

Atf İçin: Şenol, H., Dinç, H. Ö. ve TAK, B. N. (2023). Bazı Yeni 1,2,3-Triazol-arilidenhidrazid Hibrit Bileşiklerinin Sentezi ve Anti-mikrobiyal Etkinliklerinin Belirlenmesi. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(1), 468-481.

To Cite: Şenol, H., Dinç, H. Ö., & TAK, B. N. (2023). Synthesis of some new 1,2,3-triazole-arylidenehydrazide hybrid compounds and determination of their antimicrobial activities. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(1), 468-481.

Bazı Yeni 1,2,3-Triazol-arilidenhidrazid Hibrit Bileşiklerinin Sentezi ve Anti-mikrobiyal Etkinliklerinin Belirlenmesi

Halil ŞENOL^{1*}, Harika Öykü DİNÇ², Beyza Nur TAK³

Öne Çıkanlar:

- Anti-fungal
- Anti-bakteriyel
- Heterosiklik bileşikler

Anahtar Kelimeler:

- 1,2,3-triazol
- Hibrit bileşik
- Arilidenhidrazid
- Anti-mikrobiyal
- Organik sentez

ÖZET:

Günümüzde kansere ve diğer mikroorganizmalara karşı kullanılan ilaçların pek çoğunun biyoyararlanımının düşük olması ve başta toksisite gibi yan etkilerinden dolayı tedavide yeni ilaçların varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Her gün artan sayıda anti-kanser veya antibiyotik ilaç geliştirilmesine rağmen, bu ilaçların seçiciliklerinin düşük olması ve çoklu ilaç direncinin kazanılması, başarılı bir tedavinin önüne geçmektedir. Bu nedenle, tümör hücrelerini veya mikroorganizmaları yok etmek veya en azından çoğalmasını durdurmak için yeni, güçlü ve seçici ajanlarının keşfine önemli ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma kapsamında 18 adet yeni 1,2,3-triazol/arilidenhidrazid yapısında hibrit bileşik sentezlendi. Elde edilen 18 yeni bileşiğin (**17a-r**) *Staphylococcus Aureus* ve *Escherichia coli* bakteri türleri ve *Candida albicans* mantar türü üzerindeki anti-mikrobiyal etkinlikleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlar anti-mikrobiyal ilaç seftazidim ile karşılaştırıldı. Bileşiklerin anti fungal etkinliklerinin MİK değerleri 62.5 µM olarak bulunurken anti-bakteriyel etkinliklerinin MİK değerleri 62.5-125 µM olarak belirlendi.

Synthesis of Some New 1,2,3-Triazole-Arylidenehydrazide Hybrid Compounds and Determination of Their Antimicrobial Activities

Highlights:

- Anti-fungal
- Anti-bacterial
- Heterocyclic compounds

Keywords:

- 1,2,3-triazole
- Hybrid Compound
- Arylidenehydrazide
- Anti-microbial
- Organic synthesis

ABSTRACT:

At the present time, due to the low bioavailability of many of the drugs used against cancer and other microorganisms and their side effects such as toxicity, there is a need for new drugs in the treatment. Although an increasing number of anticancer or antibiotic drugs are being developed every day, the low selectivity of these drugs and the acquisition of multi-drug resistance prevent successful treatment. Therefore, there is a great need for the discovery of new, potent and selective agents to destroy or at least stop the proliferation of tumor cells or microorganisms. In this study, 18 new 1,2,3-triazole/arylidenehydrazide hybrid compounds were synthesized. Anti-microbial activities of these compounds (**17a-r**) were investigated on *Staphylococcus Aureus* and *Escherichia coli* and *Candida albicans*. The results were compared with the anti-microbial drug ceftazidime. The MIC values of the anti-fungal activities of the compounds were found as 62.5 µM, while the MIC values of the anti-bacterial activities were determined as 62.5-125 µM.

¹ Halil ŞENOL (Orcid ID: 0000-0002-8333-035X), Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34093 Fatih, İstanbul Türkiye

² Harika Öykü DİNÇ (Orcid ID: 0000-0003-3628-7392), Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34093 Fatih, İstanbul Türkiye

³ Beyza Nur TAK (Orcid ID: 0000-0002-1633-5433), Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi 34093 Fatih, İstanbul Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Halil ŞENOL, e-mail: hsenol@bezmialem.edu.tr, senol-hail@hotmail.com

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite öğrencileri araştırma projeleri destek programı kapsamında desteklenmiştir. Destek Alan: Beyza Nur TAK

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları kaynağına bakılmaksızın uluslararası sağlık sisteminde önemli bir sorun haline gelmiştir. Özellikle dünya çapında genel bir sağlık riski olarak görülen Gram-pozitif *Streptococcus pneumonia*, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotiklerin kullanımı günümüzde oldukça önem arz etmektedir. Ancak antibiyotiklerin aşırı kullanımı ve yanlış kullanımı nedeniyle hemen hemen birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişimi gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. Yılda yaklaşık 700.000 ilaca dirençli patojenle ilişkili ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir ve mevcut eğilimler devam ederse sayı bu yüzyılın ortasında 10 milyona yükselebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle, ilaca dirençli patojenler hali hazırda halk sağlığına yönelik en ciddi tehditlerden birini oluşturmaktadır (Mallah ve ark., 2022; Mutagonda ve ark., 2022).

Günümüzde kansere olduğu gibi diğer mikroorganizmalara karşı kullanılan ilaçların da pek çoğunun biyoyararlanımının düşük olması ve başta toksisite gibi yan etkilerinden dolayı tedavide yeni ilaçların varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Her gün artan sayıda antibiyotik ilaç geliştirilmesine rağmen, bu ilaçların seçiciliklerinin düşük olması ve çoklu ilaç direncinin kazanılması, başarılı bir tedavinin önüne geçmektedir. Bu nedenle mikroorganizmaları yok etmek veya en azından çoğalmasını durdurmak için yeni, güçlü ve seçici ajanlarının keşfine önemli ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır (Kaya ve ark., 2017).

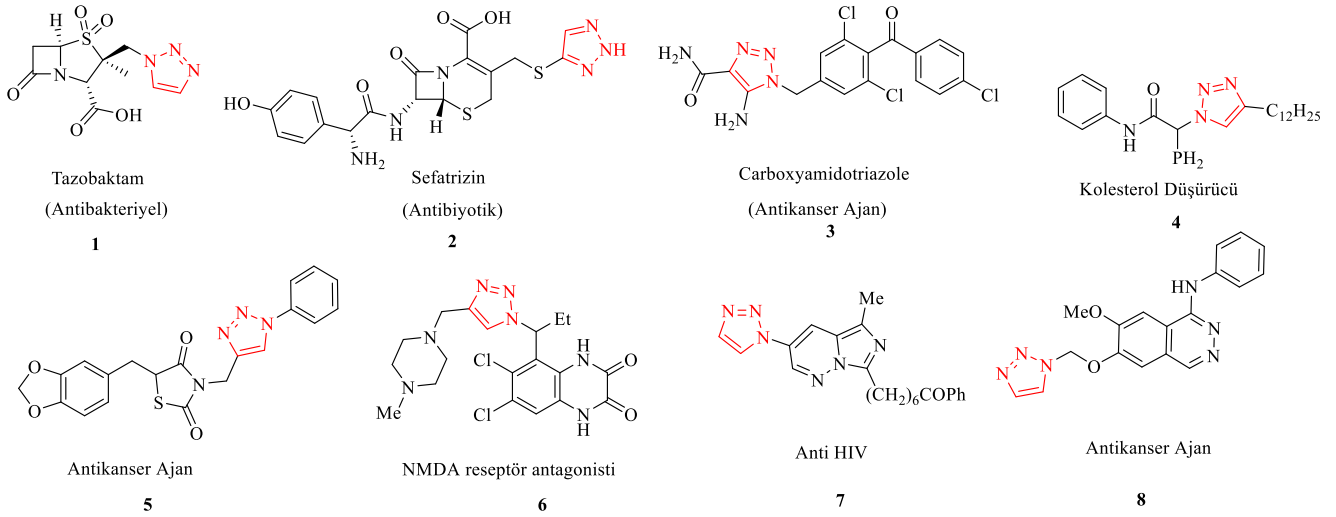
İlaç keşfi, yeni ilaçların bulunması esnasındaki bilimsel ve ekonomik nedenler açısından oldukça zordur. Bir ilacı geliştirmek için geçen süre, 1960'larda ortalama 8 yıl iken günümüzde bu süre 12 ila 15 yıl arasında değişmektedir (DiMasi ve ark., 2003; Dickson ve Gagnon, 2004; Jardim ve ark., 2016; Tanaka ve ark., 2018). İlaç pazarına hala küçük moleküller egemendir ve ilk 20 ilaç firmasında yer alan ilaç adaylarının klinik gelişiminin %80'inden fazlası hala küçük moleküllere dayanmaktadır (Lu ve Atala, 2014; Colin ve ark., 2015; Steinhagen, 2016; O'Driscoll, 2019; Trabocchi ve Lenci, 2020). Biyolojik ilaçların geliştirilmesinin ve üretilmesinin yüksek maliyeti, ucuz ve küçük moleküllere dayalı ilaçların daha çok talep edilmesine neden olmaktadır. Uygun fiyatlı ve verimli ilaçların tasarlanması için aşağıdaki dört konu üzerine odaklanması gerekmektedir (Meunier, 2008).

