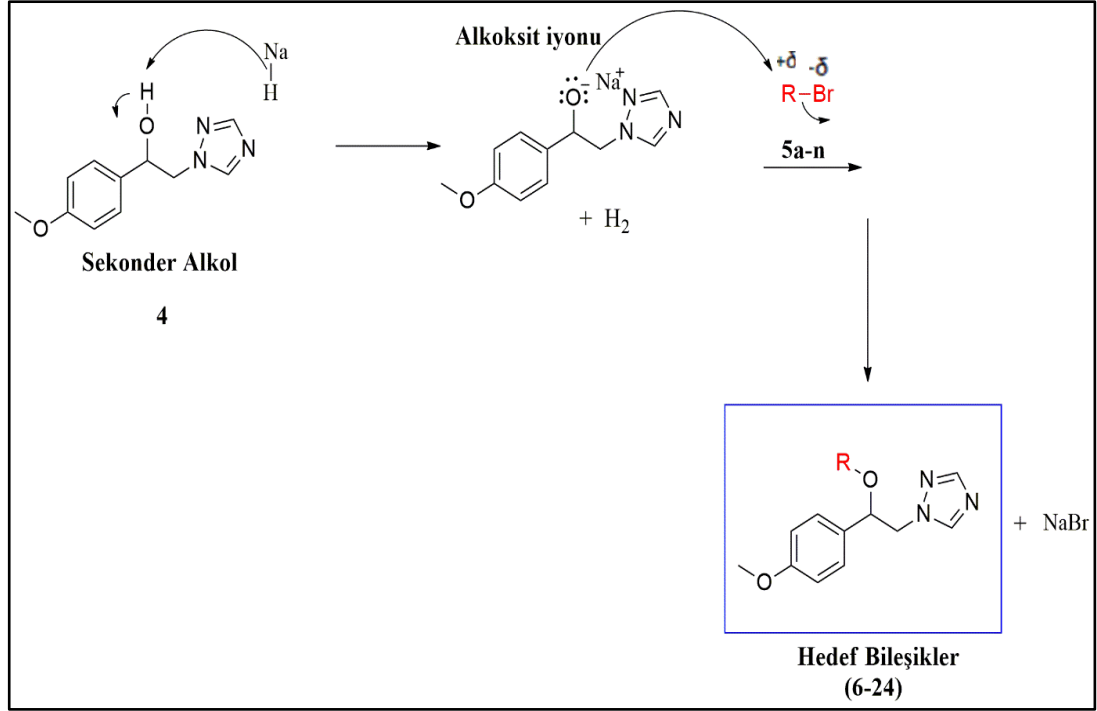
Bu alkol bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki (M+1)  $220.00$ 'de gözlenmiş ve böylelikle bu bileşiğin yapısı tüm analizörler ile doğrulanmıştır. Yukarıda tüm dataları verilen bu alkol bileşiğine ait spektrumlar Ek Açıklamalar kısmında detaylı olarak sunulmuştur.

Çalışmanın üçüncü yani son basamağında; ikinci basamakta elde edilen alkol bileşiğinin (**4**) sekonder alkollere ait protonunun koparılmasında en ideal ve en güçlü bazlardan biri olan sodyum hidrür (NaH) varlığında DMF gibi polar aprotik bir çözücüde alkil halojenürler (**5a-n**) ile reaksiyonundan fenil ve 1*H*-1,2,4-triazol gruplarını birlikte içeren ve hedef bileşikler olan yeni alifatik eter yapıları (**6-24**) % 20 ile % 89 arası değişen verimlerle elde edilmiş ve bu bileşiklerin eldesi için kullanılan sentez yolu Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Bu basamakta öncelikle S<sub>N</sub>2 reaksiyonlarında en çok kullanılan çözücü olan DMF’nin de önemli bir etkisi ile sekonder alkolün (**4**) güçlü bir baz olan NaH ile deprotonasyonu gerçekleştirilmiş ve alkoksit iyonu oluşturulmuştur. Sonrasında bu alkoksit iyonunun oksijeni üzerindeki elektron çifti ile nükleofil olarak davranarak halojenin direk bağlı olduğu ve elektrofilik bir merkez durumunda olan karbon atomuna ters taraftan saldırır. Bu saldırı ile birlikte karbonla oksijen arasındaki bağ yavaş yavaş oluşmaya başlarken eş zamanlı olarak karbonla brom arasındaki bağ kırılır. Ardından bu durumu brom atomunun kovalent bağı oluşturan elektron çiftiyle beraber bağlı olduğu karbondan ayrılması takip eder. Böylelikle S<sub>N</sub>2 tipi yer değiştirme reaksiyonu tamamlanmış olur.

% 20 ile % 89 arası verimlerle sentezlenen hedef bileşiklerden en düşük verimle elde edilen bileşikler sübstitüent olarak siklobütil ve sikloheksil gruplarının kullanıldığı **22** ve **23** nolu bileşikler olarak belirlenmiştir. Bu sentezlerde kullanılan alkil halojenürlerin S<sub>N</sub>2 tipi yer değiştirme reaksiyonlarına uygun olmalarının yanı sıra eliminasyon reaksiyonlarına da yatkın olmaları verimlerin düşük oluşmasına neden olmaktadır.

Reaksiyon şartları sıcaklık uygulanmaması (oda koşullarında reaksiyon), çözücü olarak DMF gibi polar aprotik bir çözücünün kullanılması vb. gibi yer değiştirmeye uygun hale getirilse de sekonder alkolün deprotonasyonu sonucu elde edilen alkoksit (benziloksi) grubunun güçlü bir baz olması eliminasyon reaksiyonlarına neden olarak yan ürünlerin oluşmasına ve bunun neticesinde verimlerin düşük çıkmasına neden olmaktadır. Hedef bileşiklerin oluşumu sırasında gerçekleştiği düşünülen reaksiyon mekanizması Şekil 4.4’te detaylı olarak sunulmuştur.



Şekil 4.4. Hedef bileşiklerin (6-24) sentez mekanizması.

Yeni eterlerin (6-24) FT-IR spektrumlarında, önerilen bileşiklerin oluşumuna ait en önemli kanıt, çalışmanın başlangıç bileşiği olan 4 nolu bileşiğin yaygın -OH absorpsiyon pikinin kaybolup, eter türevlerinin 1099-1090 cm<sup>-1</sup> bandında gözlenen spesifik ROR gerilme bantlarının görülmesidir. Ayrıca hedef bileşiklerde bulunan triazol halkasındaki azometin (C=N) grubu absorpsiyon pikleri 1611-1612 cm<sup>-1</sup> bölgesinde ve beklendiği gibi gözlenmiştir. Ek Açıklamalar C. kısmında başlangıç bileşikleri ve hedef bileşiklerin FT-IR spektrumları detaylı olarak verilmiştir.

Bu hedef bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumlarına bakıldığında, önerilen bileşiklerin oluşumuna ait göze çarpan en önemli kanıt, geniş bir singlet olarak gözlenen, 4.65 ppm'de rezonansa gelen ve 1 protonluk -OH proton pikinin kaybolup, bunun yerine 3.34-3.07 ppm aralığında rezonansa gelen yeni AB sistemlerinin (çatı sistemi) gözlenmesidir.

Ayrıca kullanılan alkil halojenürlere bağlı olarak yüksek alanlarda (1-3 ppm bölgesinde) rezonansa gelen ve alkil grupları olduğu belirlenen piklerin varlığı bu bileşiklerin oluşumuna ait diğer önemli bir kanıt olarak göze çarpmaktadır. Hedef bileşiklerin (6-24) <sup>1</sup>H NMR spektrumları birbirleriyle karşılaştırıldığında, alifatik

zincire bağlı olarak 1.29-1.12 ppm aralığı gibi yüksek alanlarda rezonansa gelen ve homolog -CH<sub>2</sub> gruplarına ait olan proton sayılarının artışına bağlı olarak integrasyon oranlarının artması dışında genelde benzer olarak gözlenmiştir [29,30].

Süstitüent olarak allil bromürün kullanıldığı **21** nolu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumunda, 5.06-5.01 ppm'de rezonansa gelen ve iki protonluk =CH<sub>2</sub> grubuna ait multiplet pikler ve 5.68-5.60 ppm'de rezonansa gelen ve bir protonluk =CH grubuna ait multiplet pikler gözlenmiş ve bu oluşumlar diğer alkil halojenürlere göre beklendiği gibi alken grubundan kaynaklı farklılıklar göstermiştir. Bu değerler önerilen bu yapının oluştuğunu tam anlamıyla desteklemektedir ve literatürdeki benzer çalışmalar ile büyük bir uyum içerisindedir [30].

Bunların dışında <sup>1</sup>H NMR spektrumlarına ait diğer tüm spektral veriler etkileşme sabitleri ile birlikte deneysel kısımda detaylı olarak verilmiş olup bu bileşiklere ait olan ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar A. kısmında gösterilmiştir.

Nihai bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında, yapıları yeni giren alkil gruplarının alifatik bölgede (55-10 ppm aralığı) göstermiş olduğu karbon pikleri önerilen yapıların karbon sayıları ile örtüşmekte ve yapıları tam anlamıyla doğrulamaktadır. Alifatik zincirin uzamasına bağlı olarak genellikle yüksek alan bölgesinde (30-20 ppm aralığında) rezonansa gelen karbon pikleri beklendiği gibi üst üste çakışmış olarak gözlenmiştir [30]. Bu bölgedeki piklerin detaylı ve genişletilmiş olarak incelenmesiyle tüm bileşiklerde beklenen sayıda karbon pikleri bulunduğu belirlenmiştir.

<sup>13</sup>C NMR spektrumlarına ait tüm veriler deneysel kısımda detaylı olarak verilmiş olup bu bileşiklere ait olan ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar B. kısmında sunulmuştur.

Sentezlenen tüm hedef bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde, moleküler ya da temel iyon pikleri beklendiği şekilde ve %100 olarak gözlenmiştir. İlgili bileşiklerin kütle spektrumları Ek Açıklamalar D. kısmında sunulmuştur. Kullanılan tüm bu analizörler hedef bileşiklerin oluşumunu tam anlamıyla kanıtlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Aouad, M., Al-Mohammadi, H., M., Al-blewi, F., F., Ihmaid, S., Elbadayw, H., M., Althagfan, S., S., Rezki, N., "Introducing of acyclonucleoside analogues tethered 1,2,4-triazole as anticancer agents with dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors", *Bioorganic Chemistry*, 94: 103446 (2020).
2. Romero, A., H., Sojo, F., Arvelo, F., Calderon, C., Morales, A., Lopez, S., E., "Anticancer potential of new 3-nitroaryl-6-(*N*-methyl)piperazin-1,2,4-triazolo[3,4- $\alpha$ ]phthalazines targeting voltage-gated  $K^+$  channel: Copper-catalyzed one-pot synthesis from 4-chloro-1-phthalazinyl-arylhydrazones", *Bioorganic Chemistry*, 101: 104031 (2020).
3. Veloso, R., V., Shamim, A., Lamarrey, Y., Stefani, H., A., Sciani, J., M., "Antioxidant and anti-sickling activity of glucal-based triazoles compounds- An in vitro and in silico study", *Bioorganic Chemistry*, 109: 104709 (2021).
4. Guillon, C., Vetrano, A., M., Saxena, J., Hunter, A., Verderone, G., Finetti, T., M., Wisnoski, J., DeMatteo, P., W., Rapp, R., D., Heindel, N., D., Joseph, L., B., Heck, D., E., Laskin, J., D., "Derivatives of 1,2,4-triazole imines acting as dual iNOS and tumor cell growth inhibitors", *Bioorganic Chemistry*, 103: 104128 (2020).
5. Fuh, M., T., Tseng, C., C., Li, S., M., Tsai, S., E., Chuang, T., J., Lu, C., H., Yang, Y., C., Tsai, H., J., Wong, F., F., "Design, synthesis and biological evaluation of glycolamide, glycinamide, and  $\beta$ -amino carbonyl 1,2,4-triazole derivatives as DPP-4 inhibitors", *Bioorganic Chemistry*, 114: 105049 (2021).
6. Jahani, R., Abtahi, S., R., Nematpour, M., Dastjerdi, H., F., Chamanara, M., Hami, Z., Paknejad, B., "Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel 1,2,4-triazol-3- amine derivatives as potential agonists of GABA<sub>A</sub> subtype receptors with anticonvulsant and hypnotic effects", *Bioorganic Chemistry*, 104: 104212 (2020).
7. Shahzad, S., A., Yar, M., Khan, Z., A., Shahzadi, L., Naqvi, S., A., R., Mahmood, A., Ullah, S., Shaikh, A., J., Sherazi, T., A., Bale, A., T., Kukulowicz, J., Bajda, M., "Identification of 1,2,4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: Future anti-tumor drugs", *Bioorganic Chemistry*, 85: 209-220 (2019).
8. Mahmoudi, Y., Badali, H., Hashemi, S., M., Ansari, M., Fakhim, H., Fallah, M., Shokrzadeh, M., Emami, S., "New potent antifungal triazole alcohols containing *N*-benzylpiperazine carbodithioate moiety: Synthesis, in vitro evaluation and in silico study", *Bioorganic Chemistry*, 90: 103060 (2019).

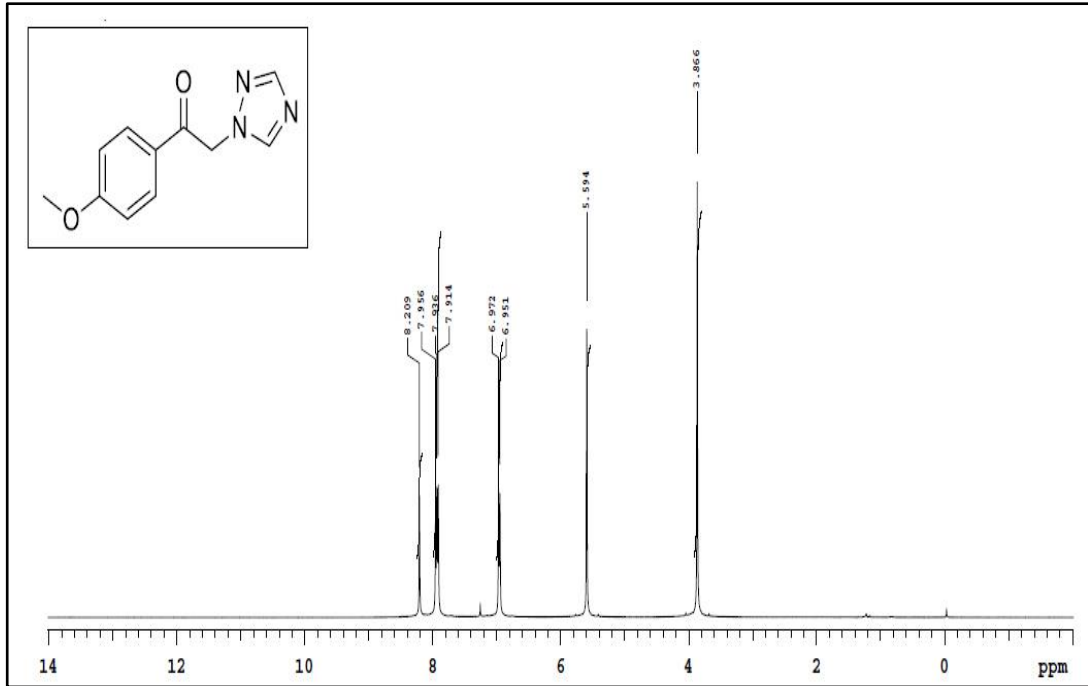
9. Bakri, Y., E., Marmouzi, I., Jemli, M., E., Anouar, E., H., Karthikeyan, S., Harmaoui, A., Faouzi, M., E., A., Mague, J., T., Essassi, E., M., "Synthesis, biological activity and molecular modeling of a new series of condensed 1,2,4-triazoles", *Bioorganic Chemistry*, 92: 103193 (2019).
10. Palakhachane, S., Ketkaew, Y., Chuaypen, N., Sirirak, J., Boonsombat, J., Ruchirawat, S., Tangkijvanich, P., Suksamram, A., Limpachayaporn, P., "Synthesis of sorafenib analogues incorporating a 1,2,3-triazole ring and cytotoxicity towards hepatocellular carcinoma cell lines", *Bioorganic Chemistry*, 112: 104831 (2021).
11. Pitucha, M., Janeczko, M., Klimek, K., Fornal, E., Wos, M., Pachuta-Stec, A., Ginalska, G., Kaczor, A., A., "1,2,4-Triazolin-5-thione derivatives with anticancer activity as CK1 $\gamma$  kinase inhibitors", *Bioorganic Chemistry*, 99: 103806 (2020).
12. Arora, P., Arora, V., Lamba, H., S., Wadhwa, D., "Importance of heterocyclic chemistry: a review", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9): 2947-2954 (2012).
13. İkizler, A., "Heterohalkalı Bileşikler", *Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi*, Trabzon, 326-330 (1985).
14. Akkaya, E., "Bazı 1,2,4-triazol-3-on türevi bileşiklerinin sentezi ve yapılarının belirlenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 2-15 (2013).
15. Slaihimi M., M., Al-Suede, F., S., Khairuddean, M., Ahamed, M., B., K., Majid, A., M., S., A., "Synthesis, characterisation of new derivatives with mono ring system of 1,2,4-triazole scaffold and their anticancer activities", *Journal of Molecular Structure*, 1196: 78-87 (2019).
16. Cebeci, Y., U., Ceylan, S., Karaoglu, S., A., Altun, M., "An efficient microwave-assisted synthesis of novel quinolone-triazole and conazole-triazole hybrid derivatives as antimicrobial and anticancer agents", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, (2022).
17. Hart, H., Craine, L., E., Hart, D., J., Hadad, C., M., "Organic Chemistry, A Short Course, 12th ed.", *Houghton Mifflin Company*, 234-237 (2011).
18. Solomons, G., T., W., Fryhle, C., B., "Organic Chemistry, Seventh ed.", Gürol Okay/ Yılmaz Yıldırım, *Literatür Yayıncılık*, İstanbul, 503-504, (2002).
19. Smith, M., B., March, J., "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, Sixth ed.", *Wiley-Interscience a John Wiley & Sons Inc. Publication*, Amerika Birleşik Devletleri 426-428 (2007).
20. Solomons, G., T., W., Fryhle, C., B., "Organic Chemistry, Seventh ed.", Gürol Okay/ Yılmaz Yıldırım, *Literatür Yayıncılık*, İstanbul, 532-535, (2002).

21. Smith, M., B., March, J., “March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, Sixth ed.”, **Wiley-Interscience a John Wiley & Sons Inc. Publication**, Amerika Birleşik Devletleri 529-531 (2007).
22. Solomons, G., T., W., Fryhle, C., B., “Organic Chemistry, Seventh ed.”, Gürol Okay/ Yılmaz Yıldırım, **Literatür Yayıncılık**, İstanbul, 504-505, (2002).
23. Alanazi, M., M., Mahdy, H., A., Alsaif, N., A., Obaidullah, A., J., Alkahtani, H., M., Al-Mehizia, A., A., Alsubaie, S., M., Dahab, M., A., Eissa, I., H., “New bis([1,2,4]triazolo)[4,3- $\alpha$ :3',4'-c]quinoxaline derivatives as VEGFR-2 inhibitors and apoptosis inducers: Design, synthesis, in silico studies, and anticancer evaluation”, **Bioorganic Chemistry**, 112: 104949 (2021).
24. Jain, A., Piplani, P., “Design, synthesis and biological evaluation of triazole-oxadiazole conjugates for the management of cognitive dysfunction”, **Bioorganic Chemistry**, 103: 104151 (2020).
25. Wang, C., Li, Y., Liu, T., Wang, Z., Zhang, Y., Bao, K., Wu, Y., Guan, Q., Zuo, D., Zhang, W., “Design, synthesis and evaluation of antiproliferative and antitubulin activities of 5-methyl-4-aryl-3-(4-arylpiperazine-1-carbonyl)-4H-1,2,4- triazoles”, **Bioorganic Chemistry**, 104: 103909 (2020).
26. Gomaa, H., A., M., El-Sherief, H., A., M., Hussein, S., Gouda, A., M., Salem, O., I., A., Alharbi, K., S., Hayallah, A., M., Youssif, B., G., M., “Novel 1,2,4-triazole derivatives as apoptotic inducers targeting p53: Synthesis and antiproliferative activity”, **Bioorganic Chemistry**, 105: 104369 (2020).
27. El-Sherif, H., A., M., Youssif, B., G., M., Bukhari, S., N., A., Abdel-Aziz, M., Abdel-Rahman, H., M., “Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies”, **Bioorganic Chemistry**, 76: 314-325 (2018).
28. Falsini, M., Catarzi, D., Varano, F., Ben, D., D., Marucci, G., Buccioni, M., Volpini, R., Manelli, L., D., C., Ghelardini, C., Colotta, V., “Novel 8-amino-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-one derivatives as potent human adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptor antagonists. Evaluation of their protective effect against  $\beta$ -amyloid-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells”, **Bioorganic Chemistry**, 87: 380-394 (2019).
29. Tariq, S., Kamboj, P., Alam, O., Amir, M., “1,2,4-Triazole-based benzothiazole/benzoxazole derivatives: Design, synthesis, p38 $\alpha$  MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity and molecular docking studies”, **Bioorganic Chemistry** 81: 630-641 (2018).
30. Güven, Ö., Ö., Tahtacı, H., Altanlar, N., Alıcı, H., “Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity and in Silico Studies of Some Phenyl, Furyl and 1H-1,2,4-Triazole Substituted Benzyl and Alkyl Ethers”, **Chemistry Select**, (2022).

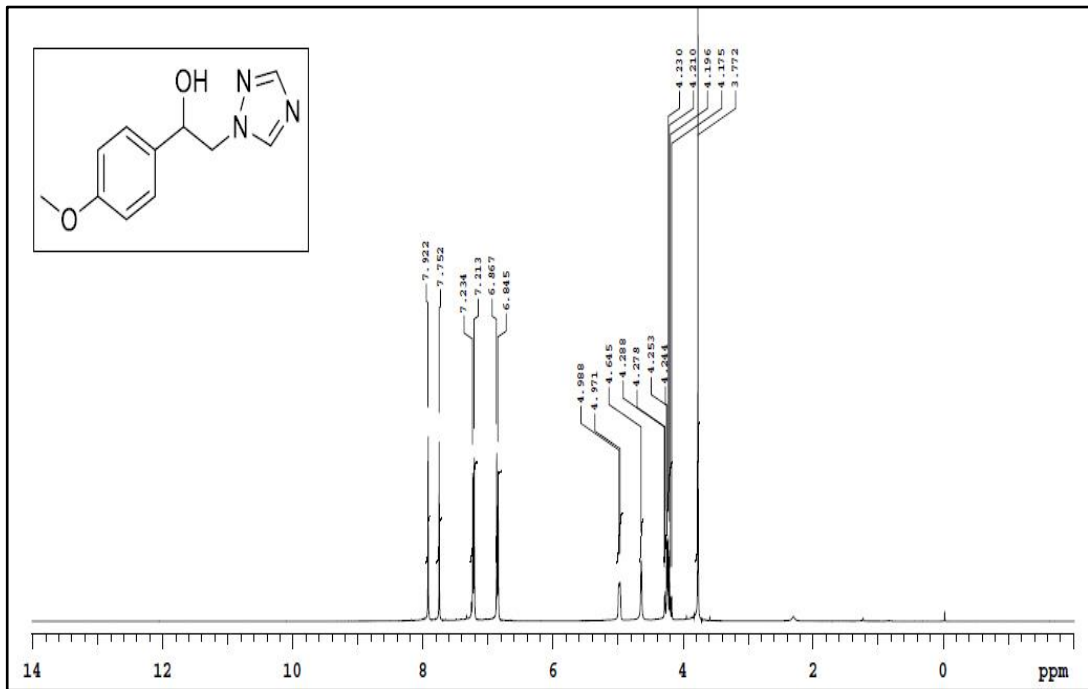


**EK AÇIKLAMALAR A.**

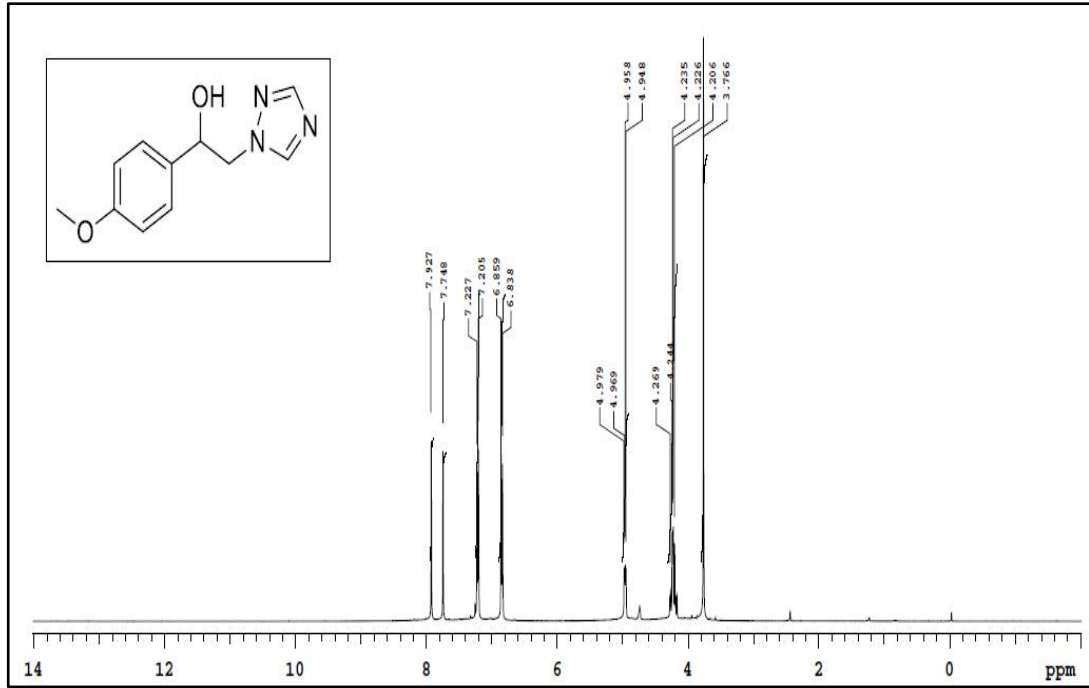
**BİLEŞİKLERİN <sup>1</sup>H NMR SPEKTRUMLARI**



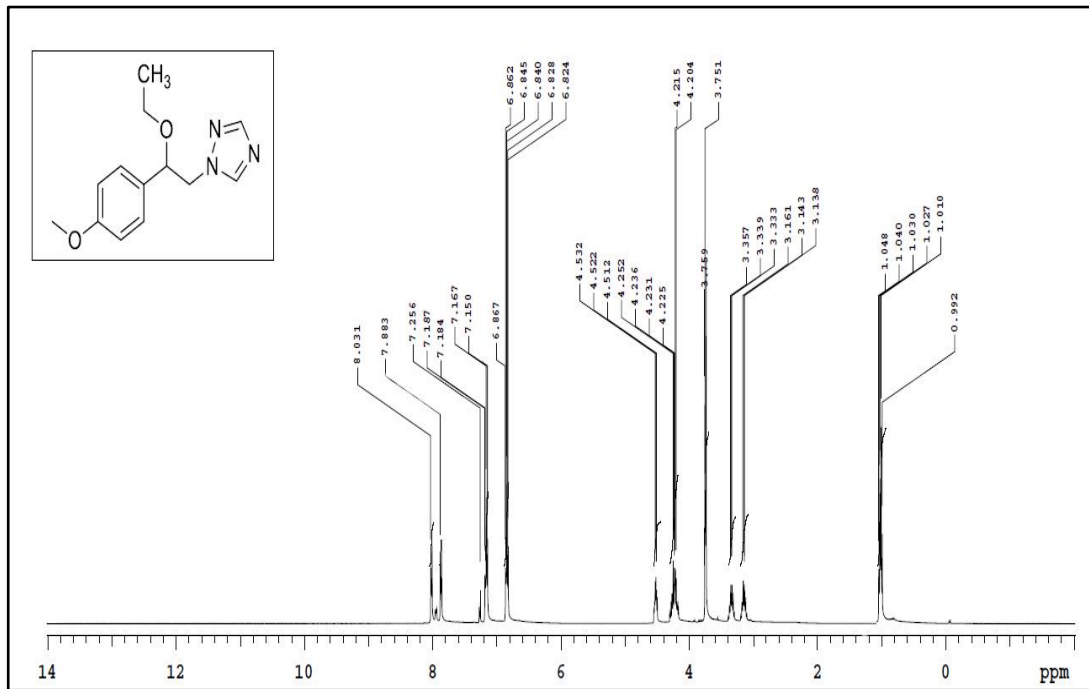
Şekil Ek A.1.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (3).



