

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

**BAZI YENİ 4-(2-BENZENSULFONİLOKSİ-3-METOKSİ)-  
BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Çiğdem YILDIZ**  
**Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**EKİM-2014**  
**KARS**

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

**BAZI YENİ 4-(2-BENZENSULFONİLOKSİ-3-METOKSİ)-  
BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Çiğdem YILDIZ  
Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**EKİM-2014  
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Çiğdem YILDIZ'ın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Bazı yeni 4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . *birliği* . . . ile kabul edilmiştir.

01 / 10 / 2014

Adı ve Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

Üye : Prof. Dr. Muzaffer ALKAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜR SOY KOL

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2014 gün ve . .  
. . . / . . . . . sayılı kararıyla onaylanmıştır

Prof. Dr. Muzaffer ALKAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

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

Bazı yeni 4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi adlı çalışmanın orjinal kısmı dört bölümde planlanmıştır. İlk bölümde, yeni bir benzaldehid türevi olan 2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzaldehid; 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile muamelesinden elde edilmiş ve 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 8 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam dokuz yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmanın üçüncü bölümünde sentezlenen yeni 1,2,4-triazol türevlerinin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise zayıf asidik N-H grubu taşıyan 8 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile p*K*<sub>a</sub> değerleri bulunmuştur.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Antioksidan incelemelerinde yardımını esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a, laboratuvar ekibimizi destekleyen sayın hocam, Fen Bilimleri Enstitü Müdürü Prof. Dr. Muzaffer ALKAN'a ve bizimle her zaman bilgilerini paylaşan Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez aşamasında olsun laboratuvar çalışmalarında olsun bana destek ve yardımlarını esirgemeyen sabırla her zaman yanımda olan sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Murat



BEYTUR'a ve tezimin her aşamasında bana özveriyle yardım eden değerli arkadaşım doktora öğrencisi Sevda MANAP'a saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım desteklerini esirgemeyen Uzman Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na, doktora öğrencisi Gül KEMER KOTAN'a ve tezimin tüm aşamalarında bana özveriyle yardımını esirgemeyen laboratuvarındaki tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan benim her zaman yanımda olan değerli ailem ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2014

Çiğdem YILDIZ

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	III
<b>İÇİNDEKİLER</b>	V
<b>ÖZET</b>	VII
<b>SUMMARY</b>	VIII
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	IX
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	XI
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	XIII
<b>1. GENEL BİLGİLER</b>	1
1.1. Giriş	1
1.2. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	19
1.2.1. Oksidatif Stres	19
1.2.2. Serbest Radikaller	20
1.2.3. Reaktif Oksijen Türleri	21
1.2.3.1. Süperoksit Anyonu ( $O_2^-$ )	22
1.2.3.2. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )	23
1.2.3.3. Hidroksil Radikali ( $\cdot OH$ )	24
1.2.3.4. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ )	25
1.2.4. Diğer Reaktif Türler	25
1.2.4.1. Azot Oksit ( $NO^-$ )	25
1.2.4.2. Azot Dioksit ( $NO_2^-$ )	26
1.2.4.3. Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )	26
1.2.4.4. Hipoklorik Asit ( $HOCl$ )	26
1.2.5. Serbest Radikal Kaynakları	27
1.2.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	28
1.2.6.1. Lipit Peroksidasyonu	28
1.2.6.2. Protein Oksidasyonu	29
1.2.6.3. DNA Oksidasyonu	29
1.2.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu	30
1.2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	30
1.2.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	32
1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonları	34
1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi	78
1.5. Susuz Ortam Çözücüleri	81
1.5.1. Potansiyometri	83
1.5.2. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar	83
1.5.3. Potansiyometrik Titrasyonlar	83
1.5.4. Yarı Nötralizasyon Metodu ile $pK_a$ Tayini	84
1.5.5. 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları	85
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b>	86
2.1. Sentez	86
2.1.1. 2-Benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (154)	87
2.1.2. 3-Metil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (156)	89
2.1.3. 3-Etil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-	

	dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (157)	91
	2.1.4. 3- <i>n</i> -Propil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (158)	93
	2.1.5. 3-Benzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (159)	95
	2.1.6. 3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (160)	97
	2.1.7. 3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (161)	99
	2.1.8. 3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (162)	101
	2.1.9. 3- <i>m</i> -Klorobenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenziliden amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (163)	103
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	105
	2.2.1. İndirgeme Gücü	105
	2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	106
	2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	106
2.3.	Potansiyometrik Titrasyonlar	107
	2.3.1. Cihazlar	107
	2.3.2. Kimyasallar	108
	2.3.3. Hazırlanan Çözeltiler	108
	2.3.4. Yöntem	108
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b>	109
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR ve UV Spektrum Verileri	109
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	110
	3.2.1. İndirgeme Gücü	110
	3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	111
	3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	111
3.3.	Asitlik İncelemeleri	113
<b>4.</b>	<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b>	118
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	118
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	119
	4.2.1. İndirgeme Gücü	119
	4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	120
	4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	120
4.3.	Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	121
	4.3.1. 155 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Grafikleri	123
	4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	127
4.4.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	129
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	131
<b>6.</b>	<b>EKLER</b>	148
<b>7.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	167

## ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile muamelesinden sentezlenen 2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzaldehidle reaksiyonları incelenmiş ve 8 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 9 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada, ikinci olarak sentezlenen sekiz yeni bileşiğin 3 farklı yöntemle antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen 8 yeni 3-alkil(aril)-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4 farklı susuz çözücünde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki HNP ve p*K*<sub>a</sub> değerleri bulunmuştur.

**2014, 167 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, antioksidan, p*K*<sub>a</sub>, potansiyometrik titrasyon, yarı nötralizasyon metodu.

## SUMMARY

In this study, primarily eight 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 2-benzenesulfonyloxy-3-methoxybenzaldehyde, which was synthesized by the reaction of 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde with benzenesulfonyl chloride by using triethylamine, were investigated and eight novel 3-alkyl(aryl)-4-(2-benzenesulfonyloxy-3-methoxy)-benzylideneamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. The structures of synthesized nine new compounds were characterized by using IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and UV spectra.

In the originaly section of the study, secondly antioxidant properties of synthesized eight new compounds were investigated and conclusions obtained were discussed

In the finall section of the study, synthesized eight new 3-alkyl(aryl)-4-(2-benzenesulfonyloxy-3-methoxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were titrated potentiometrically with TBAH in four non-aqueous solvents (izopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, acetone and *N,N*-dimethylformamide) and HNP and p*K*<sub>a</sub> values were determined by main of half neutralization method.

**2014, 167 pages**

**Key Words:** 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, Schiff base, antioxidant, p*K*<sub>a</sub>, potentiometric titration, half neutralization method.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	156 ve 159 Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	120
Şekil 4.2.	155 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	121
Şekil 4.3.	156 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	123
Şekil 4.4.	157 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	123
Şekil 4.5.	158 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	124
Şekil 4.6.	159 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	124
Şekil 4.7.	160 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	125
Şekil 4.8.	161 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	125
Şekil 4.9.	162 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	126
Şekil 4.10.	163 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	126
Ek Şekil 1.	154 Bileşiğinin IR Spektrumu	149
Ek Şekil 2.	154 Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	149
Ek Şekil 3.	154 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	150

Ek Şekil 4.	154 Bileşiğinin UV Spektrum	150
Ek Şekil 5.	156 Bileşiğinin IR Spektrumu	151
Ek Şekil 6	156 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	151
Ek Şekil 7.	156 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	152
Ek Şekil 8.	156 Bileşiğinin UV Spektrumu	152
Ek Şekil 9.	157 Bileşiğinin IR Spektrumu	153
Ek Şekil 10.	157 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	153
Ek Şekil 11.	157 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	154
Ek Şekil 12	157 Bileşiğinin UV Spektrumu	154
Ek Şekil 13	158 Bileşiğinin IR Spektrumu	155
Ek Şekil 14	158 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	155
Ek Şekil 15	158 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	156
Ek Şekil 16	158 Bileşiğinin UV Spektrumu	156
Ek Şekil 17	159 Bileşiğinin IR Spektrumu	157
Ek Şekil 18	159 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	157
Ek Şekil 19	159 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	158
Ek Şekil 20	159 Bileşiğinin UV Spektrumu	158
Ek Şekil 21	160 Bileşiğinin IR Spektrumu	159
Ek Şekil 22	160 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	159
Ek Şekil 23	160 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	160
Ek Şekil 24	160 Bileşiğinin UV Spektrumu	160
Ek Şekil 25	161 Bileşiğinin IR Spektrumu	161
Ek Şekil 26	161 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	161
Ek Şekil 27	161 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	162
Ek Şekil 28	161 Bileşiğinin UV Spektrumu	162
Ek Şekil 29	162 Bileşiğinin IR Spektrumu	163
Ek Şekil 30	162 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	163
Ek Şekil 31	162 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	164
Ek Şekil 32	162 Bileşiğinin UV Spektrumu	164
Ek Şekil 33	163 Bileşiğinin IR Spektrumu	165
Ek Şekil 34	163 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	165
Ek Şekil 35	163 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	166
Ek Şekil 36	163 Bileşiğinin UV Spektrumu	166

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidanlar	32
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	105
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	106
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	107
Tablo 3.1.	155 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	110
Tablo 3.2.	155 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	111
Tablo 3.3.	155 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	112
Tablo 3.4.	156 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	113
Tablo 3.5.	157 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	114
Tablo 3.6.	158 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	114
Tablo 3.7.	159 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	115
Tablo 3.8.	160 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	115
Tablo 3.9.	161 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	116
Tablo 3.10.	162 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile	



	Titrasyon Verileri	116
Tablo 3.11.	163 Bileşiminin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	117
Tablo 4.1.	155 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan $pK_a$ Değerleri	127

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
$\delta$	: Kimyasal kayma (ppm)
$\epsilon$	: Molar absorbtivite katsayısı
$\lambda$	: Dalga boyu (nm)
$\nu$	: Dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ )
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-etilbenztiyazolin-6-sulfonik asit)
BHT	: Butillenmiş hidroksi toluen
BHA	: Butillenmiş hidroksi anisol
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit

## 1. GENEL BİLGİLER

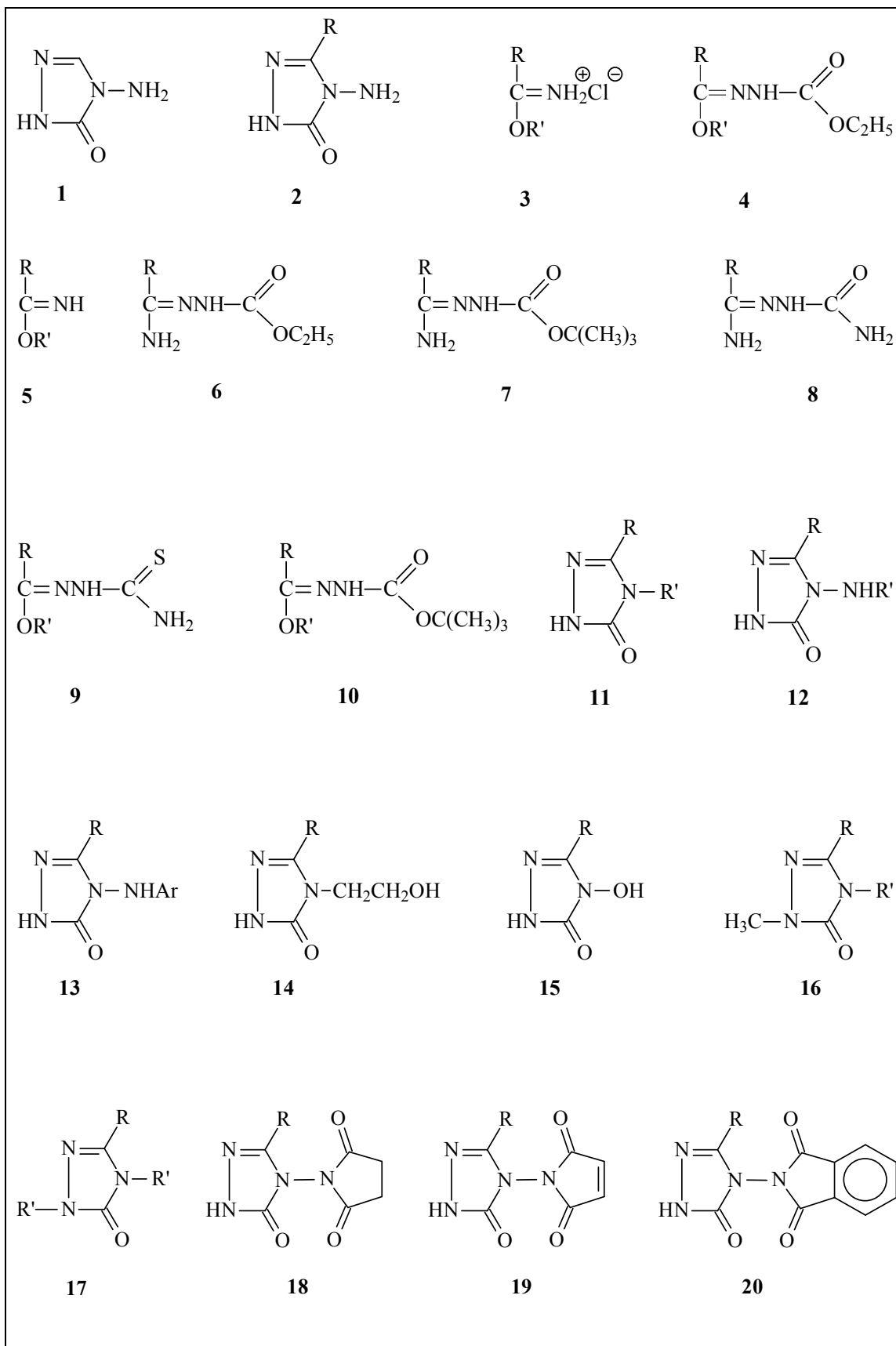
### 1.1. Giriş

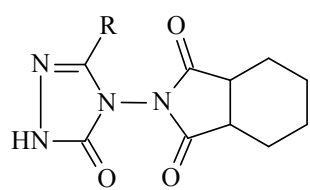
“Bazı yeni 4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 8 adet iminoester hidroklorür, 8 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

Çalışmanın orjinal kısmı dört bölümde planlanmıştır. İlk bölüm olan sentez bölümünde öncelikle, yeni bir benzaldehid türevi olan 2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzaldehid; 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile muamelesinden elde edilmiş ve 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 8 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam dokuz yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmanın üçüncü bölümünde sentezlenen yeni 1,2,4-triazol türevlerinin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise zayıf asidik N-H grubu taşıyan 8 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK<sub>a</sub> değerleri bulunmuştur.

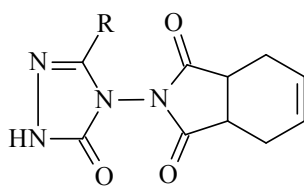
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.'de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