- Biyolojik ilaçların üretim maliyetlerini önemli ölçüde azaltmak
- Bilgisayar destekli kombinatoriyal yöntemler ile ilaç tasarımı ve keşfi yapmak
- Doğal ürünleri kapsamlı bir şekilde araştırmak
- Rastgele ve insan ilhamını içerecek şekilde akılcı ilaç tasarımı yapmak

Biyo-ilhamlı tasarım ve rasyonel tasarım arasındaki sınırda, yüksek etkinlik gösteren yeni ilaçlar keşfetmek için ikili bir etki modu ile hibrit moleküllerin tasarımı düşünülebilir. Bu bağlamda hibrit moleküller, farklı biyolojik fonksiyonlara ve ikili aktivite gösterebilecek iki veya daha fazla yapısal alana sahip kimyasal bileşikler olarak tanımlanabilir ve bu tanım bir hibrit molekülün iki farklı farmakofor olarak işlev gördüğünü gösterir (Meunier, 2008).

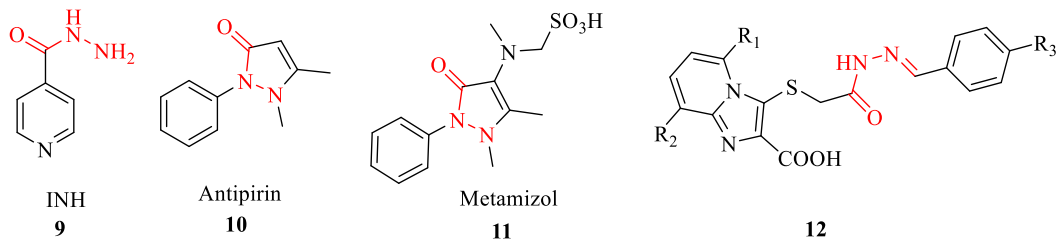
Hibrit molekülün her iki farmakoforu da aynı biyolojik hedef üzerinde etki etmek zorunda değildir. İlaç tasarımıdaki bu yaklaşım, aktif bölgenin bitişik bölgelerine de bağlanabilen grupların eklenmesiyle bir molekül fragmanının biyolojik aktivitesinin belirlenmesi ve iyileştirilmesidir. Moleküler Hibridizasyon ana ilaçlara kıyasla geliştirilmiş afinite ve etkinliğe sahip yeni bir bileşik üretmek için farklı biyo-aktif moleküllerin farmakofor kısımlarının birleştirilmesini içeren ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde bir strateji olarak da kabul edilebilir. (Cramer ve ark., 2017; Davis ve Roughley, 2017; De Fusco ve ark., 2017; Wang, 2017; Moningka ve ark., 2020).

Triazololler, üç azot ve iki karbon atomu taşıyan beş üyeli halka yapısında ve geniş kapsamlı biyolojik aktiviteleri ile öne çıkan heterosiklik organik bileşiklerdir. Literatüre bakıldığında 1,2,3-triazol halkası taşıyan bileşiklerin geçmiş yıllardan beridir başlıca antiinflamatuvar, antikanser, antiromatizmal ve antimikrobiyal etkiler gösterdiği yapılan çalışmalardan görülmektedir (Frutos ve ark., 2014; Subhashini ve ark., 2014; Krolenko ve ark., 2016; Lal ve ark., 2016; Kaushik ve Luxmi, 2017; Jain ve ark., 2018; Kaushik ve ark., 2018; Liu ve ark., 2018; Kumar ve ark., 2019; van Hilst ve ark., 2019; Aparna ve ark., 2020; Cardoso ve ark., 2020; Kumar ve ark., 2021). 1,2,3-triazol yapısı taşıyan **1-8** numaralı ilaç molekülleri bu bileşiklere örnek olarak verilebilir.



Şekil 1. 1,2,3-triazol yapısı taşıyan bazı ilaç molekülleri

1,2,3-Triazolllere benzer şekilde hidrazid-hidrazon (arilidenhidrazid) farmakofor grubunu taşıyan bileşikler de çok çeşitli biyolojik aktivite profiline sahiptirler. Bu aktiviteler arasında antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antiviral, antikanser vb. gibi yer almaktadır. Hidrazid yapısındaki ilaçlara verilebilecek en önemli örnek antimikobakteriyel etkili izonikotinik asit hidrazididir (INH). Halkalı hidrazid yapısı taşıyan ve güçlü antipiretik etki gösteren antipirin ve metamizol sodyum da bu bileşiklere örnek verilebilir (Dogan ve ark., 1998; Judge ve ark., 2011; Judge ve ark., 2012; Narang ve ark., 2012; Judge ve ark., 2013; Refat ve Fadda, 2013; Mohamed ve Abd El-Ghany, 2017; El-Sayed ve ark., 2018; Mohamed, 2019).



Şekil 2. Hidrazid yapısı taşıyan bazı ilaç molekülleri

2012 yılında Kumar ve arkadaşları Şekil 2'de gösterilen **12** numaralı bileşikten bir seri bis(indolil)hidrazid-hidrazon bileşiğini sentezlemişler ve çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitelerini tayin etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında N-(*p*-klorobenzil) ve brom süstitüenti içeren bileşik çoklu kanser hücre hatlarına karşı en etkin bileşik olarak tespit edilmiştir (Kumar ve ark., 2012).