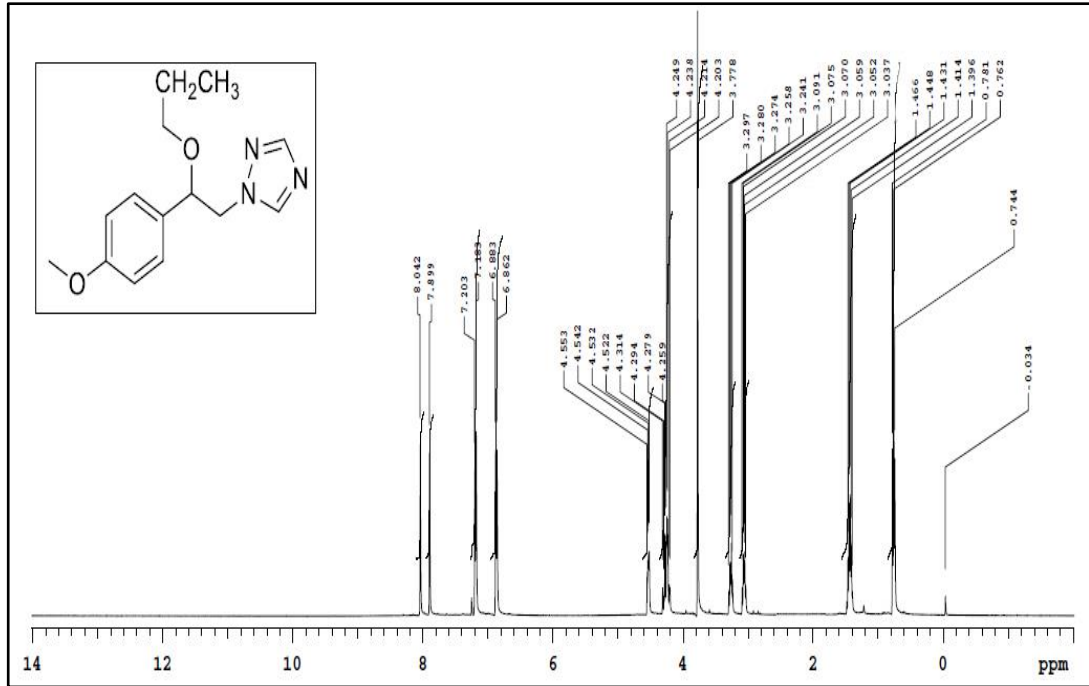
Şekil Ek A.2.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (4).



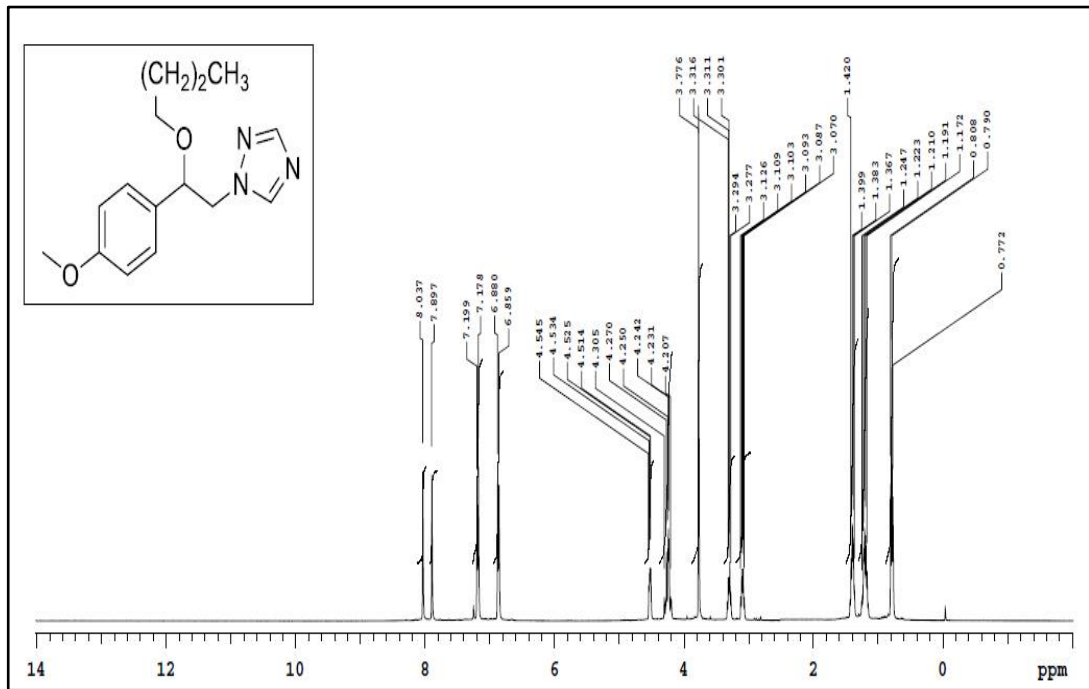
Şekil Ek A.3.  $^1\text{H}$  NMR exchange spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (4).



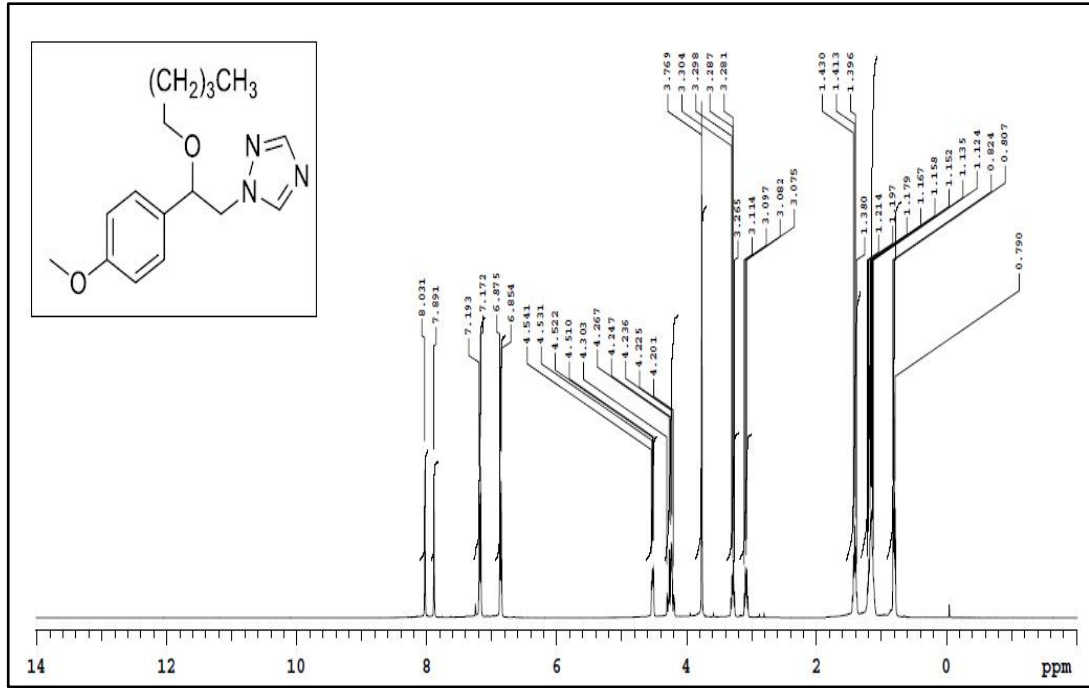
Şekil Ek A.4.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (6).



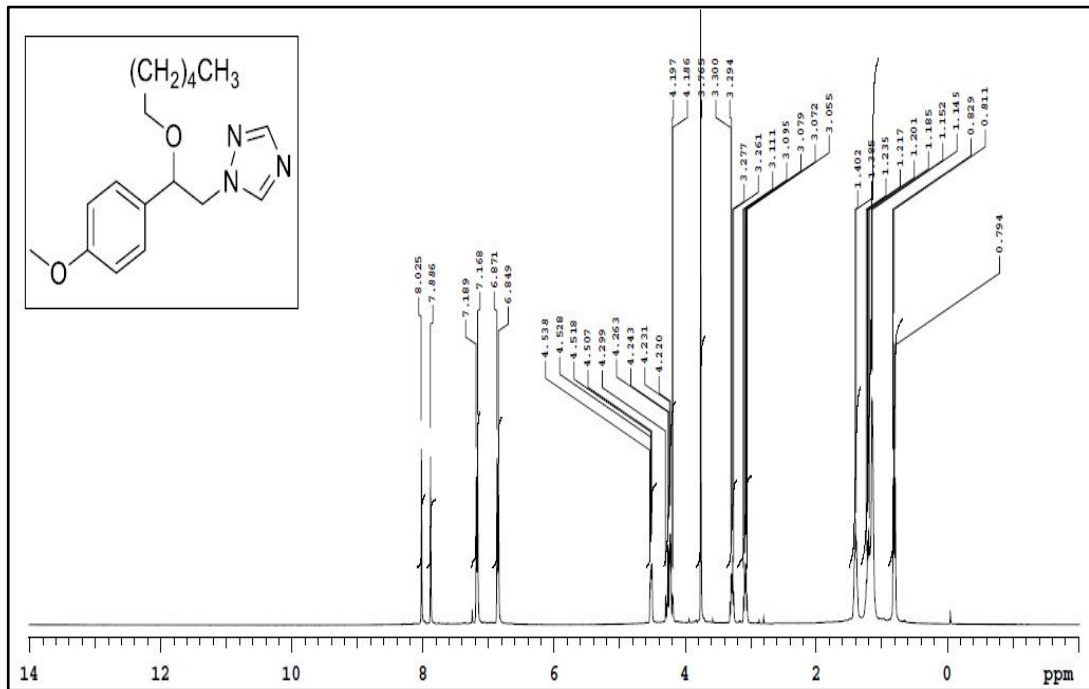
Şekil Ek A.5. <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (7).



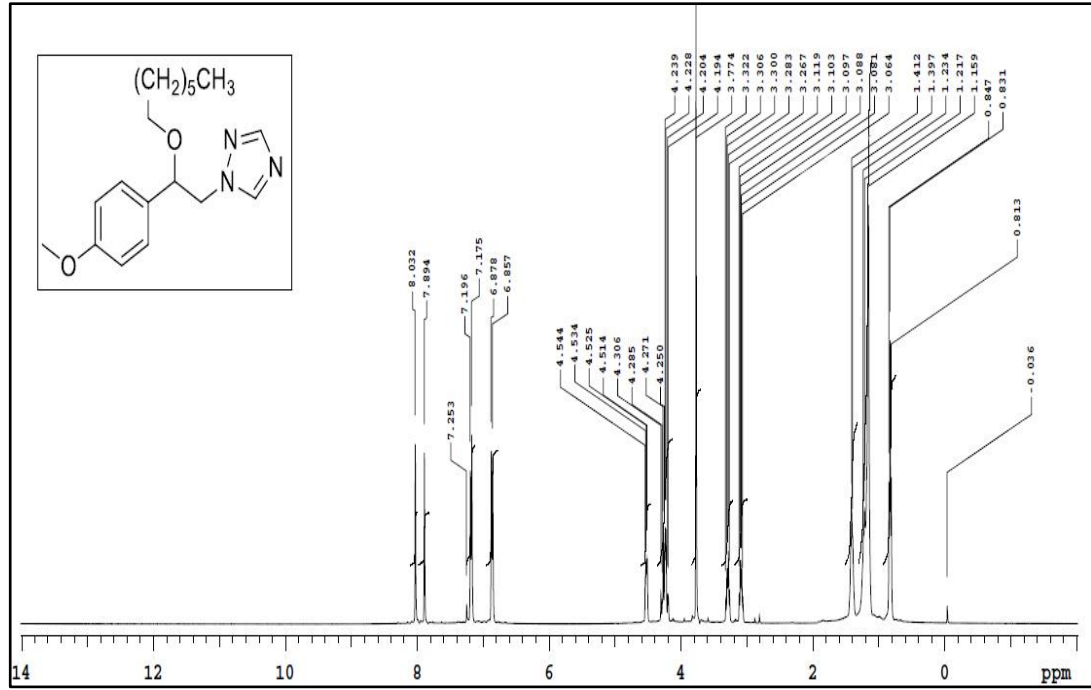
Şekil Ek A.6. <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (8).



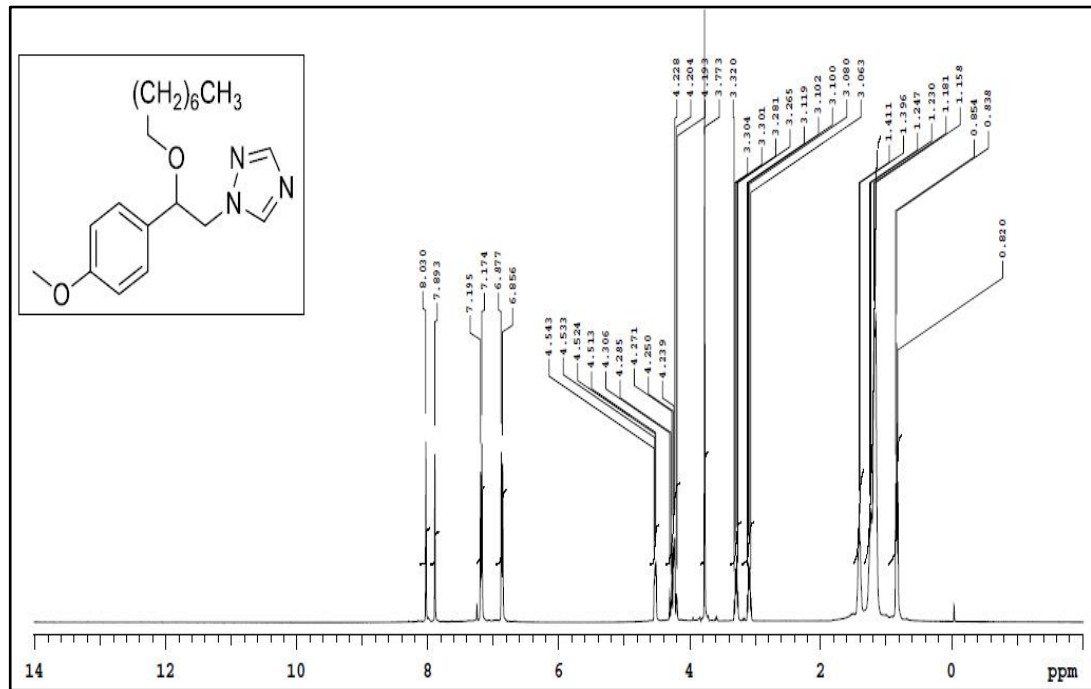
Şekil Ek A.7.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (9).



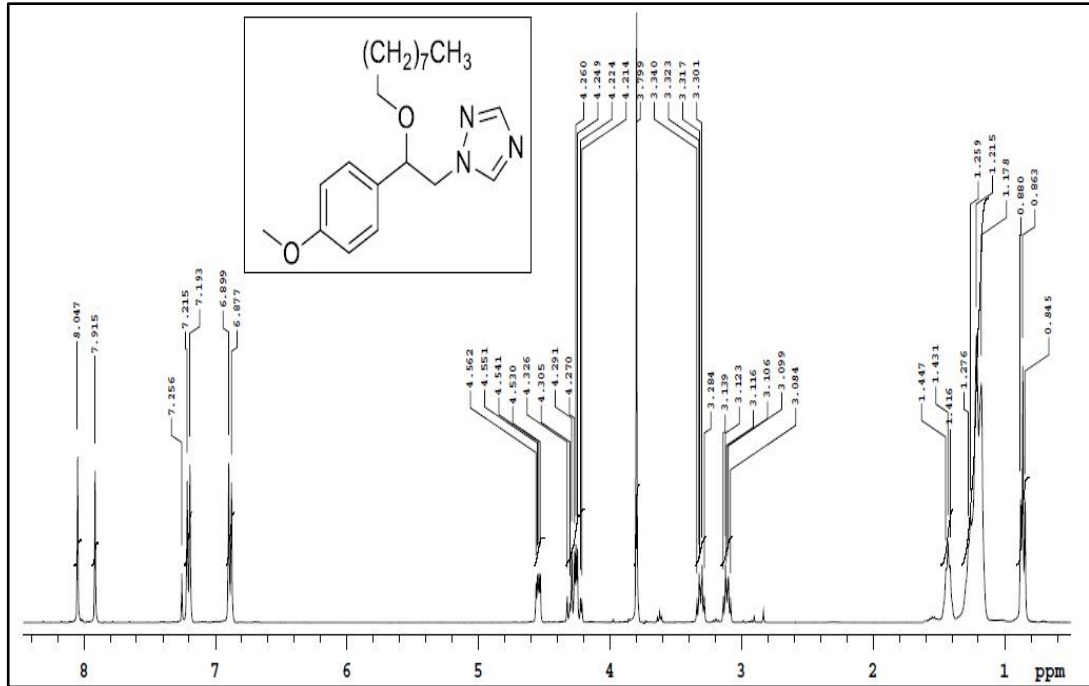
Şekil Ek A.8.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (10).



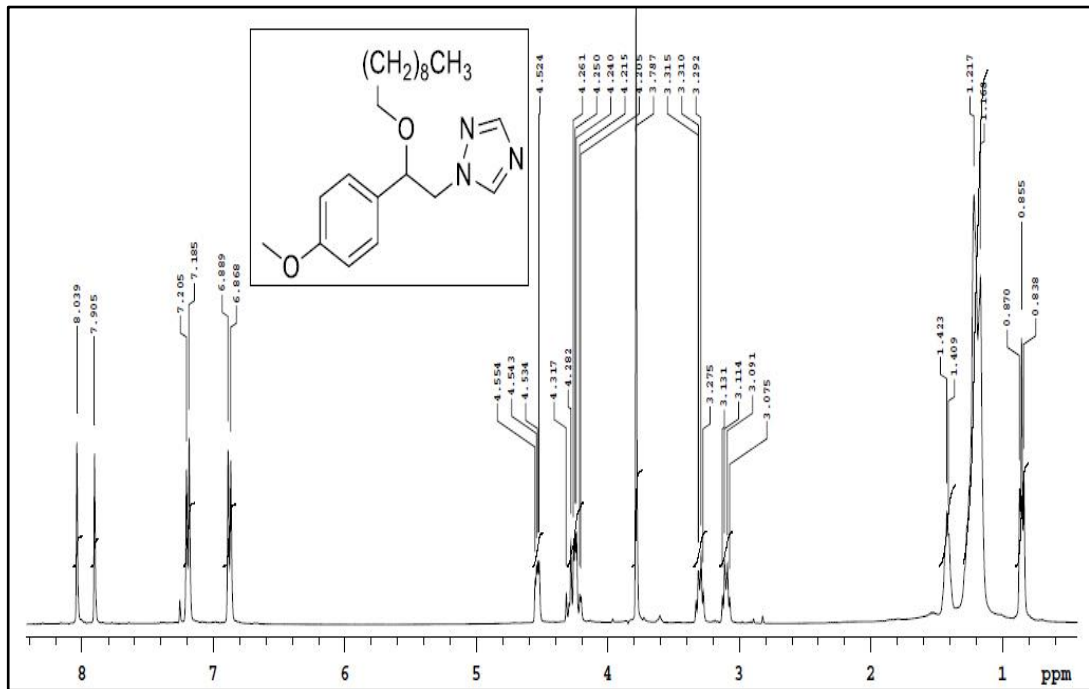
Şekil Ek A.9. <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (11).



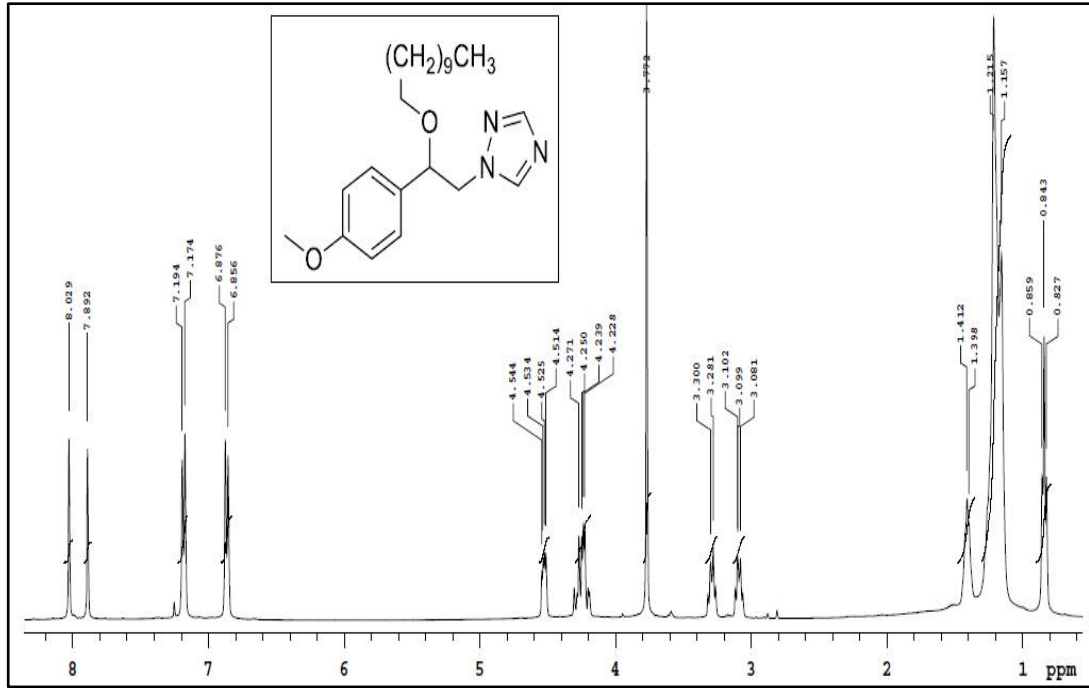
Şekil Ek A.10. <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (12).



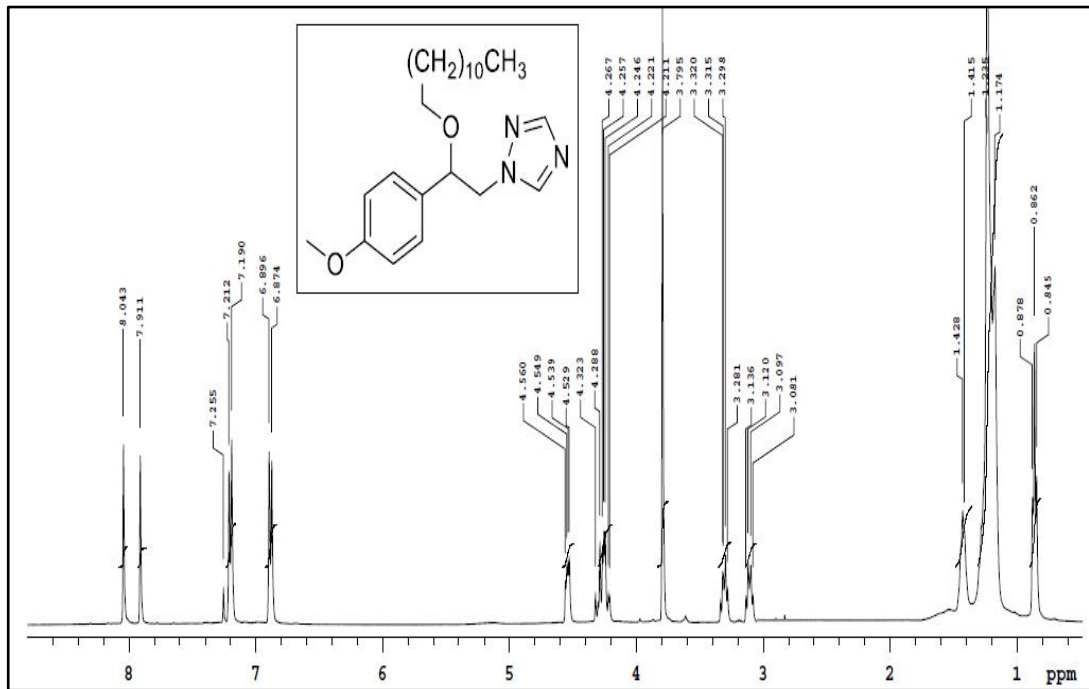
Şekil Ek A.11.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (13).



Şekil Ek A.12.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (14).

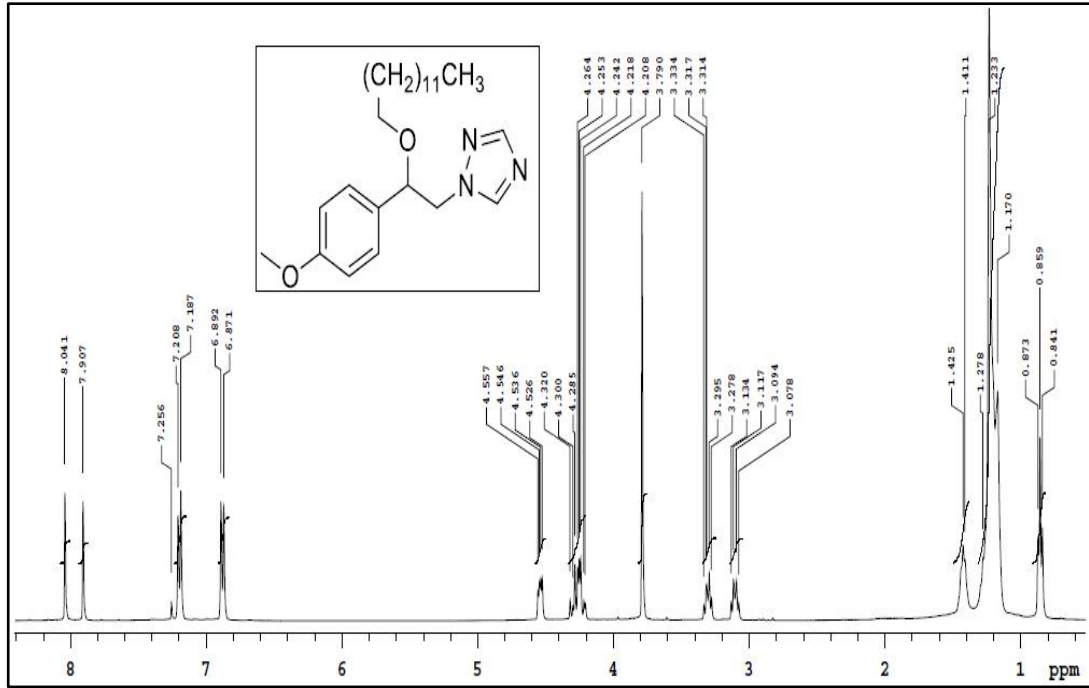


Şekil Ek A.13.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (15).

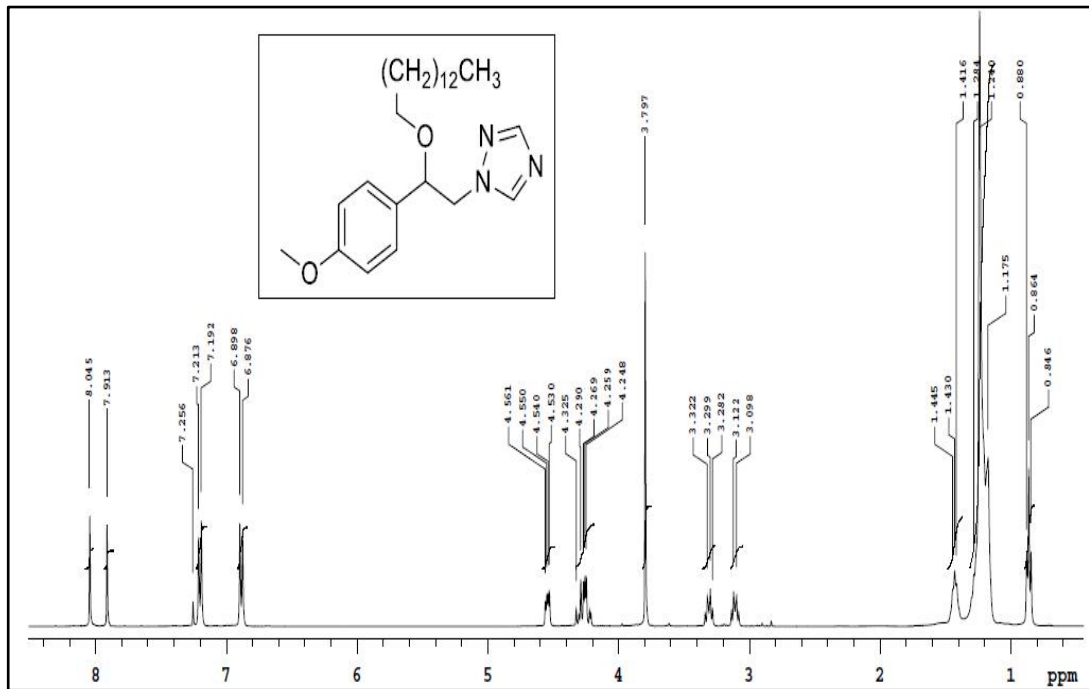


Şekil Ek A.14.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (16).

