

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

**BAZI YENİ 2-METOKSİ-4-(3-ALKİL/ARİL-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-
5-ON-4-İL-AZOMETİN)-FENİL 3-METOKSİBENZOAT BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**ESMA SAYKAL
Yüksek Lisans Tezi**

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAYDAR YÜKSEK**

**HAZİRAN-2018
KARS**



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



**BAZI YENİ 2-METOKSİ-4-(3-ALKİL/ARİL-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON-4-İL-AZOMETİN)-FENİL 3-METOKSİBENZOAT BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

ESMA SAYKAL
Yüksek Lisans Tezi



DANIŞMAN
PROF. DR. HAYDAR YÜKSEK

**Bu tez çalışması 2017-FM-58 nolu proje ile Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir.**

HAZİRAN-2018
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Esmâ SAYKAL**'ın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK danışmanlığında Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı "**Bazı Yeni 2-Metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi**" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . **birliği** ile kabul edilmiştir.

07 / 06 / 2018

| Adı ve Soyadı | İmza |
|--|---|
| Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman) |  |
| Üye : Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ |  |
| Üye : Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR |  |

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2018 gün ve / sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Fikret AKDENİZ
Enstitü Müdürü 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.

Esmâ SAYKAL

28.05.2018

ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

BAZI YENİ 2-METOKSİ-4-(3-ALKİL/ARİL-4,5-DİHİDRO-1*H*-1,2,4-TRİAZOL-5-ON-4-İL-AZOMETİN)-FENİL 3-METOKSİBENZOAT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Esmâ SAYKAL

Kafkas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

Bu çalışmada, öncelikle 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında *m*-metoksi benzoil klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonu sonucu yeni 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibezoat bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bu substitue-benzaldehid türevinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonlarından 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 2-metoksi-4-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri sentezlenmiştir.

İkinci bölümde sentezlenen biri yeni benzaldehid türevi olmak üzere toplam 14 bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın üçüncü bölümünde sentezlenen yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat ve 2-metoksi-4-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşiklerinin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri kullanılarak *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar kullanılan standart antioksidan bileşiklerle mukayese edilmiştir.

Tez çalışmasının son bölümünde zayıf asidik N-H grubu taşıyan yeni bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile *pK_a* değerleri bulunmuştur.

2018, 168 sayfa

Anahtar Kelimeler: 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, Antioksidan, Asitlik, *pK_a*.

ABSTRAT

(M. Sc. Thesis)

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SOME PROPERTIES OF SOME NEW 2-METHOXY-4-(3-ALKYL/ARYL-4,5-DIHYDRO-1*H*-1,2,4-TRIAZOL-5-ON-4-YL-AZOMETHYL)-PHENYL 3-METHOXYBENZOATE

Esmâ SAYKAL

Kafkas University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

In this study, eight 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were synthesized. In the continuation of the study, 4-formyl-2-methoxyphenyl-3-methoxybenzoate compound was obtained from the reactions of 3-methoxybenzoyl chloride with 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde in the presence of triethylamine. Later, eight new 2-methoxy-4-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl-azomethine)-phenyl 3-methoxybenzoate were synthesized from the reactions of 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with 4-formylphenyl-2-methoxybenzoate. In the study, 2-methoxy-4-(1-acetyl-3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl-azomethine)-phenyl 3-methoxybenzoates were also synthesized from the treatment of synthesized these compounds with acetic anhydride.

In the second section of the study, the structures of synthesized one novel benzaldehyde and fourteen novel heterocycles compounds were characterized by using IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopic methods.

In the thirdly section of the study, antioxidant properties of 2-methoxy-4-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl-azomethine)-phenyl 3-methoxybenzoates and 2-methoxy-4-(1-acetyl-3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl-azomethine)-phenyl 3-methoxybenzoates were investigated and conclusions obtained were discussed with antioxidant properties using reducing power, free radical scavenging and metal chelating activit methods.

In the finally section of the study, new compounds which have the weakly acidic N-H group were titrated potentiometrically with tetrabutylammonium hydroxide (TBAH) in four different non-aqueous solvents (izopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, acetone and *N,N*-dimethylformamide), half notralization potentials and pK_a values were determined by half notralization method.

2018, 168 pages

Key Words: 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, Schiff base, Antioxidant, Acidity, pK_a .

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında yapılmıştır.

Çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında *m*-metoksi benzoil klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu yeni 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bu substitue-benzaldehid türevinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleriyle reaksiyonlarından 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın sentez bölümünün devamında elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 2-metoksi-4-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen biri benzaldehid türevi toplam 14 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın dördüncü bölümünde sentezlenen yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat ve 2-metoksi-4-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşiklerinin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri kullanılarak *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar kullanılan standart antioksidan bileşiklerle mukayese edilmiştir.

Tez çalışmasının son bölümünde zayıf asidik N-H grubu taşıyan yeni bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile *pK_a* değerleri bulunmuştur.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını destekleyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı takip eden bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, lisans üstü eğitimim boyunca her çalışmamda yanımda olan ve hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım kıymetli danışman hocam Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı ve Kimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Bizlerden desteğini hiç esirgemeyen sayın hocam, Fen Edebiyat Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a, tez çalışmamı laboratuvar çalışmalarıyla destek veren ve tez yazım aşamasında bana zaman ayırarak büyük fedakârlık ve sabır gösteren Bölüm Başkan Yardımcısı Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR'a, asitlik sonuçlarının yorumlanmasında yardımlarını gördüğüm sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Dr. Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevda MANAP'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Son olarak da yaşamım boyunca hep yanımda olup bana destek oldukları için anneme, babama, kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

2018

Esma SAYKAL

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| ETİK BEYAN..... | III |
| ÖZET..... | IV |
| ABSTRAT..... | VI |
| ÖNSÖZ..... | VIII |
| İÇİNDEKİLER | X |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | XIII |
| TABLolar DİZİNİ | XV |
| SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ | II |
| 1. GENEL BİLGİLER..... | 1 |
| 1.1 Giriş..... | 1 |
| 1.2. 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları..... | 2 |
| 1.2.1. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri..... | 2 |
| 1.2.2. 3-Alkil-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Bazı Reaksiyonları..... | 8 |
| 1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar..... | 42 |
| 1.4.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT) | 44 |
| 1.4.1.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻)..... | 45 |
| 1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂) | 46 |
| 1.4.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)..... | 47 |
| 1.4.1.4. Singlet Oksijen (¹ O ₂)..... | 48 |
| 1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl) | 48 |
| 1.4.1.6. Nitrik Oksit (NO·) | 49 |
| 1.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri..... | 49 |
| 1.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri..... | 49 |
| 1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri..... | 49 |
| 1.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri..... | 50 |
| 1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi..... | 50 |
| 1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması..... | 51 |
| 1.4.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları..... | 51 |
| 1.4.4.1. HAT-Temelli Metodlar | 52 |

| | |
|---|-----------|
| 1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar | 53 |
| 1.5. Susuz Ortam Çözücüleri..... | 55 |
| 1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları..... | 57 |
| 1.5.2. Organik Çözücüler..... | 58 |
| 1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi..... | 59 |
| 1.5.4. Potansiyometri | 60 |
| 1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar | 60 |
| 1.5.4.2 Potansiyometrik Titrasyonlar..... | 61 |
| 1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK_a Tayini..... | 61 |
| 1.5.6. 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları..... | 62 |
| 1.6. Yeni Bileşiklerin Sentezi..... | 62 |
| 2. MATERYAL VE YÖNTEM..... | 67 |
| 2.1. Sentez | 67 |
| 2.1.1. 4-Formil-2-metoksifenil 3-Metoksibenzoat (136):..... | 68 |
| 2.1.2. 2-Metoksi-4-(3-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (138): | 69 |
| 2.1.3. 2-Metoksi-4-(3-etil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (139):..... | 70 |
| 2.1.4. 2-Metoksi-4-(3- <i>n</i> -propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (140):..... | 71 |
| 2.1.5. 2-Metoksi-4-(3-benzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (141): | 72 |
| 2.1.6. 2-Metoksi-4-(3- <i>p</i> -metilbenzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (142):..... | 73 |
| 2.1.7. 2-Metoksi-4-(3- <i>p</i> -metoksibenzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (143):..... | 74 |
| 2.1.8. 2-Metoksi-4-(3- <i>p</i> -klorobenzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (144):..... | 75 |
| 2.1.9. 2-Metoksi-4-(3-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (145): | 76 |
| 2.1.10. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (147):..... | 77 |
| 2.1.11. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-etil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (148):..... | 78 |
| 2.1.12. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-benzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (149):..... | 79 |
| 2.1.13. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3- <i>p</i> -metilbenzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (150):..... | 80 |

| | |
|---|------------|
| 2.1.14. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3- <i>p</i> -klorobenzil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (151):..... | 81 |
| 2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi..... | 82 |
| 2.2.1. İndirgeme Gücü | 82 |
| 2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi | 83 |
| 2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi | 84 |
| 2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar | 85 |
| 2.3.1. Cihazlar | 85 |
| 2.3.2. Kimyasallar | 85 |
| 2.3.3. Hazırlanan Çözeltiler | 85 |
| 2.3.4. Yöntem..... | 85 |
| 3. BULGULAR | 88 |
| 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri | 88 |
| 3.2 Antioksidan İncelemeleri | 89 |
| 3.2.1. İndirgeme Gücü | 89 |
| 3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi | 90 |
| 3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi | 91 |
| 3.3. Potansiyometrik Titrasyon | 92 |
| 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA | 97 |
| 4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması | 97 |
| 4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi..... | 99 |
| 4.3.1. İndirgeme Gücü | 99 |
| 4.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi | 99 |
| 4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi | 100 |
| 4.2. Asitlik Sabitlerinin Tayini | 102 |
| 4.2.1. Titrasyon Grafikleri | 102 |
| 4.2.2. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi..... | 106 |
| 5. KAYNAKLAR | 110 |
| 6. EKLER..... | 125 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|-------------|---|-----|
| Şekil 2.1. | 138 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile aseton ortamındaki titrasyonundan elde edilen; a. mL-mV Grafiği, b. $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, c. $\Delta 2E/\Delta V^2$ Eğrisi | 82 |
| Şekil 4.1. | 137 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri | 94 |
| Şekil 4.2. | 137 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri | 95 |
| Şekil 4.3. | 138 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 96 |
| Şekil 4.4. | 139 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 96 |
| Şekil 4.5. | 140 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 97 |
| Şekil 4.6. | 141 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 97 |
| Şekil 4.7. | 142 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 98 |
| Şekil 4.8. | 143 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 98 |
| Şekil 4.9. | 144 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 99 |
| Şekil 4.10. | 145 Bileşiklerinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri | 99 |
| Ek Şekil 1. | 136 Bileşiğinin IR Spektrumu | 126 |
| Ek Şekil 2. | 136 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu | 127 |
| Ek Şekil 3. | 136 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu | 128 |
| Ek Şekil 4. | 138 Bileşiğinin IR Spektrumu | 129 |
| Ek Şekil 5. | 138 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu | 130 |
| Ek Şekil 6. | 138 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu | 131 |
| Ek Şekil 7. | 139 Bileşiğinin IR Spektrumu | 132 |
| Ek Şekil 8. | 139 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu | 133 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| Ek Şekil 9. | 139 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 133 |
| Ek Şekil 10. | 140 Bileşiğinin IR Spektrumu | 134 |
| Ek Şekil 11. | 140 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 135 |
| Ek Şekil 12. | 140 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 136 |
| Ek Şekil 13. | 141 Bileşiğinin IR Spektrumu | 137 |
| Ek Şekil 14. | 141 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 138 |
| Ek Şekil 15. | 141 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 139 |
| Ek Şekil 16. | 142 Bileşiğinin IR Spektrumu | 140 |
| Ek Şekil 17. | 142 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 141 |
| Ek Şekil 18. | 142 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 142 |
| Ek Şekil 19. | 143 Bileşiğinin IR Spektrumu | 143 |
| Ek Şekil 20. | 143 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 144 |
| Ek Şekil 21. | 143 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 145 |
| Ek Şekil 22. | 144 Bileşiğinin IR Spektrumu | 146 |
| Ek Şekil 23. | 144 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 147 |
| Ek Şekil 24. | 144 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 148 |
| Ek Şekil 25. | 145 Bileşiğinin IR Spektrumu | 149 |
| Ek Şekil 26. | 145 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 150 |
| Ek Şekil 27. | 145 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 151 |
| Ek Şekil 28. | 139 Bileşiğinin IR Spektrumu | 152 |
| Ek Şekil 29. | 139 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 153 |
| Ek Şekil 30. | 139 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 154 |
| Ek Şekil 31. | 140 Bileşiğinin IR Spektrumu | 155 |
| Ek Şekil 32. | 140 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 156 |
| Ek Şekil 33. | 140 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 157 |
| Ek Şekil 34. | 141 Bileşiğinin IR Spektrumu | 158 |
| Ek Şekil 35. | 141 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 159 |
| Ek Şekil 36. | 141 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 160 |
| Ek Şekil 37. | 142 Bileşiğinin IR Spektrumu | 161 |
| Ek Şekil 38. | 142 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 162 |
| Ek Şekil 39. | 142 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 163 |
| Ek Şekil 40. | 143 Bileşiğinin IR Spektrumu | 164 |
| Ek Şekil 41. | 143 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 165 |
| Ek Şekil 42. | 143 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu | 166 |

TABLULAR DİZİNİ

| | | |
|------------|--|----|
| Tablo 1.1 | Formüller Tablosu | 2 |
| Tablo 2.1. | İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları | 77 |
| Tablo 2.2. | Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları | 78 |
| Tablo 2.3. | Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları | 79 |
| Tablo 2.4. | 285 Bileşiğinin Asetondaki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 81 |
| Tablo 2.5. | 2-Metoksi-4-(3-metil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (138) Bileşiğinin asetondaki deney sonuçlarının birinci ve ikinci türevleri | 81 |
| Tablo 3.1. | 137 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü | 84 |
| Tablo 3.2. | 137 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri | 85 |
| Tablo 3.3. | 137 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri | 86 |
| Tablo 3.4. | 138 Bileşiğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 87 |
| Tablo 3.5. | 138 Bileşiğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 87 |
| Tablo 3.6. | 138 Bileşiğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 88 |
| Tablo 3.7. | 138 Bileşiğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 88 |
| Tablo 3.8. | 138 Bileşiğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 89 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| Tablo 3.9. | 138 Bileşğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 89 |
| Tablo 3.10. | 138 Bileşğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 90 |
| Tablo 3.11. | 138 Bileşğinin N,N-Dimetilformamid, Aseton, tert-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları | 91 |
| Tablo 4.3. | 137 Tipi bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (mV) ve Karşın Olan pK_a Değerleri | 101 |

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 |
| 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-etilbenztiyazolin-6-sulfonik asit) |
| BHT | : Butillenmiş hidroksi toluen |
| BHA | : Butillenmiş hidroksi anisol |
| TCA | : Trikloroasetik asit |
| TBAH | : Tetra butil amonyum hidroksit |
| Ferrozin | : 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu |
| EDTA | : Etilendiamin tetraasetikasit |

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Giriş

“Bazı Yeni 2-Metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle literatürde kayıtlı olan 8 adet 3-alkil(aryl)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında *m*-metoksibenzoil klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu yeni 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bu substitue-benzaldehid türevinin 3-alkil(aryl)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleriyle reaksiyonlarından 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın sentez bölümünün devamında elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 2-metoksi-4-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen biri yeni benzaldehid türevi ve 14 yeni heterosiklik bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

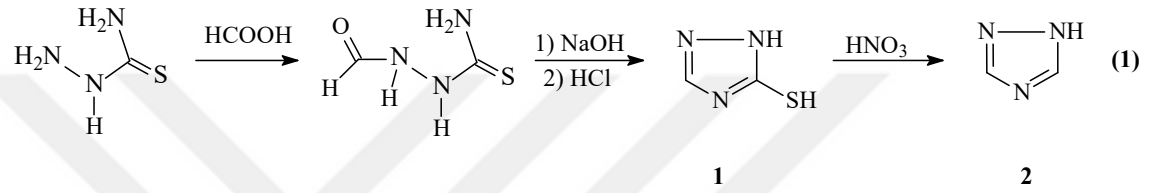
Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen yeni 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri kullanılarak *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar kullanılan standart antioksidan bileşiklerle mukayese edilmiştir.

Tez çalışmasının son bölümünde zayıf asidik N-H grubu taşıyan yeni bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile p*K*_a değerleri bulunmuştur.

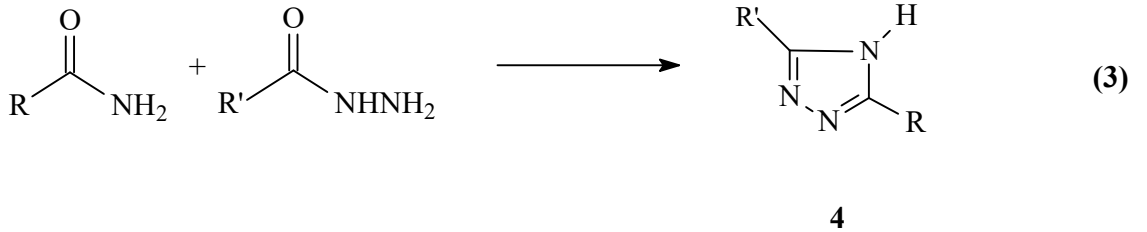
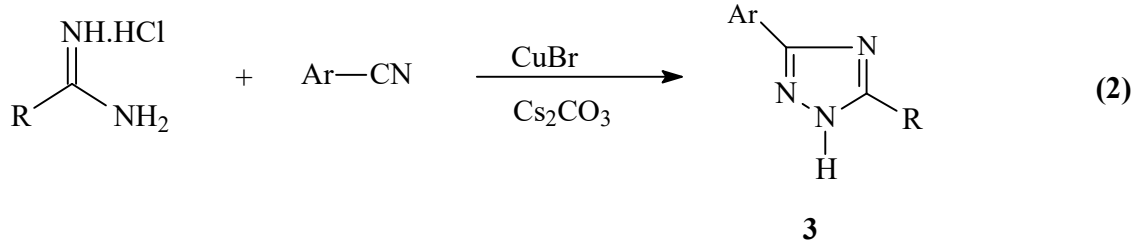
1.2. 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları

1.2.1. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

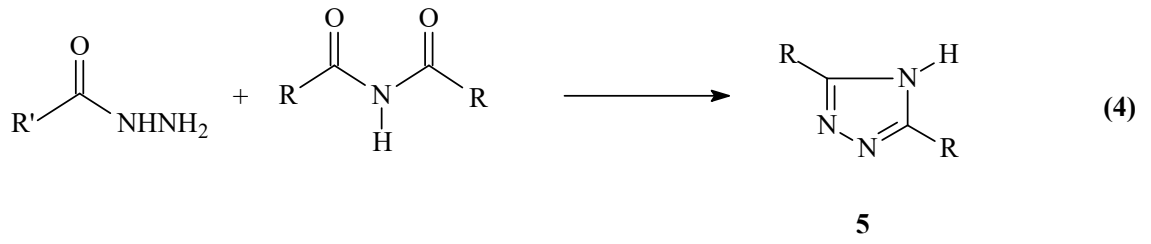
Tiyosemikarbazidin formik asit ile reaksiyonu sonucu 2-formilhidrazinkarbotiyamid elde edilmiş ve bu bileşikten yola çıkarak 1*H*-1,2,4-triazol halkası sentezlenmiştir (Denklem 1) [1, 2].



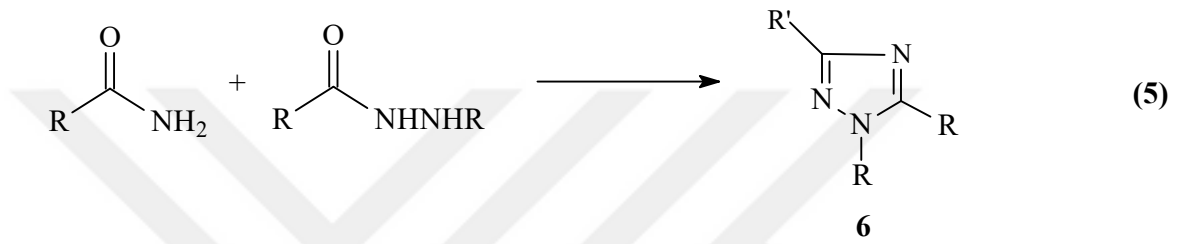
1,2,4-Triazol türevlerinin elde edildiği iki ayrı çalışmada, substitue amidlerin nitriller ile reaksiyonundan 3 tipi bileşikler [1, 3] ve bir hidrazid ile bir amidin reaksiyonundan ise 4 tipi bileşiklerin [1, 4] sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 2 ve 3).



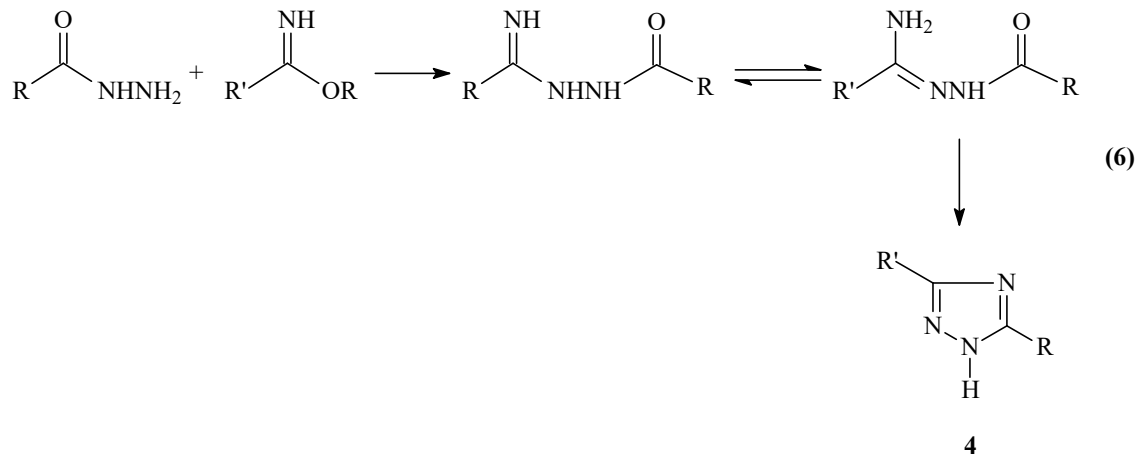
Einhorn-Burunner reaksiyonu 1,2,4-triazol halkası elde edilmesinde kullanılan yaygın bir yöntem olup, bu reaksiyonda imidler alkil hidrazidlerle muamele edilir (Denklem 4) [5].



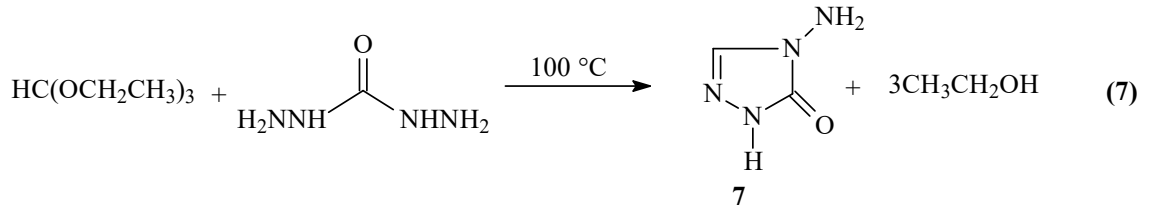
1911 yılında Guido Pelizzari tarafından keşfedilen ve Pellizzari reaksiyonu olarak adlandırılan reaksiyon bir amid ile bir hidrazidin reaksiyonunu içerir (Denklem 5) [5].



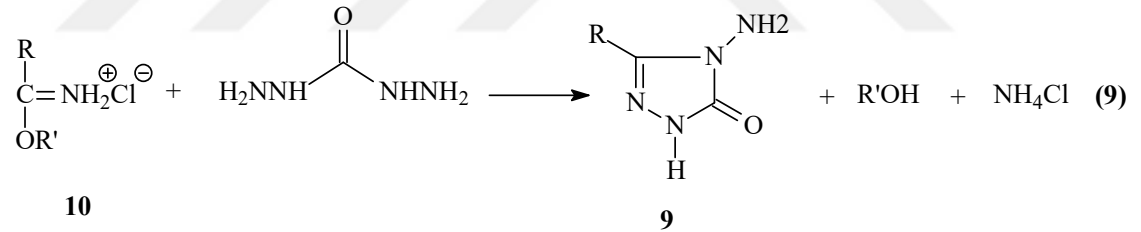
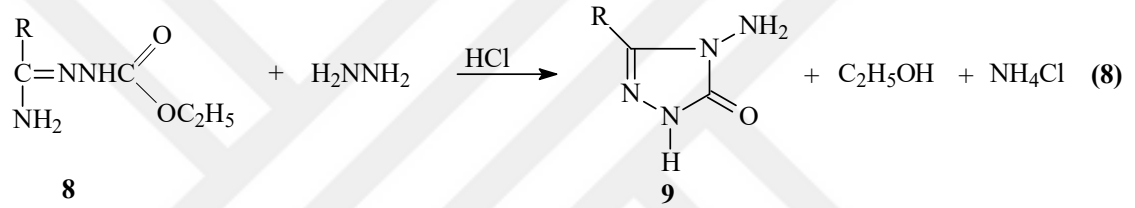
4 Tipi 3,5-disubstitue-1,2,4-triazol türevlerinin alkil imidatların hidrazitlerle reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 6) [6-8].



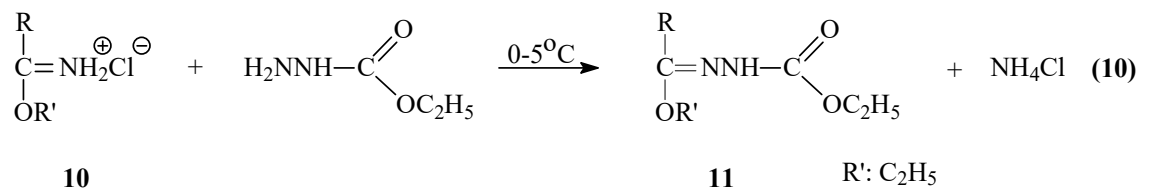
Çalışmada reaksiyonları incelenen 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasının sentezi amacı ile aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır. 4-Amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (7) bileşiği ilk kez etil ortoformatın karbohidrazid ile muamelesinden sentezlenmiştir (Denklem 7) [9].

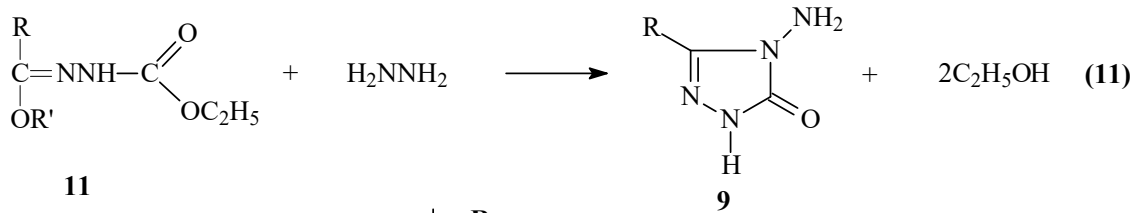


Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 9 tipi bileşiklerin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde 8 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar, hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 8) [6]. Diğerinde ise nitrillerden başlanarak sentezlenen iminoester hidroklorürler (10) karbohidrazid ile muamele edilmiştir (Denklem 9) [10].



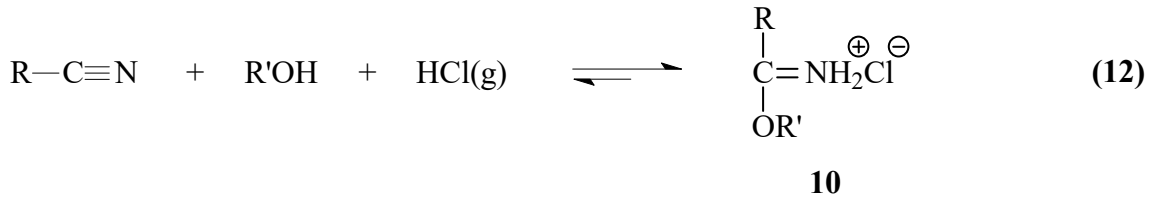
9 Tipi bileşiklerin sentezi için çalışmada kullanılan yöntemde ise, 10 tipi iminoester hidroklorürlerin (alkil imidat hidroklorürler) etil karbazat ile muamelesinden sentezlenen [6, 11-13] ester etoksikarbonilhidrazonlar (11) hidrazin hidrat ile muamele edilmişlerdir (Denklem 10 ve 11) [12-15].



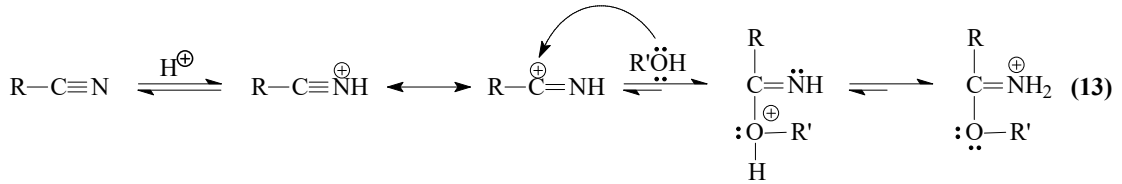


| | R |
|----------|--|
| a | CH ₃ |
| b | CH ₂ CH ₃ |
| c | CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| d | CH ₂ C ₆ H ₅ |
| e | CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -) |
| f | CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -) |
| g | CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -) |
| h | C ₆ H ₅ |

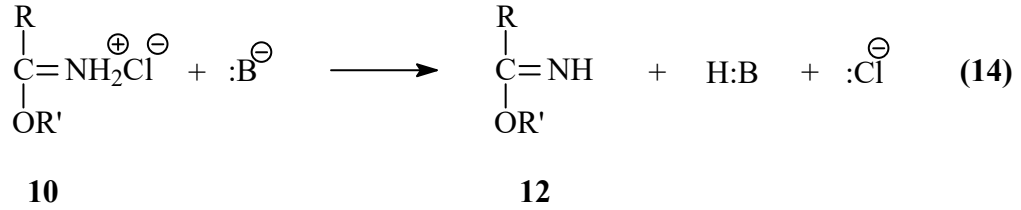
Çalışmada hidroklorürleri (10) halinde kullanılan, iminoesterlerin sentezi için bazı yöntemler bilinmektedir. Bu metotlara amidlerden, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden başlayan yöntemler [16] örnek olarak verilebilirse de 10 tipi bileşiklerin sentezinde kullanılan en uygun yöntem Pinner Yöntemi [17] olup, çalışmada da bu yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemde bir nitril, bir mutlak etanol ile susuz dietil eter içinde HCl gazı ile soğukta muamele edilir (Denklem 12).



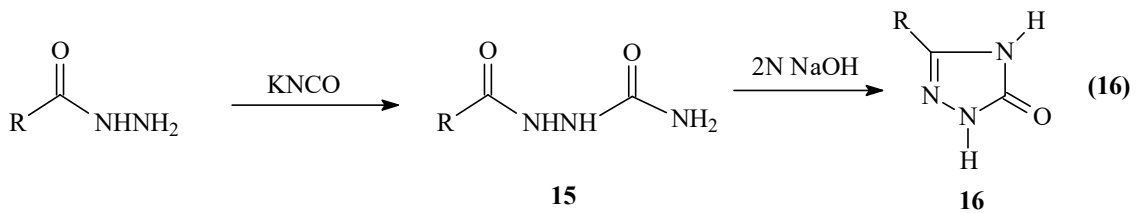
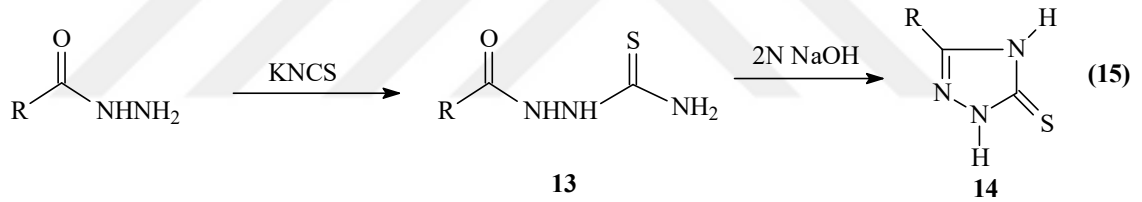
Bu reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılmasını takip eder (Denklem 13) [18].



Pinner Yöntemi'ne göre hidroklorürleri halinde sentezlenen 10 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (12) ele geçer (Denklem 14) [16, 19, 20]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (16) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.



Aynı yıl yapılan iki farklı çalışmada hidrazidlerin KNCS ve KNCO ile muamelesinden sentezlenen 13 ve 15 tipi bileşiklerin 2N NaOH ile reaksiyonundan karşın olan 14 ve 16 tipi bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin antiviral, ağrı kesici, iltihap önleyici özellikleri araştırılmıştır (Denklem 15 ve 16) [21, 22].

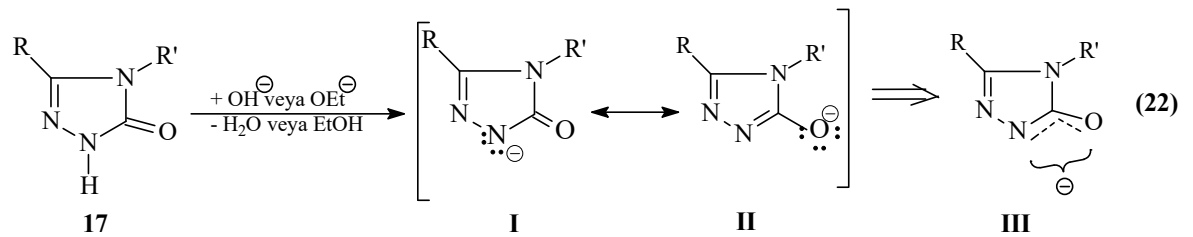


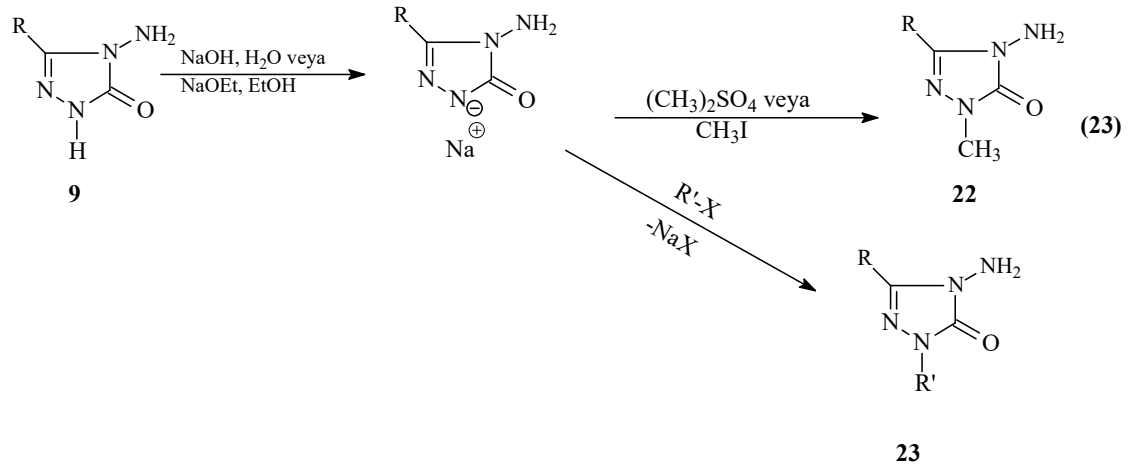
10 Tipi bileşiklerin Denklem 10 uyarınca etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen 11 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 11 uyarınca 9 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da bilinmektedir. Nitekim 11 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 16, primer aminler ile 17, alkil hidrazinler ile 18 ve aril hidrazinler ile de 19 bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 17-20) [6, 10, 12, 14, 15, 23-27].

1.2.2. 3-Alkil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Bazı Reaksiyonları

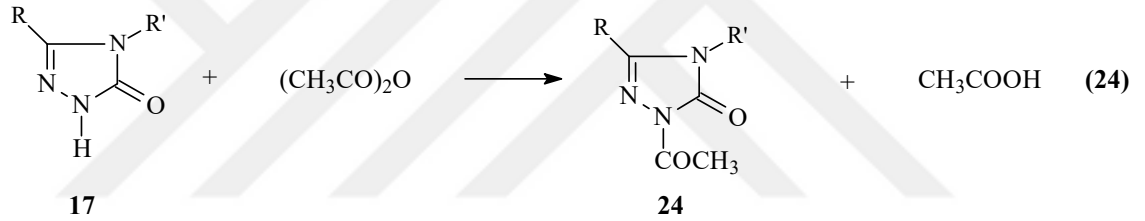
Triazoller; bitkilerin büyüme, gelişme ve metabolizma faaliyetlerinde etkili olan, onların abiyotik ve biyotik etmenlere karşı koyma yeteneklerini önemli derecede etkileyen bileşiklerdir. Triazoller, herbisit ve sistemik fungusit türevleridir [36]. Triazol ve türevlerinden elde edilen Schiff bazlarının antifungal, antibakteriyel, antikanser, antiviral [37] ve çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı çok geniş kullanım alanına sahip olduğu bilinmektedir [38, 39]. Özellikle; HIV (human immunodeficiency virus), HPV (human papilloma virus) tipi virüsleri ile savaşmada önemli sonuçlar alınmıştır. Bunların metal kompleksleri; testis, ovaryum, gırtlak, beyin ve mesane tümörlerinin tedavisinde de en iyi sonuçları vermektedirler. 1,2,4-Triazoller farmakolojik aktivite göstermektedirler. Triazoller; kemoterapide kullanılan ilaçlardır. Deterjan özelliğine sahip bazı antibiyotik ve antiseptikler, sitoplazma geçirgenliğini artırarak hücre için yaşamsal önemi olan bileşiklerin dışarı sızmasına neden olarak bakterisid etki oluştururlar [40]. Bunlar gelişimini tamamlamış bakterileri de öldürürler. Bu gruptaki ilaçlardan biri de triazollerdir. Oksijen, nitro, sülfür gibi substitüentler içeren triazol türevleri; bundan başka bakır gibi metallerde korozyonu önlemek amacıyla, en yaygın olarak kullanılan inhibitör türlerindenidir [41]. Bazı triazollerin diğer bir kullanım alanı da tekstil sanayidir. Optik beyazlatıcı olarak kullanılırlar. Özellikle yapısı selüloz veya poliester olan kumaşların beyazlatılmasında kullanılırlar.

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının içerdiği N-H grubunun zayıf asidik özellik taşımasından dolayı (Denklem 22) 17 tipi bileşiklerin N-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan N-metil (22) ya da N-alkil (23) türevlerinin sentezlendiği birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (Denklem 23) [13, 42-50].

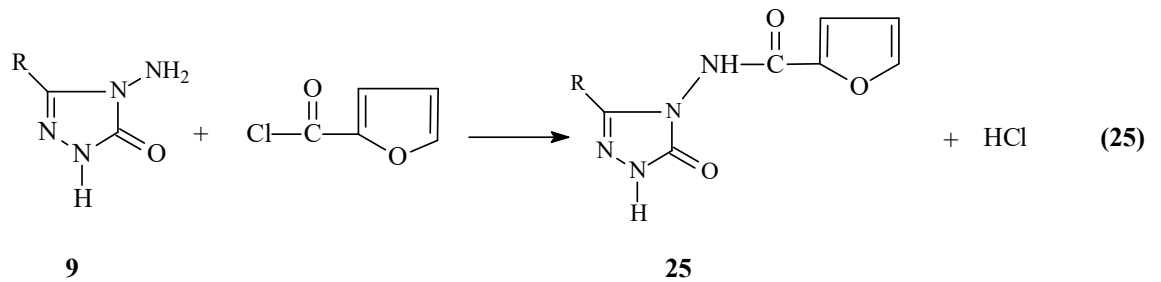


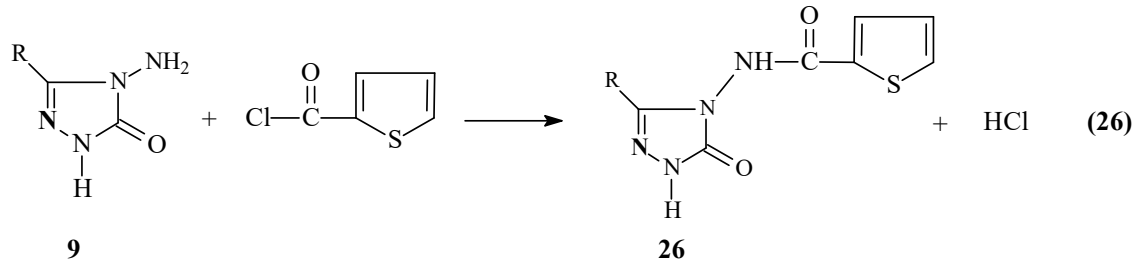


17 tipi bileşiklerin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar yapılmış ve 24 tipi asetil türevlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 24) [45, 49-55].

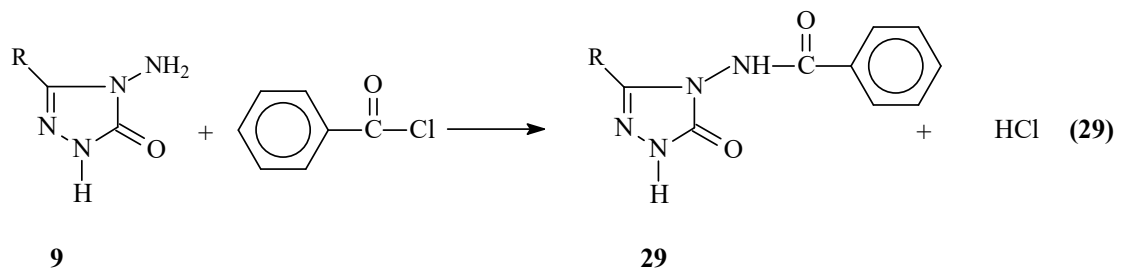
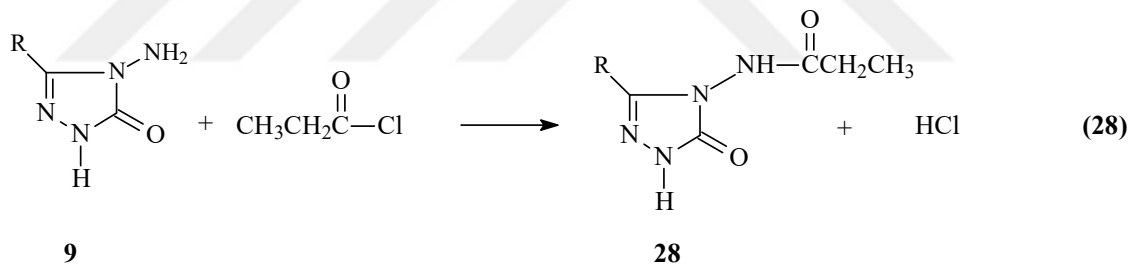
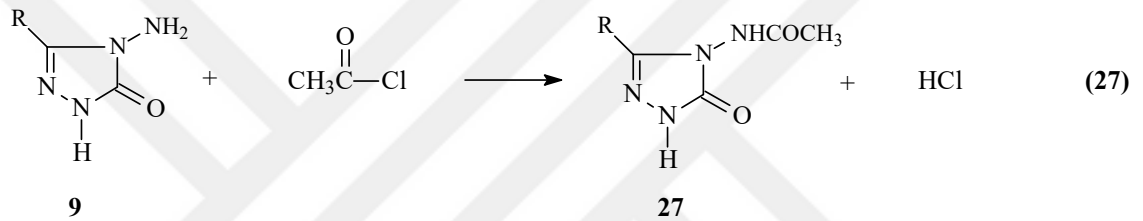


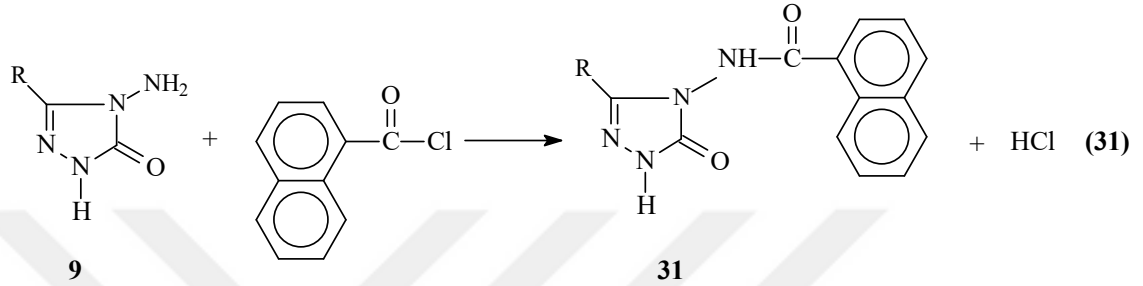
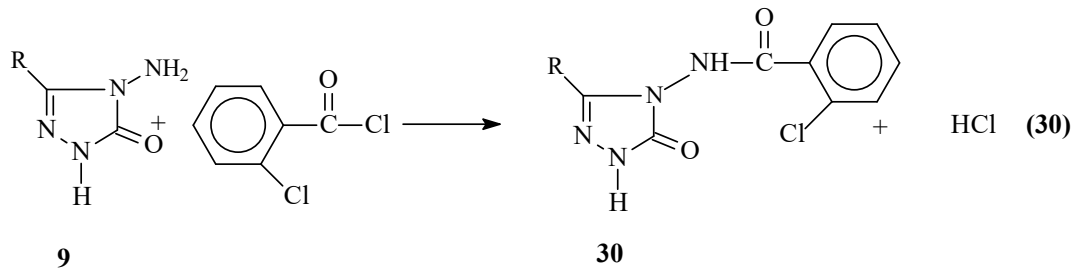
Son yıllarda 9 tipi bileşiklerin furan-2-karbonil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 25 ve 26 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 25 ve 26) [47, 56].



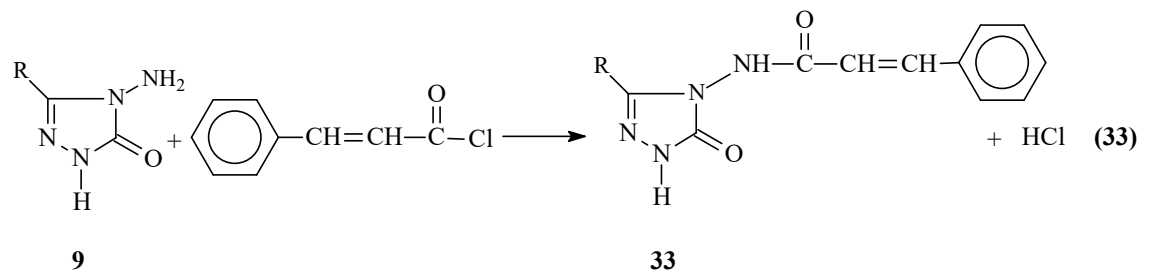
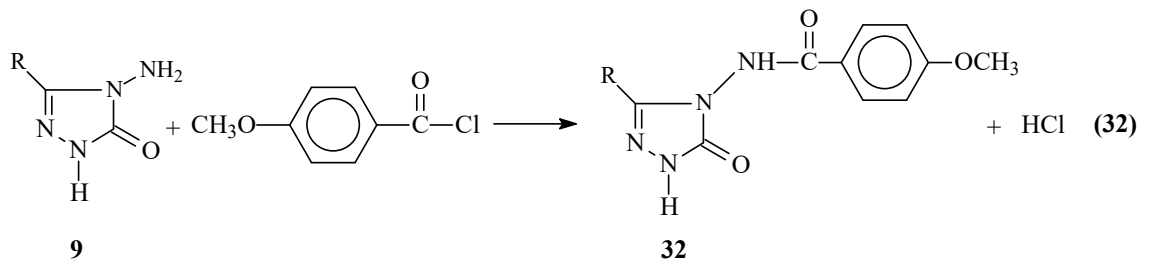


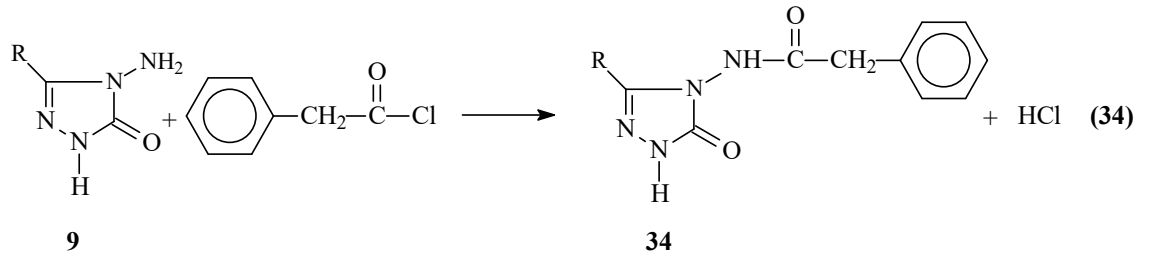
Benzer bir reaksiyon olarak 9 tipi bileşiklerin asetil klorür, propiyonil klorür, benzoil klorür, *o*-klorobenzoil klorür ve 2-naftoil klorür gibi açil halojenürler ile de reaksiyonları incelenerek karşın olan 27-31 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 27-31) [57, 58].



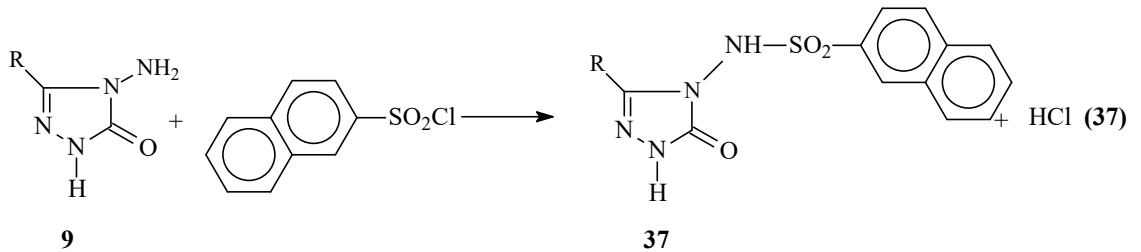
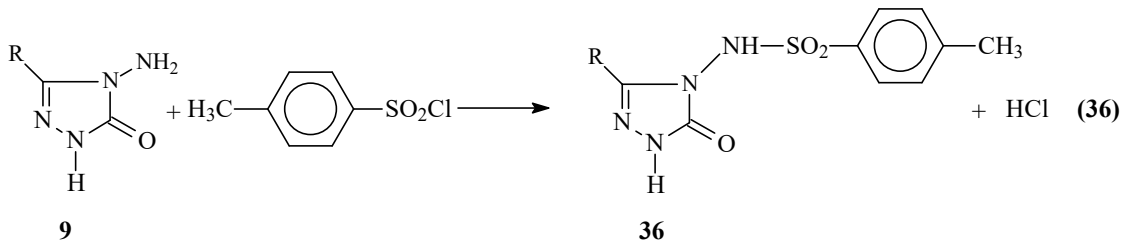
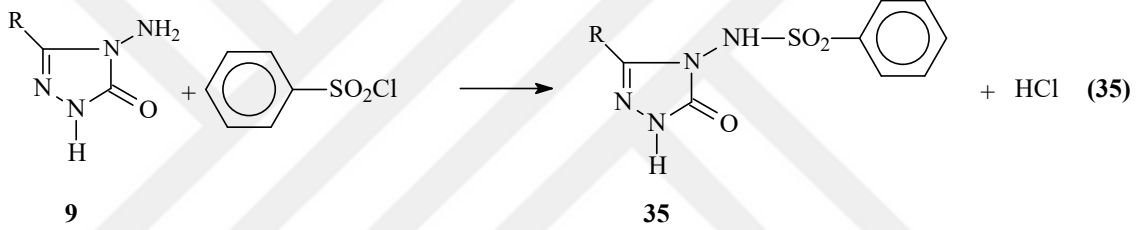


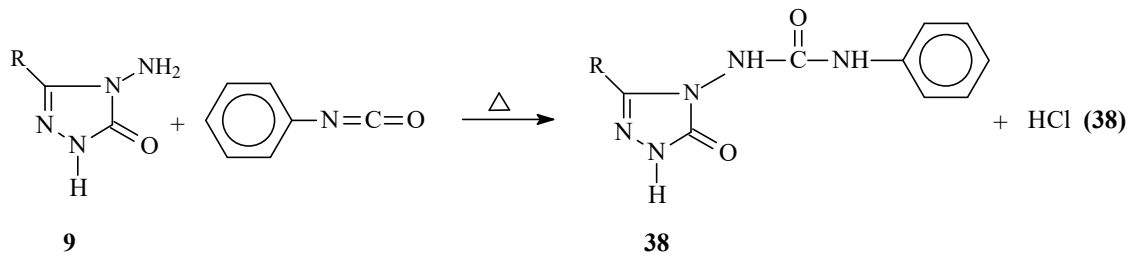
9 Tipi bileşiklerin *p*-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları da incelenerek 32 tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyometrik titrasyonları bazı susuz çözücülerde yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 32) [47, 59]. Benzer şekilde 9 tipi bileşiklerin sinnamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 33 ve 34 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 33 ve 34) [47, 60].



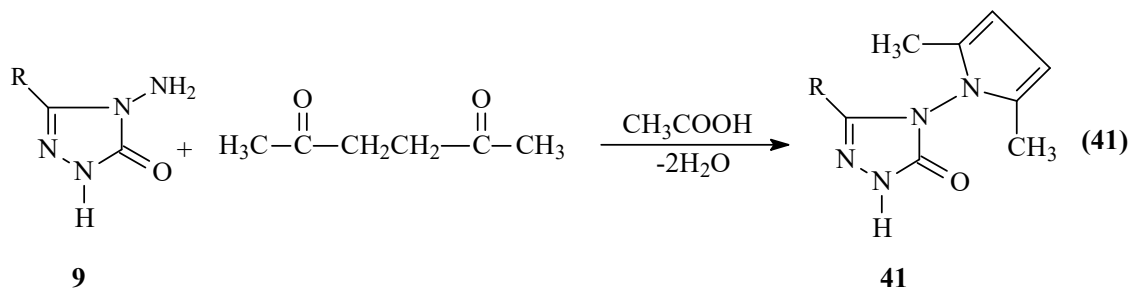
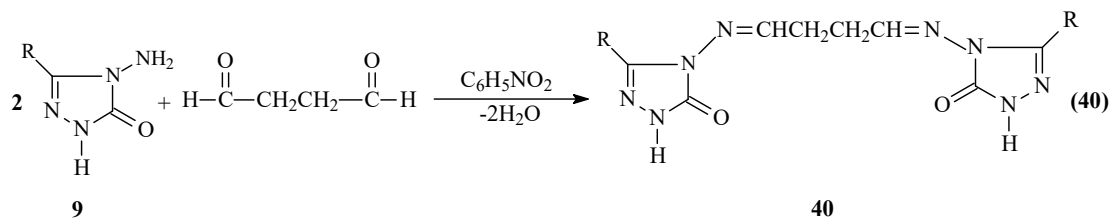
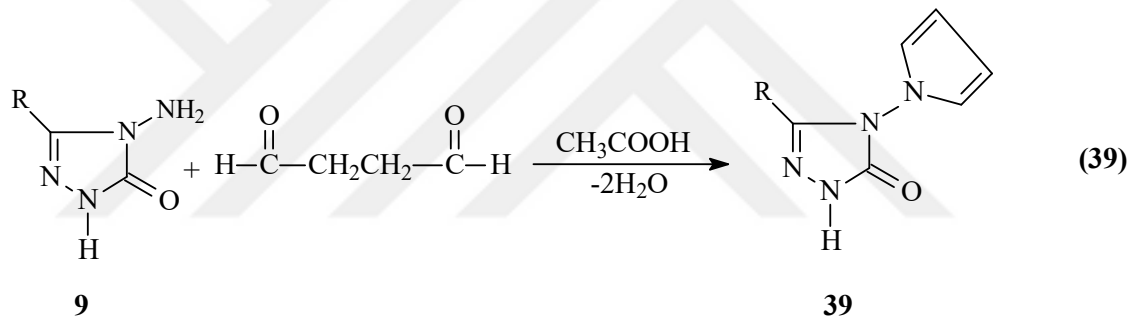


9 Tipi bileşiklerin benzen sulfoniklorür, *p*-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları da incelenmiş olup, sırayla 35-37 tipi bileşikler elde edilmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 35-37) [57, 61]. Bir başka çalışmada ise 9 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 38 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 38) [57].

