

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

**BAZI VANİLİN TÜREVLERİNİN 3-ALKİL(ARİL)-4-AMİNO-4,5-DİHİDRO-
1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LAR İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

**Sevda MANAP
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

ŞUBAT-2017

KARS

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

**BAZI VANİLİN TÜREVLERİNİN 3-ALKİL(ARİL)-4-AMİNO-4,5-DİHİDRO-
1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LAR İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

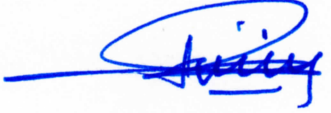



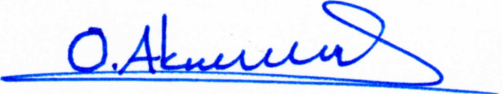
**Sevda MANAP
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ŞUBAT-2017
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi **Sevda MANAP**'ın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK danışmanlığında Doktora tezi olarak hazırladığı "**Bazı Vanilin Türevlerinin 3-Alkil(Aril)-4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar ile Reaksiyonlarının İncelenmesi**" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . **birliği** ile kabul edilmiştir.

03./02/2017

Adı ve Soyadı	İmza
Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ	
Üye : Prof. Dr. Muzaffer ALKAN	
Üye : Doç. Dr. Osman ÜÇÜNCÜ	
Üye : Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2017 gün ve / sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL
Enstitü Müdür V.

ÖNSÖZ

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

Çalışma beş bölümde planlanmıştır. Öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında izobutiroil klorür ve *o*-toluol klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehydin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu literatürde kayıtlı 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd ve yeni 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra bu substitue-benzaldehyd türevlerinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile muamelesinden 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın sentez bölümünün devamında elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan sırasıyla 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Yine çalışmanın orijinal bölümünde, sentezlenen bu bileşikler Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında morfolin ve 1-metilpiperazin ile ayrı ayrı muamele edilerek sırasıyla 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

İkinci bölümde sentezlenen biri yeni iki benzaldehyd türevi ve 48 bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın üçüncü bölümünde yeni bileşiklerin *in-vitro* antimikrobiyal özellikleri agar kuyucuk yöntemi ile 6 farklı mikroorganizmaya karşı incelenmiş olup elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

Çalışmanın dördüncü 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 çözücünde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile *pKa* 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 Bilimleri Enstitü Müdürü Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a, tez çalışmamda laboratuvar çalışmalarımı destek veren Eğitim Fakültesi öğretim üyesi sayın hocam, Prof. Dr. Muzaffer ALKAN'a, asitlik sonuçlarının yorumlanmasında yardımlarını gördüğüm Eğitim Fakültesi öğretim üyesi sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında bana zaman ayırarak büyük fedakârlık ve sabır gösteren arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Murat BEYTUR'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yardımlarından dolayı değerli arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na ve Uzm. Fevzi AYTEMİZ'e teşekkür ederim.

Son olarak da yaşamım boyunca hep yanımda olup bana destek oldukları için anneme, babama, kardeşime, ablama, eşine ve yeğenlerime teşekkürlerimi sunarım.

2017

Sevda MANAP



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	VI
ÖZET	XIII
SUMMARY.....	XV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XVII
TABLolar DİZİNİ.....	XXIV
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XXVIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1 Giriş	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları	31
1.2.1. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri	31
1.2.2. 3-Alkil-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Bazı Reaksiyonları	39
1.2.3. Mannich Bazlarının Reaksiyonları	93
1.2.4. Antimikrobiyal Aktiviteyle İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar	102
1.3. Antimikrobiyaller	106
1.3.1. Antimikrobiyallerin Sınıflandırılması	107
1.3.1.1. Yapılarına Göre Antimikrobiyaller.....	107
1.3.1.2. Etki Spektrumuna Göre Antimikrobiyaller	109
1.3.1.3. Hedef Mikroorganizmaya Göre Antimikrobiyaller	110
1.3.1.4. Etki Mekanizmalarına göre Antimikrobiyaller	112
1.3.2. Antimikrobiyal Direnç	116
1.3.2.1. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları.....	117
1.3.3. Antimikrobiyallerin Geleceği ve Direncin Önlenmesi	118
1.3.4. Antimikrobiyal Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi.....	119
1.3.4.1. Disk Difüzyon Yöntemi.....	120
1.3.4.2. Antimikrobiyal gradyan yöntemi (E-test).....	121
1.3.4.3. Tüp Dilüsyon Yöntemi	122
1.3.4.4. Türbidimetrik Yöntem	122

1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	123
1.4.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	125
1.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	126
1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	127
1.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$).....	128
1.4.1.4. Singlet Oksijen (1O_2)	129
1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)	129
1.4.1.6. Nitrik Oksit (NO \cdot).....	129
1.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri.....	130
1.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	130
1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	130
1.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri.....	131
1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi.....	131
1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	131
1.4.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları	132
1.4.4.1. HAT-Temelli Metodlar	133
1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar	134
1.5. Susuz Ortam Çözücüleri	136
1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları.....	138
1.5.2. Organik Çözücüler	139
1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi.....	140
1.5.4. Potansiyometri	141
1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar	141
1.5.4.2 Potansiyometrik Titrasyonlar.....	142
1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK_a Tayini	142
1.5.6. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları	143
1.6. Yeni Bileşiklerin Sentezi	143
2. MATERYAL VE YÖNTEM	152
2.1. Sentez.....	152
2.1.1. 3-Metoksi-4-izobutiroiloksi benzaldehid (251):.....	153

2.1.2. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (253):.....	154
2.1.3. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (254):.....	155
2.1.4. 3- <i>n</i> -Propil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (255):.....	156
2.1.5. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (256):.....	157
2.1.6. 3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (257):.....	158
2.1.7. 3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (258):	159
2.1.8. 3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (259):.....	160
2.1.9. 3- <i>m</i> -Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (260):	161
2.1.10. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (261):.....	162
2.1.11. 1-Asetil-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (263):	163
2.1.12. 1-Asetil-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (264):.....	164
2.1.13. 1-Asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (265):	165
2.1.14. 1-Asetil-3- <i>p</i> -metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (266):	166
2.1.15. 1-Asetil-3- <i>p</i> -klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (267):	167
2.1.16. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (269):	168
2.1.17. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (270):	169

2.1.18. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (271):	170
2.1.19. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3- <i>p</i> -metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (272):	171
2.1.20. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3- <i>p</i> -klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (273):	172
2.1.21. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (275):	173
2.1.22. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (276):	174
2.1.23. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (277):	175
2.1.24. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3- <i>p</i> -metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (278):	176
2.1.25. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3- <i>p</i> -klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (279):	177
2.1.26. 3-Metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzalhid (280):	178
2.1.27. 3-Metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (282):	179
2.1.28. 3-Etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (283):	180
2.1.29. 3- <i>n</i> -Propil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (284):	181
2.1.30. 3-Benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (285):	181
2.1.31. 3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (286):	183
2.1.32. 3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (287):	184
2.1.33. 3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (288):	184

2.1.34. 3-m-Klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (289):	186
2.1.35. 3-Fenil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (290):.....	187
2.1.36. 1-Asetil-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (292):	188
2.1.37. 1-Asetil-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (293):	189
2.1.38. 1-Asetil-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (294):	190
2.1.39. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (295):	191
2.1.40. 1-Asetil-3-p-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (296):	192
2.1.41. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (298):	193
2.1.42. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (299):	194
2.1.43. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (300):	195
2.1.44. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-p-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (301):	196
2.1.45. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-p-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (302):	197
2.1.46. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (304):	198
2.1.47. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (305):	199
2.1.48. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (306):	200
2.1.49. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-p-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (307):	201

2.1.50. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-p-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (308):.....	202
2.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini.....	203
2.2.1. Kullanılan Mikroorganizmalar.....	203
2.2.1.1. <i>Escherichia Coli</i>	203
2.2.1.2. <i>Bacillus Cereus</i>	203
2.2.1.3. <i>Bacillus Substilis</i>	204
2.2.1.4. <i>Staphylococcus aureus</i>	204
2.2.1.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	205
2.2.1.6. <i>Klebsiella Pneumonia</i>	205
2.2.2. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu	205
2.3. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	206
2.3.1. İndirgeme Gücü	206
2.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	207
2.3.3. Metal Şelat Aktivitesi.....	208
2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar	209
2.3.1. Cihazlar	209
2.3.2. Kimyasallar.....	210
2.3.3. Hazırlanan Çözeltiler	210
2.3.4. Yöntem	210
3. BULGULAR.....	213
3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	213
3.2. Antimikrobiyal İncelemeleri	214
3.3 Antioksidan İncelemeleri.....	215
3.3.1. İndirgeme Gücü	215
3.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	218
3.3.3. Metal Şelat Aktivitesi.....	221
3.4. Potansiyometrik Titrasyon	225
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	235
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	235
4.2. Antimikrobiyal Etkinlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	243
4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	254

4.3.1. İndirgeme Gücü	254
4.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	254
4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi.....	257
4.4. Asitlik Sabitlerinin Tayini.....	262
4.4.1. Titrasyon Grafikleri.....	262
4.4.2. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	267
4.5. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları.....	272
5. KAYNAKLAR	275
6. EKLER.....	303
ÖZGEÇMİŞ	395



ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra izobutiroil klorür ve *o*-toluol klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehydin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu literatürde kayıtlı 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd ve yeni 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra bu substitue-benzaldehyd türevlerinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile muamelesinden 18 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın sentez bölümünün devamında elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan sırasıyla 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Yine çalışmanın orijinal bölümünde, sentezlenen 10 yeni bileşik Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında morfolin ve 1-metilpiperazin ile muamele edilerek sırasıyla 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

İkinci bölümde sentezlenen biri yeni iki benzaldehyd türevi ve 48 heterosiklik bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın üçüncü bölümünde yeni bileşiklerin *in-vitro* antimikrobiyal özellikleri agar kuyucuk yöntemi ile 6 farklı mikroorganizmaya karşı incelenmiş olup elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

Çalışmanın dördüncü 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) tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile *pKa* değerleri bulunmuştur.

2017, 431 sayfa

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

SUMMARY

In this study, primarily nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones requiring for this study were synthesized. Then, 3-methoxy-4-isobutyryloxy benzaldehyde registered in the literature and new 3-methoxy-4-(2-methylbenzoxy)benzaldehyde were obtained from the reactions of isobutyryl chloride and *o*-toluoyl chloride with 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde in the presence of triethylamine. Later, eighteen (18) new 3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-isobutyryloxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-methylbenzoxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were synthesized from the reactions of 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with these benzaldehyde derivatives. In the continuation of the synthesis part of the study, 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-isobutyryloxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-methylbenzoxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were synthesized from the treatment of synthesized these compounds with acetic anhydride. In addition, synthesized these 18 compounds were treated with morpholine and 1-methylpiperazine in the presence of formaldehyde according to the Mannich reaction to synthesize 1-(morpholin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-isobutyryloxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones, 1-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-isobutyryloxybenzylidene amino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, 1-(morpholin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-methylbenzoxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 1-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-methylbenzoxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones respectively.

In the second section of the study, the structures of synthesized one novel, two benzaldehyde and 48 compounds were characterized by using IR, ¹H-NMR ¹³C-NMR and mass spectroscopic methods.

In the thirdly section of the study, *in-vitro* antimicrobial properties of novel heterocyclic compounds were investigated and evaluated against six (6) different microorganisms with agar well diffusion method.

In the fourth section of the study, antioxidant properties of synthesized new compounds containing 1,2,4-triazole ring were investigated and conclusions obtained were discussed with antioxidant methods (reducing power, free radical scavenging and metal chelating activity).

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 (isopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, acetone and *N,N*-dimethylformamide), half neutralization potentials and pK_a values were determined by half neutralization method.

2017, 431 pages

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	285 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile aseton ortamındaki titrasyonundan elde edilen; a. mL-mV Grafiği, b. $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, c. $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi	210
Şekil 4.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu ile Antimikrobiyal etkinliği olmayan Petri Kabı Örneği	242
Şekil 4.2.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu ile Antimikrobiyal etkinliği olan Petri Kabı Örneği	142
Şekil 4.3.	252, 262, 268 ve 274 Tipi bileşiklerin <i>Bacillus Substilis</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	243
Şekil 4.4.	252, 262, 268 ve 274 Tipi bileşiklerin <i>Bacillus cereus</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	243
Şekil 4.5.	252, 262, 268 ve 274 Tipi bileşiklerin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	244
Şekil 4.6.	252, 262, 268 ve 274 Tipi bileşiklerin <i>Klebsiella pneumonia</i> 'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	244
Şekil 4.7.	252, 262, 268 ve 274 Tipi bileşiklerin <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	245
Şekil 4.8.	252, 262, 268 ve 274 Tipi bileşiklerin <i>Escherichia coli</i> 'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	245
Şekil 4.9.	281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin <i>Bacillus Substilis</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	248
Şekil 4.10.	281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin <i>Bacillus cereus</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	248
Şekil 4.11.	281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	249
Şekil 4.12.	281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin <i>Klebsiella pneumonia</i> 'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	249
Şekil 4.13.	281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	250
Şekil 4.14.	281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin <i>Escherichia coli</i> 'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	250
Şekil 4.15.	252 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	253

Şekil 4.16.	268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	253
Şekil 4.17.	281 ve 291 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	254
Şekil 4.18.	297 ve 303 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	255
Şekil 4.19.	252 ve 262 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	256
Şekil 4.20.	268 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	256
Şekil 4.21.	274 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	257
Şekil 4.22.	281 ve 292 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	258
Şekil 4.23.	297 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	258
Şekil 4.24.	303 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	259
Şekil 4.25.	253 ve 254 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	260
Şekil 4.26.	255 ve 256 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	261
Şekil 4.27.	257 ve 258 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	261
Şekil 4.28.	259 ve 260 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	262
Şekil 4.29.	261 ve 282 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	262
Şekil 4.30.	283 ve 284 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	263
Şekil 4.31.	285 ve 286 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	263
Şekil 4.32.	287 ve 288 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	264

Şekil 4.33.	289 ve 290 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	264
Ek Şekil 1.	251 Bileşiğinin IR Spektrumu	306
Ek Şekil 2.	251 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	306
Ek Şekil 3.	251 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	307
Ek Şekil 4.	253 Bileşiğinin IR Spektrumu	307
Ek Şekil 5.	253 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	308
Ek Şekil 6	253 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	308
Ek Şekil 7.	254 Bileşiğinin IR Spektrumu	309
Ek Şekil 8.	254 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	309
Ek Şekil 9.	254 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	310
Ek Şekil 10.	255 Bileşiğinin IR Spektrumu	310
Ek Şekil 11.	255 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	311
Ek Şekil 12.	255 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	311
Ek Şekil 13.	256 Bileşiğinin IR Spektrumu	312
Ek Şekil 14.	256 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	312
Ek Şekil 15.	256 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	313
Ek Şekil 16.	257 Bileşiğinin IR Spektrumu	313
Ek Şekil 17.	257 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	314
Ek Şekil 18.	257 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	314
Ek Şekil 19.	258 Bileşiğinin IR Spektrumu	315
Ek Şekil 20.	258 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	315
Ek Şekil 21.	258 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	316
Ek Şekil 22.	259 Bileşiğinin IR Spektrumu	316
Ek Şekil 23.	259 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	317
Ek Şekil 24.	259 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	317
Ek Şekil 25.	260 Bileşiğinin IR Spektrumu	318
Ek Şekil 26.	260 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	318
Ek Şekil 27.	260 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	319
Ek Şekil 28.	261 Bileşiğinin IR Spektrumu	319
Ek Şekil 29.	261 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	320
Ek Şekil 30.	261 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	320
Ek Şekil 31.	263 Bileşiğinin IR Spektrumu	321
Ek Şekil 32.	263 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	321
Ek Şekil 33.	263 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	322
Ek Şekil 34.	264 Bileşiğinin IR Spektrumu	322
Ek Şekil 35.	264 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	323
Ek Şekil 36.	264 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	323
Ek Şekil 37.	265 Bileşiğinin IR Spektrumu	324
Ek Şekil 38.	265 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	324
Ek Şekil 39.	265 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	325

Ek Şekil 40.	266 Bileşiğinin IR Spektrumu	325
Ek Şekil 41.	266 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	326
Ek Şekil 42.	266 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	326
Ek Şekil 43.	267 Bileşiğinin IR Spektrumu	327
Ek Şekil 44.	267 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	327
Ek Şekil 45.	267 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	328
Ek Şekil 46.	269 Bileşiğinin IR Spektrumu	328
Ek Şekil 47.	269 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	329
Ek Şekil 48.	269 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	329
Ek Şekil 49.	270 Bileşiğinin IR Spektrumu	330
Ek Şekil 50.	270 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	330
Ek Şekil 51.	270 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	331
Ek Şekil 52.	271 Bileşiğinin IR Spektrumu	331
Ek Şekil 53.	271 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	332
Ek Şekil 54.	271 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	332
Ek Şekil 55.	272 Bileşiğinin IR Spektrumu	333
Ek Şekil 56.	272 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	333
Ek Şekil 57.	272 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	334
Ek Şekil 58.	273 Bileşiğinin IR Spektrumu	334
Ek Şekil 59.	273 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	335
Ek Şekil 60.	273 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	335
Ek Şekil 61.	275 Bileşiğinin IR Spektrumu	336
Ek Şekil 62.	275 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	336
Ek Şekil 63.	275 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	337
Ek Şekil 64.	276 Bileşiğinin IR Spektrumu	337
Ek Şekil 65.	276 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	338
Ek Şekil 66.	276 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	338
Ek Şekil 67.	277 Bileşiğinin IR Spektrumu	339
Ek Şekil 68.	277 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	339
Ek Şekil 69.	277 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	340
Ek Şekil 70.	278 Bileşiğinin IR Spektrumu	340
Ek Şekil 71.	278 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	341
Ek Şekil 72.	278 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	341
Ek Şekil 73.	279 Bileşiğinin IR Spektrumu	342
Ek Şekil 74.	279 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	342
Ek Şekil 75.	279 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	343
Ek Şekil 76.	280 Bileşiğinin IR Spektrumu	343
Ek Şekil 77.	280 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	344
Ek Şekil 78.	280 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	344
Ek Şekil 79.	282 Bileşiğinin IR Spektrumu	345
Ek Şekil 80.	282 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	345
Ek Şekil 81.	282 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	346

Ek Şekil 82.	283 Bileşiğinin IR Spektrumu	346
Ek Şekil 83.	283 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	347
Ek Şekil 84.	283 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	347
Ek Şekil 85.	284 Bileşiğinin IR Spektrumu	348
Ek Şekil 86.	284 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	348
Ek Şekil 87.	284 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	349
Ek Şekil 88.	285 Bileşiğinin IR Spektrumu	349
Ek Şekil 89.	285 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	350
Ek Şekil 90.	285 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	350
Ek Şekil 91.	286 Bileşiğinin IR Spektrumu	351
Ek Şekil 92.	286 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	351
Ek Şekil 93.	286 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	352
Ek Şekil 94.	287 Bileşiğinin IR Spektrumu	352
Ek Şekil 95.	287 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	353
Ek Şekil 96.	287 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	353
Ek Şekil 97.	288 Bileşiğinin IR Spektrumu	354
Ek Şekil 98.	288 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	354
Ek Şekil 99.	288 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	355
Ek Şekil 100.	289 Bileşiğinin IR Spektrumu	355
Ek Şekil 101.	289 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	356
Ek Şekil 102.	289 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	356
Ek Şekil 103.	290 Bileşiğinin IR Spektrumu	357
Ek Şekil 104.	290 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	357
Ek Şekil 105.	290 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	358
Ek Şekil 106.	292 Bileşiğinin IR Spektrumu	358
Ek Şekil 107.	292 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	359
Ek Şekil 108.	292 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	359
Ek Şekil 109.	293 Bileşiğinin IR Spektrumu	360
Ek Şekil 110.	293 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	360
Ek Şekil 111.	293 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	361
Ek Şekil 112.	294 Bileşiğinin IR Spektrumu	361
Ek Şekil 113.	294 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	362
Ek Şekil 114.	294 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	362
Ek Şekil 115.	295 Bileşiğinin IR Spektrumu	363
Ek Şekil 116.	295 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	363
Ek Şekil 117.	295 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	364
Ek Şekil 118.	296 Bileşiğinin IR Spektrumu	364
Ek Şekil 119.	296 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	365
Ek Şekil 120.	296 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	365
Ek Şekil 121.	298 Bileşiğinin IR Spektrumu	366
Ek Şekil 122.	298 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	366
Ek Şekil 123.	298 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	367

Ek Şekil 124.	299 Bileşiğinin IR Spektrumu	367
Ek Şekil 125.	299 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	368
Ek Şekil 126.	299 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	368
Ek Şekil 127.	300 Bileşiğinin IR Spektrumu	369
Ek Şekil 128.	300 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	369
Ek Şekil 129.	300 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	370
Ek Şekil 130.	301 Bileşiğinin IR Spektrumu	370
Ek Şekil 131.	301 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	371
Ek Şekil 132.	301 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	371
Ek Şekil 133.	302 Bileşiğinin IR Spektrumu	372
Ek Şekil 134.	302 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	372
Ek Şekil 135.	302 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	373
Ek Şekil 136.	304 Bileşiğinin IR Spektrumu	373
Ek Şekil 137.	304 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	374
Ek Şekil 138.	304 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	374
Ek Şekil 139.	305 Bileşiğinin IR Spektrumu	375
Ek Şekil 140.	305 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	375
Ek Şekil 141.	305 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	376
Ek Şekil 142.	306 Bileşiğinin IR Spektrumu	376
Ek Şekil 143.	306 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	377
Ek Şekil 144.	306 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	377
Ek Şekil 145.	307 Bileşiğinin IR Spektrumu	378
Ek Şekil 146.	307 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	378
Ek Şekil 147.	307 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	379
Ek Şekil 148.	308 Bileşiğinin IR Spektrumu	379
Ek Şekil 149.	308 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	380
Ek Şekil 150.	308 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	380
Ek Şekil 151.	253 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	380
Ek Şekil 152.	254 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	381
Ek Şekil 153.	255 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	381
Ek Şekil 154.	256 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	381
Ek Şekil 155.	257 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	382
Ek Şekil 156.	258 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	382
Ek Şekil 157.	259 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	382
Ek Şekil 158.	260 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	383
Ek Şekil 159.	261 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	383
Ek Şekil 160.	263 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	383
Ek Şekil 161.	264 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	384
Ek Şekil 162.	265 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	384
Ek Şekil 163.	266 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	384
Ek Şekil 164.	267 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	385
Ek Şekil 165.	269 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	385

Ek Şekil 166.	270 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	385
Ek Şekil 167.	271 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	386
Ek Şekil 168.	272 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	386
Ek Şekil 169.	273 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	386
Ek Şekil 170.	275 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	387
Ek Şekil 171.	276 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	387
Ek Şekil 172.	277 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	387
Ek Şekil 173.	278 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	388
Ek Şekil 174.	279 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	388
Ek Şekil 175.	282 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	388
Ek Şekil 176.	283 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	389
Ek Şekil 177.	284 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	389
Ek Şekil 178.	285 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	389
Ek Şekil 179.	286 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	390
Ek Şekil 180.	287 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	390
Ek Şekil 181.	288 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	390
Ek Şekil 182.	289 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	391
Ek Şekil 183.	290 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	391
Ek Şekil 184.	292 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	391
Ek Şekil 185.	293 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	392
Ek Şekil 186.	294 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	392
Ek Şekil 187.	295 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	392
Ek Şekil 188.	296 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	393
Ek Şekil 189.	298 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	393
Ek Şekil 190.	299 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	393
Ek Şekil 191.	300 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	394
Ek Şekil 192.	301 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	394
Ek Şekil 193.	302 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	394
Ek Şekil 194.	304 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	395
Ek Şekil 195.	305 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	395
Ek Şekil 196.	306 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	395
Ek Şekil 197.	307 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	396
Ek Şekil 198.	308 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	396

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Bitki, hayvan ve mikroorganizmalarda doğal olarak bulunan başlıca antimikrobiyal sistemler	111
Tablo 1.3.	CLSI tarafından önerilen Disk difüzyon metodu için kültür ortamı, mikrobik inokulum boyutu ve inkübasyon koşulları.	123
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	209
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	210
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	211
Tablo 2.4.	285 Bileşiğinin Asetondaki 10-3 M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	213
Tablo 2.5.	3-Benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (285) Bileşiğinin asetondaki deney sonuçlarının birinci ve ikinci türevleri	213
Tablo 3.1.	252, 262, 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Bakterilere Karşın ZON çap değerleri	216
Tablo 3.2.	281, 291, 297 ve 303 Tipi Bileşiklerin Bakterilere Karşın ZON çap değerleri	217
Tablo 3.3.	252 ve 262 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	218
Tablo 3.4.	268 ve 274 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	218
Tablo 3.5.	281 ve 291 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	219
Tablo 3.6.	297 ve 303 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	219
Tablo 3.7.	252 ve 262 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	220
Tablo 3.8.	268 ve 274 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	221
Tablo 3.9.	281 ve 291 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	222
Tablo 3.10.	297 ve 303 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	223

Tablo 3.11.	252 ve 262 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	224
Tablo 3.12.	268 ve 274 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	225
Tablo 3.13.	281 ve 291 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	226
Tablo 3.14.	297 ve 303 Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	227
Tablo 3.15.	253 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	228
Tablo 3.16.	254 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	228
Tablo 3.17.	255 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	229
Tablo 3.18.	256 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	229
Tablo 3.19.	257 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	230
Tablo 3.20.	258 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	230
Tablo 3.21.	259 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	231
Tablo 3.22.	260 Bileşiğinin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	231

Tablo 3.23.	261 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	232
Tablo 3.24.	282 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	232
Tablo 3.25.	283 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	233
Tablo 3.26.	284 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	233
Tablo 3.27.	285 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	234
Tablo 3.28.	286 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	234
Tablo 3.29.	287 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	235
Tablo 3.30.	288 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	235
Tablo 3.31.	289 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	236
Tablo 3.32.	290 Bileşiminin <i>N,N</i> -Dimetilformamid, Aseton, <i>tert</i> -Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları	236
Tablo 4.1.	252, 262, 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Bakterilere Karşın ZON çap değerleri	250

Tablo 4.1.	281, 291, 297 ve 303 Tipi Bileşiklerin Bakterilere Karşın ZON çap değerleri	255
Tablo 4.3.	252 Tipi bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (Mv) ve Karşın Olan Pk_a Değerleri	270
Tablo 4.4.	281 Tipi bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (Mv) ve Karşın Olan Pk_a Değerleri	270



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-etilbenzotiazolin-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
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyonu
MLK	: Minimal letal konsantrasyonu

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Giriş

“Bazı Vanilin Türevlerinin 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’lar ile Reaksiyonlarının İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında izobutiroil klorür ve *o*-toluoil klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehydin soğukta trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu literatürde kayıtlı 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd ve yeni 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra bu substitue benzaldehyd türevlerinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile muamelesinden 18 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın sentez bölümünün devamında elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan sırasıyla 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Yine çalışmanın orijinal bölümünde, sentezlenen 18 yeni schiff bazının Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında morfolin ve 1-metilpiperazin ile muamele edilerek sırasıyla 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen biri yeni iki benzaldehyd türevi ve 48 yeni heterosiklik bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

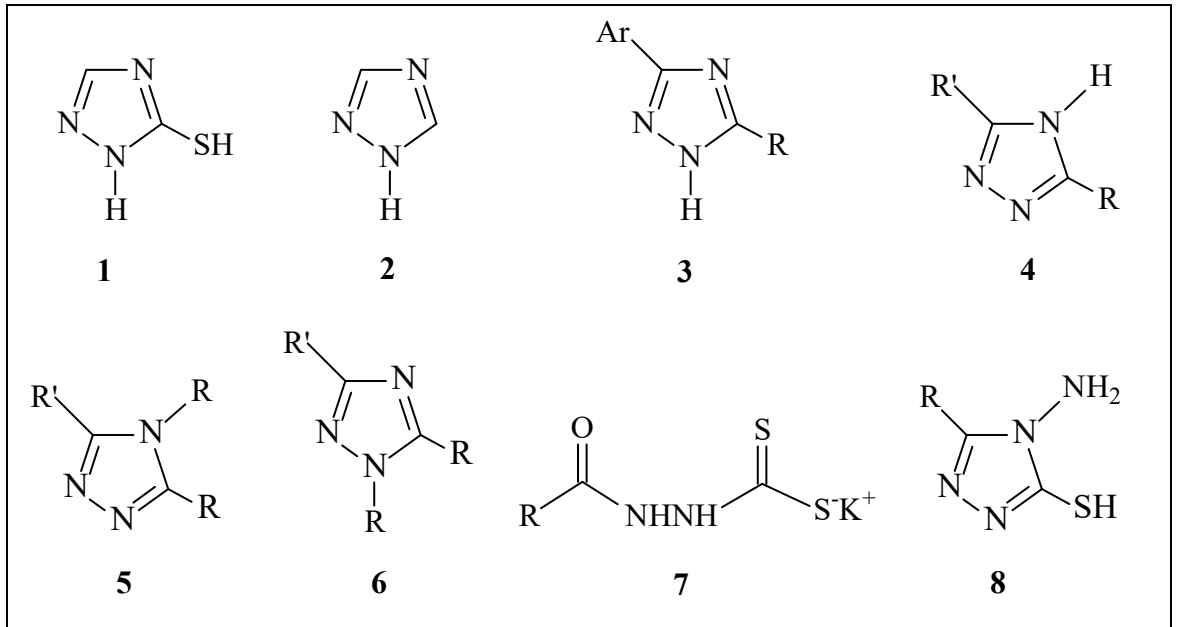
Çalışmada ikinci olarak, yeni bileşiklerin *in-vitro* antimikrobiyal özellikleri agar kuyucuk yöntemi ile 6 farklı mikroorganizmaya karşı incelenmiş olup elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

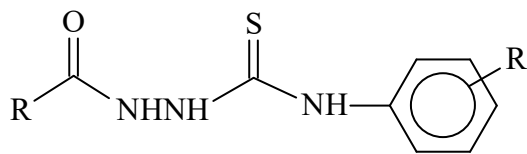
Çalışmanın üçüncü bölümünde sentezlenen yeni 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri kullanılarak *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar kullanılan standart antioksidan bileşiklerle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

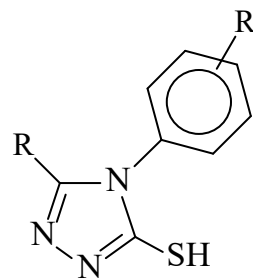
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri Tablo 1.1.'de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

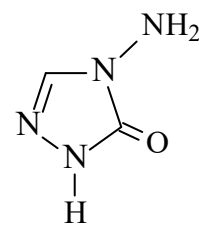




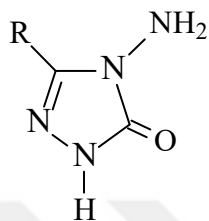
9



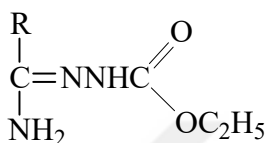
10



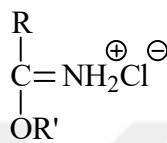
11



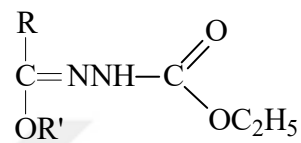
12



13

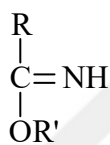


14

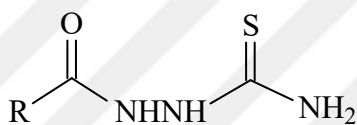


15

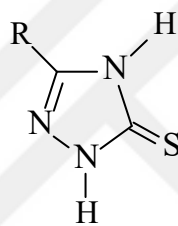
R': C₂H₅



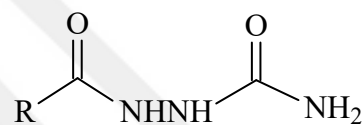
16



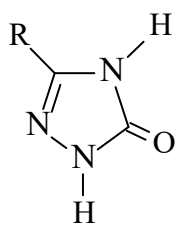
17



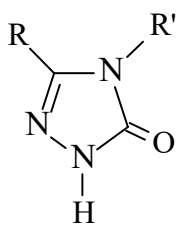
18



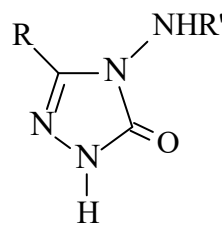
19



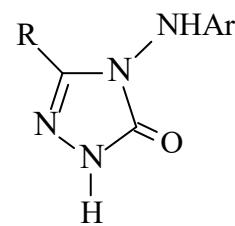
20



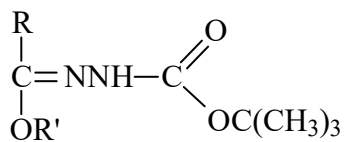
21



22



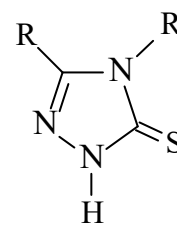
23



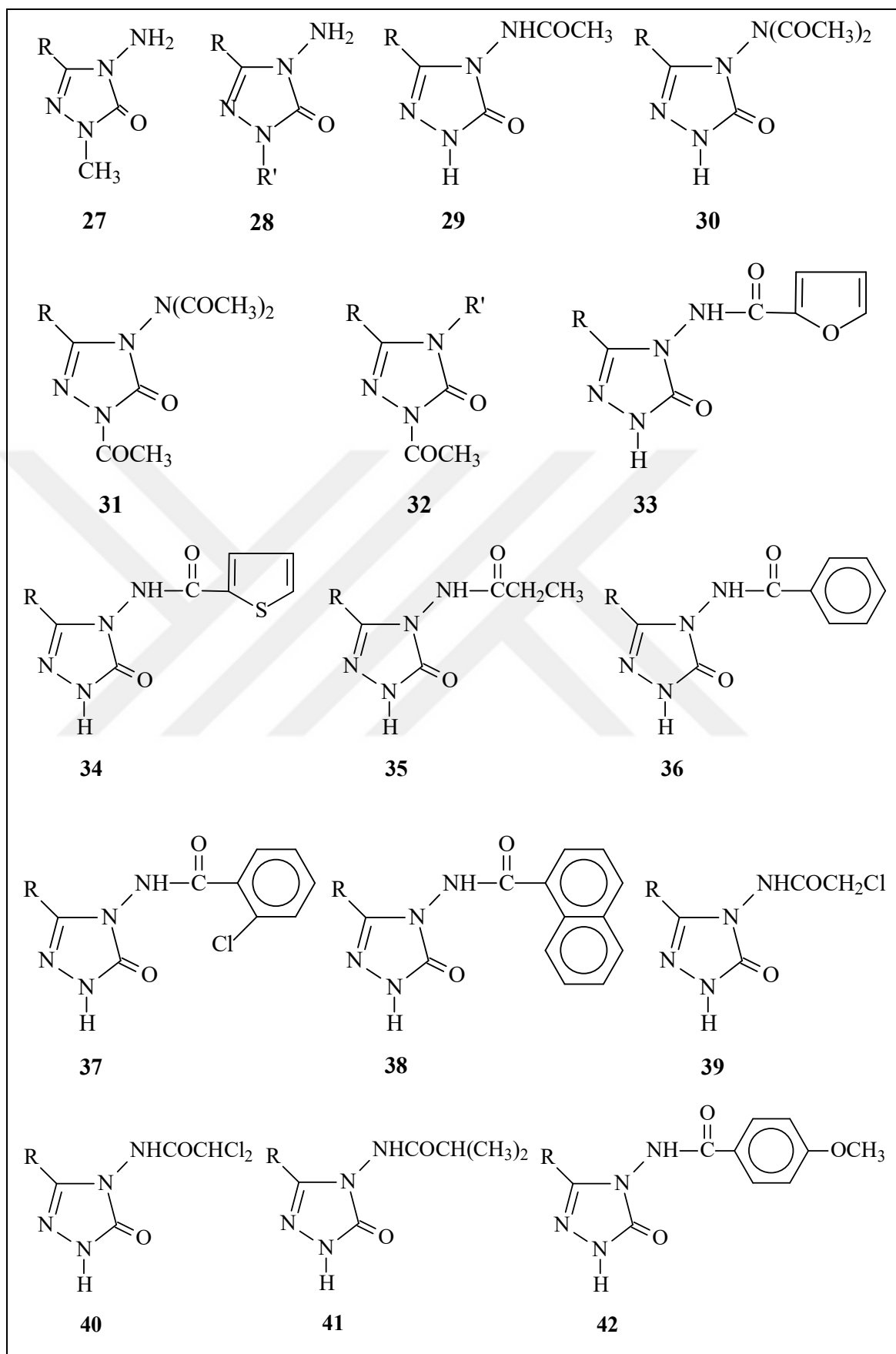
24

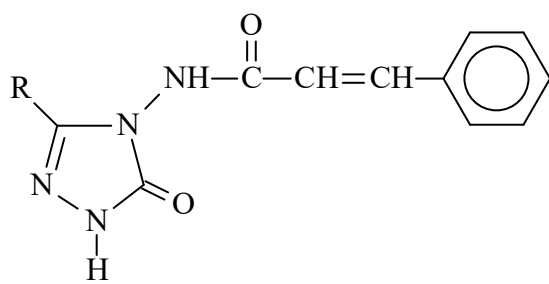


25

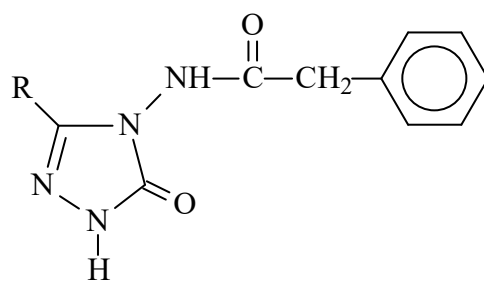


26

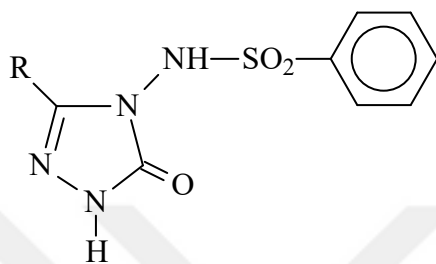




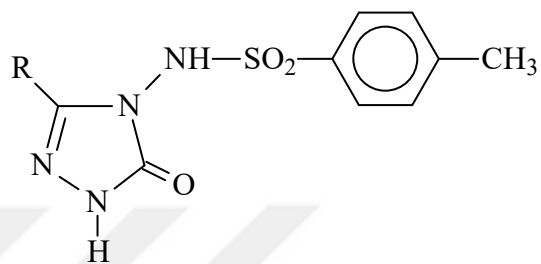
43



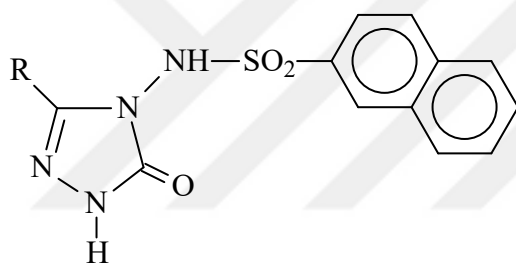
44



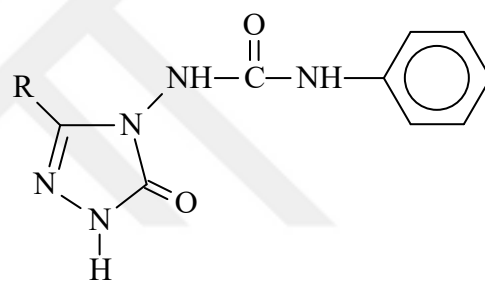
45



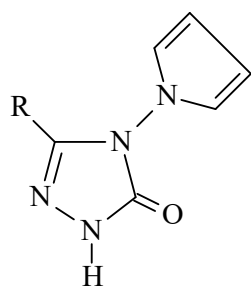
46



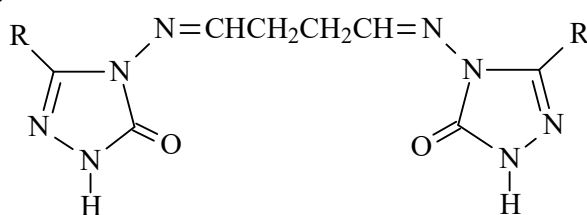
47



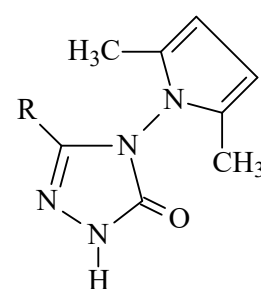
48



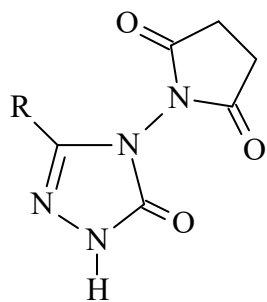
49



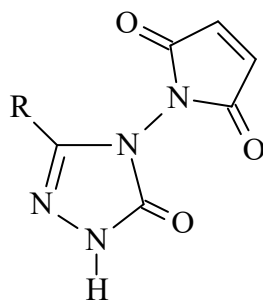
50



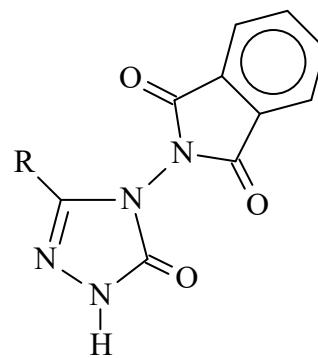
51



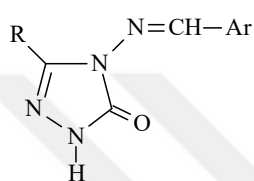
52



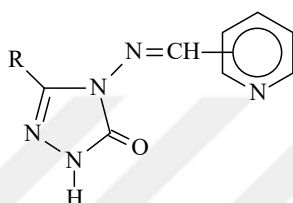
53



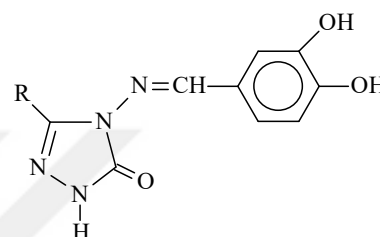
54



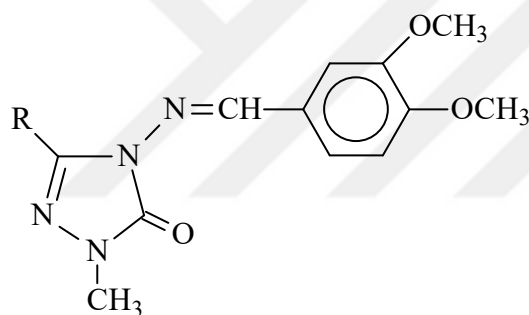
55



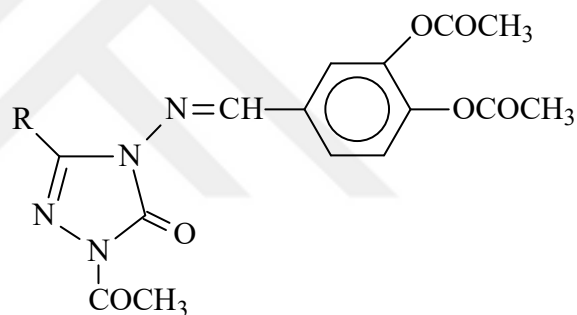
56



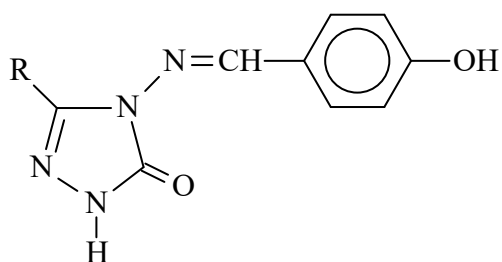
57



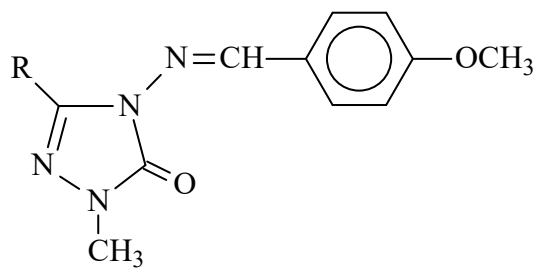
58



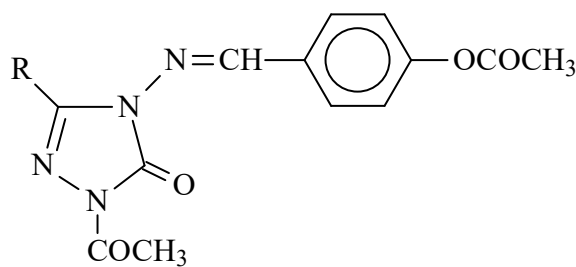
59



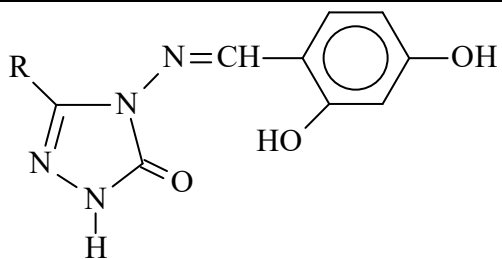
60



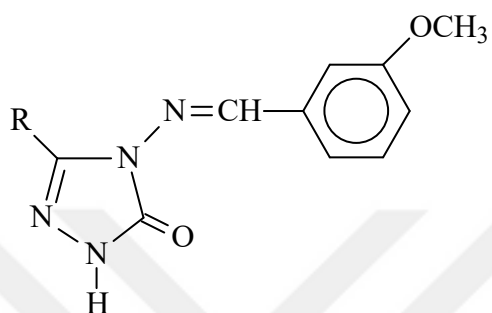
61



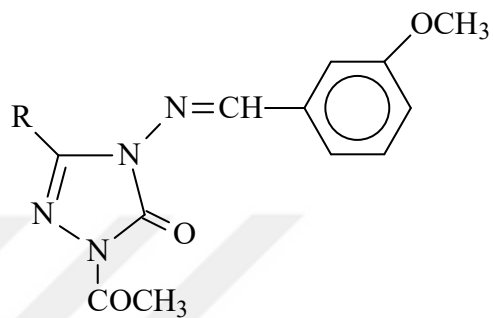
62



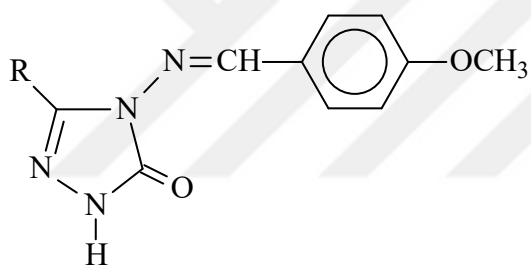
63



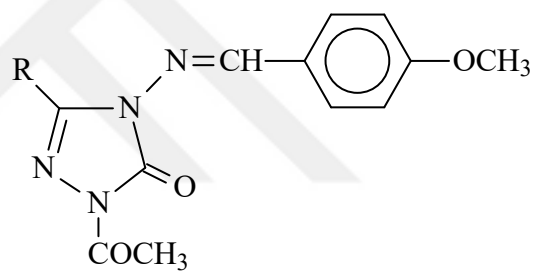
64



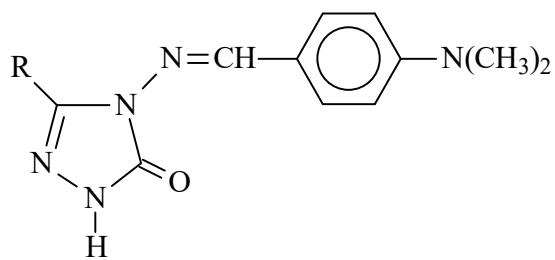
65



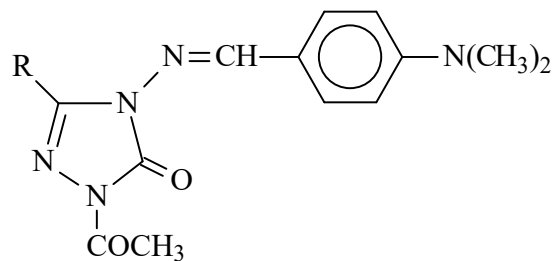
66



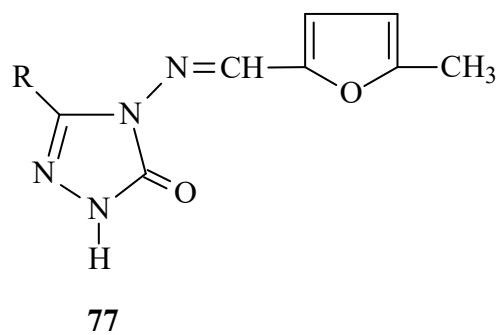
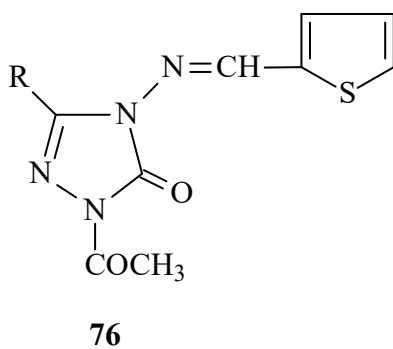
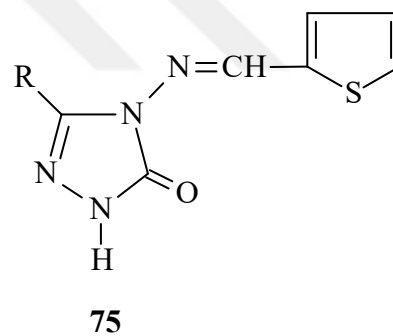
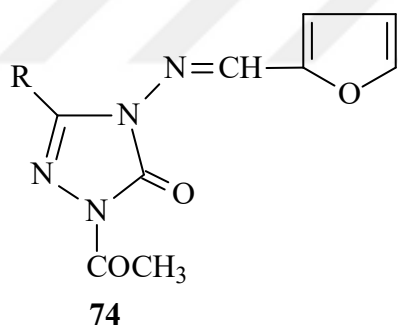
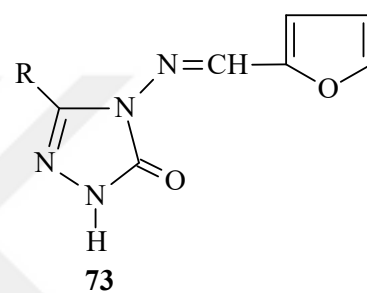
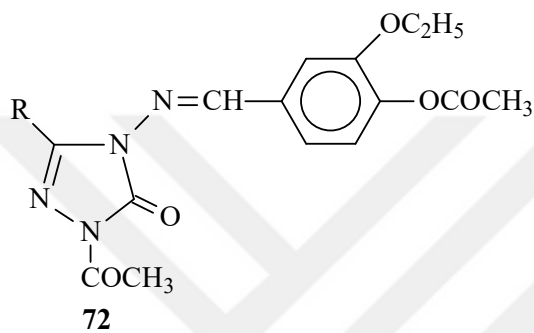
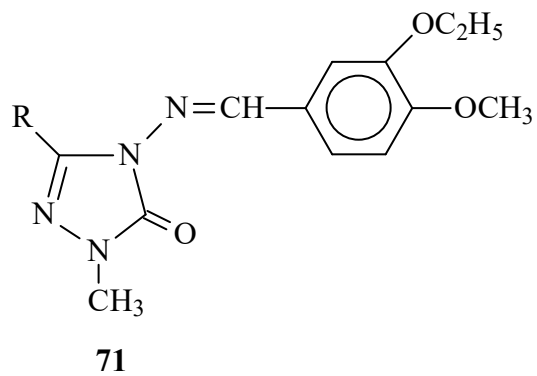
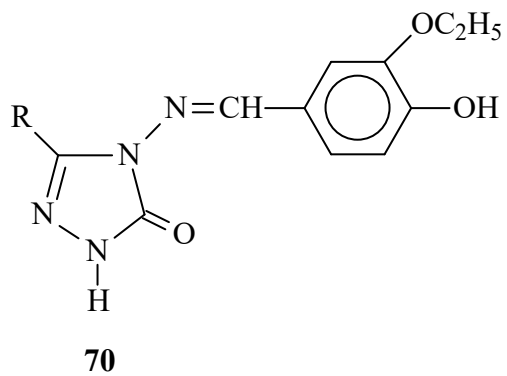
67

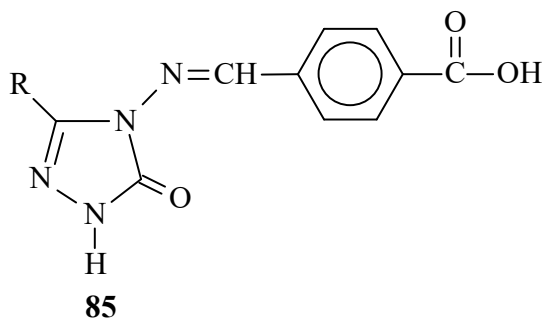
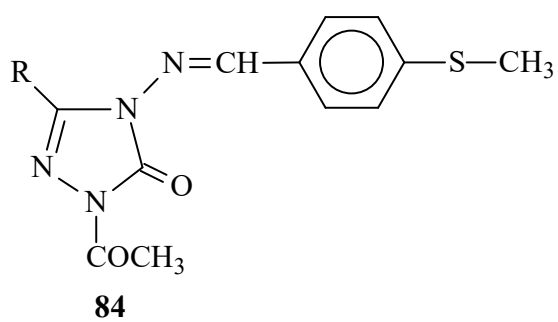
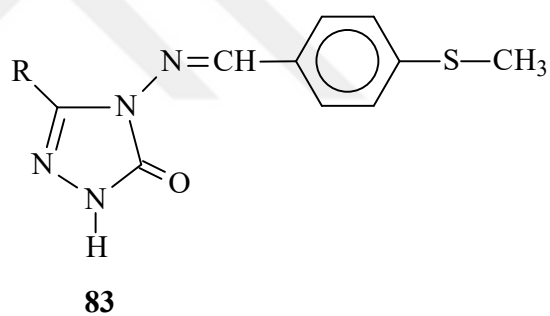
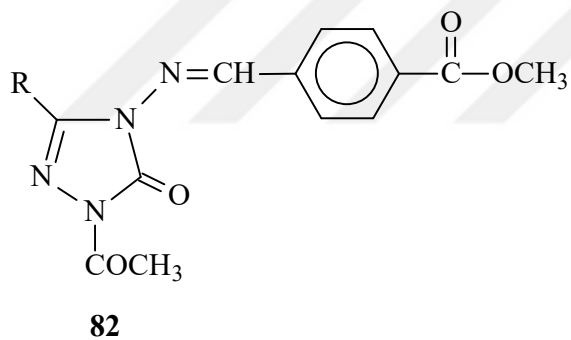
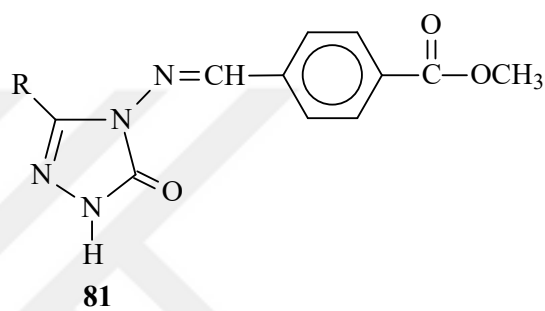
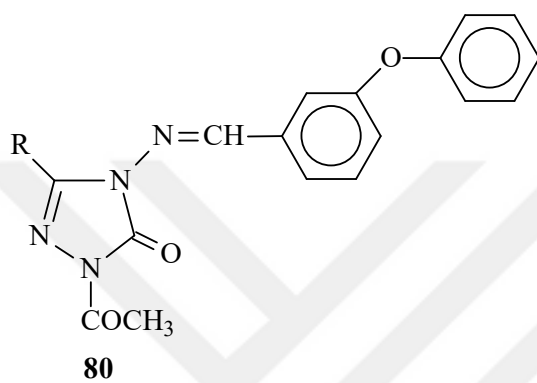
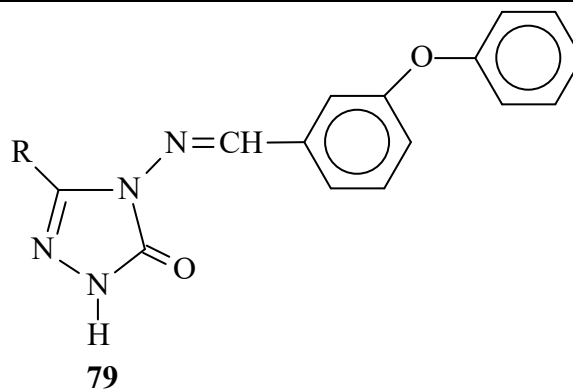
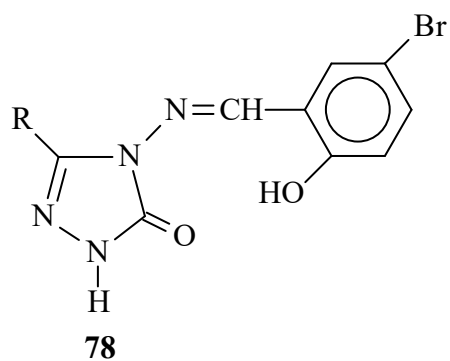


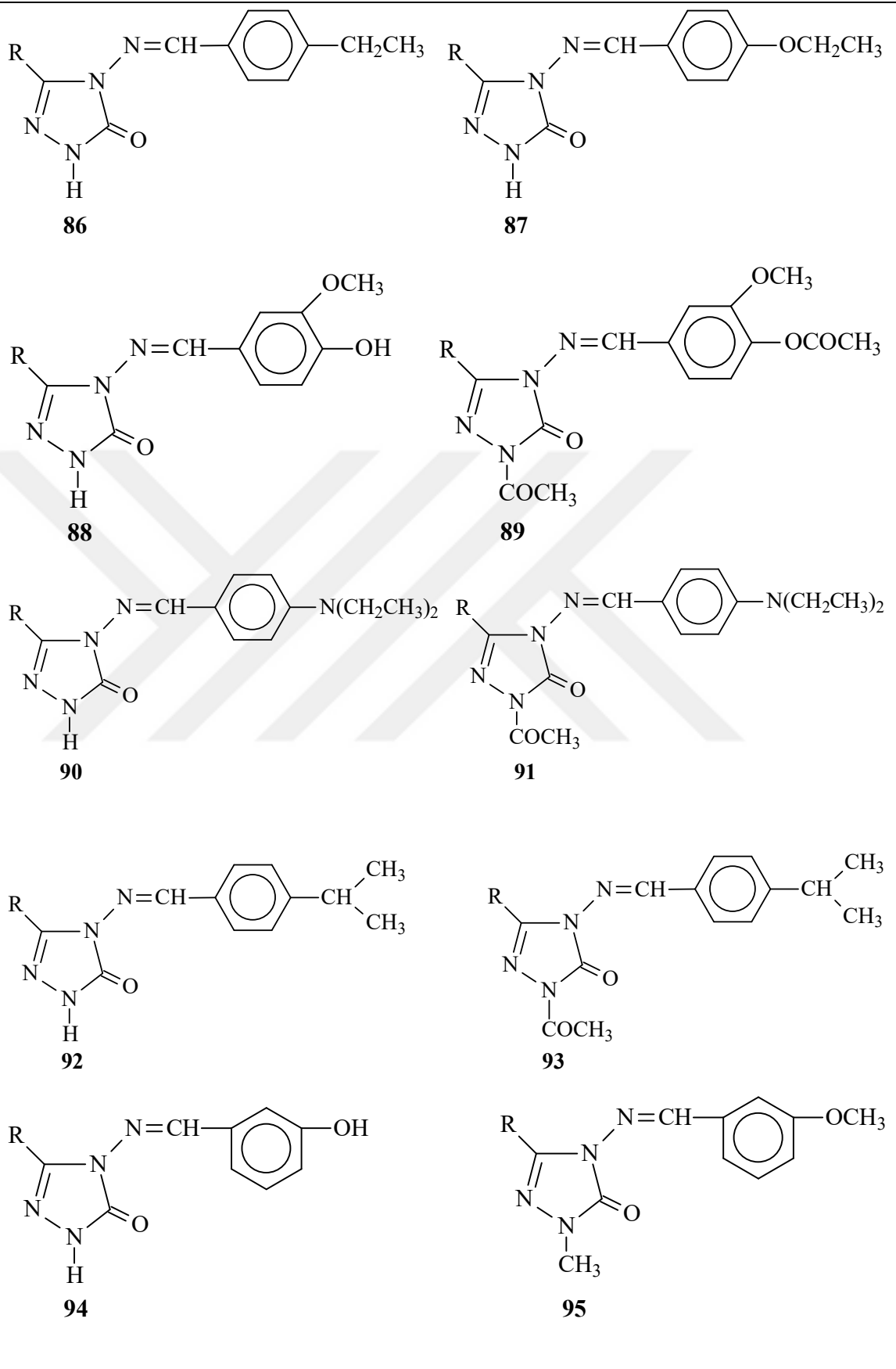
68

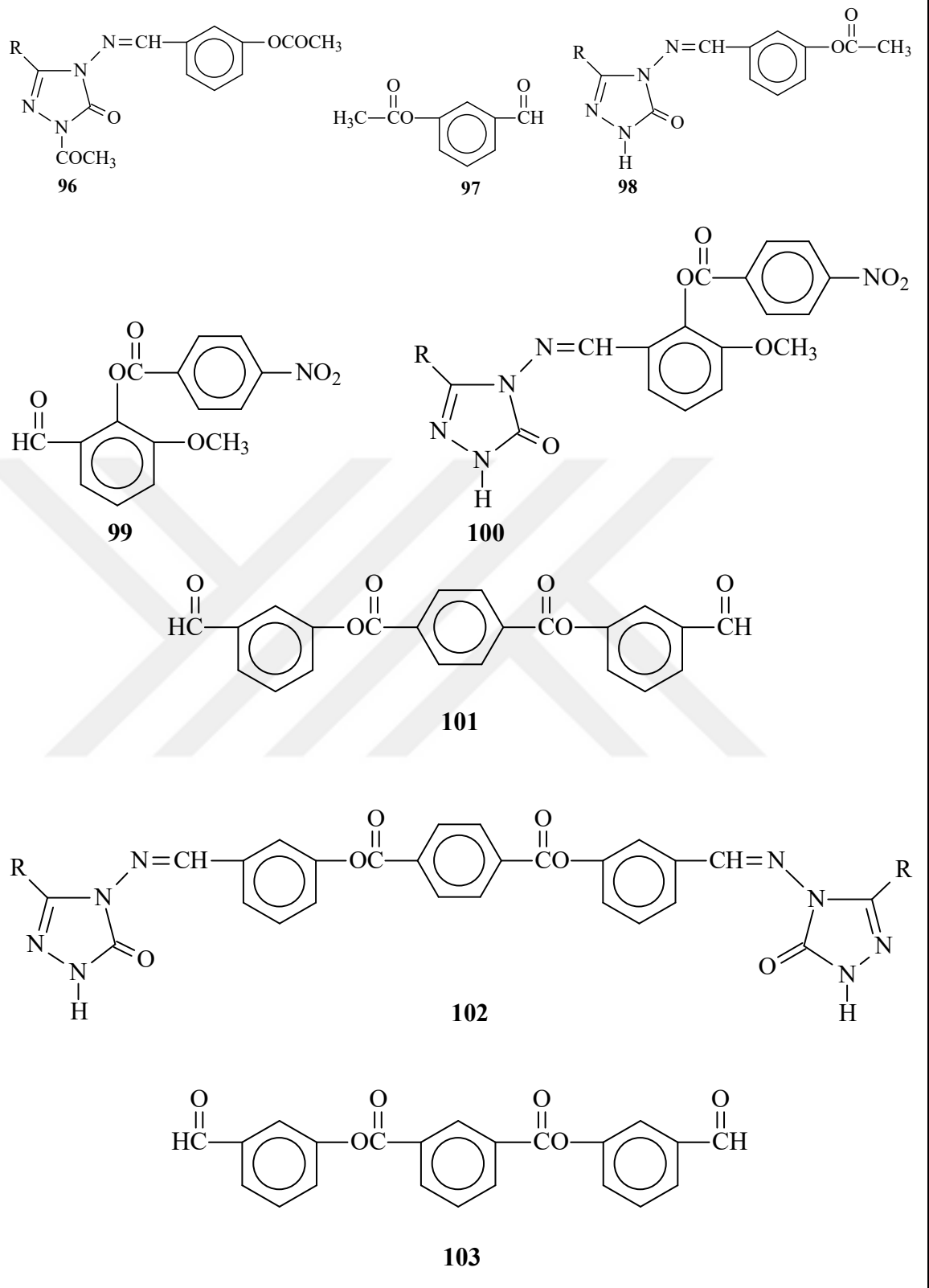


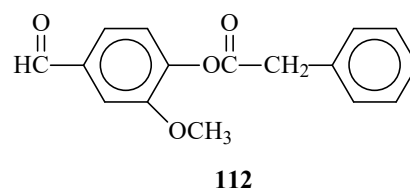
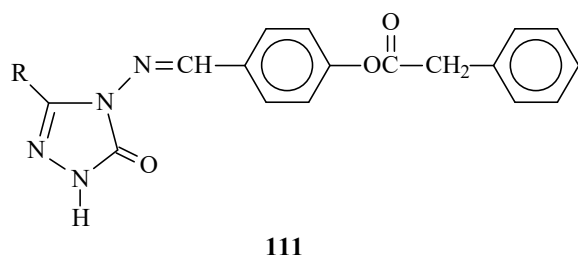
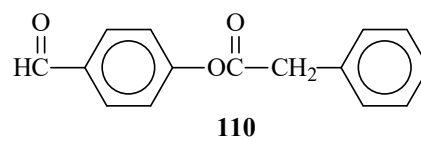
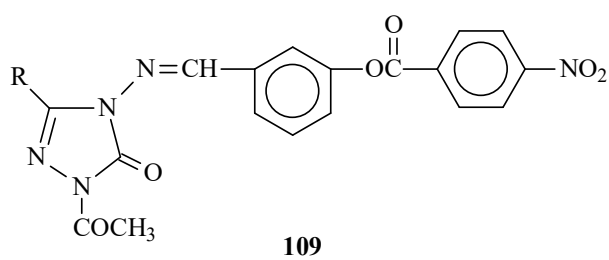
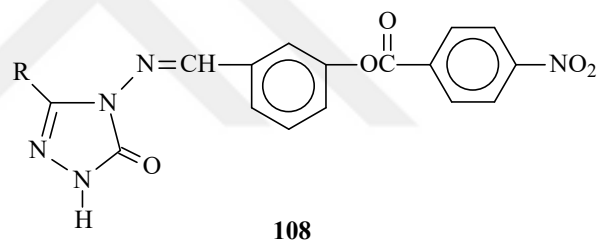
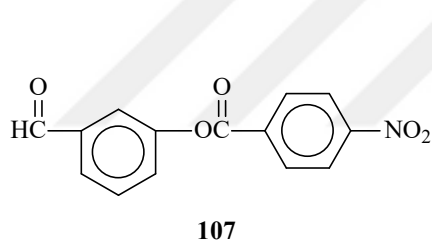
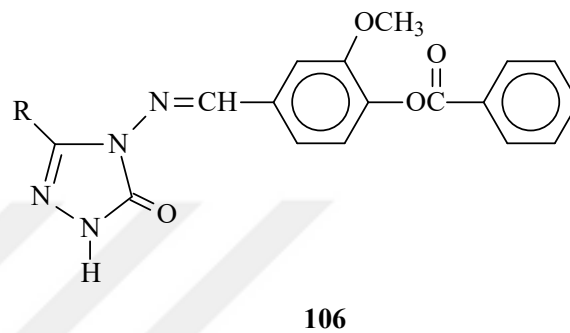
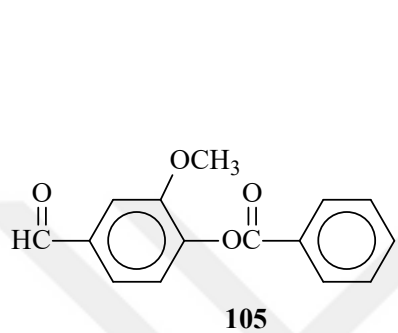
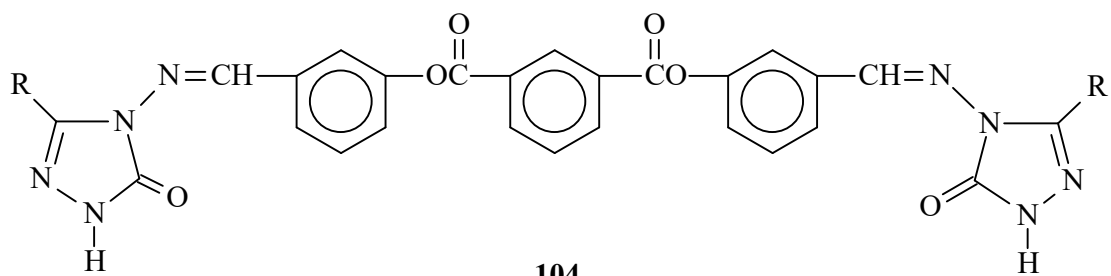
69

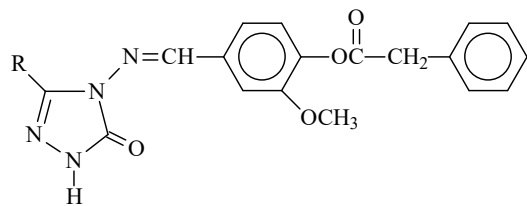




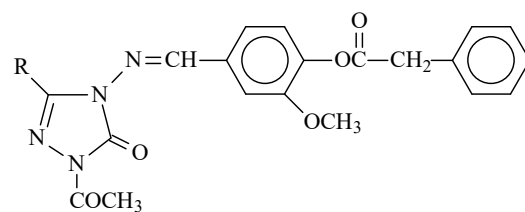




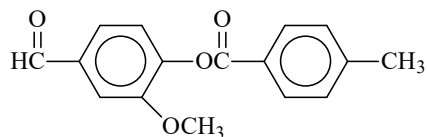




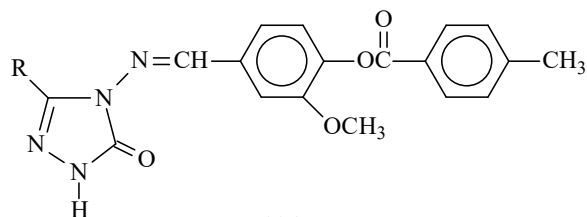
113



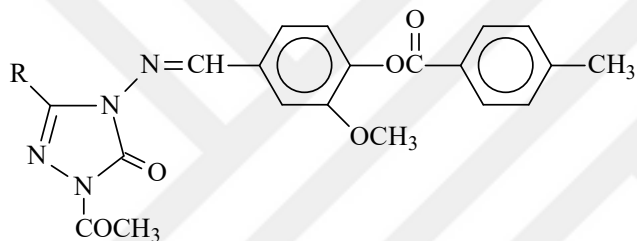
114



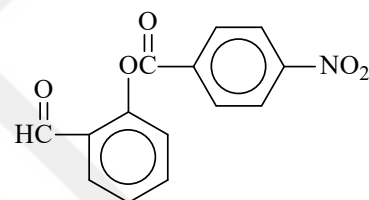
115



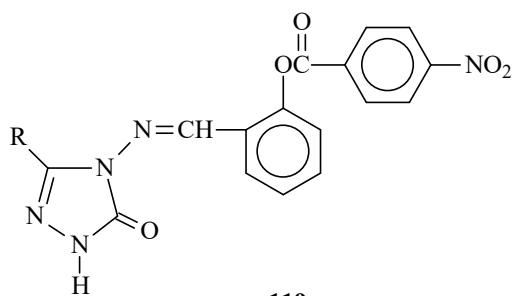
116



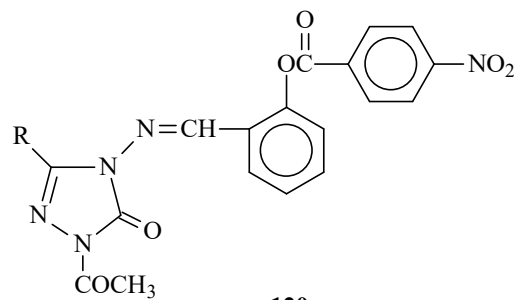
117



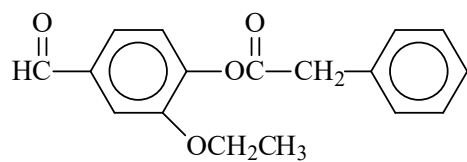
118



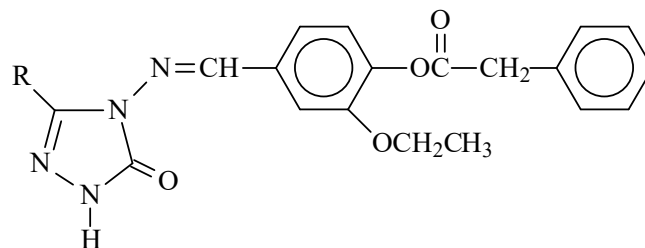
119



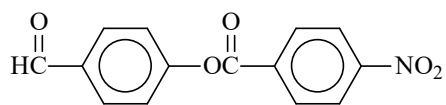
120



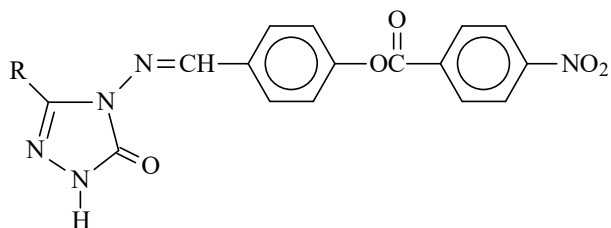
121



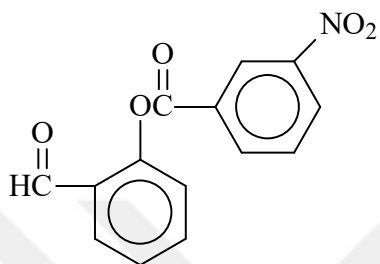
122



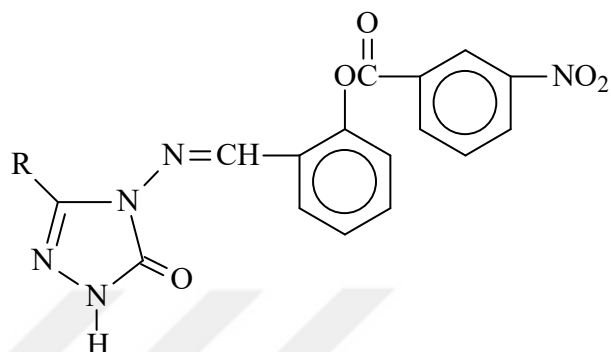
123



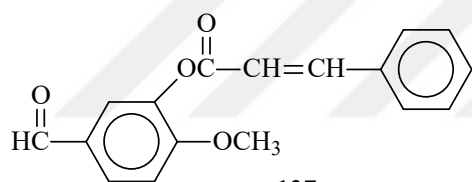
124



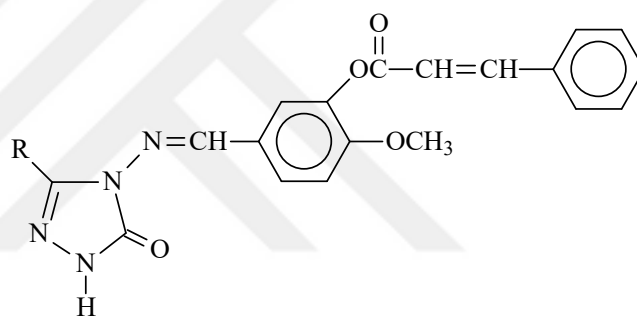
125



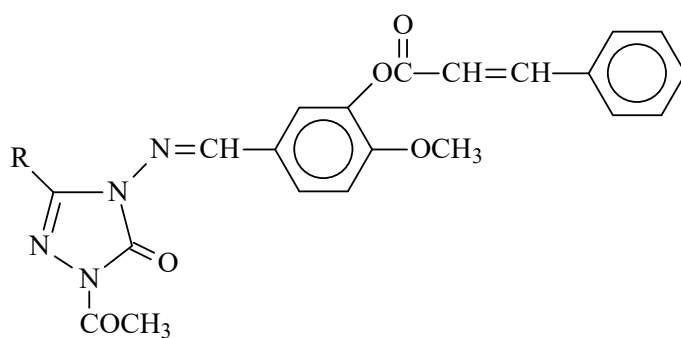
126



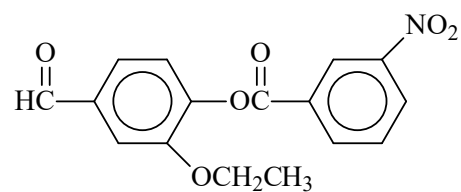
127



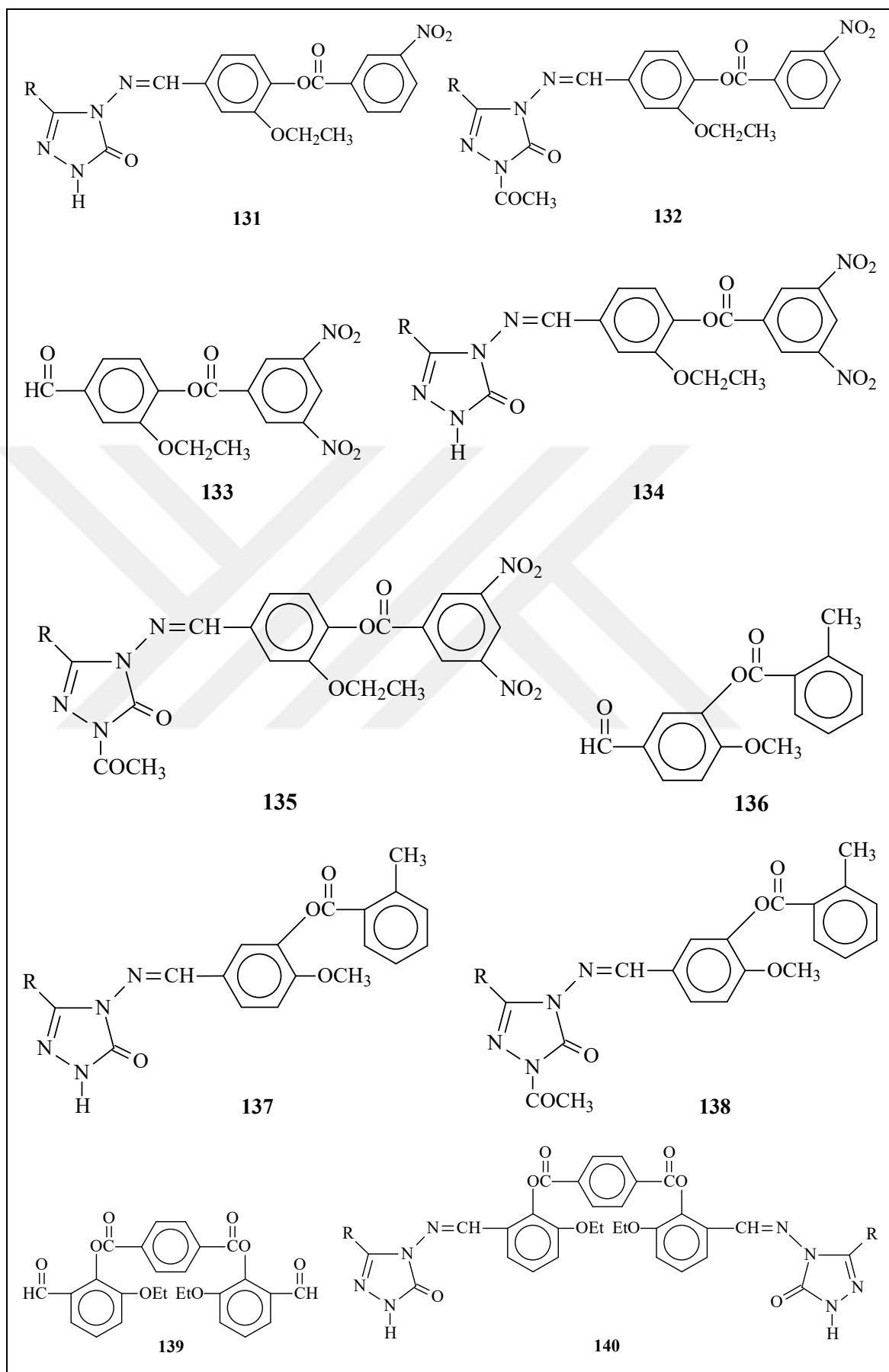
128

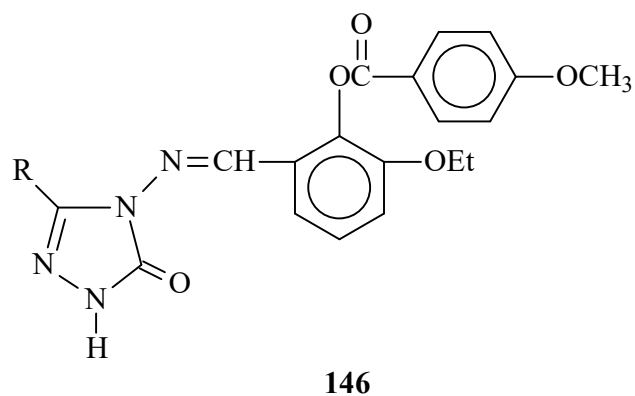
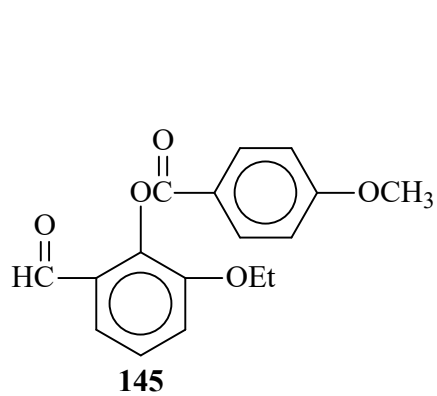
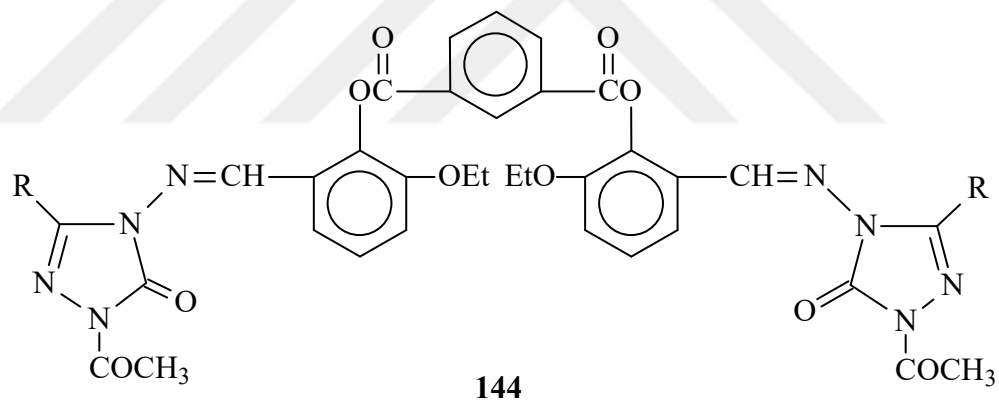
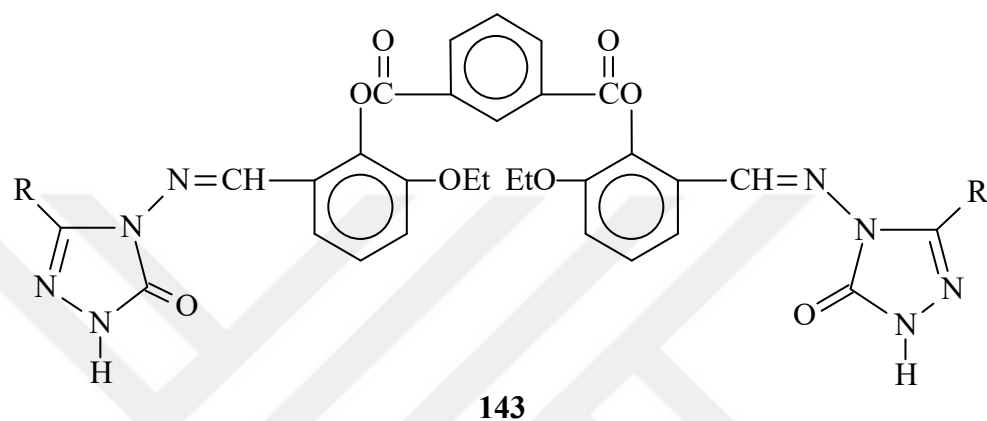
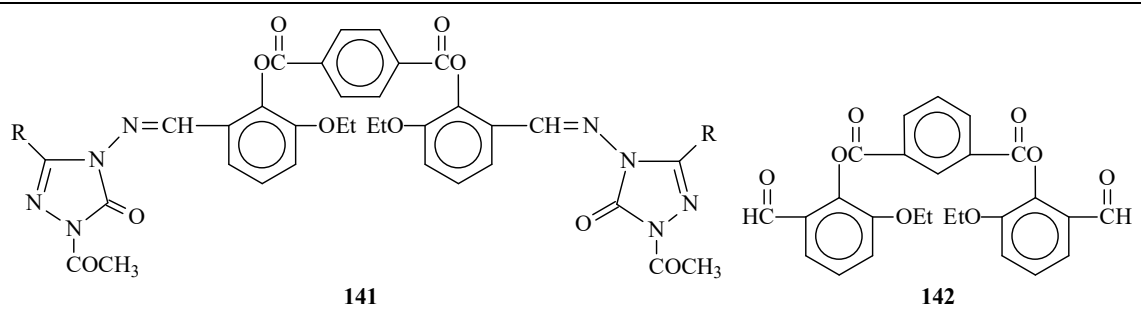


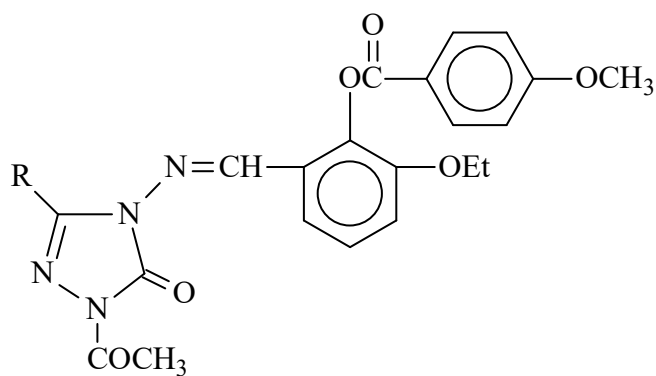
129



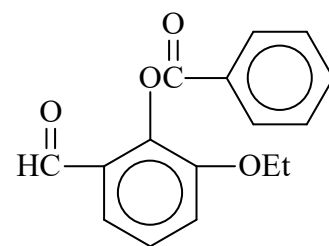
130



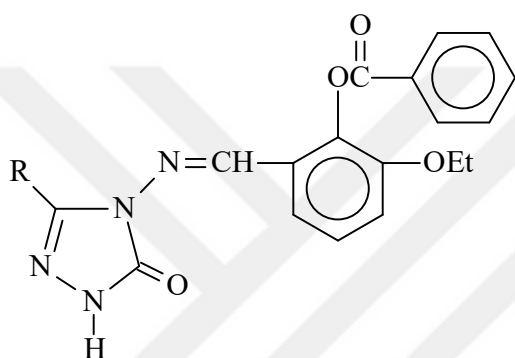




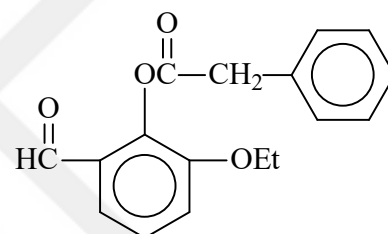
147



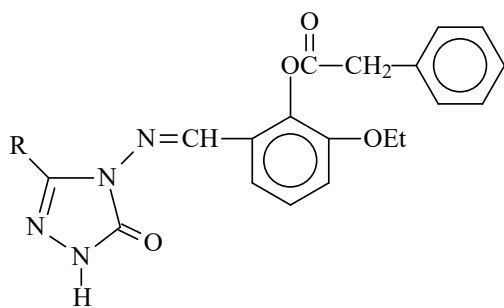
148



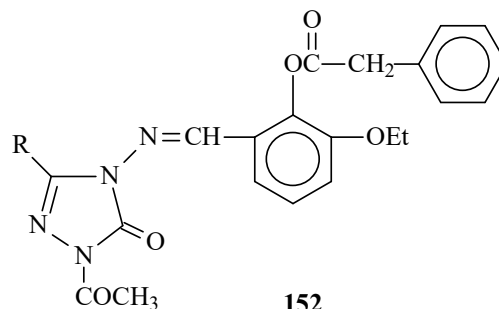
149



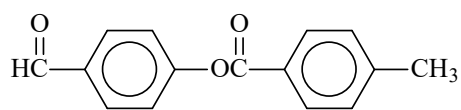
150



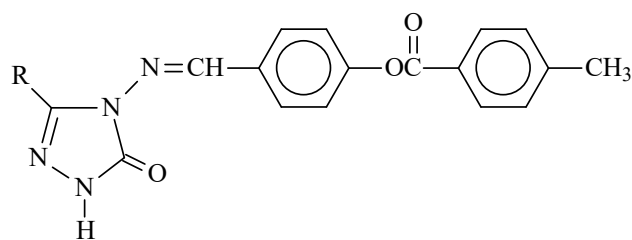
151



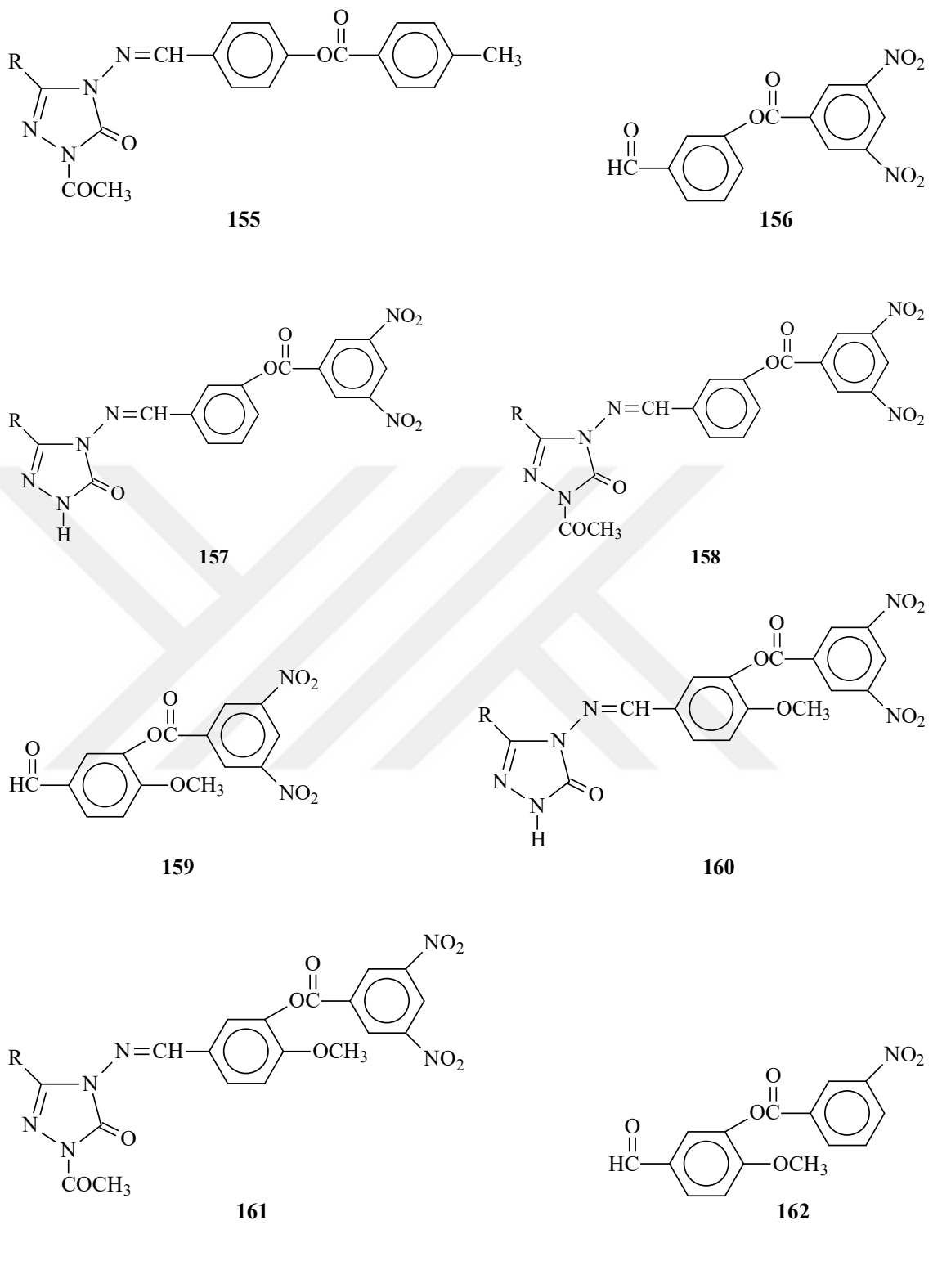
152

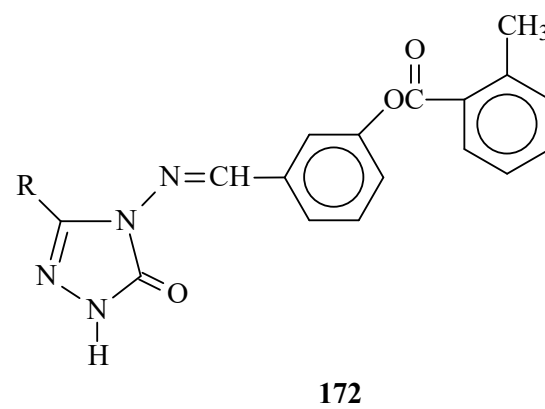
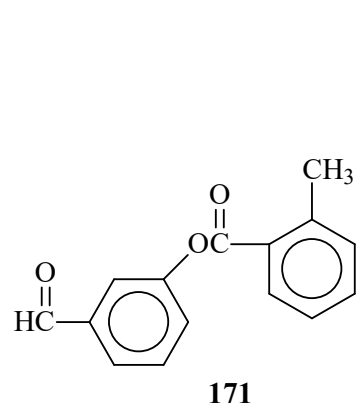
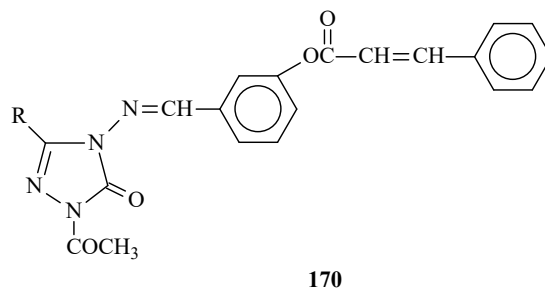
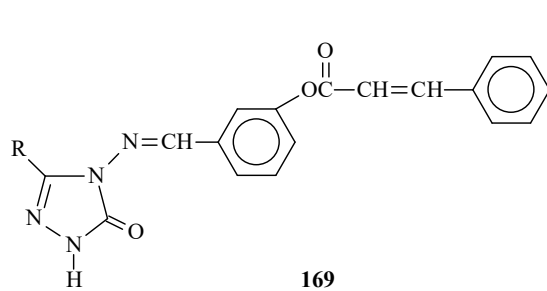
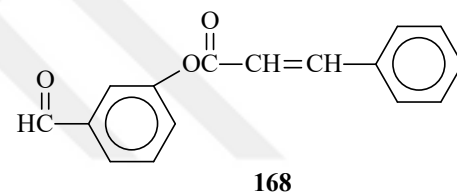
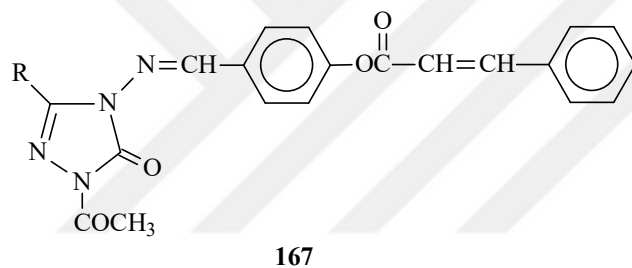
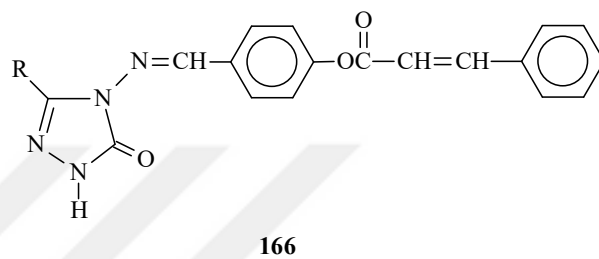
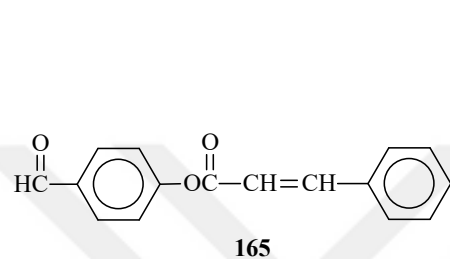
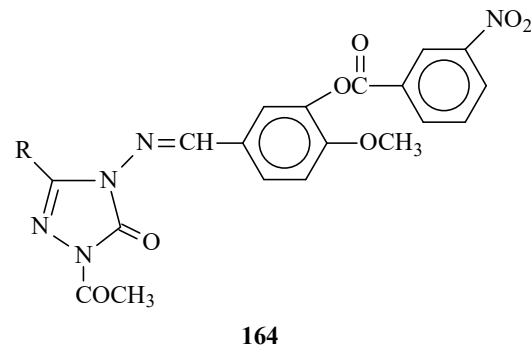
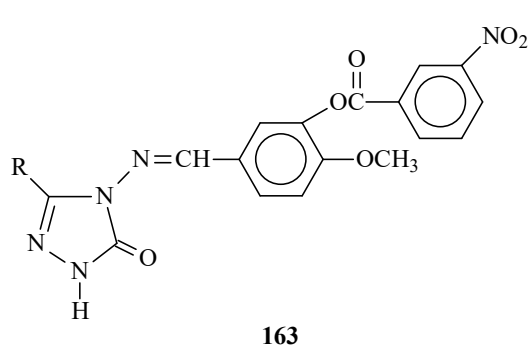


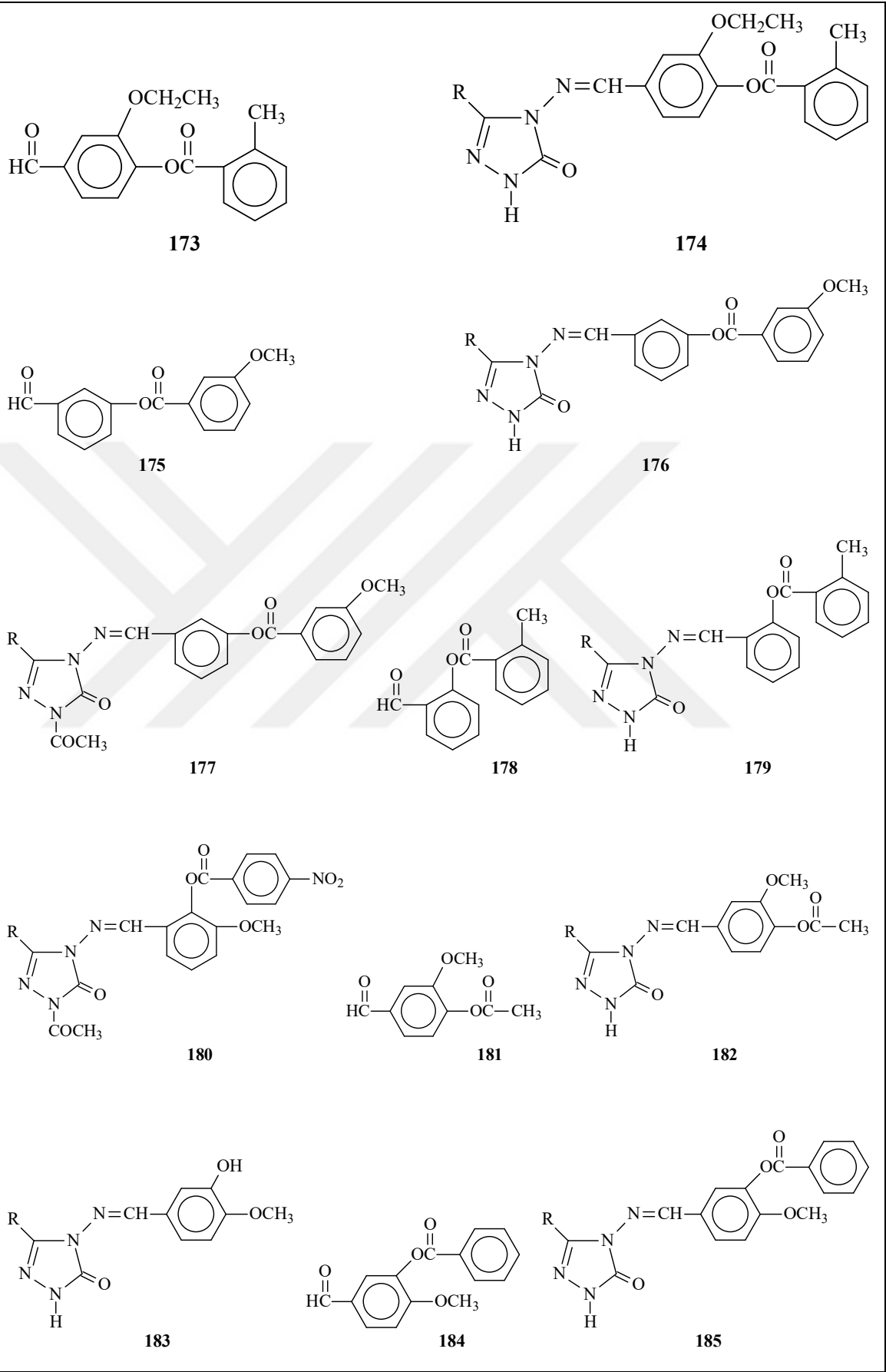
153

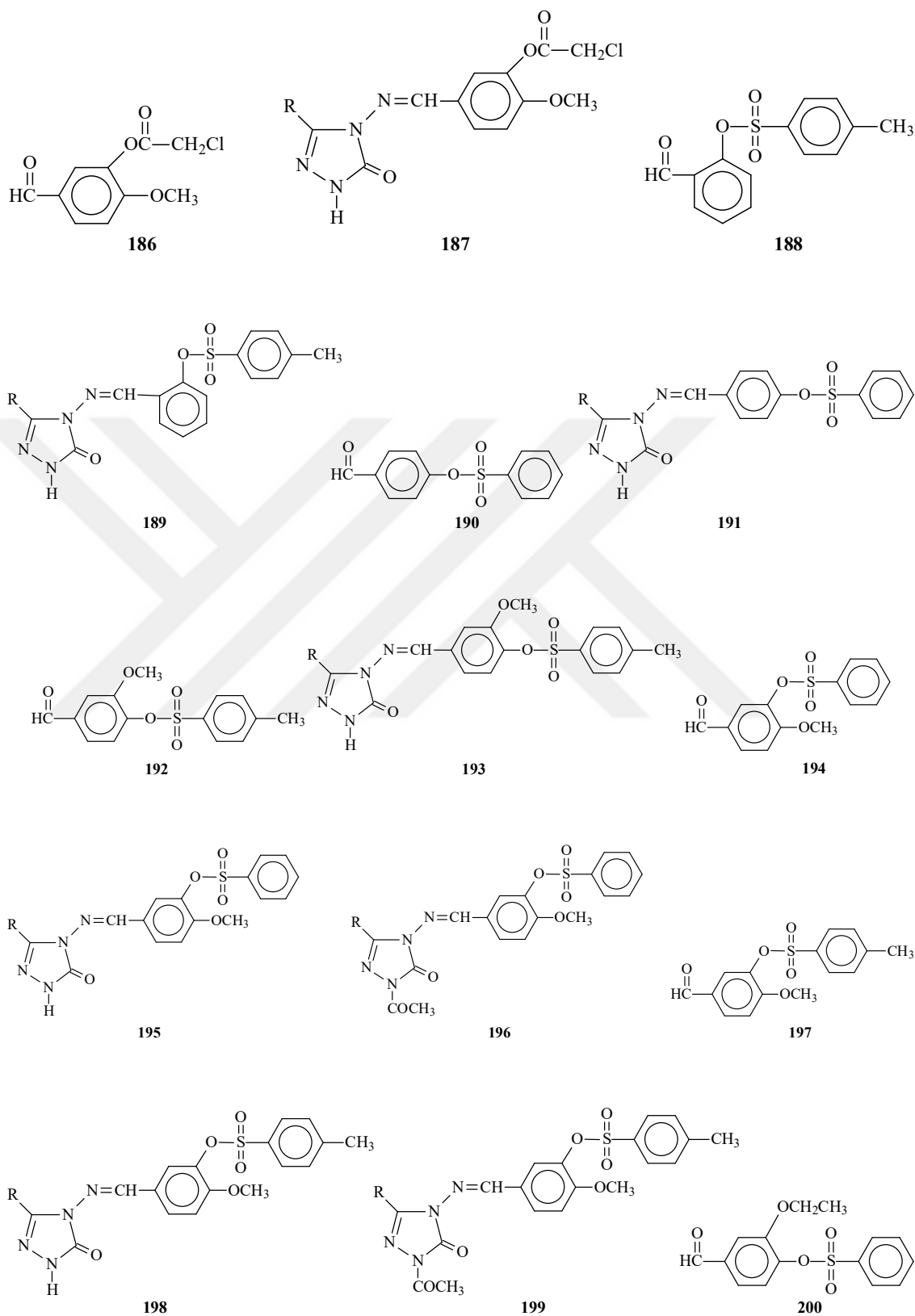


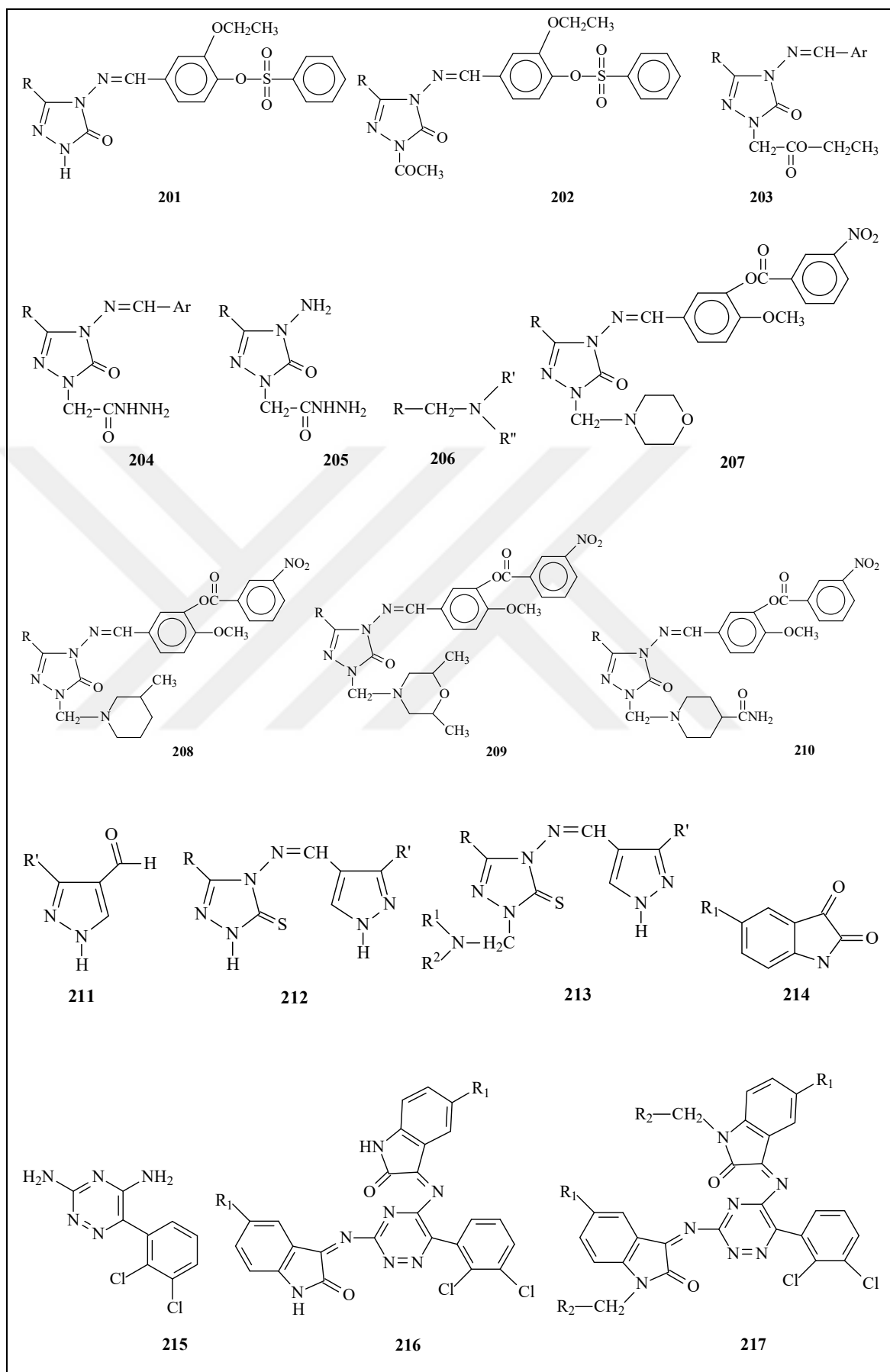
154

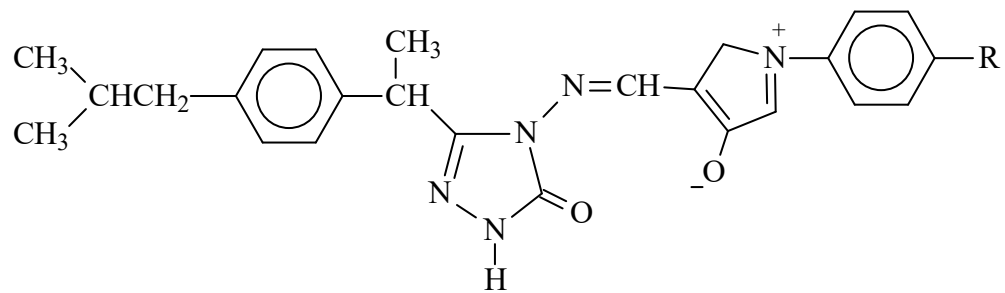




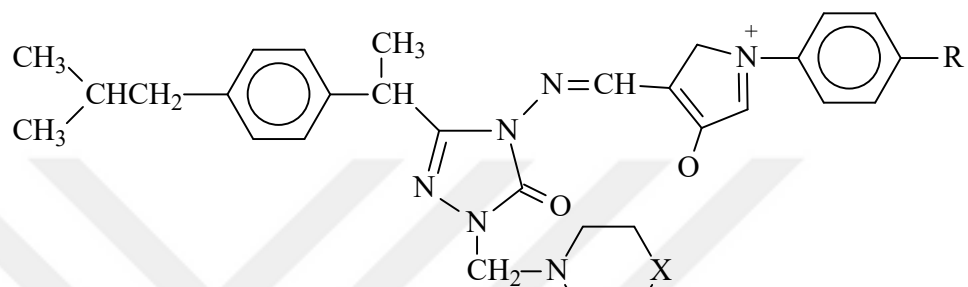




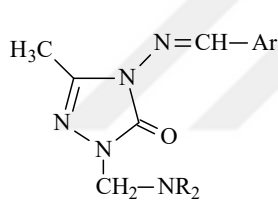




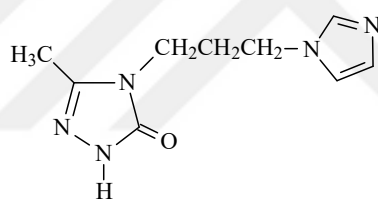
218



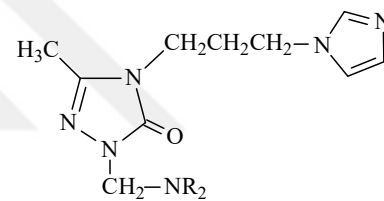
219



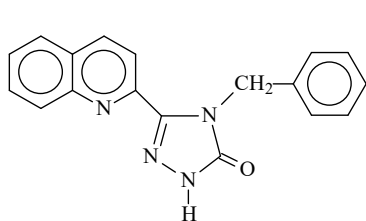
220



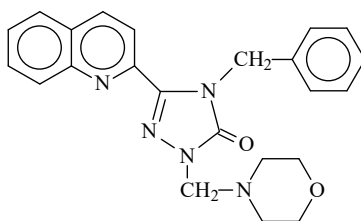
221



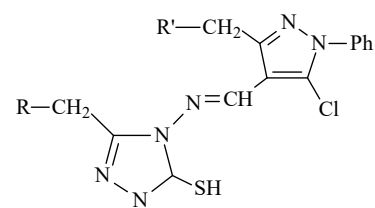
222



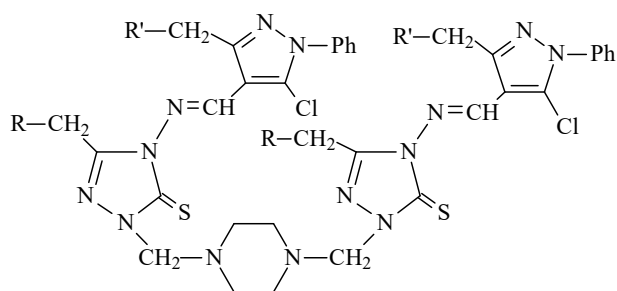
223



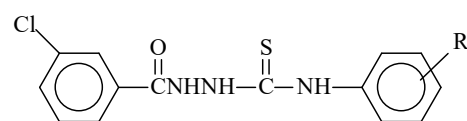
224



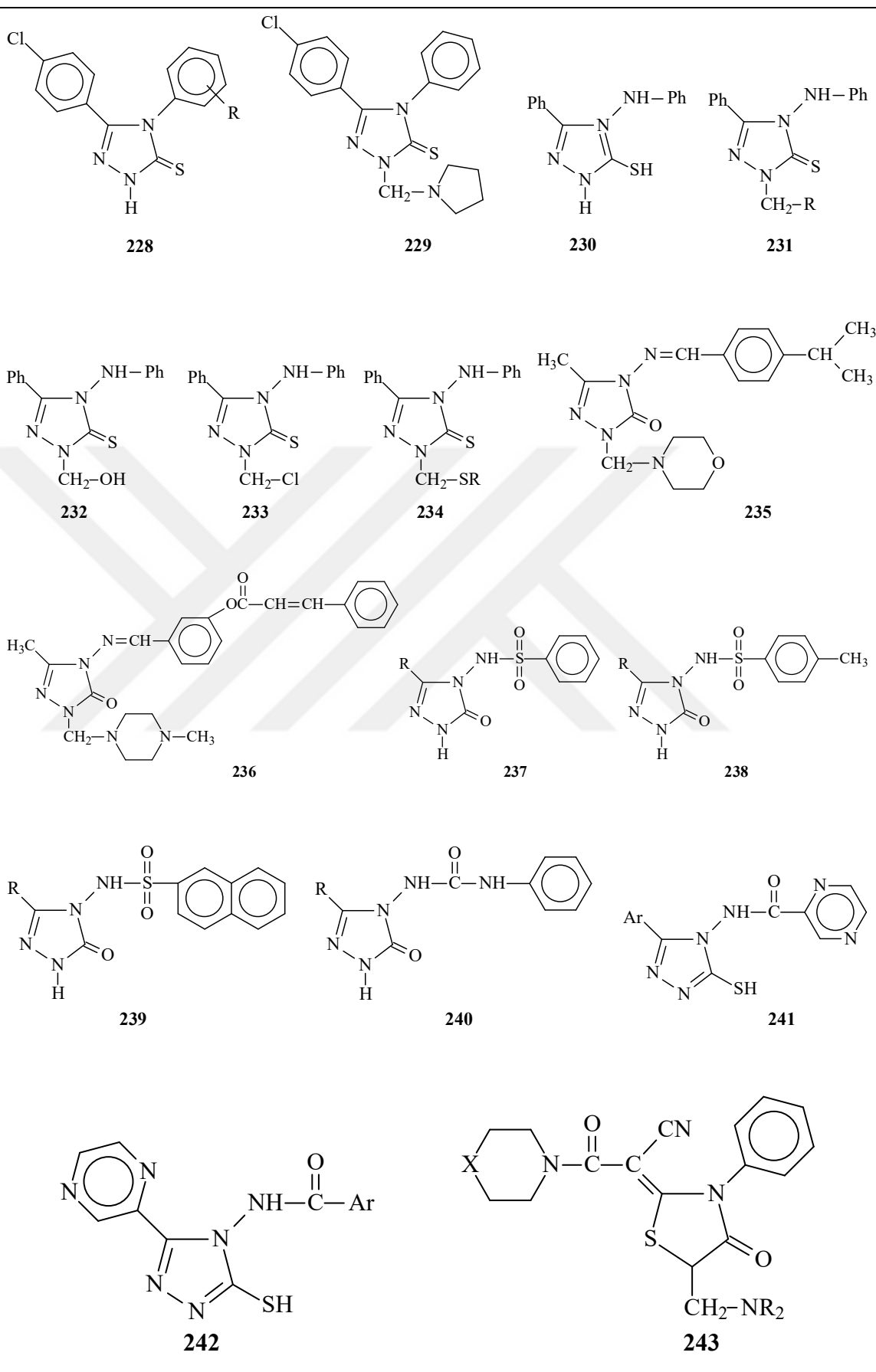
225

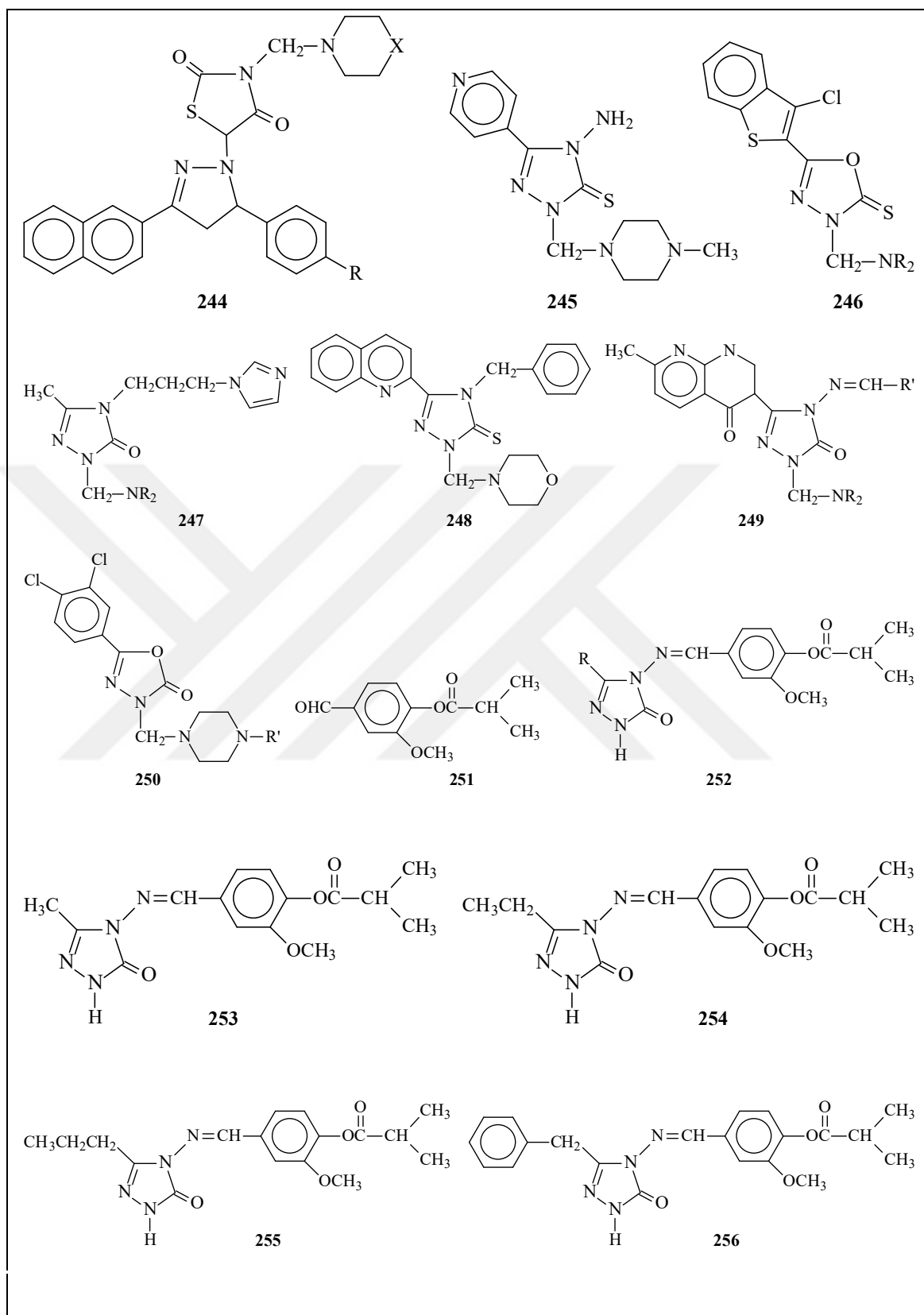


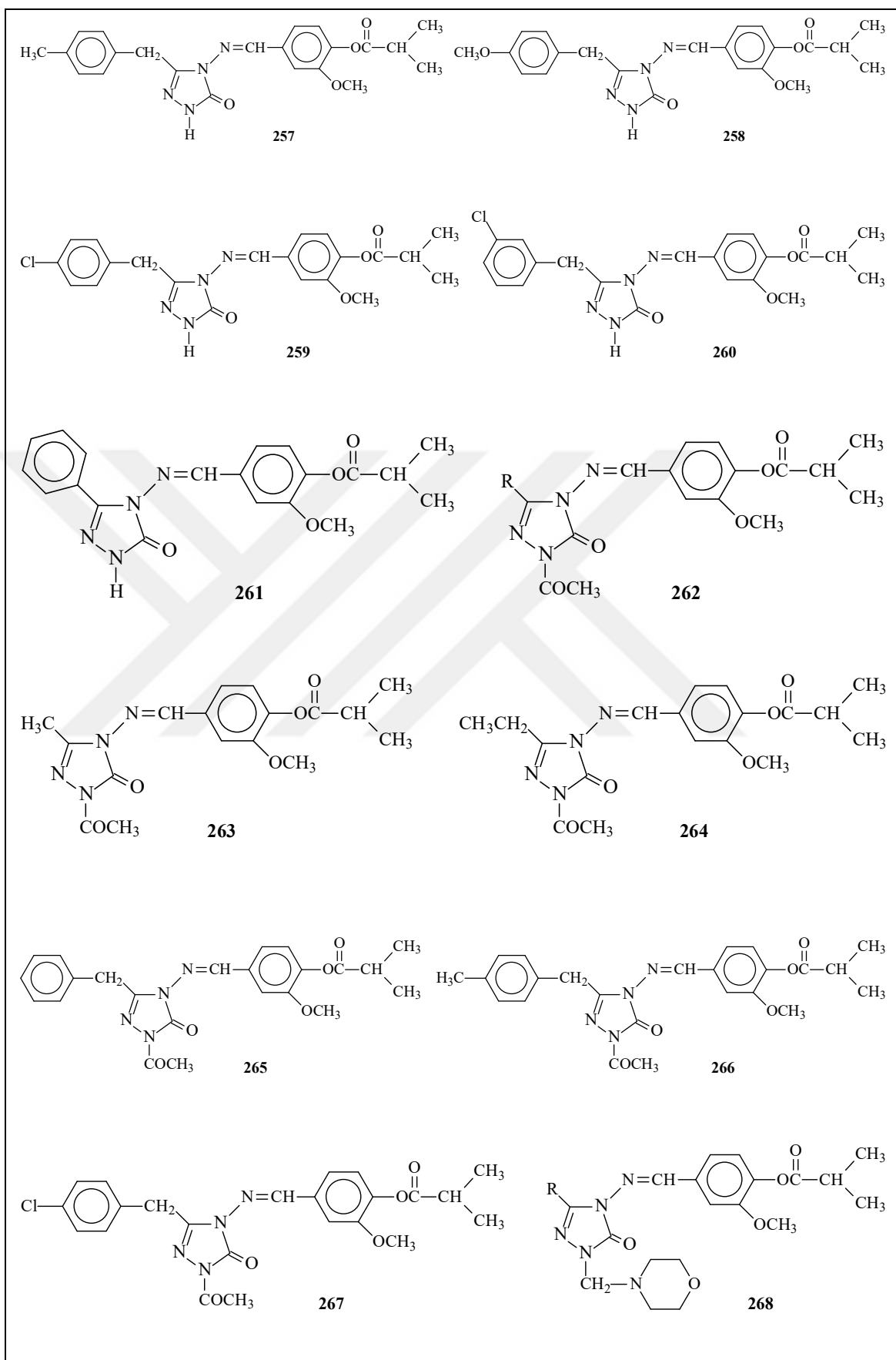
226

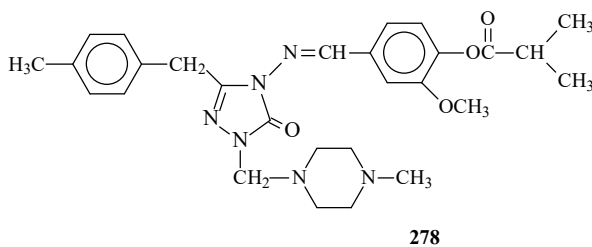
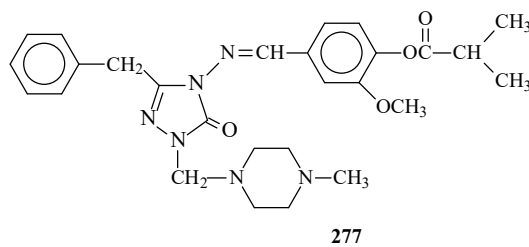
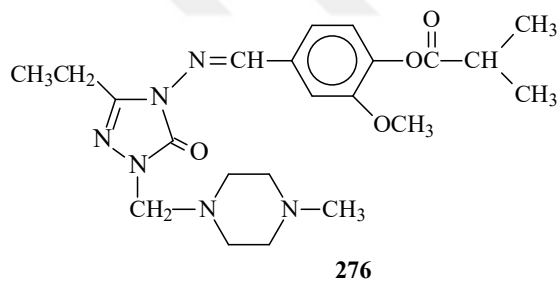
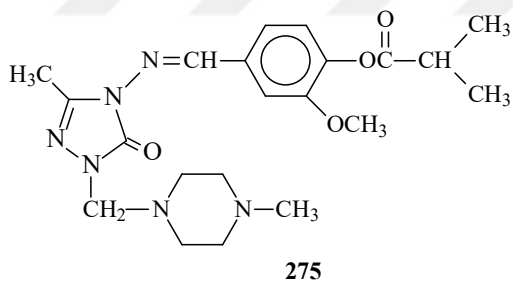
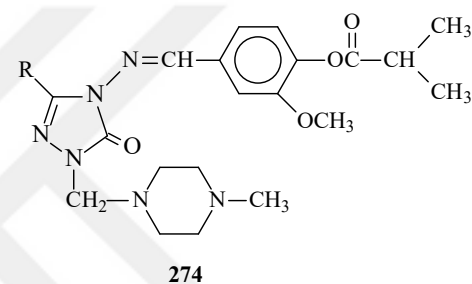
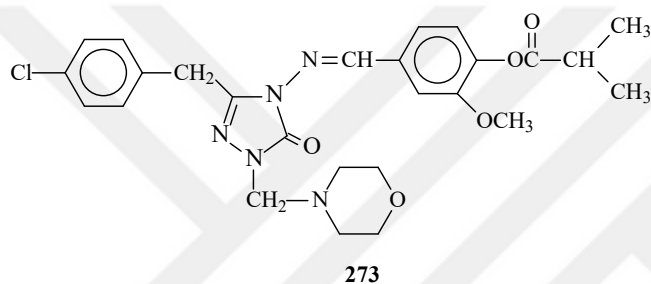
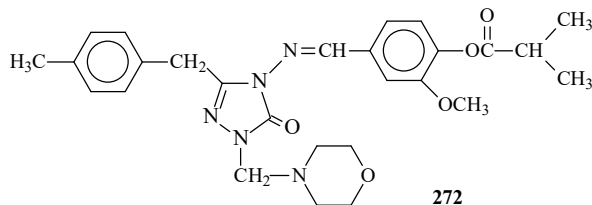
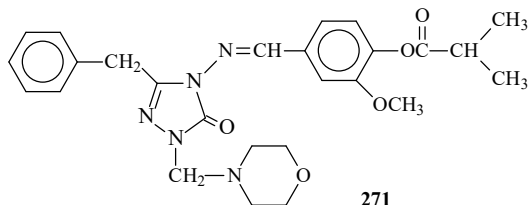
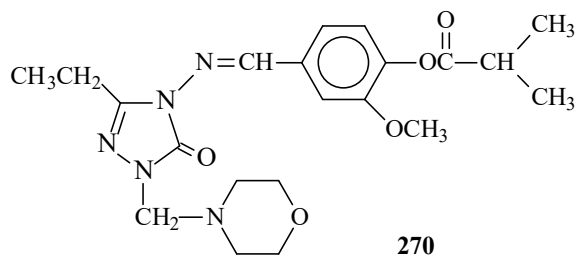
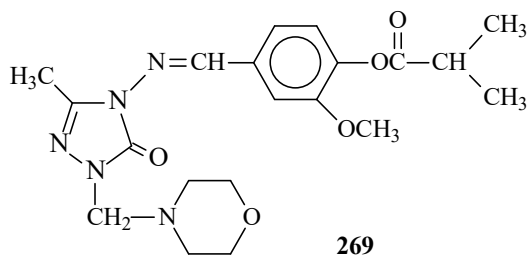


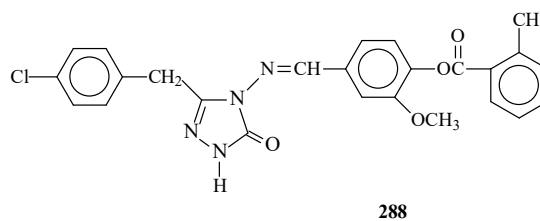
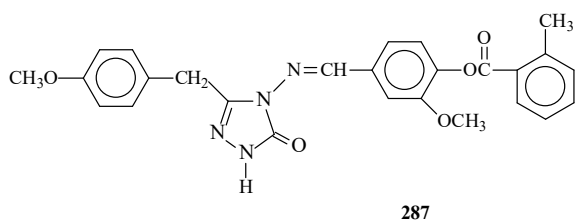
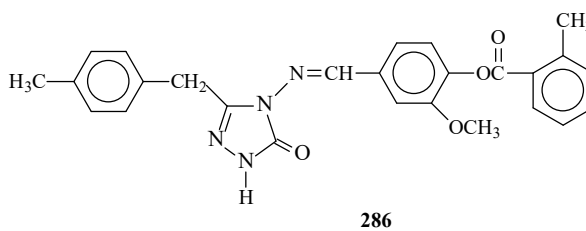
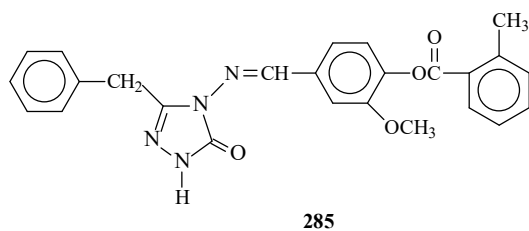
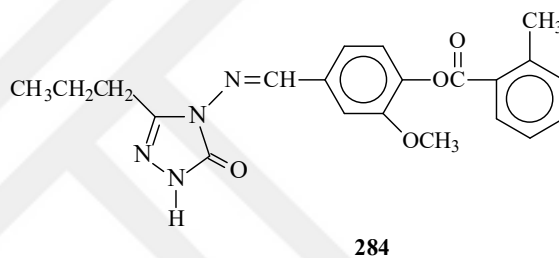
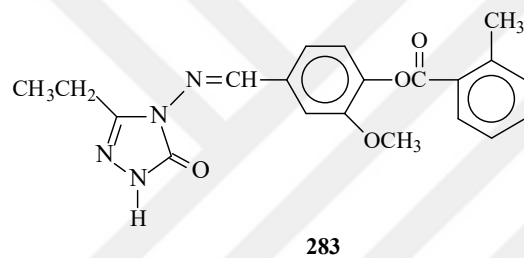
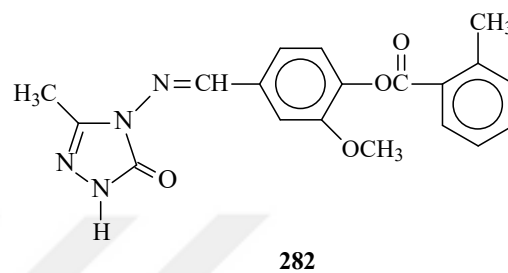
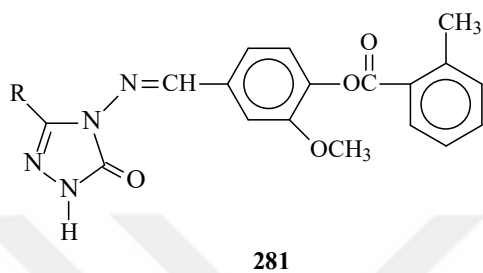
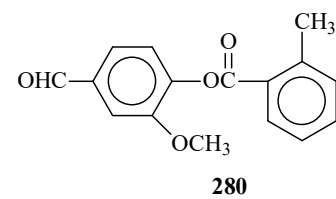
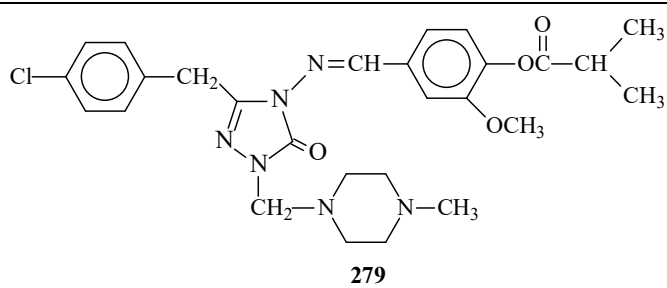
227

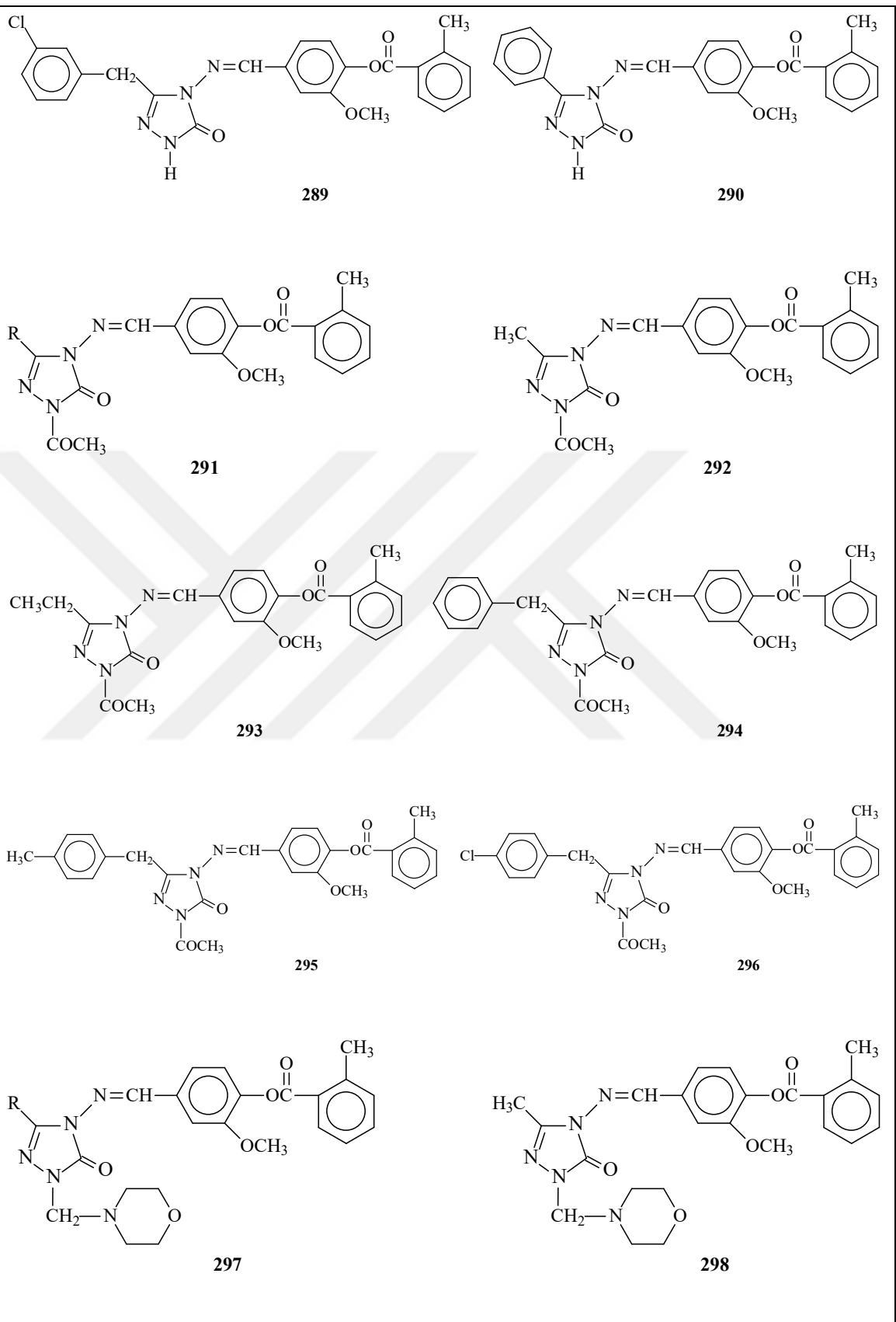


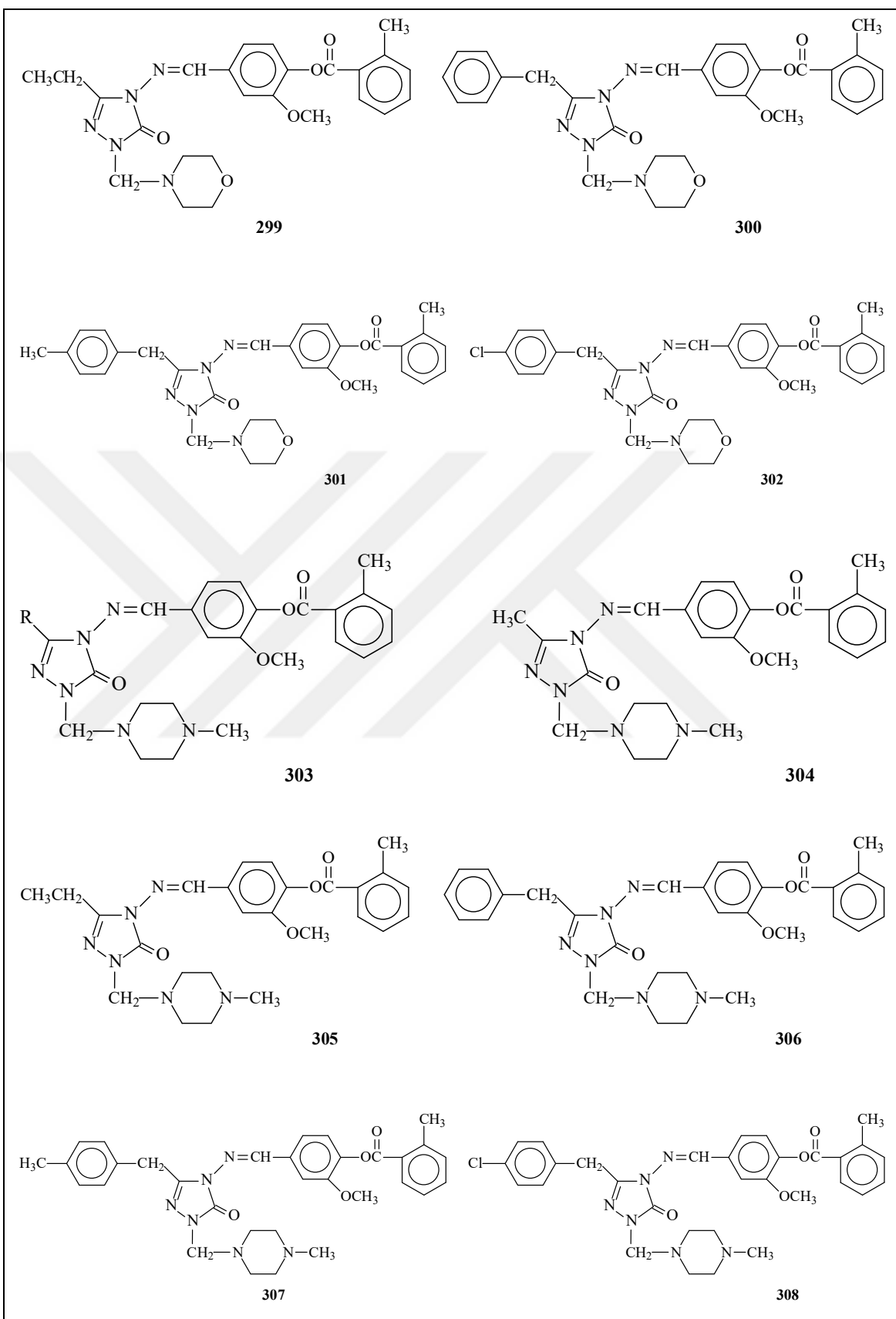












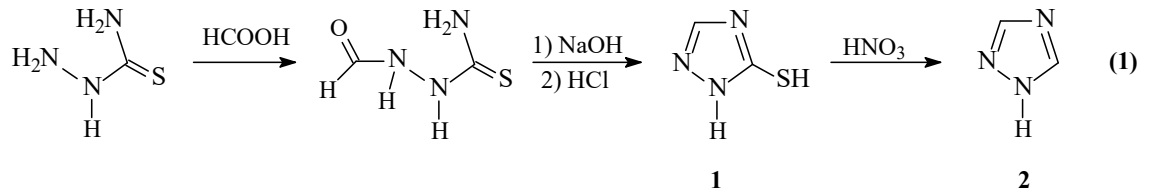
Literatür taramaları, önemli bir heterosiklik bileşik grubuna ait olan triazol türevlerinin son zamanlarda kapsamlı bir çalışma alanları içine girdiğini ortaya çıkarmıştır. Antibakteriyel, antimikrobiyal, ağrı kesici, antifungal, anti-inflamatuar, antihipertansif, antiviral, antikanser ve antioksidan gibi farklı biyolojik aktiviteler 1,2,4-triazol türevleriyle ilişkilendirilmiştir. Ribavirin (antiviral ajan), rizatriptan (antimigren ajan), alprazolam (anksiyolitik ajan), flucanazol ve itraconazol (antifungal ajan) gibi günümüzün bazı ilaçları triazol halkasına sahip olası moleküller için en iyi örneklerdir [1-10]

Mannich reaksiyonu, aktif hidrojen içeren bir bileşik, formaldehit ve bir sekonder amin içeren üç bileşenli bir kondenzasyon reaksiyonudur [11]. Mannich reaksiyonu ile aromatik substratların aminometilasyonu, biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezi ve modifikasyonu için önem taşımaktadır [12]. Mannich bazları deri, kağıt ve tekstil gibi doğal macromoleküler malzemelerin, sentetik polimerlerin üretimi, petrol endüstrisi tarafından kullanılan katkı maddeleri gibi, su arıtımında kullanılan ürünler gibi, analitik reaktifler, kozmetik ürünler, boyalar gibi çok sayıda pratik uygulama alanları bulmuştur [13]. Bununla birlikte, son yıllarda, Mannich bazları, farmasötik kimyadaki uygulamaları nedeniyle önem kazanmıştır. Antibakteriyel, antifungal, antikanser, antitüberküloz, analjezik ve anti-inflamatuar özelliklere sahip oldukları bulunmuştur [14-17].

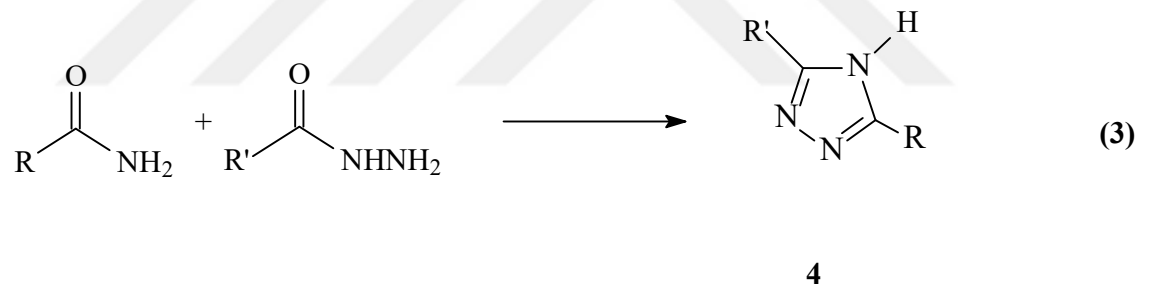
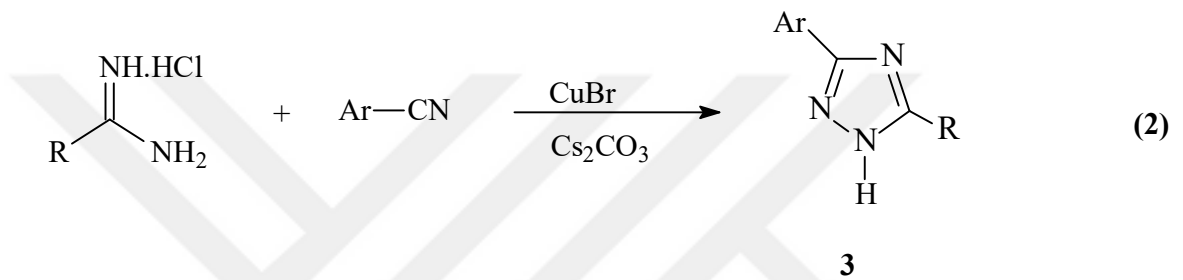
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları

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

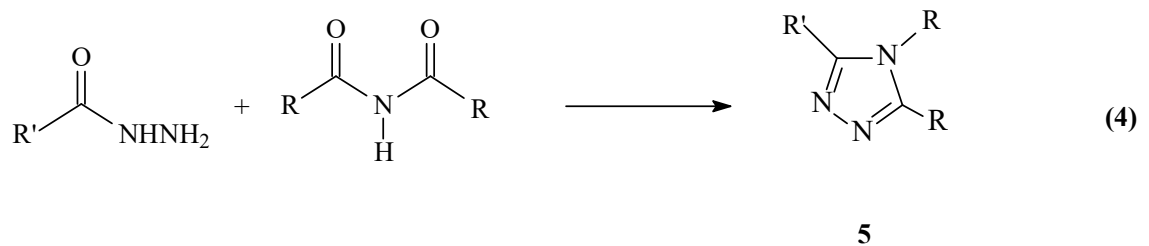
Tiyosemikarbazidin formik asitle muamelesi sonucu elde edilen 2-formilhidrazinkarbotiyoamidden yola çıkarak 1H-1,2,4-triazol halkası sentezlenmiştir (Denklem 1) [18, 19].



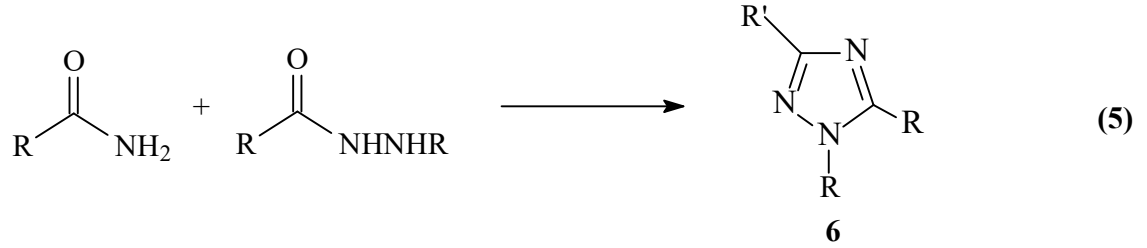
1,2,4-Triazol türevlerinin elde edildiği iki ayrı çalışmada, substitue amidlerin nitriller ile reaksiyonundan 3 tipi bileşikler [18, 20] ve bir hidrazid ile bir amidin reaksiyonundan ise 4 tipi bileşiklerin [18, 21] sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 2 ve 3).



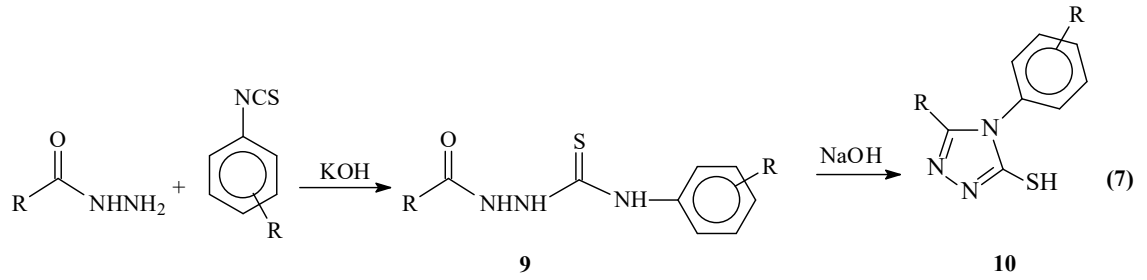
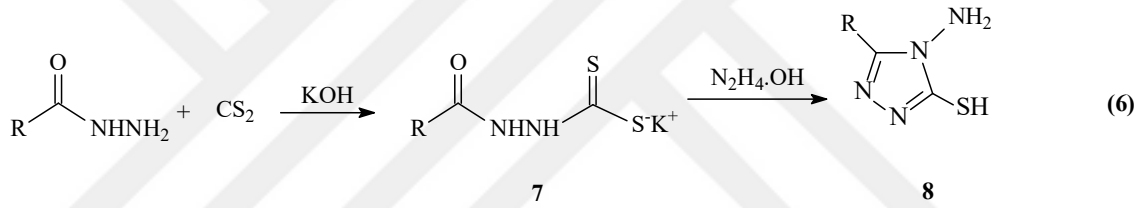
Einhorn-Burunner reaksiyonu 1,2,4-triazol halkası elde edilmesinde kullanılan yaygın bir yöntem olup, bu reaksiyonda imidler alkil hidrazidlerle muamele edilir (Denklem 4) [22].



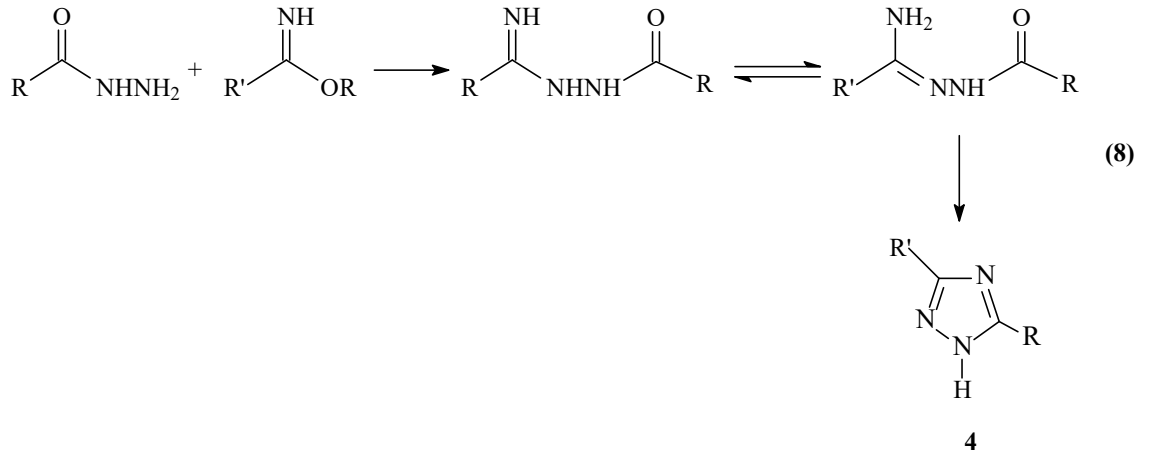
1911 yılında Guido Pelizzari tarafından keşfedilen ve Pellizzari reaksiyonu olarak adlandırılan reaksiyon bir amid ile bir hidrazidin reaksiyonunu içerir (Denklem 5) [22].



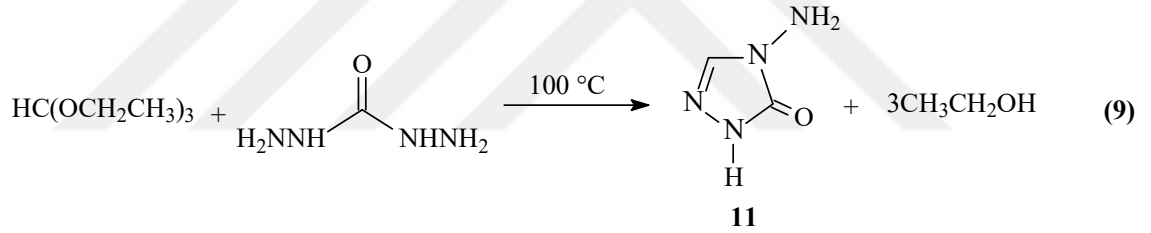
1,2,4-Triazol halkası içeren 8 tipi bileşiklerin sentezi 7 tipi bileşikler üzerinden başarılmıştır (Denklem 6) [23, 24]. Bir başka çalışmada ise 10 tipi 1,2,4-triazol türevleri bir hidrazidden başlanarak elde edilmiştir (Denklem 9) [23, 25].



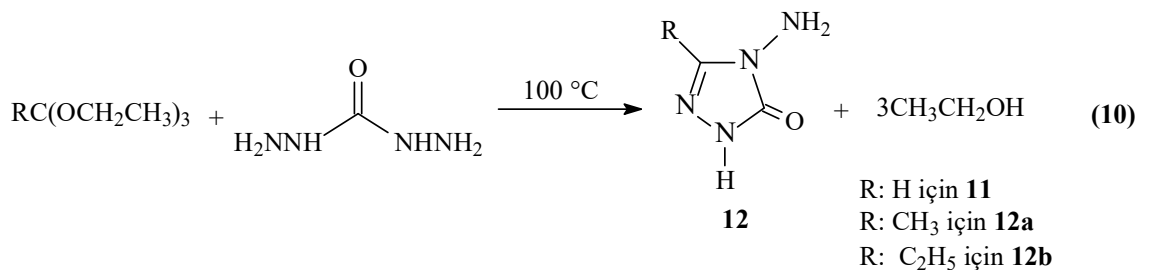
4 Tipi 3,5-disubstitue-1,2,4-triazol türevlerinin alkil imidatların hidrazitlerle reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 8) [26-28].



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 (11) bileşiği ilk kez etil ortoformatın karbohidrazid ile muamelesinden sentezlenmiştir (Denklemler 9) [29].

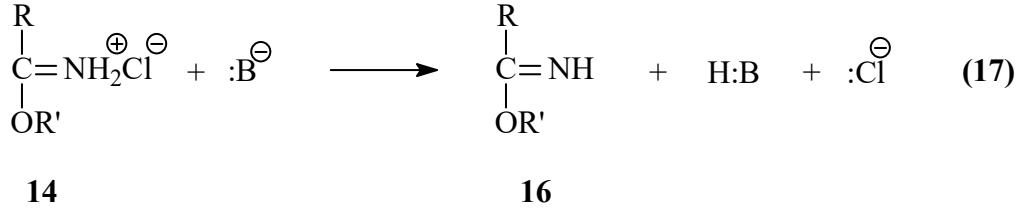


Farklı bir çalışmada ise karbohidrazidin etil ortoformat, etil ortoasetat ve etil ortopropionat reaksiyonları incelenmiş ve 12 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12a) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12b) bileşikleri ile 11 bileşiği elde edilmiştir (Denklemler 10) [30].

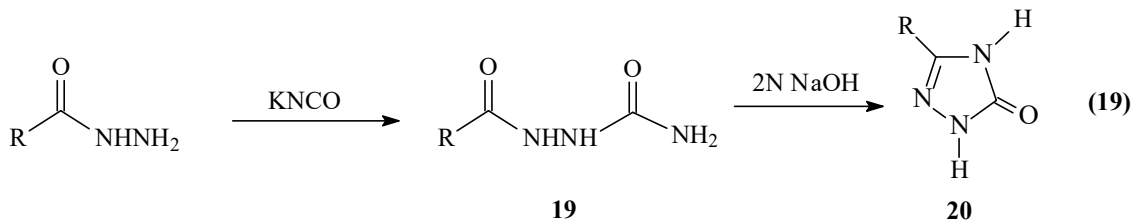
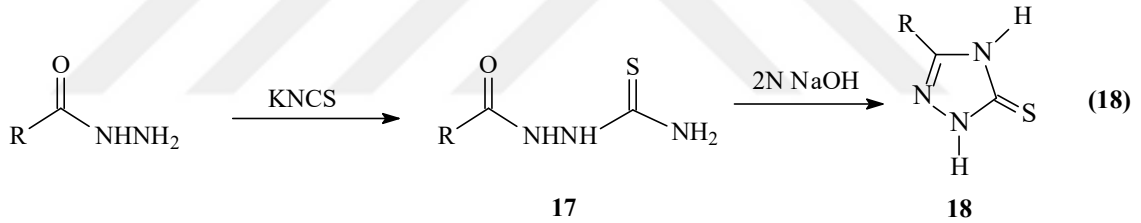


Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 12 tipi bileşiklerin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde 13 tipi amid

Pinner Yöntemi'ne göre hidroklorürleri halinde sentezlenen 14 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (16) ele geçer (Denklem 17) [37, 40, 41]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (25) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

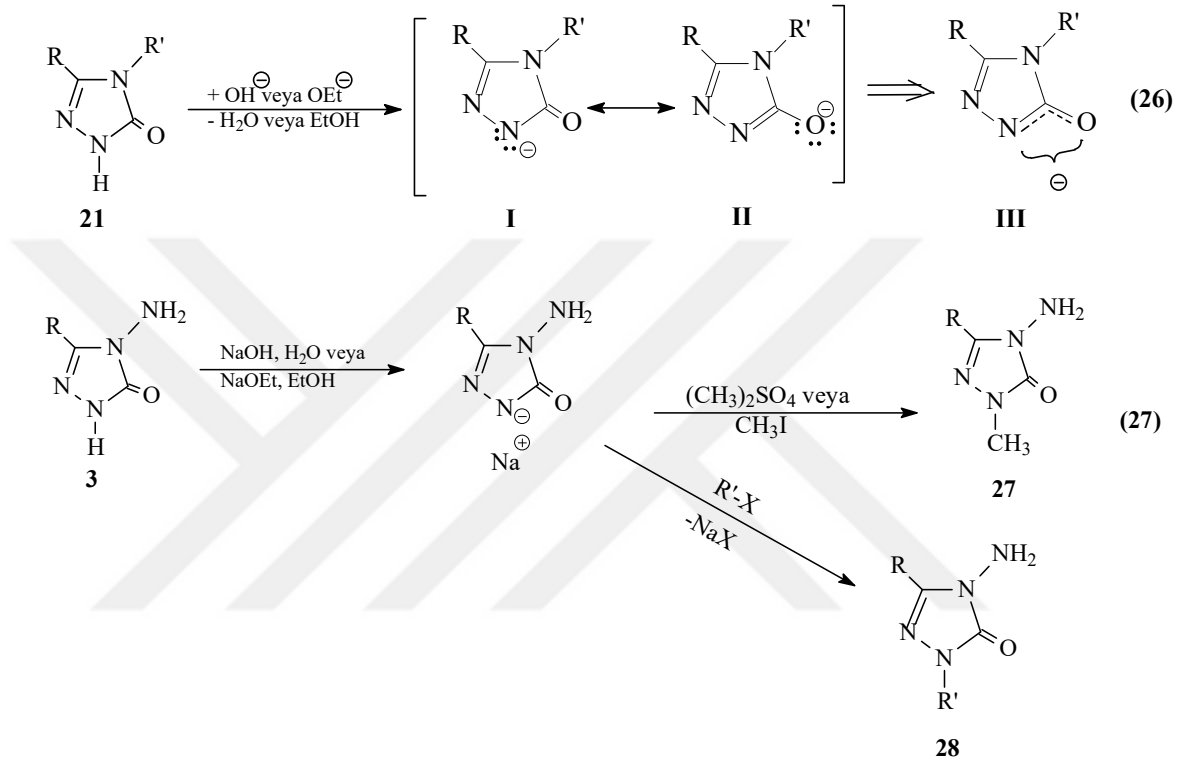


Aynı yıl yapılan iki farklı çalışmada hidrazidlerin KNCS ve KNCO ile muamelesinden sentezlenen 17 ve 19 tipi bileşiklerin 2N NaOH ile reaksiyonundan karşın olan 18 ve 20 tipi bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin antiviral, ağrı kesici, iltihap önleyici özellikleri araştırılmıştır (Denklem 18 ve 19) [42, 43].