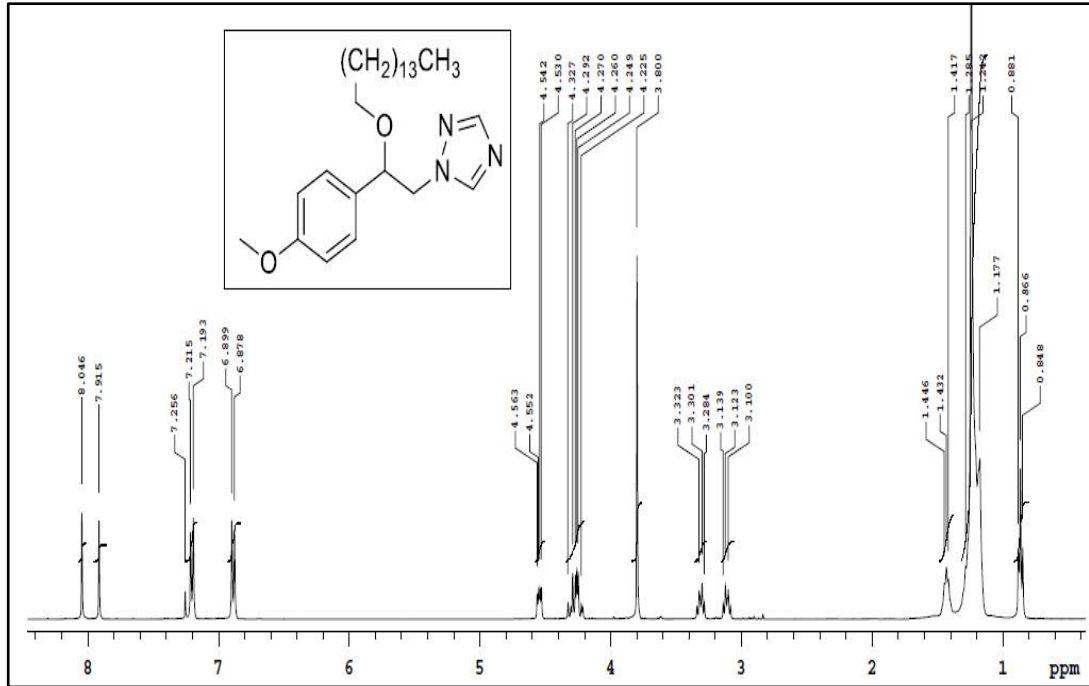




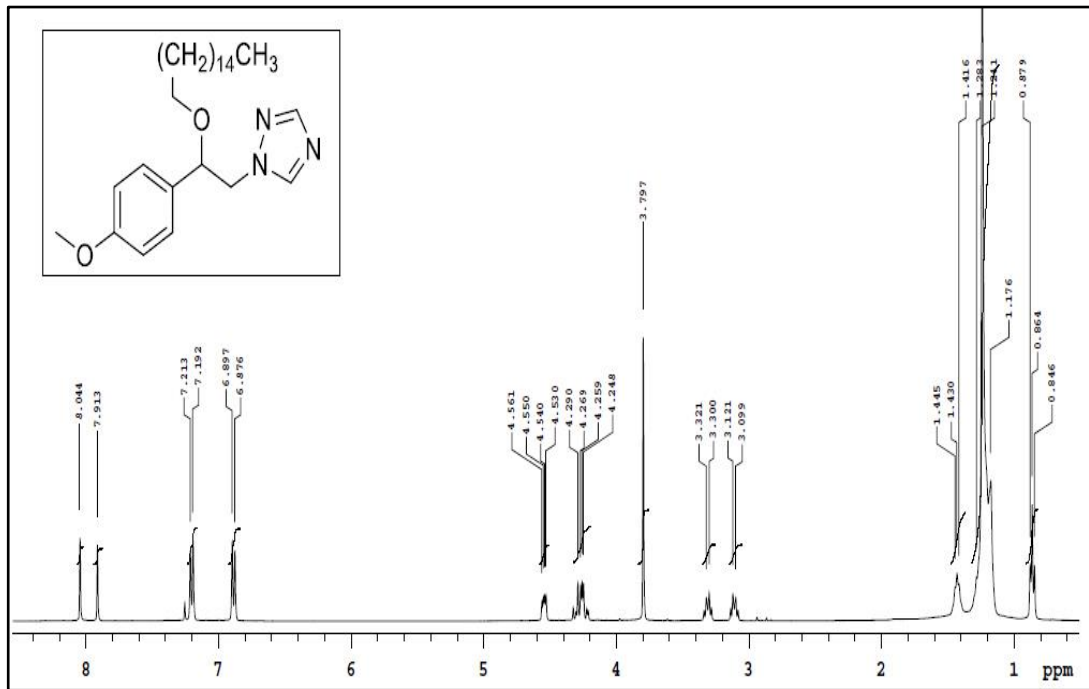
Şekil Ek A.15.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (17).



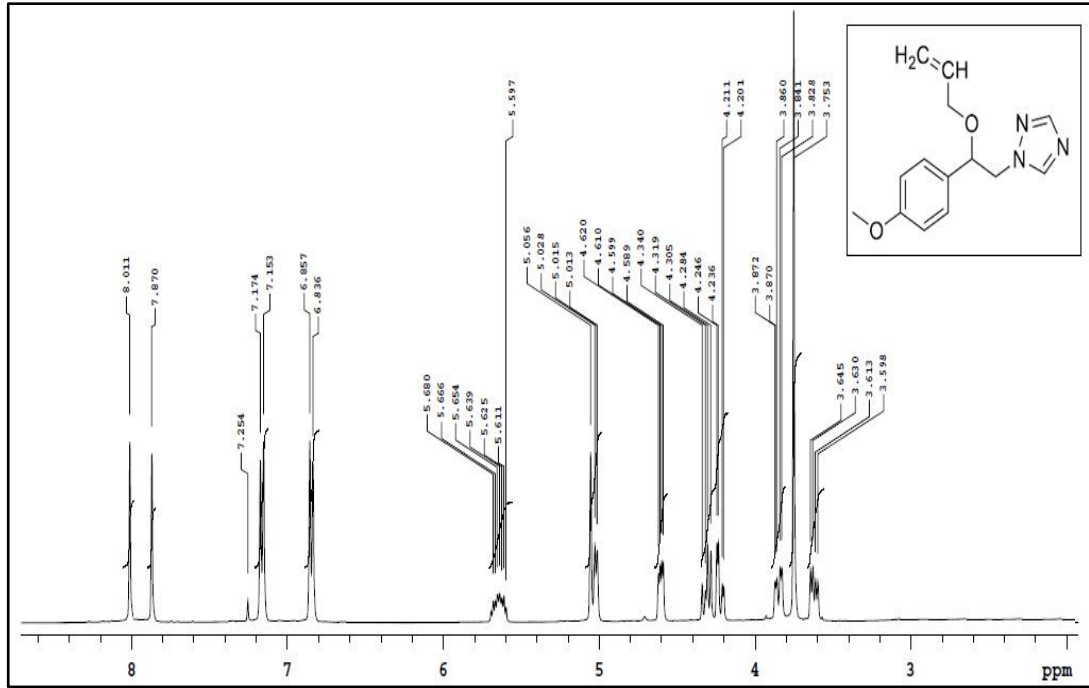
Şekil Ek A.16.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (18).



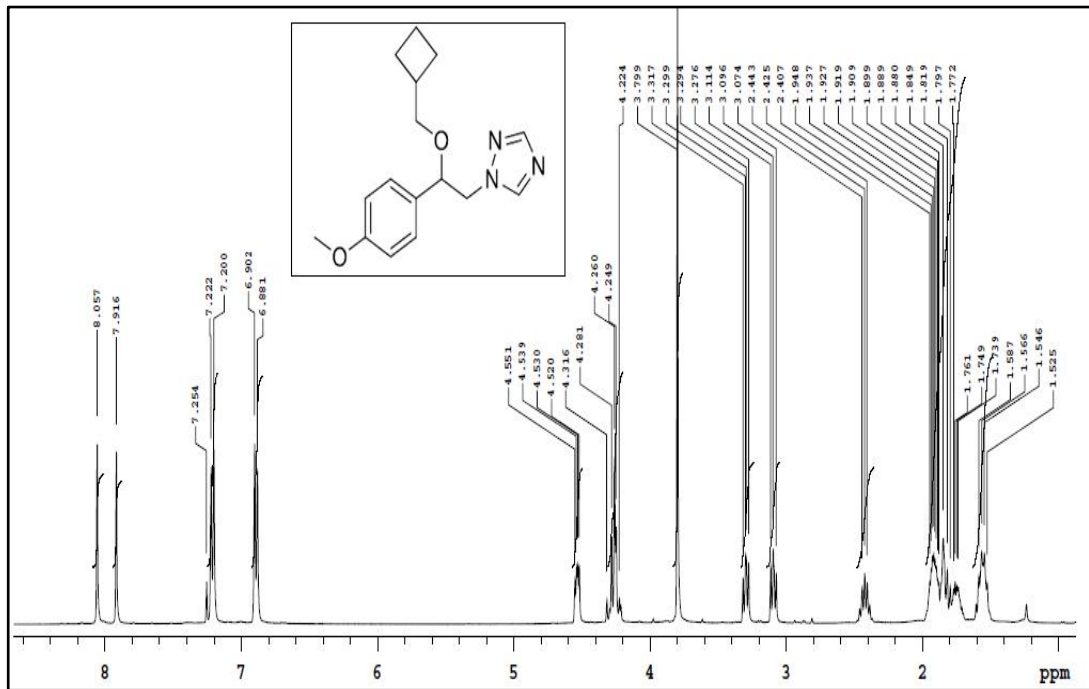
Şekil Ek A.17.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (19).



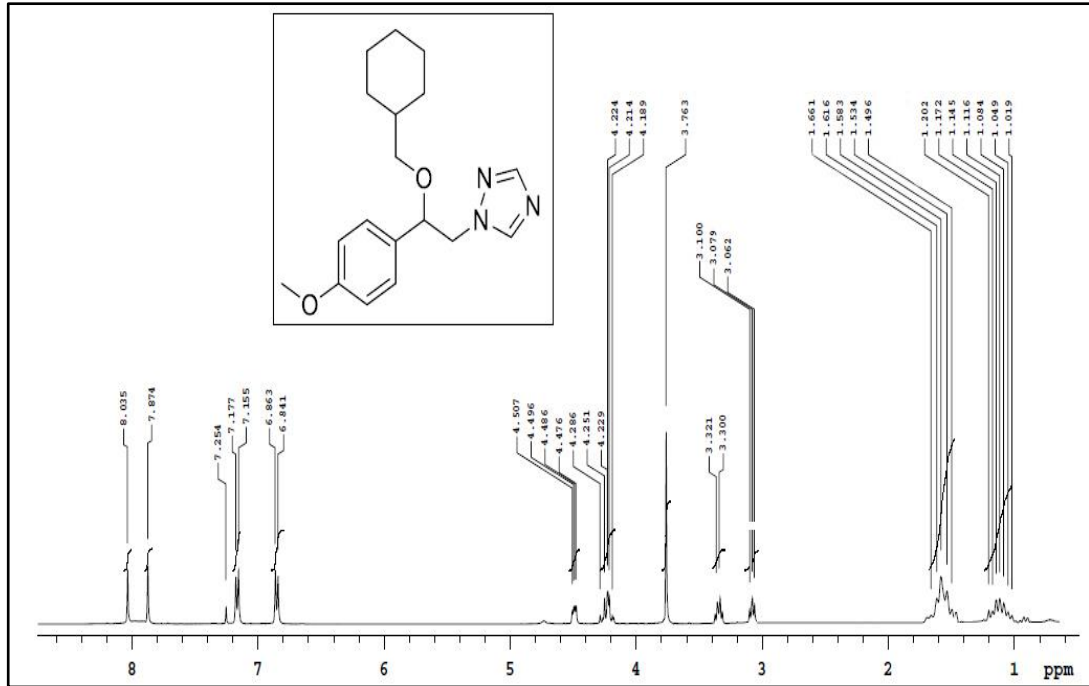
Şekil Ek A.18.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (20).



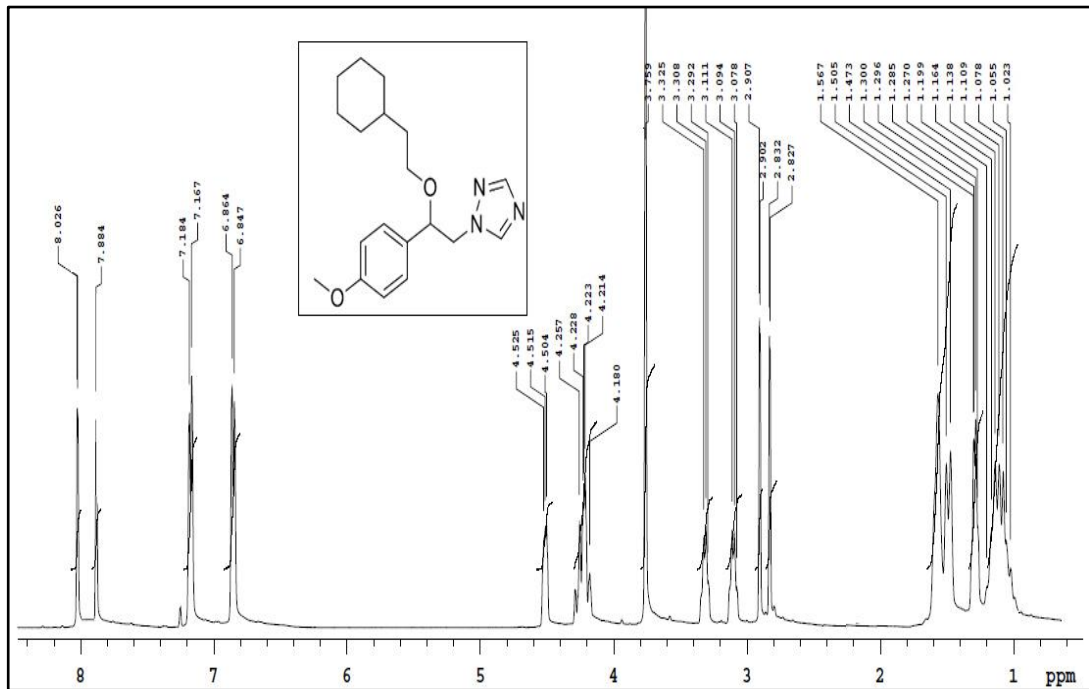
Şekil Ek A.19.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (21).



Şekil Ek A.20.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (22).



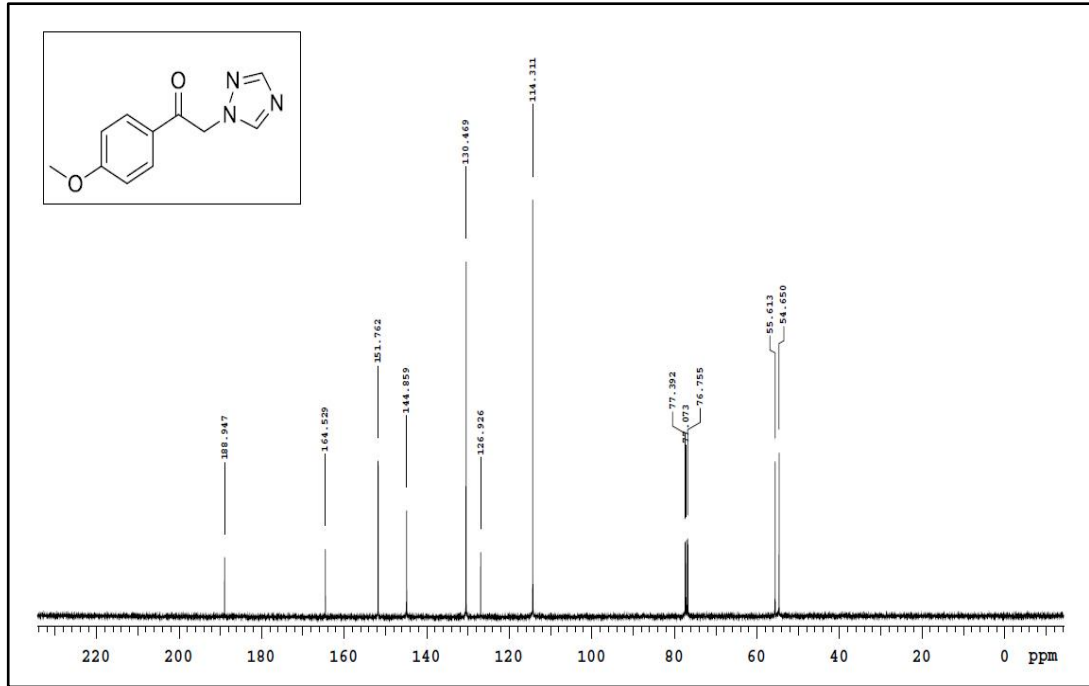
Şekil Ek A.21.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (**23**).



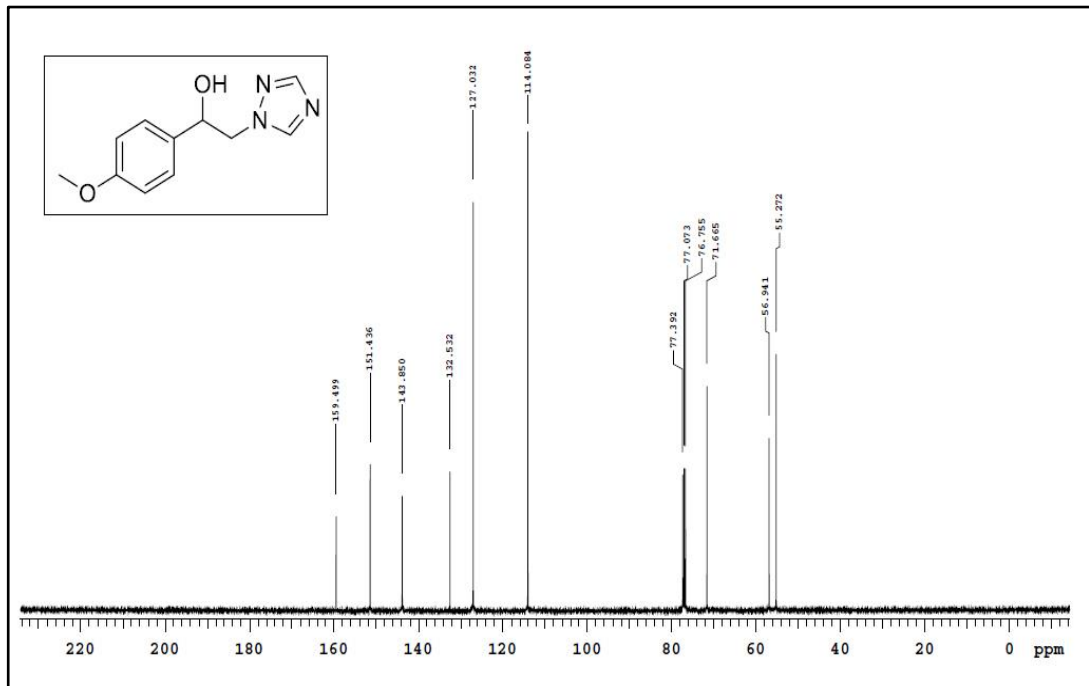
Şekil Ek A.22.  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (**24**).

**EK AÇIKLAMALAR B.**

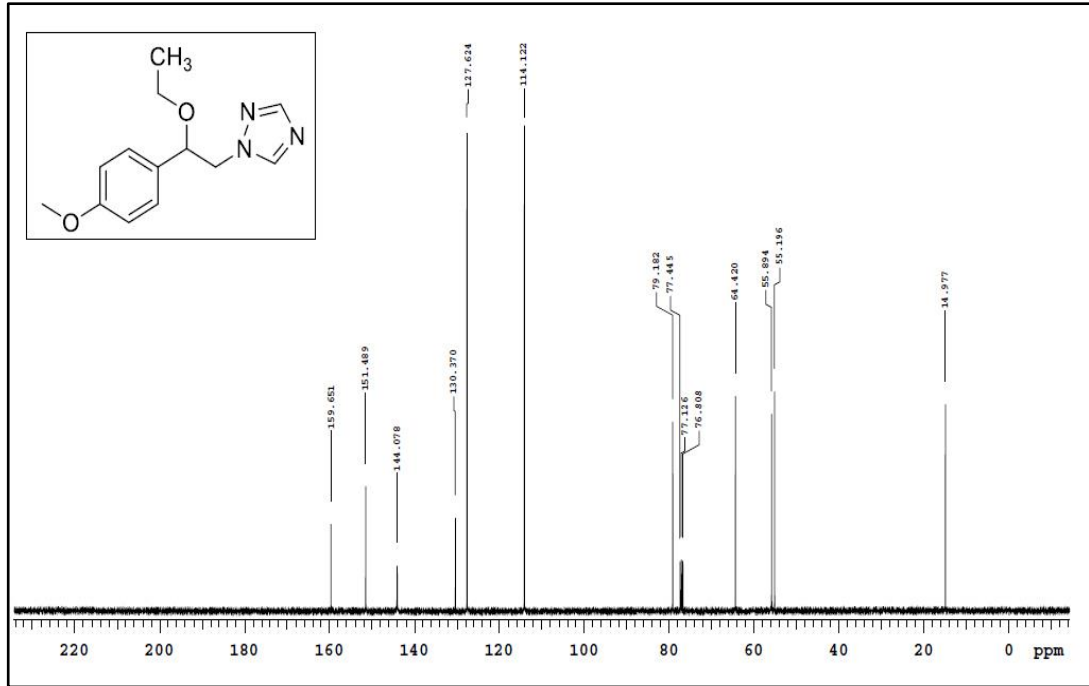
**BİLEŞİKLERİN <sup>13</sup>C NMR SPEKTRUMLARI**



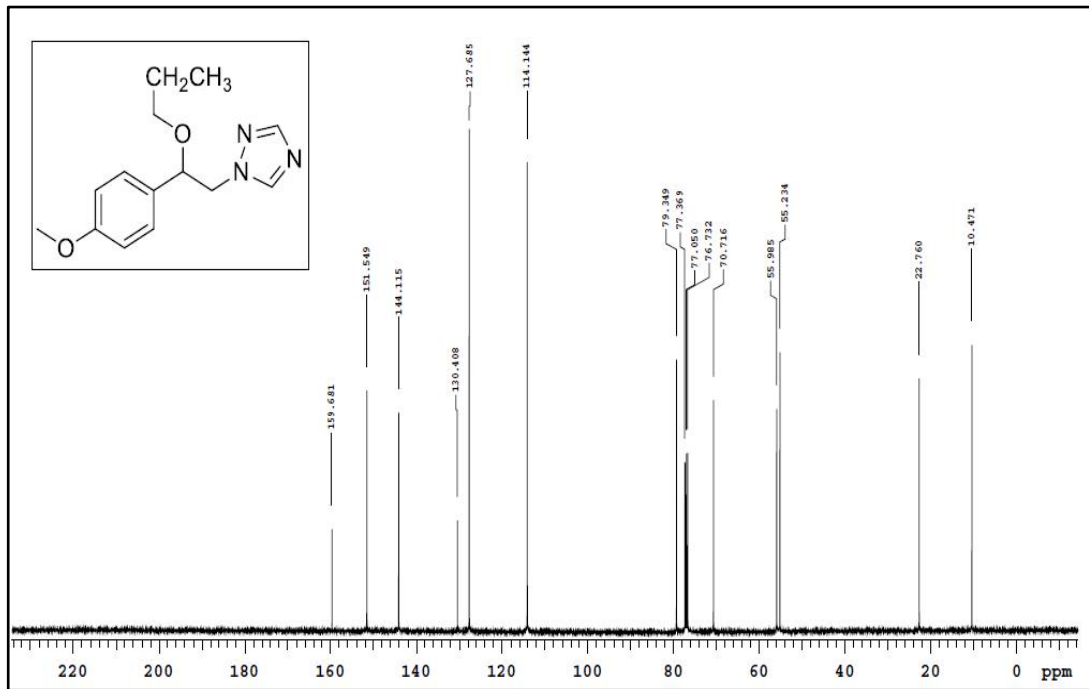
Şekil Ek B.1.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (3).



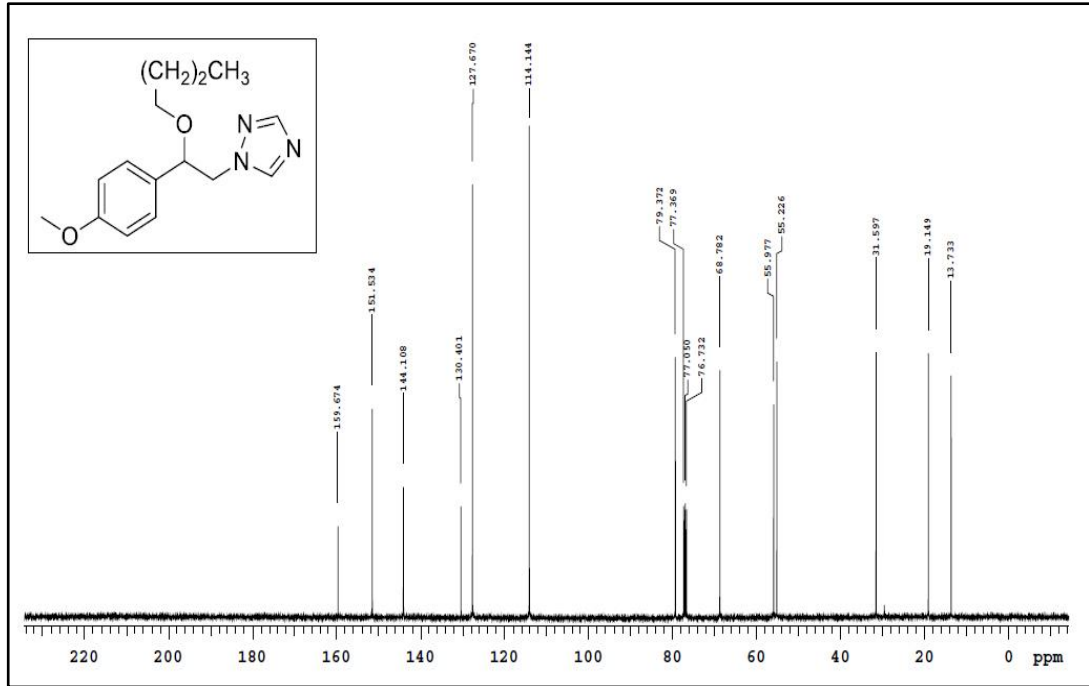
Şekil Ek B.2.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (4).