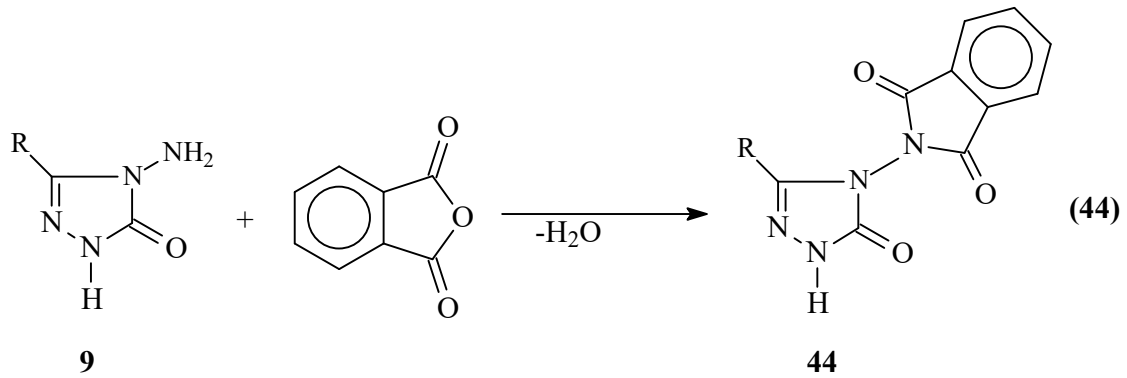
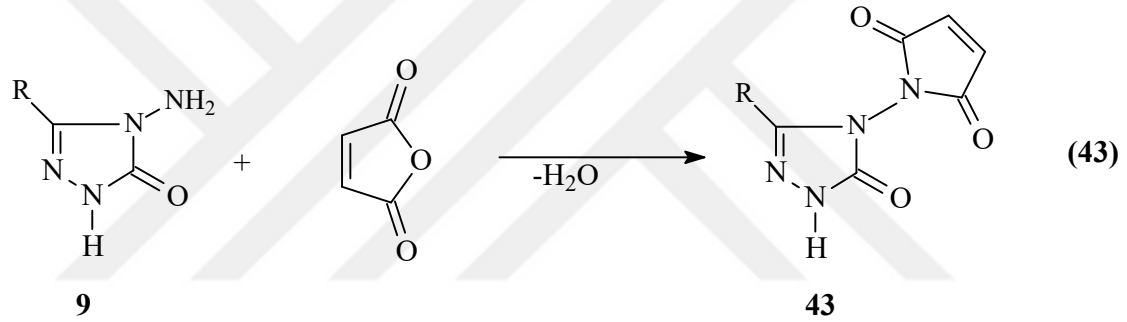
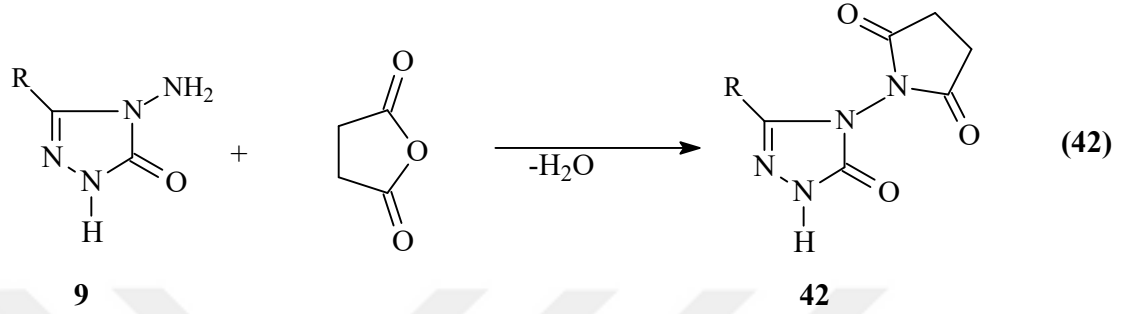




9 Tipi bileşiklerin suksindialdehid vericisi olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (39) ve nötral ortamda (nitrobenzen) *N,N'*-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (40) bileşiklerini, asetonil aseton ile 41 bileşiklerini oluşturduğu bildirilmiştir (Denklem 39-41) [12, 42, 43, 62, 63].



3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9) bileşiklerinin dikarboksilli asit anhidridleri olan suksinik anhidrid, maleik anhidrid ve ftalik anhidrid ile ayrı ayrı reaksiyonlarından *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla 42-44 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 42-44) [12, 43, 64, 65].

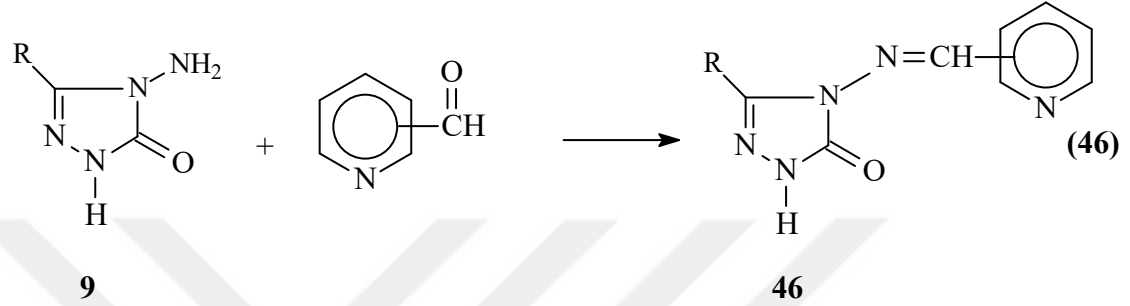
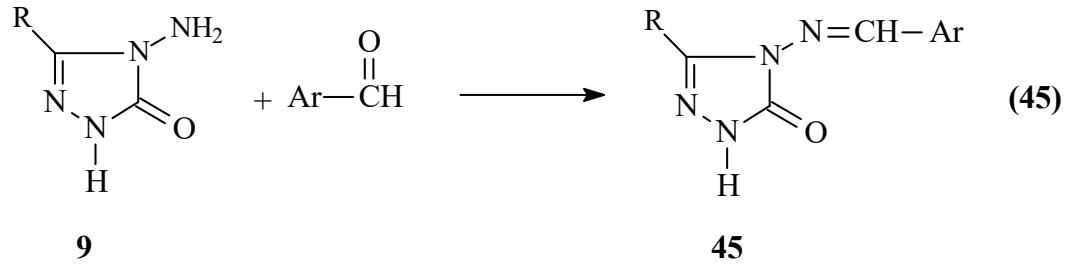


1864'te ilk kez Schiff tarafından bir primer amin ve bir aktif karbonil grubunun kondenzasyonundan elde edilen ve azometin grubu içeren ligandlara "Schiff Bazları" denilmiştir. Çok esnek ve değişken yapısal özelliklerinden dolayı çok sayıda Schiff bazı ve kompleksi sentezlenmiş ve özellikleri incelenmiştir [66]. Schiff Bazları biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyanın çeşitli alanları ve biyokimya açısından önemlidir.

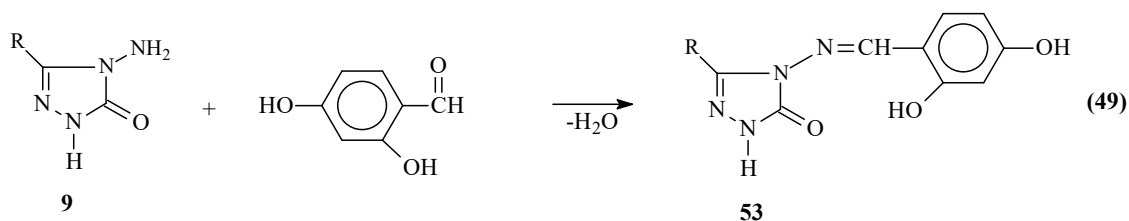
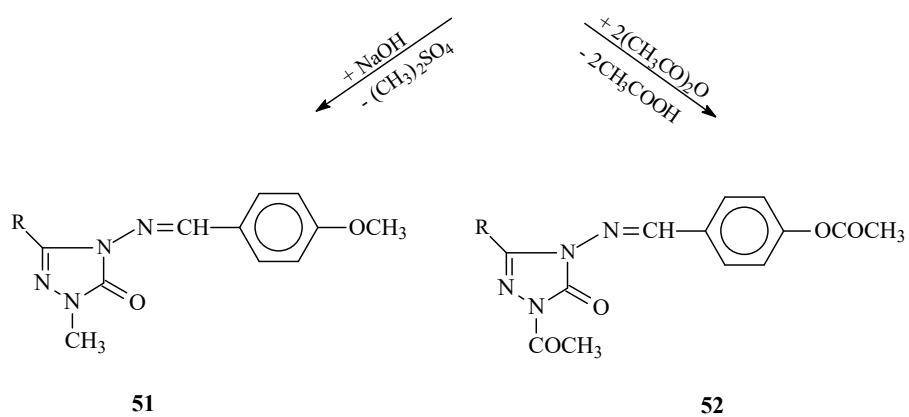
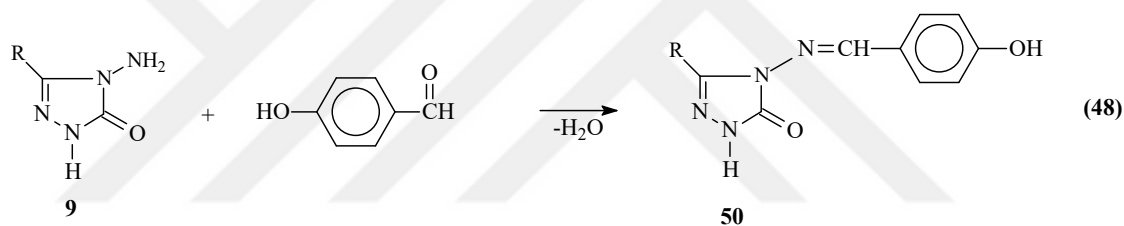
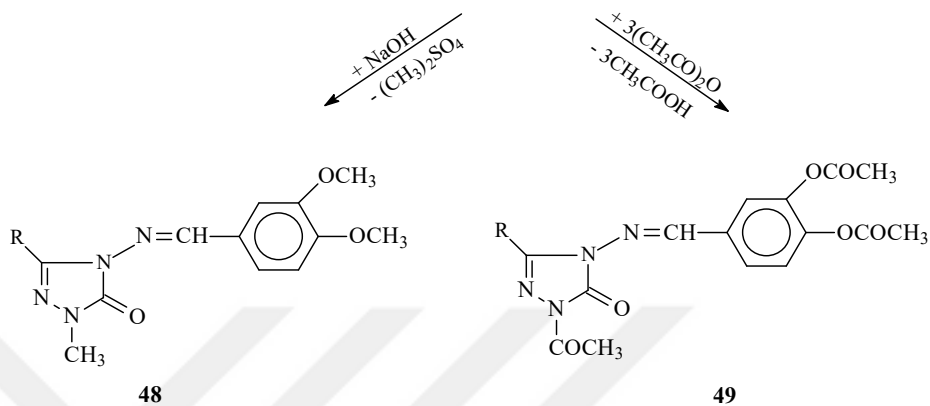
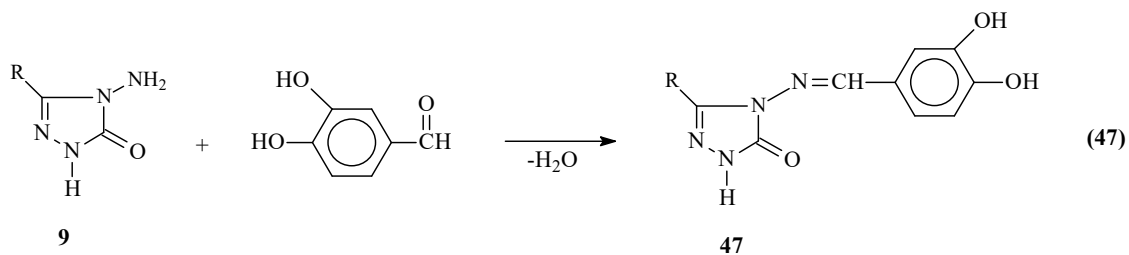
Ayrıca, fotokromizm (ışığa ile etkileşince renk değiştirme) özelliğine sahip olmaları radyasyon şiddetini kontrol etme ve ölçme, görüntü sistemleri ve optik bilgisayarlar gibi değişik alanlarda kullanılmalarına yol açmıştır [67]. Genelde renkli maddeler olmaları nedeniyle boya endüstrisinde geniş kullanım alanlarına sahiptirler. Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılırlar. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır [68]. Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarak, kauçuk hızlandırıcı ve kimyasal aracı olarak da kullanılabilirler. Schiff bazları birçok önemli bileşiğin hazırlanmasında ara üründür [69].

Polisiloksan ve PVC'nin stabilizasyonu için disalisilidenpropilendiamin kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu Schiff bazının nikel şelatının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir [70]. Tüm bu kullanım alanlarının yanında biyolojik ve yapısal önemlerinden dolayı üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir [71, 72]. Özellikleri arasında en önemli olanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir. En ilgi çekici biyolojik aktivitelerinden biri aminoasit biyosentezinde oynadıkları roldür. α -Amino asitlerin ($RCH(NH_2)COOH$) biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir. Bu işlemde ihtiyaç fazlası amino asidin amino grubu bir keto-aside taşınır.

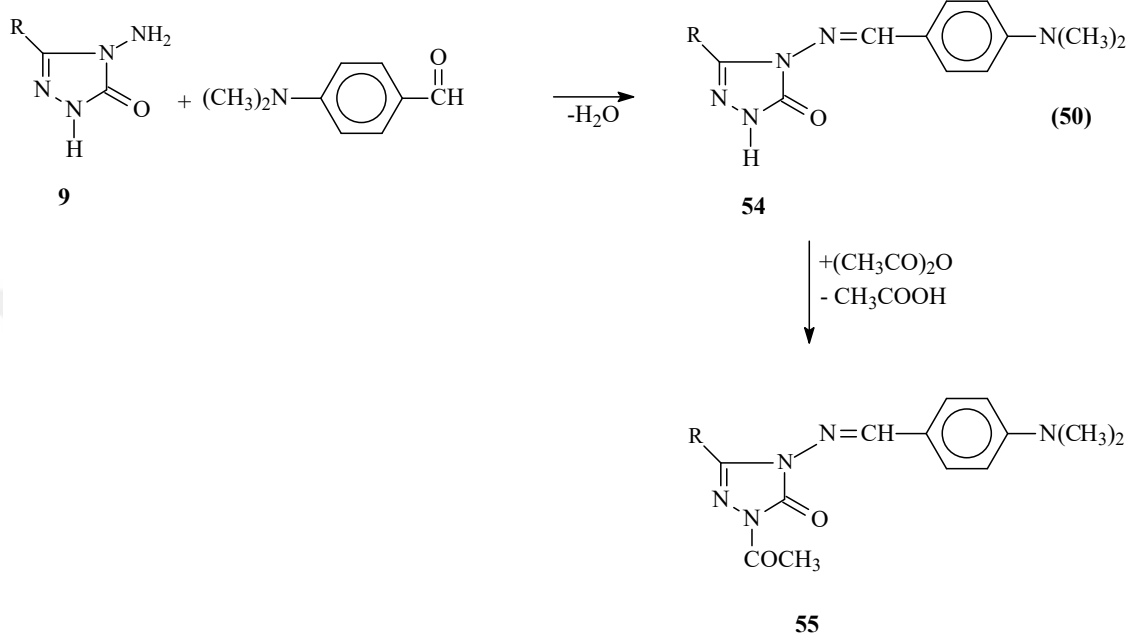
Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 9 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (45) elde edilmiştir (Denklem 45) [42, 43, 73, 74]. 9 Tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksialdehidler ile muamelesinden 46 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (Denklem 46) [75].



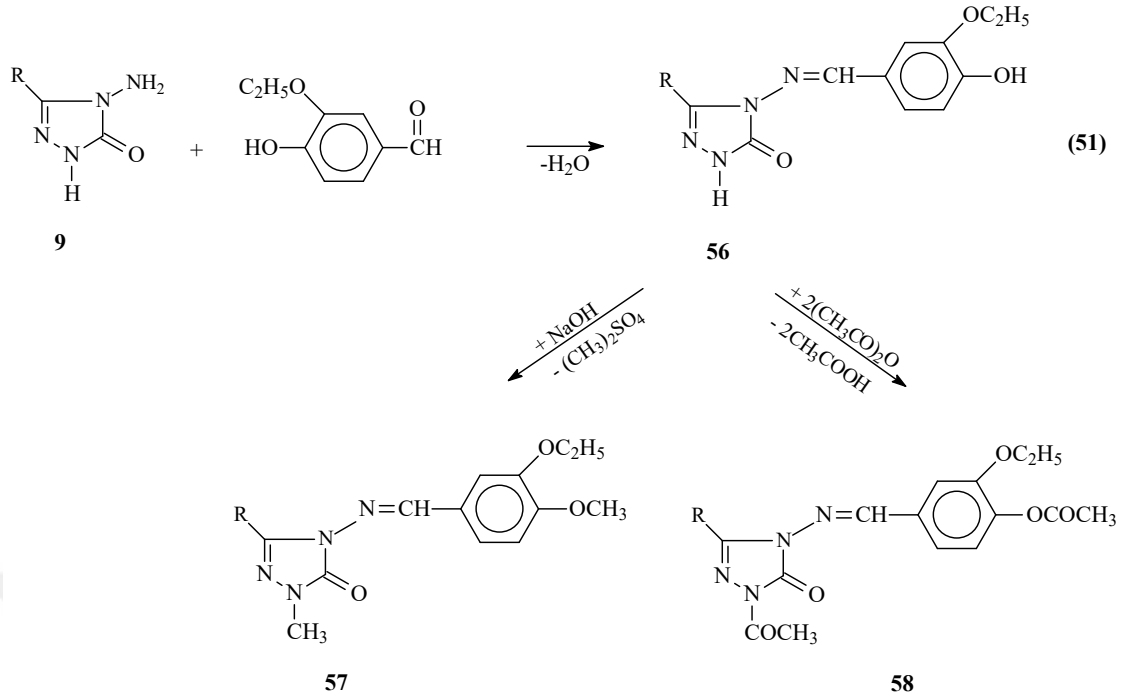
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9) bileşikleri ile ilgili yapılan üç ayrı çalışmadan birinde; 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 47 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile p*K*_a değerleri bulunmuş ve ayrıca üç farklı yöntemle in vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir [49, 76]. Bu çalışmada ayrıca 47 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (48 ve 49) de elde edilmiş ve in vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 47). Diğer çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9) bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 50 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (51 ve 52) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 48) [45, 47]. Bu çalışmada ayrıca 50 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek p*K*_a değerleri belirlenmiştir. Son çalışmada ise 9 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 53 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 49) [77].



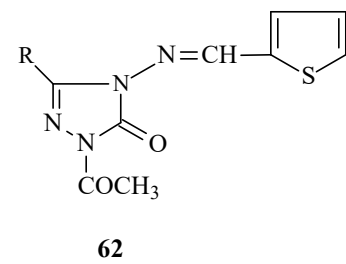
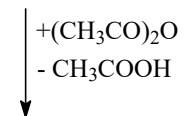
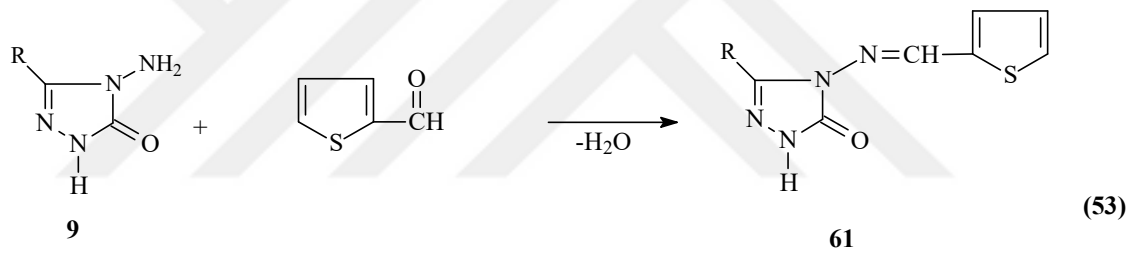
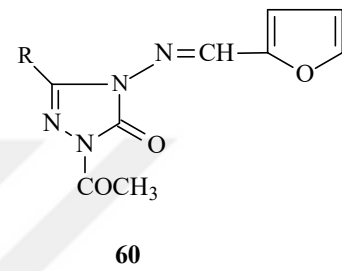
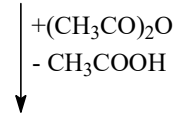
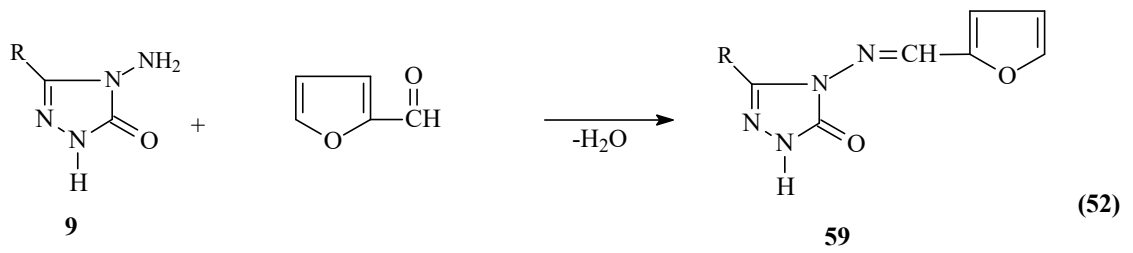
9 Tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları son yıllarda incelenmiş ve sentezlenen 54 tipi bileşiklerin üç farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri bulunmuştur. Çalışmada ayrıca 54 tipi bileşiklerin 55 tipi *N*-asetil türevleri de sentezlenmiştir (Denklem 50) [51, 78].



9 Tipi bileşiklerin benzer bir reaksiyonu ise 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesini içermektedir. Bu çalışmada 56 tipi bileşikler elde edilmiş, susuz çözücülerde pK_a değerleri tayin edilmiştir. Ayrıca, 56 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil (57) ile *N*- ve *O*-asetil (58) türevleri sentezlenmiştir (Denklem 51) [50, 79].

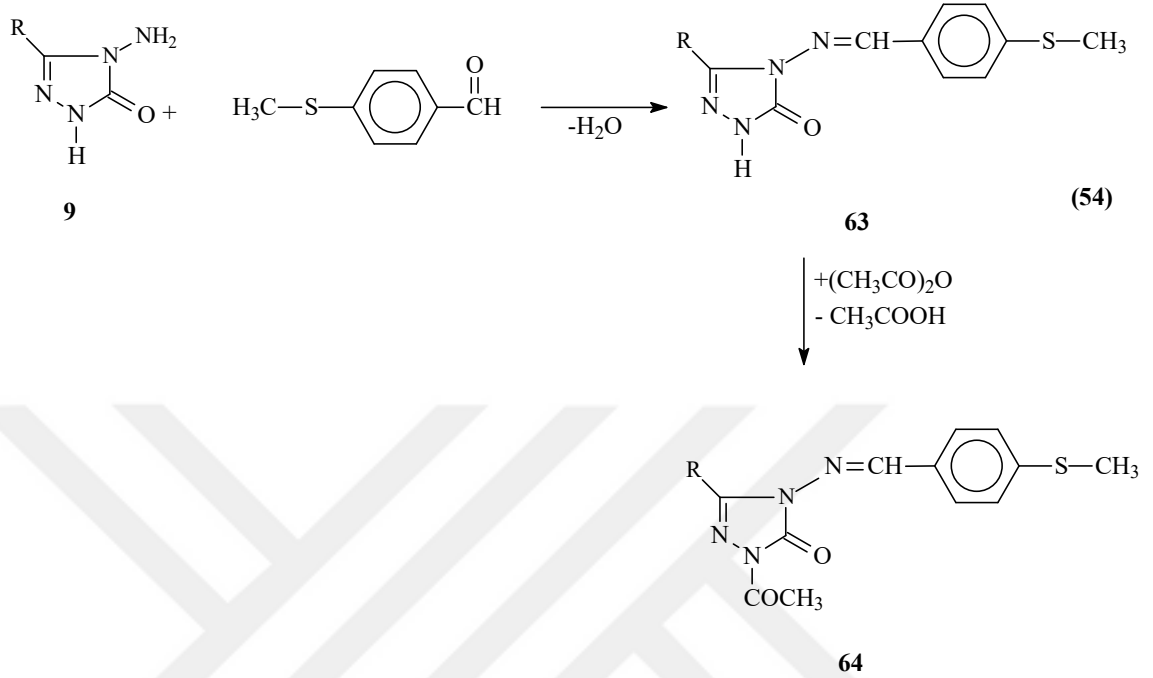


Benzer iki farklı çalışmadan birinde 9 tipi bileşikler furan-2-karboksialdehid ve tiyofen-2-karboksialdehid ile muamele edilerek 59 ve 61 tipi bileşikler elde edilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonlarından 60 ve 62 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 59 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Bundan başka 61 ve 62 tipi bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri çok yakın bir zamanda yapılmıştır (Denklemler 52 ve 53) [80-82].

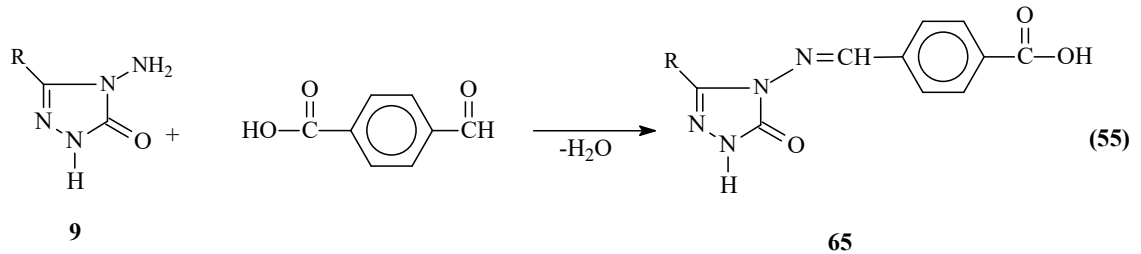


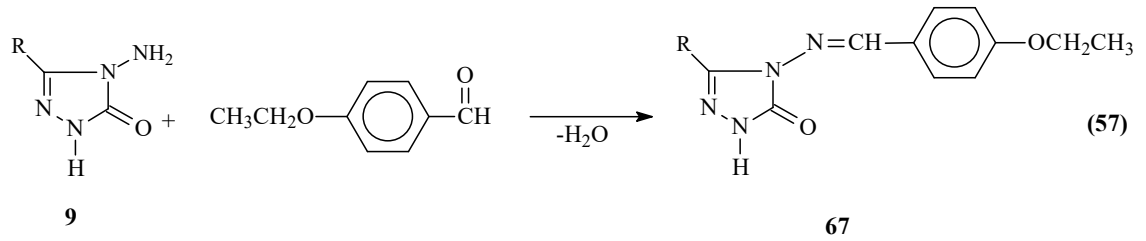
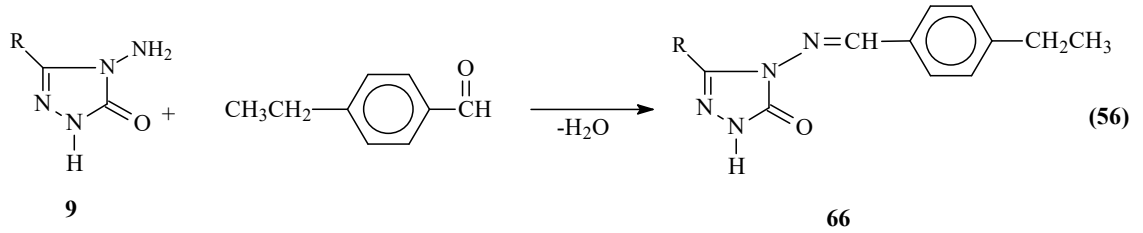
45 Tipi Schiff bazları elde edildiği çalışmalardan birinde 9 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (63) bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (64) elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 63 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 54) [83].

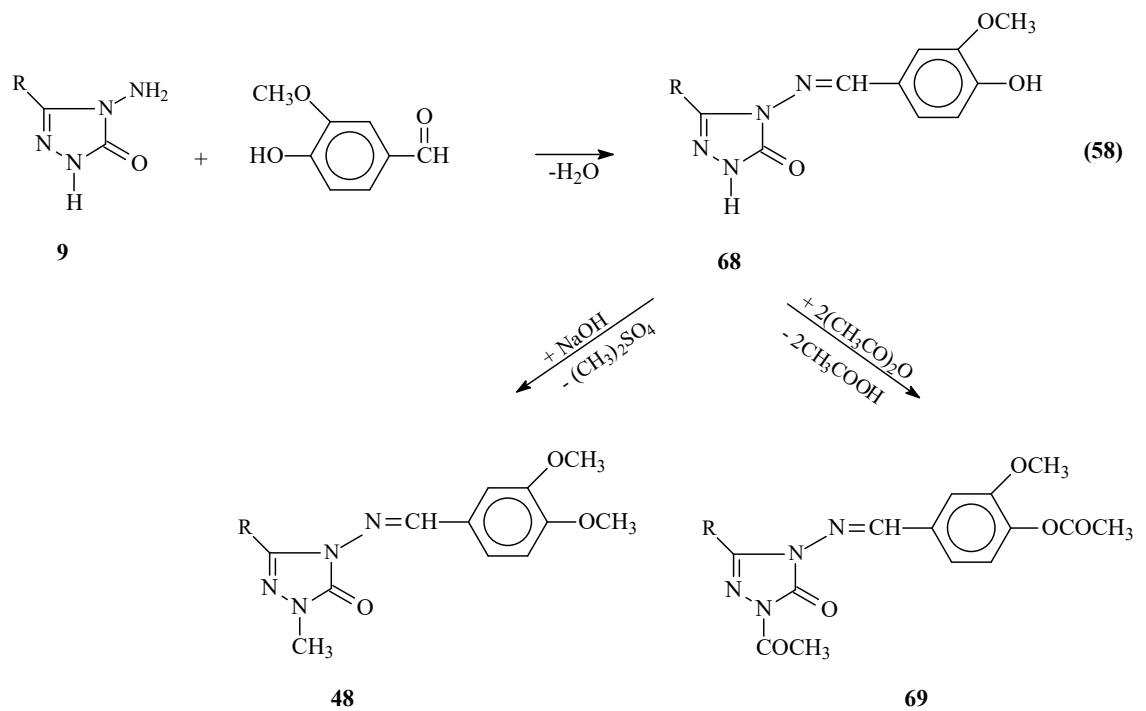


9 Tipi bileşiklerin 4-karboksibenzaldehid [84], 4-etilbenzaldehyd [85, 86] ve 4-etoksibenzaldehid [87] ile reaksiyonlarının incelendiği üç ayrı çalışmada sırasıyla 65, 66 ve 67 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 55-57). Bu çalışmalar kapsamında sentezlenen bileşiklerden 65 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri; 66 ve 67 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri, 66 tipi bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak bilgisayar ortamında iki farklı set kullanılarak incelenmiştir [88, 89].

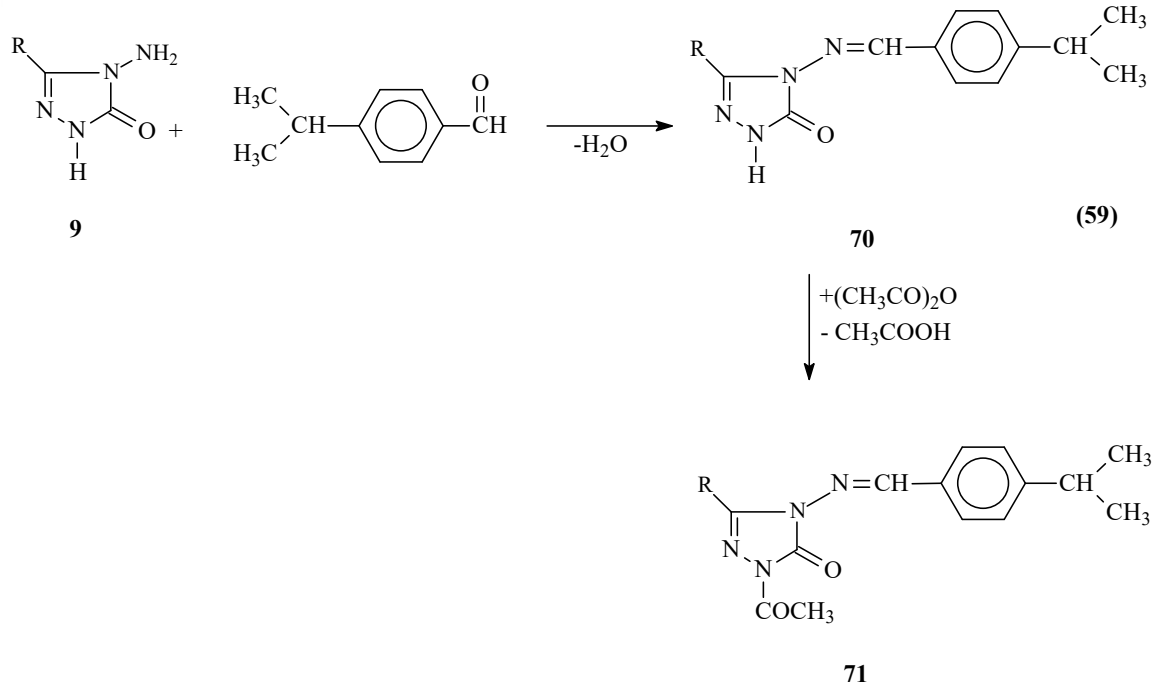




3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9) bileşiklerinin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 68 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve bu bileşiklerin N- ve O-metil (48) ile N- ve O-asetil (69) türevlerinin elde edildiği yakın zamanlarda yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 58). Çalışmada ayrıca, sentezlenen tüm bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri ile 68 tipi bileşiklerin susuz ortamda asitlik özellikleri incelenmiştir [90, 91].

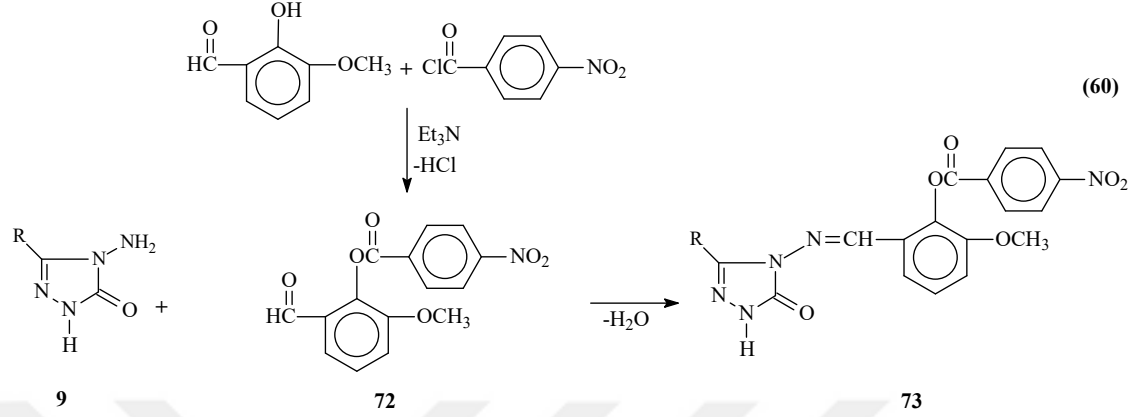


9 Tipi bileşiklerin 4-izopropilbenzaldehyd ile reaksiyonları son birkaç yıl içinde incelenmiş ve imin tipi 3-alkil(aril)-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (70) bileşikleri ile 71 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. (Denklem 59) [92]. Çalışmada sentezlenen 71 tipi bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, infrared ve UV-Vis spektral verileri ile teorik olarak hesaplanan değerler mukayese edilmiş ve ayrıca bağ açıları, bağ uzunlukları, mulliken yükleri, dipol momentleri HOMO-LUMO enerjileri ve molekülün toplam enerjileri teorik olarak hesaplanmıştır. Çalışmada 70 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak *pK_a* değerleri bulunmuş ve 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiştir [92].

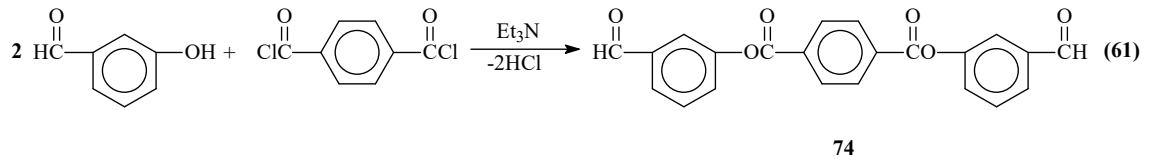


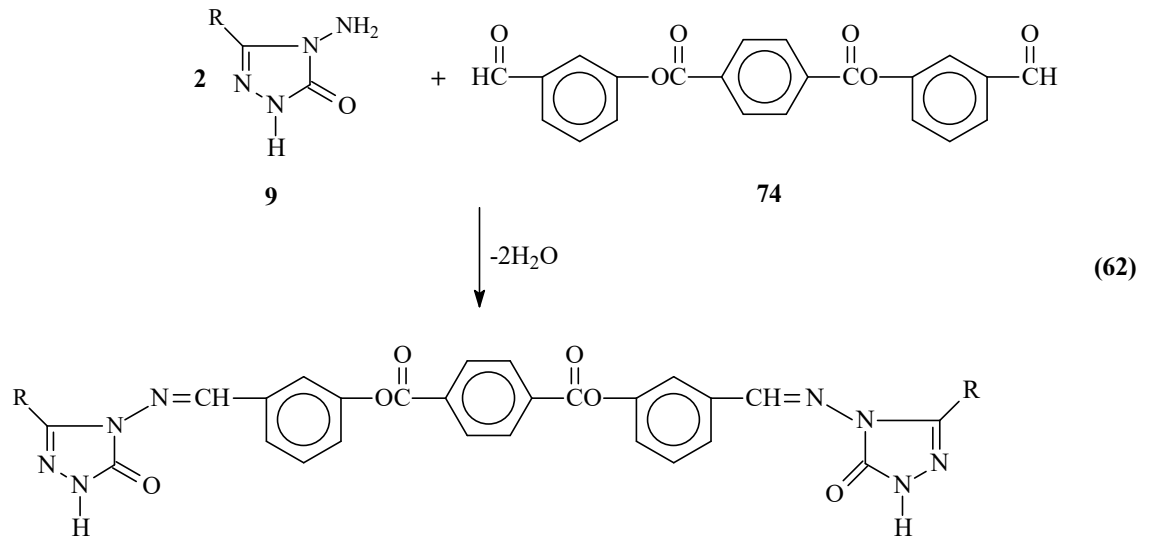
45 Tipi Schiff bazlarının sentezi son yıllarda hidroksibenzenaldehydlerin açıl klorürler ile reaksiyonundan elde edilen yeni benzaldehyd türevlerinin 9 tipi bileşiklerle muamelesi ile de başarılmıştır. Bir aroil klorür olan *p*-nitrobenzoil klorürün 2-hidroksi-3-metoksibenzenaldehyd ile benzer şartlarda reaksiyonununundan elde edilen ve bir benzaldehyd türevi olan 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzenaldehyd (72) ile 9 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (73) bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem

60) [93]. Bu çalışmada ayrıca, 73 tipi bileşiklerin asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.

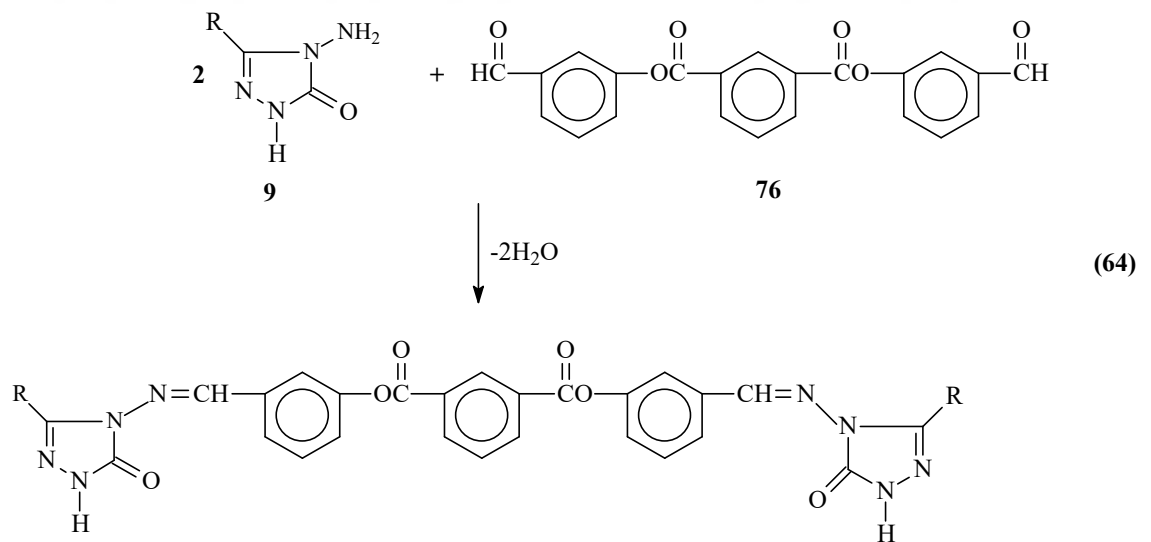
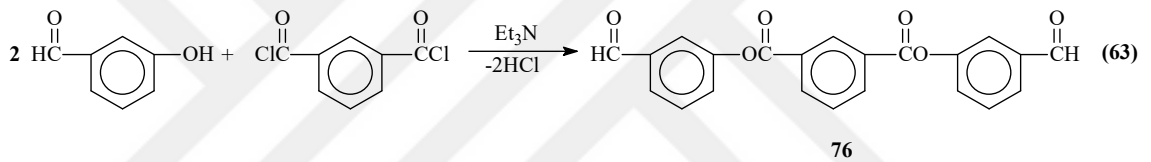


3-Hidroksibenzaldehiden başlanarak gerçekleştirilen bir çalışmada bu aldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile muamelesinden (Denklem 61 ve 63) elde edilen 74 tipi di-(3-formilfenil) tereftalat ve 76 tipi di-(3-formilfenil) izoftalat ile 9 tipi bileşiklerin reaksiyonundan di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil tereftalat (75) ve di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil izoftalat (77) bileşiklerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 62 ve 64) [94].





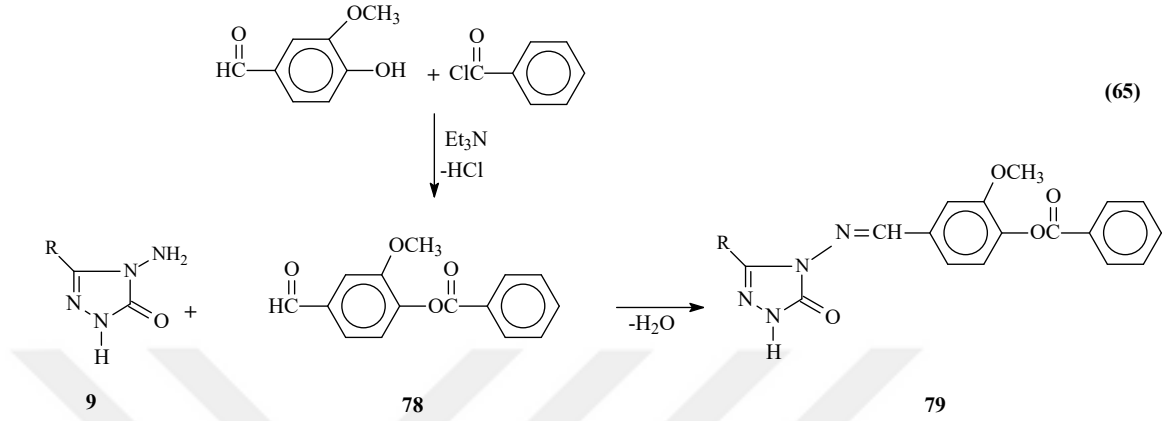
75



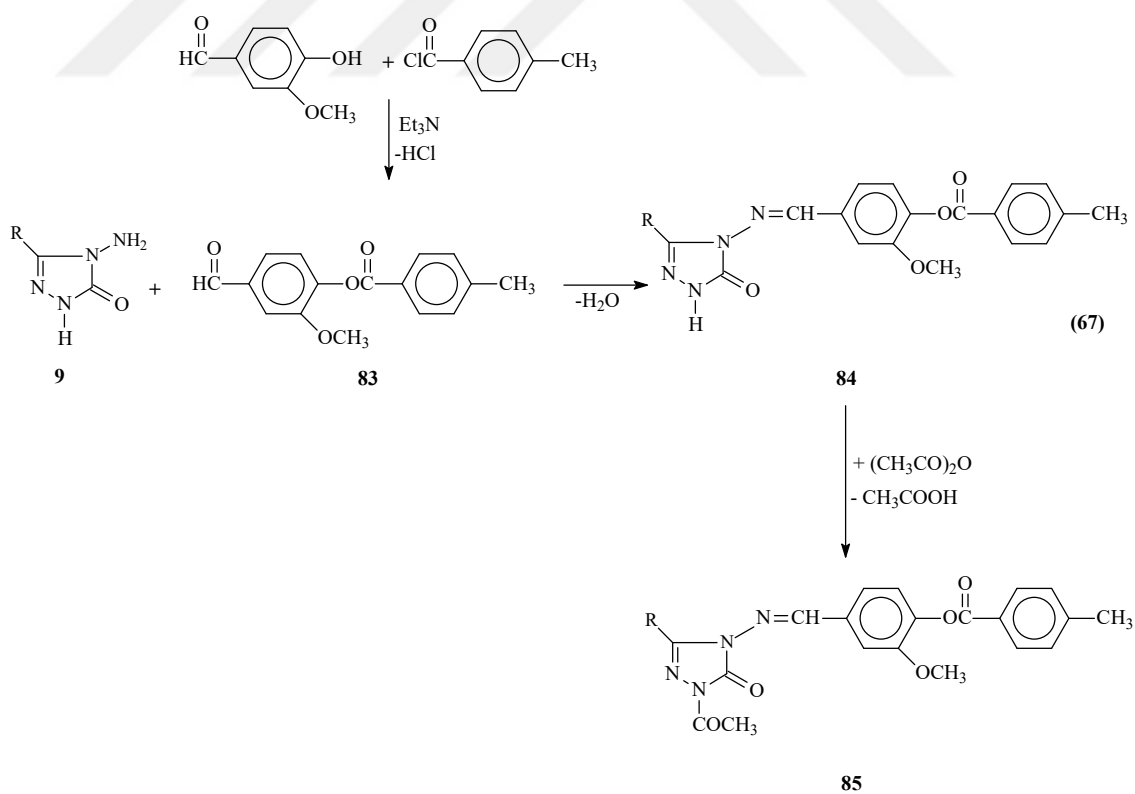
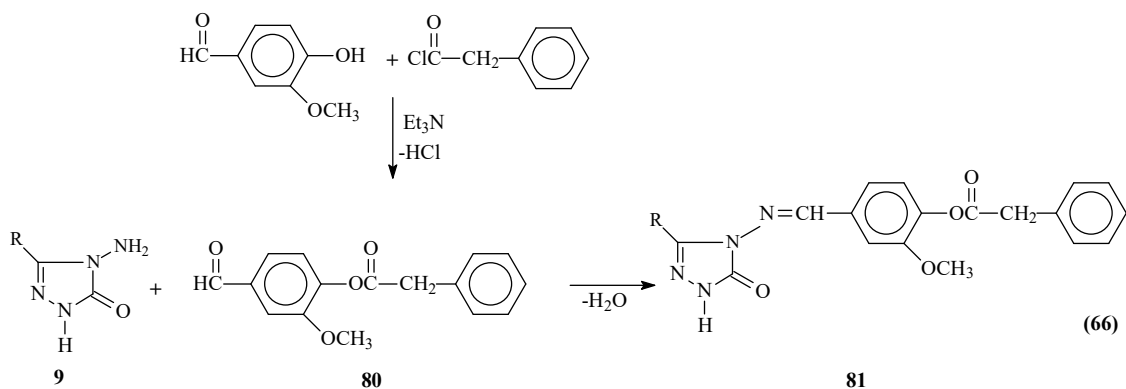
77

Bir başka çalışmada ise, benzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda reaksiyonundan sentezlenen 3-metoksi-4-

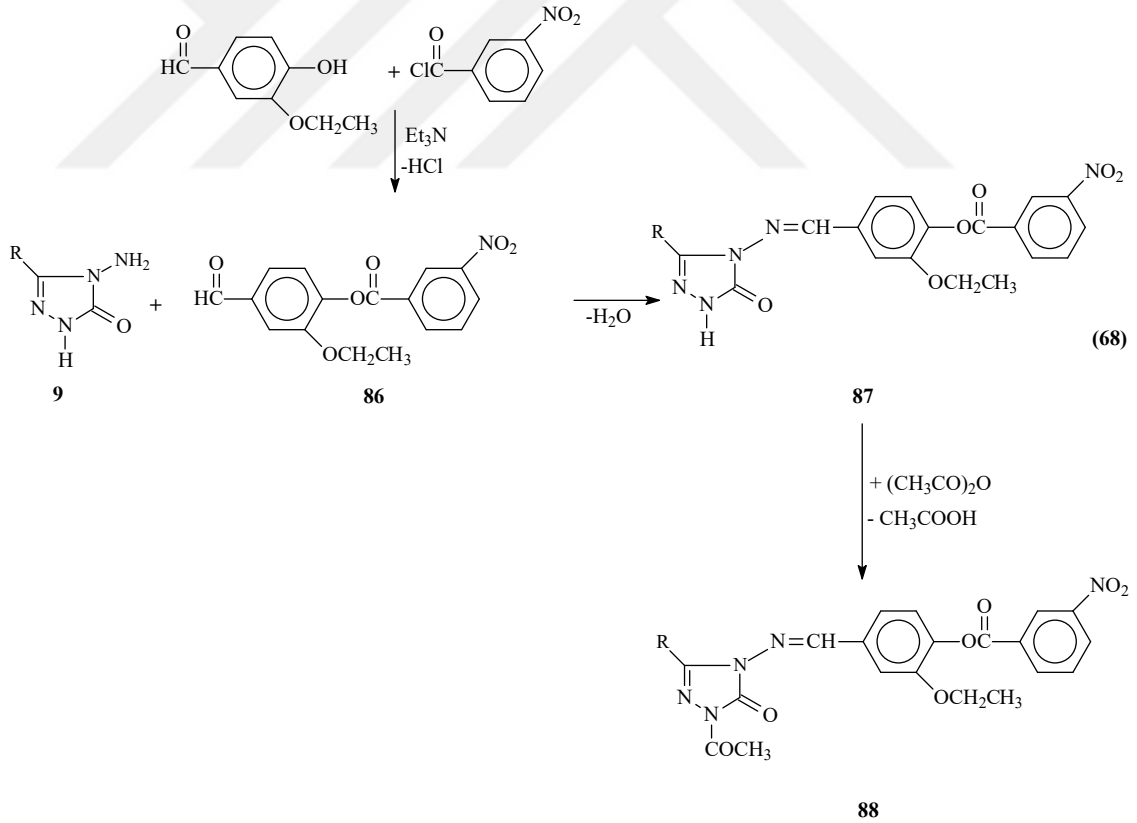
benzoksi benzaldehid (78) bileşiminin 9 tipi bileşikler ile reaksiyonundan karşın olan 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (79) bileşikleri elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 65) [95].

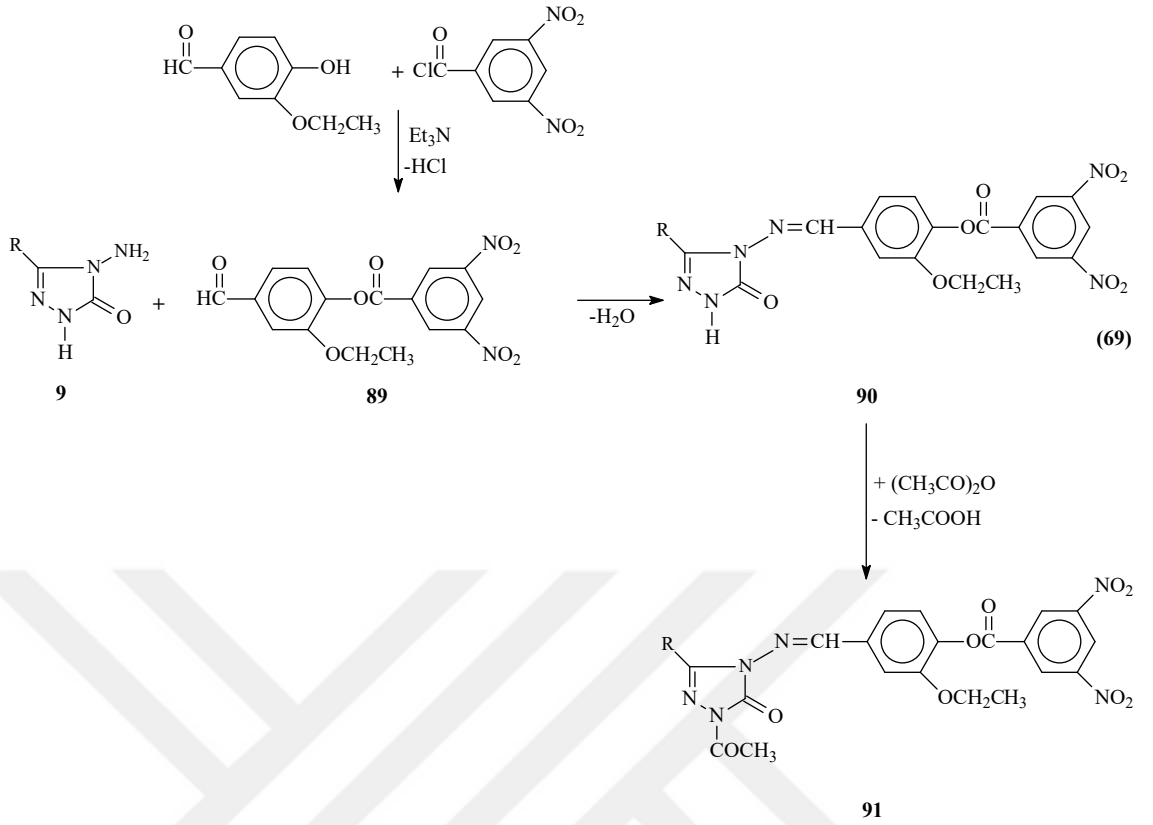


Benzer bir çalışmada ise 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin fenilasetil klorür ve *p*-metilbenzoil klorür ile trietilaminli ortamda reaksiyonlarından elde edilen 3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid (80) ve 3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyd (83) bileşiklerinin 9 tipi bileşikler ile ayrı ayrı muamelesinden sırasıyla 81 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 84 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile 82 ve 85 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 66 ve 67) [96-98].

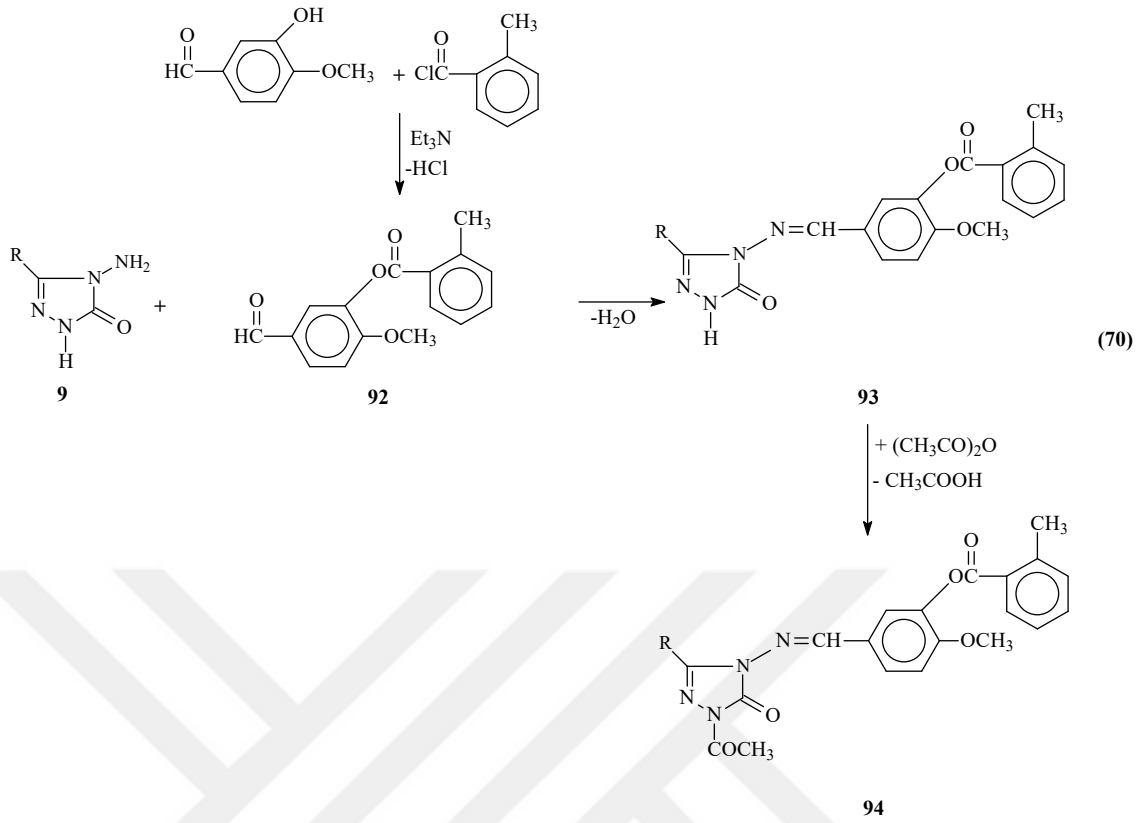


Hidroksibenzaldehid olarak 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehidin kullanıldığı bir çalışmada soğukta trietilaminli ortamda bu aldehidin 3-nitrobenzoil klorür ve 3,5-dinitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan birer benzaldehid türevi olan 86 tipi 3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)benzaldehyd ve 89 tipi 3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd bileşikleri elde edilerek 9 tipi bileşiklerle muamele edilmiş ve karşın olan 87 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 90 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bu bileşikler asetik anhidrit ile muamelesi sonucu N-asetil türevleri olan 88 ve 91 tipi bileşiklerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Denklem 68 ve 69) [99]. Bu çalışmada ayrıca, sentezlenen 87, 88, 90 ve 91 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir. 87 ve 90 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri de belirlenmiştir [99].