**Tablo 1.1.** Formüller Tablosu

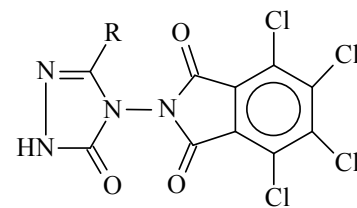




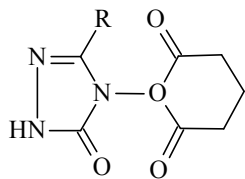
21



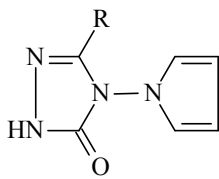
22



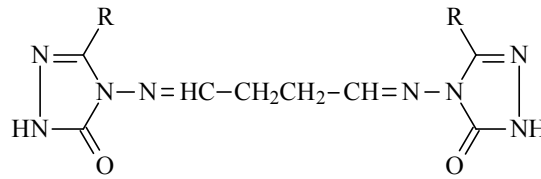
23



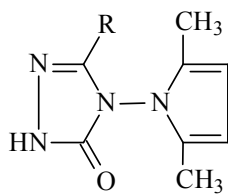
24



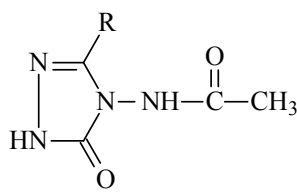
25



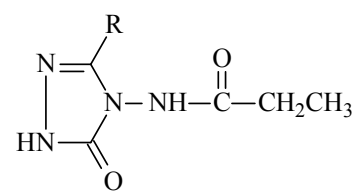
26



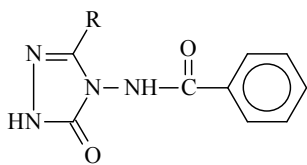
27



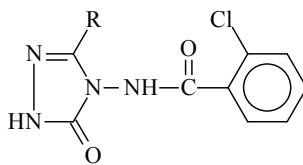
28



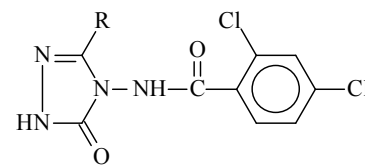
29



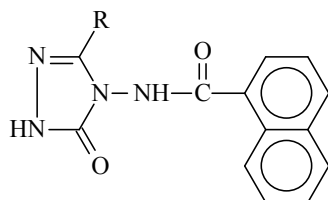
30



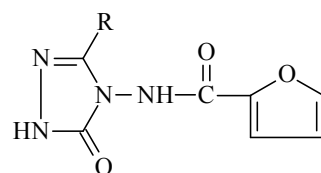
31



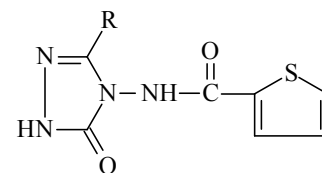
32



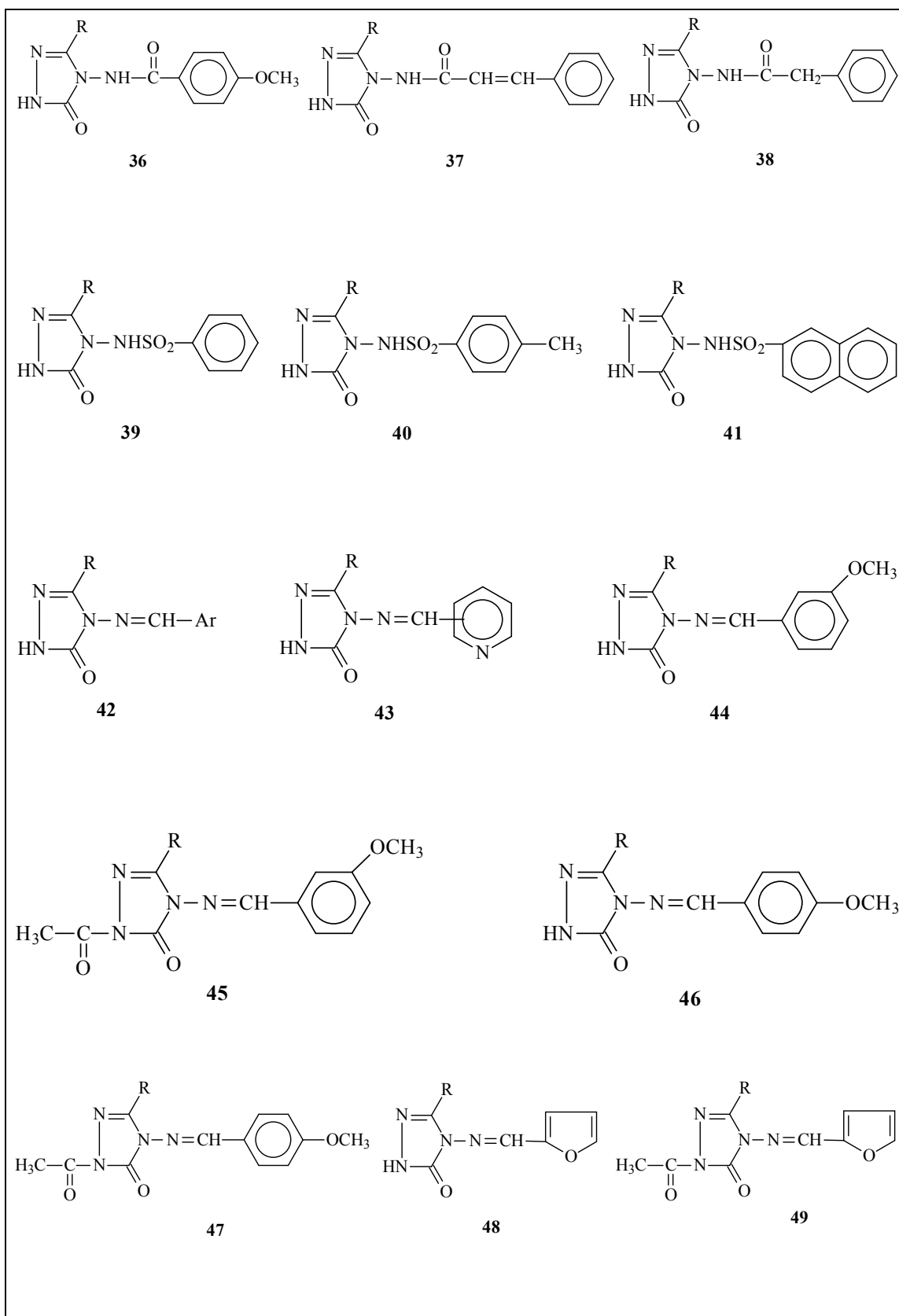
33

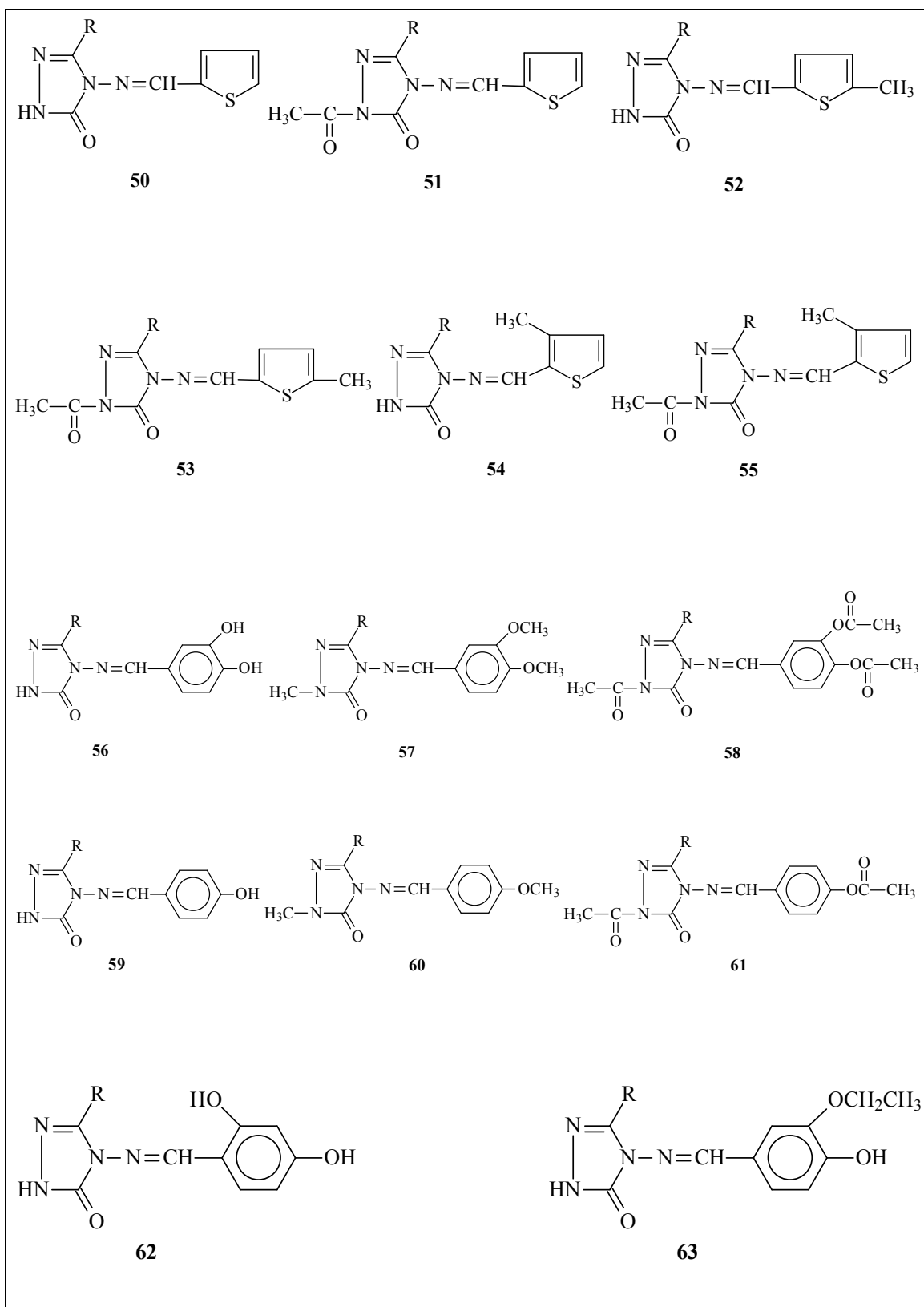


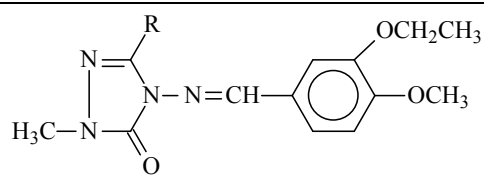
34



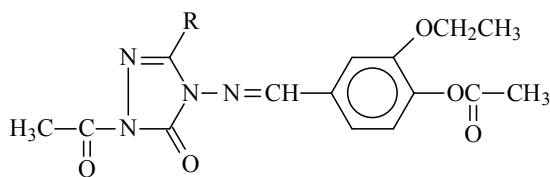
35



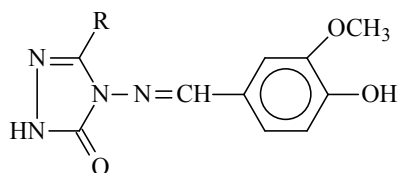




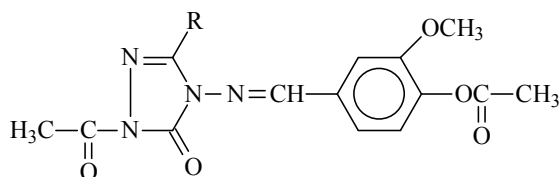
64



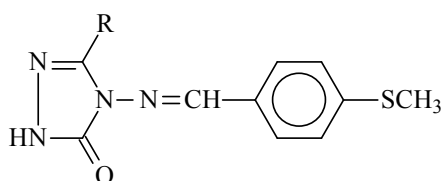
65



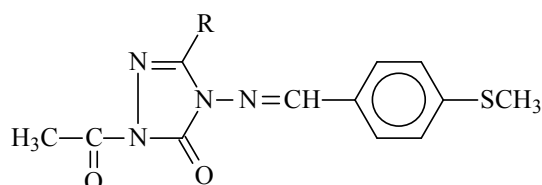
66



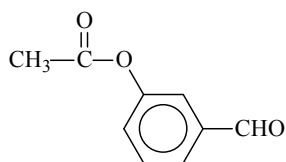
67



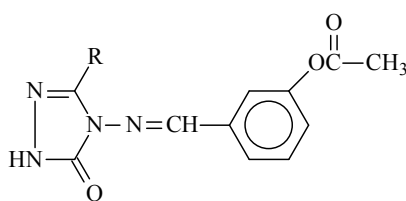
68



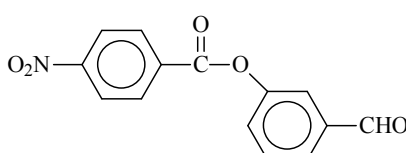
69



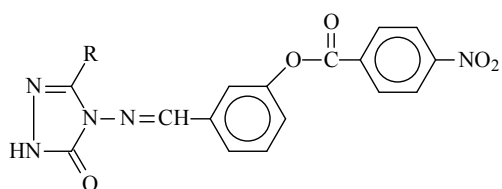
70



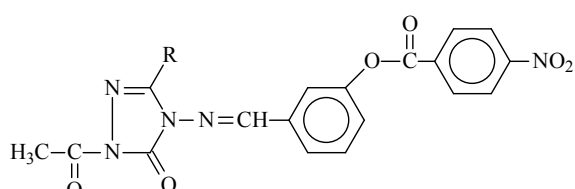
71



72

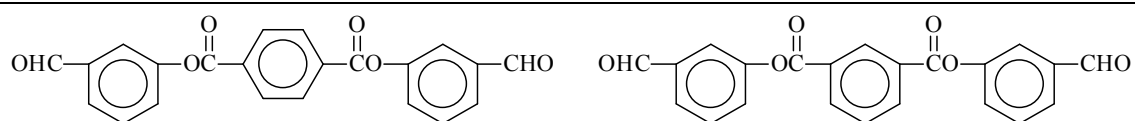


73

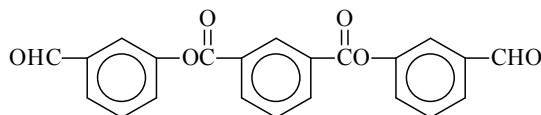


74

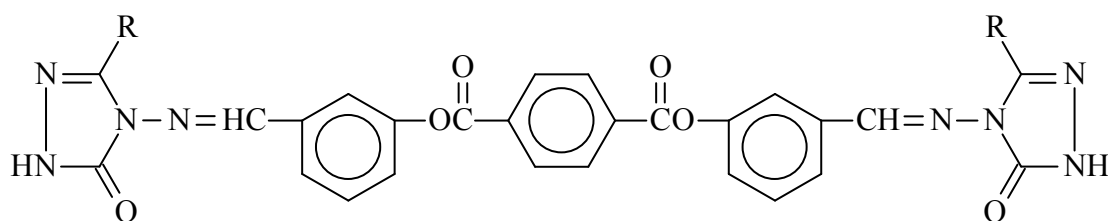




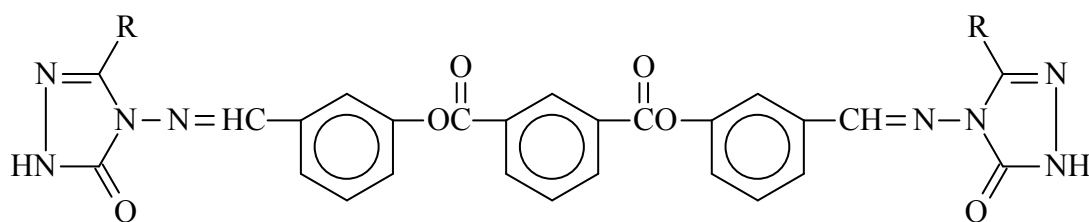
75



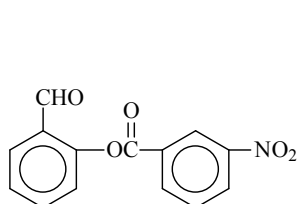
76



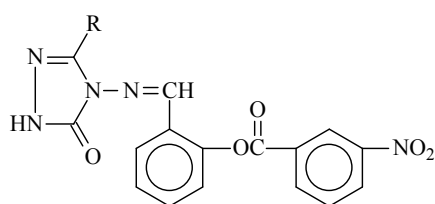
77



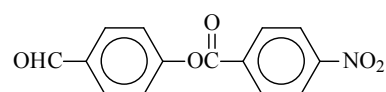
78



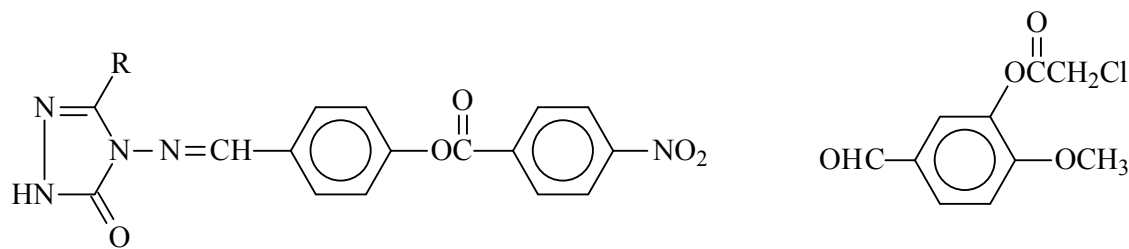
79



80

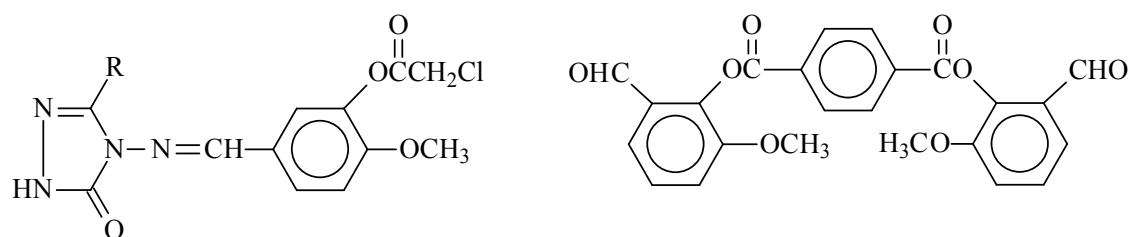


81



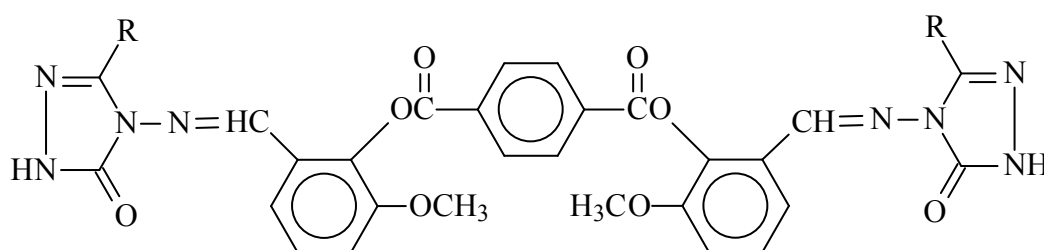
82

83

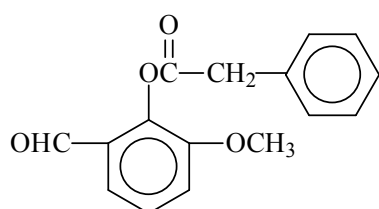


84

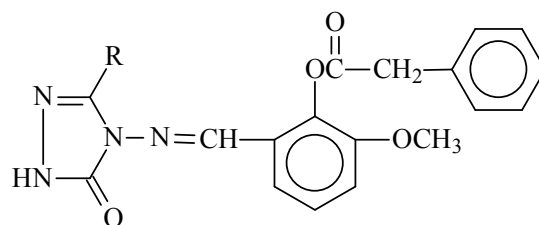
85



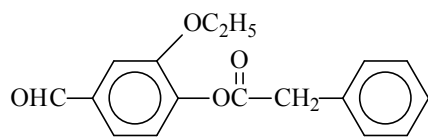
86



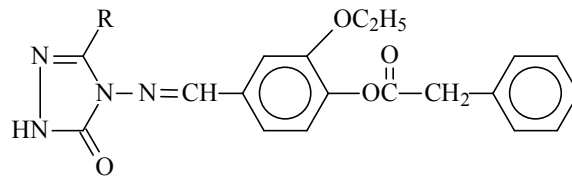
87



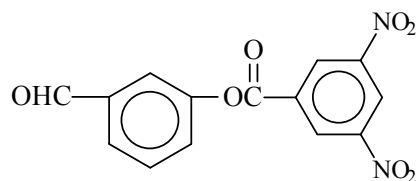
88



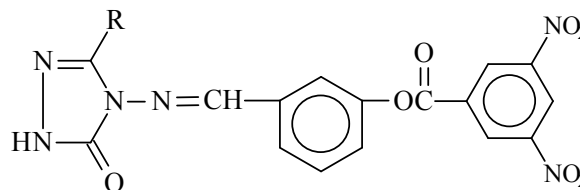
89



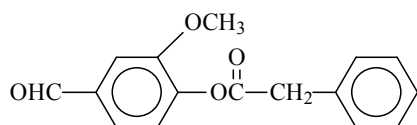
90



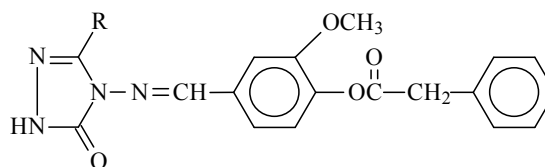
91



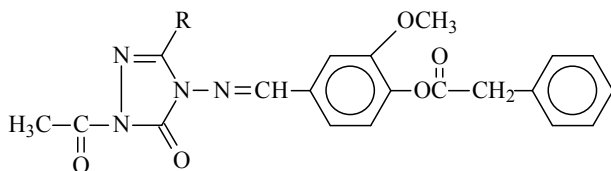
92



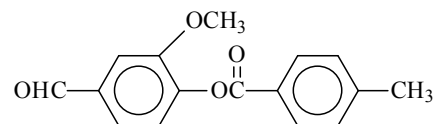
93



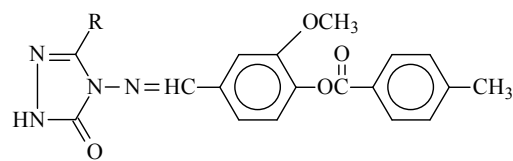
94



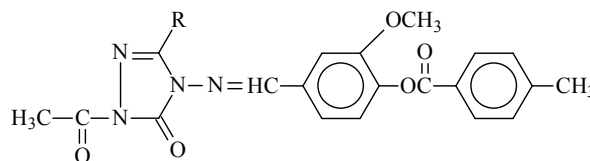
95



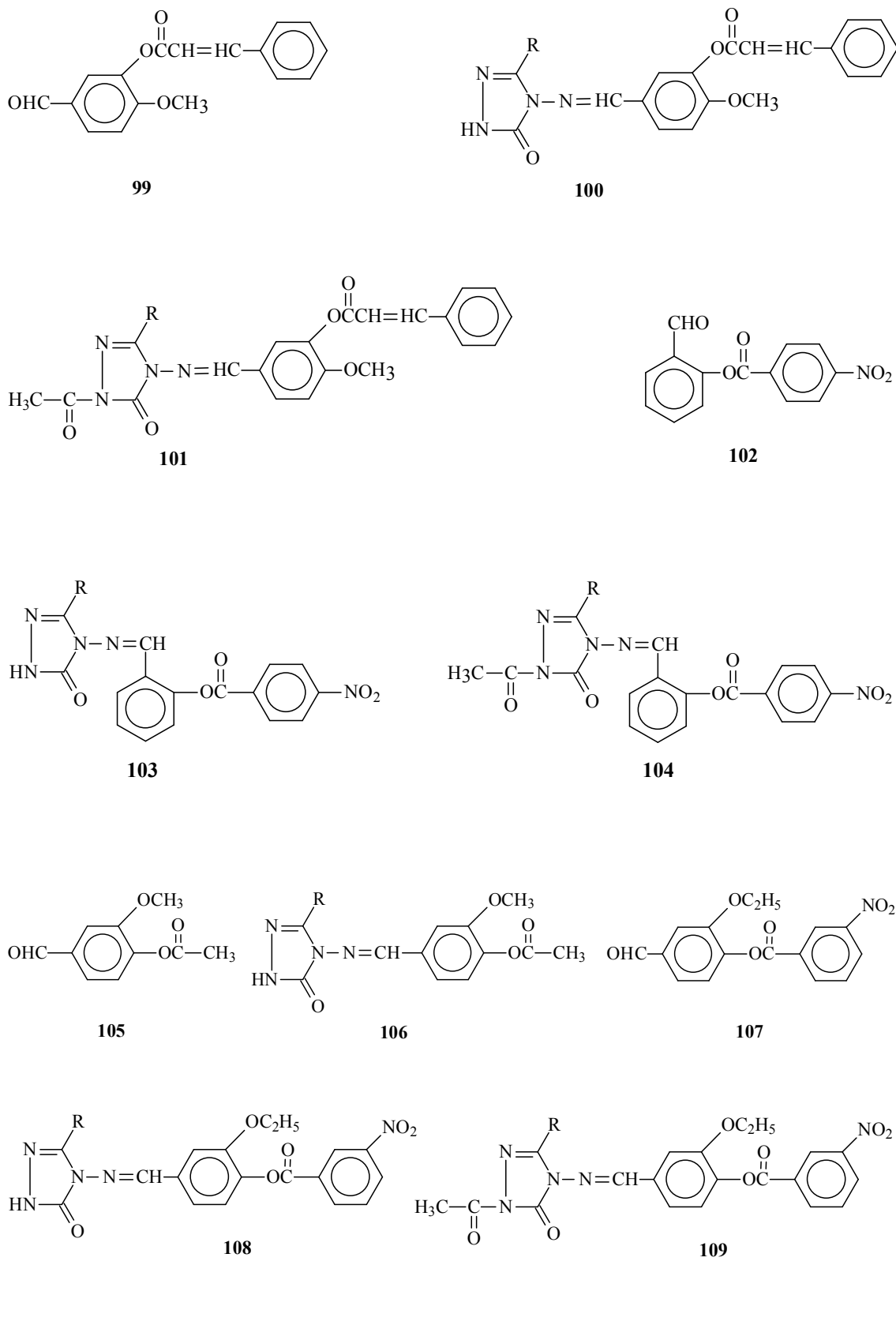
96

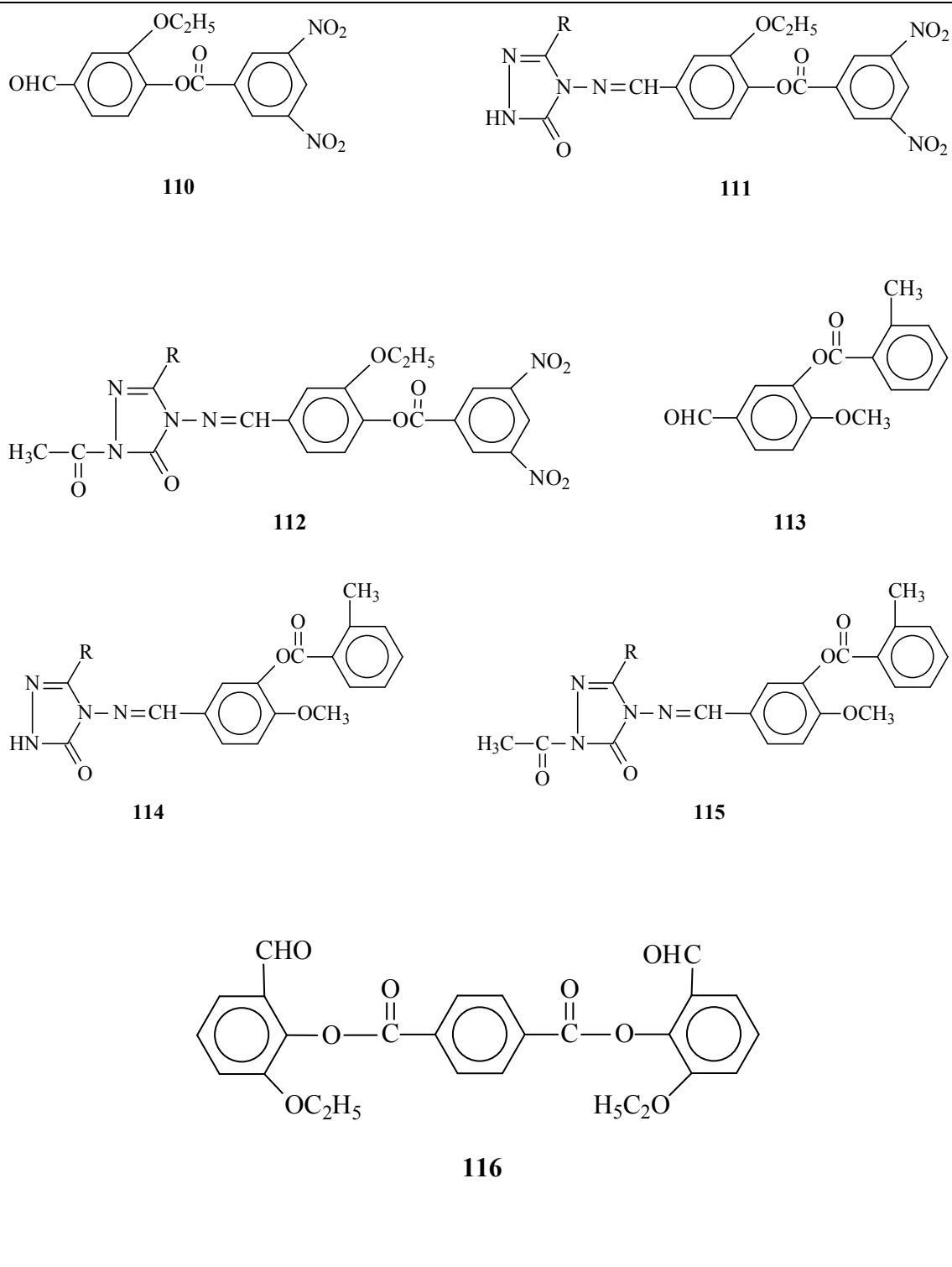


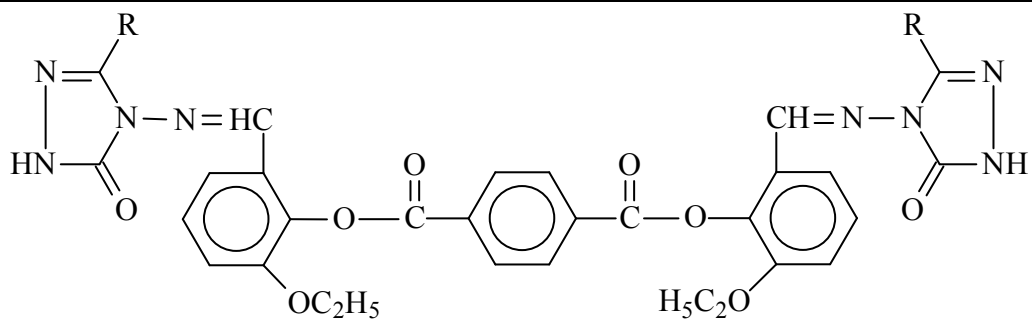
97



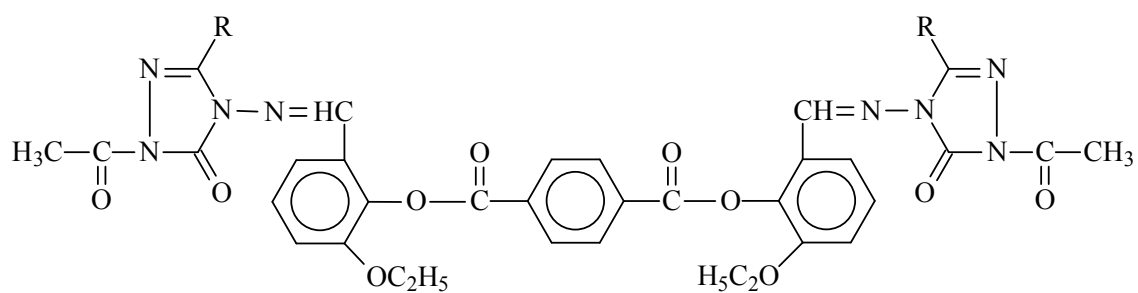
98



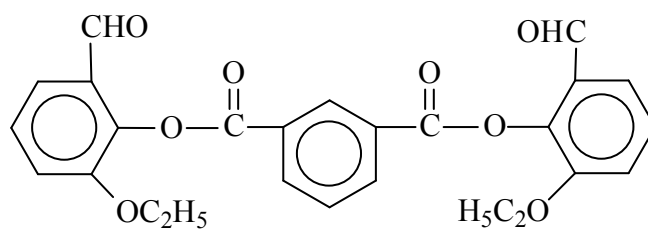




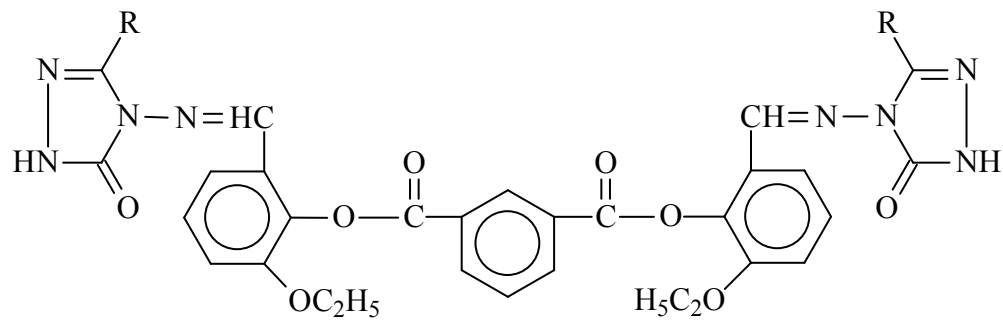
117



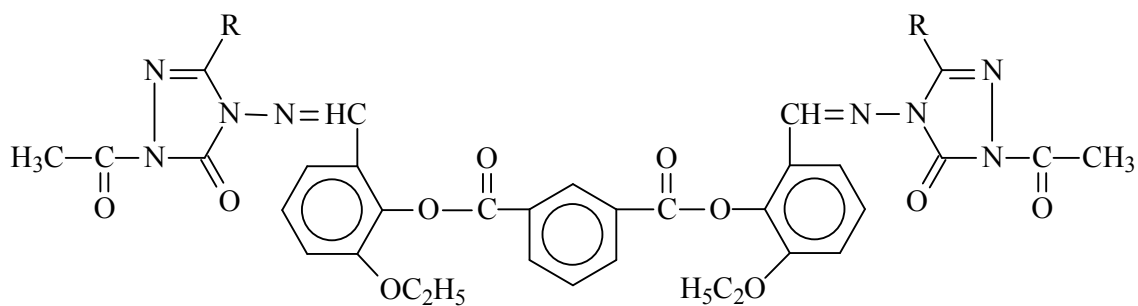
118



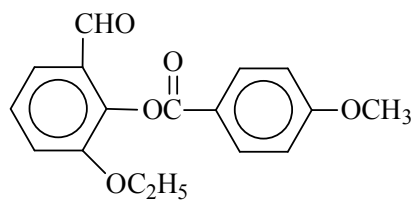
119



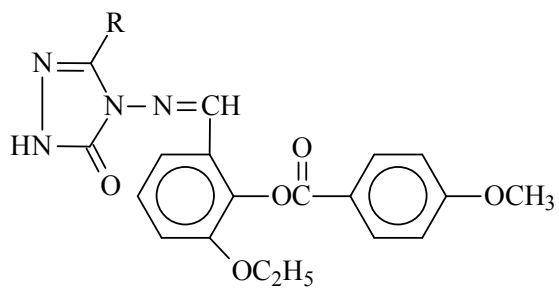
120



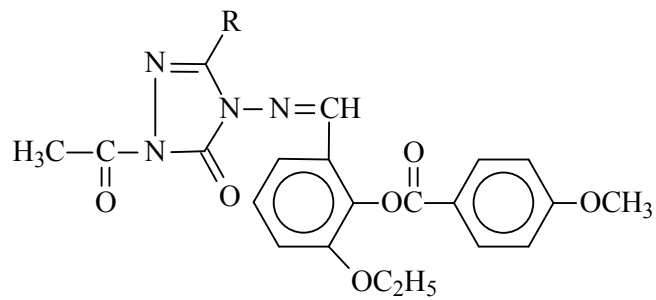
121



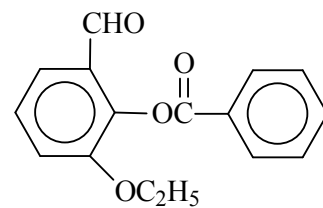
122



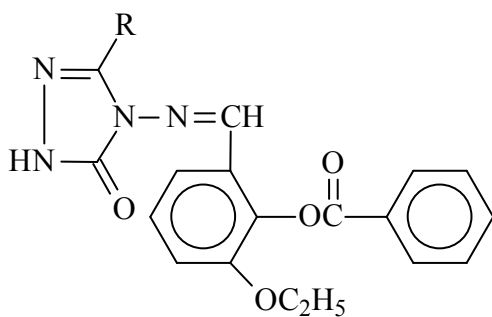
123



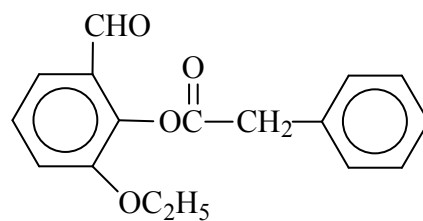
124



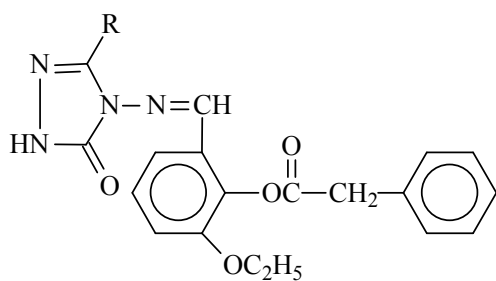
125



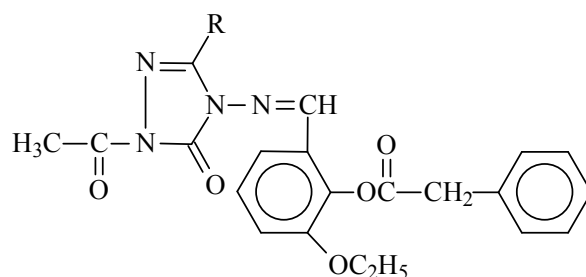
126



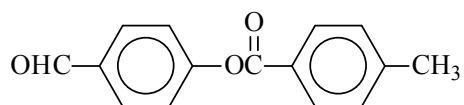
127



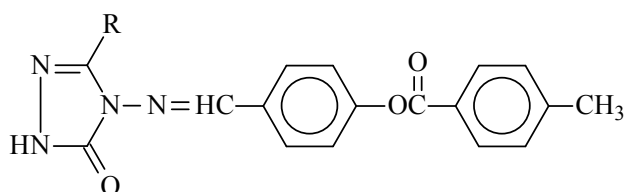
128



129

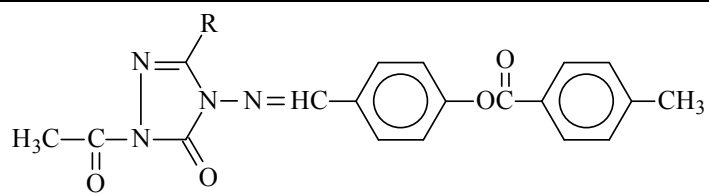


130

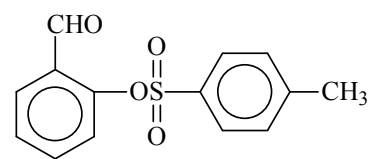


131

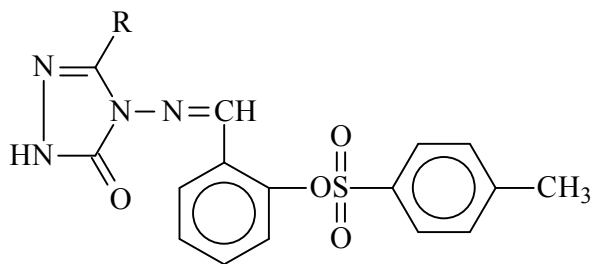




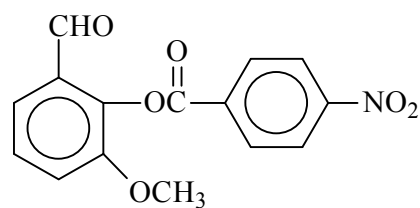
132



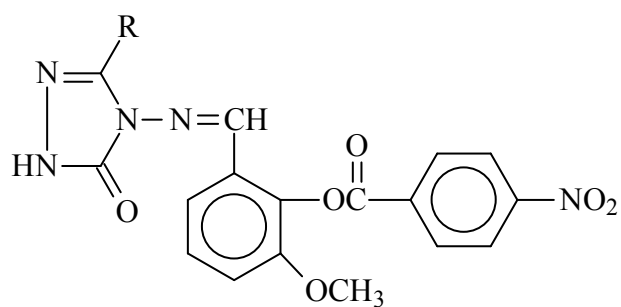
133



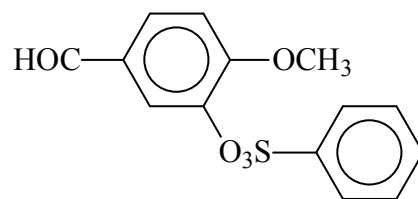
134



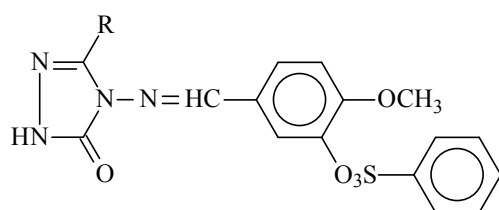
135



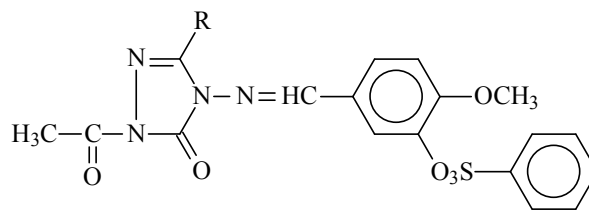
136



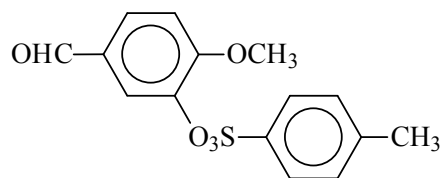
137



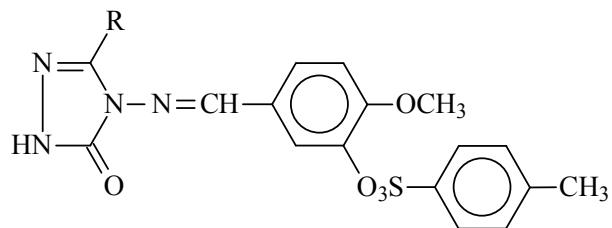
138



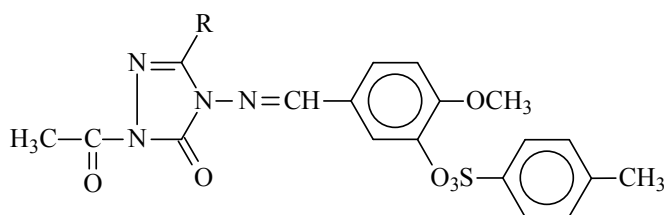
139



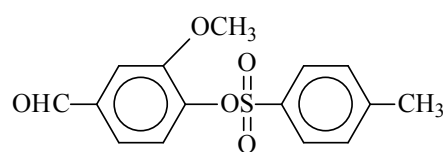
140



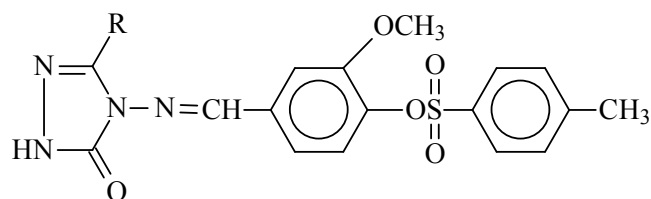
141



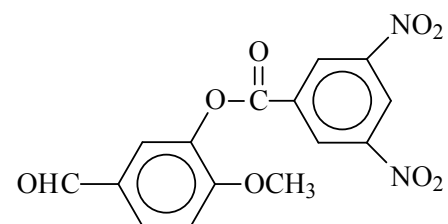
142



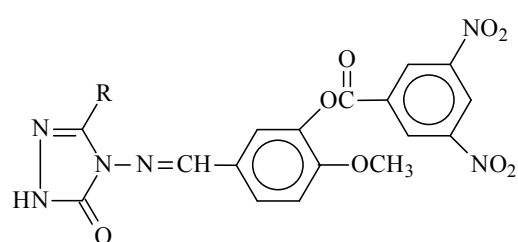
143



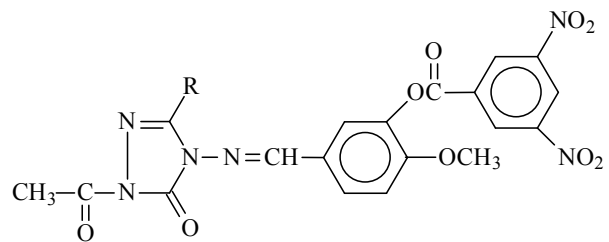
144



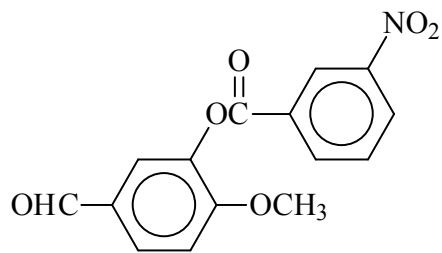
145



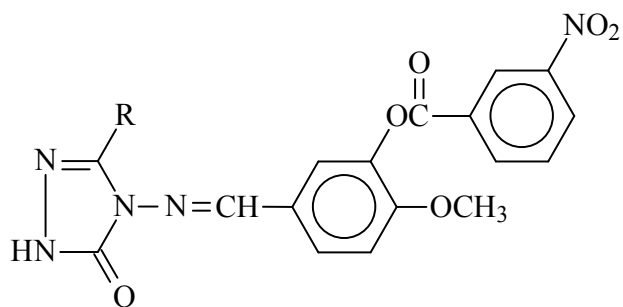
146



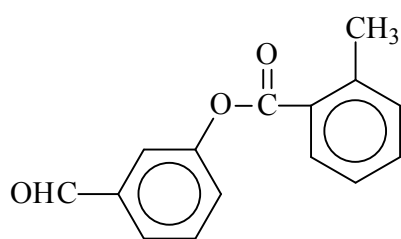
147



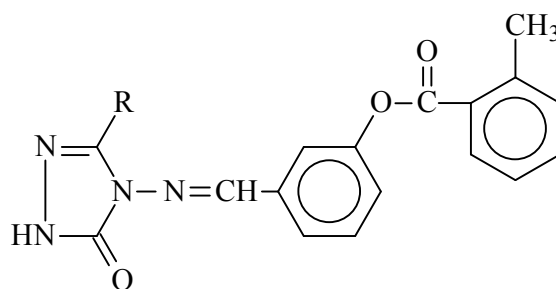
148



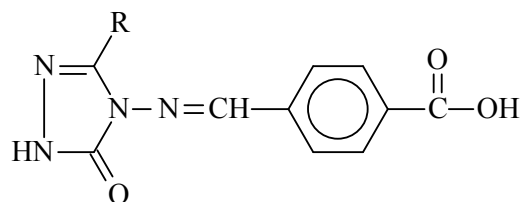
149



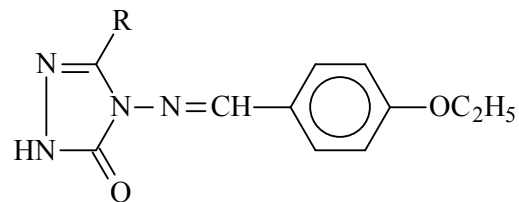
150



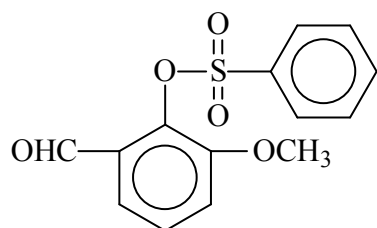
151



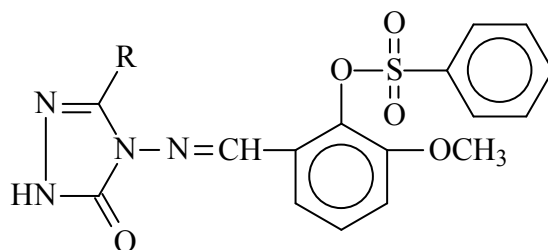
152



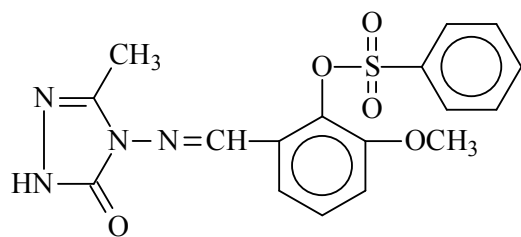
153



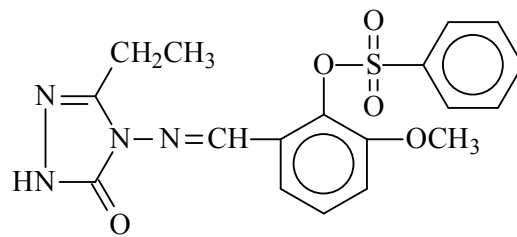
154



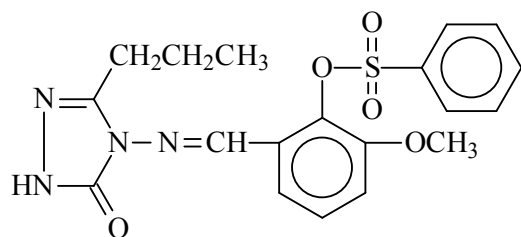
155



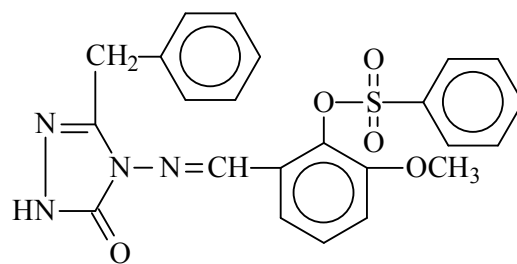
156



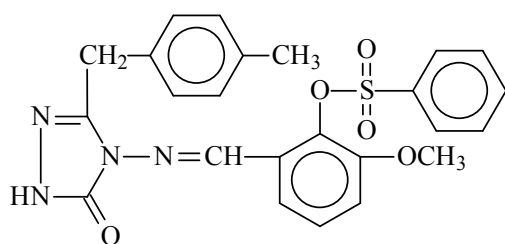
157



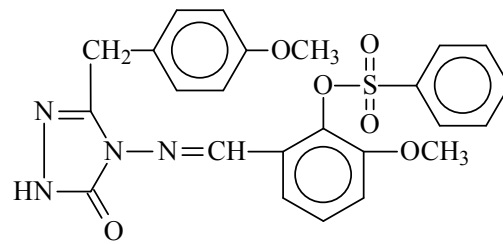
158



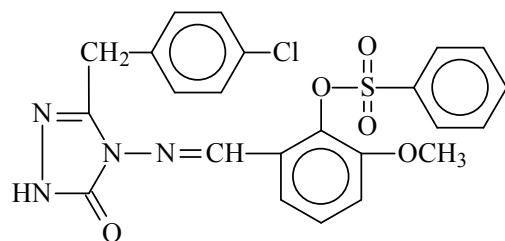
159



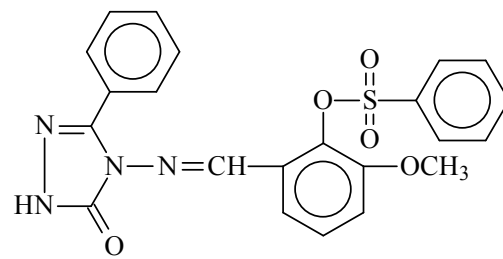
160



161



162



163

1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı, bu bileşiklerin çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tip heterosiklik bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır.

1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerin antimikrobiyal [1-20], antifungal [18-22], antitümöral [23-25], anti-HCV [25], anti-HIV [26, 27], antikanserojen [28-30], antiviral [24, 27, 28, 31], anti-tüberkülostatik [27, 32], iltihap önleyici [33-35], ağrı kesici [33, 35, 36], antioksidan [37-40], farmakolojik özelliklere sahip [41-44], antikonvülzan [45-48], antagonist [49, 50], antiastmatik [51], antitiroid [52], anti-mikobakteriyal [53-56], antimikotik [57] özellikleri gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur.

## **1.2. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar**

### **1.2.1. Oksidatif Stres**

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek bir düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı ürünlerdir [58].

Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif hasara) "Oksidatif Stres" denir. "Oksidatif Stres" olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma

mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır [58, 59].

### 1.2.2. Serbest Radikaller

Kuantum kimyasına göre ancak iki ters spinli elektron bir bağ yapısına girebilir. Elektron çiftleri oldukça karalıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları “elektron çifti” halinde bulunur. Bir bağ kopduğunda elektronlar ya birlikte kalır (heterolitik parçalanma) ya da ayrılırlar (homolitik parçalanma). Eğer birlikte kalırlarsa kimyasal bağ heterolitik olarak parçalanır, homolitik olarak parçalanır ise serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp onların fonksiyonlarına engel olurlar. Bu özellikleri serbest radikalleri hem tehlikeli hem de kullanışlı yapmaktadır. Bu nedenle, serbest radikaller yaşam için gereklidir ve elektron transferinde, enerji üretiminde ve pek çok diğer metabolik olaylarda önemli ürünlerdir. Şayet zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Çoğu elektron çift halinde bulunurken, serbest radikaller bu elektronları birbirinden ayırarak reaksiyonu durdururlar. Ama sonuçta serbest radikal kendine bir çift 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 [60].

Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [61-63].

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



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

radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

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



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşurlar. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) olmakla beraber; C, N, S türevi olan radikaller ve inorganik moleküller de vardır.  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mo}^{5+}$  gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar [61, 62].

### 1.2.3. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal etkenlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu oksijen radikalleri üretilir. Oksijen radikalleri biyolojik sistemlerde bulunan en önemli serbest radikallerdir. Bunlar arasında süperoksit radikali ( $\text{O}_2^-$ ), hidroksil radikali ( $\text{OH}$ ) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [62].

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

oksijenle tekrar reaksiyona girip sülfenil (RSO<sup>•</sup>) veya tiyil peroksil (RSO<sub>2</sub><sup>•</sup>) gibi radikalleri de oluşturabilirler [61, 62, 64].

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<sup>•</sup> ve O<sub>2</sub><sup>•-</sup>'in çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir [62]:



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 [62, 65].

### 1.2.3.1. Süperoksit Anyonu (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)

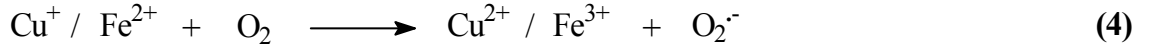
Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur.

Başlıca şu yollarla üretilmektedir [62, 66, 67]:

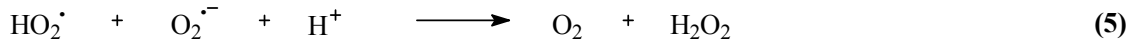
1. Katekolaminler, hidrokinoonlar, redükte flavinler, tiyoller, tetrahidrofolatlar gibi biyolojik moleküllerin aerobik ortamda otooksidasyonu sonucu süperoksit meydana gelir.
2. Aktive olmuş fagositik hücreler (nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozinofiller), virüs veya bakteriyi inaktive etmek için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



4. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksidi oluşturabilir.

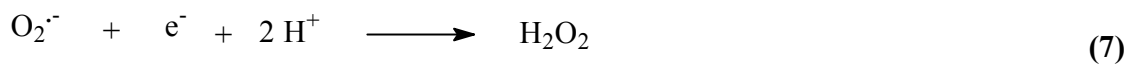
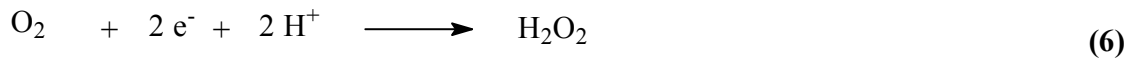


Süperoksit radikalinin önemi  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ye indirgenir [61, 62]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini ( $\text{HO}_2^\cdot$ ) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşur [62].



#### 1.2.3.2. Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu  $\text{H}_2\text{O}_2$  meydana gelir [62].

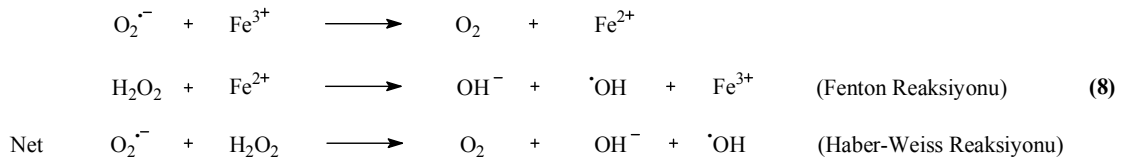


Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [62, 66, 67].

$\text{H}_2\text{O}_2$  bir radikal olmadığı halde, ROT içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü geçiş metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu sonucu;

süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve daha çok hasar verici olan hidroksil radikaline dönüşür [62, 68].

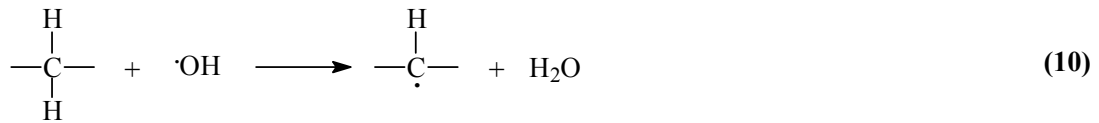
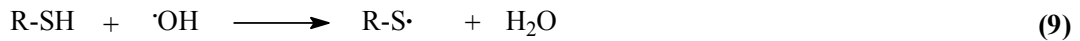
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak  $H_2O_2$  ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir ( $Fe^{3+}$ ) süperoksit tarafından ferro demire ( $Fe^{2+}$ ) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile  $H_2O_2$ 'den  $\cdot OH$  ve  $\cdot OH$  üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir [62]:



### 1.2.3.3. Hidroksil Radikali ( $\cdot OH$ )

Hidroksil radikali geçiş metalleri varlığında  $H_2O_2$ 'nin indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu) oluşur. Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [62].

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve hasar verici radikal türüdür. Yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur [61, 62, 66]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi molekülerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ( $RS\cdot$ ), C merkezli organik radikaller ( $R\cdot$ ), organik peroksitler ( $RCOO\cdot$ ) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur.



Her tür biyolojik molekülle reaksiyona girse de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedefleridir. Nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ve proteinler (aromatik amino asitler) ile çeşitli radikalik tepkimeler verir [62].

#### **1.2.3.4. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ )**

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen bileşiğidir [61, 62, 64]. 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 [62, 69].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla,  $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfirya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [62, 66].

#### **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.  $NO$  kararlı bir serbest radikaldir ve fizyolojik şartlar altında birçok fonksiyonda rol oynar [69]. Hücre içi konsantrasyonu fazla arttığında 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 transport zincirindeki

demir içeren komplekslere saldırması, bozulmuş enerji metabolizmasıyla sonuçlanır. Azot oksit oluşumunun artması sinir hücreleri tahribatına yol açar [70].

#### **1.2.4.2. Azot Dioksit (NO<sub>2</sub>)**

Azot dioksit, azot oksitin oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir. NO<sub>2</sub> oldukça zehirli ve çok güçlü bir oksidanttır. Oksijen redüksiyonu sırasında NO<sub>2</sub>'ye maruz kalması durumunda araşidonik asit metabolizmasının NO<sub>2</sub> konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Düşük miktarda NO<sub>2</sub>'nin araşidonik asit metabolizmasını büyük oranda artırdığı gözlenmiştir [71, 72].

#### **1.2.4.3. Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>)**

Süperoksitin nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir. Peroksinitritin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO<sub>2</sub>), hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>) ve nitronyum iyonu (NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) gibi farklı toksik ürünlere dönüşürler [71].

#### **1.2.4.4. Hipoklorik Asit (HOCl)**

Hipoklorik asit radikal olmadığı halde ROS arasında yer almaktadır. Fagositik hücreler tarafından bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, 6 monosit, makrofajlar ve eozinofiller O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalini üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz eder. Özellikle nötrofiller içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile O<sub>2</sub><sup>-</sup>'nin dismutasyonu ile oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'ye dönüştürür [73].

Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller (R<sup>•</sup>), peroksil radikalleri (ROO<sup>•</sup>) alkoksil radikalleri (RO<sup>•</sup>), tiyol radikalleri (RS<sup>•</sup>) gibi önemli serbest

radikaller de oluşabilir. Bunlardan özellikle polidoymamış yağ asitlerinden meydana gelen peroksil radikali yarı ömrü uzun olan bir radikaldir. Tiyol radikalleri ise oksijenle tekrar reaksiyona girerek sülfenil (RSO<sup>·</sup>) veya tiyol peroksil (RSO<sub>2</sub><sup>·</sup>) vb. gibi radikalleri oluşturabilirler [71].

### 1.2.5. Serbest Radikal Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu, normal metabolik olayların seyri esnasında ve organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalmasıyla 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
- Alışkanlık yapan maddeler: alkol ve uyuşturucu maddeler
- Çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezipler, 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 b<sub>5</sub>)
- Peroksizomlar: oksidazlar, flavoproteinler
- Plazma membranı: lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipid peroksidasyonu
- Oksidatif stress yapıcı durumlar: iskemi travma, intoksikasyon

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda arttırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürürler [74].

### **1.2.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri**

Serbest radikaller, hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidrat, ve enzim gibi fonksiyonel bileşiklerine etki ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiler permeabiliteyi bozar, hücrenin elektrolit kaybına ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Ayrıca proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi hidrolitik enzimleri aktifleştirirken alfa 1-antitripsin gibi antiproteolitik enzimleri inaktif hale getirirler.

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [61].

#### **1.2.6.1. Lipit Peroksidasyonu**

Bütün membran lipitleri poliansatüre yağ asitleri içerirler ve serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. PUFA (poliansatüre yağ asitleri), C=C yapısında karakteristik çift bağa sahiptir. Hassas olan bu yapıdan H atomlarının hidroksil radikalleri tarafından koparılması sonucu dien konjugatlar olarak bilinen peroksit ürünler oluşur. 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 [61].

### 1.2.6.2. Protein Oksidasyonu

Proteinler serbest radikal etkisine karşı PUFA'dan 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 immunglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozularak fonksiyon kaybına uğrarlar ve proteolitik yıkım gösterirler [61].

### 1.2.6.3. DNA Oksidasyonu

Kararlı bir molekül olan DNA endojen etkenlerin yanı sıra elektromanyetik, ultraviyole ve X-ışınları gibi eksojen kaynaklara maruz kaldığında diğer biyomoleküller gibi spontan olarak kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. Serbest radikallerin etkisiyle DNA'nın yapısının değişmesi hücrede mutageneze, karsinogeneze ve hücre ölümüne sebep olabilmektedir.

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nütrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, dolayısıyla da hücrede fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bu yüzden DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilir, önemli bir hedeftir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde  $10^4$  kez meydana gelebilmektedir.

Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [75-77].

#### **1.2.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu**

Glikoz, mannoz ve deoksi şekerler otooksidasyonla hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehydler meydana getirirler. Oluşan okside formlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklarda önemli rol oynar.

Okzoaldehydler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar.

Oksijen radikalleri, yüksek viskoziteli sinoval sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbonhidrat polimerlerinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romtoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [61].

#### **1.2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Canlılar serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek için hem hücre içerisinde hem de hücre membranında etki gösteren birçok koruyucu mekanizmaya sahiptirler. Bu mekanizmalar gerek radikal üretimini engellemek gerekse oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Canlı organizmaların oluşturduğu bu sisteme “Antioksidan Savunma Sistemi” veya kısaca “Antioksidanlar” denilmektedir. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmakla beraber serbest radikal oluşumunu engelleyenler ve mevcut radikalleri etkisiz hale getirenler veya enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilir [78, 79]. Enzimatik olan ve enzimatik olmayan tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:



1. Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak
2. OH $\cdot$ , O $_2^{\cdot-}$  gibi anahtar reaktif oksijen türlerini 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

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 [80].

**Tablo 1.2.** Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar

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

### 1.2.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının yedi başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [81-87].

**1. Oksijen Radikal Absorbans Uygulaması (ORAC) :** ORAC, peroksil-radikal etkileşimli oksidasyonların antioksidan sönmülendirilmelerini ölçer ve H-atomu transferi yoluyla, klasik radikal zincir kırılma antioksidan aktivitesi tarzını yansıtmaktadır [88]. Temel uygulamada, tampon çözeltide 2,2'-Azobis(2-

amidinopropan)dihidroklorür'ün termal parçalanmasıyla üretilen peroksi radikalleri veya  $\text{Cu}^{+2}$ - $\text{H}_2\text{O}_2$  den elde edilen hidroksil radikalleri oksitlenebilir 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. ORAC uygulamalarının birinci tip versiyonunda prob olarak B-fikoeritrin kullanılır.

**2. Total Antioksidan Aktivite Tayini:** Bu metotta antioksidan aktivitesi  $\beta$ -Karoten metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde,  $\beta$ -Karoten-linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu  $50\text{ }^\circ\text{C}$ 'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile  $\beta$ -Karoten-linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30 dakikada bir,  $470\text{ nm}$ 'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [82].

**3. DPPH Radikali Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu işlemde örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonda DPPH radikali çözeltisiyle muamele edilmekte ve 30 dakika karanlıkta bekletilen karışımın  $517\text{ nm}$ 'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [83, 84].

**4. ABTS Katyon Radikali Giderme Aktivitesi:** Bu yöntemde ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan  $\text{ABTS}^{+\cdot}$  radikali ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonlarda  $\text{ABTS}^{+\cdot}$  radikali çözeltisiyle muamele edilmektedir ve  $734\text{ nm}$ 'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [85].

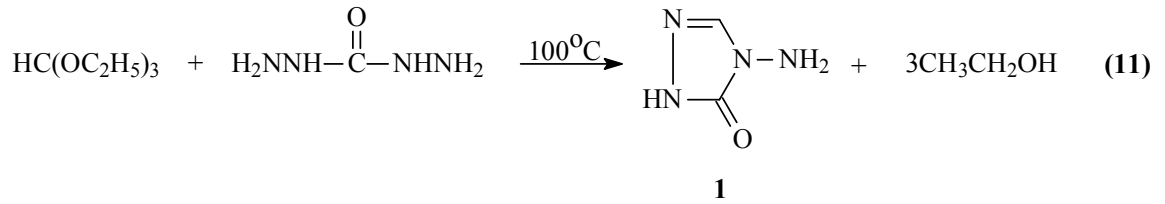
**5. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu metotta süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre *in-vitro* belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözündürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın  $560\text{ nm}$ 'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [84].

6. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini: Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferrozine metoduna 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 [84-86].

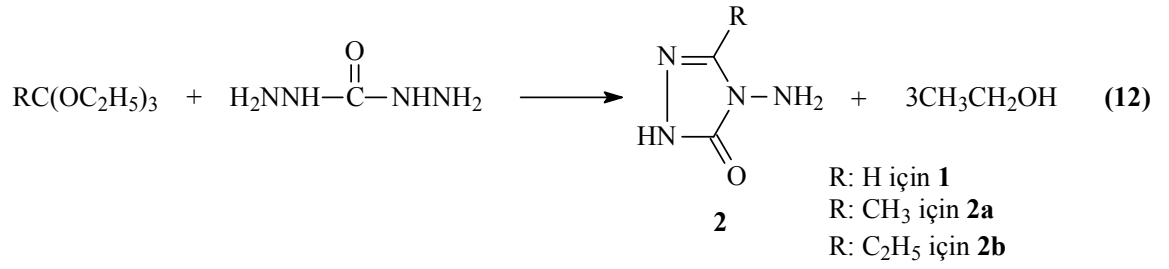
7. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [87] göre pH = 6,6 ortamında örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra potasyum ferrisiyanür ile muamele edilerek 50 °C’de 20 dakika inkübasyona tutulmaktadır. Eşit hacimde trikloroasetik asit ile muamelesinden sonra ise Fe (III) ile reaksiyona sokularak 700 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır.

### 1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’ların Sentezi ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

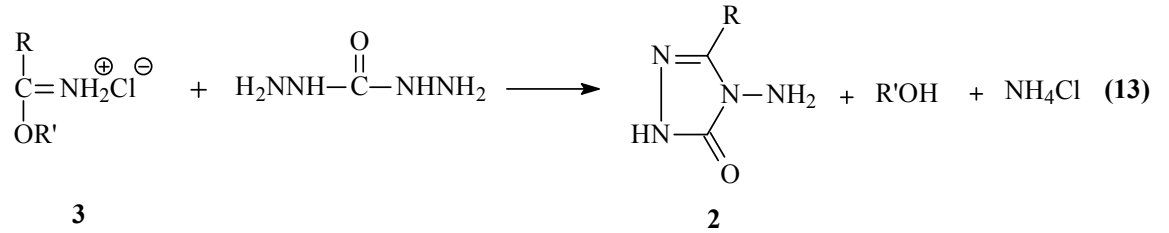
1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminin oluşturulmasına yönelik bazı yöntemler geliştirilmiştir: 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin en basit üyesi olan 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiği ilk kez etil ortoformatın karbohidrazid ile reaksiyonundan sentezlenmiştir (Denklem 11) [89].



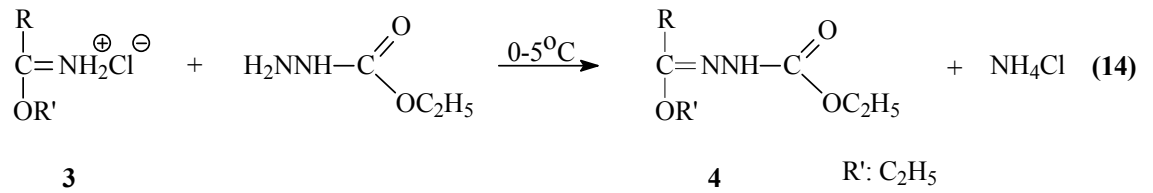
Bir başka çalışmada etil ortoformat yanında etil ortoasetat ve etil ortopropionat kullanılmış ve 2 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) bileşikleri ile 1 bileşiği elde edilmiştir (Denklem 12) [90].



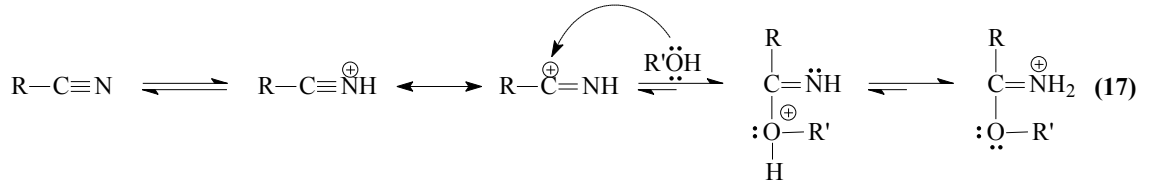
Tezde reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde nitrillerden elde edilen iminoester hidroklorürlerin (3) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür (Denklem 13) [91].



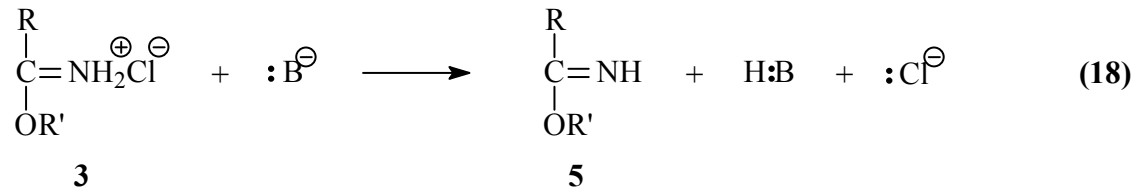
2 Tipi bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde ise, 3 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [92-98] ester etoksikarbonilhidrazonlar (4) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 14 ve 15) [94-100].



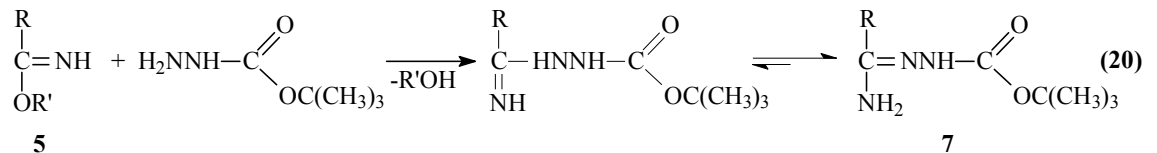
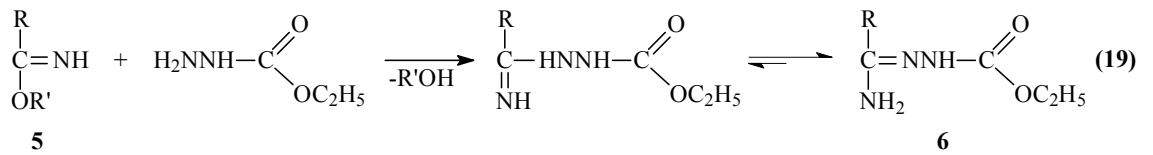


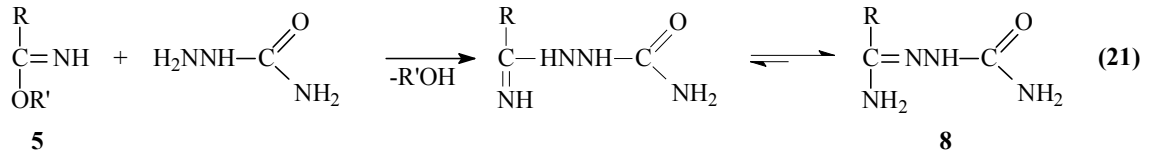


Pinner Yöntemine göre Denklem 6 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 3 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) ele geçer (Denklem 18) [93, 101, 104-107]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

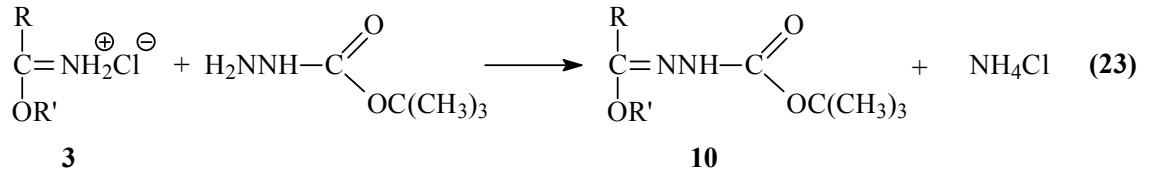
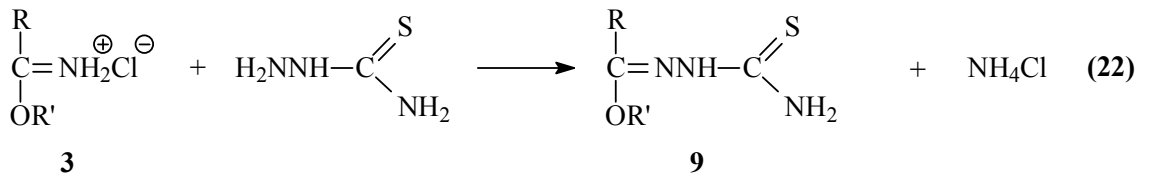


3 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, *tert*-butil karbazat ve semi karbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (6), amid *tert*-butoksikarbonilhidrazonlar (7) ve amid semikarbazonlar (8) elde edilmiştir (Denklem 19-21) [93, 104, 107].

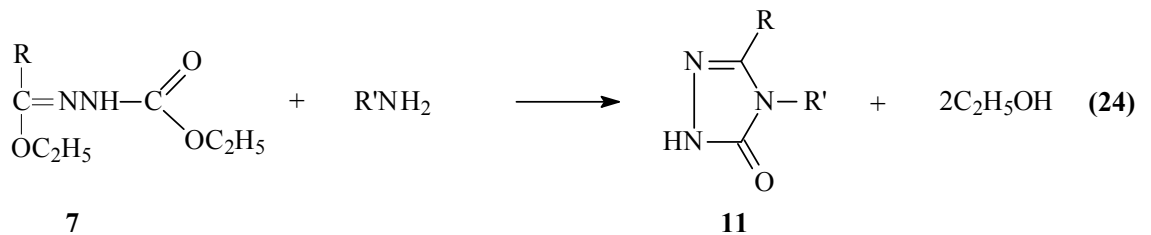




3 Tipi iminoester hidroklorürlerin incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve *tert*-butilkarbazat ile muamelesi sonucu -OR' grubu korunacak şekilde gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (9) ve ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonlar (10) ele geçmiştir (Denklem 22 ve 23) [107-109].

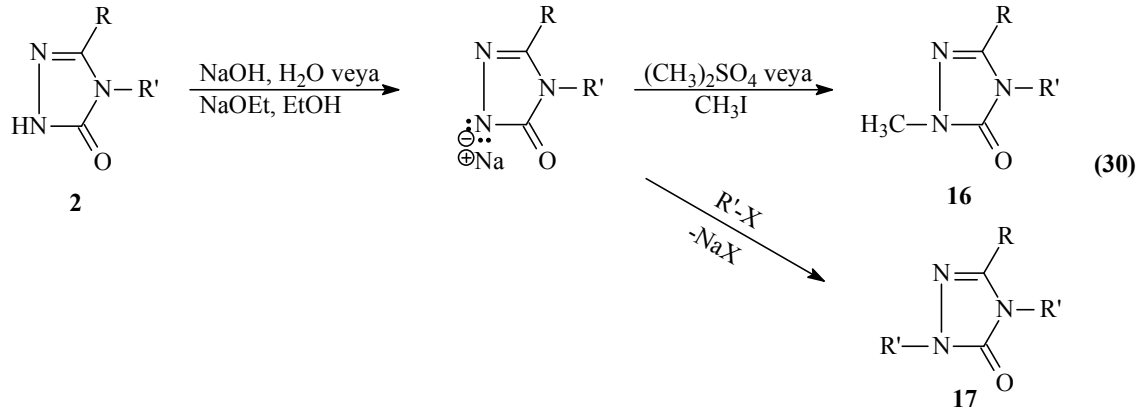
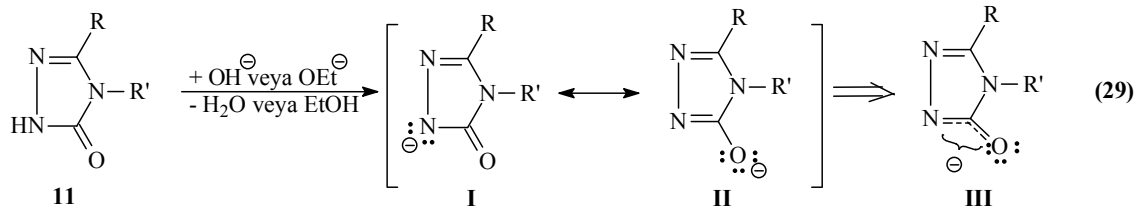


Denklem 4 uyarınca 3 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 5 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler 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 (11), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 24-26) [92, 94, 99, 100, 110-114].

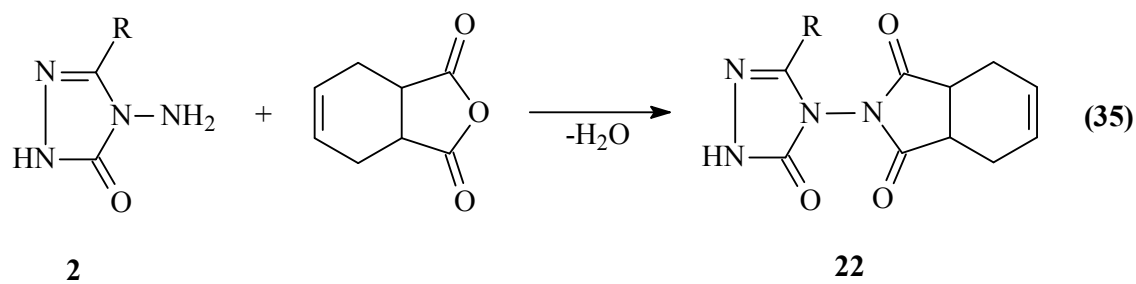
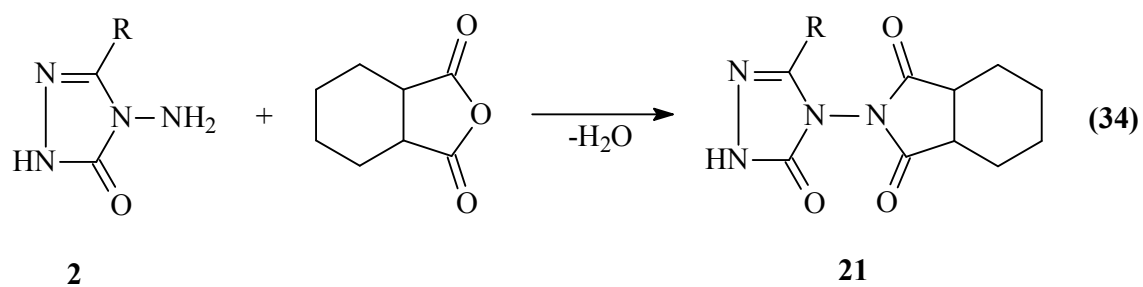
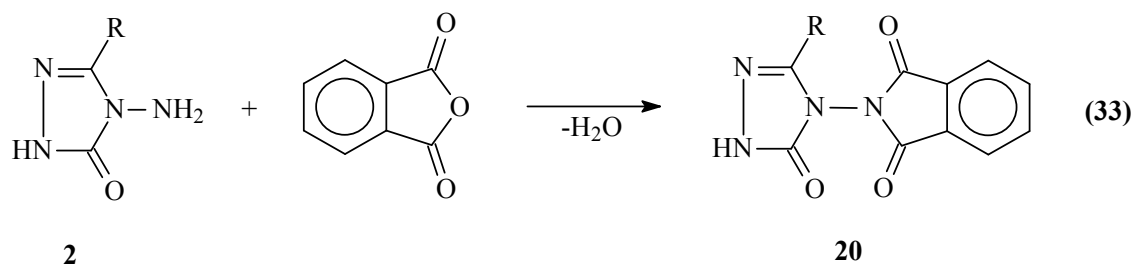
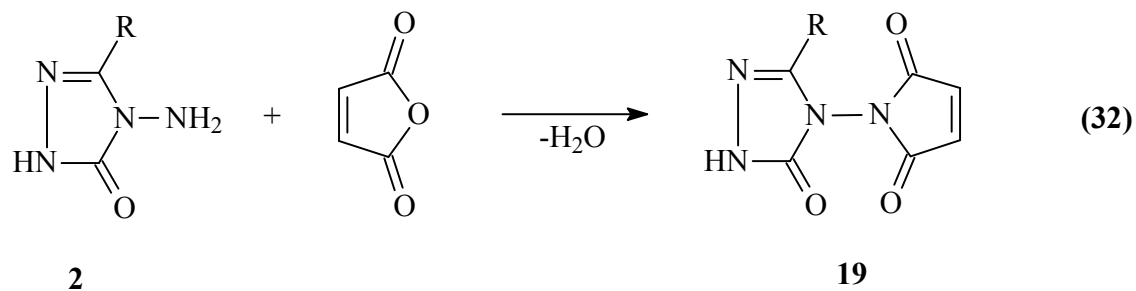
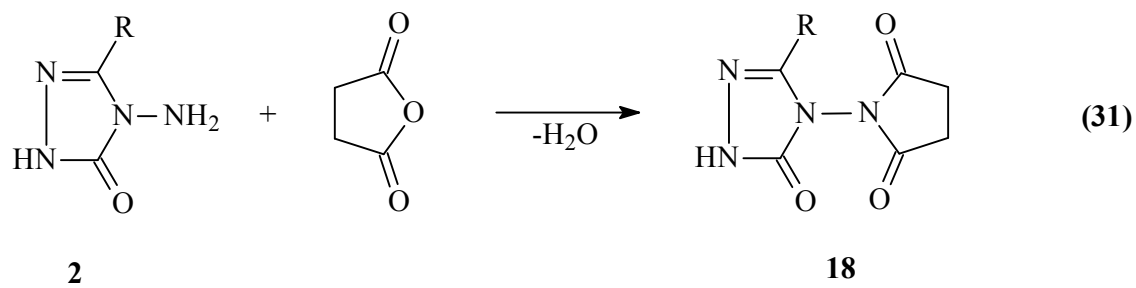


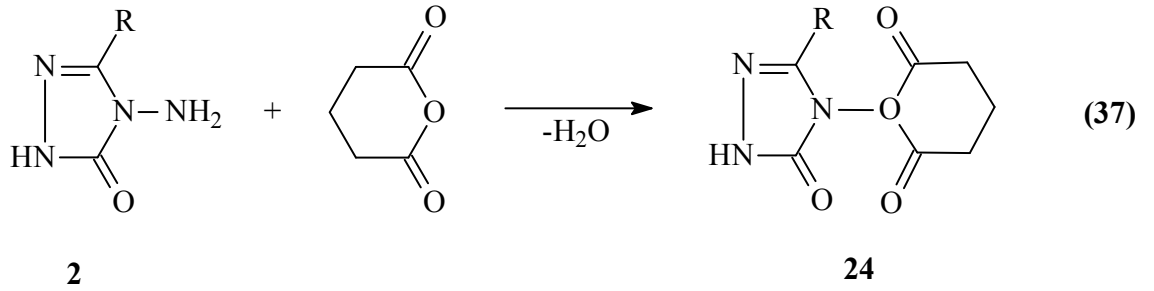
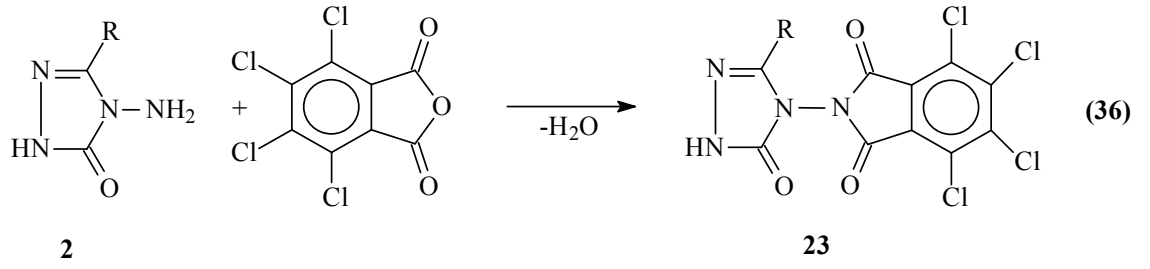




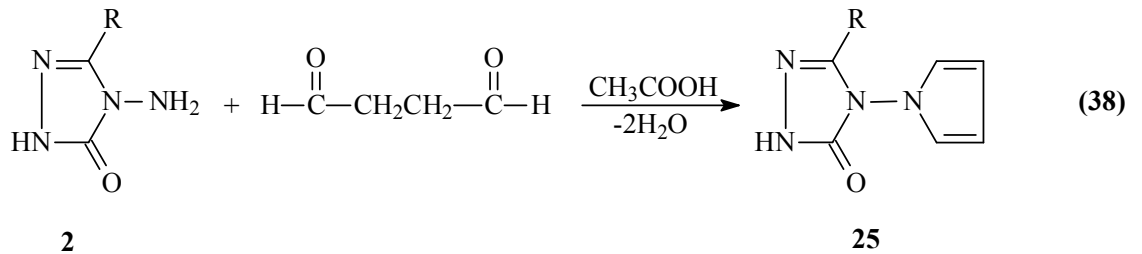


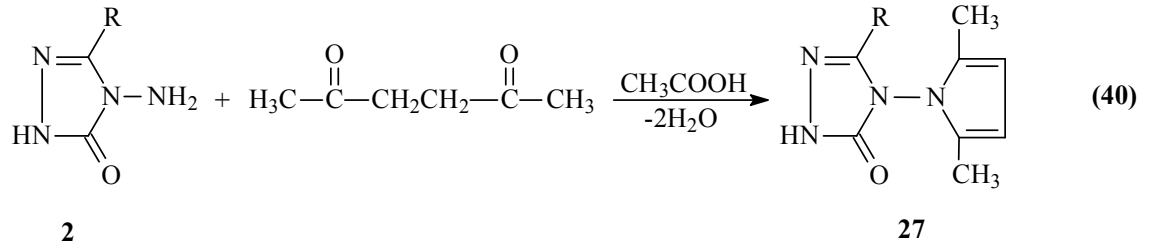
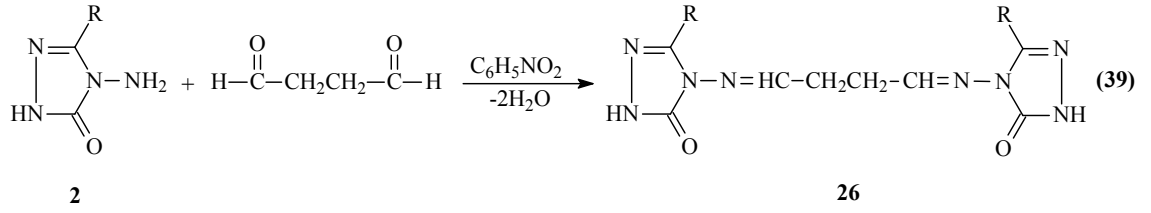
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 2 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, maleik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid, cis-1,2,3,6-tetrahidroftalik anhidrid, tetrakloroftalik anhidrid ve glutarik anhidrid ile muamelesinden *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla, 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (18) ve 3-alkil(aril)-4-(2,5-dihidropirrol-2,5-dion-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (19), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (20), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (21), 3-alkil(aril)-4-(cis-1,2,3,6-tetrahidroftalimido)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (22), 3-alkil(aril)-4-tetrakloroftalimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (23) ve 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (24) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 31-37) [94, 97, 125-130].



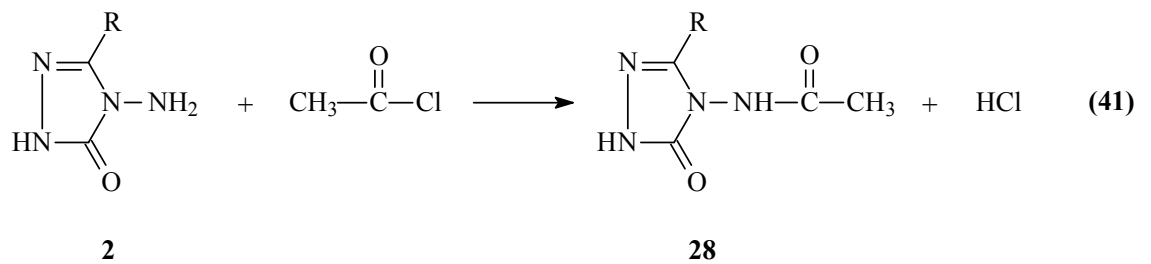


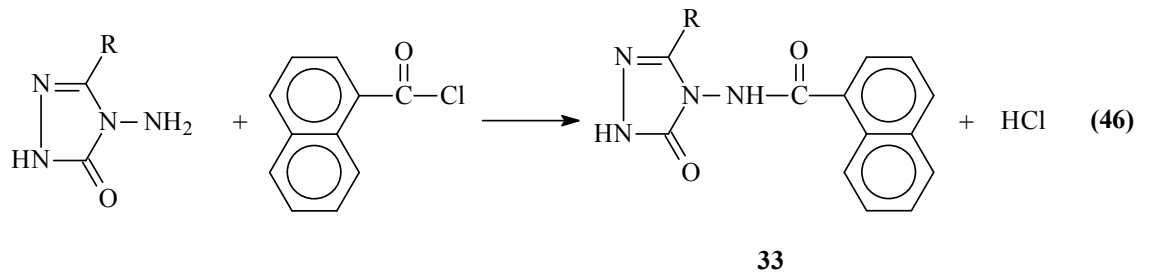
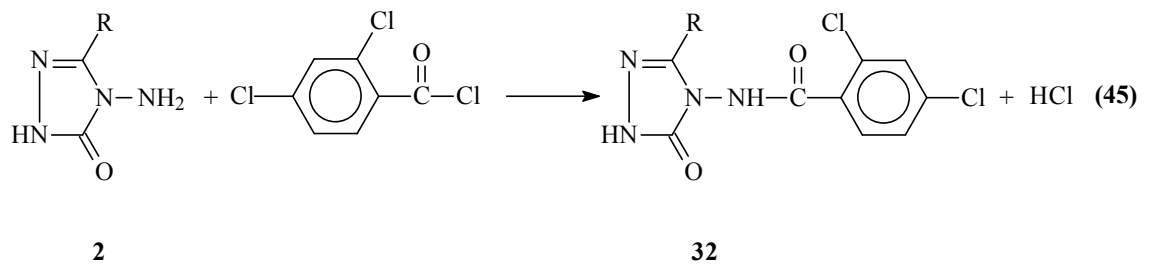
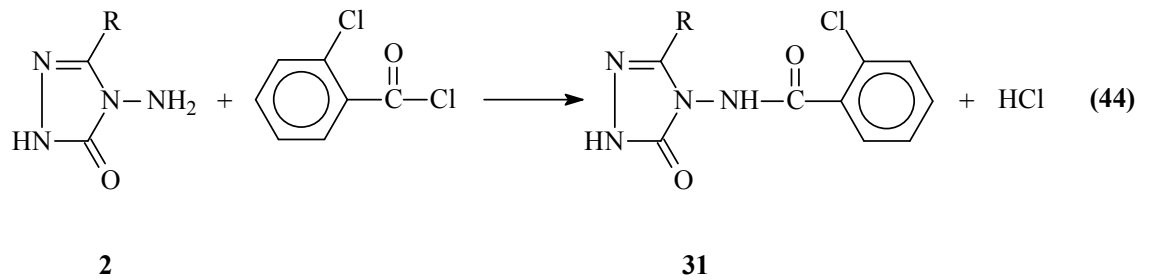
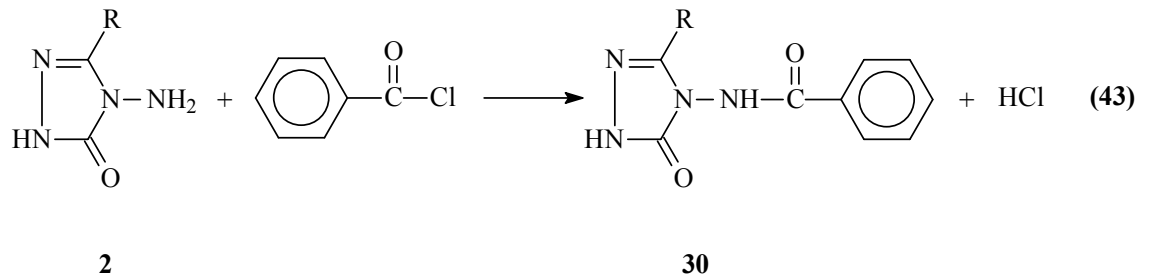
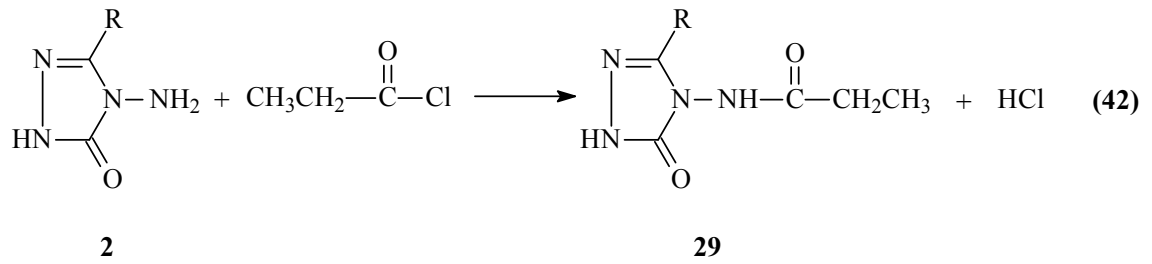
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (25) ve nötral ortamda (nitrobenzen) *N,N'*-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (26) 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 (27) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 38-40) [94, 96, 97, 131, 132].