MATERYAL VE METOT

Kimyasal Materyal

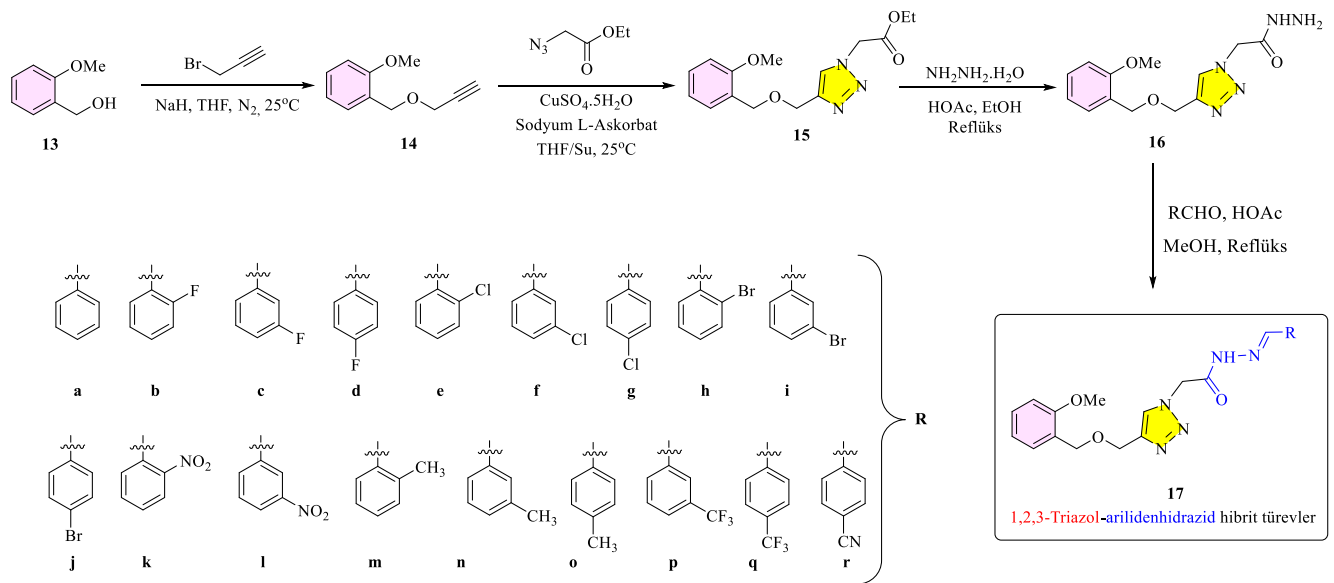
Deneylerde kullanılan tüm çözücüler, kimyasal maddeler ve diğer tüm sarf malzemeler ticari olarak satın alındı. Ticari olarak alınan kimyasal maddeler ve çözücüler genellikle yüksek saflıkta olmasına rağmen gerektiği durumlarda saflaştırma işlemleri literatürde (Şenol ve ark., 2016; Bayrak ve ark., 2018) açıklandığı gibi yapıldı. Kromatografik ayrımlarda kolon kromatografisi uygulandı ve bazı durumlarda madde uygun çözücüler kullanılarak kristallendirildi. Değişik uzunlukta ve kalınlıktaki cam kolonlarda sabit faz olarak silika jel, yürütücü faz olarak belirli oranlarda etil asetat ve hekzan karışımları kullanıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile deneylerin ve kolon kromatografisinin takibi yapıldı. Yapı tayini için nükleer manyetik rezonans (NMR) analizleri kullanıldı.

Biyolojik Materyal

Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Araştırmada; Gram (+) bakteri *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), gram (-) bakteri *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Candida albicans* (ATCC 90028) mayası kullanıldı. Kontrol için antimikrobiyal ilaç olarak seftazidim kullanıldı.

Sentez Çalışmaları

Sentez çalışmalarına Şekil 3'te görüldüğü şekilde 2-metoksibenzil alkolden başlandı. 2-metoksibenzil alkolün sodyum hidrür varlığında tetrahidrofuran (THF) içerisinde propargil bromür ile reaksiyonundan propargil eter türevi bileşik **14** sentezlendi. Bileşik **14**'ün daha önceden sentezlenmiş olan etil-azidoasetat ile vermiş olduğu klik reaksiyonundan da 1,2,3-triazol türevi bileşik **15** elde edildi.



Şekil 3. Hedef bileşiklerin sentezleri

Bileşik **15**'in yapısı 1D ve 2D NMR analizleriyle belirlendi. Bileşik **15**'teki ester grubu metanol içerisinde asetik asit varlığında hidrazin kullanılarak hidrazid yapısına dönüştürülerek bileşik **16** elde edildi. Bileşik **16**'nın metanol içerisinde asetik asit varlığında 18 farklı aldehit ile verdiği kondenzasyon reaksiyonundan 18 adet yeni 1,2,3-triazol-arilidenhidrazit yapısında hibrit bileşik (**17a-r**) sentezlendi. Arilidenhidrazid bileşiklerinin sentezinde benzaldehit, 2-florobenzaldehit, 3-floro-

benzaldehit, 4-floro-benzaldehit, 2-kloro-benzaldehit, 3-kloro-benzaldehit, 4-kloro-benzaldehit, 2-bromo-benzaldehit, 3-bromo-benzaldehit, 4-bromo-benzaldehit, 2-nitro-benzaldehit, 3-nitro-benzaldehit, 2-metil-benzaldehit, 3-metil-benzaldehit, 4-metil-benzaldehit, 3-triflorometil-benzaldehit, 4-triflorometil-benzaldehit ve 4-siyano-benzaldehit kullanıldı.

Deneysel Yöntem

Sentezler

Etil Azidoasetat Sentezi

Yuvarlak dipli bir balona THF (250 mL) ve etil kloroasetat (30 g, 250 mmol, 1 eşd.) konuldu. Sulu NaN_3 çözeltisi (47g, 750 mmol, 5 eşd.) ilave edildi ve gece boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun sonunda çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı, balonda kalan tortu, su ile yıkandı ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik katman, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve renksiz sıvı (16 g, %50 verim) halinde elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 168.31, 61.87, 50.36, 14.11.

Bileşik 14'ün Sentezi

Yuvarlak dipli bir balona THF (250 mL) ve NaH (8.6 g, %60 min yağ, 210 mmol, 3 eşd.) konuldu. 2-metoksibelzil alkol (10g, 70 mmol, 1 eşd.) eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Son olarak propargil bromür (17.22 g, 12.45 mL, 140 mmol, 2 eşd.) ilave edildi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun sonunda fazla NaH su ile dikkatlice nötralize edildi. Çözücü, düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Tortu, suyla yıkandı ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü, düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel üzerine adsorbe edildi. Ham ürün, bir etil asetat ve hekzan karışımı (1:9) kullanılarak silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Bileşik **14**, renksiz sıvı (10.5 g, %82 verim) halinde elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.80 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 157.39, 129.42, 129.10, 125.86, 120.51, 110.38, 80.16, 74.65, 66.68, 57.49, 55.38.

1,2,3-Triazol Bileşiğinin (15) Sentezi

Yuvarlak dipli bir balona THF (250 mL), bileşik **14** (10 g, 56 mmol, 1 eşdeğeri) ve etil azidoasetat (7.33 g, 56 mmol, 1 eşdeğeri) konuldu. On dakika sonra $\text{Cu}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.42 g, 5.6 mmol, 0.1 eşd.) sulu çözeltisi ve sodyum L-askorbat (1.12 g, 5.6 mmol, 0.1 eşdeğer) sulu çözeltisi hızlı bir şekilde ilave edildi. Elde edilen karışımda (çözücü oranı THF:H₂O, 1:1) oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun sonunda THF, düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve tortu, suyla yıkandı ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz, Na_2SO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü, düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve bileşik **15**, açık sarı sıvı (14.3 g, %82 verim) halinde elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.58 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.81 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 166.38, 157.20, 145.77, 129.17, 128.87, 126.18, 124.14, 120.39, 110.27, 67.29, 63.83, 62.27, 55.31, 50.77, 14.02; HSQC Korelasyonları: ^{13}C NMR- ^1H NMR 123.96-7.68, 129.24-7.36, 128.96-7.23, 120.44-6.91, 110.36-6.82, 50.74-5.09, 63.84-4.70, 67.30-4.61, 62.13-4.19, 55.30-3.77, 14.00 -1.24

1,2,3-Triazol-Hidrazit Bileşiğinin Sentezi (16)

Yuvarlak dipli bir balonda bileşik **15** (14 g, 45 mmol, 1 eşd.) metanol ile çözüldü. 10 dakika karıştırıldıktan sonra $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14 mL, %80, 220 mmol, 5 eşd.) ve katalitik miktarda asetik asit eklendi. Nihai karışım, reflüks sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun sonunda metanol, düşük basınç altında buharlaştırıldı, balonda kalan tortu suyla yıkandı ve etil asetat ile etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz, Na_2SO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü, düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve bileşik **16**, açık sarı katı olarak elde edildi (11 g, %82 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.11 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) 1.78 (s, 2H).

