

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BAZI YENİ 3-ALKİL/ARİL-4-(3-BENZOKSİ)-BENZİLİDENAMİNO-4,5-
DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Esengül AVCI
Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Özlem GÜRİSOY KOL**

**ŞUBAT-2019
KARS**



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI



BAZI YENİ 3-ALKİL/ARİL-4-(3-BENZOKSİ)-BENZİLİDENAMİNO-4,5-
DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ




Esengül AVCI
Yüksek Lisans TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL

ŞUBAT-2019
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Esengül AVCI'nın Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'un danışmanlığında hazırlamış olduğu "Bazı yeni 3-alkil/aryl-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması, yapılan tez savunma sınavı sonucunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy...birliği... ile kabul edilmiştir.

08/02/2019

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	:Prof. Dr. Haydar YÜKSEK	
Üye	:Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL (Danışman)	
Üye	:Dr. Öğr. Üyesi Faruk KARDAŞ	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .. / .. / 20.. gün ve ...
.../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Fikret AKDENİZ
Enstitü Müdür V.

ETİK BEYAN

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

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

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

Esengül AVCI

08.02.2019

ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

BAZI YENİ 3-ALKİL/ARİL-4-(3-BENZOKSİ)BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO- 1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Esengül AVCI

Kafkas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL

“Bazı Yeni 3-alkil/aryl-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, dokuz adet 3-alkil/aryl-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği karşın olan nitrillerden başlanarak sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzoksi-benzaldehid ile reaksiyonları araştırılmış olup, dokuz adet yeni 3-alkil/aryl-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin eldesi gerçekleştirilmiştir. Eldesi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin yapısı infrared ve ¹H-, ¹³C-NMR kullanılarak karakterize edilmiştir.

Çalışmada, daha sonra sentezi yapılan yeni bileşiklerin antioksidan özellikleri üç farklı yöntem ile değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır.

Çalışmanın en son aşamasında ise yeni sentezlenmiş olan dokuz adet 3-alkil/aryl-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin tetrabutylamonyum hidroksit ile dört farklı susuz çözücü içerisinde potansiyometrik yöntemle

titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu kullanılarak her bir çözücü içerisindeki pK_a ve HNP değerleri tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Schiff bazı, 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, sentez, antioksidan aktivite, pK_a , yarı nötralizasyon metodu.

2019, 111 sayfa



ABSTRACT

(M. Sc. Thesis)

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SOME PROPERTIES OF SOME NOVEL 3-ALKYL/ARYL-4-(3-BENZOXY)-BENZYLIDENEAMINO-4,5-DIHYDRO-1H- 1,2,4-TRIAZOLE-5-ONES

Esengül AVCI

Kafkas University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL

In this thesis work, first of all nine 3-alkyl/aryl-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained starting from the corresponding nitriles. The reaction of these compounds with 3-benzyloxy-benzaldehyde, which was obtained from the reaction of 3-hydroxybenzaldehyde with benzoyl chloride by using triethylamine, was investigated and nine new 3-alkyl/aryl-4-(3-benzyloxy)-benzylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compound was obtained. The structures of the new compounds was characterized by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR.

In this study, the antioxidant activities of newly synthesized compounds were examined and the results were considered.

In the final part of the study, nine newly synthesized 3-alkyl/aryl-4-(3-benzyloxy)-benzylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-one compounds were titrated potentiometrically with tetrabutylammonium hydroxide in four different non-aqueous solvents (isopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, acetone, *N,N*-dimethylformamide) and the pK_a and HNP values were found in each solvent.

Key Words: Schiff base, 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, synthesis, antioxidant activity, pK_a , half neutralization method.

2019, 111 pages



ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışması Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yapılmıştır.

Sunulan “Bazı yeni 3-alkil/aryl-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi” isimli bu çalışmada, nitrillerden başlanarak sentezlenen dokuz adet 3-alkil/aryl-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzoil klorürle reaksiyonundan elde edilen ve yeni bir benzaldehid türevi olan 3-benzoksi-benzaldehid ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni dokuz adet 3-alkil/aryl-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada sentezi gerçekleştirilen benzaldehid türevi ile dokuz yeni bileşiğin yapısı karakterize edilmiştir. Çalışmada ayrıca eldesi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntem ile *in vitro* antioksidan aktiviteleri incelenerek, dört farklı susuz çözücü içerisinde potansiyometrik titrasyonları tetrabutilamoniyum hidroksit kullanılarak yapılmış, titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile p*K*_a değerleri tayin edilip asitlik özellikleri incelenmiştir.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını destekleyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı takip eden bilgi ve tecrübesinden faydalandığım değerli hocam Sn. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL’a teşekkür ederim.

Çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren, her aşamasını büyük bir özveri ve titizlikle takip eden sayın hocam, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK’e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Hem tez sürecinde hem de manevi olarak benden yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım; Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR' a, Dr. Öğr. Üyesi Sevda MANAP' a ve Dr. Öğr. Üyesi Hilal MEDETALİBEYOĞLU' na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak da yaşantım süresince hep yanımda olarak bana hep destek oldukları için kıymetli annem Gülhanım ÇAKICI, babam Tahsin ÇAKICI ve ablam Elif TARMAŞİR'e, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yardıma koşan eşim Tolga AVCI' ya çok teşekkür ederim.

Esengül AVCI



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
ÖNSÖZ	VIII
İÇİNDEKİLER	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIV
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Yeni Elde Edilen Bileşiklerin Sentezi	9
1.3. 3 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri ile İncelenen Reaksiyonlarından Bazıları	12
1.4. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	34
1.4.1. Serbest Radikaller	34
1.4.2. Oksidatif Stres	35
1.4.3. Antioksidanlar	36
1.4.4. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Yöntemleri	38
1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK _a Tayini	39
1.5.1. Potansiyometri	41
1.5.2. Susuz Ortamda Yapılan Titrasyonların 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile Yapılan Örnekleri	41
1.5.3. Yarı Nötralizasyon Yöntemi ile pK _a Tayini	42
2. MATERYAL VE YÖNTEM	43
2.1. Sentez	43
2.1.1. 3-benzoksi-benzaldehid (4)	44
2.1.2. 5 Tipi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi	44
2.1.3. 6 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	45
2.1.4. 7 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	46
2.1.5. 8 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	47
2.1.6. 9 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	48
2.1.7. 10 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	49
2.1.8. 11 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	50
2.1.9. 12 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	51
2.1.10. 13 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	52
2.1.11. 14 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler	53
2.2. Sentezi Gerçekleştirilen Yeni Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi	54
2.2.1. İndirgeme Gücü Tayini	54
2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini	55
2.2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini	56
2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar	57
2.3.1. Kimyasallar	57

2.3.2. Cihazlar	57
2.3.3. Hazırlanmış Olan Çözeltiler	57
2.3.4. Metot	57
3. BULGULAR	58
3.1. Sentezi Gerçekleştirilen Yeni Bileşiklerin Infrared, ¹ H-, ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	58
3.2. Antioksidan Aktivite İncelemeleri	59
3.2.1. İndirgeme Gücü Tayini	59
3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini	59
3.2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini	60
3.3. Asitlik İncelemeleri	61
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	67
4.1. Sentezi Gerçekleştirilen Yeni Bileşiklere Ait Olan Spektrum Verilerinin Değerlendirilmesi	67
4.2. Antioksidan Aktivitesi İnceleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	68
4.2.1. İndirgeme Gücü Tayini	68
4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini	68
4.2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini	68
4.3. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	70
4.3.1. 5 Tipi Bileşikler için Titrasyon Grafikleri	71
4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	75
4.4. İncelenen Reaksiyonların Muhtemel Mekanizmaları	77
5. KAYNAKLAR	79
6. EKLER	96
ÖZGEÇMİŞ	111

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1	5 Tipi Bileşikler için % Serbest Radikal Giderme Aktivite Değerleri	69
Şekil 4.2	5 Tipi Bileşikler için % Metal Şelat Aktivite Değerleri	69
Şekil 4.3	6 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	71
Şekil 4.4	7 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	71
Şekil 4.5	8 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	72
Şekil 4.6	9 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	72
Şekil 4.7	10 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	73
Şekil 4.8	11 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	73
Şekil 4.9	12 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	74
Şekil 4.10	13 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	74
Şekil 4.11	14 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri	75
Ek Şekil 1	4 Bileşiği için IR Spektrumu	97
Ek Şekil 2	6 Bileşiği için IR Spektrumu	97
Ek Şekil 3	6 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	98
Ek Şekil 4	6 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	98
Ek Şekil 5	7 Bileşiği için IR Spektrumu	99
Ek Şekil 6	7 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	99
Ek Şekil 7	7 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	100
Ek Şekil 8	8 Bileşiği için IR Spektrumu	100
Ek Şekil 9	8 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	101
Ek Şekil 10	8 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	101
Ek Şekil 11	9 Bileşiği için IR Spektrumu	102
Ek Şekil 12	9 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	102
Ek Şekil 13	9 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	103
Ek Şekil 14	10 Bileşiği için IR Spektrumu	103
Ek Şekil 15	10 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	104
Ek Şekil 16	10 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	104
Ek Şekil 17	11 Bileşiği için IR Spektrumu	105
Ek Şekil 18	11 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	105

Ek Şekil 19	11 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	106
Ek Şekil 20	12 Bileşiği için IR Spektrumu	106
Ek Şekil 21	12 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	107
Ek Şekil 22	12 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	107
Ek Şekil 23	13 Bileşiği için IR Spektrumu	108
Ek Şekil 24	13 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	108
Ek Şekil 25	13 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	109
Ek Şekil 26	14 Bileşiği için IR Spektrumu	109
Ek Şekil 27	14 Bileşiği için ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	110
Ek Şekil 28	14 Bileşiği için ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	110



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1	Formüller Tablosu	2
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları	54
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları	55
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları	56
Tablo 3.1.	5 Tipi Bileşikler için İndirgeme Gücü Tayini	59
Tablo 3.2.	5 Tipi Bileşikler için Absorbans Değerleri ve Karşılık Gelen % Serbest Radikal Giderme Aktivite Değerleri	60
Tablo 3.3.	5 Tipi Bileşikler için Absorbans Değerleri ve Karşılık Gelen % Metal Şelat Aktivite Değerleri	61
Tablo 3.4.	6 Bileşiği için Titrasyon Verileri	62
Tablo 3.5.	7 Bileşiği için Titrasyon Verileri	62
Tablo 3.6.	8 Bileşiği için Titrasyon Verileri	63
Tablo 3.7.	9 Bileşiği için Titrasyon Verileri	63
Tablo 3.8.	10 Bileşiği için Titrasyon Verileri	64
Tablo 3.9.	11 Bileşiği için Titrasyon Verileri	64
Tablo 3.10.	12 Bileşiği için Titrasyon Verileri	65
Tablo 3.11.	13 Bileşiği için Titrasyon Verileri	65
Tablo 3.12.	14 Bileşiği için Titrasyon Verileri	66
Tablo 4.1.	5 Tipi Bileşikler için Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşılık Gelen pK_a Değerleri	75

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
ABTS	: 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit)
BHT	: Butillenmiş hidroksi toluen
BHA	: Butillenmiş hidroksi anisol
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit

1. GENEL BİLGİLER

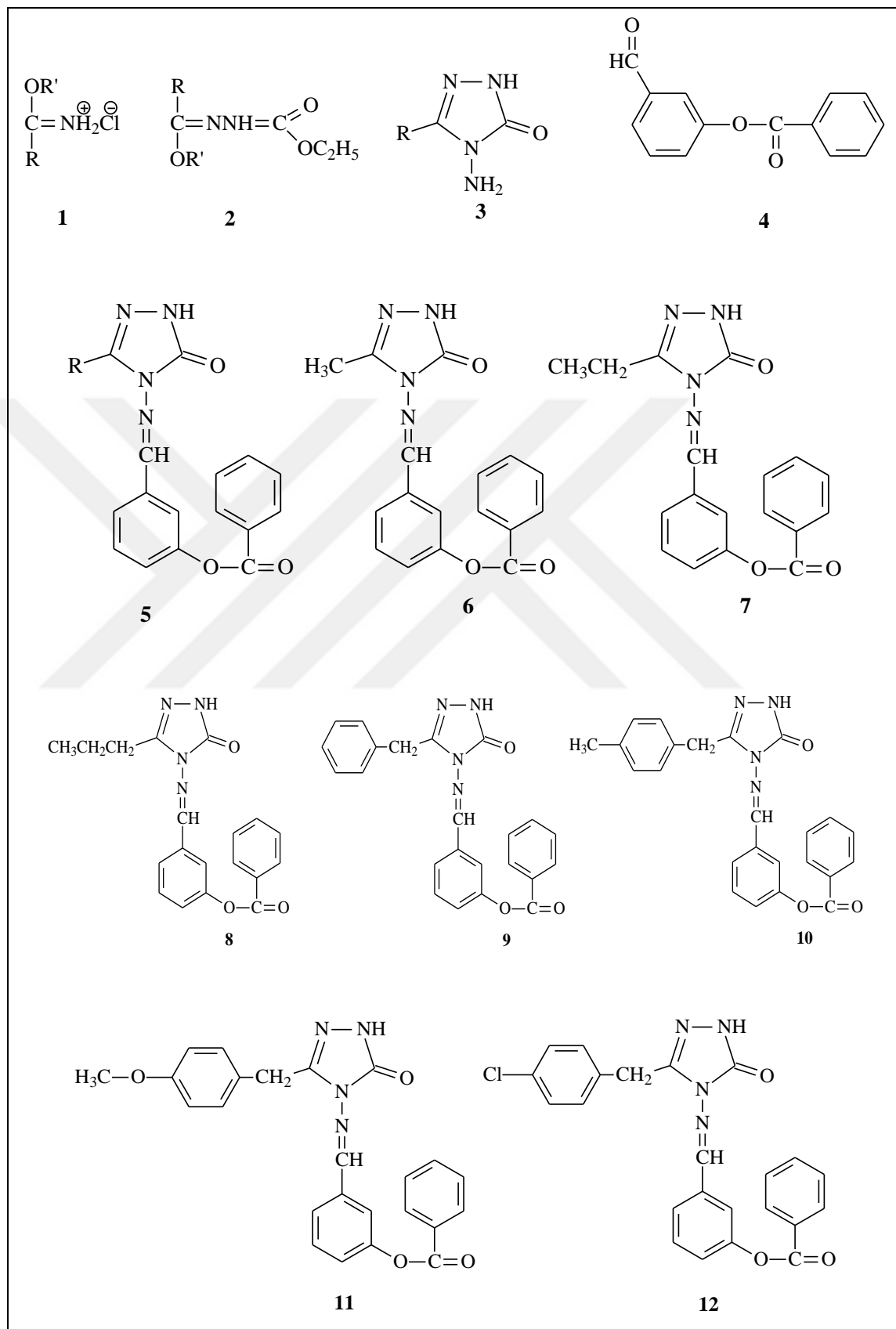
1.1. Giriş

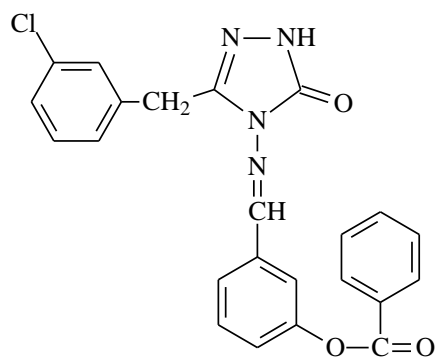
“Bazı Yeni 3-Alkil/Aril-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” isimli bu tez çalışmasında, ilk önce çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gereken ve literatürde de kayıtlı olan dokuz tane iminoester hidroklorür, ester etoksikarbonilhidrazon ve 3-alkil/aril-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin eldesi gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasının orijinal bölümü dört kısım olarak yürütülmüştür. İlk bölüm olan sentez kısmında ilk olarak, yeni bir benzaldehid bileşiği olan 3-benzoksi-benzaldehid; 3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzoil klorür ile reaksiyonundan eldesi gerçekleştirilmiştir. 3-benzoksi-benzaldehid, 3-alkil/aril-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleriyle muamele edilerek karşılık gelen dokuz adet yeni 3-alkil/aril-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır. Çalışmanın sonraki kısmında yeni sentezlenmiş olan toplam dokuz bileşiğin yapısı infrared ve ¹H-, ¹³C-NMR spektroskopik metotları ile karakterize edilmiştir. Çalışmanın üçüncü kısmında yeni sentezlenmiş olan 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin üç değişik yöntem ile *in vitro* antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmanın en son kısmında zayıf bir asidik *N*-H grubu bulunduran dokuz adet bileşiğin dört ayrı susuz çözücü içerisinde potansiyometrik titrasyonları TBAH kullanılarak yapılmış ve yarı nötralizasyon metoduyla da p*K*_a değerleri hesaplanmıştır.

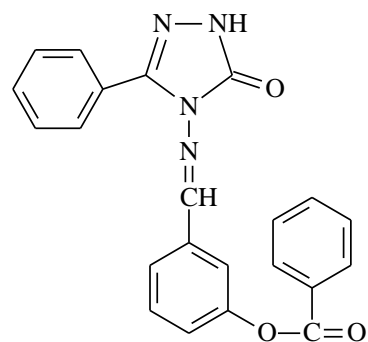
Literatürde çalışma ile ilgili kayıtlı olan ve çalışma esnasında eldesi yeni yapılan bileşikler Tablo 1.1.’de “**Formüller Tablosu**” şeklinde gösterilmektedir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

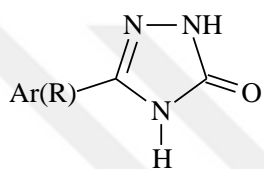




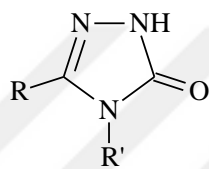
13



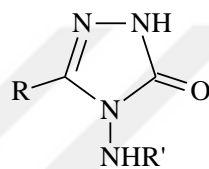
14



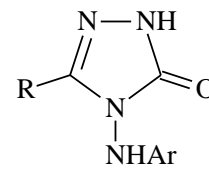
15



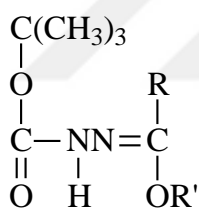
16



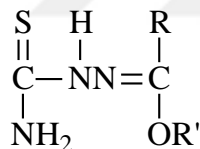
17



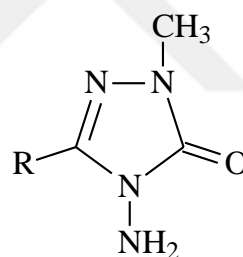
18



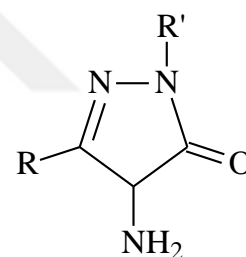
19



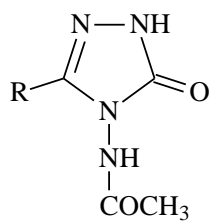
20



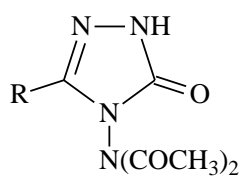
21



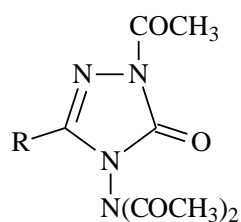
22



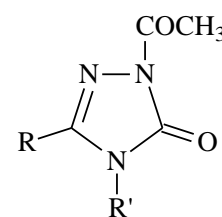
23



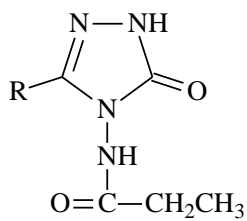
24



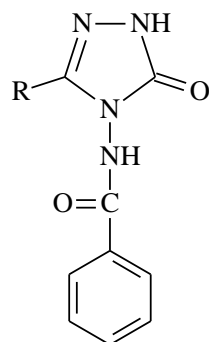
25



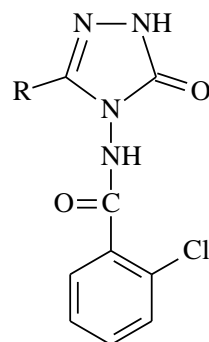
26



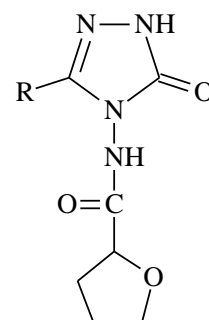
27



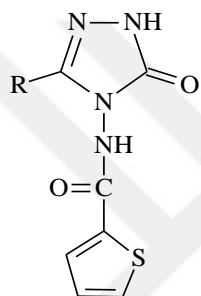
28



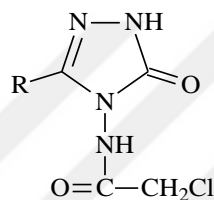
29



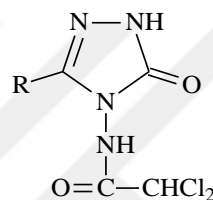
30



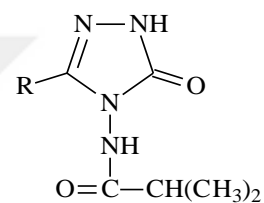
31



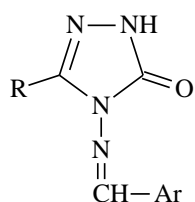
32



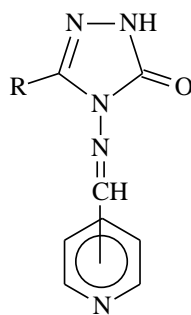
33



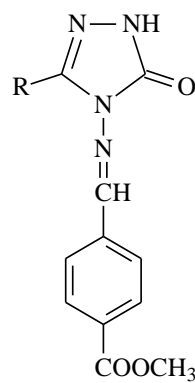
34



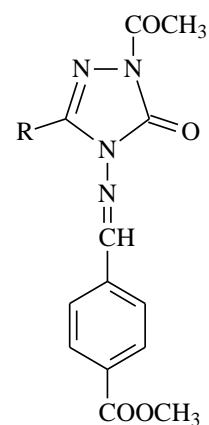
35



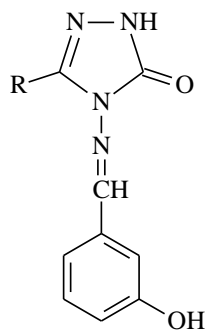
36



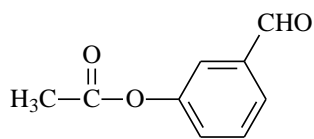
37



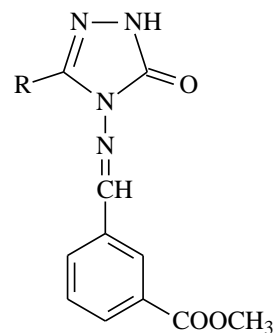
38



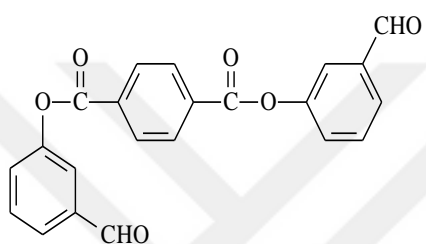
39



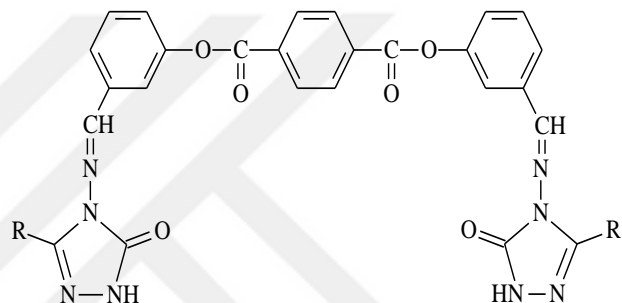
40



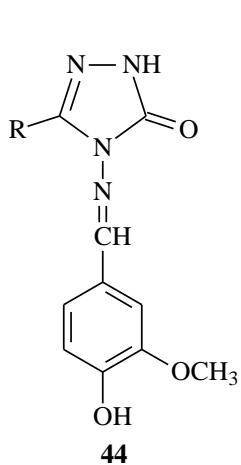
41



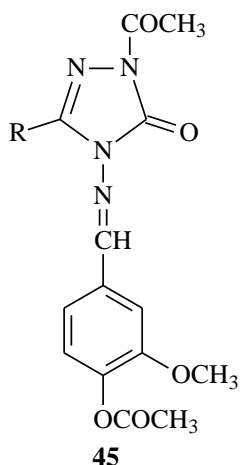
42



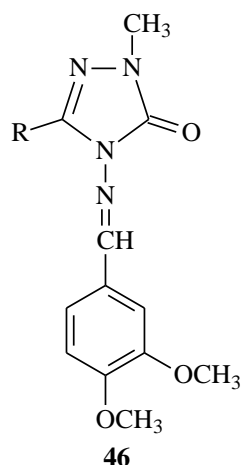
43



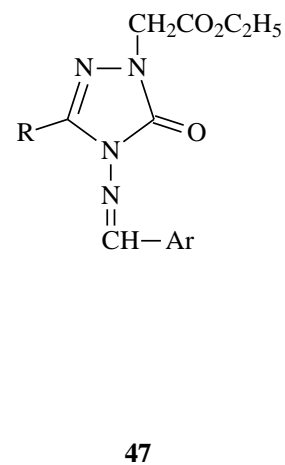
44



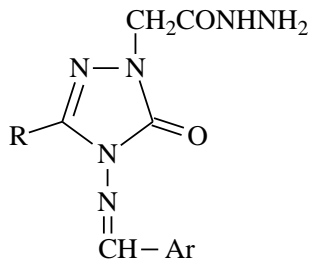
45



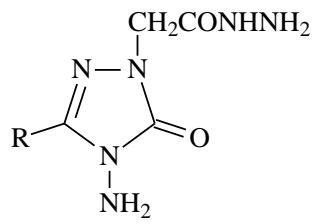
46



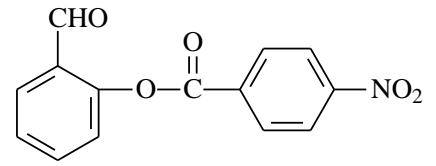
47



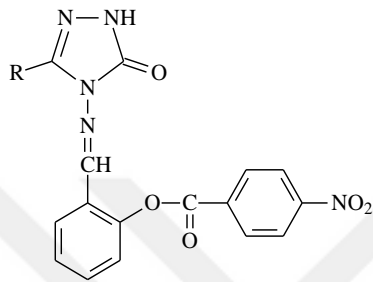
48



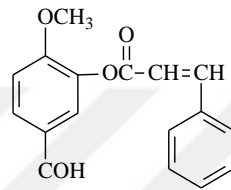
49



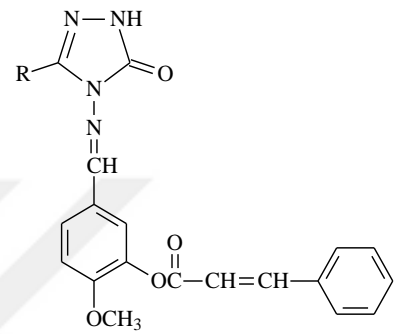
50



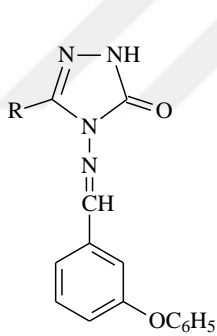
51



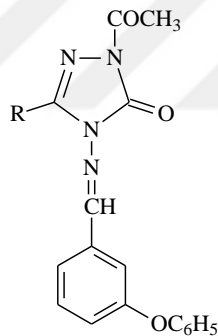
52



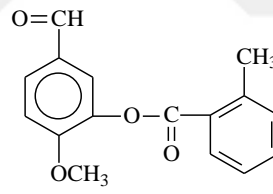
53



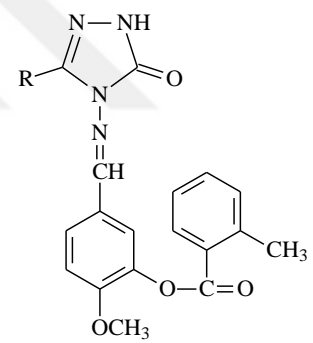
54



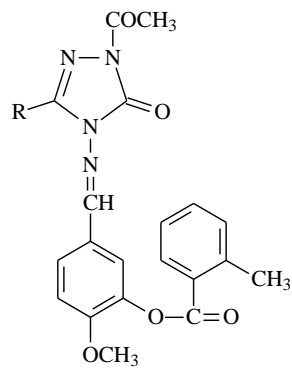
55



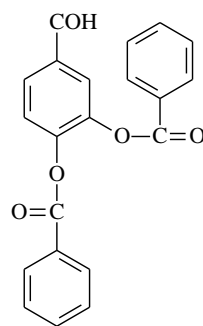
56



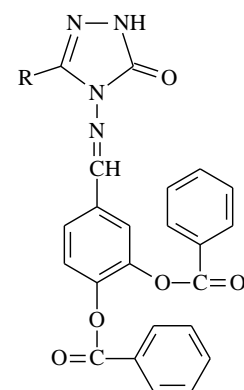
57



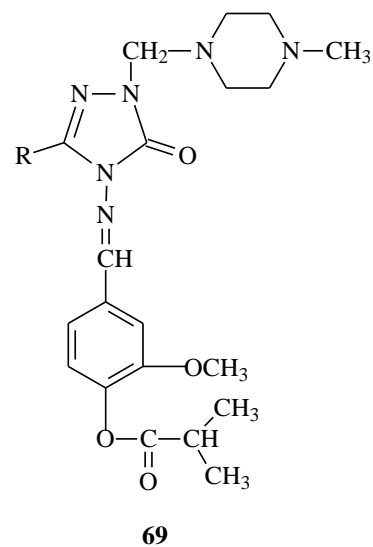
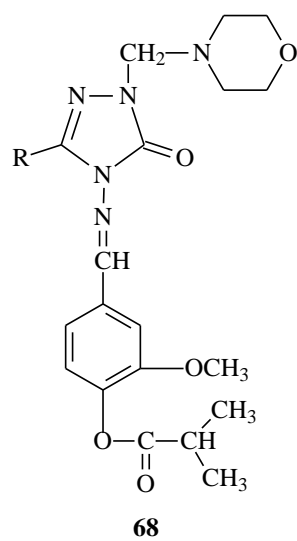
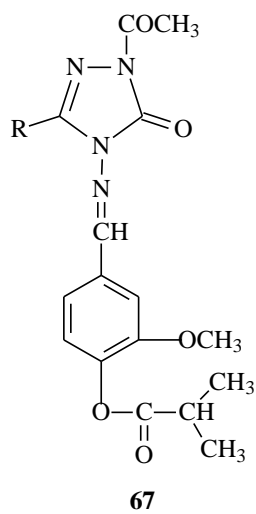
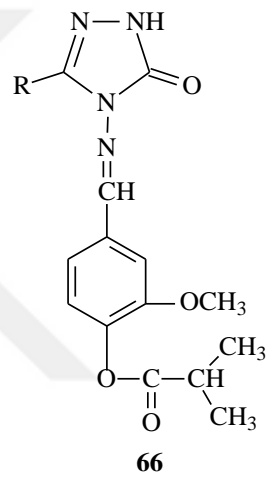
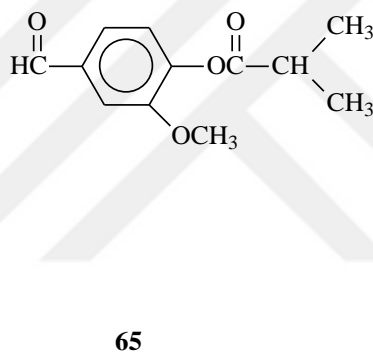
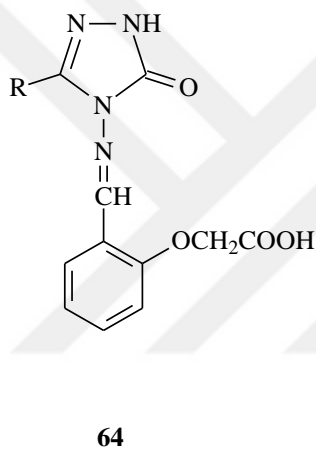
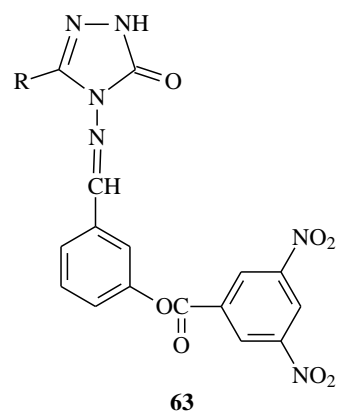
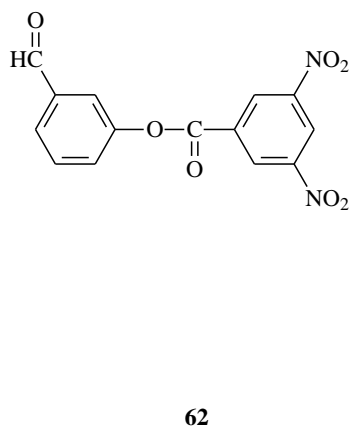
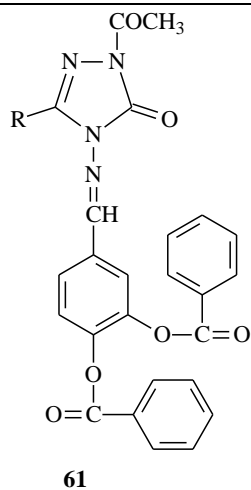
58

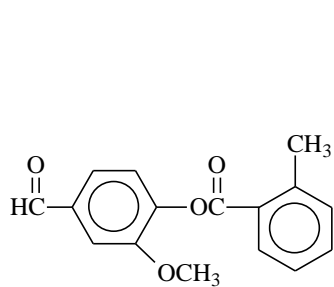


59

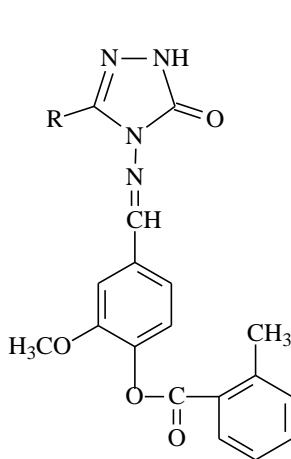


60

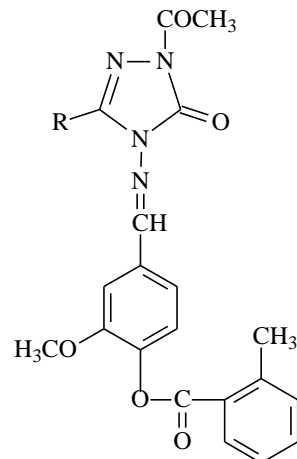




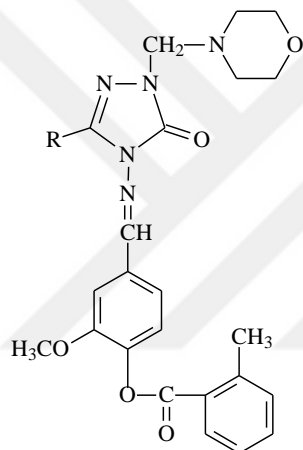
70



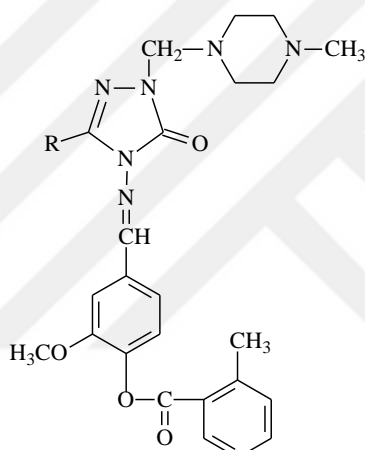
71



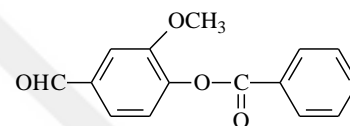
72



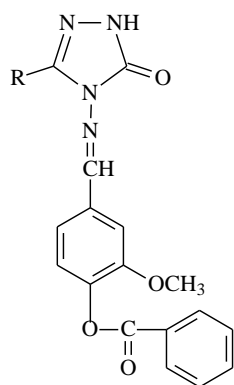
73



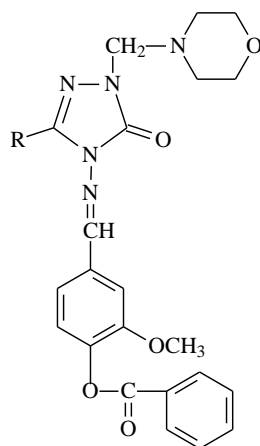
74



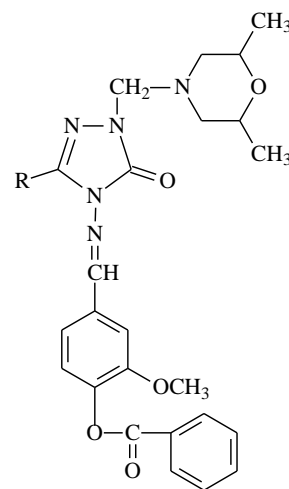
75



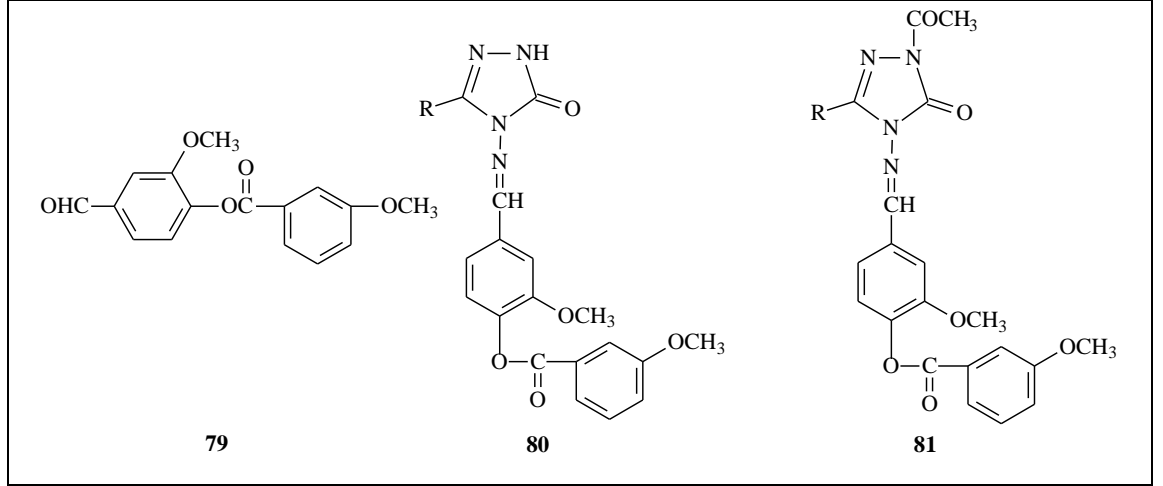
76



77



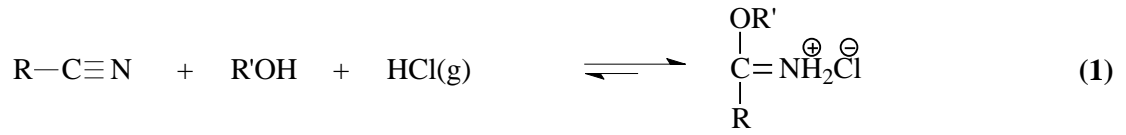
78



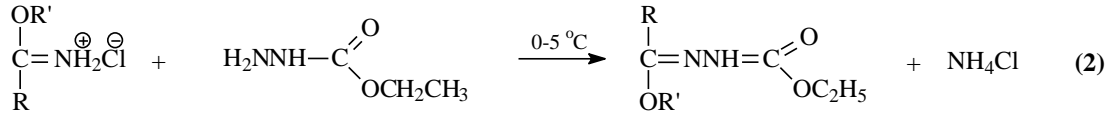
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1,2,4-triazol halkası içeren moleküllerin antimikrobiyal [1-7], antiviral [6-10], antifungal [11-15], ağrı kesici [16-18], iltihap önleyici [17-19], antitümör [20-22], anti-HCV [23], antikanser [23-25], anti-HIV [26, 27], anti-tüberkülostatik [27], antioksidan [28-32], antikonvülzan [33-35], antihistaminik [36], antiastmatik [37], antidepresan [38], antidiyabetik [39], antiepileptik [40] özellikleri gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Bahsedilen bileşiklerin çok geniş yelpazede biyolojik aktiviteye sahip olmaları dışında kimyanın farklı birçok alanında ve ayrıca tıpta, teknolojiye, sanayide geniş kullanım alanına sahip olduğu çok sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur.

1.2. Yeni Elde Edilen Bileşiklerin Sentezi

Bu çalışmada farklı reaksiyonları araştırılan **3** tipi bileşiklerin eldesi maksadıyla günümüze kadar çeşitli metodlar kullanılmıştır. **3** Tipi bileşiklerin eldesi için en uygun olduğu düşünülen ve bu çalışmada da kullanılan metotta nitrillerden başlanarak Pinner Yöntemi [41] uyarınca elde edilen **1** tipi alkil imidat (iminoester) hidroklorür bileşiklerinin soğuk mutlak etil alkol varlığında etil karbazat ile muamele edilmesinden [42-44] ester etoksikarbonil hidrazonlar (**2**) sentezlenmiştir. Daha sonra ester etoksikarbonil hidrazonların hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortam içerisinde reaksiyonu ile çalışma için gereken **3** tipi 3-alkil/aryl-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar elde edilmiştir (Denklem 1-3) [44-46].



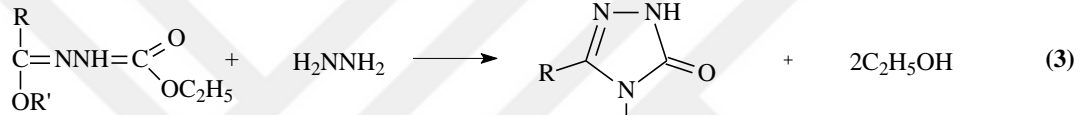
1
iminoester hidroklorürler
(alkil imidat hidroklorürler)



1

2

ester etoksikarbonil
hidrazonlar



2

3

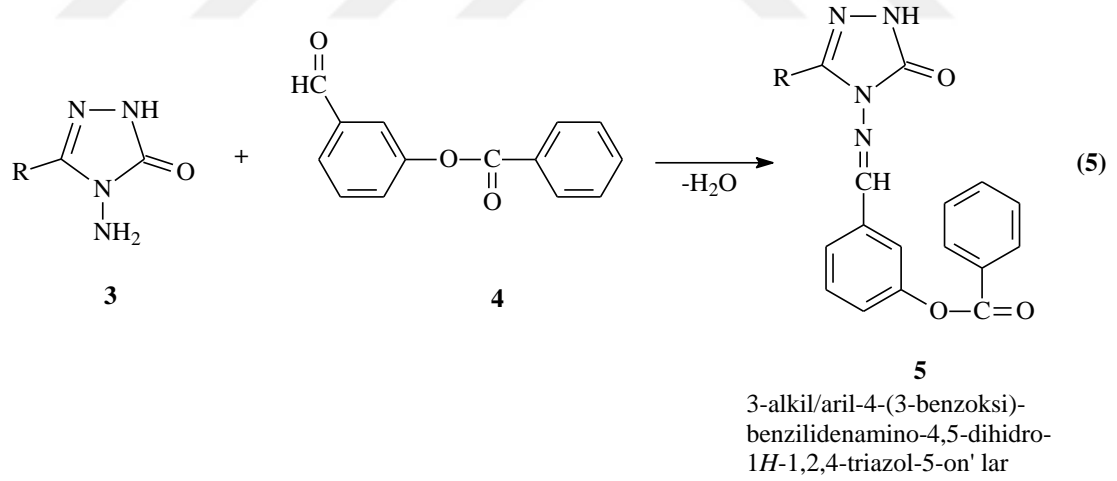
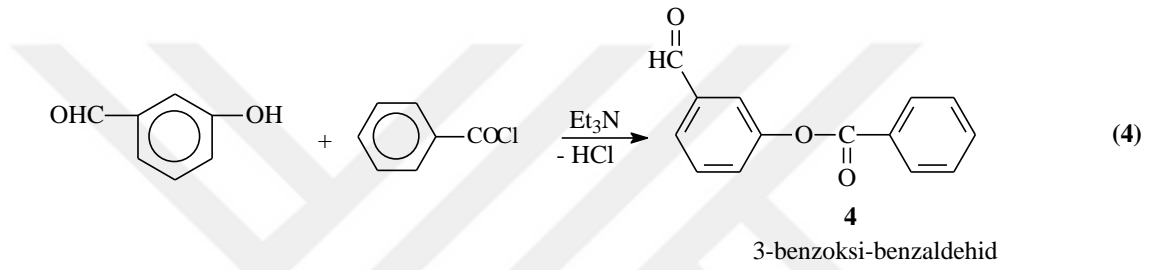
$\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$

3-alkil/aril-4-amino-4,5-dihidro-
1*H*-1,2,4-triazol-5-on' lar

	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
d	CH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
f	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -)
g	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>p</i> -)
h	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>m</i> -)
i	C ₆ H ₅

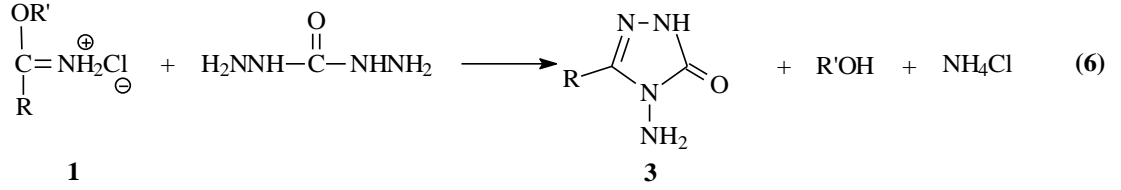
Çalışmanın orijinal sentez kısmında ise öncelikle, 3-hidroksibenzaldehidin soğuk ortamda trietilamin varlığında benzoil klorür ile reaksiyonu ile bir benzaldehid türevi olan 3-benzoksi-benzaldehid (**4**) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 4). Sentezi gerçekleştirilen **4** tipi bileşik ile **3** tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamele edilmesinden dokuz adet yeni **5** tipi 3-alkil/aril-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 3-metil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**6**), 3-

etil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (7), 3-*n*-propil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (8), 3-benzil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9), 3-*p*-metilbenzil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (10), 3-*p*-metoksibenzil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (11), 3-*p*-klorobenzil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12), 3-*m*-klorobenzil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13) ve 3-fenil-4-(3-benzoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (14) bileşiklerinin eldesi yapılmıştır (Denklem 5).

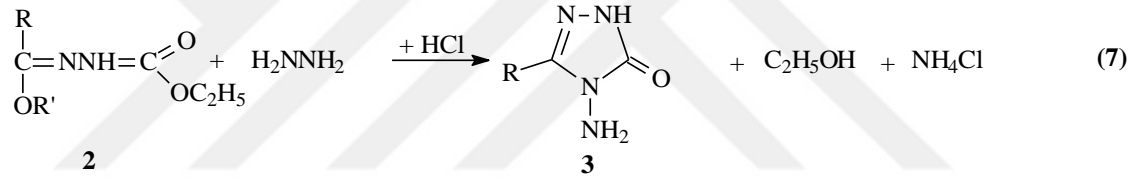


1.3. 3 Tipi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri ile İncelenen Reaksiyonlarından Bazıları

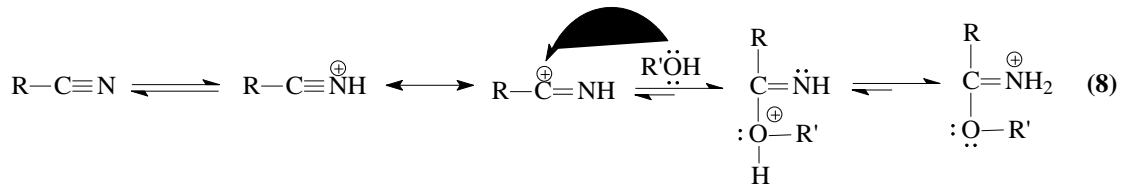
Tez çalışması kapsamında farklı reaksiyonları araştırılan 3 tipi bileşiklerin elde edilmesi için uygulanan metotların bir tanesinde nitrillerden başlanarak sentezlenen iminoester hidroklorürlerin (1), karbohidrazid ile reaksiyonu bildirilmiştir (Denklem 6) [47].



2 Tipi amid etoksikarbonilhidrazonların hidrazin ile reaksiyonu 3 tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmadır (Denklem 7) [48].

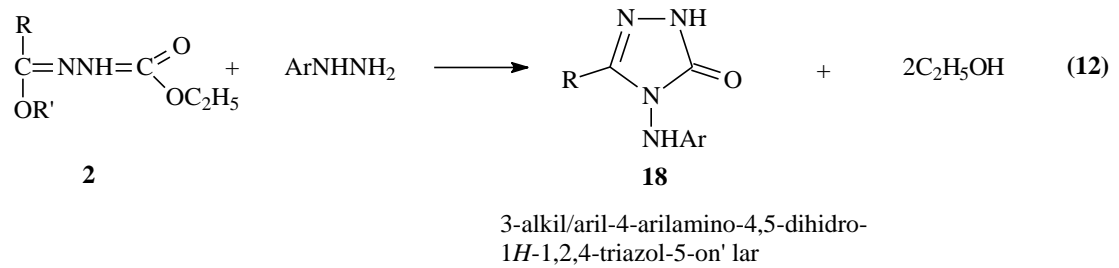
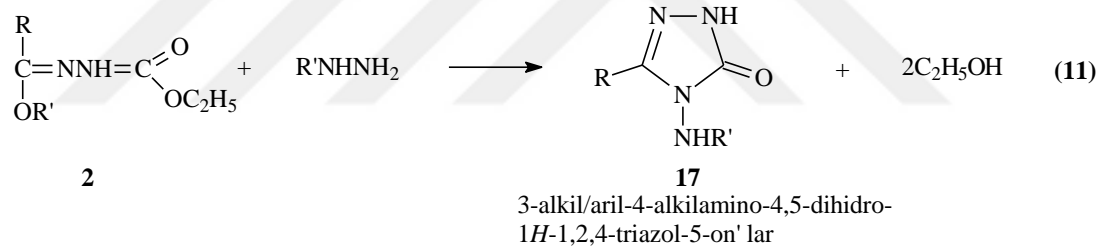
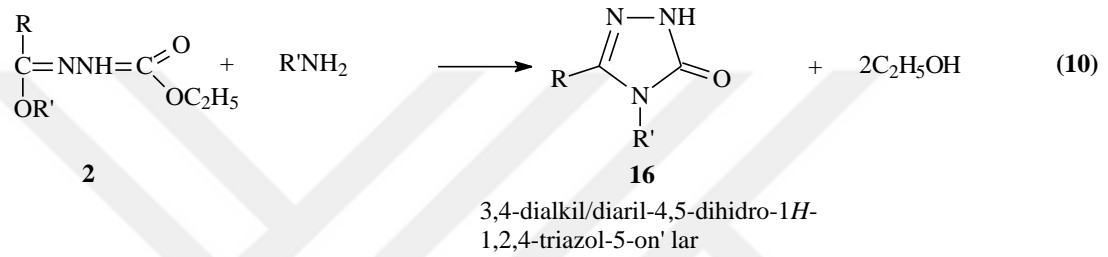
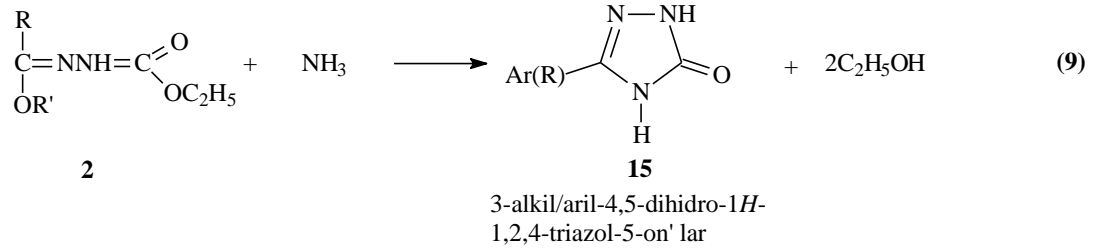


Asidik ortamda gerçekleşen ve bir alkolün protonlanmış nitrile nükleofilik katılması üzerinden yürümekte olan mekanizma iminoester hidroklorürlerin Pinner yöntemi uyarınca sentezlendiği reaksiyonun olası mekanizmasıdır (Denklem 8) [49].



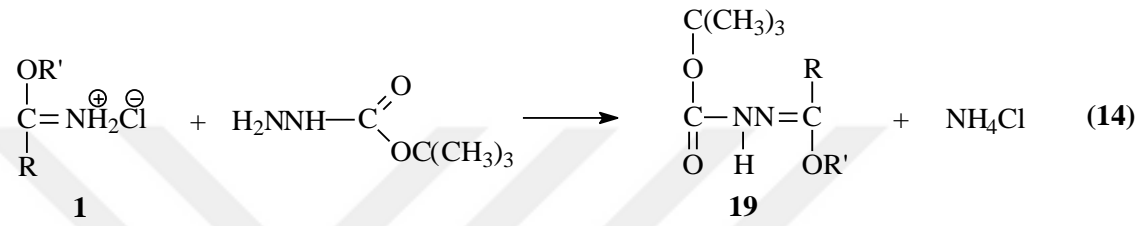
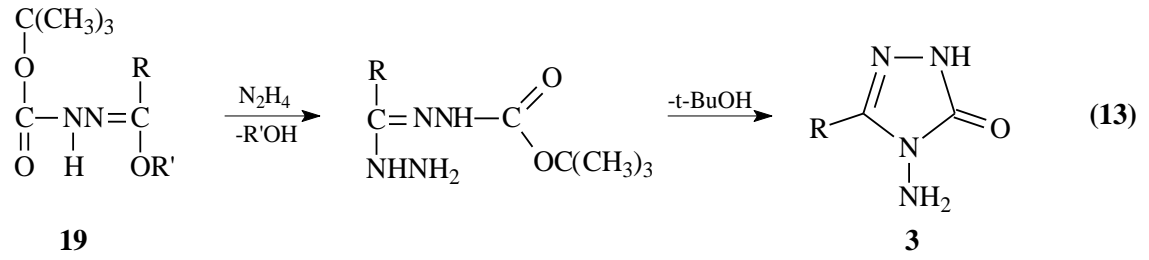
2 Tipi bileşiklerin, 3 tipi molekülleri oluşturduğu reaksiyondan başka bazı reaksiyonları da araştırılmış olup, 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasına sahip bileşikler sentezlenmiştir. Örnek olarak, 2 tipi bileşiklerin NH₃ ile muamele edilmesinden 15 tipi, primer aminler ile muamele edilmesinden 16 tipi, alkil hidrazinler ile muamele

edilmesinden **17** tipi ve son olarak aril hidrazinler ile muamele edilmesinden **18** tipi bileşikleri oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 9-12) [42, 47-49].

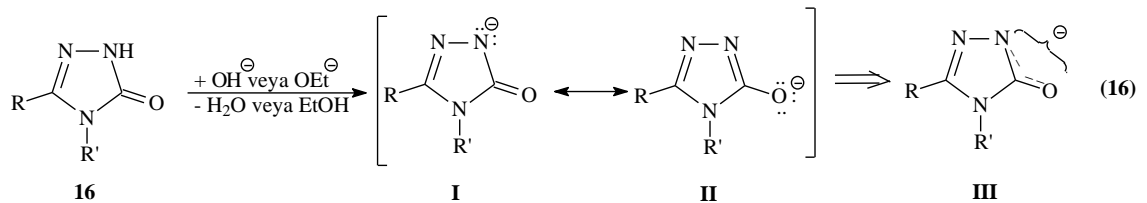


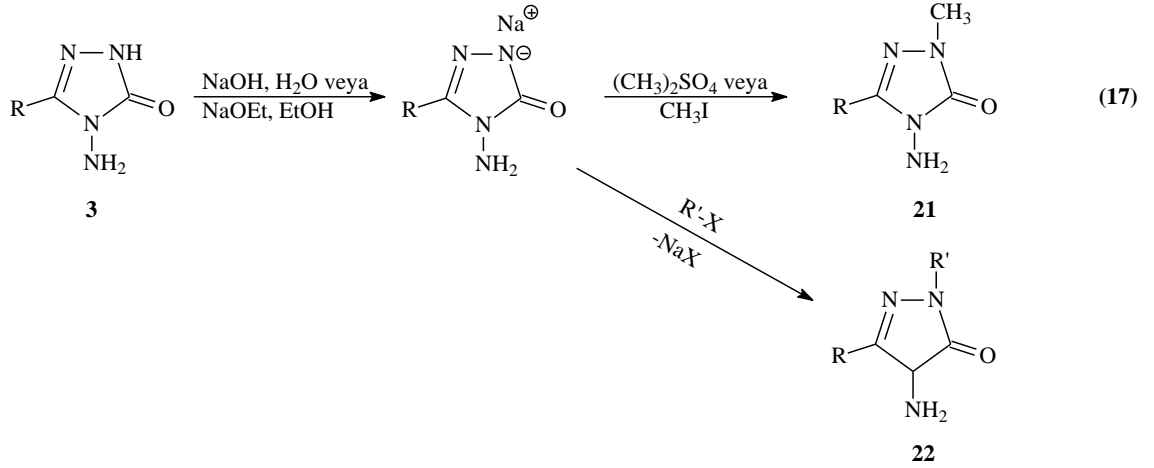
3 Tipi bileşiklerin elde edilme yöntemlerinden bir diğeri de ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonların (**19**) hidrazin hidrat ile reaksiyonlarıdır (Denklem 13). **1** Tipi iminoester hidroklorürlerin -OR' grubu korunacak şekilde *tert*-butilkarbazat ve tiyosemikarbazit ile incelenen iki ayrı reaksiyonlar sonucunda ester *tert*-

butoksikarbonilhidrazonlar (**19**) ve ester tiyosemikarbazonlar (**20**) elde edilmiştir (Denklem 14 ve 15) [50].

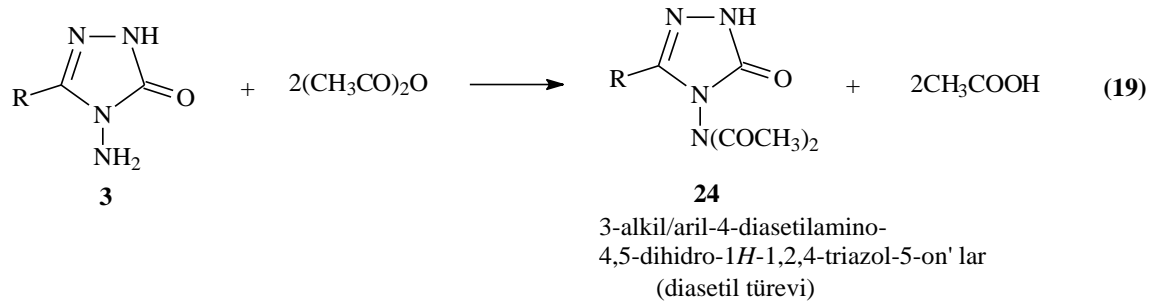
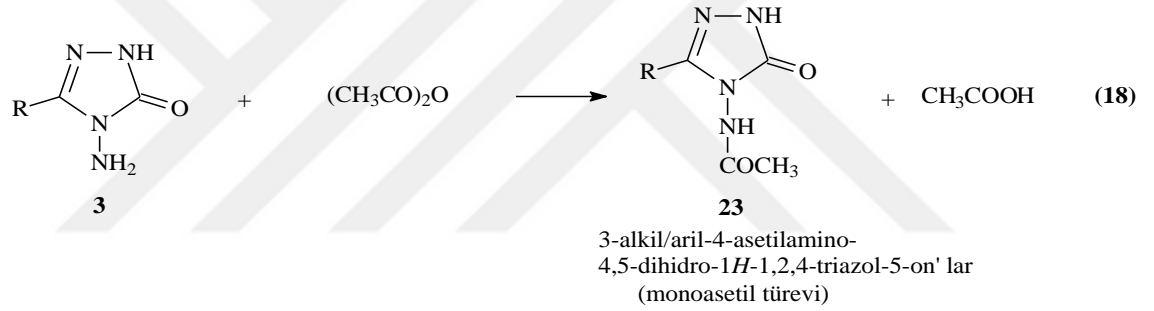


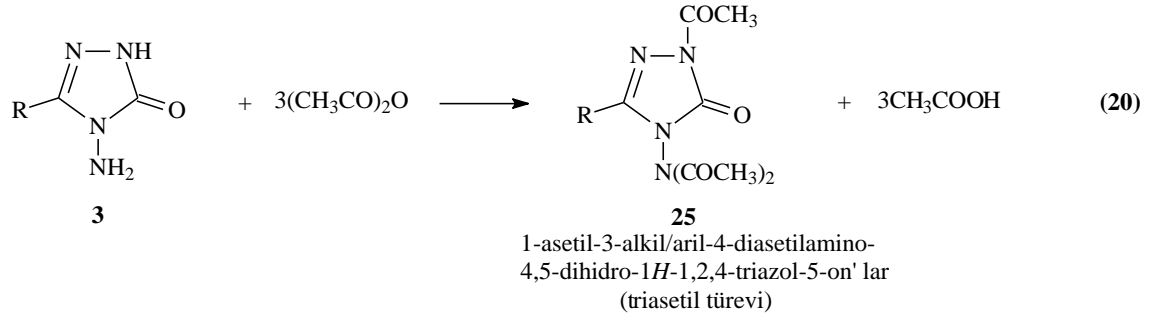
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminin zayıf asidik özellik taşıması sebebi ile (Denklem 16) **3** tipi bileşiklerin 1 nolu azottan alkillendirilebildiği ve karşılık gelen *N*-metil (**21**) veya *N*-alkil (**22**) bileşiklerinin sentezlendiği pek çok araştırma yapılmıştır (Denklem 17) [46, 51, 52].



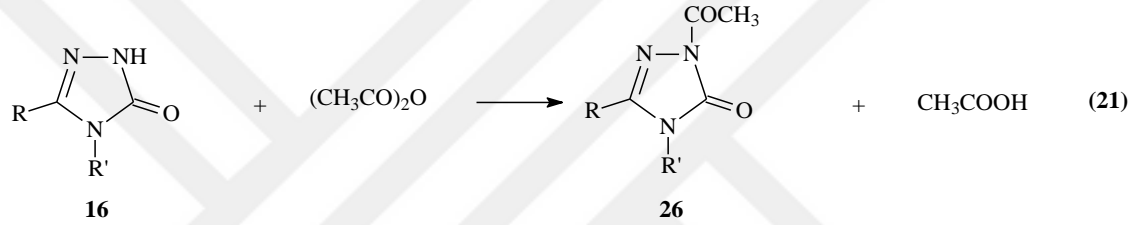


Yapılan bir başka çalışmada **3** tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları inceleyerek reaksiyon şartlarına göre **23** tipi monoasetil türevleri, **24** tipi diasetil türevleri ve son olarak **25** tipi triasetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 18-20) [44, 46].

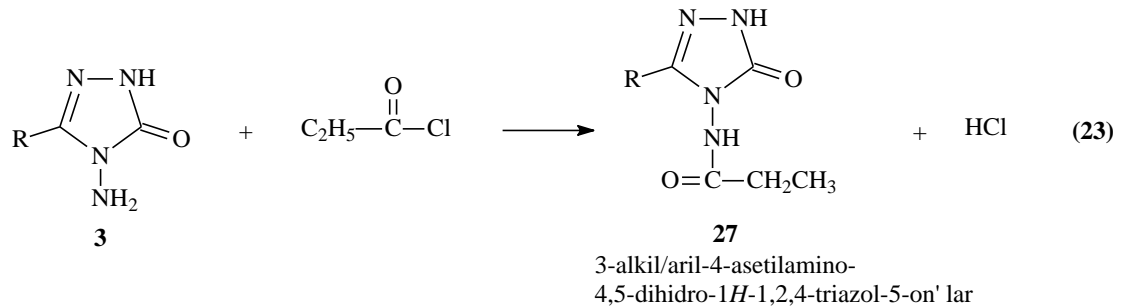
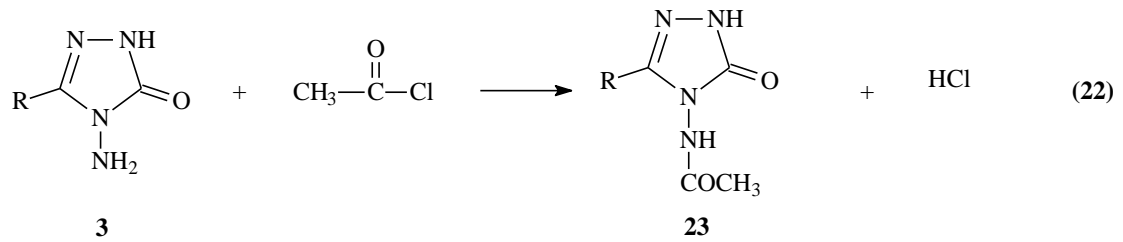


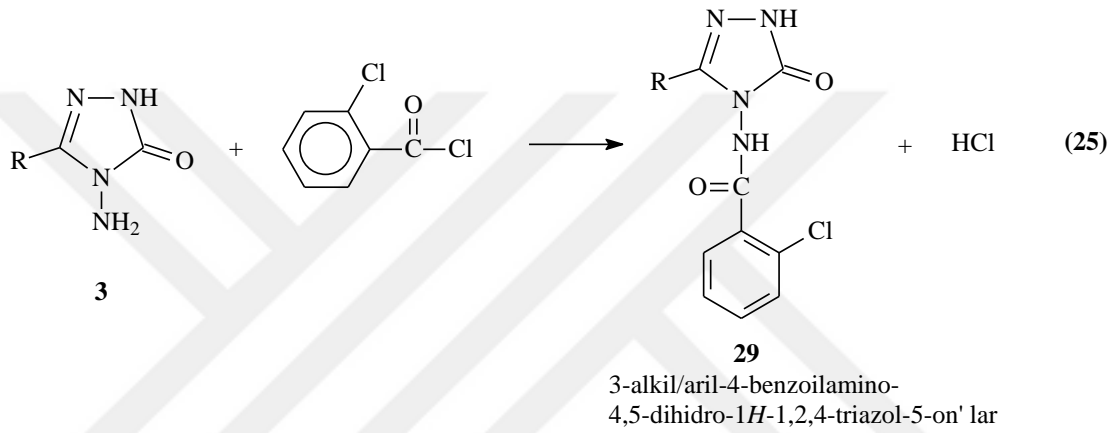
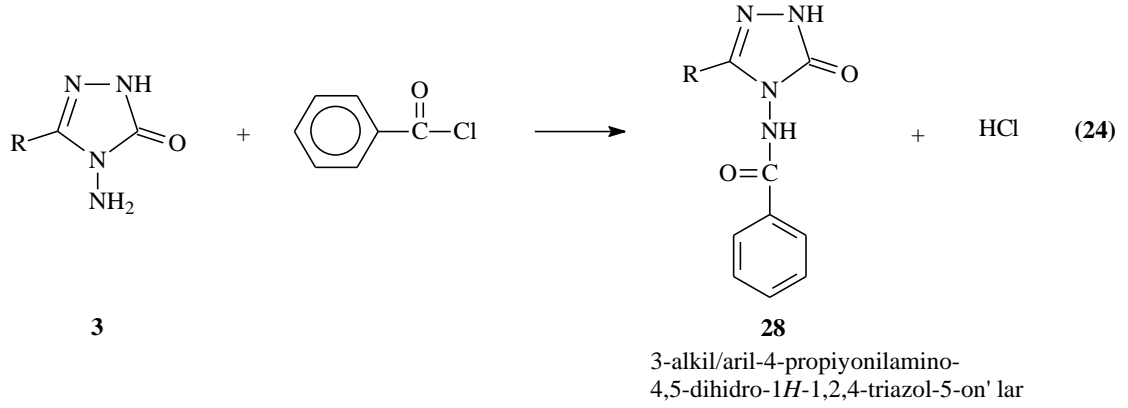


Son yıllarda yapılmış çalışmalarda 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren **16** tipi bazı bileşiklerin asetik anhidrid ile muameleleri incelenmiş ve **26** tipi asetillenmiş türevlerinin sentezlendiği rapor edilmiştir (Denklem 21) [53].

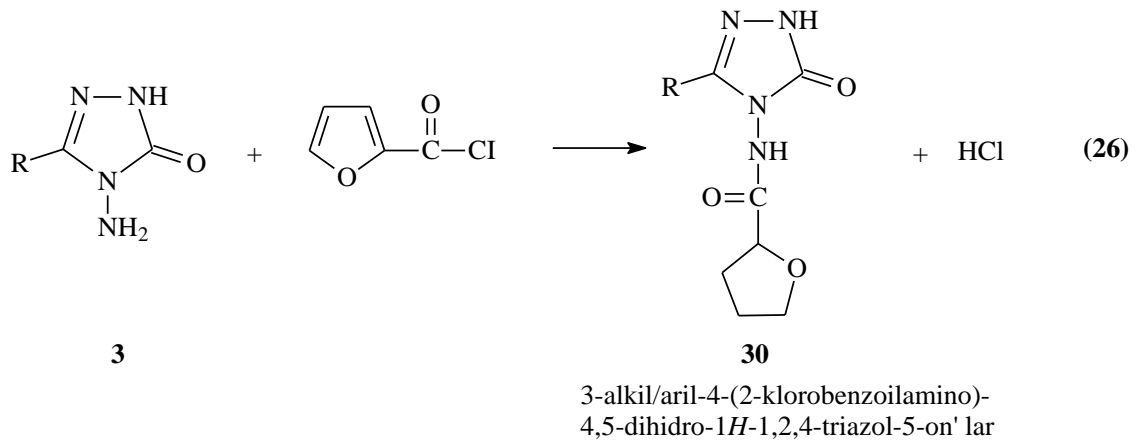


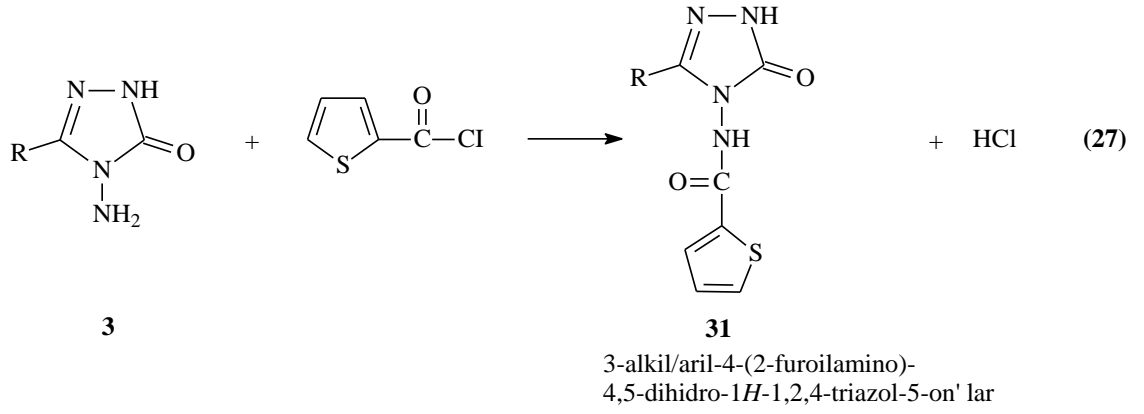
Yapılan başka bir çalışmada **3** tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile reaksiyonları incelenerek, asetil klorür ile **23**, propiyonil klorür ile **27**, benzoil klorür ile **28** ve son olarak 2-klorobenzoil klorür ile **29** tipi bileşiklerin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 22-25) [54].



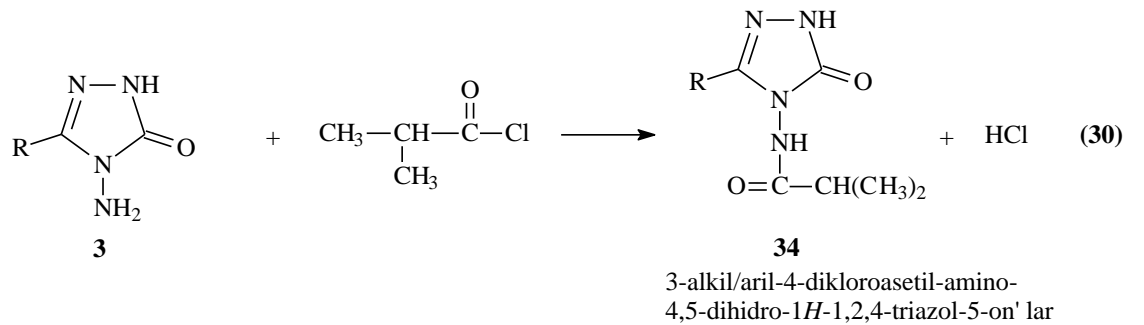
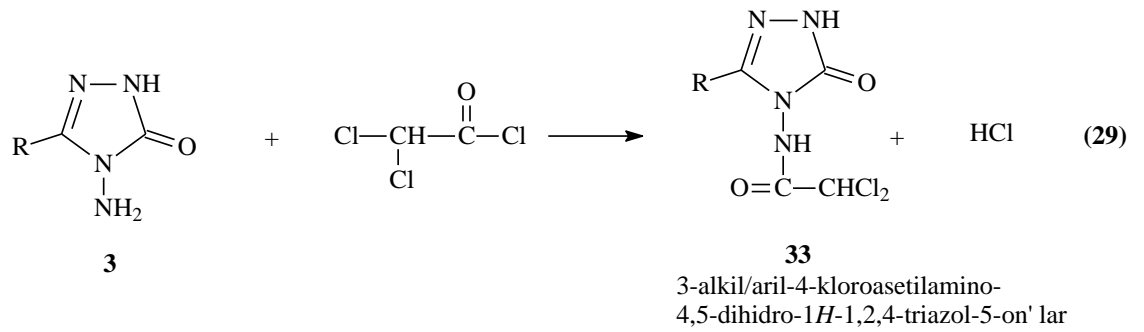
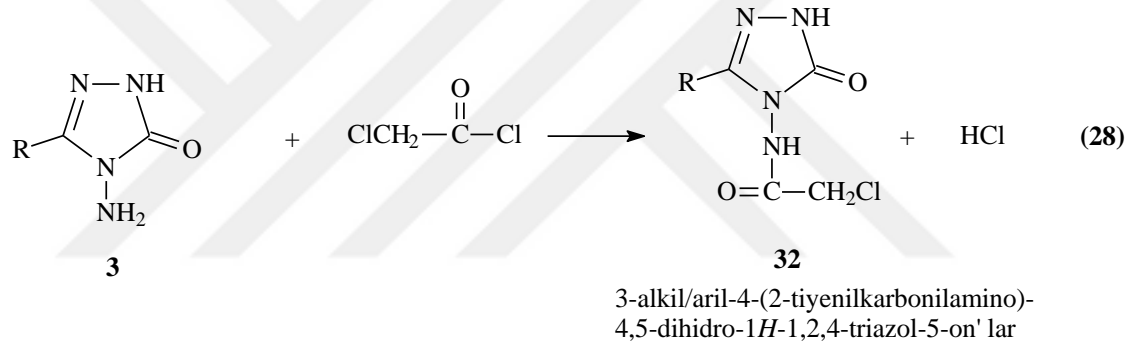


Son yıllarda başka bir çalışmada **3** tipi bileşiklerin bazı reaksiyonları incelenmiş; 2-furoil klorür ile **30** tipi ve tiyofen-2-karbonil klorür ile de **31** tipi bileşiklerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Denklem 26 ve 27) [55].

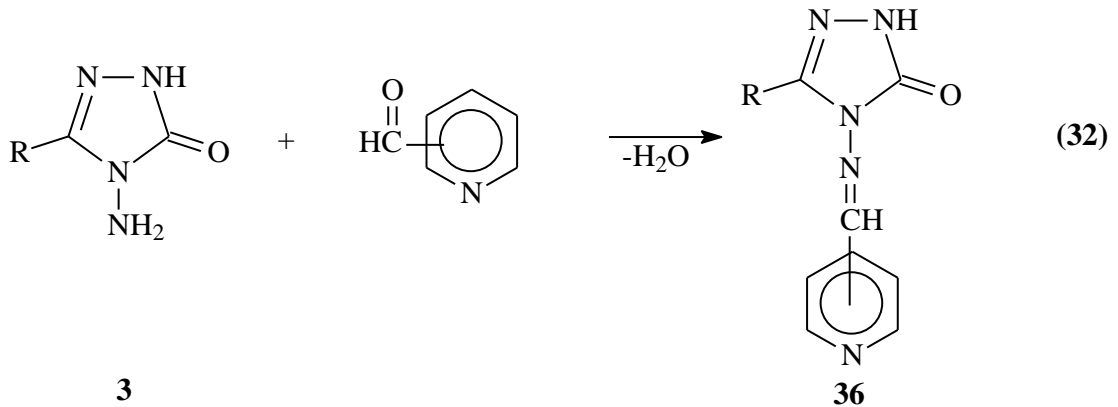
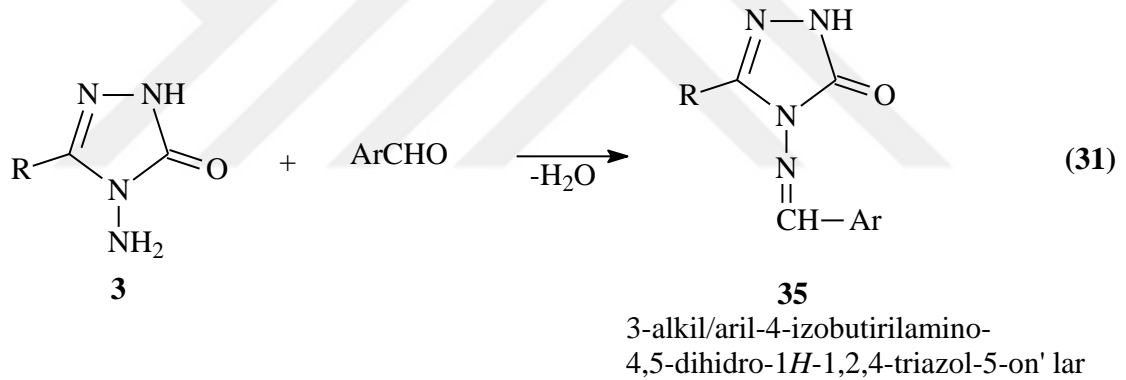




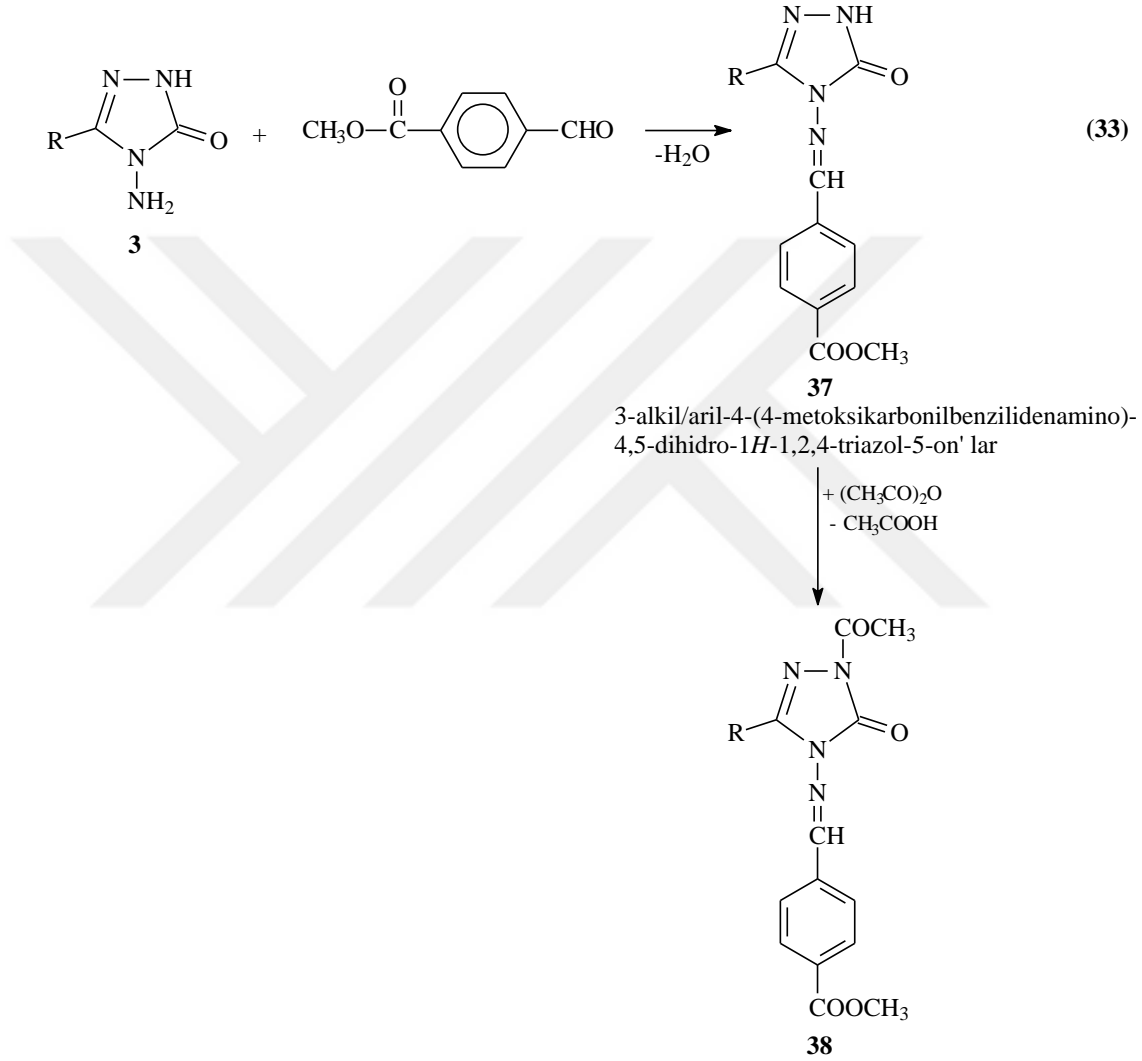
Benzer başka bir çalışmada ise **3** tipi bazı bileşiklerin bazı reaksiyonları incelenmiş; kloroasetil klorür ile **32** tipi, dikloroasetil klorür ile **33** tip ve izobutiril klorür ile **34** tipi bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 28-30) [55, 56].



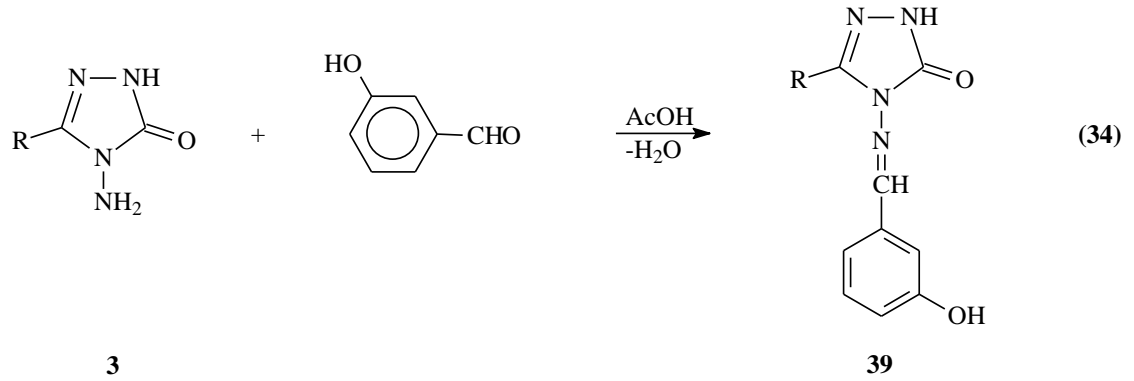
1864 yılında Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlenen Schiff bazları genel olarak aldehid ve ketonların pirimer aminler ile nükleofik katılma reaksiyonu sonucu elde edilen ve (-CH=N-) içeren bileşikler olarak tanımlanmaktadır [57, 58]. Schiff bazlarının sentezlendiği günden bu yana kimyanın farklı alanlarında, tıpta, sanayide ve teknolojide geniş bir kullanım alanı bulunduğu bilinmektedir [59]. Heterohalkalı amino bileşiklerinin aromatik ve/veya heteroaromatik aldehitlerle reaksiyonundan ele geçen birçok imin tipi Schiff bazlarının da biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir [60-62]. **3** Tipi bileşikler de NH₂ grubu içeren heterohalkalı bileşiklerdir ve bu bileşiklerden başlanarak Schiff bazları (**35**) elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 31) [63]. Bu tarz çalışmalara örnek olarak **3** tipi bileşikler ile piridin-2-karboksi, piridin-3-karboksi, piridin-4-karboksi aldehidlerin reaksiyonları sonucunda heterosiklik Schiff bazları olan **36** tipi bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda bu bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur (Denklem 32) [11].



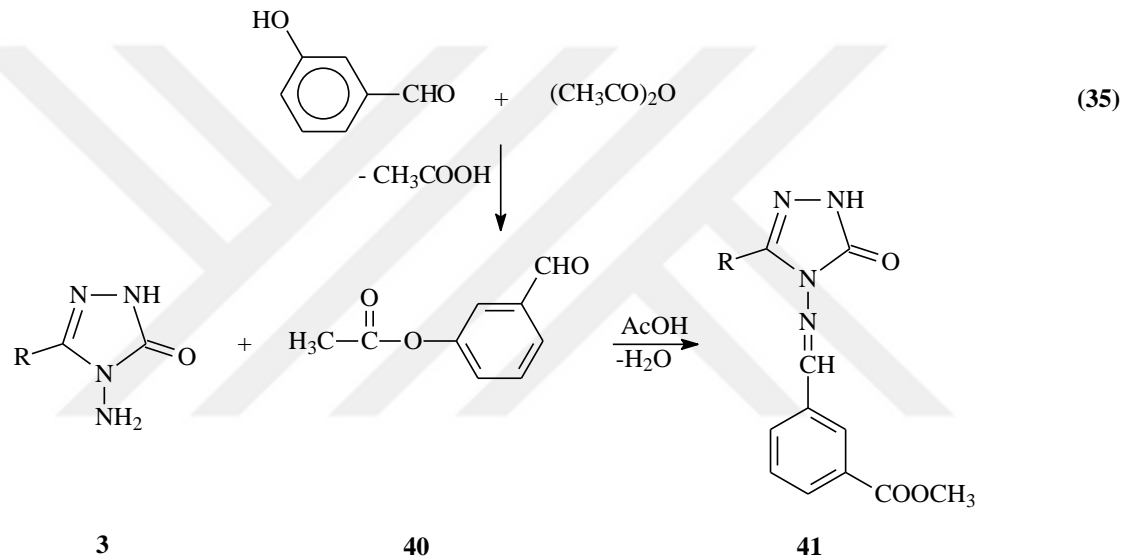
3 Tipi bileşikler ile ilgili bazı teorik çalışmalar da yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir tanesinde **3** bileşikleri ile 4-formilbenzoatın muamelesi neticesinde **37** tipi bileşiklerin sentezi yapılmış olup, **37** tipi bileşiklerin asetik anhidrit ile reaksiyondan da **38** tipi *N*-asetil türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin ¹H-¹³C-NMR spektrum incelemeleri deneysel ve aynı zamanda teorik olarak da yapılmıştır (Denklem 33) [64-65].



Ayrıca **3** tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan **39** tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 34). Bu çalışmanın başka bir bölümünde 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 3-asetoksibenzaldehid (**40**) sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşik ile **3** tipi bileşiklerin reaksiyonundan **41** tipi bileşiklerin elde edilmesi gerçekleştirilmiştir (Denklem 35) [66].



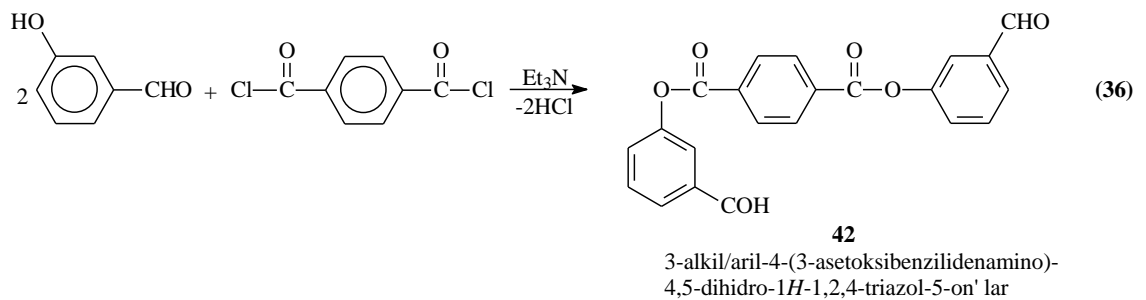
39
3-alkil/aryl-4-(3-hidroksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on' lar



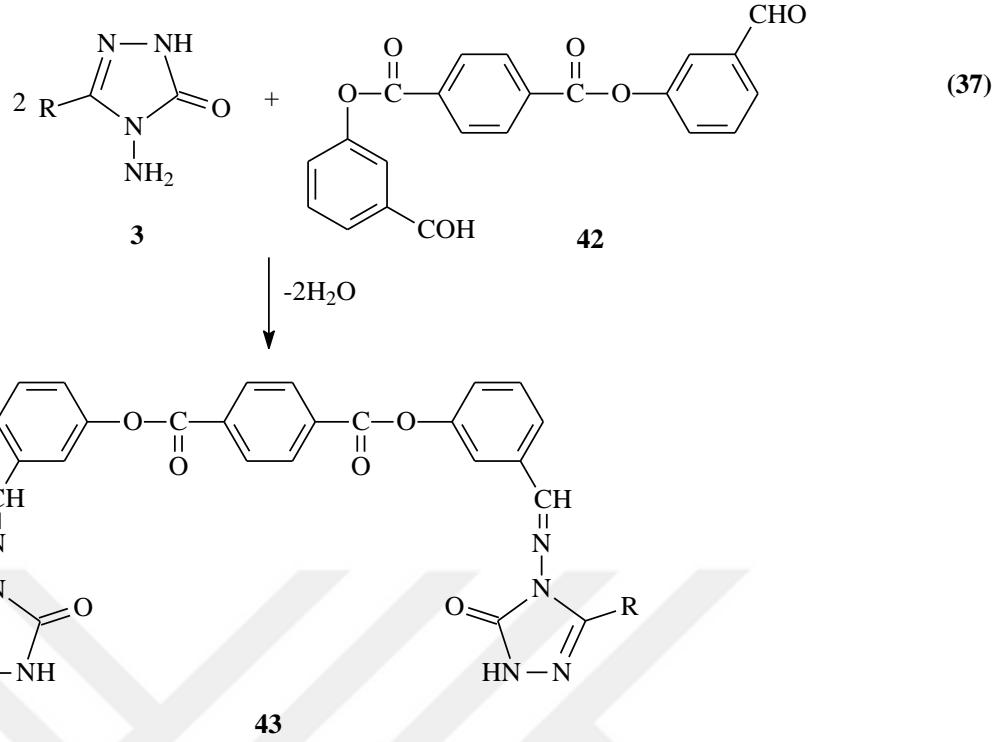
40
3-alkil/aryl-4-(3hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on' lar

41
3-asetoksibenzaldehid

Ayrıca başka bir çalışmada 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ile reaksiyonundan di-(3-formilfenil) tereftalat (**42**) eldesi gerçekleştirilmiştir (Denklem 36). Elde edilen **42** bileşiği ile **3** tipi bileşiklerin reaksiyonu sonucunda da **43** tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 37) [67].

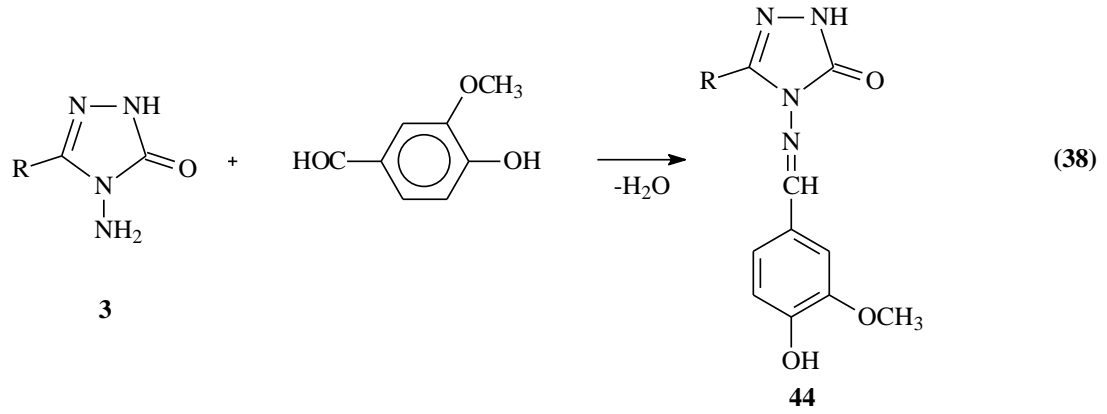


42
3-alkil/aryl-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on' lar

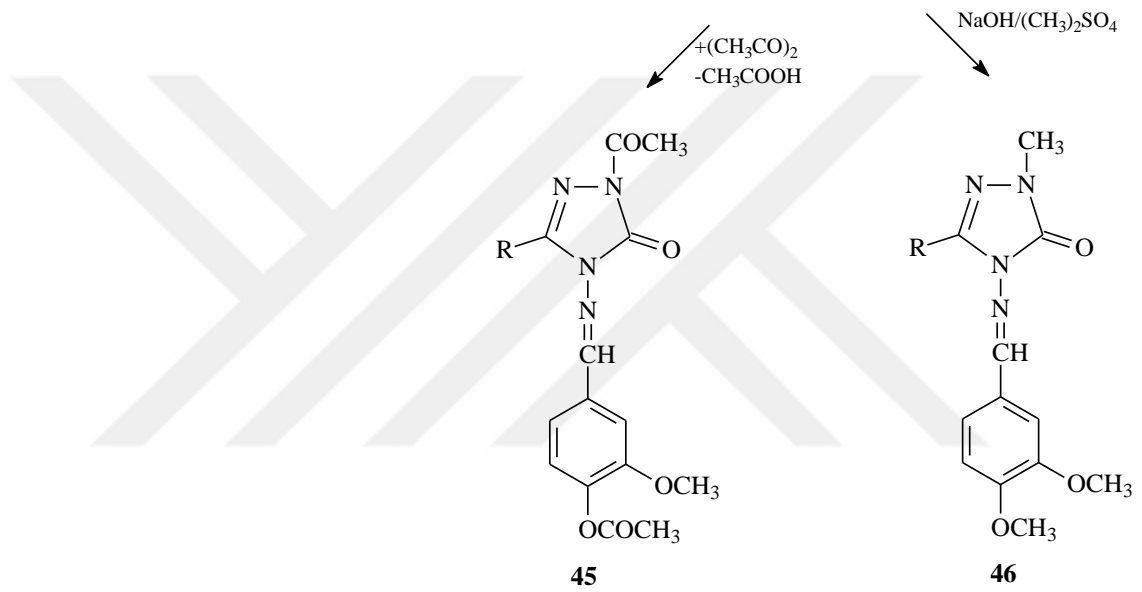


Di-[3-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalatlar

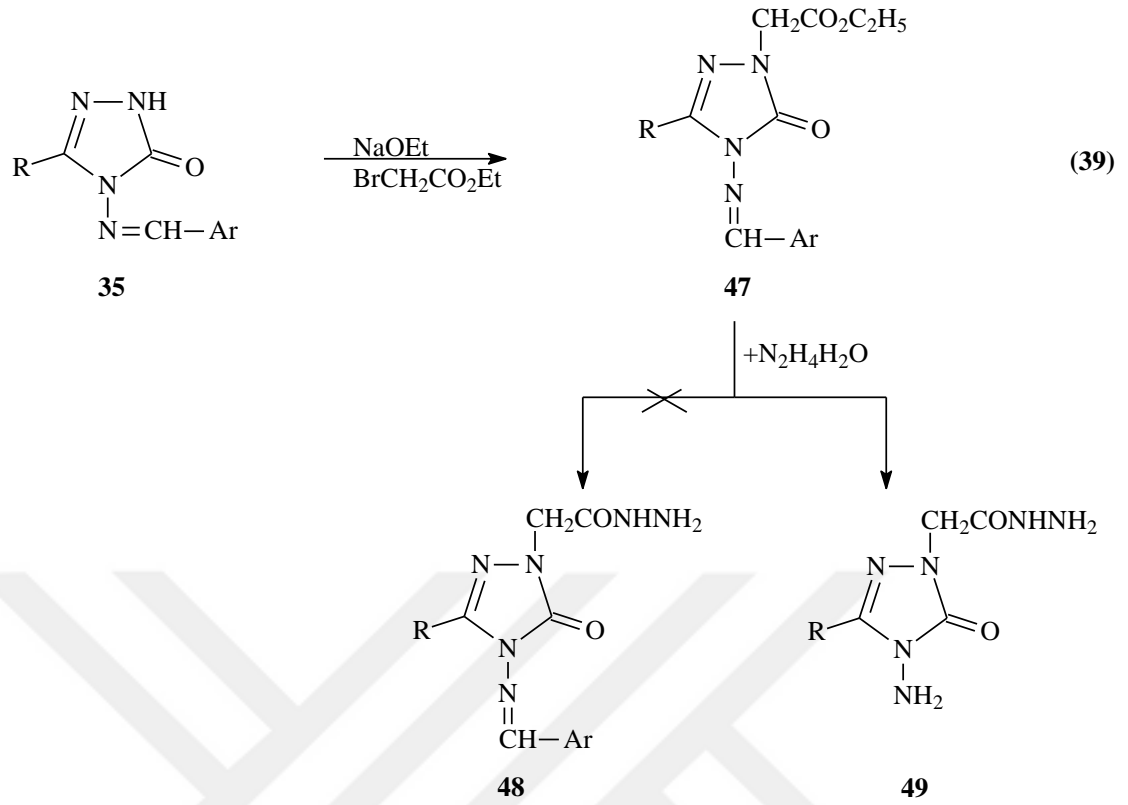
Yakın bir zamanda **3** tipi bileşiklerinin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (vanillin) ile reaksiyonları araştırılmış ve **44** tipi bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen **44** tipi bileşiklerin yapılan asetillendirme reaksiyonu sonucunda **45** tipi, metillendirme reaksiyonu sonucunda **46** tipi bileşiklerin eldesi gerçekleştirilmiştir (Denklem 38). Bu çalışmada aynı zamanda, bileşiklerin (**45**) farklı susuz çözücüler içerisinde potansiyometrik olarak titrasyonları TBAH kullanılarak yapılmış, asitlik sabitleri ise yarı nötralizasyon yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bunlara ilave olarak sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin üç farklı yöntem kullanılarak *in vitro* antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır [68, 69].



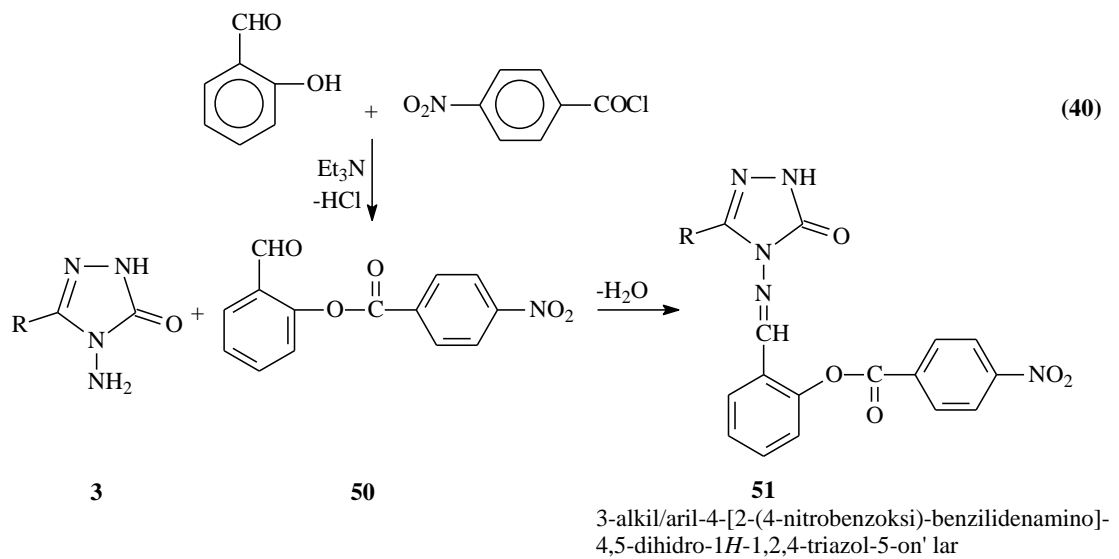
3-alkil/aryl-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on' lar

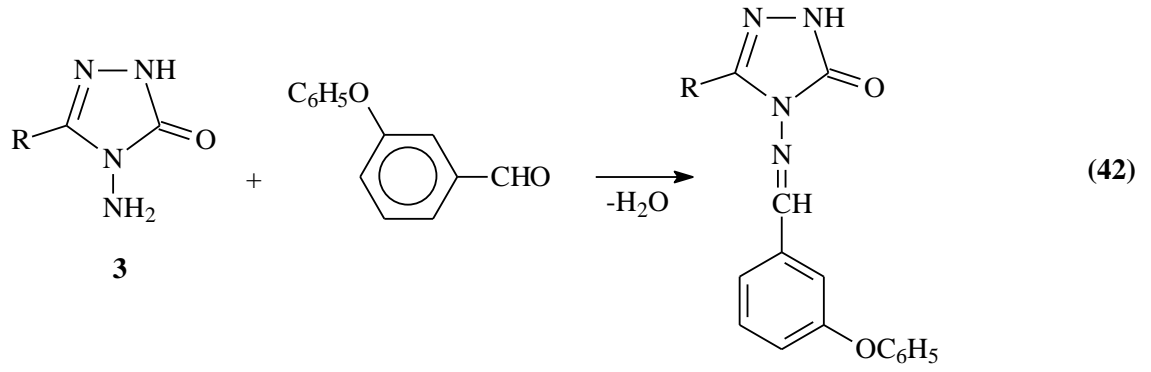


Yeni hidrazidlerin sentezlenmesi için planlanan iki ayrı çalışmada [70, 71] **35** tipi bileşiklerin NaOEt varlığında etil bromoasetat ile reaksiyonundan elde edilen bileşiklerin (**47**) hidrazin hidrat ile muamelesi sonucunda elde edilmesi düşünülen **48** tipi bileşiklerin oluşmadığı, **49** tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 39).



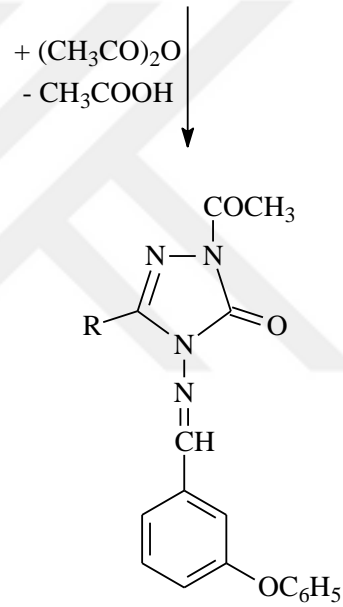
Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise **50** tipi benzaldehid türevinin elde edilmesi amacıyla *p*-nitrobenzoil klorür trietilaminli ortamda buz banyosu içinde salisilaldehid ile muamele edilmiştir. Elde edilmiş olan yeni benzaldehid bileşiğinin **3** tipi bileşikler ile muamelesi sonucunda **51** tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklemler 40) [72].





54

3-alkil/aryl-4-(3-fenoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on' lar

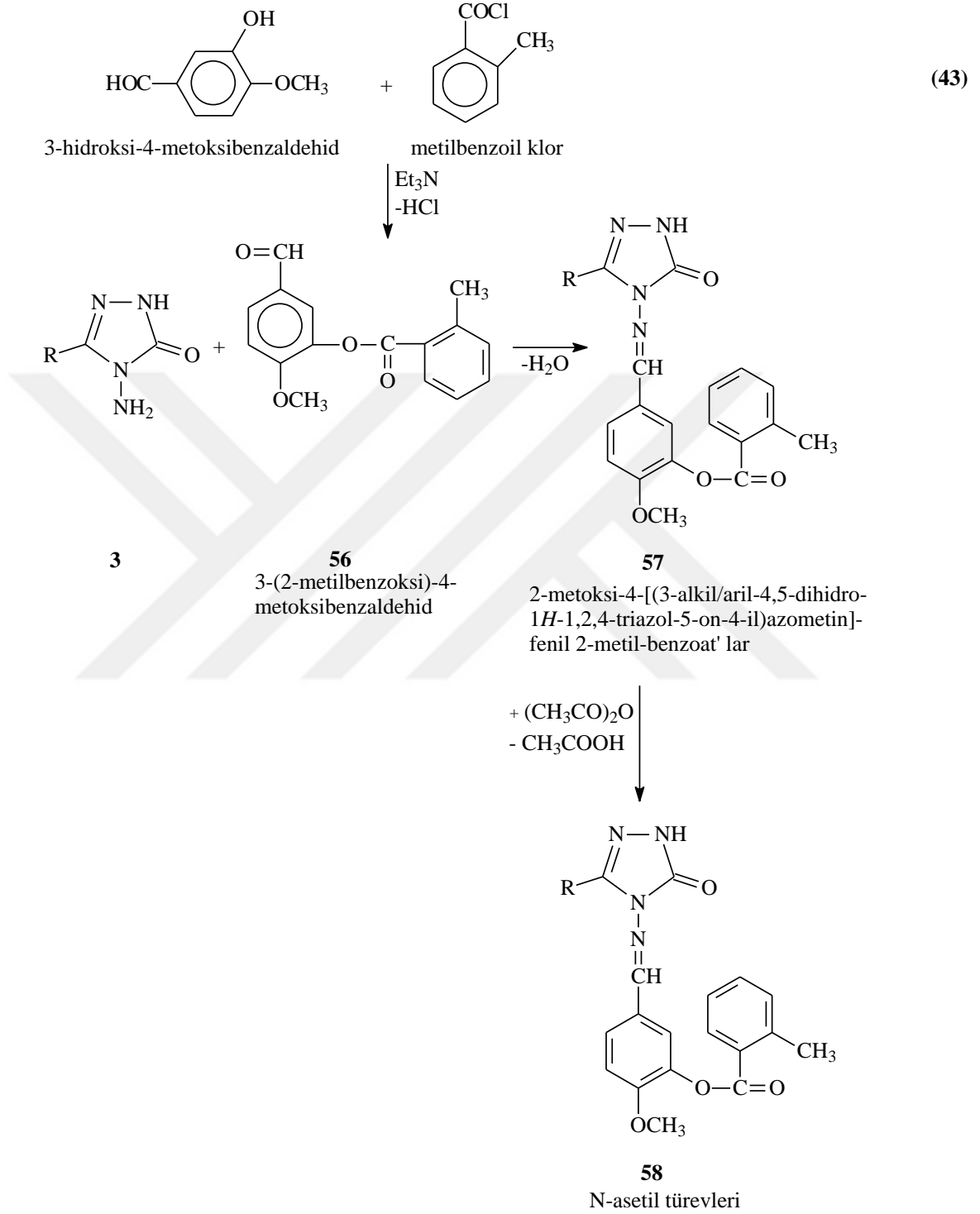


55

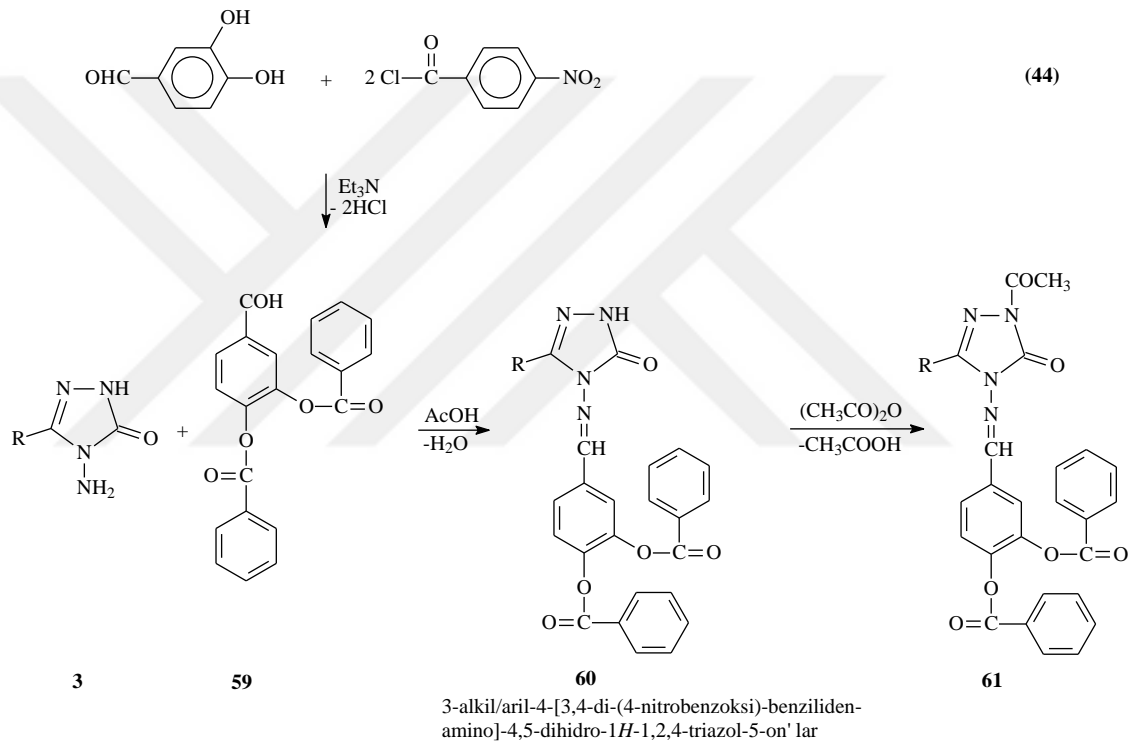
1-asetil-3-alkil/aryl-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on' lar

Başka bir çalışmada trietilaminli ortamda soğukta 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid ile *o*-metilbenzoil klorürün muamelesi sonucunda elde edilen, bir benzaldehid türevi olan, **56** tipi bileşik ile **3** tipi bileşiklerin reaksiyonundan **57** tipi bileşikler elde edilmiştir. Ayrıca çalışmada **57** tipi bileşiğin bir reaksiyonu incelenmiş ve **58** tipi *N*-asetil bileşikleri

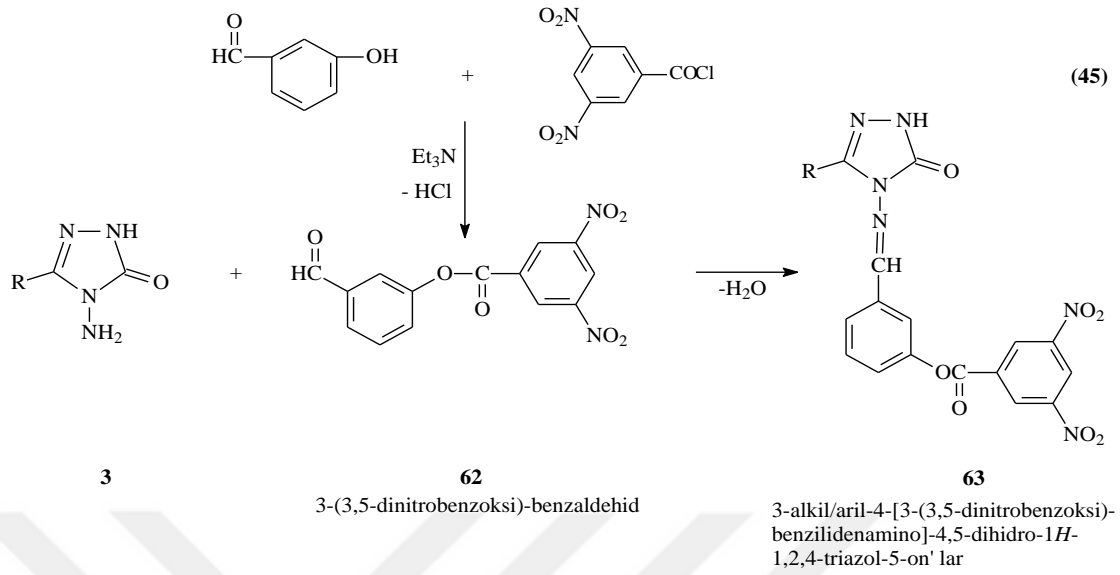
sentezlenmiştir (Denklem 43). Çalışmanın devamında **57** ve **58** tipi bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal aktivite değerlendirmeleri de yapılmıştır [77, 78].



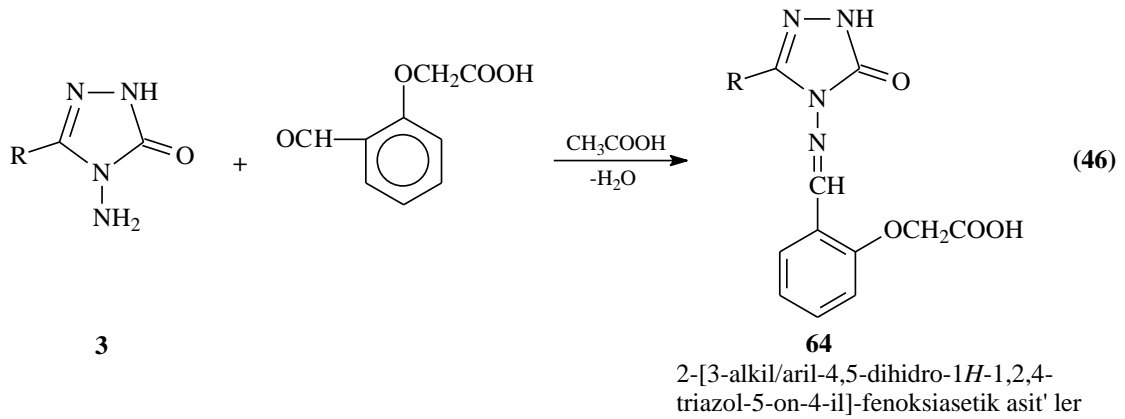
Çok yakın bir tarihte gerçekleştirilen başka bir çalışmada; bir benzaldehid bileşiği olan **59** tipi 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd bileşiği, trietilaminli ortamda 4-nitrobenzoil klorür ile 3,4-dihidroksibenzenaldehydün reaksiyonundan elde edilmiş ve sonrasında **3** tipi bileşiklerle muamelesi sonucunda **60** tipi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin asetillendirme reaksiyonları sonucunda **61** tipi *N*-asetil türevleri olan bileşikler de elde edilmiştir (Denklem 44). Son olarak sentezi yapılan tüm bileşiklerin antioksidan incelemeleri yapılmıştır. Ayrıca **60** tipi bileşiklerin asitlik çalışmaları da gerçekleştirilmiştir [79, 80].



Yakın bir tarihte yapılan bir diğer çalışmada ise soğukta trietilamin varlığında 3-hidroksibenzenaldehydün 3,5-dinitrobenzoil klorürle muamelesi sonucunda **62** bileşiğinin eldesi sağlanmıştır. Elde edilen **62** tipi bileşik ile **3** tipi bileşiklerin ayrı ayrı reaksiyonundan **63** tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 45). Elde edilen yeni bileşiklerin *in vitro* antioksidan özellikleri üç ayrı yöntem ile incelenmiştir. Çalışma kapsamında son olarak yeni bileşiklerin potansiyometrik titrasyonları dört farklı susuz çözücü içinde tetrabutilamonyum hidroksit ile yapılmış ve yarı-nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiştir [81].

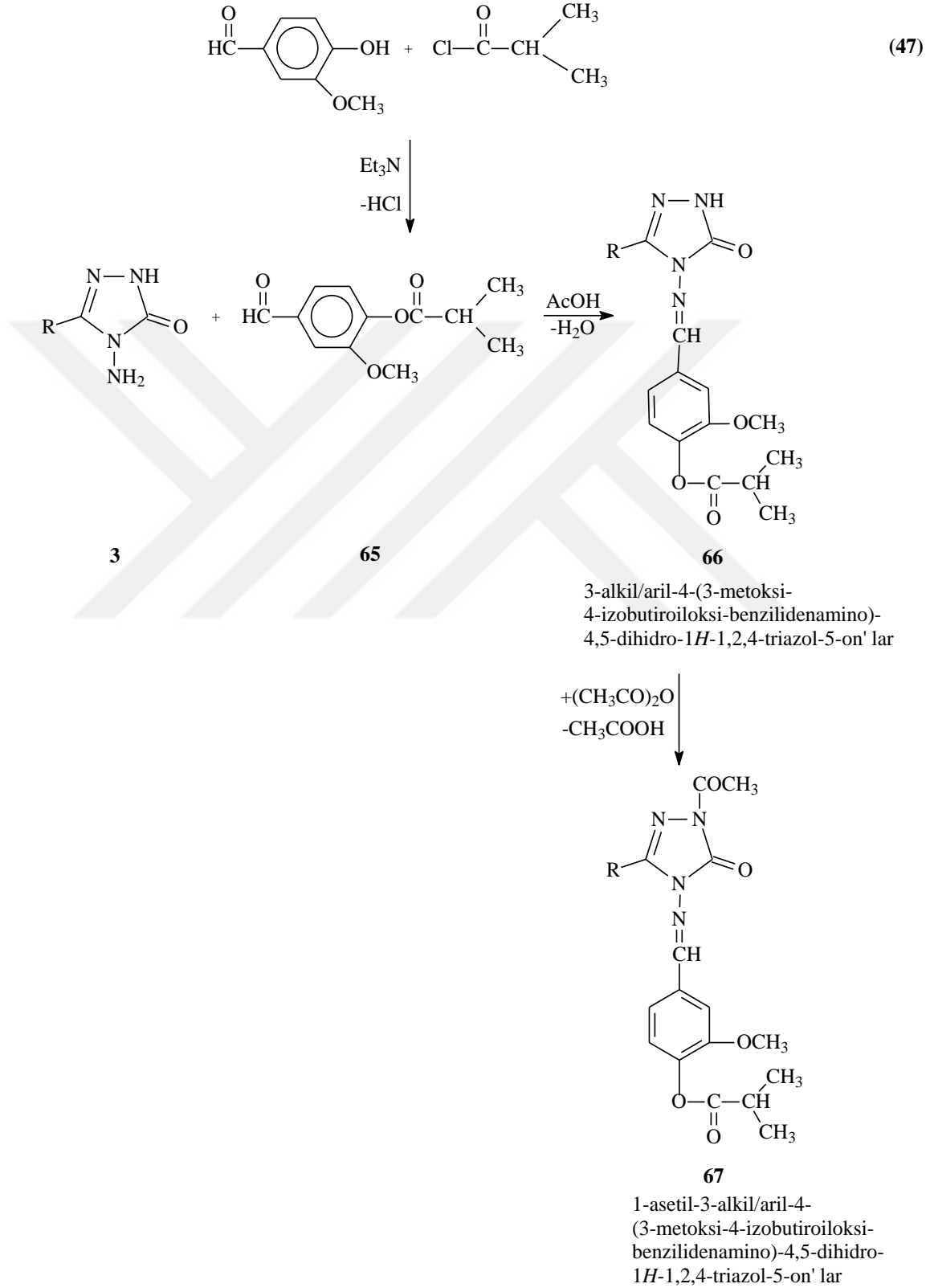


Son senelerde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada **3** tipi bileşikler 2-formilfenoksiasetik asid ile muamele edilmiş ve **64** tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 46). Elde edilen bileşiklerin yapısı elementel analiz, infrared, ^1H -, ^{13}C -NMR spektroskopik yöntemleri sayesinde aydınlatılmıştır. Ayrıca yeni elde edilen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri ve alkali comet yöntemi ile lenfosit DNA hasarları değerlendirilmiştir [82].

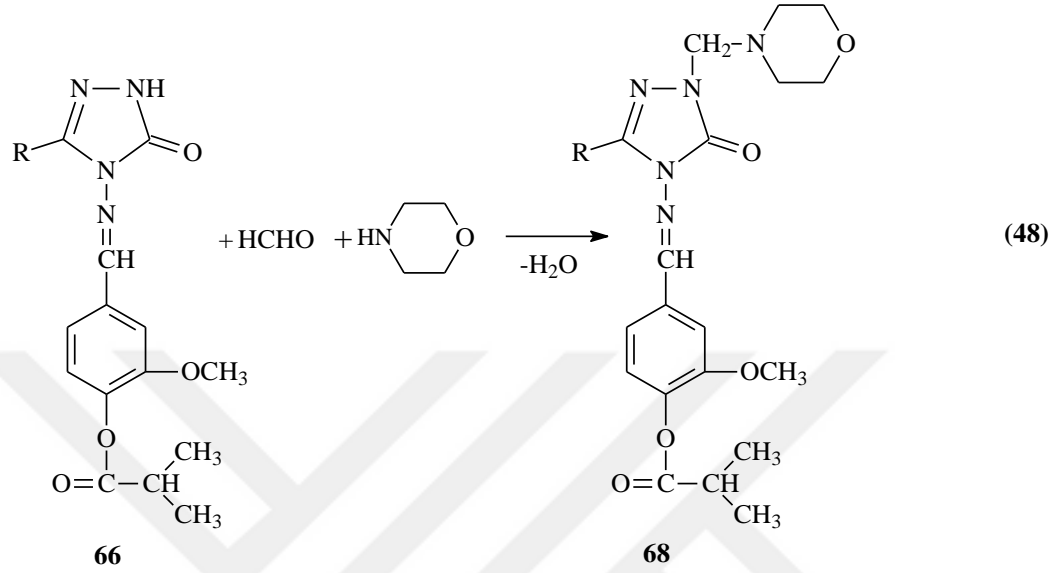


Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmanın sentez kısmında ilk olarak 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehydin trietilaminli ortamda buz banyosu kullanılarak izobutiroil klorür ile reaksiyonundan **65** tipi 3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzaldehyd elde edilmiştir. Elde edilen **65** tipi bileşik ile **3** tipi bileşiğin reaksiyonundan **66** tipi bileşiklerin sentezi

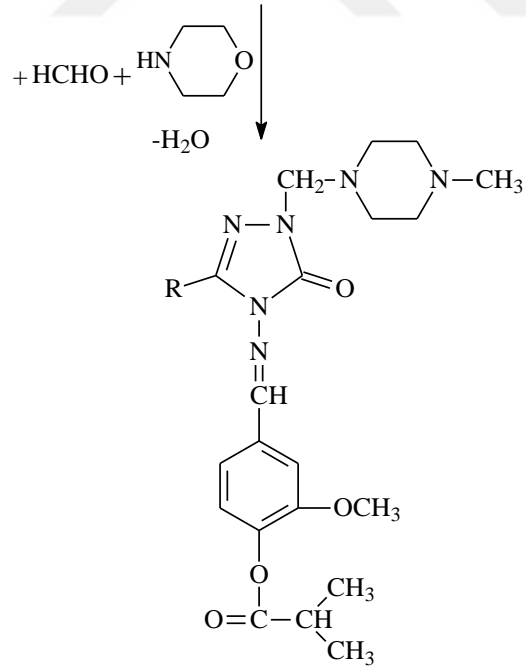
yapılmıştır. **66** Tipi bileşiklerin asetik anhidrit ile muamele edilmesinden de **67** tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 47) [83].



Aynı çalışmanın devamında **66** tipi bileşikler formaldehit ve morfolin / 1-metilpiperazin ile ayrı ayrı muamele edilerek Mannich bazları olan sırasıyla **68** tipi ve **69** tipi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 48) [83].



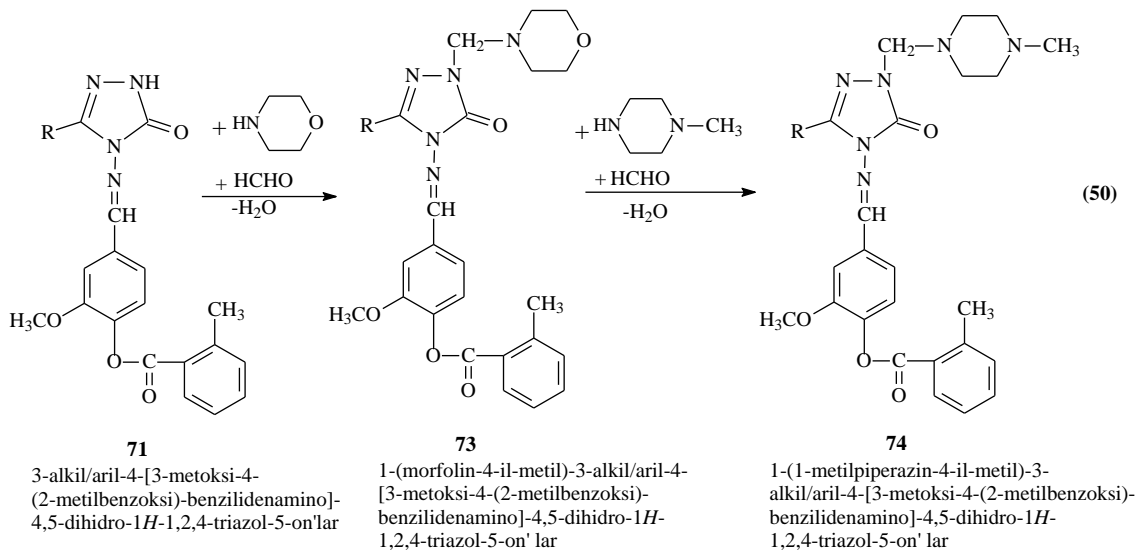
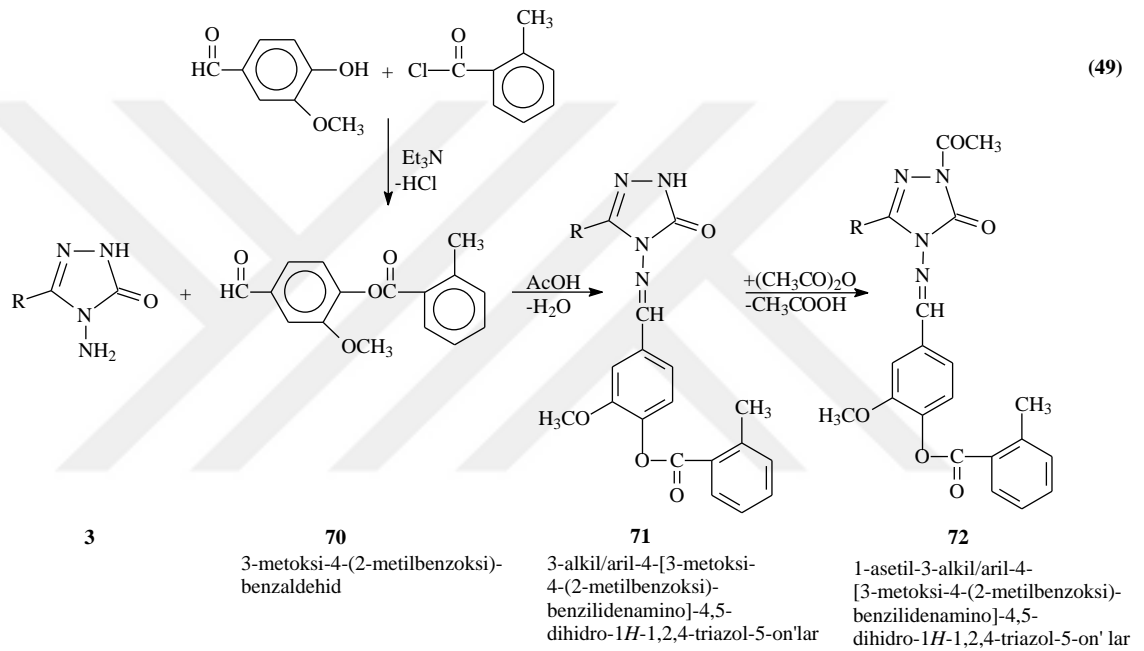
1-(morfolin-4-il-metil)-
3-alkil/aryl-4-(3-metoksi-4-
izobutiroiloksi-benzilidenamino)-
4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on' lar



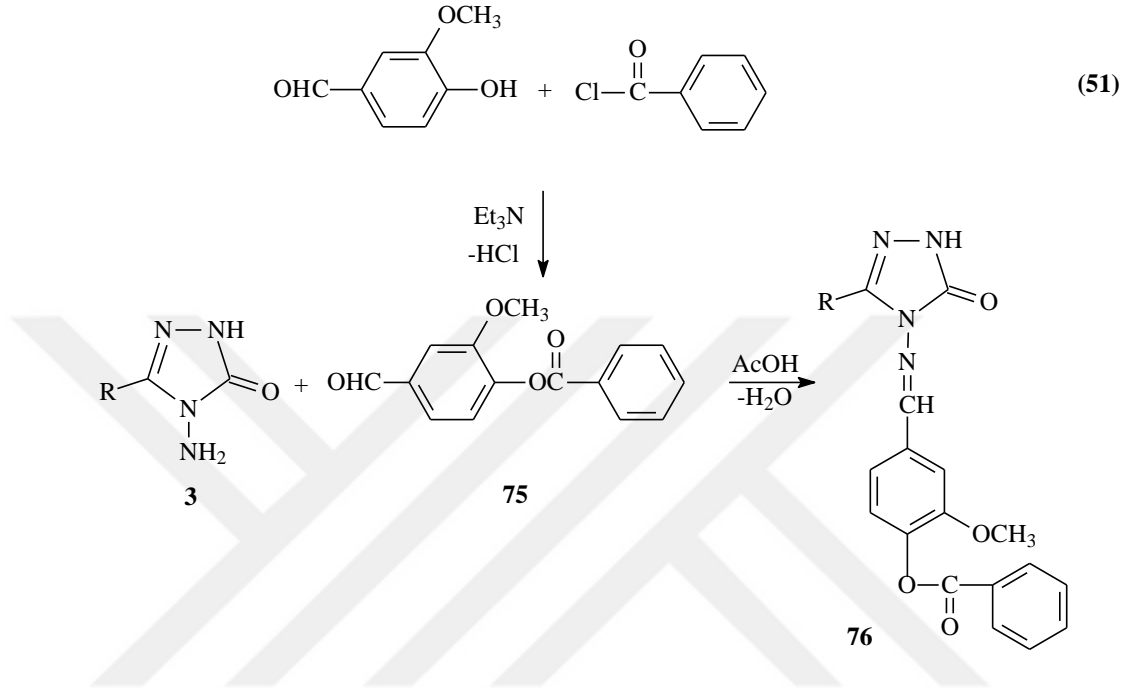
69

1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-
3-alkil/aryl-4-(3-metoksi-4-
izobutiroiloksibenzilidenamino)-
4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on' lar

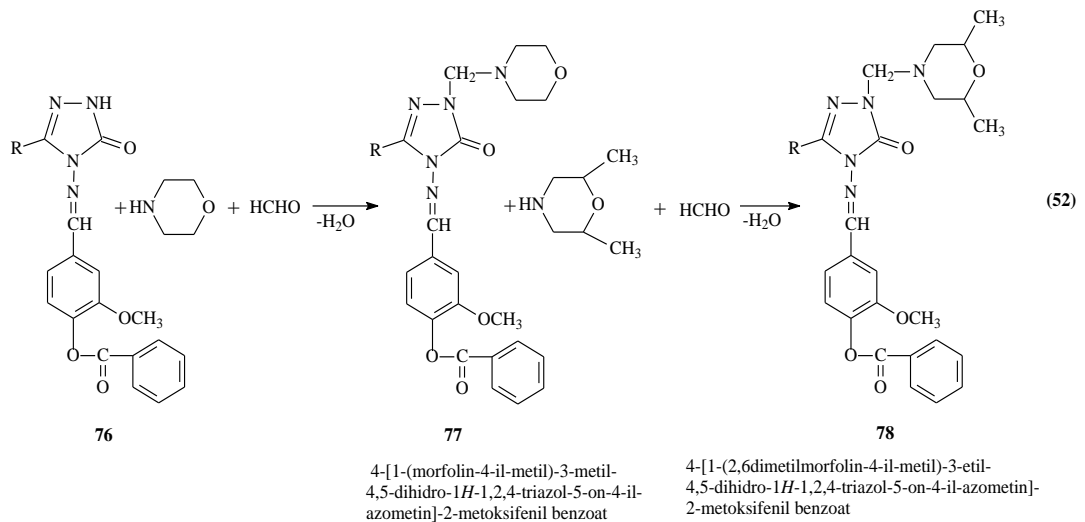
Aynı çalışmada başka bir benzaldehid türevi olan 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzaldehydin (**70**), **3** tipi bileşikler ile reaksiyonları incelenerek **71** tipi bileşikler elde edilmiş, devamında **71** tipi bileşikler ile asetik anhidridin reaksiyonları da incelenmiştir (Denklem 49). Mannich reaksiyonuna göre **71** tipi bileşiklerin formaldehit ve morfolin / 1-metilpiperazin ile ayrı ayrı muamelesiyle **73** tipi ve **74** tipi bileşikler de sentezlenmiştir (Denklem 50). Bu çalışmada elde edilen yeni heterosiklik bileşikler olan **65-68** ve **71-74** bileşiklerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivite değerlendirmeleri yapılmıştır. Ayrıca **66** ve **71** tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir [83].



Yakın bir tarihte yapılan bir çalışmada, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid ile benzoil klorür trietilaminli ortamda reaksiyona girerek **75** tipi 4-benzoksi-3-metoksibenzaldehidi oluşturmuştur. **75** Tipi bileşik ile **3** tipi bileşiğin reaksiyonları incelenerek **76** tipi bileşiklerin eldesi gerçekleştirilmiştir (Denklem 51) [84].



Mannich reaksiyonuna göre **76** tipi bileşiklerin, formaldehit ve morfolin / 2,6-dimetilmorfolin ile reaksiyonundan Mannich bazları olan sırasıyla **77** ve **78** tipi bileşikler ele geçmiştir (Denklem 52). Eldesi gerçekleştirilen **77** ve **78** tipi bileşikler ile *in vitro* antioksidan ve aynı zamanda antimikrobiyal aktivite değerlendirmeleri yapılmıştır [85].



türleri (RNT) olarak adlandırılırlar. Serbest radikallerin oluşumları eksojen ve endojen kaynaklı olabilir. İlaçlar, stres, radyasyon, ultraviyole ışınları, alkol ve sigara gibi etkenler eksojen kaynaklara örnek verilebilirken; mitokondri, endojen kaynaklı serbest radikallerin en çok oluştuğu yerdir [87].

Serbest radikallerin oluşumları için üç temel mekanizma sayılabilir [88-91]:

1. Bir kovalent bağı homolitik olarak ayrılması: Yüksek sıcaklık (500-600°C) ve yüksek enerjiye sahip elektromanyetik dalgalar etkisiyle kimyasal bağlar kırılır. Bir bağı homolitik ayrılması ile bağı yapısını oluşturan elektronlar, bağı oluşturan atomlarda eşit şekilde paylaşılır.



2. Bir molekülün elektron kaybetmesi: Radikalik özelliğe sahip olmayan bir molekülün elektron kaybederken dış tabakasında eşlenmemiş elektron kalması ile radikalik hali oluşur. Örneğin, GSH olarak da gösterilebilen glutatyon, serbest radikalleri indirgerken, tiyil radikali meydana gelir. İki tiyil radikalinin (GS·) birbiriyle tepkime vermesi sonucunda da glutatyonun yükseltgenmiş olan hali (GSSG) oluşur.

3. Bir moleküle elektron transfer edilmesi: Radikalik özelliğe sahip olmayan bir molekülün bir elektron alması ile dış tabakasında eşlenmemiş elektron oluşuyorsa, böyle bir indirgenme reaksiyonu ile radikal oluşumuna vesile olur. Moleküler oksijenin tek elektron alarak indirgenirken bu esnada radikal hali olan süperoksit molekülünün oluşumu örnek olarak verilebilir.



1.4.2. Oksidatif Stres

Genel hücre metabolizması sırasında meydana gelen ROT'ların artışı ve bu artışın akabinde meydana gelen toksik etkiler, antioksidan özelliğe sahip maddeler yetersiz ise oksidanlar lehine olacak şekilde oksidatif dengenin bozulmasına neden olur ve bu durum

oksidatif stres şeklinde tanımlanır. Bir hidrojen atomu koparabilmek için ROT'lar, hücre içindeki lipit ve protein yapılarında bulunan çift bağ bulunduran gruplara ve dahası DNA'nın yapısındaki bazların çift bağ içeren kısımlarına saldırıda bulunarak zincirleme yükseltgenme reaksiyonlarının başlamasına vesile olurlar. Bir başka deyişle hücre içindeki lipit, protein ve DNA gibi büyük yapıdaki moleküller hasar alırlar. Sonuç olarak, hücre dejenerasyonu ve hücre ölümü bile gerçekleşebilir. Bu etkiler neticesinde büyük yapıdaki moleküllerin oksidatif olarak hasara uğraması ile meydana gelen; 8-hidroksiguanin, malondialdehit ve protein karbonil gibi metabolitlerin vücut sıvılarında ve dokularda biyokimyasal yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı tespit edilebilir [92].

Oksidatif streste, kontrol edilmediği takdirde; diyabet, kanser, kalp damar rahatsızlıkları, merkezi sinir sistemiyle alakalı hastalık türleri, birden bire görülen böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları (alkole bağlı olarak ortaya çıkan) ve akciğer hastalıklarına benzer çok sayıda hastalık ortaya çıkabilir [93].

1.4.3. Antioksidanlar

İlk zamanlarda, antioksidan kelime anlamı olarak oksijenin tüketilmesini engelleyen maddeleri belirtmek amacıyla kullanılmıştır. 19. yy sonuna doğru ve 20. yy başında antioksidan maddelerin kullanım alanlarına yönelik; kauçuk vulkanizasyonu, metallerdeki korozyonu engelleme ve motor tıkanmalarında (özellikle içten yanmalı) yakıtlardaki polimerizasyon gibi, ayrıntılı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bunlara ilave olarak, biyolojik açıdan antioksidan maddelerin çok önemli bir role sahip olduğunu gösterir nitelikte yapılan erken çalışmalar, doymamış yağların okside olmasının engellenmesi ile ilgili kullanım alanlarına yönelmiştir [94-96].

Genellikle düşük konsantrasyonda, oksidasyonun başlangıcında bir serbest radikal ile tepkime vererek yükseltgenebilir bir substratın oksijen molekülü ile tepkime hızını düşüren maddeler antioksidan özelliğe sahip maddelerdir [97]. Bu özellikleri sayesinde antioksidan maddeler, oksidatif dengeyi korumada büyük bir önem taşımaktadırlar. Bu

sebeple de son zamanlarda antioksidanlar ile alakalı çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Antioksidanlar aşağıda gösterildiği şekilde sınıflandırılmaktadırlar [98].

Eksojen kaynaklı antioksidanlar

Vitamin olan antioksidanlar

α -Tokoferol (Vitamin E)

β -karoten (Vitamin A)

Askorbik asit (Vitamin C)

Folik asit (Vitamin B9)

İlaç olan antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)

NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar)

Rekombinant süperoksit dismutaz

Trolox-C (vitamin E analogu)

Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)

Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)

Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)

Nötrofil adezyon inhibitörleri

Sitokinler (TNF ve IL-1)

Barbitüratlar

Demir şelatörleri

Endojen kaynaklı antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon
Katalaz (CAT)	Melatonin
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin
	Albümin
	Koenzim Q 10
	Selenyum
	α -lipoik asit
	Transferrin
	Seruloplazmin

1.4.4. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Yöntemleri

Bir maddenin içeriğindeki antioksidan aktivitesinin nasıl belirleneceğini gösteren yöntemler şu şekilde özetlenebilir:

1. ORAC (Oksijen radikal absorban kapasitesi) metodu: Bu yöntem kullanılarak antioksidanların peroksil radikallerine karşı aktiviteleri tespit edilmektedir [99].
2. TRAP (Toplam radikal yakalayıcı parametre) metodu: Bu yöntem ilk defa Wayner ve çalışma arkadaşlarınca 1985 yılında denenmiş ve ilerleyen yıllarda Ghiselli ve çalışma arkadaşlarınca düzenlenmiştir [100].
3. Krosin beyazlatma metodu: Lussignoli ve çalışma arkadaşlarınca geliştirilmiş olan klorometrik bir yöntemdir [101].

4. TOSC (Toplam oksiradikal giderme kapasitesi) metodu: Bu metot ilk defa Winston ve çalışma arkadaşlarınca denenmiştir [102].
5. DCFH-DA (Diklorofloresin-diasetat) metodu: Toplam radikal yakalayıcı parametre metodunu baz alan bu yöntem ilk defa Valkonen ve Kuusi tarafından düzenlenmiştir [103].
6. ABTS veya TEAC (Troloks eşiti antioksidan kapasite) metodu: Bu metod ilk defa Miller ve çalışma arkadaşlarınca rapor edilmiş [104], sonraki yıllarda Re ve çalışma arkadaşlarınca düzenlenmiştir [105].
7. DPPH (2,2,-Difenil-1-pikrihidrazil) radikali giderici kapasite metodu: İlk defa 1995 yılında Brand-Williams ve çalışma arkadaşlarınca rapor edilmiş olan bu metod, 1998 yılında Sanchez ve çalışma arkadaşlarınca düzenlenmiştir [100].
8. CUPRAC (Cu (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite) metodu: İlk defa Apak ve çalışma arkadaşlarınca geliştirilen bir yöntemdir [106].
9. FRAP (Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü) metodu: Benzei ve Strain tarafından geliştirilen bir yöntemdir [101].
10. Folin-Ciocalteu ayırıcı (FCR) ile toplam fenolik metodu: Singleton ve çalışma arkadaşlarınca geliştirilen bu yöntemde amaç antioksidan maddelerin toplam fenol miktarını ölçmektir [107].

1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK_a Tayini

Susuz ortam reaksiyonları tanım olarak, saf su dışında kalan tüm çözücüler içinde vuku bulan reaksiyonlardır. Bununla birlikte, tam doğru olmasa da bazı çözücülerin su ile karıştırılması sonucunda oluşan çözücülerdeki reaksiyonlar da aynı şekilde susuz ortam reaksiyonları olarak adlandırılmaktadır.

Bir reaksiyon gerçekleşirken çözücünün fonksiyonu oldukça önemlidir. Çözücünün görevi sadece reaksiyona girecek olan maddeleri çözüp, bu maddelerin en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam oluşturmak değildir. Daha doğru bir şekilde çözücü; çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıta görevi görür. Her maddeyi çözen evrensel bir çözücü yıllarca aranmıştır. Bir çözücünün evrensel olması için değişik özelliklerine bakılır; hidrojen bağı akseptörlüğü veya donörlüğü, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğü veya akseptörlüğü, dipol momenti, dielektrik sabiti, kaynama ve donma noktası, atmosfere karşı inertliği vs. Bu yazılan kriterlere bakıldığında su evrensel çözücü olmaya en uygun olandır. Ancak, maalesef su evrensel değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Organik maddelerin çoğunu çözememesi suyun çözücü olarak en olumsuz tarafıdır. Bundan dolayı, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuştur ve bu çözücüler genellikle organik olanlardır [108, 109].

Suda çözülemeyen pek çok organik madde susuz çözücülerde çözülerek titrasyonlarının yapılma olanağı olmuştur. Bu sayede organik maddeler ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olunmuştur. Susuz ortamda yapılan reaksiyon ile sulu ortamda yapılan reaksiyonun; kantitatif denecek kadar sağa kayması, tekrarlanabilmesi, hızlı olması, stokiyometrik olması ve dönüm noktasının tespit edilebilmesi gibi benzer özellik gösterdiğinden dolayı elde edilen analitik bilgiler oldukça önemlidir.

Susuz ortamlarda yapılan kantitatif tayinlerde, sulu ortamlarda yapılanlarda olduğu gibi tayin edilecek olan maddelerin yükseltgenmesinden, indirgenmesinden, asitliğinden, bazlığından, çökmesinden vs. faydalanılabilir.

1910 Senesinde Folin ve Wenworth isimli bilim insanları tarafından ilk susuz ortam reaksiyonları yapılmıştır. Folin ve Wenworth, bazı yağ asitlerini kloroform ve karbontetraklorür çözücülerinde çözerek fenolftaleini indikatör olarak kullanmış ve titrasyonu sodyum etoksit ile yapmışlardır. Bu çalışmanın hem teorik hem de pratik yönü önemli olmasına rağmen o yıllarda çok ilgi görmemiş ve sonrasında bu konuyla ilgili birkaç çalışma yapılmıştır. Zayıf asitlik özelliğe sahip ve su içerisinde titrasyonu yapılamayan fenol etilen diamin içerisinde sodyum etoksit ile titresi 1948 senesinde Hall

ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmadan sonra Fritz ve grubunun bu konu ile ilgili yoğun çalışmalar yapmaları ile bilim dünyasında ilgi bu konuya yönelmiş ve kısa bir süre içerisinde oldukça fazla çalışmalar yapılmıştır.

Kimyasal bağlar ile ilgili çalışmaların artışı, enstrümental yöntemlerin gelişim göstermesi ve yaygınlaşması, roket ve atom pillerinin üretilmesinde oldukça saf metallere gereksinim duyulması nedenlerinden dolayı bu konuya 1950'li yıllarda çok daha fazla önem verilmiştir. Bu sayede koordinasyon kimyası ile susuz ortam reaksiyonları beraber gelişim göstermeye ve önemli hale gelmeye başlamıştır. Hatta uzay araştırmaları sebebiyle eski Sovyetler Birliği ve aynı zamanda ABD bu konuya çok fazla ilgi göstermişlerdir [108].

1.5.1. Potansiyometri

Genel olarak çok zayıf olan asit ve de bazları, bazı durumlarda da asit-baz karışımlarının titre edilmesi maksadıyla potansiyometrik titrasyonlar kullanılmaktadır [110]. Elektrokimyasal hücreler içinde fark edilebilir düzeyde bir akım geçmez iken gerçekleştirilen potansiyel ölçümleri dayalı metotlar potansiyometrik analiz yöntemleridir ve 20. yy başlarından itibaren bu metotlar, titrimetrik analizlerde dönüm noktası tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Titrimetrik analizlerin yüksek hassasiyetle yapılabilmesi aynı zamanda hem kolay hem de kullanışlı olması sebebiyle halen kullanılmaktadır [108]. Potansiyometrik metotlarla yapılan tayinler, potansiyometrik titrasyonlar ve direkt potansiyometrik titrasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

1.5.2. Susuz Ortam Yapılan Titrasyonların 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile Yapılan Örnekleri

Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar 1991 yılında başlamış olup, iki ayrı çalışmada izopropil alkol çözücü olarak kullanılmıştır [111, 112]. Daha sonraki yıllarda yapılan bir diğer çalışmada, iki adet 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevinin 5 ayrı susuz çözücü içerisinde TBAH kullanılarak potansiyometrik olarak titrasyonlarının incelendiği rapor edilmiştir [113].

2002 yılından sonra gerçekleştirilen birçok çalışmada ise yeni sentezi yapılan 1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin değişik susuz çözücüler kullanılarak hazırlanmış olan çözeltileri TBAH ile potansiyometrik olarak titre edilmiş, titrasyon grafikleri oluşturulmuştur. Daha sonra pK_a değerleri yarı nötralizasyon metodu ile tayin edilip, asitlikleri üzerine molekül yapısı ve çözücünün etkisi değerlendirilmiştir [5, 28, 29, 51, 53, 56, 66-69, 72-77, 79-81, 83].

1.5.3. Yarı Nötralizasyon Yöntemi ile pK_a Tayini

Titrasyon neticesinde titrant hacmine karşın gelen pH ve de mV değerleri dikkate alınarak titrasyon grafikleri çizilip, çizilen bu grafikler sayesinde dönüm noktası bulunmaktadır. Dönüm noktası, eklenen titrant hacmine karşın olan mV değerinde gerçekleşen en büyük sıçramanın gözlendiği noktadır. Elde edilen değerler kullanılarak yarı nötralizasyon noktası belirlenmektedir. Nötralizasyon noktasındaki pK_a değeri pH değerine eşit olduğu için zayıf asit ve bazlarda pH değeri pK_a değeri olarak alınmaktadır. Çünkü zayıf olan asit ve onun oluşturduğu tuz tampon bir çözelti oluşturmaktadır. Bu tampon çözelti içerisinde;

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

eşitliği kullanılarak yarı nötralizasyon noktasında, $[A^-]$ ile $[HA]$ eşit olduğu için pH değeri pK_a değerine eşittir [114, 115].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

Tez çalışması için Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı kullanılmıştır. Çalışma sırasında kullanılmış olan kimyasal maddeler Fluka, Merck ve Aldrich firmaları tarafından sağlanmış olup, gerekli olan çözücüler yurt içi veya yurt dışı firmalardan alınmıştır.

Tez çalışması sırasında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin erime noktası tayini, Stuart SMP30 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Yapı karakterizasyonun için alınan infrared spektrumları tez çalışmasının gerçekleştirildiği aynı laboratuvarında, Alpha-P Bruker FT-IR spektrometresi kullanılarak alınmıştır. ¹H-, ¹³C-NMR spektrumlarının, Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Bruker Ultrashield Plus Biospin marka 400 MHz'lik NMR cihazında alımları sağlanmıştır.

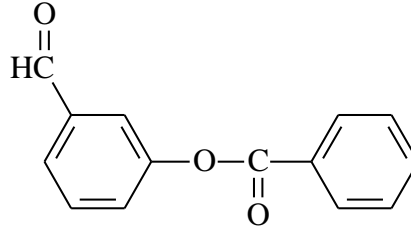
Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen dokuz adet yeni bileşiğin antioksidan özelliklerini değerlendirmek amacıyla yine aynı laboratuvarında çalışmalar yürütülmüştür. PG Instruments Ltd T80 UV/VIS spectrometresi ile çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezi gerçekleştirilen, *N*-H grubuna sahip olan bileşiklerin dört değişik susuz çözücü içerisinde potansiyometrik olarak titrasyonları, TBAH ile Jenco model pH metre kullanılarak çalışmanın yürütüldüğü araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada öncelikle Denklem 1 uyarınca Pinner metoduna [41] göre nitrillerden başlayarak **1** tipi 9 adet iminoester hidroklorür elde edilmiştir. Sonrasında literatürde kayıtlı olan yöntemlerin [42, 43, 46] uygulanması ile **1** tipi iminoester hidroklorürlerin soğuk mutlak etil alkollü ortamda etil karbazat ile Denklem 2 uyarınca muamele edilmesinden ester etoksikarbonilhidrazon (**2**) bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile Denklem 3 uyarınca muamele edilmesinden de orijinal bileşiklerin sentezi için gerekli olan **3** tipi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen

tüm bileşiklerin literatürde verilenler ile aynı oldukları erime noktalarının alınması ve IR spektrumlarının değerlendirilmesi ile belirlenmiştir.

2.1.1. 3-benzoksi-benzaldehid (4):

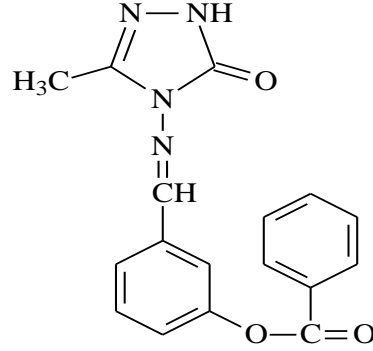


Yuvarlak dibi olan bir balon içinde 3-hidroksibenzaldehid (1,22 g, 0,01 mol) bileşiğinin etil asetat (100 mL) içerisindeki çözeltisine buz banyosunda, benzoil klorür (1,405 g, 0,01 mol) karıştırılarak eklenmiştir. Elde edilen çözeltiliye trietilaminin (1,5 mL, 0,01 mol) 20 mL etil asetat içerisindeki çözeltisi yavaşça eklenerek 30 dk 0-5 °C de karıştırılmış olup sonrasında 1 saat süresince yine oda sıcaklığında karıştırılma sağlanmıştır. Bu işlemlerden sonra 3 saat süreyle magnetik karıştırıcıda geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Soğutma işleminden sonra çökmüş olan tuz süzülüp uzaklaştırılmış, ele geçen süzüntü evaporatörde buharlaştırılmıştır. Daha sonra kalan ürün su ile yıkanmış, desikatör içinde CaCl₂ üzerinde kurutularak etanol ile kristallendirilmesi sağlanmıştır. e.n. 76 °C. Verim: % 88,49-1,99g. IR (Ek Şekil 1): 2845 ve 2740 (CHO), 1730, 1690 (C=O), 1225 (COO), 776 ve 695 (monosubstitue benzen halkası) cm⁻¹.

2.1.2. 5 Tipi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

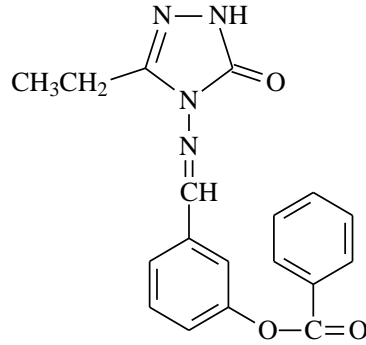
Yuvarlak dibi olan bir balon içinde 3 tipi bileşik (0,01 mol), 3-benzoksi-benzaldehidin (4) (2,26 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asitdeki çözeltisi ile 1 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Soğutma işleminden sonra çözeltili içerisinde saf su ilave edilmiş ve çöktürülmüştür. Çökmüş olan ham ürün süzülmüş, sonra soğuk su ile yıkanmış ve desikatör içinde CaCl₂ üzerinde kurutulmuştur. En son olarak DMSO-su kullanılarak kristallendirilme işlemi yapılmış, elde edilen kristaller aynı karışım ile iki kez daha kristallendirilerek vakumda kurutulmuş ve saflaştırılmıştır.

2.1.3. 6 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



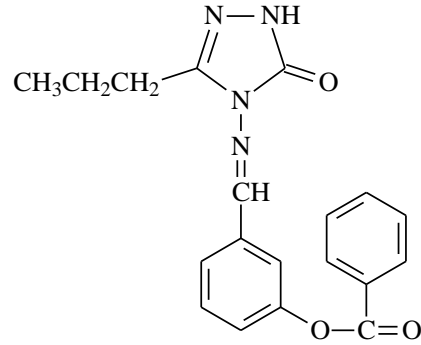
E.n.	: 197 °C
Verim	: % 98,36 (3,16 g)
IR (Ek Şekil 2)	: 3168 (NH), 1734, 1710 (C=O), 1608, 1575 (C=N), 1236 (COO), 782 ve 702 (monosubstitue benzen halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 3)	: δ 2.30 (s, 3H, CH ₃) δ 7.47-7.49 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.78-7.80 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.79 (s, 1H, N=CH) δ 11.88 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 4)	: δ 11.08 (CH ₃) δ 120.26, 124.93, 125.88, 128.75, 128.97 (2C), 129.84 (2C), 130.25, 134.13, 135.23, 151.06 (Aromatik C'lar) δ 144.33 (Triazol C ₃) δ 151.19 (Triazol C ₅) δ 152.56 (N=CH) δ 164.52 (COO)

2.1.4. 7 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



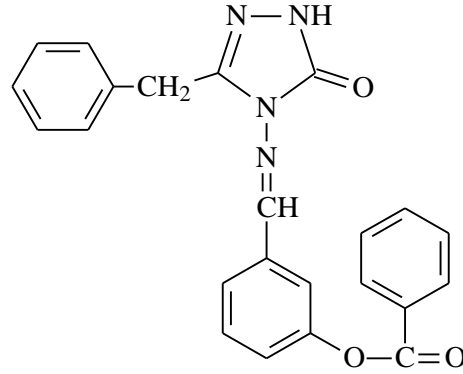
E.n.	: 185 °C
Verim	: % 96,42 (3,23 g)
IR (EkŞekil 5)	: 3168 (NH), 1739, 1708 (C=O), 1591, 1573 (C=N), 1238 (COO), 784 ve 696 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 6)	: δ 1.21 (t, 3H, CH ₂ CH ₃ ; J=7.60 Hz) δ 2.70 (q, 2H, CH ₂ CH ₃ ; J=7.60 Hz) δ 7.46-7.49 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 3H), 8.16-8.18 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.78 (s, 1H, N=CH) δ 11.88 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (EkŞekil 7)	: δ 9.95 (CH ₂ CH ₃) δ 18.44 (CH ₂ CH ₃) δ 120.28, 124.90, 125.77, 128.77, 128.95 (2C), 129.84 (2C), 130.24, 134.11, 135.28, 151.04 (Aromatik C'lar) δ 148.06 (Triazol C ₃) δ 151.34 (Triazol C ₅) δ 152.53 (N=CH) δ 164.49 (COO)

2.1.5. 8 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



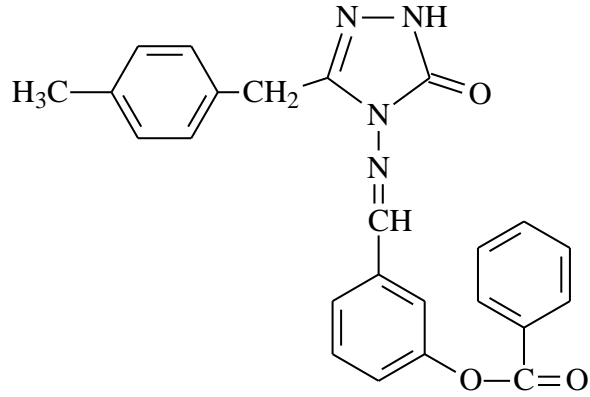
E.n.	: 195 °C
Verim	: % 97,14 (3,39 g)
IR (Ek Şekil 8)	: 3165 (NH), 1737, 1707 (C=O), 1590, 1574 (C=N), 1236 (COO), 783 ve 695 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 9)	: δ 0.95 (t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ ; J=7.20 Hz) δ 1.69 (sext, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ ; J=7.20 Hz) δ 2.66 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ ; J=7.20 Hz) δ 7.46-7.49 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 3H), 8.16-8.18 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.78 (s, 1H, N=CH) δ 11.89 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 10)	: δ 13.41 (CH ₂ CH ₂ CH ₃) δ 18.80 (CH ₂ CH ₂ CH ₃) δ 26.60 (CH ₂ CH ₂ CH ₃) δ 120.37, 124.90, 125.65, 128.77, 128.95 (2C), 129.83 (2C), 130.25, 134.10, 135.27, 151.08 (Aromatik C'lar) δ 146.90 (Triazol C ₃) δ 151.27 (Triazol C ₅) δ 152.62 (N=CH) δ 164.48 (COO)

2.1.6. 9 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



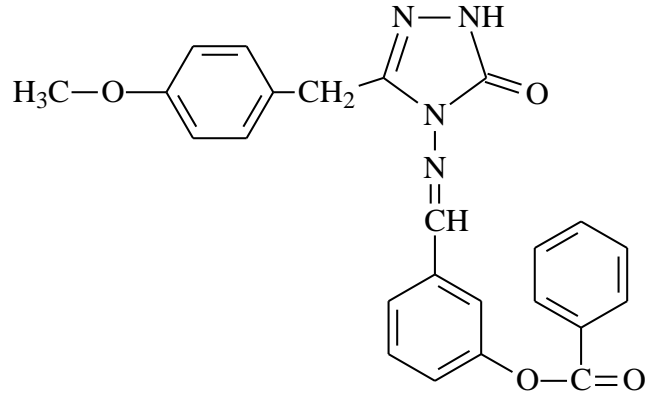
E.n.	: 206 °C
Verim	: % 96,20 (3,82 g)
IR (Ek Şekil 11)	: 3178 (NH), 1735, 1706 (C=O), 1575 (C=N), 1240 (COO), 754 ve 701 (monosubstitue benzeno halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 12)	: δ 4.07 (s, 2H, CH ₂ Ph) δ 7.17-7.21 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.71-7.80 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.73 (s, 1H, N=CH) δ 12.00 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 13)	: δ 31.12 (CH ₂ Ph) δ 120.38, 124.85, 125.80, <u>126.66</u> , <u>128.36</u> (2C), 128.81 (3C), <u>129.01</u> (2C), 129.83 (2C), 130.24, 134.15, 135.23, <u>135.76</u> , 151.05 (Aromatik C'lar) δ 146.24 (Triazol C ₃) δ 151.15 (Triazol C ₅) δ 152.20 (N=CH) δ 164.48 (COO)

2.1.7. 10 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



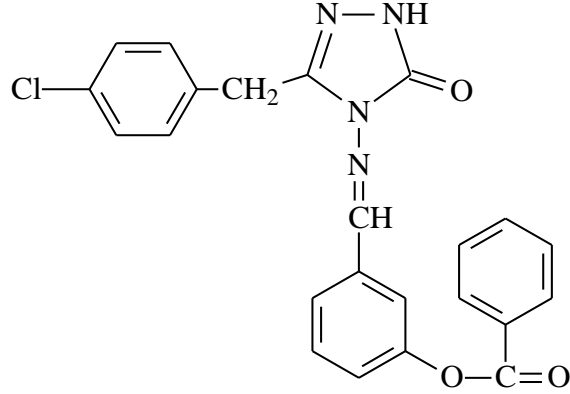
E.n.	: 189 °C
Verim	: % 94,59 (3,89 g)
IR (Ek Şekil 14)	: 3180 (NH), 1740, 1710 (C=O), 1596, 1573 (C=N), 1251 (COO), 828 (<i>p</i> -disubstitue benzen halkası), 758 ve 710 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 15)	: δ 2.19 (s, 3H, CHCH ₃) δ 4.00 (s, 2H, CH ₂ Ph) δ 7.06 (d, 2H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz), 7.19 (d, 2H, ArH; <i>J</i> =7.60 Hz), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.58-7.80 (m, 6H), 8.17-8.19 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.72 (s, 1H, N=CH) δ 11.98 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 16)	: δ 20.52 (PhCH ₃) δ 30.77 (CH ₂ Ph) δ 120.30, 124.83, 125.87, <u>128.67</u> (2C), 128.79, 128.92 (2C), <u>129.01</u> (2C), 129.84 (2C), 130.24, <u>132.64</u> , 134.16, 135.27, <u>135.70</u> , 151.05 (Aromatik C'lar) δ 146.37 (Triazol C ₃) δ 151.18 (Triazol C ₅) δ 152.11 (N=CH) δ 164.49 (COO)

2.1.8. 11 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



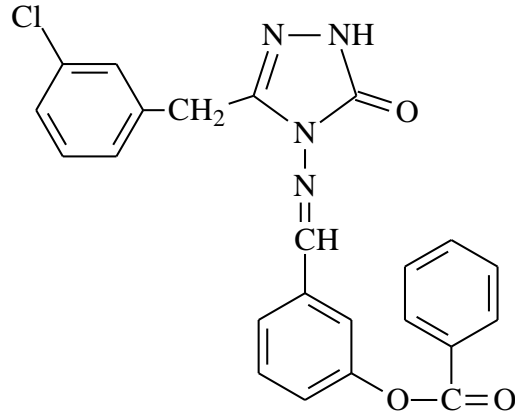
E.n.	: 182 °C
Verim	: % 93,50 (4,00 g)
IR (Ek Şekil 17)	: 3166 (NH), 1734, 1670 (C=O), 1610, 1576 (C=N), 1245 (COO), 828 (p-disubstitue benzen halkası), 766 ve 706 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 18)	: δ 3.66 (s, 3H, PhOCH ₃) δ 3.98 (s, 2H, CH ₂ Ph) δ 6.82 (d, 2H, ArH; J=8.80 Hz), 7.23 (d, 2H, ArH; J=8.80 Hz), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.72 (s, 1H, N=CH) δ 11.95 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 19)	: δ 30.27 (OCH ₃) δ 54.94 (CH ₂ Ph) δ <u>113.80</u> (2C), 120.37, 124.84, 125.83, <u>127.51</u> , 128.60, 128.79 (2C), <u>129.01</u> (2C), 129.84 (2C), 130.26, 134.15, 135.25, 151.06, <u>158.07</u> (Aromatik C'lar) δ 146.55 (Triazol C ₃) δ 151.18 (Triazol C ₅) δ 152.22 (N=CH) δ 164.50 (COO)

2.1.9. 12 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



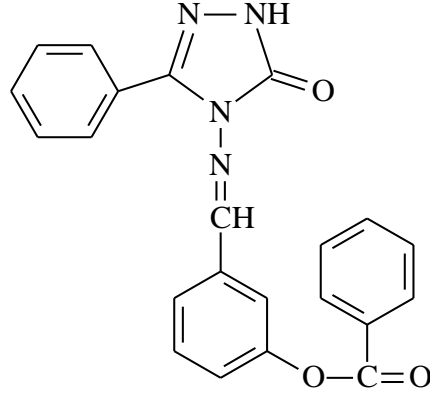
E.n.	: 200 °C
Verim	: % 98,59 (4,26 g)
IR (Ek Şekil 20)	: 3172 (NH), 1740, 1709 (C=O), 1577 (C=N), 1242 (COO), 826 (<i>p</i> -disubstitue benzen halkası), 763 ve 706 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 21)	: δ 4.08 (s, 2H, CH ₂ Ph) δ 7.32-7.36 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.74 (s, 1H, N=CH) δ 12.02 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 22)	: δ 30.45 (CH ₂ Ph) δ 120.32, 124.88, 125.89, <u>128.29</u> (2C), 128.78, 128.99 (2C), 129.84 (2C), 130.25, <u>130.76</u> , <u>131.40</u> (2C), 134.14, 134.72, 135.18, 151.05 (Aromatik C'lar) δ 145.91 (Triazol C ₃) δ 151.16 (Triazol C ₅) δ 152.27 (N=CH) δ 164.48 (COO)

2.1.10. 13 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



E.n.	: 104 °C
Verim	: % 95,89 (4,14 g)
IR (Ek Şekil 23)	: 3161 (NH), 1738, 1698 (C=O), 1593, 1574 (C=N), 1240 (COO), 782 ve 701 (m-disubstitue benzen halkası), 762 ve 683 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 24)	: δ 4.09 (s, 2H, CH ₂ Ph) δ 7.25-7.33 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.16-8.19 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.74 (s, 1H, N=CH) δ 12.03 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 25)	: δ 30.75 (CH ₂ Ph) δ 120.10, 124.99, 126.08, <u>126.70</u> , <u>127.53</u> , 128.80, 128.97 (2C), <u>129.02</u> , 129.84 (2C), <u>130.19</u> , 130.24, <u>132.91</u> , 134.13, 135.18, <u>138.13</u> , 151.07 (Aromatik C'lar) δ 145.73 (Triazol C ₃) δ 151.15 (Triazol C ₅) δ 152.30 (N=CH) δ 164.48 (COO)

2.1.11. 14 Nolu Bileşiğe ait Bazı Deneysel ve Spektroskopik Veriler:



E.n.	: 242 °C
Verim	: % 97,22 (3,73 g)
IR (Ek Şekil 26)	: 3156 (NH), 1712, 1679 (C=O), 1596, 1572 (C=N), 1244 (COO), 752 ve 694 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (EkŞekil 27)	: δ 7.49-7.53 (m, 4H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.89-7.91 (m, 2H), 8.15-8.17 (m, 2H) (Aromatik H'ler) δ 9.71 (s, 1H, N=CH) δ 12.42 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 28)	: δ 120.99, <u>125.13</u> , 125.51, <u>126.56</u> , <u>127.95</u> (2C), 128.51, 128.73, 128.98 (2C), 129.84 (2C), <u>130.14</u> (2C), 130.37, 134.14, 134.98, 151.07 (Aromatik C'lar) δ 144.63 (Triazol C ₃) δ 151.29 (Triazol C ₅) δ 155.61 (N=CH) δ 164.48 (COO)

2.2. Sentezi Gerçekleştirilen Yeni Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü Tayini

Oyaizu metodu [116] uyarınca gerçekleştirilmiş olan indirgeme gücü tayini metodunda, antioksidan özellik taşıyan bileşiklerin FeCl_3 , TCA, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ile oluşturduğu koyu lacivert renkli komplekslerin absorbansları UV kullanılarak 700 nm’de ölçümleri yapılmıştır. Testin gerçekleştirilmesi için gerekli olan reaktifler: TCA çözeltisi (%10); $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (%1); FeCl_3 (%0,1); fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); BHT (1mg/mL); α -tokoferol (1mg/mL) ve BHA (1mg/mL).

Tez çalışması sırasında yeni sentezlenmiş olan bileşiklerin her birinden 10 mg tartılıp, etil alkol içinde çözülmüştür. Son hacim, aynı çözücüler kullanılarak 10 mL olacak şekilde tamamlanmıştır. Referans antioksidanlar da 1 mg/mL şeklinde etil alkol içinde çözülmüş, 10 mL’lik deney tüpleri içinde literatürde geniş olarak açıklandığı gibi ve Tablo 2.1’de de gösterildiği şekilde pipetleme işlemleri tamamlanmış ve gerekli tüm işlemler yapılmıştır [79, 81]. Artan konsantrasyon ile birlikte indirgeme gücünde artış gözlenebilmesi için reaksiyon karışımının absorbansında da artış meydana gelmelidir.

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-
Standart	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini

Sentezi gerçekleştirilen yeni maddelerin serbest radikal giderme aktivite tayinleri, Blois metodu [117] uyarınca DPPH radikali kullanılarak yapılmıştır. Serbest radikal gidericilerin kararlı bir radikal olan DPPH[·]'i indirgemesiyle, radikalın kırmızı olan rengi sarıya döner. Testin gerçekleştirilmesi için gerekli olan reaktifler: 0,1 mM DPPH[·]; BHT (1mg/mL) ve BHA (1mg/mL).

Tez çalışması sırasında yeni sentezlenmiş olan bileşiklerin her birinden 1 mg/mL olacak şekilde tartılarak etil alkol içinde çözülmüş, referans antioksidanlar da aynı şekilde hazırlanmıştır. Literatürde geniş olarak açıklandığı gibi ve Tablo 2.2'de de gösterildiği şekilde pipetleme işlemleri tamamlanmış ve gerekli tüm işlemler yapılmıştır [79, 81]. Artan konsantrasyon ile birlikte serbest radikal giderme aktivite miktarının artması için reaksiyon karışımının 517 nm'de ölçülen absorbans değerinde düşüş meydana gelmelidir.

Reaksiyon ortamında bulunan serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini için aşağıda bulunan formül kullanılarak hesaplama yapılmıştır. Formülde bulunan A₀ değeri, kontrol reaksiyonu için ölçülen absorbans değerini; A₁ değeri ise nümune veya referans antioksidanın ölçülen absorbans değerini ifade etmektedir.

$$\% \text{ Serbest Radikal Giderme Aktivitesi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH [·]	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 mL	1 mL

2.2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini

Sentezi gerçekleştirilen yeni maddeler için metal şelatlama aktivitesi tayini Dinis metodu [118] uyarınca yapılmıştır. Bu metod uygulanırken ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunu inhibe etmek amaçlanmaktadır. Testin gerçekleştirilmesi için gerekli olan reaktifler: 5 mM Ferrozin; 2 mM FeCl₂; BHT (1mg/mL) ve BHA (1mg/mL).

Tez çalışması sırasında yeni sentezlenmiş olan bileşiklerin her birinin ve referans antioksidanın 1mg/mL olacak şekilde etil alkol içinde çözeltileri hazırlanmıştır. Literatürde geniş olarak açıklandığı gibi ve Tablo 2.3'te de gösterildiği şekilde pipetleme işlemleri tamamlanmış ve gerekli tüm işlemler yapılmıştır [79, 81]. Artan konsantrasyon ile birlikte metal şelat aktivite miktarının artması için reaksiyon karışımının 562 nm'de ölçülen absorptans değerinde düşüş meydana gelmelidir.

Ferrozin-Fe⁺² kompleksinin oluşum inhibisyonu yüzdesinin tayini için aşağıda bulunan formül kullanılarak hesaplama yapılmıştır. Formülde bulunan A₀ değeri, kontrol reaksiyonu için ölçülen absorptans değerini; A₁ değeri ise nümune veya referans antioksidan için ölçülen absorptans değerini ifade etmektedir.

$$\text{Şelat yüzdesi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	30 µL	60 µL	90 µL	-	-
Standart	30 µL	60 µL	90 µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl ₂	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL
Ferrozin	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	-	0,2 mL

2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.3.1. Kimyasallar

Tez çalışmasında kullanılmış olan çözücüler *tert*-butil alkol, izopropil alkol, aseton, *N,N*-dimetilformamid (DMF); titrant olarak ise tetrabutilamonyum hidroksitin izopropil alkol içindeki çözeltisi kullanılmıştır. Bu çalışma sırasında kullanılan tüm çözücüler Merck firması tarafından sağlanmıştır.

2.3.2. Cihazlar

Tez çalışmasında pH metre olarak Jenco marka cihaz tercih edilmiştir. Kullanılmış olan pH metre cihazı pH ölçümlerinde $\pm 0,01$ kesinlikte, mV ölçümünde $\pm 0,05$ 'lik kesinlik göstermiştir. Sağladığı avantajlar nedeniyle ingold kombine pH elektrod kullanılmıştır. Yapılan titrasyon işlemlerinde mikro pipet (50 μ L) kullanılmıştır.

2.3.3. Hazırlanmış Olan Çözeltiler

Asitlik değerlendirmeleri yapılan yeni sentezlenmiş bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, DMF ve asetondaki $1 \cdot 10^{-3}$ M 100 mL'lik çözeltileri hazırlanmış olup, titrant olarak kullanılmış olan TBAH'ın izopropil alkoldeki 0,1 N'lik standart çözeltisinden seyreltme yapılarak 0,05 N 250 mL'lik çözelti hazırlanmıştır.

2.3.4. Metot

Potansiyometrik titrasyon yöntemi için gereken çalışma ortamı hazırlanmıştır. 5 Tipi bileşiklerin hazırlanmış olan 10^{-3} 'M' lık çözeltisinin de 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkol içindeki çözeltisi ile bu yöntemle titrasyonları sağlanmıştır. Titrasyon işlemi yapıldıktan sonra okunan mV ve pH değerlerine bakılarak HNP ve pK_a değerlerinin hesaplanması yarı nötralizasyon yöntemi uyarınca yapılmıştır.

3. BULGULAR

Bu tez çalışması kapsamında literatürde kayıtlı olan **1, 2, 3** tipi yirmi yedi tane, biri benzaldehid türevi toplamda on tanesi yeni sentezlenmiş olmak üzere toplam otuz yedi bileşiğin eldesi yapılmıştır.

Çalışmada sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin yapıları infrared ve ^1H -, ^{13}C -NMR spektroskopik verileri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin antioksidan aktivite değerlendirmeleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Çalışmada daha sonra **5** tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, DMF ve aseton susuz çözücüleri içerisinde TBAH kullanılarak potansiyometrik titrasyonları yapılmıştır. Sonrasında titrasyon grafikleri çizilmiş, her bir çözücüdeki pK_a değerleri yarı nötralizasyon metodu ile hesaplanmıştır.

3.1. Sentezi Gerçekleştirilen Yeni Bileşiklerin infrared, ^1H -, ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

Tez çalışmasında sentezlenen yeni bileşiklerin infrared spektrumları KBr tabletleri halinde alınmıştır. Spektrumlarda gözlenen karakteristik olan pikler değerlendirilmiş ve yeni elde edilmiş olan bileşiklerin karakterizasyonunda kullanılmıştır.

Eldesi yapılan yeni bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları ise DMSO- d_6 'da alınmış olup, spektrumlarda gözlenmiş olan pikler için kimyasal kayma değerleri belirlenmiş ve bileşiklerin karakterizasyonunda kullanılmıştır. ^{13}C -NMR spektrumları da aynı şekilde DMSO- d_6 'da alınmış olup, ele geçen veriler yapı karakterizasyonu için kullanılmıştır.

3.2. Antioksidan Aktivite İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü Tayini

Eldesi yapılan yeni bileşiklerin 3 farklı konsantrasyon için indirgeme gücü tayin testleri yapılmış olup, 700 nm’de UV spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüş olan absorbands değerleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Kontrol reaksiyonu için absorbands değeri: 0,197.

Tablo 3.1. 5 Tipi Bileşikler için İndirgeme Gücü Tayini

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
6	0,208	0,225	0,226
7	0,202	0,219	0,250
8	0,223	0,218	0,234
9	0,194	0,184	0,232
10	0,210	0,253	0,276
11	0,236	0,222	0,226
12	0,223	0,231	0,227
13	0,228	0,229	0,204
14	0,238	0,247	0,274
BHT	0,776	1,237	2,071
BHA	0,710	1,491	2,440
α -Tokoferol	0,418	0,658	1,373

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini

Eldesi yapılan yeni bileşiklerin 3 farklı konsantrasyon için serbest radikal giderme aktivite tayini testleri yapılmış olup, 517 nm’de UV spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüş olan absorbands değerleri ve buna karşın olan aktivite değerleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir. Kontrol reaksiyonu için absorbands değeri: 0,202.

Tablo 3.2. 5 Tipi Bileşikler için Absorbans Değerleri ve Karşılık Gelen % Serbest Radikal Giderme Aktivite Değerleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
6	0,171	15,3	0,175	13,4	0,177	12,4
7	0,178	11,9	0,181	10,4	0,183	9,4
8	0,177	12,4	0,171	15,3	0,182	9,9
9	0,178	11,9	0,175	13,4	0,182	9,9
10	0,177	12,4	0,175	13,4	0,175	13,4
11	0,200	1,0	0,174	13,9	0,190	5,9
12	0,186	7,9	0,180	10,9	0,194	4,0
13	0,181	10,4	0,177	12,4	0,180	10,9
14	0,180	10,9	0,179	11,4	0,182	9,9
BHT	0,138	31,7	0,134	33,7	0,099	51,0
BHA	0,040	80,2	0,039	80,7	0,037	81,7

3.2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini

Eldesi yapılan yeni bileşiklerin 3 farklı konsantrasyon için metal şelat aktivite tayini testleri yapılmış olup, 562 nm'de UV spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüş olan absorbans değerleri ve buna karşın olan aktivite değerleri Tablo 3.3'te gösterilmiştir. Kontrol reaksiyonu için absorbans değeri: 0,767.

Tablo 3.3. 5 Tipi Bileşikler için Absorbans Değerleri ve Karşılık Gelen % Metal Şelat Aktivite Değerleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
6	0,454	40,8	0,369	51,9	0,359	53,2
7	0,398	48,1	0,333	56,6	0,271	64,7
8	0,409	46,7	0,346	54,9	0,134	82,5
9	0,299	61,0	0,378	50,7	0,290	62,2
10	0,401	47,7	0,272	64,5	0,401	47,7
11	0,321	58,1	0,217	71,7	0,279	63,6
12	0,403	47,5	0,317	58,7	0,328	57,2
13	0,298	61,1	0,323	57,9	0,334	56,5
14	0,390	49,2	0,328	57,2	0,218	71,6
BHT	0,501	34,7	0,389	49,3	0,313	59,2
BHA	0,428	44,2	0,410	46,5	0,359	53,2

3.3. Asitlik İncelemeleri

Tez çalışması kapsamında kullanılan susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış olan 5 tipi bileşikler için yarı nötralizasyon metodu kullanılarak elde edilmiş olan titrasyon verileri Tablo 3.4-12'de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. 6 Bileşiği için Titrasyon Verileri

6 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	10.04	-165	8.55	-79	6.85	+18	7.40	-14
0.10	10.52	-193	9.80	-151	10.44	-190	8.73	-90
0.15	10.65	-200	10.32	-180	13.90	-390	9.74	-148
0.20	11.01	-221	11.02	-220	14.43	-420	10.51	-193
0.25	11.14	-228	11.38	-241	14.38	-416	10.72	-205
0.30	11.25	-234	11.58	-252	14.28	-411	10.92	-216
0.35	11.38	-242	11.85	-268	14.29	-411	11.12	-228
0.40	11.48	-247	12.07	-280	14.28	-410	11.63	-257
0.45	11.58	-253	12.18	-286			11.78	-266
0.50	11.66	-258	12.34	-295			11.90	-273
0.55	11.77	-264	12.42	-300			12.06	-282
0.60	11.86	-269	12.44	-301			12.17	-288
0.65			12.54	-307			12.26	-294

Tablo 3.5. 7 Bileşiği için Titrasyon Verileri

7 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	9.49	-129	11.36	-234	8.72	-84	7.20	+3
0.10	9.75	-144	11.72	-254	8.89	-94	7.52	-16
0.15	10.01	-159	11.99	-270	9.70	-141	7.81	-32
0.20	10.36	-180	12.46	-297	9.72	-142	8.42	-67
0.25	10.53	-189	13.70	-368	10.05	-161	8.74	-85
0.30	10.64	-195	14.89	-436	10.18	-168	9.49	-129
0.35	10.72	-200	15.36	-463	10.53	-188	9.74	-143
0.40	10.83	-206	15.56	-474	10.78	-203	9.96	-156
0.45	10.90	-210	15.69	-482	11.07	-220	10.16	-167
0.50	10.98	-215	15.73	-484	11.26	-231	10.33	-177
0.55			15.73	-485	11.59	-250	10.46	-185
0.60					11.87	-266	10.61	-193
0.65					12.07	-277	10.73	-200

Tablo 3.6. 8 Bileşiği için Titrasyon Verileri

8 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	10.43	-184	11.50	-242	7.97	-41	7.19	+4
0.10	10.61	-194	12.07	-275	9.05	-104	7.69	-25
0.15	10.72	-200	12.29	-288	9.56	-134	8.33	-62
0.20	10.82	-206	14.21	-398	10.83	-207	9.05	-103
0.25	10.97	-215	15.15	-452	12.14	-283	9.66	-139
0.30	11.10	-223	15.42	-468	12.88	-326	10.05	-161
0.35	11.31	-235	15.73	-485	13.31	-351	10.68	-198
0.40	11.45	-243	15.83	-491	13.66	-371	11.03	-218
0.45	11.58	-250	15.85	-492	13.99	-391	11.30	-233
0.50	11.68	-256	15.92	-496	14.27	-407	11.49	-244
0.55	11.79	-263	15.94	-497	14.51	-421	11.72	-258
0.60	11.89	-268			14.71	-432	11.88	-267
0.65	11.99	-274			15.05	-453	12.06	-278

Tablo 3.7. 9 Bileşiği için Titrasyon Verileri

9 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	10.19	-169	10.19	-169	8.45	-72	7.40	-10
0.10	10.30	-176	10.88	-209	9.44	-131	7.88	-38
0.15	10.44	-184	11.34	-236	10.15	-173	8.59	-79
0.20	10.58	-192	12.84	-322	10.82	-212	9.30	-120
0.25	10.90	-211	13.42	-355	11.77	-267	9.92	-155
0.30	10.99	-216	13.72	-373	13.14	-348	10.33	-179
0.35	11.08	-221	13.89	-383	13.90	-392	10.53	-191
0.40	11.16	-226	13.99	-389	14.36	-419	10.70	-201
0.45	11.25	-231	14.08	-394	14.68	-437	10.83	-208
0.50	11.33	-236	14.16	-398	14.93	-451	10.96	-216
0.55			14.22	-402	15.16	-464	11.08	-223
0.60					15.30	-472	11.20	-230
0.65					15.43	-480		

Tablo 3.8. 10 Bileşiği için Titrasyon Verileri

10 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.14	-202	12.98	-303	9.46	-108	6.29	+73
0.10	12.20	-262	13.31	-325	10.23	-152	7.45	+7
0.15	12.65	-288	13.74	-350	10.55	-170	8.57	-57
0.20	13.19	-318	14.59	-399	10.93	-191	9.38	-103
0.25	13.44	-332	16.37	-500	11.44	-220	11.41	-219
0.30	13.51	-336	17.05	-539	11.89	-246	12.72	-295
0.35	13.79	-352	17.38	-558	12.31	-271	12.87	-303
0.40	13.87	-356	17.60	-570	12.74	-295	13.05	-314
0.45	14.07	-366	17.72	-577	13.26	-325	13.23	-324
0.50	14.10	-370	17.77	-581	13.74	-352	13.38	-333
0.55	14.14	-372	17.82	-583	13.96	-365	13.53	-341
0.60	14.16	-373	17.87	-586	14.18	-377	13.66	-349
0.65			17.93	-590	14.43	-392	13.79	-356

Tablo 3.9. 11 Bileşiği için Titrasyon Verileri

11 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.24	-207	12.58	-282	10.51	-166	8.17	-34
0.10	12.70	-289	13.81	-351	17.84	-581	10.49	-165
0.15	13.12	-313	17.90	-581	18.63	-626	10.95	-191
0.20	13.28	-322	18.95	-640	18.94	-643	11.26	-209
0.25	13.86	-354	19.34	-662	19.11	-653	11.61	-229
0.30	14.05	-364	19.55	-674	19.20	-658	11.83	-241
0.35	14.28	-377	19.65	-680	19.28	-662	12.00	-251
0.40	14.53	-392	19.68	-681	19.36	-667	12.16	-259
0.45	14.83	-409	19.70	-682	19.36	-667	12.37	-271
0.50	15.15	-426	19.70	-683	19.37	-668	12.54	-281
0.55	15.47	-445	19.70	-683			12.70	-290
0.60	15.78	-462					12.81	-296
0.65	16.00	-475					12.91	-301

Tablo 3.10. 12 Bileşiği için Titrasyon Verileri

12 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.76	-239	10.94	-190	9.72	-124	9.66	-125
0.10	12.32	-272	11.65	-230	10.58	-173	10.06	-148
0.15	12.69	-293	12.38	-272	11.05	-200	10.59	-179
0.20	12.80	-300	15.04	-422	11.82	-244	10.97	-201
0.25	12.95	-308	16.27	-492	12.94	-308	11.47	-229
0.30	13.33	-330	17.31	-552	13.58	-345	11.77	-247
0.35	13.45	-337	17.73	-576	14.29	-386	12.03	-261
0.40	13.58	-344	17.96	-589	14.84	-417	12.27	-275
0.45	13.70	-351	18.09	-597	15.18	-437	12.43	-284
0.50	13.82	-358	18.18	-603	15.46	-453	12.60	-294
0.55			18.20	-604	15.92	-479	12.81	-306
0.60			18.24	-606	16.09	-489	12.96	-314
0.65			18.24	-607	16.21	-496	13.13	-323

Tablo 3.11. 13 Bileşiği için Titrasyon Verileri

13 Bileşiği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	10.95	-189	15.93	-470	8.58	-56	8.52	-53
0.10	11.71	-232	-	-749	9.35	-100	10.68	-175
0.15	12.29	-264		-755	11.37	-213	11.74	-234
0.20	12.64	-284		-760	15.39	-439	12.12	-256
0.25	13.04	-307		-765	16.96	-527	12.22	-262
0.30	13.21	-316		-769	17.63	-565	12.31	-266
0.35	13.72	-344		-775	18.08	-590	12.56	-281
0.40	13.88	-353		-777	18.29	-602	12.80	-295
0.45	14.09	-366		-779	18.44	-611	12.96	-303
0.50	14.21	-372		-781	18.53	-616	13.11	-312
0.55	14.36	-381			18.62	-621	13.26	-320
0.60	14.51	-389			18.71	-626	13.38	-327
0.65	14.69	-399			18.78	-630	13.51	-335

Tablo 3.12. 14 Bileşigi için Titrasyon Verileri

14 Bileşigi	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	8.27	-59	10.64	-194	7.83	-34	7.77	-32
0.10	8.82	-91	11.04	-217	9.09	-107	8.29	-62
0.15	8.93	-97	11.32	-234	11.64	-254	8.83	-93
0.20	9.23	-114	11.54	-246	12.58	-308	9.33	-122
0.25	9.67	-139	11.81	-262	12.78	-320	9.55	-134
0.30	9.80	-147	12.02	-274	13.13	-340	10.19	-171
0.35	10.02	-159	12.24	-286	13.24	-347	10.37	-181
0.40	10.15	-167	12.44	-298	13.42	-357	10.54	-191
0.45	10.23	-171	12.65	-309	13.50	-361	10.72	-202
0.50	10.33	-177	12.81	-319	13.64	-369	10.95	-215
0.55	10.40	-181	12.97	-328	13.80	-379	11.14	-226
0.60	10.52	-188	13.14	-338	13.87	-383	11.29	-234
0.65							11.52	-247

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezi Gerçekleştirilen Yeni Bileşiklere Ait Olan Spektrum Verilerinin Değerlendirilmesi

Tez çalışma kapsamında yeni sentezlenmiş olan bileşiklerin karakterizasyonunda kullanılmış olan infrared ve ^1H -, ^{13}C -NMR spektrum verileri kullanılmıştır. Ele geçen bulgular ile sentezi gerçekleştirilen bileşik yapıları, literatür verileri ile uyum halindedir.

Bir benzaldehid türevi olan **4** tipi bileşiğin infrared spektrumunda 2846 ve 2740 cm^{-1} 'de CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1730 ve 1690 cm^{-1} 'de iki adet C=O gerilme titreşimi, 1225 cm^{-1} 'de COO gerilme titreşimine ait pikler gözlenmiştir. **5** Tipi bileşiklerin infrared spektrumlarında CHO hidrojenine ait gerilme titreşimleri kaybolmuş olup, 3180 - 3156 cm^{-1} aralığında N-H gerilme titreşimleri gözlenmiştir. Ayrıca **5** tipi bileşiklerin infrared spektrumlarında 1670 - 1740 cm^{-1} aralığında C=O gerilme titreşimleri ile 1573 - 1610 cm^{-1} aralığında C=N gerilme titreşimleri gözlenmiştir.

5 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde δ $11,88$ - $12,42$ ppm aralığında N-H protonları gözlenmiştir. Aynı zamanda **5** tipi bileşiklerde δ $9,71$ - $9,79$ ppm aralığında N=CH protonları, δ $6,82$ - $8,19$ ppm aralığında aromatik protonlar ortaya çıkmıştır. **5** Tipi bileşiklerde mevcut olan alifatik protonların ppm değerleri de literatür ile uyumlu olarak spektrumda gözlenmiştir.

5 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında δ $164,50$ ppm civarında COO, δ $155,61$ - $152,11$ ppm aralığında N=CH, δ $151,34$ - $151,15$ ppm aralığında triazol halka sistemindeki C-5, δ $148,06$ - $144,33$ ppm aralığında da triazol halka sistemindeki C-3 karbonları görülmüştür. **9-14** bileşiklerindeki C-3' e bağlı aromatik halka karbonları, altı çizili olarak gösterilmiş olup $158,07$ - $125,13$ ppm aralığında görülmüştür. Tüm bileşiklerin alifatik ve aromatik karbonları için gözlenen bulgular benzer bileşikler için literatürde verilmiş olanlarla uyumluluk göstermiştir.

4.2. Antioksidan Aktivitesi İnceleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü Tayini

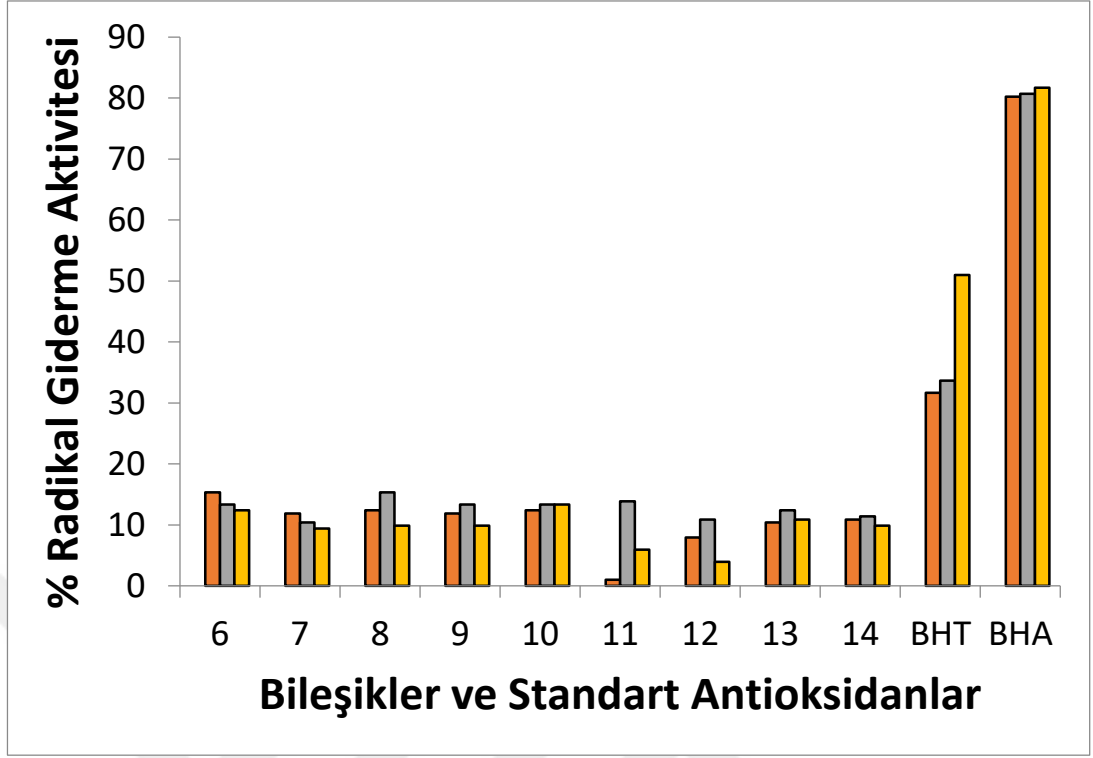
Sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin yapılmış olan indirgeme gücü testleri sonuçları Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Yeni elde edilen bileşiklerin 700 nm’de yapılan absorbans ölçümlerinin, standart antioksidanlara göre düşük oranda çıkması yeni bileşiklerin indirgeyici özellik taşımadığını ortaya koymaktadır.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini

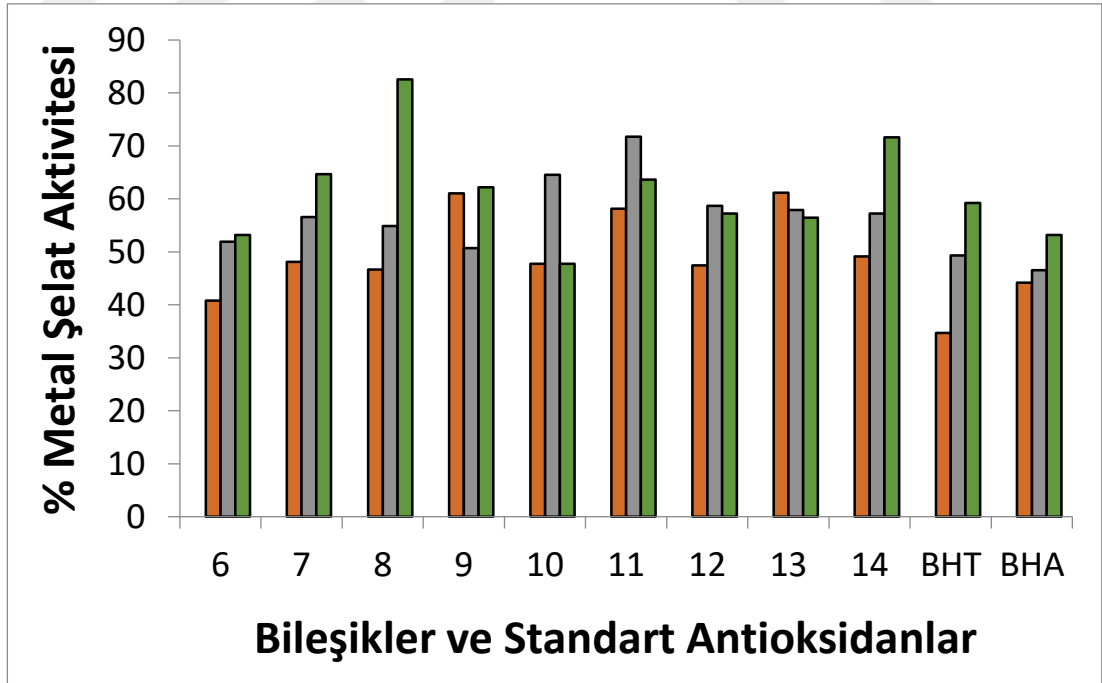
Sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri yapıldığında elde edilen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1’deki grafikte sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Grafiğe geçirilen bileşiklerden serbest radikal giderme aktiviteleri artan konsantrasyonla birlikte düzenli olarak artan değerde olan sadece **10** bileşigidir. **5** Tipi bileşiklerin tamamı Tablo 3.2’de de görüldüğü üzere kontrolden de düşük düzeyde absorbans değerlerine sahip olmalarına rağmen, referans antioksidan maddeler ile karşılaştırma yapıldığında yeni bileşiklerin düşük bir derecede radikal giderme aktivitesi gösterdikleri söylenebilir. En yüksek konsantrasyon için aktivite sıralaması yapmak gerekirse; BHA (81,7) > BHT (51,0) > 10 (13,4) şeklinde yazılabilir.

4.2.3. Metal Şelat Aktivite Tayini

Şekil 4.2’deki grafik, sentezi gerçekleştirilen **5** tipi bileşiklerin ve standart antioksidanların metal şelatlama aktivitelerini % inhibisyon olarak göstermektedir. Tablo 3.3’te ve aşağıdaki grafikte sentezlenen bileşiklerden bazılarının çok iyi derecede metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. En yüksek konsantrasyon için aktivite sıralaması yapmak gerekirse, anlamlı olarak diğerlerine göre daha iyi şelatör olan bileşikler ve standart antioksidanlar için 8 (82,5) > 14 (71,6) > 7 (64,7) > BHT (59,2) > BHA = 6 (53,2) şeklinde yazılabilir.



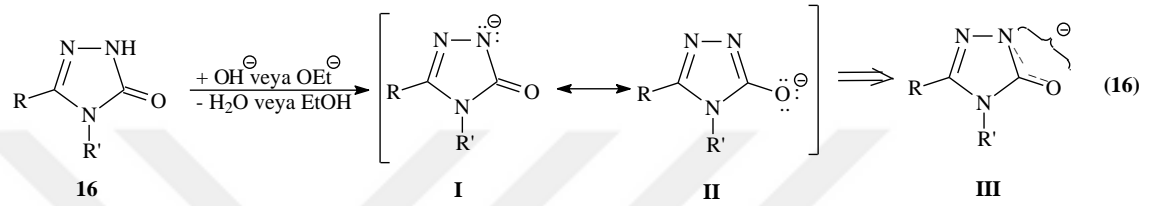
Şekil 4.1. 5 Tipi Bileşikler için % Serbest Radikal Giderme Aktivite Değerleri (Konsantasyon soldan sağa 12,5-25-37,5 µg / mL)



Şekil 4.2. 5 Tipi Bileşikler için % Metal Şelat Aktivite Değerleri (Konsantasyon soldan sağa 12,5-25-37,5 µg / mL)

4.3. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemi içinde yer alan *N*-H hidrojeni 16 nolu denkleme göre proton halinde ayrıldığı zaman oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazanmaktadır. Bu durumda geride kalan elektron çifti oksijeni de içine alarak delokalize hale geçtiği için barındırılması daha kolay olur ve denge sağ tarafa kayar; dolayısı ile asitlik de artar.

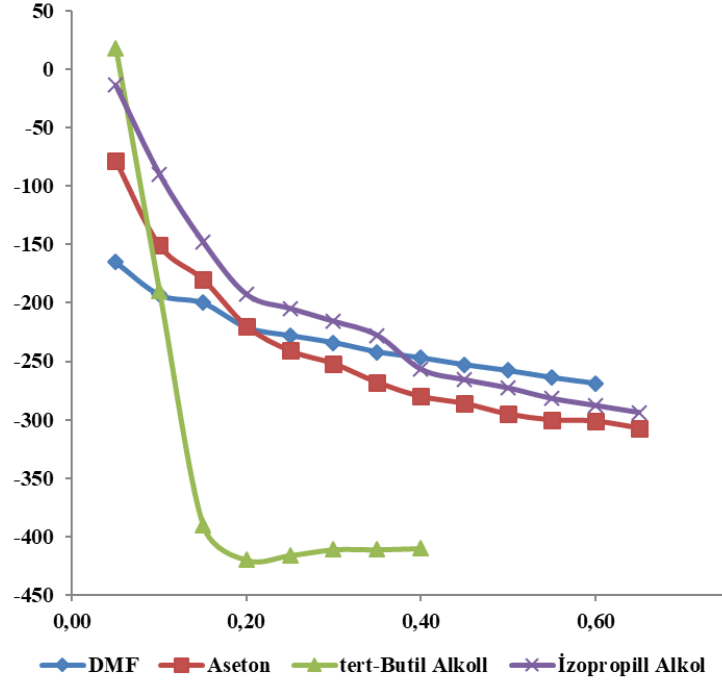


III ile gösterilen yapı, I ve II ile gösterilen rezonans yapılarının bir rezonans hibrididir. Elektronegatif olan oksijen ve azot atomlarını içine alarak negatif yükün delokalize halde bulunduğunu göstermektedir.

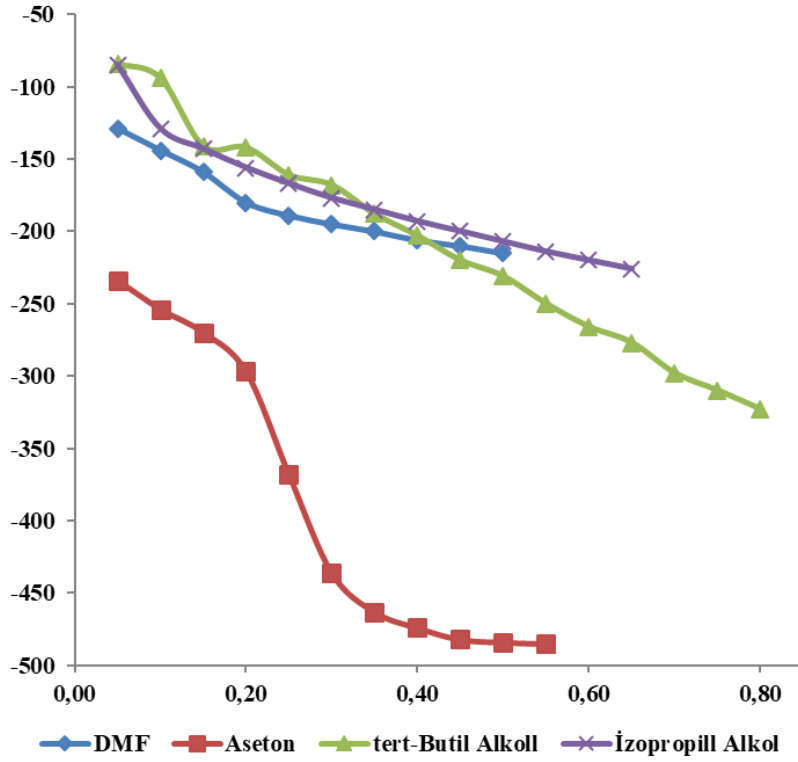
Bu tez çalışmasında dokuz ayrı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevinin pK_a ve HNP değerleri hesaplanmıştır. Susuz ortam çözücülerinin tercih edilme nedeni, bu tür bileşiklerin sulu ortamda çözünürlüğünün oldukça az olmasından ileri gelmektedir. Dipolar aprotik ve amfiprotik çözücüler olan *tert*-butil alkol, izopropil alkol, aseton ve DMF tercih edilmiştir. Titrant olarak ise sıklıkla tercih edilen TBAH'ın izopropil alkol'deki çözeltisi kullanılmıştır.

Sonuç olarak dört ayrı susuz çözücüde asitlik incelemeleri yapılan dokuz adet bileşiğin bu çözücülerde elde edilmiş olan titrasyon grafikleri Şekil 4.3-11'de gösterilmiştir. Bu yeni bileşiklerin HNP değerleri ve karşılık gelen pK_a değerleri yarı nötralizasyon metodu ile tespit edilmiş olup, Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

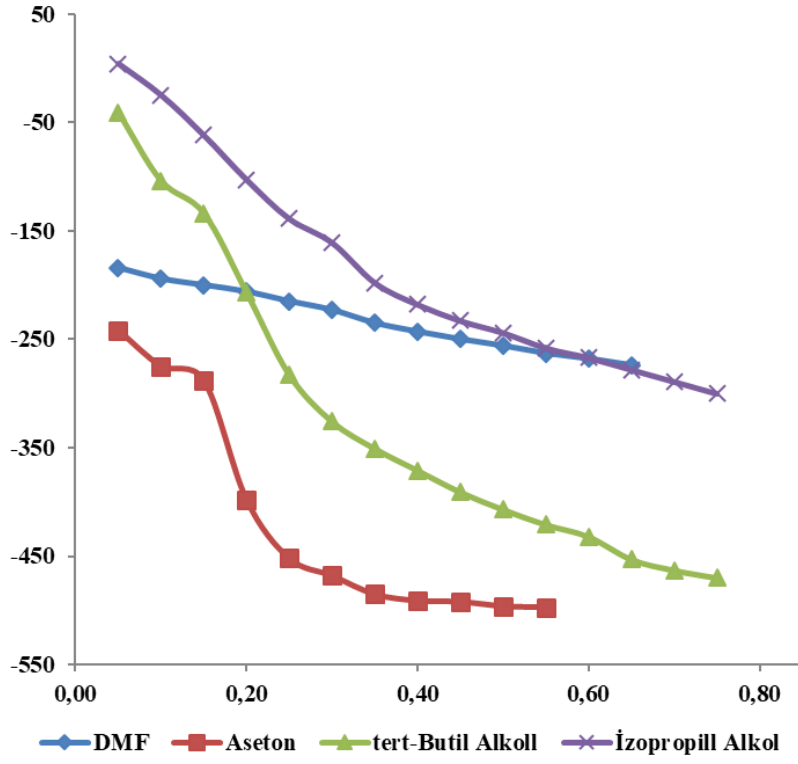
4.3.1. 5 Tipi Bileşikler için Titrasyon Grafikleri



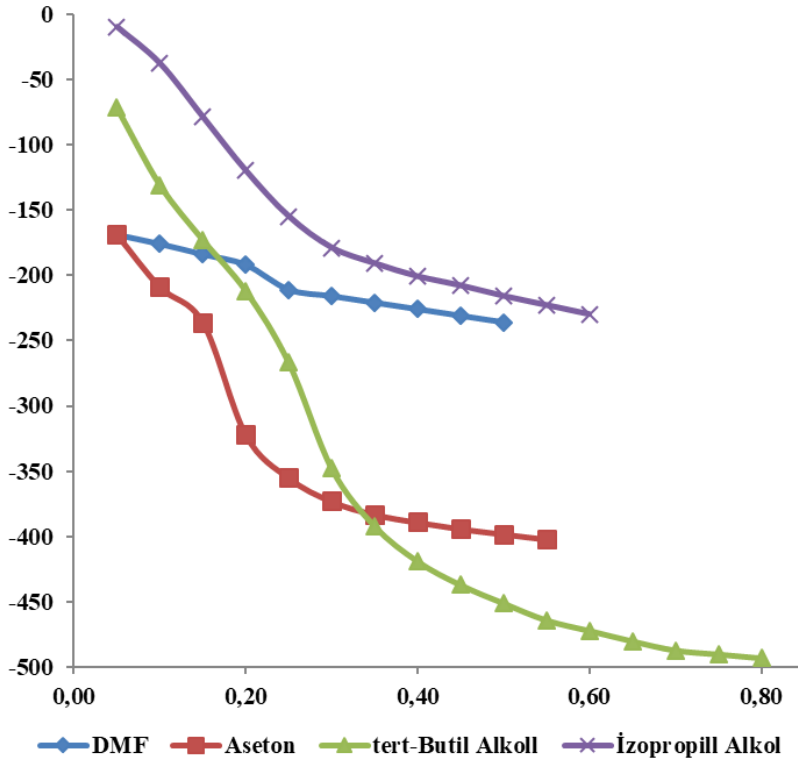
Şekil 4.3. 6 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



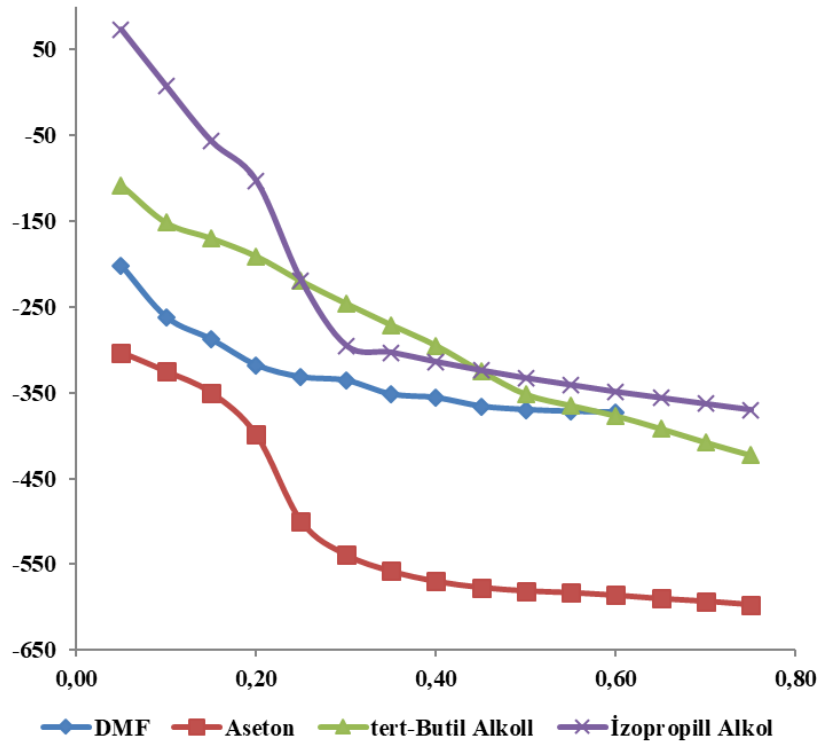
Şekil 4.4. 7 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



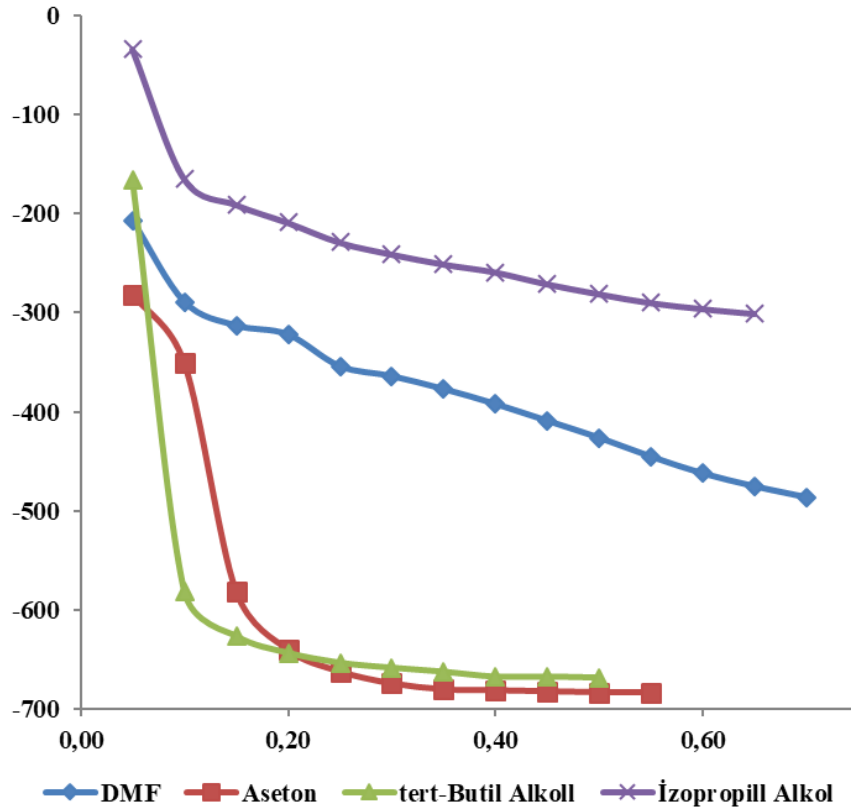
Şekil 4.5. 8 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



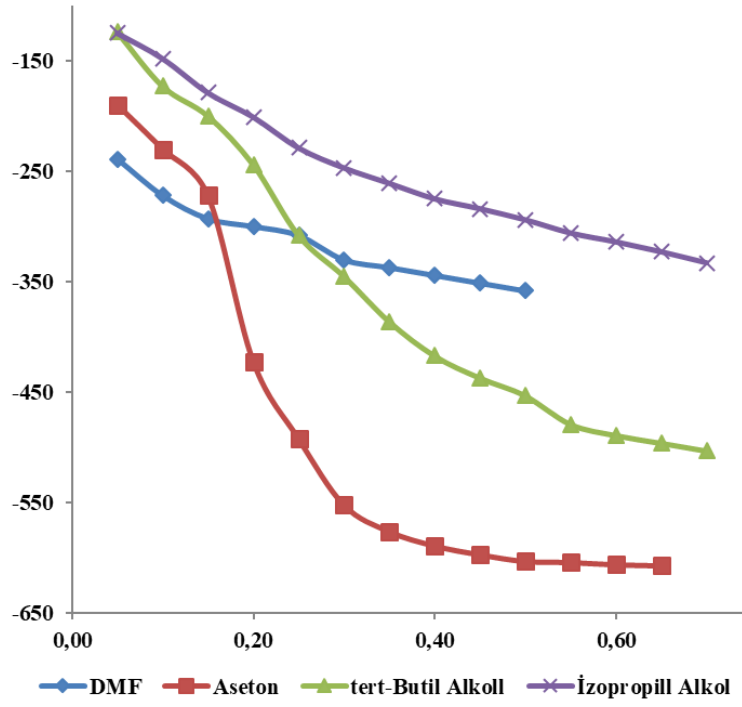
Şekil 4.6. 9 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



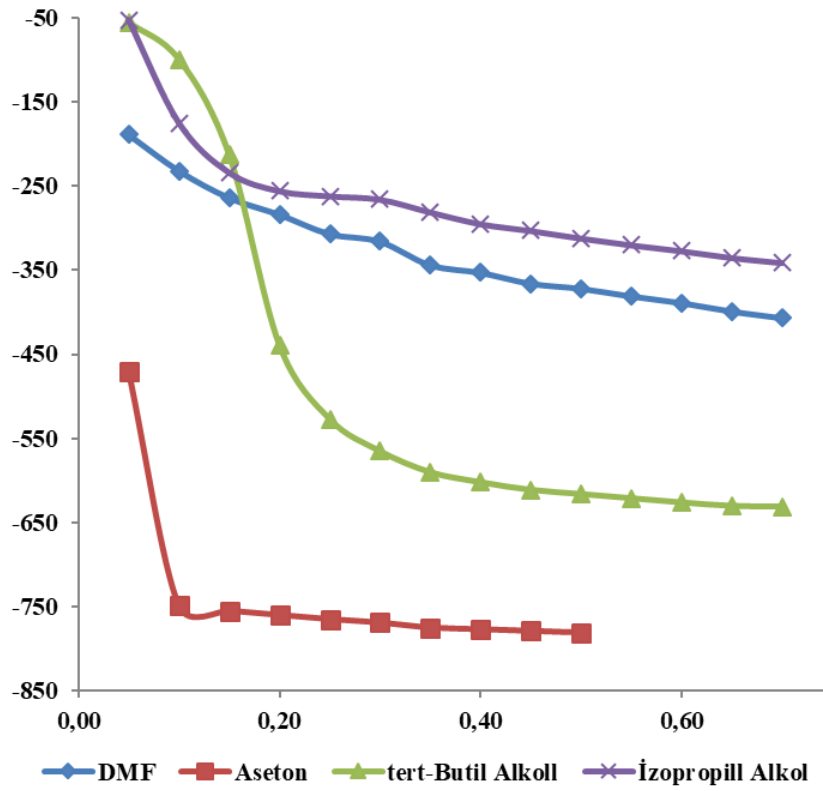
Şekil 4.7. 10 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



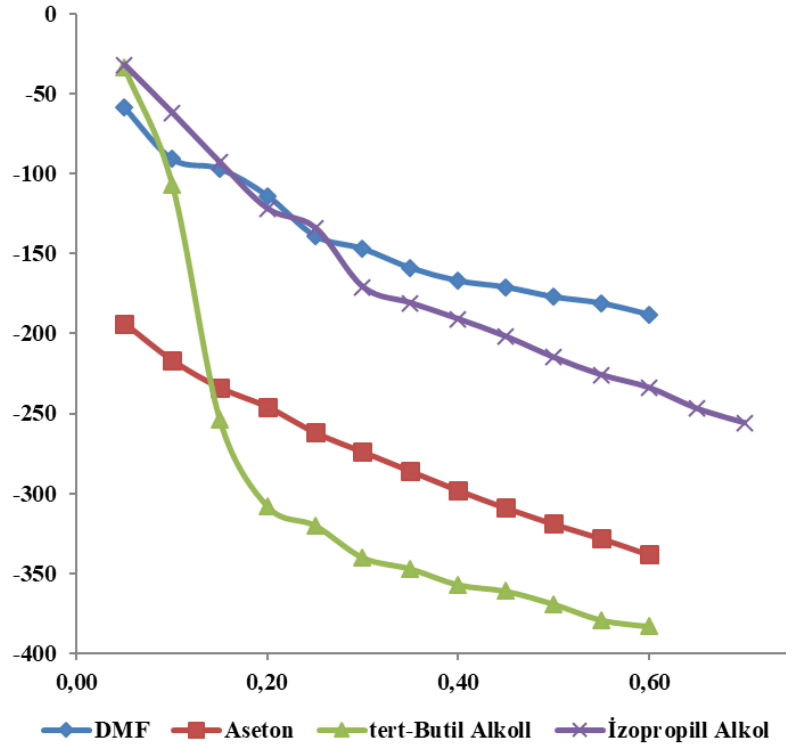
Şekil 4.8. 11 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.9. 12 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.10. 13 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.11. 14 Bileşiği için Titrasyon Grafikleri

4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Tablo 4.1. 5 Tipi Bileşikler için Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşılık Gelen pK_a Değerleri

Bileşik No	DMF		Aseton		tert-Butil alkoll		İzopropil alkol	
	pK_a	HNP	pK_a	HNP	pK_a	HNP	pK_a	HNP
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	11.90	-270	-	-	-	-
8	-	-	12.07	-275	9.56	-134	-	-
9	-	-	10.88	-209	10.15	-173	-	-
10	-	-	13.52	-338	-	-	8.01	-25
11	-	-	13.20	-316	-	-	-	-
12	-	-	12.38	-272	-	-	-	-
13	-	-	-	-	11.37	-213	-	-
14	-	-	-	-	9.09	-107	-	-

Asitlik sonuçları çözücülerin dielektrik sabitlerine göre değerlendirilirse; dielektrik sabitinin artması teorik olarak asitliğin de artışı anlamına gelir. Bu durumda, asitlik artışı *tert*-butil alkol ($\epsilon=12.0$) < izopropil alkol ($\epsilon=19.4$) < aseton ($\epsilon=36.0$) < *N,N*-dimetilformamid ($\epsilon=37.0$) şeklinde olmalıdır. Elde edilmiş olan verilere göre bileşiklerin çözücülerde gözlemlenen asitlik sıralamaları (miliVolt değerlerine göre) aşağıdaki şekildedir:

- 7 : aseton
- 8 : *tert*-butil alkol > aseton
- 9 : *tert*-butil alkol > aseton
- 10 : izopropil alkol > aseton
- 11 : aseton
- 12 : aseton
- 13 : *tert*-butil alkol
- 14 : *tert*-butil alkol

Dipolar aprotik çözücüler olan aseton ve DMF çözücülerindeki sonuçlar incelendiğinde, asitlik kuvvetindeki artışın aseton < DMF şeklinde olması beklenir. Sentezlenen bileşiklerde DMF çözücüsünde dönüm noktası belirlenemediğinden dolayı sıralama yapılamamıştır. *N*-H protonuna sahip yeni sentezlenen **7-12** bileşiklerinde asetonun çözücü olarak kullanıldığı yarı nötralizasyon yönteminde asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şeklinde grafikler elde edilmiştir. Burada HNP değerleri dikkate alınmıştır.

Asitlik kuvvetleri dielektrik sabitine göre incelendiğinde ise, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol için dielektrik sabitleri 12,0 ve 19,4 olduğu için asitlikleri incelenen bileşiklerin asitlik değerlerinin dielektrik sabiti daha büyük olduğundan izopropil alkolde daha yüksek olması beklenmektedir. **10** bileşiğinin izopropil alkolde dielektrik sabitinin büyük olmasından dolayı sıralamaya uyduğu görülmüştür. Diğer bileşiklerde, titrasyon eğrilerinde tipik S şeklinde grafikler elde edilemediğinden ve dönüm noktaları belirlenemediğinden, izopropil alkolde asitlik değerleri tespit edilememiştir. Dolayısıyla da bir sıralama yapılamamıştır.

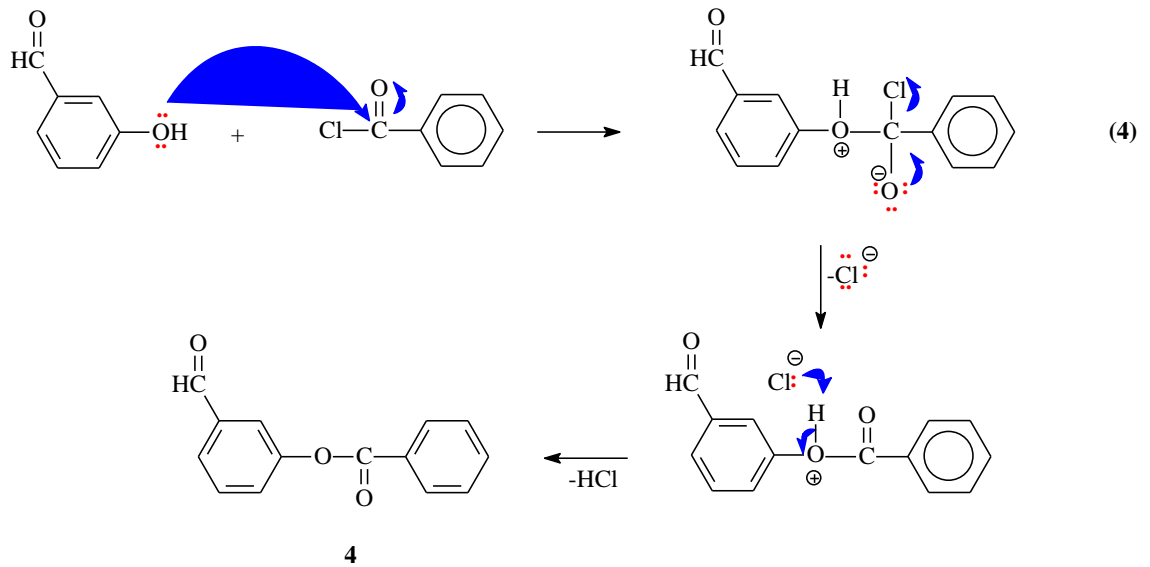
Fonksiyonel gruplar bakımından irdelendiğinde; R gruplarının asidik olan protona uzaklığı sebebiyle etkisi çok az miktardadır. Çözücülerin her birine göre bileşiklerin asitlik değerleri sıralaması aşağıdaki şekilde gibidir:

Asetonda : **9 > 7 > 8 > 12 > 11 > 10**
tert-Butil alkolde : **14 > 8 > 9 > 13**
 İzopropil alkolde : **10**

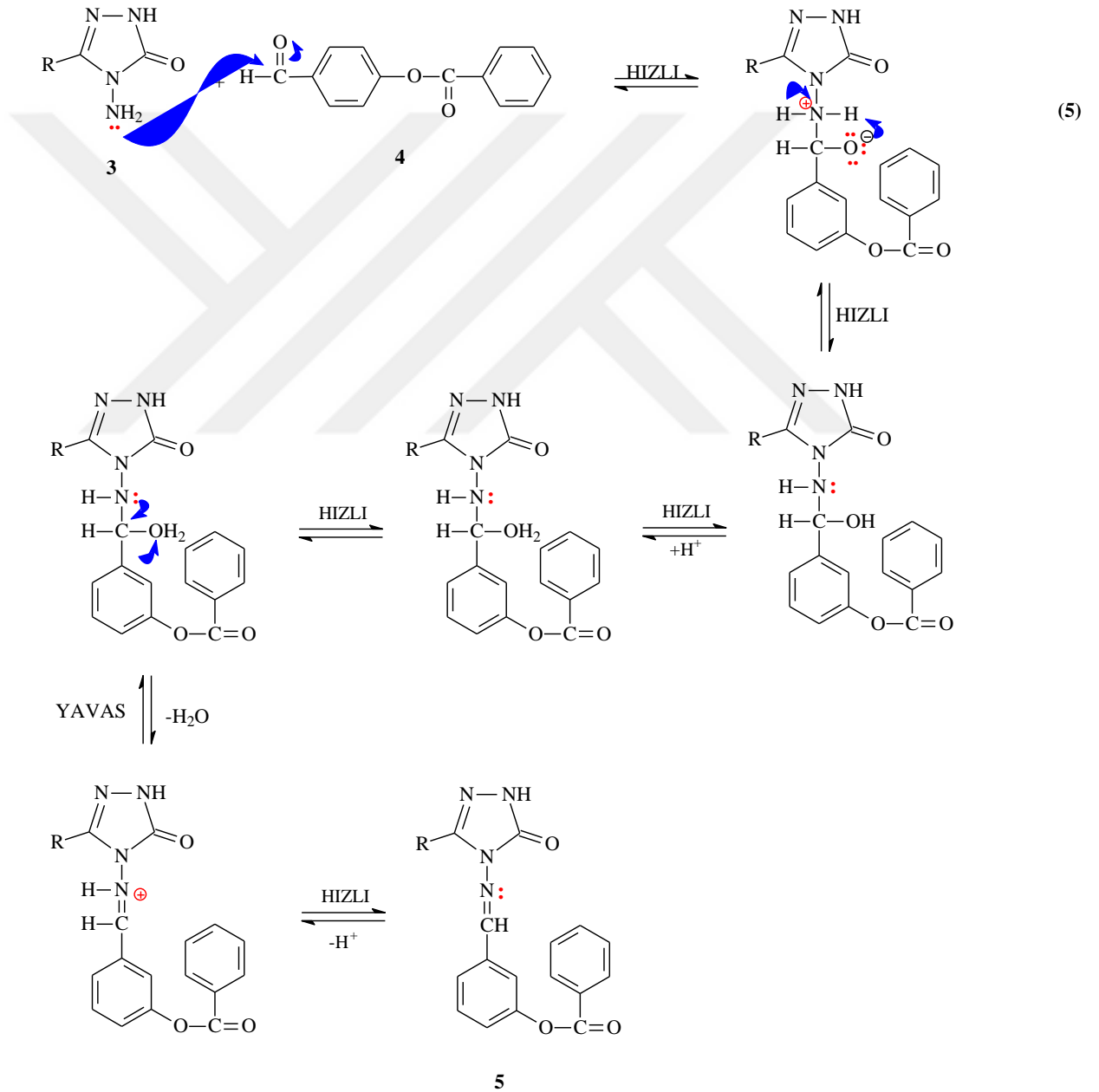
Asitlik kuvveti için yapılan bu sıralamaya -C3'e bağlı değişik grupların katkısının dışında literatürde belirtildiği gibi London çekim kuvvetleri ve çözünürlük gibi etkenlerin de etki ettiği düşünülmektedir.

4.4. İncelenen Reaksiyonların Muhtemel Mekanizmaları

Bu çalışmada ilk önce 3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta benzoil klorür ile 4 nolu denkleme göre etil asetatta muamele edilmesinden bir benzaldehid türevi (4) sentezlenmiştir. Nükleofilik açıl yerdeğiştirme reaksiyonu olan bu reaksiyon için olası mekanizma aşağıda görülmektedir.



Tez çalışması kapsamında **4** bileşiği elde edilmiş ve bu bileşiğin **3** tipi bileşikler ile muamele edilmesi incelenmiş ve karşılık gelen **5** tipi bileşikler sentezlenmiştir. Bu reaksiyonun pH = 4-5’de daha kolay olduğu bilinmekte olup [119,120] olası mekanizması iki basamaktan oluşur. İlk basamakta *N*-NH₂ grubunun, benzaldehid türevinin karbonil karbonuna nükleofilik bir saldırısı mevcuttur. Diğer basamak, elde edilen katılma ürününden H₂O eliminasyonu ile birlikte imin tipi bir Schiff bazının oluşumu ile sonuçlanır. Olası reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 5).



5. KAYNAKLAR

- [1] Özdemir, S. B., Demirbaş, N., Demirbaş, A., Ayaz, F. A. and Çolak, N., (2018). Microwave-Assisted Synthesis, Antioxidant, and Antimicrobial Evaluation of Piperazine-Azole-Fluoroquinolone Based 1,2,4-Triazole Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(12), 2744-2759.
- [2] Ünver, Y., Deniz, S., Çelik, F., Akar, Z., Küçük, M. and Sancak, K., (2016). Synthesis of New 1,2,4-triazole Compounds Containing Schiff and Mannich Bases (Morpholine) with Antioxidant and Antimicrobial Activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(S3), 89-95.
- [3] Jadhav, R. P., Raundal, H. N., Patil, A. A. and Bobade, V. D., (2017). Synthesis and Biological Evaluation of a Series of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole Derivatives as Possible Antimicrobial Agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, 152–159.
- [4] Patel, M. V., Patel, B. N., Chan-Bacab, J. M. and Rivera, G., (2018). Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Dynamics Studies of 1,2,4-triazole Clubbed Mannich Bases. *Computational Biology and Chemistry*, 76, 264-274.
- [5] Aktaş-Yokuş, Ö., Yüksek, H., Manap, S., Aytemiz, F., Alkan, M., Beytur, M. and Gürsoy-Kol, Ö. (2017). *In vitro* Biological Activity of Some New 1,2,4-triazole Derivatives with Their Potentiometric Titrations. *Bulgarian Chemical Communication*, 49(S1), 98-106.
- [6] El-Sayed, H. A., Moustafa, A. H. and Haikal, A. E. Z., (2013). Synthesis, Antiviral, and Antimicrobial Activity of 1,2,4-triazole Thioglycoside Derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Related Elements*, 188, 5 649-662.

- [7] Pachuta-Stec, A., Rajtar, B., Biernasiuk, A., Karczmarzyk, Z., Swiatek, L., Malm, A., Wysocki, W., Stepaniuk, K., Polz-Dacewicz, M. and Pitucha, M., (2018). Design, Synthesis, Structure Elucidation and *In vitro* Antiviral and Antimicrobial Evaluation. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 15(4), 839-853.
- [8] Tatar, E., Küçükgülzel, S, G., Karakuş, S., De Clercq, E., Andrei, G., Snoeck, R., Pannecouque, C., Öktem-Okullu, S., Ünübol, N. and Kocagöz, T., (2015). Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole Derivatives From L-methionine as Antituberculosis and Antiviral Agents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19(2), 88-102.
- [9] Chudinov, M, V., Matveev, A, V., Prutkov, A,N., Konstantinova, I, D., Fateev, I, V., Prasolov, V, S., Smirnova, O, A., Ivanov, A,V., Galegov, G,A. and Deryabin, P, G., (2016). Novel 5-alkyl/aryl-substituted Ribavirine Analogues: Synthesis and Antiviral Evaluation. *Mendeleev Communications*, 26, 214-216.
- [10] Cao, X,F., Wang, W,D., Wang, S,S. and Bao, L,Z., (2017). Asymmetric Synthesis of Novel Triazole Derivatives and Their *In vitro* Antiviral Activity and Mechanism of Action. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 718-725.
- [11] İközler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I. and Gezer, T., (1997). Synthesis and Antifungal Activity of Some New Arylidenamino Compounds. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 54 (2), 135-140.
- [12] Szafranski, K., Slawinski, J., Kedzia, A. and Kwapisz, E., (2017). Syntheses of Novel 4-Substituted *N*-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine-3-sulfonamide Derivatives with Potential Antifungal Activity. *Molecules*, 22, 1926.

- [13] Jin, R., Liu, J., Zhang, G., Li, J., Zhang, S. and Guo, H., (2018). Design, Synthesis, and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-triazole Schiff Base Derivatives. *Chemistry & Biodiversity*, 15, e1800263.
- [14] Joshi, R., Pandey, N., Yadav, K, S., Tilak, R., Mishra, H. and Pokharia, S., (2018). Synthesis, Spectroscopic Characterization, DFT Studies and Antifungal Activity of (E)-4-amino-5-[N'-(2-nitro-benzylidene)-hydrazino]-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione. *Journal of the Molecular Structure*, 1164, 386-403.
- [15] Tratrak, C., Haroun, M., Paparisva, A., Geronikaki, A., Kamoutsis, Ch., Ciric, A., Glamoclija, J., Sokovic, M., Fotakis, Ch., Zoumpoulakis, P., Bhunia, S, S., and Saxena, A, K., (2018). Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Substituted 5-benzylideno-2-adamantylthiazol[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)ones. Pharmacophore Models For Antifungal Activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11, 573–590.
- [16] Vijesh, A, M., Isloor, A, M., Shetty, P., Sundershan, S. and Fun, H, K., (2013). New Pyrazole Derivatives Containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as Potent Antimicrobial and Analgesic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 410-415.
- [17] Sarigöl, D., Uzgören-Baran, A., Tel, B, C., Somuncuoğlu, E, I., Kazkayası, I., Özadalı-Sarı, K., Ünsal-Tan, O., Okay, G., Ertan, M. and Tozkoparan, B., (2015). Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles Derived From Naproxen with Analgesic/Anti-Inflammatory Properties: Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23 (10), 2518-2528.
- [18] Sert-Özgür, S., Tel, B, C., Somuncuoğlu, E, I., Kazkayası, I., Ertan, M. and Tozkoparan, B., (2017). Design and Synthesis of 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine Derivatives as a Novel Template for Analgesic/Anti-Inflammatory Activity. *Archive der Pharmazie*, 350 (7), e1700052.

- [19] Li, Y, F., Zhang, H, J. and Quan, Z, S., (2016). Synthesis and Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Novel 3-alkyl-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazine Derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 25 (10), 2280-2288.
- [20] Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. and Demirbaş, A., (2002). Synthesis of 3-alkyl/aryl-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3717-3723.
- [21] Süleymanoğlu, N., Ustabaş, R., Alpaslan, Y, B., Ünver, Y., Turan, M. and Sancak, K., (2011). Synthesis, Spectroscopic Characterization, Computational Studies and *In vitro* Antitumoral Activity of 4-(3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl)-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one. *Journal of the Molecular Structure*, 989, 101-108.
- [22] Avanzo, R, E., Anesini, C., Fascio, L, M., Errea, I, M. and D'Accorso, B, N., (2012). 1,2,4-Triazole D-ribose Derivatives: Design, Synthesis and Antitumoral Evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 104-110.
- [23] Cıkla-Suzgun, P., Kaushik-Basu, N., Basu, A., Arora, P., Talele, T, T., Durmaz, I., Çetin-Atalay, R. and Küçükgülzel, S, G., (2015). Anti-cancer and Anti-hepatitis C virus NS5B Polymerase Activity of Etodolac 1,2,4-triazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30 (5), 778-785.
- [24] El-Sherief, A, M, H., Youssif, G, M, B., Bukhari, S, N, A., Abdelazeem, A, H., Abdel-Aziz, M. and Abdel-Rahman, M,H., (2018). Synthesis, Anticancer Activity and Molecular Modeling Studies of 1,2,4-triazole Derivatives as EGFR Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789

- [25] Genç, M., Genç, K, Z., Tekin, S., Sandal, S., Sirajuddin, M., Hadda, B, T. and Şekerci, M., (2016). Design, Synthesis, *In vitro* Antiproliferative Activity, Binding Modeling of 1,2,4,-triazoles as New Anti-Breast Cancer Agents. *Acta Chimica Slovenica*, 63, 726-737.
- [26] Li, Z, Y., Cao, Y., Zhan, P., Pannecouque, C., Balzarini, J., De Clercq, E., Shen, Y, M. and Liu, X, Y., (2013). Arylazolythioacetanilide. Part 11: Design, Synthesis and Biological Evaluation of 1,2,4-triazol Thioacetanilide Derivatives as Novel Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Medicinal Chemistry*, 9 (7), 968-973.
- [27] Küçükgülzel, I., Tatar, E., Küçükgülzel, G, S., Rollas, S., and De Clercq, E., (2008). Synthesis of Some Novel Thiourea Derivatives Obtained From 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and Evaluation As Antiviral/Anti-HIV and Anti-tuberculosis Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 381-392.
- [28] Yüksek, H., Akyıldırım, O., Yola, M.L., Gürsoy-Kol, Ö., Çelebier, M. and Kart, D., (2013). Synthesis, *In vitro* Antimicrobial and Antioxidant Activities of Some New 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. *Archive der Pharmazie*, 346, 470-480.
- [29] Yüksek, H., Koca, E., Gürsoy-Kol, Ö., Akyıldırım, O. and Çelebier, M., (2015). Synthesis, *In vitro* Antioxidant Activity and Physicochemical Properties of Novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. *Journal of Molecular Liquids*, 206, 359-366.
- [30] Sumrra, S. H., Kausar, S., Raza, M. A., Zubair, M., Zafar, M. N., Nadeem, M. A., Mughal, E. U., Chohan, Z. H., Mushtaq, F. and Rashid, U., (2018). Metal Based Triazole Compounds: Their Synthesis, Computational, Antioxidant, Enzyme Inhibition and Antimicrobial Properties. *Journal of Molecular Structure*, 1168, 202-211.

- [31] Örek, C., Saraç, K., Parlak, A. E., Koparır, P., Türkoğlu, S. and Koparır, M., (2018). Synthesis, Structure Investigation, Spectral Properties and *In-vitro* Antioxidant Evaluation of New 1-(3-methyl-3-mesityl)-cyclobutyl-2-(5-thiophen-4-ethyl-2h-1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethanone. Fresenius Environmental Bulletin, 27(5), 2992-3005.
- [32] Bulut, N., Koçyiğit, U, M., Gecibeşler, I, H., Dastan, T., Karcı, H., Taslimi, P. Dastan, S, D., Gülçin, I. and Çetin, A., (2018). Synthesis of Some Novel Pyridine Compounds Containing bis-1,2,4-triazole/thiosemicarbazide Moiety and Investigation of Their Antioxidant Properties, Carbonic Anhydrase, and Acetylcholinesterase Enzymes Inhibition Profiles. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 32(1), e22006.
- [33] Almasirad, A., Tabatabai, A, S., Faizi, M., Kebriaeezadeh, A., Mehrabi, Dalvandia, A. and Shafieea, A., (2004). Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14, 6057-6059.
- [34] Dehestani, L., Ahangar, N., Hashemi, S, M., Irannejad, H., Masihi, P, H., Shakiba, A. and Emami, S., (2018). Design, Synthesis, *In-vivo* and *In silico* Evaluation of Phenacyl Triazole Hydrazones as New Anticonvulsant Agents. Bioorganic Chemistry, 78: 119-129.
- [35] Abuelhassan, A, H., Badran, M, M., Hassan, H, A., Abdelhamed, D., Elnabity, S. and Aly, O, M., (2018). Design, Synthesis, Anticonvulsant Activity, and Pharmacophore Study of New 1,5-diaryl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide Derivatives. Medicinal Chemistry Research, 27 (3), 928-938.
- [36] Gupta, J, K. and Mishra, P., (2017). Pharmacological Screening of Some Newly Synthesized Triazoles for H-1 Receptor Antagonist Activity. Medicinal Chemistry Research, 26 (10), 2260-2271.

- [37] Naito, Y., Akahoshi, F., Takeda, S., Okada, T., Kajii, M., Nishimura, H., Sugiura, M., Fukaya, C. and Kagitani, Y., (1996). Synthesis and Pharmacological Activity of Triazole Derivatives Inhibiting Eosinophilia. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (15), 3019-3029.
- [38] Jubie, S., Dhanabal, P., Azam, M, A., Kumar, N, S., Ambhore, N. and Kalirajan, R., (2015). Design, Synthesis and Antidepressant Activities of Some novel Fatty Acid Analogues. *Medicinal Chemistry Research*, 24(4), 1605-1616.
- [39] Faidallah, H, M., Khan, K, A. and Asiri, A, M., (2011). Synthesis and Biological Evaluation of New 3,5-di(trifluoromethyl)-1,2,4-triazolesulfonylurea and Thiourea Derivatives as Antidiabetic and Antimicrobial Agents. *Journal of Fluorine Chemistry*, 132 (11), 870-877.
- [40] Luszczki, J,J., Plech, T. and Wujec, M., (2012). Effect of 4-(4-bromophenyl)-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione on the Anticonvulsant Action of Different Classical Antiepileptic Drugs in the Mouse Maximal Electroshock-induced Seizure Model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 690 (1-3), 99-106.
- [41] Pinner, A., (1892). *Die Imidoäther und ihre Derivate*. 1.Auflage, Oppenheim, Berlin.
- [42] Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., (1962). Emploi de l'hydrazinocarbonate d'ethyle Pour la Synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4. *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1364-1371.
- [43] Ün, R. and İközler, A. A., (1975). Preparations of Aromatic Amide Carbethoxy-Hydrazones, Aromatic Amide Carbamylhydrazones and Related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones. *Chimica Acta Turcia*, 3, 1-22.

- [44] İkizler, A. A. and Yüksek, H., (1993). Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Organic Preparations and Procedures International*, 25, 99-105.
- [45] İkizler, A. A. and Ün, R., (1979). Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds. *Chimica Acta Turcia*, 7, 269-290.
- [46] Yüksek, H., (1992). 3-Alkil/Aril-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [47] Milcent, R. and Redeuilh, C., (1979). Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16 (2), 403-407.
- [48] Ayça, E., İkizler, A. A. and Serdar, M., (1981). Preparation of 3-alkyl/aryl-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones. *Chimica Acta Turcia*, 9, 99-108.
- [49] İkizler, A. A., İkizler, A. and Yüksek, H., (1993). ¹H-NMR Spectra of Some 4,5-Dihydro-1,2,4-triazol-5-ones. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 31 (12), 1088-1090.
- [50] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş. and Sancak, K., (1994). Synthesis of Some *tert*-butoxyhydrazones and Related 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Turkish Journal of Chemistry*, 18 (9), 51-56.
- [51] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C. and Özdemir, M., (2002). Synthesis and Non-aqueous Medium Titrations of Some New 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. *Acta Chimica Slovenica*, 49 (4), 783-794.
- [52] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C. and İkizler, A. A., (1997). Synthesis and Antibacterial Activities of Some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409.

- [53] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M. and Özdemir, M., (2002). Synthesis and Potentiometric Titrations of Some New 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non-aqueous Media. Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 67 (8), 1215-1222.
- [54] İkizler, A., Doğan, N. and İkizler, A. A., (1998). The Acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. Revue Roumaine de Chimie, 43 (8), 741-746.
- [55] Alkan, M., (2001). Bazı 3-alkil/aryl-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Reaksiyonlarının İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [56] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş. and Özdemir, M., (2004). Synthesis and Determination of pK_a Values of Some New 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non-aqueous Solvents. Molecules, 9, 232-240.
- [57] Schiff, H. (1864). Mitteilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eineneue Reihe Organischer Basen (in German). Justus Liebigs Annalen der Chemie, 131, 118-119.
- [58] Qin, W., Long, S., Panunzio, M. and Biondi, S., (2013). Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. Molecules, 18, 12264-12289.
- [59] Brodowska, K. and Łodyga-Chruścińska, E., (2014). Schiff bases – Interesting range of Applications in Various Fields of Science. Chemik, 68 (2), 129-134.
- [60] Hanif, M., Hassan, M., Rafiq, M., Abbas, Q., Ishaq, A., Shahzadi, S., Sung-Yum, S. and Saleem, M., (2018). Microwave-Assisted Synthesis, *In vivo* Anti-inflammatory and *In vitro* Anti-oxidant Activities, and Molecular Docking

Study of New Substituted Schiff Base Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52(5), 424-437.

- [61] Santhosh, K, G., Poornachandra, Y., Gunda, S, K., Reddy, K, R., Mohmed, J., Shaik, K., Kumar, C, G. and Narsaiah, B., (2018). Synthesis of Novel Hetero Ring Fused Pyridine Derivatives; Their Anticancer Activity, CoMFA and CoMSIA Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28, 2328-2337.
- [62] Balaydin, H, T., Özil, M. and Şentürk, M., (2018). Synthesis and Glutathione Reductase Inhibitory Properties of 5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one's aryl Schiff Base Derivatives. *Archive der Pharmazie*, 351, e1800086.
- [63] İkizler, A. A., İkizler A., and Yıldırım, N., (1991). Synthesis of Some benzylidenamino Compounds. *Monatshefte für Chemie*, 122 (6-7), 557-563.
- [64] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I. and Alkan, M., (2005). Synthesis and GIAO NMR Calculation for Some New 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental ¹H and ¹³C Chemical Shifts. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 43 (7), 585-587.
- [65] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I., Baykara, H. and Alkan, M., (2007). Synthesis and GIAO NMR Calculations for Some Novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental ¹H and ¹³C Chemical Shifts. *Asian Journal of Spectroscopy*, 11, 43-50.
- [66] Gürsoy-Kol, Ö. (2008). Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [67] Yüksek, H. and Gürsoy-Kol, Ö. (2008). Preparation, Characterization and Potentiometric Titrations of Some New di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1H-

1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate Derivatives. Turkish Journal of Chemistry, 32, 773-784.

- [68] Manap, S., (2009). Bazı Yeni 3-alkil/aryl-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [69] Üre, S., (2010). Bazı 1-metil-3-alkil/aryl-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [70] Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A. and Demirbaş, N., (2010). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some new 1,2,4-triazole Derivatives. Molecules, 15 (4), 2427-2438.
- [71] Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. and Karaoğlu, S. A., (2010). Cyclization of Some Carbothioamide Derivatives Containing Antipyrine and Triazole Moieties and Investigation of Their Antimicrobial Activities. European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (11), 4726-4732.
- [72] Berkyürek, A., (2011). Bazı Yeni 3-alkil/aryl-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [73] Tokalı, F. S., (2011). 1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi Üzerine Bir Çalışma. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.

- [74] Aktaş, Ö., (2006). Bazı Yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asidik Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [75] Aktaş-Yokuş, Ö., (2012). Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [76] Aktaş-Yokuş, Ö., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö. and Alpay-Karaoğlu, Ş., (2015). Synthesis and Biological Evaluation of New 1,2,4-triazole Derivatives With Their Potentiometric Titrations. *Medicinal Chemistry Research*, 24, 2813-2824.
- [77] Kutanis, O., (2012). Bazı Yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [78] Yüksek, H., Kutanis, O., Özdemir, G., Beytur, M., Kara, S., Gürsoy-Kol, Ö. and Alkan, M., (2018). Synthesis, *In vitro* Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Novel 2-Methoxy-4-[(3-substitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)azomethine]phenyl 2-methylbenzoate Derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9(4), 501-512.
- [79] Ayazoğlu, E., (2013). 3-Alkil/Aril-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların 3,4-Di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid ile Reaksiyonları. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [80] Gürsoy-Kol, Ö. and Ayazoğlu, E., (2017). Antioxidant Activities and Acidic Properties of Some Novel 4-[3,4-di-(4-nitrobenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-

dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. Arabian Journal of Chemistry, 10, S2881–S2889.

- [81] Kara, S., (2013). Bazı Yeni 4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [82] Sinim, M. E., (2015). Bazı Yeni 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- [83] Manap, S., (2017). Bazı Vanilin Türevlerinin 3-Alkil/Aril-4-Amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on'lar ile Reaksiyonlarının İncelenmesi. Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [84] Koca E., Yıldız Ç. ve Köçek N., (2010). 3-*m*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve Bazı Türevlerinin Sentezi. Bitirme Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars.
- [85] Yılmaz, Y., (2018). Hetero Halkalı Bazı Yeni Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [86] Saykal, E., (2018). Bazı Yeni 2-Metoksi-4-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [87] Karabulut, H. ve Gülay, M, Ş., (2016). Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(1), 50-59.

- [88] Akkuş, İ., (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
- [89] İşbilir, Ş. S., (2008). Yaprakları Salata-Baharat Olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- [90] Onat, T., Emerk, K. ve Sözmén E. Y., (Ed.), (2002). İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara.
- [91] <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/sunularim.htm> (2018).
- [92] Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. and Yönden, Z., (2015). Oxidative Stress and its Impacts on Intracellular Lipids, Proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 6 (3), 331-336.
- [93] Süleyman, H., Gül, V.ve Erhan, E., (2018). Oksidatif Stres ve Doku Hasarı. Erzincan Tıp Dergisi, 1(1), 1-4.
- [94] Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. and Chandra. N., (2010). Free Radicals, Antioxidants and Functional Foods: Impact on Human Health. Pharmacognosy Reviews, 4(8), 118-126.
- [95] Matill, H, A., (1947). Antioxidants. he Annual Review of Biochemistry, 16, 177-192.
- [96] German, J., (1999). Food Processing and Lipid Oxidation. Advances in Experimental Medicine and Biology, 459, 23-50.
- [97] Caballero, B., (2003). Encylopedia of Food Science and Nutrition 2nd, Acedemic Press, Elsevier.