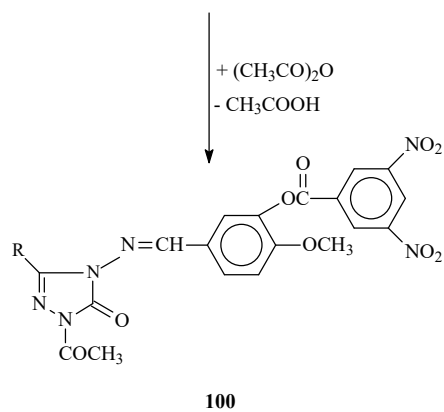
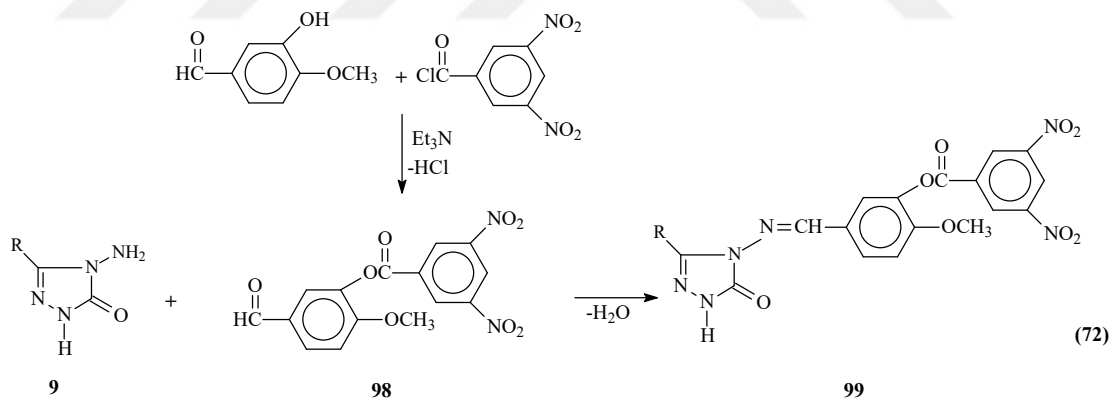
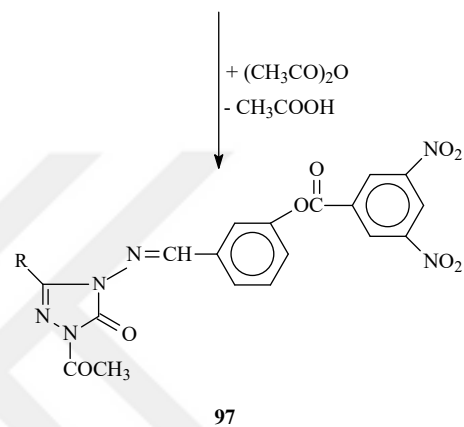
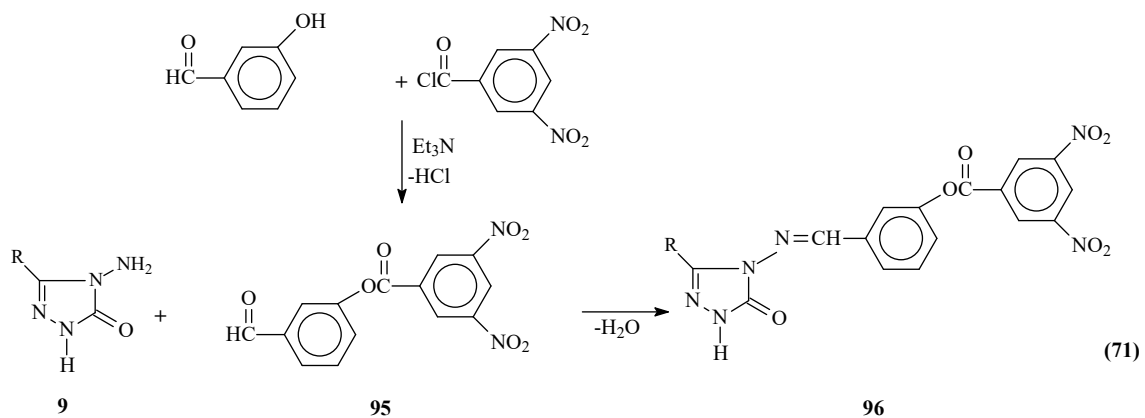




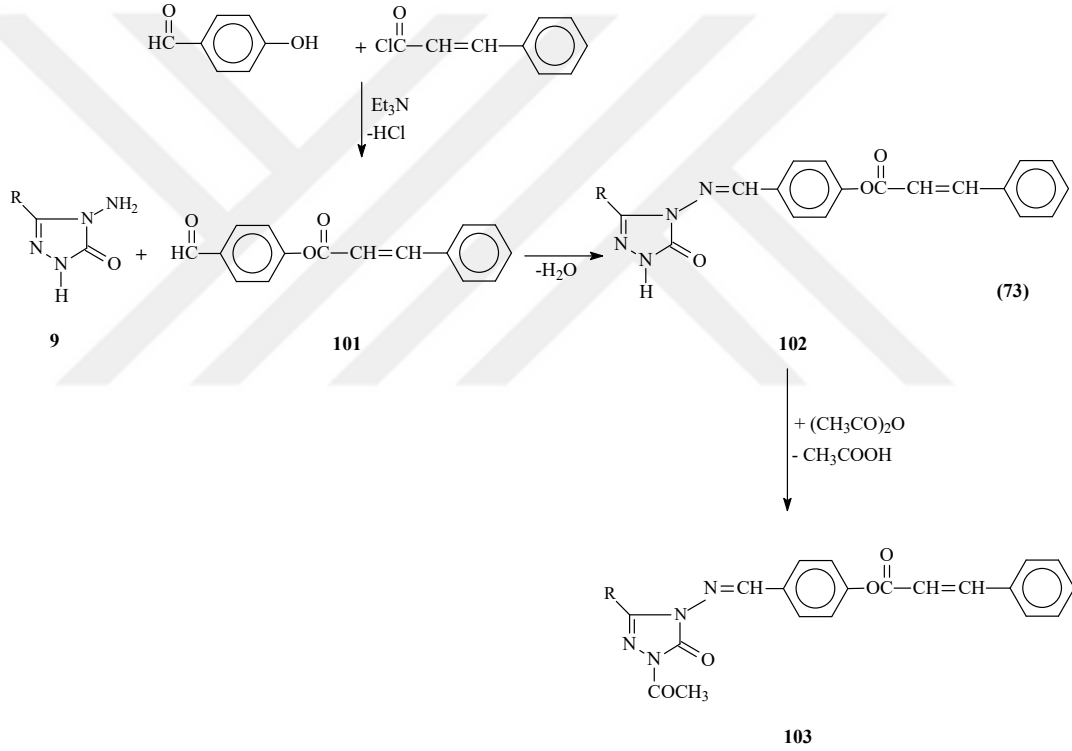
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta *o*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (92) ile 9 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 93 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan karşın olan N-asetil türevleri (94) sentezlenmiştir (Denklem 96) [100]. Bu çalışmada sentezlenen 93 ve 94 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H grubu içeren 93 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir [100].

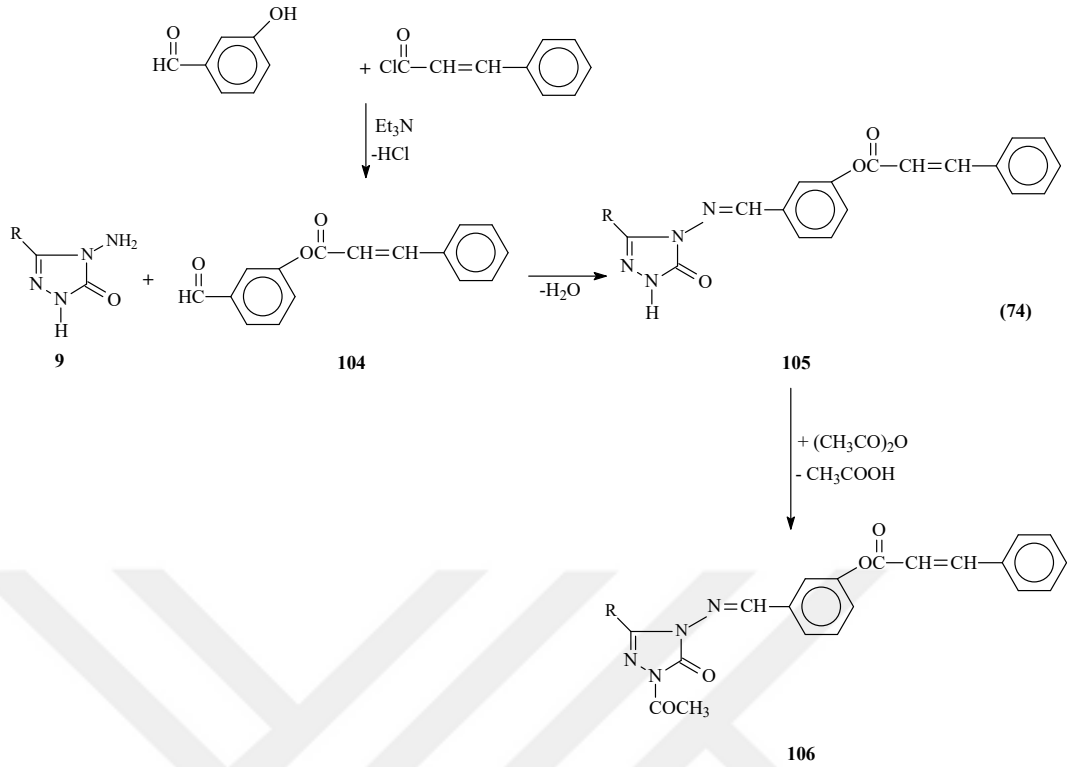


3,5-Dinitrobenzoil klorürün 3-hidroksibenzaldehid ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid ile benzer koşullarda reaksiyonu iki farklı çalışmada incelenmiş ve elde edilen 95 tipi 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzaldehyd ve 98 tipi 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid bileşiklerinin 9 tipi bileşikler ile muamelesinden karşın olan 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (96) ve 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (99) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 71 ve 72) [101, 102]. Ayrıca sentezlenen 96 ve 99 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 97 ve 100 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 71 ve 72) [103]. Çalışmada sentezlenen 96, 97, 99 ve 100 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen sonuçlar tartışılmıştır [101-103]. İlâveten, 96 ve 99 tipi bileşiklerin TBAH ile susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri de tayin edilmiştir [101]. İkinci çalışmada sentezlenen 99 tipi bileşiklerin *in-vitro* biyolojik aktiviteleri ve 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelendiği bildirilmiştir [102, 103].

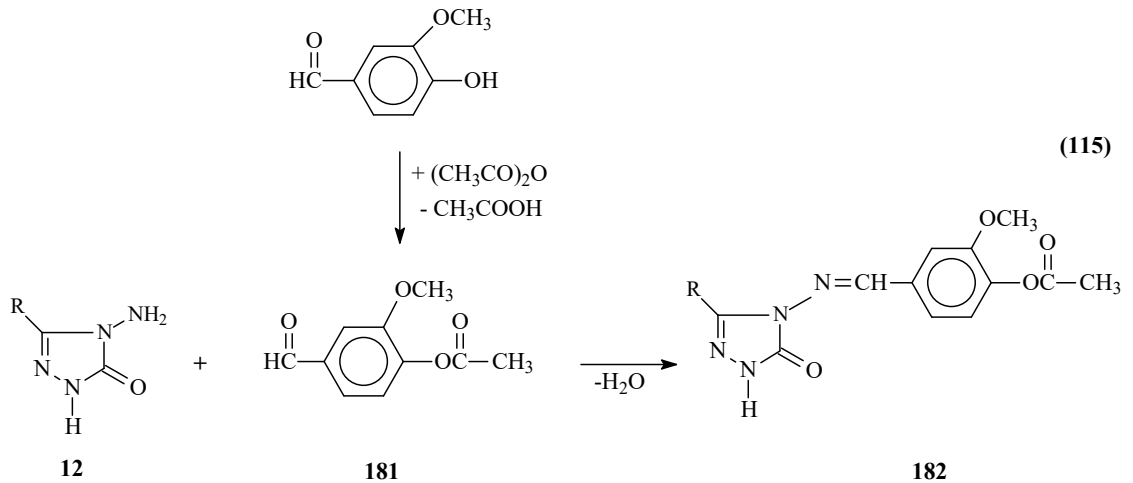


Yapılan başka bir çalışmada ise, sinnamoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ve 3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden sentezlenen 101 ve 104 tipi benzaldehid türevlerinin 9 tipi bileşiklerle reaksiyonundan karşın olan 102 ve 105 tipi Schiff bazları ve bu bileşiklerin de asetillendirme reaksiyonları incelenerek N-asetil türevleri olan 103 ve 106 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin spektroskopik özellikleri teorik ve deneysel olarak incelenmiş, elde edilen sonuçlar tartışılmıştır. Çalışmada ayrıca, 102, 103, 105 ve 106 tipi bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri üç farklı yöntemle incelenmiştir. Çalışmada son olarak 102 ve 105 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri bulunmuştur (Denklem 73 ve 74) [104].

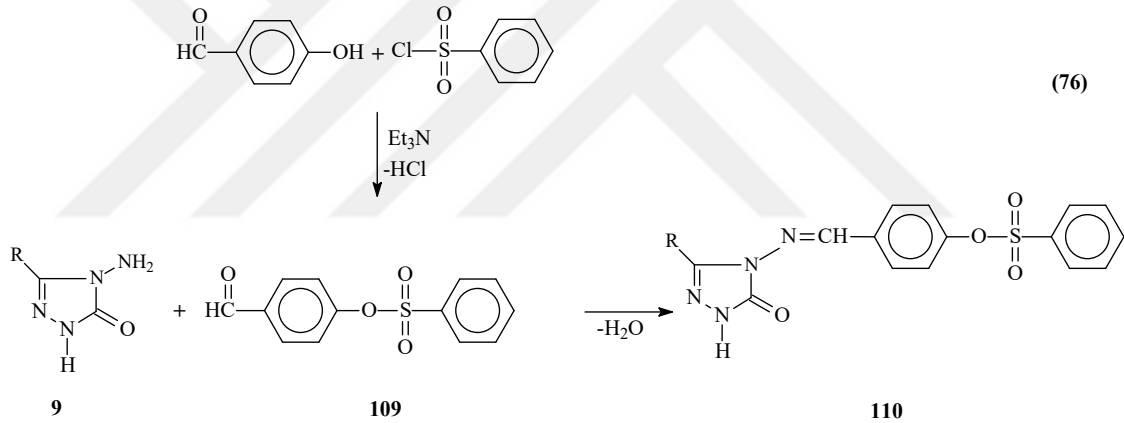




Bir hidroksibenzaldehid türevi olan 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu bir başka substitue benzaldehid türevi olan 107 tipi 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehidin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9) bileşikleri ile reaksiyonundan 108 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin oluşturulmuştur. Elde edilen bu bileşiklerin in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır (Denklem 75) [105, 106].

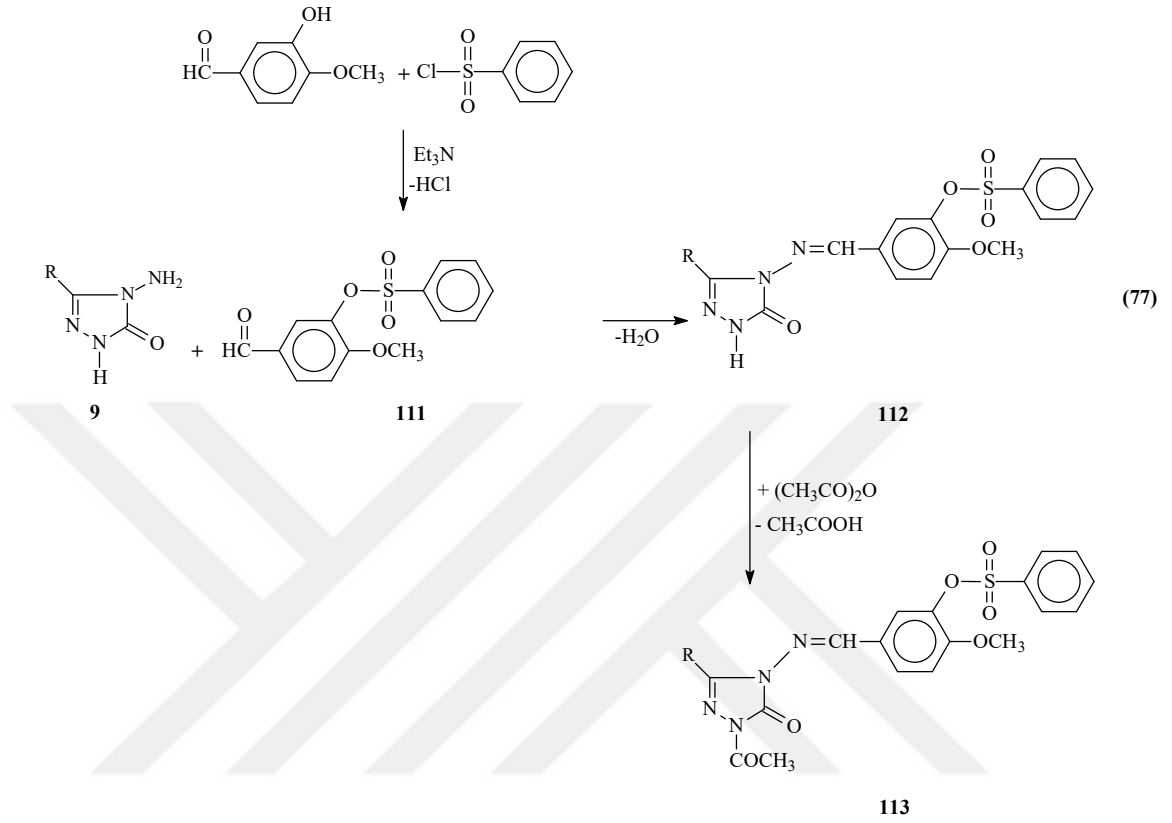


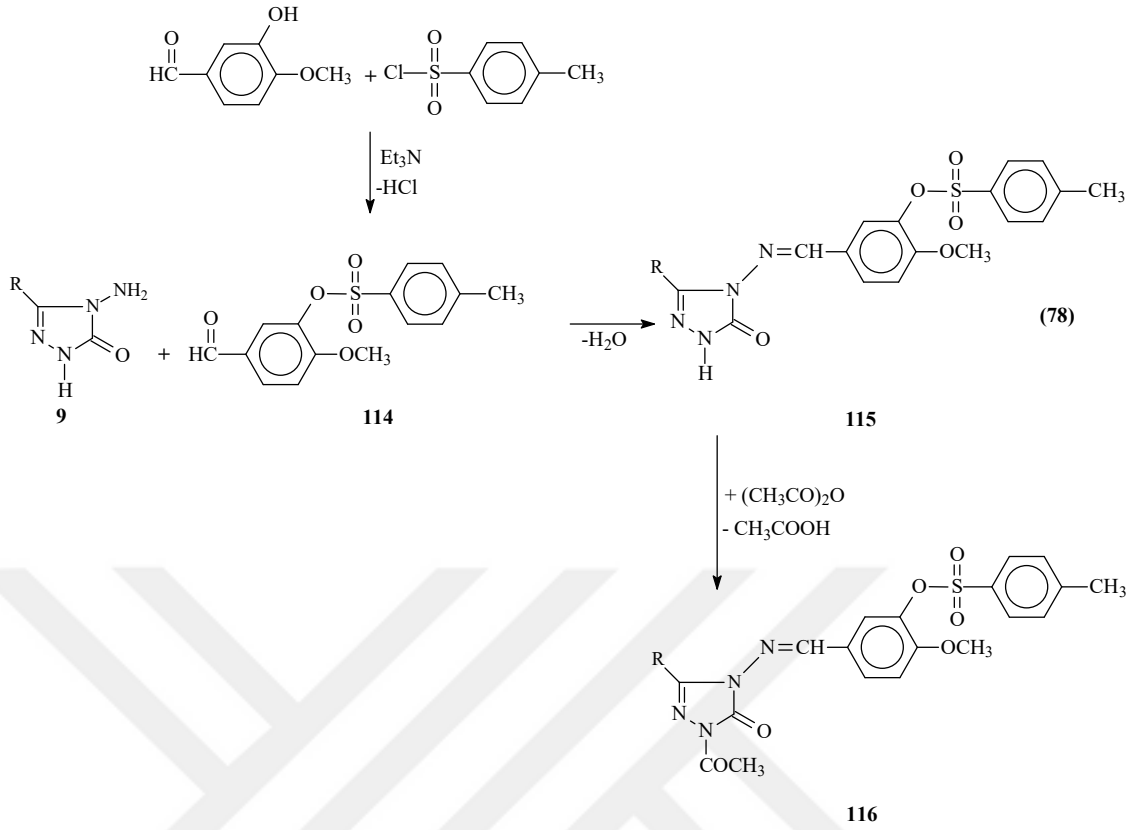
Hidroksialdehidlerin arilsulfonyl klorürlerle muamele edildiği bir başka çalışmada, benzenülfonyl klorürün trietilamin varlığında soğukta 4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 109 tipi benzaldehid türevi 9 tipi bileşiklerle reaksiyona sokularak 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfonyloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (110) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 76). Çalışmada ayrıca 110 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle antioksidan özelliklerinin ve DNA ile eşleşme özelliklerinin incelenmesi yanında farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle p*K*_a değerlerinin tayini de yapılmıştır [82, 107]. Bir başka çalışmada ise, 110 tipi bileşiklerin spektroskopik özellikleri teorik olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak, bağ açıları, bağ uzunlukları, formal yükleri, HOMO-LUMO enerjileri, dipol momentleri ve enerjileri ise teorik olarak bilgisayar ortamında incelenmiştir [88].



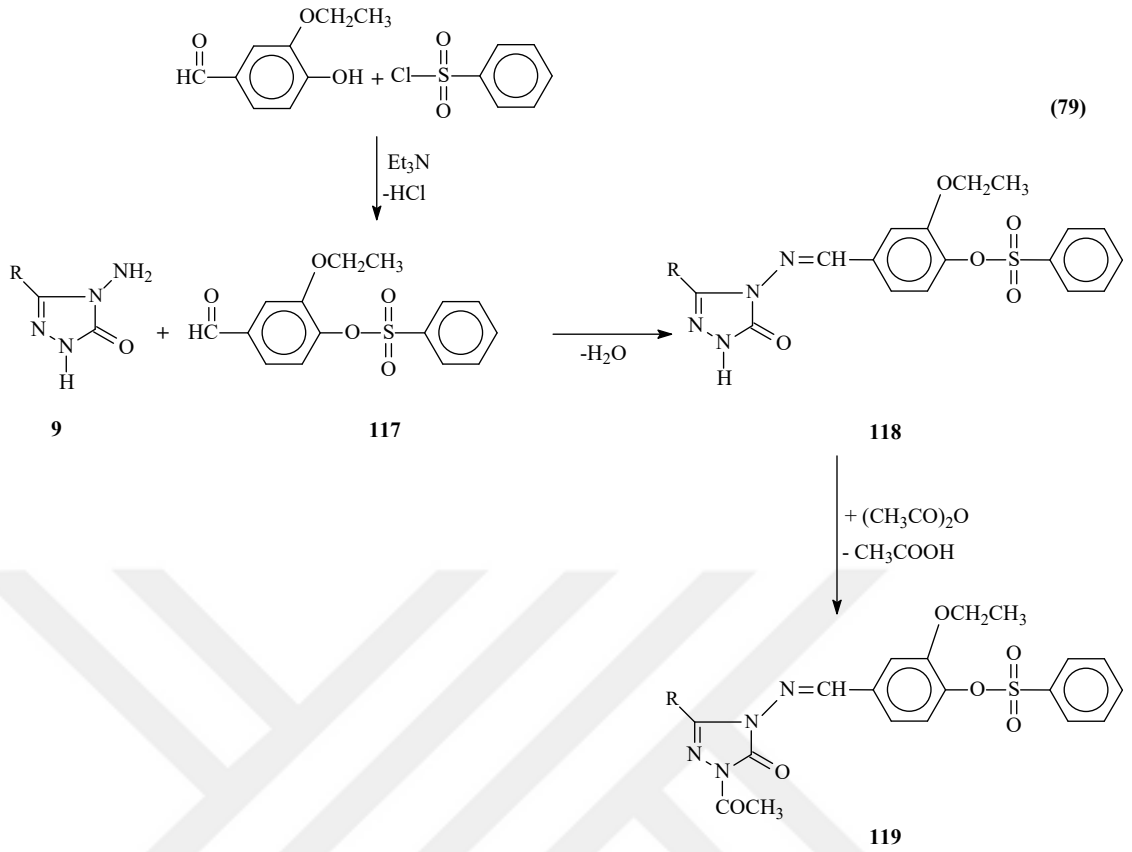
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) benzenülfonyl klorür ve *p*-toluenülfonyl klorür ile soğukta trietilaminli ortamda reaksiyonlarından birer benzaldehid türevi olan 3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzaldehid (111) ve 4-metoksi-3-(*p*-toluenülfonyloksi)-benzaldehyd (114) bir çalışmada elde edilmiş ve 9 tipi bileşiklerle muamele edilerek karşın olan 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (112) ve 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluenülfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (115) bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada 112 ve 115 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri olan 113 ve 116 tipi bileşikler de elde edilmiştir (Denklem 78 ve 79) [82]. Bu çalışmada sentezlenen 112, 113, 115 ve 116 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan

özellikleri ile *in-vitro* biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir. Ayrıca, 112 ve 115 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde pK_a değerleri tayin edilmiştir [82].

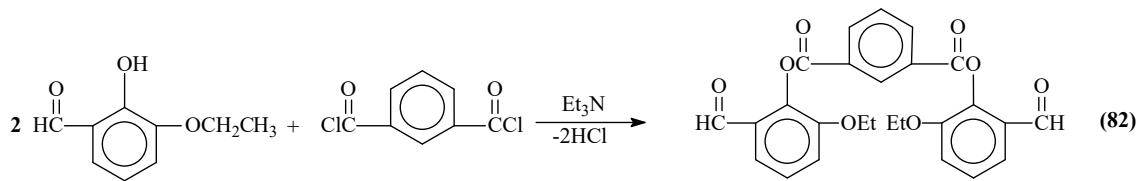




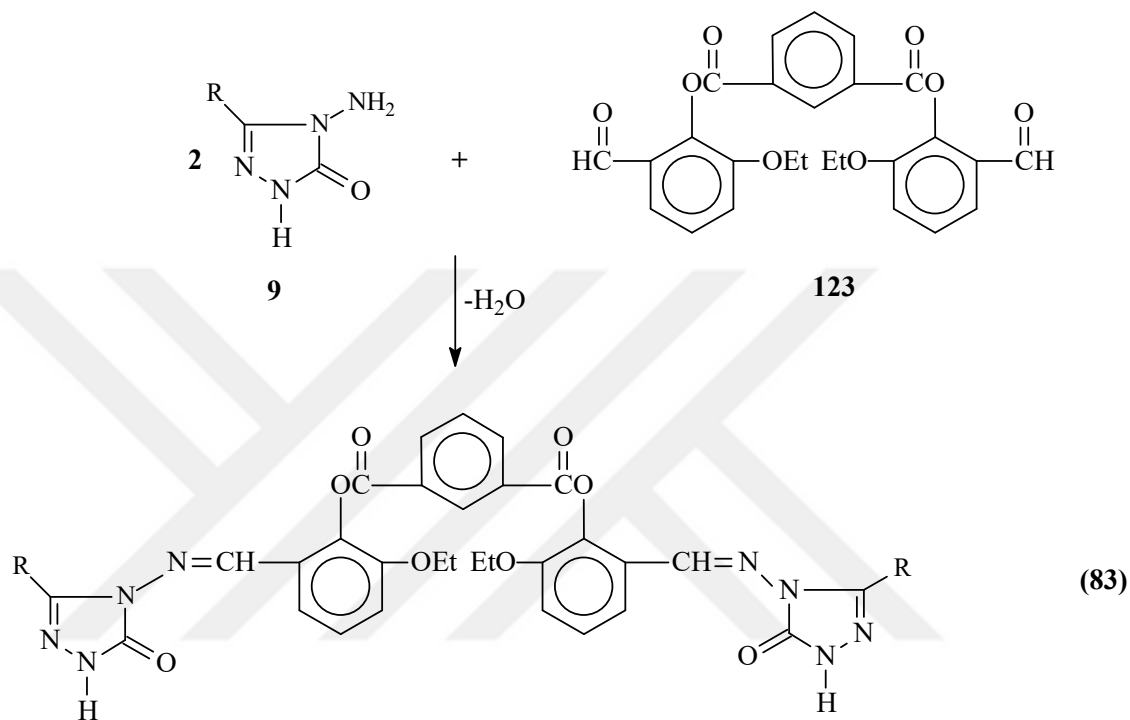
Benzer bir çalışmada aldehid olarak 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ve benzensulfonil klorür ile muamelesinden karşın olan 3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzaldehyd (117) elde edilerek 9 tipi bileşiklerle muamele edilmiş ve 118 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. 118 Tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 119 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir (Denklem 79) [110]. 118 ve 119 tipi bileşiklerin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiş ve 118 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon yöntemi ile asitlik özellikleri tayin edilmiştir [110].



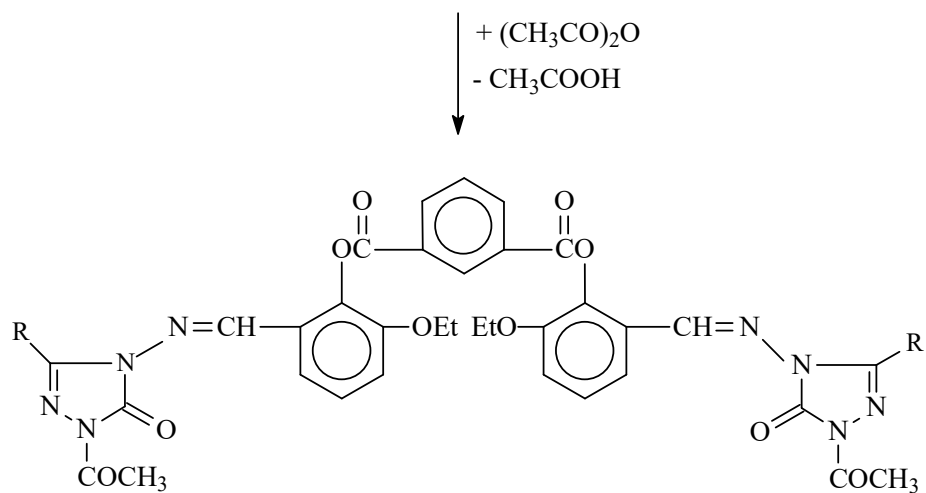
Bir çalışmada, 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid)'in benzen dikarboksilli asid klorürleri olan tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür trietilaminli ortamda buz banyosunda reaksiyonundan sentezlenen ve birer dialdehid olan 120 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat ve 123 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat bileşiklerinin 9 tipi bileşiklerle muamelesinden karşın olan 121 tipi di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat ve 124 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 121 ve 124 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan N-asetil türevleri olan 122 ve 125 tipi bileşiklerin de sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 80-83) [111]. Çalışma kapsamında sentezlenen 121, 122, 124 ve 125 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiş, elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır. Çalışmada ayrıca, zayıf asidik özelliğe sahip 121 ve 124 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir [111].



123

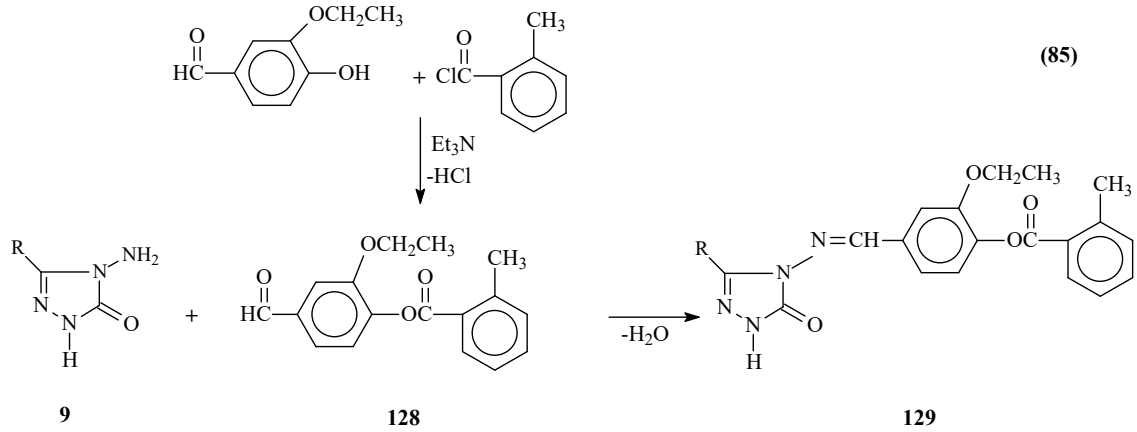
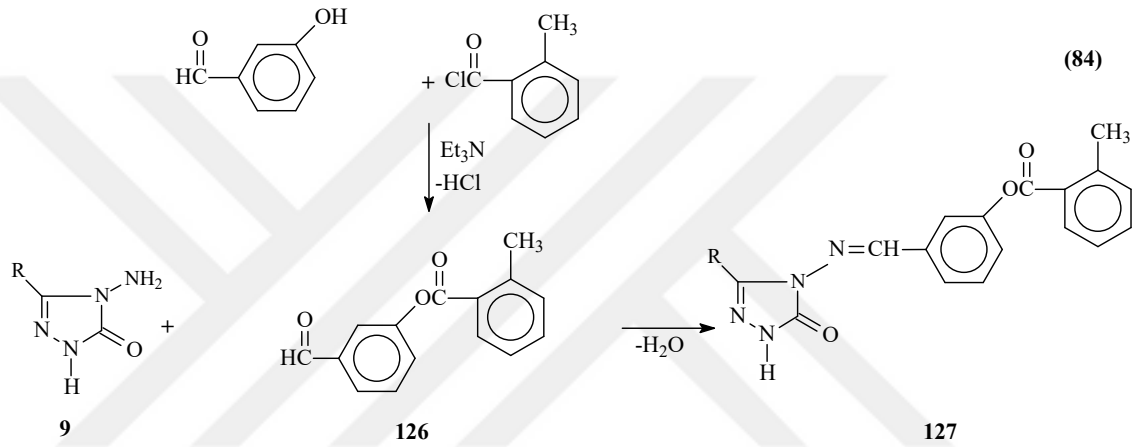


124



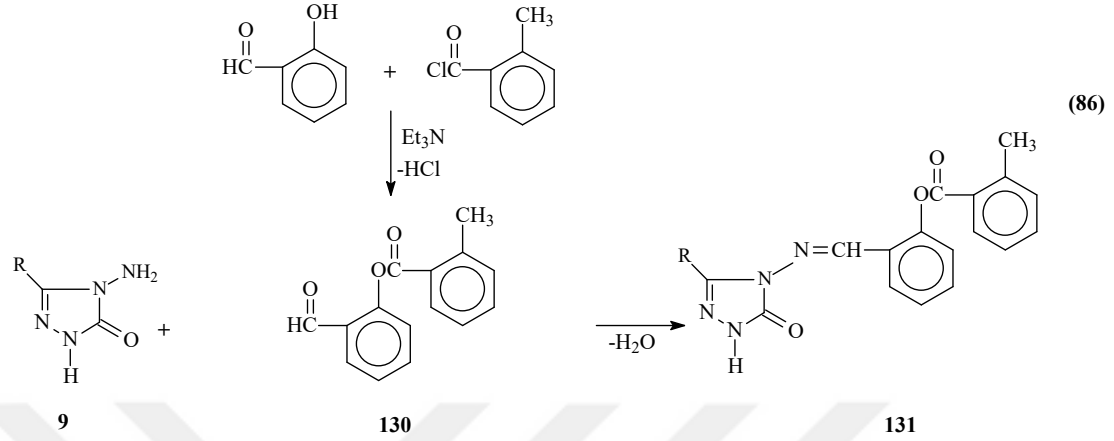
125

Yapılan iki farklı çalışmada *o*-metilbenzoil klorürün 3-hidroksibenzaldehid ve 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 126 tipi 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd ve 128 tipi 3-etoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd bileşikleri elde edilmiş ve 9 tipi bileşiklerle muamele edilerek 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (127) ve 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (129) bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin asitlik özellikleri ile antioksidan özelliklerinin de incelenmiş ve elde edilen değerler yorumlanmıştır (Denklem 84 ve 85) [112, 113].

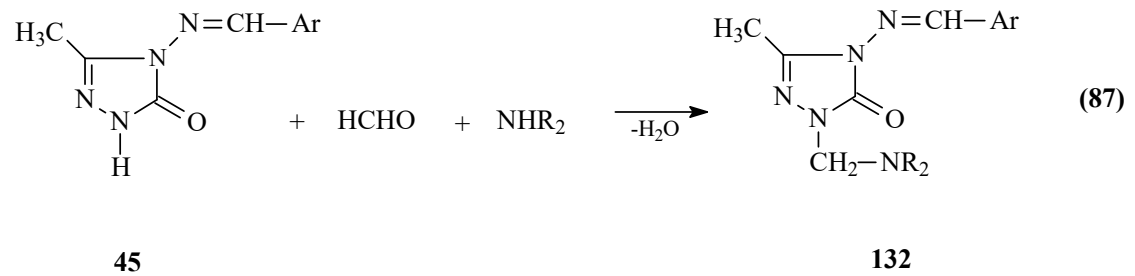


Bir başka çalışmada salisilaldehydten bir benzaldehid türevi olan 130 bileşiği elde edilmiş ve 9 tipi bileşiklerle muamelesinden 131 tipi bileşikler sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Denklem 86) [114]. Çalışmada ayrıca, sentezlenen bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır.

Çalışma kapsamında son olarak, sentezlenen bileşiklerin asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri tartışılmıştır [114].

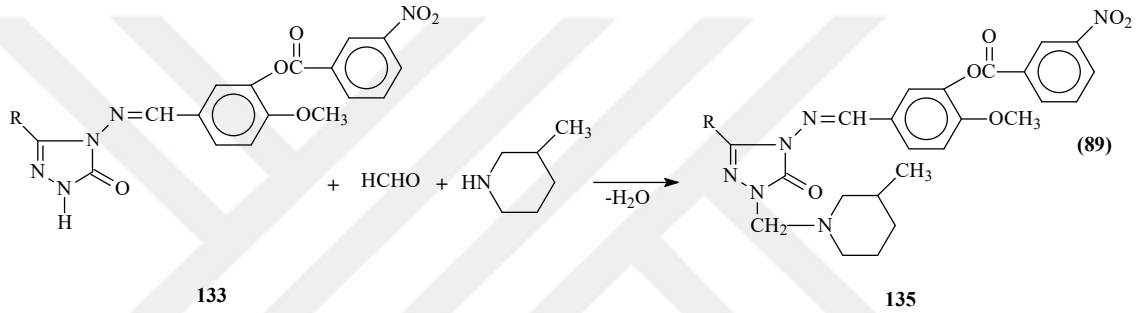
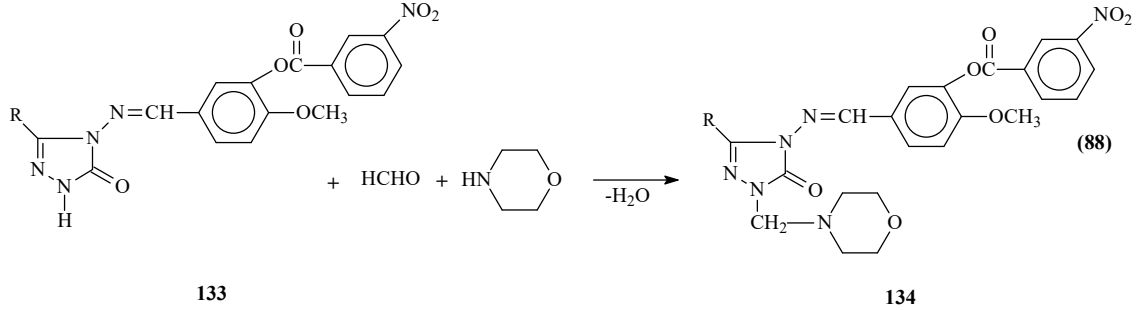


4-(Substitue-(hetero)-arilidenamino)-5-metil-1,2,4-triazol-2-on'lardan (45) 132 tipi Mannich bazı sentezlenmiş (Denklem 87) ve yedi farklı bakteriye karşı test edilmiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri ılımlıdan mükemmelere doğrudur. Bütün bileşikler *E.coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı referans ilaç ampisilinden daha güçlüdür ve 132 bileşiği *S.aureus* haricinde bu çalışmada kullanılan bakteri türlerinin tamamına karşı en az Ampisilin kadar aktiflik göstermiştir [115].



Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 133 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında morfolin ve *N*-metil piperazin ile muamele edilerek 134 tipi 1-(morfolinometil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 135 tipi 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi-benziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on

bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 88 ve 89) [116]. Sentezlenen bileşiklerin in-vitro antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir [116].



1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Atom veya moleküllerdeki elektronlar çekirdeğin etrafında orbital olarak tanımlanan bölgelerde hareket ederler. Her orbitalde birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir atom veya molekül dış orbitallerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron bulunduruyorsa “serbest radikal (SR)” olarak tanımlanır. Bu tip moleküller, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktifler [117, 118]. En basit serbest radikal bir elektron ve bir protonu olan hidrojen atomudur. Serbest radikallerde eşleşmemiş elektron, atom veya molekülün üst kısmına konulan bir nokta ile belirtilir [118].

Çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle çevrede ve hüresel koşullarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [117, 119, 120].

a) **Kovalent Bağların Homolitik Bölünmesi İle:** Kovalent bağın kopması sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır (Denklem 90).



b) **Normal Bir Molekülün Elektron Kaybetmesi İle:** Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde eşleşmemiş elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Örneğin, tokoferol ve askorbik asit gibi hücrel antioksidanlar, radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

c) **Normal Bir Moleküle Tek Bir Elektron Transferi İle:** Radikal özelliği göstermeyen bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde eşleşmemiş elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir. Örneğin, moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidi meydana getirir (Denklem 91).



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşurlar. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) olmakla beraber; C, N, S türevi olan radikaller ve inorganik moleküller de vardır. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Mo^{5+} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar [117, 119].

Reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize etmek için karşılıklı etkileşim halinde olan endergonik ve ekzergonik kaynaklı, çok çeşitli bileşiklerdir. Bu bileşikler gıda kökenli antioksidanlar (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, lipoik asit gibi), antioksidan enzimler (SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, albümin,

laktoferrin, seruloplasmin gibi) ve bitkilerde yaygın şekilde bulunan çeşitli antioksidan fitonutrientlerdir [117].

“Antioksidan” terimi uluslararası kabul edilmiş herhangi bir tanım ile sınırlandırılmamıştır. Gıdalardaki antioksidanlar “yağlar gibi kolaylıkla okside olabilen materyallerin oksidasyonunu önleyebilen veya geciktirebilen küçük miktardaki maddeler” olarak tanımlanmıştır. Lipidlerin yanı sıra protein, DNA ve karbohidrat gibi okside olabilen diğer tüm bileşikleri de içeren diğer bir tanım “okside olabilen substratlara kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulunan ve substratların oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddeler” şeklindedir [117, 121].

1.4.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Moleküler oksijen (O_2), iki kovalent bağ yapmasına rağmen, molekülün paramanyetik özellikte olması eşleşmemiş elektron içerdiğini gösterir. Dış orbitallerinde bulunan iki elektron, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken molekül minimum enerji seviyesindedir [117, 122]. Serbest radikal tanımına göre oksijen bir “diradikal” olarak değerlendirilir. Diradikal oksijen, spin kısıtlanmasından dolayı radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine rağmen, diğer serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girer [117, 119, 123].

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal etkenlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu oksijen radikalleri üretilir. Oksijen radikalleri biyolojik sistemlerde bulunan en önemli serbest radikallerdir. Bunlar arasında süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin (H_2O_2) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [117].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ($R\cdot$), peroksil (peroksi) radikalleri ($ROO\cdot$), alkoksil (alkoksi) radikalleri ($RO\cdot$), tiyil radikalleri ($RS\cdot$) gibi önemli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Tiyil radikalleri oksijenle tekrar

reaksiyona girip sülfenil (RSO \cdot) veya tiyil peroksil (RSO $_2\cdot$) gibi radikalleri de oluşturabilirler [117, 119, 123].

Reaktivite radikale ve ortamda bulunan moleküle bağlıdır. İki serbest radikal karşılaştığında eşleşmemiş elektronları kovalent bağ yaparak birleşir. Ancak bunun sonucunda oluşan türler de reaktif olabilir. Buna örnek olarak NO \cdot ve O $_2\cdot^-$ 'in çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir (Denklem 92) [117].



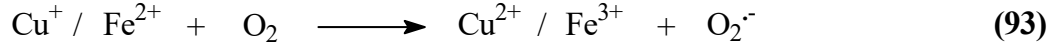
Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, *in-vivo* şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [117, 124].

1.4.1.1. Süperoksit Radikali (O $_2\cdot^-$)

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Başlıca şu yollarla üretilmektedir [117, 119, 125]

1. Katekolaminler, hidrokinonlar, redükte flavinler, tiyoller, tetrahidrofolatlar gibi biyolojik moleküllerin aerobik ortamda otooksidasyonu sonucu süperoksit meydana gelir.
2. Aktive olmuş fagositik hücreler (nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozinofiller), virüs veya bakteriyi inaktive etmek için bol miktarda süperoksit üretirler.
3. Mitokondriyal enerji metabolizması sırasında oluşan elektron sızıntısı sonucu kullanılan oksijenin % 1-3'ü süperoksit radikali yapımı ile sonlanır.

4. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksidi oluşturabilir (Denklem 93).

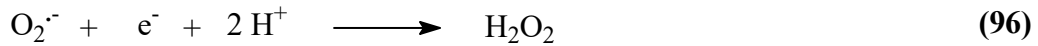
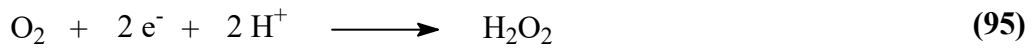


Süperoksit radikalinin önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H₂O₂'ye indirgenir [117, 119]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini (HO₂·) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu H₂O₂ oluşur (Denklem 94) [117].



1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

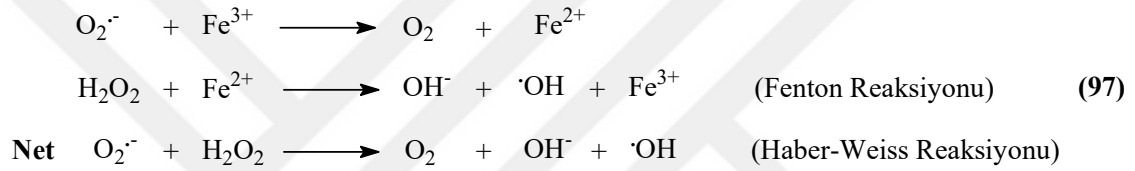
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H₂O₂ meydana gelir (Denklem 95 ve 96) [117].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [117, 119, 125].

H₂O₂ bir radikal olmadığı halde, ROT içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü geçiş metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu sonucu; süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve daha çok hasar verici olan hidroksil radikaline dönüşür [117, 126].

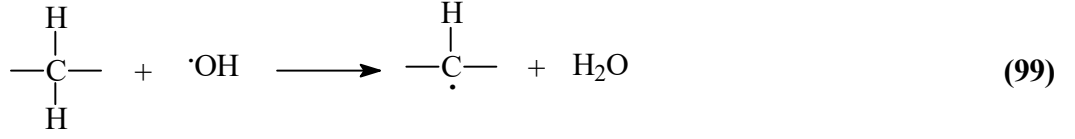
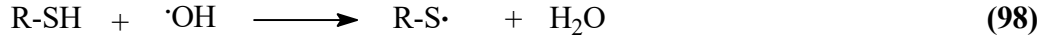
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den ·OH ve ·OH üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir (Denklem 97) [117, 119]:



1.4.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Hidroksil radikalinin oluşum yollarından biri geçiş metalleri varlığında H₂O₂'nin indirgenmesidir (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [117].

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve hasar verici radikal türüdür. Yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur [117-119]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS·), C merkezli organik radikaller (R·), organik peroksitler (RCOO·) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur (Denklem 98 ve 99) [117].



Her tür biyolojik moleküle reaksiyona girse de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedefleridir. Nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ve proteinler (aromatik amino asitler) ile çeşitli radikalik tepkimeler verir [117].

1.4.1.4. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen bileşimidir [119, 121, 125]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarı ömürlüdür [117, 127].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfirya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [117, 118].

1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granüositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir [117, 128, 129]. HOCl miyeloperoksidaz enzimi tarafından H_2O_2 ve Cl^- iyonunun birleşmesi sonucu oluşur. Dokularda hasar oluşturan güçlü bir oksidandır.

1.4.1.6. Nitrik Oksit (NO·)

NO hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. Nitrik oksit çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arginin ve oksijenden nitrik oksit sentaz (NOS) etkisiyle sentezlenir. Vasküler endotelial hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatördür, önemli bir nörotransmitterdir, inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında sitokinler ve endotoksinler tarafından indüklenerek bol miktarda üretilir ve parazitlerin öldürülmesinde rol oynar [117, 125, 128].

1.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Güçlü reaktif özelliğe sahip olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleriyle kolayca etkileşebilirler. Hücrenin savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmazlarsa, biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek yeni serbest radikallerin olduğu zincirleme bir reaksiyon başlatır [117].

1.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki ve gıdalardaki kolesterol ve yağ asitleri serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller etkisi ile oksidatif yıkımı “nonenzimatik lipid peroksidasyonu” olarak bilinir ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerler [117, 118].

1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassastır. Ancak proteinin aminoasit içeriğine göre radikalik hasardan etkilenme derecesi değişir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi doymamış bağ içeren ve metiyonin, sistein

gibi kükürt bulunduran aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir [117, 130]. Bunun sonucunda karbon merkezli organik radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu albümin ve immunoglobulin G (IgG) gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin tersiyer yapısı bozulur. Hemoglobinin ferro demiri (Fe^{+2}) süperoksit ve diğer oksitleyici ajanlarla oksitlenmeye duyarlı olup, bunun sonucunda oksijen taşımayan methemoglobin oluşur [117, 128].

1.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri

DNA serbest radikallerden kolay etkilenen bir hedeftir. İyonize edici radyasyonla oluşan radikaller, DNA'yı etkileyerek hücre mutasyonuna ve ölümüne yol açabilirler. Aktive olmuş nötrofillerden salınan H_2O_2 membranlardan kolayca geçebildiği için hücre çekirdeğine kadar ulaşır. Burada oluşan hidroksil radikali dört DNA bazıyla kolayca reaksiyona girerek baz modifikasyonlarına neden olur [117, 125]. DNA hasarı onarılmazsa hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir [117, 119].

1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi

Serbest radikallerin karbohidratlar üzerinde polisakkarit depolimerizasyonu ve özellikle monosakkarit otooksidasyonu gibi etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile meydana gelen süperoksitler ve okzalaldehyitler diyabet ve sigara içimi ile ilgili patolojik olaylarda rol oynar. Okzaldehyitler ayrıca DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma olaylarında da rol oynarlar [117].

Bağ dokunun önemli bir mukopolisakkaridi olan hiyalüronik asit sinoviyal sıvıda bol miktarda bulunmaktadır. Romatoit artrit gibi enflamatuvar eklem hastalıklarında hiyalüronik asidin oluşan serbest radikal tarafından parçalandığı gösterilmiştir [117, 131, 132].

1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması çeşitlilik göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [119] gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [117, 133] şeklinde sınıflandırmalar da mevcuttur. Vücudumuzdaki antioksidan savunma sisteminde yer alan başlıca elemanlar ise; enzimler, metal iyonlarını bağlayan proteinler ve suda ve yağda çözünen radikal tutucularıdır [117, 125, 134].

1.4.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları

Antioksidan kapasite ve antioksidan aktivite terimleri birbirlerinin yerine kullanılmaktadır; fakat farklı anlamlara sahiptirler. Kapasite; bir numunenin süpürdüğü belirli bir serbest radikal miktarının ölçüsüdür. Yani bileşenin antioksidan kapasitesini ölçmez. Aktivite; bir antioksidan ve oksidan arasındaki reaksiyonun hız sabitidir [135]. Ölçümlerde analizin oluşturduğu şartlar ve kullanılan analitik metodlar aynı gıda türü için, farklı sonuçlara sebep olabilmektedir. Günümüze kadar pek çok farklı metodla in-vitro ve in-vivo oksidasyon ölçüm teknikleri uygulanmış ve geliştirilmiştir.

Son zamanlarda toplam antioksidan kapasite veya toplam antioksidan aktiviteyi ölçmek için birkaç metod geliştirilmiştir. Trolox ekivalenti antioksidan kapasite (TEAC), toplam radikal tutma parametresi (TRAP), demir (III) iyonu indirgeme gücü (FRAP) ve oksijen radikalini absorblama kapasitesi (ORAC) bunlardan bazılarıdır [117].

Bu metodlar substrat, prob, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklıdır. Bu yüzden farklı metodlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur [117, 136].

Bu metodlar kimyasal reaksiyonlarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar [250]: Hidrojen atomu transferine (HAT) dayanan metodlar ve bir tek elektron transferine (ET) dayanan metodlar. HAT- ve ET-temelli metodlar örneğin koruyucu antioksidan kapasitesi yerine

radikal veya oksidan giderici kapasitesini ölçmeyi hedefler. Basit “lipidsiz” sistemlerde; antioksidandan serbest radikal molekülüne elektron transferi veya H⁺ verilmesinin direk ölçümü yapılır. Bu metodlar ticari kit halinde de olup, yaygın şekilde kullanılırlar [117].

1.4.4.1. HAT-Temelli Metodlar

ORAC, TRAP gibi HAT-temelli metodlarda peroksil radikali (ROO[•]) oluşturmak üzere bir radikal başlatıcı kullanılır. Eklenen antioksidan radikaller için ortamdaki substrat ile yarışır. ROO[•] tercihen antioksidandan bir hidrojen atomu alır. Sonuçta ROO[•] ve hedef molekül arasındaki reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir [117, 137, 138].

1. ORAC (Oksijen Radikalini Absorblama Kapasitesi) Metodu: Çeşitli ekstraktlar ve fitokimyasalların antioksidan aktivitesini ölçmek için kullanılır. Metodun ilk halinde prob olarak fluoresan bir protein olan β -fikoeritrin (β -PE) ile ve peroksil radikal başlatıcısı olarak AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) bileşiği ile çalışılmıştır. Ancak β -PE'nin fotostabil olmaması, polifenolik maddelerle etkileşimi ve radikal başlatıcı eklenmediğinde bile fluoresansının azalması dezavantajlarıyla karşılaşılmış ve sonraları ORAC metodu, prob olarak β -PE yerine floressein kullanılarak geliştirilmiştir. Floressein (FL, 3',6'-dihidroksispiro [izobenzofuran-1[3H], 9'[9H]-ksanten]-3-on) protein olmayan sentetik bir probdur [117, 121].

Bu metotta radikal başlatıcı olan AAPH, floressein veya β -PE'nin fluoresansında azalmaya neden olur. Reaksiyon ilerledikçe floressein veya β -PE tüketilir. Antioksidan varlığında AAPH radikalleri giderilir ve fluoresans azalması inhibe edilir [117, 139].

2. TRAP (Toplam Radikal Tuzaklayıcı Antioksidan Parametre) Metodu: Plazma ve serumun “total antioksidan kapasitesi”ni ölçmek için geliştirilmiştir. Bu metod plazma antioksidanlarını okside etmek için ABAP (2,2'-azobis(2-amidinopropan) hidroklorit) radikal başlatıcısı tarafından peroksil radikallerinin üretilmesi ve meydana gelen oksidasyon sırasında tüketilen oksijenin ölçülerek izlenmesine dayanır. Daha sonra metod, oksitlenebilir bir lipid substratı olan linoleik asidin eklenmesiyle modifiye

edilmiştir [117, 136]. Modifiye metotta Cu^{2+} ya da bir azo başlatıcısı ile linoleik asit oksidasyonu yapay olarak indüklenir, otooksidasyonun ilerleyişi linoleik asit oksidasyonundan oluşan konjuge dienperoksitlerin absorpsiyonunun takibi ile izlenir [117, 138].

3. Crocin Ağartma Metodu: Crocin doğal bir karotenoid türevidir. Metod serbest radikal başlatıcı AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) tarafından, crocinin ağartmasını önlemede antioksidanların inhibisyon kapasitesini ölçer. Crocin safrandan elde edilen doğal pigmentler karışımı olduğu için çok fazla çeşitliliğe sahiptir ve karotenoidler gibi diğer gıda pigmentleri aynı dalga boyunda ($\lambda=450$ nm) ışık absorblar. Bu da crocinin endüstriyel uygulamasını sınırlar [117, 138].

1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar

Antioksidanın, Fe^{3+} , $\text{ABTS}^{\cdot+}$ gibi bir oksidan tarafından yükseltgenmesi sonucunda bir elektron antioksidandan oksidana transfer edilir, bu da oksidanın renk değişimine sebep olur. UV/VIS ile absorpsiyon değişimi ölçülür. Bu absorpsiyon değişiminin derecesi antioksidan konsantrasyonuyla orantılı olduğundan, antioksidanın indirgeyici kapasitesi tayininde kullanılır. FCR ile toplam fenolik bileşik tayini, Cu^{2+} indirgeme kapasitesi, TEAC ve FRAP metodları bu sınıfa girer [117].

1. FCR ile Toplam Fenolik Bileşik Tayini: Metod başlangıçta proteinlerde fenol grubu içeren tirozin kalıntısı ile Folin-Ciocalteu ayırıcının (FCR) etkileşiminden dolayı protein analizi için düşünülmüştür. Daha sonraları daha genişletilerek toplam fenol metodu olarak kullanımı artmıştır. FCR Cu^+ , C vitamini gibi fenolik olmayan bileşikler tarafından da indirgenebildiği için fenolik bileşiklere spesifik değildir. Ancak fenolik bileşikler sadece bazik şartlar altında (metotta pH~10 için karbonat çözeltisi kullanılır) FCR ile reaksiyon verir. Fenolik antioksidanların varlığında ayıraçtaki Mo(VI) 'nın indirgenmesiyle renk sarıdan maviye döner ve 760 nm'de absorpsiyon ölçülür [117].

