

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

**3-ALKİL(ARİL)-4-[3-(3-NİTROBENZOKSİ)-4-
METOKSİBENZİLİDENAMİNO]-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON
BİLEŞİKLERİNİN YENİ N-MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE BAZI
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Sare DEMİRCİ
Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ARALIK-2016
KARS**

Bu tez çalışması 2016-FM-68 nolu proje ile Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

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

3-ALKİL(ARİL)-4-[3-(3-NİTROBENZOKSİ)-4-METOKSİBENZİLİDENAMİNO]-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİKLERİNİN YENİ N-MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ


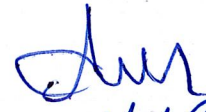

**Sare DEMİRCİ
Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ARALIK-2016
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Sare DEMİRCİ**'nin Prof. Dr. Haydar YÜKSEK danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Yeni N-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . **barlığı**. ile kabul edilmiştir.

02 / 12 / 2016

Adı ve Soyadı	İmza
Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye : Yrd. Doç. Dr. Faruk KARDAŞ	
Üye : Yrd. Doç. Dr. Murat BEYTUR	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2016 gün ve / sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

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

“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” başlıklı yüksek lisans tez çalışması üç bölümde planlanmıştır. Öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 5 adet literatürde kayıtlı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, 3-nitrobenzoil klorür ile 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin reaksiyonlarından oluşan 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile reaksiyonları sonrası karşılık gelen 5 adet 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşikler Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında 2,6-dimetilmorfolin ve 4-piperidin karboksiamid ile muamele edilerek karşın olan 5 adet yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 5 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam 10 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada son olarak sentezlenen yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 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 bileşiğinin 3 farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi, metal şelat aktivitesi) *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir.

Tez çalışmamı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip ederek büyük emeği geçen, yoğun çalışmalarından bana zaman ayırarak derin bilgilerinden faydalanma fırsatı veren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, değerli bilim adamı, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in tezini sunmaktan onur duyduğumu belirterek kendisine saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bizlerden desteğini, güler yüzünü ve esirlerini esirgemeyen Sayın Hocam, Prof. Dr. Muzaffer ALKAN'a teşekkürlerimi sunarım. Bana ve tüm ekip arkadaşlarıma titiz çalışmalarıyla destek olan ve antioksidan incelemelerinde yardımını esirgemeyen Sayın Hocam, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a, tezimin her aşamasında bana sabırla yardım eden ve tezimin son aşamasına kadar destek olan Sayın Hocam, Kimya Bölüm Başkan Yardımcısı Yrd. Doç. Dr. Murat BEYTUR'a, aynı zamanda tezimin sentez başta olmak üzere IR ve antioksidan çalışmalarında birlikte çalıştığımız Sayın Hocam, Arş. Gör. Sevda MANAP'a, değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na ve Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında çalışan değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kardeşlerime ve bana başarılı bireyler olmamız için daima destek veren, çalışan, çabalayan ve bizleri günlere getiren anneme ve babama sonsuz teşekkür ediyorum.

Aralık 2016

Sare DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	15
1.2.1. Oksidatif Stres	15
1.2.2. Serbest Radikaller	15
1.2.3. Reaktif Oksijen Türleri	17
1.2.3.1. Süperoksit Anyonu (O_2^-)	18
1.2.3.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	19
1.2.3.3. Hidroksil Radikali (OH)	20
1.2.3.4. Singlet Oksijen(1O_2)	20
1.2.4. Diğer Reaktif Türler	21
1.2.4.1. Azot Oksit (NO)	21
1.2.4.2. Azot Dioksit (NO_2)	21
1.2.4.3. Peroksinitrit ($ONOO^-$)	21
1.2.4.4. Hipoklorik Asit (HOCl)	22
1.2.5. Serbest Radikal Kaynakları	22
1.2.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	23
1.2.6.1. Lipit Peroksidasyonu	24
1.2.6.2. Protein Oksidasyonu	24
1.2.6.3. DNA Oksidasyonu	25
1.2.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu	25
1.2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	25
1.2.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	28
1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin	

	Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları	30
1.4.	Yeni Bileşiklerin Sentezi	64
2.	MATERYAL VE YÖNTEM	69
2.1.	Sentez	69
2.1.1.	1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (127)	70
2.1.2.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (128)	71
2.1.3.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (129)	72
2.1.4.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-p-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (130)	73
2.1.5.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-p-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (131)	75
2.1.6.	1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (133)	76
2.1.7.	1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (134)	77
2.1.8.	2.1.8. 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (135)	78
2.1.9.	1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-p-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (136)	80
2.1.10.	1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-p-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (137)	81
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	82
2.2.1.	İndirgeme Gücü	82

2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	83
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	84
3.	BULGULAR	86
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	86
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	87
3.2.1.	İndirgeme Gücü	87
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	88
3.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	89
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	90
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	90
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	91
4.2.1.	İndirgeme Gücü	91
4.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	92
4.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	92
4.3.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	93
5.	KAYNAKLAR	95
6.	EKLER	108
	ÖZGEÇMİŞ	139

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 5 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid'in trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile muamelesinden 5 adet 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde, 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin formaldehit varlığında 2,6-dimetilmorfolin ve 4-piperidin karboksiamid ile ayrı ayrı muamele edilerek karşın olan 5 adet yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 5 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen 10 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi, metal şelat aktivitesi) antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

2016, 139 sayfa

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

SUMMARY

In this study, primarily five 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, the reactions of these compounds with 3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzaldehyde in presence of triethylamine were investigated and five 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained.

In the original section of the work, the reactions of 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with separately 2,6-dimethyl morpholine and 4-piperidine carboxamide in the presence of formaldehyde were investigated and five new 1-(2,6-dimethylmorpholino-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one and 1-(4-aminocarbonyl)-piperidin-1-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. The structures of synthesized ten novel compounds were characterized by using IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopic methods.

In the originaly section of the study, secondly, antioxidant properties of synthesized ten new compounds were investigated and conclusions obtained were discussed with antioxidant methods such as reducing power, free radical scavenging and metal chelating activity.

2016, 139 pages

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	126 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	92
Şekil 4.2.	132 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	93
Ek Şekil 1.	127 Bileşiğinin IR Spektrumu	109
Ek Şekil 2.	127 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	110
Ek Şekil 3.	127 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	111
Ek Şekil 4.	128 Bileşiğinin IR Spektrumu	112
Ek Şekil 5.	128 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	113
Ek Şekil 6.	128 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	114
Ek Şekil 7.	129 Bileşiğinin IR Spektrumu	115
Ek Şekil 8.	129 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	116
Ek Şekil 9.	129 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	117
Ek Şekil 10.	130 Bileşiğinin IR Spektrumu	118
Ek Şekil 11.	130 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	119
Ek Şekil 12.	130 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	120
Ek Şekil 13.	131 Bileşiğinin IR Spektrumu	121
Ek Şekil 14.	131 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	122
Ek Şekil 15.	131 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	123
Ek Şekil 16.	133 Bileşiğinin IR Spektrumu	124
Ek Şekil 17.	133 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	125
Ek Şekil 18.	133 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	126
Ek Şekil 19.	134 Bileşiğinin IR Spektrumu	127
Ek Şekil 20.	134 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	128
Ek Şekil 21.	134 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	129
Ek Şekil 22.	135 Bileşiğinin IR Spektrumu	130
Ek Şekil 23.	135 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	131
Ek Şekil 24.	135 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	132
Ek Şekil 25.	136 Bileşiğinin IR Spektrumu	133
Ek Şekil 26.	136 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	134

Ek Şekil 27.	136 Bileşğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	135
Ek Şekil 28.	137 Bileşğinin IR Spektrumu	136
Ek Şekil 29.	137 Bileşğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	137
Ek Şekil 30.	137 Bileşğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	138



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar	27
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	83
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	84
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	84
Tablo 3.1.	126 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	87
Tablo 3.2.	132 Tipi Bileşiklerinin İndirgeme Gücü	87
Tablo 3.3.	126 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	88
Tablo 3.4.	132 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	88
Tablo 3.5.	126 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	89
Tablo 3.6.	132 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	89

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
Δ	: Kimyasal kayma (ppm)
E	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
N	: Dalga sayısı (cm^{-1})
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
ABTS	: 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonyl asit)
BHT	: Butillenmiş hidroksi toluen
BHA	: Butillenmiş hidroksi anisol
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonyl asit sodyum tuzu
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit
PUFA	Poliansatüre yağ asitleri
ABTS	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
PMS	Fenazin metosülfat
NBT	Nitroblue tetrazolyum

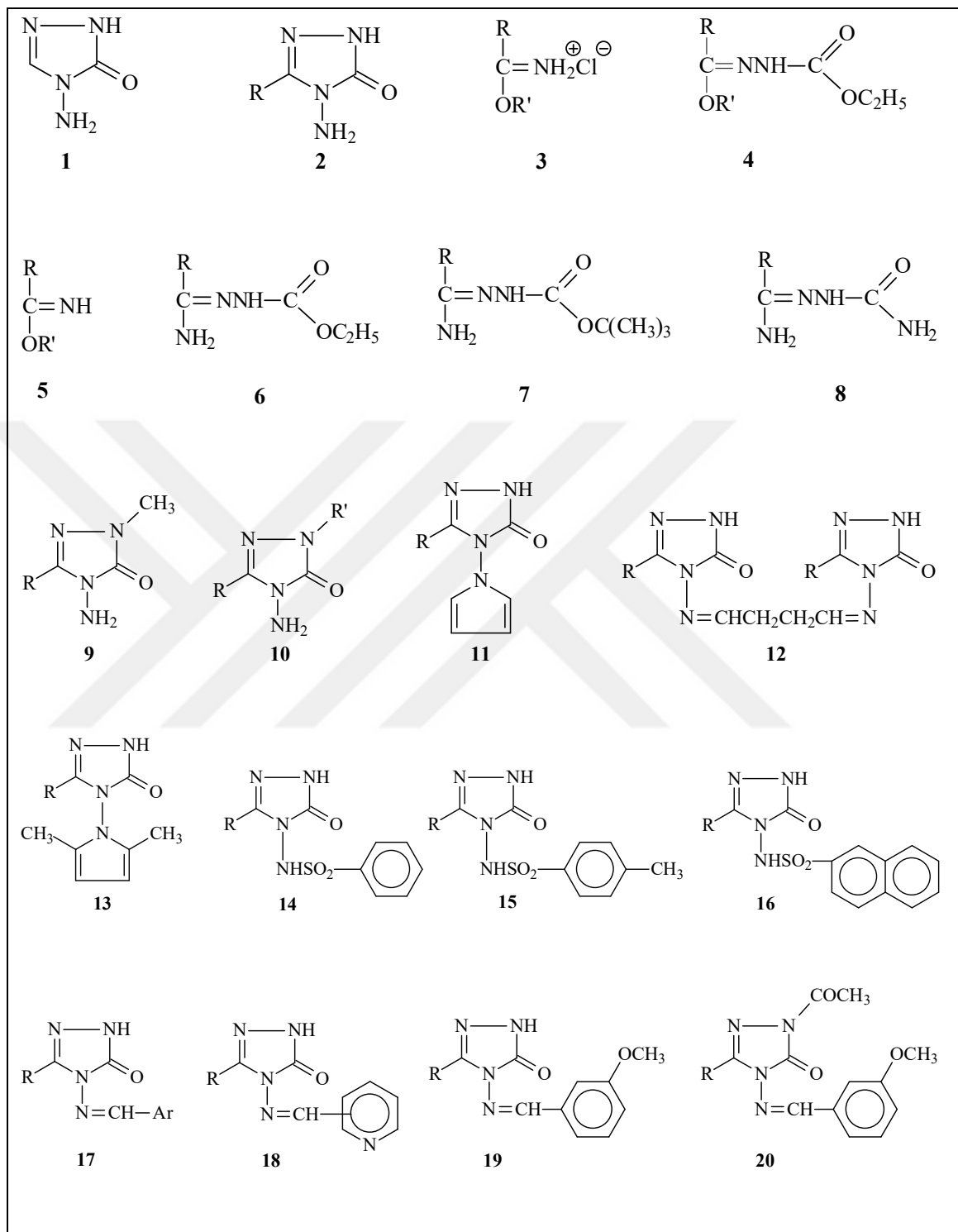
1. GENEL BİLGİLER

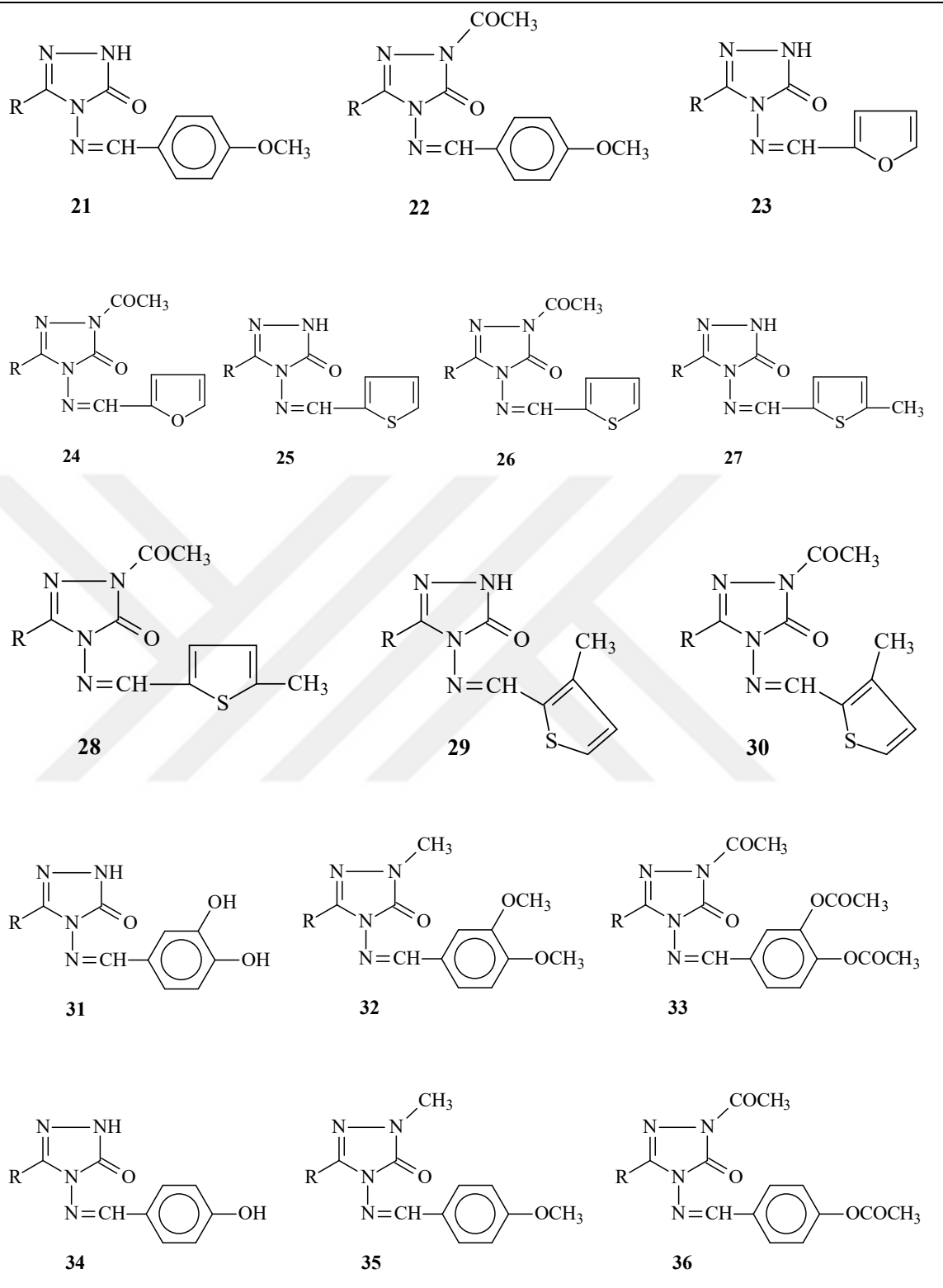
1.1. Giriş

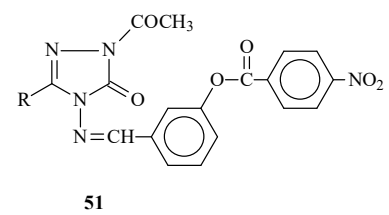
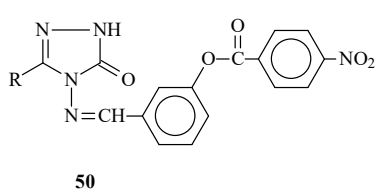
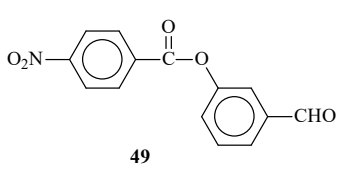
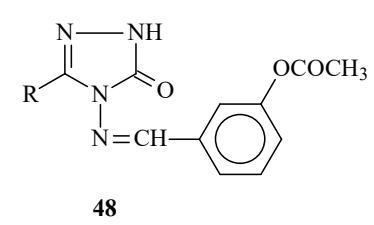
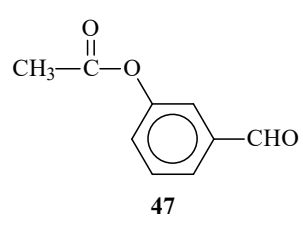
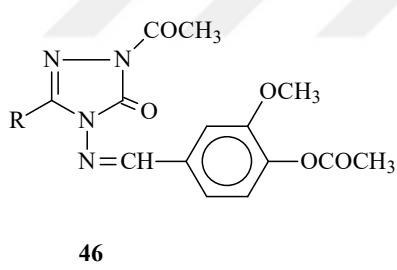
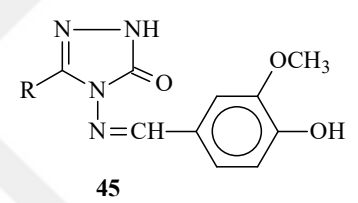
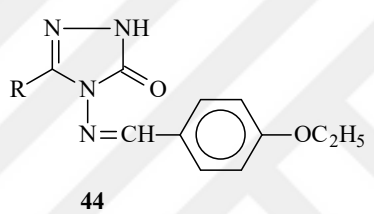
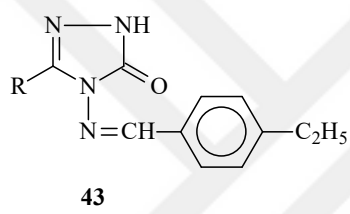
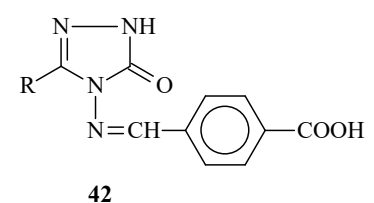
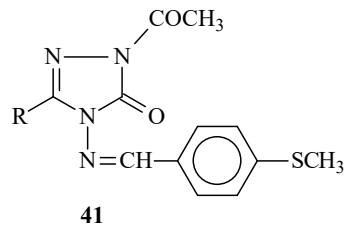
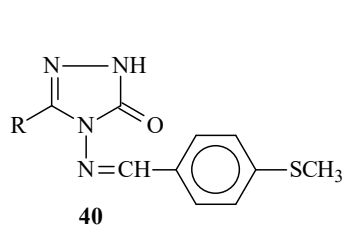
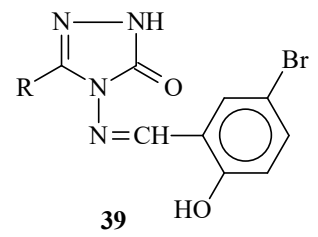
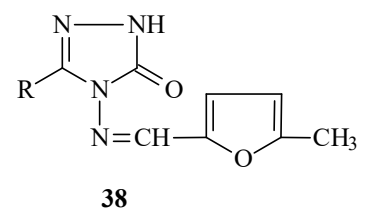
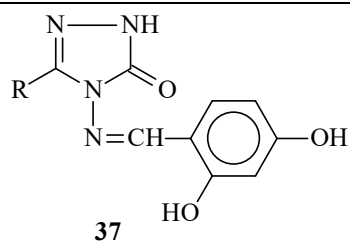
“3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Yeni N-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, ilk olarak literatürde kayıtlı ve çalışma için gerekli olan 5 adet iminoester hidroklorür, 5 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 5 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır. Bundan sonra 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın orijinal bölümünde bu bileşiklerin formaldehit varlığında 2,6-dimetilmorfolin ve 4-piperidin karboksiamid ile reaksiyonundan elde edilen Mannich bazları olarak adlandırılan 5 adet yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 5 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 10 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise sentezlenen yeni 1,2,4-triazol-5-on halkası içeren Mannich bazı türevlerinin total indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelatlama aktivitesi ile antioksidan özellikleri incelenmiştir.

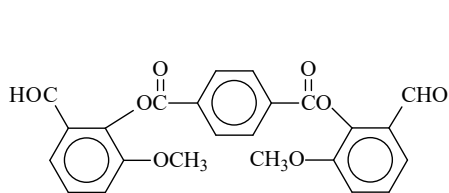
Çalışmada sentezlenen yeni bileşikler ve çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler **Formüller Tablosu** başlığı altında verilmiştir (Tablo 1.1.).

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

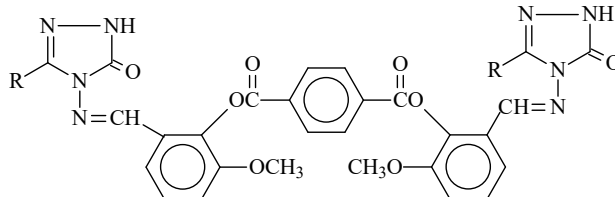




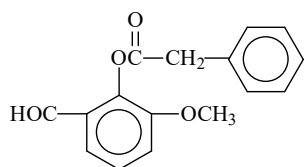




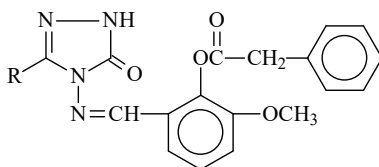
52



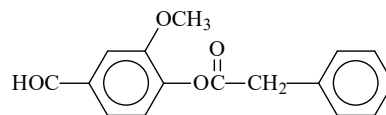
53



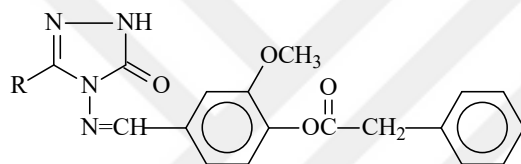
54



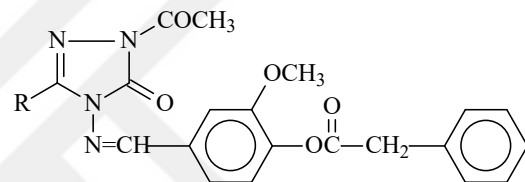
55



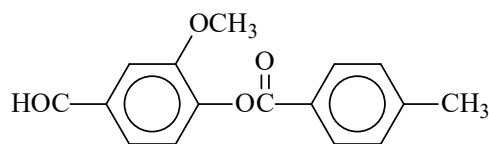
56



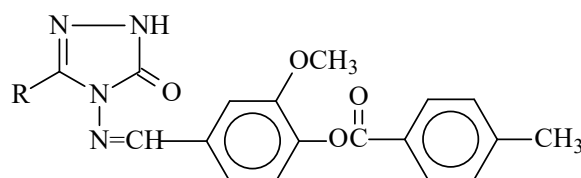
57



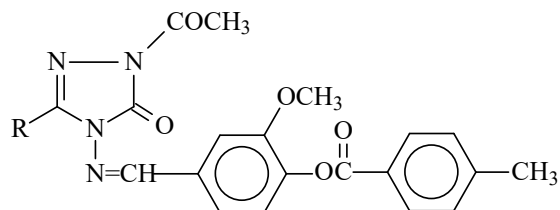
58



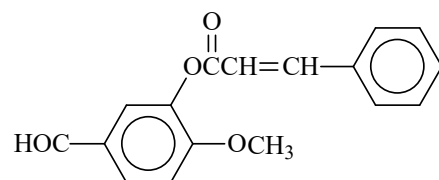
59



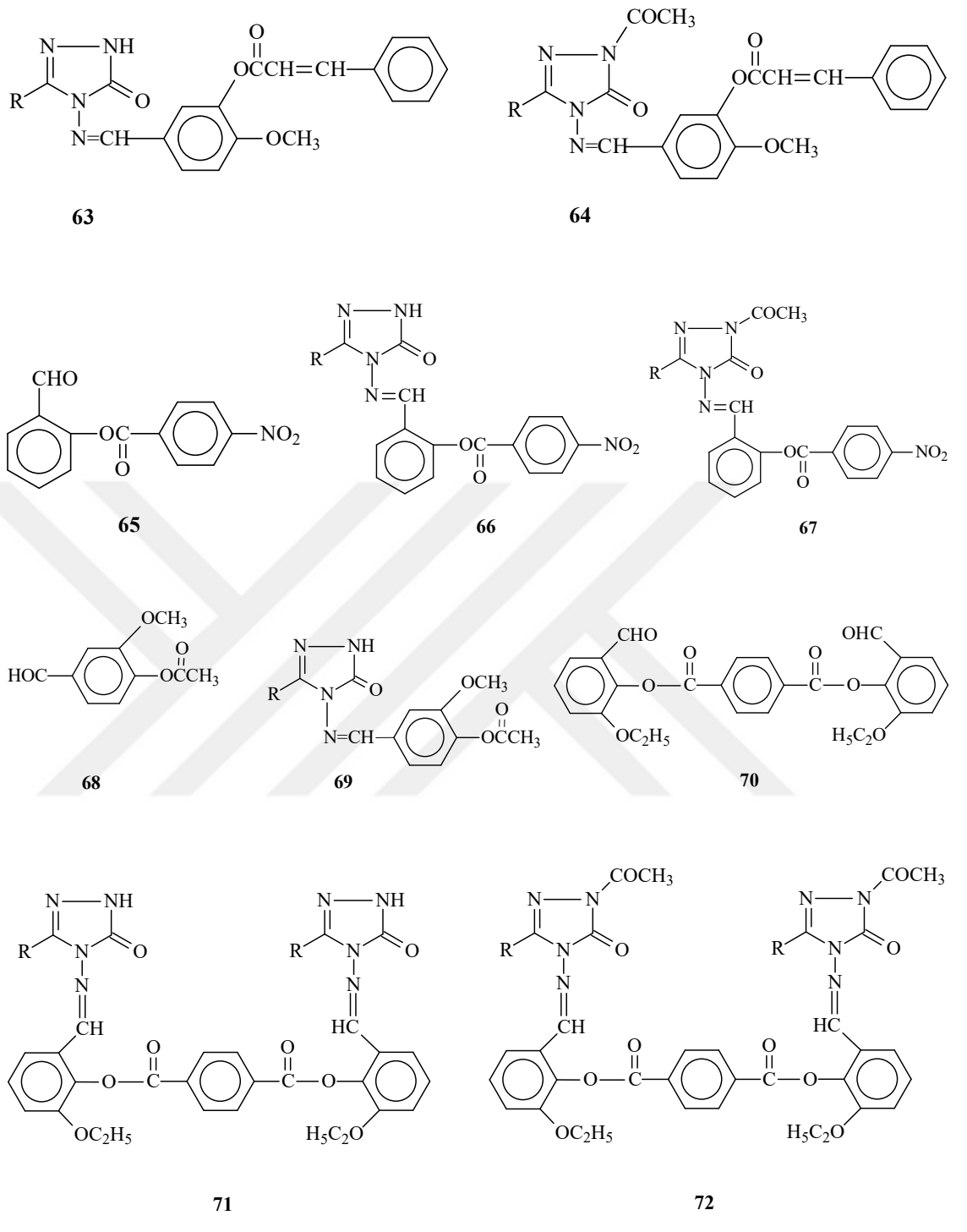
60

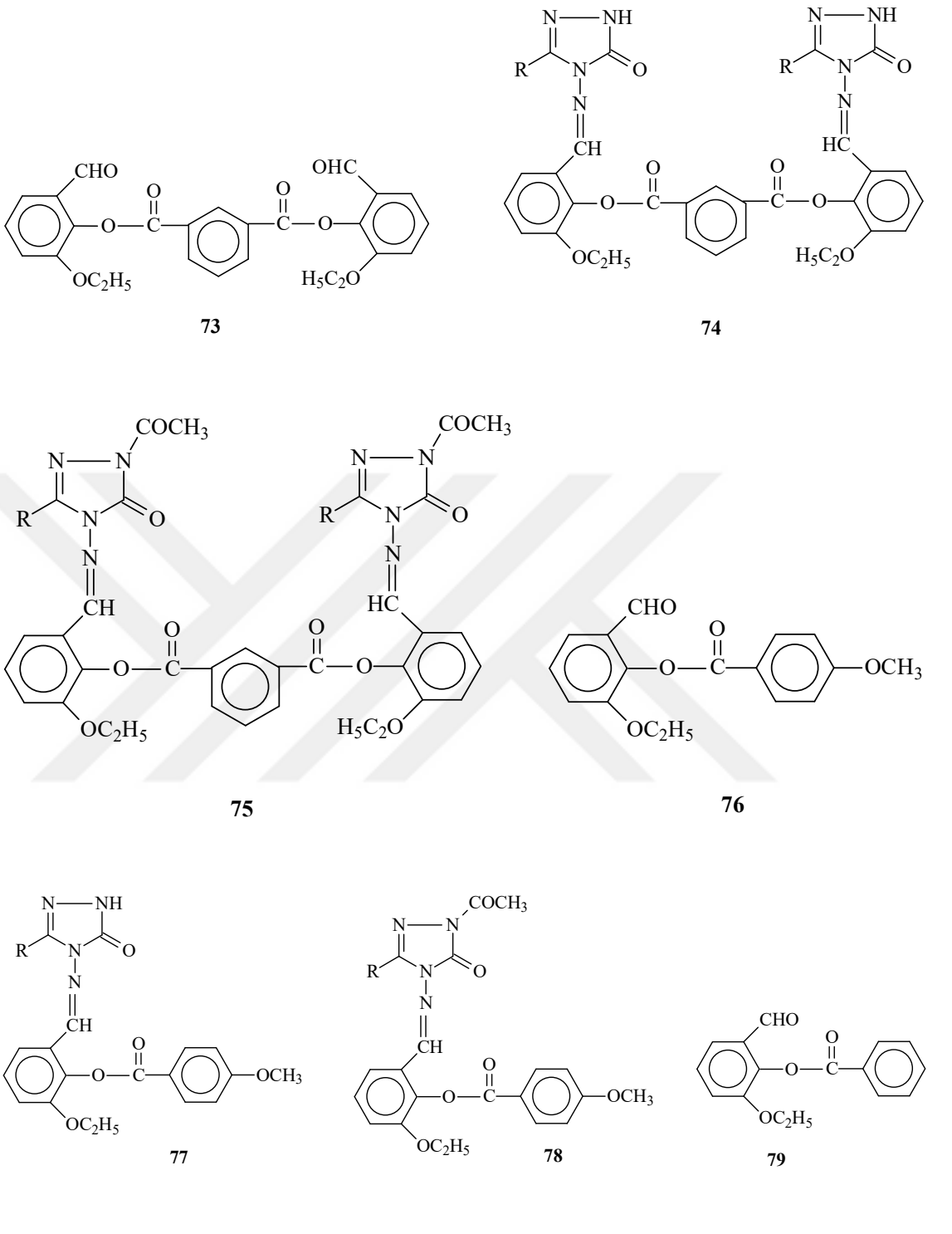


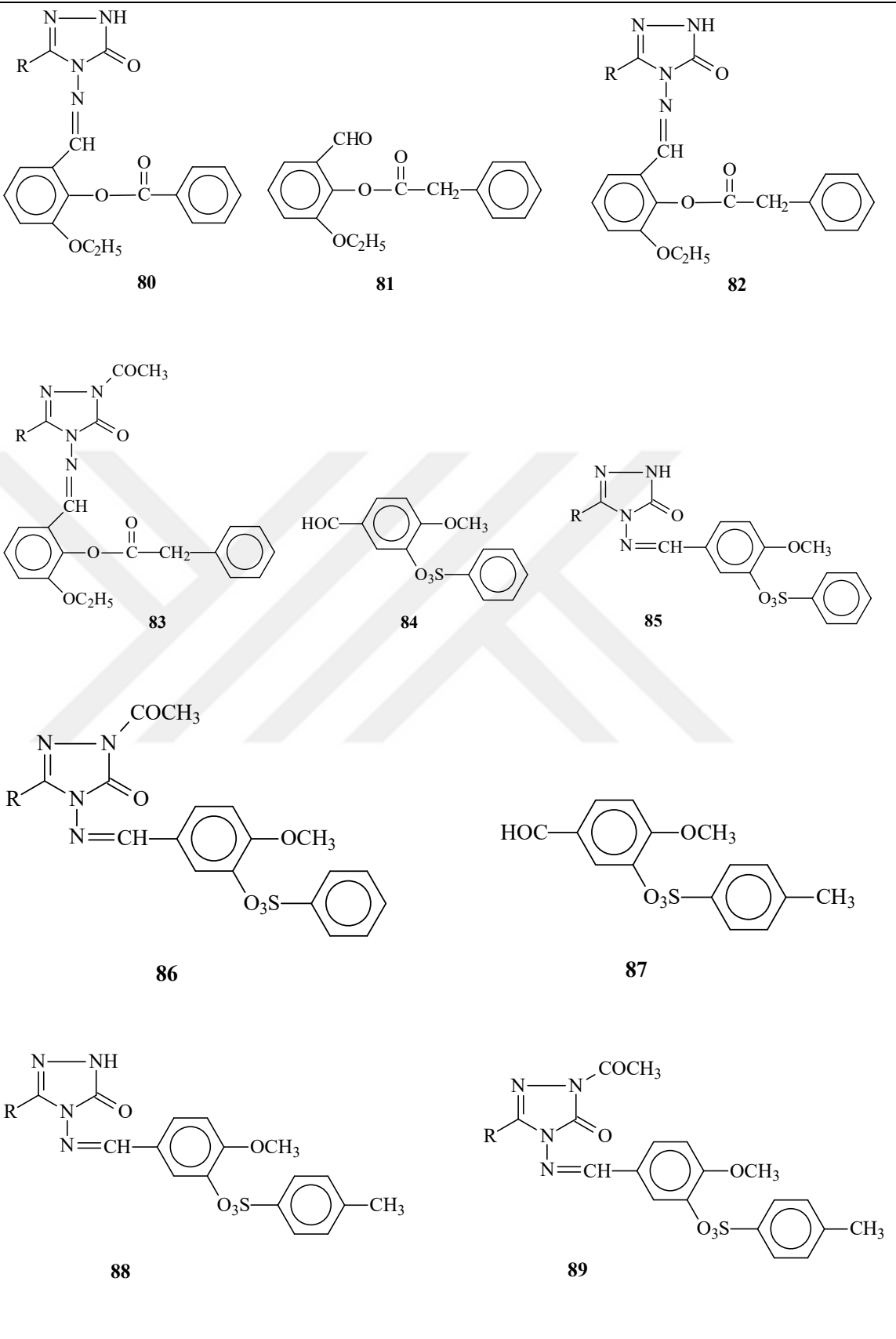
61

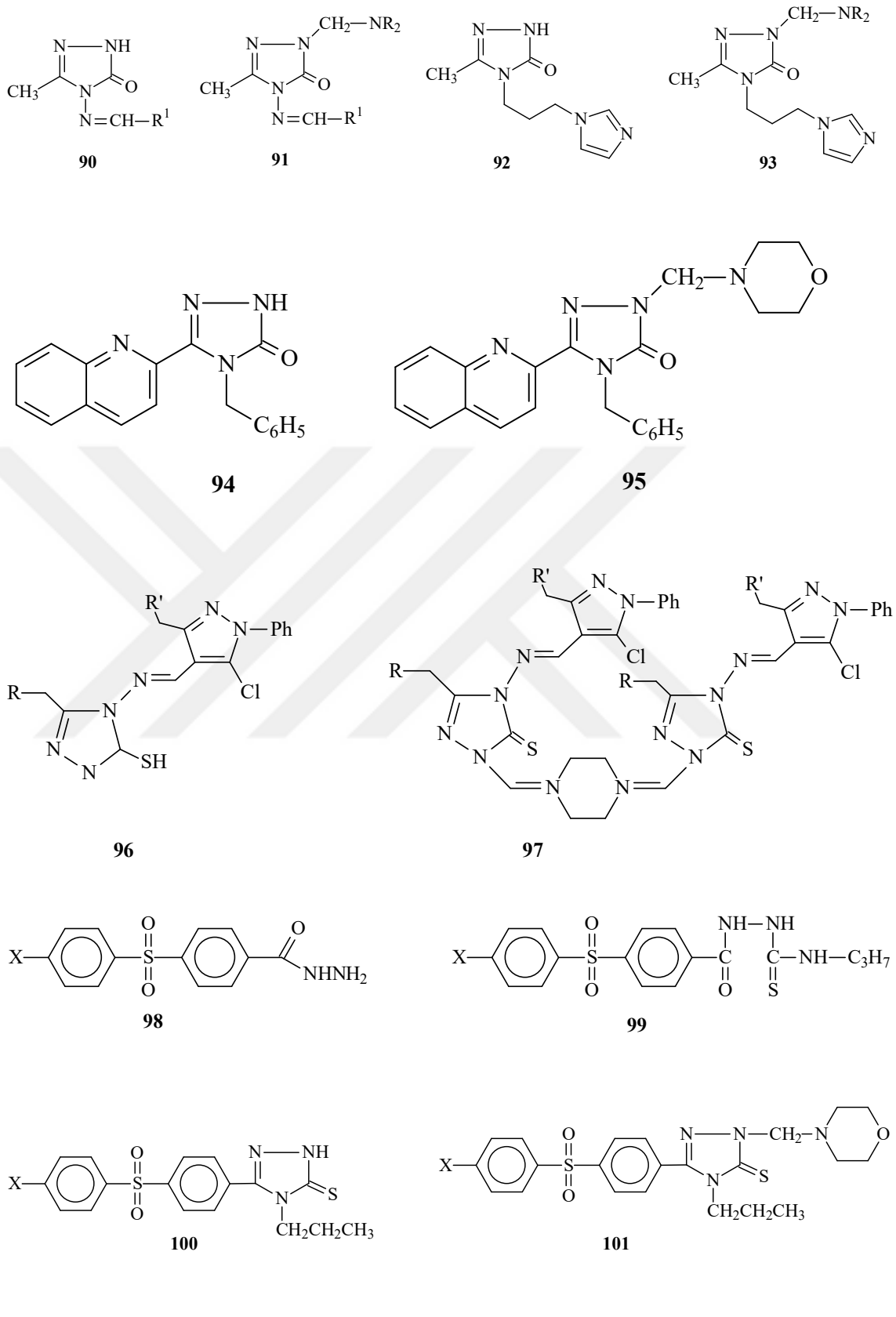


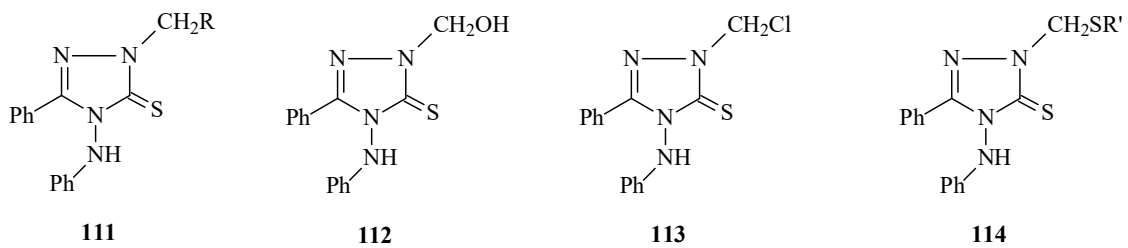
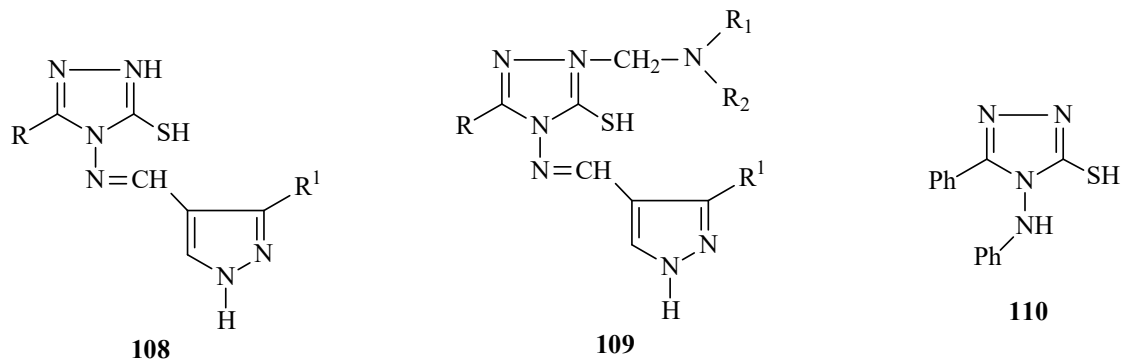
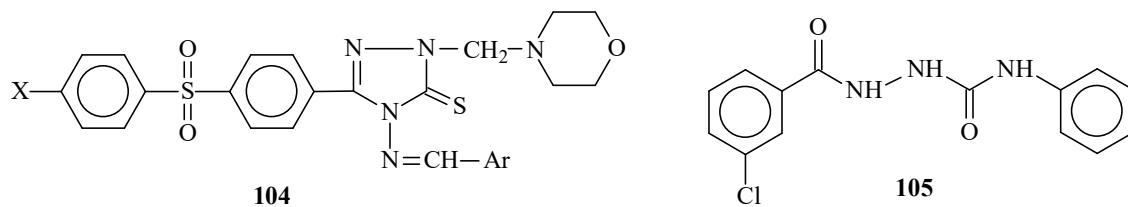
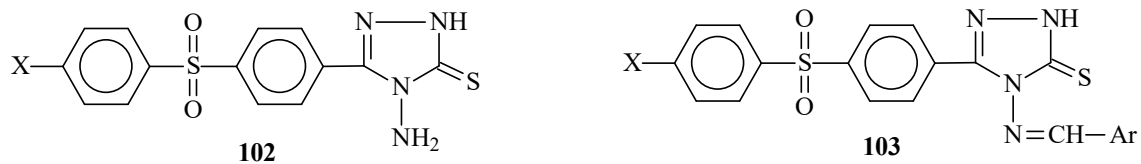
62