Ariliden Hidrazid Hibrit Bileşiklerinin Genel Sentezi (17a-r)

Yuvarlak dipli bir balona metanol (100 mL), bileşik **16** (1.5 g, 5 mmol, 1 eşd.), karşılık gelen aldehit bileşiği (10 mmol, 2 eşd.) ve katalitik miktarda asetik asit konuldu. Nihai karışım, gece boyunca geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun sonunda karşılık gelen 1,2,3-triazol-ariliden hidrazid hibrit bileşikleri (**17a-r**) elde edildi. Elde edilen bileşikler çöktürme, kloroform-metanol kullanılarak yeniden kristalleştirme veya kolon kromatografisi yoluyla saflaştırıldı.

Bileşik 17a: Beyaz katı (1.75 g, %89 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 11.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 167.92, 162.63, 157.06, 148.31, 144.90, 144.22, 134.32, 130.60, 129.31, 129.13, 128.79, 127.70, 127.51, 126.52, 126.23, 120.63, 111.02, 66.69, 63.66, 53.75, 50.97.

Bileşik 17b: Beyaz katı (0.22 g, %65 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (dddd, $J = 8.5, 7.3, 5.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17c: Beyaz katı (0.28 g, %82 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (ddd, $J = 10.2, 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (ddt, $J = 11.7, 7.9, 3.0$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17d: Beyaz katı (0.3 g, %87 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17e: Beyaz katı (1.91 g, %89 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.12, 157.06, 144.27, 140.90, 133.54, 132.02, 131.58, 130.39, 129.12, 128.79, 128.09, 127.56, 126.52, 126.21, 120.60, 111.01, 66.70, 63.66, 55.73, 51.01

Bileşik 17f: Beyaz katı (1.75 g, %82 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.64 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.17,

157.06, 144.24, 143.28, 136.57, 134.20, 131.14, 130.22, 129.12, 128.79, 127.11, 126.67, 126.53, 126.44, 126.21, 120.60, 111.01, 66.69, 63.67, 55.72, 51.04.

Bileşik 17g: Beyaz katı (1.89 g, %88 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.01, 157.06, 144.25, 143.62, 135.04, 133.28, 129.37, 129.17, 129.12, 128.80, 126.52, 126.21, 120.60, 111.01, 66.71, 63.67, 55.72, 50.98.

Bileşik 17h: Beyaz katı (1.85 g, %78 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.12, 157.06, 144.26, 143.26, 133.63, 133.09, 132.26, 129.12, 128.79, 128.58, 127.96, 126.52, 126.20, 123.87, 120.61, 111.02, 66.69, 63.66, 55.73, 51.02.

Bileşik 17i: Beyaz katı (2.11 g, %84 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (dtd, $J = 8.0, 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.16, 157.06, 144.25, 143.22, 136.78, 133.10, 131.38, 129.55, 129.11, 128.80, 126.79, 126.53, 126.21, 122.74, 120.60, 110.99, 66.71, 63.68, 55.72, 51.05.

Bileşik 17j: Beyaz katı (1.99 g, %84 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.01, 157.06, 147.11, 144.25, 143.72, 133.62, 132.28, 129.39, 129.12, 128.80, 126.52, 126.21, 123.84, 120.60, 111.01, 66.71, 63.67, 55.73, 50.98.

Bileşik 17k: Beyaz katı (0.32 g, %87 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.7, 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17l: beyaz katı (0.30 g, %82 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (td, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17m: Beyaz katı (0.31 g, %92 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (ddd, $J = 12.5, 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Bileşik 17n: Beyaz katı (0.29 g, %85 verim). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28 (dt, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Bileşik 17o: Beyaz katı (0.27 g, %79 verim). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Bileşik 17p: Beyaz katı (0.34 g, %88 verim). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17q: Beyaz katı (0.35 g, %91 verim). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Bileşik 17r: Beyaz katı olarak elde edildi (0.3 g, %86 verim). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Biyolojik Aktivite Çalışmaları

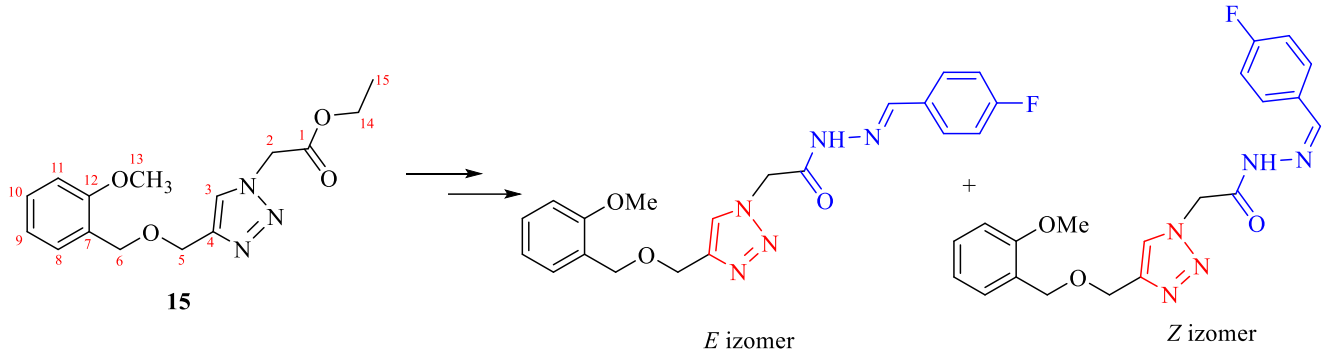
Resazurin Mikroplaka Testi (REMA)

Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini ve minimum inhibitör konsantrasyonlarını (MIC) belirlemek için Resazurin (7-hidroksi-3H-fenoksazin-3-on-10-oksit) mikroplaka yöntemi kullanıldı. Etkinlikler iki tekrarlı olarak belirlendi. Test edilen bileşiklerin 500 µL konsantrasyondaki stok çözeltileri 0.22 µm çaplı membran filtreden geçirilerek sterilize edildi. İlk olarak her kuyucuğa 50 µL Mueller Hinton Broth besiyeri eklendi. Seyreltilmiş numuneler, 1000 µg/mL'de 96 kuyucuklu mikroplakaların ilk kuyucuğuna ilave edildi. İlk kuyucuğa 50 µL kontrol antibiyotik ve antifungal bileşik ilave edildi ve bir seri halinde seyreltilti. Negatif kontrol olarak plakanın bir kolonuna sadece DMSO yerleştirildi ve pozitif kontrol olarak plakanın bir kolonuna 50 uL standart bakteri ve maya yerleştirildi ve bir seri olarak seyreltilti. Mikroorganizma kolonilerinden 0.5 türbidite değerine sahip McFarland süspansiyonu hazırlandı ve ardından 1:100 oranında seyreltilti. Hazırlanan nihai süspansiyondan 10 µL plaka kuyularına ilave edildi. Plakalar parafilm ile kaplandı ve bakteriler 37 °C'de 24 saat ve mayada 48 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından tüm kuyucuklara 5 mL distile su içerisinde çözüldürülen 10 µL 33.75 mg resazurin ve 10 µL %20 Tween 80 eklenmiş ve plaklar 2-4 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra sonuçlar görsel olarak değerlendirildi. MİK değeri, mordan pembeye renk değişimini engelleyen en düşük konsantrasyon değeri olarak belirlendi. Komplekslerin antimikrobiyal aktivitesi, bakteri *S. aureus*, *E. coli* ve mantar *C. albicans* dahil olmak üzere üç patojende incelendi (Şenol ve ark., 2022a; Şenol ve ark., 2022b).