FCR örneğın indirgeyici kapasitesini ölçen bir metod olduğu için “antioksidan kapasite” ve FCR ile toplam fenol metodu arasında korelasyon bulunur. Basit ve tekrarlanabilir bir metod olduğundan, fenolik antioksidan çalışmalarında rutin olarak kullanılmaktadır [117, 138].

2. TEAC (Trolox Ekvivalenti Antioksidan Kapasite) Metodu: İlk kez 1993 yılında bildirilen metod daha sonraları geliştirilmiştir. Bu metotta metmiyoglobin/H₂O₂ sisteminin oluşturduğu ferrilmiyoglobin radikali ABTS (2,2'-azinobis(3- etilbenzotiazolin-6-sülfonat)) ile etkileşerek ABTS^{•+} katyonik radikalini üretir. Oluşan ABTS^{•+} radikalinin antioksidan tarafından giderilmesi 734 nm’de absorbanın azalmasıyla takip edilir [117, 136]. Modifiye metotta ise ABTS^{•+} radikali, ABTS’nin potasyum persülfat oksidasyonu ile direkt üretilir. Antioksidan kapasite suda çözünen E vitamini analogu olan trolox konsantrasyonu (mM) olarak tayin edilir. TEAC, 1 mM troloxunkıyla aynı aktiviteyi göstermek için gerekli olan antioksidan konsantrasyonunu ifade eder. Kullanımı artmasına rağmen bazı sınırlamaları vardır. En büyük dezavantajı sentetik ABTS^{•+} radikalinin biyolojik sistemlerde bulunmamasıdır [117, 1221, 138].

3. FRAP (Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü) Metodu: Bu metotta düşük pH’da ferrik tripiridiltriazin kompleksi (Fe³⁺-TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz komplekse (Fe²⁺-TPTZ) indirgenir. Oluşan kompleksin 593 nm’de absorbanı ölçülür. Böylece elektron vermenin antioksidanların toplam indirgeme kapasitesiyle lineer olduğu varsayılır. Bu yaklaşımın ana dezavantajı, metod okside olabilen bir substrat içermediğinden antioksidanların koruyucu özellikleri hakkında bilgi sağlamamasıdır [19, 117, 138].

4. DPPH Radikali Giderme Metodu: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali ticari olarak mevcut, stabil radikallerden biridir. Fenolik antioksidanların aktiviteleri üzerinde yapı etkisini çalışmak için kullanılan ilk sentetik antioksidanlardan biridir. Etanoldeki çözeltisi mor renklidir ve 515 nm’de maksimum absorban verir. Antioksidan tarafından indirgenince rengi solduğu için reaksiyonun ilerleyişi spektrofotometre ile izlenir. DPPH’in renginin solması antioksidan konsantrasyonu ile orantılıdır. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu % 50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı “antiradikal

etkinlik”i ifade eder ve EC_{50} (mg/ml) olarak isimlendirilir [117, 136]. EC_{50} değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için daha yaygın olarak kullanılan bir parametredir [117].

5. Oksidan Olarak Cu^{2+} Kullanan Toplam Antioksidan Potansiyel Metodu: Bu metoda dair az sayıda yayınlanmış bilgi vardır. Örnekte bulunan indirgenler (antioksidanlar) tarafından Cu^{2+} Cu^+ 'e indirgenir. Cu^+ kromojenik bir reaktif olan batokupronin (2,9-dimetil-4,7-difenil-1,10-fenantrolin) ile kompleks oluşturur. 490 nm’de maksimum absorbands ölçülür [117, 138].

1.5. Susuz Ortam Çözücüleri

Saf su dışındaki diğer çözücüler içinde gerçekleşen reaksiyonlara susuz ortam reaksiyonları denir. Ancak, tam doğru olmamakla birlikte bazı çözücülerin suyla karıştırılmasıyla oluşan çözücülerdeki reaksiyonlara da susuz ortam reaksiyonları denilmektedir.

Bir reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü çok önemli bir rol oynar. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıtaadır. Her maddeyi çözen ve adına üniversal çözücü denen bir çözücü yıllardır aranmıştır. Bir çözücünün üniversal olmasında onun hidrojen bağı akseptörlüğünün veya donörlüğünün, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğünün veya akseptörlüğünün, dipol momentinin, dielektrik sabitinin, kaynama ve donma noktasının, atmosfere karşı inertliğinin vs. büyük önemi vardır. Bu kriterler dikkate alındığında su üniversal olmaya en uygun çözücüdür. Ancak, ne yazık ki su üniversal değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Suyun çözücü olarak en olumsuz yanı organik maddelerin çoğunu çözememesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [140, 141].

Çok sayıda susuz çözücü olduğundan, suda çözünmeyen on binlerce organik madde bu çözücülerde çözülebilmüş ve titrasyonları mümkün olmuştur. Böylece organik maddeler

hakkında çok yararlı bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgiler arasında analitik bilgiler önemli bir yer tutar. Çünkü susuz ortamda gerçekleştirilen pek çok reaksiyon, sulu ortama benzer özellikler gösterir. Bu özelliklerin başlıcaları:

- Reaksiyonun hızlı olması,
- Reaksiyonun kantitatif denecek oranda sağa cereyan etmesi,
- Reaksiyonun tekrarlanabilmesi,
- Reaksiyonun stokiyometrik olması,
- Reaksiyonun dönüm noktasının tespit edilebilmesidir.

Susuz ortamlardaki kantitatif tayinlerde, sulu ortamlardaki gibi söz konusu maddelerin asitliğinden, bazlığından, yükseltgenmesinden, indirgenmesinden, çökmesinden vs. yararlanılabilir.

İlk susuz ortam reaksiyonları 1910 yılında Folin ve Wenworth adlı bilim adamları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu bilim adamları, bazı yağ asitlerini kloroform karbontetraklorür çözücülerinde çözerek fenolftalein indikatörlüğünde sodyum etoksit ile titre etmişlerdir. Teorik ve pratik yönü büyük olan bu çalışma o sıralarda fazla ilgi görmemiş ve bu çalışmayı sadece birkaç çalışma takip etmiştir. 1948 yılında Hall ve arkadaşları tarafından zayıf asit olan ve suda titre edilemeyen fenol etilen diamin içinde sodyum etoksit ile titre edilmiştir. Bu çalışmayı Fritz grubunun bu konudaki yoğun çalışmaları takip etmiş ve bilim dünyasının ilgisi bu alana kaymıştır. Bunun sonucunda da kısa bir sürede yüzlerce çalışma yapılmıştır.

Konu 1950’li yıllarda daha da önem kazanmıştır. Bunun nedenleri:

- Kimyasal bağlar üzerindeki çalışmaların artması,
- Instrumental metotların gelişmesi ve çoğalması,
- Atom pilleri ve roket yapımında çok saf metallere ihtiyaç duyulmasıdır.

Özellikle çok saf moleküllere ihtiyaç duyulması, bilim adamlarını susuz ortam çalışmalarına yöneltmiştir. Metal katyonları önce koordinasyon bileşikleri halinde çöktürülmüş, susuz çözücülerde kristallendirilerek saflaştırılmış, sonuçta atom pilleri ve roket yapımında kullanılacak saflıkta metaller elde edilmiştir. Böylece, koordinasyon

kimyası ve susuz ortam reaksiyonları birlikte gelişmeye ve önem kazanmaya başlamıştır. Uzun çalışmalarını nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [140].

1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları

Susuz çözücülerin kullanılmasının birçok yararı vardır. Bu yararlar şu şekilde sıralanabilir:

a) Su çok iyi bir çözücü olmasına karşın, üniversal bir çözücü değildir. Çünkü organik asit ve bazların büyük bir çoğunluğunu çözemez. Bu nedenle de bu tip maddelerin titrasyonları su ortamında yapılamaz. Dolayısıyla da bu maddeler hakkında yeterli bilgiler (asit, baz, çökme, kompleksleşme, redoks vs.) elde edilemez. Oysa bu maddeler susuz çözücülerde çözünürler ve istenilen bilgiler elde edilebilir [140].

b) Su amfiprotik bir polar çözücüdür. Su ortamında en kuvvetli asit H_3O^+ iyonu, en kuvvetli baz da OH^- iyonudur. H_3O^+ iyonu anilini, OH^- iyonu da fenolü titre edecek kadar kuvvetli değildir. Oysaki susuz ortamda zayıf bazları ($pK_a > 11$) titre etmek için SH^+ , SH_2^+ , CH_3CO^+ gibi H_3O^+ iyonundan daha kuvvetli asitler bulunabilir. Zayıf asitleri titre etmek için de S^- , RCH_2^- , R_4NOH gibi OH^- iyonundan daha kuvvetli bazlar kullanılabilir. Ayrıca su, asitlik ve bazlık özellikleri dengeler. Örneğin, su ortamında HCl , HBr , HNO_3 , H_2SO_4 , $HClO_4$ gibi asitlerin hepsi kuvvetli asitlerdir. Hepsi de su ortamında H_3O^+ asidini verdiklerinden aralarında kuvvetlilik bakımından bir fark yoktur [141]. Oysaki gerçek böyle değildir ve asetik asitte bu asitlerin asitlik sırası şu şekildedir: $HClO_4 > HBr > H_2SO_4 > HCl > HNO_3$.

c) Su ortamında sadece Bronsted asitleri titre edilebildiği halde, susuz ortamda hem Bronsted asitleri, hem de Lewis asitleri titre edilebilmektedir. Böylece binlerce asidin titrasyonu yapılabilmekte ve özellikleri hakkında bilgi elde edilebilmektedir.

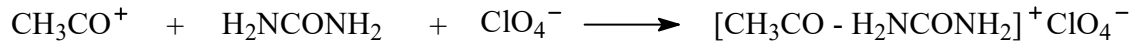
d) Su ortamında titrasyonları mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve kuaterner amonyum halojenürler susuz ortamda titre edilebilirler.

e) Anhidrit ve açillerde serbest kalan asitler su ortamında tayin edilemediği halde susuz ortamda tayin edilebilir.

f) Suda çözünmeyen, dolayısıyla titrasyonu mümkün olmayan ilaç aktif maddeler de susuz ortamda tayin edilebilir.

g) Susuz çözücülerin sayısı çok fazla olduğundan ve ayrıca çeşitli oranlarda karıştırılabildiklerinden herhangi bir maddenin titrasyonu için dielektrik sabiti değişik çözücüler denenebilir.

h) Bir maddenin asitlik ve bazlığı çözücüye bağlı olarak değişir. Bu nedenle, seçimi iyi yapılan bir bazik çözücü, içinde çözülen zayıf bir asidi; seçimi iyi yapılan bir asidik çözücü de içinde çözülen zayıf bir bazı kuvvetlendirir ve onu titre edilebilecek hale getirir. Örneğin, su ortamında yeterince bazik olmayan üre, asetik anhidritli ortamda perklorik asitle titre edilebilecek kuvvete yükselir [140].



i) İki asidin dissosyasyon sabitleri arasında sulu ortamda 2 *pK* birimi kadar fark varsa, bu fark susuz ortamda 5 *pK* birimine kadar çıkabilir ve yan yana titrasyonları kolaylaşır.

Sonuç olarak, susuz ortam reaksiyonları doğruluk derecesi yüksek, hızlı, basit ve uygulama alanı geniş reaksiyonlardır [140].

1.5.2. Organik Çözücüler

Organik çözücüler, hidrojen bağı akseptörü veya donörü olmalarına, ortaklanmamış elektron çifti akseptörü veya donörü olmalarına, dipol momentlerine ve dielektrik sabitlerine göre çeşitli gruplara ayrılabilir. Şöyle ki; elektron çifti donörü veya akseptörü

olan çözücüler, hidrojen bağı donörü veya akseptörü olan çözücülerden farklı yapı ve özelliklerde çözücüler değildirler. Elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, piridin, dioksan gibi çözücüler aynı zamanda hidrojen bağı akseptörüdürler. Elektron çifti akseptörü olan asetik asit, alkol gibi çözücüler de hidrojen bağı donörü çözücülerdir. Hatta elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, dioksan, heksametilformamid gibi çözücüler, aynı zamanda elektron çifti akseptörleridir. Ancak, donörlük özellikleri daha fazladır. Bunun tersi de doğrudur. Bu nedenle bir çözücünün adı değişik özelliklere göre verilmiş çözücü çizelgelerinde görülebilir [140].

Hidrojen bağı akseptörü ve donörü olan çözücülere amfiprotik çözücüler denir. Bu çözücüler; nötral çözücüler, protojenik çözücüler ve protofilik çözücüler olmak üzere üçe ayrılır. Daha çok hidrojen bağı akseptörü olan çözücülere, dipolar aprotik çözücüler denir. Dipolar aprotik çözücüler de protofilik çözücüler ve profobik çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır. Hidrojen donörü veya akseptörü olmayan çözücülere ise inert çözücüler denir [140].

1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi

Susuz çözücülerin sayısı çok fazla olduğundan uygun bir çözücünün seçimi çoğu kez çok zordur. Bilinen genel bir kurala göre, bir asit titre edilecekse bazik, bir baz titre edilecekse asidik bir çözücü seçilir. Ancak, bu sadece bir ilk adımdır. Bu nedenle bir maddenin titrasyonu için uygun çözücü ancak denenerek bulunur. Çünkü bir asidin titrasyonu için seçilecek çözücünün bazikliği gereğinden az veya çok olmamalıdır [140]. İdeal bir çözücüde aranan başlıca özellikler şunlardır:

- Çözücü titrasyonu yapılacak maddeyi, titrantı ve titrasyon sırasında oluşacak maddeleri çözmeli,
- Çözücü ucuz olmalı ve kolay bulunmalı,
- Çözücü oda sıcaklığının altında ve üstünde geniş bir sıcaklık aralığında sıvı halde bulunmalı,
- Titrasyon esnasında ortamda jelimsi veya kristal maddeler oluşmamalı,

- Çözücünün dissosyasyon sabiti (pK_s) küçük, başka bir deyişle çalışma aralığı, potansiyeli (mV olarak) geniş olmalı,
- Asitlerin titrasyonu için seçilecek çözücü yeterince bazik, bazların titrasyonu için seçilecek çözücü de yeterince asidik olmalı,
- Çözücünün dipol momenti büyük, viskozitesi küçük olmalı,
- Çözünen madde çözücüde bozunmamalı veya çözücüyle kalıcı bir reaksiyona girmemeli,
- Çözücünün dengeleme etkisi olmamalı, çözücü dipolar aprotik olmalı,
- Çözücüde asit titre edilecekse asidik, baz titre edilecekse bazik safsızlıklar olmamalıdır [140].

1.5.4. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [140]. Potansiyometrik analiz yöntemleri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümlerine dayanan yöntemlerdir. 20. yüzyılın başından beri potansiyometrik teknikler, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılır. Titrimetrik analizler yüksek hassasiyetle yapılabilmesi, kolay ve kullanışlı olması nedeniyle hala geniş ölçüde kullanılmaktadır [140]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar

Direkt potansiyometrik tayinler hızla gerçekleştirilen basit bir analiz şeklidir. Herhangi bir ön ayırmayı gerektirmez. Direkt potansiyometrik metotla, dengede bulunan çözeltilerde iyon aktiviteleri tayin edilir. Bu amaçla tayini yapılacak çözeltilere bir referans elektrot, bir de indikatör elektrot daldırılır. Bu elektrotlar arasındaki E_g gözetlenen potansiyel farkı,

$$E_g = E_r - E_i + E_s \text{ olur.}$$

E_s , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir. E_r , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir. E_i ise indikatör elektrodun potansiyelidir [142].

1.5.4.2 Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltiliye prensip olarak ayıraç başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş azaltılır. Dönüm noktasına yaklaştığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayıraç özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayıracın sarf edilen mL sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [142].

1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK_a Tayini

Titrasyonlar sonucunda titrant hacmine karşılık olan pH ve mV değerleri okunarak bu değerlere göre titrasyon grafiği çizilmiştir. Çizilen grafiklerden dönüm noktaları bulunmuştur. Dönüm noktaları ilave edilen titrant hacmine (mL) karşılık mV değerindeki en büyük sıçramanın olduğu noktalarlardır. Bu değerlerden de yarı nötralizasyon noktaları belirlenmiştir. Zayıf asit ve bazların yarı nötralizasyon noktalarındaki pK_a değerleri pH değerlerine eşit olduğu için pH değerleri pK_a değerleri olarak alınmıştır. Zayıf asit ve onun tuzu bir tampon çözelti oluşturur. Tampon çözeltide:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

eşitliğinden yarı nötralizasyonda, $[A^-] = [HA]$ olduğundan $\text{pH} = \text{p}K_a$ elde edilir [143, 144].

1.5.6. 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve $\text{p}K_a$ değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [145, 146].

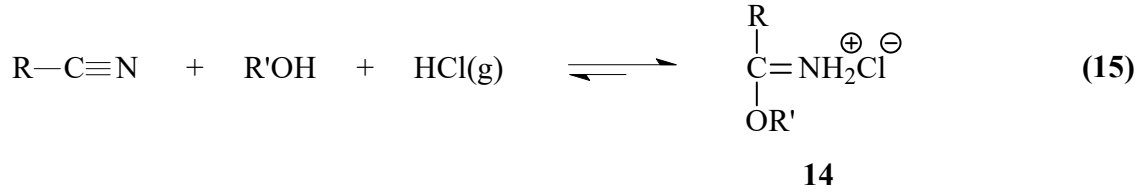
1994 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [147].

Özellikle 2002 yılından sonra yapılan birçok çalışmada yeni sentezlenen 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin farklı susuz çözücülerde hazırlanan çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı nötralizasyon metodu ile $\text{p}K_a$ değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve molekül yapısının etkisi (4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki C-3'e bağlı substituentlerin asitliğe etkisi) incelenmiştir [13, 42, 47, 49-51, 59, 76, 78-82, 88-93, 99-101, 104, 110-114].

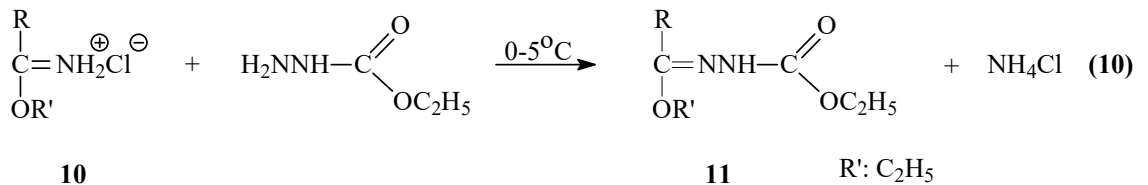
1.6. Yeni Bileşiklerin Sentezi

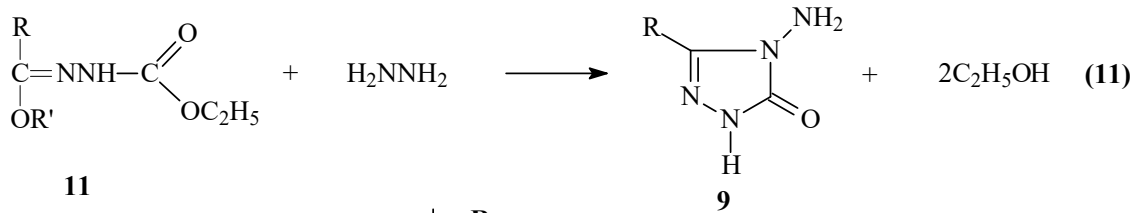
Tez kapsamında çeşitli reaksiyonları incelenen 9 tipi 3-alkil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna [17] göre Denklem 12 uyarınca literatürde kayıtlı 10 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür

(10a), etil imidopropiyonat hidroklorür (10b), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (10c), etil imidofenilasetat hidroklorür (10d), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (10e), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (10f), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (10g) ve etil imidobenzoat hidroklorür (10h) bileşikleri elde edilmiştir.



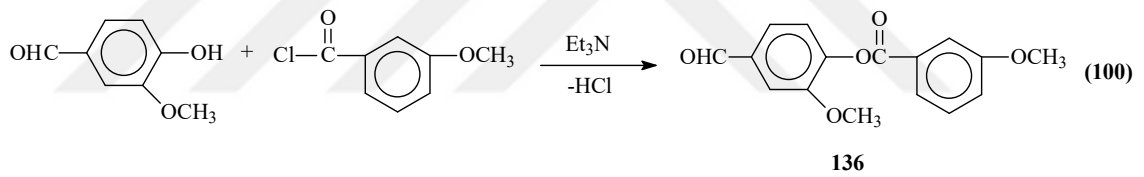
Çalışmada bundan sonra 10 tipi bileşiklerin etil karbazat ile muamelesinden [6, 11-13] Denklem 10 uyarınca etil karbazat ile muamelesinden yine literatürde kayıtlı 11 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar [etil asetat etoksikarbonilhidrazon (11a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (11b), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (11c), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11d), etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (11e), etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11f), etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11g) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (11h)] sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 11 uyarınca hidrazin hidrat ile reaksiyonundan [12-16] ise çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 9 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9b), 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9c), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9d), 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9e), 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9f), 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9g) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9h) bileşikleri elde edilmiştir.





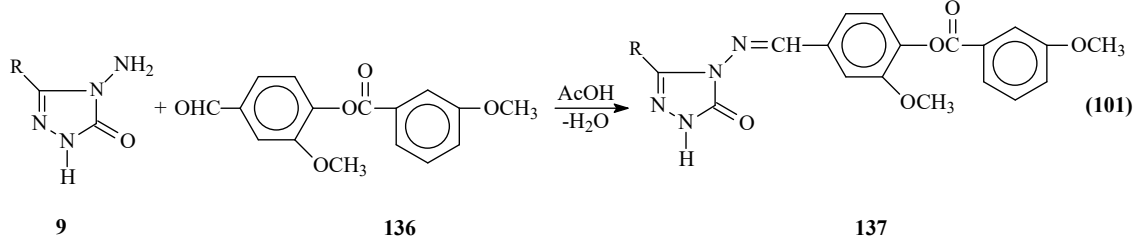
| R | |
|----------|--|
| a | CH ₃ |
| b | CH ₂ CH ₃ |
| c | CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| d | CH ₂ C ₆ H ₅ |
| e | CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -) |
| f | CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -) |
| g | CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -) |
| h | C ₆ H ₅ |

Çalışmanın orijinal bölümünde ilk olarak 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında buz banyosunda 3-metoksibenzoil klorür ile muamele edilerek 136 tipi 4-formil-3-metoksifenil 2-metoksibenzoat elde edilmiştir (Denklem 100).

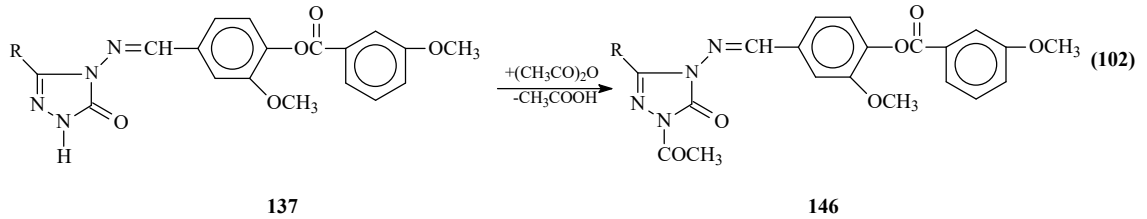


Çalışmanın sentez bölümünde 136 tipi 4-formil-3-metoksifenil 3-metoksibenzoat ile 8 adet 9 tipi bileşiğin ayrı ayrı reaksiyonundan 137 tipi 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşikleri olan sırasıyla 2-metoksi-4-(3-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (138), 2-metoksi-4-(3-etil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (139), 2-metoksi-4-(3-(*n*-propil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (140), 2-metoksi-4-(3-benzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (141), 2-metoksi-4-(3-(*p*-metilbenzil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (142), 2-metoksi-4-(3-(*p*-metoksibenzil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (143), 2-metoksi-4-(3-(*p*-klorobenzil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (144) ve 2-metoksi-

4-(3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (145) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 101).



Çalışmanın sentez bölümünde ikinci olarak 137 tipi 2-metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat bileşiklerinin asetik anhidrit ile muamelesinden elde edilen *N*-asetil türevleri olan 5 adet yeni 146 tipi 2-metoksi-4-(1-asetil-3-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (147), 2-metoksi-4-(1-asetil-3-etil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (148), 2-metoksi-4-(1-asetil-3-benzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (149), 2-metoksi-4-(1-asetil-3-(*p*-metilbenzil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (150) ve 2-metoksi-4-(1-asetil-3-(*p*-klorobenzil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (151) (Denklem 102).



Tez kapsamında sentezlenen 14 yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak incelenmiş ve karakterize edilmiştir.

Ayrıca sentezlenen 137 ve 146 tipi yeni bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi, metal şelat aktivitesi yöntemleri ile *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiş ve elde edilen bulgular yorumlanmıştır.

Çalışmada son olarak, 137 tipi 8 adet yeni bileşimin potansiyometrik titrasyonları 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton) tetrabutilamonyum hidroksitle yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiş, titrasyon grafikleri çizilmiş ve her bir çözücüdeki asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri incelenmiştir.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

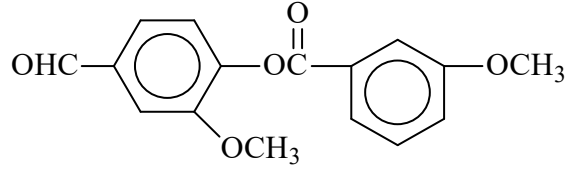
Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Aldrich firmalarından sağlanmıştır. Gerekli çözücüler ise yerli ya da yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezinde, BRUKER ULTRASHIELD PLUS BIOSPIN marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen ve N-H grubu içeren asidik bileşiklerin dört farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları Kafkas Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında METTLER TOLEDO marka SevenCompact model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

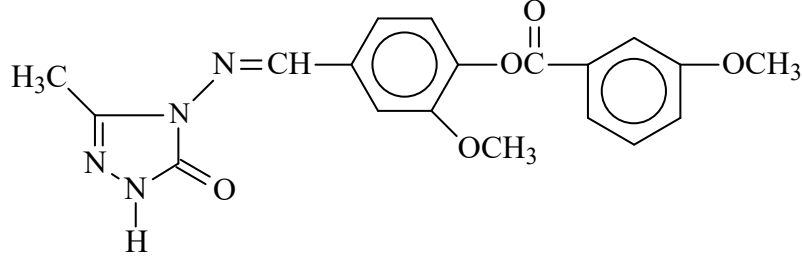
Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir. PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spektrometresi kullanılmıştır.

2.1.1. 4-Formil-2-metoksifenil 3-Metoksibenzoat (136):



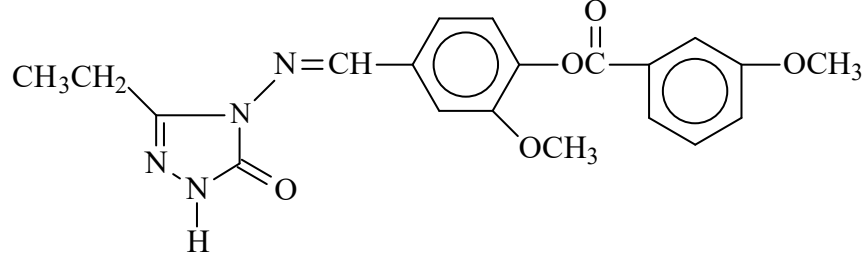
Yuvarlak dipli bir balonda 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehitin (1.52 g, 10 mmol) 100 mL etil asetatteki çözeltisine *m*-metoksibenzoil klorür (1.706 g, 10 mmol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiliye trietilaminin (1.5 mL, 10 mmol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5°C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırılmış, süzüntü evaporatörde buharlaştırılmış ve kalıntı su ile yıkanarak, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.63 g, % 91.96 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **136** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 75 °C. IR (**Ek Şekil 1**): 2837 ve 2745 (CHO), 1731, 1679 (C=O), 1267 (COO), 793 ve 675 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 2**): δ 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.35 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.52-7.56 (m, 2H, ArH), 7.61-7.68 (m, 3H, ArH), 7.73-7.76 (m, 1H, ArH), 7.74 (dt, 1H, ArH; *J*=7.60, 1.20 Hz), 10.02 (s, 1H, CHO) ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 3**): δ 55.39 (OCH₃), 56.05 (OCH₃), [111.88; 114.27; 120.38; 122.18; 123.60; 123.81; 129.49; 130.21; 135.24; 144.22; 151.59; 159.42] (ArC), 163.37 (COO), 192.01 (CHO).

2.1.2. 2-Metoksi-4-(3-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (138):



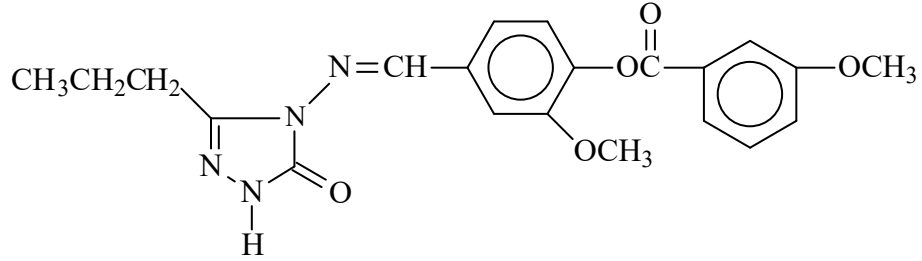
Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9a) (1.14 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.76 g, % 98.4 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **138** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 233 °C. IR (**Ek Şekil 4**): 3172 (NH), 1731, 1698 (C=O), 1607, 1579 (C=N), 1266 (COO), 794 ve 681 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 5**): δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.33-7.36 (m, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.51-7.54 (m, 1H, ArH), 7.55 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.59-7.60 (m, 1H, ArH), 7.64 (d, 1H, ArH; *J*=1.20 Hz), 7.73 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.76 (s, 1H, N=CH), 11.87 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 6**): δ 11.07 (CH₃), 55.41 (OCH₃), 55.96 (OCH₃), [111.42; 114.20; 120.32; 120.47; 122.15; 123.56; 129.68; 130.21; 132.66; 141.67; 151.19; 159.42] (ArC), 144.29 (Triazol C₃), 151.28 (Triazol C₅), 152.79 (N=CH), 163.58 (COO).

2.1.3. 2-Metoksi-4-(3-etil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (139):



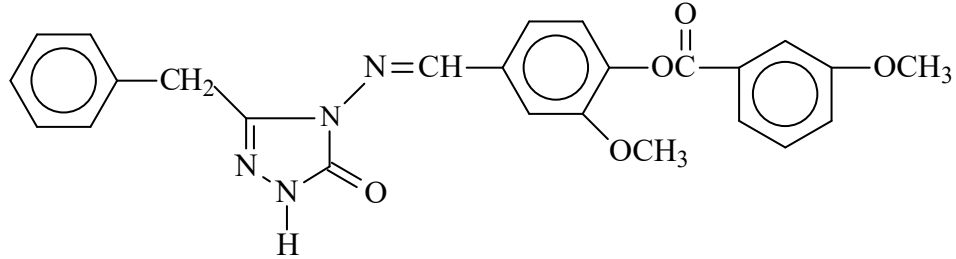
Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (9b) (1.28 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.92 g, % 98.9 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **139** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 204 °C. IR (**Ek Şekil 7**): 3176 (NH), 1728, 1699 (C=O), 1608, 1579 (C=N), 1268 (COO), 774 ve 680 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 8**): δ 1.24 (t, 3H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 2.72 (q, 2H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.34 (ddd, 1H, ArH; J=8.40, 2.80, 0.8 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 7.50-7.53 (m, 1H, ArH), 7.55 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 7.61-7.62 (m, 1H, ArH), 7.64 (d, 1H, ArH; J=2.00 Hz), 7.74 (dt, 1H, ArH; J=8.00, 1.20 Hz), 9.77 (s, 1H, N=CH), 11.90 (s, 1H, NH) ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 9**): 9.92 (CH₂CH₃), 18.48 (CH₂CH₃), 55.93 (OCH₃), 56.02 (OCH₃) [111.47; 114.23; 120.28; 120.33; 122.15; 123.56; 129.70; 130.17; 132.72; 141.68; 151.30; 159.43] (ArC), 148.02 (Triazol C₃), 151.36 (Triazol C₅), 152.74 (N=CH), 163.59 (COO).

2.1.4. 2-Metoksi-4-(3-*n*-propil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (140):



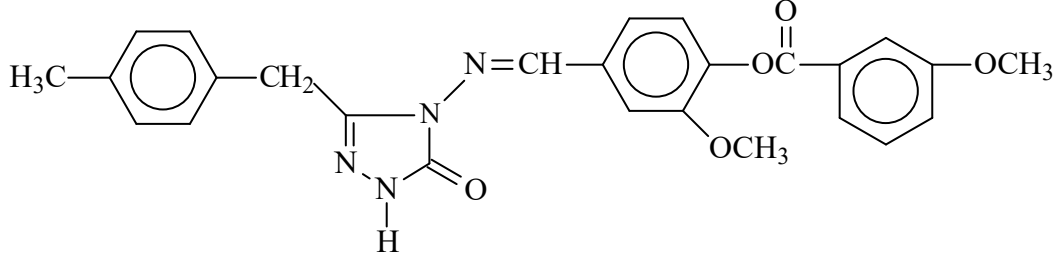
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9c) (1.42 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.11 g, % 51.44 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **140** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 148 °C. IR (**Ek Şekil 10**): 3177 (NH), 1730, 1701 (C=O), 1608, 1580 (C=N), 1267 (COO), 772 ve 678 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 11**): δ 0.98 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 1.71 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 2.68 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.34 (ddd, 1H, ArH; *J*=8.40, 2.80, 0.80 Hz), 7.40 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.51-7.53 (m, 1H, ArH), 7.55 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.60-7.61 (m, 1H, ArH), 7.63 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 7.74 (dt, 1H, ArH, *J*=8.00, 1.20 Hz), 9.77 (s, 1H, N=CH), 11,90 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 12**): 13.46 (CH₂CH₂CH₃), 18.91 (CH₂CH₂CH₃), 26.66 (CH₂CH₂CH₃), 55.39 (OCH₃), 55.90 (OCH₃), [111.50; 114.20; 120.25 (2C); 122.12; 123.57; 129.67; 130.16; 132.69; 141.65; 151.26; 159.41] (ArC), 146.89 (Triazol C₃), 151.57 (Triazol C₅), 152.72 (N=CH), 163.56 (COO).

2.1.5. 2-Metoksi-4-(3-benzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (141):



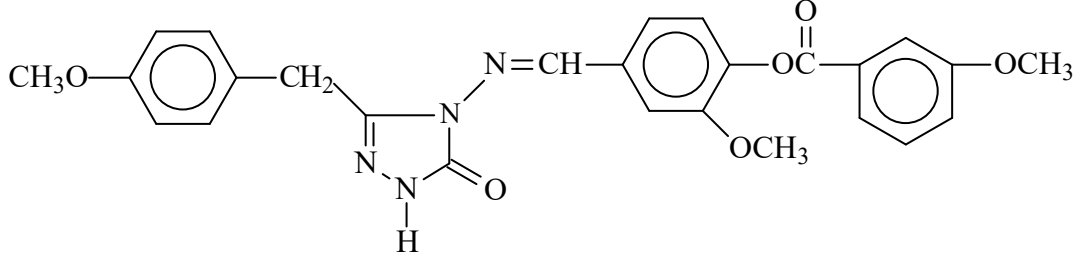
Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9d) (1.90 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.49 g, % 98.21 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **141** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 186 °C. IR (**Ek Şekil 13**): 3121 (NH), 1738, 1702 (C=O), 1595 (C=N), 1262 (COO), 776 ve 698 (1,3-disubstitue aromatik halka), 726 ve 698 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 14**): δ 3.85 (s, OCH₃), 3.86 (OCH₃), 4.09 (CH₂Ph), 7.23-7.26 (m, 1H, ArH), 7.30-7.39 (m, 5H, ArH), 7.45 (dd, 1H, ArH; *J*=8.00, 2.00 Hz), 7.53 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.56 (m, 2H, ArH), 7.60-7.61 (m, 1H, ArH), 7.73 (dt, 1H, ArH; *J*=8.00, 1.20 Hz), 9.72 (s, 1H, N=CH), 12.04 (s, 1H, NH) ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 15**): δ 31.14 (CH₂Ph), 55.37 (OCH₃), 55.89 (OCH₃), [110.61; 114.18; 120.27; 120.99; 122.10; 123.50; 126.64; 128.39 (2C); 128.64 (2C); 129.62; 130.16; 132.59; 135.81; 141.66; 151.21; 159.38] (ArC), 146.15 (Triazol C₃), 151.21 (Triazol C₅), 152.20 (N=CH), 163.53 (COO).

2.1.6. 2-Metoksi-4-(3-*p*-metilbenzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (142):



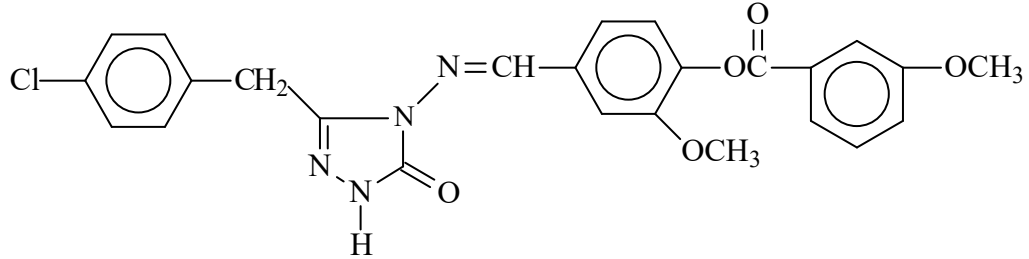
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9e) (2.04 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.63 g, % 98.15 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **142** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 190 °C. IR (**Ek Şekil 16**): 3123 (NH), 1738, 1700 (C=O), 1602, 1579 (C=N), 1267 (COO), 826 (1,4-disubstitue aromatik halka), 798 ve 679 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 17**): δ 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.12 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.24 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.34 (ddd, 1H, ArH; *J*=8.40, 2.80, 0.80 Hz), 7.38 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.45 (dd, 1H, ArH *J*=8.00, 2.00 Hz), 7.53 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.56-7.57 (m, 1H, ArH); 7.60-7.61 (m, 1H, ArH); 7.74 (dt, 1H, ArH; *J*=8.00, 1.20 Hz); 9.72 (s, 1H, N=CH), 12.03 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 18**): δ 20.52 (PhCH₃), 30.78 (CH₂Ph), 55.37 (OCH₃), 55.88 (OCH₃), [110.59; 114.20; 120.26; 121.01; 122.12; 123.51; 128.53 (2C); 128.96 (2C); 129.64; 130.17; 132.63; 132.70; 135.72; 141.67; 151.16; 159.39] (ArC), 146.31 (Triazol C₃), 151.23 (Triazol C₅), 152.12 (N=CH), 163.55 (COO).

2.1.7. 2-Metoksi-4-(3-*p*-metoksibenzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (143):



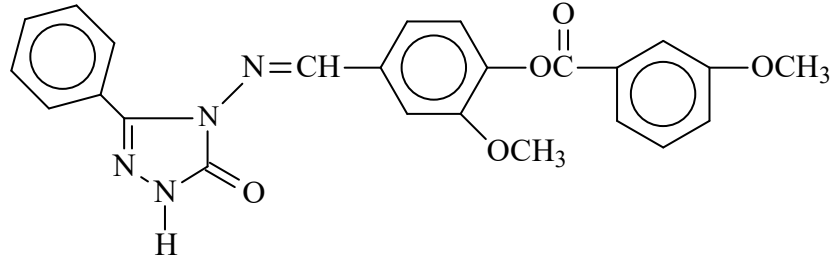
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9f) (2.20 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.75 g, % 97.40 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **143** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 190 °C. IR (**Ek Şekil 19**): 3173 (NH), 1704 (C=O), 1605, 1579 (C=N), 1266 (COO), 827 (1,4-disubstitue aromatik halka), 769 ve 679 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 20**): δ 3.71 (s, 3H, OCH₃-p), 3.86 (s, 6H, 2OCH₃), 4.02 (s, 2H, CH₂ph), 6.89 (d, 2H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.27 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz), 7.34 (ddd, 1H, ArH; *J*=8.40, 2.80, 0.80 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.47 (dd, 1H, ArH; *J*=8.00, 2.00 Hz), 7.53 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.56-7.61 (m, 2H, ArH), 7.74 (dt, 1H, ArH; *J*=8.00, 1.20 Hz), 9.72 (s, 1H, N=CH), 12.01 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 21**): δ 30.28 (CH₂Ph), 54.90 (OCH₃-p), 55.37 (OCH₃), 55.91 (OCH₃) [110.69; 113.79 (2C); 114.19; 120.27; 120.95; 122.11; 123.52; 127.54; 129.63; 129.72 (2C); 130.17; 132.63; 141.67; 151.16; 157.99; 159.38] (ArC), 146.47 (Triazol C₃), 151.23 (Triazol C₅), 152.21 (N=CH), 163.55 (COO).

2.1.8. 2-Metoksi-4-(3-*p*-klorobenzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (144):



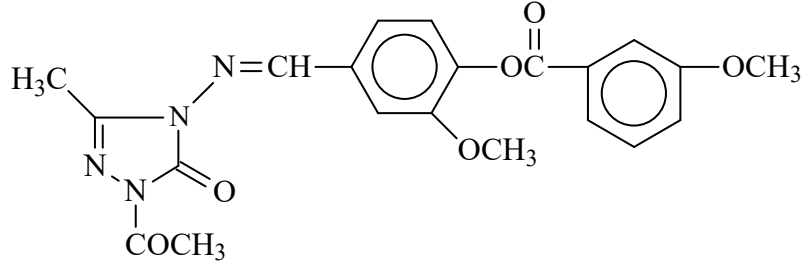
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (9g) (2.245 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.84 g, % 98.20 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **144** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 204 °C. IR (**Ek Şekil 22**): 3172 (NH), 1733, 1704 (C=O), 1583 (C=N), 1266 (COO), 828 (1,4-disubstitue aromatik halka), 802 ve 679 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 23**): δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 7.33-7.36 (m, 1H, ArH), 7.37-7.40 (m, 4H, ArH), 7.46 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40, 1.60 Hz), 7.52-7.56 (m, 2H, ArH), 7.60-7.61 (m, 1H, ArH), 7.64-7.68 (1H, ArH), 7.73-7.75 (m, 1H, ArH), 9.73 (s, 1H, N=CH), 12.07 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 24**): δ 30.46 (CH₂Ph), 55.38 (OCH₃), 55.92 (OCH₃), [110.68; 114.24; 120.27; 120.37; 122.16; 123.52; 128.34 (2C); 129.64; 130.17; 130.59 (2C); 131.36; 132.56; 134.81; 141.72; 151.24; 159.38] (ArC), 145.83 (Triazol C₃), 151.56 (Triazol C₅), 152.34 (N=CH), 163.55 (COO).

2.1.9. 2-Metoksi-4-(3-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (145):



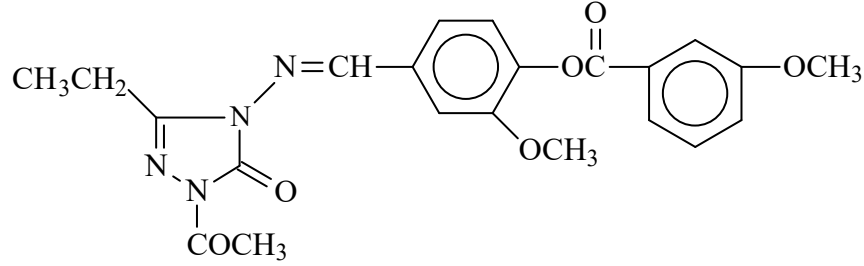
Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (9h) (1.76 g, 10 mmol) bileşiği, 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) (2.86 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.34 g, % 97.7 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **145** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 210 °C. IR (**Ek Şekil 25**): 3157 (NH), 1742, 1703 (C=O), 1605, 1581 (C=N), 1276 (COO), 737 ve 677 (monosubstitue aromatik halka), 800 ve 677 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 26**): δ 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.32-7.35 (m, 1H, ArH), 7.41 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.49-7.57 (m, 5H, ArH), 7.60-7.63 (m, 2H, ArH), 7.73-7.75 (m, 1H, ArH), 7.94-7.96 (m, 2H, ArH), 9.73 (s, 1H, N=CH), 12,43 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 27**): δ 55.38 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), [111.24; 114.20; 120.28; 120.82; 122.13; 123.64; 126.52; 127.78 (2C); 128.56 (2C); 129.63; 129.95; 130.16; 132.51; 141.84; 151.27; 159.39] (ArC), 144.49 (Triazol C₃), 151.42 (Triazol C₅), 155.08 (N=CH), 163.55 (COO).

2.1.10. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-metil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (147):



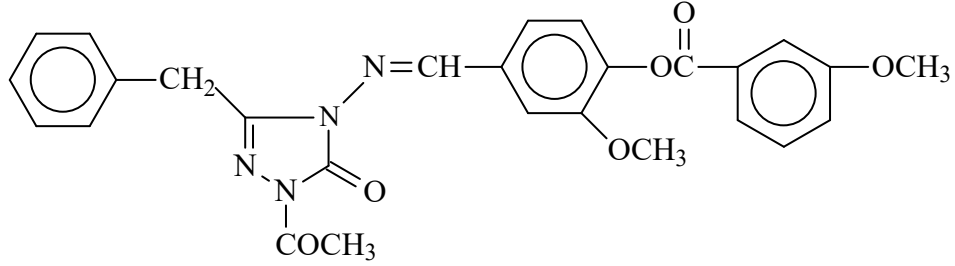
Yuvarlak dipli bir balonda 138 bileşiği (3.82 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.66 g, % 95 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **147** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 185 °C. IR (**Ek Şekil 28**): 1718 (C=O), 1584 (C=N), 1262 (COO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 29**): δ 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.53 (s, 3H, COCH₃), 3.89 (s, 6H, 2OCH₃), 7.32-7.35 (m, 1H, ArH), 7.41 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.54 (t, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.63 (m, 1H, ArH), 7.68 (d, 1H, ArH; *J*=1.00 Hz), 7.73-7.76 (m, 1H, ArH), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 30**): δ 11.57 (CH₃), 23.67 (COCH₃), 56.06 (OCH₃), 56.76 (OCH₃), [112.57; 115.14; 120.68; 121.62; 122.63; 124.11; 130.48; 130.61; 132.63; 143.01; 152.08; 160.12] (Ar-C), 147.10 (Triazol C₃), 148.35 (Triazol C₅), 155.95 (N=CH), 164.08(COO), 166.36 (COCH₃).

2.1.11. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-etil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (148):



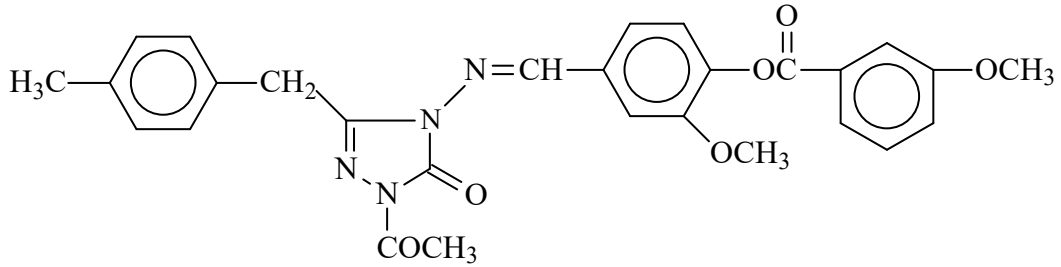
Yuvarlak dipli bir balonda 139 bileşiği (3.96 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.72 g, % 94 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurularak saflaştırıldıktan sonra **148** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 139 °C. IR (**Ek Şekil 31**): 1763, 1739, 1689 (C=O), 1601 (C=N), 1274 (COO), 776 ve 672 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 32**): δ 1.31 (t, 3H, CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.54 (s, 3H, COCH₃), 2.81 (q, 2H, CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 3.89 (s, 6H, 2OCH₃), 7.32-7.35 (m, 1H, ArH), 7.41 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.52-7.57 (m, 2H, ArH), 7.63 (m, 1H, ArH), 7.67 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 7.73-7.76 (m, 1H, ArH), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 33**): 9.88 (CH₂CH₃), 19.06 (CH₂CH₃), 23.68 (COCH₃), 56.06 (OCH₃), 56.74 (OCH₃) [112.59; 115.15; 120.67; 121.52; 122.63; 124.13; 130.48; 130.61; 132.66; 143.00; 152.08; 160.12] (ArC), 148.57 (Triazol C₃), 150.68 (Triazol C₅), 155.96 (N=CH), 164.08 (COO), 166.36 (COCH₃).

2.1.12. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-benzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (149):



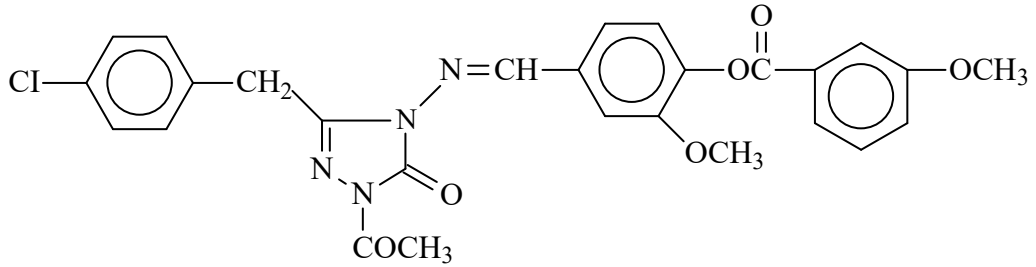
Yuvarlak dipli bir balonda 141 bileşiği (4.58 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C’de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.05 g, % 88 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulmuş saflaştırıldıktan sonra **149** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 134 °C. IR (**Ek Şekil 34**): 1777, 1746, 1700 (C=O), 1580 (C=N), 1260 (COO), 772 ve 672 (1,3-disubstitue aromatik halka), 741 ve 710 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 35**): δ 2.52 (COCH₃), 3.85 (s, 6H, 2OCH₃), 4.18 (s, 2H, CH₂Ph), 7.23-7.27 (m, 1H, ArH), 7.32-7.60 (m, 10H, ArH), 7.72-7.74 (m, 1H, ArH), 9.59 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 36**): δ 23.53 (COCH₃), 31.16 (CH₂Ph), 55.44 (OCH₃), 56.01 (OCH₃), [110.77; 114.26; 120.35; 121.59; 122.17; 123.65; 126.96; 128.52 (2C); 128.91 (2C); 129.65; 130.23; 132.15; 134.76; 142.16; 151.28; 159.45] (ArC), 148.01 (Triazol C₃), 148.24 (Triazol C₅), 154.16 (N=CH), 163.57 (COO), 165.97 (COCH₃).

2.1.13. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (150):



Yuvarlak dipli bir balonda 142 bileşiği (4.76 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.10 g, % 86 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **150** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 176 °C. IR (**Ek Şekil 37**): 1765, 1738, 1699 (C=O), 1595 (C=N), 1266 (COO), 862 (1,4-disubstitue aromatik halka), 800 ve 670 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 38**): δ 2.26 (s, 3H, PhCH₃), 2.52 (s, 3H, COCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 7.14 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.28 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.34-7.38 (m, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.48-7.59 (m, 4H, ArH), 7.73 (d, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz); 9.59 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 39**): δ 20.61 (PhCH₃), 23.56 (COCH₃), 30.78 (CH₂Ph), 55.47 (OCH₃), 56.02 (OCH₃), [110.80; 114.26; 120.40; 121.64; 122.20; 123.69; 128.80 (2C); 129.09 (2C); 129.65; 130.28; 131.64; 132.18; 136.08; 142.14; 151.35; 159.47] (ArC), 148.30 (Triazol C₃), 148.90 (Triazol C₅), 154.22 (N=CH), 163.58 (COO), 165.90 (COCH₃).

2.1.14. 2-Metoksi-4-(1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (151):



Yuvarlak dipli bir balonda 144 bileşiği (4.925 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.32 g, % 88 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **151** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 175 °C. IR (**Ek Şekil 40**): 1765, 1743, 1715 (C=O), 1582 (C=N), 1268 (COO), 862 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 41**): δ 2.52 (s, 3H, COCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂Ph), 7.33-7.36 (m, 1H, ArH), 7.38-7.60 (m, 9H, ArH), 7.73 (d, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz), 9.60 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 42**): δ 23.53 (COCH₃), 30.46 (CH₂Ph), 55.46 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), [110.85; 114.26; 120.37; 121.60; 122.18; 123.68; 128.45 (2C); 129.64; 130.26; 130.85 (2C); 131.67; 132.11; 133.80; 142.16; 151.36; 159.45] (ArC), 147.96 (Triazol C₃), 148.02 (Triazol C₅), 154.30 (N=CH), 163.56 (COO), 163.56 (COCH₃).

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [148]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA ve $FeCl_3$ ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); $K_3Fe(CN)_6$ (%1); TCA çözeltisi (%10); $FeCl_3$ (%0,1); α -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan, her bir bileşikten 10 mg tartılarak bir miktar etil alkolde çözülmüştür. Son hacim yine aynı çözücülerden ilave edilerek 10 mL’ye tamamlanmıştır. Standartlar da 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL’lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapılmıştır.

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif 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 | - |
| $K_3Fe(CN)_6$ | 2,5 mL | 2,5 mL | 2,5 mL | 2,5 mL | 2,5 mL | 2,5 mL | - |

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50 °C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından oda sıcaklığına getirilen her bir deney tüpüne %10’luk TCA çözeltisinden 2,5 mL ilave edilmiş ve 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatant kısmından 2,5 mL alınarak deney tüplerine aktarılmış ve çözeltiliye 2,5 mL su, ardından 0,5 mL $FeCl_3$ çözeltisinden ilave edilmiştir. Kör çözelti ise 2,5 mL TCA, 2,5 mL deiyonize su ve 0,5 mL $FeCl_3$ çözeltisinden oluşmuştur. Son olarak oluşan koyu lacivert rengin absorbansı 700 nm’de UV spektrofotometresinde ölçülmüştür.

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH·) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [149]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH·'ı indirgemesine dayanır. DPPH· kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH· (etanolda hazırlanmıştır); α -tokoferol (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşikler 1 mg/mL olacak şekilde etil alkolde çözülmüştür. Standartlar ise yine 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL'lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapılmıştır.

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

| Reaktifler | S ₁ | S ₂ | S ₃ | N ₁ | N ₂ | N ₃ | Kör | Kontrol |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|---------|
| Bileşik | - | - | - | 50 μ L | 100 μ L | 150 μ L | - | - |
| Standart | 50 μ L | 100 μ L | 150 μ L | - | - | - | - | - |
| 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 |

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansları UV spektrofotometresinde ölçülmüştür. Reaksiyon ortamındaki DPPH radikalini giderme aktivitesi için hesaplamalar aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

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

A₀: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A₁: Numune veya standardın absorbansı

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [150]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl₂; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); EDTA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin ve standartların etanolde 1mg/mL olacak şekilde çözeltileri hazırlanarak 10 mL'lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeleri yapılmıştır.

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

| Reaktifler | S ₁ | S ₂ | S ₃ | N ₁ | N ₂ | N ₃ | Kör | Kontrol |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------|
| Bileşik | - | - | - | 50µL | 100µL | 150µL | - | - |
| Standart | 50µL | 100µL | 150µL | - | - | - | - | - |
| Etanol | 3,70 mL | 3,65 mL | 3,60 mL | 3,70 mL | 3,65 mL | 3,60 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 |

Deney tüplerine konulan numunelerin ve standartların çözeltileri üzerine etil alkol ilave edilerek, iyice karıştırılmıştır. Sonra FeCl₂ eklenmiş, karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir ardından ferrozin ilavesiyle 20-25 dakika daha bekletilmiştir. Oluşan renk 562 nm'de UV spektrofotometresinde köre (ferrozin dışındakiler) karşı okunmuştur.

Ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

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

A₀: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A₁: Numune veya standardın absorbansı

2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.3.1. Cihazlar

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde ± 0.01 kesinlikte, mV ölçümünde ± 0.05 'lik kesinliktedir Elektrot olarak sağladığı büyük avantajlar nedeniyle ingold kombine pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 50 μL 'lik mikro pipet kullanılmıştır.

2.3.2. Kimyasallar

Kullanılan çözücüler izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid (DMF) ve tetrabutilamonyum hidroksit'in (TBAH) izopropil alkol'deki çözeltisi titrant olarak kullanılmıştır. Çözücüler izopropil alkol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve *tert*-butil alkol Merck firmasından temin edilmiştir.

2.3.3. Hazırlanan Çözeltiler

Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve asetondaki 10^{-3} M 100 mL'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Titrant olarak kullanılan TBAH'ın izopropil alkoldeki 0.1 N'lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0.05 N 250 mL'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

2.3.4. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuş ve tampon tabletler yardımıyla kalibrasyonu yapılmıştır. Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin hazırlanan 10^{-3} M'lık çözeltisinden 20 mL beher içine alınmış ve çözelti magnetik karıştırıcıyla karıştırılarak otomatik pipet yardımıyla karışmakta olan asit çözeltisine 0.05 mL 0.05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edilmiştir.

Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak pK_a ve HNP değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır (Tablo 2.4).