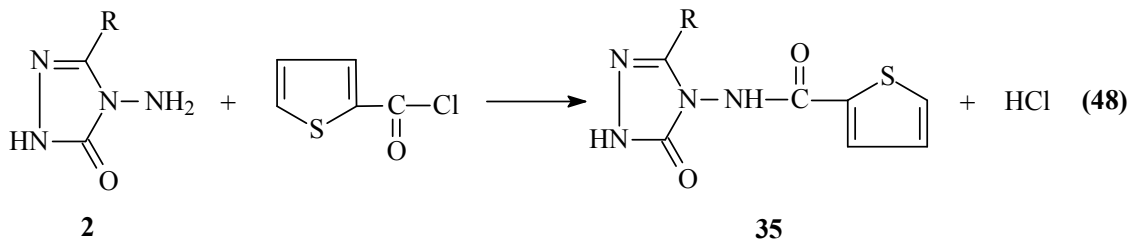
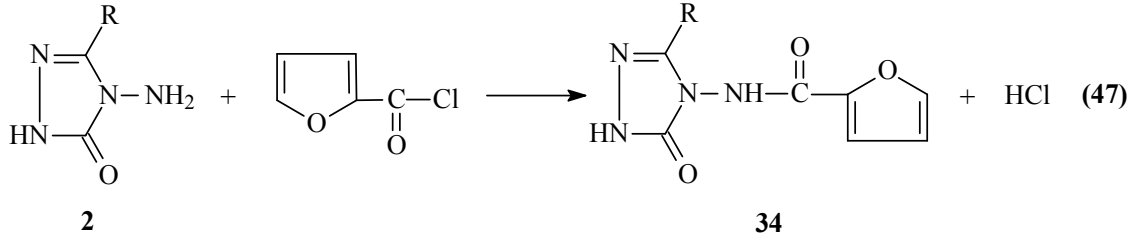
2 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 28 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 29 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 30 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 2-klorobenzoil klorür ile 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-klorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 2,4-diklorobenzoil klorür ile 32 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-diklorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 33 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 41-46) [133, 134].



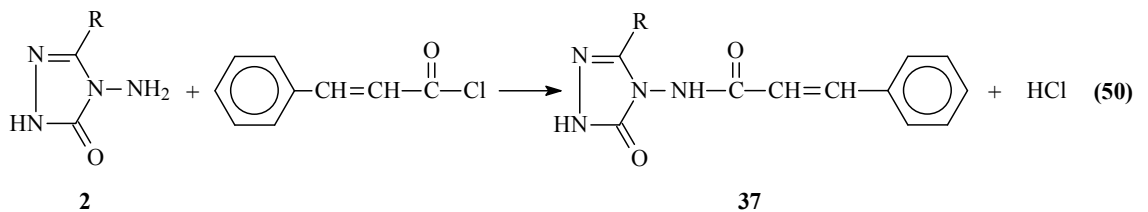
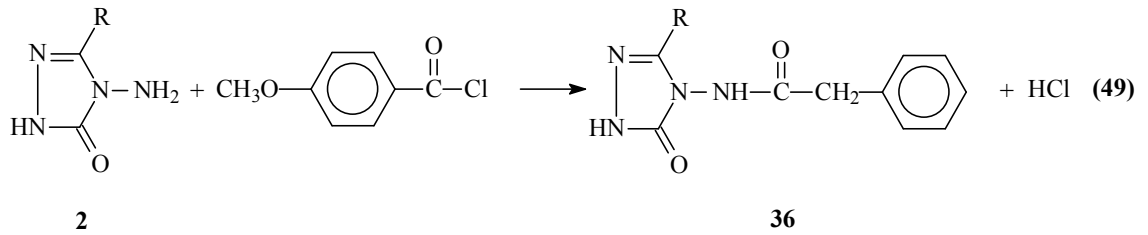


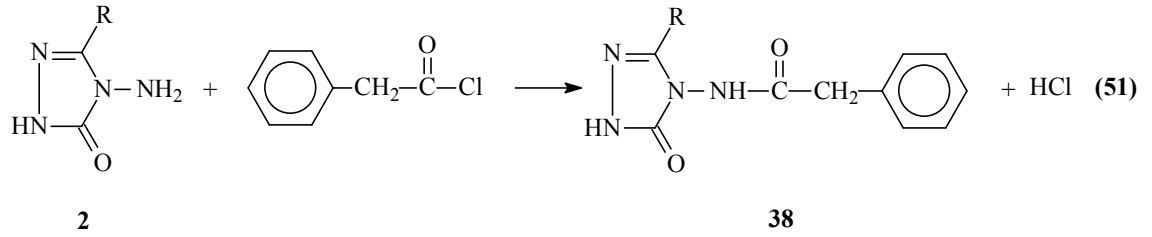
2 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları da incelenmiş ve karşın olan 34 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-

triazol-5-on ve 35 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 47 ve 48) [122, 135].

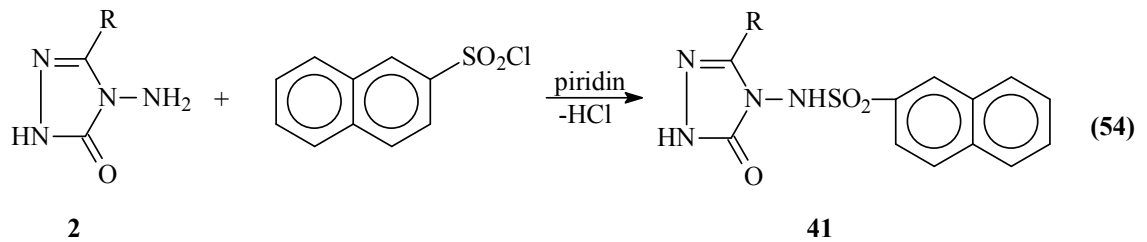
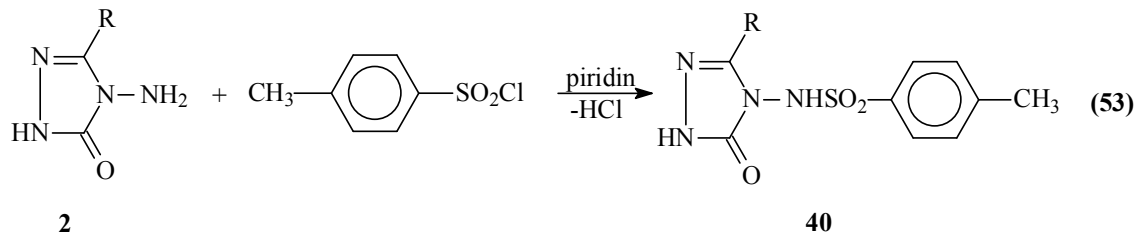
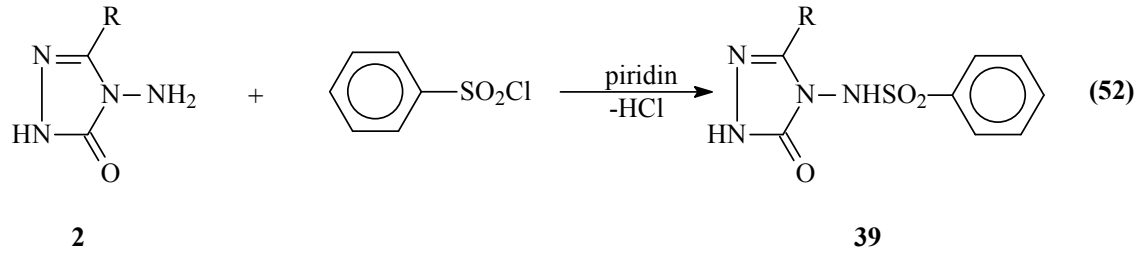


Bir diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 36 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücülerde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile p*K*<sub>a</sub> değerleri tayin edilmiştir (Denklem 49) [122, 136]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin sinnamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 37 ve 38 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir. (Denklem 50 ve 51) [122, 137].



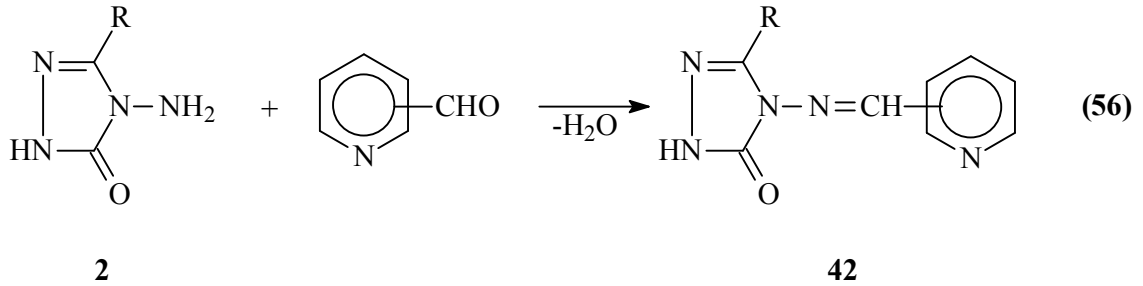
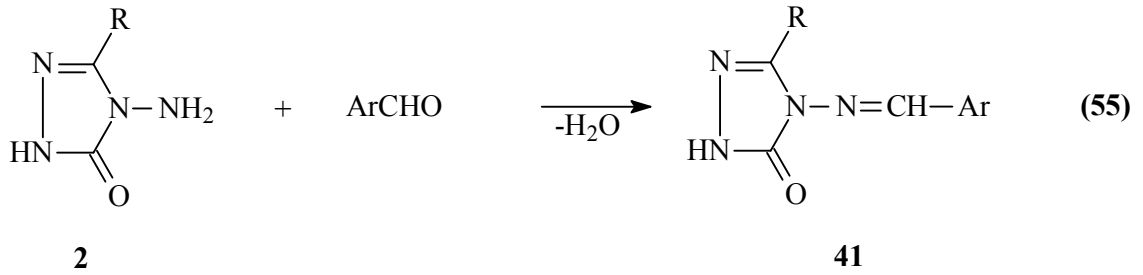


Bazı heterohalkalı amino bileşiklerinin sulfonik asit klorürleri ile sulfonilamino türevlerini verdikleri bilinmektedir [138, 139]. Nitekim yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, 4-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (39), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (40) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşikleri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 52-54) [133].

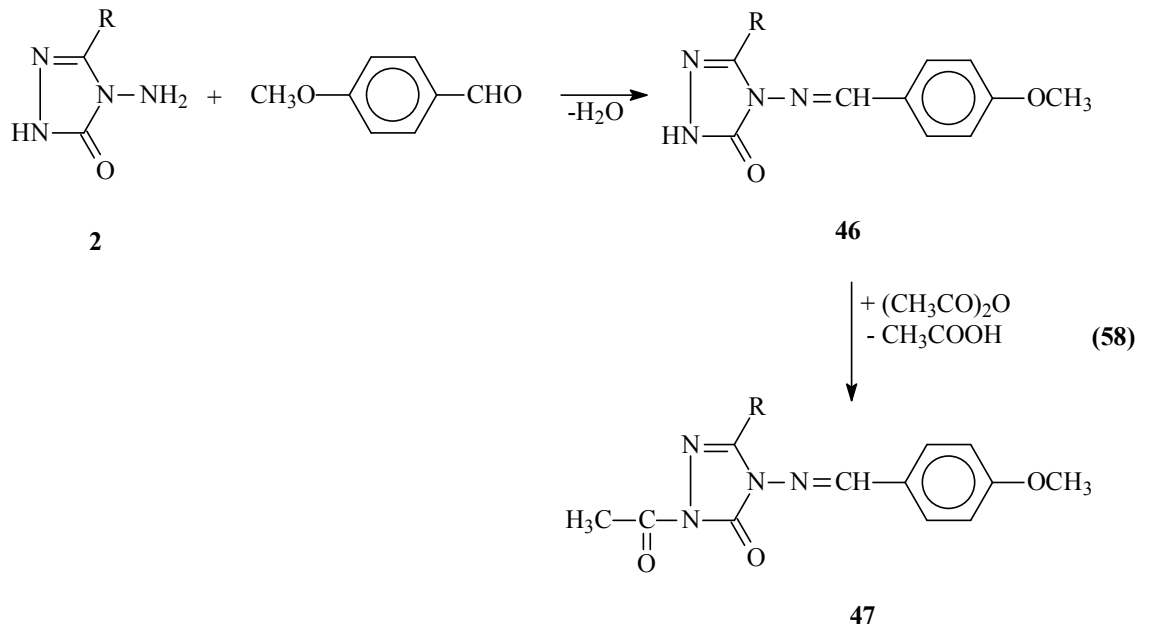
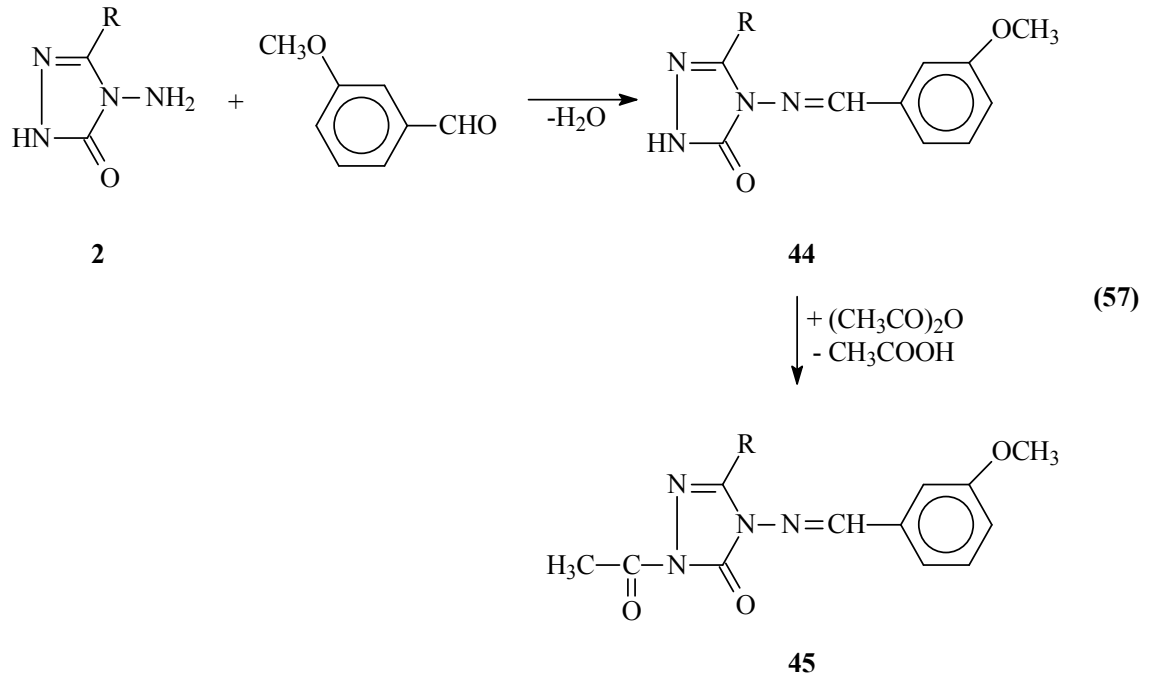




Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH<sub>2</sub> grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (41) elde edilmiştir (Denklem 55) [96, 97, 140, 141]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksialdehidler ile muamelesinden 42 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 56) [142].

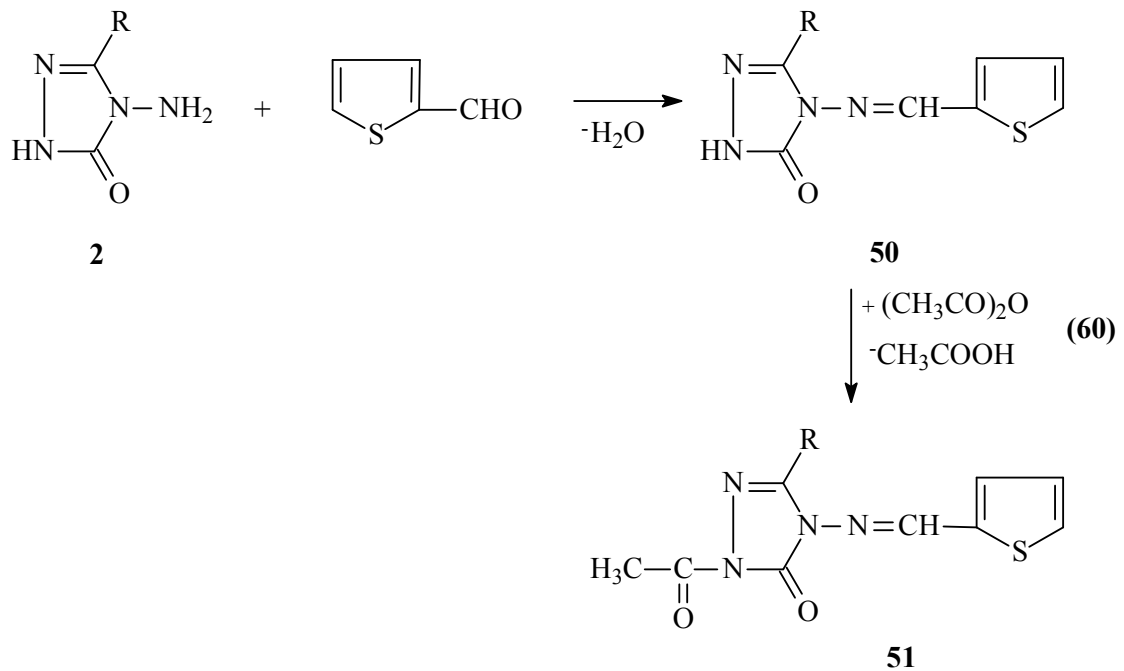
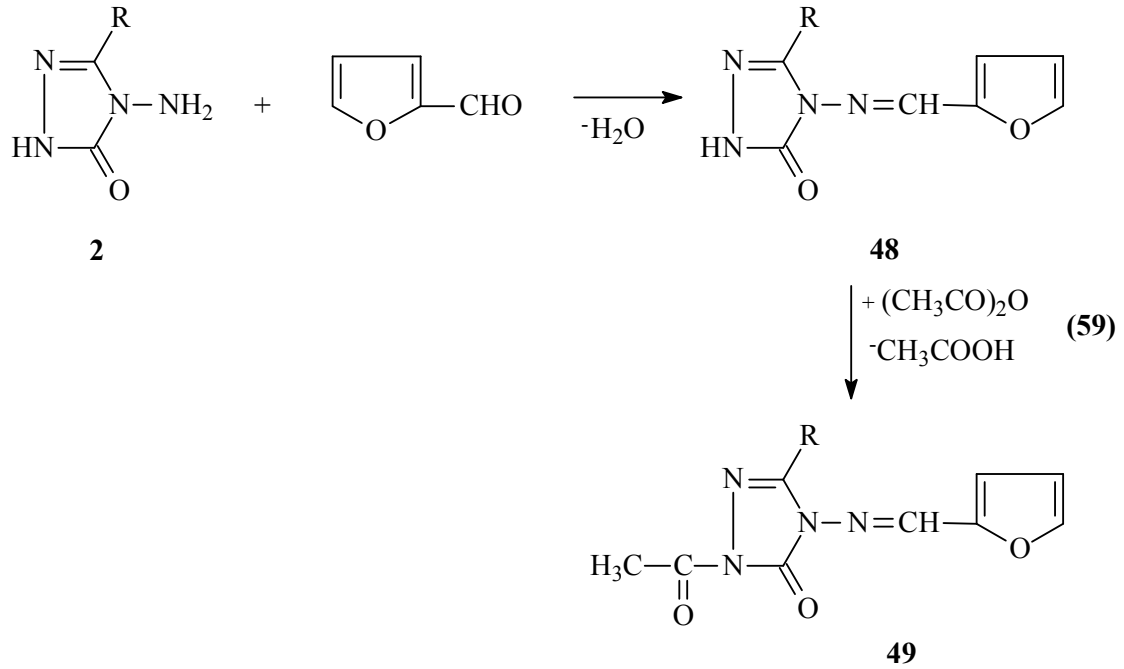


Schiff bazı tipinden 44 ve 46 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid, diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 44 ve 46 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca *N*-asetil türevleri (45 ve 47) elde edilmiştir (Denklem 57 ve 58) [143-146].

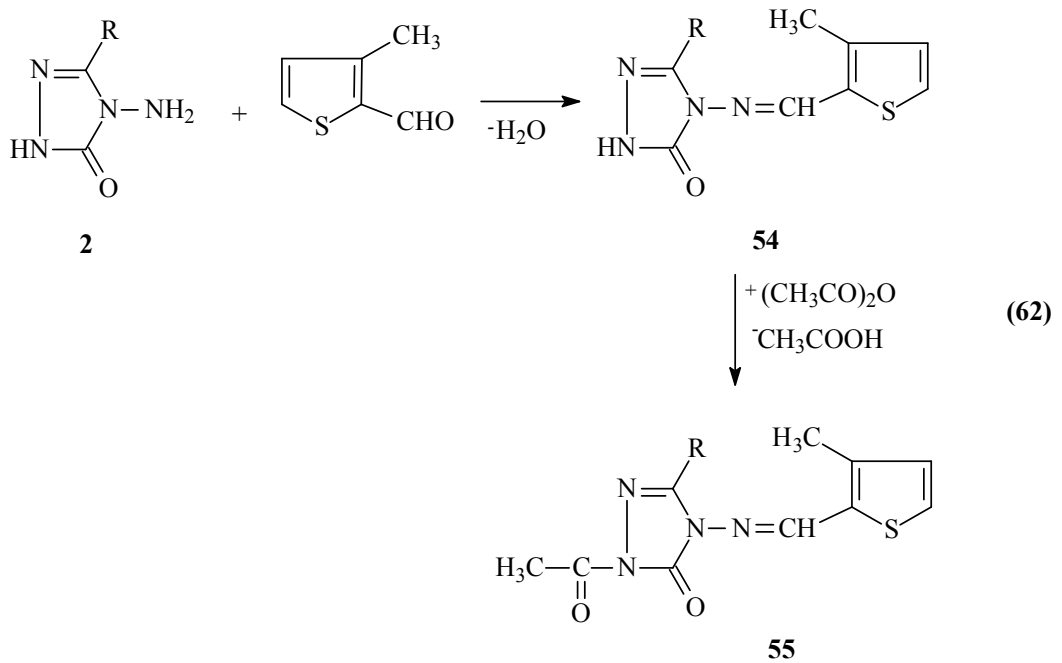
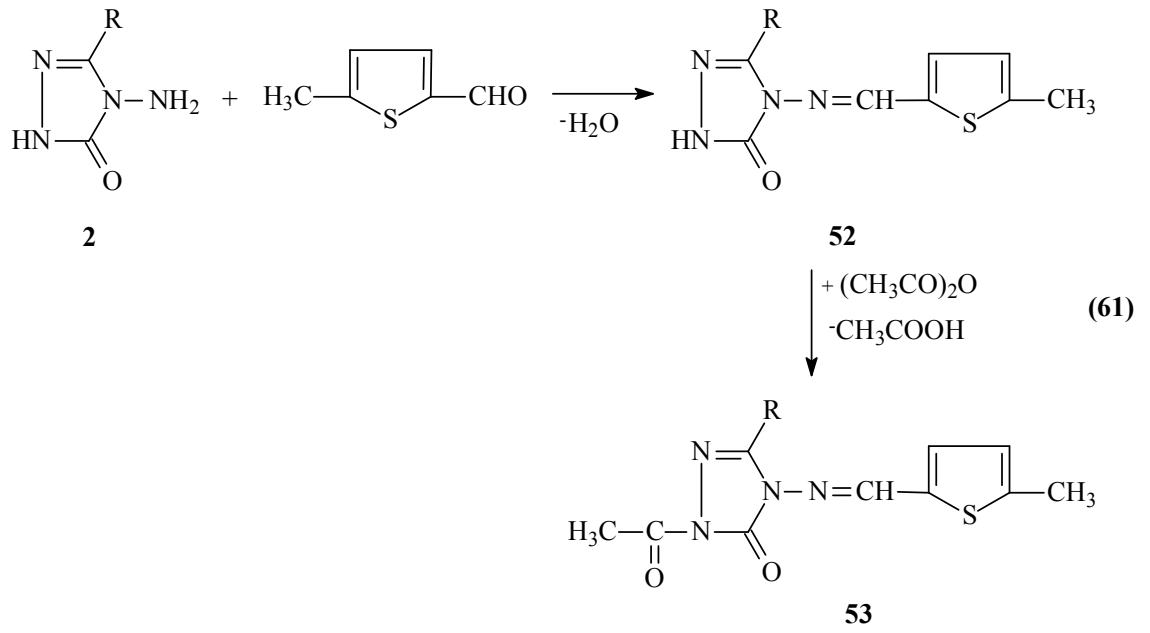


Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (48) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (50) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 49 ve 51 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir.

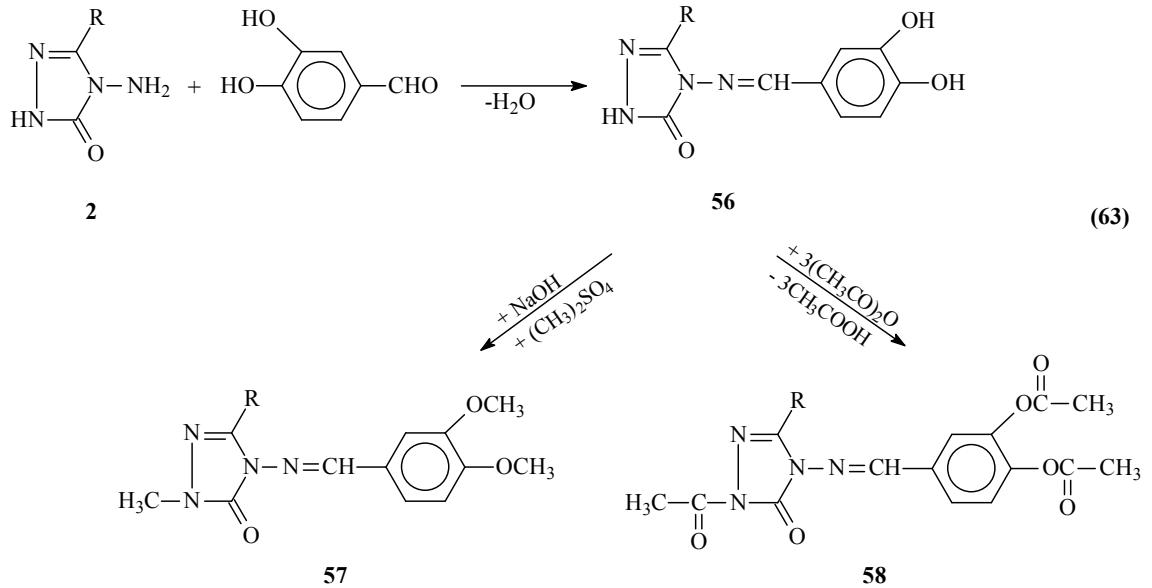
Ayrıca 48 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Bundan başka 50 ve 51 tipi bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri çok yakın bir zamanda yapılmıştır (Denklem 59 ve 60) [147-150].

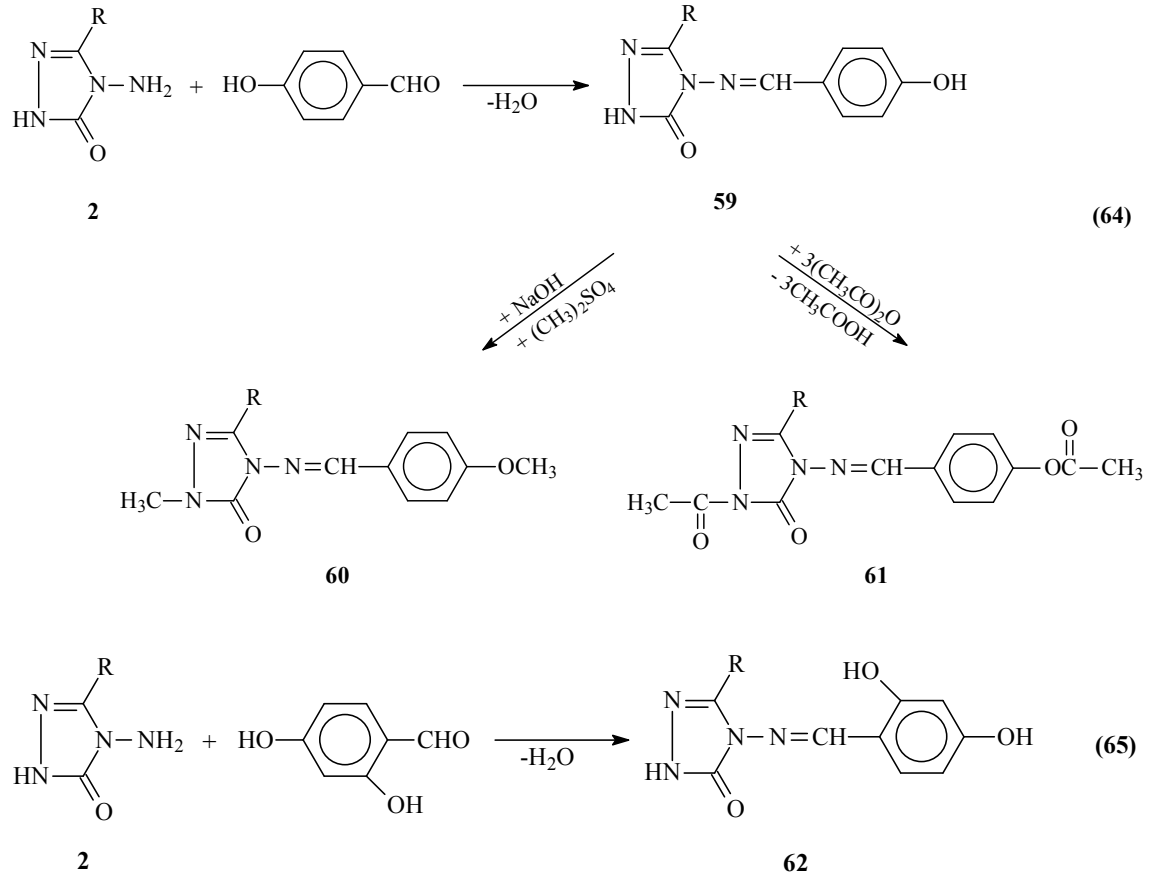


Son çalışma ile ilgili iki ayrı çalışma son yıllarda yapılmış olup, 2 tipi bileşiklerin 5-metiltiyofen-2-karboksialdehid ve 3-metiltiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenmiş ve 52 ve 54 tipi bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin *N*-asetil türevlerinin de (53 ve 55) sentezlendiği bu çalışmalarda elde edilen bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 52 ve 54 bileşiklerinin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 61 ve 62) [151, 152].

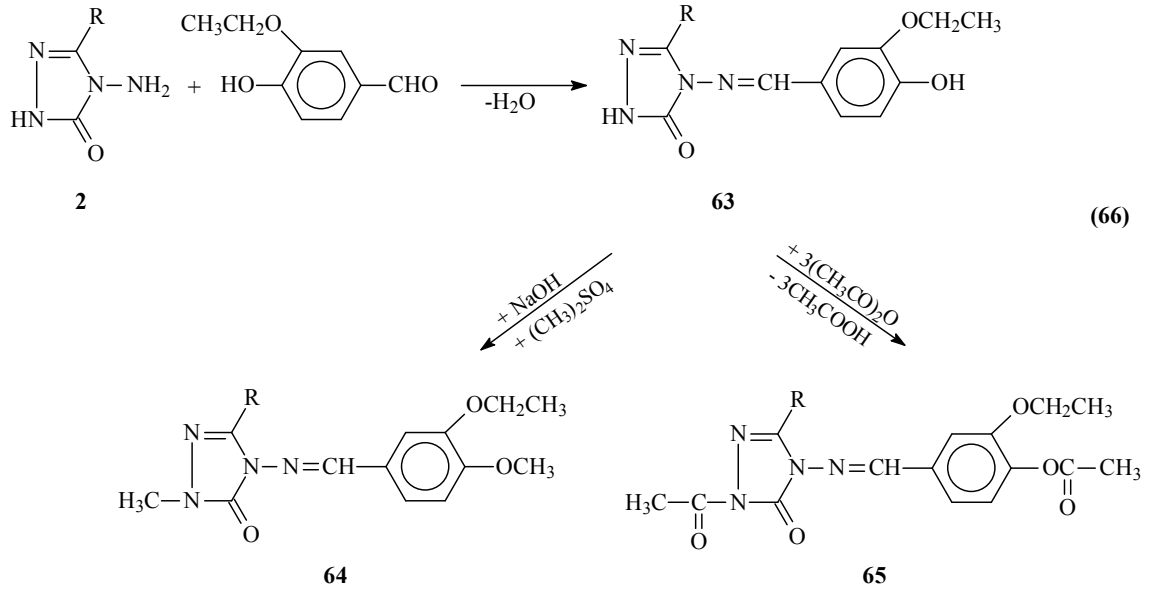


Son yıllarda 2 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 2 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 56 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile  $pK_a$  değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [118, 153-155]. Bu çalışmada ayrıca 60 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (57 ve 58) de elde edilmiştir (Denklem 63). Diğer çalışmada ise 2 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 59 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (60 ve 61) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 64) [117, 122]. Bu çalışmada ayrıca 59 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek  $pK_a$  değerleri belirlenmiştir. Son çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 62 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 65) [156].

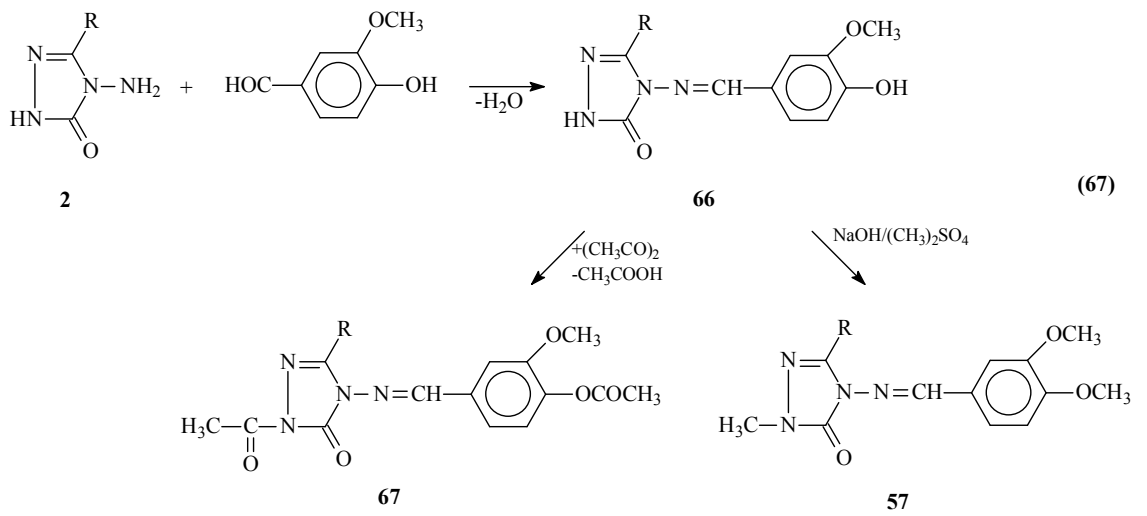




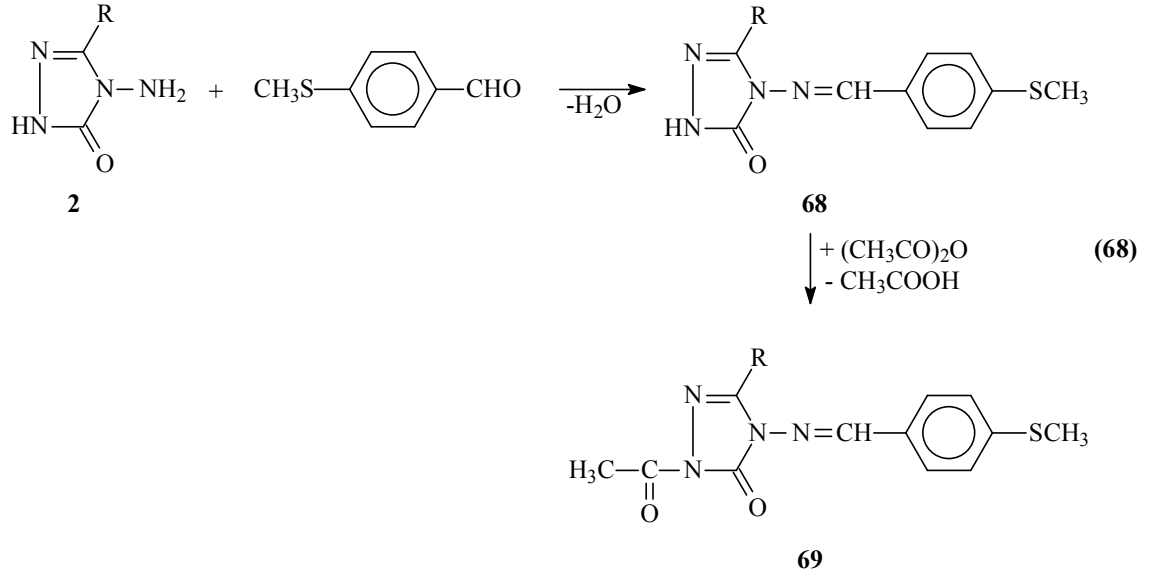
Yine yapılan benzer bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (63) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde  $pK_a$  değerleri tayin edilmiş, *N*- ve *O*-metil (64) ile *N*- ve *O*-asetil (65) türevleri elde edilmiştir (Denklem 66) [119, 157].



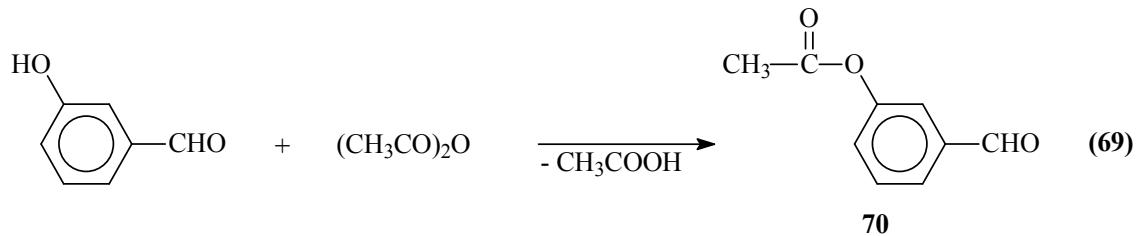
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 66 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 66 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 67 ve 57 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 67). Çalışmada ayrıca, 66 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 [158, 159].



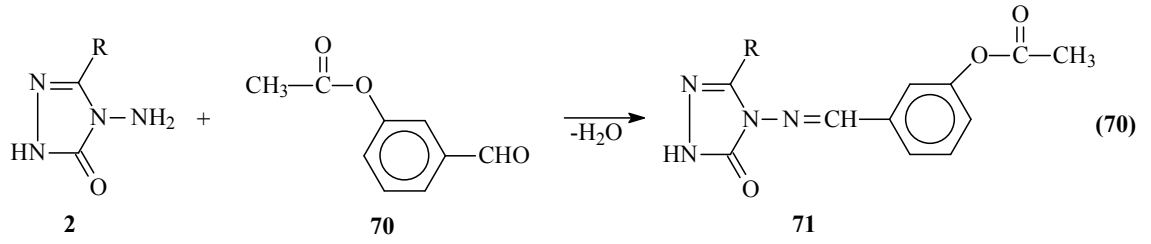
Bir başka çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (68) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 69 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 68 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 68) [160].



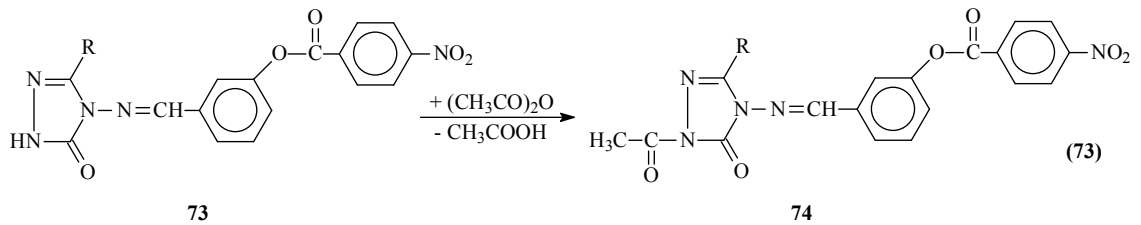
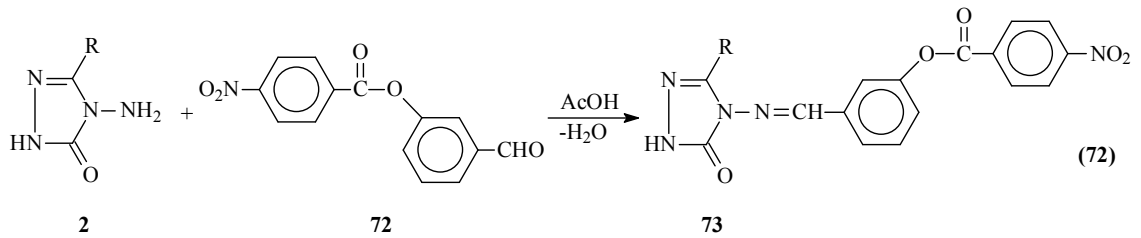
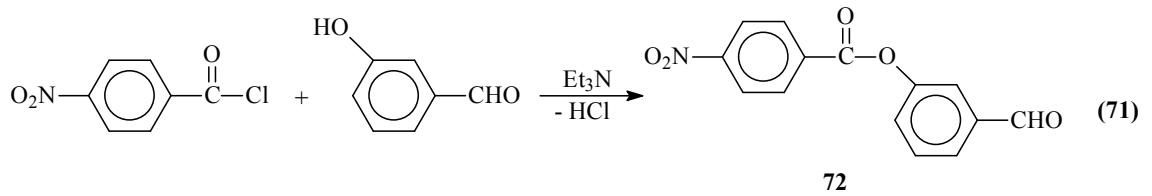
Hidroksibenzaldehidlerin bazı açıl veya sulfonil klorürler ya da asetikanhidrid ile reaksiyonundan benzaldehid türevleri elde edilmiş ve bu benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenmiştir. Nitekim 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan ve benzaldehid türevi olan 3-asetoksibenzaldehidin (70) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 71 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 69 ve 70) [124].





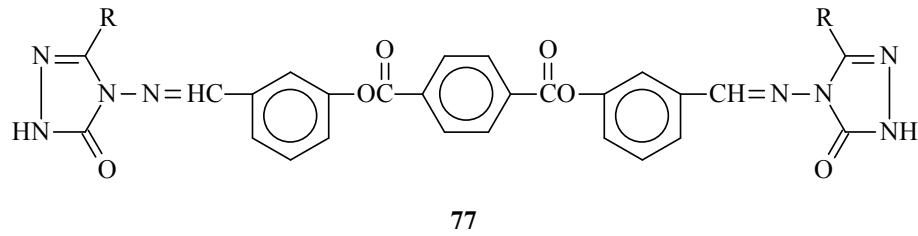
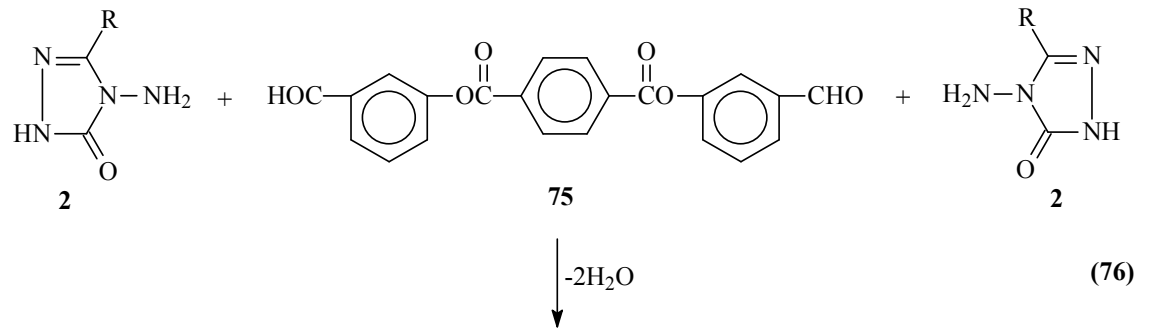
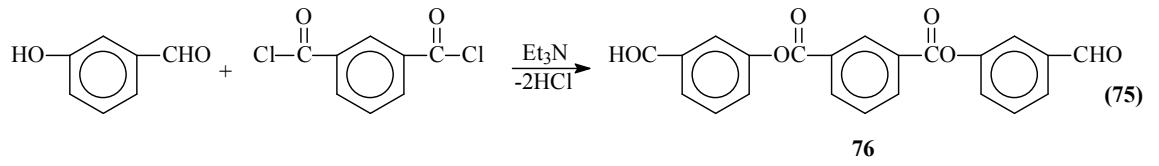
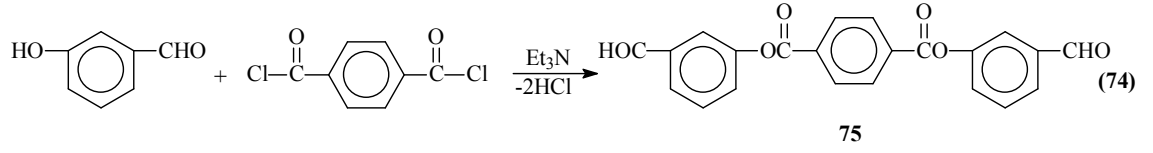


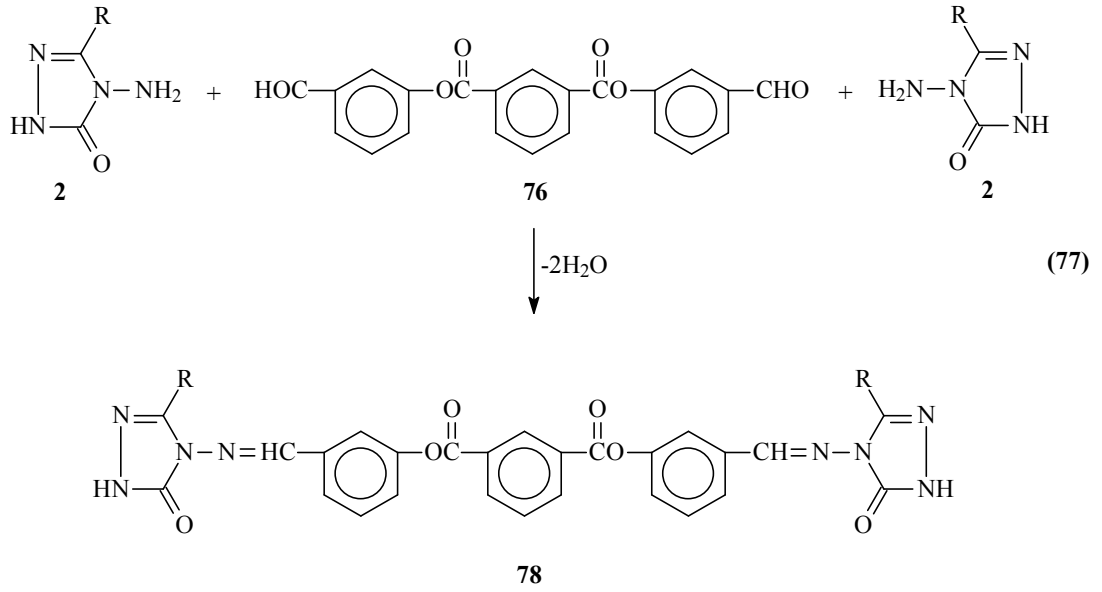
Bir diğer çalışmada, 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilklorür ile muamelesinden elde edilen 72 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 73 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve ayrıca 73 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (74) de elde edilmiştir (Denklem 71-73) [124, 161].



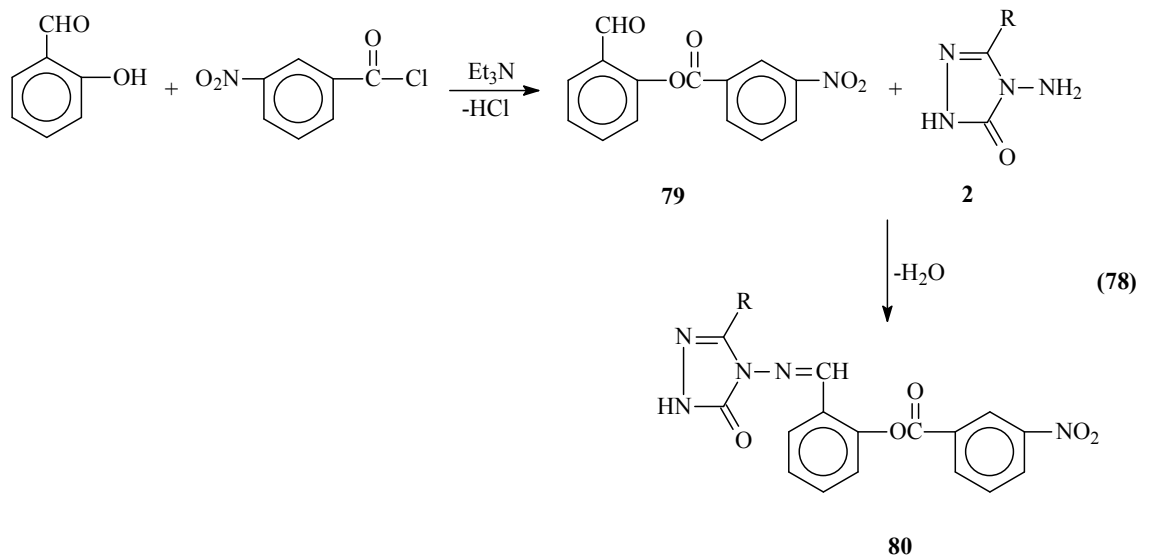
Benzer bir çalışmada, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (75) ve di-(3-formilfenil) izoftalat (76) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 77 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil tereftalat ve 78 tipi di-

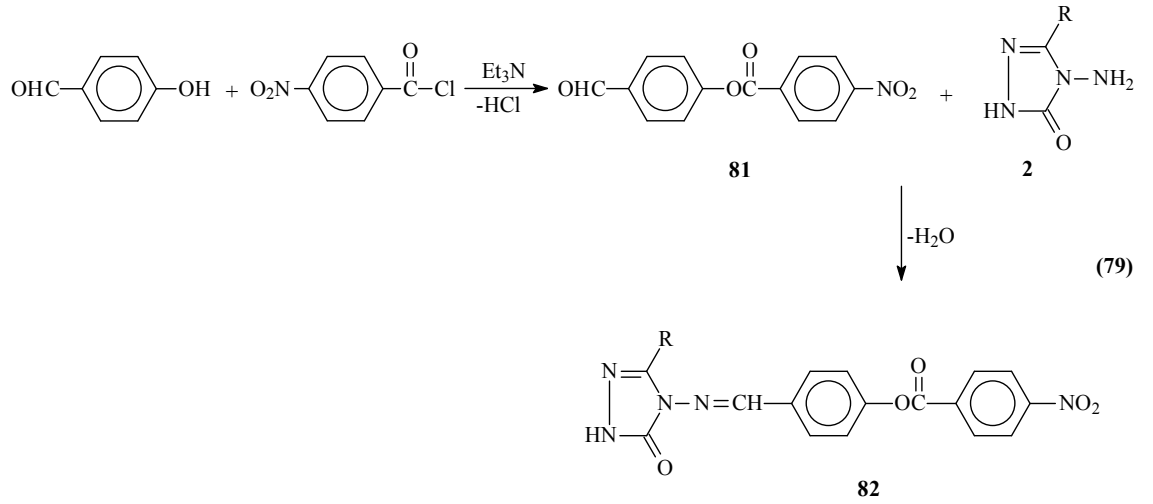
[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 74-77) [162].



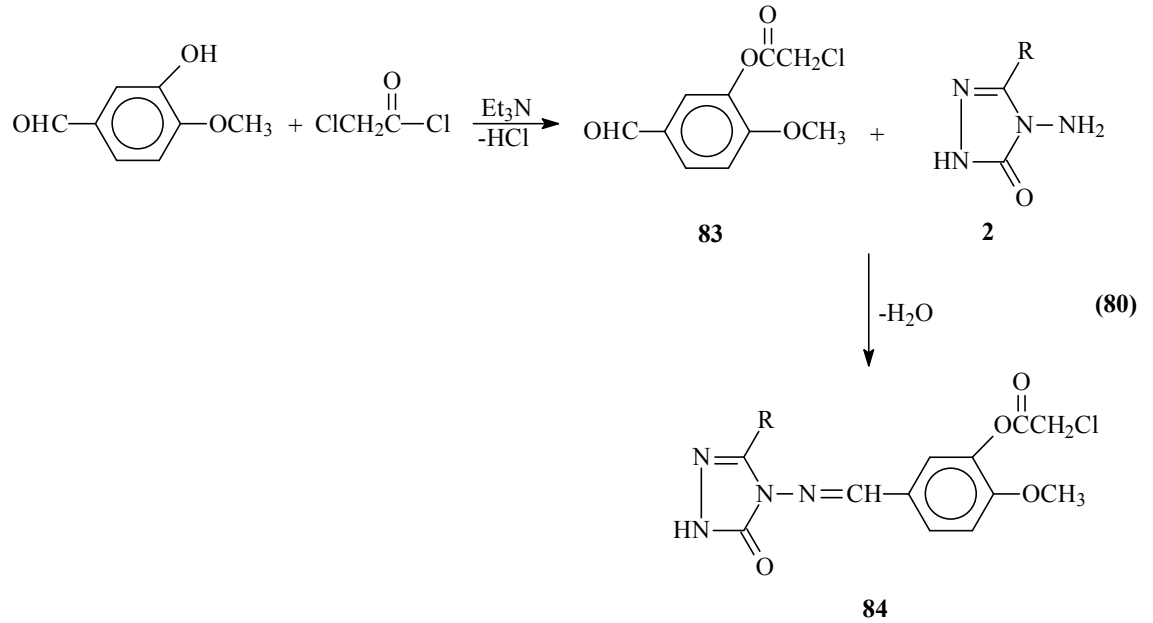


3-Nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında salisilaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 79 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 80 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda *p*-nitrobenzoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile trietilamin varlığında muamelesinden 81 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin de 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 82 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 78 ve 79) [163, 164].