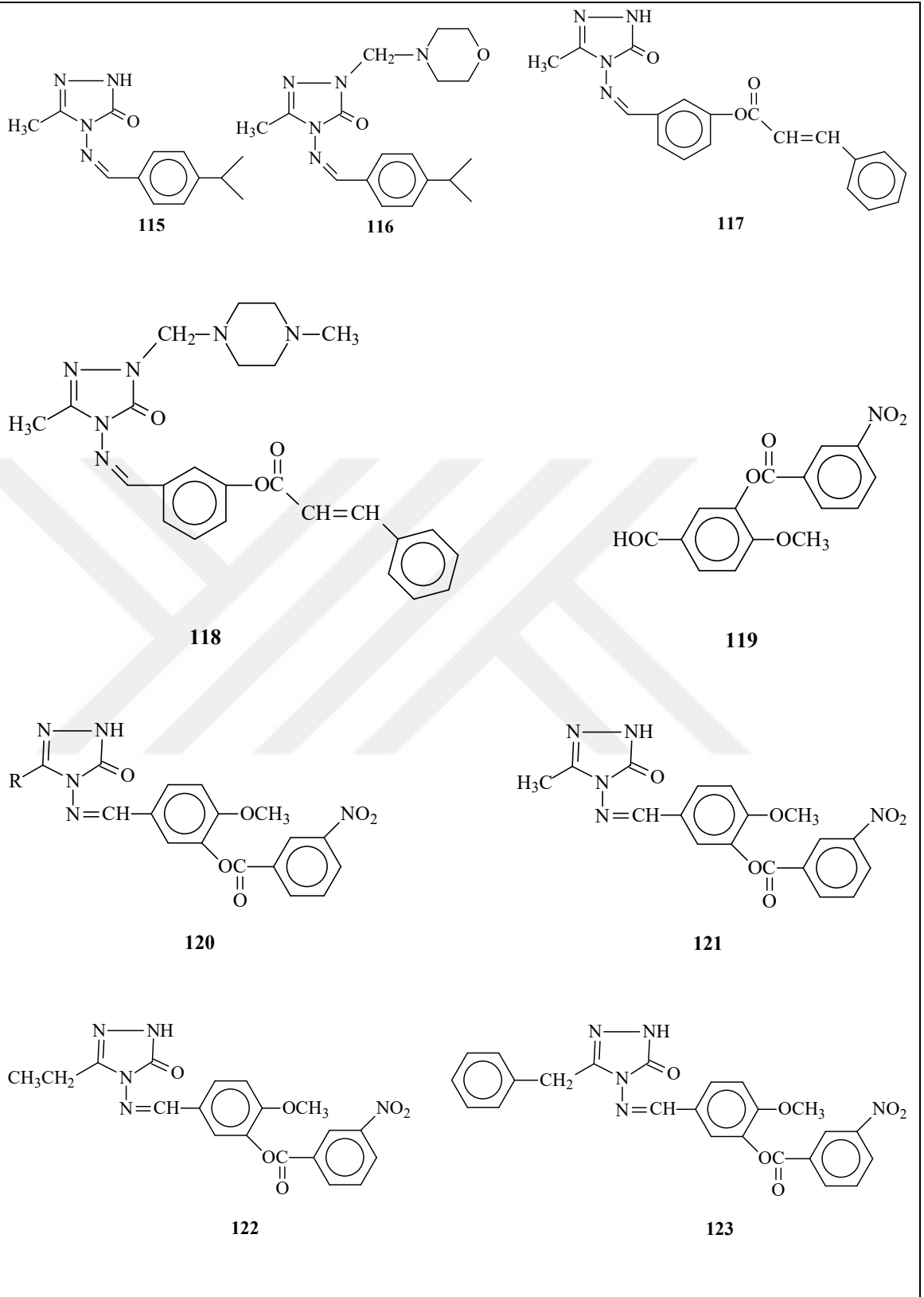


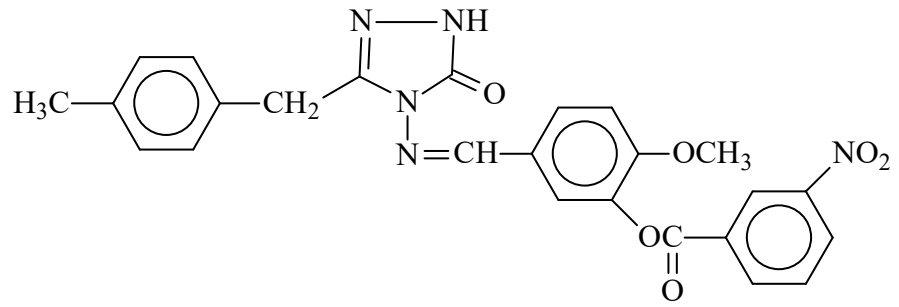




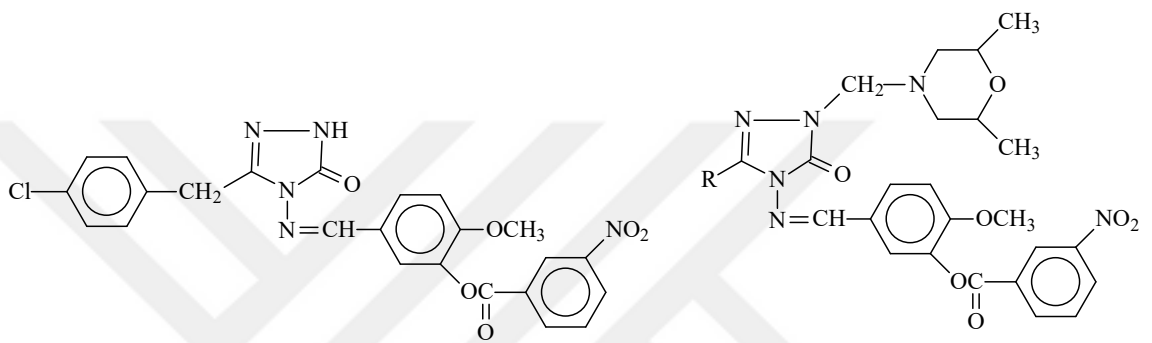






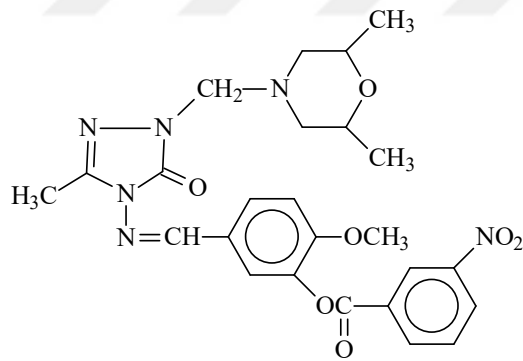


124

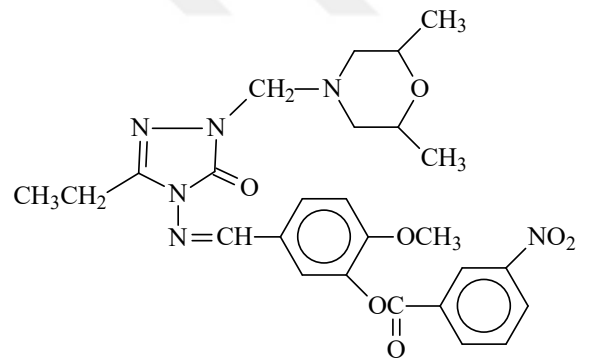


125

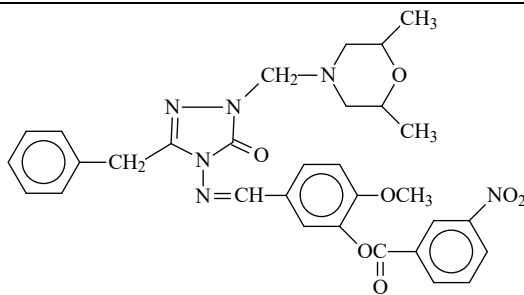
126



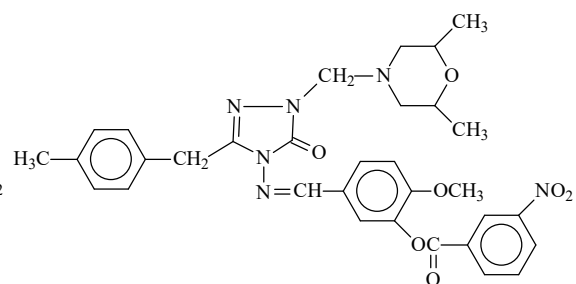
127



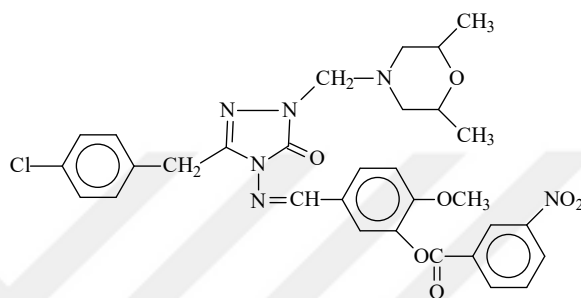
128



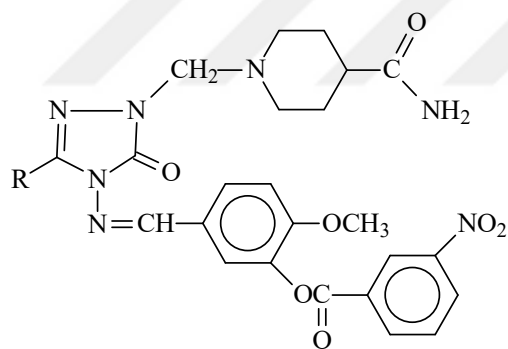
129



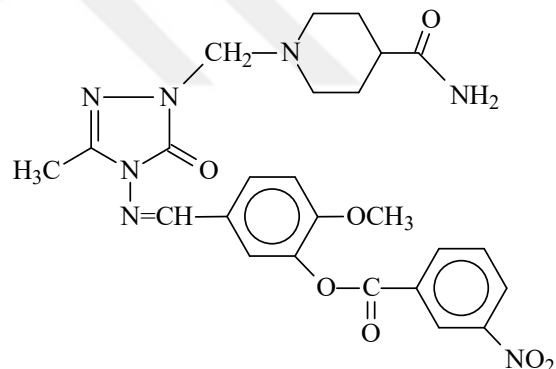
130



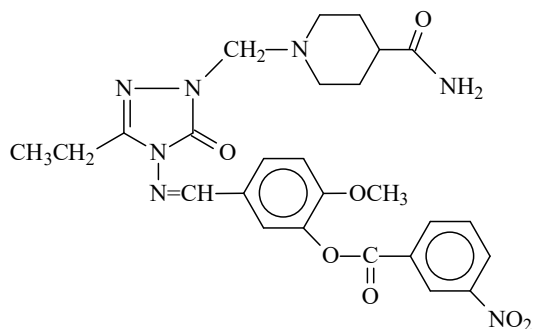
131



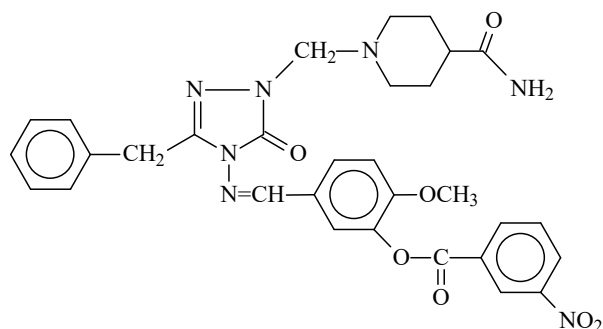
132



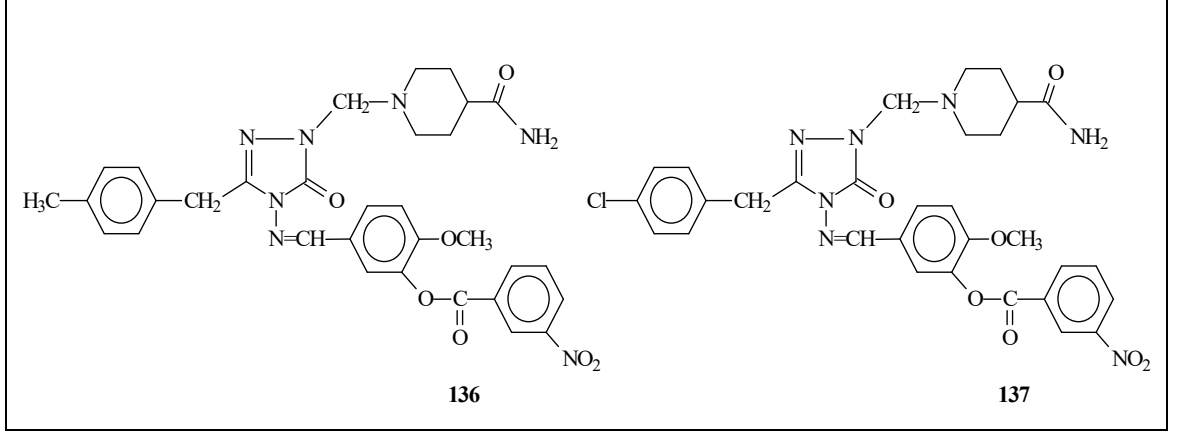
133



134



135



1,2,4-Triazol halkası içeren heterosiklik bileşiklerin potansiyel biyolojik aktif bileşikler olduğu bilinmektedir. Mannich bazlarının ise antimikrobiyal, antibakteriyal, antifungal, anti-tümör, anti-HIV, antiviral, antikonvulsan, antimalaryal, antimikobakteriyel, antiülser, antidepresan, antioksidan vb. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik aktivite gösterdikleri ve kimyanın birçok alanında, tıpta ve özellikle ilaç tasarımında geniş bir kullanım alanı bulduğu şimdiye kadar yapılan çalışmalar tarafından desteklenmiştir. Bu nedenle bu tip heterosiklik bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır.

1,2,4-Triazol ve türevleri antimikrobiyal, ağrı kesici, antiinflamatuvar, antikanser ve antioksidan özellikler gibi farklı farmakolojik aktiviteler gösterdiği rapor edilmiştir [1-4]. Bu farmakolojik aktivitelere örnek olarak, 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. Birçok literatür Mannich bazlarının antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, antimalarial ve pestisit özellikler gibi ılımlı biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [5-8]. Bazı *N*-metilpiperazin substituenti taşıyan 1,2,4-triazollerden türetilen Mannich bazları biyolojik olarak aktiftirler [9, 10] ve farmasotik olarak önemli heterosiklik bileşiklerdir [11-13].

1.2. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

1.2.1. Oksidatif Stres

Hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılan oksijen, canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür. Oldukça reaktif ve potansiyel olarak zararlı olan serbest oksijen radikalleri ise enerji üretim süreçlerinde ortaya çıkan doğal yan ürünlerdir [14].

Serbest radikaller canlı hücrelerde DNA'ya, protein ve lipidlere saldırarak zarar verir. Bu zararlı etkilerden korunmak için hücreler serbest radikalleri nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin, oluşum hızı ve antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Bu sayede hücre serbest radikallerin zararlarından korunur. Eğer var olan denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani üretiminden daha yavaş bir şekilde nötralize edilirlerse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif hasara) "Oksidatif Stres" denir. Bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği göstermektedir ve bu durum doku hasarına sebep olmaktadır [14, 15].

1.2.2. Serbest Radikaller

Kuantum kimyasına göre ancak iki ters spinli elektron bir bağın yapısına girebilir. Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları "elektron çifti" halinde bulunur. Bir bağ parçalandığında, elektronlar ya heterolitik bölünmeyle yapı üzerinde birlikte kalır ya da homolitik bölünmeyle bağ oluşumunda bulunan yapılarda birer elektron bulunacak şekilde ayrılırlar. Eğer bağ homolitik olarak parçalanır ise serbest radikaller oluşur. Radikallerde bulunan eşleşmemiş elektron yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp onların fonksiyonlarına engel olur. Bu özellikleri serbest radikalleri tehlikeli ve aynı zamanda kullanışlı yapmaktadır." Bu nedenle, serbest radikaller yaşam için gereklidir; elektron transferinde, enerji üretiminde ve pek çok diğer metabolik olayda önemli ürünlerdir. Eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz

bir davranış gösterirse hücre hasarına neden olur. Çoğu elektron eşleşmiş halde bulunurken, serbest radikaller bu elektronları birbirinden ayırarak reaksiyonu durdururlar. Sonuç olarak, serbest radikal kendine bir elektron alarak elektron çifti haline geçer, diğer elektron serbest radikal olur. Bu tip moleküller ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça aktiflerdir ve bu yüzden nüfuz edici özelliğe sahiptirler [16].

Serbest radikaller üç ana yolla oluşur [17-19].

a) Kovalent Bağların Homolitik Bölünmesiyle: Kovalent bağın ayrışması sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır.



b) Normal Bir Molekülün Elektron Kaybetmesiyle: 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 indirirken, kendileri radikale dönüşür.

c) Normal Bir Moleküle Tek Bir Elektron Transferiyle: 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.



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 olmakla beraber; karbon, azot, kükürt 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. Ancak bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar [17, 18].

1.2.3. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal etkenlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu oksijen radikalleri oluşur. 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 bu tip yapılar reaktif oksijen türleri (ROT) olarak bilinirler [18].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ($R\cdot$), peroksil (peroksi) radikalleri ($ROO\cdot$), alkoksil (alkoksi) radikalleri ($RO\cdot$), tiyil radikalleri ($RS\cdot$) gibi önemli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Tiyil radikalleri oksijenle tekrar reaksiyona girip sülfenil ($RSO\cdot$) veya tiyil peroksil ($RSO_2\cdot$) gibi radikalleri de oluşturabilirler [17, 18, 20].

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 [18]:

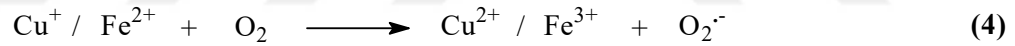


Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, *in-vivo* şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [18, 21].

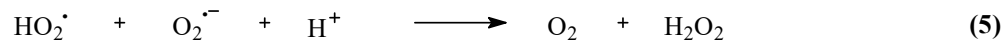
1.2.3.1. Süperoksit Anyonu (O₂⁻)

Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur ve bu radikalin oluşumu için başlıca yollar aşağıda verilmektedir [18, 22, 23]:

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 metallere otooksidasyonu süperoksidi oluşturabilir.

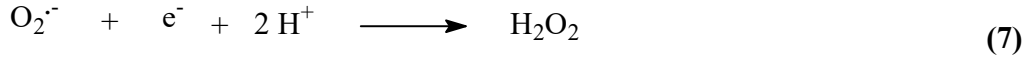
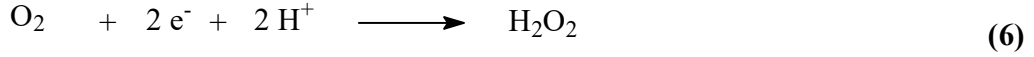


Süperoksit radikalinin önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem yükseltgeyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom C ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise yükseltgen olarak davranarak bir elektron alır ve H₂O₂'ye indirgenir [17, 18]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve yükseltgen 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 [18].



1.2.3.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

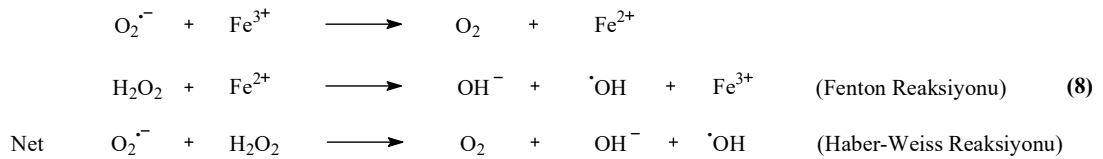
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H₂O₂ meydana gelir [18].



H₂O₂ yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir yükseltgendir [18, 22, 23].

H₂O₂, reaktif oksijen türleri içinde gösterilir 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 [18, 24].

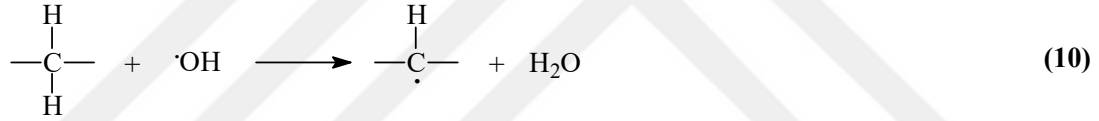
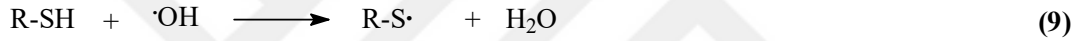
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin doğrudan H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen reaksiyon ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir, daha sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir [18]:



1.2.3.3. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)

Hidroksil radikali H_2O_2 'nin geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile oluşur (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucunda da oluşur [18].

Biyolojik sistemlerde bulunan en reaktif ve hasar verici radikal çeşididir. Yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur [17, 18, 22]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ($\text{RS}\cdot$), karbon merkezli organik radikaller ($\text{R}\cdot$), organik peroksitler ($\text{RCOO}\cdot$) gibi yeni radikallerin oluşmasına neden olur.



Hidroksil radikali, Her tür biyolojik molekül ile reaksiyon verse de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedefleridir. Nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ve proteinler (aromatik amino asitler) ile çeşitli radikalik reaksiyonlar verir [18].

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

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesi ile singlet oksijen meydana gelir. Singlet oksijen çiftleşmemiş elektronu olmadığı için bir radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen türüdür [17, 18, 20]. 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 [18, 25].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon reaksiyonu sırasında, porfiryaya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [18, 23].

1.2.4. Diğer Reaktif Türler

1.2.4.1. Azot Oksit (NO^{\cdot})

Azot oksit (NO^{\cdot}) tek sayıda elektron içeren renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif azot oksitleri üretir.” NO^{\cdot} kararlı bir serbest radikaldir ve fizyolojik şartlar altında birçok fonksiyonda rol oynar [25]. Hücre içi konsantrasyonu fazla arttığı zaman nöron ölümü ile sonuçlanan toksik olayları başlatır. Azot oksit, biyolojik sistemlerde O_2 , $O_2^{\cdot-}$ ve geçiş metalleriyle reaksiyona girer. Metal ve tiyol içeren proteinlerle yürüyen reaksiyonlar, enzim aktivitelerinde zayıflamaya neden olur. Azot oksitin elektron geçiş zincirindeki demir içeren komplekslere saldırması, bozulmuş enerji metabolizmasıyla sonuçlanır. Azot oksit oluşumunun artmasıyla sinir hücrelerinin tahribatı başlar [26].

1.2.4.2. Azot Dioksit (NO_2^{\cdot})

Azot dioksit, azot oksitin oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir. NO_2^{\cdot} çok güçlü ve oldukça zehirli bir oksidandır. Oksijen indirgenmesi sırasında NO_2^{\cdot} 'ye maruz kalması durumunda araşidonik asit metabolizmasının NO_2^{\cdot} konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği gözlenmektedir. Düşük miktarda NO_2^{\cdot} 'nin araşidonik asit metabolizmasını büyük oranda artırdığı görülmüştür [27, 28].

1.2.4.3. Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)

Süperoksitin nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türü olan peroksinitrit meydana gelir. Peroksinitritin direkt olarak proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot

dioksit (NO_2^\cdot), hidroksil radikali (OH^\cdot) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi farklı toksik ürünlere dönüşürler [27].

1.2.4.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri arasında yer almaktadır. Fagositik hücreler tarafından bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, 6 monosit, makrofajlar ve eozinofiller O_2^\cdot radikalini üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük öneme sahiptir [29].

Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu “karbon merkezli radikaller (R^\cdot), peroksi radikalleri (ROO^\cdot), alkoksi radikalleri (RO^\cdot), tiyol radikalleri (RS^\cdot) gibi önemli serbest radikaller de oluşabilir”. Bunlardan özellikle poli-doymamış yağ asitlerinden meydana gelen peroksi radikali uzun yarı ömürlü bir radikaldir. Tiyol radikalleri ise oksijenle yeniden reaksiyona girerek sülfenil (RSO^\cdot) veya tiyol peroksi (RSO_2^\cdot) vb. radikalleri de oluşturabilirler [27].

1.2.5. Serbest Radikal Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin oluşumu, normal metabolik olayların seyri esnasında ve organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalması sonucunda meydana gelir. Serbest radikaller, iyonize radyasyon, stres yapıcı durumlar, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda vücuttaki biyolojik fonksiyonların yan ürünü olarak oluşurlar.

I- Biyolojik Kaynaklar

- Radyasyon
- Aktive olmuş fagositler
- Antineoplastik ajanlar: nitrofurantion, bleomisin, doxorubicine
- Bağımlılığa sebep olan maddeler: alkol ve uyuşturucu maddeler
- Çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar)
- Stres

II- İntrasellüler Kaynaklar

- Küçük moleküllerin otooksidasyonu
- Enzimler ve proteinler: ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin
- Mitokondrial elektron transportu
- Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450, sitokrom b₅)
- Peroksizomlar: oksidazlar, flavoproteinler
- Plazma membranı: lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipit peroksidasyonu
- Oksidatif stres yapıcı durumlar: iskemi, travma, intoksikasyon

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda artırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler ya da serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan aktiviteyi düşürürler [30].

1.2.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri

Serbest radikaller; hücrelerin lipit, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi tüm bileşiklerine etki ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiler permeabilityyi bozar, hücrenin elektrolit kaybına ve trombositlerin agregasyonuna sebep olurlar. Ayrıca proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz,

triptofan dioksinaz ve galaktoz oksidaz gibi hidrolitik enzimleri aktifleřtirirken alfa 1-antitripsin gibi antiproteolitik enzimleri inaktif hale getirirler [17].

1.2.6.1. Lipit Peroksidasyonu

Bütün membran lipitleri poliansatüre yağ asitleri içerirler ve serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA), C=C yapısında karakteristik çift bağa sahiptir. Hassas olan bu yapıdan hidrojen atomlarının hidroksil radikalleri tarafından koparılması sonucu dien konjugatlar olarak bilinen peroksit ürünler meydana gelir. Molekül içi çift bağlarının değişmesiyle dien konjugatlarının daha sonra oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikalleri oluşur. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşürler [17].

1.2.6.2. Protein Oksidasyonu

Proteinler serbest radikal etkisine karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar ve başlayan zarar verici zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri amino asit bileşimlerine bağlıdır.

Serbest radikaller proteinleri yükseltgeyebilirler. Amino asitlere ve disülfid (S-S) bağlarına saldırırlar ve özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana getirirler. Bu reaksiyonlar sonucunda immunoglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozularak fonksiyon kaybına uğrarlar ve proteolitik yıkım gösterirler [17].

1.2.6.3. DNA Oksidasyonu

Kararlı bir molekül olan DNA endojen etkenlerin yanı sıra elektromanyetik, ultraviyole ve X-ışınları gibi eksojen kaynakların tesirinde de kimyasal oksidatif hasara maruz kalabilmektedir. Serbest radikaller nedeniyle DNA'nın yapısının değişmesi sonucunda hücrede mutageniz, karsinogenez ve hücre ölümü meydana gelmektedir.

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına neden olabilir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı oluşabilir ya da DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve sonuç olarak anti DNA antikolları oluşmaktadır [31-33].

1.2.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu

Glikoz, mannoz ve deoksi şekerler otooksidasyonla hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana getirirler. Oluşan okside formlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklarda önemli rol oynar. Okzoaldehidler; DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Kansere ve yaşlanma olaylarında etkin rol oynarlar [17].

1.2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlılar serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için hem hücre içerisinde hem de hücre membranında etki gösteren pek çok koruyucu mekanizmaya sahiptirler. Bu

mekanizmalar hem serbest radikal oluşumunu engellemek hem de oluşan bu serbest radikallerin olumsuz yönlerini yok etmek amacıyla oluşturulmuştur. Canlı organizmaların oluşturduğu bu sisteme “Antioksidan Savunma Sistemi” veya kısaca “Antioksidanlar” adı verilmektedir. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Bununla beraber serbest radikal oluşumunu engelleyenler ve mevcut radikalleri etkisiz hale getirenler veya enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilir [32, 34]. Biyolojik sistemlerde bulunan tüm antioksidanlar Tablo 1.2’de gösterilmiştir. Enzimatik olan ve enzimatik olmayan tüm antioksidanların beş değişik mekanizma ile etkili oldukları düşünülmektedir. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak.
2. OH[•], O₂^{•-} gibi anahtar ROT’ni ortadan kaldırmak yoluyla zincir reaksiyonunun başlamasını engellemek.
3. Peroksitleri parçalayarak onların zincir reaksiyonunu oluşturan radikallere dönüşümünü engellemek.
4. Katalitik metal iyonlarını bağlayarak, radikal oluşumunun başlamasını engellemek.
5. Başlamış olan bir zincir reaksiyonunu kırmak.

Tablo 1.2. Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar

Enzimatikler	
Speroksit dismutaz	
GSH-peroksidaz	
Katalaz	
Yardımcı enzimler	
NADP-kinon	
Oksidoredüktaz	
Epoksi hidrolaz	
Konjugasyon enzimleri:	GSH-S-transferaz
	UDP-glukronil transferaz
	Sülfonil transferazGSH-redüktaz
NADPH sağlayıcı enzimler:	Glukoz-6-fosfotaz
	6-fosfoglukona dehidrogenaz
	İzositrat dehidrogenaz
	Malik enzim
Enzimatik olmayanlar	
Alfa-takoferoller (vit E)	
Askorbikasit (vitC)	
Glutasyon (GSH)	
Flavanoidler	
Beta-karoten (vitA)	
Ürat	
Bilirubin	
Mannitol	
Sistein	
Metiyonin	
Melatonin	
Sitokrom P-450	
Hemoglobin	
Miyoglobin	
Plazma proteinleri:	Seruloplazmin
	Ferritin
	Albümin
	Transferin
	Laktoferrin

Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [35].

1.2.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotları yedi başlık altında incelenebilir [36-42].

1. Oksijen Radikal Absorbans Uygulaması (ORAC): Peroksil-radikal etkileşimli oksidasyonların antioksidan sönmülendirilmelerini ölçer ve H-atomu transferi yoluyla, klasik radikal zincir kırılma antioksidan aktivitesi tarzını yansıtmaktadır [43]. Temel uygulamada, tampon çözeltide 2,2'-Azobis(2-amidinopropan)-dihidroklorür'ün termal parçalanmasıyla üretilen peroksi radikalleri veya Cu^{+2} - H_2O_2 den elde edilen hidroksil radikalleri yükseltgenabilir bir protein substrat olan floresant prob ile reaksiyona girerek floresans ile kolayca kantitatif olarak tayin edilebilecek türde floresant olmayan bir ürüne dönüşür. Prob ile peroksil radikallerinin reaksiyonu ilerledikçe zamanla floresans yoğunluğu kaybı oluşur.

2. Total Antioksidan Aktivite Tayini: Bu metotta antioksidan aktivitesi β -Karoten yöntemine göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde, β -Karoten-linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu 50 °C'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile β -Karoten-linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30 dakikada bir, 470 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [37].

3. DPPH Radikali Giderme Aktivitesi Tayini: Bu işlemde örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonda DPPH' çözeltisiyle muamele edilmekte ve 30

dakika karanlıkta bekletilen karışımın 517 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [38, 39].

4. ABTS Katyon Radikali Giderme Aktivitesi: Bu yöntemde ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) katyon radikali giderme aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan $ABTS^{+}$ ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonlarda $ABTS^{+}$ çözeltisiyle muamele edilmektedir ve 734 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [40].

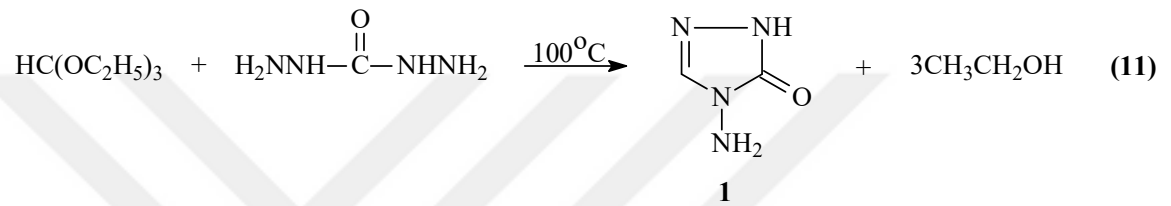
5. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini: Bu yöntemde süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT (Nikotinamid adenin dinükleotid-fenazin metosülfat-nitroblue tetrazolyum) sistemine göre *in-vitro* belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözüldürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [39].

6. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini: Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferrozin yöntemine göre belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra Fe (II) ve ferrozin reaktifleri eklenmekte ve 562 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [39-41].

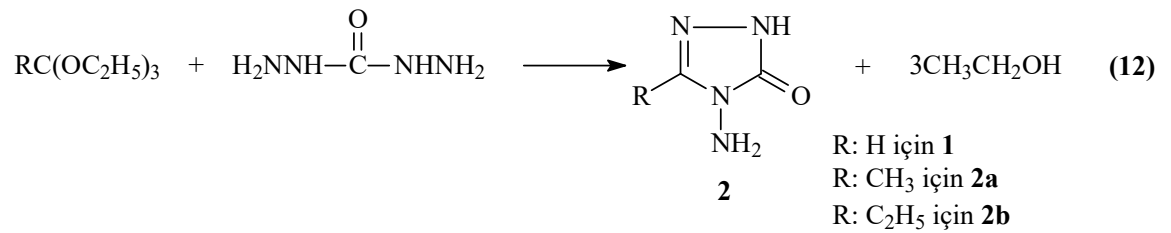
7. İndirgeme Gücü: Oyaizu yöntemine [42] göre pH=6,6 ortamında örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra potasyum ferrisiyanür ile muamele edilerek 50 °C’de 20 dakika inkübasyona tabi tutulmaktadır. Eşit hacimde trikloroasetik asit ile muamele edildikten sonra ise Fe (III) ile reaksiyona sokularak 700 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır.

1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

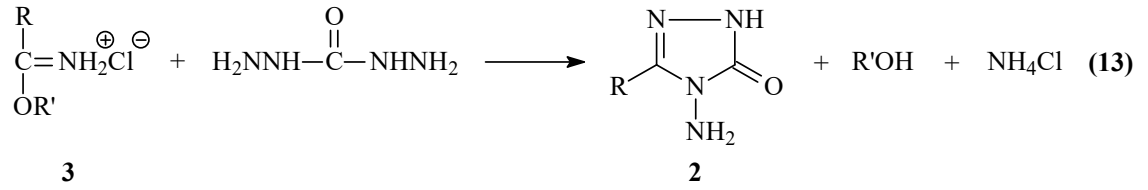
1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminin oluşturulmasına yönelik bazı yöntemler geliştirilmiştir: 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin en basit üyesi olan 4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiği ilk kez etil ortoformatın karbohidrazid ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 11) [44].



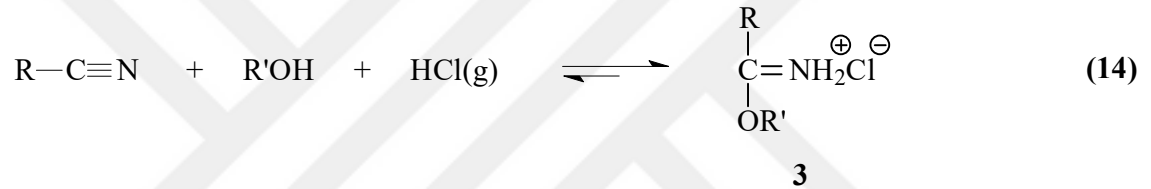
Başka bir çalışmada etil ortoformat yanında etil ortoasetat ve etil ortopropionat kullanılmış ve 2 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2a) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2b) bileşikleri ile 2 bileşiği elde edilmiştir (Denklem 12) [45].



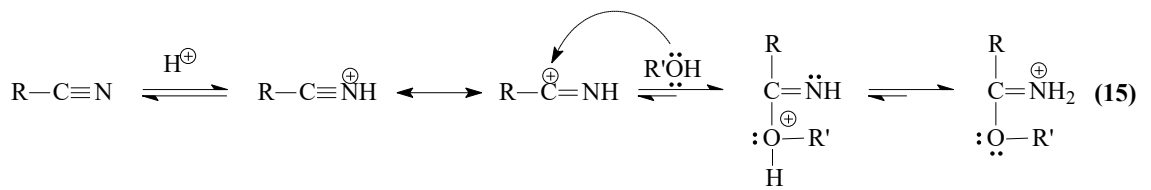
Çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde nitrillerden elde edilen iminoester hidroklorürlerin (3) karbohidrazid ile muamelesinden 2 tipi bileşikler sentezlenmiştir. (Denklem 13) [46].



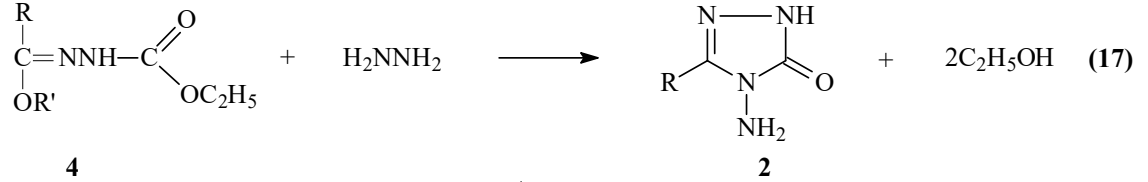
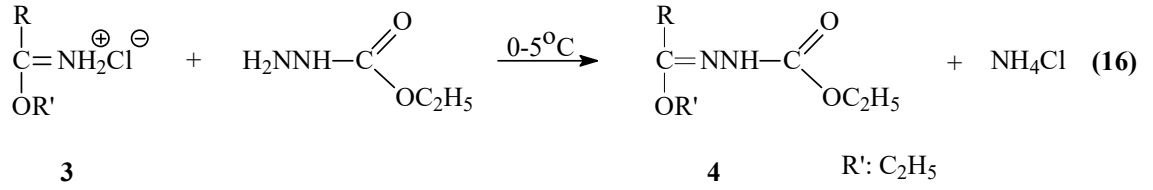
Çalışmada hidroklorürleri (3) şeklinde reaksiyona sokulan, iminoesterlerin eldesinde, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, amidlerden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden başlayan yöntemler [47] örnek olarak verilebilirse de 3 tipi bileşiklerin sentezinde Pinner Yöntemi [48] en uygun yöntem olarak kullanılmıştır. Bir nitril, bir mutlak alkol (genellikle mutlak etanol) ile susuz bir çözücü (genellikle susuz dietil eter) içinde HCl gazı ile soğukta muamele edilir (Denklem 14).



3 Tipi bileşiklerin Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 15) [49].

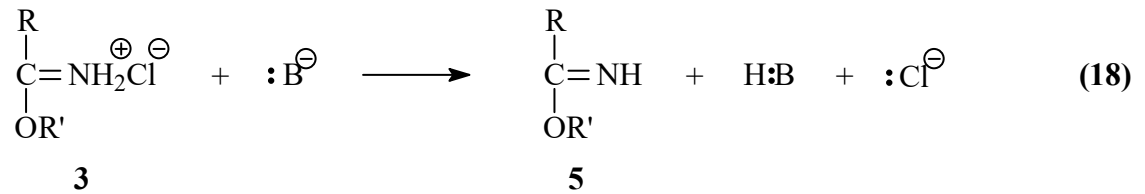


2 Tipi bileşiklerin sentezi için en uygun ve çalışmada da kullanılan yöntemde ise, 3 tipi alkil imidat hidroklorürlerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [50-56] ester etoksikarbonilhidrazonlar (4) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 16 ve 17) [52-58].



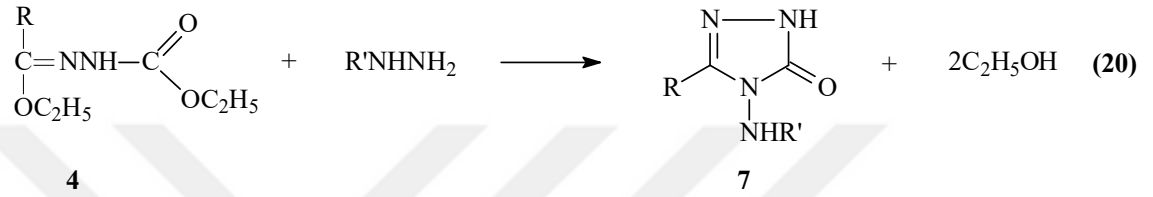
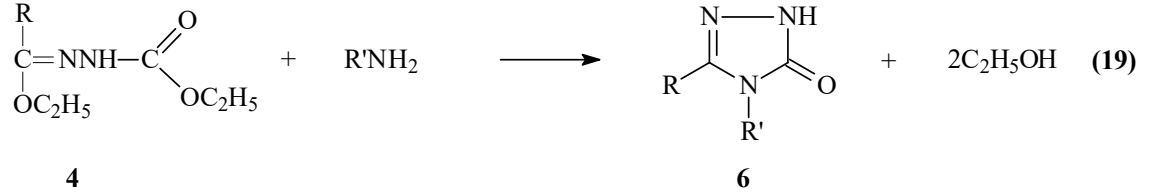
	R
2a	CH ₃
2b	CH ₂ CH ₃
2c	CH ₂ C ₆ H ₅
2d	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
2e	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -)

Pinner Yöntemine göre Denklem 14 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 3 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) ele geçer (Denklem 18) [47, 51, 59-62]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

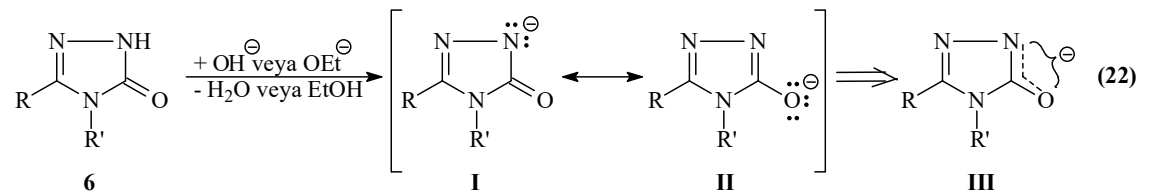


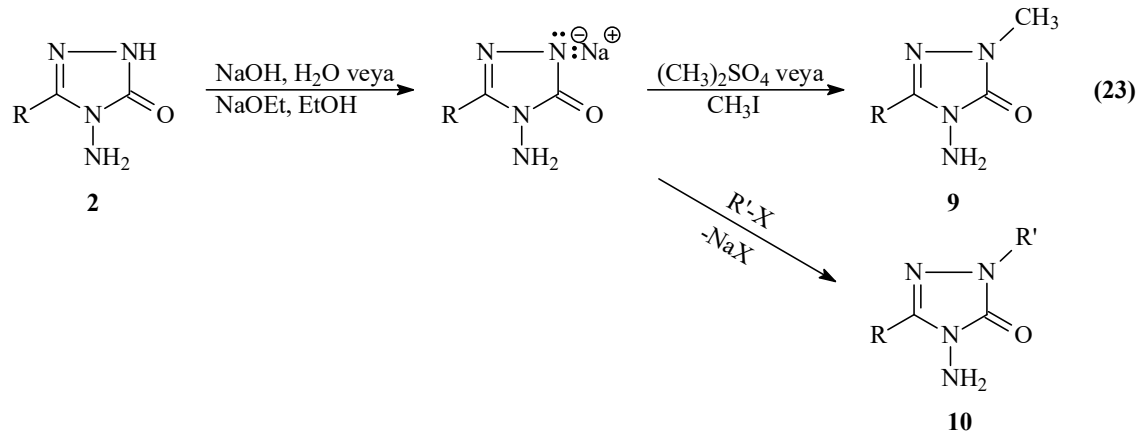
Denklem 16 uyarınca 3 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 17 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler elde edilmiştir. Nitekim 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (6), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (7) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-

arilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (8) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 19-21) [46, 50, 52, 57, 58, 63-67].

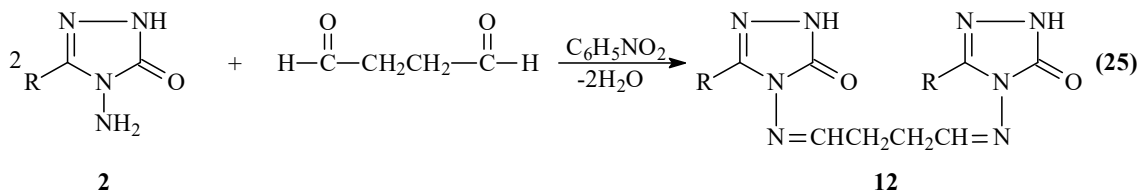
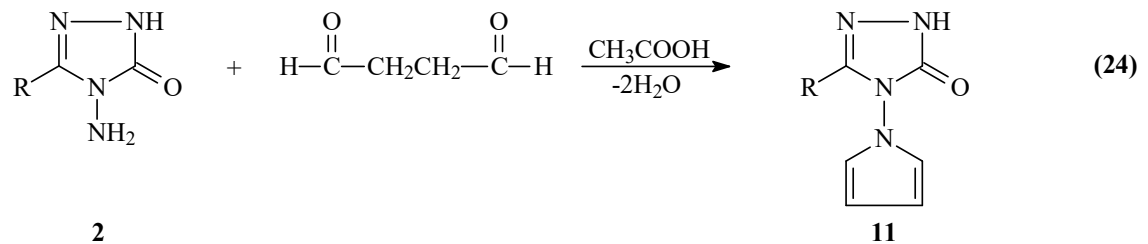


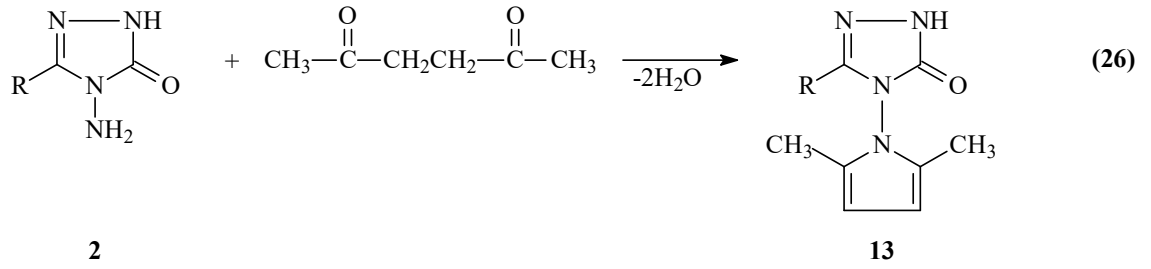
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 22) 2 tipi bileşiklerin *N*-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan *N*-metil (9) ya da *N*-alkil (10) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Denklem 23) [52, 54, 55, 59, 68-75].



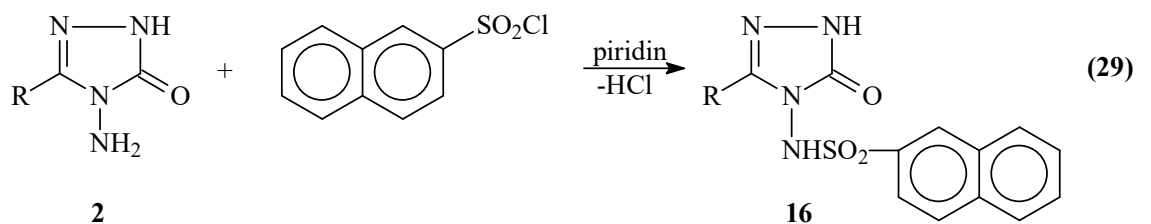
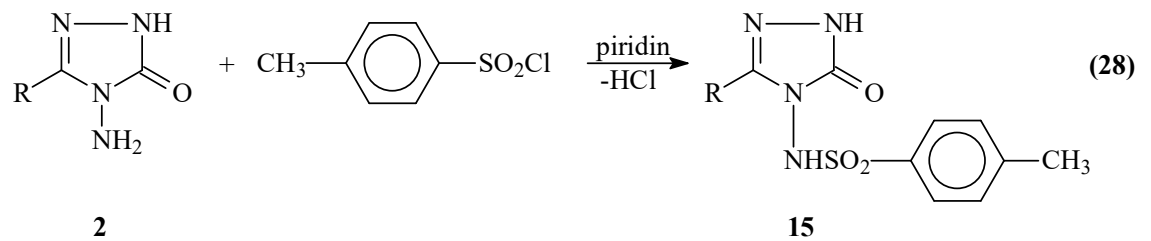
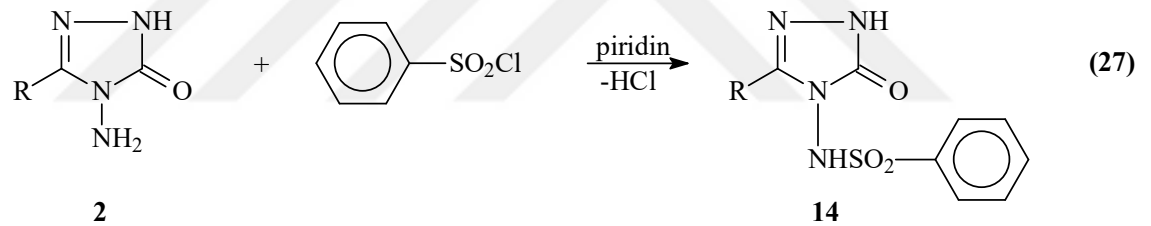


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 1980'li yıllardan sonra birçok reaksiyonu incelenmiş ve karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve bazı özellikleri incelenmiştir. 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki farklı çalışmadan birinde suksindialdehid 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 (11) ve nötral ortamda (nitrobenzen) N,N'-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandüimin (12) bileşiklerini, diğerinde ise asetonil aseton ile N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 24-26) [52, 54, 55, 76, 77].

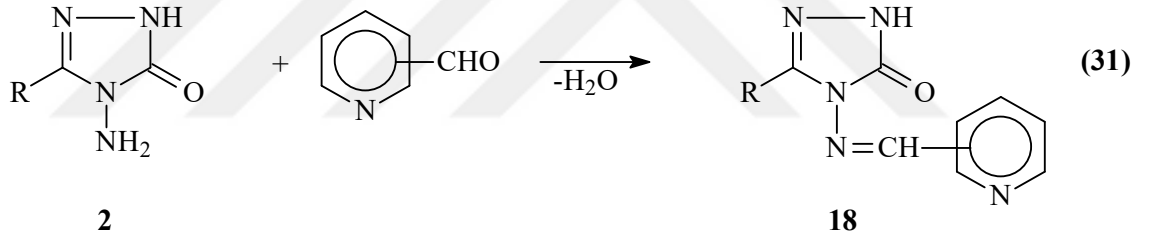
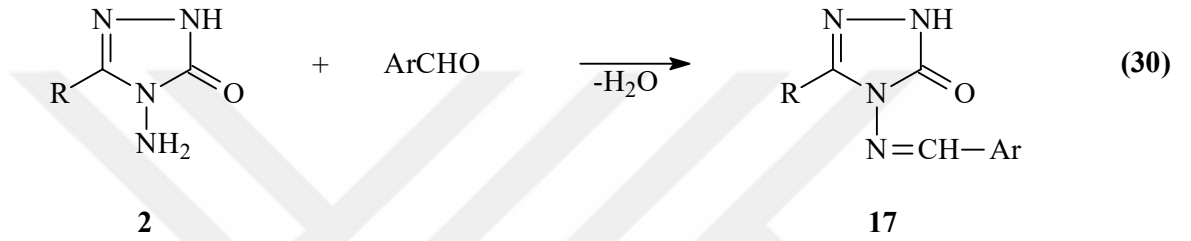




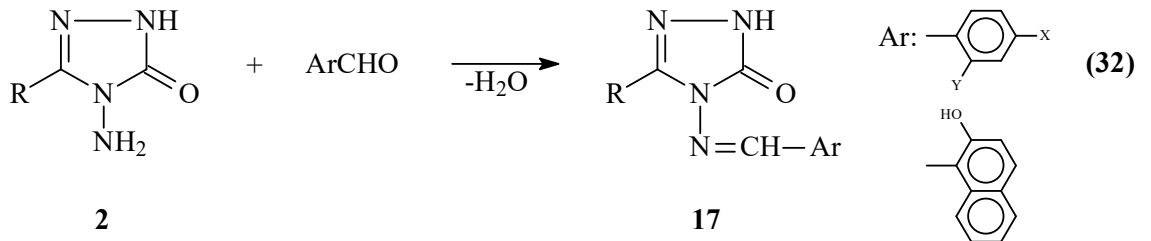
Bazı heterohalkalı amino bileşiklerinin sulfonik asit klorürleri ile sulfonilamino türevlerini verdikleri bilinmektedir [78-80]. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin benzen sulfoniklorür, *p*-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (14), 3-alkil(aril)-4-(*p*-toluen-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (15) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (16) bileşikleri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 27-29) [78].



Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (17) elde edilmiştir (Denklem 30) [54, 55, 81, 82]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-karboksi, piridin-3-karboksi aldehid ve piridin-4-karboksi aldehid ile muamelesinden 18 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 31) [83].

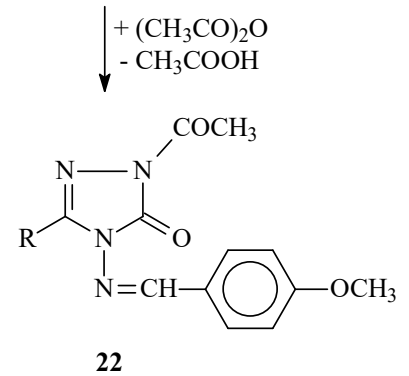
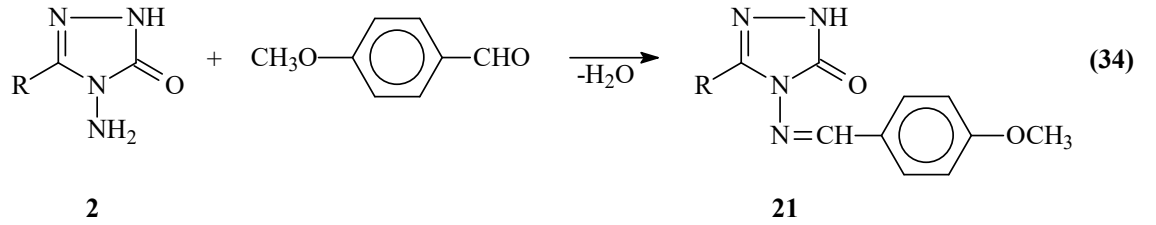
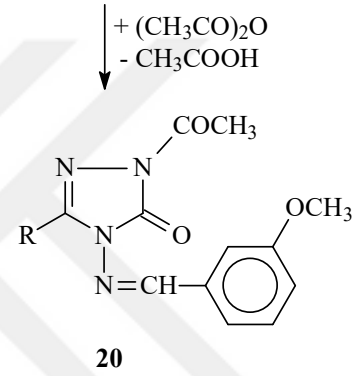
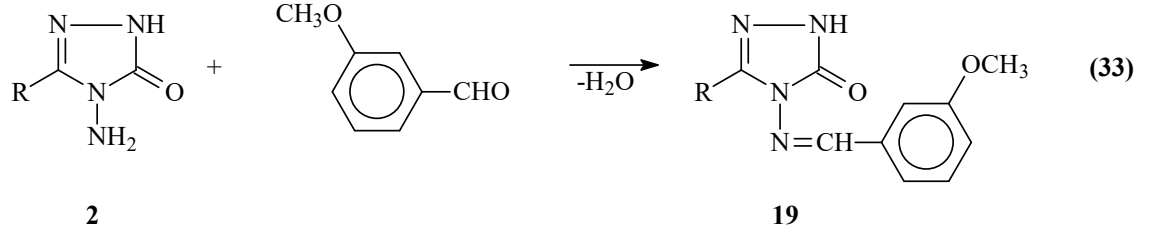


Bir başka çalışmada, 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik aldehidler ile reaksiyonundan 17 tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin antitümöral ve anti-HIV aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 32) [84].



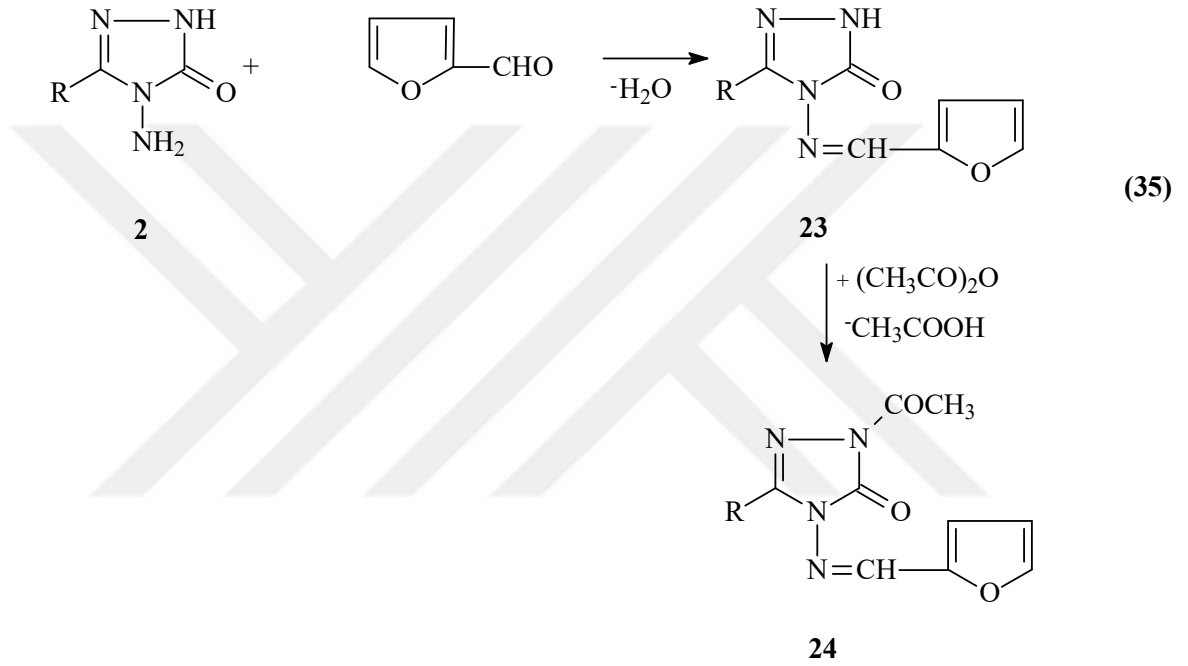
Schiff bazı olarak elde edilen 19 ve 21 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; *m*-metoksibenzaldehid [85-87], diğerinde ise *p*-

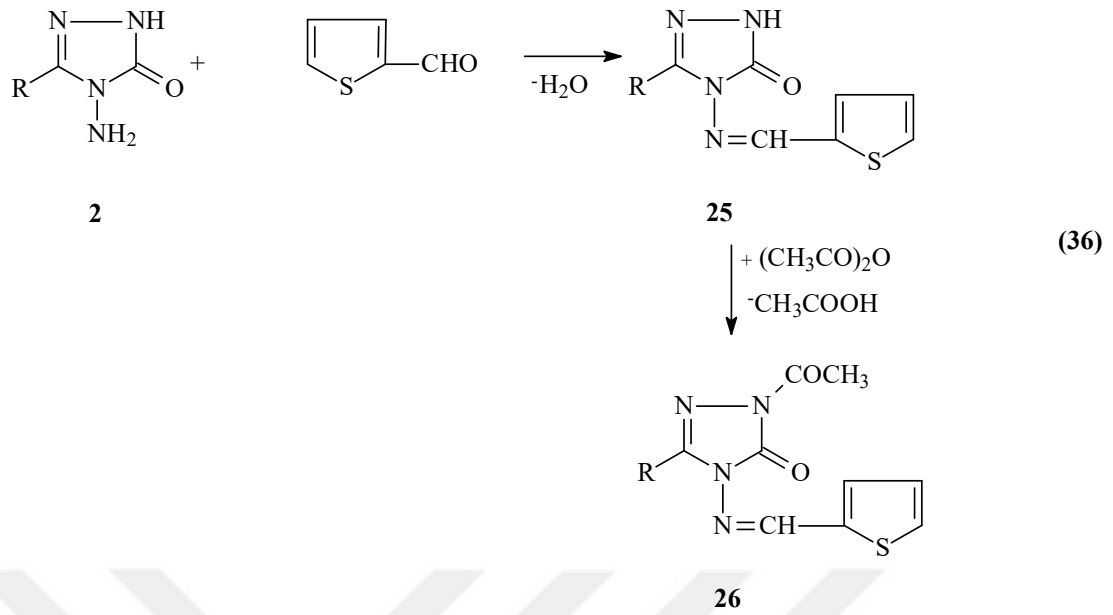
metoksibenzaldehid [85, 86, 88] ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 19 ve 21 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin *N*-asetil türevleri (20 ve 22) elde edilmiştir (Denklem 33 ve 34) [87].



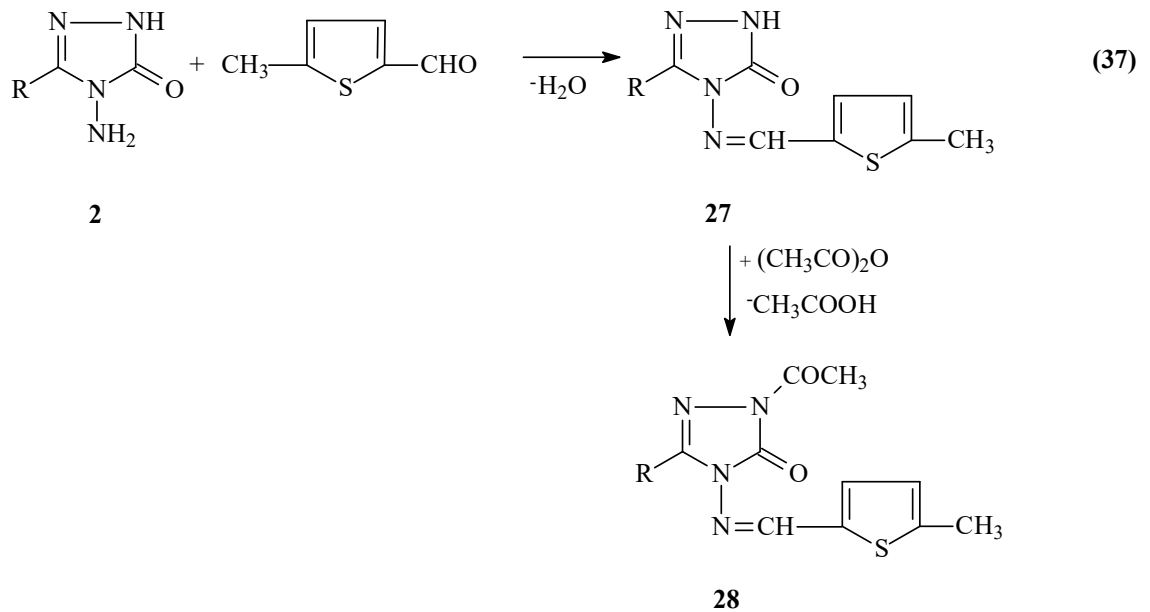
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile

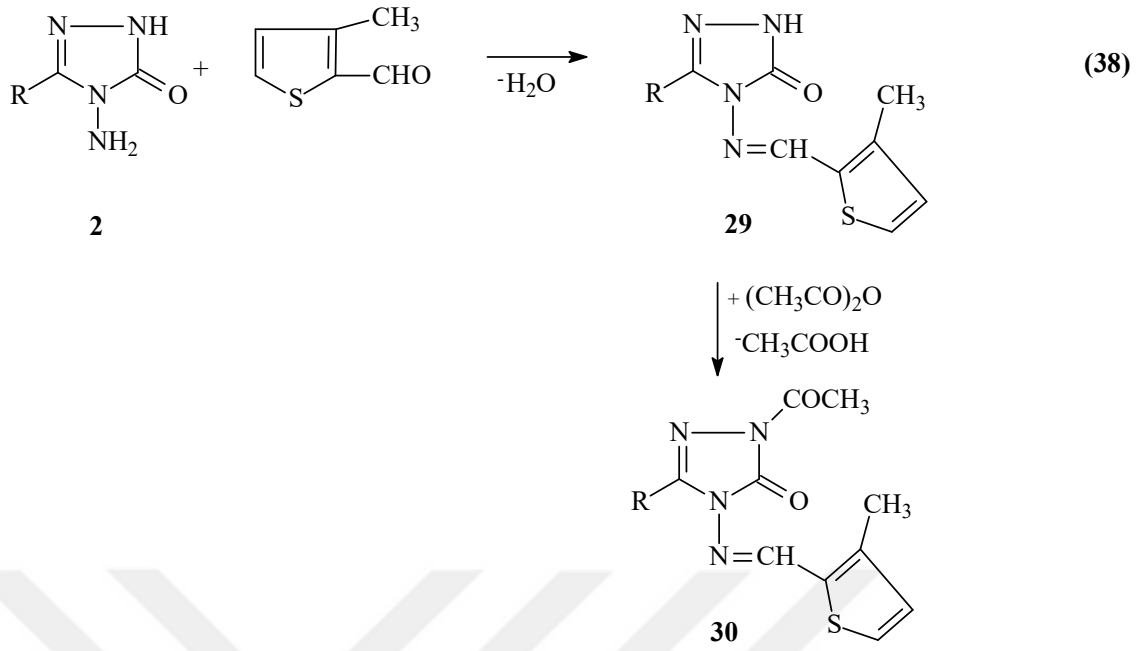
reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (23) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (25) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 24 ve 26 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 24 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Bundan başka 25 ve 26 tipi bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri çok yakın bir zamanda yapılmıştır (Denklem 35 ve 36) [89-92].



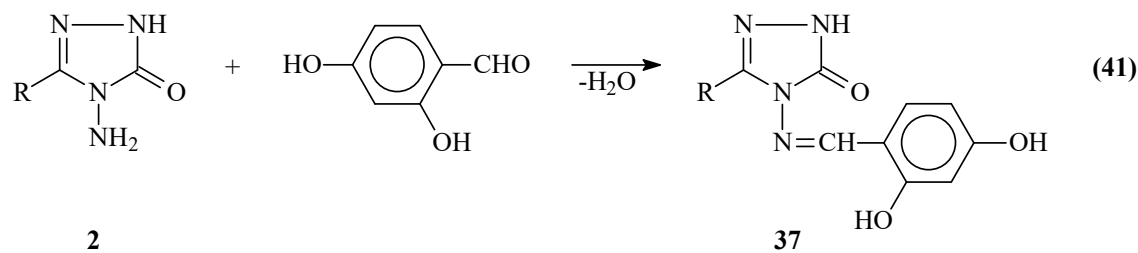
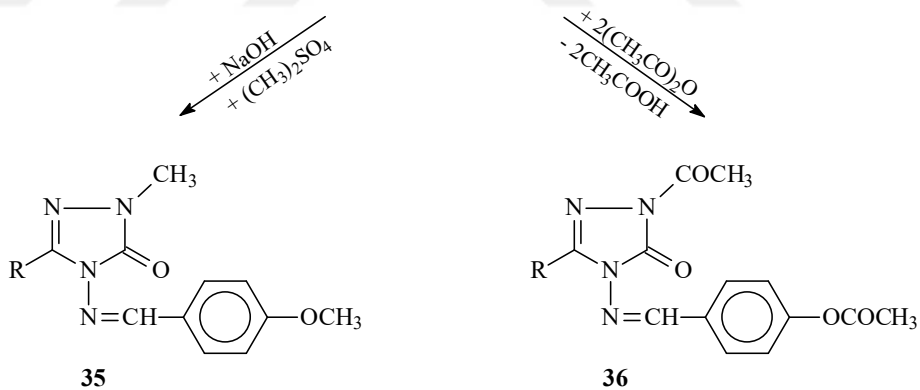
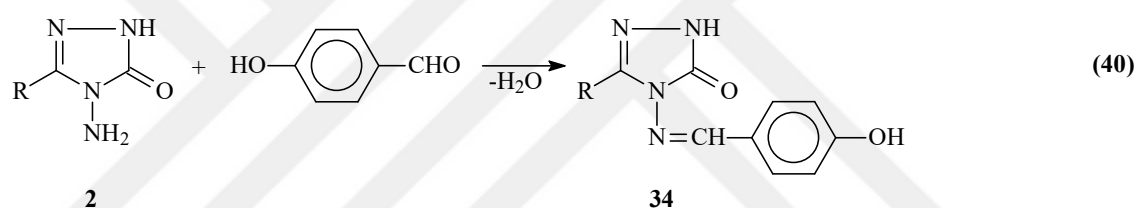
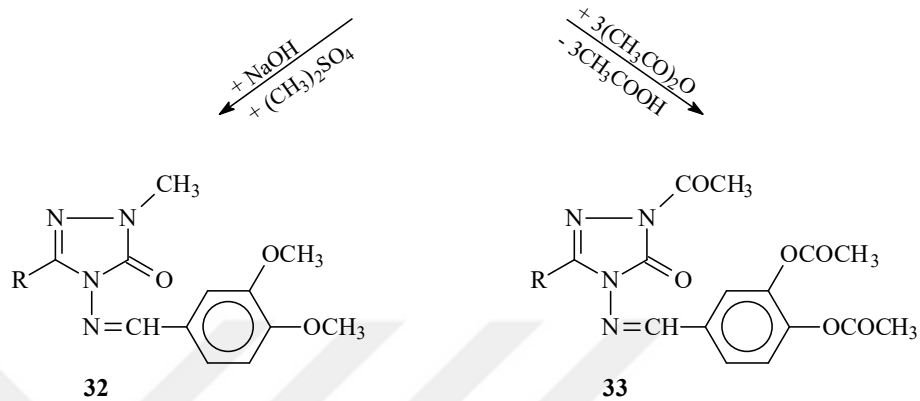
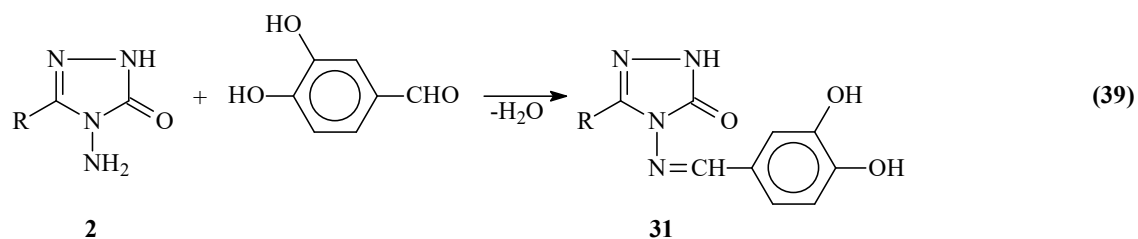


Son çalışma ile ilgili iki ayrı çalışma son yıllarda yapılmış olup, 2 tipi bileşiklerin 5-metiltiyofen-2-karboksialdehid ve 3-metiltiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenmiş, 27 ve 29 tipi bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin N-asetil türevlerinin de (28 ve 30) sentezlendiği bu çalışmalarda elde edilen bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 27 ve 29 bileşiklerinin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 37 ve 38) [93, 94].

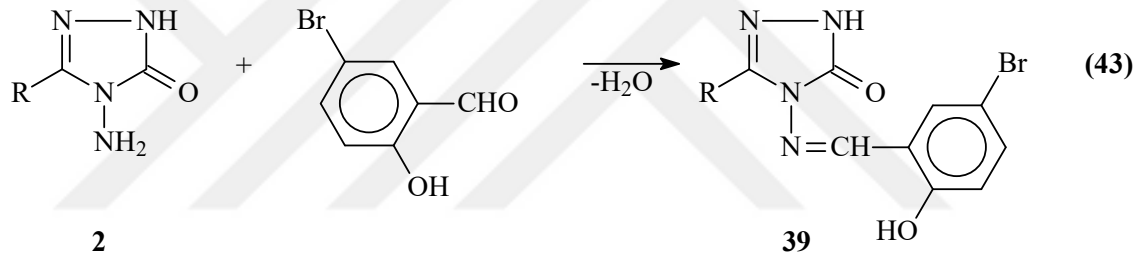
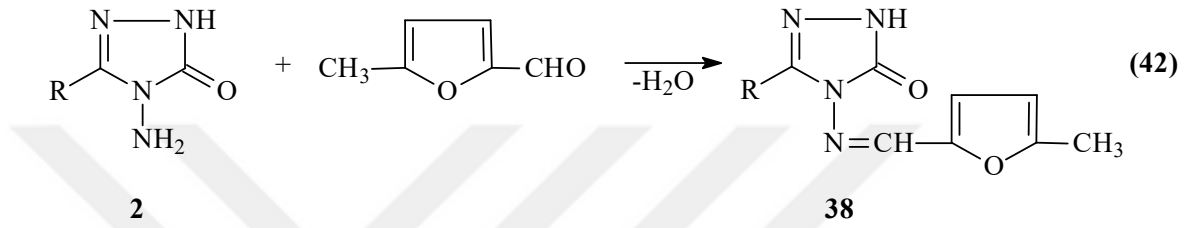




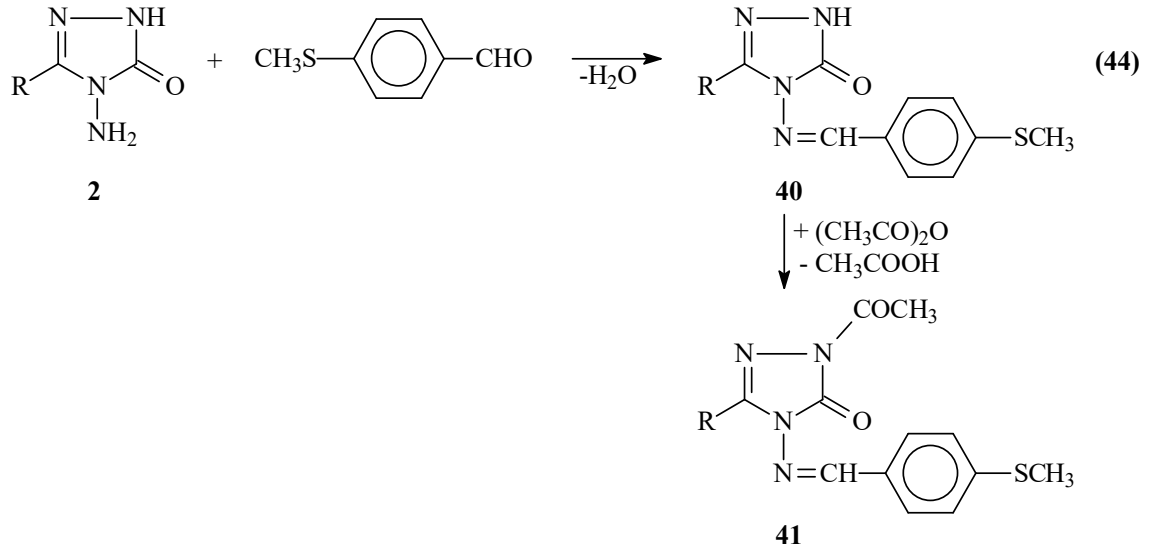
Son zamanlarda 2 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pK_a değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [95, 96]. Bu çalışmada ayrıca 31 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (32) ve ayrıca 31 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 33 tipi N-asetil türevlerinde sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 39). Diğer çalışmada ise 2 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 34 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 türevleri ve asetil türevleri (35 ve 36) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir [68, 73]. Bu çalışmada ayrıca 34 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 40). Son çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 37 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 41) [97, 98].



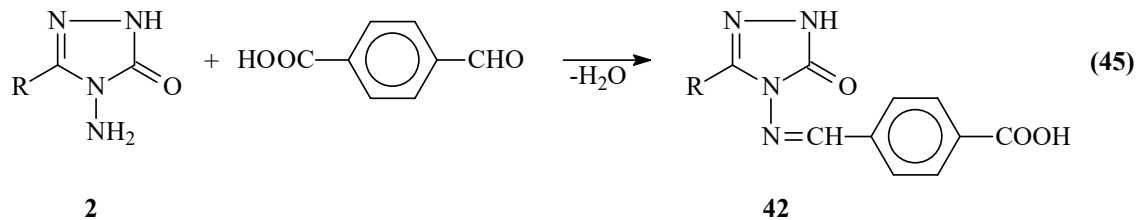
^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmaların ilkinde 2 tipi bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 38 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [99, 100], ikincisinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 39 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 42 ve 43) [101, 102].

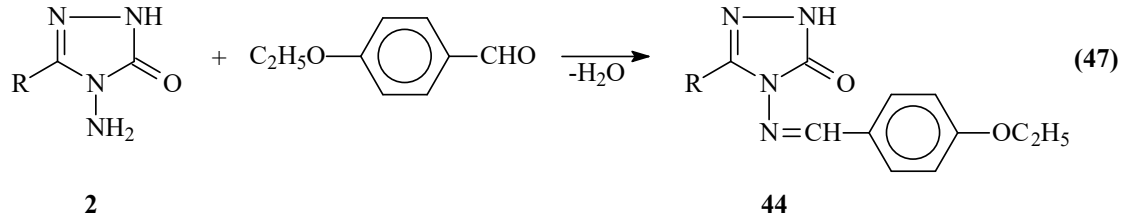
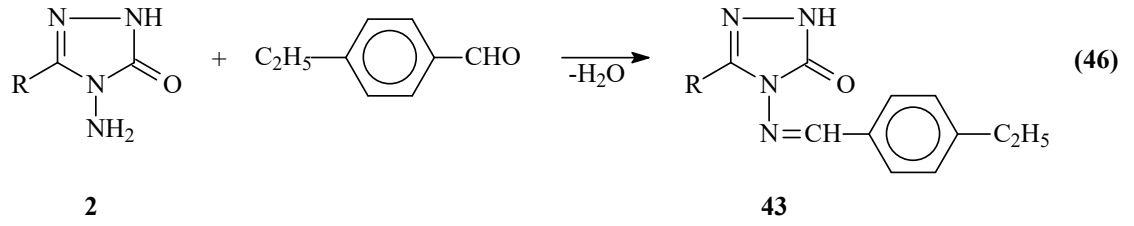


Son birkaç yıl içerisinde yapılan bir çalışmada 17 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (40) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 41 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 40 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 44) [103].

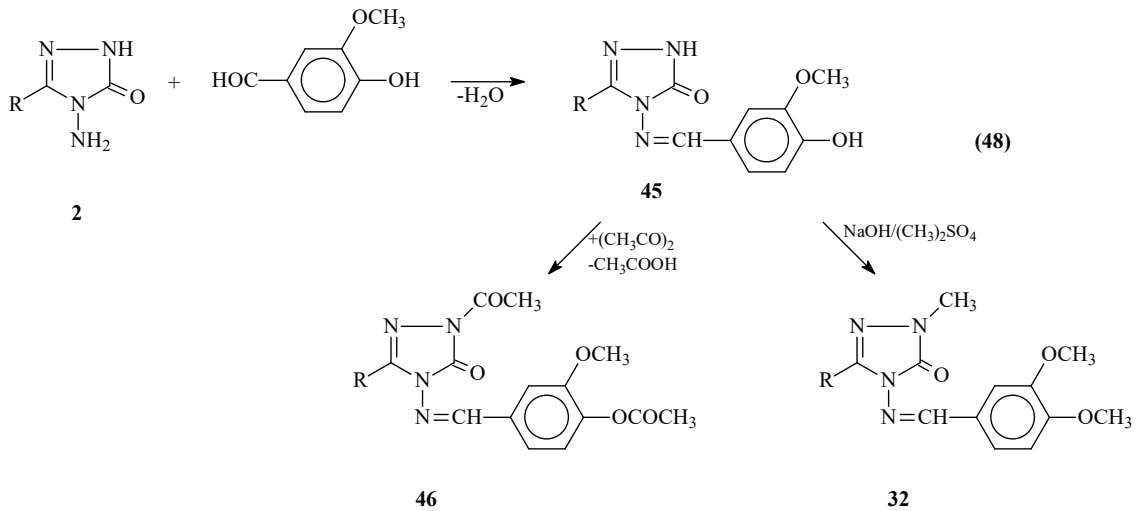


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-karboksi-benzaldehid [104], 4-etilbenzaldehyd [105, 106] ve 4-etoksibenzaldehyd [107] ile muamelesinden elde edilen sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (42), 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (43) ve 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (44) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 45-47). Bu çalışmalarda ayrıca, 42 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 43 ve 44 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Bunlardan başka, 43 tipi bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak, bağ açıları, bağ uzunlukları, formal yükleri, HOMO-LUMO enerjileri, dipol momentleri ve enerjileri ise teorik olarak bilgisayar ortamında iki farklı set kullanılarak incelenmiştir [108, 109].



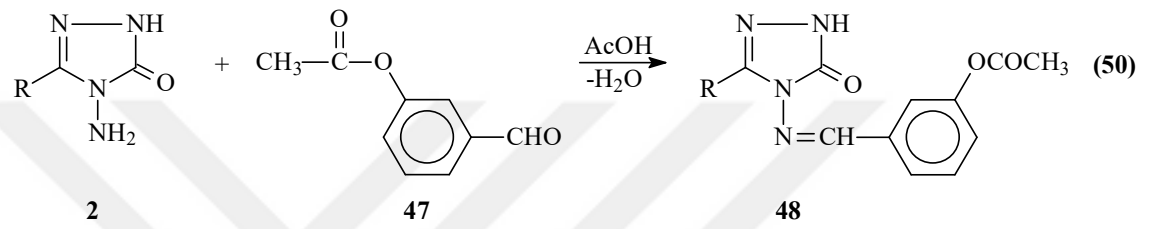
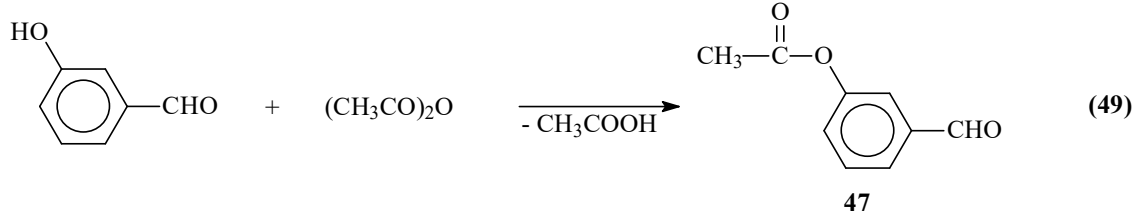


2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 45 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 45 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 46 ve 32 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 48). Çalışmada ayrıca, 45 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir [110, 111].

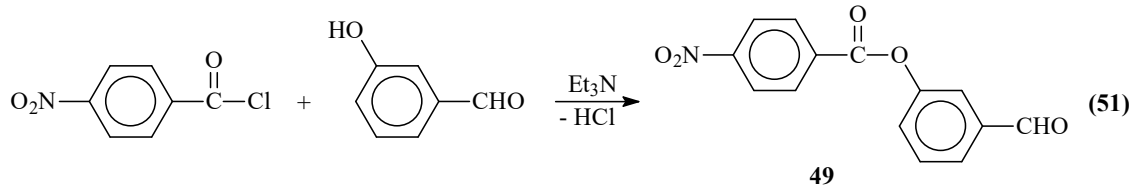


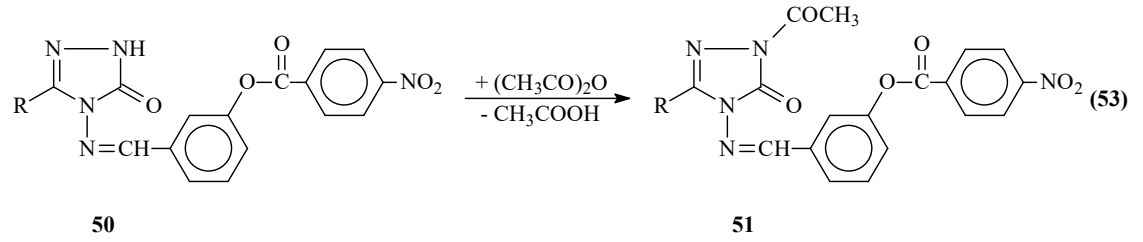
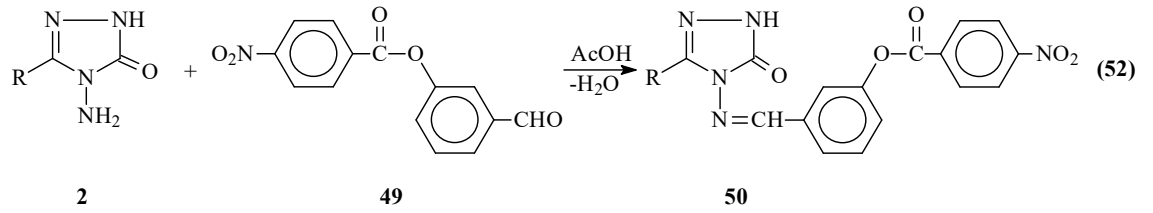
Aynı çalışmada 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan ve benzaldehid türevi olan 3-asetoksibenzaldehidin (47) 2 tipi bileşiklerle

reaksiyonundan 48 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 49 ve 50) [75].

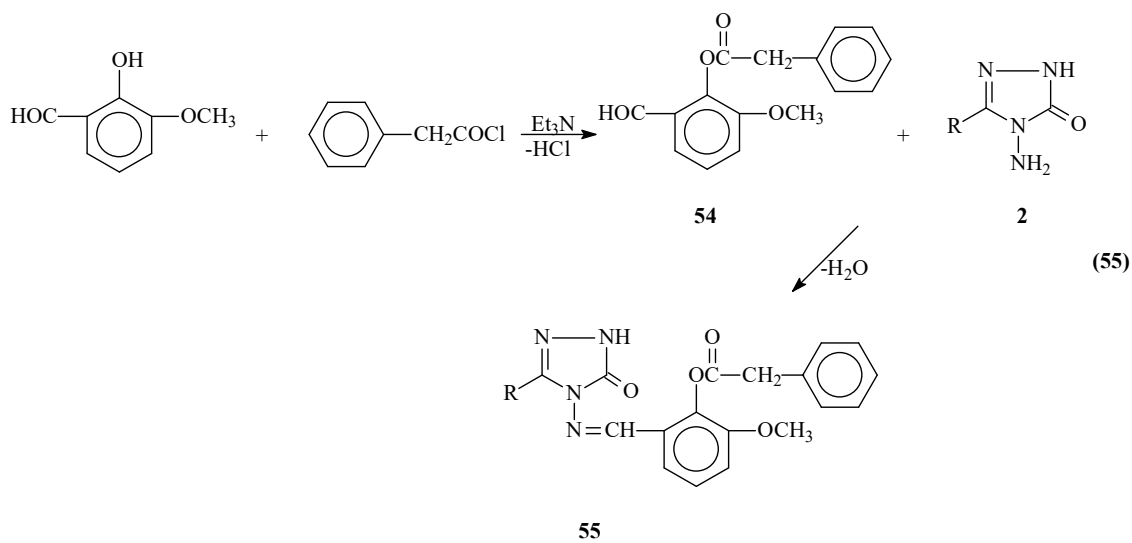
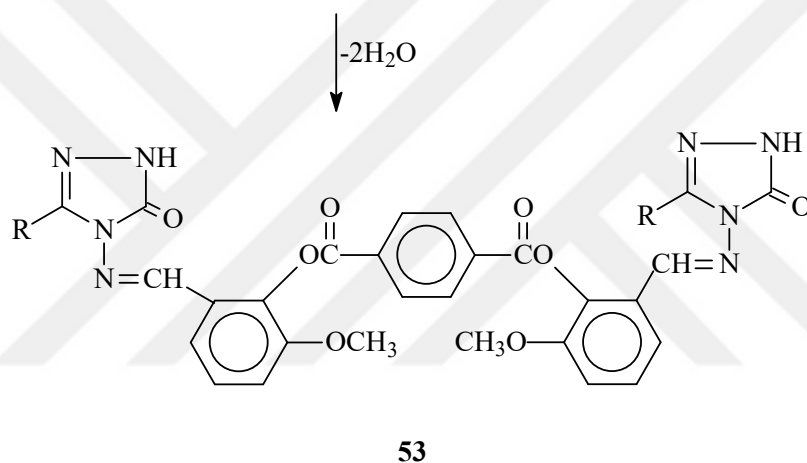
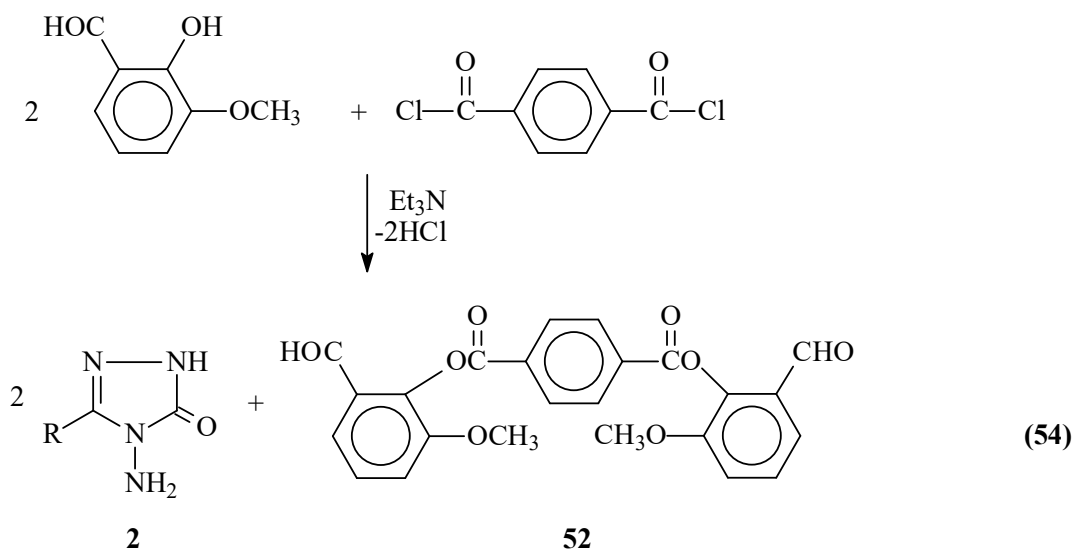


Benzer Schiff Bazlarının sentezi son yıllarda hidroksibenzaldehidlerin bazı açıl klorürler veya sulfonil klorürler ile reaksiyonundan elde edilen yeni benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesi ile de başarılmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen bir çalışmada, 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilchlorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 51) 49 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 50 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve ayrıca sentezlenen 50 tipi bileşiklerin asetik asid ile muamelesinden N-asetil türevleri (51) de elde edilmiştir (Denklem 52 ve 53) [75, 112].

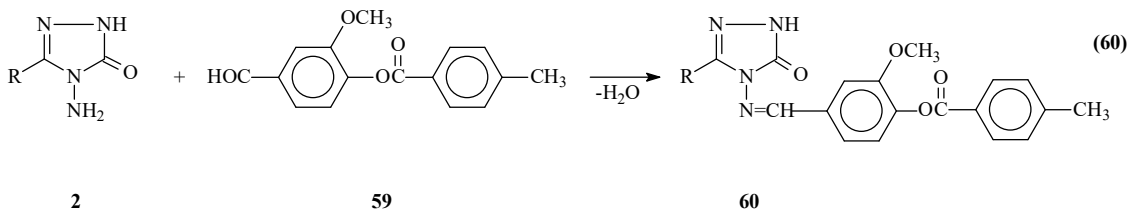
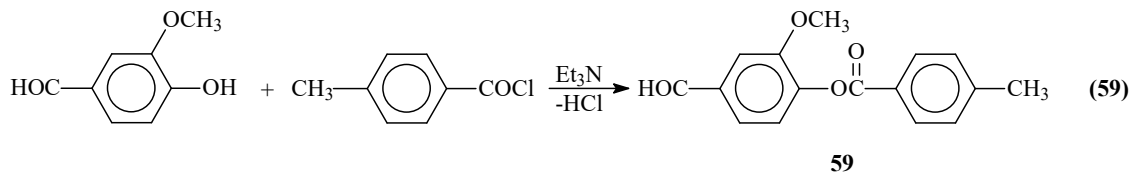
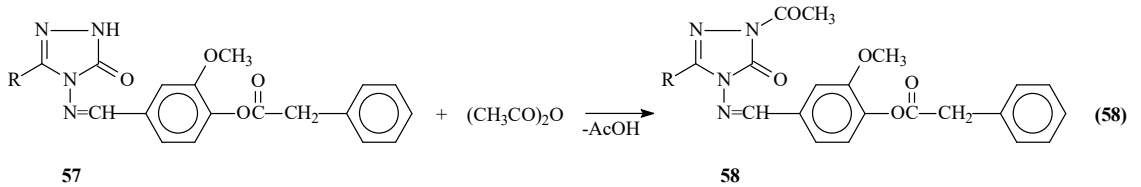
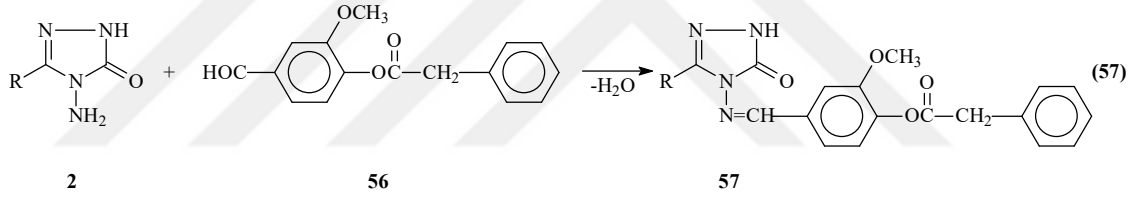
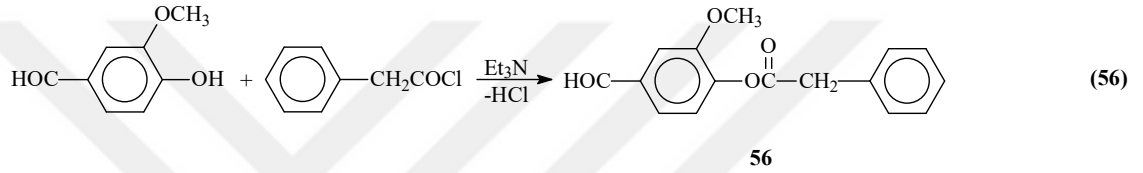


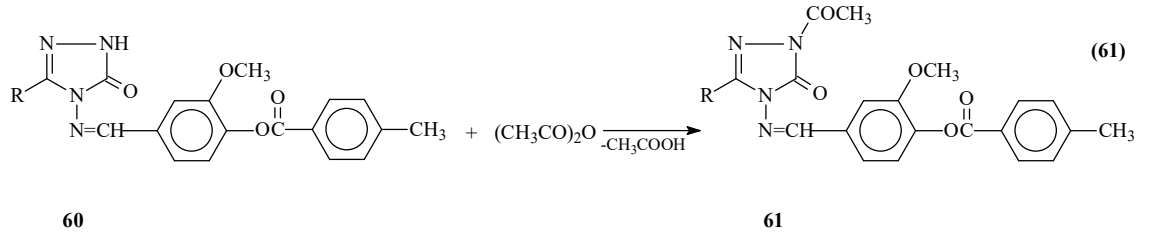


Başka bir çalışmada ise tereftaloil klorürün 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 52 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 53 tipi di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-6-metoksifenil] tereftalat bileşikleri sentezlenmiştir. Benzer bir diğer çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 54 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 55 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-2-(fenilasetoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 54 ve 55) [113, 114].

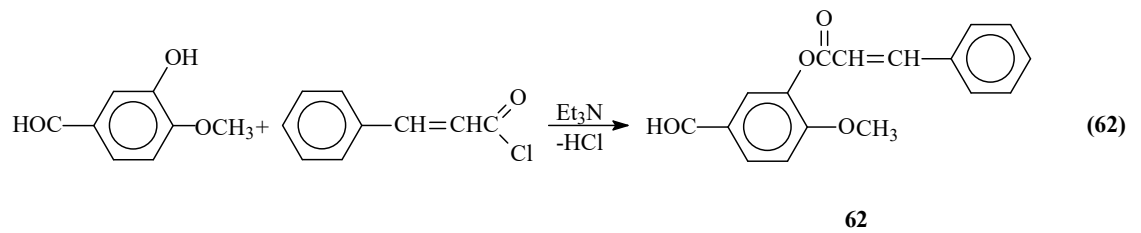


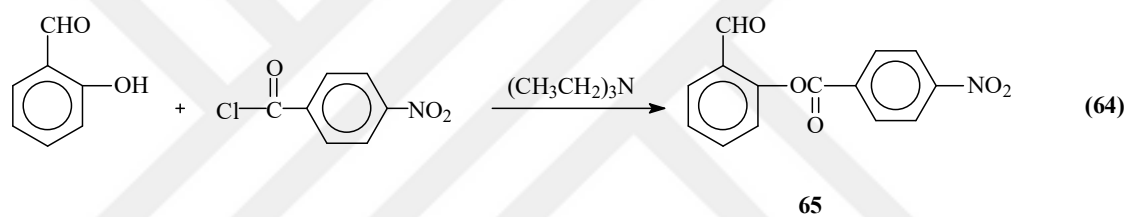
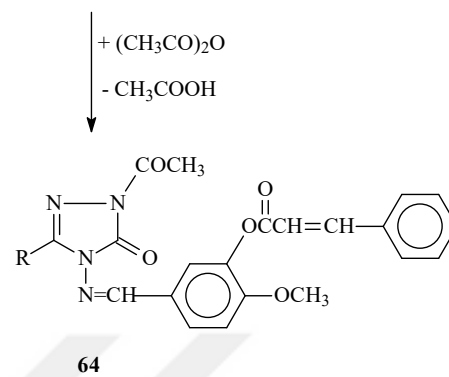
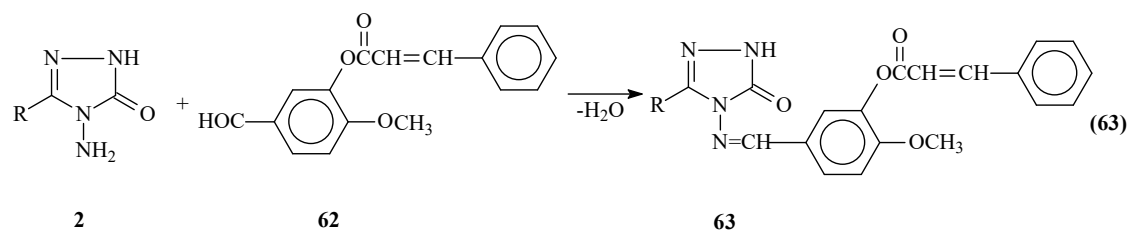
Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ve *p*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen ve birer benzaldehid türevleri olan 3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid (56) ve 3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyd (59) 2 tipi bileşikler ile reaksiyonlarından sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (57) ve 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (60) bileşikleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada 57 ve 60 bileşiklerinin *N*-asetil türevleri olan 58 ve 61 bileşikleri de elde edilmiştir (Denklem 56-61) [115, 116].