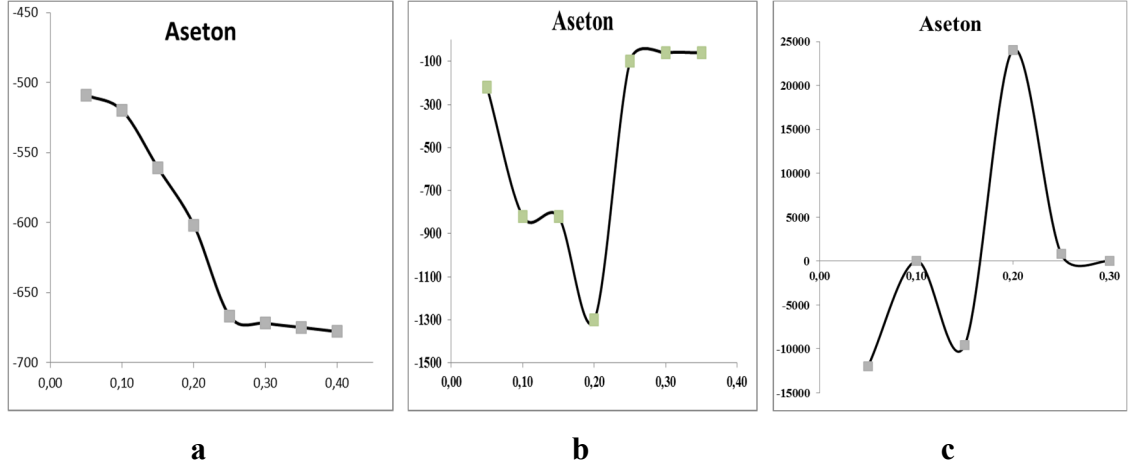
Tablo 2.4. 138 Bileşiğinin Asetondaki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| TBAH (mL) | pH | mV |
|-----------|-------|------|
| 0.05 | 16.67 | -500 |
| 0.10 | 17.41 | -544 |
| 0.15 | 18,01 | -577 |
| 0.20 | - | -768 |
| 0.25 | - | -817 |
| 0.30 | - | -817 |
| 0.35 | - | -819 |
| 0.40 | - | -819 |

Dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan elde edilen değerler $\Delta E/\Delta V$ ve $\Delta^2 E/\Delta V^2$ değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil a). $\Delta E/\Delta V$ değerleri titrant hacmine karşı hesaplanmıştır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. 2-Metoksi-4-(3-metil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (138) Bileşiğinin asetondaki deney sonuçlarının birinci ve ikinci türevleri

| TBAH (mL) | mV | $\Delta E/\Delta V$ | $\Delta^2 E/\Delta V^2$ |
|-----------|------|---------------------|-------------------------|
| 0,05 | -509 | -220 | -12000 |
| 0,10 | -520 | | |
| 0,15 | -561 | -820 | 0 |
| 0,20 | -602 | -820 | -9600 |
| 0,25 | -667 | -1300 | 2400 |
| 0,30 | -672 | -100 | 800 |
| 0,35 | -675 | -60 | 0 |
| 0,40 | -678 | -60 | |



Şekil 2.1. 138 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile aseton ortamındaki titrasyonundan elde edilen; **a.** mL-mV Grafığı, **b.** $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, **c.** $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi

Titrasyonun dönüm noktası, birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanarak, belirlenmiştir. Tablo 2.5'deki değerlerden dönüm noktası 0.20 mL olduğu görülmüştür. Dönüm noktası 0,20 mL titrant hacmine karşın olan -602 mV olarak bulunmuştur. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 285 bileşiğinin asetondaki pK_a değeri 16.20 yarı nötralizasyon potansiyeli -520 olarak hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

Tez kapsamında; bir yeni bezaldehid türevi, 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil) 3-metoksibenzoat bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 8 yeni bileşiğin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.1-3'te verilmiştir. Çalışmada son olarak sentezlenen ve *N-H* grubu taşıyan 8 adet yeni bileşiğin *N,N*-dimetilformamid (DMF), aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki p*K*_a değerleri hesaplanmıştır. Bu bileşiklere ait potansiyometrik titrasyon verileri Tablo 3.4-3.11'de verilmiştir.

3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrum Verileri

Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin IR spektrumları kaydedilmiş ve karakteristik pikler yorumlanmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ise DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin karakterizasyonunda kullanılmıştır.

¹H-NMR spektrumlarında sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d₆'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H₂O pikleri δ 3,30-3,40 ppm civarında ortaya çıkmıştır.

¹³C-NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan

elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve materyal ve yöntem bölümünde verilmiştir.

3.2 Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçülen absorbans değerleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.240’dır.

Tablo 3.1. 137 ve 146 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

| Bileşikler | İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm) | | |
|---------------------|---|-------|-------|
| | 50 | 100 | 150 |
| 138 | 0.246 | 0.228 | 0.227 |
| 139 | 0.235 | 0.230 | 0.219 |
| 140 | 0.244 | 0.221 | 0.221 |
| 141 | 0.242 | 0.228 | 0.216 |
| 142 | 0.255 | 0.230 | 0.231 |
| 143 | 0.254 | 0.239 | 0.232 |
| 144 | 0.250 | 0.227 | 0.227 |
| 145 | 0.238 | 0.234 | 0.232 |
| 147 | 0.245 | 0.235 | 0.236 |
| 148 | 0.245 | 0.24 | 0.238 |
| 149 | 0.249 | 0.236 | 0.235 |
| 150 | 0.249 | 0.244 | 0.234 |
| 151 | 0.254 | 0.243 | 0.243 |
| BHT | 0.646 | 1.178 | 1.624 |
| α -Tokoferol | 0.981 | 2.036 | 3.458 |

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.240’dır.

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.236’dır.

Tablo 3.2. 137 ve 146 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

| 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 |
| 138 | 0.228 | 3.4 | 0.232 | 1.7 | 0.232 | 1.7 |
| 139 | 0.248 | NEGATİF | 0.232 | 1.7 | 0.233 | 1.3 |
| 140 | 0.237 | NEGATİF | 0.233 | 1.3 | 0.238 | NEGATİF |
| 141 | 0.235 | 0.4 | 0.235 | 0.4 | 0.239 | NEGATİF |
| 142 | 0.242 | NEGATİF | 0.242 | NEGATİF | 0.233 | 1.3 |
| 143 | 0.241 | NEGATİF | 0.239 | NEGATİF | 0.238 | NEGATİF |
| 144 | 0.245 | NEGATİF | 0.254 | NEGATİF | 0.238 | NEGATİF |
| 145 | 0.235 | 0.4 | 0.230 | 2.5 | 0.229 | 3.0 |
| 147 | 0.245 | NEGATİF | 0.246 | NEGATİF | 0.235 | 0.4 |
| 148 | 0.258 | NEGATİF | 0.259 | NEGATİF | 0.247 | NEGATİF |
| 149 | 0.239 | NEGATİF | 0.258 | NEGATİF | 0.247 | NEGATİF |
| 150 | 0.241 | NEGATİF | 0.242 | NEGATİF | 0.24 | NEGATİF |
| 151 | 0.239 | NEGATİF | 0.233 | 1.3 | 0.241 | NEGATİF |
| BHT | 0.179 | 24.2 | 0.139 | 41.1 | 0.115 | 51.3 |
| BHA | 0.077 | 67.4 | 0.073 | 69.1 | 0.070 | 70.3 |
| α -Tokoferol | 0.071 | 69.9 | 0.069 | 70.8 | 0.069 | 70.8 |

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.194’tür.

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Metal Şelat Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.202’dir.

Tablo 3.3. 137 ve 146 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

| Bileşikler | Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm) | | | | | |
|---------------------|--|------------|-------|------------|-------|------------|
| | 15 | | 30 | | 60 | |
| | A | % Aktivite | A | % Aktivite | A | % Aktivite |
| 138 | 0.146 | 27.7 | 0.149 | 26.2 | 0.154 | 23.8 |
| 139 | 0.142 | 29.7 | 0.154 | 23.8 | 0.167 | 17.3 |
| 140 | 0.110 | 45.5 | 0.119 | 41.1 | 0.138 | 31.7 |
| 141 | 0.187 | 7.4 | 0.178 | 11.9 | 0.163 | 19.3 |
| 142 | 0.126 | 37.6 | 0.140 | 30.7 | 0.154 | 23.8 |
| 143 | 0.114 | 43.6 | 0.119 | 41.1 | 0.142 | 29.7 |
| 144 | 0.113 | 44.1 | 0.124 | 38.6 | 0.143 | 29.2 |
| 145 | 0.122 | 39.6 | 0.128 | 36.6 | 0.130 | 35.6 |
| 147 | 0.113 | 44.1 | 0.123 | 39.1 | 0.137 | 32.2 |
| 148 | 0.109 | 46.0 | 0.115 | 43.1 | 0.152 | 24.8 |
| 149 | 0.117 | 42.1 | 0.123 | 39.1 | 0.13 | 35.6 |
| 150 | 0.121 | 40.1 | 0.139 | 31.2 | 0.149 | 26.2 |
| 151 | 0.149 | 26.2 | 0.114 | 43.6 | 0.109 | 46.0 |
| α -Tokoferol | 0.035 | 82.7 | 0.034 | 83.2 | 0.033 | 83.7 |
| EDTA | 0.128 | 36.6 | 0.096 | 52.5 | 0.095 | 53.0 |

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.202’dir.

3.3. Potansiyometrik Titrasyon

Tez kapsamında sentezlenen 137 tipi 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil) 3-metoksibenzoat bileşiklerinin izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid çözücülerindeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 3.4-11'de verilmiştir.

Tablo 3.4. 138 Bileşiğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 138 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 13,44 | -331 | 16,67 | -500 | 14,03 | -365 | 10,86 | -203 |
| 0.10 | 14,18 | -374 | 17,41 | -544 | 15,08 | -414 | 12,02 | -256 |
| 0.15 | 15,13 | -422 | 18,01 | -577 | - | -712 | 13,07 | -327 |
| 0.20 | 15,32 | -433 | - | -768 | - | -721 | 14,85 | -436 |
| 0.25 | 15,45 | -442 | - | -817 | - | -726 | 15,32 | -452 |
| 0.30 | 15,67 | -452 | - | -817 | - | -727 | 15,42 | -457 |
| 0.35 | 15,83 | -460 | - | -819 | - | -728 | 15,68 | -458 |
| 0.40 | 16,18 | -478 | - | -819 | - | -728 | 15,77 | -458 |
| 0.45 | 16,40 | -484 | - | -819 | - | - | - | - |
| 0.50 | 16,47 | -484 | - | - | - | - | - | - |
| 0.55 | 16,73 | -484 | - | - | - | - | - | - |
| 0.60 | 16,99 | -484 | - | - | - | - | - | - |

Tablo 3.5. 139 Bileşiğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10⁻³ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 139 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 13,42 | -332 | 16,35 | -495 | 13,93 | -367 | 12,44 | -271 |
| 0.10 | 13,98 | -355 | 18,07 | -503 | 14,77 | -406 | 14,68 | -292 |
| 0.15 | 15,20 | -456 | - | -763 | 15,30 | -430 | 15,71 | -454 |
| 0.20 | 15,95 | -467 | - | -802 | 18,99 | -632 | 16,03 | -470 |
| 0.25 | 16,38 | -490 | - | -803 | 19,87 | -686 | 16,12 | -476 |
| 0.30 | 16,74 | -498 | - | -804 | - | -690 | 16,27 | -483 |
| 0.35 | 16,97 | -500 | - | -804 | - | -697 | 16,40 | -489 |
| 0.40 | 17,31 | -501 | - | -804 | - | -698 | 16,48 | -490 |
| 0.45 | 17,44 | -502 | - | - | - | -698 | 16,50 | -490 |
| 0.50 | 17,86 | -502 | - | - | - | -698 | - | - |

Tablo 3.6. 140 Bileşiğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10⁻³ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 140 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 12,08 | -260 | 16,56 | -528 | 14,36 | -385 | 12,50 | -277 |
| 0.10 | 13,16 | -318 | 19,24 | -554 | 15,03 | -413 | 12,83 | -299 |
| 0.15 | 15,43 | -442 | - | -809 | 15,14 | -422 | 15,12 | -425 |
| 0.20 | 16,26 | -483 | - | -824 | 16,77 | -533 | 16,13 | -475 |
| 0.25 | 16,71 | -502 | - | -822 | - | -702 | 16,49 | -496 |
| 0.30 | 17,16 | -526 | - | -822 | - | -712 | 16,64 | -504 |
| 0.35 | 17,80 | -530 | - | -822 | - | -713 | 16,78 | -506 |
| 0.40 | 18,40 | -530 | - | - | - | -714 | 16,95 | -506 |
| 0.45 | 19,31 | -530 | - | - | - | -717 | 16,84 | -506 |
| 0.50 | - | - | - | - | - | -718 | - | - |
| 0.55 | - | - | - | - | - | -718 | - | - |

Tablo 3.7. 141 Bileşiminin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 141 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 13,16 | -323 | 16,36 | -469 | 11,51 | -265 | 10,93 | -204 |
| 0.10 | 13,88 | -354 | 17,25 | -538 | 15,11 | -444 | 14,91 | -401 |
| 0.15 | 14,50 | -386 | - | -795 | - | -712 | 16,03 | -471 |
| 0.20 | 16,05 | -489 | - | -801 | - | -718 | 16,31 | -483 |
| 0.25 | 16,44 | -494 | - | -802 | - | -722 | 16,50 | -497 |
| 0.30 | 16,74 | -510 | - | -802 | - | -723 | 16,68 | -505 |
| 0.35 | 16,99 | -520 | - | -802 | - | -723 | 16,78 | -510 |
| 0.40 | 17,25 | -526 | - | - | - | -724 | 16,82 | -512 |
| 0.45 | 17,27 | -530 | - | - | - | - | 16,90 | -512 |
| 0.50 | 17,55 | -530 | - | - | - | - | - | - |
| 0.55 | 17,65 | -534 | - | - | - | - | - | - |

Tablo 3.8. 142 Bileşiminin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 142 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 13,51 | -336 | 16,74 | -510 | 15,07 | -419 | 11,80 | -250 |
| 0.10 | 13,94 | -361 | - | -640 | 19,13 | -646 | 13,33 | -297 |
| 0.15 | 14,22 | -376 | - | -795 | - | -721 | 15,66 | -450 |
| 0.20 | 15,71 | -486 | - | -806 | - | -737 | 16,28 | -484 |
| 0.25 | 16,29 | -509 | - | -808 | - | -742 | 16,49 | -495 |
| 0.30 | 17,09 | -526 | - | -808 | - | -744 | 16,56 | -498 |
| 0.35 | 17,51 | -550 | - | -808 | - | -744 | 16,56 | -500 |
| 0.40 | 17,86 | -560 | - | - | - | -744 | 16,62 | -501 |
| 0.45 | 17,07 | -561 | - | - | - | - | - | - |
| 0.50 | 18,31 | -562 | - | - | - | - | - | - |
| 0.55 | 19,08 | -562 | - | - | - | - | - | - |

Tablo 3.9. 143 Bileşiğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 143 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 14,65 | -376 | 14,32 | -417 | 15,94 | -414 | 13,76 | -345 |
| 0.10 | 14,83 | -407 | 17,65 | -478 | 18,93 | -630 | 15,37 | -431 |
| 0.15 | 15,26 | -430 | - | -809 | - | -765 | 16,19 | -480 |
| 0.20 | 16,38 | -491 | - | -818 | - | -767 | 16,55 | -501 |
| 0.25 | 17,78 | -579 | - | -820 | - | -769 | 16,65 | -505 |
| 0.30 | 18,42 | -598 | - | -821 | - | -769 | 16,74 | -510 |
| 0.35 | 19,62 | -662 | - | -821 | - | -769 | 16,84 | -512 |
| 0.40 | - | -714 | - | - | - | - | 16,86 | -512 |
| 0.45 | - | -754 | - | - | - | - | - | - |
| 0.50 | - | -760 | - | - | - | - | - | - |
| 0.55 | - | -760 | - | - | - | - | - | - |

Tablo 3.10. 144 Bileşiğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 144 Bileşiği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|-----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 15,14 | -416 | 18,98 | -598 | 14,81 | -407 | 13,45 | -218 |
| 0.10 | 15,40 | -438 | - | -657 | - | -515 | 14,58 | -429 |
| 0.15 | 16,03 | -472 | - | -797 | - | -728 | 16,15 | -480 |
| 0.20 | 18,11 | -610 | - | -829 | - | -736 | 16,53 | -495 |
| 0.25 | 19,07 | -625 | - | -832 | - | -740 | 16,61 | -505 |
| 0.30 | 19,60 | -656 | - | -831 | - | -742 | 16,74 | -509 |
| 0.35 | 19,85 | -679 | - | -833 | - | -743 | 16,82 | -510 |
| 0.40 | - | -712 | - | -833 | - | -743 | 16,99 | -510 |
| 0.45 | - | -712 | - | - | - | - | - | - |
| 0.50 | - | -712 | - | - | - | - | - | - |

Tablo 3.11. 145 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10⁻³ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

| 145 Bileşği | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|----------------|-------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pH | mV | pH | mV | pH | mV | pH | mV |
| 0.05 | 12,84 | -301 | 16,32 | -491 | 13,48 | -327 | 11,73 | -233 |
| 0.10 | 13,42 | -332 | 18,79 | -581 | 14,57 | -396 | 14,61 | -398 |
| 0.15 | 15,36 | -447 | | -724 | 18,94 | -649 | 16,36 | -476 |
| 0.20 | 15,87 | -463 | | -804 | - | -726 | 16,46 | -482 |
| 0.25 | 15,87 | -483 | | -805 | | -736 | 16,52 | -492 |
| 0.30 | 16,45 | -493 | | -807 | | -737 | 16,63 | -502 |
| 0.35 | 17,08 | -522 | | -808 | | -739 | 16,74 | -503 |
| 0.40 | 17,59 | -536 | | -808 | | -739 | ,16,76 | -503 |
| 0.45 | 17,48 | -540 | | -808 | | | 16,78 | -503 |
| 0.50 | 18,41 | -542 | | | | | | |

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu tez çalışmasında öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında *m*-metoksibenzoil klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu yeni 4-formil-2-metoksifenil 3-metoksibenzoat (136) bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bu substitue-benzaldehid türevinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonlarından 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil 3-metoksibenzoat (137) bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bir yeni benzaldehid türevi ve 8 heterosiklik bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bir benzaldehid türevi olan 136 bileşiğinin IR spektrumunda beklendiği üzere 2837 ve 2745 cm⁻¹ de aldehit (-CHO) hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1731, 1679 cm⁻¹ de beklendiği üzere iki adet C=O gerilme titreşimi görülmüştür. Bu bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda CHO protonu yine beklendiği gibi δ 10.02 ppm'de görülmüştür. Ayrıca, δ 3.86 ve 3.88 ppm'de *m*-Ph-OCH₃ protonları, δ 7.35-7.74 ppm aralığında 7 adet aromatik proton görülmüş olup, bu değerler önerilen yapının doğruluğunu ortaya koymaktadır. ¹³C-NMR spektrumunda ise karakteristik nitelikteki CHO karbonil karbonu δ 192.01 ppm'de görülürken, ester karbonil karbonu δ 163.37 ppm'de ortaya çıkmıştır ki, bu değer literatürdeki verilerle uyumludur ve yapıyı doğrular nitelikte bulunmuştur.

Tez kapsamında elde edilen 137 tipi bileşiklerin IR spektrumunda beklendiği üzere 3172-3121 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri ve 1742-1728 ve 1706-1698 cm⁻¹ aralıklarında iki adet C=O piki ortaya çıkmıştır. Buna ilaveten, 1608-1579 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri ve 1276-1262 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri görülmüştür.

137 Tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, δ 12.07-11.87 ppm aralığında N-H protonlarına ait pikler görülmüş, ancak 261 bileşiğinde N-H protonuna ait pik δ 12.43 ppm'de ortaya çıkmıştır, ki bu değer 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında C-3'e bağlı fenil grubu içeren bileşikler için karakteristik nitelik arz etmekte ve literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca, δ 9.77-9.72 ppm aralığında N=CH protonları görülmüştür ki bu durum da literatürdeki verilerle uyumludur. δ 7.96-6.89 ppm aralığında aromatik protonlara ve δ 3.86 ve 3.86-3.83 ppm aralığında OCH₃ protonlarına, Bunlardan başka, 138 bileşiğinde δ 2.31 ppm'de CH₃ protonlarına, 139 bileşiğinde δ 1.24 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 2.72 ppm'de CH₂CH₃ protonlarına, 140 bileşiğinde δ 0.98 ppm'de CH₂CH₂CH₃ protonlarına, δ 1.71 ppm'de CH₂CH₂CH₃ protonlarına ve δ 2.68 ppm'de CH₂CH₂CH₃ protonlarına, 141 bileşiğinde δ 4.09 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 142 bileşiğinde δ 2.25 ppm'de PhCH₃ protonlarına ve δ 4.02 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına, 143 bileşiğinde δ 3.71 ppm'de *p*-PhOCH₃ protonlarına ve δ 4.02 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına, 144 bileşiğinde δ 4.11 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır.

137 Tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında δ 163.59-163.53 ppm aralığında ester C=O karbonları, δ 155.08-152.12 ppm aralığında N=CH karbonları, δ 151.57-151.21 ppm aralığında triazol C-5 karbonları ve δ 148.02-144.29 ppm aralığında triazol C-3 karbonları ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, δ 56.02-55.81 ve 55.93-55.37 ppm aralığında OCH₃ karbonları görülmüştür. Ayrıca, 138 bileşiğinde δ 11.07 ppm'de CH₃ karbonuna, 139 bileşiğinde δ 9.92 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 18.48 ppm'de CH₂CH₃ karbonlarına, 140 bileşiğinde δ 13.46 ppm'de CH₂CH₂CH₃, δ 18.91 ppm'de CH₂CH₂CH₃ ve δ 26.66 ppm'de CH₂CH₂CH₃ karbonlarına, 141 bileşiğinde δ 31.14 ppm'de CH₂Ph karbonuna, 142 bileşiğinde δ 20.52 ppm'de PhCH₃ karbonuna ve δ 30.78 ppm'de CH₂Ph karbonuna, 143 bileşiğinde δ 30.28 ppm'de CH₂Ph karbonuna ve δ 54.90 ppm'de PhOCH₃ karbonuna, 144 bileşiğinde δ 30.46 ppm'de CH₂Ph karbonuna ait piklere rastlanmıştır. Aromatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. C-3'e bağlı aril gruplarına ait aromatik karbonların farklılandırılması başarılı ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir.

N-Asetil türevli 146 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde δ 166.36-163.56 ppm aralığında COCH₃ karbonları ve δ 23.68-23.53 ppm aralığında COCH₃ karbonları ortaya çıkmış olup, bu değerler literatür değerleri ile uyumlu bulunarak asetillendirmenin gerçekleştiğinin kanıtı olarak kabul edilmiştir, triazol C-5, N=CH, triazol C-3 ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. 1,3-disubstitue benzen halkasına ait aromatik karbon verileri altı çizili olarak ve monosubstitue benzen halkasına ait aromatik karbon verileri koyu renkli ve aromatik bölgede görülen karbonlar verileri ise triazol halkasında C-3'e bağlı aromatik karbon verileri olarak tespit edilmiştir.

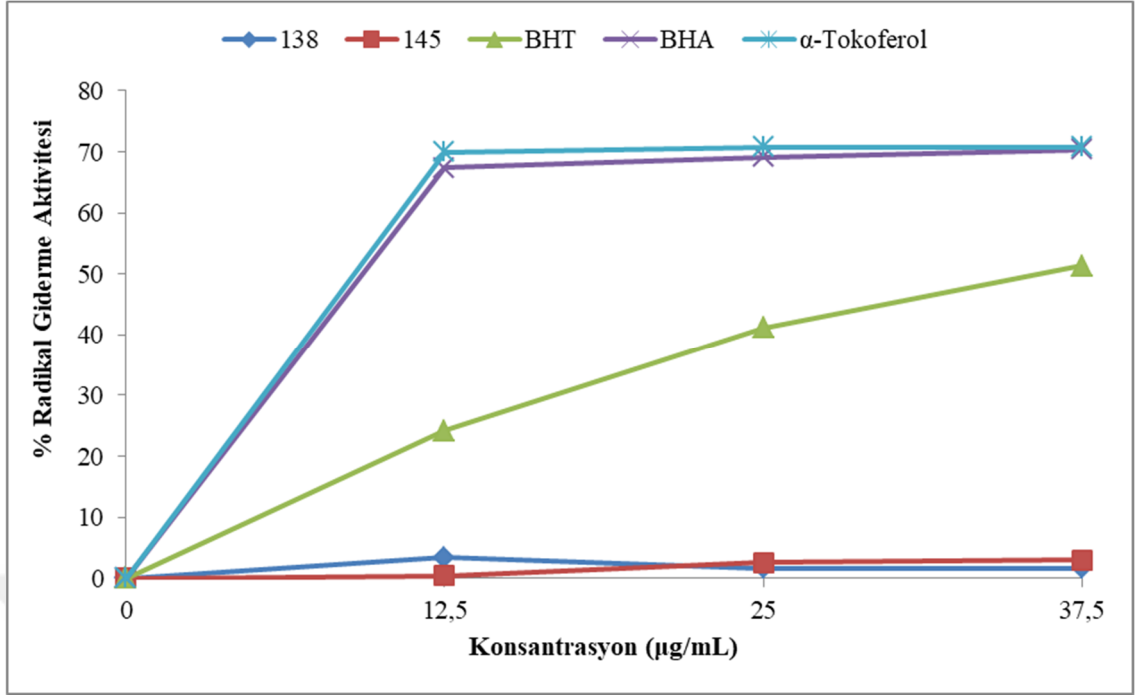
4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.3.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanlarının, standartlara göre çok düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

4.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

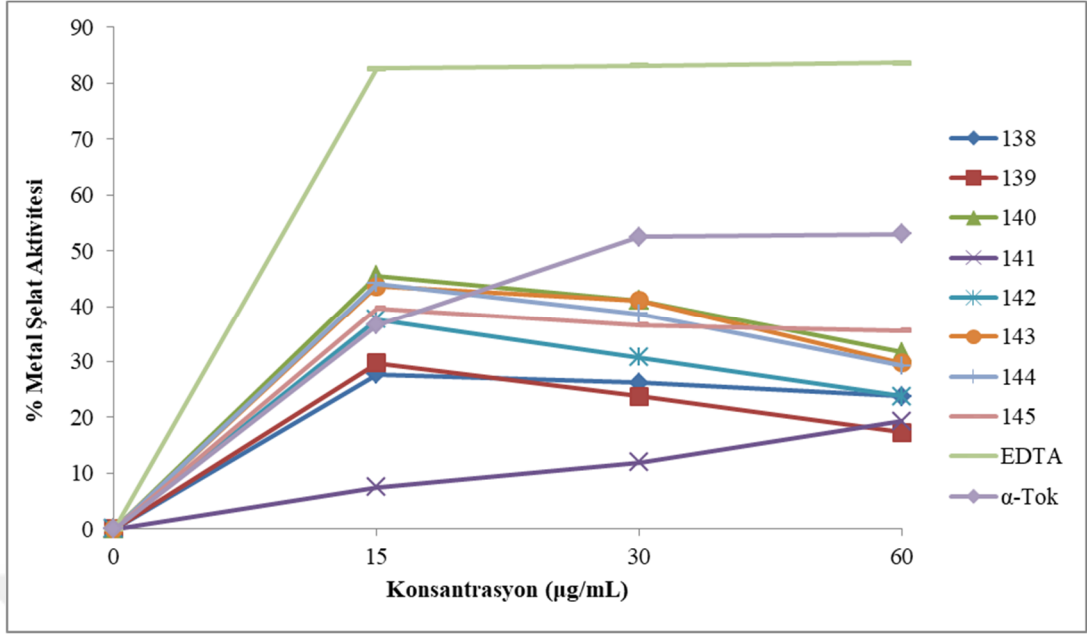
Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1'deki grafikte sentezlenen bileşiklerden 138 ile 145'in ve standart antioksidanlardan BHT, BHA ve α-tokoferolün 517 nm'de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.2'de de görüleceği üzere kontrole yakın değerlerde absorban göstermektedir. Diğer taraftan 139, 140, 142, 144 Schiff bazı bileşikleri ve 147-151 Schiff bazlarının *N*-asetil türevleri kontrolden daha yüksek absorban değerlerine sahiptir. Sonuç olarak, sentezlenen bileşiklerin radikal giderme özellikleri yoktur.



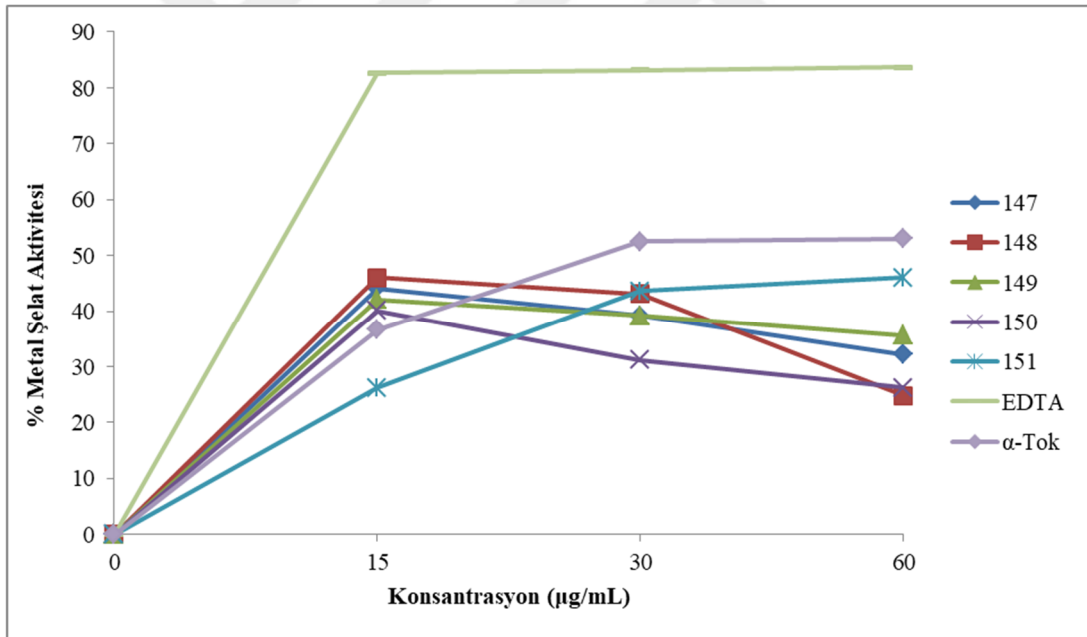
Şekil 4.1. 138 ve 145 Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 2’de bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3’te görüldüğü üzere, antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında, sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden sadece 141 ve 151 bileşiklerinin absorbansı anlamlı olarak konsantrasyon yükseldikçe azalmakta ve metal şelat aktiviteleri de artmaktadır. Diğer bileşikler ise yüksek konsantrasyonda metal şelat aktivitesine sahiptir.



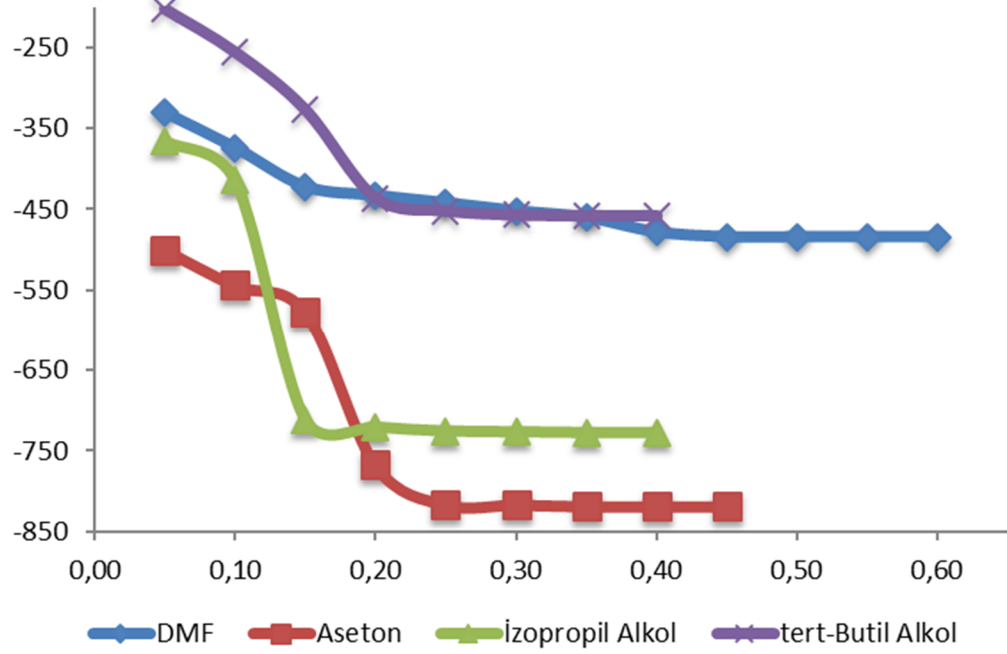
Şekil 4.2. 137 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri



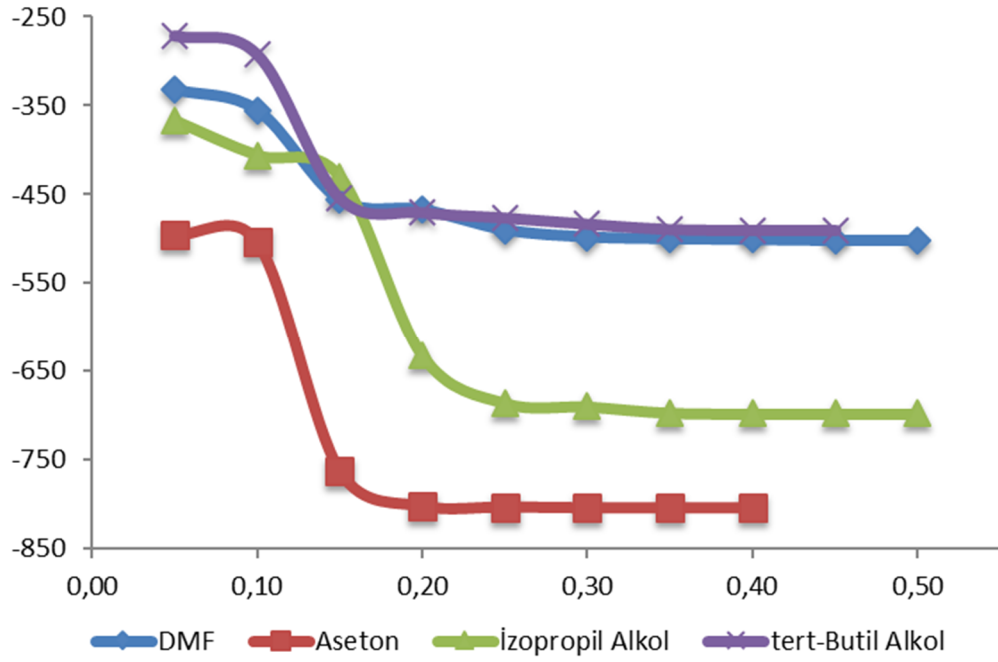
Şekil 4.3. 146 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

4.2. Asitlik Sabitlerinin Tayini

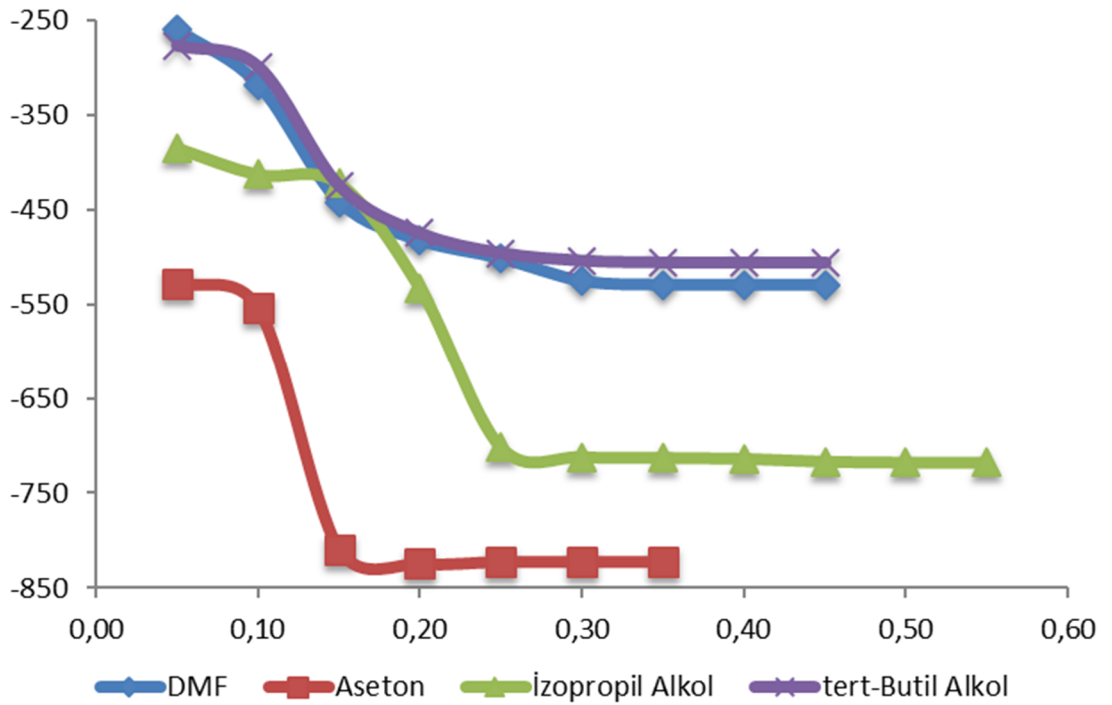
4.2.1. Titrasyon Grafikleri



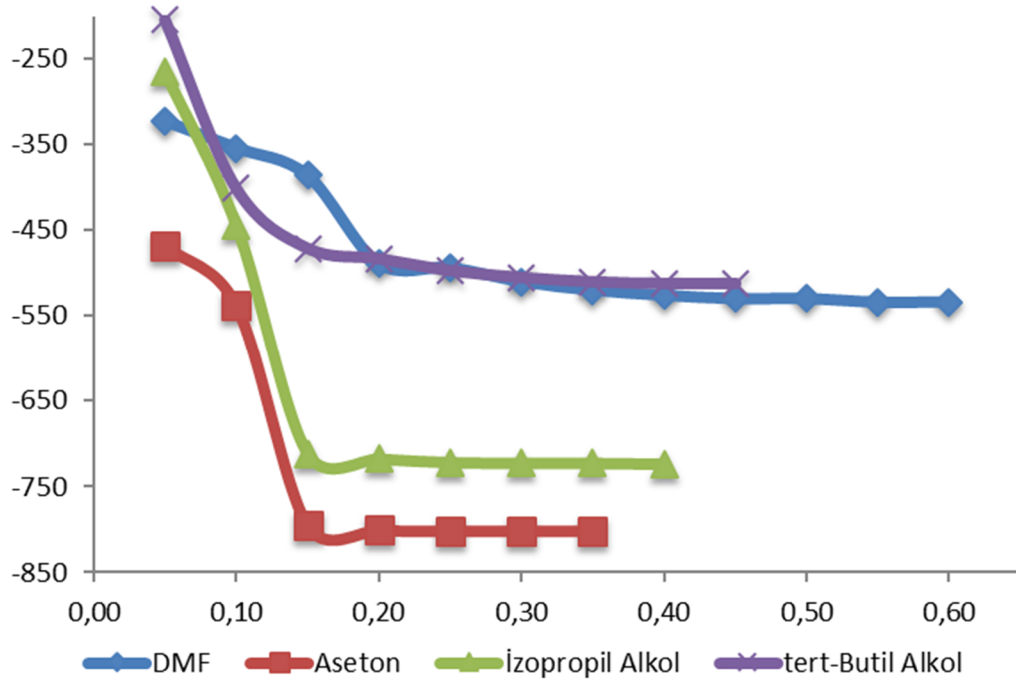
Şekil 4.4. 138 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



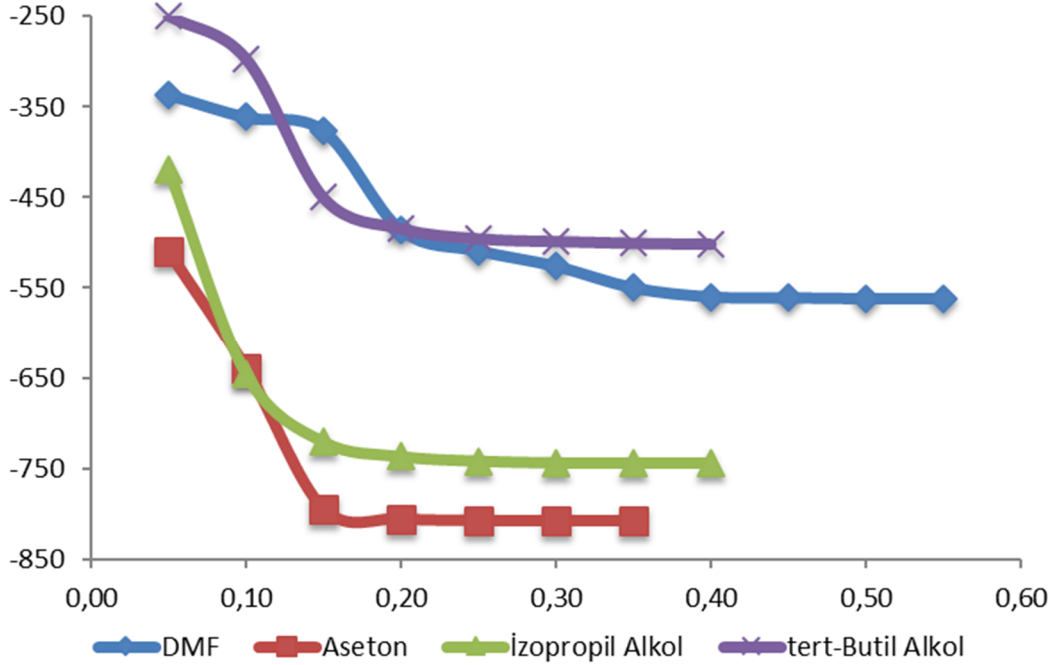
Şekil 4.5. 139 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



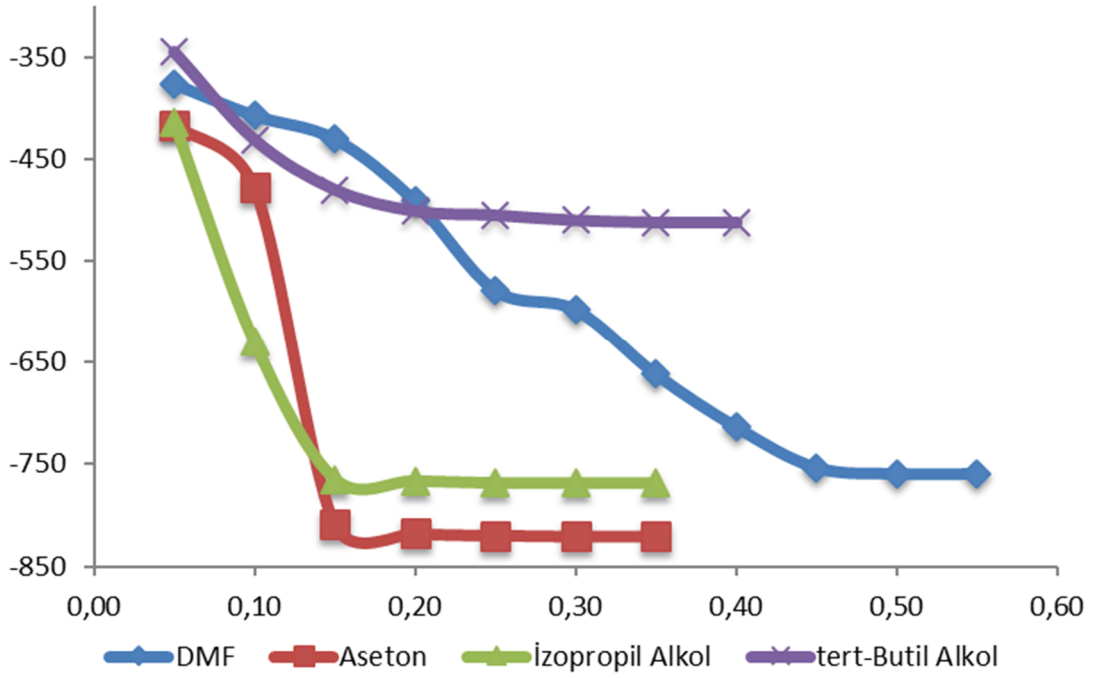
Şekil 4.6. 140 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



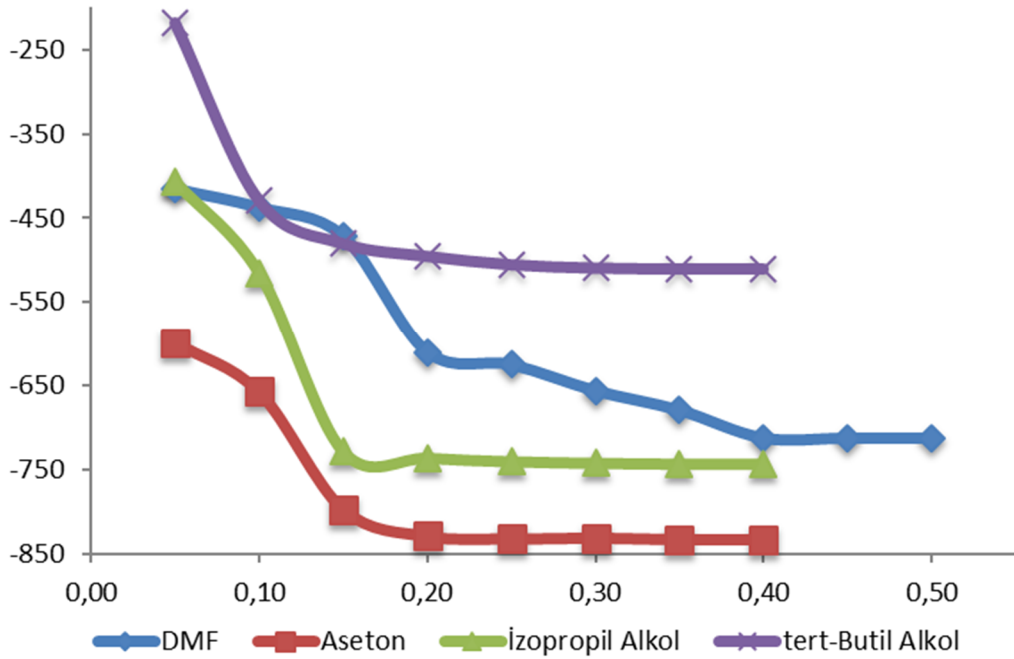
Şekil 4.7. 141 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



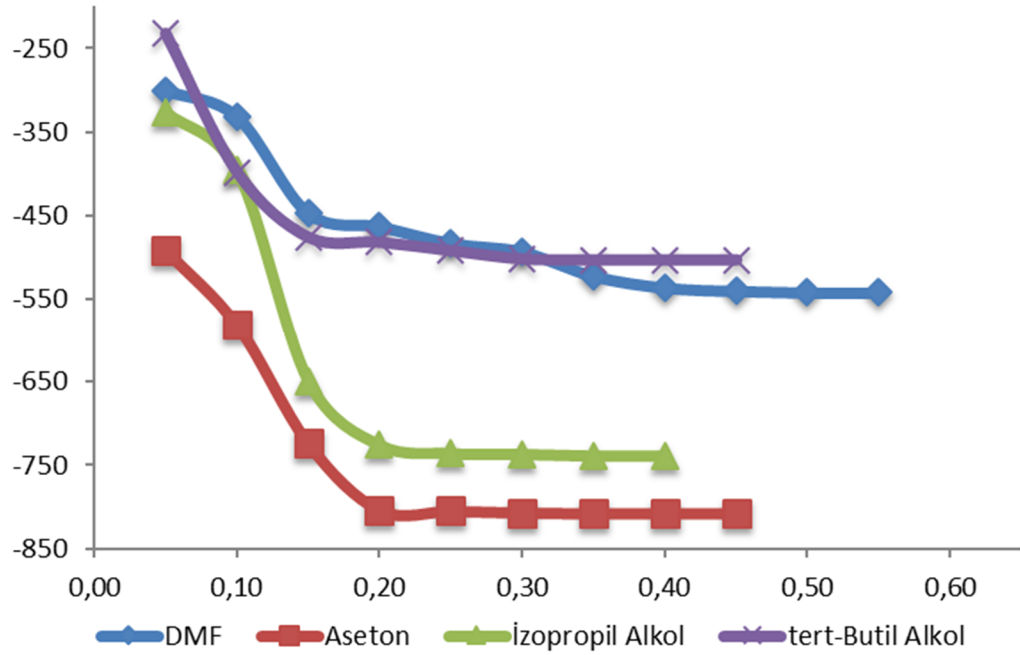
Şekil 4.8. 142 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.9. 143 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.10. 144 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



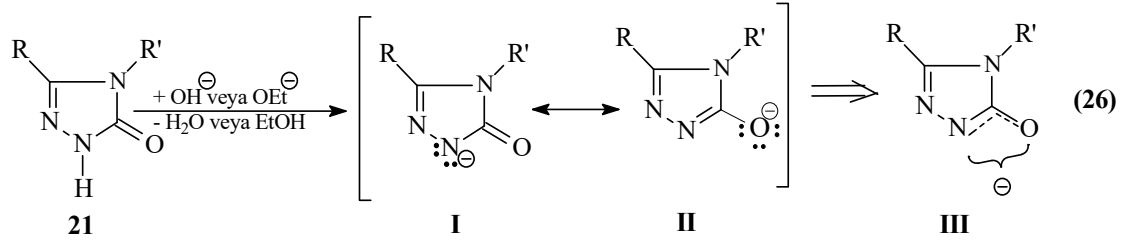
Şekil 4.11. 145 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

4.2.2. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelendi. Yapılan çalışmalarda 8 yeni 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin pK_a ve HNP değerleri tayin edildi. 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücülerini tercih edildi. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izo-propil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid kullanıldı. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutyl amonyum hidroksidin (TBAH) 2-propanoldeki çözeltisi kullanıldı.

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni aşağıdaki denklem uyarınca proton halinde ayrıldığına oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından. başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığına geride kalan elektron çifti ikinci elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delocalize olduğundan

barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar (I ve II rezonans strüktürlerinin rezonans hibridi III olup. negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir).



137 Tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid çözücülerindeki yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri aşağıda Tablo 4.1’de verilmiştir:

Tablo 4.1. 137 Tipi bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (mV) ve Karşın Olan pK_a Değerleri

| Bileşik No | DMF | | Aseton | | <i>tert</i> -Butil Alkol | | İzopropil Alkol | |
|------------|--------|------|--------|------|--------------------------|------|-----------------|------|
| | pK_a | HNP | pK_a | HNP | pK_a | HNP | pK_a | HNP |
| 138 | - | - | 17.04 | -522 | 14.03 | -365 | 11.44 | -230 |
| 139 | 13.42 | -332 | 16.38 | -495 | 14.35 | -386 | 12.44 | -271 |
| 140 | - | - | 16.56 | -528 | 15.03 | -413 | 12.50 | -277 |
| 141 | 13.52 | -338 | 16.36 | -469 | - | - | - | - |
| 142 | 13.72 | -348 | - | - | - | - | 11.80 | -250 |
| 143 | 14.83 | -407 | 14.32 | -417 | - | - | - | - |
| 144 | 15.27 | -427 | 16.98 | -598 | 14.81 | -407 | - | - |
| 145 | 12.84 | -301 | 16.32 | -491 | 13.48 | -327 | - | - |

Çalışmada, 8 adet yeni 2-metoksi-4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil) 3-metoksibenzoat (137) 4 farklı susuz çözücüde potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon yöntemi ile herbir bileşiğin herbir çözücüdeki HNP ve karşın olan pK_a değerleri tayin edilmiştir.

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde, teorik olarak asitlik sıralamasının dielektrik sabitinin artmasıyla asitliğin de artması gerekir. Bu sonuca göre asitlik artışı *tert*-butil alkol ($\epsilon=12$) < izopropil alkol ($\epsilon=19.4$) < aseton ($\epsilon=36$) < *N,N*-dimetilformamid ($\epsilon=37$) şeklinde olmalıdır. Tablo 4.1'in incelenmesi sonucu her bir bileşik için kullanılan izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid gibi amfiprotik ve dipolar aprotik susuz çözücülerdeki asitlik sıralamasının aşağıdaki şekilde olduğu görülmüştür:

137 Tipi bileşiklerin diğer çözücülerde dönüm noktaları ve karşın olan yarı-nötralizasyon potansiyelleri belirlenemediğinden pK_a değerleri tayin edilememiştir.

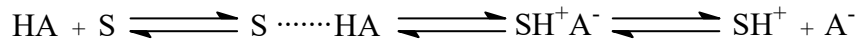
| | |
|--------------|--|
| 138 : | <i>izo</i> -Propil Alkol > <i>tert</i> -butil alkol > Aseton |
| 139 : | <i>izo</i> -Propil Alkol > <i>N.N</i> -dimetilformamid > <i>tert</i> -butil alkol > Aseton |
| 140 : | <i>izo</i> -Propil Alkol > <i>tert</i> -butil alkol > Aseton |
| 141 : | <i>N.N</i> -dimetilformamid > Aseton |
| 142 : | <i>izo</i> -Propil Alkol > <i>N.N</i> -dimetilformamid |
| 143 : | Aseton > <i>N.N</i> -dimetilformamid |
| 144 : | <i>tert</i> -butil alkol > <i>N.N</i> -dimetilformamid > Aseton |
| 145 : | <i>N.N</i> -dimetilformamid > <i>tert</i> -butil alkol > Aseton |

Yeni bileşiklerin dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde, izopropil alkol ve *tert*-butil alkol'ün dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olduğundan 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan izopropil alkolde daha asidik olması beklenir. Bileşiklerden 138-140 bileşikleri sıralamaya uygun olduğu tespit edilmiştir. 141 ve 143-145 bileşiklerinin *tert*-butil alkolde. 141-143 tipi bileşiklerinin hiçbirinin izopropil alkoldeki asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilemediğinden tayin edilememiştir.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış Aseton < *N,N*-dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. 139, 141, 144 ve 145 bileşikleri sıralamaya uyduğu gözlemlenmiştir. 142 bileşiğinin asetonunda 138 ve 140 bileşiklerinin

N,N-dimetilformamiddeki değerleri grafikten hesaplanamadığından asitlik sıralaması verilememiştir.

Bilindięi gibi dipolar aprotik çözücüler liyonyum iyonu verdikleri halde liyat iyonu vermezler. Moleküler asit HA ve çözücü S olduęunda protofilik (*N,N*-dimetilformamid gibi) çözücülerde denge;



şeklindedir. Yukarıdaki dengede protofilik çözücülerde birinci ve ikinci dengeler büyük oranda gerçekleşirken üçüncü denge çok düşük oranda sağa kayar. Üçüncü dengedeki serbest SH⁺ ortamda bulunabilecek en kuvvetli asittir ve titrantla doğrudan reaksiyona girebilir. Ancak çözücü profobik (aseton gibi) ise yukarıdaki denge çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle profobik çözücüde meydana gelen SH⁺ iyonu protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda aseton ortamında *N,N*-dimetilformamidkinden daha asidik olması ile açıklanabilir.

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde: R fonksiyonel gruplarının asidik protona olan uzaklığı nedeniyle etkisi çok azdır. Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde

| | |
|--|--|
| İzopropil alkol için | 138 > 142 > 139 > 140 |
| <i>tert</i>-Butil alkol için | 145 > 138 > 139 > 144 > 140 |
| Aseton için | 143 > 145 > 141 > 139 > 140 > 144 > 138 |
| <i>N,N</i>-dimetilformamid için | 145 > 139 > 141 > 142 > 143 > şeklinde belirlendi. |

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya C₃'e bağlı farklı grupların etkisinin yanın da literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri çözünlük gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünölmektedir. Çözücülerin farklandırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde tüm çözücülerde bileşiklerin farklandırıldığı görölmüştür.

5. KAYNAKLAR

- [1] Singh, R., Chouhan, A., "Important methods of synthesis and biological significance of 1,2,4-triazole derivatives", *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (8): 874-906 (2014).
- [2] Anisworth, C., Jones, R. G., "Isomeric and Nuclear Substituted β -aminoethyl-1,2,4-triazoles", *Journal of the American Chemical Society*, 77: 62 (1955).
- [3] Ueda, S., Nagasawa, H., "Facile synthesis of 1,2,4-triazoles via a copper-catalyzed tandem addition-oxidative cyclization", *Journal of the American Chemical Society*, 131(42): 15080-15081 (2009).
- [4] Castanedo, G. M., Seng, P. S., Blaquiere, N., Trapp, S., Staben, S., "Rapid synthesis of 1,3,5-substituted 1,2,4-triazoles from carboxylic acids, amidines, and hydrazines", *The Journal of Organic Chemistry*, 76 (4): 1177-1179 (2011).
- [5] Gadhve, P. P., Dighe, N. S., Pattan, S. R., Deotarse, P., Musmade, D. S., Shete, R. V., "Current biological and synthetic profile of triazoles: A Review", *Annals of Biological Research*, 1 (1): 82-89 (2010).
- [6] Pesson, M., Dupin, S., Antonie, M., "Emloi de l'hydrazinocarbonate D'ethyle Pour la Synthese des Hydroxy-3 Triazoles-1,2,4", *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1364-1371 (1962).
- [7] Petrsen, S., Tietse, E., "Rektionen cyclischer lactimater mit acylester hydrazin derivaten", *Chemische Berichte*, 90: 909-921 (1957).
- [8] İközler, A., "Bazı 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi", *Doğa Bilim Dergisi, Temel Bilimler*, 7: 31-36 (1983).
- [9] Stollé, R., "Über Führung von hydrazinabkömmlingen", *Journal für praktische Chemie*, 75 (2): 416-432 (1907).
- [10] Milcent, R., Redeuilh, C., "Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16 (2): 403-407 (1979).
- [11] Ün, R., İközler, A., "Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chimica Acta Turcica*, 3: 113-132 (1975).