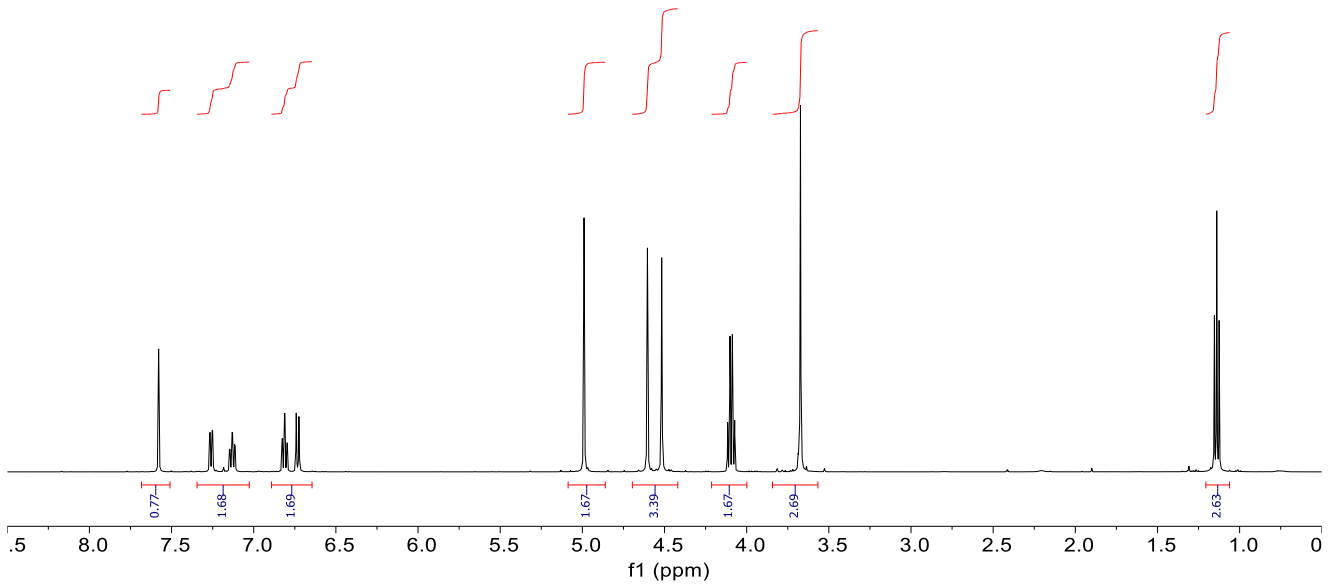
BULGULAR VE TARTIŞMA

Bileşik 15'in ¹H-NMR spektrumunda 2, 5 ve 6 numaralı pozisyonlara ait üç metilenik singlet sinyali vardır. Aynı zamanda bileşik 15'in ¹³C-NMR spektrumunda, dört farklı CH₂ sinyali gözlemlendi. Bu sinyaller, 2D NMR teknikleri kullanılarak belirlendi. HSQC ve HMBC spektrumlarına göre H6 ve C6 pozisyonunun kimyasal kayması sırasıyla 4.52 ppm ve 63.83 ppm'dir. HSQC ve HMBC spektrumlarına göre H5 ve C5 pozisyonunun kimyasal kayması sırasıyla 4.60 ppm ve 67.29 ppm'dir. HSQC ve HMBC spektrumlarına göre H2 ve C2 pozisyonunun kimyasal kayması sırasıyla 4.99 ppm ve 50.74 ppm'dir. HSQC ve HMBC spektrumlarına göre triazol halkasında H3 ve C3 pozisyonunun kimyasal kayması sırasıyla 7.56 ppm ve 123.96 ppm'dir. Hibrit bileşiklerin (17a-r) ¹H-NMR