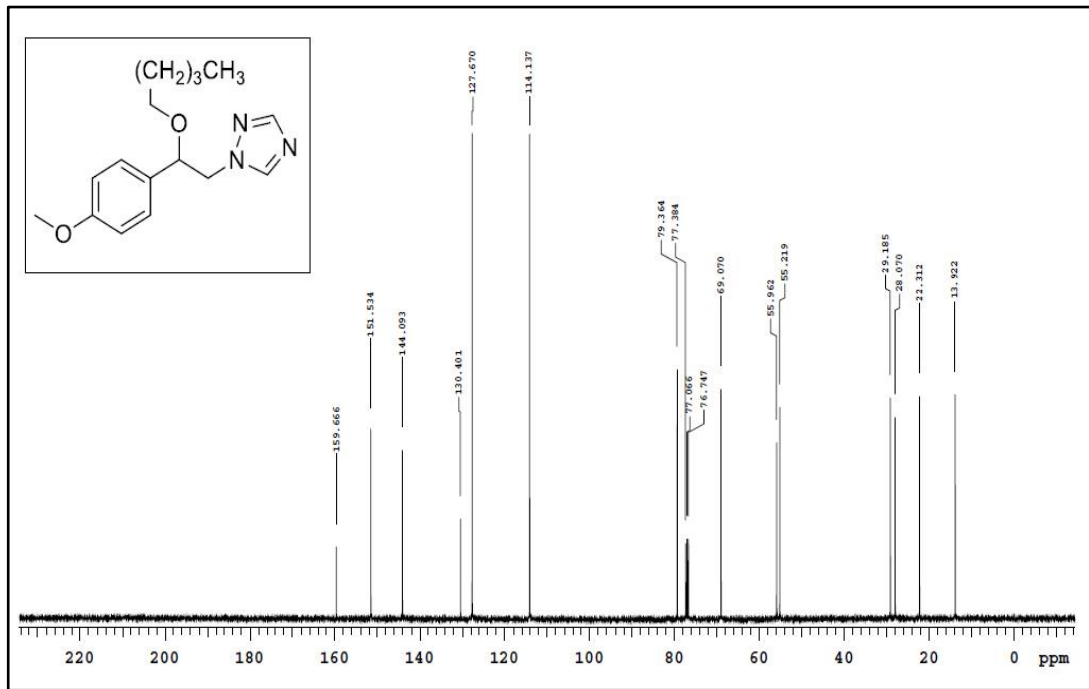
Şekil Ek B.3.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (6).



Şekil Ek B.4.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (7).

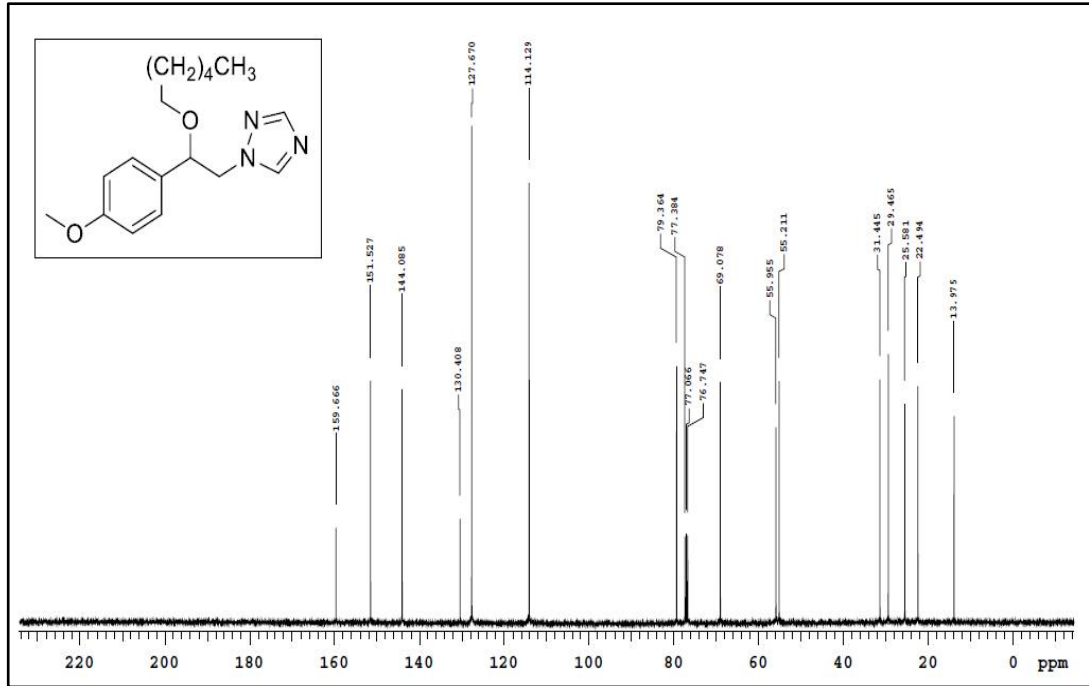


Şekil Ek B.5.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (8).

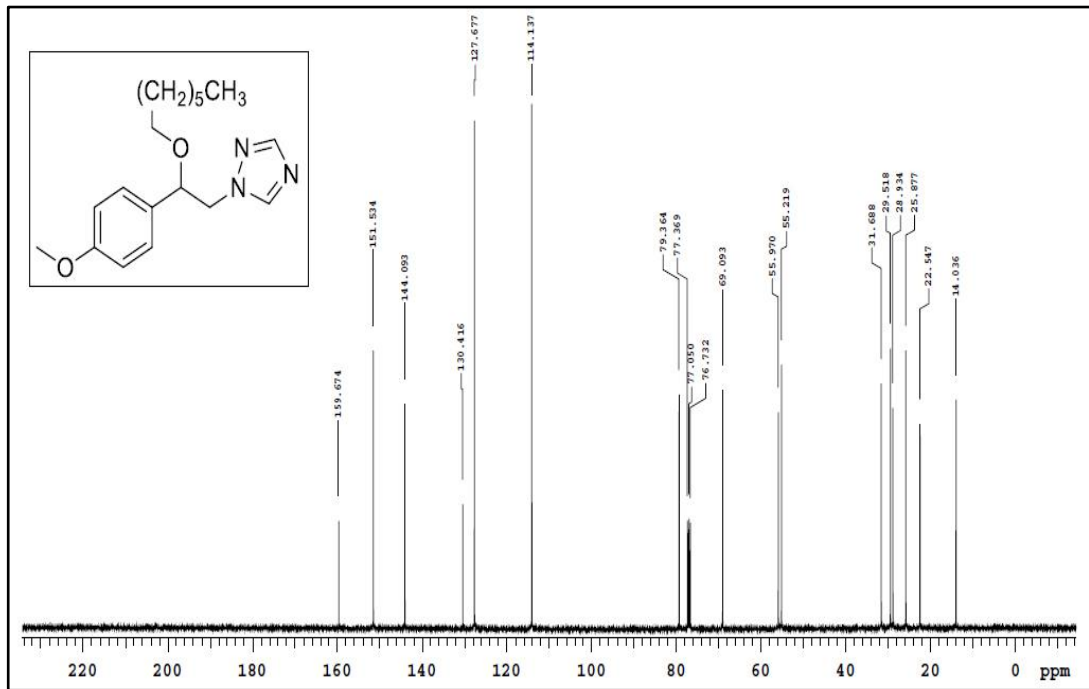


Şekil Ek B.6.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (9).

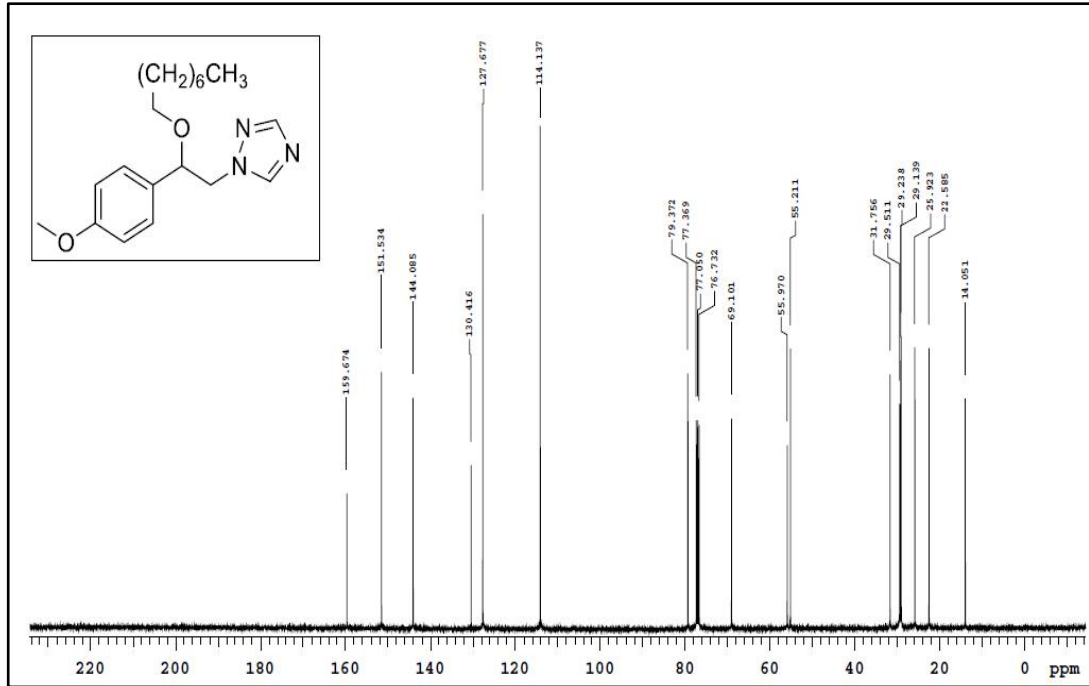




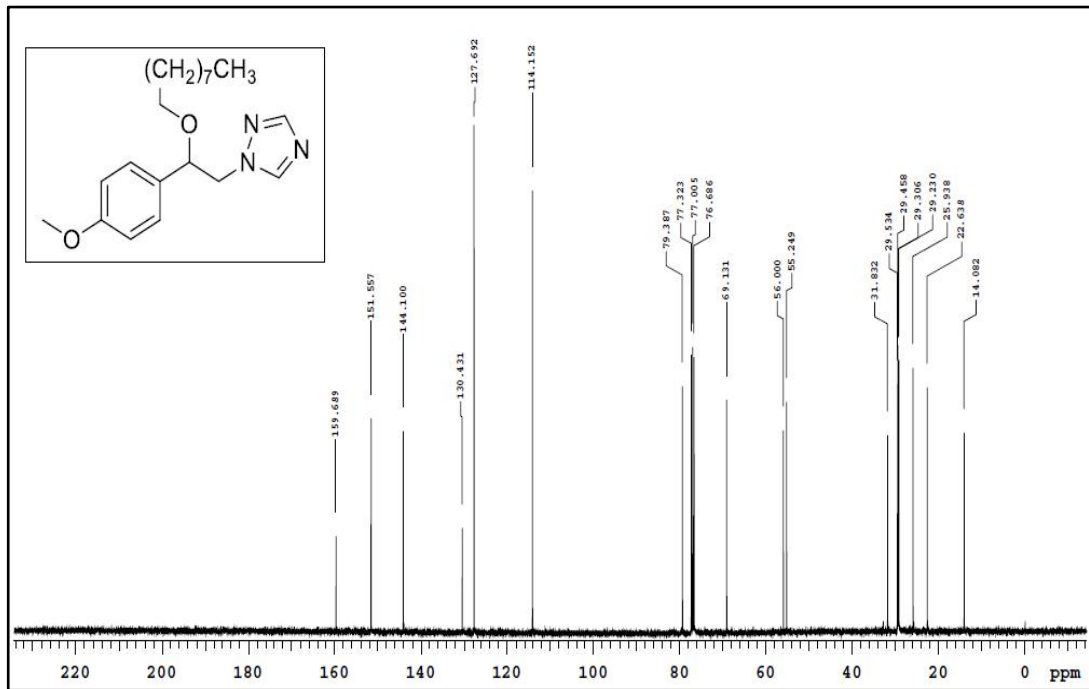
Şekil Ek B.7. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (10).



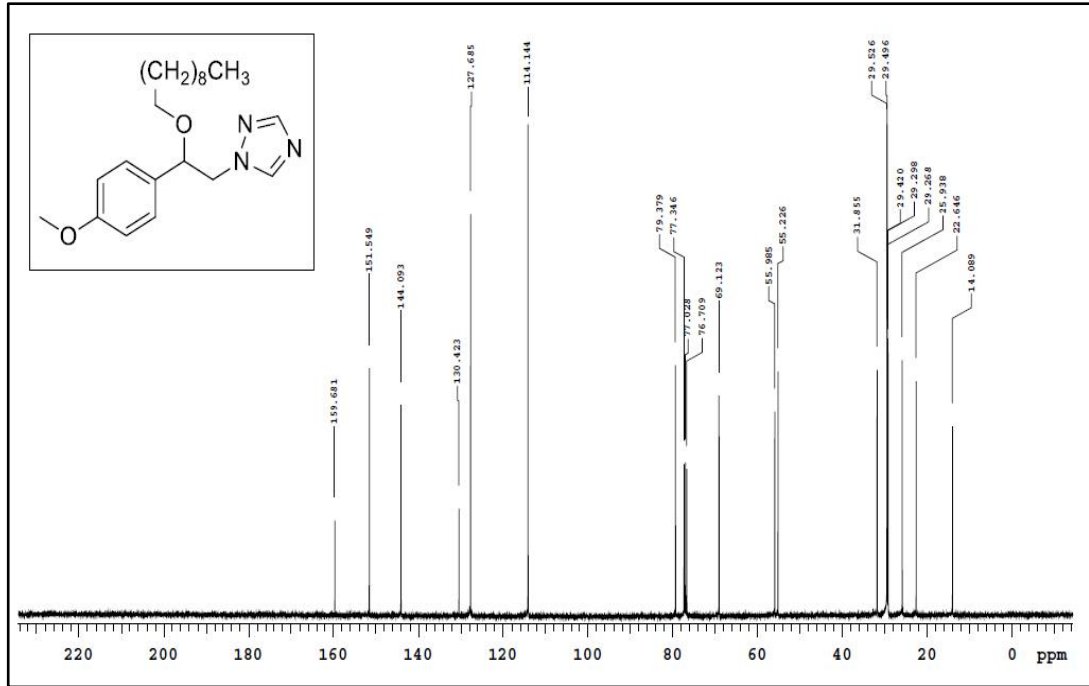
Şekil Ek B.8. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (11).



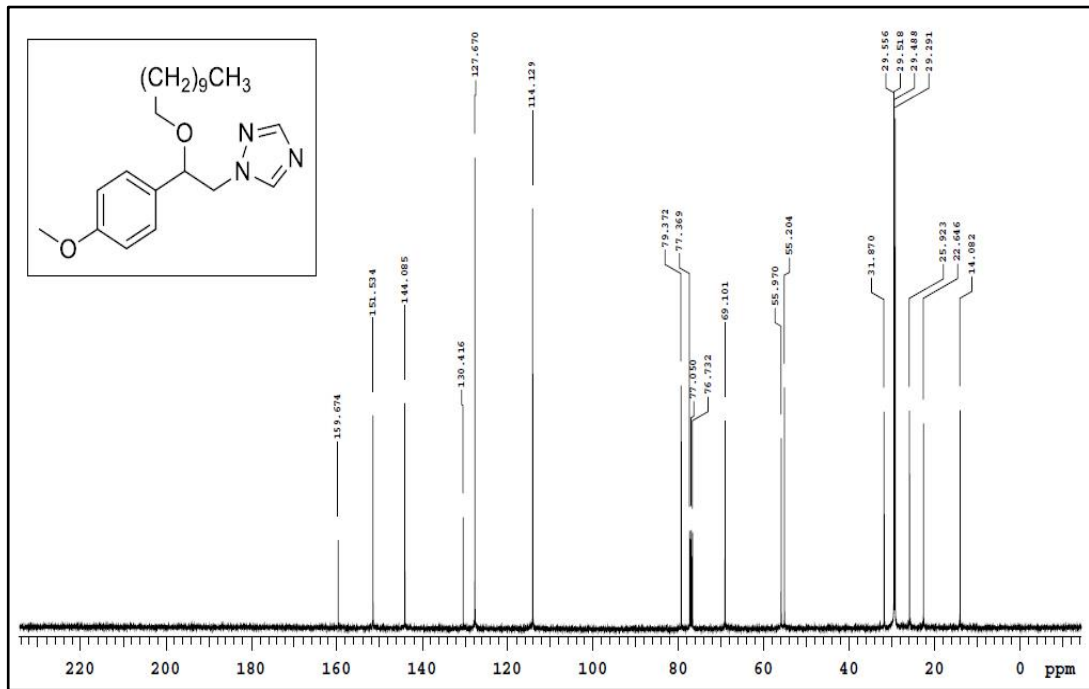
Şekil Ek B.9.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (12).



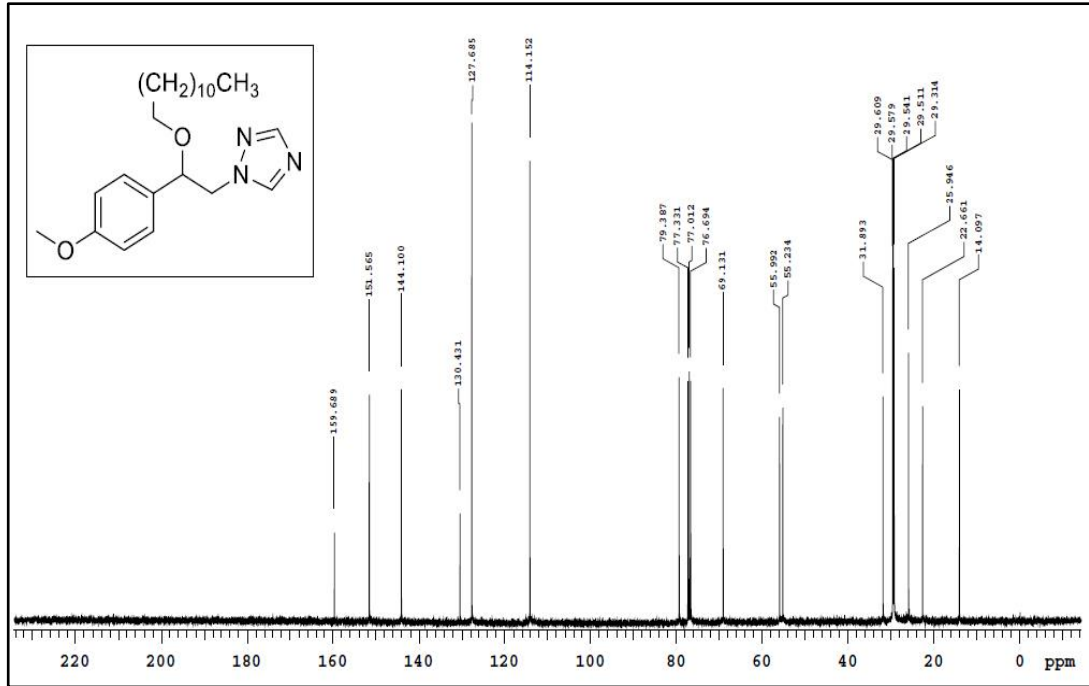
Şekil Ek B.10.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (13).



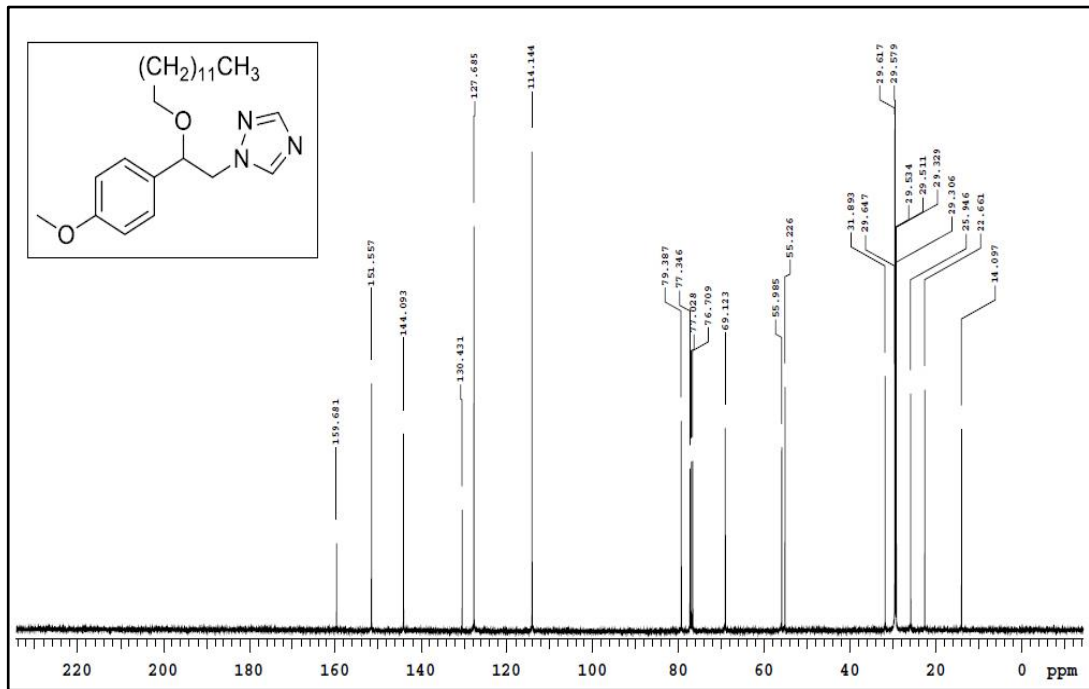
Şekil Ek B.11. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (14).



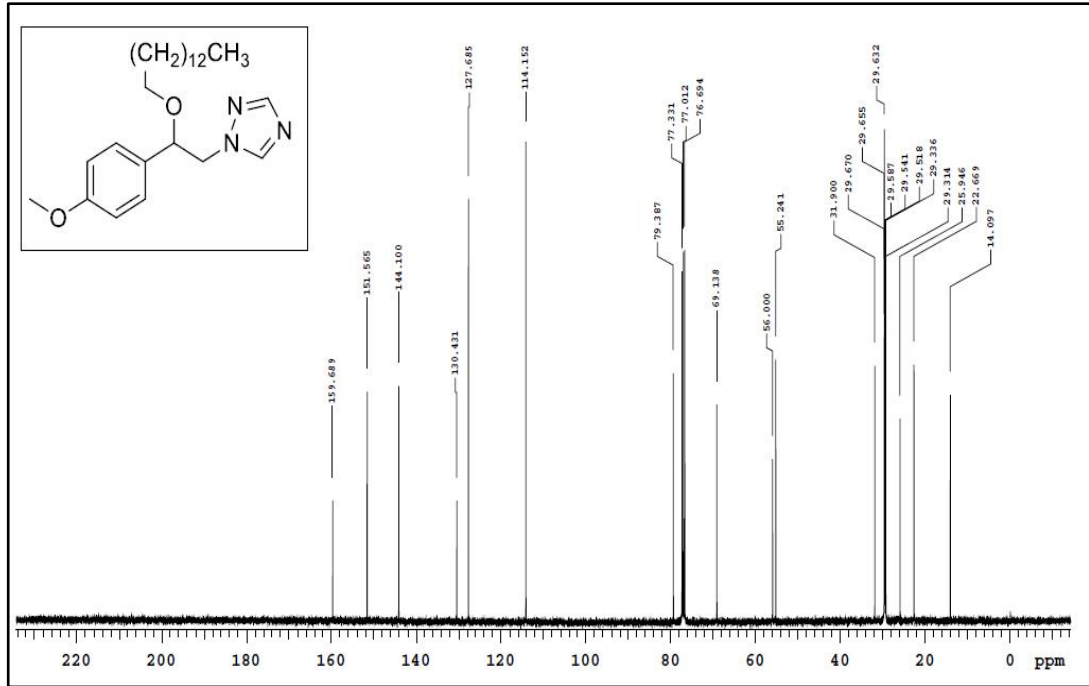
Şekil Ek B.12. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (15).



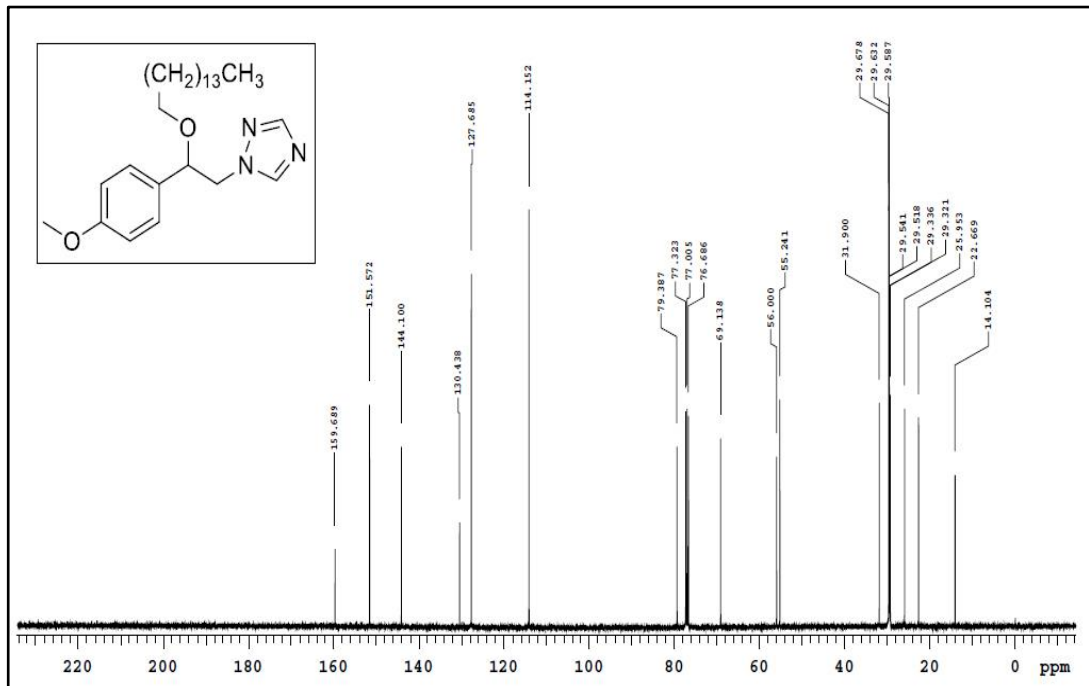
Şekil Ek B.13.  $^{13}C$  NMR spektrumu ( $CDCl_3$ ) (16).



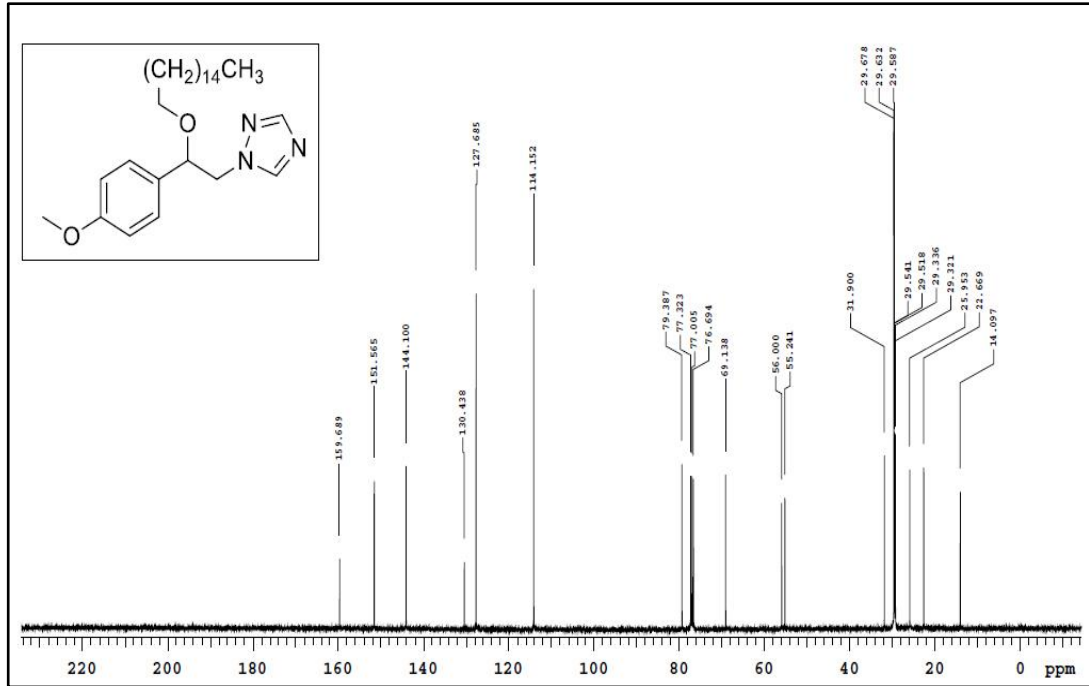
Şekil Ek B.14.  $^{13}C$  NMR spektrumu ( $CDCl_3$ ) (17).