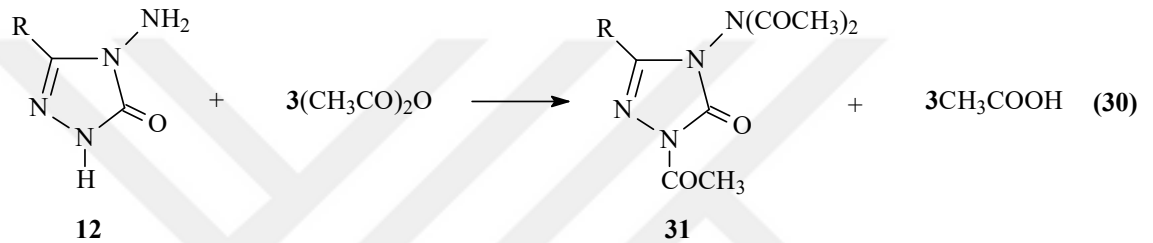
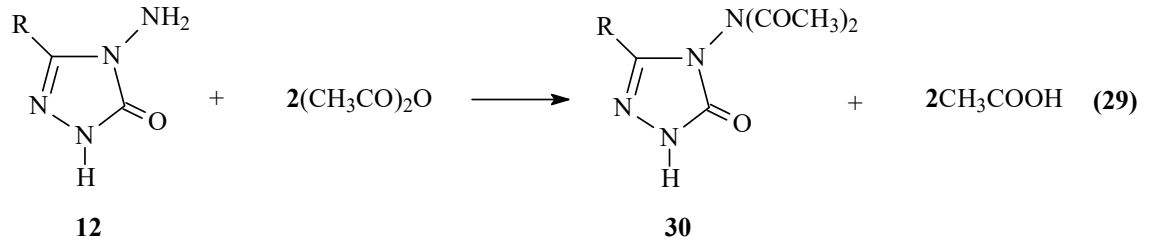
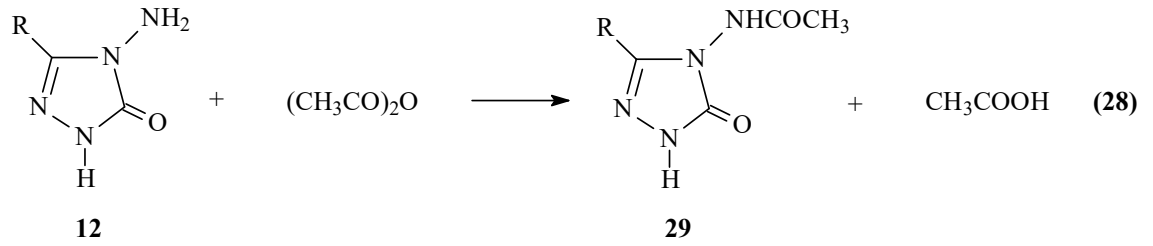


14 Tipi bileşiklerin Denklem 13 uyarınca etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen 15 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 14 uyarınca 12 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da bilinmektedir. Nitekim 15 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 20, primer aminler ile 21, alkil hidrazinler ile 22 ve aril hidrazinler ile de 23 bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 20-23) [26, 31, 33, 35, 36, 44-48].

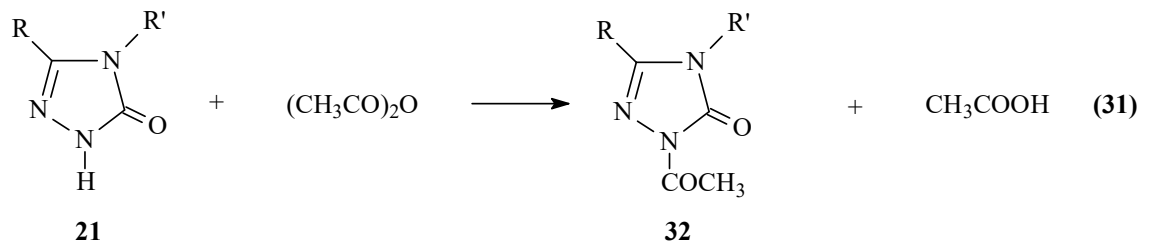
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasının içerdiği N-H grubunun zayıf asidik özellik taşımasından dolayı (Denklem 26) 21 tipi bileşiklerin N-1’de alkillendirilebildiği ve karşın olan N-metil (27) ya da N-alkil (28) türevlerinin sentezlendiği birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (Denklem 27) [33, 61-69].



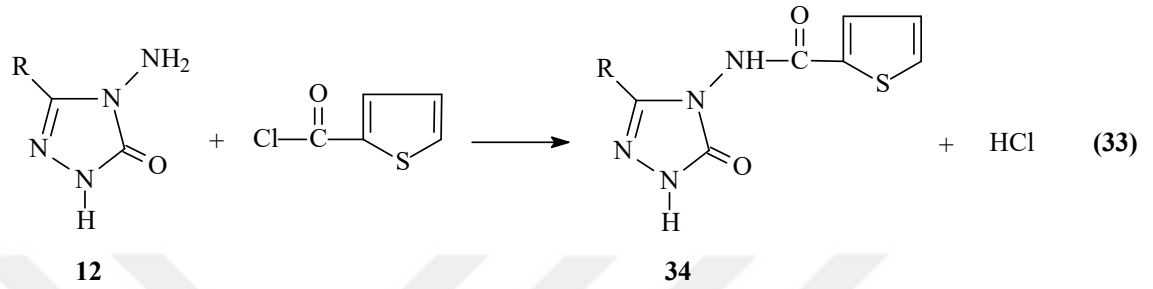
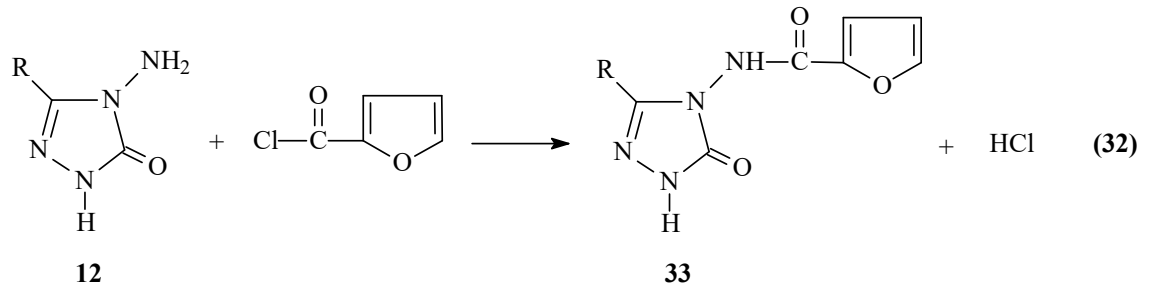
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 29 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 30 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 31 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 28-30) [33, 34].



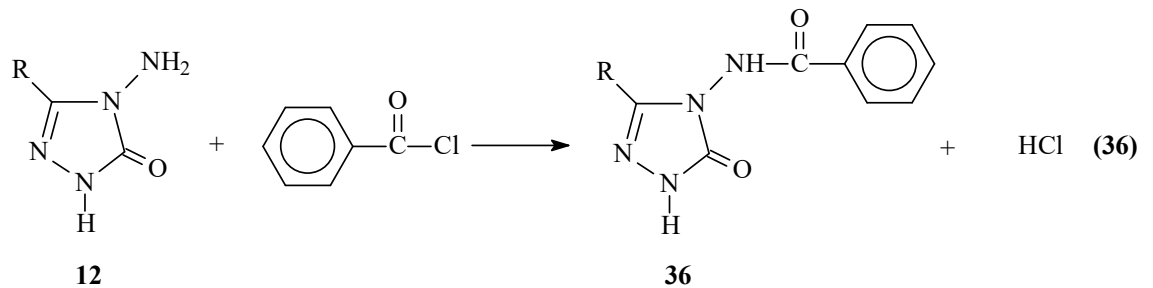
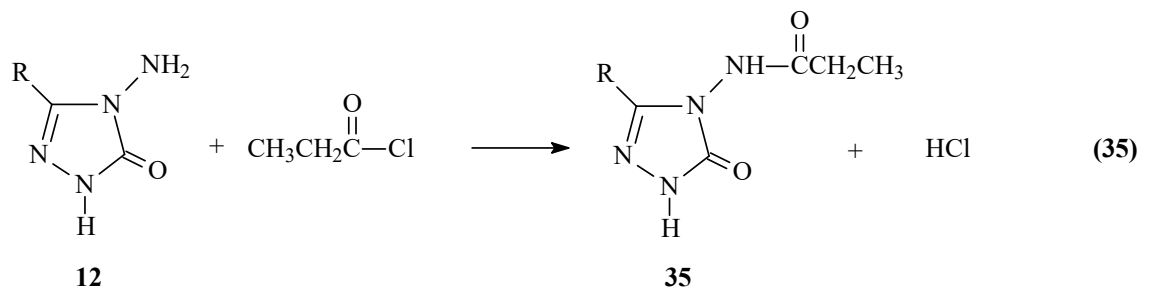
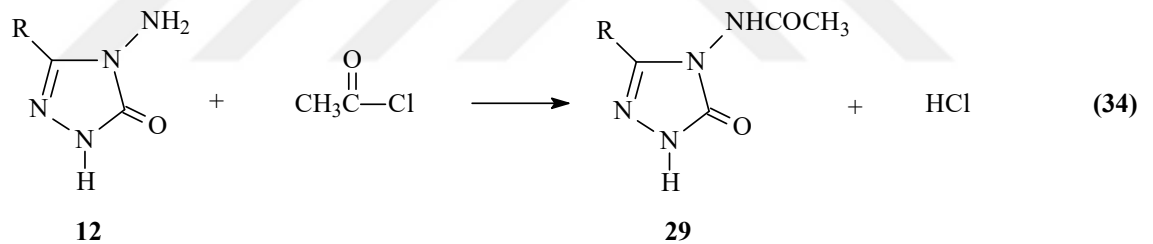
21 Tipi bileşiklerin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar yapılmış ve 32 tipi asetil türevlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 31) [64, 68-74].

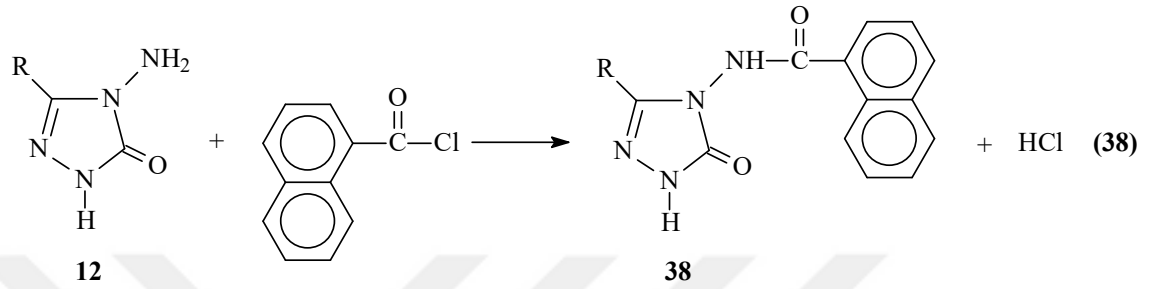
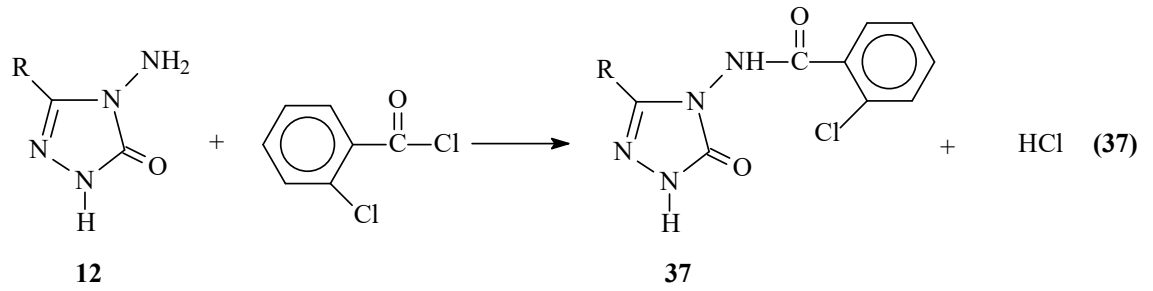


Son yıllarda 12 tipi bileşiklerin furan-2-karbonil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 33 ve 34 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 32 ve 33) [66, 75].

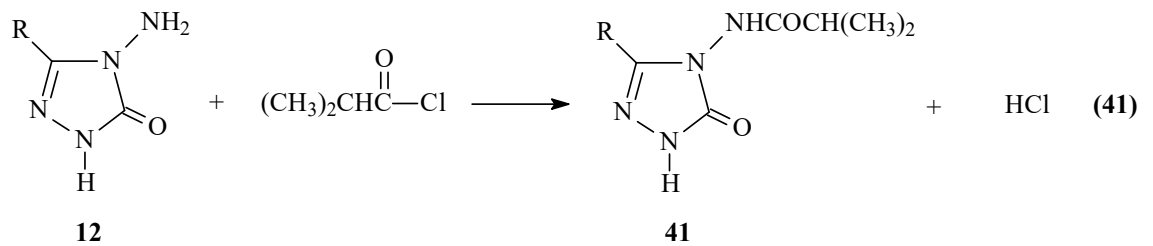
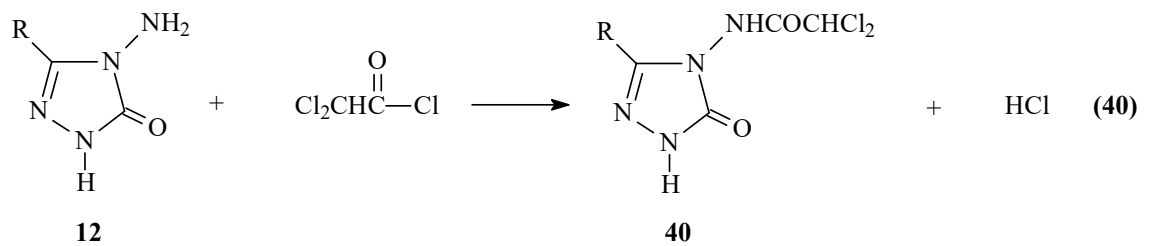
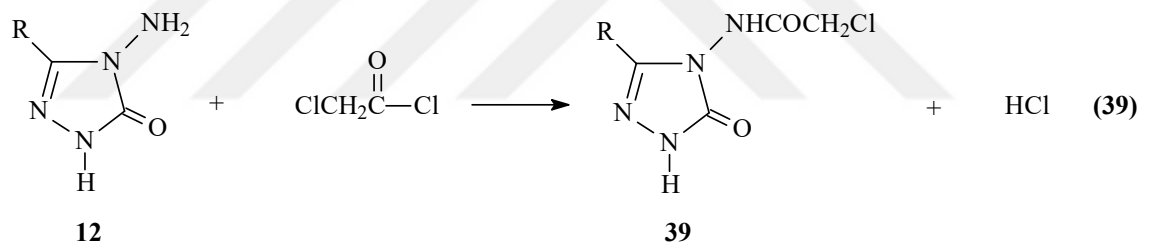


Benzer bir reaksiyon olarak 12 tipi bileşiklerin asetil klorür, propiyonil klorür, benzoil klorür, *o*-klorobenzoil klorür ve 2-naftoil klorür gibi açıl halojenürler ile de reaksiyonları incelenerek karşın olan 29, 35-38 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklemler 34-38) [76, 77].

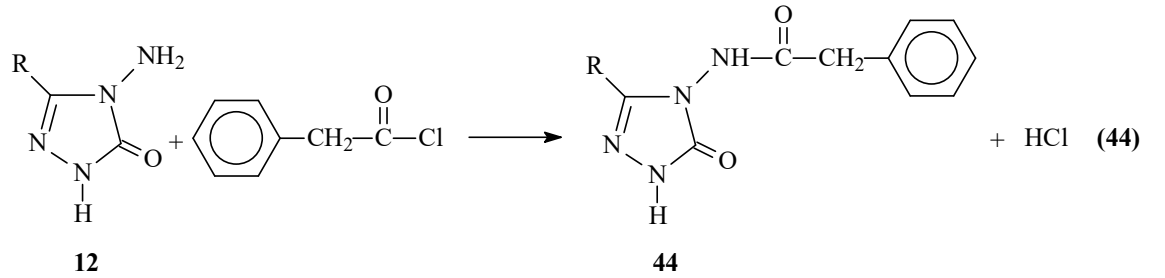
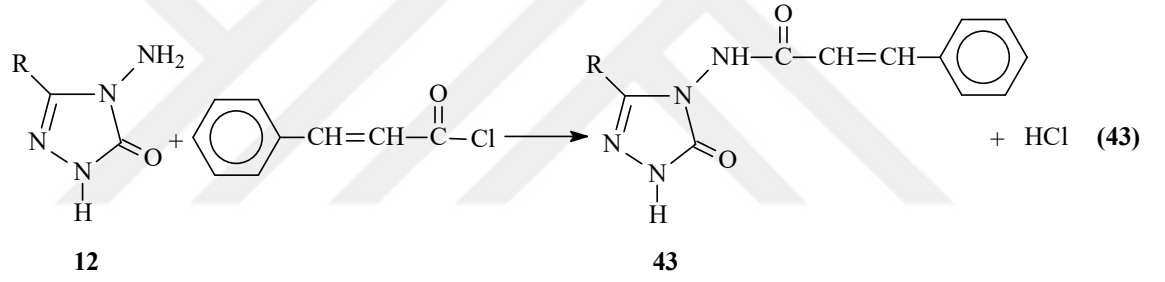
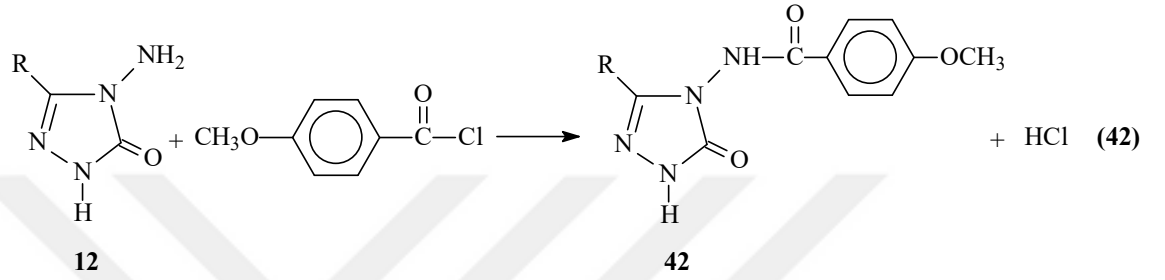




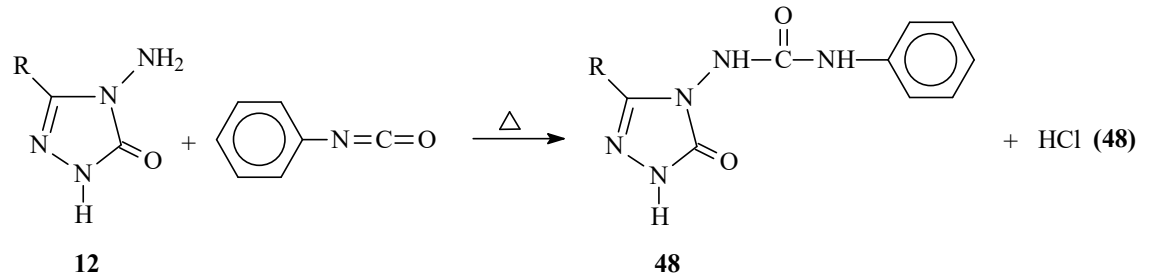
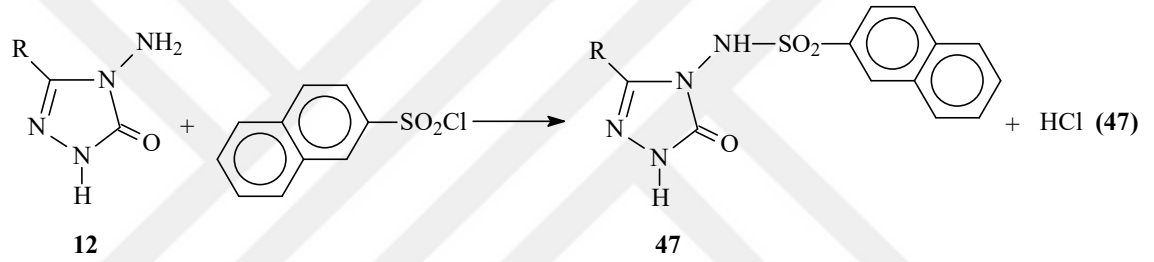
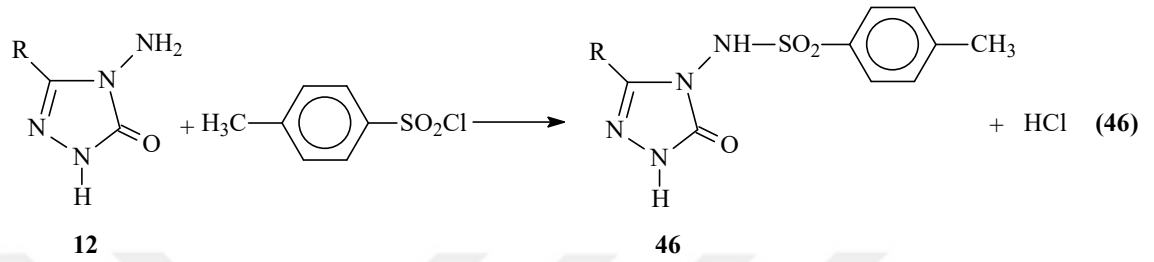
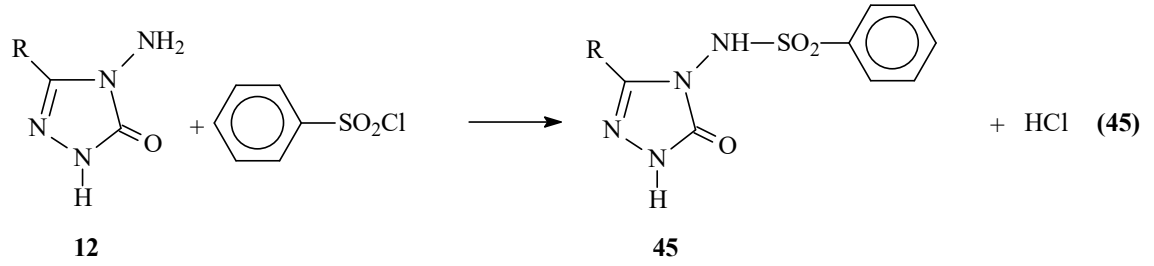
Bir başka çalışmada ise 12 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 39-41 bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 39-41) [66, 78].



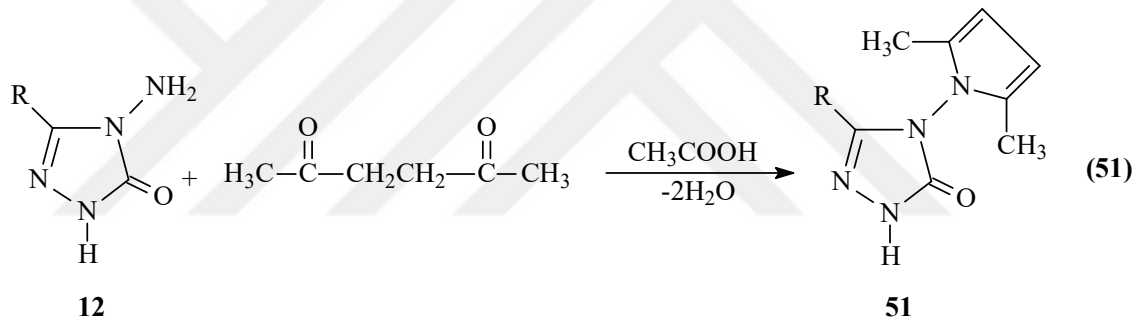
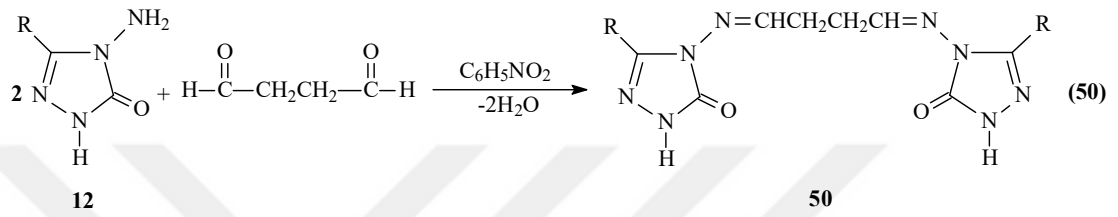
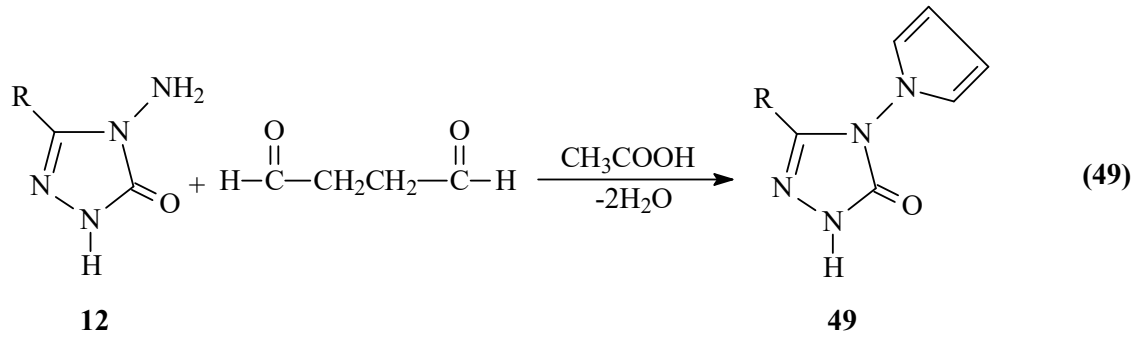
12 Tipi bileşiklerin *p*-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları da incelenerek 42 tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyometrik titrasyonları bazı susuz çözücülerde yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 42) [66, 79]. Benzer şekilde 12 tipi bileşiklerin sennamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 43 ve 44 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 43 ve 44) [66, 80].



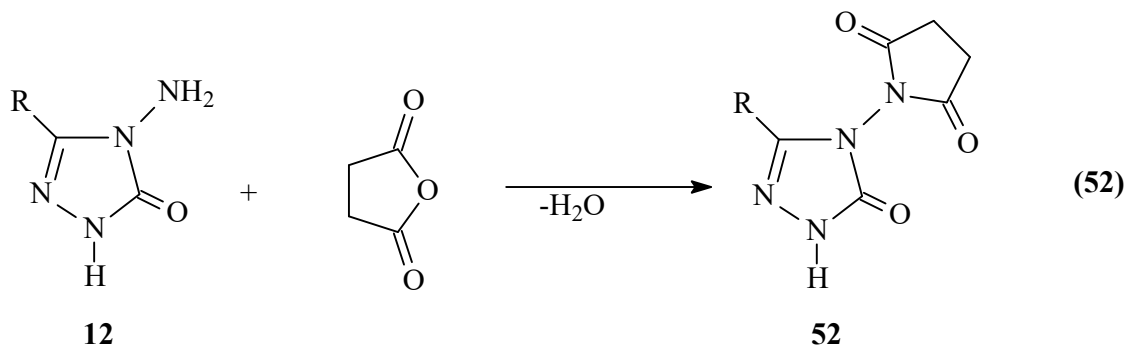
12 Tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, *p*-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları da incelenmiş olup, sırayla 45, 46 ve 47 tipi bileşikler elde edilmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 45-47) [76, 81]. Bir başka çalışmada ise 12 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 48 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 48) [76].

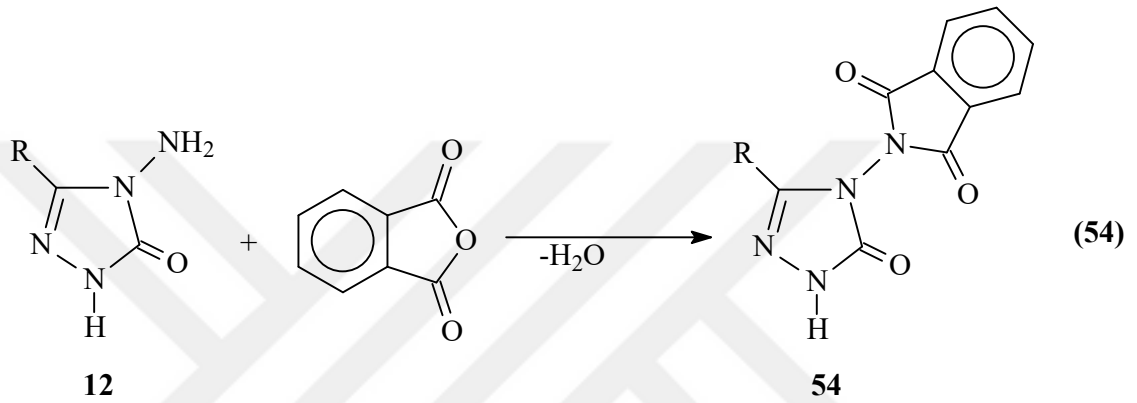
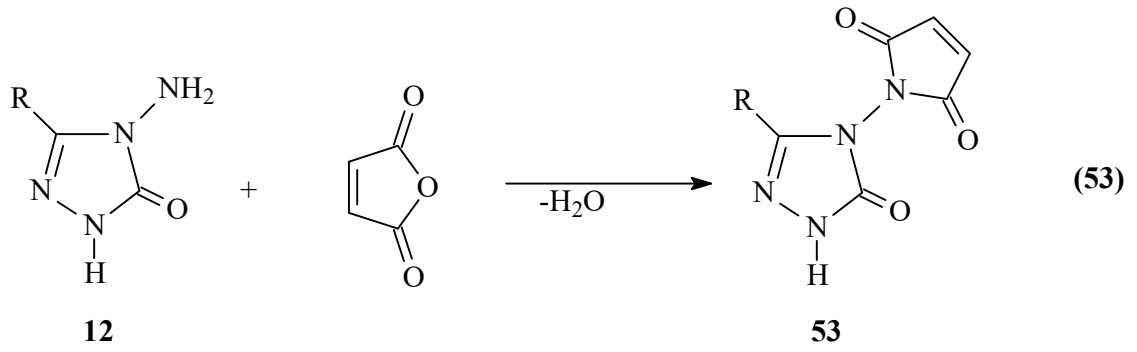


12 Tipi bileşiklerin suksindialdehid vericisi olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (49) ve nötral ortamda (nitrobenzen) *N,N'*-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (50) bileşiklerini, asetonil aseton ile 51 bileşiklerini oluşturduğu bildirilmiştir (Denklem 49-51) [33, 61, 62, 82, 83].



3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) bileşiklerinin dikarboksilli asit anhidridleri olan suksinik anhidrid, maleik anhidrid ve ftalik anhidrid ile ayrı ayrı reaksiyonlarından *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla 52, 53 ve 54 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklemler 52-54) [33, 62, 84, 85].

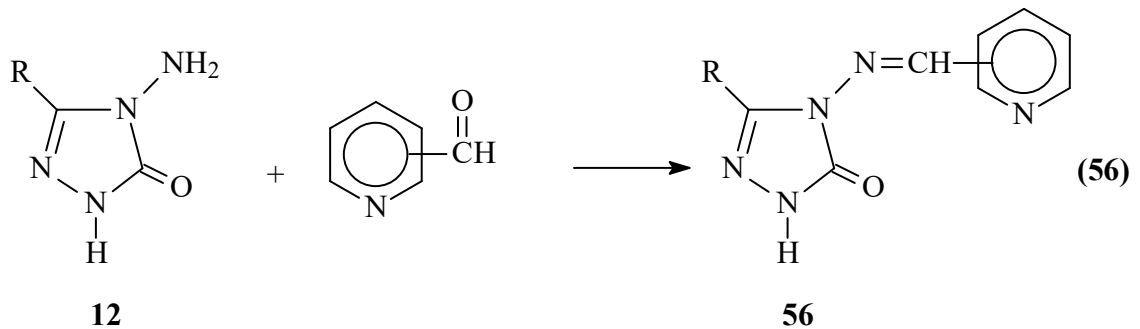
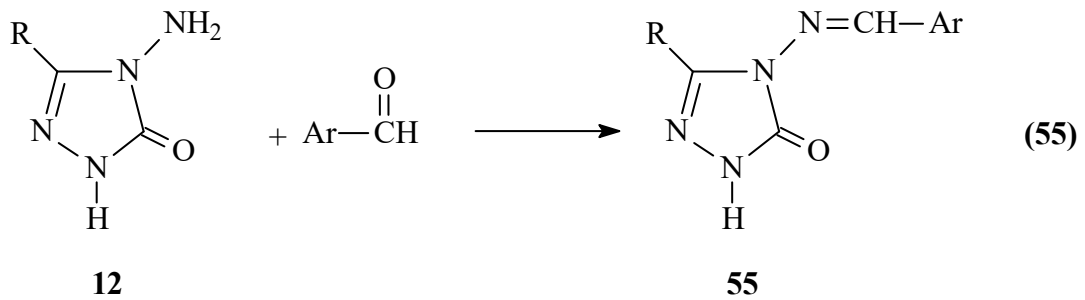




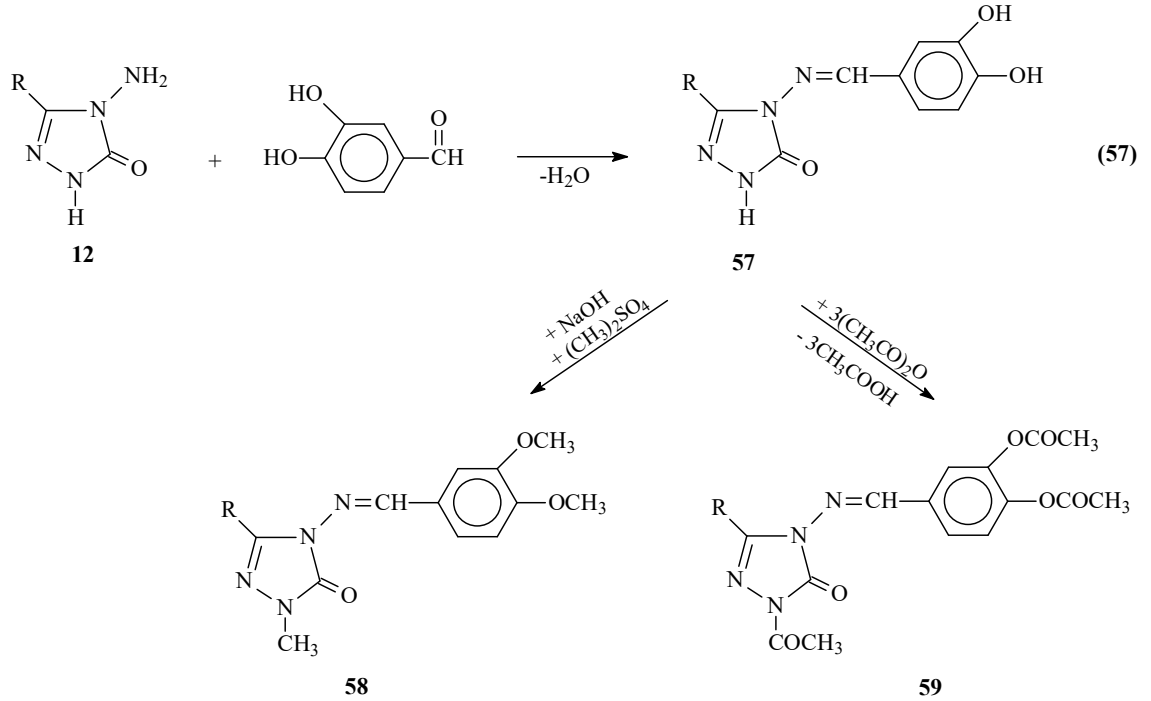
İlk kez 1864'te Schiff tarafından bir primer amin ve bir aktif karbonil grubunun kondenzasyonundan elde edilen ve azometin grubu içeren ligandlara “Schiff Bazları” denilmiştir. Çok esnek ve değişken yapısal özelliklerinden dolayı çok sayıda Schiff bazı ve kompleksi sentezlenmiş ve özellikleri incelenmiştir [86]. 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 [87]. Genelde renkli maddeler olmaları nedeniyle (fenilen mavisi ve naftol mavisi gibi) 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 [88]. 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 [89].

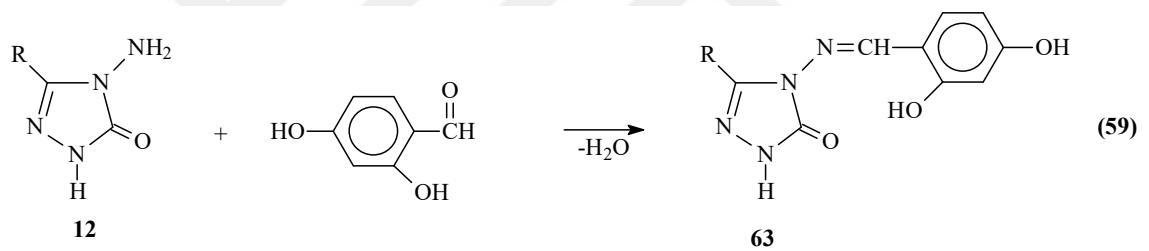
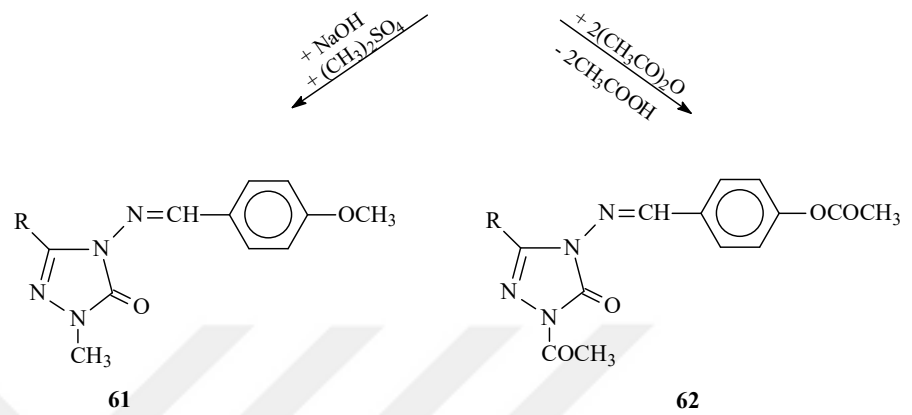
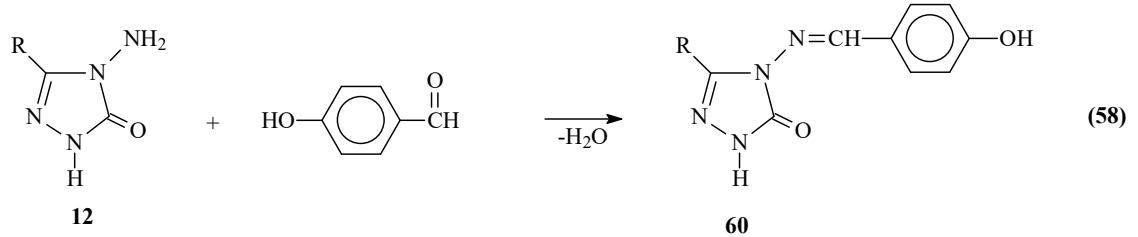
Polisiloksan ve PVC'nin stabilizasyonu için disilisilidenpropilendiamin kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu Schiff bazının nikel şelatının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir [90]. Tüm bu kullanım alanlarının yanında biyolojik ve yapısal önemlerinden dolayı üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir [91, 92]. 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 12 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (55) elde edilmiştir (Denklem 55) [61, 62, 93, 94]. 12 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 56 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (Denklem 52) [95].

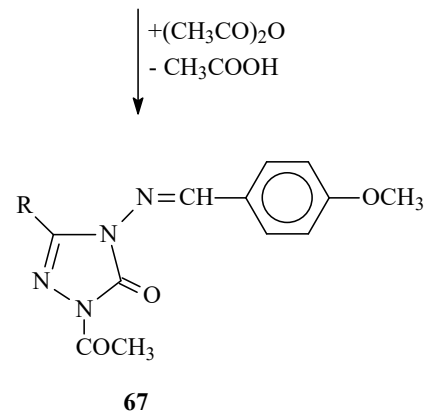
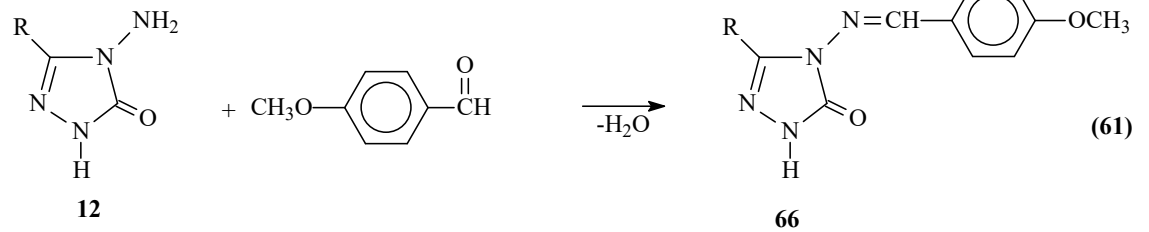
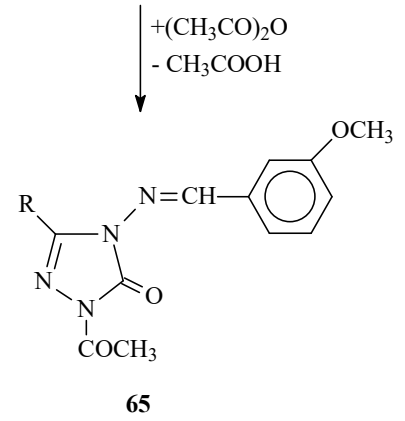
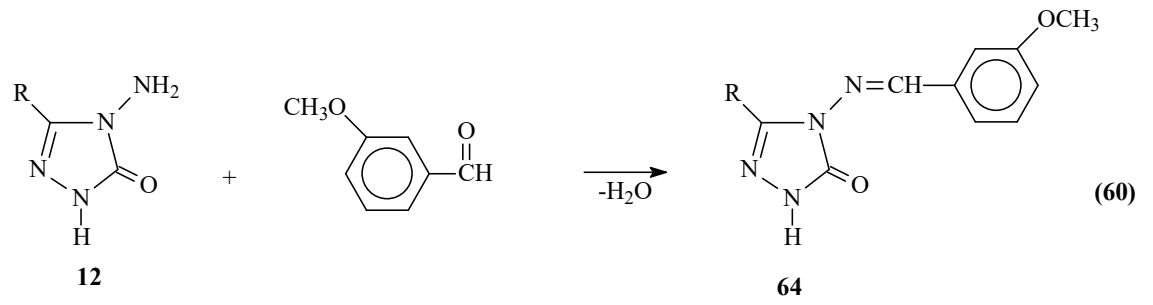


12 tipi bileşikler ile ilgili yapılan üç ayrı çalışmadan birinde; 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 57 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pK_a değerleri bulunmuş ve ayrıca üç farklı yöntemle in vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir [68, 96]. Bu çalışmada ayrıca 57 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (58 ve 59) de elde edilmiş ve in vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 57). Diğer çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 60 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 (61 ve 62) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 58) [64, 66]. Bu çalışmada ayrıca 60 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir. Son çalışmada ise 3 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 59) [97].

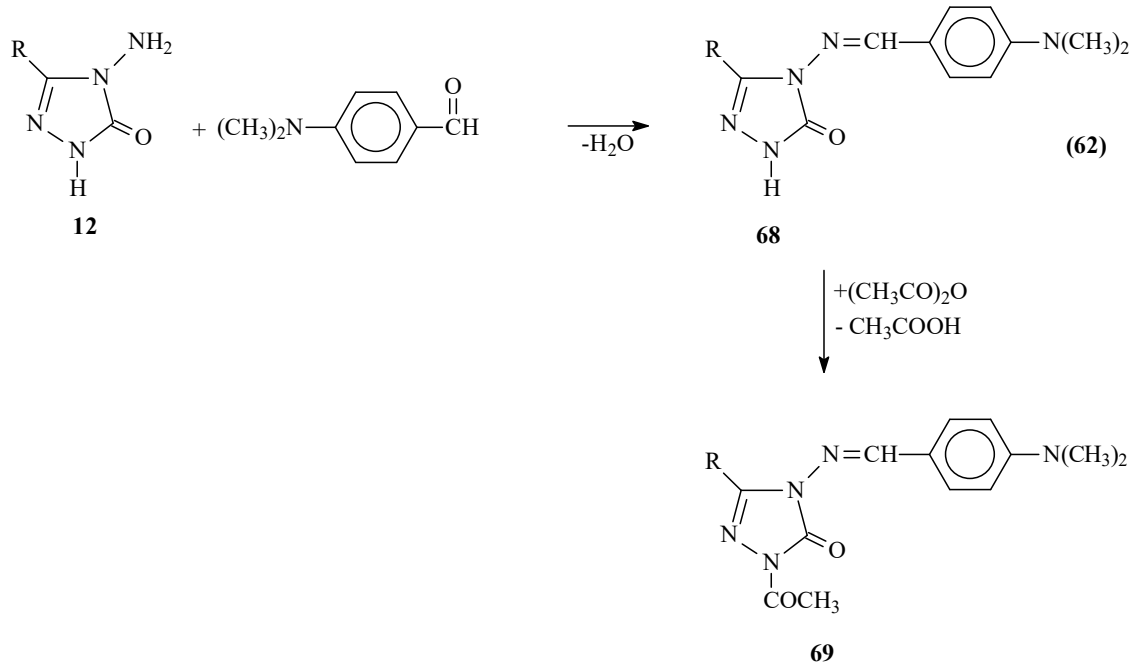




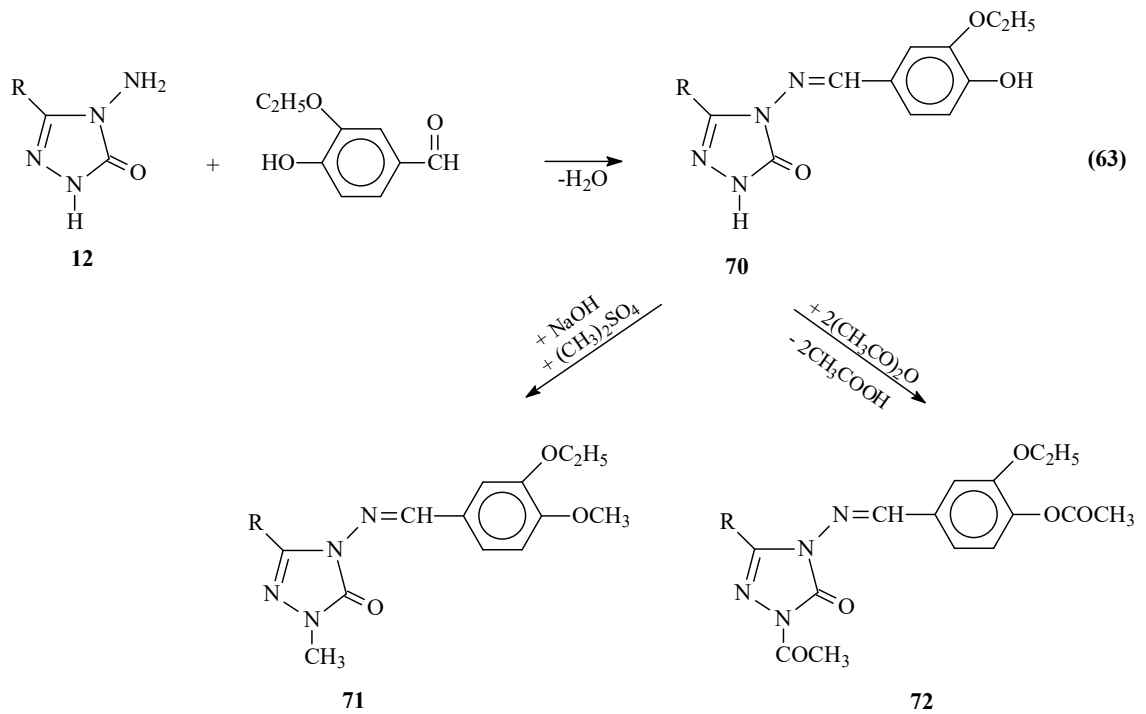
64 ve 66 Tipi Schiff bazlarının sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 12 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [72, 98, 99], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [73, 98, 99] ile reaksiyona sokulmuşlardır. Çalışmada elde edilen 64 ve 66 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak pK_a değerleri belirlenmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (65 ve 66) elde edilmiştir (Denklem 60 ve 61) [72, 73].



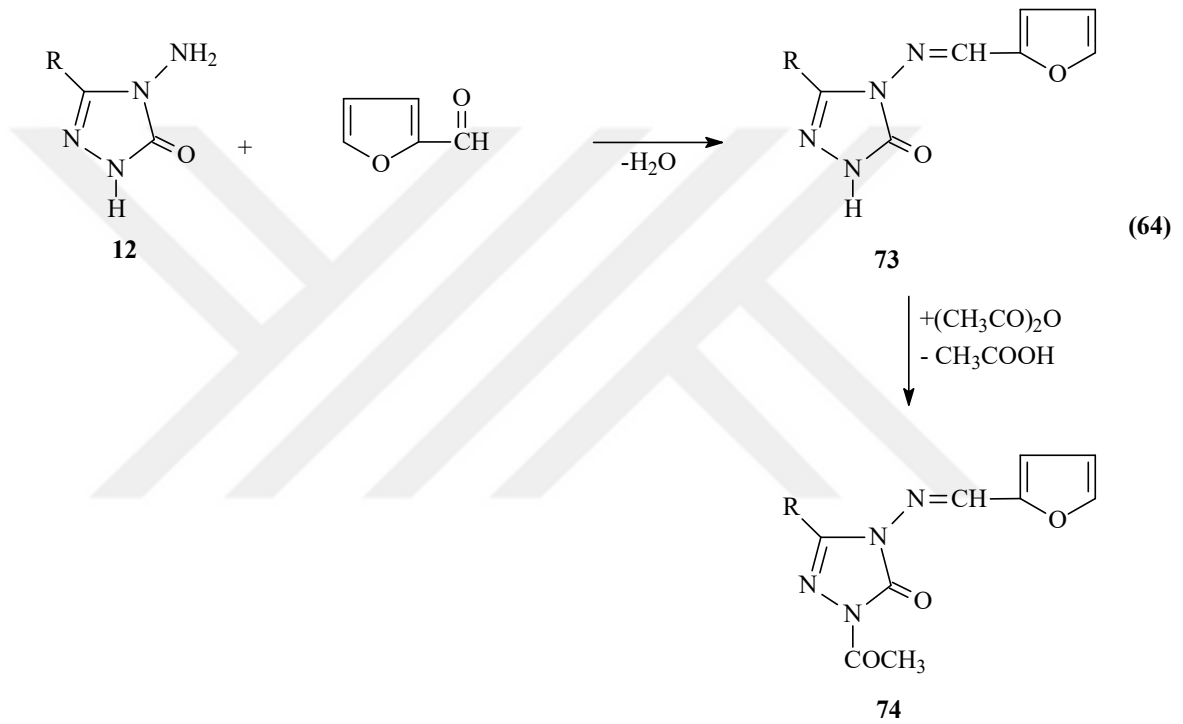
12 Tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları son yıllarda incelenmiş ve sentezlenen 68 tipi bileşiklerin üç farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri bulunmuştur. Çalışmada ayrıca 68 tipi bileşiklerin 69 tipi *N*-asetil türevleri de sentezlenmiştir (Denklemler 60-62) [70, 100].

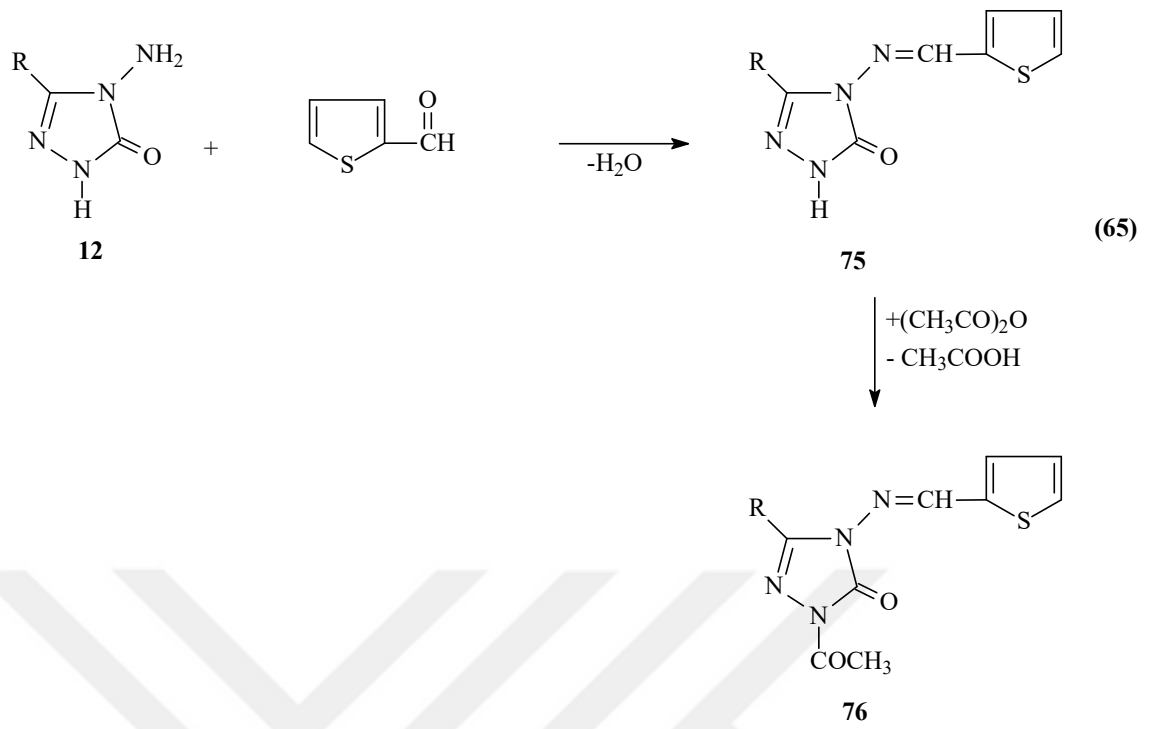


12 Tipi bileşiklerin benzer bir reaksiyonu ise 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesini içermektedir. Bu çalışmada 70 tipi bileşikler elde edilmiş, susuz çözücülerde pK_a değerleri tayin edilmiştir. Ayrıca, 70 tipi bileşiklerin N- ve O-metil (71) ile N- ve O-asetil (72) türevleri sentezlenmiştir (Denklem 77) [69, 101].

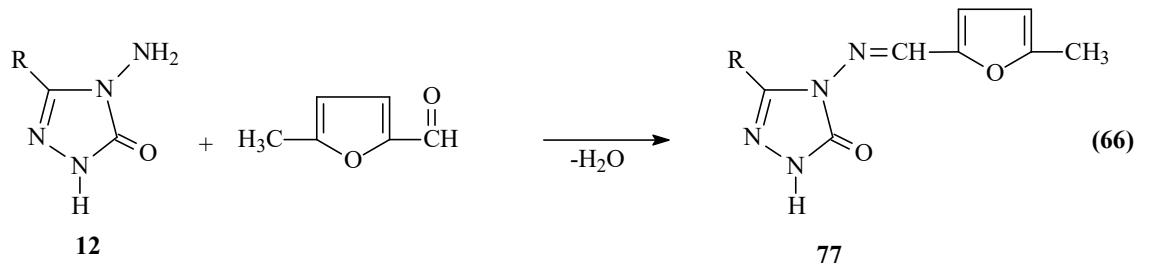


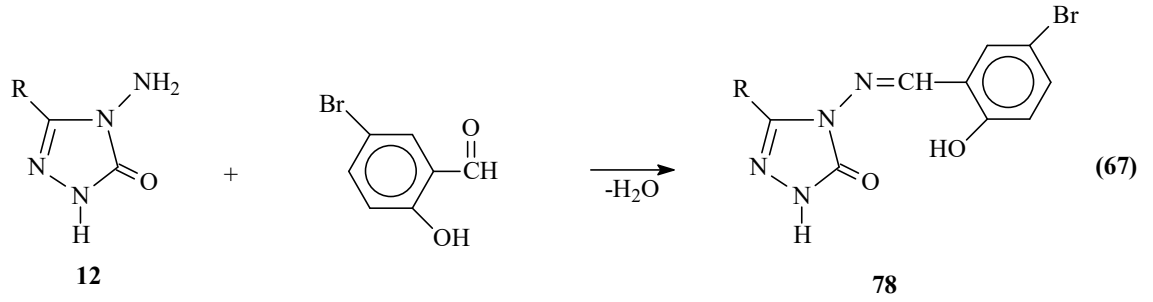
Benzer iki farklı çalışmadan birinde 12 tipi bileşikler furan-2-karboksialdehid ve tiyofen-2-karboksialdehid ile muamele edilerek 73 ve 75 tipi bileşikler elde edilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonlarından 74 ve 76 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 73 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Bundan başka 75 ve 76 tipi bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri çok yakın bir zamanda yapılmıştır (Denklem 64 ve 65) [102-104].



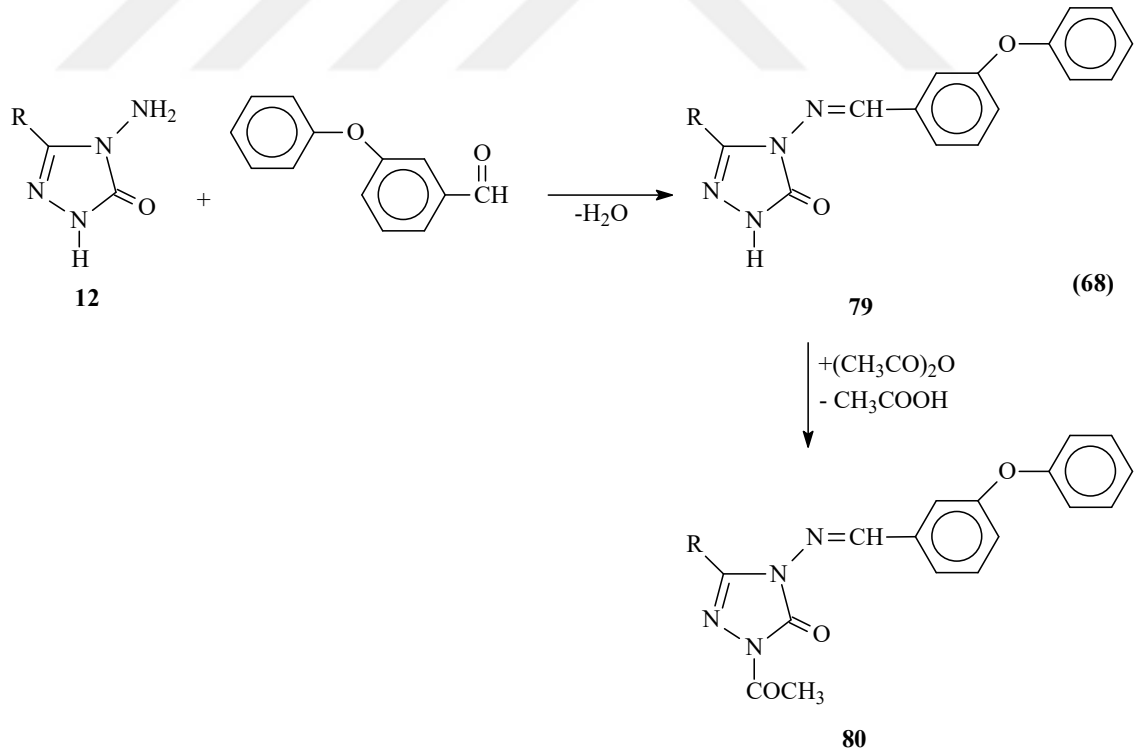


12 Tipi bileşiklerden elde edilen yeni heterosiklik Schiff bazlarının deneysel bazı özelliklerinin (asitlik, antioksidan, biyolojik aktivite gibi) incelenmesi yanında bu bileşiklerle ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Nitekim, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 12 tipi bileşiklerin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden sentezlenen 77 tipi (Denklem 66) [105, 106], diğ erinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 78 bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 67) [107, 108].

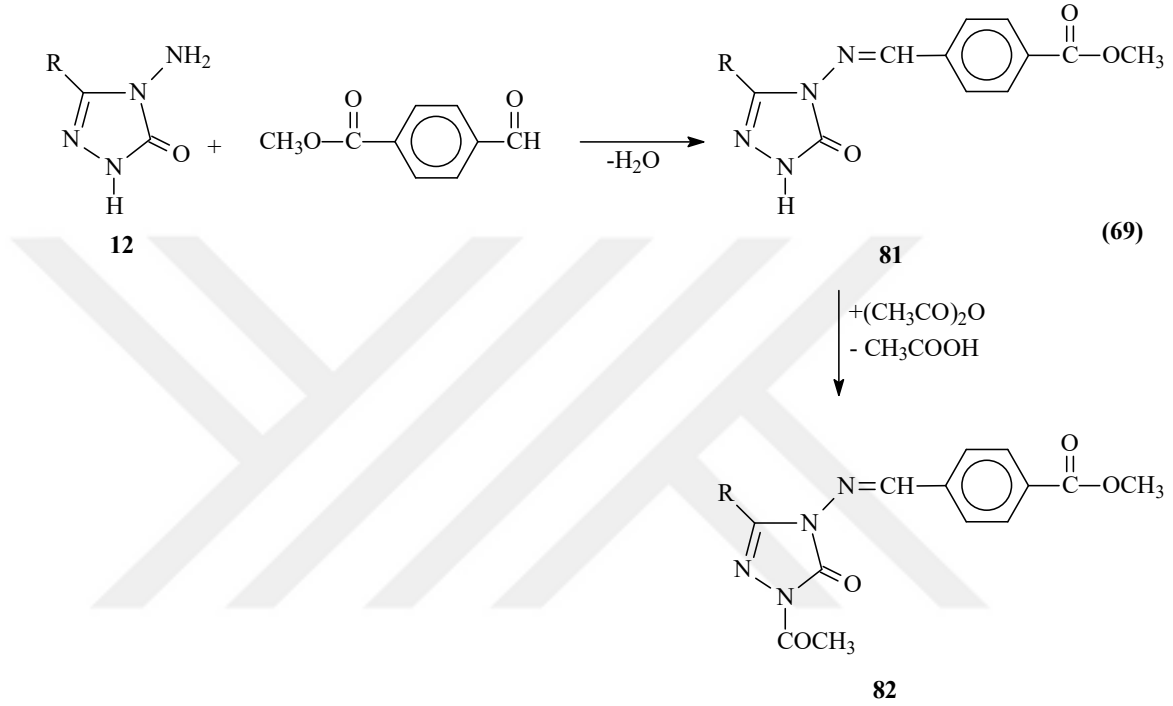




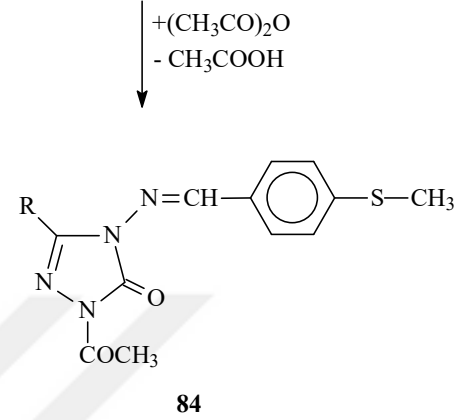
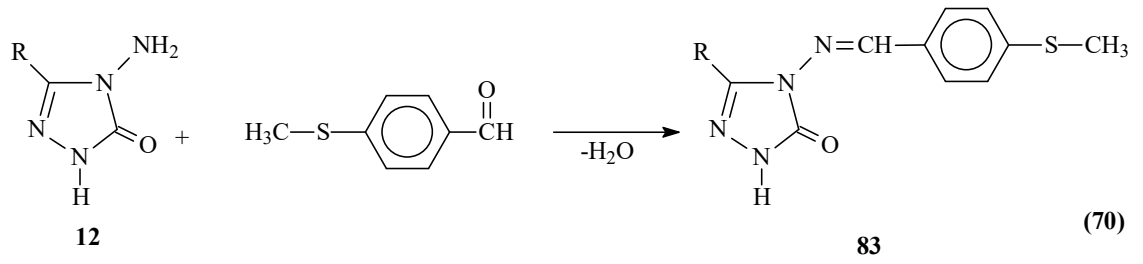
Benzer bir çalışmada ise 79 tipi bileşikler, 12 tipi bileşiklerin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Çalışmada 79 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (80) de elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 79 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle asitlik sabitleri de tayin edilmiştir (Denklem 68) [109]. Çalışma kapsamında sentezi yapılan bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri bir başka çalışmada yapılmıştır [104].



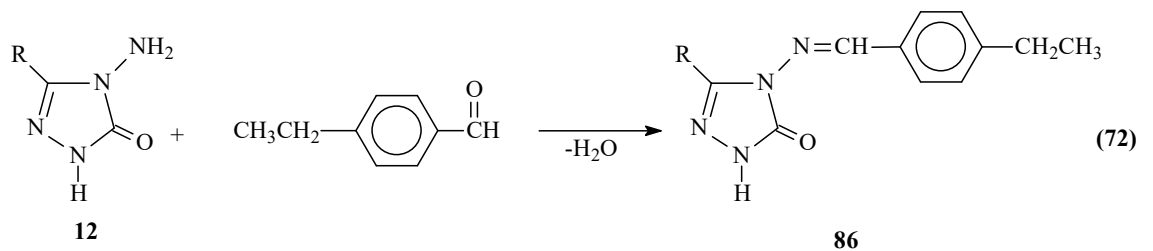
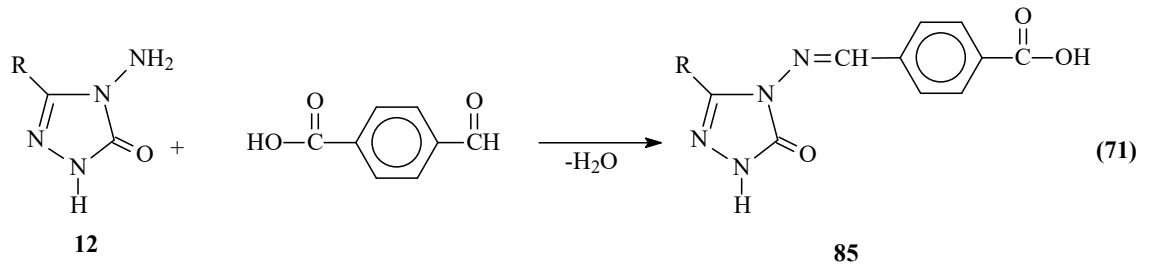
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) bileşiklerinin bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da son yıllarda yapılmıştır. Bunlardan birinde 12 tipi bileşiklerin metil 4-formilbenzoat ile reaksiyonundan 81 tipi bileşikler ile *N*-asetil türevleri (82) elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 69) [74, 110, 111].

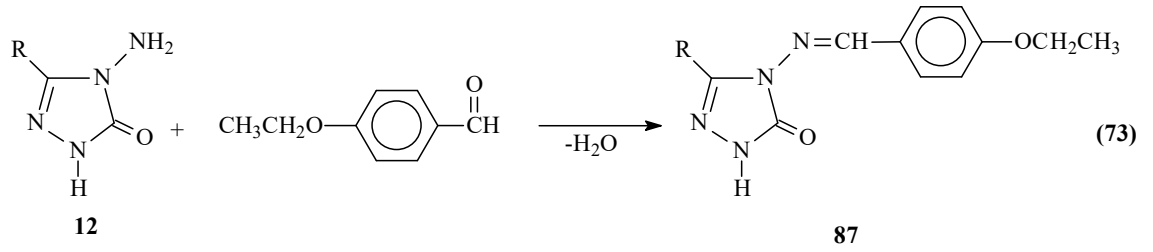


55 Tipi Schiff bazları elde edildiği çalışmalardan birinde 12 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (83) bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (84) elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 83 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 70) [112].

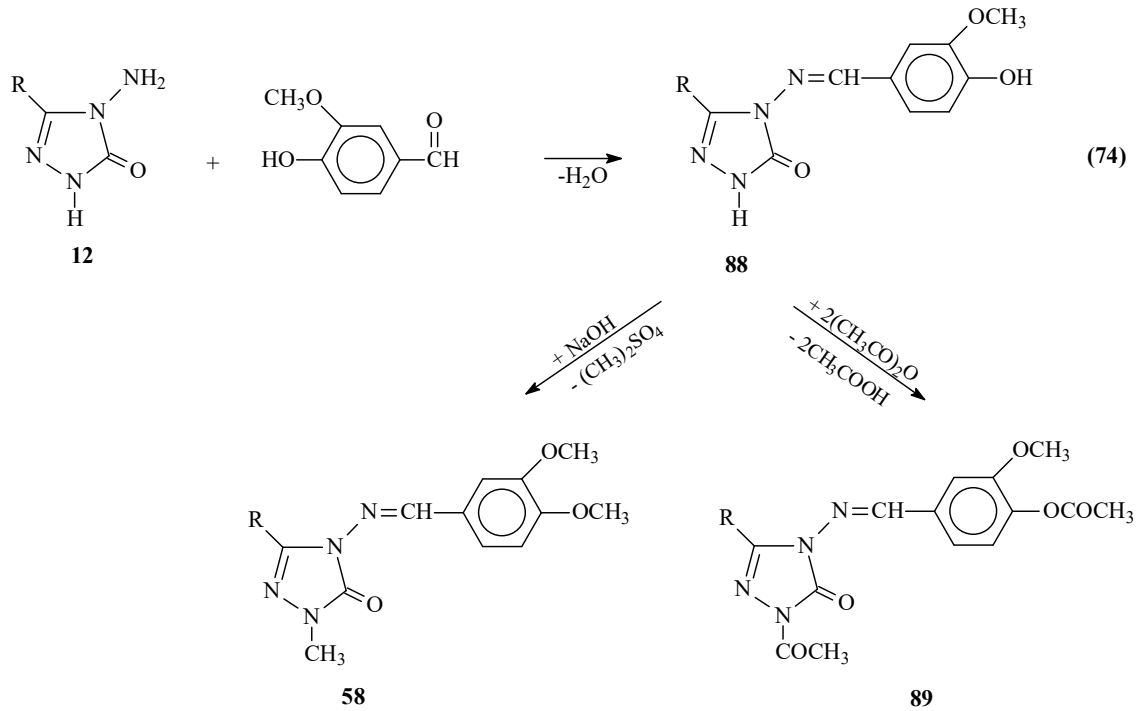


12 Tipi bileşiklerin 4-karboksibenzaldehid [113], 4-etilbenzaldehyd [114, 115] ve 4-etoksibenzaldehid [116] ile reaksiyonlarının incelendiği üç ayrı çalışmada sırasıyla 110, 111 ve 112 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 71-73). Bu çalışmalar kapsamında sentezlenen bileşiklerden 110 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri; 111 ve 112 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri, 111 tipi bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak bilgisayar ortamında iki farklı set kullanılarak incelenmiştir [117, 118].



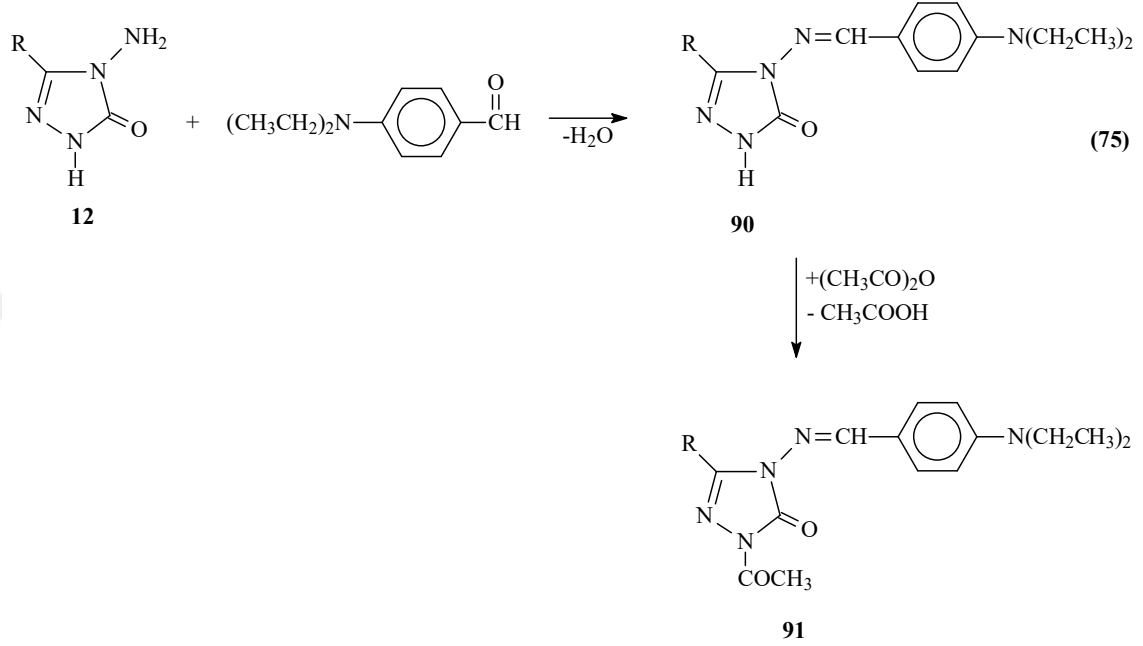


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) bileşiklerinin vanillin olarak da isimlendirilen 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 88 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve bu bileşiklerin N- ve O-metil (58) ile N- ve O-asetil (122) türevlerinin elde edildiği yakın zamanlarda yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 74). Çalışmada ayrıca, sentezlenen tüm bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri ile 121 tipi bileşiklerin susuz ortamda asitlik özellikleri incelenmiştir [119, 120].

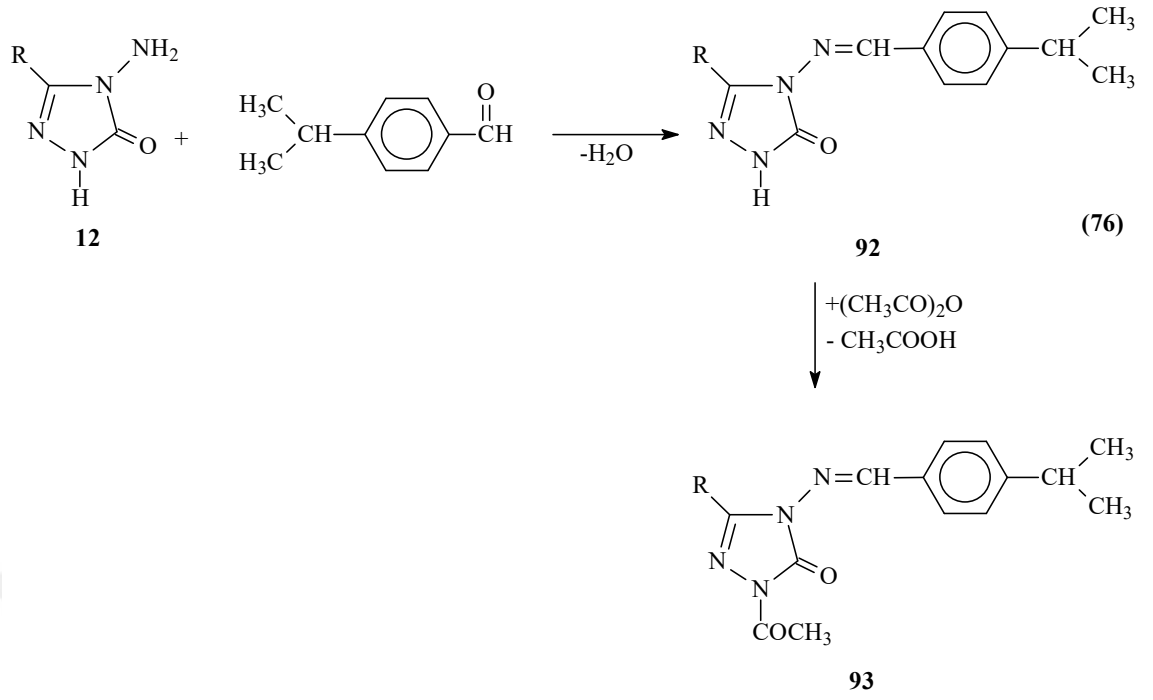


3-Alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin (90) 12 tipi bileşiklerin 4-dietilaminobenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlendiği bir diğer çalışmada, bu bileşiklerin susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile her bir

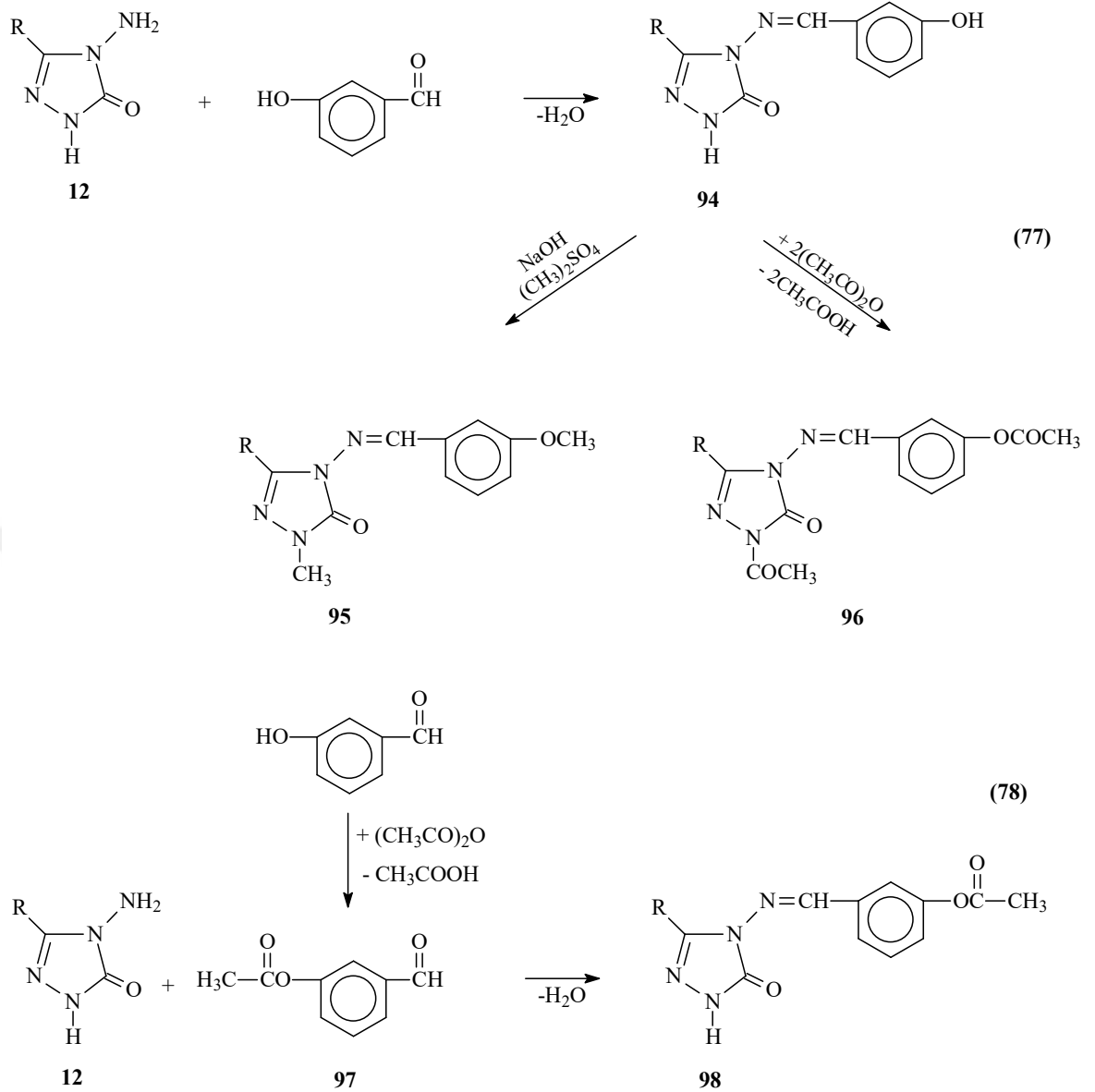
çözücüdeki asitlik sabitleri tayin edilmiş ve asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi incelenmiştir. Çalışmada 90 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 91 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışma kapsamında ayrıca, 90 ve 91 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiştir (Denklem 75) [121].



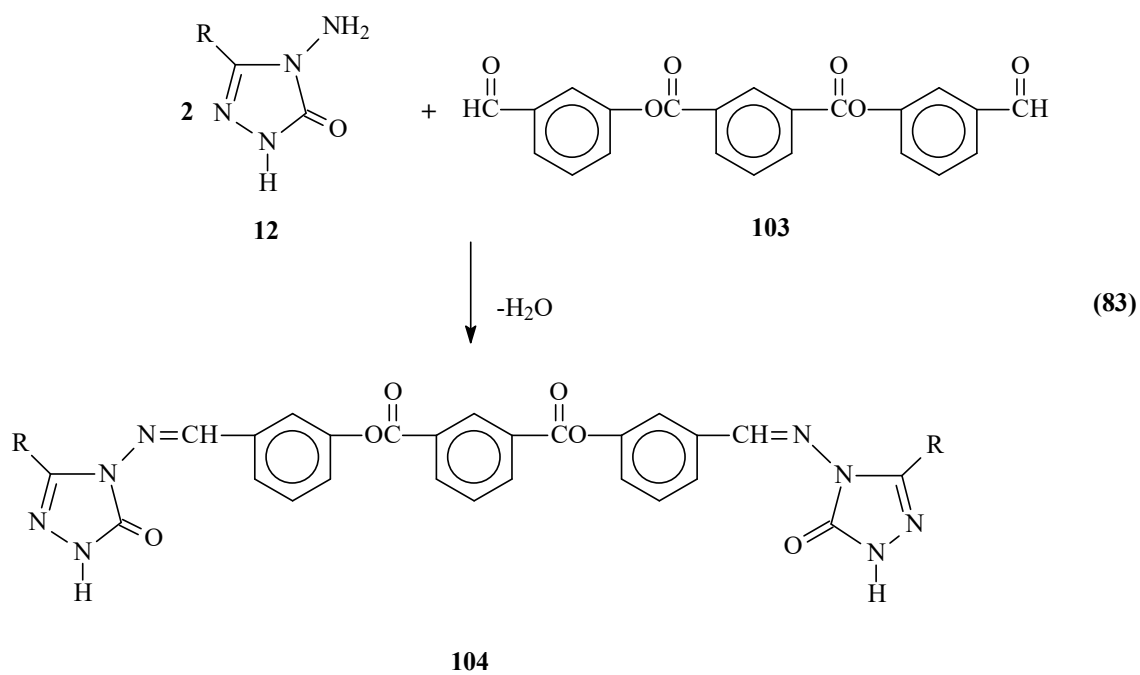
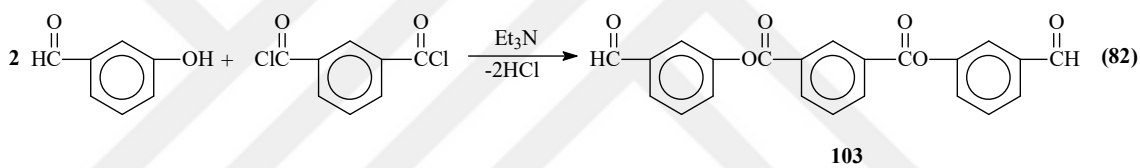
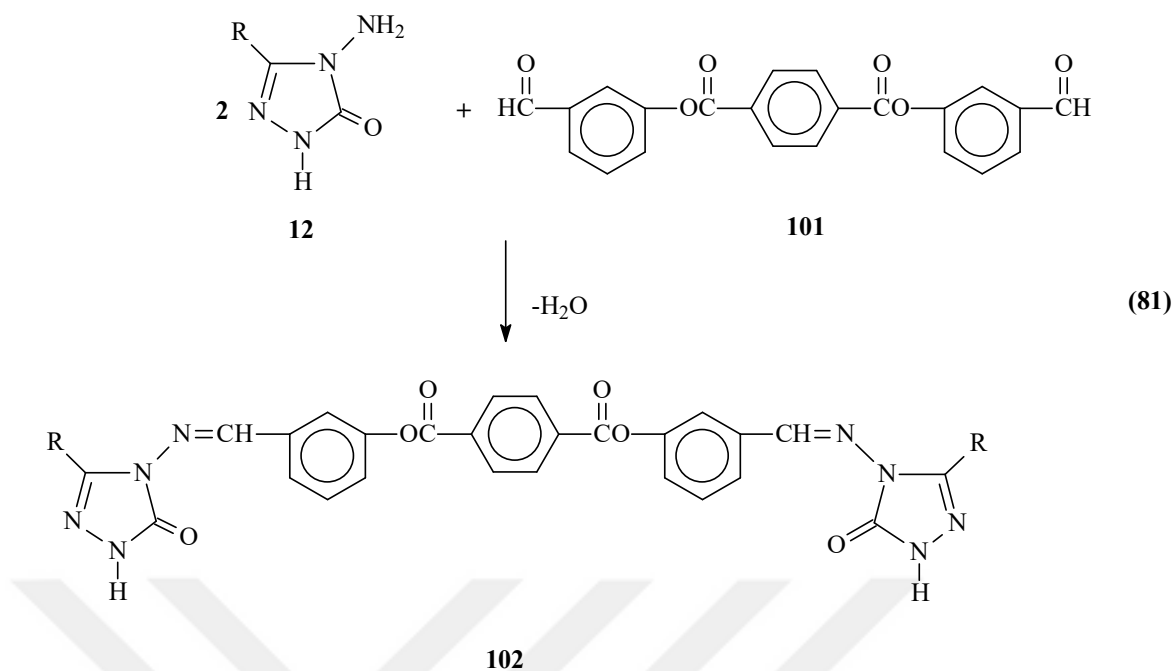
12 Tipi bileşiklerin 4-izopropilbenzaldehyd ile reaksiyonları son birkaç yıl içinde incelenmiş ve imin tipi 3-alkil(aril)-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (92) bileşikleri ile 93 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. (Denklem 76) [122]. Çalışmada sentezlenen 93 tipi 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 92 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 [122].

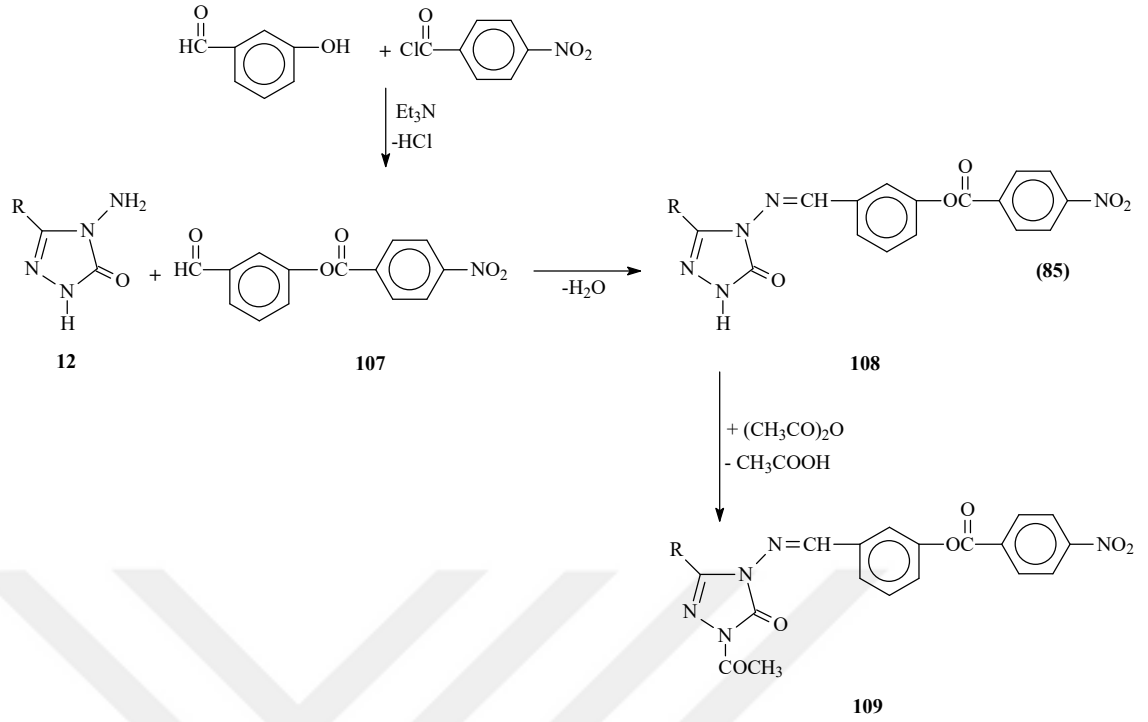


Aldehid olarak 3-hidroksibenzaldehidin kullanıldığı benzer bir çalışmada 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (94) bileşikleri ve bu bileşiklerin N- ve O-metil türevleri (95) ile N- ve O-asetil türevleri (96) sentezlenmiştir (Denklem 77) [123]. Aynı çalışmada 3-hidroksibenzaldehidin O-asetil türevi olan 3-asetoksibenzaldehidin (97) 12 tipi bileşiklerle ayrı ayrı reaksiyonundan 98 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 78) [123].

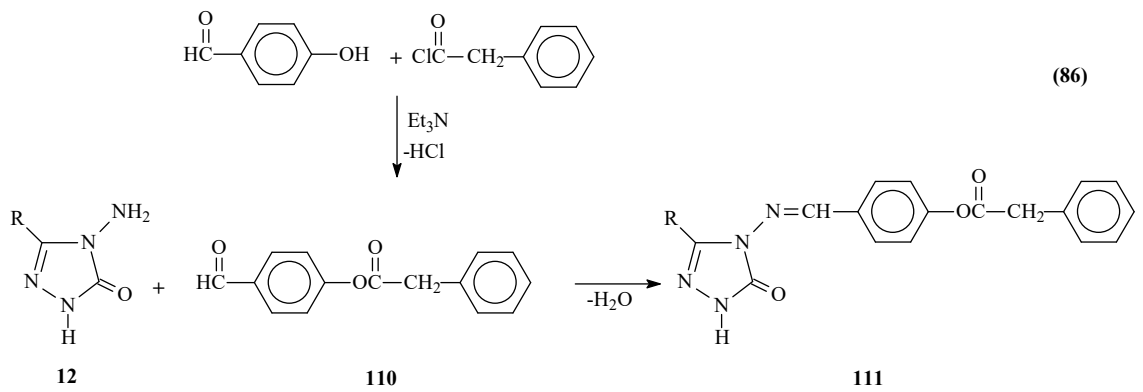


55 Tipi Schiff bazlarının sentezi son yıllarda hidroksibenzaldehidlerin aroil klorürler ile reaksiyonundan elde edilen yeni benzaldehid türevlerinin 12 tipi bileşiklerle muamelesi ile de başarılıdır. Bir aroil klorür olan *p*-nitrobenzoil klorürün 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehid ile benzer şartlarda reaksiyonunun elde edilen ve bir benzaldehid türevi olan 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehid (99) ile 12 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 (100) bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Denklemler 79) [124]. Bu çalışmada ayrıca, 100 tipi bileşiklerin asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.

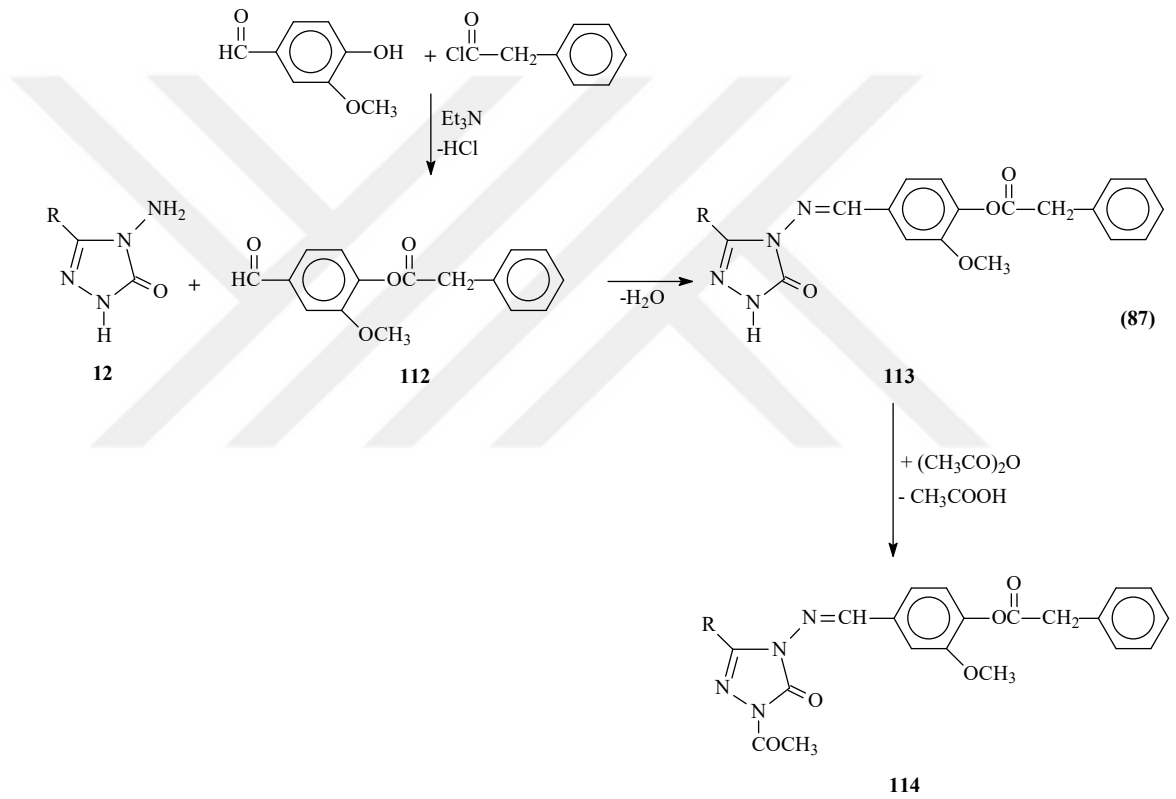


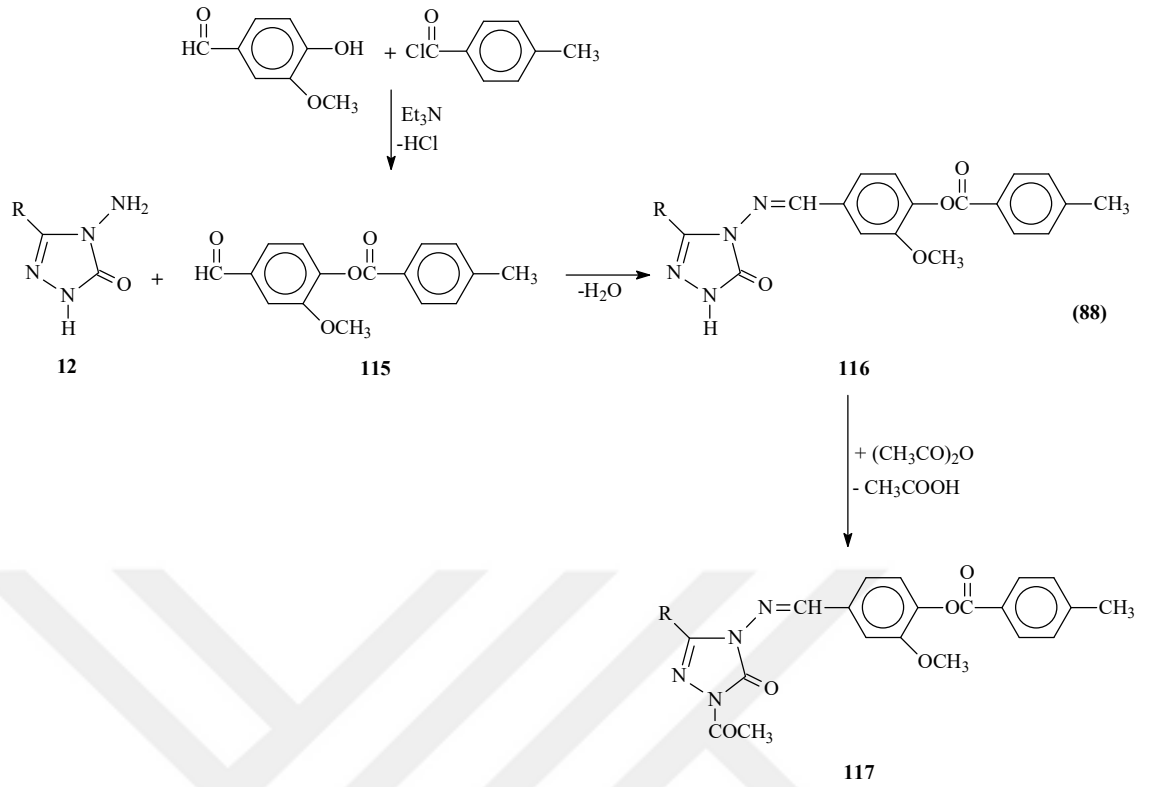


Bir başka çalışmada ise, açıl halojenür olarak fenilasetil klorür kullanılmış olup, bu bileşiğin trietilamin varlığında soğukta 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden sentezlenen 110 bileşiğinin 12 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 111 tipi bileşikler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılarak *in-vitro* antioksidan özellikleri ile asitlik özellikleri incelenmiştir (Denklemler 86) [128-130]. 111 Tipi bileşiklerin bir başka 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 iki farklı set kullanılarak incelenmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır [117].

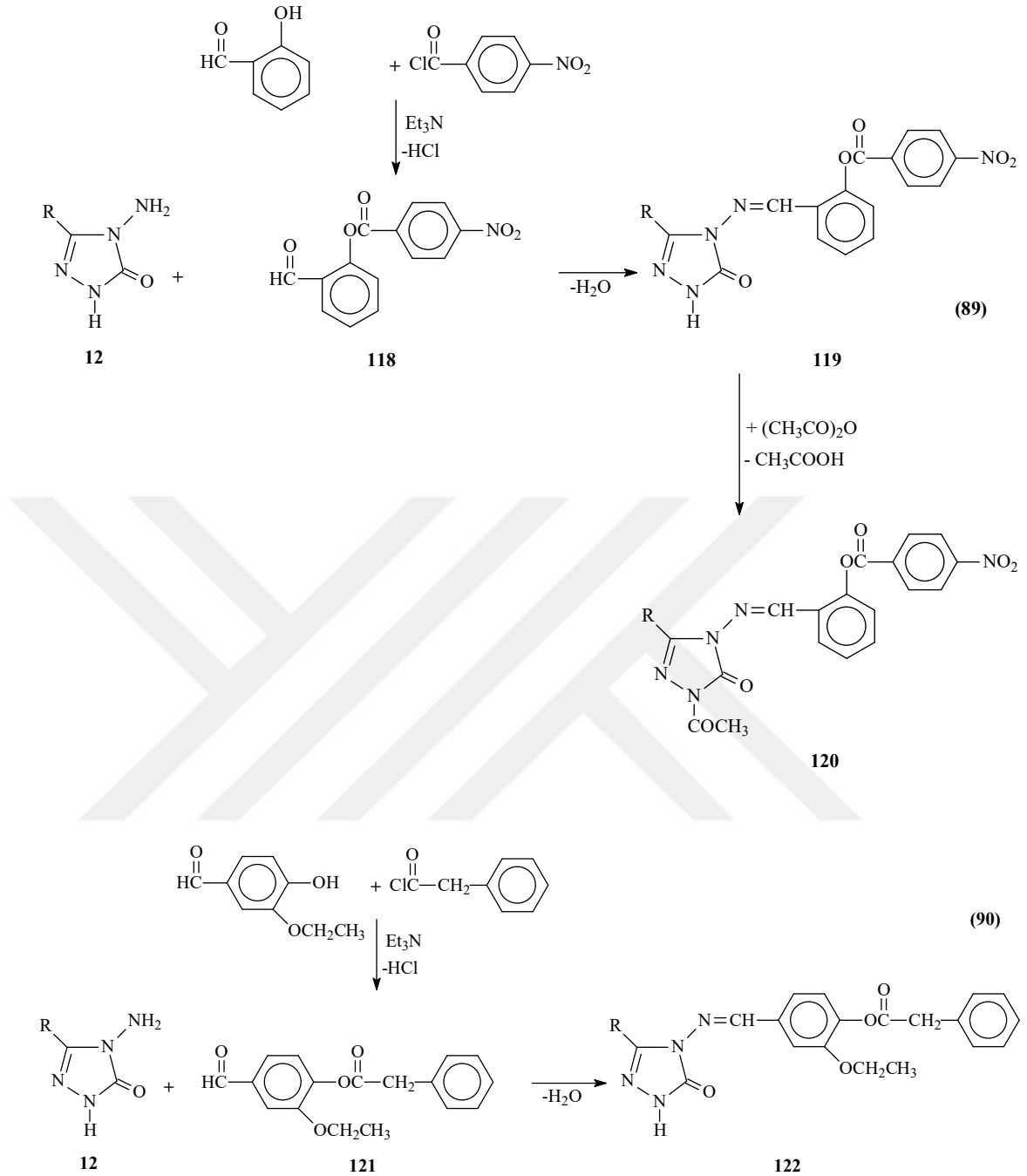


Benzer bir çalışmada ise 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin fenilasetil klorür ve *p*-metilbenzoil klorür ile trietilaminli ortamda reaksiyonlarından elde edilen 3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid (112) ve 3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyd (115) bileşiklerinin 12 tipi bileşikler ile ayrı ayrı muamelesinden sırasıyla 113 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 116 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile 114 ve 117 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 87 ve 88) [131-133].



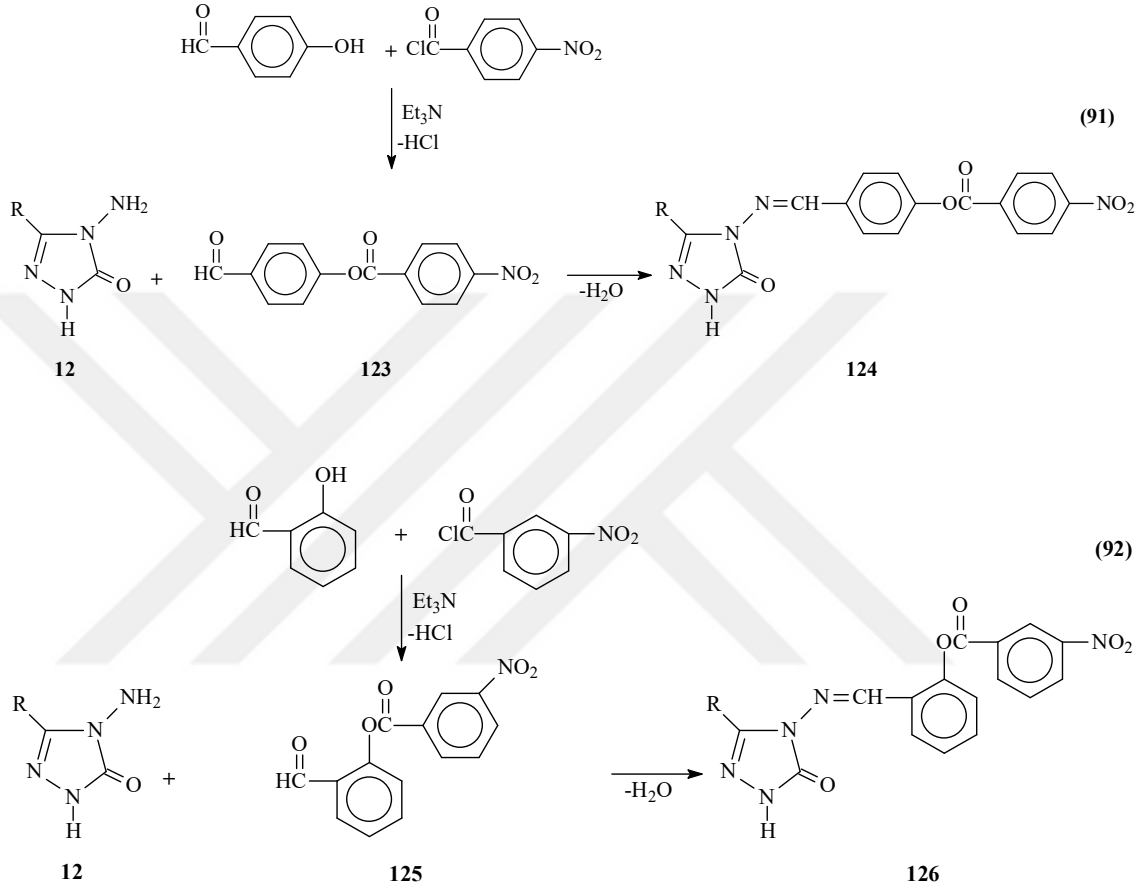


Yine *p*-nitrobenzoil klorürün kullanıldığı bir başka çalışmada trietilamin varlığında salisilaldehid ile reaksiyonundan 2-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd (118) bileşiği elde edilmiş ve 12 tipi bileşiklerle muamele edilerek karşın olan 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (119) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 89) [134, 135]. Sentezlenen bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 120 tipi N-asetil türevleri de elde edilmiştir [135]. Fenilasetil klorürün kullanıldığı benzer bir çalışmada ise benzer koşullarda 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesi sonucu 3-etoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid (121) bileşiği elde edilmiş ve 12 tipi bileşiklerle reaksiyona sokularak 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (122) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 90) [136].



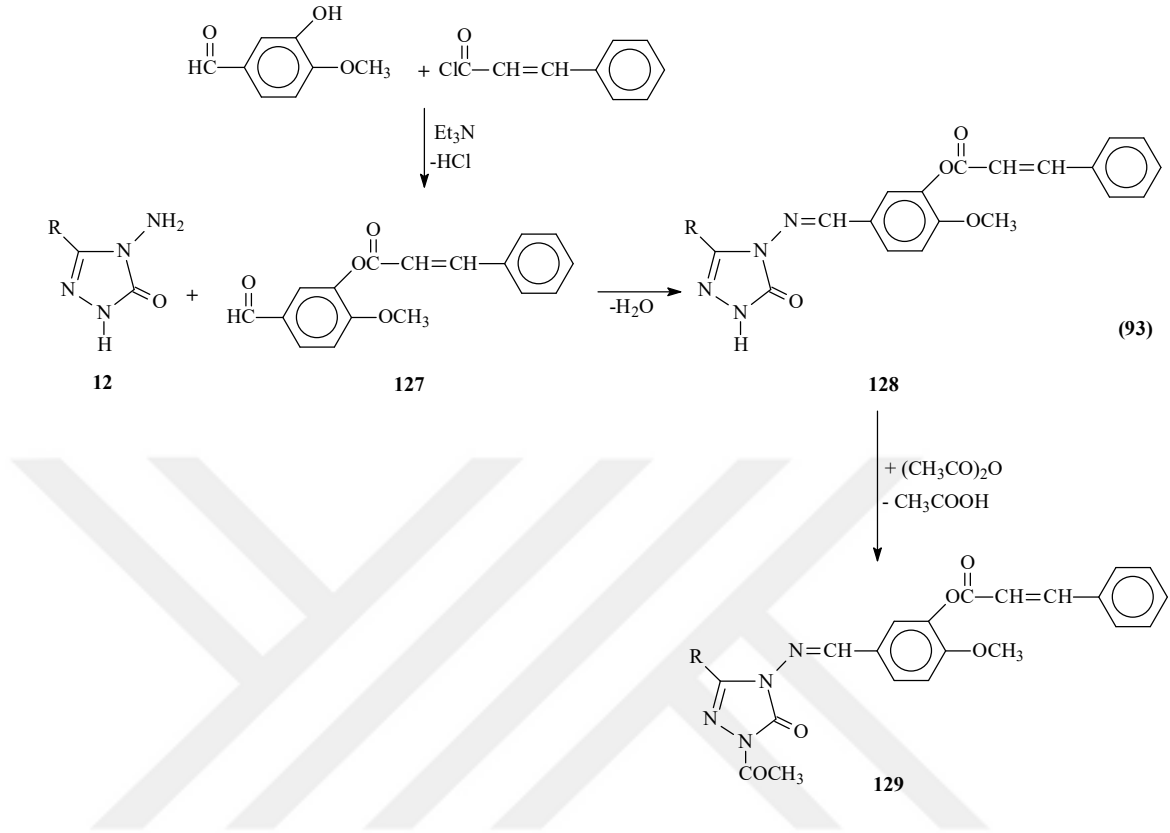
Buz banyosunda *p*-nitrobenzoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile trietilamin varlığında muamelesinden 123 tipi 4-(4-nitro)-benzoksibenzaldehid bileşiğinin elde edildiği bir başka çalışmada rapor edilmiş ve 12 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 124 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklemler 91) [137]. Salisilaldehidin 3-nitrobenzoil klorür ile trietilaminli ortamda soğukta reaksiyonundan sentezlenen 125 tipi 2-(3-nitro)-

benzoksibenzaldehid bileşiğinin 12 tipi bileşikler ile reaksiyonu da incelenmiş olup, reaksiyon sonucu karşın olan 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin (126) elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 92) [138].

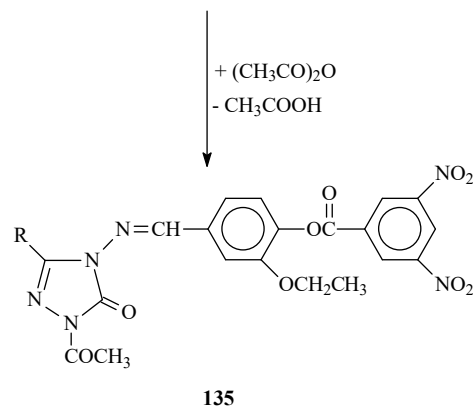
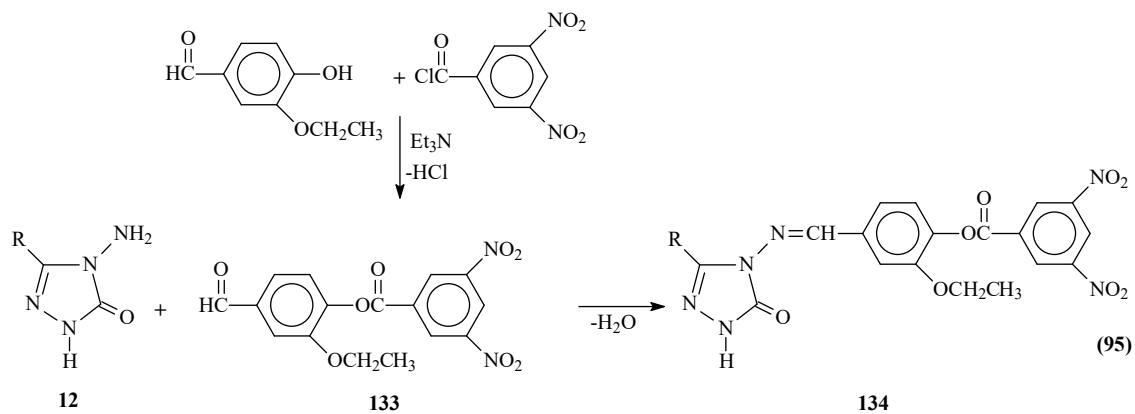
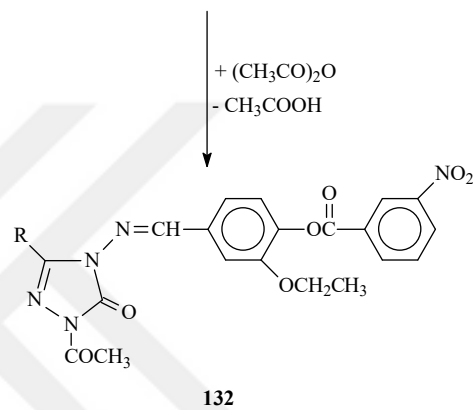
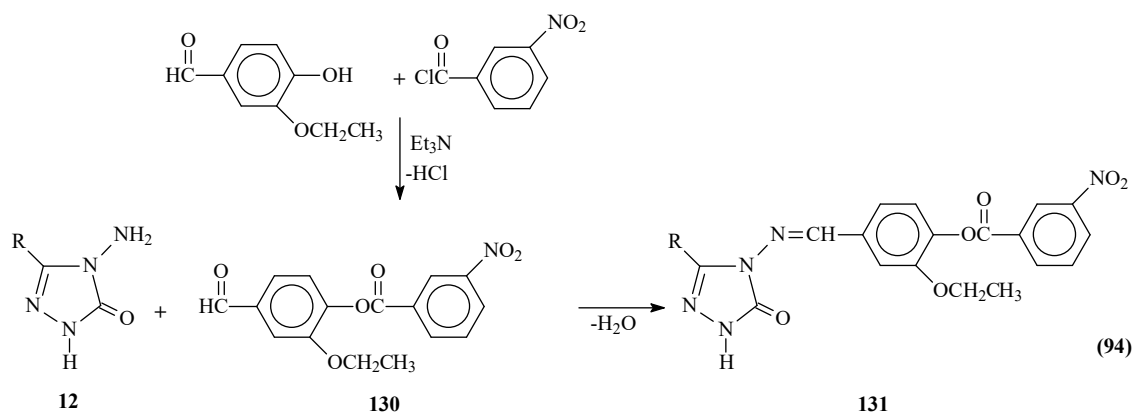


Açıl klorür olarak sinnamoil klorürün kullanıldığı bir çalışmada, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin ile trietilamin varlığında soğukta muamele sonucu bir substitue benzaldehid türevi olan 4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzaldehid (127) elde edilerek 12 tipi bileşiklerle muamele edilmiş ve karşın olan 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (128) bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada 128 tipi bileşikleri asetik anhidrit ile muamelesi sonucu 129 tipi N-asetil türevleri de elde edilmiştir (Denklem 93) [139, 140]. Bu çalışmalarda sentezlenen 128 ve 129 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan

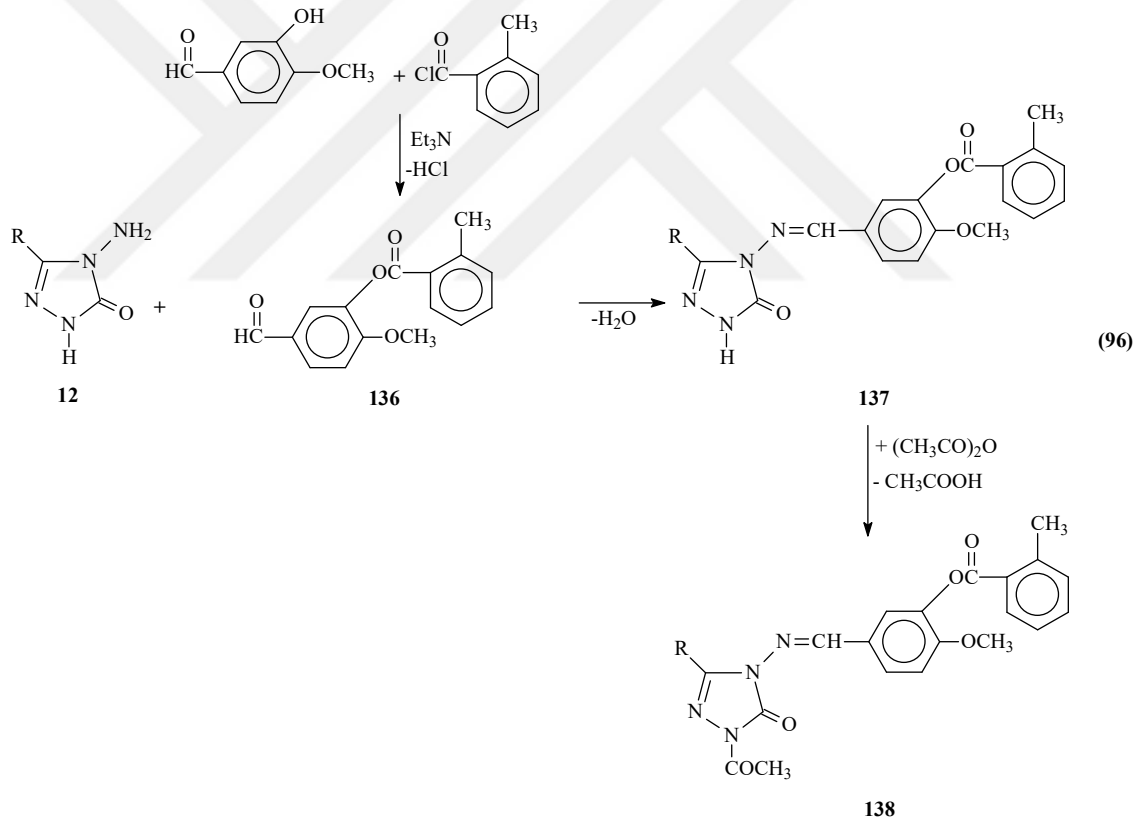
özelliklerinin incelenmesi ve 128 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde asitlik özellikleri incelenerek elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır [139].



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 130 tipi 3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)benzaldehyd ve 133 tipi 3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd bileşikleri elde edilerek 12 tipi bileşiklerle muamele edilmiş ve karşın olan 131 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 134 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 132 ve 135 tipi bileşiklerin sentezlendiği rapor edilmiştir (Denklem 94 ve 95) [141]. Bu çalışmada ayrıca, sentezlenen 131, 132, 134 ve 135 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir. 131 ve 134 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri de belirlenmiştir [141].

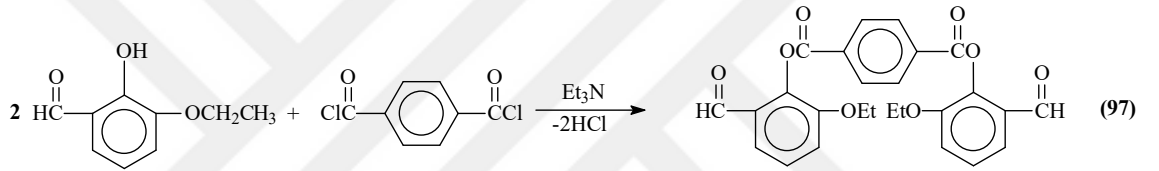


3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta *o*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (136) ile 12 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 137 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan karşın olan N-asetil türevleri (138) sentezlenmiştir (Denklem 96) [142]. Bu çalışmada sentezlenen 137 ve 138 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 137 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 [142].

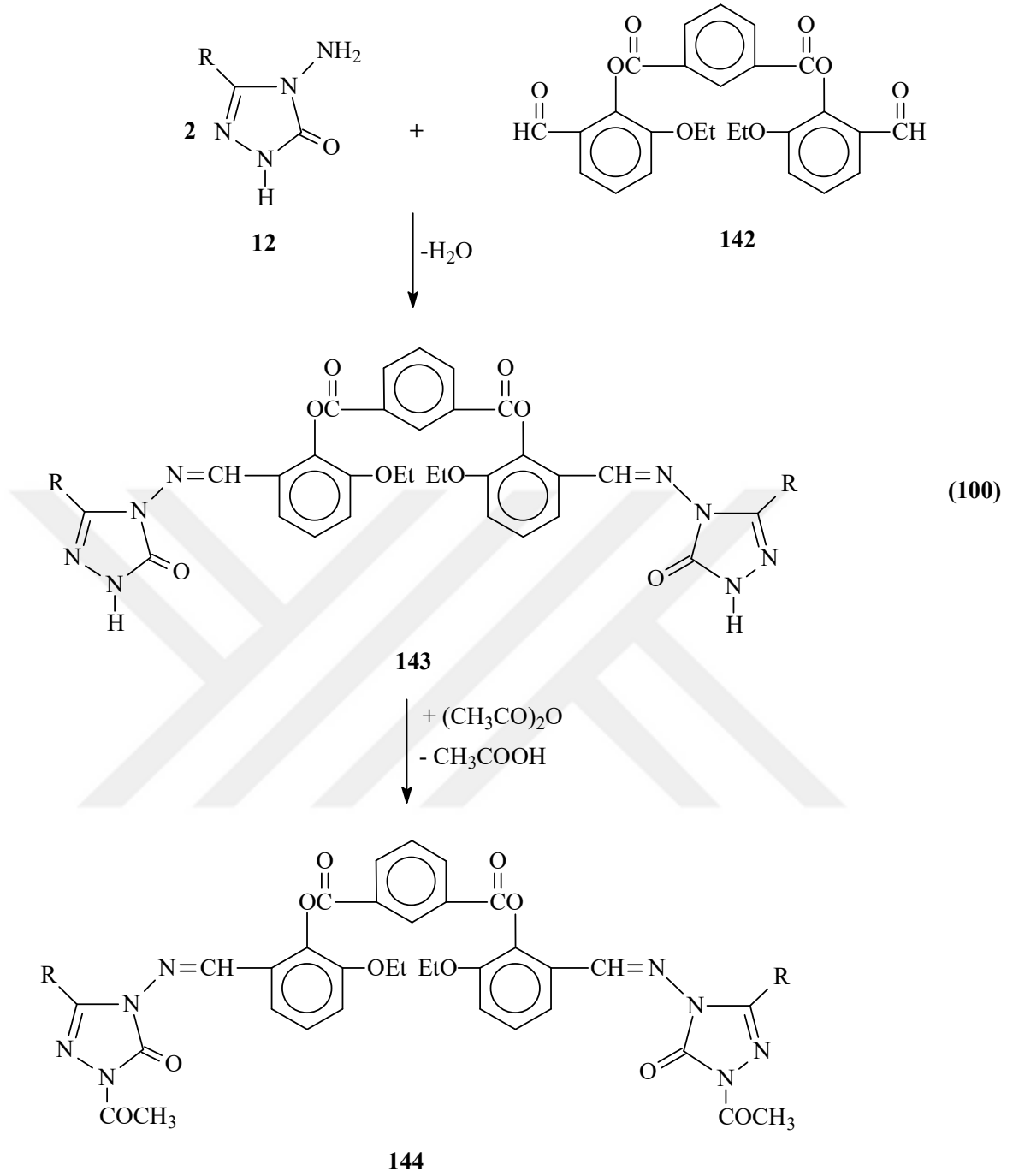


Bir çalışmada, 3-etoksisisalinaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid)'in benzen dikarboksilli asid klorürleri olan tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür trietilaminli ortamda buz banyosunda reaksiyonundan sentezlenen ve birer dialdehid olan 139 tipi

di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat ve 142 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat bileşiklerinin 12 tipi bileşiklerle muamelesinden karşın olan 140 tipi di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat ve 143 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 140 ve 143 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan N-asetil türevleri olan 141 ve 144 tipi bileşiklerin de sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 97-100) [143]. Çalışma kapsamında sentezlenen 140, 141, 143 ve 144 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiş, elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır. Çalışmada ayrıca, zayıf asidik özelliğe sahip 140 ve 143 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir [143].

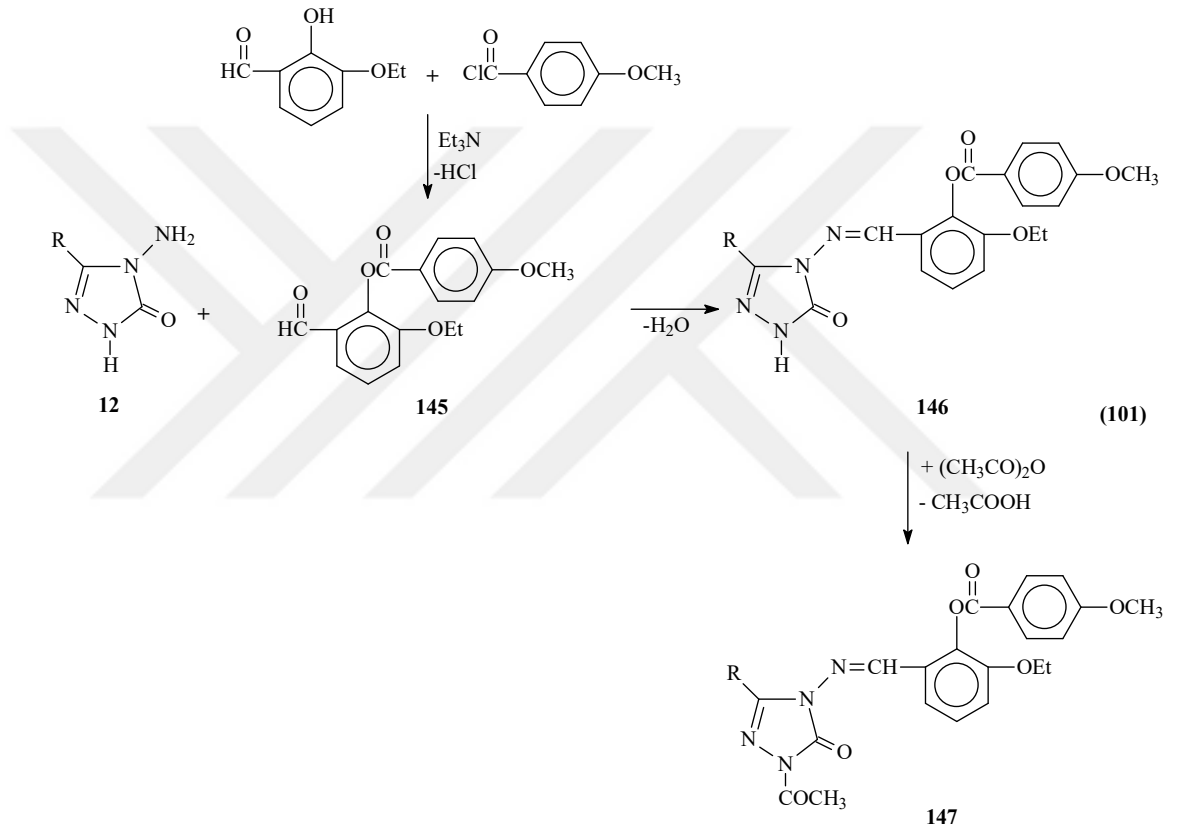


139

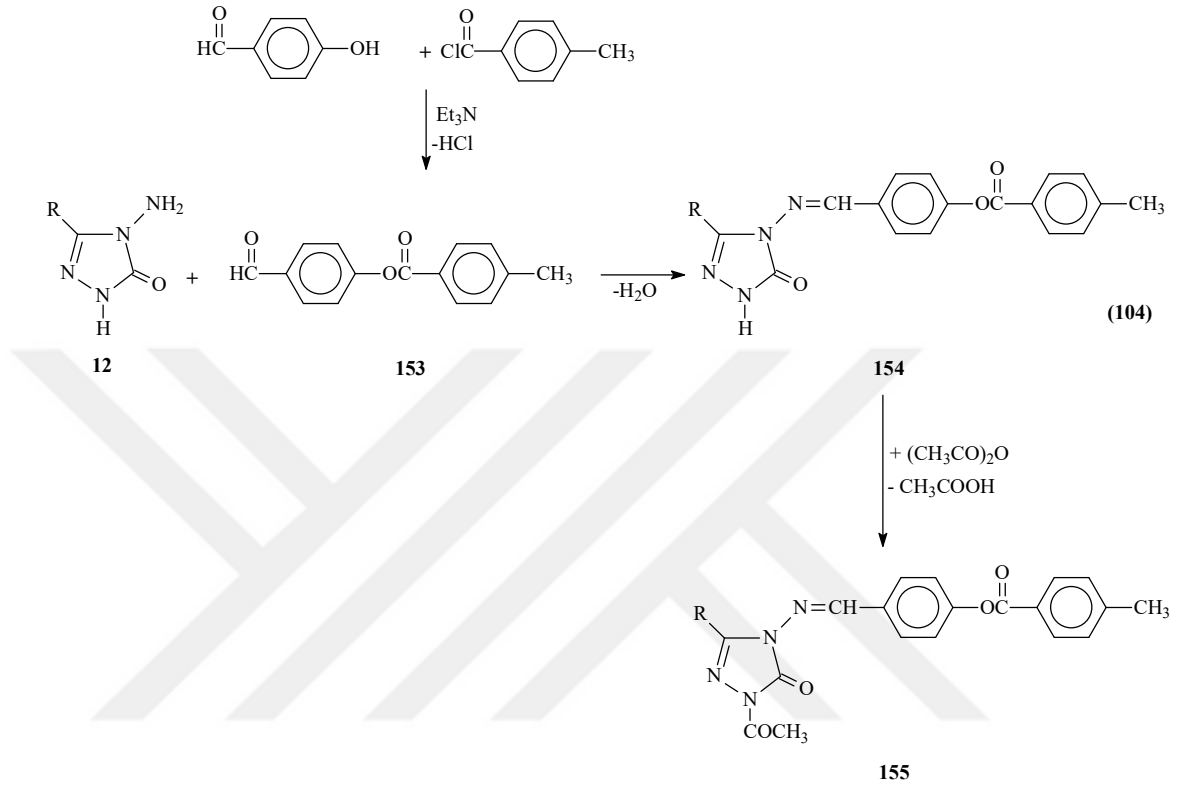


Aynı çalışmada, *p*-metoksibenzoil klorür ve fenilasetil klorür de kullanılmış olup, bu açıl klorürlerin 3-etoksisalisilaldehid ile reaksiyonlarından sırasıyla 145 tipi 3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzaldehyd, 148 tipi 2-benzoksi-3-etoksibenzaldehyd ve 150 tipi 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehyd bileşikleri elde edilmiştir. 12 Tipi bileşiklerin 145, 148 ve 150 tipi benzaldehyd türevleriyle reaksiyonundan sırasıyla 146 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on,

149 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-benzoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 151 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile 146 ve 151 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu N-asetil türevleri (147 ve 152) sentezlenmiştir (Denklem 101-103) [143]. Çalışmada sentezlenen 146, 147, 149, 151 ve 152 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri, 146, 149 ve 151 tipi bileşiklerin ise asitlik özellikleri incelenmiştir.

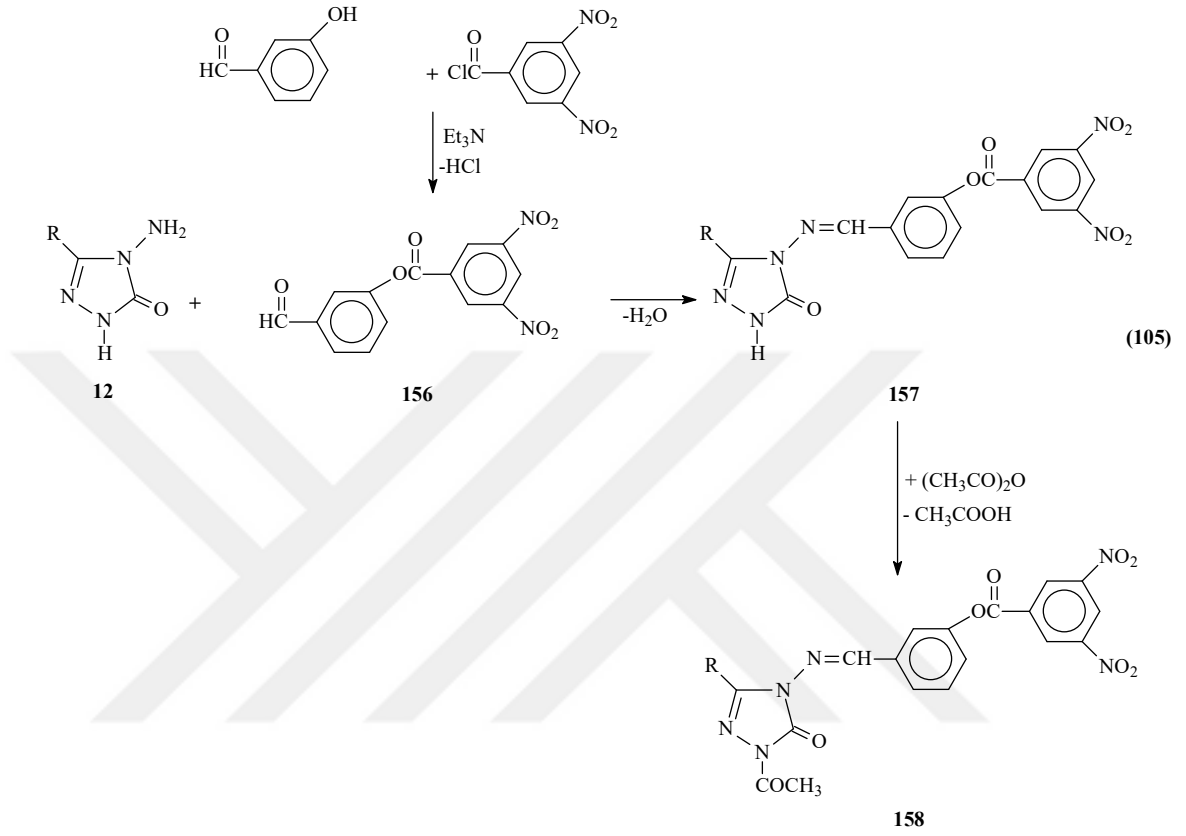


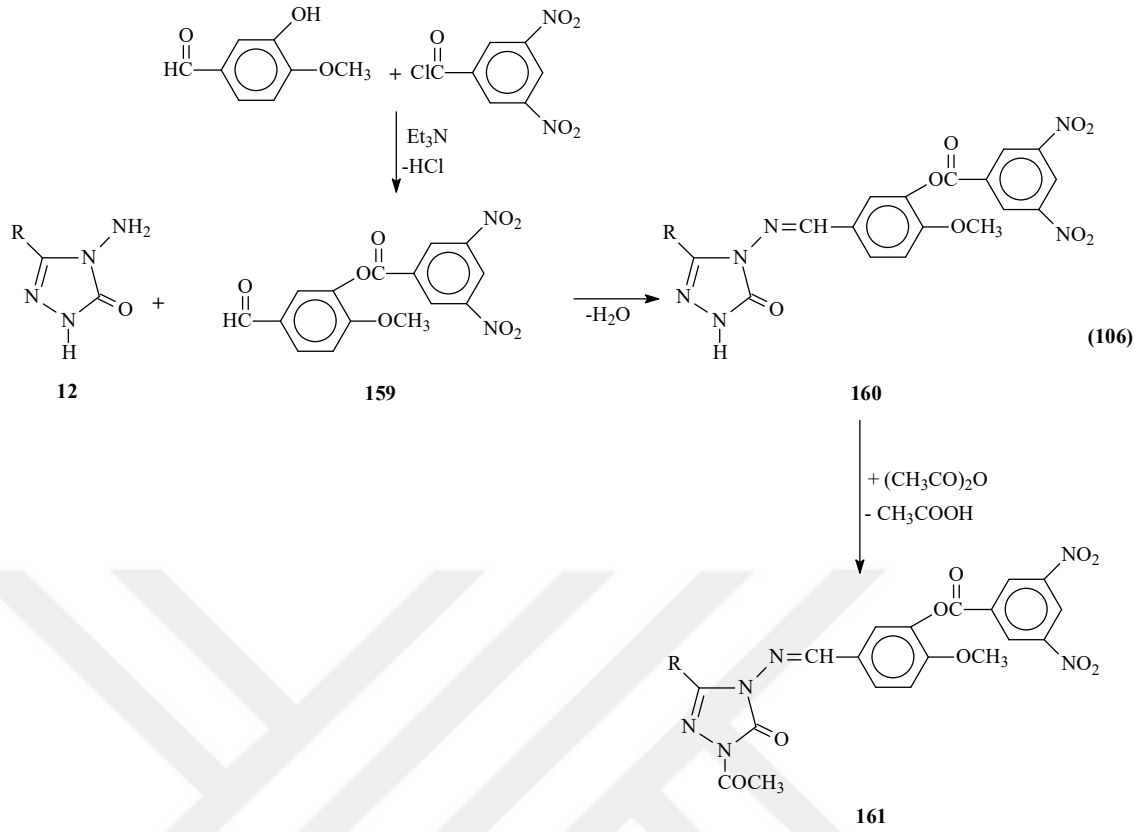
yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri ve 154 tipi bileşiklerin ise 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri incelenmiştir [144].



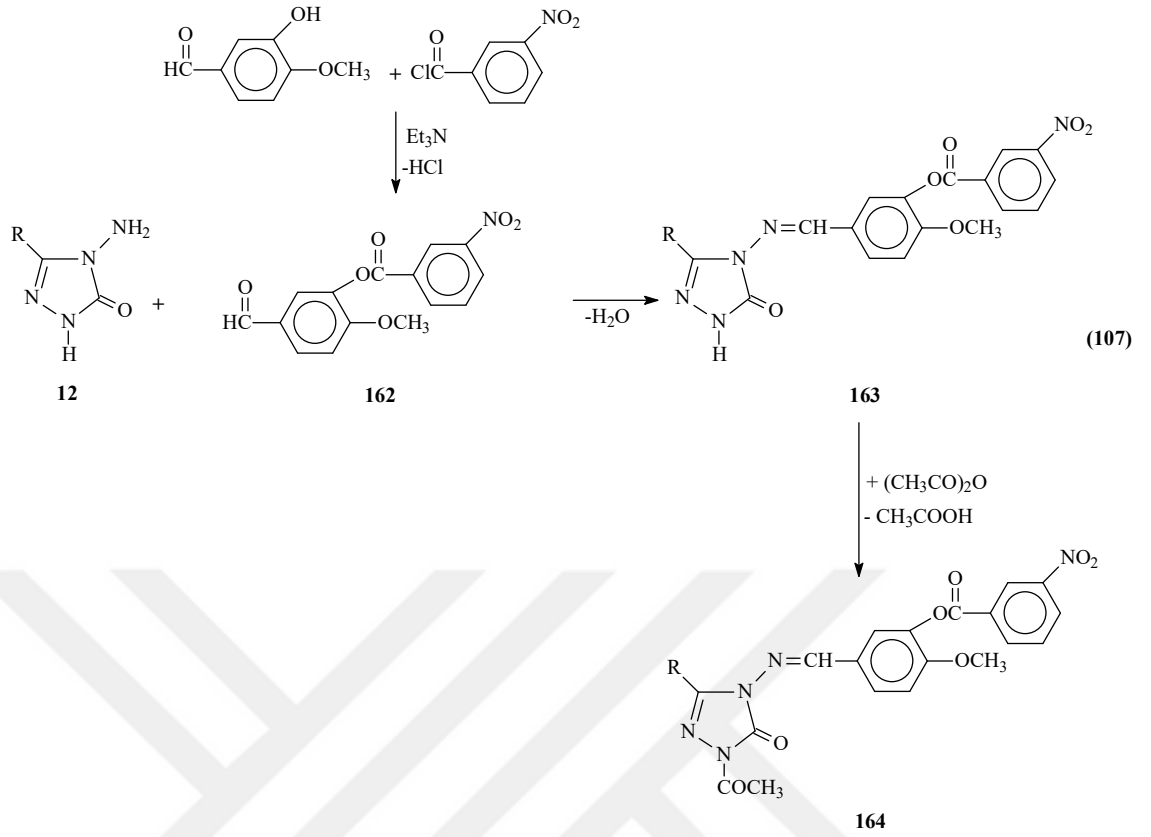
3,5-Dinitrobenzoil klorürün 3-hidroksibenzaldehid ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid ile benzer koşullarda reaksiyonu iki farklı çalışmada incelenmiş ve elde edilen 156 tipi 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzaldehyd ve 159 tipi 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid bileşiklerinin 12 tipi bileşikler ile muamelesinden karşın olan 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (157) ve 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (160) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 105 ve 106) [145, 146]. Ayrıca sentezlenen 157 ve 160 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 158 ve 161 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 105 ve 106) [147]. Çalışmada sentezlenen 157, 158, 160 ve 161 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen sonuçlar tartışılmıştır [145-147]. İlaveten, 157 ve 160 tipi bileşiklerin TBAH ile susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri de tayin

edilmiştir [145]. İkinci çalışmada sentezlenen 212 tipi bileşiklerin *in-vitro* biyolojik aktiviteleri ve 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelendiği bildirilmiştir [145, 146].



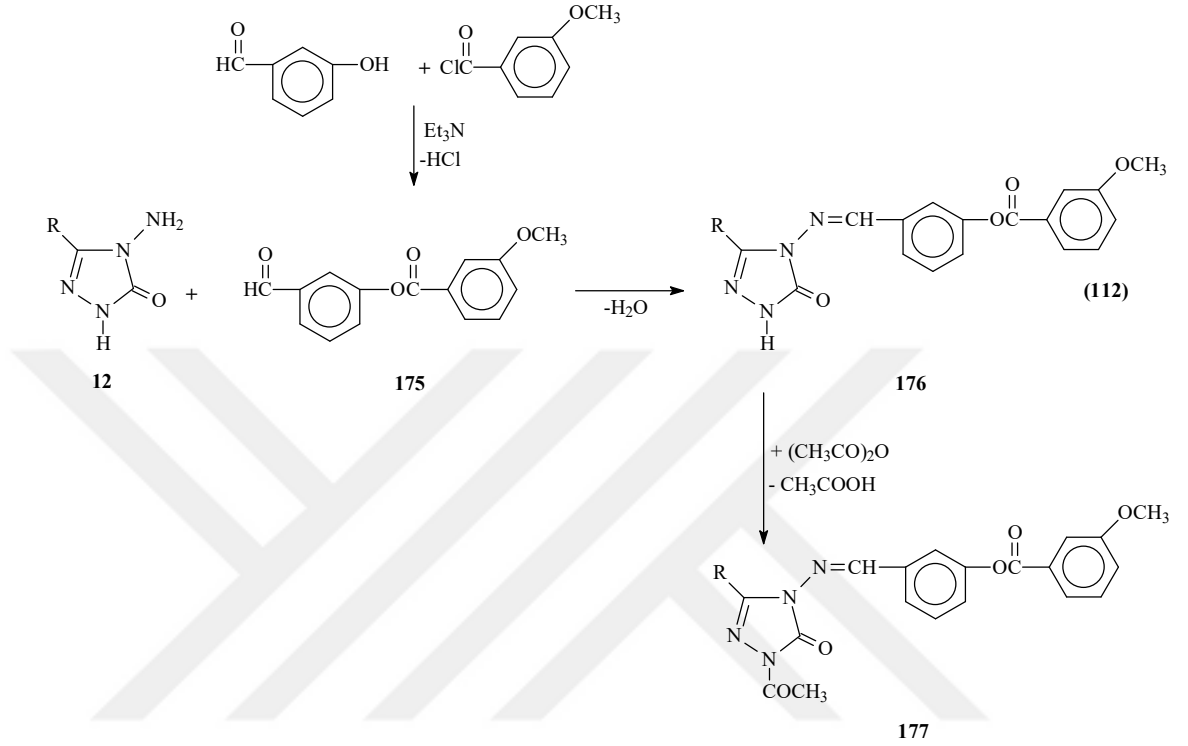


Son yıllarda yapılan bir çalışmada, önce 162 tipi 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid bileşiği elde edilmiş ve 12 tipi bileşikleri ile reaksiyonundan 163 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Denklem 107) [148]. Ayrıca, 163 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (164) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 107) [149]. Sentezlenen 163 ve 164 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır [148, 150]. 162 Tipi bileşiklerin ise 4 farklı susuz potansiyometrik titrasyonları tetrabutilamonyum hidroksitle yapılmış ve yarı nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiş, asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri [148].

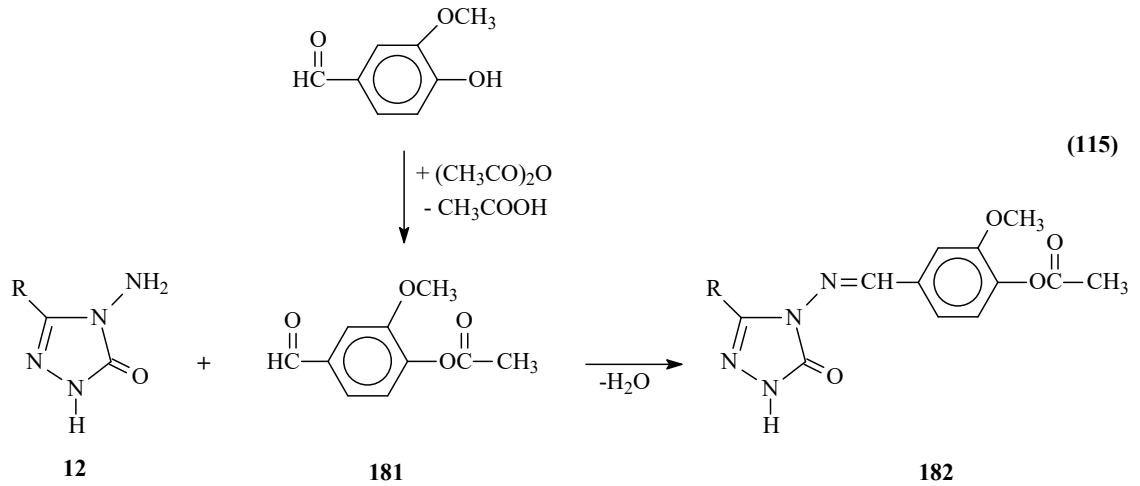


Yapılan başka bir çalışmada ise, sınımoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ve 3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden sentezlenen 165 ve 168 tipi benzaldehid türevlerinin 12 tipi bileşiklerle reaksiyonundan karşın olan 166 ve 169 tipi Schiff bazları ve bu bileşiklerin de asetillendirme reaksiyonları incelenerek N-asetil türevleri olan 167 ve 170 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin spektroskopik özellikleri teorik ve deneysel olarak incelenmiş, elde edilen sonuçlar tartışılmıştır. Çalışmada ayrıca, 166, 167, 169 ve 170 tipi bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri üç farklı yöntemle incelenmiştir. Çalışmada son olarak 166 ve 169 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri bulunmuştur (Denklem 108 ve 109) [151].

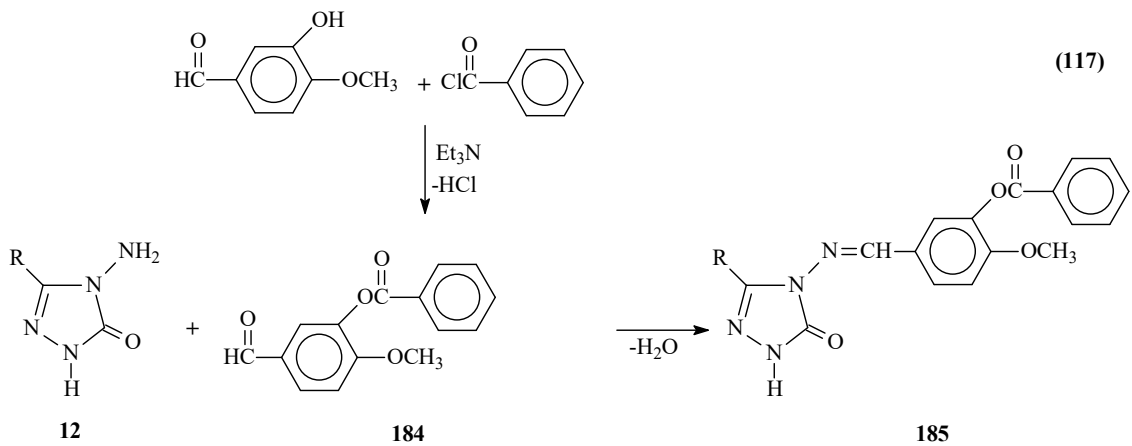
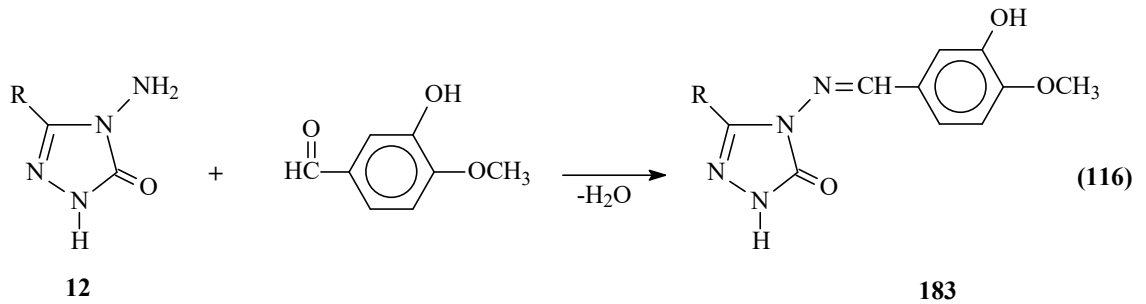
deneysel verilerle mukayese edilerek yorumlanmıştır, Çalışmada ayrıca 176 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri yarı nötralizasyon yöntemi ile incelenmiş, 176 ve 177 tipi bileşiklerin *in-vitro* antioksidan aktiviteleri de değerlendirilmiştir (Denklem 112) [154].



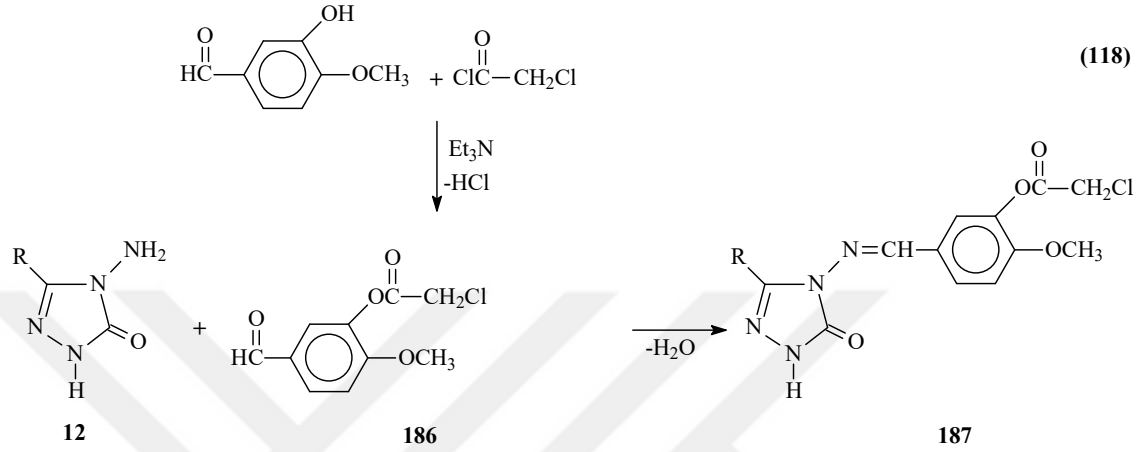
Bir başka çalışmada salisilaldehitten bir benzaldehid türevi olan 178 bileşiği elde edilmiş ve 12 tipi bileşiklerle muamelesinden 179 tipi bileşikler sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Denklem 113) [155]. Çalışmada ayrıca, sentezlenen bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır. Çalışma kapsamında son olarak, 9 yeni bileşiğin asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri tartışılmıştır [155].



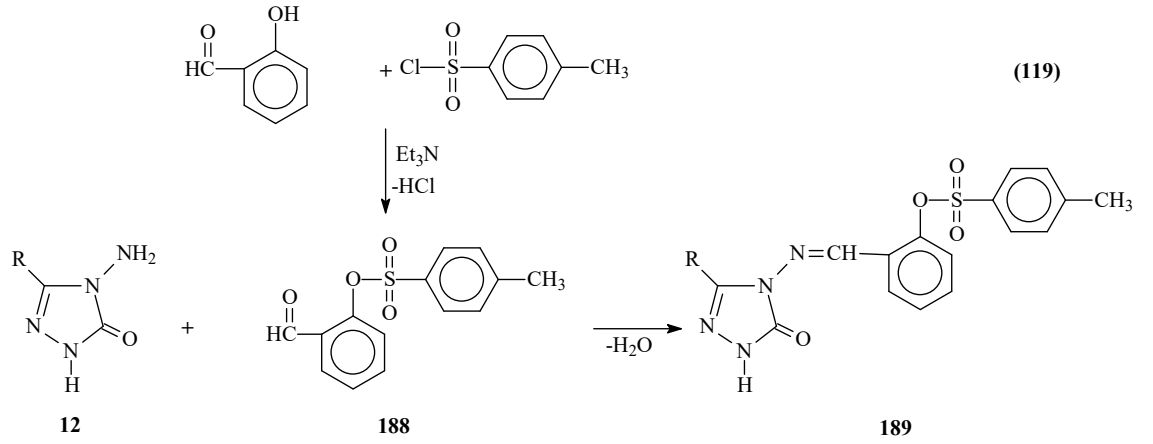
Benzer iki çalışmadan birinde 12 tipi bileşiklerin izovanilin ile reaksiyonundan 183 tipi bileşikler elde edilmiş ve *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 116) [159]. Diğerinde ise vanilinin trietilamin varlığında benzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 184 bileşiğinin 12 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 185 tipi bileşikler sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve üç farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 117) [160].



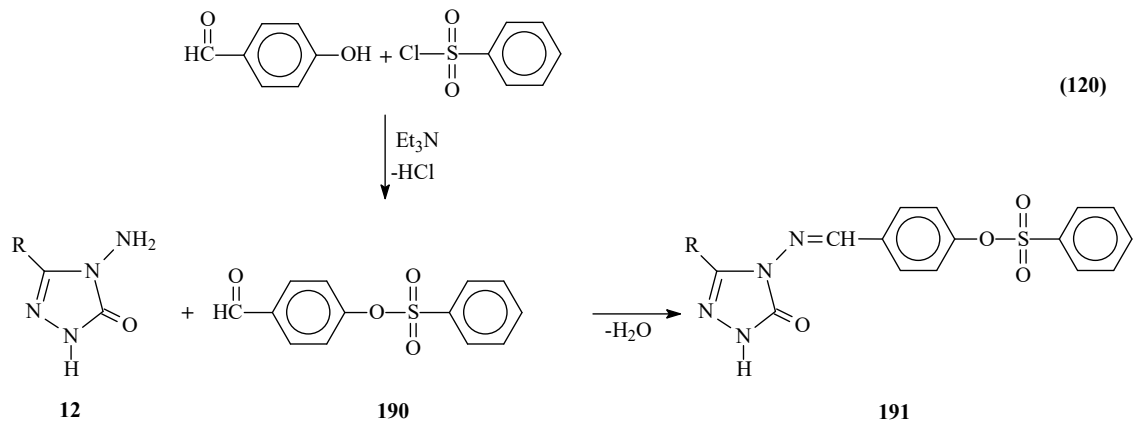
4-Metoksi-3-hidroksibenzaldehidin benzer şartlarda kloroasetil klorür ile muamelesinden benzaldehid türevi (186) elde edilmiş ve bu bileşiğin 12 tipi bileşiklerle ayrı ayrı reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (187) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 118) [161].



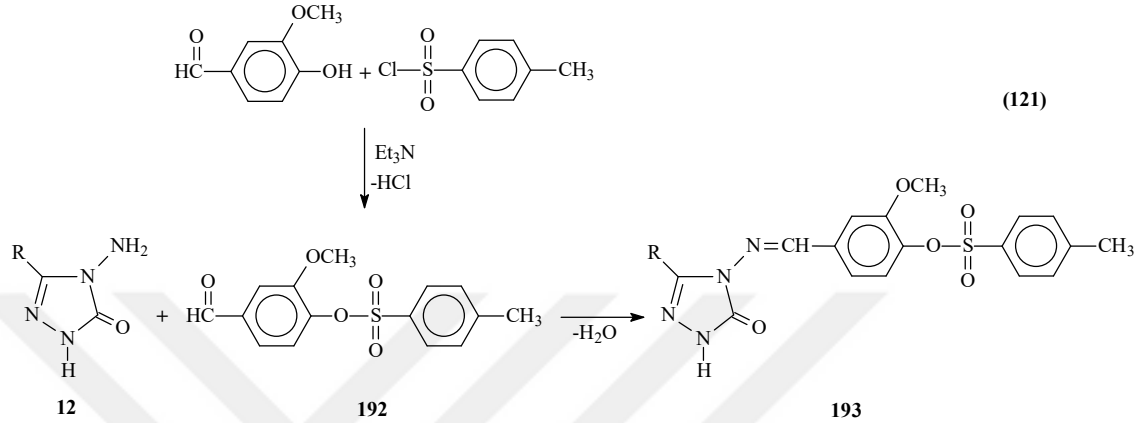
Son yıllarda hidroksibenzaldehidlerin sulfonil klorürler ile reaksiyonundan yeni benzaldehid türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir. Bu amaçla gerçekleştirilen bir çalışmada, salisilaldehidin trietilamin varlığında soğukta *p*-toluensulfonil klorür ile muamelesinden elde edilen 2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (188) 12 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 189 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 119) [162]. Çalışmada sentezlenen 189 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesine ilaveten susuz çözümlerde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak bu çözümlerdeki pK_a değerleri tayin edilmiştir [162].



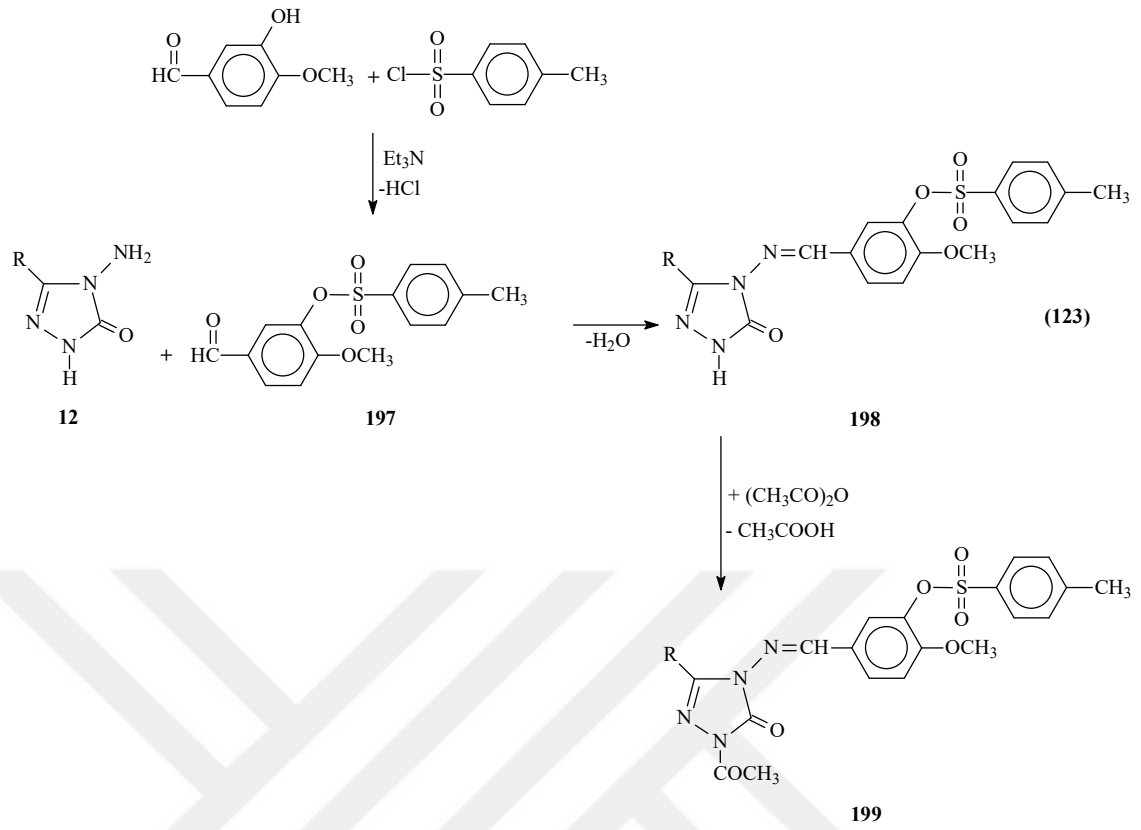
Hidroksialdehidlerin arilsulfonyl klorürlerle muamele edildiği bir başka çalışmada, benzensülfonil klorürün trietilamin varlığında soğukta 4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 190 tipi benzaldehid türevi 12 tipi bileşiklerle reaksiyona sokularak 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfonyloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol 5-on (191) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 120). Çalışmada ayrıca 191 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle antioksidan özelliklerinin ve DNA ile eşleşme özelliklerinin incelenmesi yanında farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle pK_a değerlerinin tayini de yapılmıştır [104, 163-165]. Bir başka çalışmada ise, 191 tipi bileşiklerin spektroskopik özellikleri teorik olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ 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 [117].



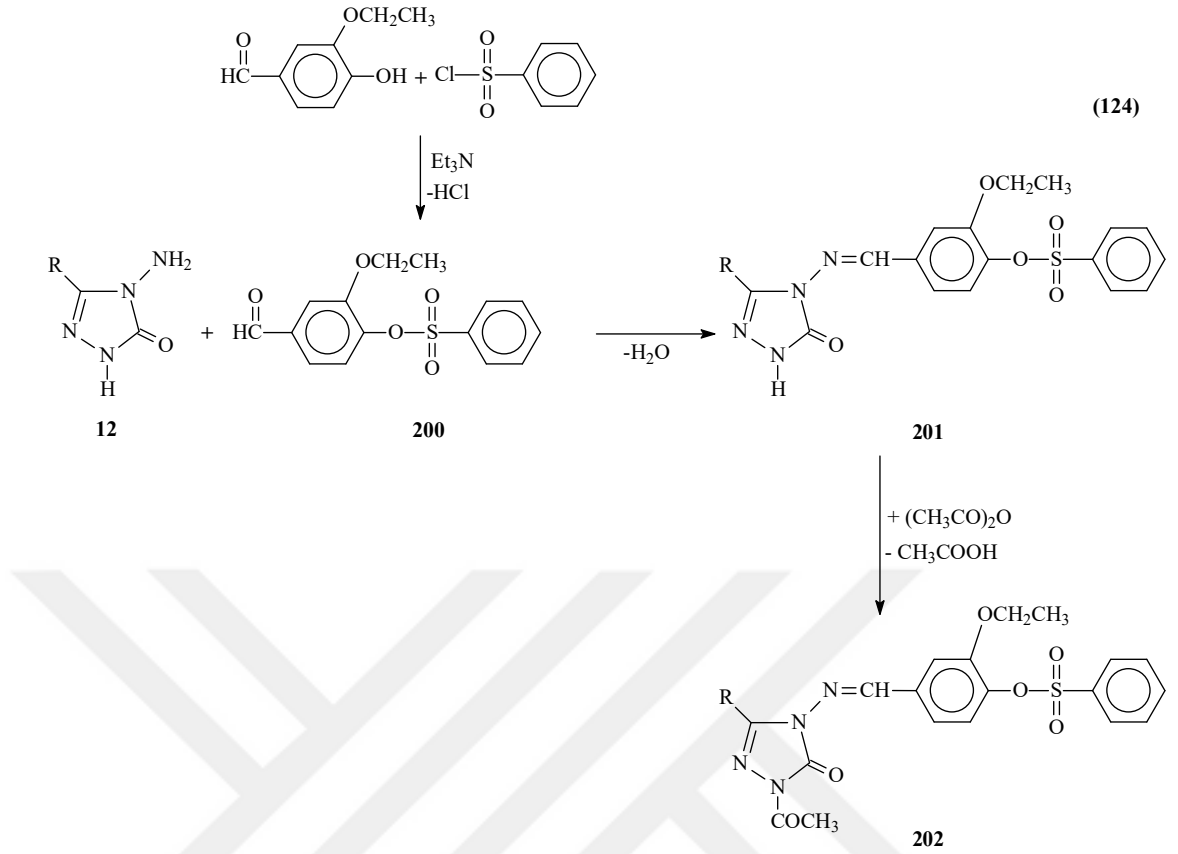
Benzer bir çalışmada aldehid olarak 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ve *p*-toluensulfonyl klorür ile muamelesinden karşın olan 3-metoksi-4-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehyd (192) elde edilerek 12 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamele edilmiş ve 193 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 121) [166, 167].