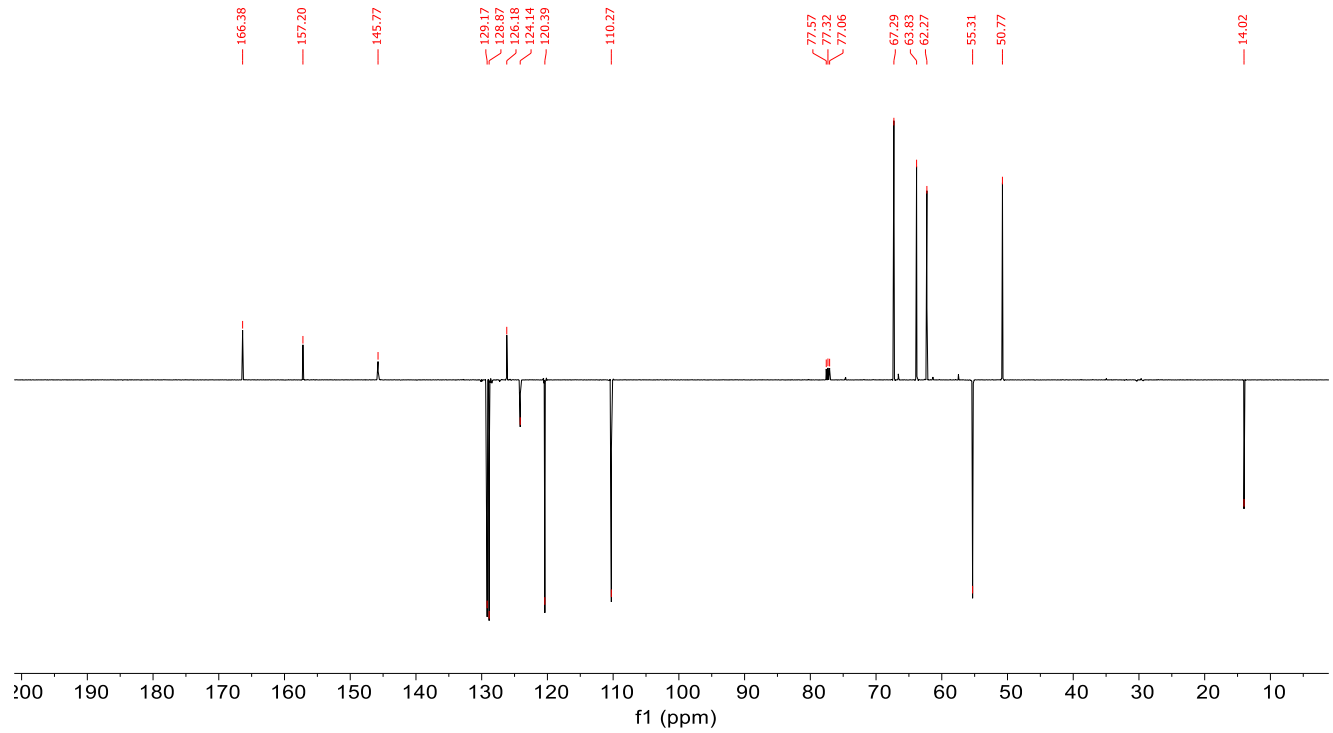
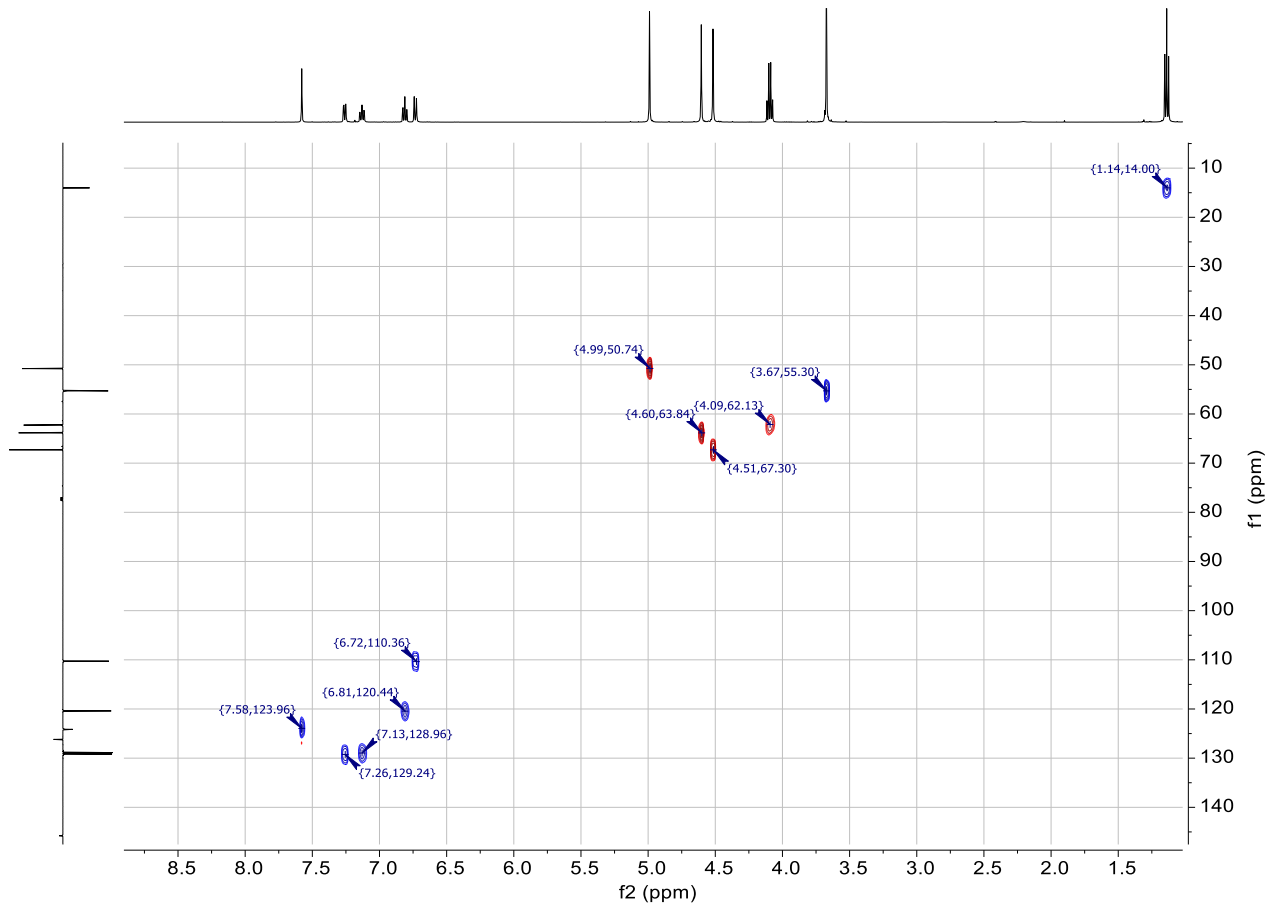
spektrumunda, imin grubunun stereoizomerinin ikincil minör sinyalleri görülmektedir. Genellikle, iminler E izomeri şeklindedir, ancak bu çalışmada hidrazid ve aldehitlerin reaksiyonlarından hem E hem de Z izomeri olduğu tespit edildi (Şekil 4). Bileşik **16**'nın hidrazid karbonili 166.38 ppm'de rezonans olurken, hibrit bileşiklerin arilidenhidrazid karbonili 168.5 ± 0.4 ppm civarında rezonans olmuştur. Bileşik **15**'e ait 500 MHz ^1H -, 125 MHz ^{13}C -APT NMR spektrumları ile birlikte HSQC ve HMBC NMR spektrumları sırasıyla Şekil 5-8'de verilmiştir.



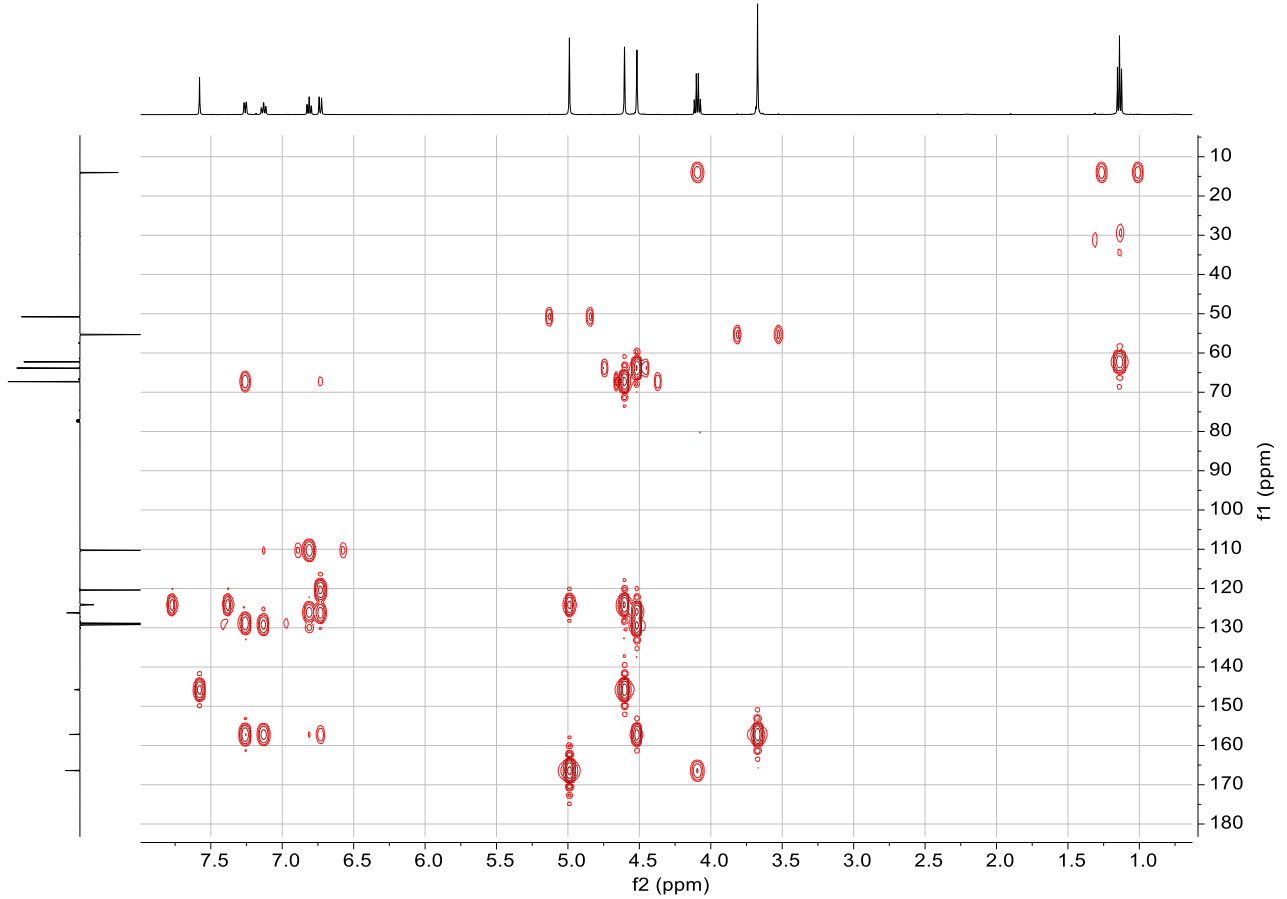
Şekil 4. Hedef bileşiklerde izomer yapılar



Şekil 5. Bileşik **15**'e ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 6. Bileşik 15'e ait ^{13}C -APT NMR spektrumu

Şekil 7. Bileşik 15'e ait HSQC NMR spektrumu



Şekil 8. Bileşik 15'e ait HMBC NMR spektrumu

Anti-mikrobiyal aktivite çalışmalarının sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarının sonuçlarına göre, hibrit bileşikler 62.5-250 μM konsantrasyonda anti-mikrobiyal aktivite göstermiştir. Sonuçlar anti-mikrobiyal ilaç seftazidim ile karşılaştırıldı.