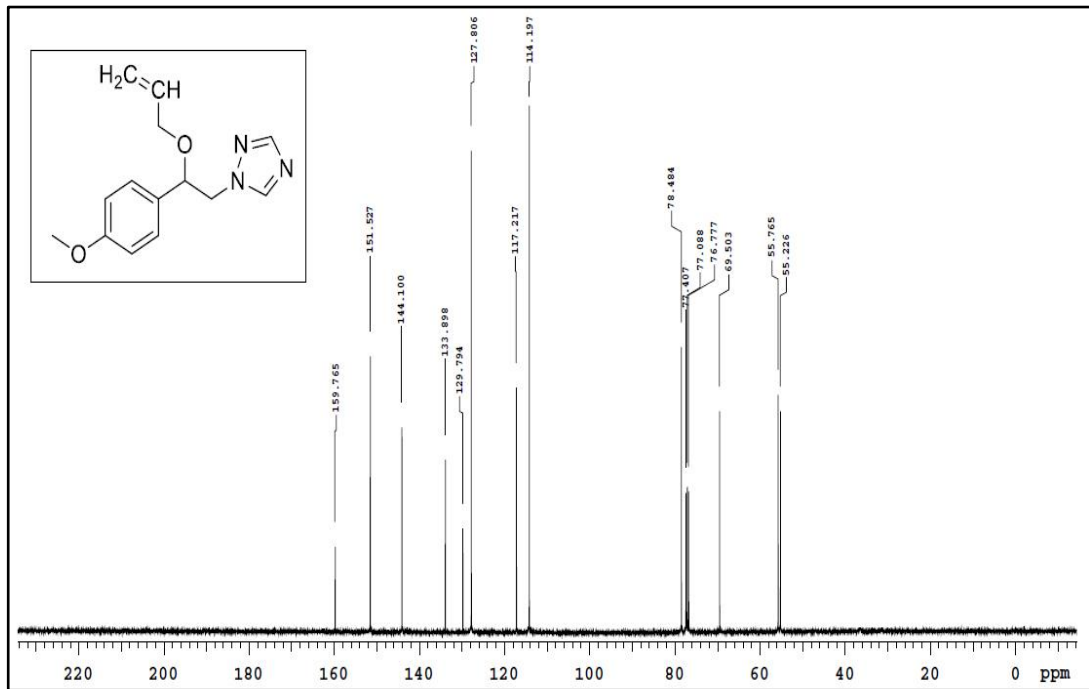
Şekil Ek B.15.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (18).



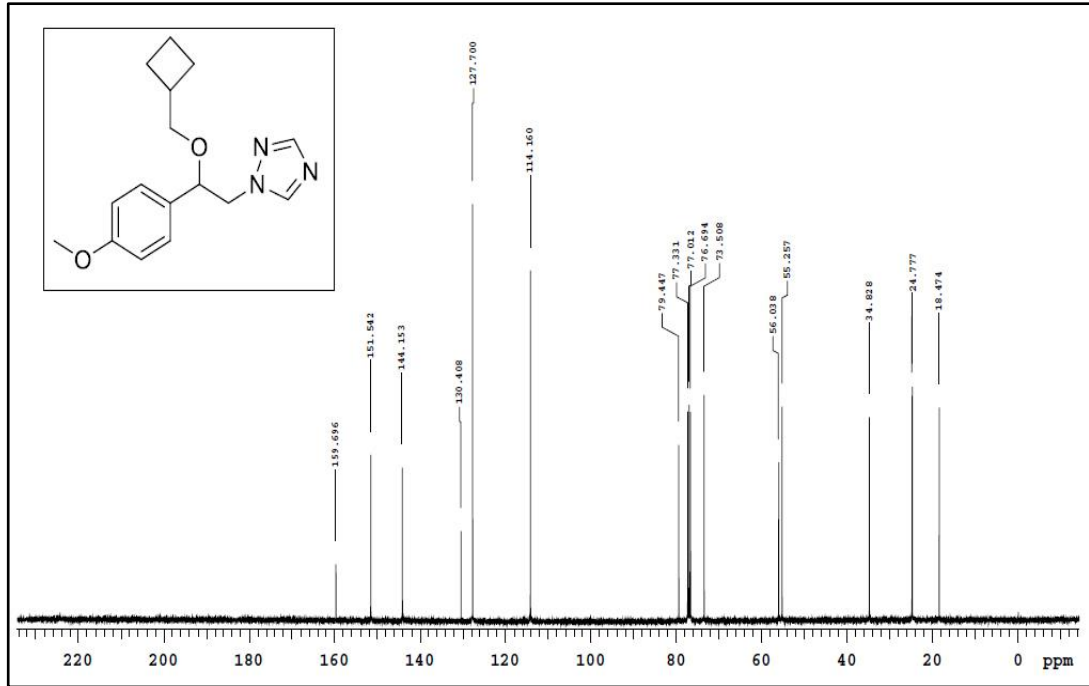
Şekil Ek B.16.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (19).



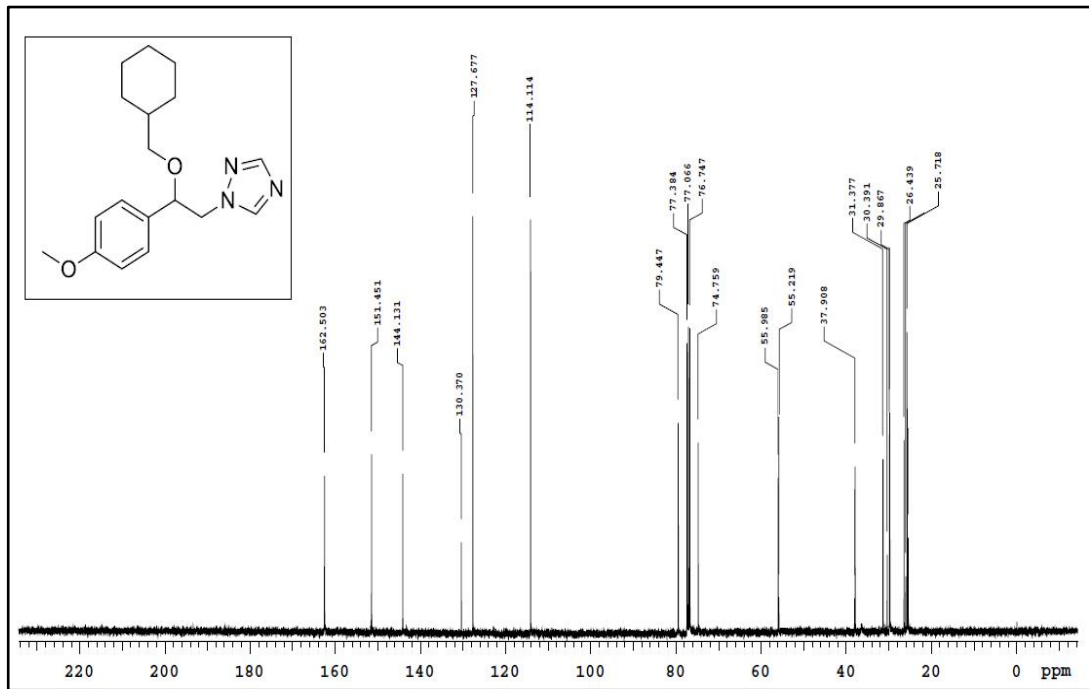
Şekil Ek B.17. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (20).



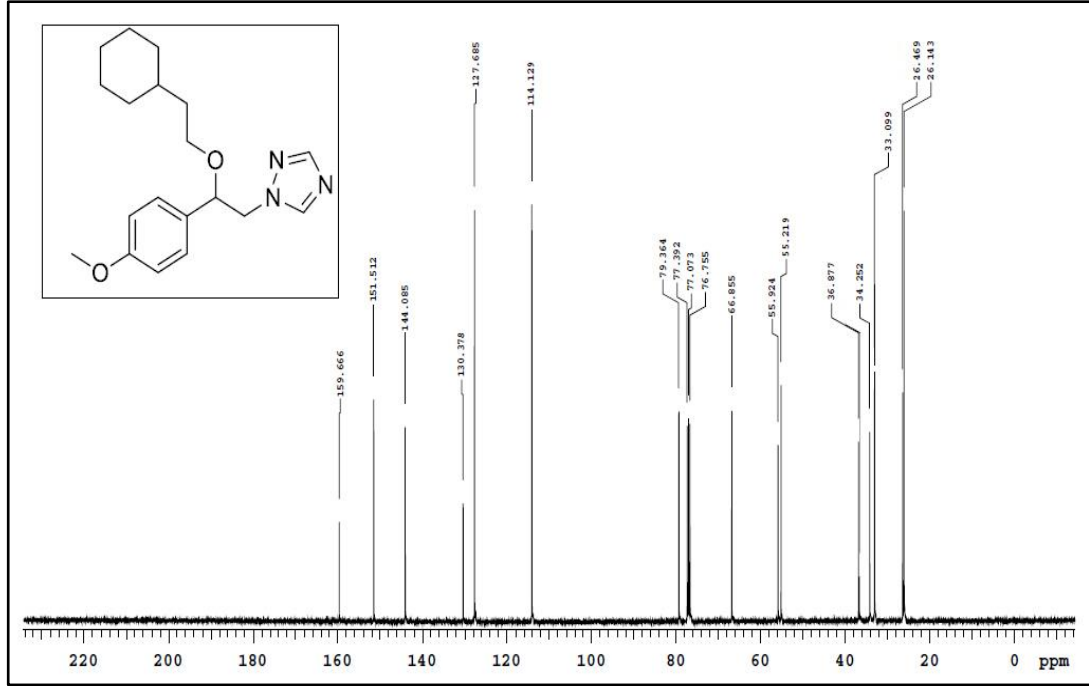
Şekil Ek B.18. <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (21).



Şekil Ek B.19.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (22).



Şekil Ek B.20\*.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (23).

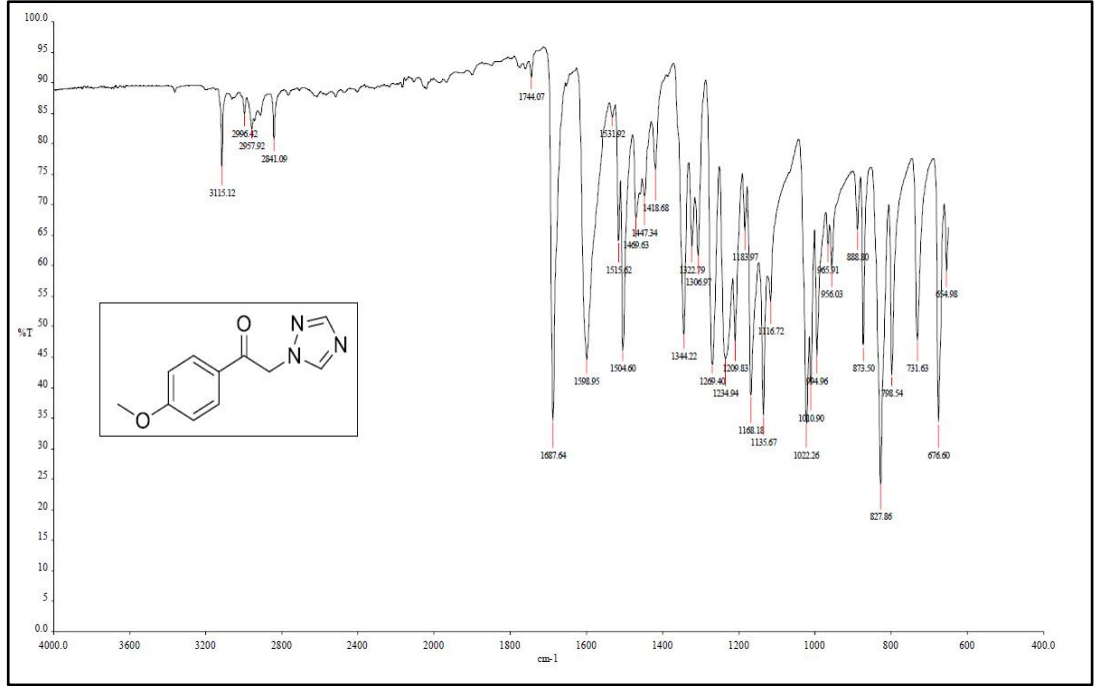


Şekil Ek B.21.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (24).

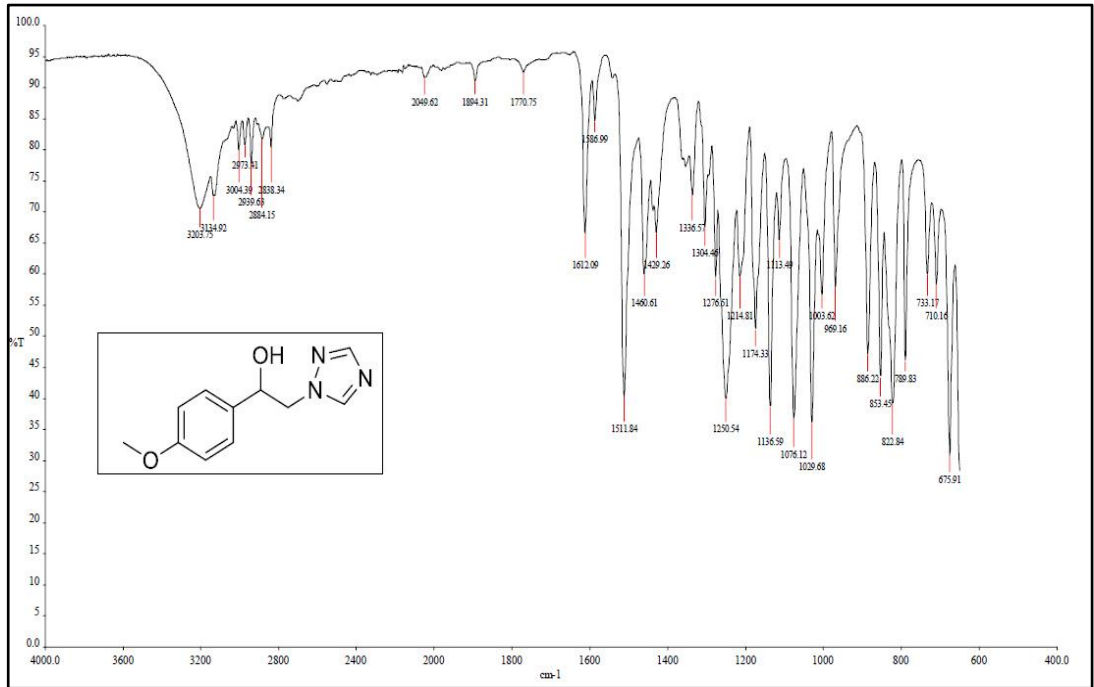


**EK AÇIKLAMALAR C.**

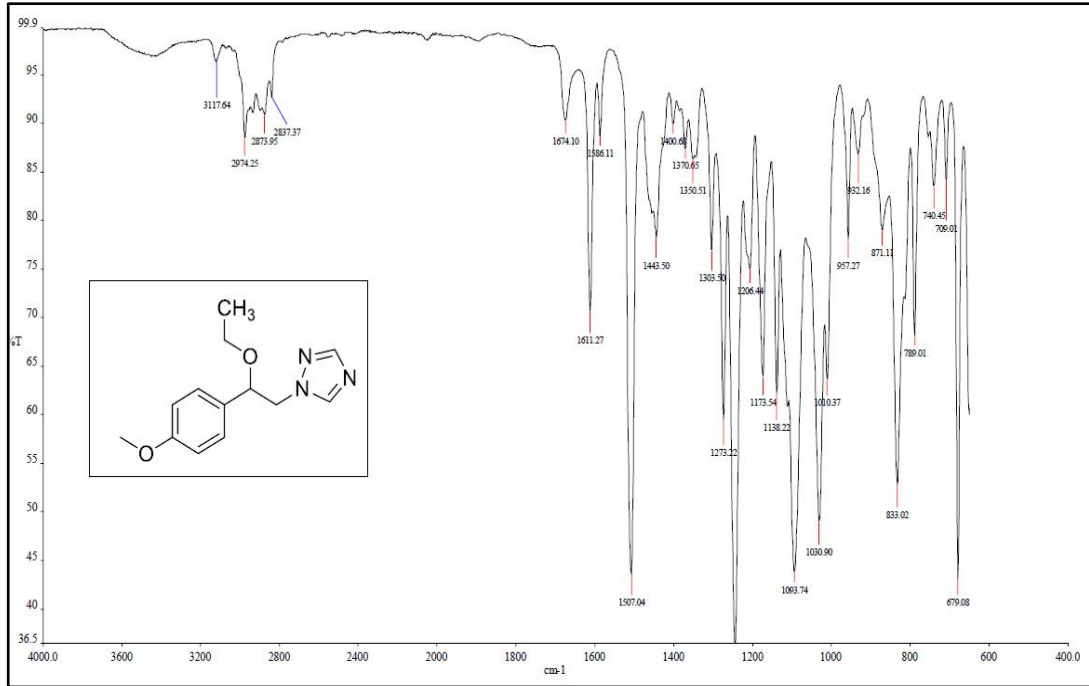
**BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI**



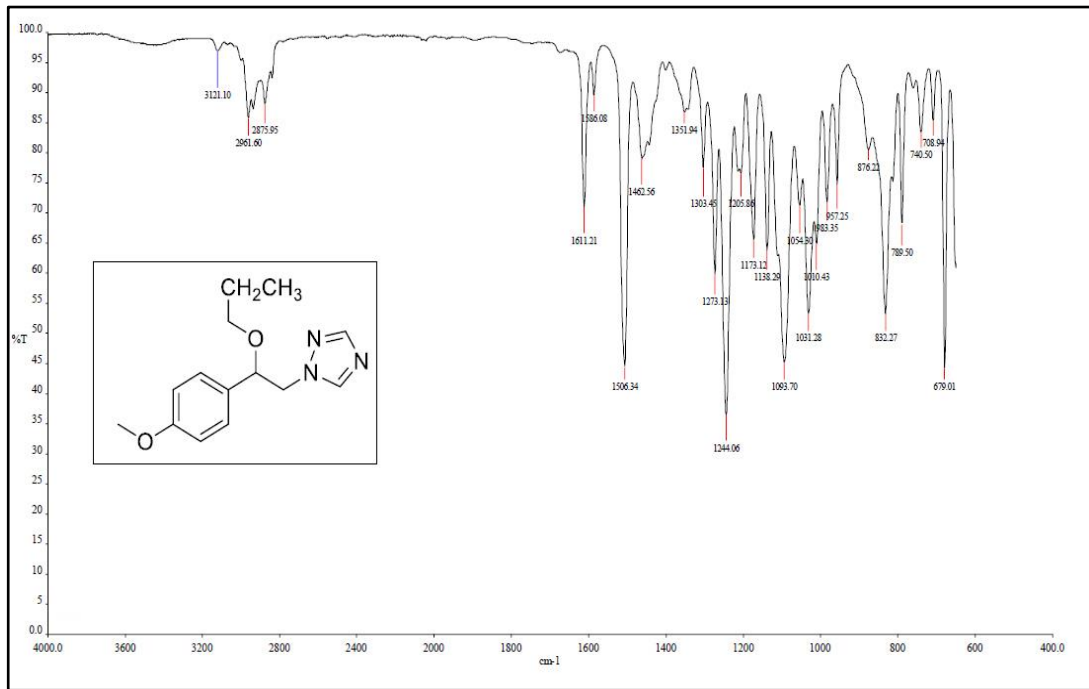
Şekil Ek C.1. FT-IR spektrumu (3).



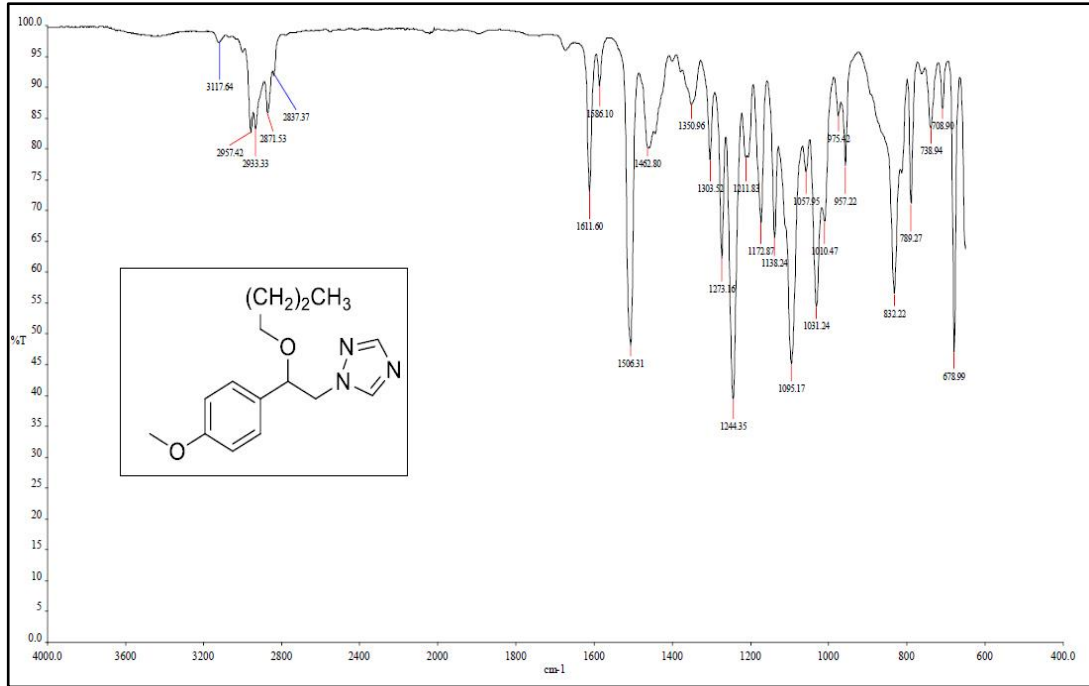
Şekil Ek C.2. FT-IR spektrumu (4).



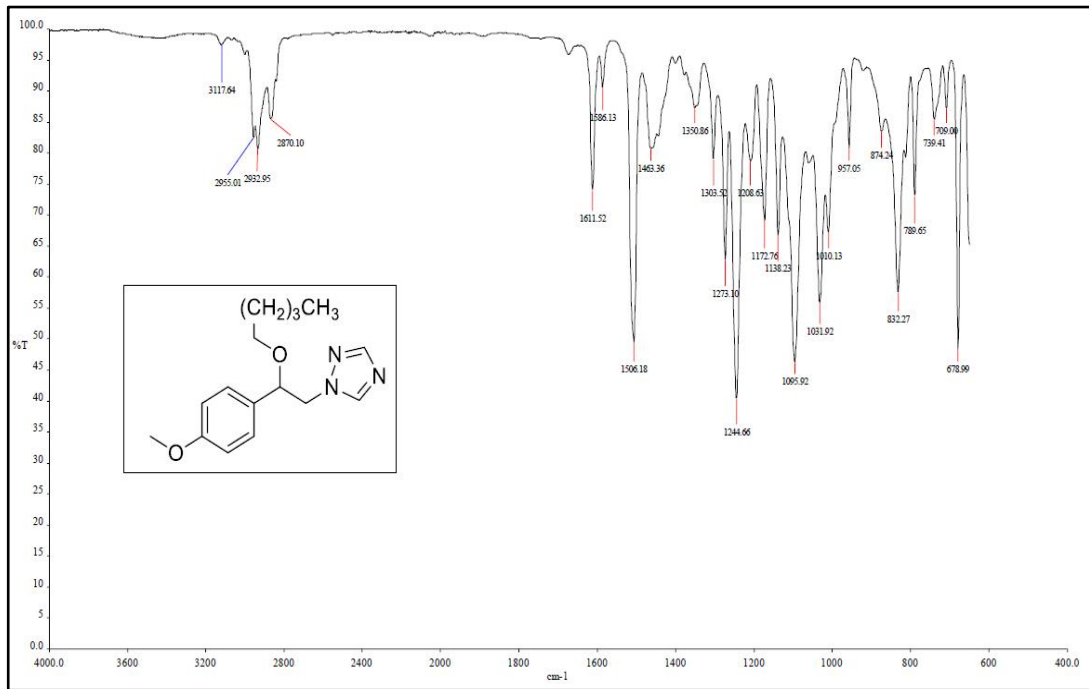
Şekil Ek C.3. FT-IR spektrumu (6).



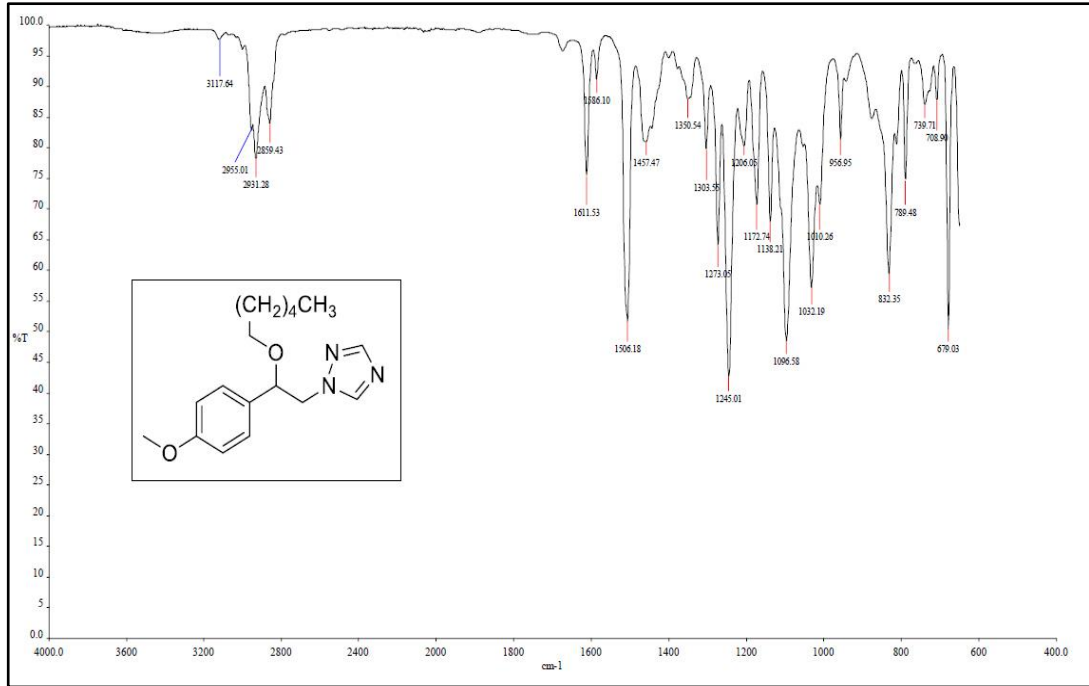
Şekil Ek C.4. FT-IR spektrumu (7).



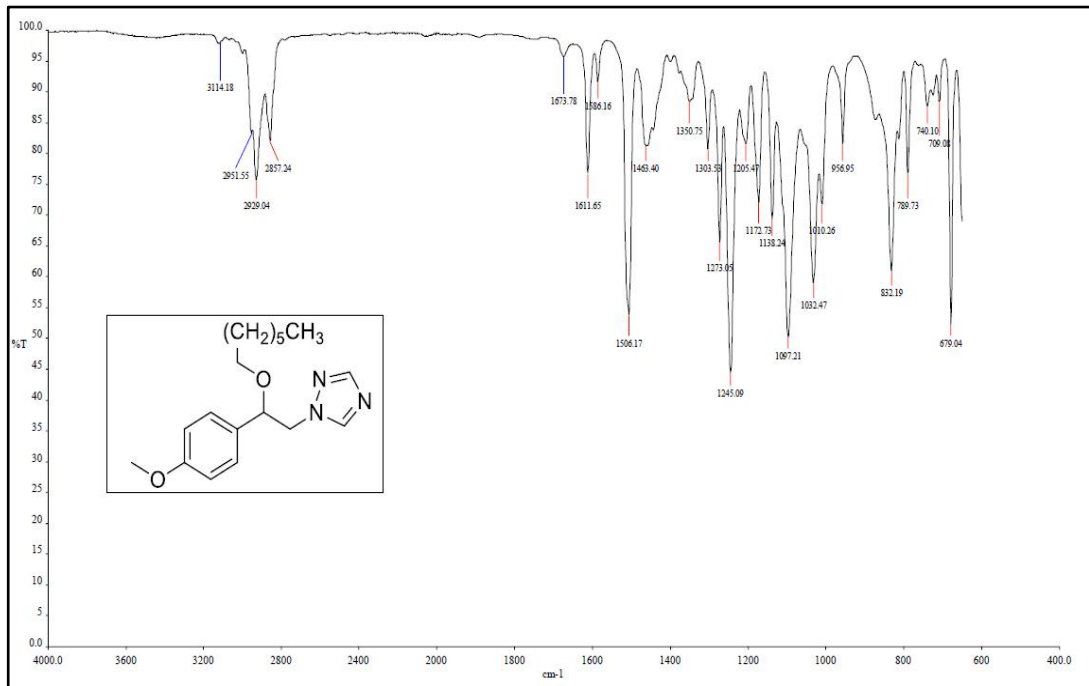
Şekil Ek C.5. FT-IR spektrumu (8).