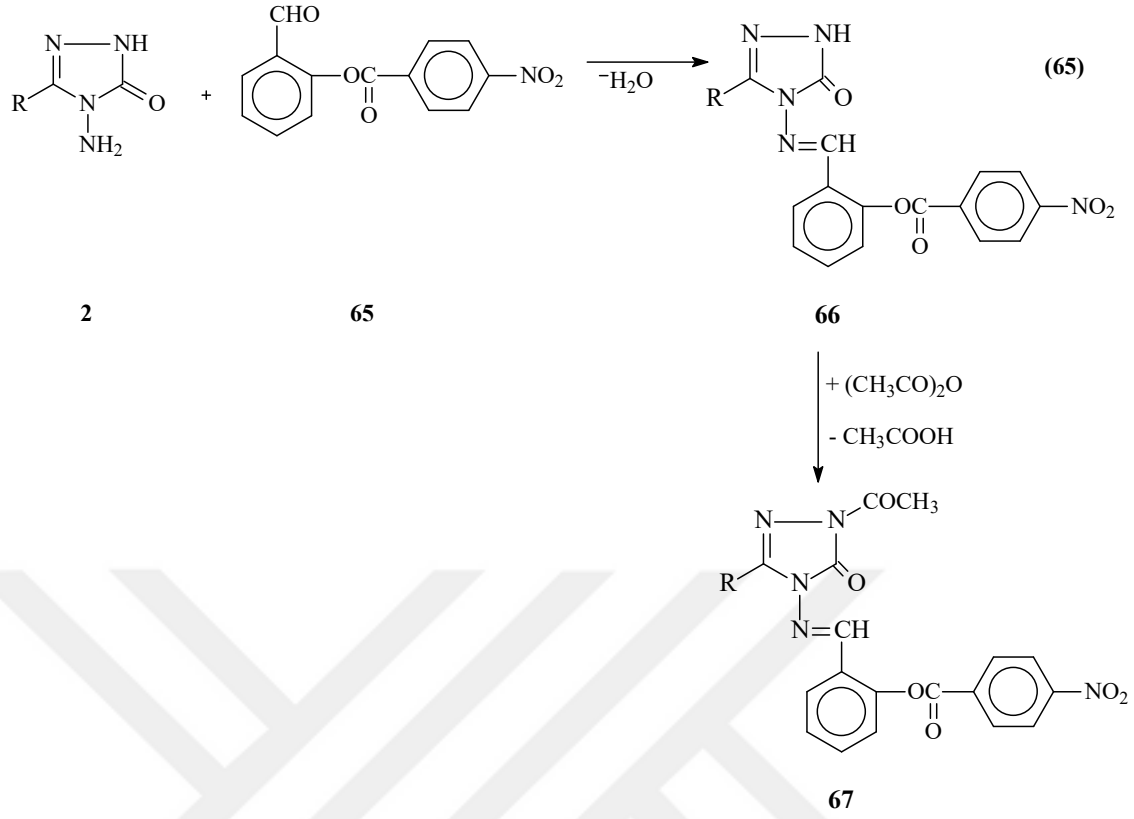




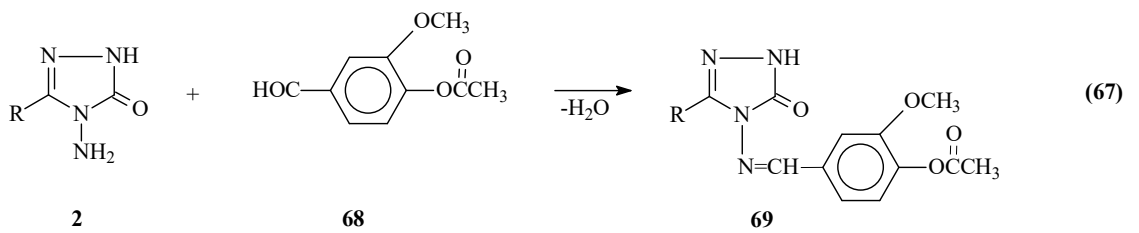
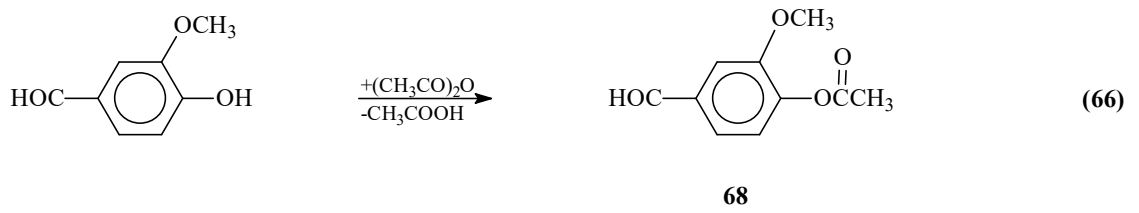
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin sınımoil klorür ile trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 4-metoksi-3-sınnoiloksibenzaldehidin (62) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sınnoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve asetik anhidrid ile N-asetillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 64 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 62 ve 63) [117, 118]. Bir başka çalışmada ise, 2 tipi bileşiklerin salisilaldehidin *p*-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen ve benzaldehid türevi olan 65 bileşiği ile muamelesinden karşın olan 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (66) bileşikleri ve bu bileşiklerin asetillendirilmesinden de 67 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 64 ve 65) [119]. Her iki çalışmada sentezlenen 63, 64, 66 ve 67 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 içeren 63 ve 66 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.



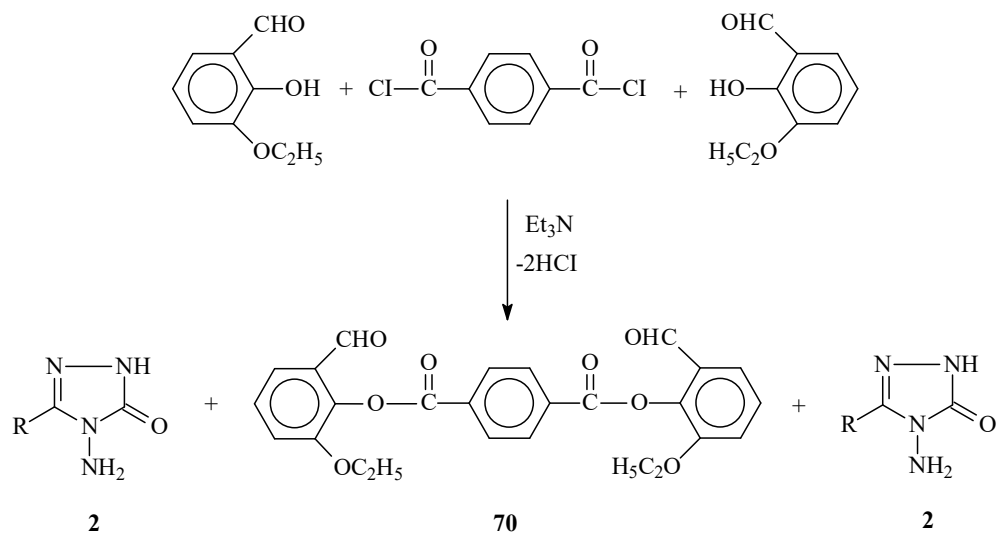




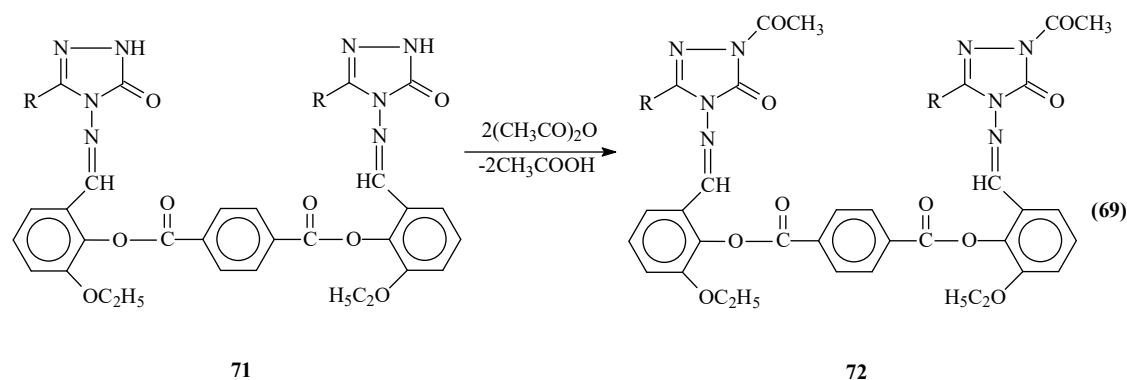
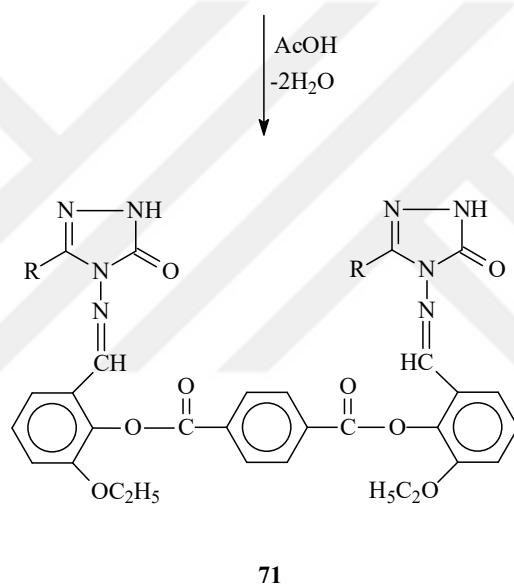
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşğinin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu elde edilen 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (68) bileşğinin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşikleri ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (69) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 66 ve 67) [120].



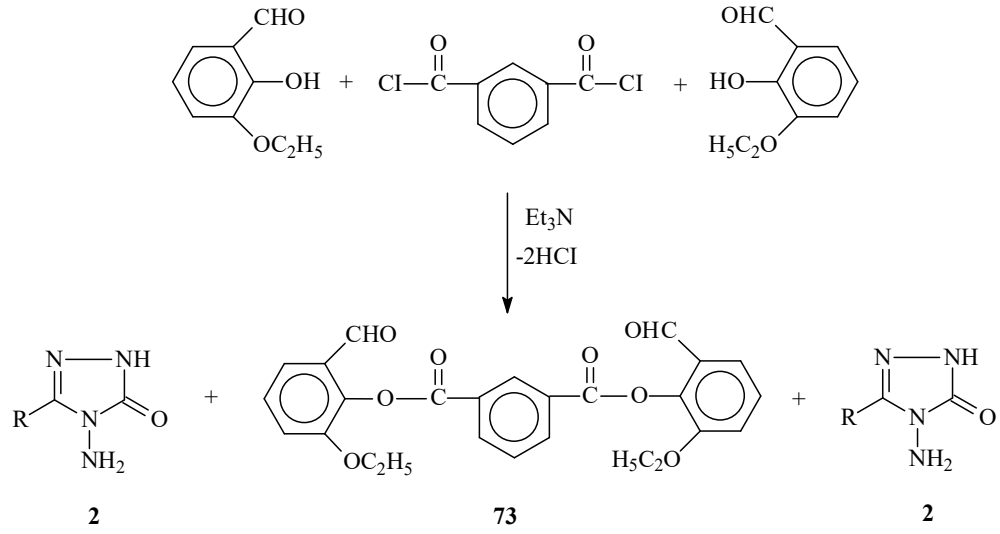
Bir başka çalışmada, 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehidin iki farklı aroil klorür ile trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta muamelesinden sentezlenen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür kullanılmış ve dialdehid karakterindeki di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat (70) ve di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat (73) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat (71) ve di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat (74) bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 71 ve 74 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri olan 72 ve 75 tipi bileşikler de sentezlenmiştir (Denklemler 68-71) [121]. Bu çalışmada sentezlenen 71, 72, 74 ve 75 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 içeren 71 ve 74 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.



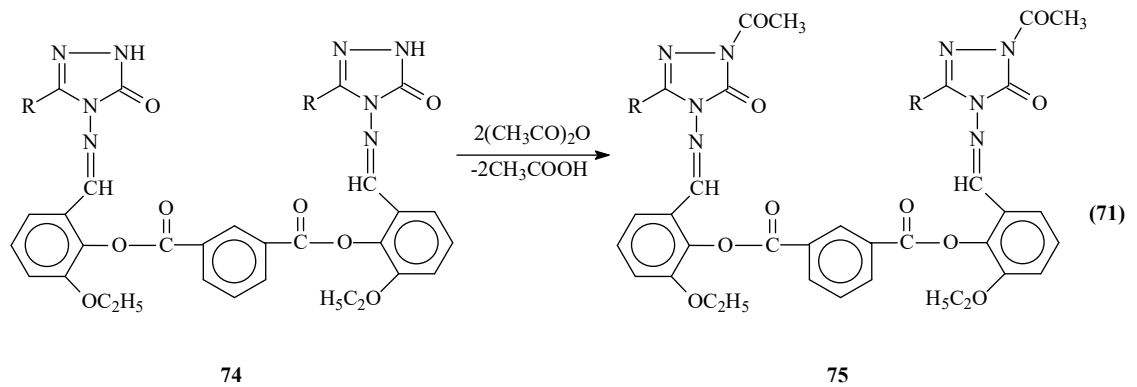
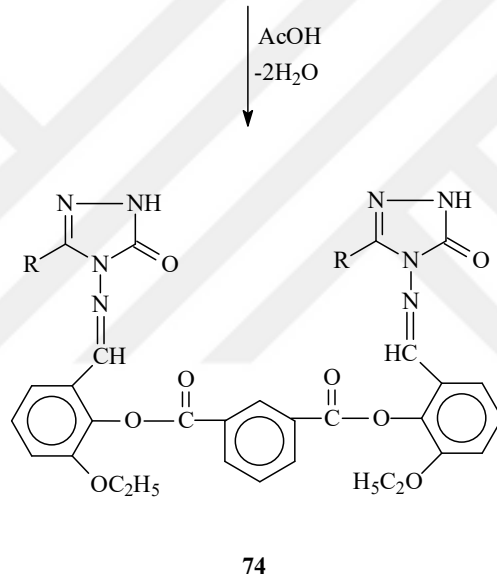
(68)



(69)

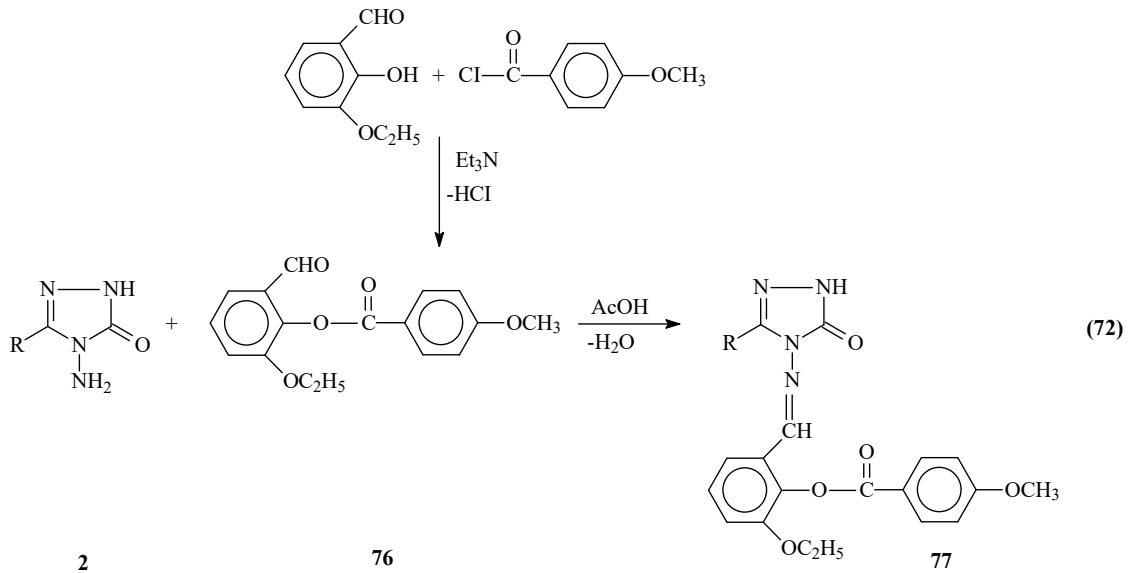


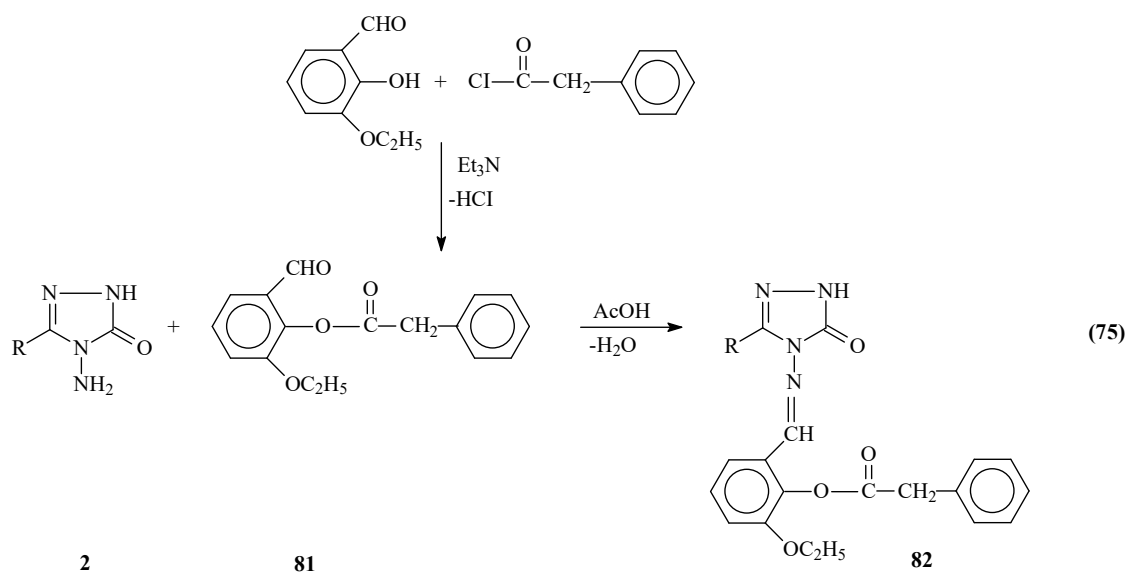
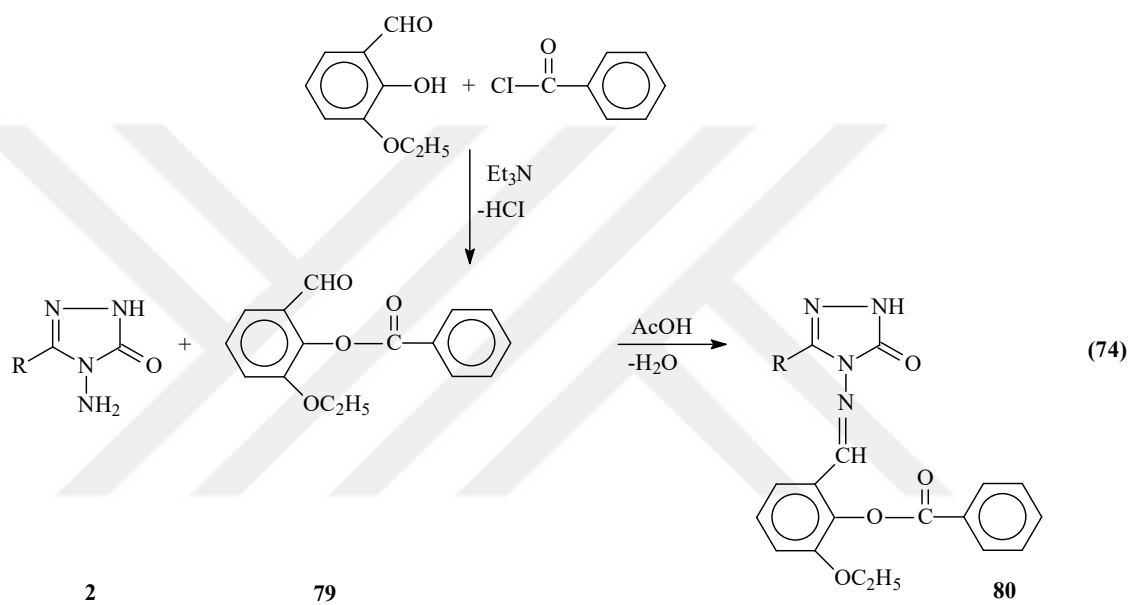
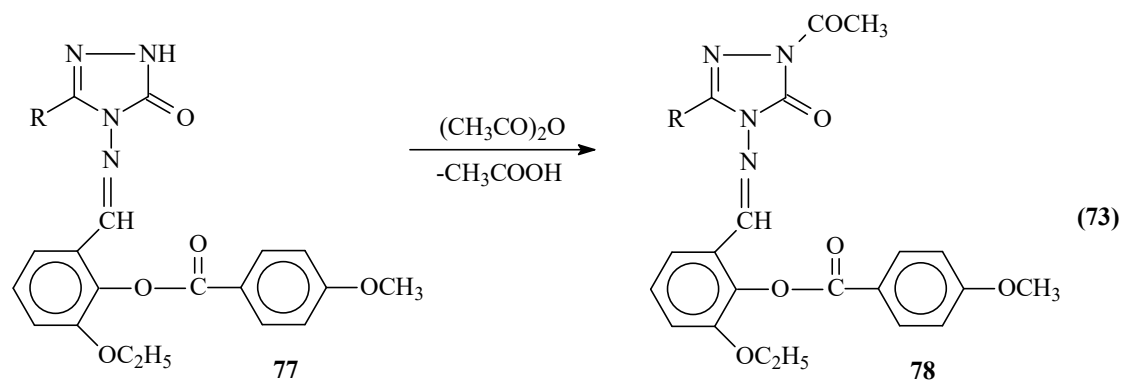
(70)

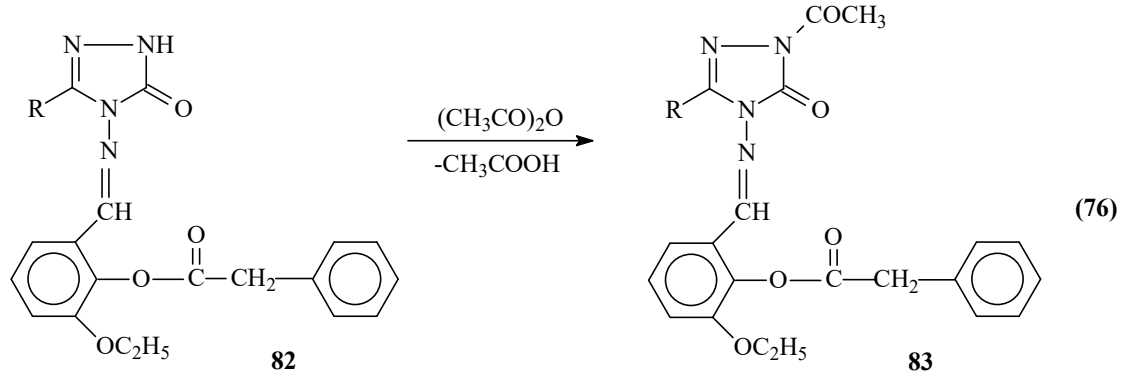


Bu çalışmada, kullanılan diğer açıl klorürler ise *p*-metoksibenzoil klorür, benzoil klorür ve fenilasetil klorür olup, bu bileşiklerin 3-etoksisalilsalaldehid (3-etoksi-2-

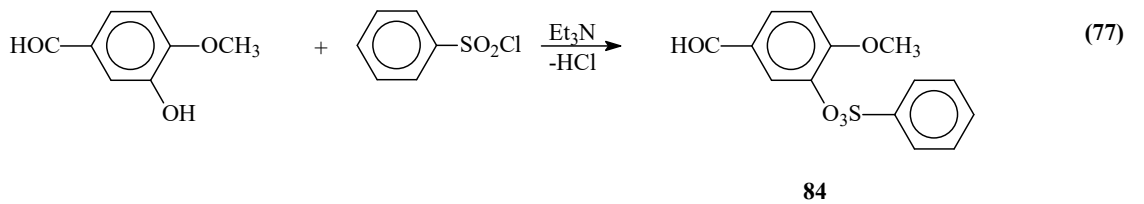
hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonundan sırasıyla birer benzaldehid türevleri olan 3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzaldehyd (76), 2-benzoksi-3-etoksibenzaldehid (79) ve 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehid (81) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 72, 74, 75) [119]. Bu üç benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan sırasıyla imin tipi ile 3 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (77), 3-alkil(aril)-4-(2-benzoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (80) ve 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (82) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 72, 74, 75) [119]. Bu çalışmada 77 ve 82 bileşiklerinin *N*-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (78) ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (83) bileşikleri de elde edilmiştir (Denklem 73 ve 76) [121]. Bu çalışmada sentezlenen 77, 78, 80, 82 ve 83 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 içeren 77, 80 ve 82 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 [121].

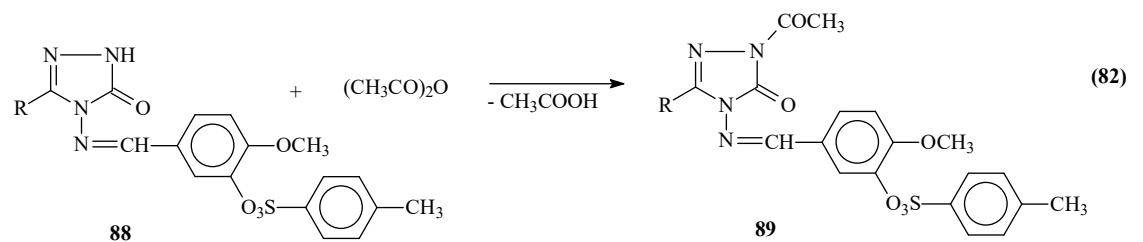
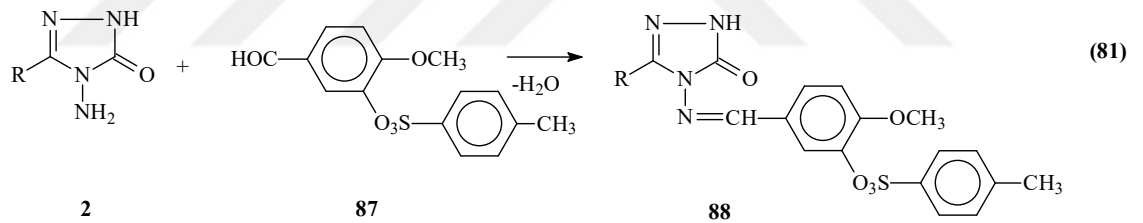
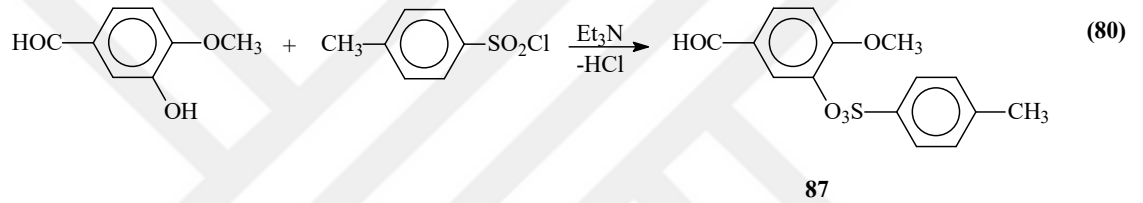
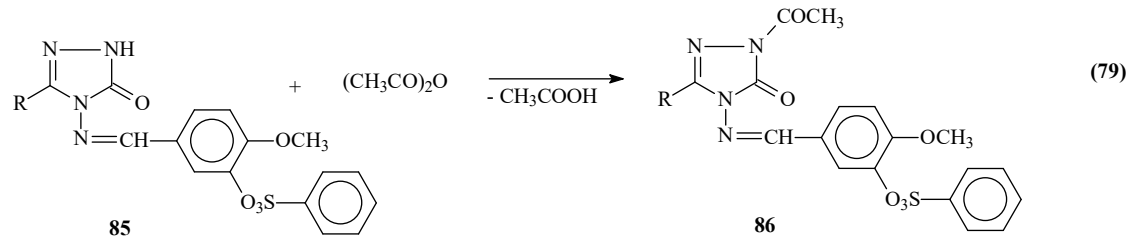
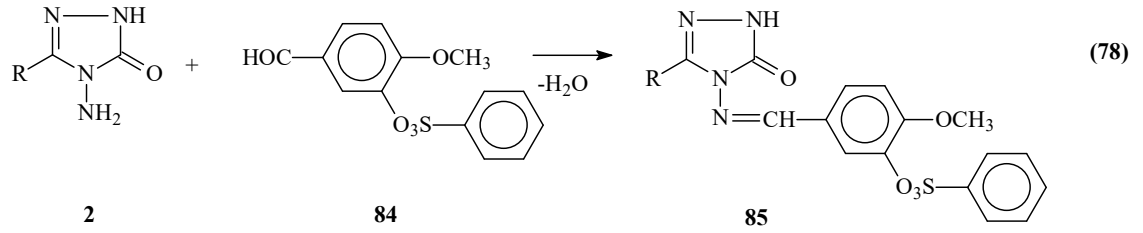




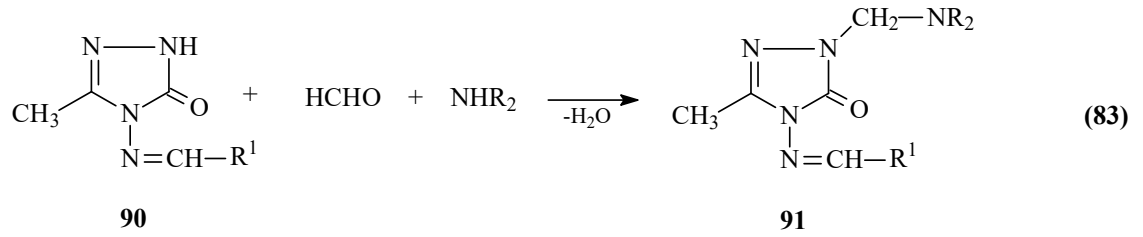


3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) iki farklı açıl klorür ile reaksiyonundan elde edilen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları da incelenmiştir. Bu amaçla, ilk olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (84) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 85 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların asetik anhidrid ile muamelesinden N-asetil türevleri olan 86 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 77-79). Çalışmada ikinci olarak, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (87) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 88 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden karşın olan 89 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 80-82) [91]. Bu çalışmada sentezlenen 85, 86, 88 ve 89 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında bu bileşiklerin *in-vitro* biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir. Ayrıca, 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 85 ve 88 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.

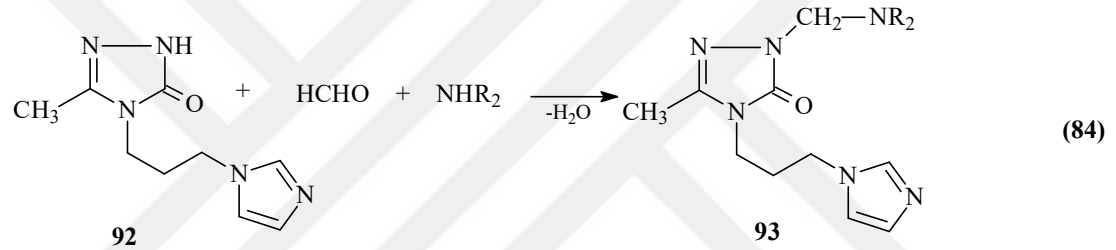




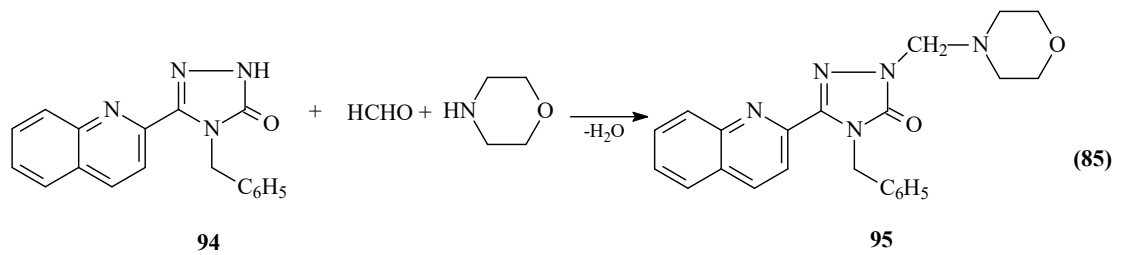
4-(Substitue-arilidenamino)-5-metil-1,2,4-triazol-2-on'lardan (90) elde edilen altı adet 91 tipi Mannich bazı sentezlenmiş ve yedi tip bakteriyeye karşı test edilmiştir. 90 tipi bileşikler ($\text{R}^1=2\text{-hidroksifenil}$, $\text{NR}_2=2\text{-(4-morfolinil)etilamino}$) *S.aureus* haricinde bu çalışmada kullanılan bakteri türlerinin tamamına karşı en az Ampicilin kadar aktiflik göstermiştir [122].



Mannich bazlarının antibakteriyel ve antimikobakteriyel özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada 92 tipi 2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on türevinden sentezlenen 93 tipi Mannich bazlarının morfolin ya da piperidin türevleri mükemmel, geniş spektrumlu antibakteriyellerdir ve *M.smegmatis*'e karşı antimikobakteriyel incelemesi bu bileşiklerin referans ilaç Streptomycin ile eşit güce sahip olduğunu göstermiştir [123].

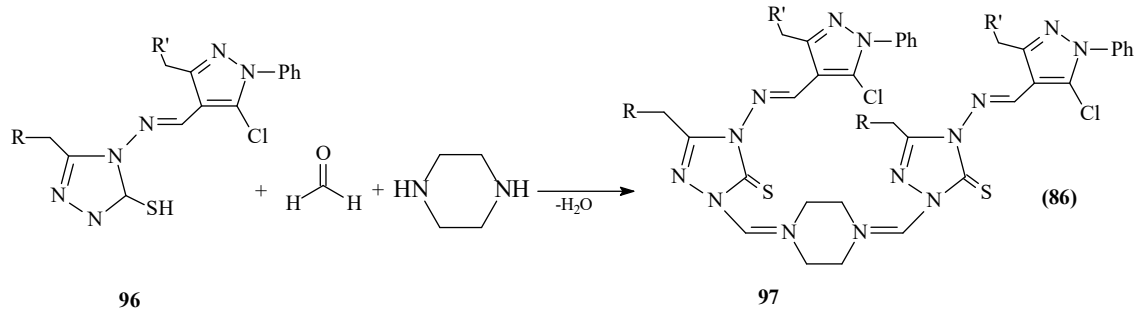


Triazol halkasının 5 pozisyonunda substituent olarak 2-kinolinile sahip 1,2,4-triazol-3-on'lardan (94) 95 tipi Mannich bazı sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir ve onların *E.coli* ve *P.aeruginosa* üzerindeki etkileri referans ilaç Ampicilinle kıyaslanabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir [124].

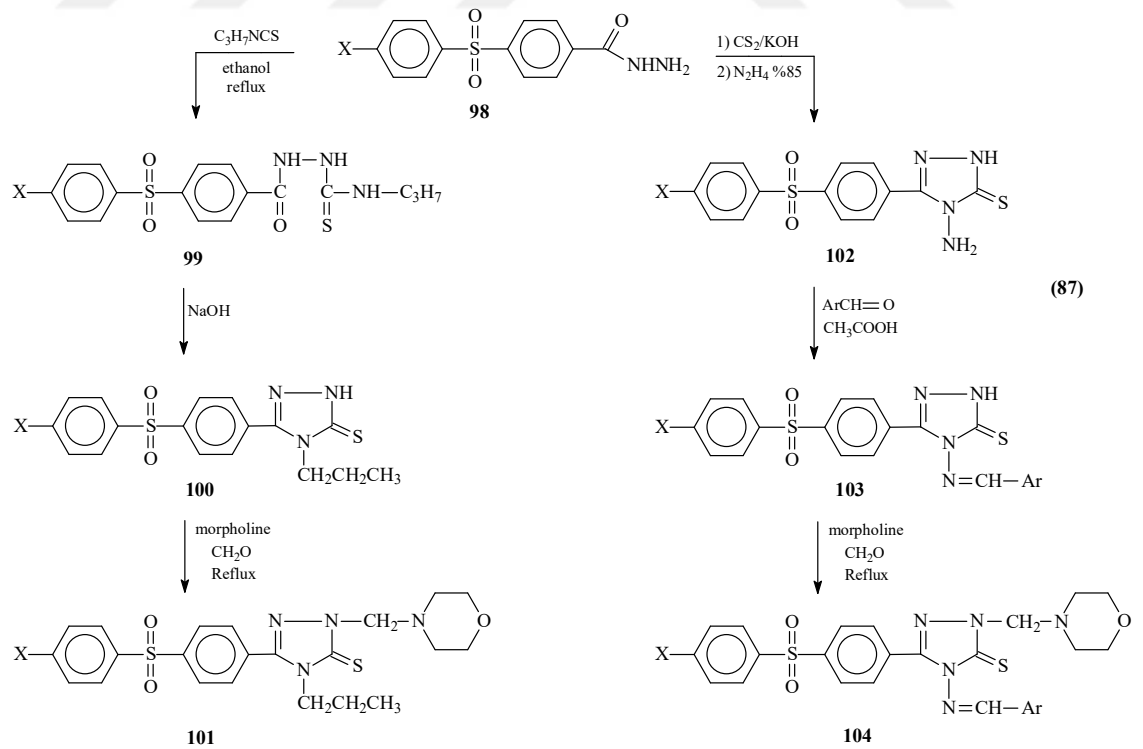


Son zamanlarda yapılan farklı bir çalışmada, fenil-pirazol ve piperazin grubu içeren 1,2,4-triazol-5-tiyon (96) ve bis(1,2,4-triazol-5-tiyon) türevleri (97) kısa sürede oda sıcaklığında farklı 1,2,4-triazol-5-tiyoller substitue piperazinler ve formaldehid kullanılarak Mannich reaksiyonu aracılığıyla sentezlenmiştir (Denklem 86) [125].

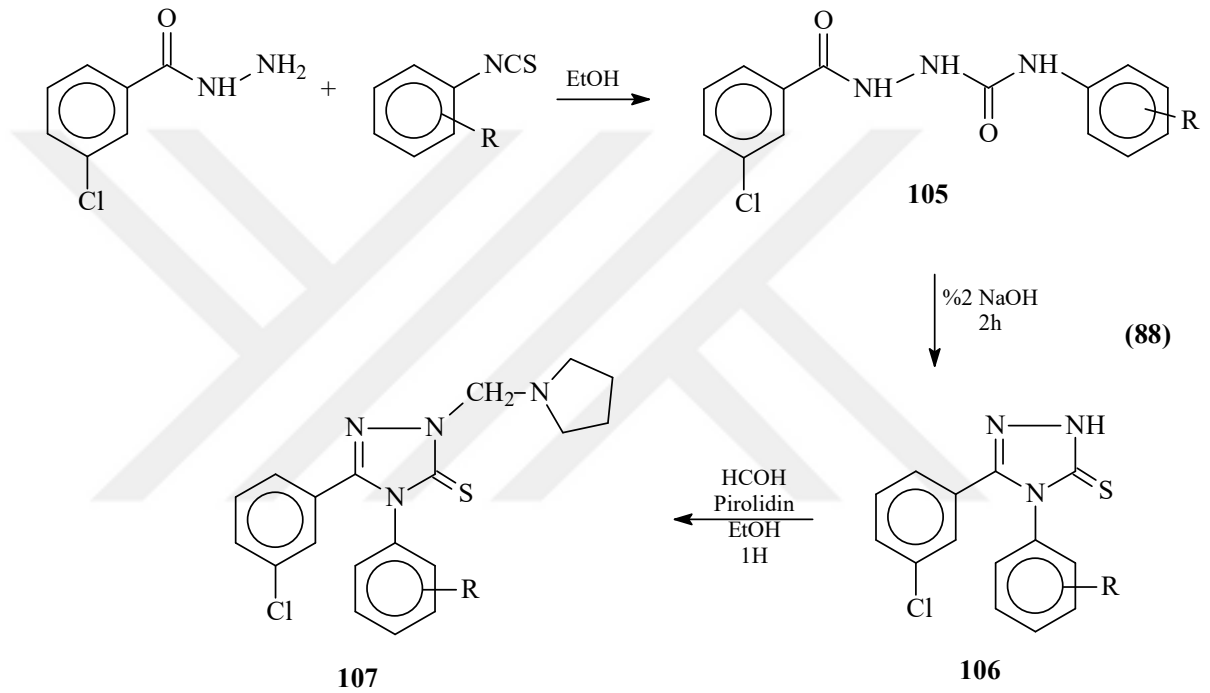
Sentezlenen bileşikler IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve elemental analiz yardımıyla karakterize edilmiştir. Biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve uygun herbisit ve önemli fungusidal etkinliklere sahip oldukları tespit edilmiştir [125].



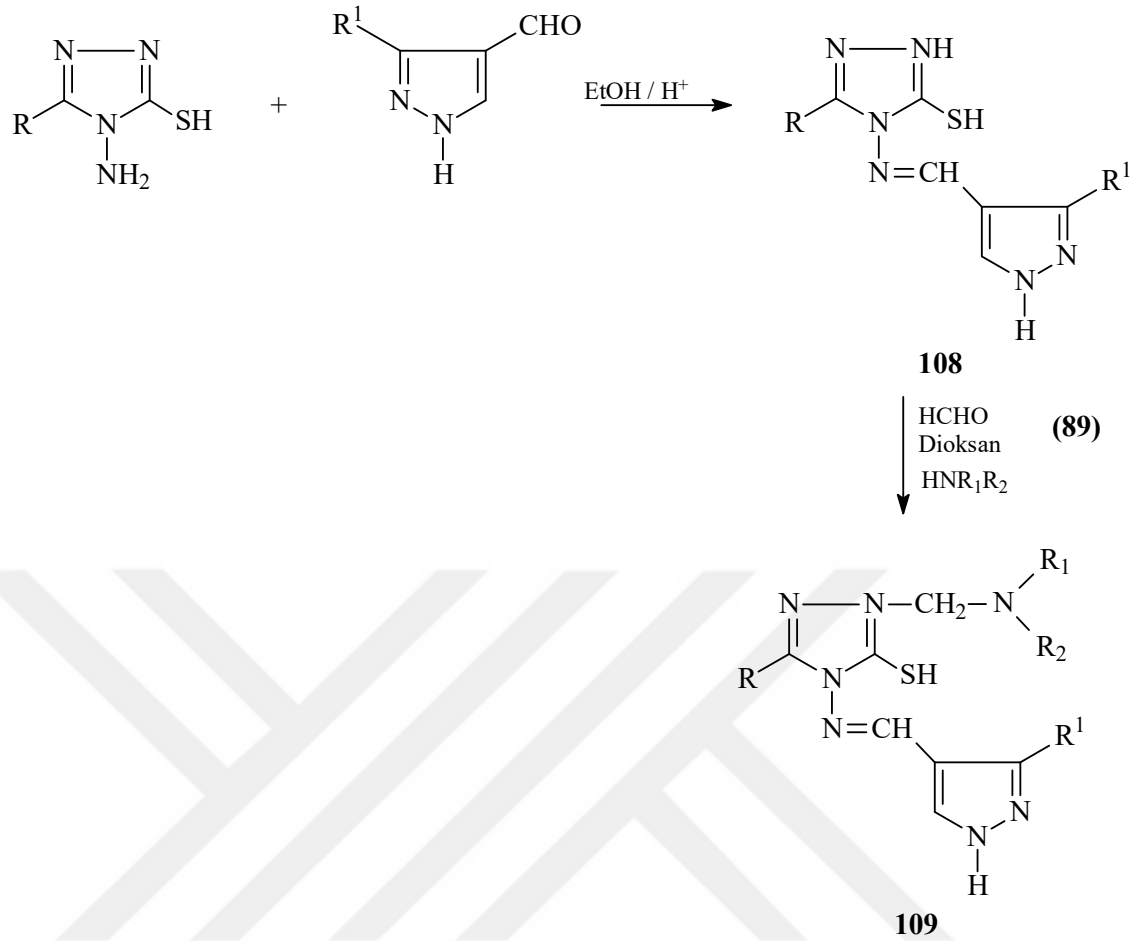
Mannich bazları üzerine yapılan başka bir çalışmada, 4-Substitue-5[4-(4-X-fenilsulfonil)-fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların (101, 104) Mannich bazı türevleri sentezlenmiş (Denklem 87) ve IR, NMR ve elemental analiz spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin potansiyel antibakteriyel etkileri incelenmiştir [126-128].



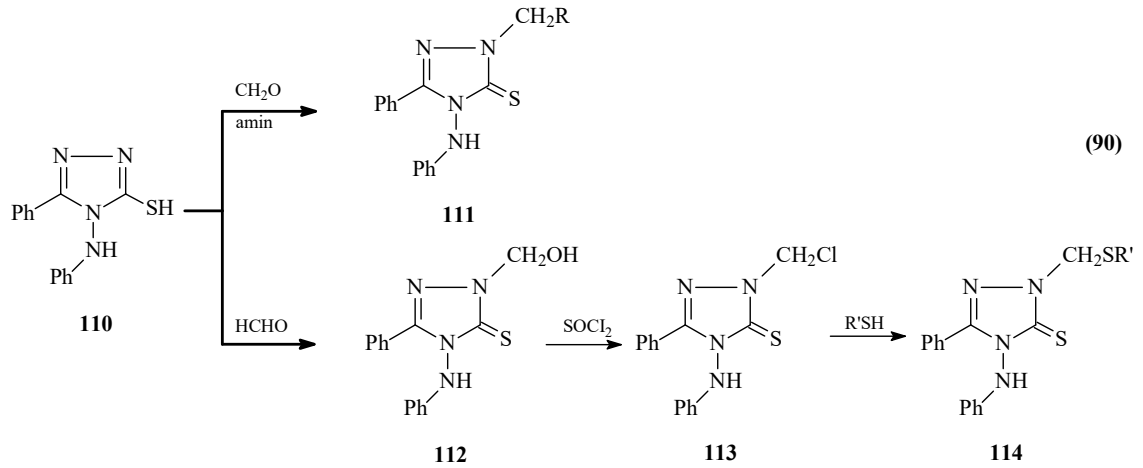
Yapılan başka bir çalışmada, farklı aril izotiyosiyanatlarla 3-klorobenzoik asit hidrazidin reaksiyonundan yüksek verimlerde tiyosemikarbazid türevleri (105) sentezlenmiştir. NaOH çözeltisiyle muamele edilen bu bileşikler siklizasyona uğrayarak 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri (106) oluşturulmuş, formaldehid ve piroldinle reaksiyona sokularak 1,2,4-triazol halkası içeren yeni Mannich bazı türevleri (107) elde edilmiştir (Denklem 88). Sentezlenen bu bileşiklerin *in-vitro* antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir [129].



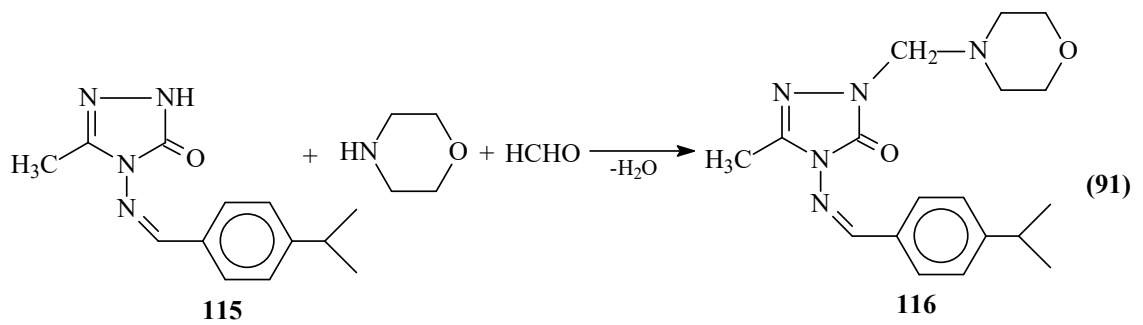
4-[(3-substitute-1*H*-pirazol-4-il)metilenamino]-5-substitute-2-[(4-metilpiperzin-1-il)-metil]-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (109) serisi formaldehid ve *N*-metilpiperzinle 4-(3-substitute-1*H*-pirazol-3-il)metilenamino-5-substitute-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyollerin (108) aminometilasyon yoluyla sentezlenmiştir. 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 bulunur [130].