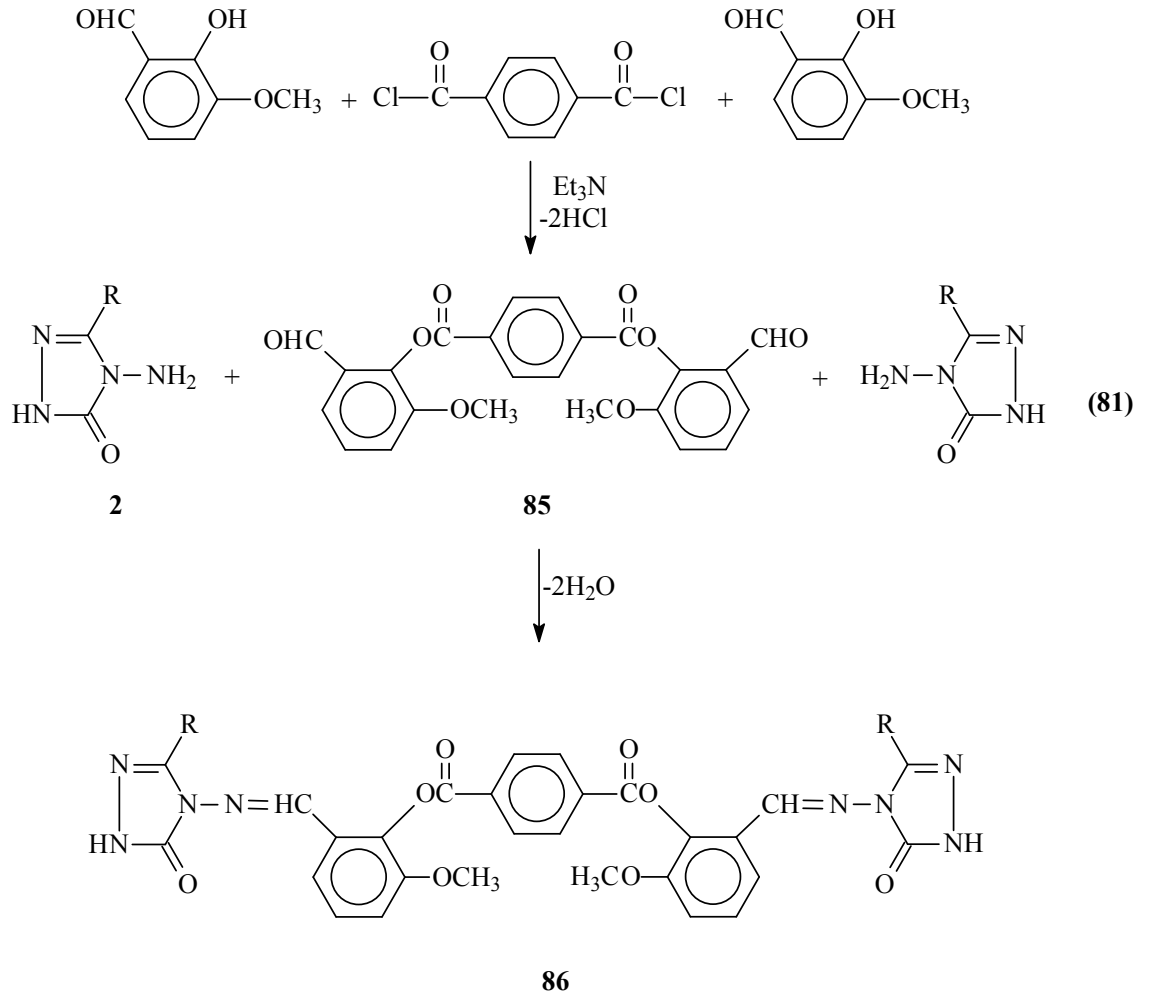


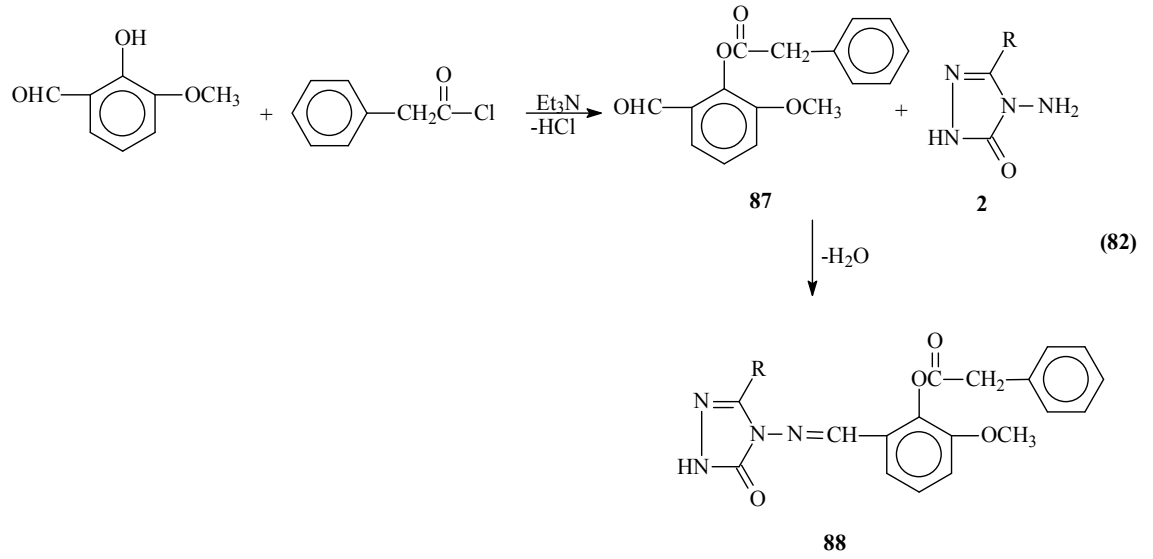
Bir başka çalışmada ise kloroasetil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden 83 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 84 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 80) [165].



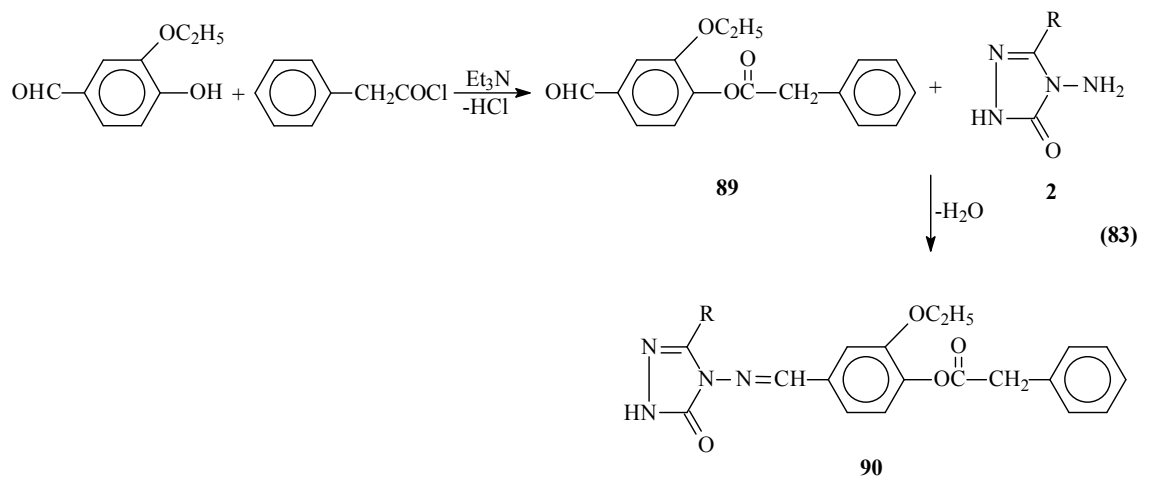
Başka bir çalışmada ise tereftaloil klorürün 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 85 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 86 tipi di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-

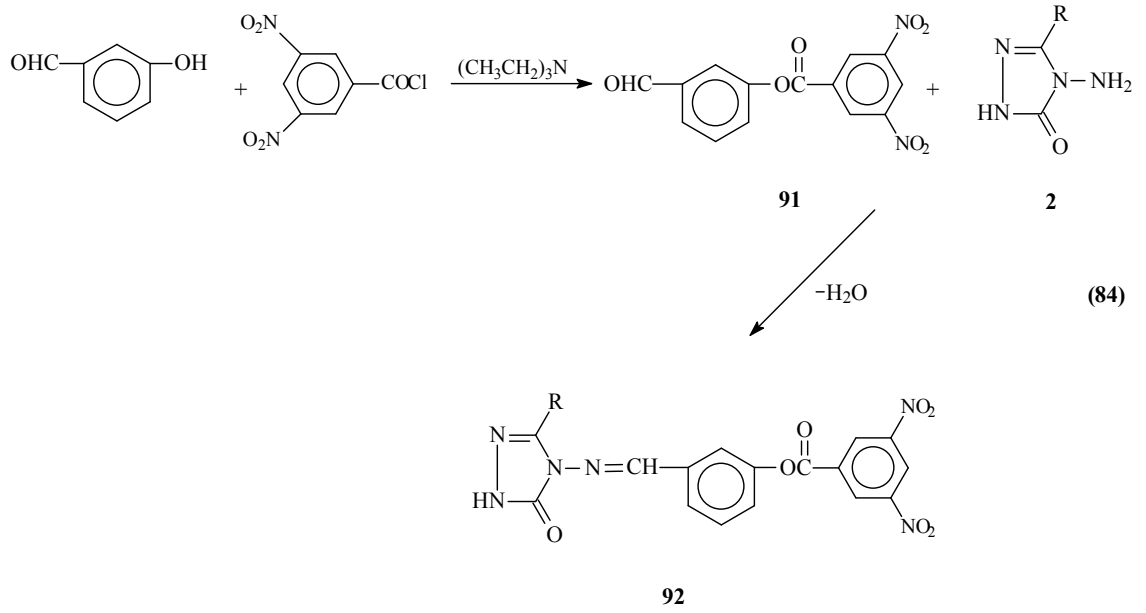
1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-6-metoksifenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir diğer çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 87 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 88 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 81 ve 82) [166, 167].



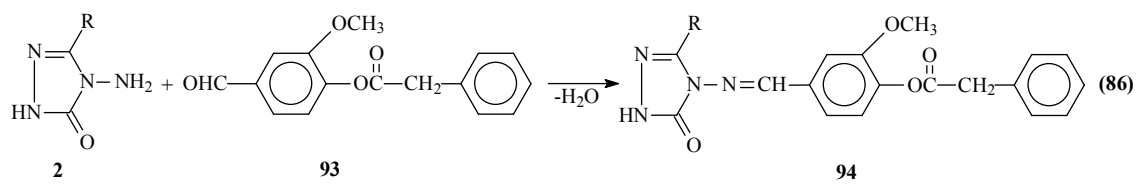
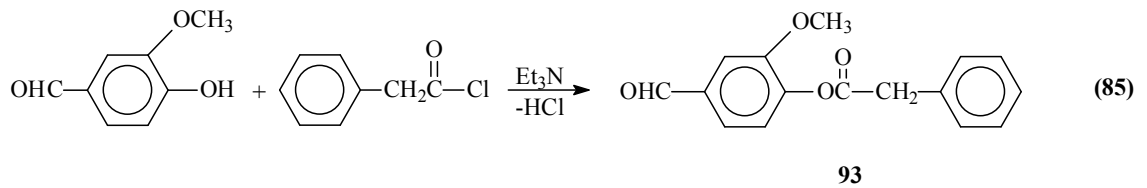


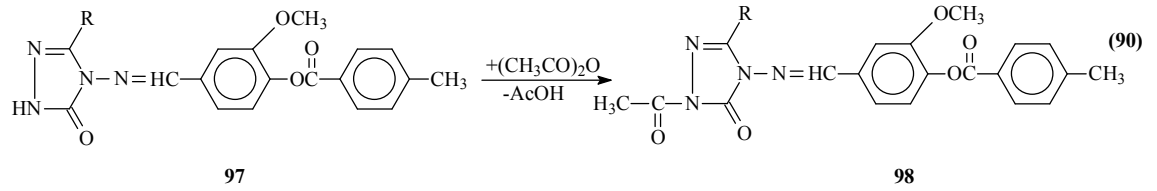
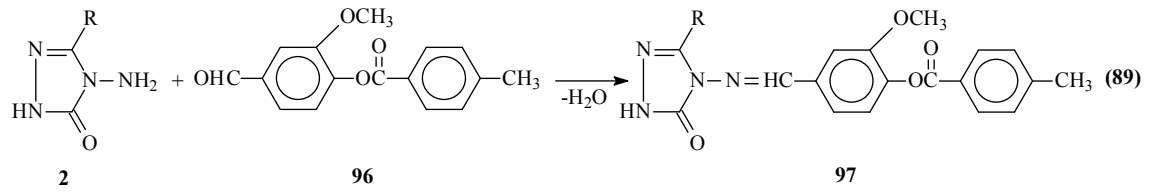
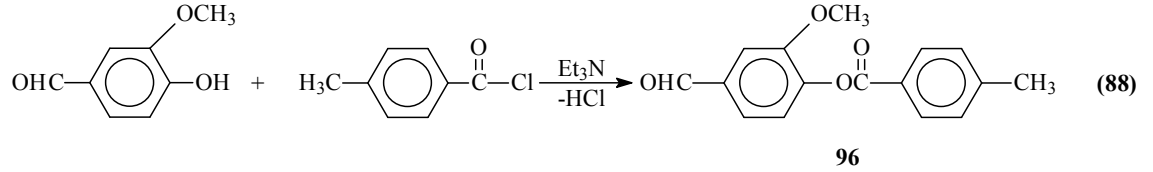
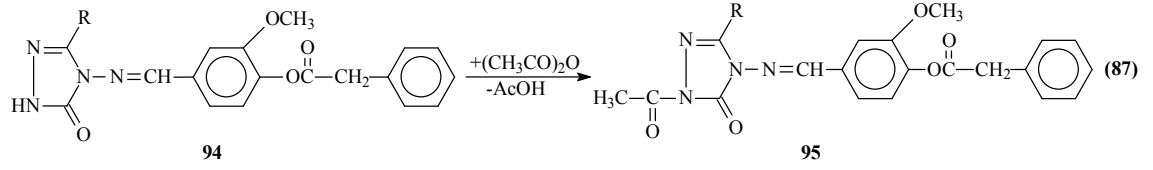
Fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilen 89 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 90 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin de elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 83) [168]. Bir diğer çalışmada ise 3,5-dinitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 91 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 92 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 84) [169].





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 (93) ve 3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyd (96)' in 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 (94) ve 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (97) bileşikleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada 94 ve 97 bileşiklerinin *N*-asetil türevleri olan 95 ve 98 bileşikleri de elde edilmiştir (Denklem 85-90) [170].

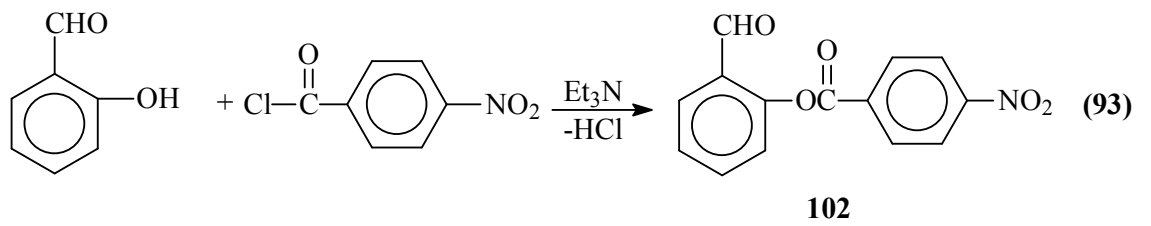
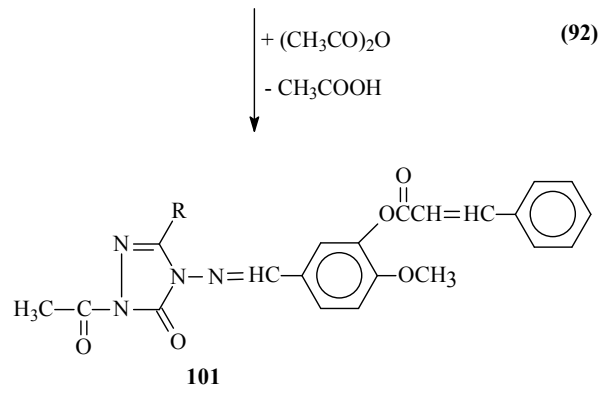
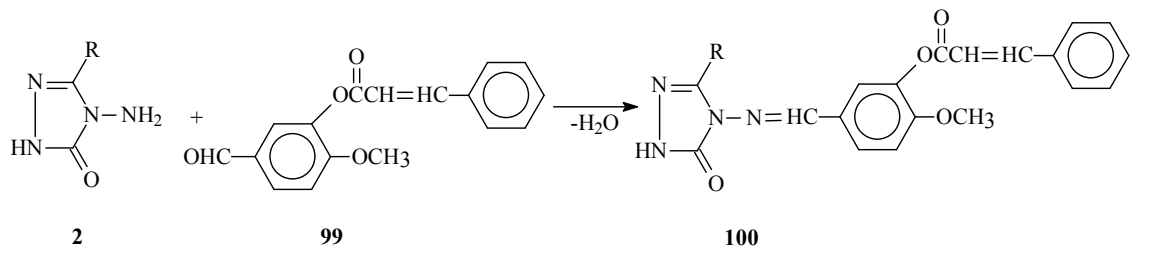
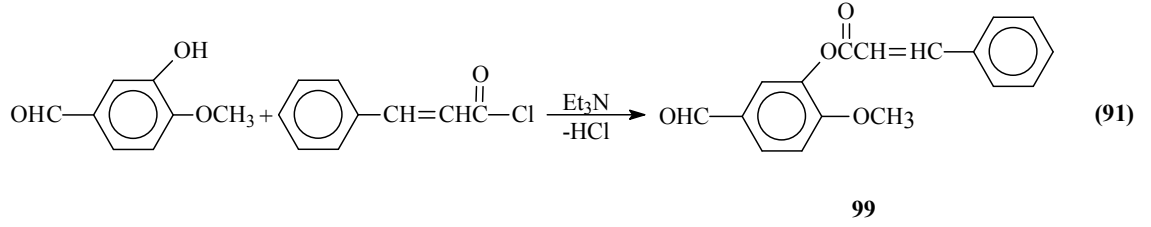


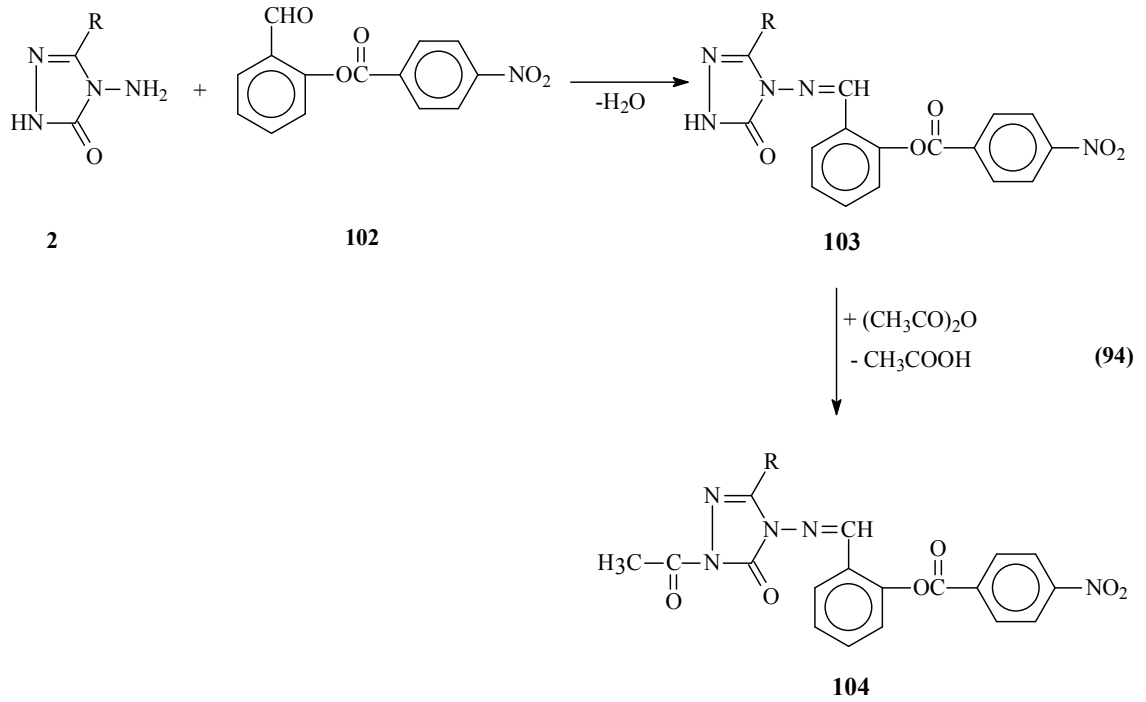


3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin sintroil klorür ile trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 4-metoksi-3-sintroiloksibenzaldehidin (99) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 100 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sintroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve asetik anhidrid ile *N*-asetillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 101 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 91 ve 92) [171, 172]. Bir başka çalışmada ise, 2 tipi bileşiklerin salisilaldehidin *p*-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen ve benzaldehid türevi olan 102 bileşiği ile muamelesinden karşın olan 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (103) bileşikleri ve bu bileşiklerin asetillendirilmesinden de 104 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 93 ve 94) [173]. Her iki çalışmada sentezlenen 100, 101, 103 ve 104 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 100 ve 103 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik

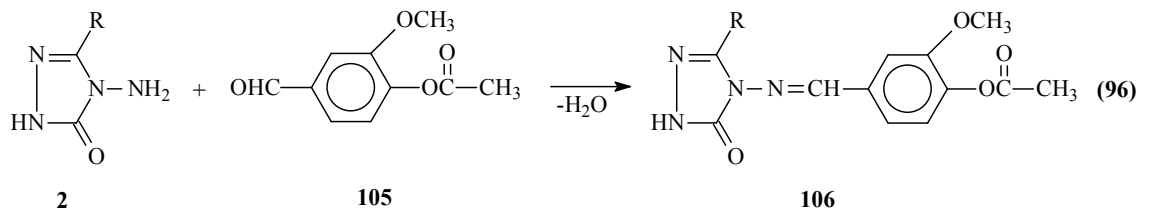
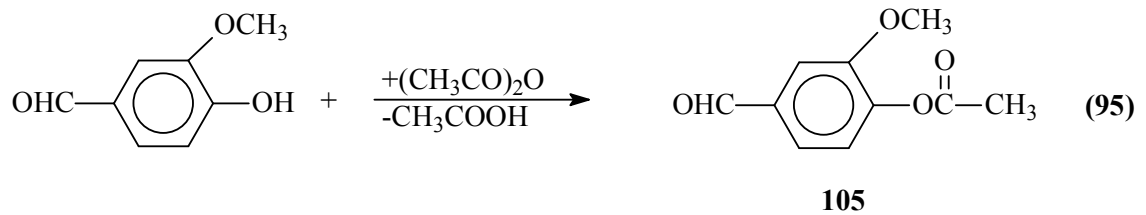


titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



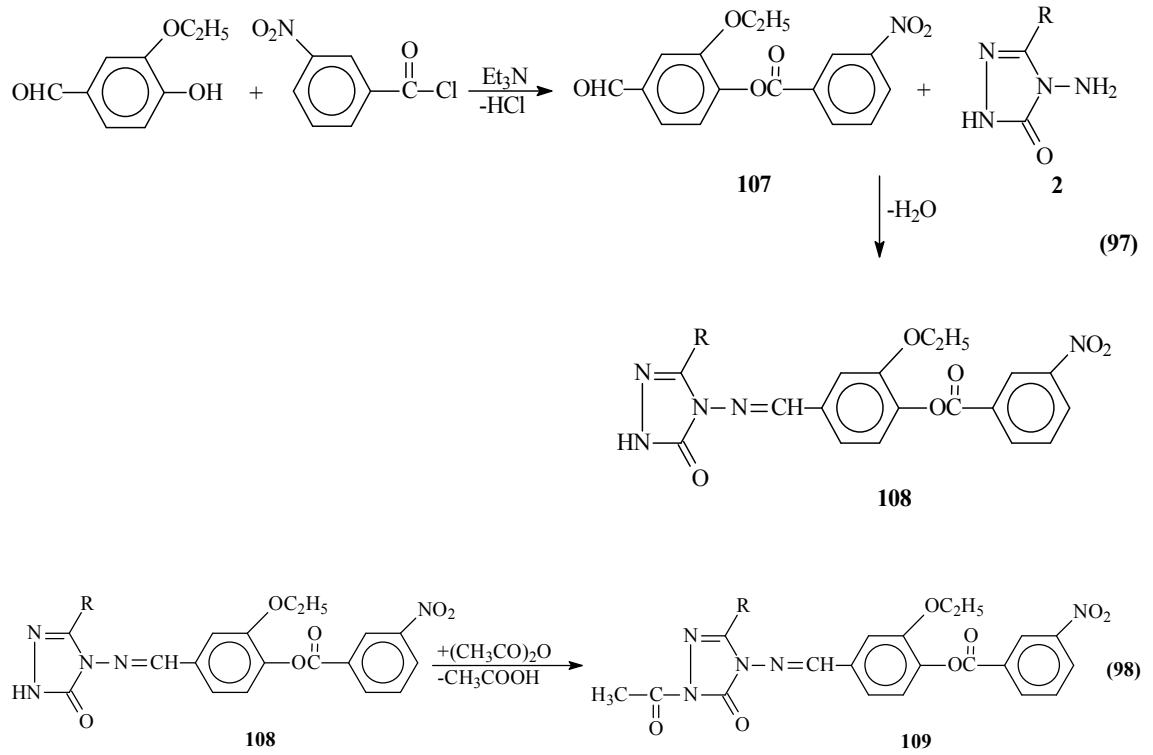


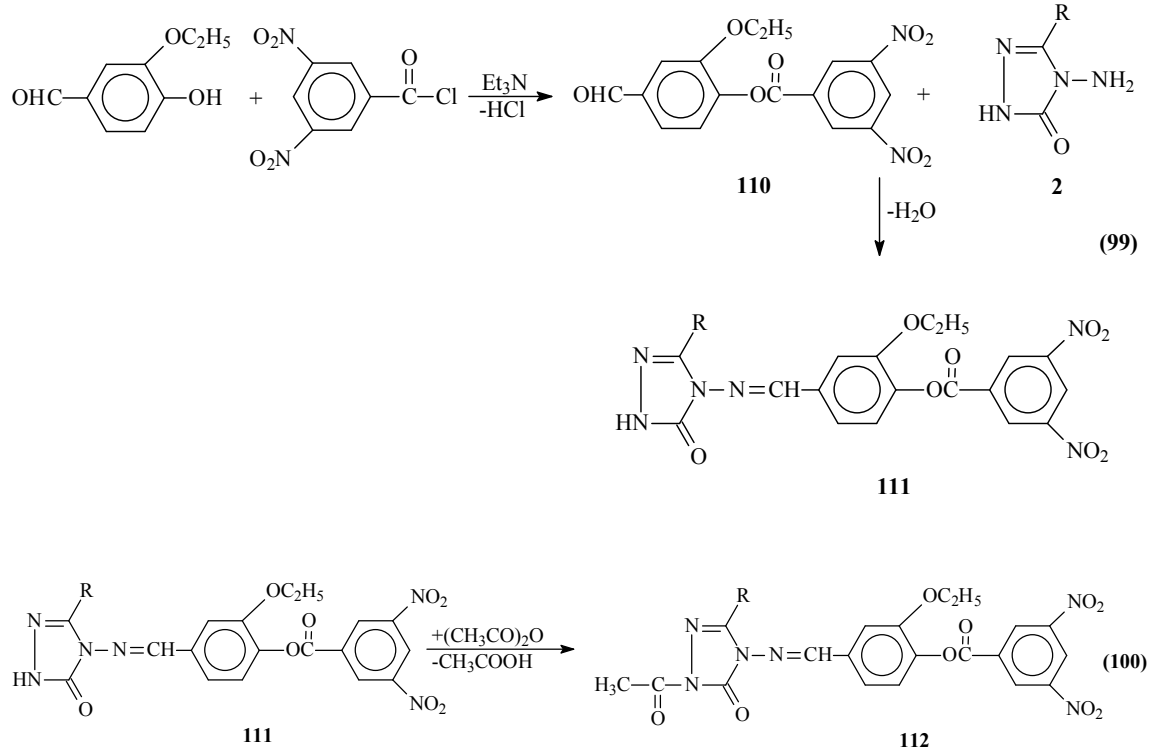
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşiğinin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu elde edilen 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (105) bileşiğinin 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bilekleri ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (106) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 95 ve 96) [174].



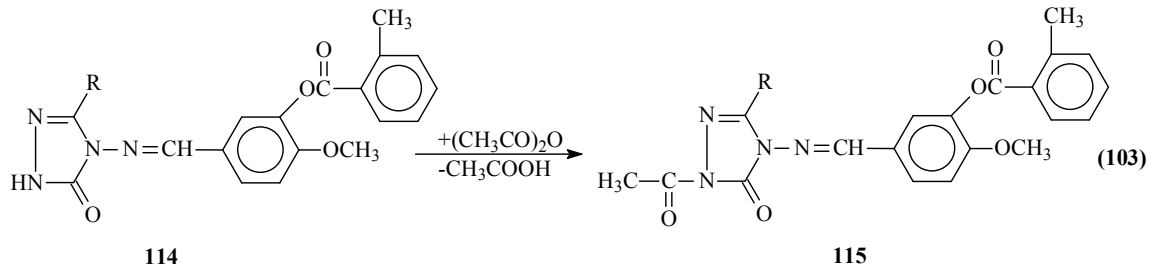
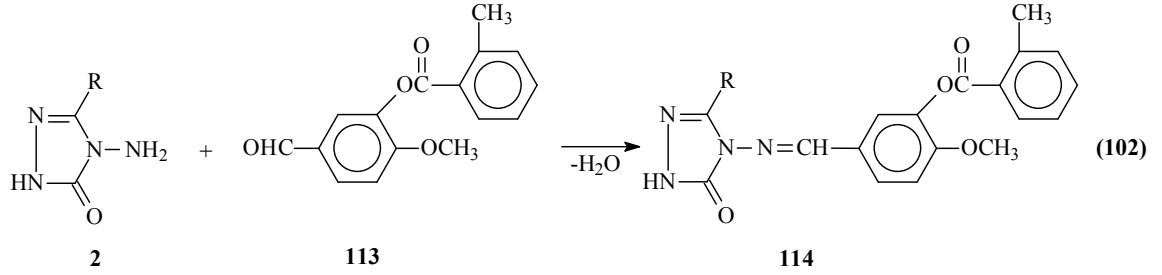
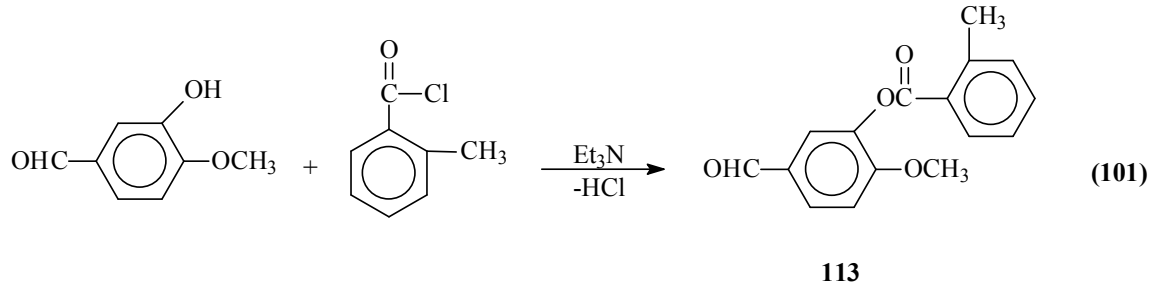
Yapılan bir diğer çalışmada ise, 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehidin benzer şartlarda 3-nitrobenzoil klorür ve 3,5-dinitrobenzoil klorür ile muamelesinden birer benzaldehid

türevi olan 3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)benzaldehyd (107) ve 3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd (110) bileşiklerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan karşın olan 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (108) ve 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (111) bileşikleri elde edilmiş; 108 ve 111 bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 109 ve 112 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 97-100) [175]. Çalışmada ayrıca, 108 ve 111 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen 108, 109, 111 ve 112 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir.



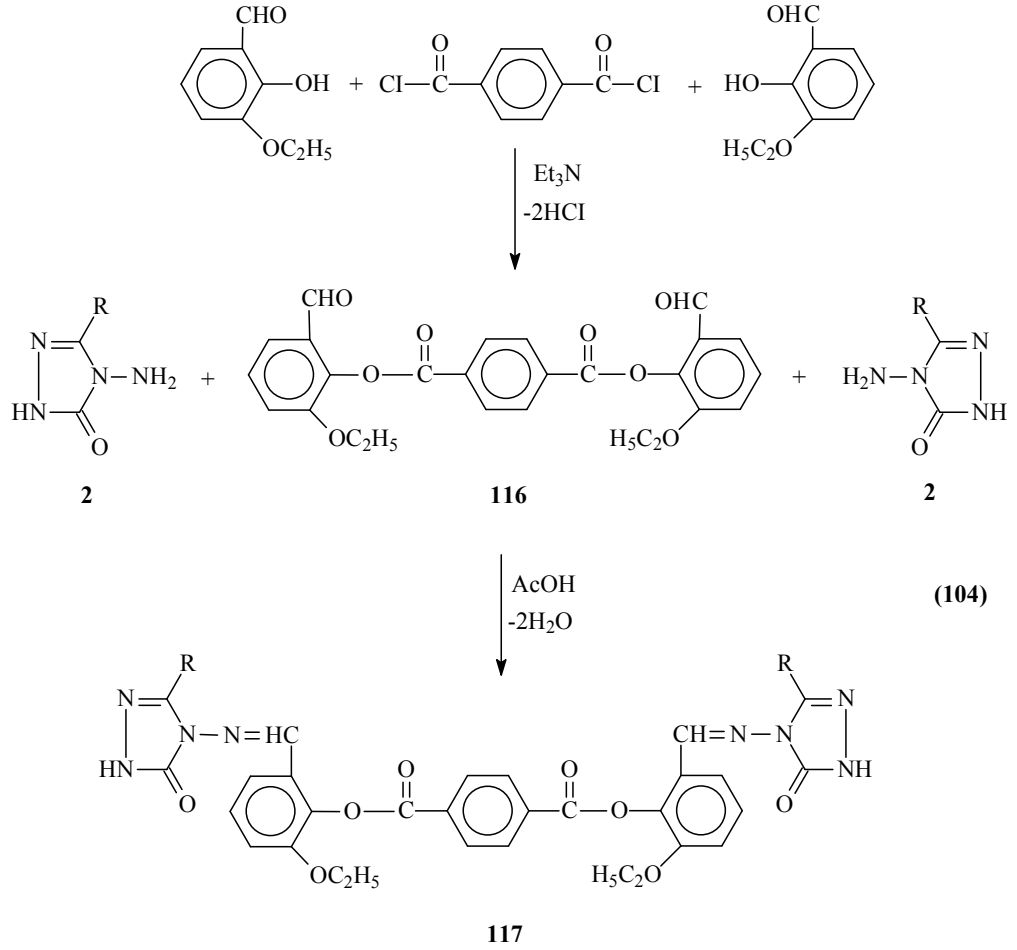


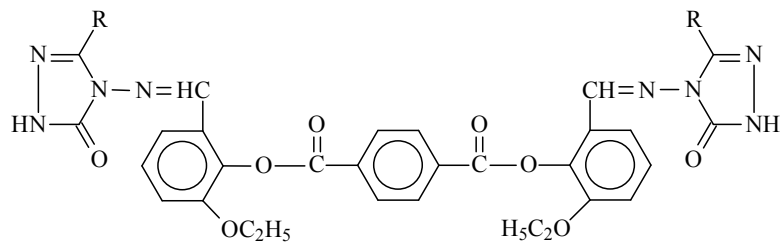
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehydin trietilaminli ortamda soğukta *o*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehyd türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehyd (113) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 114 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan karşın olan *N*-asetil türevleri (115) sentezlenmiştir (Denklem 101-103) [176]. Bu çalışmada sentezlenen 114 ve 115 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 114 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



3-Etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid)'in beş 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 (116) ve di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat (119) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat (117) ve di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat (120) bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 117 ve 120 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri olan 118 ve 121 tipi bileşikler de sentezlenmiştir (Denklem 104-107) [177]. Bu çalışmada sentezlenen 117, 118, 120 ve 121 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 117 ve 120 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde

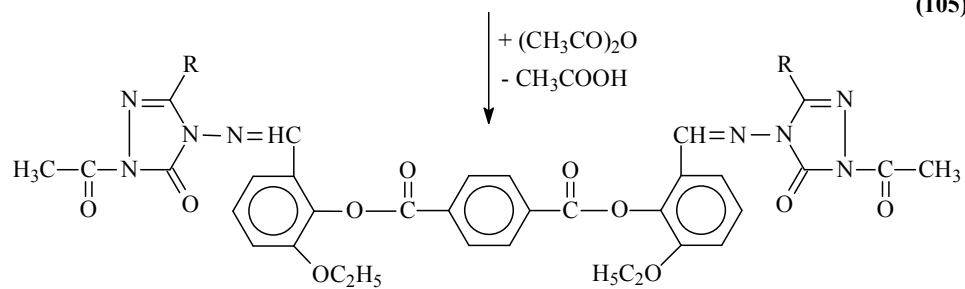
TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



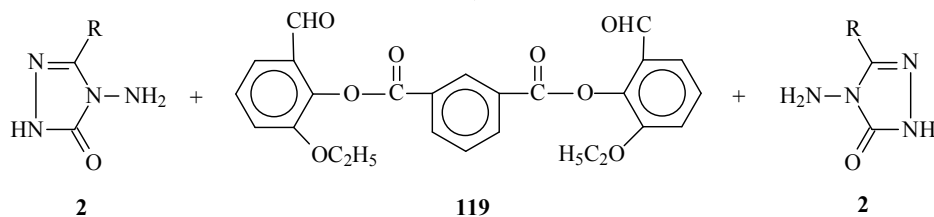
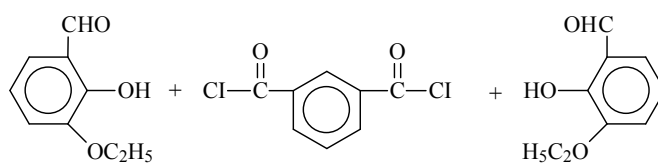


117

(105)



118

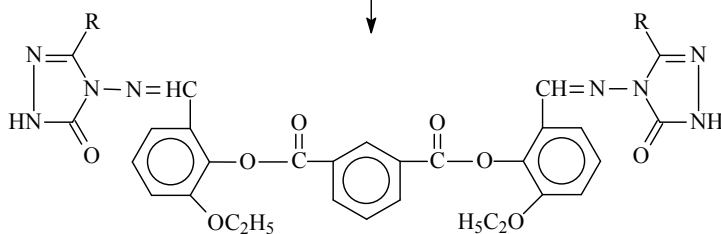


2

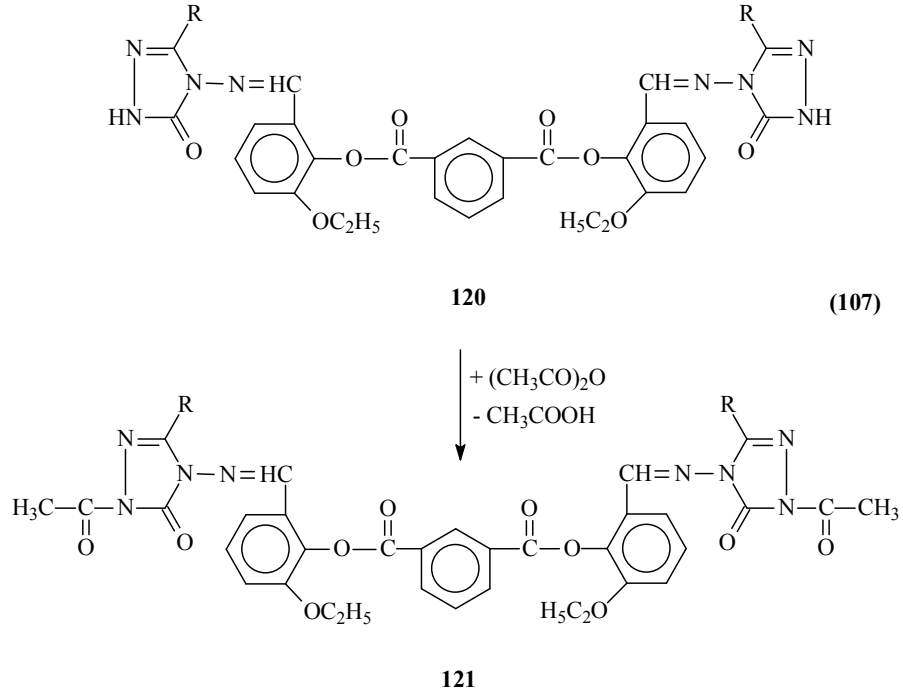
119

2

(106)



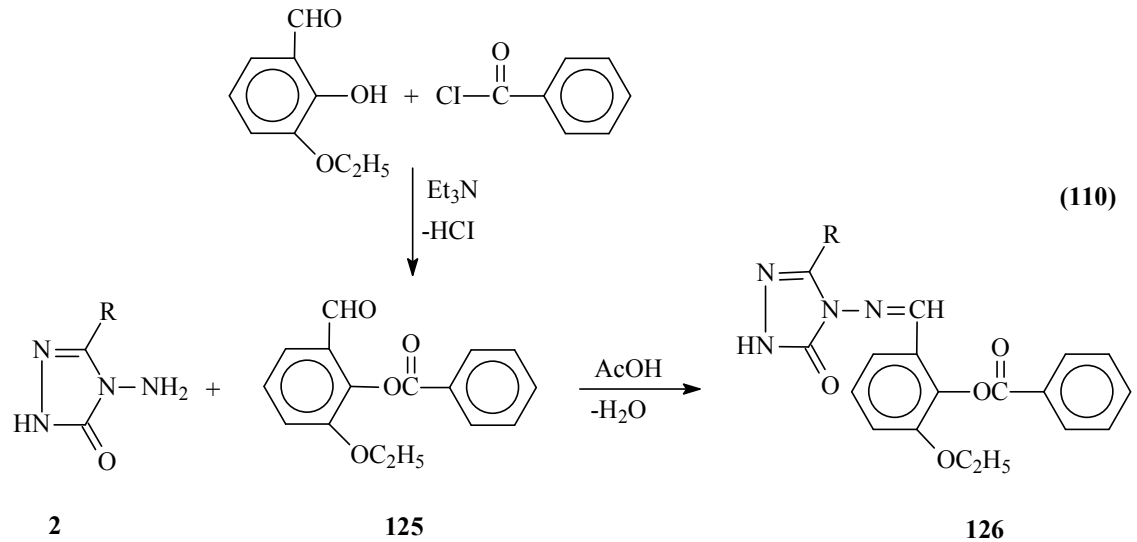
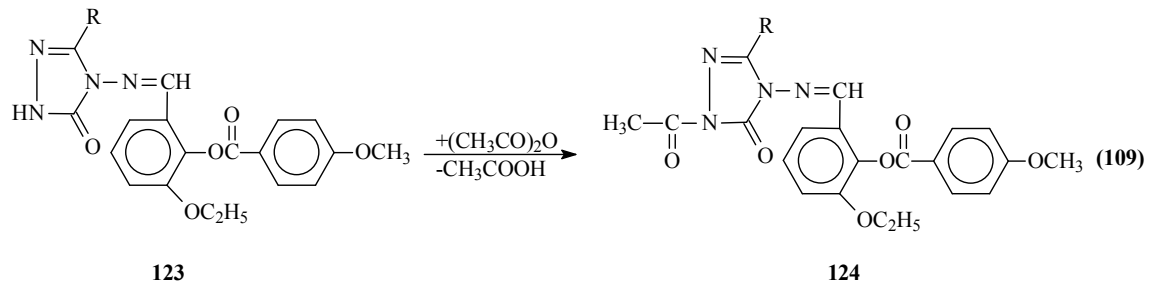
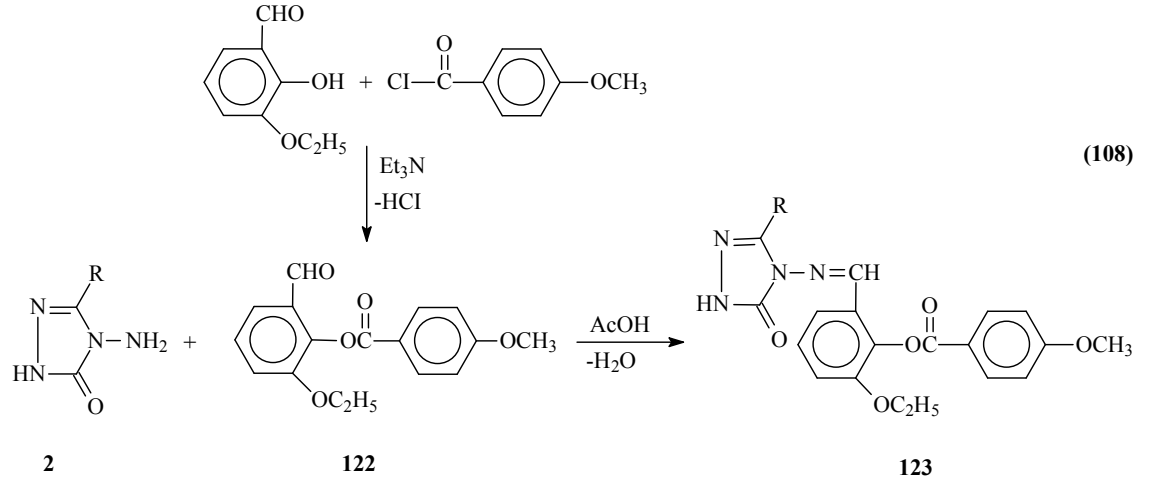
120

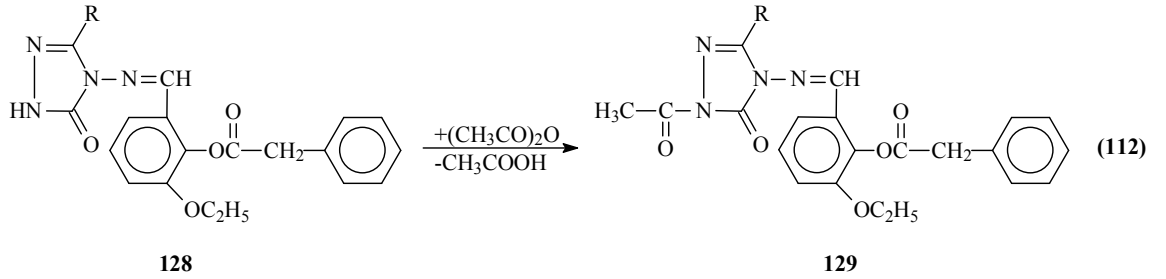
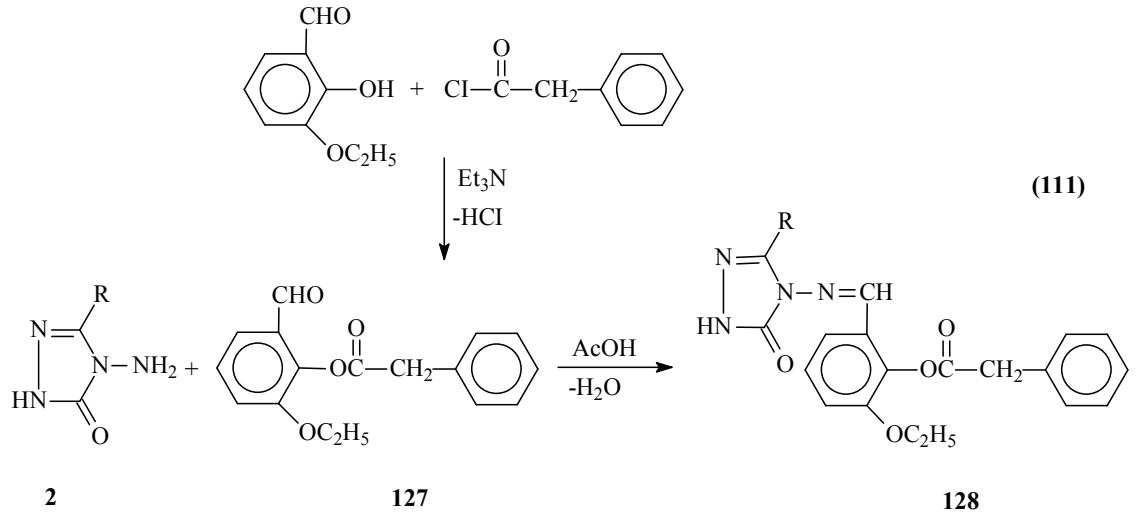


Aynı çalışmada, kullanılan diğer açıl klorürler ise *p*-metoksibenzoil klorür, benzoil klorür ve fenilasetil klorür olup, bu bileşiklerin 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonundan sırasıyla birer benzaldehid türevleri olan 3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzaldehyd (122), 2-benzoksi-3-etoksibenzaldehid (125) ve 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehid (127) bileşikleri elde edilmiştir. Bu üç benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan sırasıyla imin tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-2-(*p*-metoksibenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (123), 3-alkil(aril)-4-(2-benzoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (126) ve 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (128) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 108, 110, 111) [108]. Bu çalışmada 123 ve 128 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 (124) ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (129) bileşikleri de elde edilmiştir (Denklem 109 ve 112) [177]. Bu çalışmada sentezlenen 123, 124, 126, 128 ve 129 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 123, 126 ve 128 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon

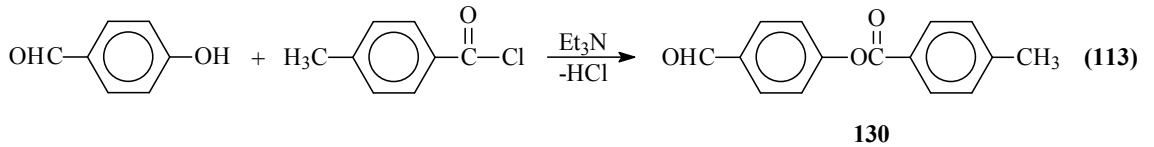


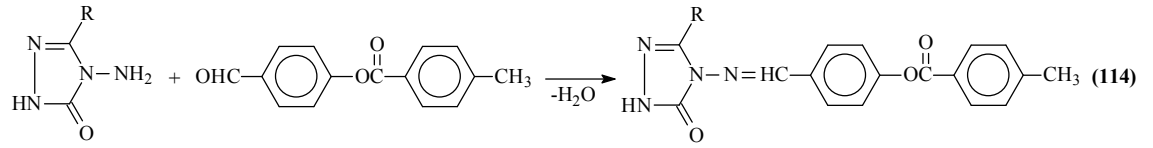
metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.





4-Hidroksibenzaldehydin *p*-metilbenzoil klorür ile trietilaminli ortamda muamelesinden elde edilen 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (130) ile 2 tipi bileşiklerin reaksiyonundan 131 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan *N*-asetil türevleri olan 132 tipi bileşiklerin de sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 113-115) [178]. Sentezlenen 131 ve 132 bileşiklerinin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 131 bileşiklerinin asitlik sabitleri de tayin edilmiştir.

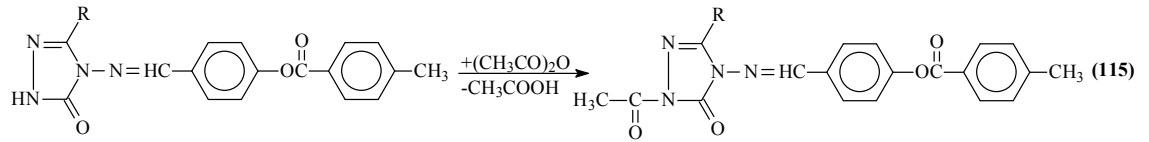




2

130

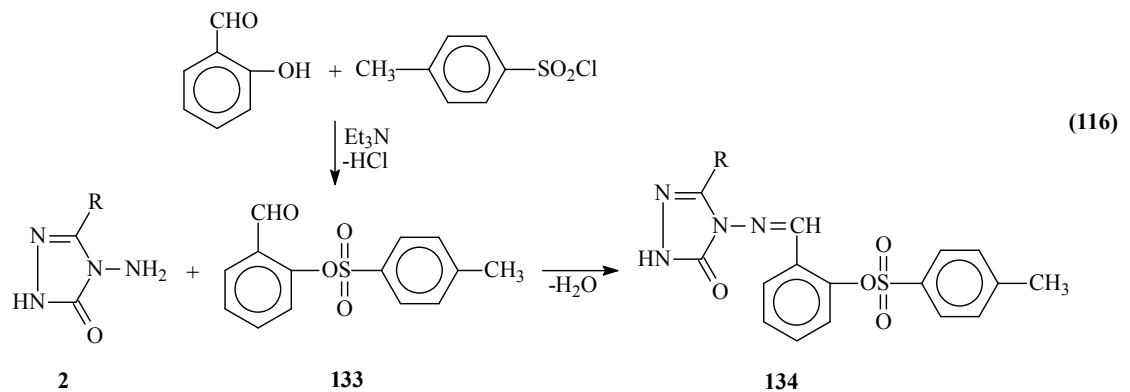
131



131

132

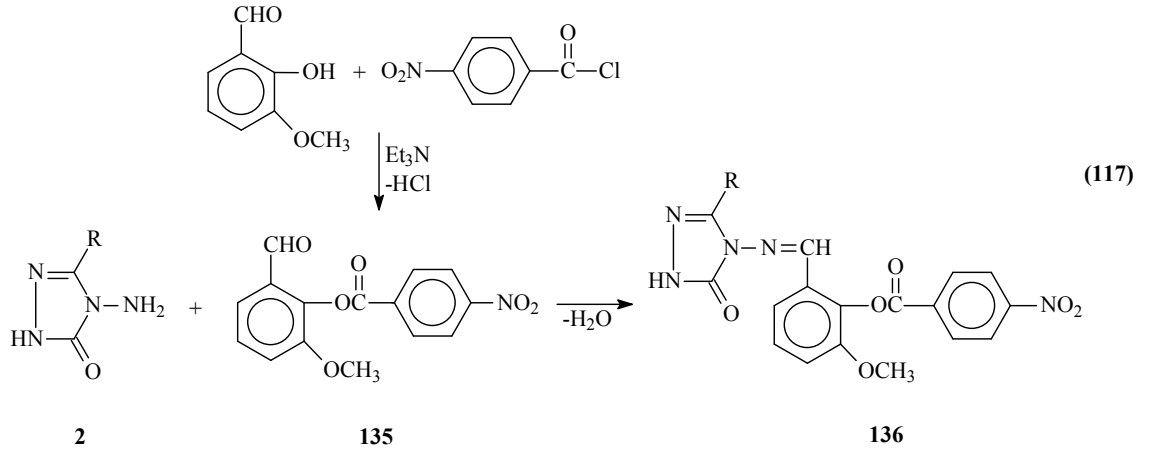
2 Tipi bileşiklerin salisilaldehidin trietilamin varlığında soğukta *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan elde edilen 133 tipi benzaldehid türevi olan 2-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehyd ile 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin aynı şartlarda *p*-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen 135 tipi benzaldehid türevi olan 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehid ile muamelesinden sırasıyla 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (134) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (136) bileşiklerinin oluştuğu iki ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 106 ve 107) [179, 180]. Bu çalışmalarda ayrıca, 134 ve 136 tipi bileşiklerin asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Bunlara ilaveten, 134 tipi bileşiklerin yakın bir zamanda *in-vitro* biyolojik aktivite incelemeleri yapılmıştır [150].