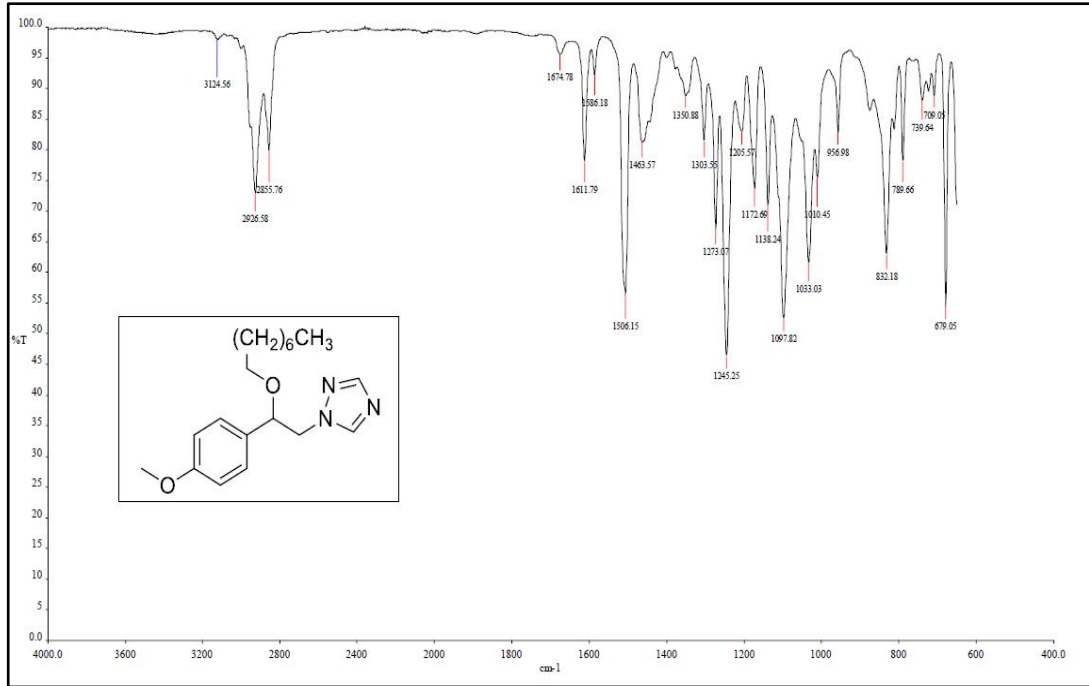
Şekil Ek C.6. FT-IR spektrumu (9).



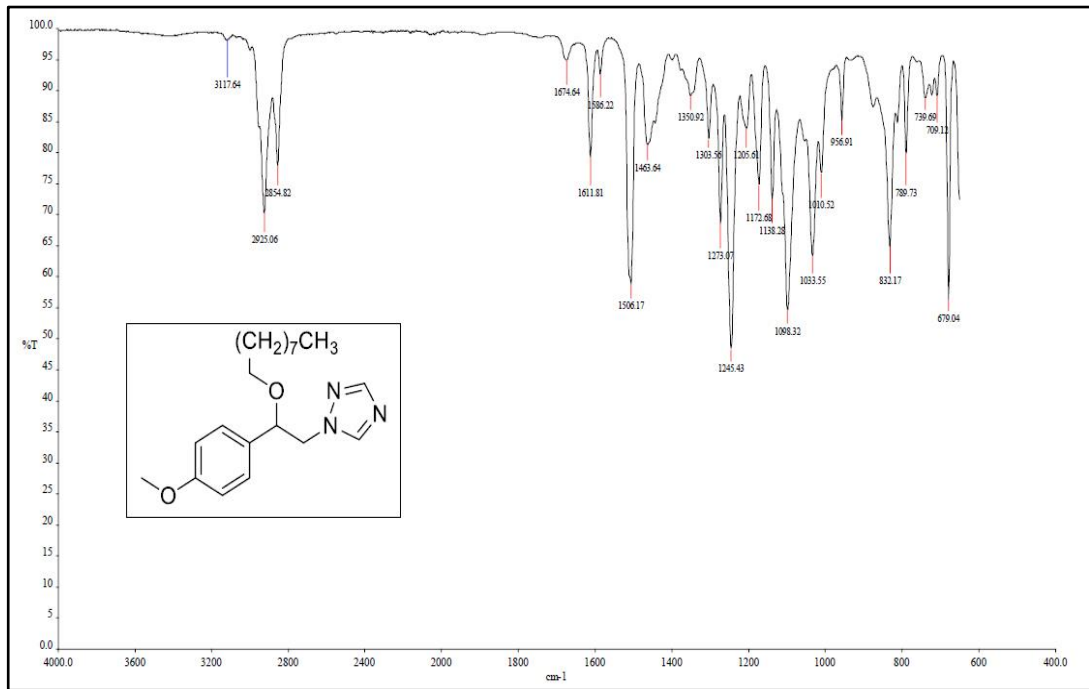
Şekil Ek C.7. FT-IR spektrumu (10).



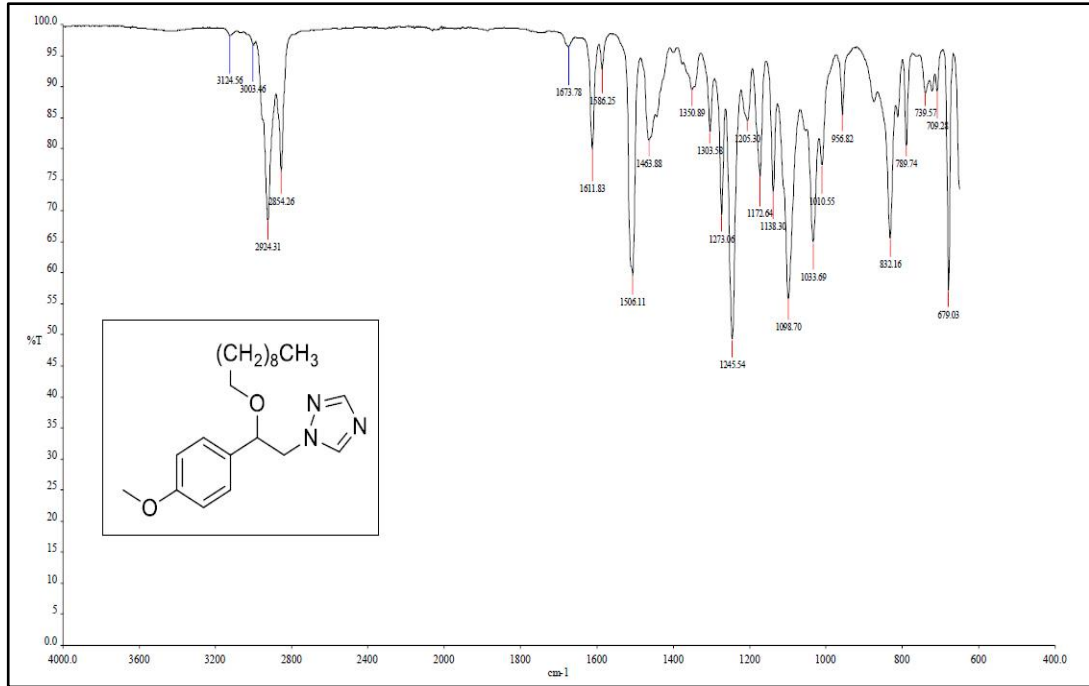
Şekil Ek C.8. FT-IR spektrumu (11).



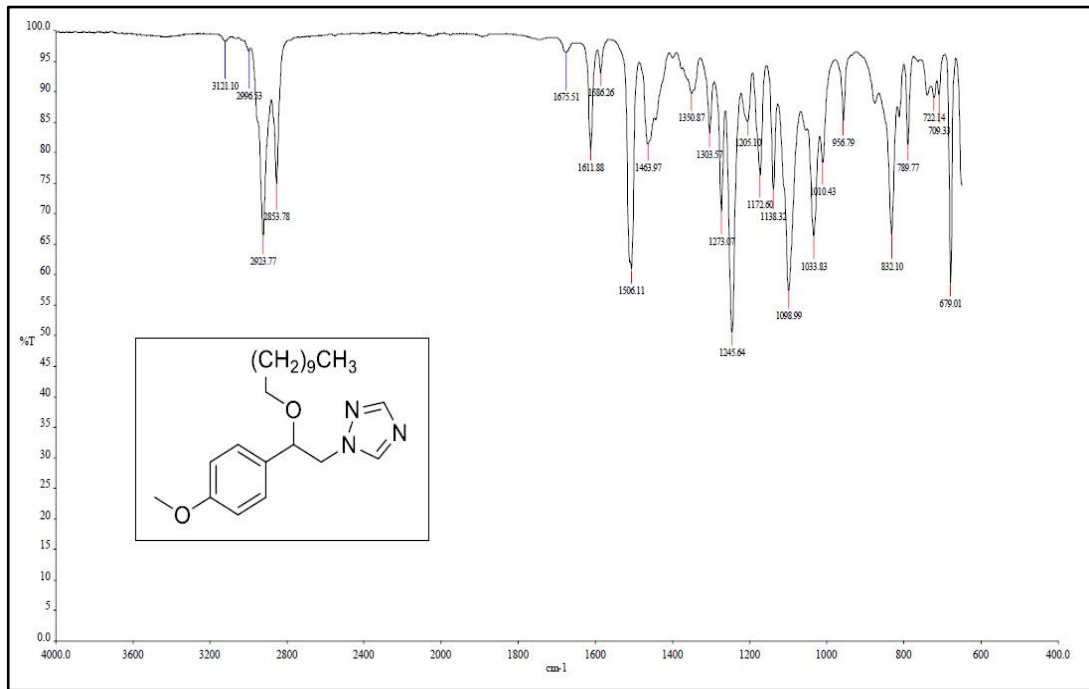
Şekil Ek C.9. FT-IR spektrumu (12).



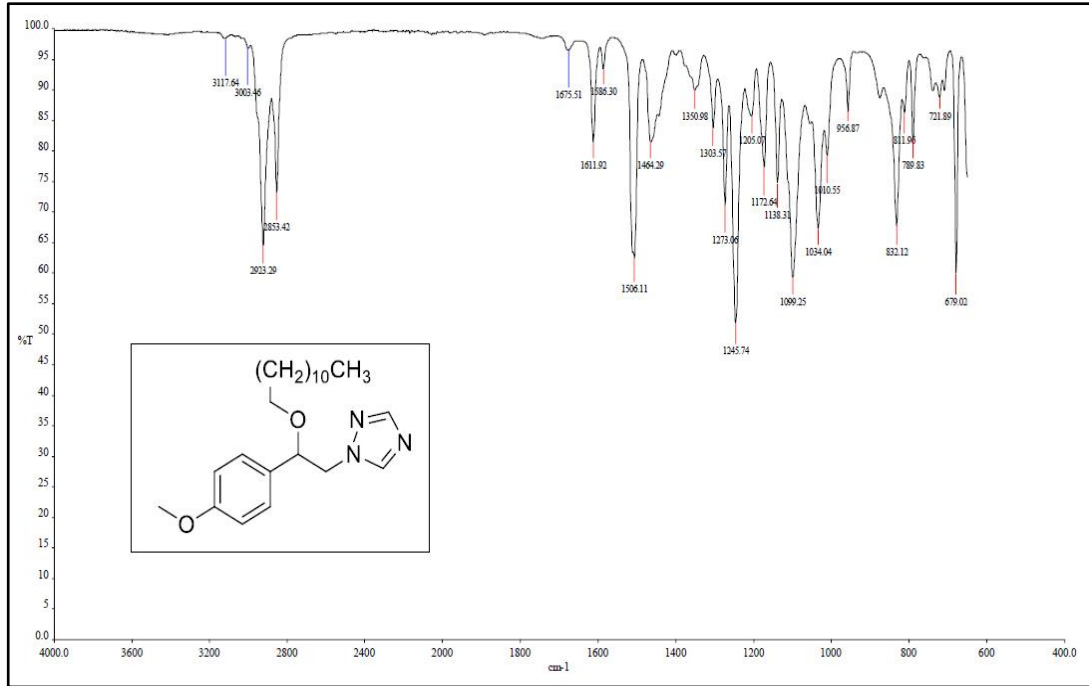
Şekil Ek C.10. FT-IR spektrumu (13).



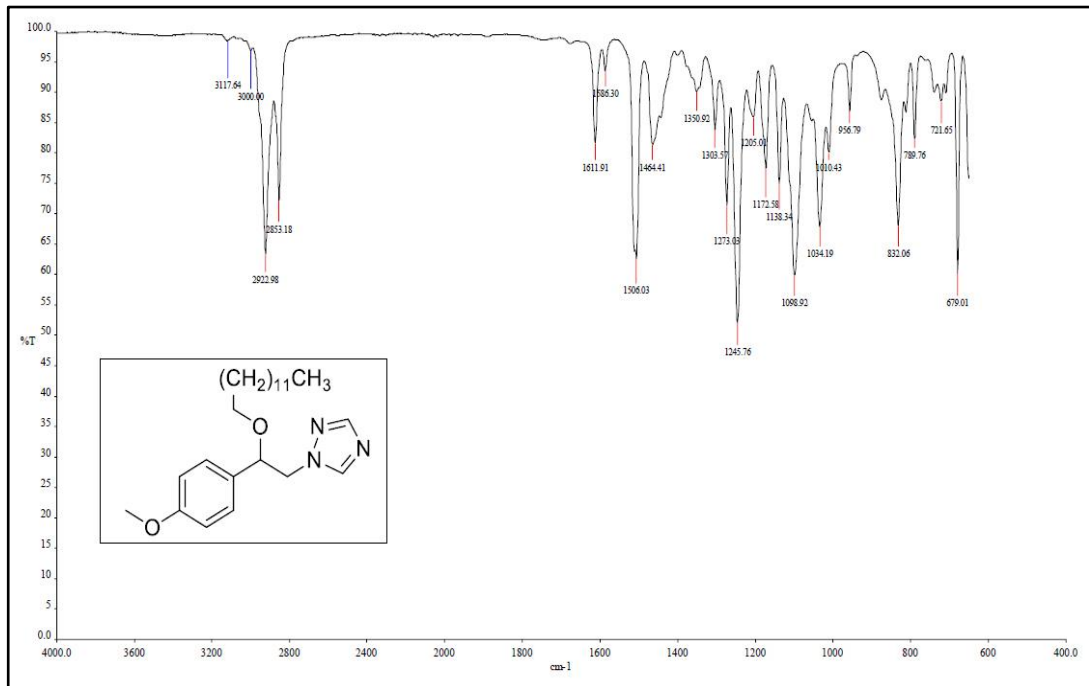
Şekil Ek C.11. FT-IR spektrumu (14).



Şekil Ek C.12. FT-IR spektrumu (15).

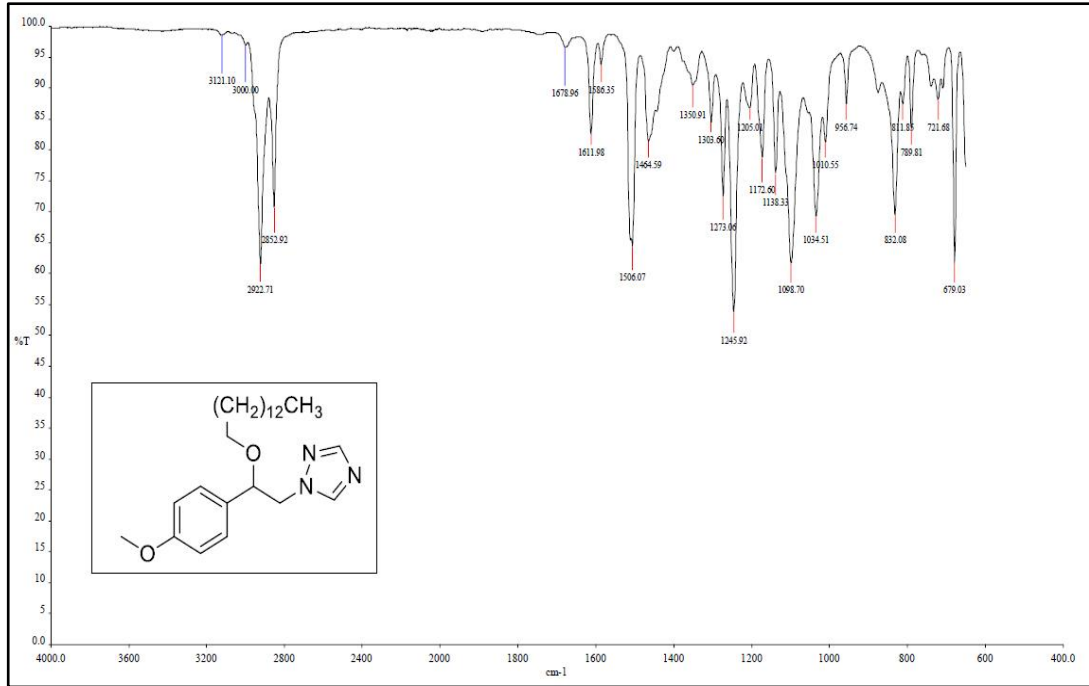


Şekil Ek C.13. FT-IR spektrumu (16).

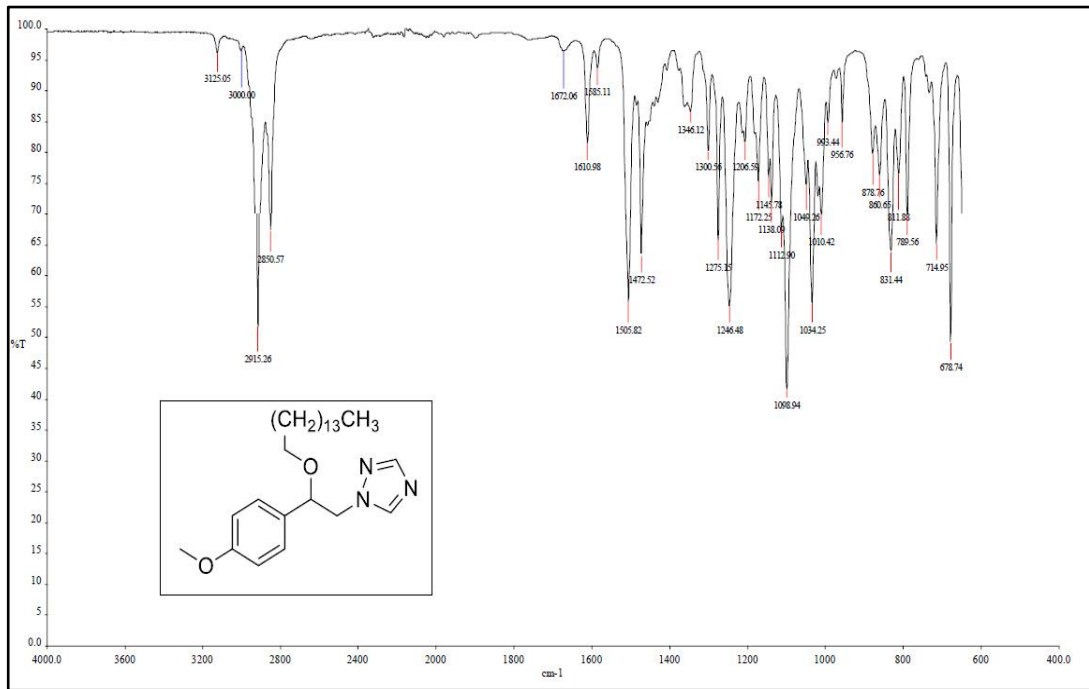


Şekil Ek C.14. FT-IR spektrumu (17).

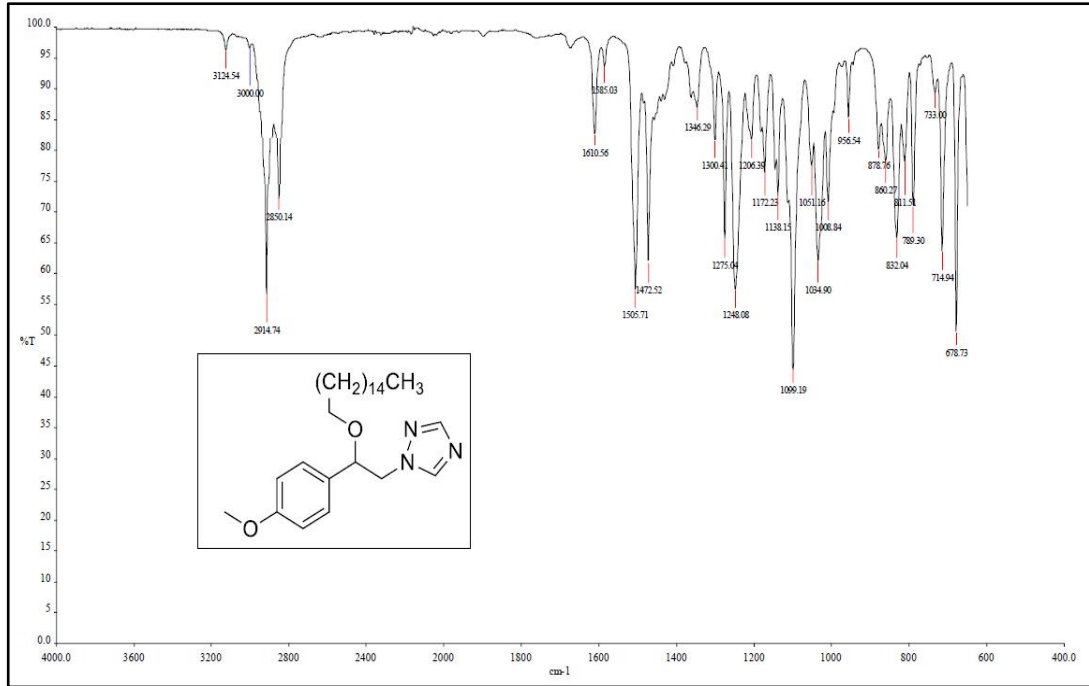




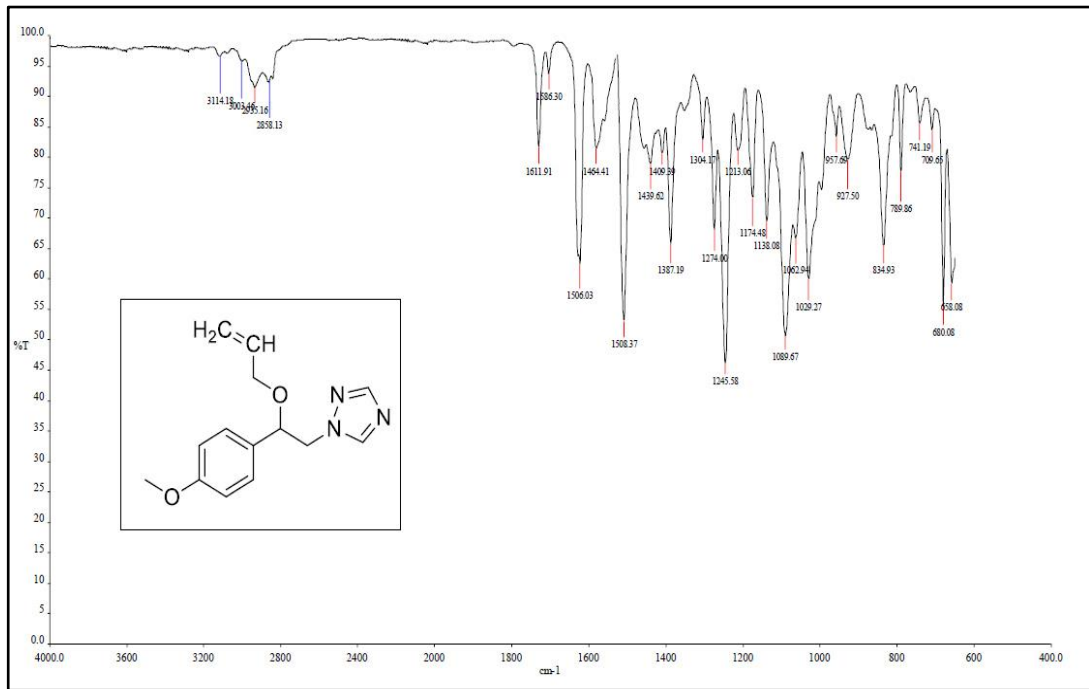
Şekil Ek C.15. FT-IR spektrumu (18).



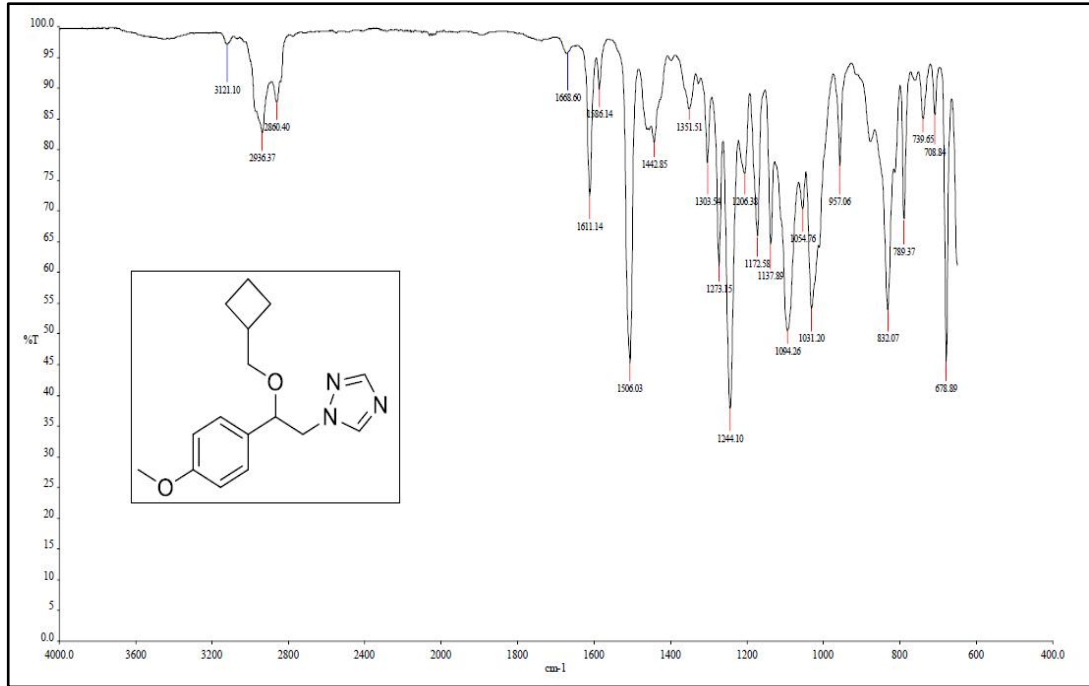
Şekil Ek C.16. FT-IR spektrumu (19).