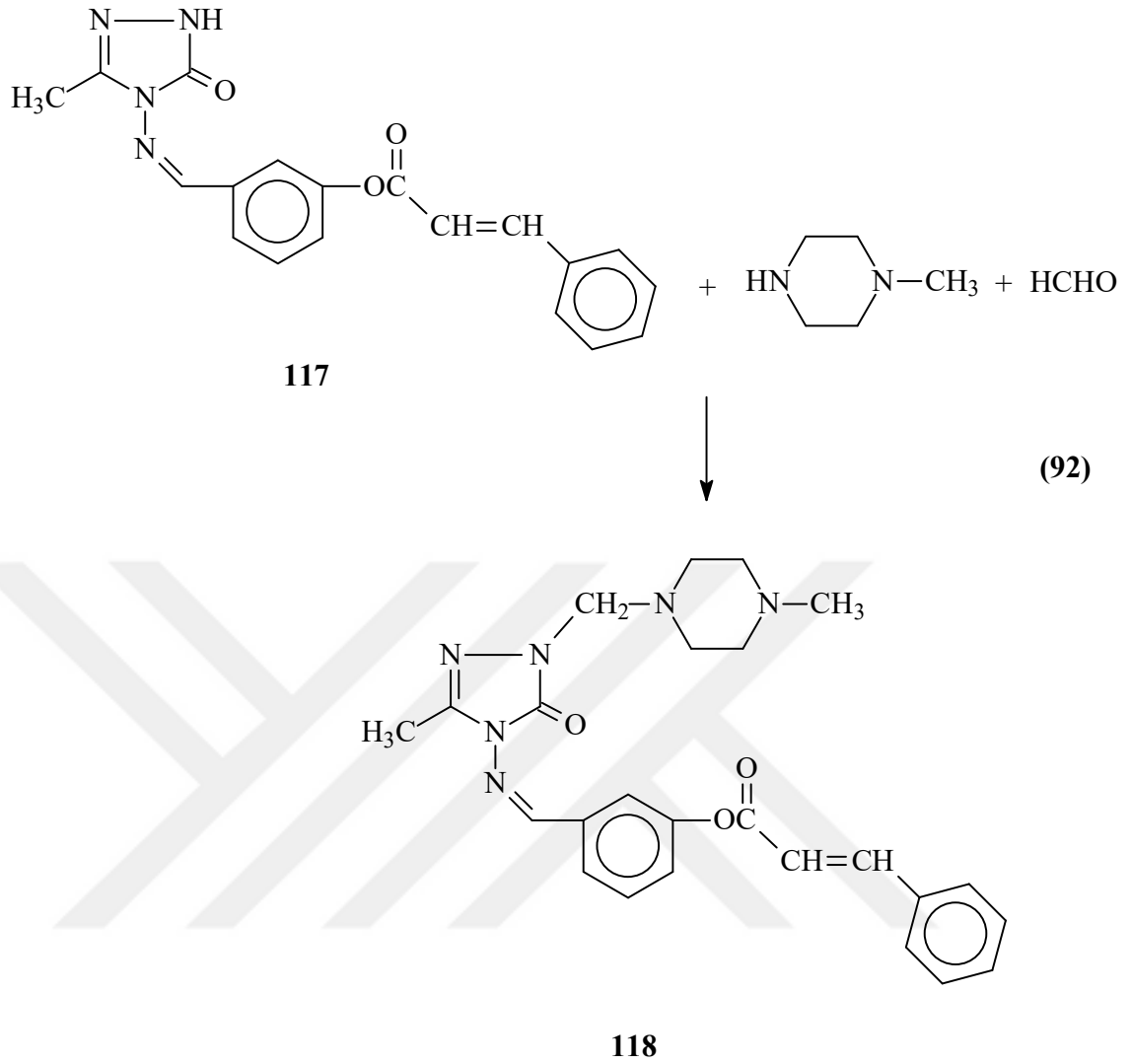


4-Anilino-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (110) Mannich bazları (111) elde etmek için formaldehid ve farklı aminlerle reakte edilmiştir. Formaldehidle 110 bileşiğinin muamelesi ilişkili 2-hidroksimetil türevlerini (112) oluşturulmuştur. Sentezlenmiş 112 bileşiğinin tiyonil klorürle reaksiyonundan klorometil türevi olan 113 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Bazı tiyollerle 113 tipi bileşiklerin reaksiyonu sonucu karşılık gelen sülfid türevli 5-fenil-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiyon (114) bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen Mannich bazı türevleri iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir [131].



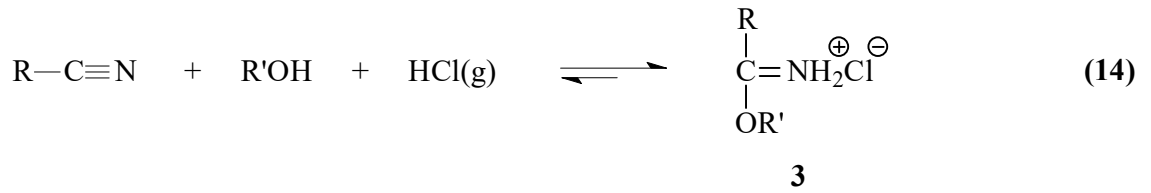
Son zamanlarda Yüksek ve çalışma arkadaşları tarafından 3-metil-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (115) bileşiği formaldehit ve morfolinle muamele edilerek karşın olan 1-(morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(4-izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (116) sentezlenmiş ve teorik olarak çalışılmıştır [132, 133] (Denklem 91). Yine benzer bir çalışmada 3-metil-4-(3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'un (117) 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 (118) bileşiği elde edilmiş ve Gaussian09W programı kullanılarak teorik olarak incelenmiştir [134, 135] (Denklem 92).



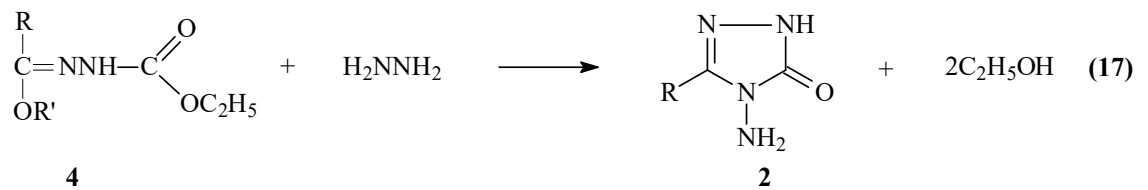
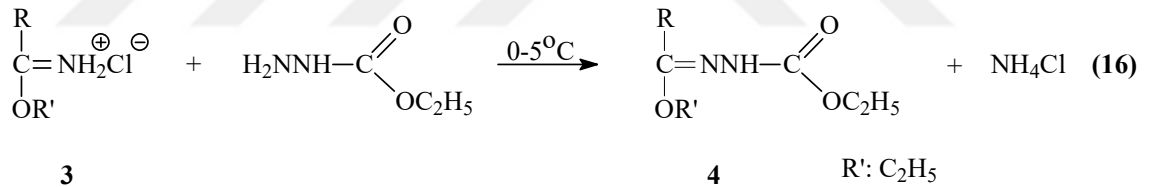


1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Tez kapsamında sentezi planlanan orijinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 3 tipi iminoester hidroklorürler, 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar ile 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onların sentezi ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [48] Denklem 14 uyarınca literatürde kayıtlı 3 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (3a), etil imidopropiyonat hidroklorür (3b), etil imidofenilasetat hidroklorür (3c), etil imido-*p*-metilfenilasetat hidroklorür (3d) ve etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (3e) bileşikleri elde edilmiştir.



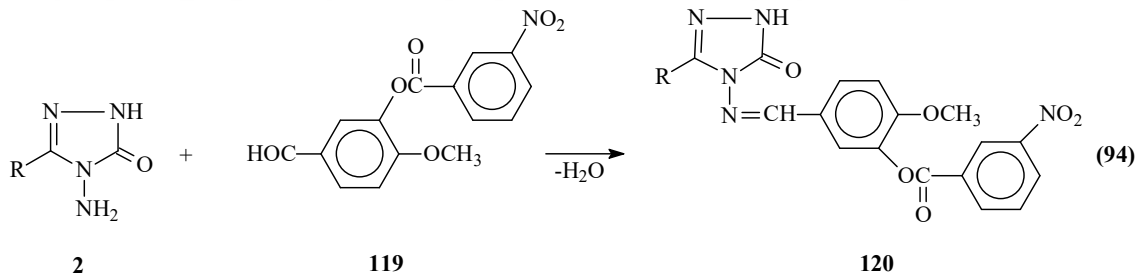
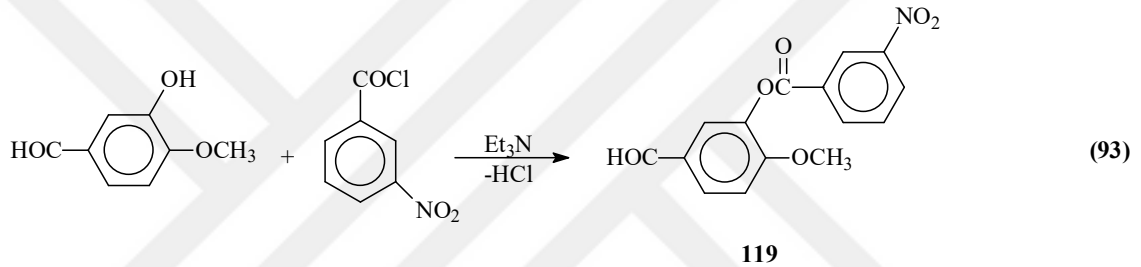
Çalışmada bunu izleyerek 3 bileşiklerinin Denklem 16 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (4b), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4c), etil *p*-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d) ve etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 17 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelesinden çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 2 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2b), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2c), 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2d) ve 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2e) bileşikleri elde edilmiştir.



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

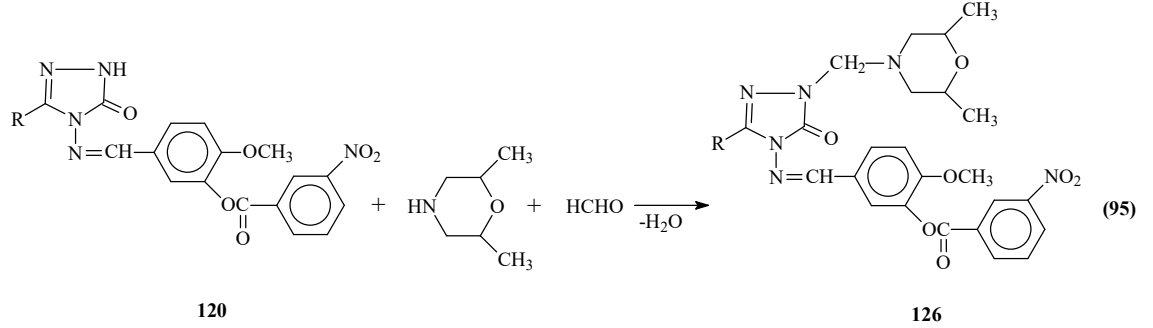
Çalışmada ayrıca 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden ayrı ayrı elde edilen 3-(3-

nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (119) ile reaksiyonları incelenerek 120 tipi 5 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan sırasıyla 3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (121), 3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (122), 3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (123), 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (124) ve 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (125) bileşikleri elde edilmiştir [136, 137].

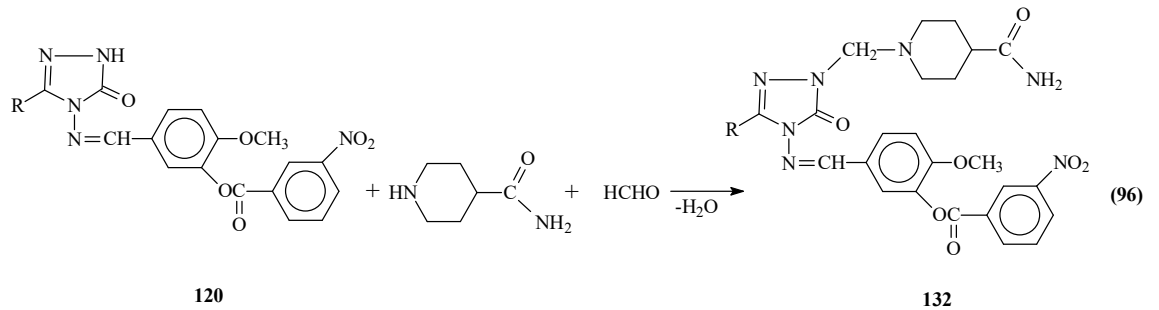


Çalışmanın orijinal bölümünde, sentezlenen 120 tipi bileşikler Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit ve 2,6-dimetilmorfolinle muamele edilerek karşın olan 126 tipi 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (127), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (128), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (129), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (130), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-*p*-kloro-

benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (131) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 95).



Sentezlenen 120 tipi bileşikler ikinci olarak, mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit ve 4-piperidin karboksiamid ile muamele edilerek karşın olan 132 tipi Mannich bazları olan 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (133), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (134), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (135), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (136), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (137) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 96).



Çalışma kapsamında sentezlenen 10 adet yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada ayrıca, sentezlenen 10 yeni bileşğin 3 farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi, metal şelat aktivitesi) *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

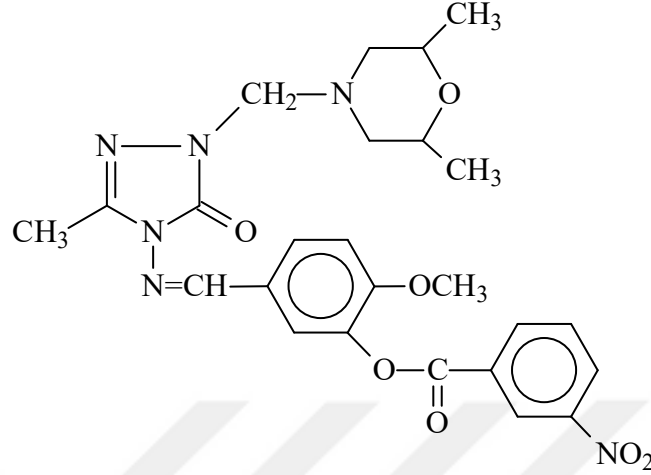
2.1. Sentez

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

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

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları ile antioksidan özellikleri Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir. Çalışmada PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spektrometresi kullanılmıştır.

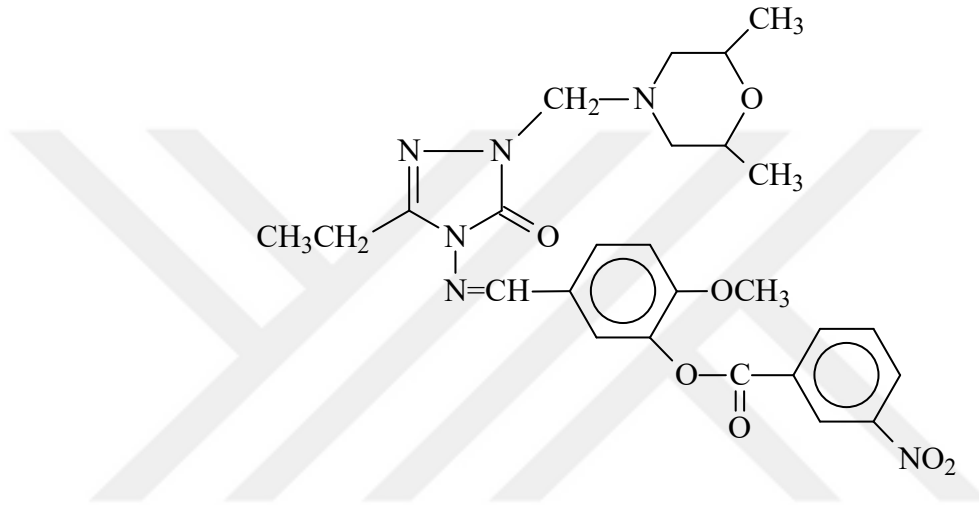
2.1.1. 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (127):



Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (121) (3.97 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.15 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzülde, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4.11 g, % 78.48 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **127** bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 139 °C. IR: 1757, 1697 (C=O), 1617 (C=N), 1535 ve 1344 (NO₂), 1247 (COO), 763 ve 706 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (d, *J*=6.00 Hz) ve 1.12 (d; *J*=6.40 Hz) (6H, 2CH₃) 2.02 (t, 2H, CH₂; *J*=11.20 Hz), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.76 (d, 2H, CH₂; *J*=10.40 Hz), 3.50-3.55 (m, 2H, 2CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.54 (s, 2H, NCH₂), 7.34 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.79 (dd, 1H, ArH; *J*=4.40 Hz, 2.00 Hz), 7.87 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 7.93 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.55 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.60 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.79 (t, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 10.98 (CH₃), 17.89 ve 18.92 (2CH₃), 55.59 (2CH₂), 56.31 (OCH₃), 65.40, 65.59 (NCH₂), 71.03 (2CH₂), 113.16; 120.91; 124.21; 126.35; 128.55; 128.78; 129.98; 131.05; 135.84; 139.47; 143.09; 153.44 (ArC), 148.09 (Triazol C₃), 150.28 (N=CH), 153.23 (Triazol C₅), 162.26 (COO).

IR	:	Ek Şekil 1
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 2
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 3

2.1.2. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (128):

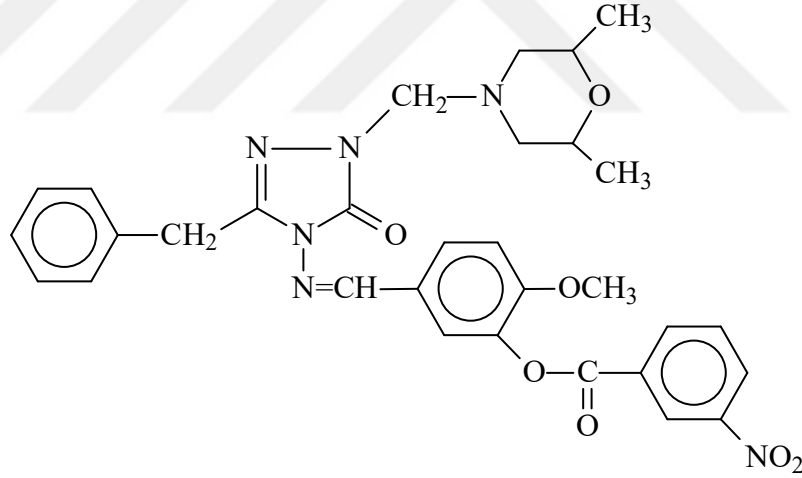


Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (122) (4.11 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.15 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzülde, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4.00 g, % 74.35 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **128** bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 142 °C. IR: 1740, 1698 (C=O), 1614, 1587 (C=N), 1534 ve 1348 (NO₂), 1251 (COO), 775 ve 712 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (d, *J*=6.40 Hz) ve 1.12 (d, *J*=6.40 Hz) (6H, 2CH₃), 1.21 (t, 3H, CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 2.01 (t, 2H, CH₂; *J*=11.20 Hz), 2.71 (q, 2H, CH₂CH₃; *J*=7.60 Hz), 2.77 (d, 2H, CH₂; *J*=10.00 Hz), 3.51-3.54 (m, 2H, 2CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (s, 2H, NCH₂), 7.35 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.79 (dd, 1H, ArH; *J*=4.40 Hz, 2.00 Hz), 7.86 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 7.93 (t, 1H, ArH;

$J=8.00$ Hz), 8.55 (d, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz), 8.61 (d, 1H, ArH; $J=8.40$ Hz), 8.79 (t, 1H, ArH; $J=2.00$ Hz), 9.66 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 9.98 (CH_2CH_3), 17.82 ve 18.85 (2CH_3), 18.53 (CH_2CH_3), 55.55 (2CH_2), 56.24 (OCH_3), 65.33 ve 65.58 (NCH_2), 70.96 (2CH_2), 113.11; 120.84; 124.15; 126.30; 128.48; 128.64; 129.90; 130.97; 135.78; 139.41; 146.73; 153.38 (ArC), 148.02 (Triazol C_3), 150.35 (N=CH), 153.26 (Triazol C_5), 162.18 (COO).

IR	:	Ek Şekil 4
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)	:	Ek Şekil 5
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6)	:	Ek Şekil 6

2.1.3. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksi benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (129):

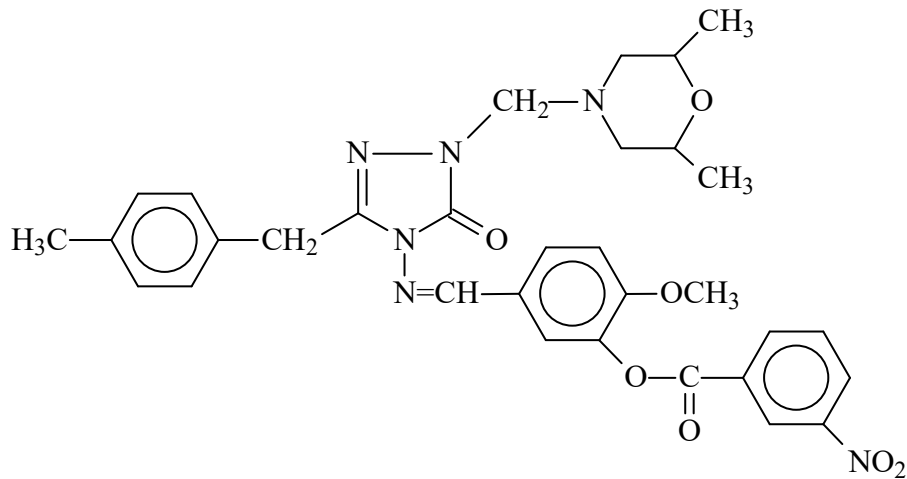


Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (123) (4.73 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü Bu çözeltiliye 2,6-dimetilmorfolin (1.15 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4.32 g, % 72.00 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip

vakumda kurutulduktan sonra **129** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 157 °C. IR: 1744, 1706 (C=O), 1618, 1575 (C=N), 1532 ve 1350 (NO₂), 1249 (COO), 763 ve 710 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (d, *J*=6.40 Hz) ve 1.12 (d, *J*=6.40 Hz) (6H, 2CH₃), 2.00 (t, 2H, CH₂; *J*=11.20 Hz), 2.77 (d, 2H, CH₂; *J*=10.00 Hz), 3.51-3.55 (m, 2H, 2CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂), 7.20 (t, 1H, ArH; *J*=7.20 Hz), 7.26-7.35 (m, 5H, ArH), 7.75-7.79 (m, 2H, ArH), 7.95 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.57 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.60-8.63 (m, 1H, ArH), 8.80 (t, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 17.88 ve 18.92 (2CH₃), 30.86 (CH₂Ph), 55.65 (2CH₂), 56.32 (OCH₃), 65.40 ve 65.73 (NCH₂), 71.01 (2CH₂), 113.22; 121.22; 124.21; 126.33; 126.74; 128.41(2C); 128.50; 128.73; 128.77(2C); 129.97; 131.10; 135.72; 135.84; 139.41; 144.91; 153.44 (ArC), 148.14 (Triazol C₃), 150.29 (N=CH), 152.97 (Triazol C₅), 162.27 (COO).

IR	:	Ek Şekil 7
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 8
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 9

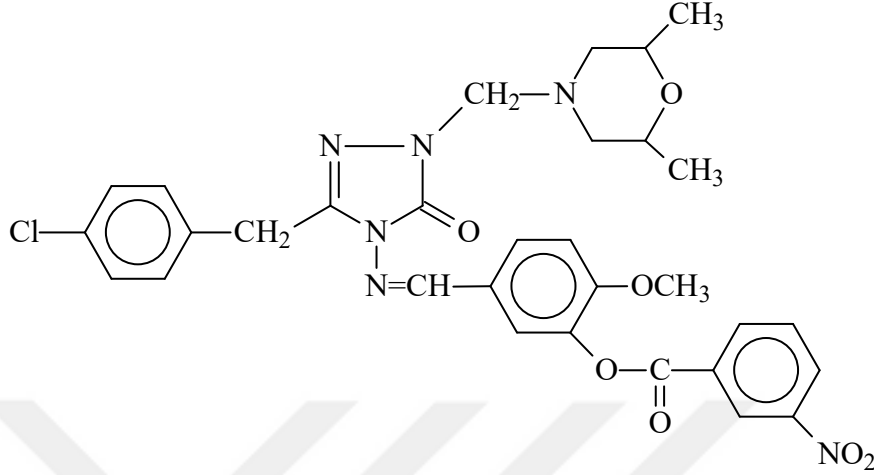
2.1.4. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (130):



Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (124) (4.87 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.15 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzülde, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5.23 g, % 85.33 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **130** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 158 °C. IR: 1745, 1703 (C=O), 1619, 1581 (C=N), 1530 ve 1351 (NO₂), 1254 (COO), 773 ve 719 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (d, *J*=6.40 Hz) ve 1.10 (d, *J*=6.40 Hz) (6H, 2CH₃), 2.00 (t, 2H, ArH), 2.21 (s, 3H, PhCH₃), 2.77 (d, 2H, CH₂; *J*=10.00 Hz), 3.51-3.55 (m, 2H, 2CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂), 7.07 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.20 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.34 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 7.73-7.78 (m, 2H, ArH), 7.94 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.57 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.61 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 8.81 (t, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.61 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 17.81 ve 18.85 (2CH₃), 20.46 (PhCH₃), 30.42 (CH₂Ph), 55.59 (2CH₂), 56.24 (OCH₃), 65.33 ve 65.64 (NCH₂), 70.94 (2CH₂), 113.12; 121.09; 124.13; 126.28; 128.45; 128.53(2C); 128.57; 128.75; 128.89(2C); 129.89; 131.02; 132.51; 135.76; 139.34; 144.97; 153.36 (ArC), 148.05 (Triazol C₃), 150.21 (N=CH), 152.79 (Triazol C₅), 162.18 (COO).

IR	:	Ek Şekil 10
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 11
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 12

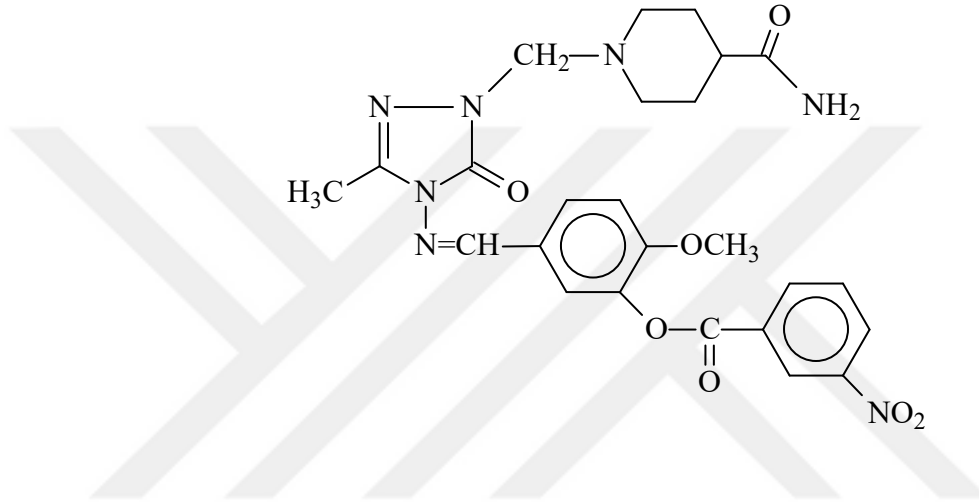
2.1.5. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (131):



Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (125) (5.075 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.15 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzülde, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5.74 g, % 90.54 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **131** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 171 °C. IR: 1738, 1706 (C=O), 1611, 1583 (C=N), 1531 ve 1348 (NO₂), 1252 (COO), 775 ve 711 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (d, *J*=6.40 Hz) ve 1.11 (d, *J*=6.40 Hz) (6H, 2CH₃), 2.00 (t, 2H, CH₂; *J*=8.00 Hz), 2.76 (d, 2H, CH₂; *J*=10.40 Hz), *J*=10.00 Hz), 3.51-3.54 (m, 2H, 2CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂), 7.32-7.34 (m, 5H, ArH), 7.75-7.77 (m, 2H, ArH), 7.95 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.57 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.62 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 8.81 (t, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 17.80 ve 18.84 (2CH₃), 30.15 (CH₂Ph), 55.55 (2CH₂), 56.24 (OCH₃), 65.68 (NCH₂), 70.93 (2CH₂), 113.13; 121.06; 124.14; 126.21; 128.25(2C); 128.52; 129.89; 130.63(3C); 131.02; 131.36; 134.63; 135.77; 139.34; 144.52; 153.38 (ArC), 148.05 (Triazol C₃), 150.20 (N=CH), 152.91 (Triazol C₅), 162.18 (COO).

IR	:	Ek Şekil 13
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 14
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 15

2.1.6. 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (133):

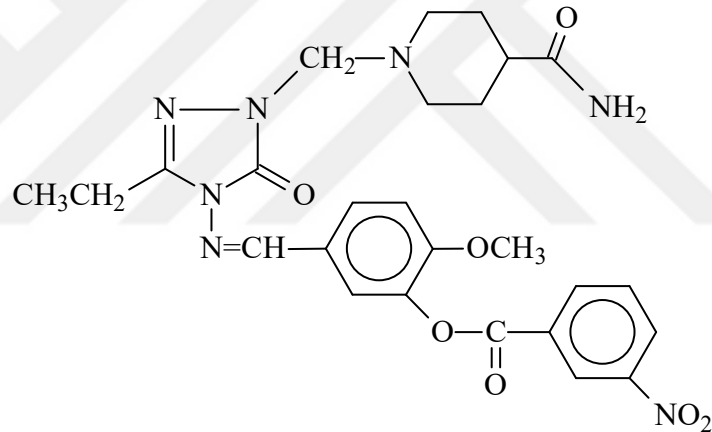


Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-metil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (121) (3.83 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 4-piperidin karboksiamid (1.28 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3.91 g, % 72.83 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **133** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 224 °C. IR: 3372 ve 3186 (NH₂), 1743, 1699 (C=O), 1618 (C=N), 1529 ve 1346 (NO₂), 1273 (COO), 773 ve 712 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.46-1.56 (m, 2H, CH₂), 1.67 (d, 2H, CH₂; *J*=10.40 Hz), 1.94-1.99 (m, 1H, CH), 2.25-2.28 (m, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.91 (d, 2H, CH₂; *J*=11.60 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (s, 2H, NCH₂), 6.73 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, NH), 7.34 (d, 1H, ArH; *J*=8.80 Hz), 7.79 (dd, 1H, ArH; *J*=8.80 Hz, 2.00 Hz), 7.86 (d, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 7.93 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.55 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.60 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz), 8.79 (t, 1H, ArH; *J*=2.00

Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (CH₃), 28.41 (2CH₂), 41.09 (CH), 49.72 (2CH₂), 56.30 (OCH₃), 66.31 (NCH₂), 113.14; 120.88; 124.21; 126.36; 128.54; 128.77; 129.96; 131.03; 135.83; 139.46; 142.88; 153.43 (ArC), 148.07 (Triazol C₃), 150.26 (N=CH), 153.14 (Triazol C₅), 162.25 (COO), 176.39 (CONH₂).

IR	:	Ek Şekil 16
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 17
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 18

2.1.7. 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134):

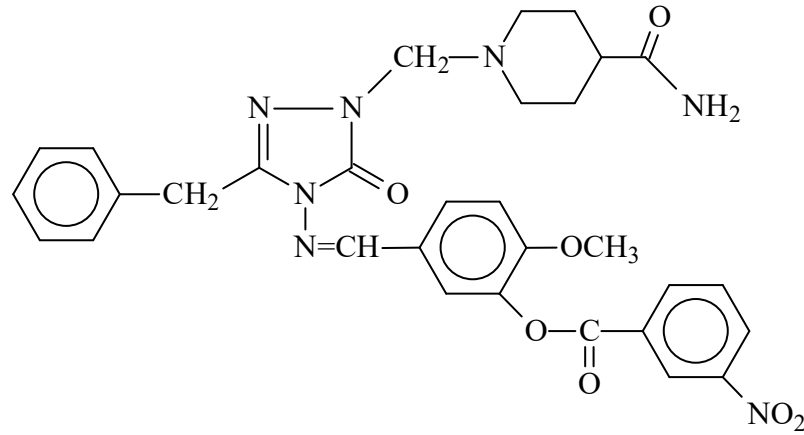


Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-etil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (122) (4.11 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 4-piperidin karboksiamid (1.28 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3.97 g, % 72.15 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **134** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 246 °C. IR: 3346 ve 3171 (NH₂), 1742, 1703 (C=O), 1609 (C=N), 1534 ve 1350 (NO₂), 1276 (COO), 766 ve 715 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.20 (t, 3H,

CH₂CH₃; $J=7.20$ Hz) , 1.46-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.67 (d, 2H, CH₂; $J=10.40$ Hz), 1.93-1.99 (m, 1H, CH), 2.27 (t, 2H, CH₂; $J=11.60$ Hz), 2.71 (q, 2H, CH₂CH₃; $J=7.20$ Hz), 2.91 (d, 2H, CH₂; $J=11.60$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.53 (s, 2H, NCH₂), 6.71 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, NH), 7.35 (d, 1H, ArH; $J=8.80$ Hz), 7.80 (dd, 1H, ArH; $J=8.80$ Hz, 2.00 Hz), 7.86 (d, 1H, ArH; $J=2.00$ Hz), 7.94 (t, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 8.56 (d, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz), 8.59-8.62 (m, 1H, ArH), 8.79 (t, 1H, ArH; $J=2.00$ Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 9.96 (CH₂CH₃), 18.26 (CH₂CH₃), 28.32 (2CH₂), 41.01 (CH), 49.66 (2CH₂), 56.24 (OCH₃), 66.27 (NCH₂), 113.13; 120.83; 124.15; 126.30; 128.48; 128.64; 129.90; 130.98; 135.78; 139.40; 146.54; 153.37 (ArC), 148.02 (Triazol C₃), 150.33 (N=CH), 153.24 (Triazol C₅), 162.18 (COO), 176.30 (CONH₂).

IR	:	Ek Şekil 19
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 20
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 21

2.1.8. 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135):

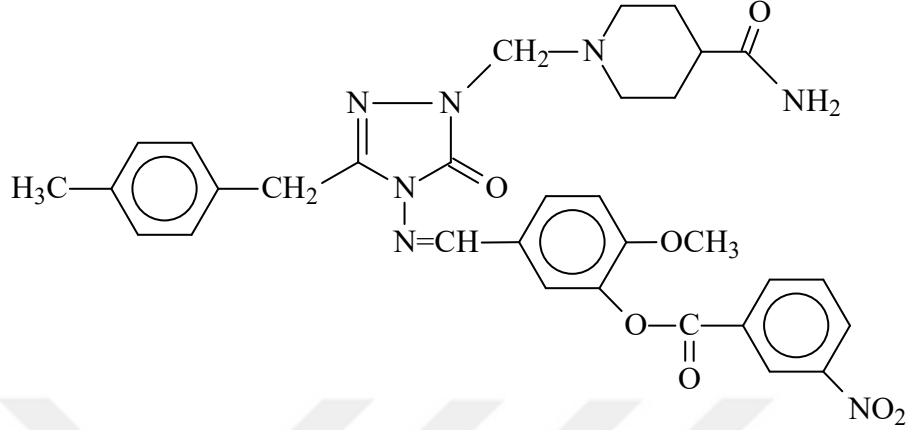


Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (123) (4.73 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 4-piperidin karboksiamid (1.28 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu

altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5.01 g, % 81.81 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **135** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 241 °C. IR: 3358 ve 3184 (NH₂), 1742, 1704 (C=O), 1615 (C=N), 1533 ve 1348 (NO₂), 1274 (COO), 771 ve 710 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.48-1.51 (m, 2H, CH₂), 1.67 (d, 2H, CH₂; J=11.20 Hz), 1.93-1.99 (m, 1H, CH), 2.27 (t, 2H, CH₂; J=11.60 Hz), 2.92 (d, 2H, ArH; J=11.60 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 2H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, NCH₂), 6.73 (s,1H, NH), 7.17 (s,1H, NH), 7.20-7.22 (m, 1H, ArH), 7.27-7.30 (m, 4H, ArH), 7.34(d, 1H, ArH; J=8.40 Hz), 7.75-7.77 (m, 2H, ArH), 7.95 (t, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 8.57(d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 8.62 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz), 8.80 (m, 1H, ArH), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 28.41 (2CH₂), 30.89 (CH₂Ph), 40.20 (CH), 49.74 (2CH₂), 56.33 (OCH₃), 66.45 (NCH₂), 113.23; 121.21; 124.22; 126.34; 126.72; 128.45(2C); 128.49; 128.62; 128.73(2C); 129.97; 131.12; 135.73; 135.84; 139.41; 144.74; 153.44 (ArC), 148.15 (Triazol C₃), 150.29 (N=CH), 152.91 (Triazol C₅), 162.27 (COO), 176.36 (CONH₂).

IR	:	Ek Şekil 22
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 23
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 24

2.1.9. 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (136):

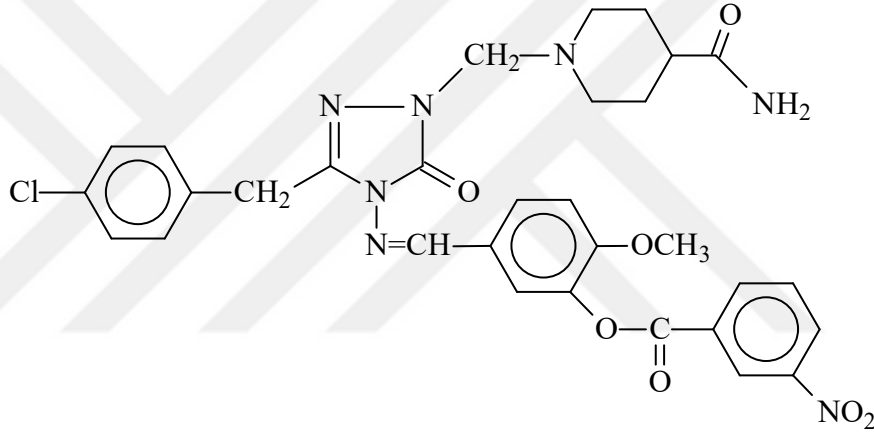


Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (124) (4.87 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 4-piperidin karboksiamid (1.28 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5.04 g, % 80.51 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **136** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 210 °C. IR: 3361 ve 3186 (NH₂), 1741, 1704 (C=O), 1618, 1578 (C=N), 1534 ve 1349 (NO₂), 1275 (COO), 764 ve 714 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.47-1.56 (m, 2H, CH₂), 1.67 (d, 2H, CH₂; *J*=10.40 Hz), 1.93-1.99 (m, 1H, CH), 2.21 (s, 3H, PhCH₃), 2.28 (t, 2H, CH₂; *J*=8.40 Hz), 2.92 (d, 2H, CH₂; *J*=11.60 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 2H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, NCH₂), 6.73 (s, 1H, NH), 7.08 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.18 (s, 1H, NH), 7.19 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.33 (d, 1H, ArH; *J*=9.20 Hz), 7.75-7.77 (m, 2H, ArH), 7.95 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.57 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.61 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.80 (t, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.61 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 20.54 (PhCH₃), 28.41 (2CH₂), 30.52 (CH₂Ph), 41.11 (CH), 49.57 (2CH₂), 56.32 (OCH₃), 66.42 (NCH₂), 113.21; 121.13; 124.20; 126.37; 128.52; 128.60 (3C); 130.00(3C); 131.10; 132.58; 135.78; 135.83; 139.41; 144.87; 153.42

(ArC), 148.13 (Triazol C₃), 150.28 (N=CH), 152.80 (Triazol C₅), 162.26 (COO), 176.37 (CONH₂).

IR	:	Ek Şekil 25
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 26
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 27

2.1.10. 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (137):



Yuvarlak dipli 100 mL'lik bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (125) (5.075 g, 10 mmol) bileşiği 40 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 4-piperidin karboksiamid (1.28 g, 10 mmol) ve % 37'lik formaldehid çözeltisi (1.62 g, 20 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat reflux edildi. Soğutuldu ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk alkolle yıkandı. Kurutuldu ve etanol ile kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5.62 g, % 86.84 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **137** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 202 °C. IR: 3354 ve 3185 (NH₂), 1741, 1705 (C=O), 1616 (C=N), 1535 ve 1349 (NO₂), 1275 (COO), 769 ve 713 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.49-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.67 (d, 2H, CH₂; *J*=10.00 Hz), 1.94-1.99 (m, 1H, CH), 2.27 (t, 2H, CH₂; *J*=11.60 Hz), 2.91 (d, 2H, CH₂; *J*=11.60 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 2H, CH₂Ph), 4.56 (s,

2H, NCH₂), 6.74 (s,1H, NH), 7.18 (s,1H, NH), 7.32-7.35 (m, 4H, ArH + 1H,ArH), 7.74-7.76 (m, 2H, ArH), 7.95 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.57 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.62 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz), 8.81 (t, 1H, ArH; *J*=2.00 Hz), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 28.32 (2CH₂), 30.16 (CH₂Ph), 40.98 (CH), 49.63 (2CH₂), 56.24 (OCH₃), 66.38 (NCH₂), 113.13; 121.03; 124.14; 126.22; 128.29 (3C); 128.52; 129.88; 130.59 (2C); 131.02; 131.35; 134.62; 135.77; 139.34; 144.32; 153.38 (ArC), 148.04 (Triazol C₃), 150.19 (N=CH), 152.83 (Triazol C₅), 162.18 (COO), 176.28 (CONH₂).

IR	:	Ek Şekil 28
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 29
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 30

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [42]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin K₃Fe(CN)₆, TCA ve FeCl₃ 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); K₃Fe(CN)₆ (%1); TCA çözeltisi (%10); FeCl₃ (% 0.1); α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan, her bir bileşikten 10 mg tartılarak 10 mL 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 Tablo 2.1’e 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 absorbanı 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 [38]. 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 absorbanındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0.1 mM DPPH(etanolda hazırlanmıştır); α-tokoferol (1mg/mL); BHT (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 etil alkolde çözülmüş ve 10 mL’lik deney tüplerine Tablo 2.2’ye 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: % 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 [41]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺²kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl₂.4H₂O; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); EDTA (1mg/mL).

Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin (DMSO’da) ve standartların (etil alkolde) 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	-	-	-	30 µL	60 µL	90 µL	-	-
Standart	30 µL	60 µL	90 µL	-	-	-	-	-
Etanol	3.75 mL	3.75 mL	3.75 mL	3.75 mL	3.75 mL	3.75 mL	3.75 mL	3.75 mL
FeCl ₂ .4H ₂ O	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 numuneler ve standartlar 30, 60 ve 120 µg/mL konsantrasyonlarını oluşturacak ve toplam hacimleri 200 µL olacak şekilde saf su kullanılarak seyreltilmiştir. Sonra sırasıyla FeCl₂.4H₂O, etil alkol ve ferrozin ilave edilerek karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir. Oluşan renk 562 nm’de UV spektrofotometresinde köre (ferrozin dışındakiler) karşı okunmuştur.

Ferrozin -Fe⁺²kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır: Şelat yüzdesi = $(A_0 - A_1/A_0) \times 100$

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

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında 10 yeni bileşimin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik verileri kullanılarak karakterize edilmiştir. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.1-6'da verilmiştir.

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

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları alınmış ve spektrumlarda ortaya çıkan karakteristik pikler değerlendirilerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında 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 3.50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

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 kullanılmıştır.

3.2. Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçülen absorbans değerleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,189’dur.

Tablo 3.1. 126 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
127	0,164	0,166	0,163
128	0,180	0,213	0,216
129	0,179	0,176	0,171
130	0,196	0,193	0,192
131	0,187	0,184	0,180
BHT	0,626	1,019	1,698
BHA	0,928	1,761	2,425
α-Tokoferol	0,437	1,183	1,960

Tablo 3.2. 132 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
133	0,175	0,198	0,198
134	0,171	0,183	0,184
135	0,185	0,173	0,172
136	0,199	0,201	0,203
137	0,195	0,195	0,190
BHT	0,626	1,019	1,698
BHA	0,928	1,761	2,425
α-Tokoferol	0,437	1,183	1,960

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % serbest radikal giderme aktiviteleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.195’tir.

Tablo 3.3. 126 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
127	0,202	NEGATİF	0,203	NEGATİF	0,203	NEGATİF
128	0,204	NEGATİF	0,209	NEGATİF	0,209	NEGATİF
129	0,205	NEGATİF	0,209	NEGATİF	0,217	NEGATİF
130	0,204	NEGATİF	0,206	NEGATİF	0,206	NEGATİF
131	0,201	NEGATİF	0,203	NEGATİF	0,212	NEGATİF
BHT	0,137	29,7	0,113	42,1	0,079	59,5
BHA	0,058	70,3	0,051	73,8	0,051	73,8
α -Tokoferol	0,048	75,4	0,048	75,4	0,046	76,4

Tablo 3.4. 132 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
133	0,208	NEGATİF	0,205	NEGATİF	0,204	NEGATİF
134	0,209	NEGATİF	0,210	NEGATİF	0,215	NEGATİF
135	0,207	NEGATİF	0,207	NEGATİF	0,207	NEGATİF
136	0,216	NEGATİF	0,216	NEGATİF	0,217	NEGATİF
137	0,209	NEGATİF	0,215	NEGATİF	0,215	NEGATİF
BHT	0,137	29,7	0,113	42,1	0,079	59,5
BHA	0,058	70,3	0,051	73,8	0,051	73,8
α -Tokoferol	0,048	75,4	0,048	75,4	0,046	76,4

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Metal Şelat Aktivite tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.216’dır.

Tablo 3.5. 126 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	15		30		60	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
127	0,042	80,6	0,041	81,0	0,036	83,3
128	0,043	80,1	0,037	82,9	0,036	83,3
129	0,041	81,0	0,038	82,4	0,036	83,3
130	0,053	75,5	0,039	81,9	0,036	83,3
131	0,065	69,9	0,043	80,1	0,040	81,5
α -Tokoferol	0,148	31,5	0,121	44,0	0,076	64,8
EDTA	0,034	84,3	0,032	85,2	0,031	85,6

Tablo 3.6. 132 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	15		30		60	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
133	0,040	81,5	0,037	82,9	0,036	83,3
134	0,070	67,6	0,051	76,4	0,046	78,7
135	0,058	73,1	0,042	80,6	0,040	81,5
136	0,079	63,4	0,075	65,3	0,059	72,7
137	0,079	63,4	0,074	65,7	0,073	66,2
α -Tokoferol	0,148	31,5	0,121	44,0	0,076	64,8
EDTA	0,034	84,3	0,032	85,2	0,031	85,6

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrum verileri kullanılarak elde edilen bulgular, sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmada sentezlene yeni 126 ve 132 tipi bileşiklerin IR spektrum verileri materyal ve yöntem bölümünde verilmiş olup, 126 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1757-1738 ve 1706-1697 cm⁻¹ aralıklarında iki adet C=O piki görülmüştür. Ayrıca 1619-1611 ve 1587-1575 cm⁻¹ aralıklarında C=N gerilme titreşimleri, 1535-1530 ve 1351-1344 cm⁻¹ aralıklarında Nitro (NO₂) grubuna ait titreşimler ve 1254-1247 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. 132 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında ise 3372-3146 ve 3186-3171 cm⁻¹ aralıklarında karbamoil yapısında bulunan NH₂ gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. İlâveten, 1743-1699 cm⁻¹ aralıklarında üç adet C=O piki, 1619-1609 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1535-1529 ve 1350-1346 cm⁻¹ aralıklarında nitro (NO₂) grubuna ait titreşimler ve 1276-1273 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri görülmüştür.