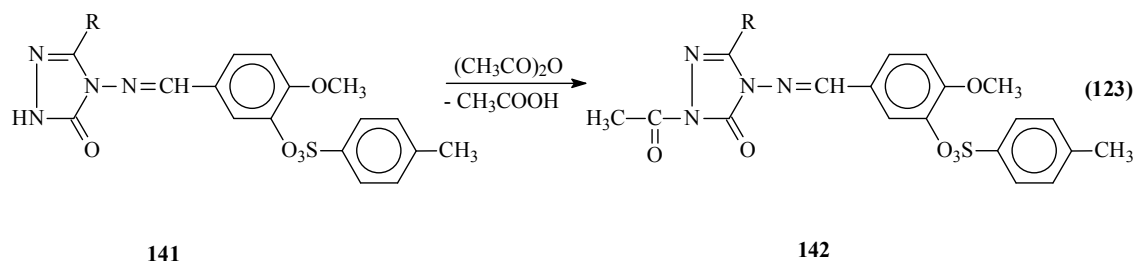
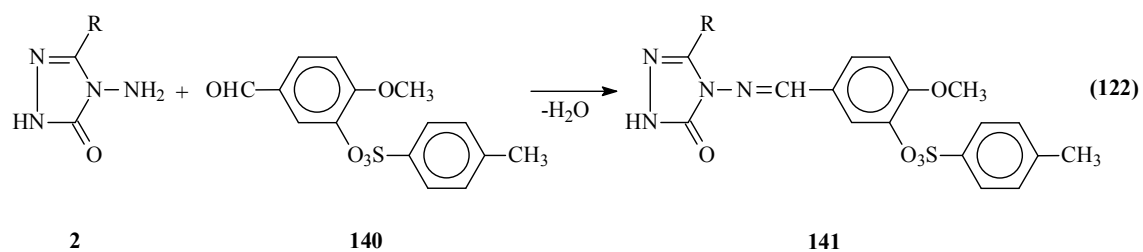
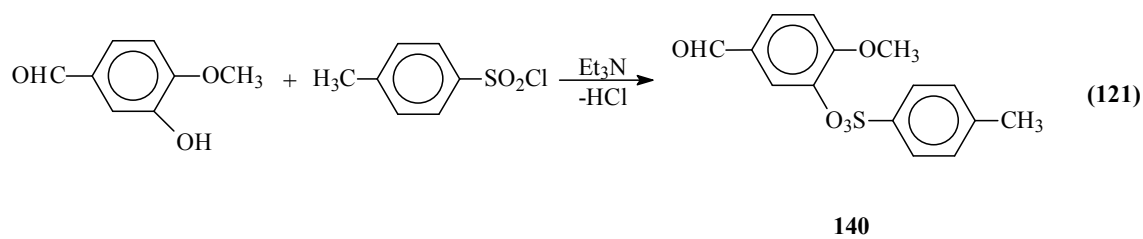
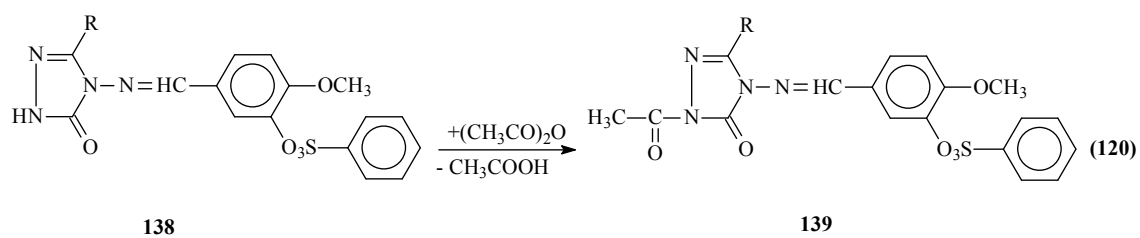
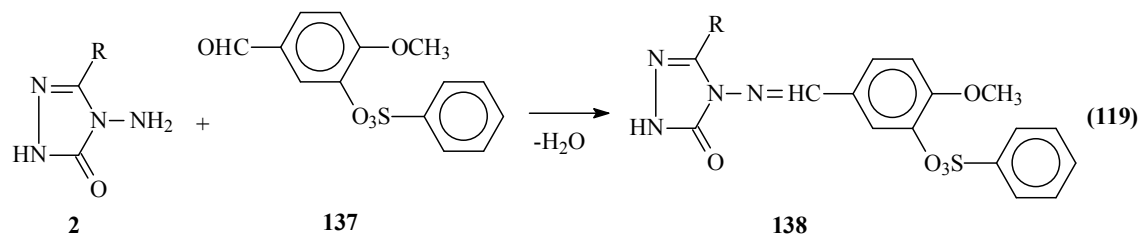
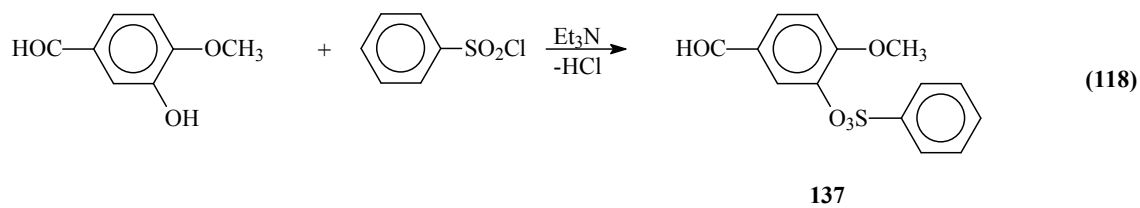
2

133

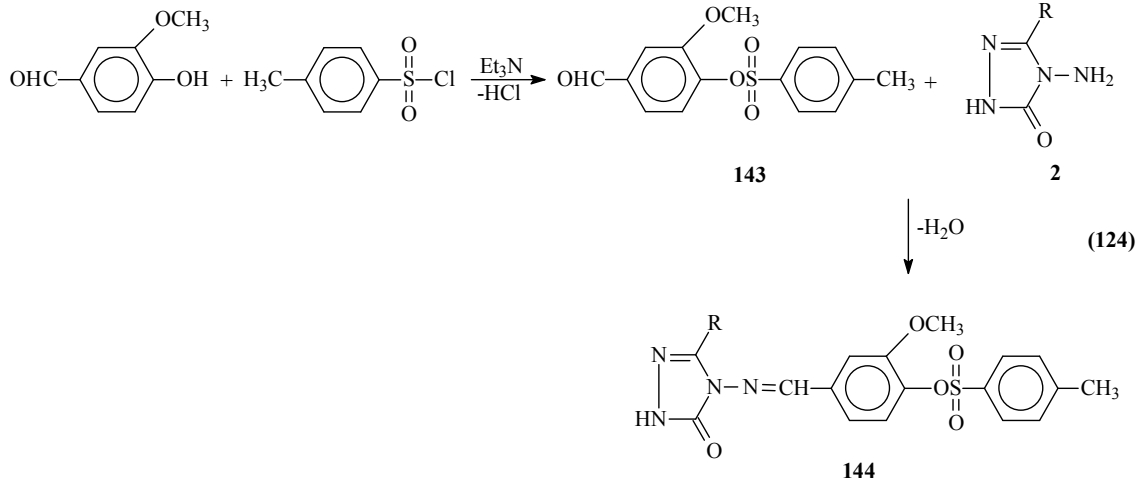
134



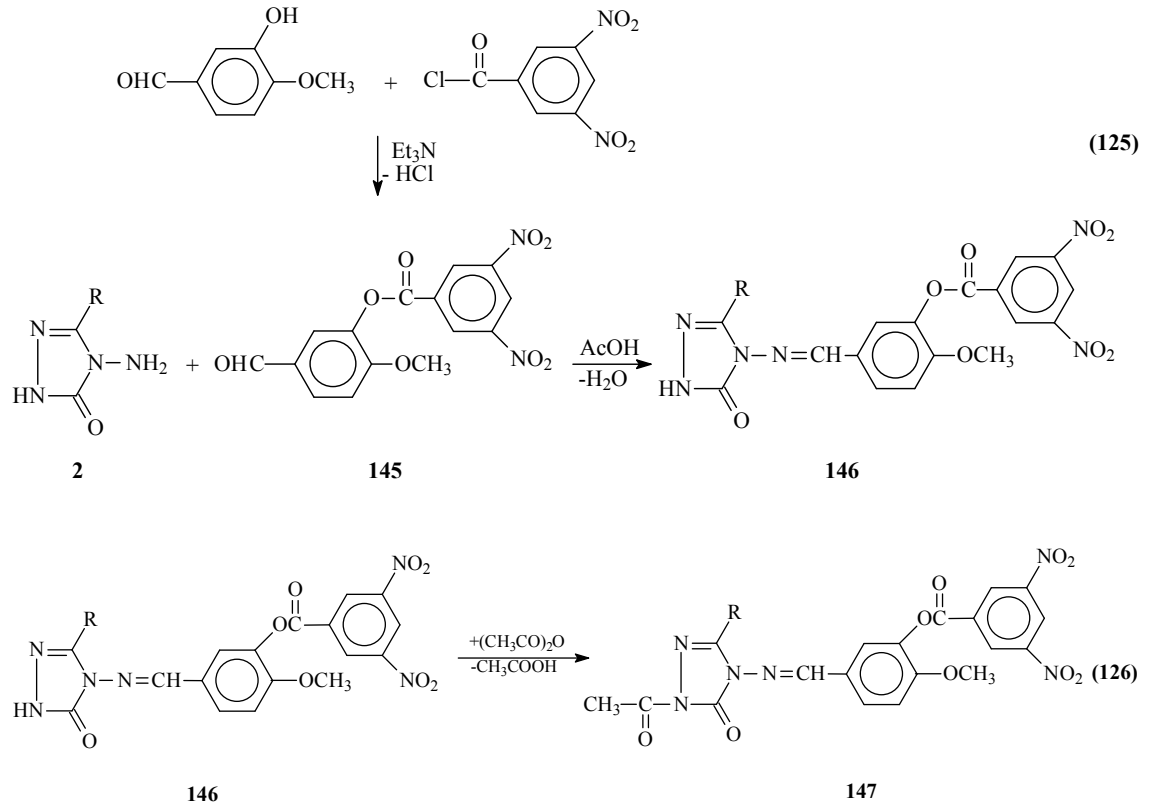
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) iki farklı açıl klorür ile reaksiyonundan elde edilen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları da incelenmiştir. Bu amaçla, ilk olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzaldehidin (137) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 138 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfonyloksi-4-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 139 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 118-120). Çalışmada ikinci olarak, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (140) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 141 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden karşın olan 142 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 121-123) [150]. Bu çalışmada sentezlenen 138, 139, 141 ve 142 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 138 ve 141 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



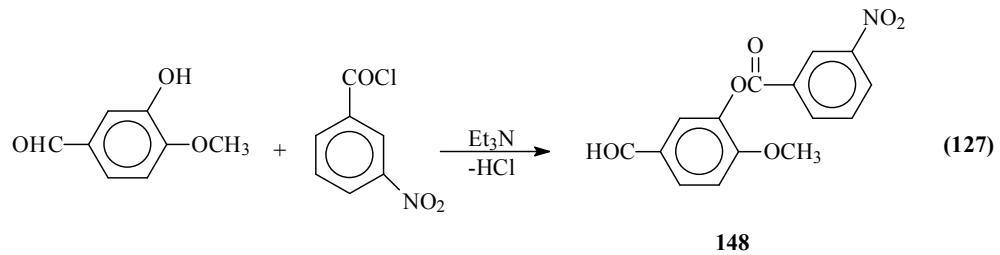
*p*-Toluensulfonyl klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 143 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 144 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(*p*-toluensulfonyloksibenzilidenamino)]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 124) [181, 182].

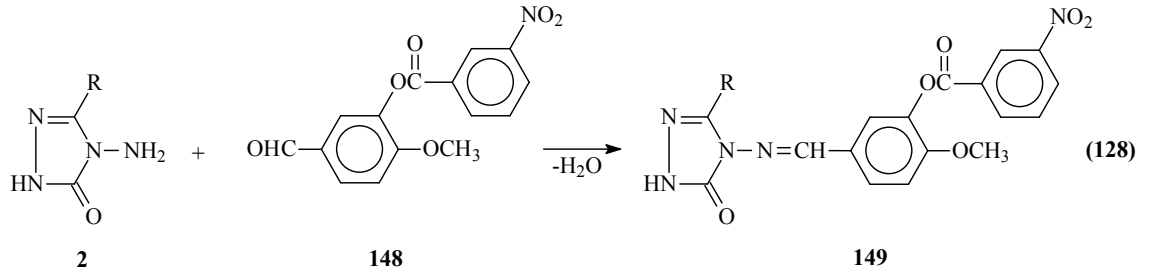


2 tipi bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta 3,5-dinitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (145) ile muamelesinden 146 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. 146 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden elde edilen *N*-asetil türevleri 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (147) bileşikleri sentezlenmiştir. 146 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. 146 ve 147 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiştir. (Denklem 125 ve 126) [183, 184].

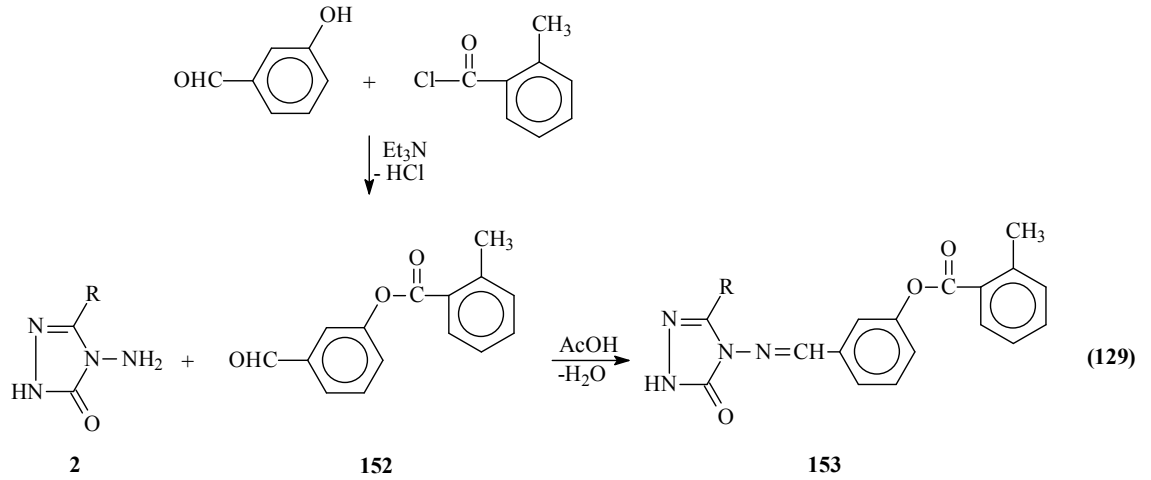


2 tipi bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (148) ile reaksiyonları incelenerek 149 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H protonu içerdiğinden dolayı 4 farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 127 ve 128) [185].





Yakın zamanda yapılan bir çalışmada *o*-toluoil klorürün trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta 3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden yeni bir aldehid olan 150 tipi 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd bileşiği ile 2 tipi bileşiklerin reaksiyonundan imin tipi heterosiklik bileşikler olan 151 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. 151 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 119) [186].



#### 1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Çalışmada ilk olarak tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [102] Denklem 5 uyarınca literatürde kayıtlı 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür

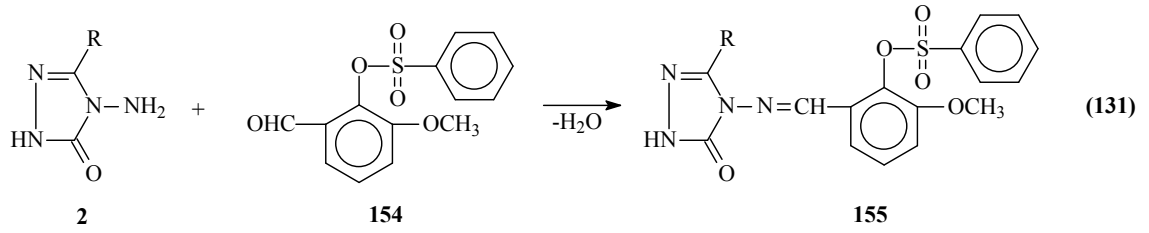
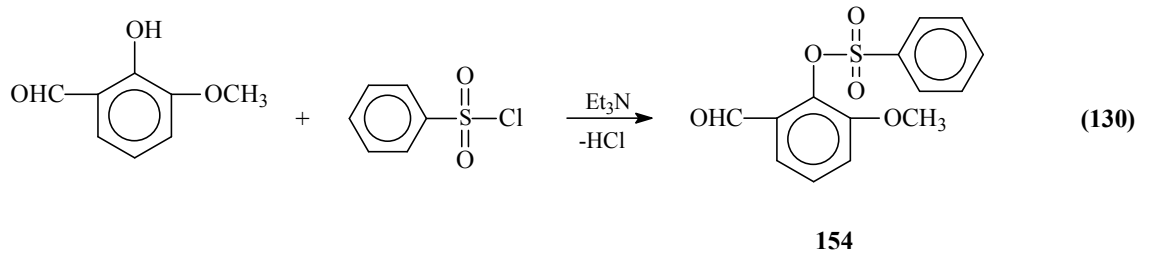


(1a), etil imidopropiyonat hidroklorür (1b), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (1c), etil imidofenilasetat hidroklorür (1d), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (1e), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (1f), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (1g) ve etil imidobenzoat hidroklorür (1h) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmada bunu izleyerek 1 bileşiklerinin Denklem 3 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (4b), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (4c), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d), etil *p*-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e), etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f), etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4g) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (4h) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 4 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-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2c), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2d), 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2e), 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2f), 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2g) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2h) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde ilk olarak, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzaldehid (154) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 8 adet yeni 155 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 3-metil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (156), 3-etil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (157), 3-*n*-propil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (158), 3-benzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (159), 3-*p*-metilbenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-

benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (160), 3-*p*-metoksibenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (161), 3-*p*-klorobenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (162) ve 3-fenil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (163) sentezlenmiştir (Denklem 130 ve 131).



Çalışma kapsamında sentezlenen 9 yeni bileşiğin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca, sentezlenen 8 yeni bileşiğin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır. Tez kapsamında son olarak, 8 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton) potansiyometrik titrasyonları tetrabutilamonyum hidroksitle yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiş, titrasyon grafikleri çizilmiş ve her bir çözücüdeki asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri incelenmiştir.

## 1.5. Susuz Ortam Çözücüleri

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

Bir reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü çok önemli bir rol oynar. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıttır. Her maddeyi çözen ve adına universal çözücü denen bir çözücü yıllardır aranmıştır. Bir çözücünün universal olmasında onun hidrojen bağı akseptörlüğünün veya donörlüğünün, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğünün veya akseptörlüğünün, dipol momentinin, dielektrik sabitinin, kaynama ve donma noktasının, atmosfere karşı inertliğinin vs. büyük önemi vardır. Bu kriterler dikkate alındığında su universal olmaya en uygun çözücüdür. Ancak, ne yazık ki su universal değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Suyun çözücü olarak en olumsuz yanı organik maddelerin çoğunu çözememesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [187, 188].

Çok sayıda susuz çözücü olduğundan, suda çözünmeyen on binlerce organik madde bu çözücülerde çözülebilmüş ve titrasyonları mümkün olmuştur. Böylece organik maddeler hakkında çok yararlı bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgiler arasında analitik bilgiler önemli bir yer tutar. Çünkü susuz ortamda gerçekleştirilen pek çok reaksiyon, sulu ortama benzer özellikler gösterir. Bu özelliklerin başlıcaları:

- Reaksiyonun hızlı olması,
- Reaksiyonun kantitatif denecek oranda sağa cereyan etmesi,
- Reaksiyonun tekrarlanabilmesi,

- Reaksiyonun stokiyometrik olması,
- Reaksiyonun dönüm noktasının tespit edilebilmesidir.

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

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

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

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

Özellikle çok saf moleküllere ihtiyaç duyulması, bilim adamlarını susuz ortam çalışmalarına yöneltmiştir. Metal katyonları önce koordinasyon bileşikleri halinde çöktürülmüş, susuz çözücülerde kristallendirilerek saflaştırılmış, sonuçta atom pilleri ve roket yapımında kullanılacak saflıkta metaller elde edilmiştir. Böylece, koordinasyon kimyası ve susuz ortam reaksiyonları birlikte gelişmeye ve önem kazanmaya başlamıştır. Uzay çalışmaları nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [187].

### 1.5.1. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [189]. Potansiyometrik analiz yöntemleri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümlerine dayanan yöntemlerdir. 20. yüzyılın başından beri potansiyometrik teknikler, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılır. Titrimetrik analizler yüksek hassasiyetle yapılabilmesi, kolay ve kullanışlı olması nedeniyle hala geniş ölçüde kullanılmaktadır [187]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

### 1.5.2. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar

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

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

$E_s$ , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir.  $E_r$ , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir.  $E_i$  ise indikatör elektrodun potansiyelidir [189].

### 1.5.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltiliye prensip olarak ayıraç

başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş azaltılır. Dönüm noktasına yaklaştığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayrıca özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayıracın sarf edilen mL sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [189].

#### 1.5.4. Yarı Nötralizasyon Metodu ile $pK_a$ Tayini

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

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda,  $[A^-] = [HA]$  olduğundan  $pH = pK_a$  elde edilir [190, 191].

### 1.5.5. 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve  $pK_a$  değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [192, 193].

1994 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [194].

Özellikle 2002 yılından sonra yapılan birçok çalışmada yeni sentezlenen 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin farklı susuz çözücülerde hazırlanan çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve molekül yapısının etkisi (4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki C-3'e bağlı substituentlerin asitliğe etkisi) incelenmiştir [94, 96, 97, 117-124, 143-150, 156-159, 173, 175, 177, 178, 183-186].

## 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.

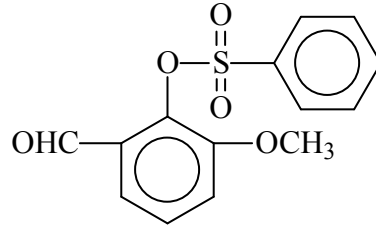
Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezinde, BRUKER ULTRASHIELD PLUS BIOSPIN marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır. UV absorpsiyon spektrumları Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spectrometresinde % 95'lik etanolde 10<sup>-4</sup>-10<sup>-5</sup> M çözeltileri halinde 10 mm kuartz hücreleri kullanılarak 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.

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



### 2.1.1. 2-Benzensulfoniloksi-3-metoksibenzaldehid (154):

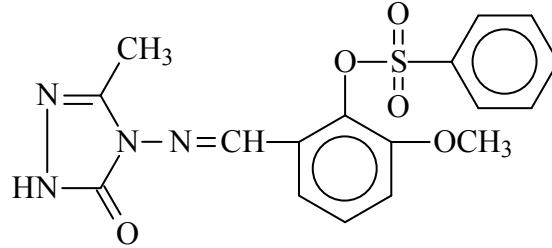


**154**

Yuvarlak dipli bir balonda 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin (1.52 g, 0.01 mol) 100 mL etil asetatteki çözeltilisine benzensulfonil klorür (1.765 g, 0.01 mol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiliye trietilaminin (1.5 mL, 0.01 mol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırılmış, süzüntü evaporatörde buharlaştırılmış ve kalıntı su ile yıkanarak, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.73 g, % 93.57 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **154** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n: 124 °C).

IR (Ek Şekil 1)	: 2841 ve 2762 (CHO) 1695 (C=O) 1370 ve 1193 (SO <sub>2</sub> ) 726 ve 701 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 2)	: δ 3.45 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 7.48-7.50 (m, 4H, ArH) δ 7.68-7.73 (m, 2H, ArH) δ 7.85-7.89 (m, 2H, ArH) δ 10.05 (s, 1H, CHO)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 3)	: δ 55.92 (OCH <sub>3</sub> ) δ 118.66, 118.97, 128.33 (2C), 128.63, 129.56 (2C), 130.73, 134.47, 135.18, 139.12, 151.99, (ArC) δ 184.74 (CHO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 4)	: λ <sub>1</sub> : 314 (34815) nm λ <sub>2</sub> : 252 (8597) nm λ <sub>3</sub> : 222 (16896) nm

**2.1.2. 3-Metil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (156):**

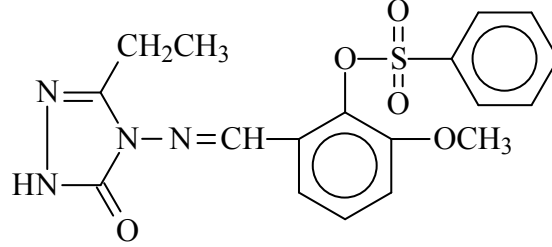


**156**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) (1.14 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehyd (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.49 g, % 89.96 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **156** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır (E.n.: 236 °C).

IR (Ek Şekil 5)	: 3162 (NH) 1690 (C=O) 1613, 1595 (C=N) 1381 ve 1164 (SO <sub>2</sub> ) 745 ve 683 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 6)	: δ 2.26 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 3.57 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 7.26 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.41 (t, 1H, ArH; <i>J</i> =8.08 Hz) δ 7.54 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =7.92 Hz) δ 7.62-7.66 (m, 2H, ArH) δ 7.74-7.82 (m, 1H, ArH) δ 7.84-7.86 (m, 2H, ArH) δ 9.77 (s, 1H, N=CH) δ 11.81 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 7)	: δ 11.53 (CH <sub>3</sub> ) δ 56.29 (OCH <sub>3</sub> ) δ 116.16, 117.91, 128.75 (2C), 128.89, 129.39, 129.91 (2C), 135.20, 135.52, 137.76, 151.41 (ArC) δ 144.66 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.83 (N=CH) δ 152.69 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 8)	: λ <sub>1</sub> : 298 (11075) nm λ <sub>2</sub> : 260 (10952) nm λ <sub>3</sub> : 218 (30466) nm

**2.1.3. 3-Etil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (157):**

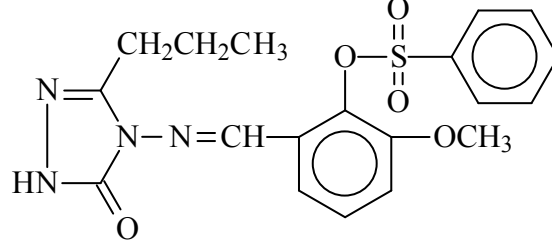


**157**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) (1.28 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürölmüş ve çöken ham ürün süzölmüşdür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geöen kristaller (3.77 g, % 93.78 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **157** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n.: 227 °C).

IR (Ek Şekil 9)	: 3174 (NH) 1702 (C=O) 1607, 1591 (C=N) 1370 ve 1182 (SO <sub>2</sub> ) 752 ve 690 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 10)	: δ 1.22 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; <i>J</i> =7.60 Hz) δ 2.67 (q, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; <i>J</i> =7.20 Hz) δ 3.53 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 7.26 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.40 Hz) δ 7.41 (t, 1H, ArH; <i>J</i> =8.40 Hz) δ 7.54 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.64-7.66 (m, 2H, ArH) δ 7.75-7.79 (m, 1H, ArH) δ 7.85-7.88 (m, 2H, ArH) δ 9.79 (s, 1H, N=CH) δ 11.89 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 11)	: δ 10.05 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 18.44 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 55.82 (OCH <sub>3</sub> ) δ 115.68, 117.33, 128.27 (2C), 128.43, 128.95, 129.41 (2C), 134.72, 135.04, 137.30, 151.09 (ArC) δ 147.34 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.92 (N=CH) δ 152.23 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 12)	: λ <sub>1</sub> : 298 (15075) nm λ <sub>2</sub> : 260 (14936) nm λ <sub>3</sub> : 232 (23008) nm

**2.1.4. 3-*n*-Propil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (158):**



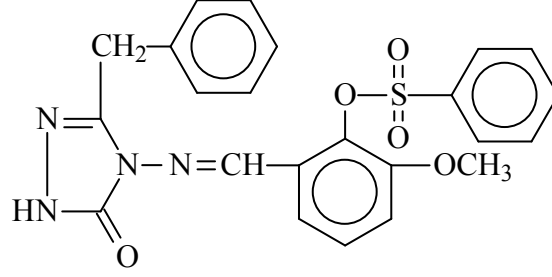
**158**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2c) (1.42 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.92 g, % 94.32 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **158** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 174 °C).

IR (Ek Şekil 13)	: 3184 (NH) 1696 (C=O) 1606, 1592 (C=N) 1354 ve 1180 (SO <sub>2</sub> ) 745 ve 695 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 14)	: δ 0.98 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; <i>J</i> =7.20 Hz) δ 1.69 (sext, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; <i>J</i> =7.20 Hz) δ 2.63 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; <i>J</i> =7.20 Hz) δ 3.53 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 7.26 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.42 (t, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.53 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.62-7.67 (m, 2H, ArH) δ 7.75-7.79 (m, 1H, ArH) δ 7.85-7.88 (m, 2H, ArH) δ 9.79 (s, 1H, N=CH) δ 11.89 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 15)	: δ 13.49 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 18.88 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 26.62 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 55.83 (OCH <sub>3</sub> ) δ 115.70, 117.29, 128.27 (2C), 128.47, 128.94, 129.42 (2C), 134.72, 135.04, 137.31, 151.02 (ArC) δ 146.78 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.33 (N=CH) δ 152.24 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 16)	: λ <sub>1</sub> : 298 (11776) nm λ <sub>2</sub> : 260 (11917) nm λ <sub>3</sub> : 226 (21766) nm λ <sub>4</sub> : 218 (22207) nm



**2.1.5. 3-Benzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (159):**

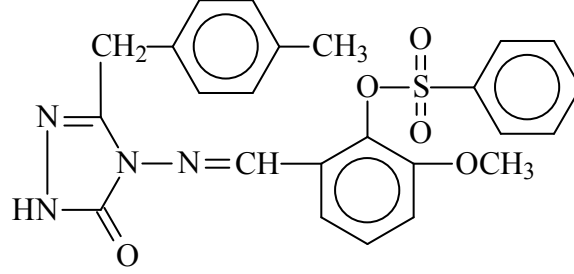


**159**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d) (1.90 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.25 g, % 91.66 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **159** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n.: 183 °C).

IR (Ek Şekil 17)	: 3171 (NH) 1699 (C=O) 1603, 1589 (C=N) 1352 ve 1189 (SO <sub>2</sub> ) 752 ve 706 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 18)	: δ 3.52 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 4.03 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.23-7.28 (m, 1H, ArH) <u>δ 7.23-7.28 (m, 1H, ArH)</u> <u>δ 7.31-7.37 (m, 4H, ArH)</u> δ 7.40 (t, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.47 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.52-7.56 (m, 2H, ArH) δ 7.68-7.72 (m, 1H, ArH) δ 7.79-7.81 (m, 2H, ArH) δ 9.71 (s, 1H, N=CH) δ 12.00 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 19)	: δ 30.87 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 55.74 (OCH <sub>3</sub> ) δ 115.63, 117.17, <u>126.68</u> , 128.11 (2C), <u>128.37</u> <u>(2C)</u> , 128.37, <u>128.75 (2C)</u> , 128.75, 129.29 (2C), <u>134.59</u> , 134.88, 135.61, 137.27, 150.80 (ArC) δ 146.01 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.06 (N=CH) δ 152.14 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 20)	: λ <sub>1</sub> : 298 (12284) nm λ <sub>2</sub> : 260 (13096) nm λ <sub>3</sub> : 222 (38384) nm λ <sub>4</sub> : 218 (38709) nm

**2.1.6. 3-*p*-Metilbenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (160):**

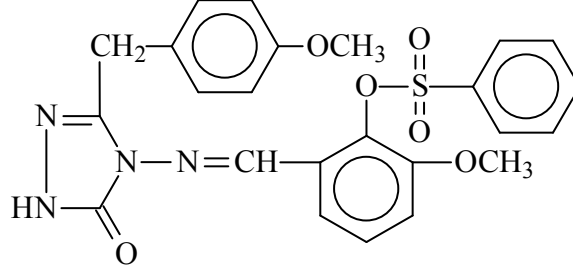


**160**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2e) (2.04 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehyd (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.59 g, % 96.08 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **160** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n.: 173 °C).

IR (Ek Şekil 21)	: 3169 (NH) 1700 (C=O) 1592 (C=N) 1358 ve 1196 (SO <sub>2</sub> ) 817 (1,4-disubstitue benzenoid halka) 738 ve 685 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 22)	: δ 2.28 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 3.53 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 3.99 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) <u>δ 7.15 (d, 2H, ArH; J=8.00 Hz)</u> <u>δ 7.22 (d, 2H, ArH; J=8.00 Hz)</u> δ 7.26 (d, 1H, ArH; J=8.40 Hz) δ 7.42 (t, 1H, ArH; J=8.00 Hz) δ 7.50 (d, 1H, ArH; J=8.00 Hz) δ 7.55-7.58 (m, 2H, ArH) δ 7.70-7.74 (m, 1H, ArH) δ 7.81-7.83 (m, 2H, ArH) δ 9.74 (s, 1H, N=CH) δ 12.00 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 23)	: δ 20.63 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 30.57 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 55.83 (OCH <sub>3</sub> ) δ 115.71, 117.28, 128.21 (2C), 128.43, <u>128.70</u> <u>(2C)</u> , 128.89, <u>129.01 (2C)</u> , 129.38 (2C), <u>132.59</u> , 134.68, 135.00, <u>135.84</u> , 137.37, 150.91(ArC) δ 146.25 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.08 (N=CH) δ 152.21 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 24)	: λ <sub>1</sub> : 298 (12417) nm λ <sub>2</sub> : 260 (13307) nm λ <sub>3</sub> : 222 (36838) nm λ <sub>4</sub> : 218 (37349) nm

**2.1.7. 3-*p*-Metoksibenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (161):**

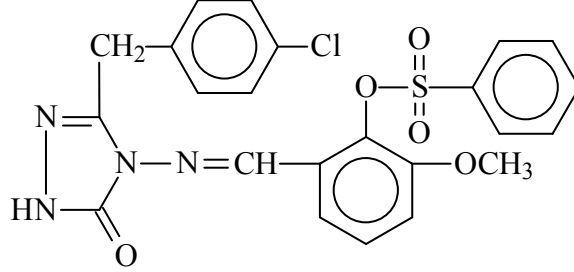


**161**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2f) (2.20 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehyd (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.62 g, % 93.47 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **161** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n.: 172 °C).

IR (Ek Şekil 25)	: 3159 (NH) 1709 (C=O) 1609, 1584 (C=N) 1377 ve 1153 (SO <sub>2</sub> ) 855 (1,4-disubstitue benzenoid halka) 746 ve 679 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 26)	: δ 3.53 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 3.70 (s, 3H, <i>p</i> -OCH <sub>3</sub> ) δ 3.97 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) <u>δ 6.90-6.93 (m, 2H, ArH)</u> <u>δ 7.24-7.28 (m, 2H, ArH)</u> δ 7.24-7.28 (m, 1H, ArH) δ 7.41 (t, 1H, ArH; <i>J</i> =8.40 Hz) δ 7.52 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.55-7.59 (m, 2H, ArH), δ 7.70-7.74 (m, 1H, ArH) δ 7.81-7.84 (m, 2H, ArH) δ 9.73 (s, 1H, N=CH) δ 11.98 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 27)	: δ 30.11 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 55.04 ( <i>p</i> -OCH <sub>3</sub> ) δ 55.84 (OCH <sub>3</sub> ) δ <u>113.87 (2C)</u> , 115.72, 117.30, <u>127.46</u> , 128.22 (2C), 128.46, 128.89, 129.39 (2C), <u>129.91 (2C)</u> , 134.69, 135.01, 137.37, 150.92, <u>158.13 (ArC)</u> δ 146.41 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.11 (N=CH) δ 152.24 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 28)	: λ <sub>1</sub> : 298 (10476) nm λ <sub>2</sub> : 284 (10518) nm λ <sub>3</sub> : 266 (11845) nm λ <sub>4</sub> : 226 (32110) nm

**2.1.8. 3-*p*-Klorobenzil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (162):**



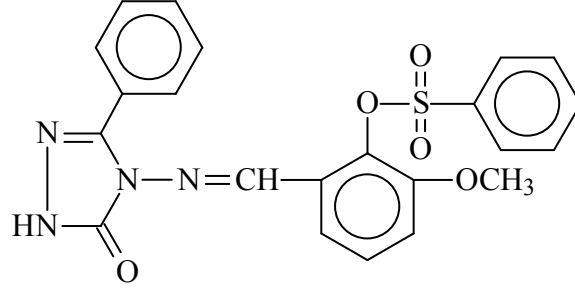
**162**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2g) (2.245 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehyd (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.78 g, % 95.81 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **162** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n.: 193 °C).

IR (Ek Şekil 29)	: 3169 (NH) 1701 (C=O) 1592 (C=N) 1359 ve 1149 (SO <sub>2</sub> ) 847 (1,4-disubstitue benzenoid halka) 740 ve 684 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 30)	: δ 3.52 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 4.06 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.26 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.40 Hz) <u>δ 7.35-7.43 (m, 4H, ArH)</u> δ 7.35-7.43 (m, 1H, ArH) δ 7.48 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.57-7.61 (m, 2H, ArH) δ 7.72-7.75 (m, 1H, ArH) δ 7.82-7.85 (m, 2H, ArH) δ 9.76 (s, 1H, N=CH) δ 12.04 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 31)	: δ 30.30 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 55.81 (OCH <sub>3</sub> ) δ 115.74, 117.30, 128.24 (2C), <u>128.39 (2C)</u> , 128.43, 128.85, 129.38 (2C), <u>130.77 (2C)</u> , <u>131.47</u> , <u>134.65</u> , 134.70, 135.01, 137.36, 150.91 (ArC) δ 145.78 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 147.23 (N=CH) δ 152.21 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 32)	: λ <sub>1</sub> : 298 (10400) nm λ <sub>2</sub> : 260 (11035) nm λ <sub>3</sub> : 220 (35801) nm



**2.1.9. 3-Fenil-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (163):**



**163**

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h) (1.76 g, 0.01 mol) bileşiği, 2-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (154) (2.92 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürölmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geöen kristaller (4.34 g, % 96.39 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **163** bileşiği olarak tanımlanmıştır (E.n.: 284 °C).

IR (Ek Şekil 33)	: 3162 (NH) 1692 (C=O) 1605, 1574 (C=N) 1365 ve 1181 (SO <sub>2</sub> ) 754 ve 686 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 34)	: δ 3.55 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) δ 7.28 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.00 Hz) δ 7.39-7.47 (m, 2H, ArH) <u>δ 7.54-7.58 (m, 3H, ArH)</u> δ 7.61-7.65 (m, 2H, ArH) δ 7.74-7.78 (m, 1H, ArH) <u>δ 7.87-7.90 (m, 2H, ArH)</u> δ 7.87-7.90 (m, 2H, ArH) δ 9.77 (s, 1H, N=CH) δ 12.40 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 35)	: δ 55.88 (OCH <sub>3</sub> ) δ 115.95, 117.34, <u>126.43</u> , <u>128.10 (2C)</u> , 128.28 (2C), <u>128.53 (2C)</u> , 128.58, 128.72, 129.46 (2C), <u>130.16</u> , 134.77, 135.05, 137.49, 151.07 (ArC) δ 144.51 (Triazol C <sub>3</sub> ) δ 149.28 (N=CH) δ 152.30 (Triazol C <sub>5</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 36)	: λ <sub>1</sub> : 264 (14232) nm λ <sub>2</sub> : 214 (32223) nm λ <sub>3</sub> : 204 (34518) nm

## 2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

### 2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [87]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin  $K_3Fe(CN)_6$ , TCA ve  $FeCl_3$  ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6);  $K_3Fe(CN)_6$  (%1); TCA çözeltisi (%10);  $FeCl_3$  (%0,1);  $\alpha$ -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 <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	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	-
$K_3Fe(CN)_6$	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	-

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50 °C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından oda sıcaklığına getirilen her bir deney tüpüne % 10’luk TCA çözeltisinden 2.5 mL ilave edilmiş ve 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatant kısmından 2,5 mL alınarak deney tüplerine aktarılmış ve çözeltiliye 2.5 mL su, ardından 0.5 mL  $FeCl_3$  çözeltisinden ilave edilmiştir. Kör çözelti ise 2.5 mL TCA, 2.5 mL deiyonize su ve 0.5 mL  $FeCl_3$  çözeltisinden oluşmuştur. Son olarak oluşan koyu lacivert rengin absorbansı 700 nm’de UV spektrofotometresinde ölçülmüştür.

### 2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [83]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH'ı indirgemesine dayanır. DPPH kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0.1 mM DPPH (etanolda hazırlanmıştır);  $\alpha$ -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 <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50 $\mu$ L	100 $\mu$ L	150 $\mu$ L	-	-
Standart	50 $\mu$ L	100 $\mu$ L	150 $\mu$ L	-	-	-	-	-
Etil alkol	2.95 mL	2.90 mL	2.85 mL	2.95 mL	2.90 mL	2.85 mL	-	3 mL
DPPH	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 mL	1 mL

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansları UV spektrofotometresinde ölçülmüştür. Reaksiyon ortamındaki DPPH radikalini giderme aktivitesi için hesaplamalar aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır: % Serbest Radikal Giderme Aktivitesi =  $(A_0 - A_1/A_0) \times 100$

A<sub>0</sub>: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbansı

### 2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [86]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır.

Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O; 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 <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> 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 FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O, 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<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır: Şelat yüzdesi =  $(A_0 - A_1/A_0) \times 100$

A<sub>0</sub>: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbansı

## 2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

### 2.3.1. Cihazlar

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde ± 0,01 kesinlikte, mV ölçümünde ± 0,05'lik kesinliktedir Elektrot olarak

sağladığı büyük avantajlar nedeniyle ingold kombine pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 50 µL'lik mikro pipet kullanılmıştır.

### 2.3.2. Kimyasallar

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

### 2.3.3. Hazırlanan Çözeltiler

Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve asetondeki  $10^{-3}$  M 100 mL'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Titrant olarak kullanılan TBAH'ın izopropil alkoldeki 0,1 N'lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0,05 N 250 mL'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

### 2.3.4. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuştur. 3-alkil(aril)-4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (155) türevlerinin hazırlanan  $10^{-3}$ 'M' lık çözeltisi 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edilmiştir. Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak  $pK_a$  ve HNP değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır.

### 3. BULGULAR

Bu tez kapsamında literatürde kayıtlı; 1,2,4 tipi 24 adet, biri benzaldehid türevi olan 9 yeni olmak üzere toplam 33 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 9 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen sekiz yeni bileşiğin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.1-3'te verilmiştir. Çalışmada son olarak 155 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid (DMF) ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki pK<sub>a</sub> değerleri hesaplanmıştır.

#### 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV Spektrum Verileri

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub>'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır. Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında δ 2.50-2.60 ppm civarında DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d<sub>6</sub>'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H<sub>2</sub>O pikleri δ 3.50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO- $d_6$ 'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri  $\delta$  40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Çalışmada, ayrıca organik bileşiklerin yapı aydınlatılmasına sınırlı katkısı olmasına karşın sentezlenen bileşiklerin % 95'lik etanolde  $10^{-4}$ - $10^{-5}$  M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin  $\lambda_{\text{max}}$  değerleri belirlenerek karşın olan  $\epsilon_{\text{max}}$  değerleri hesaplanmış ve bulunan değerler tablolar halinde sunulmuştur. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

### 3.2. Antioksidan İncelemeleri

#### 3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm'de ölçülen absorbans değerleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.167'dir.

**Tablo 3.1.** 155 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/mL}$ , 700 nm)		
	50	100	150
156	0.173	0.203	0.176
157	0.173	0.177	0.181
158	0.175	0.177	0.177
159	0.162	0.192	0.212
160	0.168	0.176	0.176
161	0.172	0.174	0.182
162	0.184	0.189	0.187
163	0.173	0.165	0.166
BHT	0.573	0.822	1.352
BHA	0.733	1.758	2.674
$\alpha$ -Tokoferol	0.407	0.742	1.326



### 3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri Tablo 3.2’de verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.164’tür.

**Tablo 3.2.** 155 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
156	0.153	6.7	0.152	7.3	0.150	8.5
157	0.155	5.5	0.161	1.8	0.158	3.7
158	0.154	6.1	0.158	3.7	0.159	3.0
159	0.156	4.9	0.154	6.1	0.154	6.1
160	0.158	3.7	0.162	1.2	0.159	3.0
161	0.156	4.9	0.158	3.7	0.157	4.3
162	0.158	3.7	0.159	3.0	0.160	2.4
163	0.154	6.1	0.156	4.9	0.152	7.3
BHT	0.103	37.2	0.078	52.4	0.063	61.6
BHA	0.045	72.6	0.043	73.8	0.041	75.0
$\alpha$ -Tokoferol	0.042	74.4	0.041	75.0	0.042	74.4

### 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 Aktiflikleri Tablo 3,3’de verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.249’dur.

**Tablo 3.3.** 155 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ( $\mu\text{g/mL}$ , %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
156	0.167	32.9	0.204	18.1	0.205	17.7
157	0.172	30.9	0.182	26.9	0.183	26.5
158	0.169	32.1	0.179	28.1	0.195	21.7
159	0.209	16.1	0.169	32.1	0.163	34.5
160	0.164	34.1	0.170	31.7	0.202	18.9
161	0.173	30.5	0.197	20.9	0.203	18.5
162	0.171	31.3	0.193	22.5	0.199	20.1
163	0.171	31.3	0.185	25.7	0.189	24.1
EDTA	0.042	83.1	0.037	85.1	0.035	85.9
$\alpha$ -Tokoferol	0.151	39.4	0.112	55.0	0.098	60.6

### 3.3. Asitlik İncelemeleri

Tez kapsamında izopropil alkol, *tert*-butil alkol, DMF ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılan 155 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon metodu ile yapılan titrasyon verileri Tablo 3.4-11’de verilmiştir.

**Tablo 3.4.** 156 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

156	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.17	-369	6.04	-27	10.49	-282	10.26	-220
0.10	13.81	-395	11.58	-344	15.67	-504	13.23	-371
0.15	14.82	-448	14.28	-430	16.45	-536	13.74	-396
0.20	16.22	-525	17.29	-583	17.33	-606	14.14	-414
0.25	16.96	-566	17.96	-623	17.97	-617	14.39	-427
0.30	17.67	-604	18.26	-638	18.13	-619	14.74	-445
0.35	17.97	-621	18.39	-643	18.79	-661	14.92	-455
0.40	18.08	-627	18.52	-653	18.65	-666	15.07	-463
0.45	18.28	-636	18.62	-657	19.04	-672	15.18	-469
0.50	18.40	-642	18.81	-658	19.07	-674	15.30	-475
0.55	18.45	-643	-	-	-	-	15.37	-479

**Tablo 3.5.** 157 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

157	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.03	-385	14.95	-474	7.40	-127	8.36	-184
0.10	14.76	-448	17.76	-611	14.59	-474	13.53	-396
0.15	14.97	-457	18.26	-620	17.00	-582	14.56	-392
0.20	15.07	-484	18.66	-657	18.35	-642	14.97	-458
0.25	16.45	-565	18.97	-674	18.40	-642	15.19	-469
0.30	17.49	-599	19.14	-682	18.53	-651	15.30	-474
0.35	17.80	-612	19.22	-686	18.61	-654	15.35	-479
0.40	17.93	-617	19.29	-690	18.64	-656	14.40	-480
0.45	18.00	-621	19.34	-692	-	-	-	-
0.50	18.06	-624	-	-	-	-	-	-
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.6.** 158 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

158	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12.91	-374	11.22	-307	17.97	-645	10.40	-249
0.10	14.79	-447	16.37	-580	19.51	-703	14.48	-442
0.15	15.39	-502	17.62	-617	19.71	-712	14.92	-461
0.20	16.25	-531	18.07	-621	19.77	-716	15.17	-469
0.25	16.47	-536	18.76	-667	19.81	-718	15.35	-471
0.30	17.19	-585	19.55	-705	19.84	-720	15.42	-482
0.35	17.56	-600	19.92	-712	19.86	-721	15.49	-485
0.40	17.66	-603	-	-718	-	-	15.59	-487
0.45	17.75	-607	-	-721	-	-	-	-
0.50	17.79	-609	-	-722	-	-	-	-
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.7.** 159 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

159	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12.96	-350	15.84	-529	13.11	-391	8,03	-122
0.10	14.60	-424	18.37	-645	18.12	-573	12.32	-324
0.15	17.11	-587	19.05	-680	18.87	-652	13.17	-365
0.20	17.82	-615	19.28	-691	18.98	-658	13.69	-392
0.25	18.05	-626	19.49	-702	19.04	-662	14.05	-409
0.30	18.42	-657	19.61	-707	19.06	-664	14.38	-423
0.35	18.88	-671	19.68	-711	-	-	14.51	-432
0.40	19.03	-673	19.75	-715	-	-	14.62	-438
0.45	19.08	-675	19.81	-718	-	-	14.68	-441
0.50	-	-	19.97	-721	-	-	14.74	-444
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.8.** 160 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

160	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.78	-399	14.50	-522	10.00	-238	11.86	-328
0.10	15.68	-495	17.23	-595	14.40	-444	14.63	-442
0.15	16.70	-561	18.68	-606	15.24	-554	15.03	-464
0.20	17.27	-582	19.84	-674	17.16	-675	15.36	-481
0.25	17.36	-589	-	-686	-	-778	15.65	-495
0.30	18.00	-623	-	-692	-	-796	15.83	-504
0.35	18.21	-635	-	-694	-	-799	15.93	-509
0.40	18.35	-638	-	-695	-	-799	16.02	-513
0.45	18.39	-641	-	-	-	-	16.08	-517
0.50	18.43	-642	-	-	-	-	16.14	-520
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.9.** 161 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

161	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.22	-394	15.18	-528	13.05	-282	9.13	-196
0.10	15.65	-500	18.00	-626	18.10	-677	13.65	-390
0.15	15.89	-506	18.29	-639	19.75	-728	14.11	-414
0.20	16.80	-566	18.49	-649	-	-756	14.39	-428
0.25	17.28	-584	18.66	-657	-	-779	14.57	-439
0.30	17.41	-590	18.79	-665	-	-784	14.73	-444
0.35	18.69	-657	18.91	-670	-	-790	14.82	-450
0.40	18.74	-660	19.01	-676	-	-796	14.91	-454
0.45	18.77	-661	19.08	-679	-	-798	14.94	-455
0.50	-	-	19.17	-681	-	-	-	-
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.10.** 162 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

162	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.15	-337	16.07	-558	13.24	-439	10.26	-280
0.10	15.27	-471	18.59	-657	17.73	-629	14.77	-455
0.15	15.69	-540	18.85	-669	18.86	-663	15.53	-496
0.20	16.80	-578	18.04	-678	19.12	-689	15.72	-499
0.25	17.81	-617	18.22	-686	19.34	-703	16.22	-519
0.30	18.86	-646	19.30	-692	19.75	-723	16.32	-534
0.35	18.89	-651	19.44	-696	19.85	-731	16.44	-539
0.40	19.05	-684	19.46	-698	19.94	-734	16.49	-544
0.45	19.20	-689	-	-	19.97	-735	16.51	-546
0.50	19.29	-691	-	-	-	-	-	-
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.11.** 163 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

162	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.39	-285	13.43	-408	12.30	-370	11.62	-234
0.10	13.57	377	17.47	-600	16.29	-539	14.48	-430
0.15	14.77	-446	18.05	-628	16.85	-571	14.89	-448
0.20	15.65	-504	18.33	-642	17.24	-593	14.98	-458
0.25	16.38	-546	18.62	-652	18.01	-632	15.16	-465
0.30	16.91	-566	19.08	-681	18.59	-656	15.19	-469
0.35	17.38	-591	19.26	-690	18.82	-666	15.27	-472
0.40	17.61	-606	19.44	-699	19.00	-670	15.34	-475
0.45	17.85	-611	19.52	-703	19.02	-671	15.41	-476
0.50	17.91	-617	19.53	-706	-	-	-	-
0.55	17.96	-619	-	-	-	-	-	-

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak elde edilen bulgular sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uygunluk göstermiştir.

154 tipi benzaldehid türevi bileşiğin IR spektrumunda 2841 ve 2762 cm<sup>-1</sup> de CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1695 cm<sup>-1</sup> de beklediği üzere C=O gerilme titreşimi ve 1370, 1193 cm<sup>-1</sup> de SO<sub>2</sub> ye ait pikler görülmüştür. 154 tipi bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde  $\delta$  10.05 ppm'de CHO protonları ve  $\delta$  7.89-7.48 ppm aralığında aromatik protonlar ve 3.45 ppm'de OCH<sub>3</sub> protonları ortaya çıkmıştır. Aynı bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında 184.74 ppm'de CHO piki ve 55.92 ppm'de OCH<sub>3</sub> karbonuna ait pik gözlemlenmiştir. 154 tipi bileşiğe ait UV spektum değerleri materyal metod bölümünde verilmiş olup üç bant görülmüştür.

155 tipi bileşiklerin IR spektrum verileri materyal ve yöntem bölümünde verilmiş olup, bileşiklerin IR spektrumlarında CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri gözlemlenmezken, 3184-3159 cm<sup>-1</sup> aralığında N-H gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca 115 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1709-1690 cm<sup>-1</sup> aralığında, C=O gerilme titreşimleri ve 1381-1354 ve 1189-1149 cm<sup>-1</sup> aralığında SO<sub>2</sub> gerilme titreşimleri ait pikler görülmüştür.