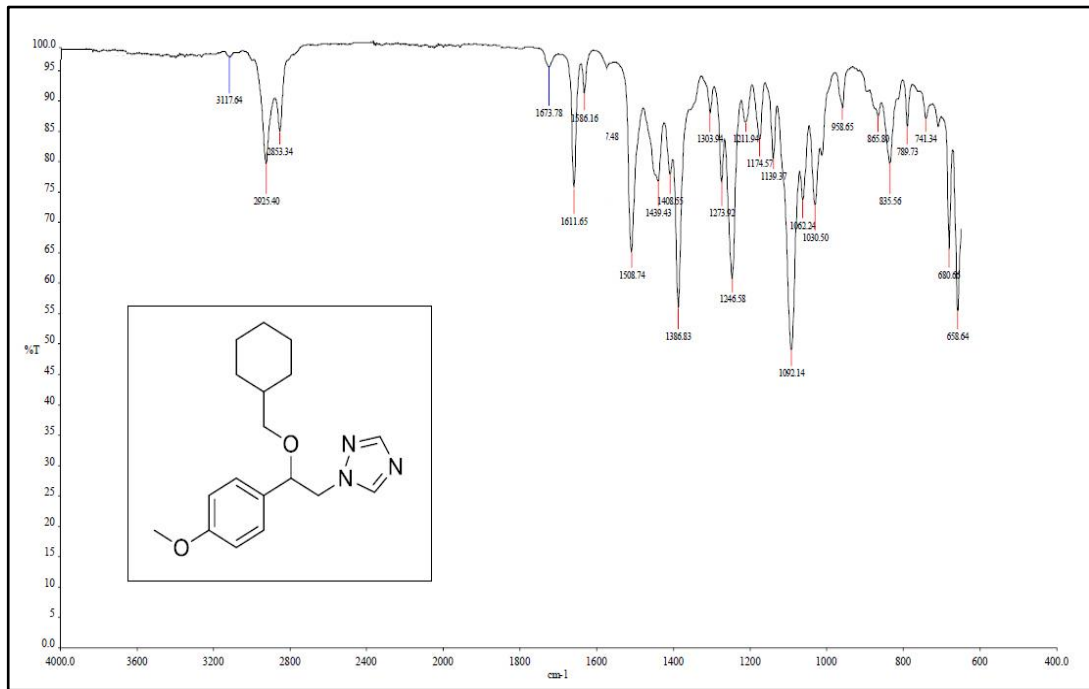
Şekil Ek C.17. FT-IR spektrumu (20).



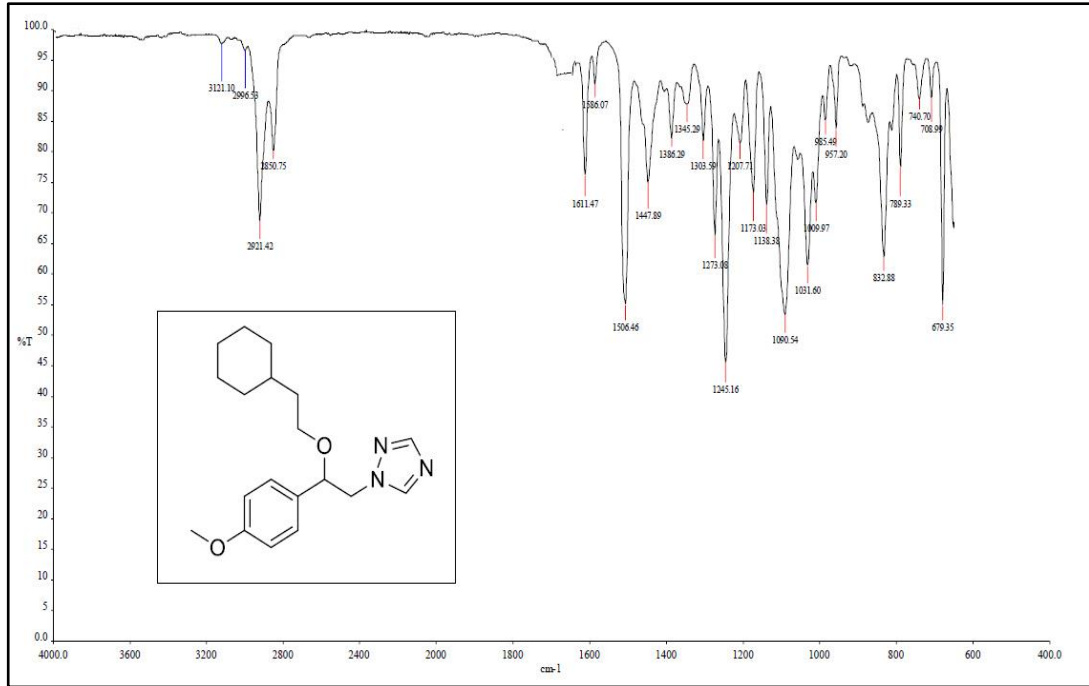
Şekil Ek C.18. FT-IR spektrumu (21).



Şekil Ek C.19. FT-IR spektrumu (22).



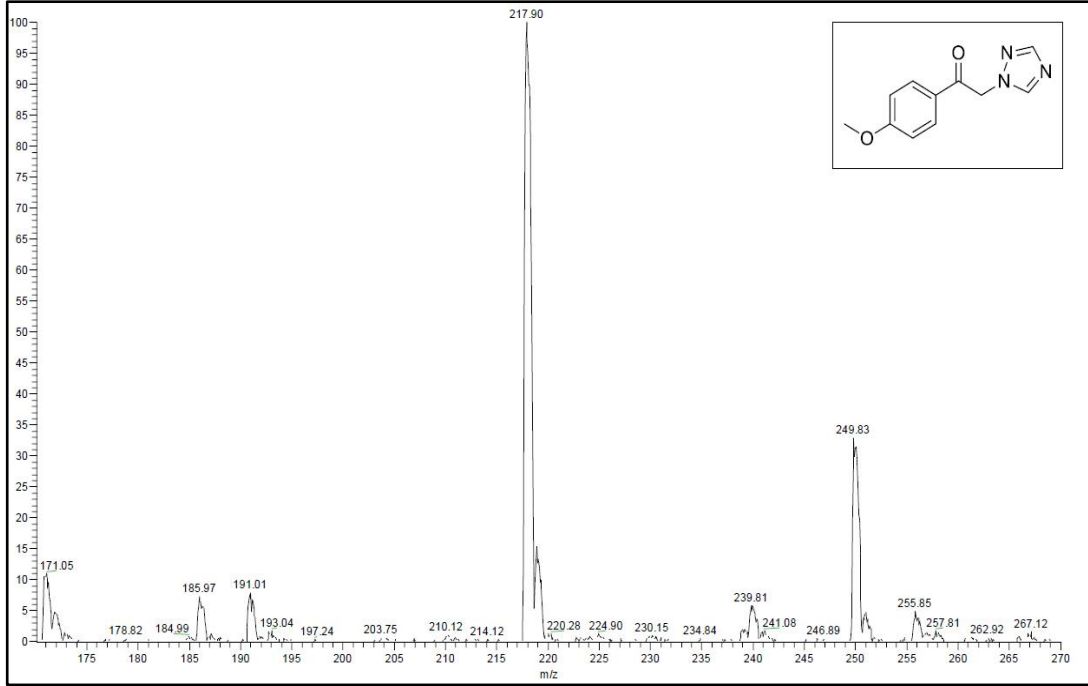
Şekil Ek C.20. FT-IR spektrumu (23).



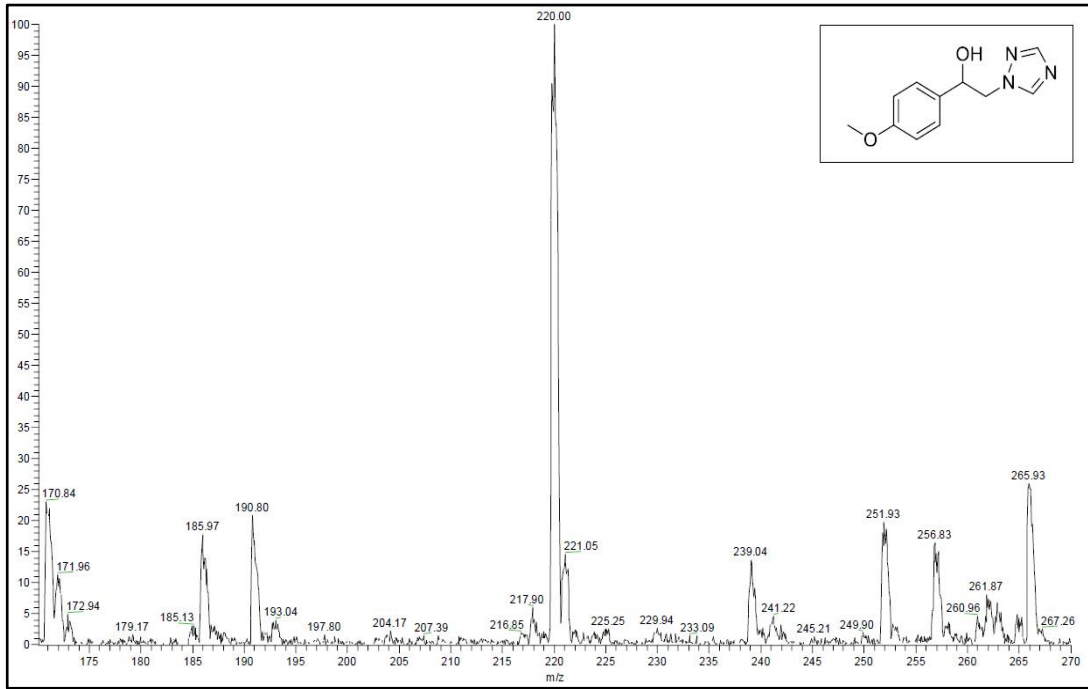
Şekil Ek C.21. FT-IR spektrumu (24).

**EK AÇIKLAMALAR D.**

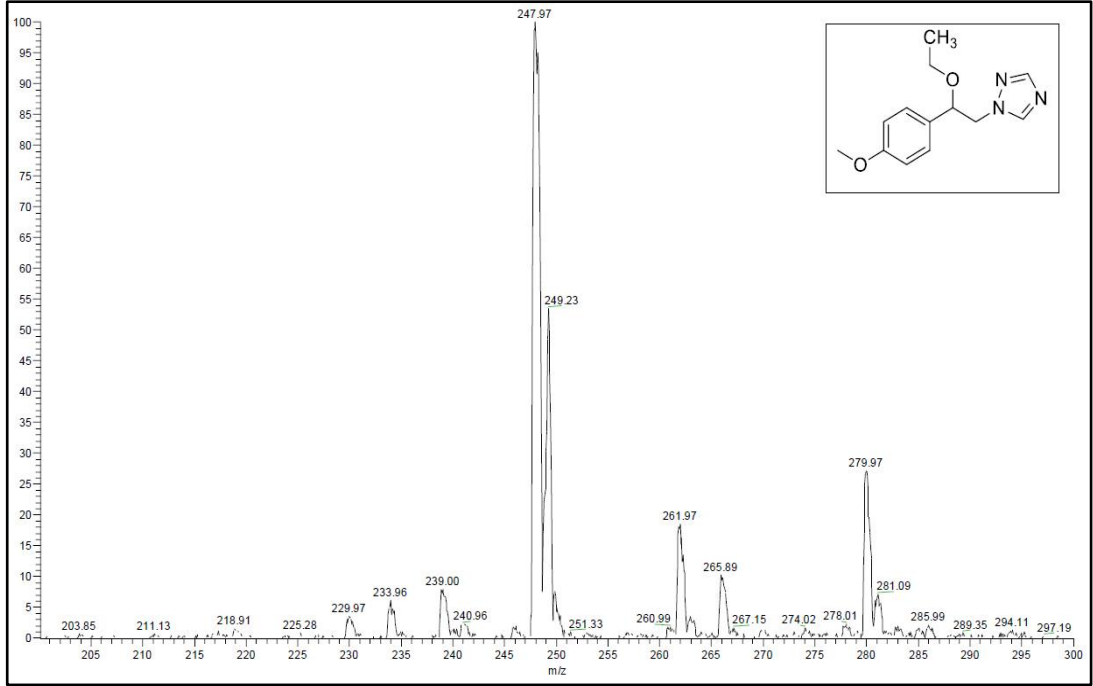
**BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI**



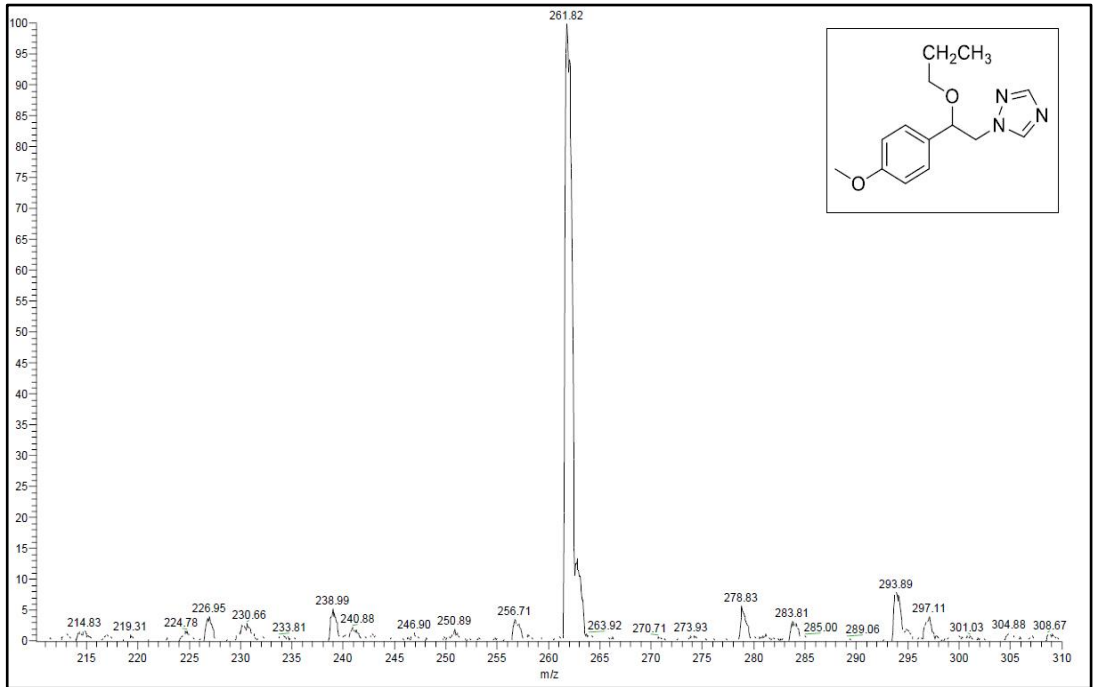
Şekil Ek D.1. Kütle spektrumu (3).



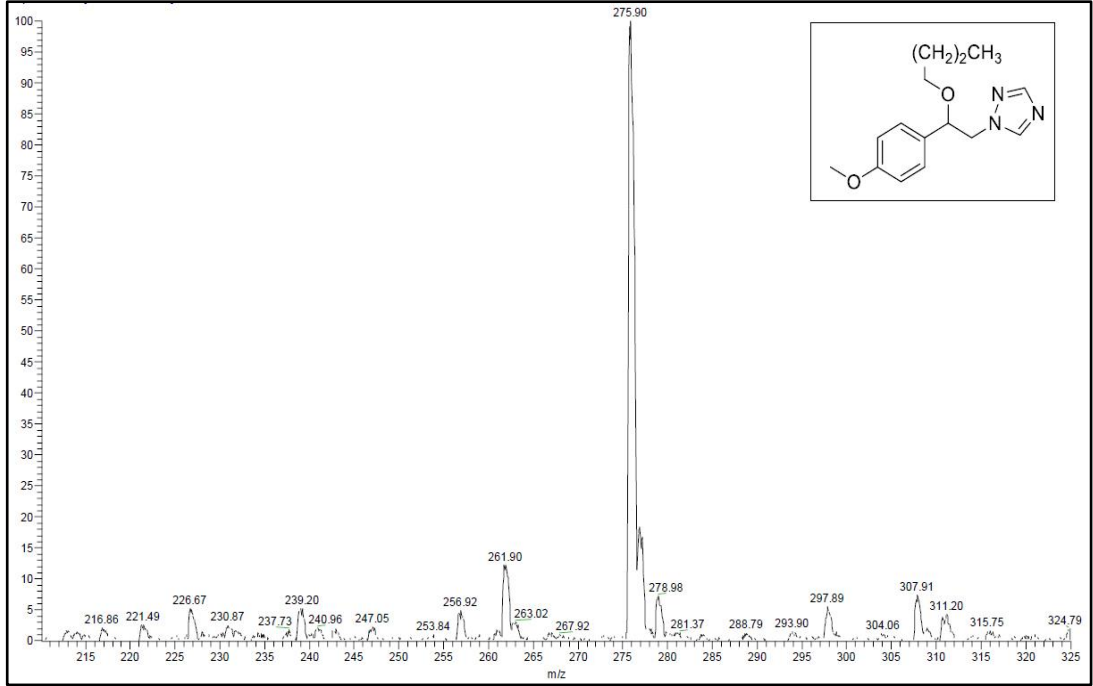
Şekil Ek D.2. Kütle spektrumu (4).



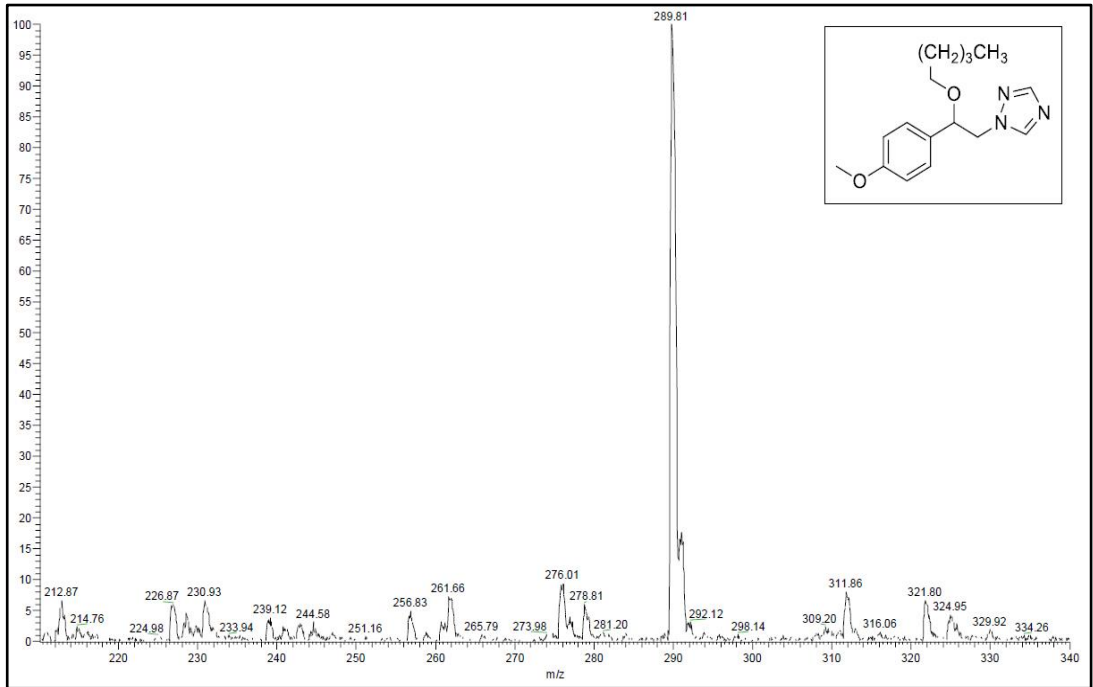
Şekil Ek D.3. Kütle spektrumu (6).



Şekil Ek D.4. Kütle spektrumu (7).

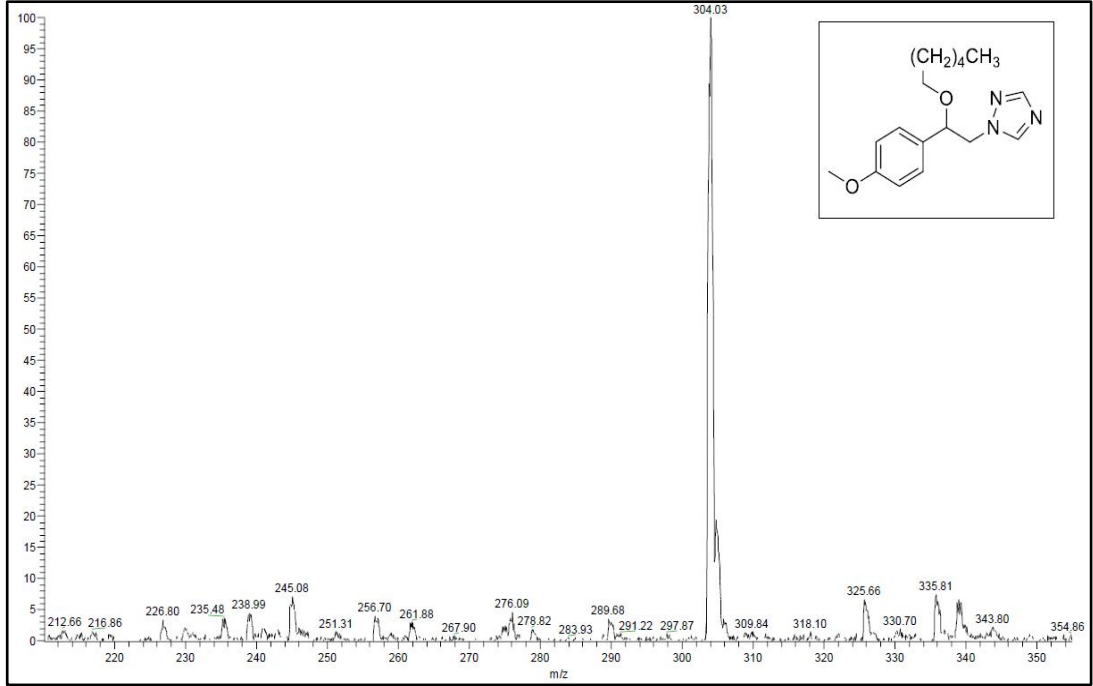


Şekil Ek D.5. Kütle spektrumu (8).

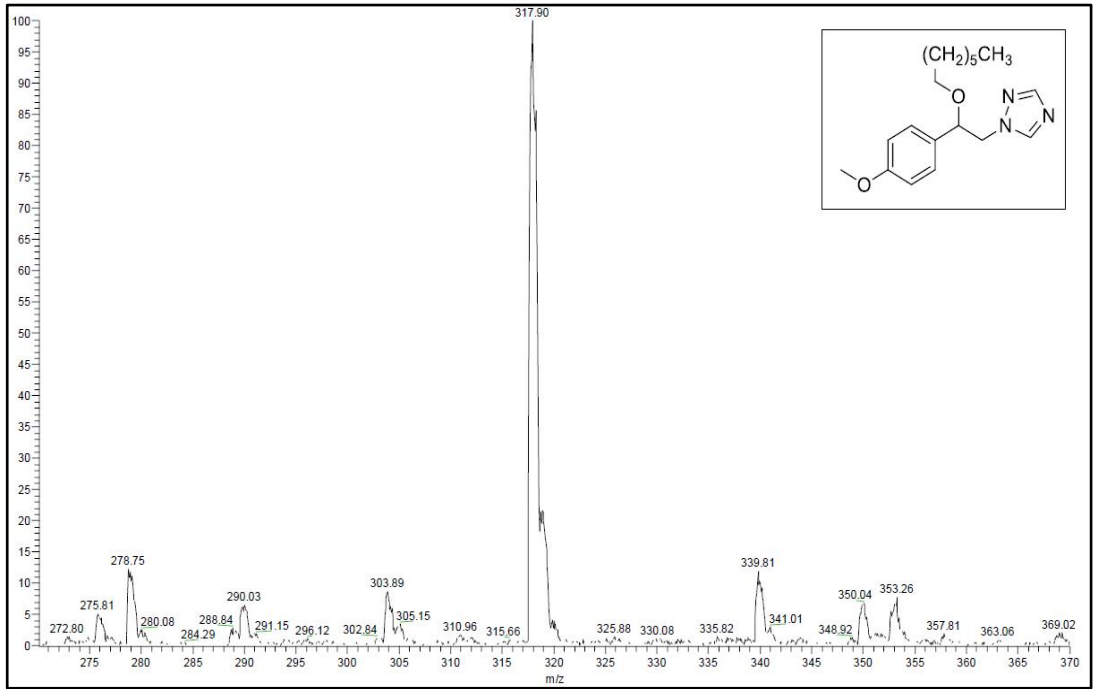


Şekil Ek D.6. Kütle spektrumu (9).

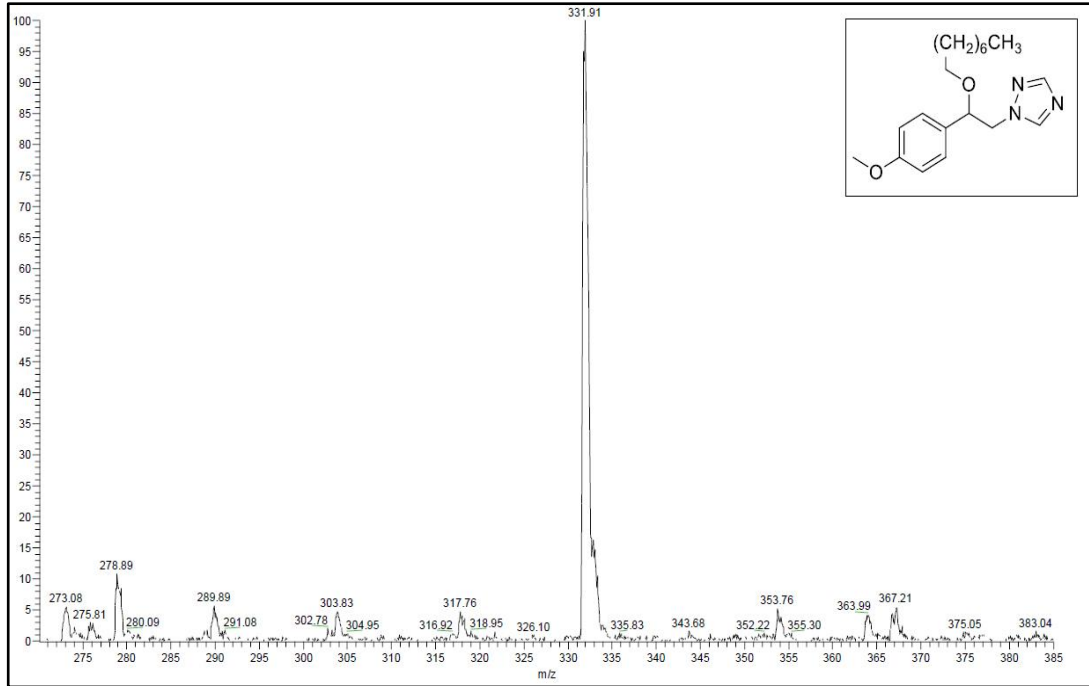




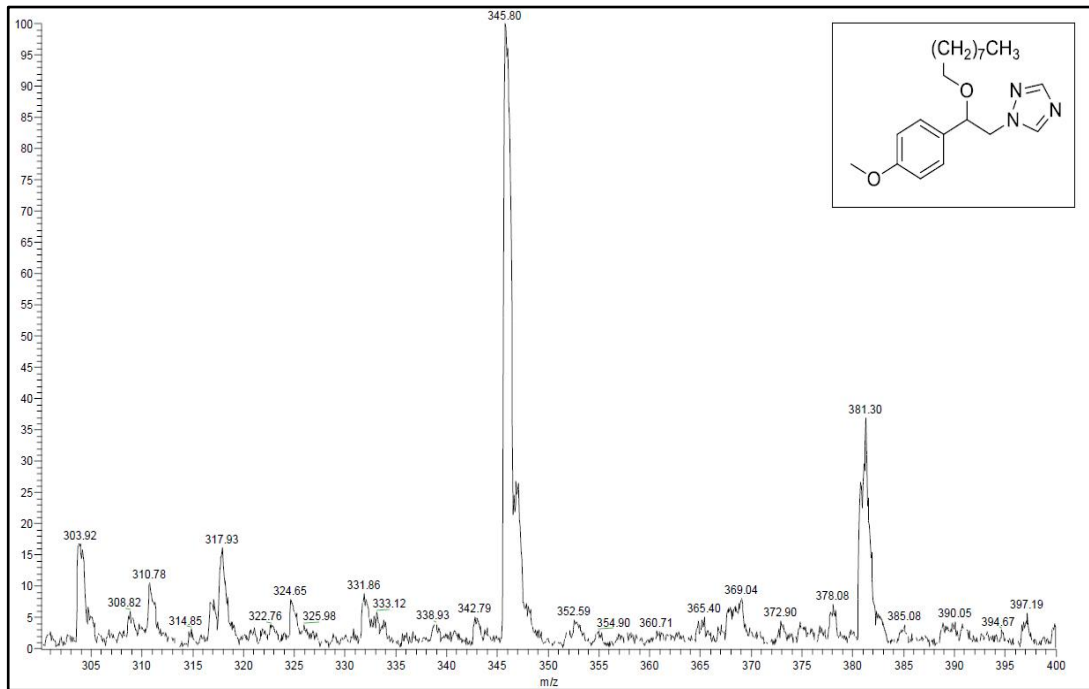
Şekil Ek D.7. Kütle spektrumu (10).