126 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında incelendiğinde δ 9.67-9.61 ppm aralığında N=CH protonları, δ 4.58-4.54 ppm aralığında N-CH₂-N protonları, δ 3.87-3.86 ppm aralığında PhOCH₃ protonları, δ 3.55-3.50 ppm aralığında O-CH₂ protonları, δ 2.77-2.76 ve 2.02-2.00 ppm aralığında N-CH₂ protonları, δ 1.12-1.10 ve 1.03 ppm aralığında CH-CH₃ protonları ortaya çıkmıştır. Bunlardan başka, 127 bileşiğinde δ 2.30 ppm'de CH₃ protonları; 128 bileşiğinde δ 1.21 ppm'de CH₂CH₃; δ 2.77 ppm'de CH₂CH₃ protonları; 129 bileşiğinde δ 4.09 ppm'de benzilik CH₂ protonları; 130 bileşiğinde δ 4.03 ppm'de benzilik CH₂ ve 2.21 ppm'de *p*-PhCH₃ protonları ve 131 bileşiğinde δ 4.10 ppm'de benzilik CH₂ protonları gözlemlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında 132 tipi bileşikleri incelendiğinde δ 9.67-9.61 ppm aralığında N=CH protonları, δ 7.18-7.16 ve 6.74-6.71 ppm aralığında amino karbonil yapısında bulunan NH₂ protonları, δ 4.56-4.52 ppm aralığında N-CH₂-N protonları, δ 3.86 ppm'de

PhOCH₃ protonları, δ 2.92-2.91 ve 2.28-2.25 ppm aralığında N-CH₂-CH₂ protonları, δ 1.99-1.93 ppm aralığında CH-CO protonları, δ 1.67 ve 1.56-1.48 ppm aralığında N-CH₂-CH₂ protonları görülmüştür. Bunlardan başka, 133 bileşiğinde δ 2.29 ppm'de CH₃ protonlarına; 134 bileşiğinde δ 2.71 ppm'de CH₂CH₃ ve δ 1.20 ppm'de CH₂CH₃ protonlarına; 135 bileşiğinde δ 4.09 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 136 bileşiğinde δ 4.02 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına ve 2.21 ppm'de *p*-PhCH₃ protonlarına ve 137 bileşiğinde δ 4.10 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin ¹H-NMR verileri materyal metod bölümünde verilmiştir.

126 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde; δ 162.27-162.18 ppm aralığında COO, δ 153.26-152.79 ppm aralığında triazol C-5, δ 150.35-150.20 ppm aralığında N=CH, δ 148.09-148.02 ppm aralığında triazol C-3, δ 71.03-70.93 ppm aralığında N-CH₂-N, δ 65.73-65.58 ve 65.68-65.33 ppm aralıklarında CH-O, δ 56.44-56.24 ppm aralığında O-CH₃, δ 55.59-55.54 ppm aralığında da N-CH₂, 18.92-18.85 ve 17.89-17.81 ppm aralıklarında CHCH₃ karbonları gözlemlenmiştir. 132 tipi bileşiklerde ise δ 176.39-176.28 ppm aralığında CONH₂, δ 162.27-162.18 ppm aralığında COO, δ 153.24-152.83 ppm aralığında triazol C-5, δ 150.33-150.26 ppm aralığında N=CH, δ 148.15-148.02 ppm aralığında triazol C-3, δ 66.42-66.27 ppm aralığında N-CH₂-N, δ 56.33-56.24 ppm aralığında O-CH₃, δ 49.74-49.57 ppm aralığında N-CH₂-CH₂, δ 41.09-40.20 ppm aralığında CH-CONH₃, δ 28.41-28.32 ppm aralığında N-CH₂-CH₂ karbonları ortaya çıkmıştır. Bütün bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında aromatik karbonlar ve triazole C-3'e bağlı alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. ¹³C-NMR değerleri materyal metod bölümünde verilmiştir.

4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1 ve 2'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerin sonuçlarına göre,

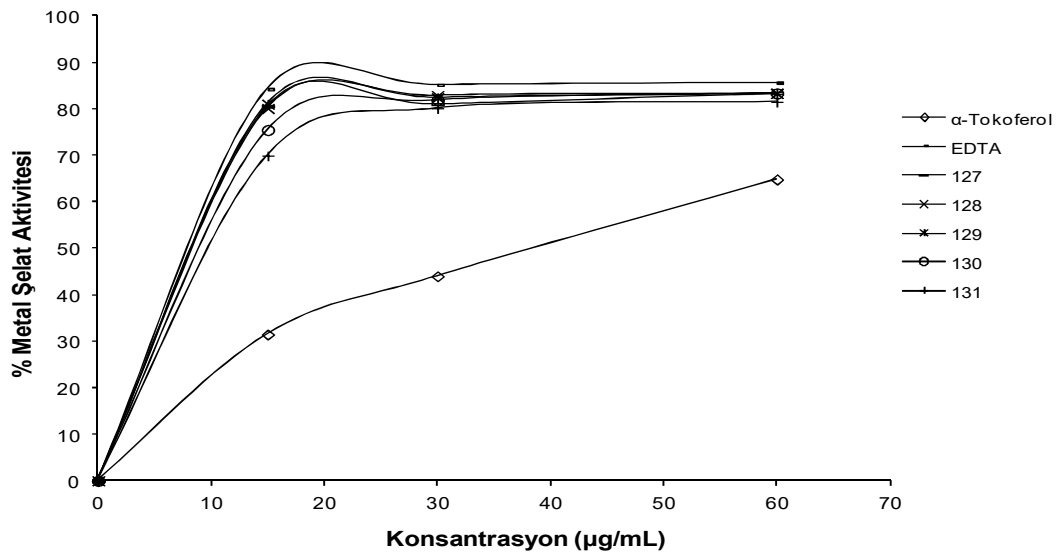
sentezlenen bileşiklerin absorbansları standart antioksidanların absorbanslarına göre çok düşük çıkmıştır. Dolayısıyla yeni bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığı anlaşılmaktadır.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

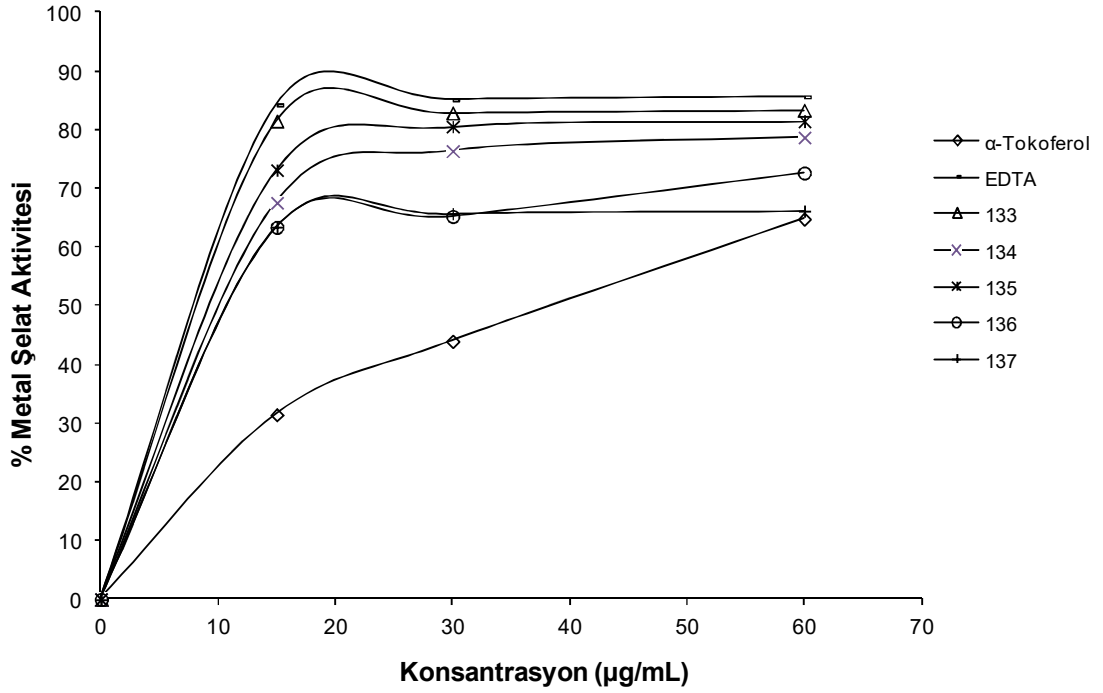
Sentezlenen yeni bileşikler, Tablo 3.3 ve 3.4'ten de anlaşılacağı üzere, kontrole göre yüksek değerlerde absorbans değerlerine sahiptir ve bileşiklerin radikal giderme aktivitesi bulunmamaktadır.

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.1 ve 4.2'deki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.5 ve 3.6'da ayrıca grafiklerde de görüldüğü üzere sentezlenen bileşikler, özellikle 126 tipi bileşikler, standart antioksidanlardan EDTA'ya yakın değerlerde metal şelatlama aktivitesi göstermektedir ve çok iyi derecede şelatör özelliğe sahiptir.



Şekil 4.1. 126 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

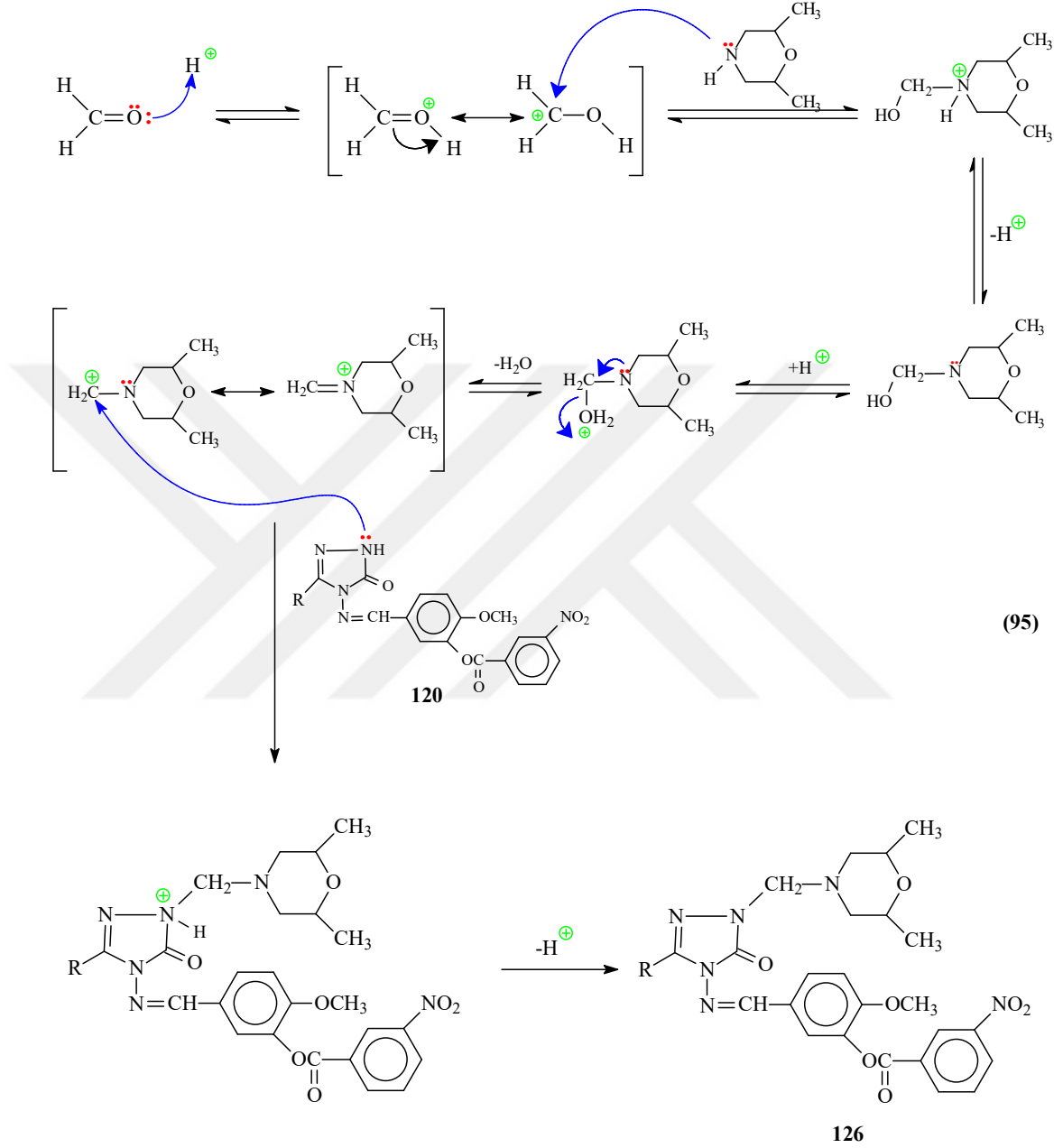


Şekil 4.2. 132 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

4.3. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

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 120 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği [136] sentezlendikten sonra bu bileşiğin formaldehid ve 2,6-dimetilmorfolin ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 126 tipi Mannich bazı olarak adlandırılan 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Bu reaksiyonun muhtemel reaksiyon mekanizması verilmiştir (Denklem 95) [128]. Mannich reaksiyonu, asidik protonun formahdehid karbonil oksijenini protonlamasıyla oluşan yapıya, bir primer, sekonder amin ya da amonyak katılması sonucu, bir amino

alkilasyon oluşan organik bir reaksiyondur. Reaksiyon kimyacı Carl Mannich tarafından isimlendirilmiştir [138,149].



5. KAYNAKLAR

- [1] V. Padmavathi, P. Thriveni, G. Sudhakar Reddy, D. Deepti, "Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfone-linked bis heterocycles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5); (2008) 917–924.
- [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] Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., Pasternak, K., Kandeferszewska, M., "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).
- [4] Kuş, C., Kılıçgil, G.A., Özbey, S., Kaynak, F.B., Kaya, M., Çoban, T., Eke, B.C., "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).
- [5] Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Poojary, B., Bhat, K.S., Holla, B.S., Kumari, N.S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (22); 7482–7489 (2006).
- [6] Satyanarayana, D., Kalluraya, B., George, N., *J. Saudi Chem. Soc.* 6 (3); 459–464 (2002).
- [7] Ying, L., Shun, Y.Z., Hong, Z., Cao, B.J., Wang, F.D., Zhang, Y., Shi, Y.L., Yang, J., Wu, B.A., "Artemisinin derivatives bearing Mannich base group: synthesis and antimalarial activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(20); 4363–4368 (2003).
- [8] R.J. Vishnu, L. Mishra, H.N. Pandey, A.J. Vlietinck, *J. Heterocycl. Chem.* 23 (5); 1367–1369 (1986).
- [9] Kalluraya, B., Isloor, A.M., Chimbalkar, R.M., Shenoy, S., *Indian J. Heterocycl. Chem.* 10; 239–240 (2001).
- [10] Holla, B.S., Veerendra, B., Shivananda, M.K., Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived

- from 1,2,4-triazoles”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38; 759–767 (2003).
- [11] Kalluraya, B., Vishwanatha, P., Isloor, A.M., Rai, G., Kotian, M., *Boll. Chim. Farm.* 139; 263–266 (2000).
- [12] Kalluraya, B., Gunaga, P., Banji, D., Isloor, A.M., *Boll. Chim. Farm.* 140; 428–443 (2001).
- [13] Kalluraya, B., Vishwanatha, P., Isloor, A.M., Rai, G., *J. Indian Council Chemist.* 16 (2); 26–28 (1999).
- [14] Burçak, G., Andican, G., “Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma” *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35 (4); (2004).
- [15] Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., “Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma” *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3 (4); 92-95 (1997).
- [16] Stohs, S. J., Baghi, D., “Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions” *Free Radical Biology Medicine*, 18 (2); 321-336 (1995).
- [17] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınları*, Konya, (1995).
- [18] İşbilir, Ş.S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, *Doktora Tezi*, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [19] Onat, T., Emerk, K., Sözmen E.Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, *Palme Yayıncılık*, Ankara, (2002).
- [20] <http://www.mustafaaltinisik.org> (2007).
- [21] 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).
- [22] 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).
- [23] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants:A personal view”, *Nutrition*

Reviews, 52(8); 253-265 (1994).

- [24] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., "Hydrogen peroxida in the human body", FEBS Letter, 486, 10-13 (2000).
- [25] Cotton, F.A., Wilkinson, G., "Advanced inorganic chemistry", John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA, (1988).
- [26] Simonian, N.A., Coyle, J.T., "Oxidative stress in neurodegenerative diseases" Annu. Rev. Pharmacol Toxicol, 36; 83-106 (1996).
- [27] Reiter, R.J., "Oxidative damage in the control nervous system: protection by melatonin", Progress in Neurobiology, 56; 359-384 (1998).
- [28] Mala, C., Wilson, J.X., "Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles" J Nutr. 130; 63-69 (2000).
- [29] Wu, C.C., Dorairajon T., Lin, T.L., "Effect of ascorbic acid supplementation on the immune response of chickens vaccinated and challenged with infectious bursal disease virus", Vet Immunol and Immunopathol, 74; 145-152 (2000).
- [30] Carr, A.C., McCall, M.R., Frei, B., "Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species reaction pathways and antioxidant protection" Arterioscl Thromb Vasc Biol., 20; 1716-1723 (2000).
- [31] Basaga, H.S., "Biochemical aspects of free radicals Biochem", Cell Biol, 68, 989-998 (1990).
- [32] Knight, J.A., "Free radicals, antioxidants, aging and disease", AACC Press Washington, (1999).
- [33] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., "Free radicals in biology and medicine", Oxford University Press, London (1999).
- [34] Odabaşoğlu, F., akır, A., Süleyman, H., Aslan, A., Bayır, Y., Halıcı, M., Kazaz, C., "Gastro protective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacine-induced gastric ulcer in rats" J Ethnopharmacol, 103(1); 59-65 (2006a).
- [35] Odabaşoğlu, F., "Antioksidan vitaminler", Pharma Şark 1(1); 19-21 (2006).
- [36] Kırkalı, G., Yalçın, S., "Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu", Türk

- Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı, 5; 305-312 (1998).
- [37] Miller, H. M., "A simplified method for the evaluation of antioxidants", *Journal American Oil Chemists Society*, 45; 91 (1971).
- [38] Blois, M.S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181; 1199-1200 (1958).
- [39] Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M.E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö.İ., "Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe", *J. Ethnopharmacol.*, 86 (1); 51-58 (2003).
- [40] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay", *Free Radical, Biology & Medicine*, 26 (9-10); 1231-1237 (1999).
- [41] 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", *Arch. Biochem. Biophys.*, 315; 161-169 (1994).
- [42] Oyaizu, M., "Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine", *Japanese J. Nutr.*, 44; 307-315 (1986).
- [43] Ou, B., Woodill-Hampsch, M., Prior, R.L., "Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe", *Journal Agric Food Chem.*, 49; 4619 (2001).
- [44] Stollé, R., "Über Führung von hydrazinabkömmlingen", *J. Prakt. Chem.*, 75 (2); 416-432 (1907).
- [45] Kröger, C.F., Hummel, L., Mutscher, M., Beyer, H., "Synthesen und reaktionen von 4-amino-1,2,4-triazolonen-(5)", *Chem. Ber.*, 98; 3025-3033 (1965).
- [46] Milcent, R., Redeuilh, C., "Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones", *J. Heterocycl. Chem.*, 16 (2); 403-407 (1979).
- [47] Roger, R., Neilson, O. G., "The chemistry of imidates", *Chem. Rev.*, 61; 179-211 (1961).
- [48] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1.Auflage, Oppenheim, Berlin

(1892).

- [49] Sykes, P., "A guidebook to mechanism in organic chemistry", Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [50] Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., "Emploi de l'hydrazinocarbonate d'ethyle pour la synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4," Bull. Soc. Chim. France, 1364-1371 (1962).
- [51] Ün, R., İkizler, 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", Chim. Acta Turc., 3; 113-132 (1975).
- [52] 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).
- [53] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Org. Prep. Proced. Int., 25; 99-105 (1993).
- [54] Karabacak, E., "3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [55] Karabacak, M., "3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [56] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).
- [57] 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).
- [58] İkizler, A.A., Ün, R., "Reactions of ester ethoxycarbonylhidrazones with some amine type compounds", Chim. Acta Turc., 7; 269-290 (1979).
- [59] 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”, *Chim. Acta Turc.*, 3; 1-22 (1975).

- [60] İkizler, A., İkizler, A. A., Yüksek, H., “Adipik asit dihidrazin bazı iminoesterler ile reaksiyonu”, *Doğa TU Kim. D. C.*, 13; 7-12 (1989).
- [61] İkizler, A.A., Yüksek, H., Bahceci, S., “¹H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes”, *Monatsh. Chem.*, 123 (1-2); 191-198 (1992).
- [62] İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., “Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Tr. J. Chem.*, 18 (9); 51-56 (1994).
- [63] Ayça, E., İkizler, A.A., Serdar, M., “Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 9; 99-108 (1981).
- [64] 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).
- [65] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., “Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-alkylamino(arylamino)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 9; 381-388 (1981).
- [66] İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., “¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12); 1088-1090 (1993).
- [67] Yavuz, E., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).
- [68] Yüksek, H., Kucuk, M., Alkan, M., Bahceci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Sahinbas, E., Ocak, M., “Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties”, *Asian J. Chem.*, 18 (1); 539-550 (2006).
- [69] Bahceci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Ozdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Acta Chim. Slov.*, 49 (4); 783-794 (2002).
- [70] Yüksek, H., Ucuncu, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S., Ozdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Molecules*, 10 (8); 961-970 (2005) .

- [71] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C.B., Çelik, C., İkizler, A.A., "Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4); 405-409 (1997).
- [72] İkizler, A. A., Demirbaş, A., Johansson, C. B., Çelik, C., Serdar, M., Yüksek, H., "Synthesis and biological activity of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives," *Acta Polon Pharm./Drug Res.*, 55 (2); 117-123 (1998).
- [73] Alkan, M., "Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [74] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Synthesis of some N-alkyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on derivatives, *C. Ü. Fen-Edebiyat Fak. Fen Bil. Derg.*, 20; 73-78 (1998).
- [75] Gürsoy-Kol, Ö., "Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [76] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17; 150-153 (1993).
- [77] İkizler, A.A., Yüksek, H., "Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3); 731-735 (1994).
- [78] Doğan, N., "Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [79] Doğan, N., İkizler, A., Johansson, C.B., İkizler, A.A., "Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives, *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4); 277-281 (1996).
- [80] Becker, H.G.O., Timpe, H.J., "Synthesis and reactions of 1-alkyl-4-sulfonylimino-1,2,4-triazolium ylides", *J. Prakt. Chem.*, 312 (6); 1112-1120 (1970).
- [81] İkizler, A.A., İkizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzyldenamino compounds", *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7); 557-563 (1991).

- [82] İkizler, A.A., Yıldırım, N., Yüksek, H., “Synthesis of some arylidenamino compounds”, *Modelling, Measurement & Control C*, 54; 21-30 (1996).
- [83] İkizler, A.A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2); 135-140 (1997).
- [84] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., “Antitumor activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Modelling, Measurement & Control C*, AMSE press, 57; 25-33 (1998).
- [85] Ermiş, B., “Bazı amino triazollerden arilidenamino türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [86] Mutlu, T., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [87] Yüksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Ozdemir, M., Ocak, M., Ermis, B., Mutlu, T., “Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Asian J. Chem.*, 17 (1); 195-201 (2005).
- [88] Yüksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermis, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., “Synthesis of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4); 369-372 (2004).
- [89] 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).
- [90] Aksoy, M., “Bazı 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin N-asetil türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).
- [91] Yokuş, Ö. A., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [92] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., “A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (1); 49-52 (2003).

- [93] Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., İslamoğlu, F., “In-vitro Antioxidant and acidic properties of novel 4-(5-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. Synthesis and Characterization”, *Revista de Chimie (Rev. Chim.) (Bucharest)*, 63(11); 1103-1111 (2012).
- [94] Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., İslamoğlu, F., “Synthesis and In-vitro Antioxidant Activities of Novel 4-(3-Methyl-2-thienylmethylene-amino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Acidic Properties”, *J. Chem. Soc. Pak.*, 35(4); 1179-1190 (2013).
- [95] Köksal, C., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3',4'-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [96] Yüksek, M. Ö., Sivrikaya, E., Alkan, A. H., Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü. ve Şahinbaş, E., “Bazı 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri”, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 541 (2004).
- [97] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Alkan, M., “Bazı 4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve asetil türevlerinin sentezi” XV. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul, OK-P13 (2001).
- [98] 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, 556 (2004).
- [99] Sadi, S., “Bazı yeni 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [100] Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., “Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts”, *Int. J. Mol. Sci.*, 6 (6-8); 219-229 (2005).
- [101] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [102] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, I., “B3LYP density functional calculations of ¹H and ¹³C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one

derivatives", 2nd International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, 67 (2004).

- [103] Kardaş, F., "Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [104] Akyıldırım, O., "3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [105] 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).
- [106] 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-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Indian J. Heterocy. Ch., 20; 325-330 (2011).
- [107] Cüce, Y., "Bazı yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-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).
- [108] Kayalar, M.T., "Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin spektroskopik özelliklerinin deneysel ve bilgisayar destekli teorik incelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [109] Kemer, G., Yüksek, H., Kayalar, M.T., "B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some 4,5-dihidro-1H-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).
- [110] Manap, S., "Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-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).

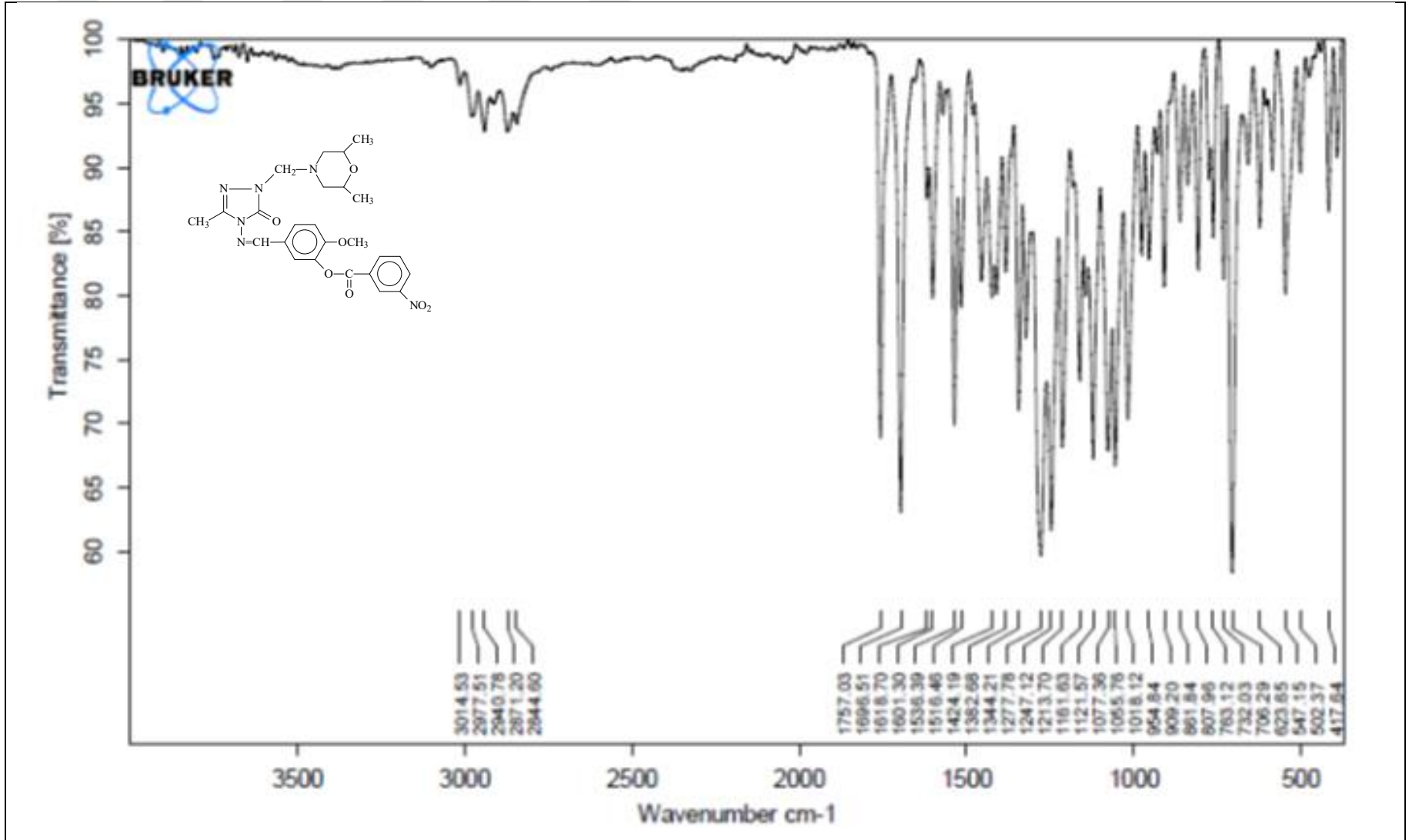
- [111] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [112] Kol, Ö.G., Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, E-Journal of Chemistry, 7 (1); 123-136 (2010).
- [113] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-5-metoksifenil] tereftalat bileşiklerinin susuz çözücülerde pK_a sabitlerinin tayini”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 88, Erzurum (2010).
- [114] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik titrasyonları”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 89, Erzurum (2010).
- [115] Akyıldırım, O. “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [116] 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-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346 (6); 470-480 (2013).
- [117] Tokalı, F. S., “1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [118] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [119] Berkyürek, A., “Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [120] Aras, A., “Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).

- [121] Kardaş, F. “Bazı yeni heterohalkalı 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [122] 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”, Turk. J. Chem. 36; 567-582 (2012).
- [123] Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A., Demirbas, N., “Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles”, Med. Chem. Res. 22 (3); 4930-4945 (2013).
- [124] 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”, Turk. J. Chem. 36; 233-246 (2012).
- [125] 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).
- [126] Saramet, I., Almajan, G.L., Barbuceanu, S.F., Draghici, C., Banciu, M.D., Rev. Roum.Chim. 50; 19–27.(2005).
- [127] Almajan, G.L., Barbuceanu, S.F., Saramet, I., Draghici, C., Rev. Chim. (Bucharest) 56; 1182–1187 (2005).
- [128] Gabriela, L.A., Stefania-Felicia, B., Eva-Ruxandra, A., Constantin, D., Gabriel, S., “Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole Mannich bases carrying diphenylsulfone moieties”, European Journal of Medicinal Chemistry. 44; 3083-3089 (2009).
- [129] Plecha, T., Wujeca, M., Siweka, A., Kosikowskab, U., 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).
- [130] 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).

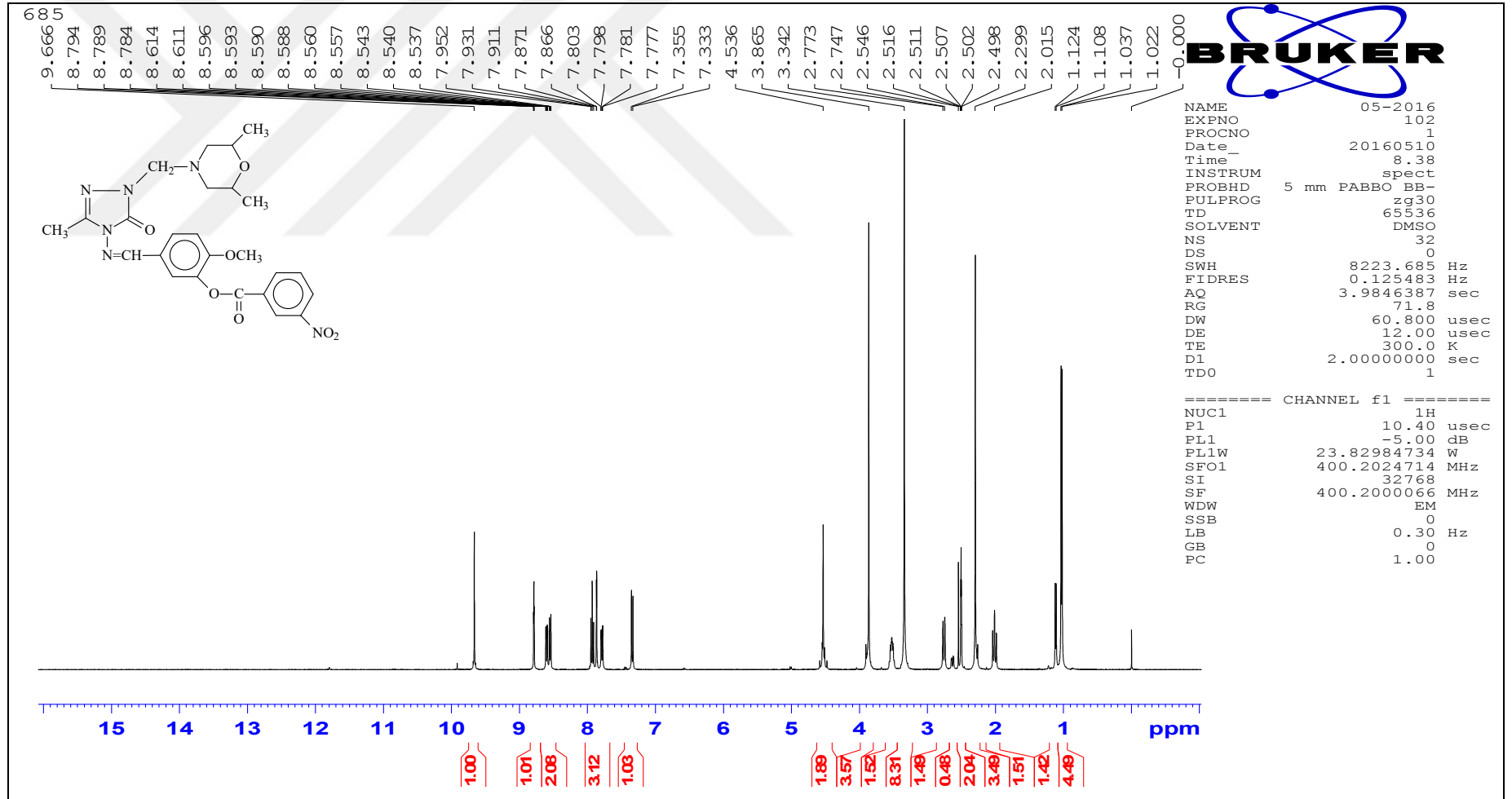
- [131] Abd El-Badiah A.G. Hassan M.G., Moustafa, Elsayed A.A. Hassanein, Bahgat R.M. Hussein. "Synthesis and antibacterial activity of some new 4-anilino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives", Arabian Journal of Chemistry in press, (2012).
- [132] Kemer, G.; "Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi Üzerine Bir Çalışma", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2015).
- [133] 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-1H-1,2,4-triazol-5-on", 2. Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, Kars, Turkey, PP-22, 2-5 Haziran, 2015.
- [134] Beytur, M., "Bazı yeni beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, (2014).
- [135] Beytur, M., Yüksek, H. "Yeni 1-(4-Metilpiperazin-1-il-Metil)-3-Metil-4-(3-Sinnoiloksibenzilidenamino)-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on Bileşiğinin Sentezi ve Gaussian Programi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi", 2. Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, Kars, Turkey, PP-44, 2-5 Haziran, 2015.
- [136] Aytemiz, F., "3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [137] Aytemiz, F., Yüksek, H., Albayrak, Ö., Alkan, M., "Synthesis and Antimicrobial Properties of Some Novel 3-Alkyl(Aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", ITWCCST2015, 1. International Turkic Conference on Chemical Sciences and Technologies, Sakarya University, Sarajevo, Bosna-Herzegovina, Book of Abstracts, P0-20, S: 150, 27th October-1st November 2015.
- [138] Mannich, C.; Krösche, W. "Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin", Archiv der Pharmazie. 250; 647-667 (1912). doi:10.1002/ardp.19122500151
- [139] Blicke, F. F. Org. Reactions. 1; (1942).



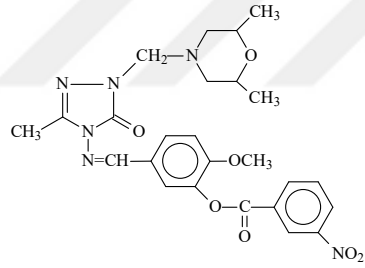
EKLER



Ek Şekil 1. 127 Bileşiğinin IR Spektrumu

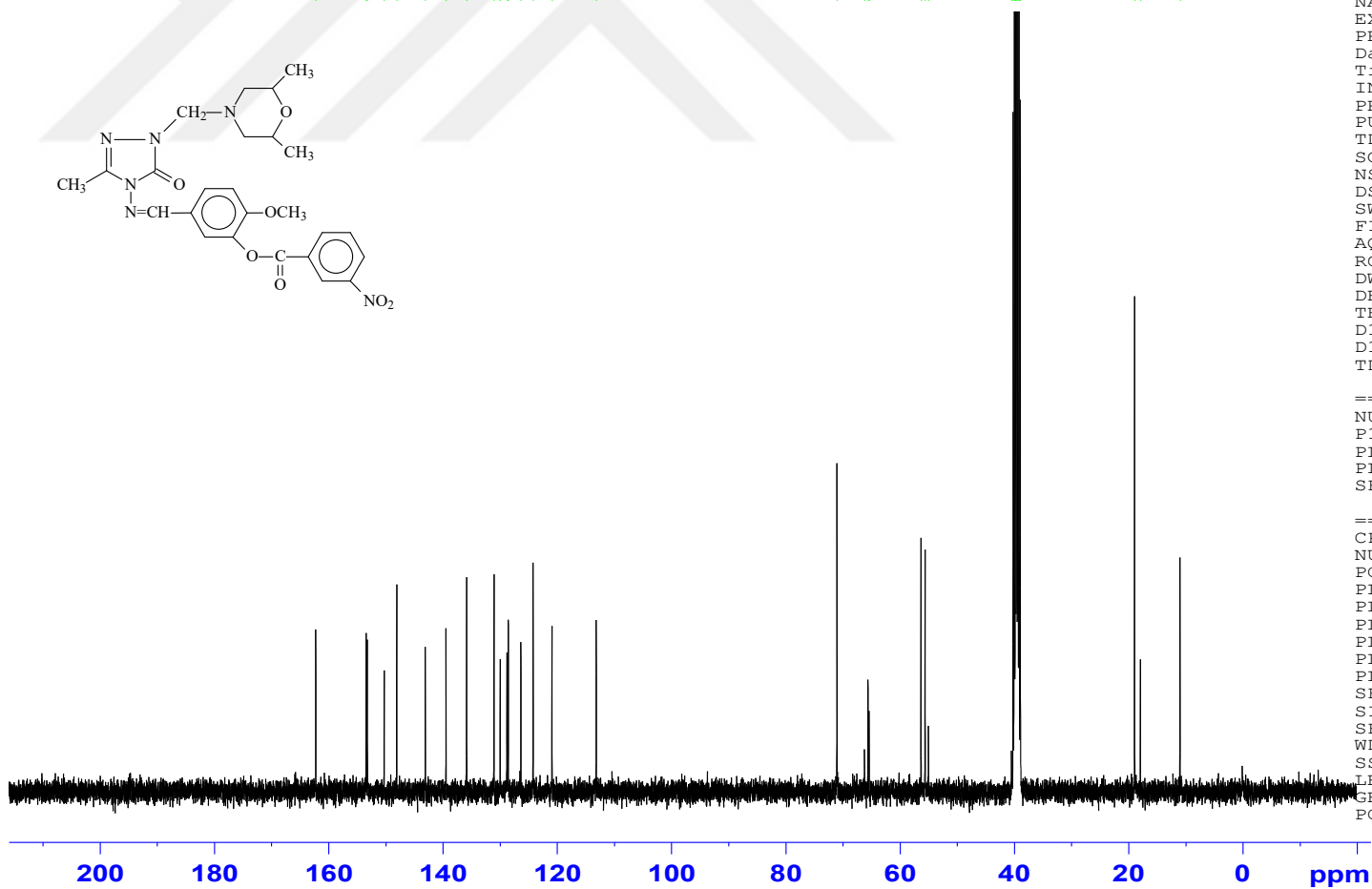
Ek Şekil 2. 127 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

685



162.26
153.44
153.23
150.28
148.08
143.08
139.47
135.84
131.04
129.97
128.78
128.54
126.35
124.21
120.91
113.15

71.02
66.20
65.58
65.40
56.30
55.59
55.00
40.47
40.18
39.98
39.77
39.56
39.35
39.14
38.93
18.92
17.88
10.97



```

NAME          05-2016
EXPNO         103
PROCNO        1
Date_         20160510
Time_         9.38
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            1024
DS            4
SWH           24038.461 Hz
FIDRES        0.366798 Hz
AQ            1.3631988 sec
RG            2050
DW            20.800 usec
DE            12.00 usec
TE            300.0 K
D1            2.00000000 sec
D11           0.03000000 sec
TDO           1
  
```

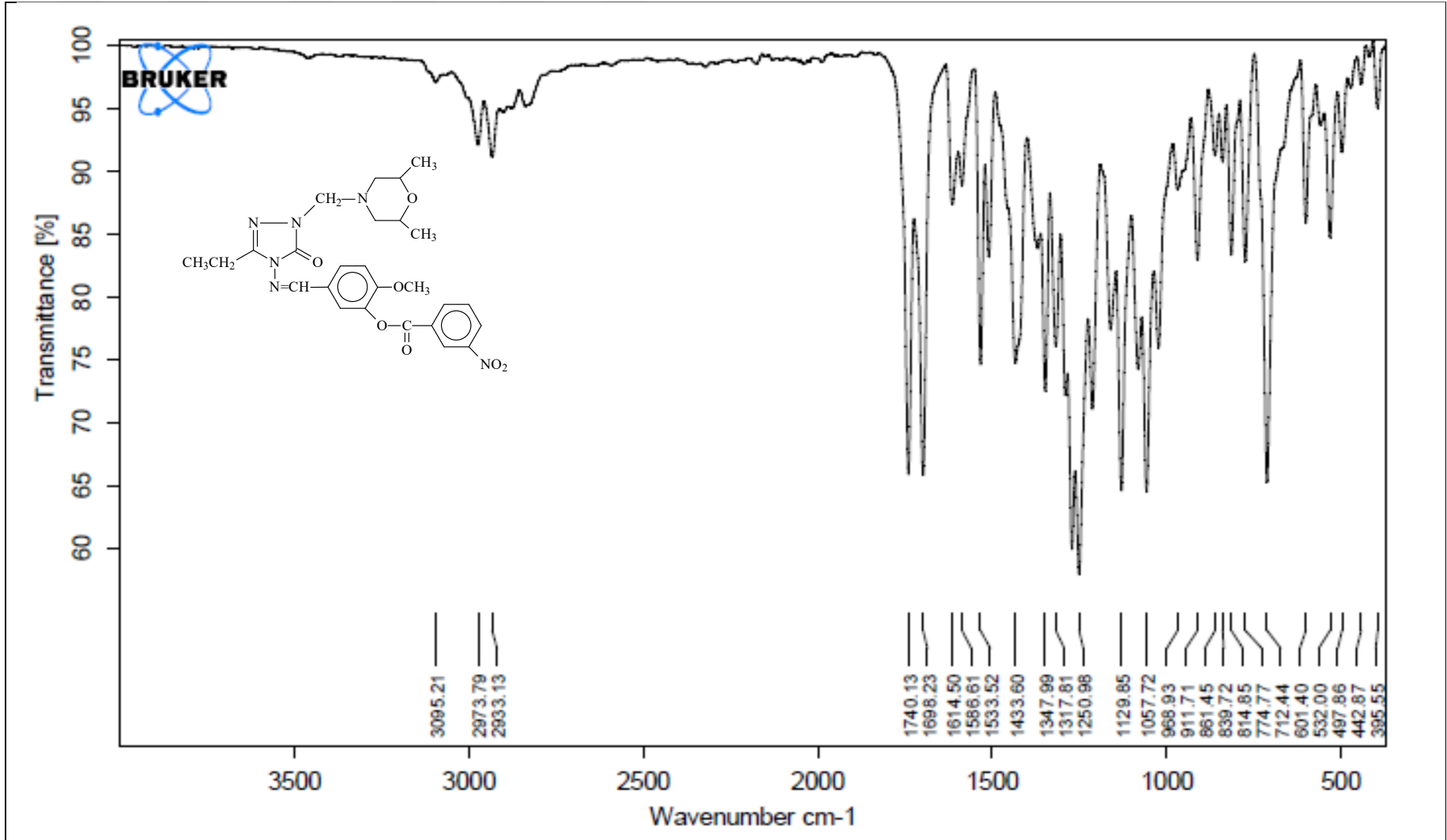
```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1              8.80 usec
PL1             -3.00 dB
PL1W           68.16146088 W
SFO1           100.6404331 MHz
  