Çalışmada sentezlenen 155 tipi bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde  $\delta$  12.40-11.81 ppm aralığında N-H protonları görülmüştür. Ayrıca 155 tipi bileşiklerde  $\delta$  9.79-9.71 ppm aralığında N=CH protonları,  $\delta$  7.90-7.15 ppm aralığında aromatik protonlar ve 3.55-3.52 ppm aralığında OCH<sub>3</sub> protonları ortaya çıkmıştır. Triazol halkasında C-3'e bağlı aril gruplarına ait aromatik protonların farklılandırılması başarılı ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir. Bunlardan başka, 156 bileşiğinde  $\delta$  2,26 ppm'de CH<sub>3</sub> protonlarına; 157 bileşiğinde  $\delta$  1.22 ppm'de CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  $\delta$  2.67 ppm'de CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> protonlarına; 158 bileşiğinde  $\delta$  0.98 ppm'de CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> protonlarına,  $\delta$  1.69

ppm'de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  protonlarına,  $\delta$  2.63 ppm'de  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  protonlarına; 159 bileşiğinde  $\delta$  4.03 ppm'de benzilik  $\text{CH}_2$  protonlarına; 160 bileşiğinde  $\delta$  2.28 ppm'de  $\text{PhCH}_3$  protonlarına;  $\delta$  3.99 ppm'de benzilik  $\text{CH}_2$  protonlarına; 161 bileşiğinde  $\delta$  3.70 ppm'de *p*- $\text{OCH}_3$  protonlarına;  $\delta$  3.97 ppm'de benzilik  $\text{CH}_2$  protonlarına; 162 bileşiğinde  $\delta$  4.06 ppm'de benzilik  $\text{CH}_2$  protonlarına rastlanmıştır.

155 tipi bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında  $\delta$  152.30-152.21 ppm aralığında triazol C-5,  $\delta$  149.28-147.06 ppm aralığında  $\text{N}=\text{CH}$ ,  $\delta$  147.34-144.51 ppm aralığında da triazol C-3 karbonları gözlemlenmiştir. Bütün bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, C-3'e bağlı substituentlerden aril gruplarına ait aromatik karbonların farklılandırılması başarılı ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir.

155 tipi bileşiklere ait UV spektum değerleri materyal metod bölümünde verilmiştir. 156, 157, 162 ve 163 bileşiklerine ait üç; 158, 159, 160 ve 161 bileşiklerine ait dört bant gözlenmiştir.  $\epsilon$  değerleri ise 10400–38709  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  aralığında hesaplanmıştır.

## **4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

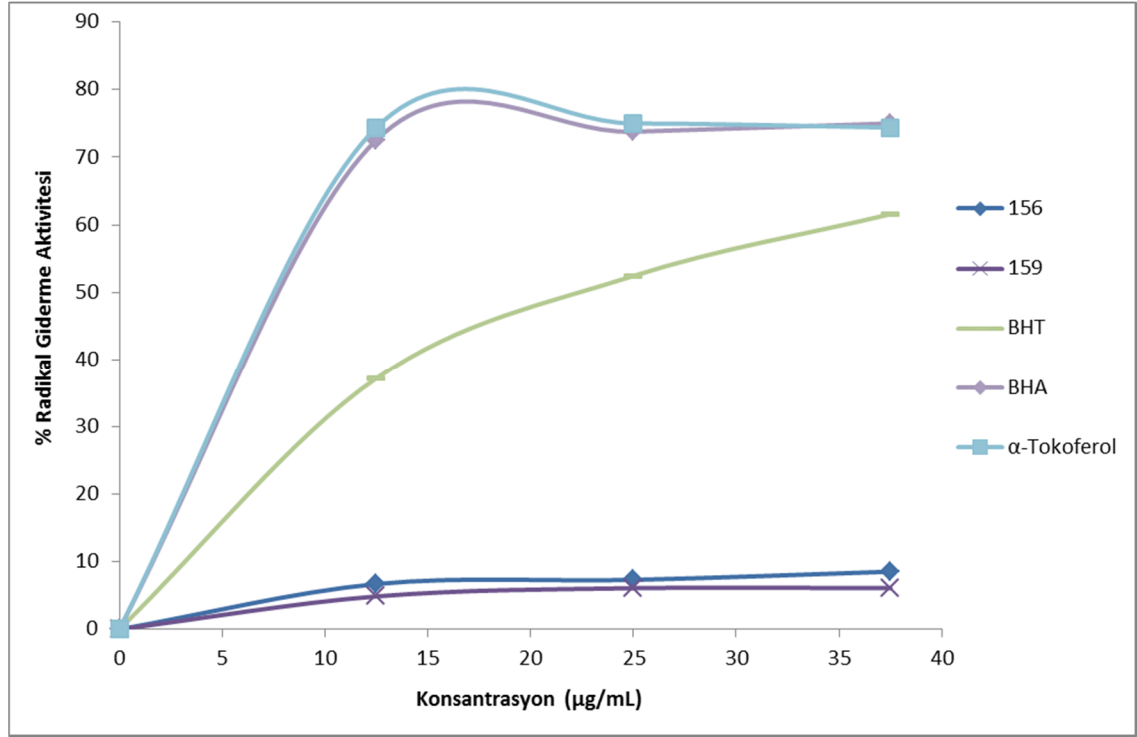
### **4.2.1. İndirgeme Gücü**

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



#### 4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1'deki grafikte sentezlenen bileşiklerin 517 nm'de değişen derişimlerde yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.2'de görüleceği üzere; kontrolden daha düşük absorbans değerlerine sahiptir. Ancak standart antioksidanlar ile karşılaştırıldıklarında bileşiklerin radikal giderme aktivitesine sahip olmadıkları görülmektedir.

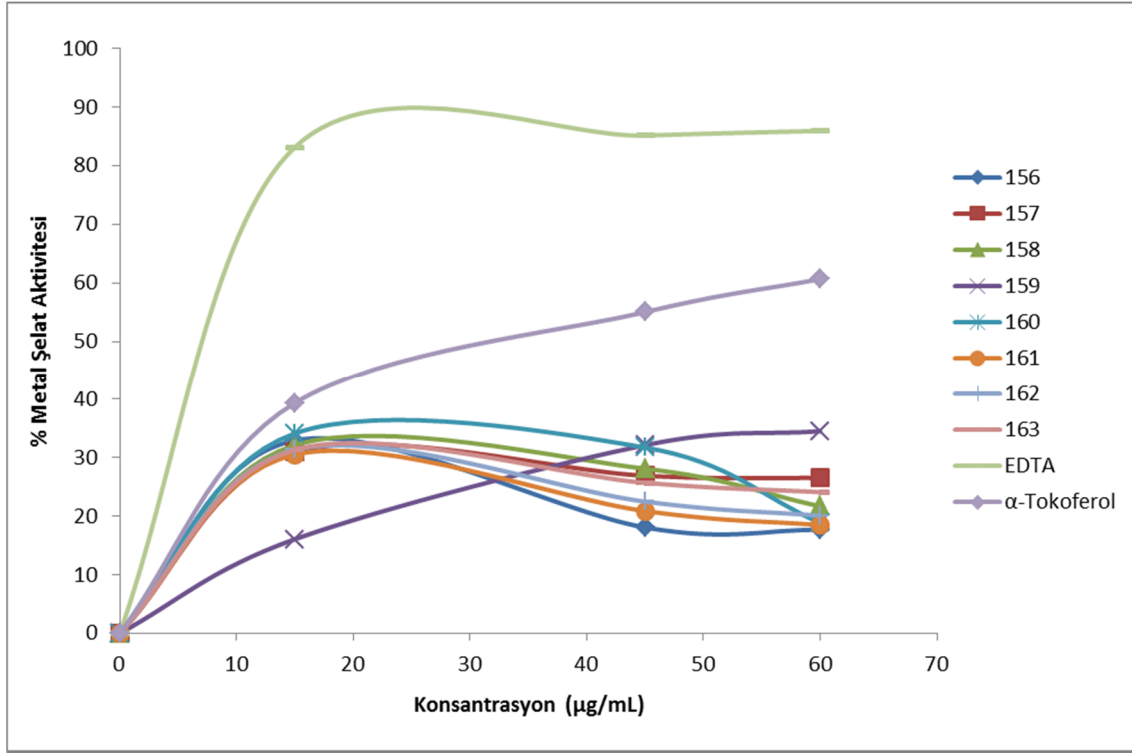


Şekil 4.1. 156 ve 159 Bileşiklerinin Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

#### 4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.2'deki grafikte sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.3'te ve grafikte 155 tipi bileşiklerin, 159 bileşiği hariç, metal şelatlama aktivitesine sahip olmadıkları

görülmektedir. Çünkü artan konsantrasyon ile absorbansın düşmesi beklenirken, 159 bileşiği hariç diğer tüm bileşiklerde absorbanslar artmaktadır ve yalnızca en düşük konsantrasyonu dikkate alacak olursak bu bileşiklerin standart antioksidanlardan  $\alpha$ -tokoferole yakın değerlerde şelatlama gösterdikleri görülmektedir. Bir sıralama yapmak gerekirse; EDTA >  $\alpha$ -tokoferol > 159 şeklinde yazılabilir.

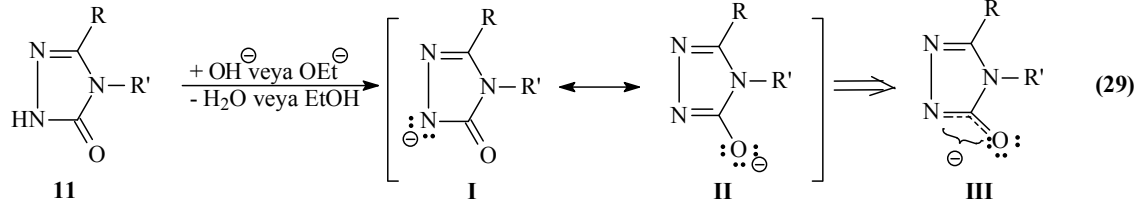


Şekil 4.2. 155 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

### 4.3. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminde N-H protonunun zayıf asidik özellik gösterdiği bilinmektedir [94, 96, 117-124, 136]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir: 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni aşağıdaki denklem uyarınca proton halinde ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci en elektronegatif atom olan

oksijeni de içine alacak şekilde delokalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.

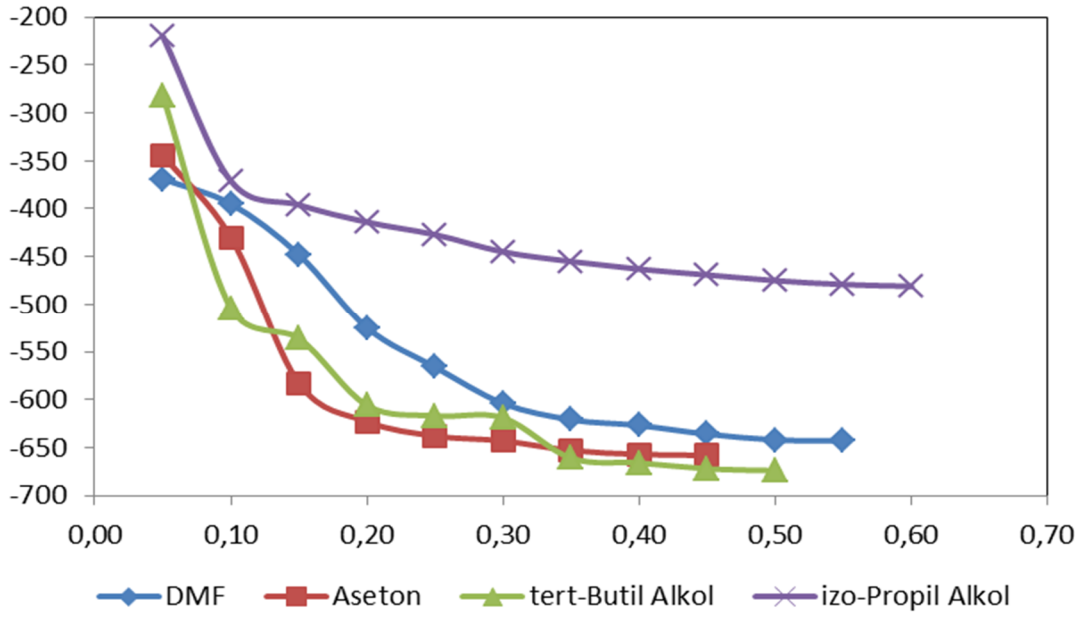


I ve II rezonans strüktürlerinin rezonans hibridi III olup, negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir.

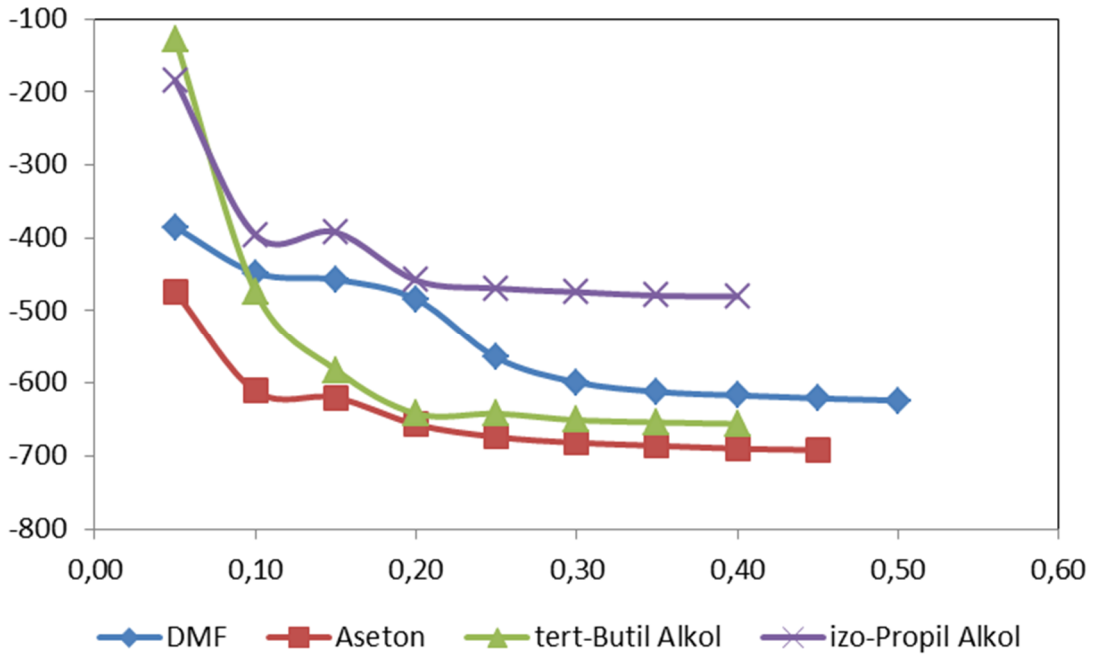
4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 8 farklı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin p*K*<sub>a</sub> ve HNP değerleri tayin edilmiştir. 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücülerini tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton kullanılmıştır. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutil amonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkol'deki çözeltisi kullanılmıştır.

Çalışmada 4 farklı susuz çözücüde asitlikleri incelenen 8 yeni bileşiğin bu çözücülerdeki titrasyon grafikleri Şekil 4.3-10'de verilmiştir. Son olarak bu bileşiklerin yarı-nötralizasyon metodu ile HNP değerleri ve karşın olan p*K*<sub>a</sub> değerleri tayin edilmiştir ve Tablo 4.1'de verilmiştir.

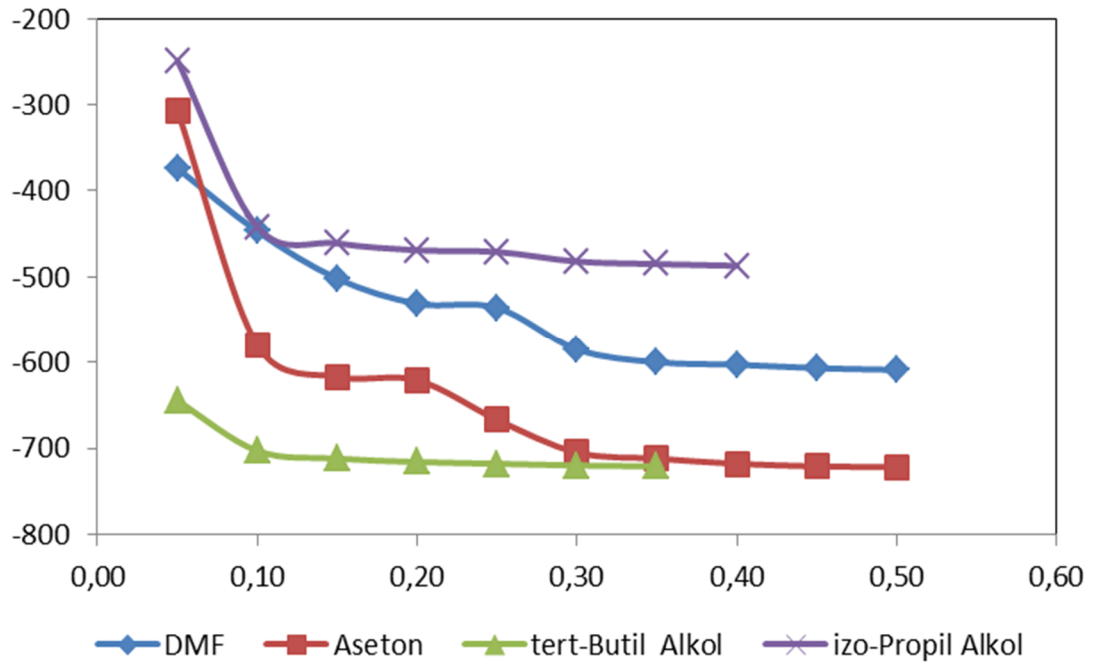
#### 4.3.1. 155 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Grafikleri



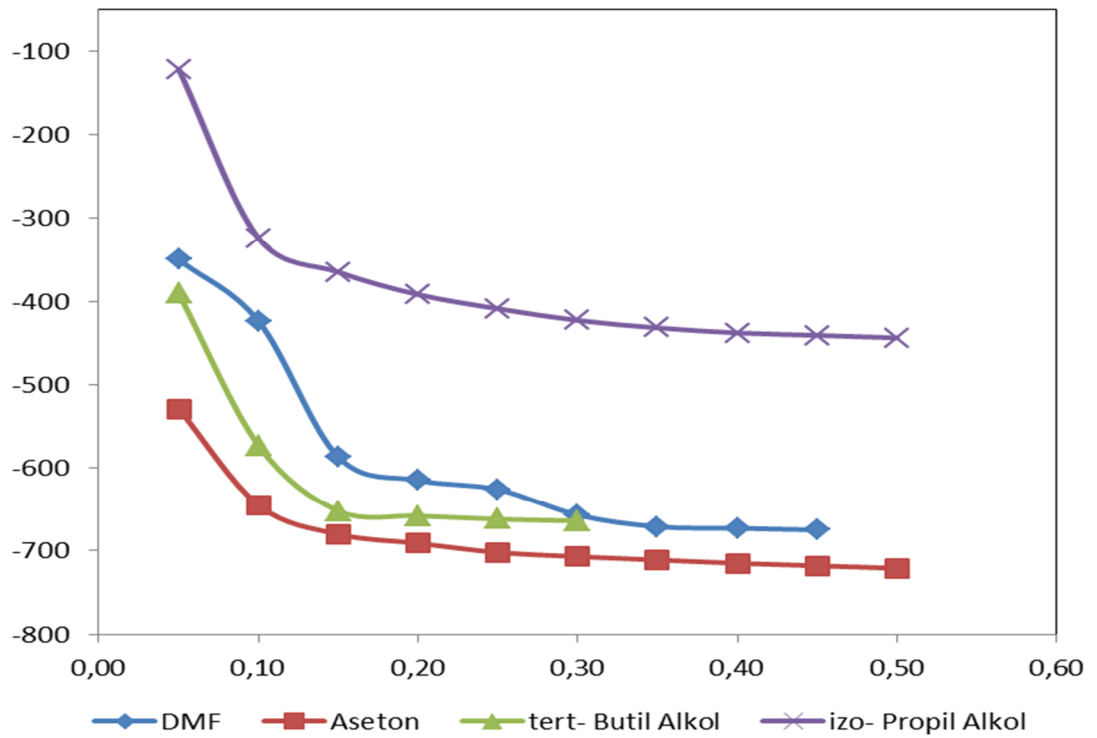
Şekil 4.3. 156 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



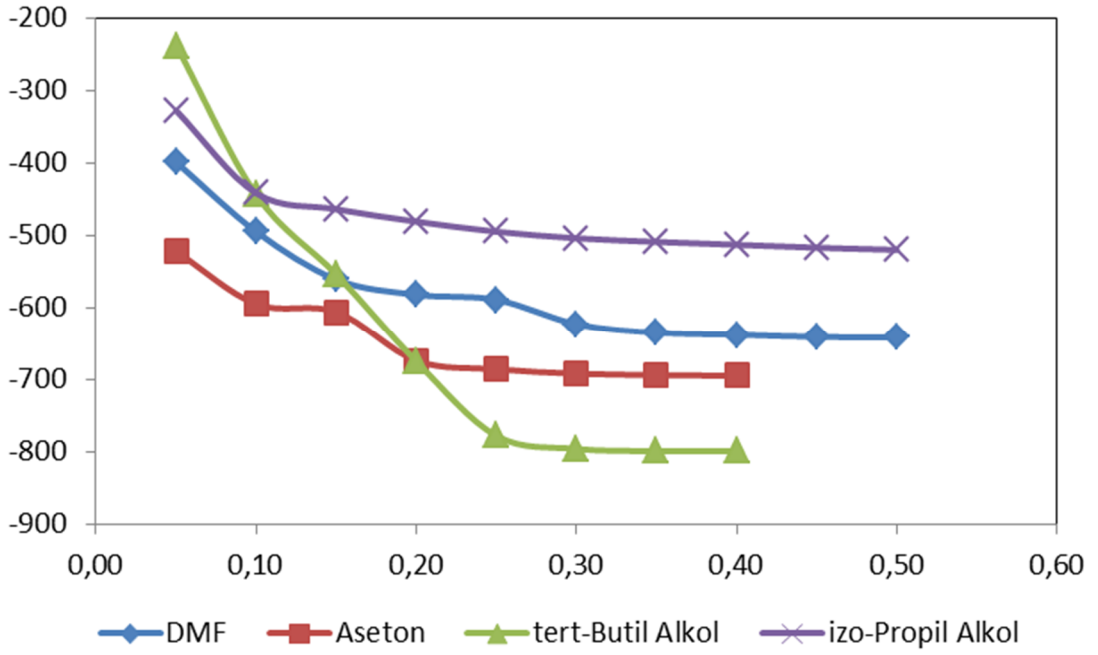
Şekil 4.4. 157 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



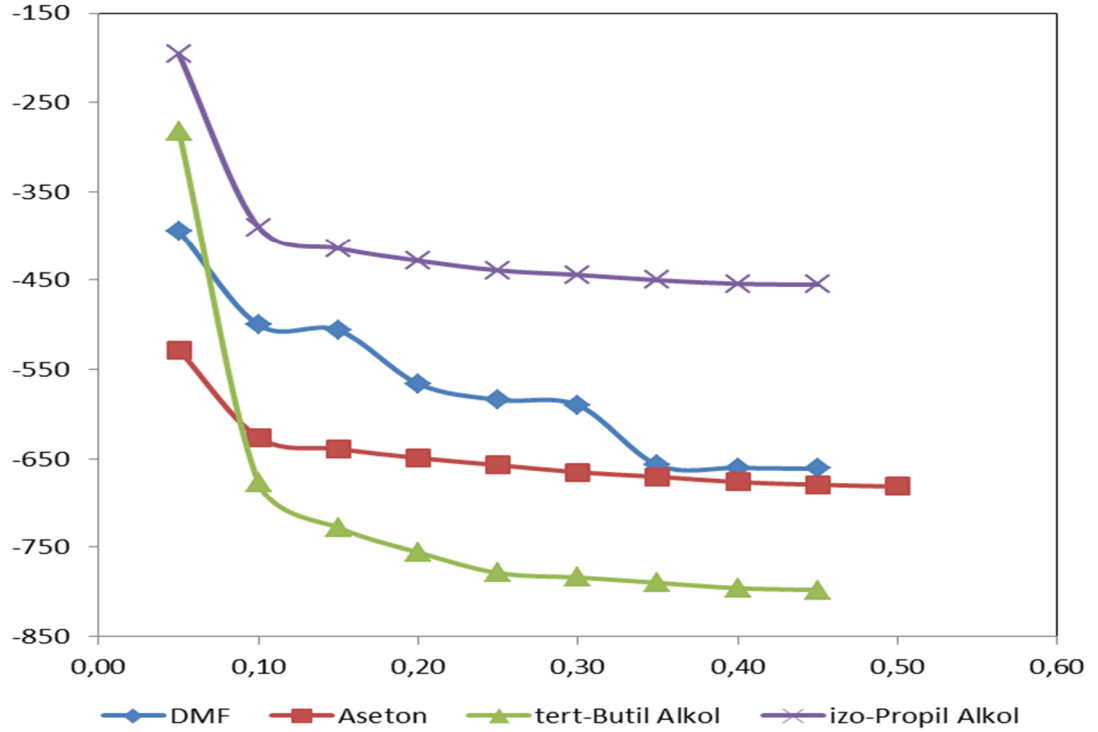
Şekil 4.5. 158 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



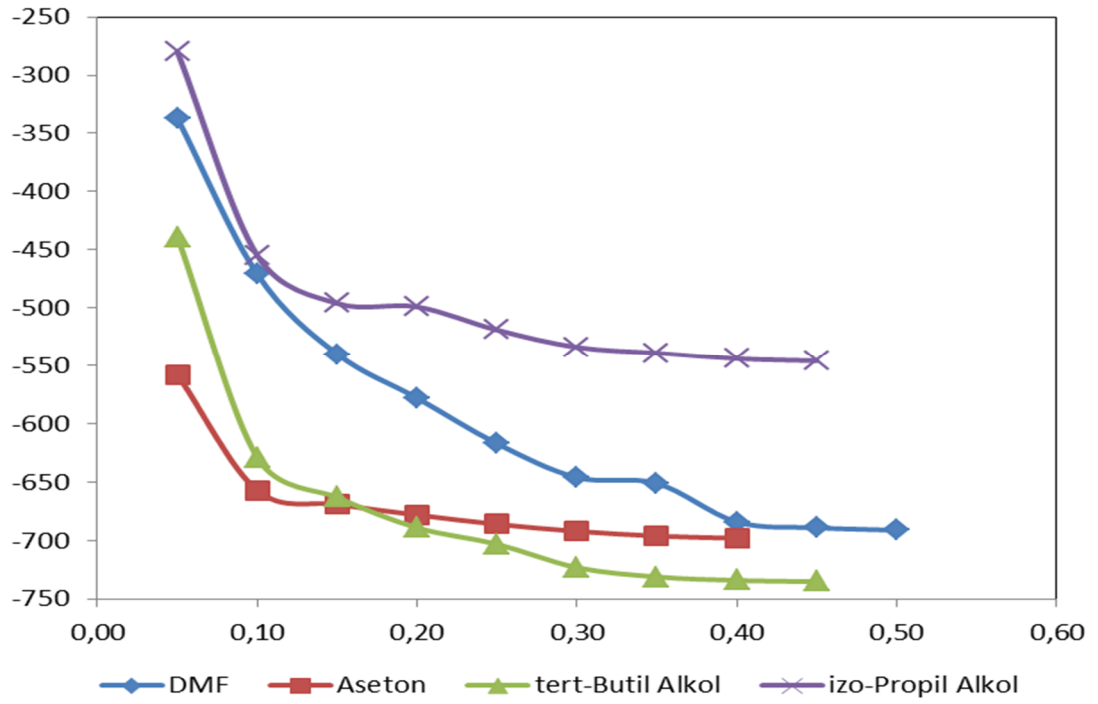
Şekil 4.6. 159 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



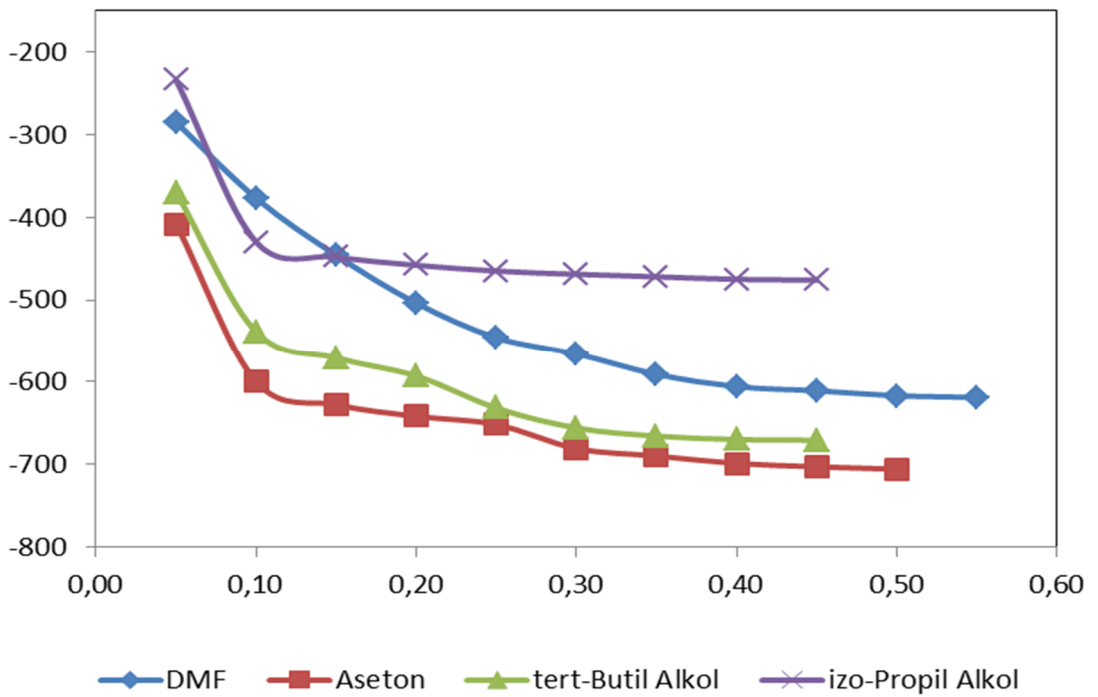
Şekil 4.7. 160 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.8. 161 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.9. 162 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.10. 163 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

#### 4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

**Tablo 4.1.** 155 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan  $pK_a$  Değerleri

Bileşikler	DMF		ASETON		Tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp
<b>156</b>	13.49	-382	11.58	-344	-	-	-	-
<b>157</b>	14.76	-448	-	-	-	-	10.95	-290
<b>158</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>159</b>	12.96	-350	-	-	-	-	-	-
<b>160</b>	-	-	15.87	-559	12.20	-341	-	-
<b>161</b>	15.89	-506	-	-	-	-	-	-
<b>162</b>	13.15	-337	-	-	-	-	-	-
<b>163</b>	11.39	-285	-	-	-	-	-	-

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak asitlik sıralaması dielektrik sabitinin artmasıyla asitlik artar. Bu sonuca göre asitlik artışı *tert*-butil alkol < izopropil alkol < aseton < *N,N*-dimetilformamid şeklindedir. Elde edilen sonuçlara göre incelendiğinde bileşiklerin çözücülerdeki sıralamaları aşağıdaki gibidir:

156 Aseton > *N,N*-dimetilformamid

157 izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid

159 *N,N*-dimetilformamid

160 *tert*-butil alkol > *N,N*-dimetilformamid

161 *N,N*-dimetilformamid

162 *N,N*-dimetilformamid

163 *N,N*-dimetilformamid

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde izopropil alkol ve *tert*-butil alkolün dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olan çözücülerdeki 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (155) bileşiklerini asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (izopropil alkolde) daha



asidik olması beklenir. Ancak, yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde izopropil alkolde 155 tipi bileşiklerde asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilemediğinden tayin edilememiştir. *Tert*-butil alkolde ise yalnızca 160 tipi bileşikte titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilmiştir.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış Aseton < *N,N*-dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. 157, 158, 159, 161, 162 ve 163 bileşiklerinin asetondaki, asitlik değeri grafikten hesaplanamadığından sıralamaya alınamamıştır. *N,N*-dimetilformamid de ise 158 ve 160 bileşikleri hariç S şekli elde edilmiş, ancak asetonda S şekli elde edilemediğinden mukayese yapılamamıştır.

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



şeklindedir. (132) numaralı dengelerde protofilik çözücülerde birinci ve ikinci dengeler büyük oranda gerçekleşirken üçüncü denge çok düşük oranda sağa kayar. Üçüncü dengedeki serbest  $SH^+$  ortamda bulunabilecek en kuvvetli asittir ve titrantla doğrudan reaksiyona girebilir. Ancak çözücü profobik (aseton gibi) ise (132) dengesi çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle profobik çözücüde meydana gelen  $SH^+$  iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda asetonitril ortamında *N,N*-dimetilformamiddekinden daha asidik olması açıklanabilir.

Bileşiklerdeki fonksiyonel gruplara göre asidik değerler incelendiğinde: R fonksiyonel gruplarının asidik protona olan uzaklığı nedeniyle etkisi çok azdır.

Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde :

**İzopropil alkol ortamında;** 157 (diğer bileşiklerin titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilememiştir).

**Tert-Butil alkol ortamında;** 160 (diğer bileşiklerin titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilememiştir).

**N,N-Dimetilformamid ortamında;** 163 > 159 > 162 > 156 > 157 > 161

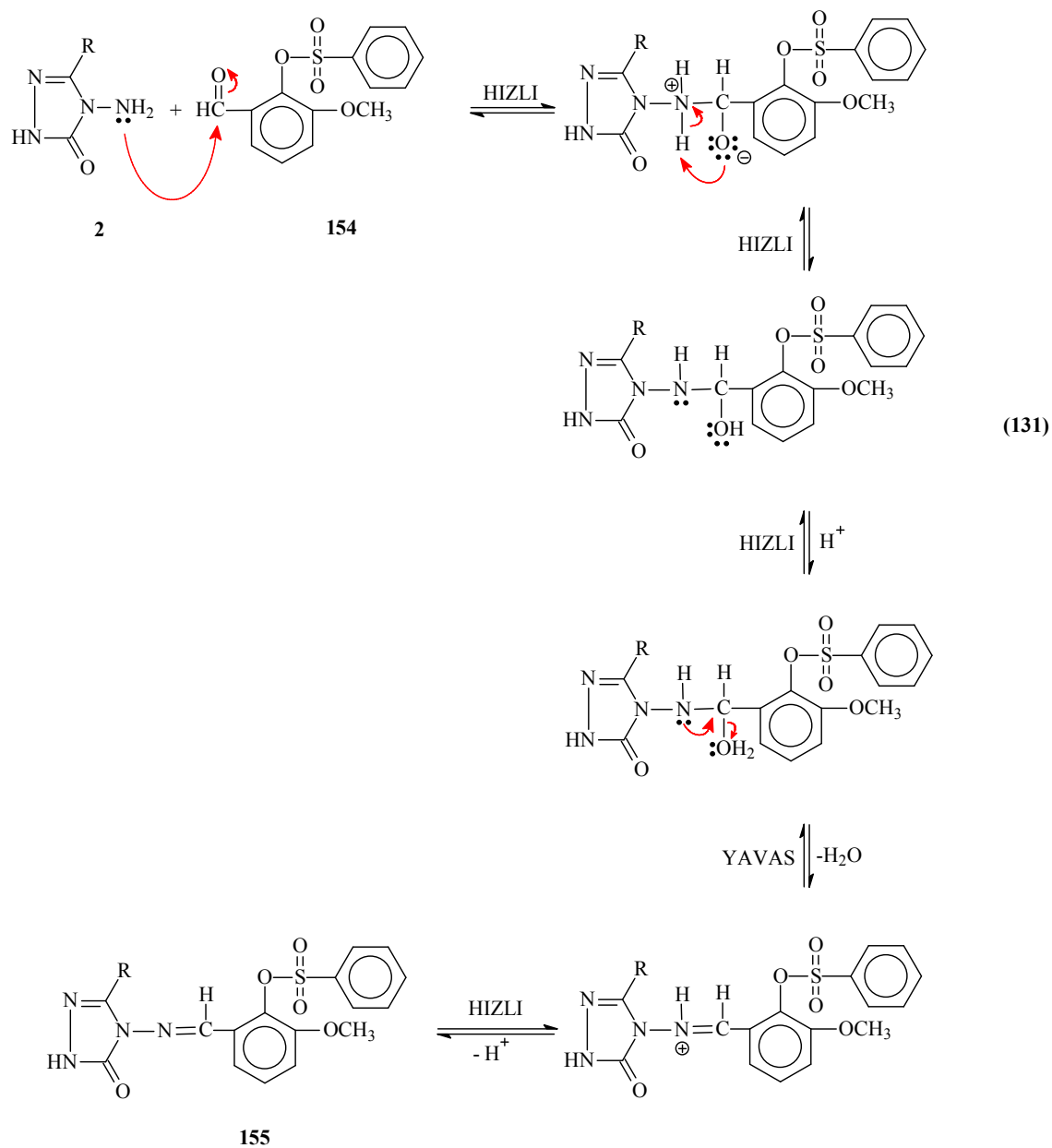
**Aseton ortamında;** 156 > 60

şeklinde belirlenmiştir.

Çözücülerin farklandırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde bileşiklerinin kullanılan çözücülerde farklandırıldığı görülmüştür.

#### 4.4. İncelenen Reaksiyonun Mekanizması

Tez kapsamında 154 tipi benzaldehid türevi sentezlendikten sonra bu bileşiğin 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 155 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. pH=4-5'de daha kolay olduğu bilinen [195, 196] bu reaksiyonun muhtemel mekanizması iki basamağı kapsar. Birinci basamakta N-NH<sub>2</sub> grubunun benzaldehid türevinin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı söz konusudur. İkinci basamakta ise, oluşan katılma ürününden H<sub>2</sub>O eliminasyonu ile imin tipi Schiff Bazlarının oluşumu gerçekleşir. Muhtemel reaksiyon mekanizması 2 tipi bileşiklerin 154 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan 155 tipi bileşiklerin oluştuğı reaksiyon için aşağıda verilmiştir (Denklem 131).



## 5. KAYNAKLAR

- [1] Demirbaş, N., Karaoğlu, S. A., Demirbaş, A., Sancak, K., “Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]-triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (9): 793-804 (2004).
- [2] Demirayak, S., Benkli, K., Güven, K., “Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2(substituted-1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (11): 1037-1040 (2000).
- [3] Bhovi, M. G., Gadaginamath, G. S., “Chemoselective reaction of benz[g]indole dicarboxylate towards hydrazine hydrate: Bisheterocycles: Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-[2-hydroxyethyl]-3-ethoxycarbonyl-5-oxadiazolyl/triazolyl/ pyrrolyaminocarbonylmethoxy-2-methylbenz[g]indoles”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (4): 794-800 (2005).
- [4] Ulusoy, N., Gürsoy, A., Otuk, G., “Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercapto acetic acid derivatives”, *Il Farmaco*, 56 (12): 947-952 (2001).
- [5] Doğan, H. N., Rollas, S., Erdeniz, H., “Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic hydrazide derivatives”, *Il Farmaco*, 53 (7): 462-467 (1998).
- [6] Cacic, M., Trkovnik, M., Cacic, F., Has-Schon, E., “Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of (7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-acetic acid hydrazide”, *Molecules*, 11 (2-3): 134-147 (2006).
- [7] Bhovi, M. G., Gadaginamath, G. S., “Synthesis and antimicrobial activity of some 1,5-dioxadiazolyl/ditriazolyl and dipyrrolylindole derivatives”, *Asian J. Chem.*, 17 (1): 518-524 (2005).
- [8] Gürsoy, A., Ünal, B., Karalı, N., Otuk, G., “Synthesis, characterization and primary antimicrobial activity evaluation of 3-phenyl-6-methyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl-mercaptoacetic acid arylidenehydrazides”, *Tr. J. Chem.*, 29 (3): 233-245 (2005).
- [9] Amine, M. S., Eissa, A. M. F., El-Sawy, A. A., Shaaban, A. F., El-Sayed, R., “New heterocycles having double characters as antimicrobial and surface active agents: Part 1 – Nonionic compounds from fatty acid isothiocyanate”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (8): 1724-1730 (2005).
- [10] Chitre, K. P., Jayswal, K. P., Patel, H. D., “Synthesis, characterization and microbial studies of arylidene aceto hydrazido benzotriazole derivatives”, *Asian J. Chem.*, 17 (4): 2797-2799 (2005).

- [11] Khalil, N. S. A. M., “Efficient synthesis, structure and antimicrobial activity of some novel N- and S-β-D-glucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles”, *Carbohydrate Res.*, 341: 2187-2199 (2006).
- [12] Bhovi, M. G., Gadaginamath, G. S., “1,3-Dipolar cycloaddition reactions: Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-triazolyylethylindole and 1-triazolyylethylbenz[g]indole derivatives”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (5): 1068-1073 (2005).
- [13] Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R., “Synthesis and antimicrobial activity of N-[(α-methyl)benzylidene]-(3-substituted-1,2,4-triazol-5-yl-thio] acetohydrazides”, *Il Farmaco*, 53 (12): 773-776 (1998).
- [14] Karabasanagouda, T., Adhikari, A. V., Shetty, N. S., “Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties”, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (4): 521-529 (2007).
- [15] Gülerman, N. N., Doğan, H. N., Rollas, S., Johansson, C., Çelik, C., “Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities”, *Il Farmaco*, 56 (12): 953-958 (2001).
- [16] Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., “Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate”, *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (2): 153-160 (1999).
- [17] Kahveci, B., Bekircan, O., Karaoğlu, S. A., “Synthesis and antimicrobial activity of some 3-alkyl-4-(arylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (12): 2614-2617 (2005).
- [18] Papakonstantinou-Garoufalias, S., Pouli, N., Marakos, P., Chytyroglou-Ladas, A., “Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1*H*-1,2,4-triazole”, *Il Farmaco*, 57 (12): 973-977 (2002).
- [19] Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D. G., Buzarovska, A., “Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles”, *Molecules*, 6 (10): 815-824 (2001).
- [20] Porretta, G. C., Fioravanti, R., Biava, M., Cirilli, R., Simonetti, N., Villa, A., Bello, U., Faccendini, P., Tita, B., “Research on antibacterial and antifungal agents: X. Synthesis and antimicrobial activities of 1-phenyl-2-(1*H*-azol-1-yl) ethane derivatives: Anticonvulsant activity of 1-(4-methylphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl) ethanol”, *Eur. J. Med. Chem.*, 28 (10): 749-760 (1993).
- [21] İközler, 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).

- [22] Johnson, E. M., Szekely, A., Warnock, D. W., “*In-vitro* activity of Syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mold pathogens”, *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 43 (5): 1260-1263 (1999).
- [23] Bekircan, O., Gümrükçüoğlu, N., “Synthesis of some 3,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (10): 2107-2113 (2005).
- [24] Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N., Al-Masoudi, N. A., “Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives”, *Il Farmaco*, 59 (10): 775-783 (2004).
- [25] Rostom, S. A. F., Shalaby, M. A., El-Demellawy, M. A., “Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents”, *Eur. J. Med. Chem.*, 38 (11-12): 959-974 (2003).
- [26] İkizler, A. A., İkizler, A. Yüksek, H., Serdar, M., “Antitumor activities of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Modelling, Measurement & Control C, AMSE press*, 57: 25-33 (1998).
- [27] Küçükgül, I., Tatar, E., Küçükgül, S. G., Rollas, S., De Clercq, E., “Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents”, *Eur. J. Med. Chem.*, 43(2): 381-392 (2008).
- [28] Doğan, H. N., Duran, A., Rollas, S., “Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1*H*-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (11): 2301-2307 (2005).
- [29] Duran, A., Doğan, H. N., Rollas, S., “Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-Dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5*H*-1,2,4-triazoline-5-thiones”, *Il Farmaco*, 57 (7): 559-564 (2002).
- [30] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., “New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolthiadiazoles as possible anticancer agents”, *Eur. J. Med. Chem.*, 37 (6): 511-517 (2002).
- [31] Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A., Abou-Elmalgd, W. S. I., “Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity”, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (7): 934-939 (2007).

- [32] Karakuş, S., Rollas, S., “Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N’-[4-(alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas”, *Il Farmaco*, 57 (7): 577-581 (2002).
- [33] Savini, L., Chiasserini, L., Pellerano, C., Filippelli, W., Falcone, G., “Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines”, *Il Farmaco*, 56: 939-945 (2001).
- [34] Metwally, K. A., Yaseen, S. H., Lashine, E. S. M., El-Fayomi, H. M., El-Sadek, M. E., “Non-carboxylic, analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential”, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (2): 152-160 (2007).
- [35] Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., “Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity”, *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (4): 1808-1814 (2007).
- [36] Turan-Zitouni, G., Kaplançıklı, Z. A., Erol, K., Kılıç, F. S., “Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines”, *Il Farmaco*, 54 (4): 218–223 (1999).
- [37] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Akşit, H., Özdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [38] Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M. O., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., “Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [39] Andreadau, I., Tarouli, A., Bafilis, E., Chrysselis, M., Rekka, E., Tsantili-Kakoulidou, A., Iliodromitis, E., Siatra, T., Kremastinos, D.T., “Antioxidant activity of novel indole derivatives and protection of the myocardial damage in rabbits”, *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (2): 165-168 (2002).
- [40] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., “Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties”, *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [41] Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L., Kozioł, A. E., “Cyclization of 1-[(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-acetyl]thiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiazdiazole derivatives and their pharmacological properties”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 70 (1): 51-62 (2005).
- [42] Küçükgül, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinci, A. C., Vidin, A., “Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-

arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines”, *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (7-8): 761-771 (2000).

- [43] Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., Giles, D., “Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues”, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (6): 823-840 (2007).
- [44] Kalluraya, B., Sreenivasa, S., “Synthesis and pharmacological properties of some quinoline derivatives”, *Il Farmaco*, 53 (6): 399-404 (1998).
- [45] Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Otuk-Sanis, G., Özdemir, O., Bayrak, I., Altuğ, T., Stables, J. P., “Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity”, *Il Farmaco*, 59 (11): 893-901 (2004).
- [46] Shalini, M., Yogeewari, P., Sriram, D., Stables, J. P., “Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: Synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 63 (3): 187-193 (2009).
- [47] Chen, J., Sun, X. Y., Chai, K. Y., Lee, J. S., Song, M. S., Quan, Z. S., “Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxyl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines”, *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (21): 6775-6781 (2007).
- [48] Omar, A. M. M. E., Aboulwafa, O. M., “Synthesis and anticonvulsant properties of a novel series of 2-substituted amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives”, *J. Heterocyclic Chem.*, 21 (5): 1415-1418 (1984).
- [49] Bovy, P. R., Reitz, D. B., Collins, J. T., Chamberlain, T. S., Olins, G. M., Corpus, V. M., McMahan, E. G., Palomo, M. A., Koepke, J. P., Smits, G. J., McGraw, D. E., Gaw, J. F., “Nonpeptide angiotensin-II antagonists – N-phenyl-1H-pyrrole derivatives are angiotensin-II receptor antagonists”, *J. Med. Chem.*, 36 (1): 101-110 (1993).
- [50] Ashton, W. T., Cantone, C. L., Chang, L. L., Hutchins, S. M., Strelitz, R. A., MacCoss, M., Chang, R. S. L., Lotti, V. J., Faust, K. A., “Nonpeptide angiotensin-II antagonists derived from 4H-1,2,4-triazoles and 3H-imidazo[1,2-B][1,2,4]triazoles”, *J. Med. Chem.*, 36 (5): 591-609 (1993).
- [51] Naito, Y., Akahoshi, F., Takeda, S., Okada, T., Kajii, M., Nishimura, H., Sugiura, M., Fukaya, C., Kagitani, Y., “Synthesis and pharmacological activity of triazole derivatives inhibiting eosinophilia”, *J. Med. Chem.*, 39 (15): 3019-3029 (1996).



- [52] Takaoka, M., Manabe, S., Yamoto, T., Teranishi, M., Matsunuma, N., Masuda, H., Goto, N., “Comparative-study of goitrogenic actions of 3-substituted 1,2,4-triazoles in rats”, J. Vet. Med. Sci., 56 (2): 341-346 (1994).
- [53] Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Küçükgülzel, I., Kiraz, M., “Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones”, Eur. J. Med. Chem., 34 (12): 1093-1100 (1999).
- [54] Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Kiraz, M., “Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials”, Biorg. & Med. Chem. Letters., 11 (13): 1703-1707 (2001).
- [55] Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., “Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents”, Il Farmaco, 57 (7): 583-587 (2002).
- [56] Klimešová, V., Zahajská, L., Waisser, K., Kaustová, J., Möllmann, U., “Synthesis and antimycobacterial activity of 1,2,4-triazole 3-benzylsulfanyl derivatives”, Il Farmaco, 59 (4): 279-288 (2004).
- [57] Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Kosikowska, U., Malm, A., “Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-triazoline-5-thiones”, Acta Pharm., 54 (3): 251-260 (2004).
- [58] Burçak, G., Andican, G., “Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma” Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 35 (4) (2004).
- [59] Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., “Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma” Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3(4): 92-95 (1997).
- [60] Stohs, S. J., Baghi, D., “Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions” Free Radical Biology Medicine, 18(2), 321-336 (1995).
- [61] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Mimoza Yayınları, Konya, (1995).
- [62] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [63] Onat, T., Emerk, K., Sözmen E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, Palme Yayıncılık, Ankara, (2002).
- [64] <http://www.mustafaaltinisik.org> (2007).
- [65] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., “Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin *in-vitro in-vitro* koşullarda saptanması”, TÜBİTAK Projesi, No:TOGTAG-1698, İzmir, (1999).

- [66] 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).
- [67] Halliwell, B., "Free radicals and antioxidants:A personal view", *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [68] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., "Hydrogen peroxida in the human body", *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [69] Cotton, F. A., Wilkinson, G., "Advanced inorganic chemistry", John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA, (1988).
- [70] Simonian, N.A., Coyle, J.T., "Oxidative stress in neurodegenerative diseases" *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol*, 36, 83-106 (1996).
- [71] Reiter, R.J., "Oxidative damage in the control nervous system: protection by melatonin", *Progress in Neurobiology*, 56, 359-384 (1998).
- [72] 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).
- [73] 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).
- [74] 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).
- [75] Basaga, H.S., "Biochemical aspects of free radicals *Biochem*", *Cell Biol*, 68, 989-998 (1990).
- [76] Josept, A., Knight, M.D., "Free radicals their presence in biological system in free radicals, antioxidants, aging and disease", Washington, 21-44 (1999).
- [77] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., "Free radicals in biology and medicine", Oxford University Press, London (1999).
- [78] Josept, A., Knight, M.D., "Free radicals oxidative stress and cancer in free radicals antioxidants, aging and disease", Washington, P. 304 (1999).
- [79] Odabaşoğlu, F., akır, A., Suleyman, 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).
- [80] Odabaşoğlu, F., "Antioksidan vitaminler", *Pharma Şark* 1(1): 19-21 (2006b).

- [81] Kırkalı, G., Yalçın, S., “Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu”, Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı, 5: 305-312 (1998).
- [82] Miller, H. M., “A simplified method for the evaluation of antioxidants”, Journal American Oil Chemists’ Society, 45: 91 (1971).
- [83] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [84] 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).
- [85] 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).
- [86] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., “Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salycilate and 5-aminosalycilate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers”, Arch. Biochem. Biophys., 315: 161-169 (1994).
- [87] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese J. Nutr., 44: 307-315 (1986).
- [88] 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).
- [89] Stollé, R., “Über Führung von hydrazinabkömmlingen”, J. Prakt. Chem., 75 (2): 416-432 (1907).
- [90] 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).
- [91] 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).
- [92] 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).
- [93] Ün, R., İkizler, A., “Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones”, Chim. Acta Turc., 3: 113-132 (1975).

- [94] 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).
- [95] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Org. Prep. Proced. Int., 25: 99-105 (1993).
- [96] Karabacak, E., “3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [97] Karabacak, M., “3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [98] Kara, E., “3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).
- [99] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester karbetoksi-hidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi, İstanbul (1975).
- [100] İkizler, A. A., Ün, R., “Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds”, Chim. Acta Turc., 7: 269-290 (1979).
- [101] Roger, R., Neilson, O. G., “The chemistry of imidates”, Chem. Rev., 61: 179-211 (1961).
- [102] Pinner, A., “Die imidoäther und ihre derivate”, 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [103] Sykes, P., “A guidebook to mechanism in organic chemistry”, Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [104] Ün, R., İkizler, A. A., “Preparations of aromatic amide carbethoxy-hydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones”, Chim. Acta Turc., 3: 1-22 (1975).
- [105] İkizler, A., İkizler, A. A., Yüksek, H., “Adipik asit dihidrazin bazı iminoesterler ile reaksiyonu”, Doğa TU Kim. D. C., 13: 7-12 (1989).
- [106] İkizler, A. A., Yüksek, H., Bahçeci, S., “<sup>1</sup>H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes”, Monatsh. Chem., 123 (1-2): 191-198 (1992).
- [107] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., “Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Tr. J. Chem., 18 (9): 51-56 (1994).

- [108] İvizler, A., "Bazı 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi", Doğa Bilim Dergisi Temel Bilm., 7: 31-36 (1983).
- [109] Ayça, E., İvizler, A. A., Aslan, R., "Preparations and some reactions of aromatic ester thiosemicarbazones", Chim. Acta Turc., 12: 305-314 (1984).
- [110] Ayça, E., İvizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones", Chim. Acta Turc., 9: 99-108 (1981).
- [111] Yavuz E., "Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).
- [112] İvizler, A. A., Serdar, M., Uzunismail, N., "Bazı 1,2,4-triazolin-5-on türevlerinin elde edilmesi", Doğa TU Kim. D. C., 12: 271-275 (1988).
- [113] Ayça, E., İvizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-alkylamino(arylamino)- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones", Chim. Acta Turc., 9: 381-388 (1981).
- [114] İvizler, A. A., İvizler, A., Yüksek, H., "<sup>1</sup>H-NMR spectra of some 4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-ones", Magn. Reson. Chem., 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [115] İvizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Doğa-Tr. J. Chem., 16: 284-288 (1994).
- [116] İvizler, A. A., Sancak, K., "Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-ones", Monatsh. Chem., 123 (3): 257-263 (1992).
- [117] 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-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", Asian J. Chem., 18 (1): 539-550 (2006).
- [118] Bahceci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Ozdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", Acta Chim. Slov., 49 (4): 783-794 (2002).
- [119] 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-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", Molecules, 10 (8): 961-970 (2005) .
- [120] Yüksek, H., Demirbaş, A., İvizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İvizler, A. A., "Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Arzneim.-Forsch/Drug Res., 47 (4): 405-409 (1997).

- [121] İkizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M., Yuksek, H., "Synthesis and biological activity of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives," Acta Polon Pharm./Drug Res., 55 (2): 117-123 (1998).
- [122] Alkan, M., "Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [123] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Synthesis of some N-alkyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on derivatives, C. Ü. Fen-Edebiyat Fak. Fen Bil. Derg., 20: 73-78 (1998).
- [124] Gürsoy-Kol, Ö., "Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [125] Yüksek, H., İkizler, A. A., "Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Tr. J. Chem., 18: 57-61 (1994).
- [126] İkizler, A. A., Yüksek, H., "A study on 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Rev. Roum. Chem., 41 (7-8): 585-590 (1996).
- [127] Bahçeci, Ş., "Bazı biheteroaril bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1994).
- [128] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., "Synthesis of new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Indian J. Chem. Sect. B, 35 (2): 137-140 (1996).
- [129] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., "Synthesis of some new N,N'-linked biheteroaryls", Polish J. Chem., 69 (11): 1497-1502 (1995).
- [130] İnce, N., "3-Alkil(aril)-4-Amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı karboksilli asit anhidritleri ile reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [131] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", Doğa Tr. J. Chemistry, 17: 150-153 (1993).
- [132] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetyoxytetrahydrofuran", Collect. Czech. Chem. Commun., 59 (3): 731-735 (1994).
- [133] Doğan, N., "Bazı 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [134] İkizler, A., Dogan, N., İkizler, A. A., "The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Rev. Roum. Chim., 43 (8): 741-746 (1998).