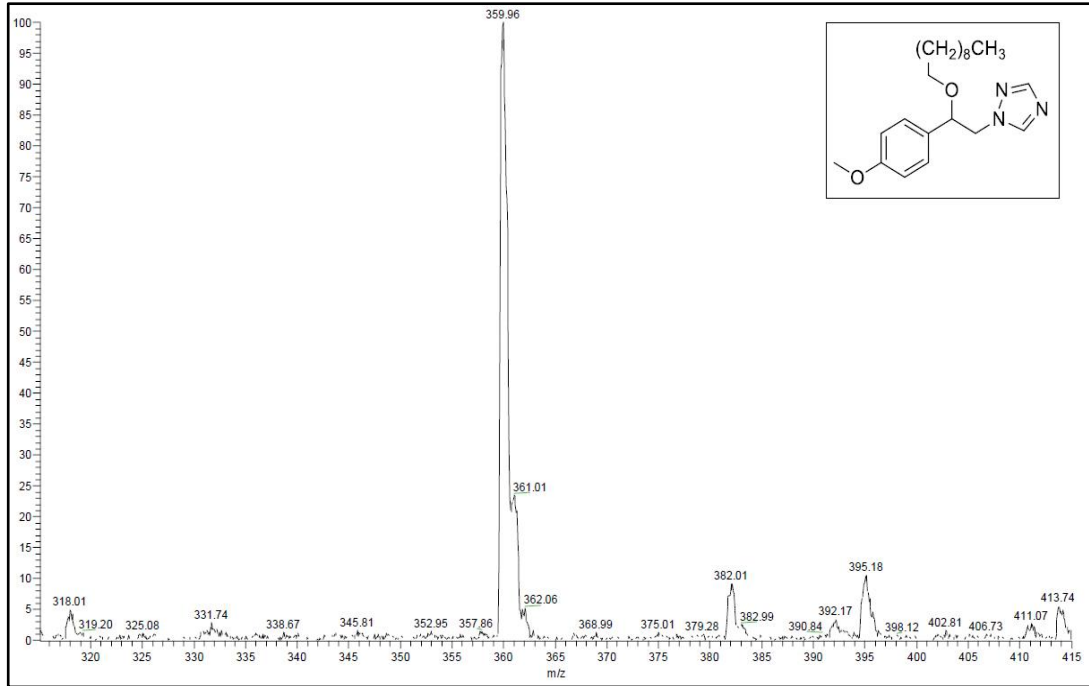
Şekil Ek D.8. Kütle spektrumu (11).



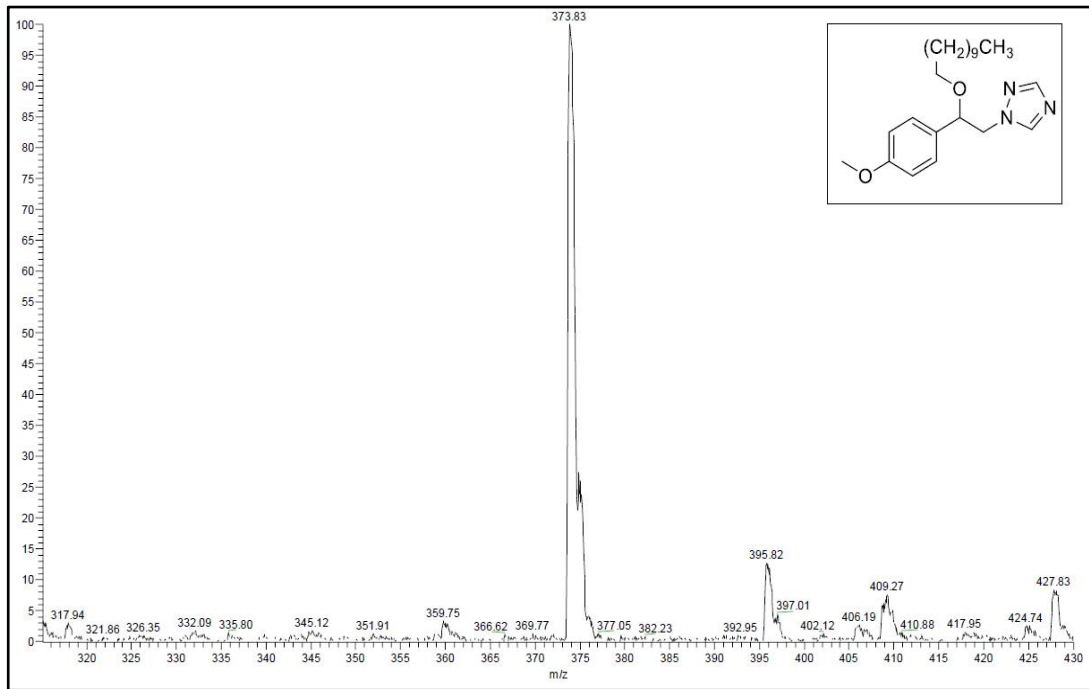
Şekil Ek D.9. Kütle spektrumu (12).



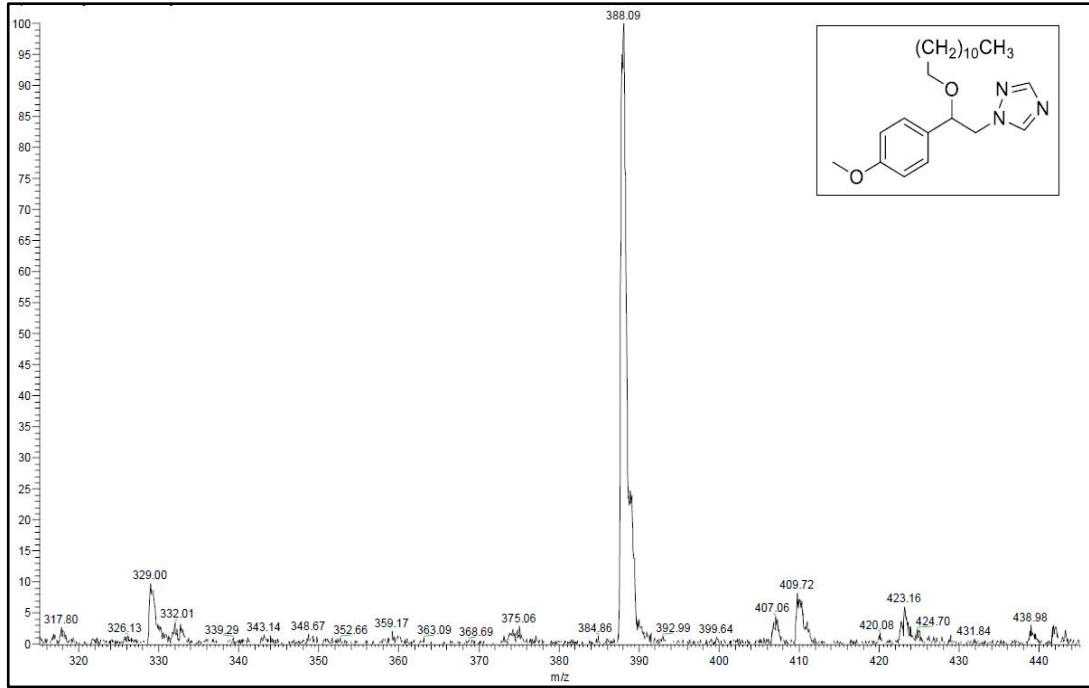
Şekil Ek D.10. Kütle spektrumu (13).



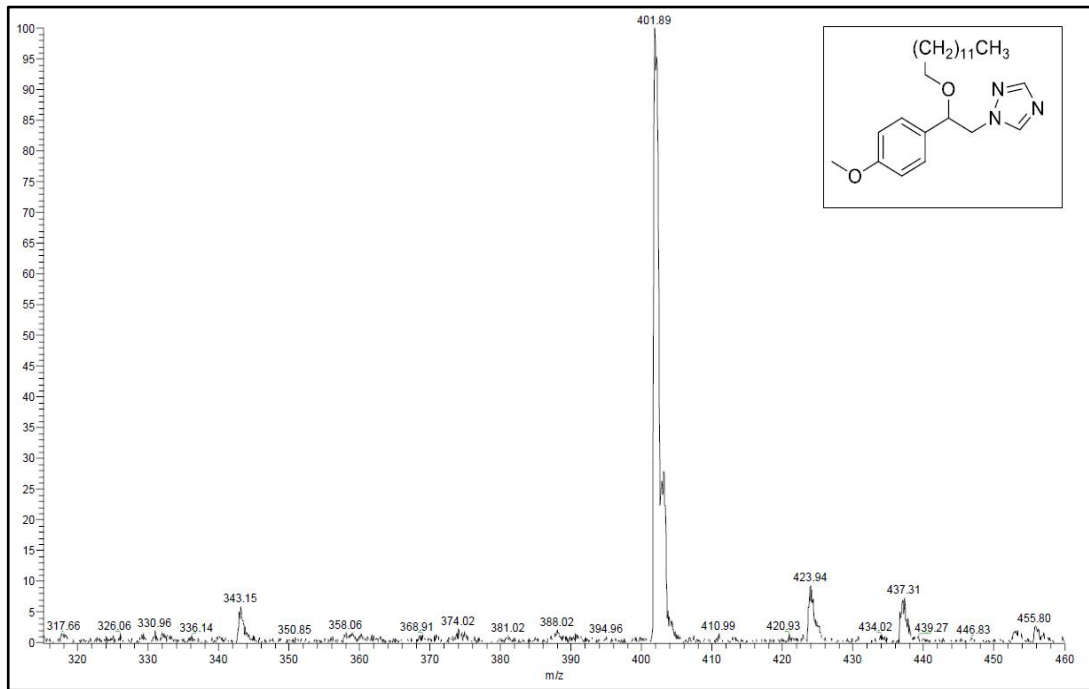
Şekil Ek D.11. Kütle spektrumu (14).



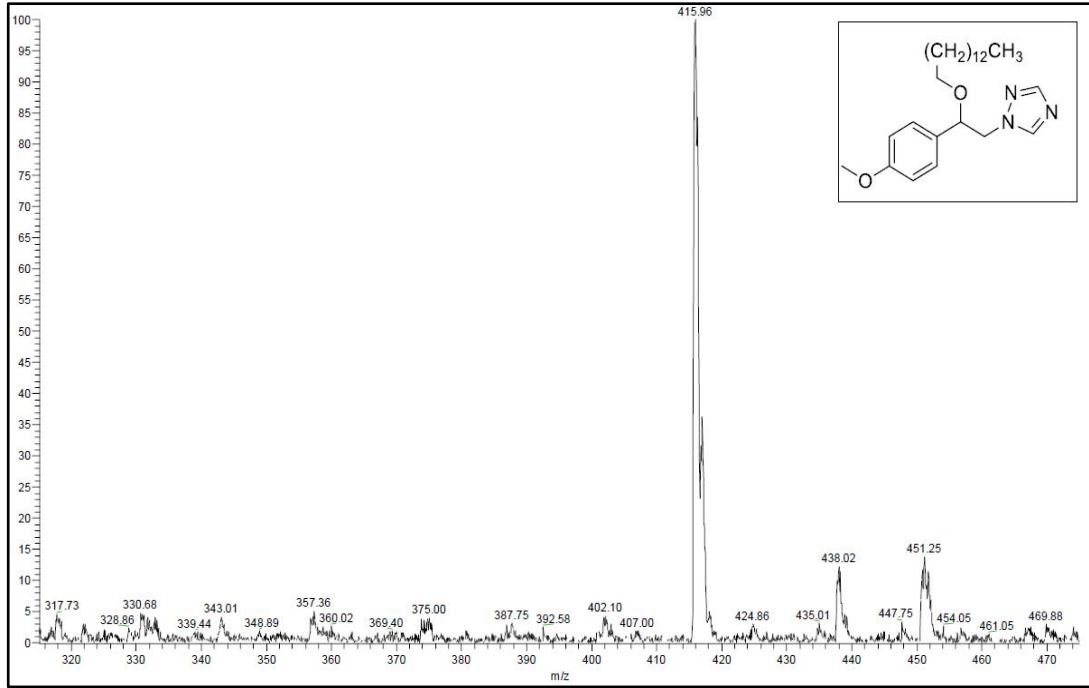
Şekil Ek D.12. Kütle spektrumu (15).



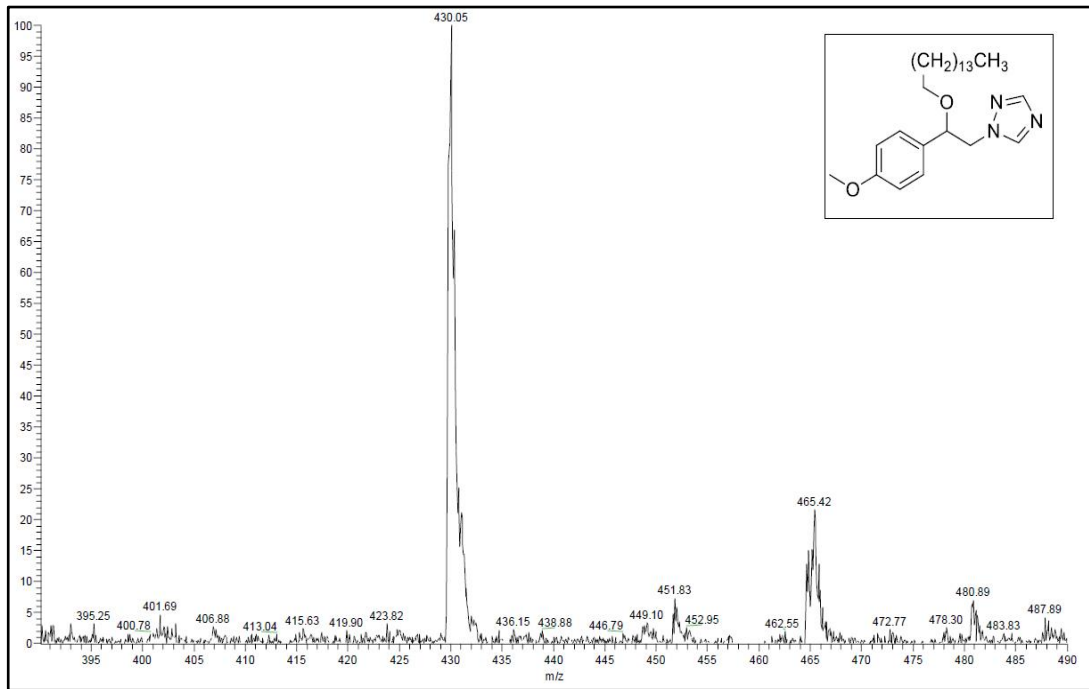
Şekil Ek D.13. Kütle spektrumu (16).



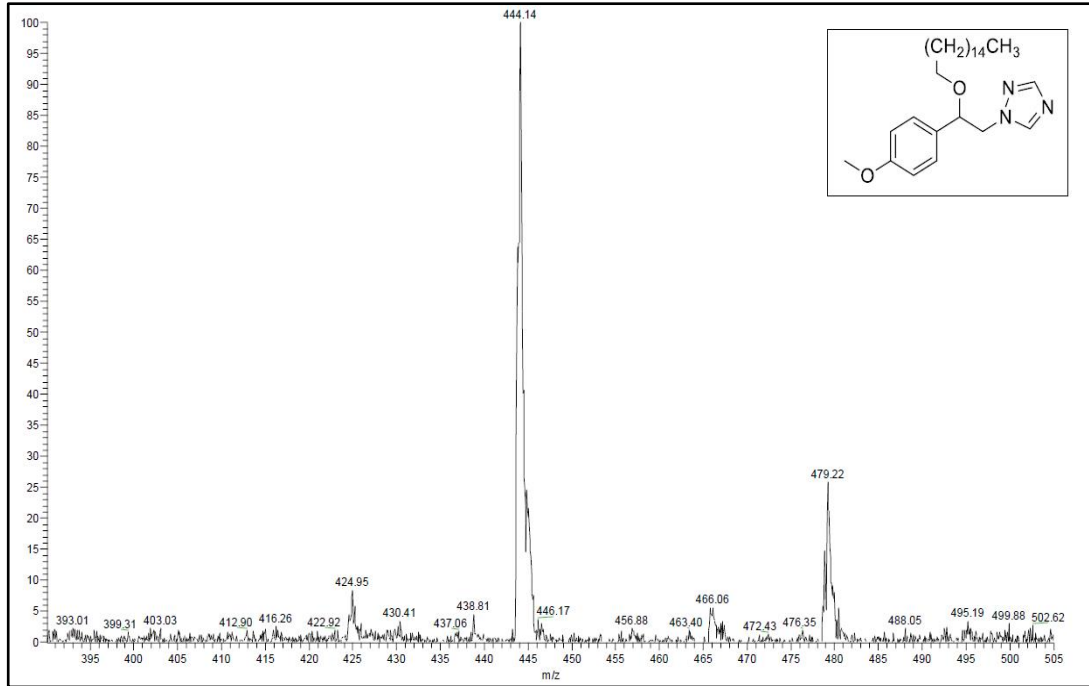
Şekil Ek D.14. Kütle spektrumu (17).



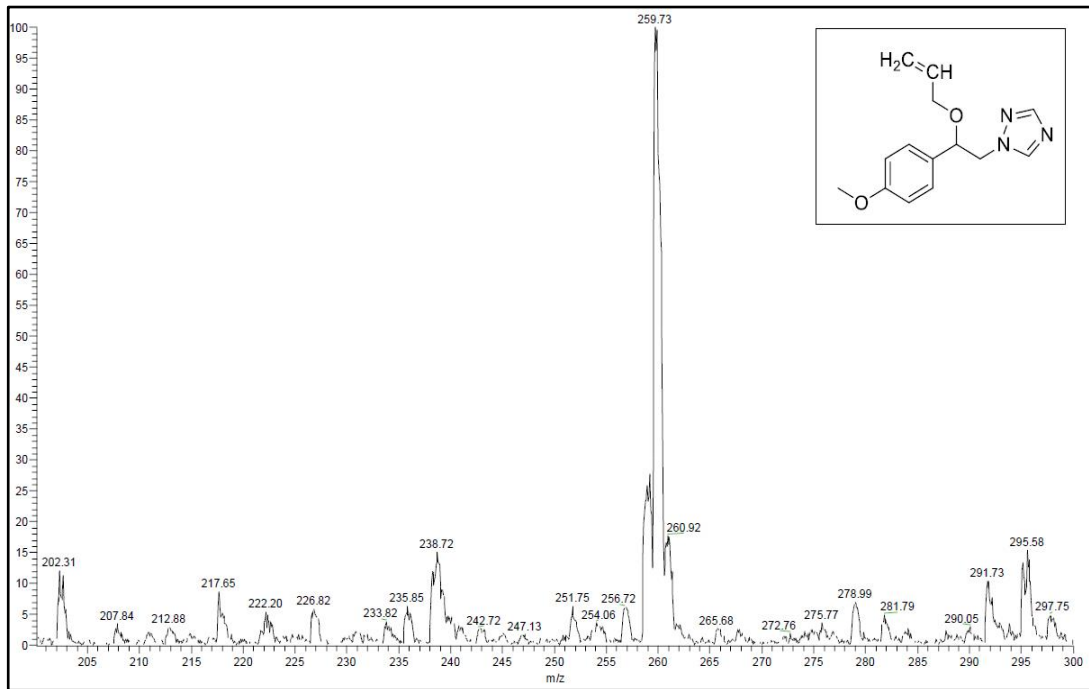
Şekil Ek D.15. Kütle spektrumu (18).



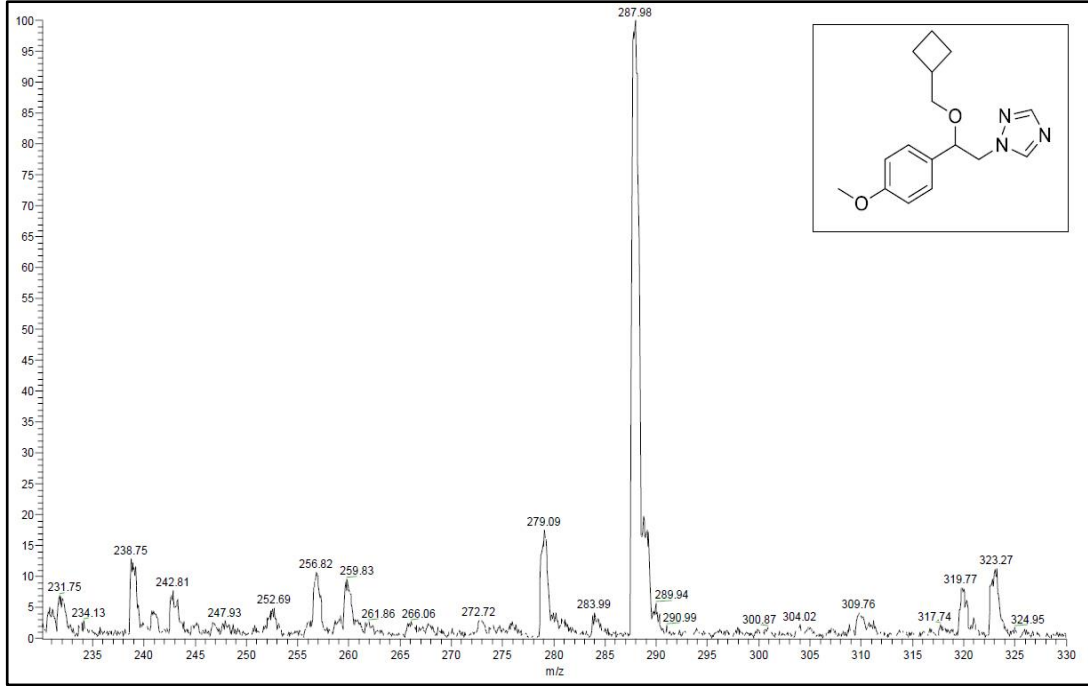
Şekil Ek D.16. Kütle spektrumu (19).



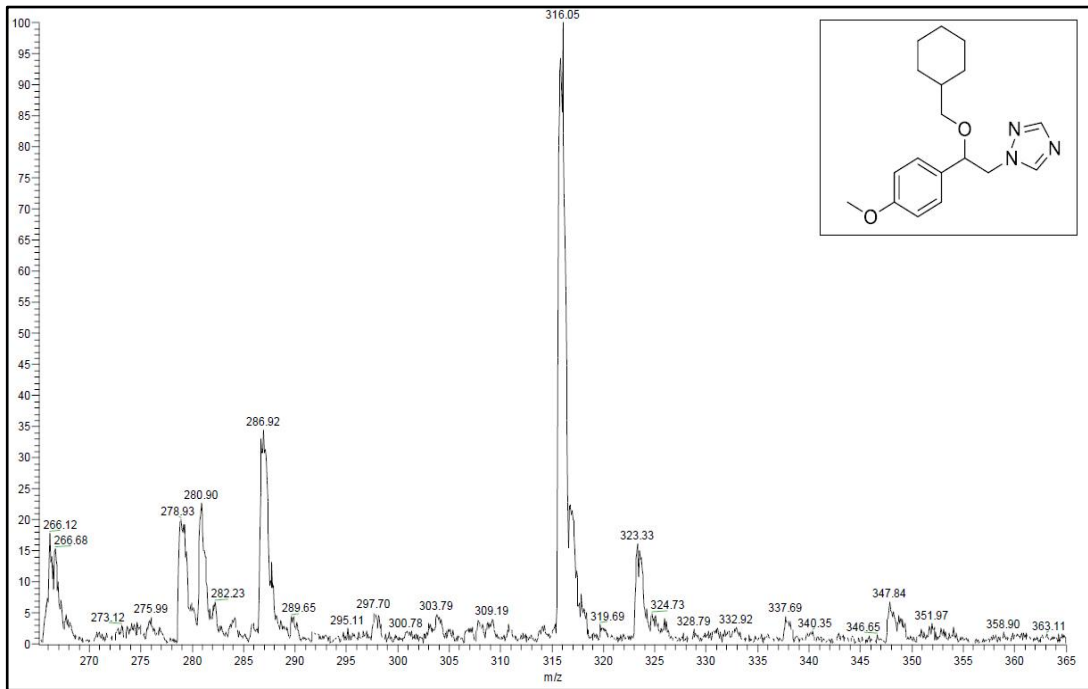
Şekil Ek D.17. Kütle spektrumu (20).



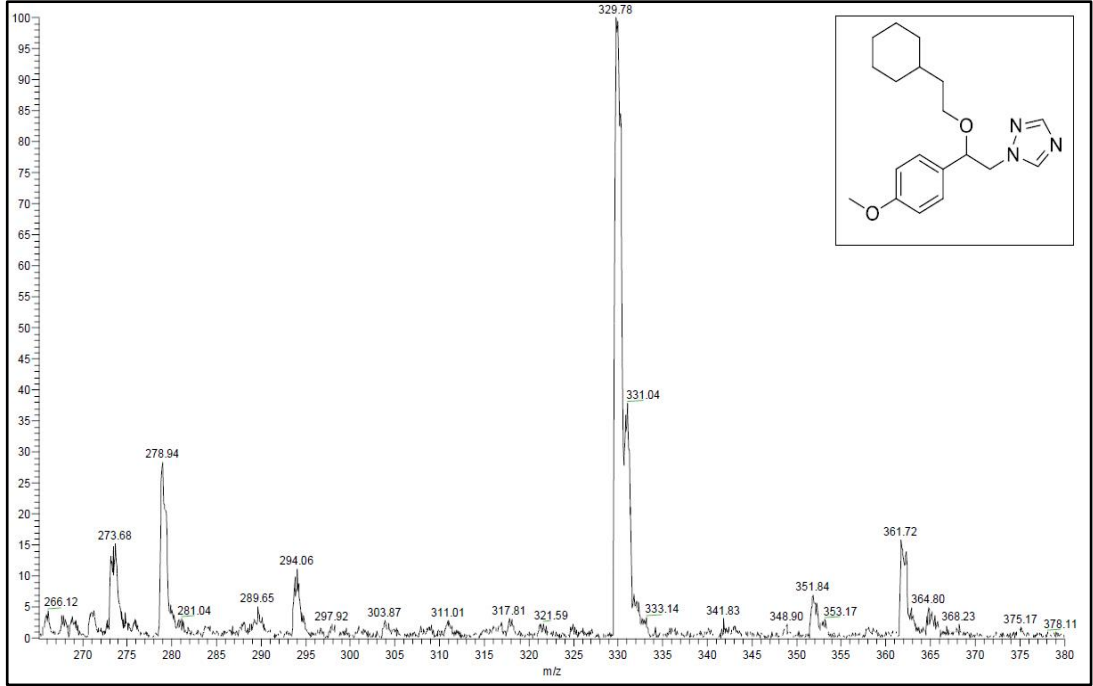
Şekil Ek D.18. Kütle spektrumu (21).



Şekil Ek D.19. Kütle spektrumu (22).



Şekil Ek D.20. Kütle spektrumu (23).



Şekil Ek D.21. Kütle spektrumu (24).



## ÖZGEÇMİŞ

Osman Yılmaz ilk ve orta öğrenimini Sultangazi Cumhuriyet ilköğretim okulunda, lise eğitimini Sultangazi Anadolu Lisesinde sayısal alanda tamamladı. Lisans eğitimini Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümüne tamamladı. 2019 yılında Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitime başladı. Lisans eğitimi sırasında 2015-2016 yıllarında Tübitak 2209/A Üniversite Öğrencileri Yurt İçi/Yurt Dışı Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında "Ultrasonik Ekstraksiyon İle Mersin Ağacından Faydalı Kimyasalların Eldesi" projesini yaptı. Yüksek lisans eğitimi yaptığı süreçte danışman hocası ile birlikte "Design, Synthesis, Characterization, Antiproliferative Activity, and In Silico Studies of Novel Alkyl Ether Derivatives Containing 1*H*-1,2,4-Triazole Ring" adlı araştırma makalesini yayınlamıştır.