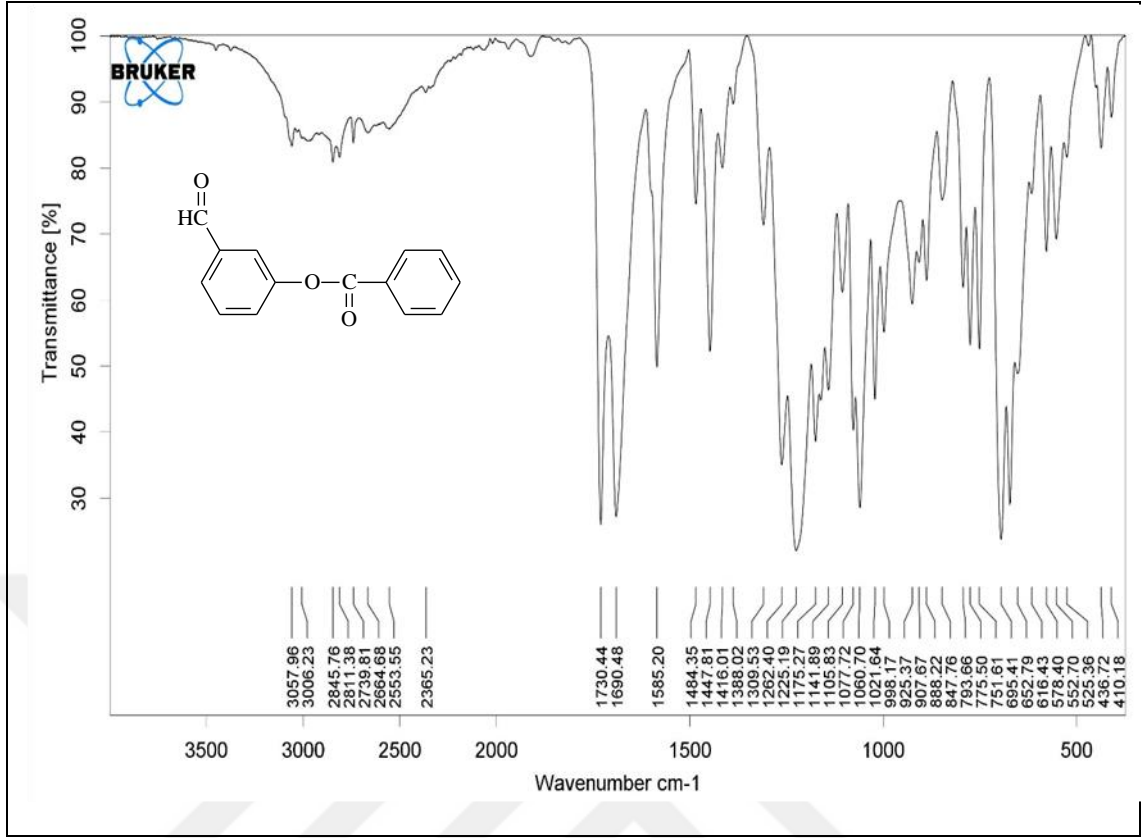
- [98] Karabulut, H. ve Gülay, M, Ş., (2016). Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(1), 65-76.
- [99] Ou, B., Woodill-Hampsch, M. and Prior, R. L., (2001). Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent Probe. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49(10), 4619-4626.
- [100] Ali S. S., Kasoju N., Luthra A., Singh A., Sharanabasava H., Sahu A. and Bora U., (2008). Indian Medicinal Herbs as Sources of Antioxidants. Food Research International, 41(1): 1-15.
- [101] Albayrak S., Sağdıç O. ve Aksoy A., (2010). Bitkisel Ürünlerin ve Gıdaların Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26 (4): 401-409.
- [102] Winston G. W., Regoli F., Dugas A. J., Fong J. H. and Blanchard K. A., (1998). A Rapid gas chromatographic Assay for Determining oxiradical Scavenging Capacity of Antioxidants anf Biological Fluids. Free Radical Biology and Medicine, 24: 480-493.
- [103] Valkonen M. and Kuusi T., (1997). Spectrophometric Assay for Total Radical-Trapping Antioxidant Potential in Human Serum. Journal of Lipid Research, 38, 823-833.
- [104] Miller N. J., Rice E. C., Davies M. J., Gopinathan V. and Milner A., (1993). A Novel Method for Measuring Antioxidant Capacity and its Application to Monitoring the Antioxidant Status in Premature Neonates. Cilinical Science, 84, 407-412.

- [105] Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., and Rice E.C., (1999). Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26, 1231-1237.
- [106] Apak R., Güçlü K., Özyürek M.ve Karademir S.E., (2004). Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(26), 7970-7981.
- [107] Lussignoli S., Fraccarolli M., Andriolli G., Brocco G. and Bellavite P., (1999). A Microplatebased Colorimetric Assay of the Total Peroxyl Radical Trapping Capability of Human Plasma. *Analytic Biochemistry*, 269, 38-44.
- [108] Gündüz, T., (1998). Susuz Ortam Titrasyonları. Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara.
- [109] Gündüz, T., (1997). Susuz Ortam Reaksiyonları ve Önemi. XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117.
- [110] Huber, W., (1967). Titrations in Nonaqueous Solvents. Express Translation Service, Academic Press Inc., New York.
- [111] İkişler, A. A., Şentürk, H. B. and İkişler, A., (1991). pK_a Values of some 1,2,4-triazole Derivatives in Non-aqueous Media. *Doğa-Turkish Journal of Chemistry*, 15, 345-354.
- [112] İkişler, A. A. and Erdoğan, Y.(1991). Determination of pK_a Values of Some benzylidenamino Compounds in Non-aqueous Media. *Doğa-Turkish Journal of Chemistry*, 15: 337-344.

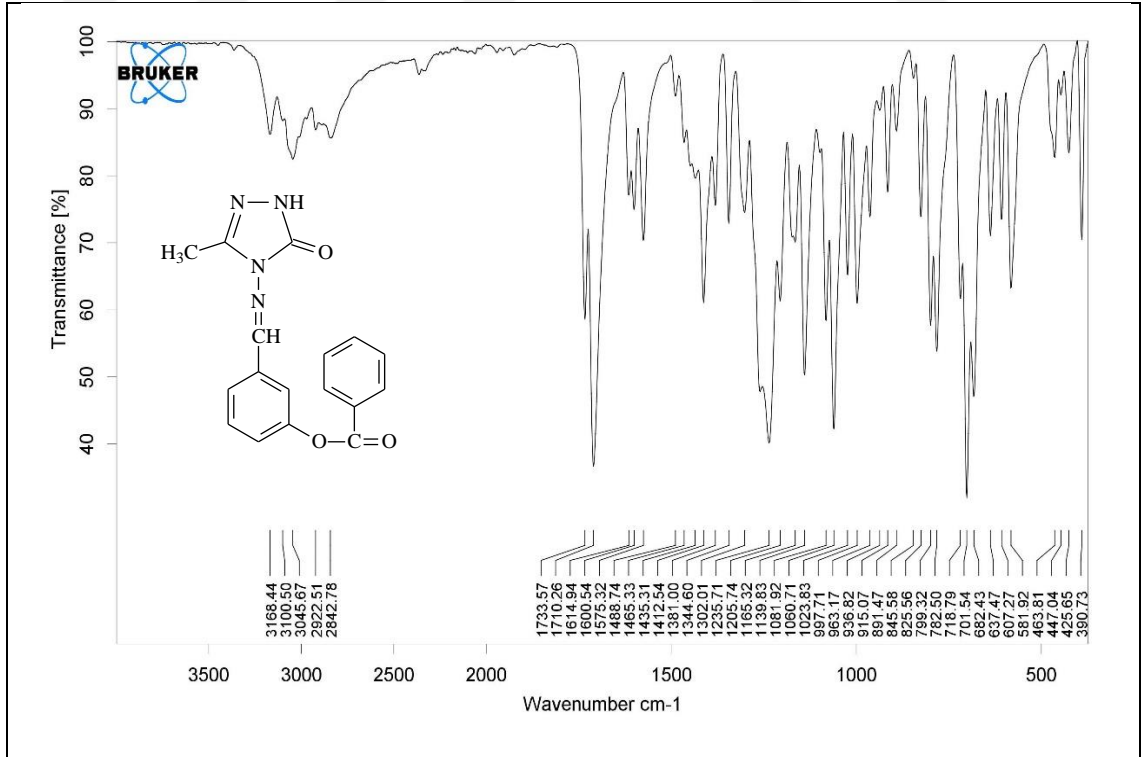
- [113] Erdoğan, Y., Aslan, A., Demirbaş, A. and Yaylı, N. (2006). Potentiometric Titration of Two Carboxylic Acids and Two Triazol Derivatives in Non-Aqueous Media. *Modelling, Measurement & Control*, C, AMSE Press, 46 (3), 49-54.
- [114] Ocak, Z., (2003). Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Potansiyometrik Özellikleri. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [115] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z. ve Özdemir, M., (2002). Bazı Yeni 3-alkil/aril-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Susuz Ortamda pK_a Değerlerinin Tayini. XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684.
- [116] Oyaizu, M., (1986). Antioxidative Activities of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 44, 307-315.
- [117] Blois, M. S., (1958). Antioxidant Determinations by the use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181, 1199-1200.
- [118] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., (1994). Action of Phenolic Derivates (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as Inhibitors of Membrane Lipid Peroxidation and as Peroxyl Radical Scavengers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 315, 161-169.
- [119] Fessenden, R. J. and Fessenden, J. S., (1986). *Organic Chemistry*. Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California.
- [120] Ternary, A. L., (1979). *Contemporary Organic Chemistry*. Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia.



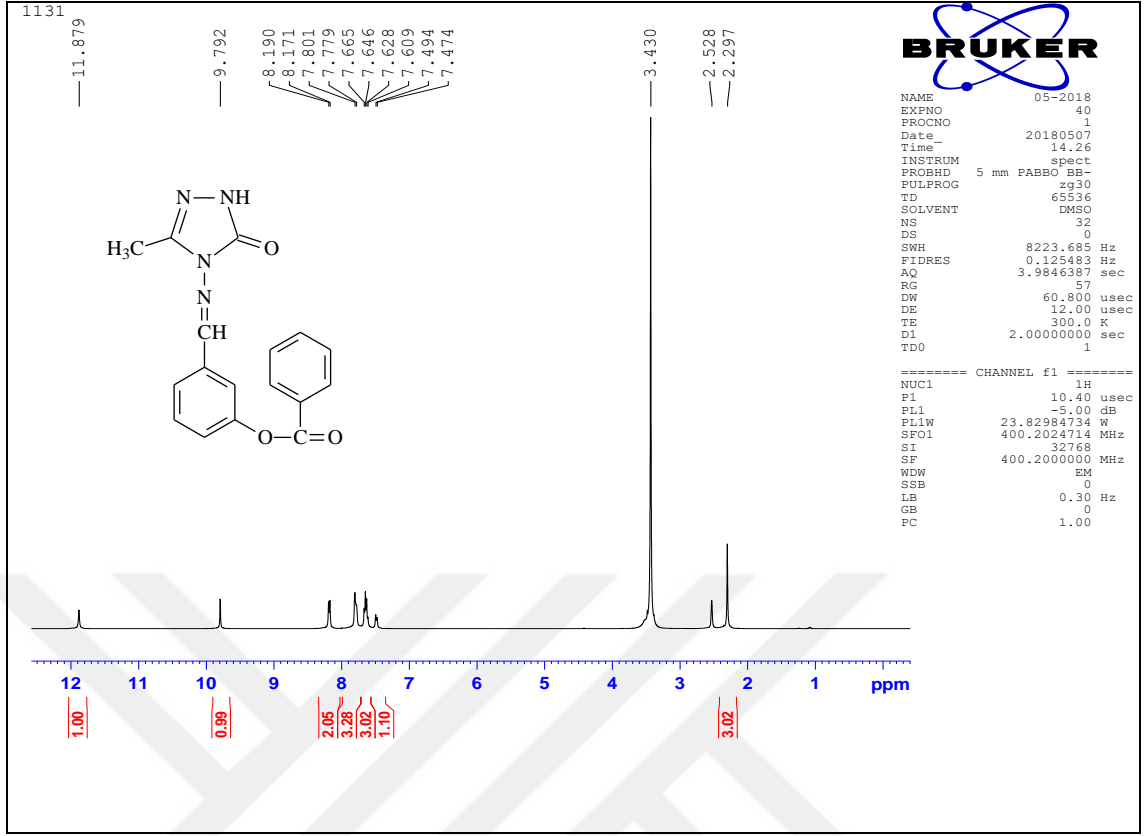
6. EKLER



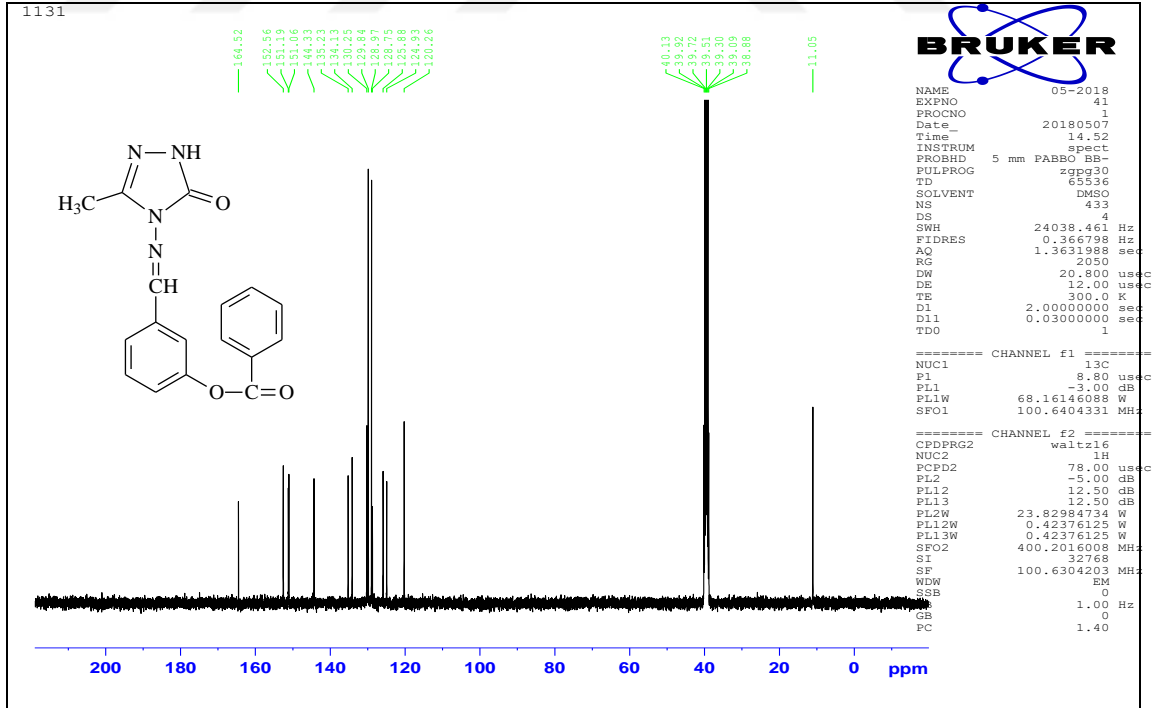
Ek Şekil 1. 4 Bileşiğinin IR Spektrumu



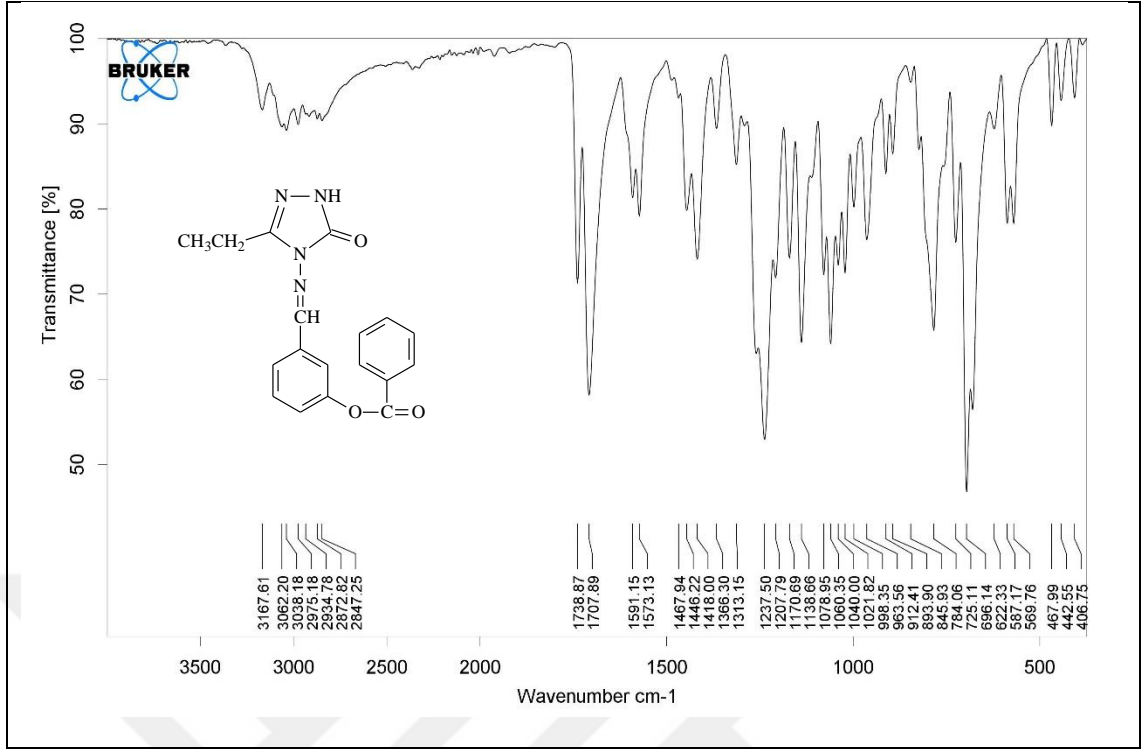
Ek Şekil 2. 6 Bileşiğinin IR Spektrumu



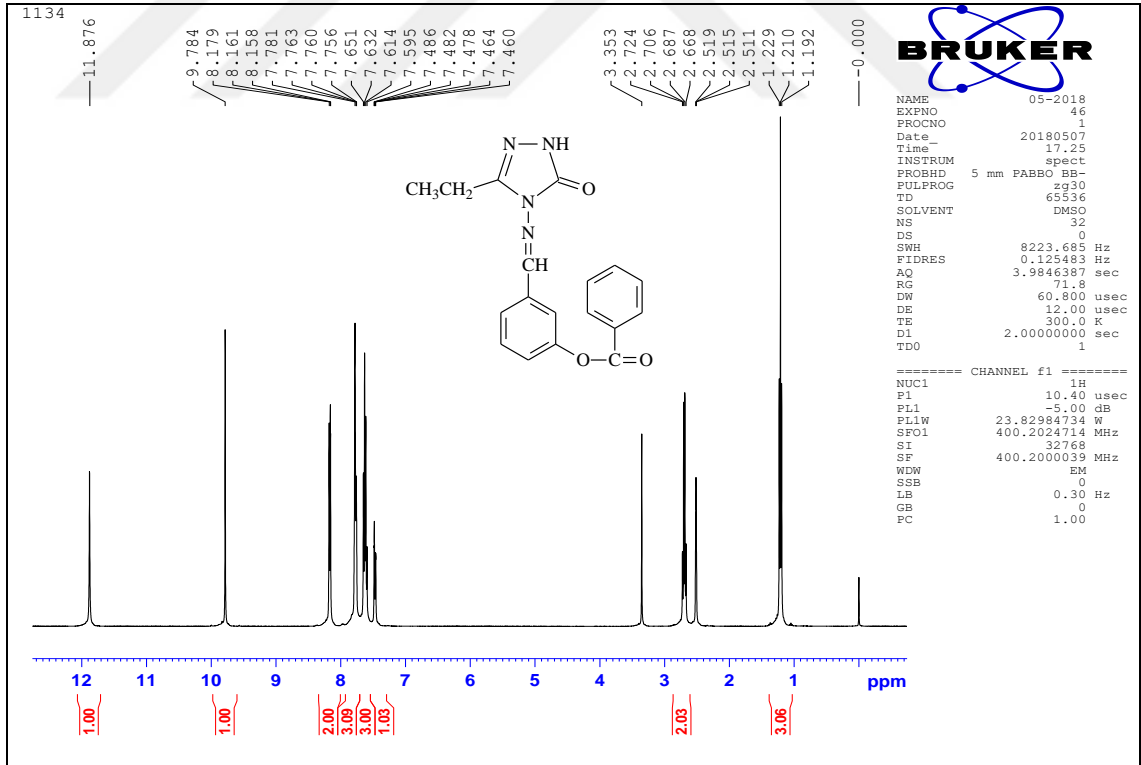
Ek Şekil 3. 6 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



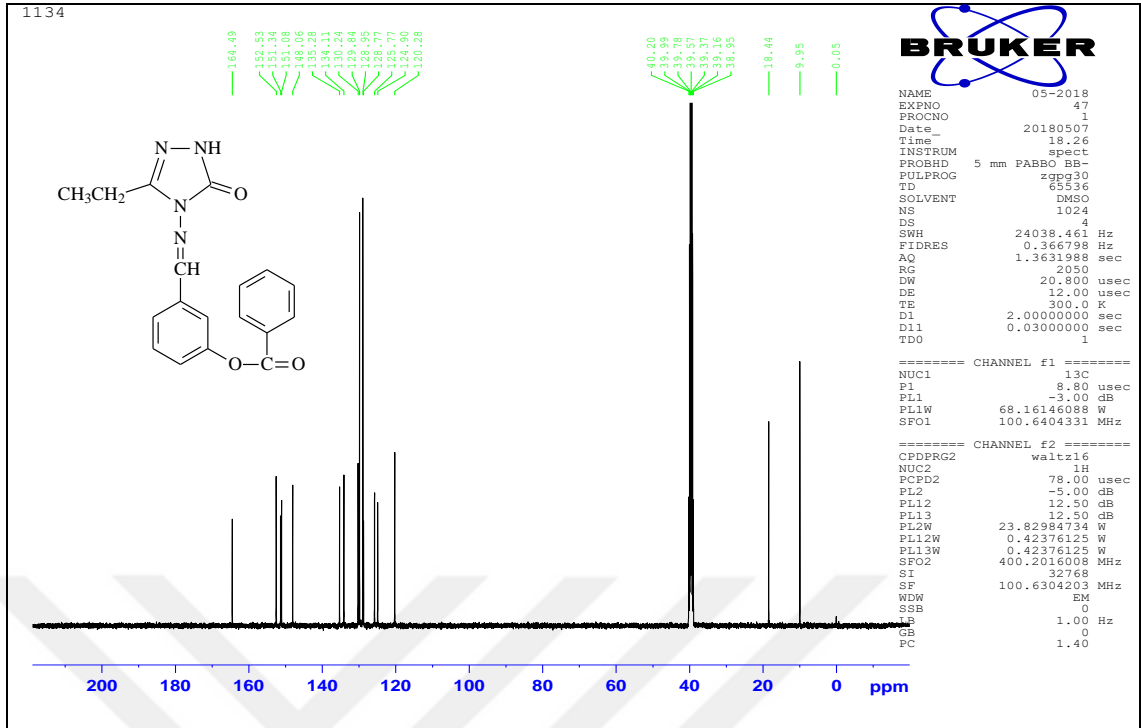
Ek Şekil 4. 6 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



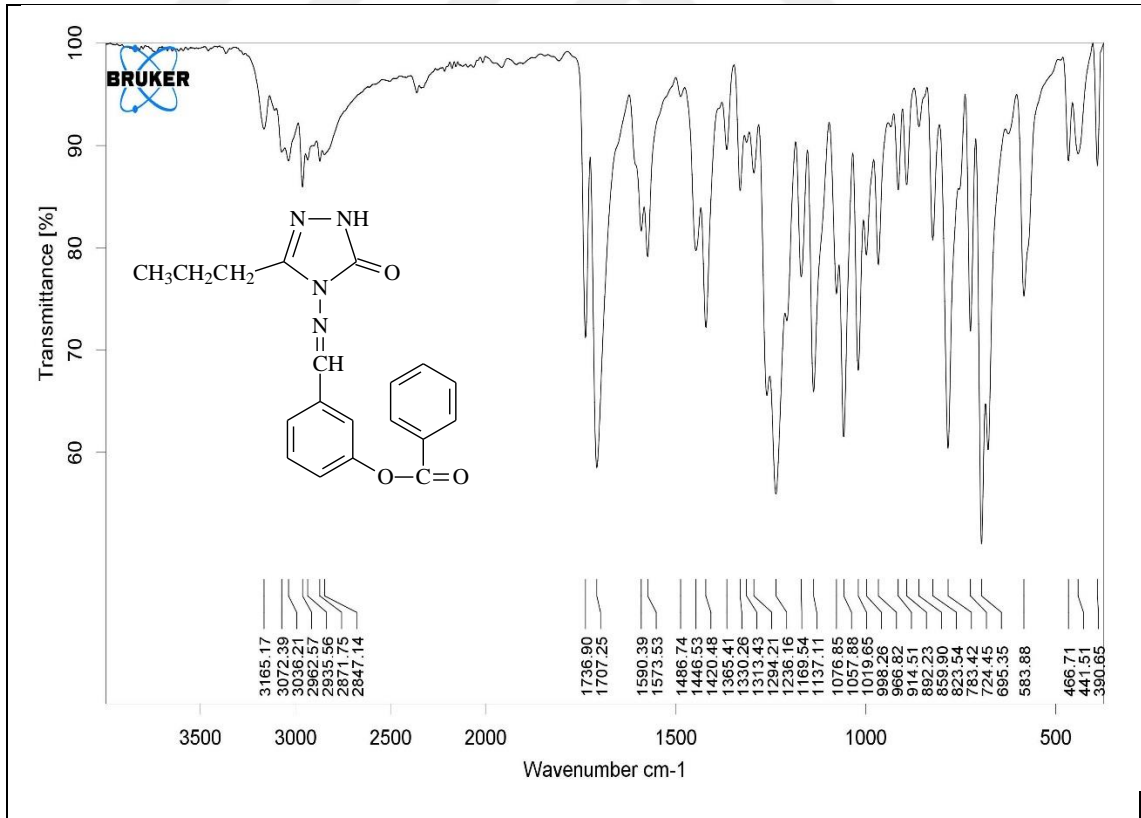
Ek Şekil 5. 7 Bileşiminin IR Spektrumu



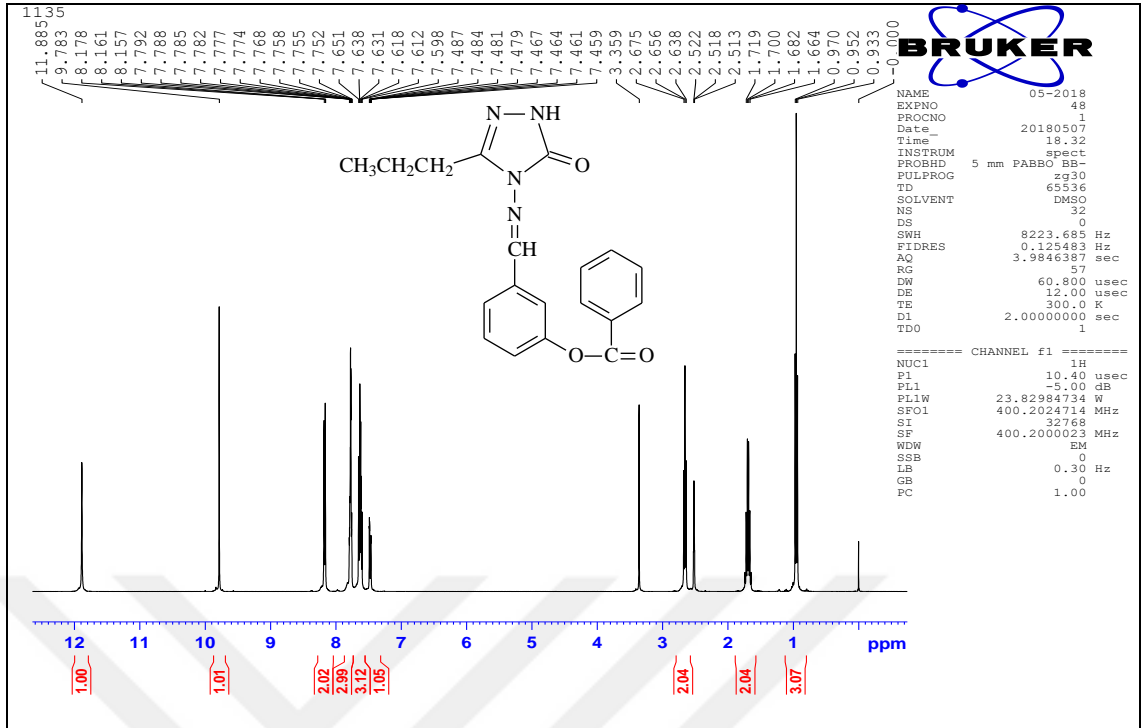
Ek Şekil 6. 7 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



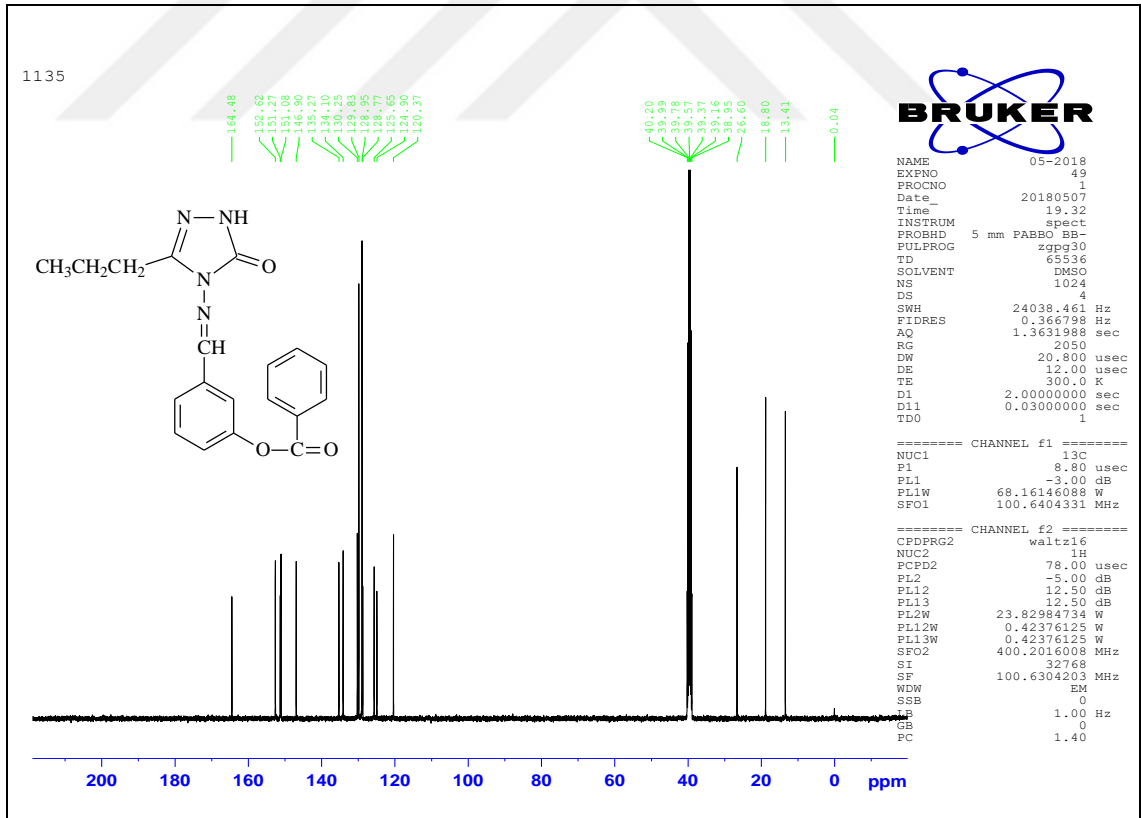
Ek Şekil 7. 7 Bileşinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



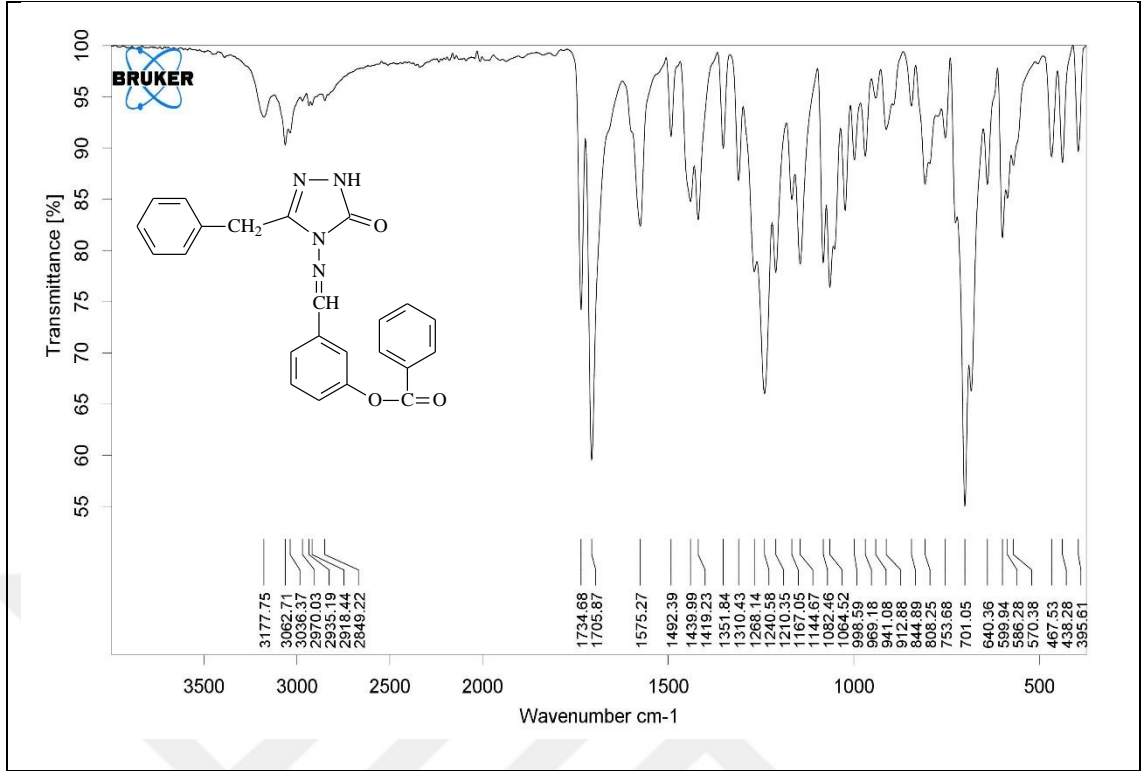
Ek Şekil 8. 8 Bileşinin IR Spektrumu



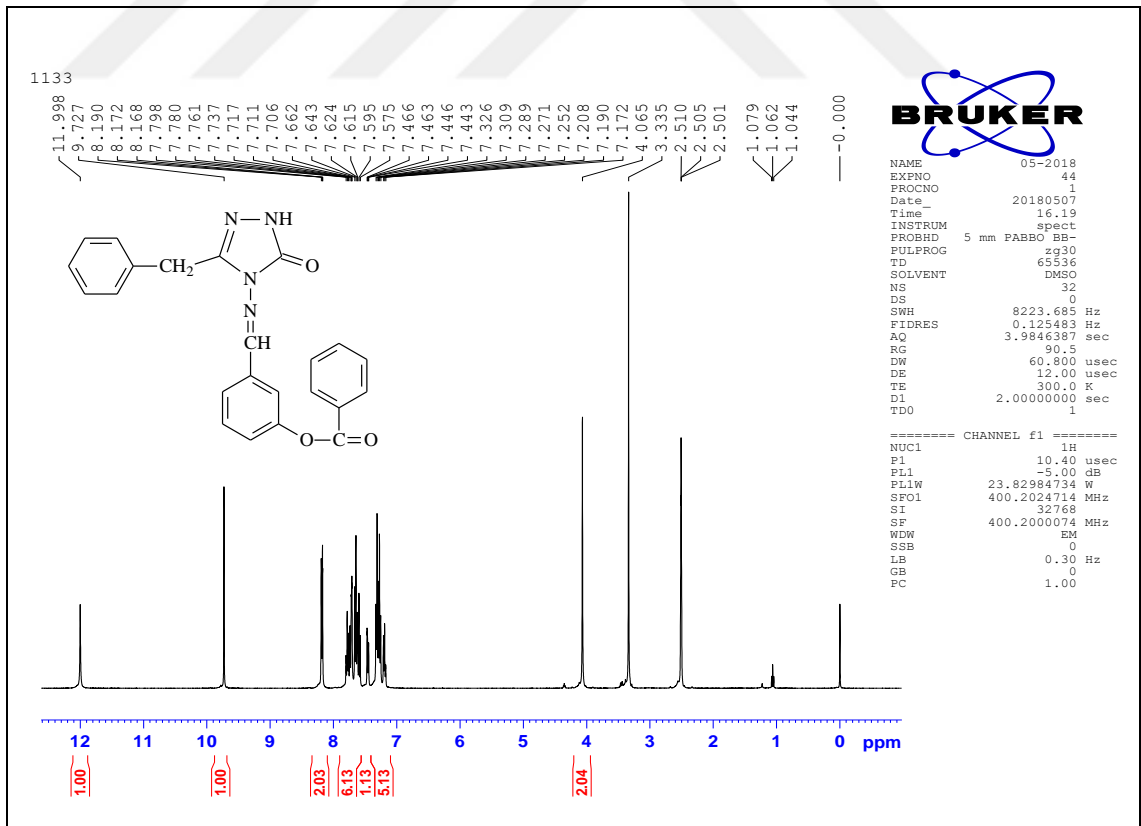
Ek Şekil 9. 8 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



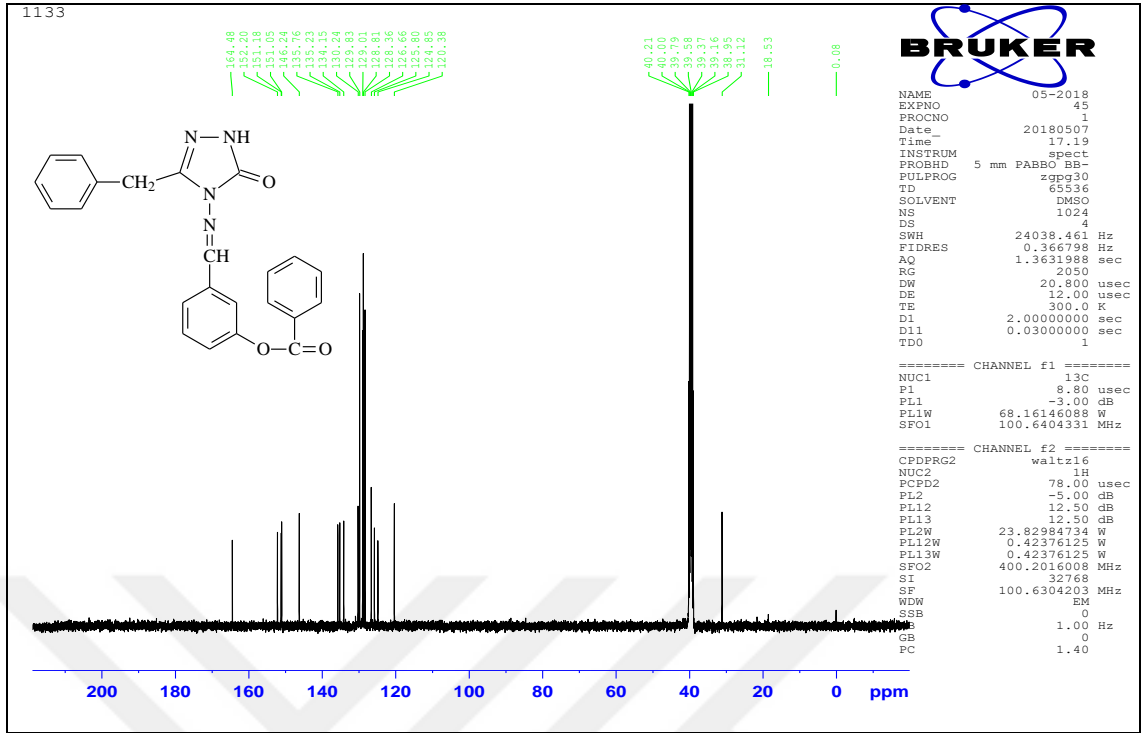
Ek Şekil 10. 8 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



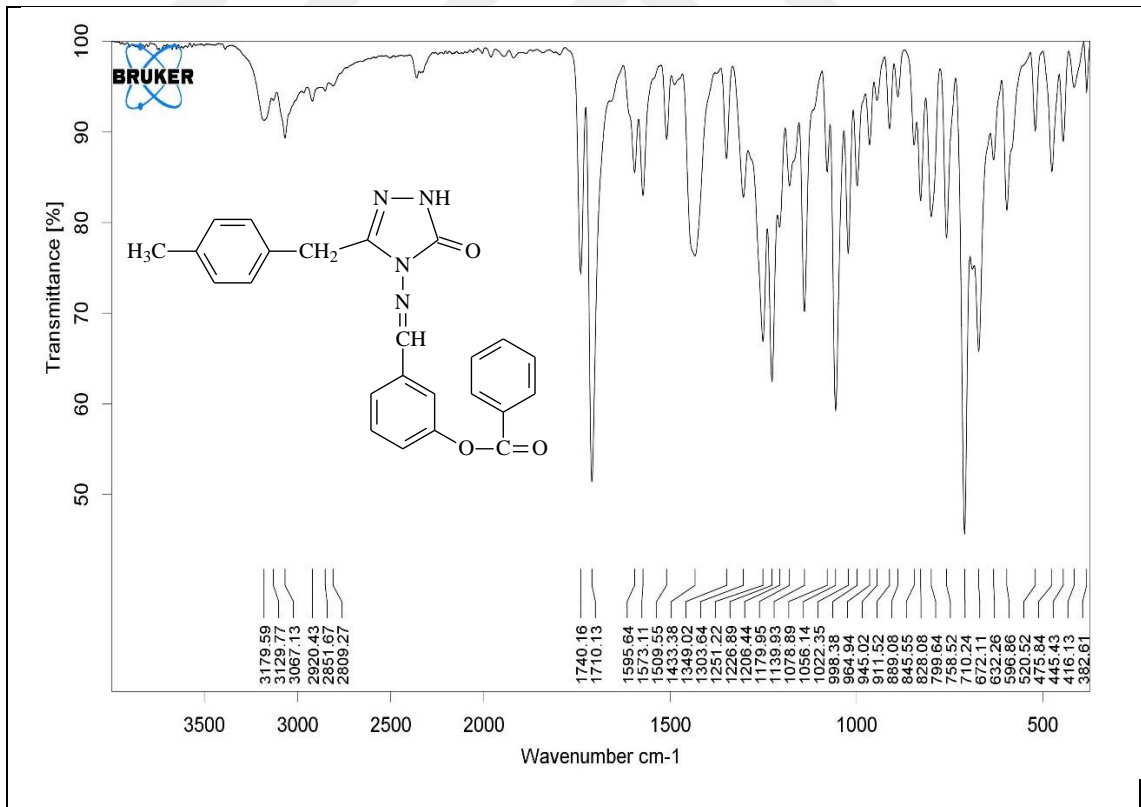
Ek Şekil 11. 9 Bileşiğinin IR Spektrumu



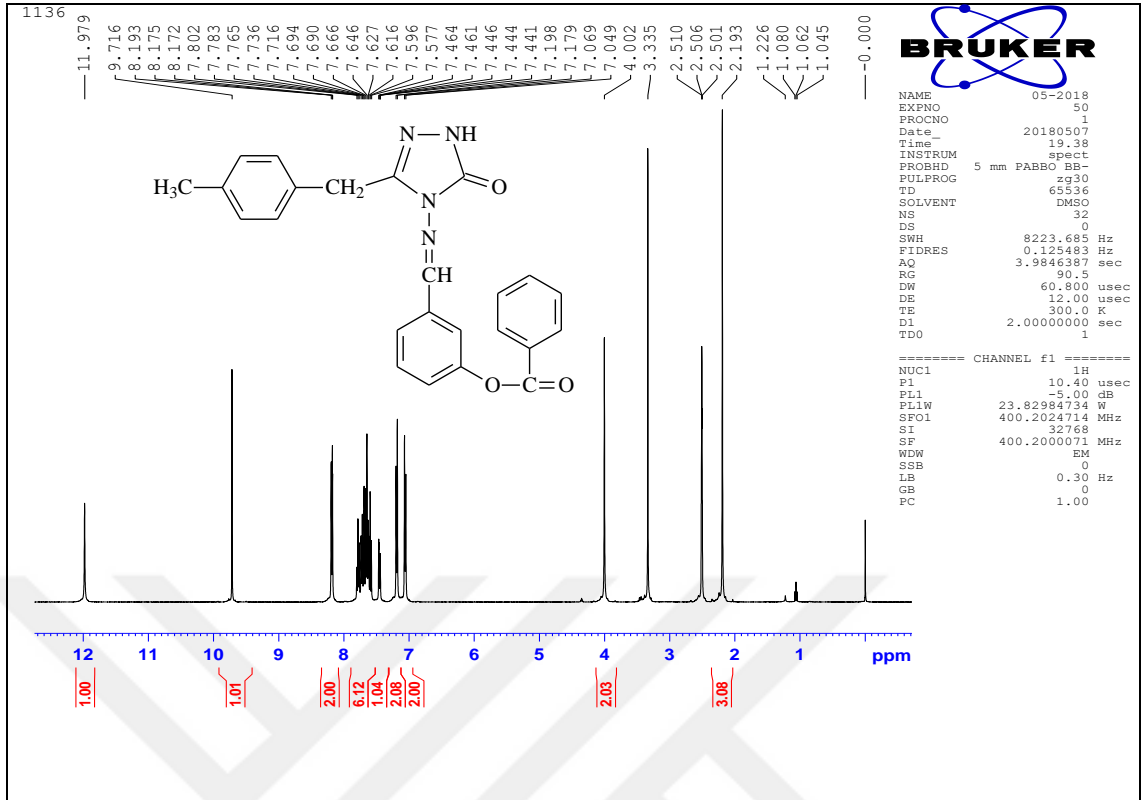
Ek Şekil 12. 9 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



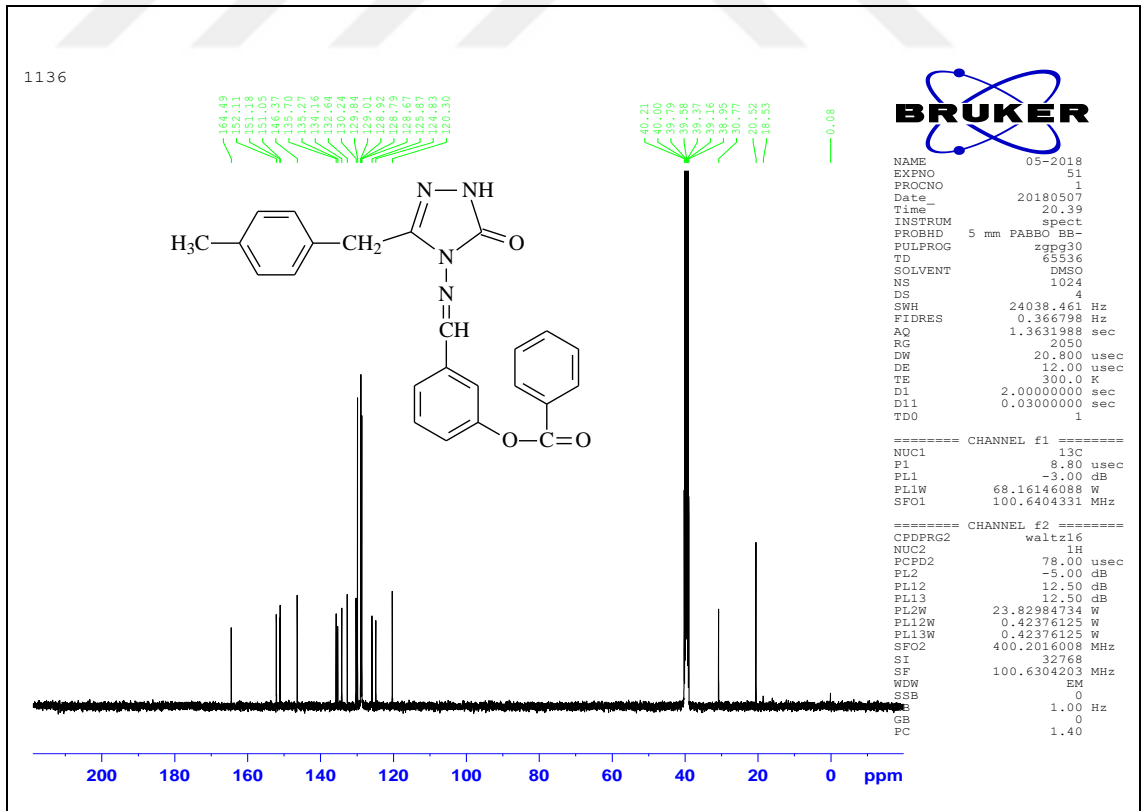
Ek Şekil 13. 9 Bileşinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



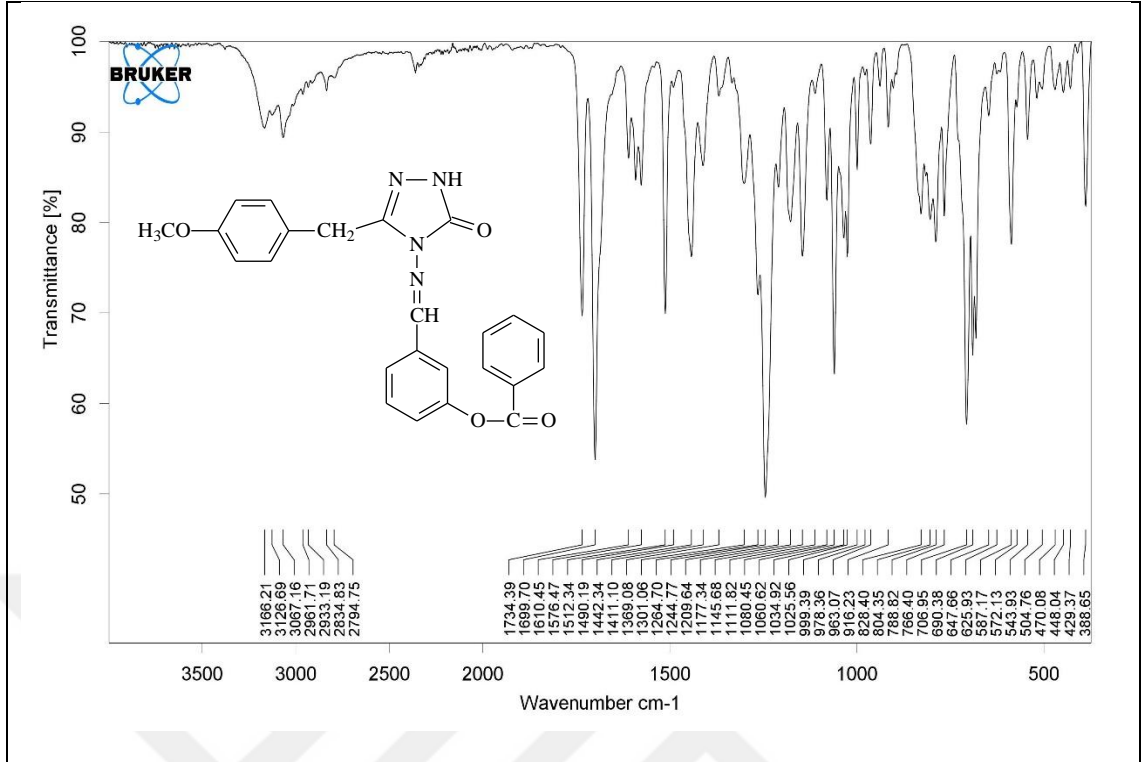
Ek Şekil 14. 10 Bileşinin IR Spektrumu



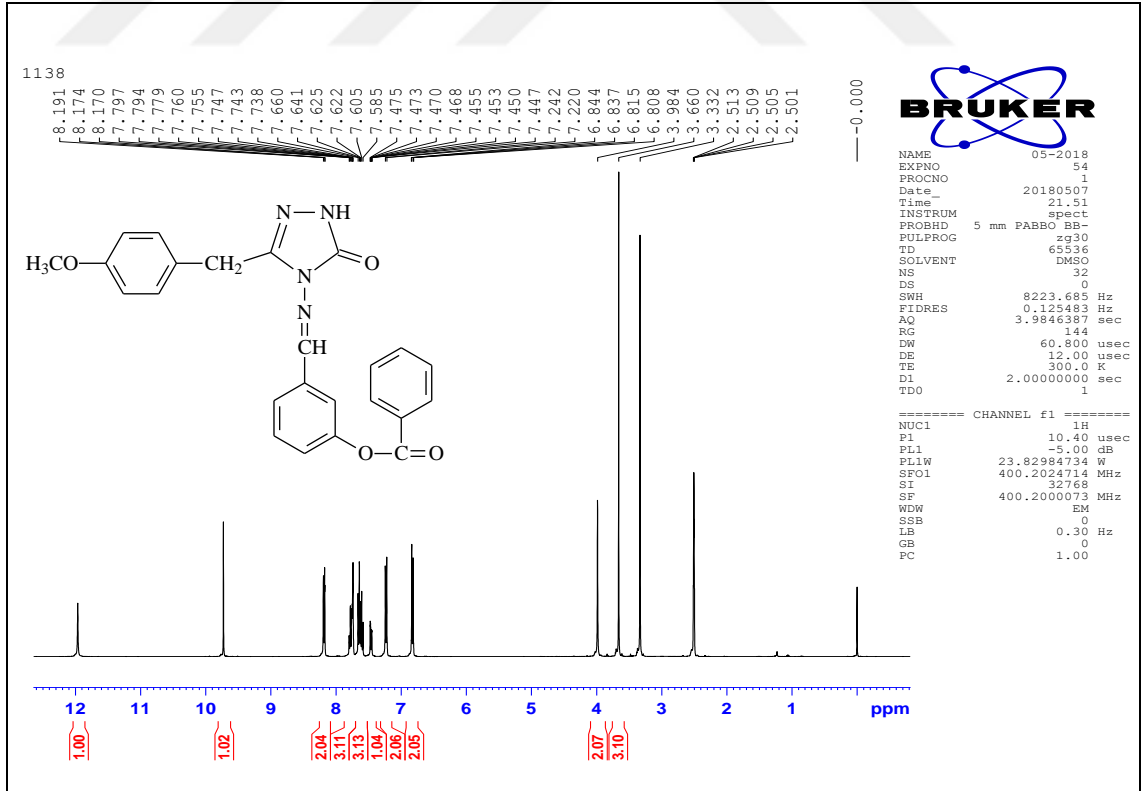
Ek Şekil 15. 10 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



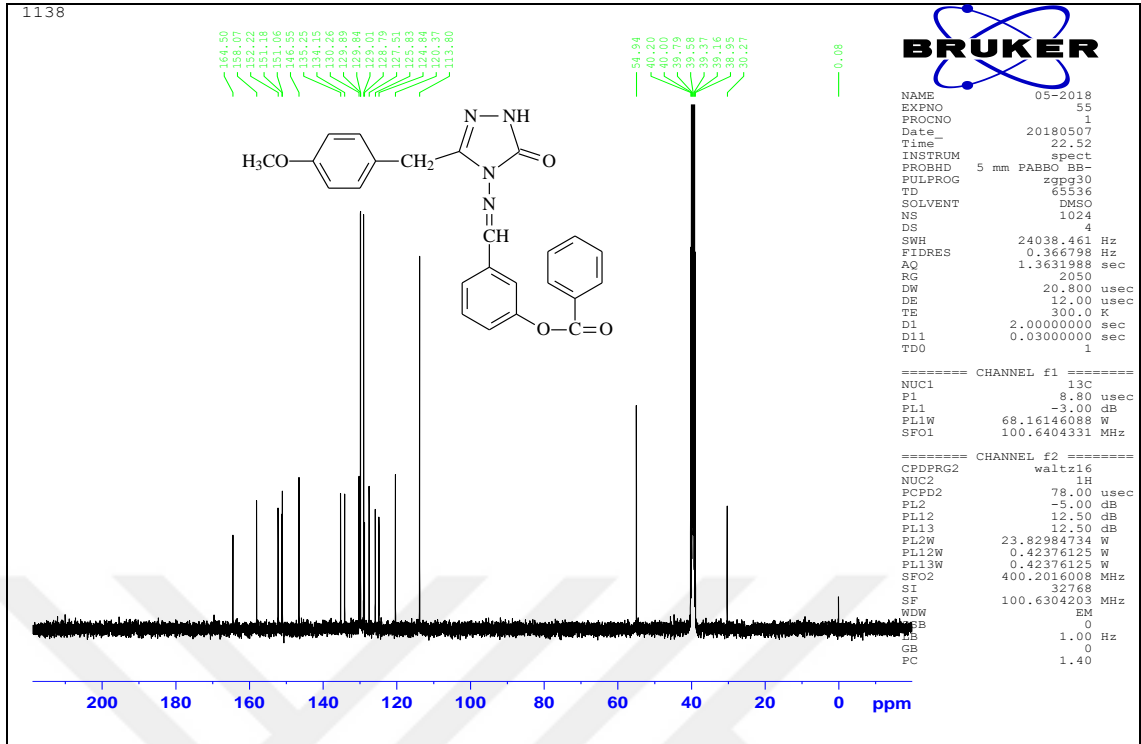
Ek Şekil 16. 10 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



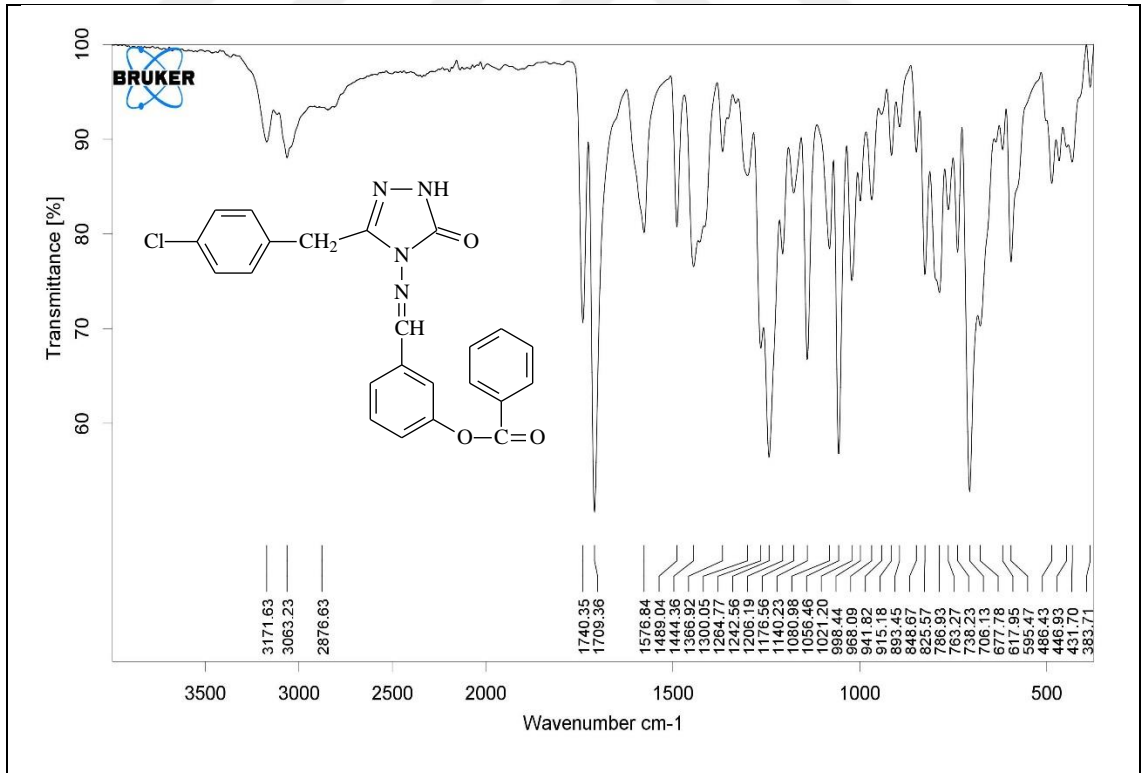
Ek Şekil 17. 11 Bileşiğinin IR Spektrumu



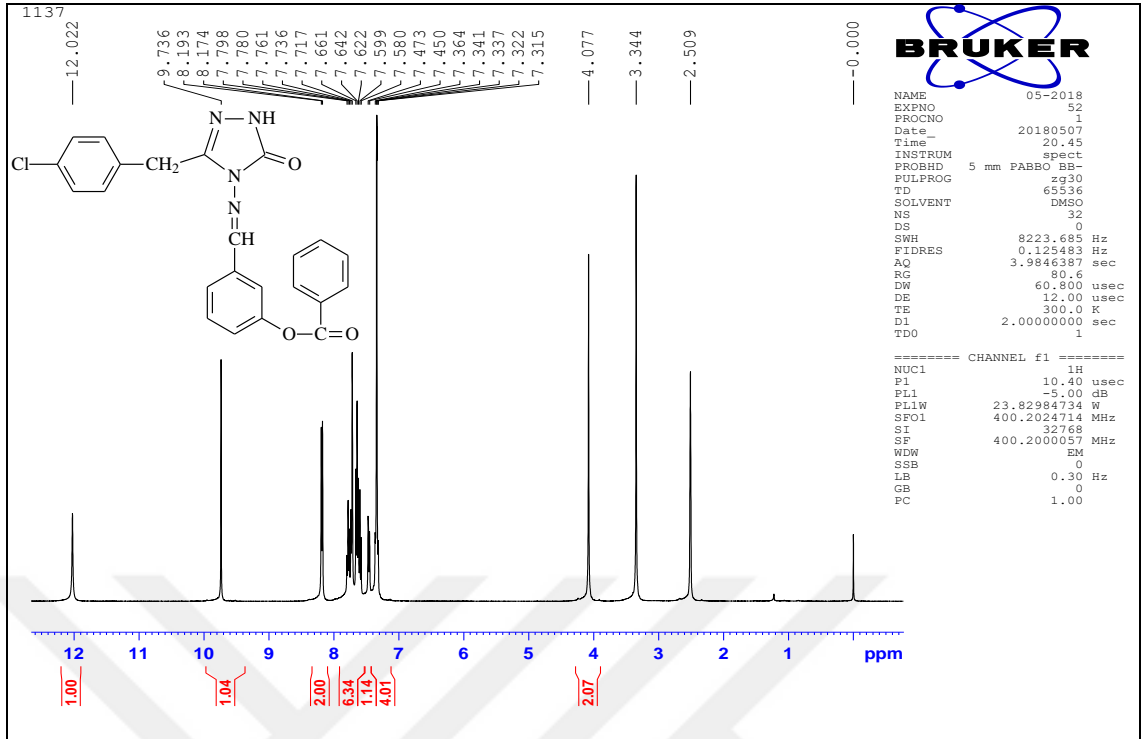
Ek Şekil 18. 11 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



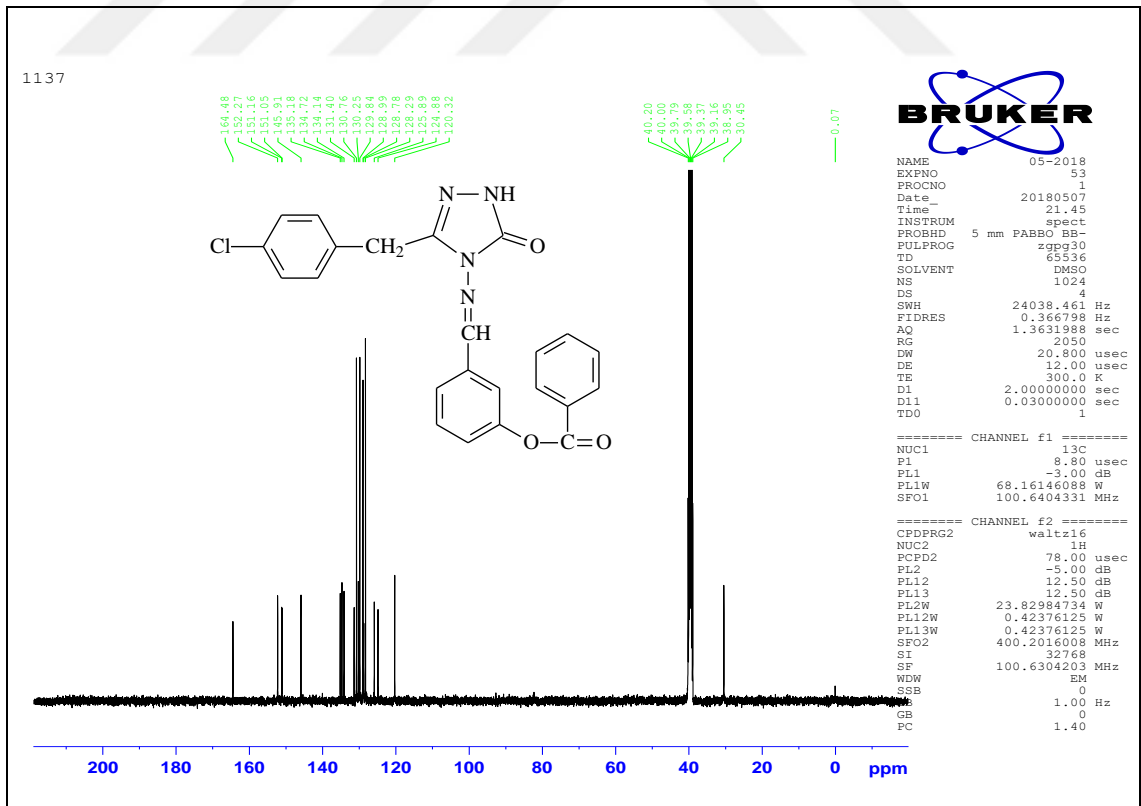
Ek Şekil 19. 11 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



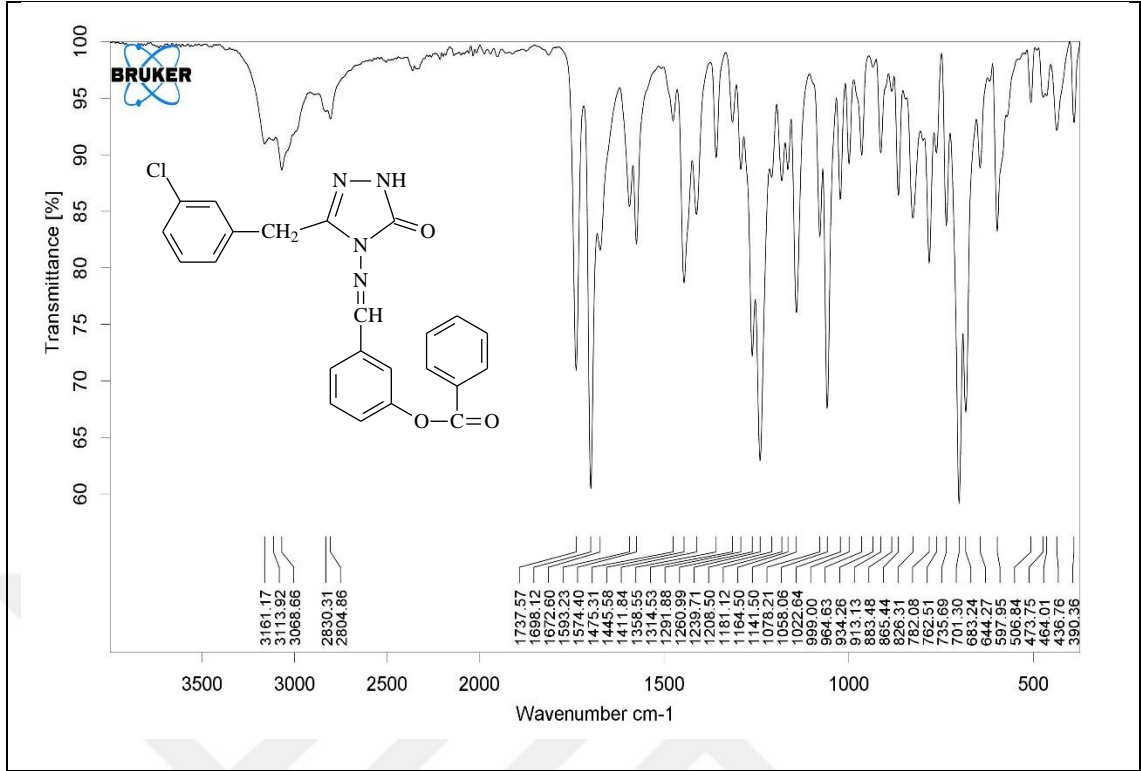
Ek Şekil 20. 12 Bileşiğinin IR Spektrumu



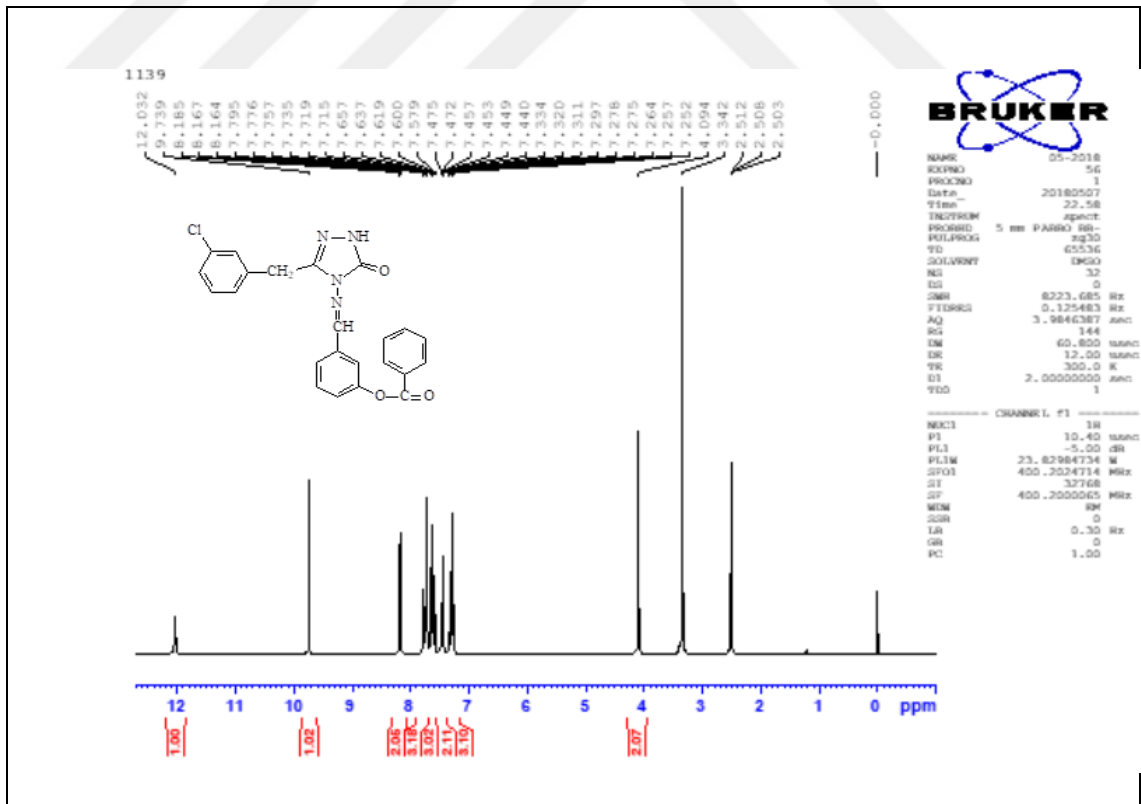
Ek Şekil 21. 12 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



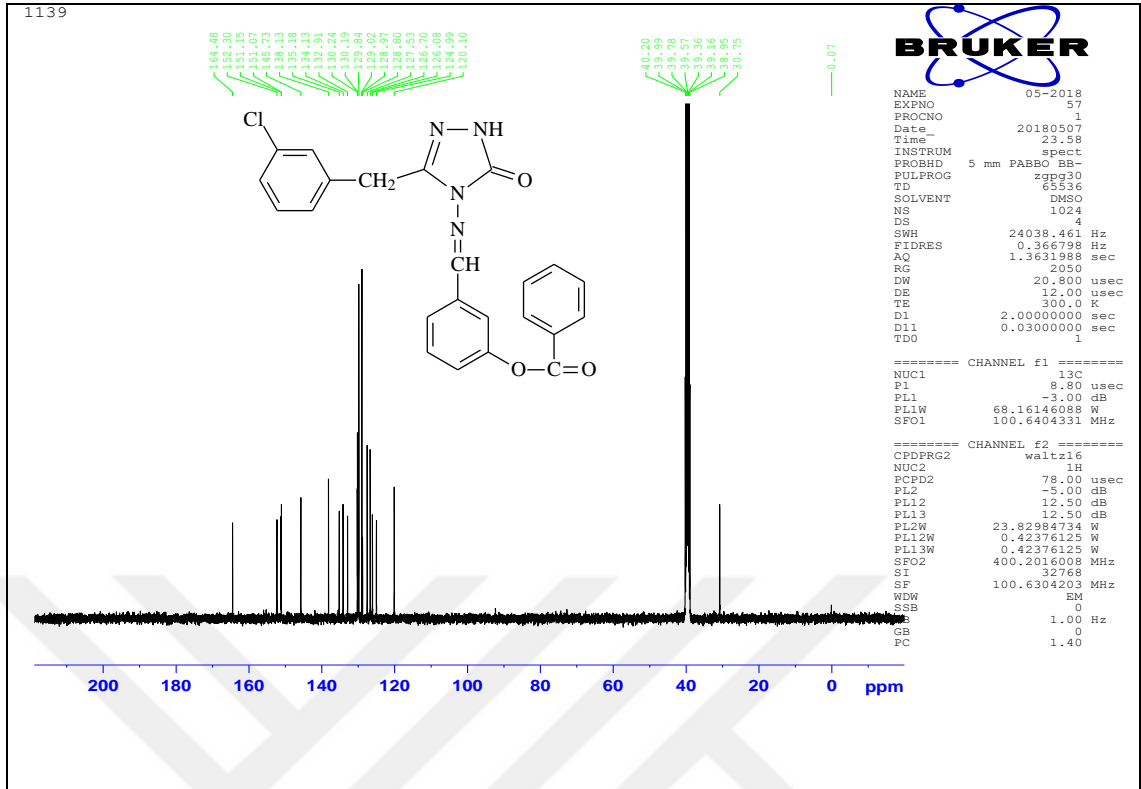
Ek Şekil 22. 12 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



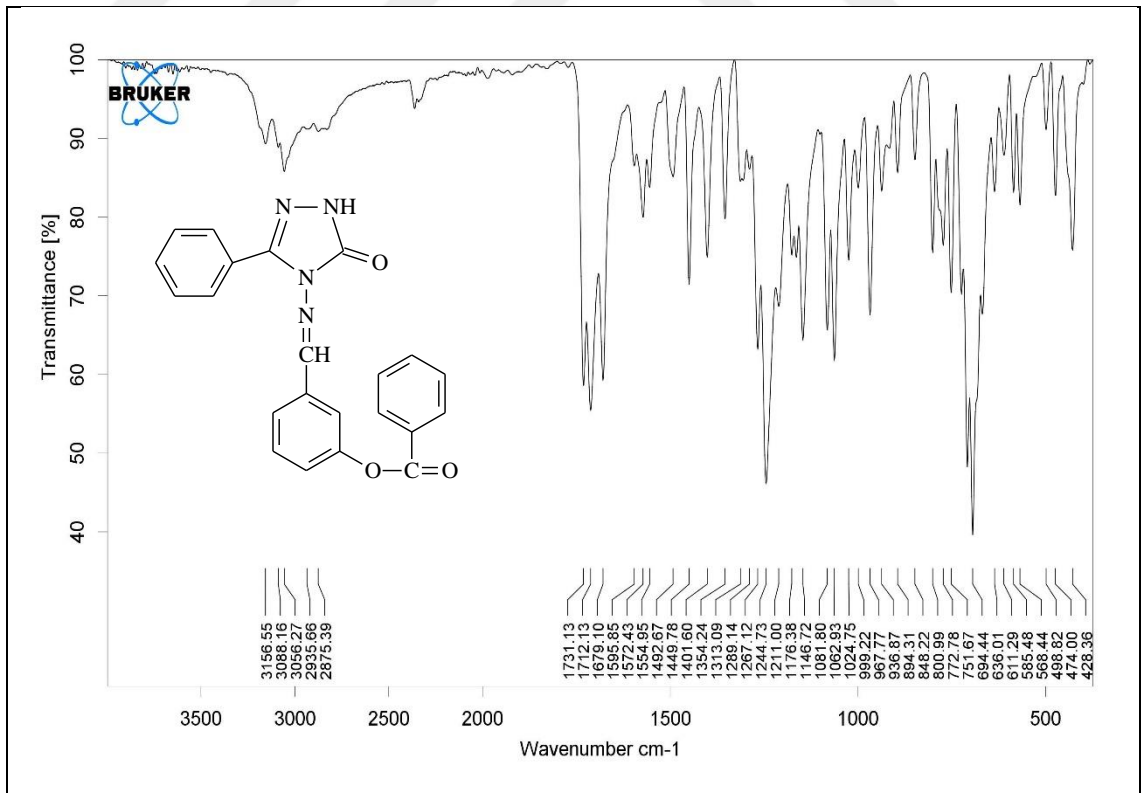
Ek Şekil 23. 13 Bileşiğinin IR Spektrumu



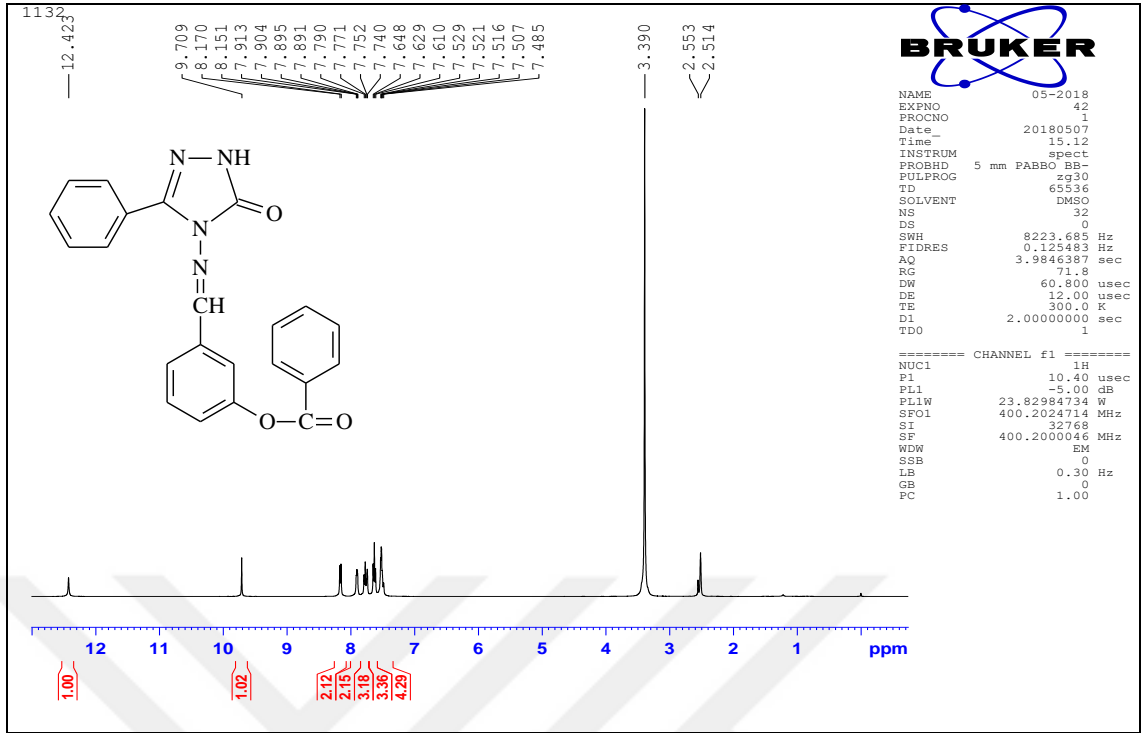
Ek Şekil 24. 13 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



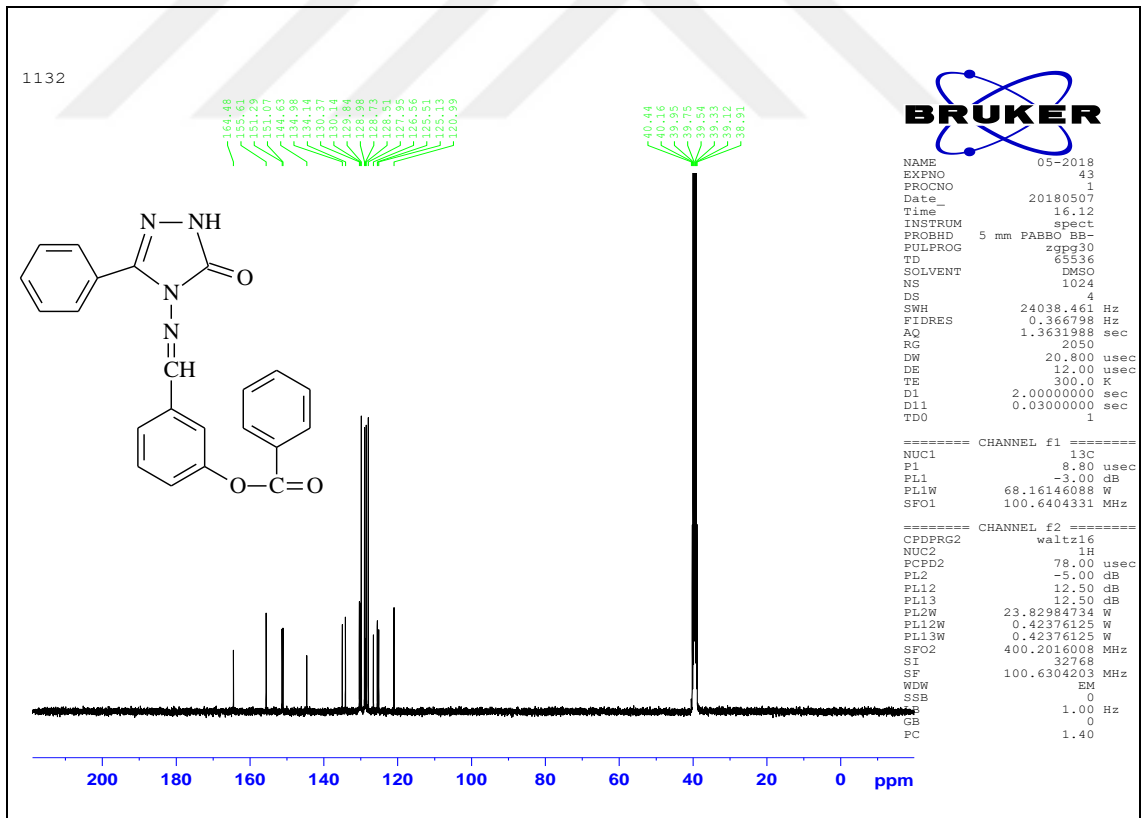
Ek Şekil 25. 13 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



Ek Şekil 26. 14 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 27. 14 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 28. 14 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esengül AVCI
Doğum Yeri ve Tarihi : KARS/ 1991
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim (e-posta) : esengulcakici@hotmail.com
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Kars/ Alpaslan Lisesi (2005-2009)
Lisans : Kars/ Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü (2009-2014)
Yüksek Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya
Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2015-
2019)