- [12] Yüksek, H., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on’ların bazı reaksiyonlarının incelenmesi”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1992).
- [13] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Acetylation of 4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Organic Preparations and Procedures International*, 25: 99-105 (1993)
- [14] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester karbetoksi-hidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi, İstanbul (1975).
- [15] İkizler, A. A., Ün, R., “Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds”, *Chimica Acta Turcica*, 7: 269-290 (1979).
- [16] Roger, R., Neilson, O. G., “The chemistry of imidates”, *Chemical Reviews*, 61: 179-211 (1961).
- [17] Pinner, A., “Die imidoäther und ihre derivate”, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [18] Sykes, P., “A guidebook to mechanism in organic chemistry”, Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [19] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., “Synthesis of some tert-buthoxyhydrazones and related 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Turkish Journal of Chemistry*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [20] Ün, R., İkizler, A. A., “Preparations of aromatic amide carbethoxyhydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chimica Acta Turcica*, 3: 1-22 (1975).
- [21] Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A., Abou-Elmalgd, W. S. I., “Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (7): 934-939 (2007).
- [22] Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., “Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (4): 1808-1814 (2007).

- [23] Khalil, N. S. A. M., "Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S- β -d-glucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles", *Carbohydrate Research*, 341 (13): 2187-2199 (2006).
- [24] Ayça, E., İvizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-ttriazolin-5-ones", *Chimica Acta Turcica*, 9: 99-108 (1981).
- [25] İvizler, A. A., Serdar, M., Uzunismail, N., "Bazı 1,2,4-triazolin-5-on türevlerinin elde edilmesi", *Doğa TU Kim. D. C.*, 12: 271-275 (1988).
- [26] Ayça, E., İvizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-alkylamino(arylamino)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chimica Acta Turcica*, 9: 381-388 (1981).
- [27] İvizler, A. A., İvizler, A., Yüksek, H., "¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Magnetic Resonance in Chemistry*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [28] Salgin-Goksen, U., Gokhan-Kelekci, N., Goktas, O., et al. "1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (17): 5738-5751 (2007).
- [29] Amir, M., Shikha, K., "Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (6): 535-545 (2004).
- [30] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z. A., Yıldız, M. T., Chevallet, P., Kaya, D., "Synthesis and antimicrobial activity of 4-Phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (6): 607-613 (2005).
- [31] Demirbaş, N., Karaoğlu, S. A., Demirbaş, A., Sancak, K., "Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4] triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]-triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 793-804 (2004).
- [32] Gülerman, N. N., Doğan, H. N., Rollas, S., Johansson, C., Çelik, C., "Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of

- 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities”, *II Farmaco*, 56 (12): 953-958 (2001).
- [33] Doğan, H. N., Duran, A., Rollas, S., “Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1*H*-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II”, *Indian Journal of Chemistry-Section B*, 44(11): 2301-2307 (2005).
- [34] Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L., Koziół, A. E., “Cyclization of 1-[(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-acetyl}thiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiazdiazole derivatives and their pharmacological properties”, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 70 (1): 51-62 (2005).
- [35] Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Kosikowska, U., Malm, A., “Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- Δ^2 -1,2,4-triazoline-5-thiones”, *Acta Pharmaceutica*, 54(3): 251-260 (2004).
- [36] Fletcher R.A., Hofstra G., Gao J., “Comparative Fungitoxic and Plant Growth Regulating Properties of Triazole Derivatives”, *Plant and Cell Physiology*, 27; 367- 371. (1986).
- [37] Invidiata, F. P., Simoni, D., Scintu, F., Pinna, N., “3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazoles : Synthesis, antimicrobial and antiviral activity”, *Farmaco*, 51: 659 (1996).
- [38] Mohamed, G. G., Sharaby, C. M., “Synthesis, characterization and thermal studies on metal complexes of new azo compounds derived from sulfa drugs”, *Spectrochimica Acta A*, 66: 949 (2007).
- [39] Singh, K., Barwa, M. S., Tyagi, P., “Synthesis and characterization of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes with Schiff base derived from 4-amino-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42: 394 (2007).
- [40] Mishra, L., Vishnu, J., Dinesh, R., Kushwaha, S., “Preparation and structure of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes with 3-amino-5-(α/β)pyridyl-1,2,4-triazoles”, 14: 384-386 (1989).

- [41] Yanardağ, T., “Çinkonun sulu çözeltilerindeki korozyonuna organik maddelerin etkisi”, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (2004).
- [42] Karabacak, E., “3-*m*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [43] Karabacak, M., “3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [44] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., “Synthesis and Potentiometric Titration of Some New 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non-Aqueous Media”, Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting, Hatay, Book of Abstracts, PP36, S 66, (2002).
- [45] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., “Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties”, Asian Journal of Chemistry, 18(1): 539-550 (2006).
- [46] İkizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M., Yüksek, H., “Synthesis and biological activity of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives,” Acta Poloniae Pharmaceutica/Drug Research, 55(2): 117-123 (1998).
- [47] Alkan, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [48] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Synthesis of some N-alkyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on derivatives, C. Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi, 20: 73-78 (1998).
- [49] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., “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 (2002).
- [50] Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Özdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-

benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”,
Molecules, 10(8): 961-970 (2005).

- [51] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., “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 (2002).
- [52] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., “A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 13(1): 49-52 (2003).
- [53] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., Mutlu, T., “Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Asian Journal of Chemistry, 17(1): 195-201 (2005).
- [54] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., “Synthesis of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 13(4): 369-372 (2004).
- [55] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts”, Asian Journal of Chemistry, 11: 43-50 (2007).
- [56] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., “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 (2004).
- [57] Doğan, N., “Bazı 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [58] İkizler, A., Doğan, N., İkizler, A.A., “The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Revue Roumaine de Chimie, 43 (8): 741-746 (1998).
- [59] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., “Synthesis, determination of pK_a values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-

- dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Journal of Molecular Structure, 873: 142-148 (2008).
- [60] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Aksit, H., Ozdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Molecules, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [61] Doğan, N., İkizler, A., Johannson, C. B., İkizler, A.A., “Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives, Acta Poloniae Pharmaceutica, 53 (4): 277-281 (1996).
- [62] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles”, Doğa Tr. J. Chemistry, 17: 150-153 (1993).
- [63] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran”, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 59 (3): 731-735 (1994).
- [64] Yüksek, H., İkizler, A. A., “Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Journal of the Turkish Chemical Society, 18: 57-61 (1994).
- [65] İkizler, A. A., Yüksek, H., “A study on 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Revue Roumaine de Chimie, 41 (7-8): 585-590 (1996).
- [66] Raman, N., Muthuraj, V., Ravichandran, S., Kulandaisamy, A., “Synthesis, characterisation and electrochemical behaviour of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes derived from acetylacetone and p-anisidine and their antimicrobial activity”, Proceedings of the Indian Academy of Sciences 115-161 (2003).
- [67] Yeap, G.Y., “Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of para substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines”, Journal of Molecular Structure, 658: 87-99 (2003).
- [68] Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H., Kunt, G., XI. Kimya Kongresi, Kongre Özetleri Kitabı, 494 (1997).
- [69] Feri, C., “Reaktionen der organischen Synthese”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 900, (1978).
- [70] Othmer, K., “Encyclopedia of Chemical Technology”, Wiley, 16. 795-804. (1938).

- [71] Helmut, S., "Metal Ions in Biological Systems", Marcel Dekker Inc, New York, 2-50, (1976).
- [72] Metzler, C. M., Cahil, A., Metzler, D. E., "Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases", Journal of the American Chemical Society 102 (19): 6075-6082 (1980).
- [73] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzylidenamino compounds", Monatsh. Chem., 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [74] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., "Synthesis of some arylidenamino compounds", Modelling, Measurement & Control C, 54: 21-30 (1996).
- [75] İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., "Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds", Acta Poloniae Pharmaceutica, 54 (2): 135-140 (1997).
- [76] Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M. O., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", Indian Journal of Chemistry, 45 (3): 715-718 (2006).
- [77] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E., Yıldırım, N., "Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri", XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 56 (2004).
- [78] Azaklı, İ., "Bazı 3-alkil(aril)-4-(4'-N,N-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [79] Üçüncü, O., "Bazı potansiyel biyolojik aktif Schiff bazlarının sentezi ve susuz ortamda potansiyometrik titrasyonları", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [80] Bekar, M., "Bazı 4-arilidenamino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [81] Aksoy, M., "Bazı 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin N-asetil türevlerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).

- [82] Yokuş, Ö.A., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [83] Kardeş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [84] Akyıldırım, O., “3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [85] Kemer, G., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2007).
- [86] Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., “Synthesis and in-vitro antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substituted) benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 20: 325-330 (2011).
- [87] Cüce, Y., “Bazı yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2007).
- [88] Kayalar, M.T., “Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin spektroskopik özelliklerinin deneysel ve bilgisayar destekli teorik incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [89] Kemer, G., Yüksek, H., Kayalar, M. T., “B3LYP density functional calculations of ¹H and ¹³C nuclear shielding constants of some 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 2-nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry", GeoHet-2011, Tbilisi, Georgia, PP 65, (2011).
- [90] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).

- [91] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [92] Kemer, G., “Bazı yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2015).
- [93] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik sabitlerinin tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [94] Yüksek, H., Kol, Ö.G., “Preparation, characterization and potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, Turkish Journal of Chemistry, 32 (6): 773-784 (2008).
- [95] Yüksek, H., Koca, E., Köçek, N., Yıldız, Ç., Manap, S., Berkyürek, A., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 283, Zonguldak (2010).
- [96] Akyıldırım, O. “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [97] Yüksek, H., Akyıldırım, O., Yola, M. L., Gürsoy-Kol, Ö., Çelebier, M., Kart, D., “Synthesis, in vitro antimicrobial and antioxidant activities of some new 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Arch Pharm Chemistry in Life Sciences, 346 (6): 470-480 (2013).
- [98] Gökçe, H., Bahçeli, S., Akyıldırım, O., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., “The Syntheses, molecular structures, spectroscopic properties (IR, Micro-Raman, NMR and UV-vis) and DFT calculations of antioxidant 3-alkyl-4-[3-methoxy-4-(4-methylbenzoxo)benzylidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one molecules”, Letters in Organic Chemistry, 10 (6): 395-441 (2013).
- [99] Demirci, S. “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).

- [100] Kutanis, O., “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 (2012).
- [101] Kara S. “Bazı yeni 4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [102] Zafer, Z., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile reaksiyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [103] Polat, M., “Bazı yeni 1-asetil-3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2014).
- [104] Beytur, M., “Bazı yeni beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2014).
- [105] Aras, A., “Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [106] Yüksek, H., Aras, A., Beytur, M., Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., Alkan, M., “Synthesis and antimicrobial studies of some new [2-methoxy-4-(3-alkyl/ary)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl]-azomethinphenyl] acetates with their antioxidant activities Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 8 (8): 550-556 (2016).
- [107] Tomruk, Z., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, p*K*_a değerlerinin tayini ve DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [108] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 7th Aegean Analytical Chemistry Days

(AACD), International Conference, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-5, p. 118 (2009).

- [109] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 301, Zonguldak (2010).
- [110] Özdemir, G., “Bazı yeni 4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2016).
- [111] Kardaş, F. “Bazı yeni heterohalkalı 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [112] Ulufer, S., “Bazı yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2014).
- [113] Bankoğlu, B., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’ların 3-etoksi-4-(2-metil-benzoksi)-benzaldehyd ile reaksiyonlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2014).
- [114] Yüksek, H., Göksu, B., Manap, S., Beytur, M., Gürsoy Kol, Ö., “Synthesis of Some New 4-[2-(2-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Antioxidant Properties”, Chemical Science International Journal, 22 (2): 1-29 (2018).
- [115] Fandakli, S., Başoğlu, S., Bektas, H., Yolal, M., Demirbas, A., Karaoğlu, S. A., “Reduction, Mannich reaction and antimicrobial activity evaluation of some new 1,2,4-triazol-3-one derivatives”, Turkish Journal of Chemistry, 36: 567-582 (2012).
- [116] Ilgar, E. G., “Bazı Yeni 1-(Morfolin-4-il/3-metilpiperidin-1-il)-metil-3-alkil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’ların Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2016).

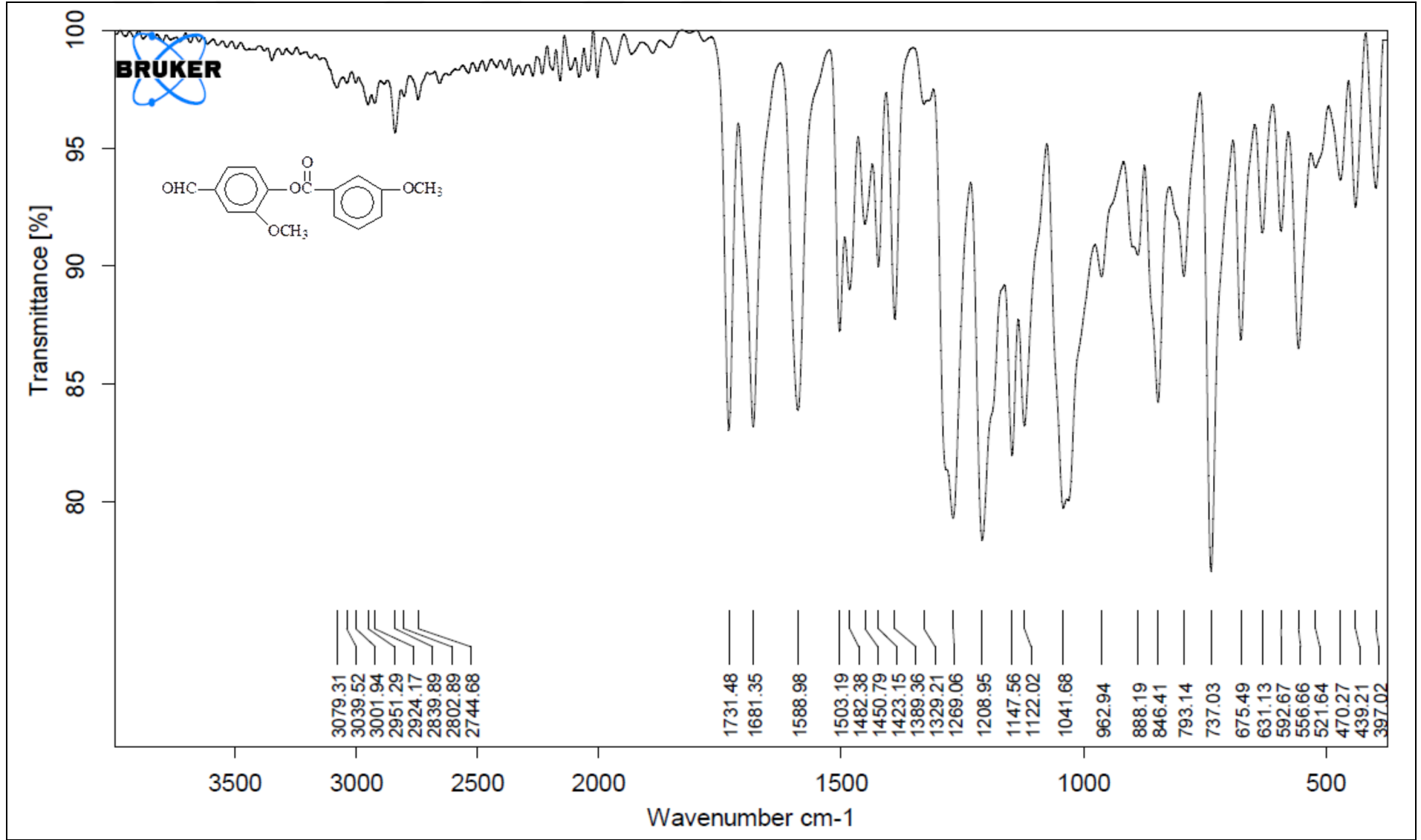
- [117] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [118] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., “Role of free-radicals and catalytic metal-ions in human disease-an overview”, *Methods in Enzymology*, 186: 1-85 (1990).
- [119] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Mimoza Yayınları, Konya, (1995).
- [120] Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, Palme Yayıncılık, Ankara, (2002).
- [121] Becker, E. M., Nissen, L. S., Skibsted, L. H., “Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects”, *European Food Research and Technology*, 10.107/s00217-004-1012-4 (2004).
- [122] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, Chapman&Hall, 4th Ed., New York, (1991).
- [123] <http://www.mustafaaltinisik.org> (Ocak 2007).
- [124] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., “Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin *in vitro* koşullarda saptanması”, TÜBİTAK Projesi, No:TOGTAG-1698, İzmir (1999).
- [125] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants: A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [126] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [127] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA (1988).
- [128] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., “Harper’ın biyokimyası”, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), Barış Kitabevi, 24. baskı, İstanbul (1996).
- [129] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, *Arşiv*, 11: 299-304 (2002).

- [130] Van Der Vliet, A., O'Neill, C.A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H., "Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite", *FEBS Letters*, 339: 89-92 (1994).
- [131] Hawkins, C. L., Davies, M. J., "Degradation of hyaluronic acid, poly- and mono-saccharides, and model compounds by hypochlorite: Evidence for radical intermediates and fragmentation", *Free Radical Biology and Medicine*, 24 (9): 1396-1410 (1998).
- [132] McNeil, J. D., Wiebkin, O. W., Betts, W. H., Cleland, L. G., "Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals", *Annals of the Rheumatic Diseases*, 44: 780-789 (1985).
- [133] Seven, A., Candan, G., "Antioksidan savunma sistemleri", *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [134] Percival, M., "Antioxidants", *Clinical Nutrition Insights*, 10: 1-4 (1998).
- [135] MacDonald-Wicks, L. K., Wood, L. G., Garg, M. L., "Methodology for the determination of biological antioxidant capacity *in vitro*", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86: 2046-2056, (2006).
- [136] Frankel, E. N., Meyer, A. S., "The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80: 1925-1941 (2000).
- [137] Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A., Deemer, E.K., "Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3122-3128 (2002).
- [138] Huang, D., Ou, B., Prior, R., "The chemistry behind antioxidant capacity assays", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856 (2005).
- [139] Tomer, D., Mcleman, L., Ohmine, S., Scherer, P.M., Murray, B.K., O'Neill, K.L., "Comparison of the total oxyradical scavenging capacity and oxygen radical absorbance capacity antioxidant assays", *Journal of Medicinal Food*, 10 (2): 337-344 (2007).
- [140] Gündüz, T., "Susuz ortam titrasyonları", Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1998).

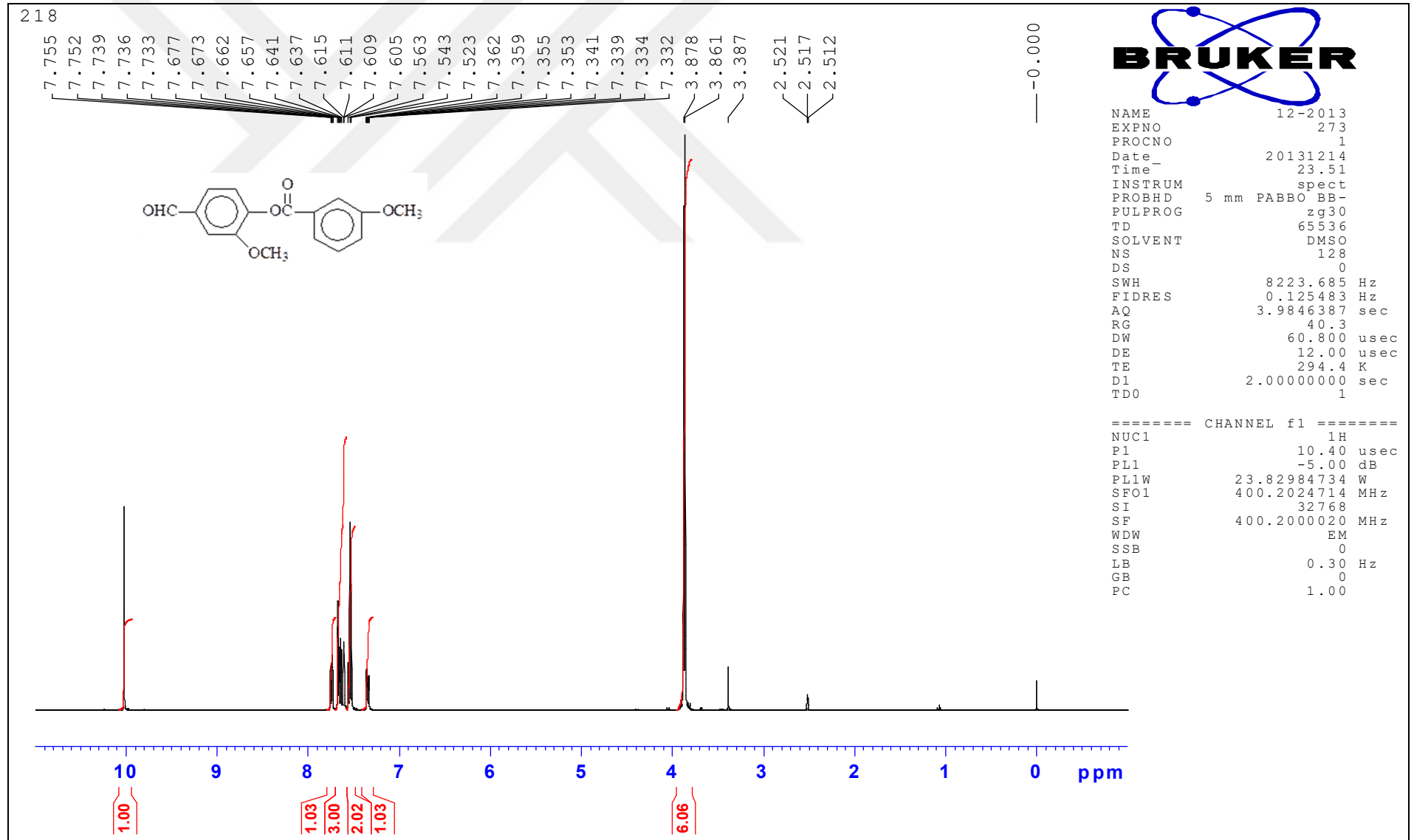
- [141] Gündüz, T., “Susuz ortam reaksiyonları ve önemi”, XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117 (1997).
- [142] Huber, W., “Titrations in nonaqueous solvents”, Express Translation Service, Academic Press Inc., New York (1967).
- [143] Ocak, Z., “Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2003).
- [144] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini”, XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684 (2002).
- [145] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pKa values of some benzyliidenamino compounds in non-aqueous media”, Doğa-Tr. J. Chemistry, 15: 337-344 (1991).
- [146] İkizler, A. A., Şentürk, H. B., İkizler, A., “pKa Values of some 1,2,4-triazole derivatives in non-aqueous media”, Doğa-Tr. J. Chemistry, 15: 345-354 (1991).
- [147] Erdoğan, Y., Aslan, A., Demirbaş, A., Yaylı, N., “Potentiometric titration of two carboxylic acids and two triazol derivatives in non-aqueous media”, Modelling, Measurement & Control, C, AMSE Press, 46 (3): 49-54 (2006).
- [148] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese Journal of Nutrition, 44: 307-315 (1986).
- [149] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [150] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., “Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers”, Archives of Biochemistry and Biophysics, 315:161-169 (1994).

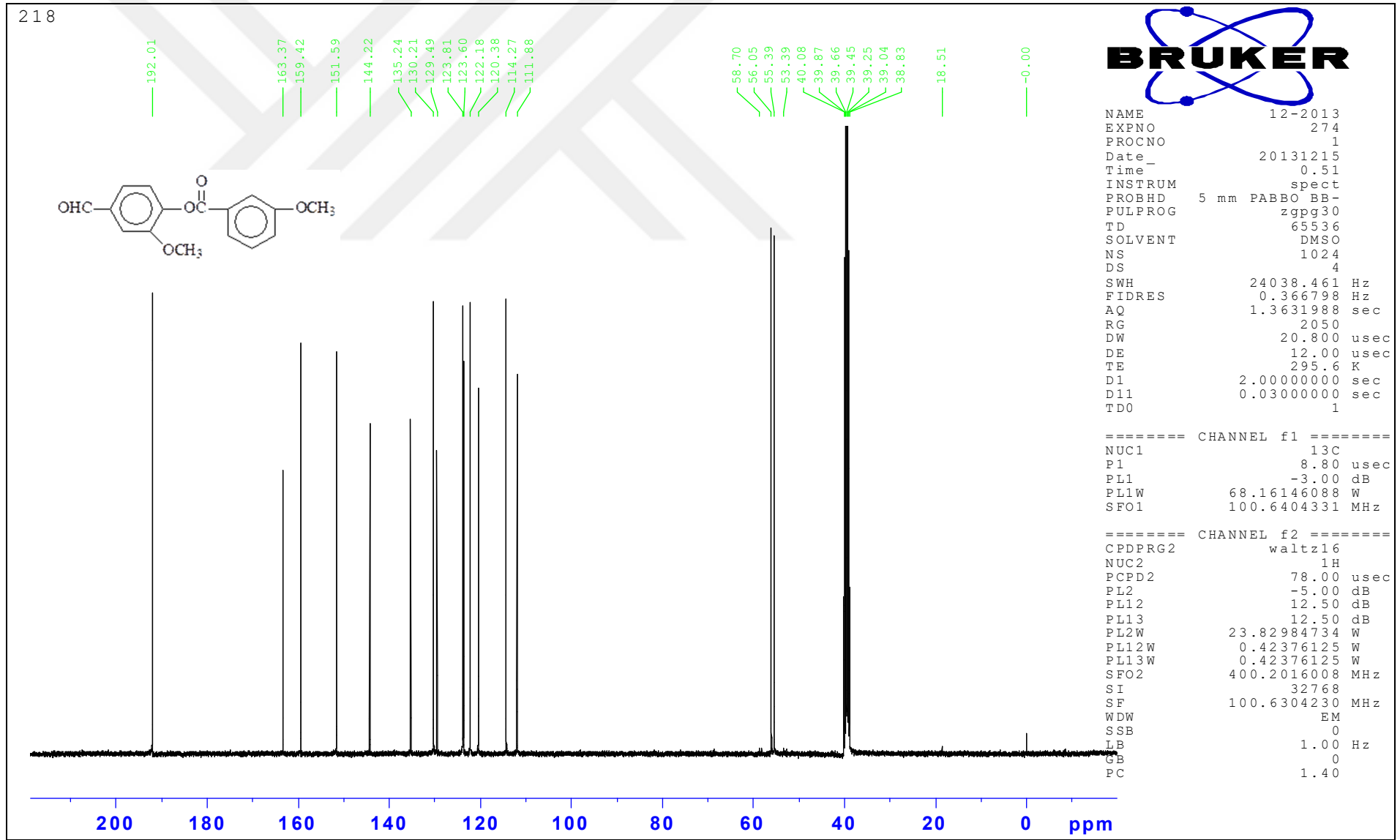


6. EKLER

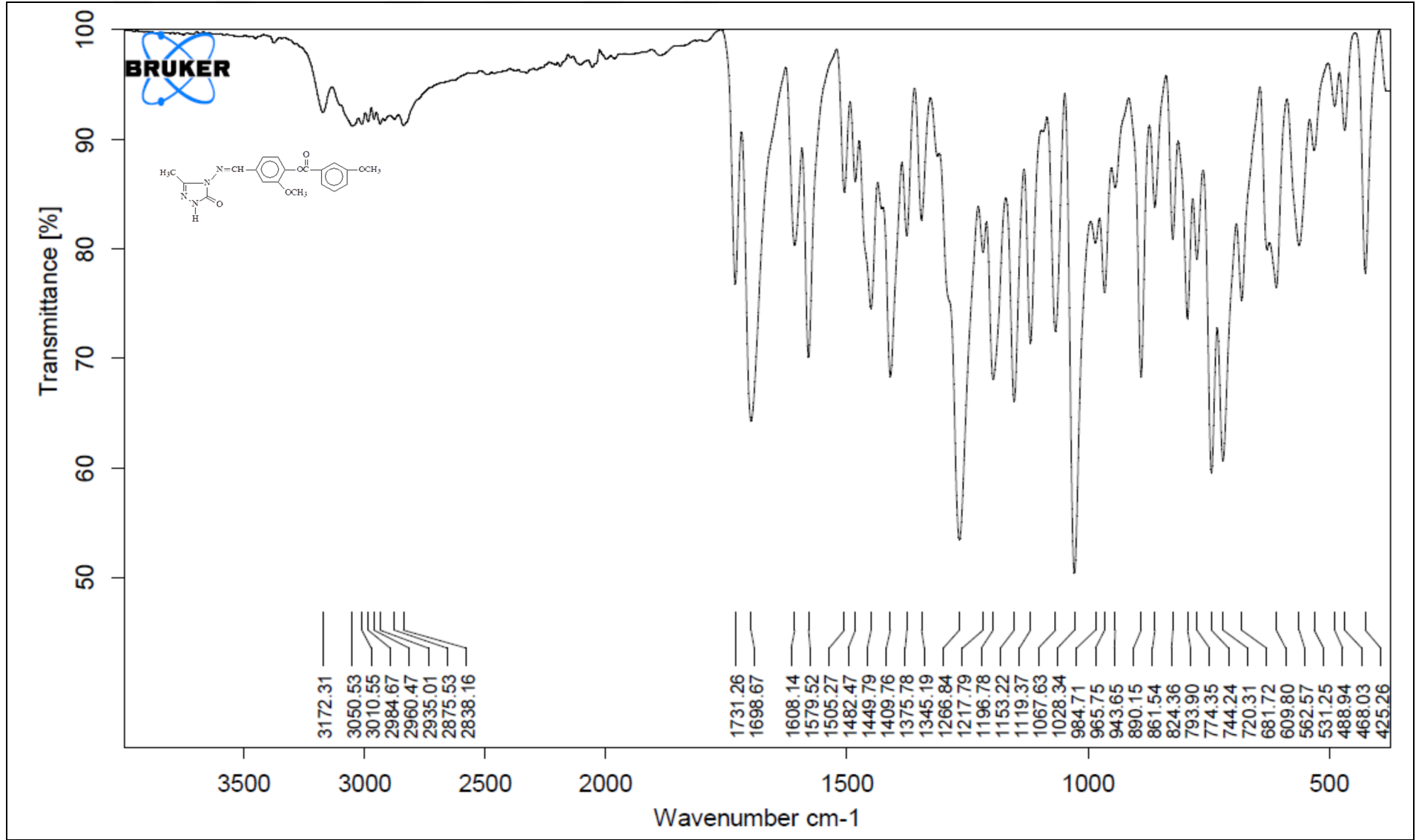


Ek Şekil 1. 136 Bileşiğinin IR spektrumu

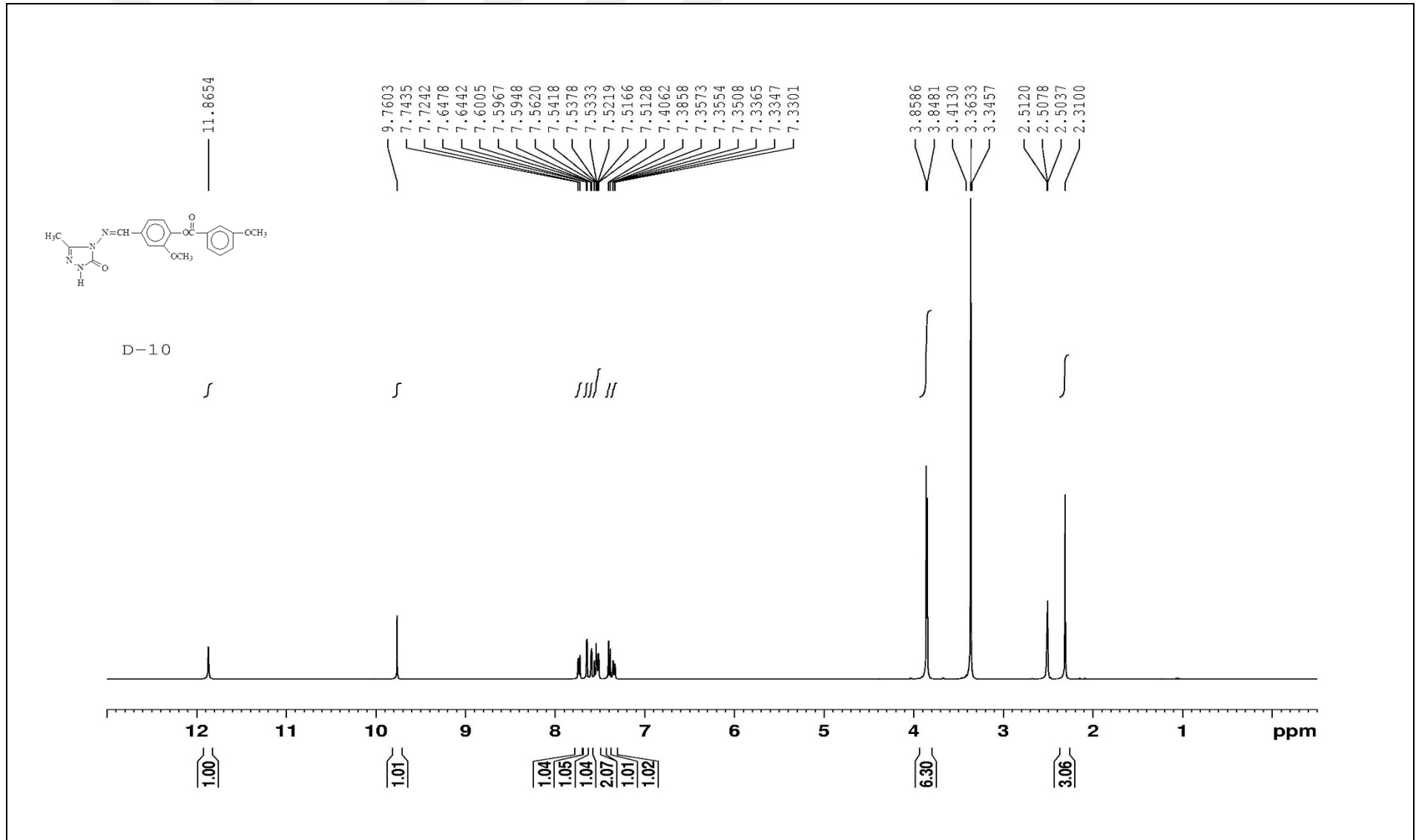
Ek Şekil 2. 136 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



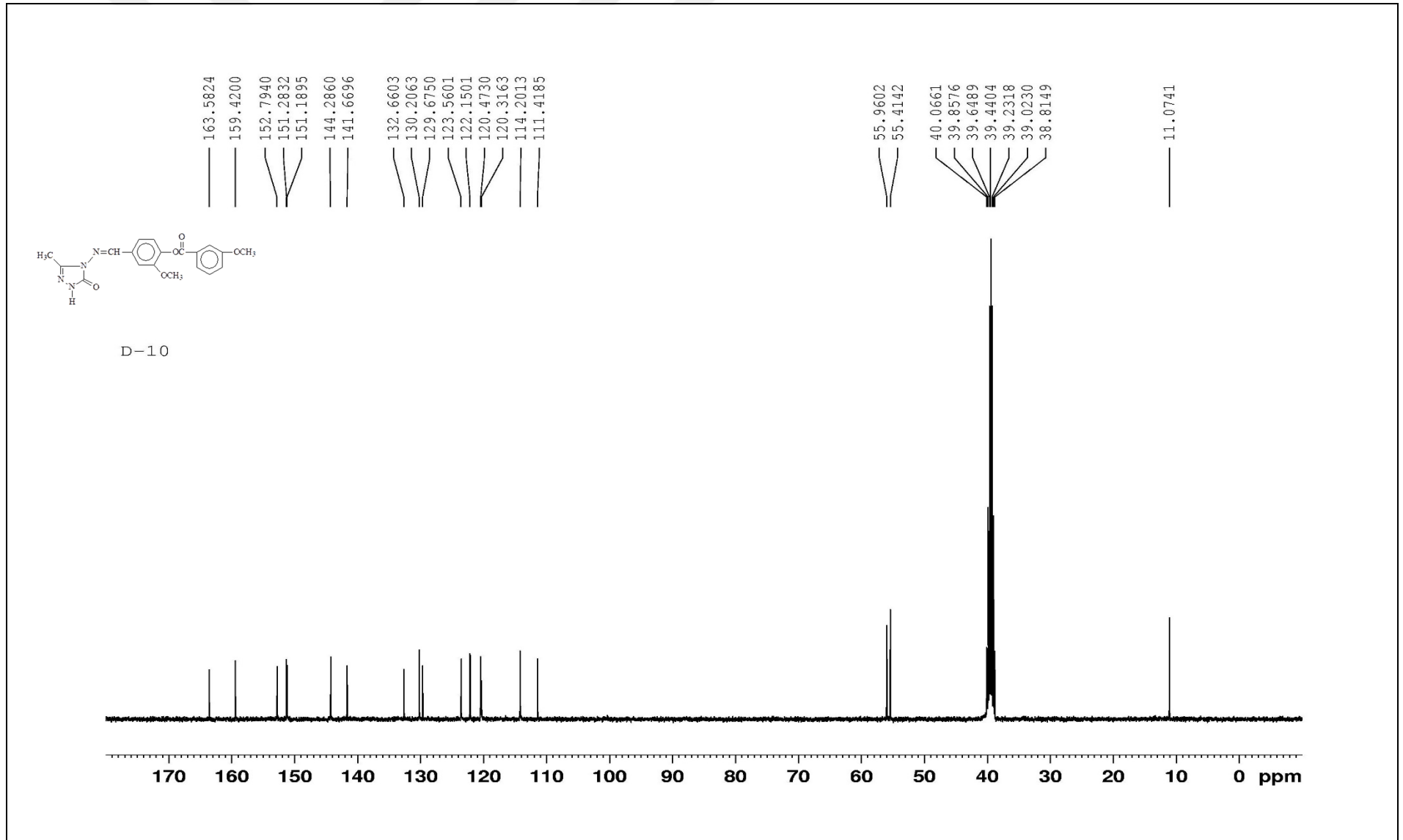
Ek Şekil 3. 136 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



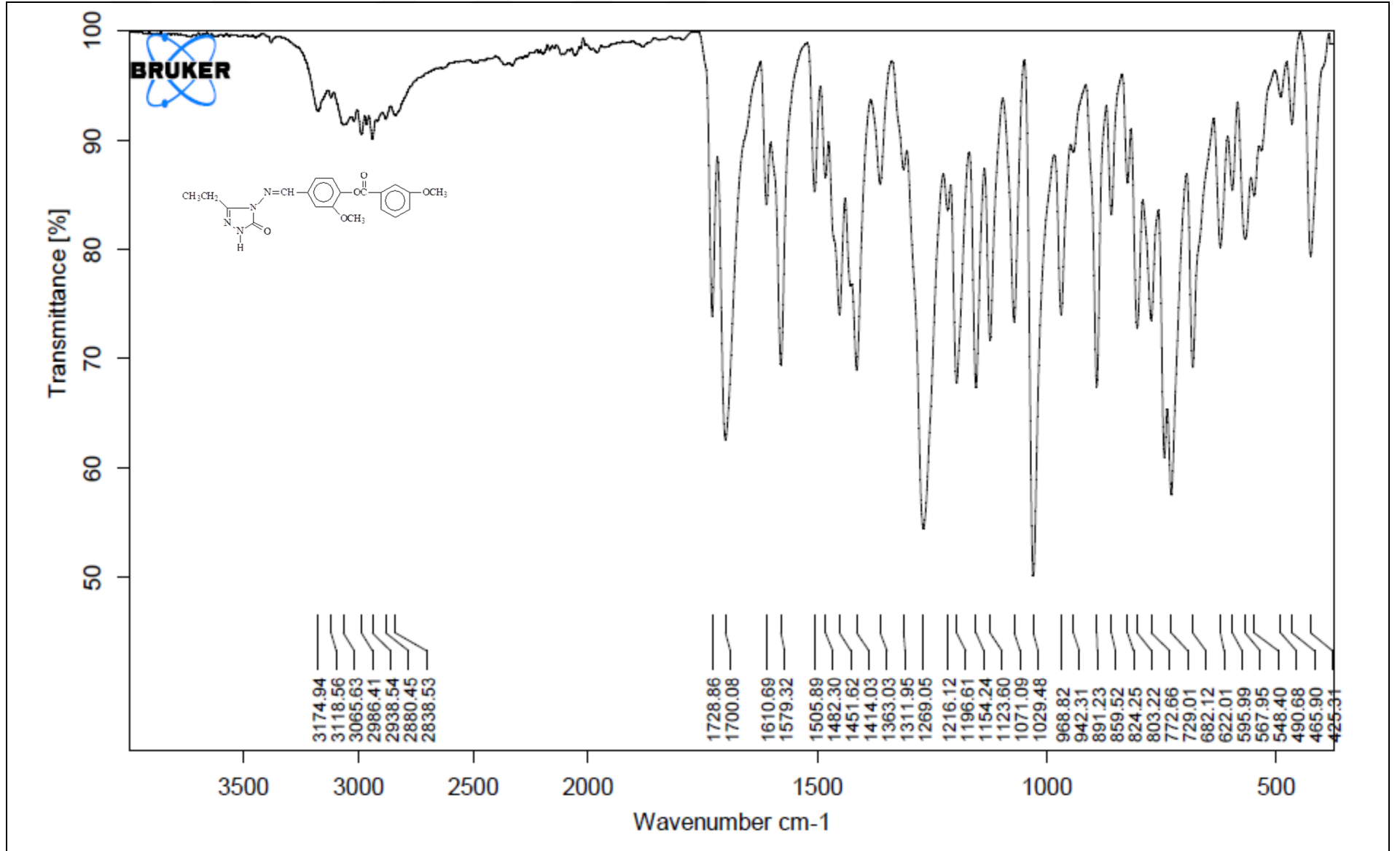
Ek Şekil 4. 138 Bileşiğinin IR spektrumu



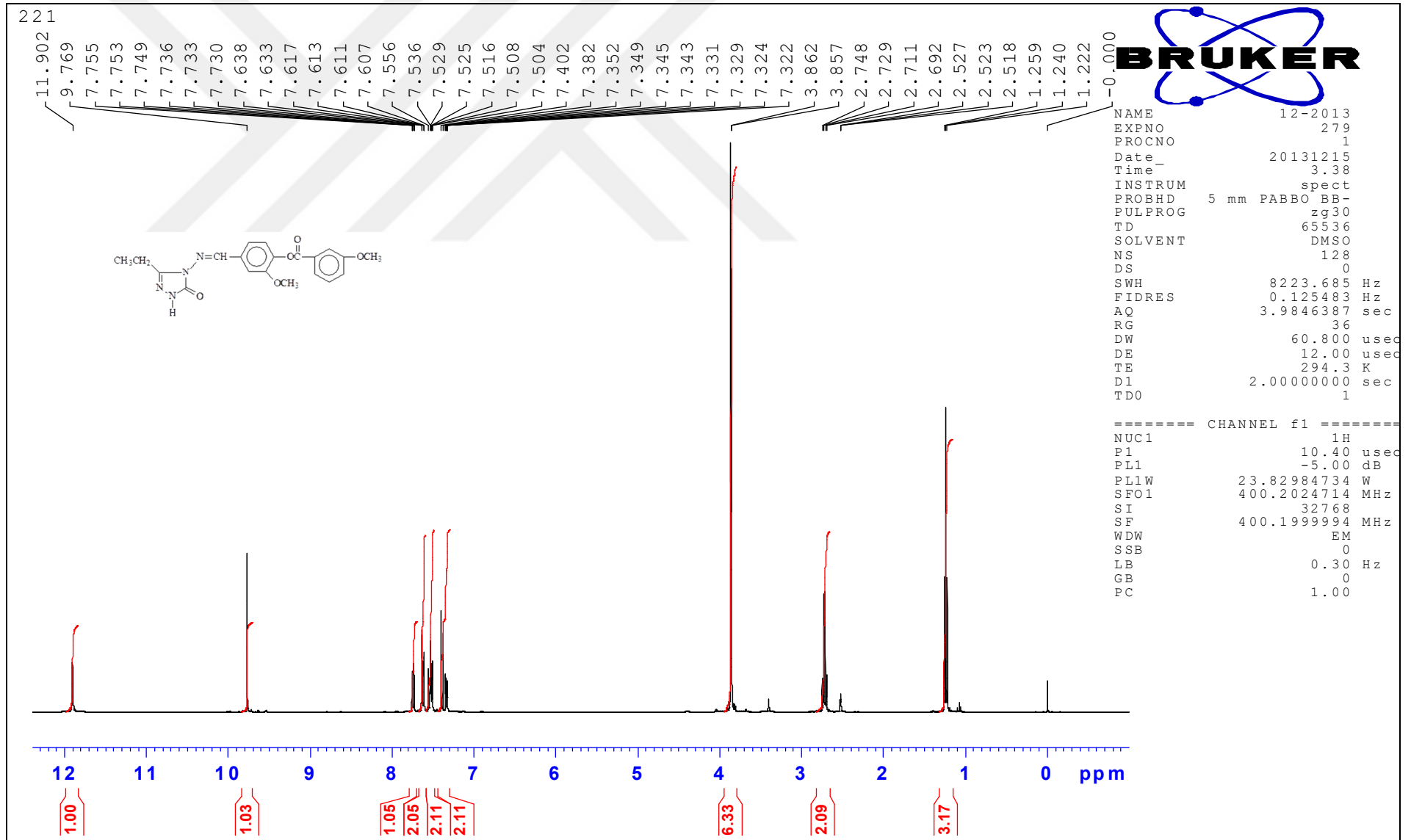
Ek Şekil 5. 138 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



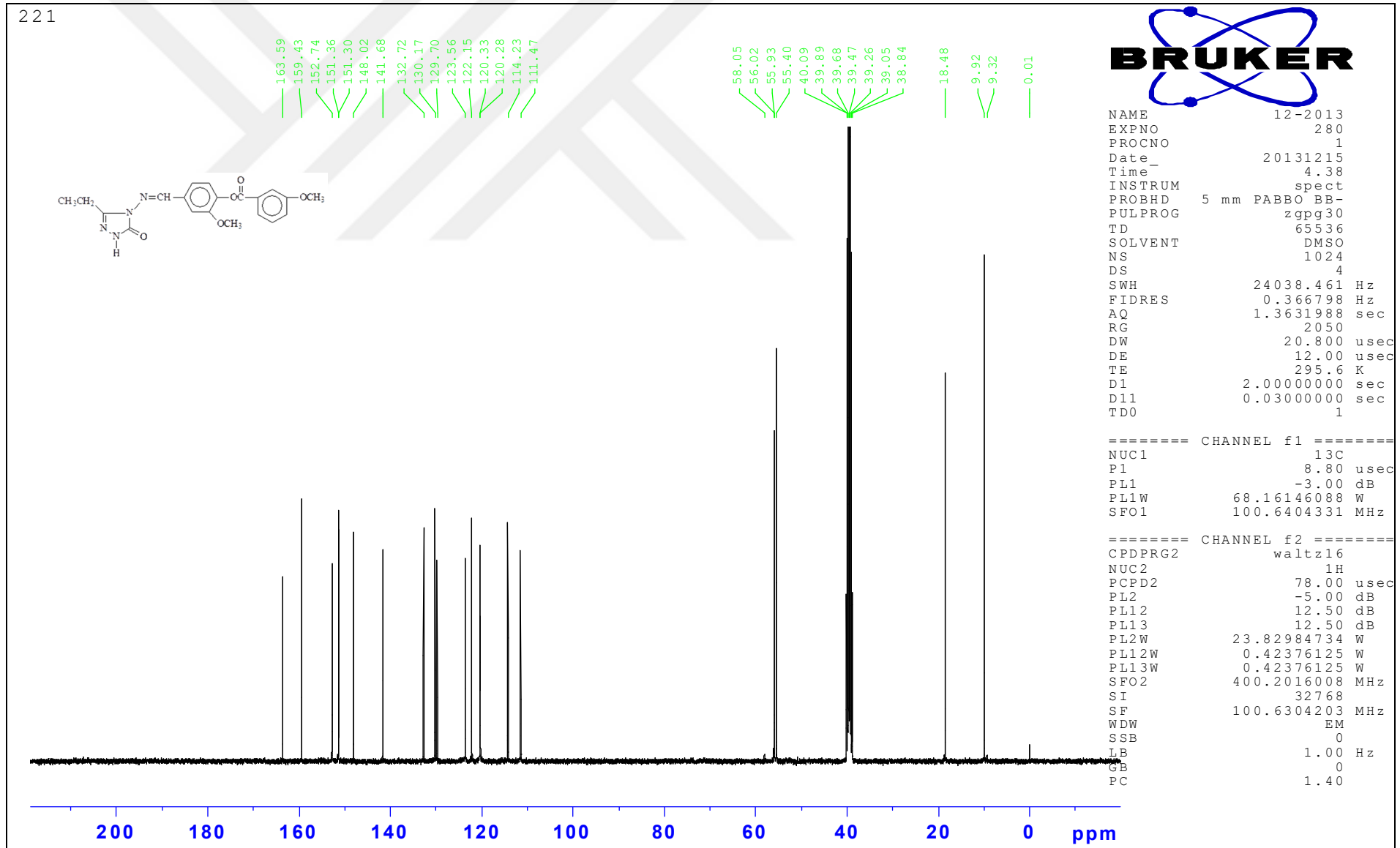
Ek Şekil 6. 138 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



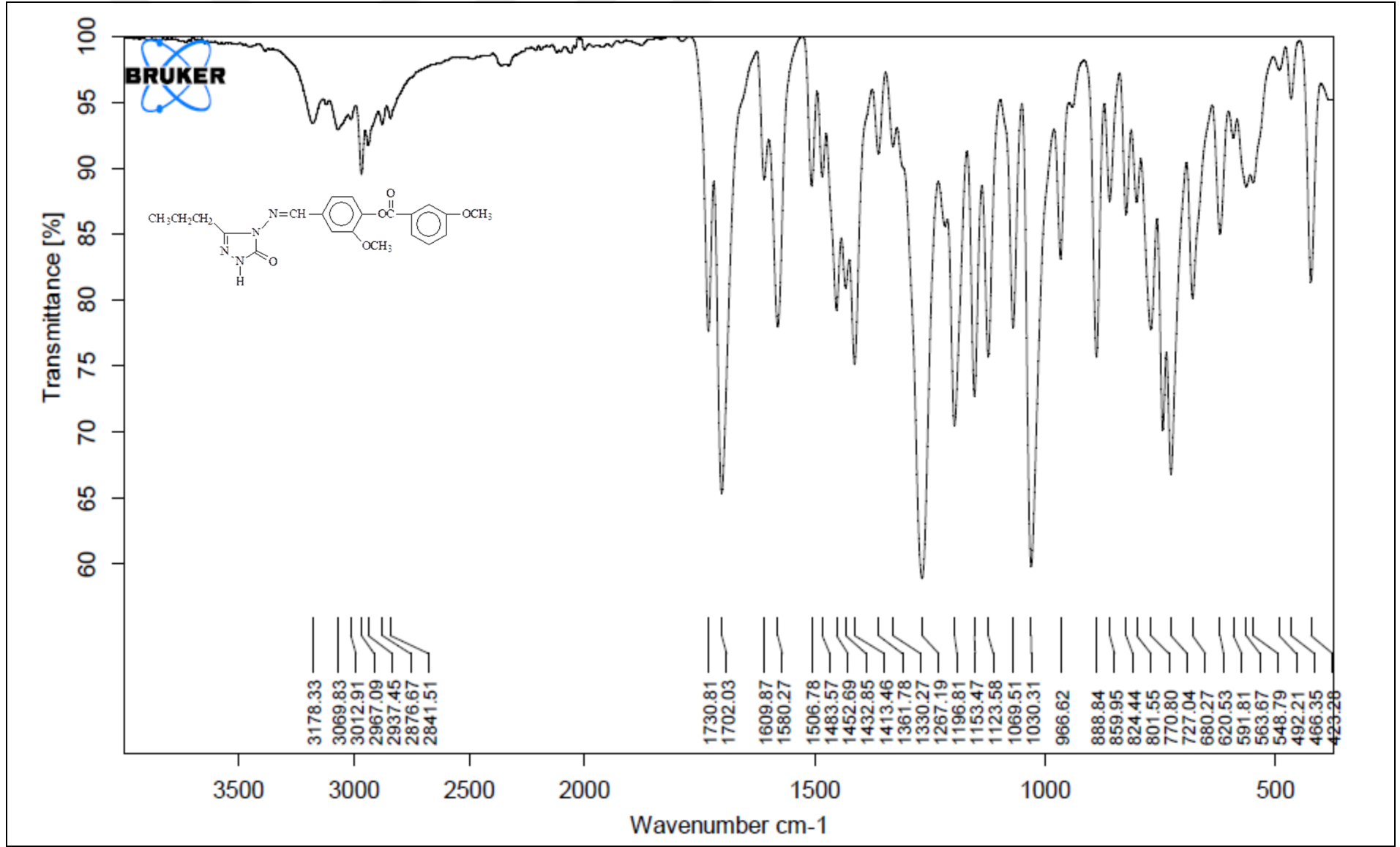
Ek Şekil 7. 139 Bileşiğinin IR spektrumu



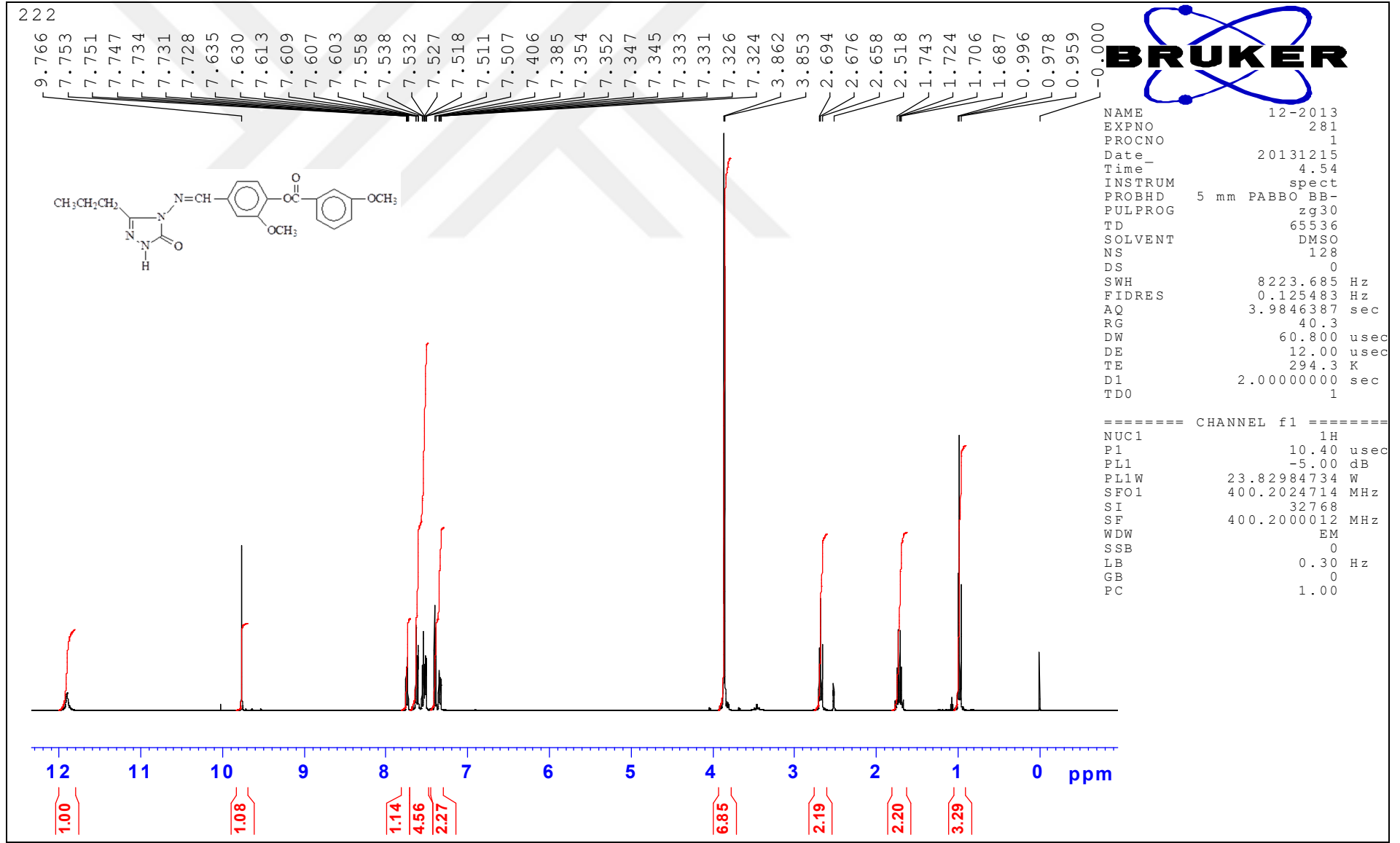
Ek Şekil 8. 139 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu

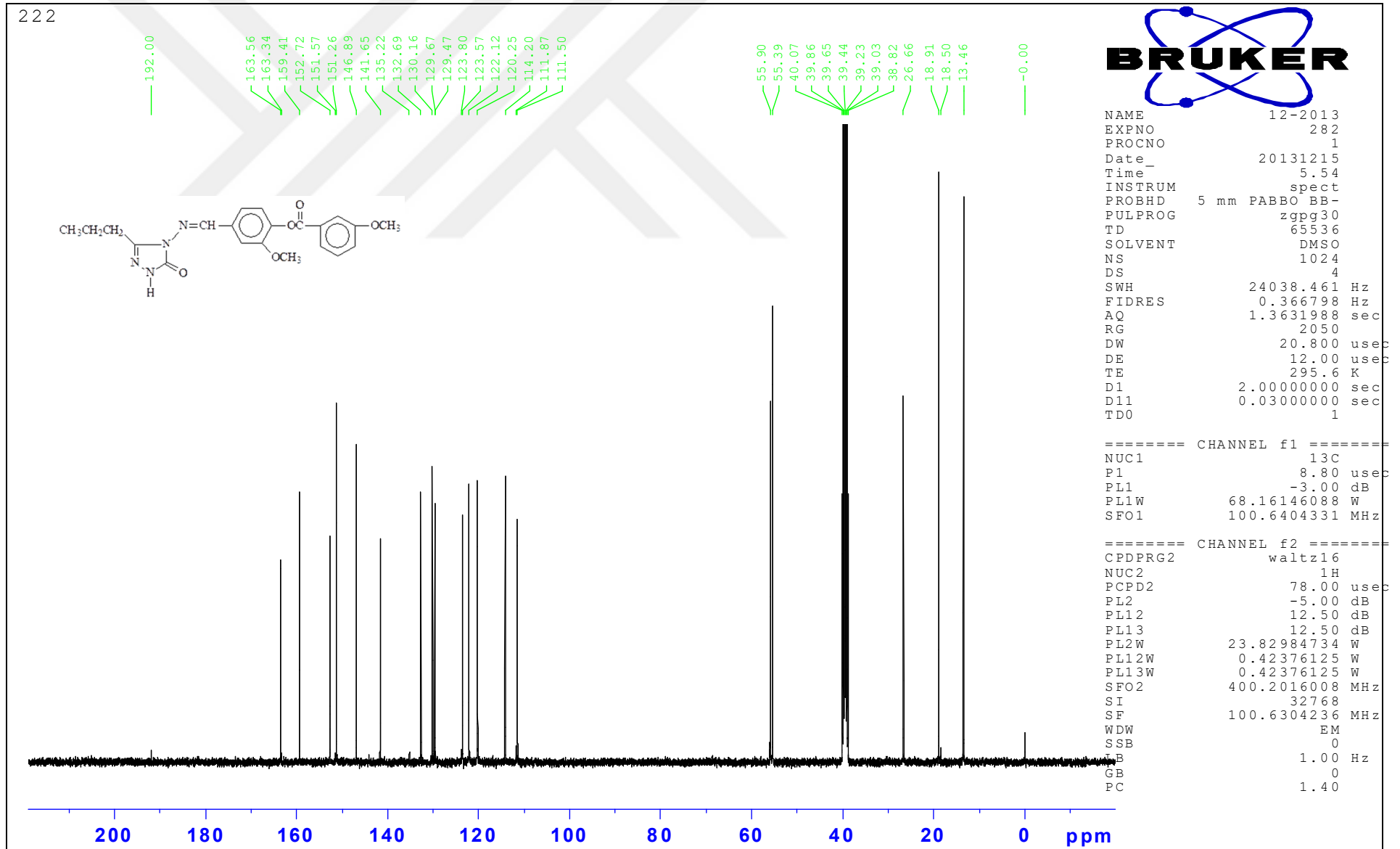


Ek Şekil 9. 139 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

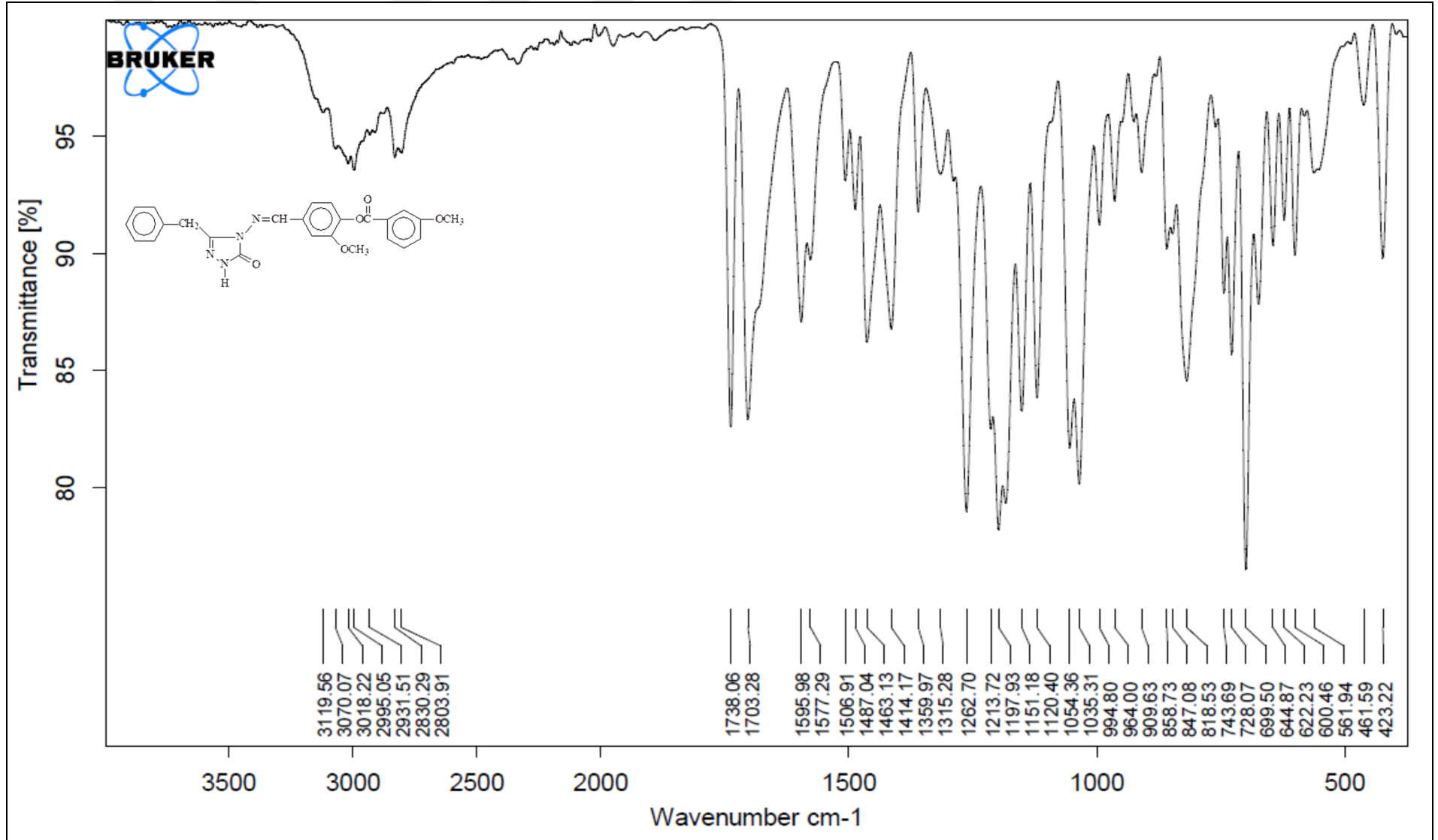


Ek Şekil 10. 140 Bileşğinin IR spektrumu

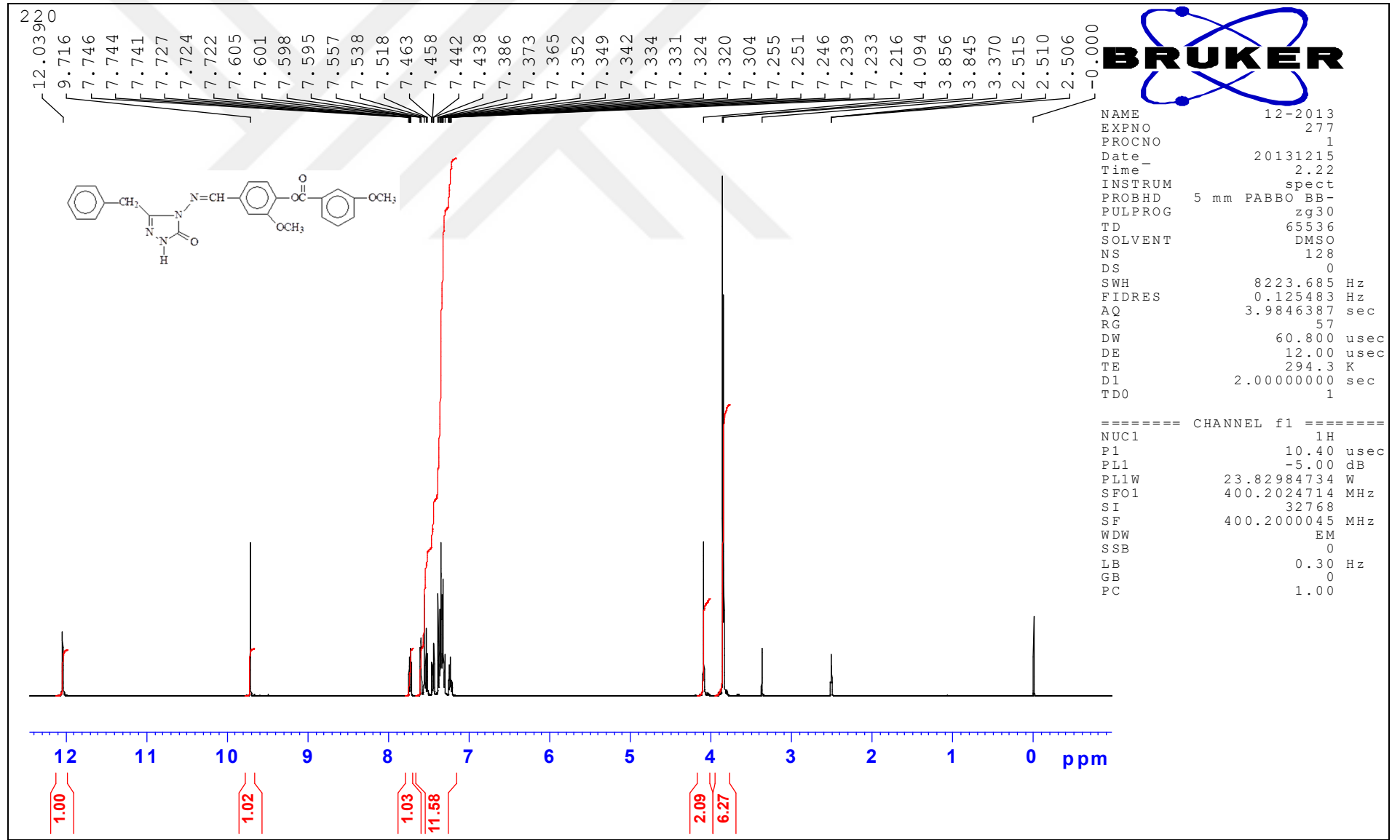
Ek Şekil 11. 140 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

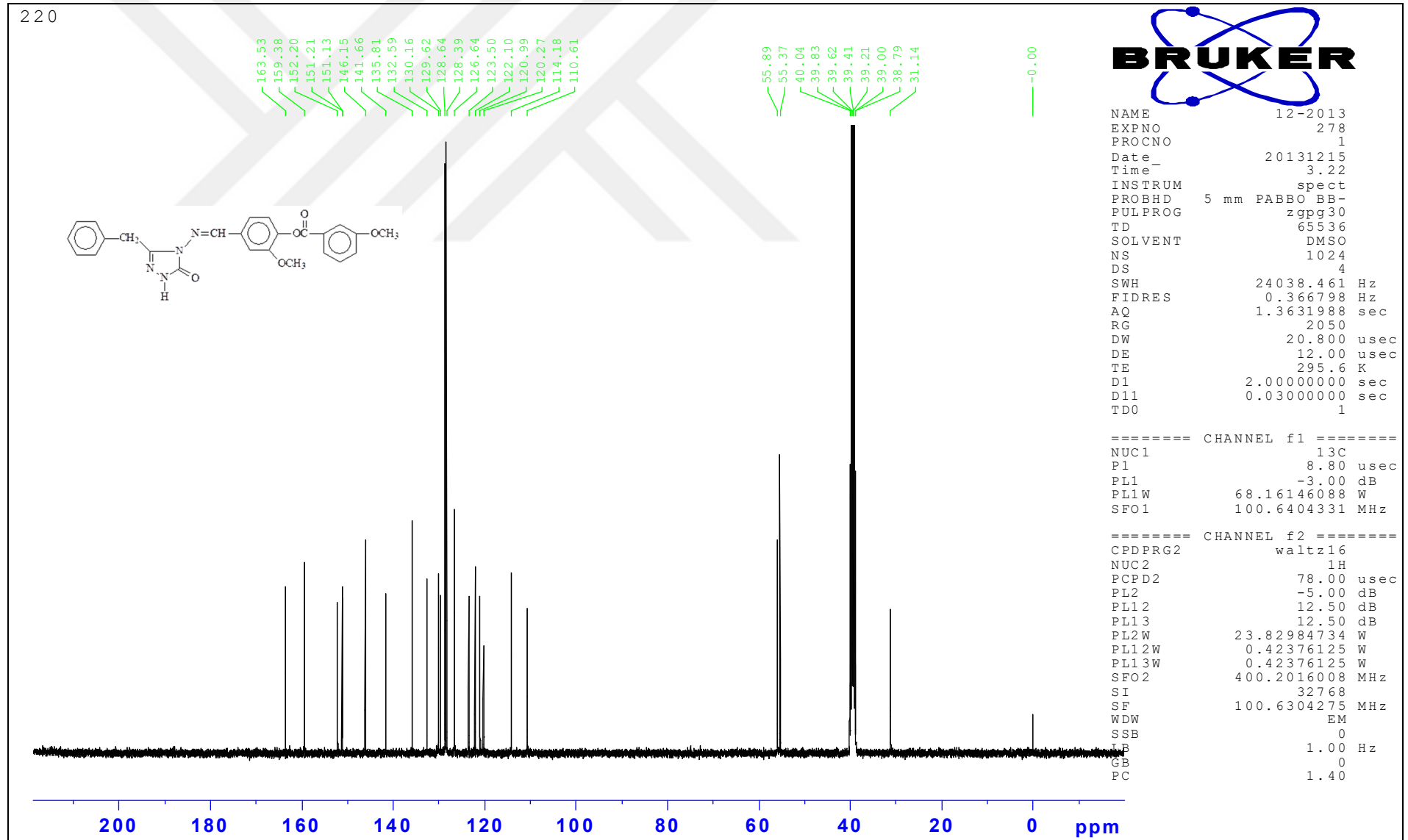


Ek Şekil 12. 140 Bileşinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

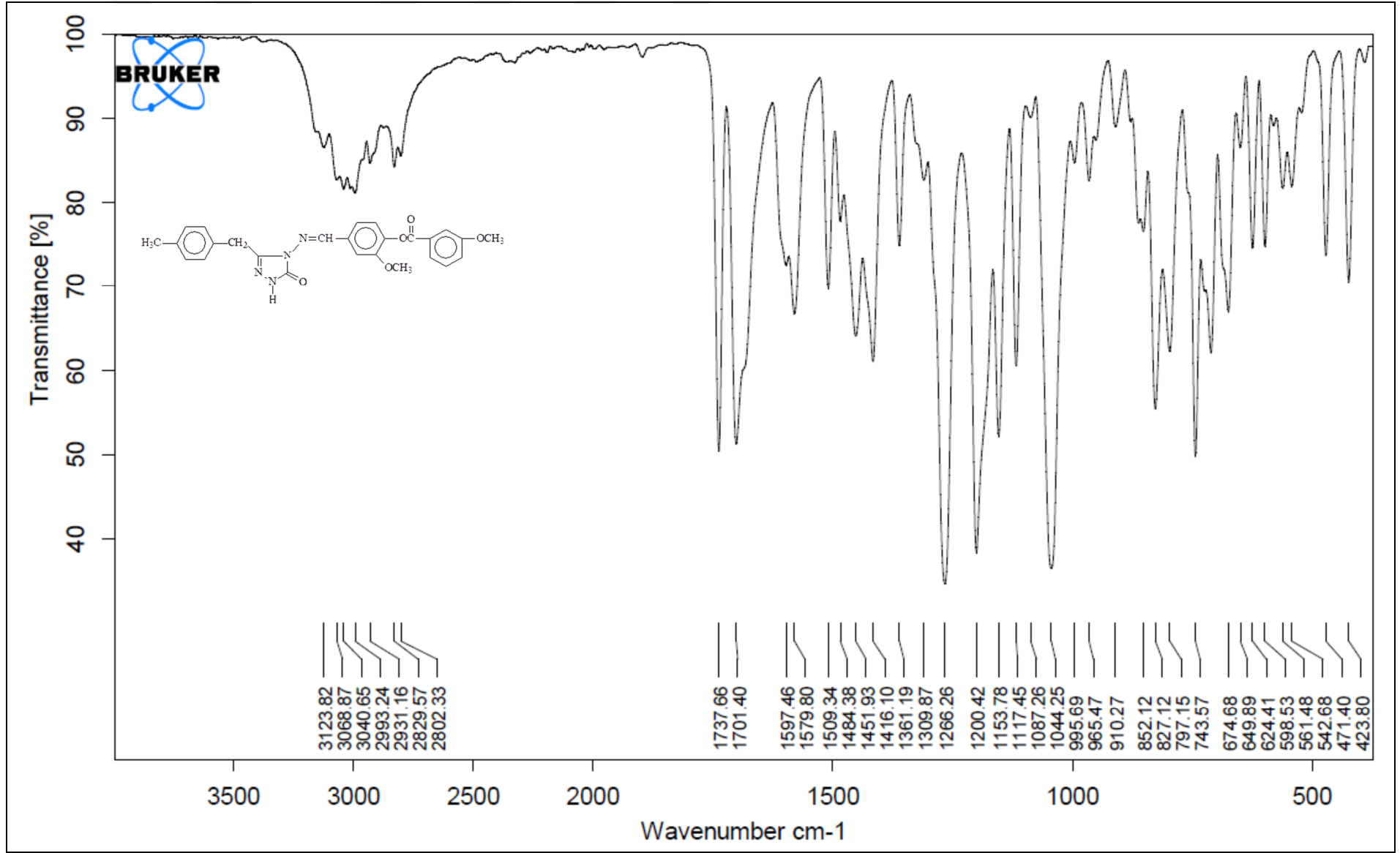


Ek Şekil 13. 141 Bileşiğinin IR spektrumu

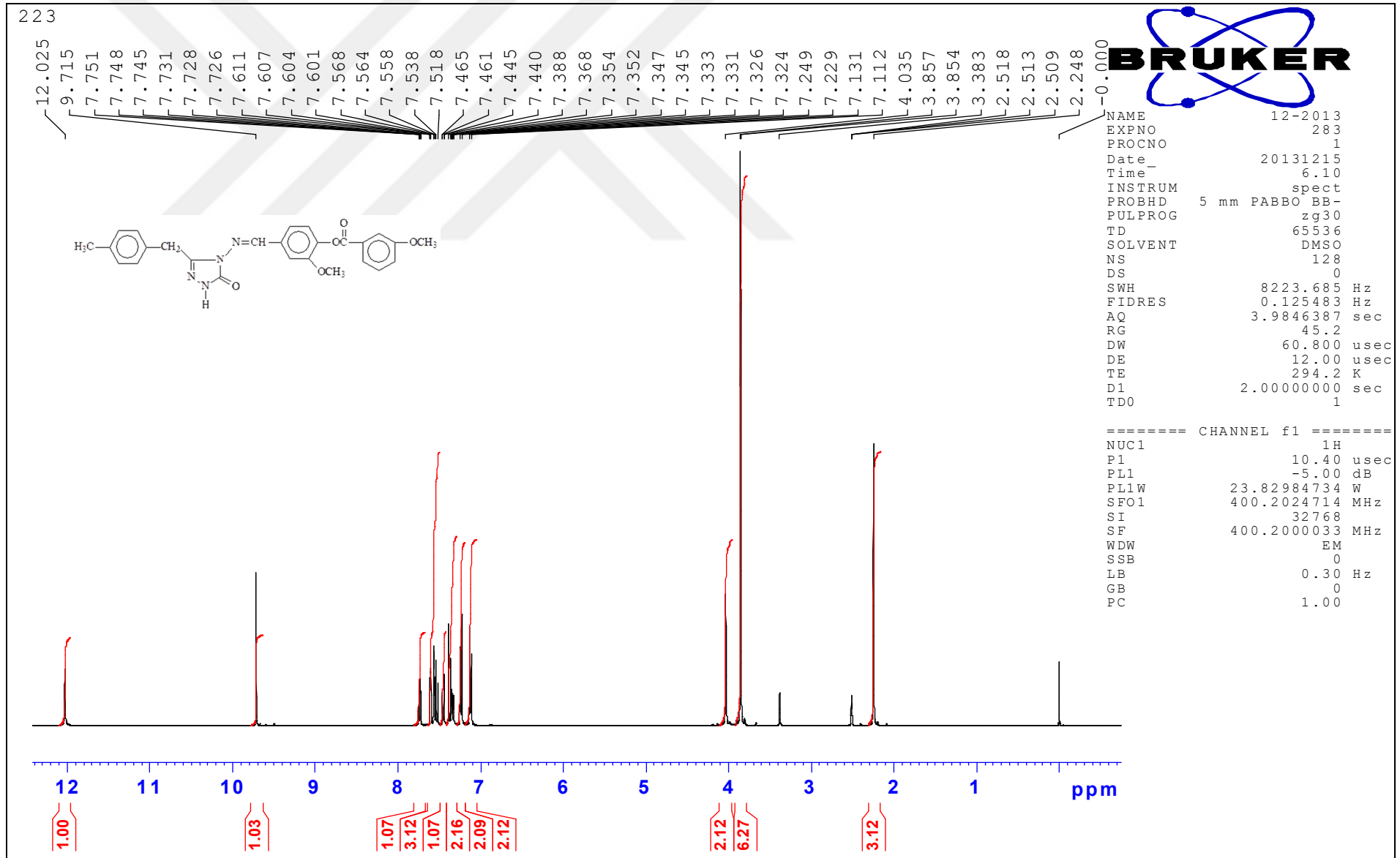
Ek Şekil 14. 141 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

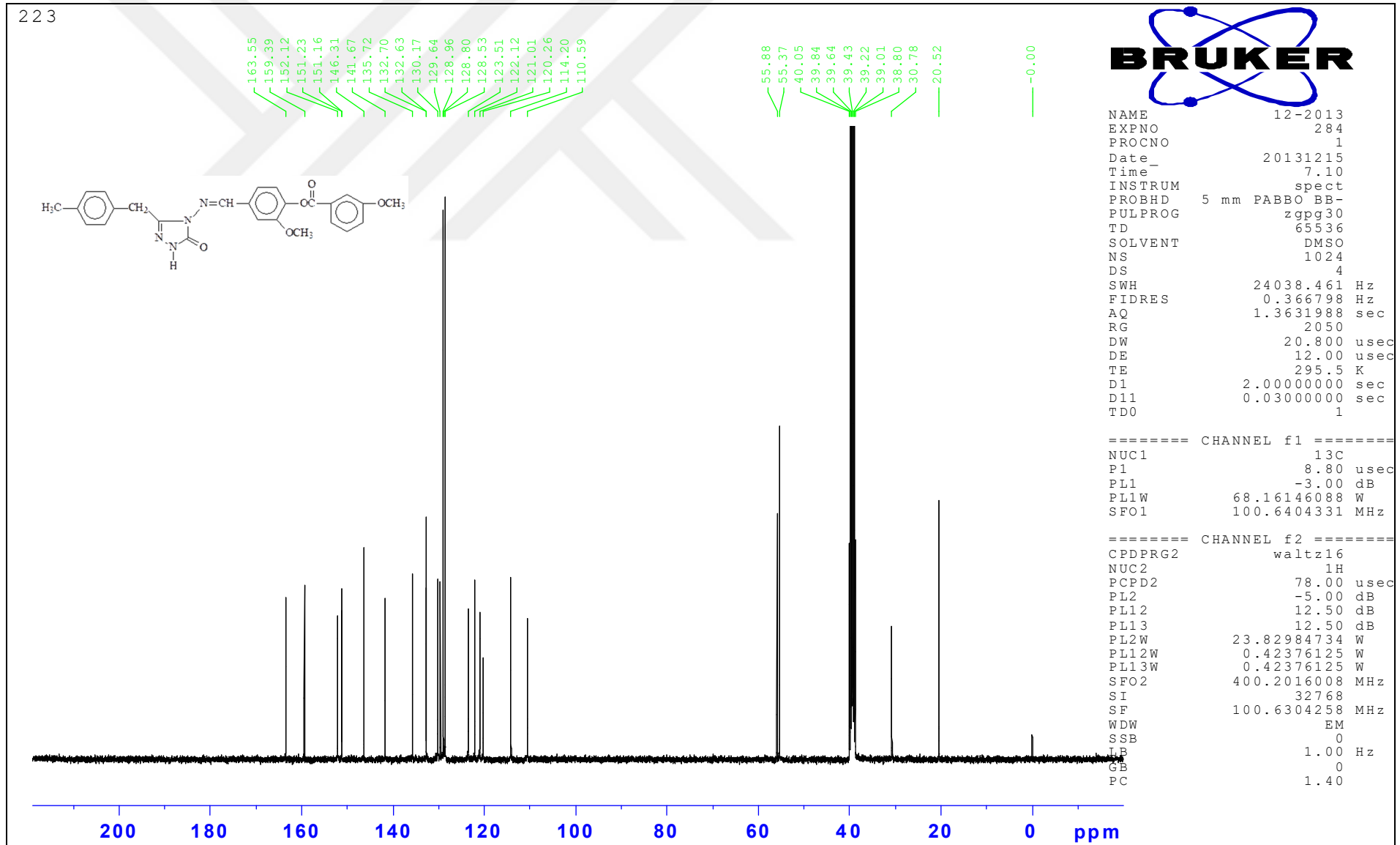


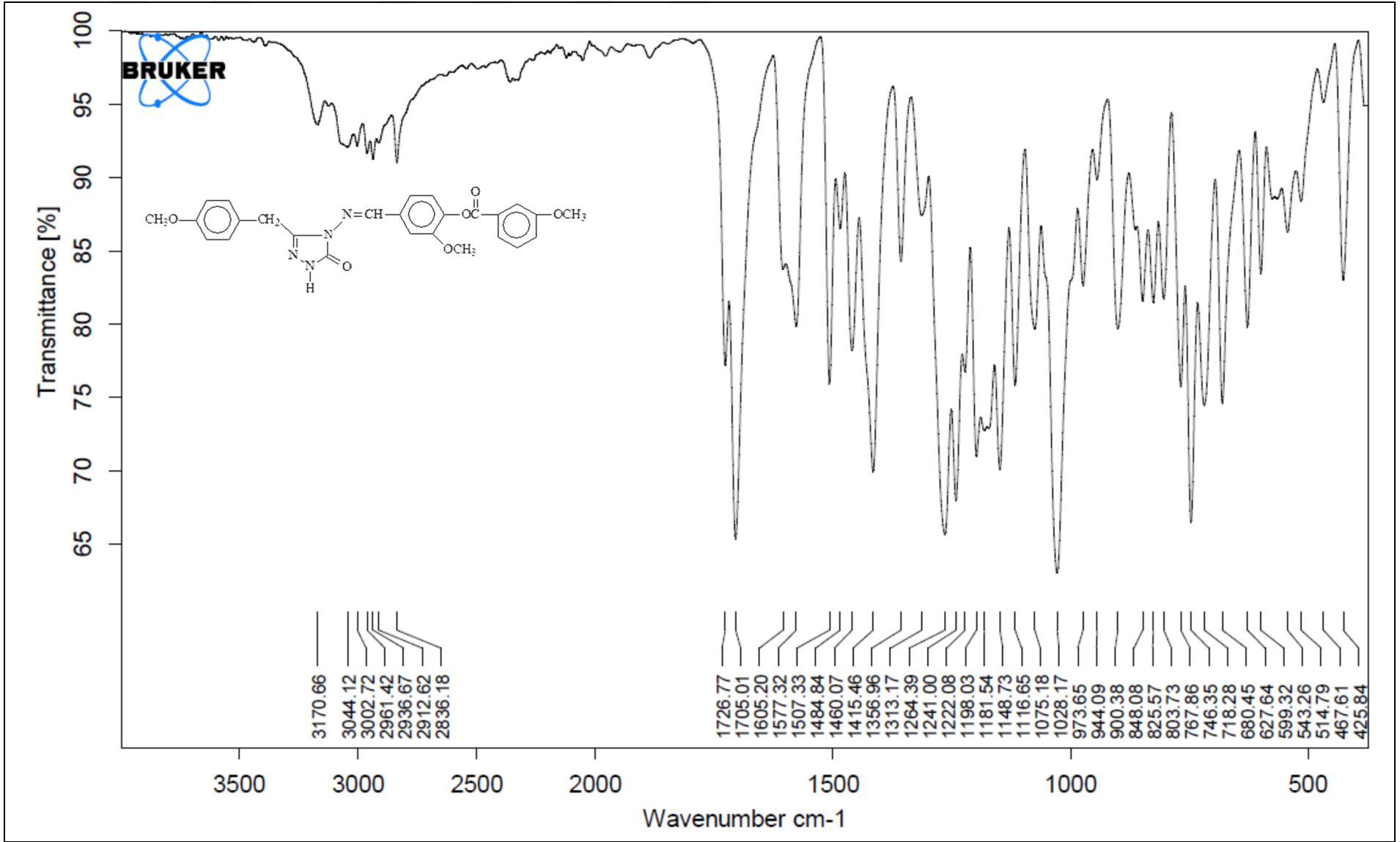
Ek Şekil 15. 141 Bileşğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



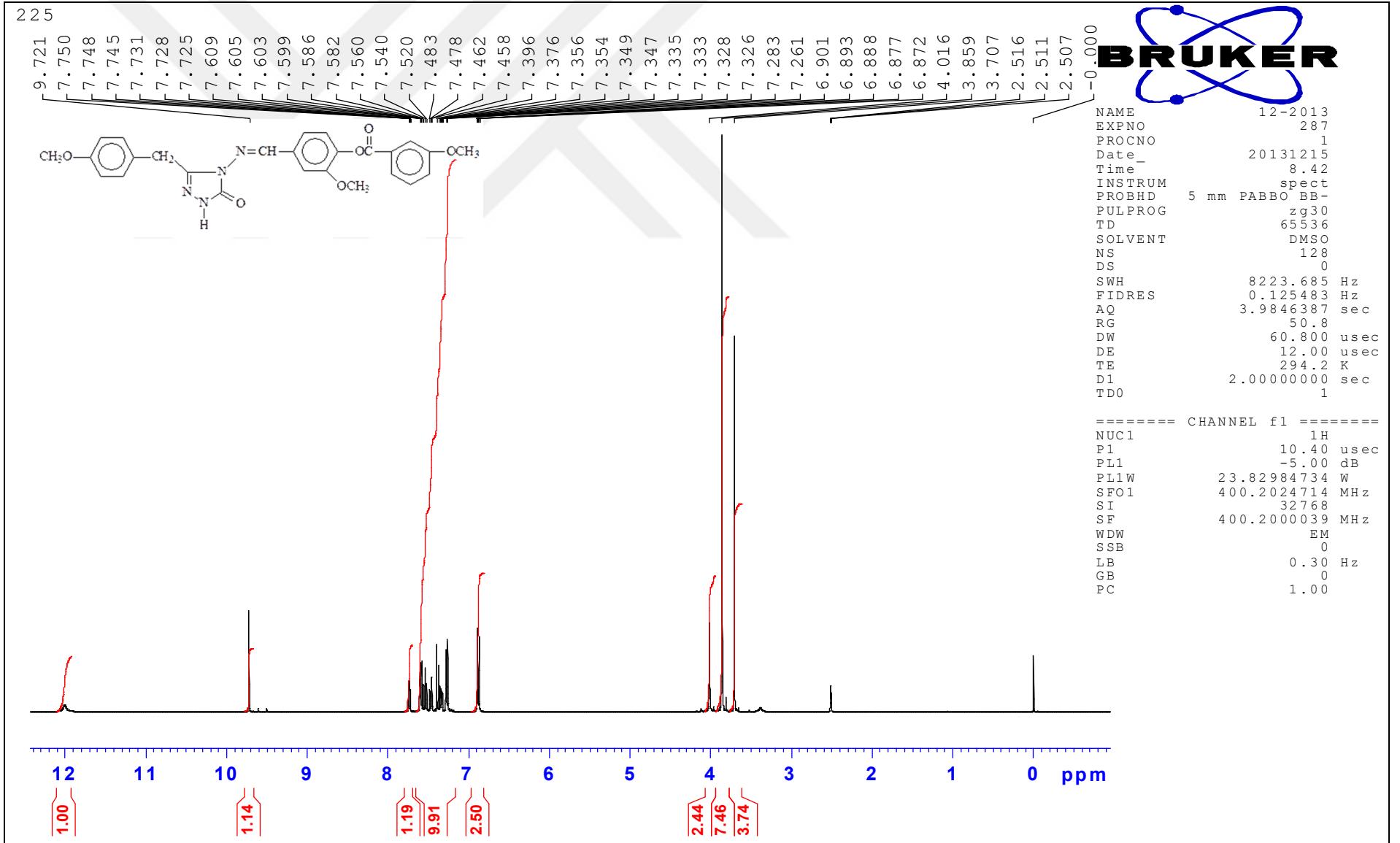
Ek Şekil 16. 142 Bileşiğinin IR spektrumu

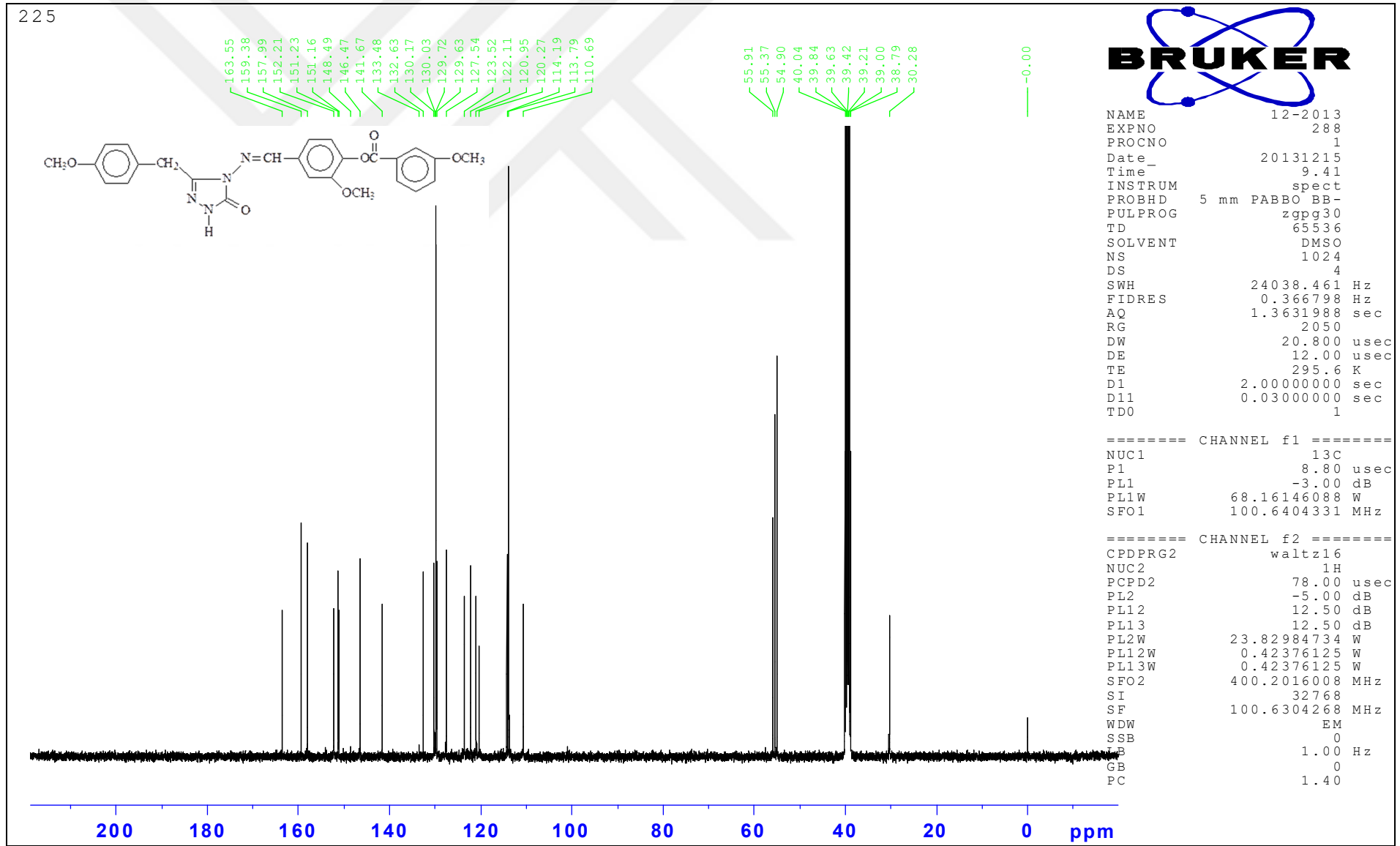
Ek Şekil 17. 142 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

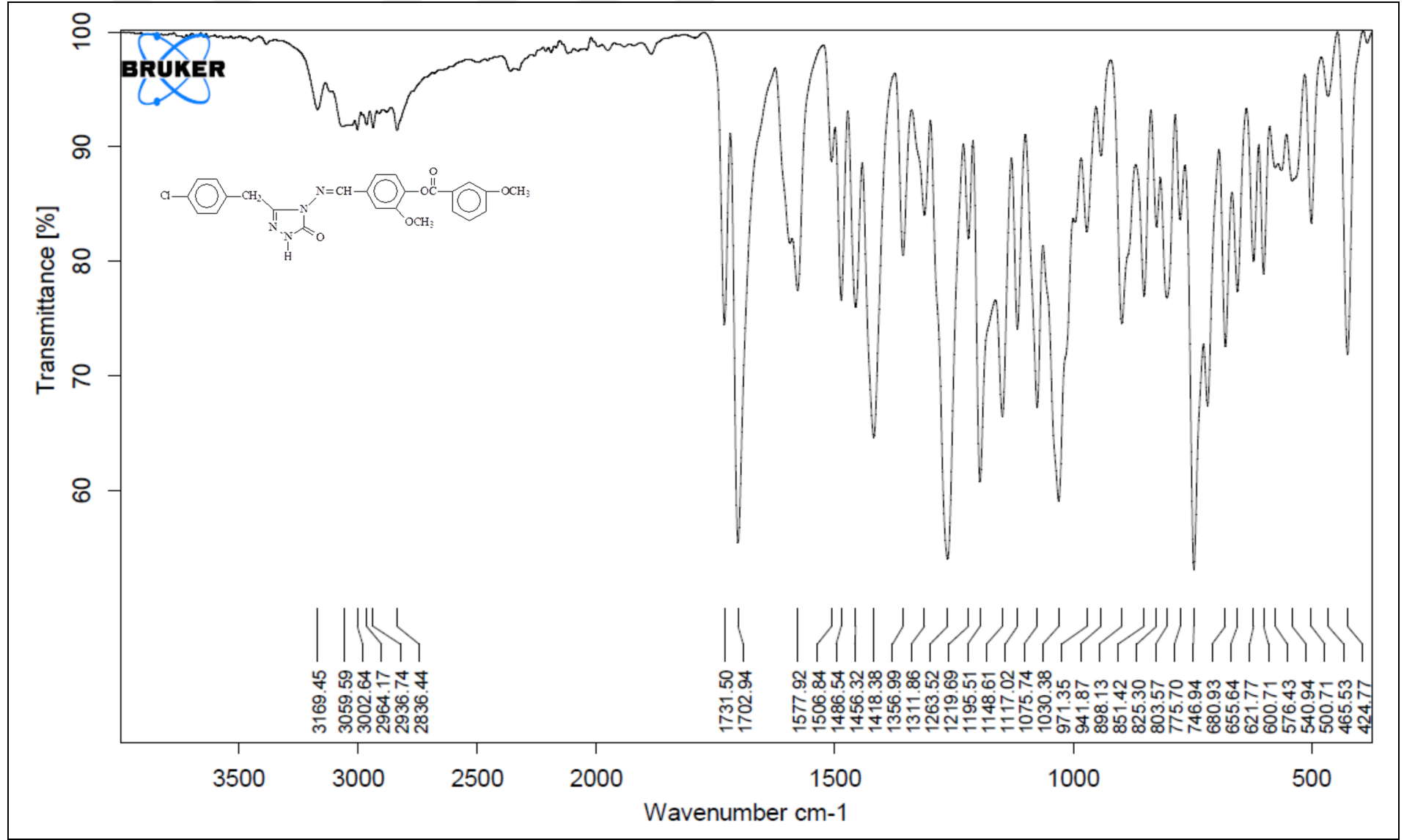
Ek Şekil 18 142 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



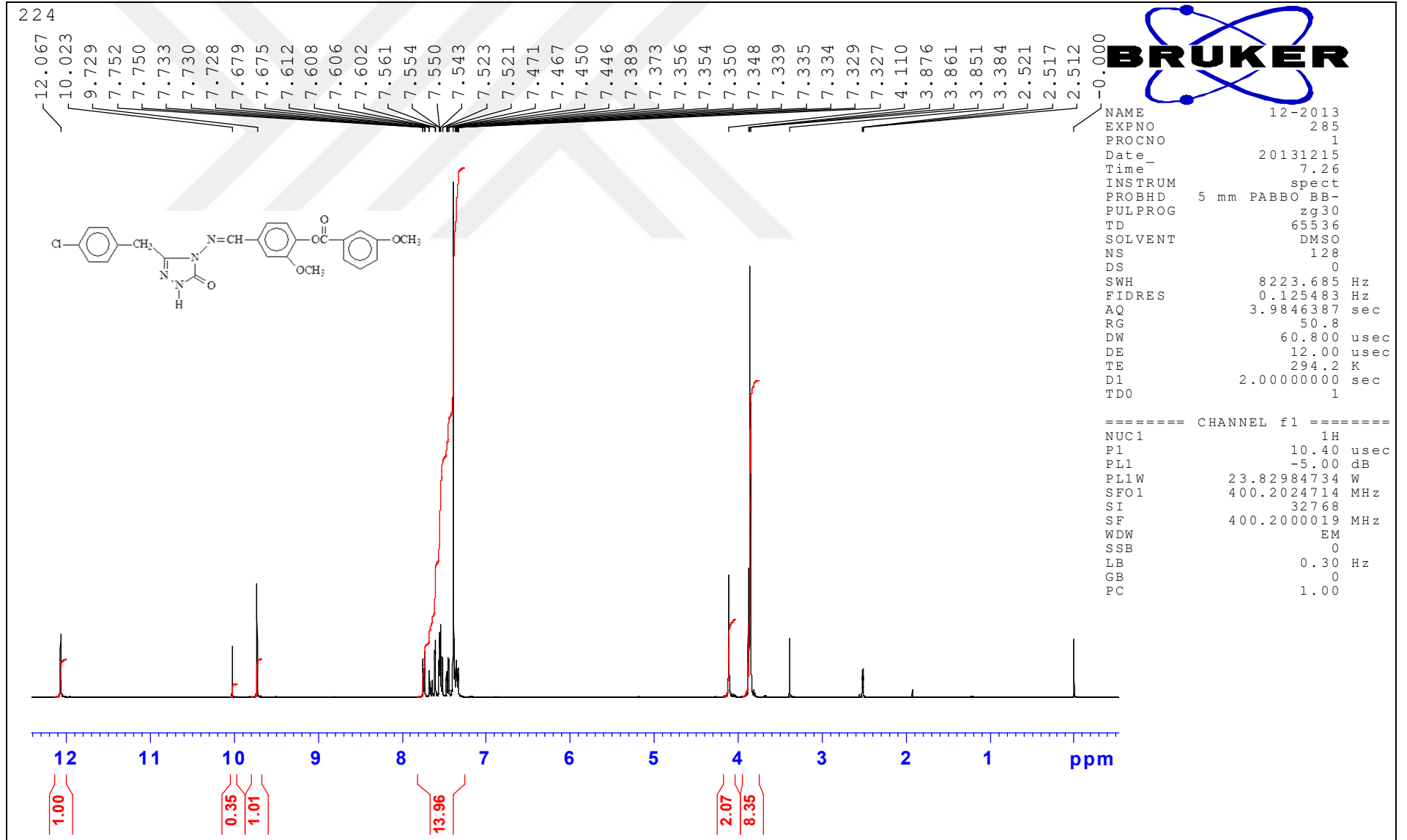
Ek Şekil 19. 143 Bileşiğinin IR spektrumu

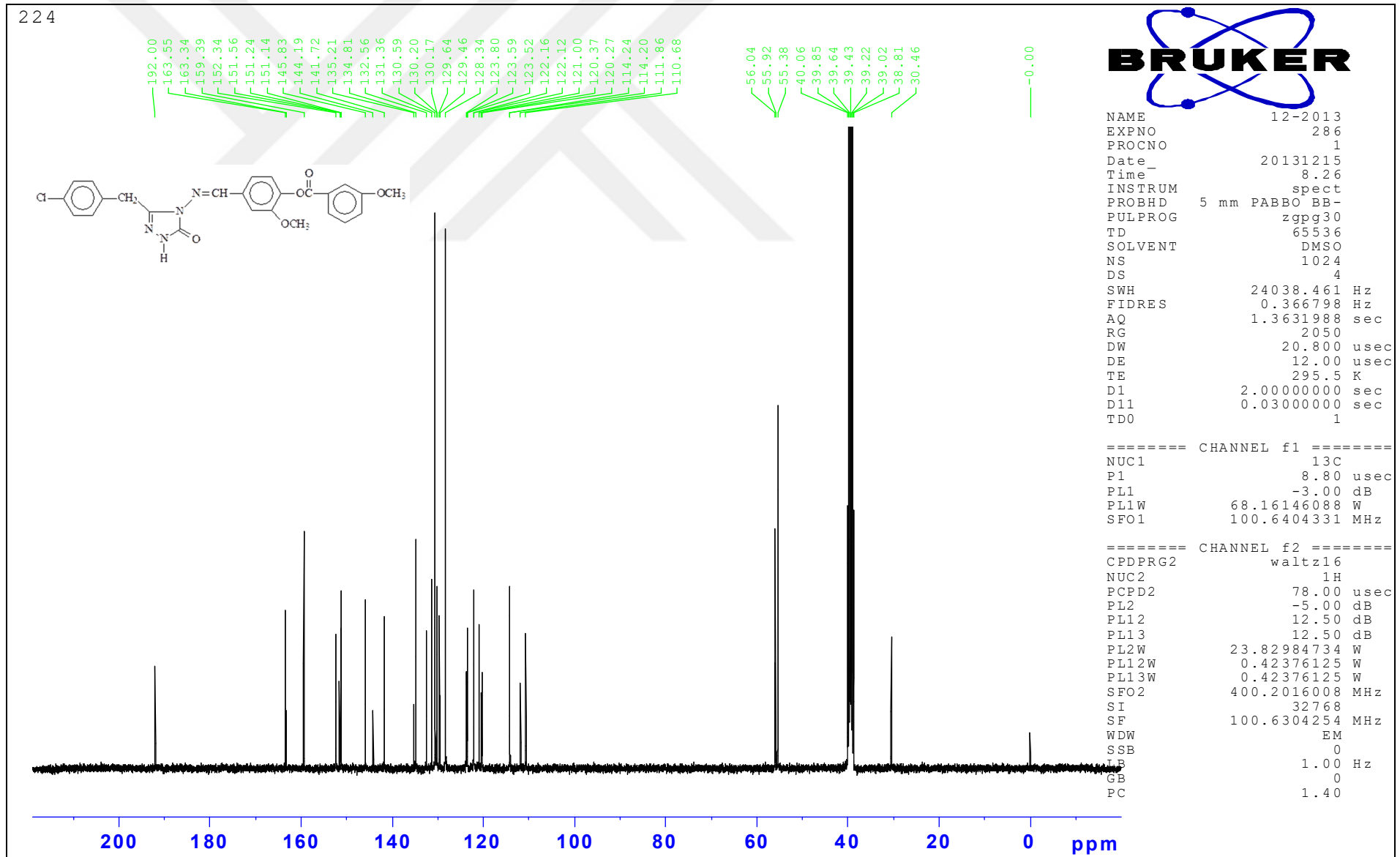
Ek Şekil 20. 143 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



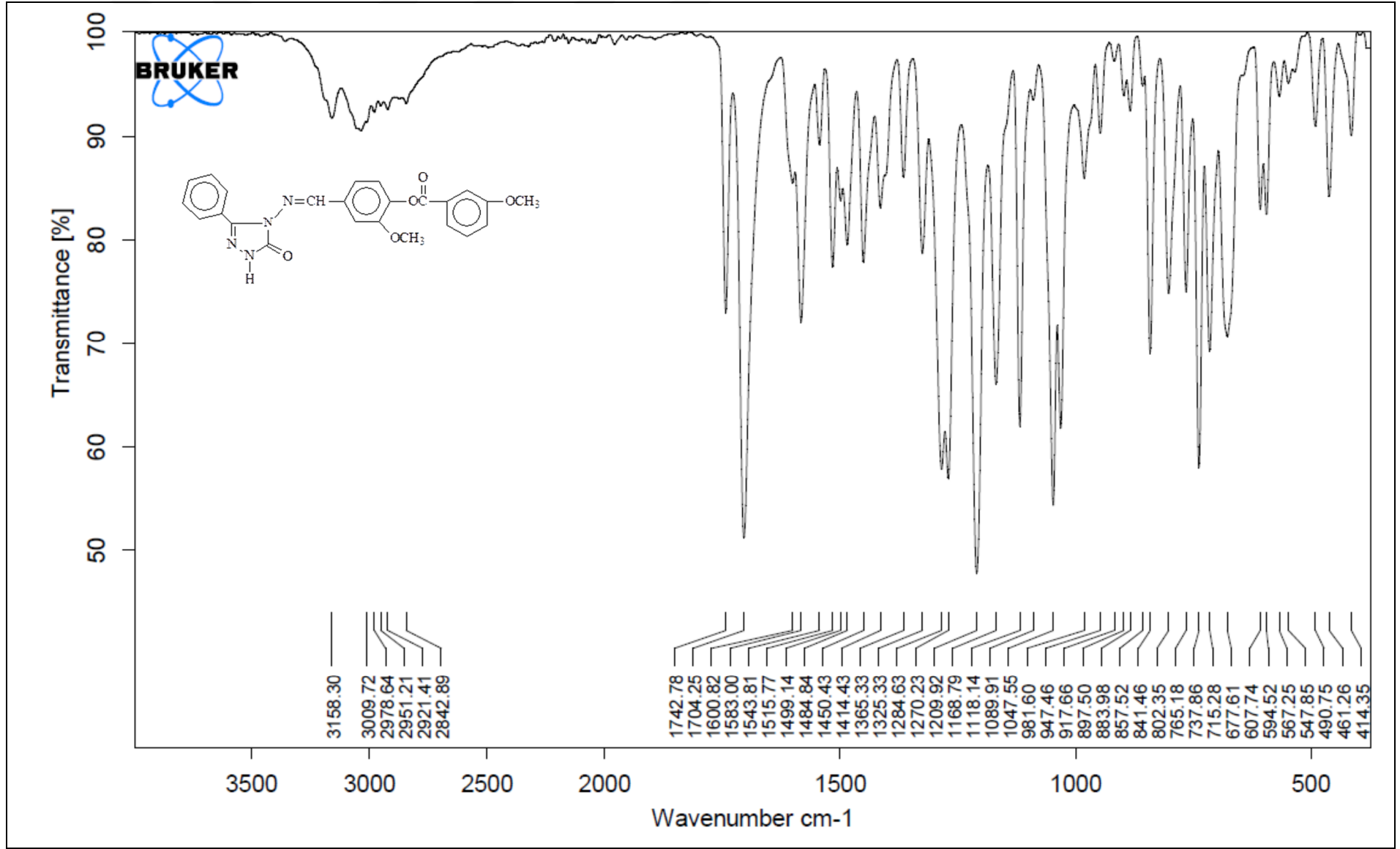


Ek Şekil 22. 144 Bileşiğinin IR spektrumu

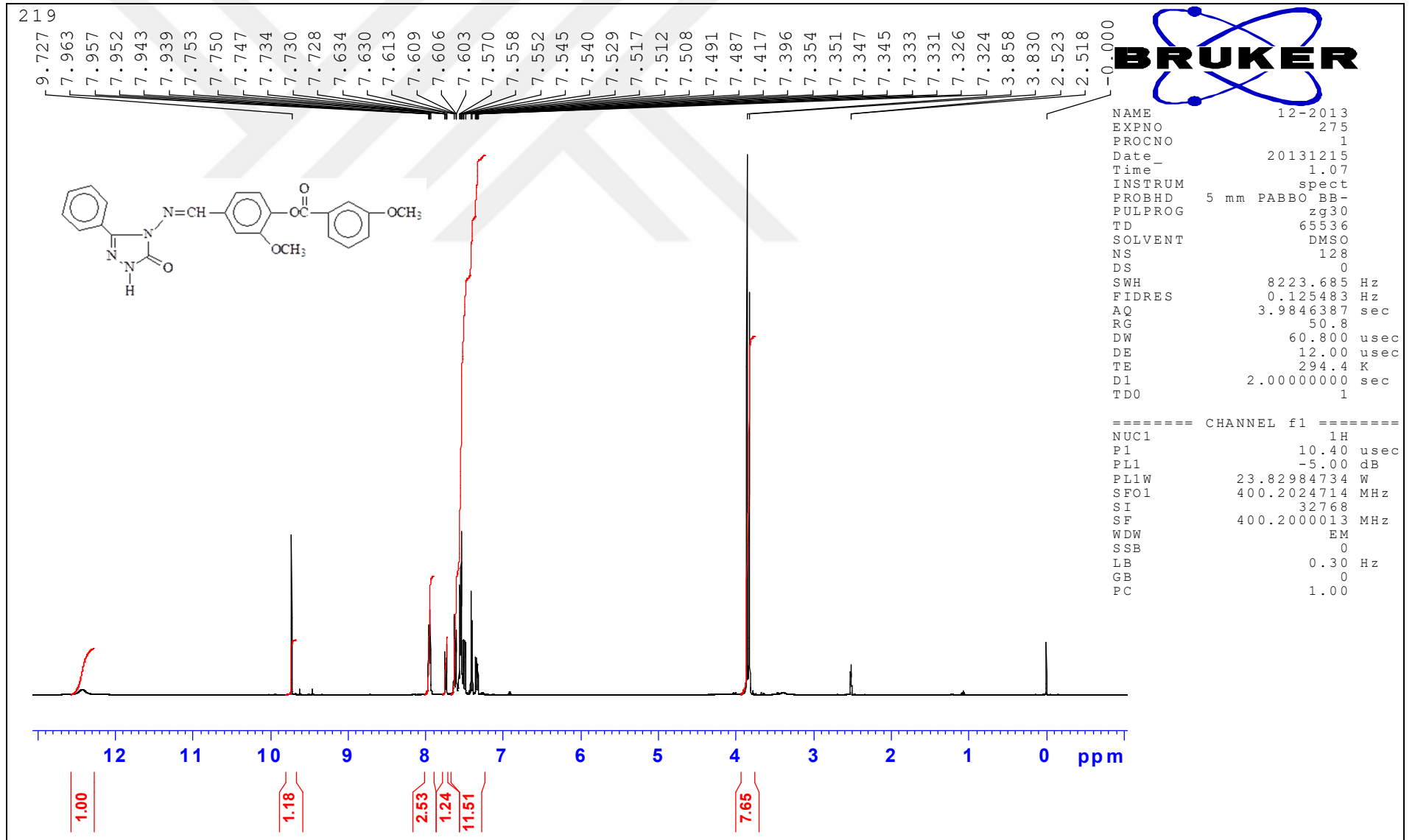
Ek Şekil 23. 144 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



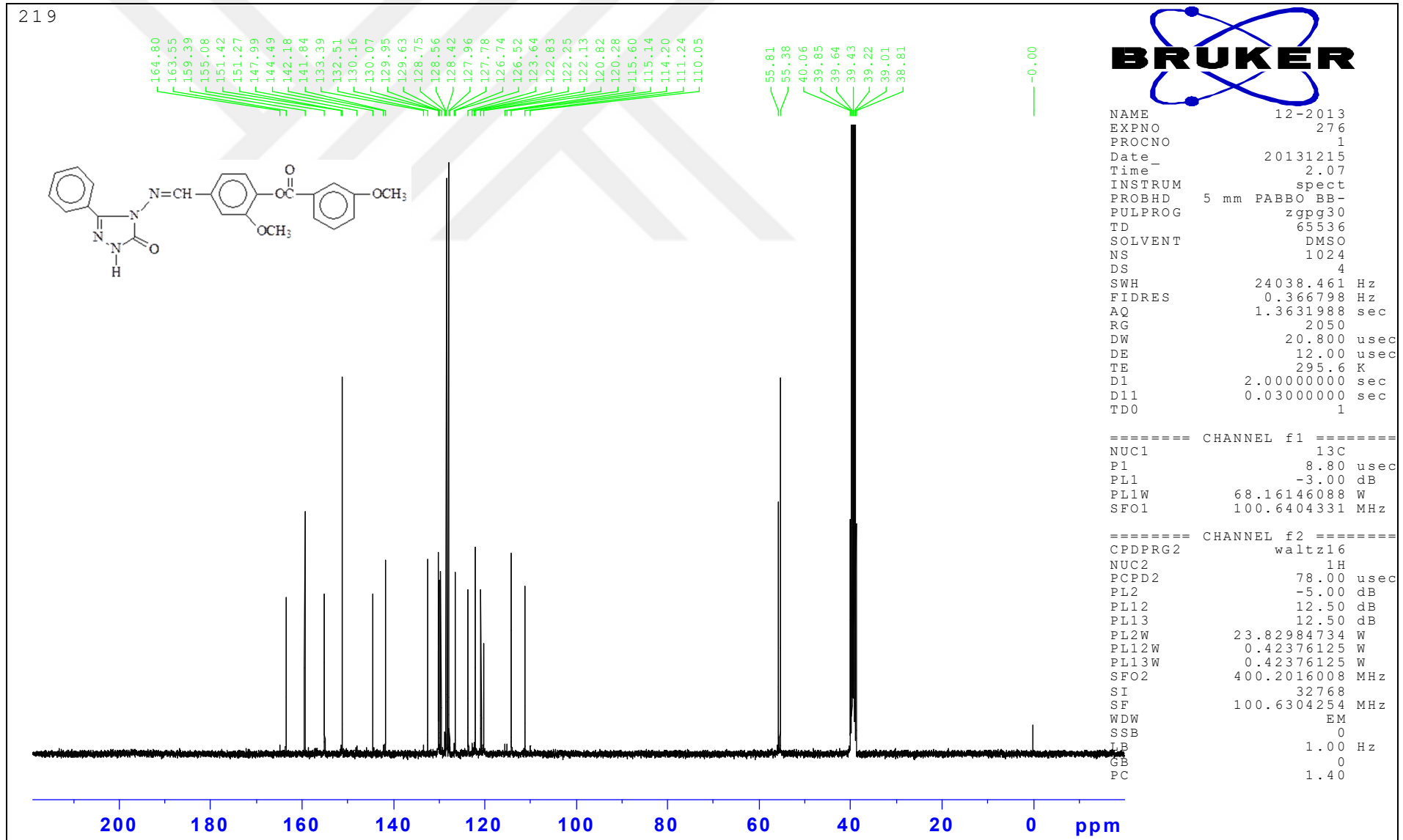
Ek Şekil 24. 144 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