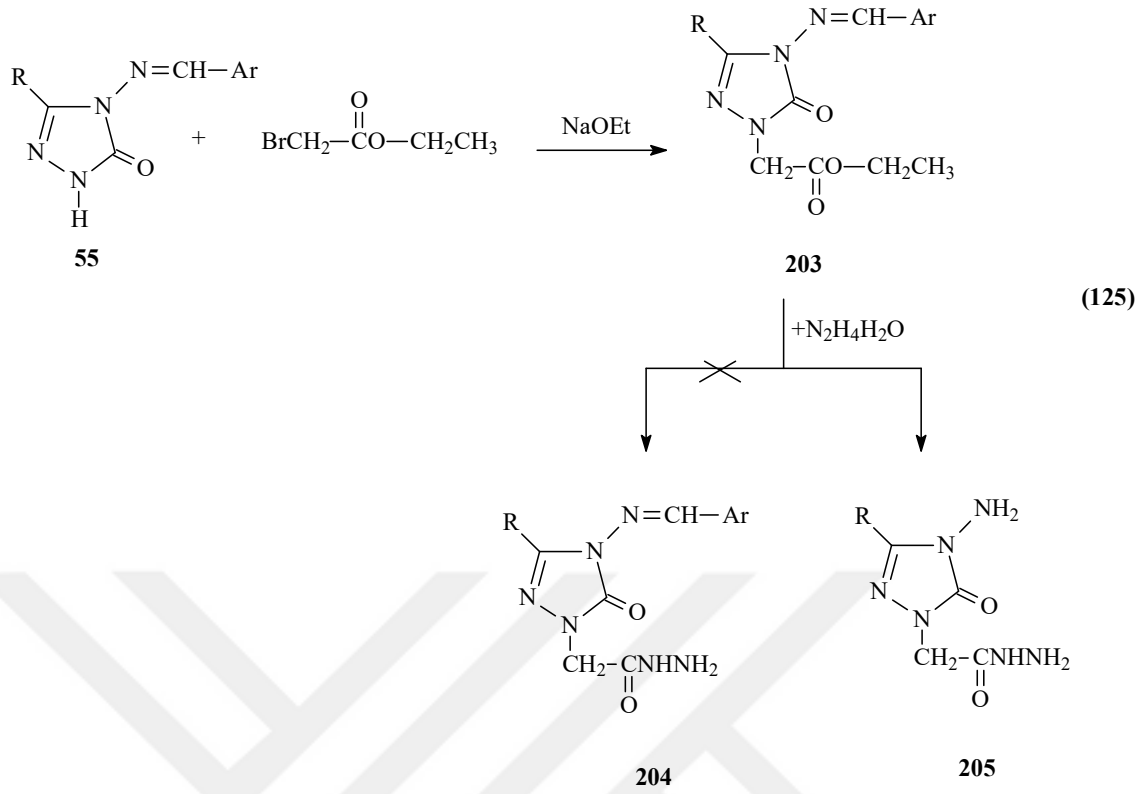
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) benzensulfonyl klorür ve *p*-toluensulfonyl klorür ile soğukta trietilaminli ortamda reaksiyonlarından birer benzaldehid türevi olan 3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzaldehid (194) ve 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehyd (197) bir çalışmada elde edilmiş ve 12 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 (195) ve 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (198) bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada 195 ve 198 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri olan 196 ve 199 tipi bileşikler de elde edilmiştir (Denklem 122 ve 123) [104]. Bu çalışmada sentezlenen 195, 196, 198 ve 199 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri ile *in-vitro* biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir. Ayrıca, 195 ve 198 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde pK_a değerleri tayin edilmiştir [104].



Benzer bir çalışmada aldehid olarak 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ve benzensulfonil klorür ile muamelesinden karşın olan 3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzaldehyd (200) elde edilerek 12 tipi bileşiklerle muamele edilmiş ve 201 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. 201 Tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 202 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 124) [168]. 201 ve 202 tipi bileşiklerin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiş ve 201 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon yöntemi ile asitlik özellikleri tayin edilmiştir [168].

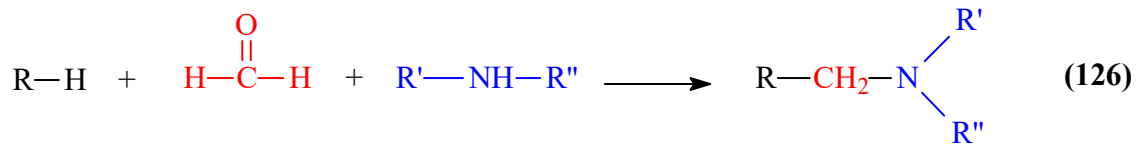


55 Tipi bileşiklerden yeni hidrazidlerin eldesi için planlanan iki farklı çalışmada [169, 170] NaOEt li ortamda etil bromoasetat ile muamele sonucu sentezlenen 203 tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan oluşması beklenen 204 tipi bileşiklerin oluşmadığı, buna karşın 205 tipi bileşiklerin oluştuğu ortaya konmuştur (Denklem 125).



1.2.3. Mannich Bazlarının Sentezi

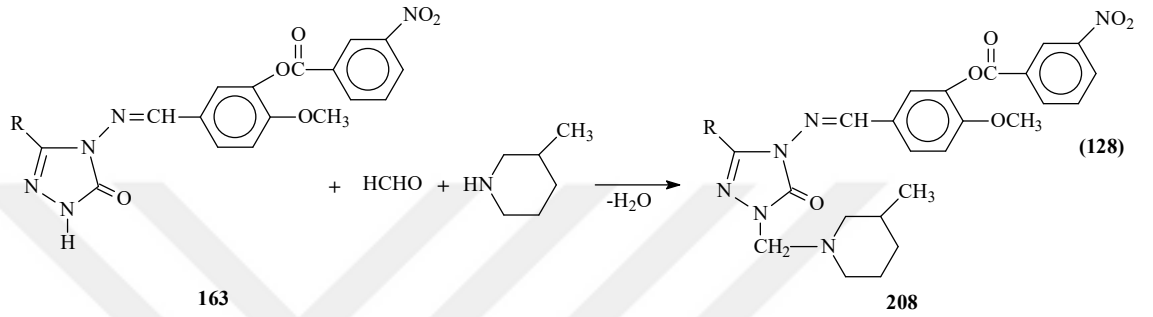
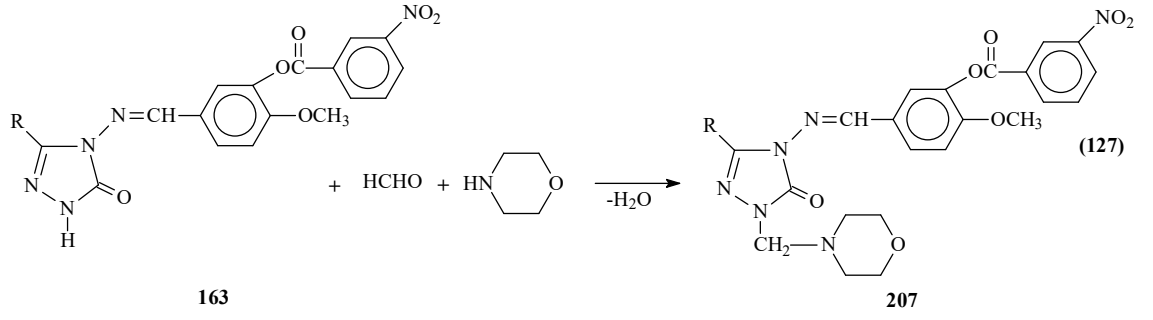
İlk kez bu reaksiyon 1912 yılında Mannich ve Krosche tarafından Almanya’da bir üniversitenin ilaç laboratuvarında gerçekleştirildi [171]. Daha sonra bu metot birçok bileşiğin sentezinde kullanıldı [172]. Bu yüzden de Mannich reaksiyonları büyük önem kazanmıştır [173]. Mannich reaksiyonu; amin bileşiği ve formaldehit varlığında en az bir aktif hidrojen içeren bileşiğin kondenzasyon reaksiyonunu içerir (Denklem 126) [174-176]. Mannich bazı (206) reaksiyonunda karbonil bileşiği olarak formaldehit ve paraformaldehit kullanılabildiği gibi amin bileşiği olarak da birincil ve ikincil aminler kullanılabilir. Mannich bazlarının (206) davranışı kullanılan amin bileşiklerin doğasına bağlıdır.



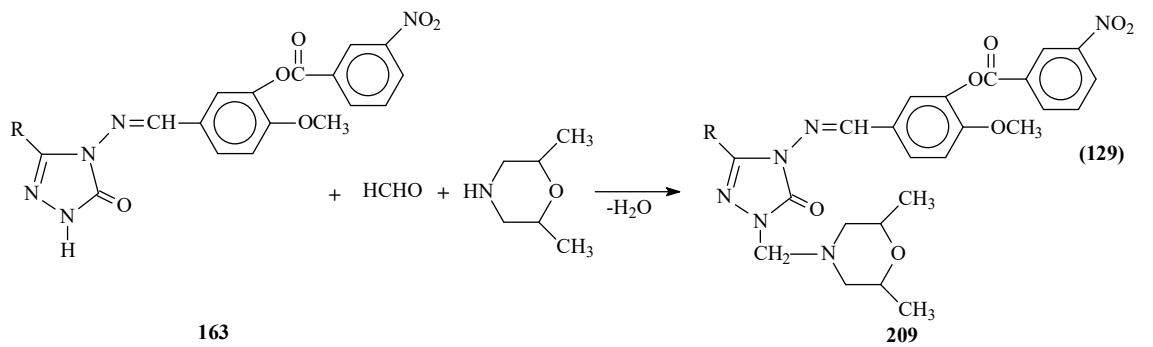
206

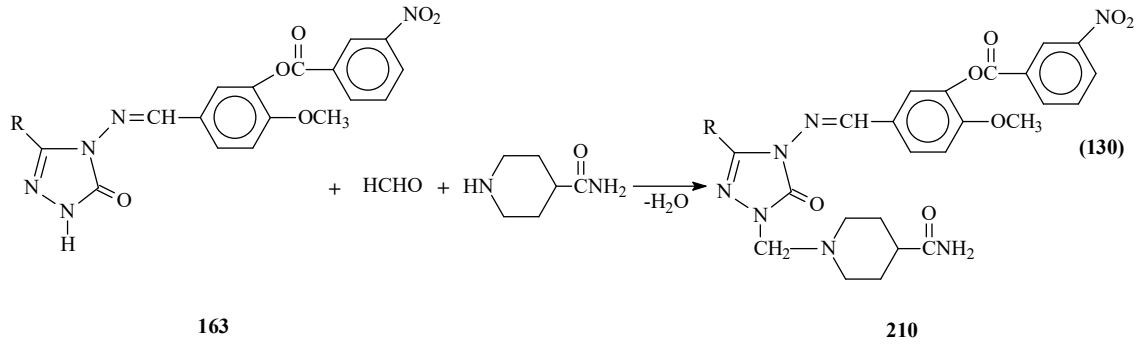
Mannich bazları biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezinde de çok önemlidir [177]. Bu bileşiklerin en önemli uygulaması ilaç kimyası ile ilgili olan kısımdır. Özellikle antibiyotiklerde, ağrı kesicilerde, kanser tedavisi üzerinde çalışılan yeni nesil ilaç yapımında, kısırlık tedavisinde, anti-inflamatuvar ilaç [177], antiviral [178], antimalarial [179], antiproliferatif [180], antifungal [181], antimikrobiyal [182], antikonvülzan [183] ilaç üretiminde kullanılır. Ayrıca bir zirai ilaç olan insektisitlerin üretiminde de Mannich bazları kullanılır [184]. Mannich reaksiyonu, tıpta antibiyotik ve çeşitli ilaçların sentezinde kullanılmasının yanı sıra teknolojinin gelişmesi ile birlikte endüstride ve özellikle, polimer kimyasında da kullanılmaya başlandı. Elektronikte kaplama, atık su uygulamalarından flokülant, plastikler için antioksidant ve iyon değiştirme ajanı olarak da Mannich reaksiyonundan elde edilen moleküllerinden yararlanılmıştır [185].

Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 163 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 207 tipi 1-(morfolinometil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 208 tipi 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 127 ve 128) [186]. Sentezlenen bileşiklerin in-vitro antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

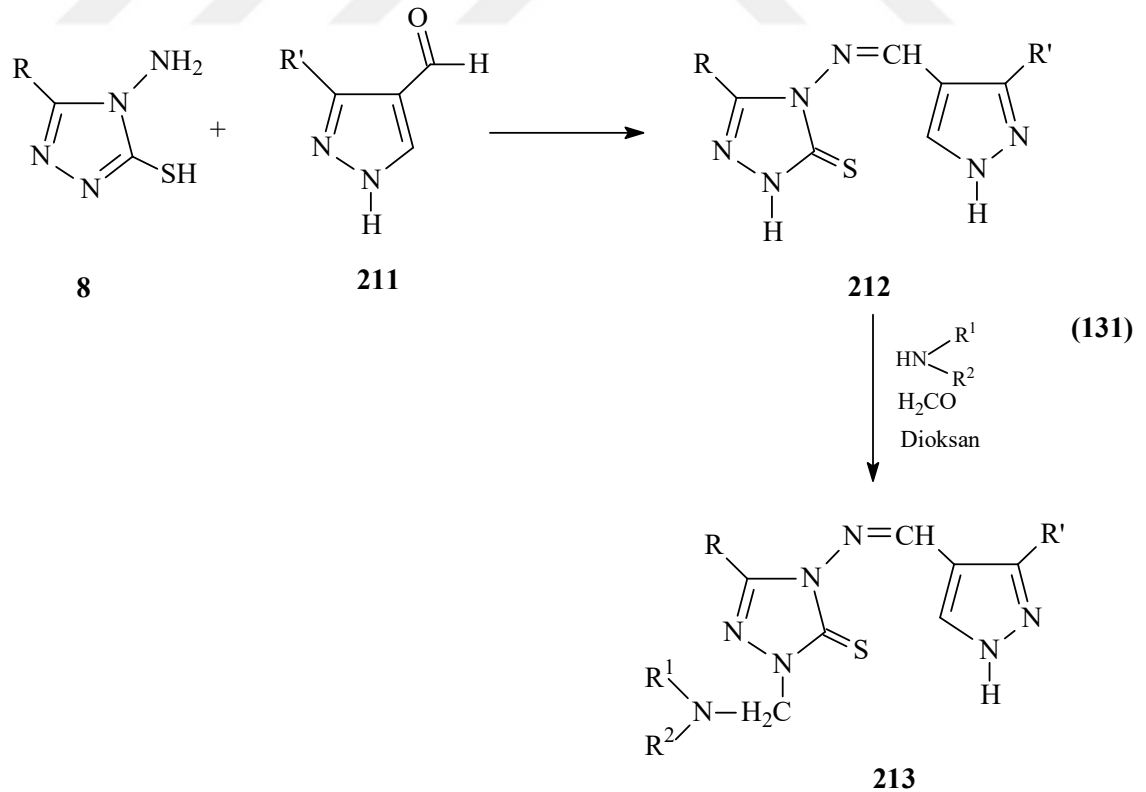


Benzer bir çalışmada, 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (163) bileşiği Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında 2,6-dimetilmorfolin ve 4-piperidin karboksiamid ile muamele edilerek 209 tipi 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 210 tipi 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 129 ve 130) [187]. Sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir.

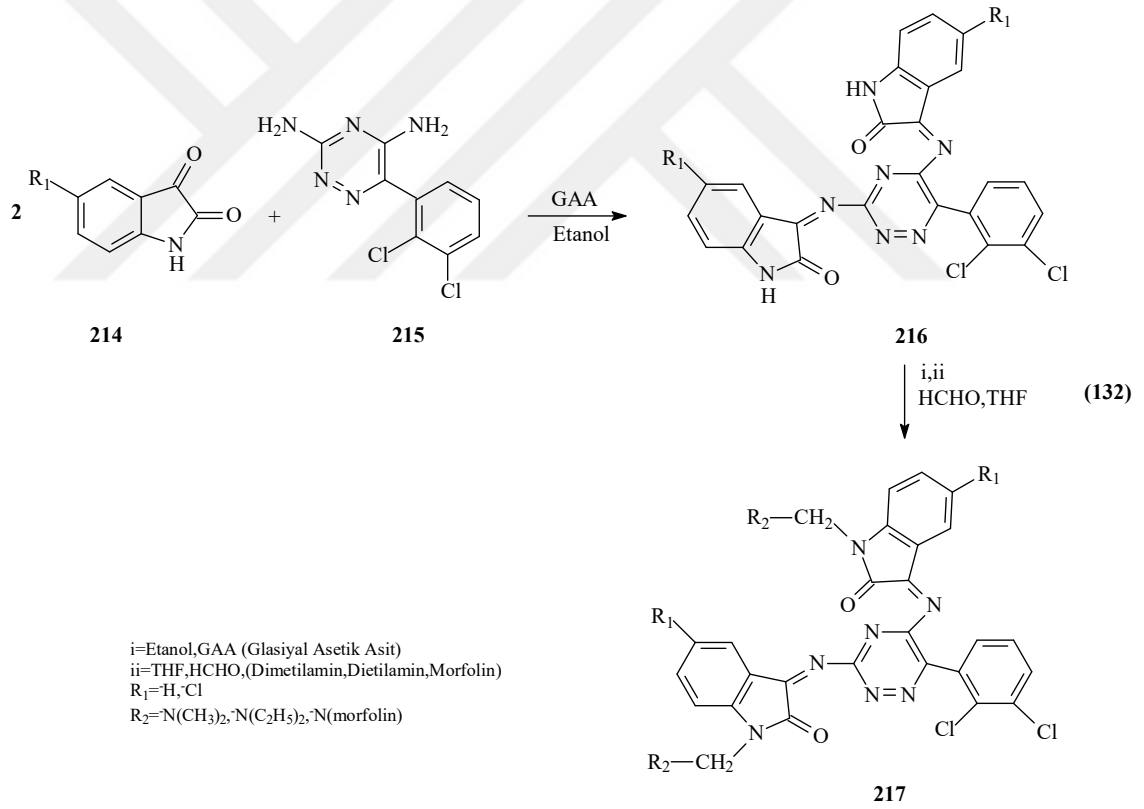




4-[(3-substitute-1*H*-pirazol-4-il)metileneamino]-5-substitute-2-[(4-metilpiperzine-1-il)metil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (213) bileşikleri formaldehid ve N-metilpiperzinele 4-(3-substitute-1*H*-pirazol-3-il)metilenamino-5-substitute-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyollerin (212) aminometilasyon yoluyla sentezlenmiştir (Denklem 131). Sentezlenmiş Schiff ve Mannich bazları IR, ¹H-NMR, kütle spektral verileri ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bileşiklerden bazılarının önemli derecede antimikrobiyal aktivite sergilediği bulunmuştur [188].

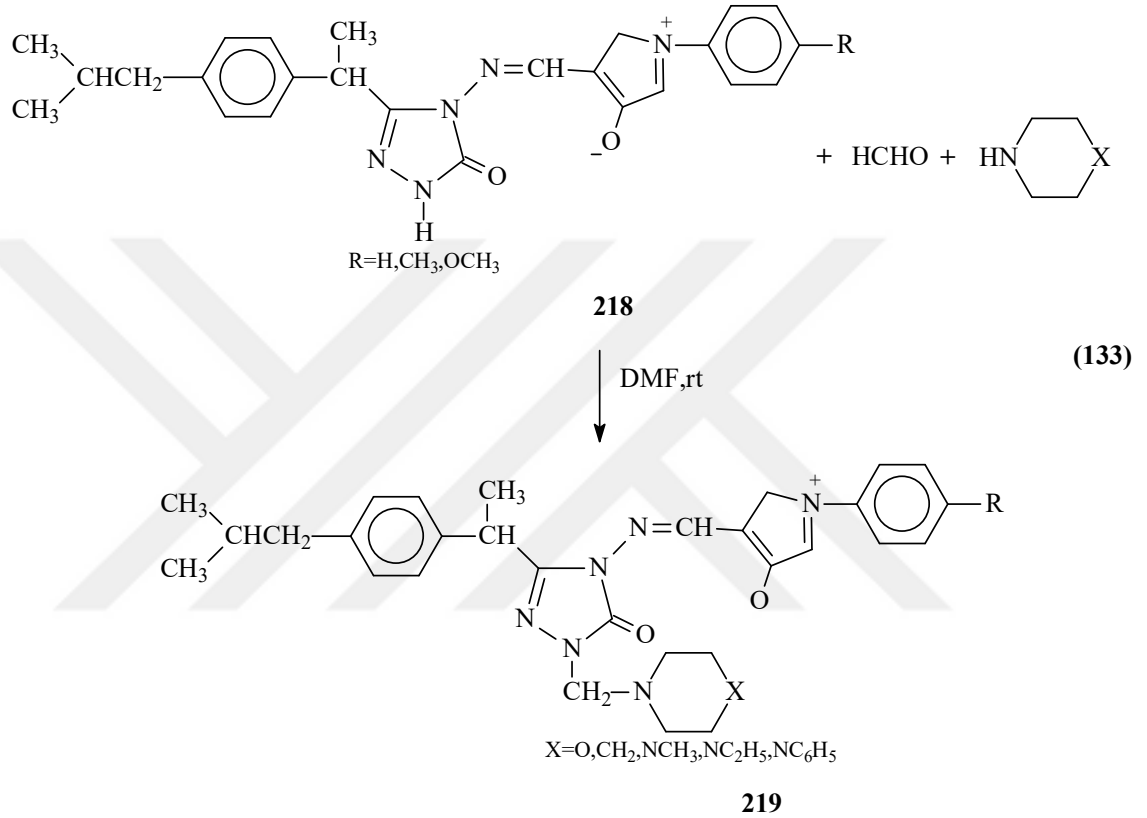


İzatin ve substitue izatin ile Lamotrijinin (216 ve 217) çeşitli Schiff ve Mannich bazı türevleri güçlü antikonvulsant maddeler elde etmek için sentezlenmiştir. Çeşitli yeni Schiff ve Mannich bazı türevlerinin sentezi için başlangıç maddesi sırasıyla anilin kullanılarak substitue izonitrosoasetaniliden hazırlanan izatin (1*H*-indol-2,3-dion) dur. İzatin ve substitue izatin (214) ile Lamotrijinin (215) reaksiyonu çeşitli ikincil aminlerden (dimetilamin, dietilamin, morfolin) üretilen Mannich bazları (217) ile reaksiyonu Schiff bazlarını (216) vermiştir (Denklem 132). 217 Tipi bileşikler standart ilaçlar ile karşılaştırıldığı zaman önemli antikonvulsant aktivite göstermiştir. Geri kalan tüm bileşikler ılımlı aktivite göstermiştir. Sentezlenmiş bileşiklerin biyolojik aktivite verileri Lamotrijin ile karşılaştırıldığında bunların iyi antikonvulsan maddeler olduğunu ortaya koymuştur [189].



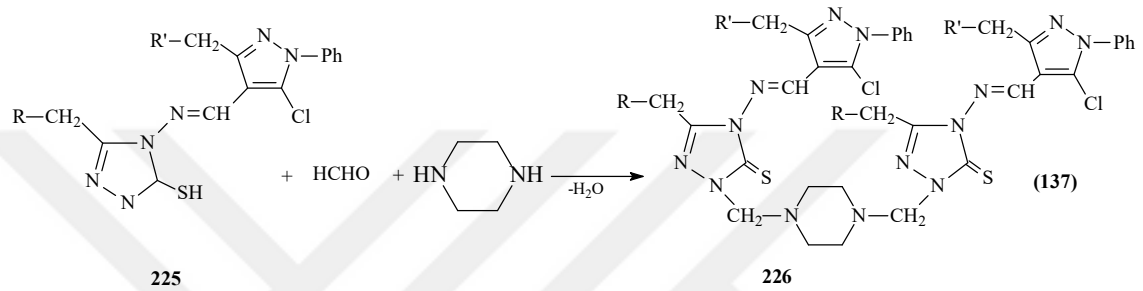
1-Substitueaminometil-3-[1-(4-izobutilfenil)etil]-4-(3-aril-4-sydnoniliden)amino-1,2,4-triazol-5-tiyonların (219) yeni bir serisi formaldehit ve ikincil amin ile aminometilasyon yoluyla 3-[1-(4-izobutilfenil)etil]-4-(3-aril-4-sydnoniliden)-amino-5-merkapt-1,2,4-triazollerden (218) sentezlenmiştir (Denklem 133) [190]. Schiff bazları (218) ve

Mannich bazlarının (219) yapıları IR, NMR, kütle spektral verileri ve elementel analiz yöntemlerine dayanılarak aydınlatılmıştır. Yeni sentezlenen bileşiklerin anti-enflamatuar ve analjezik aktiviteleri incelenmiştir. Piperidin ve morfolin grupları taşıyan Mannich bazları iyi derecede anti-enflamatuar ve analjezik aktivite göstermiştir [190].

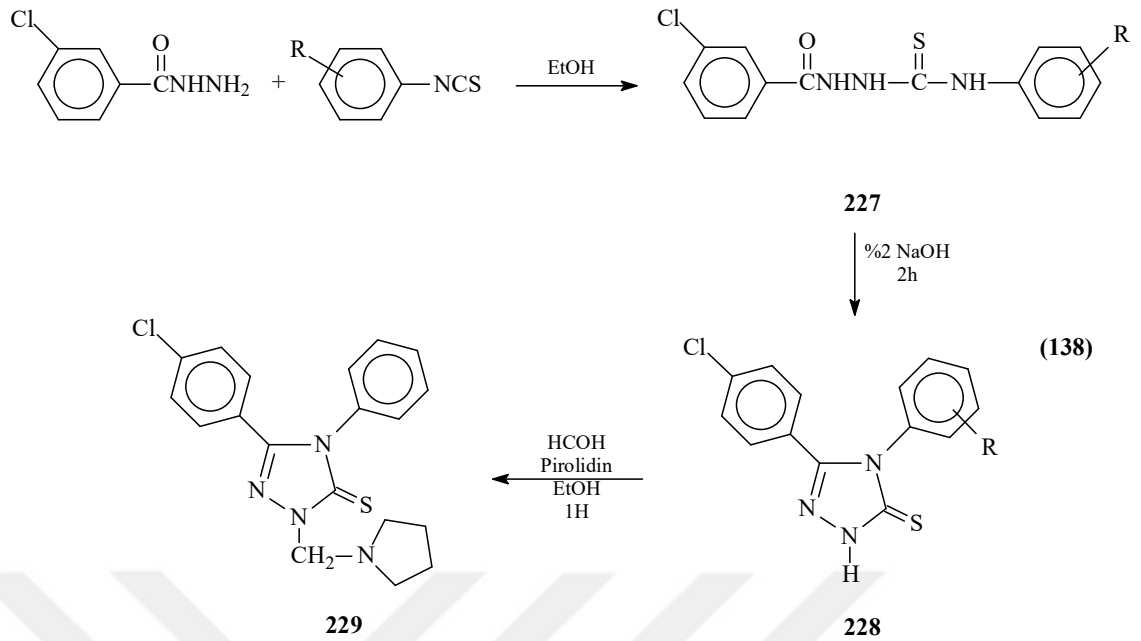


4-(Substitue-(hetero)-arilidenamino)-5-metil-1,2,4-triazol-2-on'lardan (55) 220 tipi Mannich bazı sentezlenmiş (Denklem 134) ve yedi farklı bakteriye karşı test edilmiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri ılımlıdan mükemmelere doğrudur. Bütün bileşikler *E.coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı referans ilaç ampicilinden daha güçlüdür ve 220 bileşiği *S.aureus* haricinde bu çalışmada kullanılan bakteri türlerinin tamamına karşı en az Ampicilin kadar aktiflik göstermiştir [191].

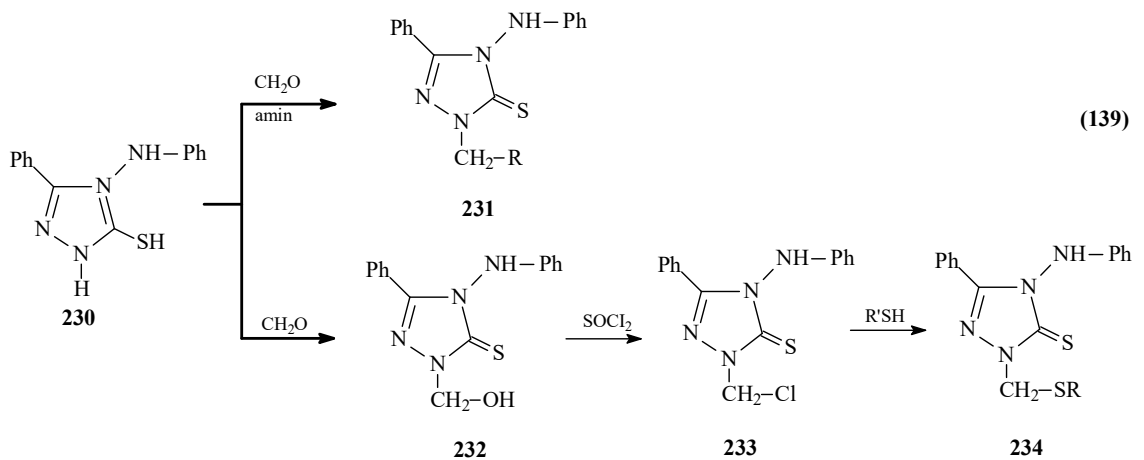
Son zamanlarda yapılan farklı bir çalışmada, fenil-pirazol ve piperazin grubu içeren 1,2,4-triazol-5-tiyon (226) ve bis(1,2,4-triazol-5-tiyon) (225) türevleri kısa sürede oda sıcaklığında farklı 1,2,4-triazol-5-tiyoller substitue piperazinler ve formaldehid kullanılarak Mannich reaksiyonu aracılığıyla sentezlenmiştir (Denklem 137) [194]. Sentezlenen bileşikler IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analiz yardımıyla karakterize edilmiştir. Biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve uygun herbisit ve önemli fungusidal etkinliklere sahip oldukları tespit edilmiştir [194].



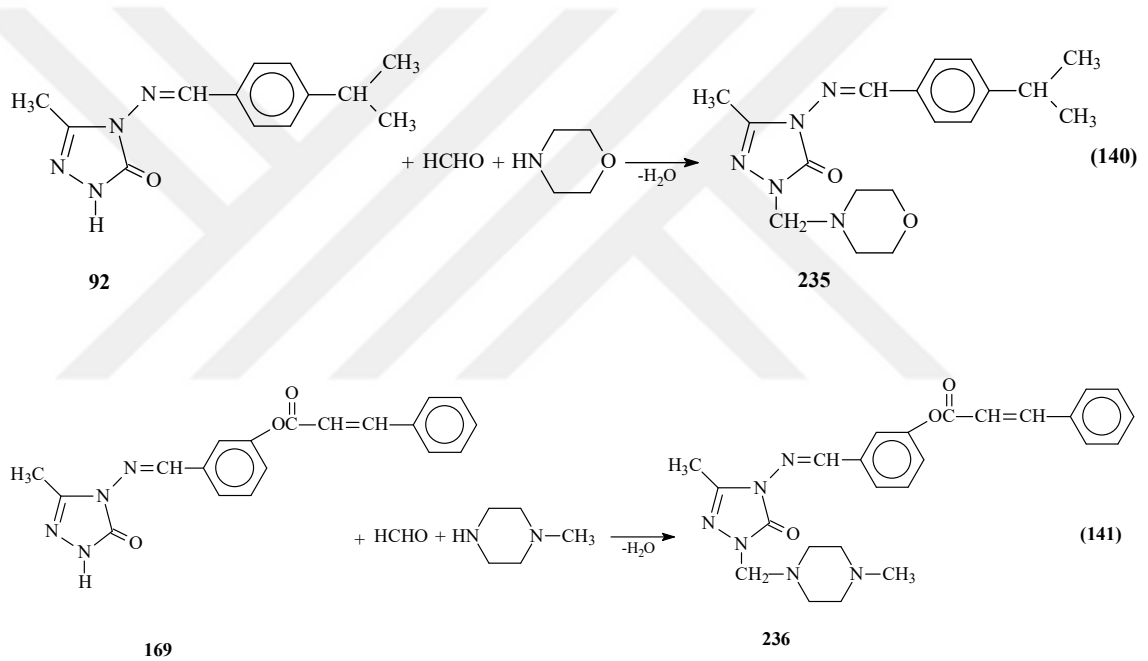
Yapılan başka bir çalışmada, farklı aril izotiyosiyanatlarla 3-klorobenzoik asit hidrazidinin reaksiyonundan yüksek verimlerde tiyosemikarbazid türevleri (227) sentezlenmiştir. NaOH çözeltisiyle muamale edilen bu bileşikler siklizasyona uğrayarak 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri (228) oluşturulmuş, formaldehid ve pirolidinle reaksiyona sokularak 1,2,4-triazol halkası içeren yeni Mannich bazı türevleri (229) elde edilmiştir (Denklem 138). Sentezlenen bu bileşiklerin *in-vitro* antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir [195].



4-Anilino-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolun (230) Mannich bazları (231) elde etmek için formaldehid ve farklı aminlerle reaksiyona sokulmuştur. Formaldehid ve aminlerle 230 bileşiğinin muamelesi sonucu 2-hidroksimetil türevleri (232) sentezlenmiştir. Sentezlenmiş 232 bileşiğinin tiyonil klorürle reaksiyonundan klorometil türevi olan 233 tipi bileşikler elde edilmiştir. Bazı tiyollerle 233 tipi bileşiklerin reaksiyonu sonucu karşılık gelen sülfid türevli 5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (234) bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen Mannich bazı türevleri iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir [196].



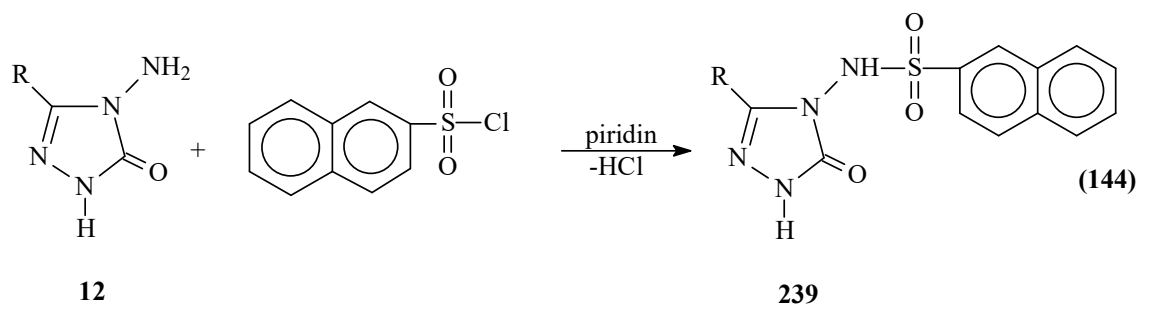
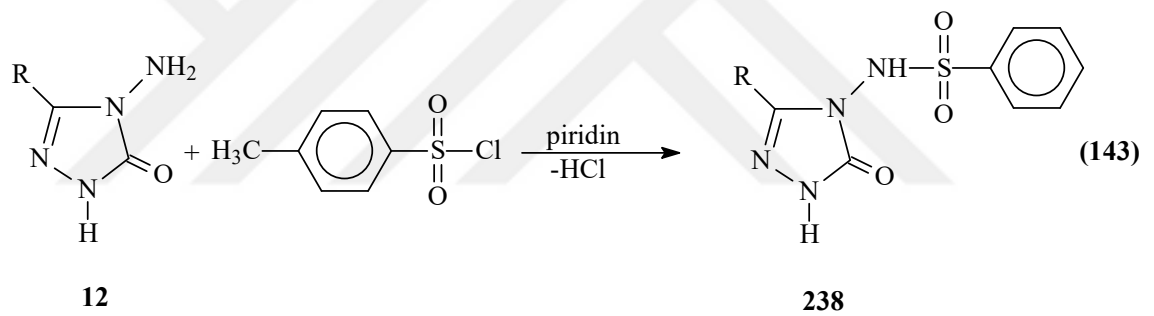
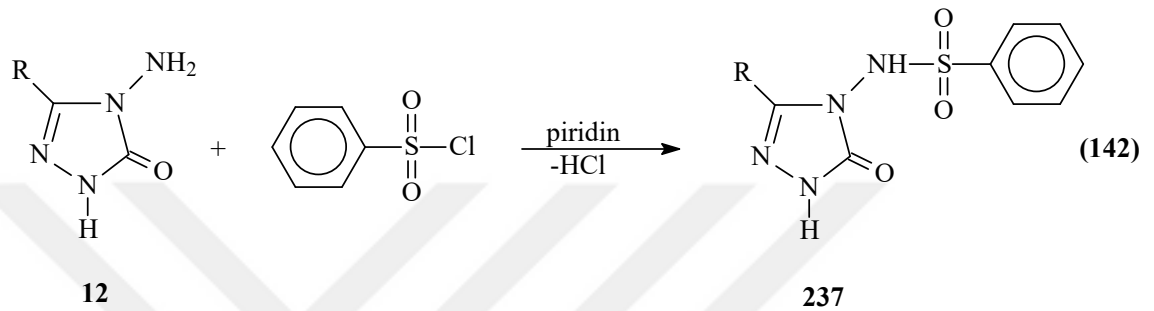
Son zamanlarda Yüksek ve çalışma arkadaşları tarafından 3-metil-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (92a) bileşiği formaldehit ve morfolinle muamele edilerek karşın olan 1-(morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (235) sentezlenmiş ve teorik olarak çalışılmıştır (Denklem 140) [122, 197]. Yine benzer bir çalışmada 3-metil-4-(3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'un (169) formaldehit ve N-metil piperazinle muamele edilmesiyle 1-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (236a) bileşiği elde edilmiş ve Gaussian09W programı kullanılarak teorik olarak incelenmiştir (Denklem 141) [151, 198].

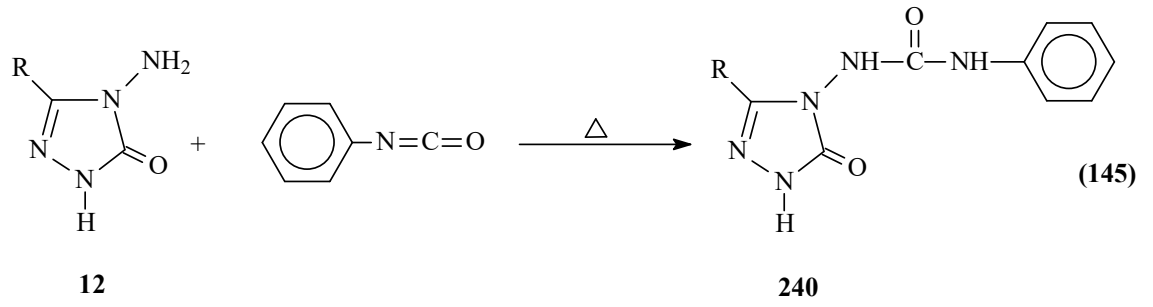


1.2.4. Antimikrobiyal Aktiviteyle İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar

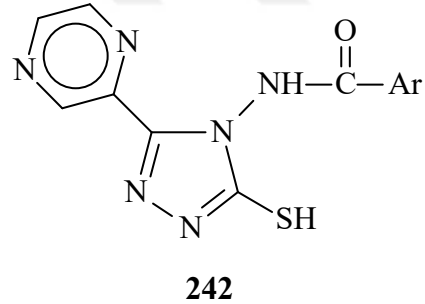
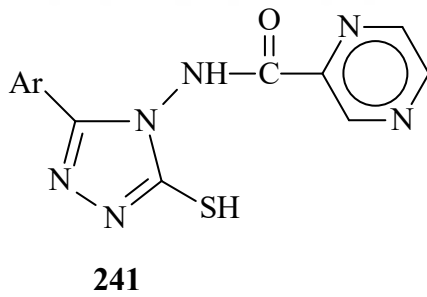
Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının artması, antibiyotiğe dirençli patojenik mikroorganizmaların ortaya çıkması gibi durumlardan dolayı yeni antimikrobiyal bileşiklerin sentezlenmesine ihtiyaç duyulmuştur. 1,2,4-Triazol bileşikleri ve Mannich bazları terapötik önemi yüksek olan önemli bileşiklerdendir. Bunların arasında 1,2,4-triazol halkaları içeren Mannich bazları da bulunmaktadır. Antimikrobiyal aktiviteyle ilgili olarak, yapılan çalışmalardan bazıları aşağıdaki verilmiştir.

12 Tipi bileşiklerin benzen sulfoniklorür, *p*-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonlarından sırayla 237, 238 ve 239 bileşikleri elde edilmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 142-144) [76, 77]. Bir başka çalışmada ise 12 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 240 tipi bileşikler sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 145) [76].

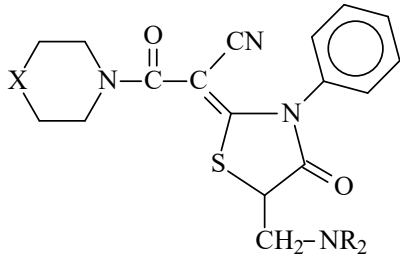




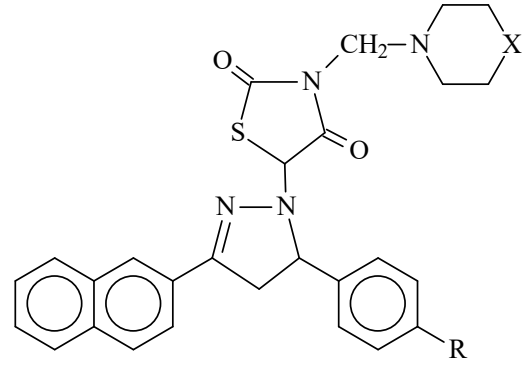
Tüberküloz tedavisi için de 1,2,4-triazol türevlerinin kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Çok farklı tip ilaçlarla (Eetiyonamid, Aminosalisiklik Asit, Sikloserin, Amikasin ve Kapreomisin gibi) ve bu ilaçların kombinasyonu ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Pirazinli triazol türevleri tüberküloz tedavisi için geliştirilip antibakteriyal, antifungal ve antitüberküler etkileri in vitro şartlarda araştırılmıştır. Bunun sonucunda benzen halkasının antitüberküloz etkisine katkıda bulunmadığı ve pirazinin 3 pozisyonunda olmasının antitüberküler ve antifungal etkisini arttırdığı anlaşılmıştır [199]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



Tiyazolidinon türevlerinin Mannich bazları da sitotoksik ajanlar olarak incelenmiştir. İki adet 4-tiyazolidinonun ikincil aminler kullanılarak C-aminometilasyonu, kolon ve gırtlak kanser hücrelerine karşı değerlendirilen ve sitotoksiteleri genellikle düşük olan 243 tipi Mannich bazlarını verir [200]. Buna ek olarak, iki adet tiyazolidin-2,4-dionun morfolin, piperidin ve çeşitli 1-substitue piperazinlerle N-aminometilasyonu, NCI'da SRB analizi uygulanarak standart 60 hücre hattına karşı araştırılan ve inaktif olduğu kanıtlanan 244 tipi Mannich bazlarını vermiştir [201].

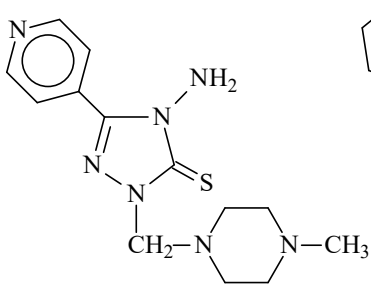


243

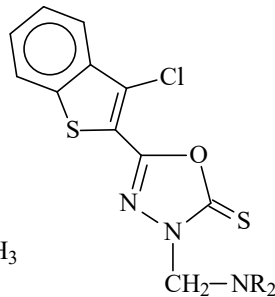


244

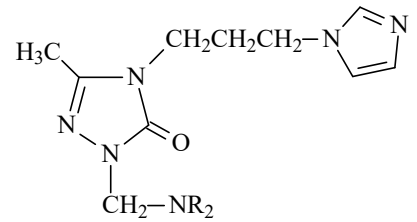
2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on'ların Mannich bazlarının antibakteriyel ajanlar olarak değerlendirmesi son yıllardaki literatürde küçük ölçüde dikkate alınmıştır. 246 tipi Mannich bazlarını içeren bileşiklerin rapor edildiği bir çalışmada, bileşiklerin ılımlı antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir [202]. Bütün bileşikler *E.coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı referans ilaç ampisilinden daha güçlüdür ve 246 bileşiği *S.aureus* haricinde bu çalışmada kullanılan bakteri türlerinin tamamına karşı en az ampisilin kadar aktiftir. 247 tipi Mannich bazlarının dışında, onların sadece morfolin ya da piperidin türevleri mükemmel, geniş spektrumlu antibakteriyellerken diğer analogları ya inaktif ya da zayıf antibakteriyellerdir [203]. Triazol halkasının 5 pozisyonunda substituent olarak 2-kinolinile sahip 1,2,4-triazol-3-on'ların 248 tipi tek Mannich bazı sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir ve onların *E.coli* ve *P.aeruginosa* üzerindeki etkileri ampisilinle kıyaslanabilir düzeydedir [204].



245



246



247

Yüzyılın ortalarında Louis Pasteur'ün "bazı mikroorganizmaların diğerlerini öldürdüğü" şeklindeki gözlemi, daha sonra 1928 yılında İskoç bilim adamı Alexander Fleming'in stafilokokların gelişimini önlediğini tesadüfen fark ettiği ve "*Penicillium notatum*" adını verdiği mantarın kültür filtratı, daha sonra 1940'lı yıllarda Howard Florey ve Ernst Chain'in Oxford Üniversitesi'nde bu kültür filtratından izole ettikleri ve ondan milyon kere daha güçlü olan "penisilin tozu" mucizesi ve bunun ardından Alman farmakolog Gerhard Domagk'in streptokokları öldürdüğünü keşfettiği ve İsveçli bilim adamı Daniel Bovert'in "sülfonamid" adını verdiği boya maddesi, enfeksiyonlarla mücadelede bugüne kadar geliştirilecek olan pek çok antibiyotiğe ilham kaynağı olmuştur. Pasteur'ün dost mikroorganizmalarla ilgili sıra dışı buluşu, antibiyotikler için tam anlamıyla bir altın çağın başlangıcı olmuştur [207]. Penisilin ve sülfonamidlerden sonra daha geniş spektrumlu penisilinler olmak üzere hızla yeni antibiyotikler geliştirilmeye ve birçok enfeksiyon hastalığı başarıyla tedavi edilmeye başlanmıştır. Bunlar arasında, antibiyotiklerin "isim babası" olan Selman A. Waksman tüberküloz tedavisinde çığır açan streptomisini bulmuştur [207].

1.3.1. Antimikrobiyallerin Sınıflandırılması

Antimikrobiyaller; yapılarına, etki spektrumuna, hedef mikroorganizmaya ve etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar.

1.3.1.1. Yapılarına Göre Antimikrobiyaller

1- Doğal Antimikrobiyaller: Katkı maddeleri ürün kalitesini arttırmak, gıdayı korumak ve raf ömrünü uzatmak amacıyla ürün içeriğine eklenen kimyasal bileşiklerdir. Mikrobiyal gelişmeyi kontrol altına almak amacıyla kullanılan katkı maddeleri ise antimikrobiyal olarak adlandırılmaktadır. Laboratuvar ortamında elde edilen sentetik ve biyolojik sistemlerde bulunan doğal antimikrobiyaller olmak üzere antimikrobiyalleri iki grupta incelemek mümkün olup bunlardan birincisi, yasal düzenlemelerle gıdalarda kullanımlarına izin verilen asetik asit ve asetat, benzoik asit ve benzoat, laktik asit ve

laktat, nitrit ve nitrat, sorbik asit ve sorbat, sülfid gibi sentetik antimikrobiyallerdir. İkinci grupta ise hayvansal, bitkisel ve mikrobiyal kaynaklı doğal antimikrobiyaller bulunmaktadır [208]. Katkı maddesi içermeyen, daha az tuz içeren, daha az işlem görmüş gıdalarda koruyucu faktörlerin azalması ile ürün mikrobiyal gelişim ve bozunma reaksiyonları açısından riskli hale gelmekte, ayrıca ürünün raf ömrü sınırlanmaktadır.

Tüketicilerde eğilim sentetik katkı maddelerinden farklı olarak hayvansal, bitkisel ve mikrobiyal kaynaklardan elde edilen doğal antimikrobiyallerin kullanımı yönünde olmaktadır. Doğal antimikrobiyallerin bir kısmı gıda muhafazasında kullanılmakta olup, bir kısmı da hala araştırma aşamasındadır. Yumurtadaki lizozim, ovotransferrin ve avidin, sütteki laktoperoksidaz ve laktoferrin, kan serumundaki transferrinler hayvansal kaynaklı doğal antimikrobiyallere örnek oluştururken, fitoaleksinler, baharat ve şifalı bitkilerden elde edilen düşük molekül ağırlığına sahip “karvakrol”, “eugenol”, “timol”, “sinnamik aldehyd”, “allikin” gibi fenolik bileşenler, esansiyel yağlar, ekstraktlar başlıca doğal bitkisel antimikrobiyaller arasındadır. Mikroorganizmalardan elde edilen doğal antimikrobiyaller arasında ise nisin ve pediosin gibi bakteriyosinler yer almaktadır [208-210].

Tablo 1.2. Bitki, hayvan ve mikroorganizmalarda doğal olarak bulunan başlıca antimikrobiyal sistemler verilmiştir [209, 211, 212].

Kaynak	Örnek	Antimikrobiyal Ajan
Hayvanlar	Süt	Laktoperoksidaz, laktoferrin
	Yumurta	Lizozim, ovotransferrin, avidin
	Serum	Transferrin
Mikroorganizmalar	Laktik asit bakterileri	Nisin, pediosin, diğer bakteriosinler
	Diğer mikroorganizmalar	Pimarisin, subtilin, natamisin, diasetil
		Düşük molekül ağırlıklı metabolitler (etanol, reuterin, H ₂ O ₂ v.b.)
Bitkiler	Baharatlar, şifalı otlar	Organik asitler (sitrik, suksinik, tartarik, benzoik, malik vb.)
		Alkaloidler (tomatine)
	Strese maruz kalan bitkiler	Fenolik bileşikler (kafeik asit, ögenol, timol, sinamikaldehid vb.)
		Fenolik bileşikler (gallotanins, ellagitanins vb.)
		Sülfoksitler (allisin vb.)
	Fitoaleksinler (Resvatrol, pisatin vb.)	
	İsotiosiyanatlar	

2- Yarı Sentetik Antimikrobiyaller: Kimyasal olarak değiştirilmiş doğal bileşiklerdir. Yarı sentetik ilaçlar toksisiteyi azaltmak ve etkinliklerini artırmak için geliştirilmiştir. Ampisilin ve amikasin bu tür antimikrobiyalere örnek verilebilir [205, 206].

3- Sentetik Antimikrobiyaller: Laboratuarda kimyasal olarak sentezlenmiş bileşiklerdir. Sentetik ilaçların etkinliği oldukça fazladır ve düşük toksisiteye sahiptir. Ayrıca bu ilaçlar salınana kadar bakteri bu bileşiklerle temas etmemektedir. Moxifloxacin ve Norfloxacin sentetik antibiyotiklerdir [205, 206].

1.3.1.2. Etki Spektrumuna Göre Antimikrobiyaller

1- Mikrobiostatik: Mikroorganizmanın üremesi esnasında etki ederek çoğalmasını engelleyen biyolojik veya kimyasal ajanlardır. Uygulama alanlarına göre antibiyotik, dezenfektan ve antiseptikler olarak ayrılırlar. Ortamdan mikrobiyostatik

uzaklaştırıldığında yeniden bakteri çoğalmaya başlar. Genellikle laboratuvarlarda kullanılan bakteriyostatikler arasında sodyum azid ve tiomersal sayılabilir. Bakteriyostatik antibiyotikler bakteriyel protein sentezi, DNA repikasyonu veya diğer bakteriyel hücre metabolizmasını engelleyerek etki gösterirler. Bu grup antibiyotikler arasında tetrasiklinler, sülfonamidler, spektinomisin, trimetoprim, kloramfenikol, makrolidler, lincosamidler gibi bileşikler sayılabilir [205].

2- Mikrobiosidal: Mikroorganizmaları öldüren bileşiklerdir. Bunlar dezenfektan, antiseptik ve antibiyotik olarak sınıflandırılırlar [205].

1.3.1.3. Hedef Mikroorganizmaya Göre Antimikrobiyaller

1- Antibakteriyal: Antibiyotikler genellikle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ajanlardır. İnsanlar ve hayvanlar için toksisiteleri genellikle düşüktür. Fakat bazı antibiyotiklerin uzun süre kullanımı bağırsak florasının bakteri sayısını azaltarak sağlıklı bireylerde negatif bir etki yapar. Bu tür durumlarda tedavi süresince veya sonrasında probiyotiklerin kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik terimi orijinalinde canlı organizmadan elde edilen bileşik olarak anlaşılmaktadır. Fakat sulfonamidler gibi sentetik antimikrobiyallerde vardır. 20. yüzyılda antibiyotiklerin keşfi, gelişimi ve klinik kullanımı sayesinde bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı ölüm oranı azalmıştır. Antibiyotik çağı nitroglisertin ilaçların pnömonik uygulamaları ile başlamış, sonrasında. 1945 ile 1970 yılları arasında birçok farklı ve oldukça etkili bileşiklerin keşfi ve geliştirilmesi ile altın çağını yaşamıştır. Fakat 1980'den sonra sayısı giderek artan bu yeni ilaçlarla birlikte bakteriyel direnç problemi de ortaya çıkmaya başlamıştır [205].

Antibiyotikler ilaçlar arasında en çok kullanılan maddelerdir. Örneğin yatan hastaların % 30 veya daha fazlası antibiyotik tedavisi almaktadır. Ayrıca antibiyotikler viral solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Direnç problemi mevcut antibiyotiklere dirençli patojen bakterilere karşı etkili ajanların araştırılması için yeni bir çaba gerektiğini göstermektedir. Bu konu ile ilgili olası stratejiler, bilinmeyen veya kültürü yapılmayan mikroorganizmalar tarafından üretilen biyoaktif bileşiklerin

tanımlanması için farklı çevresel örneklerin ve metagenomik uygulamaların sayısının artırılmasının yanı sıra bakteriyel hedefleri gösteren küçük moleküler laboratuvarların geliştirilmesi olarak sıralanabilir [205].

2- Antiviral: Antiviral ilaçlar viral enfeksiyonların tedavisi için özelleşmiş ilaç grubudur. Antibiyotiklerde olduğu gibi özel virusler için özel antiviraller kullanılmaktadır. Konağa zararı oldukça azdır ve böylece enfeksiyon tedavisinde rahatlıkla kullanılabilirler. Antivirallerin, vücut dışında virüs partiküllerini aktif bir şekilde deaktive eden virüslerden ayırt edilmesi gerekir. Mevcut antivirallerin çoğu retrovirus enfeksiyonlarının, özellikle de HIV'in tedavisinde kullanılmaktadır. Antiretroviral ilaçların önemli bir kısmı proteaz inhibitörleridir. Uçuk ve genital herpesin etkeni olarak bilinen Herpes virus enfeksiyonları ise nükleosid analogu asilovir ile tedavi edilmektedir. Beş farklı hepatotropik virus tarafından oluşturulan Viral hepatitis (A-E) de enfeksiyonun tipine göre antiviral ilaçlarla tedavi edilmektedir. İnfluenza A ve B virusları yeni influenza tedavisinin geliştirilmesinde ve oseltamivir gibi nöroaminidaz inhibitörlerine karşı direncin ortadan kaldırılmasında oldukça önemli hedeflerdir. Antiviral ilaçlar virüsün hücreye girmeden önce, çoğalma aşamasında veya bazı olgularda hücreden salınması aşamasında inhibe ederek etki gösterirler. Fakat antibiyotiklerde olduğu gibi bazen antiviral ilaca direnç geliştirebilir [205].

3- Antifungal: Antifungaller, mantar, kandidia, kriptomokokal menenjit gibi çeşitli mantar-maya enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bakterilerin aksine mantar ve insanlar ökaryotik canlılardır. Her iki türe ait hücreler moleküler düzeyde benzer oldukları için antifungal bir ilacın infekte bir organizmada etki edecek hedef bölgeyi bulunması oldukça güçtür. Ayrıca bu ilaçların bazılarının yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler bazen hayatı tehlikeye atacak boyutta olabilmektedir.

4- Antiparaziterler: Antiparaziterler nematod, cestod, trematod, infeksiyöz protozoa ve amoeba gibi parazitlere karşı kullanılan ilaçlardır. Antifungaller gibi enfeksiyon ajanlarını konağa ciddi zararları olmadan öldürürler [205].

5- Farmasötik Olmayan Antimikrobiyaller: Birçok kimyasal ve doğal bileşik antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. Laktik asit, sitrik asit, asetik asit gibi organik asitler ve tuzları ingredient ve dezenfektan olarak gıdalarda antimikrobiyal olarak kullanılırlar. Çeşitli bitkiler enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Bu bitkilerin çoğunun antimikrobiyal aktivitesi bilimsel olarak incelenmiş ve çok sayıda bitkisel ürünün patojen mikroorganizmaların üremesini inhibe edici etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Bunların birçoğunun yapısı ve etki tarzları kullanılan güncel antibiyotiklerden farklı olduğu için çapraz direnç azaltılmasında değer arz etmektedir.

6- Esansiyel Yağlar: 21 bitkisel esansiyel yağ ve iki esans *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteriditis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Listeria monocytogenes* gibi gıda kaynaklı patojenlere karşı etkinlikleri araştırılmıştır. Defne, tarçın, karanfil, kekik yağının çoğunun bakteri üzerine inhibitör etkileri saptanmıştır [205].

7- Katyon ve Elementler: Hg^{2+} , Cu^{2+} ve Pb^{2+} gibi birçok ağır metal katyonlarının antimikrobiyal aktivitesi vardır, fakat diğer canlı organizmalar için çok toksik olduklarından infeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanım alanına sahip değildirler. Kolloidal gümüş bilimsel etkinliği açık olarak kanıtlanmadan alternatif tıpta kullanılan yaygın bir antimikrobiyaldir [205].

1.3.1.4. Etki Mekanizmalarına göre Antimikrobiyaller

1.3.1.4.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

1.3.1.4.1.1. Beta Laktamlar

Bakterisidal etki gösteren bu antimikrobiyaller, bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdururlar [206, 213].

- **Penisilinler** Karboksipenisilinler ve üreidopenisilinler anti-pseudomonal penisilinler olarak adlandırılır ve gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri diğerlerinden daha yüksektir [214]. Direncin özellikle sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidirler [213, 214].

- Doğal penisilinler
- Penisilinaza dirençli penisilinler
- Aminopenisilinler
- Karboksipenisilinler
- Üreidopenisilinler

- **Sefalosporinler**
- **Monobaktamlar**
- **Karbapenemler**
- **Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları**

1.3.1.4.1.2. Glikopeptitler

Bu grupta, büyük polar moleküller olan vankomisin ve teikoplanin yer alır. Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamadıkları için, etki spektrumları aerob ve anaerob gram pozitif bakterilerle sınırlıdır [215, 216].

1.3.1.4.1.3. Diğerleri

Fosfomisin: Hücre duvarı sentezinde gerekli MurA enzimine bağlanarak bakterisidal etki gösterir. Ayrıca, üropatojenitede önemli role sahip bakteri fimbriyalarının sentez ve hareket yeteneğini de azaltır [217]. Gram negatif etkinliği (*Pseudomonas* türleri hariç) daha fazladır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretenler dahil *E. coli* ve *Klebsiella* gibi enterik basillere ve vankomisine dirençli enterokoklara etkilidir [217, 218]. Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarında oral tek doz tedavi avantajı vardır, ancak üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı önerilmemektedir [217].

1.3.1.4.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

- **50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar**

- Makrolidler ve ketolidler
- Linkozamidler
- Streptograminler
- Kloramfenikol
- Oksazolidinonlar

- **30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar**

- Aminoglikozidler
- Tetrasiklinler
- Glisilsiklinler

- **Diğerleri**

- Nitrofurantoin

1.3.1.4.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

Kinolonlar: DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu bozarlar. Nalidiksik asit, oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin gibi kinolon türevleri birinci kuşak kinolonlardır. Bu grubun üyeleri, aerob gram negatif bakterilere etkili, gram pozitif aeroblara ve anaeroblara etkisizdir [219]. Düşük serum düzeyi nedeniyle sistemik enfeksiyonlarda kullanılamazlar. Yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşmaları sayesinde üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmışlar, bu da hızlı direnç gelişimine neden olmuştur [220]. İkinci kuşak kinolonların (siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin) gram negatif etkinliği daha iyidir ve ilave olarak gram pozitif etkinliğe de sahiptir. Siprofloksasin ayrıca güçlü anti-pseudomonal etkiye de sahiptir. Anaerob etkinlikleri yoktur [219, 221] Üçüncü kuşak kinolonların (levofloksasin), özellikle pnömokoklara karşı olmak üzere artmış gram pozitif etkinlikleri vardır ve anaeroblara da etkilidir [219, 222]. Dördüncü kuşak

kinolonlar (moksifloksasin ve gemifloksasin), pnömokoklara ve anaeroblara karşı güçlü etkinliğe sahiptirler [222].

1.3.1.4.4. Antimetabolitler

Trimetoprim-Sülfametoksazol: Bakteri hücresi, DNA sentezinde gerekli olan folik asidi kendi sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezinde görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederek bakterilerde DNA sentezini engeller. Renal dokulara ve idrara yüksek konsantrasyonda geçmesi ve sıklıkla etken olan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı etkili olması nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonlarında öncelikle tercih edilirler [223-226].

1.3.1.4.5. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller

Polimiksinler: İnsanlarda sadece polimiksin B ve polimiksin E kullanılır. Gram pozitif bakteriler, *Neisseria* türleri, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri ve anaeroblar doğal olarak dirençlidir [227, 228].

Daptomisin: Bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranının sentezini önler. Etkisi bakterisidaldir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar gibi gram pozitif koklara; *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, *Bacillus* ve *Corynebacterium* türlerine ve anaeroblara karşı etkilidir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinde kullanımı onaylanmıştır [229].

1.3.2. Antimikrobiyal Direnç

Antibiyotik direnç, bakterilerin antibiyotik varlığında dahi üreyebilmeleri ve hastalık yapabilmeleri durumudur. Bazı antibiyotiklere direnç doğal olarak mevcut iken diğerlerine karşı direnç bakterilerde gelişen mutasyon yoluyla ortaya çıkmaktadır. Bu durumda antibiyotik uygulaması duyarlı bakterilerin üremesini durdurur veya öldürürken, dirençli bakteriler seleksiyona uğrayarak popülasyona hakim hale gelirler. Antibiyotik kullanımı arttıkça doğal olarak direnç sorunu da artmaktadır. Eğer önlem alınmaz ve antibiyotik kullanımı bu hızda devam ederse direnç nedeniyle basit bir enfeksiyonun dahi öldürücü olabildiği antibiyotik öncesi çağa dönmek söz konusu olabilecektir [229].

Antibiyotiklere karşı direnç gösteren bakteriler dünyada ve ülkemizde hastanelerin de önemli bir sorunu haline gelmiş bulunmaktadır. Antibiyotiklerin yanlış kullanımı sonucu hastalar metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vankomisine dirençli Enterokok (VRE) ve çoklu dirençli gram negatif çomaklar gibi bakterilerle kolonize veya enfekte olabilmektedir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının insidansında artış ile birliktelik göstermektedir. Dirençli bakterilerin ortaya çıkması, seleksiyonu ve yayılması hastanelerde hasta sağlığını tehdit etmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, hasta morbidite ve mortalitesinin artması ve hastanedeki yatış süresinin uzaması ile sonuçlanmaktadır. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olma olasılığını azaltmakta ve uygun antibiyotik tedavisinin gecikmesine yol açmaktadır. Uygun olmayan veya gecikmiş antibiyotik tedavileri ağır enfeksiyonu olan hastaların daha kötü seyretmesi ve hatta ölümüne neden olabilmektedir [229].

Hastanede yatan hastaların antibiyotik tedavisi alma olasılıkları çok yüksek olup, hastanelerde kullanılan antibiyotiklerin % 50'si uygun olmayan bir şekilde kullanılmaktadır. Hastanelerde uygun olmayan antibiyotik kullanımları, antibiyotiklere direnç gelişmesini tetikleyen ana sebeplerden biridir [229].

1.3.2.1. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Bazı bakteriler bazı antibiyotiklere hedef bölgelerinin olmayışı ve antibiyotiklere karşı geçirgen olmayışları nedeniyle doğal olarak dirençlidirler. Diğer bakteriler ise farklı yollarla sonradan direnç kazanabilmektedirler. Bunlar:

1. **Hedef Bölgelerinin Değişmesi:** Antibiyotiye affinite azalma veya ilaçtan etkilenmeyen ilave hedef enzimlerin ortaya çıkmasına neden olabilir.
2. **İlaç Alımındaki Değişiklikler:** Permeabilitenin veya ilacın bakterinin dışına pompalanmasının azalması sonucu bakteri hücrelerindeki etkili ilaç konsantrasyonu azalabilmekte ve direnç şekillenebilmektedir.
3. **Antibiyotik İnaktive Edici Enzimler:** Bu durum özellikle penisilin, sefalosporin ve aminoglikozidlerde görülmektedir.

Ayrıca ilaç direnci bakteriler arası 3 farklı genetik yolla geçebilmektedir:

1. Kromozomal mutasyon, ribozomal proteinler gibi protein değişimi veya enzim değişimi ile gerçekleşir. Bunun sonucu direnç şekillenebilir. Her bakteriyel bölünmeden sonra seleksiyon dirençli popülasyonlara sebep olabilir.
2. Plasmidler aracılığıyla bazı antibiyotiklere direnç gelişebilmektedir.
3. Transpozonlar sayesinde direnç şekillenebilmektedir.

Bakteriler arası direnç ayrıca 3 farklı fiziksel yolla gerçekleşebilmektedir. Bunlar:

1. Konjugasyon
2. Transdüksiyon
3. Transformasyon olarak sıralanabilir [230, 231].

1.3.3. Antimikrobiyallerin Geleceği ve Direncin Önlenmesi

Yeni antibiyotik grupları, özellikle direnç sorununun aşılması açısından, umut vaat ediyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, yakın zamanda özellikle linezolide karşı Gram pozitif direncinin gelişmiş olduğu bilinmektedir. Telitromisine karşı pnömokok direnci için de tıp dünyası alarmdadır. Gerek istenmeyen etki profillerinin daha iyi olması, gerekse ilaç etkileşimlerinin daha az ortaya çıkması bu yeni antibiyotik gruplarının tedavide güvenle kullanılabilereğini düşündürmektedir. Ancak, pazara sunulduktan kısa süre sonra ciddi istenmeyen etkileri nedeni ile piyasadan çekilen yeni antibiyotikler olduğundan, çoğu yüksek maliyetli olan yeni ilaç gruplarının etkinlik ve güvenlilik açısından daha titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir [231].

Son otuz yıla damgasını vuran direnç sorununun günümüz antibiyotiklerinin etkinliğini önemli ölçüde sınırlandırdığını görülmektedir. Aksine, yeni geliştirilen antibiyotik sayısı giderek azalmıştır. Bunun başlıca nedeni, ilaç firmalarının kâr kaygısıyla finansal kaynaklarını ve çalışma ortamlarını, antibiyotikler gibi göreceli olarak daha kısa süreli kullanımları olan ilaçlardan kronik hastalıkların (örn, hipertansiyon, diyabet, vs.) tedavisiyle ilgili ilaçların araştırılmasına yöneltmiş olmalarıdır.

Her ne kadar yeni antibiyotiklerden söz edilse de, özellikle direnç sorununun önüne geçebilmek, istenmeyen etkileri ve ilaç etkileşimlerini en aza indirmek açısından, yeni olmaktan da öte yepyeni hedeflerin saptanması, yepyeni mekanizmaların belirlenmesi ve bunlara yönelik yepyeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bunun için akademi, biyoteknoloji, düzenleyici kuruluşlar, ilaç endüstrisi ve sağlık bakım hizmeti sunan kurumlar işbirliği içinde çalışmalıdır. Bu arada daha spesifik hasta grupları üzerinde yapılacak kontrollü çalışmalarla da daha dar spektrumlu antibiyotiklerin geliştirilmesi, böylece geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının getirdiği olumsuzlukların önlenmesi sağlanabilir [231]. Ayrıca bakteriyel direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bilinen direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, bakteriyel direnç izlem programlarının geliştirilmesi, hastane infeksiyon kontrol programlarının geliştirilmesi, antibiyotik kullanım

politikalarının geliştirilmesi ve eğitim gibi uygulamalar antimikrobiyallere karşı direncin engellenmesinde yapılabilecek diğer uygulamalar arasında sıralanabilir [232].

1.3.4. Antimikrobiyal Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi

Mikroorganizmalar antibiyotiklere karşı çok değişik şekilde duyarlılık gösterirler. Bu durum, hem antibiyotiklerin yapısına ve hem de mikroorganizmaların türüne göre değişebilir. Bu bakımdan gerek koruyucu amaçla ve gerekse en önemlisi sağaltım için kullanılacak antimikrobial ilaçların spesifik hastalık etkenine karşı olan statik ve/veya sidal etkisinin çok iyi belirlenmesi gereklidir. Antimikrobiyal bileşiklerin mikroorganizmalar üzerindeki toksik etkisi belirlenirken genellikle iki yol izlenmektedir. Bunlardan birincisi sürenin sabitlendiği ve istenen inhibitör etkiyi sağlayan konsantrasyonun belirlendiği yöntemdir. Diğer izlenen yol ise konsantrasyonun sabit tutularak istenen mikrobiyal seviyeye ulaşılan sürenin belirlenmesidir [233, 234].

Antimikrobial duyarlılık testi ilaç keşfi, epidemiyoloji ve terepatik sonuçların tahmini için kullanılabilir. Önemli antibiyotiklerin hemen hemen tüm grupları (tetrasiklinler, sefalosporinler, aminoglikozidler ve makrolidler) "altın çağ" olarak bilinen dönemden sonra keşfedildi ve 1960'larda kemoterapinin ana problemleri çözüldü [235]. Ancak, ilaca dirençli bakteriler ile ilişkili tedavilerdeki başarısızlıkları dikkate değerdir ve halk sağlığı bakımından küresel bir kaygı oluşturmuştur [236, 237]. Bu yüzden, yeni antibiyotiklerin keşfi önemli bir hedeftir. Doğal ürünler, günümüzde yeni ilaç moleküllerinin başlıca kaynaklarından biridir. Bunlar prokaryotik bakteriler, ökaryotik mikroorganizmalar, bitki ve çeşitli hayvan organizmalarından elde edilmiştirler. Şuana kadar keşfedilmiş antimikrobial bileşiklerin büyük çoğunluğu mikrobial ve bitkisel ürünleri kapsar [238].

Bitkisel ve diğer doğal kaynaklar, kompleks ve yapısal olarak çeşitli bileşiklerin büyük bir çoğunluğunu karşılar. Son zamanlarda birçok araştırmalar, potansiyel antimikrobial ajanlar olarak bitkisel ve mikrobial ekstraktlar, esansiyel yağlar, saf ikincil metabolitler

ve yeni sentezlenmiş moleküllere odaklanmıştır [239-241]. Ancak, aşı hazırlama teknikleri, aşı miktarı, büyüme ortamı, inkübasyon koşulları ve bitiş noktaları belirleme gibi farklı nonstandardize yaklaşımların kullanılmasından dolayı bu doğal ürünlerin antimikrobiale etkisiyle ilgili yayınlanan makalelerde sonuçların karşılaştırılmasının genellikle zor olduğu görülmüştür.

Son yıllarda, çeşitli kaynaklardan mikrobiyal dirençle mücadele etmek için yeni antimikrobiyal ajanların araştırılması ve geliştirilmesine artan bir ilgi olmuştur. Bu nedenle, antimikrobiyal aktivite tarama ve değerlendirme yöntemlerine büyük bir önem verildi. Disk difüzyon, kuyucuk difüzyon ve sıvı besi yeri yada agar dilüsyonu gibi çeşitli biyoanalizler iyi bilinir ve yaygın olarak kullanılır. Fakat, akım sytofluorometrik ve biyoluminesans metodlar gibi diğerleri yaygın olarak kullanılmaz çünkü onlar antimikrobiyal ajanların etkilerinde hızlı sonuçlar, canlılık üzerindeki etkilerinde ve test edilen mikroorganizmadan kaynaklanan hücre yıkımını anlamada daha iyi olsa bile spesifik ekipman, tekrarlanabilirlik için daha fazla değerlendirme ve standardizasyon gerektirir.

1.3.4.1. Disk Difüzyon Yöntemi

1940 yılında geliştirilen Agar disk difüzyon testi [242], rutin olarak antimikrobiyal duyarlılık testi için birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında resmi olarak kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde bakteri ve maya testleri için birçoğu kabul edilen ve onaylanan standartlar Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından yayımlanmıştır [243, 244]. Disk difüzyon yönteminde test edilen mikroorganizma ile inokule edilmiş katı agar üzerinde yer alan disk ya da oluşturulan kuyuya antimikrobiyal eklenmektedir. Agar bünyesinde antimikrobiyalin tekdüze bir şekilde difüze olabilme yeteneğine dayanarak inhibisyon zonları oluşmakta, bu zonların çapları ölçülerek antimikrobiyal etki hakkında bilgi edinilmektedir [245-248].

Kirby-Bauer yöntemi olarak da bilinen bu teknikte, test mikroorganizmanın 6-8 saatlik buyyon kültüründen (hafif bulanık) Mueller-Hinton agar plaklarına 0,1-0,2 ml

miktarında ekilir ve bir bagetle iyice yayılır. Agarın yüzeyi oda sıcaklığında kuruduktan sonra, agarın yüzeyine çeşitli konsantrasyonda değişik antibiyotikleri içeren diskler yerleştirilir ve 24-48 saat inkube edilir. Bu sürenin sonunda diskler etrafındaki inhibisyon zonları kompas veya cetvelle ölçülür ve standart zon tablosu ile karşılaştırılarak duyarlı (S), indermediate (İ) ve duyarsız (R) olarak değerlendirme yapılır. Kirby-Bauer yönteminde, aynı zamanda, bir ilacın sıvı besiyerinde saptanan MİK değeri (mg/ml) ile agar üzerindeki zon çapı/mm karşılaştırılarak da duyarlı intermedier ve dirençli bölgeler grafikte belirlenebilir. Böylece, kandaki konsantrasyonunun ne olacağı saptanır. Ayrıca, zon çapına göre MİK değerlerini de bulmak mümkündür. Disk difüzyon yöntemi az masraflı, az zahmetli ve kolay uygulanabilirliğinin yanı sıra, bir petri kutusunda 5-6 antibiyotiğe karşı duyarlılığı belirlemek ve en etkili olan ilacı saptamak mümkündür. Bu nedenle çok fazla tercih edilmektedir [246, 247].

Tablo 1.3. CLSI tarafından önerilen Disk difüzyon metodu için kültür ortamı, mikrobik inokulum boyutu ve inkübasyon koşulları.

Mikro organizma	Büyüme Ortamı	Son İnokulum Boyutu	inkübasyon sıcaklığı (°C)	inkübasyon zamanı (h)	Ref.
Bakteri	MHA	(0.5 McFarland) (1-2)X10 ⁸ CFU/mL	35-+2	16-18	MO2-A [9]
Maya	MHA-GMB	(0.5 McFarland) (1-5)X10 ⁶ CFU/mL	35-+2	20-24	M44-A [10]
Küfler	Desteklenmeyen MHA	(0.4-5)X10 ⁶ CFU/mL			M51-A[18]

MHA: Müller Hinton Agar

GMB: ortama % 2 glikoz ve 0.5 mg / mL metilen mavisi takviye edilmiştir.

1.3.4.2. Antimikrobiyal gradyan yöntemi (E-test)

Antimikrobiyal gradyan yöntemi, MİK değerini belirlemek için dilüsyon seyreltme yöntemleri ilkesini difüzyon yöntemleri ile birleştirir. Yöntem, agar ortamında test edilen antimikrobik maddenin bir konsantrasyon gradyanının oluşturulma olasılığına dayanır. E-testler, bu tekniğin ticari bir versiyonudur. Prosedürde, bir uçtan diğerine antimikrobiyal maddenin artan bir konsantrasyon gradyanı ile emprenye edilmiş bir şerit, önceden test edilen mikroorganizma ile inoküle edilen agar yüzeye bırakılır.

Bu yöntem, antibiyotik, antifungal ve antimikrobakterilerin MİK tayininde kullanılır [249]. MİK değeri, şerit ile büyüme inhibisyonu elipsinin kesişim noktasında belirlenir. Bunu uygulamak kolaydır; bu nedenle, klinisyenlerin taleplerini karşılamak için rutin olarak kullanılır.

1.3.4.3. Tüp Dilüsyon Yöntemi

Bu teknik antimikrobiyal ilaçların MİK (minimal inhibitör konsantrasyonu) ve MLK (minimal letal konsantrasyonu) değerlerini belirlemede yardımcı olur. Bu amaçla, Mueller-Hinton buyyonunda antimikrobiyal ilacın 2 veya 10 katlı dilüsyonları yapılarak gittikçe azalan yoğunlukta ilaç içeren dilüsyonları elde edilir. Örneğin, ilaç 1 ml'de 256 µg'dan başlayarak, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 µg/ml giderek azalan şekilde iki katlı sulandırılır. Üzerlerine, izole edilen test mikroorganizmanın 24-48 saatlik sıvı besiyeri kültüründen 0.1 ml. miktarında ekilir ve iyice karıştırıldıktan sonra 24-48 saat 37 °C' de inkube edilir. Tüplerdeki üreme gözle değerlendirilir. Böylece üremenin olmadığı son dilüsyon MİK değeri olarak kabul edilir. Üremenin olmadığı bu son dilüsyondan alınan 0.1 ml. miktarındaki inokulum 10 ml sıvı besiyerine veya agara ekilerek uygun bir süre inkubasyonda tutulur. Tüpte üremenin olmaması MLK değerini, üremenin olması MİK değerini yansıtır. Agarda ya bazı koloniler meydana gelecek veya hiç koloni oluşmayacaktır. Koloni oluşursa MİK değerini, oluşmazsa MLK değerini belirler [246].

1.3.4.4. Türbidimetrik Yöntem

Türbidimetrik yöntem tahrip edici olmayan, maliyeti düşük, hızlı ancak hassasiyeti düşük bir yöntemdir. Mikrobiyal gelişim eğrisinin üst kısımlarını tespit edebilmektedir. Besi ortamında canlı mikroorganizma sayımları ile sonuçları karşılaştırmak üzere kalibrasyon gerektirmektedir. Bakteriyel hücrelerin farklı gelişim aşamalarındaki sayısına göre adsorbanstaki değişim ölçülmekte, mikrobiyal populasyon tahminlenmektedir [233, 246].

Spektrofotometrede anlamlı okumalar için 106-107 kob/ml seviyelerinde mikrobiyal yük gerekmektedir. Çoğalma aşamasında olan <105 kob/ml seviyesindeki mikroorganizmalar bu yöntem ile tespit edilememekte, absorbansta herhangi bir artış gözlenememektedir. Bu dezavantajı elimine etmek amacıyla belirli aralıklarla örnek alınarak bakteriyel gelişimin izlenmesi yararlı olmaktadır [245, 247].

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 reaktiftirler [250, 251]. 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 [251].

Çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle çevrede ve hücrel koşullarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [250, 252, 253].

a) **Kovalent Bağların Homolitik Bölünmesi İle:** Kovalent bağın kopması sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır (Denklem 146).



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 147).



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 [250, 252].

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, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz gibi), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, albümin, laktoferrin, seruloplasmin gibi) ve bitkilerde yaygın şekilde bulunan çeşitli antioksidan fitonutrientlerdir [250].

“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 [250, 254].

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 [250, 255]. 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 [250, 252, 256].

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 [250].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin olduğu 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 [250, 252, 256].

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 (Denklemler 148) [250].

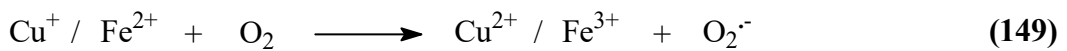


Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, *in-vivo* şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [250, 257].

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

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Başlıca şu yollarla üretilmektedir [250, 252, 258]

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 (Denklemler 149).

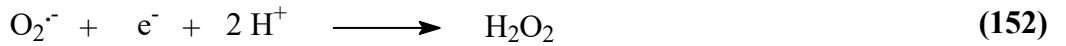
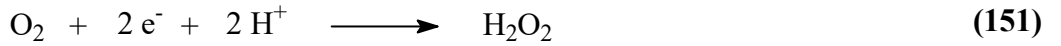


Süperoksit radikalinin önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H₂O₂'ye indirgenir [250, 252]. 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 150) [250].



1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

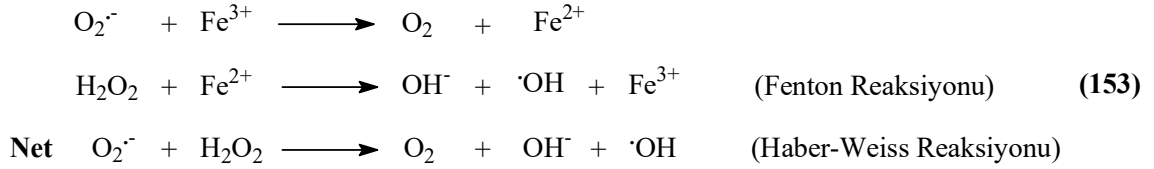
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H₂O₂ meydana gelir (Denklem 151 ve 152) [250].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [250, 252, 258].

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 [250, 259].

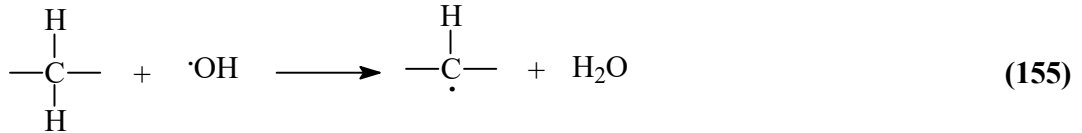
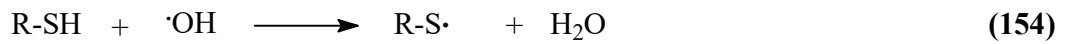
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den ·OH ve ·OH üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir (Denklem 153) [250, 252]:



1.4.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Hidroksil radikalının oluşum yollarından biri geçiş metalleri varlığında H₂O₂'nin indirgenmesidir (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [250].

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 [250-252]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi molekülerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS·), C merkezli organik radikaller (R·), organik peroksitler (RCOO·) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur (Denklem 154 ve 155) [250].



Her tür biyolojik molekülle 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 [250].

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 [252, 254, 258]. 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 [250, 260].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfiryaya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [250, 251].

1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granüositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir [250, 261, 262]. 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^{\cdot})

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 [250, 258, 261].

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 [250].

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 [250, 251].

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 [250, 263]. 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 [250, 261].

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 H₂O₂ membranlardan kolayca geçebildiği için hücre çekirdeğine kadar ulaşır. Burada oluşan hidroksil radikali dört DNA bazıyla kolayca reaksiyona girerek baz modifikasyonlarına neden olur [250, 258]. DNA hasarı onarılmazsa hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir [250, 252].

1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi

Serbest radikallerin karbohidratlar üzerinde polisakkarit depolimerizasyonu ve özellikle monosakkarit ootoksidasyonu gibi etkileri vardır. Monosakkaritlerin ootoksidasyonu 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 [250].

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 [250, 264, 265].

1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması çeşitlilik göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [252] gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [250, 266] 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 [250, 258, 267].

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 [268]. Ölçümlerde analizin oluşturduğu şartlar ve kullanılan analitik metodlar aynı gıda türü için, farklı sonuçlara sebep olabilmektedir. Günümüze kadar pek çok farklı metotla 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 [250].

Bu metodlar substrat, prob, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklıdır. Bu yüzden farklı metotlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur [250, 269].

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 [250].

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 [250, 270, 271].

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 [250, 254].

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 [250, 272].

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 [250, 269]. Modifiye metotta Cu²⁺ ya da bir azo başlatıcısı ile linoleik asit oksidasyonu yapay olarak indüklenir, otooksidasyonun ilerleyişi linoleik asit oksidasyonundan oluşan konjuge dienperoksitlerin absorbansının takibi ile izlenir [250, 271].

3. Crocin Ağartma Metodu: Crocin doğal bir karotenoid türevidir. Metod serbest radikal başlatıcı AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) tarafından, crocinin ağarmasını 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 [250, 271].

1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar

Antioksidanın, Fe^{3+} , $ABTS^+$ gibi bir oksidan tarafından yükseltgenmesi sonucunda bir elektron antioksidandan oksidana transfer edilir, bu da oksidanın renk değişimine sebep olur. UV/VIS ile absorbans değişimi ölçülür. Bu absorbans 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 [250].

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 absorbans ölçülür [250].

FCR örneğin 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 [250, 271].

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 [250, 269]. 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 troloxunkiyile 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 [250, 254, 271].

3. FRAP (Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü) Metodu: Bu metotta düşük pH'da ferrik tripiridilriazin kompleksi (Fe³⁺-TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz kompleksine (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 [40, 250, 271].

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 EC₅₀ (mg/ml) olarak isimlendirilir [250, 269]. EC₅₀ değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için daha yaygın olarak kullanılan bir parametredir [250].

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 absorpsiyon ölçülür [250, 271].

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 vasıttır. Her maddeyi çözen ve adına universal çözücü denen bir çözücü yıllardır aranmıştır. Bir çözücünün universal 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 universal olmaya en uygun çözücüdür. Ancak, ne yazık ki su universal değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Suyun çözücü olarak en olumsuz yanı organik maddelerin çoğunu çözmemesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [273, 274].

Çok sayıda susuz çözücü olduğundan, suda çözünmeyen on binlerce organik madde bu çözücülerde çözülebilmiş 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, bazlığınan, 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,
- İinstrumental 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. Uzay çalışmaları nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [273].

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 [273].

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 [274]. 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.

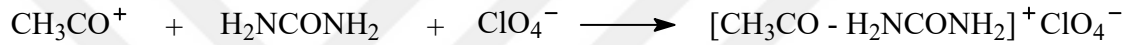
d) Su ortamında titrasyonları mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve kuaterner amonyum halojenürler susuz ortamda titre edilebilirler.

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 [273].



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 kolaylaştırır.

Sonuç olarak, susuz ortam reaksiyonları doğruluk derecesi yüksek, hızlı, basit ve uygulama alanı geniş reaksiyonlardır [273].

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 [273].

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 [273].

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 bazikliğı gereğinden az veya çok olmamalıdır [273]. 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 dissosiyasyon 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 çözücünde 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 [273].

1.5.4. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [273]. 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 [273]. 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 çözeltiliye 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 [275].

1.5.4.2 Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltiye prensip olarak ayıraç başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı, 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 [275].

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 çözeltilerde:

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda, $[A^-] = [HA]$ olduğundan $pH = pK_a$ elde edilir [276, 277].

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

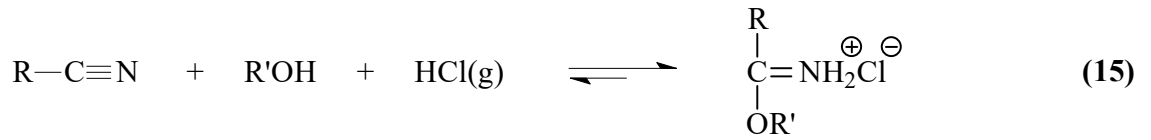
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve pK_a değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [278, 279].

1994 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [280].

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 pK_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 [68-73, 75, 78-80, 101, 109, 111-114, 119, 121, 123-126, 128, 129, 131, 135, 136, 139, 141-146, 148, 151-155, 161-164, 168].

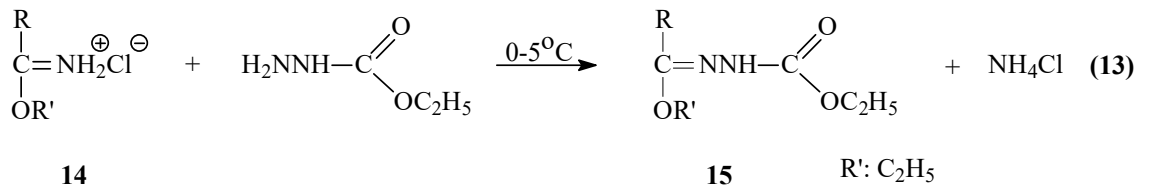
1.6. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Tez kapsamında çeşitli reaksiyonları incelenen 12 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 [38] göre Denklem 15 uyarınca literatürde kayıtlı 14 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (14a), etil imidopropiyonat hidroklorür (14b), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (14c), etil imidofenilasetat hidroklorür (14d), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (14e), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (14f), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (14g), etil imido-*m*-klorofenilasetat hidroklorür (14h) ve etil imidobenzoat hidroklorür (14i) bileşikleri elde edilmiştir.

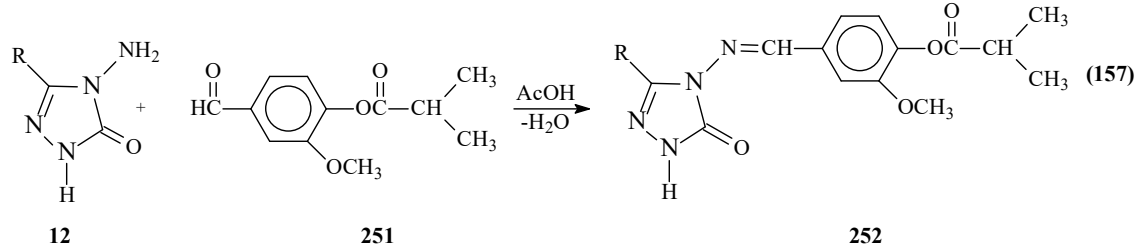


14

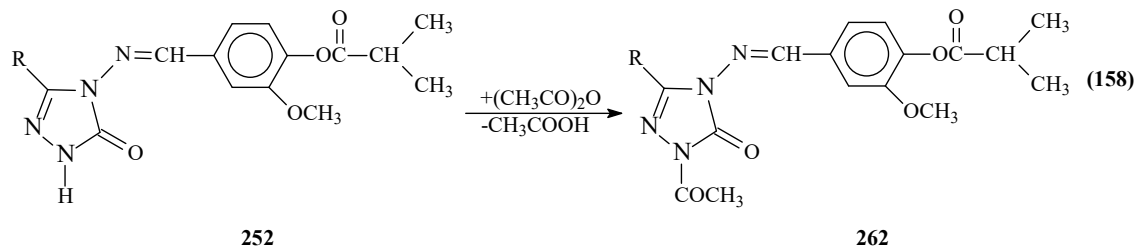
Çalışmada bundan sonra 14 tipi bileşiklerin etil karbazat ile muamelesinden [26, 32-34] Denklem 13 uyarınca etil karbazat ile muamelesinden yine literatürde kayıtlı 15 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar [etil asetat etoksikarbonilhidrazon (15a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (15b), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (15c), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (15d), etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (15e), etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (15f), etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (15g), etil *m*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (15h) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (15i)] sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 14 uyarınca hidrazin hidrat ile reaksiyonundan [33-36] ise çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 12 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12b), 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12c), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12d), 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e), 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f), 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g), 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12i) bileşikleri elde edilmiştir.



metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (259), 3-*m*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (260) ve 3-fenil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (261) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 157).

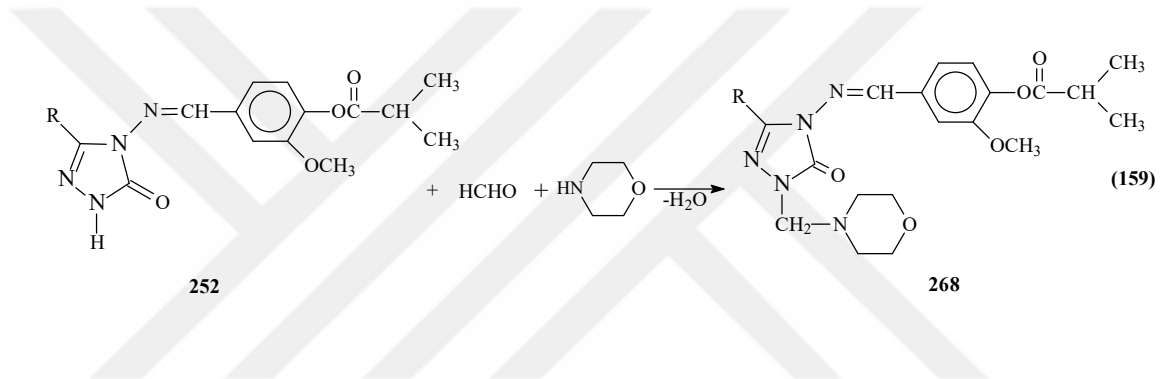


Çalışmanın sentez bölümünde ikinci olarak 252 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrit ile muamelesinden elde edilen *N*-asetil türevleri olan 5 adet yeni 262 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-asetil-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (263), 1-asetil-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (264), 1-asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (265), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (266), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (267) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 158).

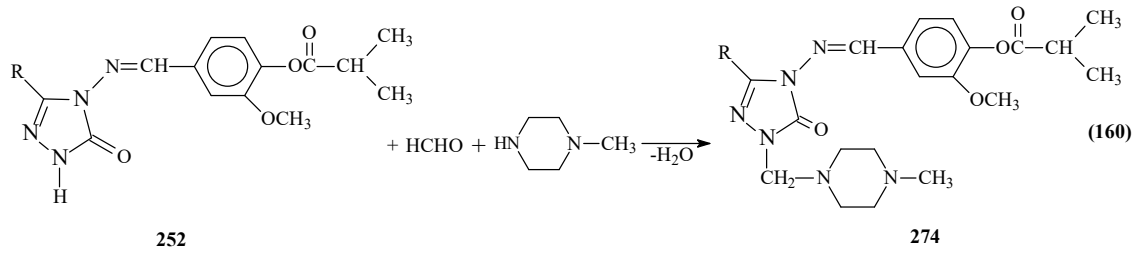


Çalışmanın sentez bölümünde 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (252) bileşiklerinin formaldehit ve morfolin

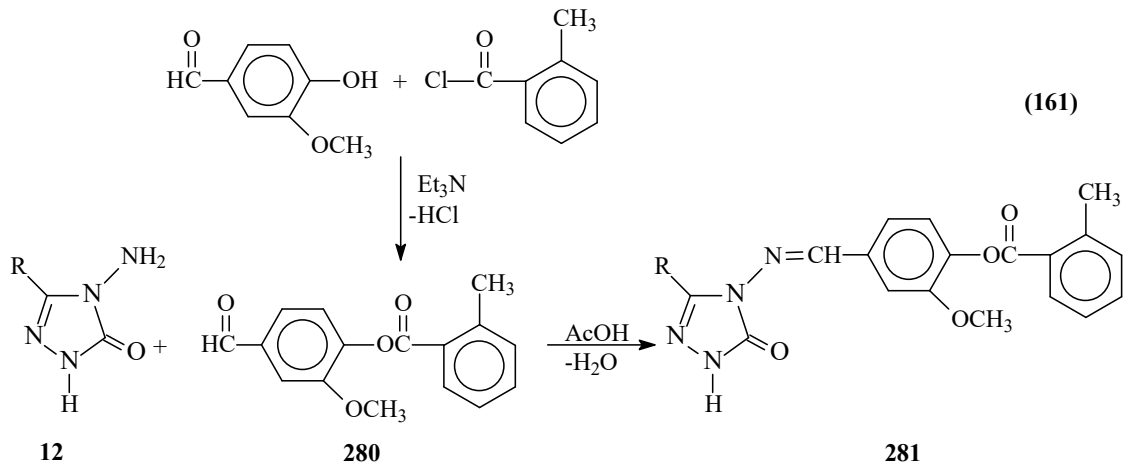
ile muamelesinden sentezlenen 5 adet yeni 268 tipi 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (269), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (270), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (271), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (272), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (273) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 159).



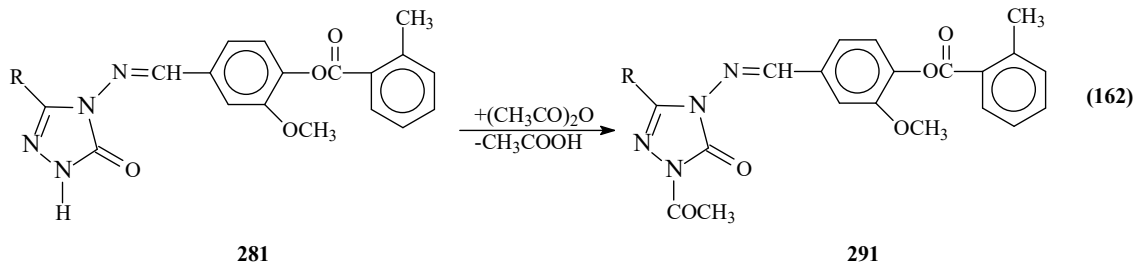
Tez kapsamında 252 tipi bileşiklerin formaldehit ve 1-metilpiperazin ile muamelesinden 5 adet yeni 274 tipi 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (275), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (276), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (277), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (78), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (79) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 160).



Çalışmanın sentez bölümünde 12 tipi bileşiklerin, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında *o*-toluoil klorür ile muamelesinden elde edilen 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehid (280) ile reaksiyonları incelenerek 9 adet 281 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan sırasıyla 3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (282), 3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (283), 3-*n*-propil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (284), 3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (285), 3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (286), 3-*p*-metoksibenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (287), 3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (288), 3-*m*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (289), 3-fenil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (290) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 161).

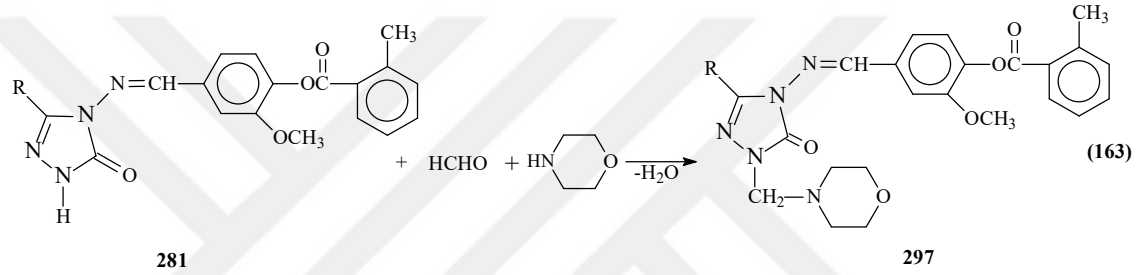


Çalışmanın sentez bölümünde ayrıca 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (281) bileşiklerinin asetik anhidrit ile muamelesinden 5 adet yeni 291 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-asetil-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (292), 1-asetil-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (293), 1-asetil-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (294), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (295), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (296) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 162).

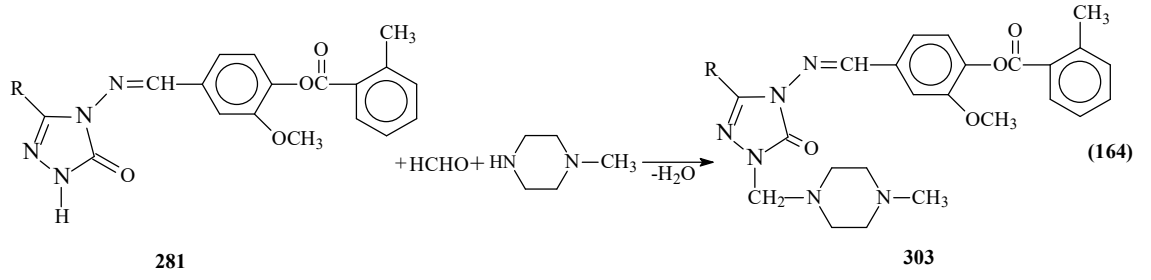


Tez kapsamında Mannich reaksiyonu uyarınca 281 tipi bileşiklerin formaldehit ve morfolin ile muamelesinden 5 adet yeni 297 tipi 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on

bileşikleri olan 1-(morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (298), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (299), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (300), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (301), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (302) bileşikleri de elde edilmiştir (Denklem 163).



Çalışmanın sentez bölümünde son olarak 281 tipi bileşiklerin formaldehit ve 1-metilpiperazin ile muamelesinden 5 adet yeni 303 tipi 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (304), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (305), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (306), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (307), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (308) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 164).



Tez kapsamında sentezlenen 49 yeni bileşimin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak incelenmiş ve karakterize edilmiştir.

Tez kapsamında, sentezlenen 48 yeni heterosiklik bileşimin agar kuyucuk yöntemi ile *Bacillus Subtilis* (ATCC11774), *Bacillus Cereus* (ATCC11778), *Staphylococcus aureus* (ATCC6538), *Escherichia coli* (ATCC25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853) ve *Klebsiella pneumonia* (ATCC4352) bakterilerine karşı olan antimikrobiyal etkinlikleri test edilmiştir.

Ayrıca sentezlenen 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, 9 adet yeni 252 tipi ve 9 adet yeni 281 tipi olmak üzere toplam 18 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. Ayrıca antimikrobiyal aktivitede kullanılan tüm test mikroorganizmalar *Bacillus Substilis* (ATCC11774), *Bacillus Cereus* (ATCC11778), *Staphylococcus aureus* (ATCC6538), *Escherichia coli* (ATCC25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853) ve *Klebsiella pneumonia* (ATCC4352) Mikrobiyolojik Çevre Koruma Laboratuvarları Şirketinden (Fransa) temin edilmiştir.

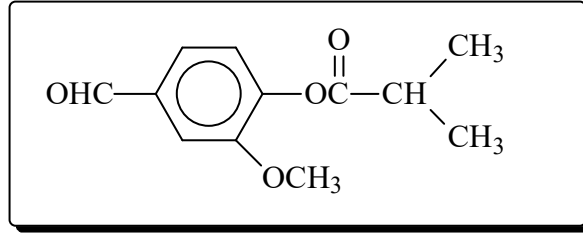
Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR 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.

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir.

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.

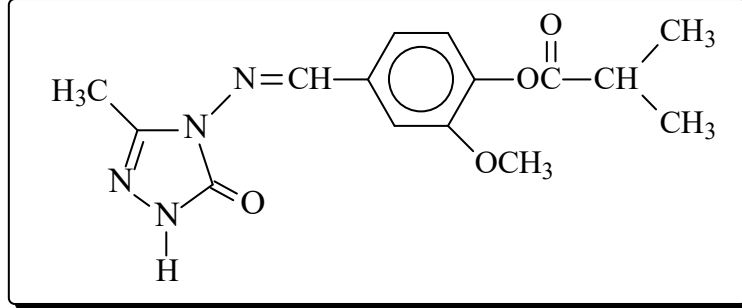
Çalışma kapsamında sentezlenen ve N-H grubu içeren asidik bileşiklerin dört farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında METTLER TOLEDO marka SevenCompact model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.1.1. 3-Metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehid (251 [281]):



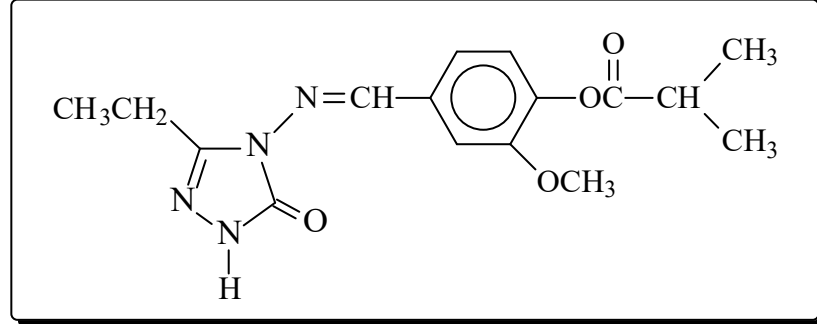
Yuvarlak dipli bir balonda 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin (1.52 g, 10 mmol) 100 mL etil asetatteki çözeltilisine izobutiroil klorür (1.065 g, 10 mmol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiliye trietilaminin (1.5 mL, 10 mmol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 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 (2.16 g, % 97.59 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **251** bileşiği olarak tanımlanmıştır [281]. E.n: 64 °C. IR (Ek Şekil 1): 2849 ve 2737 (CHO), 1759, 1697 (C=O), 1232 (COO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 2): δ 1.25 (d, 6H, 2CH₃ *J*=6.80 Hz), 2.86 (hept, 1H, CH; *J*=7.80 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.35 (d, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.60 (td, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.64 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.98 (s, 1H, CHO). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 3): δ 18.77 (2CH₃), 33.04 (CH), 56.01 (OCH₃), [111.50; 123.31(2C); 132.26; 144.50; 151.59] (ArC), 174.31 (COO), 191.80 (CHO).

2.1.2. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (253):



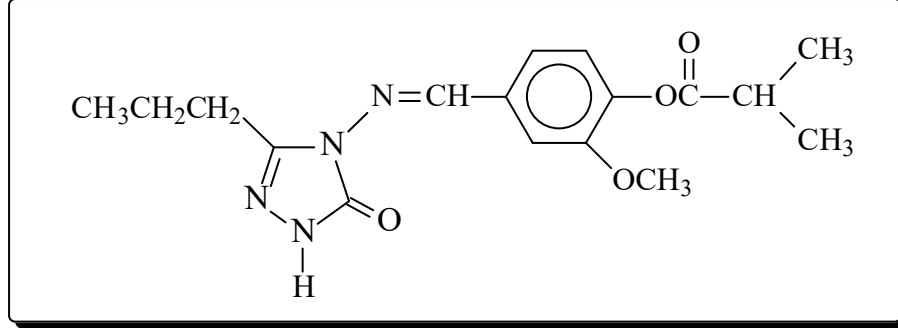
Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12a) (1.14 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su 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 (3.09 g, % 97.4 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **253** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 159°C. IR (Ek Şekil 4): 3170 (NH), 3039 (C=CH), 1750, 1707 (C=O), 1605, 1581 (C=N), 1222 (COO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 5): δ 1.25 (d, 6H, 2CH₃; *J*=6.92 Hz), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=6.96 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.22 (d, 1H, ArH; *J*=8.12 Hz), 7.46 (dd, 1H, ArH; *J*=8.20Hz, 0.80 Hz), 7.58 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.72 (s, 1H, N=CH), 11,85 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 6): δ 11.55 (CH₃), 19.19 (2CH₃), 33.65 (CH), 56.43 (OCH₃), [111.82; 120.88; 123.79; 132.81; 142.33; 151.73] (ArC), 144.74 (Triazol C₃), 151.68 (N=CH), 153.31 (Triazol C₅), 174.70 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 151): 115.11 (% 16), 319.11 (M+1)⁺ (% 52), 360.11 (% 100 Temel pik), 637.25 (2M+1) (%84).

2.1.3. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (254):



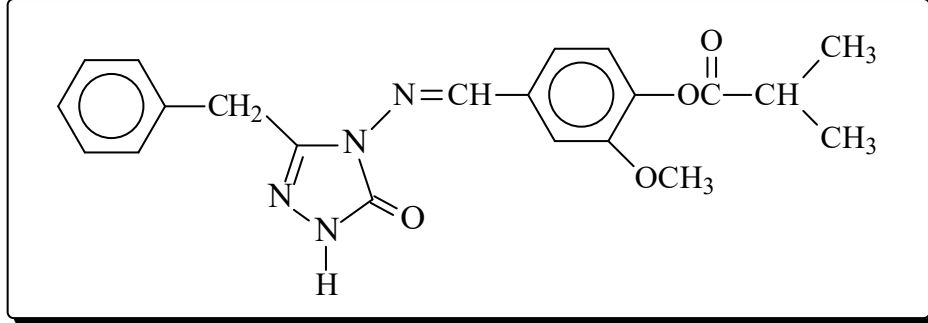
Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12b) (1.28 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.19 g, % 96.3 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **254** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 169°C. IR (Ek Şekil 7): 3169 (NH), 3052 (C=CH), 1762, 1701 (C=O), 1597 (C=N), 1232 (COO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 8): δ 1.21 (t, 3H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 1.24 (d, 6H, 2CH₃; J=7.20 Hz), 2.70 (q, 2H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; J=7.20 Hz), 3.83(s, 3H, OCH₃), 7.21 (d, 1H, ArH; J=8.40 Hz), 7.45 (dd, 1H, ArH; J=8.20 Hz, 1.60 Hz), 7.56 (d, 1H, ArH; J=1.60 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH), 11,84 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 9): δ 9.98 (CH₂CH₃), 18.48 (CH₂CH₃), 18.72 (2CH₃), 33.17 (CH), 56.00 (OCH₃), [111.47; 120.34; 123.36; 132.37; 141.90; 151.35] (ArC), 148.04 (Triazol C₃), 151.29 (N=CH), 153.00 (Triazol C₅), 174.20 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 152): 115.14 (% 8), 333.09 (M+1)⁺ (% 52), 374.12 (% 96), 665.29 (2M+1) (%100 Temel pik).

2.1.4. 3-*n*-Propil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (255):



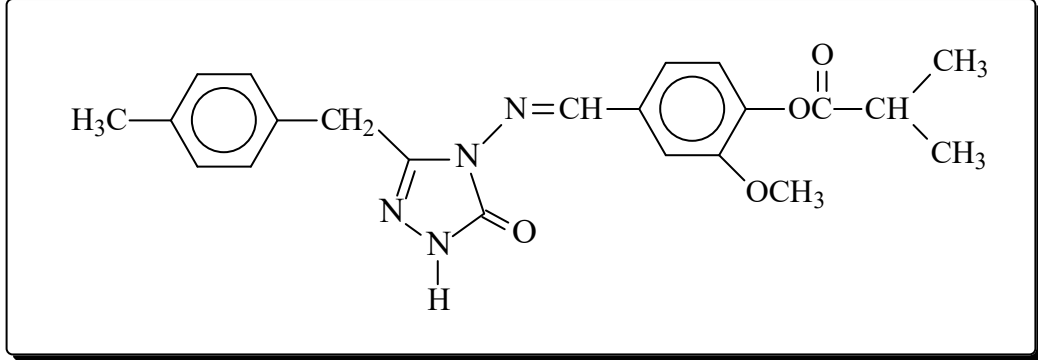
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12c) (1.42 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf 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 (3.24 g, % 93.9 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **255** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 133°C. IR (Ek Şekil 10): 3169 (NH), 3068 (C=CH), 1754, 1703 (C=O), 1597, 1582 (C=N), 1232 (COO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 11): δ 0.96 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*=7.20 Hz), 1.70 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.66 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=7.20 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.21 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.45 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.56 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH), 11.84 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 12): δ 13.48 (CH₂CH₂CH₃), 18.73 (2CH₃), 18.95 (CH₂CH₂CH₃), 26.69 (CH₂CH₂CH₃), 33.17 (CH), 55.98 (OCH₃), [111.49; 120.30; 123.39; 132.38; 141.90; 151.28] (ArC), 146.92 (Triazol C₃), 151.28 (N=CH), 152.98 (Triazol C₅), 174.21 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 153): 115.12 (%22), 143.07 (% 8), 347.08 (M+1)⁺ (% 40), 388.15 (% 62), 693.33 (2M+1) (%100 Temel pik).

2.1.5. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (256):



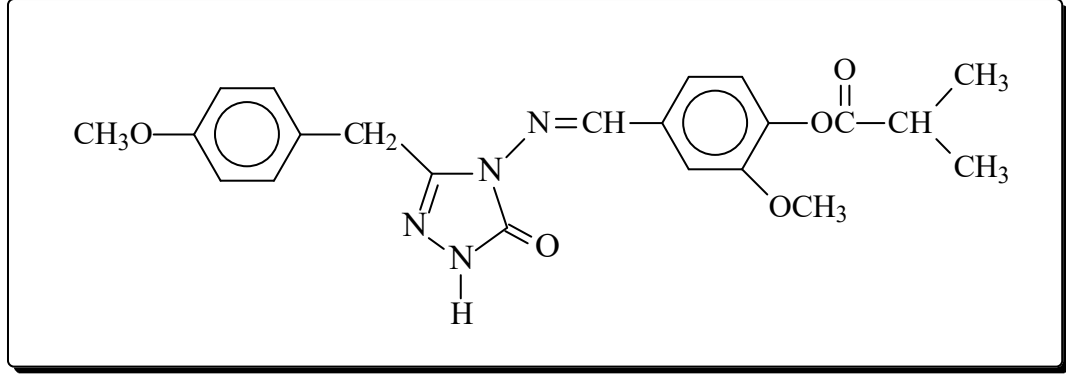
Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12d) (1.90 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüşür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.85 g, % 97.8 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **256** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 154°C. IR (Ek Şekil 13): 3154 (NH), 3073 (C=CH), 1758, 1704 (C=O), 1599, 1575 (C=N), 1227 (COO), 758,702 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 14): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; J=6.80 Hz), 2.83 (hept, 1H, CH; J=6.80 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂Ph), 7.19 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 7.22-7.24 (m, 1H, ArH), 7.29-7.36 (m, 4H, ArH), 7.29-7.36 (m, 4H, ArH), 7.37 (dd, 1H, ArH; J=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.49 (d, 1H, ArH; J=1.60 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH), 11,99 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 15): δ 18.72 (2CH₃), 31.22 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 55.98 (OCH₃), [110.66; 121.00; 123.32; 126.69; 128.44(2C); 128,70(2C); 132.32; 135.87; 141.94; 151.26] (ArC), 146.20 (Triazol C₃), 151.20 (N=CH), 152.38 (Triazol C₅), 174.21 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 154): 115.13 (% 86), 143.04 (%38), 395.10 (M+1)⁺ (% 40), 436.12 (% 26), 789.30 (2M+1) (%100 Temel pik).

2.1.6. 3-*p*-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (257):



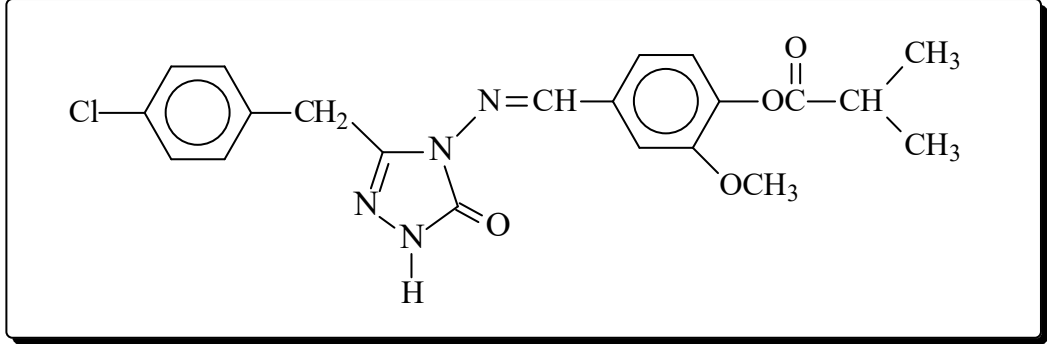
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e) (2.04 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehid (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye 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 (3.99 g, % 97.9 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **257** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 151°C. IR (Ek Şekil 16): 3167 (NH), 3072 (C=CH), 1750, 1709 (C=O), 1595, 1575 (C=N), 1238 (COO), 865 (1,4-disubstítue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 17): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*=6.80 Hz), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 2.83 (hept, 1H, CH; *J*=6.80 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 2H, CH₂Ph), 7.11 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.19 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.21 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.38 (dd, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.49 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.66 (s, 1H, N=CH), 11.96 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 18): δ 18.73 (2CH₃), 20.57 (PhCH₃), 30.83 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 55.97 (OCH₃), [110.64; 121.02; 123.33; 128.57; 129.01(2C); 132.34; 132.75; 135.76; 141.93; 151.76] (ArC), 146.35 (Triazol C₃), 151.21 (N=CH), 152.33 (Triazol C₅), 174.22 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 155): 115.10 (% 14), 143.03 (% 8), 395.10 (M+1)⁺ (%100 Temel pik), 450.17 (% 26), 817.39 (2M+1) (% 66).

2.1.7. **3-*p*-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (258):**



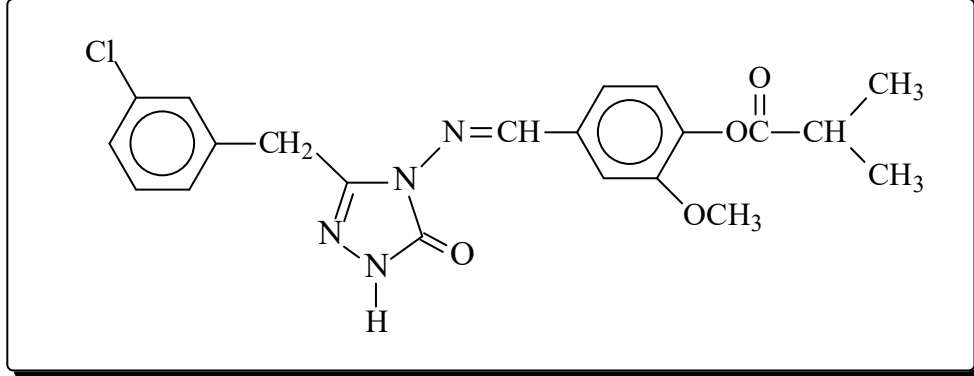
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f) (2.20 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehid (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye 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 (3.99 g, % 94.3 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **258** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 171 °C. IR (Ek Şekil 19): 3163 (NH), 3031 (C=CH), 1759, 1695 (C=O), 1611, 1581 (C=N), 1245 (COO), 836 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 20): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=7.20 Hz), 3.70 (s, 3H, *p*-OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂Ph), 6.87 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz), 7.20 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.24 (d, 2H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.39 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.51 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH), 11.95 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 21): δ 18.73 (2CH₃), 30.34 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 50.00 (*p*-OCH₃), 56.00 (OCH₃), [110.74; 113.87(2C); 120.97; 123.34; 127.62; 129.76(2C); 132.35; 141.93; 151.28; 158.07 (ArC), 146.51] (Triazol C₃), 151.22 (N=CH), 152.42 (Triazol C₅), 174.23 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 156): 115.09 (% 44), 143.12 (%100 Temel pik), 425.12 (M+1)⁺ (% 86), 466.12 (% 22), 849.36 (2M+1) (% 48).

2.1.8. 3-*p*-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (259):



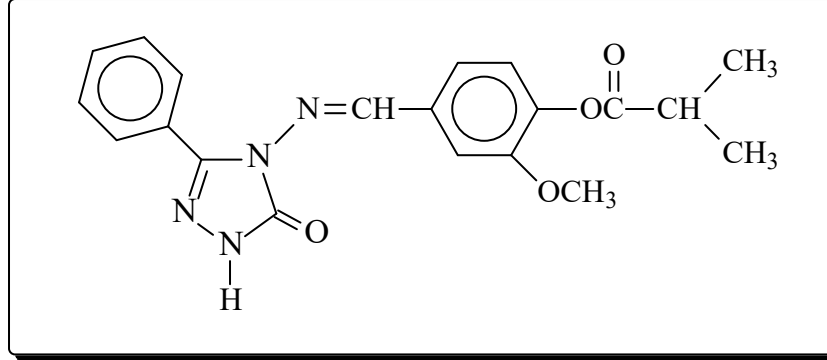
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (2.245 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehid (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye 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 (4.16 g, % 97.3 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **259** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 177 °C. IR (Ek Şekil 22): 3169 (NH), 3061 (C=CH), 1755, 1700 (C=O), 1598, 1578 (C=N), 1267 (COO), 852 (1,4-disubstitue aromatik) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 23): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*= 6.80 Hz), 2.84 (hept, 1H,CH; *J*= 6.80 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 2H, CH₂Ph), 7.20 (d, 2H, ArH; *J*= 8.00 Hz), 7.34-7.37 (m, 3H, ArH), 7.38 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 2.00 Hz), 7.48 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH), 12.01 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 24): δ 18.72 (2CH₃), 30.52 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 55.99 (OCH₃), [110.73; 120.99; 123.34; 128.38 (2C); 130.62 (2C); 131.40; 132.27; 134.87; 141.97; 151.27] (ArC), 145.86 (Triazol C₃), 151.19 (N=CH), 152.54 (Triazol C₅), 174.21 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 157): 115.11 (%100 Temel pik), 143.10 (% 74), 429.04 (M+1)⁺ (% 26), 470.09 (% 10).

2.1.9. 3-*m*-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (260):



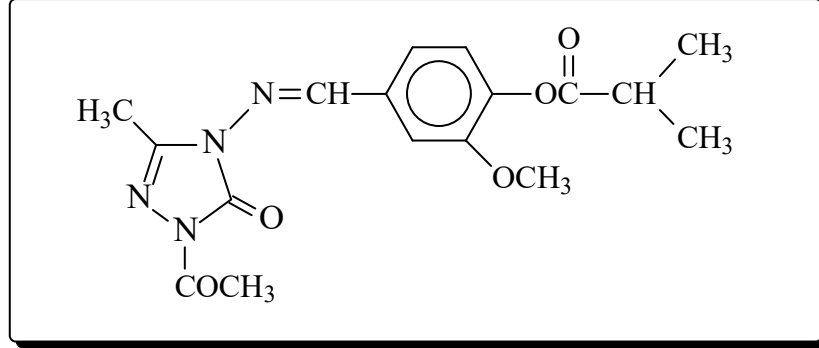
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) (2.245 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye 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 (4.08 g, % 95.3 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **260** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 179 °C. IR (Ek Şekil 25): 3130 (NH), 3052 (C=CH), 1755, 1709 (C=O), 1595, 1574 (C=N), 1267 (COO), 792 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 26): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*= 6.80 Hz), 2.83 (hept, 1H, CH; *J*= 6.80 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 7.20 (d, 1H, ArH; *J*= 8.00 Hz), 7.28-7.35 (m, 3H, ArH), 7.38 (dd, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.44-7.45 (m, 1H, ArH), 7.50 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH), 12.01 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 27): δ 18.72 (2CH₃), 30.74 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 56.00 (OCH₃), [110.66; 121.07; 123.32; 126.75; 127.48; 128.76; 130.28; 132.25; 132.95; 138.30; 141.99; 151.29] (ArC), 145.69 (Triazol C₃), 151.17 (N=CH), 152.56 (Triazol C₅), 174.20 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 158): 115.12 (% 100 Temel pik), 143.12 (% 76), 429.16 (M+1)⁺ (% 16), 470.13 (% 8).

2.1.10. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (261):



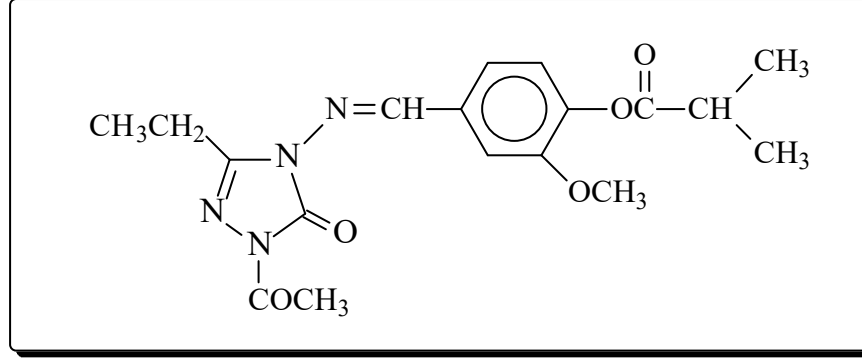
Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12i) (1.76 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehyd (251) (2.22 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.69 g, % 97.2 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **261** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 172 °C. IR (Ek Şekil 28): 3159 (NH), 3056 (C=CH), 1754, 1700 (C=O), 1584 (C=N), 1264 (COO), 771 ve 694 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 29): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; J=7.20 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; J=7.20 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 7.23 (d, 1H, ArH; J= 8.40 Hz), 7.43 (d, d, 1H, ArH; J=8.40 Hz, 2.00 Hz), 7.52 (d, 1H, ArH; J=2.00 Hz), 7.53-7.56 (m, 3H, ArH), 7.91-7.94 (m, 2H, ArH), 9.66 (s, 1H, N=CH), 12.38 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 30): δ 18.73 (2CH₃), 33.17 (CH), 55.90 (OCH₃), [111.26; 120.88; 123.47; 126.59; 127.98 (2C); 128.48 (2C); 130.13; 132.20; 142.10; 151.31] (ArC), 144.55 (Triazol C₃), 151.31 (N=CH), 155.40 (Triazol C₅), 174.22 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 159): 115.11 (% 96), 143.07 (% 80), 381.08 (M+1)⁺ (% 70), 422.17 (% 34), 761.27 (2M+1) (% 100 Temel pik).

2.1.11. 1-Asetil-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (263):



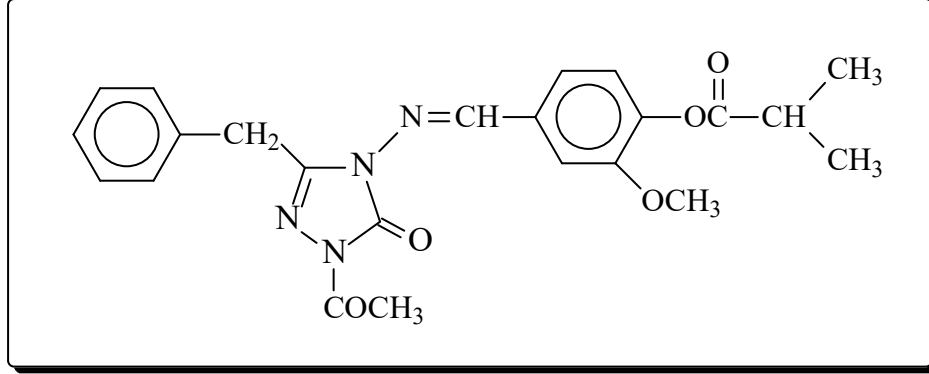
Yuvarlak dipli bir balonda 253 bileşiği (3.18 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl_2 tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.66 g, % 74 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **263** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 152 °C. IR (Ek Şekil 31): 3068 (C=CH), 1742, 1729 (C=O), 1584 (C=N), 1261 (COO) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 32): δ 1.24 (d, 6H, 2 CH_3 ; $J=6.80$ Hz), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.49 (s, 3H, COCH_3), 2.84 (hept, 1H, CH; $J=6.80$ Hz), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 7.24 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 7.49 (dd, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz, 1.60 Hz), 7.61 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 9.58(s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 33): δ 11.21 (CH_3), 18.72 (2 CH_3), 23.42 (COCH_3), 33.18 (CH), 56.08 (OCH_3), [111.60; 121.01; 123.46; 131.79; 142.35; 151.36] (ArC), 146.70 (Triazol C_3), 147.87 (N=CH), 155.24 (Triazol C_5), 166.00 (COCH_3), 174.18 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 160): 115.10 (% 10), 361.05 ($\text{M}+1$)⁺ (% 78), 743.24 (2 $\text{M}+23$) (% 100 Temel pik).

2.1.12. 1-Asetil-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (264):



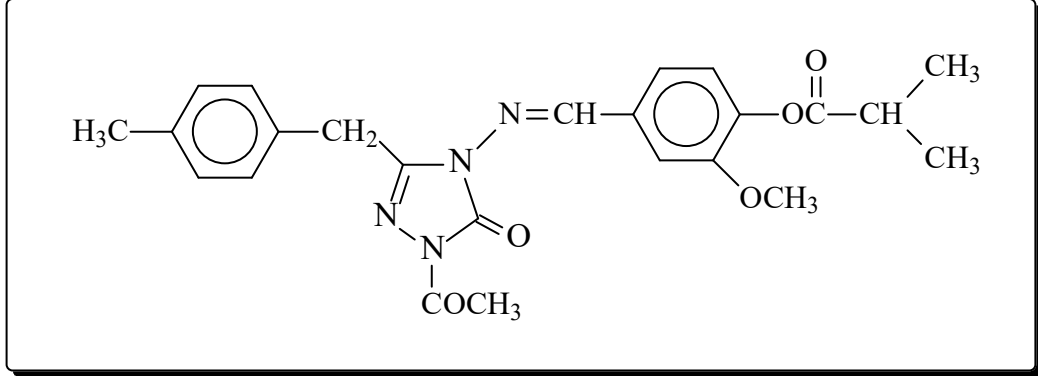
Yuvarlak dipli bir balonda 254 bileşiği (3.32 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl_2 tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.72 g, % 72.8 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **264** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 125 °C. IR (Ek Şekil 34): 3076 (C=CH), 1727 (C=O), 1583 (C=N), 1247 (COO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 35): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; $J=7.20$ Hz), 1.25 (t, 3H, CH₂CH₃; $J=6.80$ Hz), 2.50 (s, 3H, COCH₃), 2.77 (q, 2H, CH₂CH₃; $J=7.20$ Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; $J=6.80$ Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.24 (d, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz), 7.48 (dd, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz, 1.60 Hz), 7.60 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 9.57 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 36): δ 9.41 (CH₂CH₃), 18.52 (CH₂CH₃), 18.72 (2CH₃), 23.43 (COCH₃), 33.18 (CH), 56.05 (OCH₃), [111.61; 120.89; 123.47; 131.82; 142.34; 151.36 (ArC), 148.09] (Triazol C₃), 150.18 (N=CH), 155.21 (Triazol C₅), 165.95 (COCH₃), 174.17 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 161): 375.10 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik), 771.27 (2M+23) (% 66).

2.1.13. 1-Asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (265):



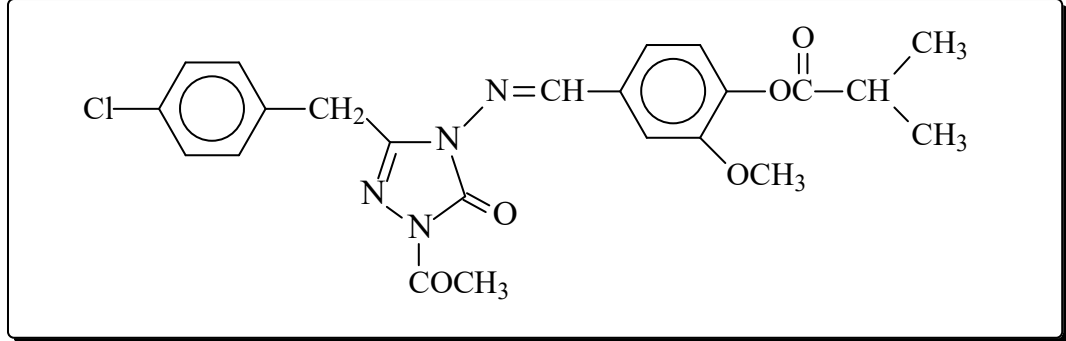
Yuvarlak dipli bir balonda 256 bileşiği (3.94 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C’de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.35 g, % 76.9 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **265** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 107 °C. IR (Ek Şekil 37): 3062 (C=CH), 1754(C=O), 1607, 1578 (C=N), 1248 (COO), 765 ve 709 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 38): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; J=6.80 Hz), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.84 (hept, 1H, CH; J=6.80 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (s, 2H, CH₂Ph), 7.21 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 7.24-7.26 (m, 1H, ArH), 7.31-7.38 (m, 4H, ArH), 7.41 (dd, 1H, ArH; J=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.51 (d, 1H, ArH; J=2.00 Hz), 9.54 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 39): δ 18.72 (2CH₃), 23.51 (COCH₃), 31.16 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 56.04 (OCH₃), [110.79; 121.55; 123.42; 126.94; 128.51(2C); 128,89(2C); 131.80; 134.76; 142.35; 151.32] (ArC), 148.02 (Triazol C₃), 148.23 (N=CH), 154.40 (Triazol C₅), 165.97 (COCH₃), 174.18 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 162): 115.14 (% 48), 143.10 (% 30), 437.10 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.14. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (266):



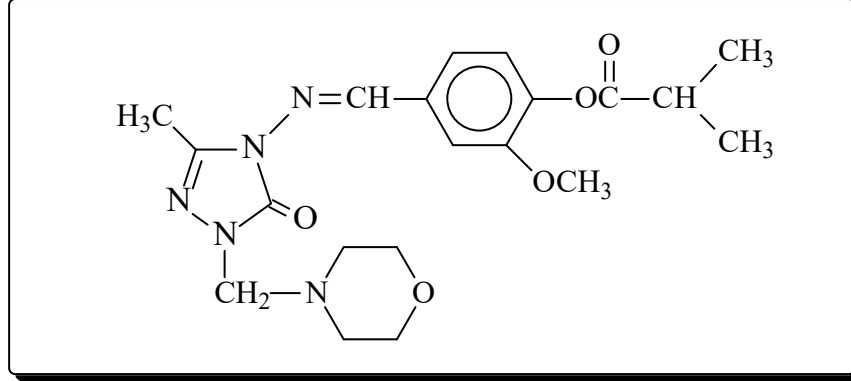
Yuvarlak dipli bir balonda 257 bileşiği (4.08 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.10 g, % 68.9 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **266** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 118 °C. IR (Ek Şekil 40): 3079 (C=CH), 1749, 1725 (C=O), 1610, 1576 (C=N), 1250 (COO), 844 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 41): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; J=7.20 Hz), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.84 (hept, 1H, CH; J=6.80 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 2H, CH₂Ph), 7.12 (d, 2H, ArH; J=8.00 Hz), 7.22 (d, 1H, ArH; J=8.40 Hz), 7.26 (d, 2H, ArH; J=8.00 Hz), 7.41 (dd, 1H, ArH; J=8.40 Hz, 2.00 Hz), 7.51 (d, 1H, ArH; J=2.00 Hz), 9.54 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 42): δ 18.12 (2CH₃), 20.59 (PhCH₃), 23.51 (COCH₃), 30.78 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 56.01 (OCH₃), [110.76; 121.56; 123.42; 128.77; 129.07(2C); 131.61; 131.82; 136.07; 142.34; 151.32] (ArC), 148.01 (Triazol C₃), 148.37 (N=CH), 154.34 (Triazol C₅), 165.77 (COCH₃), 174.19 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 163): 115.10 (% 84), 143.16 (% 18), 451.17 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.15. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (267):



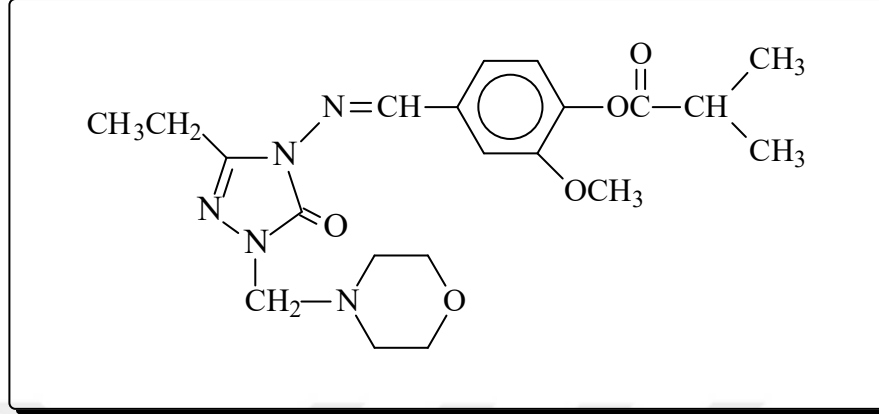
Yuvarlak dipli bir balonda 259 bileşiği (4.285 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.52 g, % 75 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **267** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 156 °C. IR (Ek Şekil 43): 3076 (C=CH), 1751, 1720 (C=O), 1610, 1578 (C=N), 1244 (COO), 862 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 44): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*= 7.20 Hz), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*= 7.20 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (s, 2H, CH₂Ph), 7.22 (d, 1H, ArH; *J*= 8.00 Hz), 7.38-7.43 (m, 5H, ArH), 7.50 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.55 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 45): δ 18.72 (2CH₃), 23.50 (COCH₃), 30.47 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 56.05 (OCH₃), [110.83; 121.54; 123.44; 128.44 (2C); 130.83 (2C); 131.66; 131.77; 133.80; 142.37; 151.34] (ArC), 147.93 (Triazol C₃), 148.01 (N=CH), 154.49 (Triazol C₅), 165.95 (COCH₃), 174.19 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 164): 115.11 (% 84), 143.07 (%100 Temel pik), 471.11 (M+1)⁺ (% 38).

2.1.16. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (269):



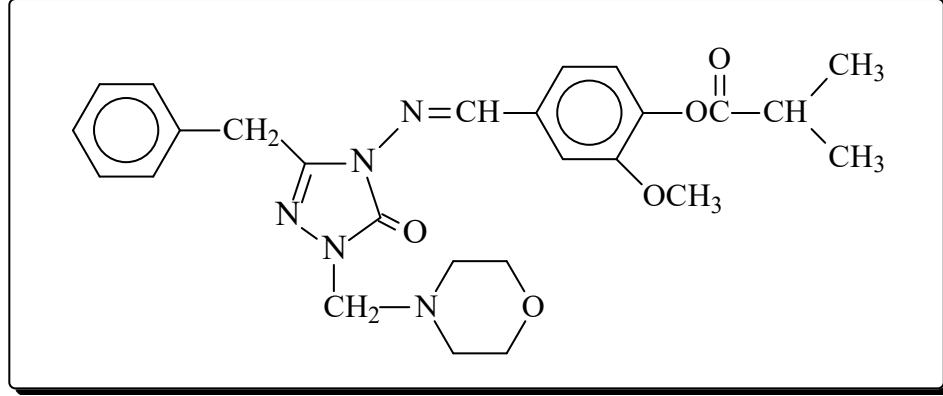
Yuvarlak dipli bir balona 253 bileşiği (4.17 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.20 g, % 76.9 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **269** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 136 °C. IR (Ek Şekil 46): 3067 (C=CH), 1762, 1691 (C=O), 1601, 1577 (C=N), 1237 (COO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 47): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; $J=7.20$ Hz), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.58 (t, 4H, CH₂NCH₂; $J=4.40$ Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; $J=7.20$ Hz), 3.56 (t, 4H, CH₂OCH₂; $J=4.40$ Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.54 (s, 2H, NCH₂), 7.23 (d, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz), 7.46 (dd, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz, 2.00 Hz), 7.59 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 9.69 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 48): δ 10.95 (CH₃), 18.73 (2CH₃), 33.18 (CH), 49.97 (CH₂NCH₂), 56.06 (OCH₃), 65.92 (NCH₂), 66.05 (CH₂OCH₂), [111.50; 120.69; 123.40; 132.13; 142.08; 151.32] (ArC), 143.12 (Triazol C₃), 150.23 (N=CH), 153.79 (Triazol C₅), 174.20 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 165): 118.11 (% 24), 129.09 (% 24), 132.13 (% 38), 418.13 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik), 459.13 (% 6).

2.1.17. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (270):



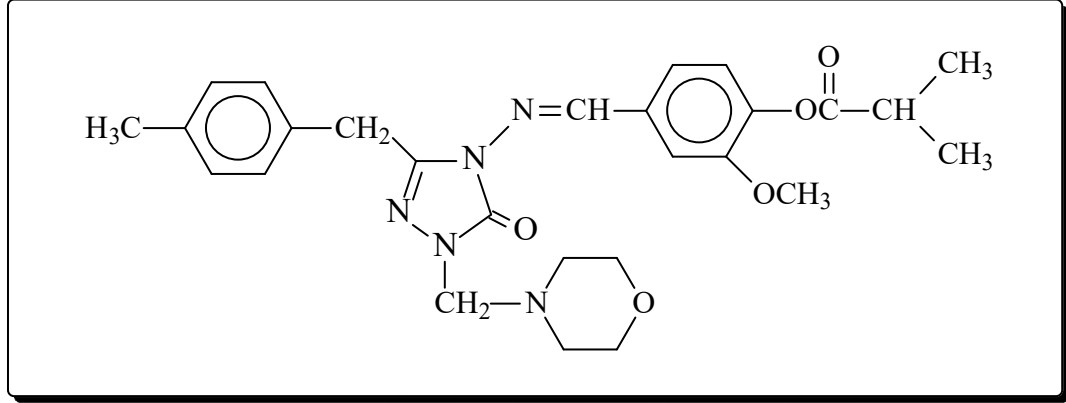
Yuvarlak dipli bir balona 254 bileşiği (3.32 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.33 g, % 77.4 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **270** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 154 °C. IR (Ek Şekil 49): 3077 (C=CH), 1763, 1692 (C=O), 1611, 1578 (C=N), 1235 (COO) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 50): δ 1.23 (d, 6H, 2 CH_3 ; $J=7.20$ Hz), 1.24 (t, 3H, CH_2CH_3 ; $J=6.80$ Hz), 2.59 (t, 4H, CH_2NCH_2 ; $J=4.40$ Hz), 2.74 (q, 2H, CH_2CH_3 ; $J=7.60$ Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; $J=7.20$ Hz), 3.56 (t, 4H, CH_2OCH_2 ; $J=4.40$ Hz), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (s, 2H, NCH_2), 7.23 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 7.46 (dd, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz, 1.60 Hz), 7.58 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 9.69 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 51): δ 9.96 (CH_2CH_3), 18.38 (CH_2CH_3), 18.72 (2 CH_3), 33.18 (CH), 49.98 (CH_2NCH_2), 56.03 (OCH_3), 65.96 (NCH_2), 66.03 (CH_2OCH_2), [111.52; 120.56; 123.40; 132.17; 142.07; 151.32 (ArC), 146.83] (Triazol C_3), 150.35 ($\text{N}=\text{CH}$), 153.75 (Triazol C_5), 174.19 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 166): 118.11 (% 12), 129.10 (% 44), 132.13 (% 28), 432.15 ($\text{M}+1$)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.18. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (271):



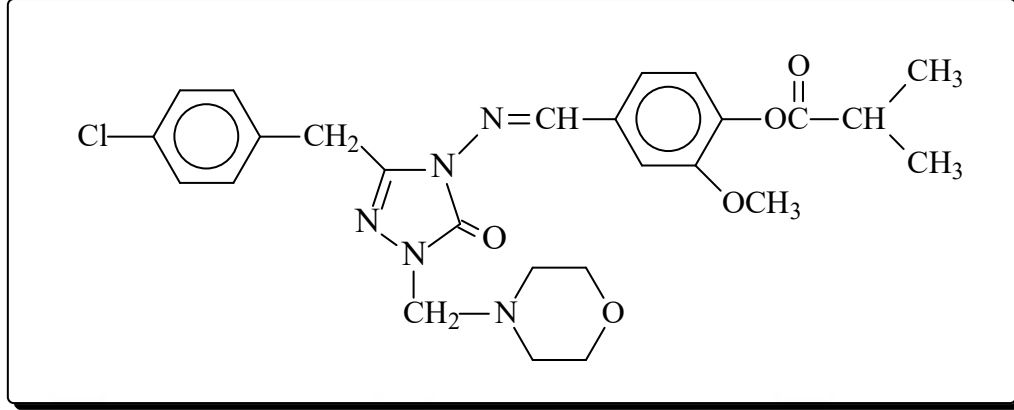
Yuvarlak dipli bir balona 256 bileşiği (3.94 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.58 g, % 72.6 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **271** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 131 °C. IR (Ek Şekil 52): 3068 (C=CH), 1758, 1696 (C=O), 1596, 1578 (C=N), 1246 (COO), 747, 697 (monosubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 53): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; $J=7.20$ Hz), 2.60 (t, 4H, CH₂NCH₂; $J=4.40$ Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; $J=7.20$ Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; $J=4.40$ Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂), 7.21 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 7.23-7.25 (m, 1H, ArH), 7.31-7.36 (m, 4H, ArH), 7.38 (dd, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz, 1.60 Hz), 7.49 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 9.64 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 54): δ 18.72 (2CH₃), 31.05 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 50.00 (CH₂NCH₂), 56.00 (OCH₃), 66.04 (NCH₂+CH₂OCH₂), [110.68; 121.22; 123.34; 126.77; 128.50(2C); 128,63(2C); 132.11; 135.70; 142.10; 151.29] (ArC), 144.91 (Triazol C₃), 150.24 (N=CH), 153.07 (Triazol C₅), 174.18 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 167): 118.11 (% 40), 129.10 (% 64), 132.13 (% 60), 494.20 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.19. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (272):



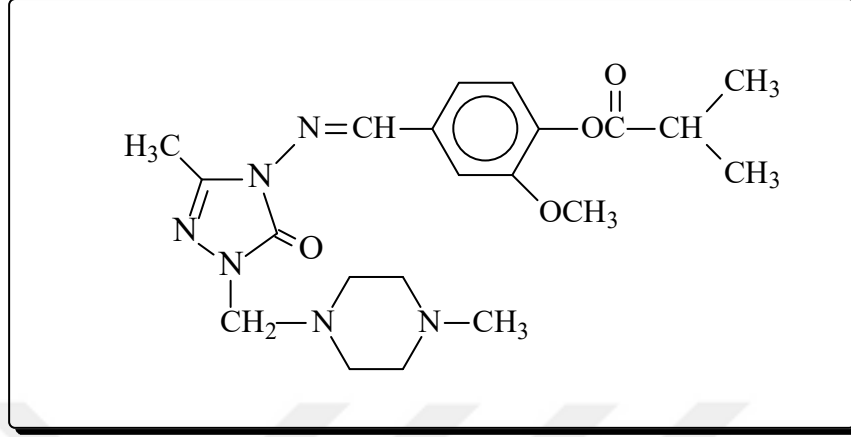
Yuvarlak dipli bir balona 257 bileşiği (4.08 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.69 g, % 72.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **272** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 122 °C. IR (Ek Şekil 55): 3072 (C=CH), 1756, 1695 (C=O), 1613, 1579 (C=N), 1243 (COO), 860 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 56): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*=6.80 Hz), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J*=4.40 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=6.20 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J*=4.40 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂), 7.12 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.21 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.23 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.39 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.50 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.64 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 57): δ 18.72 (2CH₃), 20.56 (PhCH₃), 30.65 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 49.99 (CH₂NCH₂), 55.98 (OCH₃), 66.03 (NCH₂+CH₂OCH₂), [110.67; 121.23; 123.36; 128.52(2C); 129.07(2C); 132.13; 132.57; 135.88; 142.08; 151.28] (ArC), 145.06 (Triazol C₃), 150.24 (N=CH), 153.01 (Triazol C₅), 174.20 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 166): 118.11 (% 36), 129.10 (% 56), 132.13 (% 36), 508.21 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.20. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (273):



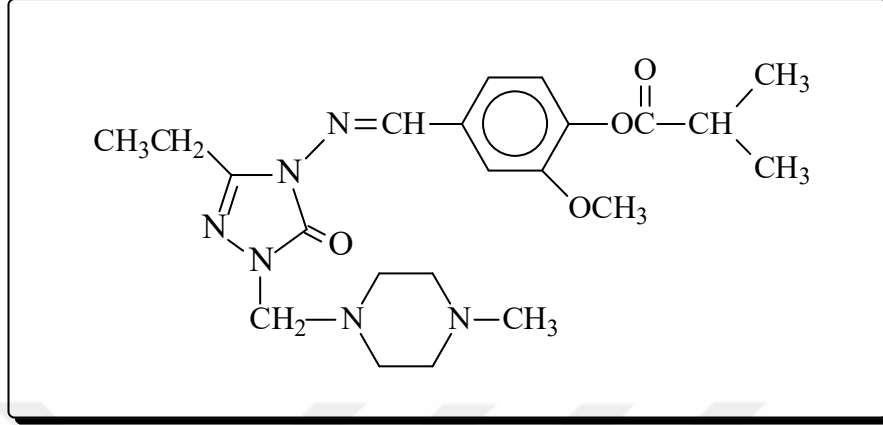
Yuvarlak dipli bir balona 259 bileşiği (4.285 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.89 g, % 73.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **273** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 125 °C. IR (Ek Şekil 58): 3062 (C=CH), 1763, 1697 (C=O), 1594, 1576 (C=N), 1245 (COO), 860 (1,4-disubstitue aromatik) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 59): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*= 7.20 Hz), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J*=4.40 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*= 6.80 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J*= 4.40 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂), 7.21 (d, 1H, ArH; *J*= 8.00 Hz), 7.36-7.42 (m, 5H, ArH), 7.49 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.65 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 60): δ 18.72 (2CH₃), 30.51 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 49.97 (CH₂NCH₂), 56.01 (OCH₃), 66.03 (NCH₂), 66.09 (CH₂OCH₂), [110.77; 121.21; 123.37; 128.45 (2C); 130.58 (2C); 131.49; 132.06; 134.70; 142.13; 151.30] (ArC), 144.59 (Triazol C₃), 150.33 (N=CH), 153.24 (Triazol C₅), 174.19 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 169): 118.11 (% 48), 129.10 (% 84), 132.10 (% 48), 528.18 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.21. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (275):



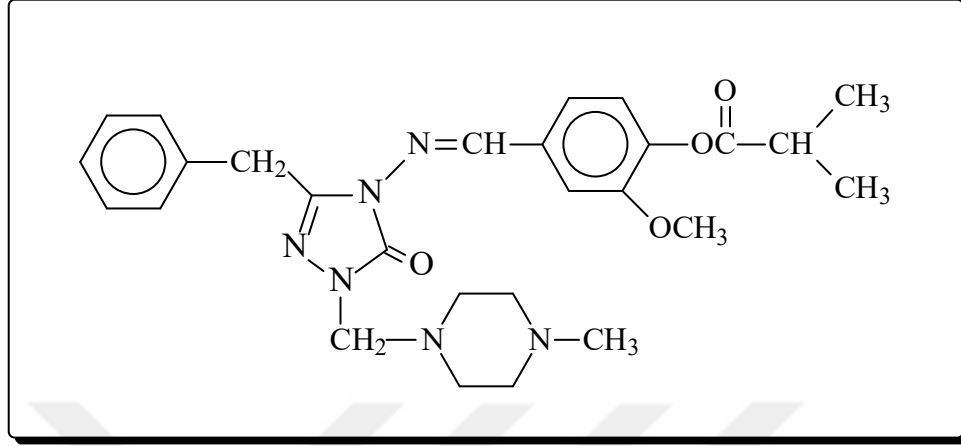
Yuvarlak dipli bir balona 253 bileşiği (3.18 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (0.87 mL, 0.015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.88 g, % 90.4 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **275** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 88 °C. IR (Ek Şekil 61): 3071 (C=CH), 1756, 1691 (C=O), 1600, 1579 (C=N), 1247 (COO) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 62): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃), 2.15 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.34 (m, 4H, (2CH₂; J=4.40 Hz), 2.61 (m, 4H, 2CH₂), 2.85 (hept, 1H, CH; J=6.80 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (s, 2H, NCH₂), 7.23 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 7.47 (dd, 1H, ArH; J=8.00 Hz, 2.00 Hz), 7.60 (d, 1H, ArH; J=2.00 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 63): δ 10.90 (CH₃), 18.71 (2CH₃), 33.18 (CH), 45.49 (NCH₃), 49.37 (2CH₂), 54.60 (2CH₂), 56.02 (OCH₃), 65.72 (NCH₂), [111.46; 120.65; 123.65; 132.14; 142.82; 151.31] (ArC), 143.79 (Triazol C₃), 150.06 (N=CH), 153.63 (Triazol C₅), 174.16 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 170): 113.10 (% 38), 431.13 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.22. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (276):



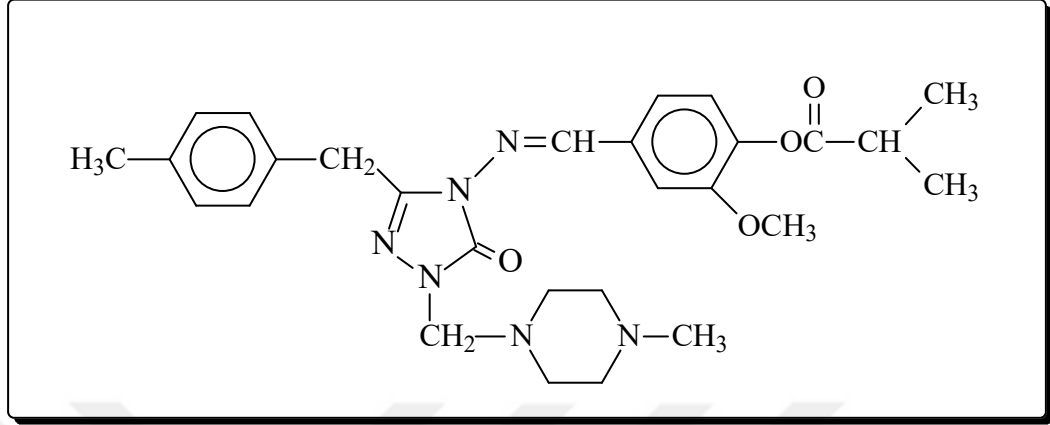
Yuvarlak dipli bir balona 254 bileşiği (3.32 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.49 g, % 78.8 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **276** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 116 °C. . IR (Ek Şekil 64): 3065 (C=CH), 1758, 1791 (C=O), 1611, 1579 (C=N), 1235 (COO), 749 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 65): δ 1.23 (t, 3H, CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.74 (q, 2H, CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=7.20 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (s, 2H, NCH₂), 7.22 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.46 (dd, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.58 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.69 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 66): δ 9.99 (CH₂CH₃), 18.72 (CH₂CH₃), 18.88 (2CH₃), 33.18 (CH), 45.67 (NCH₃), 49.39 (2CH₂), 54.54 (2CH₂), 56.02 (OCH₃), 65.75 (NCH₂), [111.52; 120.54; 123.39; 132.18; 142.05; 151.31] (ArC), 146.69 (Triazol C₃), 150.31 (N=CH), 153.67 (Triazol C₅), 174.19 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 171): 113.11 (% 32), 445.16 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.23. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (277):



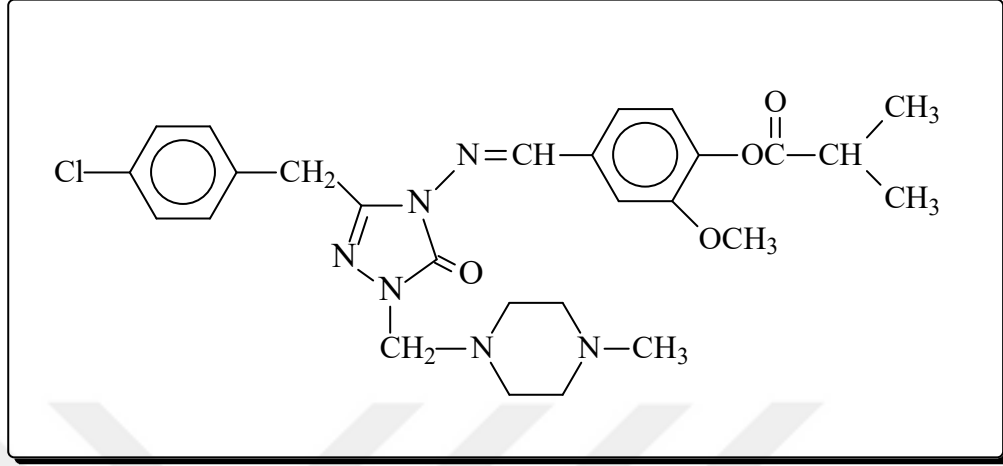
Yuvarlak dipli bir balona 256 bileşiği (3.94 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.37 g, % 86.34 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **277** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 101 °C. IR (Ek Şekil 67): 3082 (C=CH), 1758, 1694 (C=O), 1608,1575 (C=N), 1237 (COO), 747, 698 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 68): δ 1.23 (d, 6H, 2CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.31 (m, 4H, 2CH₂), 2.62 (m, 4H, 2CH₂), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=7.20 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂), 7.22-7.27 (m, 2H, ArH), 7.30-7.36 (m, 4H, ArH), 7.38 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.49 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 9.65 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 69): δ 18.72 (2CH₃), 31.02 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 45.67 (NCH₃), 49.40 (2CH₂), 54.49 (2CH₂), 55.99 (OCH₃), 65.98 (NCH₂), [110.69; 121.20; 123.34; 126.76; 128.45(2C); 128.66(2C); 132.13; 135.73; 142.09; 151.26] (ArC), 144.77 (Triazol C₃), 150.20 (N=CH), 153.00 (Triazol C₅), 174.18 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 172): 113.12 (% 30), 507.20 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.24. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (278):



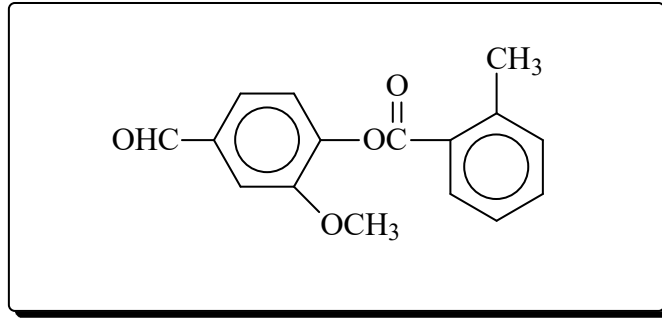
Yuvarlak dipli bir balona 257 bileşiği (4.08 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.77 g, % 72.55 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **278** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 149 °C. IR (Ek Şekil 70): 3078 (C=CH), 1753, 1696 (C=O), 1613, 1579 (C=N), 1239 (COO), 868 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 71): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.60 (m, 4H, 2CH₂), 2.84 (hept, 1H, CH; *J*=6.80 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂), 7.12 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.20 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.22 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.38 (dd, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.50 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.64 (s, 1H, N=CH), ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 72): δ 18.73 (2CH₃), 20.56 (PhCH₃), 30.65 (CH₂Ph), 33.18 (CH), 45.74 (NCH₃), 49.45 (2CH₂), 54.53 (2CH₂), 55.99 (OCH₃), 65.88 (NCH₂), [110.71; 121.21; 123.36; 128.50 (2C); 129.07 (2C); 132.15; 132.60; 135.87; 142.08; 151.29] (ArC), 144.92 (Triazol C₃), 150.20 (N=CH), 152.98 (Triazol C₅), 174.20 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 173): 113.12 (% 30), 521.24 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.25. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (279):



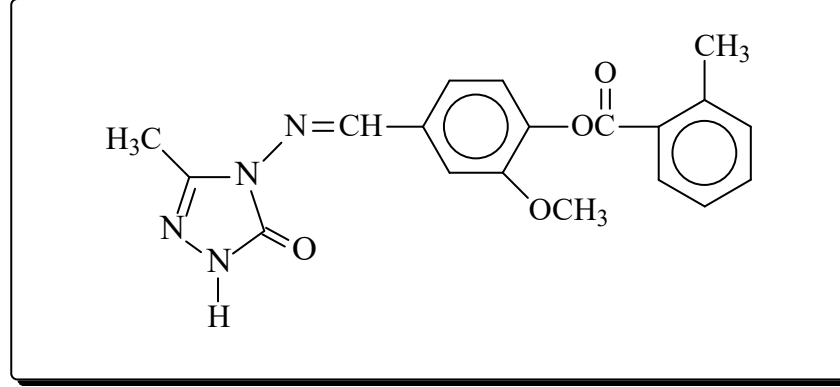
Yuvarlak dipli bir balona 259 bileşiği (4.285 g, 0,01 mol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (0.87 mL, 0,015 mol) ve formaldehit (1.49 mL, 0,02 mol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.97 g, % 73.48 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **279** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 107 °C. IR (Ek Şekil 73): 3069 (C=CH), 1758, 1697 (C=O), 1611, 1577 (C=N), 1236 (COO), 868 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 74): δ 1.24 (d, 6H, 2CH₃; J=7.20 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.29 (m, 4H, 2CH₂), 2.60 (m, 4H, 2CH₂), 2.84 (hept, 1H, CH; J=7.20 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂), 7.21 (d, 2H, ArH; J=8.00 Hz), 7.35-7.41 (m, 2H, ArH), 7.38 (d, 2H, ArH; J=8.00 Hz), 7.48 (d, 1H, ArH; J=1.60 Hz), 9.65 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 75): δ 18.72 (2CH₃), 30.34 (CH₂Ph), 33.17 (CH), 45.73 (NCH₃), 49.42 (2CH₂), 54.51 (2CH₂), 56.01 (OCH₃), 65.92 (NCH₂), [110.76; 121.19; 123,37; 128.46 (2C); 130.56 (2C); 131.48; 132.08; 134.73; 142.10; 151.29] (ArC), 144,45 (Triazol C₃), 150,18 (N=CH), 153,17 (Triazol C₅), 174.20 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 174): 113.12 (% 98), 541.19 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.26. 3-Metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280):



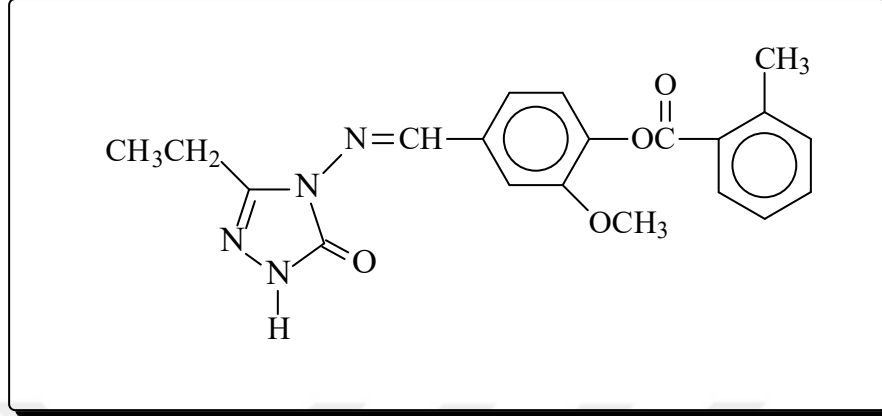
Yuvarlak dipli bir balonda 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehitin (1.52 g, 10 mmol) 100 mL etil asetatteki çözeltisine *o*-toluoil klorür (1.545 g, 10 mmol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiye trietilaminin (1.5 mL, 10 mmol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 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, % 97.53 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **280** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 75 °C. IR (Ek Şekil 76): 2863 ve 2763 (CHO), 1737, 1690 (C=O), 1237 (COO), 753 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 77): δ 2.59 (s, 3H, CH₃), δ 3.90 (s, 3H, OCH₃), δ 7.40-7.44 (m, 2H, ArH), δ 7.54 (d, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz), δ 7.60 (td, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz, 1.20 Hz), δ 7.63 (dd, 1H, ArH; *J*=10.00 Hz, 1.60 Hz), δ 7.67 (dd, 1H, ArH; *J*=6.80 Hz, 1.60 Hz), δ 8.09 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), δ 10.03 (s, 1H, CHO). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 78): δ 21.07 (CH₃), 56.11 (OCH₃), [111.90; 123.67; 123.93; 126.26; 127.78; 130.81; 131.88; 133.14; 135.18; 140.17; 144.34; 151.64] (ArC), 164.27 (COO), 192.04 (CHO).

2.1.27. 3-Metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (282):



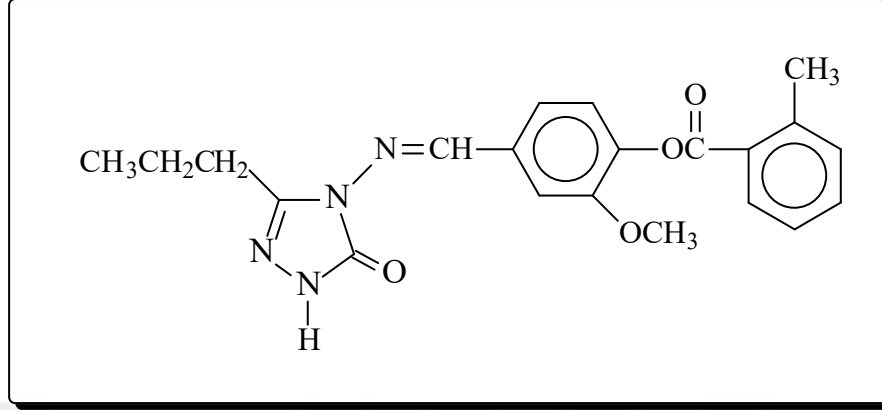
Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12a) (1.14 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüşür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.49 g, % 95.6 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **282** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 178 °C. IR (Ek Şekil 79): 3179 (NH), 3040 (C=CH), 1732, 1694 (C=O), 1600, 1571 (C=N), 1232 (COO), 731 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 80): δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.39-7.44 (m, 3H, ArH), 7.52(d, 1H, ArH; J=8.40 Hz), 7.60 (t, 1H, ArH; J=7.60 Hz), 7.65 (s, 1H, ArH), 8.07(d, 1H, ArH; J=7.60 Hz), 9.77 (s, 1H, N=CH), 11.87 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 81): δ 11.57 (CH₃), 21.58 (PhCH₃), 56.47 (OCH₃), [111.88; 120.98; 124.13; 126.71; 128.48; 131.24; 132.33; 133.04; 133.49; 140.55; 142.24; 151.80] (ArC), 144.77 (Triazol C₃), 151.71 (N=CH), 153.27 (Triazol C₅), 165.01 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 175): 115.10 (% 80), 143.07 (% 14), 338.24 (% 100 Temel Pik), 367.02 (M+1)⁺ (% 50), 408.08 (% 98).