```

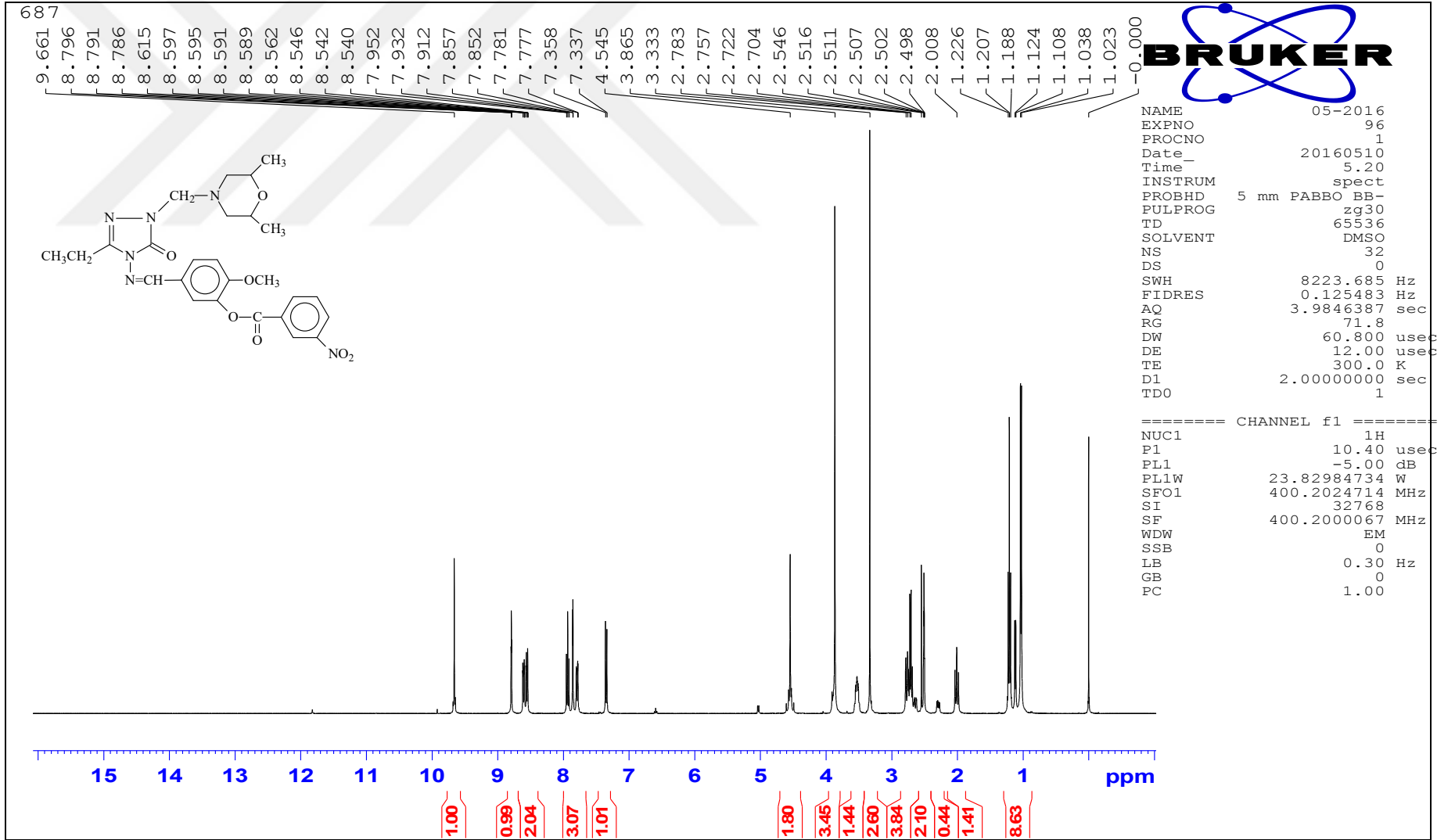
```

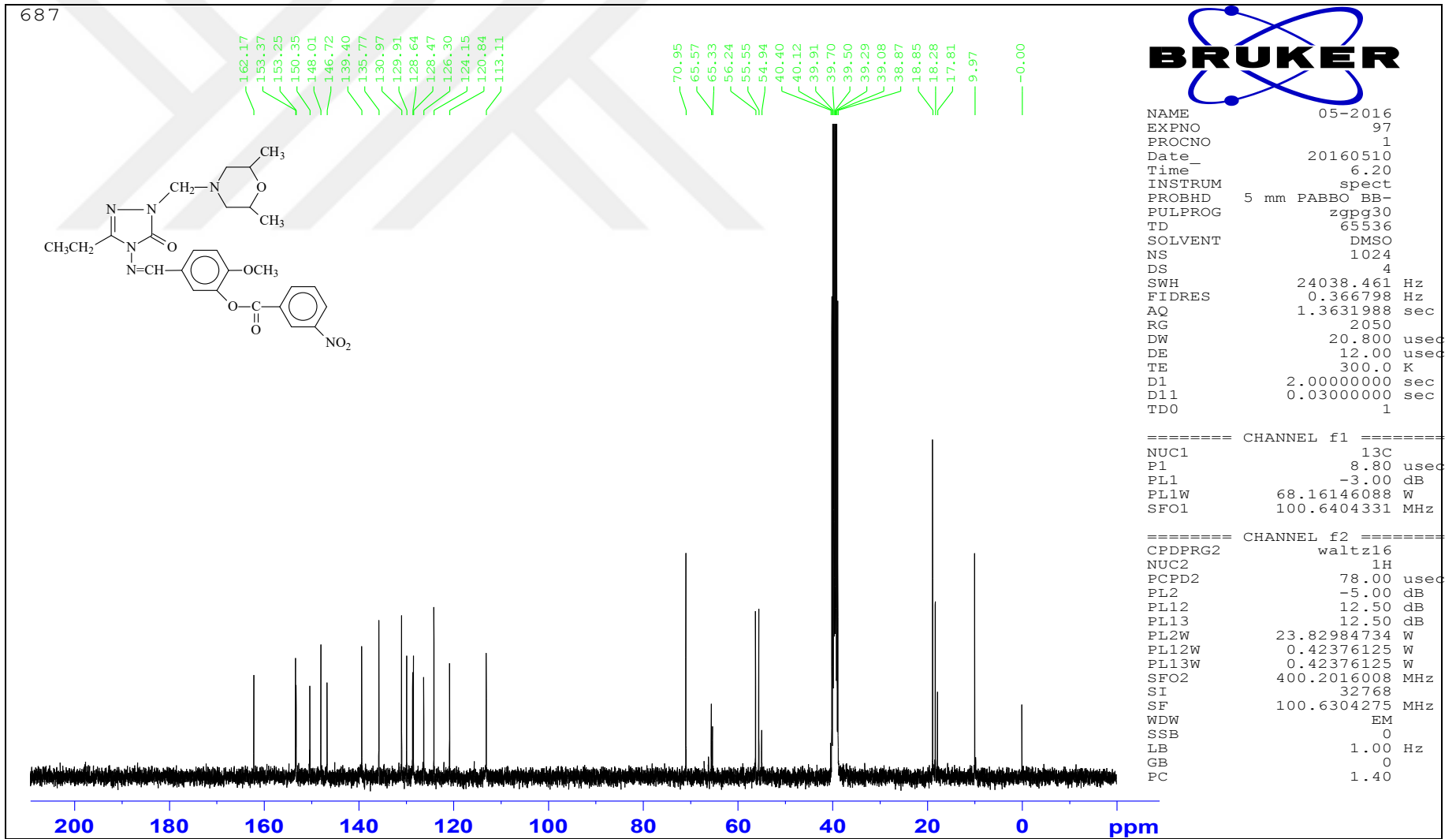
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2           1H
PCPD2         78.00 usec
PL2            -5.00 dB
PL12           12.50 dB
PL13           12.50 dB
PL2W          23.82984734 W
PL12W         0.42376125 W
PL13W         0.42376125 W
SFO2          400.2016008 MHz
SI             32768
SF            100.6304203 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             1.00 Hz
GB             0
PC             1.40
  
```

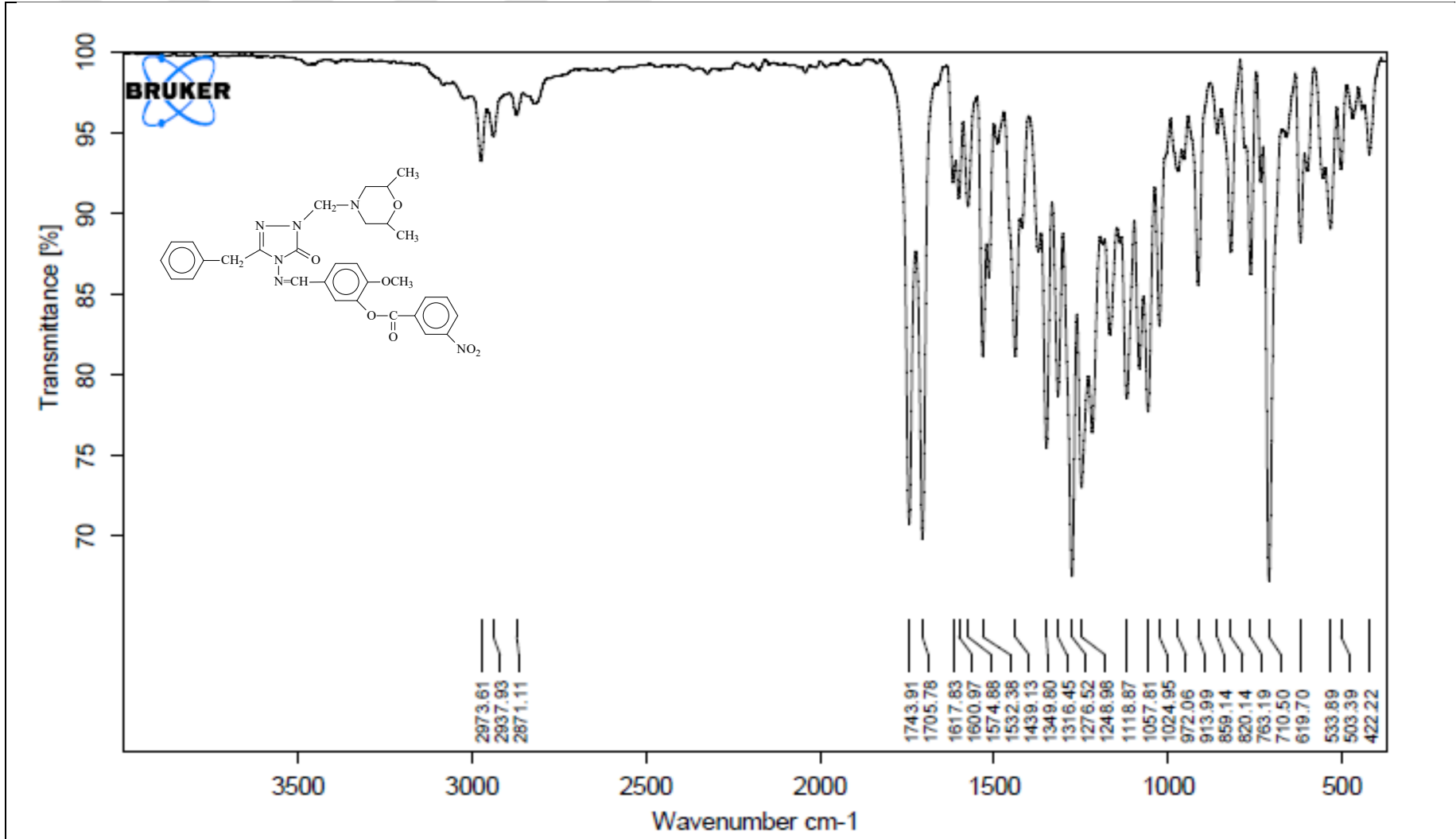
Ek Şekil 3. 127 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



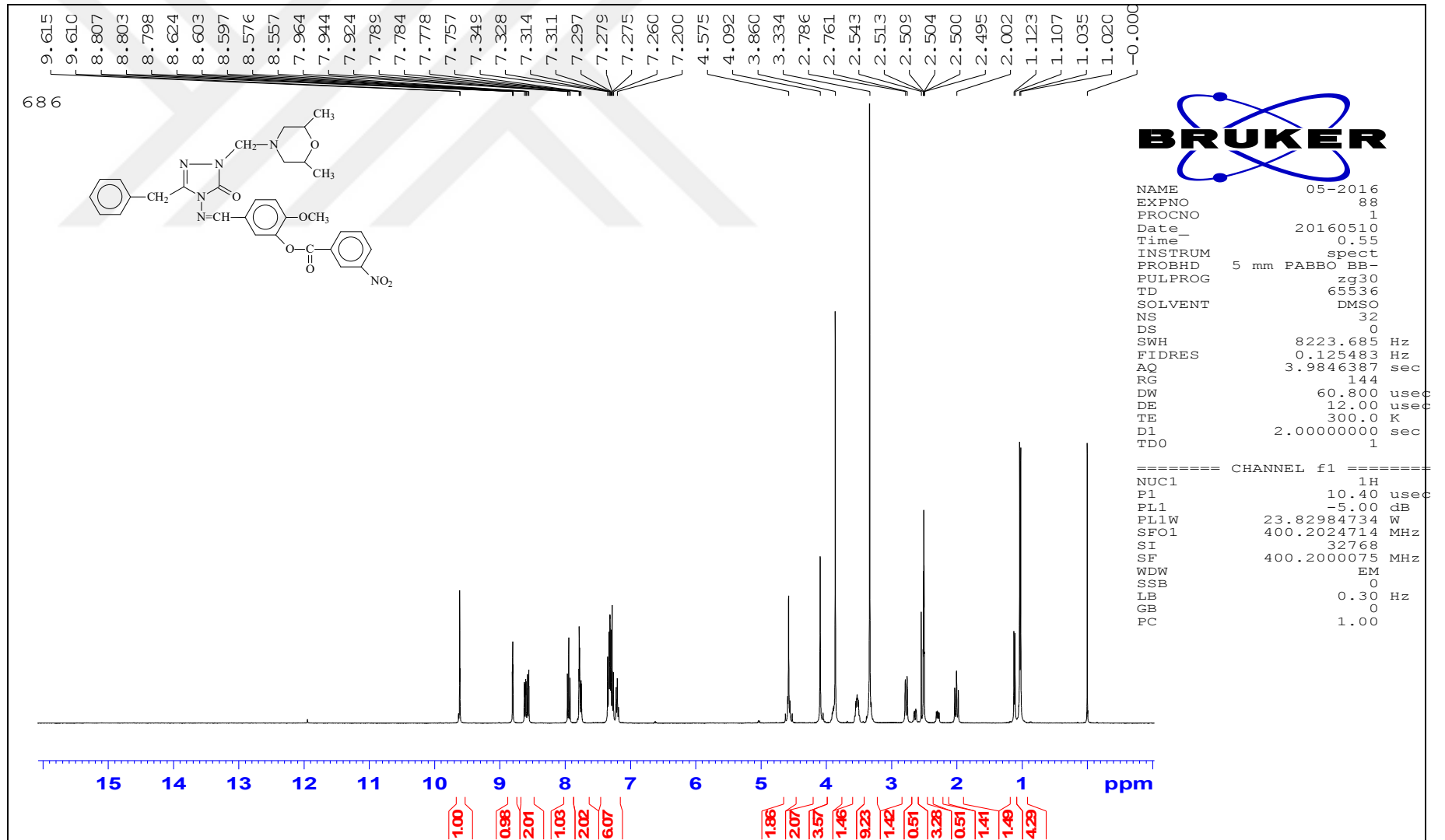
Ek Şekil 4. 128 Bileşiğinin IR Spektrum

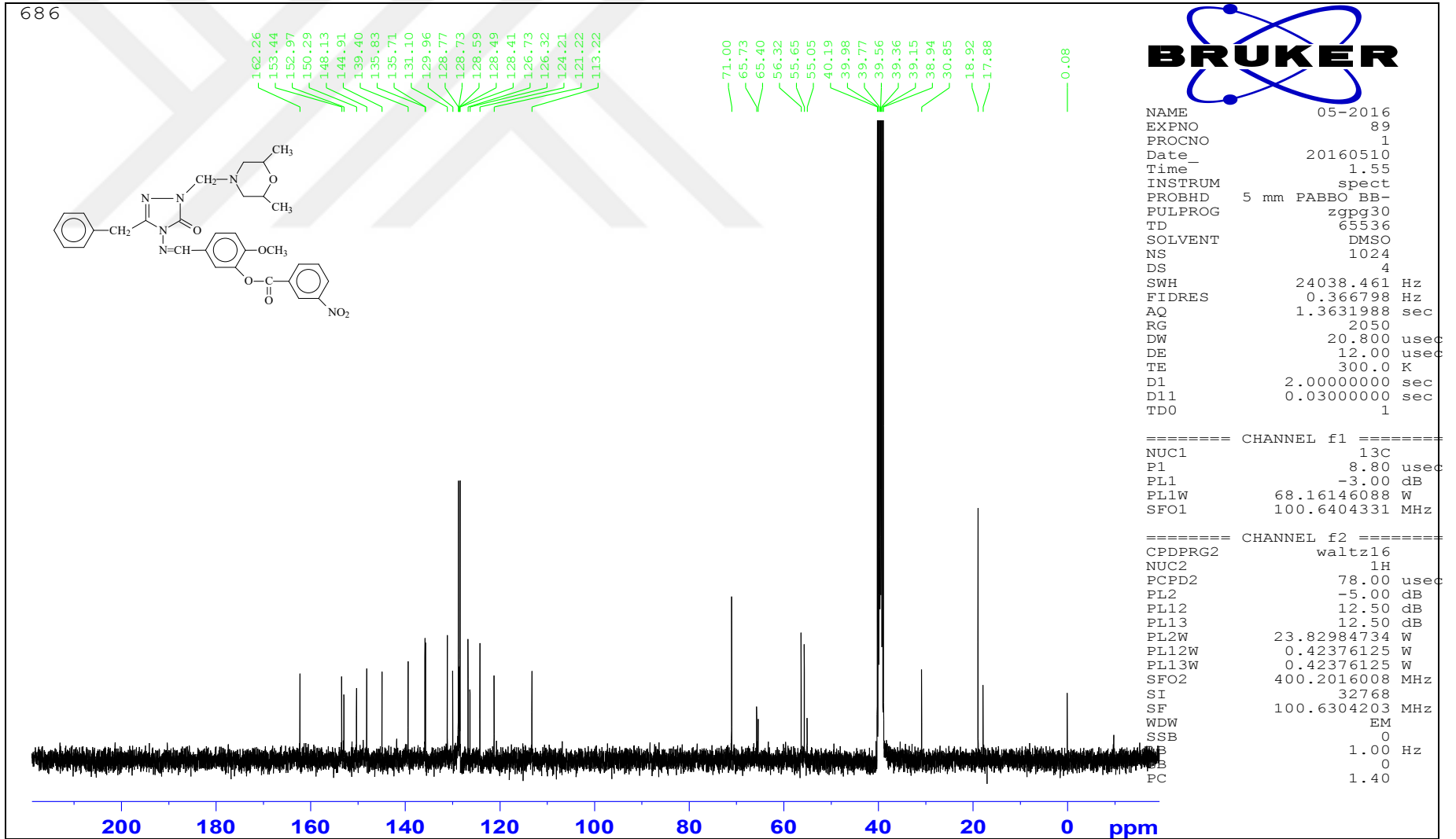
Ek Şekil 5. 128 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

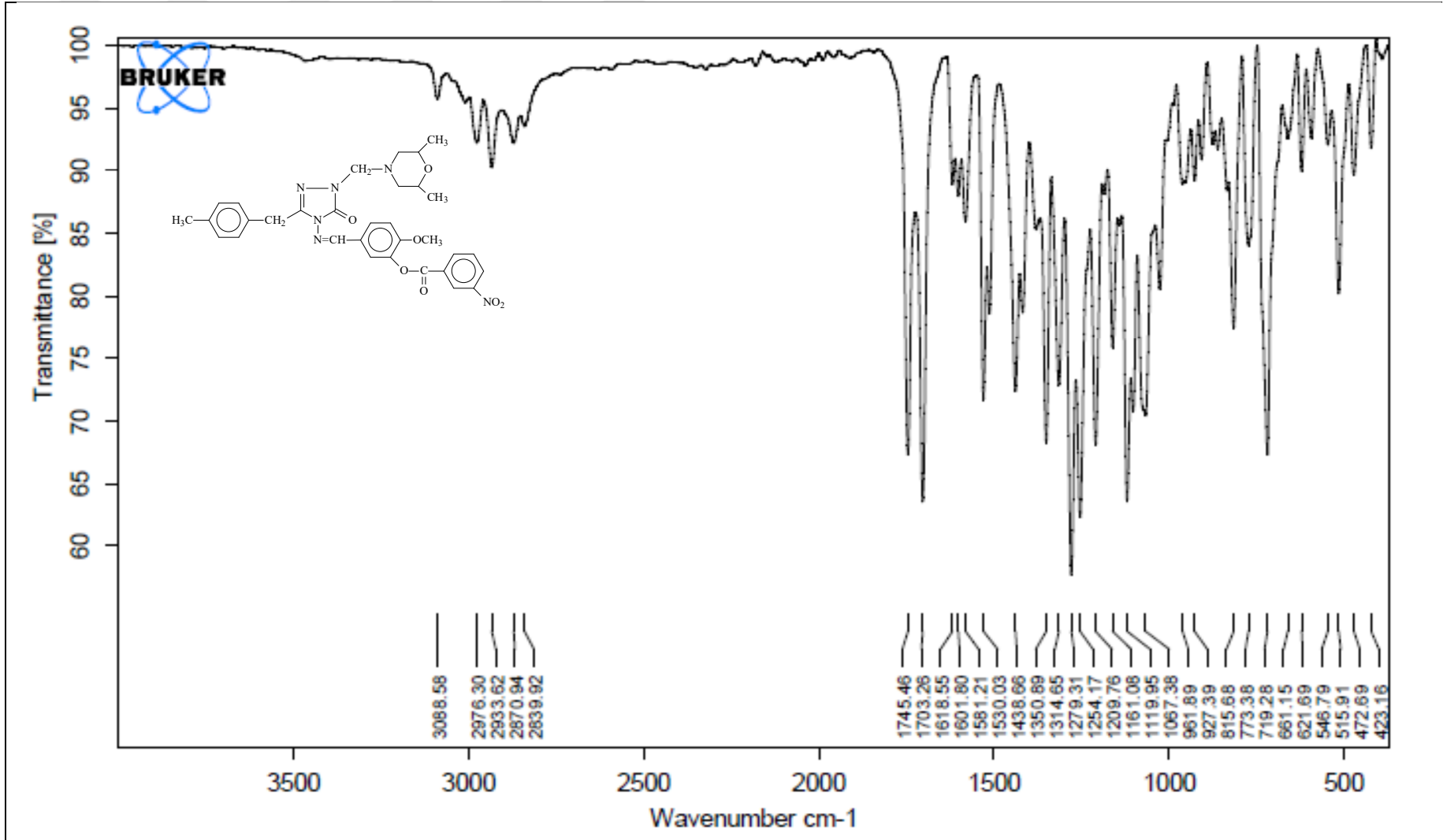
Ek Şekil 6. 128 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



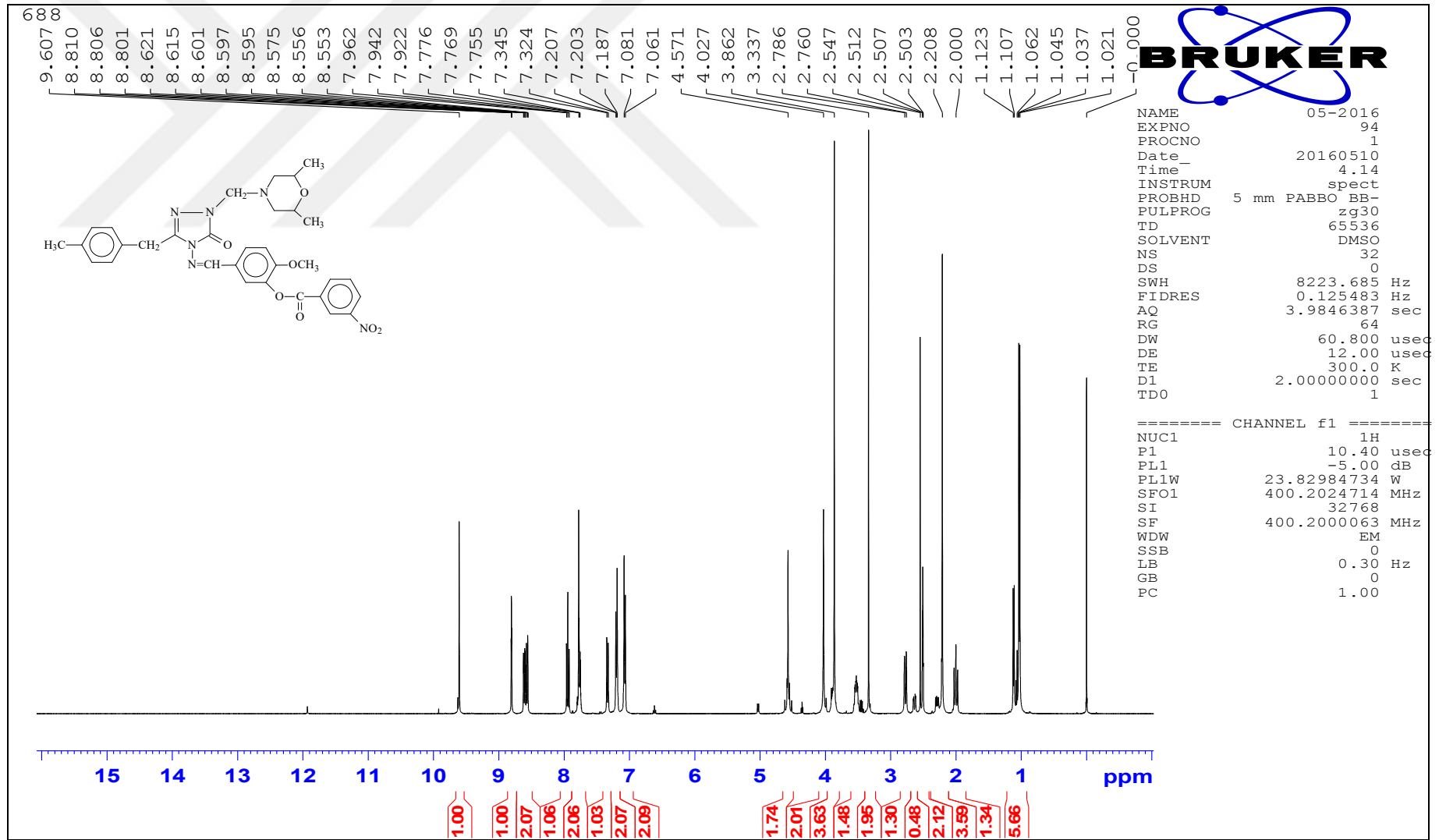
Ek Şekil 7. 129 Bileşiminin IR Spektrumu

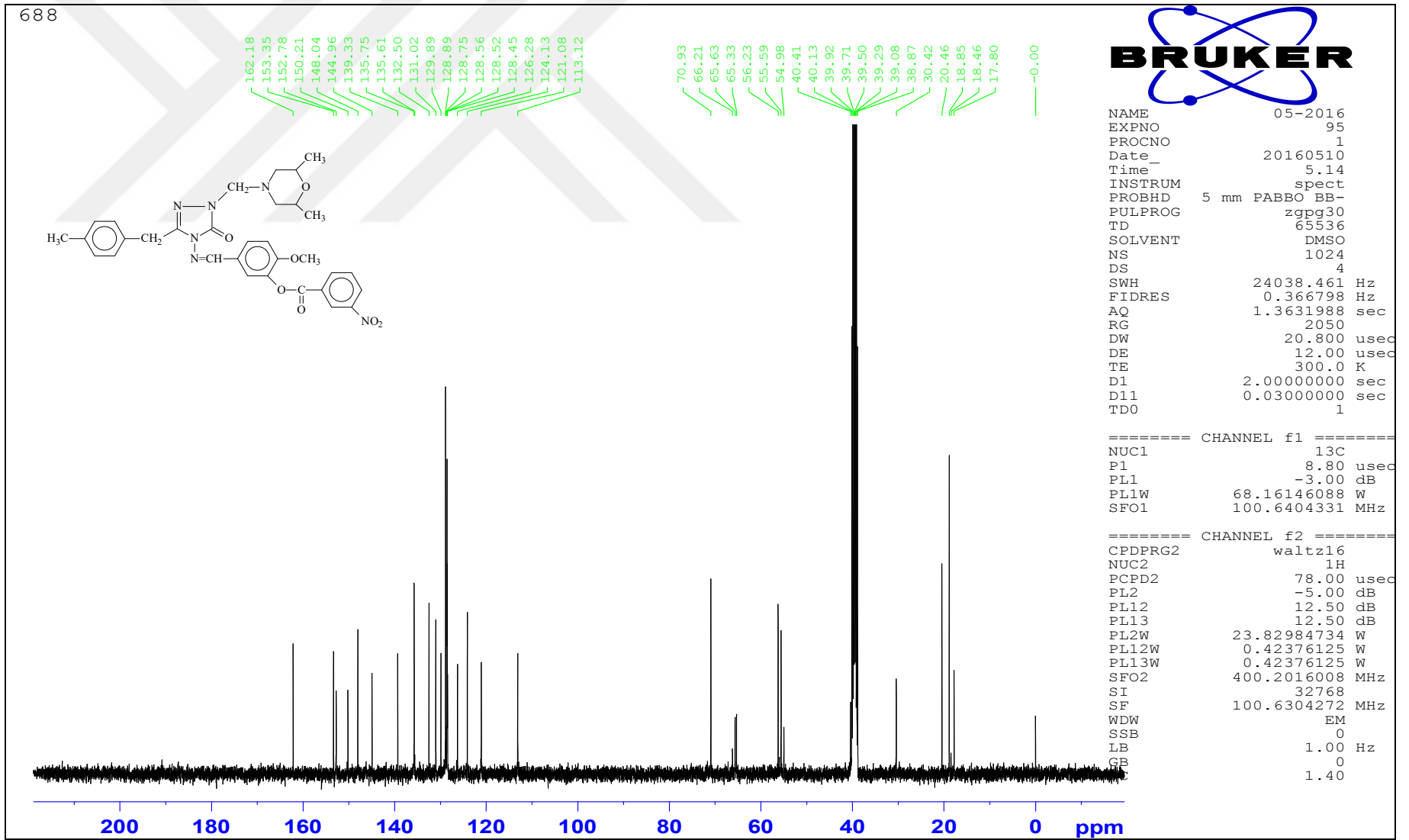
Ek Şekil 8. 129 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

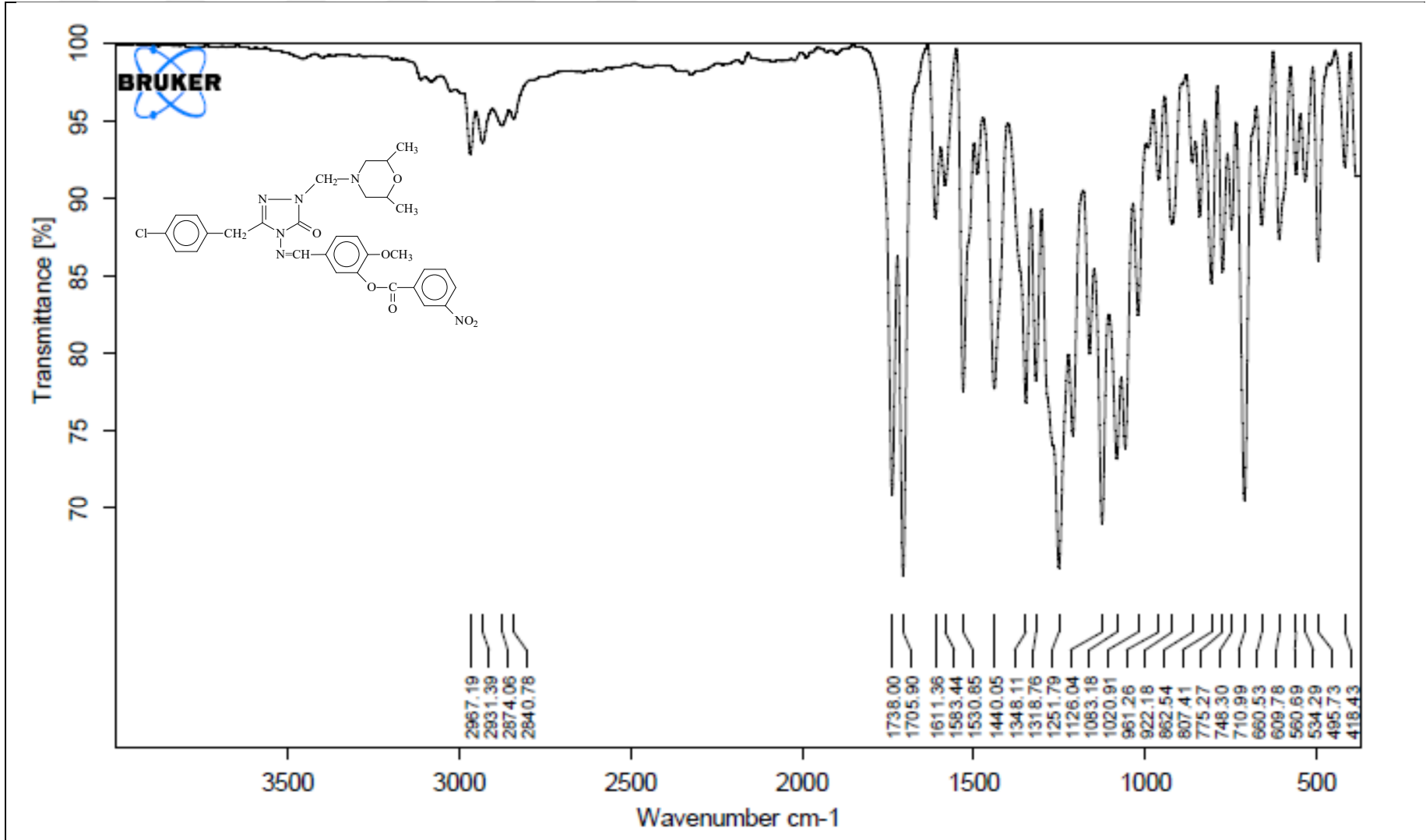
Ek Şekil 9. 129 Bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrumu



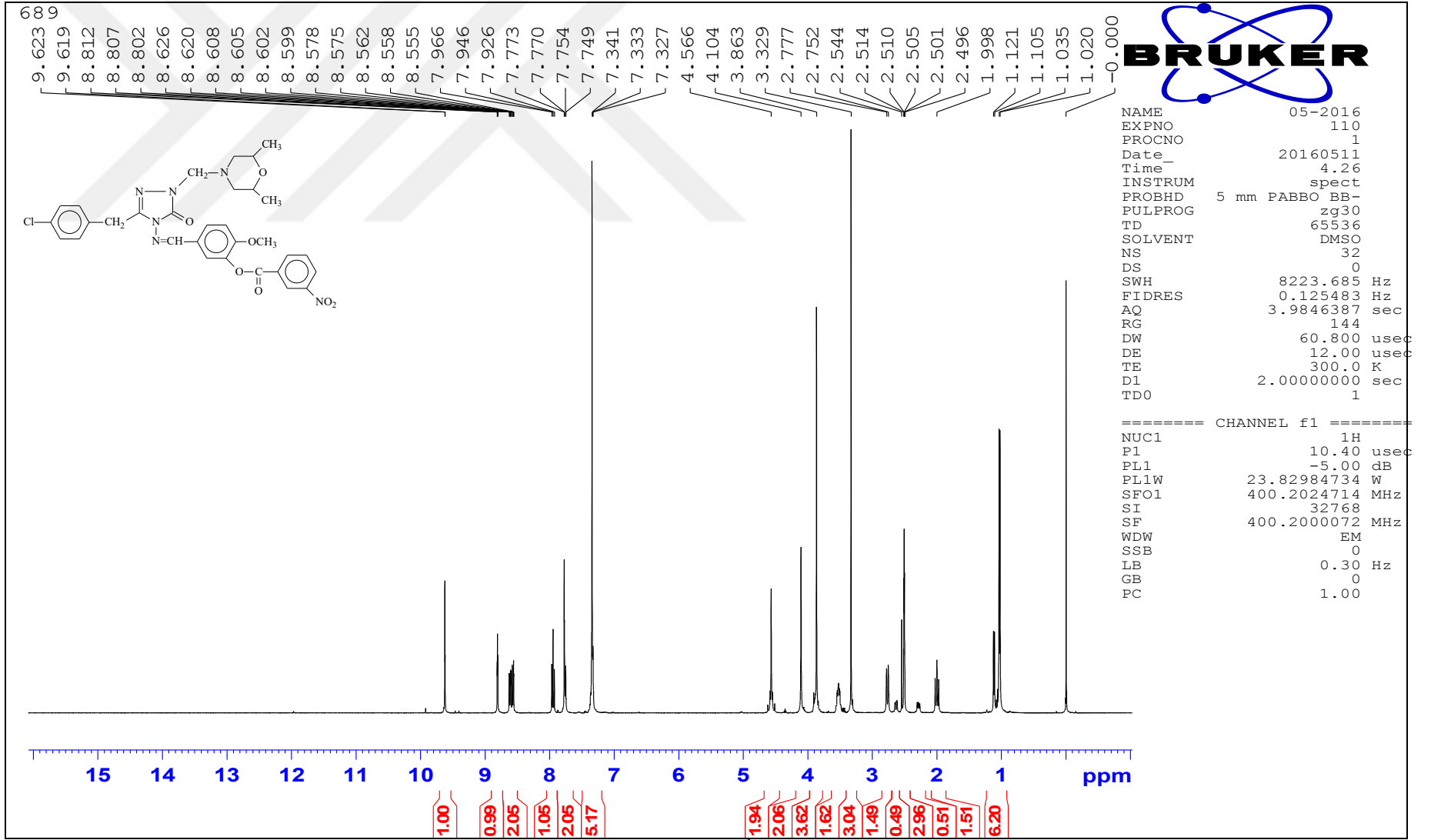
Ek Şekil 10. 130 Bileşiğinin IR Spektrumu

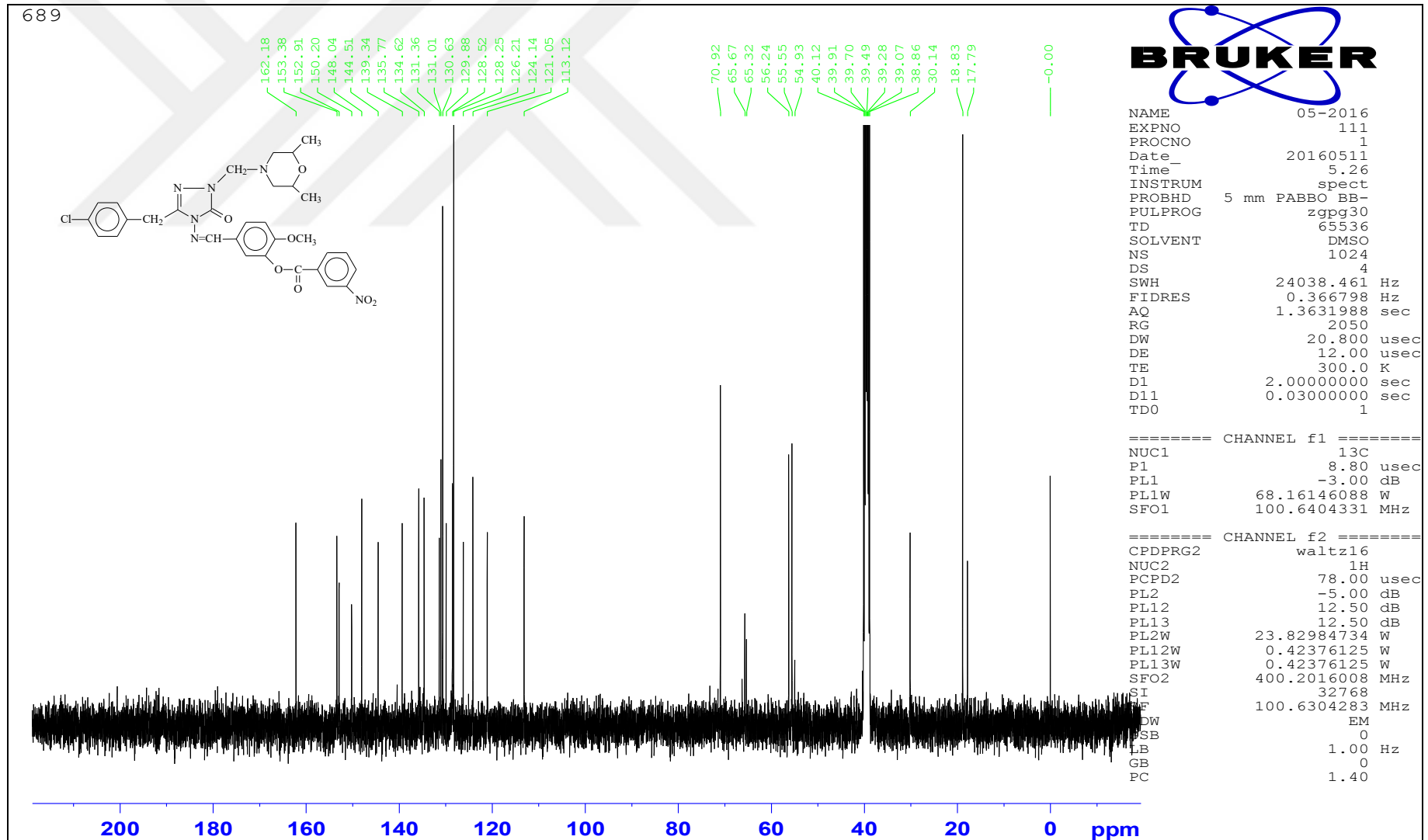
Ek Şekil 11. 130 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

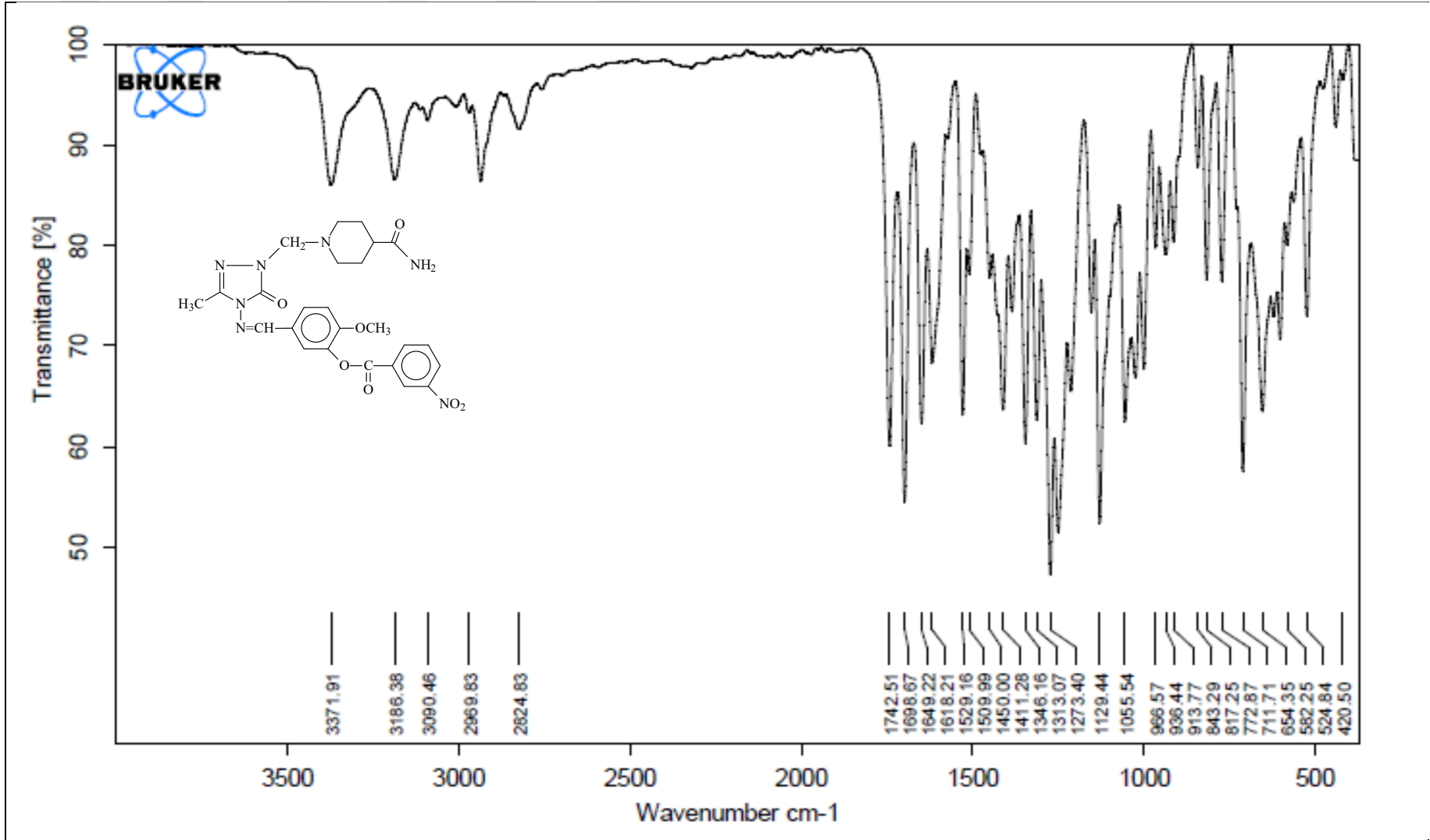
Ek Şekil 12. 130 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



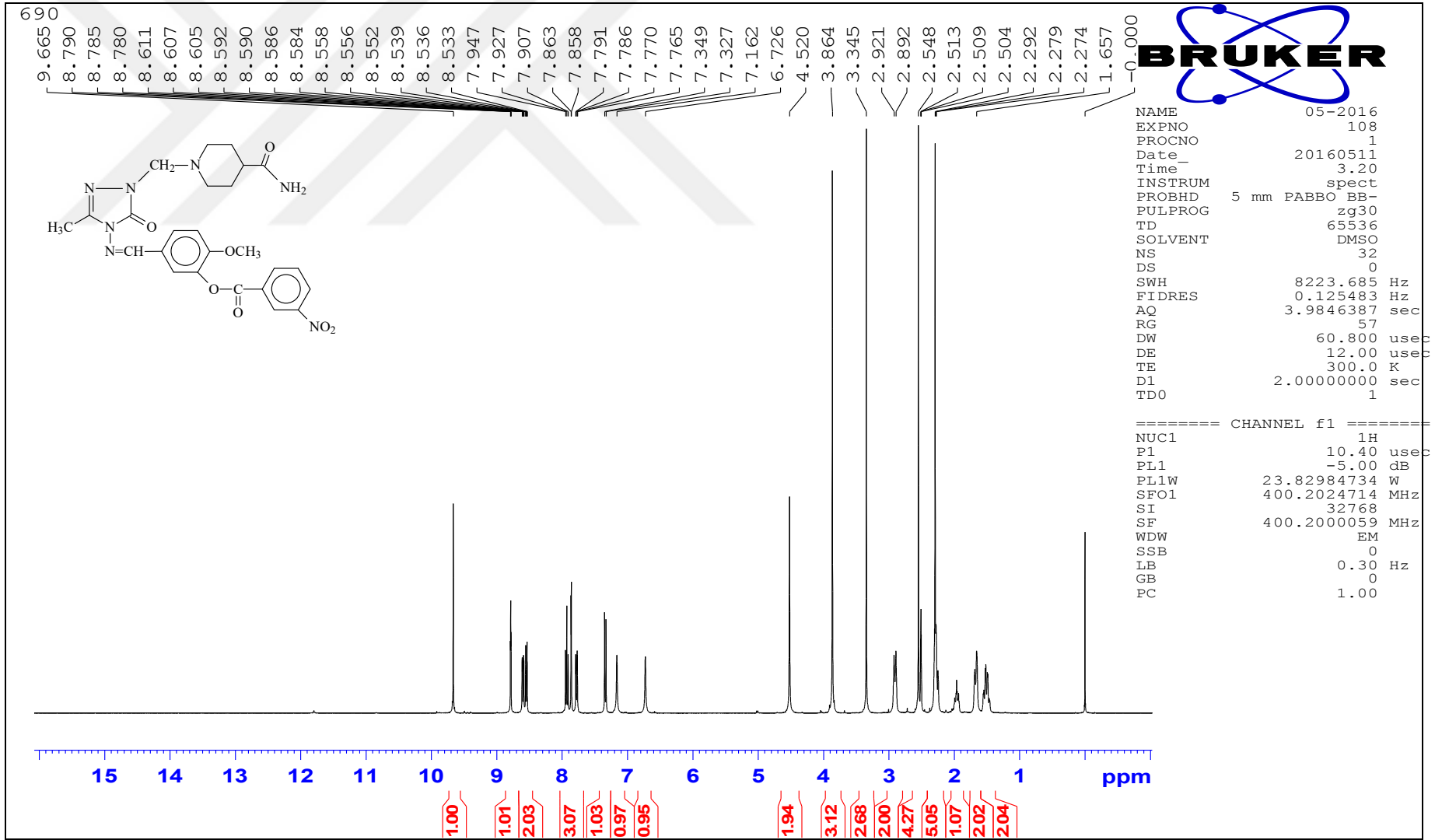
Ek Şekil 13. 131 Bileşğinin IR Spektrumu