- [135] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., “Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents”, *Molecules*, 9: 232-240 (2004).
- [136] Yüksek, H., Alkan, M., Bahceci, S., Cakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., “Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *J. Mol. Struc.*, 873: 142-148 (2008).
- [137] Alkan, M., Yuksek, H., Islamoglu, F., Bahceci, S., Calapoglu, M., Elmastas, M., Aksit, H., Ozdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [138] 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).
- [139] Kim, H. R., Song, J. H., Ryu, E. K., “Study on the alkylation and sulfonylation of 3-aryl-1-methyl-1,2,4-triazolin-5-ones”, *Synth. Commun.*, 24 (21): 3065-3071 (1994).
- [140] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzyliidenamino compounds”, *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [141] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., “Synthesis of some arylidenamino compounds”, *Modelling, Measurement & Control C*, 54: 21-30 (1996).
- [142] İkizler, A. A., Uçar, F., Yuksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [143] Ermiş, B., “Bazı amino triazollerden arilidenamino türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [144] Mutlu, T., “Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [145] Yuksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermis, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., “Synthesis of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocycl. Ch.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [146] Yuksek, 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-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).

- [147] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., “A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Indian J. Heterocycl. Chem., 13 (1): 49-52 (2003).
- [148] 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).
- [149] Aksoy, M., “Bazı 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin N-asetil türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).
- [150] Yokuş, Ö. A., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [151] Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., İslamoğlu, F., “*In-vitro* Antioxidant and acidic properties of novel 4-(5-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. Synthesis and Characterization”, Revista de Chimie (Rev. Chim.) (Bucharest), 63(11), 1103-1111 (2012).
- [152] Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., İslamoğlu, F., “Synthesis and *In-vitro* Antioxidant Activities of Novel 4-(3-Methyl-2-thienylmethylene-amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Acidic Properties”, J. Chem. Soc. Pak., 35(4), 1179-1190 (2013).
- [153] 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).
- [154] Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M.Ö., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., “Synthesis and Antioxidant Activities of Some 4-Benzylidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives”, Indian J. of Chem. Sect. B, 45B, 715-718 (2006).
- [155] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., “Synthesis and Potentiometric Titration of Some New 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non-Aqueous Media”, Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting, Mustafa Kemal University, Hatay, Book of Abstracts, 66, 2002.
- [156] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E. ve Yıldırım, N., “Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri”, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 556 (2004).
- [157] Üçüncü, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif Schiff bazlarının sentezi ve susuz ortamda potansiyometrik titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).



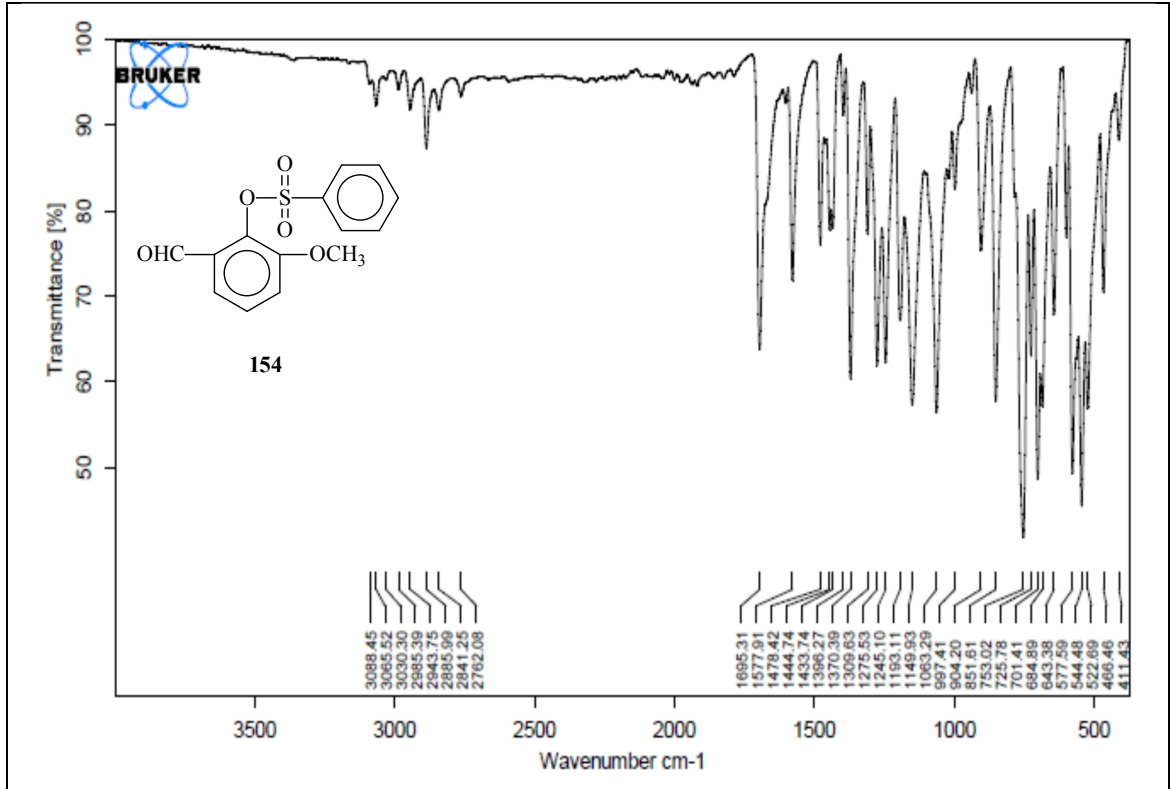
- [158] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).
- [159] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [160] Kardaş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenxilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [161] Kol, Ö. G., Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, E-Journal of Chem., 7 (1): 123-136 (2010).
- [162] Yüksek, H., Kol, Ö. G., “Preparation, characterization and potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, Turk. J. Chem., 32 (6): 773-784 (2008).
- [163] Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., Manap, S., Tokalı, F. S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 287, Zonguldak (2010).
- [164] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 300, Zonguldak (2010).
- [165] Yüksek, H., Kutanis, O., Boz, M. E., Erkurt, Y., Ocak, Z., Manap, S., Beytur, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayini”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 295, Zonguldak (2010).
- [166] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-5-metoksifenil] tereftalat bileşiklerinin susuz çözücülerde pKa sabitlerinin tayini”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 88, Erzurum (2010).
- [167] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik titrasyonları”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 89, Erzurum (2010).

- [168] Yüksek, H., Alkan, M., Oğuz, Ş., Oğuzalp, T., Kayalar, M.T., Beytur, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 293, Zonguldak (2010).
- [169] Kara S. “Bazı yeni 4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [170] Akyıldırım, O. “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [171] Tokalı, F. S., “1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [172] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [173] Berkyürek, A., “Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [174] Aras, A., “Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [175] Demirci, S. “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [176] Kutanis, O., “Bazı Yeni 4-[3-(2-Metilbenzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [177] Kardaş, F. “Bazı yeni heterohalkalı 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [178] Koca, E., “Bazı yeni 4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [179] Albayrak, Ö., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi,

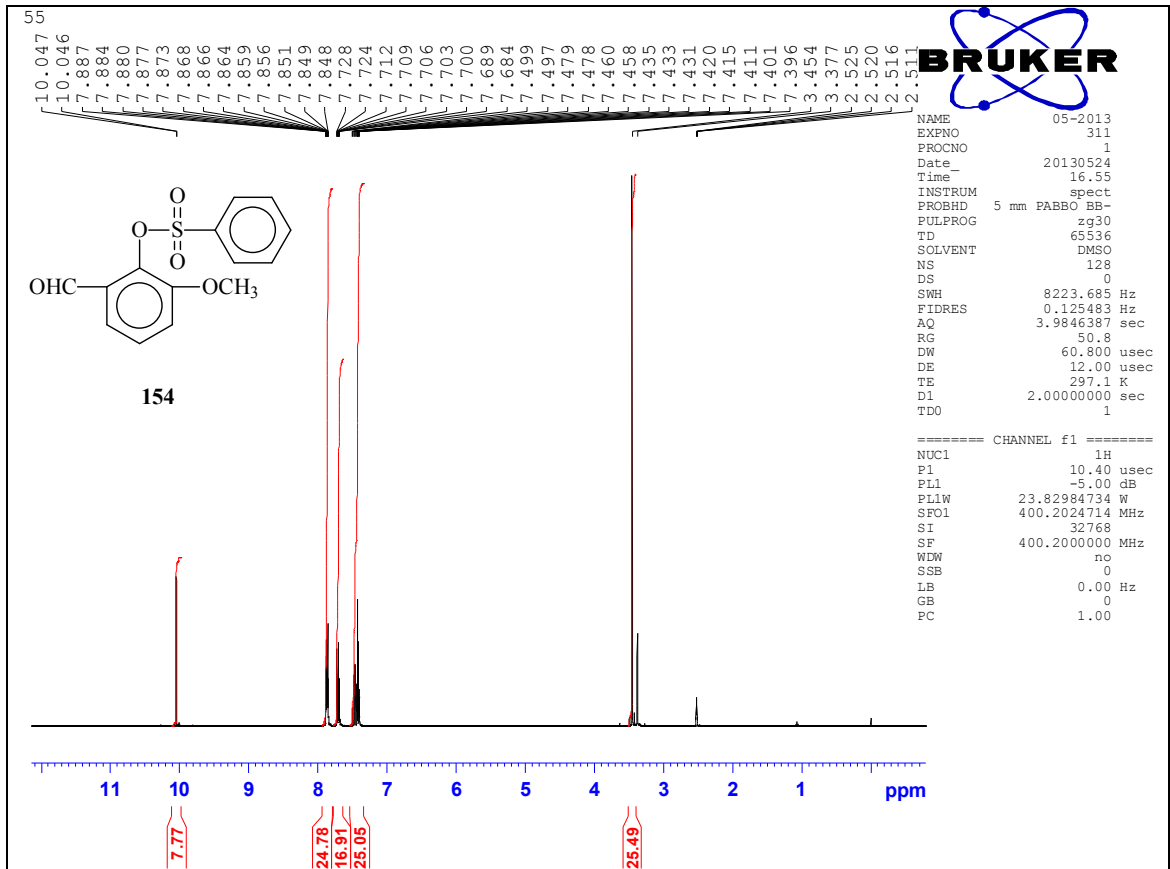
- yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [180] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik sabitlerinin tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [181] Medetalibeyoğlu, H., Yüksek, H., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 084, Sivas (2009).
- [182] Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., Gürsoy-Kol, Ö., Akyıldırım, O., Calapoğlu, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 290, Zonguldak (2010).
- [183] Zafer, Z., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile reaksiyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [184] Polat, M., “Bazı yeni 1-asetil-3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2014).
- [185] Aytemiz, F., “3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [186] Ulufer, S., “Bazı yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2014).
- [187] Gündüz, T., “Susuz ortam titrasyonları”, Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1998).
- [188] Gündüz, T., “Susuz ortam reaksiyonları ve önemi”, XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117 (1997).
- [189] Huber, W., “Titrations in nonaqueous solvents”, Express Translation Service, Academic Press Inc., New York (1967).

- [190] Ocak, Z., “Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2003).
- [191] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini”, XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684 (2002).
- [192] İkizler, A. A., Şentürk, H. B., İkizler, A., “pK<sub>a</sub> Values of some 1,2,4-triazole derivatives in non-aqueous media”, Doğa-Tr. J. Chemistry, 15: 345-354 (1991).
- [193] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pK<sub>a</sub> values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media”, Doğa-Tr. J. Chemistry, 15: 337-344 (1991).
- [194] Erdoğan, Y., Aslan, A., Demirbaş, A., Yaylı, N., “Potentiometric titration of two carboxylic acids and two triazol derivatives in non-aqueous media”, Modelling, Measurement & Control, C, AMSE Press, 46 (3): 49-54 (2006).
- [195] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., “Organic Chemistry”, Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California (1986).
- [196] Ternary, A. L., “Contemporary Organic Chemistry”, Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1979).

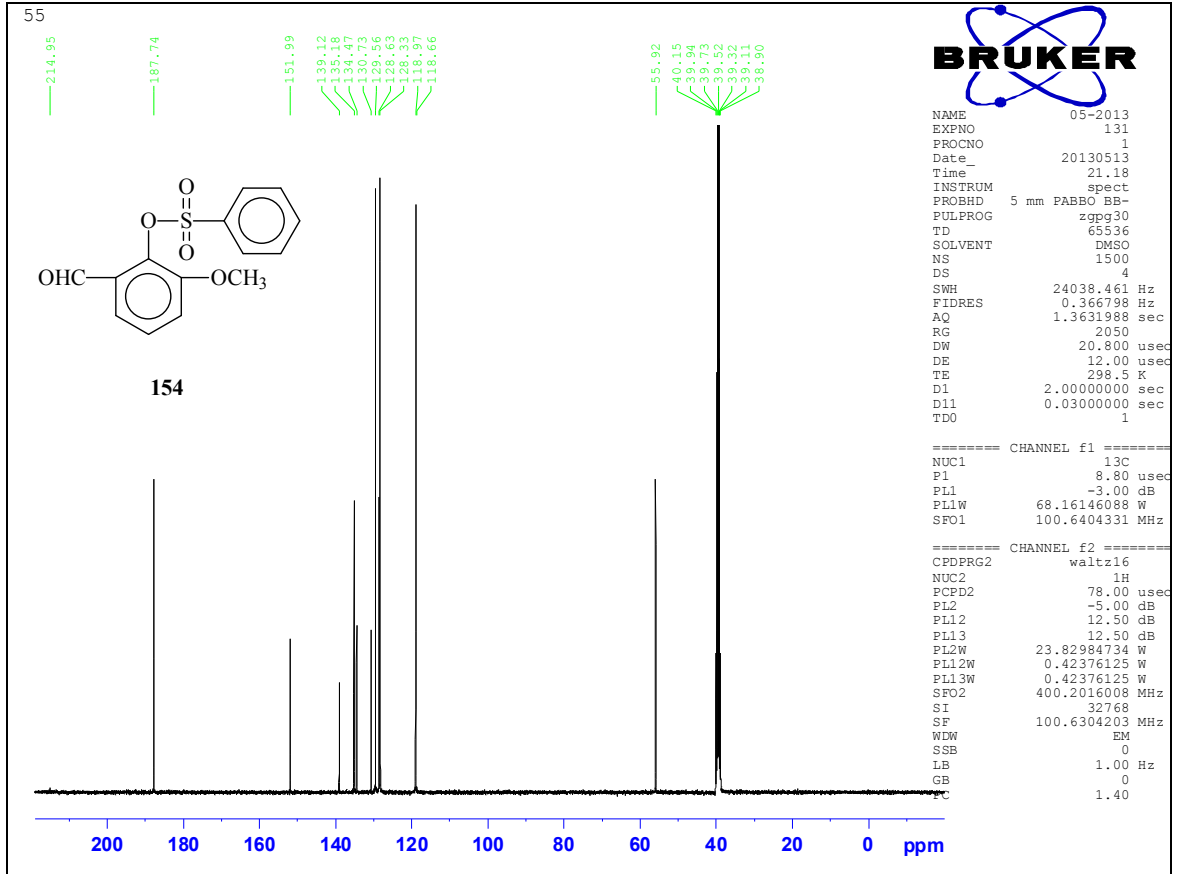
## **6. EKLER**



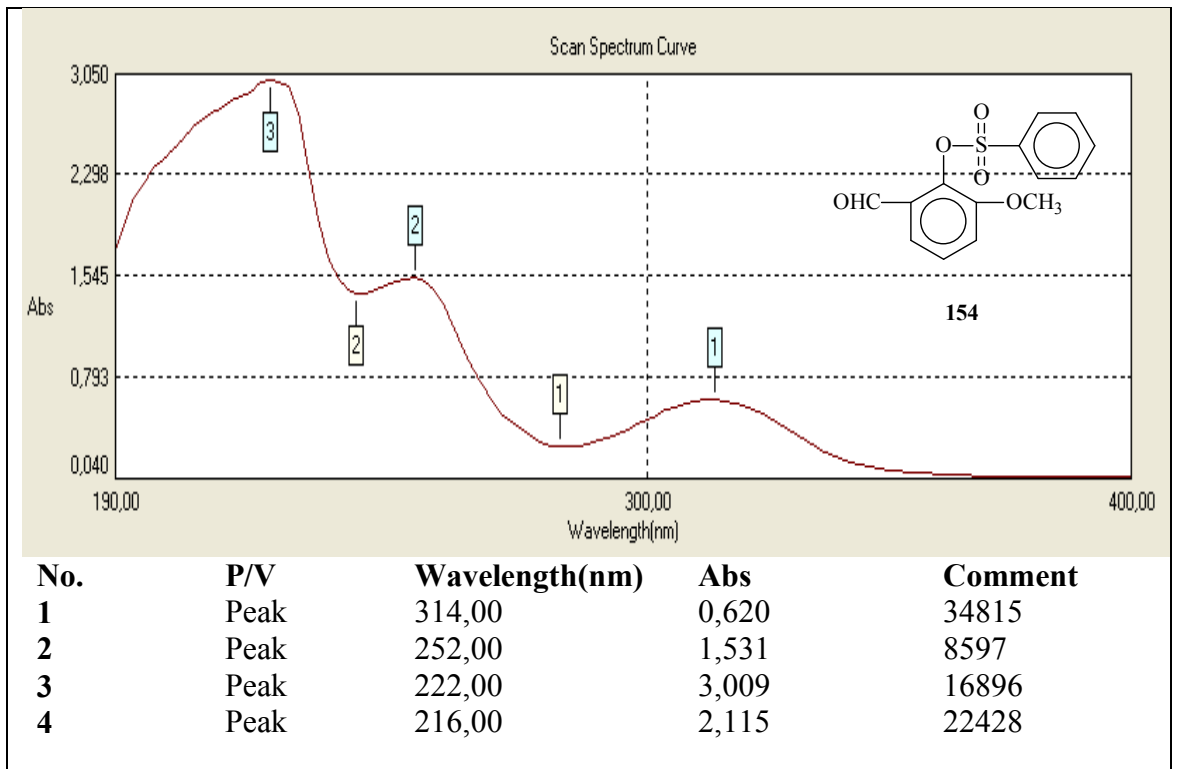
Ek Şekil 1. 154 Bileşiğinin IR Spektrumu



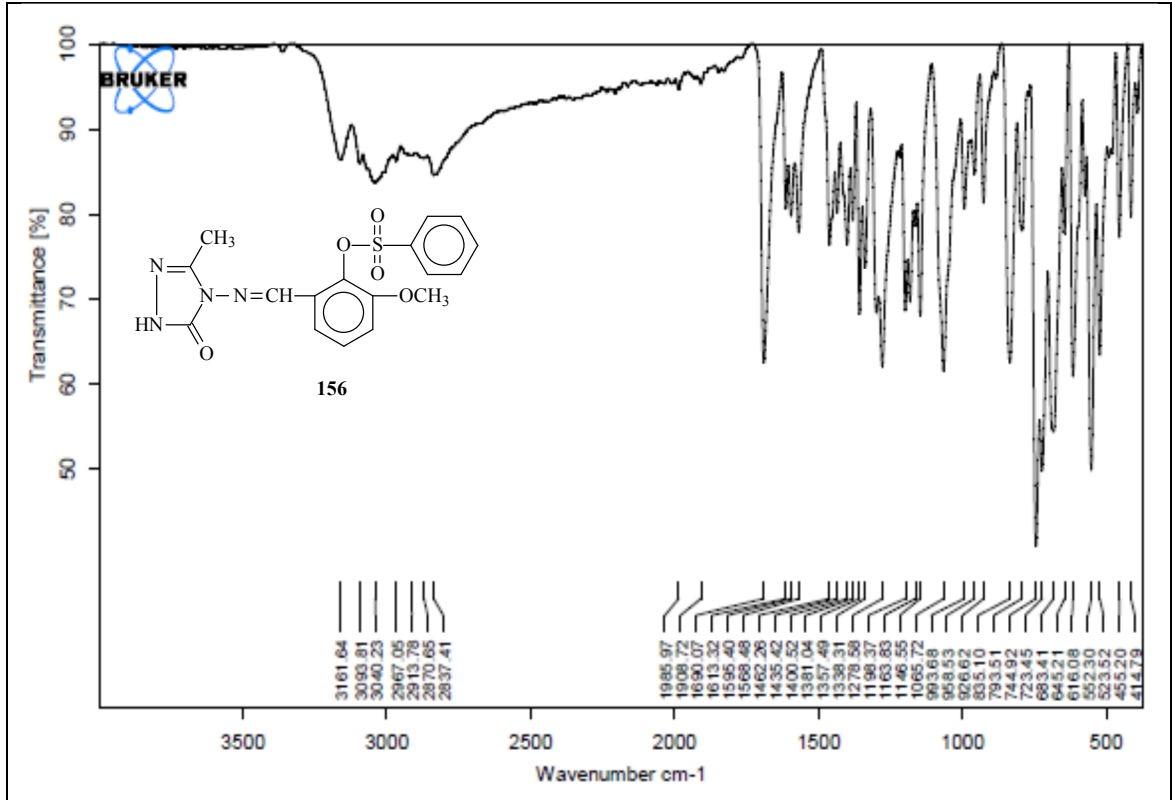
Ek Şekil 2. 154 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



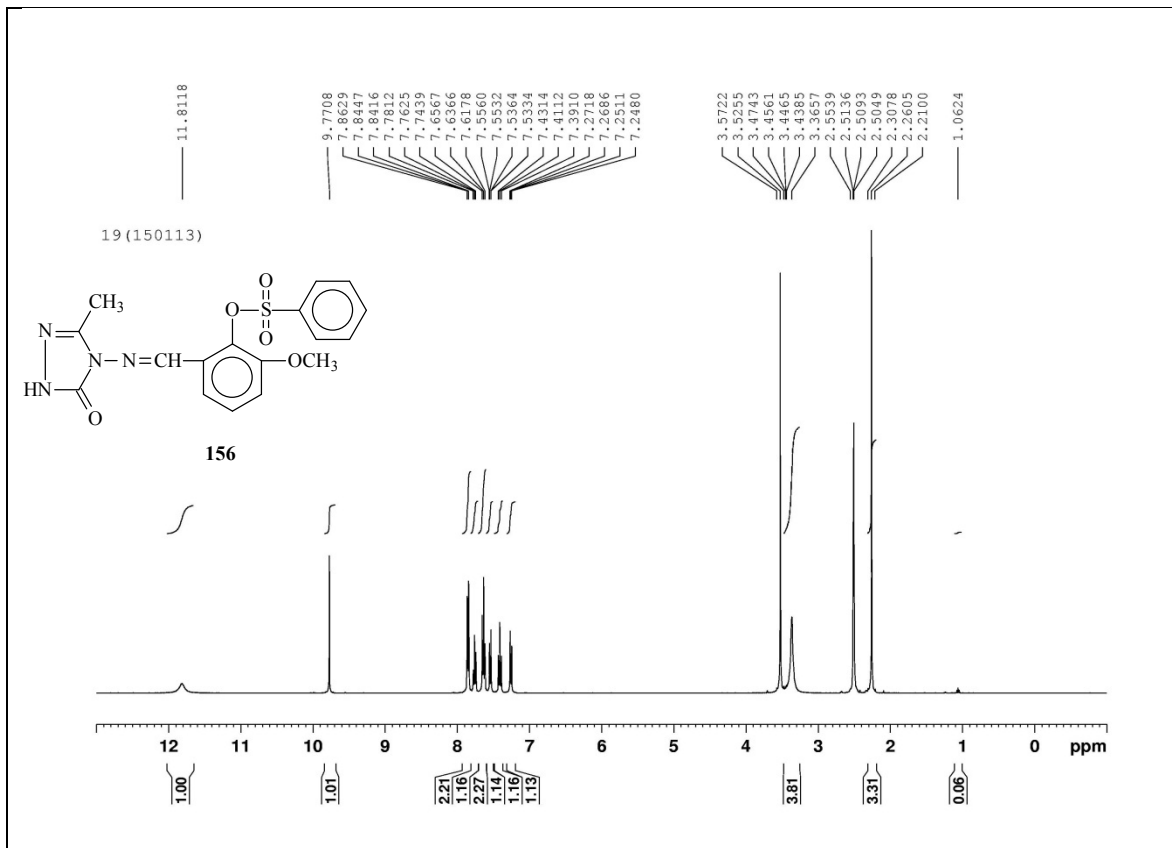
Ek Şekil 3. 154 Bileşinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Ek Şekil 4. 154 Bileşinin UV Spektrumu

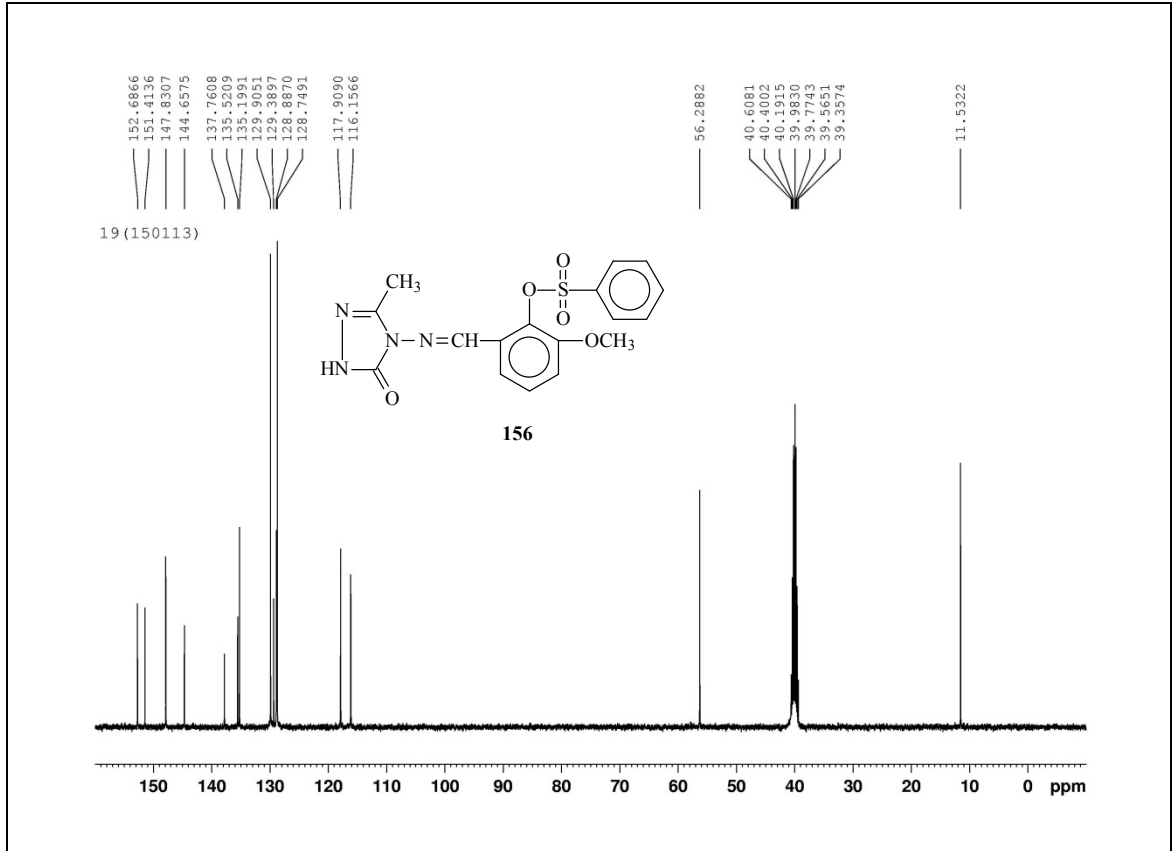


Ek Şekil 5. 156 Bileşiğinin IR Spektrumu

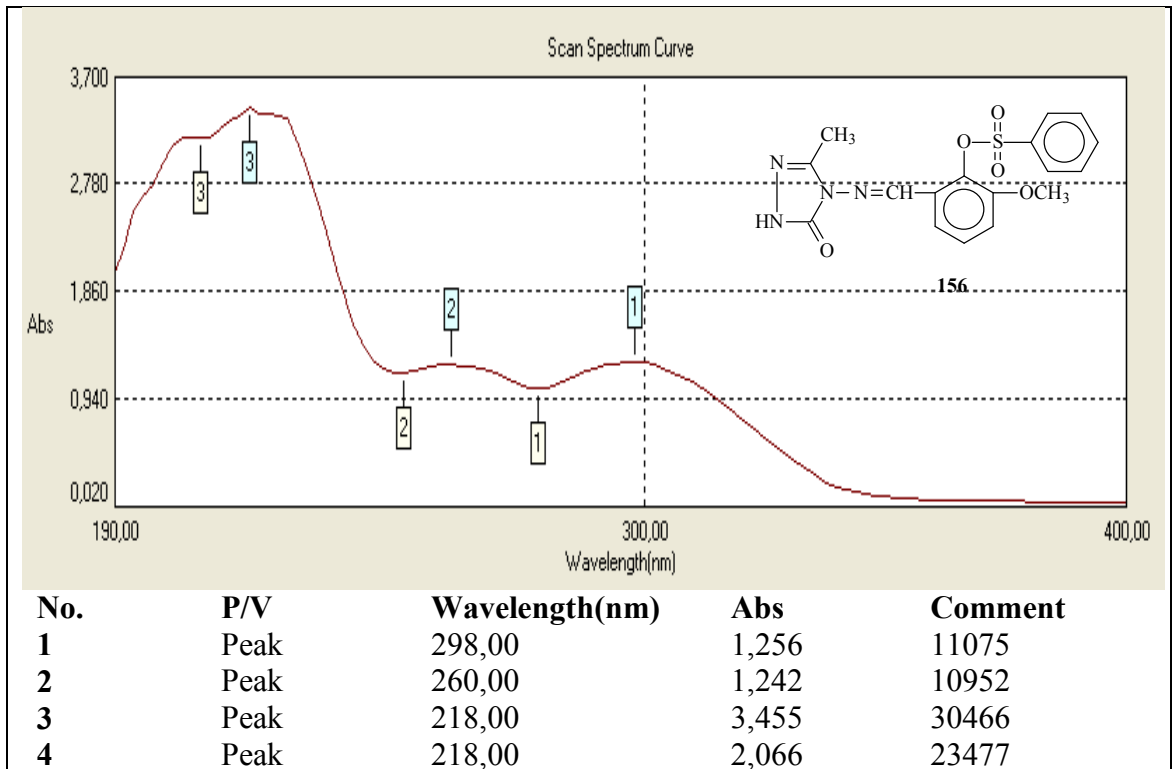


Ek Şekil 6. 156 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

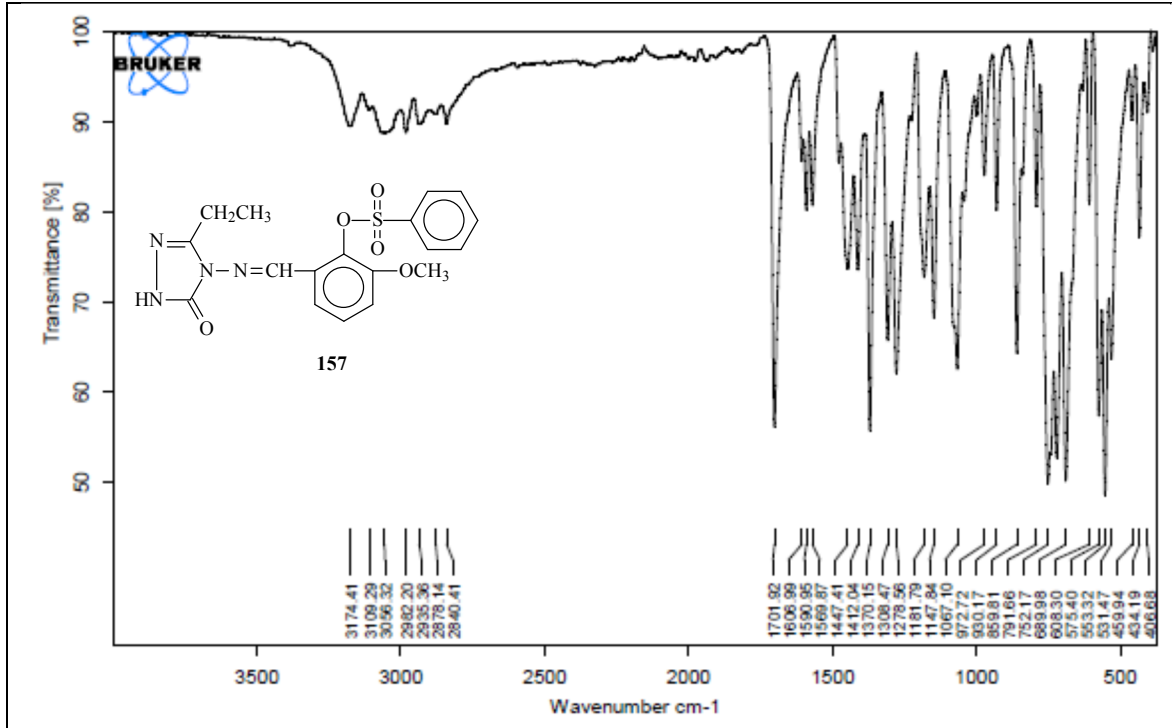




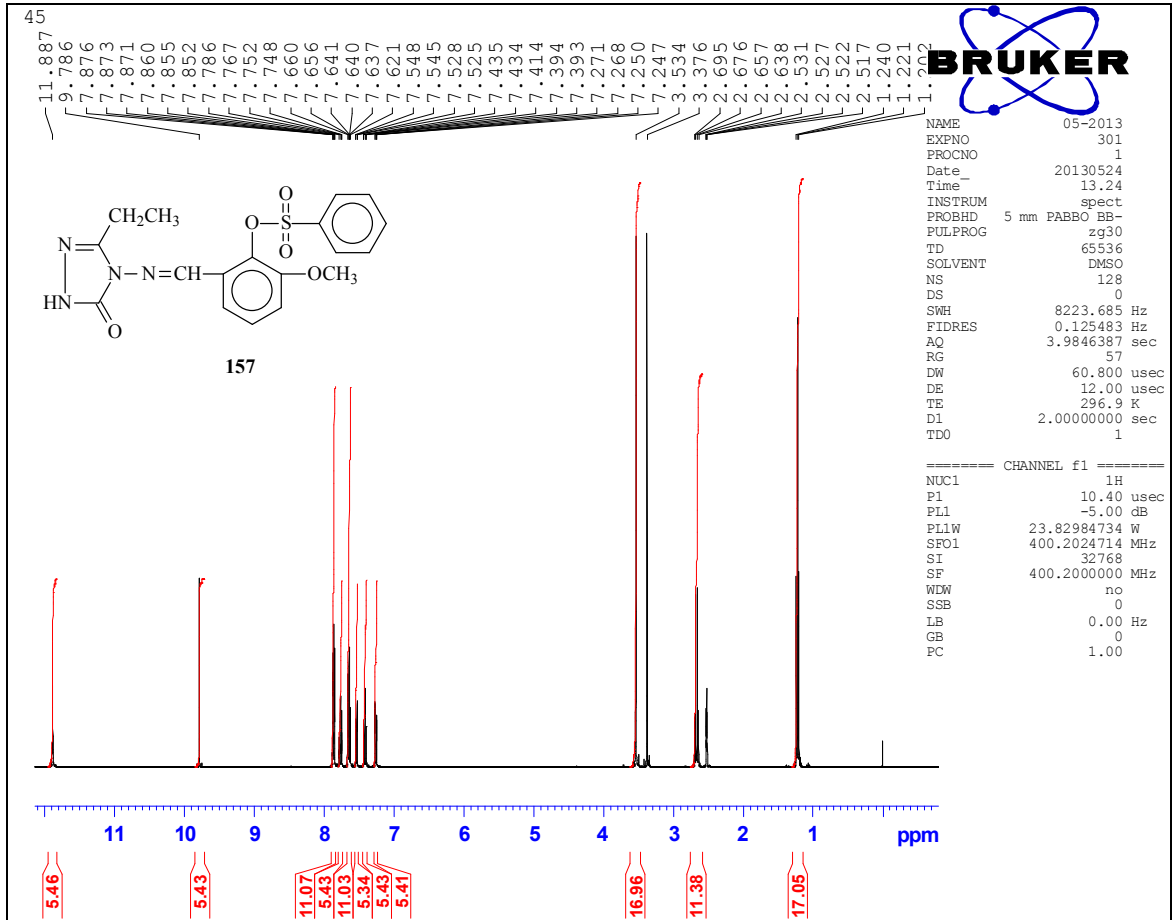
Ek Şekil 7. 156 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



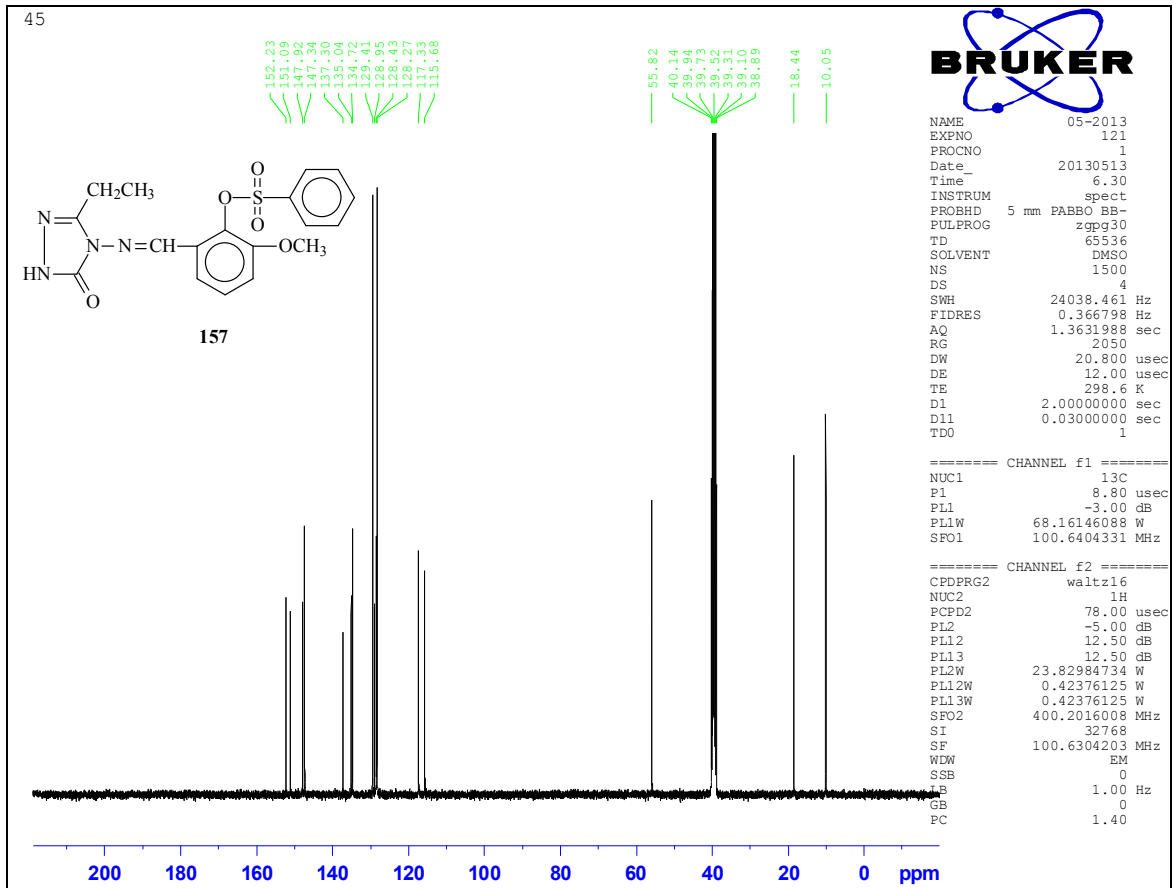
Ek Şekil 8. 156 Bileşiğinin UV Spektrumu



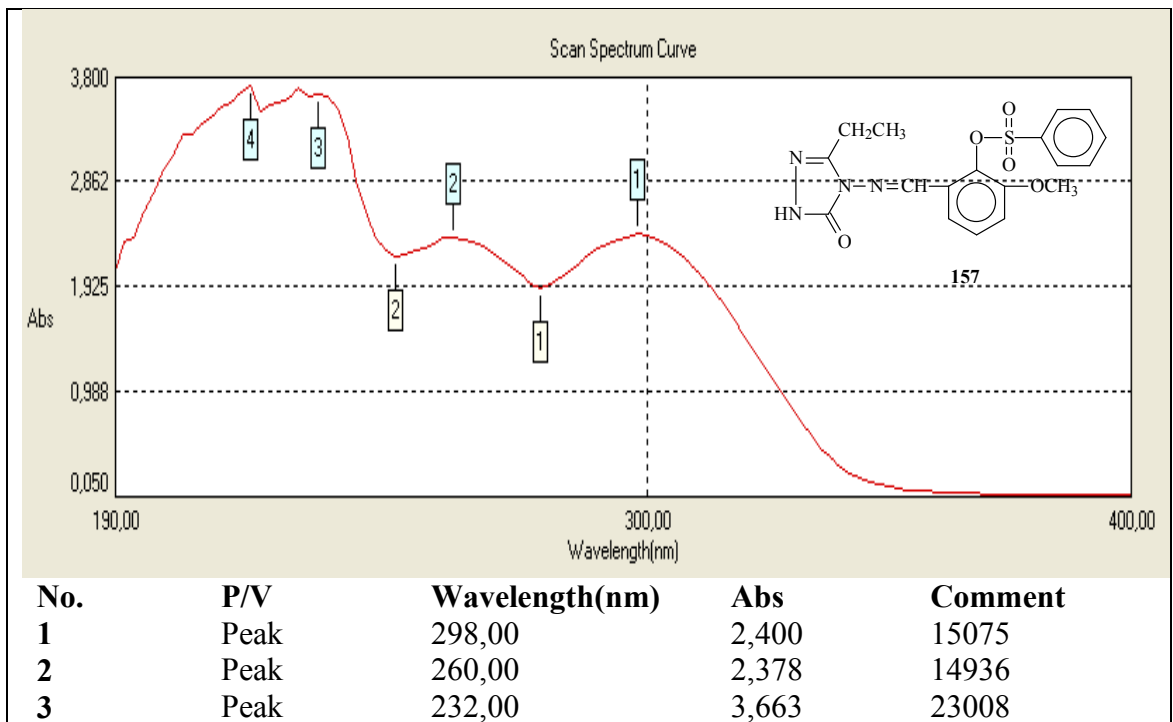
Ek Şekil 9. 157 Bileşiğinin IR Spektrumu



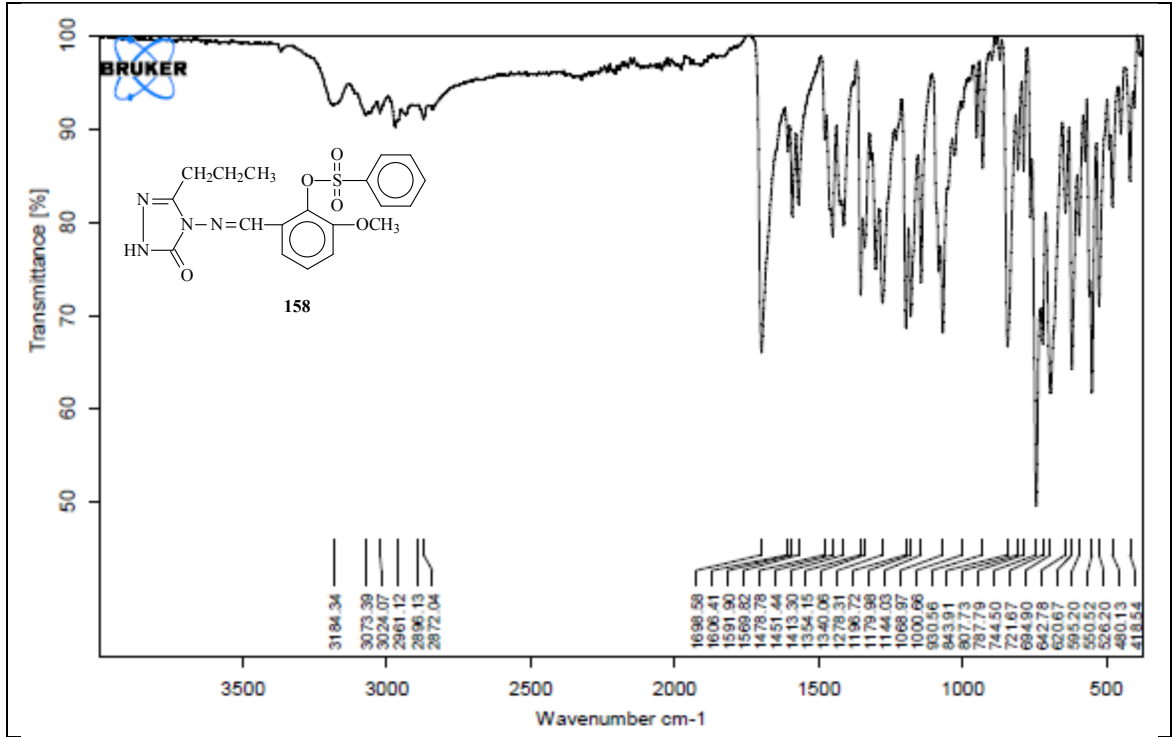
Ek Şekil 10. 157 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



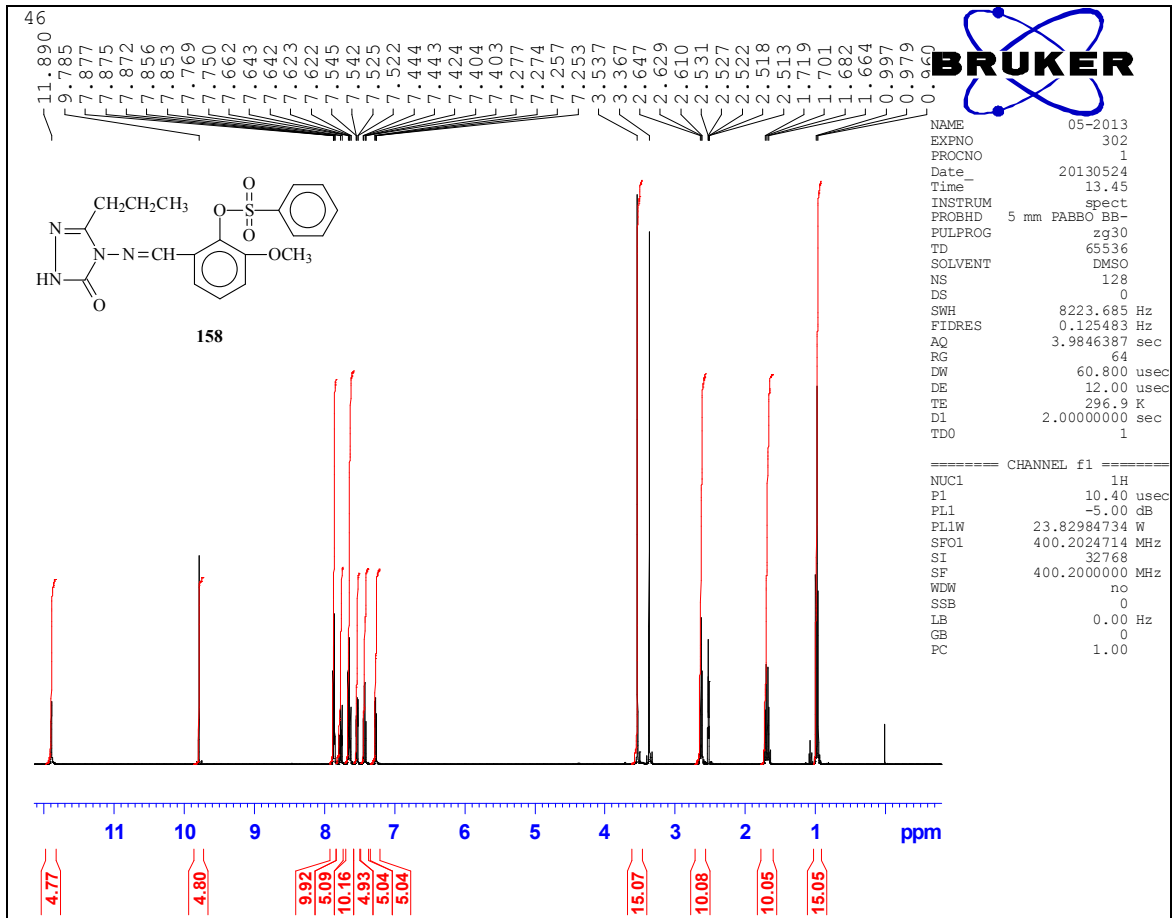
Ek Şekil 11. 157 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



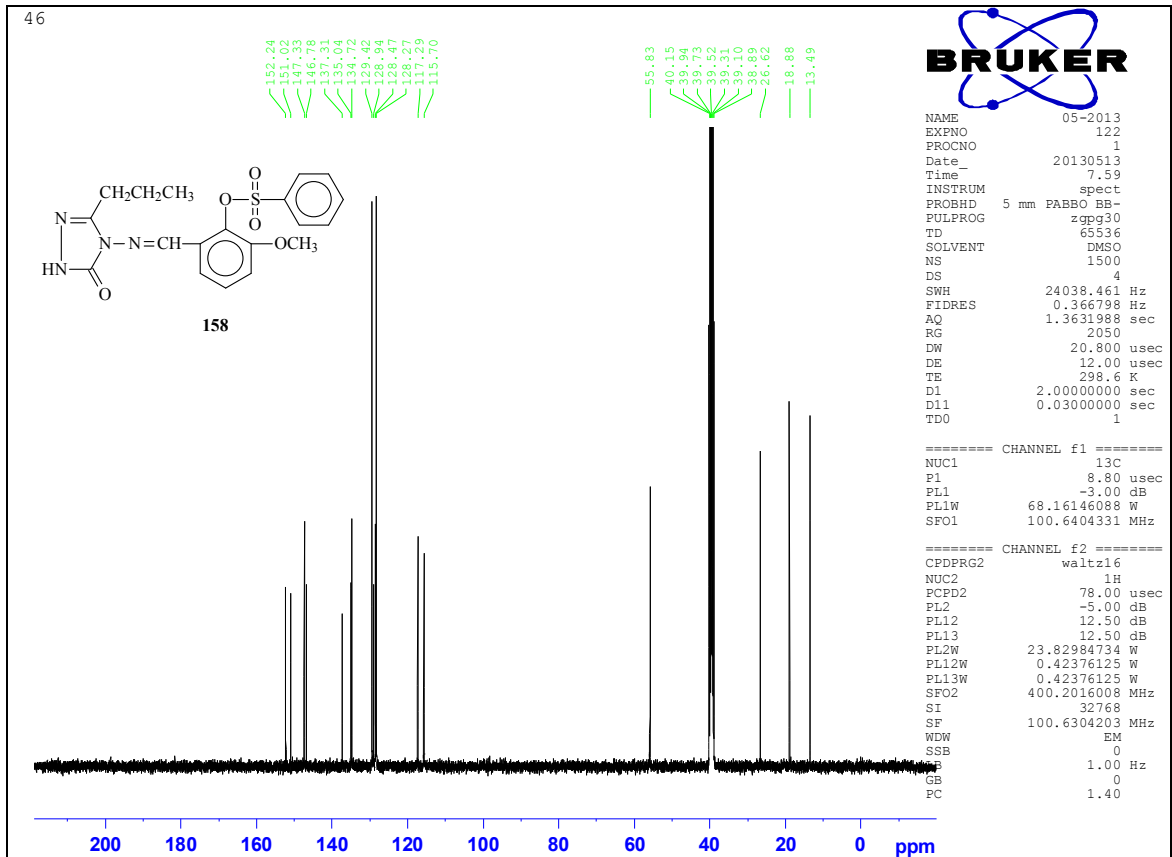
Ek Şekil 12. 157 Bileşiğinin UV Spektrumu



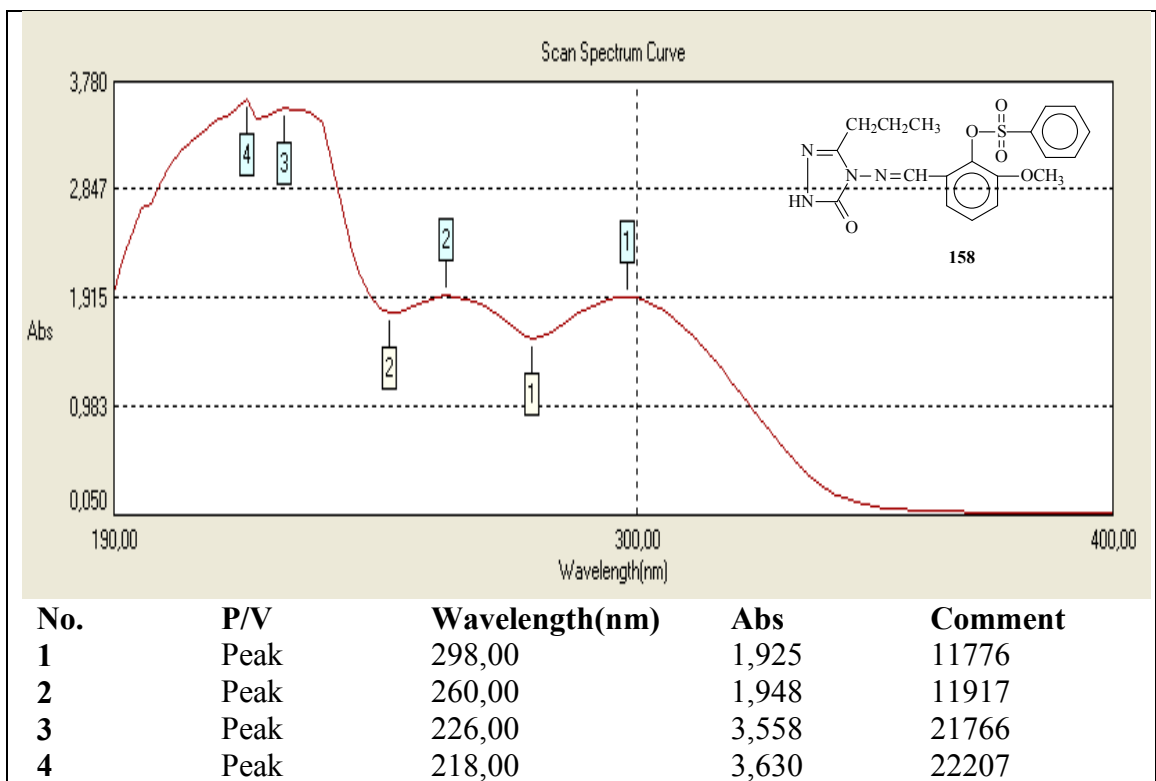
Ek Şekil 13. 158 Bileşğinin IR Spektrumu