2.1.28. 3-Etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (283):



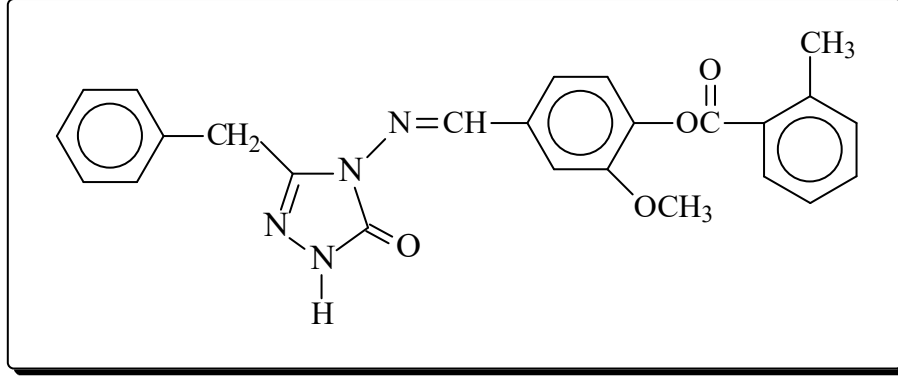
Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12b) (1.28 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüşür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.66 g, % 96.3 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **283** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 200 °C. IR (Ek Şekil 82): 3177 (NH), 3068 (C=CH), 1737, 1705 (C=O), 1608, 1594 (C=N), 1242 (COO), 732 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 83): δ 1.23 (t, 3H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 2.72 (q, 2H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.39-7.44 (m, 3H, ArH), 7.52 (dd, 1H, ArH; J=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; J=7,60 Hz, 1.20 Hz), 7.64 (d, 1H, ArH; J=1.60 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; J=7,60 Hz), 9.76 (s, 1H, N=CH), 11.87 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 84): 9.91 (CH₂CH₃), 18.41 (CH₂CH₃), 20.99 (PhCH₃), 55.95 (OCH₃), [111.42; 120.34; 123.63; 126.17; 127.93; 130.66; 131.78; 132.51; 132.95; 139.94; 141.68; 151.28] (ArC), 147.98 (Triazol C₃), 151.26 (N=CH), 152.86 (Triazol C₅), 164.46 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 176): 115.10 (% 96), 143.18 (% 14), 338.24 (% 100 Temel Pik), 379.29 (% 44), 381.09 (M+1)⁺ (% 34), 422.06 (% 34).

2.1.29. 3-*n*-Propil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (284):



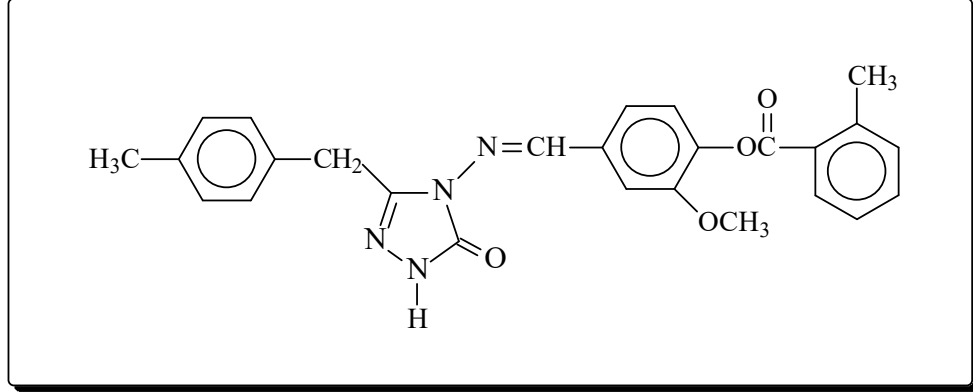
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12c) (1.42 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzalhid (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf 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 (3.75 g, % 95.17 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **284** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 149 °C. IR (Ek Şekil 85): 3182 (NH), 3081 (C=CH), 1736, 1692 (C=O), 1600, 1581 (C=N), 1239 (COO), 732 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 86): δ 0.97 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 1.71 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 2.68 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J*=7.20 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.39-7.44 (m, 3H, ArH), 7.52 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz, 1.20 Hz), 7.63 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.75 (s, 1H, N=CH), 11,88 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 87): 13.43 (CH₂CH₂CH₃), 18.89 (CH₂CH₂CH₃), 20.99 (PhCH₃), 26.62 (CH₂CH₂CH₃), 55.93 (OCH₃), [111.45; 120.28; 123.65; 126.17; 127.94; 130.66; 131.78; 132.53; 132.96; 139.95; 141.69; 151.25] (ArC), 146.87 (Triazol C₃), 151.21 (N=CH), 152.83 (Triazol C₅), 164.47 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 177): 115.09 (% 70), 143.09 (% 32), 338.26 (% 38), 395.09 (M+1)⁺ (% 64), 436.09 (% 100 Temel Pik).

2.1.30. 3-Benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (285):



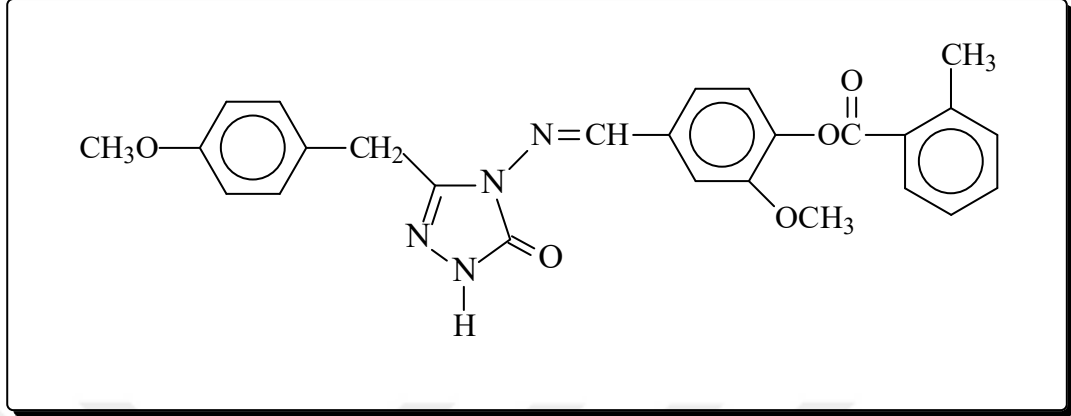
Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12d) (1.90 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su 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 (4.33 g, % 98.03 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **285** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 176 °C. IR (Ek Şekil 88): 3170 (NH), 3058 (C=CH), 1741, 1703 (C=O), 1601, 1580 (C=N), 1243 (COO), 731 (1,2-disubstitue aromatik halka), 766 ve 708 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 89): δ 2.58 (s, 3H, PhCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 2H, CH₂Ph), 7.21-7.25 (m, 1H, ArH), 7.30-7.46 (m, 8H, ArH), 7.56 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; *J*=7.60, 1.20 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH), 12.02 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 90): δ 21.08 (PhCH₃), 31.23 (CH₂Ph), 56.02 (OCH₃), [110.70; 121.08; 123.67; 126.26; 126.72; 128.01; 128.47 (2C); 128.72 (2C); 130.75; 131.86; 132.55; 133.04; 135.89; 140.04; 141.82; 151.31] (ArC), 146.23 (Triazol C₃), 151.22 (N=CH), 152.35 (Triazol C₅), 164.55 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 178): 115.14 (% 38), 143.05 (% 14), 338.25 (% 100 Temel Pik), 443.08 (M+1)⁺ (% 32), 484.11 (% 10).

2.1.31. 3-*p*-Metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (286):



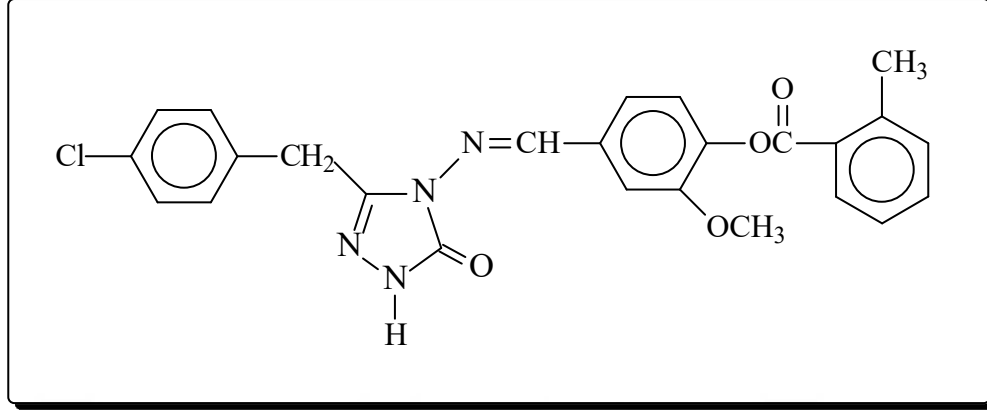
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e) (2.04 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.49 g, % 98.68 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **286** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 173 °C. IR (Ek Şekil 91): 3171 (NH), 3061 (C=CH), 1743, 1703 (C=O), 1600, 1585 (C=N), 1241 (COO), 844 (1,4-disubstitue aromatik halka), 739 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 92): δ 2.25 (s, 3H, *p*-PhCH₃), 2.59 (s, 3H, *o*-PhCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 2H, CH₂Ph), 7.12 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.23 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.37-7.46 (m, 4H, ArH), 7.57 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 7.59 (t, 1H, ArH), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH), 12.00 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 93): δ 20.50 (*p*-PhCH₃), 21.00 (*o*-PhCH₃), 30.77 (CH₂Ph), 55.91 (OCH₃), [110.59; 121.01; 123.59; 126.17; 127.93; 128.51 (2C); 128.94 (2C); 130.67; 131.78; 132.49; 132.68; 132.98; 135.70; 139.96; 141.73; 151.23] (ArC), 146.29 (Triazol C₃), 151.14 (N=CH), 152.19 (Triazol C₅), 164.47 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 179): 115.10 (% 24), 143.16 (% 8), 288.21 (% 100 Temel Pik), 338.22 (% 50), 457.14 (M+1)⁺ (% 16).

2.1.32. 3-*p*-Metoksibenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (287):



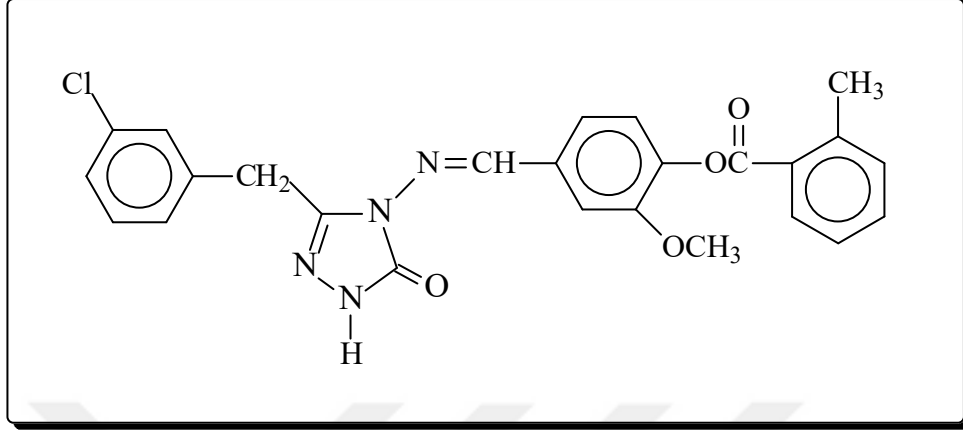
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f) (2.20 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye 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 (4.61 g, % 97.87 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **287** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 181 °C. IR (Ek Şekil 94): 3167 (NH), 3034 (C=CH), 1733, 1705 (C=O), 1608, 1591 (C=N), 1245 (COO), 847 (1,4-disubstitue aromatik halka), 735 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 95): δ 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 3.70 (s, 3H, *p*-OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 2H, CH₂Ph), 6.88 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz), 7.27 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz), 7.38-7.44 (m, 3H, ArH), 7.47 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.57-7.59 (m, 2H, ArH), 8.07 (m, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH), 11,99 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 96): δ 21.08 (PhCH₃), 30.35 (CH₂Ph), 54.99 (*p*-PhOCH₃), 56.03 (OCH₃), [110.77; 113.87 (2C); 121.04; 123.69; 126.26; 127.62; 128.01; 129.79 (2C); 130.75; 131.87; 132.58; 133.05; 140.04; 141.81; 151.33; 158.07] (ArC), 146.54 (Triazol C₃), 151.23 (N=CH), 152.37 (Triazol C₅), 165.56 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 180): 115.11 (% 100 Temel Pik), 143.11 (% 42), 288.24 (% 20), 338.24 (% 88), 379.27 (% 42), 473.13 (M+1)⁺ (% 22).

2.1.33. 3-*p*-Klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (288):



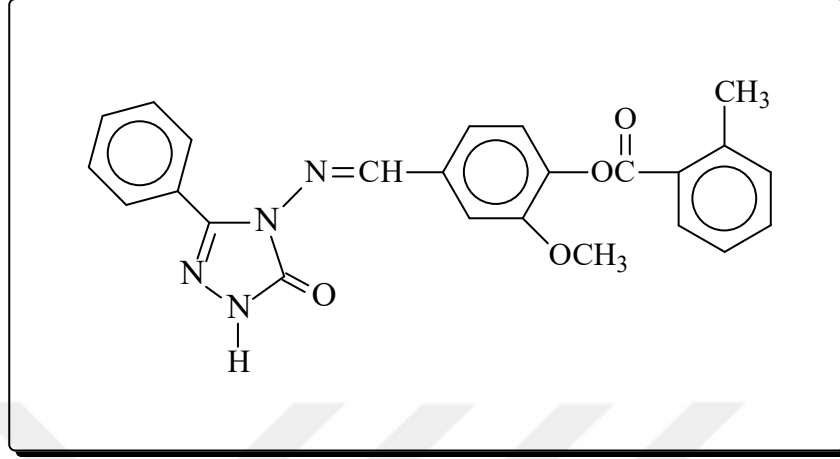
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (2.245 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye 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 (4.66 g, % 97.97 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **288** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 188 °C. IR (Ek Şekil 97): 3168 (NH), 3023 (C=CH), 1731, 1707 (C=O), 1609, 1596 (C=N), 1238 (COO), 847 (1,4-disubstitue aromatik halka), 740 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 98): δ 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 7,37-7.48 (m, 8H, ArH), 7.56-7.61 (m, 2H, ArH), 8.08 (d, 1H, ArH), 9.73 (s, 1H, N=CH), 12.06 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 99): δ 21.08 (PhCH₃), 30.53 (CH₂Ph), 56.01 (OCH₃), [110.75; 121.06; 123.67; 126.23; 128.01; 128.40 (2C); 130.64 (2C); 130.75; 131.42; 131.85; 132.49; 133.02; 134.86; 140.04; 141.85; 151.32] (ArC), 145.88 (Triazol C₃), 151.21 (N=CH), 152.46 (Triazol C₅), 164.54 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 181): 115.09 (% 98), 143.08 (% 60), 288.21 (% 100 Temel Pik), 338.24 (% 52), 379.34 (% 12), 477.01 (M+1)⁺ (% 8).

2.1.34. 3-*m*-Klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (289):



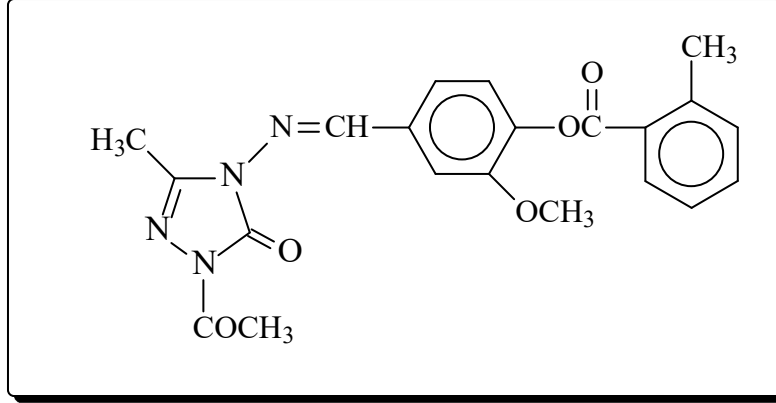
Yuvarlak dipli bir balonda 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) (2.245 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzalhid (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.61 g, % 96.93 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **289** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 178 °C. IR (Ek Şekil 100): 3187 (NH), 3075 (C=CH), 1739, 1699 (C=O), 1589 (C=N), 1242 (COO), 786 ve 708 (1,3-disubstitue aromatik halka), 745 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 101): δ 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂Ph), 7,30-7.47 (m, 8H, ArH), 7.57-7.61 (m, 2H, ArH), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz), 9.73 (s, 1H, N=CH), 12.06 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 102): δ 21.08 (PhCH₃), 30.76 (CH₂Ph), 56.02 (OCH₃), [110.67; 121.15; 123.66; 126.24; 126.76; 127.50; 128.01; 128.77; 130.29; 130.76; 131.85; 132.48; 132.97; 133.03; 138.31; 140.04; 141,87;151.34] (ArC), 145.71 (Triazol C₃), 151.19 (N=CH), 152.48 (Triazol C₅), 164.54 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 182): 115.12 (% 100 Temel Pik), 143.10 (% 38), 288.21 (% 12), 477.07 (M+1) (% 12).

2.1.35. 3-Fenil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (290):



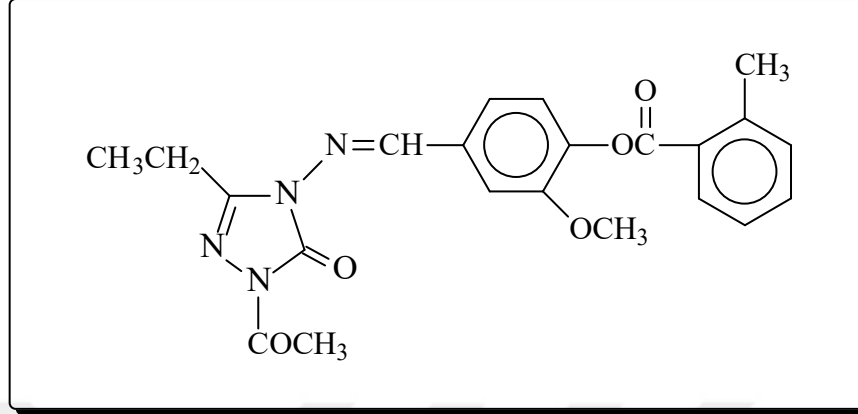
Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12i) (1.76 g, 10 mmol) bileşiği, 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzalhid (280) (2.70 g, 10 mmol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.11 g, % 96.2 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **290** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 197 °C. IR (Ek Şekil 103): 3162 (NH), 3055 (C=CH), 1737, 1700 (C=O), 1662, 1574 (C=N), 1239 (COO), 762 (1,2-disubstitue aromatik halka), 720 ve 685 (monosubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 104): δ 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.40-7.43 (m, 3H, ArH), 7.50 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.53-7.61 (m, 4H, ArH), 7.63 (d, 1H, ArH; *J*=1.60 Hz), 7.93-7.95 (m, 2H, ArH), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH), 12.41 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 105): δ 20.98 (PhCH₃), 55.85 (OCH₃), [111.22; 120.85; 123.72; 126.17; 126.50; 127.91 (3C); 128.42 (2C); 130.06; 130.67; 131.78; 132.35; 132.96; 139.95; 141.90; 151.27] (ArC), 144.47 (Triazol C₃), 151.24 (N=CH), 155.24 (Triazol C₅), 164.46 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 183): 115.12 (% 100 Temel Pik), 143.05 (% 22), 288.20 (% 98), 429.08 (M+1)⁺ (% 80), 408.08 (% 40).

2.1.36. 1-Asetil-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (292):



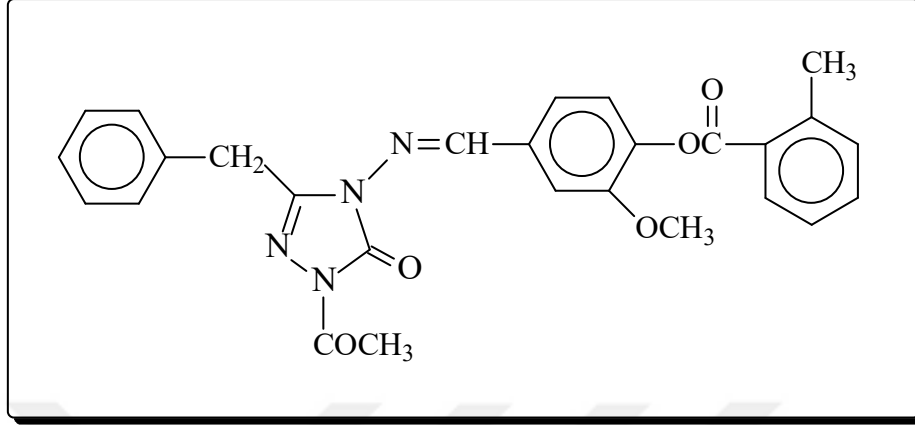
Yuvarlak dipli bir balonda 282 bileşiği (3.66 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl_2 tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.99 g, % 73.5 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **292** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 173 °C. IR (Ek Şekil 106): 3042 (C=CH), 1763, 1738, 1694 (C=O), 1603, 1581 (C=N), 1241 (COO), 729 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 107): δ 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, COCH_3), 2.59 (s, 3H, PhCH_3), 7.40-7.44 (m, 3H, ArH), 7.56 (dd, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz, 1.60 Hz), 7.58-7.60 (m, 1H, ArH), 7.69 (d, 1H, ArH; $J=2.00$ Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz), 9.63 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 108): δ 11.24(CH_3), 21.08 (PhCH_3), 23.47 (COCH_3), 56.11 (OCH_3), [111.62; 121.09; 123.81; 126.27; 127.96; 130.77; 131.88; 132.03; 133.08; 140.07; 142.22; 151.42] (ArC), 146.74 (Triazol C_3), 147.89 (N=CH), 155.14 (Triazol C_5), 164.50 (COO), 166.03 (COCH_3). Kütle (m/z) (Ek Şekil 184): 115.09 (% 100 Temel Pik), 143.08 (% 34), 409.07 ($\text{M}+1$)⁺ (% 94), 839.25 ($2\text{M}+23$) (% 84).

2.1.37. 1-Asetil-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (293):



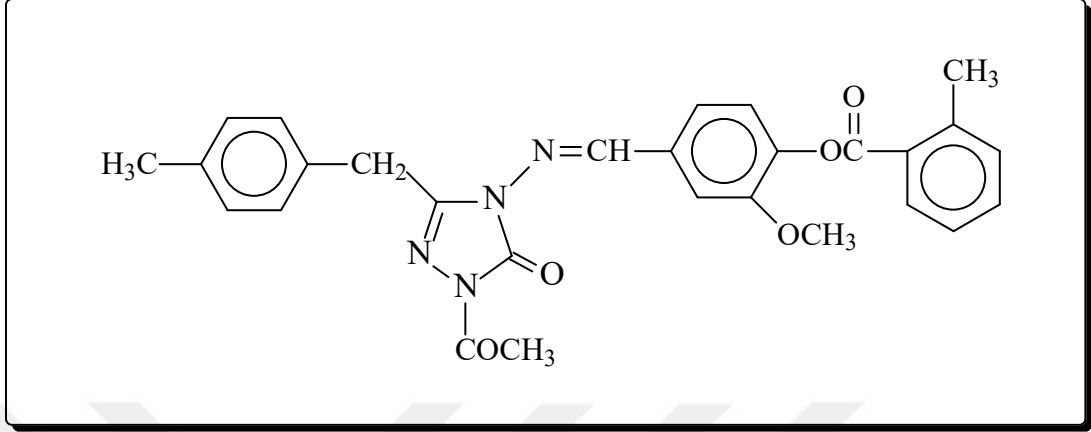
Yuvarlak dipli bir balonda 283 bileşiği (3.80 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.46 g, % 82.1 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **293** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n:151 °C. IR (Ek Şekil 109): 3064 (C=CH), 1764, 1746, 1689 (C=O), 1604, 1578 (C=N), 1238 (COO), 751 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 110): δ 1.27 (t, 3H, CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 2.79 (q, 2H, CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.40-7.44 (m, 3H, ArH), 7.55 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 2.00 Hz), 7.57-7.61 (m, 1H, ArH), 7.68 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 111): δ 9.41 (CH₂CH₃), 18.59 (CH₂CH₃), 21.07 (PhCH₃), 23.47 (COCH₃), 56.07 (OCH₃), [111.64; 120.96; 123.81; 126.26; 127.95; 126.77; 130.76; 131.87; 132.05; 133.07; 140.07; 142.20; 151.41] (ArC), 148.11 (Triazol C₃), 150.21 (N=CH), 155.03 (Triazol C₅), 164.50 (COO), 165.97 (COCH₃). Kütle (m/z) (Ek Şekil 185): 115.11 (% 68), 143.10 (% 48), 423.12 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik), 845.21 (2M+1) (% 22).

2.1.38. 1-Asetil-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (294):



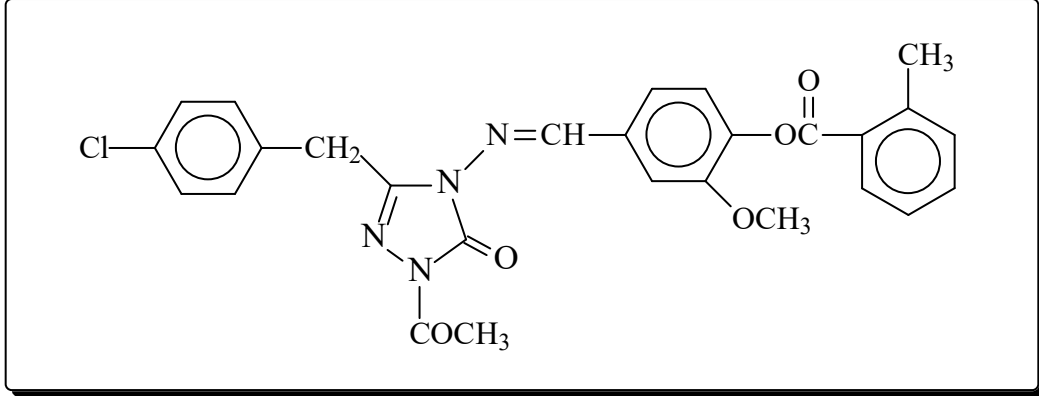
Yuvarlak dipli bir balonda 285 bileşiği (4.42 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl_2 tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C'de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.83 g, % 79.2 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **294** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 141 °C. IR (Ek Şekil 112): 3056 (C=CH), 1765, 1746, 1702 (C=O), 1607, 1576 (C=N), 1237 (COO), 770, 708 (1,2-disubstitue aromatik halka)738 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 113): δ 2.52 (s, 3H, COCH_3), 2.58 (s, 3H, PhCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (s, 2H, CH_2Ph), 7.24-7.27 (m, 1H, ArH), 7.34-7.44 (m, 7H, ArH), 7.48 (dd, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz, 2.00 Hz), 7.57-7.61 (m, 2H, ArH; $J=2.00$ Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 9.59 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 114): δ 21.08 (PhCH_3), 23.54 (COCH_3), 31.18 (CH_2Ph), 56.07 (OCH_3), [110.81; 121.62; 123.76; 126.27; 126.96; 127.95; 128.53 (2C); 128.71 (2C); 130.76; 131.87; 132.03; 133.07; 134.78; 140.07; 142.22; 151.37] (ArC), 148.04 (Triazol C_3), 148.26 (N=CH), 154.31 (Triazol C_5), 164.56 (COO), 165.99 (COCH_3). Kütle (m/z) (Ek Şekil 186): 115.11 (% 100 Temel Pik), 143.03 (% 12), 485.11 ($\text{M}+1$)⁺ (% 50).

2.1.39. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (295):



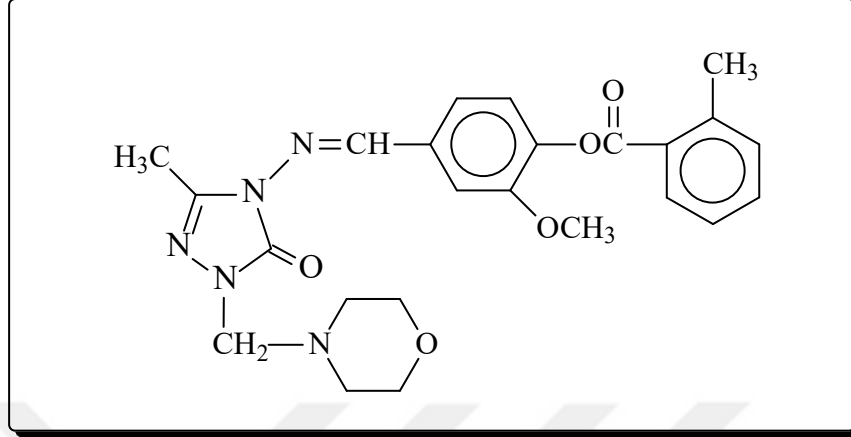
Yuvarlak dipli bir balonda 286 bileşiği (4.56 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.27 g, % 85.9 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **295** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 146 °C. IR (Ek Şekil 115): 3026 (C=CH), 1766, 1746, 1703 (C=O), 1602, 1577 (C=N), 1254 (COO), 850 (1,4-disubstitue aromatik halka), 765 (1, 2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 116): δ 2.25 (s, 3H, *p*-PhCH₃), 2.52 (s, 3H, COCH₃), 2.59 (s, 3H, *o*-PhCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 7.14 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.28 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.39-7.43 (m, 3H, ArH), 7.48 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 2.00 Hz), 7.57-7.61 (m, 2H, ArH), 8.07 (d, 1H, ArH), 9.58 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 117): δ 20.60 (*p*-PhCH₃), 21.08 (*o*-PhCH₃), 23.53 (COCH₃), 30.80 (CH₂Ph), 56.04 (OCH₃), [110.80; 121.63; 123.76; 126.26; 127.95; 128.79 (2C); 129.09 (2C); 130.76; 131.62; 131.87; 132.05; 132.76; 133.07; 136.09; 140.07; 142.22; 151.38] (ArC), 148.03 (Triazol C₃), 148.39 (N=CH), 154.25 (Triazol C₅), 164.50 (COO), 165.98 (COCH₃). Kütle (m/z) (Ek Şekil 187): 115.10 (% 100 Temel Pik), 143.07 (% 48), 288.22 (% 16), 499.16 (M+1)⁺ (% 20).

2.1.40. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benziliden amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (296):



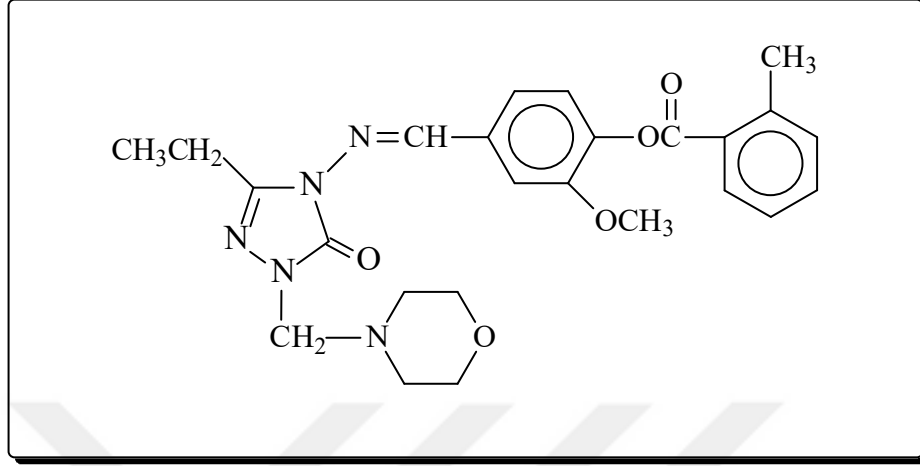
Yuvarlak dipli bir balonda 288 bileşiği (4.765 g, 10 mmol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.5 g, % 86.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurularak saflaştırıldıktan sonra **296** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 137 °C. IR (Ek Şekil 118): 3030 (C=CH), 1768, 1752, 1703 (C=O), 1604, 1577 (C=N), 1237 (COO), 858 (1,4-disubstitue aromatik halka), 747 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 119): δ 2.52 (s, 3H, COCH₃), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂Ph), 7.38-7.45 (m, 7H, ArH), 7.49 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.57-7.62 (m, 2H, ArH), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.60 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 120): δ 21.08 (PhCH₃), 23.53 (COCH₃), 30.47 (CH₂Ph), 56.08 (OCH₃), [110.86; 121.61; 123.78; 126.27; 127.95; 128.45 (2C); 130.76; 130.85 (2C); 131.67; 131.88; 131.99; 133.08; 133.80; 140.07; 142.35; 151.39] (ArC), 147.96 (Triazol C₃), 148.04 (N=CH), 154.40 (Triazol C₅), 164.50 (COO), 165.96 (COCH₃). Kütle (m/z) (Ek Şekil 175): 115.10 (% 100 Temel Pik), 143.09 (% 32), 518.96 (M+1)⁺ (% 8).

2.1.41. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benziliden amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (298):



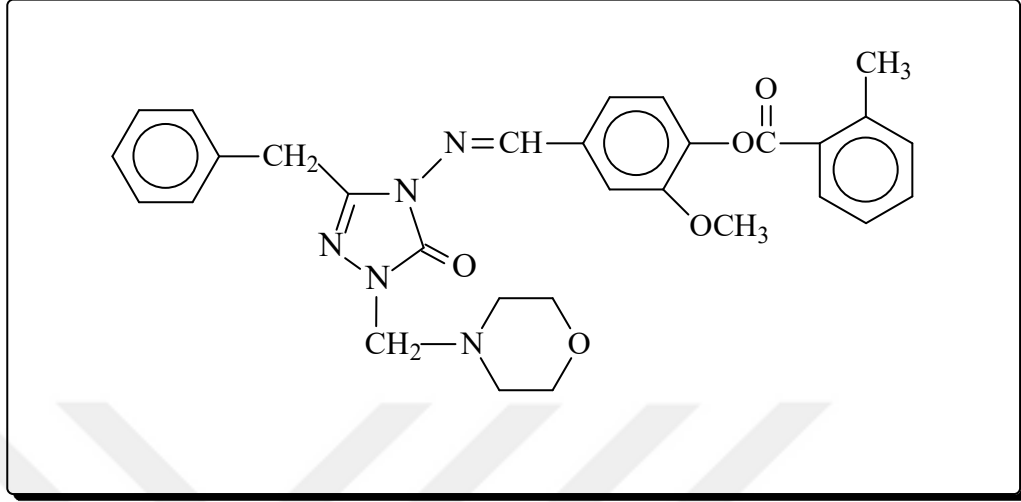
Yuvarlak dipli bir balona 282 bileşiği (3.66 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzülüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.61 g, % 77.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **298** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 146 °C. IR (Ek Şekil 121): 3072 (C=CH), 1737, 1703 (C=O), 1599, 1579 (C=N), 1245 (COO), 748 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 122): δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 2.60 (m, 4H, CH₂NCH₂), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; J=4.40 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.38-7.44 (m, 3H, ArH), 7.51-7.54 (m, 1H, ArH), 7.57-7.65 (m, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH; J=1.60 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 9.74 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 123): δ 11.08 (CH₃), 21.02 (PhCH₃), 49.97 (CH₂NCH₂), 56.08 (OCH₃), 65.93 (NCH₂), 66.03 (CH₂OCH₂), [111.54; 120.76; 123.71; 126.23; 128.07; 130.71; 131.84; 132.37; 133.00; 139.99; 141.97; 151.39] (ArC), 143.14 (Triazol C₃), 150.24 (N=CH), 153.70 (Triazol C₅), 164.56 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 190): 118.11 (% 16), 129.10 (% 40), 132.08 (% 20), 466.14 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.42. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benziliden-amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (299):



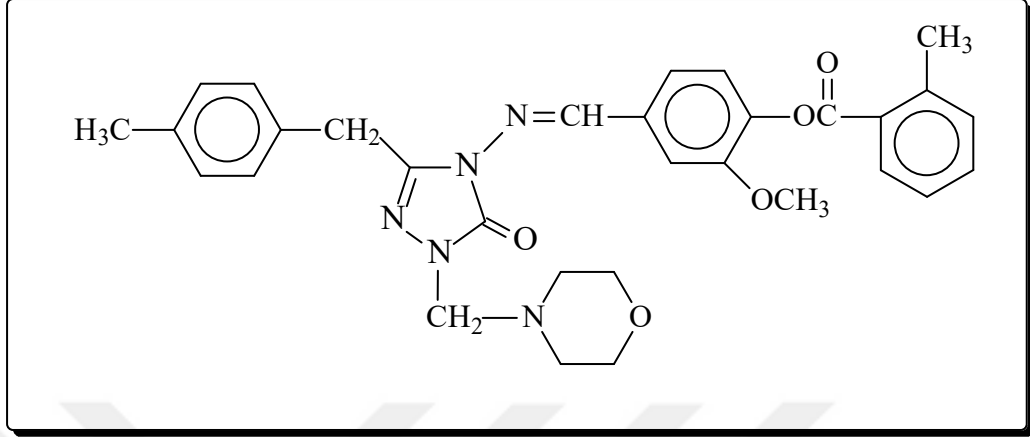
Yuvarlak dipli bir balona 283 bileşiği (3.80 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.43 g, % 71.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **299** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 115 °C. IR (Ek Şekil 124): 3069 (C=CH), 1740, 1693 (C=O), 1576 (C=N), 1239 (COO), 753 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 125): δ 1.25 (t, 3H, CH_2CH_3 ; $J=7.60$ Hz), 2.59 (s, 3H, Ph CH_3), 2.60 (m, 4H, CH_2NCH_2), 2.76 (q, 2H, CH_2CH_3 ; $J=7.60$ Hz), 3.57 (t, 4H, CH_2OCH_2 ; $J=4.40$ Hz), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.56 (s, 2H, NCH_2), 7.42 (t, 3H, ArH; $J=8.00$ Hz), 7.53 (dd, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz, 1.60 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz, 1.20 Hz), 7.66 (d, 1H, ArH; $J=2.00$ Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 9.73 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 126): δ 9.98 (CH_2CH_3), 18.40 (CH_2CH_3), 21.02 (Ph CH_3), 49.99 (CH_2NCH_2), 56.07 (OCH_3), 65.97 (NCH_2), 66.04 (CH_2OCH_2), [111.58; 120.65; 123.74; 126.24; 128.07; 130.72; 131.85; 132.41; 133.00; 139.99; 141.96; 151.39] (ArC), 146.85 (Triazol C_3), 150.37 (N=CH), 153.71 (Triazol C_5), 164.56 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 191): 118.08 (% 22), 129.09 (% 50), 132.10 (% 34), 480.15 ($\text{M}+1$)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.43. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (300):



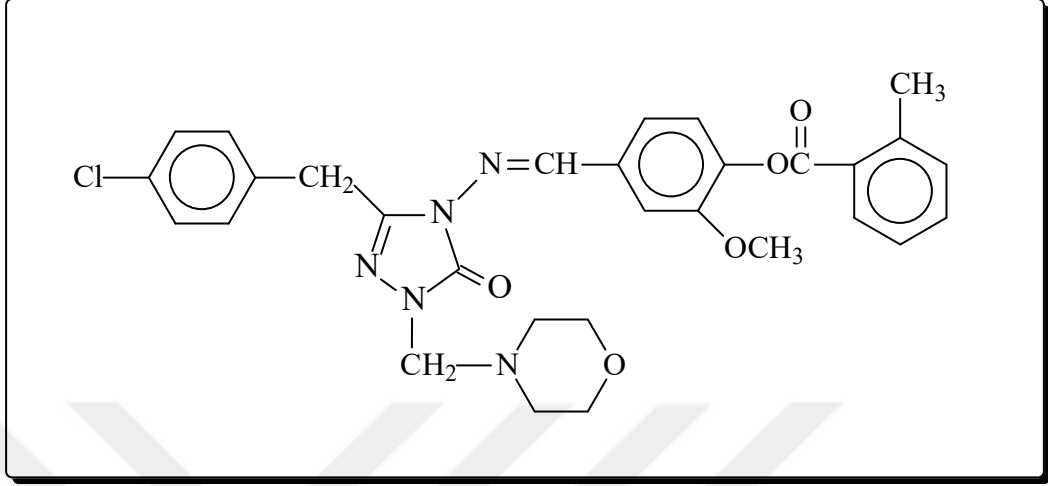
Yuvarlak dipli bir balona 285 bileşiği (4.42 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzülüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.99 g, % 73.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **300** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 130 °C. IR (Ek Şekil 127): 3065 (C=CH), 1745, 1694 (C=O), 1604, 1574 (C=N), 1238 (COO), 775, 697 (monosubstitue aromatik halka), 745 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 128): δ 2.58 (s, 3H, PhCH₃), 2.61 (t, 4H, CH₂NCH₂; $J=4.40$ Hz), 3.58 (t, 4H, CH₂OCH₂; $J=4.40$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂Ph), 4.60 (s, 2H, NCH₂), 7.24-7.26 (m, 1H, ArH), 7.31-7.47 (m, 8H, ArH), 7.56 (d, 1H, ArH; $J=2.00$ Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz, 1.20 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz), 9.68 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 129): δ 21.03 (PhCH₃), 31.07 (CH₂Ph), 50.00 (CH₂NCH₂), 56.05 (OCH₃), 66.05 (NCH₂+CH₂NCH₂), [110.76; 121.29; 123.69; 126.24; 126.79; 128.06; 128.52 (2C); 128.64 (2C); 130.72; 131.84; 132.34; 133.01; 135.72; 140.00; 141.99; 151.35] (ArC), 144.93 (Triazol C₃), 150.26 (N=CH), 153.06 (Triazol C₅), 164.54 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 192): 118.07 (% 26), 129.09 (% 44), 132.09 (% 100 Temel Pik), 542.20 (M+1)⁺ (% 16).

2.1.44. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (301):



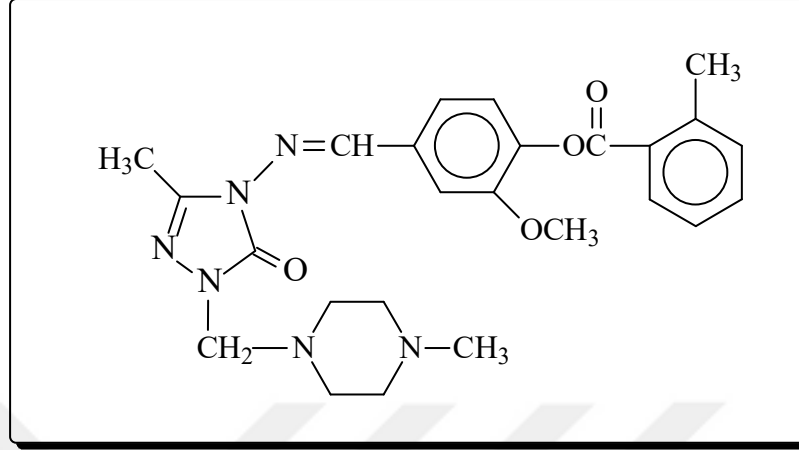
Yuvarlak dipli bir balona 286 bileşiği (4.56 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzülüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.31 g, % 77.8 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **301** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 144 °C. IR (Ek Şekil 130): 3071 (C=CH), 1745, 1697 (C=O), 1598, 1578 (C=N), 1242 (COO), 764 (1,2-disubstitue aromatik halka), 857 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 131): δ 2.25 (s, 3H, *p*-PhCH₃), 2.59 (s, 3H, *o*-PhCH₃), 2.60 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J*=4.40 Hz), 3.58 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J*=4.40 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂), 7.13 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.25 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.38-7.47 (m, 4H, ArH), 7.57-7.61 (m, 2H, ArH), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.68 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 132): δ 20.57 (*p*-PhCH₃), 21.02 (*o*-PhCH₃), 30.67 (CH₂Ph), 50.01 (CH₂NCH₂), 56.03 (OCH₃), 66.04 (NCH₂+CH₂OCH₂), [110.77; 121.30; 123.70; 126.24; 128.06; 128.53 (2C); 129.09 (2C); 130.72; 131.85; 132.37; 132.58; 133.02; 135.90; 140.00; 141.98; 151.39] (ArC), 145.09 (Triazol C₃), 150.25 (N=CH), 153.03 (Triazol C₅), 164.56 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 193): 118.08 (% 48), 129.10 (% 60), 132.09 (% 100 Temel Pik), 556.17 (M+1)⁺ (% 38).

2.1.45. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (302):



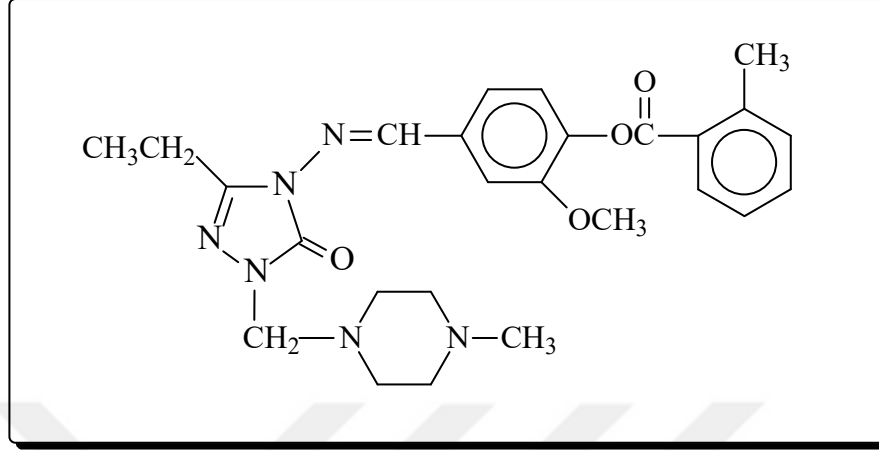
Yuvarlak dipli bir balona 288 bileşiği (4.765 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine morfolin (0.87 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzülüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.81 g, % 83.6 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **302** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 132 °C. IR (Ek Şekil 133): 3048 (C=CH), 1739, 1703 (C=O), 1589 (C=N), 1242 (COO), 749 (1,2-disubstitue aromatik halka), 851 (1,4-disubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 134): δ 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 2.60 (t, 4H, CH₂NCH₂; $J=4.40$ Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; $J=4.40$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂), 7.38-7.47 (m, 8H, ArH), 7.56 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz), 9.69 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 135): δ 21.03 (PhCH₃), 30.38 (CH₂Ph), 49.98 (CH₂NCH₂), 56.06 (OCH₃), 66.04 (NCH₂), 66.09 (CH₂OCH₂), [110.84; 121.27; 123.70; 126.23; 128.06; 128.46 (2C); 130.58 (2C); 130.72; 131.51; 131.84; 132.29; 133.00; 134.70; 140.00; 142.03; 151.37] (ArC), 144.61 (Triazol C₃), 150.24 (N=CH), 153.22 (Triazol C₅), 164.54 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 194): 118.13 (% 100 Temel Pik), 129.10 (% 72), 132.09 (% 98), 159.07 (% 54), 173.07 (% 26), 576.17 (M+1)⁺ (% 18).

2.1.46. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (304):



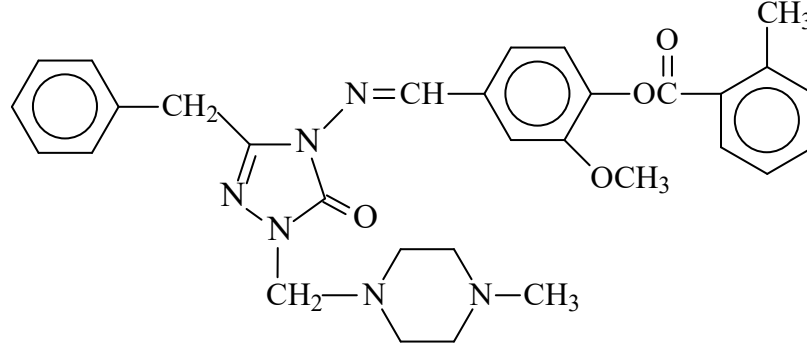
Yuvarlak dipli bir balona 282 bileşiği (3.66 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (1.00 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.41 g, % 92.3 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **304** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 125 °C. IR (Ek Şekil 136): 3068 (C=CH), 1737, 1702 (C=O), 1601, 1579 (C=N), 1243 (COO), 740 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 137): δ 2.13 (s, 3H, NCH_3), 2.31-2.35 (m, 7H, $\text{CH}_3 + 2\text{CH}_2$), 2.59 (s, 7H, $\text{PhCH}_3 + 2\text{CH}_2$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (s, 2H, NCH_2), 7.39-7.44 (m, 3H, ArH), 7.53 (dd, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz, 1.60 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; $J=7.70$ Hz, 1.20 Hz), 7.66 (d, 1H, ArH; $J=1.60$ Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 9.74 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 138): δ 10.22 (CH_3), 21.02 (PhCH_3), 45.73 (NCH_3), 49.43 (2CH_2), 54.78 (2CH_2), 56.08 (OCH_3), 65.75 (NCH_2), [111.54; 120.75; 123.70; 126.24; 128.07; 130.71; 131.84; 132.38; 133.00; 139.99; 141.96; 151.38] (ArC), 142.99 (Triazol C_3), 150.20 (N=CH), 153.64 (Triazol C_5), 164.56 (COO). Kütöle (m/z) (Ek Şekil 195): 118.08 (% 20), 479.12 ($\text{M}+1$)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.47. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (305):



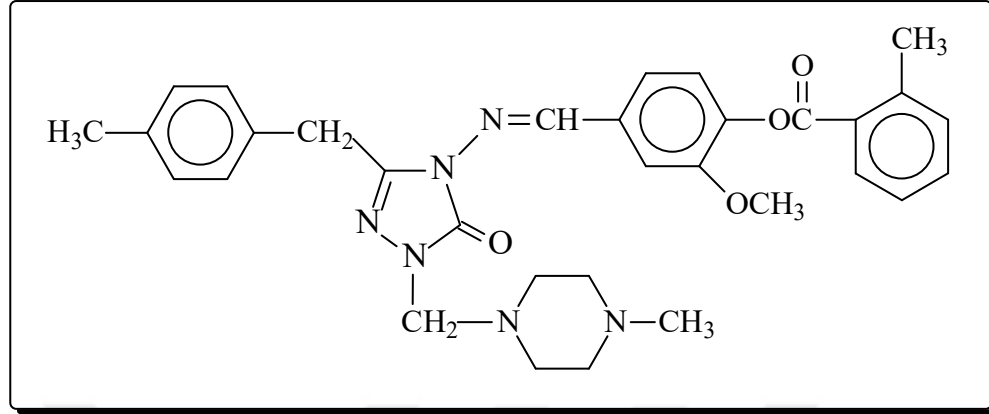
Yuvarlak dipli bir balona 283 bileşiği (3.80 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (1.00 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.45 g, % 90.6 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **305** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 110 °C. IR (Ek Şekil 139): 3074 (C=CH), 1737, 1703 (C=O), 1593, 1577 (C=N), 1243 (COO), 739 (1, 2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 140): δ 1.25 (t, 3H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.59 (s, 3H, PhCH₃), 2.60 (m, 4H, 2CH₂), 2.76 (q, 2H, CH₂CH₃; J=7.60 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (s, 2H, NCH₂), 7.39-7.43 (m, 3H, ArH), 7.52 (dd, 1H, ArH; J=8.40 Hz, 1.60 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; J=7,60 Hz, 1.20 Hz), 7.65 (d, 1H, ArH; J=1.60 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; J=8,00 Hz), 9.73 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 141): δ 10.01 (CH₂CH₃), 18.39 (CH₂CH₃), 21.03 (PhCH₃), 45.73 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 56.06 (OCH₃), 65.77 (NCH₂), [111.58; 120.63; 123.72; 126.22; 128.07; 130.72; 131.84; 132.42; 132.99; 139.99; 141.95; 151.38] (ArC), 146.70 (Triazol C₃), 150.33 (N=CH), 153.62 (Triazol C₅), 164.55 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 196): 115.10 (% 6), 493.18 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.48. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (306):



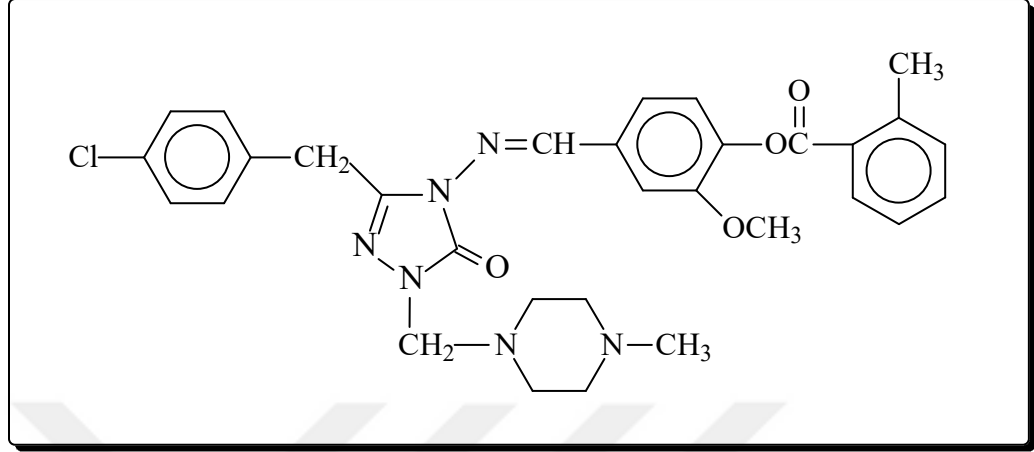
Yuvarlak dipli bir balona 285 bileşiği (4.42 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (1.00 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.93 g, % 70.9 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **306** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 59 °C. IR (Ek Şekil 142): 3065 (C=CH), 1740, 1701 (C=O), 1577 (C=N), 1239 (COO), 732, 700 (monosubstitue aromatik halka), 746 (1,2-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 143): δ 2.15 (s, 3H, NCH₃), 2.32 (m, 4H, 2CH₂), 2.60 (s, 3H, PhCH₃), 2.64 (m, 4H, 2CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂Ph), 4.61 (s, 2H, NCH₂), 7.23-7.27 (m, 1H, ArH), 7.32-7.47 (m, 8H, ArH), 7.57 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz, 1.20 Hz), 8.08 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 9.71 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 144): δ 21.03 (PhCH₃), 31.07 (CH₂Ph), 45.73 (NCH₃), 49.46 (2CH₂), 54.53 (2CH₂), 56.02 (OCH₃), 65.90 (NCH₂), [110.74; 121.25; 123.65; 126.20; 126.77; 128.06; 128.50 (2C); 128.61 (2C); 130.72; 131.82; 132.36; 132.97; 135.73; 140.01; 141.99; 151.35] (ArC), 144.77 (Triazol C₃), 150.22 (N=CH), 152.92 (Triazol C₅), 164.53 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 197): 113.13 (% 26), 555.21 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.49. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (307):



Yuvarlak dipli bir balona 286 bileşiği (4.56 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (1.00 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzölmüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.95 g, % 87.23 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **307** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 78 °C. IR (Ek Şekil 145): 3019 (C=CH), 1740, 1702 (C=O), 15767 (C=N), 1238 (COO), 869 (1,4-disubstitue aromatik halka), 743 (1,2-disubstitue aromatik halka)cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 146): δ 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.25 (s, 3H, *p*-PhCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.59 (s, 3H, *o*-PhCH₃), 2.61 (m, 4H, 2CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂), 7.13 (d, 2H, ArH; *J*= 7.60 Hz), 7.38-7.47 (m, 4H, ArH), 7.57 (d, 1H, ArH; *J*= 1.20 Hz), 7.59 (t, d, 1H, ArH; *J*= 7.60 Hz, 1.20 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; *J*= 8.00 Hz), 9.68 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 150): δ 20.57 (*p*-PhCH₃), 21.02 (*o*-PhCH₃), 30.66 (CH₂Ph), 45.73 (NCH₃), 49.45 (2CH₂), 54.53 (2CH₂), 56.02 (OCH₃), 65.88 (NCH₂), [110.76; 121.26; 123.69; 126.24; 128.06; 128.51(2C); 129.09 (2C); 130.72; 131.55; 132.38; 132.60; 133.01; 135.89; 140.00; 141.97; 151.35] (ArC), 144.94 (Triazol C₃), 150.21 (N=CH), 152.95 (Triazol C₅), 164.56 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 198): 113.14 (% 30), 569.22 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik).

2.1.50. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-metoksi-4-(2-metil-benzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (308):



Yuvarlak dipli bir balona 288 bileşiği (4.765 g, 10 mmol) konulup 100 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-metilpiperazin (1.00 mL, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (1.62 mL, 20 mmol) ilave edilmiş ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatılmıştır. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra çöken katı süzülüş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.24 g, % 72.1 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **308** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 85 °C. IR (Ek Şekil 148): 3065 (C=CH), 1737, 1702 (C=O), 1601, 1579 (C=N), 1243 (COO), 855 (1,4-disubstitue aromatik halka), 740 (1,2-disubstitue aromatik) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 149): δ 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.58 (s, 3H, PhCH₃), 2.61 (m, 4H, 2CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂), 7.37-7.47 (m, 8H, ArH), 7.55 (d, 1H, ArH; J = 2.00 Hz), 7.59 (td, 1H, ArH; J = 7.60 Hz, 1.20 Hz), 8.07 (d, 1H, ArH; J = 8.00 Hz), 9.66 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 150): δ 21.02 (PhCH₃), 30.36 (CH₂Ph), 45.74 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 56.06 (OCH₃), 65.94 (NCH₂), [110.85; 121.26; 123.70; 126.24; 128.06; 128.47(2C); 130.57 (2C); 130.72; 131.50; 131.85; 132.31; 133.01; 134.74; 140.00; 142.01; 151.36] (ArC), 144.47 (Triazol C₃), 150.21 (N=CH), 153.16 (Triazol C₅), 164.55 (COO). Kütle (m/z) (Ek Şekil 199): 113.13 (% 54), 589.14 (M+1)⁺ (% 100 Temel Pik)

2.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Kullanılan tüm test mikroorganizmalar *Bacillus Subtilis* (ATCC11774) (Gram (+) sporlu bakteri), *Bacillus Cereus* (ATCC11778) (Gram (+) sporlu bakteri), *Staphylococcus aureus* (ATCC6538) (Gram (+) kok), *Escherichia coli* (ATCC25922) (Gram (-) enterik bakteri), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853) (Gram (-)), *Klebsiella pneumonia* (ATCC4352) (Gram (-) kapsüllü bakteri) Mikrobiyolojik Çevre Koruma Laboratuvarları Şirketinden (Fransa) temin edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, stok çözeltilerinin hazırlanması için dimetilsulfoksitte çözülmüştür.

2.2.1. Kullanılan Mikroorganizmalar

2.2.1.1. *Escherichia Coli*

Genelde koli basili olarak bilinen *Escherichia coli*, memeli hayvanların kalın bağırsağında yaşayan bakteri türlerinden biridir. Normalde bağırsakta yaşadığı için, *E. coli* 'nin çevresel sularda varlığı dışkı kirlenmesinin bir belirtisidir. *E. coli*, pediyatrist ve bakteriyolog olan Theodor Escherich tarafından bebek dışkılarında keşfedilmiştir [282]. *Escherichia* cinsi içinde en önemli tür *Escherichia coli*'dir. *Escherichia coli* bakterisinin boyu eninden daha uzundur. 2-6 µm boyunda ve 1-1,5 µm eninde düz bakterilerdir. Gram negatif, bazen hareketli, fakültatif anaerop, 1-2 mm çapında S tipi koloniler yapan bakterilerdir. Özellikle 44 °C de üremesi diğer bakterilerden ayrılmasını sağlar. Memelilerde ve kuşlarda barsak floralarında bulunur. Barsaktaki diğer bakterilerle dengeli olarak bulunur; barsaktaki beslenme ve kokuşma gibi işlemlerde yardımcı olur. Fakat canlılığın bağışıklık sistemi zayıfladığı zaman kana ve dokulara yayılarak hastalık etkeni oluşturur [283].

2.2.1.2. *Bacillus Cereus*

Bacillus cereus Gram-pozitif, fakültatif aerobik, spor oluşturan bir bakteridir. Hücreleri büyük çubuk halindedir ve sporları spor kesesini şişirmez. Bu ve diğer özelliklerinin

yanında biyokimyasal özellikler de *B. cereus* varlığını ayırt etmek ve doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır. İki farklı metabolitin neden olduğu iki tip hastalığın olmasına rağmen, *B. cereus* gıda zehirlenmesi genel tanımıdır. İshal tipi hastalığa, yüksek molekül ağırlıklı proteinler sebep olurken, kusma (emetik) tipi hastalığa düşük molekül ağırlıklı, ısıya dayanıklı peptitlerin neden olduğu bilinmektedir. Et, süt, sebze ve balık gibi gıdalar ishal tipi gıda zehirlenmesiyle alakalıdır. Kusma tipi salgınlar, genellikle pirinç ürünleri ile alakalıdır. Patates, makarna ve peynir ürünleri gibi bulaşmış nişastalı gıdalar da bu tip salgınlarla alakalıdır [284].

2.2.1.3. *Bacillus Subtilis*

Bacillus subtilis; oksijenli solunum veya geçici oksijenli solunum yapan, 20-30 derecede üreyen bir bakteri cinsidir. Vejetatif şekilleri dayanıksız olup, sporları bazen kaynama derecelerinde birkaç saat dayanabilirler. Gram pozitifdir. Doğada çok yaygın olarak bulunur. Panofalimi ve İridosiklit gibi göz enfeksiyonlarına neden olur. Toz, toprak, su gibi temel alanlarda yerleştiklerinden besin maddelerine kolaylıkla bulaşır. Ekmeğin iç kısmı pişerken 100 °C derece olur. Bu sıcaklıkta ölmezse bu bakteri, ekmekteki karbonhidratı kullanarak ekmeğin içinde lifli bir yapı oluştururlar. Özellikle sütte çoğaldıkları zaman kazeini parçalayarak zehirli maddeler açığa çıkarırlar. Diğer besin maddelerinde üredikleri zaman toksin oluştururlar [282].

2.2.1.4. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcaceae familyasından bakteri türüdür. Gram pozitiflerdendir. Yaklaşık 20 türü bulunur. Hastahane infeksiyonu etkenidir. İnsan cilt florasında kommensal olarak da bulunur. *Staphylococcus aureus*'un oksasilin'e dirençli olup olmaması onun tanımlanmasında etkilidir. Koyun kanlı agarda altın sarısı koloniler üretir. Bu yüzden tür adı, altın anlamına gelen Latince aureus'dan türetilmiştir. Bu bakterinin katalaz testi olumludur [282]. Çeşitli yüzeylerde glikokaliks denen oluşumlar üretir. Bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde, asıl enfeksiyon etkeniyle beraber görülmesi, iyileşmeyi geciktirir. Dış ortamda yaygın olarak bulunmaktadır. Eşyaların üzerinde, deride, burun

mukozasında, tozda ve toprak gibi yerlerde rastlanmaktadır. Ortam şartlarına iyi uyum sağladıkları için yaygın olarak görülmektedir. İnsanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler [285].

2.2.1.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa sporsuz, polar flagellalı, hareketli, Gram negatif, genellikle kapsülsüz mikroorganizmadır. Kültürlerde bazen ikişerli, ancak çoğunlukla tek tek görülen ince düz, çomaklardır. *P. aeruginosa* genel besiyerlerinde kolaylıkla ürer. *Pseudomonadaceae* familyasının en çok hastalık yapan türüdür. İlk defa 1960'lı yıllarda insan patojeni olarak kabul edilmiştir. Çünkü, kistik fibröz ve immün sistemi baskılanmış hastaların vücudunda enfeksiyona neden olmuştur. Hayvanlarda mastitis, artiritis, enteritis, pneumonia, peritonitis ve ürogenital sistem enfeksiyonlarına neden olur. Günümüzde üriner sistem, akciğer, kan kaynaklı bakteriyel enfeksiyonların önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir [286].

2.2.1.6. *Klebsiella Pneumonia*

Klebsiella pneumoniae Gram negatif, kendiliğinden hareketi olmayan, kapsül içerisinde, fermantasyon yapabilen bir bakteri türüdür. Normal flora olarak, ağız, deri ve bağırsakta olmasına rağmen, aspire edilmesi durumunda, akciğerde yıkıcı hasarlara neden olmaktadır [287] Klinik olarak incelendiğinde *Klebsiella* sınıfının *Enterobacteriaceae* şubesinin bir üyesidir. Son yıllarda *K. Pneumoniae* nazokomiyal enfeksiyonlarda önemli bir patojen olmuştur. *K. Pneumonia* normal olarak toprakta bulunur ve soylarının 30%'u azot fiksasyonu ile aneorob olarak yaşamlarını sürdürürler.[288].

2.2.2. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

252, 262, 268, 274, 281, 291, 297 ve 303 Tipi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanılmıştır [289, 290]. Test edilecek

bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde, yaklaşık olarak 10^6 cfu/ml şeklinde dilüsyonları ayarlanarak, önceden hazırlanmış Muller Hilton agar besiyeri üzerine ekimleri yapılmıştır. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açılmış ve her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 50 µL (250-500 µg/mL madde içerecek şekilde) damlatılmıştır. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya benzeri mantar ihtiva eden petripler 48 saat 35 °C’de inkübe edilmiş ve inkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibasyon zonları ölçülmüştür. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için ampisillin (10 µg), mayalar için Streptomisin ve Fluconazole (5 µg) ve standart çözücü kontrolü için DMSO kullanılmıştır.

2.3. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.3.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [291]. 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	-	-	-	100µL	250µL	500µL	-
Standart	100µL	250µL	500µL	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 Ml	-
K ₃ Fe(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 FeCl₃ çözeltisinden ilave edilmiştir. Kör çözeltili ise 2,5 mL TCA, 2,5 mL deiyonize su ve 0,5 mL FeCl₃ 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 [292]. 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 etanolda 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	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 Ml	1 mL

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 [293]. 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 kesinlikte 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).

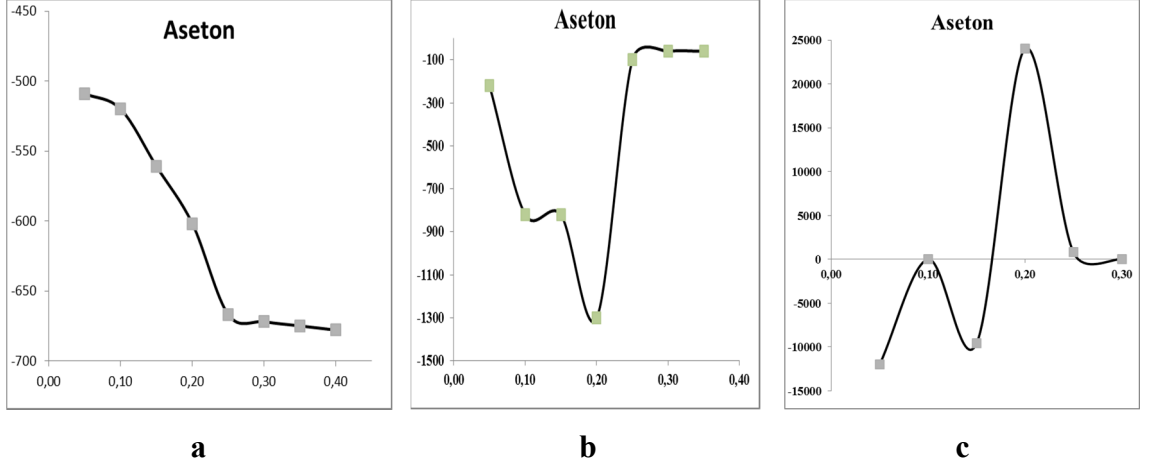
Tablo 2.4. 285 Bileşiğinin Asetondaki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

TBAH (mL)	pH	mV
0.05	15.99	-509
0.10	16.20	-520
0.15	16.87	-561
0.20	17.55	-602
0.25	18.72	-667
0.30	18.80	-672
0.35	18.89	-675
0.40	18.95	-678

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. 3-Benzil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (285) 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. 285 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile aseton ortamındaki titrasyonundan elde edilen; **a.** mL-mV Grafiği, **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; biri literatürde kayıtlı iki bezaldehid türevi, 27 adet literatürde kayıtlı bileşik, 18 adet yeni heterosiklik Schiff bazı, 10 adet yeni N-asetil ve 20 adet yeni Schiff-Mannich bazı türevli bileşikler toplam 77 adet bileşik sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen 49 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen tüm yeni heterosiklik bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile incelenmiş olup, elde edilen bulgular Tablo 3.1 ve 3.2’de verilmiştir. Çalışmada tez kapsamında sentezlenen 48 yeni bileşiğin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.3-14’de verilmiştir. Çalışmada son olarak sentezlenen ve *N-H* grubu taşıyan 18 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 3.15-3.33’de verilmiştir.

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

Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin IR spektrumları KBr kullanılmadan 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. Antimikrobiyal İncelemeleri

Çalışma kapsamında altı farklı mikroorganizma ile sentezlenen 48 yeni bileşiğin antimikrobial testleri yapılmış ve antimikrobial aktiviteleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3.1.252, 262, 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Bakterilere Karşın ZON Çap Değerleri

Petri kabı kodu	Bileşik kodu	ZON çap değerleri (mm)					
		Bacillus Subtilis (a)	Bacillus Cereus (b)	Pseudomonas aeruginosa (c)	Klepsiella pnemonias (d)	Staphlacoccus aureus (e)	Esherichia Coli (f)
1	253	-	-	-	-	-	-
4	254	-	-	-	-	-	-
5	255	16	12	7	-	-	-
3	256	-	-	-	-	-	-
6	257	11	-	9	-	-	12
9	258	8	11	11	10	12	14
7	259	13	17	11	-	-	10
8	260	13	-	-	8	-	-
2	261	-	-	-	-	-	-
10	263	-	-	13	12	8	16
12	264	11	11	8	11	8	14
11	265	7	10	12	-	10	12
13	266	10	7	-	9	10	9
14	267	8	8	-	7	8	9
15	269	19	19	18	21	22	23
17	270	17	16	16	13	15	16
16	271	18	17	17	20	17	21
18	272	18	14	18	21	19	17
19	273	14	19	16	14	18	20
20	275	23	25	26	24	24	26
22	276	22	24	26	25	26	26
21	277	21	22	23	26	22	18
23	278	19	19	23	25	14	21
24	279	11	13	20	14	11	15

Tablo 3.2.281, 291, 297 ve 303 Tipi Bileşiklerin Bakterilere Karşın ZON Çap Değerleri

Petri kabı kodu	Bileşik kodu	ZON çap değerleri (mm)					
		Bacillus Subtilis (a)	Bacillus Cereus (b)	Pseudomonas aeruginosa (c)	Klepsiella pnemonias (d)	Staphlacoccus aureus (e)	Esherichia Coli (f)
25	282	14	12	17	18	14	14
28	283	12	14	22	17	13	13
29	284	12	9	7	14	9	14
27	285	16	12	20	11	17	7
30	286	15	9	14	17	13	11
33	287	11	14	17	19	10	11
31	288	13	11	17	16	9	12
32	289	11	10	11	14	7	16
26	290	13	8	15	9	9	9
34	292	17	17	16	17	16	17
36	293	9	12	15	16	9	11
35	294	10	17	16	17	10	16
37	295	10	10	12	13	9	18
38	296	10	17	14	13	10	17
39	298	17	20	17	15	14	13
41	299	21	22	24	21	22	25
40	300	20	13	18	13	15	20
42	301	16	19	18	16	14	21
43	302	14	17	19	19	14	18
44	304	23	24	24	20	23	22
46	305	22	21	24	26	24	24
45	306	19	16	20	22	18	14
47	307	18	20	21	18	18	23
48	308	18	17	17	17	16	16

3.3 Antioksidan İncelemeleri

3.3.1. İndirgeme Gücü

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

Tablo 3.3. 252 ve 262 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
253	0.239	0.232	0.232
254	0.232	0.224	0.226
255	0.227	0.225	0.223
256	0.231	0.231	0.232
257	0.225	0.229	0.229
258	0.231	0.231	0.233
259	0.234	0.232	0.231
260	0.229	0.243	0.247
261	0.236	0.232	0.231
263	0.234	0.235	0.240
264	0.232	0.231	0.236
265	0.23	0.226	0.227
266	0.236	0.233	0.23
267	0.233	0.231	0.231
BHT	0.597	0.831	1.206
α-Tokoferol	0.882	1.492	2.583

Kontrol reaksiyonunun absorbanansı 0.226'dır.

Tablo 3.4. 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
269	0.232	0.241	0.247
270	0.255	0.237	0.232
271	0.235	0.268	0.278
272	0.233	0.235	0.237
273	0.236	0.236	0.241
275	0.280	0.301	0.321
276	0.271	0.303	0.331
277	0.266	0.287	0.327
278	0.250	0.242	0.240
279	0.244	0.251	0.254
BHT	0.597	0.831	1.206
α-Tokoferol	0.882	1.492	2.583

Kontrol reaksiyonunun absorbanansı 0.226'dır.

Tablo 3.5. 281 ve 291 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
282	0.299	0.262	0.261
283	0.233	0.243	0.265
284	0.274	0.239	0.230
285	0.255	0.252	0.247
286	0.258	0.253	0.253
287	0.268	0.248	0.242
288	0.237	0.261	0.312
289	0.271	0.249	0.243
290	0.253	0.246	0.242
292	0.236	0.234	0.230
293	0.260	0.276	0.277
294	0.284	0.259	0.257
295	0.255	0.255	0.263
296	0.243	0.25	0.266
BHT	0.846	1.420	2.320
α-Tokoferol	0.807	1.592	2.680

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.320'dir.

Tablo 3.6. 297 ve 303 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
298	0.239	0.259	0.261
299	0.266	0.266	0.258
300	0.261	0.248	0.248
301	0.265	0.253	0.251
302	0.257	0.258	0.257
304	0.260	0.269	0.287
305	0.232	0.245	0.258
306	0.255	0.256	0.263
307	0.238	0.267	0.267
308	0.266	0.258	0.249
BHT	0.846	1.420	2.320
α-Tokoferol	0.807	1.592	2.680

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.320'dir.

3.3.2. 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.

Tablo 3.7. 252 ve 262 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
253	0.181	6.7	0.181	6.7	0.176	9.3
254	0.182	6.2	0.180	7.2	0.178	8.2
255	0.176	9.3	0.171	11.9	0.163	16.0
256	0.177	8.8	0.181	6.7	0.182	6.2
257	0.178	8.2	0.176	9.3	0.170	12.4
258	0.174	10.3	0.174	10.3	0.179	7.7
259	0.174	10.3	0.179	7.7	0.175	9.8
260	0.176	9.3	0.179	7.7	0.179	7.7
261	0.185	4.6	0.182	6.2	0.180	7.2
263	0.178	8.2	0.178	8.2	0.179	7.7
264	0.177	8.8	0.177	8.8	0.178	8.2
265	0.176	9.3	0.177	8.8	0.178	8.2
266	0.177	8.8	0.181	6.7	0.181	6.7
267	0.182	6.2	0.177	8.8	0.179	7.7
BHT	0.130	33.0	0.084	56.7	0.075	61.3
BHA	0.064	67.0	0.058	70.1	0.056	71.1
α -Tokoferol	0.050	74.2	0.050	74.2	0.050	74.2

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.194’tür.

Tablo 3.8. 268 ve 274 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
269	0.188	NEGATİF	0.186	0.5	0.182	2.7
270	0.181	3.2	0.174	7.0	0.169	9.6
271	0.177	5.3	0.180	3.7	0.178	4.8
272	0.183	2.1	0.182	2.7	0.178	4.8
273	0.182	2.7	0.181	3.2	0.179	4.3
275	0.180	3.7	0.162	13.4	0.151	19.3
276	0.176	5.9	0.177	5.3	0.177	5.3
277	0.182	2.7	0.181	3.2	0.177	5.3
278	0.181	3.2	0.180	3.7	0.179	4.3
279	0.183	2.1	0.180	3.7	0.179	4.3
BHT	0.125	33.2	0.075	59.9	0.064	65.8
BHA	0.051	72.7	0.049	73.8	0.048	74.3
α-Tokoferol	0.049	73.8	0.047	74.9	0.047	74.9
Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.187' dir.						

Tablo 3.9. 281 ve 291 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
282	0.223	3.0	0.219	4.8	0.220	4.3
283	0.209	9.1	0.208	9.6	0.208	9.6
284	0.206	10.4	0.206	10.4	0.212	7.8
285	0.220	4.3	0.215	6.5	0.215	6.5
286	0.227	1.3	0.206	10.4	0.208	9.6
287	0.210	8.7	0.204	11.3	0.209	9.1
288	0.201	12.6	0.206	10.4	0.210	8.7
289	0.208	9.6	0.209	9.1	0.210	8.7
290	0.218	5.2	0.219	4.8	0.222	3.5
292	0.207	10.0	0.209	9.1	0.215	6.5
293	0.209	9.1	0.207	10.0	0.207	10.0
294	0.207	10.0	0.207	10.0	0.210	8.7
295	0.192	16.5	0.177	23.0	0.162	29.6
296	0.206	10.4	0.206	10.4	0.211	8.3
BHT	0.147	36.1	0.105	54.3	0.081	64.8
BHA	0.064	72.2	0.061	73.5	0.060	73.9
α-Tokoferol	0.053	77.0	0.053	77.0	0.051	77.8
Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.194'tür.						

Tablo 3.10. 297ve 303 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
298	0.153	24.3	0.157	22.3	0.157	22.3
299	0.159	21.3	0.160	20.8	0.160	20.8
300	0.159	21.3	0.159	21.3	0.158	21.8
301	0.159	21.3	0.158	21.8	0.157	22.3
302	0.161	20.3	0.160	20.8	0.158	21.8
304	0.155	23.3	0.153	24.3	0.151	25.2
305	0.158	21.8	0.158	21.8	0.158	21.8
306	0.158	21.8	0.159	21.3	0.162	19.8
307	0.158	21.8	0.162	19.8	0.162	19.8
308	0.162	19.8	0.158	21.8	0.160	20.8
BHT	0.131	35.1	0.093	54.0	0.070	65.3
BHA	0.050	75.2	0.045	77.7	0.044	78.2
α -Tokoferol	0.046	77.2	0.042	79.2	0.042	79.2

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.202'dir.

3.3.3. 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 Aktiflikleri tablo halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.11. 252 ve 262 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
253	0.128	42.1	0.121	45.2	0.131	40.7
254	0.093	57.9	0.085	61.5	0.085	61.5
255	0.062	71.9	0.108	51.1	0.111	49.8
256	0.166	24.9	0.168	24.0	0.169	23.5
257	0.099	55.2	0.117	47.1	0.143	35.3
258	0.073	67.0	0.056	74.7	0.045	79.6
259	0.077	65.2	0.070	68.3	0.071	67.9
260	0.059	73.3	0.058	73.8	0.056	74.7
261	0.120	45.7	0.101	54.3	0.069	68.8
263	0.051	76.9	0.046	79.2	0.038	82.8
264	0.053	76.0	0.053	76.0	0.051	76.9
265	0.112	49.3	0.049	77.8	0.037	83.3
266	0.120	45.7	0.107	51.6	0.083	62.4
267	0.158	28.5	0.124	43.9	0.11	50.2
α -Tokoferol	0.099	55.2	0.084	62.0	0.076	65.6
EDTA	0.029	86.9	0.029	86.9	0.029	86.9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.221'dir.

Tablo 3.12. 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
269	0.040	80.9	0.037	82.3	0.036	82.8
270	0.044	78.9	0.038	81.8	0.038	81.8
271	0.042	79.9	0.035	83.3	0.035	83.3
272	0.039	81.3	0.038	81.8	0.038	81.8
273	0.046	78.0	0.042	79.9	0.041	80.4
275	0.040	80.9	0.039	81.3	0.039	81.3
276	0.042	79.9	0.042	79.9	0.039	81.3
277	0.058	72.2	0.054	74.2	0.045	78.5
278	0.040	80.9	0.040	80.9	0.039	81.3
279	0.082	60.8	0.040	80.9	0.038	81.8
α -Tokoferol	0.103	50.7	0.090	56.9	0.089	57.4
EDTA	0.032	84.7	0.032	84.7	0.03	85.6

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.209'dur.

Tablo 3.13. 281 ve 291 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
282	0.209	5.4	0.221	0.0	0.220	0.5
283	0.217	1.8	0.207	6.3	0.206	6.8
284	0.159	28.1	0.211	4.5	0.209	5.4
285	0.210	5.0	0.194	12.2	0.136	38.5
286	0.216	2.3	0.216	2.3	0.170	23.1
287	0.124	43.9	0.207	6.3	0.157	29.0
288	0.179	19.0	0.153	30.8	0.189	14.5
289	0.206	6.8	0.149	32.6	0.183	17.2
290	0.211	4.5	0.152	31.2	0.168	24.0
292	0.177	19.9	0.188	14.9	0.166	24.9
293	0.140	36.7	0.128	42.1	0.112	49.3
294	0.172	22.2	0.165	25.3	0.117	47.1
295	0.159	28.1	0.159	28.1	0.174	21.3
296	0.158	28.5	0.178	19.5	0.200	9.5
α -Tokoferol	0.105	52.5	0.097	56.1	0.097	56.1
EDTA	0.032	85.5	0.031	86.0	0.031	86.0

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.221'dir.

Tablo 3.14. 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
298	0.040	80.5	0.038	81.5	0.037	82.0
299	0.058	71.7	0.040	80.5	0.040	80.5
300	0.047	77.1	0.038	81.5	0.036	82.4
301	0.044	78.5	0.042	79.5	0.035	82.9
302	0.046	77.6	0.038	81.5	0.036	82.4
304	0.039	81.0	0.036	82.4	0.034	83.4
305	0.042	79.5	0.036	82.4	0.032	84.4
306	0.049	76.1	0.041	80.0	0.041	80.0
307	0.045	78.0	0.044	78.5	0.038	81.5
308	0.041	80.0	0.038	81.5	0.038	81.5
α -Tokoferol	0.085	58.5	0.074	63.9	0.073	64.4
EDTA	0.031	84.9	0.031	84.9	0.031	84.9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.205'tir.

3.4. Potansiyometrik Titrasyon

Tez kapsamında sentezlenen 252 tipi 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 281 tipi 9 adet 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on 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 3.15-32'de verilmiştir.

Tablo 3.15. 253 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

253 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.39	-429	15.06	-467	10.83	-209	10.55	-170
0.10	14.67	-446	15.82	-513	12.34	-302	11.36	-242
0.15	14.90	-460	16.27	-541	13.05	-347	12.07	-287
0.20	15.04	-470	16.52	-556	13.34	-364	12.72	-327
0.25	15.14	-476	16.75	-570	14.04	-407	13.23	-359
0.30	15.48	-496	17.03	-587	15.06	-470	13.68	-386
0.35	15.61	-504	17.73	-630	15.96	-526	14.05	-410
0.40	15.72	-511	18.17	-655	16.98	-589	14.35	-428
0.45	15.92	-523	19.01	-708	17.20	-602	14.60	-444
0.50	16.02	-530	19.22	-721	17.39	-614	14.67	-448
0.55	16.13	-536	19.51	-739	17.49	-620	14.85	-459
0.60	16.32	-548	19.61	-744	17.64	-629	15.00	-468
0.65	16.41	-554	19.69	-750	17.83	-641	15.10	-475
0.70	16,52	-561	19,72	-752	17,90	-646	15,20	-481
0.75	16,61	-566	19,75	-753	18,08	-657	15,21	-482

Tablo 3.16. 254 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

254 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,14	-352	15,63	-503	11,00	-220	10,00	-159
0.10	14,10	-412	16,18	-537	12,28	-300	11,34	-243
0.15	15,01	-470	16,34	-548	12,57	-318	11,84	-274
0.20	15,10	-475	16,46	-555	13,25	-361	12,04	-286
0.25	15,16	-479	16,77	-575	13,44	-372	12,21	-297
0.30	15,23	-483	17,60	-626	13,53	-378	12,35	-306
0.35	15,29	-487	19,16	-722	13,62	-384	12,46	-312
0.40	15,35	-491	19,64	-752	13,72	-390	12,56	-319
0.45	15,41	-495	19,82	-763	13,83	-396	12,66	-325
0.50	15,47	-498	19,87	-767	-	-	12,74	-330
0.55	15,48	-499	19,90	-769	-	-	12,80	-334
0.60	-	-	-	-	-	-	12,85	-337

Tablo 3.17. 255 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

255 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,92	-340	16,21	-538	12,63	-323	9,41	-122
0.10	14,23	-422	16,78	-574	13,76	-394	11,47	-250
0.15	14,38	-432	16,93	-583	14,34	-429	12,16	-293
0.20	14,45	-436	17,11	-594	14,64	-449	12,77	-331
0.25	14,55	-442	17,32	-607	15,06	-474	13,25	-360
0.30	14,65	-448	17,92	-644	15,52	-503	13,62	-383
0.35	14,76	-455	19,14	-720	16,07	-537	14,01	-408
0.40	14,87	-462	19,89	-766	16,77	-581	14,38	-431
0.45	15,00	-470	-	-780	17,26	-611	14,66	-448
0.50	15,14	-479	-	-788	17,54	-628	14,84	-460
0.55	15,30	-489	-	-790	17,74	-641	14,93	-465
0.60	15,55	-504	-	-791	17,84	-647	15,05	-473
0.65	15,63	-510	-	-	17,94	-653	15,14	-478
0.70	15,73	-516	-	-	18,02	-658	15,22	-483
0.75	15,85	-523	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.18. 256 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

256 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,58	-441	16,01	-527	10,99	-219	10,91	-216
0.10	15,12	-475	16,60	-564	12,11	-289	11,68	-264
0.15	15,27	-484	16,64	-570	12,29	-300	12,01	-284
0.20	15,48	-498	16,68	-572	13,20	-358	12,22	-297
0.25	15,56	-503	16,75	-576	13,31	-365	12,37	-307
0.30	15,67	-510	16,83	-581	13,44	-373	12,49	-314
0.35	15,71	-512	16,92	-585	13,54	-380	12,58	-320
0.40	15,72	-513	-	-	13,65	-386	12,67	-325
0.45	15,74	-514	-	-	13,73	-391	12,75	-330
0.50	15,75	-515	-	-	13,81	-396	12,82	-335
0.55	-	-	-	-	13,88	-400	12,87	-338
0.60	-	-	-	-	-	-	12,91	-340

Tablo 3.19. 257 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

257 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	2,74	-328	15,88	-524	11,87	-275	10,79	-209
0.10	14,69	-450	16,34	-553	12,69	-326	11,57	-258
0.15	14,88	-461	16,48	-562	13,18	-356	12,08	-289
0.20	14,96	-466	16,61	-570	13,62	-384	12,51	-316
0.25	15,12	-476	16,66	-573	14,24	-422	12,93	-342
0.30	15,20	-482	16,73	-578	14,92	-465	13,32	-367
0.35	15,32	-489	16,87	-587	15,16	-480	13,66	-388
0.40	15,45	-497	17,07	-599	15,77	-518	14,03	-410
0.45	15,59	-506	17,58	-630	16,03	-534	14,25	-425
0.50	15,86	-523	18,42	-682	16,27	-549	14,45	-437
0.55	15,93	-527	19,02	-719	16,79	-582	14,61	-447
0.60	16,01	-532	19,25	-734	17,14	-604	14,74	-455
0.65	16,10	-538	19,39	-742	17,41	-620	14,85	-462
0.70	16,19	-543	19,50	-749	17,51	-626	14,92	-466
0.75	-	-	19,51	-750	17,64	-634	14,98	-470

Tablo 3.20. 258 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

258 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,93	-282	15,17	-480	11,01	-239	10,31	-182
0.10	12,85	-338	15,53	-502	11,74	-286	11,45	-251
0.15	13,09	-352	15,72	-514	11,98	-302	11,66	-264
0.20	13,26	-362	15,77	-517	13,39	-393	11,84	-275
0.25	13,50	-377	15,79	-518	13,52	-401	12,09	-290
0.30	14,75	-453	15,86	-522	13,63	-408	12,24	-300
0.35	14,84	-458	15,91	-525	13,73	-415	12,41	-310
0.40	14,90	-462	15,97	-529	13,82	-421	12,56	-319
0.45	14,93	-463	15,98	-529	13,91	-427	12,70	-328
0.50	14,96	-465	16,00	-530	14,01	-433	12,87	-338
0.55	-	-	16,02	-531	14,11	-439	13,00	-346
0.60	-	-	16,03	-532	-	-	13,14	-355
0.65	-	-	16,04	-533	-	-	13,28	-363
0.70	-	-	16,07	-534	-	-	13,48	-375
0.75	-	-	-	-	-	-	13,57	-381

Tablo 3.21. 259 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

259 Bileşği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,09	-356	15,99	-531	9,96	-164	10,09	-171
0.10	13,31	-369	16,43	-559	10,54	-200	10,78	-214
0.15	13,52	-383	16,50	-564	10,78	-214	11,69	-270
0.20	13,61	-388	16,59	-570	11,18	-240	12,03	-291
0.25	14,07	-418	16,65	-574	11,39	-253	12,29	-308
0.30	14,15	-423	16,75	-580	11,66	-270	12,55	-323
0.35	14,24	-428	16,90	-589	11,99	-290	12,87	-343
0.40	14,33	-434	17,18	-606	12,32	-311	13,14	-360
0.45	14,39	-438	17,65	-636	12,60	-328	13,44	-379
0.50	14,45	-441	18,34	-678	12,92	-348	13,66	-393
0.55	14,51	-445	18,96	-717	13,82	-404	13,90	-408
0.60	-	-	19,20	-732	13,91	-410	14,12	-421
0.65	-	-	19,23	-734	14,11	-422	14,21	-427
0.70	-	-	19,27	-737	14,28	-433	14,26	-430
0.75	-	-	19,28	-737	14,55	-450	14,32	-434

Tablo 3.22. 260 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

260 Bileşği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,36	-436	14,62	-439	11,45	-257	11,10	-234
0.10	15,23	-491	16,63	-561	12,10	-298	11,62	-266
0.15	15,38	-500	17,32	-604	12,26	-309	11,84	-280
0.20	15,51	-508	17,57	-619	12,49	-324	12,03	-291
0.25	15,61	-514	17,73	-630	12,57	-329	12,21	-303
0.30	15,63	-516	19,05	-714	12,66	-335	12,31	-309
0.35	15,64	-516	19,23	-725	12,76	-341	12,40	-314
0.40	15,65	-517	19,35	-732	12,83	-346	12,47	-319
0.45	15,70	-520	19,48	-740	12,91	-351	12,53	-323
0.50	15,72	-521	19,58	-745	12,98	-355	12,58	-326
0.55	-	-	19,64	-749	13,05	-360	12,62	-328
0.60	-	-	19,75	-756	13,11	-364	12,65	-330
0.65	-	-	19,83	-760	-	-	-	-
0.70	-	-	-	-775	-	-	-	-
0.75	-	-	-	-784	-	-	-	-

Tablo 3.23. 261 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

260 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,62	-380	15,30	-482	11,14	-228	10,44	-185
0.10	14,64	-444	15,64	-503	12,01	-281	11,14	-227
0.15	14,94	-463	15,90	-520	12,74	-325	11,52	-250
0.20	15,13	-474	16,09	-532	12,96	-339	11,82	-269
0.25	15,31	-485	16,16	-537	13,09	-347	11,97	-278
0.30	15,44	-494	16,22	-541	13,22	-355	12,15	-289
0.35	15,47	-496	16,24	-542	13,36	-363	12,30	-298
0.40	15,63	-506	16,25	-543	13,48	-371	12,46	-308
0.45	15,74	-513	16,26	-543	13,59	-378	12,59	-316
0.50	15,80	-517	-	-	13,70	-384	12,73	-324
0.55	15,88	-522	-	-	13,79	-390	12,86	-332
0.60	15,97	-527	-	-	13,88	-396	13,01	-341
0.65	-	-	-	-	-	-	13,14	-350
0.70	-	-	-	-	-	-	13,31	-360
0.75	-	-	-	-	-	-	13,47	-370

Tablo 3.24. 282 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

282 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.29	-411	15.50	-479	15.45	-484	12.91	-335
0.10	15.44	-479	15.52	-481	18.34	-648	13.45	-362
0.15	16.14	-519	15.75	-494	18.70	-669	15.00	-453
0.20	16.40	-534	16.10	-515	18.75	-672	15.66	-491
0.25	16.50	-540	16.73	-520	18.84	-676	15.95	-508
0.30	16.63	-548	17.51	-593	18.88	-677	16.12	-517
0.35	16.90	-560	17.58	-597	18.88	-678	16.26	-525
0.40	17.13	-575	17.60	-598	-	-	16.32	-528
0.45	17.20	-578	17.63	-599	-	-	16.34	-532
0.50	17.25	-579	17.66	-600	-	-	-	-
0.55	17.28	-580	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.25. 283 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

283 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.00	-386	16.39	-526	14.00	-387	10.99	-212
0.10	14.66	-425	16.53	-538	14.66	-429	11.42	-238
0.15	14.94	-441	16.63	-544	15.18	-461	11.77	-259
0.20	15.15	-452	16.80	-555	17.78	-614	11.98	-272
0.25	16.14	-510	17.50	-596	18.24	-641	12.19	-284
0.30	16.52	-532	17.80	-614	18.36	-649	13.83	-381
0.35	16.75	-548	18.22	-639	18.52	-659	13.90	-385
0.40	16.81	-549	18.52	-657	18.64	-665	14.54	-424
0.45	17.20	-572	18.69	-664	18.66	-666	14.81	-441
0.50	17.28	-577	18.75	-670	18.67	-667	14.98	-451
0.55	17.33	-579	18.85	-676	-	-	15.09	-458
0.60	17.36	-580	-	-	-	-	15.22	-465
0.65	-	-	-	-	-	-	15.25	-467
0.70	-	-	-	-	-	-	15.28	-469

Tablo 3.26. 284 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

284 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.32	-408	15.48	-475	13.55	-359	11.55	-238
0.10	14.94	-445	16.05	-509	13.85	-378	12.08	-268
0.15	16.10	-514	16.52	-537	15.64	-484	13.50	-348
0.20	16.66	-548	16.85	-557	15.93	-507	14.22	-389
0.25	16.79	-557	17.75	-610	16.12	-516	14.85	-425
0.30	16.87	-559	18.02	-628	16.43	-537	15.22	-448
0.35	17.36	-588	18.64	-662	16.68	-542	15.55	-466
0.40	17.55	-600	18.72	-667	16.93	-563	15.72	-477
0.45	17.69	-607	18.85	-676	17.18	-570	15.82	-483
0.50	17.89	-616	18.90	-678	17.68	-600	12.91	-488
0.55	17.94	-618	18.94	-679	17.89	-619	15.98	-492
0.60	18.00	-619	-	-	17.93	-622	16.03	-495
0.65	-	-	-	-	17.97	-625	16.08	-498

Tablo 3.27. 285 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10⁻³ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

285 Bileşği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15.62	-488	15.99	-509	11.80	-290	11.07	-221
0.10	15.98	-511	16.20	-520	12.44	-300	11.81	-264
0.15	16.30	-530	16.87	-561	14.90	-446	14.80	-440
0.20	17.53	-603	17.55	-602	15.43	-480	15.09	-459
0.25	17.60	-606	18.72	-667	16.27	-499	15.65	-490
0.30	17.70	-613	18.80	-672	16.48	-528	15.70	-494
0.35	17.78	-616	18.89	-675	16.56	-544	15.74	-496
0.40	17.81	-618	18.95	-678	16.60	-550	15.80	-498
0.45	-	-	-	-	16.65	-552	-	-
0.50	-	-	-	-	16.70	-554	-	-

Tablo 3.28. 286 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10⁻³ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

286 Bileşği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.99	-372	13.60	-353	13.17	-350	11.38	-233
0.10	14.68	-412	13.78	-366	13.58	-373	11.86	-256
0.15	15.16	-439	14.71	-424	13.82	-386	12.04	-266
0.20	16.12	-497	15.01	-441	14.06	-398	14.15	-389
0.25	16.43	-515	15.09	-445	15.61	-492	14.99	-438
0.30	16.66	-529	15.16	-449	16.01	-513	15.35	-458
0.35	16.85	-539	15.25	-453	16.91	-567	15.50	-468
0.40	16.97	-547	15.30	-460	17.19	-582	15.71	-480
0.45	17.06	-550	15.42	-465	17.48	-600	15.80	-485
0.50	17.14	-556	15.52	-467	17.58	-607	15.89	-490
0.55	17.20	-560	-	-	17.74	-616	15.97	-494
0.60	17.21	-560	-	-	17.83	-621	-	-
0.65	-	-	-	-	17.86	-622	-	-
0.70	-	-	-	-	17.86	-622	-	-

Tablo 3.29. 287 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

287 Bileşği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.34	-401	14.99	-440	13.54	-349	14.04	-377
0.10	14.61	-419	15.20	-454	14.49	-401	14.60	-411
0.15	15.08	-446	15.68	-480	16.05	-488	15.82	-480
0.20	15.30	-461	16.27	-516	16.17	-493	16.18	-498
0.25	16.34	-522	17.30	-576	16.60	-515	16.37	-509
0.30	16.64	-539	17.57	-593	16.90	-534	16.50	-516
0.35	17.19	-571	17.67	-601	17.38	-559	16.61	-522
0.40	17.35	-580	17.96	-604	17.57	-568	16.69	-526
0.45	17.55	-593	18.03	-608	17.64	-570	16.74	-530
0.50	17.92	-612	18.26	-617	17.69	-572	16.79	-533
0.55	18.02	-620	18.38	-623	-	-	16.86	-536
0.60	18.66	-659	18.46	-627	-	-	-	-
0.65	18.72	-664	18.58	-631	-	-	-	-
0.70	18.76	-665	18.60	-632	-	-	-	-
0.75	18.89	-666	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.30. 288 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

288 Bileşği	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.48	-417	14.78	-429	14.28	-412	11.42	-230
0.10	15.01	-449	15.40	-466	14.90	-445	11.68	-244
0.15	15.51	-479	15.58	-476	16.67	-548	14.10	-391
0.20	16.25	-523	15.80	-490	16.81	-554	14.83	-436
0.25	16.81	-556	16.43	-526	17.62	-602	15.20	-457
0.30	17.22	-580	18.17	-628	17.98	-623	15.42	-469
0.35	17.56	-600	18.52	-649	18.28	-640	15.53	-477
0.40	17.85	-618	19.15	-687	18.43	-647	15.64	-483
0.45	18.19	-636	19.30	-695	18.48	-650	15.73	-488
0.50	18.55	-659	19.45	-705	18.60	-656	15.78	-491
0.55	18.65	-664	19.65	-717	18.63	-657	15.83	-494
0.60	18.68	-665	19.80	-726	18.66	-658	15.88	-497
0.65	18.70	-666	19.85	-729	-	-	-	-
0.70	-	-	19.90	-731	-	-	-	-

Tablo 3.31. 289 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

289 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.76	-416	14.84	-418	14.26	-396	12.47	-295
0.10	15.58	-462	15.27	-442	14.92	-444	13.00	-325
0.15	16.10	-490	15.78	-470	17.50	-590	15.20	-447
0.20	16.94	-534	16.52	-510	18.37	-640	15.71	-475
0.25	17.14	-545	16.81	-525	18.69	-658	16.08	-495
0.30	17.38	-558	18.02	-591	18.83	-666	16.22	-502
0.35	17.47	-563	18.68	-628	18.92	-671	16.37	-511
0.40	17.76	-579	19.10	-651	18.99	-674	16.49	-517
0.45	17.83	-583	19.48	-672	19.05	-677	16.58	-522
0.50	17.91	-588	19.67	-683	19.08	-679	16.65	-526
0.55	17.99	-593	19.82	-690	19.10	-679	16.69	-528
0.60	-	-	19.91	-695	-	-	16.73	-530
0.65	-	-	19.43	-696	-	-	-	-

Tablo 3.32. 290 Bileşğinin *N,N*-Dimetilformamid, Aseton, *tert*-Butil Alkol ve İzopropil Alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

290 Bileşğii	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.96	-448	15.87	-503	14.54	-427	12.26	-292
0.10	16.50	-537	16.10	-518	18.13	-638	15.30	-471
0.15	16.60	-545	16.41	-535	18.72	-673	15.82	-502
0.20	16.72	-549	16.55	-543	18.77	-677	16.07	-517
0.25	17.00	-570	17.65	-607	18.82	-679	16.23	-526
0.30	17.25	-584	17.70	-610	18.85	-680	16.34	-533
0.35	17.55	-602	17.85	-619	18.89	-682	16.42	-538
0.40	17.59	-605	17.94	-629	18.91	-684	16.49	-542
0.45	17.63	-606	18.56	-660	-	-	16.52	-544
0.50	17.67	-607	18.68	-668	-	-	16.53	-545
0.55	-	-	18.74	-670	-	-	-	-
0.60	-	-	18.79	-672	-	-	-	-

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu tez çalışmasında öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sonra izobutiroil klorür ve *o*-toluoil klorür ile 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında reaksiyonları sonucu elde edilen literatürde kayıtlı 3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzaldehid ve yeni 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzaldehyd bileşiklerinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile muamelesinden 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 10 adet yeni *N*-asetil türevleri sentezlenmiştir. Yine bu bileşikler Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında morfolin ve 1-metilpiperazin ile muamele edilerek sırasıyla 20 adet yeni 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen biri yeni iki benzaldehid türevi ve 48 bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Tez kapsamında elde edilen 252 tipi bileşiklerin IR spektrumunda beklendiği üzere 3170-3130 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri ve 1762-1750 ve 1709-1695 cm⁻¹ aralıklarında iki adet C=O piki ortaya çıkmıştır. Buna ilaveten, 1611-1574 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri ve 1267-1222 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri görülmüştür. 262 Tipi bileşiklerin IR spektrum verileri incelendiğinde, 252 tipi bileşiklerde görülen N-H gerilme titreşimlerinin beklendiği üzere kaybolduğu tespit

edilmiştir. Bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, 1754-1720 cm^{-1} aralıklarında üç adet C=O piki görülmüştür. İlâveten, 1610-1578 cm^{-1} aralığında C=N gerilme titreşimleri ve 1261-1244 cm^{-1} aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Tez kapsamında sentezlenen 268 ve 274 tipi bileşiklerin IR spektrum verilerinde ise beklendiği üzere 252 tipi bileşiklerde görülen N-H gerilme titreşimlerinin kaybolduğu gözlemlenmektedir. Ayrıca, 268 ve 274 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1763-1753 ve 1697-1691 cm^{-1} aralıklarında iki adet C=O gerilme titreşimi, 1613-1575 cm^{-1} aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1247-1235 cm^{-1} aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Elde edilen bu sonuçların yapılar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

252 Tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, 253-260 bileşikleri için δ 12.01-11.84 ppm aralığında N-H protonlarına ait pikler görülmüş, ancak 261 bileşiğinde N-H protonuna ait pik δ 12.38 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 9.72-9.66 ppm aralığında N=CH protonları görülmüştür ki bu durum da literatürdeki verilerle uyumludur. δ 7.94-6.87 ppm aralığında aromatik protonlara ve δ 3.85-3.81 ppm aralığında OCH₃ protonlarına, δ 2.84-2.83 ppm aralığında izobutiroil yapısına ait CH protonlarına ve δ 1.24 ppm'de yine izobutiroil yapısına ait 2CH₃ protonlarına ait pikler ortaya çıkmıştır. Bunlardan başka, 253 bileşiğinde δ 2.30 ppm'de CH₃ protonlarına, 254 bileşiğinde δ 1.21 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 2.70 ppm'de CH₂CH₃ protonlarına, 255 bileşiğinde δ 0.96 ppm'de CH₂CH₂CH₃ protonlarına, δ 1.70 ppm'de CH₂CH₂CH₃ protonlarına ve δ 2.66 ppm'de CH₂CH₂CH₃ protonlarına, 256 bileşiğinde δ 4.08 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 257 bileşiğinde δ 2.24 ppm'de PhCH₃ protonlarına ve δ 4.01 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına, 258 bileşiğinde δ 3.70 ppm'de PhOCH₃ protonlarına ve δ 3.99 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına, 259 bileşiğinde δ 4.07 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına, 260 bileşiğinde δ 4.11 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır.

262 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde ise N-H protonlarına ait piklerin kaybolduğu, buna karşın δ 2.51-2.49 ppm aralığında COCH₃ protonlarına ait singlet pikin ortaya çıktığı görülmüş olup, bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, *N*-asetil türevleri olan 262 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 9.58-9.82 ppm aralığında N=CH protonları görülmüş, ancak 252 tipi bileşiklerde bu pikin daha düşük alanda yani daha yüksek ppm'de (δ 9.72-9.66 ppm aralığında) ortaya çıktığı görülmüştür. İlâveten, δ 3.84-3.83 ppm aralığında OCH₃ protonlarına, δ 2.84 ppm'de izobutiroil yapısına ait CH protonlarına ve δ 1.24 ppm'de yine izobutiroil yapısına ait 2CH₃ protonlarına ait pikler ortaya çıkmıştır. İlâveten, 263 bileşiğinde δ 2.37 ppm'de CH₃ protonları, 264 bileşiğinde δ 1.25 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 2.77 ppm'de CH₂CH₃ protonları, 265 bileşiğinde δ 4.16 ppm'de benzilik CH₂ protonları; 266 bileşiğinde δ 2.25 ppm'de PhCH₃ protonları ve δ 4.10 ppm'de benzilik CH₂ protonları ve 267 bileşiğinde δ 4.18 ppm'de benzilik CH₂ protonları gözlemlenmiştir.

252 Tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında δ 174.23-174.20 ppm aralığında ester C=O karbonları, δ 155.40-152.33 ppm aralığında triazol C-5 karbonları, δ 151.68-148.20 ppm aralığında N=CH karbonları ve δ 148.04-144.74 ppm aralığında triazol C-3 karbonları ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, δ 56.43-55.90 ppm aralığında OCH₃ karbonları, δ 33.65-33.17 ppm aralığında izobutiroil CH karbonları ve δ 19.19-18.72 ppm aralığında yine izobutiroil yapısına ait 2CH₃ karbonları görülmüştür. Ayrıca, 253 bileşiğinde δ 11.55 ppm'de CH₃ karbonuna, 254 bileşiğinde δ 9.98 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 18.48 ppm'de CH₂CH₃ karbonlarına, 255 bileşiğinde δ 13.48 ppm'de CH₂CH₂CH₃, δ 18.95 ppm'de CH₂CH₂CH₃ ve δ 26.69 ppm'de CH₂CH₂CH₃ karbonlarına, 256 bileşiğinde δ 31.22 ppm'de CH₂Ph karbonuna, 257 bileşiğinde δ 20.57 ppm'de PhCH₃ karbonuna ve δ 30.83 ppm'de CH₂Ph karbonuna, 258 bileşiğinde δ 30.34 ppm'de CH₂Ph karbonuna ve δ 50.00 ppm'de PhOCH₃ karbonuna, 259 bileşiğinde δ 30.52 ppm'de CH₂Ph karbonuna, 260 bileşiğinde δ 30.74 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 başarılmış ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir.

262 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında δ 174.19-174.17 ppm aralığında ester $\text{C}=\text{O}$ karbonları, δ 155.24-154.34 ppm aralığında triazol C-5 karbonları, δ 150.18-147.87 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ karbonları ve triazol C-3 karbonları ise δ 148.09-146.70 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. 262 tipi bileşiklerde 252 tipi bileşiklerden farklı olarak δ 166.00-165.95 ppm aralığında $\text{C}=\text{O}$ karbonları ve δ 23.51-23.42 ppm aralığında $\text{C}-\text{O}$ karbonları ortaya çıkmış olup, bu değerler literatür değerleri ile uyumlu bulunarak asetillendirmenin gerçekleştiğinin kanıtı olarak kabul edilmiştir. Aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, C-3'e bağlı aril gruplarına ait aromatik karbonların farklılandırılması başarılmış ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir.

268 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde δ 9.69-9.64 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ protonları, δ 4.59-4.54 ppm aralığında $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$ protonları, δ 3.84-3.83 ppm aralığında PhOCH_3 protonları, δ 3.57-3.56 ppm aralığında $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ protonları, δ 2.84 ppm'de izobutiroil yapısına ait CH protonları, δ 2.60-2.58 aralığında $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ protonları ve δ 1.24-1.23 ppm aralığında yine izobutiroil yapısına ait 2CH_3 protonlarına ait pikler ortaya çıkmıştır. Ayrıca, 269 bileşiginde δ 2.32 ppm'de CH_3 protonlarına; 270 bileşiginde δ 1.24 ppm'de CH_2CH_3 ve δ 2.74 ppm'de CH_2CH_3 protonlarına; 271 bileşiginde δ 4.12 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına; 272 bileşiginde δ 2.24 ppm'de *p*- PhCH_3 protonlarına ve δ 4.06 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına; 273 bileşiginde δ 4.13 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına rastlanmıştır. Yine ^1H -NMR spektrumlarında 274 tipi bileşikler incelendiğinde δ 9.71-9.65 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ protonları, δ 4.59-4.55 ppm aralığında $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$ protonları, δ 3.85-3.83 ppm aralığında PhOCH_3 protonları, δ 2.85-2.84 ppm aralığında izobutiroil yapısına ait CH protonları, δ 2.62-2.60 ppm aralığında $(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_2$ protonları, δ 2.34-2.29 ppm aralığında $(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_3$ protonları, δ 2.15-2.13 aralığında $\text{N}-\text{CH}_3$ protonları ve δ 1.24 ppm'de izobutiroil yapısına ait 2CH_3 protonları görülmüştür. Bunlardan başka, 275 bileşiginde δ 2.30 ppm'de CH_3 protonlarına; 276 bileşiginde δ 1.23 ppm'de CH_2CH_3 ve δ 2.74 ppm'de CH_2CH_3 protonlarına; 277 bileşiginde δ 4.11 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına; 278 bileşiginde δ 2.24 ppm'de *p*- PhCH_3 protonlarına ve 4.05 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına ve 279 bileşiginde δ 4.13 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına rastlanmıştır.

268 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde; δ 174.20-174.18 ppm aralığında COO, δ 153.79-153.01 ppm aralığında triazol C-5, δ 150.35-150.23 ppm aralığında N=CH, δ 146.83-143.12 ppm aralığında triazol C-3, δ 66.05-66.03 ppm aralığında $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ karbonları, δ 66.04-65.96 ppm aralığında N- $\text{CH}_2\text{-N}$, δ 56.06-55.98 ppm aralığında O- CH_3 karbonları, δ 50.00-49.97 ppm aralığında $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ karbonları, δ 33.18 ppm aralığında izobutiroil yapısına ait CH karbonları ve δ 18.73-18.72 ppm aralığında izobutiroil yapısına ait 2CH_3 karbonları gözlemlenmiştir. İlâveten, 274 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde; δ 174.20-174.16 ppm aralığında COO, δ 153.67-152.98 ppm aralığında triazol C-5, δ 150.31-150.06 ppm aralığında N=CH, δ 146.69-143.79 ppm aralığında triazol C-3, δ 65.98-65.72 ppm aralığında N- $\text{CH}_2\text{-N}$, δ 56.02-55.99 ppm aralığında O- CH_3 , δ 54.69-54.49 ppm aralığında $(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2$ karbonları, δ 49.45-49.39 ppm aralığında $(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_3$ karbonları, δ 45.74-45.49 ppm aralığında N- CH_3 karbonları, δ 33.18-33.17 ppm aralığında izobutiroil yapısına ait CH karbonları ve δ 18.88-18.71 ppm aralığında yine izobutiroil yapısına ait 2CH_3 karbonları gözlemlenmiştir. Bütün bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında alifatik ve aromatik karbonlar ile triazol C-3'e bağlı alifatik ve aromatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur.

280 bileşiğinin IR spektrumunda 2863 ve 2763 cm^{-1} de aldehit (CHO) grubuna ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1737 , 1690 cm^{-1} de beklendiği üzere iki adet karbonil (C=O) gerilme titreşimi ve 1237 cm^{-1} de (COO) grubuna ait pikler görülmüştür. Bu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda beklendiği gibi δ 10.03 ppm'de CHO protonu görülmüştür. Ayrıca, δ 8.09-7.40 ppm aralığında aromatik protonlar, δ 3.90 ppm'de OCH_3 protonları ve δ 2.52 CH_3 protonları gözlemlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise karakteristik nitelikteki CHO karbonil karbonu δ 192.04 ppm'de görülürken, ester karbonil karbonu δ 164.27 ppm'de ortaya çıkmıştır ki, bu değer literatürdeki verilerle uyumludur ve yapıyı doğrular nitelikte bulunmuştur. Ayrıca, δ 56.11 OCH_3 , δ 21.07 ppm'de ise CH_3 karbonları görülmüştür, Buna ilâveten, benzen halkasına ait aromatik karbon verileri belirtilmiştir.

Çalışma kapsamında sentezlenen 281 Tipi bileşiklerin IR spektrum verileri 3182-3168 cm^{-1} aralığında N-H gerilme titreşimleri, 1741-1731 ve 1705-1692 cm^{-1} aralıklarında iki adet C=O piki, 1609-1600 ve 1596-1571 cm^{-1} aralıklarında C=N gerilme titreşimleri ve 1245-1232 cm^{-1} aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. 291 Tipi bileşiklerin IR spektrum verileri incelendiğinde ise, 281 tipi bileşiklerde görülen NH gerilme titreşimlerinin kaybolduğu tespit edilmiştir. Bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. 1766-1693 cm^{-1} aralıklarında üç adet C=O piki görülmüştür. Ayrıca, 1607-1602 ve 1581 ve 1576 cm^{-1} aralıklarında C=N gerilme titreşimleri, 1254-1237 cm^{-1} aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Çalışmada sentezlenen 297 ve 303 tipi bileşiklerin IR spektrum verilerinde ise beklendiği üzere 281 tipi bileşiklerde görülen N-H gerilme titreşimlerinin kaybolduğu görülmüştür. Bunlardan başka, 297 ve 303 tipi bileşiklerin IR verilerinde 1745-1737 ve 1703-1693 cm^{-1} aralıklarında iki adet C=O gerilme titreşimi, 1604-1574 cm^{-1} aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1245-1238 cm^{-1} aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelenen 281 Tipi bileşikler için δ 12.06-11.87 ppm aralığında N-H protonlarına ait pikler görülmüş, ancak yine karakteristik özellik gösteren triazol C-3'e bağlı fenil grubu içeren 290 bileşiğinde N-H protonuna ait pik δ 12.41 ppm'de ortaya çıkmıştır. Bundan başka, δ 9.77-9.71 ppm aralığında N=CH protonları, δ 8.07-6.88 ppm aralığında aromatik protonlara, δ 3.88-3.85 ppm aralığında OCH_3 protonlarına, δ 2.59-2.58 ppm aralığında PhCH_3 protonlarına ait pikler ortaya çıkmıştır. Ayrıca, 282 bileşiğinde δ 2.31 ppm'de CH_3 protonlarına; 283 bileşiğinde δ 1.23 ppm'de CH_2CH_3 ve δ 2.72 ppm'de CH_2CH_3 protonlarına; 284 bileşiğinde δ 0.97 ppm'de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonlarına, δ 1.71 ppm'de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonlarına ve δ 2.68 ppm'de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonlarına; 285 bileşiğinde δ 4.09 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına; 286 bileşiğinde δ 2.25 ppm'de PhCH_3 protonlarına ve δ 4.03 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına; 287 bileşiğinde δ 3.70 ppm'de PhOCH_3 protonlarına ve δ 4.01 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına; 288 bileşiğinde δ 4.11 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına ve 289 bileşiğinde δ 4.13 ppm'de benzilik CH_2 protonlarına rastlanmıştır.

291 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında ise N-H protonlarına ait piklerin kaybolduğu, buna karşın δ 2.52-2.50 ppm aralığında COCH₃ protonlarına ait pikin ortaya çıktığı görülmüş olup, bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca N-asetil türevleri olan 291 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 9.71-9.58 ppm aralığında N=CH protonları, δ 3.88-3.85 ppm aralığında OCH₃ protonlarına, δ 2.59-5.58 ppm aralığında PhCH₃ protonlarına rastlanmıştır. İlâveten, 292 bileşiginde δ 2.39 ppm'de CH₃ protonları; 293 bileşiginde δ 1.27 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 2.79 ppm'de CH₂CH₃ protonları; 294 bileşiginde δ 4.18 ppm'de benzilik CH₂ protonları; 295 bileşiginde δ 2.25 ppm'de PhCH₃ protonları ve δ 4.12 ppm'de benzilik CH₂ protonları ve 296 bileşiginde δ 4.20 ppm'de benzilik CH₂ protonları ortaya çıkmıştır.

¹³C-NMR spektrumlarında 281 tipi bileşikler incelendiğinde, δ 165.01-164.47 ppm aralığında ester C=O karbonları, δ 155.24-152.19 ppm aralığında 1,2,4-triazol C-5 karbonları, δ 151.71-151.14 ppm aralığında N=CH karbonları ve δ 148.98-144.47 ppm aralığında triazol C-3 karbonları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, δ 56.47-55.91 ppm aralığında OCH₃ karbonları, δ 21.58-20.98 ppm aralığında PhCH₃ karbonları görülmüştür. Bunlardan başka, 282 bileşiginde δ 11.57 ppm'de CH₃ karbonuna; 283 bileşiginde δ 9.91 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 18.41 ppm'de CH₂CH₃ karbonlarına; 284 bileşiginde δ 13.43 ppm'de CH₂CH₂CH₃, δ 18.89 ppm'de CH₂CH₂CH₃ ve δ 26.62 ppm'de CH₂CH₂CH₃ karbonlarına; 285 bileşiginde δ 31.23 ppm'de CH₂Ph karbonuna; 286 bileşiginde δ 20.50 ppm'de PhCH₃ karbonuna ve δ 30.77 ppm'de CH₂Ph karbonuna; 287 bileşiginde δ 30.55 ppm'de CH₂Ph karbonuna ve δ 54.99 ppm'de PhOCH₃ karbonuna; 288 bileşiginde δ 30.53 ppm'de CH₂Ph karbonuna; 289 bileşiginde δ 30.76 ppm'de CH₂Ph karbonuna ait piklere rastlanmıştır. C-3'e bağlı aril gruplarına ait aromatik karbonların farklılandırılması başarılı ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir.

291 Tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında ise 281 tipi bileşiklerden farklı olarak δ 166.03-165.96 ppm aralığında COCH₃ karbonları ve δ 23.54-23.47 ppm aralığında COCH₃ karbonları ortaya çıkmış olup, bu değerler literatür değerleri ile uyumlu bulunarak asetillendirmenin gerçekleştiğinin kanıtı olarak kabul edilmiştir. İlâveten, δ 164.56-164.50 ppm aralığında ester C=O karbonları, δ 155.14-154.31 ppm aralığında

triazol C-5 karbonları, δ 150.21-147.89 ppm aralığında N=CH karbonları, triazol C-3 karbonları ise δ 148.11-146.74 ppm aralığında, δ 56.11-56.04 ppm aralığında OCH₃ karbonları ve δ 21.08-21.07 ppm aralığında PhCH₃ karbonları gözlemlenmiştir. Bunlardan başka, 292 bileşiğinde δ 11.24 ppm'de CH₃ karbonları; 293 bileşiğinde δ 9.41 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 18.59 ppm'de CH₂CH₃ karbonları; 294 bileşiğinde δ 31.18 ppm'de benzilik CH₂ karbonları; 295 bileşiğinde δ 20.60 ppm'de PhCH₃ karbonları ve δ 30.80 ppm'de benzilik CH₂ karbonları; 296 bileşiğinde δ 30.47 ppm'de benzilik CH₂ karbonları ortaya çıkmıştır. Aromatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, C-3'e bağlı aril gruplarına ait aromatik karbonların farklılandırılması başarılmış ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir.

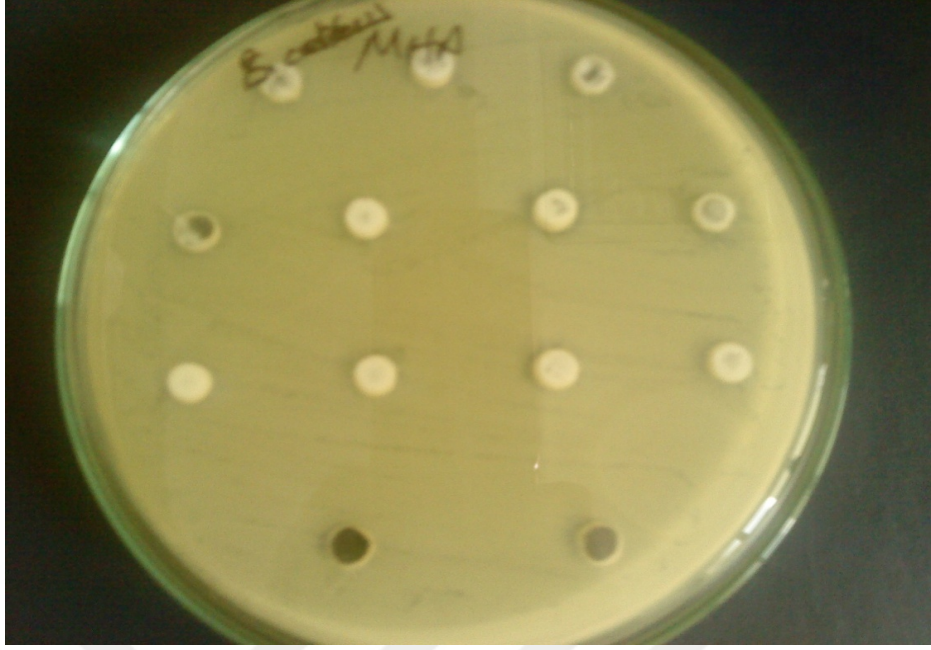
297 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında incelendiğinde δ 9.74-9.68 ppm aralığında N=CH protonları, δ 4.60-4.55 ppm aralığında N-CH₂-N protonları, δ 3.87-3.86 ppm aralığında PhOCH₃ protonları, δ 3.58-3.57 ppm aralığında CH₂-O-CH₂ protonları, δ 2.61-2.60 aralığında CH₂-N-CH₂ protonları ve 2.59-2.58 ppm aralığında PhCH₃ protonları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, 298 bileşiğinde δ 2.35 ppm'de CH₃ protonlarına; 299 bileşiğinde δ 1.25 ppm'de CH₂CH₃; δ 2.76 ppm'de CH₂CH₃ protonlarına; 300 bileşiğinde δ 4.13 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 301 bileşiğinde δ 2.25 ppm'de *p*-PhCH₃ protonlarına ve δ 4.07 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına ve 302 bileşiğinde δ 4.15 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında 303 tipi bileşikler incelendiğinde δ 9.74-9.65 ppm aralığında N=CH protonları, δ 8.08-7.21 ppm aralığında aromatik protonlar, δ 4.61-4.54 ppm aralığında N-CH₂-N protonları, δ 3.87-3.83 ppm aralığında PhOCH₃ protonları, δ 2.64-2.60 ppm aralığında (CH₂)₂-N-CH₂ protonları, 2.62-2.55 ppm aralığında PhCH₃ protonları, δ 2.64-2.60 ppm aralığında (CH₂)₂-N-CH₃ protonları ve δ 2.15-2.13 ppm aralığında N-CH₃ protonları görülmüştür. Bunlardan başka, 304 bileşiğinde δ 2.35-2.31 ppm'de CH₃ protonlarına; 305 bileşiğinde δ 1.25 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 2.76 ppm'de CH₂CH₃ protonlarına; 306 bileşiğinde δ 4.14 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 307 bileşiğinde δ 2.22 ppm'de *p*-PhCH₃ protonlarına ve 4.11 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına ve 308 bileşiğinde δ 4.13 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır.

297 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde; δ 164.56-164.54 ppm aralığında COO, δ 153.71-153.03 ppm aralığında triazol C-5, δ 150.37-150.24 ppm aralığında N=CH, δ 146.85-143.14 ppm aralığında triazol C-3, δ 66.09-66.03 ppm aralığında $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ karbonları, δ 66.04-65.93 ppm aralığında N- $\text{CH}_2\text{-N}$, δ 56.08-56.03 ppm aralığında O- CH_3 ve δ 50.01-49.97 ppm aralığında $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ karbonları gözlemlenmiştir. İlaveeten, 303 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde; δ 174.20-164.53 ppm aralığında COO, δ 153.64-152.92 ppm aralığında triazol C-5, δ 150.33-150.18 ppm aralığında N=CH, δ 146.70-142.99 ppm aralığında triazol C-3, δ 65.98-65.75 ppm aralığında N- $\text{CH}_2\text{-N}$, δ 56.08-55.99 ppm aralığında O- CH_3 , δ 54.78-54.48 ppm aralığında $(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2$ karbonları, δ 49.46-49.40 ppm aralığında $(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_3$ karbonları, δ 45.73-45.67 ppm aralığında N- CH_3 karbonları ve δ 21.03-21.02 ppm aralığında Ph- CH_3 karbonları gözlemlenmiştir. Bütün bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında alifatik ve aromatik karbonlar ile triazole C-3'e bağlı alifatik ve aromatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. ^{13}C -NMR değerleri materyal metod bölümünde verilmiştir.

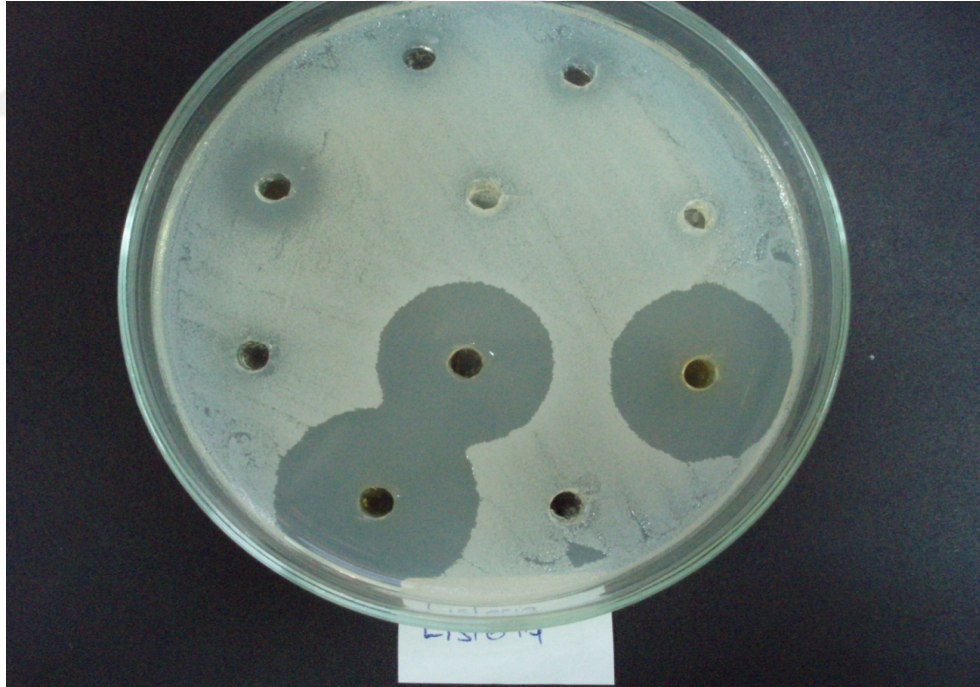
Sentezlenmiş 252, 262, 268, 274, 281, 291, 297 ve 303 tipi bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde $(\text{M}+1)^+$, (M^+) , $(\text{M}+23)$ ve $(2\text{M}+1)$ pikleri belirlenmiş olup kütle spektrumları alınan tüm bileşikler temel pikler ve bağlı yoğunluklar Materyal ve Metot bölümünde verilmiştir.

4.2. Antimikrobiyal Etkinlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

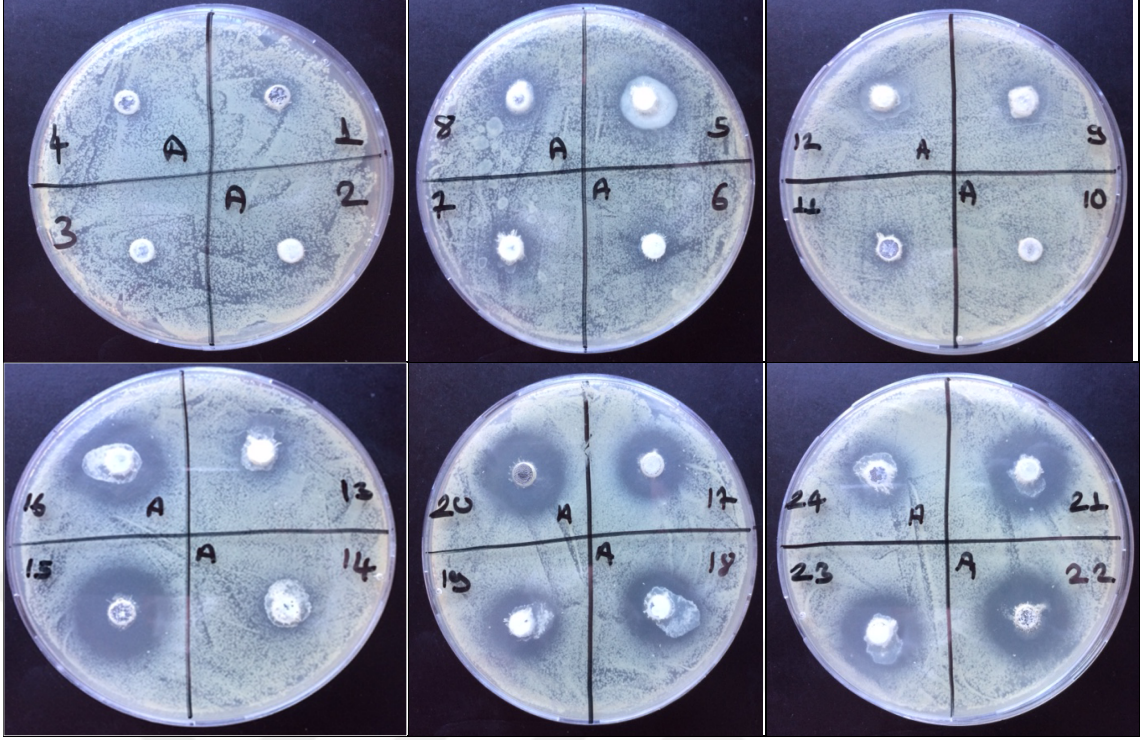
Tez kapsamında yer alan 48 adet yeni Schiff bazı ve Schiff baz-Mannich bazı bileşiğin antimikrobiyal özellikleri ağız kuyucuk metodu ile araştırıldı, Sentezlenen yeni bileşikler *Bacillus Substilis*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı olan etkinlikleri test edilmiştir.



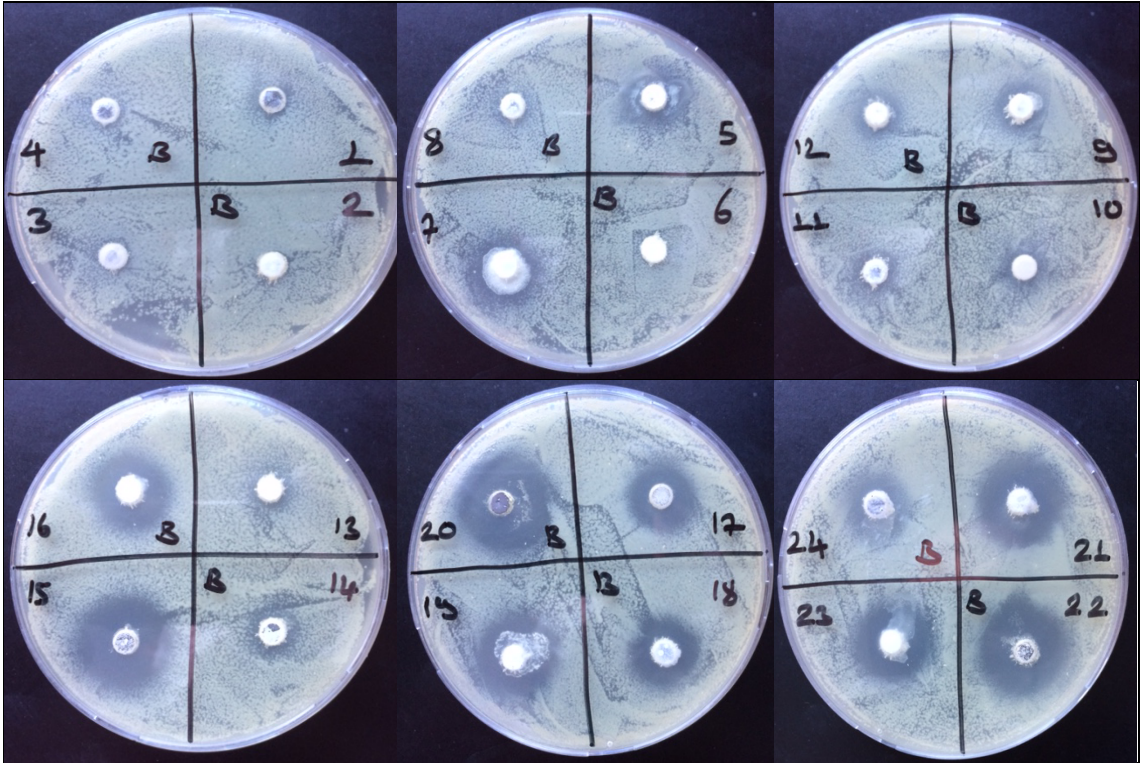
Şekil 4.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu ile Antimikrobiyal Etkinliği Olmayan Petri Kabı Örneği



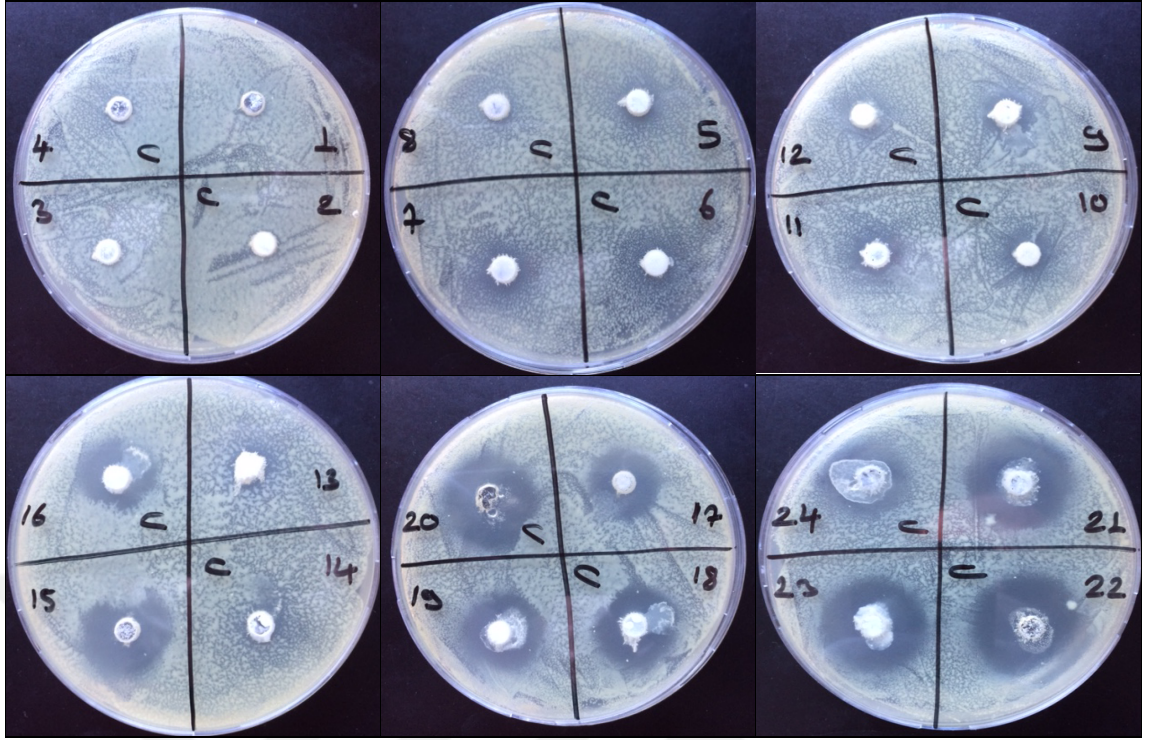
Şekil 4.2. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu ile Antimikrobiyal Etkinliği Olan Petri Kabı Örneği



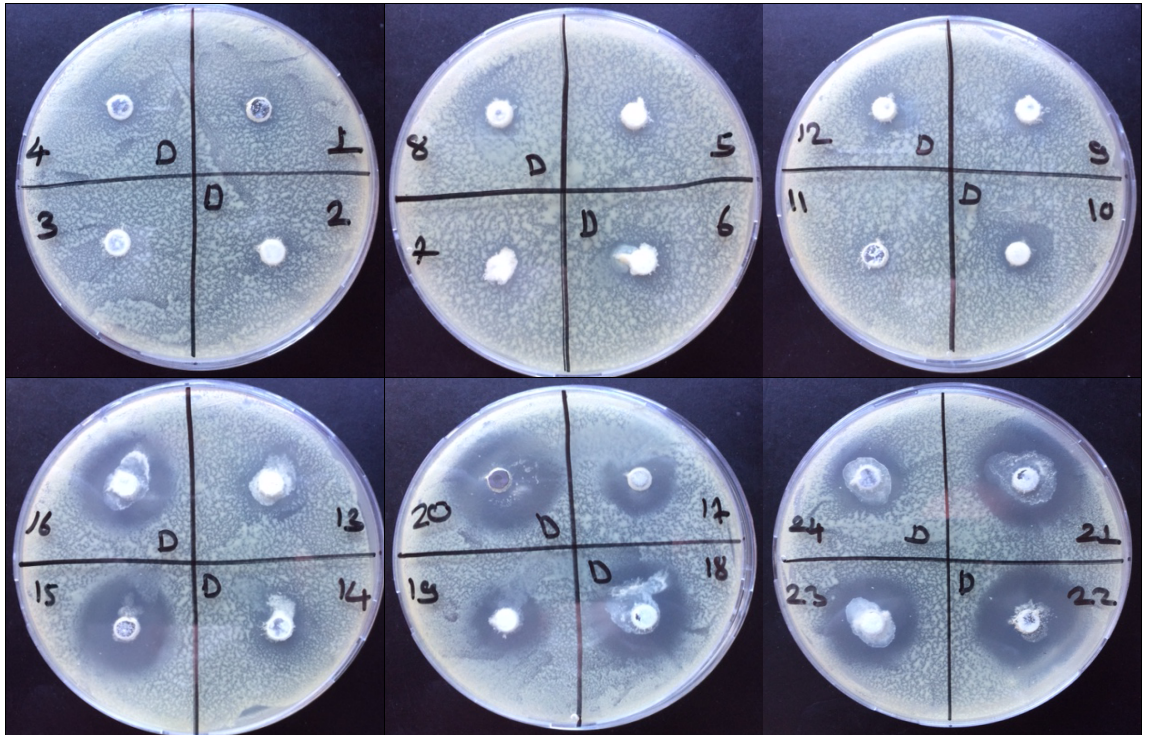
Şekil 4.3. 252 (1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin *Bacillus Subtilis*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



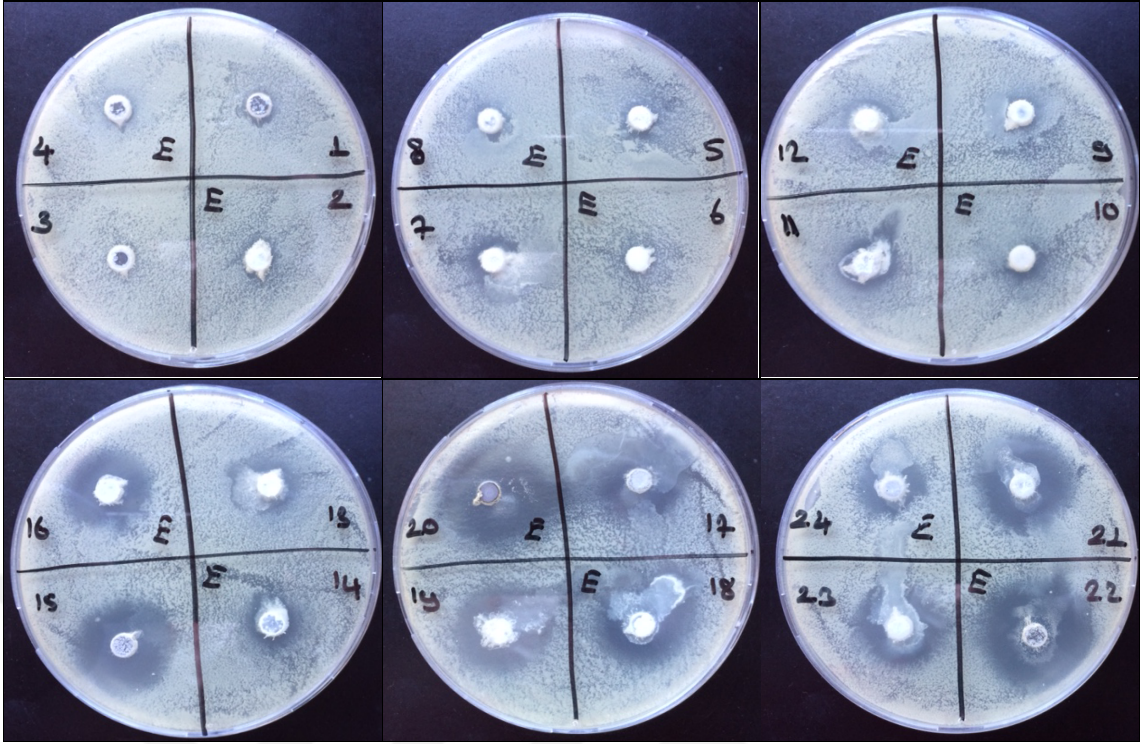
Şekil 4.4. 252 (1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin *Bacillus cereus*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



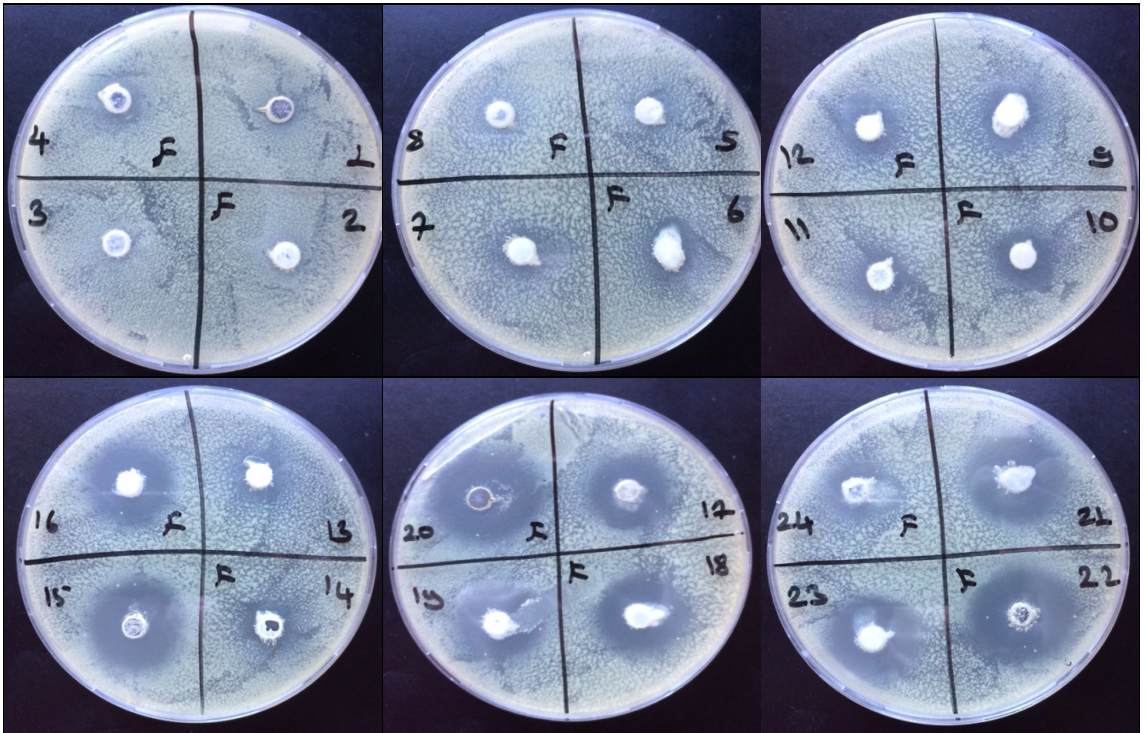
Şekil 4.5. 252 (1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



Şekil 4.6. 252(1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



Şekil 4.7. 252 (1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin *Staphylococcus aureus*'a sa'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



Şekil 4.8. 252 (1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin *Escherichia coli*'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları

Tablo 4.1. 252 (1-9), 262 (10-14), 268 (15-19) ve 274 (20-24) Tipi bileşiklerin bakterilere karşı ZON çap değerleri

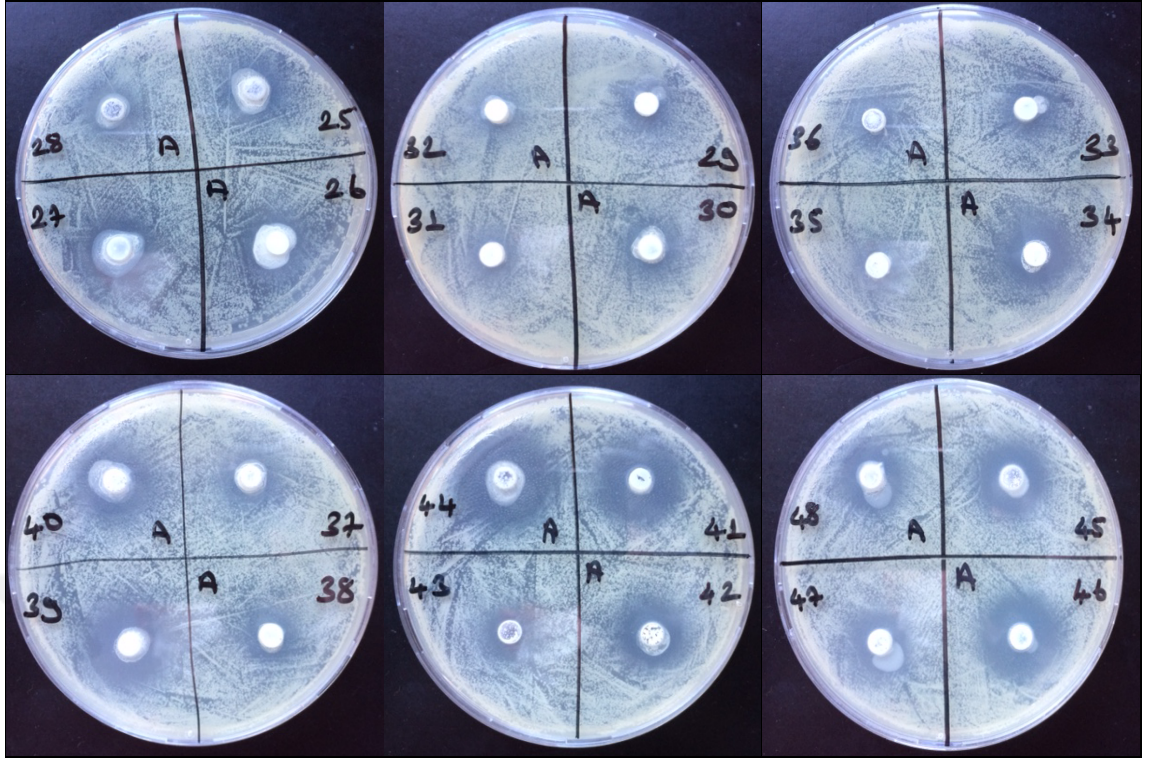
Petri kabı kodu	Bileşik kodu	ZON çap değerleri (mm)					
		Bacillus Subtilis (a)	Bacillus Cereus (b)	Pseudomonas aeruginosa (c)	Klepsiella pneumoniae (d)	Staphylococcus aureus (e)	Escherichia Coli (f)
1	253	-	-	-	-	-	-
4	254	-	-	-	-	-	-
5	255	++	+	+	-	-	-
3	256	-	-	-	-	-	-
6	257	+	-	+	-	-	+
9	258	+	+	+	+	+	+
7	259	+	++	+	-	-	+
8	260	+	-	-	+	-	-
2	261	-	-	-	-	-	-
10	263	-	-	+	+	+	++
12	264	+	+	+	+	+	+
11	265	+	+	+	-	+	+
13	266	+	+	-	+	+	+
14	267	+	+	-	+	+	+
15	269	++	++	++	+++	+++	+++
17	270	++	++	++	+	++	++
16	271	++	++	++	+++	++	+++
18	272	++	+	++	+++	++	++
19	273	+	++	++	+	++	+++
20	275	+++	++++	++++	+++	+++	++++
22	276	+++	+++	++++	++++	++++	++++
21	277	+++	+++	+++	++++	+++	++
23	278	++	++	+++	++++	+	+++
24	279	+	+	+++	+	+	++

İnhibisyon zonu: (-) 6 mm; (+) 6-15 mm; (++) 15-20 mm; (+++) 20-25 mm [294].

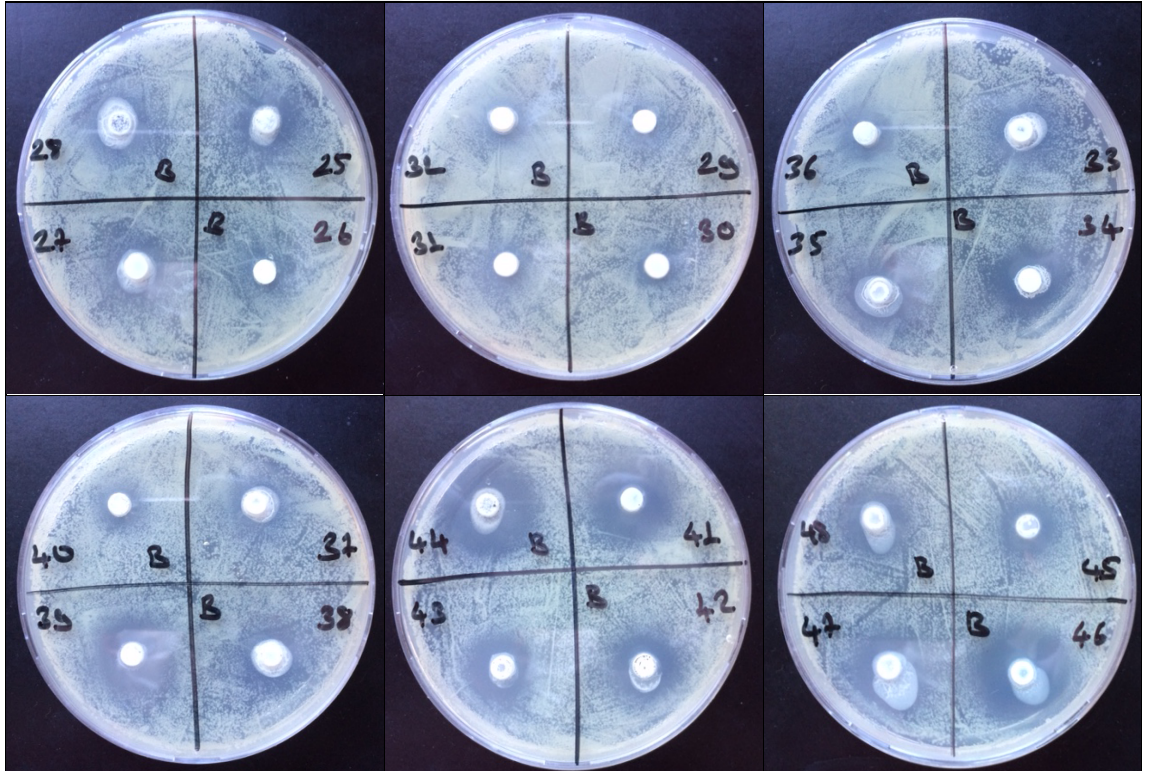
Tez kapsamında sentezlenen 252 tipi bileşiklerde, *Bacillus Subtilis*'a karşı 255 bileşiği ılımlı aktivite, 257-260 bileşikleri düşük aktivite, *Bacillus Cereus*'a karşı 255, 258 ve 259 bileşikleri, *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı 255, 257-259 bileşikleri, *Klebsiella pneumoniae*'a karşı 258 ve 260 bileşikleri, *Staphylococcus aureus*'a karşı 258 bileşiği ve *Escherichia coli*'ye karşı 257-259 bileşikleri düşük aktivite göstermiştir. Ancak, sentezlenen diğer bileşikler yukarıda belirtilen bakterilere karşı herhangi bir aktivite göstermemiştir. 262 Tipi bileşiklerde, *Bacillus Subtilis*'a karşı 264-267 bileşikleri, *Bacillus Cereus*'a karşı 264-267 bileşikleri, *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı 263-265

bileşikleri, *Klebsiella pneumonia*'a karşı 263, 264, 266 ve 267 bileşikleri, *Staphylococcus aureus*'a karşı 263-267 bileşikleri ve *Escherichia coli*'ye karşı 263 bileşiği ılımlı aktivite ve 264-267 bileşikleri düşük aktivite göstermiştir. Diğer bileşikler yukarıda belirtilen bakterilere karşı herhangi bir aktivite göstermemiştir.

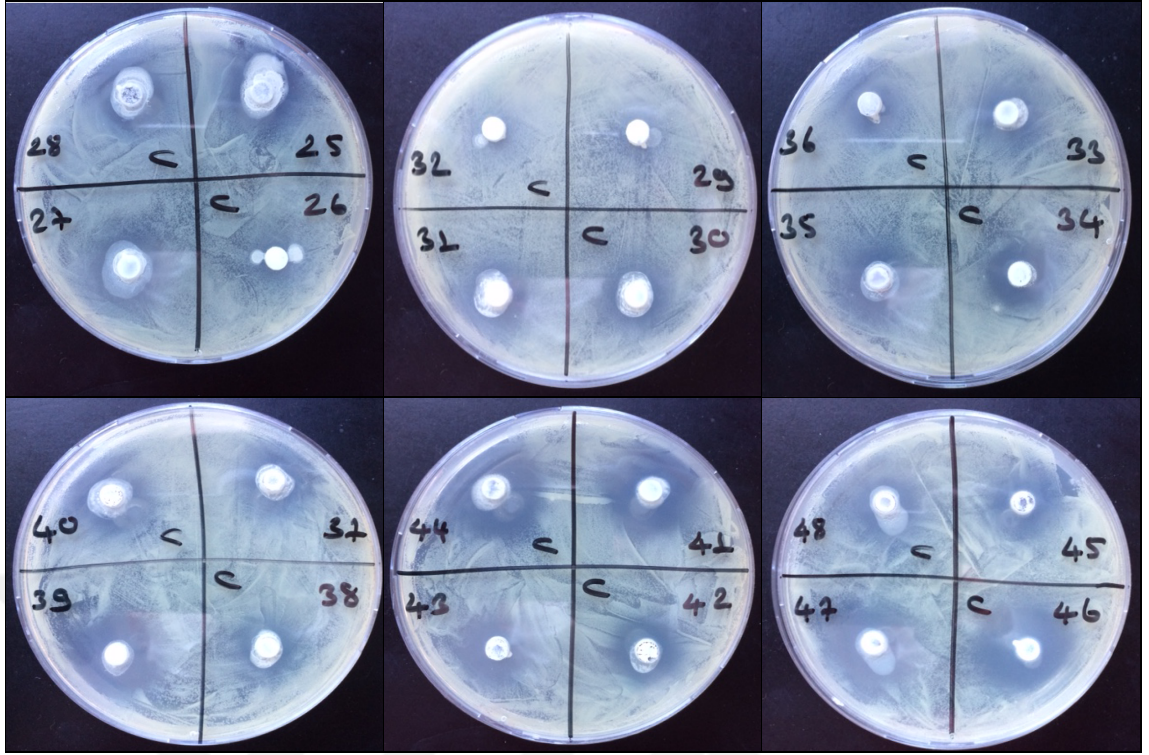
Çalışma kapsamında sentezlenen Schiff-Mannich bazı türevli 268 ve 274 tipi bileşiklerde ise, *Bacillus Substilis*'a karşı 275-277 bileşikleri iyi aktivite, 269, 270-272 ve 278 bileşikleri ılımlı aktivite, 273 ve 279 bileşikleri ise düşük aktivite, *Bacillus Cereus*'a karşı 275 bileşiği çok iyi aktivite, 276 ve 277 bileşikleri iyi aktivite, 269-271, 273 ve 278 bileşikleri ılımlı aktivite, 272 ve 279 bileşikleri ise düşük aktivite, *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı 275 ve 276 bileşikleri çok iyi aktivite, 277-279 bileşikleri iyi aktivite, 269-273 bileşikleri ılımlı aktivite, *Klebsiella pneumonia*'a karşı 276-278 bileşikleri çok iyi aktivite, 269, 271, 272 ve 275 bileşikleri iyi aktivite, 270, 273 ve 279 bileşikleri ise düşük aktivite *Staphylococcus aureus*'a karşı 276 bileşiği çok iyi aktivite, 269, 275 ve 277 bileşikleri iyi aktivite, 270-273 bileşikleri ılımlı aktivite, 278 ve 279 bileşikleri ise düşük aktivite ve *Escherichia coli*'ye karşı 275 ve 276 bileşikleri çok iyi aktivite, 269, 271, 273 ve 278 bileşikleri iyi aktivite, 270, 272, 277 ve 279 bileşikleri ılımlı aktivite göstermiştir. Sentezlenen tüm bileşikler yukarıda belirtilen bakterilere karşı aktivite göstermiştir. Özellikler 275 ve 276 bileşikleri son derece iyi antimikrobiyal aktivite değerleri vermiştir.



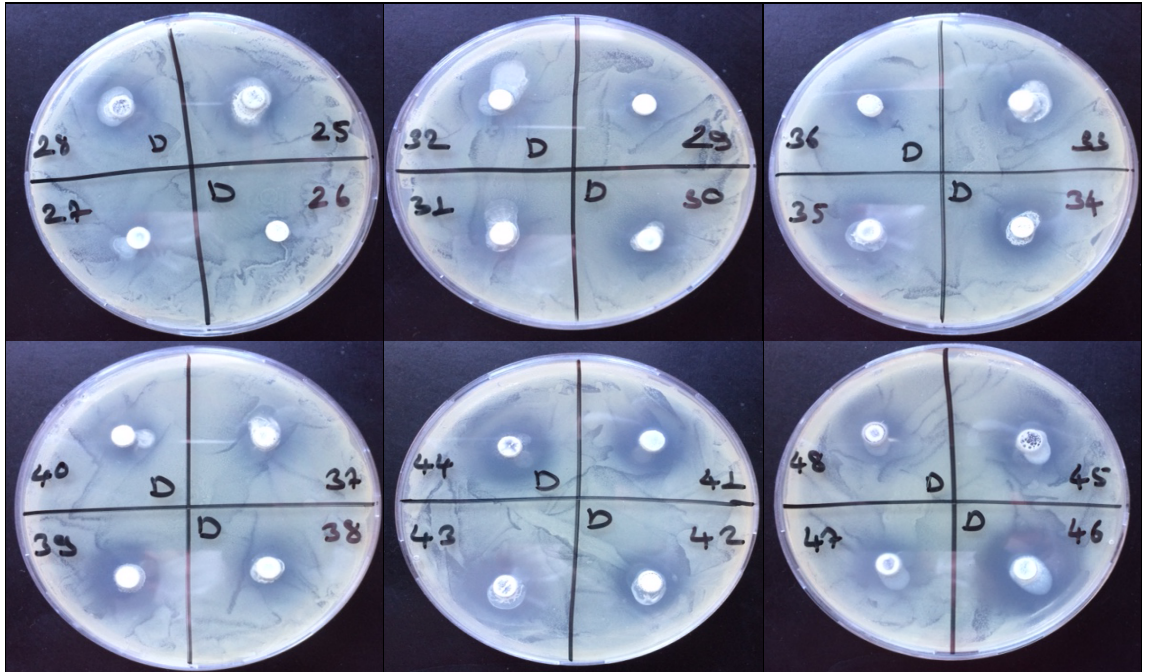
Şekil 4.9. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin *Bacillus Substilis*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



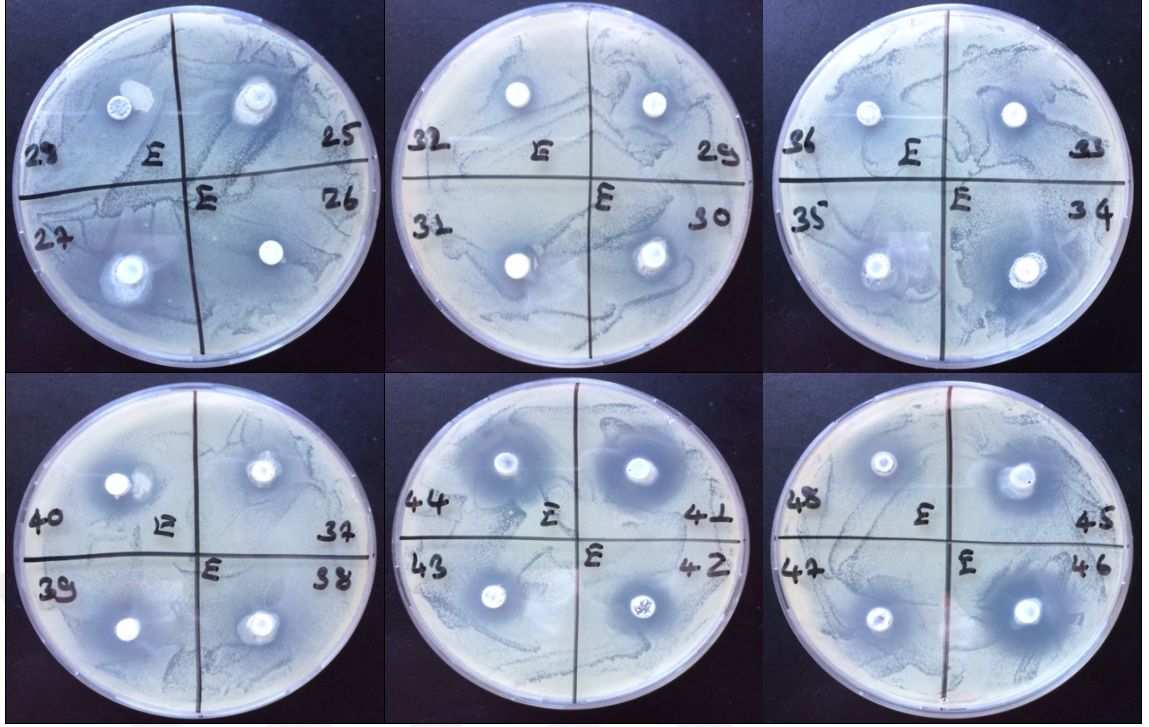
Şekil 4.10. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin *Bacillus cereus*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



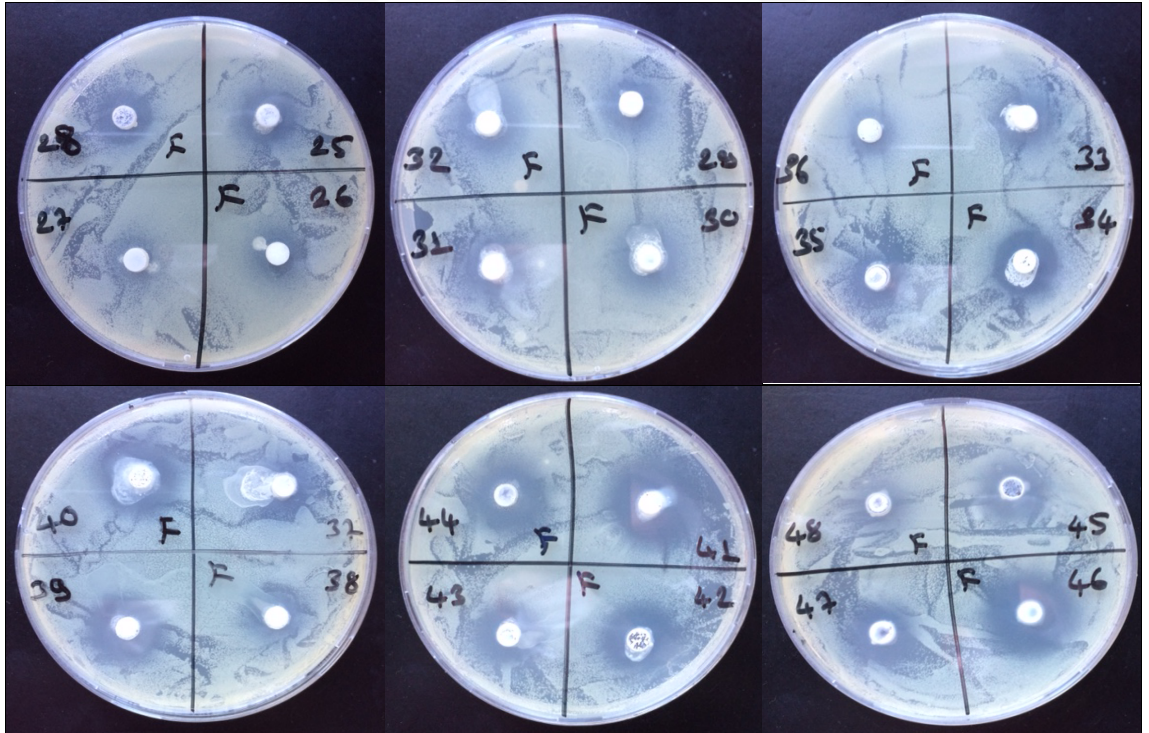
Şekil 4.11. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



Şekil 4.12. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



Şekil 4.13. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin *Staphylococcus aureus*'a s'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



Şekil 4.14. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin *Escherichia coli*'ya karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları

Tablo 3.2. 281 (25-33), 291 (34-38), 297 (39-43) ve 303 (44-48) Tipi bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları

Petri kabı kodu	Bileşik kodu	ZON çap değerleri (mm)					
		<i>Bacillus Subtilis</i> (a)	<i>Bacillus Cereus</i> (b)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (c)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (d)	<i>Staphylococcus aureus</i> (e)	<i>Escherichia Coli</i> (f)
25	282	+	+	++	++	+	+
28	283	+	+	+++	++	+	+
29	284	+	+	+	+	+	+
27	285	++	+	+++	+	++	+
30	286	++	+	+	++	+	+
33	287	+	+	++	++	+	+
31	288	+	+	++	++	+	+
32	289	+	+	+	+	+	++
26	290	+	+	++	+	+	+
34	292	++	++	++	++	++	++
36	293	+	+	++	++	+	+
35	294	+	++	++	++	+	++
37	295	+	+	+	+	+	++
38	296	+	++	+	+	+	++
39	298	++	+++	++	++	+	+
41	299	+++	+++	+++	+++	+++	++++
40	300	+++	+	++	+	++	+++
42	301	++	++	++	++	+	+++
43	302	+	++	++	++	+	++
44	304	+++	+++	+++	+++	+++	+++
46	305	+++	+++	+++	++++	+++	+++
45	306	++	++	+++	+++	++	+
47	307	++	+++	+++	++	++	+++
48	308	++	++	++	++	++	++

İnhibisyon zonu: (-) 6 mm; (+) 6-15 mm; (++) 15-20 mm; (+++) 20-25 mm [294].

Antimikrobiyal çalışmada sentezlenmiş yeni 281 ve 291 tipi bileşiklerde, *Bacillus Subtilis*'a karşı 285, 286 ve 292 bileşikleri ılımlı aktivite, *Bacillus Cereus*'a karşı 292, 294 ve 296 bileşikleri ılımlı aktivite, *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı 283 ve 285 bileşikleri iyi aktivite, 282, 287, 288 ve 290-294 bileşikleri ılımlı aktivite, *Klebsiella pneumoniae*'a karşı 282, 283, 286-288 ve 292-294 bileşikleri ılımlı aktivite, *Staphylococcus aureus*'a karşı 285 ve 292 bileşikleri ılımlı aktivite ve *Escherichia*

coli'ye karşı 289, 292 ve 294-296 bileşikleri ılımlı aktivite göstermiştir. Sentezlenen diğer bileşikler yukarıda belirtilen bakterilere karşı düşük aktivite göstermiştir.

Yine tez çalışması kapsamında sentezlenen Schiff-Mannich bazı türevli 297 ve 303 tipi bileşiklerde ise, *Bacillus Substilis*'a karşı 299, 300, 304 ve 305 bileşikleri iyi aktivite, 298, 301 ve 306-308 bileşikleri ılımlı aktivite, *Bacillus Cereus*'a karşı 298, 299, 304, 305 ve 307 bileşikleri iyi aktivite, 301, 302, 306 ve 308 bileşikleri ılımlı aktivite, *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı 299 ve 304-307 bileşikleri iyi aktivite, 298, 300-302 ve 308 bileşikleri ılımlı aktivite, *Klebsiella pneumonia*'a karşı 305 bileşiği çok iyi aktivite, 299, 304 ve 306 bileşikleri iyi aktivite, 298, 301, 302, 307 ve 308 bileşikleri ise ılımlı aktivite, *Staphylococcus aureus*'a karşı 299, 304 ve 305 bileşikleri iyi aktivite, 300 ve 306-308 bileşikleri ılımlı aktivite ve *Escherichia coli*'ye karşı 299 bileşiği çok iyi aktivite, 300, 301, 304, 305 ve 307 bileşikleri iyi aktivite, 302 ve 308 bileşikleri ılımlı aktivite göstermiştir. Schiff-Mannich türevli bütün bileşikler yukarıda belirtilen bakterilere karşı aktivite göstermiştir. Özellikle 299, 304 ve 305 bileşikleri son derece iyi in-vitro antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilecek değerler vermiştir.

4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

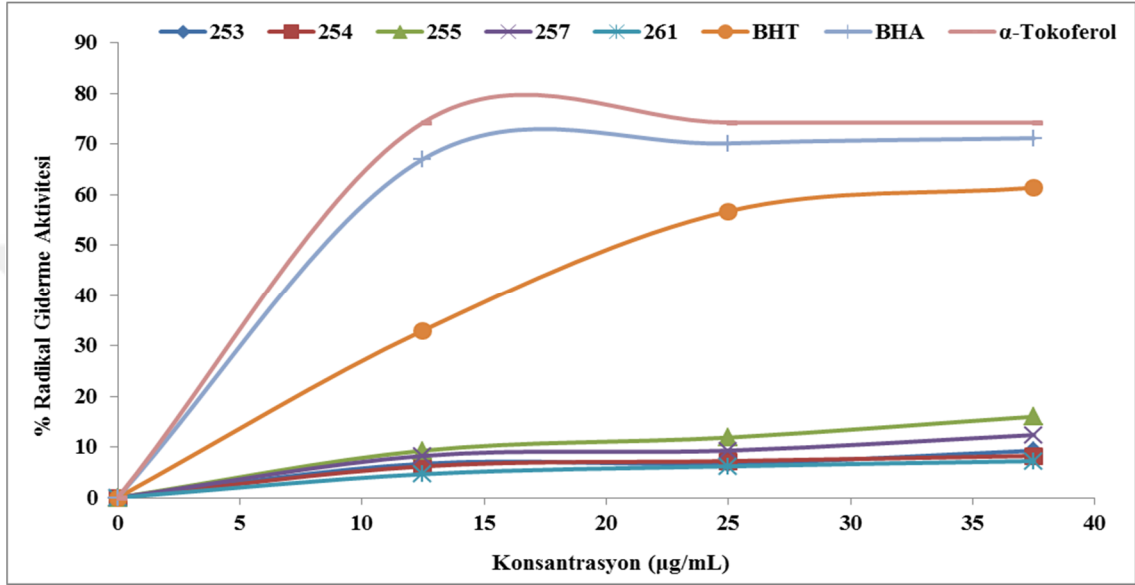
4.3.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.3-6'da 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

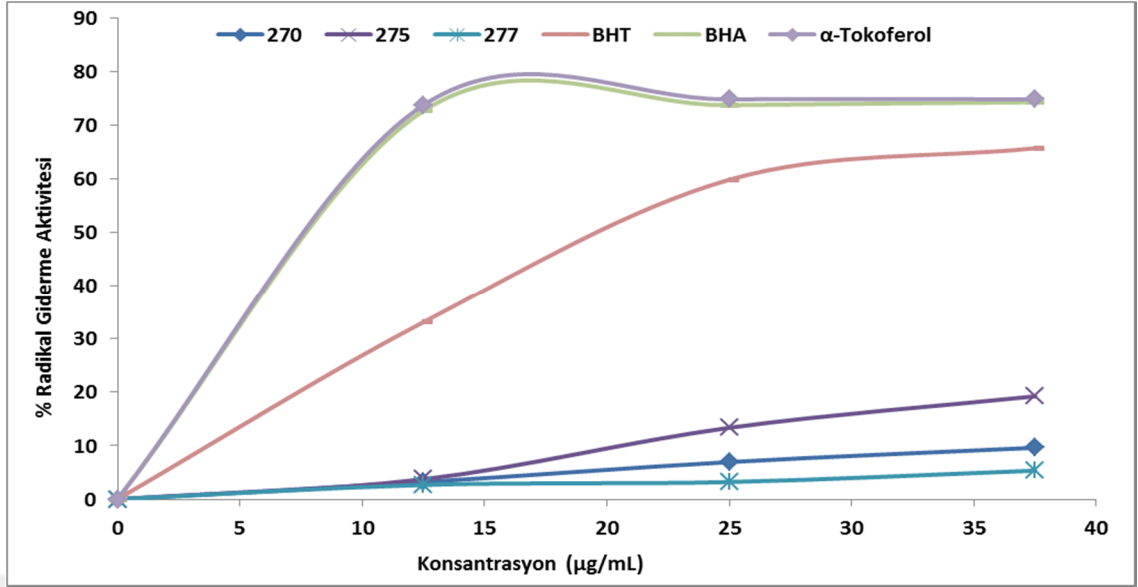
Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 517 nm'de farklı derişimlerde yapılan ölçümler sonucunda serbest radikal giderme aktivitelerinde

anamlı artış gösterenlerin, konsantrasyona karşı radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak Şekil 4.15-18'deki grafiklerde görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.7-10'da görüleceği üzere, kontrolden daha düşük absorbans değerlerine sahip olmakla beraber, standart antioksidanlardan daha yüksek absorbans göstermişlerdir, dolayısıyla bileşiklerin düşük serbest radikal giderme özellikleri bulunmaktadır.



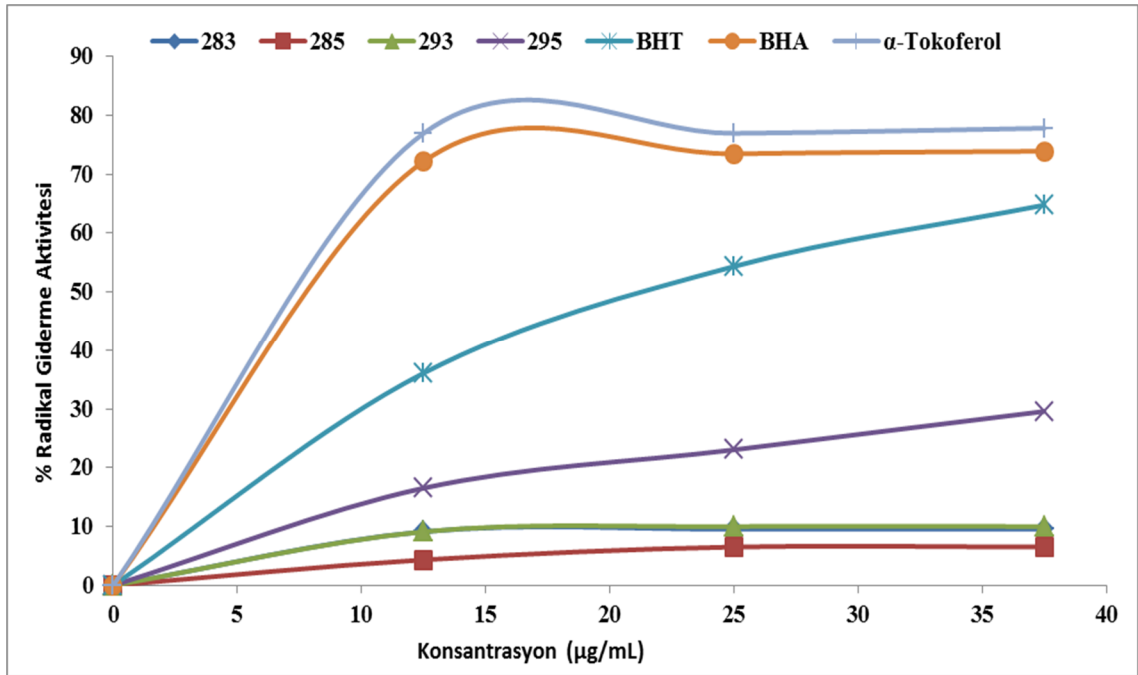
Şekil 4.15. 252 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi radikal giderme aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; α-tokoferol (74.2) > BHA (71.1) > BHT (61.3) > 255 (16.0) şeklindedir.



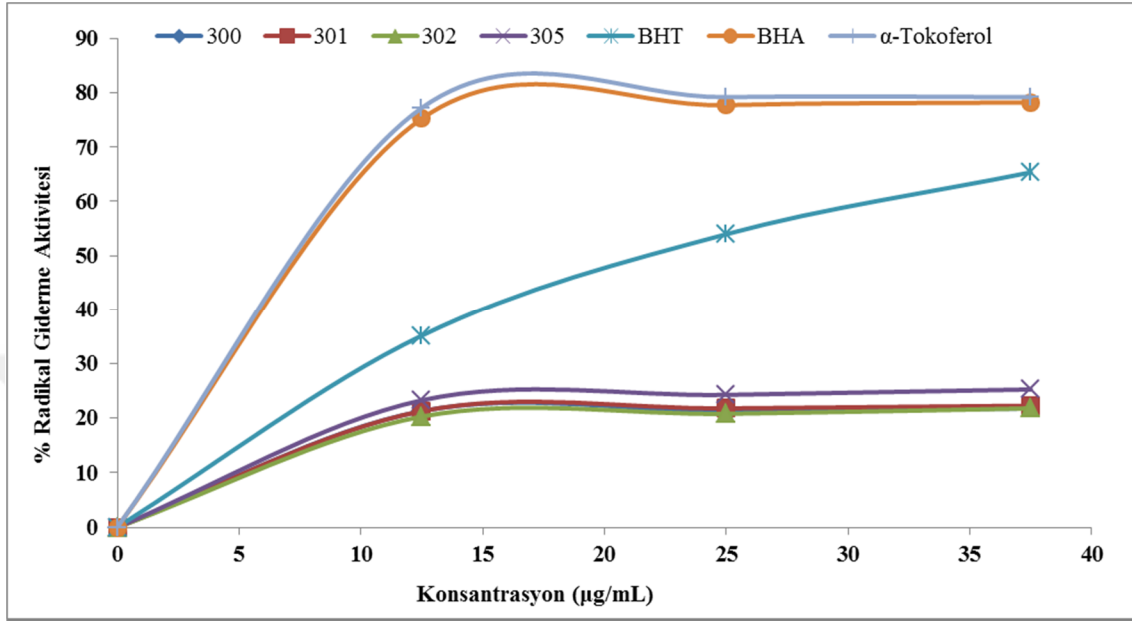
Şekil 4.16. 268 ve 274 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi radikal giderme aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; α-tokoferol (74.9) > BHA (74.3) > BHT (65.8) > 275 (19.3) şeklindedir.



Şekil 4.17. 281 ve 291 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi radikal giderme aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; α -tokoferol (77.8) > BHA (73.9) > BHT (64.8) > 295 (29.6) şeklindedir.

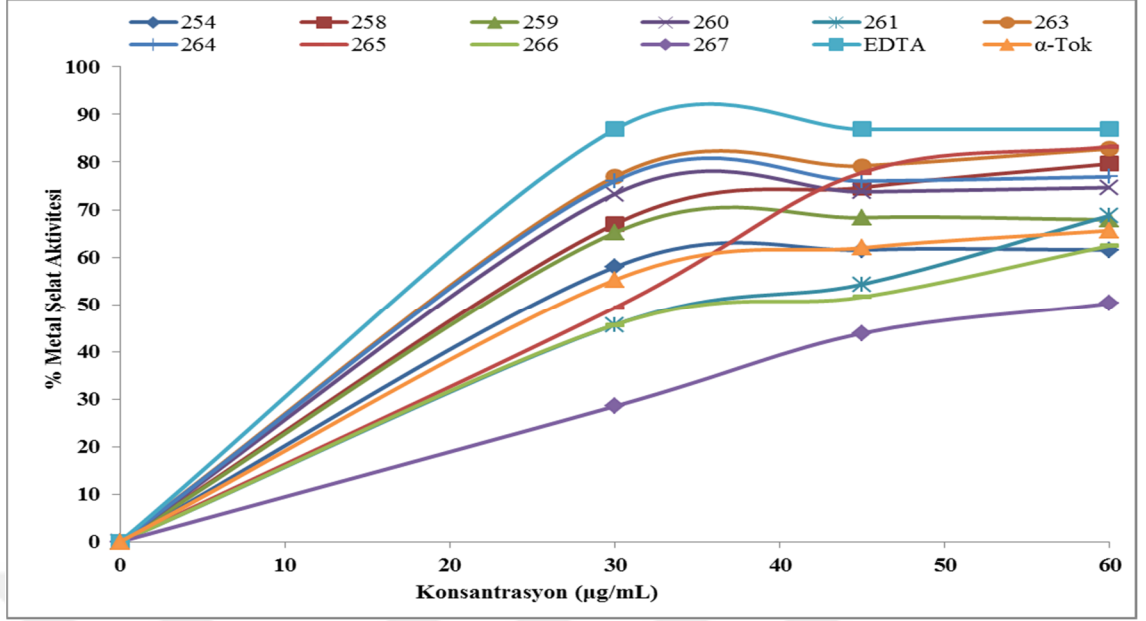


Şekil 4.18. 297 Ve 303 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi radikal giderme aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; α -tokoferol (79.2) > BHA (78.2) > BHT (65.3) > 304 (25.2) şeklindedir.

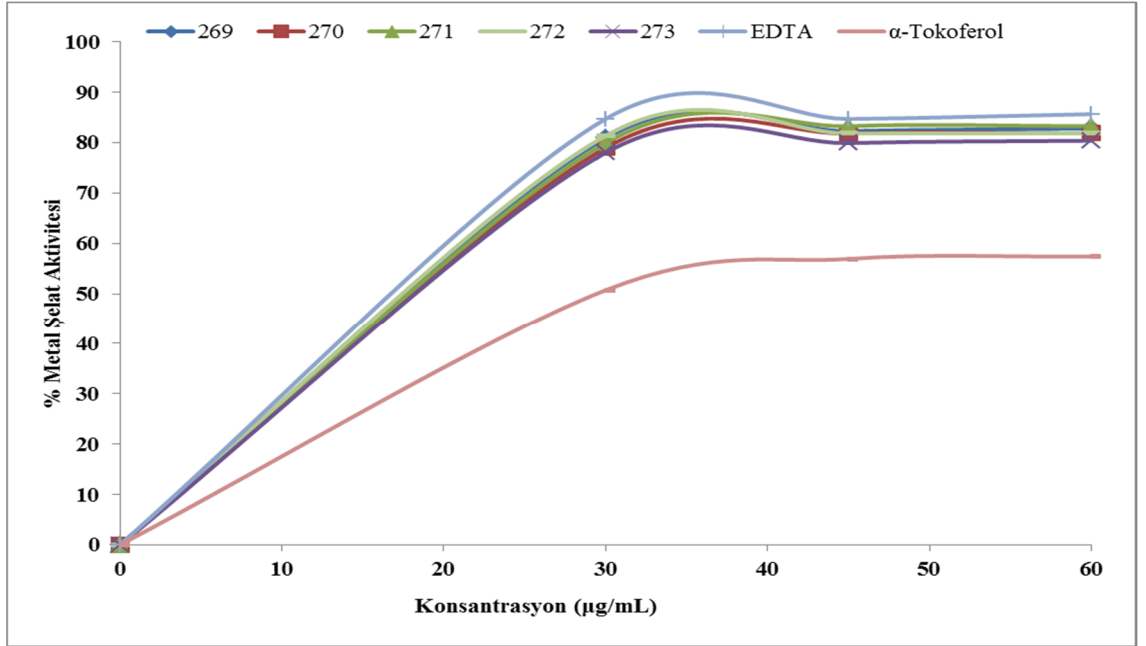
4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi

Yeni sentezlenen bileşiklerin ve standart antioksidanların metal şelat aktiviteleri Şekil 4.19-24'deki grafiklerde % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Sentezlenen bileşiklerden 562 nm'de farklı derişimlerde yapılan ölçümler sonucunda metal şelatlama aktivitelerinde anlamlı artış gösterenlerin, konsantrasyona karşı metal şelat aktiviteleri % inhibisyon olarak Tablo 3.11-14'te verilmiştir. Grafiklere geçirilen bileşiklerin, 283 bileşiği hariç, iyi derecede şelatörlük özelliğine sahip oldukları görülmektedir.



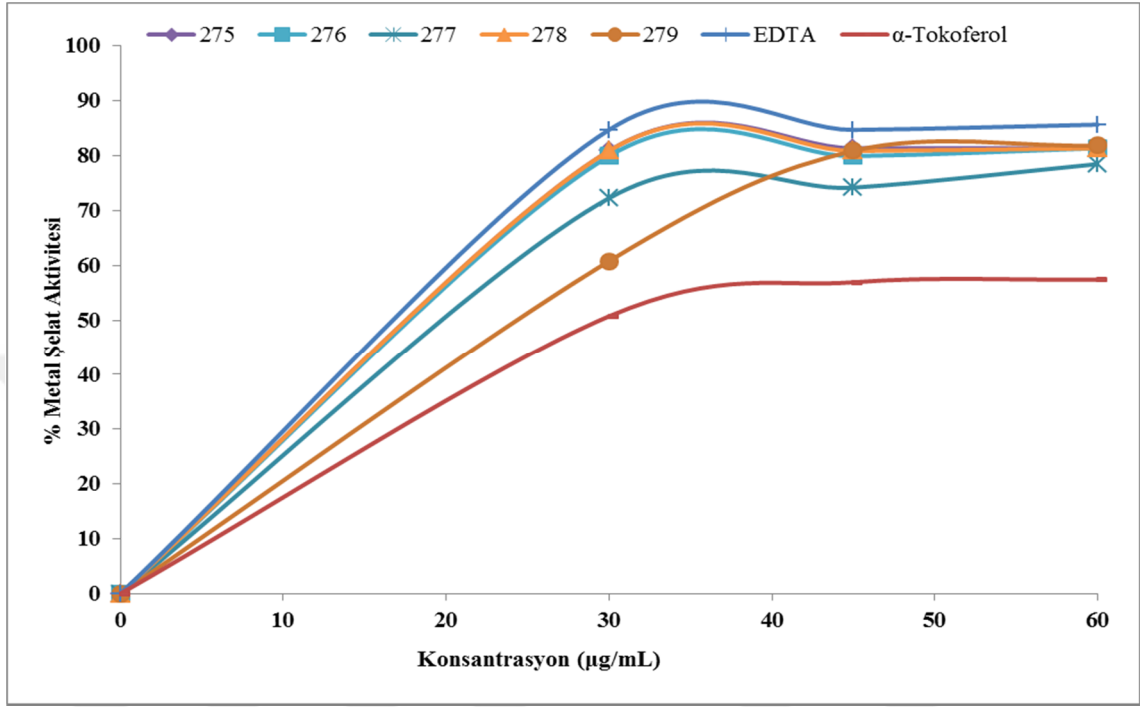
Şekil 4.19. 252 ve 262 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi metal şelat aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; EDTA (86.9) > 265 (83.3) > α-tokoferol (65.6) şeklindedir.



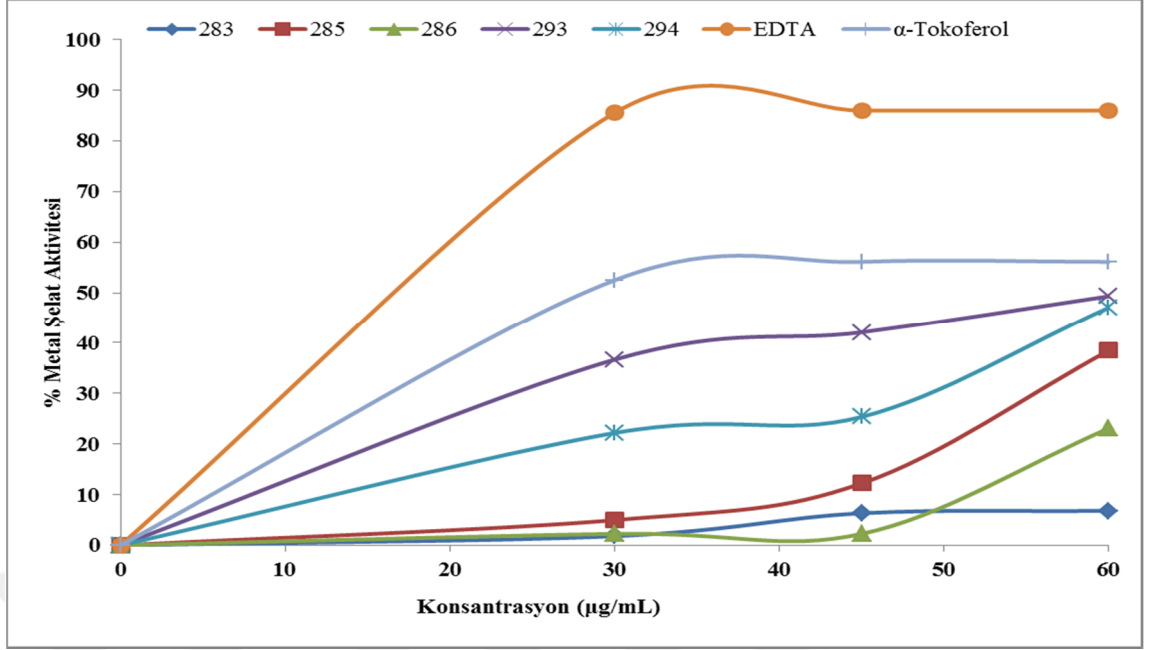
Şekil 4.20. 268 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi metal şelat aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; EDTA (85.6) > 271 (83.3) > α -tokoferol (57.4) şeklindedir.



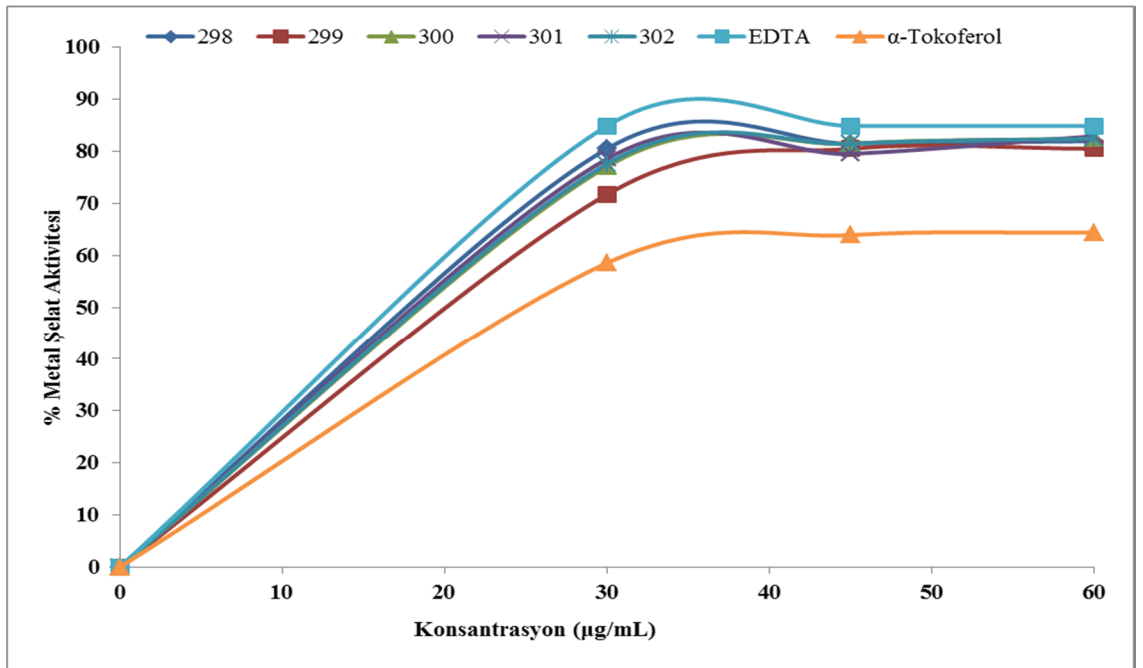
Şekil 4.21. 274 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi metal şelat aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; EDTA (85.6) > 279 (81.8) > α -tokoferol (57.4) şeklindedir.



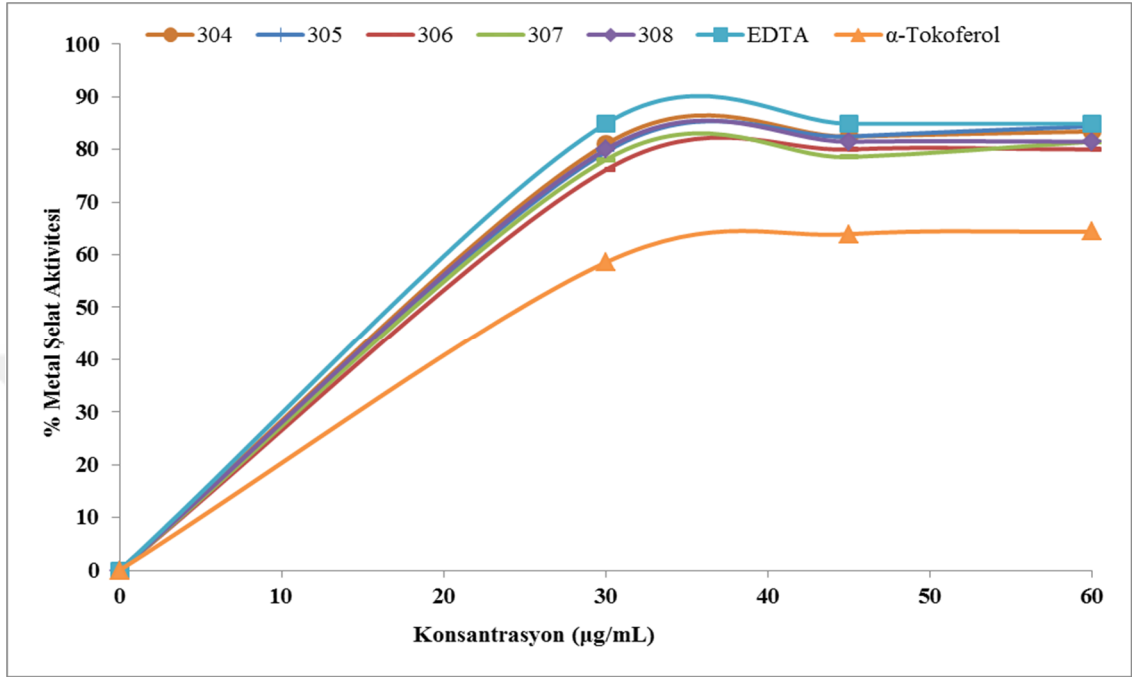
Şekil 4.22. 281 ve 291 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi metal şelat aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; EDTA (86.0) > α-tokoferol (56.1) > 293 (49.3) şeklindedir.



Şekil 4.23. 297 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler arasında en iyi metal şelat aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; EDTA (84.9) > 301 (82.9) > α -tokoferol (64.4) şeklindedir.

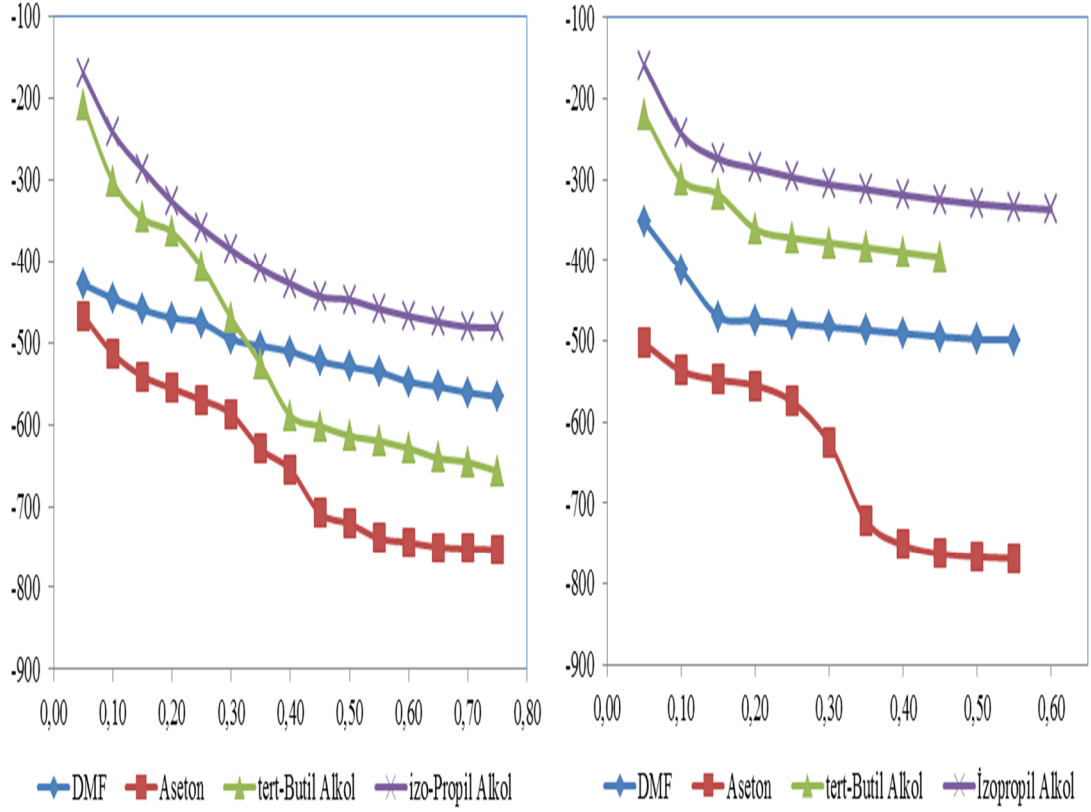


Şekil 4.24. 303 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

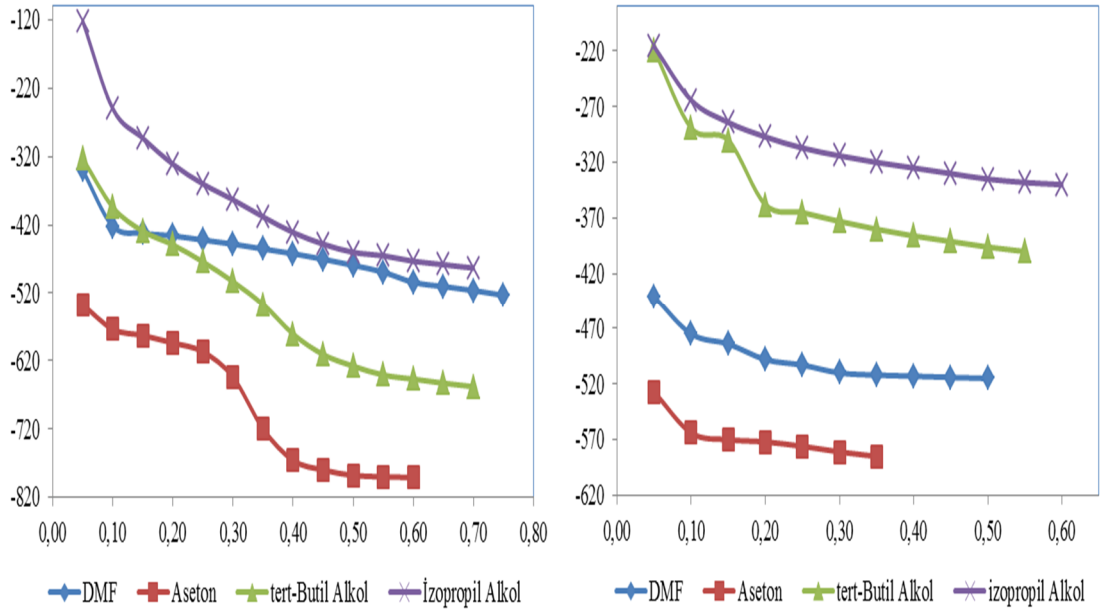
Bileşikler arasında en iyi metal şelat aktivitesine sahip olanla standartlar arasında % inhibisyon açısından bir mukayese yapacak olursak: En yüksek konsantrasyon için; EDTA (84.9) > 305 (84.4) > α -tokoferol (64.4) şeklindedir.

4.4. Asitlik Sabitlerinin Tayini

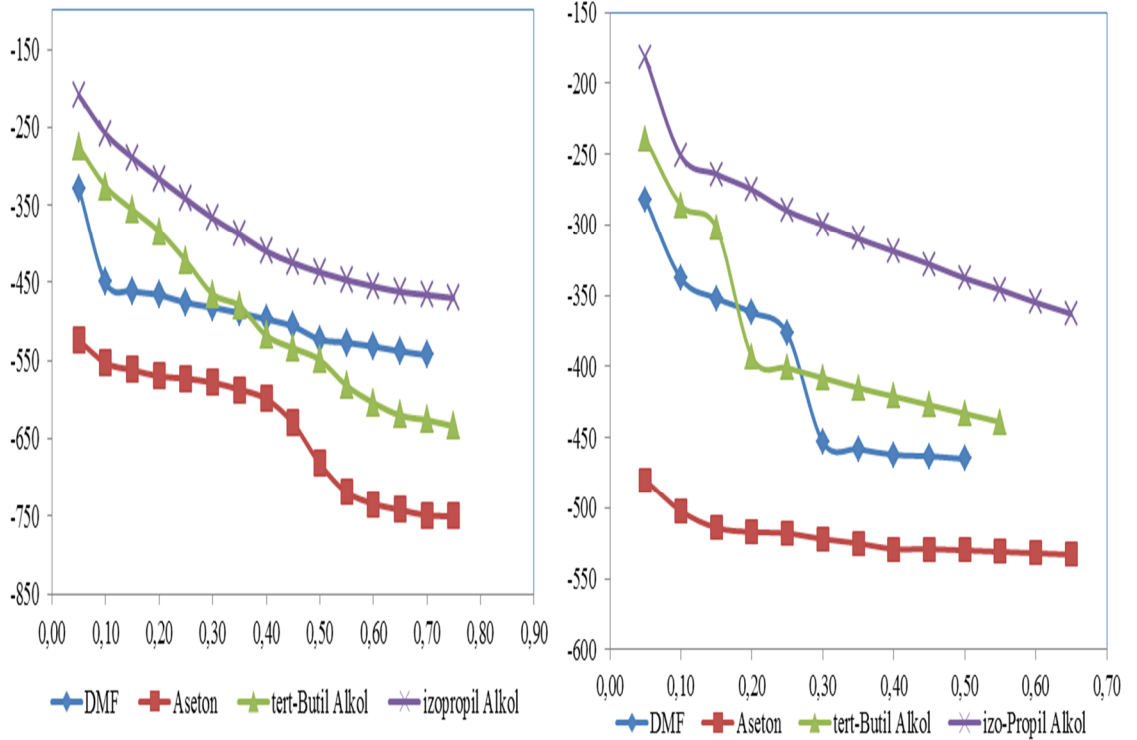
4.4.1. Titrasyon Grafikleri



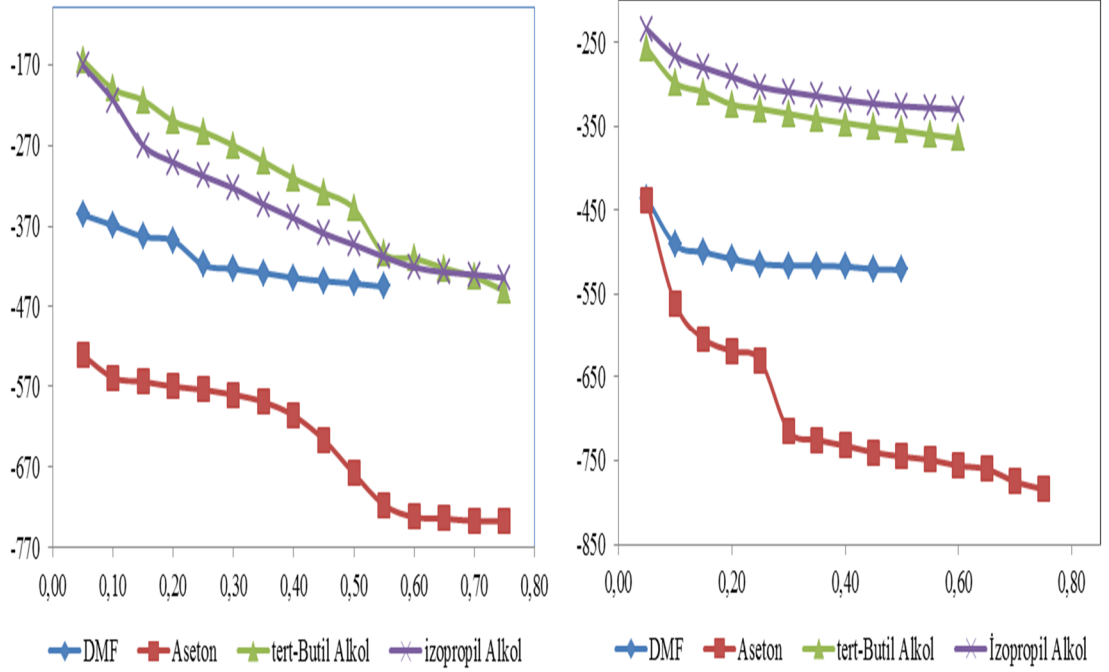
Şekil 4.25. 253 ve 254 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



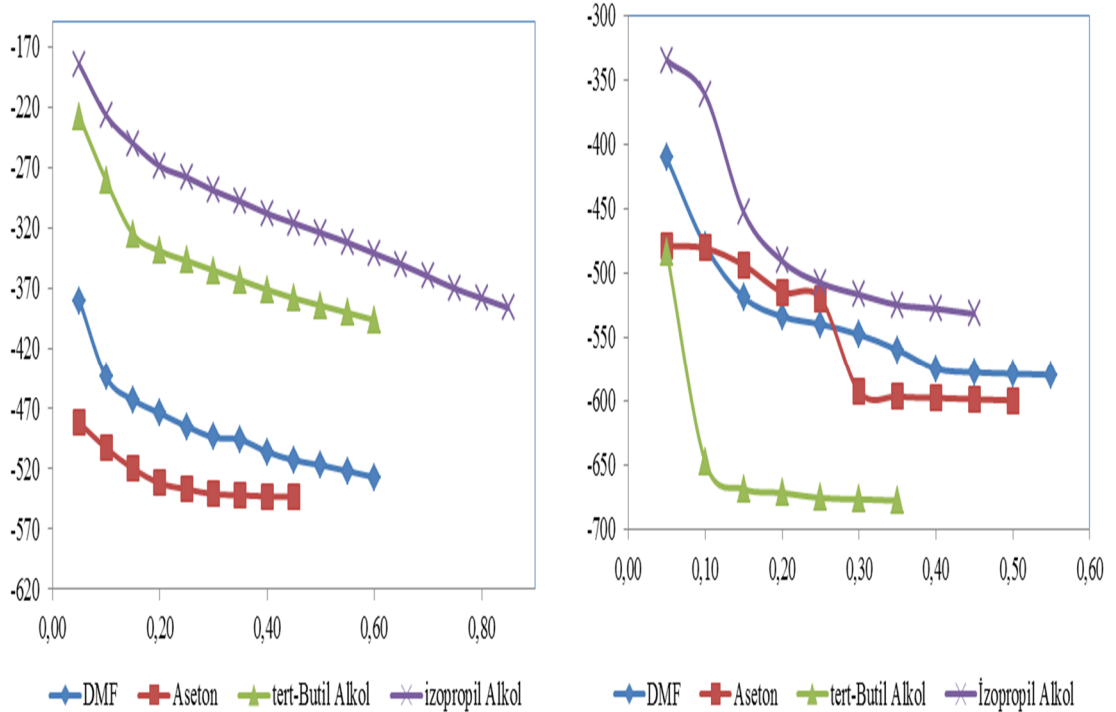
Şekil 4.26. 255 ve 256 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



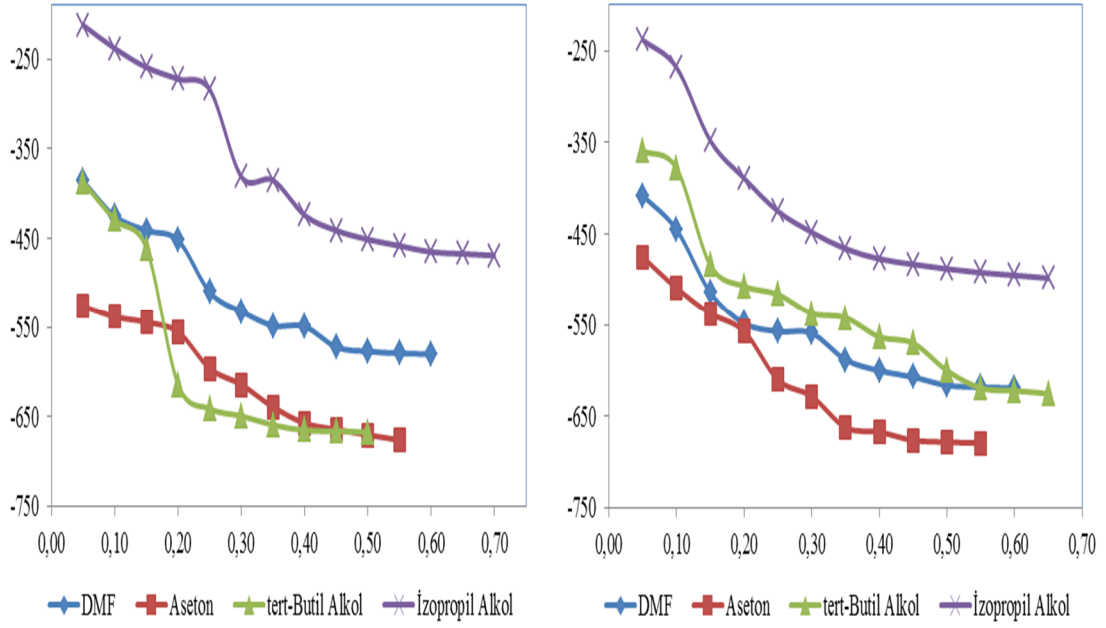
Şekil 4.27. 257 ve 258 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



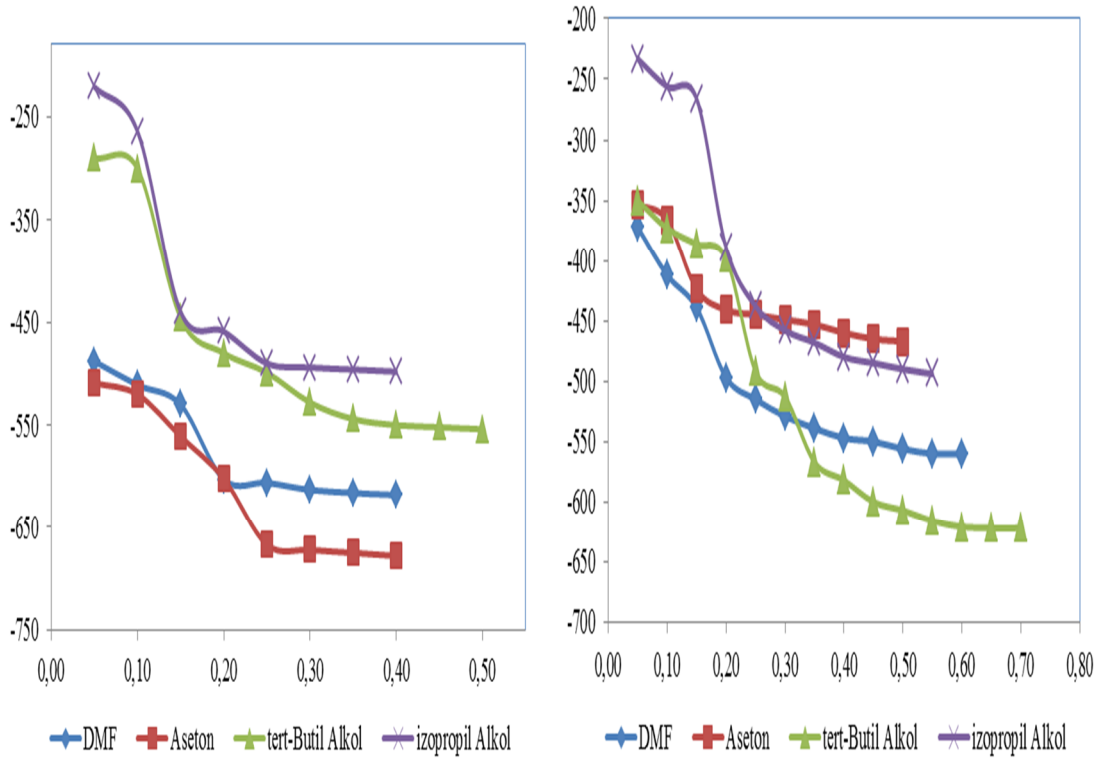
Şekil 4.28. 259 ve 260 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



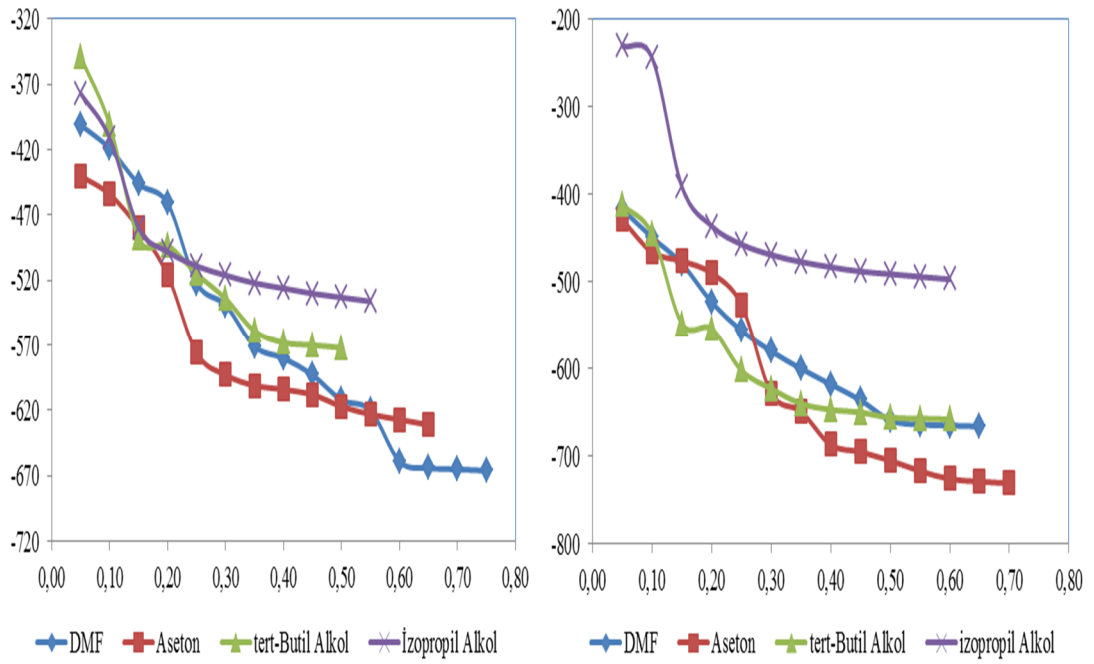
Şekil 4.29. 261 ve 282 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



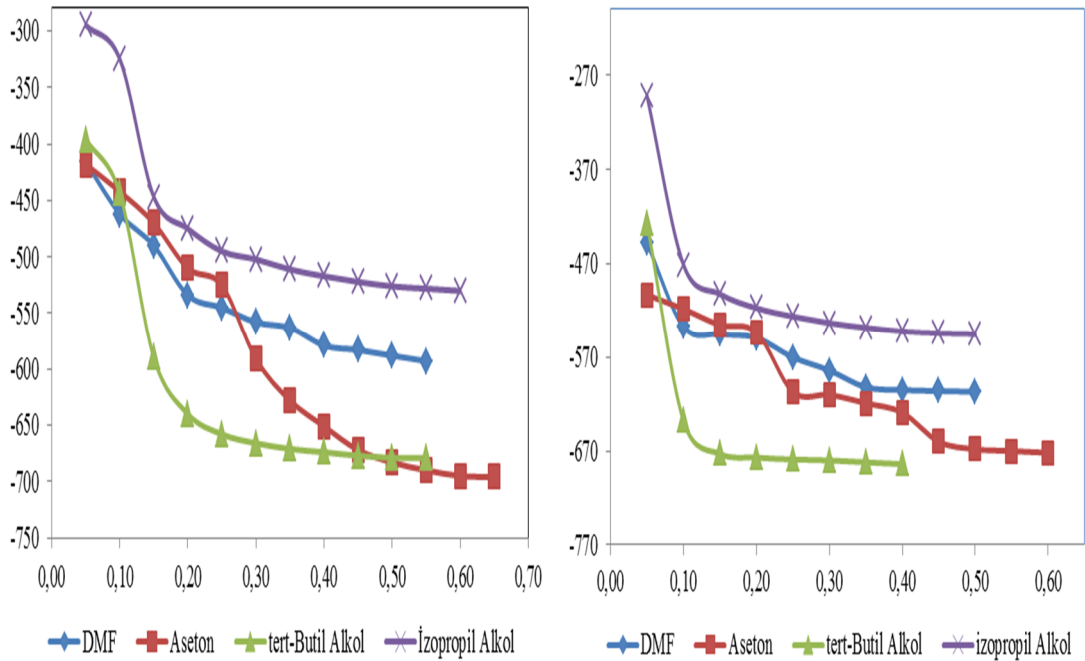
Şekil 4.30. 283 ve 284 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.31. 285 ve 286 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.32. 287 ve 288 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

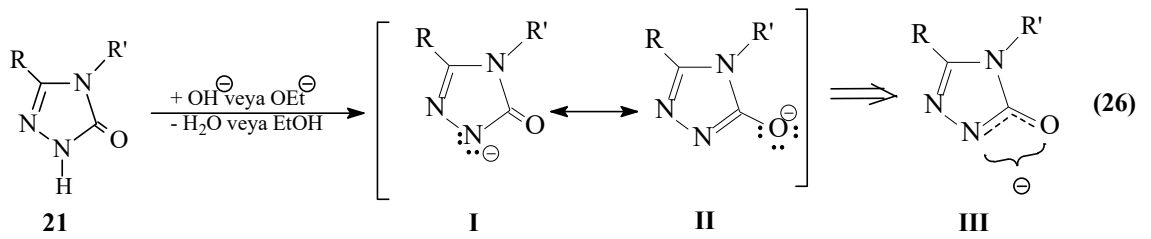


Şekil 4.33. 289 ve 290 Bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

4.4.2. 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 18 yeni 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin p*K*_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 tetrabutil 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 ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından. başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delokalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar (I ve II rezonans yapılarının rezonans hibridi III olup. negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir).



252 ve 281 Tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve N,N-dimetilformamid çözücülerindeki yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri aşağıda Tablo 4.3 ve 4.4'te verilmiştir:

Tablo 4.3. 252 Tipi bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (mV) ve Karşın Olan pKa Değerleri

Bileşik No	DMF		Aseton		tert-Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pKa	HNP	pKa	HNP	pKa	HNP	pKa	HNP
253	-	-	16.52	-556	13.19	-355	-	-
254	-	-	16.34	-548	11.64	-260	-	-
255	-	-	16.93	-583	14.49	-439	-	-
256	-	-	-	-	-	-	-	-
257	-	-	16.63	-571	-	-	-	-
258	12.97	-345	-	-	11.37	-262	-	-
259	-	-	16.62	-572	11.39	-253	-	-
260	-	-	16.97	-582	-	-	-	-
261	-	-	-	-	11.55	-254	-	-

Tablo 4.4. 281 Tipi bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (mV) ve Karşın Olan pKa Değerleri

Bileşik No	DMF		Aseton		tert-Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pKa	HNP	pKa	HNP	pKa	HNP	pKa	HNP
282	-	-	15.63	-487	-	-	12.91	-335
283	14.66	-425	-	-	14.33	-408	11.59	-248
284	14.32	-408	16.05	-509	13.55	-359	11.55	-238
285	15.8	-499	16.20	-520	11.80	-290	11.07	-221
286	14.33	-392	13.60	-353	13.58	-373	11.62	-244
287	14.61	-419	15.20	-454	13.54	-349	14.04	-377
288	-	-	15.49	-471	14.28	-412	11.42	-230
289	-	-	15.63	-487	-	-	12.91	-335
290	-	-	16.10	-518	-	-	-	-

Çalışmada, 18 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri 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 ve 4.2'nin 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:

252 Tipi bileşiklerden elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde, 253-255 ve 259 bileşiklerinin aseton ve *tert*-butil alkol çözücülerinde, 257 ve 260 bileşiklerinin aseton çözücüsünde, 258 bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid ve *tert*-butil alkol çözücülerinde ve 261 bileşiğinin *tert*-butil alkol çözücüsünde dönüm noktaları ve karşın olan yarı-nötralizasyon potansiyelleri belirlenip pK_a değerleri tayin edilmiştir. Ancak, 252 tipi bileşiklerin diğer çözücülerde dönüm noktaları ve karşın olan yarı-nötralizasyon potansiyelleri belirlenemediğinden pK_a değerleri tayin edilememiştir. 281 Tipi bileşiklerde 282 ve 289 bileşiklerinin aseton ve izopropil alkol çözücülerinde, 283 bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol çözücülerinde, 284-287 bileşiklerinin tüm çözücüde, 288 bileşiğinin aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol çözücülerinde ve 290 bileşiğinin aseton çözücüsünde dönüm noktaları ve karşın olan yarı-nötralizasyon potansiyelleri belirlenip pK_a değerleri tayin edilmiştir. Yine 281 tipi bileşiklerin diğer çözücülerde dönüm noktaları ve karşın olan yarı-nötralizasyon potansiyelleri belirlenemediğinden pK_a değerleri tayin edilememiştir.

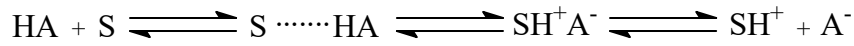
253 :	<i>tert</i> -butil alkol > aseton
254 :	<i>tert</i> -butil alkol > aseton
255 :	<i>tert</i> -butil alkol > aseton
256 :	-
257 :	aseton
258 :	<i>tert</i> -butil alkol > <i>N,N</i> -dimetilformamid
259 :	<i>tert</i> -butil alkol > aseton
260 :	aseton
261:	<i>tert</i> -butil alkol
282 :	izo-Propil Alkol > Aseton
283 :	izo-Propil Alkol> <i>tert</i> -butil alkol > <i>N,N</i> -dimetilformamid
284:	izo-Propil Alkol> <i>tert</i> -butil alkol> <i>N,N</i> -dimetilformamid> Aseton
285 :	izo-Propil Alkol> <i>tert</i> -butil alkol> <i>N,N</i> -dimetilformamid> Aseton
286:	izo-Propil Alkol> Aseton > <i>tert</i> -butil alkol> <i>N,N</i> -dimetilformamid
287 :	<i>tert</i> -butil alkol> izo-Propil Alkol> <i>N,N</i> -dimetilformamid > Aseton
288 :	izo-Propil Alkol> <i>tert</i> -Butil Alkol> Aseton
289 :	izo-Propil Alkol > Aseton
290 :	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 283-286 ve 288 bileşikleri sıralamaya uygunken 287 bileşiğinin sıralamaya uygun olmadığı tespit edilmiştir. 256, 257, 260, 283, 289 ve 290 bileşiklerinin *tert*-butil alkolde. 252 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. 284, 285 ve 287 bileşikleri sıralamaya uyarken 286 bileşiği ise sıralamaya uymamıştır. 256, 258, 261 ve 283 bileşiklerinin

asetonda 253-257, 259-261, 282 ve 288-290 bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamiddeki değerleri grafikten hesaplanamadığından asitlik sıralaması verilememiştir.

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



şeklinindedir. 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*-dimetilformamiddekinden 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

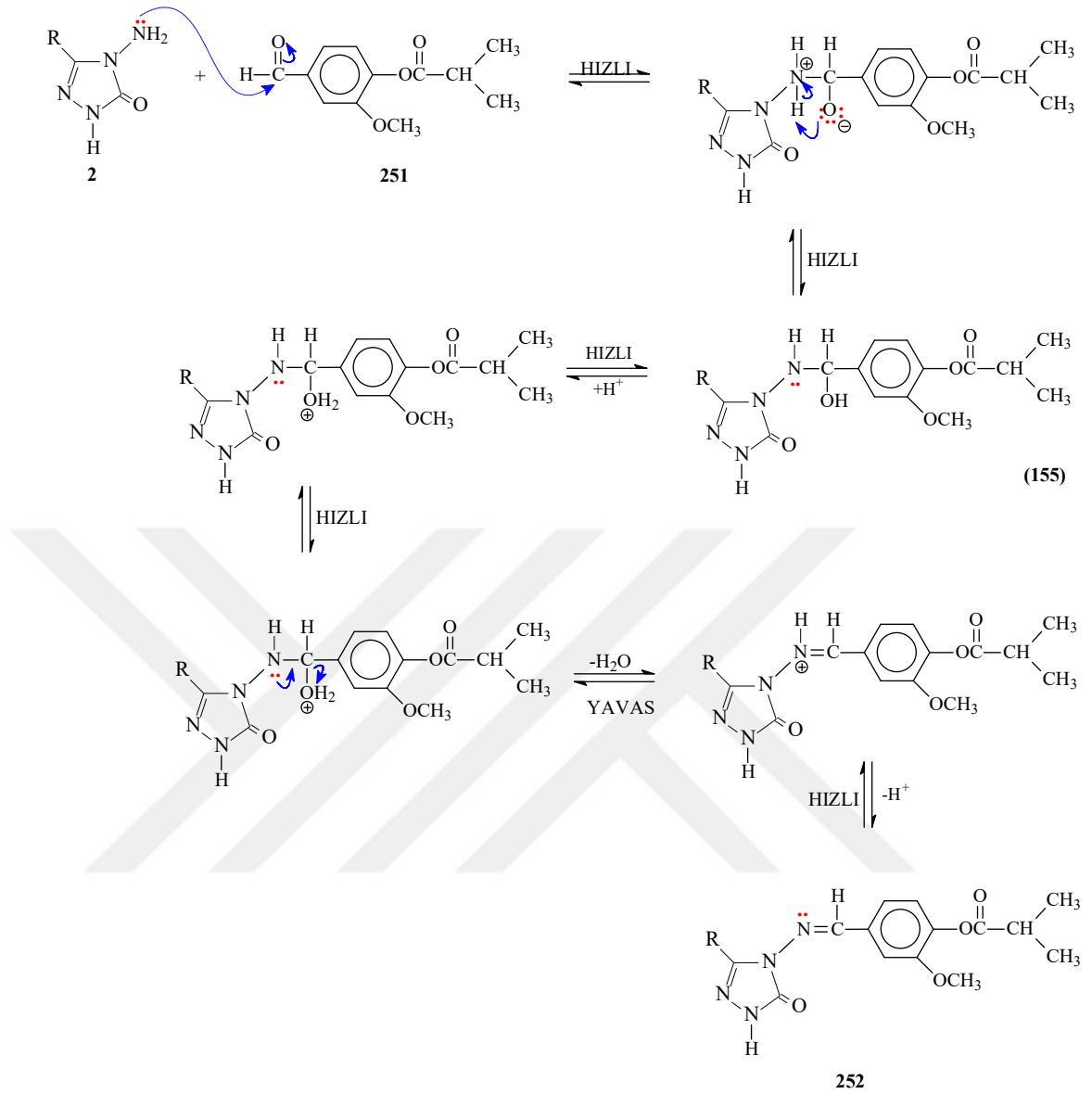
İzopropil alkol için	285 > 288 > 284 > 286 > 283 > 289 > 282 > 287
tert-Butil alkol için	258 > 286 > 284 > 287 > 283 > 285
Aseton için	286 > 287 > 288 > 282 > 289 > 284 > 290 > 285 > 254 > 253 > 257 > 259 > 260 > 255
<i>N,N</i>-dimetilformamid için	259 > 261 > 254 > 258 > 285 > 284 > 286 > 283 > 288 > 255 şeklinde belirlendi.

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya C₃'e bağlı farklı grupların etkisinin yanın da literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri çözünürlük gibi

faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.Çözücülerin farklıdırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde tüm çözücülerde bileşiklerin farklıdırıldığı görülmüştür.

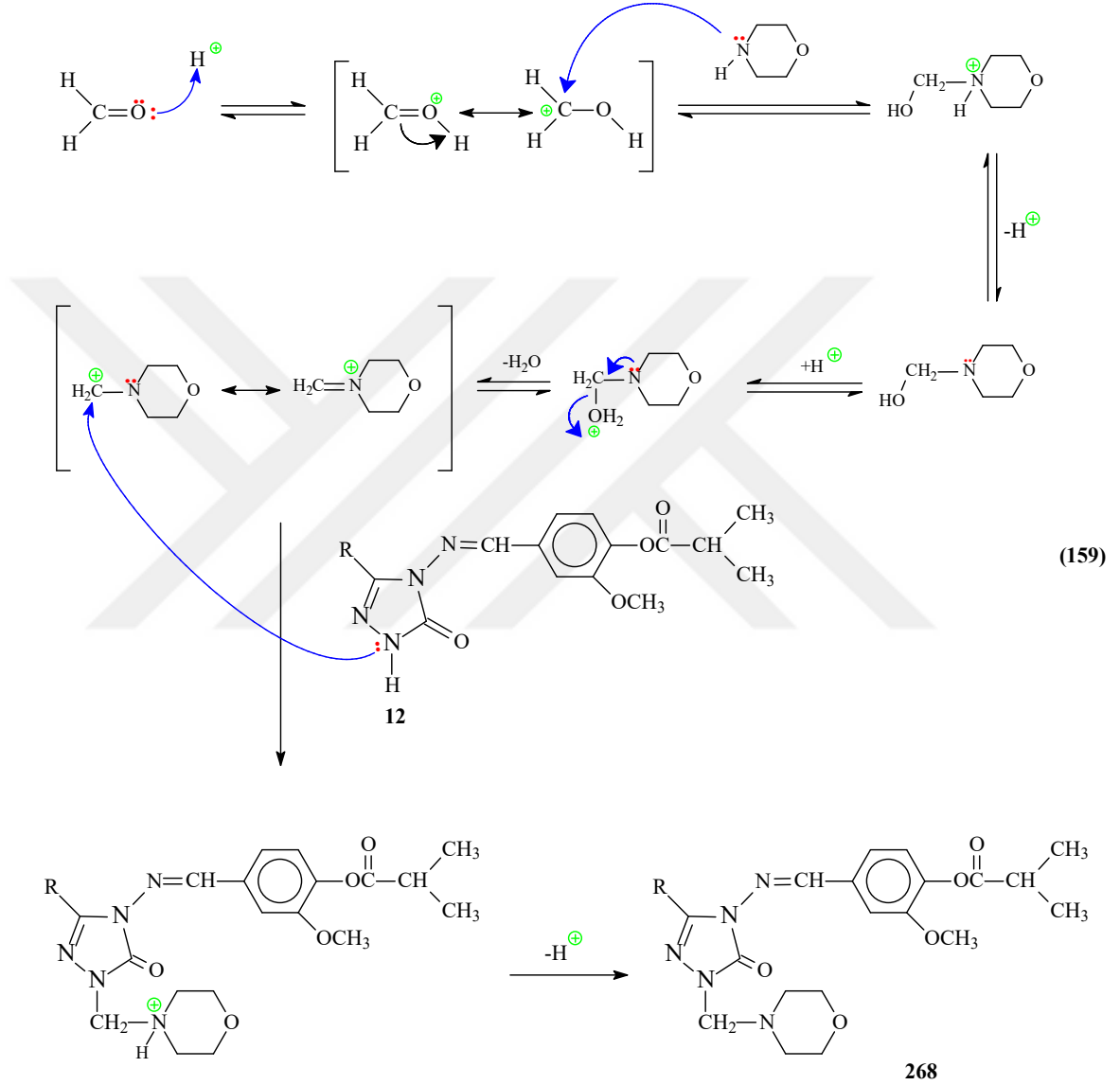
4.5. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

Çalışma kapsamında 251 tipi 3-metoksi-4-izobutiroiloksi benzaldehid [282] sentezlendikten sonra bu bileşiğin 12 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleriyle reaksiyonundan karşın olan 252 tipi yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. pH=4-5'de daha kolay olduğu bilinen [295-297] bu reaksiyonun muhtemel mekanizması iki basamağı kapsar. Birinci basamakta N-NH₂ grubunun benzaldehid türevinin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı söz konusudur. İkinci basamakta ise, oluşan katılma ürününden H₂O eliminasyonu ile imin tipi Schiff Bazlarının oluşumu gerçekleşir (Denklem 155).



Mannich reaksiyonu Schiff bazı dehidrasyonunu takiben bir karbonil grubuna bir aminin nükleofilik katılma bir örneğidir. Schiff bazı, bir asidik proton içeren bir bileşik ile bir elektrofilik katılma olarak, ikinci basamakta reaksiyona giren bir elektrofildir. Mannich reaksiyonu bir kondansasyon reaksiyonu olarak kabul edilir. Tez kapsamında 252 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlendikten sonra bu bileşiğin formaldehid ve morfolin ile reaksiyonu incelenerek karşın olan 268 tipi Mannich bazı olan -(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-izobutiroiloksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Bu reaksiyonun muhtemel reaksiyon mekanizması

verilmiştir (Denklem 159). Mannich reaksiyonu, asidik protonun formaldehid karbonil oksijenini protonlamasıyla oluşan yapıya, bir primer, sekonder amin ya da amonyak katılması sonucu, bir amino alkilasyonu ile oluşan organik bir reaksiyondur. Reaksiyon kimyacı Carl Mannich tarafından isimlendirilmiştir [174,176].



5. KAYNAKLAR

- [1] Padmavathi, V., Thriveni, P., Sudhakar, R. G., et al. "Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfone-linked bis heterocycles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5): 917-924 (2008).
- [2] Amir, M., Kumar, H., Javed, S. A., "Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (10): 2056-2066 (2008).
- [3] Malbec, F., Milcent, R., Vicart, P., et al. "Synthesis of new derivatives of 4-amino-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one as Potential Antibacterial Agents", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (6): 1769-1774 (1984).
- [4] El-masry, A. H., Fahmy, H. H., Abdelwahed, S. H. A., "Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives", *Molecules* 5 (12): 1429-1438 (2000).
- [5] Shaker, R. M., Mahmoud, A. F., Abdel-Latif, F.F., "Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180 (2): 397-406 (2005).
- [6] 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).
- [7] Sadana, A. K., Mirza, Y., Aneja, K. R., et al. "Hypervalent iodine mediated synthesis of 1-aryl/hetryl-1,2,4-triazolo[4,3-a] pyridines and 1-aryl/hetryl 5-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines as antibacterial agents" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (5): 533-536 (2003).
- [8] Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K., et al. "Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (7-8): 759-767 (2003).
- [9] Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., et al. "Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-

- triazole derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2): 404-419 (2008).
- [10] Kus, C., Ayhan-Kilcigil, G., Ozbey, S., et al. “Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (8): 4294-4303 (2008).
- [11] Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., “Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (22): 7482-7489 (2006).
- [12] Tramontini, M., Angiolini, L., “Further Advances in the Chemistry of Mannich-Bases” *Tetrahedron* 46 (6): 1791-1837 (1990).
- [13] Tramontini, M. A. L., “Mannich Bases: Chemistry and Uses”, Boca Raton (1994).
- [14] Ashok, M., Holla, B. S., Poojary, B., “Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (8): 1095-1101 (2007).
- [15] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., “New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents”, 37: 511-517 (2001).
- [16] Walczak, K., Gondela, A., Suwinski, J., “Synthesis and anti-tuberculosis activity of N-aryl-C-nitroazoles”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (10): 849-853 (2004).
- [17] 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).
- [18] 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).
- [19] Anisworth, C., Jones, R. G., “Isomeric and Nuclear Substituted β -aminoethyl-1,2,4-triazoles”, *Journal of the American Chemical Society*, 77: 62 (1955).
- [20] 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).

- [21] 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).
- [22] Gadhave, 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).
- [23] Namratha, B., Gaonkar, S. L., "1,2,4-Triazoles: Synthetic strategies and pharmacological profiles", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (8): 73-79 (2014).
- [24] Cansiz, A., Koparir, M., Demirdag, A., "5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-[1,2,4] triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism", *Molecules*, 9: 204-212 (2004).
- [25] Shahid, H., Najim, A. A., Khalid, M. K., Tashfeen, A., "Synthesis and anti-HIV activity of new chiral 1,2,4-triazoles and 1,3,4-hiadiazoles", *Journal Heteroatom Chemistry*, 18: 316-322 (2007).
- [26] 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 France*, 1364-1371 (1962).
- [27] Petrsen, S., Tietse, E., "Rektionen cyclischer lactimater mit acylester hydrazin derivaten", *Chemische Berichte*, 90: 909-921 (1957).
- [28] İközler, A., "Bazı 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi", *Doğa Bilim Dergisi, Temel Bilimler*, 7: 31-36 (1983).
- [29] Stollé, R., "Über Führung von hydrazinabkömmlingen", *Journal für praktische Chemie*, 75 (2): 416-432 (1907).
- [30] Kröger, C. F., Hummel, L., Mutscher, M., Beyer, H., "Synthesen und reaktionen von 4-amino-1,2,4-triazolonen-(5)", *Chemische Berichte*, 98: 3025-3033 (1965).
- [31] 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).
- [32] 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).

- [33] 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).
- [34] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Organic Preparations and Procedures International, 25: 99-105 (1993)
- [35] 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).
- [36] İkizler, A. A., Ün, R., “Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds”, Chimica Acta Turcica, 7: 269-290 (1979).
- [37] Roger, R., Neilson, O. G., “The chemistry of imidates”, Chemical Reviews, 61: 179-211 (1961).
- [38] Pinner, A., “Die imidoäther und ihre derivate”, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [39] Sykes, P., “A guidebook to mechanism in organic chemistry”, Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [40] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., “Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Turkish Journal of Chemistry, 18 (9): 51-56 (1994).
- [41] Ün, R., İkizler, A. A., “Preparations of aromatic amide carbethoxy-hydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, Chimica Acta Turcica, 3: 1-22 (1975).
- [42] 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).
- [43] 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).
- [44] 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).

- [45] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., “Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, Chimica Acta Turcica, 9: 99-108 (1981).
- [46] İkizler, 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).
- [47] Ayça, E., İkizler, 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).
- [48] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., “ $^1\text{H-NMR}$ spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, Magnetic Resonance in Chemistry, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [49] 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).
- [50] 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).
- [51] 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).
- [52] 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).
- [53] Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L., Koziół, A. E., “Cyclization of 1-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3yl)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).

- [54] 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).
- [55] 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).
- [56] 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).
- [57] 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).
- [58] 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).
- [59] 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).
- [60] Yanardağ, T., "Çinkonun sulu çözeltilerindeki korozyonuna organik maddelerin etkisi", Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (2004).
- [61] 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).
- [62] 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).
- [63] Küçükguzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., "Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34(2): 153-160 (1999).
- [64] 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).

- [65] Ikizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M., Yuksek, 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).
- [66] 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).
- [67] 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).
- [68] 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).
- [69] 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).
- [70] 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).
- [71] 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).
- [72] 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).
- [73] 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).

- [74] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-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).
- [75] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., "Synthesis and determination of pKa 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).
- [76] 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).
- [77] 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).
- [78] Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Ocak, M., Özdemir, M., "Synthesis and acidic properties of some new potential biologically active 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives" Indian Journal of Chemistry, 43 (7): 1527-1531 (2004).
- [79] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., "Synthesis, determination of pKa 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).
- [80] 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).
- [81] 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).
- [82] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", Doğa Tr. J. Chemistry, 17: 150-153 (1993).
- [83] 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).
- [84] 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).

- [85] 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).
- [86] 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).
- [87] Yeap, G.Y., "Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of para substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines", *Journal of Molecular Structure*, 658: 87-99 (2003).
- [88] Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H., Kunt, G., XI. Kimya Kongresi, Kongre Özetleri Kitabı, 494 (1997).
- [89] Feri, C., "Reaktionen der organischen Synthese", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 900, (1978).
- [90] Othmer, K., "Encyclopedia of Chemical Technology", Wiley, 16. 795-804. (1938).
- [91] Helmut, S., "Metal Ions in Biological Systems", Marcel Dekker Inc, New York, 2-50, (1976).
- [92] Metzler, C. M., Cahil, A., Metzler, D. E., "Equilibria and absorption spectra of Schiff bases", *Journal of the American Chemical Society* 102 (19): 6075-6082 (1980).
- [93] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzylidenamino compounds", *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [94] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., "Synthesis of some arylidenamino compounds", *Modelling, Measurement & Control C*, 54: 21-30 (1996).
- [95] 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).
- [96] 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).

- [97] 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).
- [98] Ermiş, B., “Bazı amino triazollerden arilidenamino türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [99] Mutlu, T., “Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [100] 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).
- [101] Üçüncü, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif Schiff bazlarının sentezi ve susuz ortamda potansiyometrik titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [102] 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).
- [103] 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).
- [104] Yokuş, Ö.A., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [105] Sadi, S., “Bazı yeni 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [106] Yüksek, H., Çakmak, I., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., “Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts”, International Journal of Molecular Sciences 6(6-8): 219-229 (2005).
- [107] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).

- [108] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, I., "B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", 2nd International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, 67 (2004).
- [109] Aktaş, Ö., "Bazı yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, antioksidan ve asidik özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [110] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts", Magnetic Resonance in Chemistry, 43 (7): 585-587 (2005).
- [111] Gürsoy, Ö., "Bazı yeni potansiyel biyolojik aktif 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [112] Kardaş, 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).
- [113] 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).
- [114] 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).
- [115] Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., "Synthesis and in-vitro antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substituted) benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 20: 325-330 (2011).
- [116] 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).

- [117] 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).
- [118] 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).
- [119] 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).
- [120] 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).
- [121] Alkan, M., Yüksek, H., Kol, Ö. G., and Calapoğlu, M., “Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstitued-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-derivatives”, *Molecules*, 13: 107-121 (2008).
- [122] Kemer, G., “Bazı yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2015).
- [123] Kol, Ö. G., “Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [124] 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).
- [125] 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).
- [126] 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).
- [127] Kol, Ö. G., and Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, E-Journal Chemistry, 7 (1): 123-136 (2010).
- [128] Gül, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [129] Yüksek, H., Gül, H., Manap, S., Ocak, Z., Şen, H., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 083, Sivas (2009).
- [130] Yüksek, H., Gül, H., Şen, H., Gürsoy-Kol, Ö., Koca, E., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 289, Zonguldak (2010).
- [131] Akyıldırım, O. “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [132] 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-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Arch Pharm Chemistry in Life Sciences, 346 (6): 470-480 (2013).
- [133] 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-methylbenzoxy)benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one molecules”, Letters in Organic Chemistry, 10 (6): 395-441 (2013).
- [134] Yüksek, H., Berkyürek, A., Balseven, H., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 284, Zonguldak (2010).
- [135] Berkyürek, A., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi,

yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).

- [136] Yüksek, H., Alkan, M., Oğuz, Ş., Oğuzalp, T., Kayalar, M. T., Beytur, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 293, Zonguldak (2010).
- [137] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 300, Zonguldak (2010).
- [138] Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., Manap, S., Tokalı, F. S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 287, Zonguldak (2010).
- [139] Tokalı, F. S., “1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [140] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [141] Demirci, S. “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [142] 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).
- [143] Kardaş, F. “Bazı yeni heterohalkalı 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [144] Koca, E., “Bazı yeni 4-(4-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 (2013).
- [145] 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).

- [146] 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).
- [147] 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).
- [148] Aytemiz, F., “3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [149] Ilgar, E. G., Demirci, S., “Bazı yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, Bitirme Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kars (2014).
- [150] Kılınç, B., Karakan, E., “Bazı 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Bitirme Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kars (2014).
- [151] Beytur, M., “Bazı yeni beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2014).
- [152] 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).
- [153] 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).
- [154] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı yeni 4-[3-(3-metoksibenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, deneysel ve teorik özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2015).
- [155] Göksu, B., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin

- incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2015).
- [156] Karadağ, B., “Bazı yeni 1-Asetil-3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2015).
- [157] 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).
- [158] 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/aryl)-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).
- [159] Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., Beytur, M., Yüksek, H., “Synthesis, characterization and antioxidant properties of new 3-alkyl(aryl)-4-(3-hydroxy-4-methoxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Rasayan journal of chemistry, 9 (3): 494-501 (2016).
- [160] Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., Gürsoy-Kol, Ö., Beytur, M., Yüksek, H., “Synthesis and antioxidant properties of some [2-Methoxy-5-(3-alkyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl benzoates”, Der Pharma Chemica, 8 (5): 243-248 (2016).
- [161] Yüksek, H., Kutanis, O., Boz, M. E., Erkurt, Y., Ocak, Z., Manap, S., Beytur, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayini”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 295, Zonguldak (2010).
- [162] Albayrak, Ö., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-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 (2008).
- [163] 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).
- [164] 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).
- [165] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-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).
- [166] Medetalibeyoğlu, H., Yüksek, H., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 084, Sivas (2009).
- [167] Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., Gürsoy-Kol, Ö., Akyıldırım, O., Calapoğlu, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 290, Zonguldak (2010).
- [168] 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).
- [169] Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A., Demirbaş, N., Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives”, *Molecules*, 15 (4); 2427-2438 (2010).
- [170] Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Karaoğlu, S.A., “Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (11): 4726-4732 (2010).
- [171] Mannich, C., Krösche, W., “Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin”, *Archiv der Pharmazie*, 250: 647–667 doi:10.1002/ardp.19122500151 (1912).
- [172] Hellmann, H., and Opitz, G., “ α -Aminoalkylierung”, Verlag Chemie, Weinheim, 289 (1960).
- [173] Blicke, F. F., “The Mannich reaction, organic reactions”, John Wiley & Sons, 303-341 p (1942).

- [174] Furnis, B. S., Anthony, J. H., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., "Vogels textbook of practical organic chemistry", 651 p (1989).
- [175] Pine, S.H., Hendrickson, J. B., Cram, D. J., Hammond, G. S., "Organic Chemistry", 292-294 p (1980).
- [176] March, J., "Advanced organic chemistry", 900-902 p, (1992).
- [177] Rosa, F., Rebelo, R. A., Nascimento, M. G., Indian journal of chemistry, 1858-1864 p (2003).
- [178] Aytemir, M. D., Özçelik, B., "Mannich bases", Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 84 p (2007).
- [179] Wenzel, N. I., Chavain, N., Wang, Y., Friebolin, W., Maes, L., Pradines, B., Lanzer, M., Yardley, V., Brun, R., Herold-Mende, C., Biot, C., Tóth, K., Davioud-Charvet, E., 145 p (2003).
- [180] Issa, S., Walchshofer, N., Kassab, I., Termoss, H., Chamat, S., Geahchan, A., Bouaziz, Z., "Synthesis and antiproliferative activity of oxazinocarbazole and N,N-bis(carbazolylmethyl)amine derivatives", European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 2567–2577, (2010).
- [181] Weinheim, S., Archiv der Pharmazie, 291-300 p (2010).
- [182] Rotmistrov, M. M., "Investigation of New Synthetic Antimicrobial Agents Intended for use in Medicine and Industry" 303 p (1968).
- [183] Aranelm, A., Forach, F., Drug Research, 12, 863-869 p (2002).
- [184] Schoentensack, V. W., Bischler, P. and Dittmann, E., (1977). Steinijans, Ch. Arzneium Forsch., 27, (1908).
- [185] Tromontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N., "Mannich bases in polymer chemistry", 771-778 p (1988).
- [186] 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).
- [187] Demirci, S., "3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Yeni N-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas

Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2016).

- [188] Arun M. I., Kalluraya, B., Shetty, P., “Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles”, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 44: 3784–3787 (2009).
- [189] Kulkarni, A. A., Wankhede, S. B., Dhawale, N. D., Yadav, P. B., Deore, V. V. Gonjari, I. D. A., “Synthesis, characterization and biological behavior of some Schiff’s and Mannich base derivatives of Lamotrigine”. *Arabian Journal of Chemistry*, in-press (2013).
- [190] Nithinchandra, Kalluraya, B., Aamir, S., Shabaraya, A. R., “Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological activity of some new Mannich and Schiff bases containing sydnone”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54: 597–604 (2012).
- [191] 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).
- [192] Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A., Demirbas, N., “Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles”, *Medicinal Chemistry Research*, 22: 4930-4945 (2013).
- [193] Özyanik, M., Demirci, S., Bektas, H., Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoğlu, S. A., “Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing an azole nucleus”, *Turkish Journal of Chemistry*, 36: 233-246 (2012).
- [194] Wang, B. L., Zhang, L. Y., Zhan, Y. Z., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, L. Z., Li, Z. M., “Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties”, *Journal of Fluorine Chemistry* 184: 36–44 (2016).
- [195] Plecha, T., Wujeca, M., Siweka, A., Kosikowskab, U. and Malm, A., “Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety”, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46 (1): 241–248 (2011).
- [196] Abd El-Badih, A., Ghattas, G., Hassan, M. ,Moustafa, Elsayed A. A., Hassanein, Bahgat R. M. Hussein. “Synthesis and antibacterial activity of some new 4-anilino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives”, *Arabian Journal*

of Chemistry. in-press, (2012).

- [197] Kotan, G., Yüksek, H. “Heterosiklik Yeni Bir Mannich Bazı Üzerine Teorik Çalışma: 1-(morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on”, 2. Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, Kars, Turkey, 22, 2-5 Haziran (2015).
- [198] Beytur, M., Yüksek, H. “Yeni 1-(4-Metilpiperazin-1-il-Metil)-3-Metil-4-(3-Sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on Bileşiğinin Sentezi ve Gaussian Programi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi”, 2. Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, Kars, Turkey, 44, 2-5 Haziran (2015).
- [199] Bhat, A. R., Varadaj Bhat, G., Shenoy, G. G., “Synthesis and in-vitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles”, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 53: 267-272 (2001).
- [200] Hanna, M. M., George, R. F., “Facile synthesis and quantitative structureactivity relationship study of antitumor active 2-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-3-oxo-propionitriles”, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 60: 1195-1206 (2012).
- [201] Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Day, C. W., Sme, D. F., Grellier, P., Lesyk, R., “Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones”, European Journal of Medicinal Chemistry, 66: 228-237 (2013).
- [202] Naganagowda, G., Petsom, A., “Synthesis and antimicrobial activity of some new 5-(3-chloro-1-benzothiophen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and their derivatives”, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 186; 2112e2121 (2011).
- [203] Demirci, S., Basoglu, S., Bozderci, A., Demirbas, N., “Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles”, Med. Chem. Res. 22: 4930-4945 (2013).
- [204] Özyanik, M., Demirci, S., Bektas, H., Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoğlu S. A., “Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing an azole nucleus”, Turkish Journal of Chemistry, 36: 233-246 (2012).
- [205] <http://www.merriam-webstar.com/dictionary/antimicrobial>, (2009).
- [206] Saran, B., Karahan, Z. C. “Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış”, Türk. Ürol. Sem. 1: 216-20 (2010).
- [207] Yamantürk Çelik, P., Büget, B., “Geçmişten günümüze antibiyotikler: genel bir

bakış, ilk ve son kuşak antibiyotikler”, ANKEM Dergisi (2007).

- [208] Davidson, P. M. and Harrison, M. A., “Microbial Adaptation to Stresses by Food Preservatives in Microbial Stress Adaptation and Food Safety”, Ch 3, Eds. P. Davidson, M. and Harrison, M.A., CRC Press, (<http://www.foodnetbase.com/ejournals/books>) (2003).
- [209] Gould, G.W., “Industry perspectives on the use of natural antimicrobials and inhibitors for food applications”, Journal of Food Protection, supplement, 82-86 (1996).
- [210] Lemay, M.J., Choquette, J., Delaquis, P.J., Gariépy, C., Rodrigue, N. and Saucier, L., “Antimicrobial effect of natural preservatives in a cooked and acidified chicken meat model”, International Journal of Food Microbiology, 78: 217-226 (2002).
- [211] Meyer, A.S., Nielsen, S.P., Lyngby and Holm, F., “Natural food preservatives in Minimal Processing Technologies in the Food Industry”, Ch 6, Eds. Ohlsson, I. & Bengtsson N., CRC Press. (2002).
- [212] Beuchat, L.R. and Golden, D. A., “Antimicrobials occurring naturally in foods”, Food Technology, 134-142 (1989).
- [213] Ayaz, C., “Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. 3. Baskı Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar”, ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 266-78 (2008).
- [214] Akova, M., Kayaalp, S.O., “Beta laktam antibiyotikler I: Penisilinler”, 10. Baskı Rasyonel Tedavi önünden Tıbbi Farmakoloji ed: Kayaalp SO. Ankara: Hacettepe Taş. 210-233 (2002).
- [215] Khardori, N., “Antibiotics Past, Present and Future”, Medical Clinics of North America, 90: 1049-76 (2006).
- [216] Öncül, O., “Vankomisin ve Teikoplanin Hikayesi”, ANKEM Dergisi, 24: 101-9 (2010).
- [217] Baylan, O. “Fosfomisin: Dünü, Bugünü ve Geleceği” Mikrobiyoloji Bülteni 44; 311-21 (2010).
- [218] Popovic, M., Steinort, D., Pillai, S., Joukhadar, C., “Fosfomycin: an old, new friend?”, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 29: 127-42 (2010).

- [219] Andriole, V. T., “The quinolones: past, present, and future”, *Clinical Infectious Diseases*, 41:113-9 (2005).
- [220] Appelbaum, P. C., Hunter, P. A., “The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives”, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16: 5-15 (2000).
- [221] Van Bambeke, F., Michot, J. M., Van Eldere, J., Tulkens, P. M., “Quinolones in 2005: an update”, *Clinical Microbiology and Infection*, 11: 256-80 (2005).
- [222] Ulusoy, S., “1986’den 2010’a Kinolonlar”, *ANKEM Dergisi*, 24: 96-100 (2010).
- [223] Nicolle, L., “Best pharmacological practice: urinary tract infections”, *Expert Opin Pharmacother* 4: 693-704 (2003).
- [224] Masters, P.A., O’Byrne, T.A., Zurlo, J., Miller, D.Q., Joshi, N., “Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited”, *Archives of Internal Medicine* 163: 402-10 (2003).
- [225] Wisell, K.T., Kahlmeter, G., Giske, C.G., “Trimethoprim and enterococci in urinary tract infections: new perspectives on an old issue”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62: 35-40 (2008).
- [226] Aksu, H., Candevir, A., “Sulfonamidler, Trimetoprim ve Trimetoprim /Sulfametoksazol”, 3. Baskı Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar”, ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 368-72 (2008).
- [227] Kwa, A.L., Tam, V.H., Falagas, M.E., “Polymyxins: a review of the current status including recent developments”, *Ann. Acad. Med. Singapore* 37: 870-83 (2008).
- [228] Molina, J., Cordero, E., Pachón, J., “New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics”, *Expert Opin Pharmacother*, 10: 2811-28. (2009).
- [229] <http://www.mikrobiyolbul.com> (2010).
- [230] [http://www.freehealthchannel.com/antimicrobial drugs: their classification and resistance development](http://www.freehealthchannel.com/antimicrobial%20drugs%3A%20their%20classification%20and%20resistance%20development) (2008).
- [231] [http://www.kocaelidh.gov.tr/antibiyotik kullanımı](http://www.kocaelidh.gov.tr/antibiyotik%20kullanımı) (2000).
- [232] Akalın, H. E., “Antimikrobiyal direnç: bugünü ve yarını”, *Ankem Derg.* , 9 (3):

205-208 (1995).

- [233] Tassaou, C. C., Nycas, J. E., Scandamis, P. N., “Herbs and spices, in Handbook of Herbs and Spices”, ch 3, Eds. Peter, K. V., Woodhead Publishing Ltd., England (2004).
- [234] Marwan, A. G., Nagel, C. W., “Quantitative determination of infinite inhibition concentration of antimicrobial agents”, Applied and Environmental Microbiology, 51 (3): 559-561 (1986).
- [235] Mayers, D. L., S. A., Ouelette, M., et al., Antimicrobial Drug Resistance C: Clinical and Epidemiological Aspects, vol. 2, Springer Dordrecht Heidelberg, 681–1347 pp, London (2009).
- [236] Guschin, A., Ryzhikh, P., Rummyantseva, T., et al., “Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of Mycoplasma genitalium during treatment of male urethritis with Josamycin”, BMC Infectious Diseases, 15: 1–7 (2015).
- [237] Martin, I., Sawatzky, P., Liu, G., et al., “Antimicrobial resistance to Neisseria gonorrhoeae in Canada: 2009–2013”, Canada Communicable Disease Report, 41: 40–41 (2015).
- [238] Berdy, J., “Bioactive microbial metabolites”, The Journal of Antibiotics, 58: 1–26 (2005).
- [239] Runyoro, D. K., Matee, M.I., Ngassapa, O.D., et al., “Screening of Tanzanian medicinal plants for anti-Candida activity”, BMC Complementary and Alternative Medicine, 6 (11): (2006).
- [240] Mabona, U., Viljoen, A., Shikanga, E., et al., “Antimicrobial activity of Southern African medicinal plants with dermatological relevance: from an ethnopharmacological screening approach, to combination studies and the isolation of a bioactive compound”, Journal of Ethnopharmacology, 148: 45–55 (2013).
- [241] Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., “Effect of essential oils on pathogenic bacteria”, Pharmaceuticals 6: 1451–1474 (2013).
- [242] Heatley, N. G., “A method for the assay of penicillin”, Biochemical Journal, 38: 61-65 (1944).
- [243] CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard, 7th ed., CLSI document M02-A11. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, 19087, USA,

2012.

- [244] CLSI, Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Guideline. CLSI document M44-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, 19087-1898, USA, 2004
- [245] Davidson, P. M., Parish, M. E., “Methods of testing the efficacy of food antimicrobials”, *Food Technology*, 148-155 (1989).
- [246] Şahin, E., “Bitkisel kaynaklı antimikrobiyallerin gıda kaynaklı bazı patojen mikroorganizmalar üzerinde etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (2006).
- [247] Kim, H. O., Park, S. W., Park, H. D., “Inactivation of *Escherichia coli* 0157:H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot”, *Food Microbiology*, 21: 105-110 (2004).
- [248] Mann, C. M., Markham, J. L., “A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils”, *Journal of Applied Microbiology*, 84: 538-544 (1998).
- [249] Baker, C. N., Stocker, S. A., Culver, D.H., et al., “Comparison of the E Test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria”, *Journal of Clinical Microbiology*, 29: 533–538 (1991).
- [250] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [251] 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).
- [252] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Mimoza Yayınları, Konya, (1995).
- [253] Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, Palme Yayıncılık, Ankara, (2002).
- [254] 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).
- [255] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, Chapman&Hall, 4th Ed., New York,

(1991).

- [256] <http://www.mustafaaltinisik.org> (Ocak 2007).
- [257] 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).
- [258] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants: A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [259] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [260] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA (1988).
- [261] 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).
- [262] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, *Arşiv*, 11: 299-304 (2002).
- [263] 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).
- [264] 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).
- [265] McNeil, J. D., Wiebkin, O. W., Betts, W. H., Cleland, L. G., “Depolymerisation products of hyaluronic acid after expose to oxygen-derived free radicals”, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 44: 780-789 (1985).
- [266] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [267] Percival, M., “Antioxidants”, *Clinical Nutrition Insights*, 10: 1-4 (1998).
- [268] 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).

- [269] 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).
- [270] 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).
- [271] Huang, D., Ou, B., Prior, R., “The chemistry behind antioxidant capacity assays”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856 (2005).
- [272] 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).
- [273] Gündüz, T., “Susuz ortam titrasyonları”, Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1998).
- [274] Gündüz, T., “Susuz ortam reaksiyonları ve önemi”, XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117 (1997).
- [275] Huber, W., “Titrations in nonaqueous solvents”, Express Translation Service, Academic Press Inc., New York (1967).
- [276] Ocak, Z., “Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2003).
- [277] 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).
- [278] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pKa values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media”, *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 337-344 (1991).
- [279] 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).
- [280] 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).

- [281] Kozlov, N. G., Gusak, K. N., Tereshko, A. B., Dikumar, E. A., “Vanilin esters of aliphatic in the Synthesis of 4,7-phenanthroline derivatives”, Russian Journal of Organic Chemistry, 40: 705-710 (2004).
- [282] https://tr.wikipedia.org/wiki/Bacillus_subtilis
- [283] [http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel Bilgi](http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel_Bilgi)
- [284] <http://www.food-info.net/tr/bact/bacer.htm>
- [285] Tansel, C., Kapucu, A., Öztay, F., Üstünova, S., Balci, H. Caner, M., Engin, B., “Effects of coenzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism”, Chinese journal of physiology, 50; 217-224 (2007).
- [286] Çakar, A., Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde ayrıştırılan *Pseudomonas aureginosa* izolatlarında metallo-beta-laktamaz enziminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle ayrıştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara (2005).
- [287] Ryan, K. J., Ray, C.G., ed.. “Sherris Medical Microbiology” (4th bas.). McGraw Hill, ISBN 0-8385-8529-9 (2004).
- [288] Postgate, J., “Nitrogen Fixation” (3rd bas.). Cambridge University Press. ISBN 978-0521640473 (1998).
- [289] Perez, C., Pauli, M., Bazerque, P., “An antibiotic assay by the well agar method”, Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15; 113-115 (1990).
- [290] Ahmad, I., Mehmood, Z., Mohammed, F., “Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties”, Journal of Ethnopharmacology, 62: 183-193 (1998).
- [291] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese Journal of Nutrition, 44: 307-315 (1986).
- [292] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [293] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., “Action of phenolic derivatives (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers”, Archives of

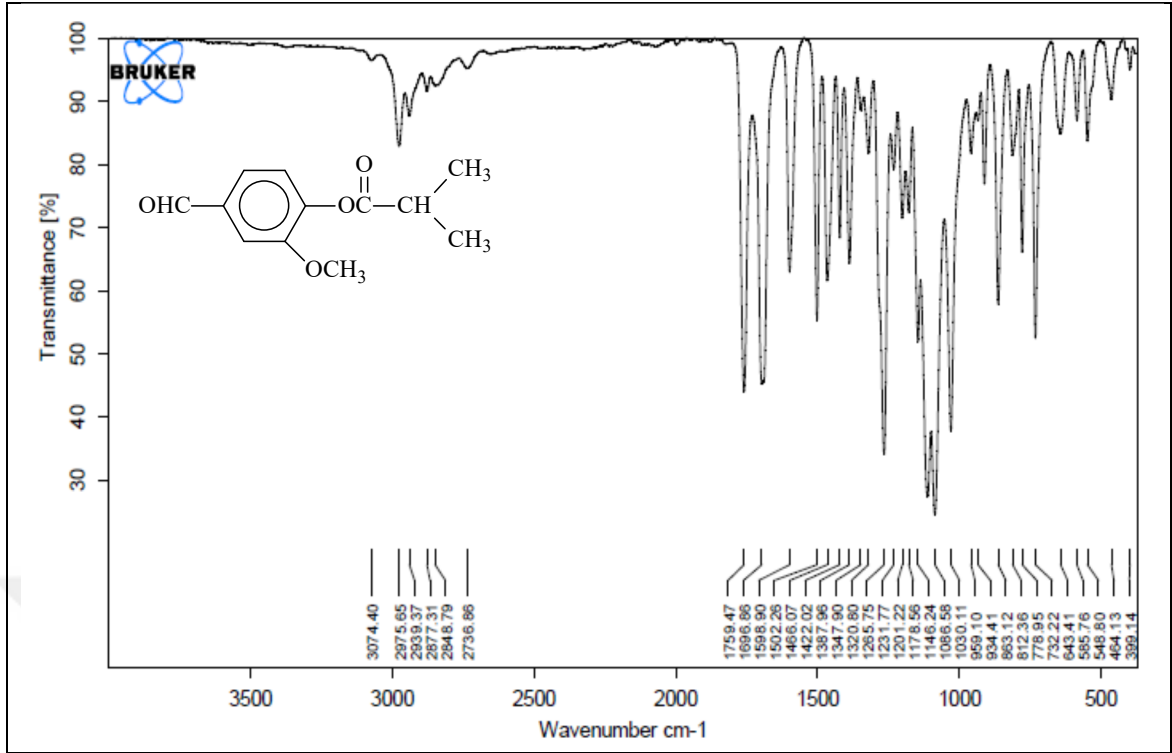
Biochemistry and Biophysics, 315:161-169 (1994).

- [294] Al-Majidi, S. M. H., "Synthesis of some new 4-oxo-thiazolidines, tetrazole and triazole derived from 2-SH benzothiazole and antimicrobial screening of some synthesized", Journal of Saudi Chemical Society, 18; 893-901 (2014).
- [295] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., "Organic Chemistry", Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California (1986).
- [296] Ternary, A. L., "Contemporary Organic Chemistry", Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1979).
- [297] İkizler, A. A., "Organik Kimyaya Giriş", Dördüncü Baskı, KTÜ Basımevi, Trabzon (1996).

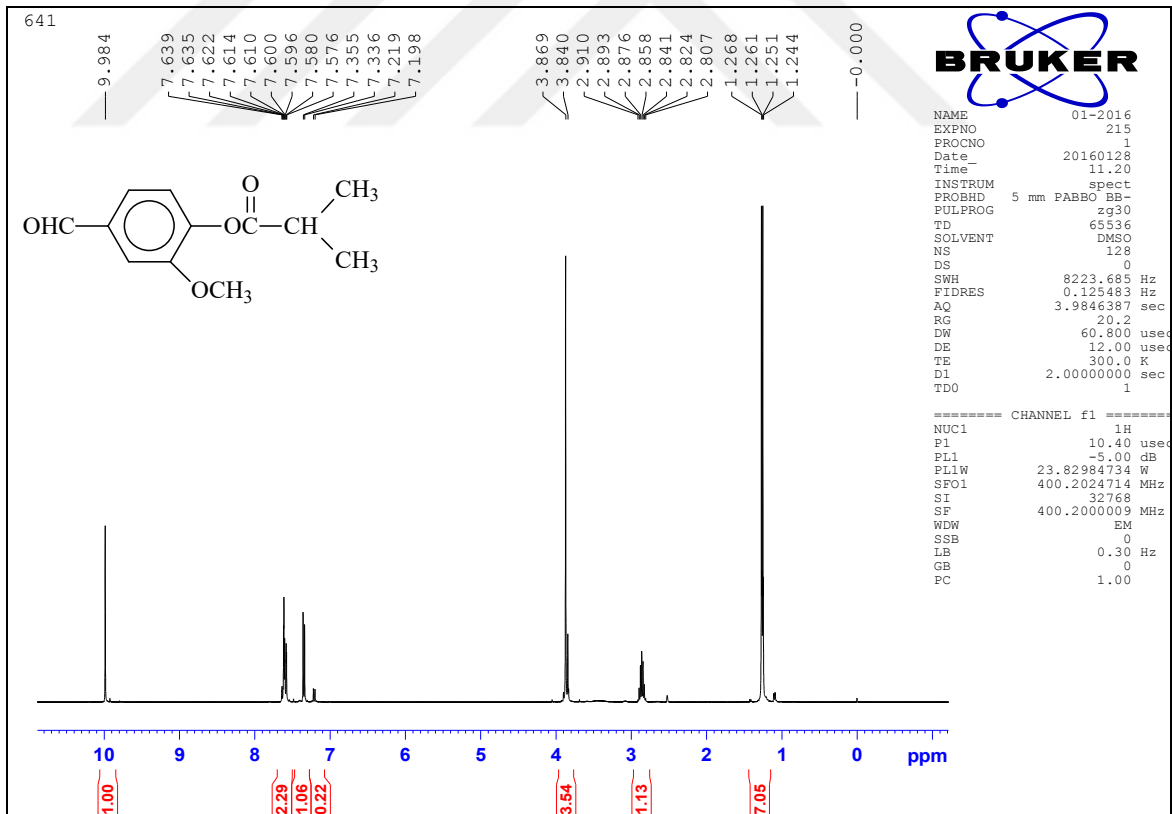




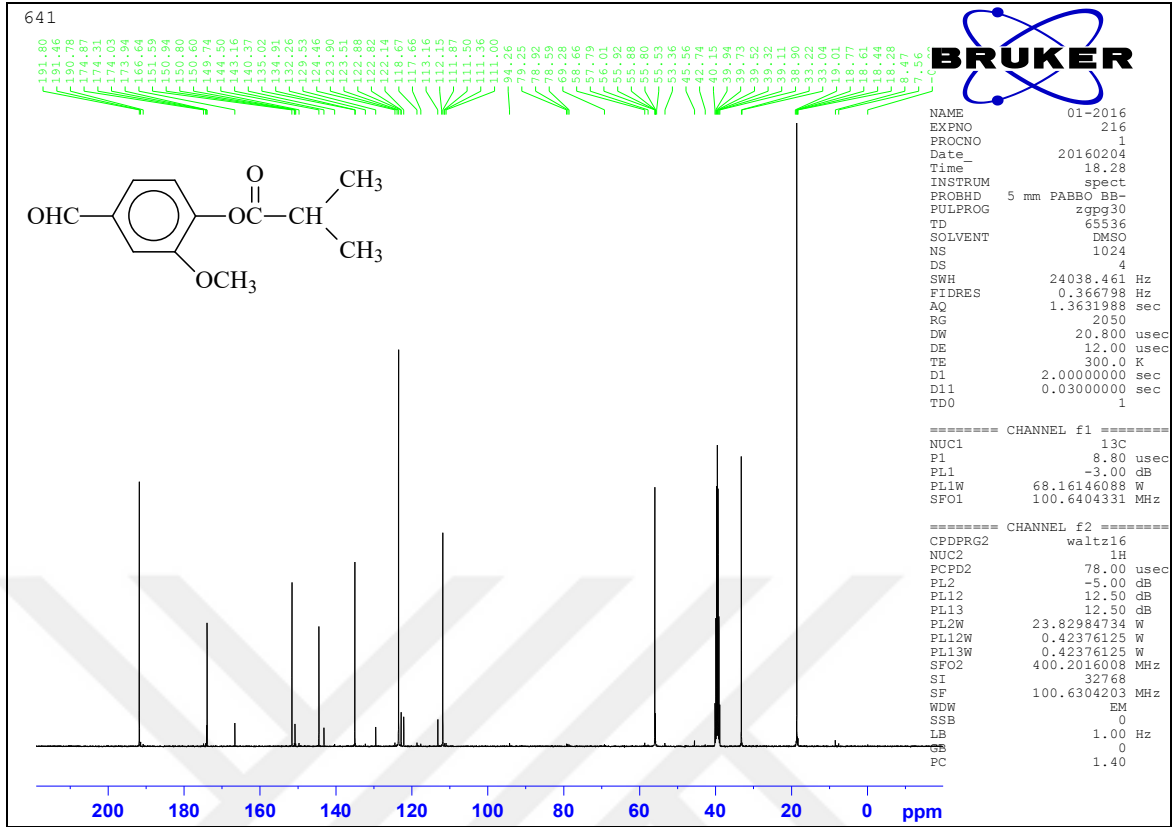
6. EKLER



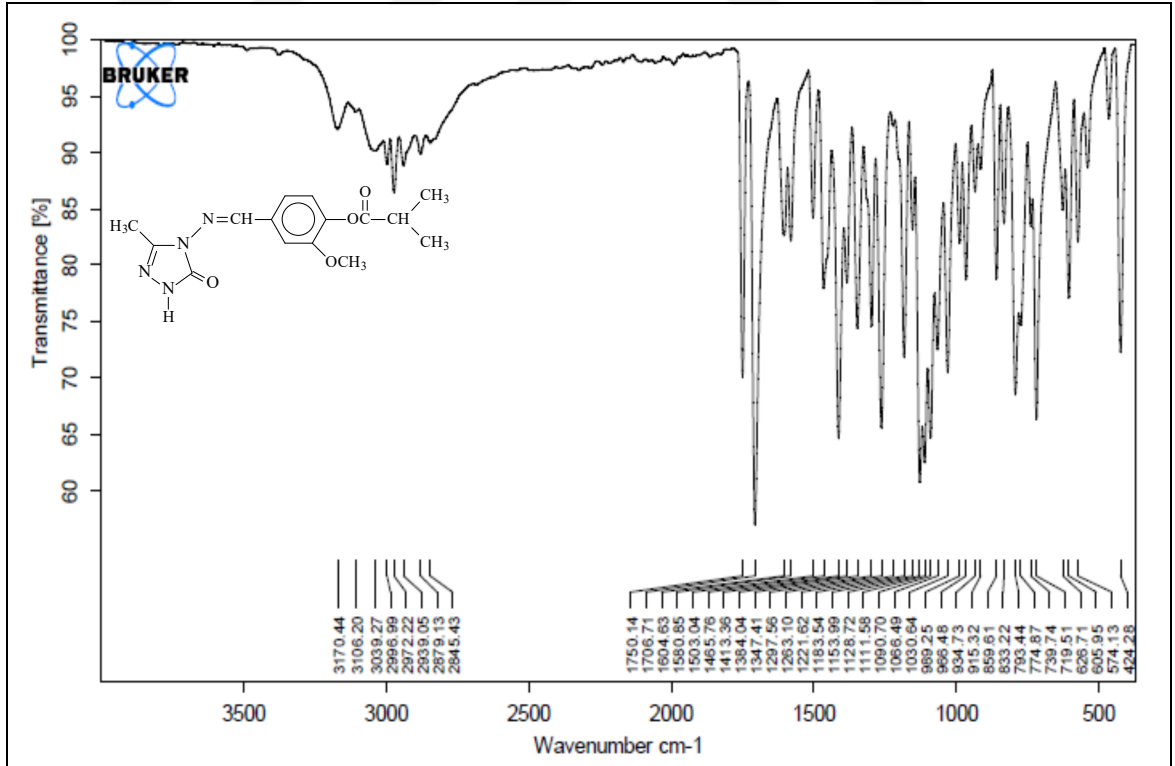
Ek Şekil 1. 251 Bileşiğinin IR spektrumu



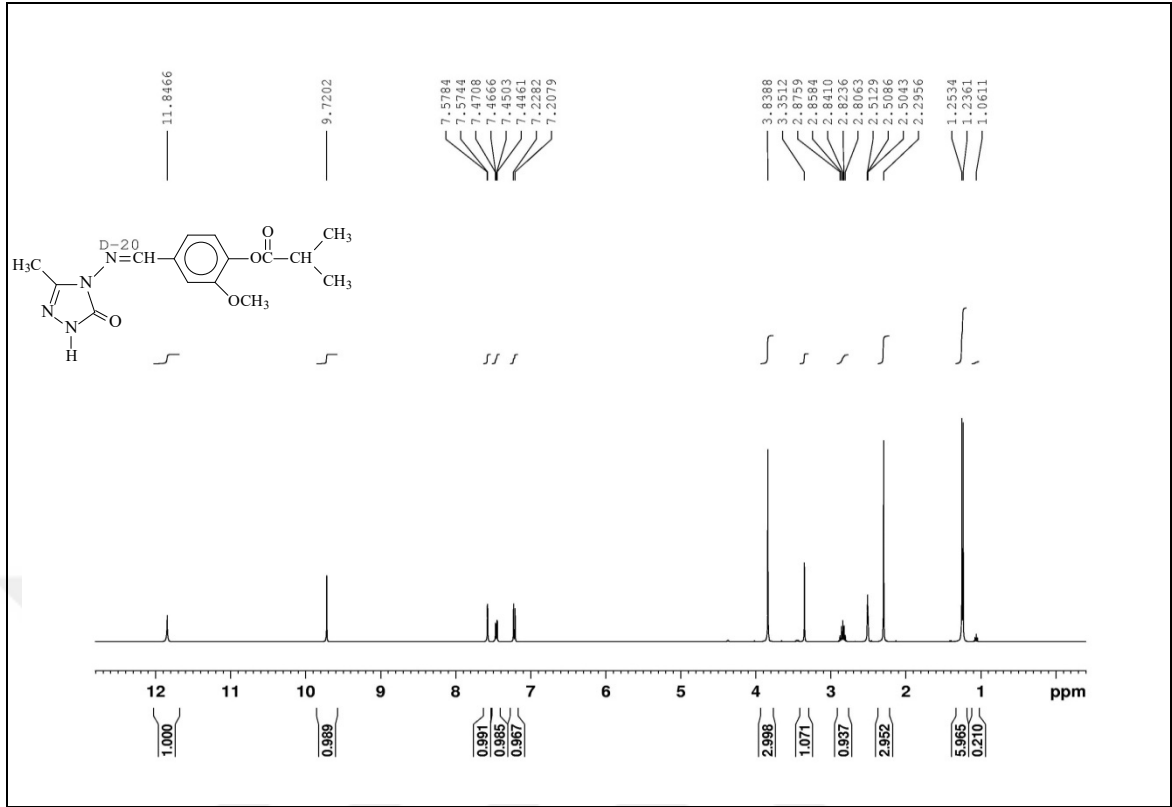
Ek Şekil 2. 251 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



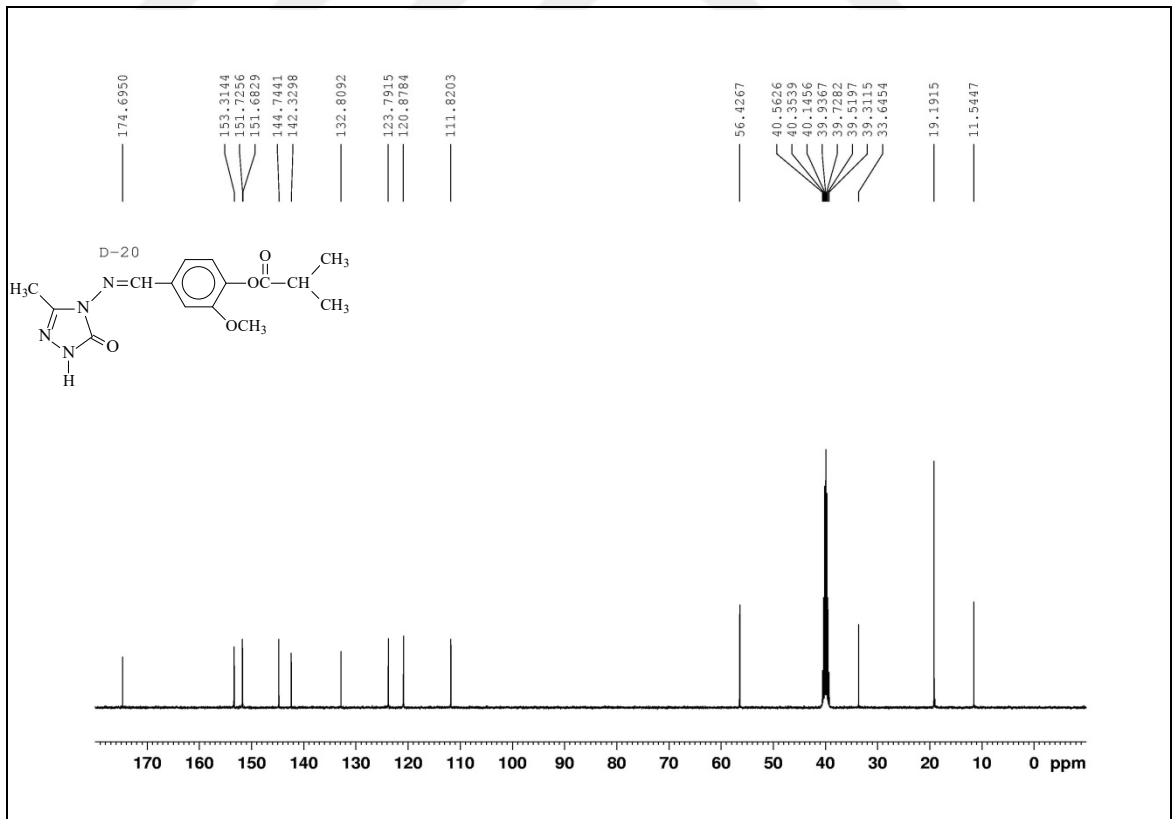
Ek Şekil 3. 251 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



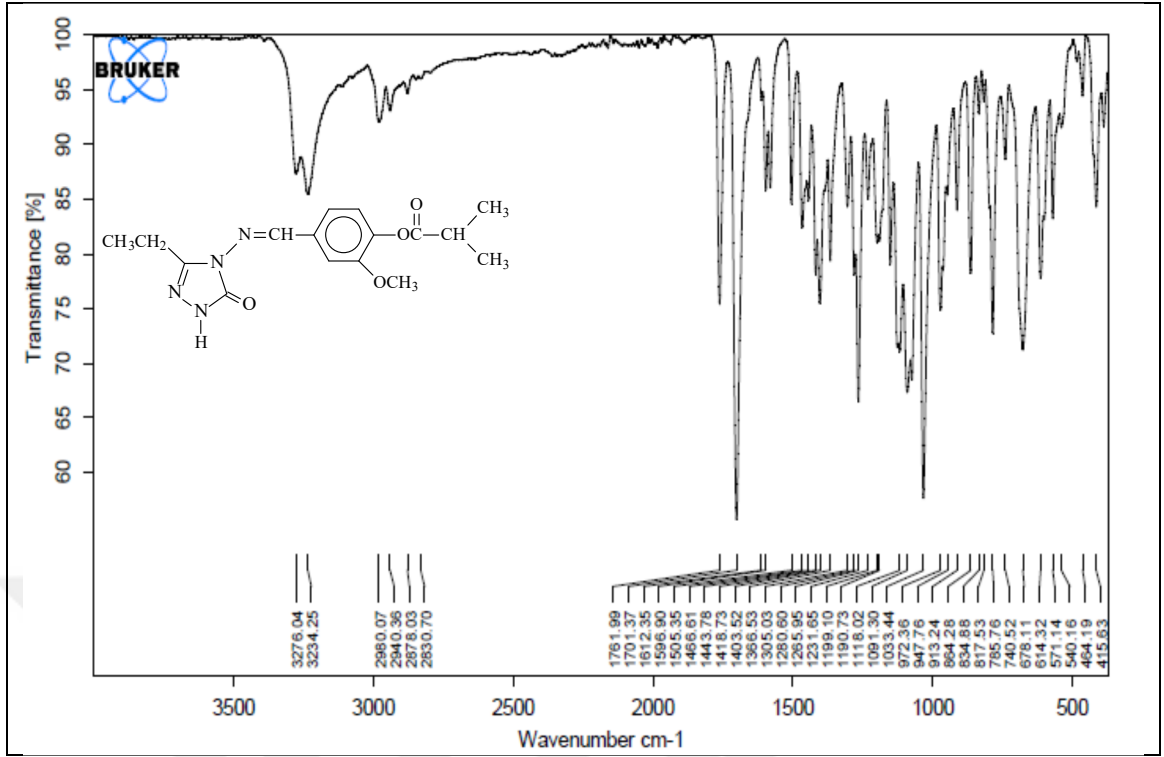
Ek Şekil 4. 253 Bileşiğinin IR spektrumu



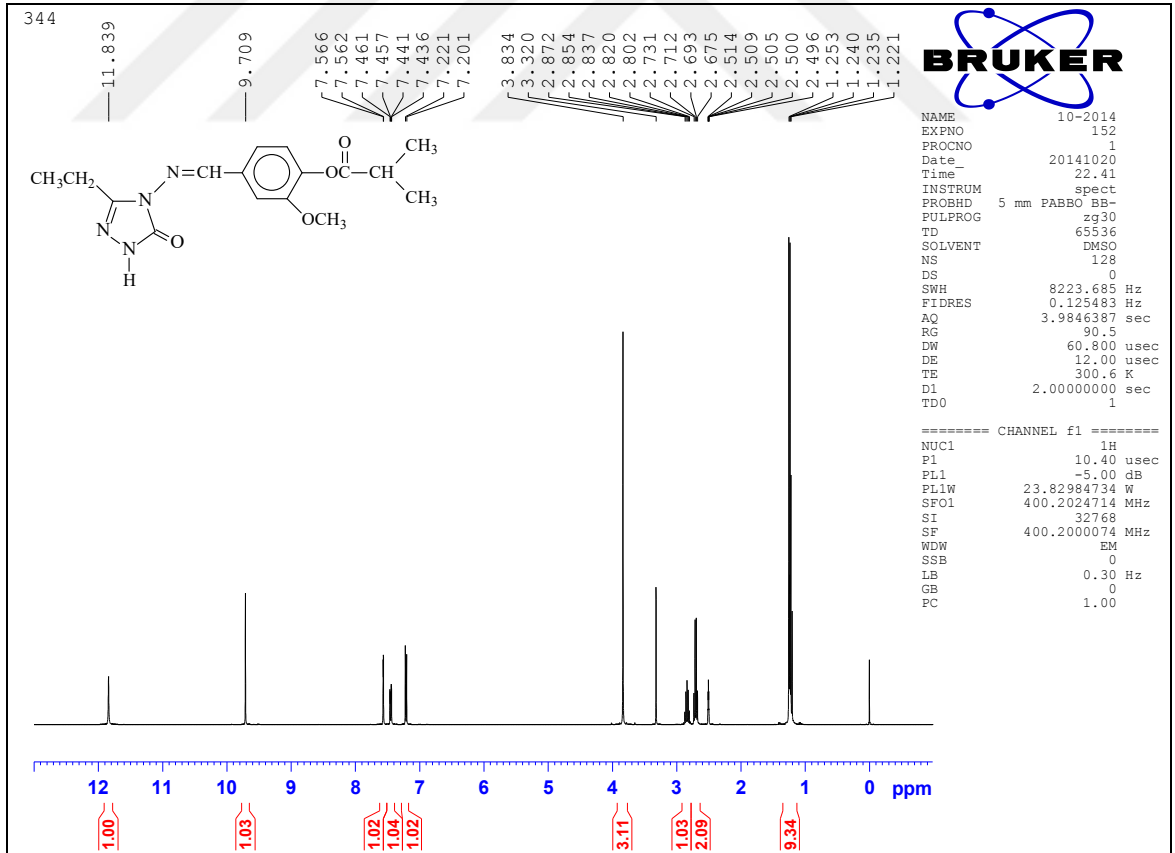
Ek Şekil 5. 253 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



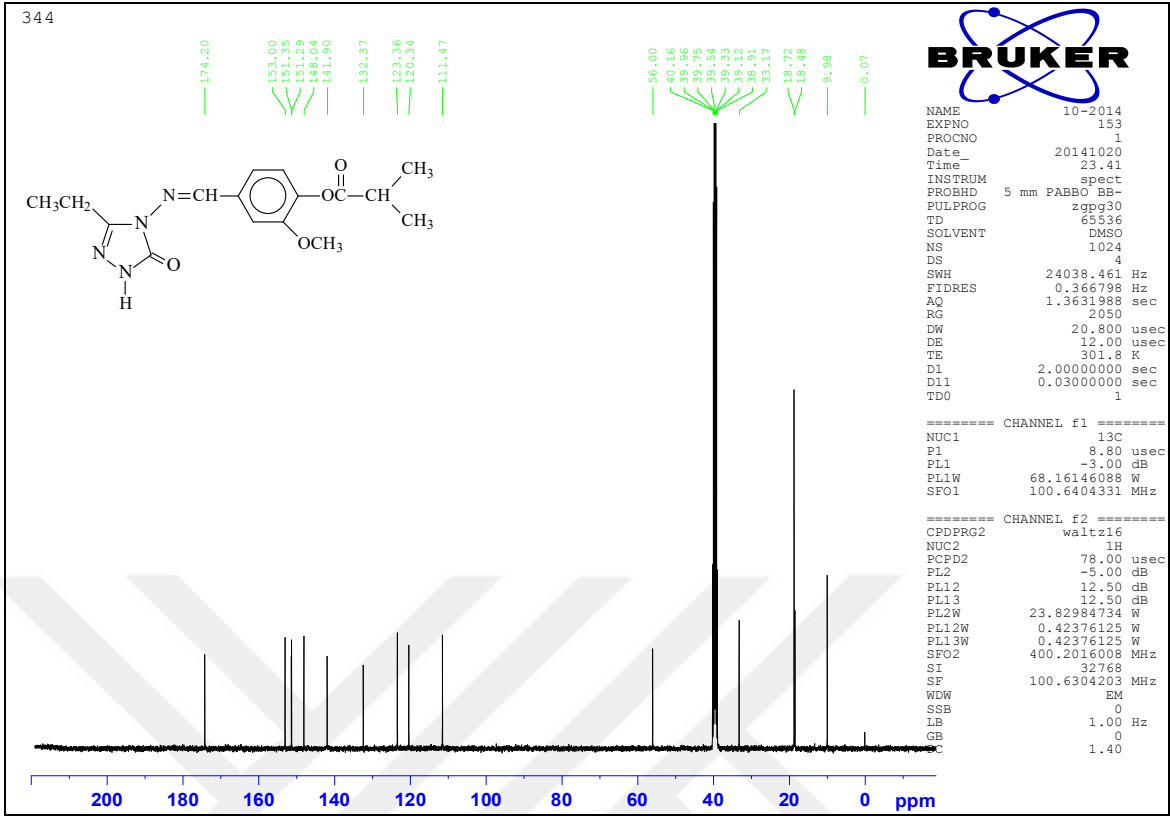
Ek Şekil 6. 253 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



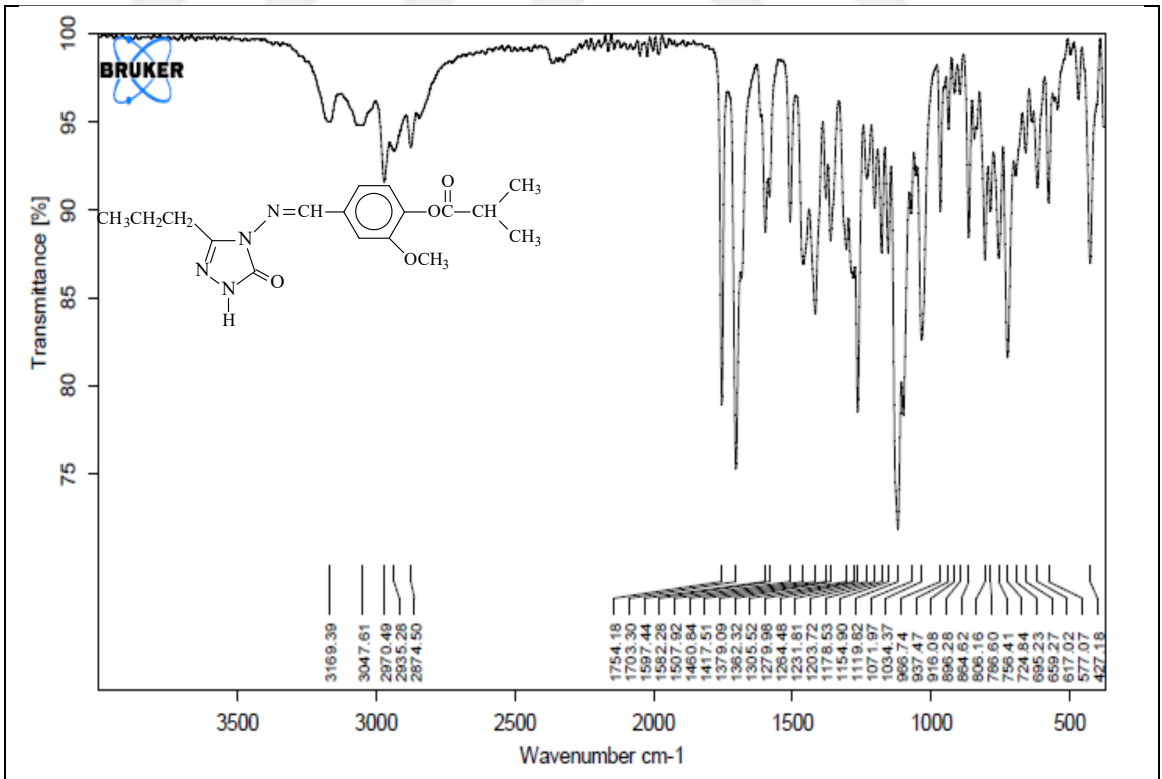
Ek Şekil 7. 254 Bileşiğinin IR spektrumu



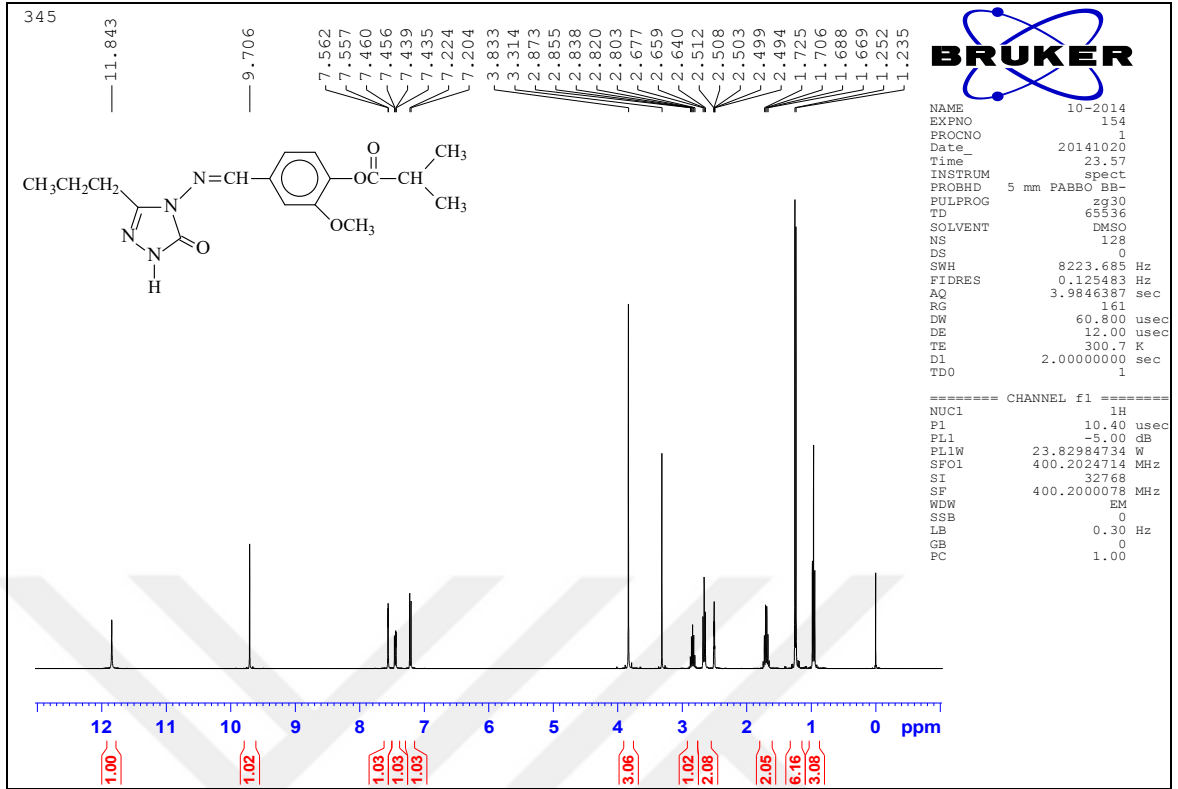
Ek Şekil 8. 254 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



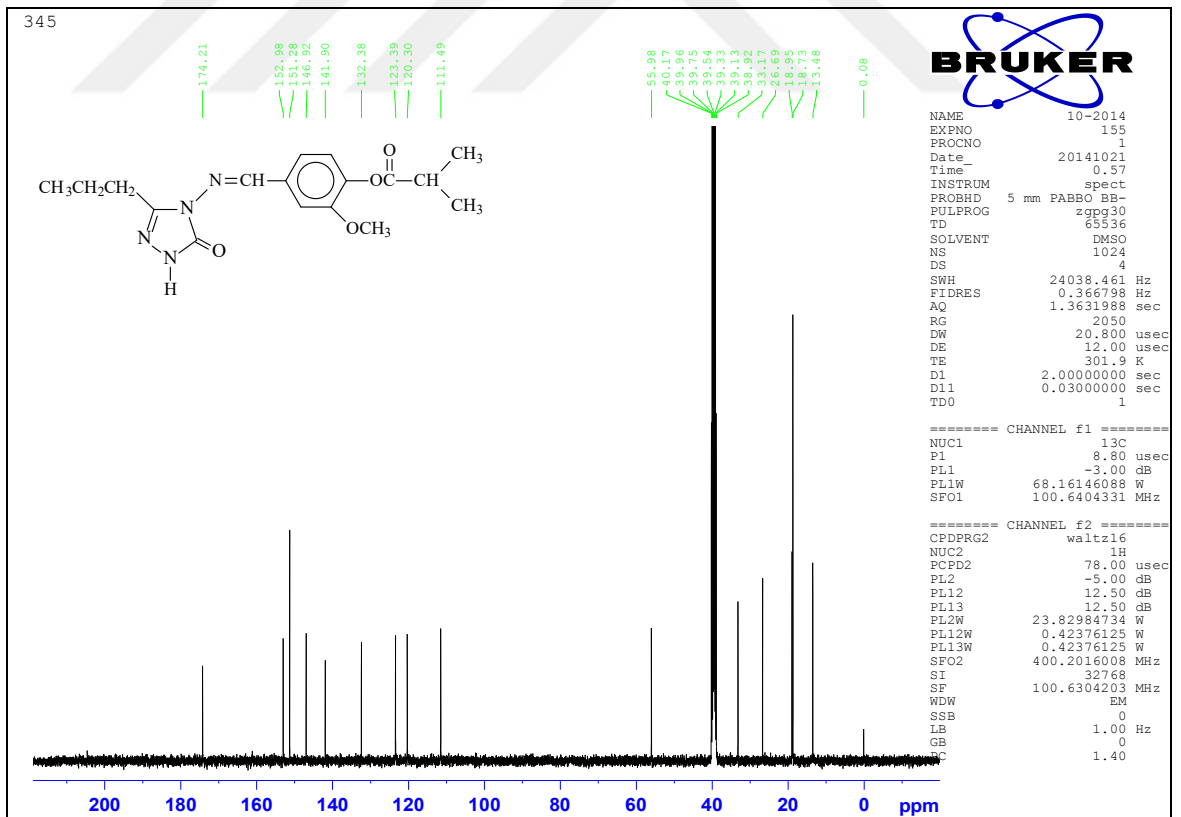
Ek Şekil 9. 254 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



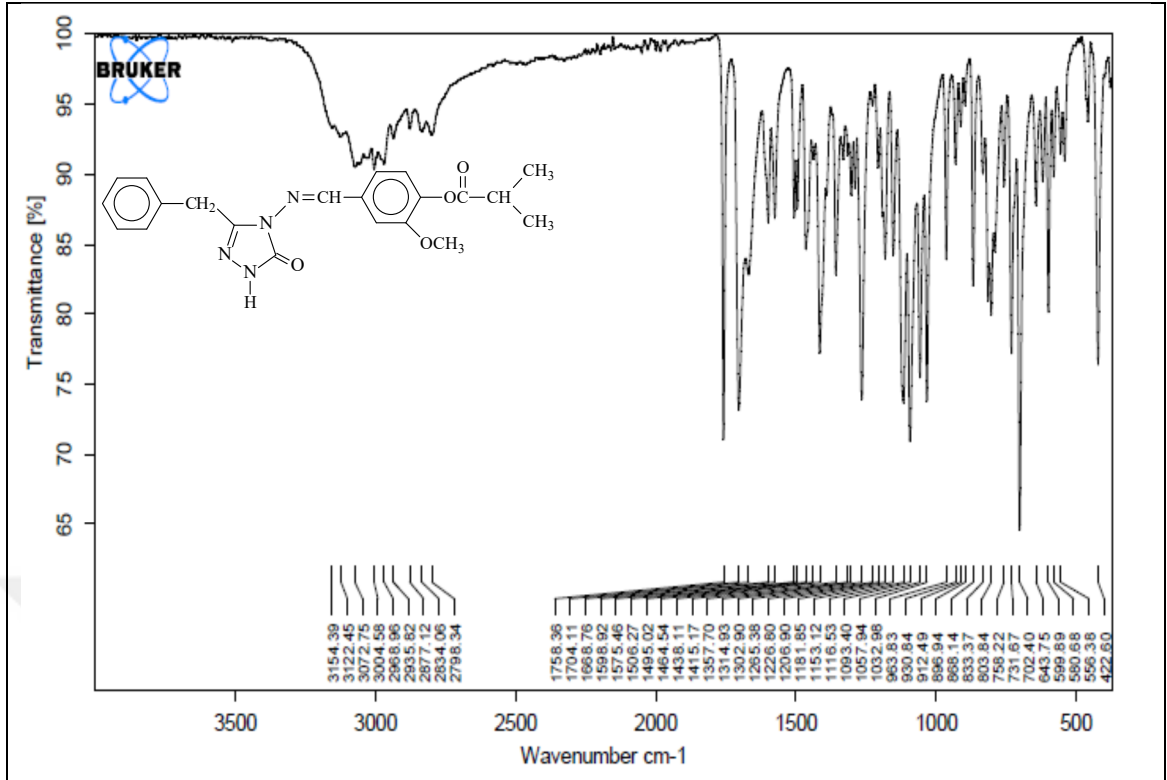
Ek Şekil 10. 255 Bileşiğinin IR spektrumu



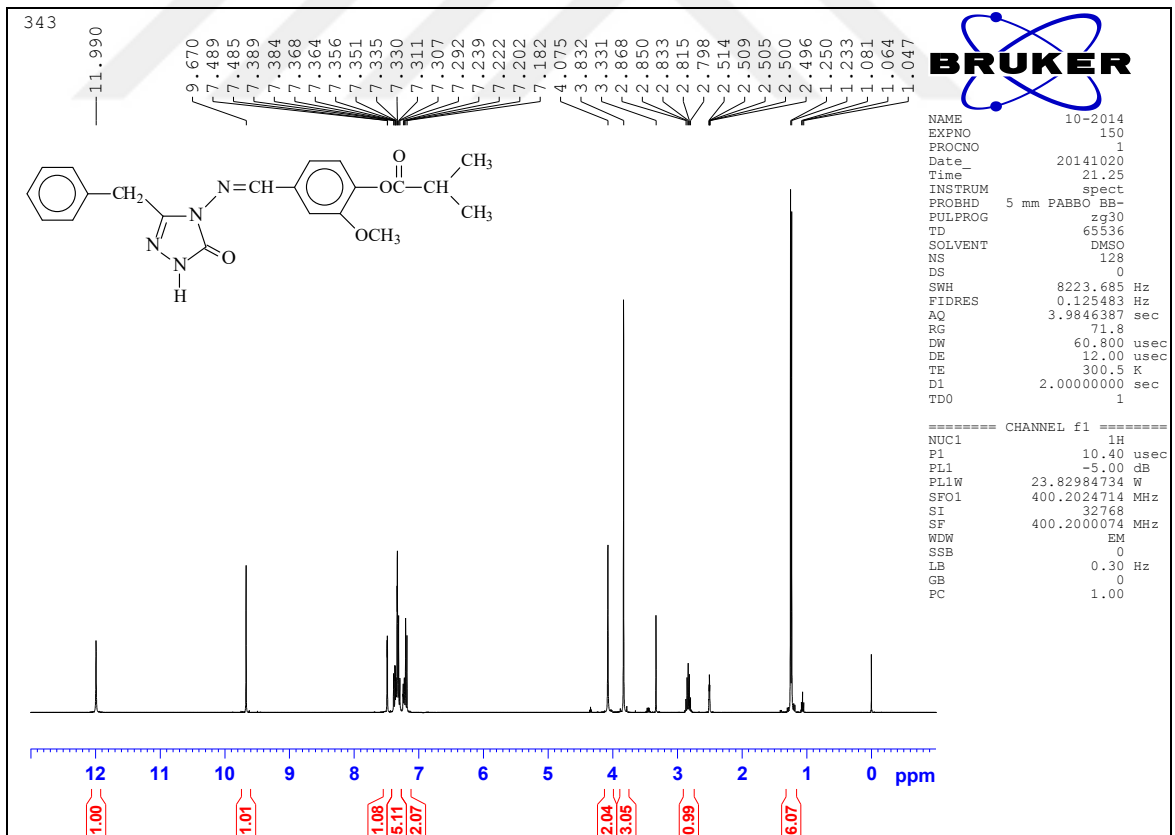
Ek Şekil 11. 255 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



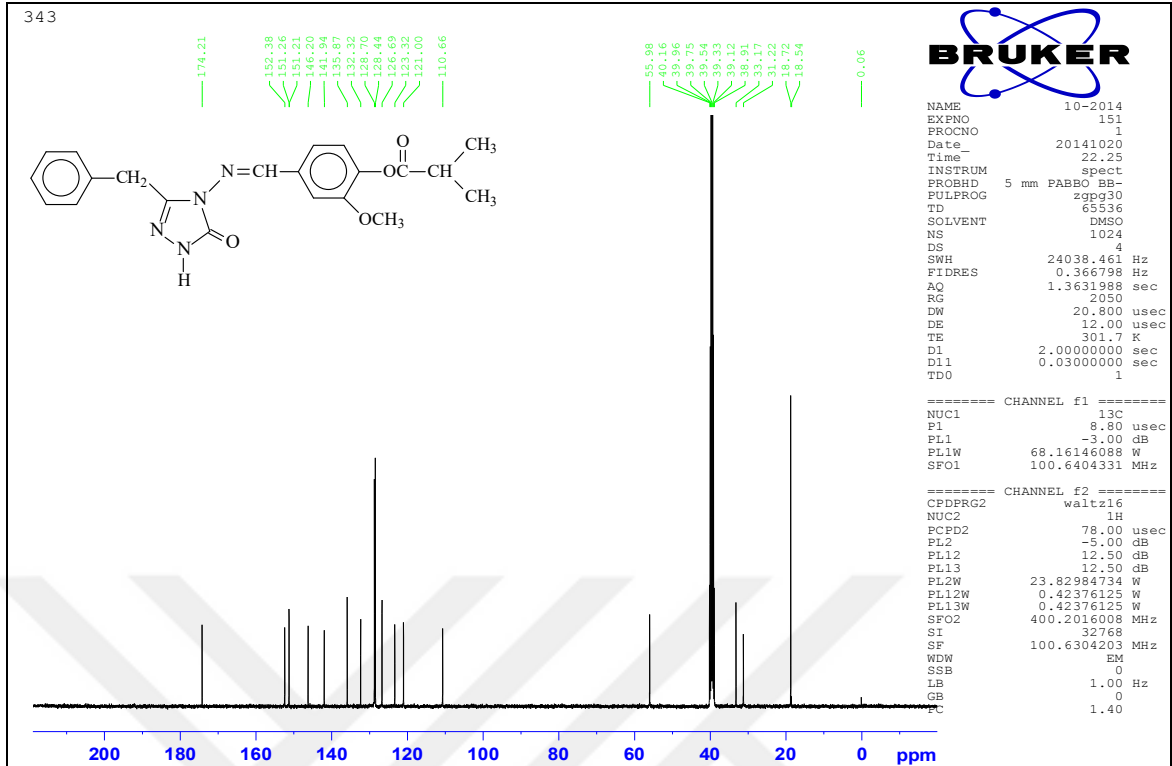
Ek Şekil 12. 255 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



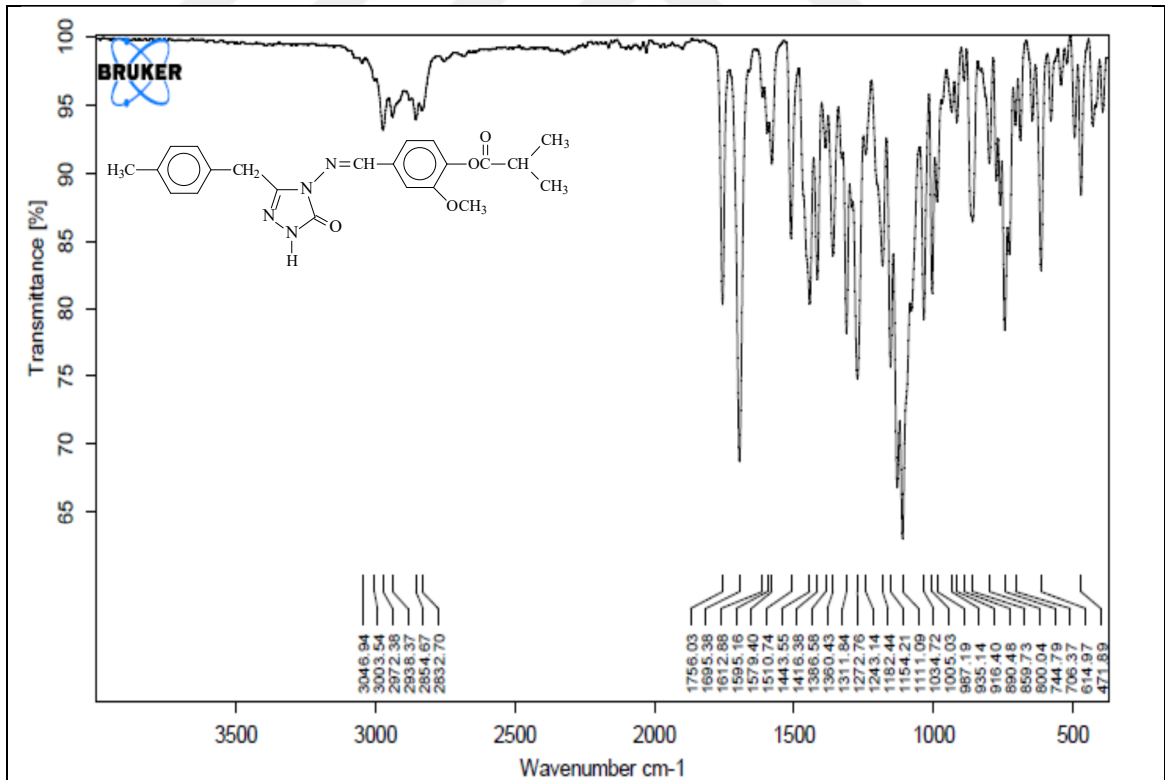
Ek Şekil 13. 256 Bileşiminin IR spektrumu



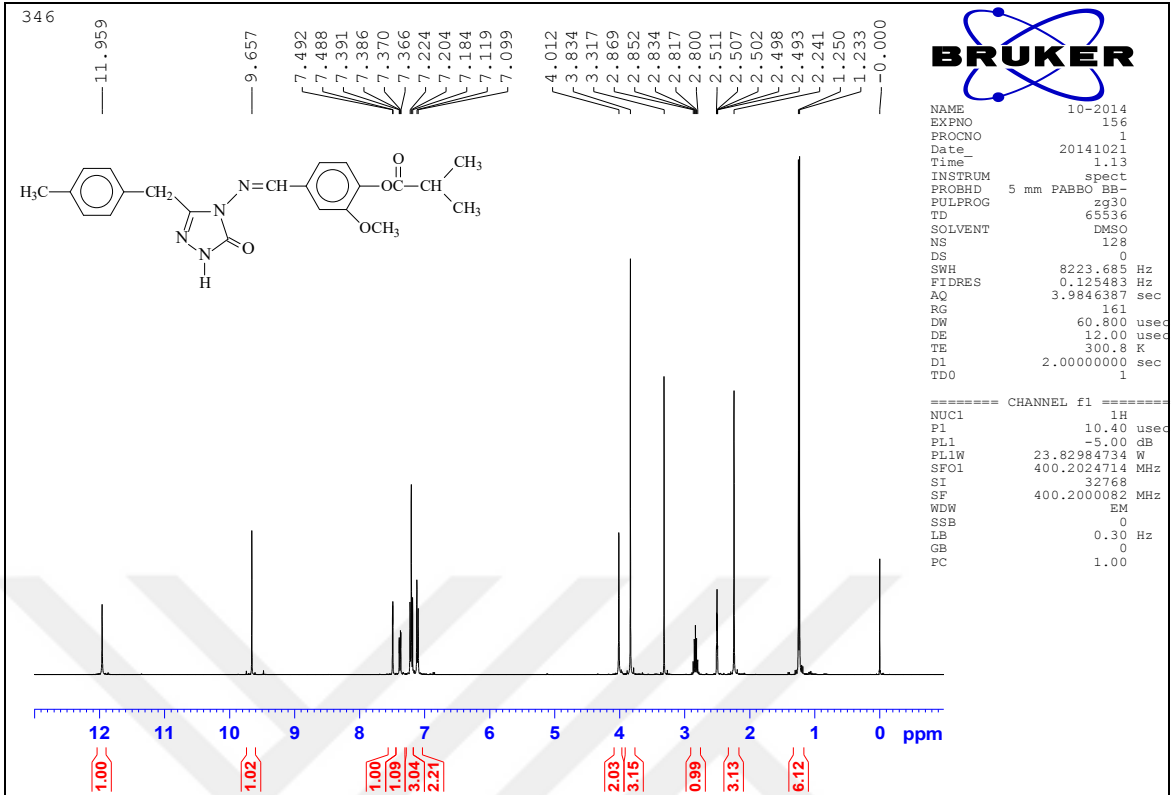
Ek Şekil 14. 256 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



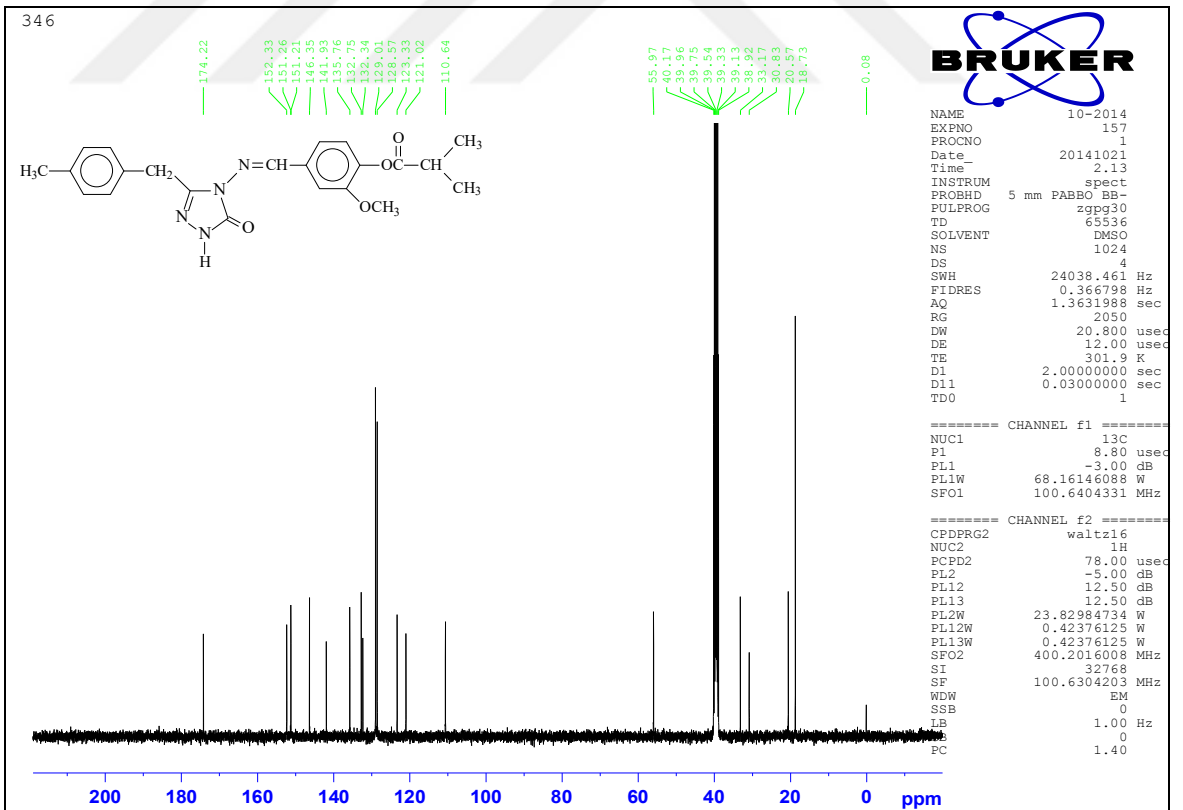
Ek Şekil 15. 256 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



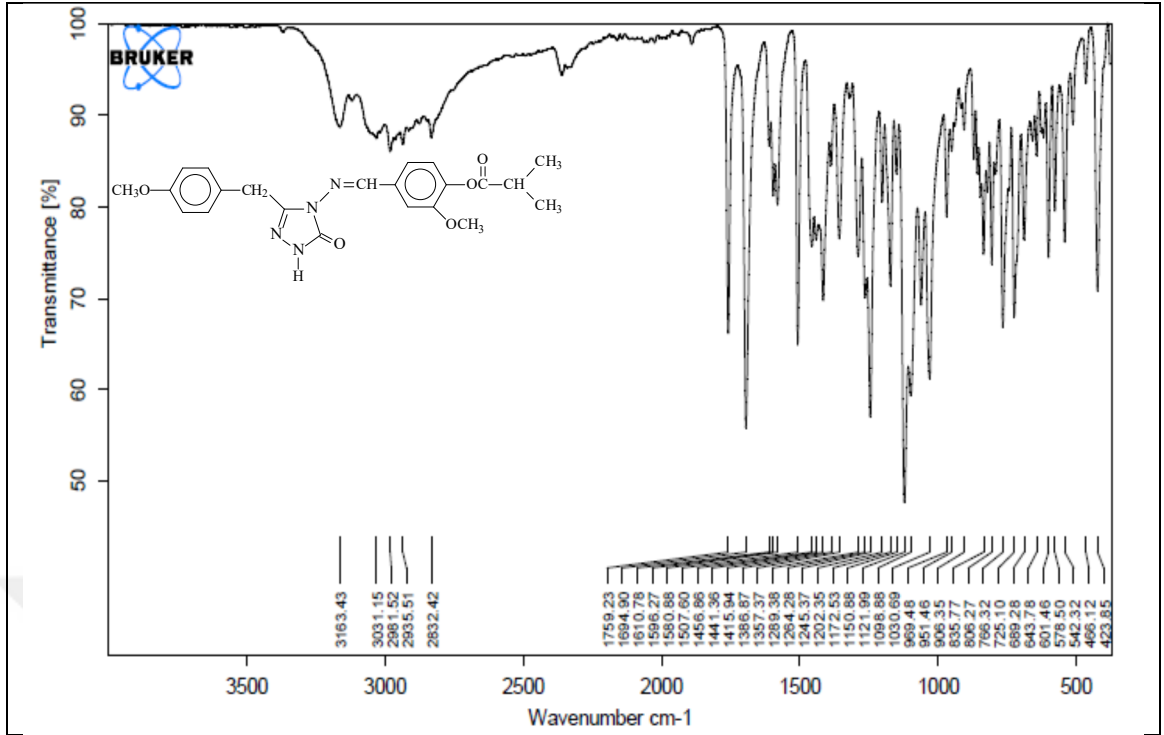
Ek Şekil 16. 257 Bileşiğinin IR spektrumu



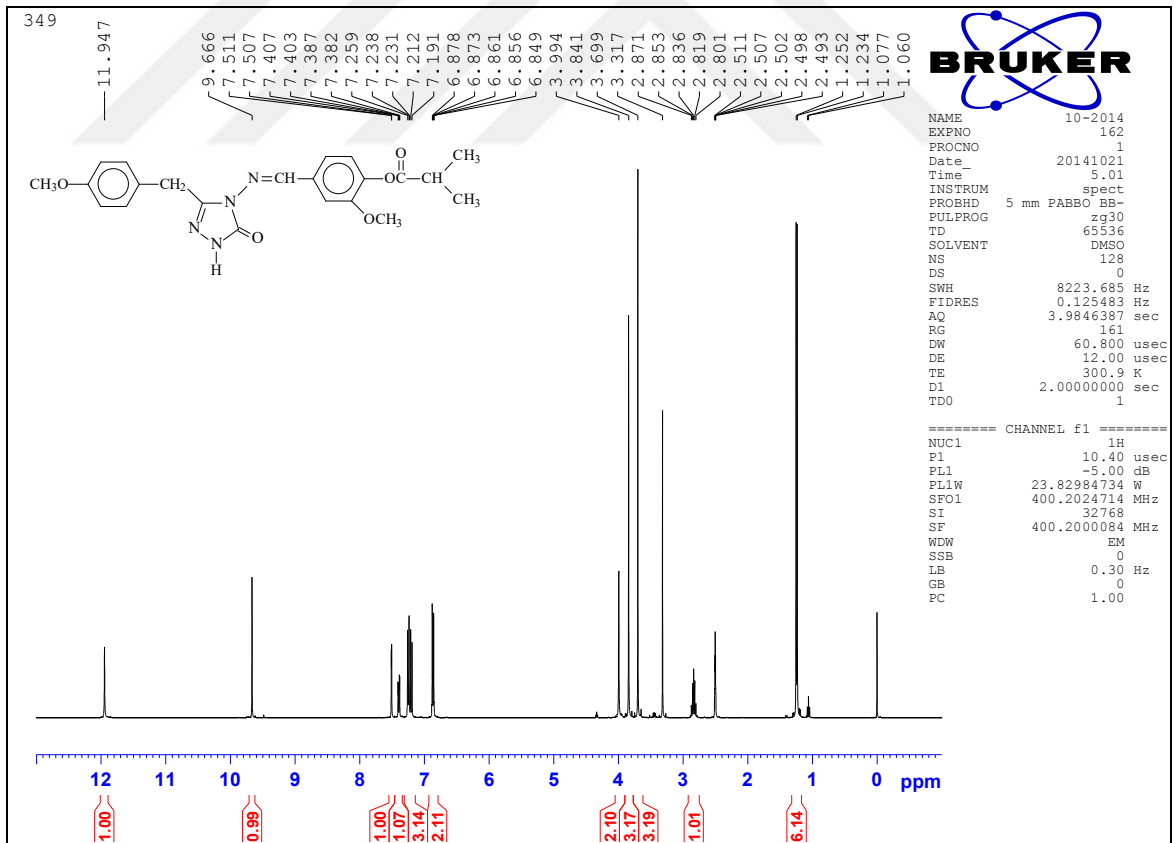
Ek Şekil 17. 257 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu



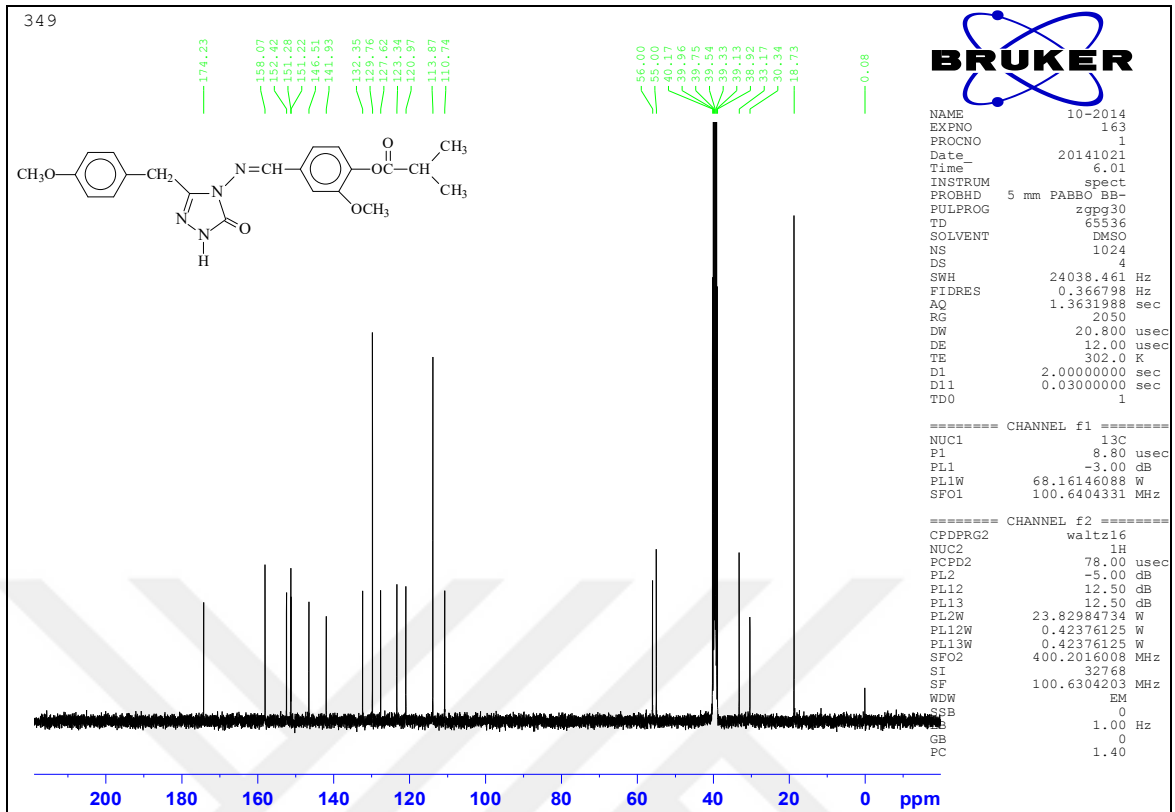
Ek Şekil 18. 257 Bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu



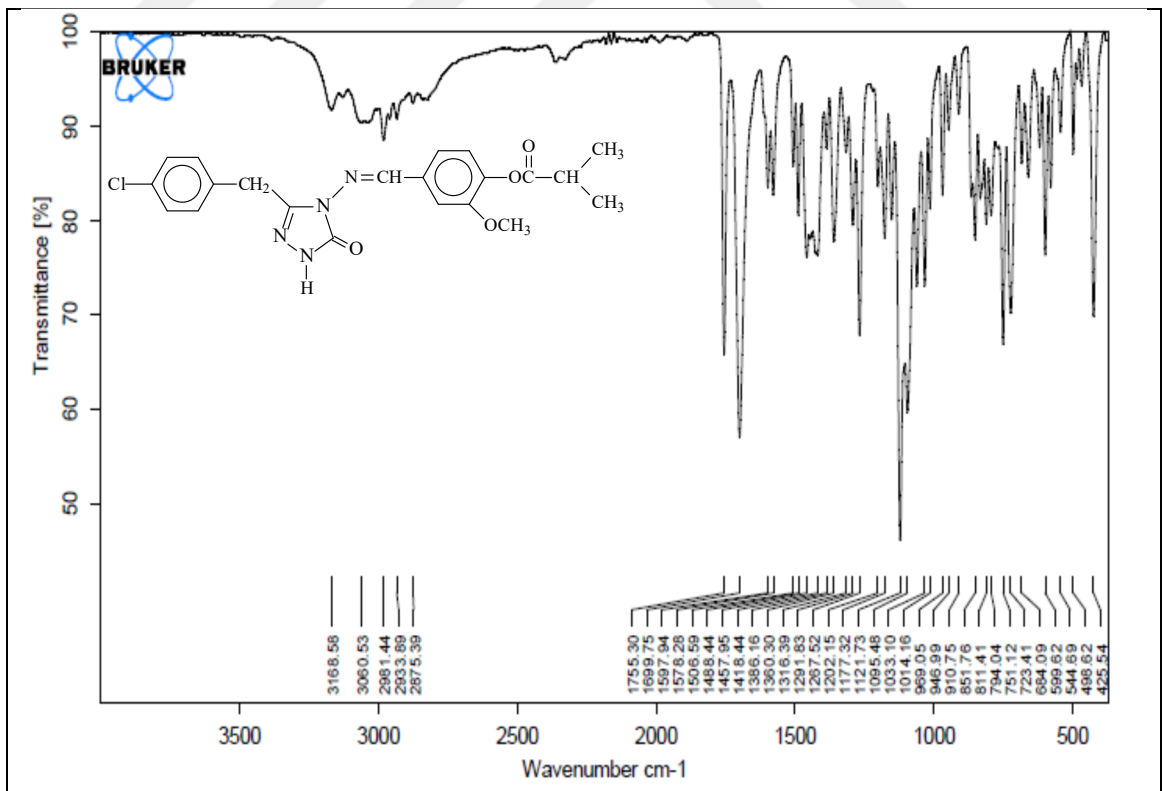
Ek Şekil 19. 258 Bileşiğinin IR spektrumu



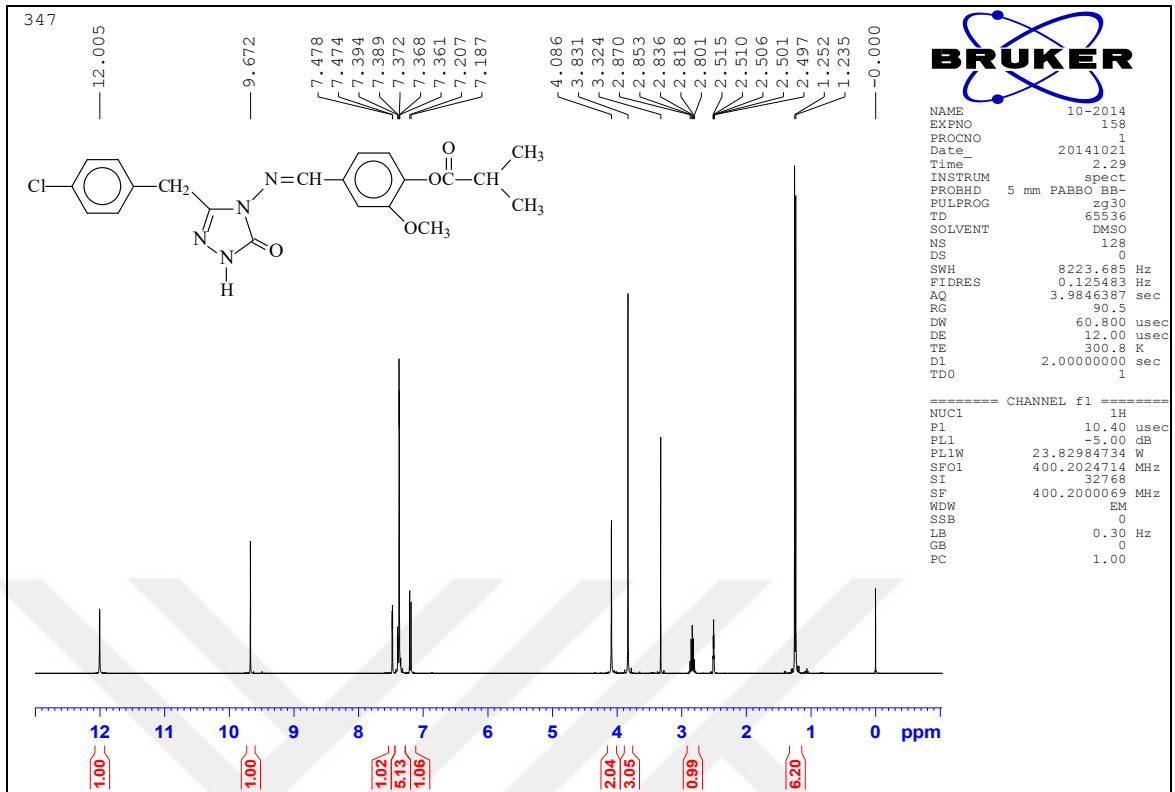
Ek Şekil 20. 258 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



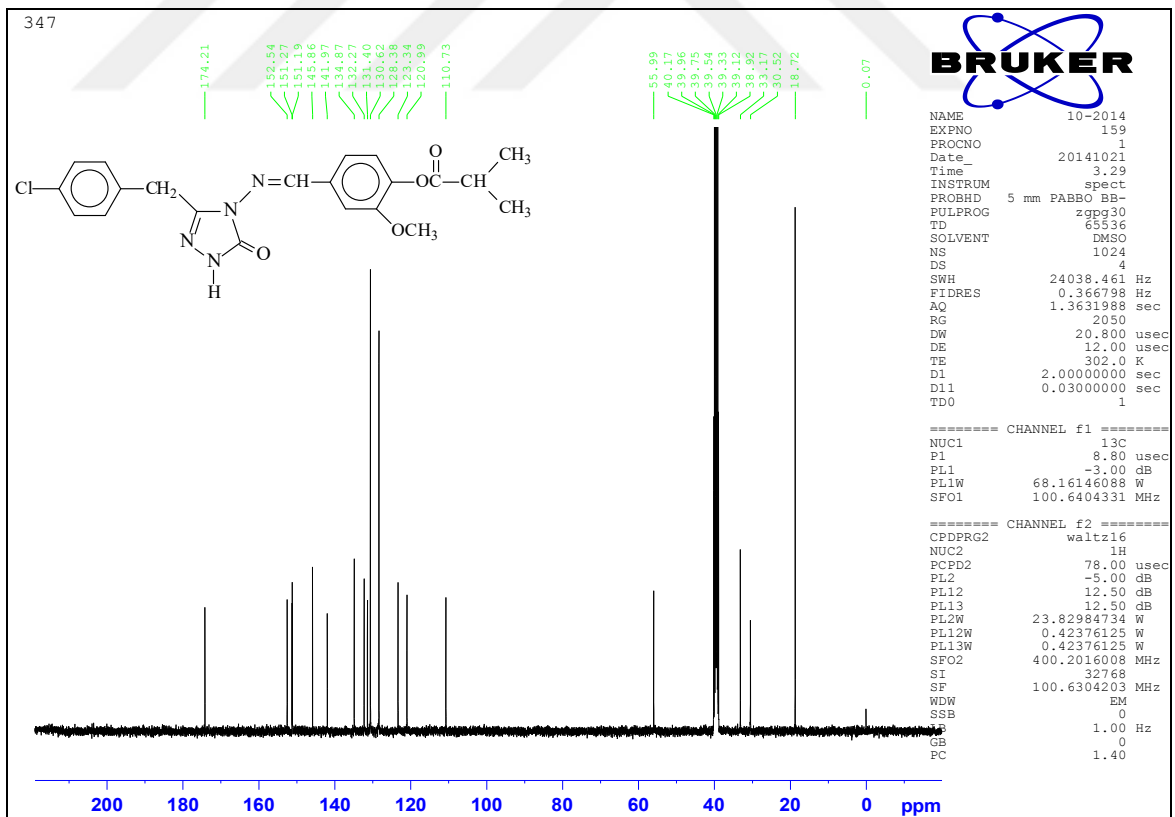
Ek Şekil 21. 258 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



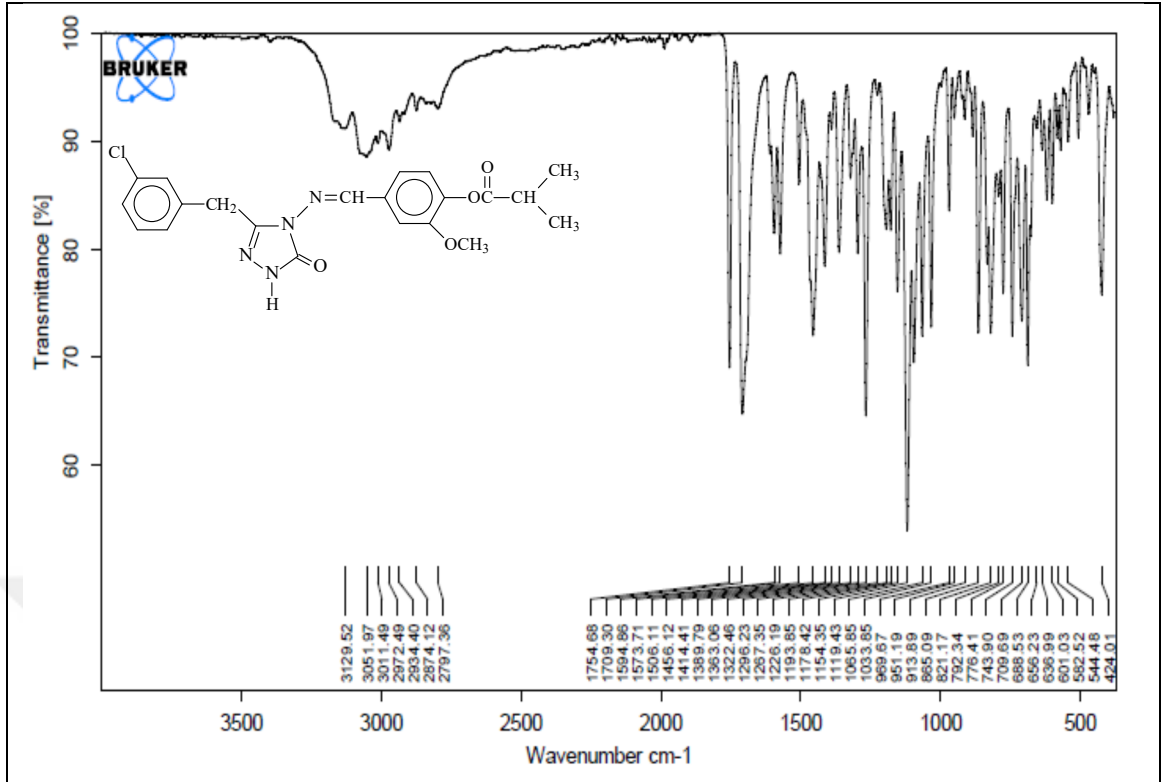
Ek Şekil 22. 259 Bileşiminin IR spektrumu



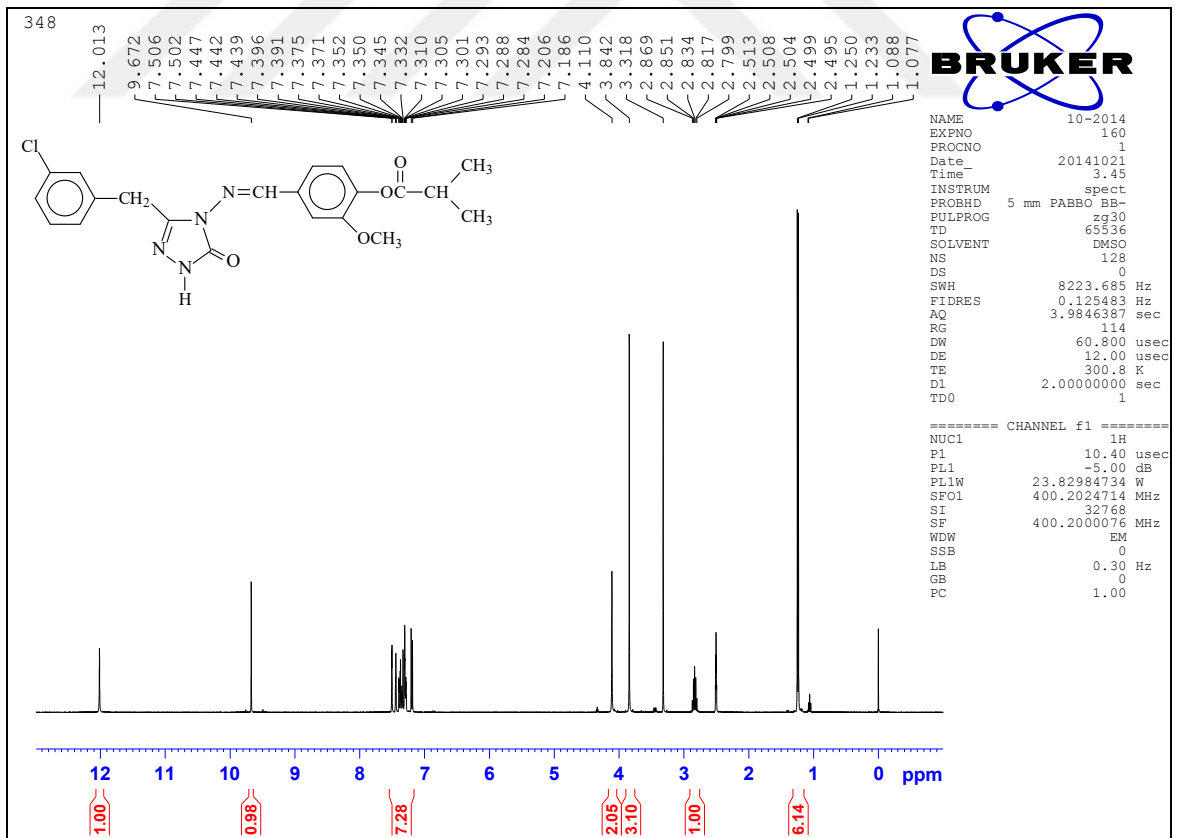
Ek Şekil 23. 259 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



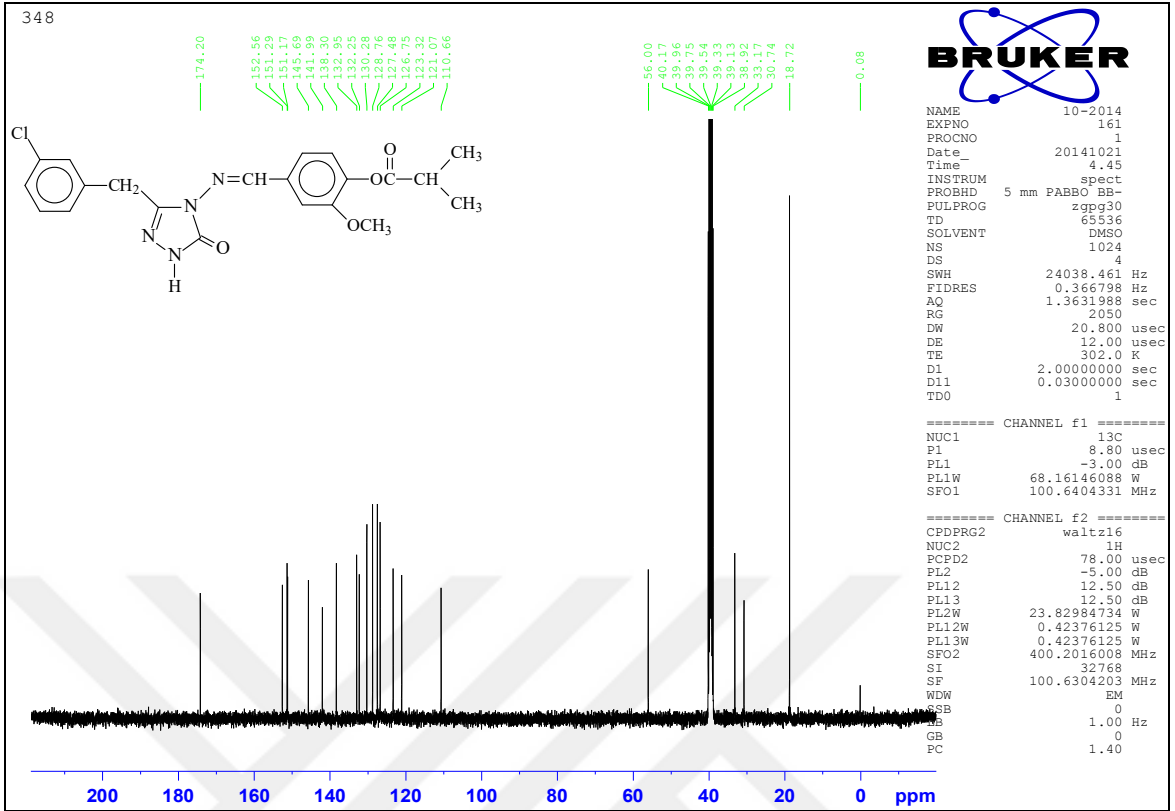
Ek Şekil 24. 259 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



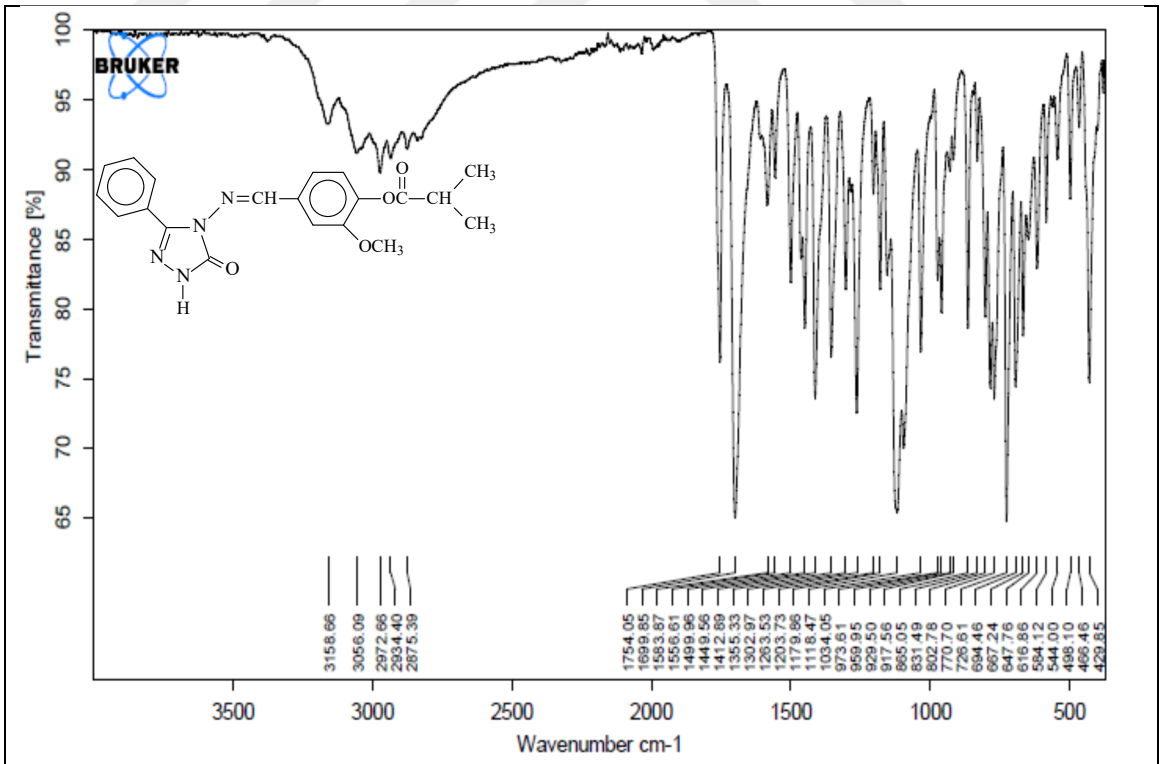
Ek Şekil 25. 260 Bileşiğinin IR spektrumu



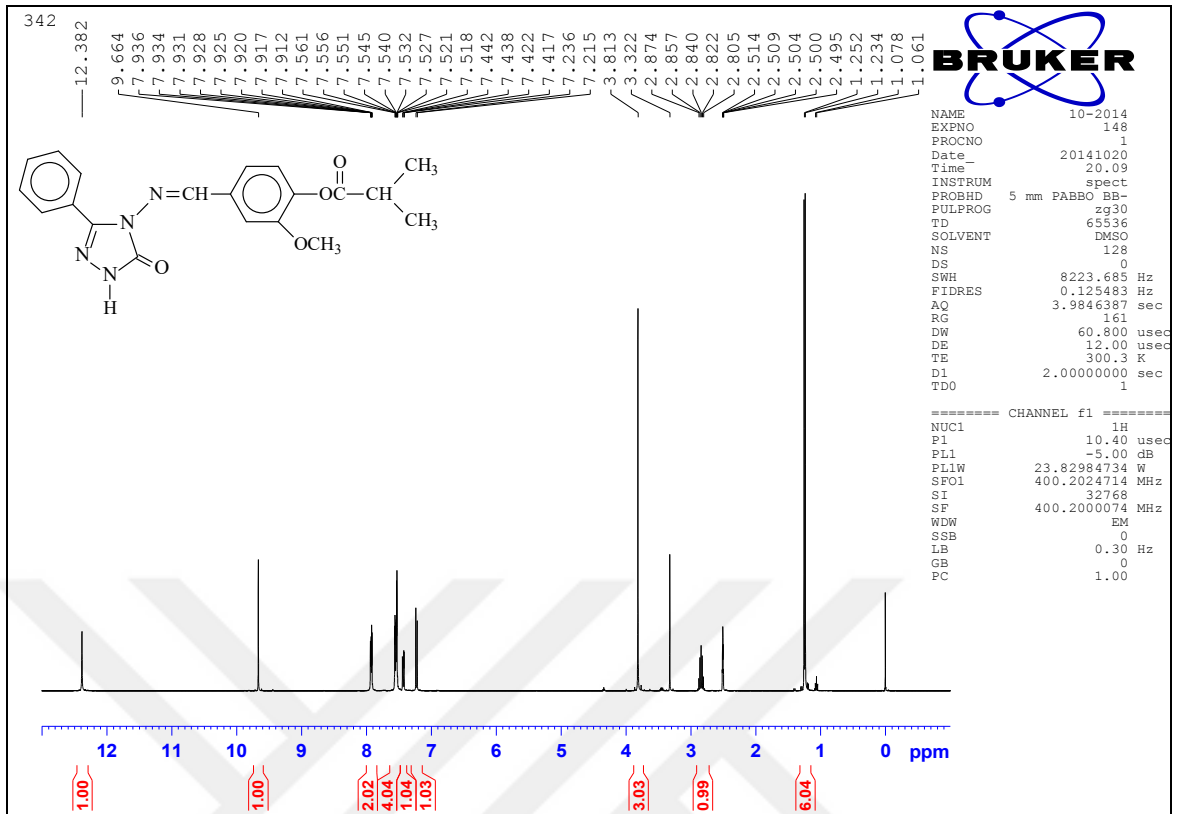
Ek Şekil 26. 260 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



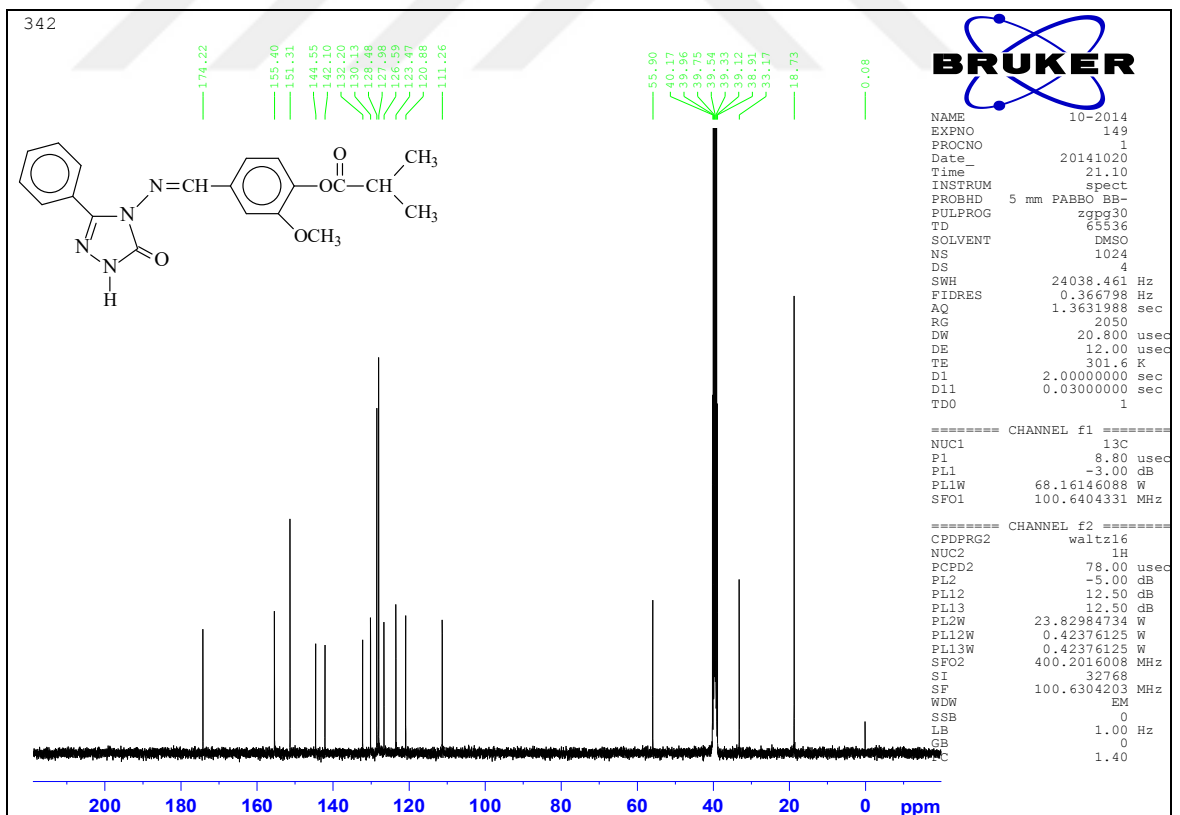
Ek Şekil 27. 260 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



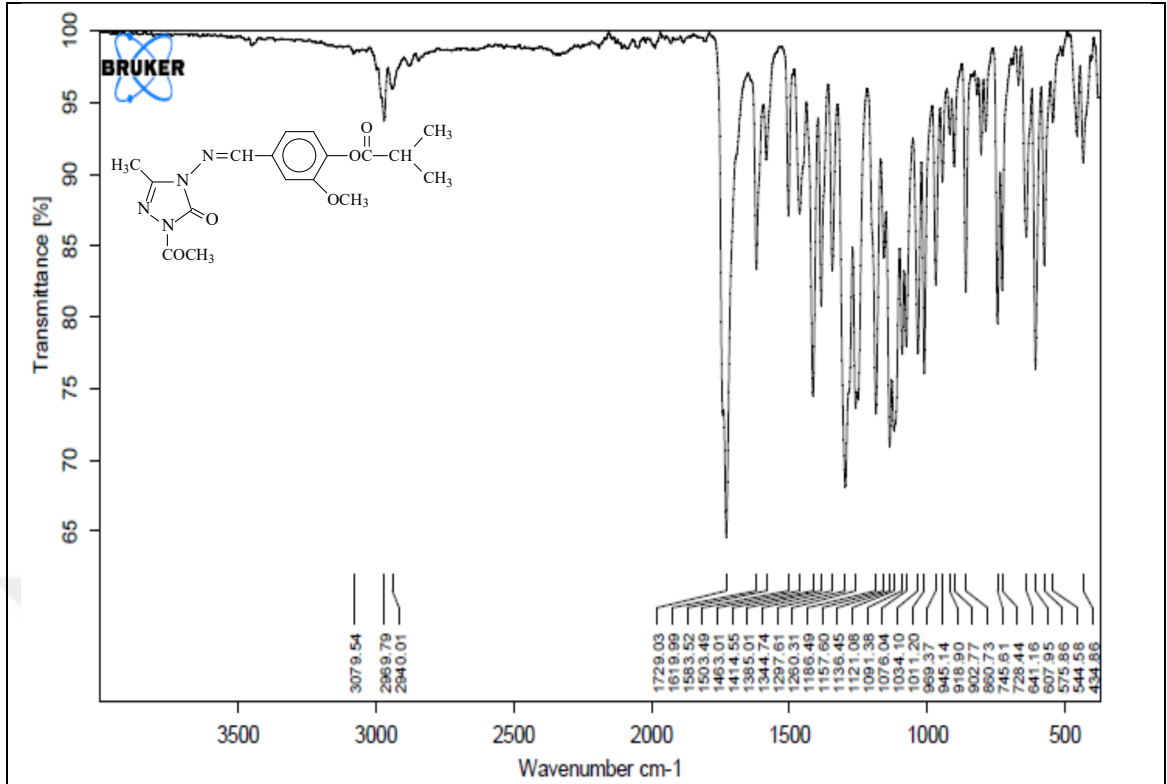
Ek Şekil 28. 261 Bileşiminin IR spektrumu



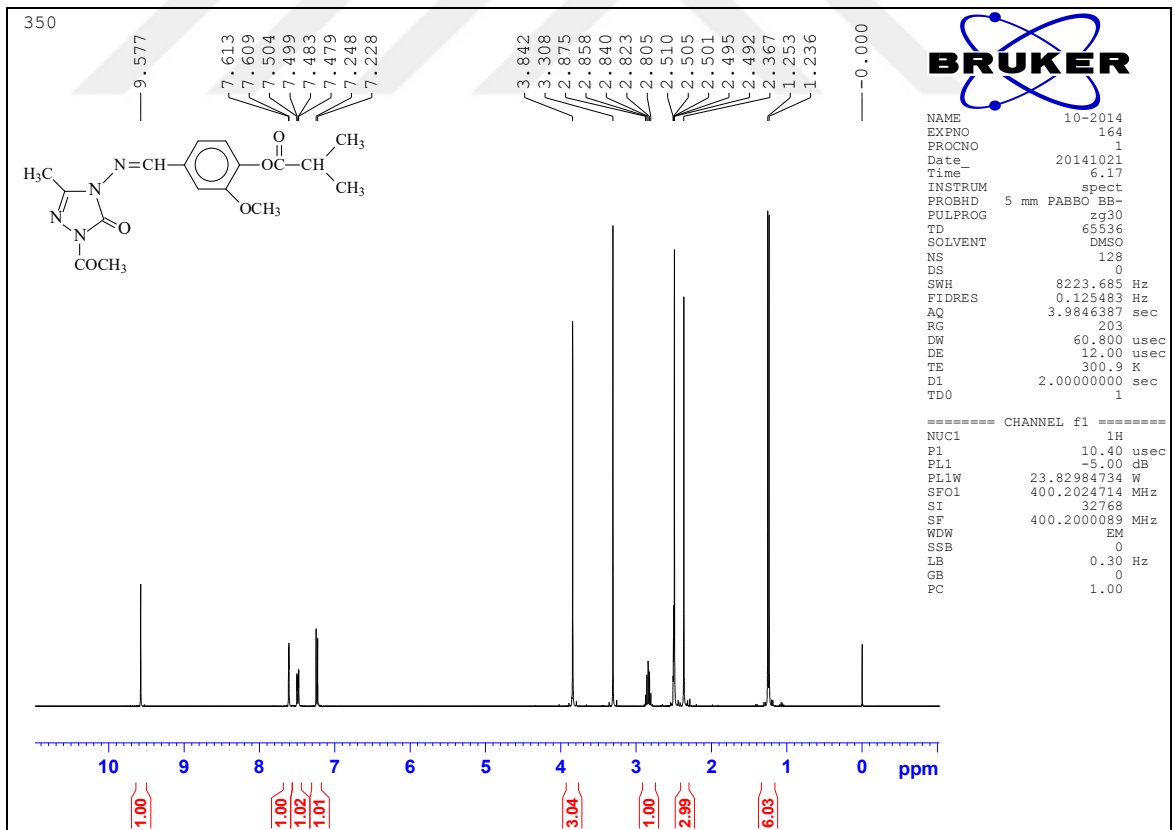
Ek Şekil 29. 261 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



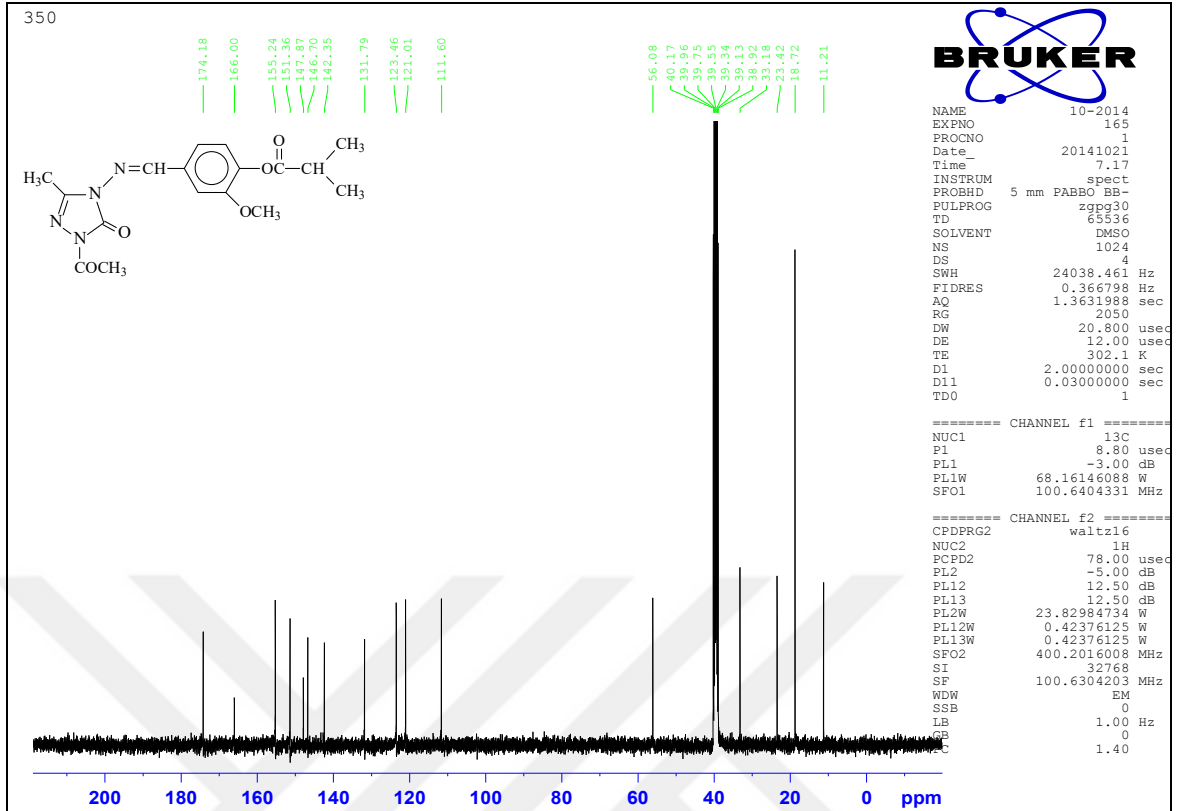
Ek Şekil 30. 261 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



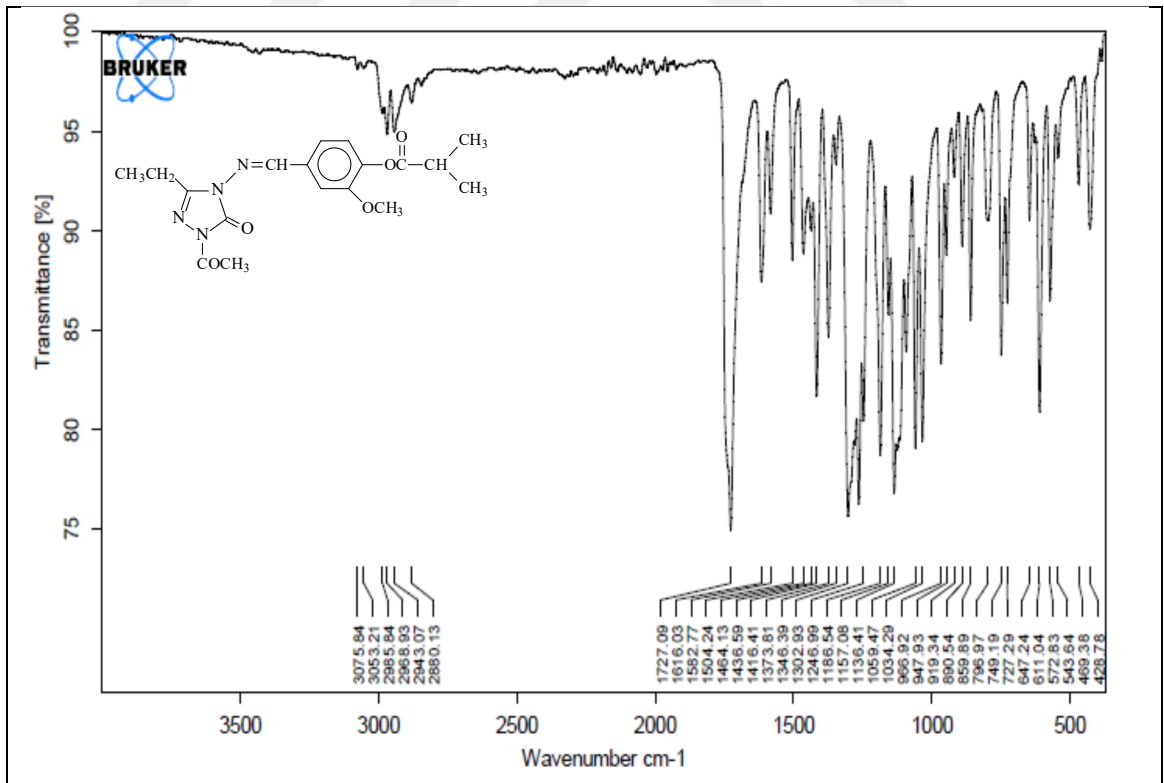
Ek Şekil 31. 263 Bileşiminin IR spektrumu



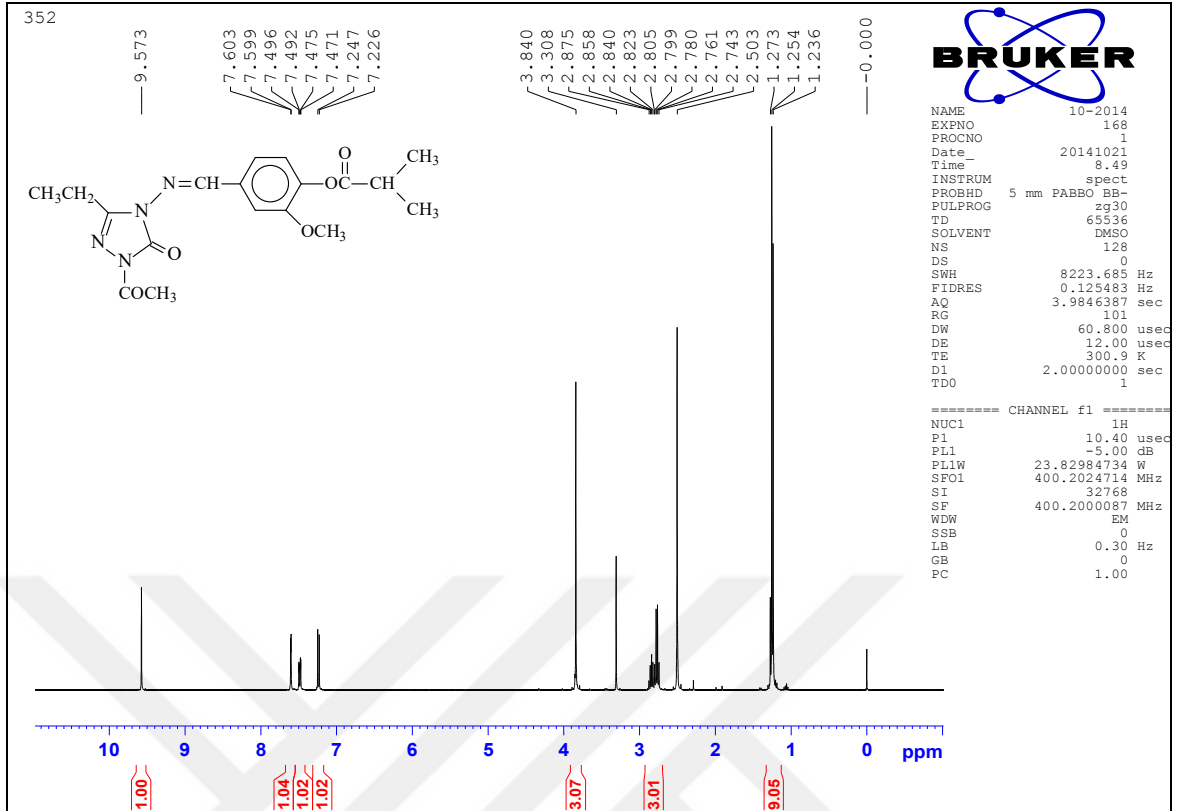
Ek Şekil 32. 263 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



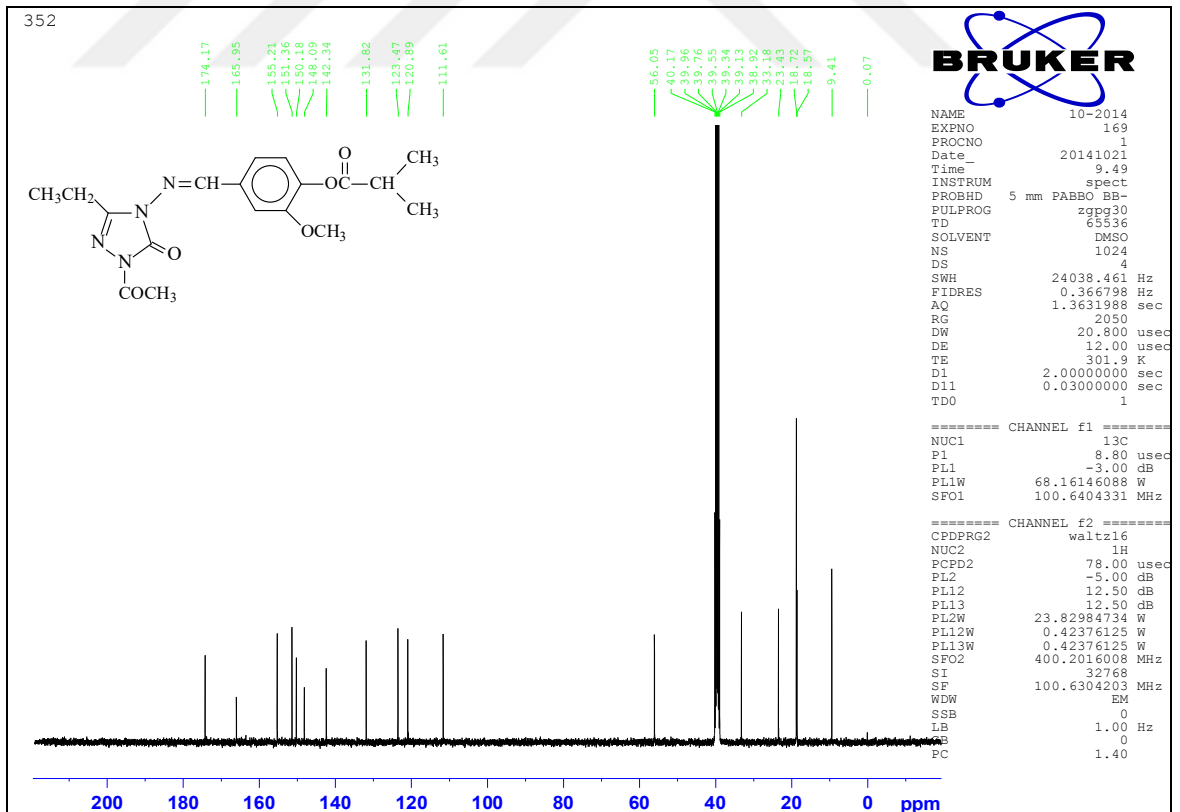
Ek Şekil 33. 263 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



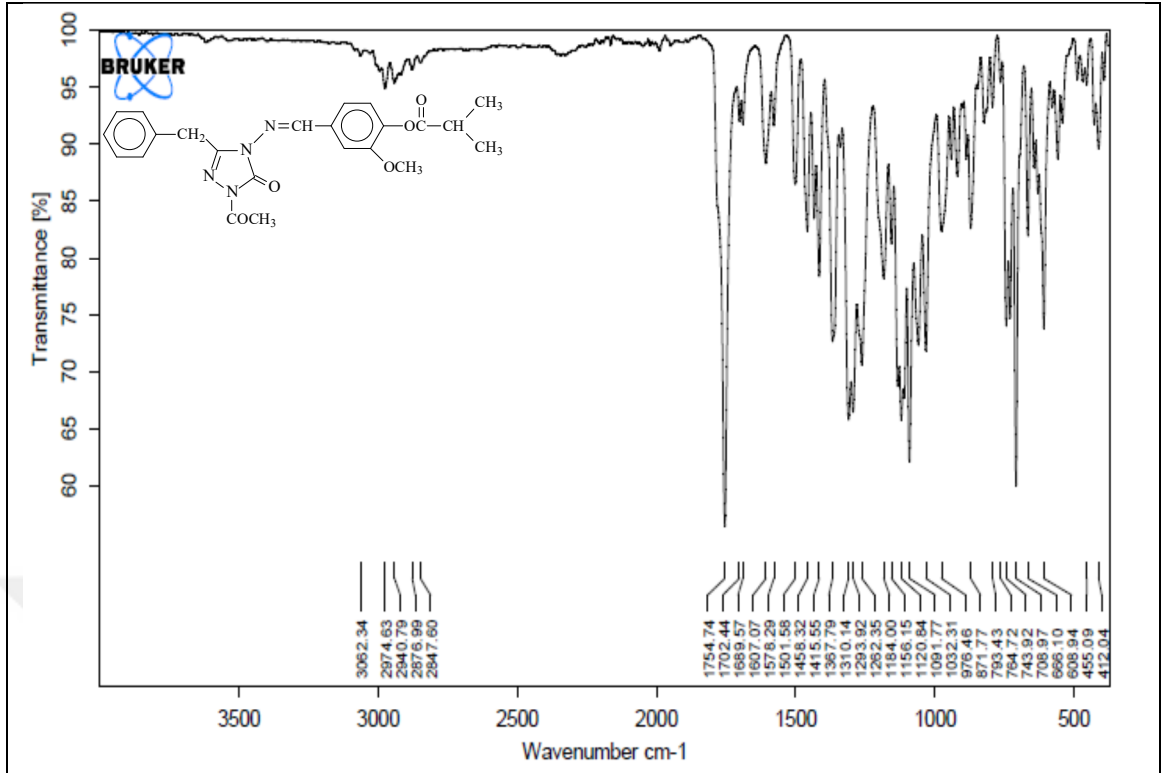
Ek Şekil 34. 264 Bileşiminin IR spektrumu



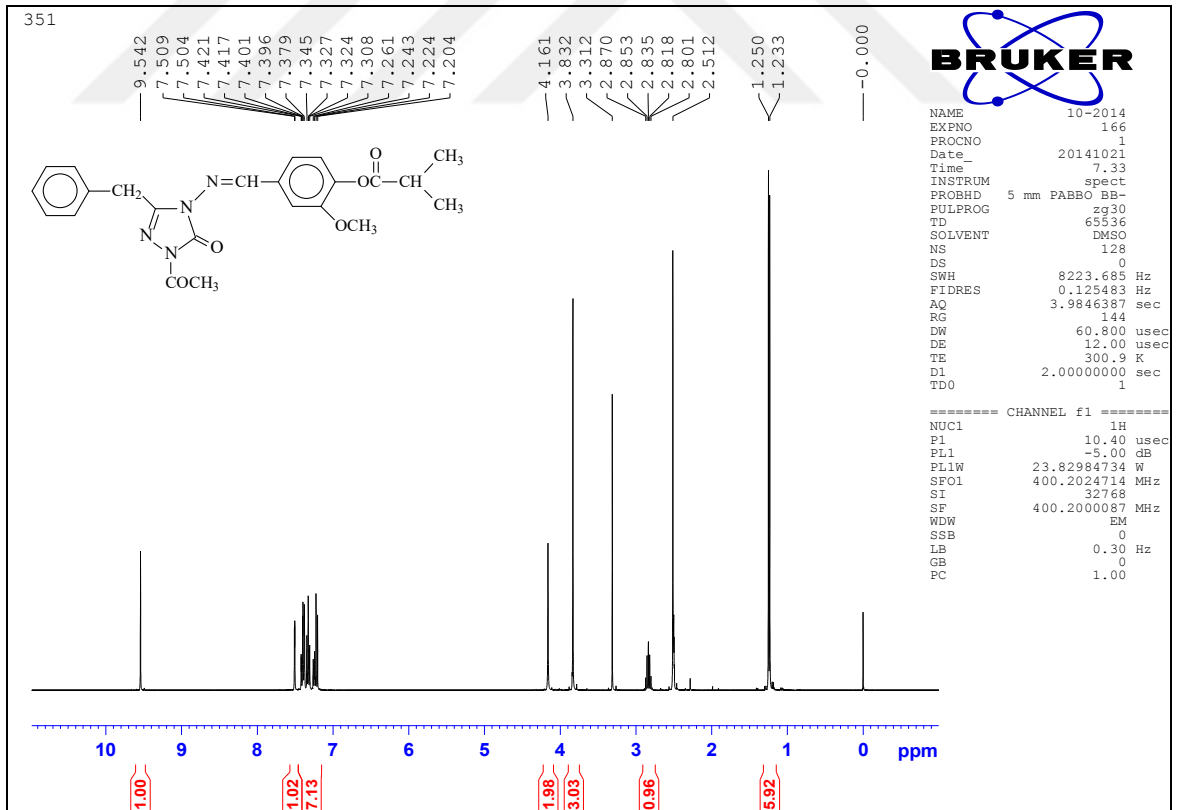
Ek Şekil 35. 264 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



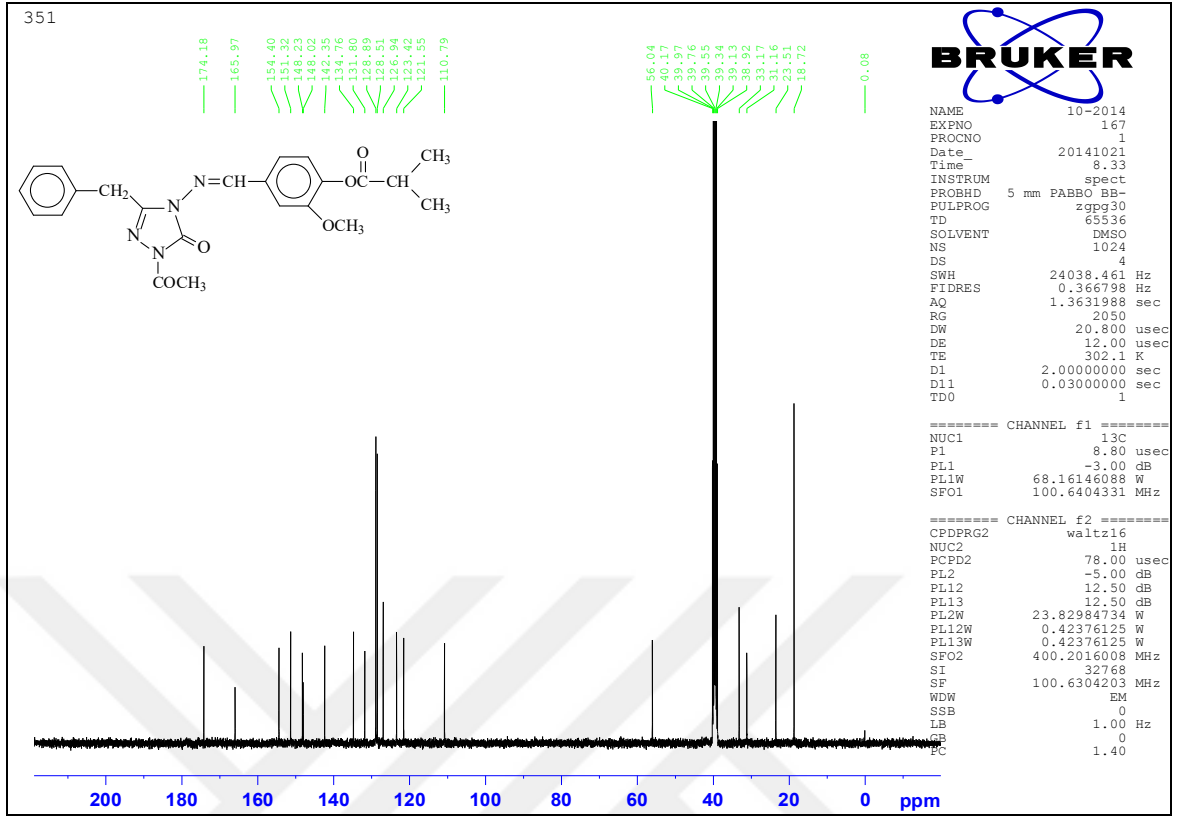
Ek Şekil 36. 264 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



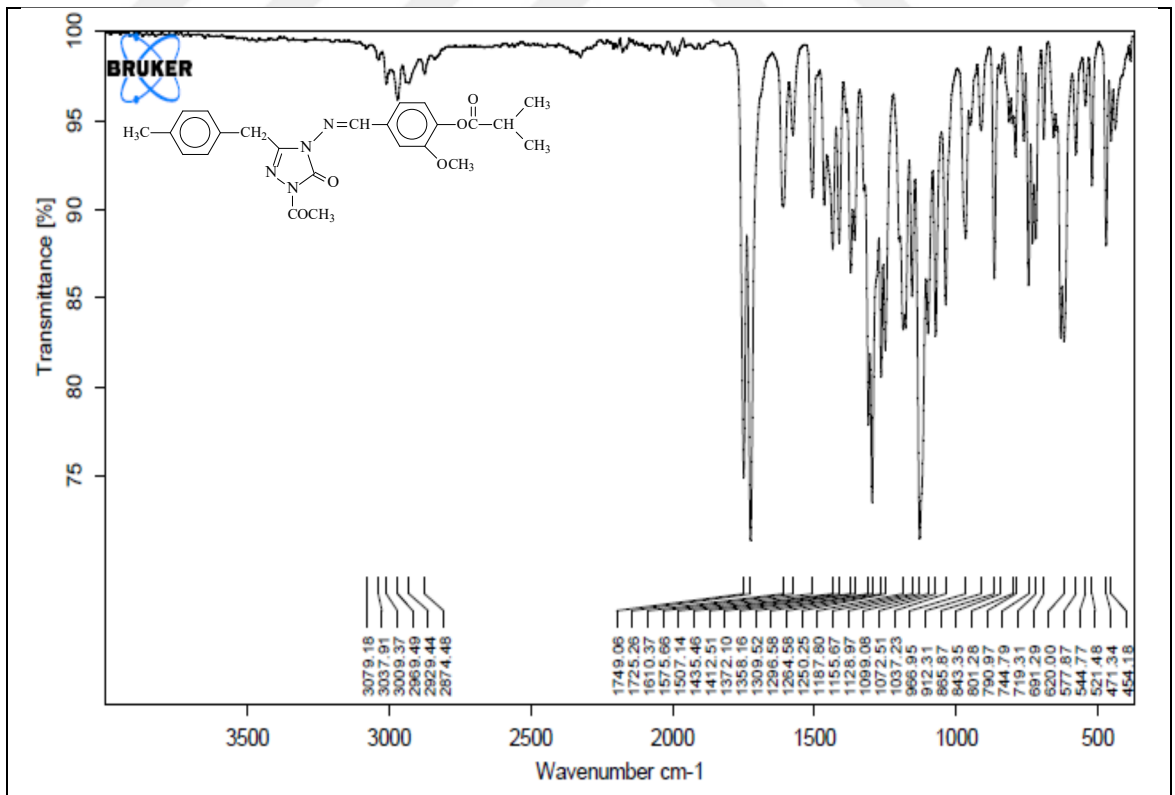
Ek Şekil 37. 265 Bileşiğinin IR spektrumu



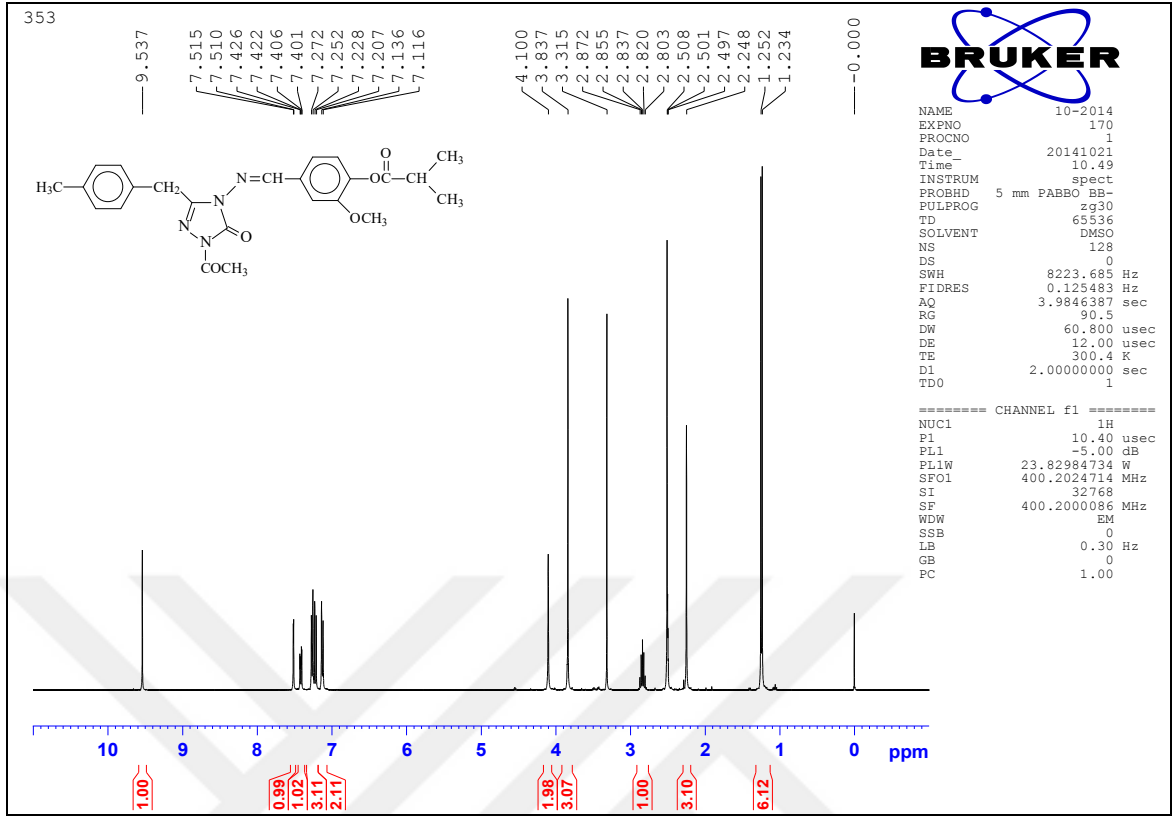
Ek Şekil 38. 265 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



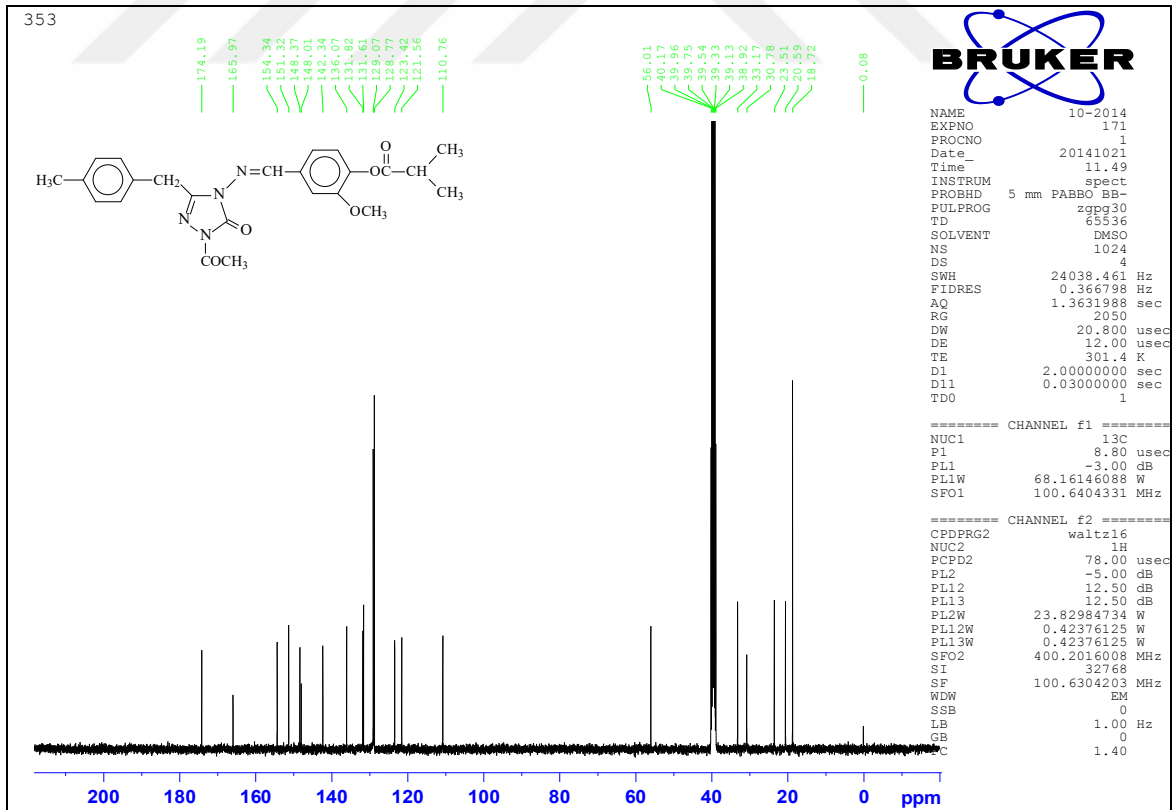
Ek Şekil 39. 265 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



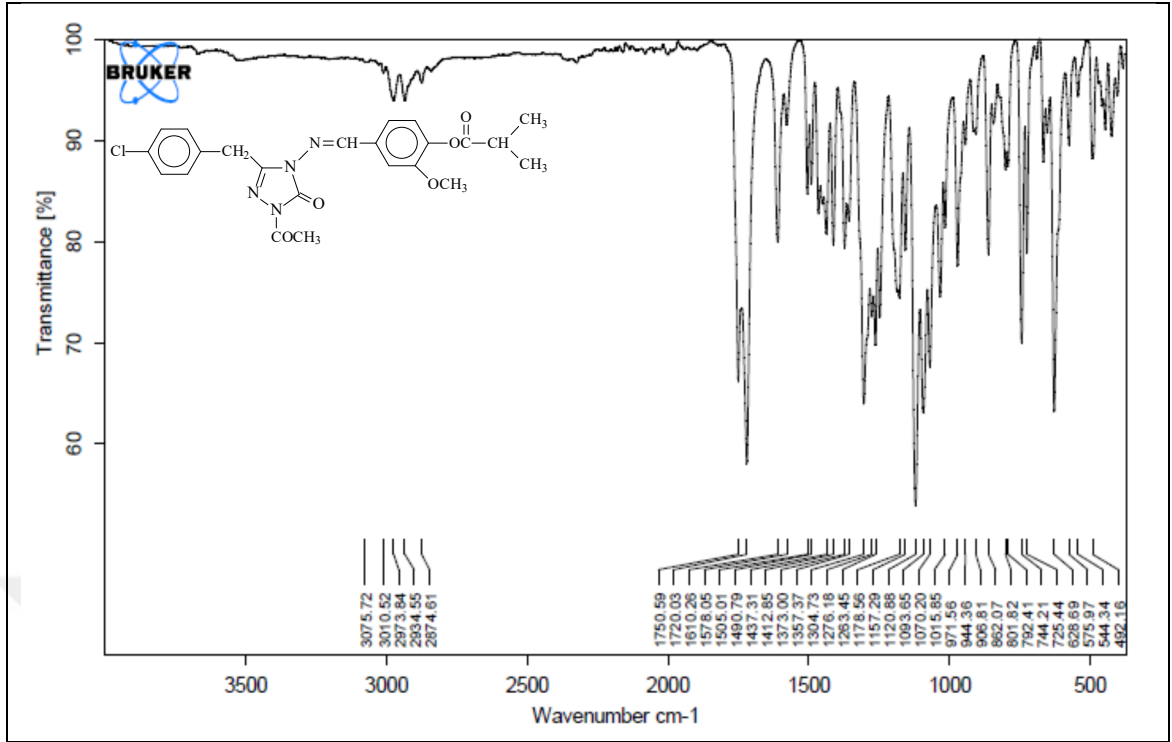
Ek Şekil 40. 266 Bileşiminin IR spektrumu



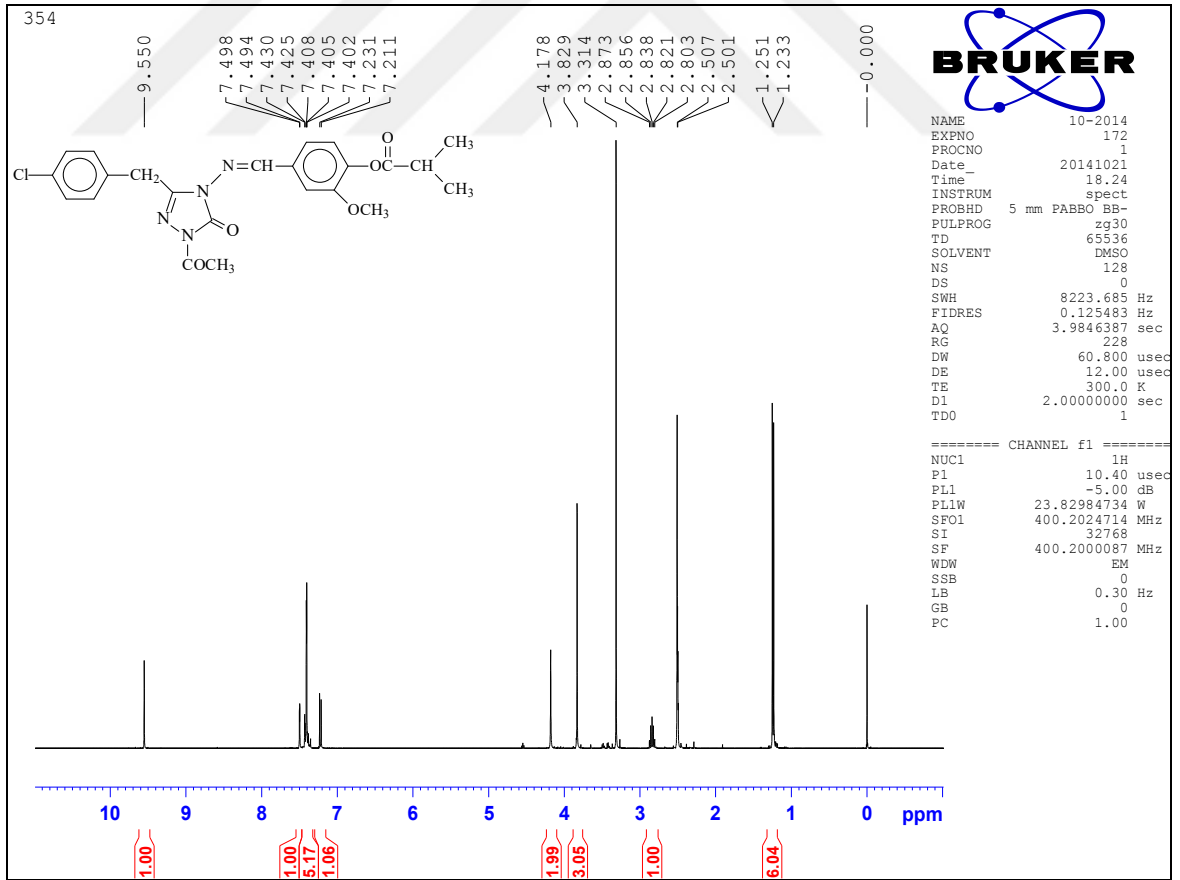
Ek Şekil 41. 266 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu



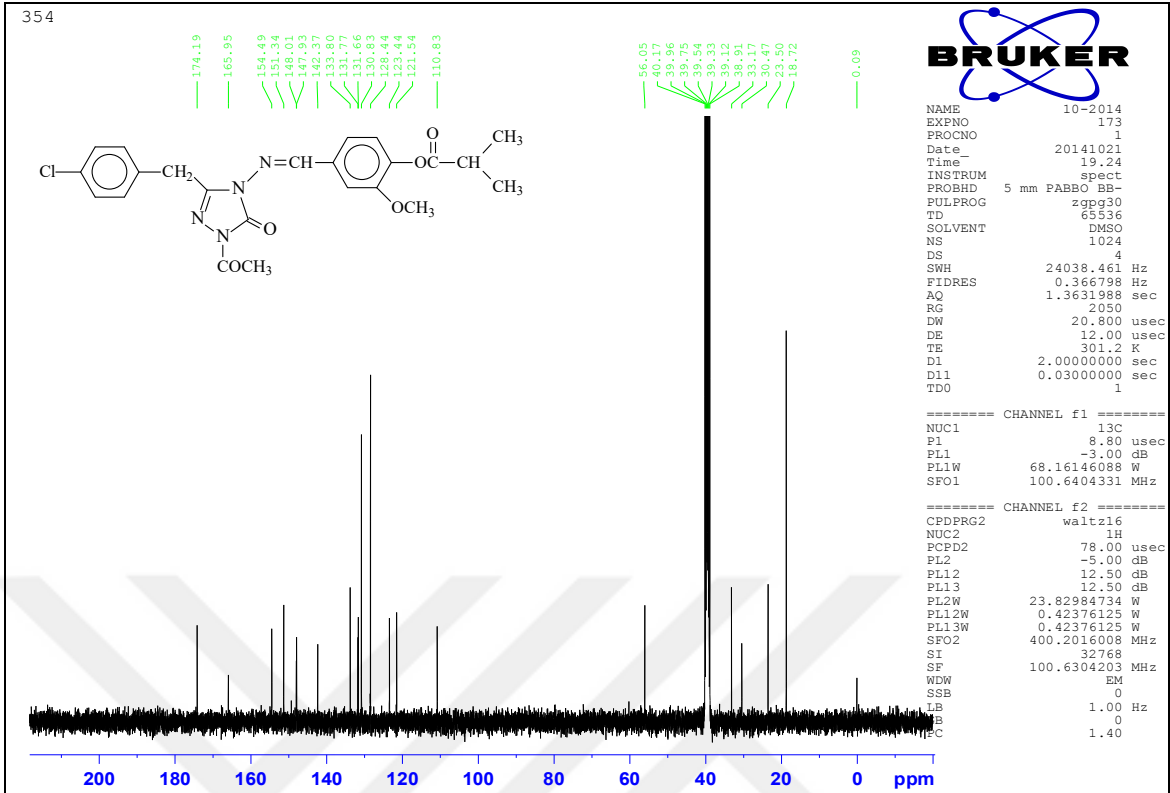
Ek Şekil 42. 266 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu



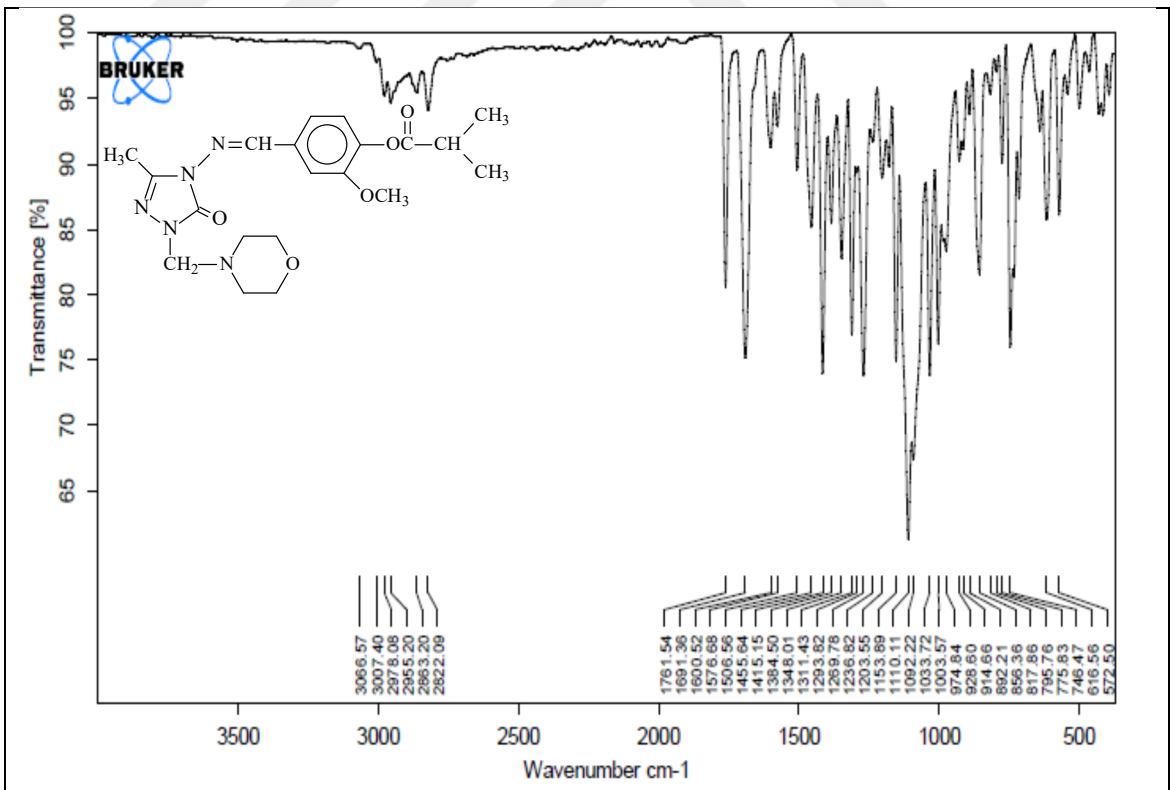
Ek Şekil 43. 267 Bileşiğinin IR spektrumu



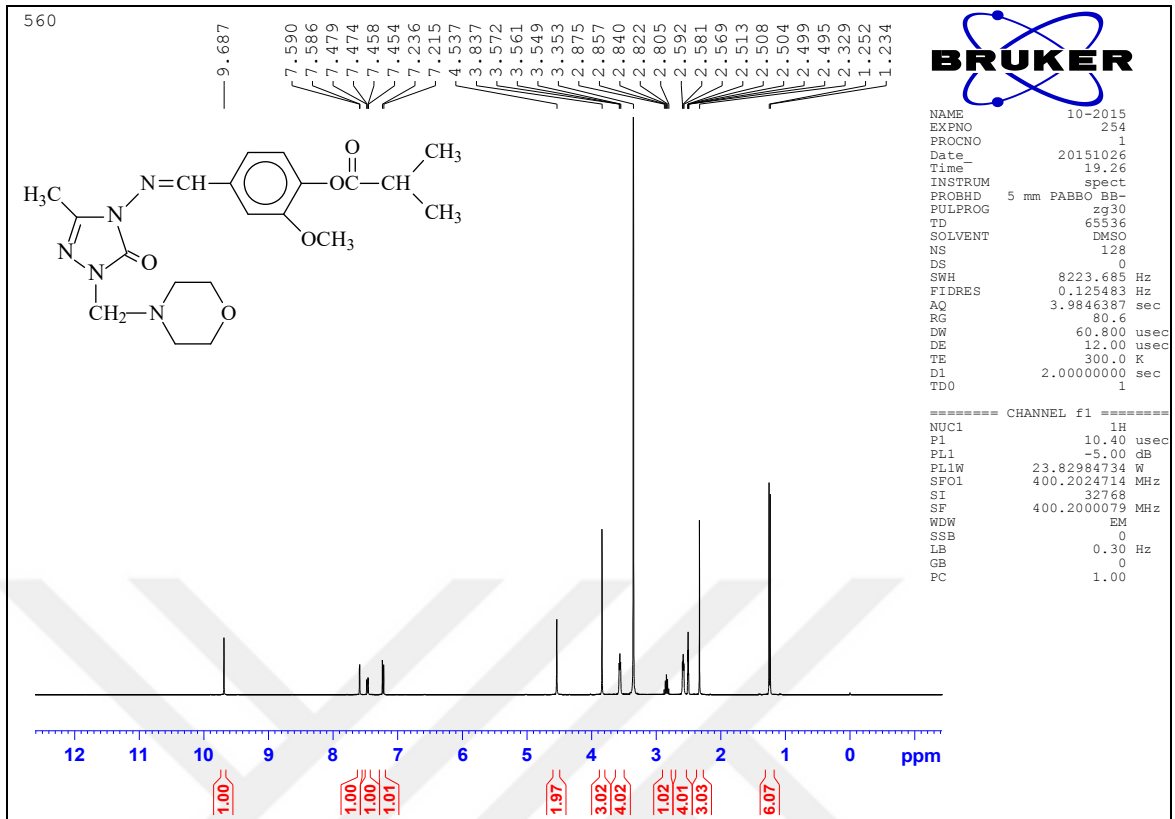
Ek Şekil 44. 267 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



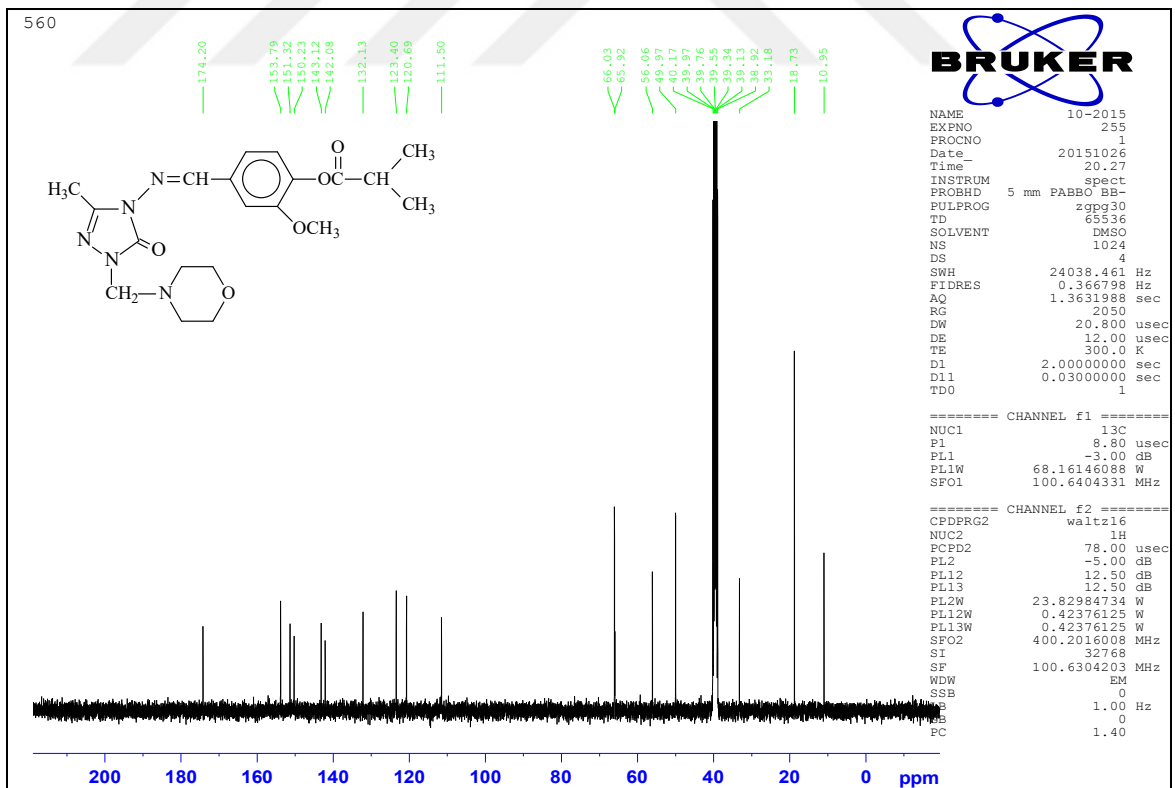
Ek Şekil 45. 267 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



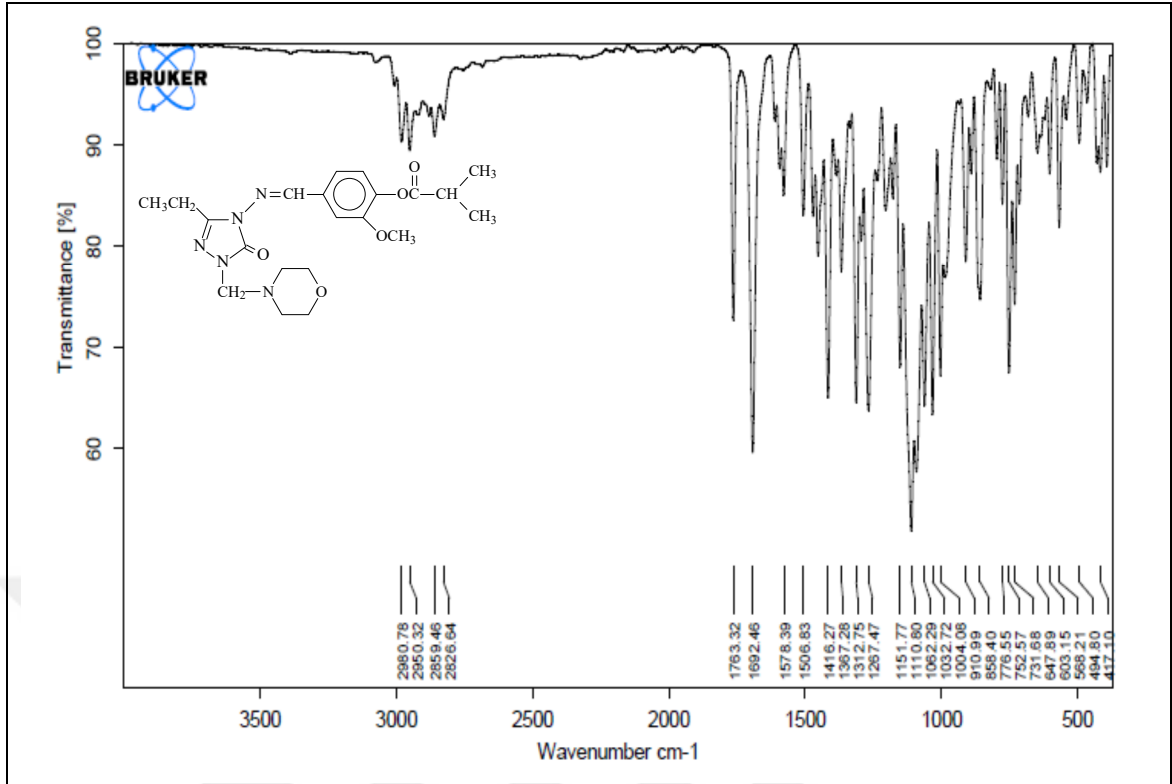
Ek Şekil 46. 269 Bileşiminin IR spektrumu



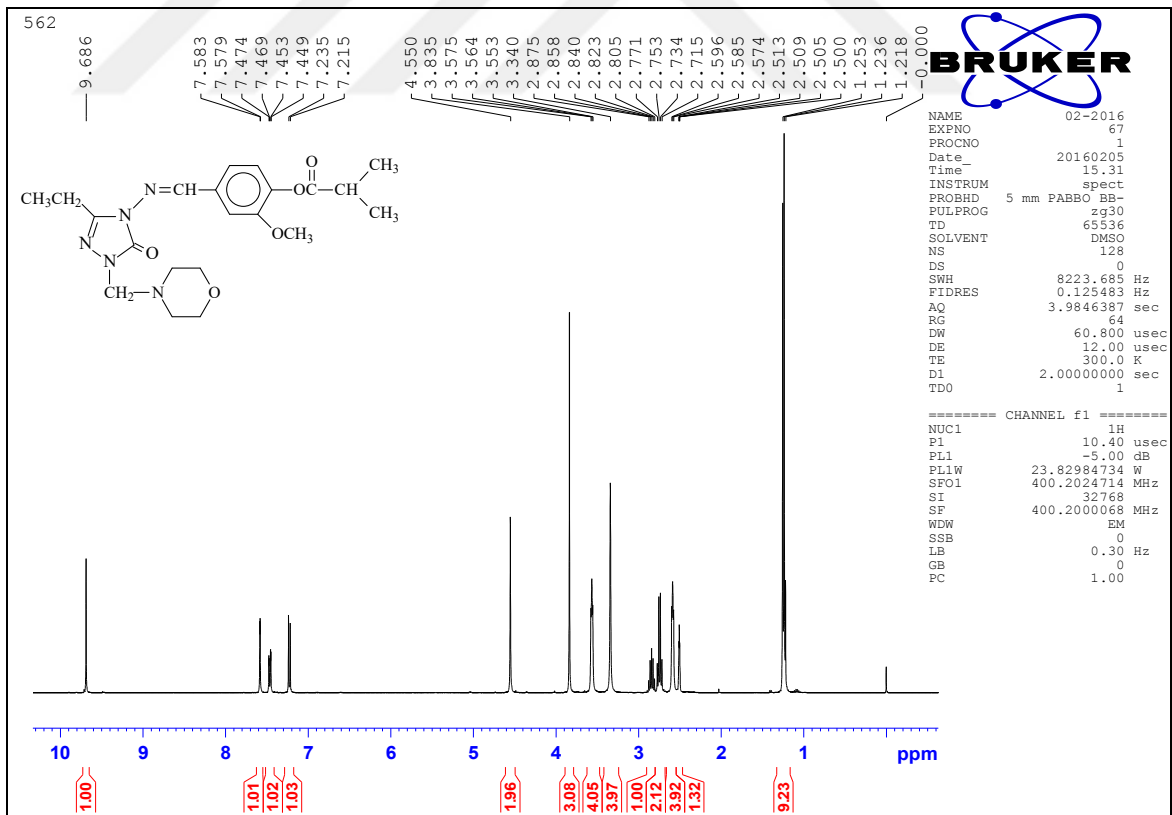
Ek Şekil 47. 269 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu



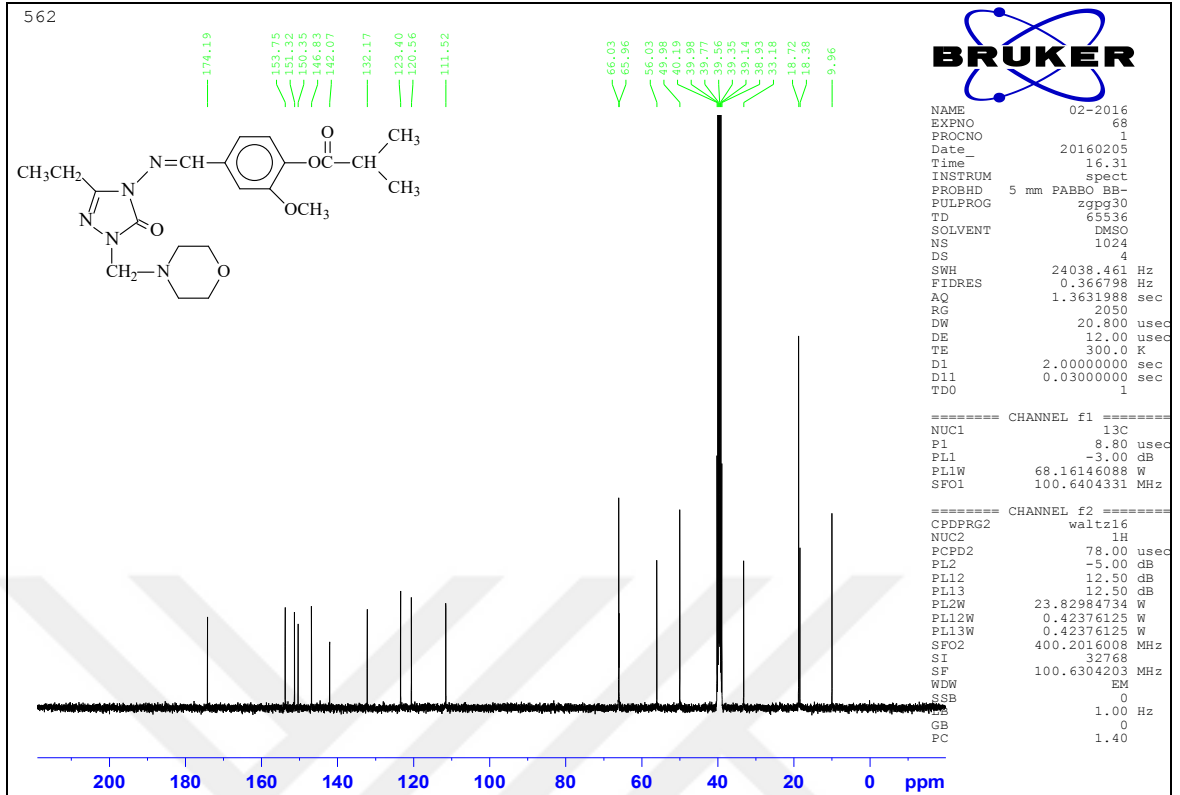
Ek Şekil 48. 269 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu



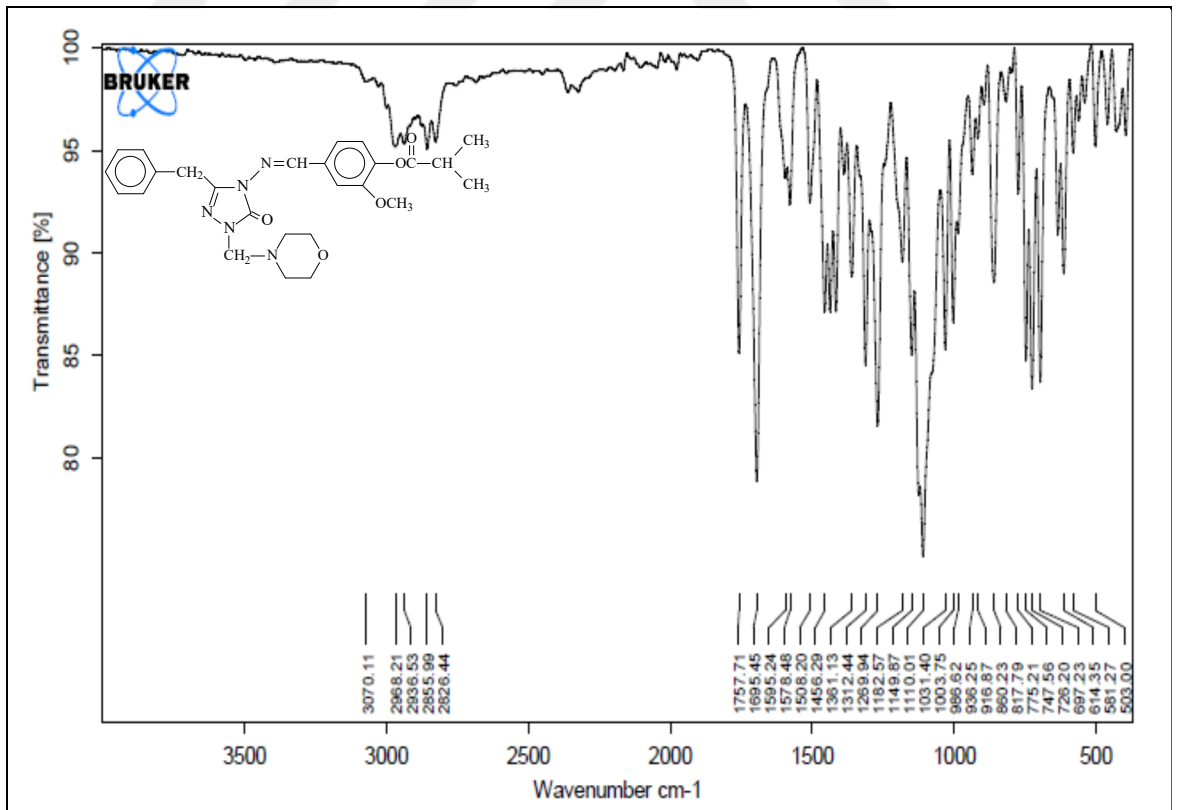
Ek Şekil 49. 270 Bileşiminin IR spektrumu



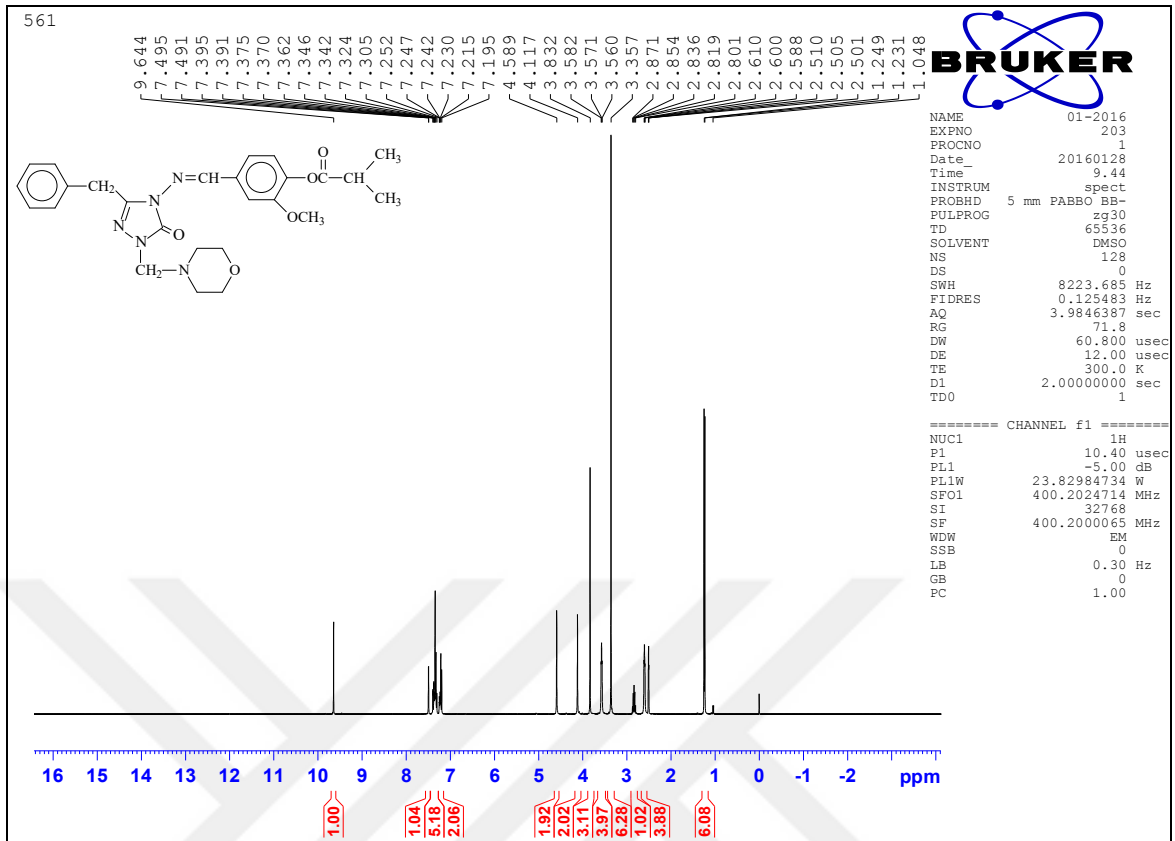
Ek Şekil 50. 270 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



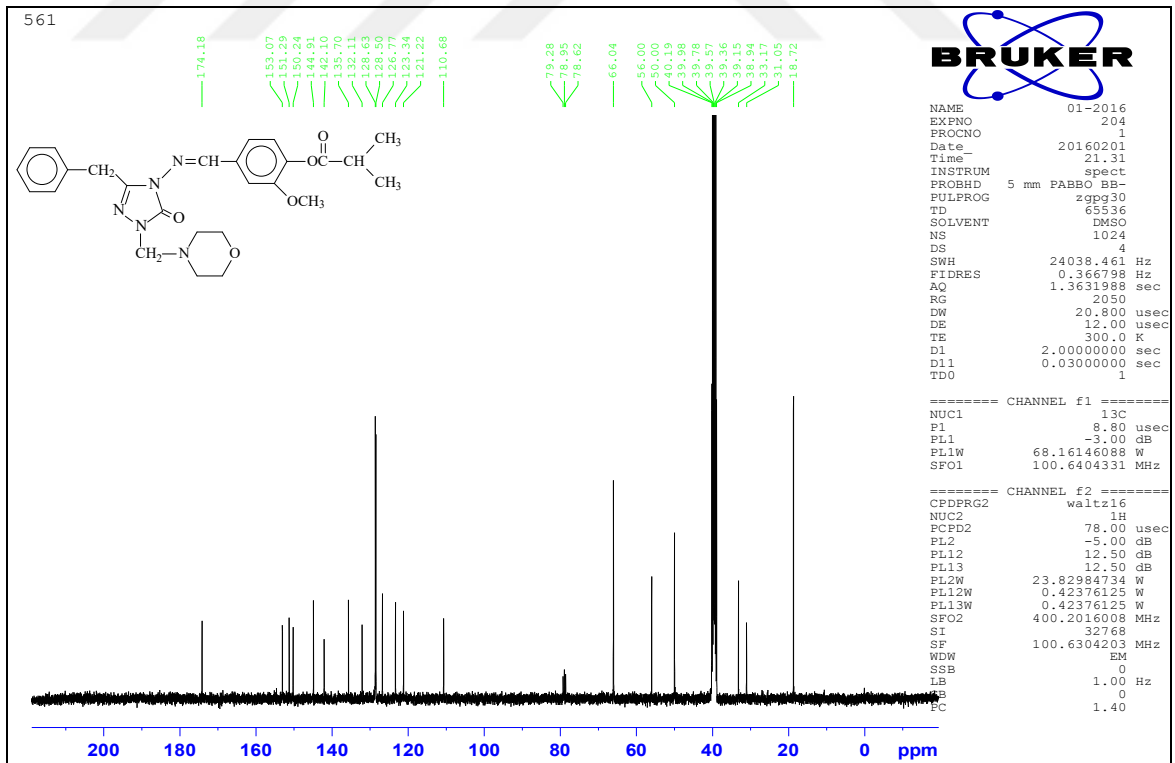
Ek Şekil 51. 270 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



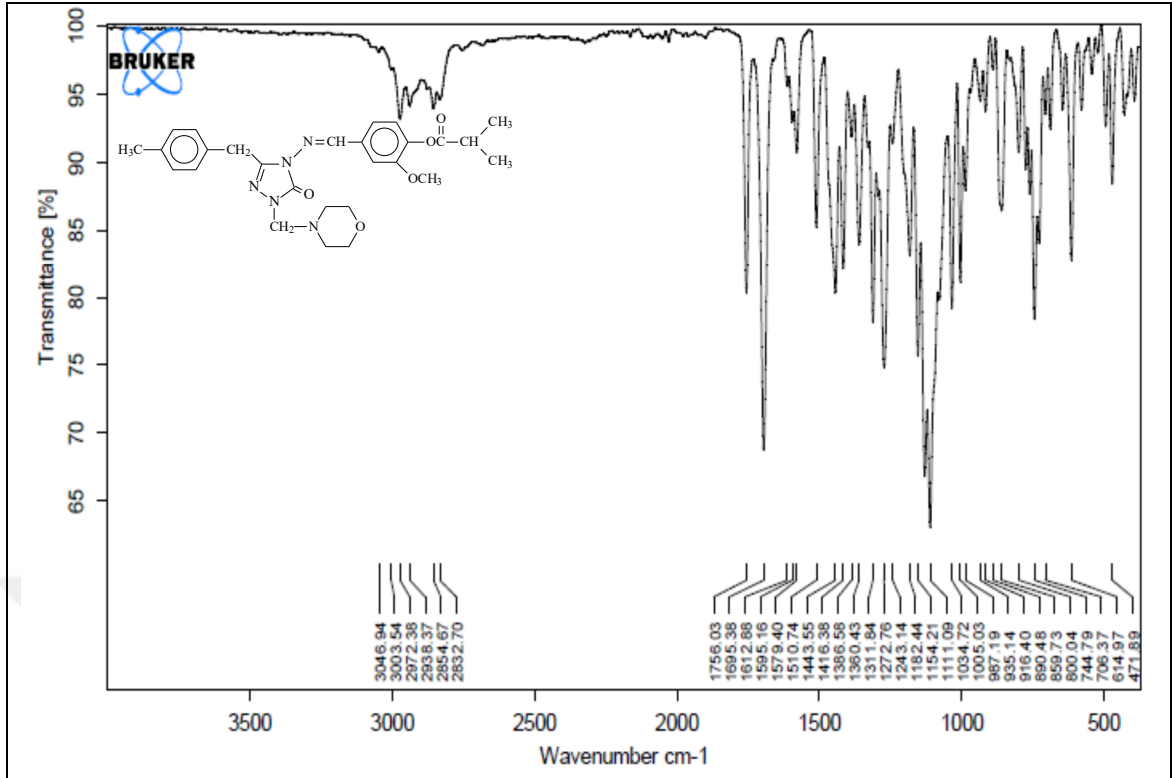
Ek Şekil 52. 271 Bileşiminin IR spektrumu



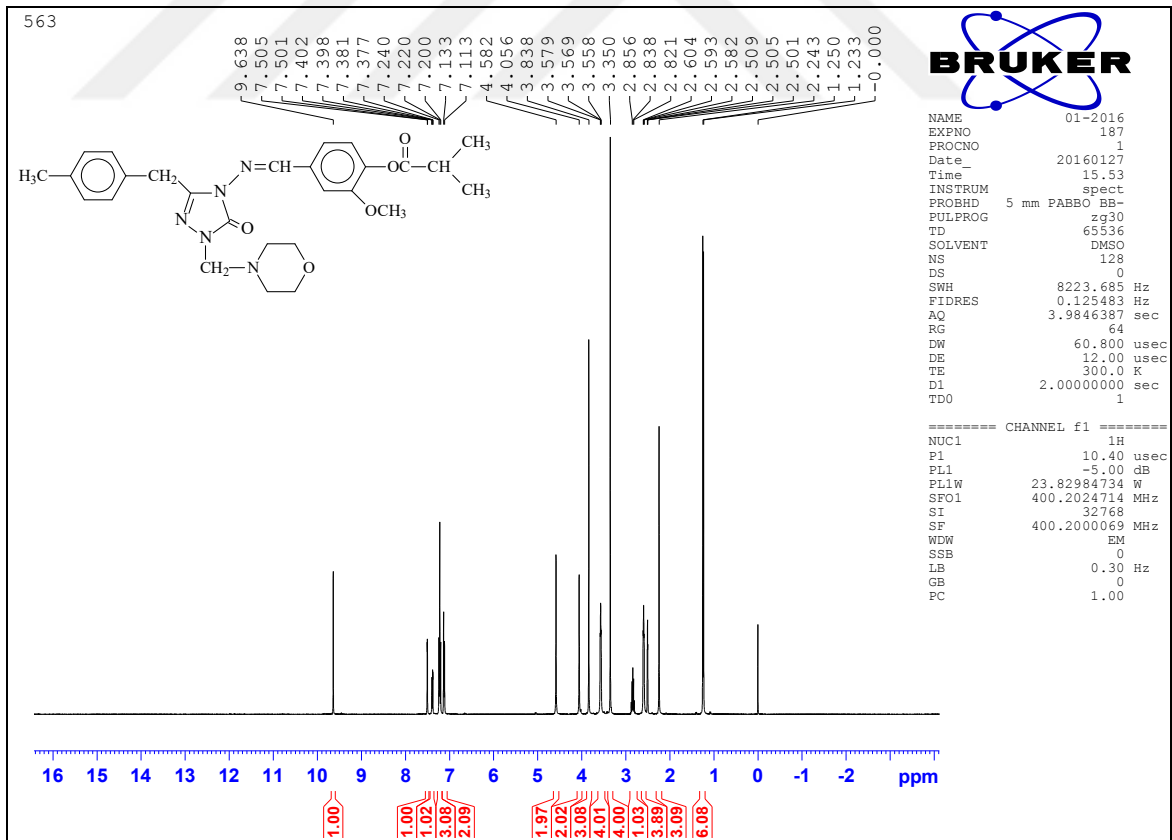
Ek Şekil 53. 271 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



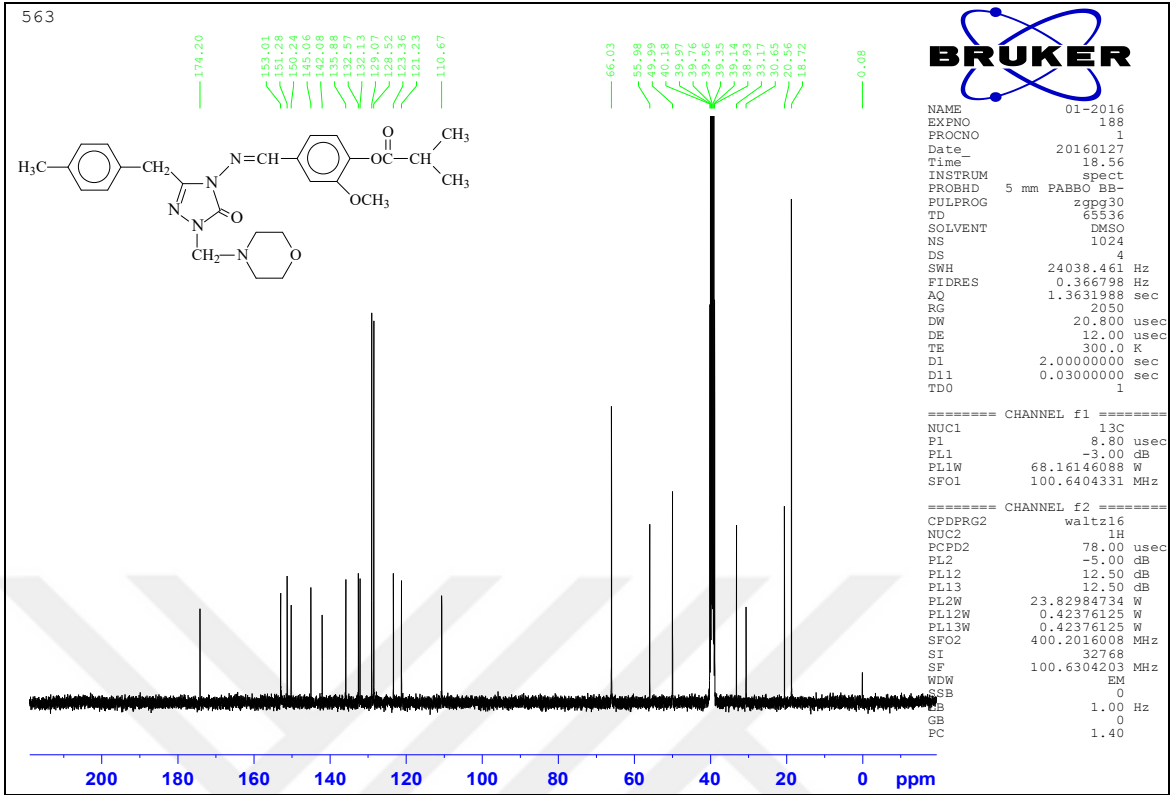
Ek Şekil 54. 271 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



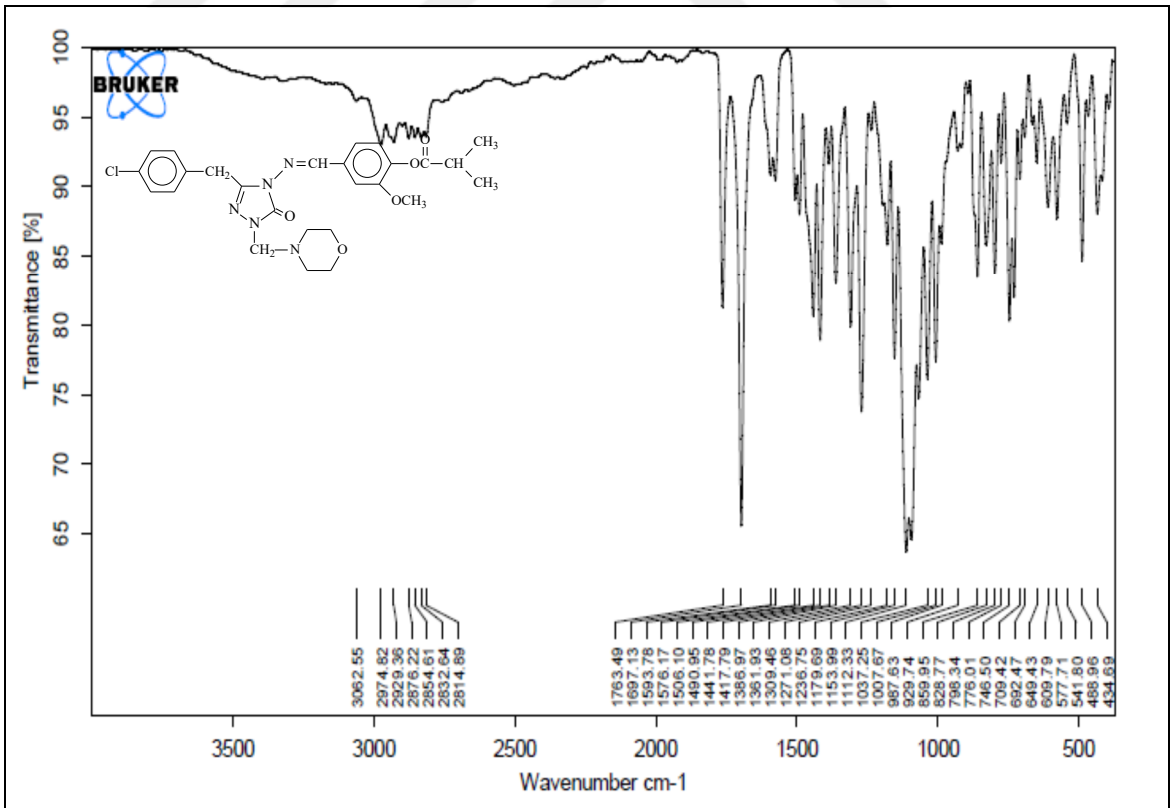
Ek Şekil 55. 272 Bileşiğinin IR spektrumu



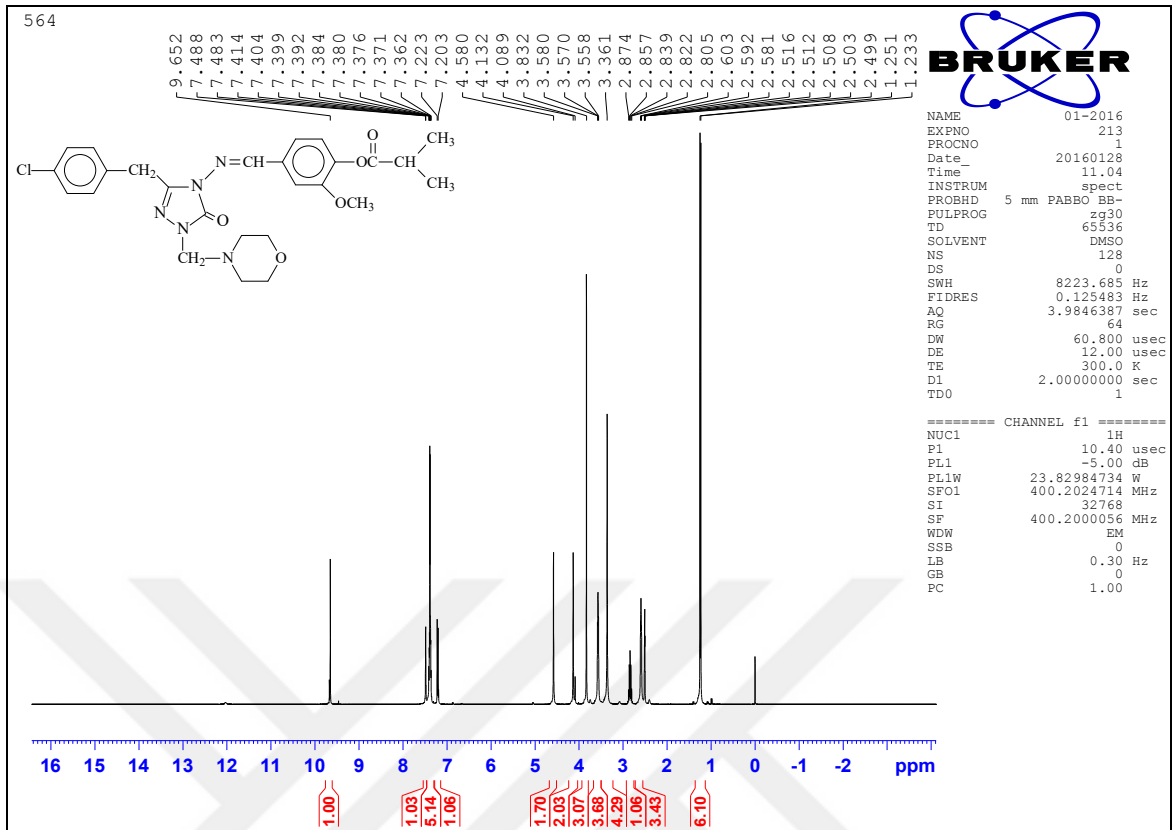
Ek Şekil 56. 272 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



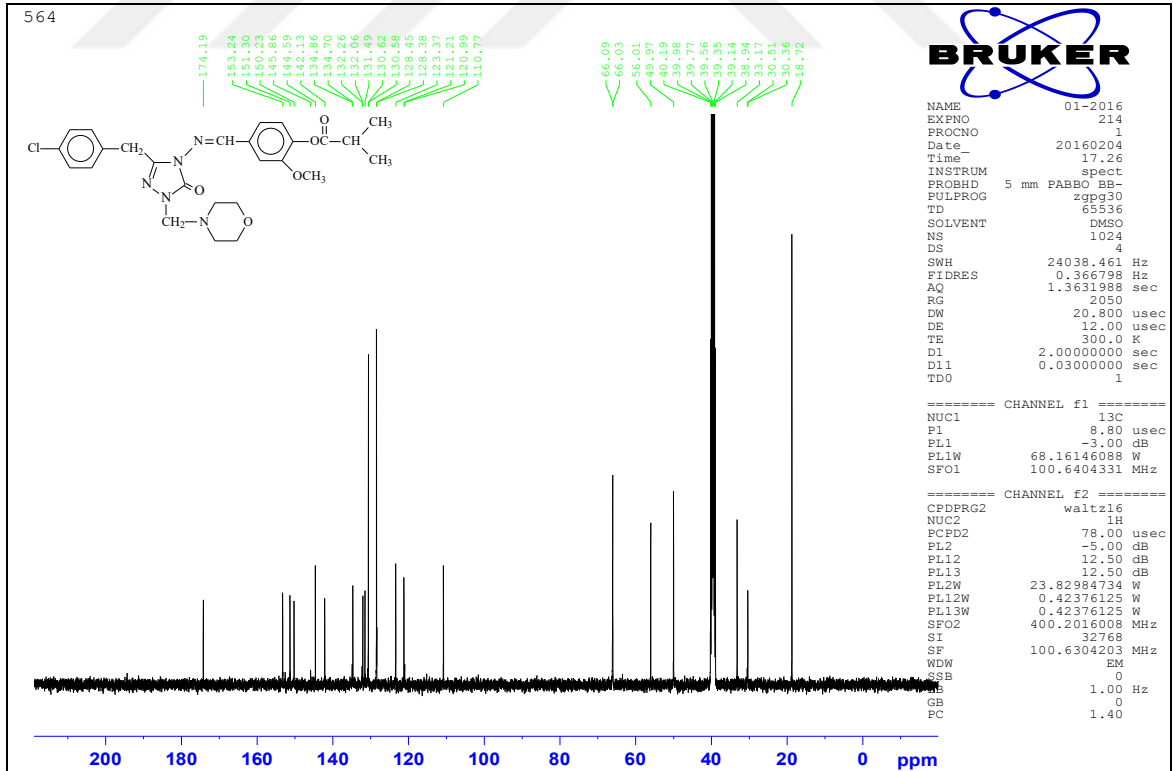
Ek Şekil 57. 272 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



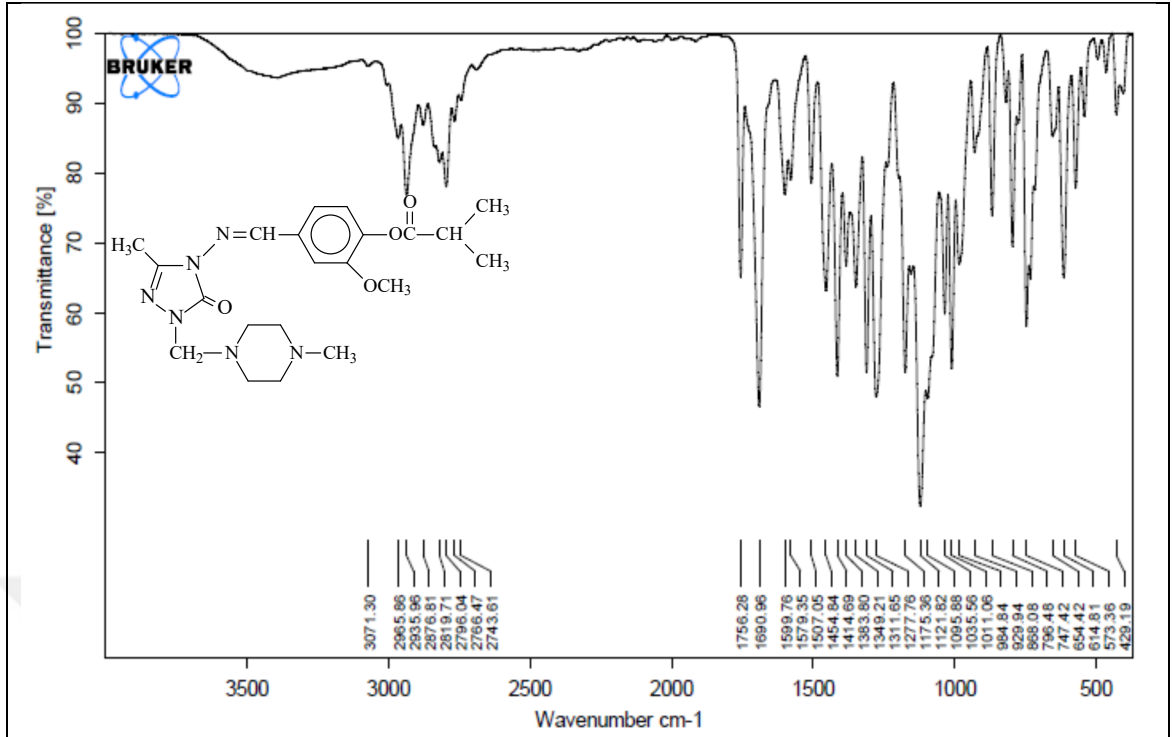
Ek Şekil 58. 273 Bileşiminin IR spektrumu



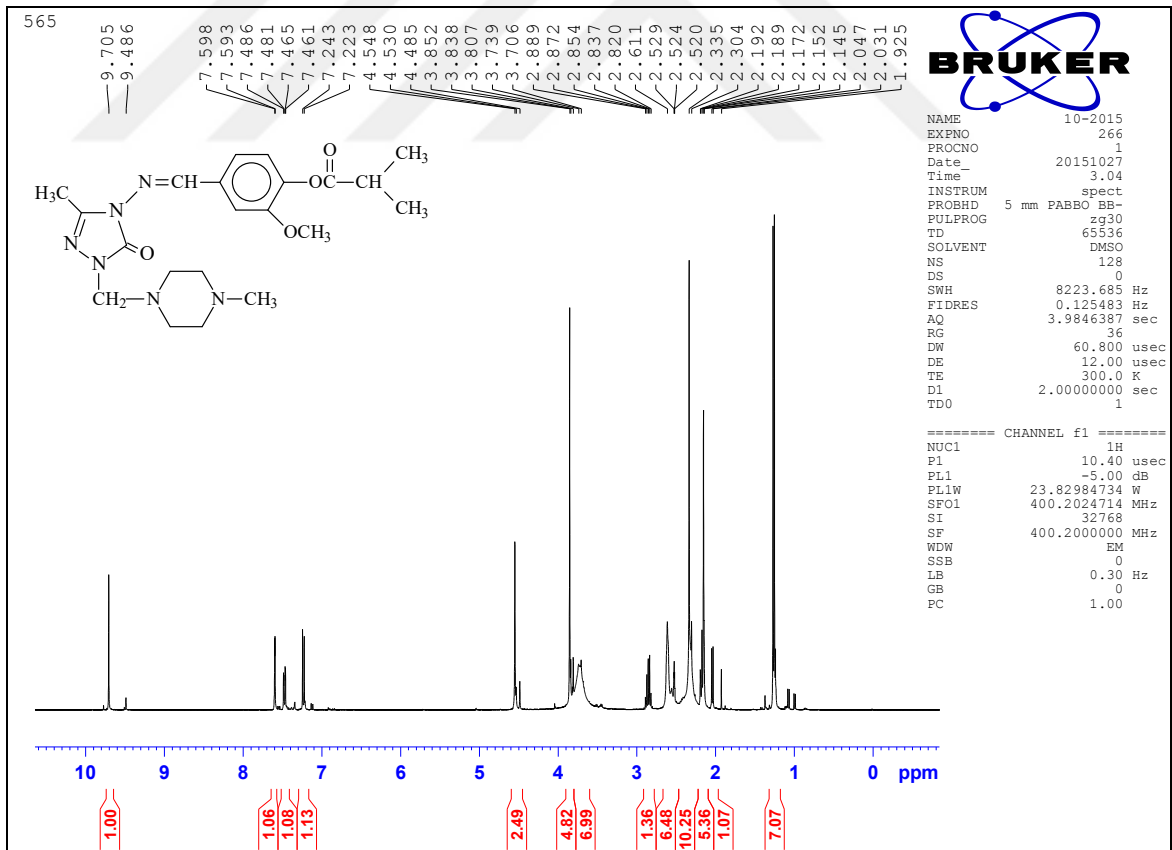
Ek Şekil 59. 273 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



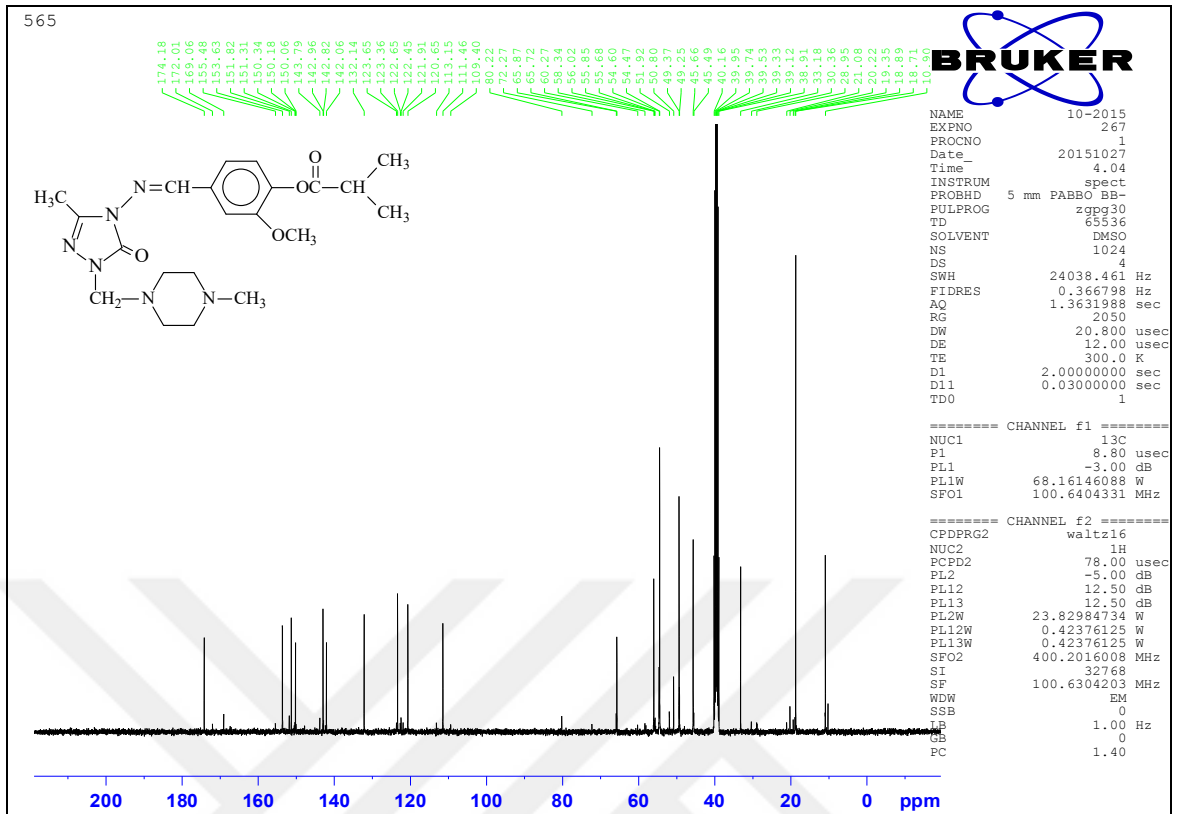
Ek Şekil 60. 273 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



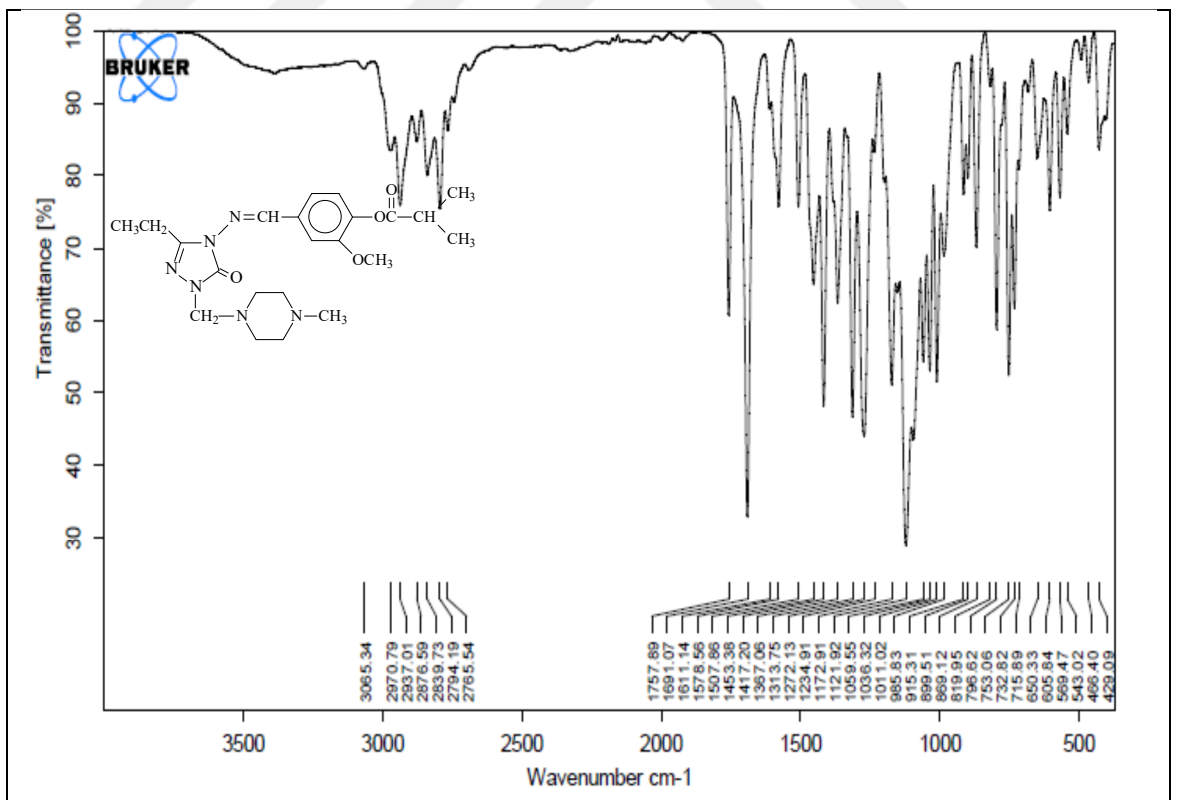
Ek Şekil 61. 275 Bileşiminin IR spektrumu



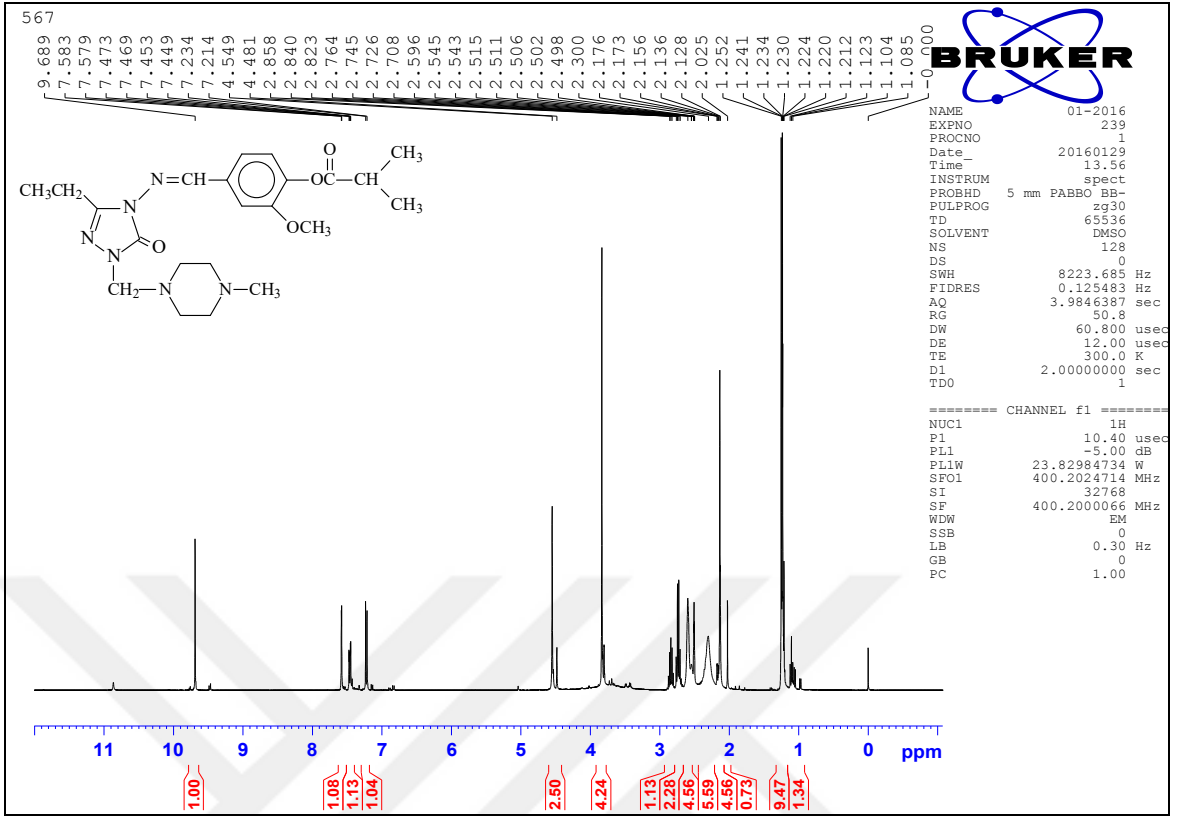
Ek Şekil 62. 275 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



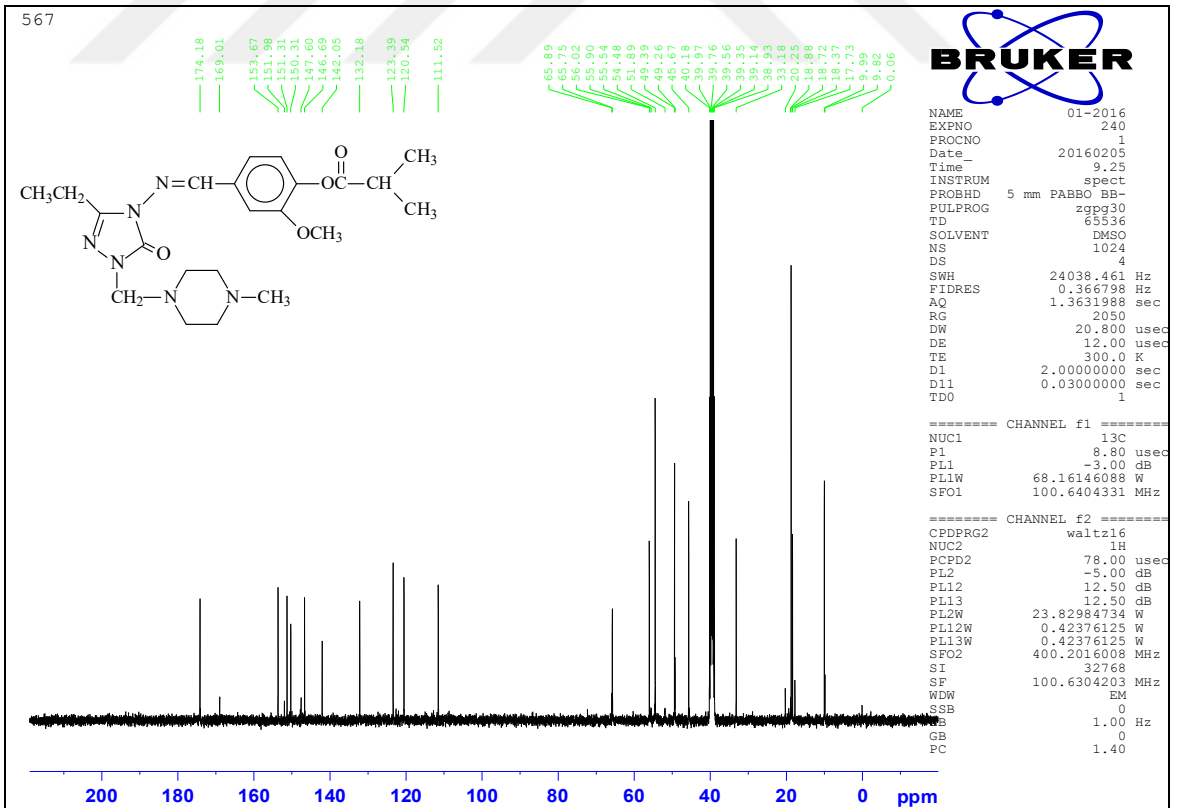
Ek Şekil 63. 275 Bileşğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



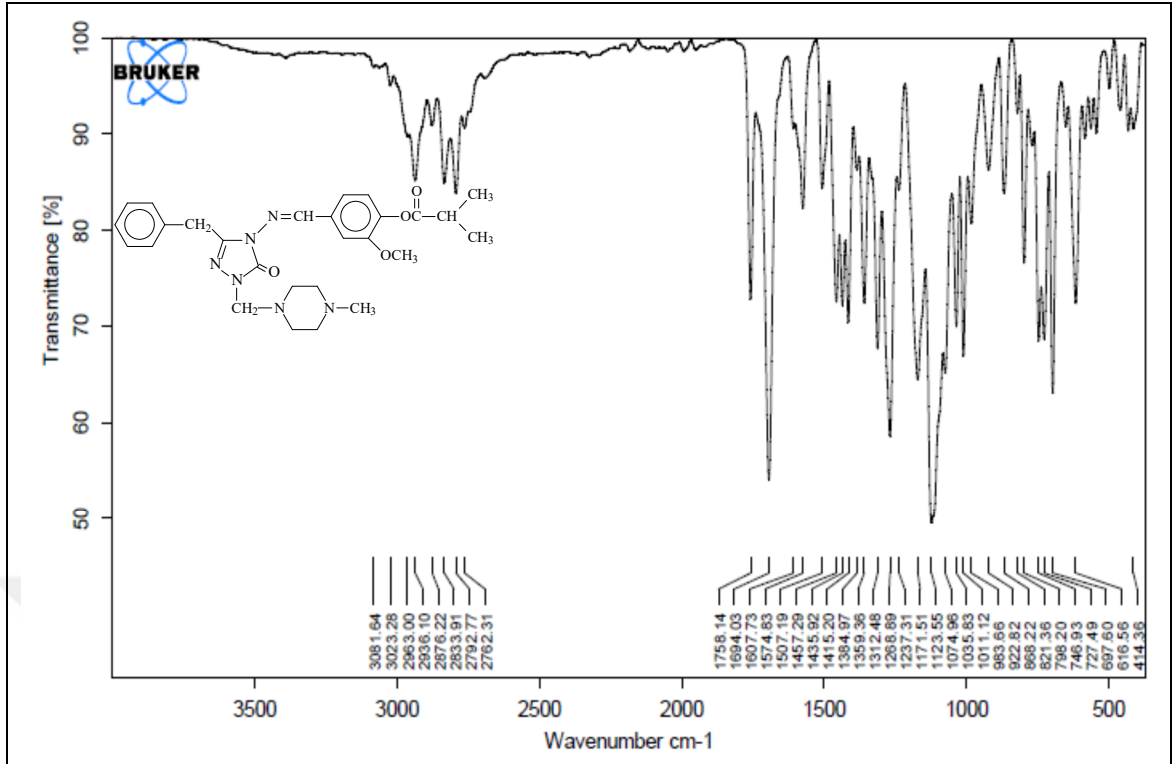
Ek Şekil 64. 276 Bileşğinin IR spektrumu



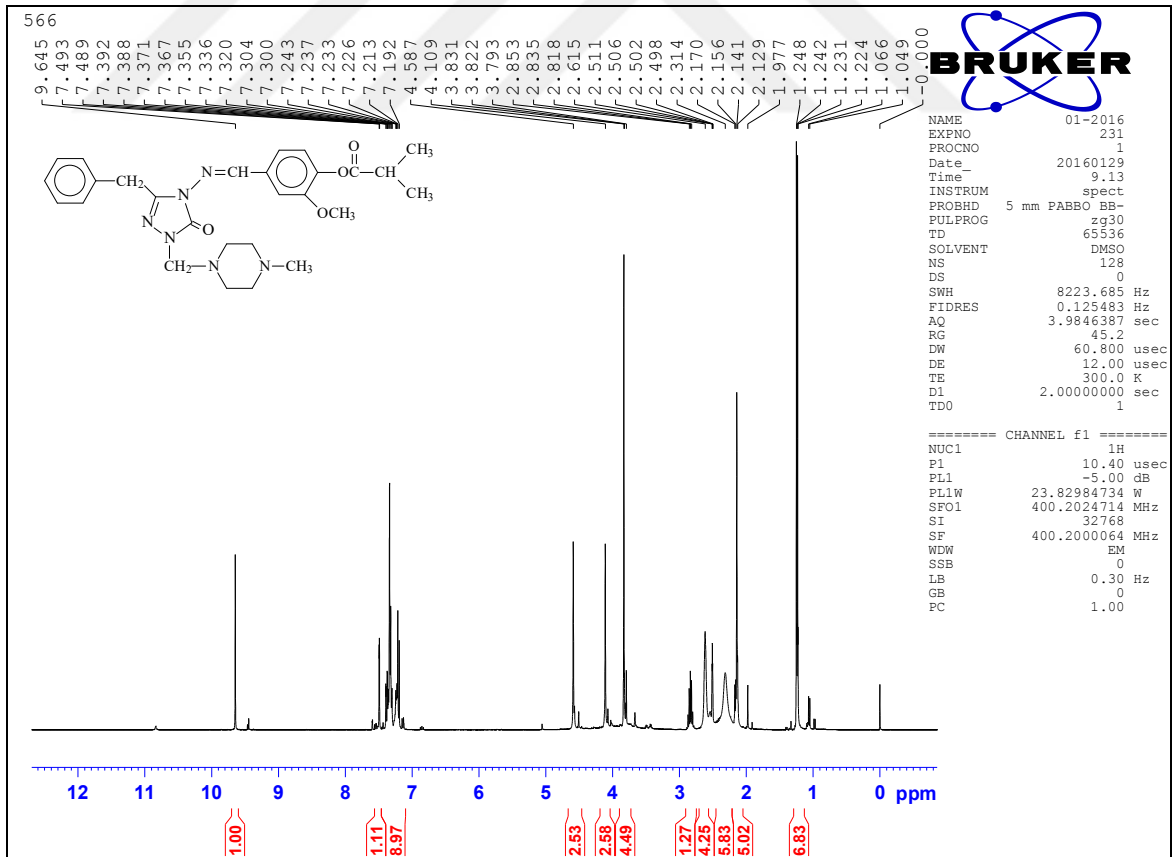
Ek Şekil 65. 276 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



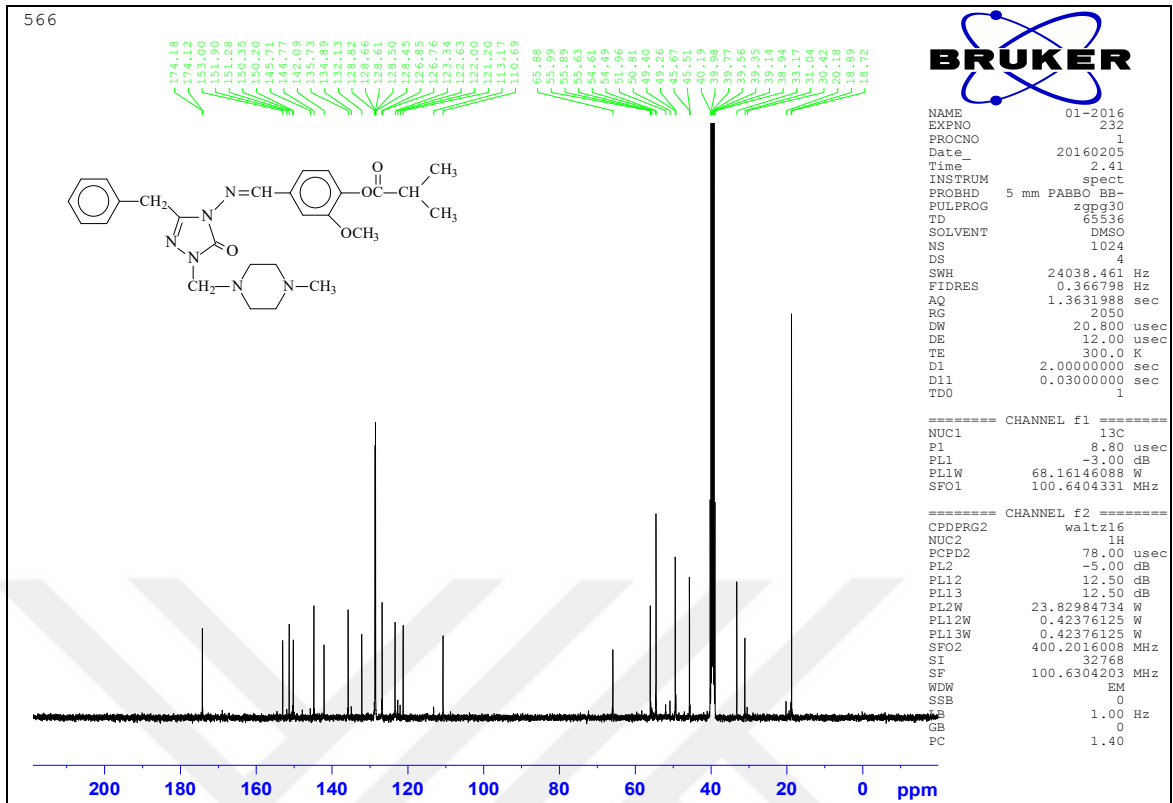
Ek Şekil 66. 277 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



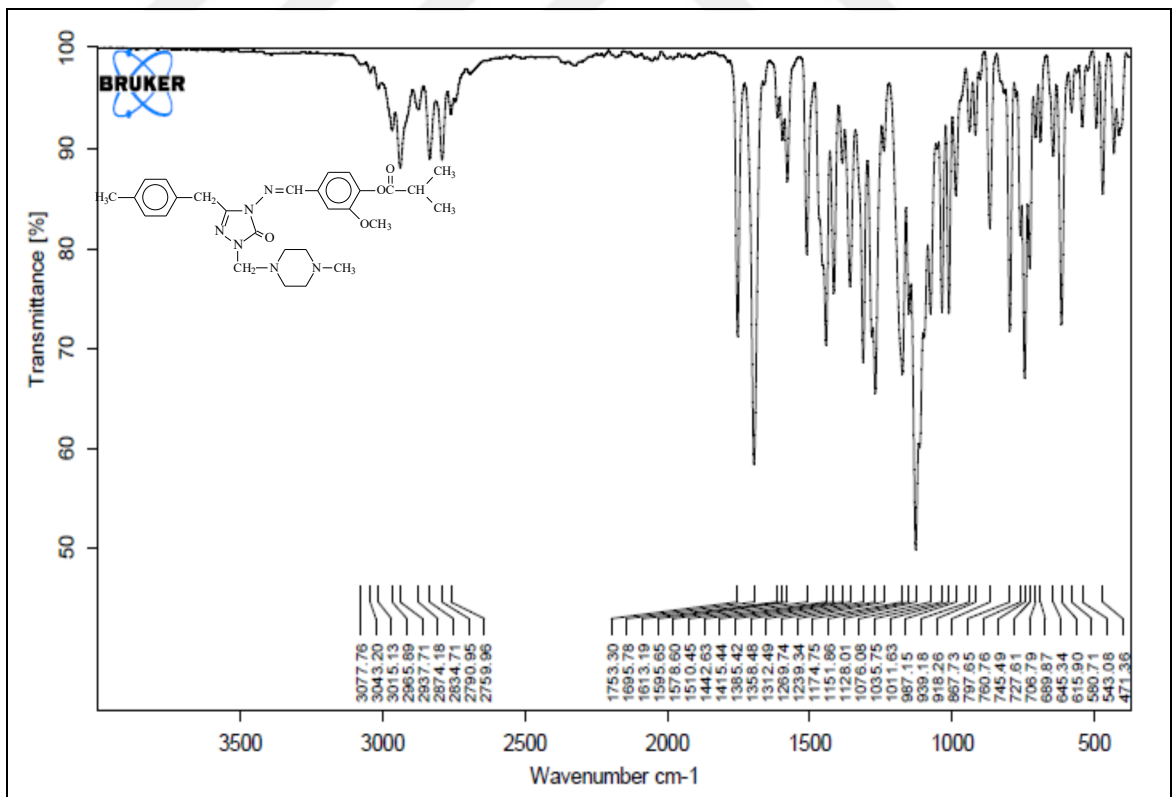
Ek Şekil 67. 277 Bileşinin IR spektrumu



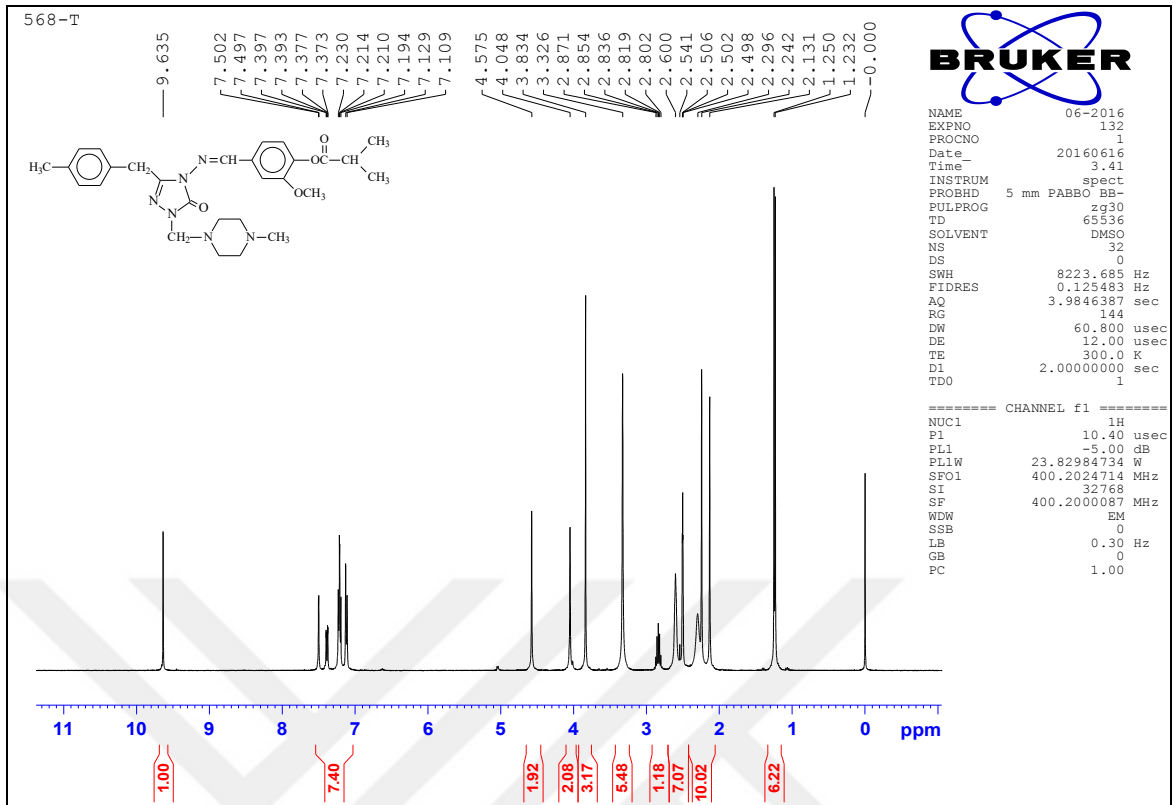
Ek Şekil 68. 277 Bileşinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



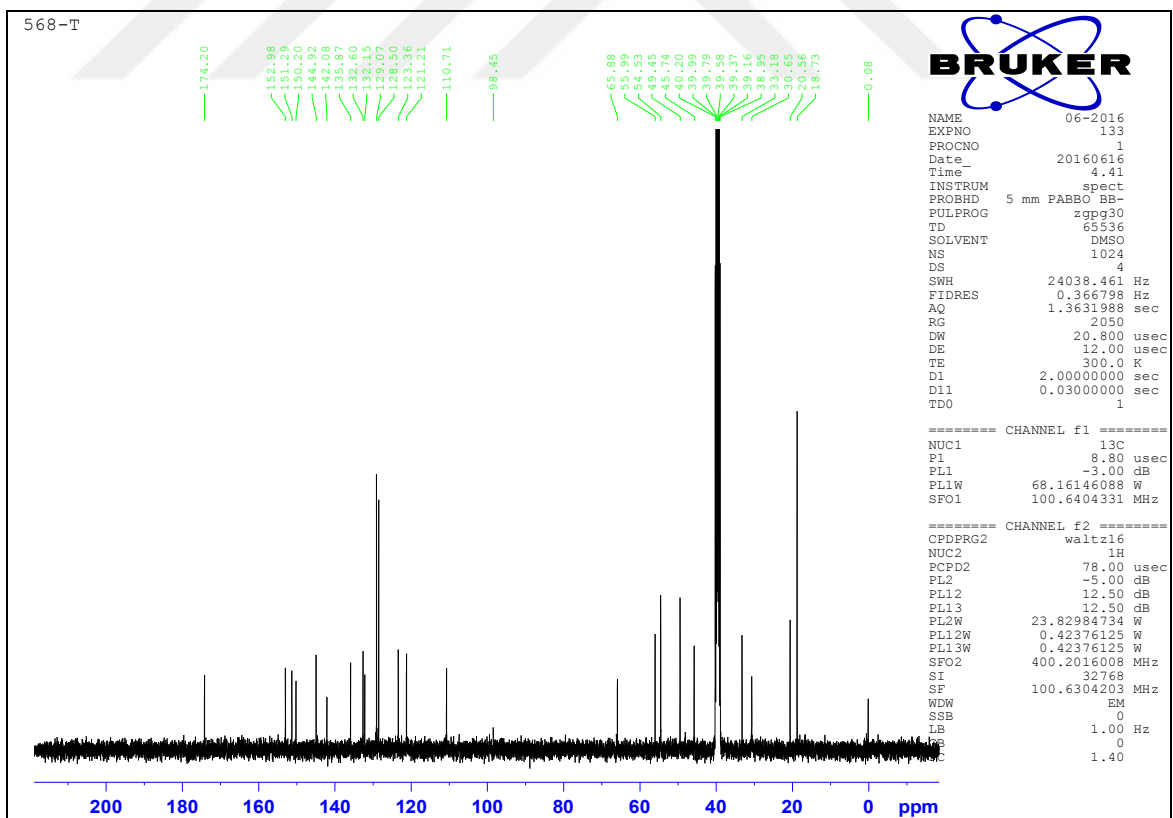
Ek Şekil 69. 277 Bileşğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



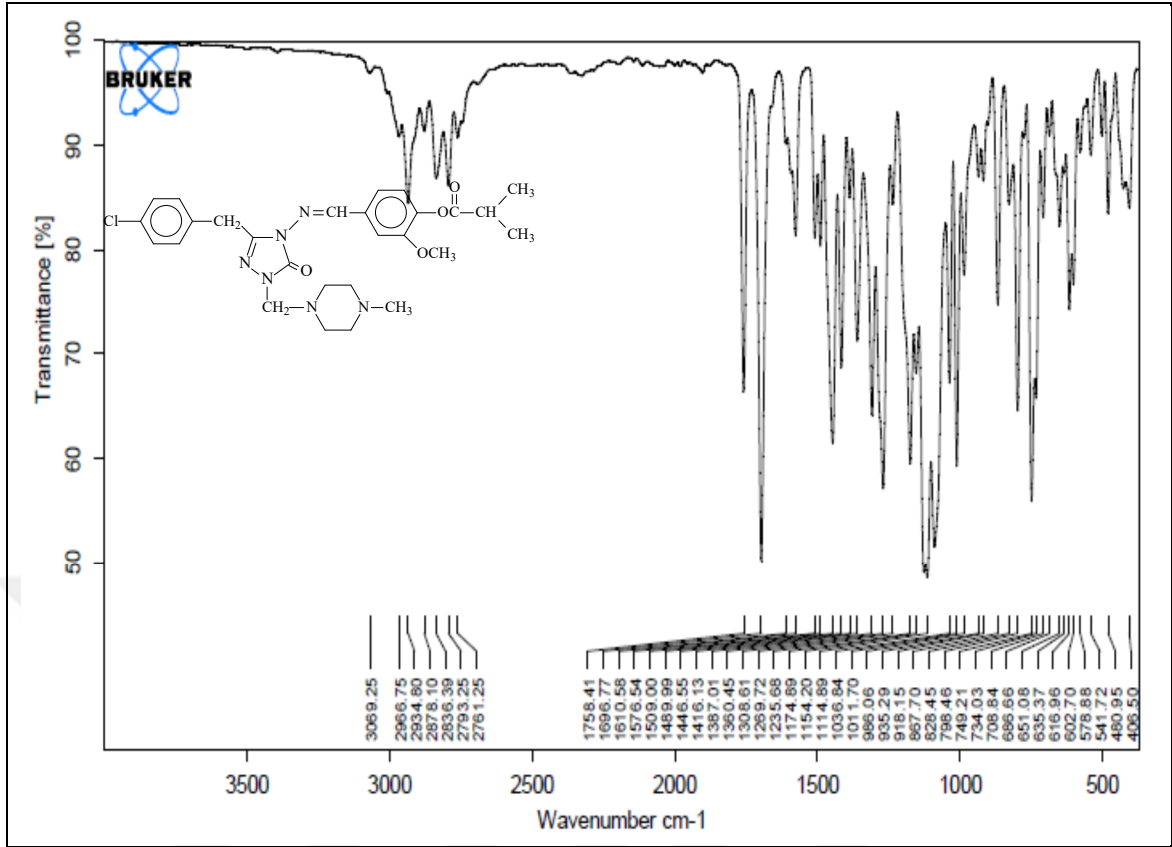
Ek Şekil 70. 278 Bileşğinin IR spektrumu



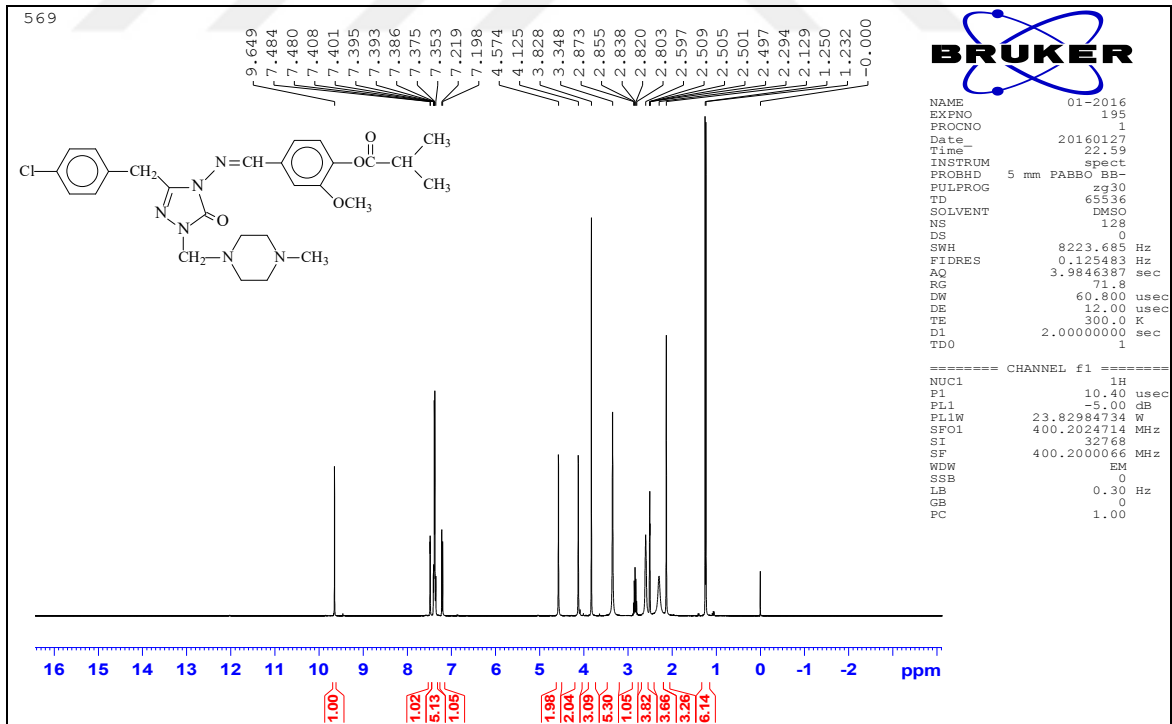
Ek Şekil 71. 278 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



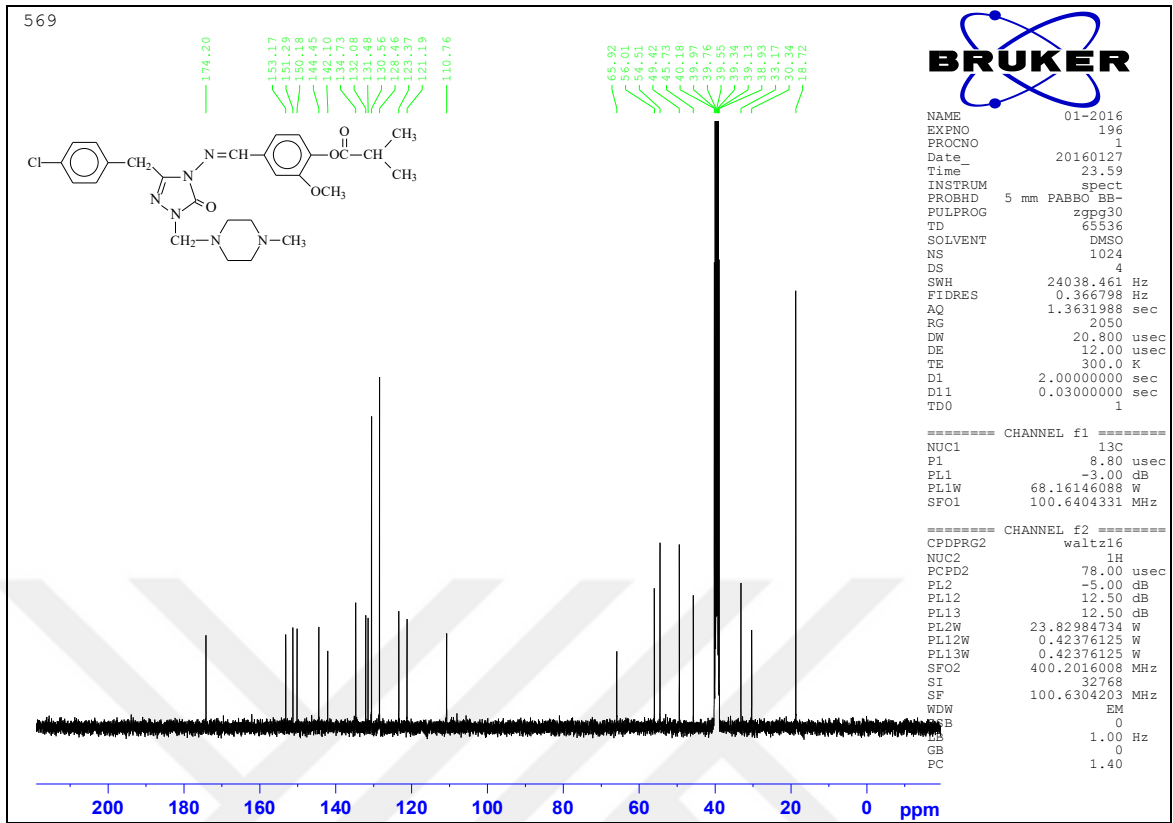
Ek Şekil 72. 278 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



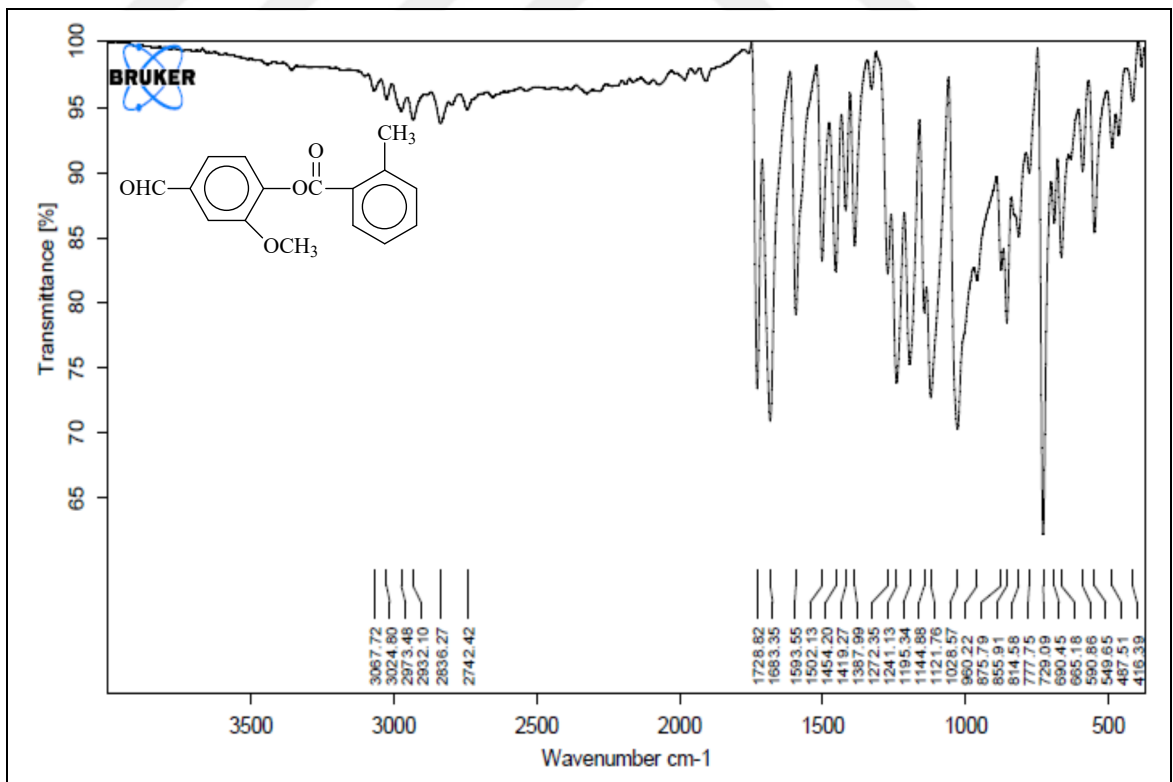
Ek Şekil 73. 279 Bileşiğinin IR spektrumu



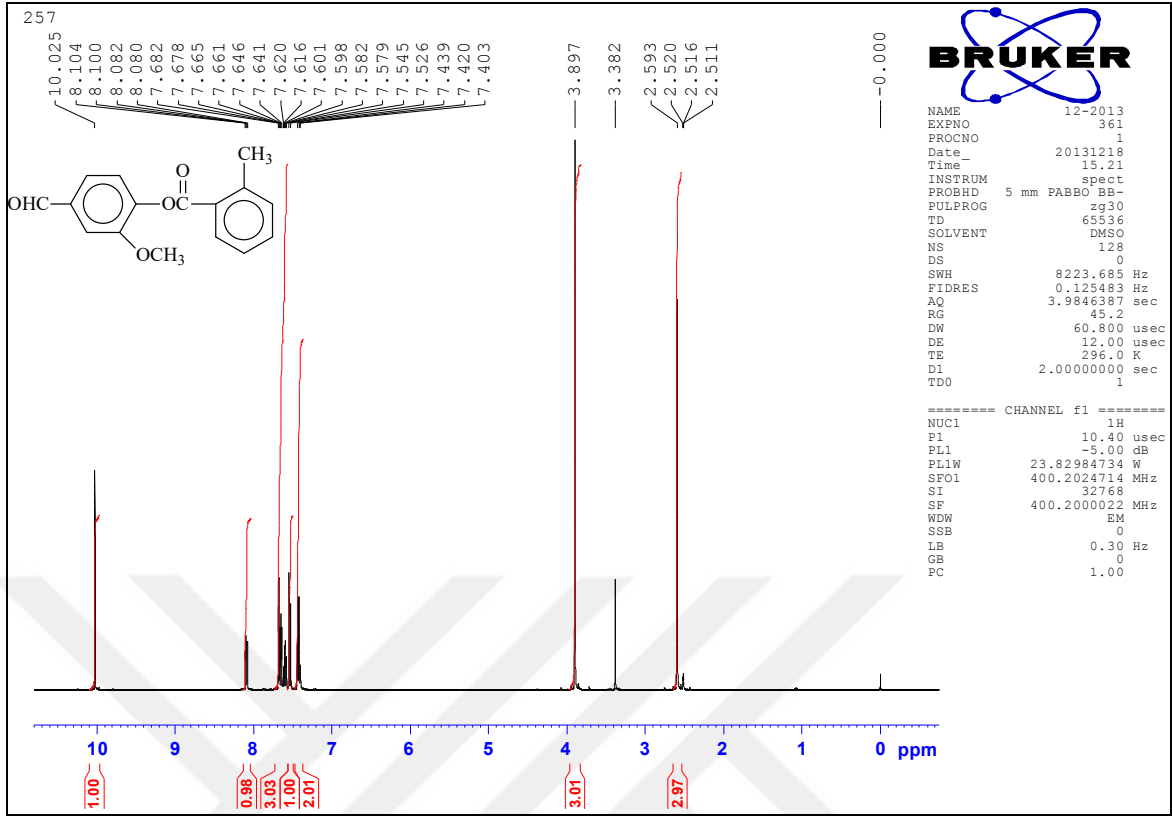
Ek Şekil 74. 279 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



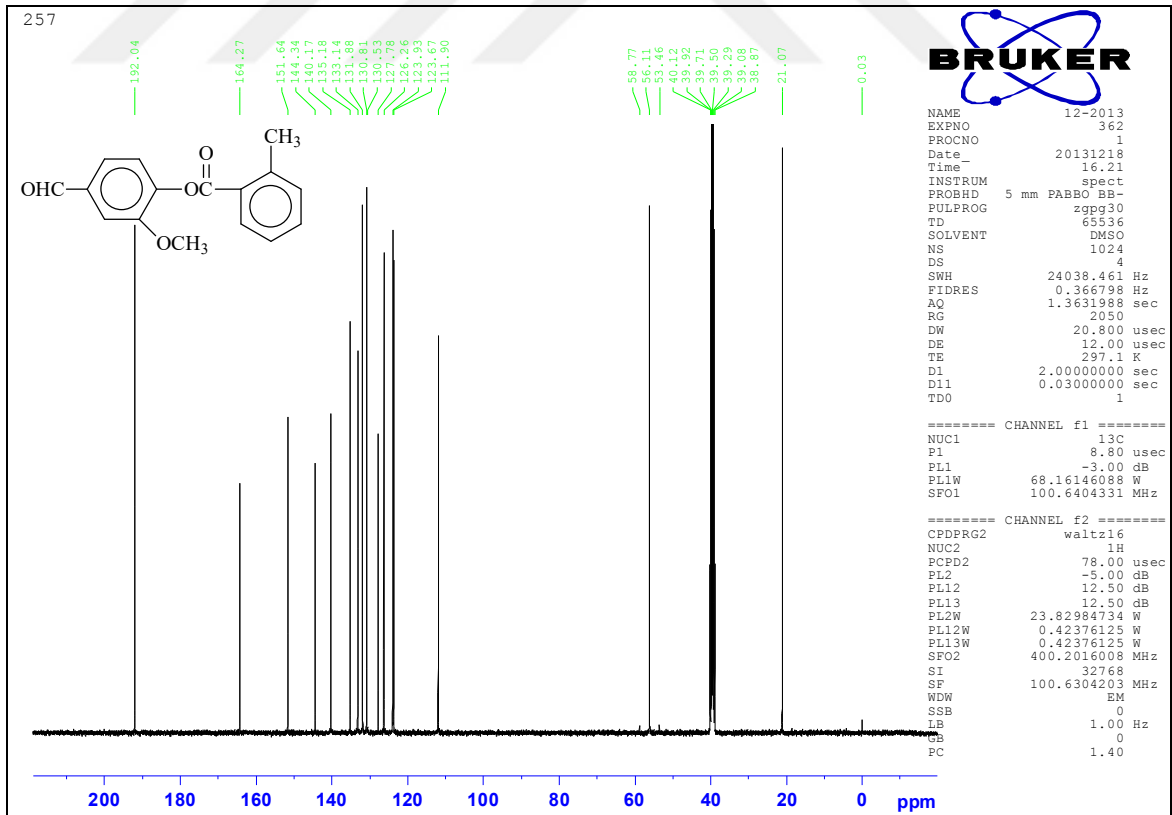
Ek Şekil 75. 279 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



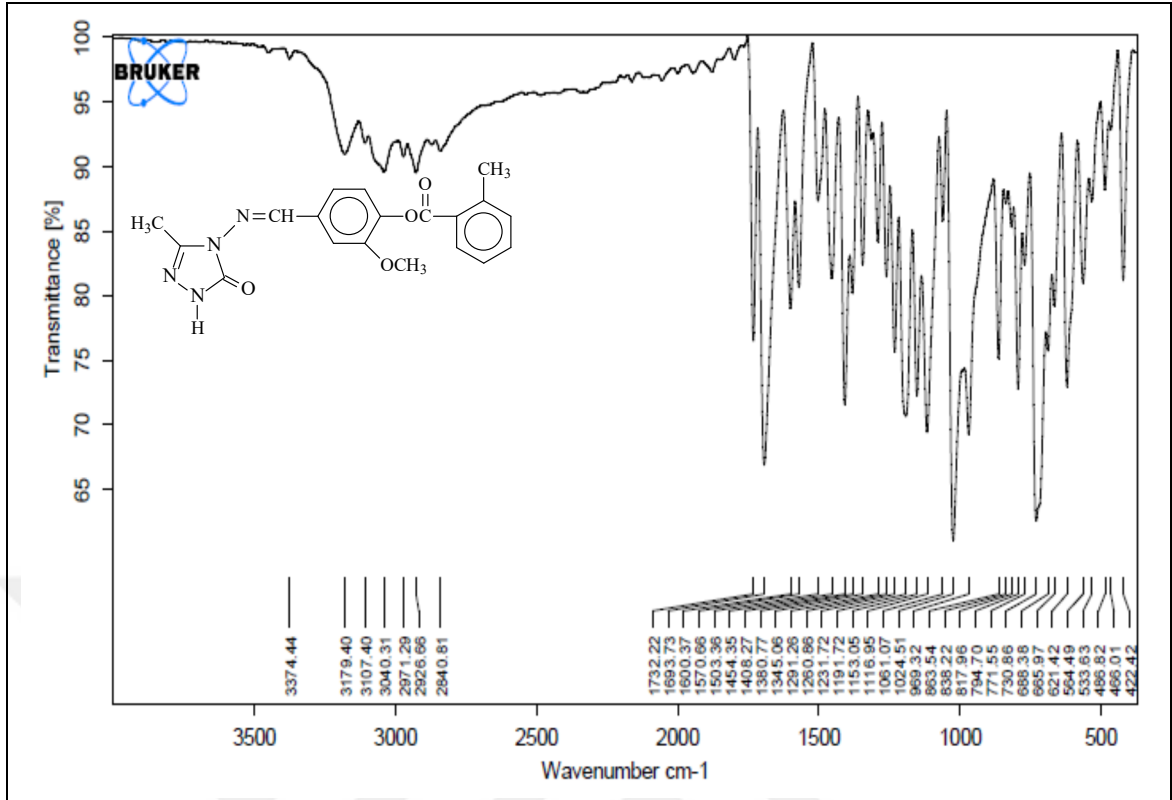
Ek Şekil 76. 280 Bileşiminin IR spektrumu



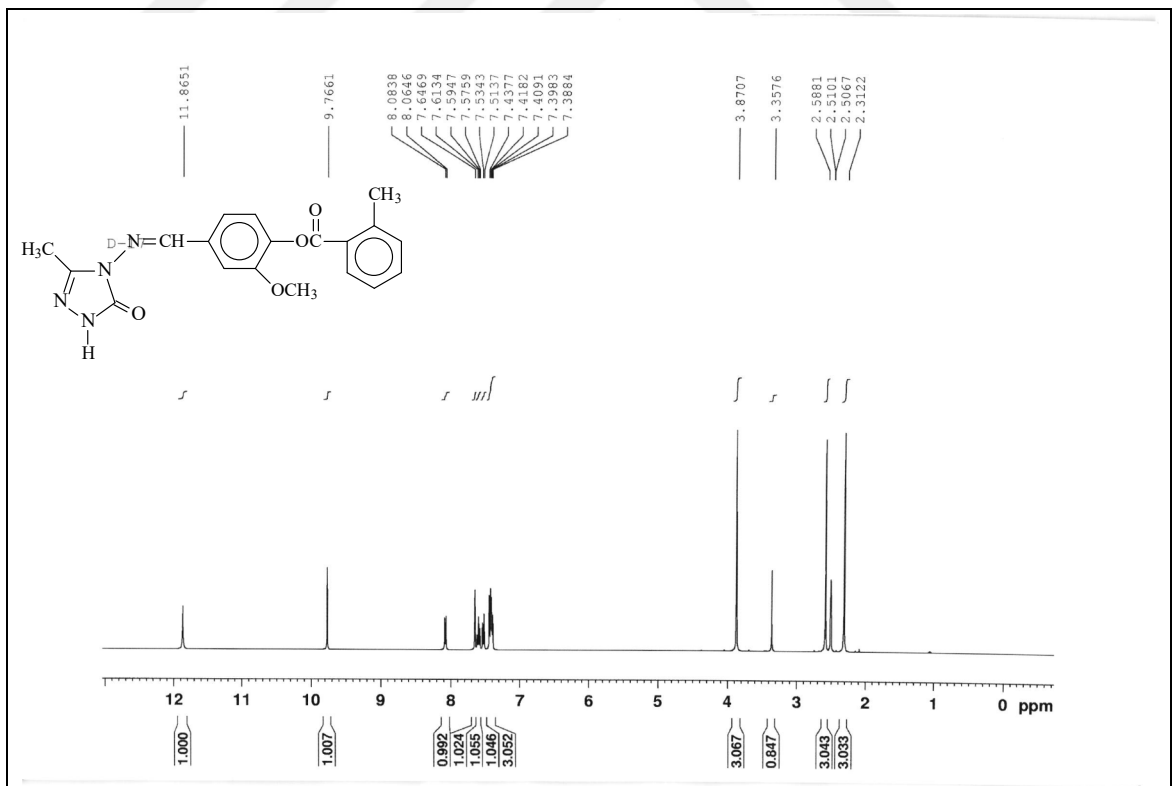
Ek Şekil 77. 280 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



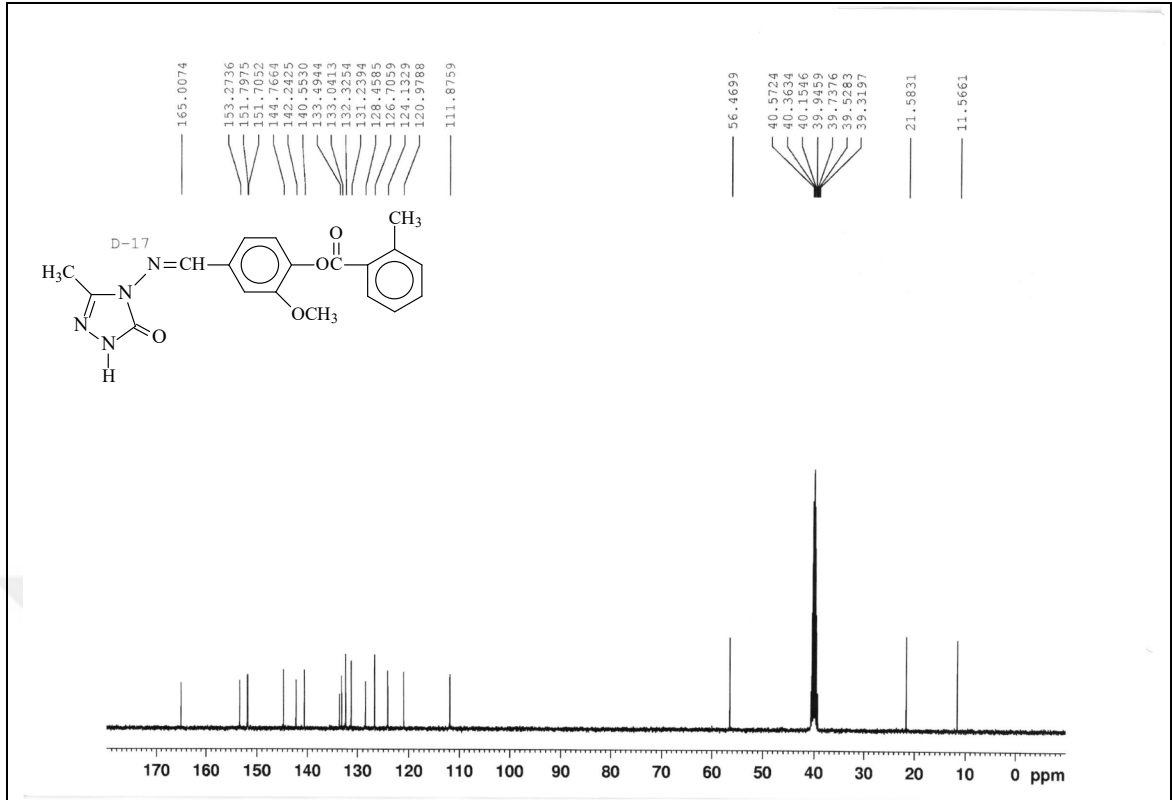
Ek Şekil 78. 280 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



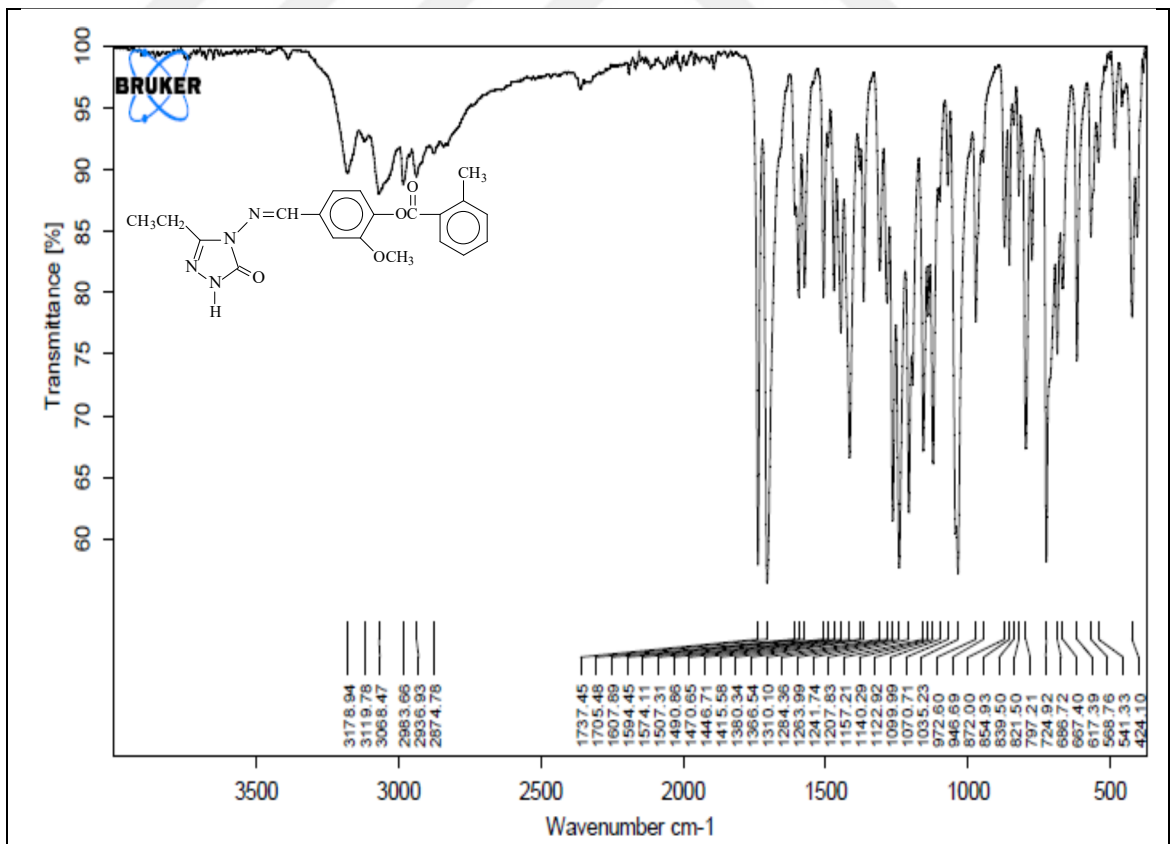
Ek Şekil 79. 282 Bileşiğinin IR spektrumu



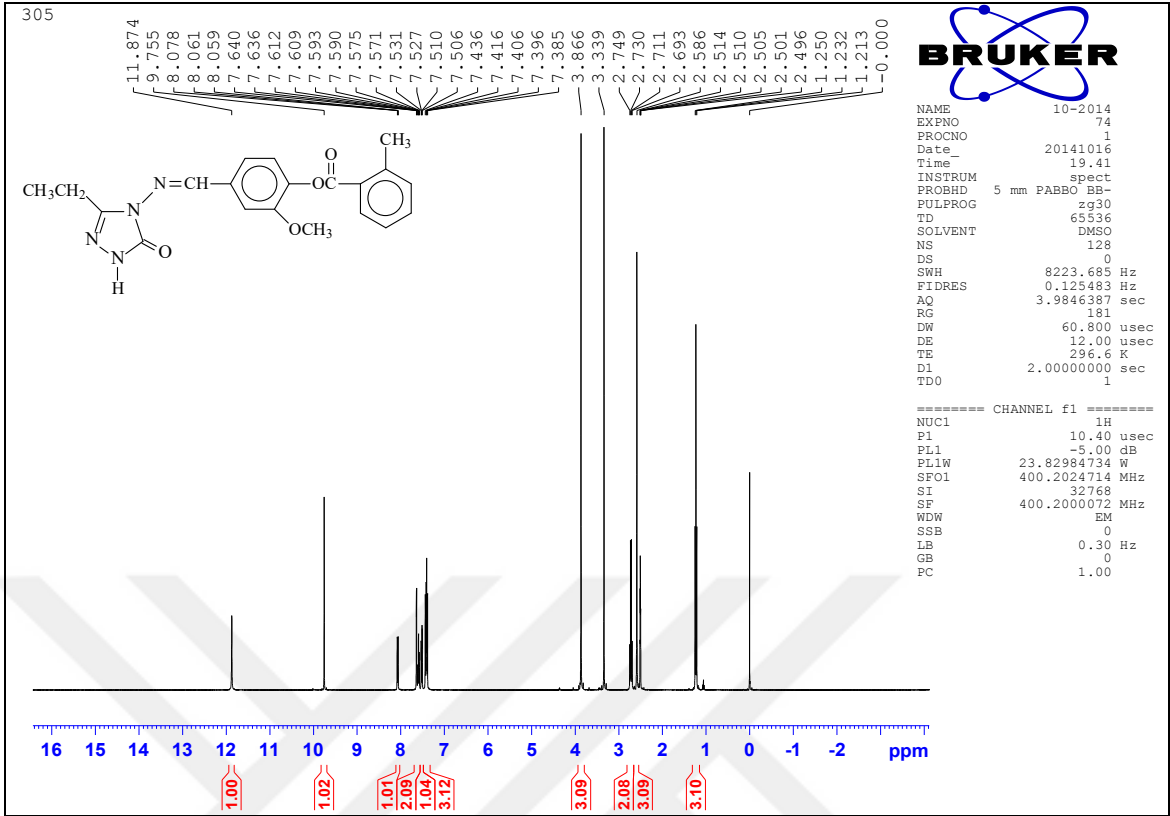
Ek Şekil 80. 282 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



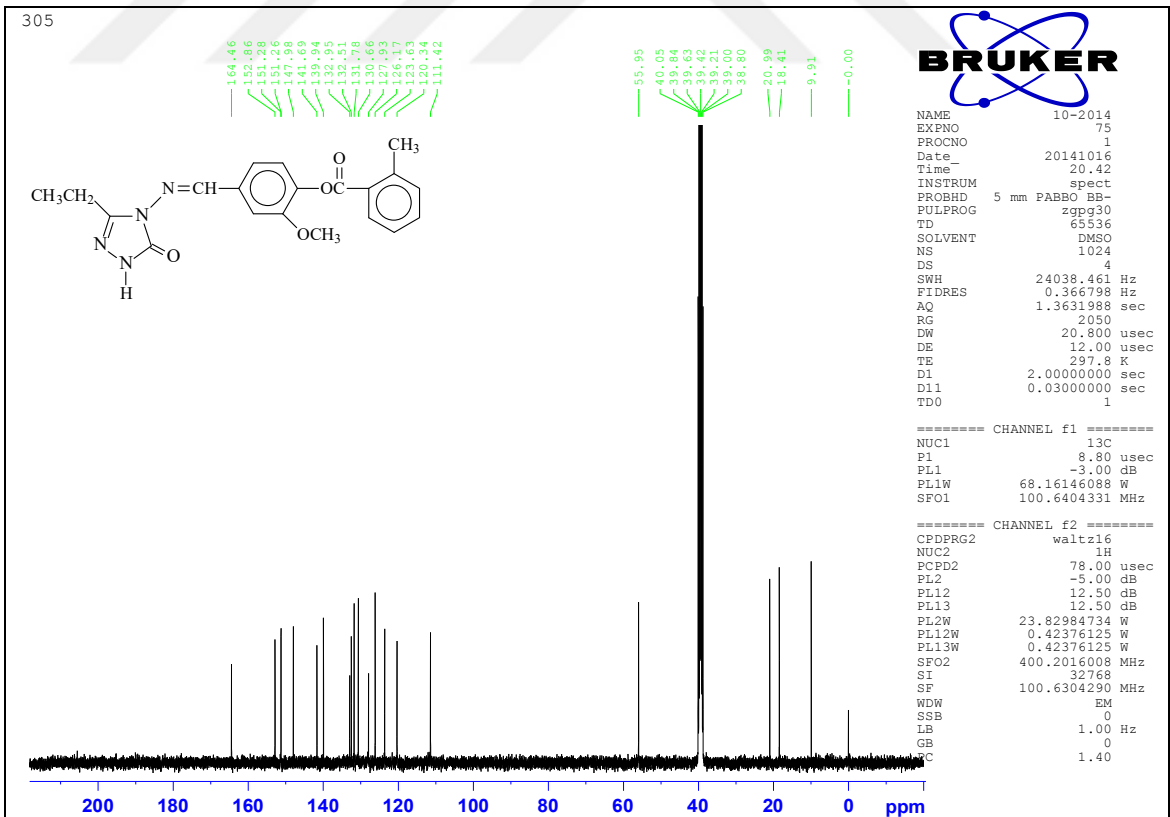
Ek Şekil 81. 282 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



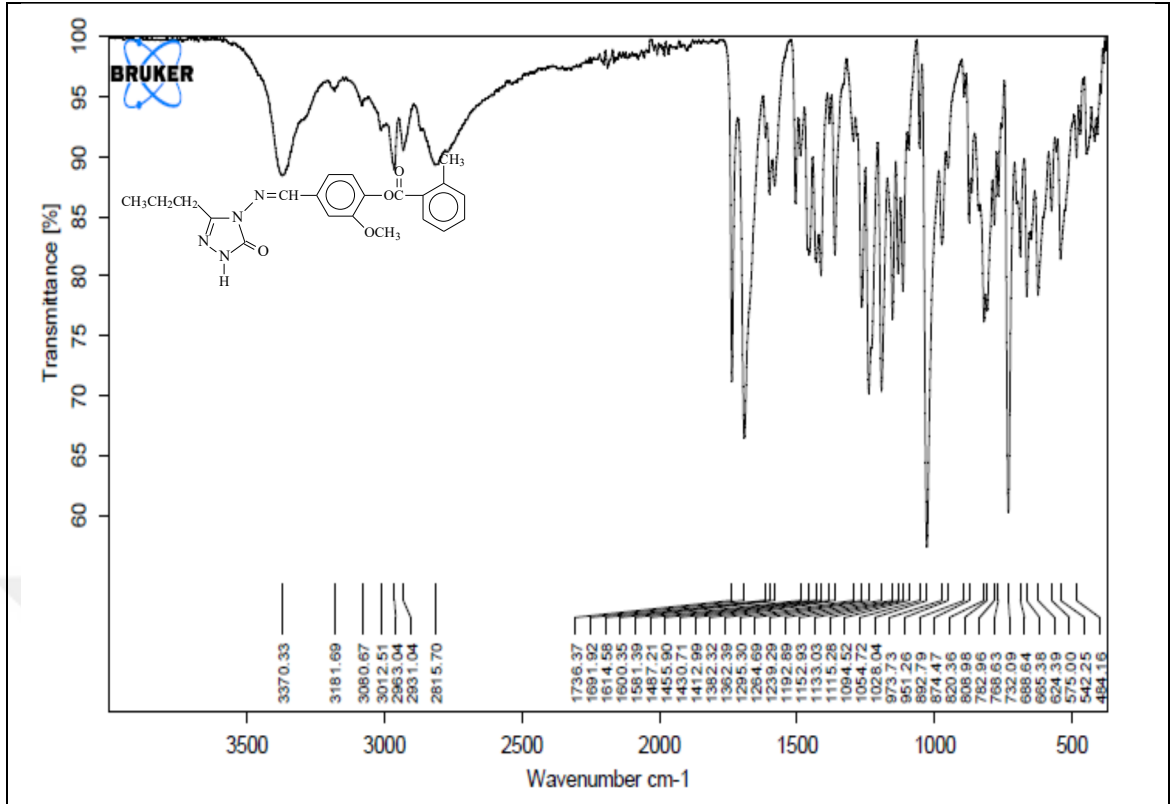
Ek Şekil 82. 283 Bileşiğinin IR spektrumu



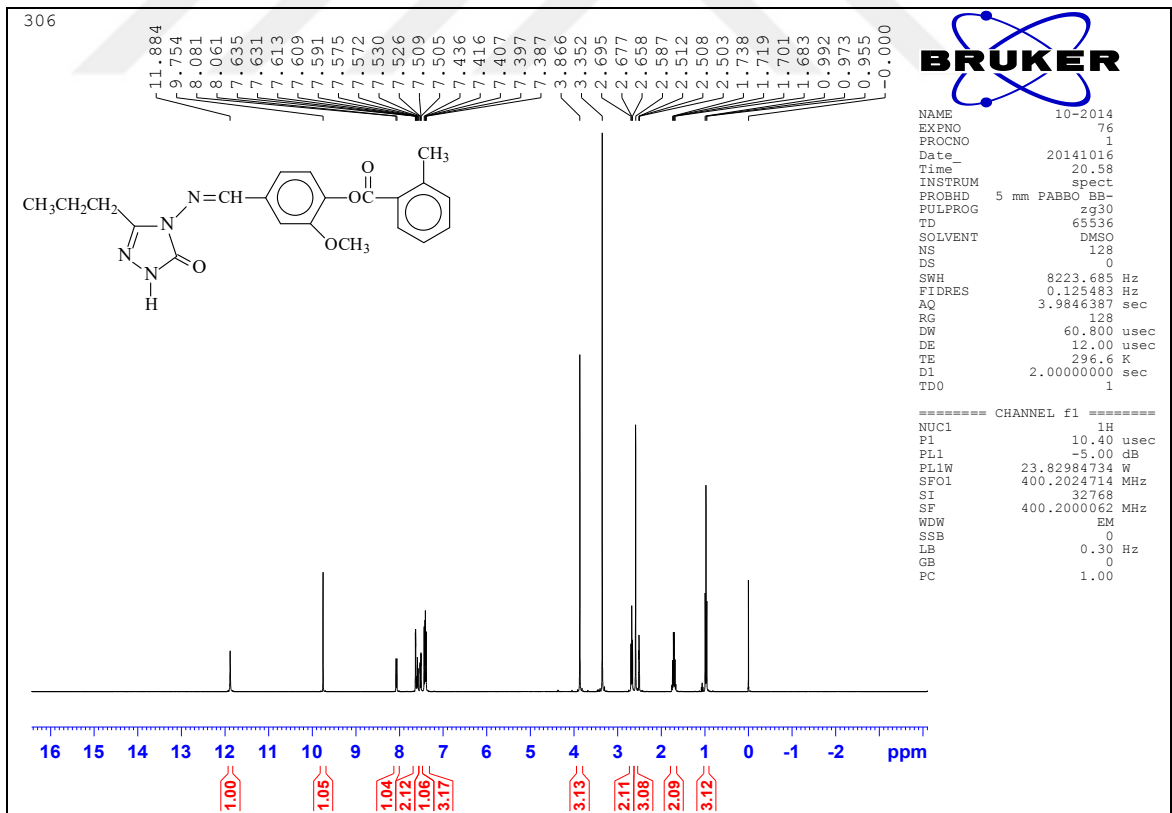
Ek Şekil 83. 283 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



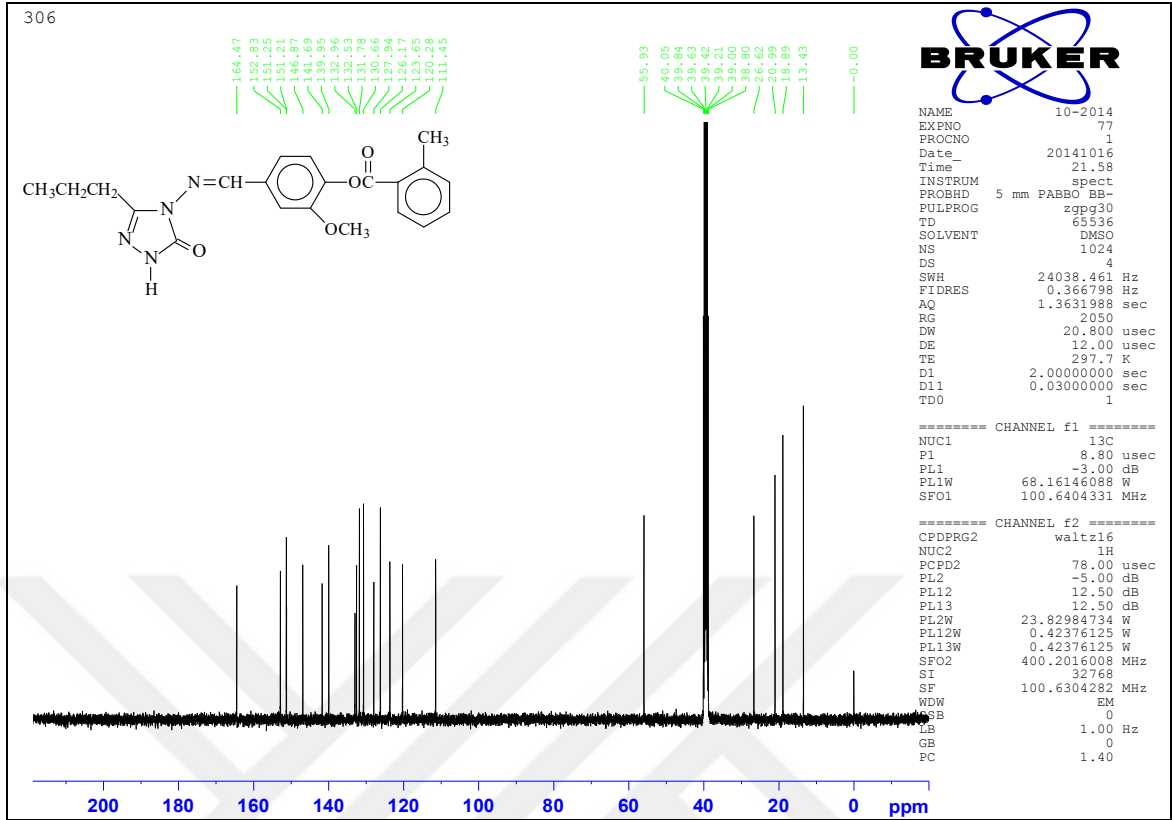
Ek Şekil 84. 283 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



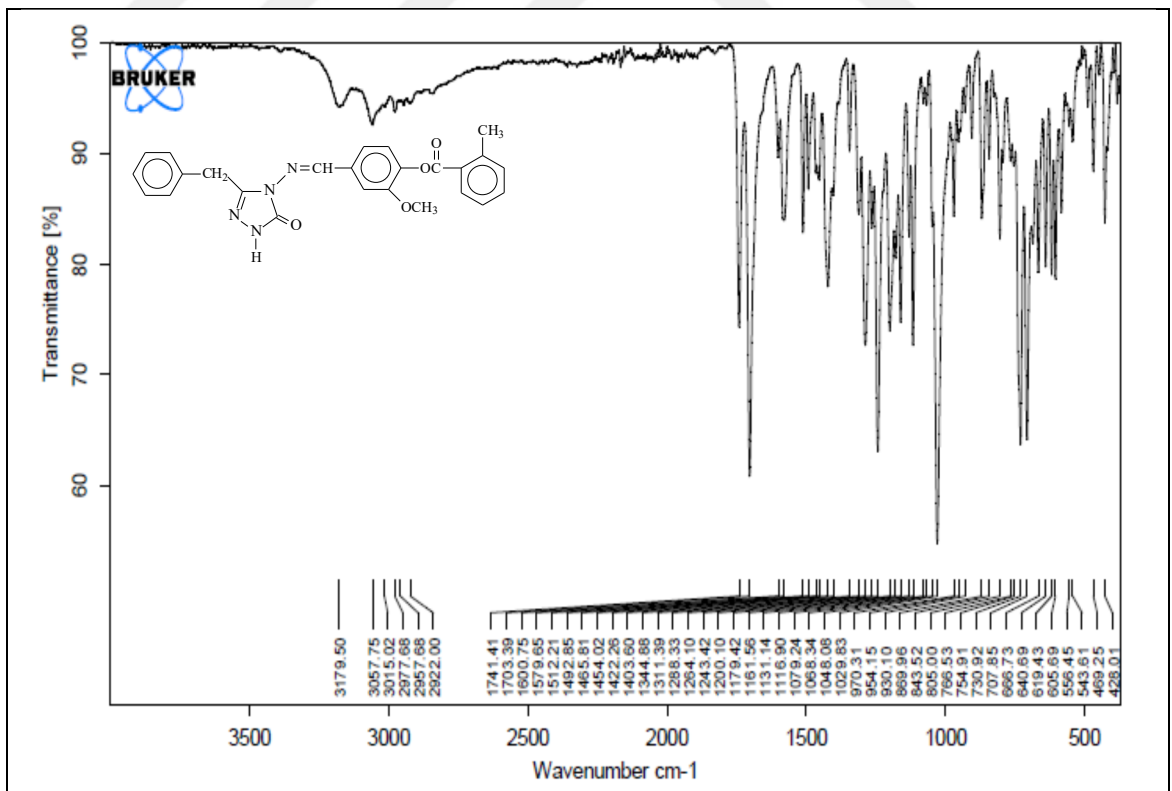
Ek Şekil 85. 284 Bileşiminin IR spektrumu



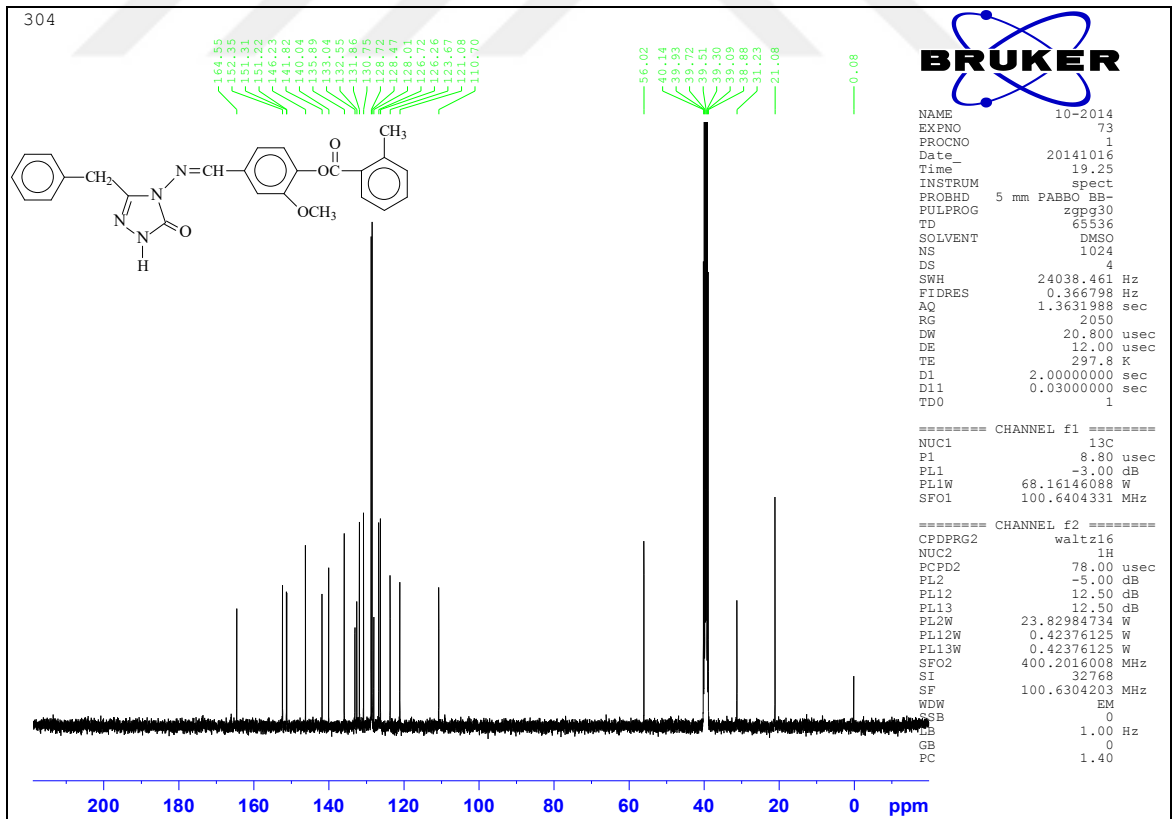
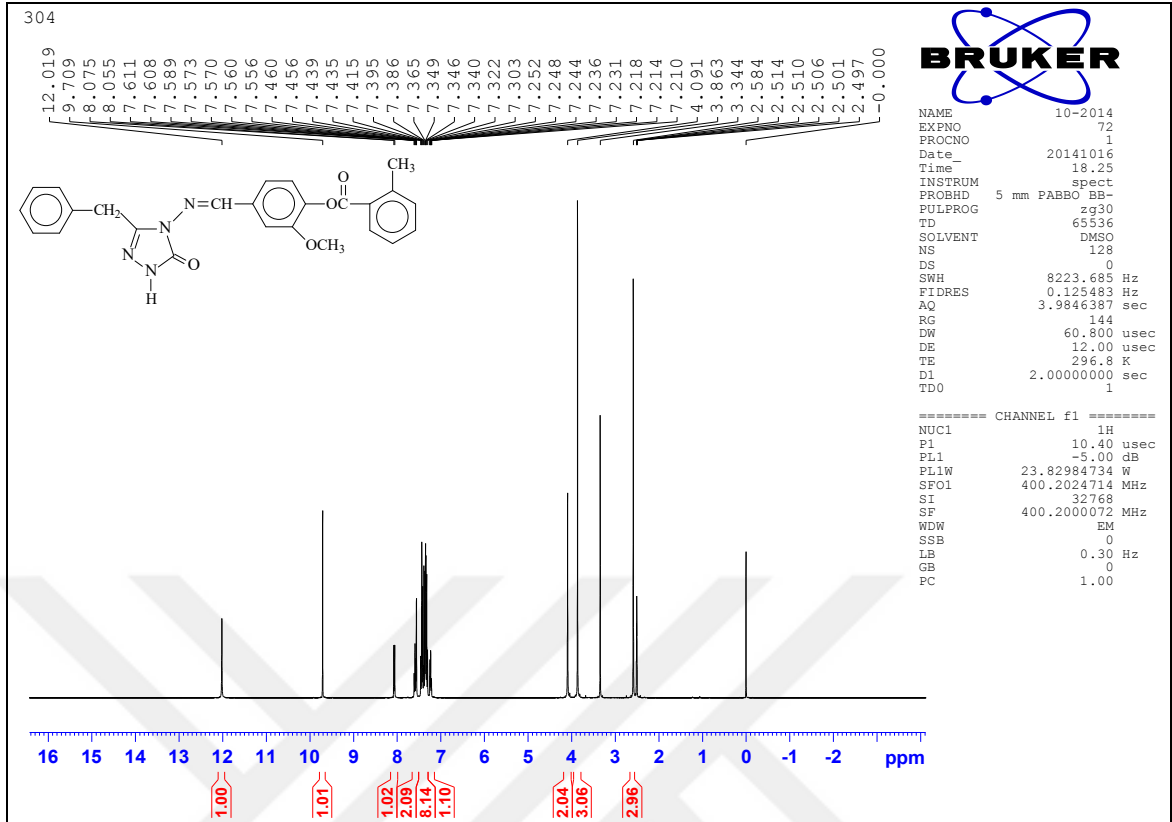
Ek Şekil 86. 284 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

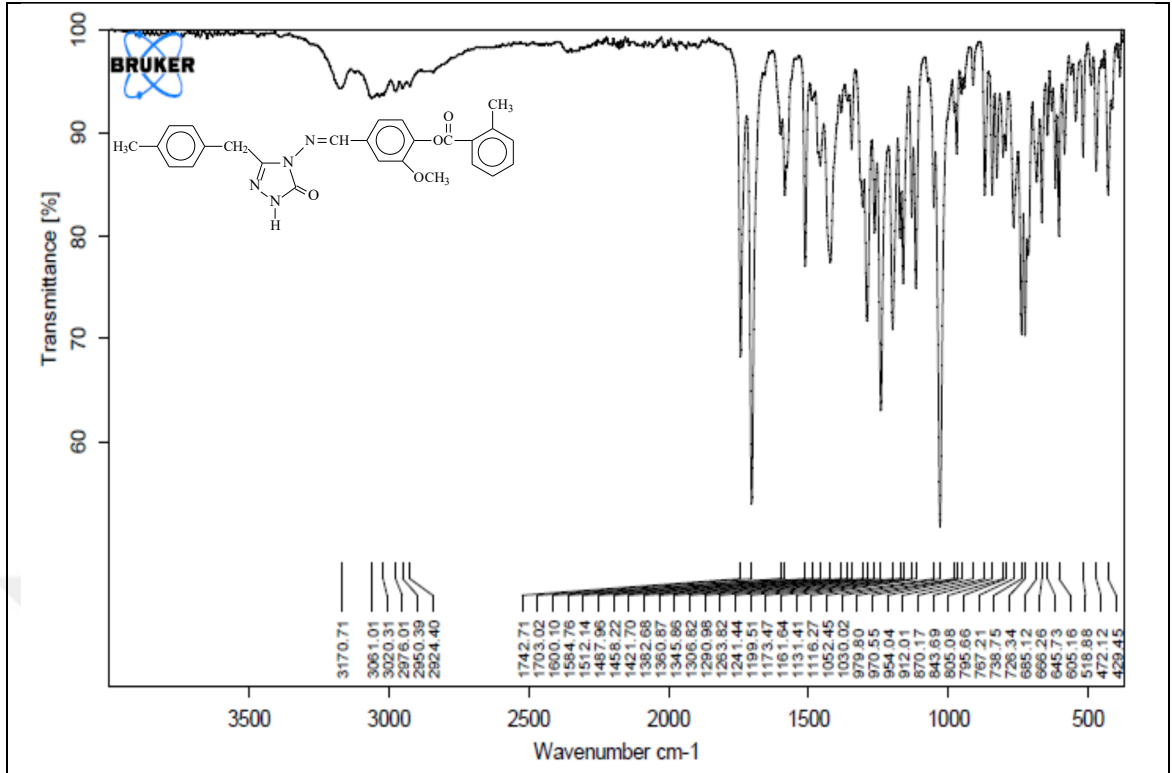


Ek Şekil 87. 284 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

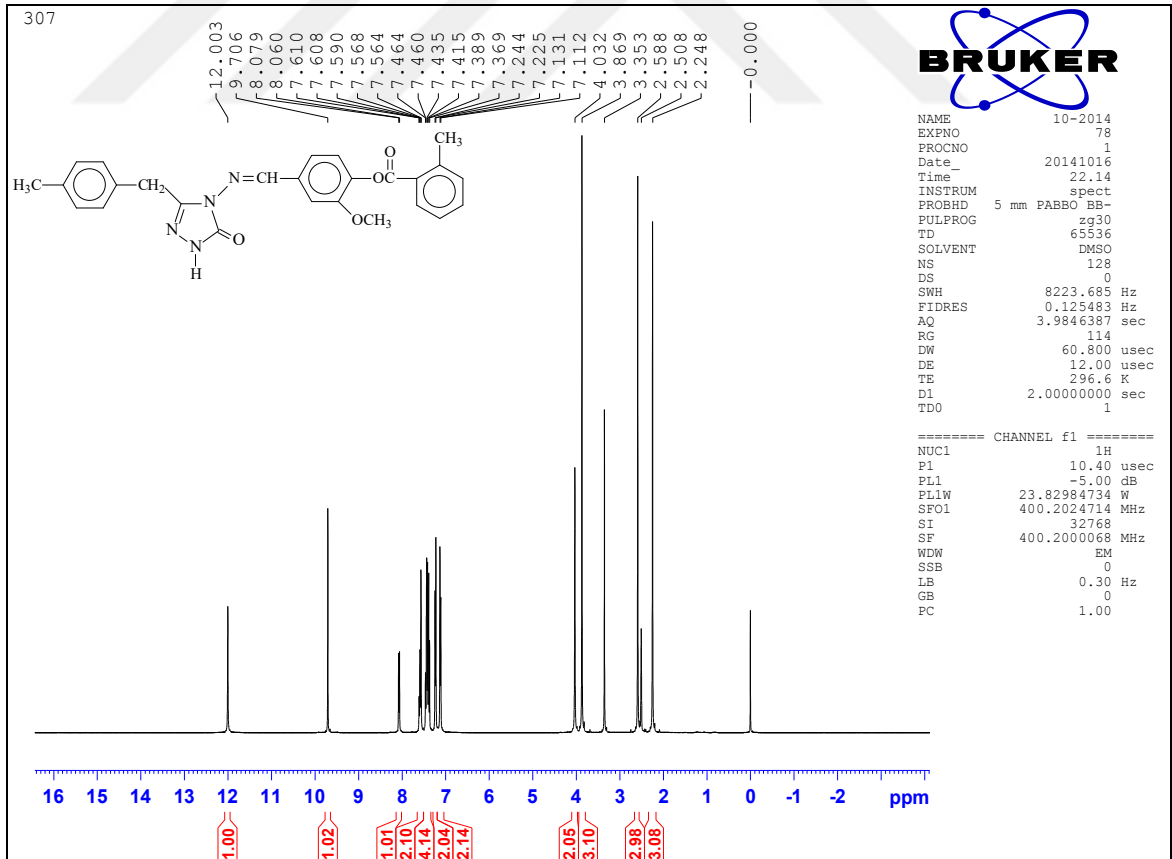


Ek Şekil 88. 285 Bileşiğinin IR spektrumu

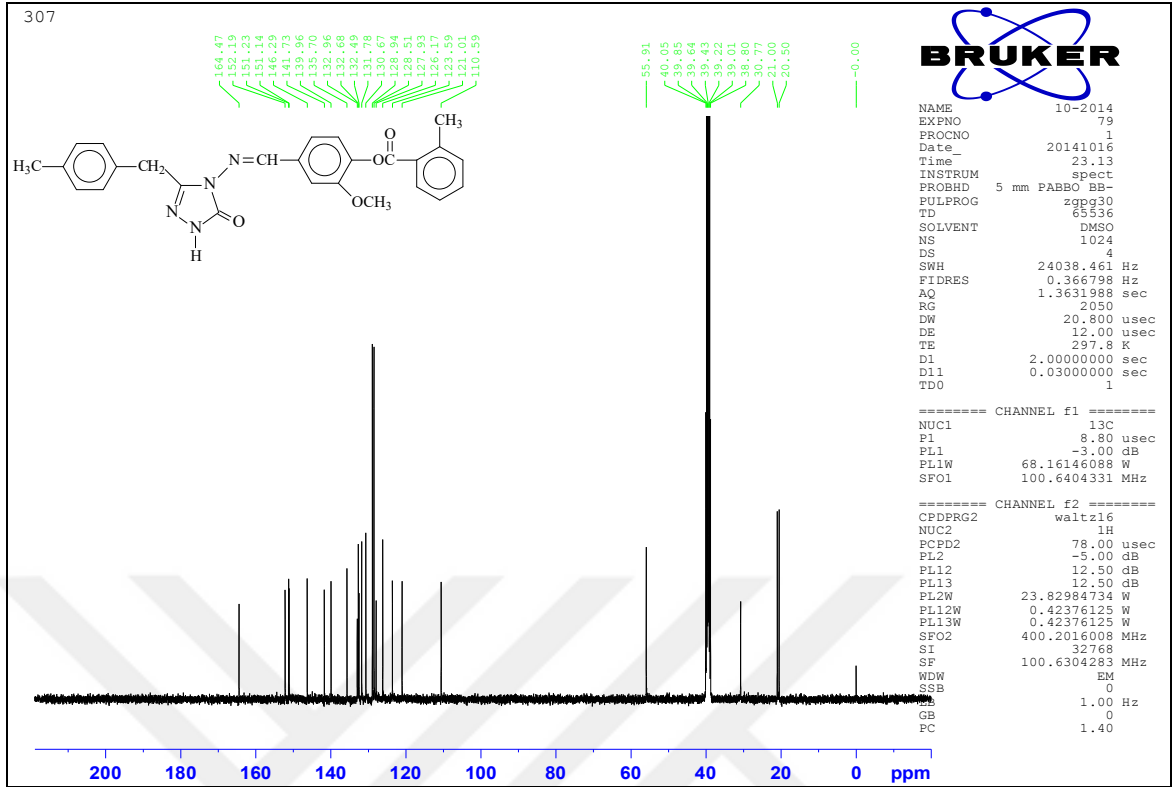




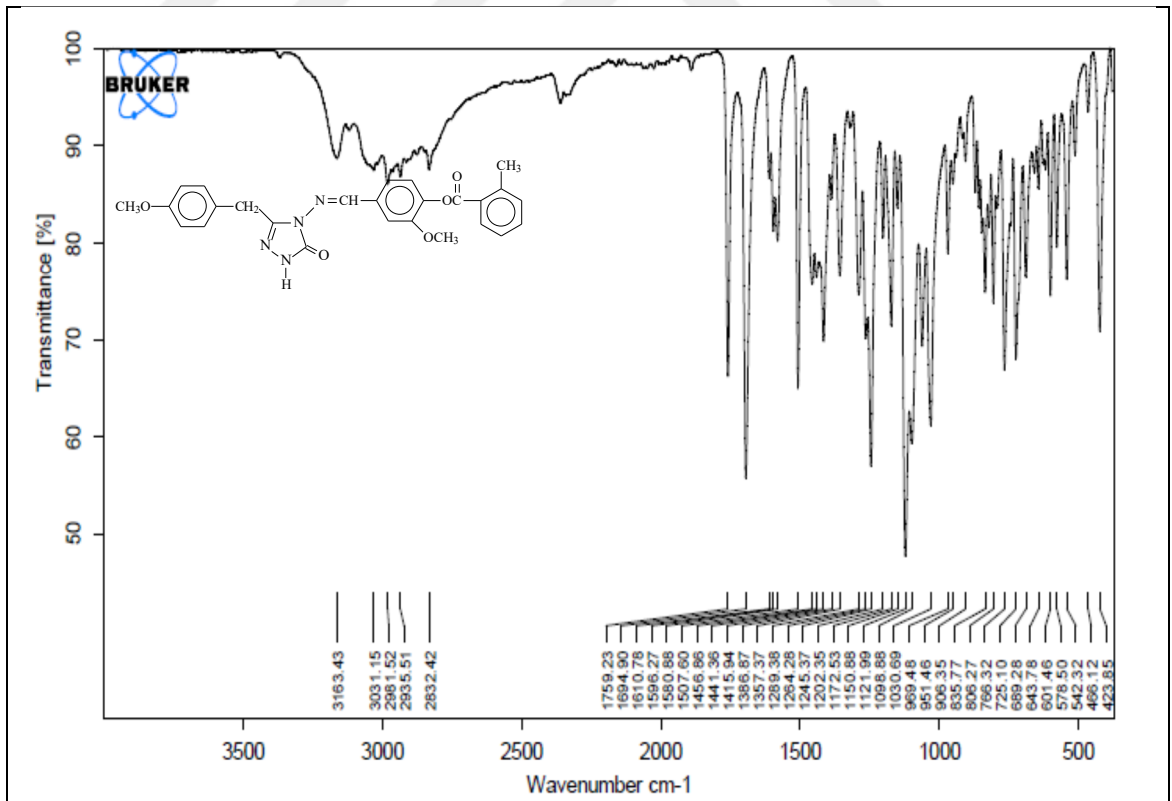
Ek Şekil 91. 286 Bileşiminin IR spektrumu



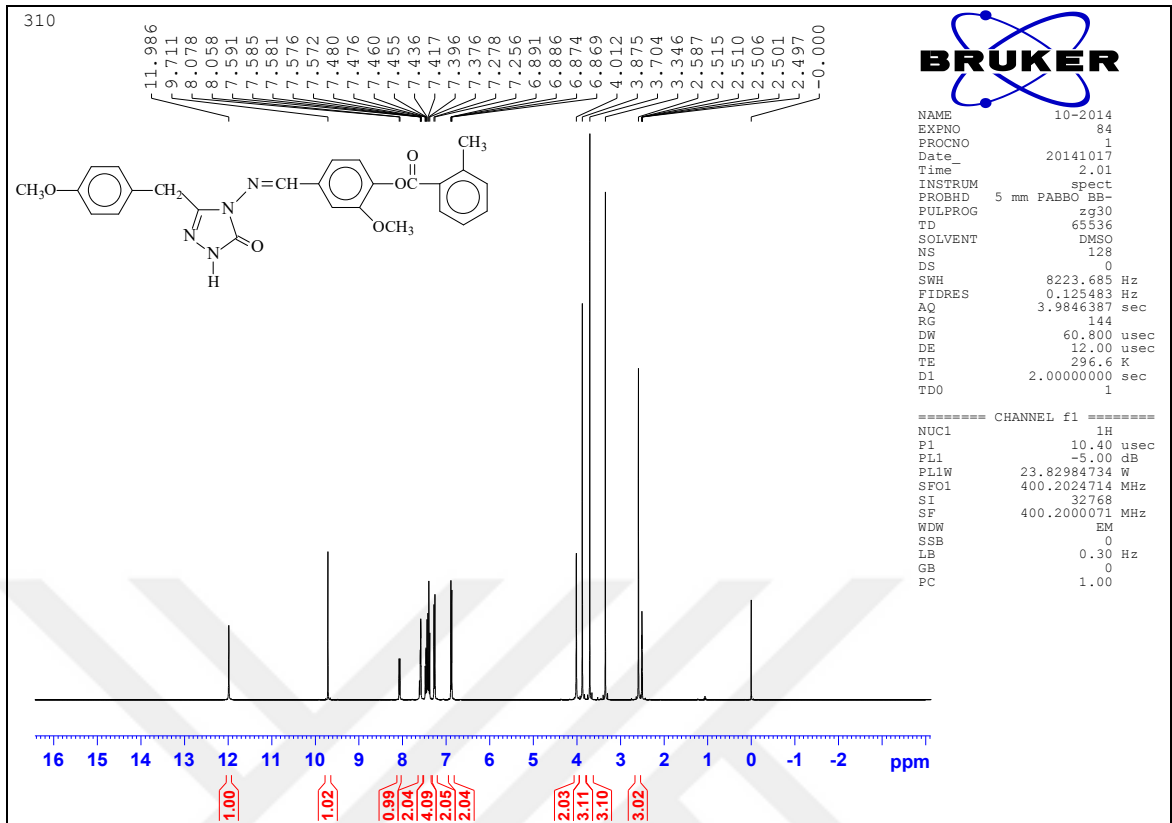
Ek Şekil 92. 286 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



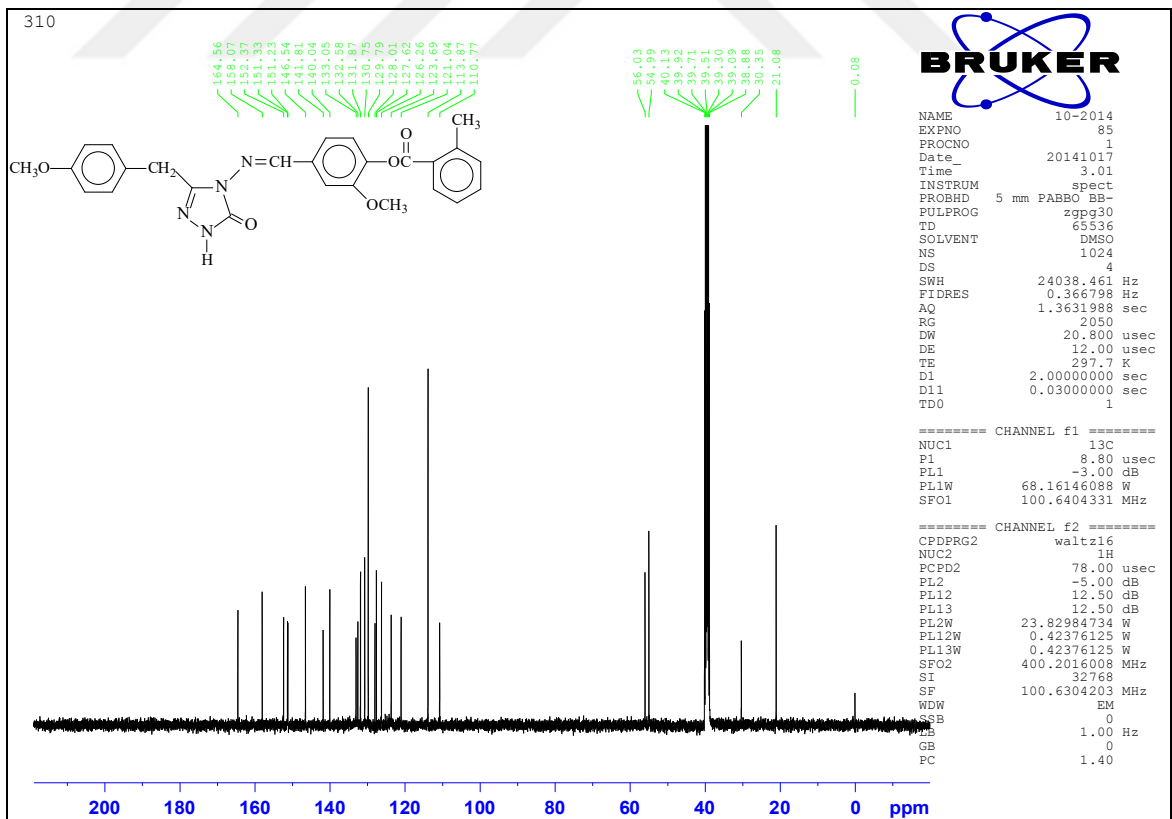
Ek Şekil 93. 286 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



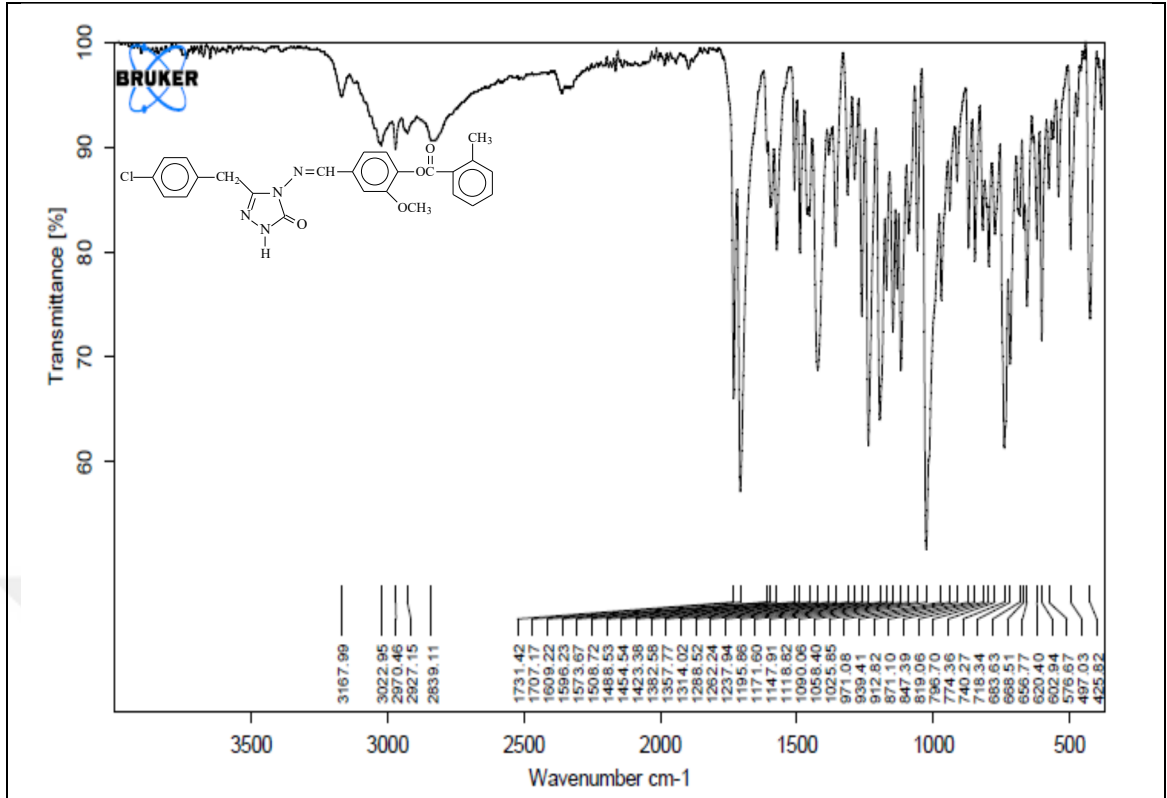
Ek Şekil 94. 287 Bileşiminin IR spektrumu



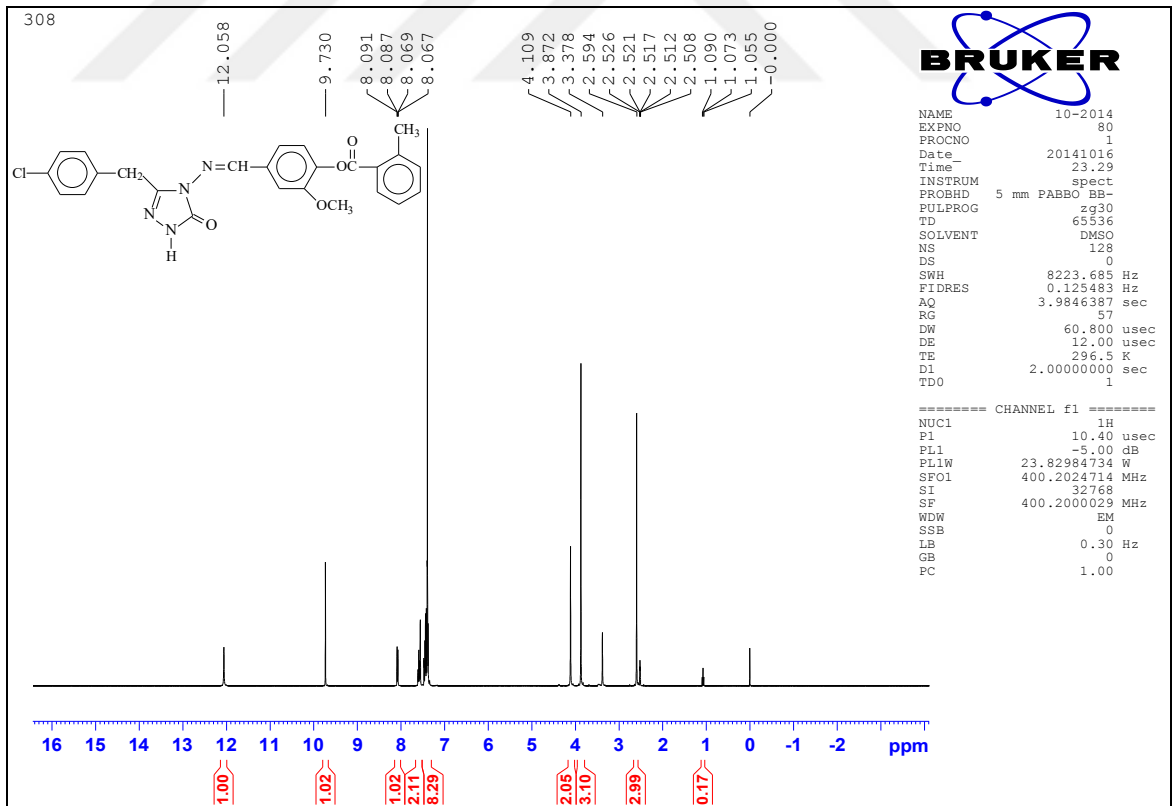
Ek Şekil 95. 287 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



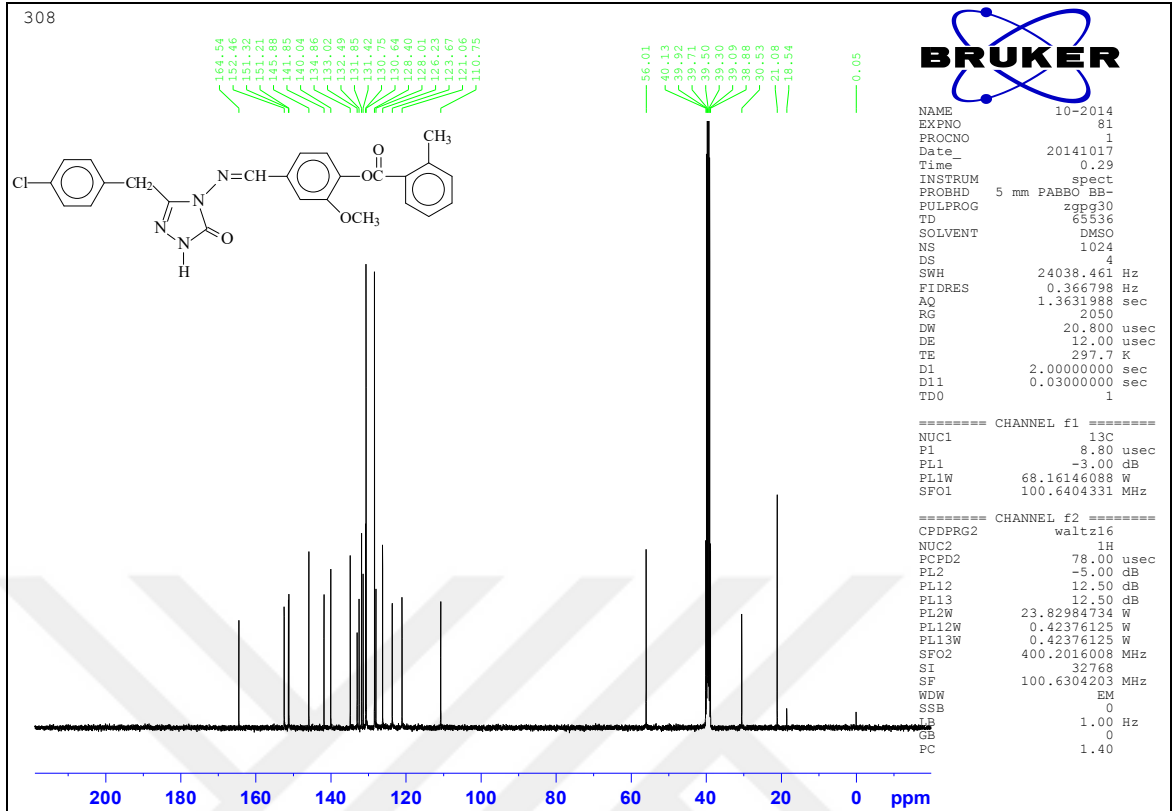
Ek Şekil 96. 287 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



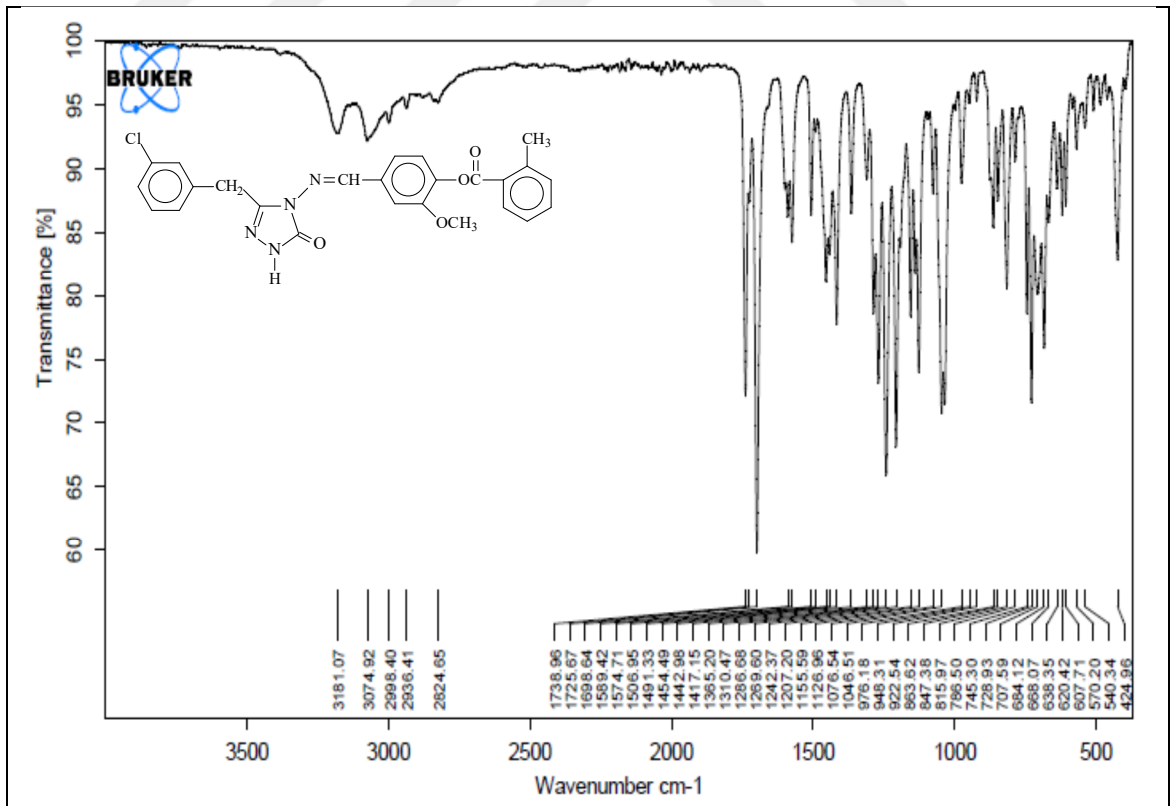
Ek Şekil 97. 288 Bileşiğinin IR spektrumu



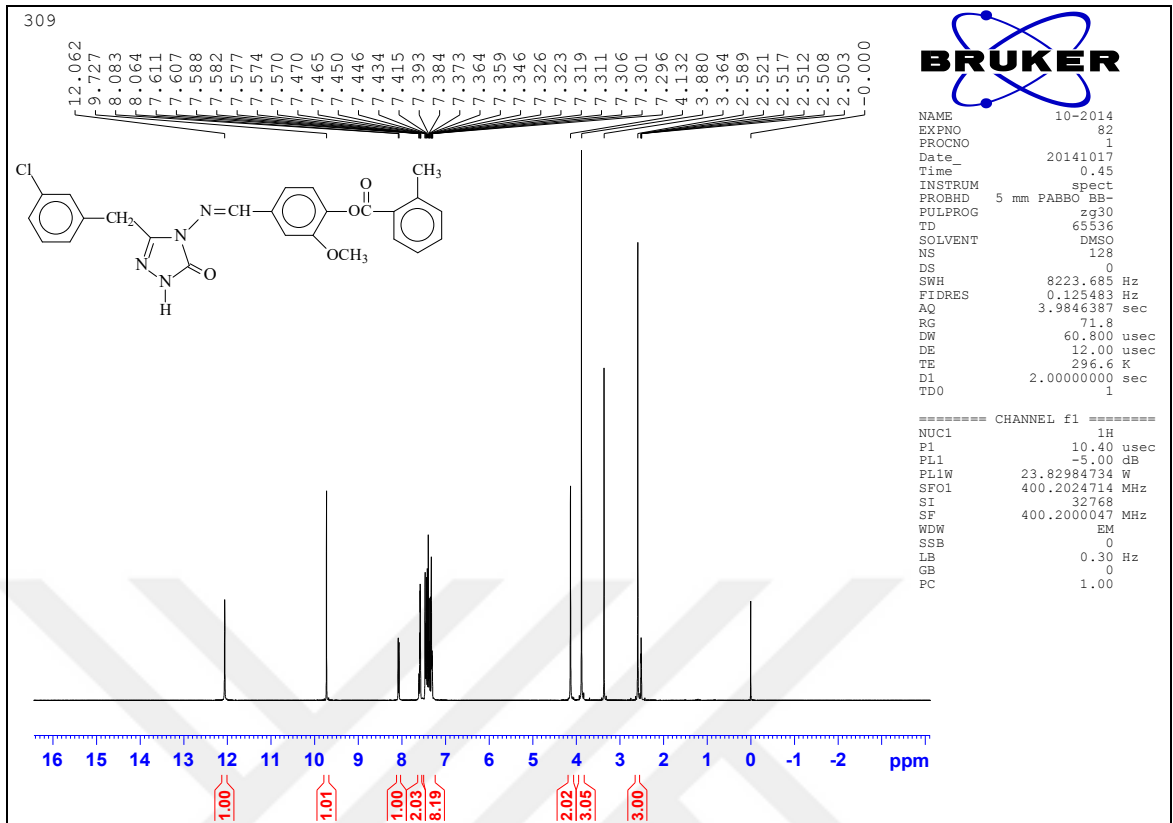
Ek Şekil 98. 288 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



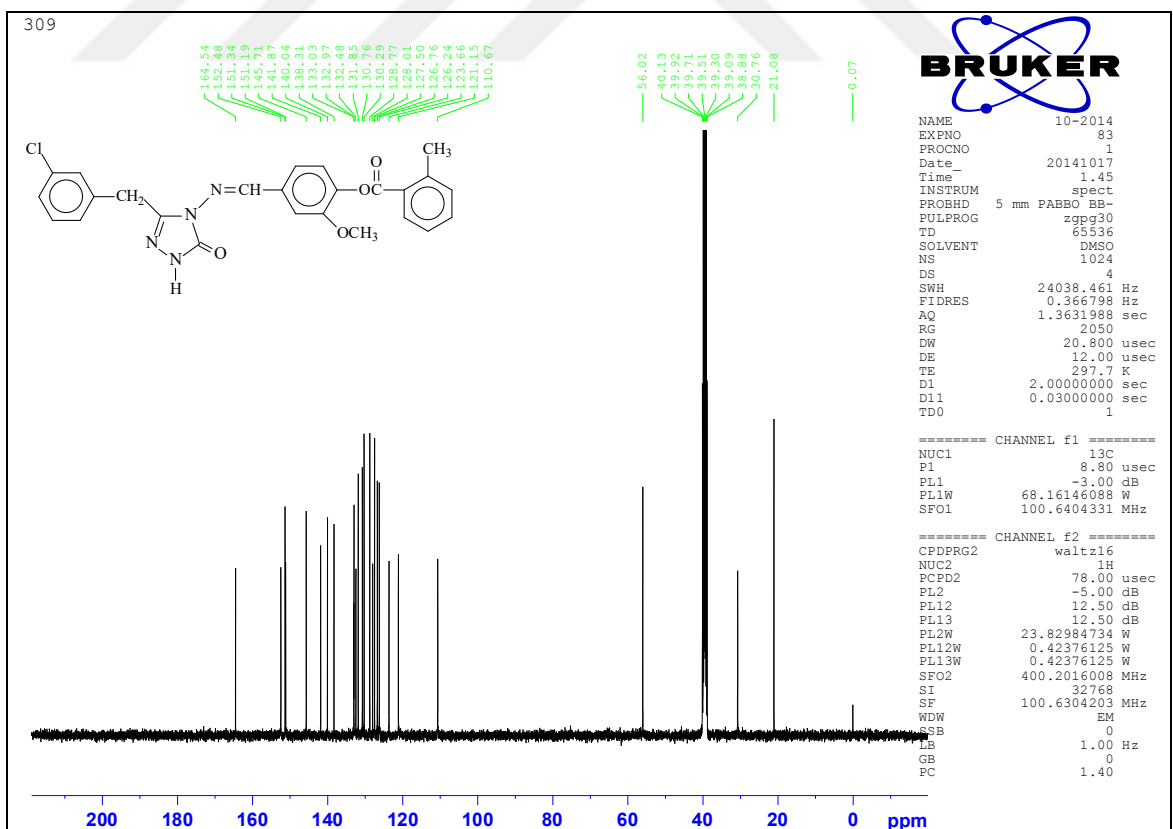
Ek Şekil 99. 288 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



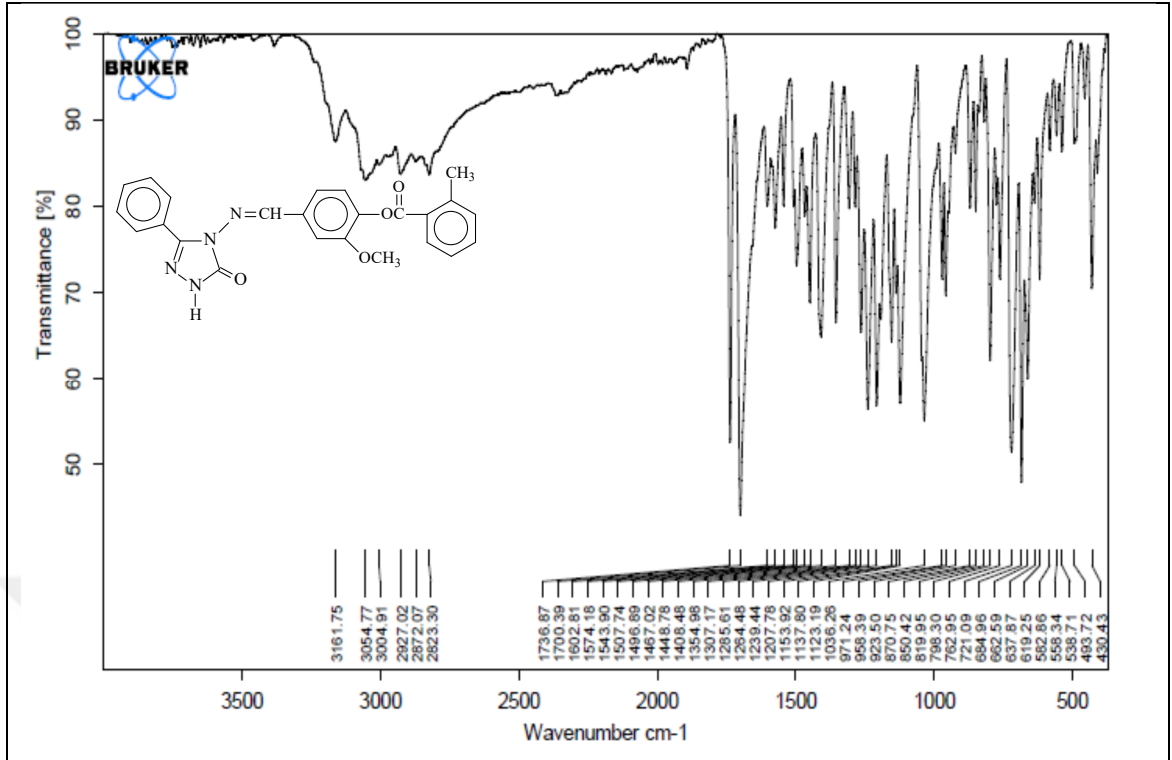
Ek Şekil 100. 289 Bileşiminin IR spektrumu



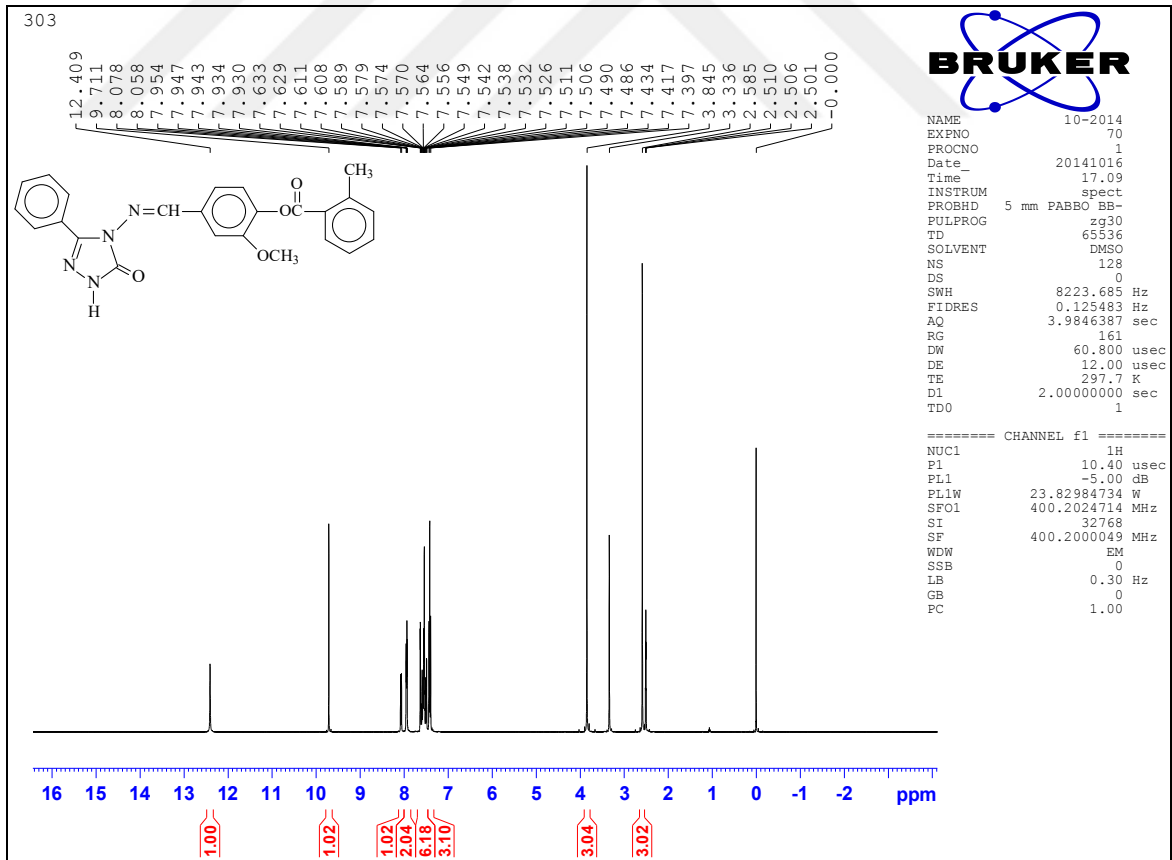
Ek Şekil 101. 289 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



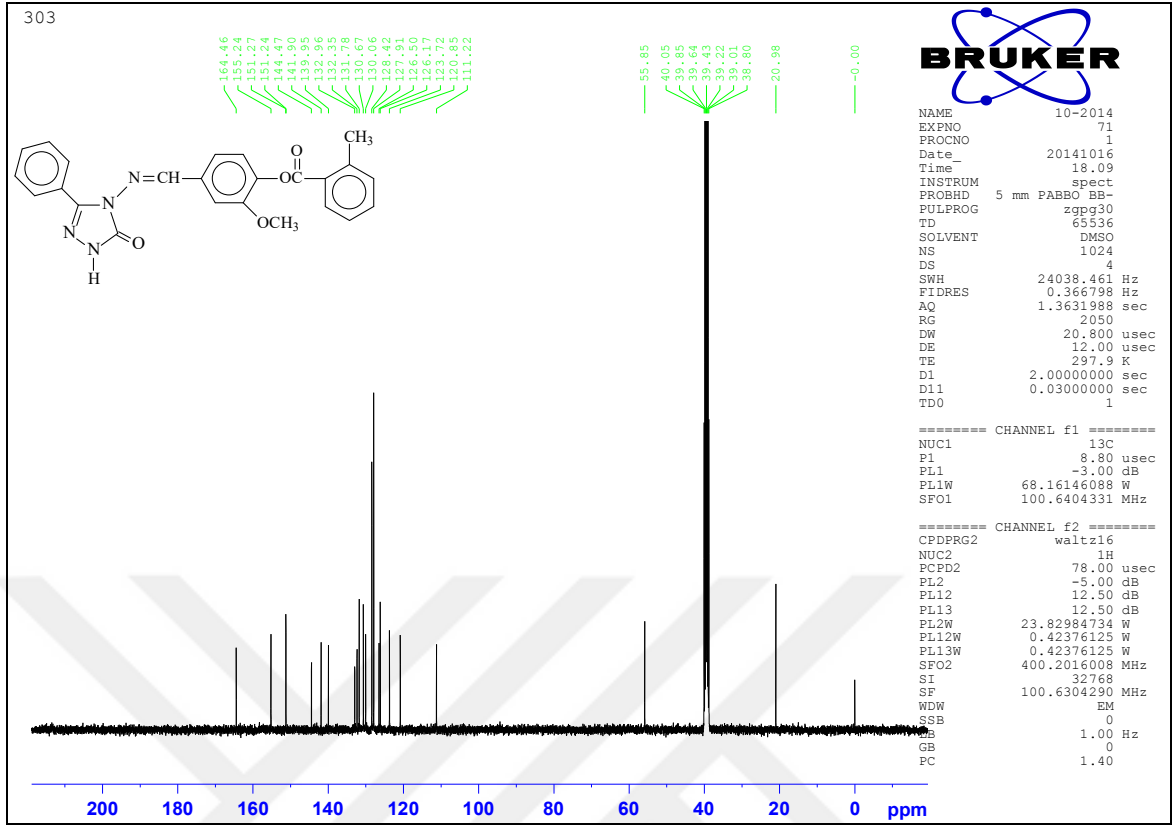
Ek Şekil 102.289 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



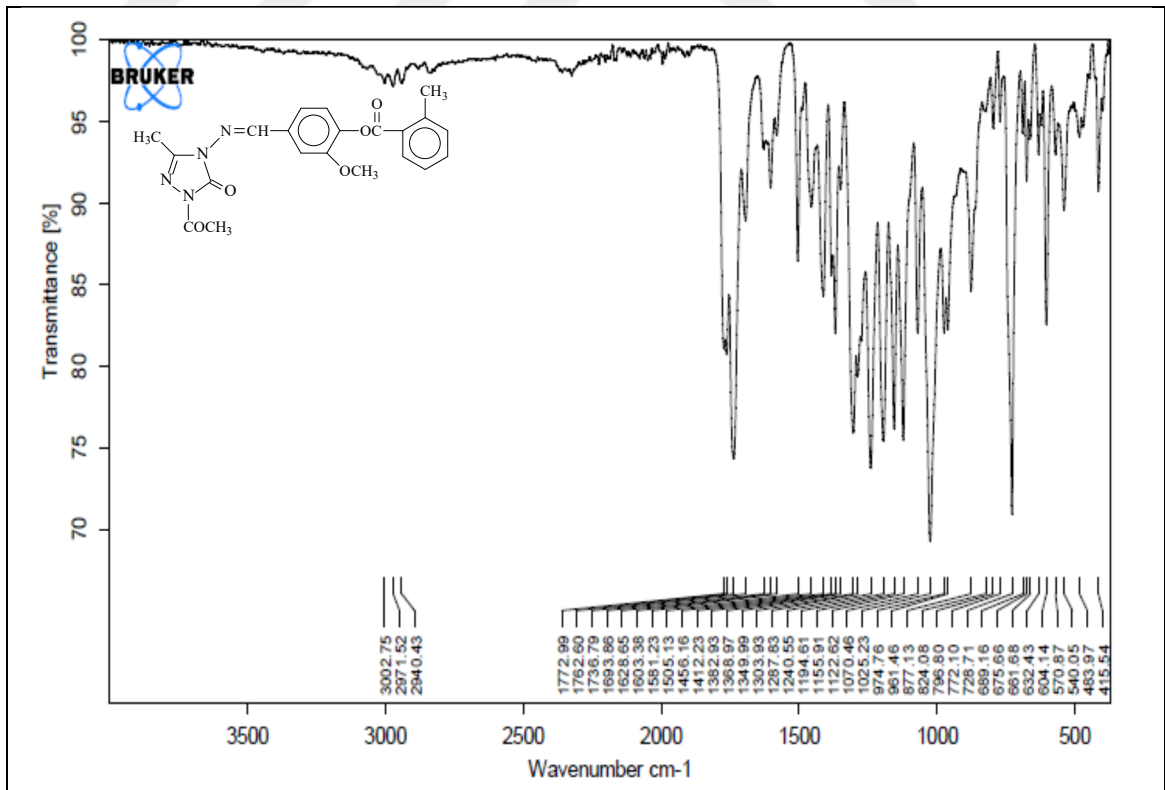
Ek Şekil 103. 290 Bileşiğinin IR spektrumu



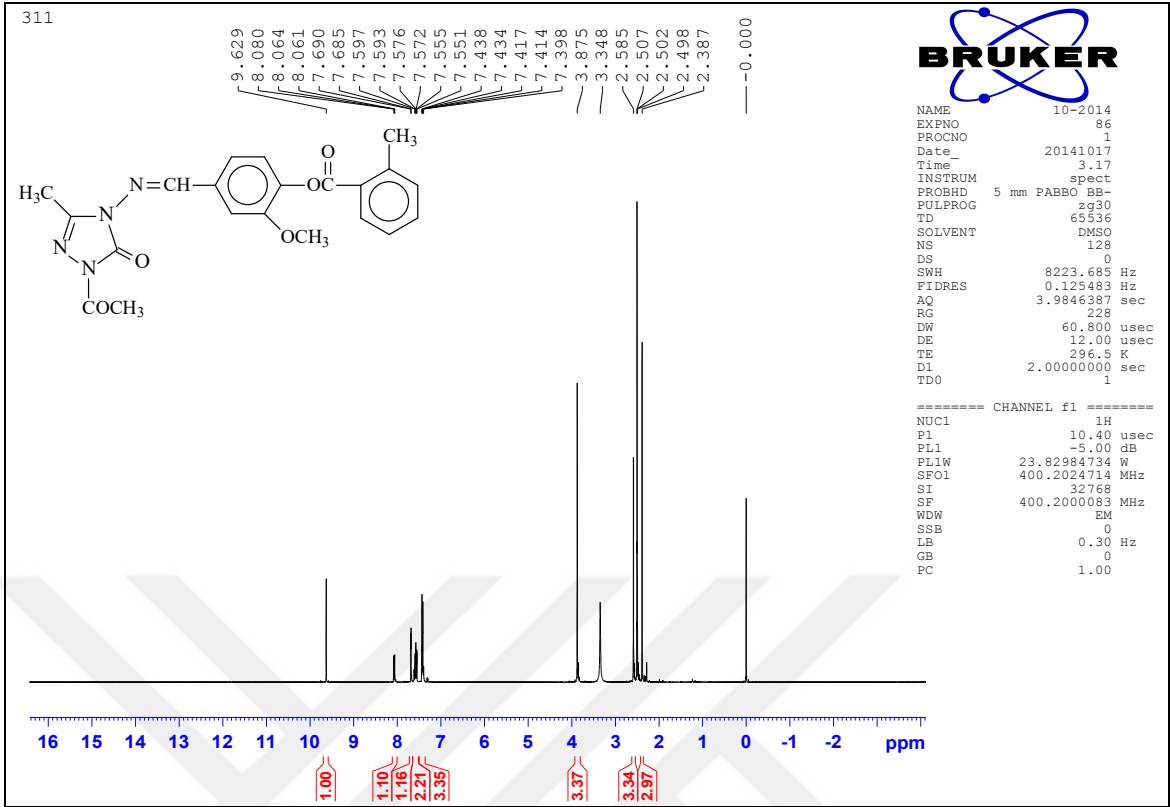
Ek Şekil 104. 290 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



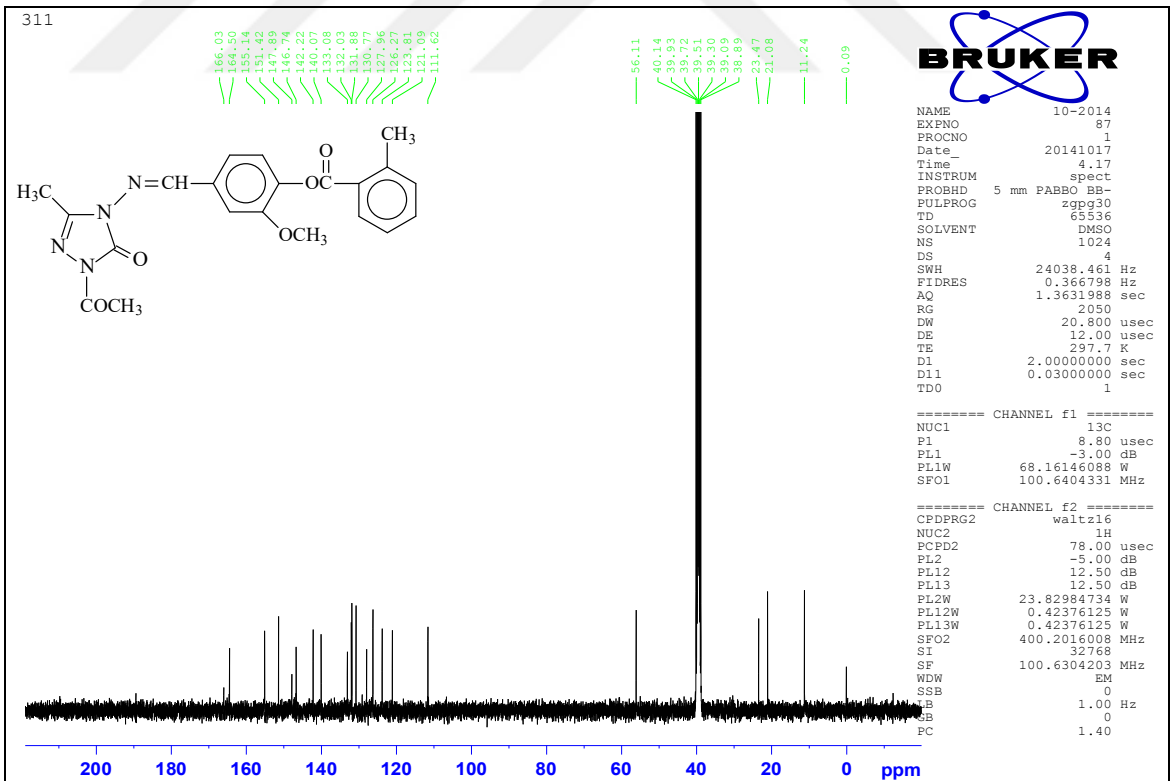
Ek Şekil 105. 290 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



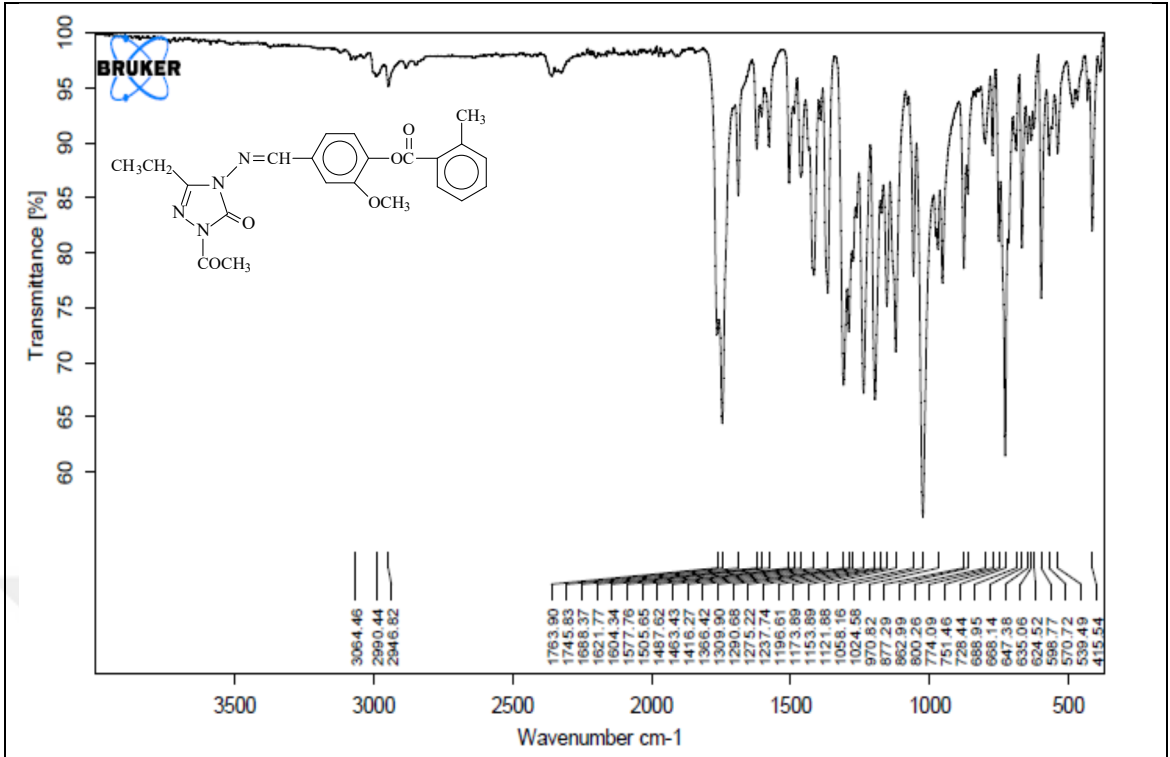
Ek Şekil 106. 292 Bileşiğinin IR spektrumu



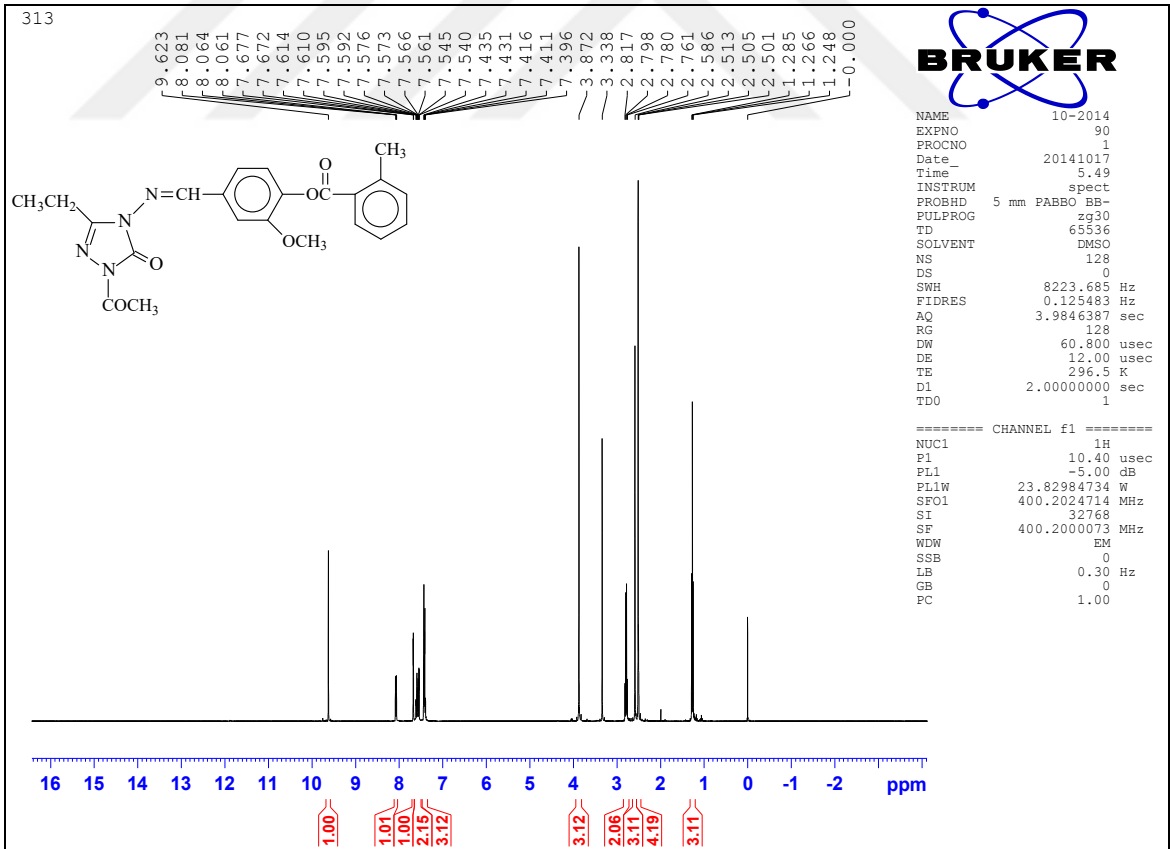
Ek Şekil 107. 292 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



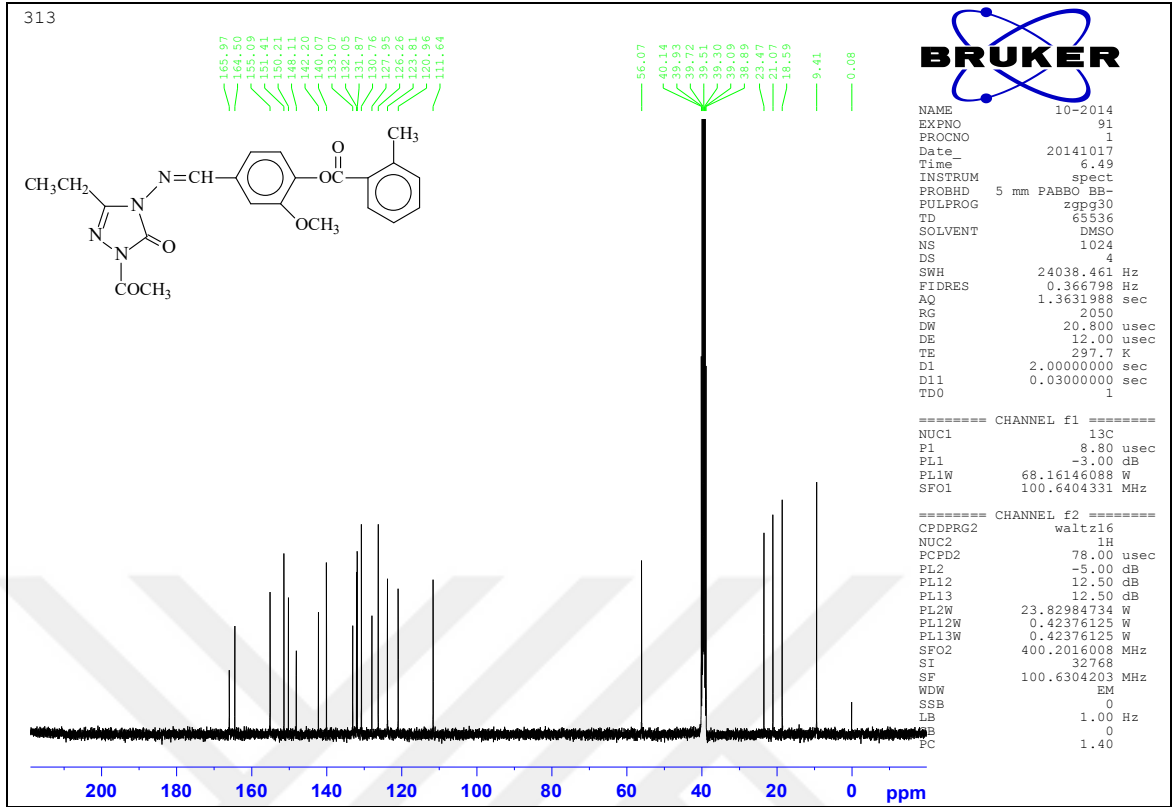
Ek Şekil 108. 292 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



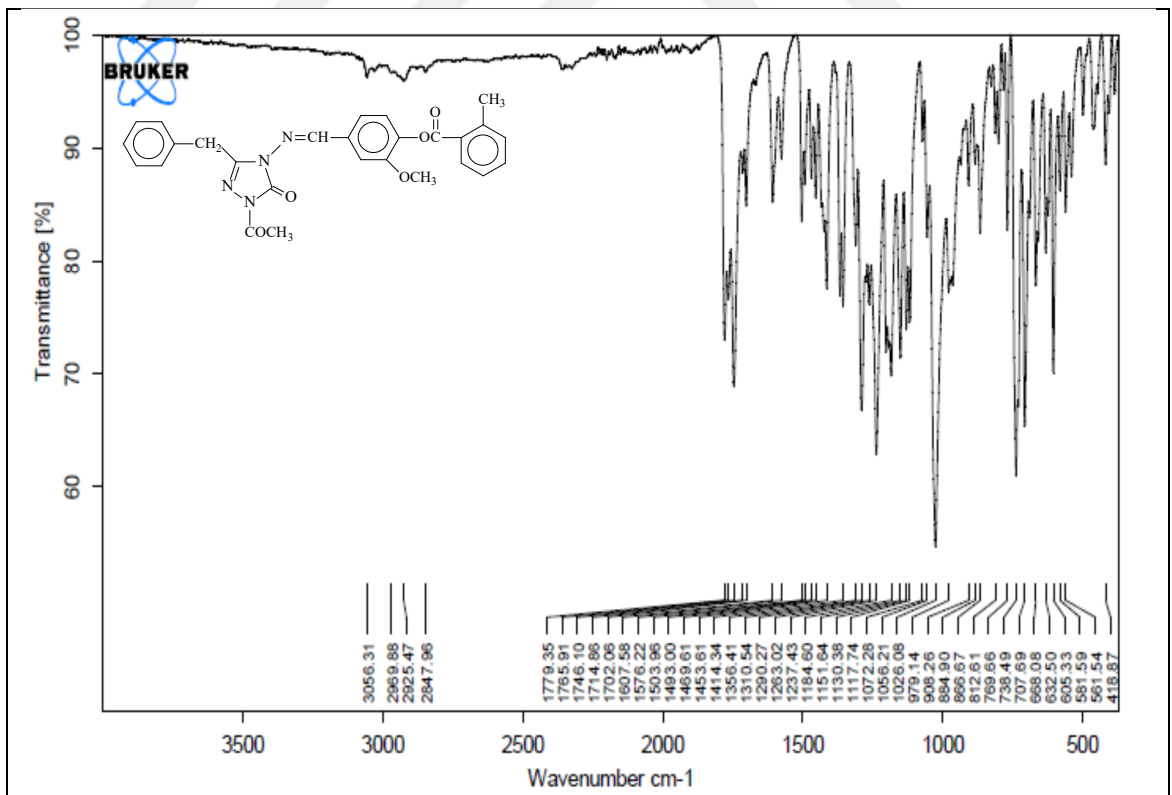
Ek Şekil 109. 293 Bileşiğinin IR spektrumu



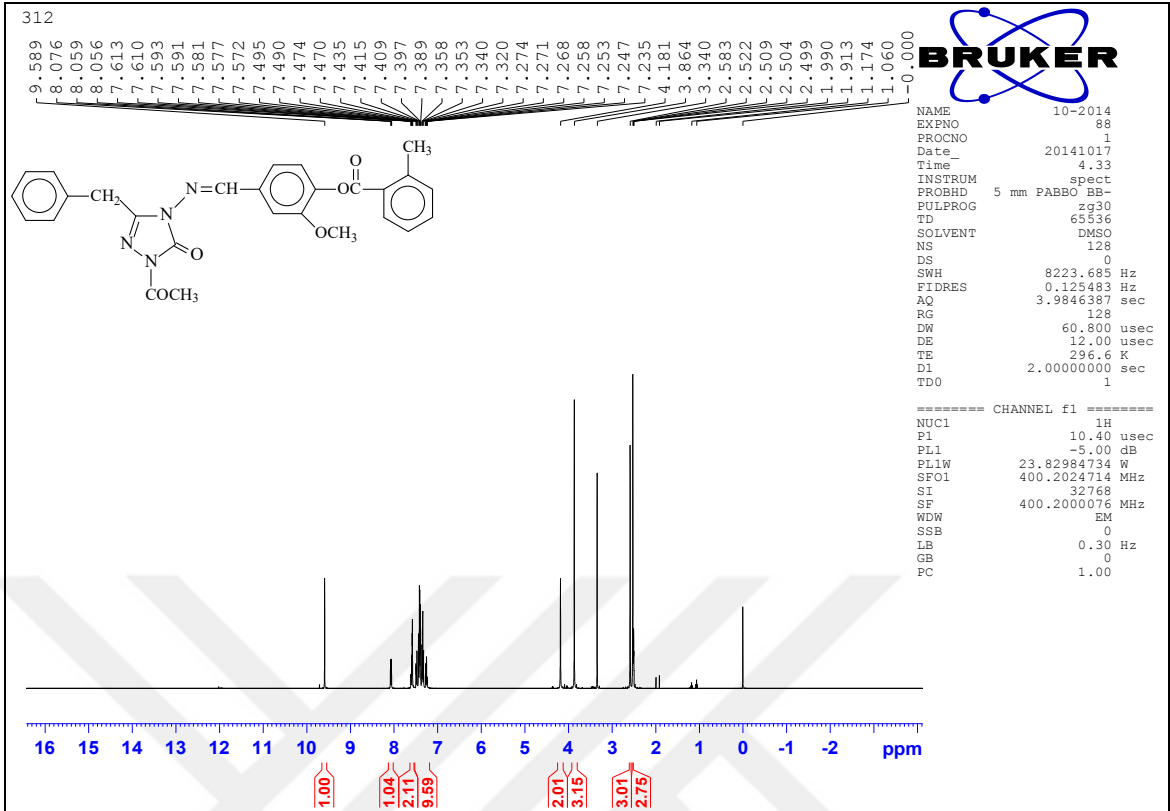
Ek Şekil 110. 293 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



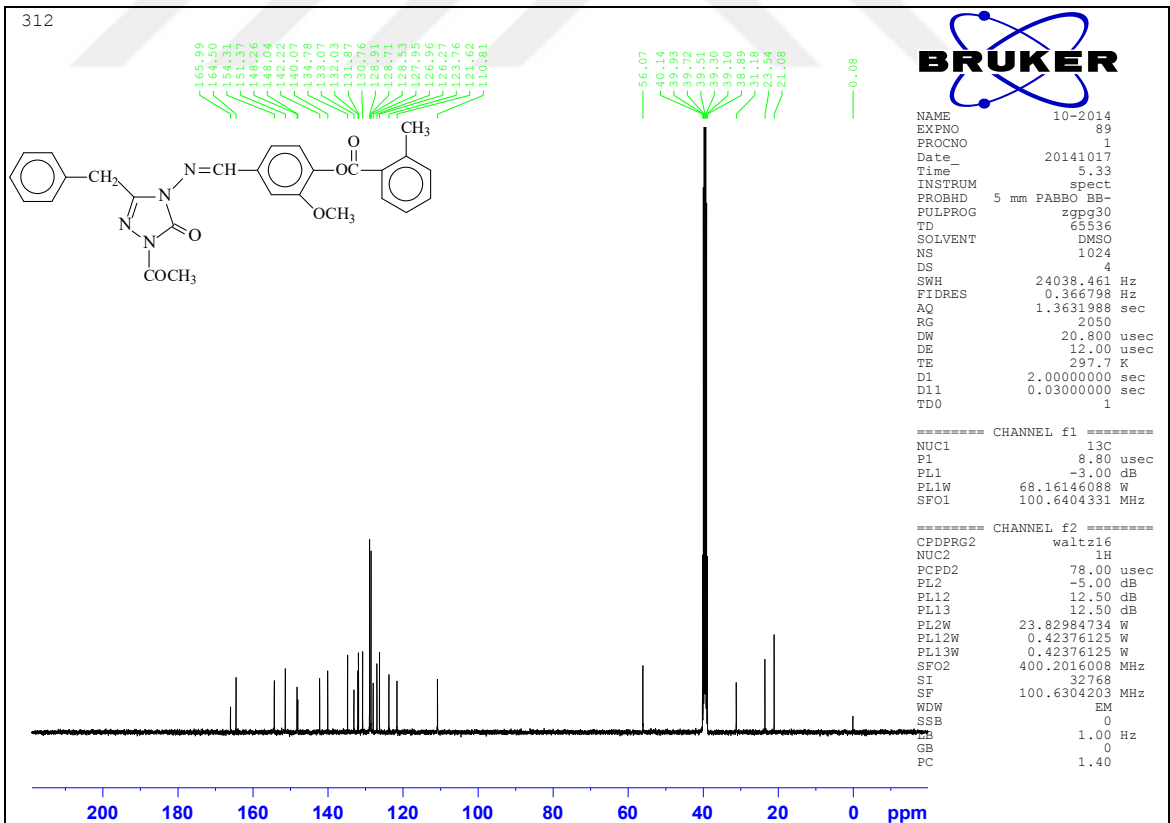
Ek Şekil 111. 293 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



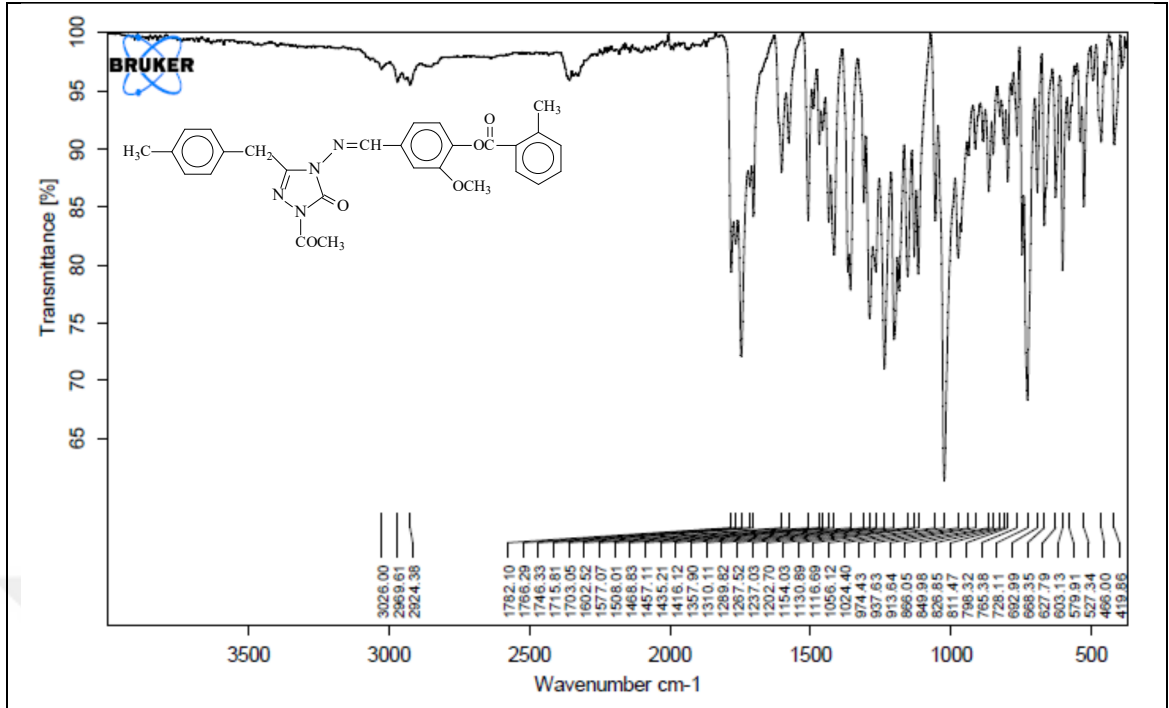
Ek Şekil 112. 294 Bileşiminin IR spektrumu



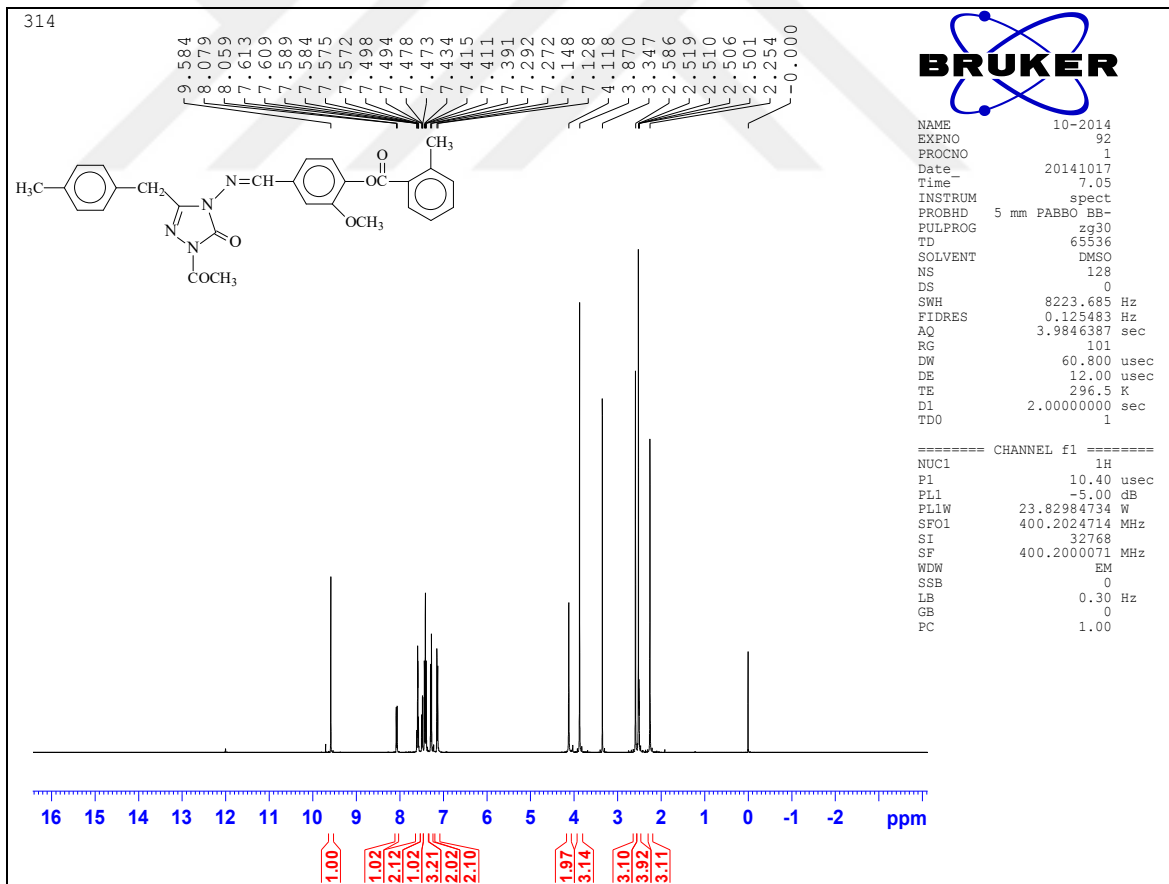
Ek Şekil 113. 294 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



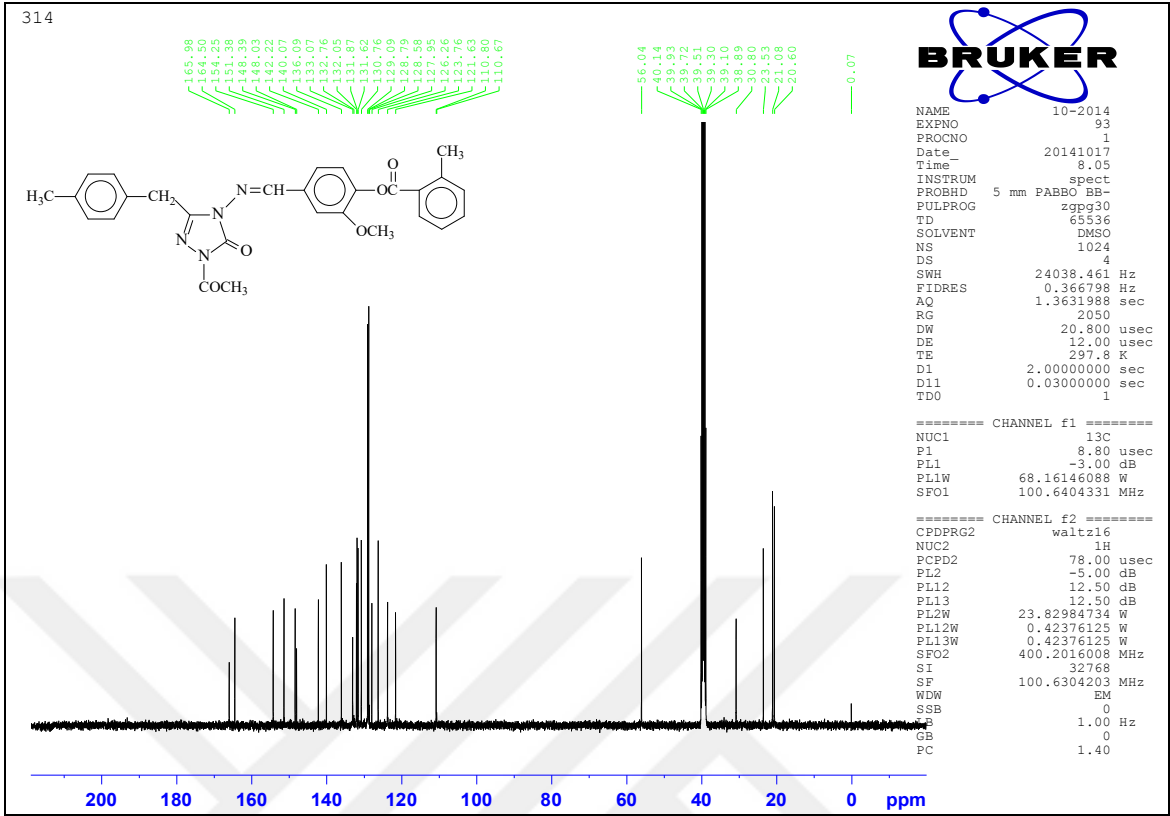
Ek Şekil 114. 294 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



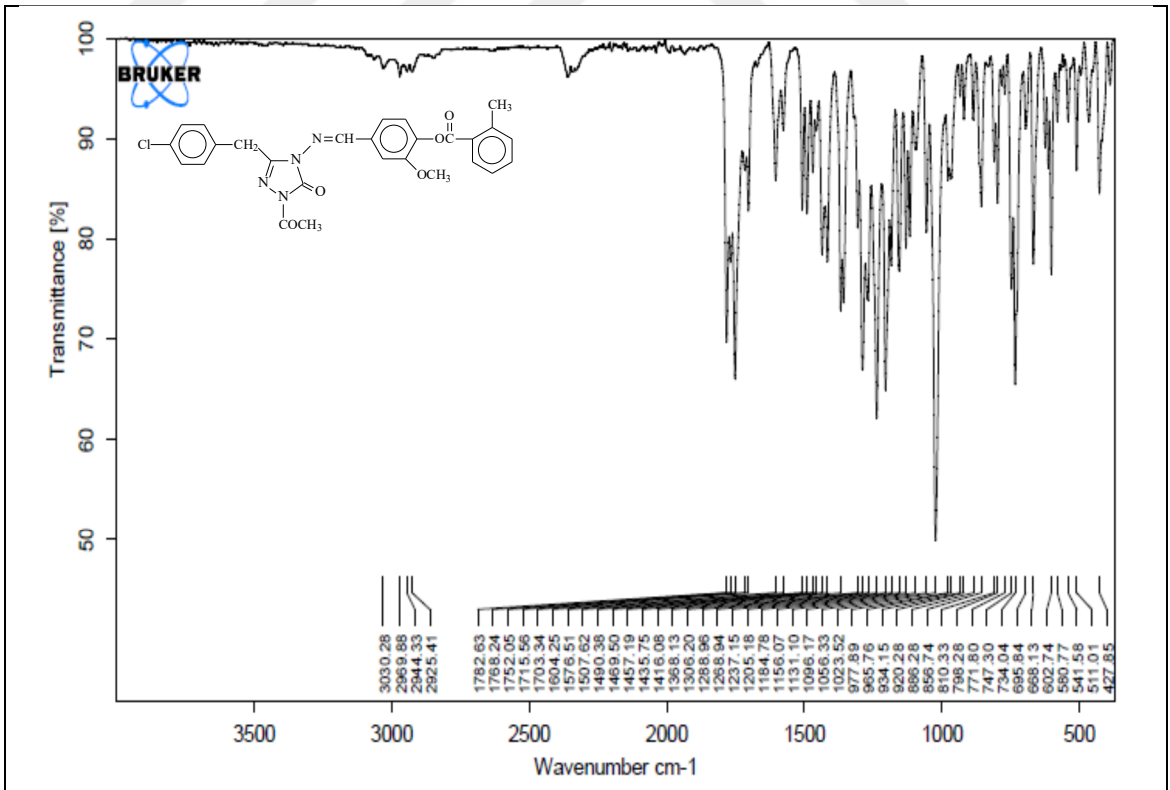
Ek Şekil 115. 295 Bileşiğinin IR spektrumu



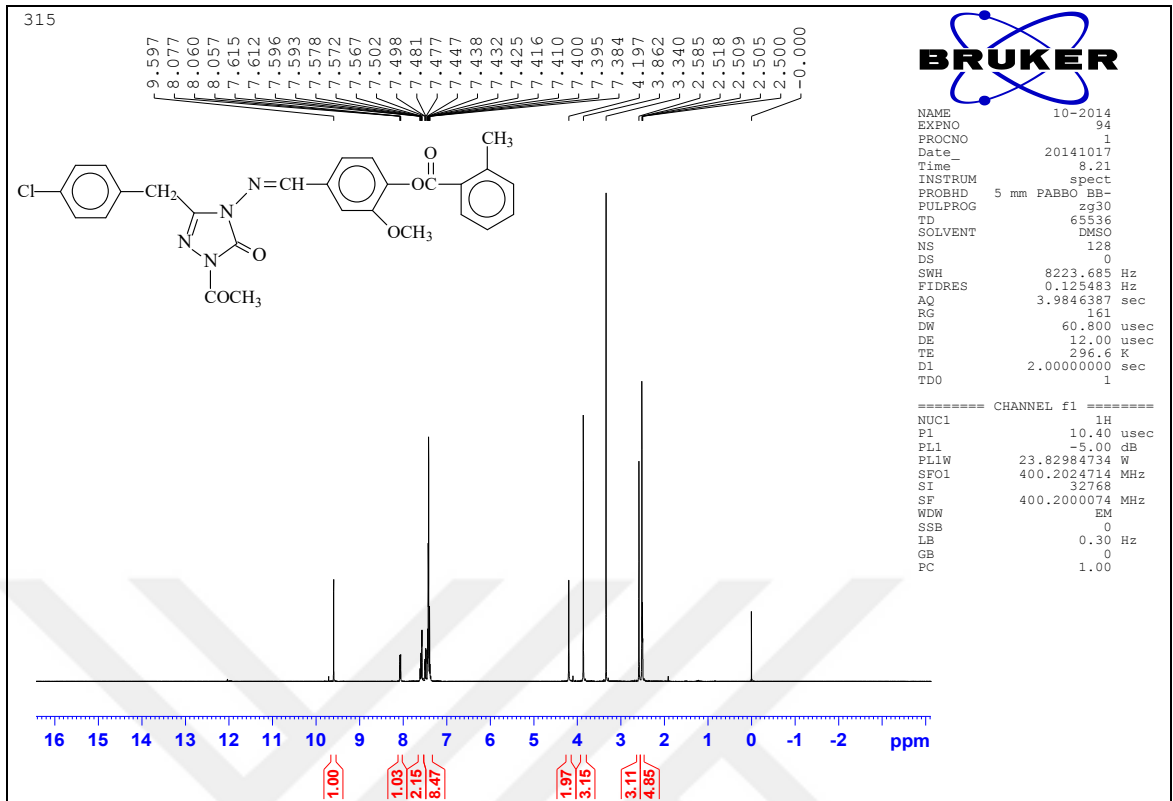
Ek Şekil 116. 295 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



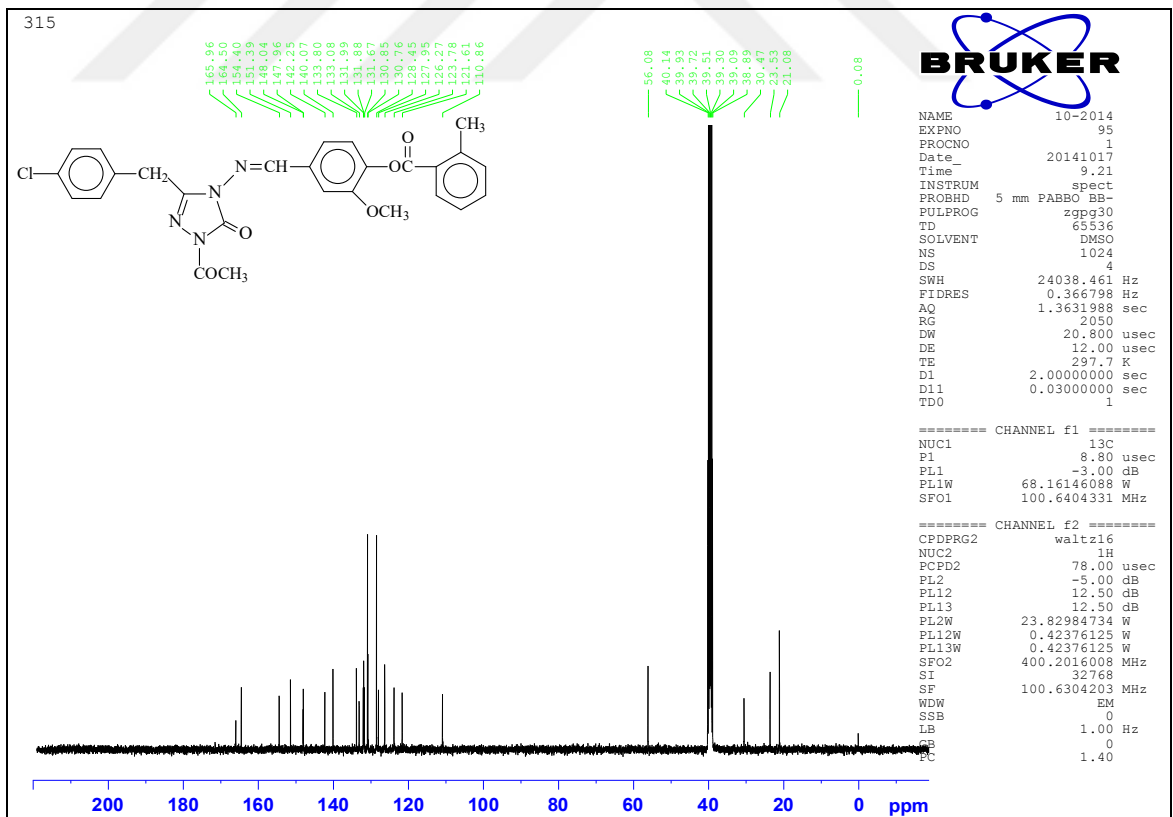
Ek Şekil 117. 295 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



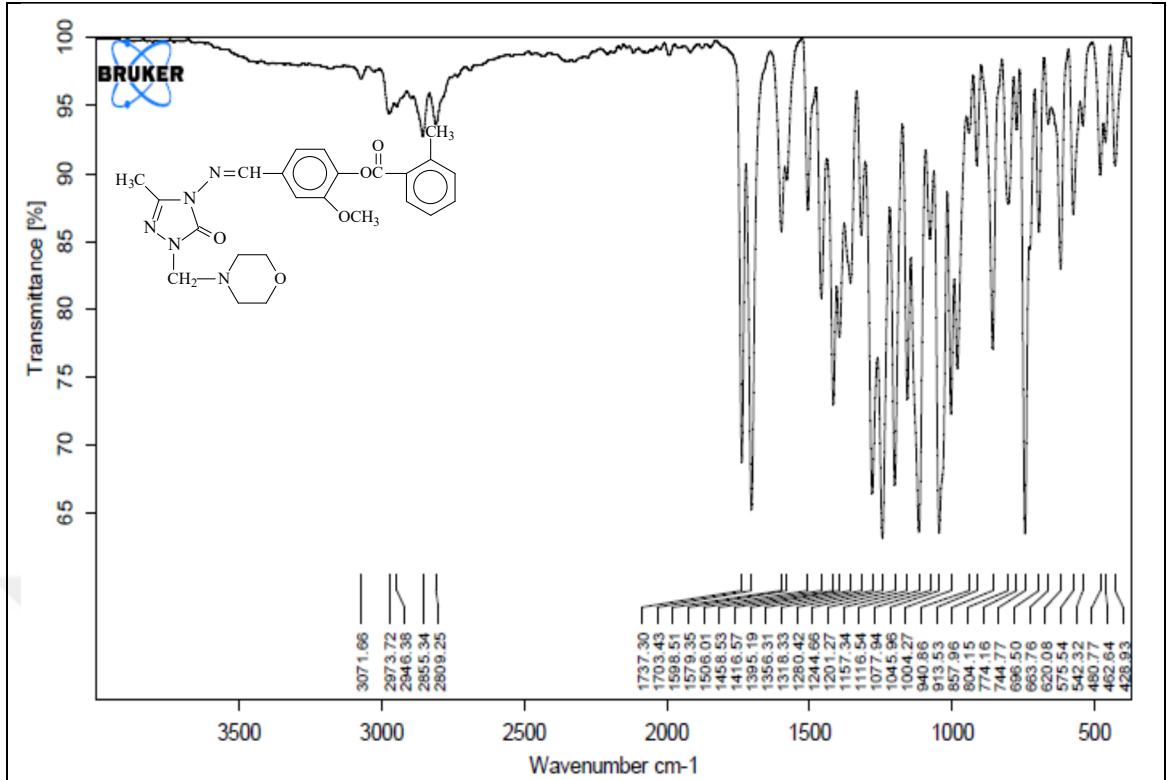
Ek Şekil 118. 296 Bileşiğinin IR spektrumu



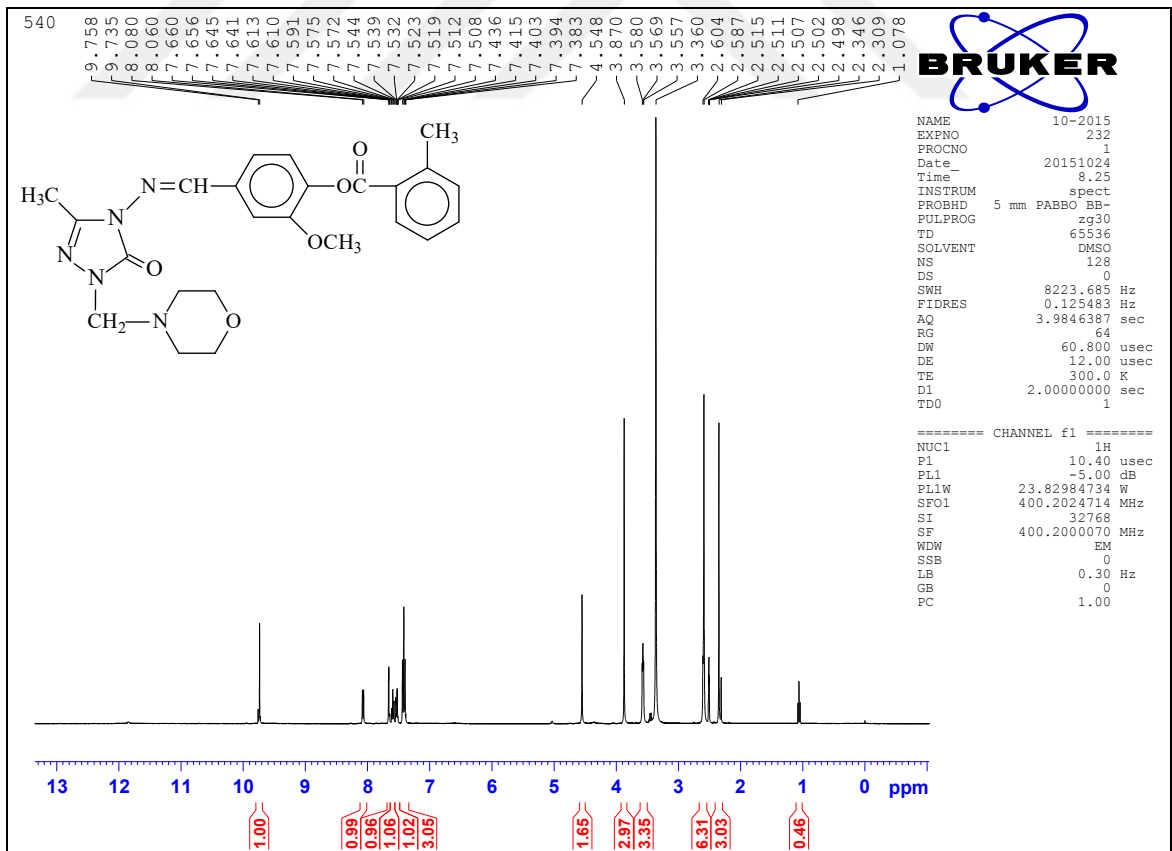
Ek Şekil 119. 296 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



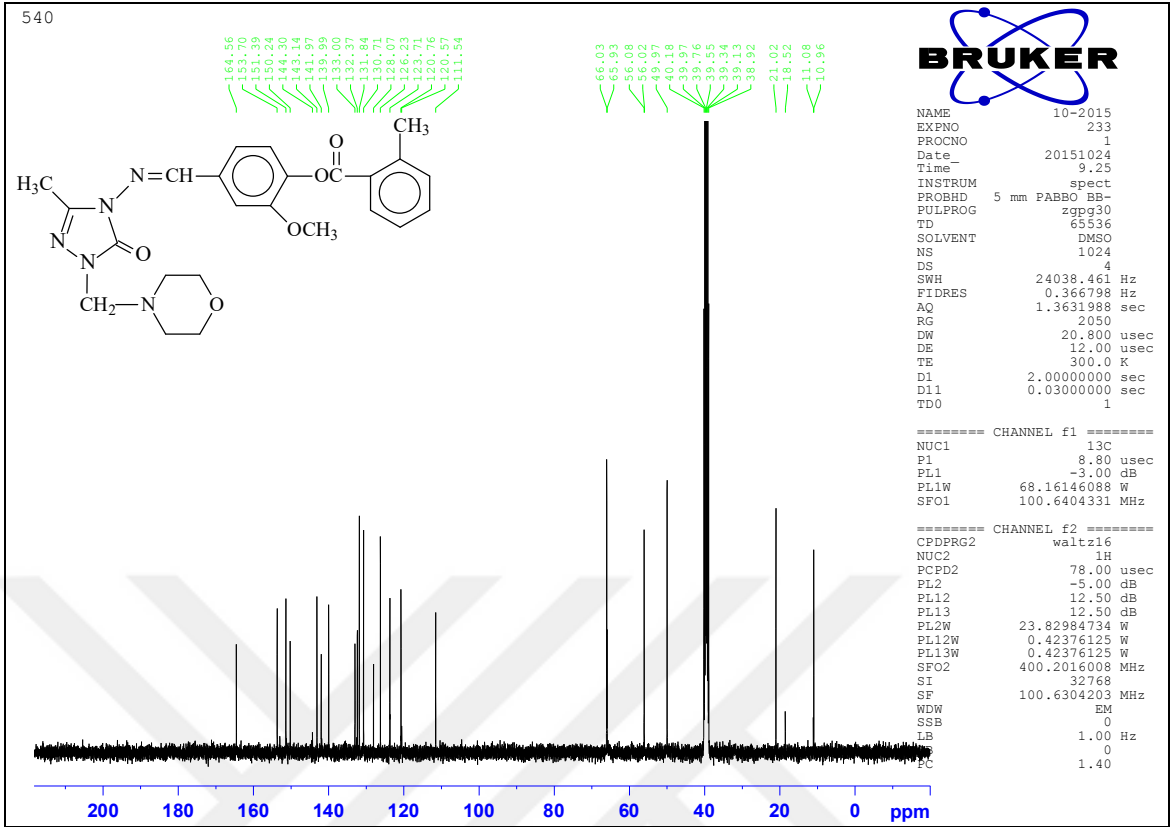
Ek Şekil 120. 296 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



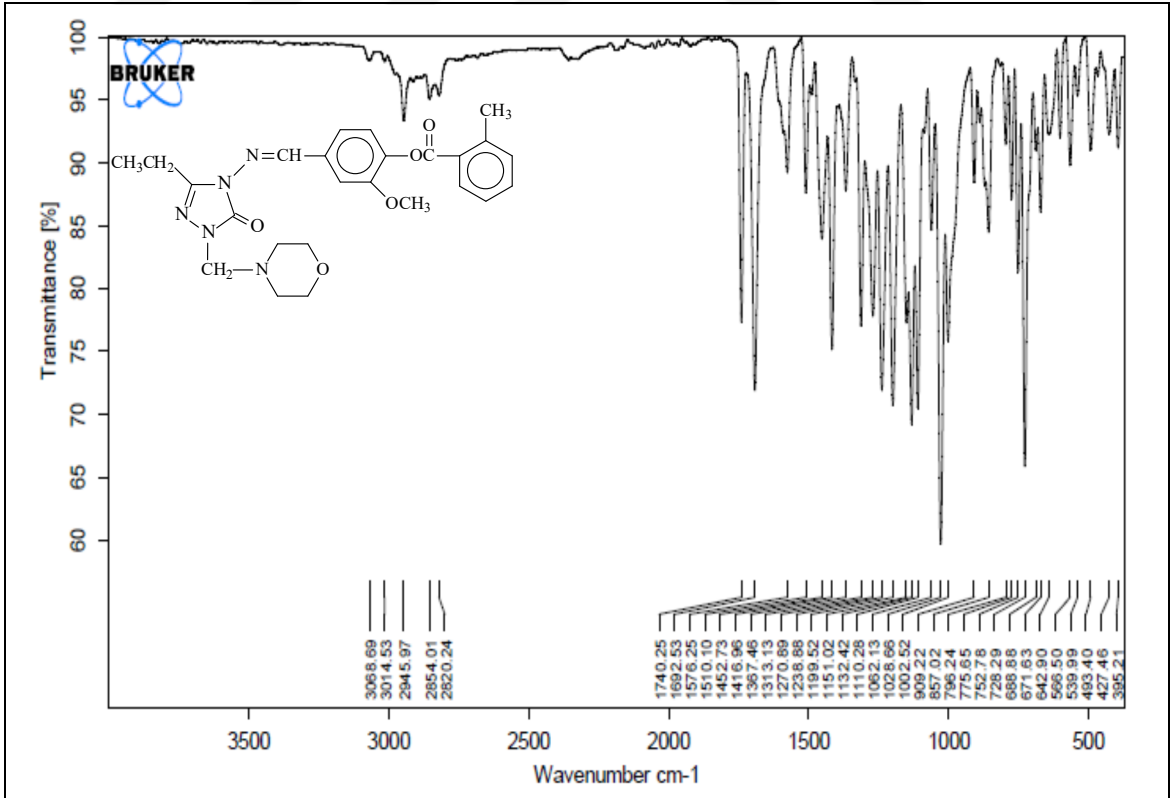
Ek Şekil 121. 298 Bileşiğinin IR spektrumu



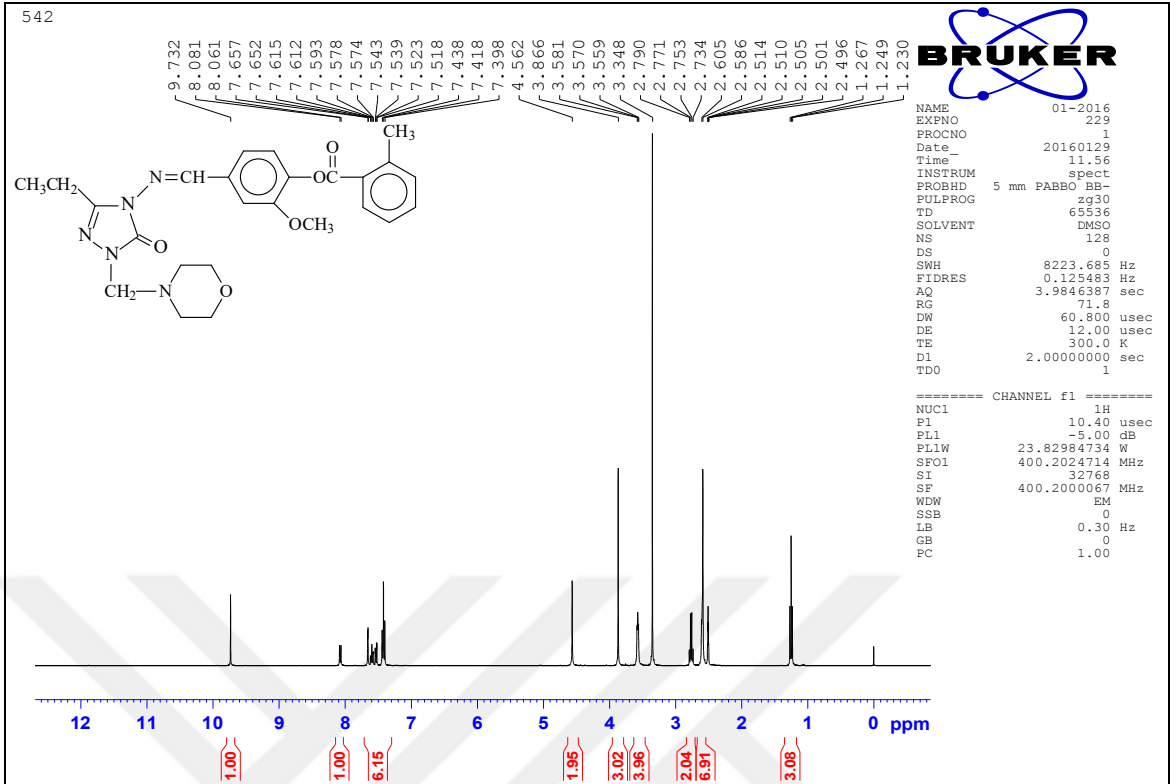
Ek Şekil 122. 298 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



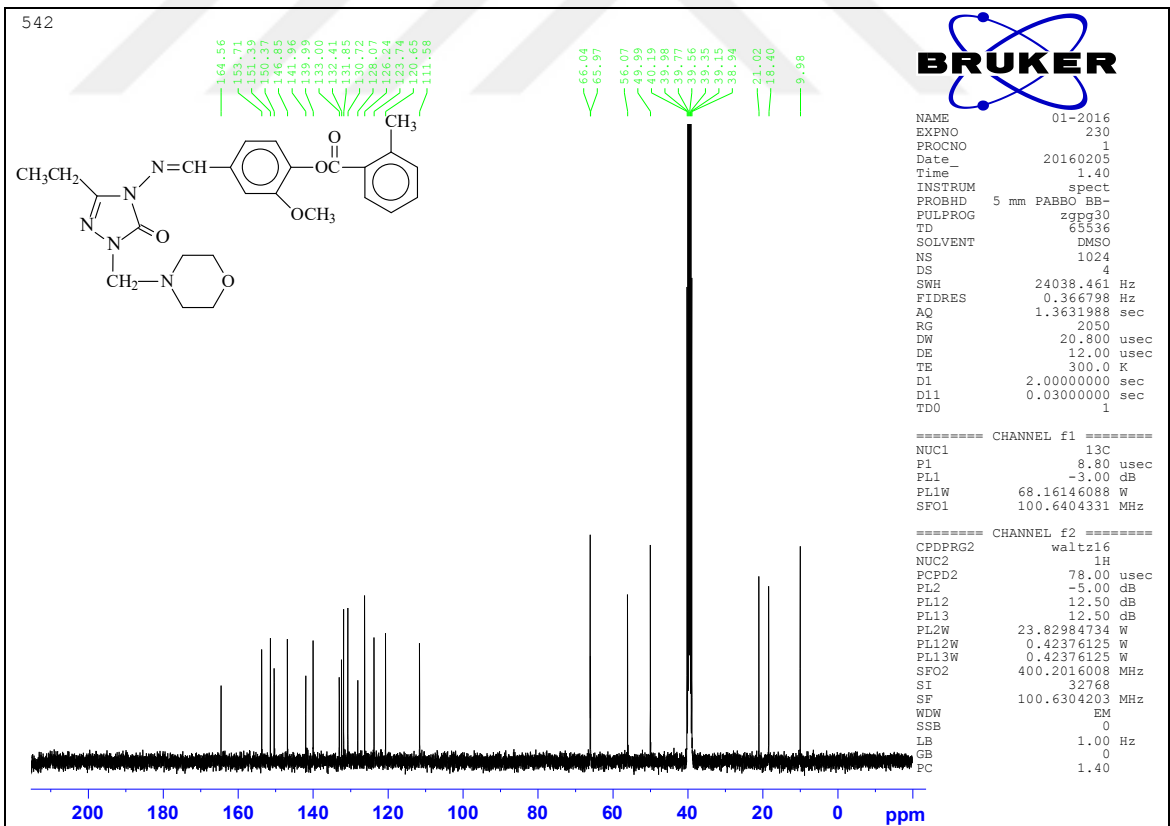
Ek Şekil 123. 298 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



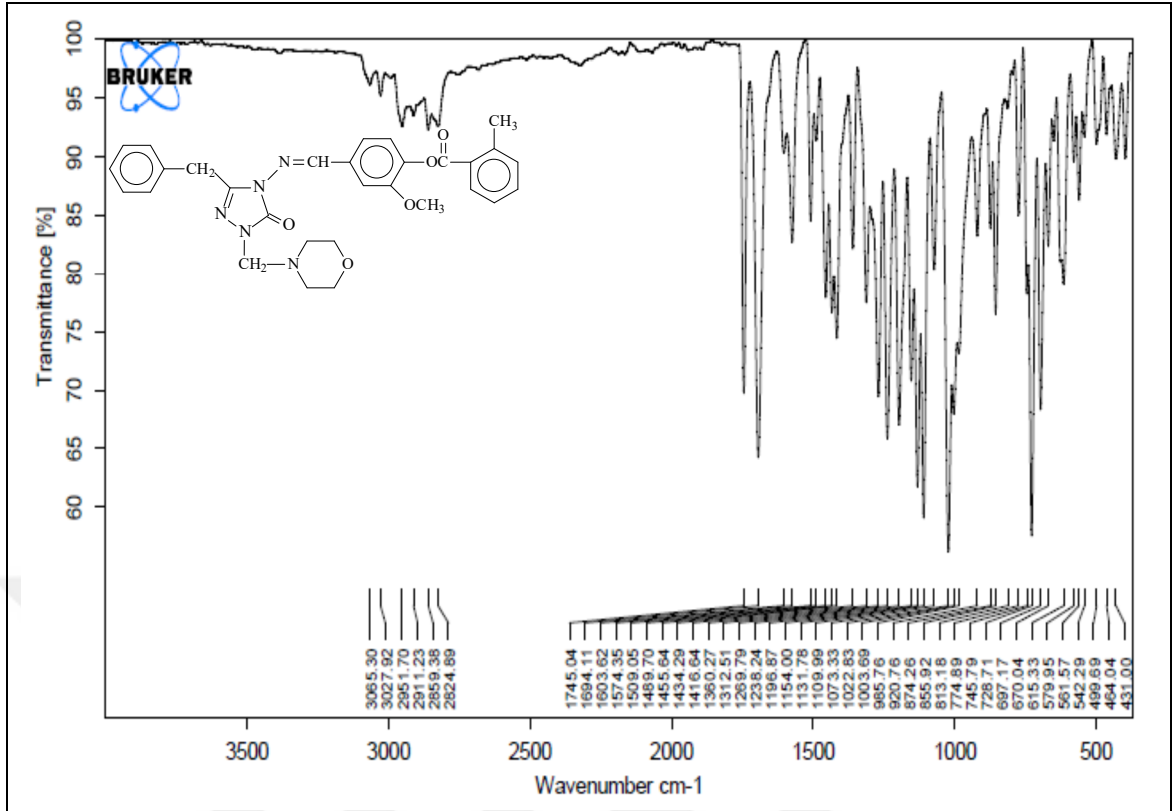
Ek Şekil 124. 299 Bileşiminin IR spektrumu



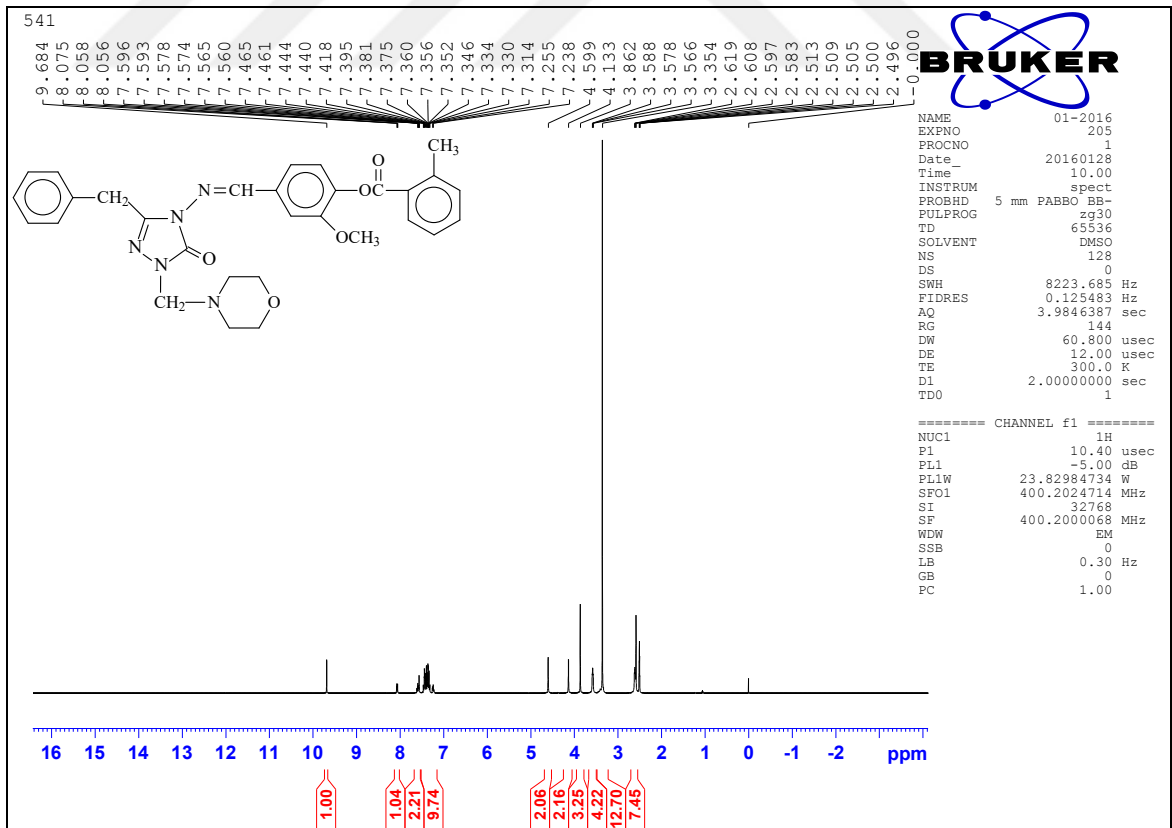
Ek Şekil 125. 299 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu



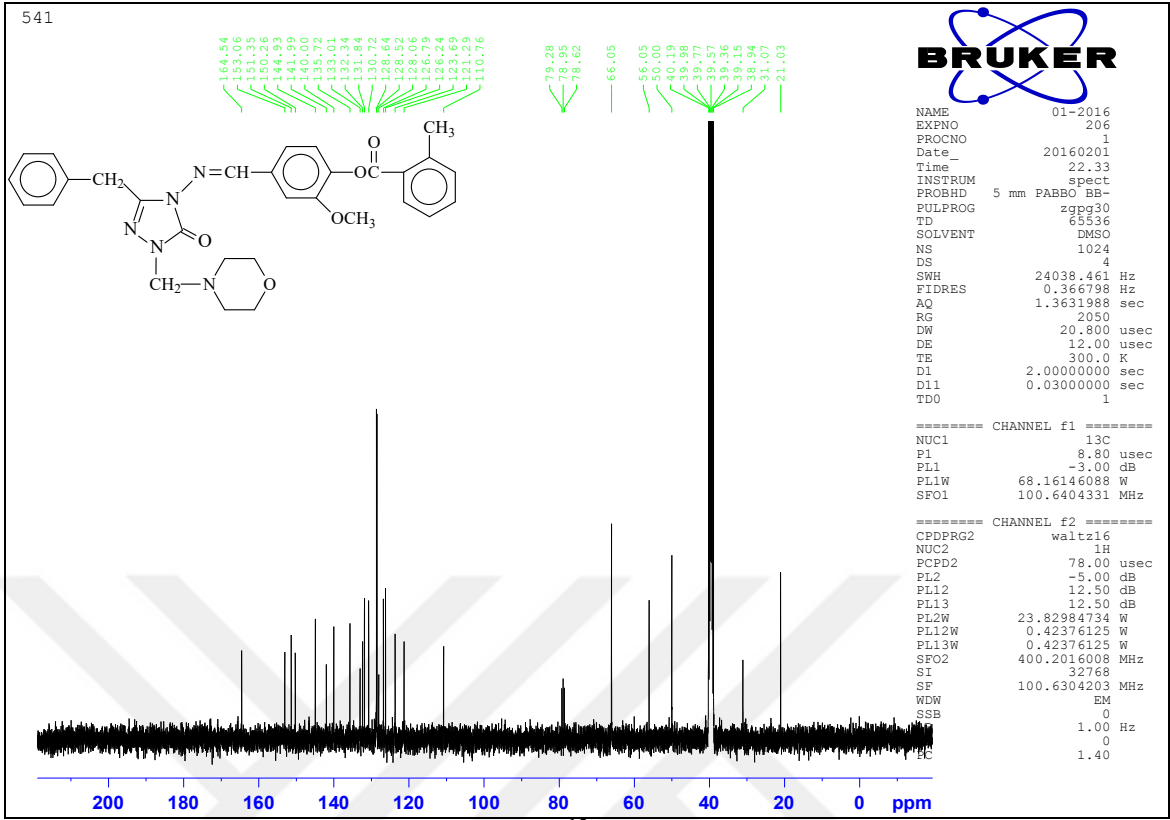
Ek Şekil 126. 299 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu



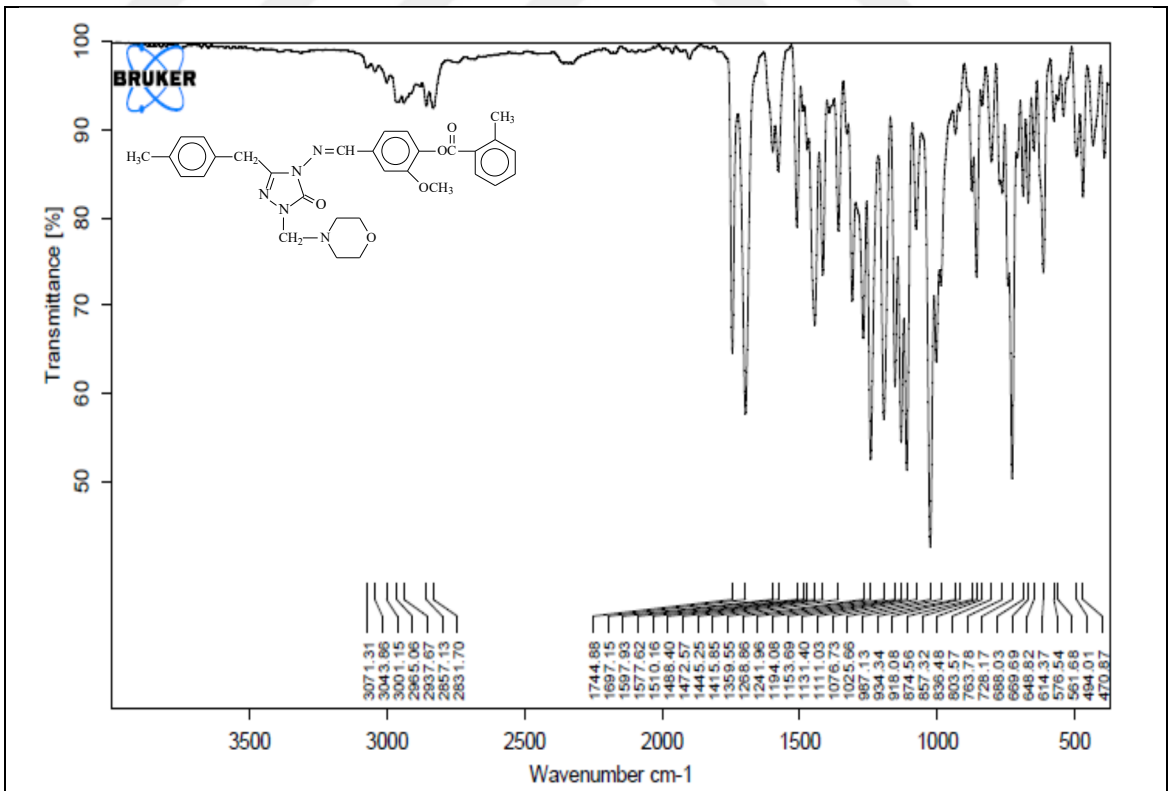
Ek Şekil 127. 300 Bileşiğinin IR spektrumu



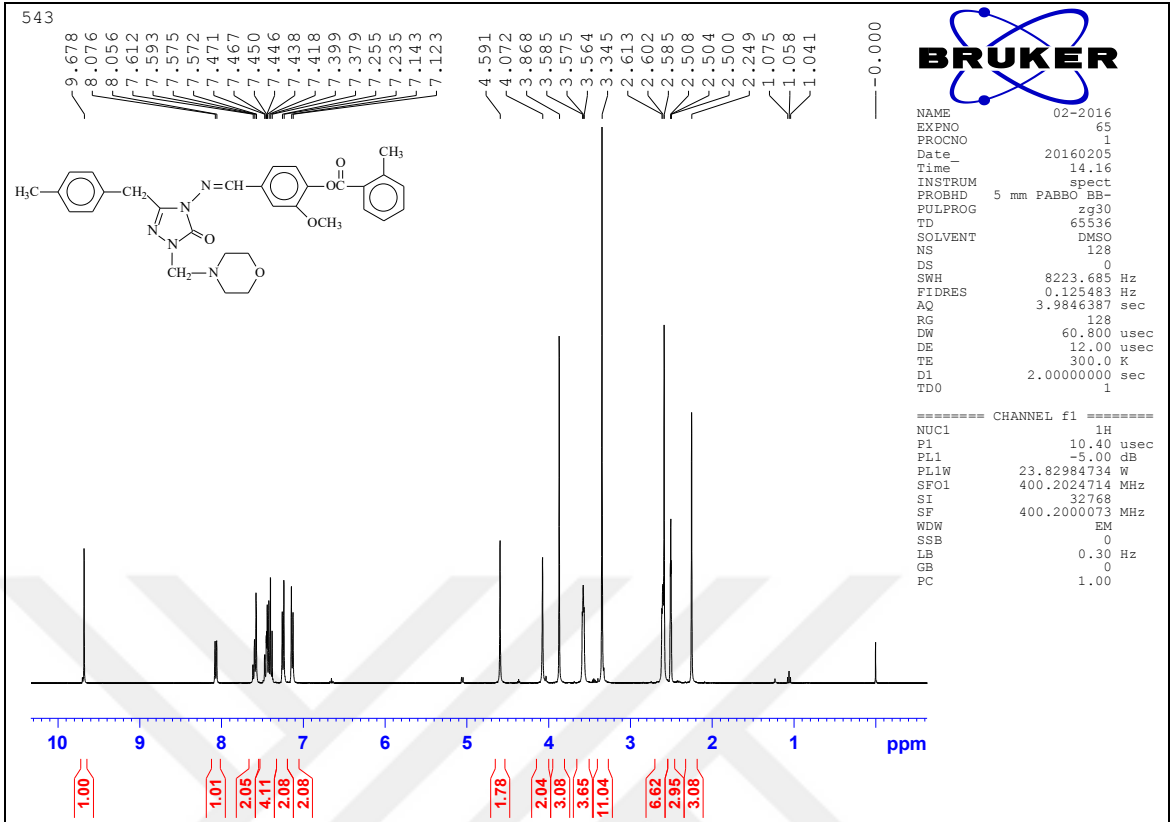
Ek Şekil 128. 300 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



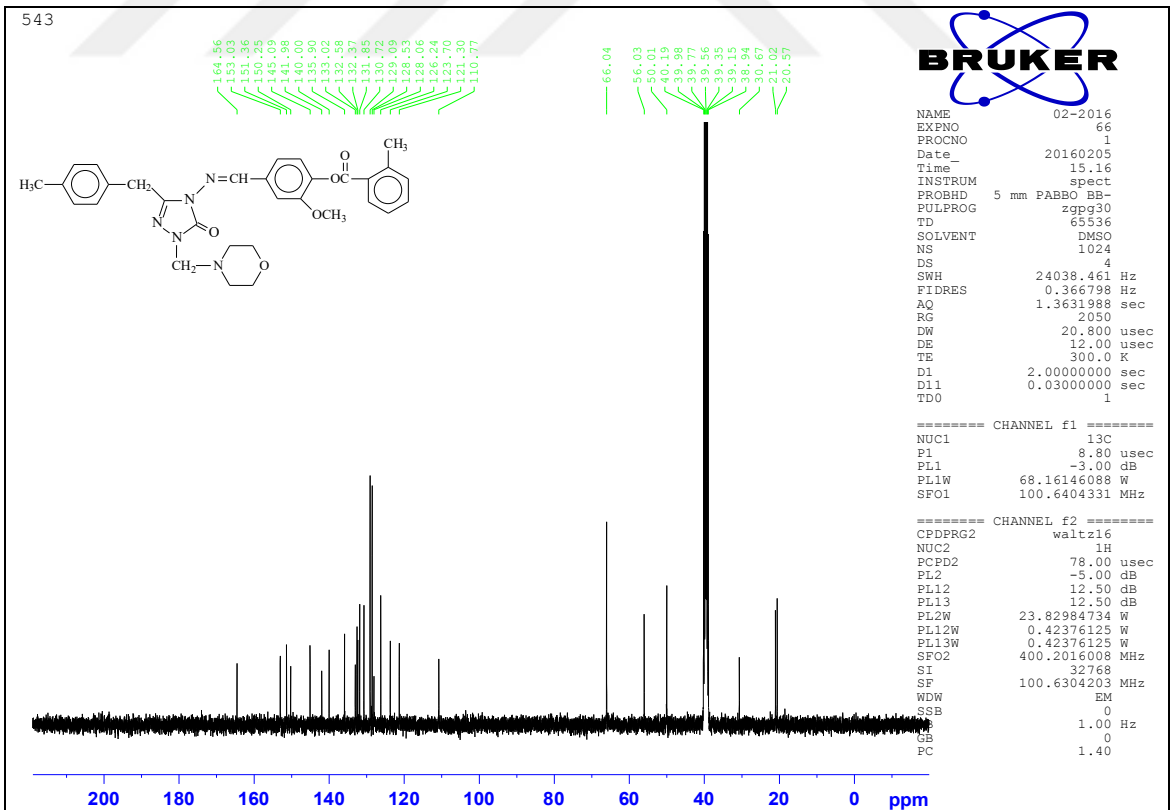
Ek Şekil 129. 300 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



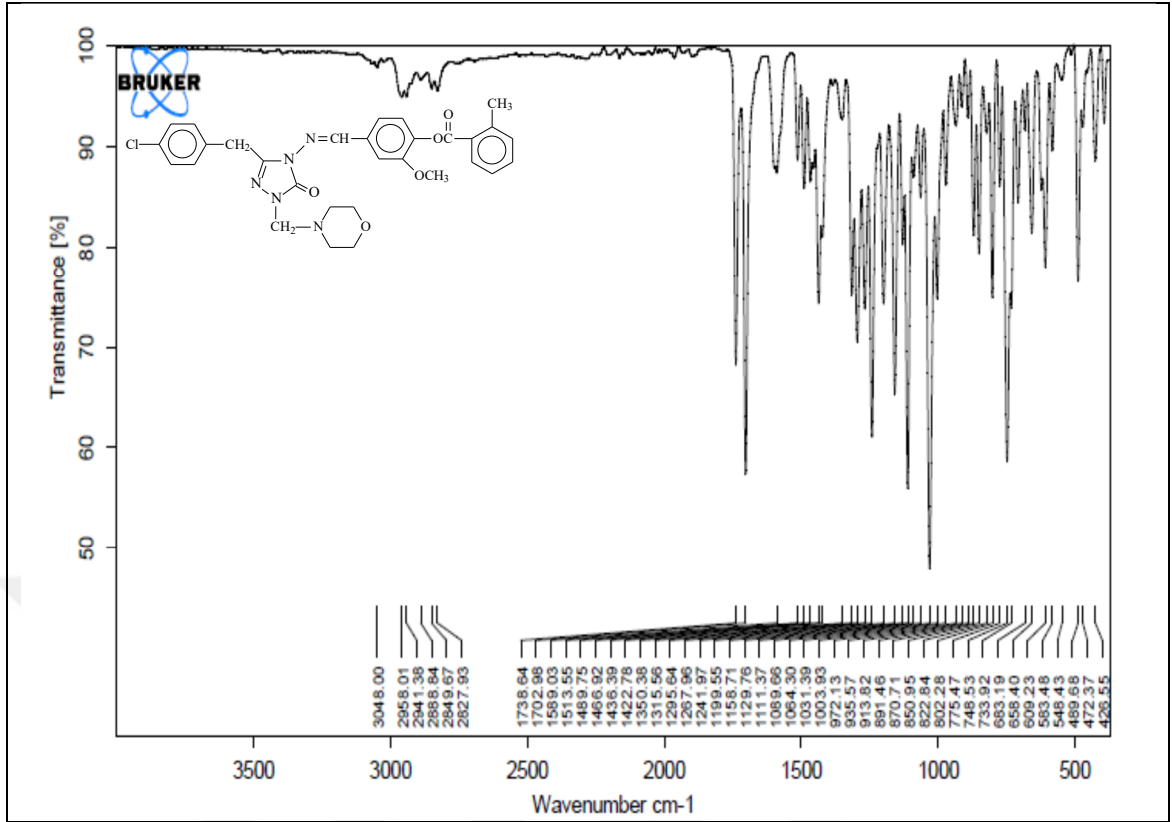
Ek Şekil 130. 301 Bileşiğinin IR spektrumu



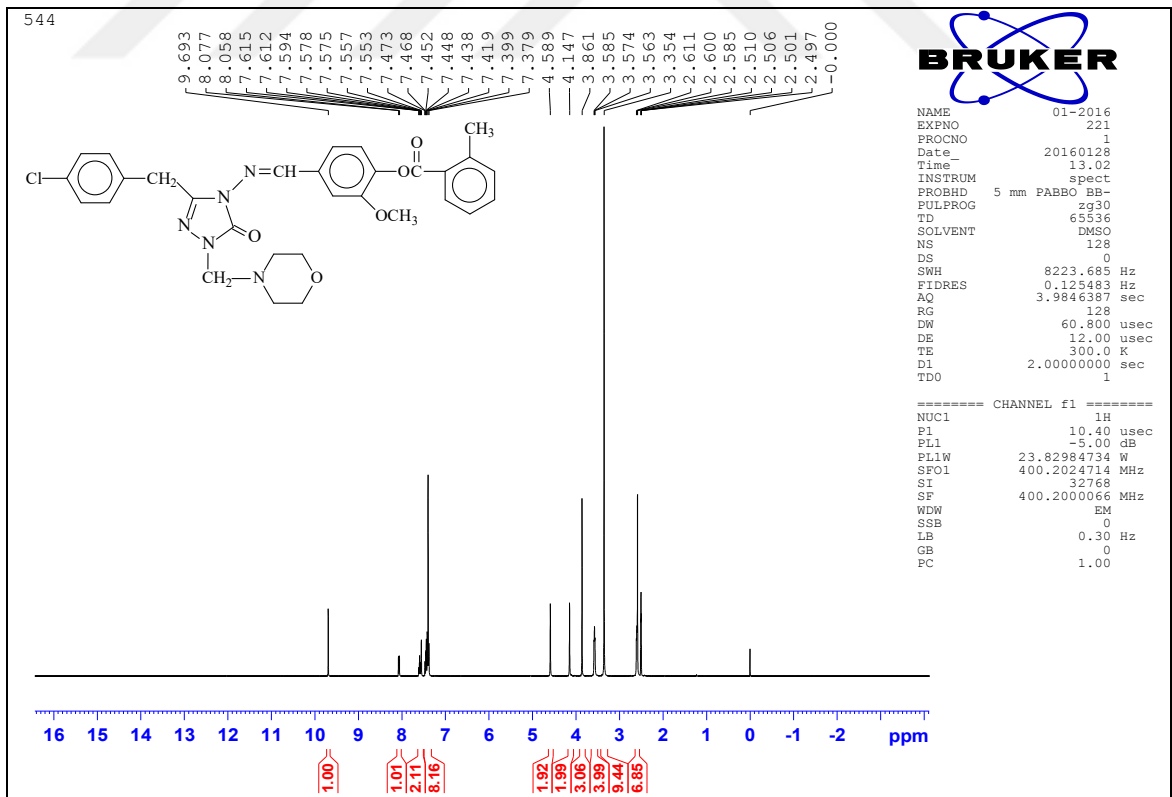
Ek Şekil 131. 301 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



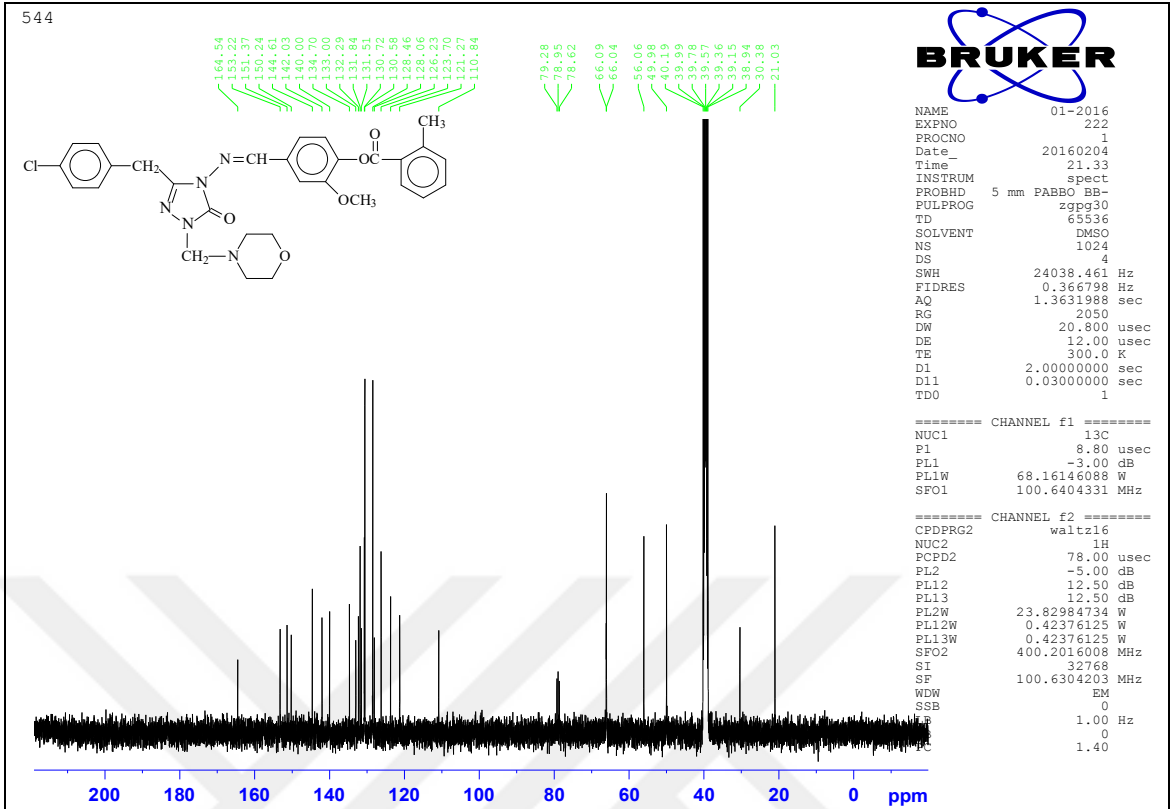
Ek Şekil 132. 301 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



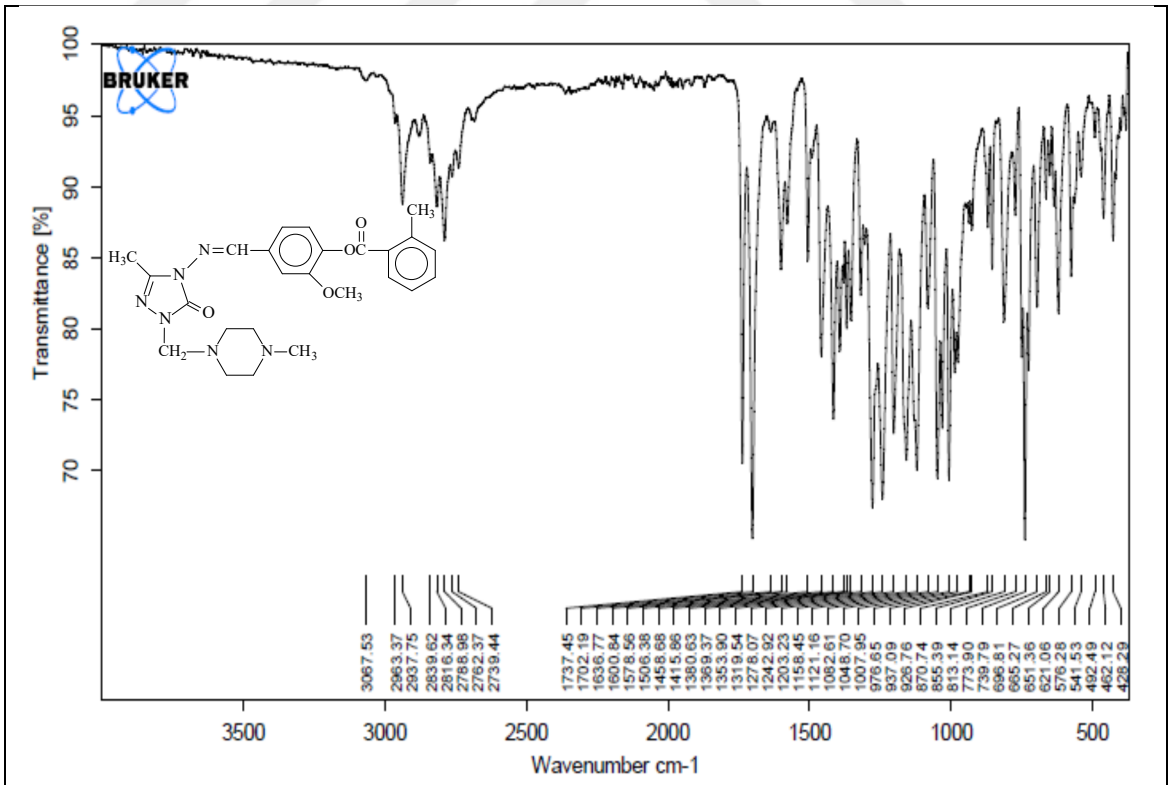
Ek Şekil 133. 302 Bileşiğinin IR spektrumu



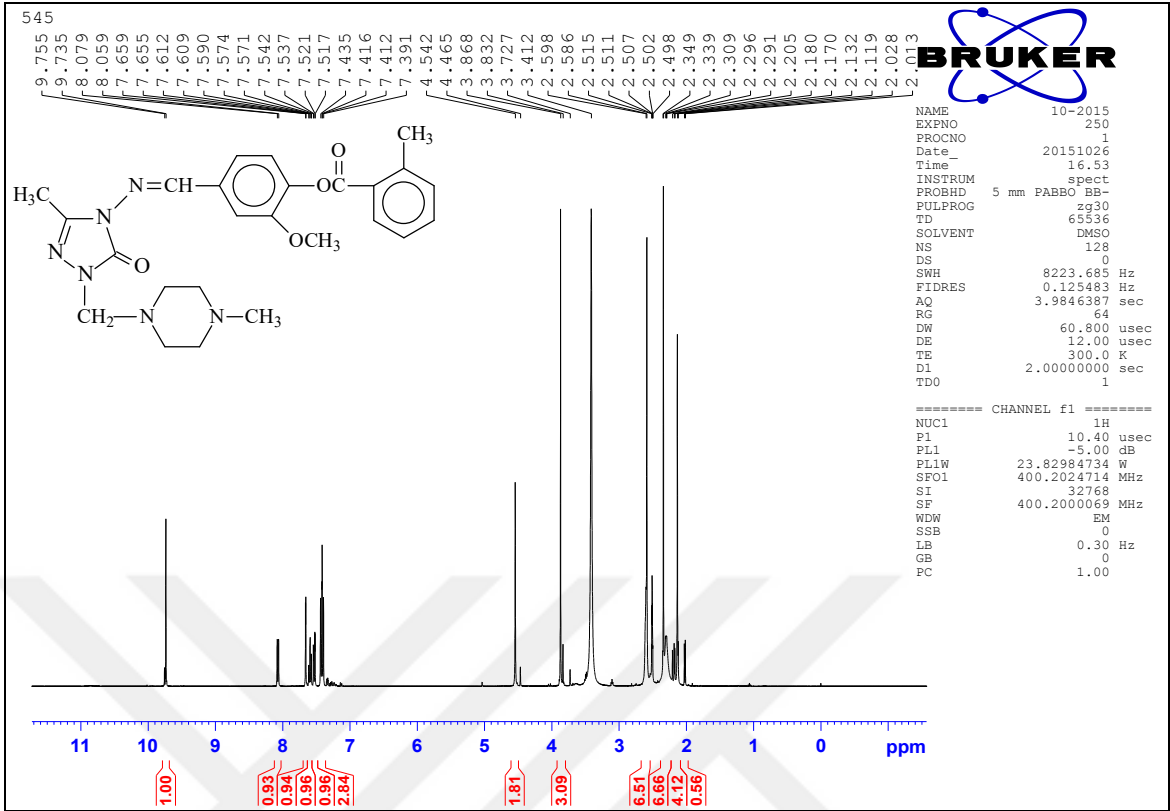
Ek Şekil 134. 302 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



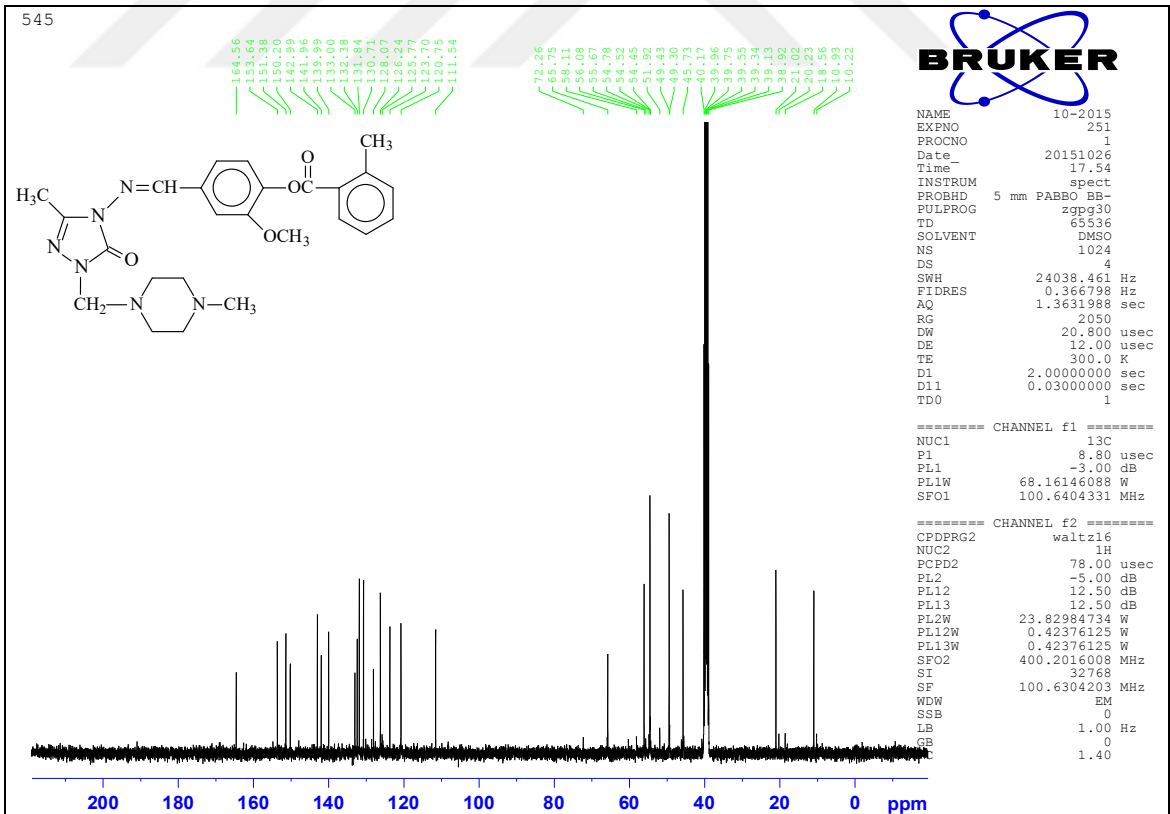
Ek Şekil 135. 302 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



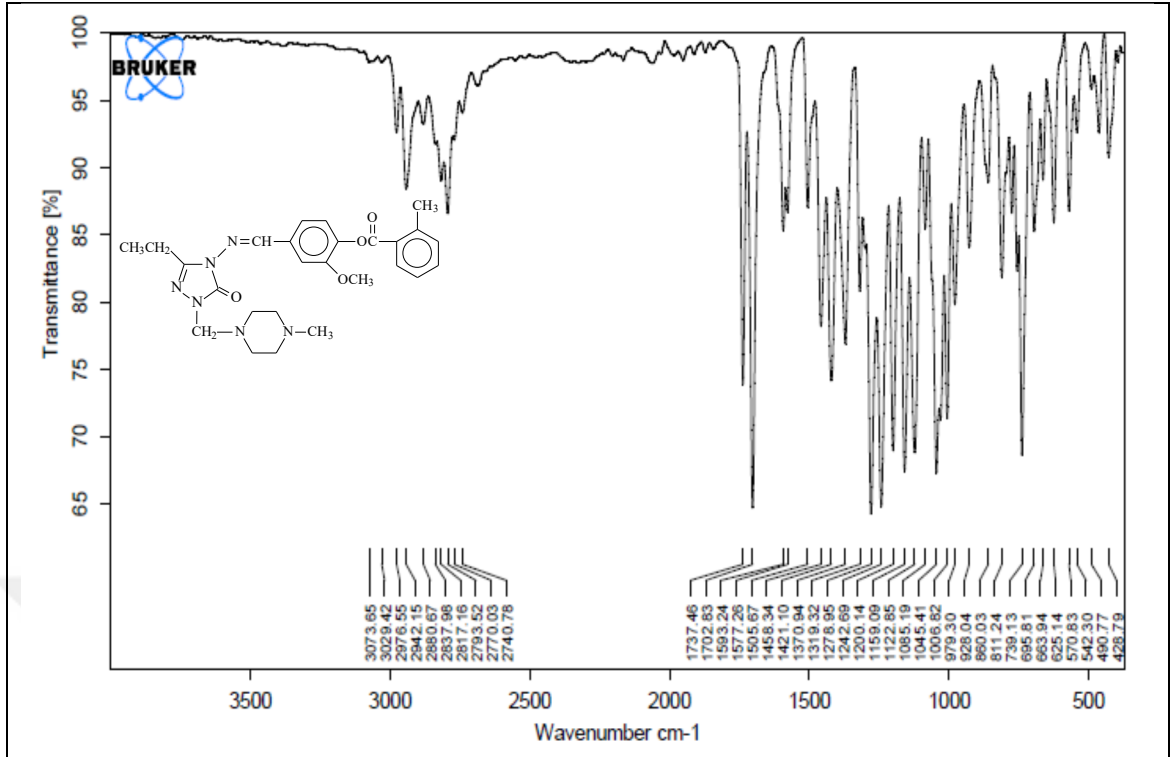
Ek Şekil 136. 304 Bileşiminin IR spektrumu



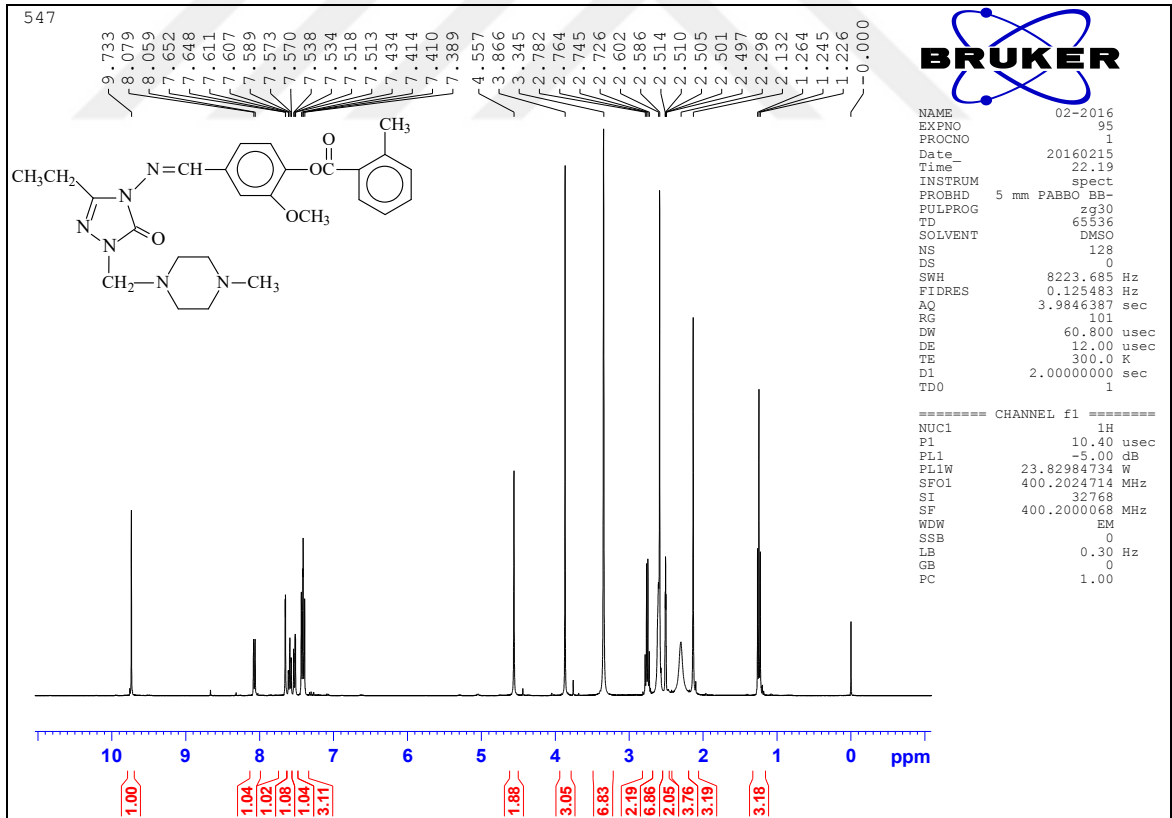
Ek Şekil 137. 304 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



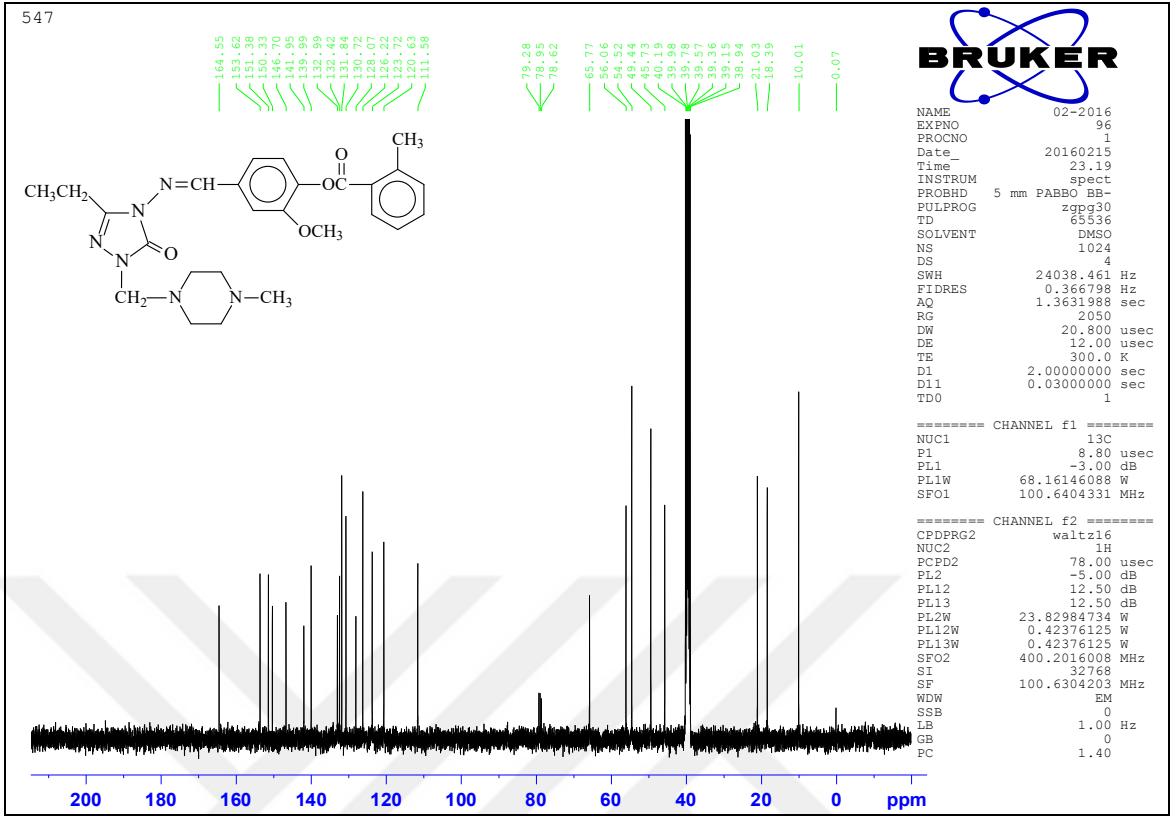
Ek Şekil 138. 304 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



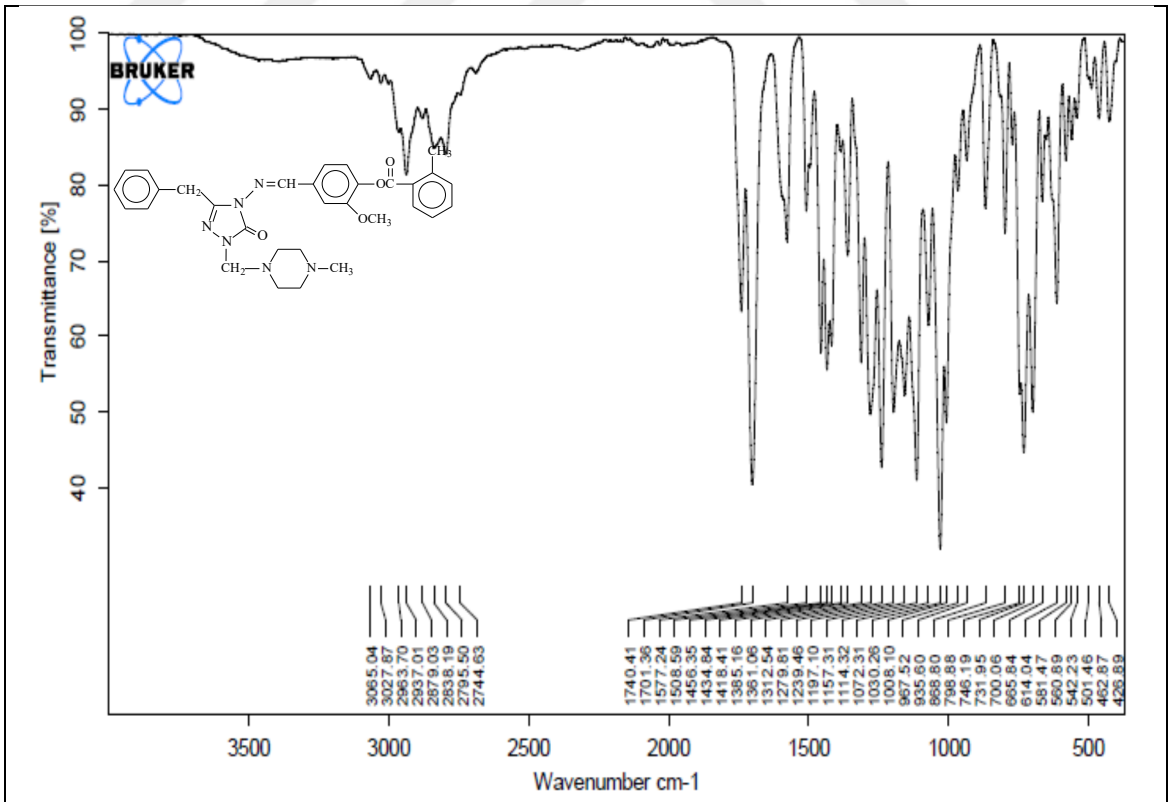
Ek Şekil 139. 305 Bileşiğinin IR spektrumu



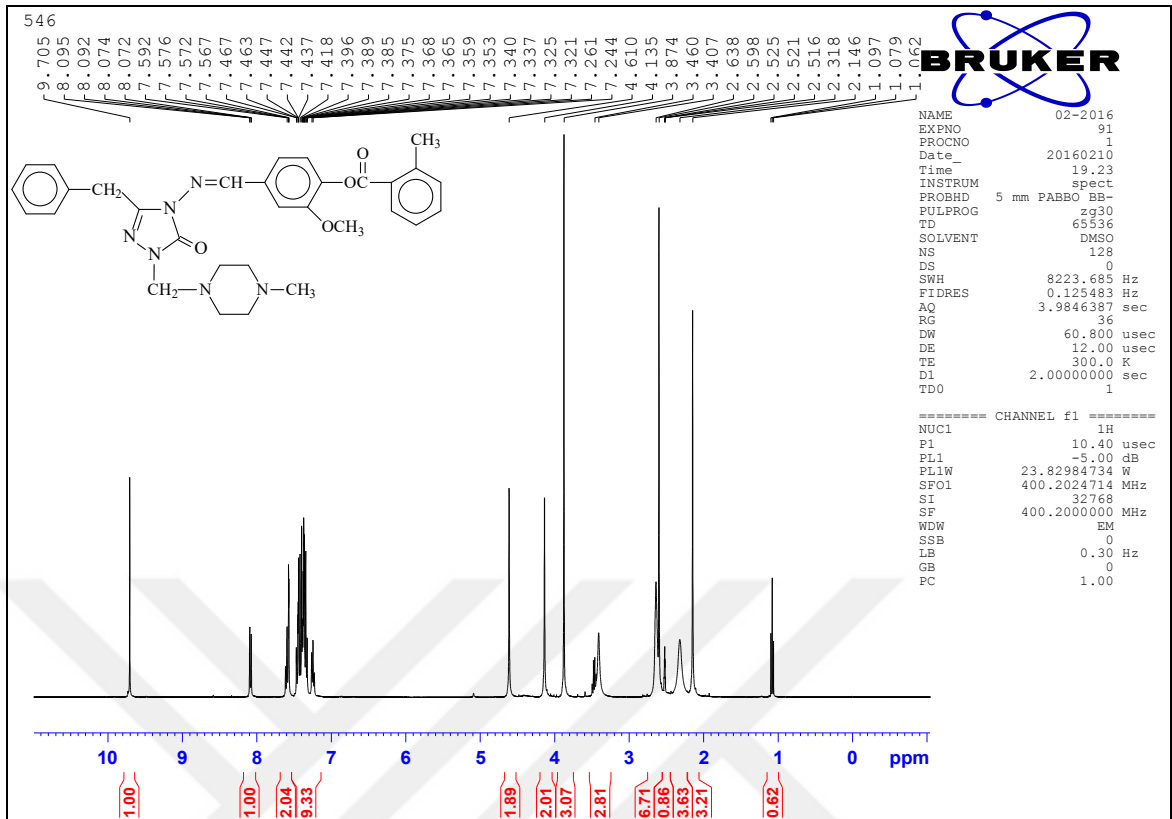
Ek Şekil 140. 305 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



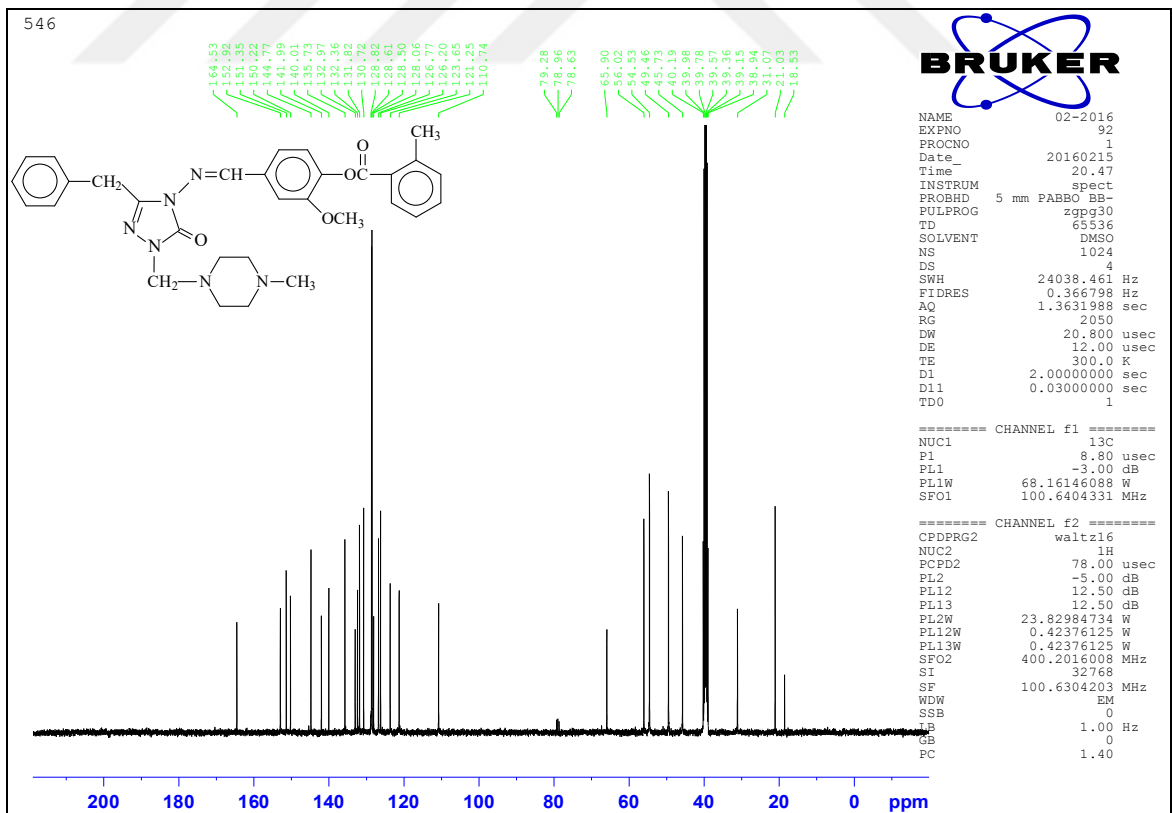
Ek Şekil 141. 305 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



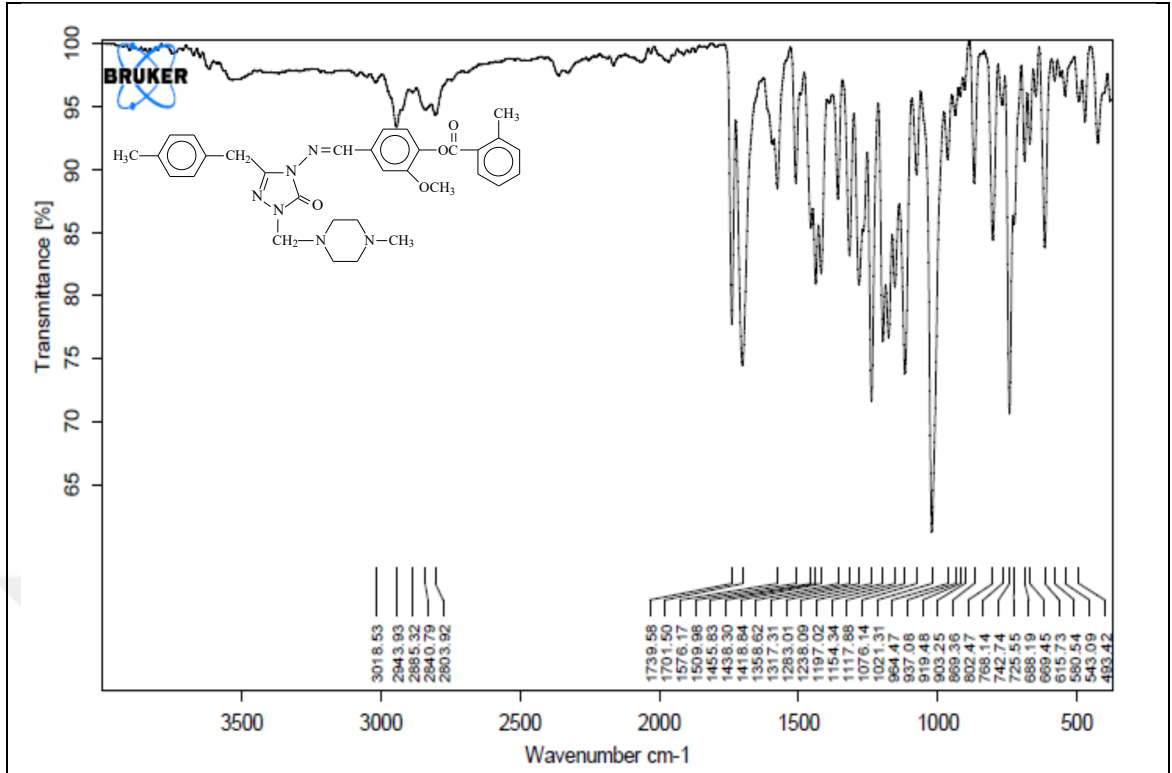
Ek Şekil 142. 306 Bileşiğinin IR spektrumu



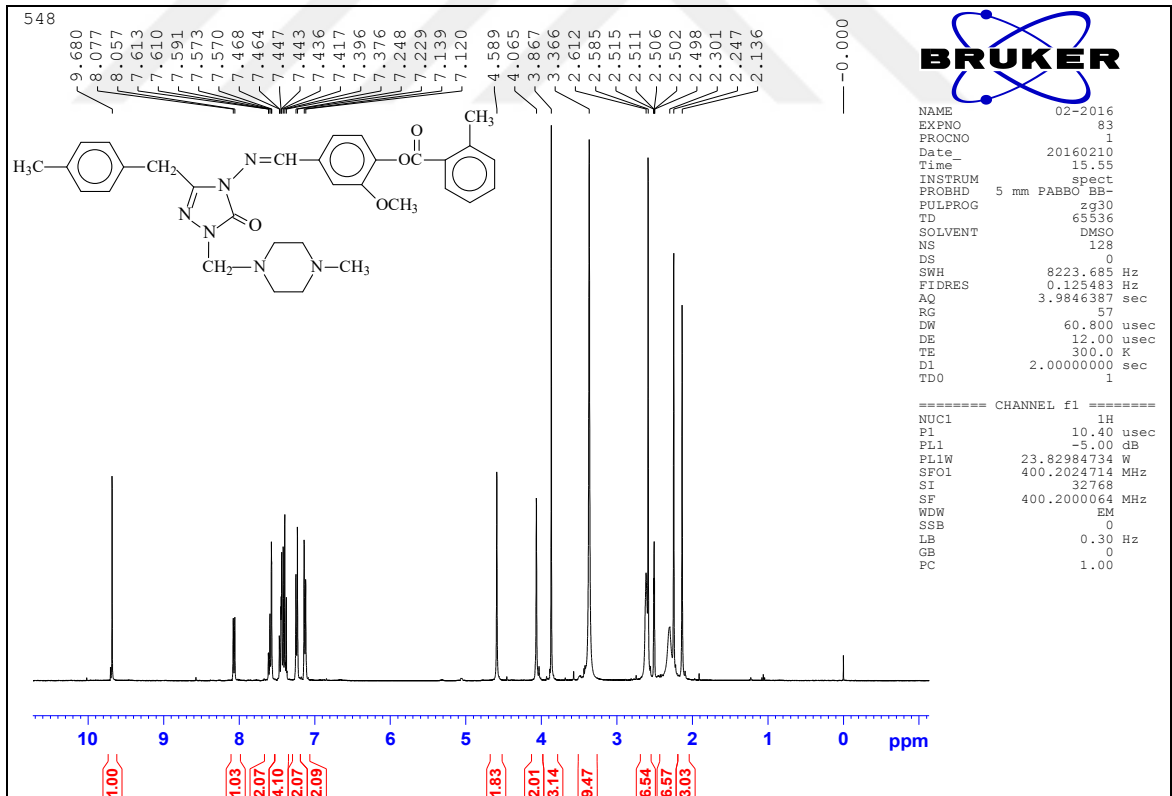
Ek Şekil 143. 306 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu



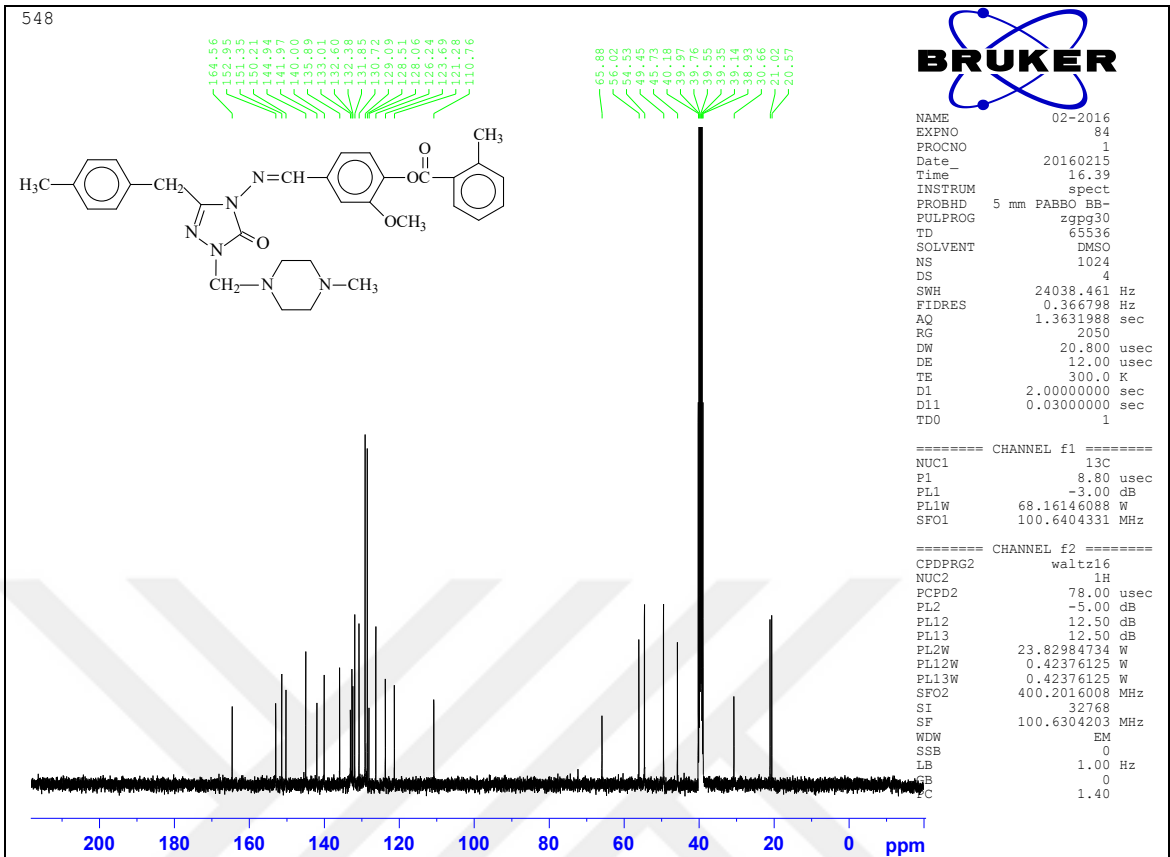
Ek Şekil 144. 306 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu



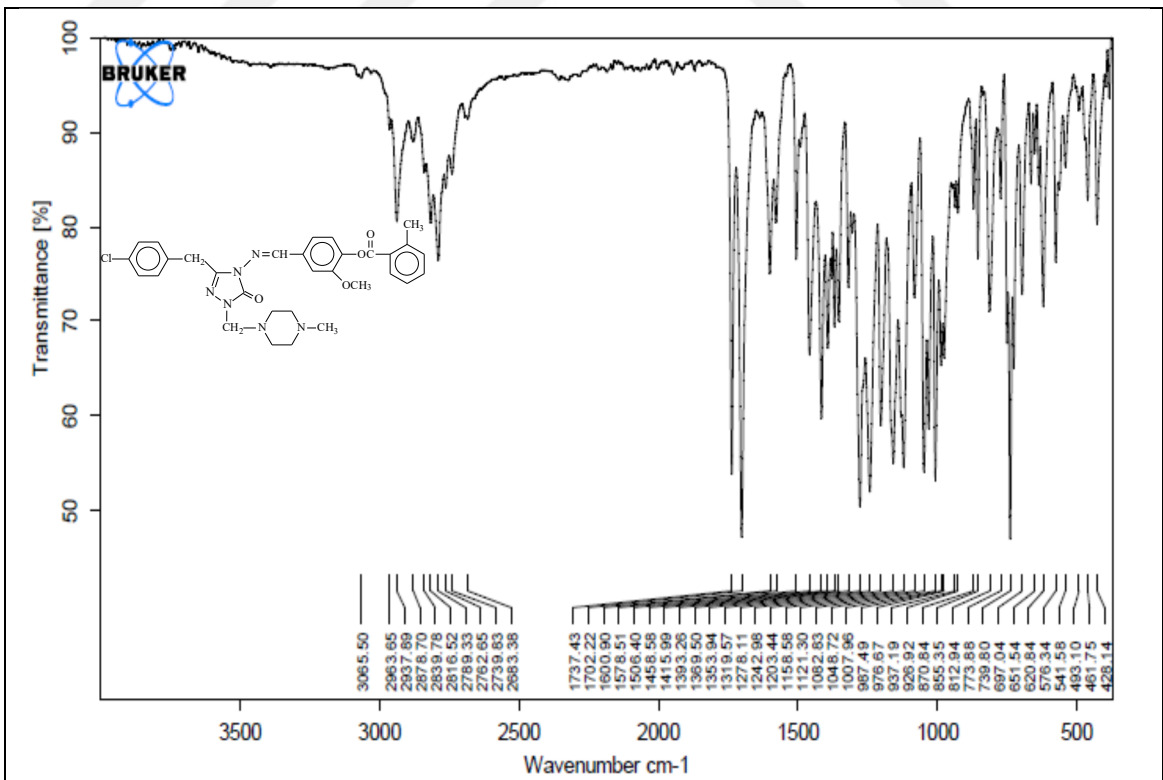
Ek Şekil 145. 307 Bileşiğinin IR spektrumu



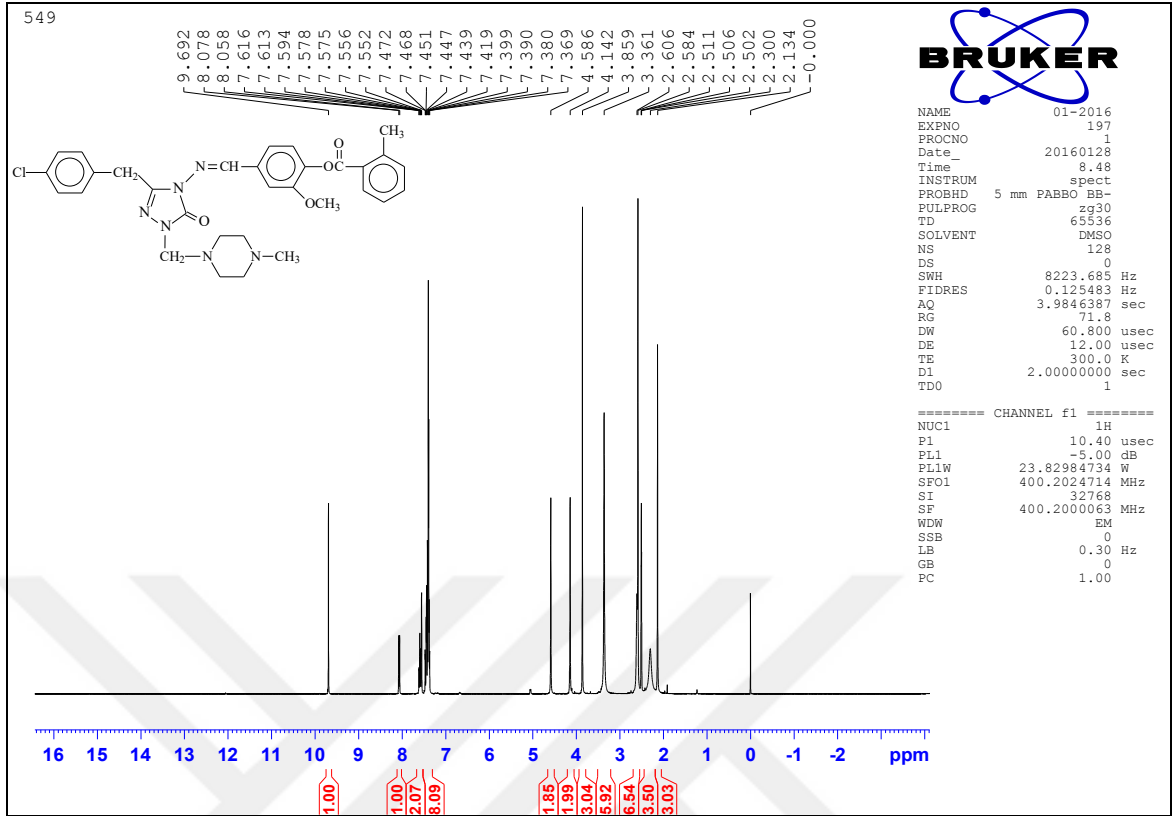
Ek Şekil 146. 307 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



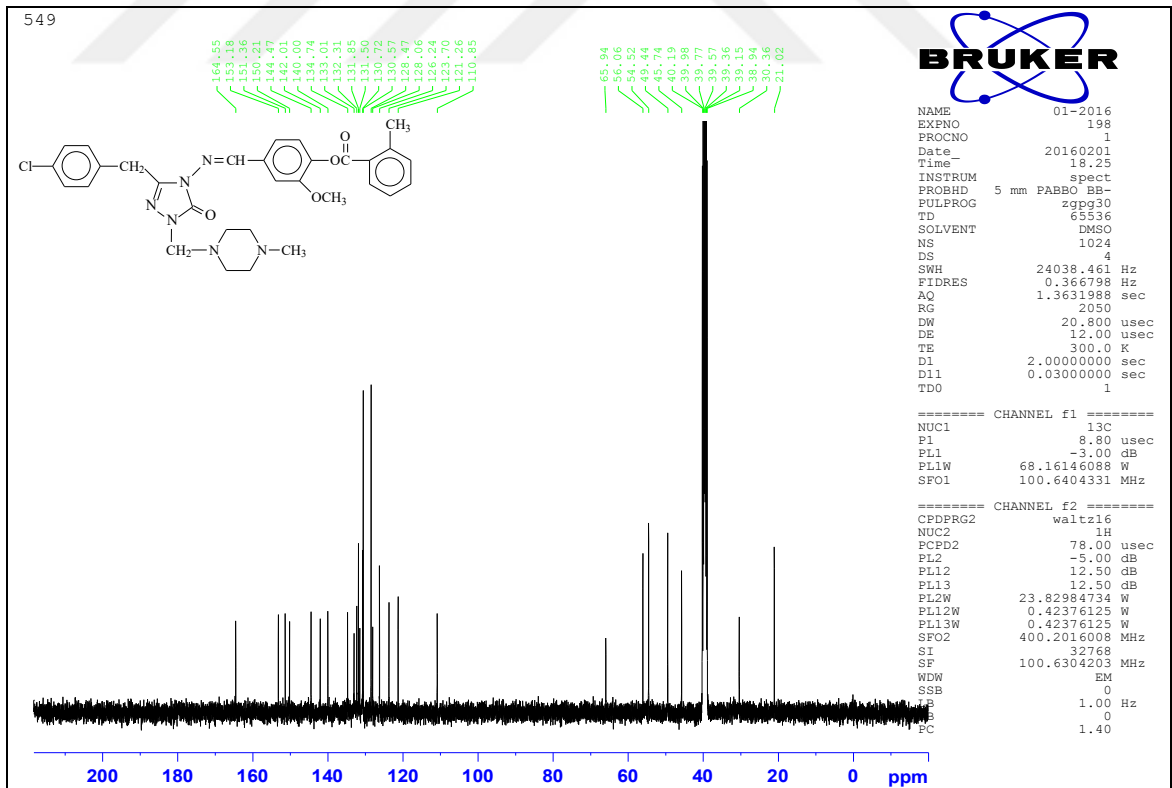
Ek Şekil 147. 307 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



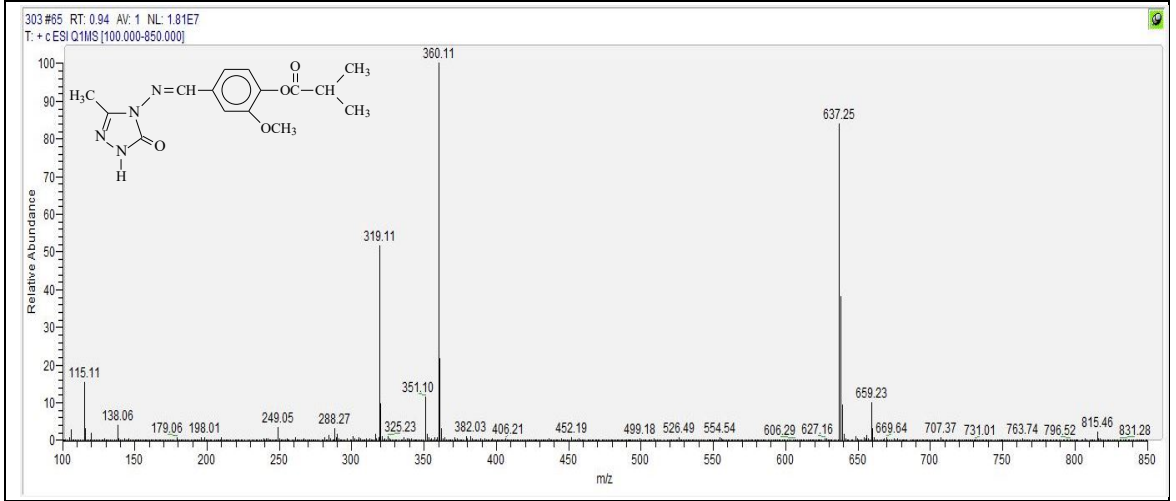
Ek Şekil 148. 308 Bileşiminin IR spektrumu



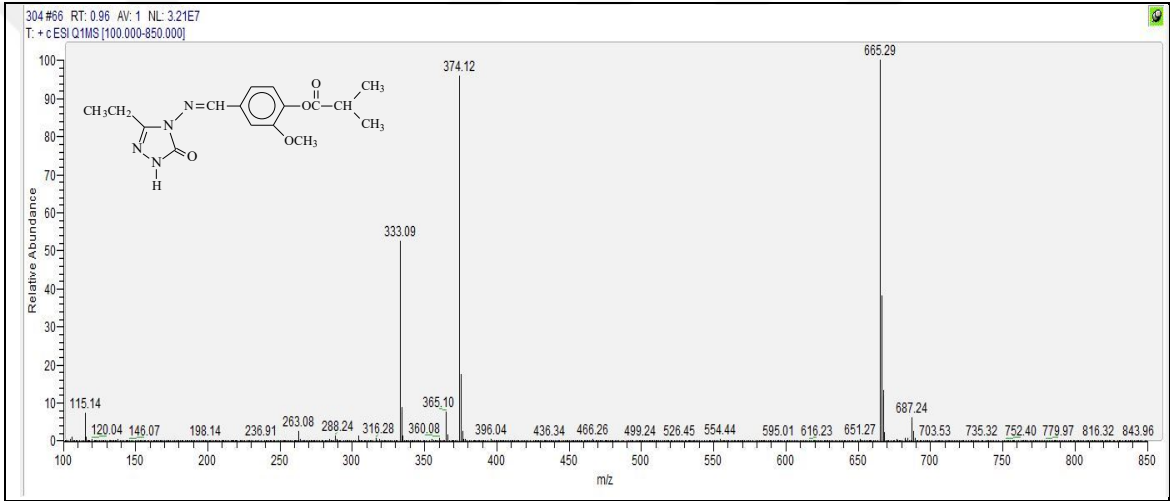
Ek Şekil 149. 308 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu



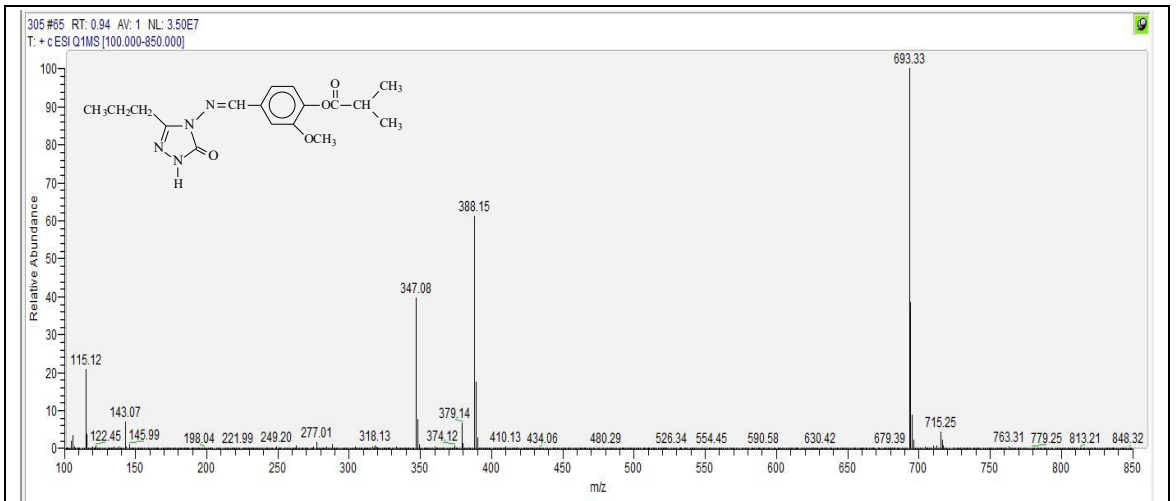
Ek Şekil 150. 308 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu



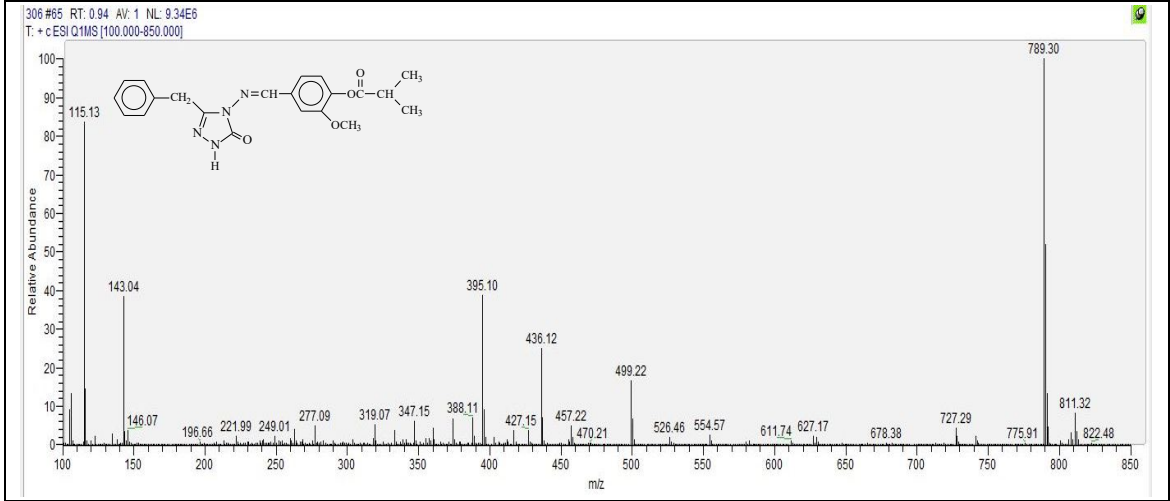
Ek Şekil 151. 253 Bileşiğinin kütle spektrumu



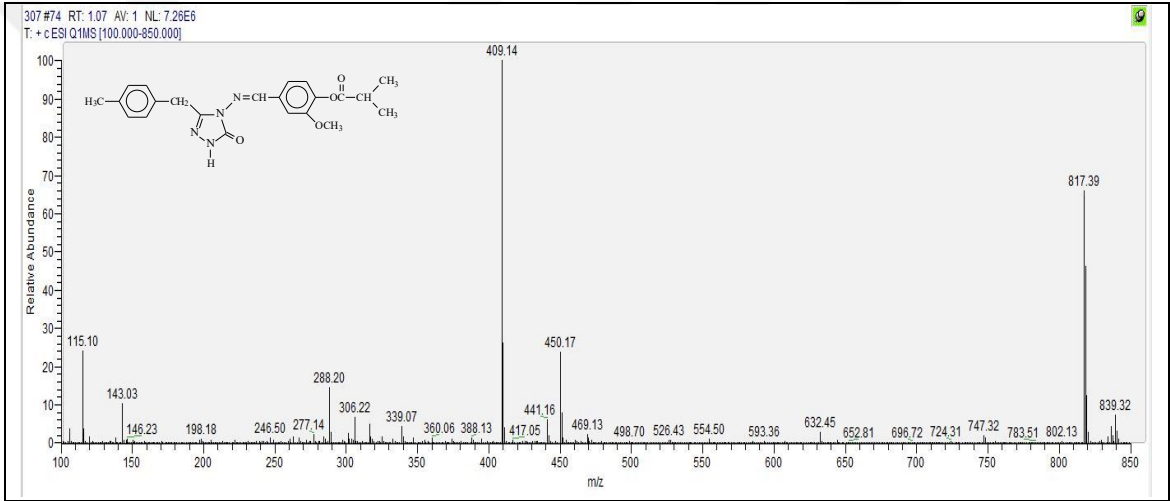
Ek Şekil 152. 254 Bileşiğinin kütle spektrumu



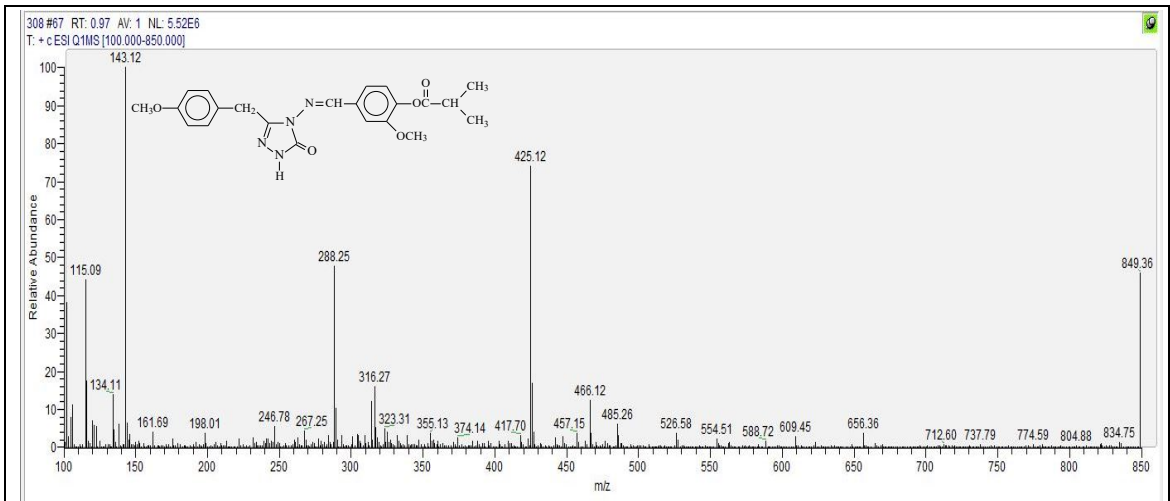
Ek Şekil 153. 255 Bileşiğinin kütle spektrumu



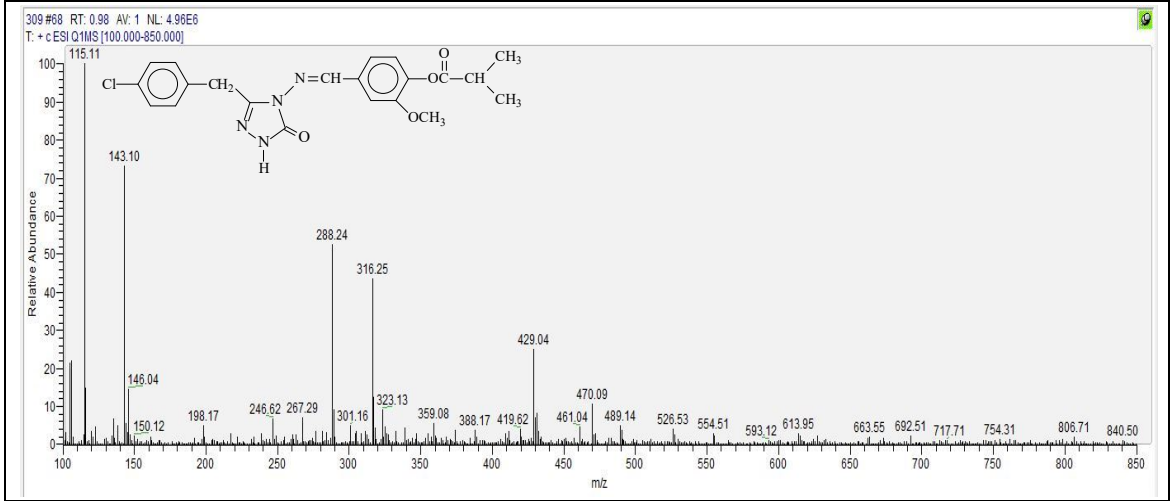
Ek Şekil 154. 256 Bileşiğinin kütle spektrumu



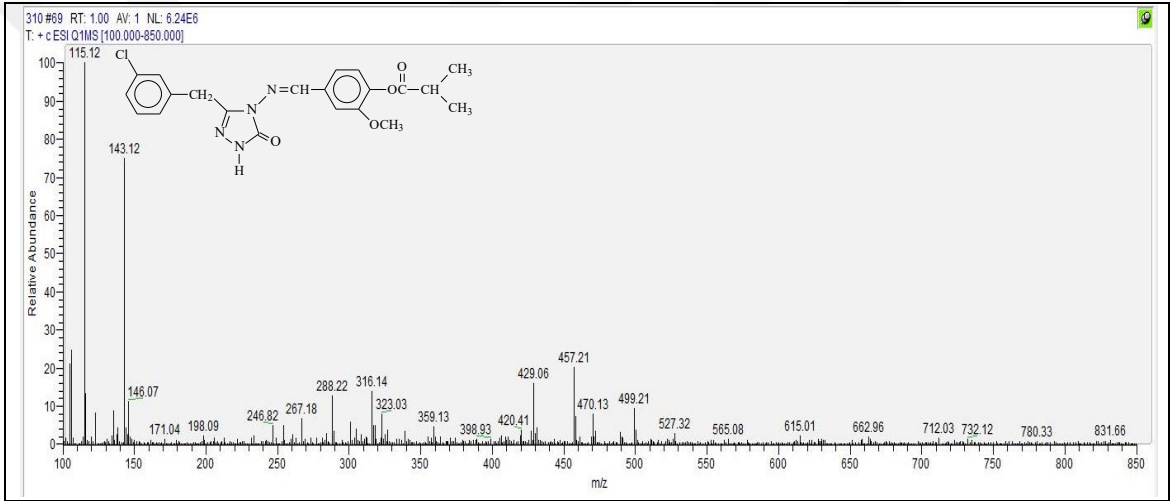
Ek Şekil 155. 257 Bileşiğinin kütle spektrumu



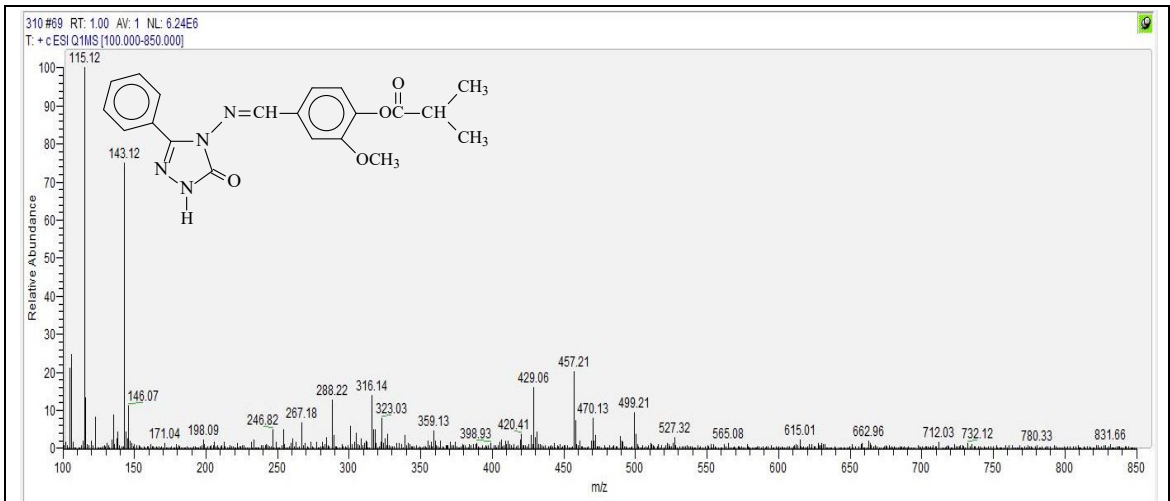
Ek Şekil 156. 258 Bileşiğinin kütle spektrumu



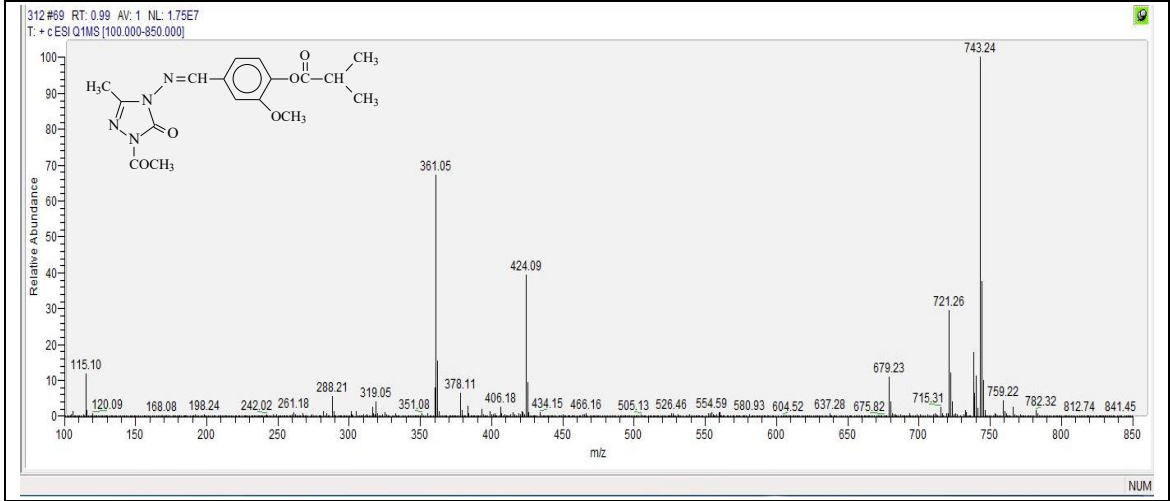
Ek Şekil 157. 259 Bileşiğinin kütle spektrumu



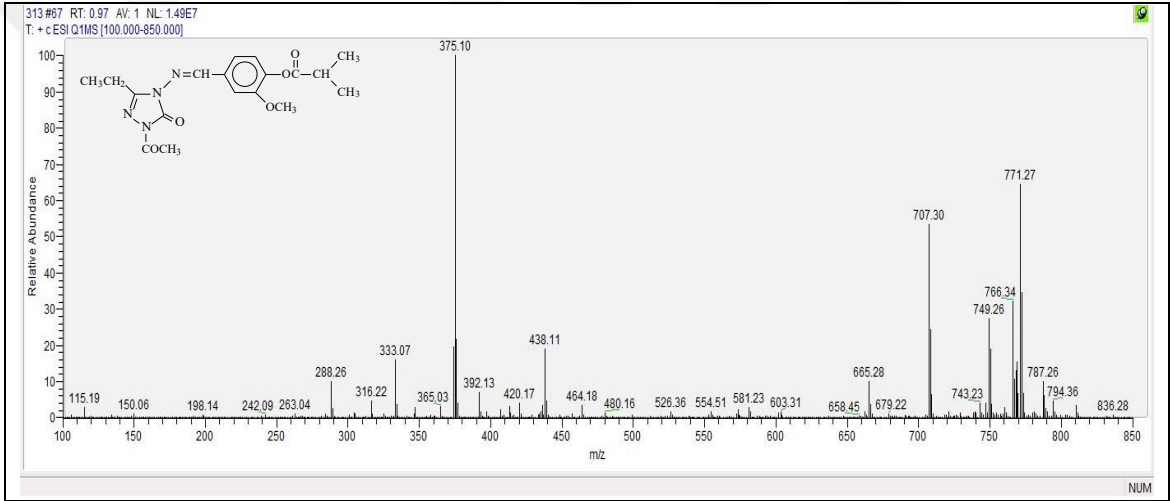
Ek Şekil 158. 260 Bileşiğinin kütle spektrumu



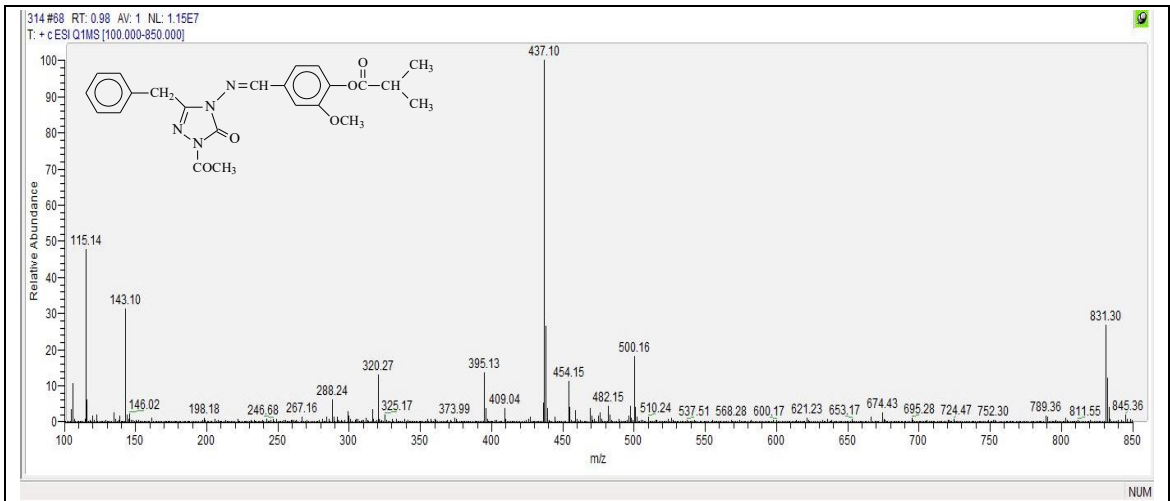
Ek Şekil 159. 261 Bileşiğinin kütle spektrumu



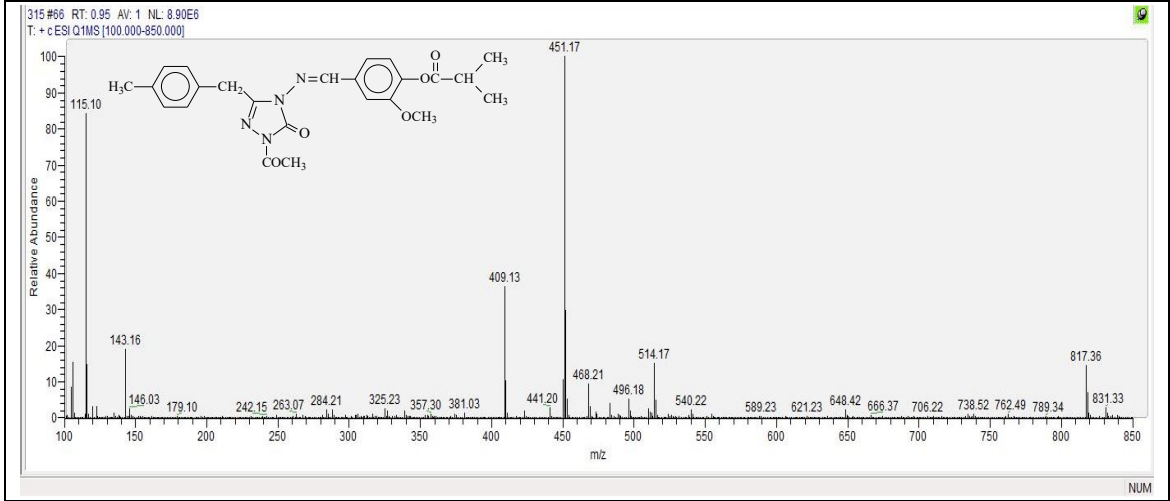
Ek Şekil 160. 263 Bileşiğinin kütle spektrumu



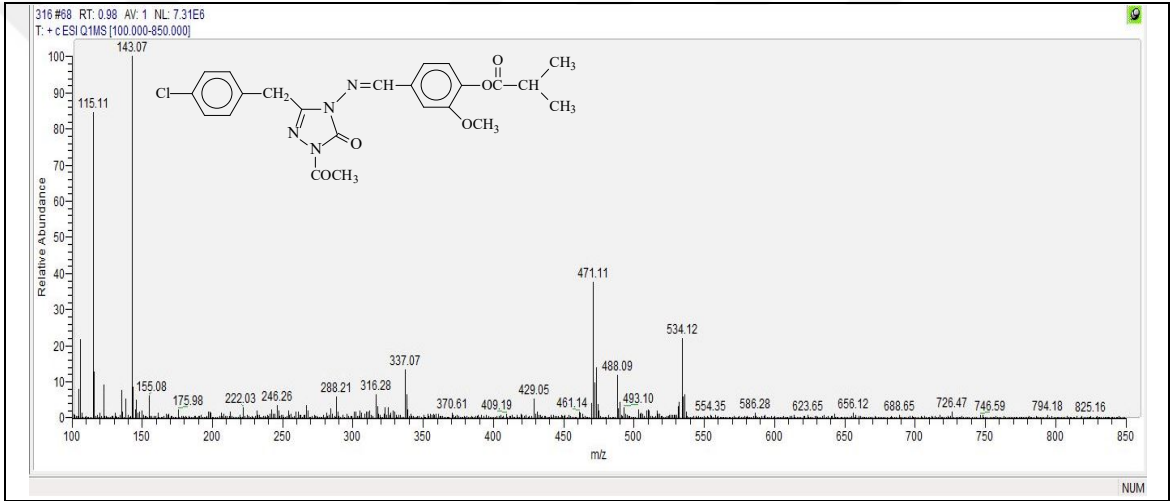
Ek Şekil 151. 264 Bileşiğinin kütle spektrumu



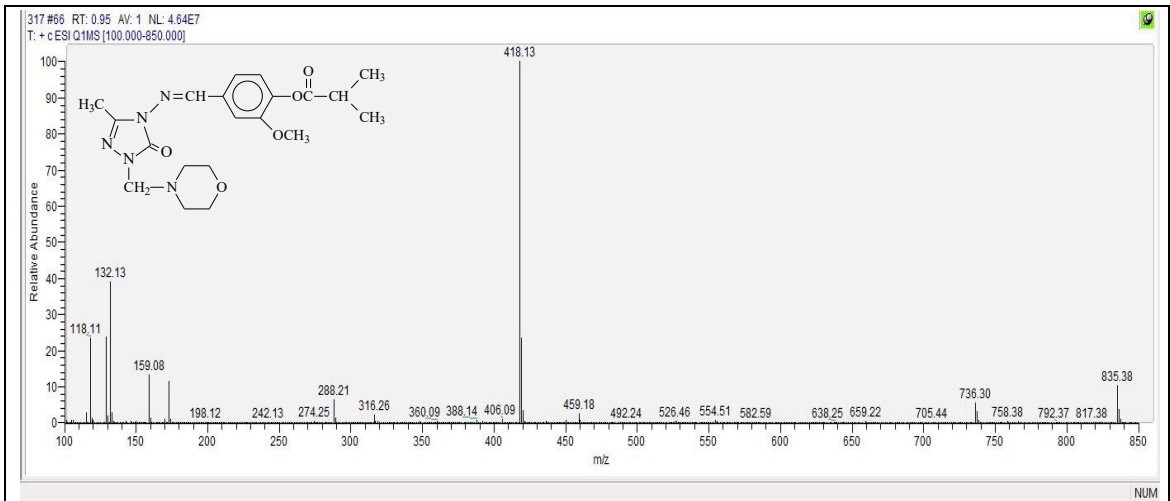
Ek Şekil 162. 265 Bileşiğinin kütle spektrumu



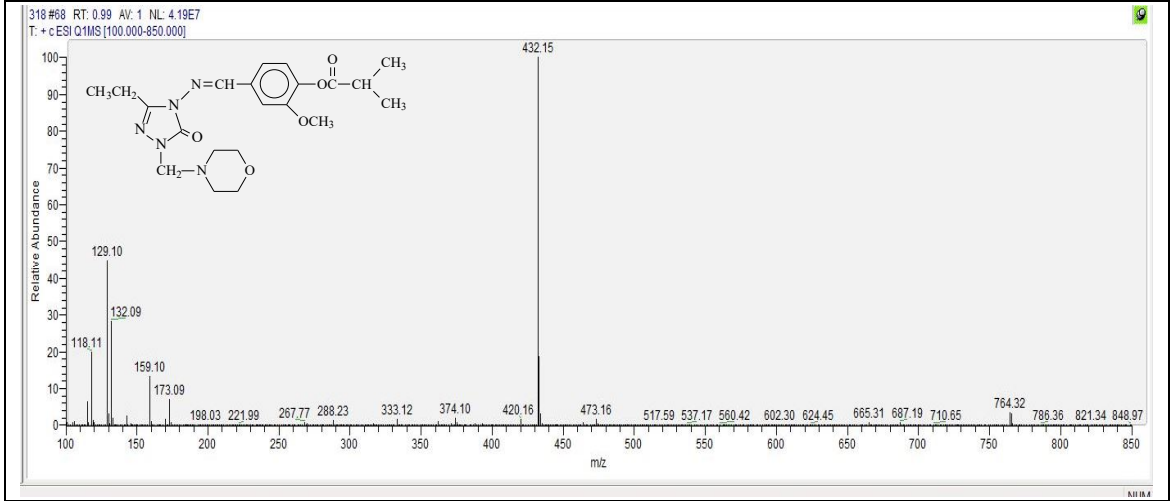
Ek Şekil 163. 266 Bileşiğinin kütle spektrumu



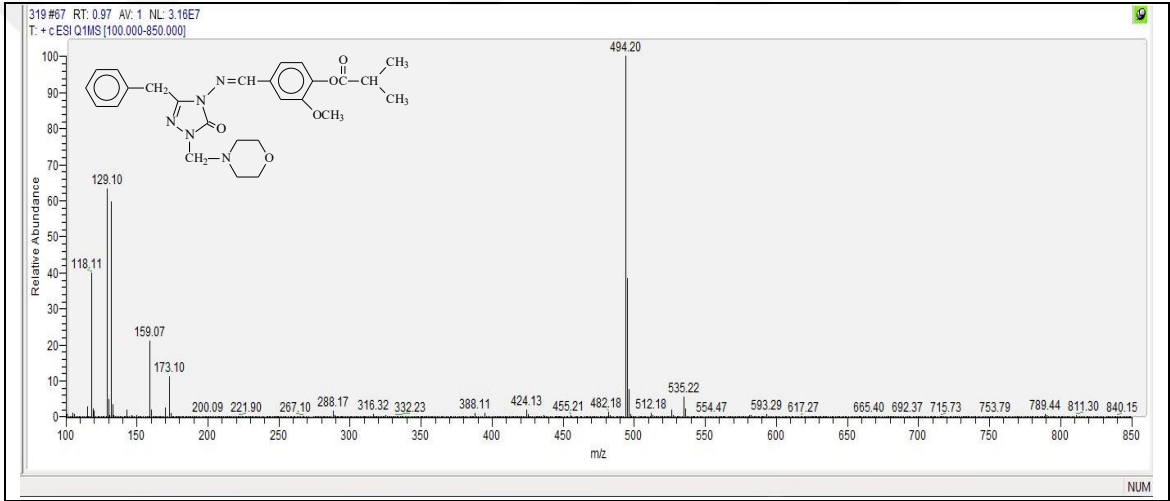
Ek Şekil 164. 267 Bileşiğinin kütle spektrumu



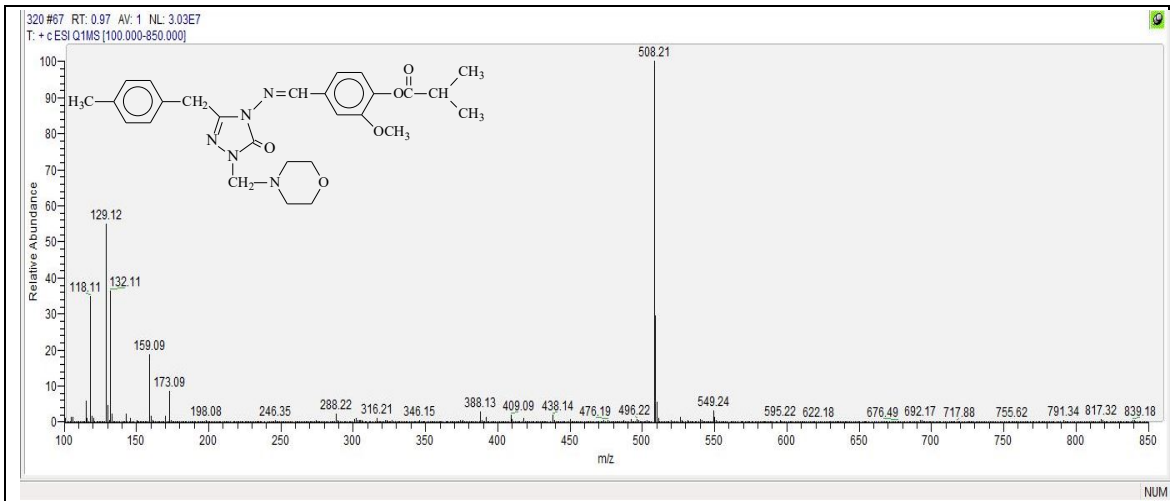
Ek Şekil 165. 269 Bileşiğinin kütle spektrumu



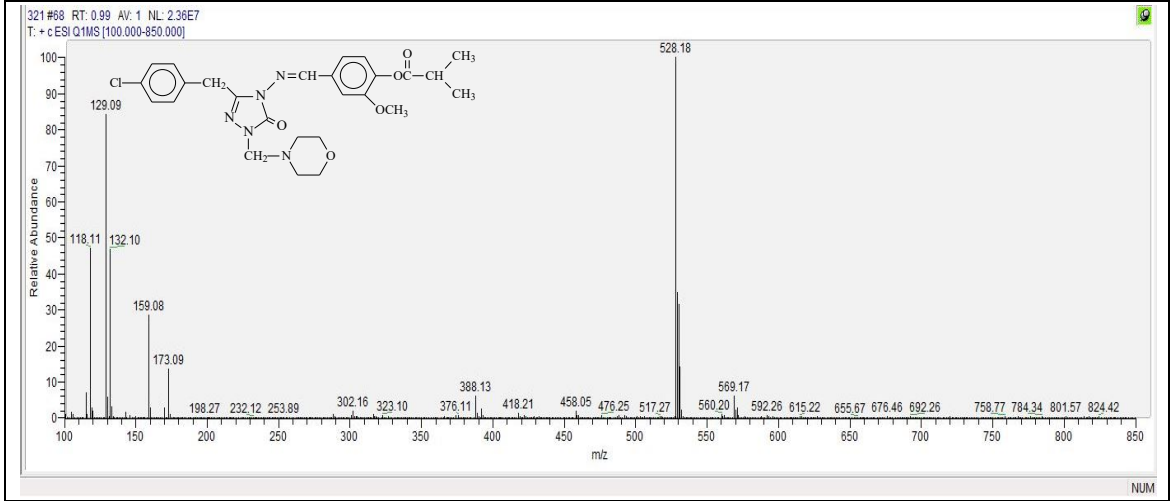
Ek Şekil 166. 270 Bileşiğinin kütle spektrumu



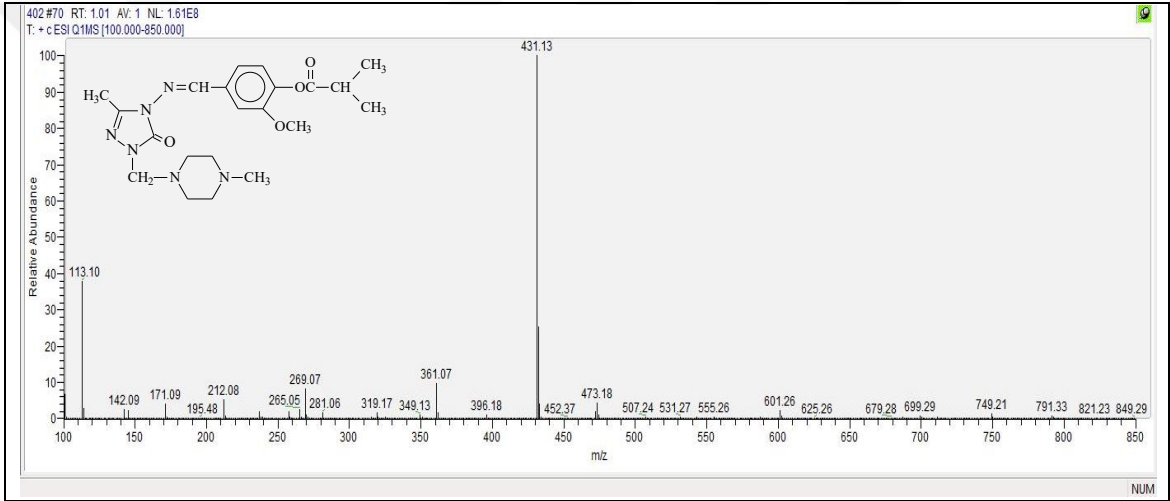
Ek Şekil 167. 271 Bileşiğinin kütle spektrumu



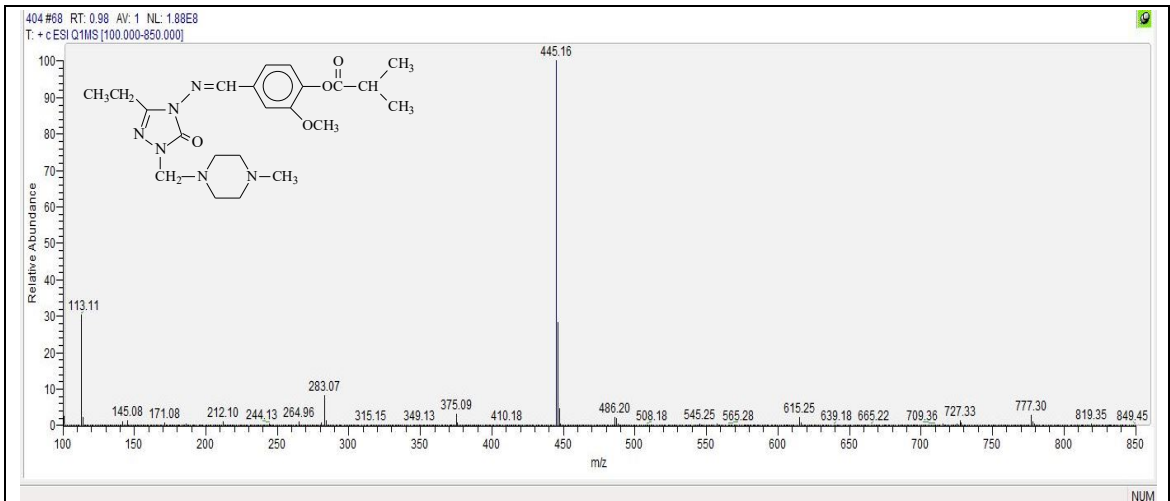
Ek Şekil 168. 272 Bileşiğinin kütle spektrumu



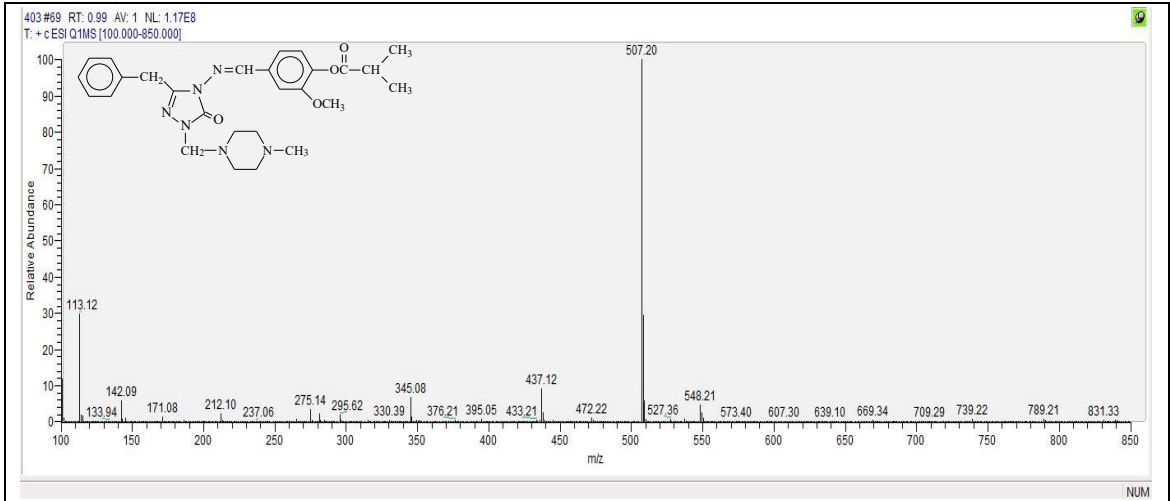
Ek Şekil 169. 273 Bileşiğinin kütle spektrumu



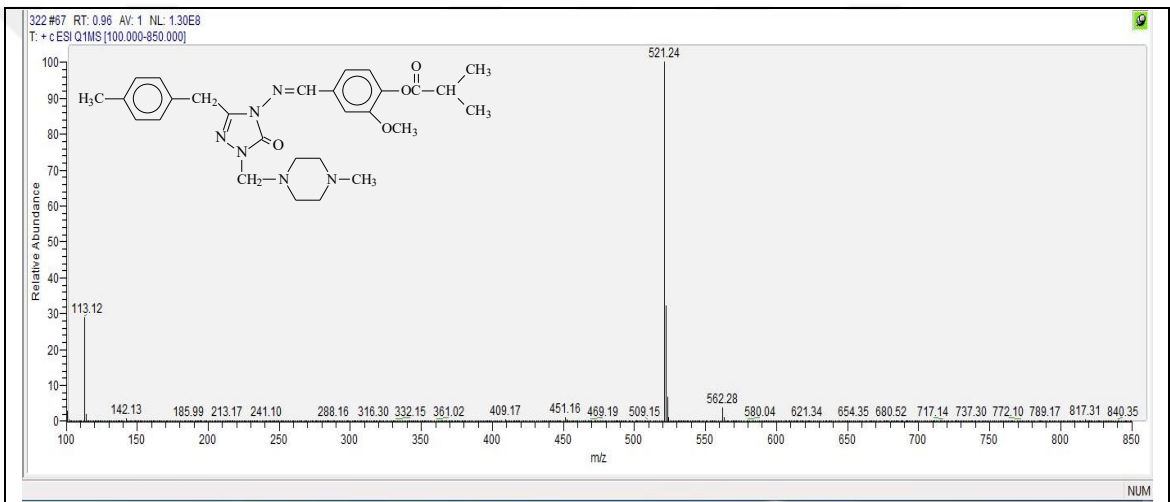
Ek Şekil 170. 275 Bileşiğinin kütle spektrumu



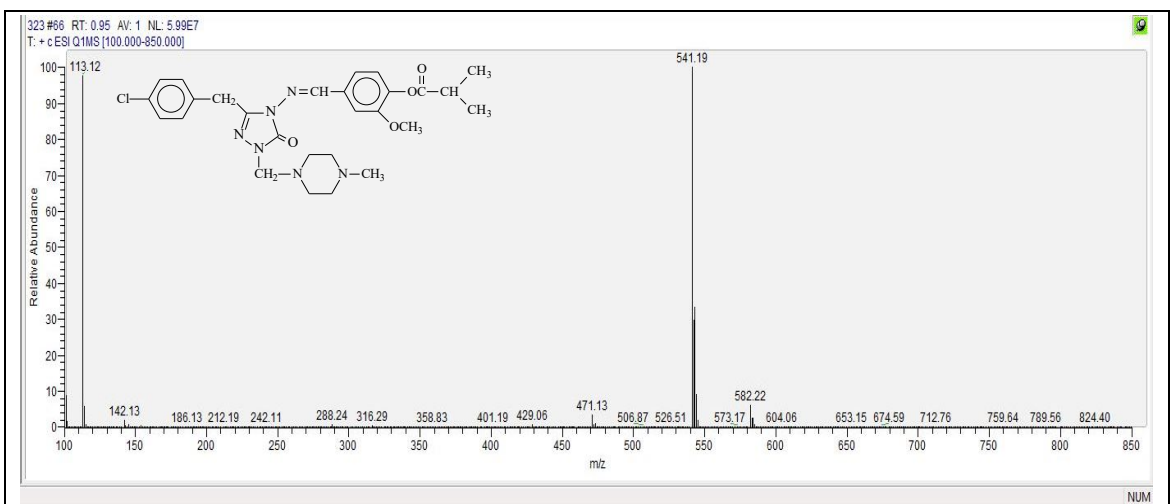
Ek Şekil 171. 276 Bileşiğinin kütle spektrumu



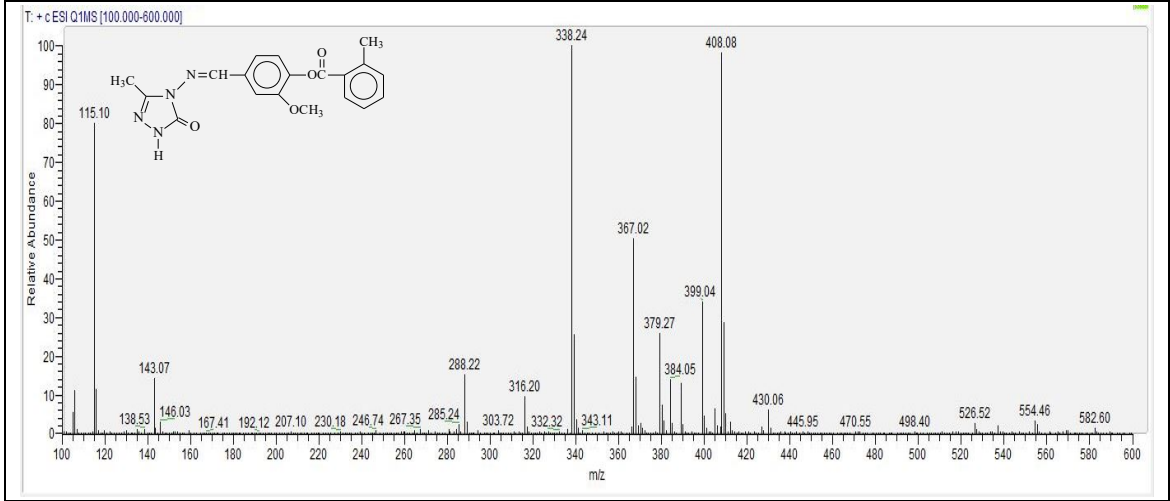
Ek Şekil 172. 277 Bileşiğinin kütle spektrumu



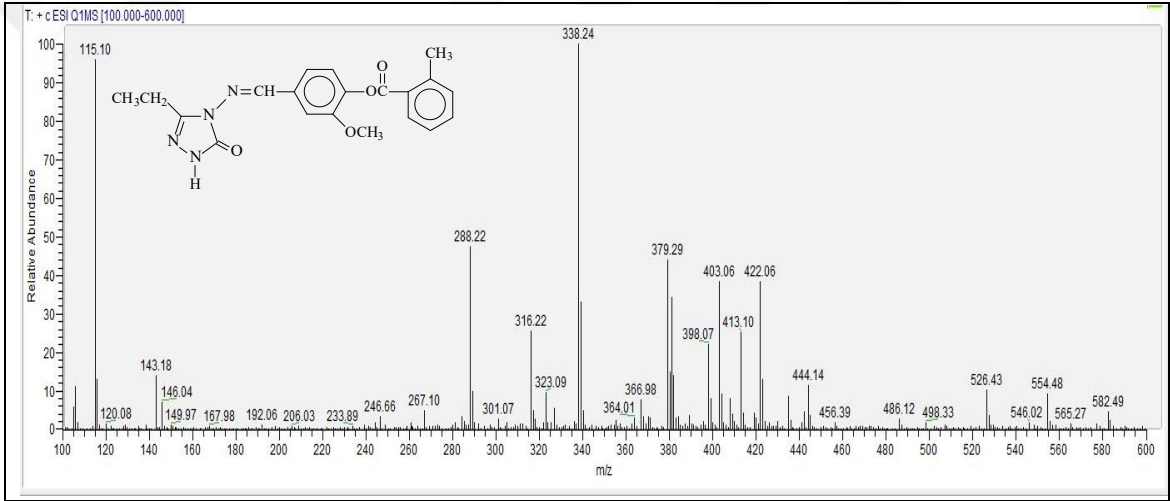
Ek Şekil 173. 278 Bileşiğinin kütle spektrumu



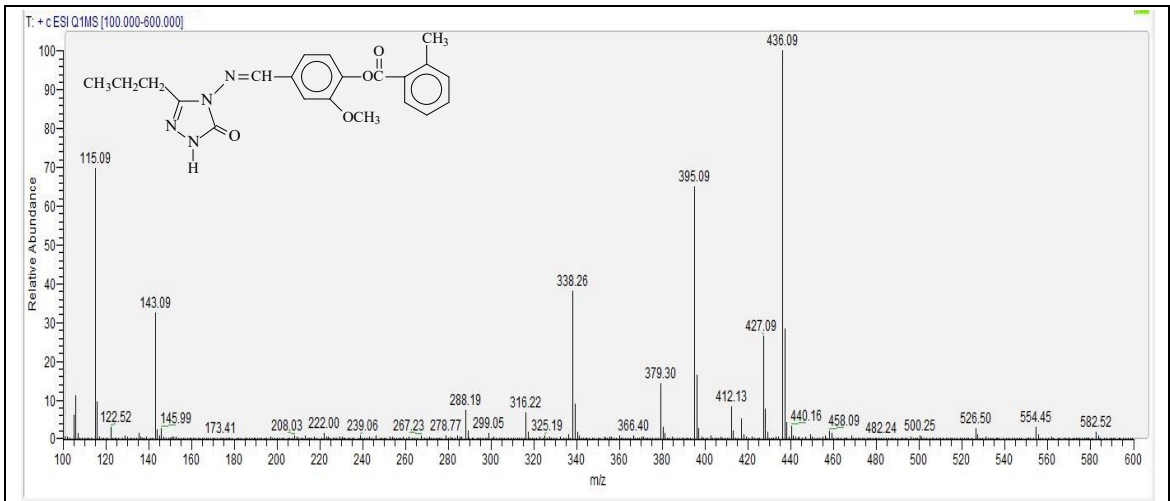
Ek Şekil 174. 279 Bileşiğinin kütle spektrumu



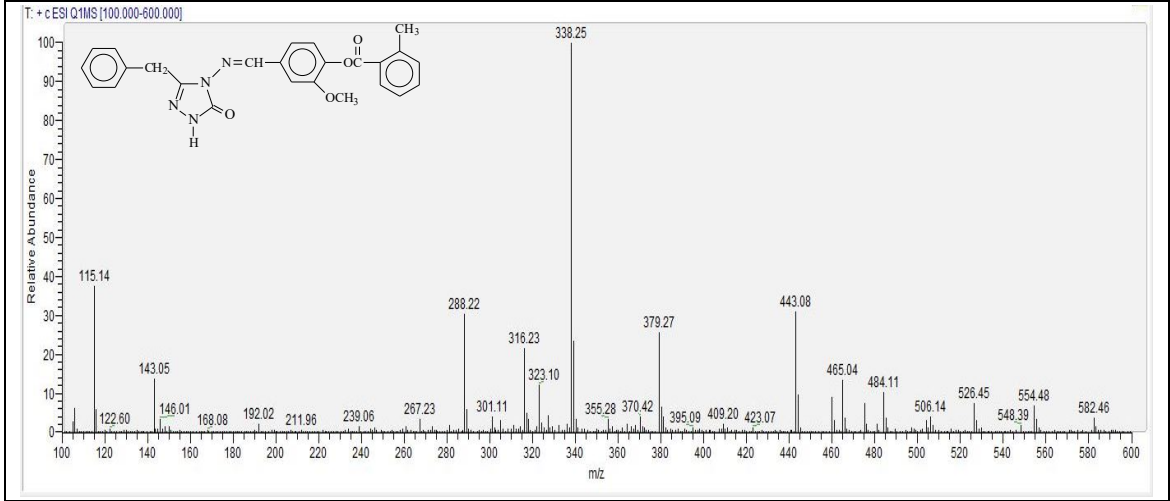
Ek Şekil 175. 282 Bileşiğinin kütle spektrumu



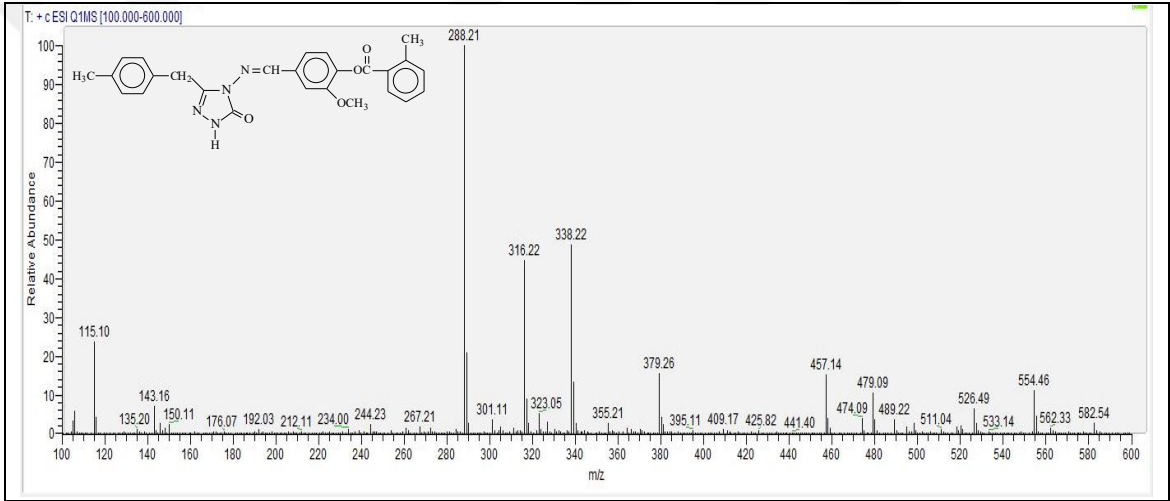
Ek Şekil 176. 283 Bileşiğinin kütle spektrumu



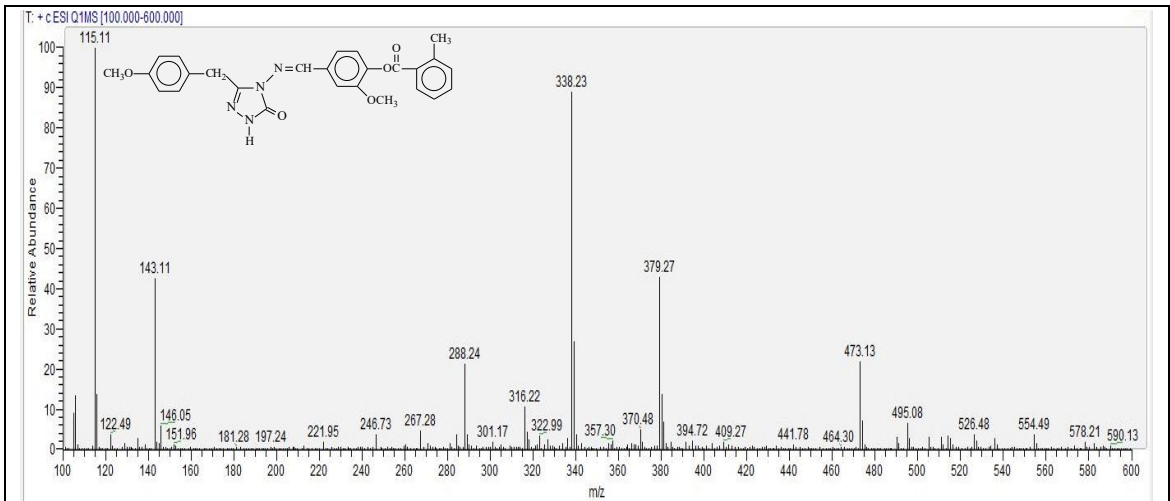
Ek Şekil 177. 284 Bileşiğinin kütle spektrumu



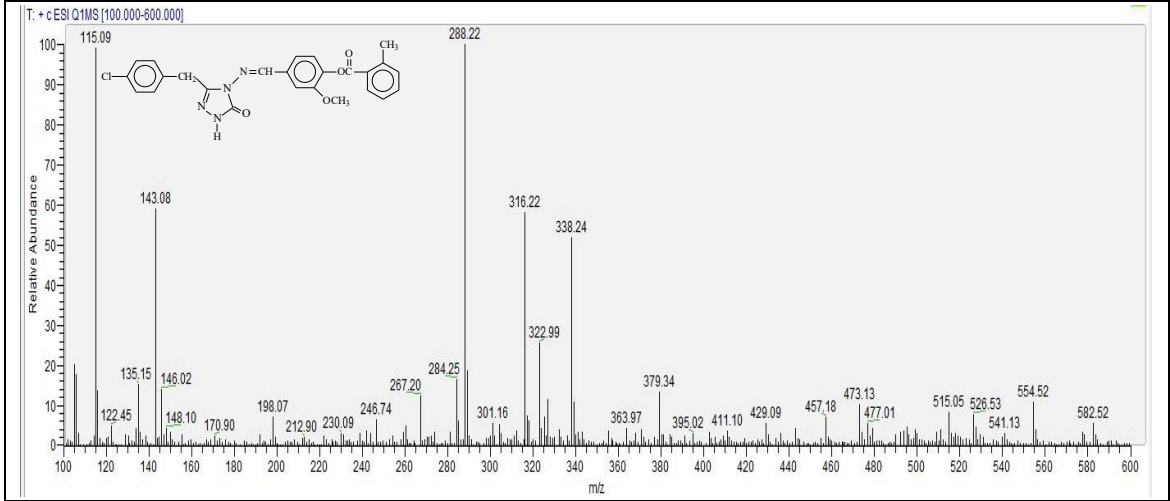
Ek Şekil 178. 285 Bileşiğinin kütle spektrumu



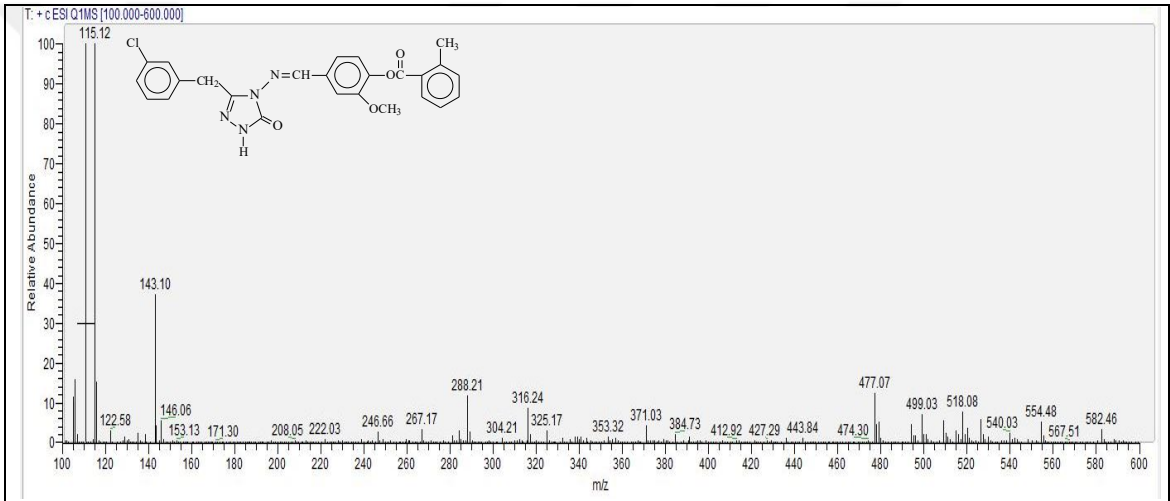
Ek Şekil 179. 286 Bileşiğinin kütle spektrumu



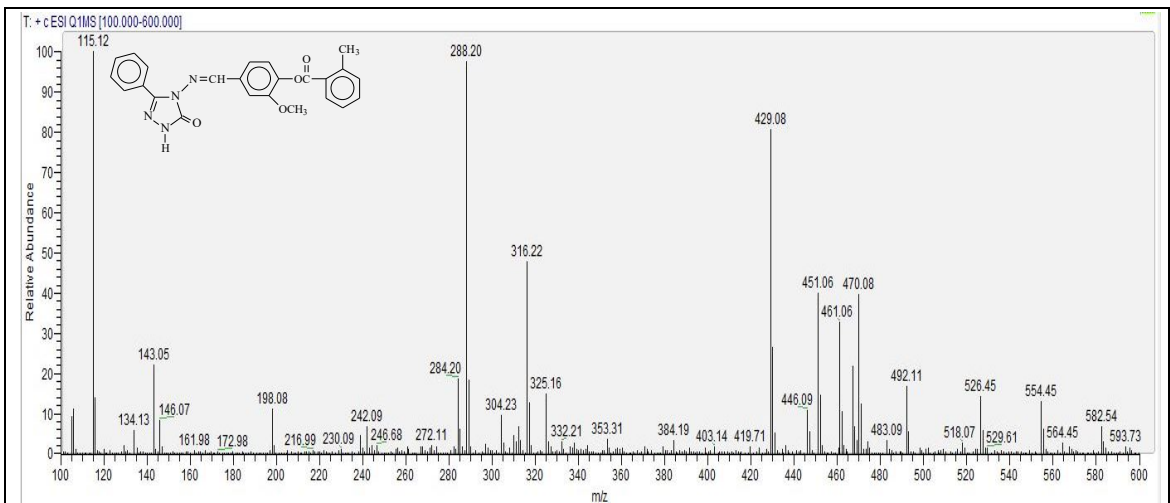
Ek Şekil 180. 287 Bileşiğinin kütle spektrumu



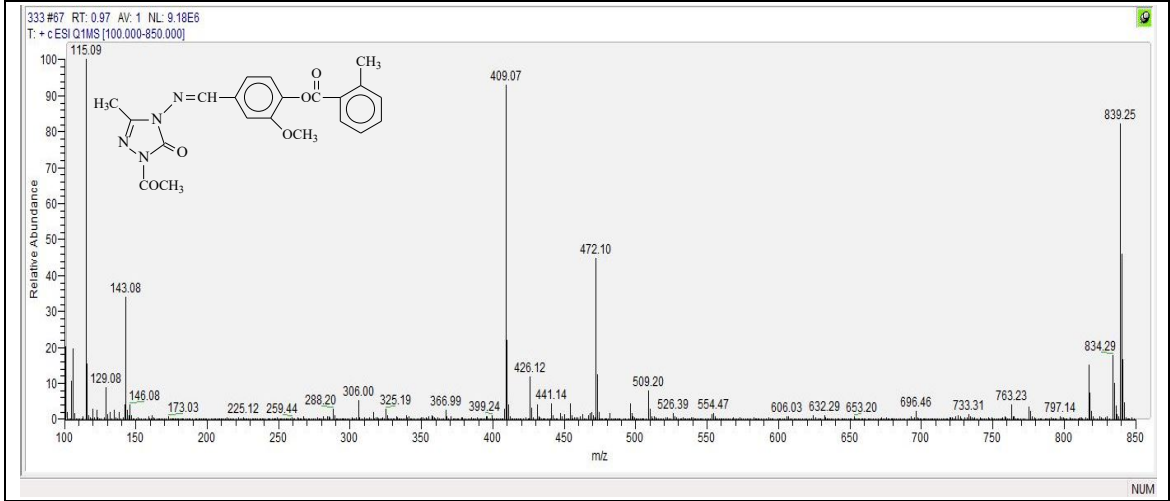
Ek Şekil 181. 288 Bileşiğinin kütle spektrumu



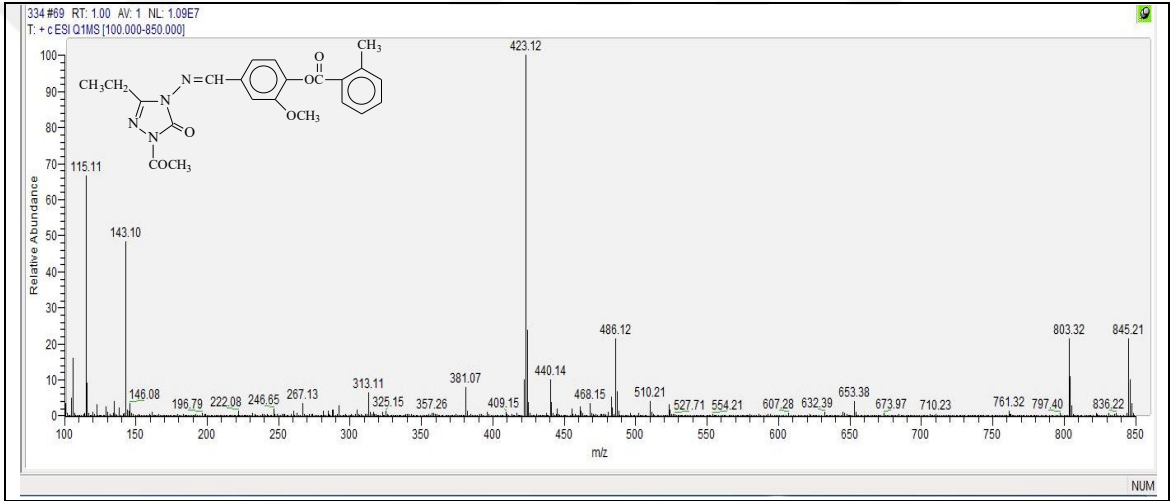
Ek Şekil 182. 289 Bileşiğinin kütle spektrumu



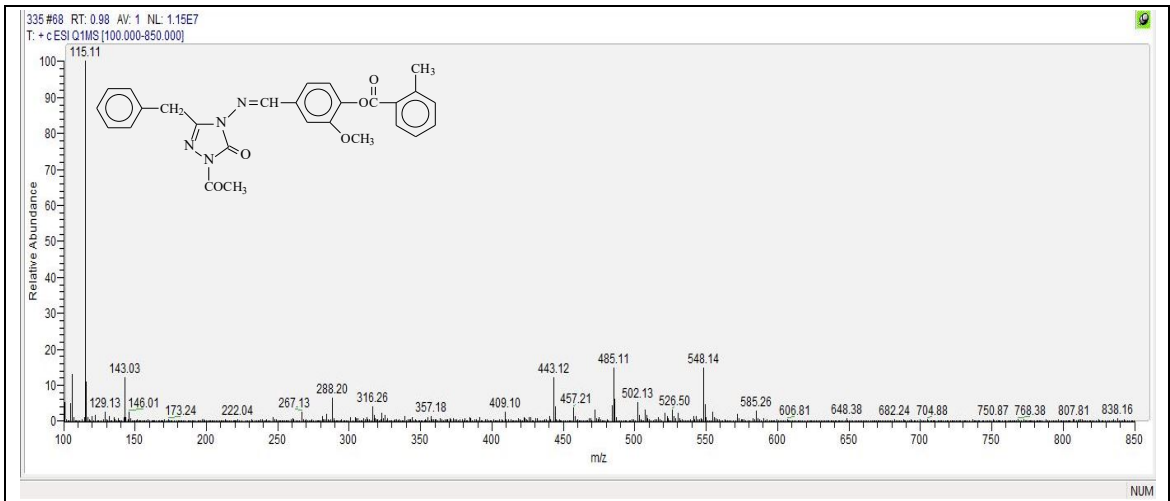
Ek Şekil 183. 290 Bileşiğinin kütle spektrumu



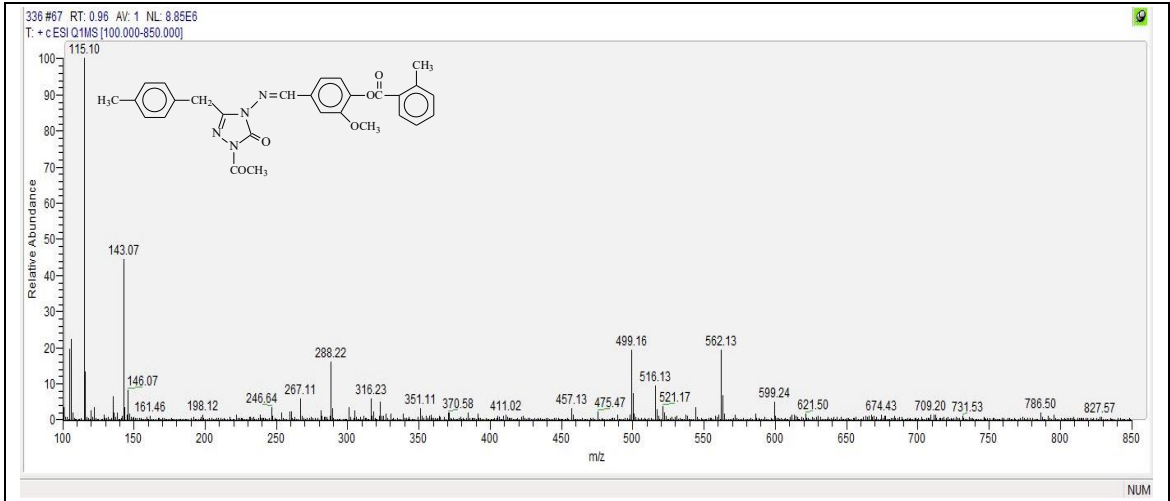
Ek Şekil 184. 292 Bileşiğinin kütle spektrumu



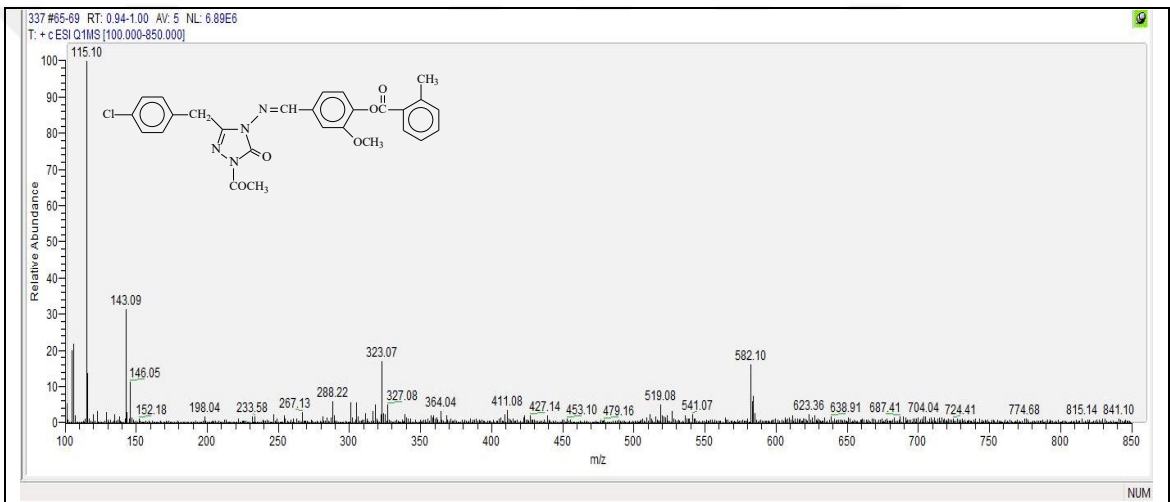
Ek Şekil 185. 293 Bileşiğinin kütle spektrumu



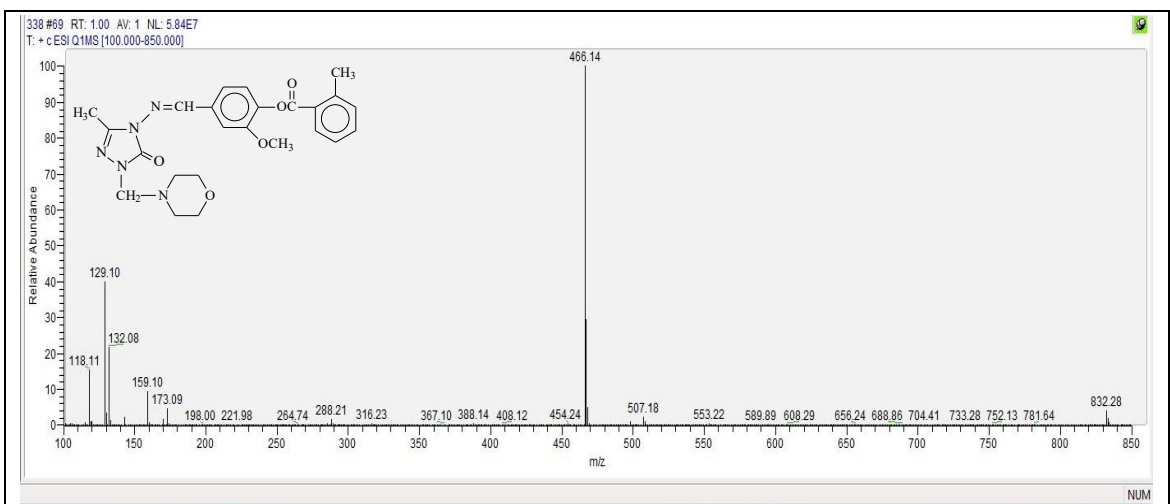
Ek Şekil 186. 294 Bileşiğinin kütle spektrumu



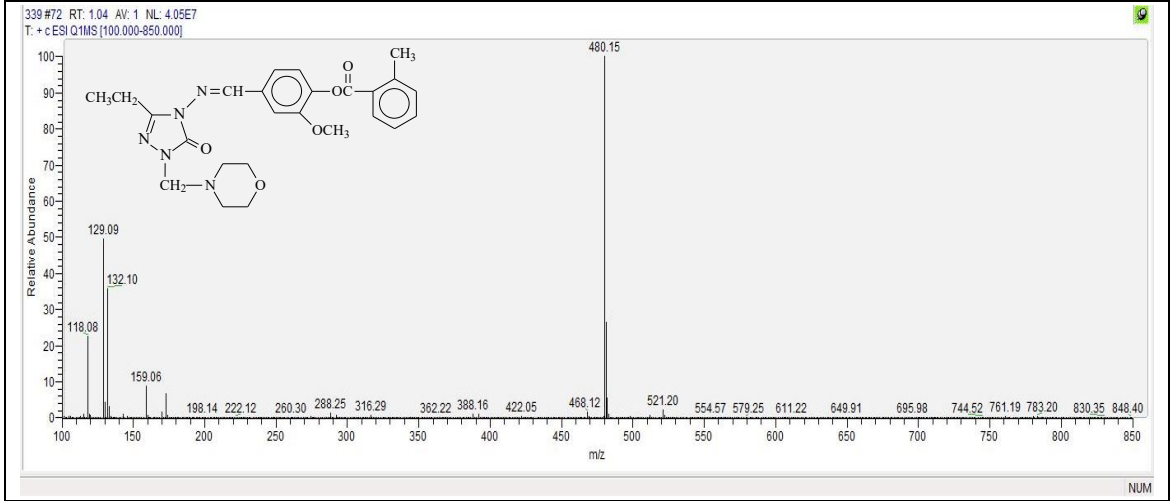
Ek Şekil 187. 295 Bileşiğinin kütle spektrumu



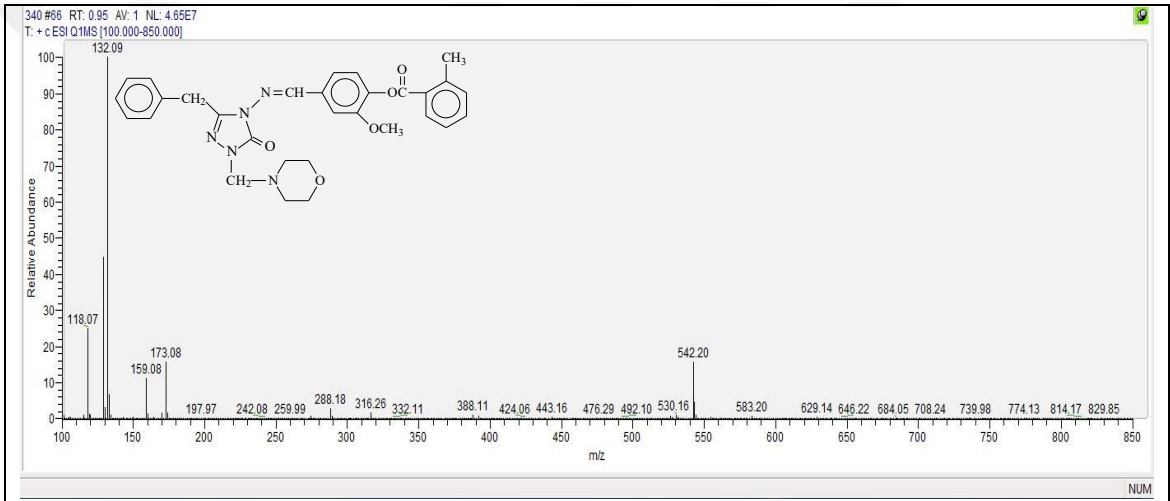
Ek Şekil 188. 296 Bileşiğinin kütle spektrumu



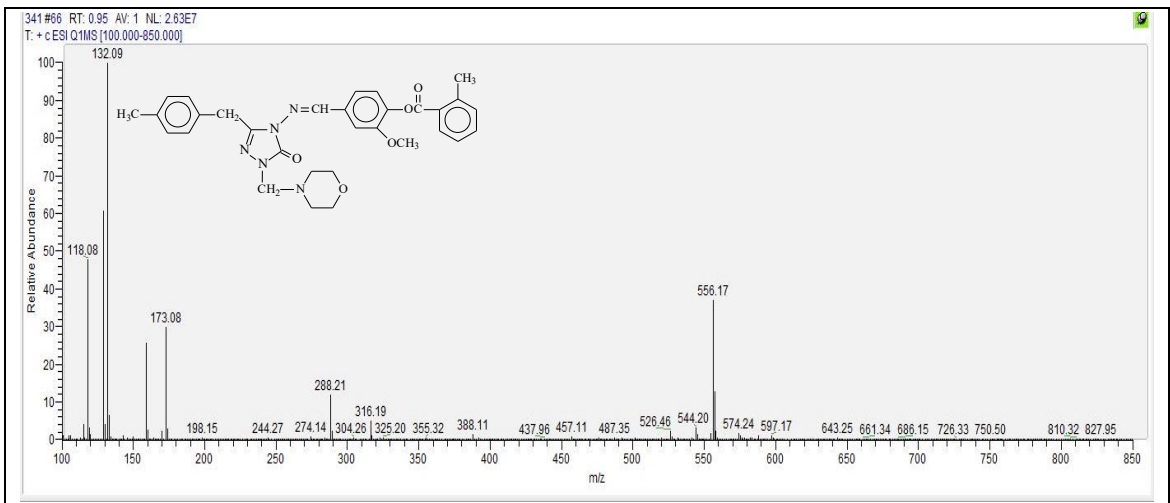
Ek Şekil 189. 298 Bileşiğinin kütle spektrumu



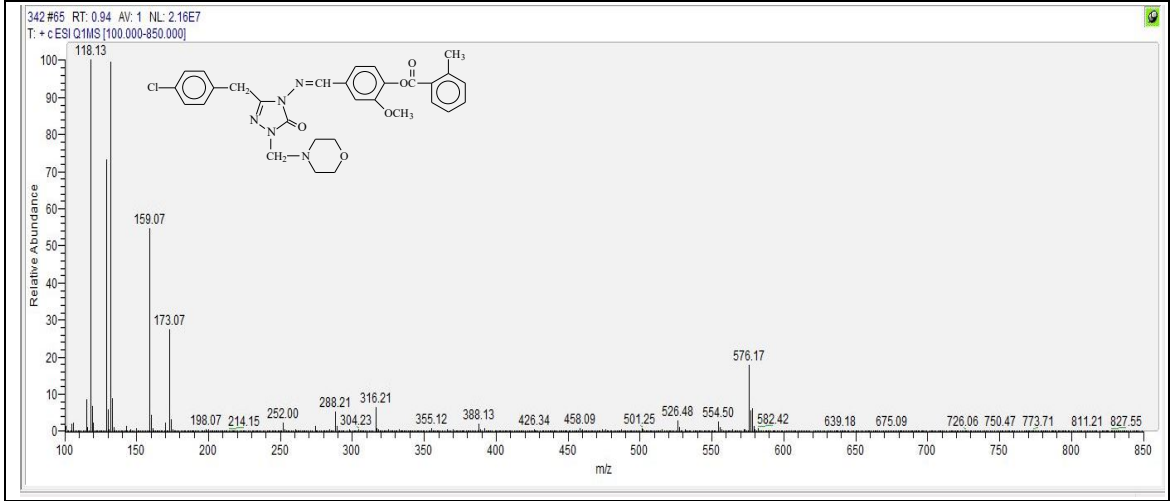
Ek Şekil 190. 299 Bileşiğinin kütle spektrumu



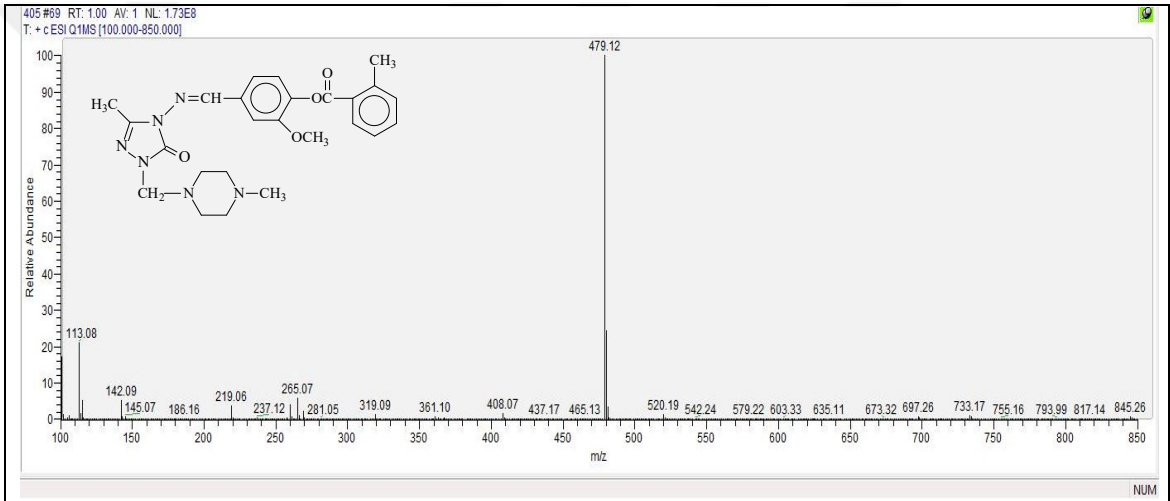
Ek Şekil 191. 300 Bileşiğinin kütle spektrumu



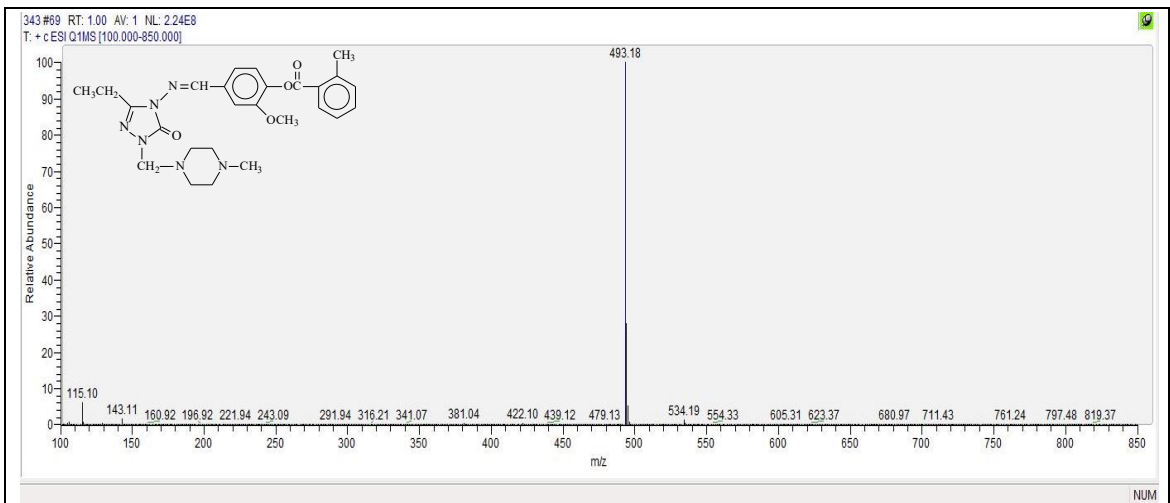
Ek Şekil 192. 301 Bileşiğinin kütle spektrumu



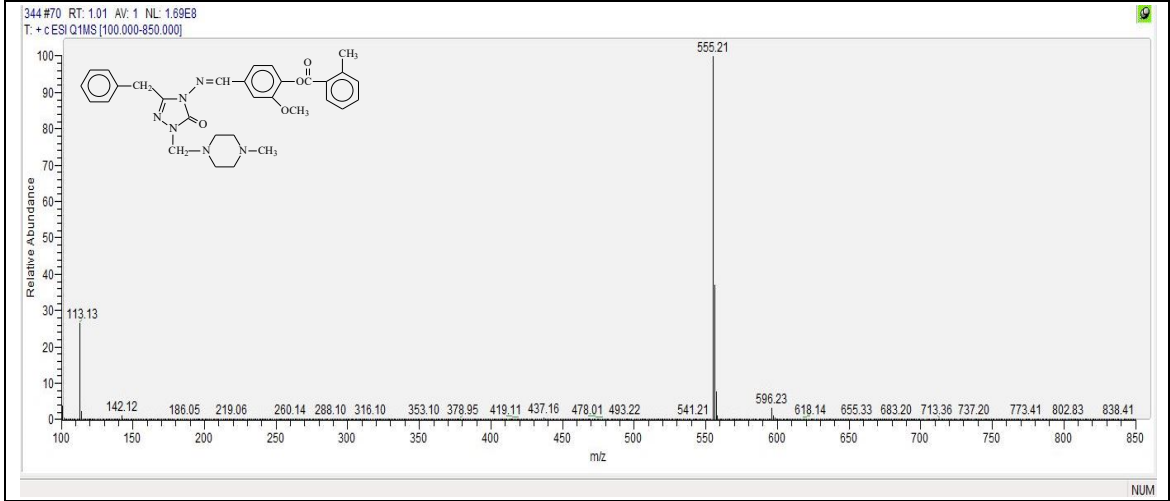
Ek Şekil 193. 302 Bileşiğinin kütle spektrumu



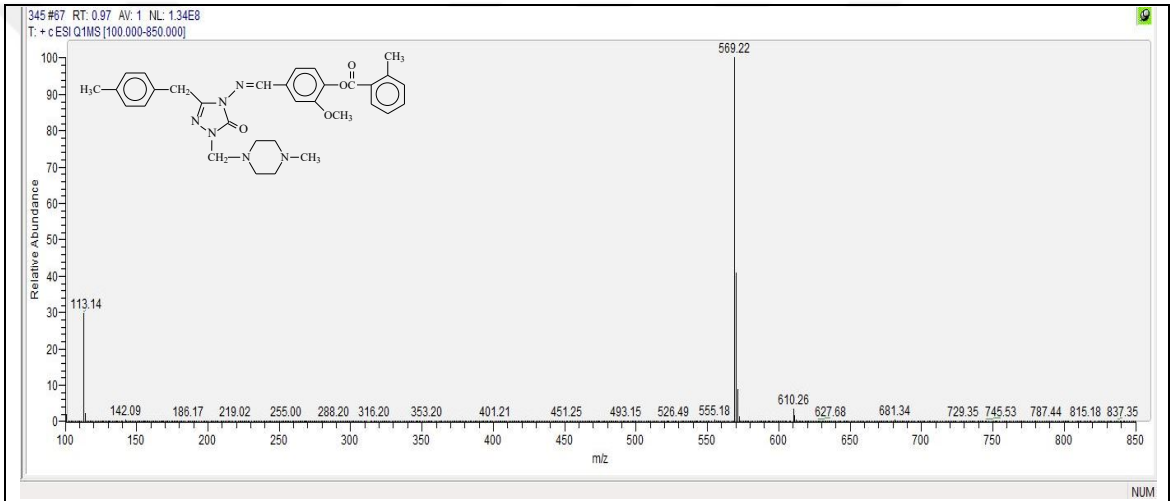
Ek Şekil 194. 304 Bileşiğinin kütle spektrumu



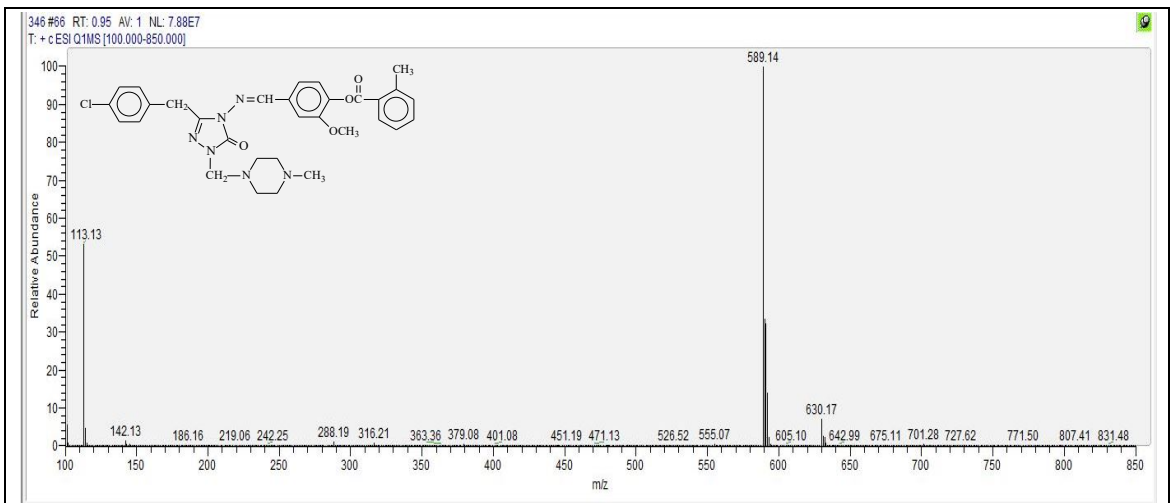
Ek Şekil 195. 305 Bileşiğinin kütle spektrumu



Ek Şekil 196. 306 Bileşiğinin kütle spektrumu



Ek Şekil 197. 307 Bileşiğinin kütle spektrumu



Ek Şekil 198. 308 Bileşiğinin kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sevda MANAP
Doğum Tarihi : 05.01.1984
Unvanı : Arş. Gör.
Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans
Çalıştığı Kurum :Kafkas Üni. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya Bölümü	Kafkas Üniversitesi	2007
Y. Lisans	Kimya/Organik kimya	Kafkas Üniversitesi	2009
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Kimya/Organik kimya	Kafkas Üniversitesi	2011-....

Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Yüksek, H., Aras, E., Beytur, M., **Manap, S.**, Gürsoy-Kol, Ö., Alkan, M. Synthesis and antimicrobial studies of some new [2-methoxy-4-(3-alkyl/aryl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl] acetates with their antioxidant activities, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, Vol.8 No.8, 550-556, (2016).
2. Kardaş, F., **Manap, S.**, Gürsoy-Kol, Ö., Beytur, M., Yüksek, H. Synthesis and Antioxidant Properties of Some 3-Alkyl(Aryl)-4-[3-ethoxy-2-(4-toluenesulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, Der Pharma Chemica, In-press, (2016).
3. Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., Gürsoy-Kol, Ö., **Manap, S.**, Beytur, M., Yüksek H. Synthesis, Characterization and Antioxidant Properties of New 3-Alkyl (Aryl)-4-(3-hydroxy-4-methoxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, Vol.9 No.3, 494-501, (2016).

4. **Manap, S.**, Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H. "Experimental and Theoretical Properties of 3-Methyl/n-Propyl-4-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *International Journal of Thales Natural Sciences (IJTNS)*, Vol.1 No.3, pp. 37-55, (2016).

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Yüksek, H., Ocak, Z., **Manap, S.**, Şahin, N., Ağırbaş, H., Determination of pK_a Values Some 4-[4-(4-Nitrobenzoxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives In Non-Aqueous Solvents, *7th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference*, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-4, page 118, 2009.

2. Koca, E., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Yıldız, Ç., **Manap, S.**, Berkyürek, A., Synthesis and antioxidant activities of 3-alkyl(aryl)- 4-[4-(4-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-10) in Ankara*, Book of Abstracts, P-19, June 26-29, 2012.

3. **Manap, S.**, Yüksek, H. "Gaussian calculations of 3-ethyl-4-(3-methoxy-4hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one molecule", *International Symposium on Molecular Chemistry*, İstanbul, PP-87, December 18-19, 2014.

4. **Manap, S.**, Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., "Synthesis and *In-Vitro* Antioxidant Evaluation of New 1-Acetyl-3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-acetoxybenzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *ITWCCST2015, 1. International Turkikic Conference on Chemical Sciences and Technologies*, Sakarya University, Sarajevo, Bosna-Herzegovina, Book of Abstracts, P0-27, S: 157, 27th October-1st November 2015.

5. Bankoğlu, B., Yüksek, H., **Manap, S.**, "Synthesis and Acidic Properties of Some Novel 3-Alkyl(Aryl)-4-[3-ethoxy-4-(2-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-

1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *ITWCCST2015, 1. International Turkikic Conference on Chemical Sciences and Technologies*, Sakarya University, Sarajevo, Bosna-Herzegovina, Book of Abstracts, P0-28, S: 158, 27th October-1st November 2015.

6. Manap, S., Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., “ Experimental and theoretical properties of 3-methyl/n-propyl-4-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *International Physics Conference at the Anatolian Peak*, Erzurum, Turkey, Book of Abstract, 12-PP10, S: 318-319, 25-27 February, 2016.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Yüksek, H., Gül, H., Manap, S., Ocak, Z., Şen, H., “Bazı Yeni Heterosiklik Schiff Bazlarının Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Susuz Ortam Titrasyonları”, *Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 083, 2009.*

2. Yüksek, H., Albayrak, Ö., Manap, S., “Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların Sentezi”, *Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 089, 2009.*

3. Yüksek, H., Manap, S., “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi”, *Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 091, 2009.*

4. Demirci, S., Yüksek, H., Manap, S., “Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 3-Alkil(Aril)-4-(2-asetoksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, *Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 093, 2009.*

5. 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-1H-1,2,4-triazol-5-

on Bileşiklerinin Susuz Ortam Titrasyonları”, *Kimya 2010*, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 283, 2010.

6. Yüksek, H., Kutanis, O., Boz, M. E., Erkurt, Y., Ocak, Z., **Manap, S.**, Beytur, M., “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Asitlik Sabitlerinin Tayini”, *Kimya 2010*, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 295, 2010.

7. Yüksek, H., Berkyürek, A., Balseven, H., **Manap, S.**, “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, *Kimya 2010*, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 284, 2010.

8. Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., **Manap, S.**, Tokalı, F.S., “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, *Kimya 2010*, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 287, 2010.

9. Albayrak, Ö., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., **Manap, S.**, “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi”, *Kimya 2010*, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 298, 2010.

10. Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., **Manap, S.**, “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi”, *Kimya 2010*, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 300, 2010.

11. İslamoğlu, F., Yüksek, H., **Manap, S.**, “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(3-metil-2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevi Bileşiklerin Asidik Özelliklerinin Potansiyometrik Yöntem ile Susuz Ortamda İncelenmesi,” 5. *Ulusal Analitik Kimya Kongresi*, Erzurum, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 65, 2010.

12. İslamoğlu, F., Yüksek, H., **Manap, S.**, “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(5-metil-2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevi Bileşiklerin Asidik Özelliklerinin Potansiyometrik Yöntem ile Susuz Ortamda İncelenmesi,” 5. *Ulusal Analitik Kimya Kongresi*, Erzurum, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 66, 2010.
13. İslamoğlu, F., Yüksek, H., **Manap, S.**, “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevi Bileşiklerin Asidik Özelliklerinin Potansiyometrik Yöntem ile Susuz Ortamda İncelenmesi,” 5. *Ulusal Analitik Kimya Kongresi*, Erzurum, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 67, 2010.
14. Yüksek, H., Berkyürek, A., Ocak, Z., **Manap, S.**, “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Potansiyometrik Titrasyonları”, *Kimya 2011*, 25. *Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum, OP 030, 2011.
15. Yüksek, H., Koca, E., **Manap, S.**, Gürsoy-Kol, Ö., “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi”, *Kimya 2011*, 25. *Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum, OP 086, 2011.
16. Yüksek, H., Kutanis, O., Gürsoy-Kol, Ö., **Manap, S.**, “Bazı 3-Alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin in-vitro Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi”, *Kimya 2011*, 25. *Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum, OP 297, 2011.
17. Yüksek, H., Aytemiz, F., Kelleci, E., Koç, M.N., Okkalı, İ., Polat, A., Ocak, Z., **Manap, S.**, “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Susuz Ortam Titrasyonları”, *Kimya 2011*, 25. *Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi*, Erzurum, OP 337, 2011.
18. **Manap, S.**, Yüksek, H., Kayalar, M.T., “3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dft ve hf

medotlarına göre hasaplanan değerlerinin deneysel değerlerle mukayese edilmesi”, *Uluslar arası Katılımlı XIII. Ulusal Spektroskopi Kongresi*, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Bildiri Özetleri Kitapçığı, P-60, s 87, 15-18 Mayıs 2013.

19. Kayalar, M.T., Yüksek, H., **Manap, S.**, “1-Asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin bazı spektroskopik özelliklerinin gaussian 03w programı kullanılarak teorik incelenmesi”, *Uluslar arası Katılımlı XIII. Ulusal Spektroskopi Kongresi*, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Bildiri Özetleri Kitapçığı, P-55, s 82, 15-18 Mayıs 2013.

20. **Manap, S.**, Yüksek, H., “Yeni 3-metil-4-[3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on molekülünün teorik spektral değerlerinin deneysel değerlerle karşılaştırılması”, *Uluslararası katılımlı I. Ulusal hesaplamalı Kimya Çalıştayı*, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Bildiri Özetleri Kitabı, P38, S:64, 29-31.05.2014.

21. **Manap, S.**, Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., “3-(*p*-Metilbenzil)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on molekülünün dft ve hf metodlarına göre hesaplanmış teorik ile deneysel değerlerinin mukayese edilmesi”, 2. *Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi*, Kafkas Üniversitesi, Kars, Bildiri Özetleri Kitabı, P68, S:80, 2-5.06.2015.

22. Akyıldırım, O., Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., **Manap, S.**, “Bazı yeni 4-[2-(2-naftilsulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 27. *Ulusal Kimya Kongresi*, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale, Kongre Kitabı, A-İL010, S:508, 23-28.08.2015.

Projeler

1. Bazı Yeni Hidrazidlerin Sentezi ve Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi, TUBİTAK (Proje No: 108T984), Mart 2009-16.07.2010, (Bursiyer).