Tablo 1: Sentezlenen bileşiklerin anti-mikrobiyal etkilerine ait MİK değerleri

Bileşikler	MİK değerleri (μM)			Bileşikler	MİK değerleri (μM)		
	<i>S. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>C. Albicans</i>		<i>S. Aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>C. Albicans</i>
17a	125	125	125	17j	125	125	250
17b	125	125	62.5	17k	125	125	62.5
17c	125	125	125	17l	125	125	62.5
17d	125	125	62.5	17m	125	125	62.5
17e	125	125	125	17n	125	125	62.5
17f	125	125	125	17o	125	125	62.5
17g	125	125	250	17p	125	62.5	62.5
17h	125	125	125	17q	125	125	62.5
17i	125	125	125	17r	125	125	62.5
Seftazidim	15	15	15				

SONUÇ

Bu çalışma kapsamında 18 adet yeni 1,2,3-triazol/arilidenhidrazid yapısında hibrit bileşik sentezlendi. Elde edilen 18 yeni bileşiğin (17a-r) yapıları 1D ve 2D NMR teknikleriyle aydınlatıldı. Hibrit bileşiklerin *Staphylococcus Aureus* ve *Escherichia coli* bakteri türleri ve *Candida albicans* mantar türü üzerindeki anti-mikrobiyal etkinlikleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlar anti-mikrobiyal ilaç seftazidim ile karşılaştırıldı. Bileşiklerin anti-fungal etkinliklerinin MİK değerleri 62.5 μM olarak bulunurken anti-bakteriyel etkinliklerinin MİK değerleri 62.5-125 μM olarak belirlendi. En yüksek

antimikrobiyal etkinlik gösteren bileşik **17p** olarak bulunurken, **17b**, **17d**, **17k-r** koldu bileşikler ise en iyi anti-fungal etkinlik gösteren bileşikler olarak tespit edildi. Bu çalışmada elde edilen hibrit bileşiklerin farklı hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri de incelenerek burada elde edilen sonuçlar yeni çalışmalarla genişletilebilir ve yüksek sitotoksik etkinlik gösteren bileşikler tespit edilebilir. Ayrıca bu bileşiklerin değişik metabolik enzimler üzerindeki inhibisyon etkilerinin araştırılması da mümkün olacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin spektroskopik analizleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi (İLMER) bünyesinde yapılmıştır. Desteklerinden ötürü İLMER'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Halil Şenol: Çalışmanın planlanması, sentez, saflaştırma ve yapı tayini çalışmaları, makalenin yazılması; *Harika Öykü Dinç*: Anti-mikrobiyal aktivite çalışmalarının yapılması; *Beyza Nur Tak*: Sentez ve anti-mikrobiyal aktivite çalışmalarına destek.

KAYNAKLAR

- Aparna, Y., Nirmala, G., Subhashini, N. J. P., Sharada, L. N. ve Sreekanth, S. (2020). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Bis-1,2,3-triazol-1H-4-yl-substituted Aryl Benzimidazole-2-thiol Derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, 90 (8), 1501-1506.
- Bayrak, C., Senol, H., Sirtbasi, S., Sahin, E. ve Menzek, A. (2018). Synthesis and rearrangement reactions of 1,4-dihydrospiro[1,4-methanonaphthalene-9,1'-cyclopropane] derivatives. *Tetrahedron*, 74 (40), 5839-5849.
- Cardoso, C. S., Silva, D. P. B., Silva, D. M., Fiorentino, I. F., Fajemiroye, J. O., Moreira, L. K. S., Vasconcelos, J. P., Sanz, G., Vaz, B. G., Liao, L. M., Lima, D. D., Dos Santos, F. C. A., Menegatti, R. ve Costa, E. A. (2020). Mechanisms involved in the antinociceptive and anti-inflammatory effects of a new triazole derivative: 5-(1-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-tetrazole (LQFM-096). *Inflammopharmacology*, 28 (4), 877-892.
- Colin, S., Chinetti-Gbaguidi, G., Kuivenhoven, J. A. ve Staels, B. (2015). Emerging Small Molecule Drugs. *High Density Lipoproteins: from Biological Understanding to Clinical Exploitation*, 224, 617-630.
- Cramer, J., Schiebel, J., Wulsdorf, T., Grohe, K., Najbauer, E. E., Ehrmann, F. R., Radeva, N., Zitzer, N., Linne, U., Linser, R., Heine, A. ve Klebe, G. (2017). A False-Positive Screening Hit in Fragment-Based Lead Discovery: Watch out for the Red Herring. *Angewandte Chemie-International Edition*, 56 (7), 1908-1913.
- Davis, B. J. ve Roughley, S. D., 2017. Fragment-Based Lead Discovery. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol 50: Platform Technologies in Drug Discovery and Validation ed., Ed: R.A. Goodnow. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 371-439.
- De Fusco, C., Brear, P., Iegre, J., Georgiou, K. H., Sore, H. F., Hyvonen, M. ve Spring, D. R. (2017). A fragment-based approach leading to the discovery of a novel binding site and the selective CK2 inhibitor CAM4066. *Bioorg Med Chem*, 25 (13), 3471-3482.
- Dickson, M. ve Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (5), 417-429.
- Dimasi, J. A., Hansen, R. W. ve Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 22 (2), 151-185.

- Dogan, H. N., Rollas, S. ve Erdeniz, H. (1998). Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Farmaco*, 53 (7), 462-467.
- El-Sayed, H. A., Moustafa, A. H., Abd El-Moneim, M., Awad, H. M. ve Esmat, A. (2018). A new series of hydrazide-hydrazones based 2-oxonicotinonitriles as antimicrobial agents: Design, synthesis and antimicrobial evaluation. *Afinidad*, 75 (584), 305-310.
- Frutos, R. P., Rodriguez, S., Patel, N. D., Reeves, D., Tampone, T. ve Senanayake, C. H. (2014). A General and Practical Synthesis of N-Aryl-3- 4-(imidazol-4-yl)-1,2,3-triazol-1-yl benzamide Anti-Inflammatory Cytokine Inhibitors. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 3 (7), 769-772.
- Jain, R., Gahlyan, P., Dwivedi, S., Konwar, R., Kumar, S., Bhandari, M., Arora, R., Kakkar, R., Kumar, R. ve Prasad, A. K. (2018). Design, Synthesis and Evaluation of 1H-1,2,3-Triazol-4-yl-methyl Tethered 3-Pyrrolylisatins as Potent Anti-Breast Cancer Agents. *Chemistryselect*, 3 (19), 5263-5268.
- Jardim, D. L., Schwaederle, M., Hong, D. S. ve Kurzrock, R. (2016). An appraisal of drug development timelines in the Era of precision oncology. *Oncotarget*, 7 (33), 53037-53046.
- Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Sriram, D. ve Yogeewari, P. (2011). Isonicotinic Acid Hydrazide Derivatives: Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activity and QSAR Studies. *Letters in Drug Design & Discovery*, 8 (9), 792-810.
- Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Sriram, D., Yogeewari, P., De Clercq, E., Pannecouque, C. ve Balzarini, J. (2012). Isonicotinic acid hydrazide derivatives: synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies. *Medicinal Chemistry Research*, 21 (7), 1451-1470.
- Judge, V., Narasimhan, B., Ahuja, M., Sriram, D., Yogeewari, P., De Clercq, E., Pannecouque, C. ve Balzarini, J. (2013). Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of N-2-acyl isonicotinic Acid Hydrazide Derivatives. *Medicinal Chemistry*, 9 (1), 53-76.
- Kaushik, C. P. ve Luxmi, R. (2017). Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-(4-(Hydroxyalkyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-substituted propanamides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54 (6), 3618-3625.
- Kaushik, C. P., Pahwa, A., Kumar, D., Kumar, A., Singh, D., Kumar, K. ve Luxmi, R. (2018). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of (1-(2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl Benzoate Analogues. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55 (7), 1720-1728.
- Kaya, B., Kaplancıklı, Z. A., Yurttaş, L. ve Çiftçi, G. A. (2017). Synthesis and biological evaluation of some new pyrimidine bearing 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives as cytotoxic agents. *Turkish Journal of Biochemistry*, 42 (2), 131-137.
- Krolenko, K. Y., Vlasov, S. V. ve Zhuravel, I. A. (2016). Synthesis and antimicrobial activity of 5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 52 (10), 823-830.
- Kumar, D., Kumar, N. M., Ghosh, S. ve Shah, K. (2012). Novel bis(indolyl)hydrazide-hydrazones as potent cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (1), 212-215.
- Kumar, K. S., Mohanty, S., Reddy, G. P., Siddaiah, V., Lilakar, J. D. ve Goud, G. L. (2019). Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-{2- (1-Aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy -5-fluorophenyl}isoxazoles. *Russian Journal of General Chemistry*, 89 (6), 1221-1224.
- Kumar, S., Sharma, B., Mehra, V. ve Kumar, V. (2021). Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 212, 113069.
- Lal, K., Yadav, P. ve Kumar, A. (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 4-((1-benzyl/phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzaldehyde analogues. *Medicinal Chemistry Research*, 25 (4), 644-652.
- Liu, C. Y., Bian, M., Yu, L. J. ve Wei, C. X. (2018). Synthesis and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of 5-(1-Benzyl-1H- 1,2,3 Triazol-4-yl)-4-Phenyl-4H- 1,2,4 Triazole-3-Thiol Derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 52 (3), 505-513.
- Lu, B. S. ve Atala, A. (2014). Small molecules and small molecule drugs in regenerative medicine. *Drug Discovery Today*, 19 (6), 801-808.

- Mallah, N., Orsini, N., Figueiras, A. ve Takkouche, B. (2022). Education level and misuse of antibiotics in the general population: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 11 (1), 24-46.
- Meunier, B. (2008). Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Accounts of Chemical Research*, 41 (1), 69-77.
- Mohamed, N. A. (2019). Antimicrobial itaconimido aromatic hydrazide derivatives for inhibition of the thermal degradation of rigid PVC. *Polymer Bulletin*, 76 (5), 2341-2365.
- Mohamed, N. A. ve Abd El-Ghany, N. A. (2017). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of chitosan hydrazide derivative. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 66 (8), 410-415.
- Moningka, R., Romero, F. A., Hastings, N. B., Guo, Z. Q., Wang, M., Di Salvo, J., Li, Y., Trusca, D., Deng, Q. L., Tong, V., Terebetski, J. L., Ball, R. G. ve Ujjainwalla, F. (2020). Fragment-based lead discovery of a novel class of small molecule antagonists of neuropeptide B/W receptor subtype 1 (GPR7). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30 (23), 127510.
- Mutagonda, R. F., Marealle, A. I., Nkinda, L., Kibwana, U., Maganda, B. A., Njiro, B. J., Ndumwa, H. P., Kilonzi, M., Mikomangwa, W. P., Mlyuka, H. J., Felix, F. F., Myemba, D. T., Mwakawanga, D. L., Sambayi, G., Kunambi, P. P., Ndayishimiye, P., Sirili, N., Mfaume, R., Nshau, A., Nyankesha, E., Scherpbier, R. ve Bwire, G. M. (2022). Determinants of misuse of antibiotics among parents of children attending clinics in regional referral hospitals in Tanzania. *Scientific Reports*, 12 (1).
- Narang, R., Narasimhan, B., Sharma, S., Sriram, D., Yogeewari, P., De Clercq, E., Pannecouque, C. ve Balzarini, J. (2012). Synthesis, antimycobacterial, antiviral, antimicrobial activities, and QSAR studies of nicotinic acid benzylidene hydrazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21 (8), 1557-1576.
- O'driscoll, C. (2019). Better, safer, small molecule drugs. *Chemistry & Industry*, 83 (7), 11-11.
- Refat, H. M. ve Fadda, A. A. (2013). Synthesis and antimicrobial activity of some novel hydrazide, benzochromenone, dihydropyridine, pyrrole, thiazole and thiophene derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 419-426.
- Steinhagen, H. (2016). Igniting Small-Molecule Drug Discovery. *Chemmedchem*, 11 (2), 148-149.
- Subhashini, N. J. P., Boddu, L., Amanaganti, J. ve Shivraj. (2014). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of new bis-1,2,3-triazol-H-yl-substituted 2-arylbenzimidazoles. *Russian Journal of General Chemistry*, 84 (7), 1442-1449.
- Şenol, H., Bayrak, C., Menzek, A., Sahin, E. ve Karakus, M. (2016). Cycloaddition reaction of spiro[2.4]hepta-4,6-dien-1-ylmethanol and PTAD: a new rearrangement. *Tetrahedron*, 72 (20), 2587-2592.
- Şenol, H., Mercümeç, B., Şahin, R. B., Kapucu, H. B. ve Hacıosmanoğlu, E. (2022a). Synthesis of oleanolic acid hydrazide-hydrazone hybrid derivatives and investigation of their cytotoxic effects on A549 human lung cancer cells. *Results in Chemistry*, 4, 100317.
- Şenol, H., Şahin, R. B., Mercümeç, B., Kapucu, H. B., Hacıosmanoğlu, E., Dinç, H. ve Yüksel Mayda, P. (2022b). Synthesis of ursolic acid arylidene-hydrazide hybrid compounds and investigation of their cytotoxic and antimicrobial effects. *Natural Product Research*, 11, 1-8.
- Tanaka, M., Matsumaru, N. ve Tsukamoto, K. (2018). Influence of Breakthrough Therapy Designation in the United States on Oncology Drug Development Timelines in Japan. *Pharmaceutical Medicine*, 32 (3), 201-207.
- Trabocchi, A. ve Lenci, E., (2020). Small Molecule Drug Discovery: Methods, Molecules and Applications. *Small Molecule Drug Discovery: Methods, Molecules and Applications*. Elsevier, 1-332 p.
- Van Hilst, Q. V. C., Vasdev, R. a. S., Preston, D., Findlay, J. A., Scottwell, S. O., Giles, G. I., Brooks, H. J. L. ve Crowley, J. D. (2019). Synthesis, Characterisation and Antimicrobial Studies of some 2,6-bis(1,2,3-Triazol-4-yl)Pyridine Ruthenium(II) "Click" Complexes. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 8 (4), 496-505.
- Wang, L. (2017). Fragment-based lead discovery of a novel Map4k4 inhibitor. *American Chemical Society*, 253, 116283.