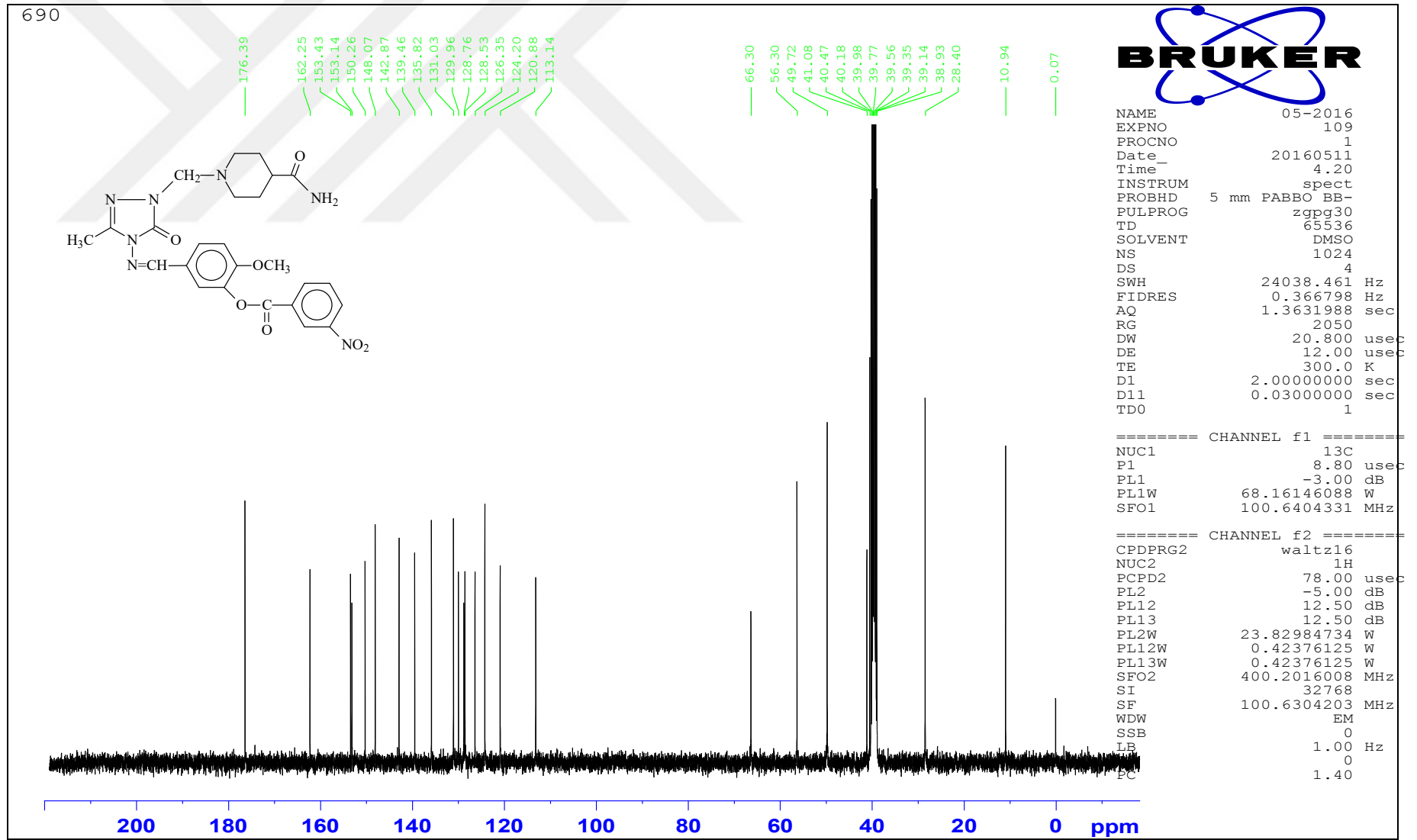
Ek Şekil 14. 131Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

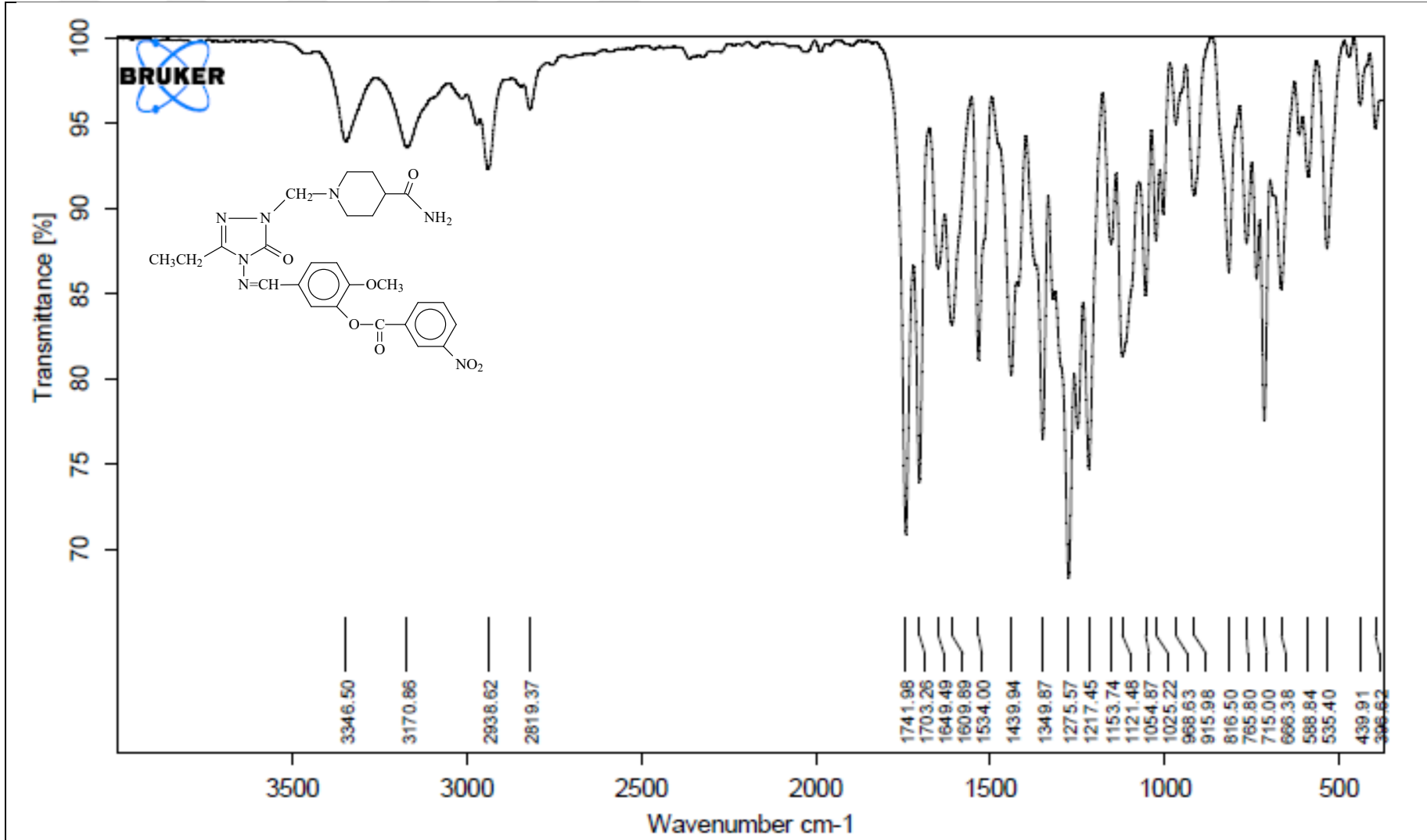
Ek Şekil 15. 131 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



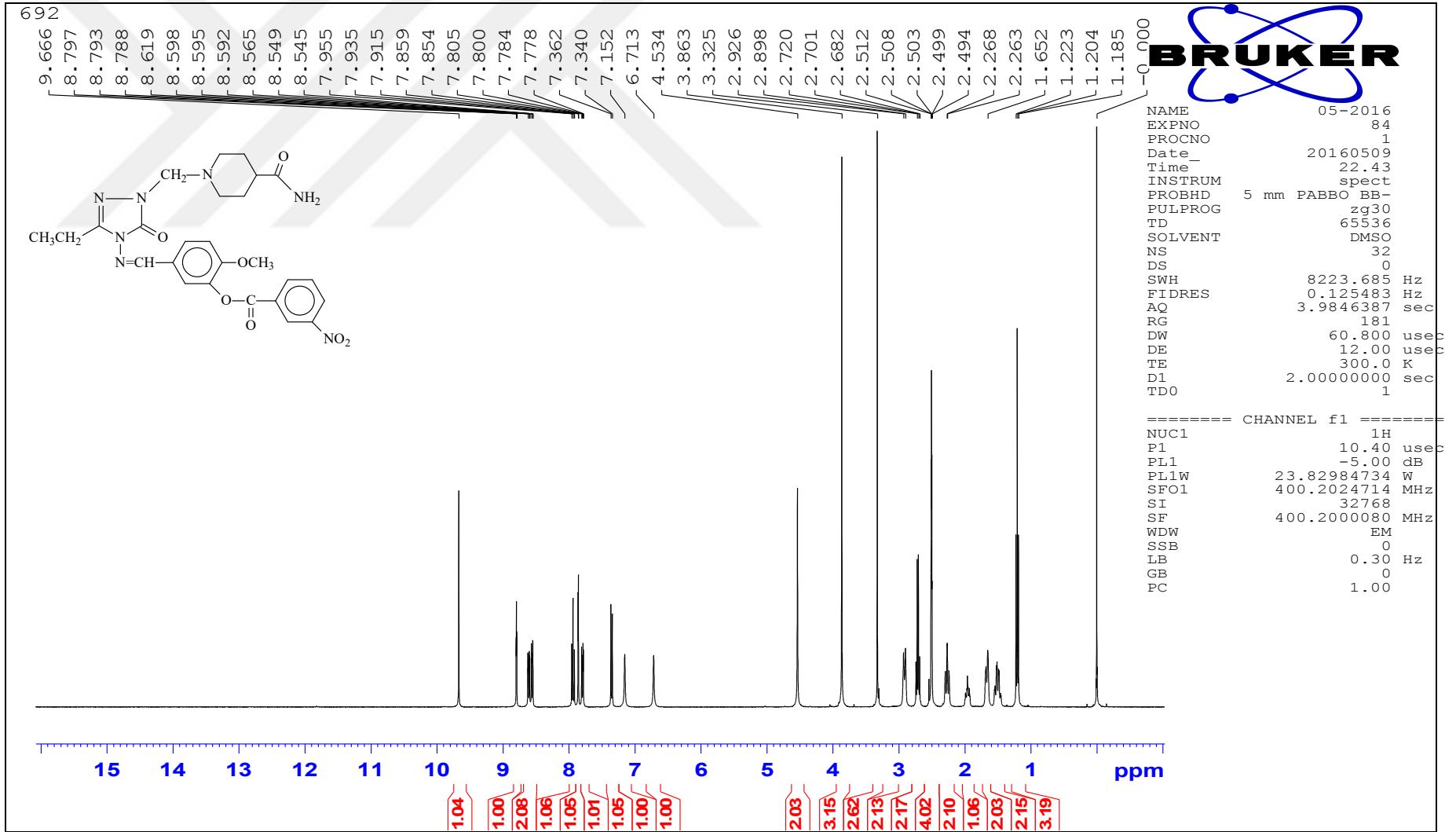
Ek Şekil 16. 133 Bileşiğinin IR Spektrumu

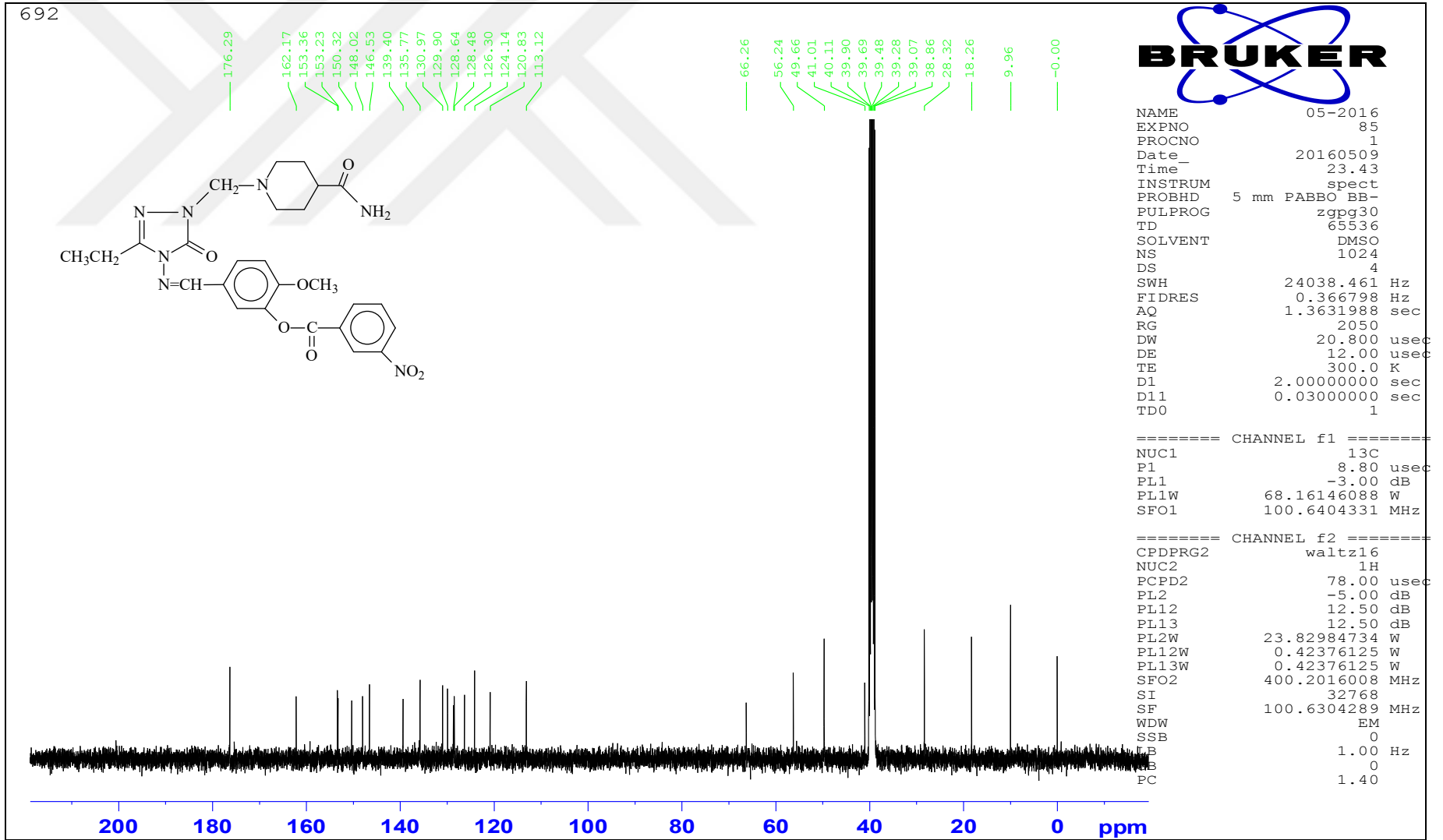
Ek Şekil 17. 133 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

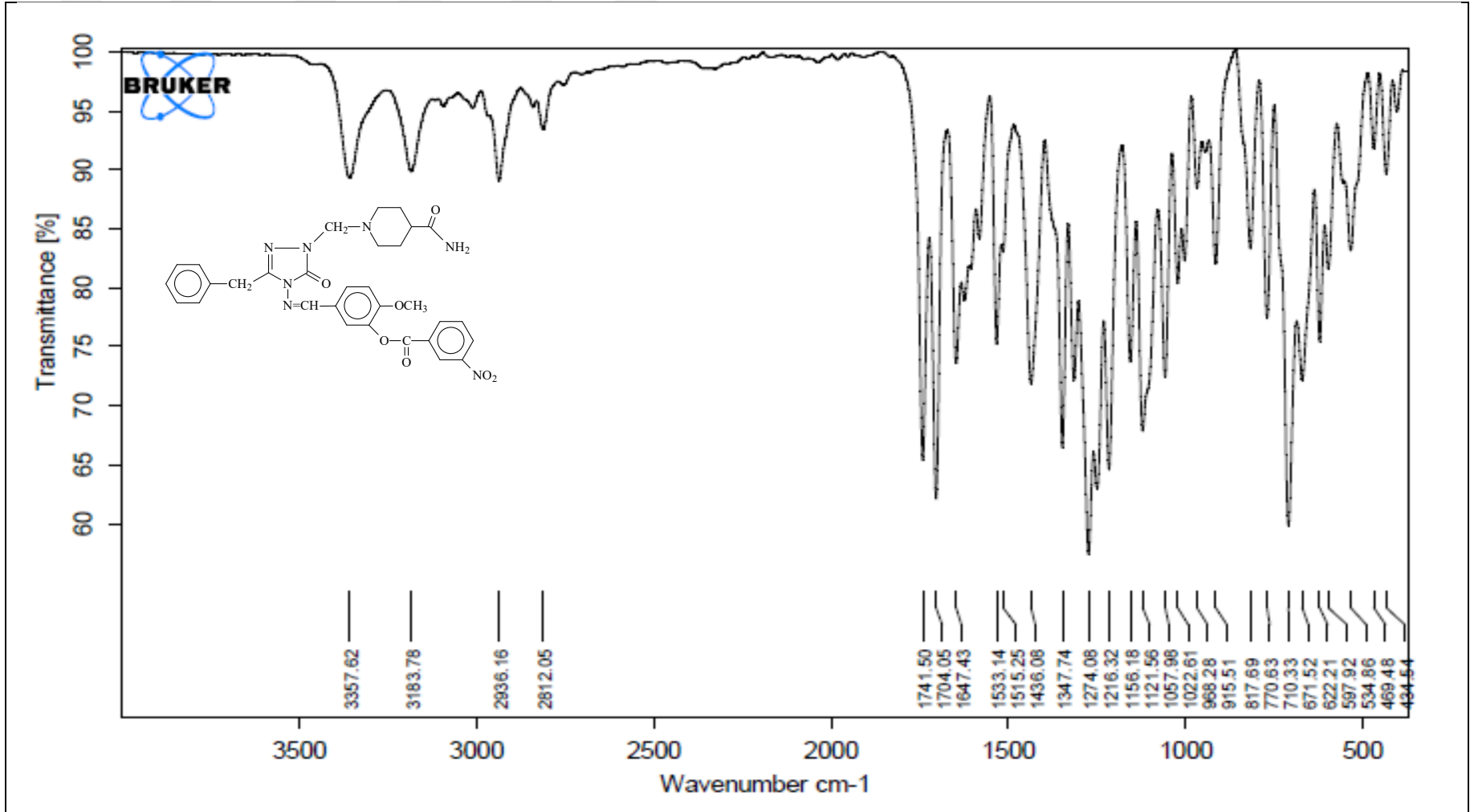
Ek Şekil 18. 133 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



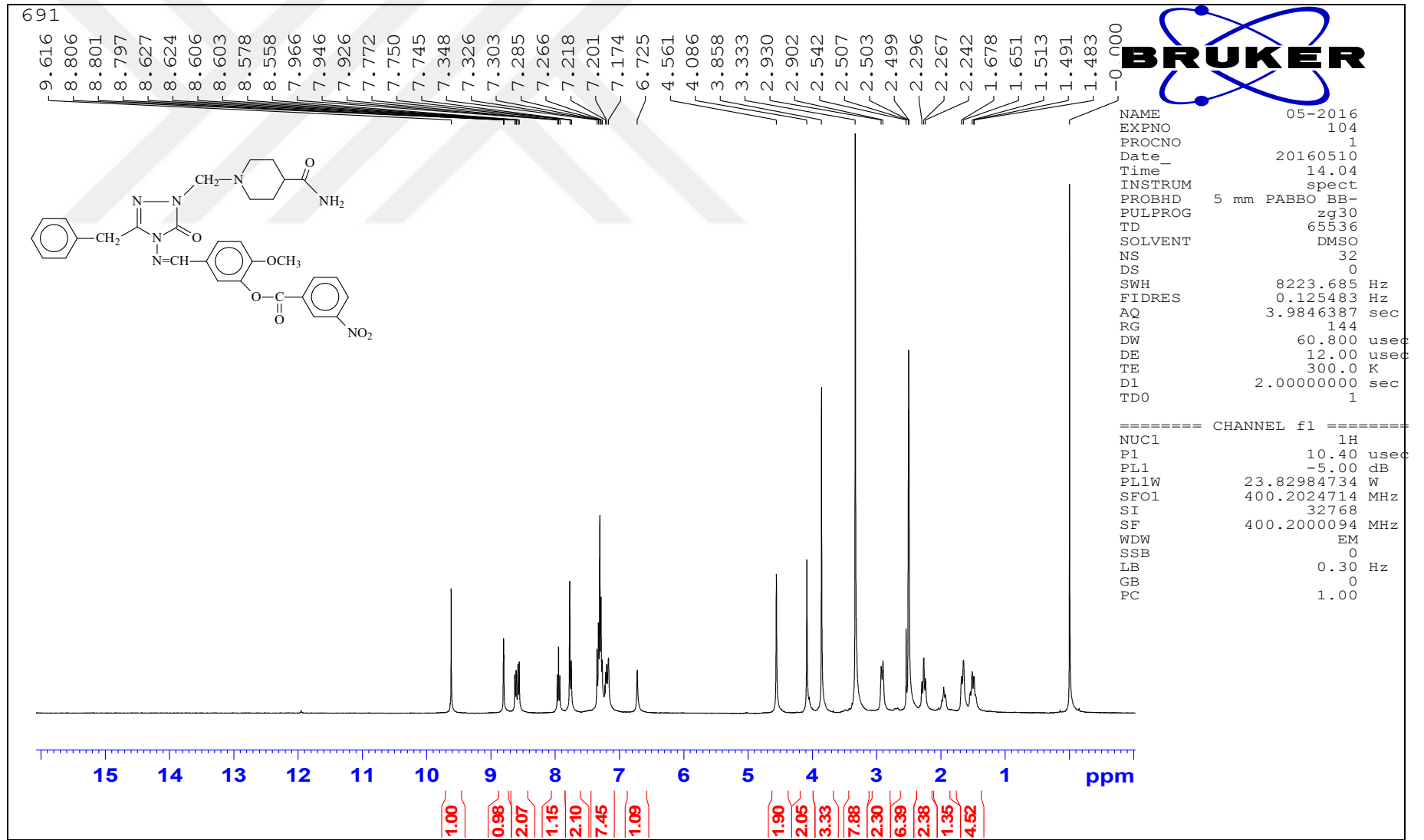
Ek Şekil 19. 134 Bileşiğinin IR Spektrumu

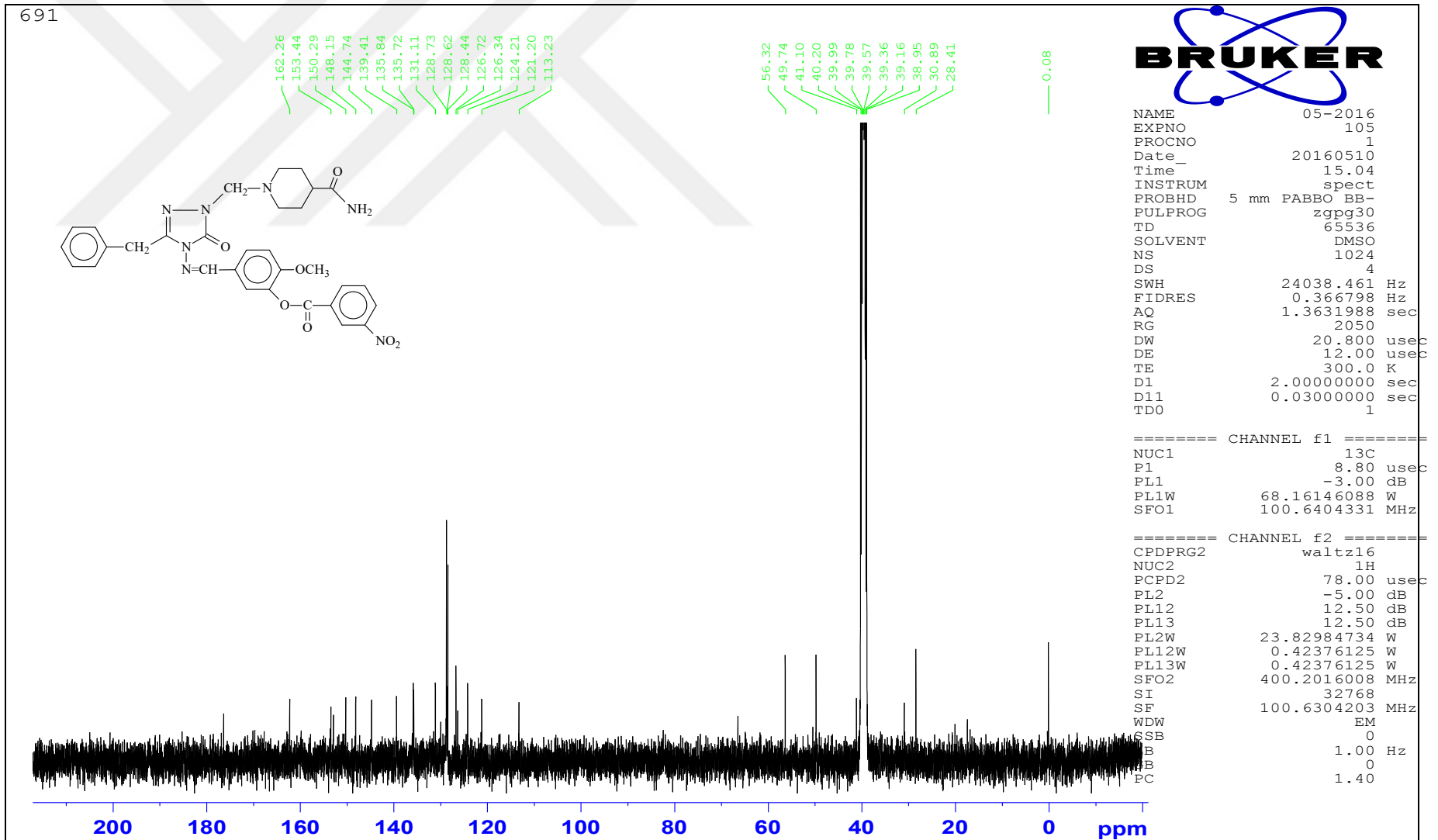
Ek Şekil 20. 134 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

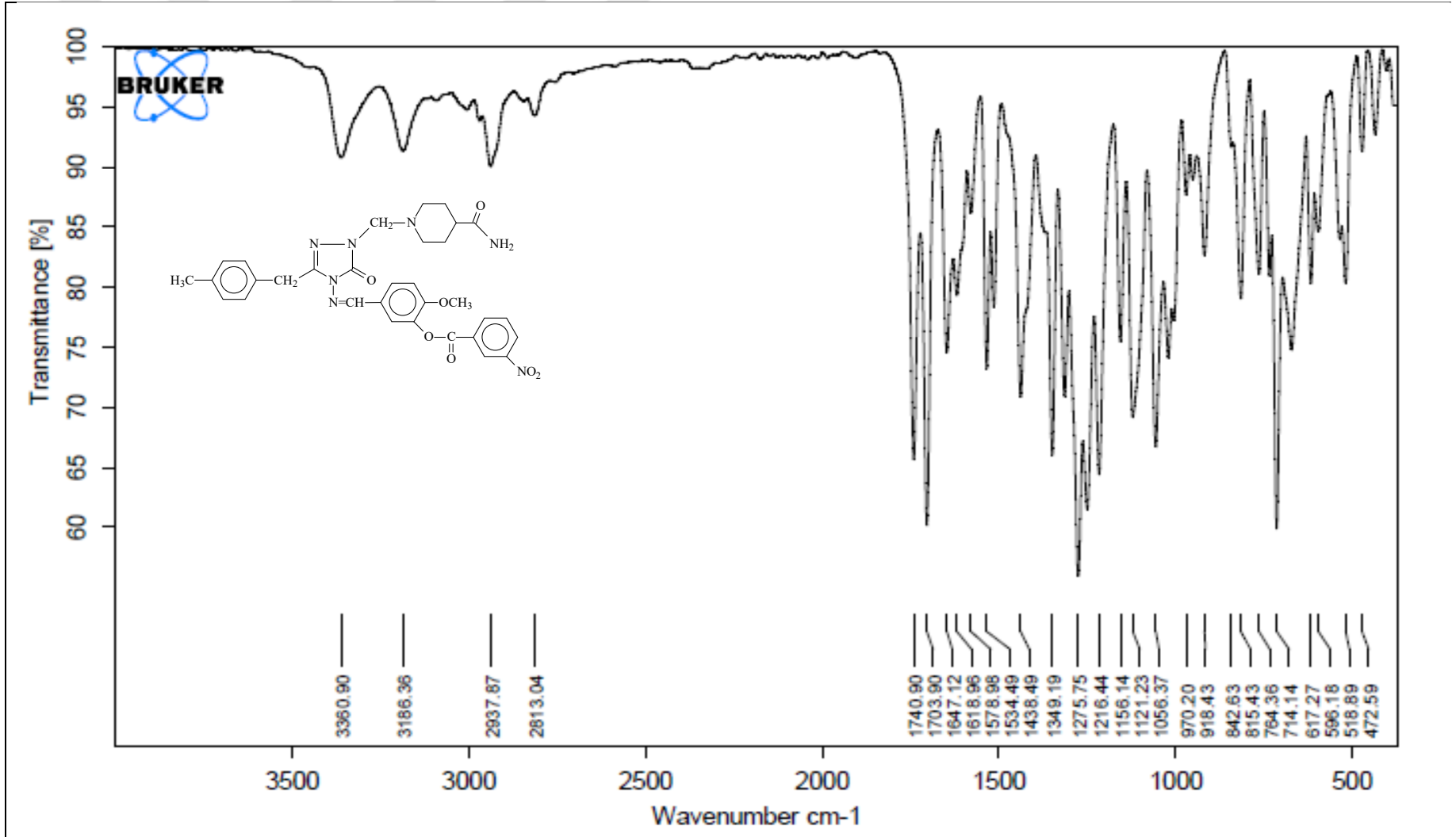
Ek Şekil 21. 134 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



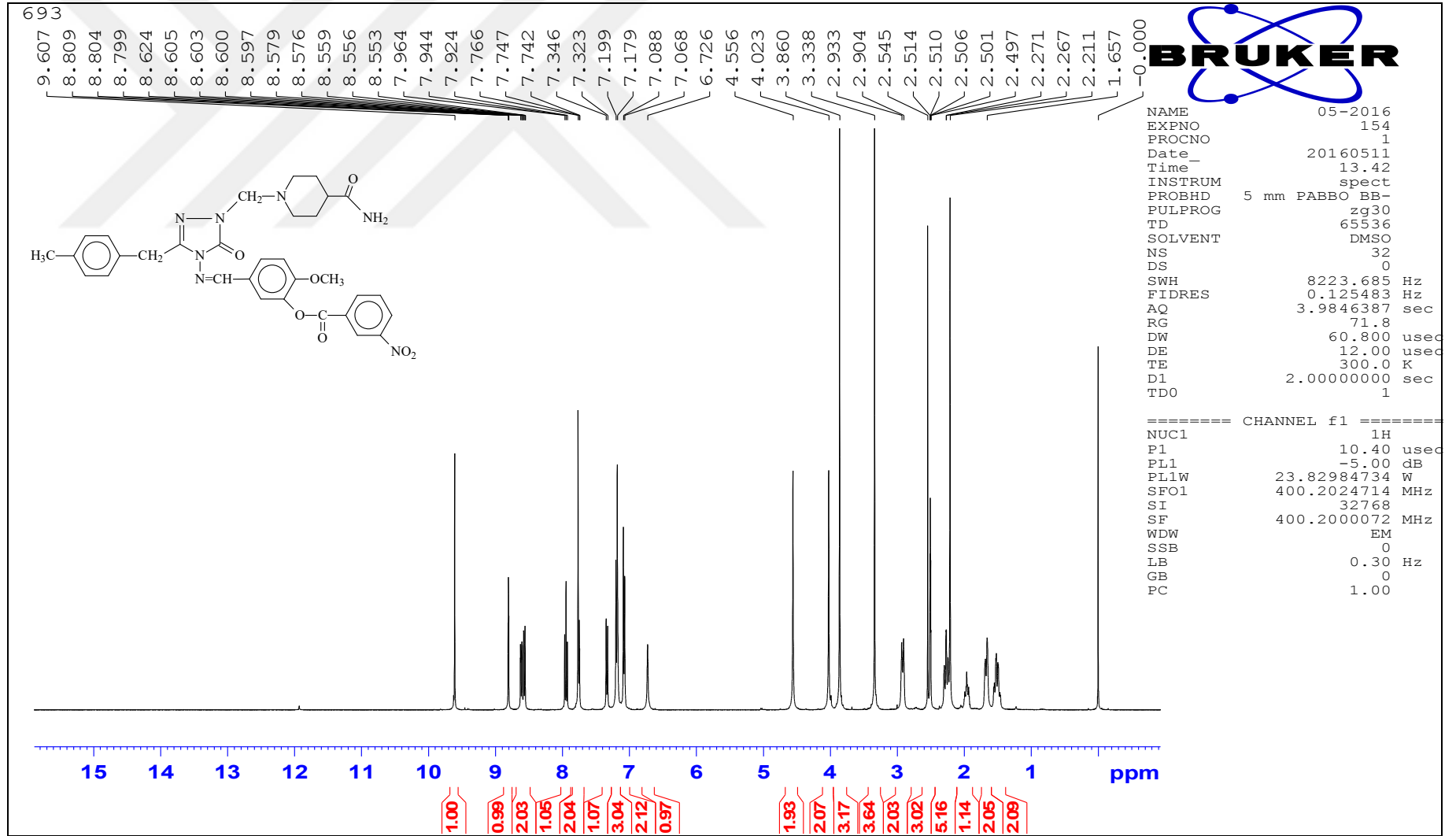
Ek Şekil 22. 135 Bileşiğinin IR Spektrumu

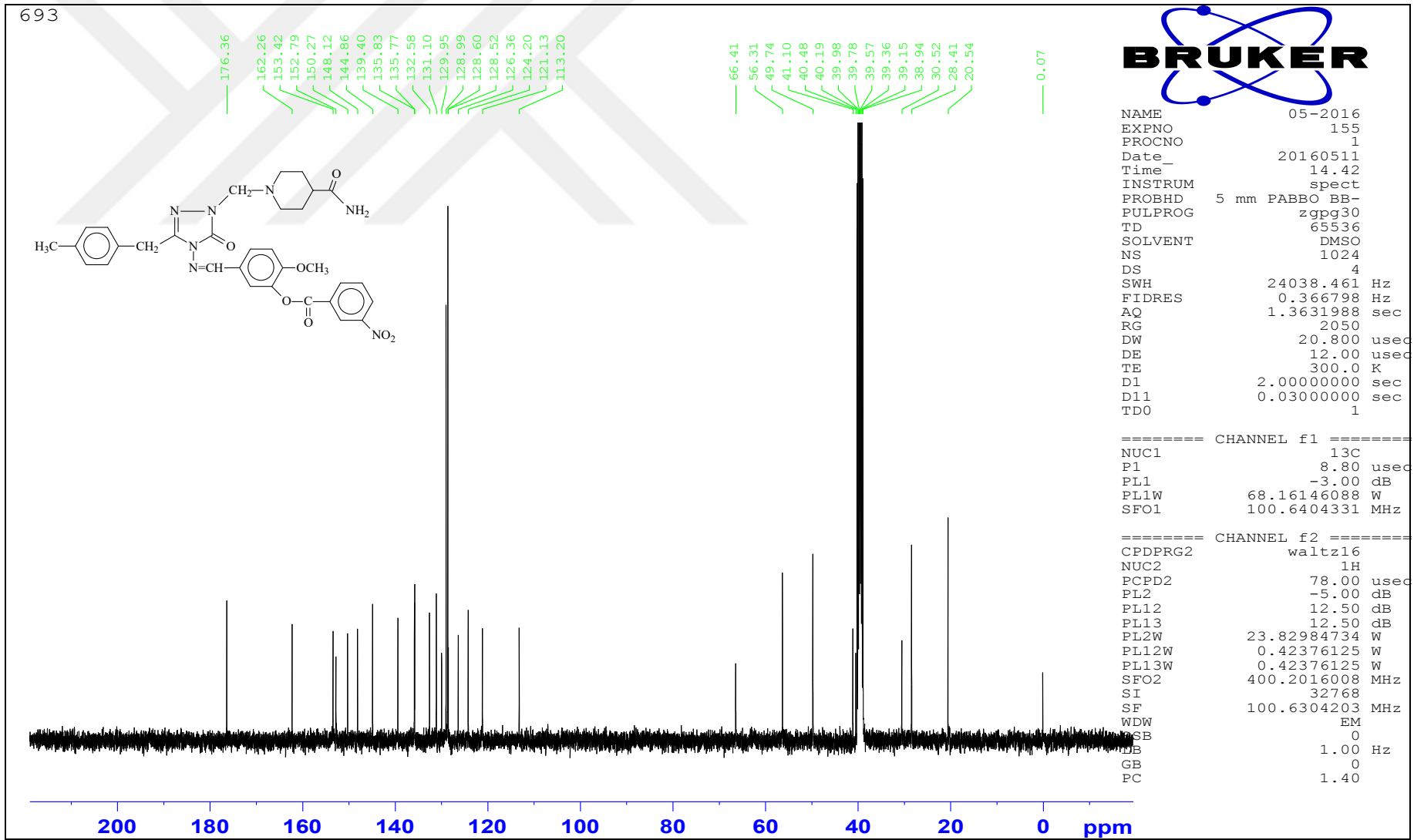
Ek Şekil 23. 135 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

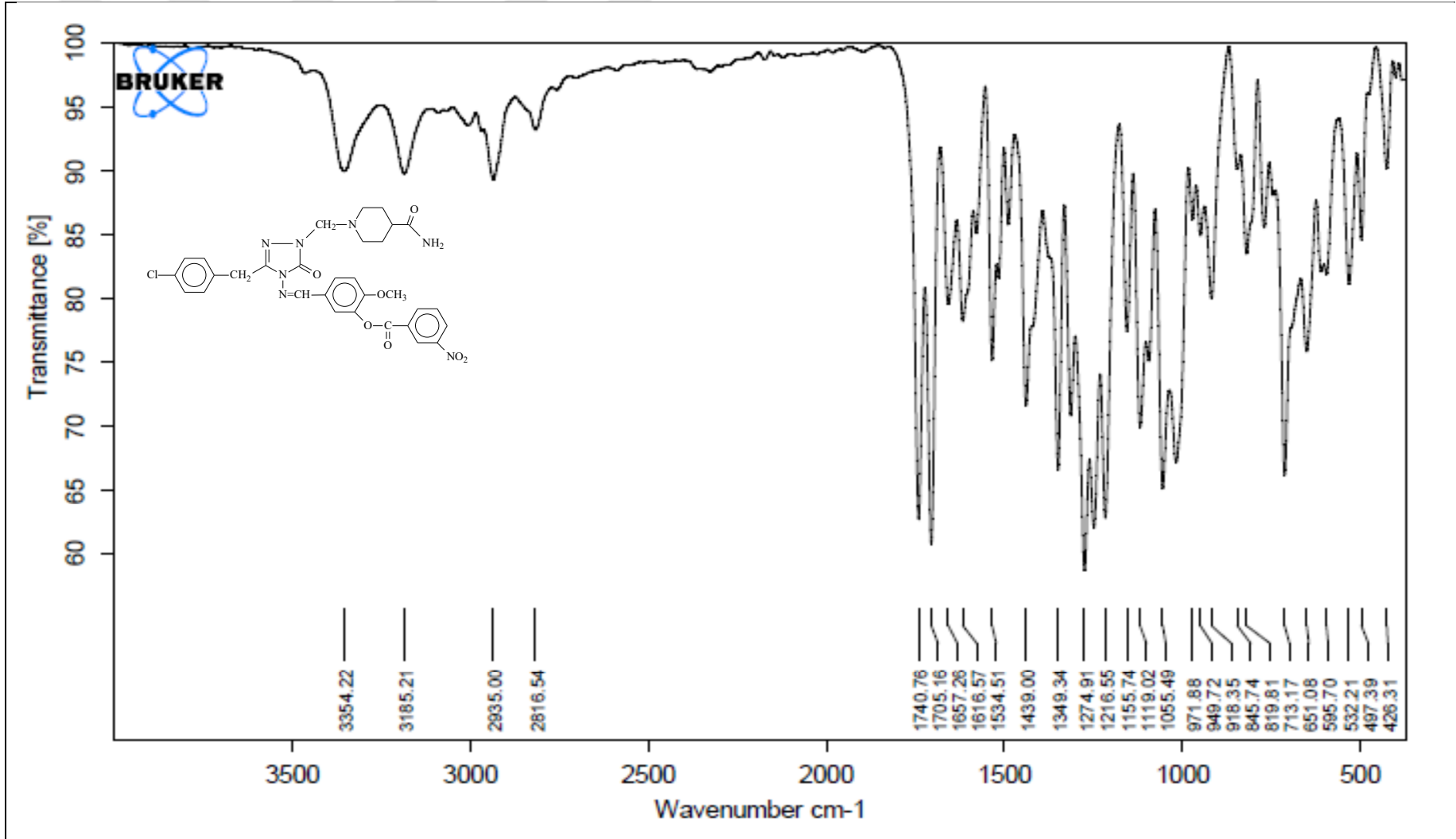
Ek Şekil 24. 135 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



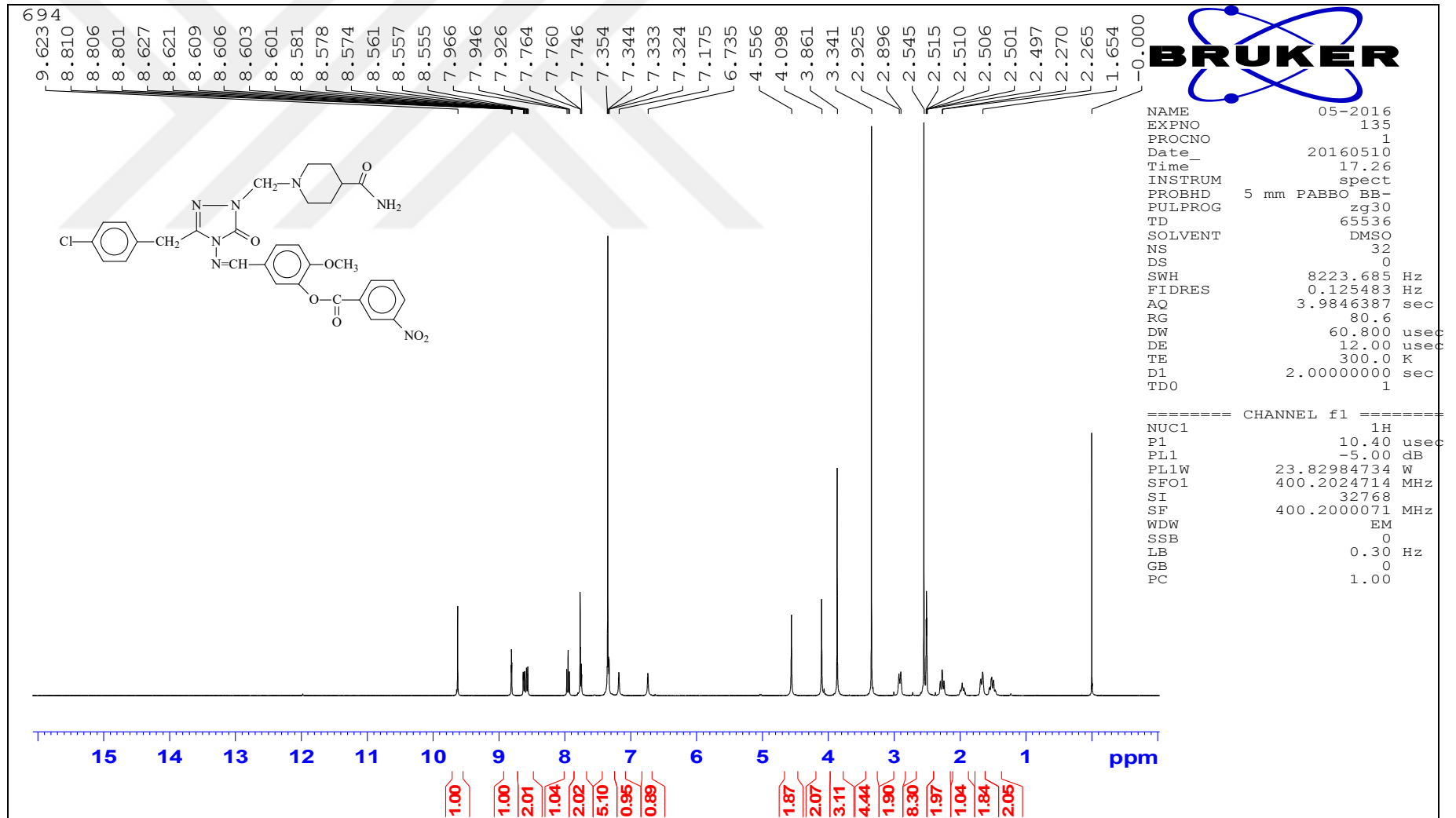
Ek Şekil 25. 136 Bileşiğinin IR Spektrumu

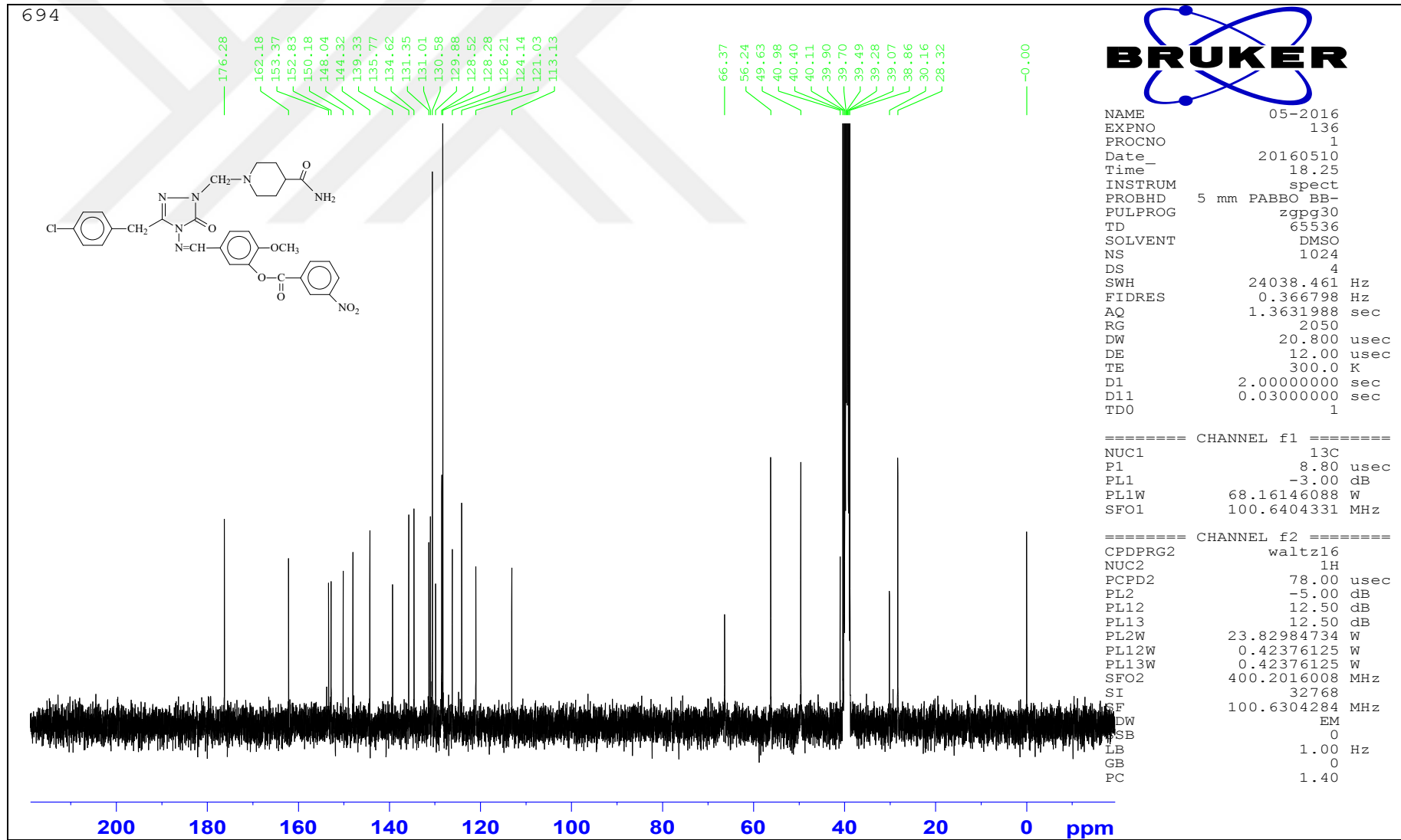
Ek Şekil 26. 136 Bileşinin ¹H-NMR Spektrumu

Ek Şekil 27. 136 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



Ek Şekil 28. 137 Bileşiğinin IR Spektrumu

Ek Şekil 29. 137 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : SARE DEMİRCİ

Adres : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

E posta : demircisare@outlook.com

Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yüksek Lisans Tez Konusu: 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