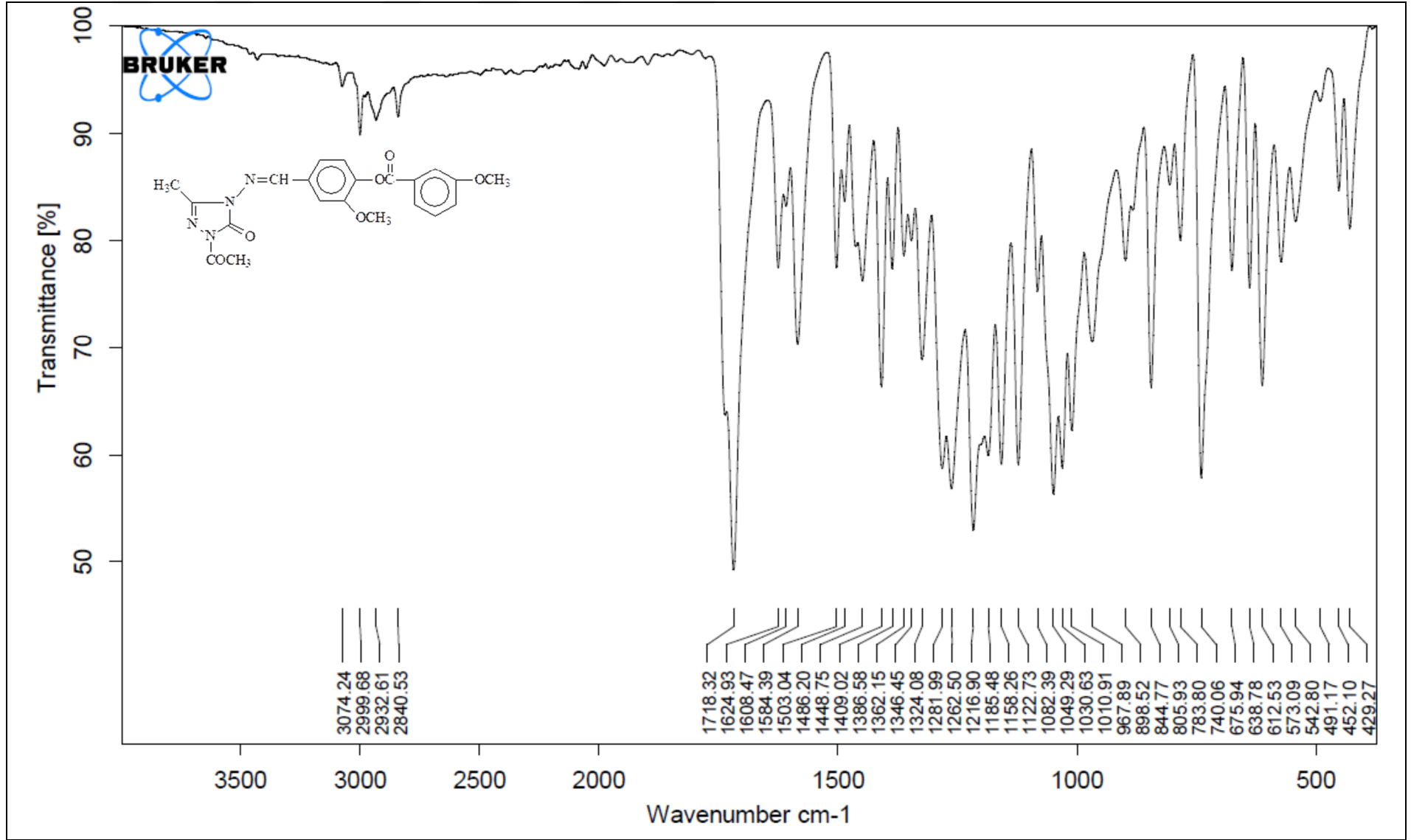


Ek Şekil 25. 145 Bileşiminin IR spektrumu

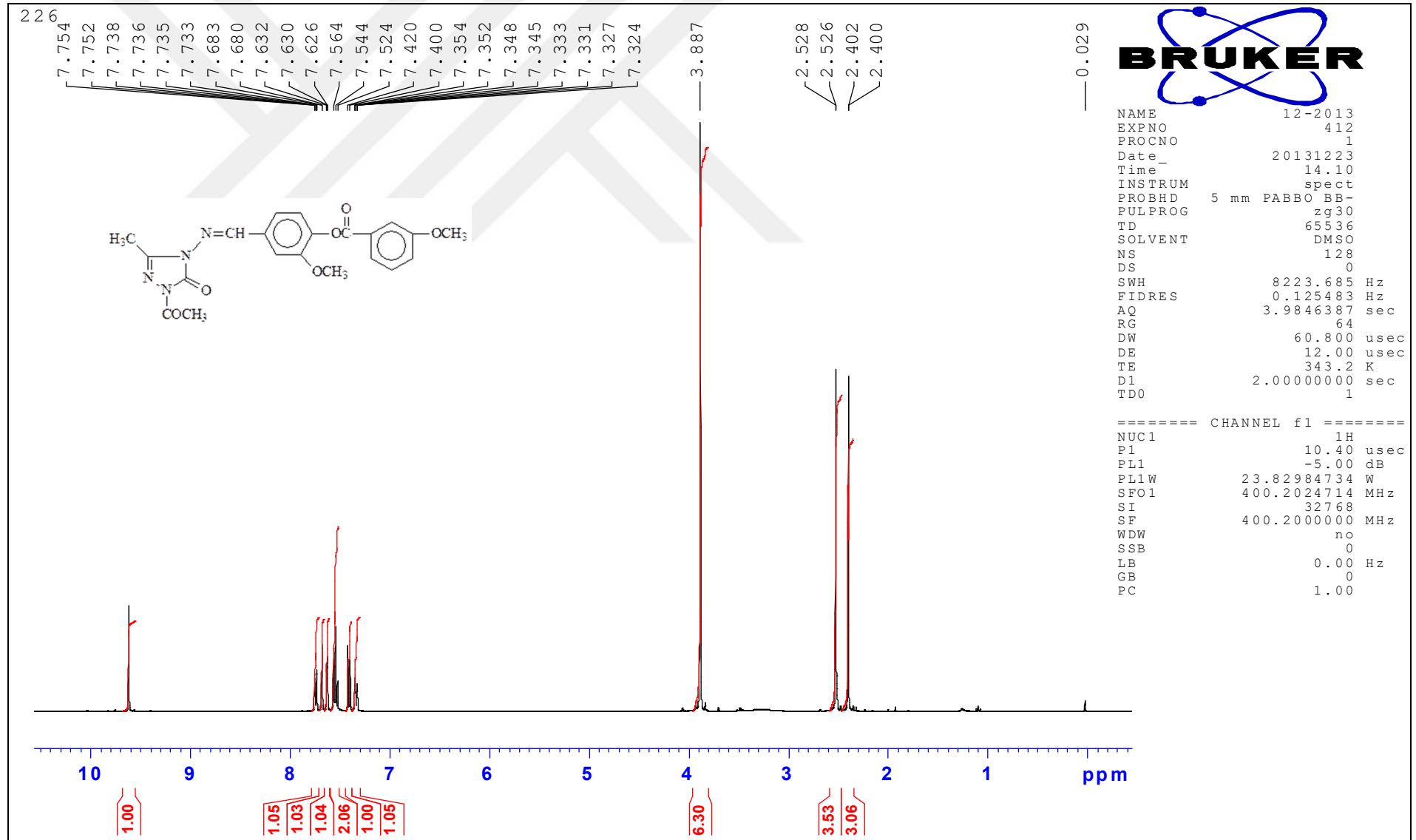


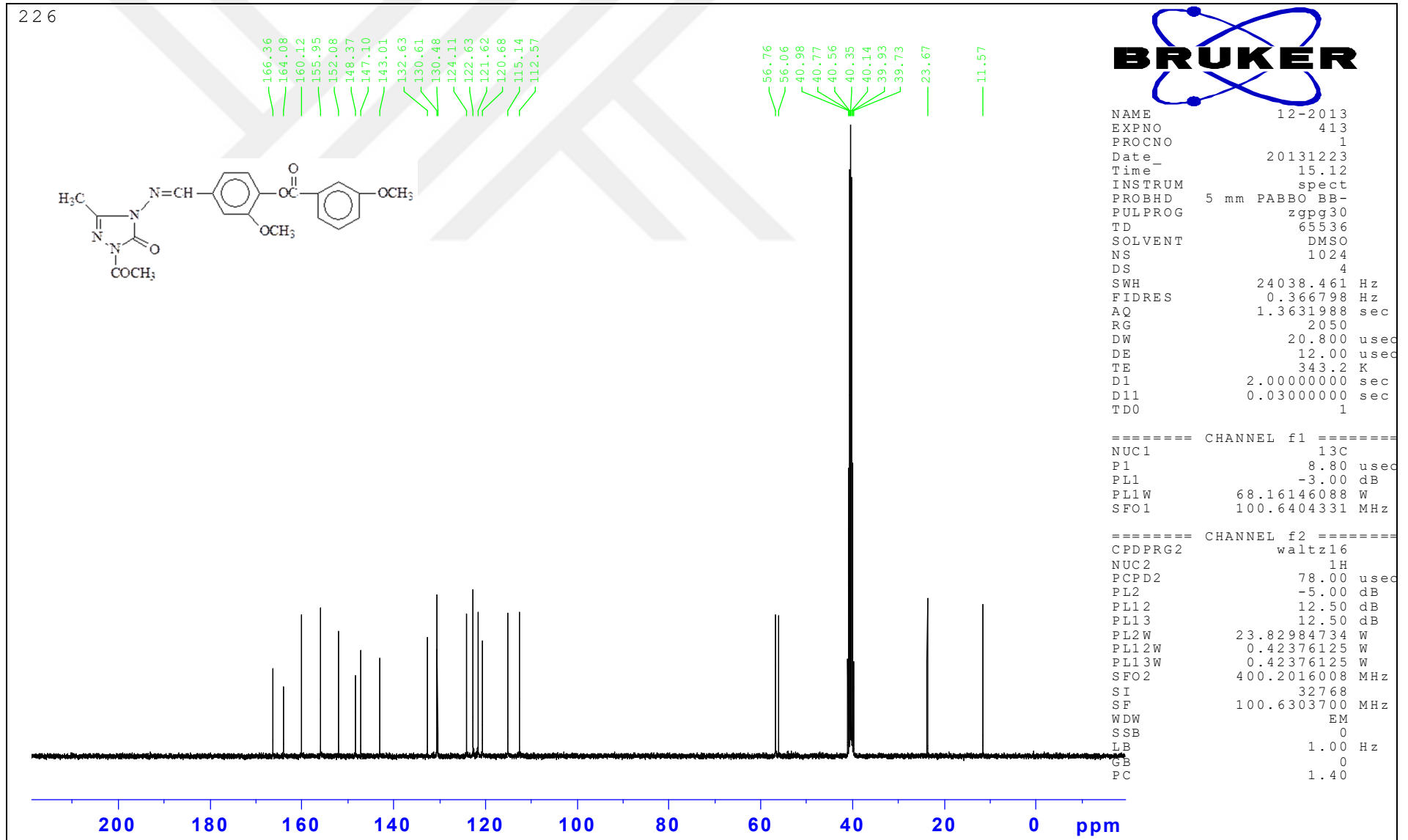
Ek Şekil 26 145 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

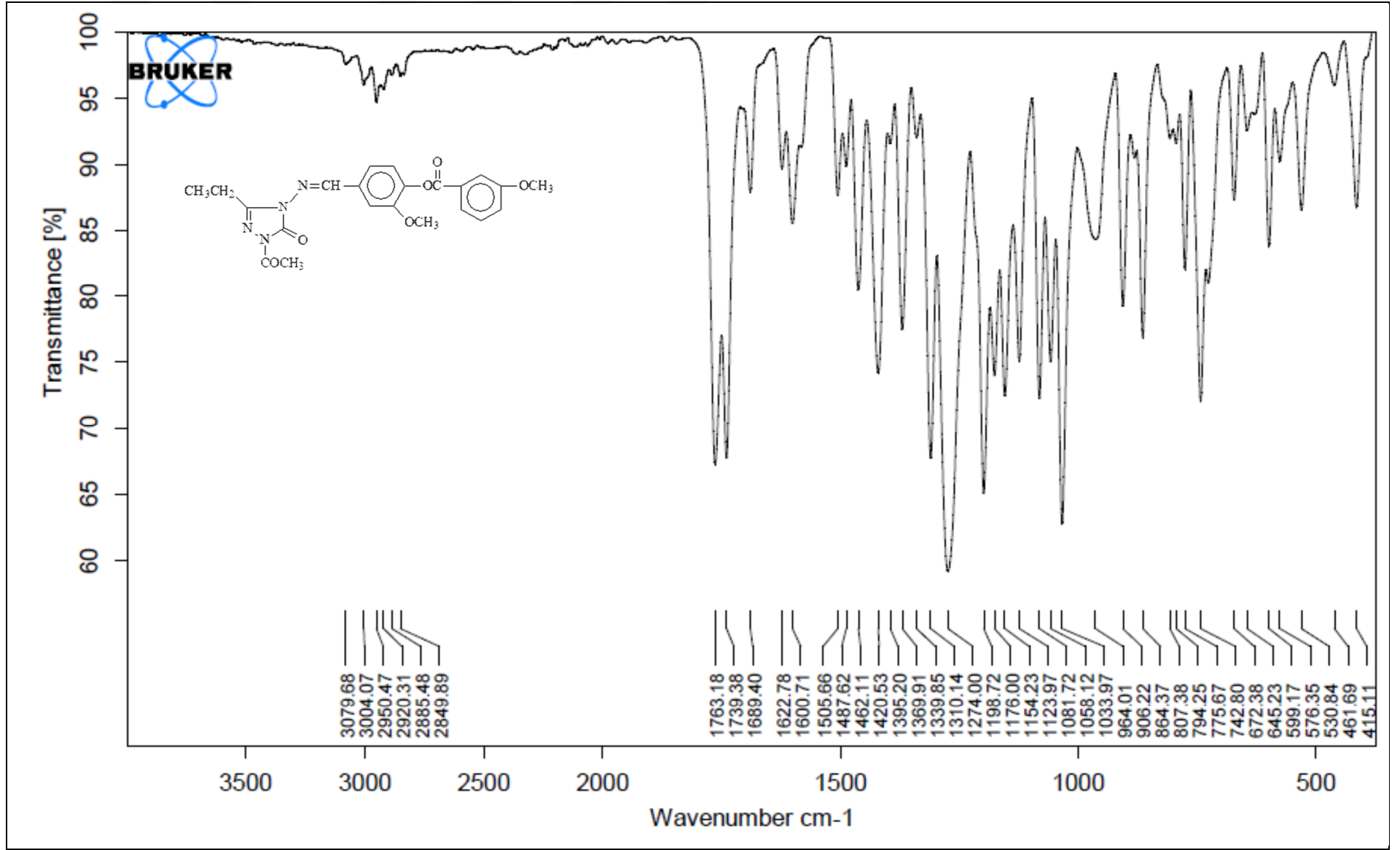
Ek Şekil 27. 145 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



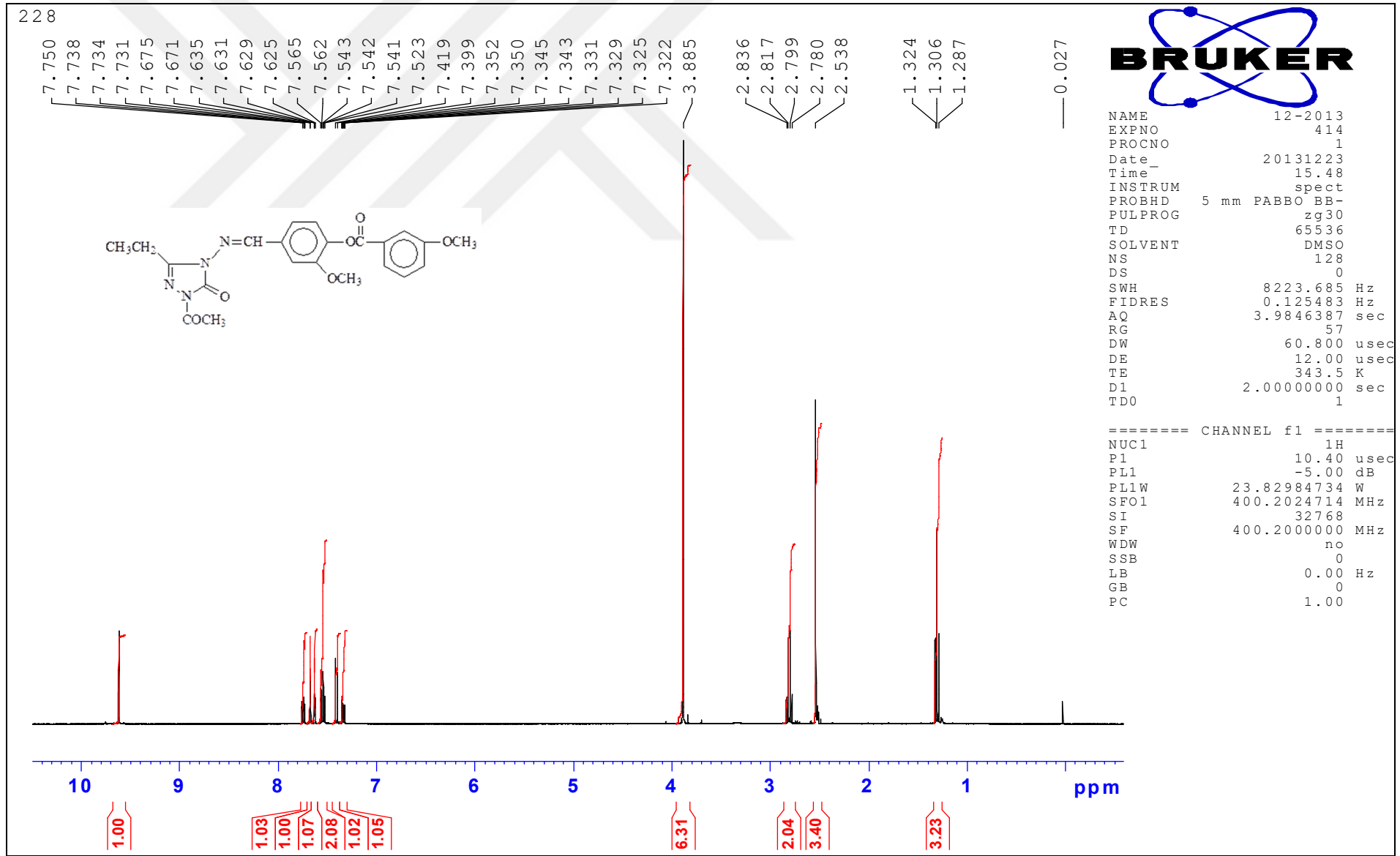
Ek Şekil 28 147 Bileşinin IR spektrumu

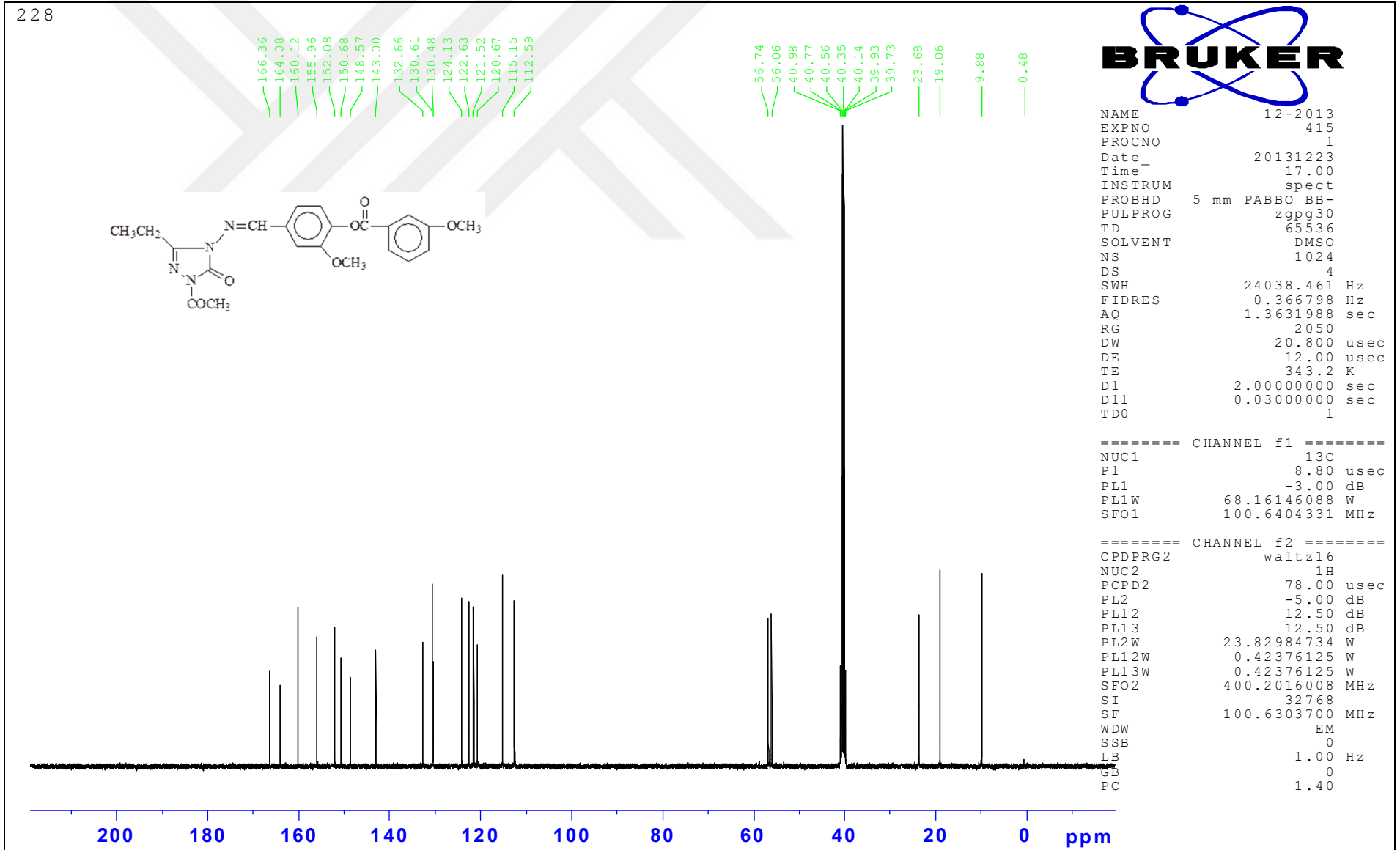
Ek Şekil 29 147 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



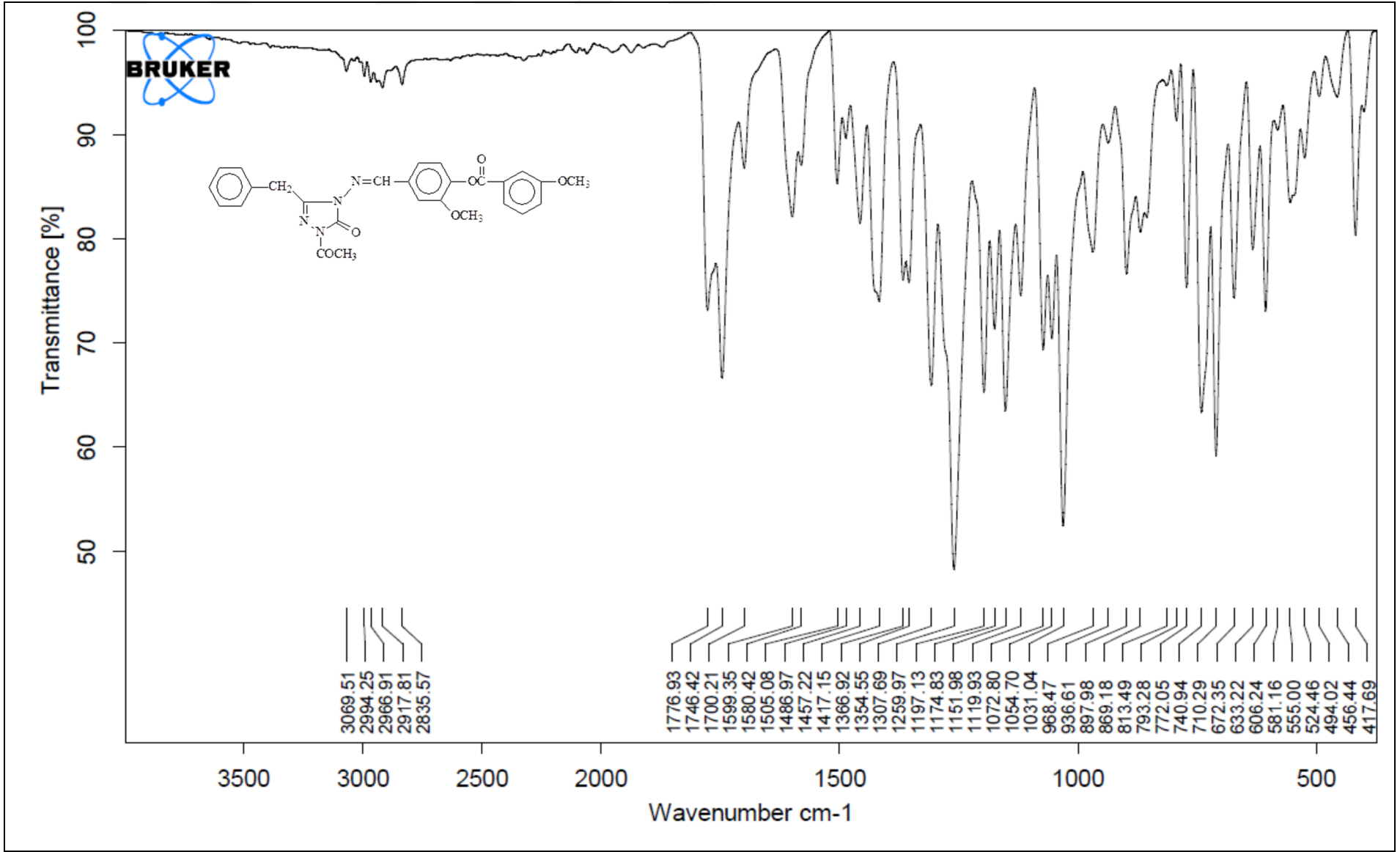


Ek Şekil 31 148 Bileşinin IR spektrumu

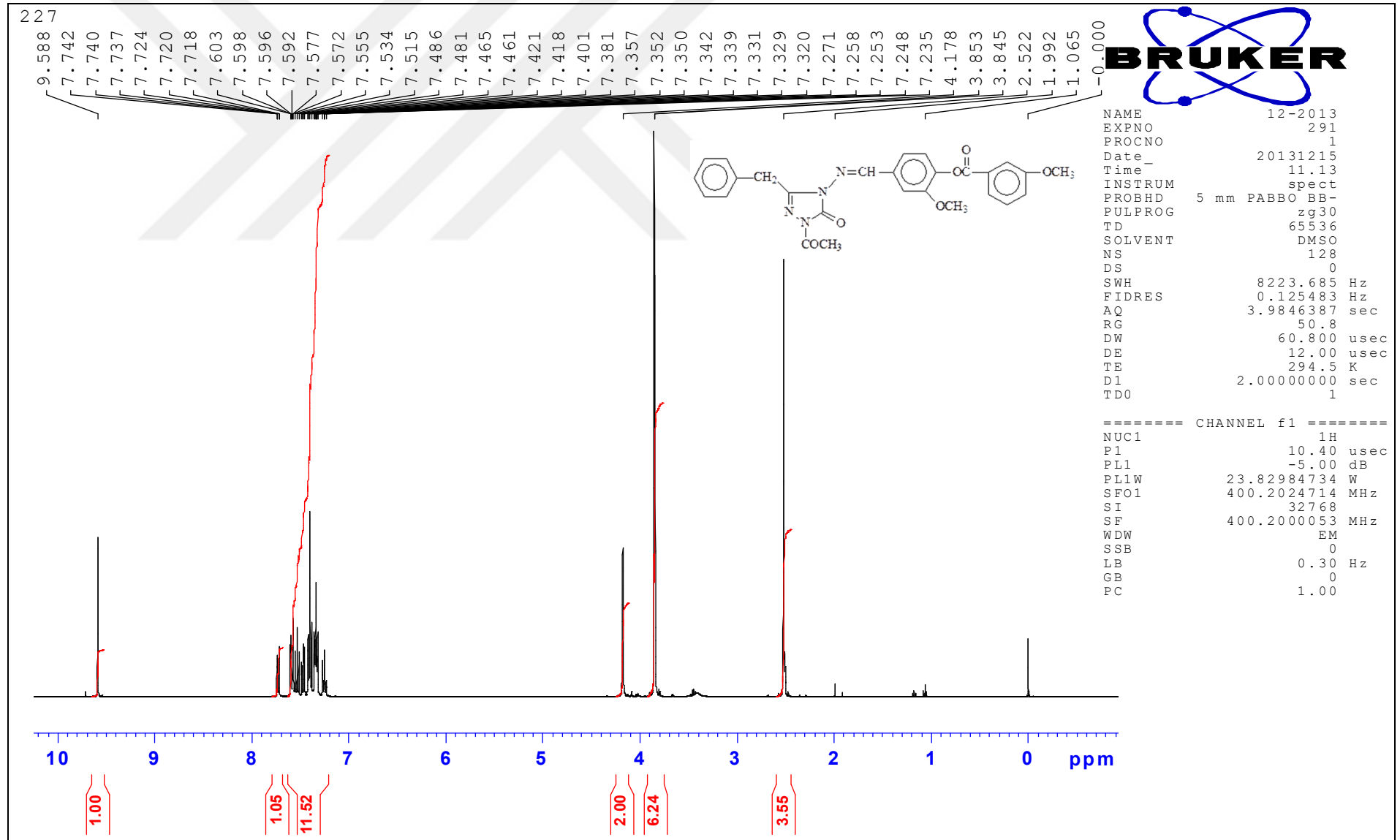
Ek Şekil 32 148 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

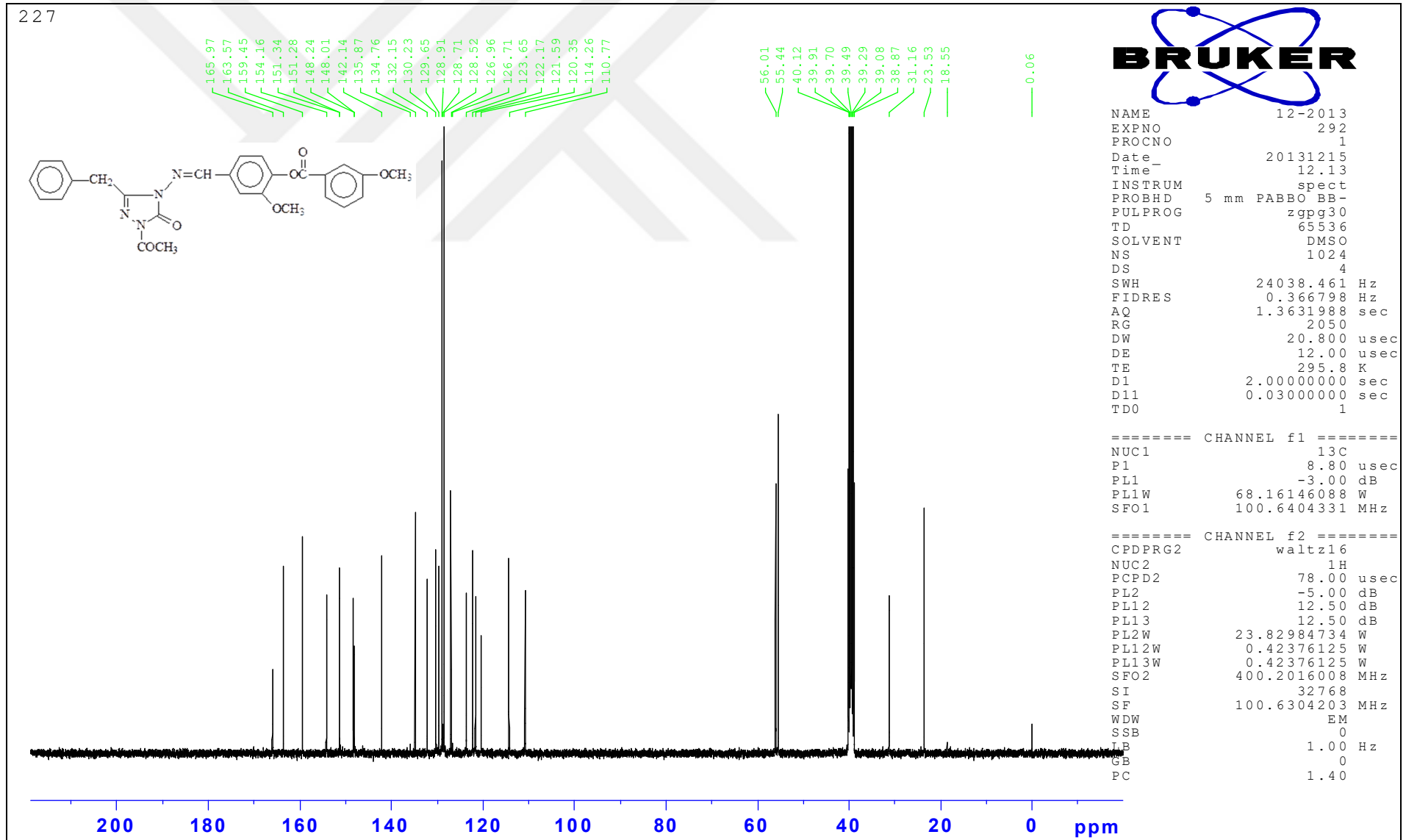


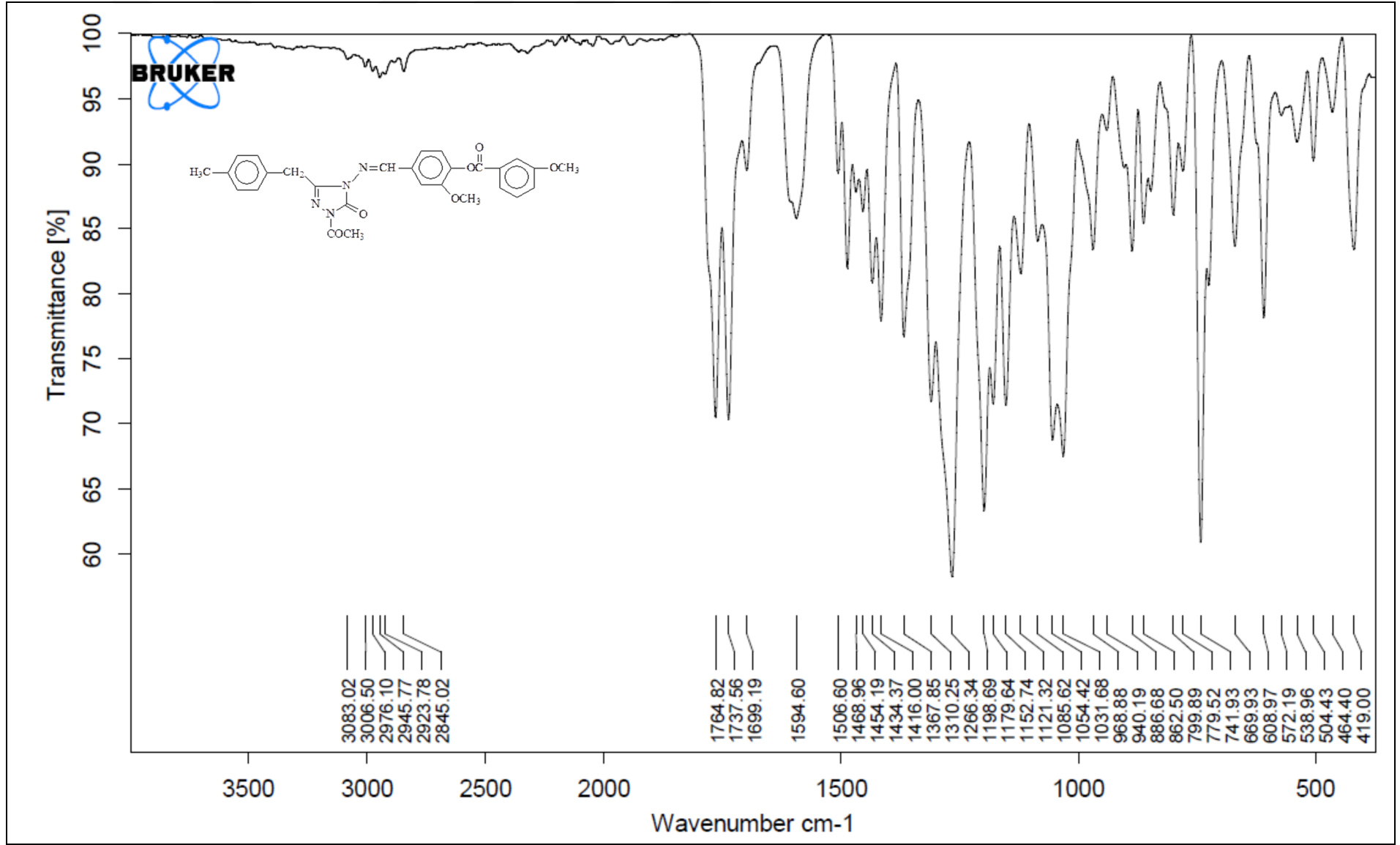
Ek Şekil 33. 148 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



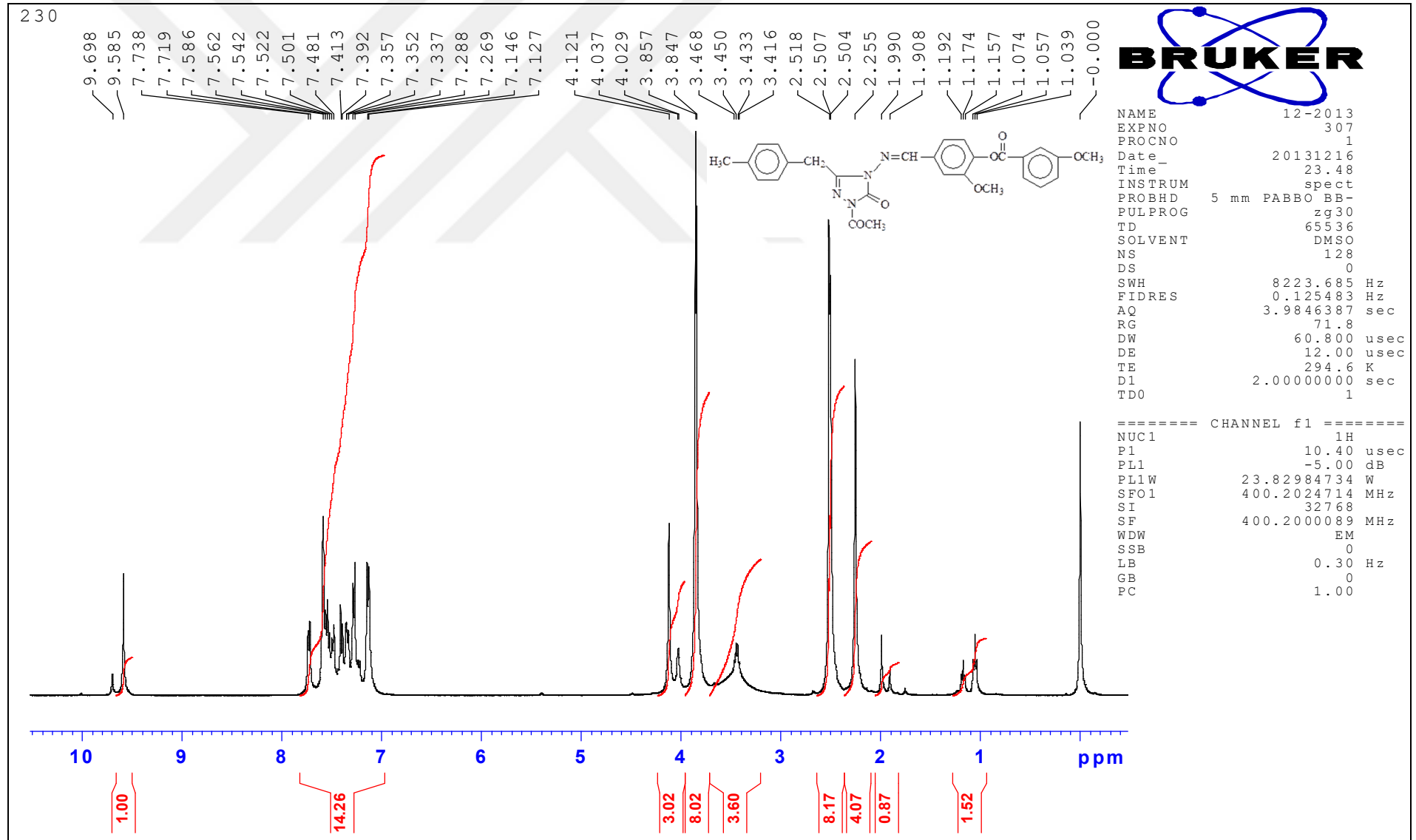
Ek Şekil 34 149 Bileşiğinin IR spektrumu

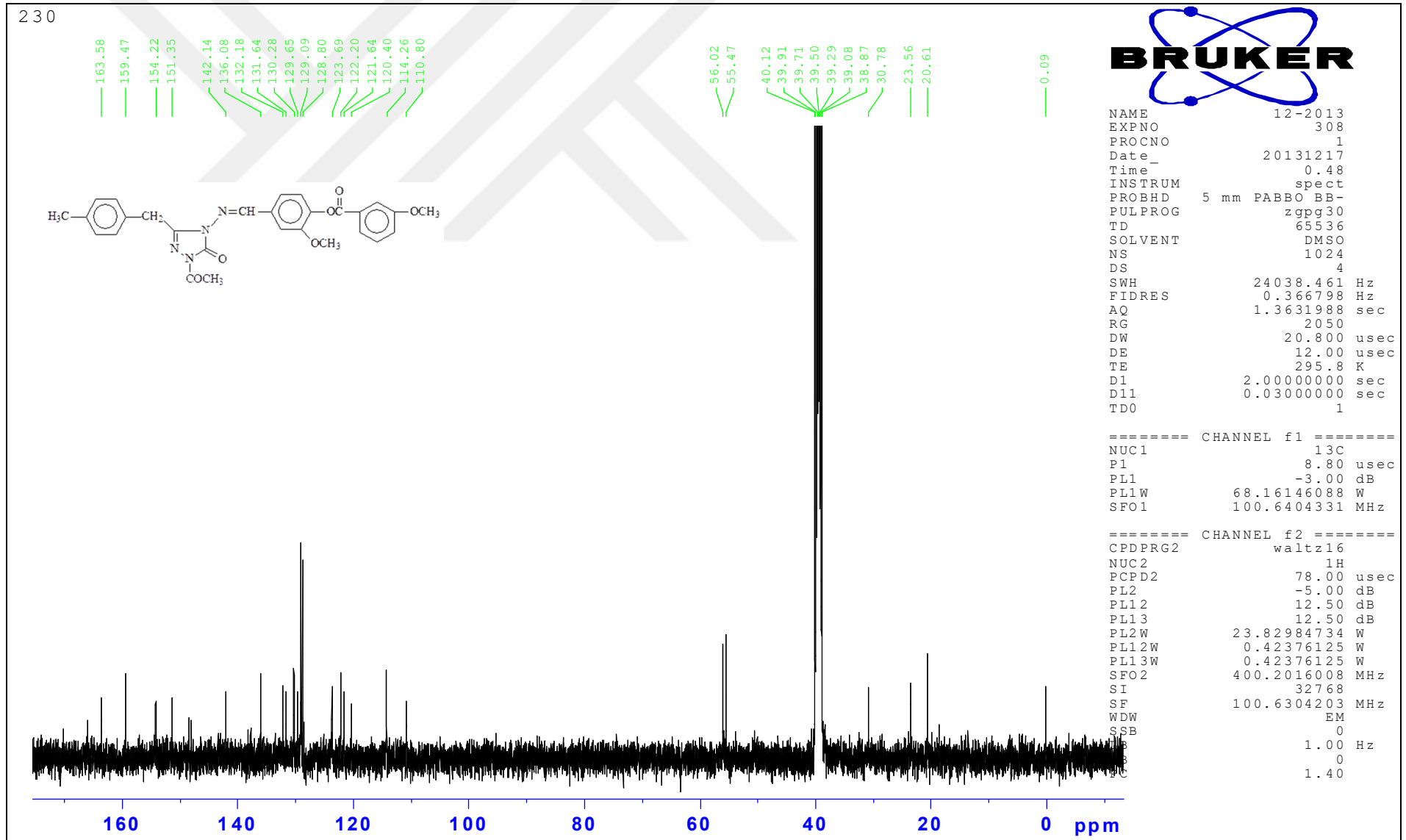
Ek Şekil 35 149 Bileşinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

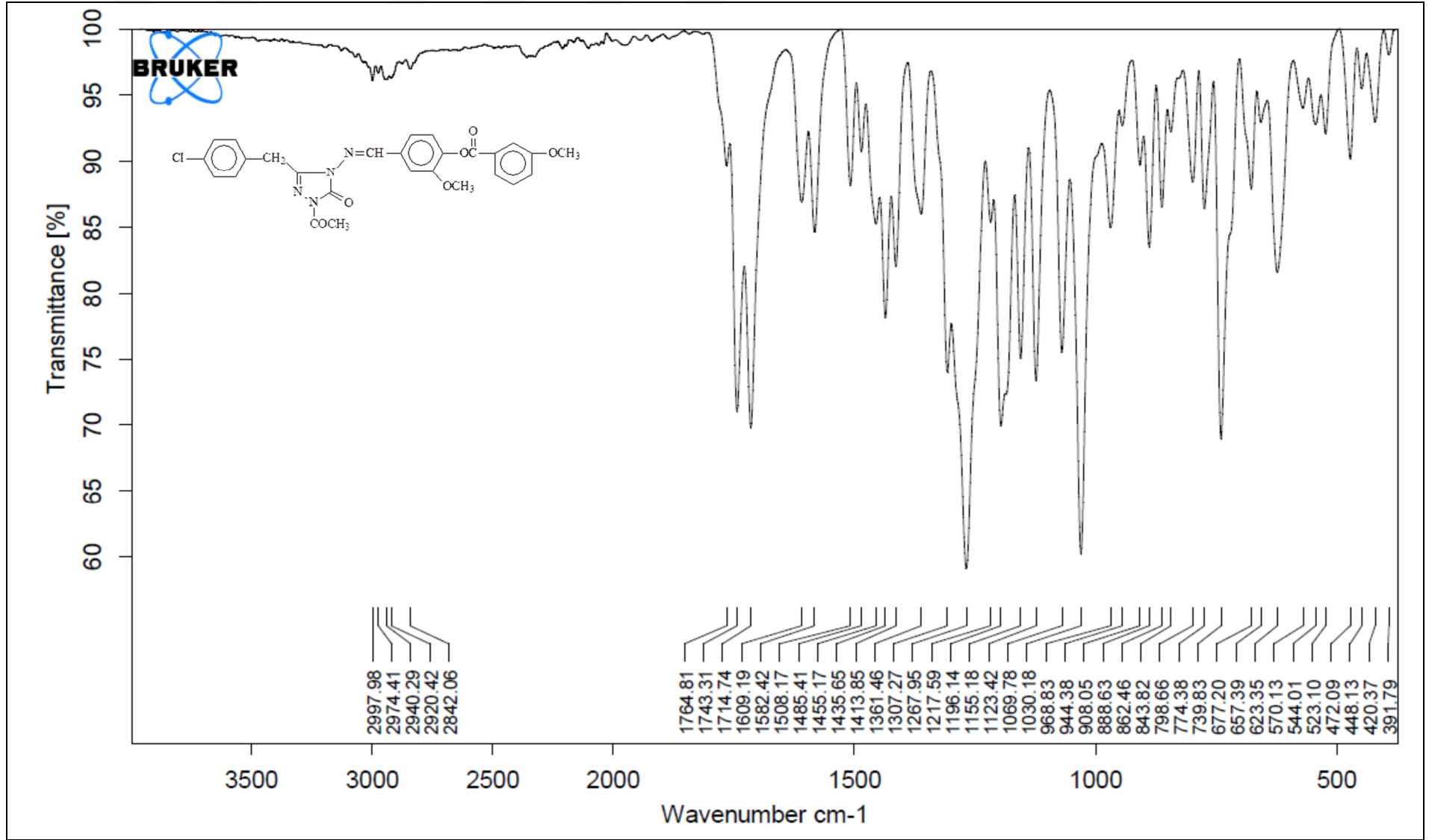
Ek Şekil 36 149 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



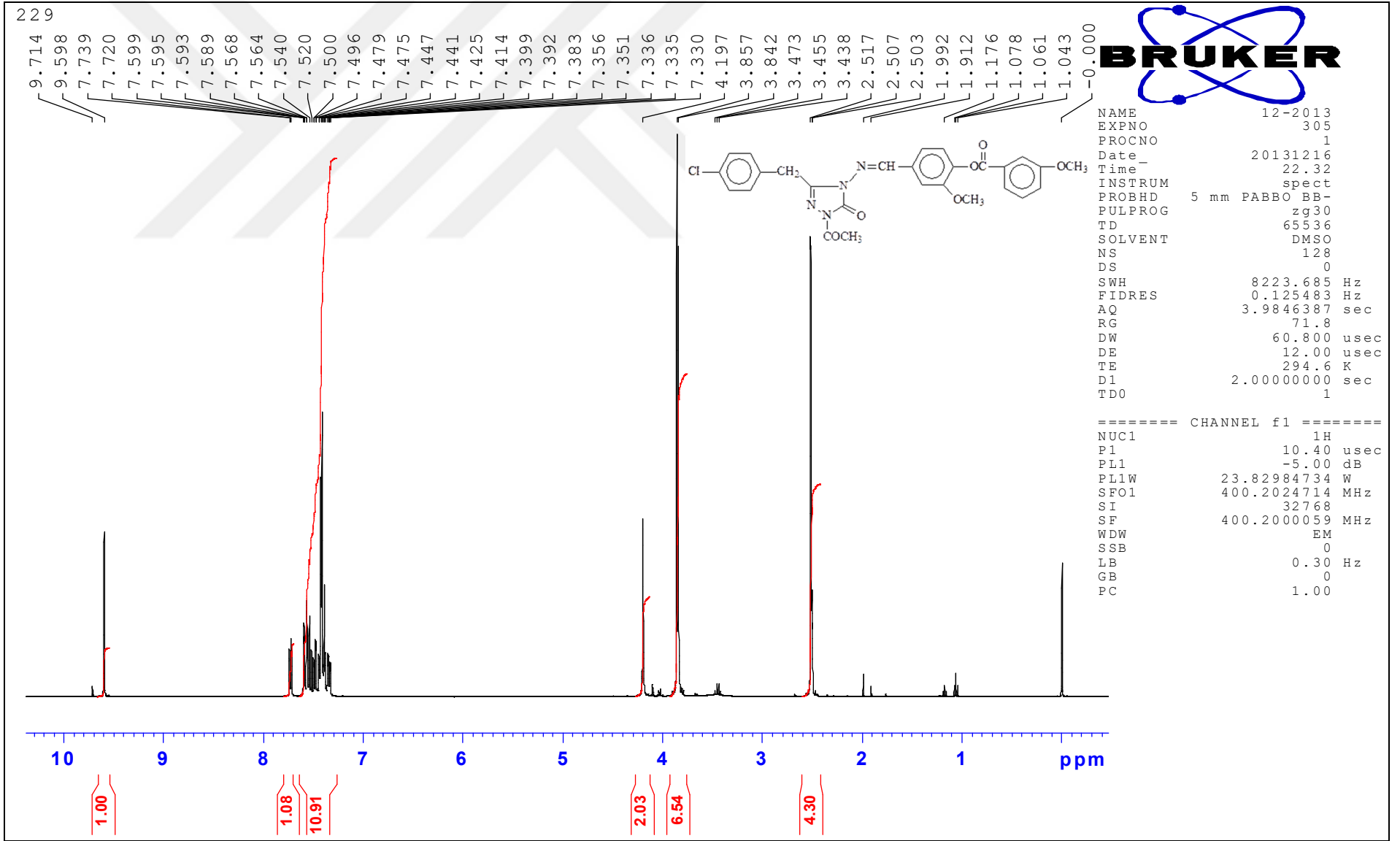
Ek Şekil 37 150 Bileşinin IR spektrumu

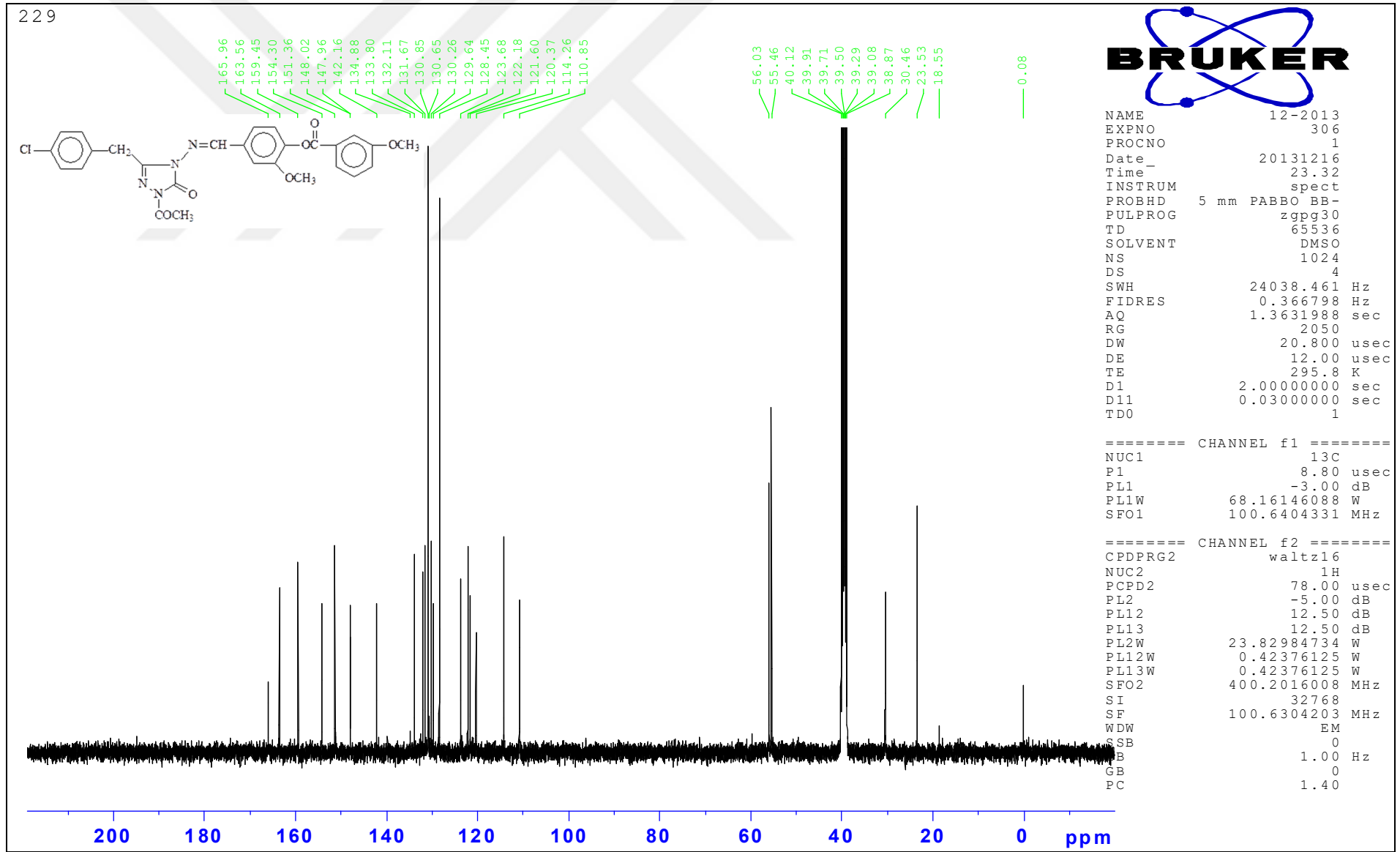
Ek Şekil 38 150 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

Ek Şekil 39. 150 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



Ek Şekil 40 151 Bileşiminin IR spektrumu

Ek Şekil 41 151 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



Ek Şekil 42. 151 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esmâ SAYKAL
Doğum Tarihi : 21.06.1987
Öğrenim Durumu : Lisans
Çalıştığı Kurum : Kredi Yurtlar Kurumu

| Derece | Bölüm/Program | Üniversite | Yıl |
|-----------|---------------------|-------------------------|-----------|
| Lisans | Kimya Bölümü | Dumlupınar Üniversitesi | 2011 |
| Y. Lisans | Kimya/Organik Kimya | Kafkas Üniversitesi | 2015-.... |