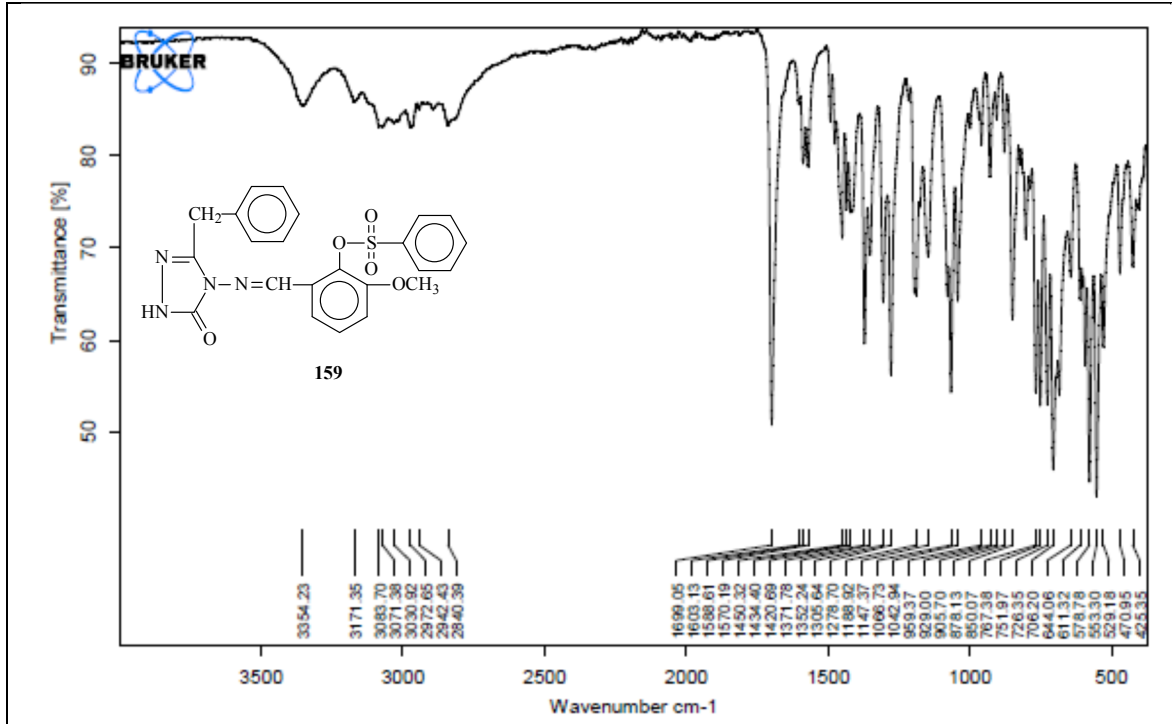
Ek Şekil 14. 158 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



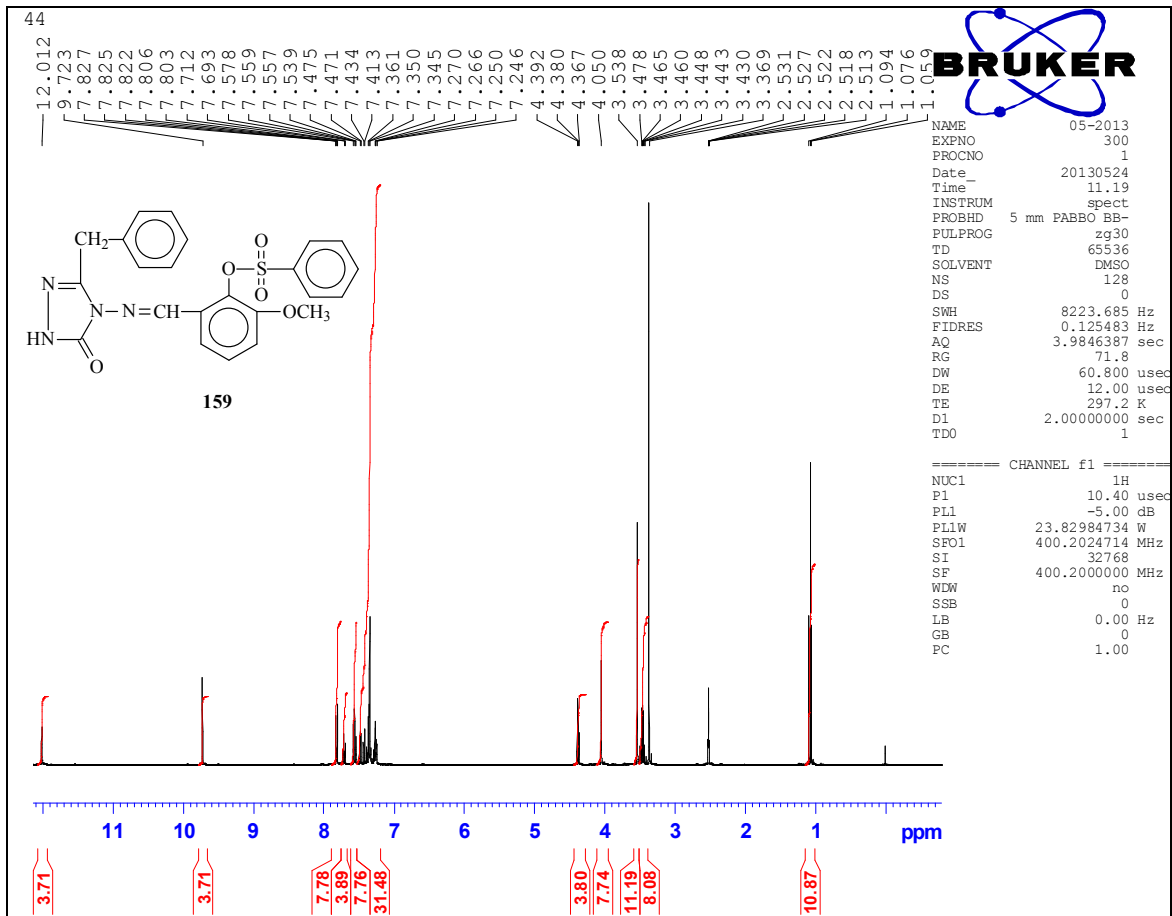
Ek Şekil 15. 158 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



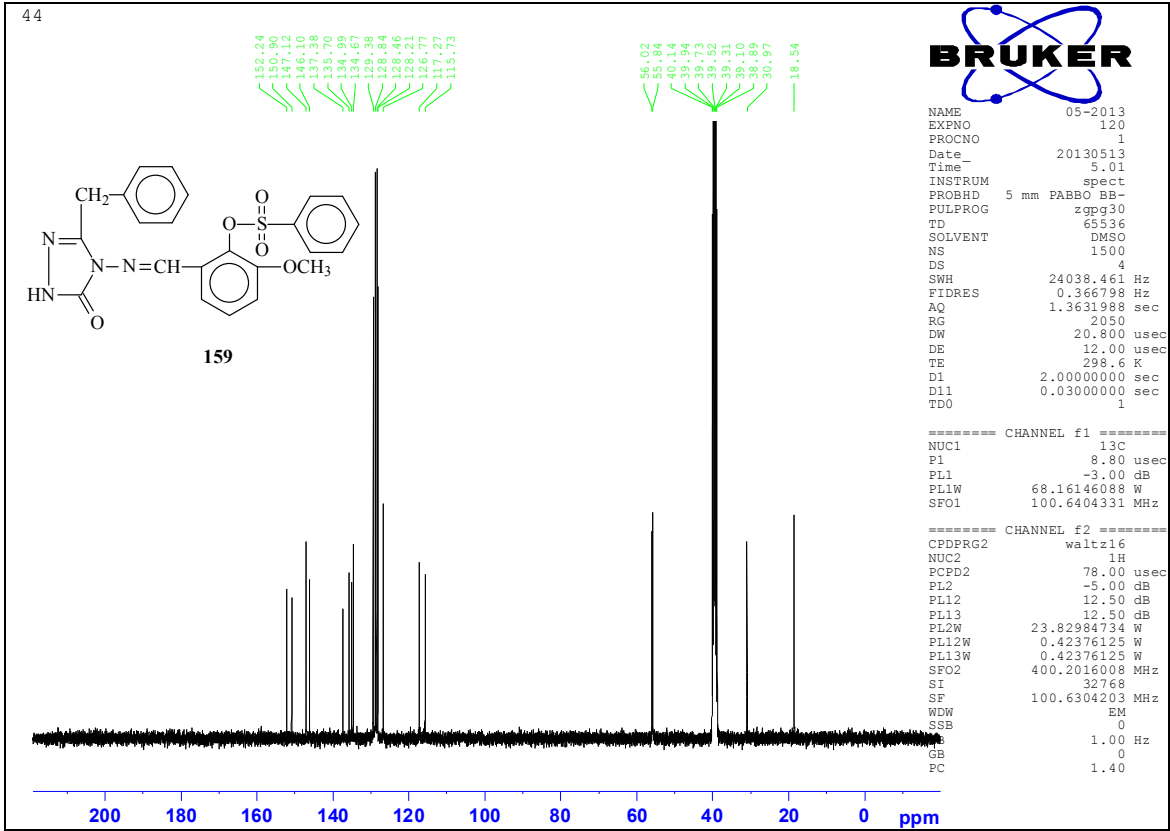
Ek Şekil 16. 158 Bileşiğinin UV Spektrumu



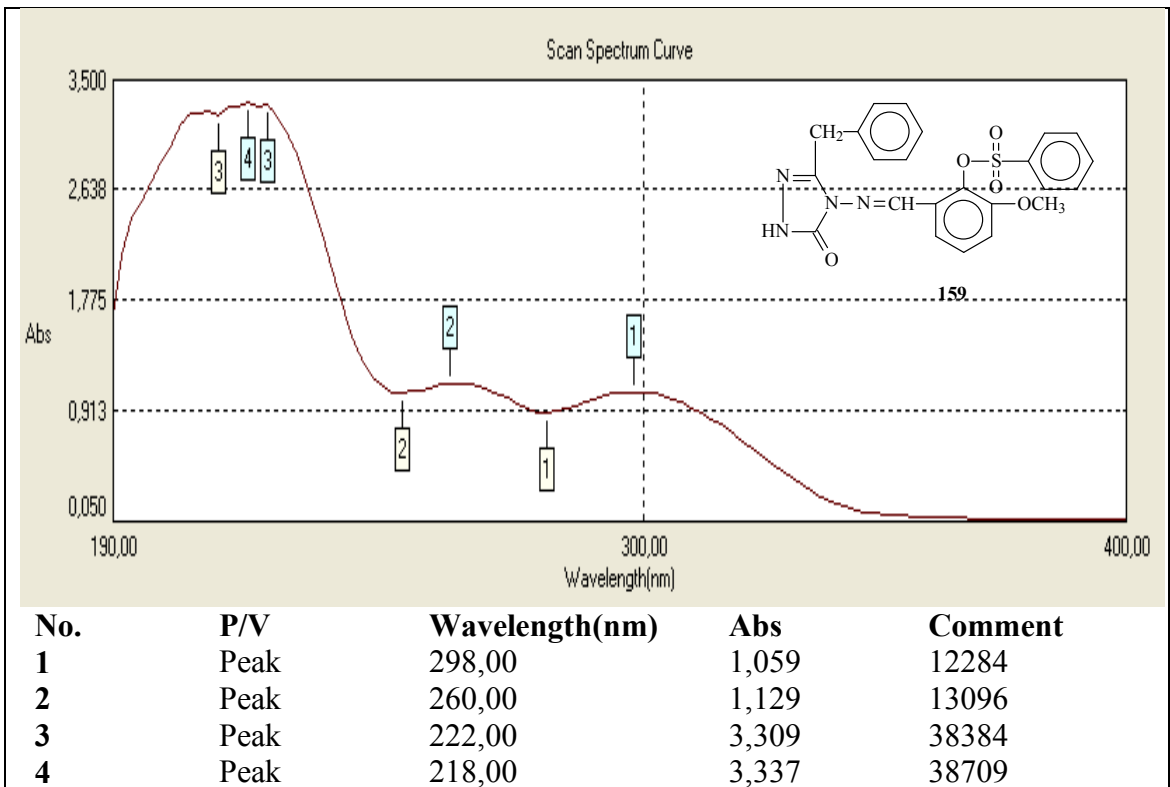
Ek Şekil 17. 159 Bileşiminin IR Spektrumu



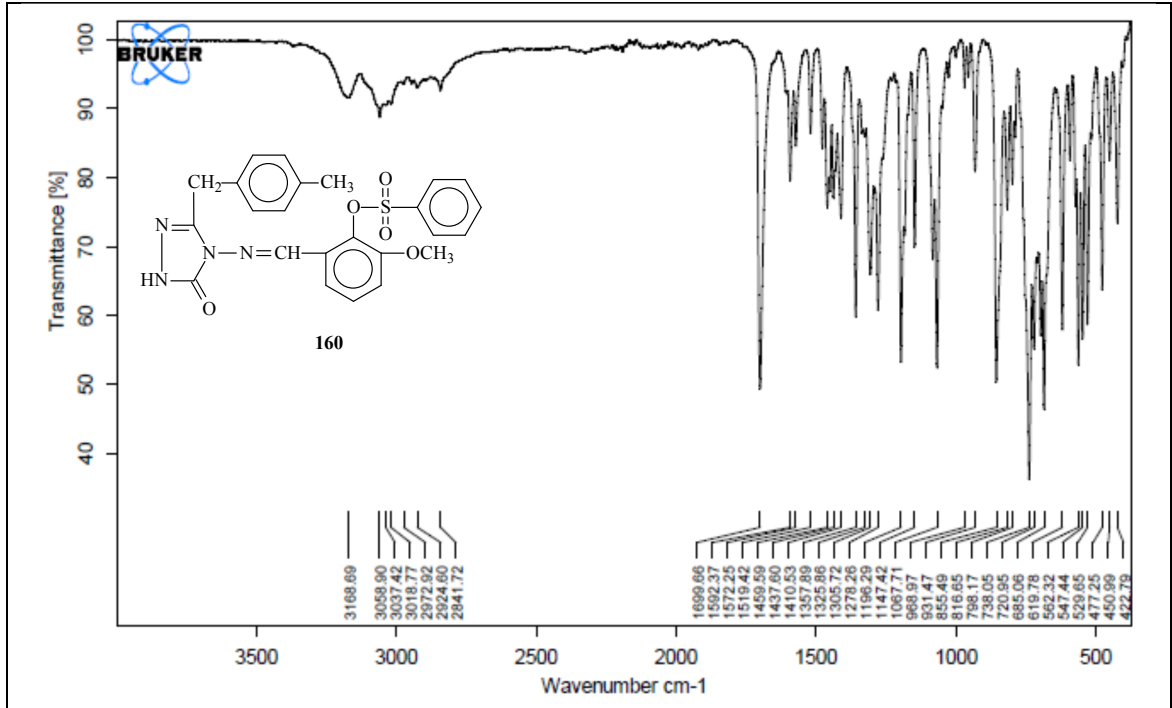
Ek Şekil 18. 159 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



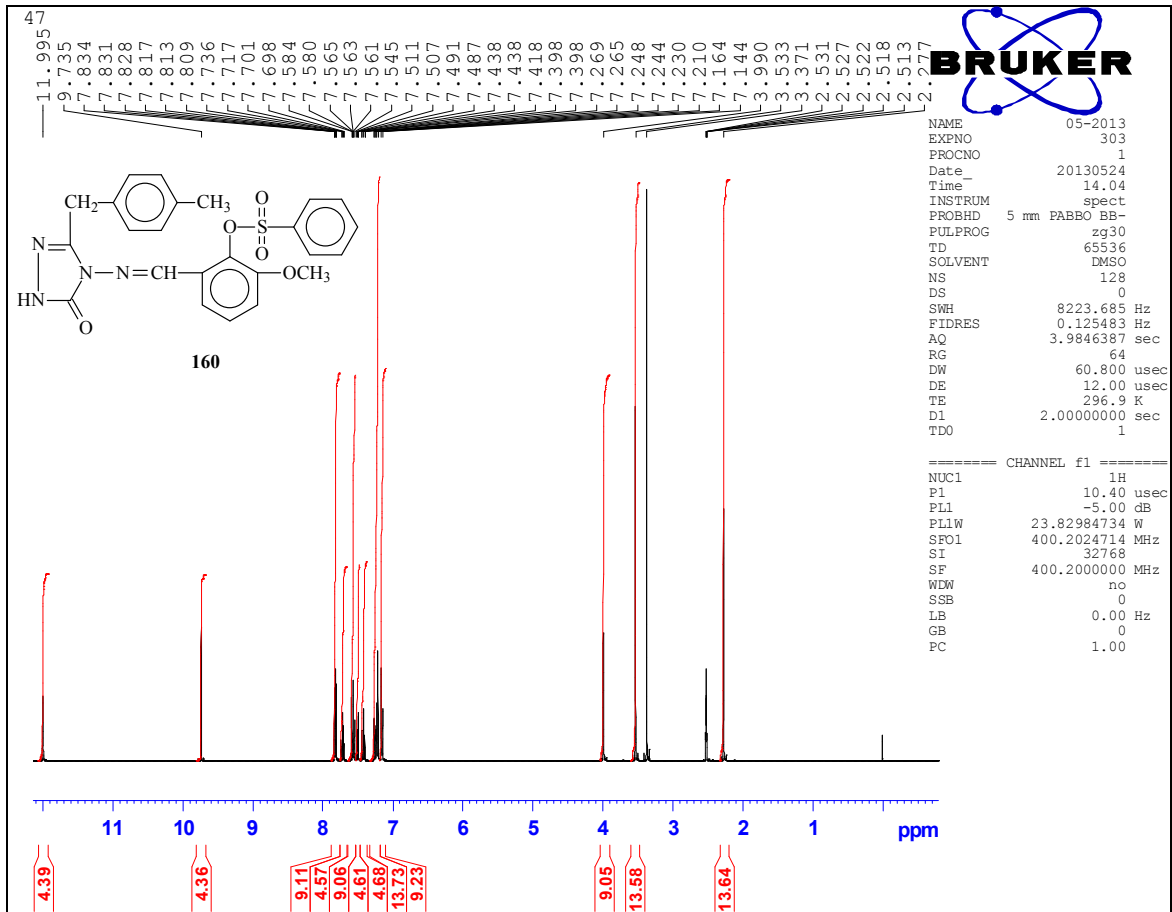
Ek Şekil 19. 159 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Ek Şekil 20. 159 Bileşiminin UV Spektrumu

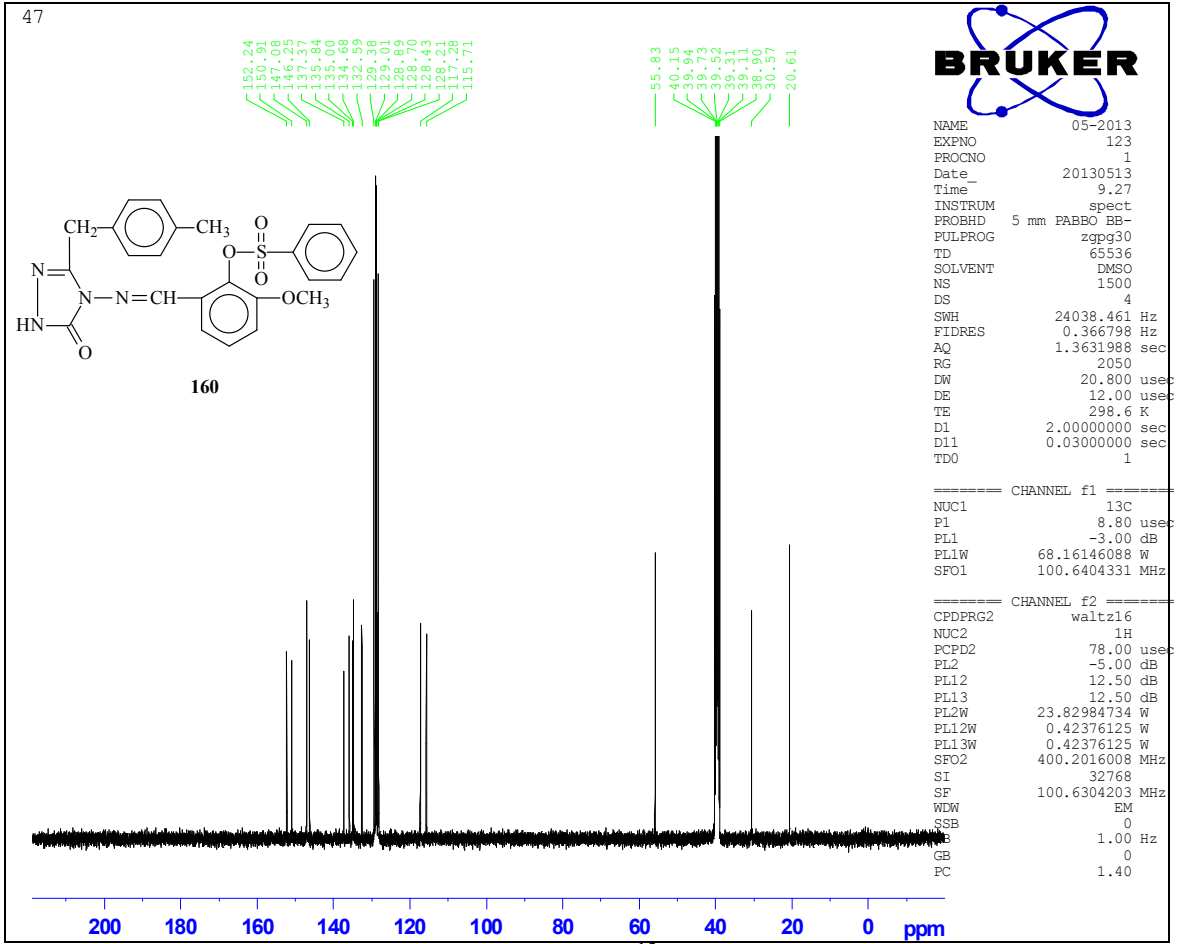


Ek Şekil 21. 160 Bileşiğinin IR Spektrumu

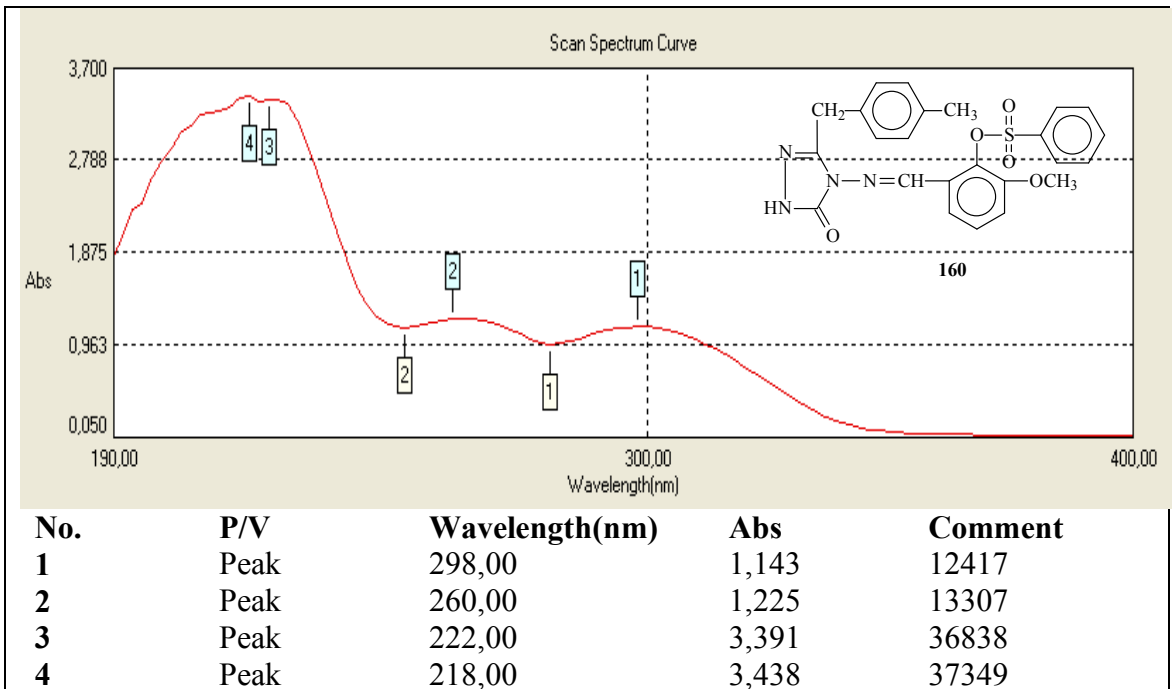


Ek Şekil 22. 160 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

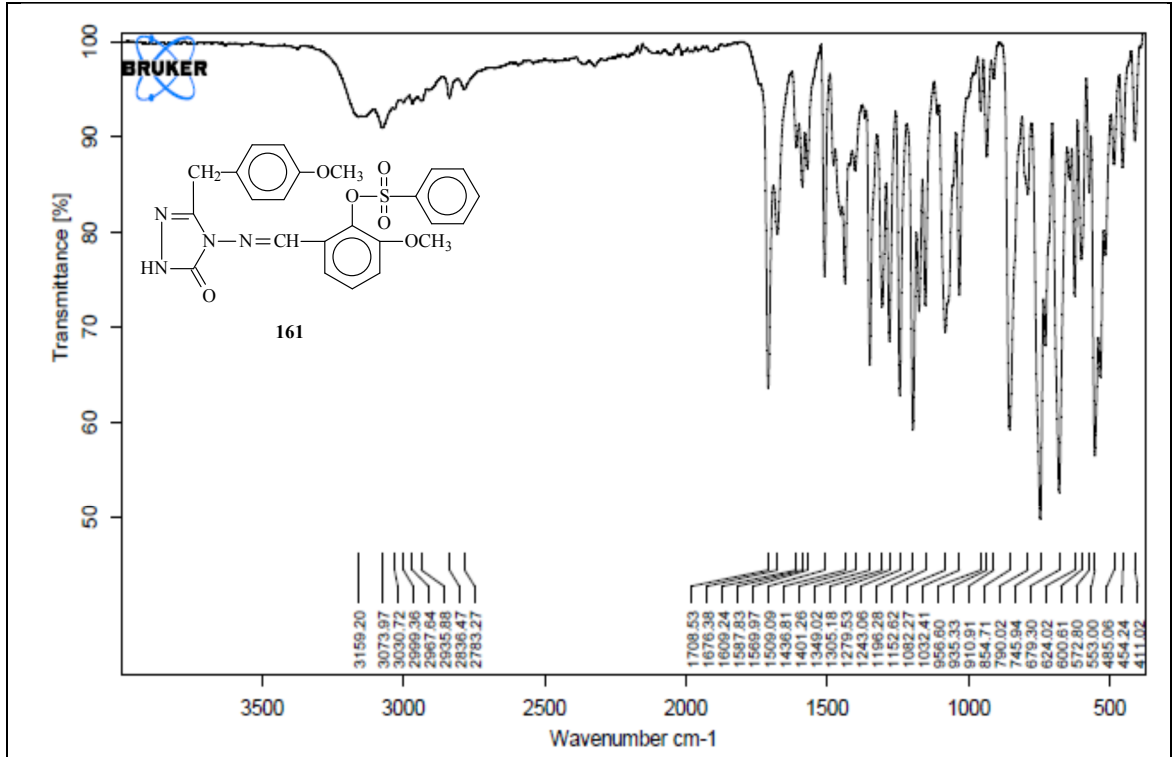




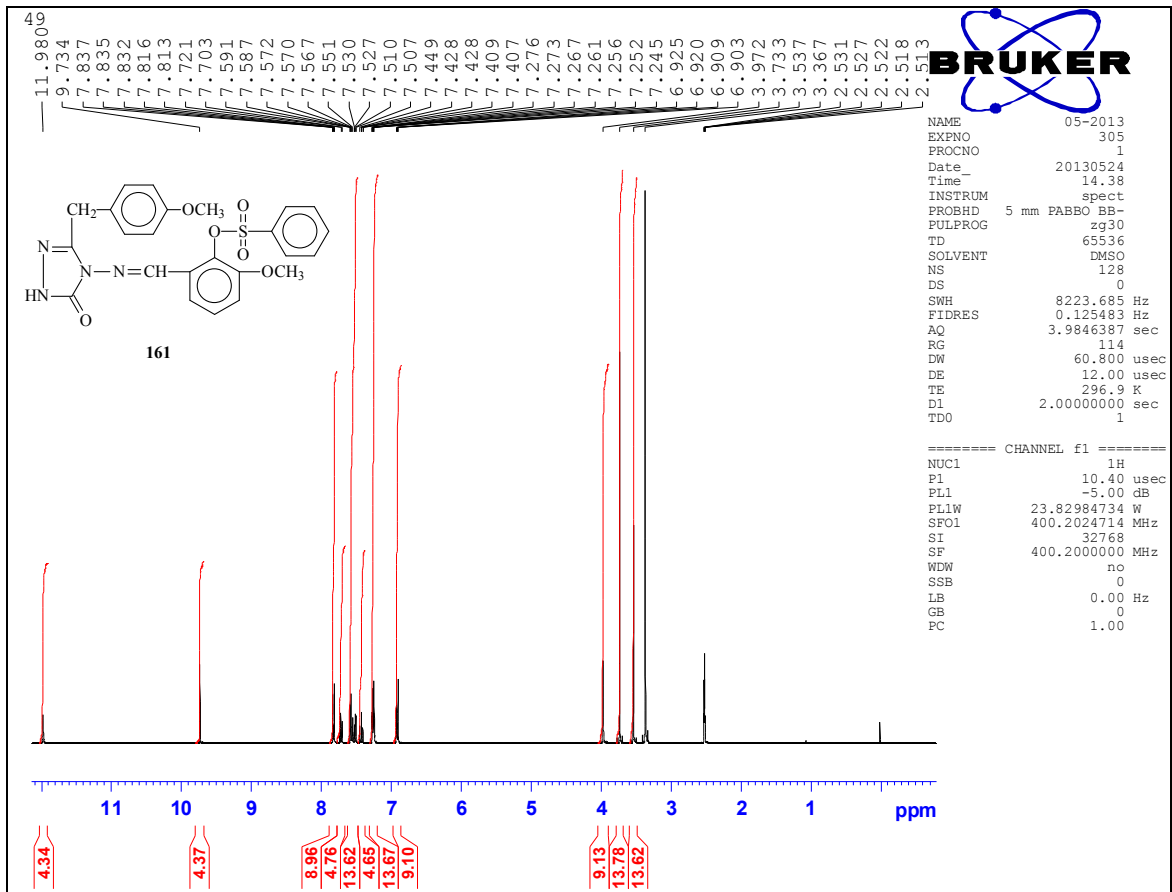
Ek Şekil 23. 160 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



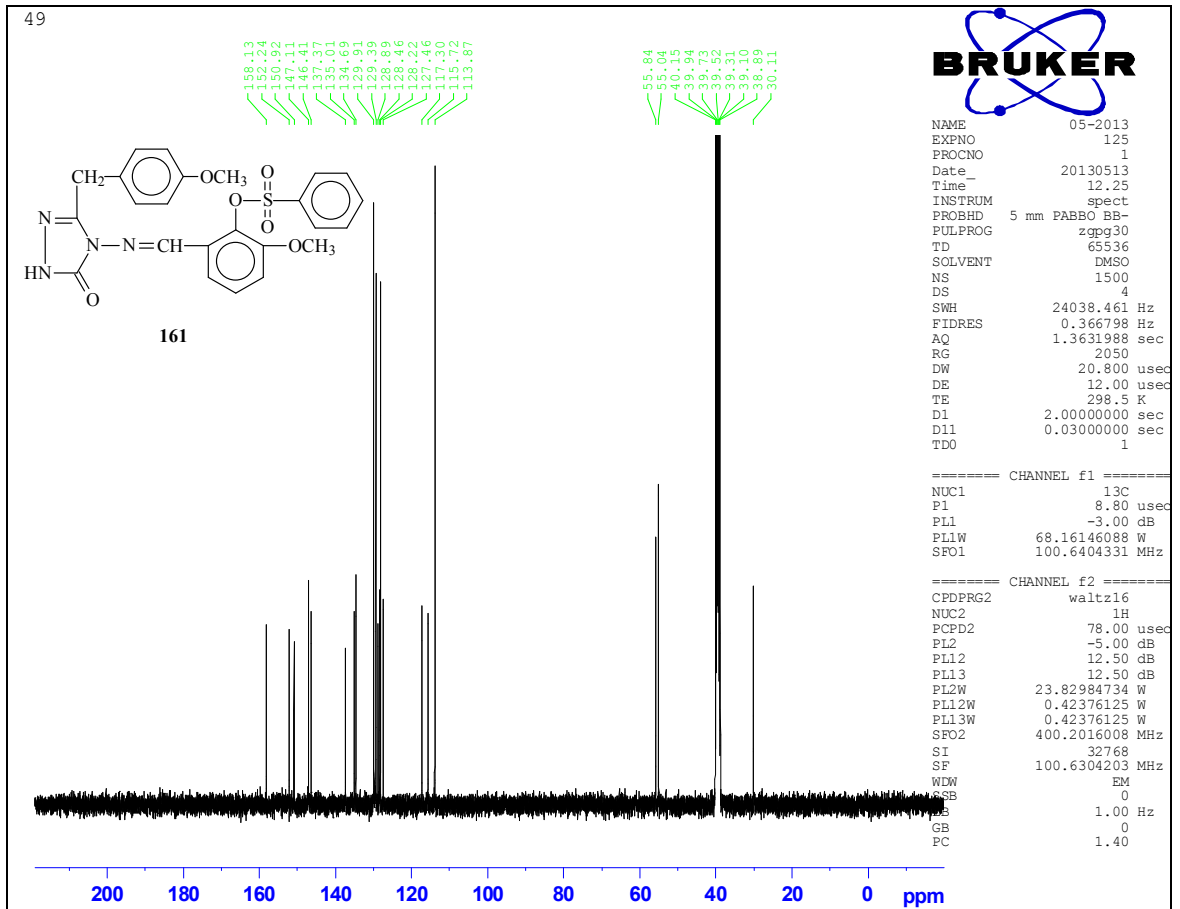
Ek Şekil 24. 160 Bileşiğinin UV Spektrumu



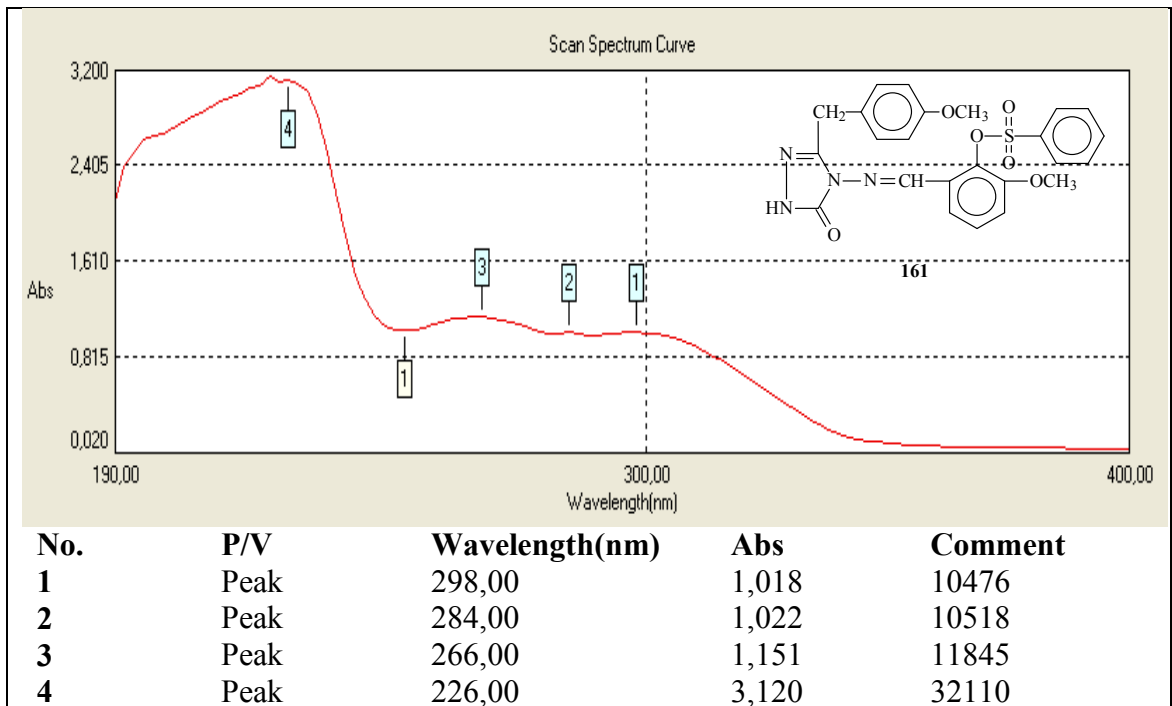
Ek Şekil 21. 161 Bileşiğinin IR Spektrumu



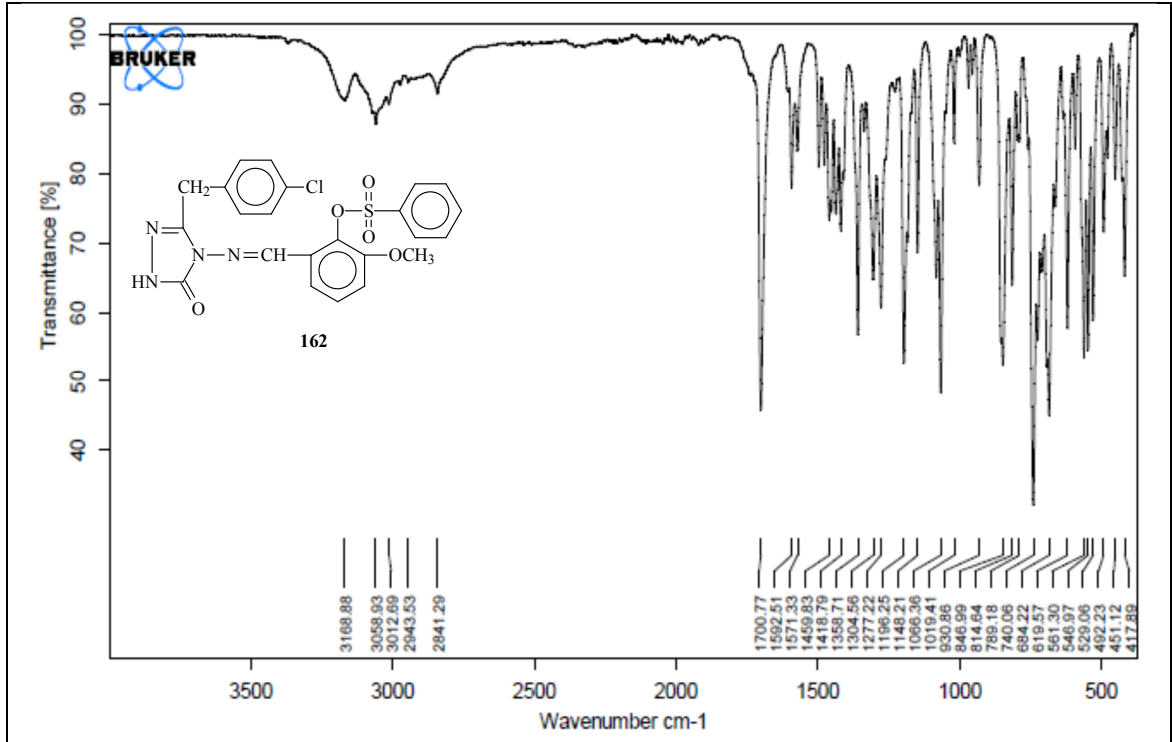
Ek Şekil 22. 161 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



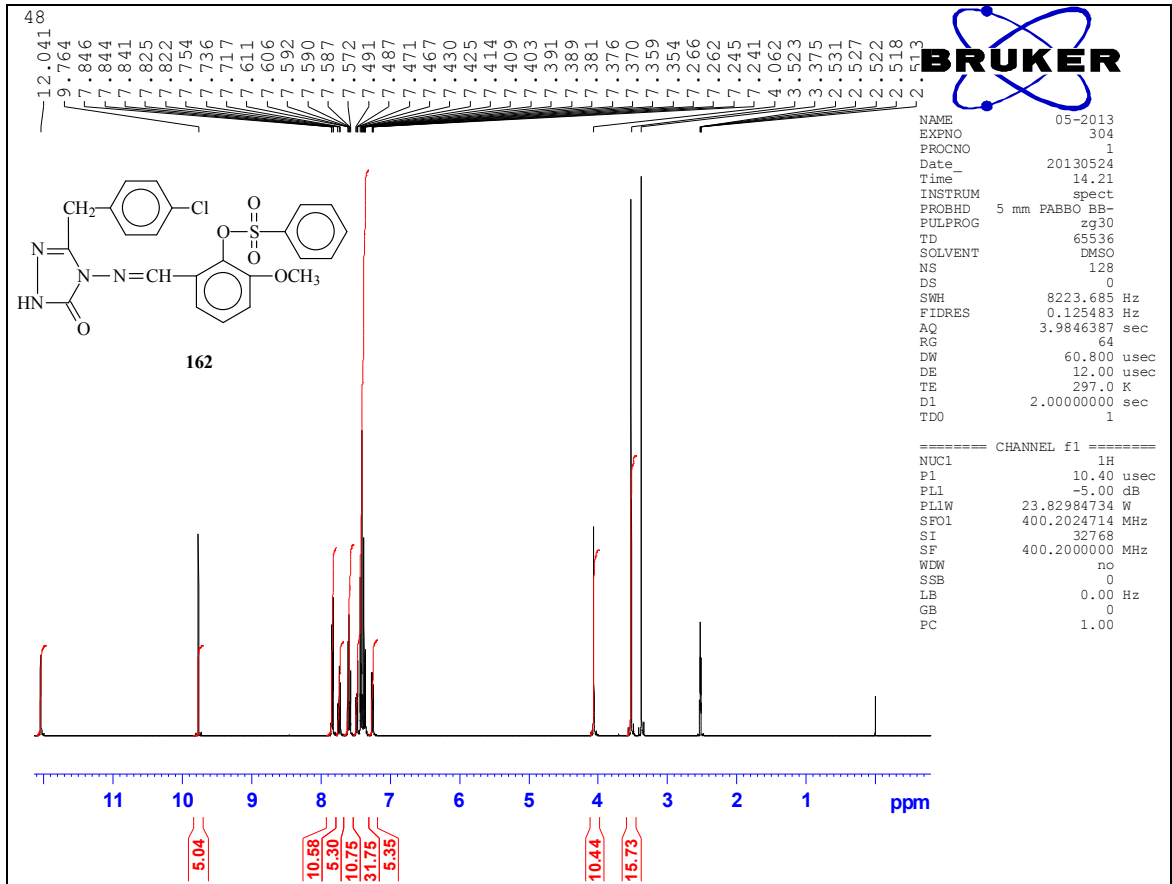
Ek Şekil 23. 161 Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



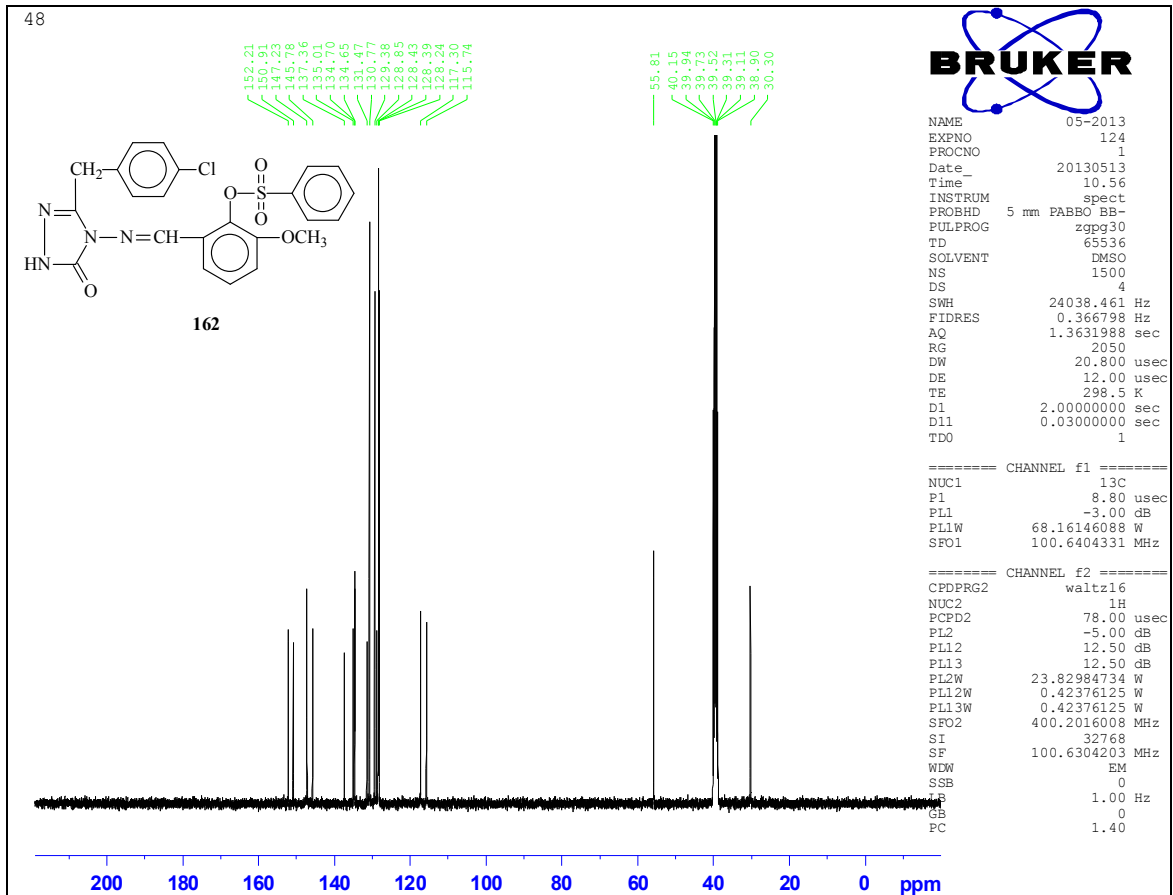
Ek Şekil 24. 161 Bileşinin UV Spektrumu



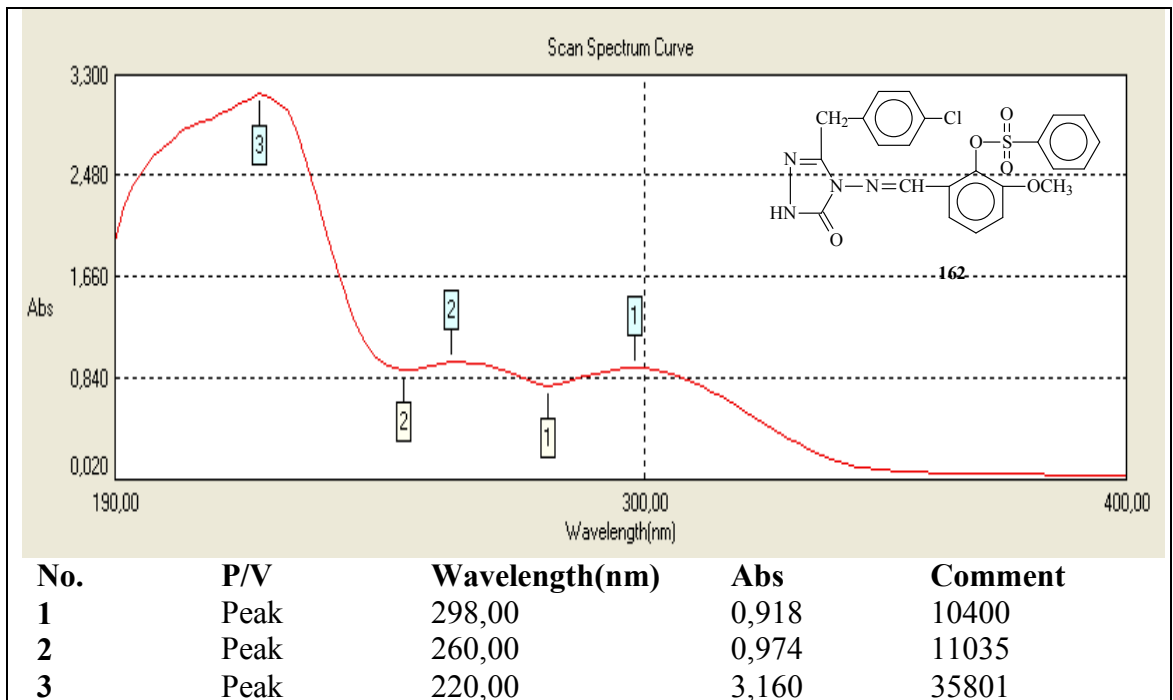
Ek Şekil 21. 162 Bileşiğinin IR Spektrumu



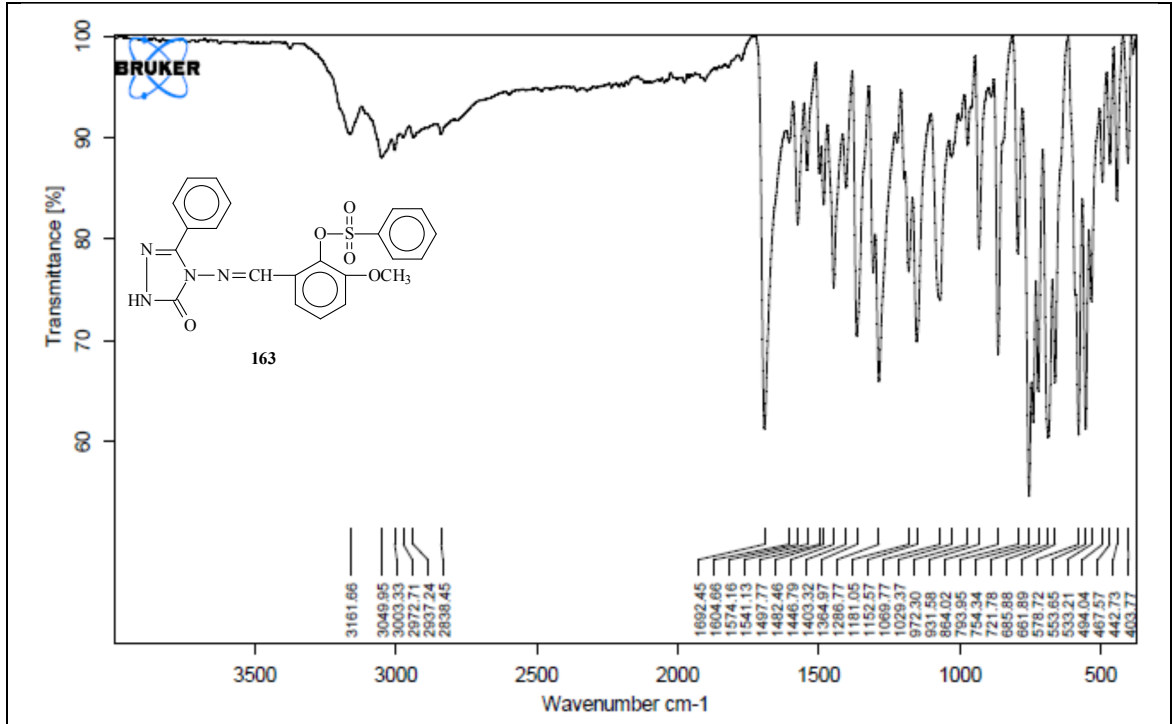
Ek Şekil 22. 162 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



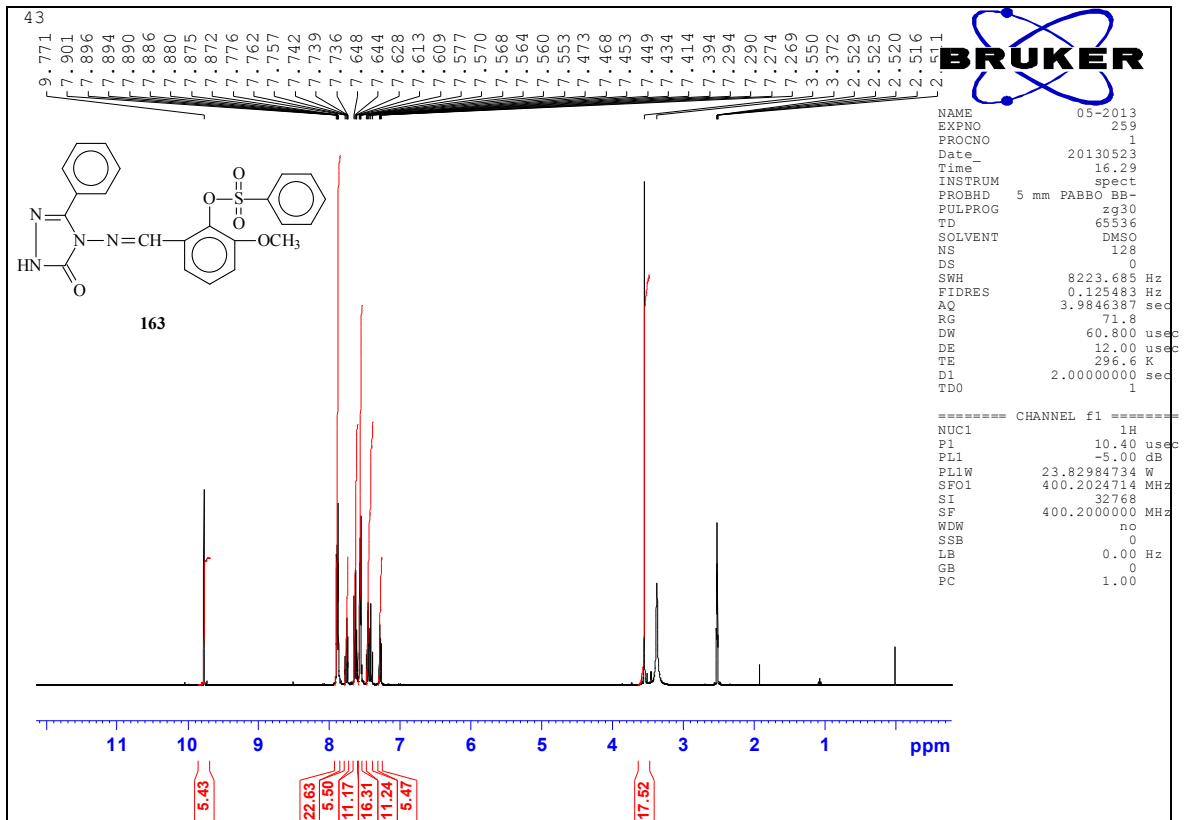
Ek Şekil 23. 162 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Ek Şekil 24. 162 Bileşiğinin UV Spektrumu



Ek Şekil 21. 163 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 22. 163 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : ÇiğdemYıldız

**Adres** : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

**E posta** : [cigdemyyy@gmail.com](mailto:cigdemyyy@gmail.com)

**Lisans** : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

**Yüksek Lisans Tez Konusu:** Bazı yeni 4-(2-benzensulfoniloksi-3-metoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi