

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

**BAZI YENİ 4-[3-(2-METİLBENZOKSİ)-BENZİLİDENAMİNO]-4,5-DİHİDRO-  
1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ  
AYDINLATILMASI VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Songül ULUFER  
Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd.Doç.Dr. Özlem GÜRSOY KOL**

**HAZİRAN-2014  
KARS**

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

**BAZI YENİ 4-[3-(2-METİLBENZOKSİ)-BENZİLİDENAMİNO]-4,5-DİHİDRO-  
1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ  
AYDINLATILMASI VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Songül ULUFER**  
**Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd.Doç.Dr. Özlem GÜRSOY KOL**

**HAZİRAN-2014**  
**KARS**

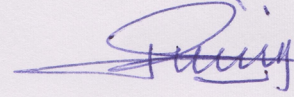
T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Songül ULUFER'in Yrd.Doç.Dr. Özlem GÜRSOY KOL 'un danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Bazı yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması 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.

11 / 06 / 2014

**Adı ve Soyadı**

**İmza**

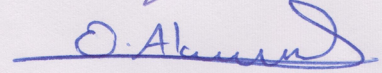
**Başkan** : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK



**Üye** : Yrd.Doç.Dr. Özlem GÜRSOY KOL (Danışman)



**Üye** : Yrd.Doç.Dr. Onur AKYILDIRIM



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

**Doç. Dr. Muzaffer ALKAN**  
**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

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

Çalışmanın orjinal kısmı dört bölümde planlanmıştır. Öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sentez bölümünde ayrıca, yeni bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd; 3-hidroksibenzaldehydin trietilamin varlığında 2-metilbenzoil klorür ile muamelesinden elde edilmiş ve 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleriyle reaksiyonları incelenerek karşın olan 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onbileşikleriyle elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam 9 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 9 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücünde(izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pKa değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden, engin bilgi ve tecrübesinden faydalandığım kıymetli danışman hocam Kimya Bölüm Başkan Yardımcısı, Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜR SOY KOL'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tez çalışmamın her aşamasında, yardımlarını esirgemeyen sayın hocam, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bizlerdesteğini hiç esirgemeyen sayın hocam, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a ve her soruma titizlikle cevap veren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında bana sabırla yardım eden değerli dostum doktora öğrencisi Sevda MANAP'a ve aynı sabrı tez yazım aşamasında gösteren değerli hocam Uzman Murat BEYTUR'a ilgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Asitlik çalışmalarının düzenlenmesinde yardımcı olan sayın hocam, Eğitim Fakültesi Dekan Yardımcısı Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a, NMR spektrumlarının alınmasına yardımcı olan Mersin Üniversitesi Öğretim Elemanı UzmanTuncay İNCE'ye teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında hep yanımda olan değerli hocam Uzman Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na, güler yüzlü hocam doktora öğrencisi Gül KEMER KOTAN'a ve desteklerini hiç esirgemeyen laboratuvardaki tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca bana destek veren aileme, eğitimim sırasında moral ve motivasyonumu arttıran, bana her türlü desteğini esirgemeyen sevgili ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2014

Songül ULUFER

## 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>	XII
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	XIV
<b>1. GENEL BİLGİLER</b>	1
1.1. Giriş	1
1.2. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	15
1.2.1. Oksidatif Stres	15
1.2.2. Serbest Radikaller	16
1.2.3. Reaktif Oksijen Türleri	17
1.2.3.1. Süperoksit Anyonu ( $O_2^-$ )	18
1.2.3.2. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )	19
1.2.3.3. Hidroksil Radikali ( $OH$ )	20
1.2.3.4. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ )	21
1.2.4. Diğer Reaktif Türler	21
1.2.4.1. Azot Oksit ( $NO$ )	21
1.2.4.2. Azot Dioksit ( $NO_2$ )	22
1.2.4.3. Peroksinitrit ( $ONOO$ )	22
1.2.4.4. Hipoklorik Asit ( $HOCl$ )	22
1.2.5. Serbest Radikal Kaynakları	23
1.2.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	24
1.2.6.1. Lipit Peroksidasyonu	24
1.2.6.2. Protein Oksidasyonu	25
1.2.6.3. DNA Oksidasyonu	25
1.2.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu	26
1.2.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	26
1.2.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	28
1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonları	30
1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi	67
1.5. Susuz Ortam Çözücüleri	71
1.5.1. Potansiyometri	73
1.5.2. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar	73
1.5.3. Potansiyometrik Titrasyonlar	74
1.5.4. Yarı Nötralizasyon Metodu ile $pK_a$ Tayini	74
1.5.5. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları	74
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b>	76
2.1. Sentez	76
2.1.1. 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123)	77
2.1.2. 3-Metil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (125)	78
2.1.3. 3-Etil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (126)	79

2.1.4.	3- <i>n</i> -Propil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (127)	80
2.1.5.	3-Benzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (128)	81
2.1.6.	3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (129)	82
2.1.7.	3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (130)	83
2.1.8.	3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (131)	84
2.1.9.	3- <i>m</i> -Klorobenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (132)	85
2.1.10.	3-Fenil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (133)	86
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	87
2.2.1.	İndirgeme Gücü	87
2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	88
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	89
2.3.	Potansiyometrik Titrasyonlar	90
2.3.1.	Cihazlar	90
2.3.2.	Kimyasallar	90
2.3.3.	Hazırlanan Çözeltiler	90
2.3.4.	Yöntem	90
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b>	91
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR ve UV Spektrum Verileri	91
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	92
3.2.1.	İndirgeme Gücü	92
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	93
3.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	93
3.3.	Asitlik İncelemeleri	94
<b>4.</b>	<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b>	100
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	100
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	101
4.2.1.	İndirgeme Gücü	101
4.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	101
4.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	102
4.3.	Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	103
4.3.1.	124 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Grafikleri	104
4.3.2.	Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	108
4.4.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	111
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	113
<b>6.</b>	<b>EKLER</b>	125
<b>7.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	165

## ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 3

idroksibenzaldehidin trietilamin varlığında 2-metilbenzoil klorür ile muamelesindensentezlenen 3-(2-metilbenzoksi)-benzalhid ile reaksiyonları incelenmiş ve 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onbileşiği 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 yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen 9 yeni 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4 farklı susuz çözücüde (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, 165 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 nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, the reactions of these compounds with 3-(2-methylbenzoxy)-benzaldehyde, which was synthesized by the reaction of 3-hydroxybenzaldehyde with 2-methylbenzoyl chloride by using triethylamine, were investigated and nine novel 3-alkyl(aryl)-4-[3-(2-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. The structures of synthesized new 9 compounds were characterized by using IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spectra.

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

In the finally section of the study, synthesized nine new 3-alkyl(aryl)-4-[3-(2-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were titrated potentiometrically with TBAH in four non-aqueous solvents (isopropyl 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, 165 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.	124 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	102
Şekil 4.2.	125 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	104
Şekil 4.3.	126 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	104
Şekil 4.4.	127 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	105
Şekil 4.5.	128 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	105
Şekil 4.6.	129 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	106
Şekil 4.7.	130 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	106
Şekil 4.8.	131 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	107
Şekil 4.9.	132 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	107
Şekil 4.10.	133 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	108

Ek Şekil 1.	123 Bileşiğinin IR Spektrumu	127
Ek Şekil 2.	123 Bileşiğinin UV Spektrum	128
Ek Şekil 3.	125 Bileşiğinin IR Spektrumu	129
Ek Şekil 4.	125 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	130
Ek Şekil 5.	125 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	131
Ek Şekil 6	125 Bileşiğinin UV Spektrumu	132
Ek Şekil 7.	126 Bileşiğinin IR Spektrumu	133
Ek Şekil 8.	126 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	134
Ek Şekil 9.	126 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	135
Ek Şekil 10.	126 Bileşiğinin UV Spektrumu	136
Ek Şekil 11.	127 Bileşiğinin IR Spektrumu	137
Ek Şekil 12.	127 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	138
Ek Şekil 13.	127 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	139
Ek Şekil 14.	127 Bileşiğinin UV Spektrumu	140
Ek Şekil 15.	128 Bileşiğinin IR Spektrumu	141
Ek Şekil 16.	128 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	142
Ek Şekil 17.	128 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	143
Ek Şekil 18.	128 Bileşiğinin UV Spektrumu	144
Ek Şekil 19.	129 Bileşiğinin IR Spektrumu	145
Ek Şekil 20.	129 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	146
Ek Şekil 21.	129 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	147
Ek Şekil 22.	129 Bileşiğinin UV Spektrumu	148
Ek Şekil 23.	130 Bileşiğinin IR Spektrumu	149
Ek Şekil 24.	130 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	150
Ek Şekil 25.	130 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	151
Ek Şekil 26.	130 Bileşiğinin UV Spektrumu	152
Ek Şekil 27.	131 Bileşiğinin IR Spektrumu	153
Ek Şekil 28.	131 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	154
Ek Şekil 29.	131 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	155
Ek Şekil 30.	131 Bileşiğinin UV Spektrumu	156
Ek Şekil 31.	132 Bileşiğinin IR Spektrumu	157
Ek Şekil 32.	132 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	158

Ek Şekil 33.	132 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	159
Ek Şekil 34.	132 Bileşğinin UV Spektrumu	160
Ek Şekil 35.	133 Bileşğinin IR Spektrumu	161
Ek Şekil 36.	133 Bileşğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	162
Ek Şekil 37.	133 Bileşğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	163
Ek Şekil 38.	133 Bileşğinin UV Spektrumu	164

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidanlar	28
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	87
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	88
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	89
Tablo 3.1.	124 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	92
Tablo 3.2.	124 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	93
Tablo 3.3.	124 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	94
Tablo 3.4.	125 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	95
Tablo 3.5.	126 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	95
Tablo 3.6.	127 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	96
Tablo 3.7.	128 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	96
Tablo 3.8.	129 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	97
Tablo 3.9.	130 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	97
Tablo 3.10.	131 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	98

	Titrasyon Verileri	
Tablo 3.11.	132 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	98
Tablo 3.12.	133 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	99
Tablo 4.1.	124 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan $pK_a$ Değerleri	108

## 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-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit)
BHT	: Butillenmiş hidroksi toluen
BHA	: Butillenmiş hidroksi anisol
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

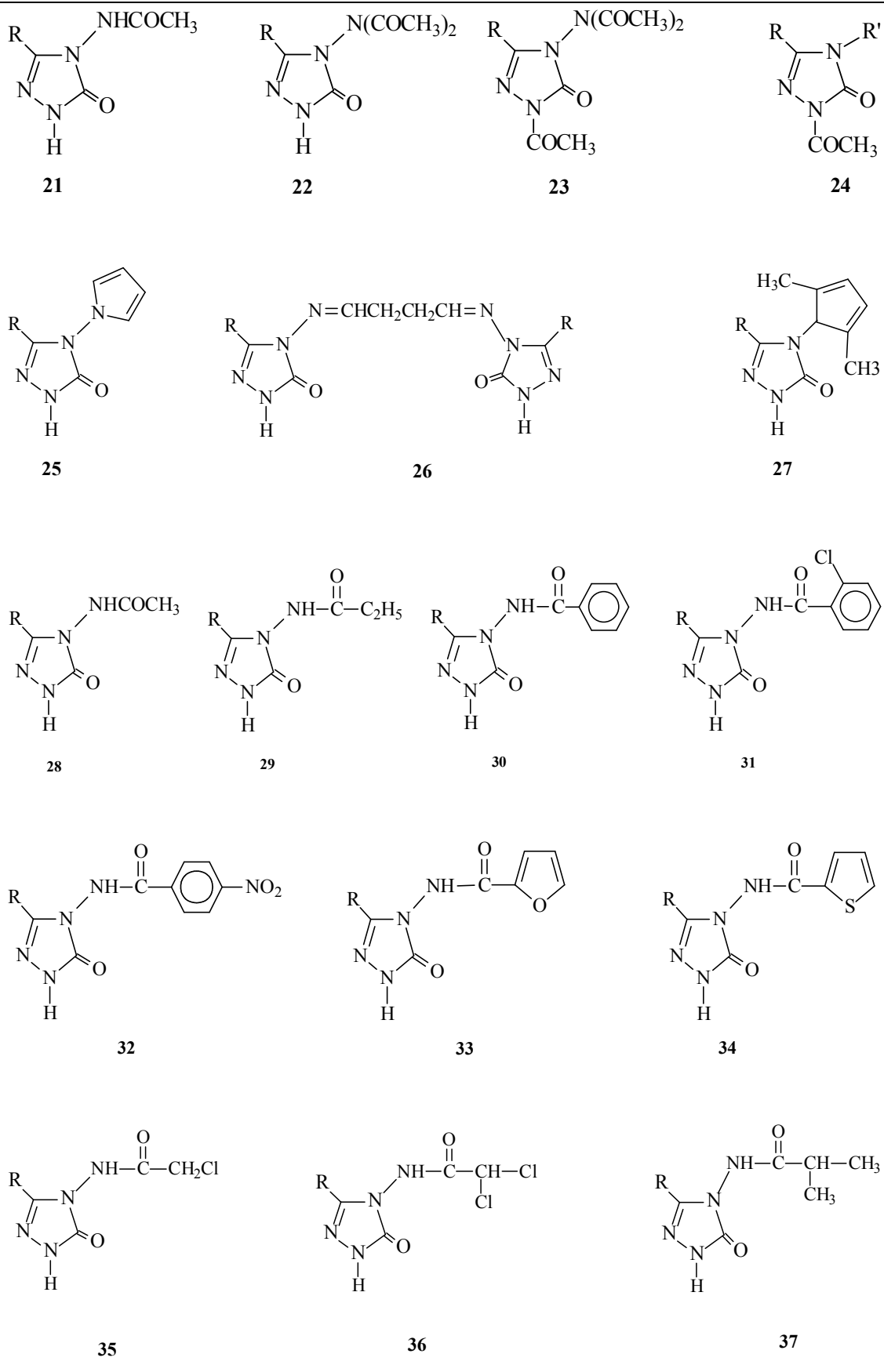
**“Bazı Yeni 4-[3-(2-Metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”** başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 9 adet iminoester hidroklorür, 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

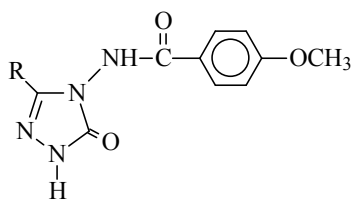
Çalışmanın orjinal kısmı dört bölümde planlanmıştır. Sentez bölümünde öncelikle, yeni bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd; 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında *o*-toluoil klorür ile muamelesinden elde edilmiş ve 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onbileşikleri 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 total indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelatlama aktivitesi ile antioksidan özellikleri incelenmiştir. Çalışmanın son bölümünde ise zayıf asidik N-H grubu taşıyan 9 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.

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

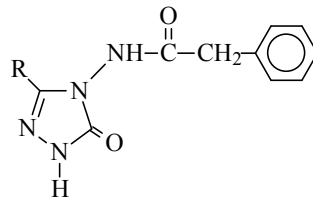




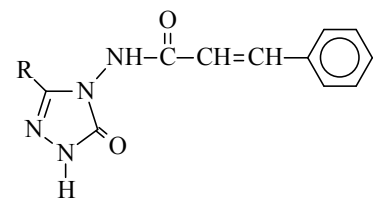




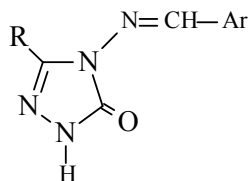
38



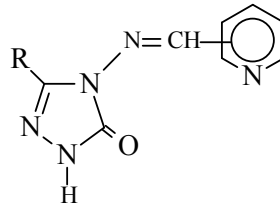
39



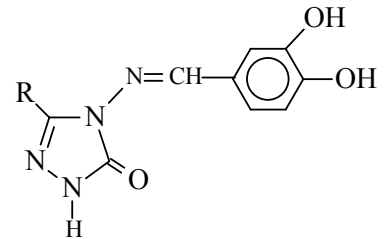
40



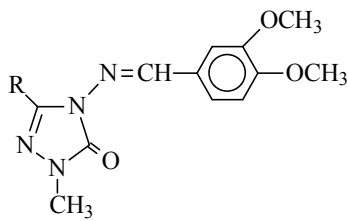
41



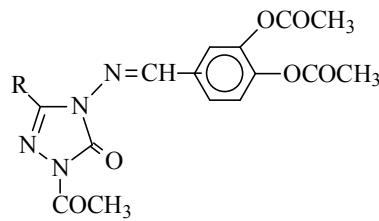
42



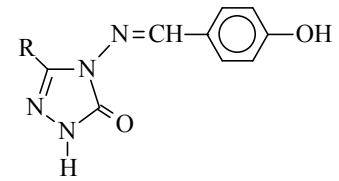
43



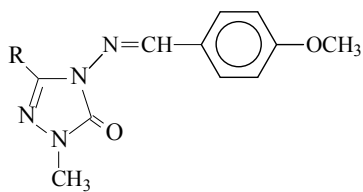
44



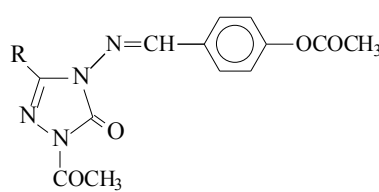
45



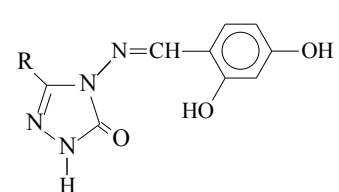
46



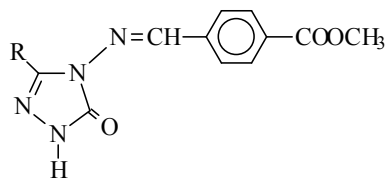
47



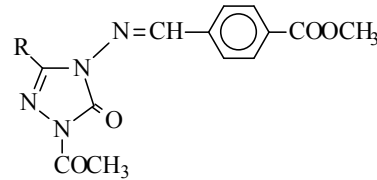
48



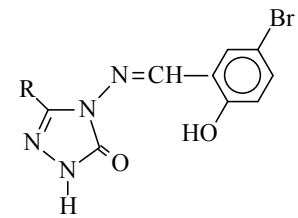
49



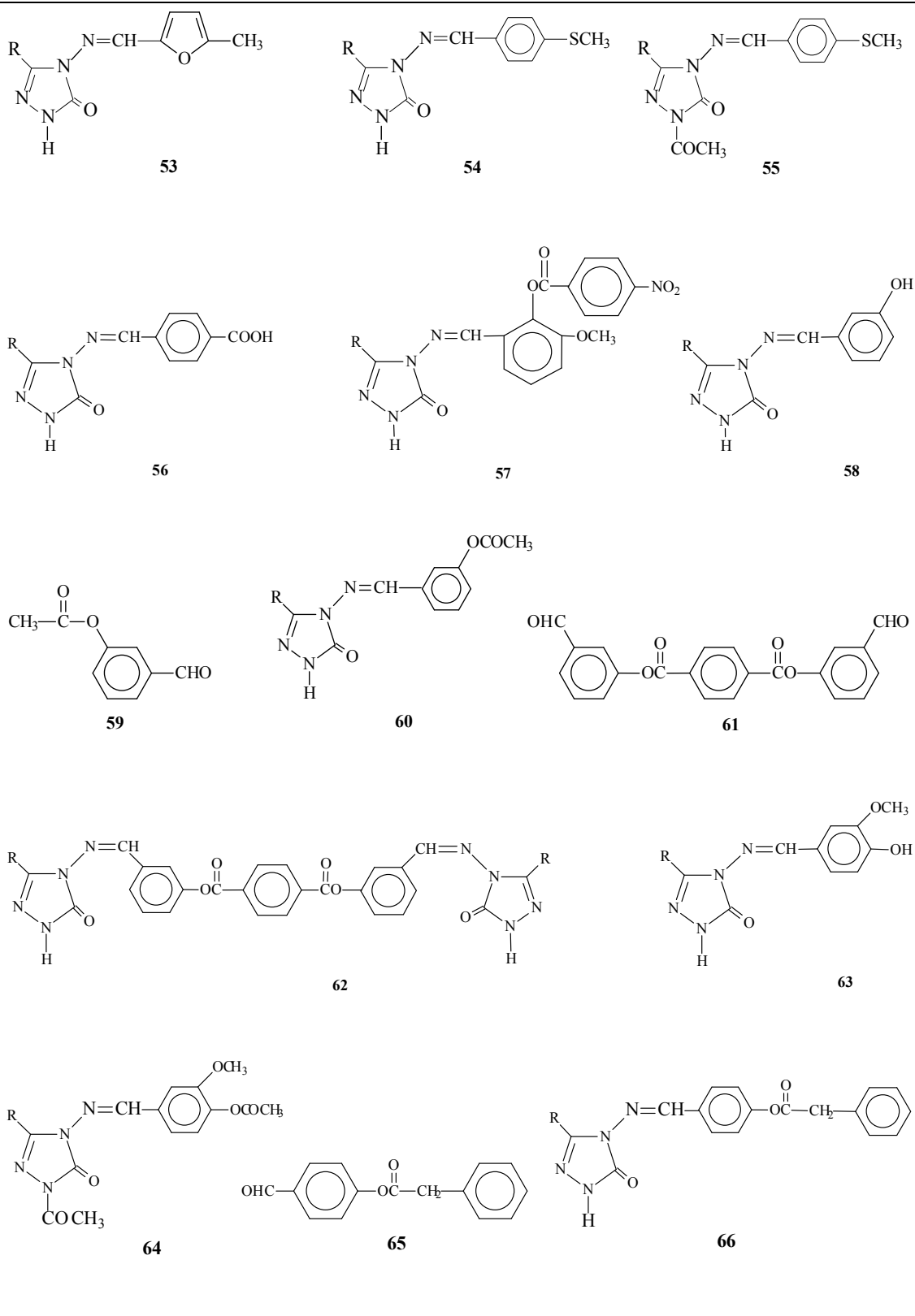
50

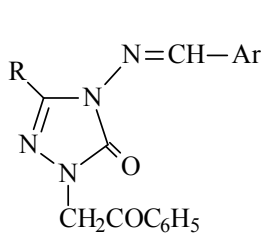


51

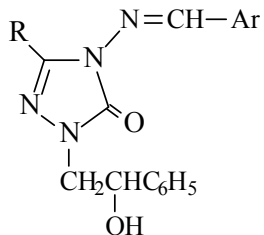


52

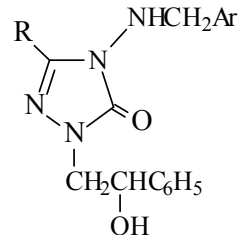




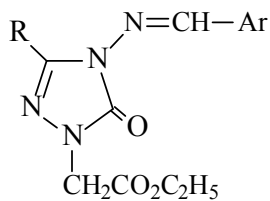
67



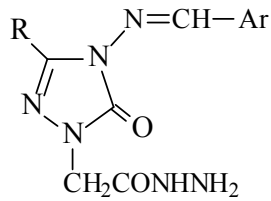
68



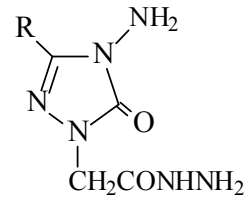
69



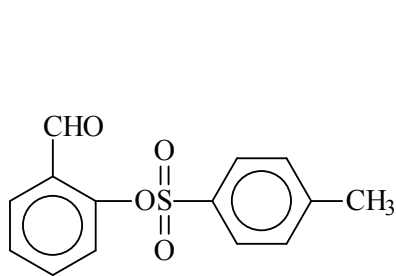
70



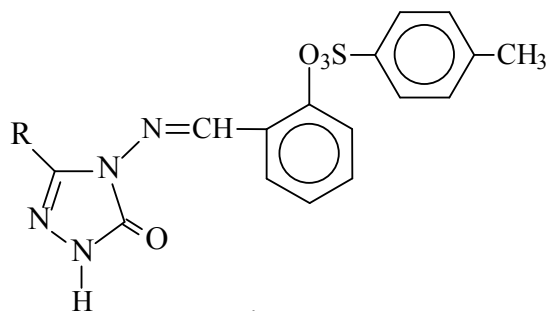
71



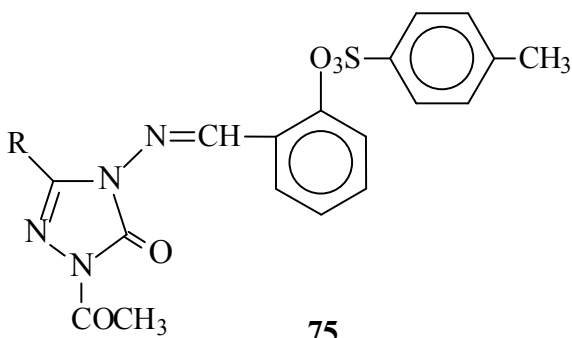
72



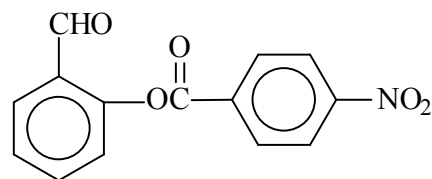
73



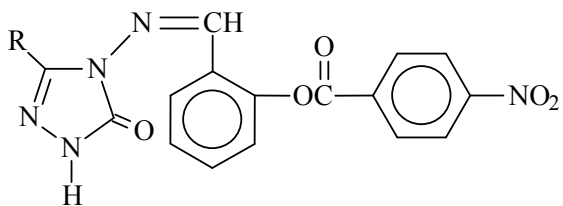
74



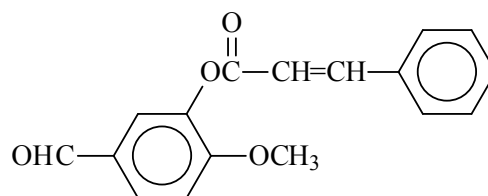
75



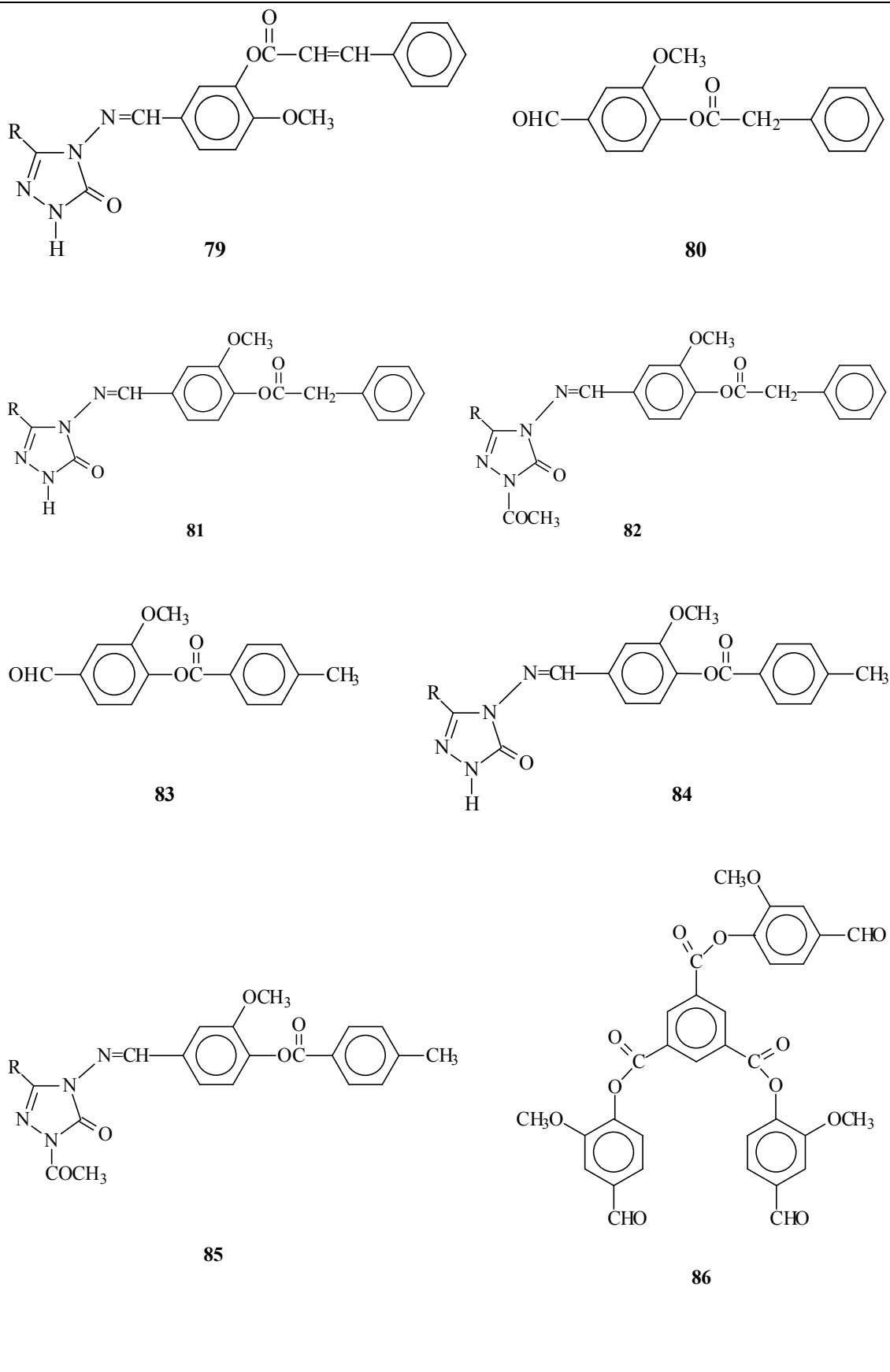
76

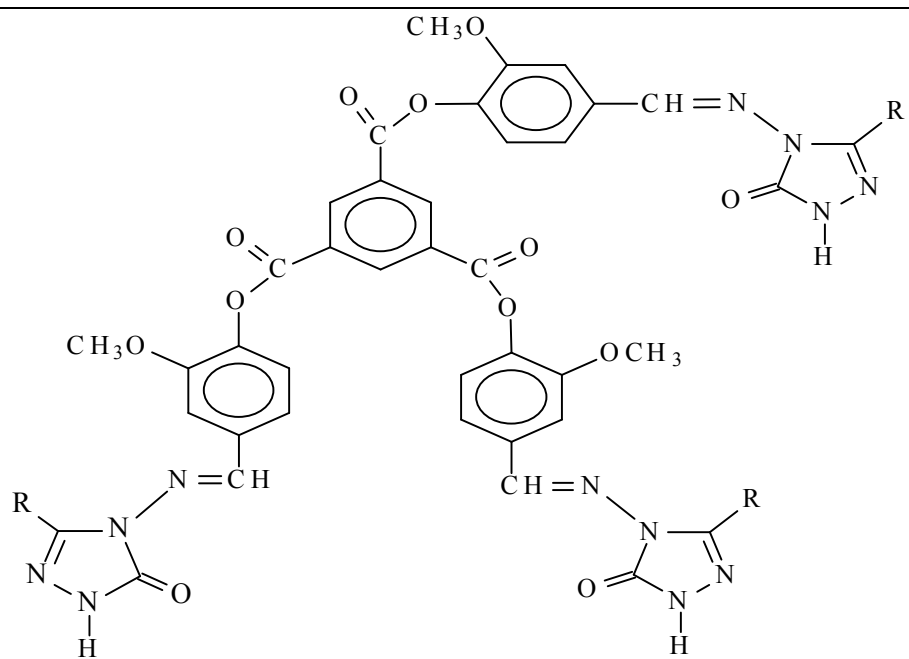


77

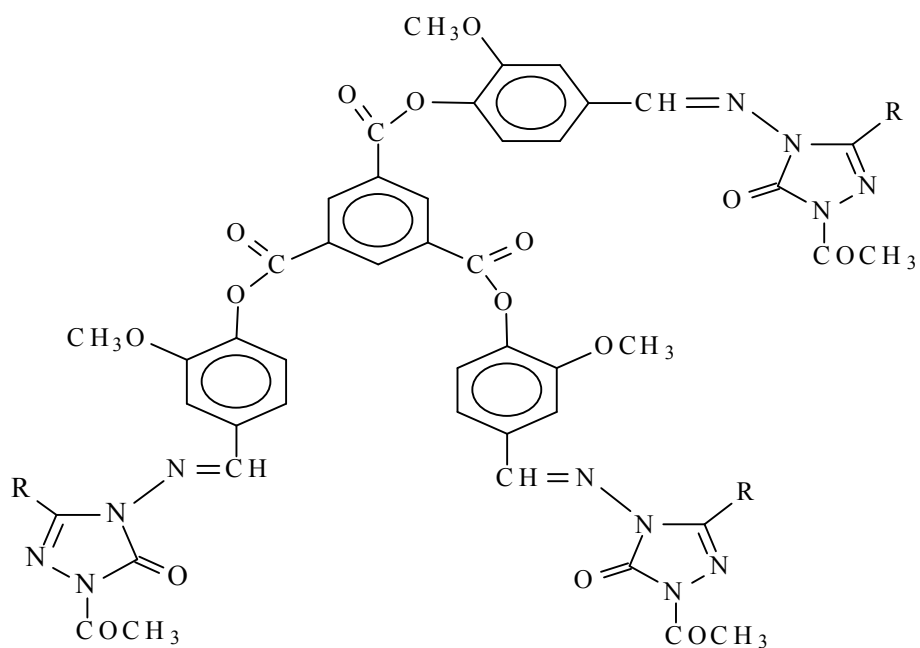


78

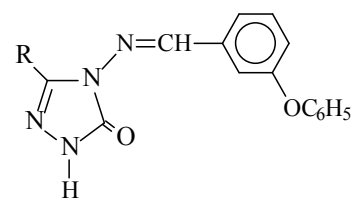
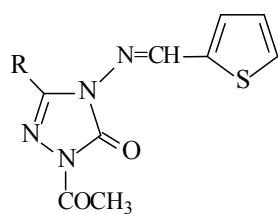
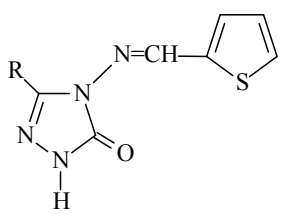
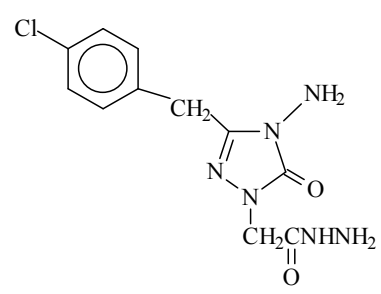
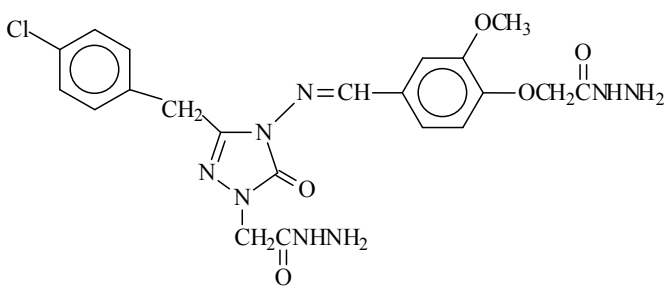
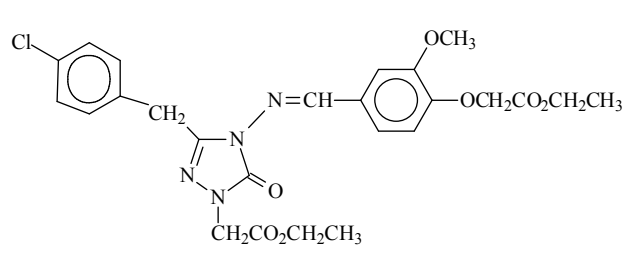
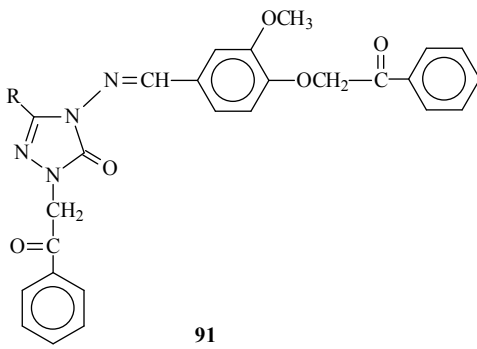
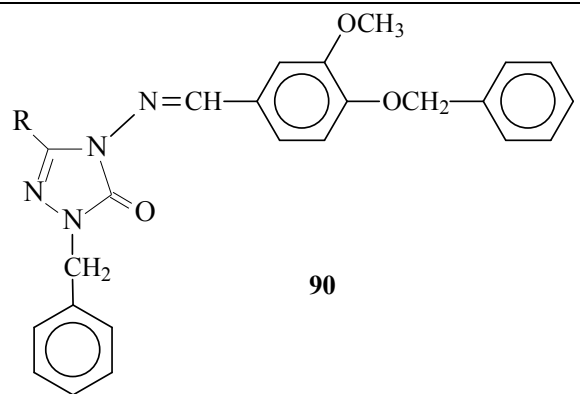
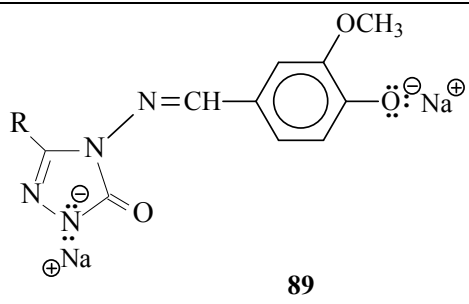




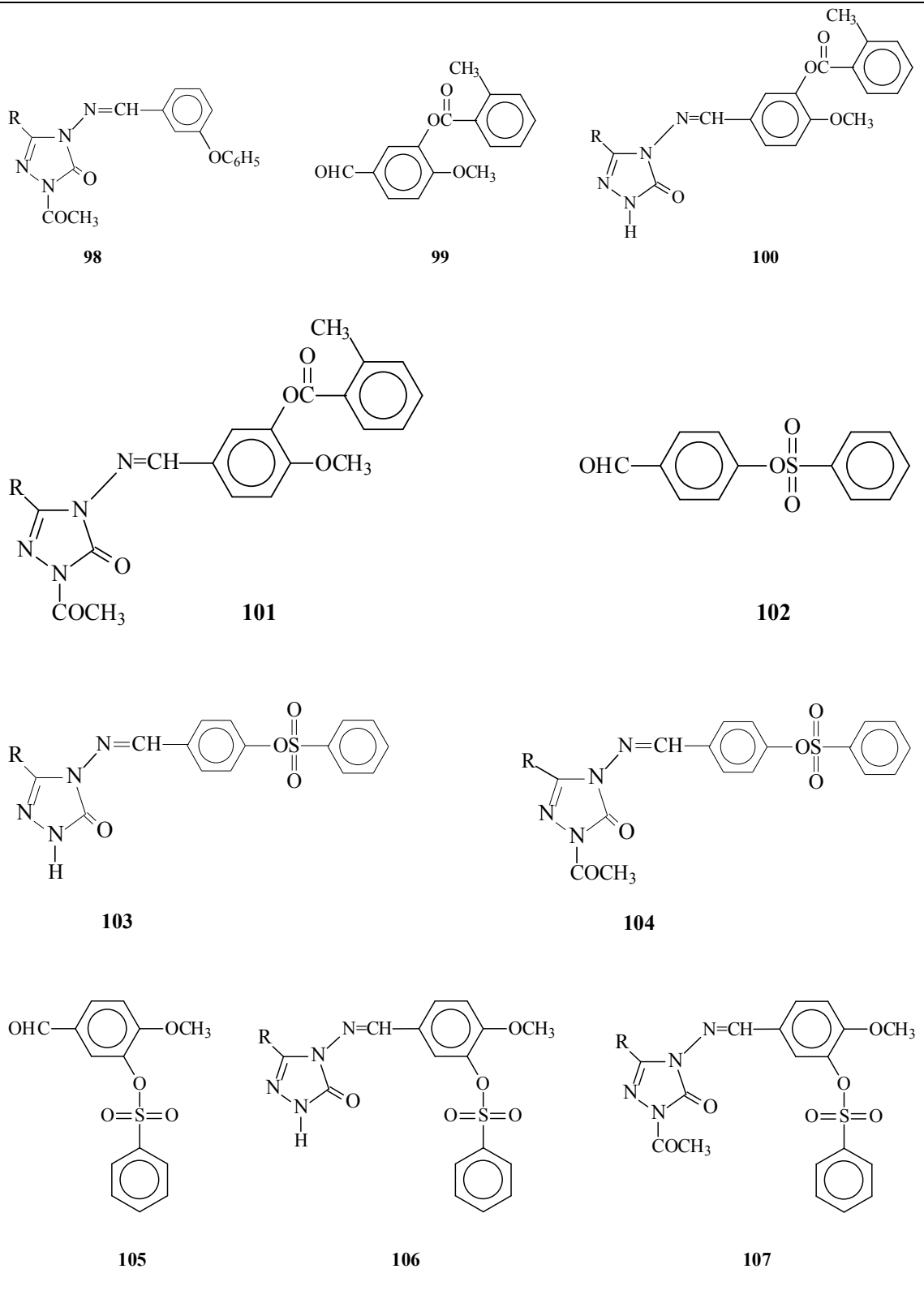
87

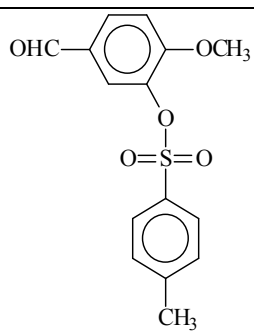


88

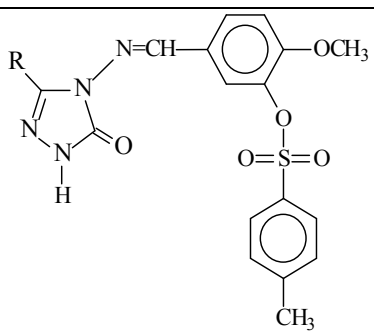




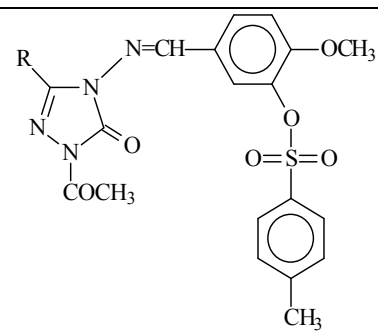




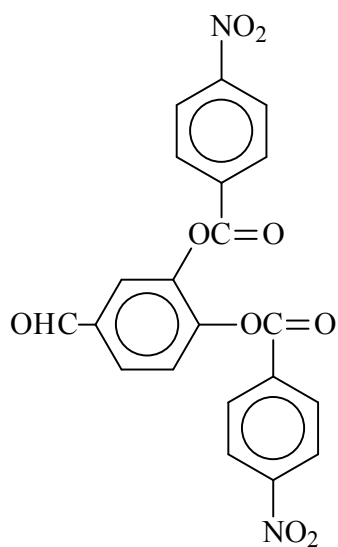
108



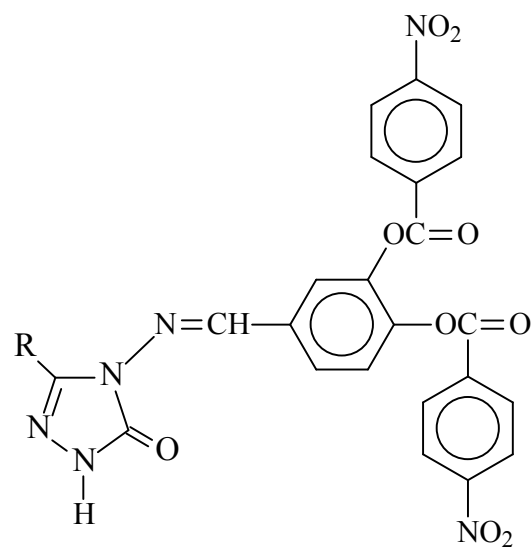
109



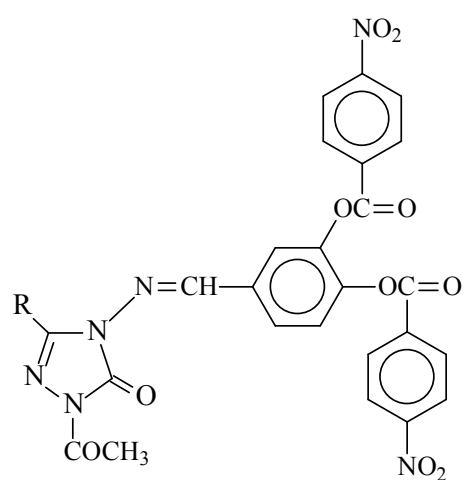
110



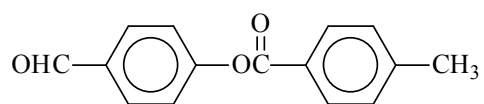
111



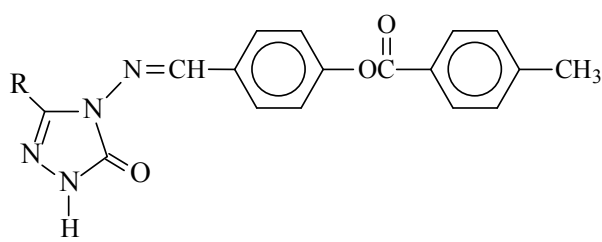
112



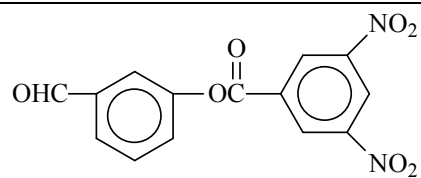
113



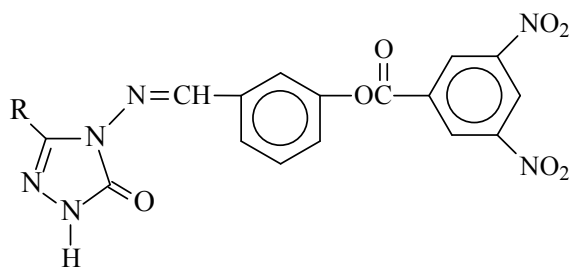
114



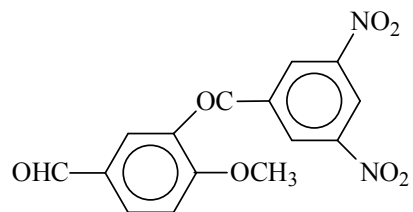
115



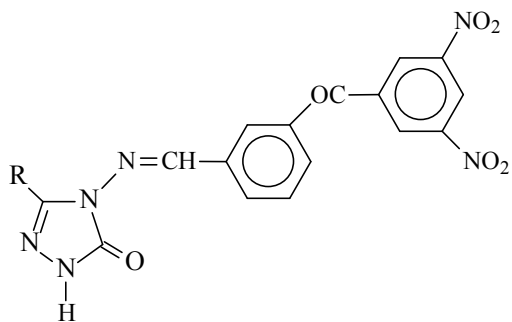
116



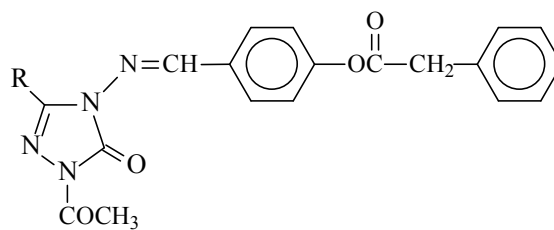
117



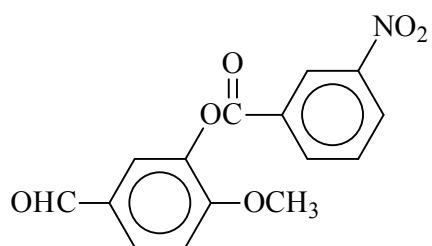
118



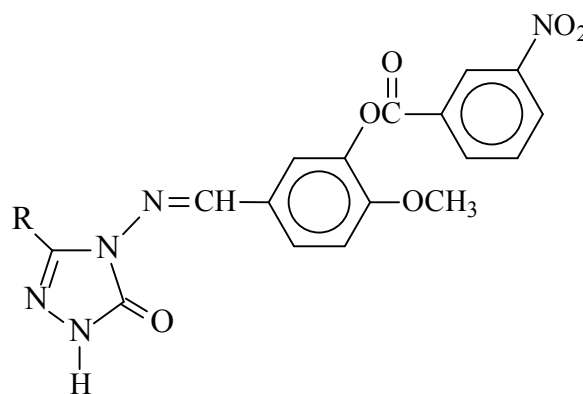
119



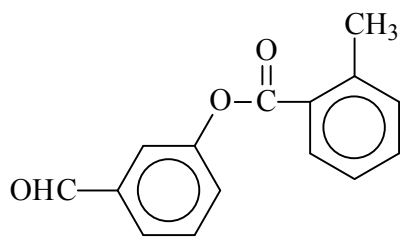
120



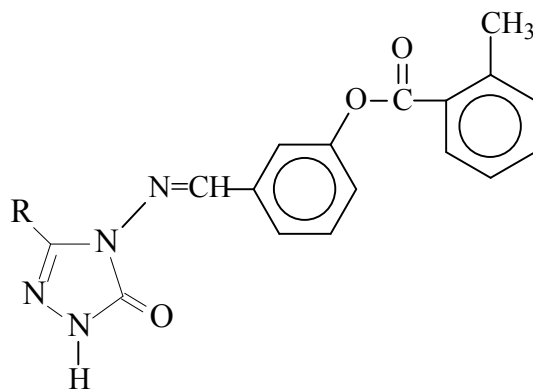
121



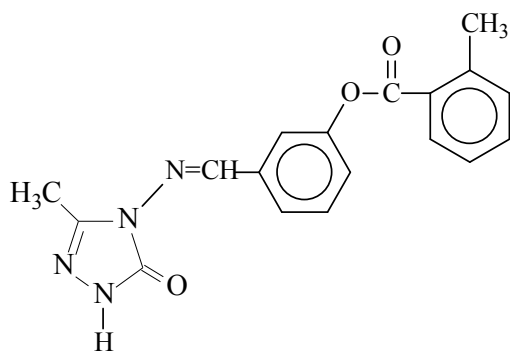
122



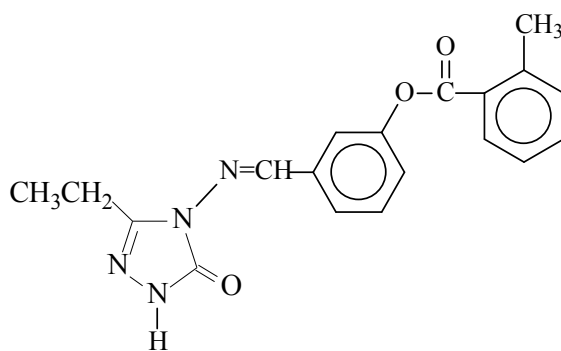
123



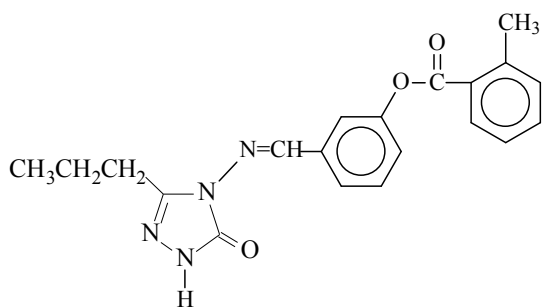
124



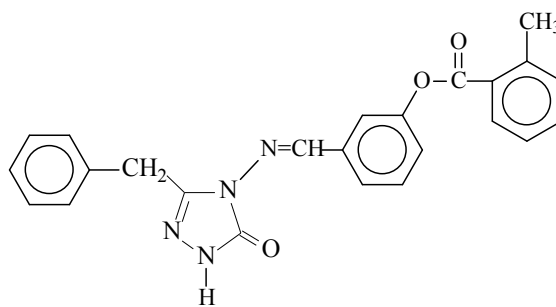
125



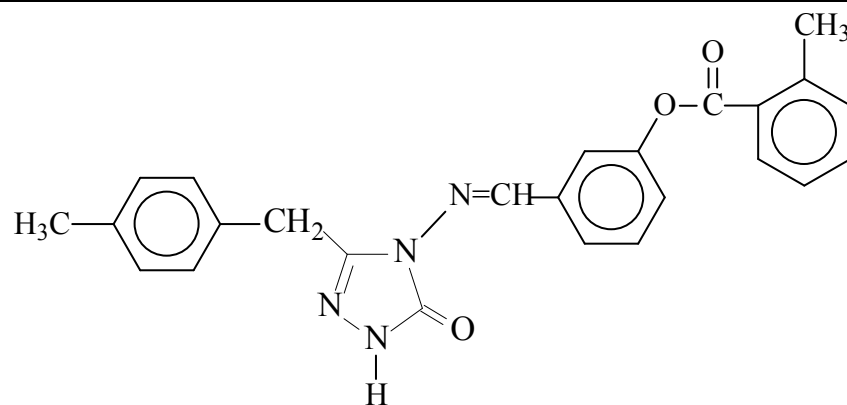
126



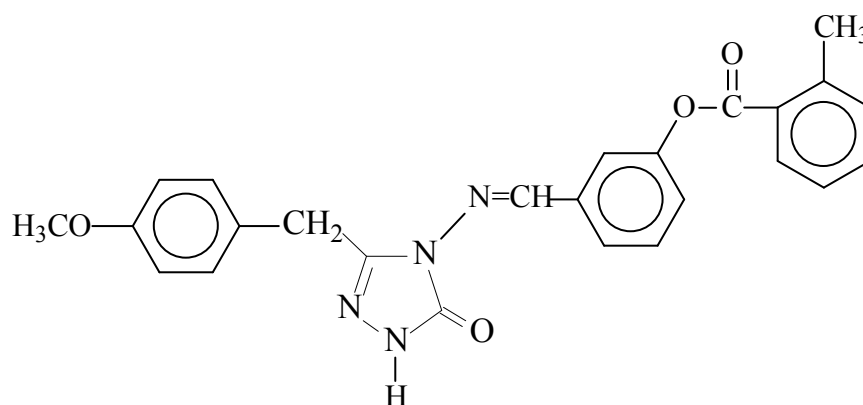
127



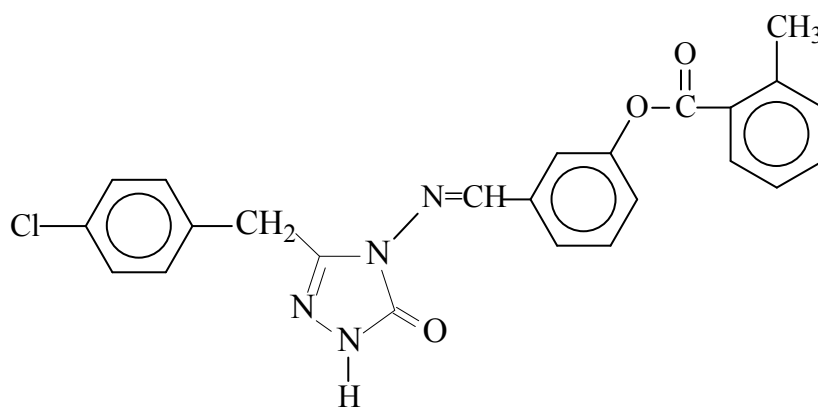
128



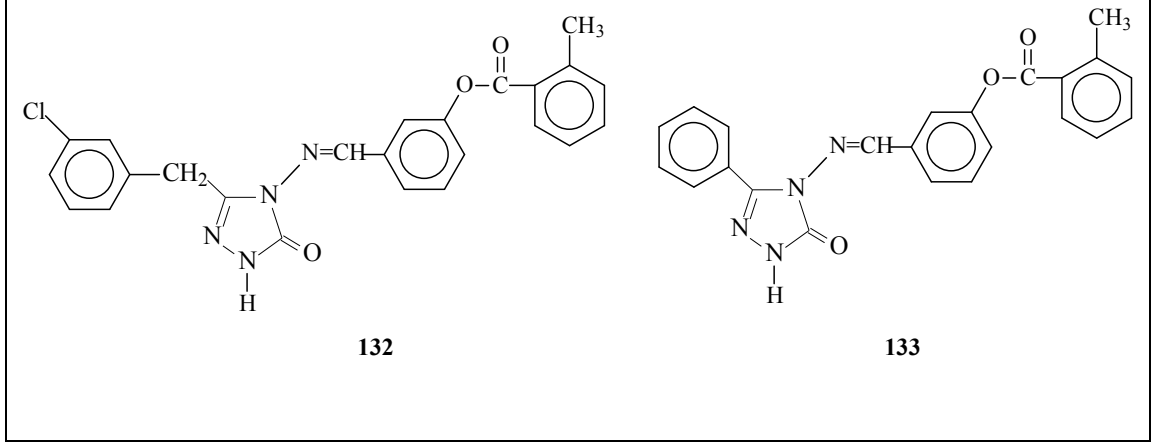
129



130



131



Heterosiklik bileşikler olan 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin son yıllarda antibakteriyal, antifungal, antitumor, antioksidan, iltihap önleyici, antikonvülsan, antiparaziter, ağrı kesici, antiviral, anti-HIV, tansiyon düşürücü ve idrar söktürücü v.b. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik özelliklere sahip oldukları ortaya konmuştur [1-13].

## 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 [14].

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 [14, 15].

### 1.2.2. Serbest Radikaller

Kuantum kimyasına göre ancak iki ters spinli elektron bir bağın yapısına girebilir. Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları “elektron çifti” halinde bulunur. Bir bağ 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 elektron 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 halde 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 [16].

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

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

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



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 [17, 18].

### 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 ( $\cdot\text{OH}$ ) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [18].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ( $\text{R}\cdot$ ), peroksil (peroksi) radikalleri ( $\text{ROO}\cdot$ ), alkoksil (alkoksi) radikalleri ( $\text{RO}\cdot$ ), tiyil radikalleri ( $\text{RS}\cdot$ ) 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 [17, 18, 20].

Reaktivite radikale ve ortamda bulunan moleküle bağlıdır. İki serbest radikal karşılaştığında eşleşmemiş elektronları kovalent bağ yaparak birleşir. Ancak bunun sonucunda oluşan türler de reaktif olabilir. Buna örnek olarak NO<sup>•</sup> ve O<sub>2</sub><sup>•-</sup>'in çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir [18]:



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

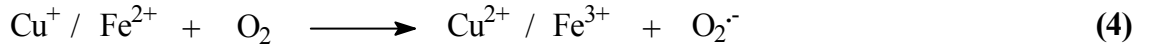
### 1.2.3.1. Süperoksit Anyonu (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)

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

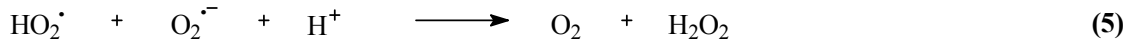
Başlıca şu yollarla üretilmektedir [18, 22, 23]:

1. Katekolaminler, hidrokionlar, 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.

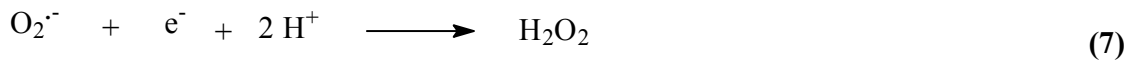
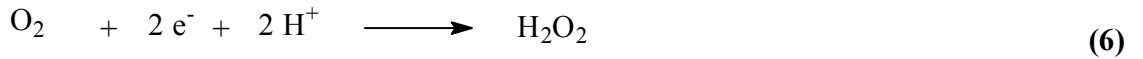


Süperoksit radikalinin önemi  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ye indirgenir [17, 18]. 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 [18].



#### 1.4.3.2. 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 [18].

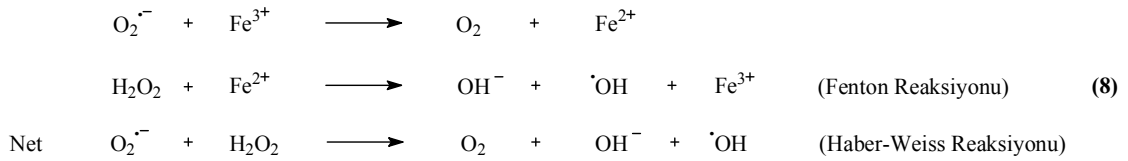


Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [18, 22, 23].

$\text{H}_2\text{O}_2$  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 [18, 24].

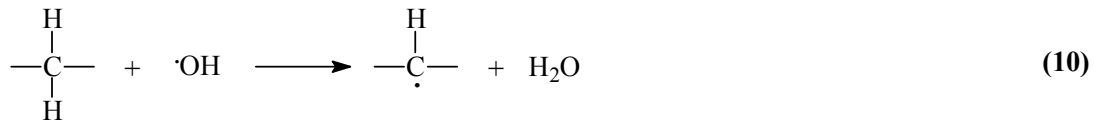
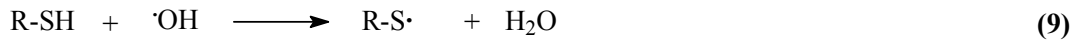
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak  $H_2O_2$  ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir ( $Fe^{3+}$ ) süperoksit tarafından ferro demire ( $Fe^{2+}$ ) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile  $H_2O_2$ 'den  $\cdot OH$  ve  $\cdot OH$  üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir [18]:



### 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 [18].

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 [17, 18, 22]. 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 [18].

#### **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 [17, 18, 20]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarı ömürlüdür [18, 25].

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

#### **1.2.4. Diğer Reaktif Türler**

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

Azot oksit ( $NO^{\cdot}$ ) tek sayıda elektron içeren renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif azot oksitleri üretir.  $NO$  kararlı bir serbest radikaldir ve fizyolojik şartlar altında birçok fonksiyonda rol oynar [25]. Hücre içi konsantasyonu 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 [26].

#### **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 [27, 28].

#### **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 [27].

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

Hipoklorik asit radikal olmadığı halde ROT 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 [29].

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 [27].

### 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 [30].

### **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 [17].

#### **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 [17].

### 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 [17].

### 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 [31-33].

#### **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 [17].

#### **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 [32, 34]. 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 [35].

**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 [36-42].

**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 [43]. 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 [37].

**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 [38, 39].

**4. ABTS Katyon Radikali Giderme Aktivitesi:** Bu yöntemde ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan  $\text{ABTS}^+$  radikali ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonlarda  $\text{ABTS}^+$  radikali çözeltisiyle muamele edilmektedir ve  $734\text{ nm}$ 'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [40].

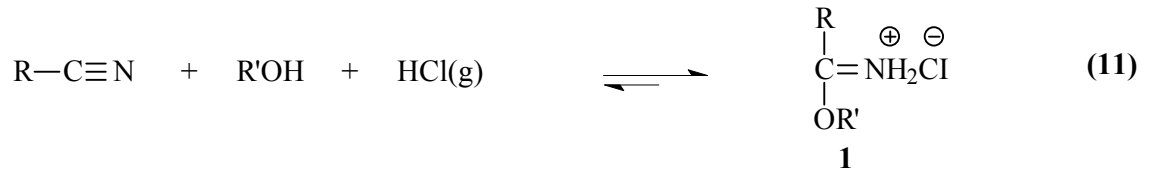
**5. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu metotta süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre in vitro belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözündürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın  $560\text{ nm}$ 'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [39].

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 [39-41].

7. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [42] 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.

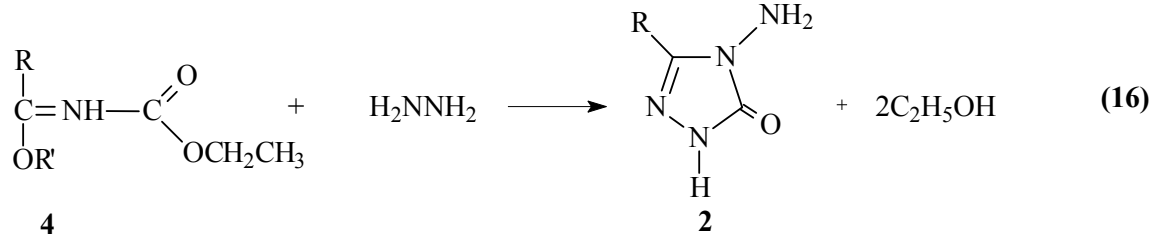
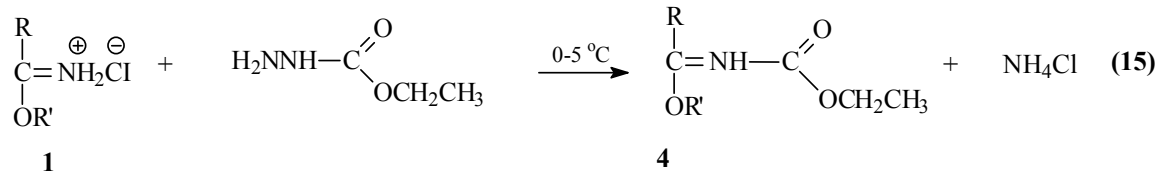
### 1.3.3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonları

Son yıllarda potansiyel biyolojik aktif birçok türevi elde edilen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler bilinmekle beraber en uygun ve kullanışlı yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, Pinner Metodu’na [44] göre nitrillerin bir susuz alkol ile eter gibi susuz bir çözücü içinde HCl gazı ile soğukta muamelesinden iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) (1) elde edilir (Denklem 11).



1 Tipi bileşiklerin Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 12) [45].

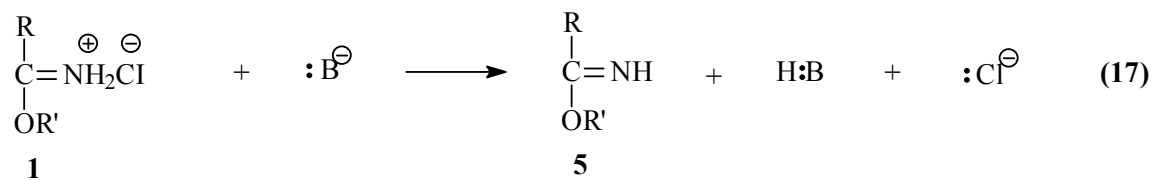




R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

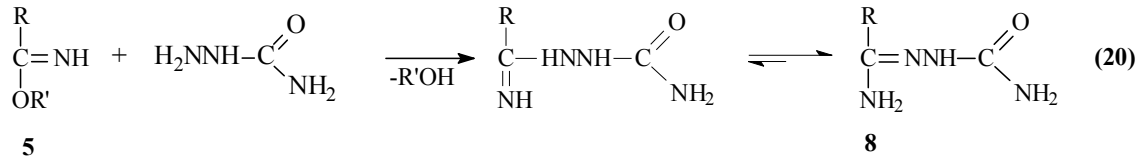
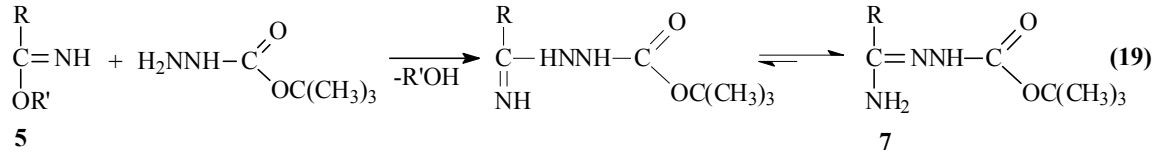
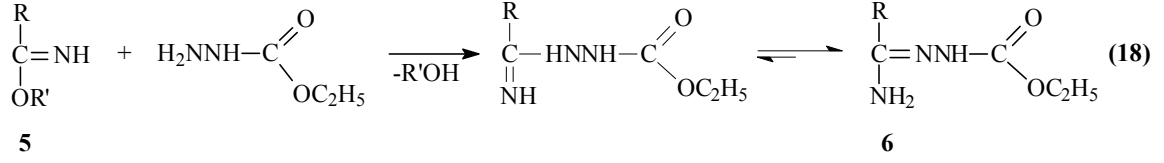
	R
a	CH <sub>3</sub>
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
c	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
d	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
e	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
f	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ( <i>p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

Pinner Yöntemi'ne göre Denklem 1 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) ele geçer (Denklem 17) [52-54]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

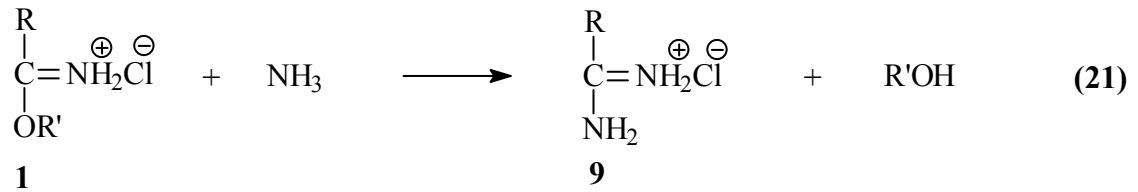


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması

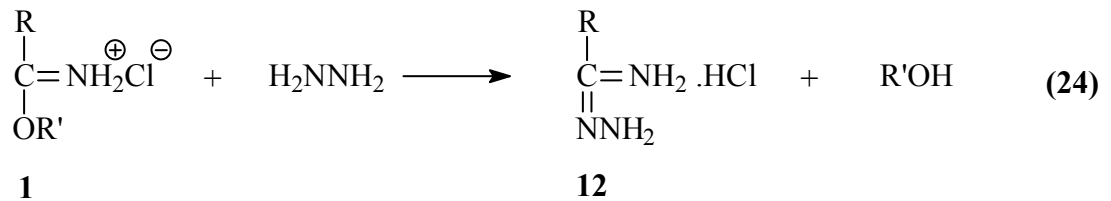
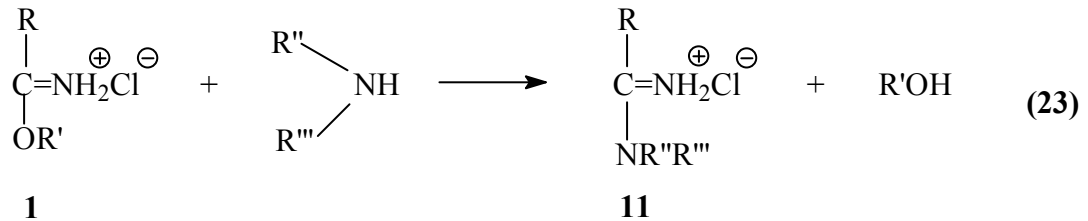
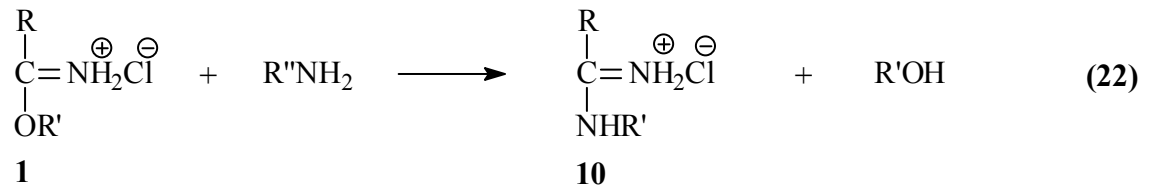
sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (6), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (7) ve amid semikarbazonlar (8) elde edilmiştir (Denklem 18-20) [48, 54].



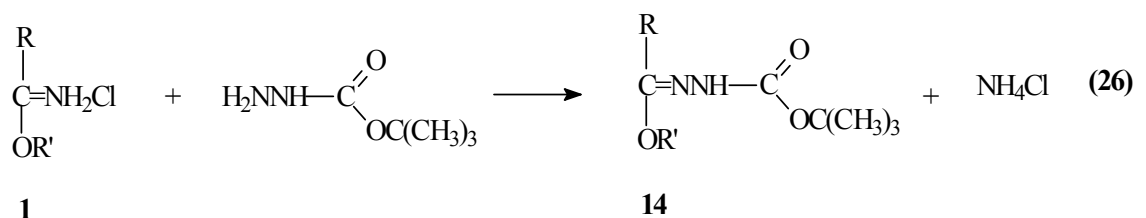
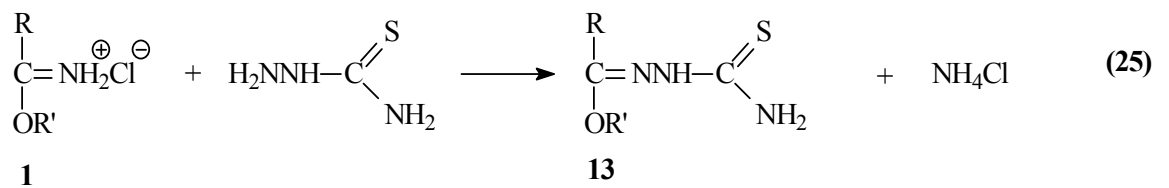
1 Tipi iminoester hidroklorürlerin de bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. 1 Tipi iminoester hidroklorürlerin Denklem 1 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 3 uyarınca 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 7 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (9), primer aminler ile *N*-substitue amidin hidroklorürleri (10), sekunder aminler ile *N,N*-disubstitue amidin hidroklorürleri (11) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (12) verdiği bildirilmiştir (Denklem 21-24) [52].



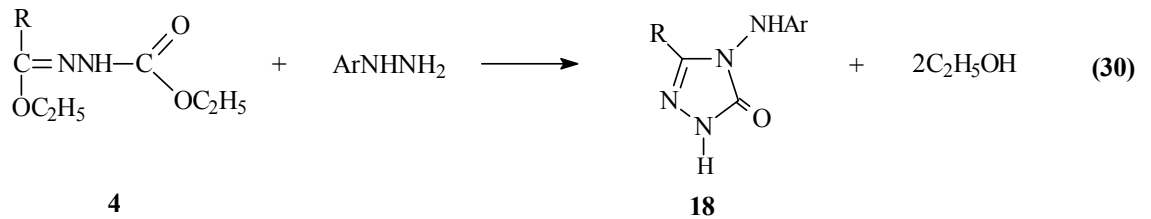
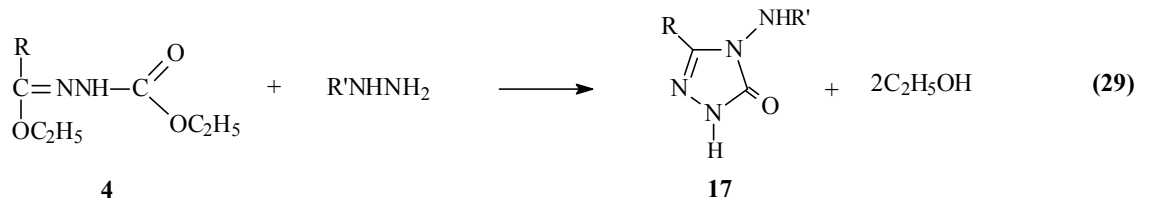
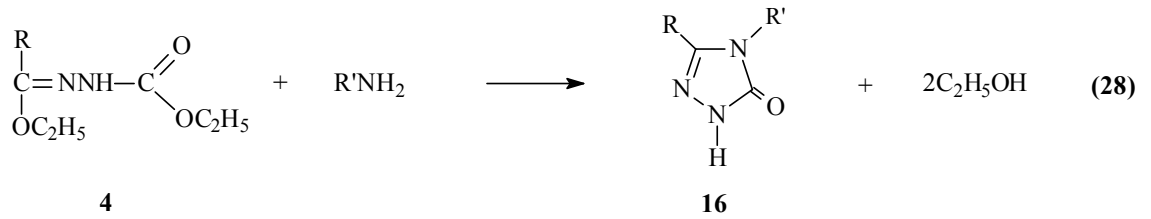
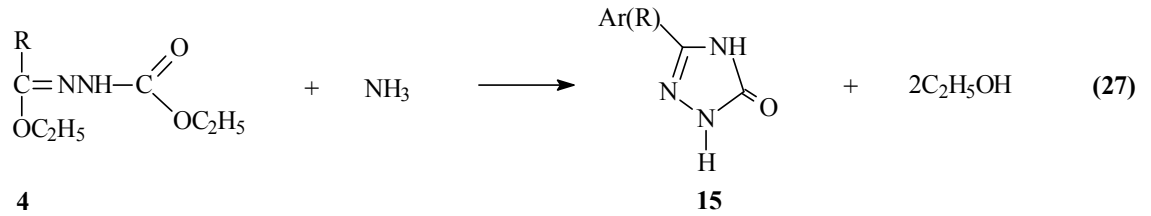




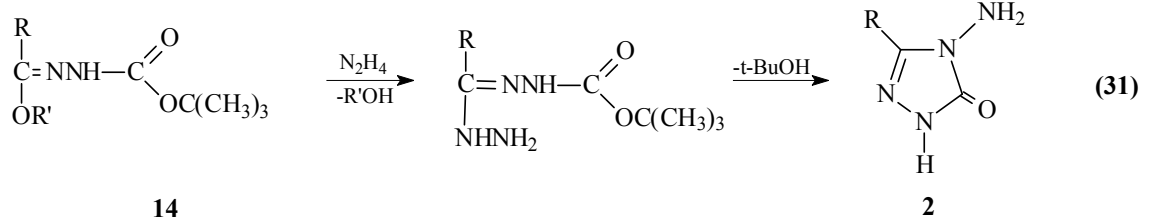
1 Tipi iminoester hidroklorürlerin incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve tert-butilkarbazat ile muamelesi sonucu Denklem 3'e benzer şekilde -OR' grubu korunacak şekilde gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (13) ve ester tert-butoksikarbonilhidrazonlar (14) ele geçmiştir (Denklem 25 ve 26) [54].



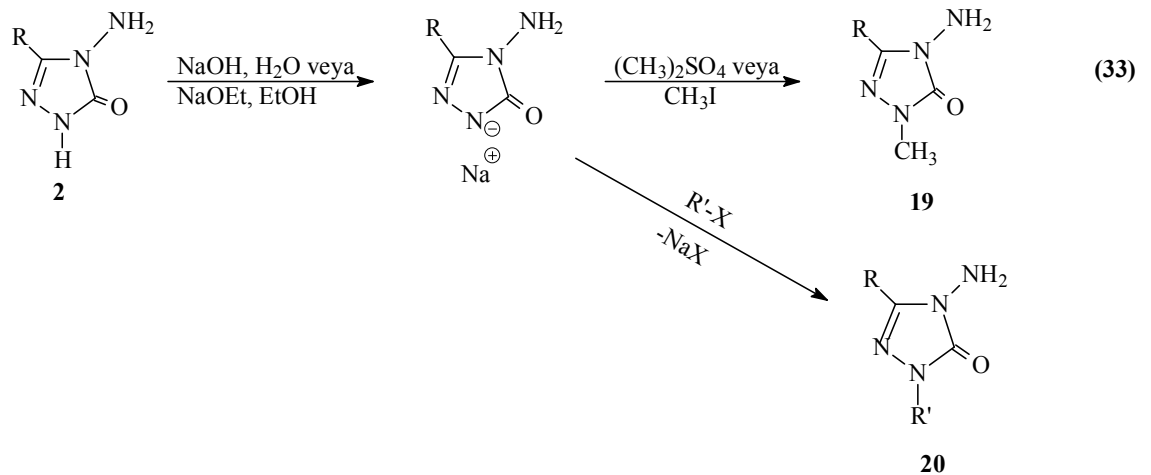
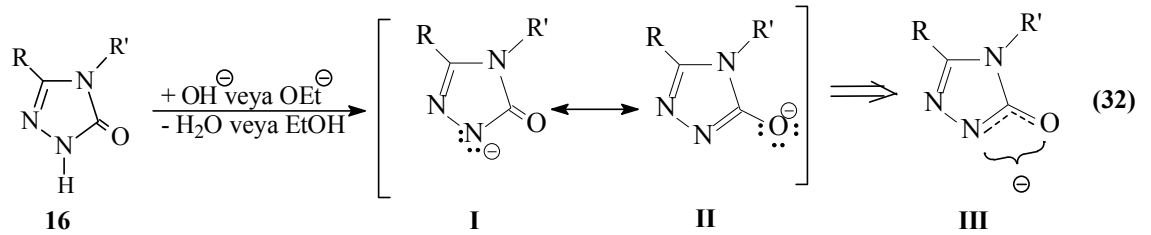
Denklem 15 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 16 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında da bazı reaksiyonları incelenmiş ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler sentezlenmiştir. Nitekim 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (15), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (16), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (17) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (18) bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 27-30) [46, 47, 55, 56].



2 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin, Denklem 26 uyarınca sentezlenen 14 tipi ester tert-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 31) [54].

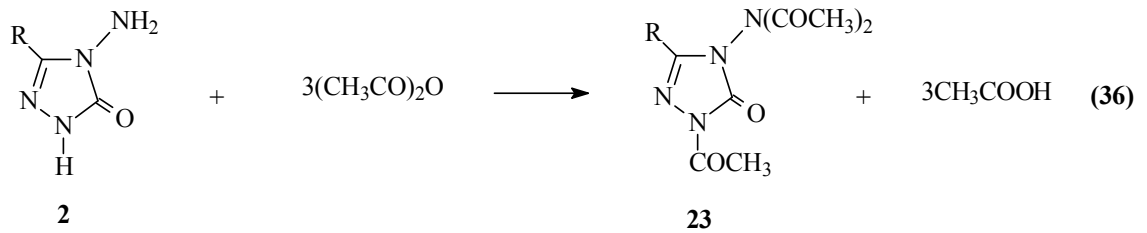
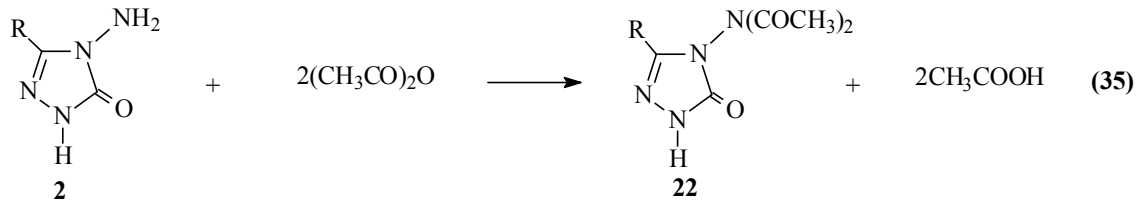
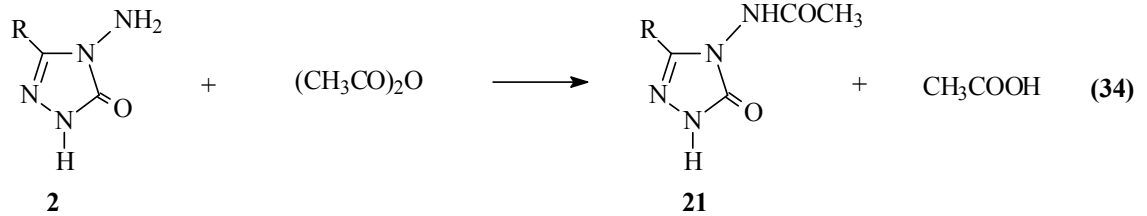


4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 32) 2 tipi bileşiklerin *N*-1'de alkillendirilebildiği ve karşın olan *N*-metil (19) ya da *N*-alkil (20) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Denklem 33) [1, 51, 57].

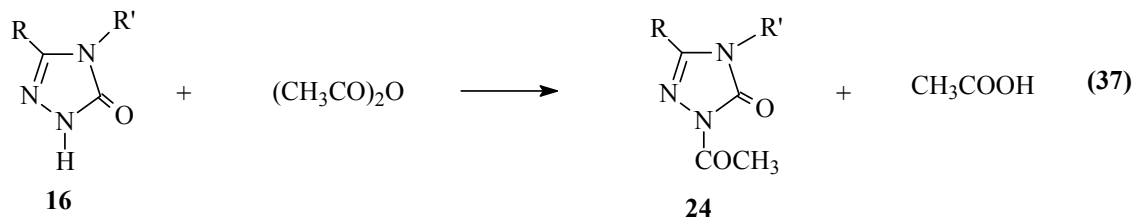


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 21 tipi

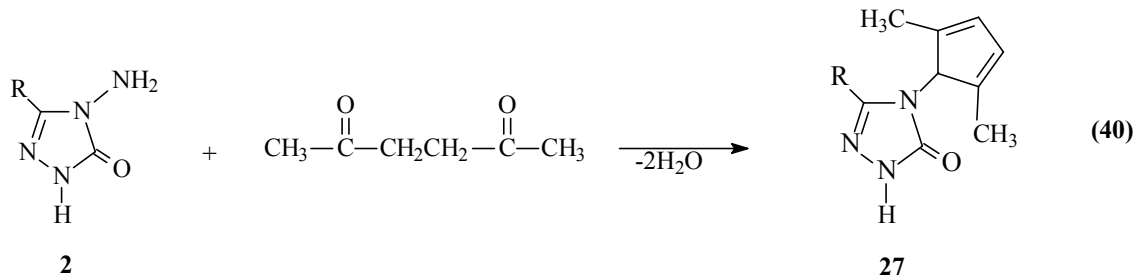
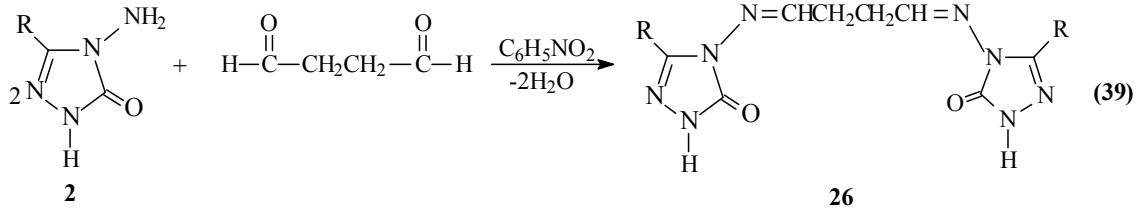
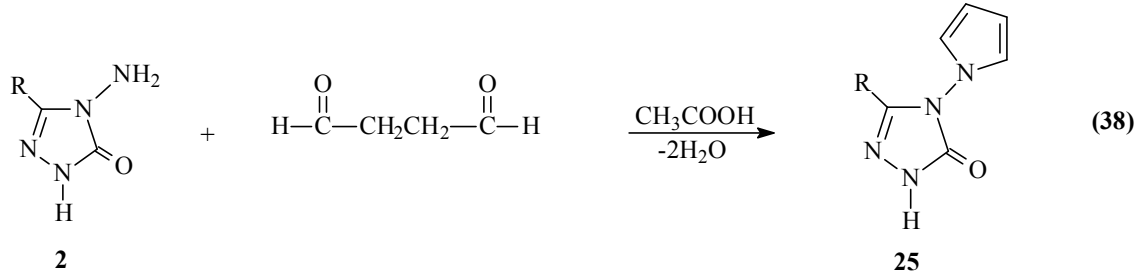
monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 22 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 23 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 34-36) [49, 51].



4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 16 tipi bazı 3,4-disubstitue-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 24 tipi asetil türevlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 37) [58].

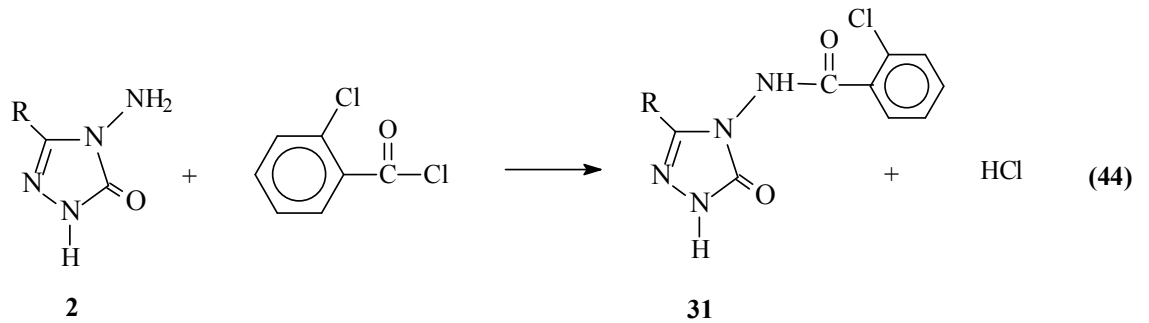
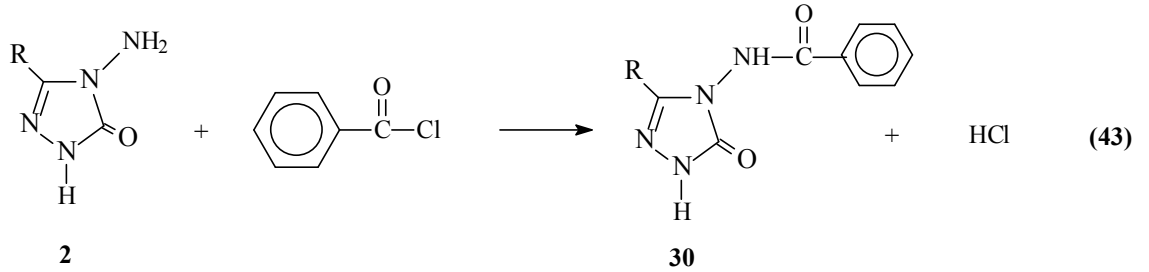
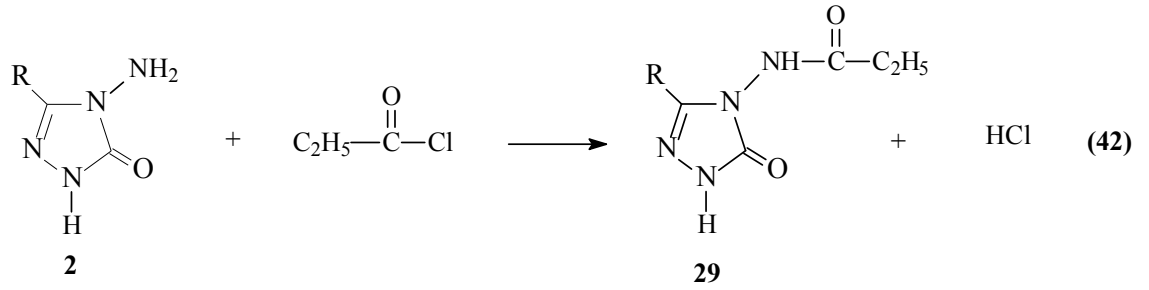
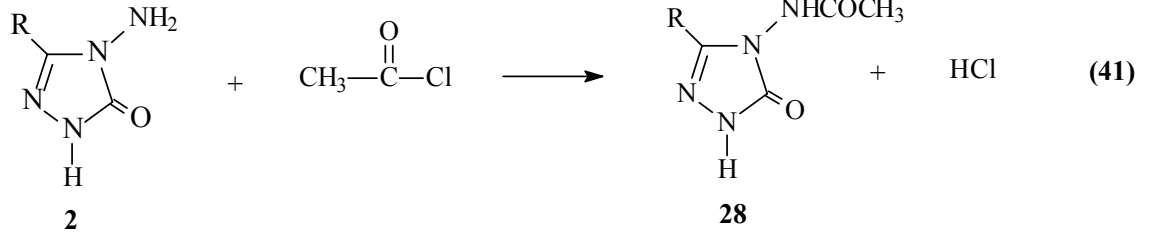


2 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (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 bildirilmiştir (Denklem 38-40) [59, 60].

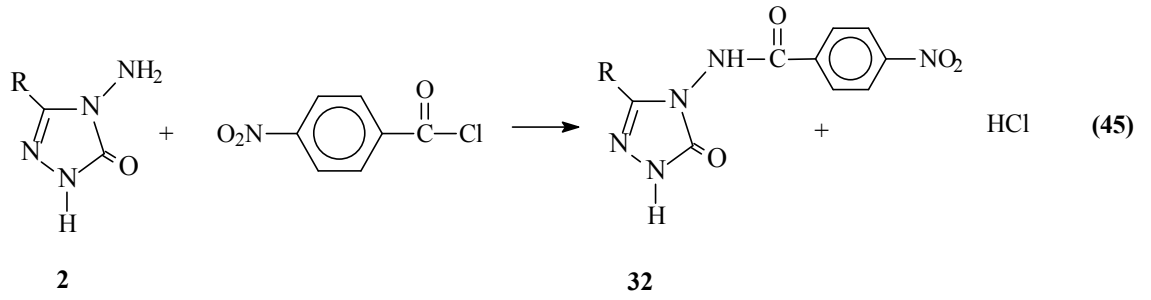


2 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile reaksiyonları da başka bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 28 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 29 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 30 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1*H*-

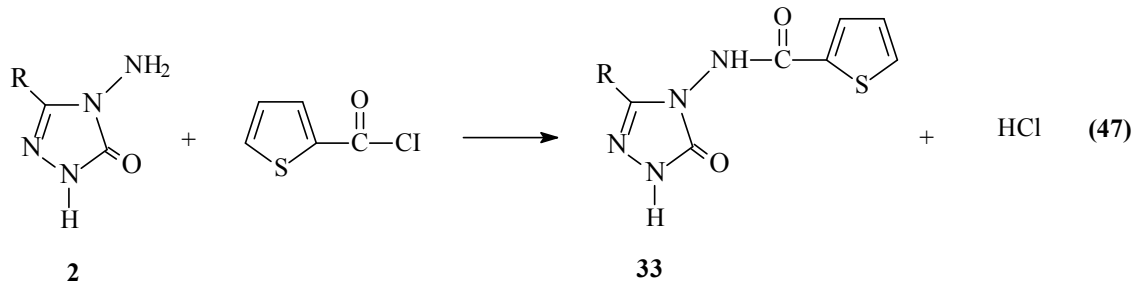
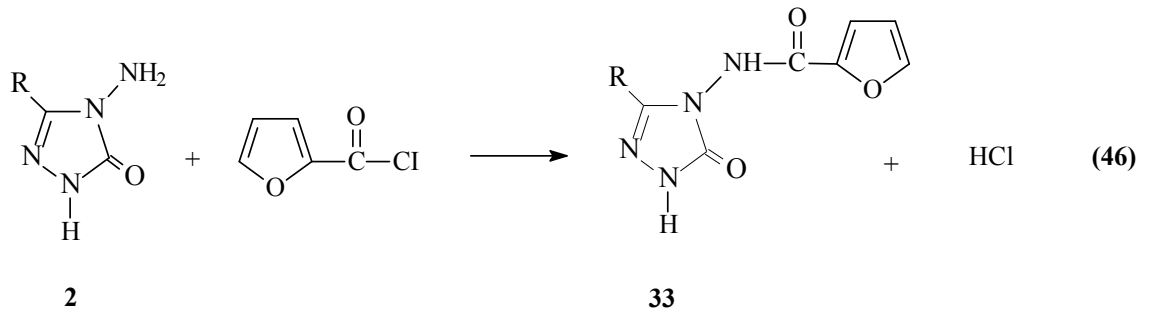
1,2,4-triazol-5-on ve 2-klorobenzoil klorür ile 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-klorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 41-44) [61].



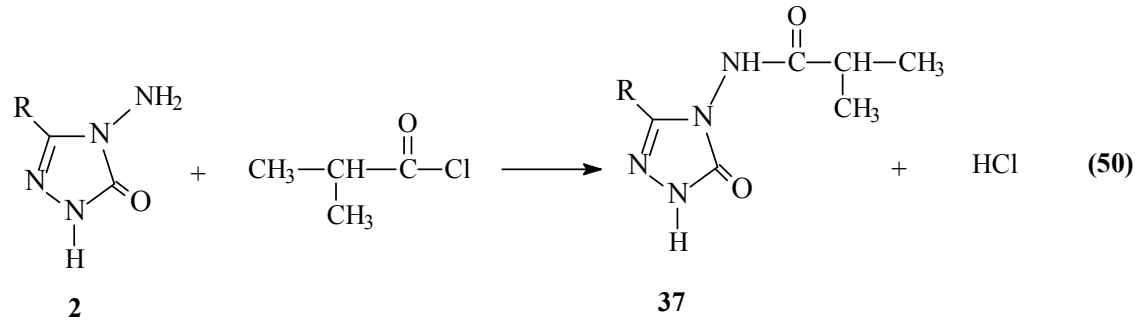
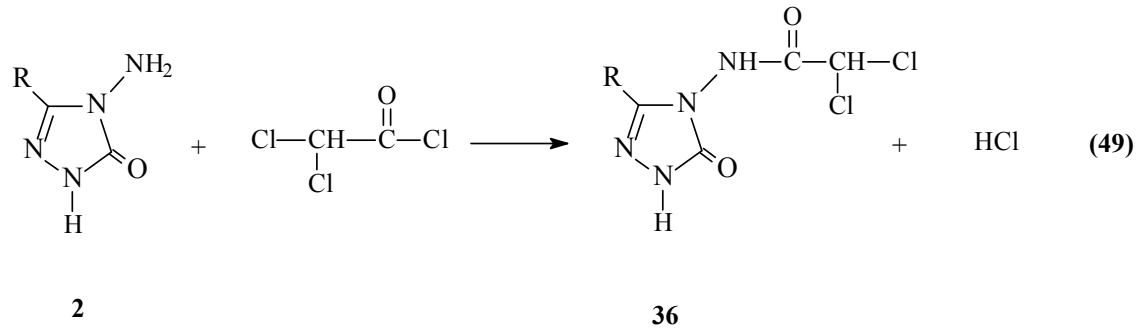
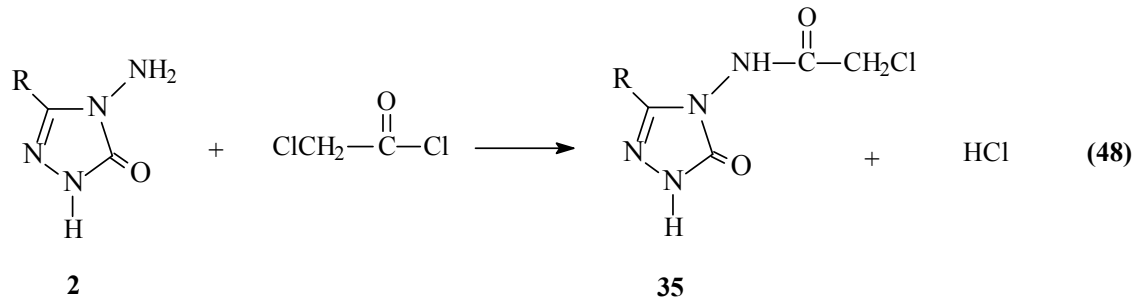
Başka bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 32 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 45) [62].



Son yıllarda 40 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 33 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 34 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 46 ve 47) [63].

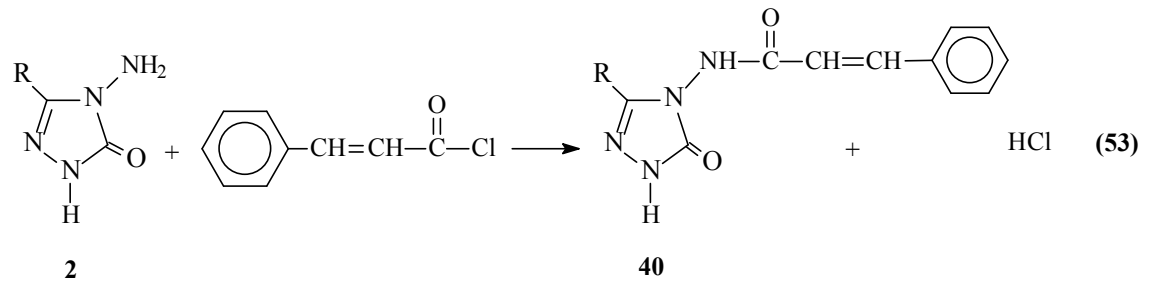
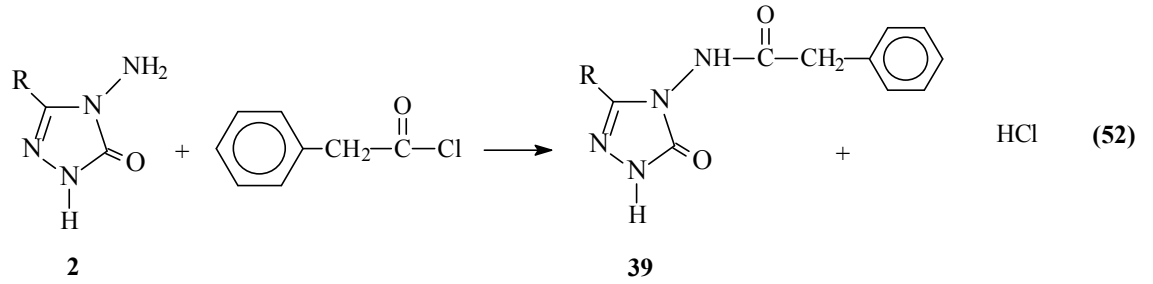
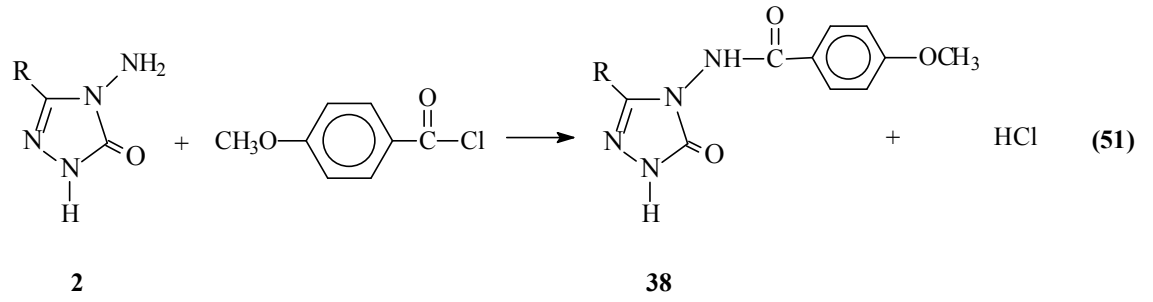


Yine benzer bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (35), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (36) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (37) bileşiklerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 48-50) [63, 64].

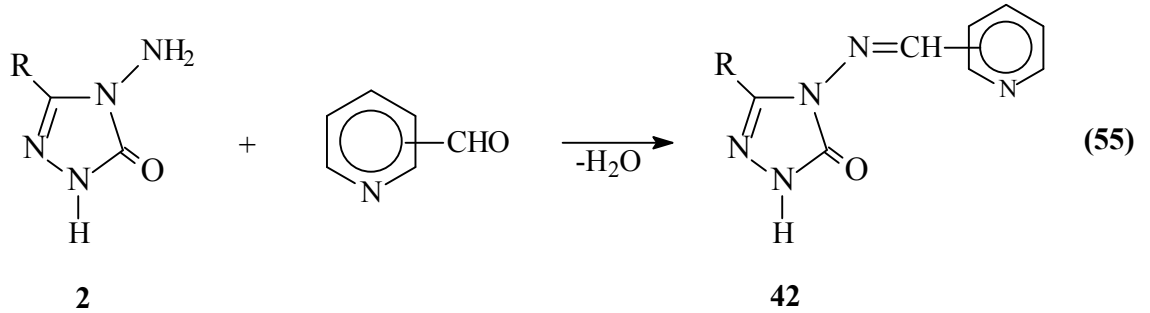
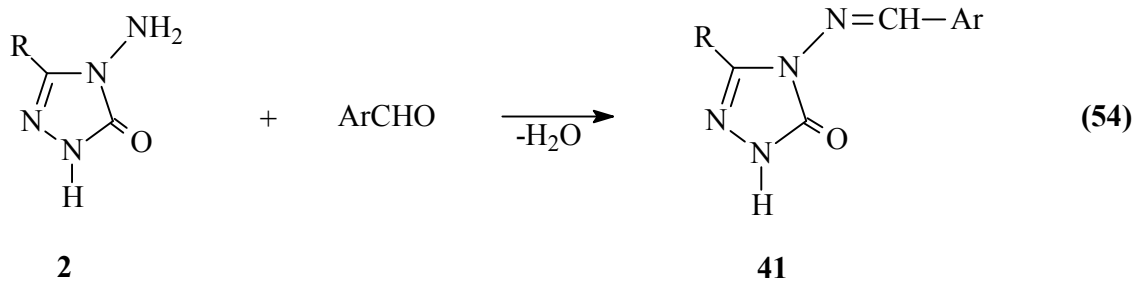


Yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 38 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutylamonyum hidroksitle bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir (Denklem 51) [65]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin fenilasetil klorür ve sinnamoil klorür ile reaksiyonlarından 39 ve 40 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 52 ve 53) [66].

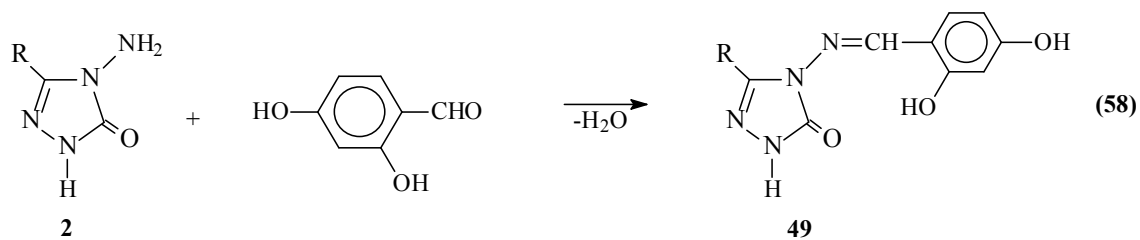
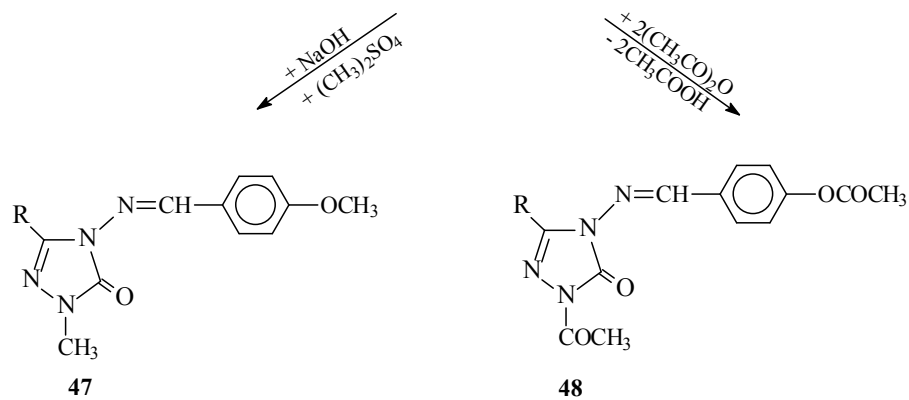
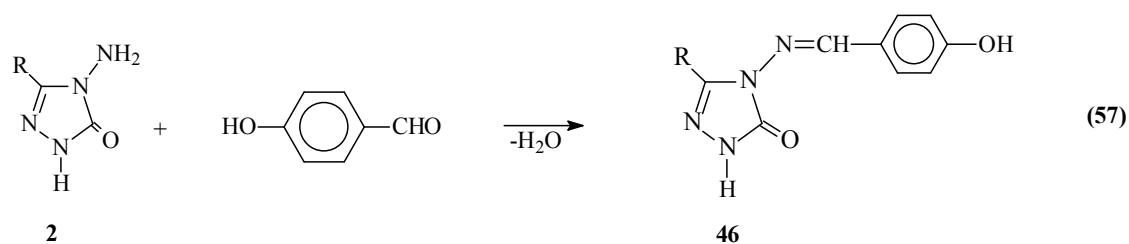
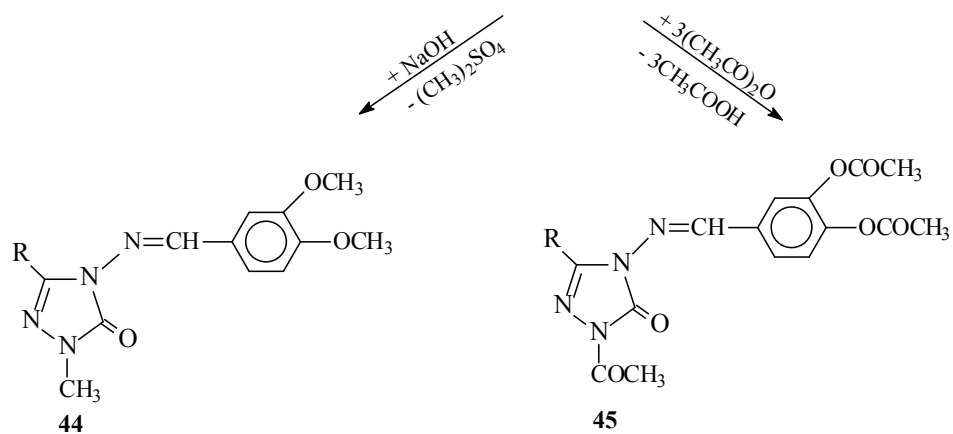
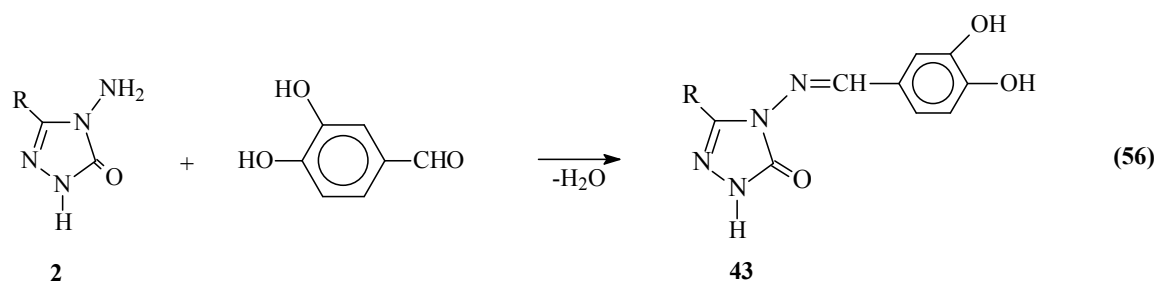




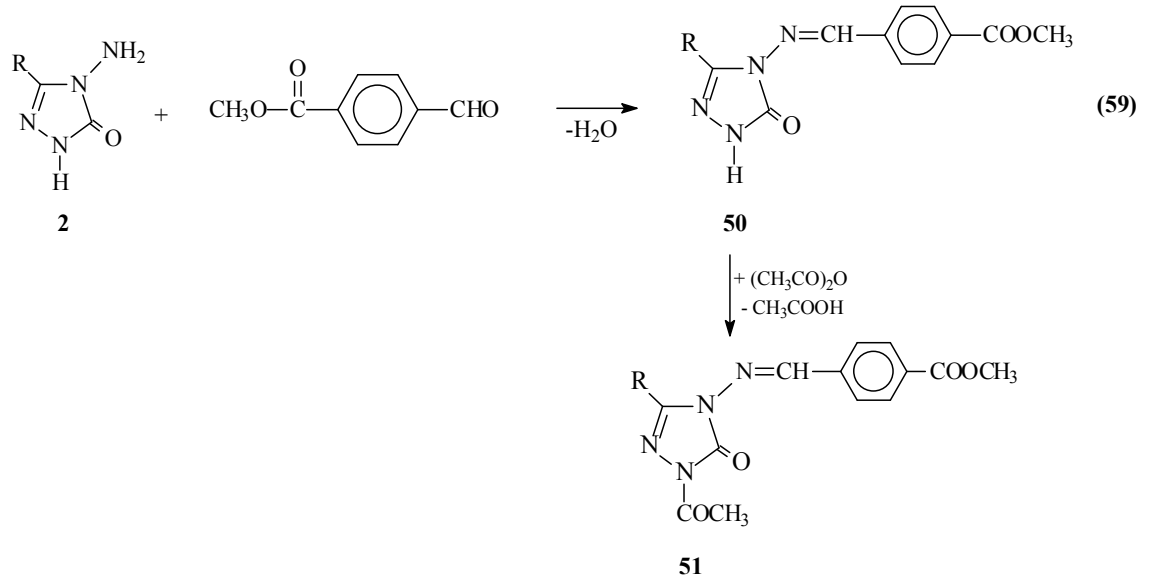
Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH<sub>2</sub> grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (41) elde edilmiştir (Denklem 54) [67]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 42 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (Denklem 55) [68].



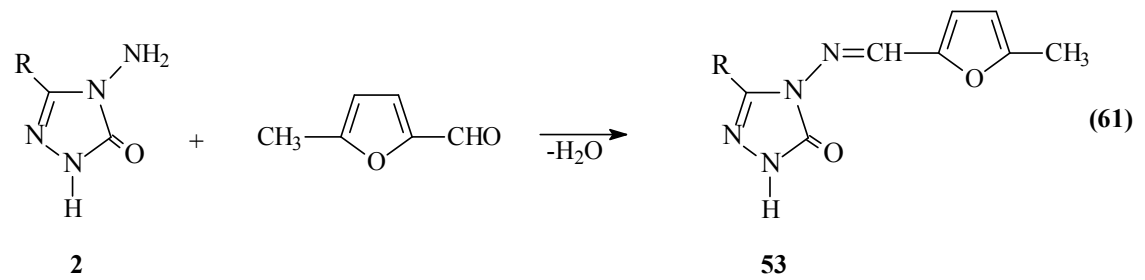
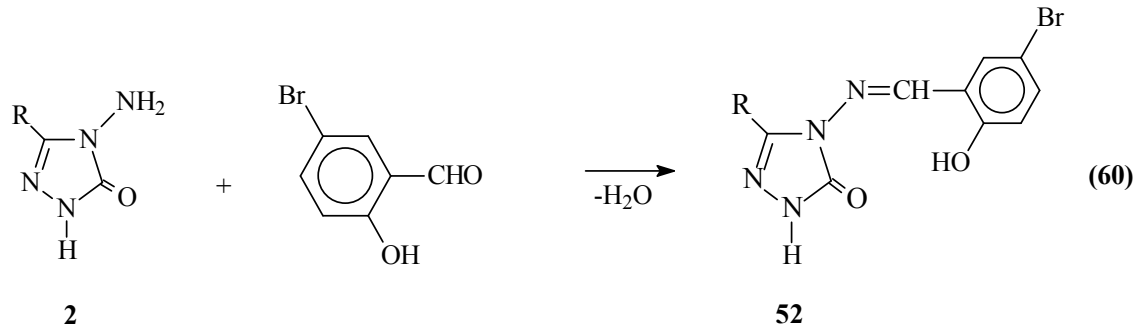
Son zamanlarda 2 tipi bileşikler ile ilgili yapılan üç ayrı çalışmadan birinde 2 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 43 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile p*K*<sub>a</sub> değerleri bulunmuş ve ayrıca antioksidan özellikleri incelenmiştir [57, 69]. Bu çalışmada ayrıca 43 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (44 ve 45) de elde edilmiştir (Denklem 56). Diğer çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 46 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 (47 ve 48) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 57) [63, 70]. Bu çalışmada ayrıca 46 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek p*K*<sub>a</sub>değerleri belirlenmiştir. Son çalışmada ise 2 bileşiklerinin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 49 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 58) [71].



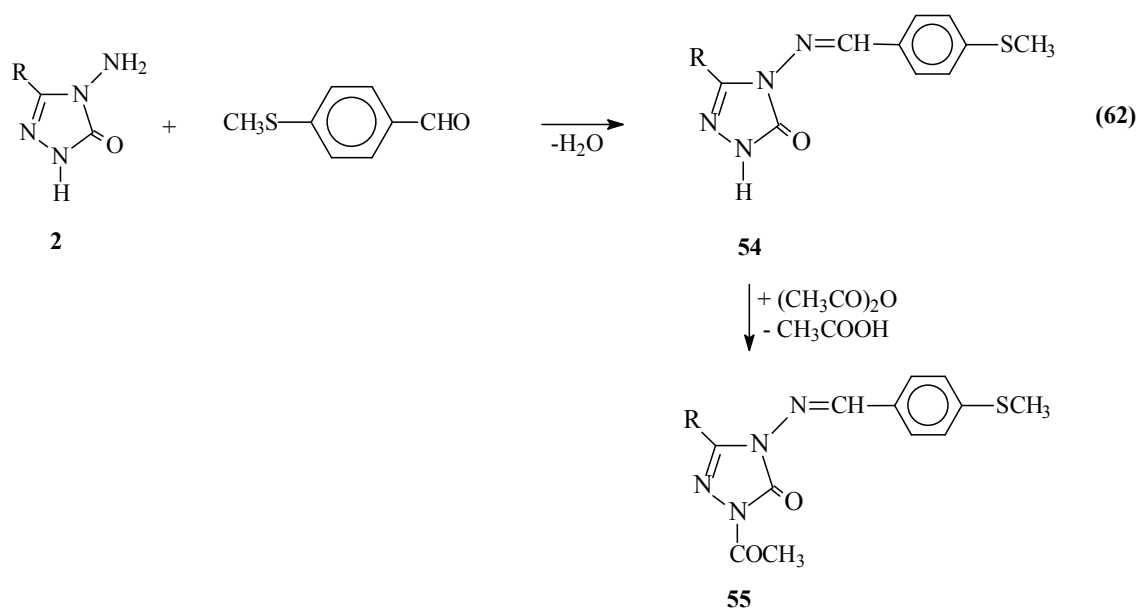
2 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 50 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (51) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 59) [72, 73].



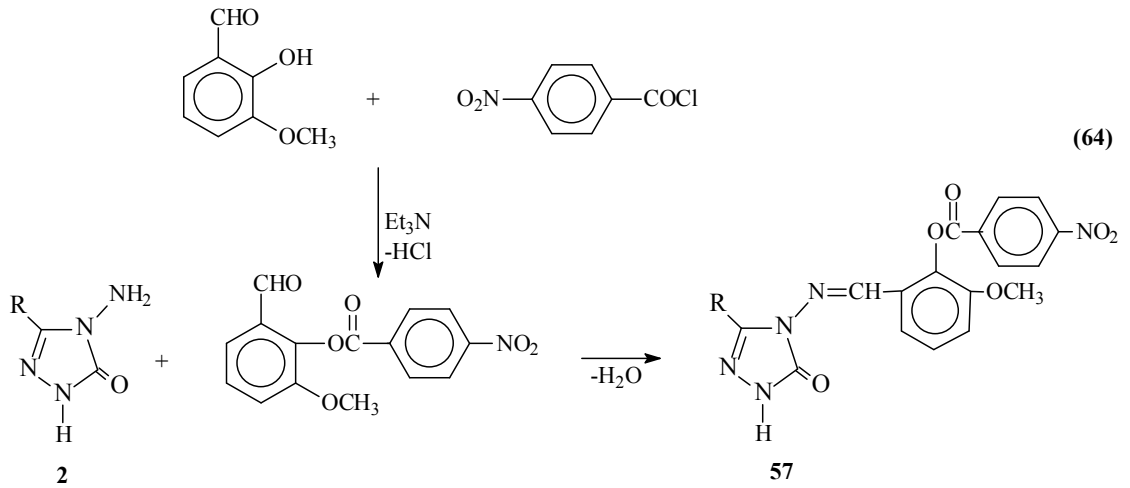
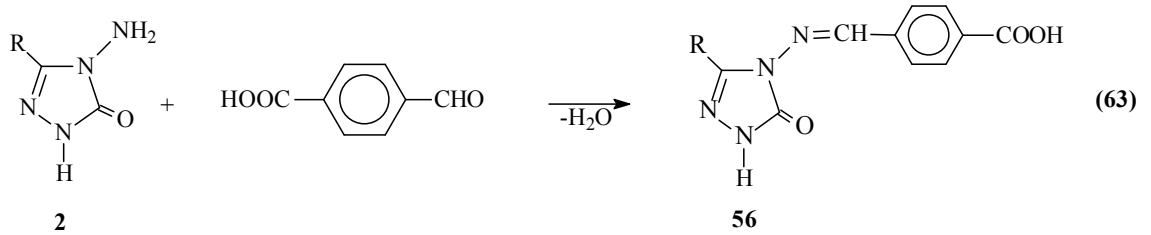
Son yıllarda yapılan iki ayrı çalışmada <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Çalışmalardan birinde 2 tipi bileşiklerin 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 52 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri (Denklem 60) [74, 75], diğesinde ise 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 53 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 61) [76].



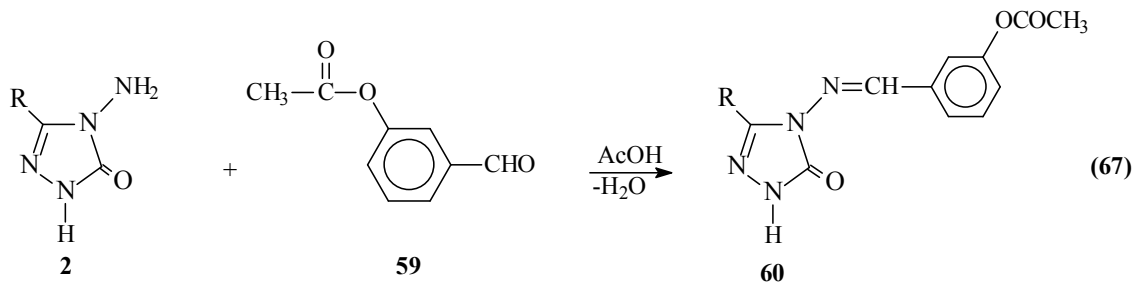
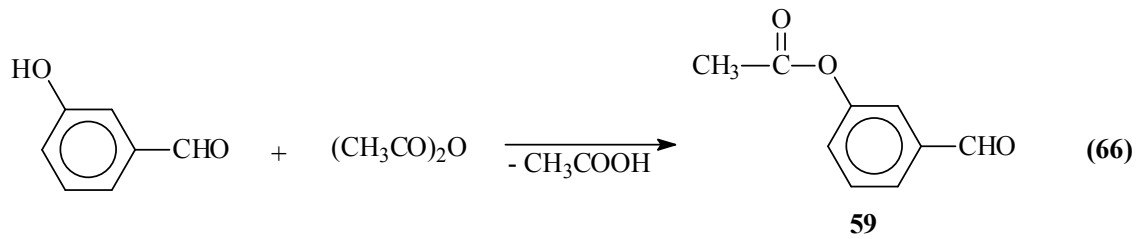
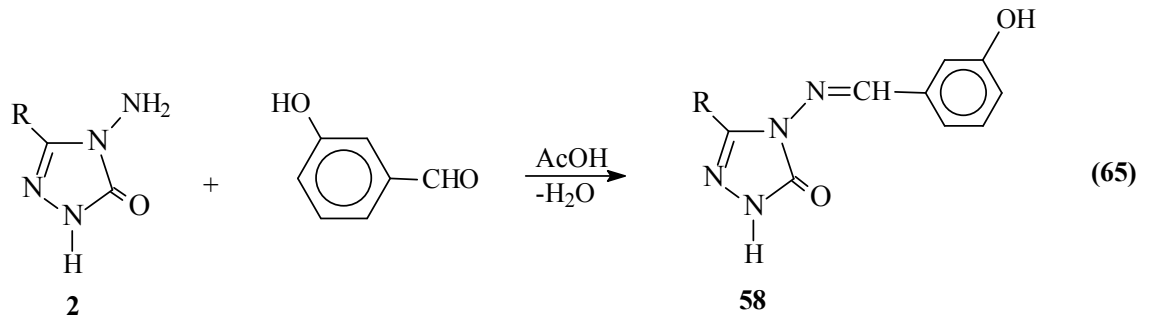
Yine son yıllarda yapılan bir diğer çalışmada ise 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (54) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 55 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 54 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 62) [77].



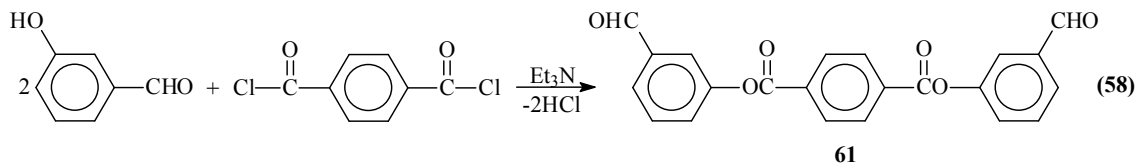
2 Tipi bileşiklerin 4-karboksibenzaldehid [78] ve 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehid [79] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (56) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (57) bileşiklerini oluşturduğu iki ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 63 ve 64). Bu çalışmalarda ayrıca, 56 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 57 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.

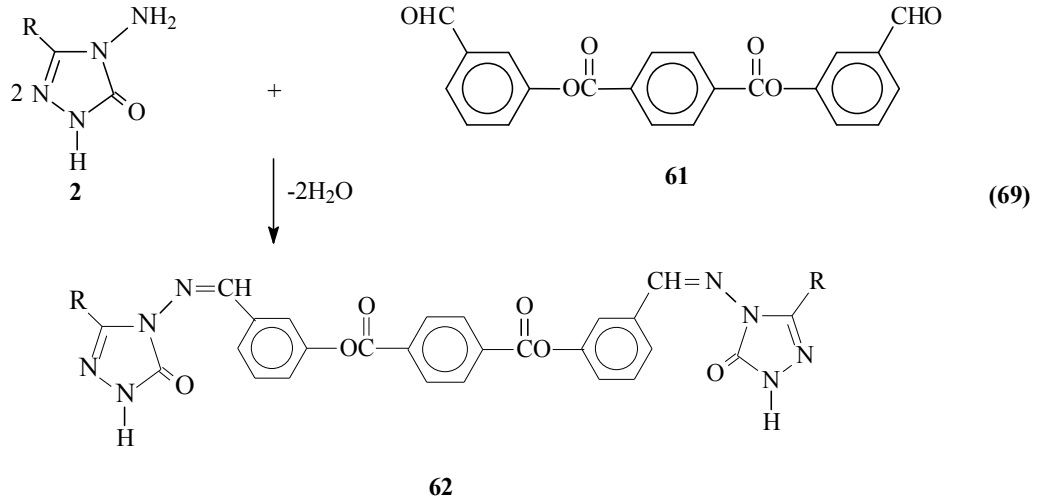


Ayrıca 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 58 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 65). Aynı çalışmada 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (59) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 60 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 66 ve 67) [80].

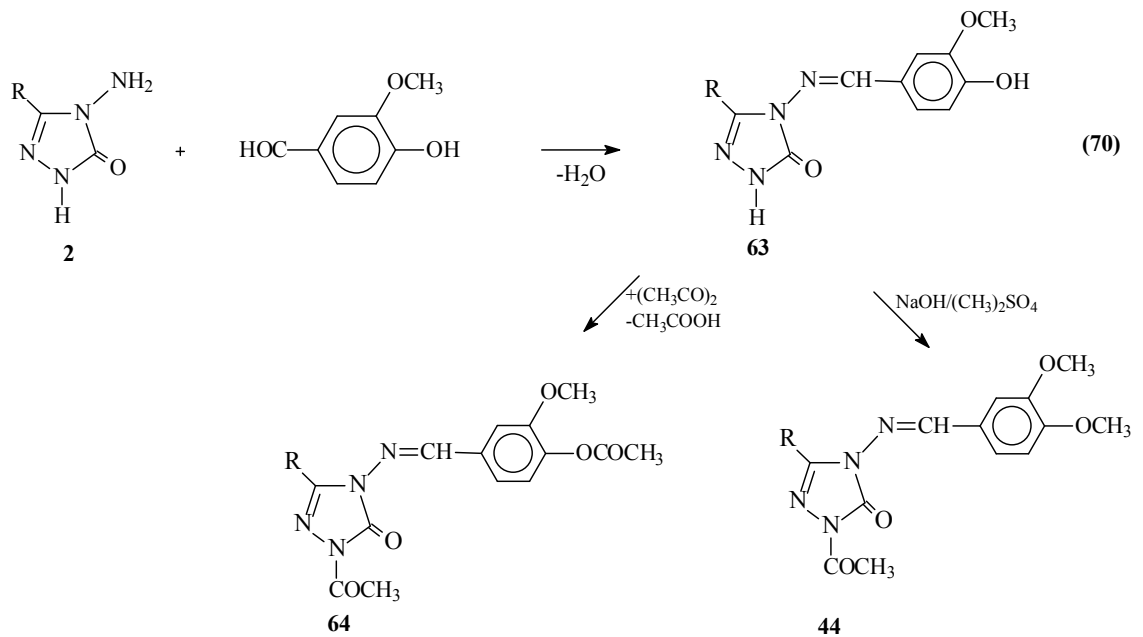


Ayrıca 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ile Denklem 58 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (61) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 62 tipi di-[3-(3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşiklerinin elde edildiği başka bir çalışma da mevcuttur (Denklem 68 ve 69) [81].





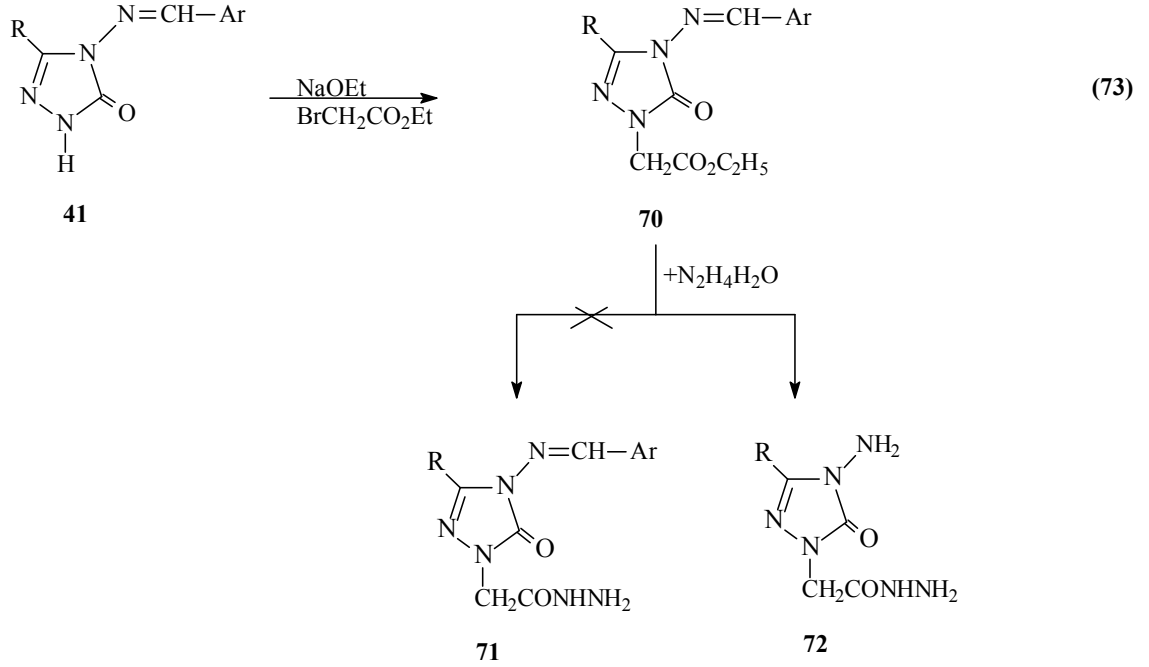
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 63 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 64 ve 44 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 70). Çalışmada ayrıca, 64 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Ayrıca, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir [82, 83].



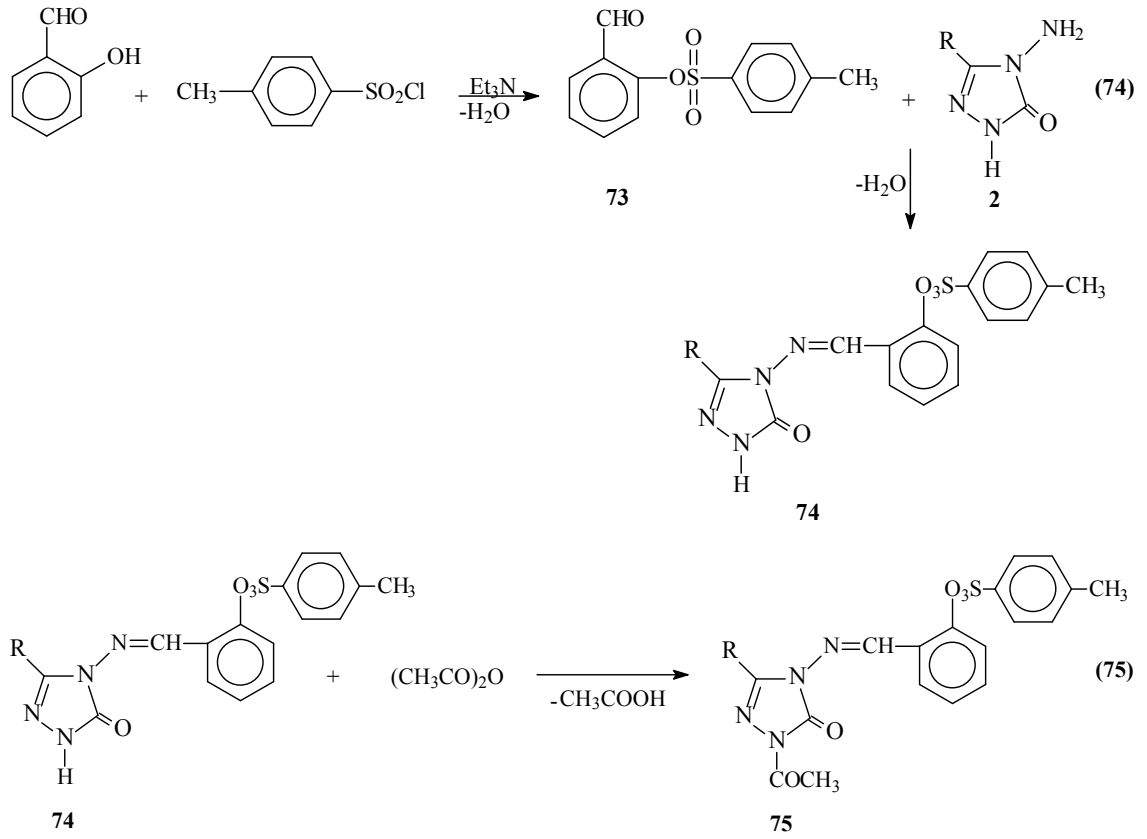




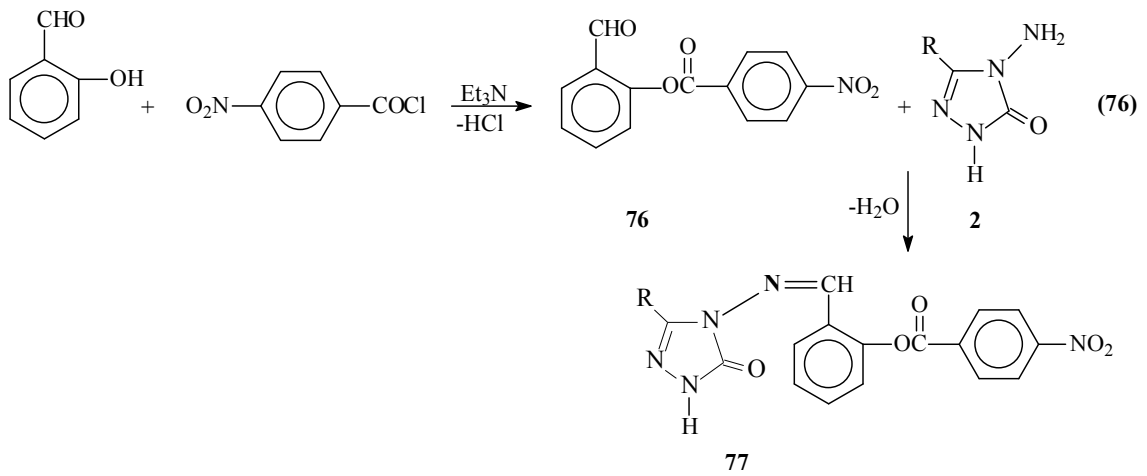
bileşiklerin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan oluşması beklenen 71 tipi bileşiklerin oluşmadığı, buna karşın 72 tipi bileşiklerin oluştuğu ortaya konmuştur (Denklem 73).



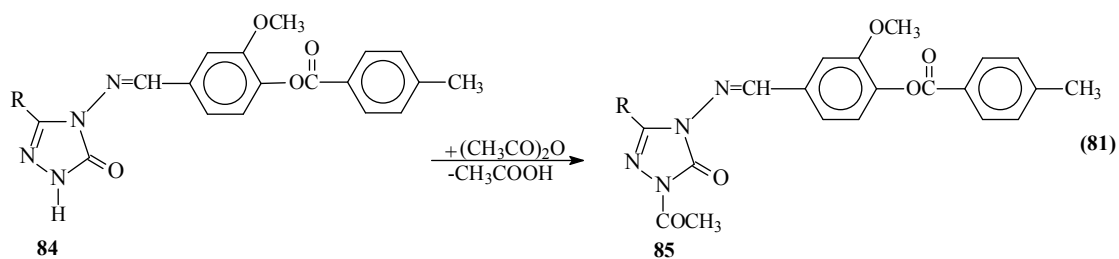
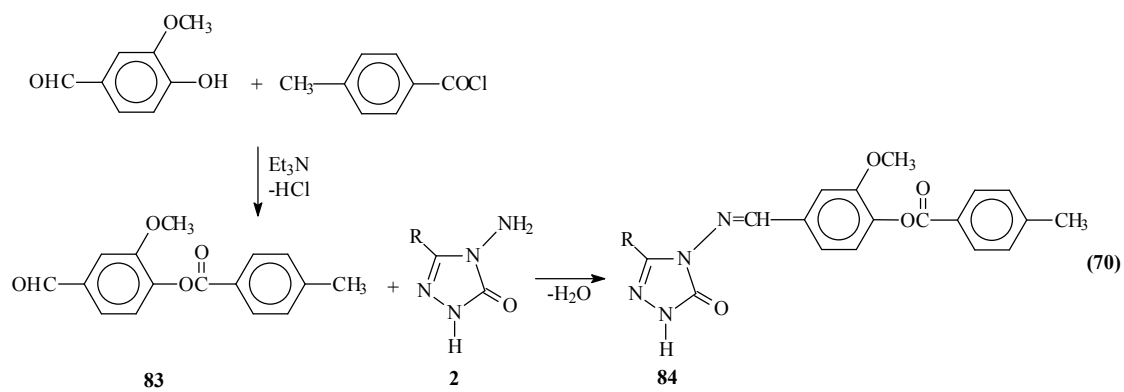
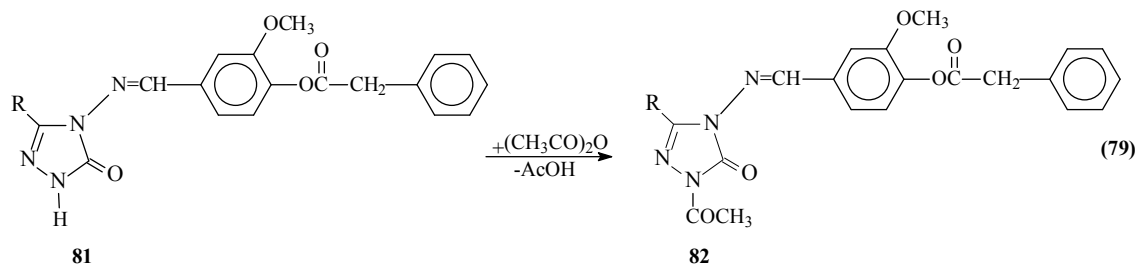
Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada salisilaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 73 tipi yeni benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 74 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfonyl-oksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 74). Bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 75 tipi *N*-asetil türevleri de elde edilmiştir (Denklem 75). Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve 74 tipi bileşiklerin de asitlik incelemeleri yapılmıştır. [88-92].

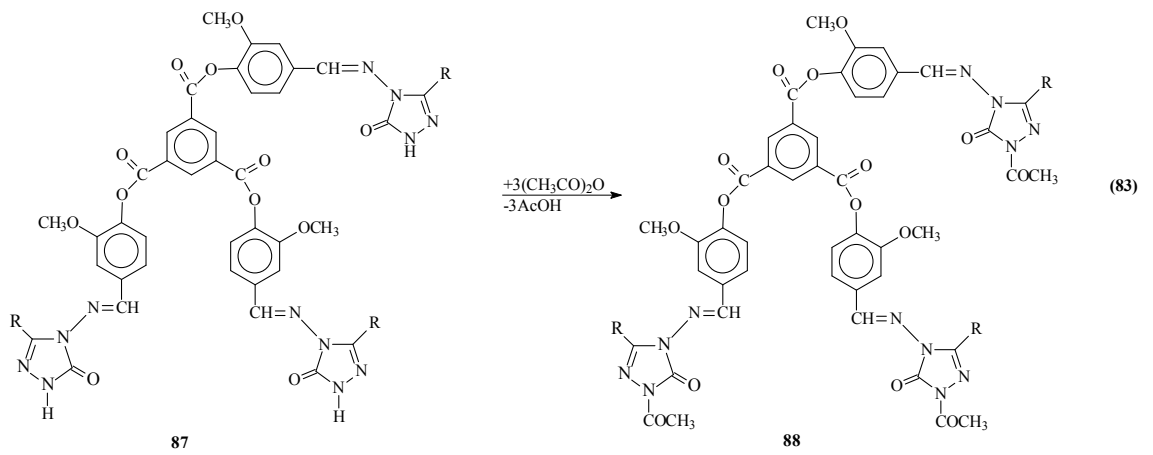
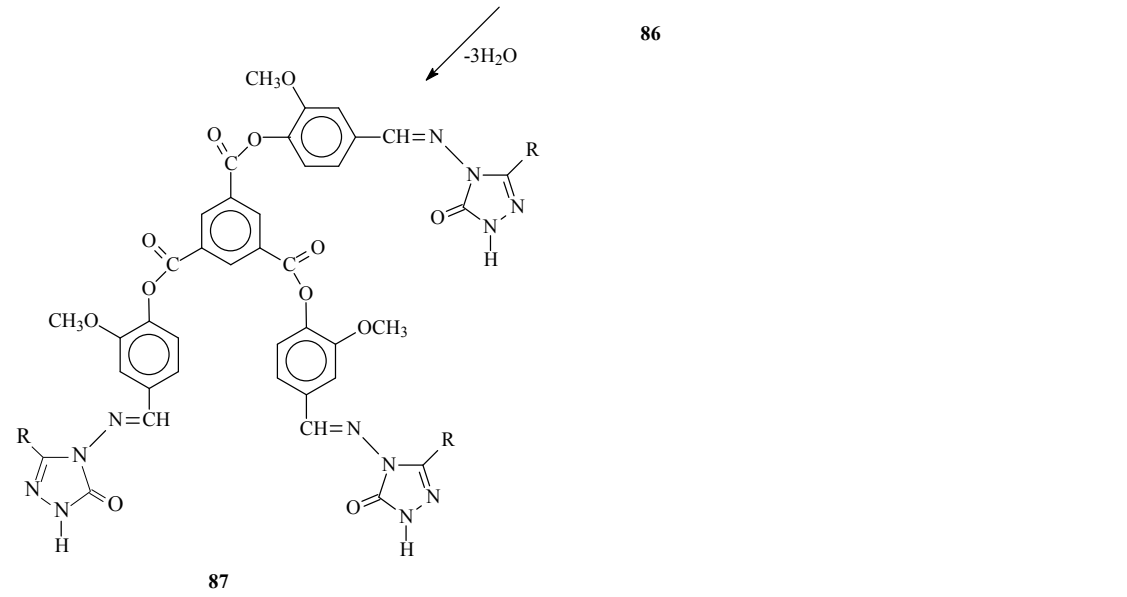
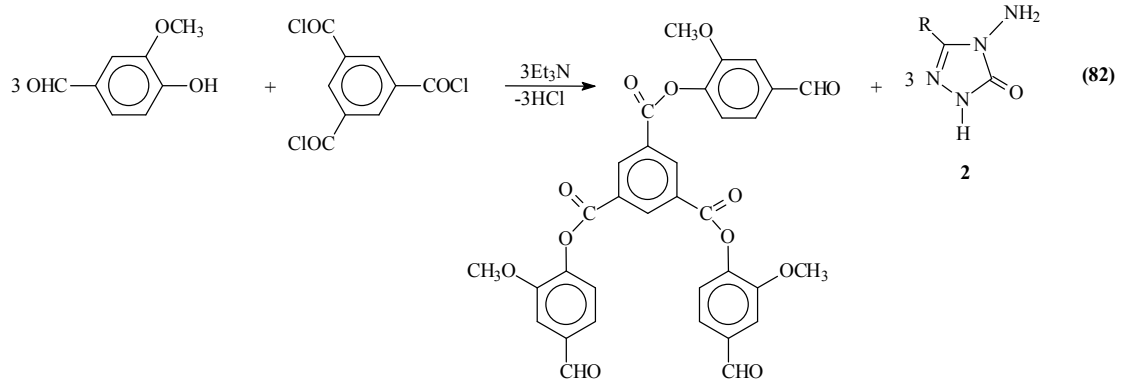


Çok yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada *p*-nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda salisilaldehid ile muamelesinden elde edilen 76 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 77 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 76) [93].

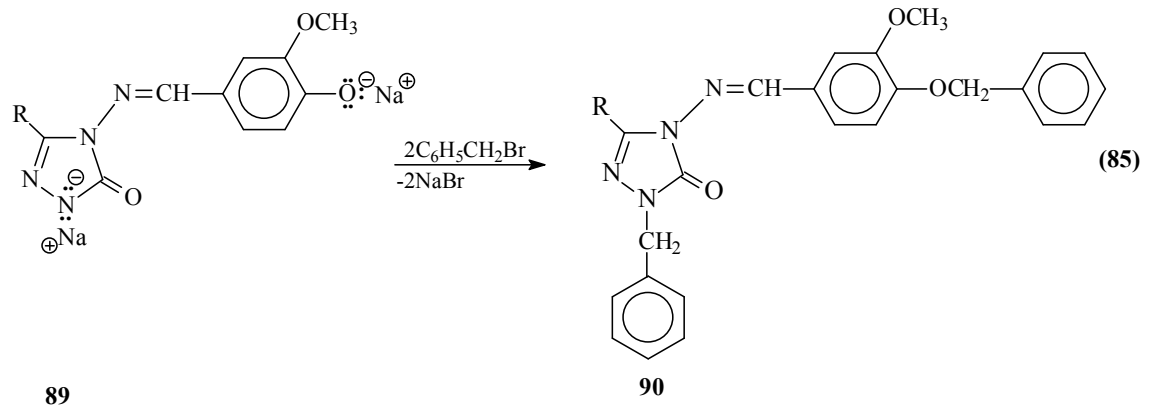
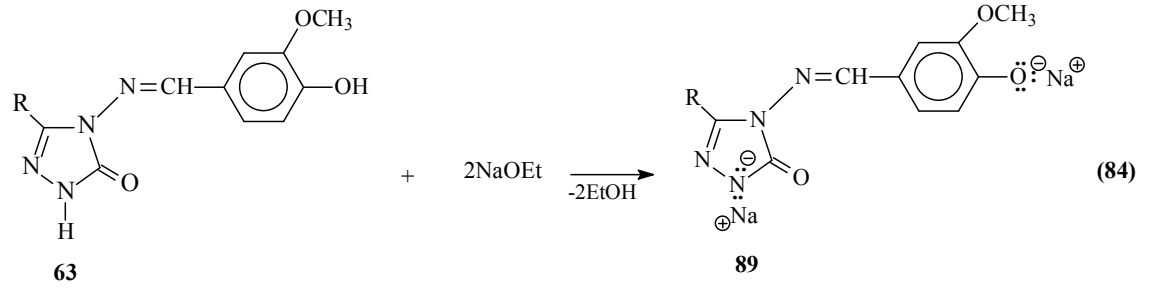




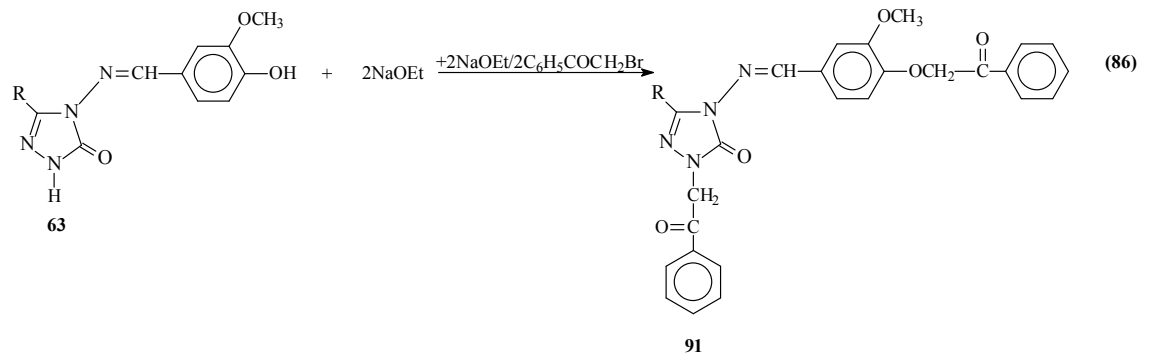




Aynı çalışmada ayrıca, Kaynak [82]'e göre Denklem 70 uyarınca sentezlenen 63 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda oluşturduğu 89 bileşiklerinin benzil bromür ile reaksiyonlarından N- ve O-benzil türevleri olan 90 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 84 ve 85) [95].

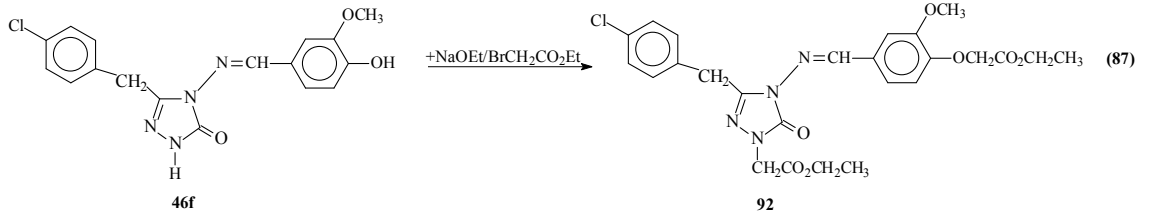


Yine aynı çalışmada, benzer şekilde, 63 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 91 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşik-leri sentezlenmiştir (Denklem 86) [95].



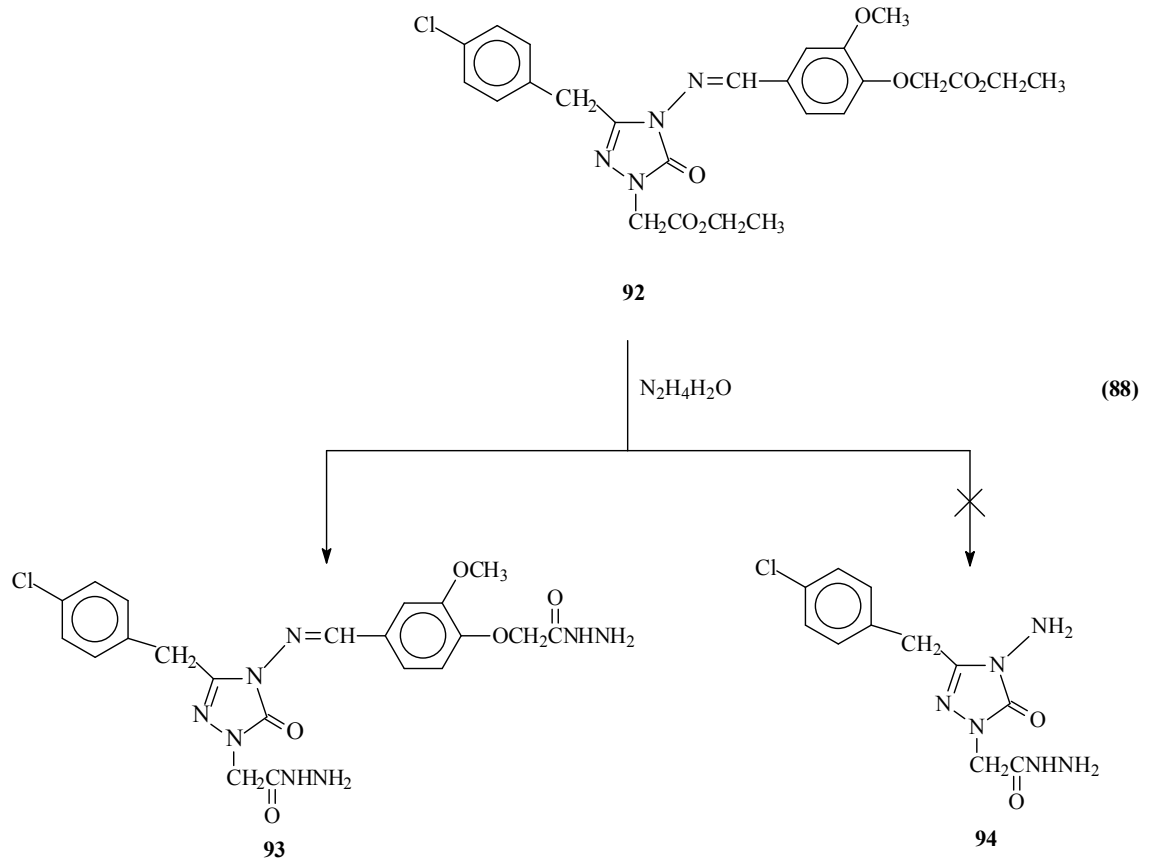
Bu çalışmada son olarak, Denklem 47 uyarınca sentezlenen ve literatürde kayıtlı [65, 72] olan 3-*p*-klorobenzil-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (46f) bileşiğinin sodyum etoksitli ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan hidrazidin sentezi için gerekli yeni bileşik olan 1-etoksikarbonilmetil-3-(*p*-klorobenzil)-

4-(4-etoksikarbonilmetoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on [etil 3-*p*-klorobenzil-4-(4-etoksikarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il)-asetat] (92) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 87) [95].

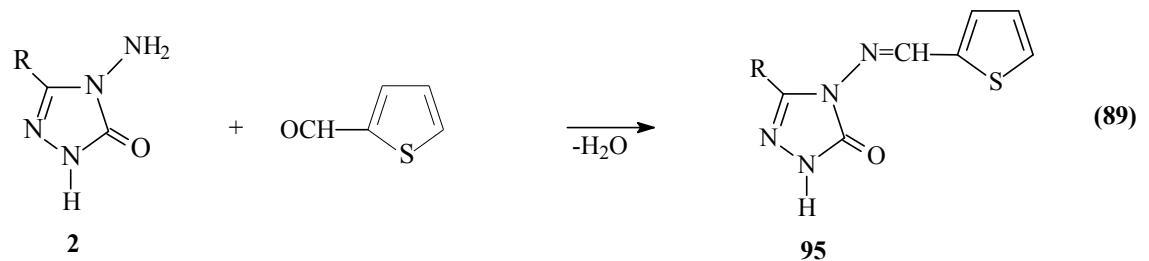


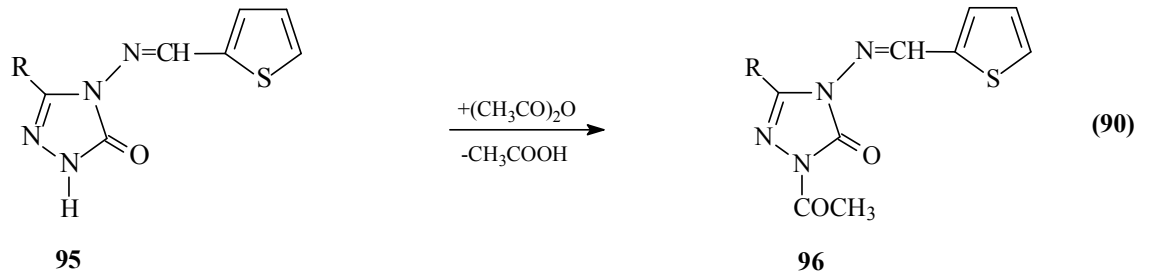
92 Bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yeni bir dihidrazid olan 1-hidrazino-karbonilmetil-3-(*p*-klorobenzil)-4-(4-hidrazinokarbonilmetoksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on [3-*p*-klorobenzil-4-(4-hidrazinokarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il]-asetohidrazid (93) bileşiği sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda Kaynak [86, 87] uyarınca oluşması muhtemel 94 hidrazidinin oluşmadığı, beklendiği üzere 93 tipi dihidrazidin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 88) [95].



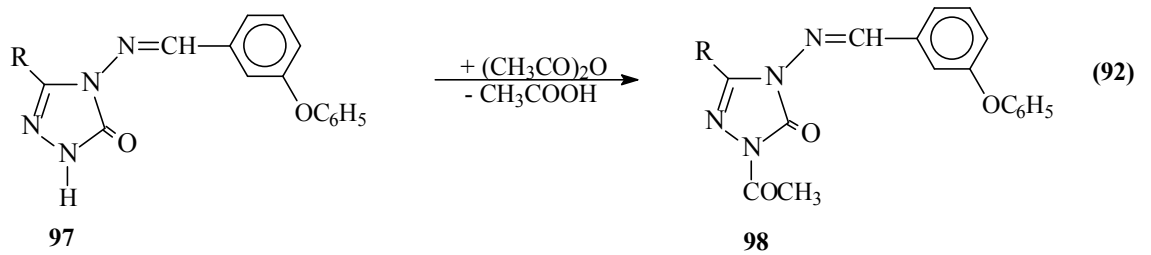
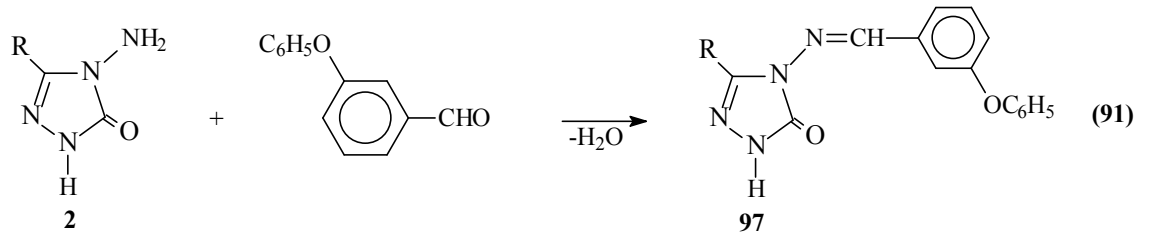


Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin tiyofen-2-karbaldehid ile reaksiyonundan 95 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 89). Ayrıca bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 96 tipi asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 90). Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve 95 tipi bileşiklerin de asitlik incelemeleri yapılmıştır [92, 96, 97].



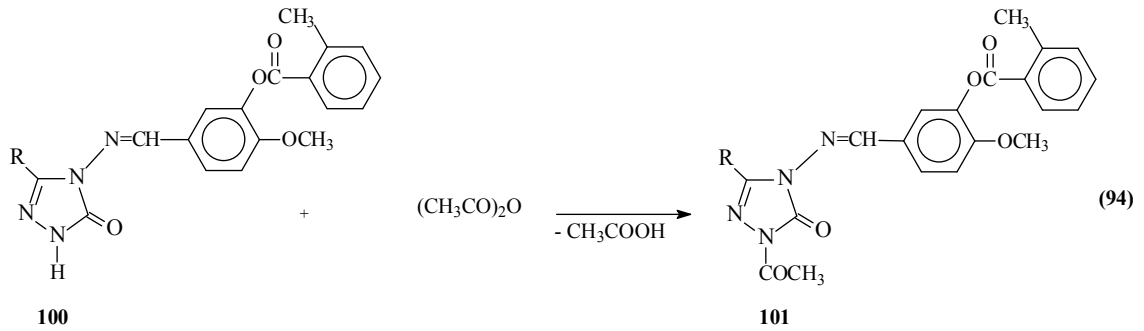
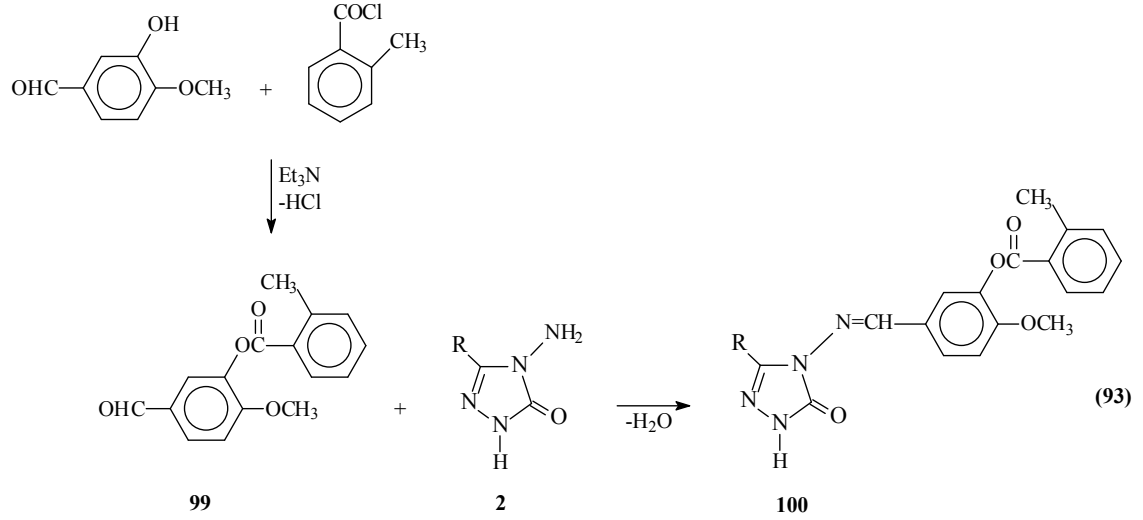


Yine yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada, 3-fenoksibenzaldehidin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 97 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 91). Bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden ise 98 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 92). Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve 97 tipi bileşiklerin de asitlik incelemeleri yapılmıştır [92, 98-100].

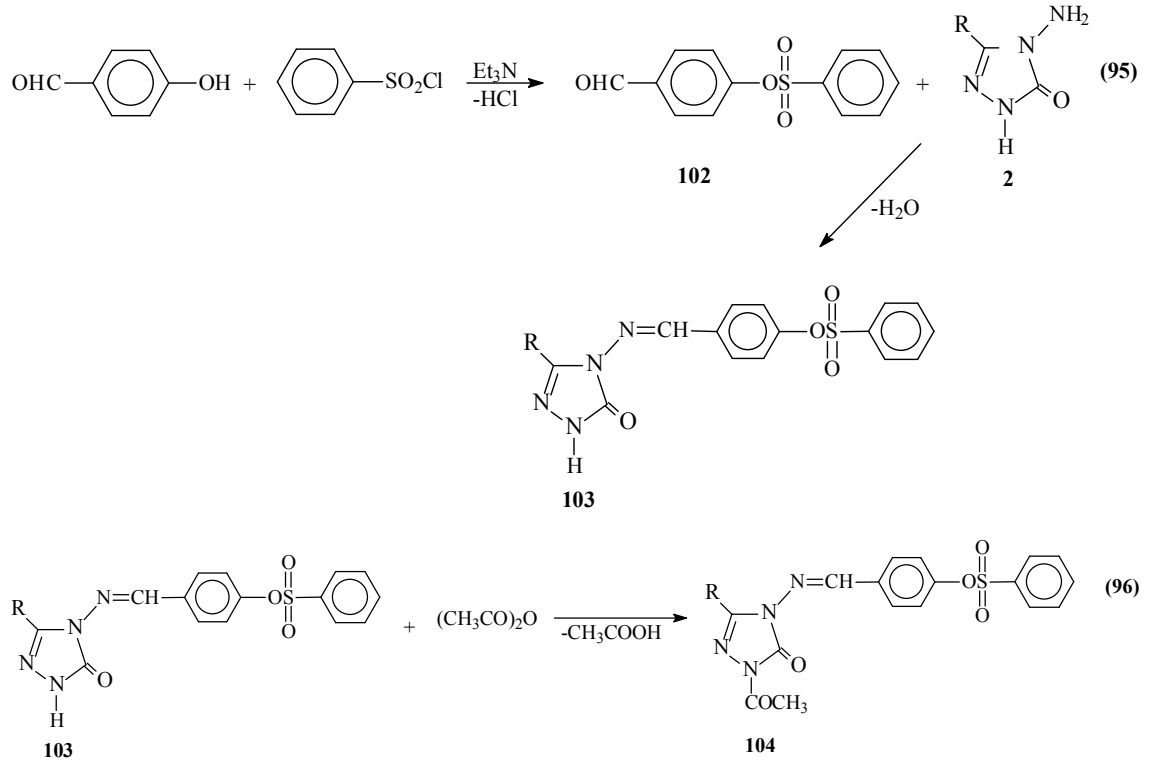


Başka bir çalışmada 3-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta o-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (99) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesinden 100 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksi-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca 100 tipi bileşiğin asetik

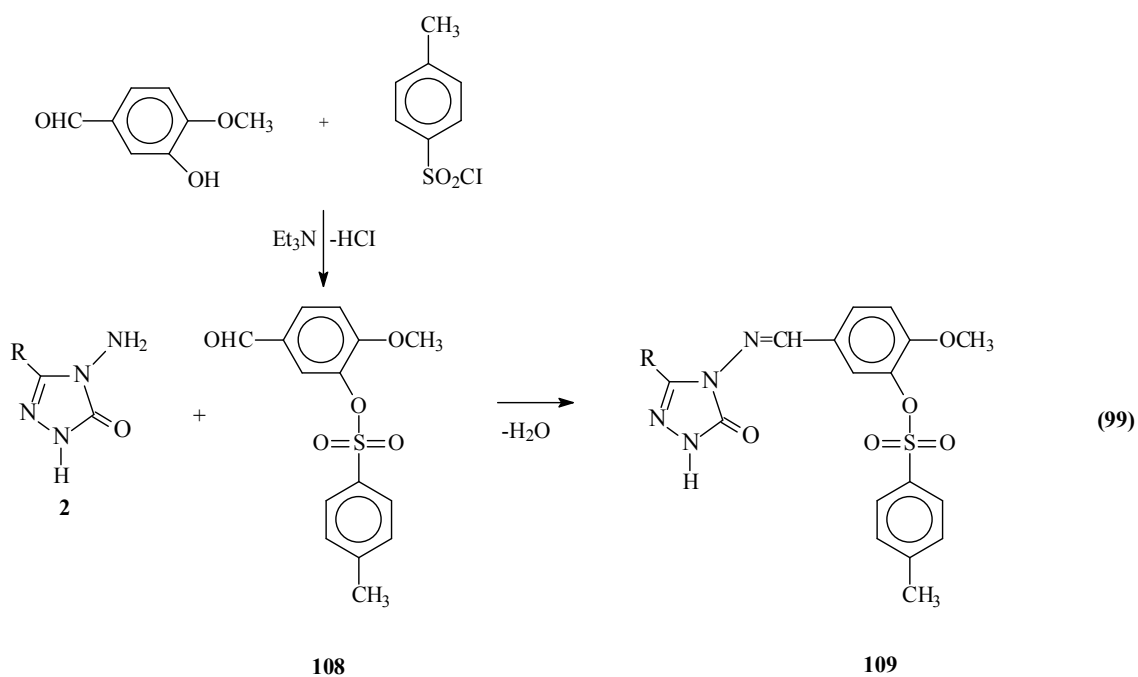
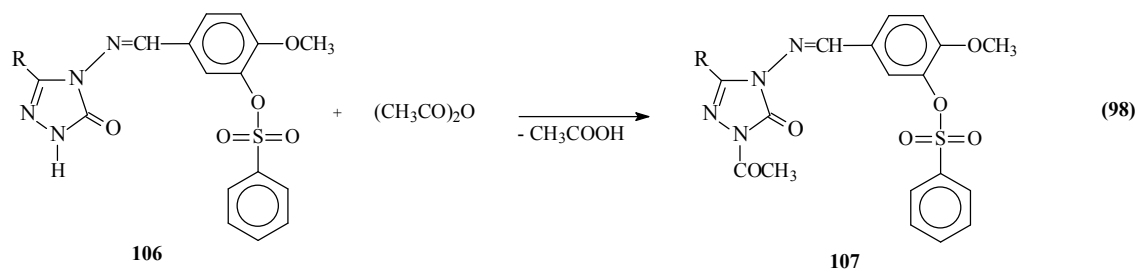
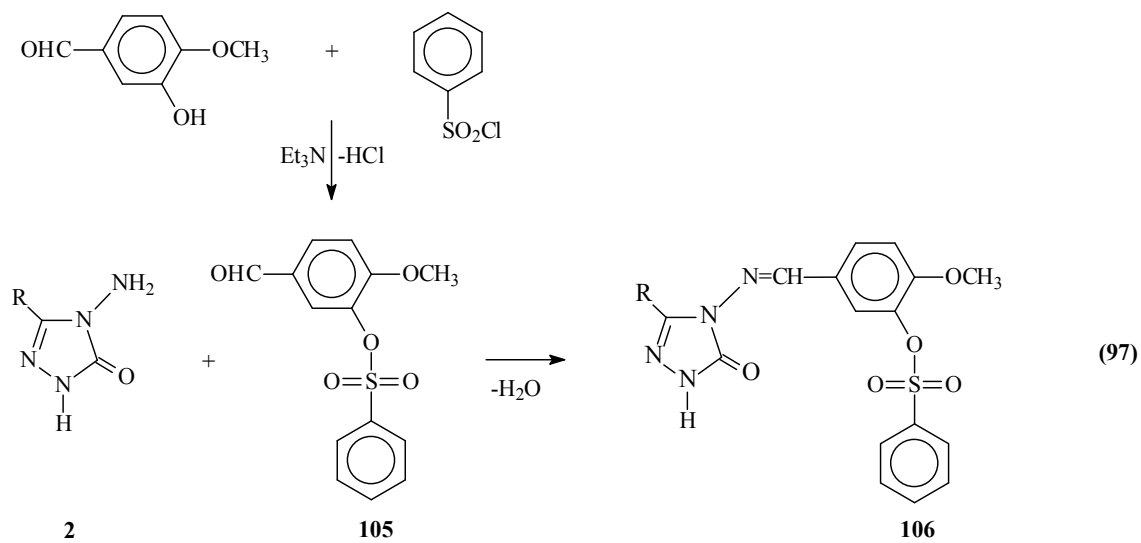
anhidrid ile reaksiyonu da incelenmiş ve 101 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 93 ve 94) [101].

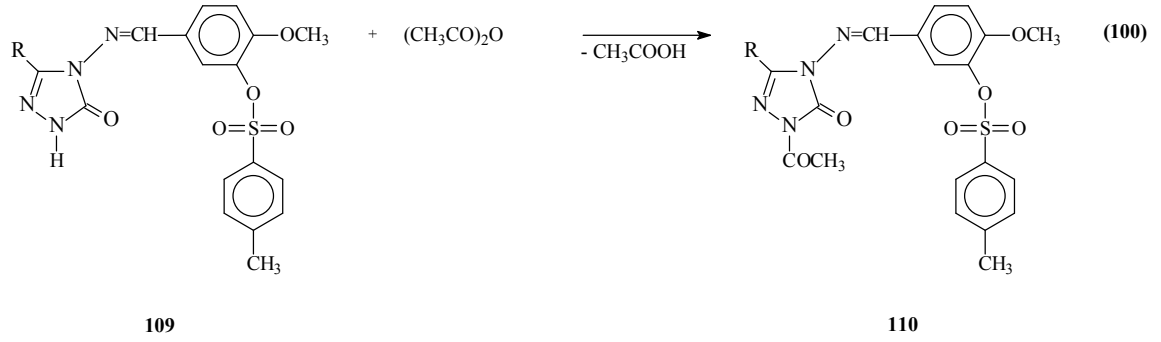


Bir diğer çalışmada, 4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-benzensulfoniloksibenzaldehidin (102) 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 103 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 95). Ayrıca, bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 104 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 96). İlaveten, sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve 103 tipi bileşiklerin de asitlik incelemeleri yapılmıştır [92, 102, 103].

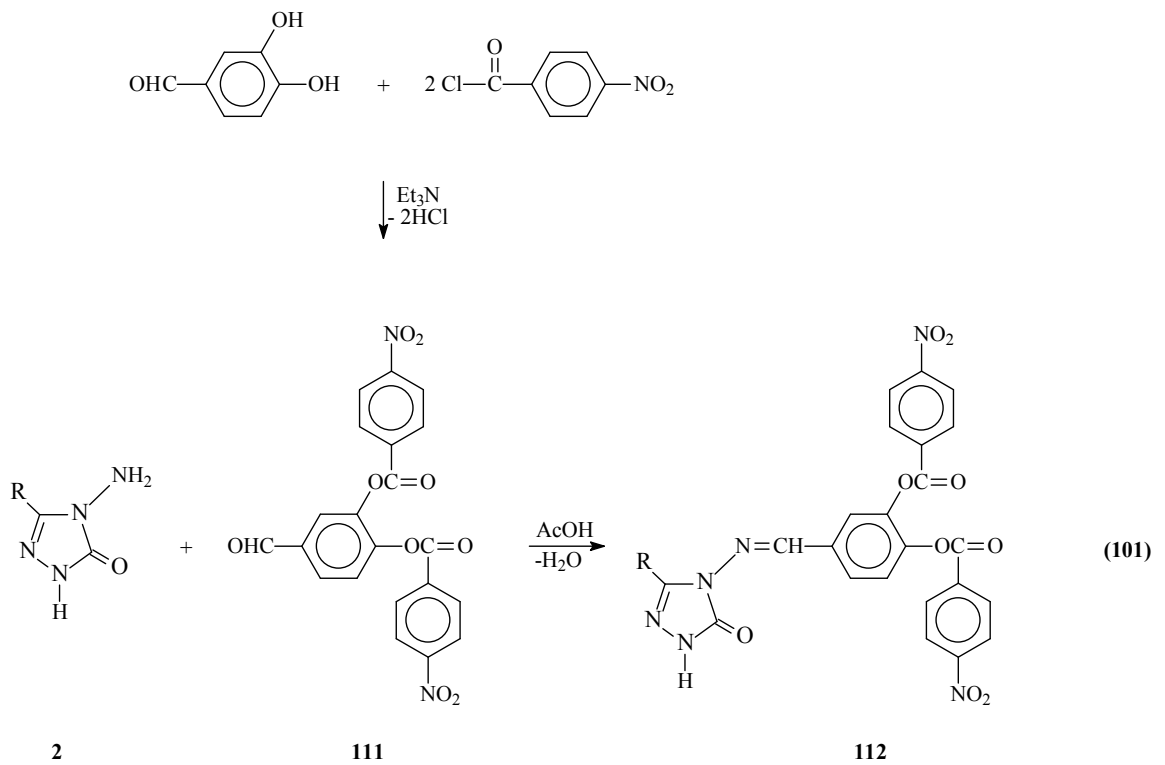


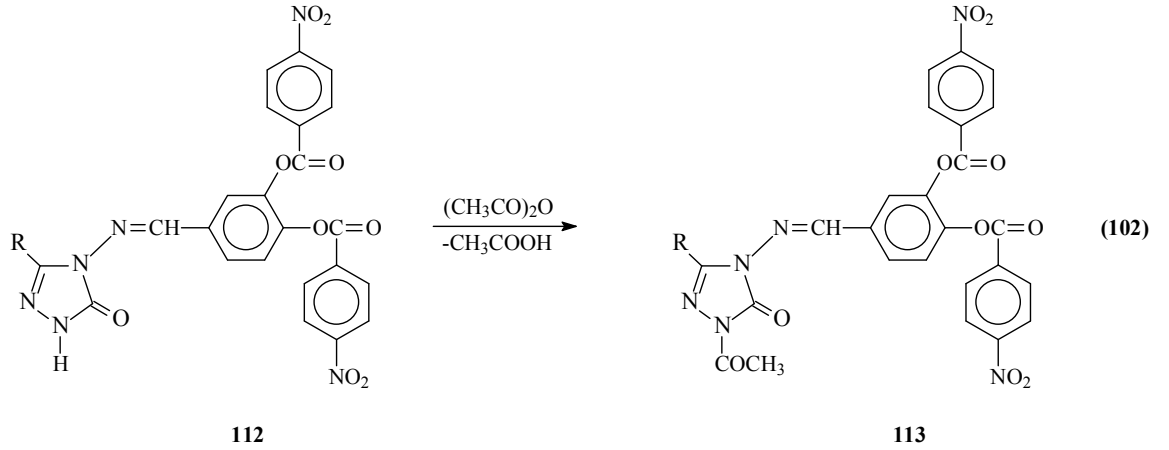
Antimikrobiyal incelemelerin yapıldığı bu çalışmada ayrıca 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) iki farklı açıl klorür ile reaksiyonundan elde edilen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) ve *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (108) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 106 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfonyloksi-4-metoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 109 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklemler 97 ve 99). 106 ve 109 Tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 107 ve 110 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklemler 98 ve 100). Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiş, 107 ve 110 tipi bileşiklerin de asitlik incelemeleri yapılmıştır [92].



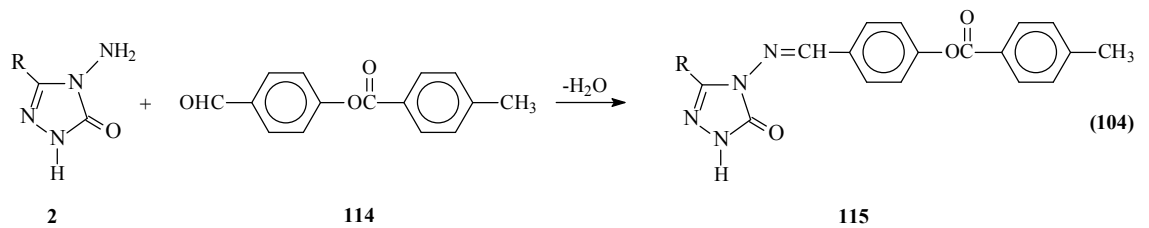
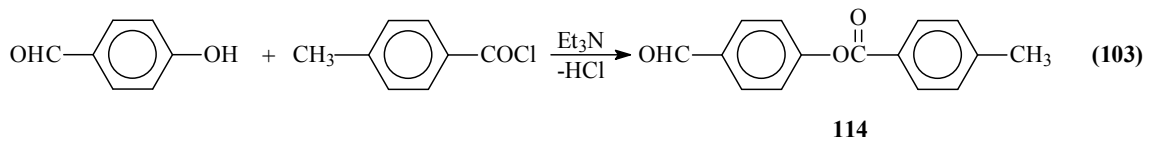


Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada, 4-nitrobenzoil klorürün trietilaminli ortamda 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden 111 tipi 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 112 tipi 3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 101). Sentezlenen 112 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş olup, karşın olan 113 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 102). Ayrıca bütün bileşiklerin antioksidan değerlendirmeleri yapılmış ve 112 tipi bileşiklerin asitlikleri de incelenmiştir [104].





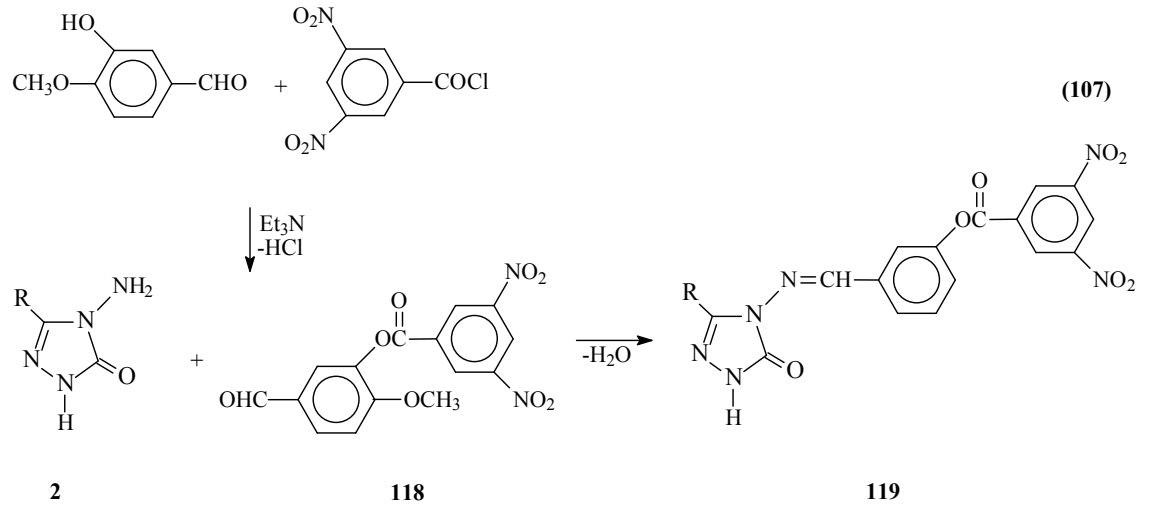
4-Hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta *p*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (114) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 115 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleride sentezlenmiştir. (Denklem 103 ve 104) [105]. Bu çalışmada sentezlenen 115 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmiştir. Ayrıca 115 tipi bileşiklerin 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H protonu içerdiğinden dolayı 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



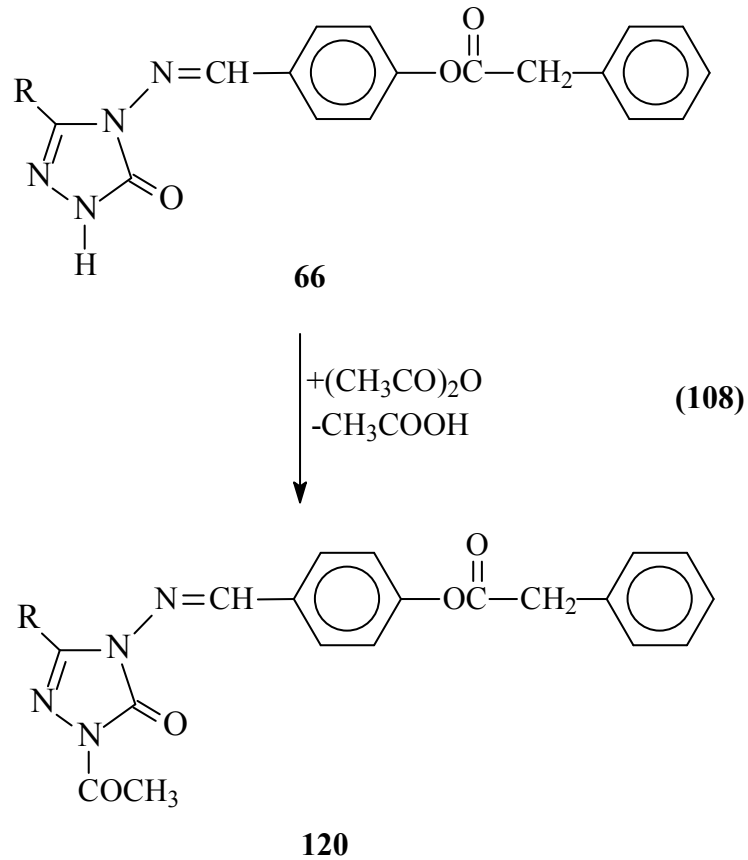
3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 3,5-dinitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-



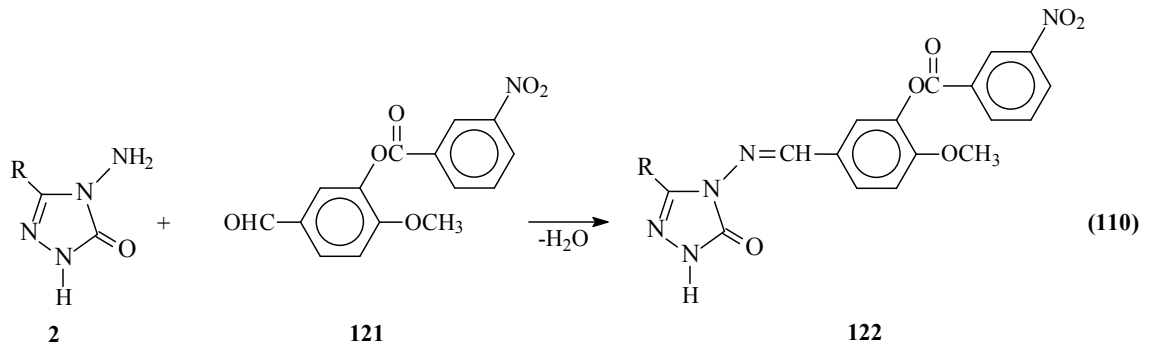
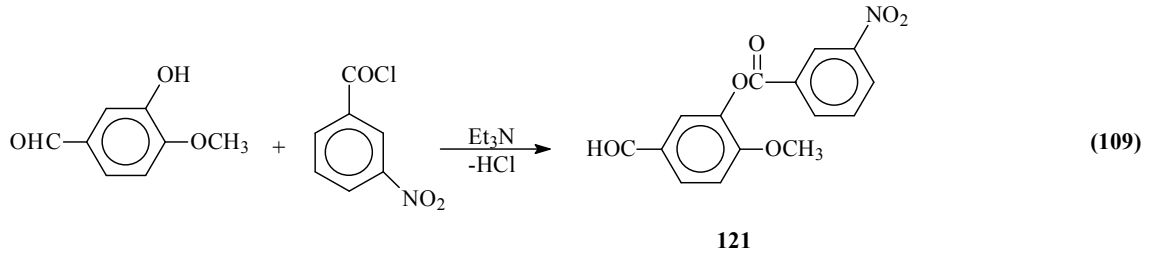




Farklı bir çalışmada 66 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 120 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar sentezlenmiştir. 120 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmiştir. (Denklem 108) [84, 108].



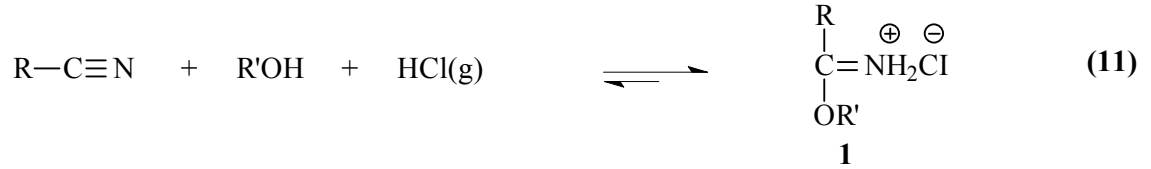
2 tipi bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (121) ile reaksiyonları incelenerek 122 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin 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 [109].



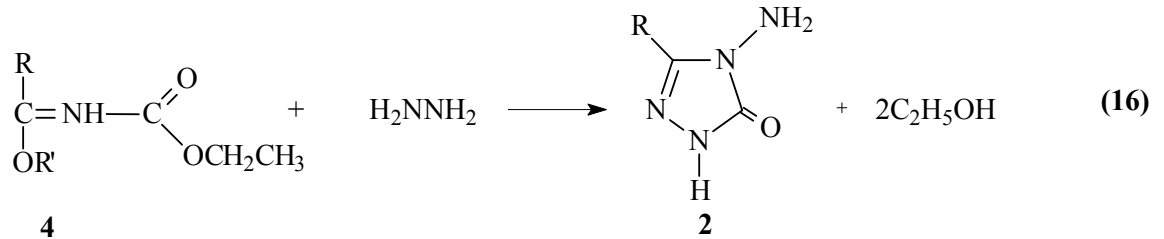
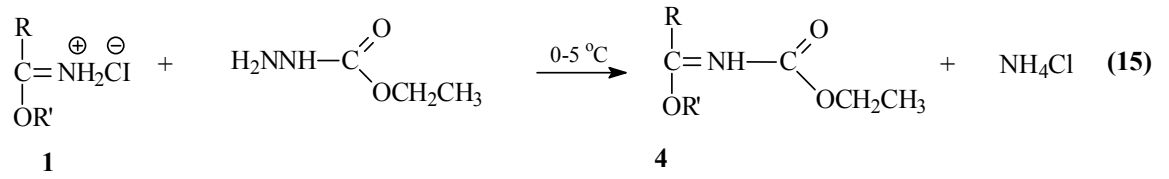
#### 1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi

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 [44] Denklem 11 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), etil imido-*m*-klorofenilasetat hidroklorür (1h) ve etil imidobenzoat hidroklorür (1i) bileşikleri elde edilmiştir.



Çalışmada bunu izleyerek 1 tipi bileşiklerin Denklem 15 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), etil *m*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4h) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (4i) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 16 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), 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2h) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2i) bileşikleri elde edilmiştir.

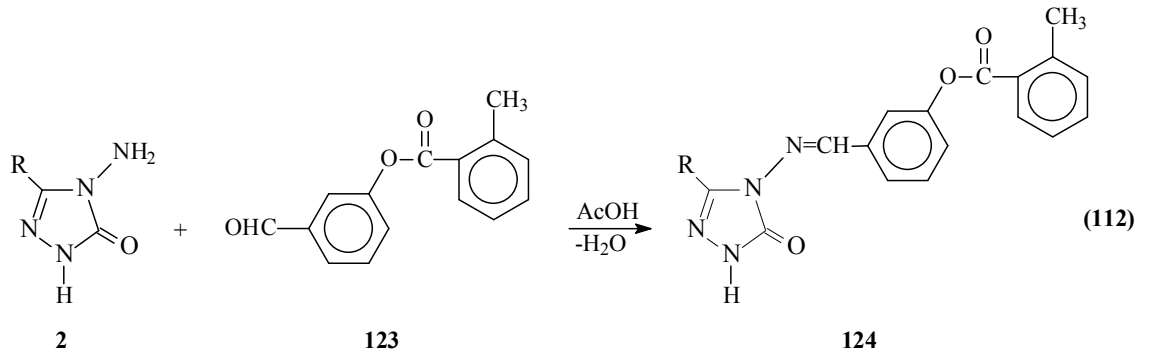
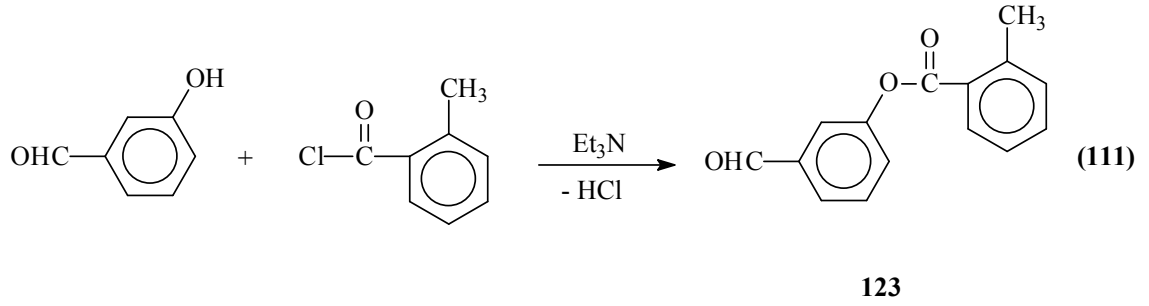


R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

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

Çalışmanın orijinal sentez bölümünde ilk olarak o-toluoil klorürün trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta 3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden yeni bir aldehid olan 123 tipi 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd bileşiği elde edilmiştir (Denklem 111). Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan imin tipi heterosiklik yeni bileşikler olan 9 adet 124 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 3-metil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (125), 3-etil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (126), 3-*n*-propil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (127), 3-benzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (128), 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (129), 3-*p*-metoksibenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-

1,2,4-triazol-5-on (130), 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (131), 3-*m*-klorobenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (132) ve 3-fenil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (133) sentezlenmiştir (Denklem 112).



Çalışma kapsamında sentezlenen biri benzaldehid türevi olmak üzere toplam 10 yeni bileşiğin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca, sentezlenen 9 yeni heterosiklik bileşiğin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır. Tez kapsamında son olarak, 9 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 [110, 111].

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

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

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

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

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

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

- Kimyasal bağlar üzerindeki çalışmaların artması,
- 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 [110].

### 1.5.1. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [112]. 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 [110]. 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 [112].

### 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 yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, 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 [112].

#### **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 [113, 114].

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

4,5-Dihidro-1H-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 [115, 116].

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 [117].

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 [57, 69,82-86, 88-92, 96-98, 100, 102-106, 109]

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Sentez

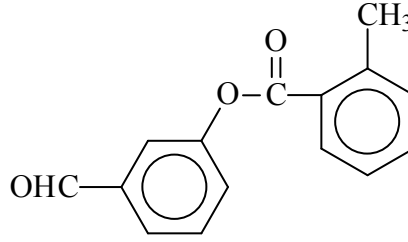
Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Aldrich firmalarından sağlanmıştır. Gerekli çözücüler ise yerli ya da yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

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.

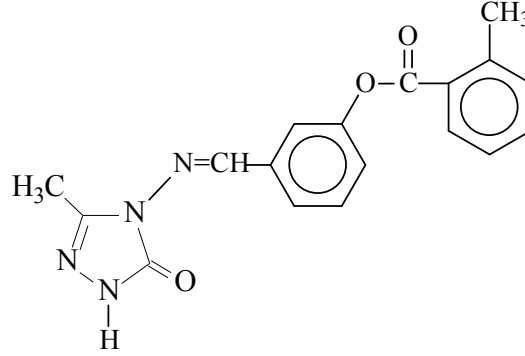
### 2.1.1.3-(2-Metilbenzoksi)-benzaldehyd (123):



Yuvarlak dipli bir balonda 3-hidroksibenzaldehydin (1.22 g, 0.01 mol) 100 mL etil asetatdaki çözeltisine 2-metilbenzoil klorür (1.545 g, 0.01 mol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiye trietilaminin (1.5 mL, 0.01 mol) 20 mL etil asetatdaki 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 (2.29 g, % 95.38 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **123** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 36°C. IR: 2836 ve 2731 (CHO), 1717, 1695 (C=O), 1252 (COO), 782 ve 728 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 284 (3612), 240 (2068).

IR : Ek Şekil 1  
UV : Ek Şekil 2

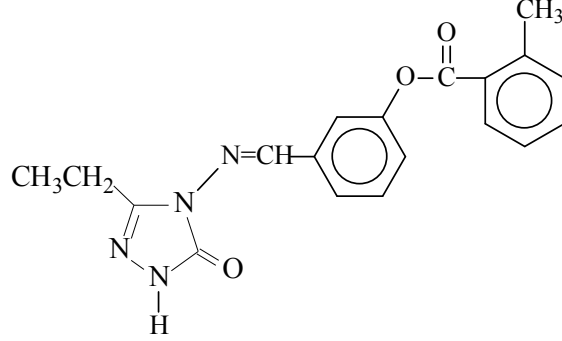
**2.1.2. 3-Metil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on(125):**



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, 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.20 g, % 95.23 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **125** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 206°C. IR: 3182 (NH), 3052 (C=CH), 1738, 1711 (C=O), 1599 (C=N), 1239 (COO), 798 ve 686 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 7.41-7.49 (m, 3H, ArH), 7.58-7.63 (m, 2H, ArH), 7.78-7.79 (m, 2H, ArH), 8.13 (d, 1H, ArH; J=8.32 Hz), 9.79 (s, 1H, N=CH), 11.86 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.60 (CH<sub>3</sub>), 21.76 (PhCH<sub>3</sub>), 121.06; 125.60; 126.19; 126.73; 128.57; 130.72; 131.36; 132.38; 133.58; 135.68; 140.73; 151.50 (ArC), 144.82 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.66 (N=CH), 153.01 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.66 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (16275), 236 (23641), 220 (22595).

IR	:	Ek Şekil 3
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 4
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 5
UV	:	Ek Şekil 6

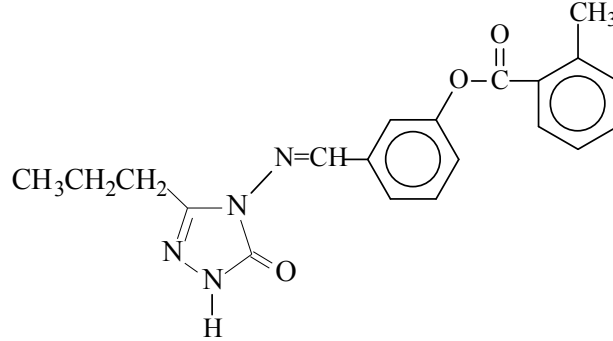
**2.1.3. 3-Etil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (126):**



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, 3-(2-metilbenzoksi)-benzalhid (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.39 g, % 96.95 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **126** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 165°C. IR: 3169 (NH), 3046 (C=CH), 1730, 1699 (C=O), 1591 (C=N), 1226 (COO), 793 ve 684 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.21 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; J=7.60 Hz), 2.61 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 2.70 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; J=7.60 Hz), 7.41-7.48 (m, 3H, ArH), 7.58-7.63 (m, 2H, ArH), 7.77-7.79 (m, 2H, ArH), 8.11-8.14 (m, 1H, ArH), 9.78 (s, 1H, N=CH), 11,88 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.97 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.45 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.25 (PhCH<sub>3</sub>), 120.60; 125.08; 125.56; 126.23; 128.10; 130.23; 130.86; 131.88; 133.07; 135.23; 140.22; 151.03 (ArC), 148.06 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.33 (N=CH), 152.57 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.17 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (13752), 254 (16758), 240 (18252).

IR	:	Ek Şekil 7
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 8
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 9
UV	:	Ek Şekil 10

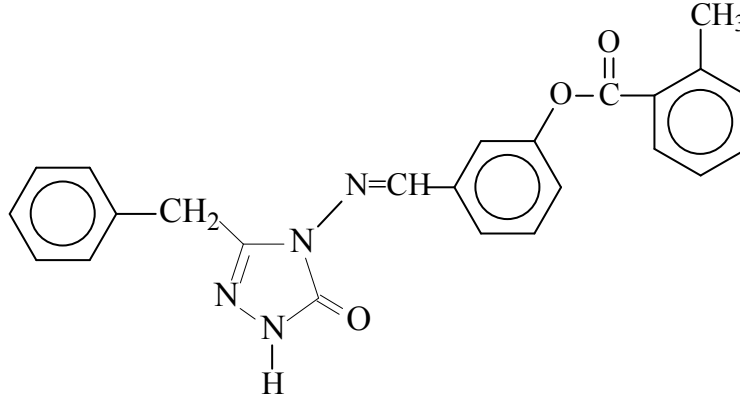
**2.1.4. 3-*n*-Propil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (127):**



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, 3-(2-metilbenzoksi)-benzalhid (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.46 g, % 95.16 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **127** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır. E.n: 171°C. IR: 3169 (NH), 3061 (C=CH), 1739, 1700 (C=O), 1589 (C=N), 1231 (COO), 776 ve 684 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.95 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; *J*=7.60 Hz), 1.69 (sext, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; *J*=7.60 Hz), 2.61 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 2.66 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; *J*=7.60 Hz), 7.41-7.49 (m, 3H, ArH), 7.58-7.64 (m, 2H, ArH), 7.77-7.79 (m, 2H, ArH), 8.11-8.13 (m, 1H, ArH), 9.77 (s, 1H, N=CH), 11.88 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 13.46 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.85 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.23 (PhCH<sub>3</sub>), 26.62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 120.69; 125.08; 125.47; 126.25; 128.13; 130.27; 130.84; 131.89; 133.08; 135.22; 140.20; 151.03 (ArC), 146.93 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.26 (N=CH), 152.66 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.19 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (14263), 238 (23581), 212 (24709).

IR	:	Ek Şekil 11
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 12
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 13
UV	:	Ek Şekil 14

**2.1.5. 3-Benzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (128):**

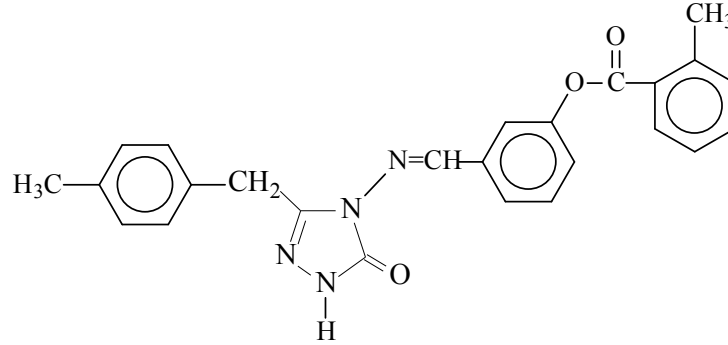


Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d) (1.90 g, 0.01 mol) bileşiği, 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.044 g, % 98.15 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **128** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır. E.n: 173°C. IR: 3171 (NH), 3057 (C=CH), 1728, 1700 (C=O), 1571 (C=N), 1227 (COO), 772 ve 681 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.63 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 4.07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.17-7.22 (m, 1H, ArH), 7.26-7.34 (m, 4H, ArH), 7.44-7.47 (m, 3H, ArH), 7.57-7.61 (m, 2H, ArH), 7.72-7.74 (m, 2H, ArH), 8.12-8.14 (m, 1H, ArH), 9.73 (s, 1H, N=CH), 12,02 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.24 (phCH<sub>3</sub>), 31.12 (CH<sub>2</sub>Ph), 120.54; 124.99; 125.91; 126.26; 126.68; 128.15; 128.37 (2C); 128.82 (2C); 130.23; 130.81; 131.90; 133.08; 135.18; 135.77; 140.18; 150.98 (ArC), 146.25 (Triazol C<sub>3</sub>), δ 151.16 (N=CH), 152.14 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.17 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (14927), 232 (24906), 214 (28916).

IR	:	Ek Şekil 15
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 16
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 17
UV	:	Ek Şekil 18



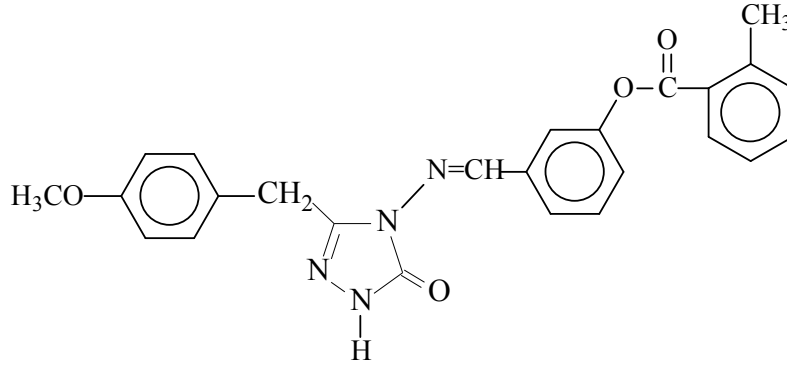
**2.1.6. 3-*p*-Metilbenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (129):**



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, 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.079 g, % 95.76 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **129** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 162°C. IR: 3156 (NH), 3063 (C=CH), 1736, 1696 (C=O), 1592 (C=N), 1230 (COO), 775 ve 686 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.20 (s, 3H, *p*-PhCH<sub>3</sub>), 2.63 (s, 3H, *o*-PhCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.07 (d, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.20 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz), 7.42-7.47 (m, 3H, ArH), 7.58-7.63 (m, 2H, ArH), 7.71-7.74 (m, 2H, ArH), 8.12-8.15 (m, 1H, ArH), 9.73 (s, 1H, N=CH), 12.00 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 20.54 (*p*-PhCH<sub>3</sub>), 21.25 (*o*-PhCH<sub>3</sub>), 30.76 (CH<sub>2</sub>Ph), 120.47; 124.97; 125.77; 126.26; 128.13; 128.68 (2C); 128.93 (2C); 130.23; 130.82; 131.91; 132.65; 133.10; 135.21; 135.71; 140.20; 150.99 (ArC), 146.38 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.17 (N=CH), 152.05 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.17 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (14902), 236 (25793), 216 (30445).

IR	:	Ek Şekil 19
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 20
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 21
UV	:	Ek Şekil 22

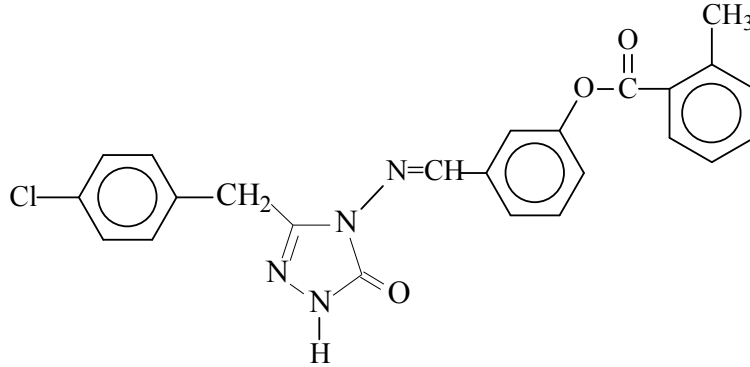
**2.1.7. 3-*p*-Metoksibenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (130):**



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, 3-(2-metilbenzoksi)-benzalhid (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.178 g, % 94.53 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **130** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır. E.n: 164°C. IR: 3163 (NH), 3064 (C=CH), 1733, 1703 (C=O), 1609 (C=N), 1233 (COO), 770 ve 687 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.63 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.82-6.84 (m, 2H, ArH), 7.23-7.25 (m, 2H, ArH), 7.43-7.47 (m, 3H, ArH), 7.58-7.62 (m, 2H, ArH), 7.73-7.75 (m, 2H, ArH), 8.12-8.15 (m, 1H, ArH), 9.73 (s, 1H, N=CH), 11,98 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.23 (PhCH<sub>3</sub>), 30.27 (CH<sub>2</sub>Ph), 54.90 (OCH<sub>3</sub>), 113.77 (2C); 120.54; 124.98; 125.74; 126.26; 127.51; 128.14; 129.90(2C); 130.25; 130.82; 131.91; 133.09; 135.20; 140.20; 150.99; 158.04 (ArC), 146.56 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.18 (N=CH), 152.15 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.19 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)]: 284 (15100), 228 (26954).

IR	:	Ek Şekil 23
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 24
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 25
UV	:	Ek Şekil 26

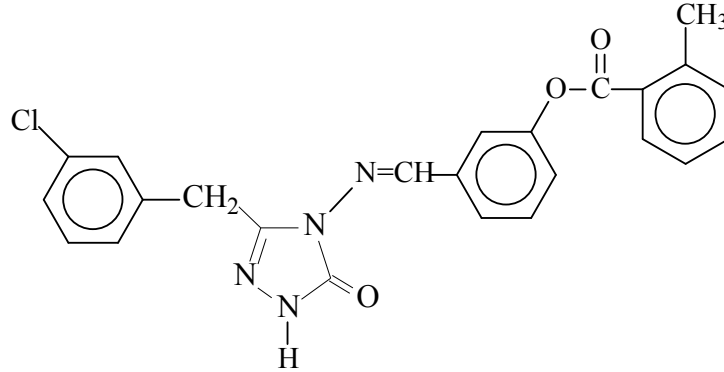
**2.1.8. 3-*p*-Klorobenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (131):**



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, 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.309 g, % 96.51 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **131** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır. E.n: 160°C. IR: 3174 (NH), 3061 (C=CH), 1735, 1716 (C=O), 1588 (C=N), 1233 (COO), 795 ve 688 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.63 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.32-7.37 (m, 4H, ArH), 7.46-7.47 (m, 3H, ArH), 7.58-7.62 (m, 2H, ArH), 7.72-7.73 (m, 2H, ArH), 8.12-8.15 (m, 1H, ArH), 9.74 (s, 1H, N=CH), 12,03 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.25 (PhCH<sub>3</sub>), 30.43 (CH<sub>2</sub>Ph), 120.50; 125.03; 125.79; 126.26; 128.12; 128.30(2C); 130.24; 130.77(2C); 130.84; 131.38; 131.90; 133.09; 134.75; 135.13; 140.22; 150.99 (ArC), 145.92 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.15 (N=CH), 152.22 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.17 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (15118), 238 (24290), 226 (24781).

IR	:	Ek Şekil 27
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 28
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 29
UV	:	Ek Şekil 30

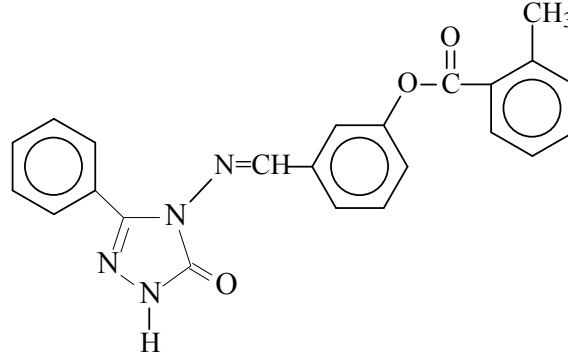
**2.1.9. 3-*m*-Klorobenzil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (132):**



Yuvarlak dipli bir balonda 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2h) (2.245 g, 0.01 mol) bileşiği, 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4.114 g, % 92.13 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **132** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 185°C. IR: 3160 (NH), 3063 (C=CH), 1734, 1696 (C=O), 1591 (C=N), 1227 (COO), 778 ve 683 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.63 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.28-7.32 (m, 3H, ArH), 7.43-7.48 (m, 4H, ArH), 7.58-7.62 (m, 2H, ArH), 7.72-7.73 (m, 2H, ArH), 8.12-8.15 (m, 1H, ArH), 9.75 (s, 1H, N=CH), 12,05 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.28 (PhCH<sub>3</sub>), 30.72 (CH<sub>2</sub>Ph), 120.32; 125.13; 125.94; 126.22; 126.72; 127.55; 128.10; 129.02; 130.20; 130.20; 130.85; 131.89; 132.90; 133.08; 135.14; 138.15; 140.25; 151.01 (ArC), 145.74 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.14 (N=CH), 152.25 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.14 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 290 (14721), 234 (21371), 222 (27134).

IR	:	Ek Şekil 31
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 32
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 33
UV	:	Ek Şekil 34

**2.1.10. 3-Fenil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133):**



Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i) (1.76 g, 0.01 mol) bileşiği, 3-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (123) (2.40 g, 0.01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.757 g, % 94.39 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **133** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n: 187°C. IR: 3158 (NH), 3060 (C=CH), 1737, 1717 (C=O), 1612 (C=N), 1240 (COO), 793 ve 682 (1,3-disubstitue aromatik halka) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.61 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 7.42-7.44 (m, 2H, ArH), 7.48-7.54 (m, 4H, ArH), 7.57-7.65 (m, 2H, ArH), 7.74-7.79 (m, 2H, ArH), 7.89-7.92 (m, 2H, ArH), 8.09-8.12 (m, 1H, ArH), 9.72 (s, 1H, N=CH), 12,40 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 21.20 (PhCH<sub>3</sub>), 121.18; 125.26; 125.42; 126.24; 126.55; 127.99 (2C); 128.16; 128.52 (2C); 130.15; 130.36; 130.79; 131.87; 133.05; 134.97; 140.13; 151.01 (ArC), 144.61 (Triazol C<sub>3</sub>), 151.28 (N=CH), 155.48 (Triazol C<sub>5</sub>), 165.18 (COO). UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm (ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>): 276 (19216), 234 (27351).

IR	:	Ek Şekil 35
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 36
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )	:	Ek Şekil 37
UV	:	Ek Şekil 38

## 2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

### 2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [42]. 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	-	-	-	100 $\mu$ L	250 $\mu$ L	500 $\mu$ L	-
Standart	100 $\mu$ L	250 $\mu$ L	500 $\mu$ L	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
$K_3Fe(CN)_6$	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

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

### 2.2.2.Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [38]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH'ı indirgemesine dayanır. DPPH kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki 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 [41]. 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 absorbanası, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbanası



## 2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

### 2.3.1. Cihazlar

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde  $\pm 0,01$  kesinlikte, mV ölçümünde  $\pm 0,05$ 'lik kesinliktedir Elektrot olarak sağladığı büyük avantajlar nedeniyle ingold kombine pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 50  $\mu\text{L}$ 'lik mikro pipet kullanılmıştır.

### 2.3.2. Kimyasallar

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

### 2.3.3. Hazırlanan Çözeltiler

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

### 2.3.4. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuştur. 3-alkil(aril)- 4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (124) türevinin 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 27 adet, biri benzaldehid türevi olan 10 yeni olmak üzere toplam 37 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 yeni bileşiklerin 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 124 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerinde tetrabutylamonyum hidroksit 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 KBr tabletleri halinde 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 halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,156'dır.

**Tablo 3.1.** 124 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/mL}$ , 700 nm)		
	50	100	150
125	0,178	0,181	0,194
126	0,171	0,156	0,177
127	0,180	0,152	0,160
128	0,172	0,148	0,167
129	0,177	0,161	0,175
130	0,173	0,167	0,172
131	0,160	0,167	0,175
132	0,182	0,176	0,164
133	0,161	0,163	0,177
BHT	0,496	1,134	1,830
BHA	1,025	1,688	3,250
$\alpha$ -Tokoferol	0,451	0,808	1,581

### 3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,233’tür.

**Tablo 3.2.** 124 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
125	0,237	NEGATİF	0,243	NEGATİF	0,231	0,9
126	0,251	NEGATİF	0,253	NEGATİF	0,256	NEGATİF
127	0,249	NEGATİF	0,252	NEGATİF	0,242	NEGATİF
128	0,248	NEGATİF	0,235	NEGATİF	0,235	NEGATİF
129	0,250	NEGATİF	0,252	NEGATİF	0,249	NEGATİF
130	0,250	NEGATİF	0,252	NEGATİF	0,248	NEGATİF
131	0,254	NEGATİF	0,253	NEGATİF	0,250	NEGATİF
132	0,249	NEGATİF	0,248	NEGATİF	0,251	NEGATİF
133	0,246	NEGATİF	0,234	NEGATİF	0,229	1,7
BHT	0,173	25,8	0,108	53,6	0,092	60,5
BHA	0,061	73,8	0,060	74,2	0,058	75,1
$\alpha$ -Tokoferol	0,059	74,7	0,059	74,7	0,058	75,1

### 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 halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,257’dir.

**Tablo 3.3.** 124 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
125	0,222	13,6	0,216	16,0	0,216	16,0
126	0,193	24,9	0,209	18,7	0,210	18,3
127	0,202	21,4	0,202	21,4	0,210	18,3
128	0,205	20,2	0,198	23,0	0,185	28,0
129	0,212	17,5	0,199	22,6	0,195	24,1
130	0,224	12,8	0,224	12,8	0,227	11,7
131	0,224	12,8	0,218	15,2	0,218	15,2
132	0,213	17,1	0,205	20,2	0,205	20,2
133	0,222	13,6	0,217	15,6	0,211	17,9
$\alpha$ -Tokoferol	0,168	34,6	0,148	42,4	0,147	42,8
EDTA	0,054	79,0	0,046	82,1	0,045	82,5

### 3.3. Asitlik İncelemeleri

Tez kapsamında izopropil alkol, *tert*-butil alkol, DMF ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılan 124 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon metodu ile yapılan titrasyon verileri Tablo 3.4-12’de verilmiştir.

**Tablo 3.4.** 125 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

125 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,50	-254	15,16	-540	16,56	-558	10,91	-222
0.10	12,32	-299	16,20	-560	16,68	-567	12,43	-306
0.15	13,64	-369	18,79	-648	17,34	-576	13,32	-366
0.20	14,38	-407	18,98	-654	19,12	-686	13,85	-382
0.25	16,63	-529	19,03	-656	19,22	-689	14,35	-405
0.30	17,41	-568	19,21	-664	-	-696	14,57	422
0.35	17,86	-593	19,39	-675	-	-720	14,84	-438
0.40	18,19	-610	19,50	-680	-	-722	15,07	-411
0.45	18,45	-624	-	-707	-	-724	15,24	-462
0.50	18,58	-631	-	-708	-	-	15,87	-464
0.55	18,72	-638	-	-710	-	-	15,88	-466
0.60	18,74	-641	-	-712	-	-	-	-
0.65	18,83	-645	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.5.** 126 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

126 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13.81	-302	13,64	-338	16,55	-455	13,74	-340
0.10	14.91	-356	16,79	-536	17,94	-480	15,50	-395
0.15	15.87	-394	17,30	-546	18,65	-530	17,44	-488
0.20	16,49	-424	17,71	-580	19,91	-578	18,12	-504
0.25	17,30	-463	18,60	-600	-	-681	18,44	-514
0.30	18,44	-517	18,80	-608	-	-684	18,86	-517
0.35	-	-585	18,90	-612	-	-707	19,16	-521
0.40	-	-591	-	-	-	-711	19,23	-526
0.45	-	-596	-	-	-	-712	19,37	-528
0.50	-	-607	-	-	-	-714	-	-
0.55	-	-616	-	-	-	-	-	-
0.60	-	-618	-	-	-	-	-	-
0.65	-	-619	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.6.** 127 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

127 Bileşğii	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,60	-345	11,13	-251	19,20	-530	12,48	-236
0.10	15,80	-383	14,87	-365	19,60	-557	15,85	-383
0.15	16,08	-398	16,10	-416	19,80	-575	16,53	-416
0.20	17,74	-466	17,43	-491	-	-624	16,63	-418
0.25	18,47	-498	19,54	-549	-	-629	17,24	-440
0.30	18,62	-504	-	-584	-	-662	17,60	-463
0.35	18,71	-509	-	-590	-	-700	17,70	-465
0.40	18,89	-518	-	-592	-	-714	17,79	-468
0.45	19,06	-523	-	-	-	-723	17,97	-477
0.50	19,19	-525	-	-	-	-725	18,04	-485
0.55	19,20	-527	-	-	-	-727	18,09	-489
0.60	-	-	-	-	-	-	18,12	-491

**Tablo 3.7.** 128 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

128 Bileşğii	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,12	370	15,38	-441	9,88	-87	15,97	-383
0.10	14,58	-395	17,59	-534	10,73	-201	16,48	-409
0.15	16,33	-480	17,70	-544	11,83	-278	17,06	-435
0.20	16,73	-499	18,14	-565	13,25	-336	17,47	-457
0.25	17,38	-530	18,90	-614	14,07	-408	19,23	-527
0.30	17,49	-536	18,95	-620	15,59	-471	19,28	-530
0.35	17,62	-542	19,01	-624	16,95	-527	19,31	-533
0.40	18,05	-564	-	-	18,25	-598	19,37	-534
0.45	18,22	-572	-	-	19,04	-620	19,40	-536
0.50	18,28	-577	-	-	19,20	-622	-	-
0.55	18,32	-580	-	-	19,24	-624	-	-
0.60	18,48	-582	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.8.** 129 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

129 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,15	-364	11,82	-291	9,17	-195	9,02	-134
0.10	16,17	-406	15,29	-376	10,14	-224	12,80	-270
0.15	16,43	-415	16,19	-410	12,20	-290	13,76	-282
0.20	16,83	-429	17,22	-456	13,49	-306	14,05	-312
0.25	17,85	-482	18,12	-488	18,02	-506	14,73	-334
0.30	18,17	-484	18,90	-516	18,61	-510	14,84	-342
0.35	18,40	-496	19,70	-556	19,08	-516	14,93	--357
0.40	18,43	-500	-	-582	19,36	-546	15,05	-360
0.45	18,50	-502	-	-586	-	-588	15,22	-369
0.50	-	-	-	-588	-	-590	15,30	-372
0.55	-	-	-	-	-	-601	15,42	-374
0.60	-	-	-	-	-	-604	-	-

**Tablo 3.9.** 130 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

130 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,33	-330	10,89	-216	9,36	-155	12,09	-272
0.10	15,05	-347	12,64	-287	10,83	-207	14,26	-327
0.15	16,40	-409	14,55	-345	11,85	-250	14,64	-342
0.20	16,71	-424	15,13	-469	13,69	-310	15,05	-355
0.25	17,05	-437	15,66	-482	14,23	-327	15,14	-357
0.30	17,43	-456	17,02	-499	14,87	-356	15,40	-362
0.35	18,02	-469	17,20	-515	15,42	-360	15,56	-376
0.40	18,23	-489	17,36	-518	15,82	-369	15,67	-379
0.45	18,49	-500	17,50	-520	16,64	-391	15,75	-383
0.50	18,64	-507	17,52	-522	16,74	-395	15,95	-387
0.55	18,95	-517	17,60	-524	16,80	-396	-	-
0.60	19,08	-524	-	-	-	-	-	-
0.65	19,17	-527	-	-	-	-	-	-



**Tablo 3.10.** 131 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

131 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,45	-341	12,37	-253	10,69	-200	12,71	-257
0.10	16,37	-408	15,85	-399	14,02	-327	13,42	-348
0.15	16,80	-427	15,92	-403	14,78	-358	15,51	-396
0.20	17,27	-456	16,01	-420	15,58	-396	15,54	-401
0.25	17,84	-465	17,22	-445	16,48	-423	16,35	-405
0.30	18,35	-490	17,38	-450	17,07	-431	16,42	-408
0.35	18,44	-501	17,48	-452	17,60	-443	16,51	-411
0.40	18,78	-508	17,54	-454	17,79	-452	16,55	-413
0.45	19,10	-525	-	-	17,96	-478	-	-
0.50	19,32	-526	-	-	18,19	-490	-	-
0.55	19,34	-528	-	-	18,30	-500	-	-
0.60	-	-	-	-	18,35	-501	-	-

**Tablo 3.11.** 132 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

132 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,47	-318	12,42	-238	12,80	-300	10,67	-172
0.10	15,21	-351	12,99	-279	15,40	-403	12,18	-239
0.15	16,70	-382	15,52	-391	16,53	-440	13,36	-247
0.20	17,66	-474	16,53	-424	17,40	-480	13,69	-309
0.25	18,38	-492	17,05	-444	18,85	-529	14,37	-322
0.30	18,58	-506	17,42	-459	19,69	-559	14,50	-339
0.35	18,74	-509	17,80	-474	-	-575	14,70	-343
0.40	18,90	-516	18,02	-489	-	-617	14,76	-349
0.45	18,95	-521	18,39	-499	-	-623	15,05	-354
0.50	19,05	-522	18,75	-511	-	-630	15,20	-360
0.55	19,10	-523	19,06	-520	-	-631	15,30	-364
0.60	-	-	19,24	-522	-	-633	15,47	-370
0.65	-	-	19,40	-524	-	-	15,50	-372

**Tablo 3.12.** 133 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10<sup>-3</sup> M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

133 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,71	-266	15,18	-414	15,99	-521	10,07	-200
0.10	12,72	-320	17,36	-574	17,71	-590	12,26	-301
0.15	13,85	-380	18,29	-619	18,12	-610	12,59	-307
0.20	14,21	-397	18,89	-647	-	-620	13,31	-348
0.25	15,35	-460	19,33	-670	-	-628	13,48	-362
0.30	16,52	-521	19,36	-671	-	-630	13,74	-375
0.35	17,04	-548	19,48	-676	-	-631	13,88	-383
0.40	17,38	-556	19,52	-678	-	-	14,15	-397
0.45	17,72	-584	-	-	-	-	14,41	-410
0.50	17,75	-588	-	-	-	-	14,50	-414
0.55	18,10	-605	-	-	-	-	14,93	-438
0.60	18,12	-606	-	-	-	-	15,06	-440
0.65	18,13	-607	-	-	-	-	-	-

## 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.

123 tipi benzaldehid türevi bileşiğin IR spektrumunda 2836 ve 2731 cm<sup>-1</sup> de CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1717, 1695 cm<sup>-1</sup> de beklendiği üzere iki adet C=O gerilme titreşim pikleri görülmüştür. 123 tipi bileşiğe ait UV spektrum değerleri materyal metod bölümünde verilmiş olup iki bant görülmüştür.

124 tipi bileşiklerin IR spektrum verileri materyal ve yöntem bölümünde verilmiş olup, bileşiklerin IR spektrumlarında CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri gözlemlenmezken, 3182-3156 cm<sup>-1</sup> aralığında N-H gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca 124 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1695-1739 cm<sup>-1</sup> aralığında, C=O gerilme titreşimleri, 1571-1612 cm<sup>-1</sup> aralığında, C=N gerilme titreşimleri ve 1227-1252 cm<sup>-1</sup> aralığında COO gerilme titreşimleri ait pikler görülmüştür.

Çalışmada sentezlenen 124 tipi bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde  $\delta$  11,86-12,40 ppm aralığında N-H protonları görülmüştür. Ayrıca 124 tipi bileşiklerde  $\delta$  9.72-9.79 ppm aralığında N=CH protonları,  $\delta$  6.82-8.15 ppm aralığında aromatik protonlar ve  $\delta$  2.61-2.63 ppm aralığında *o*-PhCH<sub>3</sub> protonları ortaya çıkmıştır. Bunlardan başka, 125 bileşiğinde  $\delta$  2.29 ppm'de CH<sub>3</sub> protonlarına; 126 bileşiğinde  $\delta$  1.21 ppm'de CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  $\delta$  2.70 ppm'de CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> protonlarına; 127 bileşiğinde  $\delta$  0.95 ppm'de CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonlarına,  $\delta$  1.69 ppm'de CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonlarına,  $\delta$  2.61 ppm'de CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonlarına; 128 bileşiğinde  $\delta$  4.07 ppm'de benzilik CH<sub>2</sub> protonlarına; 129 bileşiğinde  $\delta$  2.20 ppm'de *p*-PhCH<sub>3</sub> protonlarına;  $\delta$  4.01 ppm'de benzilik CH<sub>2</sub> protonlarına; 130 bileşiğinde  $\delta$  3.66 ppm'de OCH<sub>3</sub> protonlarına;  $\delta$  3.99 ppm'de benzilik CH<sub>2</sub> protonlarına; 131 bileşiğinde  $\delta$  4.08 ppm'de benzilik CH<sub>2</sub> protonlarına; 132 bileşiğinde  $\delta$  4.10 ppm'de benzilik CH<sub>2</sub> protonlarına rastlanmıştır.

124 tipi bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında  $\delta$  165.14-165.18 ppm aralığında COO,  $\delta$  152.14-155.48 ppm aralığında triazol C-5,  $\delta$  151.14-151.33 ppm aralığında N=CH,  $\delta$  144.61-148.06 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.  $^{13}\text{C}$ -NMR değerleri materyal metod bölümünde verilmiş olup, triazol halkasında C-3'e bağlı aromatik karbon verileri altı çizili olarak belirtilmiştir

124 tipi bileşiklere ait UV spektum değerleri materyal metod bölümünde verilmiştir. 125-129, 131, 132 bileşiklerine ait üç; 130 ve 133 bileşiklerine ait iki bant gözlenmiştir.  $\epsilon$  değerleri ise 13752–30445 L.mol $^{-1}$ .cm $^{-1}$  aralığında hesaplanmıştır.

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

### **4.2.1. İndirgeme Gücü**

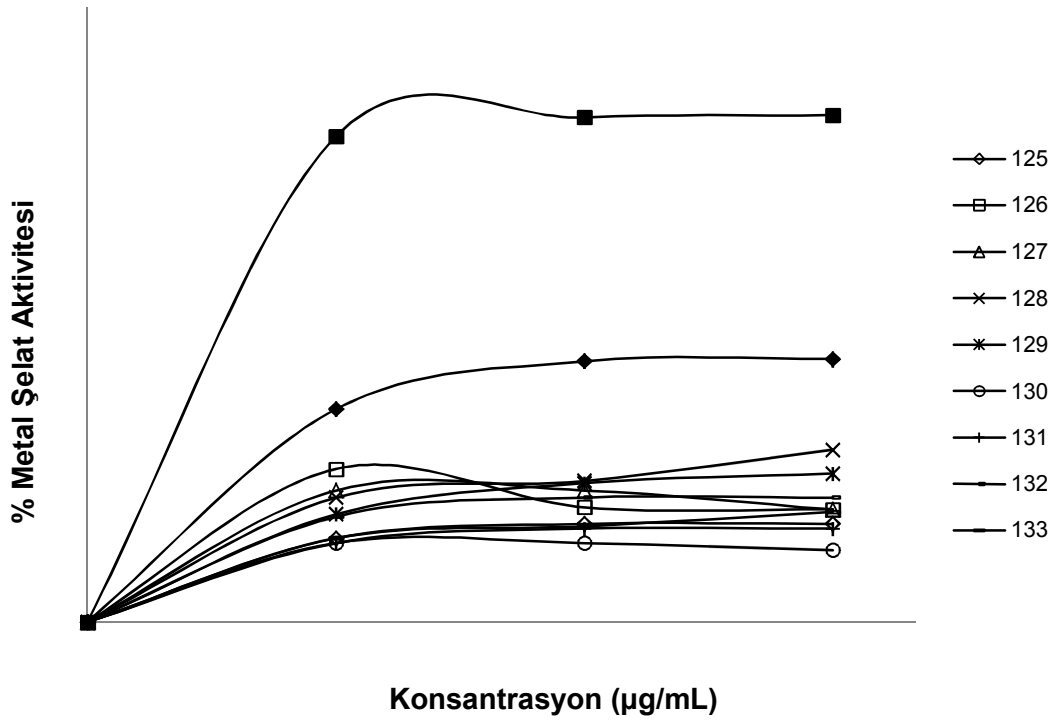
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanlarının, standartlara göre oldukça düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

### **4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi**

Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.2'de verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi sentezlenen bileşiklerin 517 nm'de değişen derişimlerde yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak çoğunlukla negatif değerdedir. Bu durumda sentezlenen bileşikler, serbest radikal giderme aktivitesi göstermemektedirler.

### 4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

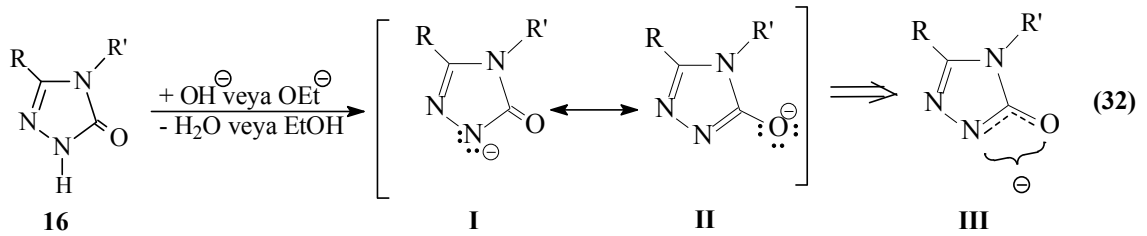
Şekil 4.1'deki grafikte sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.3'te ve grafikte sentezlenen bileşiklerin, standart antiosidanlardan  $\alpha$ -tokoferole kıyasla orta düzeyde metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Ancak sentezlenen bileşiklerden bazıları anlamlı olarak diğerlerine göre daha iyi şelatörlerdir. Bir sıralama yapmak gerekirse, EDTA >  $\alpha$ -tokoferol > 128 > 129 > 132 > 133 > 125 şeklinde yazılabilir.



Şekil 4.1.124 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 [51, 57, 58, 64, 65]. 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.



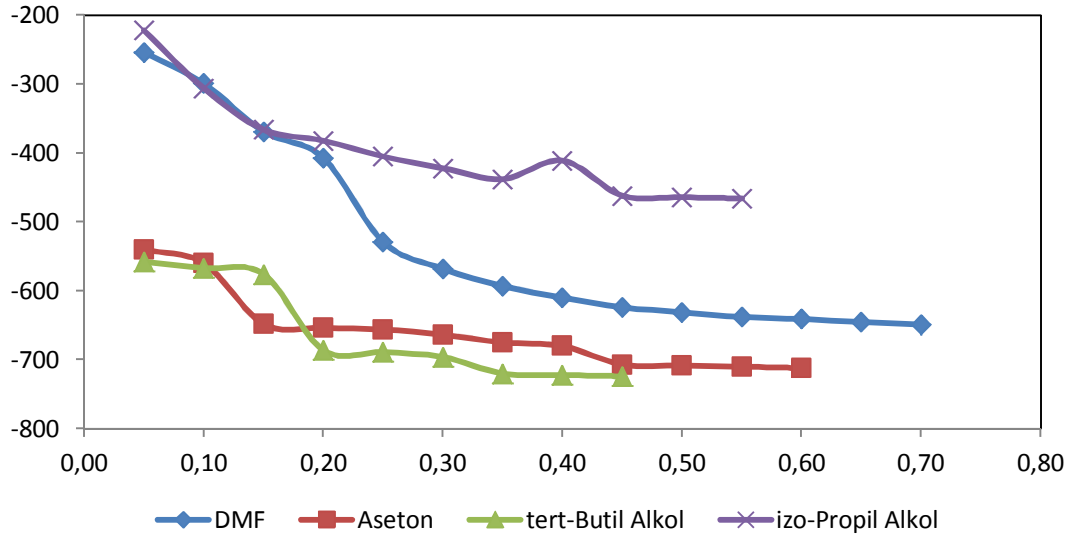
I ve II rezonans strüktürlerinin rezonans hibridi III olup, negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir.

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 9 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 tetrabutyl amonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkol'deki çözeltisi kullanılmıştır.

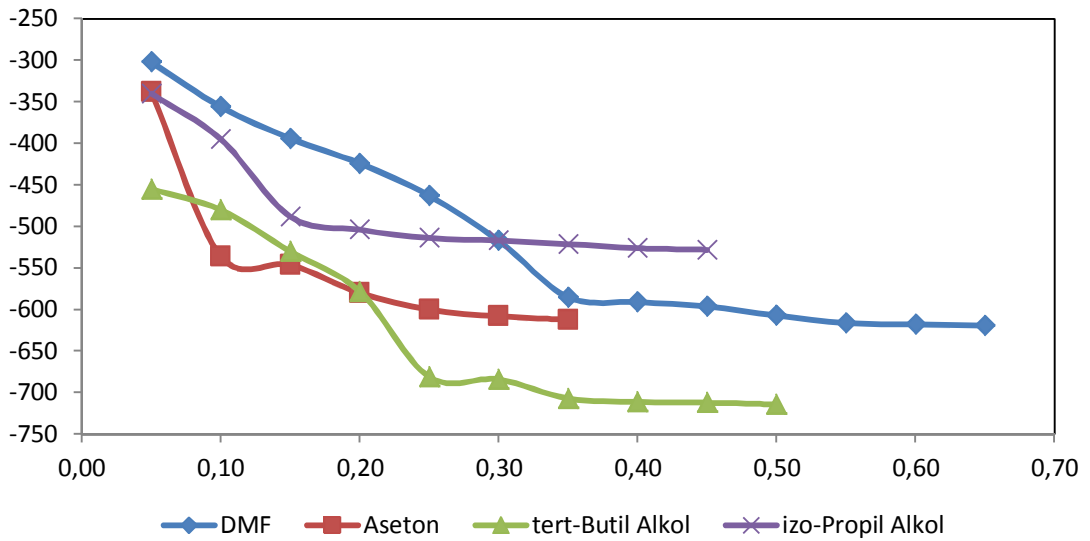
Çalışmada 4 farklı susuz çözücüde asitlikleri incelenen 9 yeni 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin bu çözücülerdeki titrasyon grafikleri Şekil 4.3-11'de verilmiştir. Son olarak bu bileşiklerin

yarı-nötralizasyon metodu ile HNP değerleri ve karşın olan  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir ve Tablo 4.1’de verilmiştir.

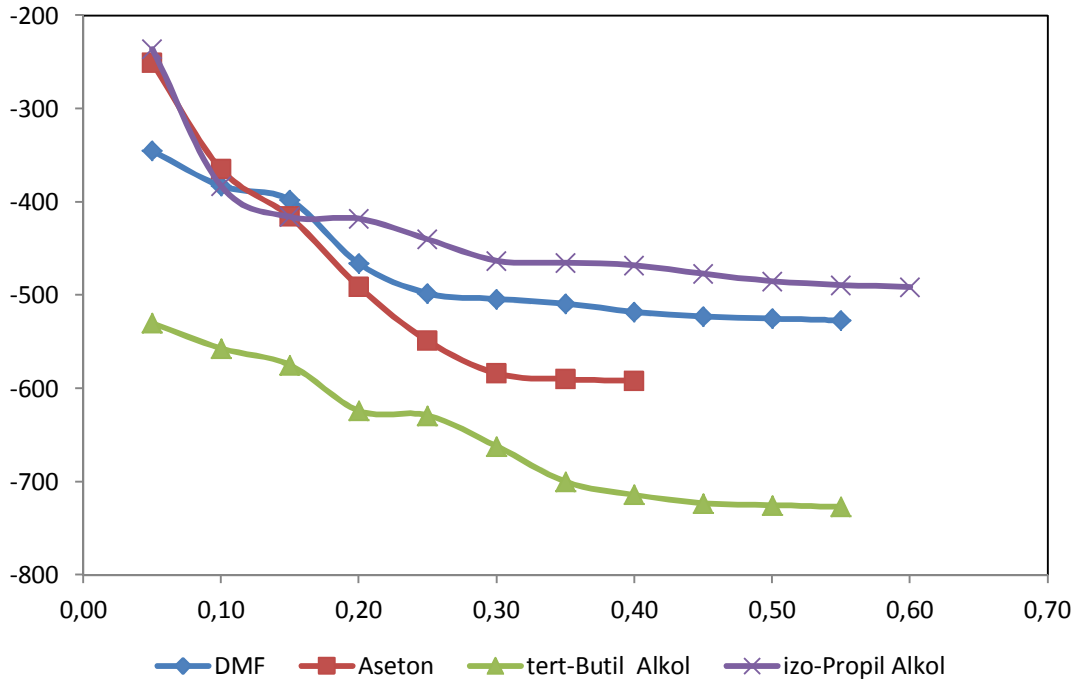
#### 4.3.1. 124 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Grafikleri



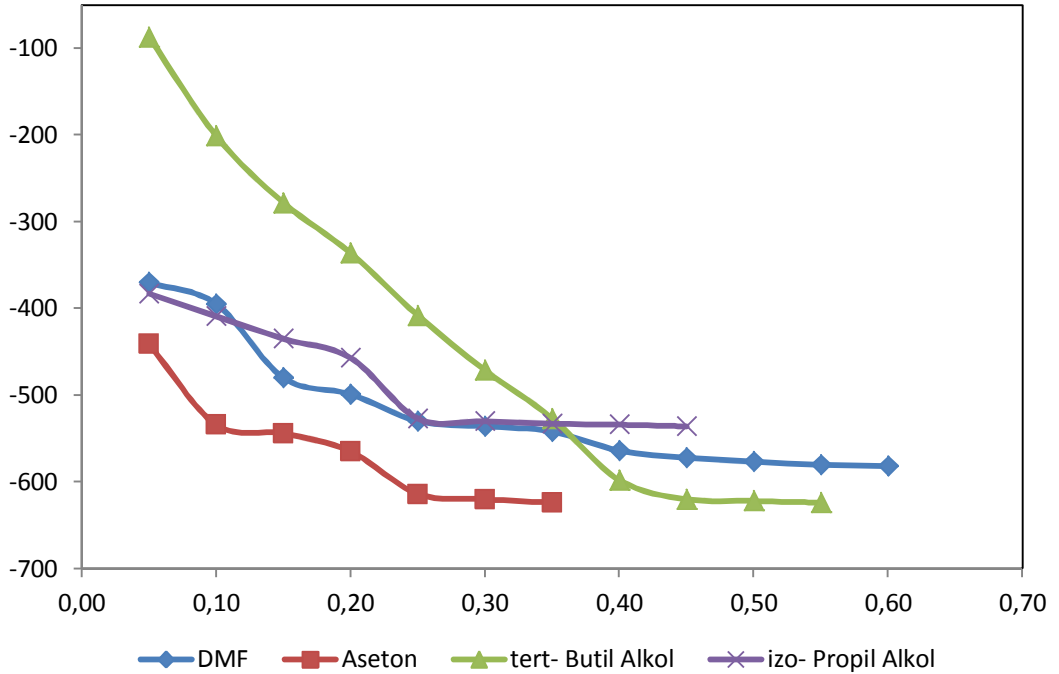
Şekil 4.3. 125 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M’lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.4. 126 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M’lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

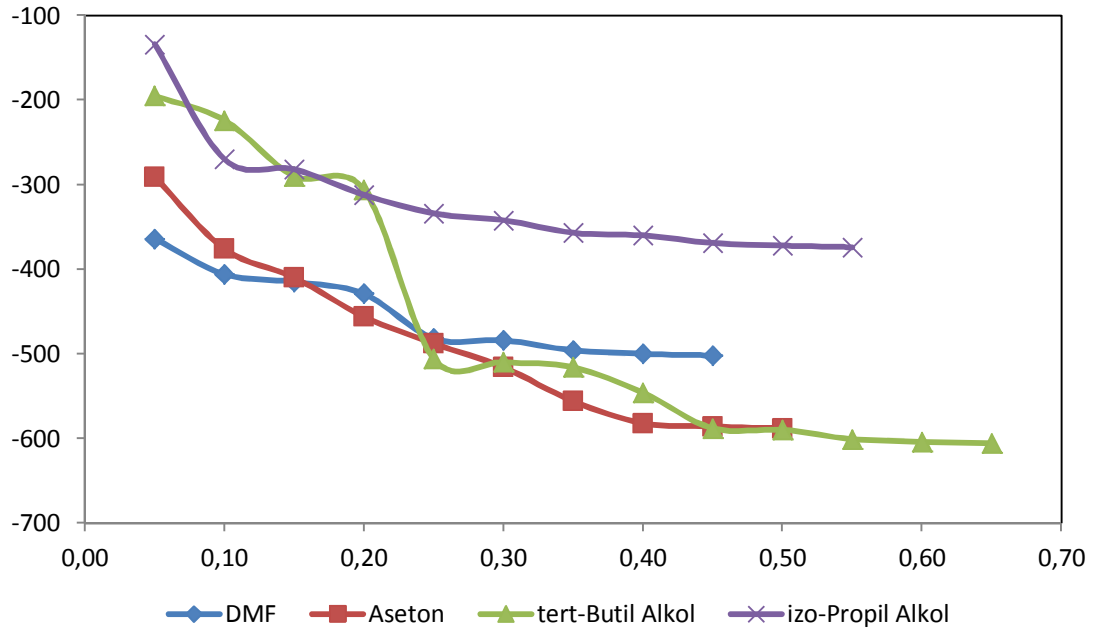


Şekil 4.5. 127 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

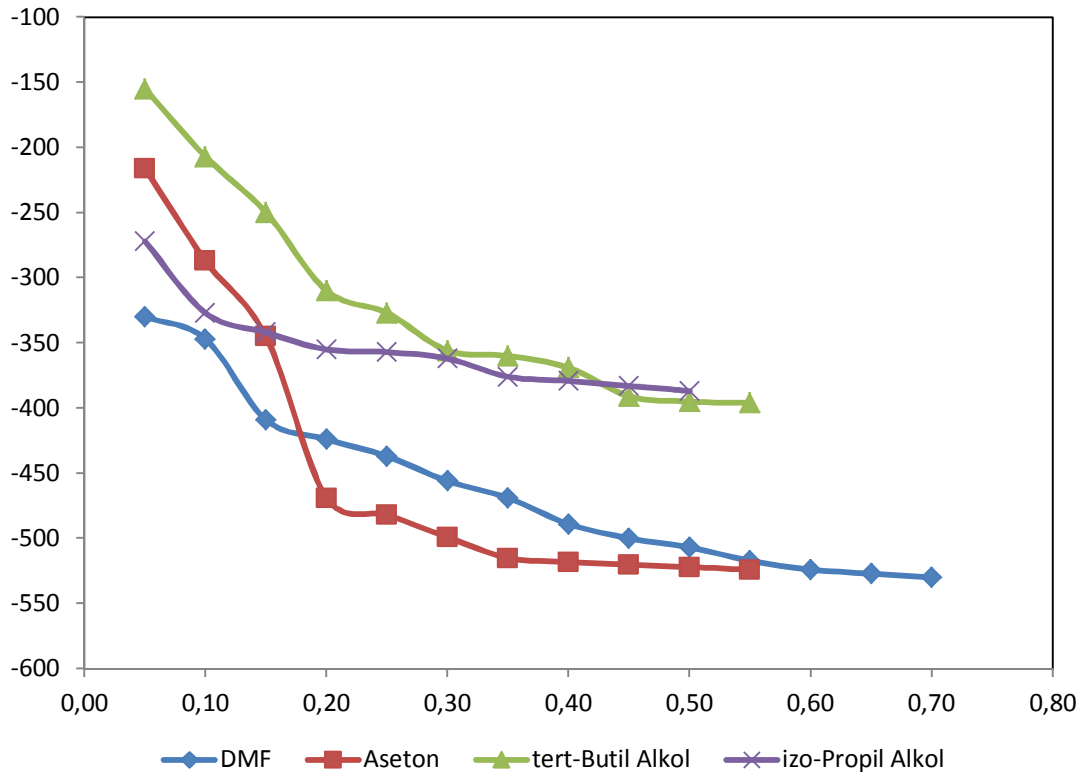


Şekil 4.6. 128 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

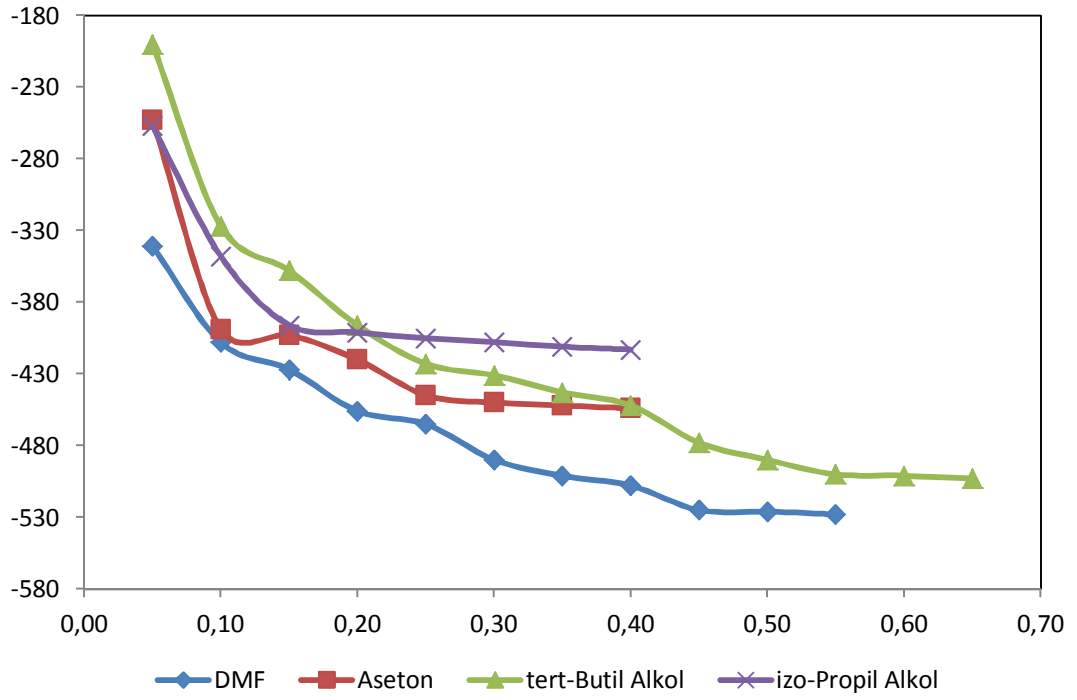




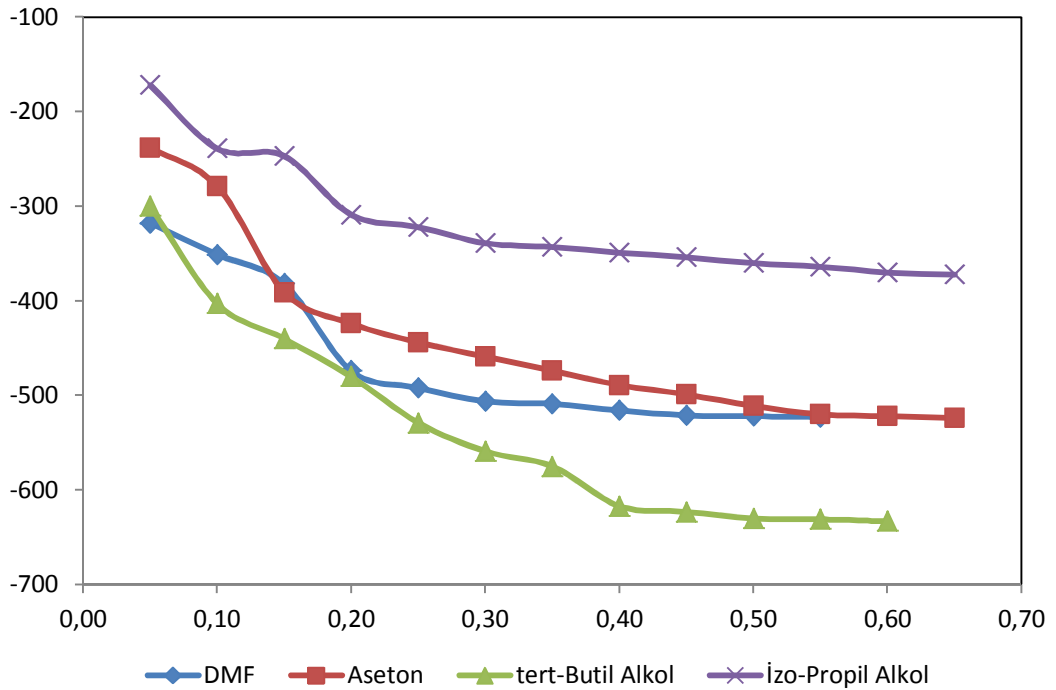
**Şekil 4.7.** 129 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



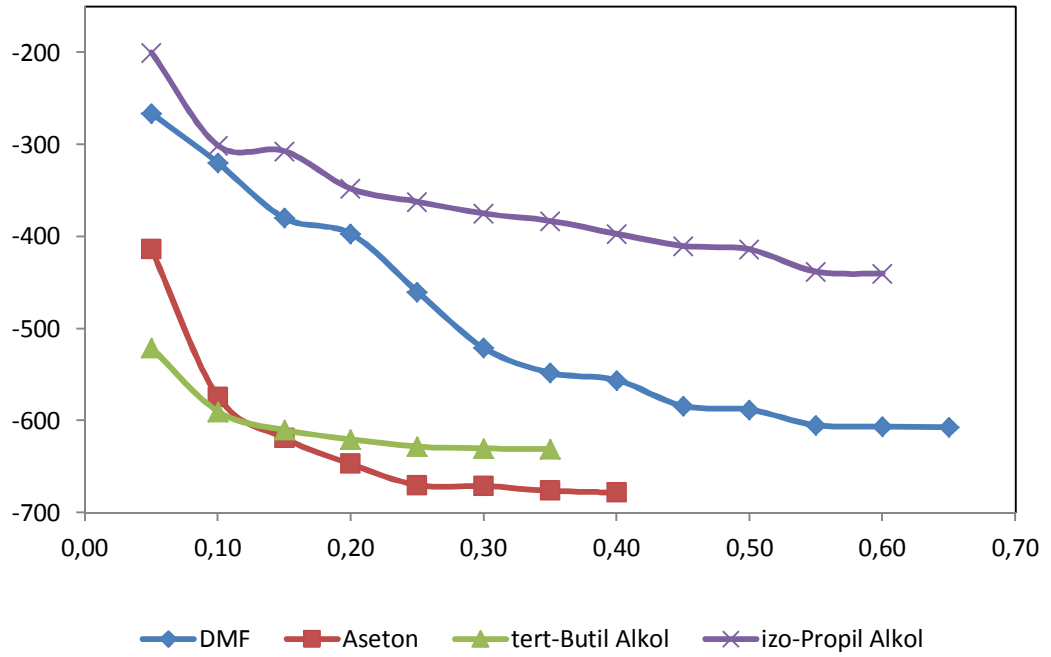
**Şekil 4.8.** 130 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



**Şekil 4.9.** 131 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.** 132 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



**Şekil 4.11.** 133 Bileşiminin *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.** 124 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan  $pK_a$  Değerleri

	DMF		ASETON		Tert-butil alkol		İzo-propil alkol	
	pKa	HNP	pKa	HNP	pKa	HNP	pKa	HNP
<b>125</b>	12,32	-299	15,16	-540	16,62	-562	-	-
<b>126</b>	15,87	-394	-	-	17,94	-480	13,74	-340
<b>127</b>	15,20	-364	13,00	-308	19,40	-543	-	-
<b>128</b>	14,12	370	17,59	-534	-	-	16,48	-409
<b>129</b>	16,17	-406	-	-	10,14	-224	-	-
<b>130</b>	14,33	-330	11,76	-251	-	-	-	-
<b>131</b>	-	-	15,85	-399	12,35	-263	-	-
<b>132</b>	14,34	-334	12,42	-238	16,96	-460	11,42	-205
<b>133</b>	12,72	-320	-	-	-	-	11,16	-250

4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelendi. Yapılan çalışmalarda 9 farklı 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin pK<sub>a</sub> ve HNP değerleri tayin edildi. 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücüleri tercih edildi. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden 2-propanol, t-butanol, aseton ve N,N-dimetilformamid kullanıldı. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutil amonyum hidroksidin (TBAH) 2-propanoldeki çözeltisi kullanıldı.

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak asitlik sıralaması dielektrik sabitinin artmasıyla asitlik artar. Bu sonuca göre asitlik artışı t-butanol<2-propanol<aseton<N,N-dimetilformamid şeklindedir. Elde edilen sonuçlara göre incelendiğinde bileşiklerin çözücülerdeki sıralamaları aşağıdaki gibidir:

**125 :** N,N-dimetilformamid >Aseton> tert-Butil Alkol

**126 :** izo-Propil Alkol >N,N-dimetilformamid > tert-Butil Alkol

**127 :** Aseton >N,N-dimetilformamid > tert-Butil Alkol

**128 :** N,N-dimetilformamid > izo-Propil Alkol >Aseton

**129 :** tert-Butil Alkol >N,N-dimetilformamid> Aseton

**130 :** Aseton>N,N-dimetilformamid

**131:** tert-Butil Alkol > Aseton

**132 :** izo-Propil Alkol > Aseton>N,N-dimetilformamid>tert-Butil Alkol

**133 :** 2-propanol >N,N-dimetilformamid

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde 2-propanol ve t-butanol'ün dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olan çözücülerdeki 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (2-

propanolde) daha asidik olması beklenir. 126 ve 132 serisi bileşiklerde teorik sıralama görülürken diğer bileşiklerde 128, 130 ve 133 bileşiklerinin tert-butil alkolde, 125, 127, 129, 130 ve 131 bileşiklerin 2-propanoldeki asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilemediğinden tayin edilememiştir. Bu nedenle asitlik kuvveti sıralaması yapılamamıştır.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış  $AN < N,N$ -dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. 126 ve 133 bileşiklerinin asetondaki, 131 bileşiğinin  $N,N$ -dimetilformamiddeki asitlik değerleri grafikten hesaplanamadığından sıralamaya alınamamıştır. 127, 130 ve 132 dışında her iki çözücüde de asitlik kuvveti hesaplanan bileşiklerin sıralamaya uyduğu görülmüştür.

127, 130 ve 132 tipi bileşiklerin teorik sıralamaya uymaması şöyle açıklanabilir. Bilindiği gibi dipolar aprotik çözücüler liyonyum iyonu verdikleri halde liyat iyonu vermezler. Moleküler asit HA ve çözücü S olduğunda protofilik ( $N,N$ -dimetilformamid gibi) çözücülerde denge,



şeklindedir. (112) 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 protobik (aseton gibi) ise (112) dengesi çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle protobik çözücüde meydana gelen  $SH^+$  iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda aseton ortamında  $N,N$ -dimetilformamiddekenden daha asidik olması açıklanabilir.

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde:

R fonksiyonel gruplarının asidik protona olan uzaklığı nedeniyle etkisi çok azdır.

Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde;

**İzo-Propil alkol ortamında :**132>133>126>128

**N,N-Dimetilformamid ortamında :**125>133>130>132>127>128>126> 3129

**tert-Butil alkol ortamında :**129>131>132>126>127>125

**Aseton ortamında :** 132> 130>127>131>128>125

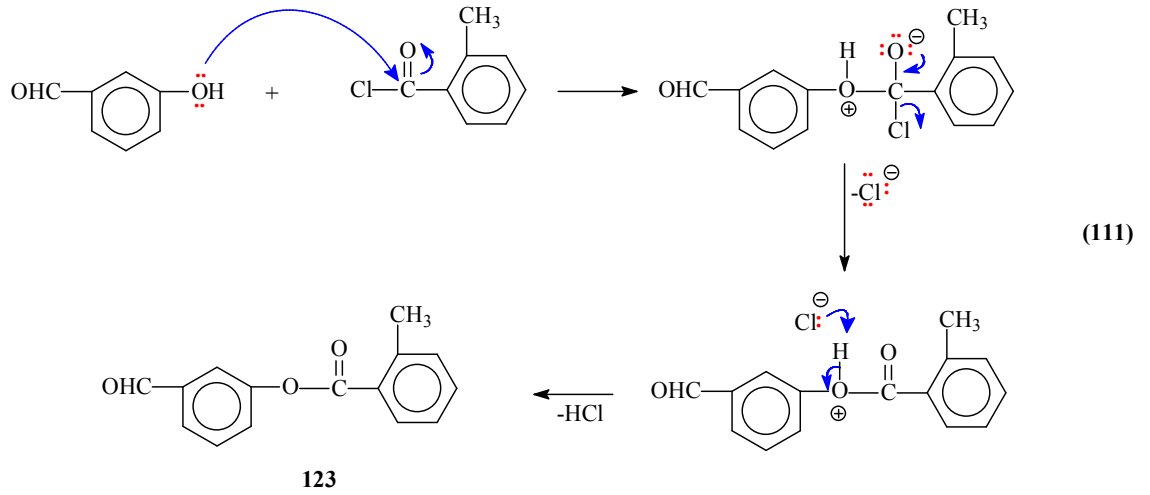
şeklinde belirlendi.

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya C<sub>3</sub>'e bağlı farklı grupların etkisinin yanında literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri, çözünürlük gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

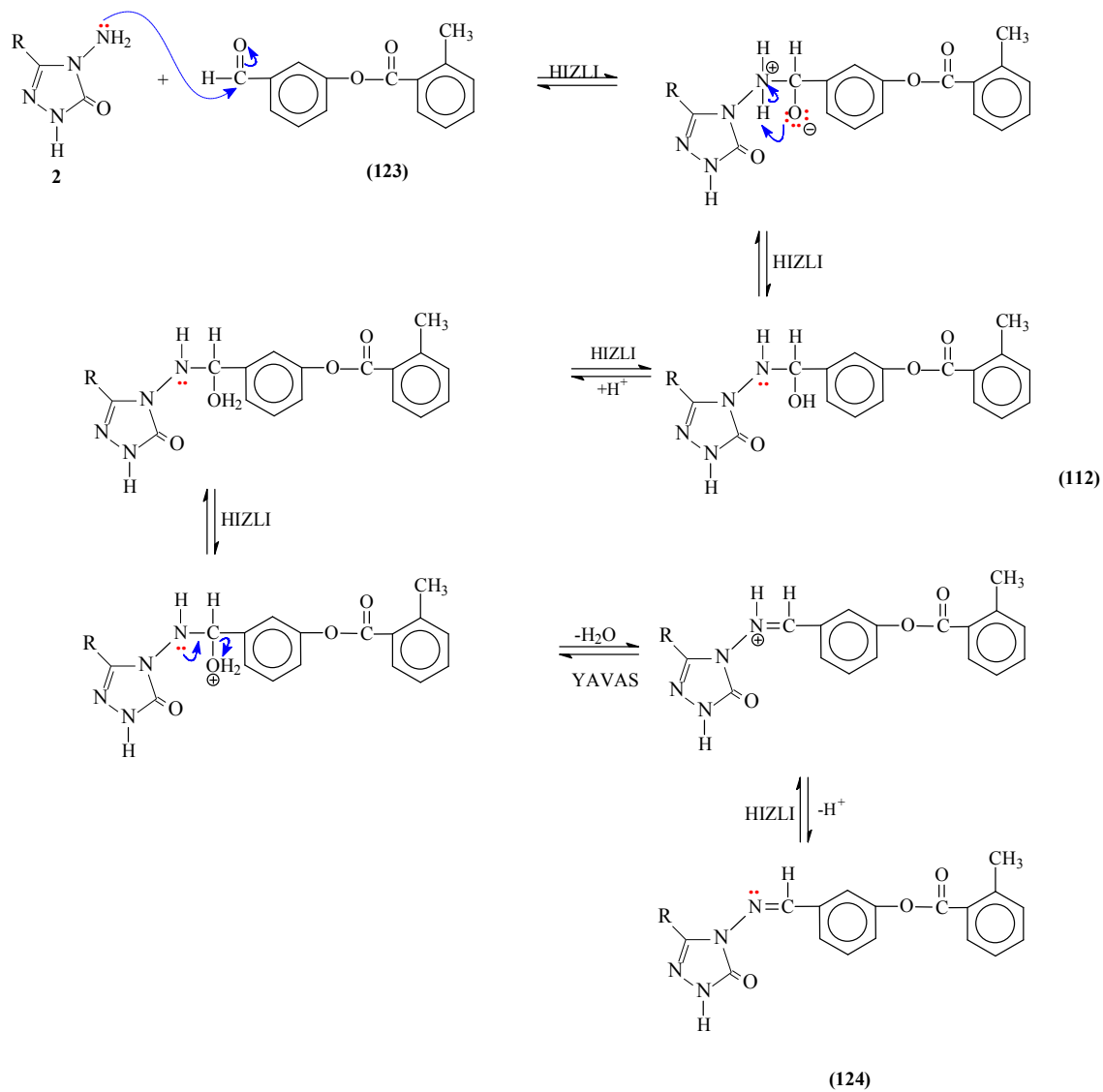
Çözücülerin farklandırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde bileşiklerinin kullanılan çözücülerde farklandırıldığı görüldü.

#### **4.4. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları**

Tez kapsamında öncelikle 3-hidroksibenzaldehidin soğukta ve trietilamin varlığında *o*-metilbenzoil klorür ile Denklem 111 uyarınca etil asetat içinde muamelesinden benzaldehid türevleri olan sırasıyla 123 bileşiği elde edilmiştir. Birer nükleofil açıl substitusyon reaksiyonları olan bu reaksiyonların muhtemel mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 111).



Tez kapsamında 123 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 124 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. pH = 4-5’de daha kolay olduğu bilinen [118, 119] 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 123 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan 124 tipi bileşiklerin oluştuğu reaksiyon için aşağıda verilmiştir (Denklem 112).





## 5. KAYNAKLAR

- [1] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C.B., Çelik, C., İkizler, A.A., “Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Arzneimittel-Forsch.*, 47: 405-409 (1997).
- [2] Pitucha, M., Olender, A., Wujec, M., Borowski, P., Mardarowicz, M., “Synthesis and antibacterial evaluation of some semicarbazides and 1,2,4-triazol-5-ones containing thiophene moieties”, *J. Chin. Chem. Soc.*, 57: 260-265 (2010).
- [3] Kahveci, B., Ozil, M., Mentese, E., Bekircan, O., Buruk, K., “Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of some new 1H-1,2,4-triazole derivatives”, *Russ. J. Org. Chem.*, 44: 1816-1820 (2008).
- [4] Arslantas, A., Yuksek, H., Gursoy-Kol, O., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoglu, M., “Study of antioxidant properties and dna interaction of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Asian J. of Chem.*, 24: 3327-3334 (2012).
- [5] Gursoy-Kol, O., Yuksek, H., Islamoglu, F., “Invitro antioxidant and acidic properties of novel 4-(5-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivati-ves. Synthesis and characterization”, *Rev. Chim.-Bucharest.*, 63: 1103-1111 (2012).
- [6] Uzgoren-Baran, A., Tel, B.C., Sarigol, D., Ozturk, E.I., Kazkayasi, I., Okay, G., Ertan, M., Tozkoporan, B., “Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance”, *Eur. J. Med. Chem.*, 57: 398-406 (2012).
- [7] Zhang, C.B., Yang, C.W., Deng, X.Q., Quan, Z.S., “Design and synthesis of 6-alkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives with anticonvulsant activity”, *Med. Chem. Res.*, 21: 3294-3300 (2012).
- [8] Saadeh, H.A., Mosleh, I.M., Al-Bakri, A.G., Mubarak, M.S., “Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives”. *Monatsh. Chem.*, 141: 471-478 (2010).
- [9] Chidananda, N., Poojary, B., Sumangala, V., Kumari, N.S., Shetty, P., Arulmoli, T., “Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles”, *Eur. J. Med. Chem.*, 51: 124-136 (2012).

- [10] Henen, M.A., El Bialy, S.A.A., Goda, F.E., Nasr, M.N.A., Eisa, H.M., “[1,2,4] Triazolo[4,3-a]quinoxaline: Synthesis, antiviral, and antimicrobial activities”, *Med. Chem. Res.*, 21: 2368-2378 (2012).
- [11] Demirbas, N., Ugurluoglu, R., Demirbas, A., “Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents”, *Bioorgan. Med. Chem.*, 10: 3717-3723 (2002).
- [12] Li, Z.Y., Cao, Y., Zhan, P., Pannecouque, C., Balzarini, J., De Clercq, E., Liu, X.Y., “Synthesis and anti-HIV evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as potential non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors”, *Lett. Drug Des. Discov.*, 10: 27-34 (2013).
- [13] Ali, K.A., Ragab, E.A., Farghaly, T.A., Abdalla, M.M., “Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrimidine derivatives: Potential antihypertensive agents”, *Acta Pol. Pharm.*, 68: 237-247 (2011).
- [14] Burçak, G., Andican, G., “Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma” *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35 (4) (2004).
- [15] Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., “Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma” *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3(4): 92-95 (1997).
- [16] Stohs, S. J., Baghi, D., “Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions” *Free Radical Biology Medicine*, 18(2), 321-336 (1995).
- [17] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınları*, Konya, (1995).
- [18] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, *Doktora Tezi*, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [19] Onat, T., Emerk, K., Sözmen E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, *Palme Yayıncılık*, Ankara, (2002).
- [20] <http://www.mustafaaltinisik.org> (2007).
- [21] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., “Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin in vitro koşullarda saptanması”, *TÜBİTAK Projesi*,

No:TOGTAG-1698, İzmir, (1999).

- [22] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., “Role of free-radicals and catalytic metal-ions in human disease an overview”, *Methods in Enzymology*, 186: 1-85 (1990).
- [23] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants:A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [24] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [25] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA, (1988).
- [26] Simonian, N.A., Coyle, J.T., “Oxidative stress in neurodegenerative diseases” *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol*, 36, 83-106 (1996).
- [27] Reiter, R.J., “Oxidative damage in the control nervous system: protection by melatonin”, *Progress in Neurobiology*, 56, 359-384 (1998).
- [28] Mala, C., Wilson, J.X., “Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles” *J Nutr*. 130: 63-69 (2000).
- [29] Wu, C. C., Dorairajon T., Lin, T. L., “Effect of ascorbic acid supplementation on the immune response of chickens vaccinated and challenged with infectious bursal disease virüs”, *Vet Immunol and Immunopathol*, 74: 145-152 (2000).
- [30] Carr, A.C., McCall, M.R., Frei, B.,”Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species reaction pathways and antioxidant protection” *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 20, 1716-1723 (2000).
- [31] Basaga, H.S., “Biochemical aspects of free radicals *Biochem*”, *Cell Biol*, 68, 989-998 (1990).
- [32] Knight, J.A., “Free radicals, antioxidants, aging and disease”, AACC Press Washington, (1999).
- [33] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., “Free radicals in biology and medicine”, Oxford University Press, London (1999).
- [34] Odabaşoğlu, F., Çakır, A., Süleyman, H., Aslan, A., Bayır, Y., Halıcı, M., Kazaz, C., “Gastro protective and antioxidant effects of usnic acid on

- indomethacine-induced gastric ulcer in rats” I Ethnopharmacol, 103(1): 59-65 (2006a).
- [35] Odabaşoğlu, F., “Antioksidan vitaminler”, Pharma Şark 1(1): 19-21 (2006).
- [36] Kırkalı, G., Yalçın, S., “Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu”, Türk Biyokimya Derneđi Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı, 5: 305-312 (1998).
- [37] Miller, H. M., “A simplified method for the evaluation of antioxidants”, Journal American Oil Chemists’ Society, 45: 91 (1971).
- [38] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [39] Gülçin, İ., Büyükokurođlu, M. E., Oktay, M., Küfreviođlu, Ö. İ., “Antioxidant and analgesic activities of turpentine of Pinus nigra Arn. subsp. pallsiana (Lamb.) Holmboe”, J. Ethnopharmacol., 86 (1): 51-58 (2003).
- [40] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay”, Free Radical, Biology & Medicine, 26 (9-10): 1231-1237 (1999).
- [41] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., “Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salycilate and 5-aminosalycilate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers”, Arch. Biochem. Biophys., 315: 161-169 (1994).
- [42] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese J. Nutr., 44: 307-315 (1986).
- [43] Ou, B., Woodill-Hampsch, M., Prior, R. L., “Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe”, Journal Agric Food Chem., 49: 4619 (2001).
- [44] Pinner, A., “Die imidoäther und ihre derivate”, 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [45] Sykes, P., “A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry”, Fourth Edition, Great Britain (1977).

- [46] Milcent, R., Redeuilh, C., "Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones", *J. Heterocycl. Chem.*, 16 (2): 403-407 (1979).
- [47] 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).
- [48] 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).
- [49] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Org. Prep. Proced. Int.*, 25: 99-105 (1993).
- [50] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds", *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).
- [51] Yüksek, H., "3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı reaksiyon-larının incelenmesi", *Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon* (1992).
- [52] Roger, R., Neilson, O. G., "The Chemistry of Imidates", *Chem. Rev.*, 61: 179-211 (1961).
- [53] 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).
- [54] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. of Chem.*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [55] Ayça, E., İkizler, 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).
- [56] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., "<sup>1</sup>H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [57] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).

- [58] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., "Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).
- [59] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [60] İkizler, A. A., Yüksek, H., Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [61] İkizler, A., Doğan, N., İkizler, A. A., "The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Rev. Roum. Chim.*, 43 (8): 741-746 (1998).
- [62] Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Kolomuç, A., Aksu, H., "Preparation, GIAO NMR calculations and acidic properties of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their antioxidant activities", *Int. J. Mol. Sci.*, 9: 12-32 (2008).
- [63] Alkan, M., "Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi", *Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon* (2001).
- [64] 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-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents", *Molecules*, 9: 232-240 (2004).
- [65] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., "Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *J. Mol. Struc.*, 873: 142-148 (2008).
- [66] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Akşit, H., Özdemir, M., "A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [67] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzylidenamino compounds", *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).

- [68] İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [69] 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-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [70] 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-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties”, *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [71] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E., Yıldırım, N., “Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri”, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 56 (2004).
- [72] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts”, *Magn. Reson. Chem.*, 43 (7): 585-587 (2005).
- [73] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts”, *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).
- [74] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [75] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, I., “B3LYP density functional calculations of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 2nd International Aegean Phy. Chem. Days, Balıkesir, 67 (2004).
- [76] Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., “Synthesis and GIAO NMR Calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts”, *Int. J. Mol. Sci.*, 6 (6-8): 219-229 (2005).

- [77] Kardaş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [78] Akyıldırım, O., “3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [79] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik sabitlerinin tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [80] Kol, Ö. G., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008)
- [81] Yüksek, H., Kol, Ö. G., “Preparation, characterization and potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, Turk J. Chem., 32: 773-784 (2008).
- [82] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).
- [83] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [84] Gül, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [85] Ünver, Y., Düğdü, E., Sancak, K., Er, M., Karaoğlu, A., “Synthesis and antimicrobial evaluation of novel di-triazoles and 4-arylidene amino 4,5 dihydro-1H-[1,2,4] triazole-5-one derivatives”, Turk. J. Chem.,32: 441-455 (2008).



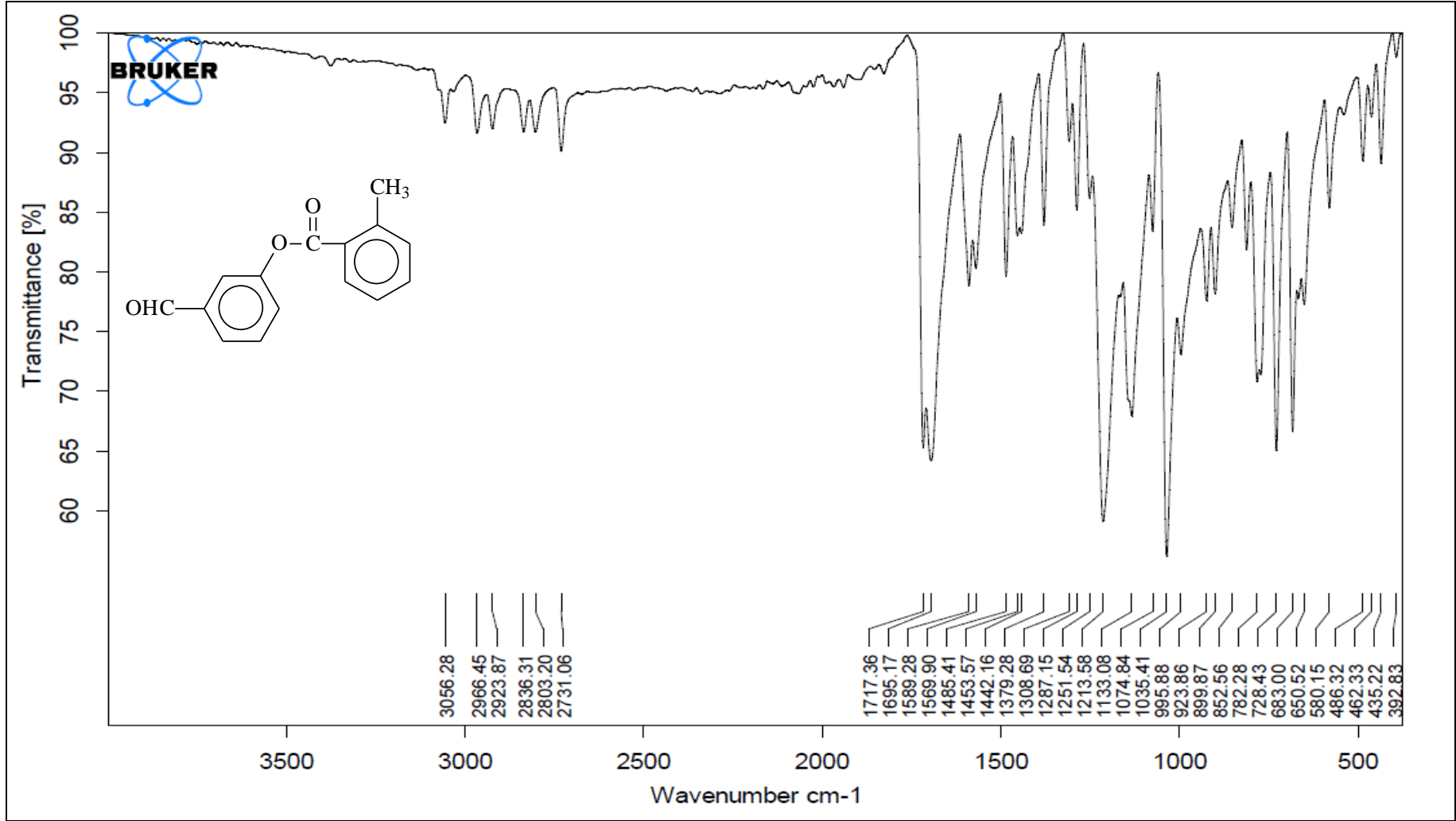
- [86] Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A., Demirbaş, N., "Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives", *Molecules*, 15 (4): 2427-2438 (2010).
- [87] Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Karaoğlu, S. A., "Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities", *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (11): 4726-4732 (2010).
- [88] Albayrak, Ö., "Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [89] Albayrak, Ö., Yüksek, H., "Bazı 3-Alkil-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Susuz Ortam Titrasyonları", *Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 088, (2009).*
- [90] Yüksek, H., Albayrak, Ö., Manap, S., "Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların Sentezi", *Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 089, (2009).*
- [91] Albayrak, Ö., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., "Bazı 3-Alkil(Aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi", *Kimya 2010, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 298, (2010).*
- [92] Aktaş-Yokuş, Ö., "Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [93] Berkyürek, A., "Bazı yeni "3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [94] Tokalı, F. S., "1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).

- [95] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [96] 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).
- [97] Yüksek, H., İslamoğlu, F., Gürsoy-Kol, Ö., Bahçeci, Ş., Bekar, M., Aksoy, M., “In-vitro antioxidant activities of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones having thiophene Ring with their acidic properties”, E-J. of Chem., 8 (4): 1734-1746 (2011).
- [98] Aktaş, Ö., “Bazı yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, antioksidan ve asidik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [99] Aktaş, Ö., Yüksek, H., ”İmin tipi bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, XX. Ulusal Kimya Kongresi, Kayseri, OKP 123 (2006).
- [100] Yüksek, H., Aktaş Yokuş, Ö., ”Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi”, 25. Ulusal Kimya Kongresi, 333 (2011).
- [101] Kutanis, O., “Bazı yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi” Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [102] Tomruk, Z., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, pKa değerlerinin tayini ve DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [103] Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoğlu, M., “Study of antioxidant properties and DNA interaction of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Asian J. of Chem., 24 (8): 3327-3334 (2012).
- [104] Ayazoğlu, E., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’ların 3,4-Di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid ile Reaksiyonları” Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).

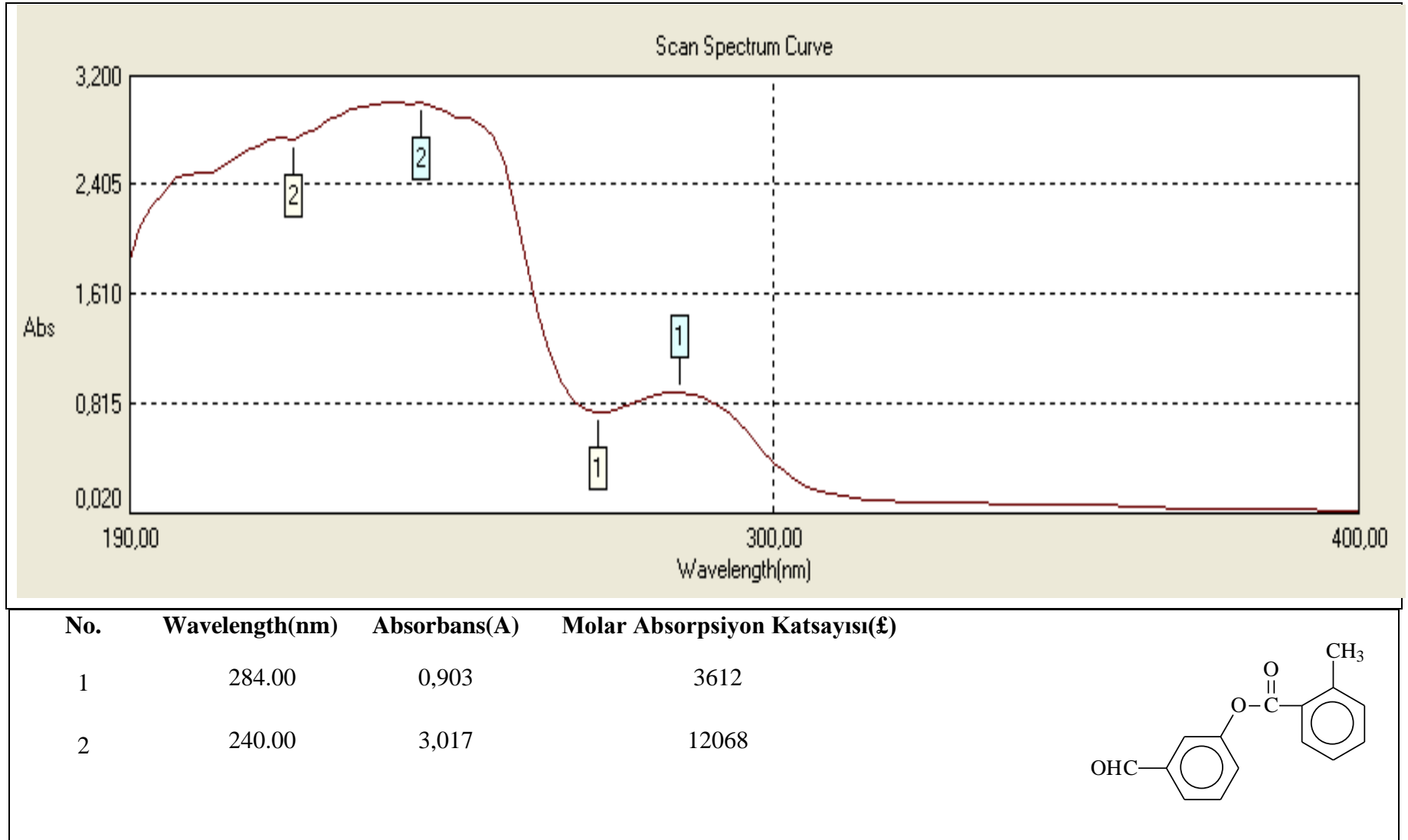
- [105] Koca, E., “Bazı yeni 4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [106] Kara S. “Bazı yeni 4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [107] Zafer, Z., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-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).
- [108] Kurt, İ. H., “Bazı yeni 1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [109] Aytemiz, F., “3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [110] Gündüz, T., “Susuz ortam titrasyonları”, Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1998).
- [111] Gündüz, T., “Susuz ortam reaksiyonları ve önemi”, XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117 (1997).
- [112] Huber, W., “Titrations in nonaqueous solvents”, Express Translation Service, Academic Press Inc., New York (1967).
- [113] Ocak, Z., “Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2003).
- [114] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini”, XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684 (2002).
- [115] 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).

- [116] 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).
- [117] 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).
- [118] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., “Organic Chemistry”, Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California (1986).
- [119] Ternary, A. L., “Contemporary Organic Chemistry”, Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1979).

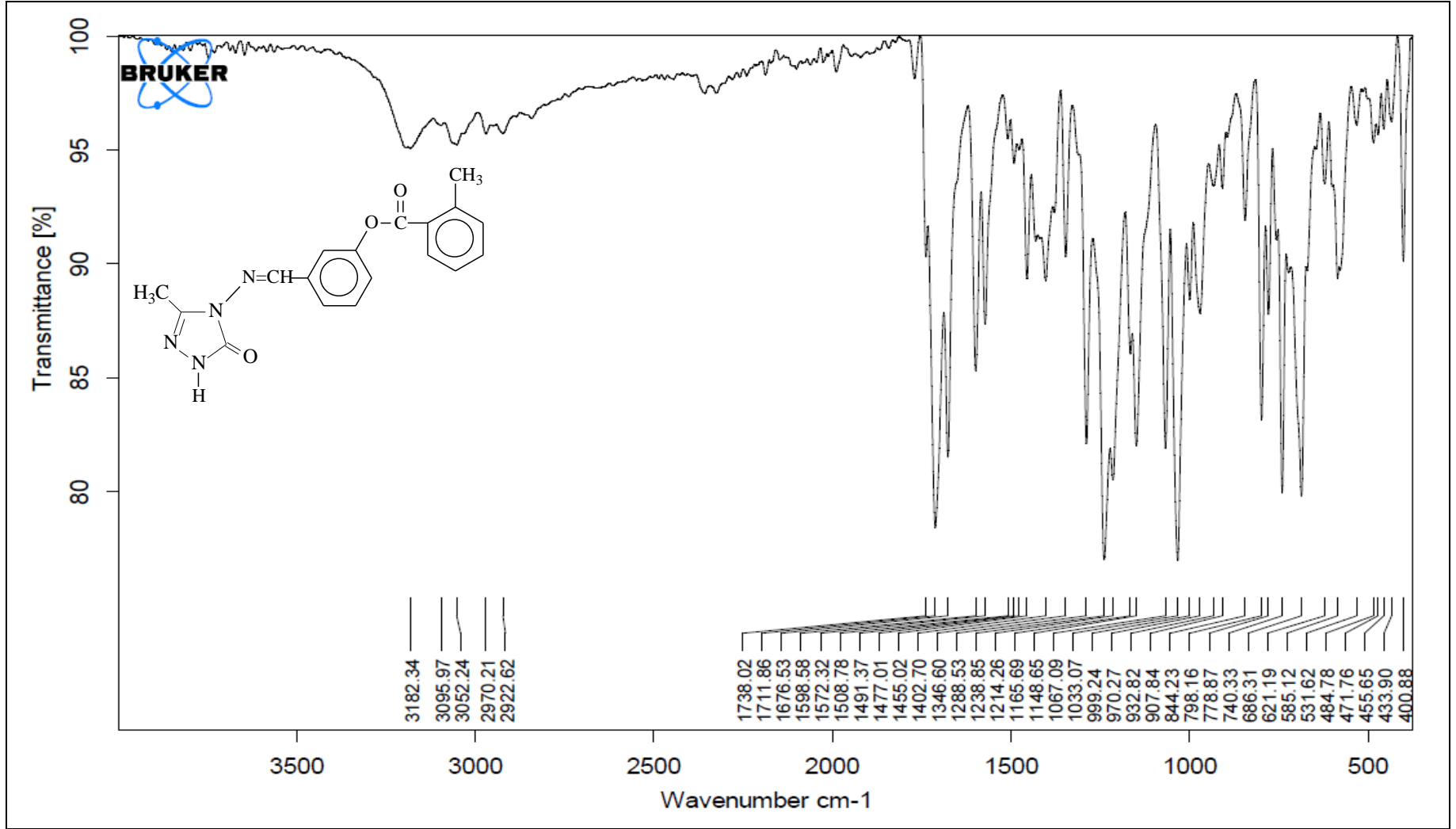
## **6. EKLER**



Ek Şekil 1. 123 Bileşiğinin IR Spektrumu

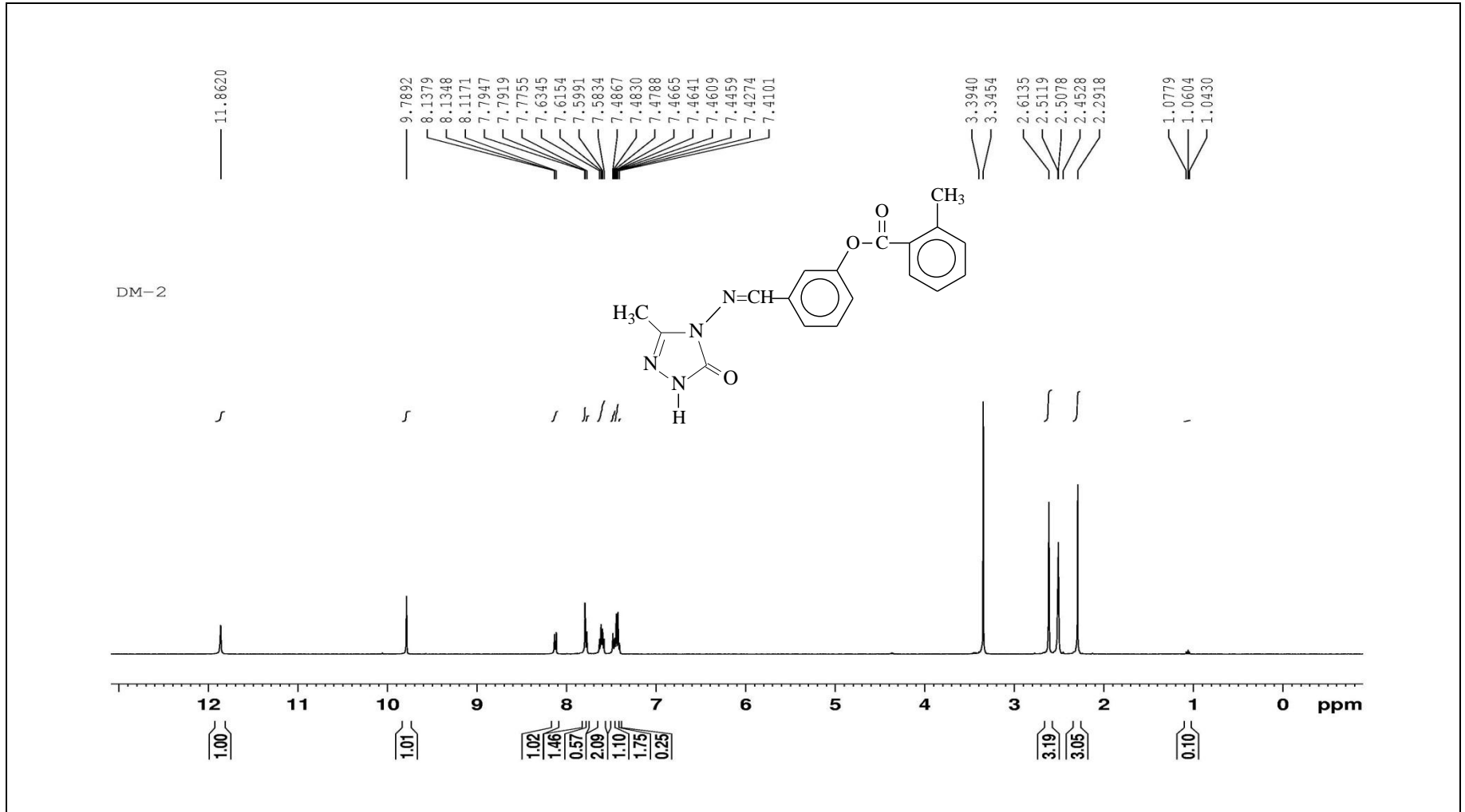


Ek Şekil 2. 123 Bileşiminin UV Spektrumu

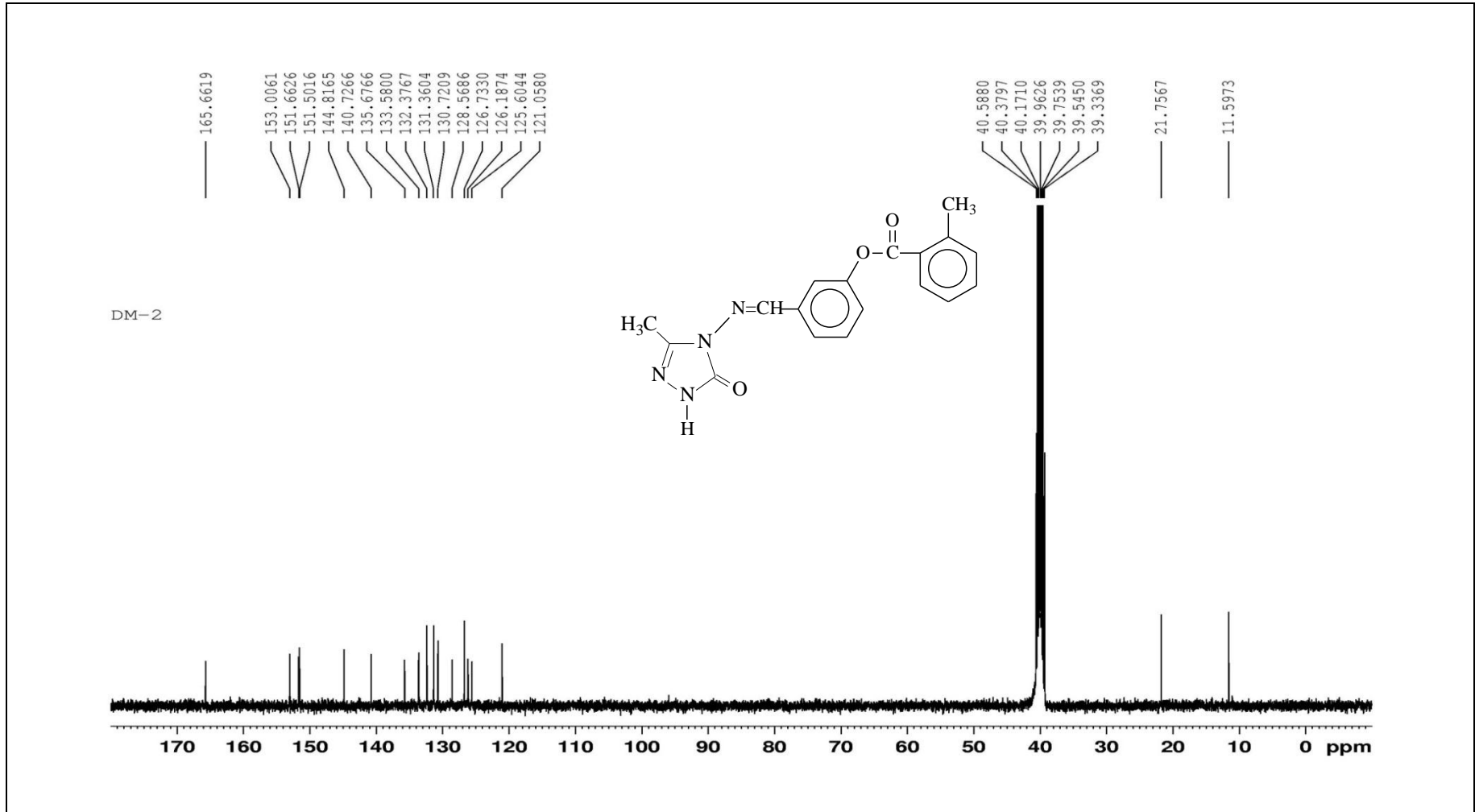


Ek Şekil 3. 125 Bileşiğinin IR Spektrumu

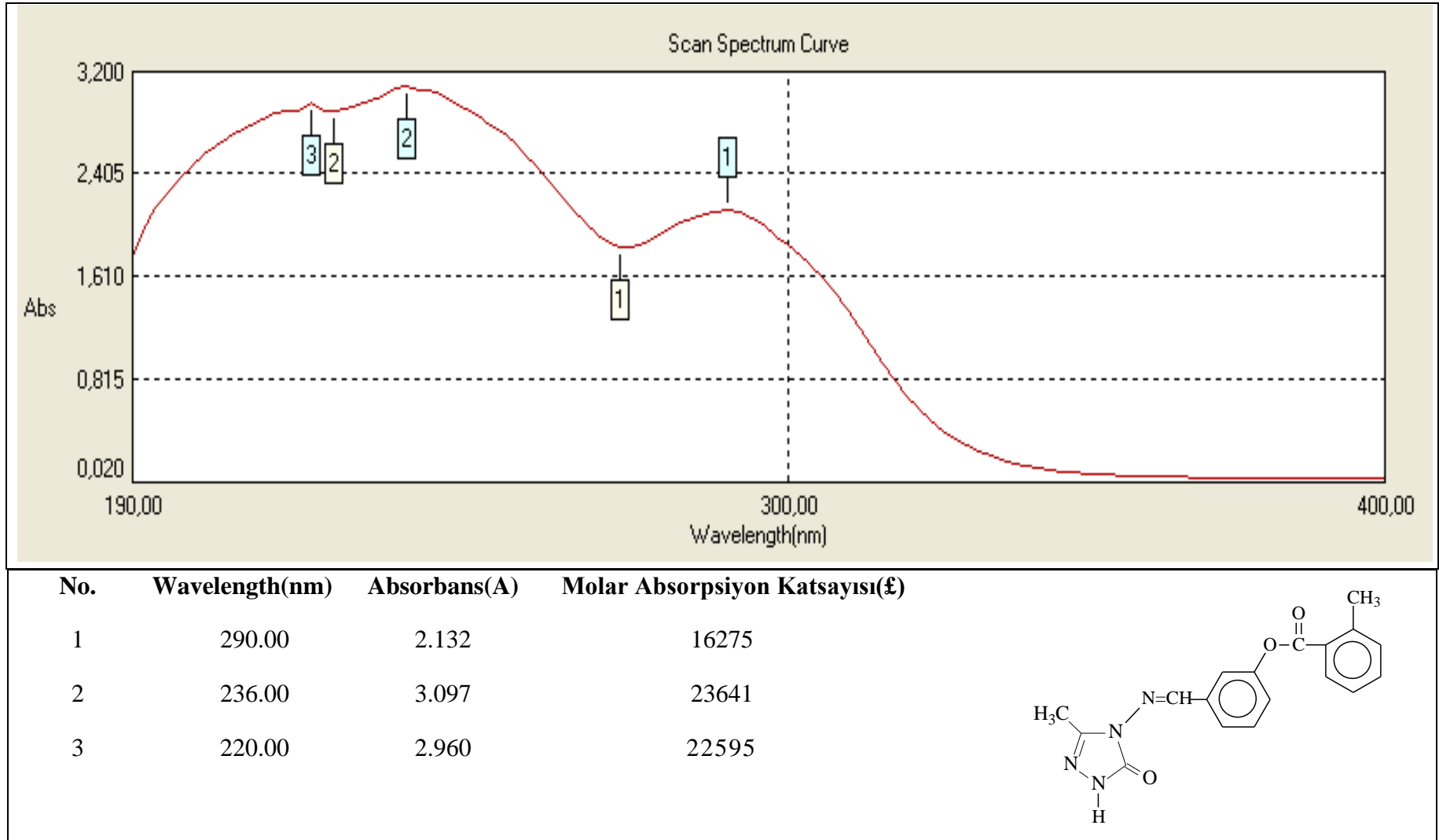




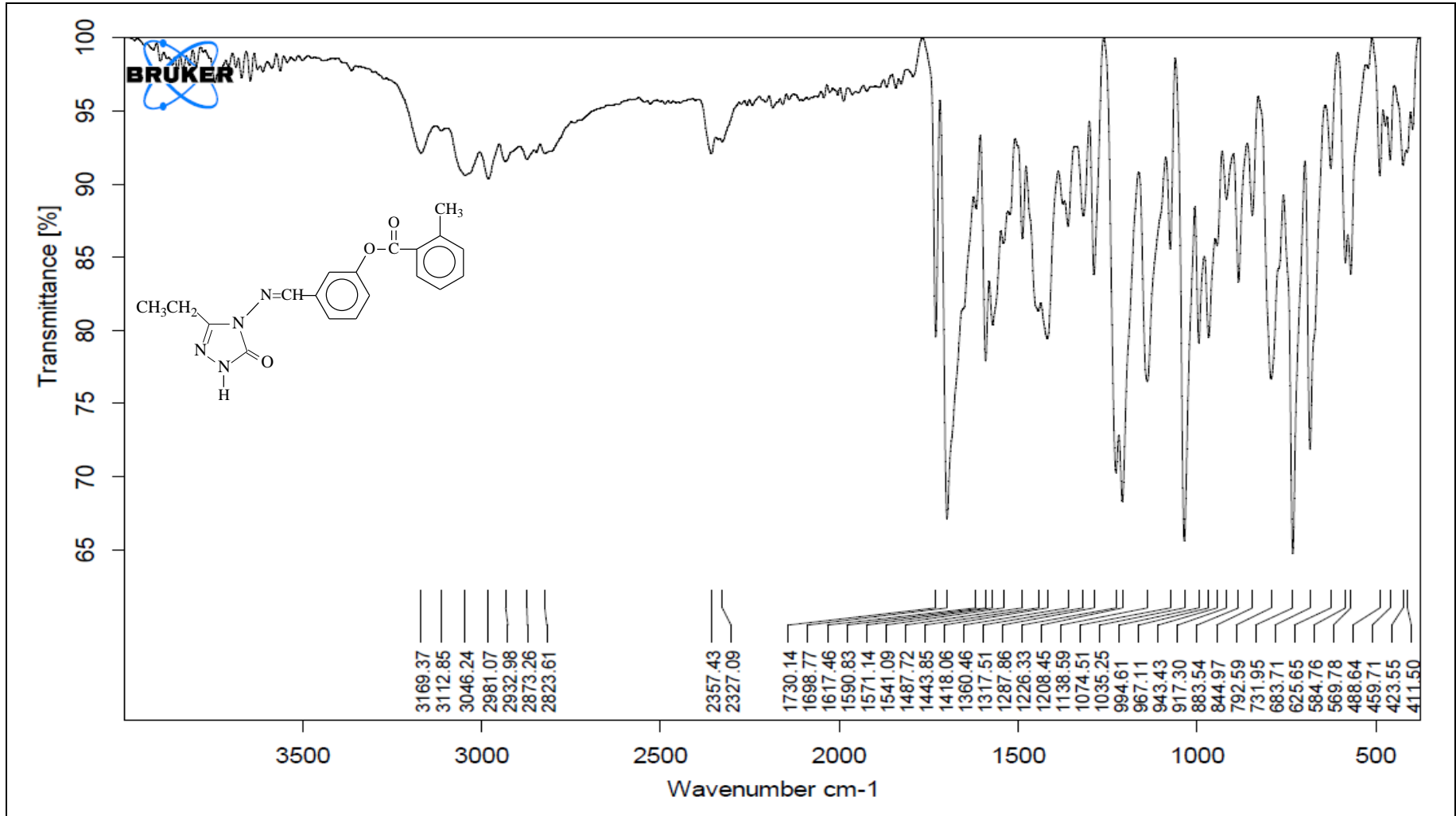
Ek Şekil 4. 125 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Spektrumu



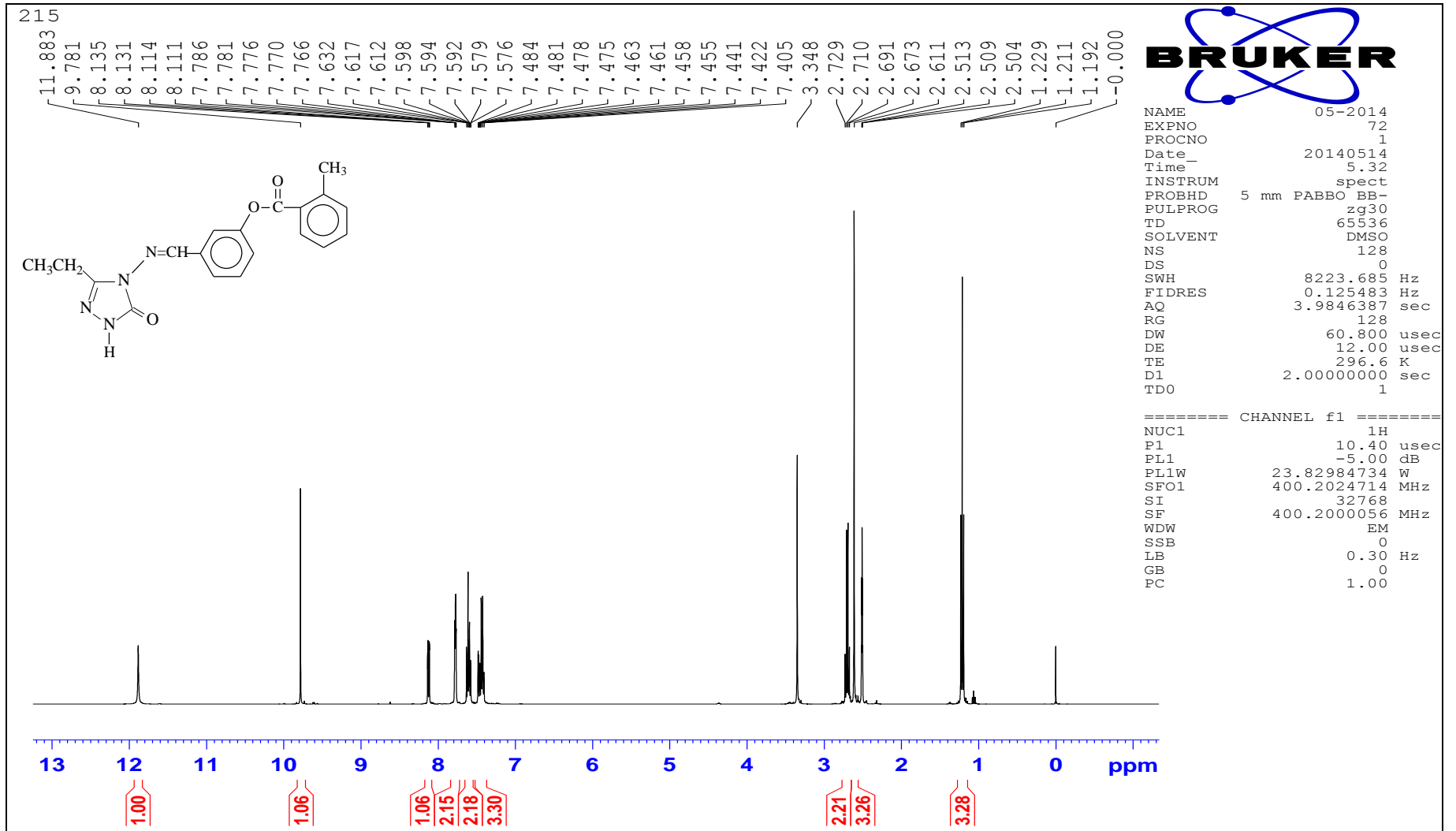
Ek Şekil 5. 125 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu



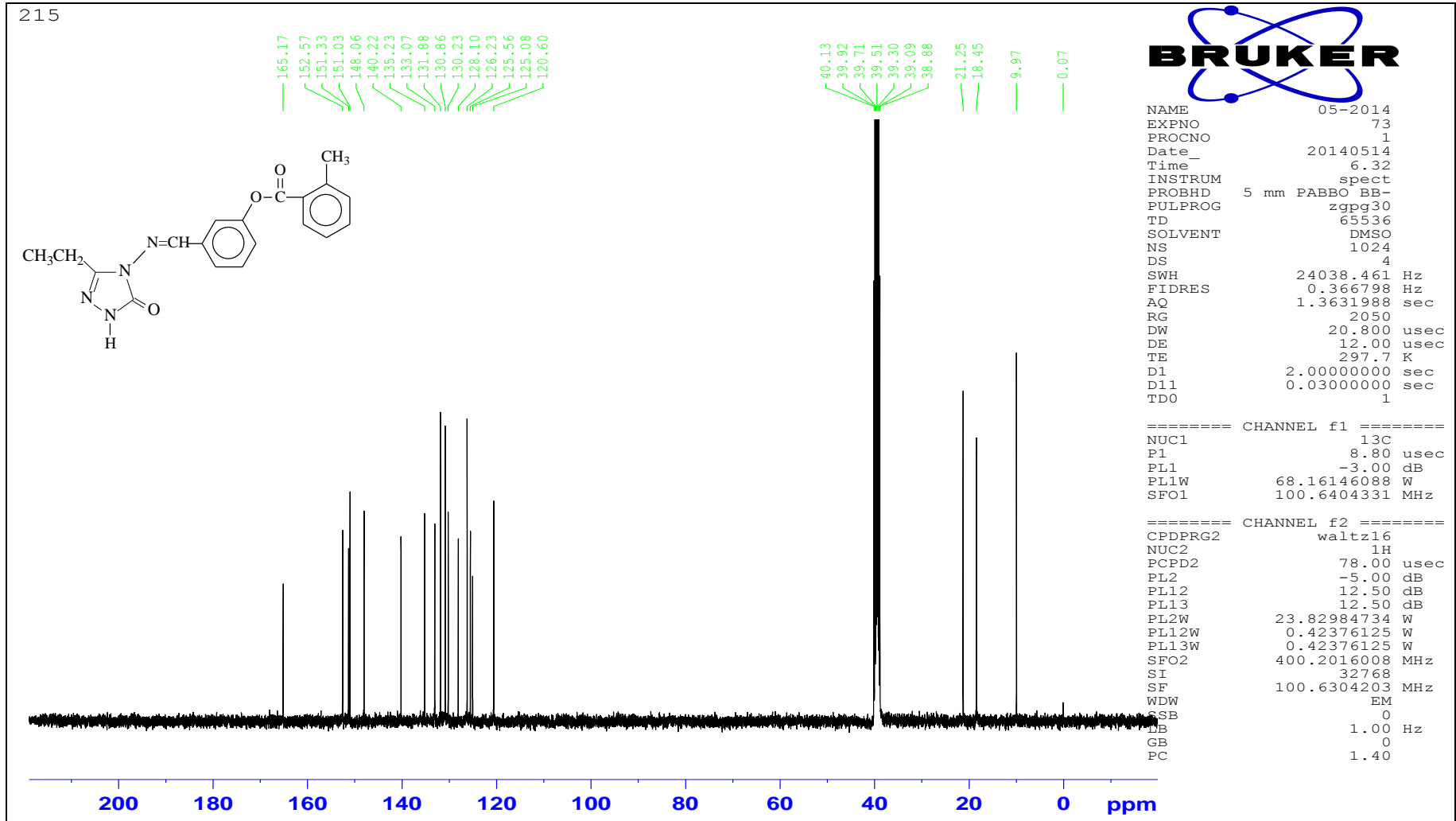
**Ek Şekil 6. 125 Bileşiminin UV Spektrumu**



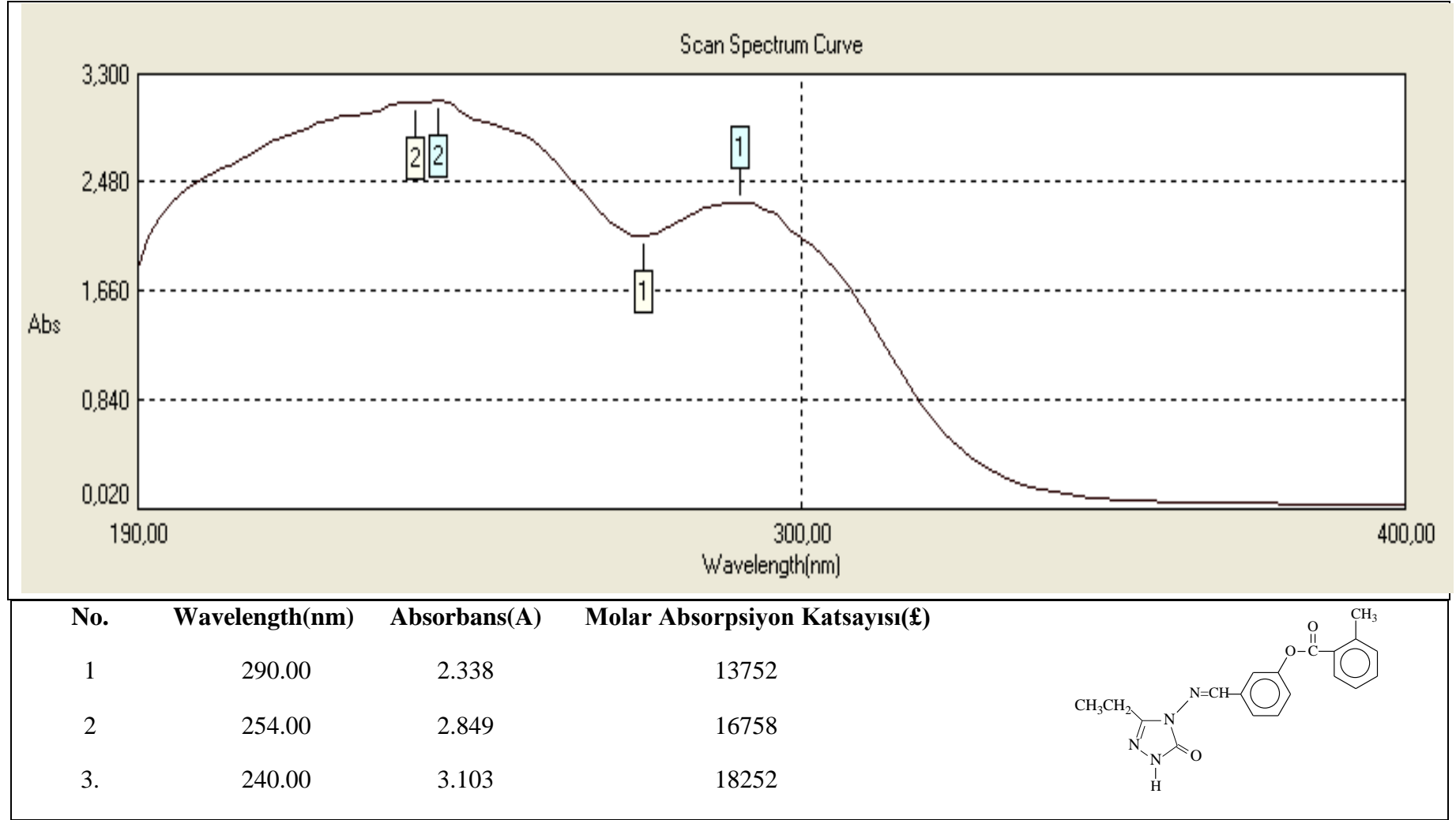
Ek Şekil 7. 126 Bileşiğinin IR Spektrumu



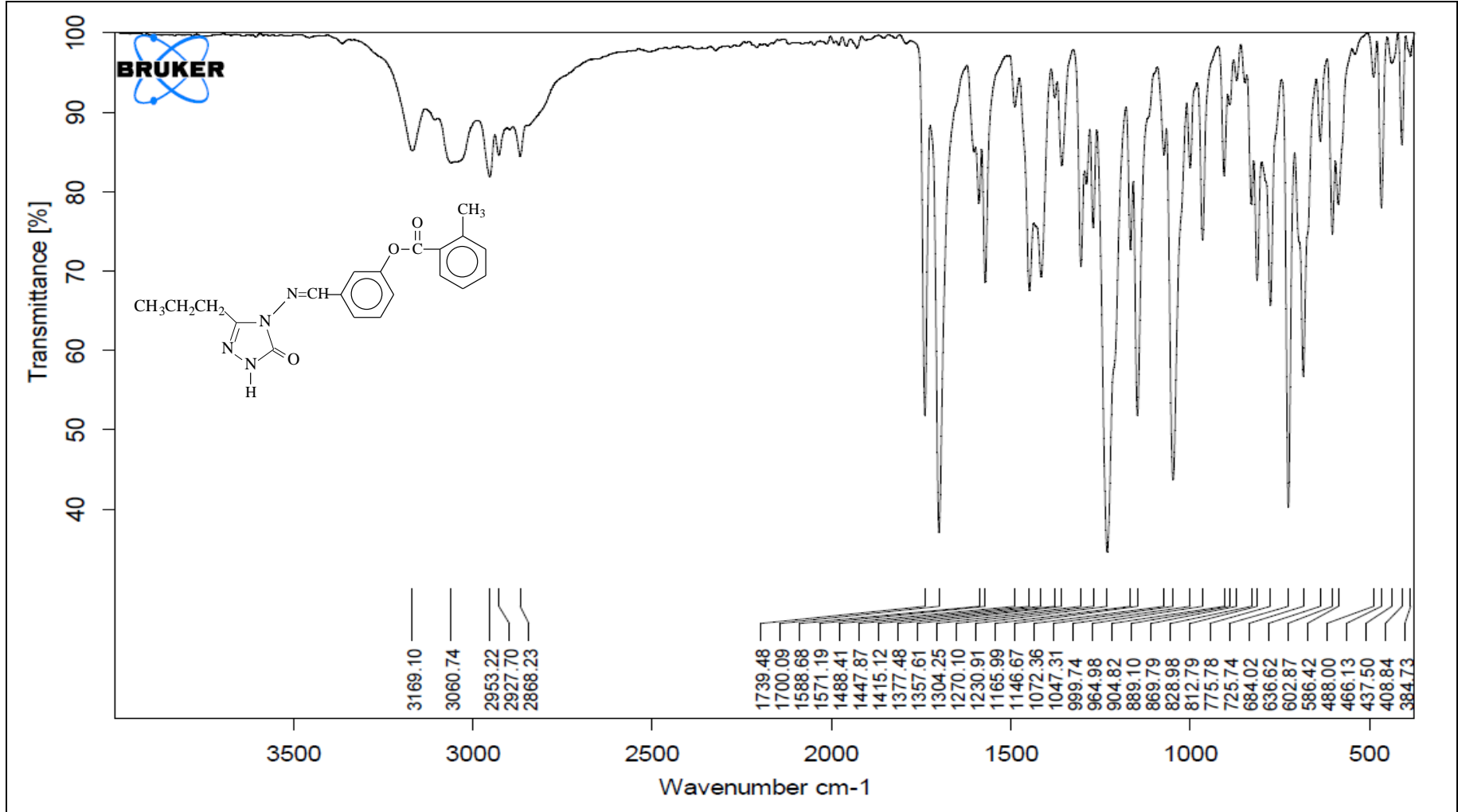
Ek Şekil 8. 126 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) Spektrumu



Ek Şekil 9. 126 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Spektrumu

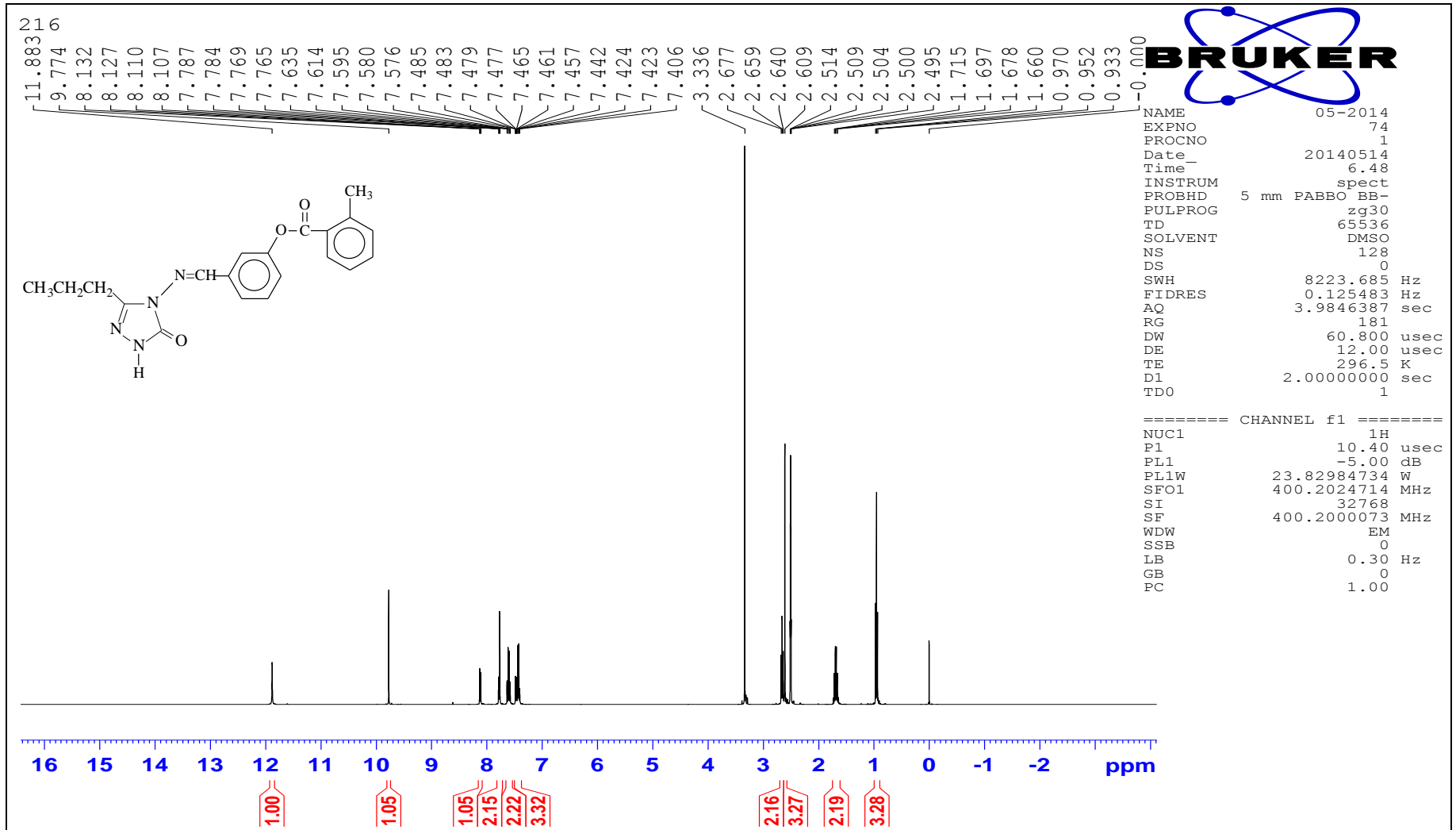


**Ek Şekil 10. 126 Bileşiğinin UV Spektrumu**

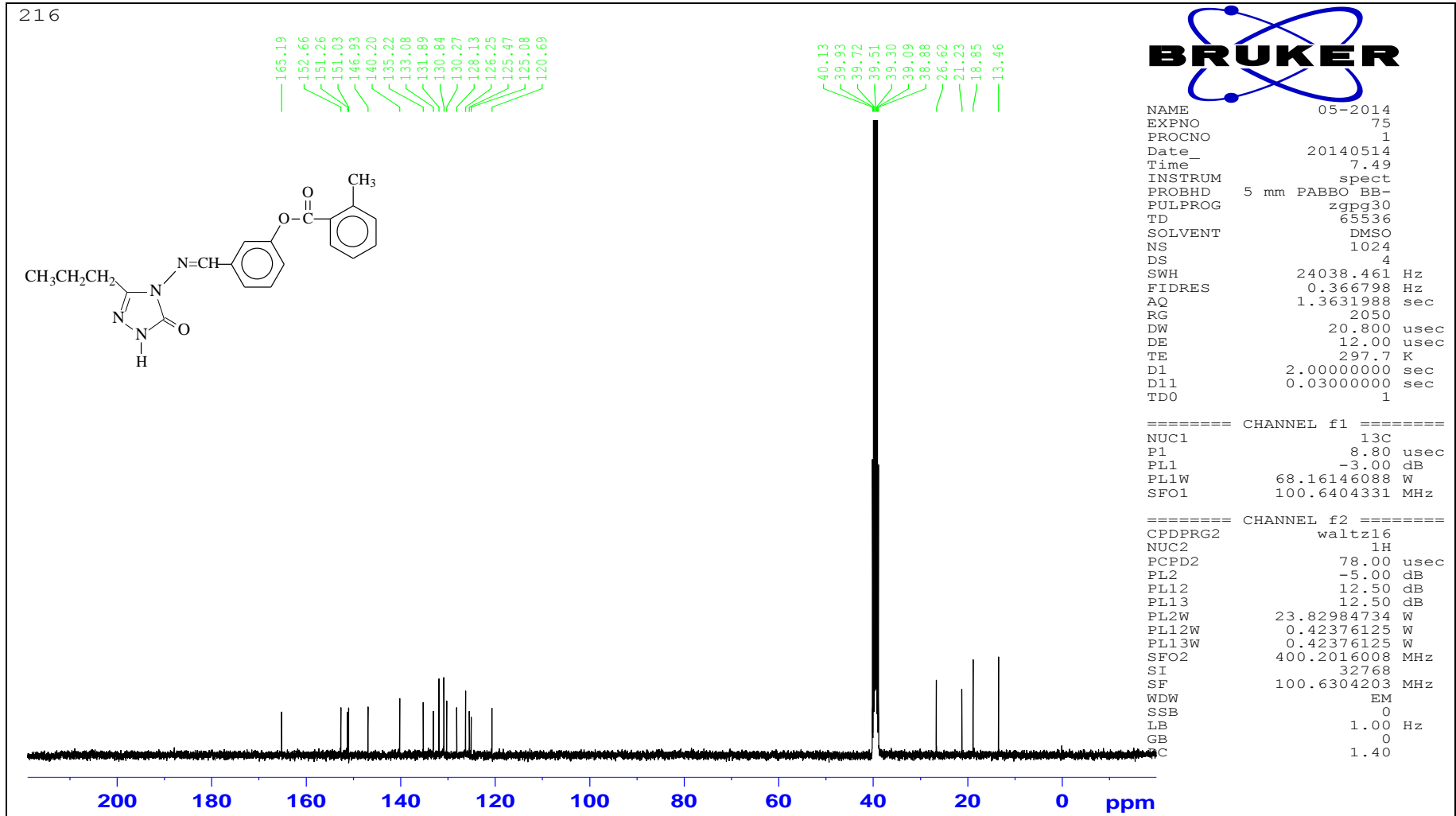


Ek Şekil 11. 127 Bileşiğinin IR Spektrumu

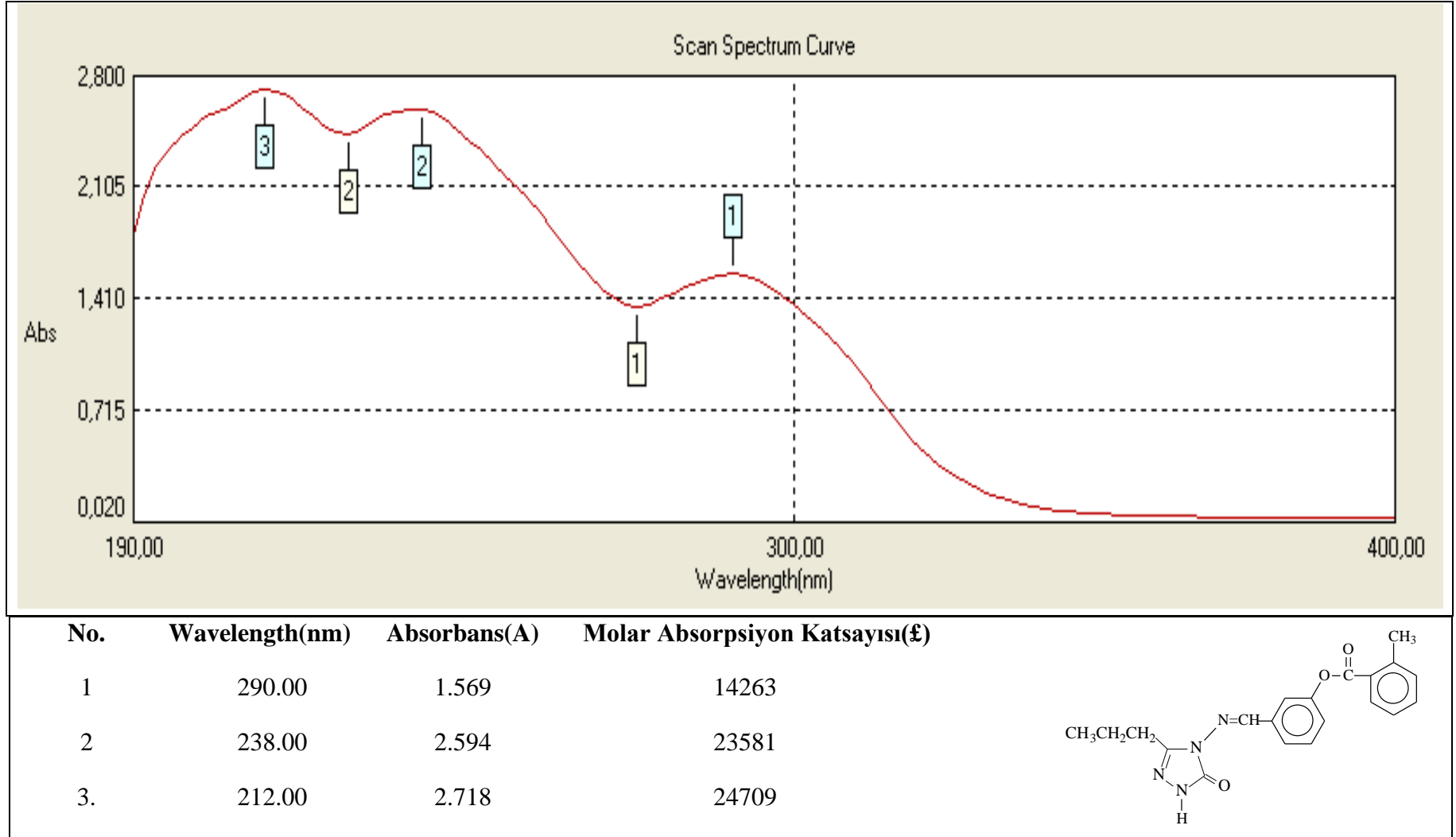




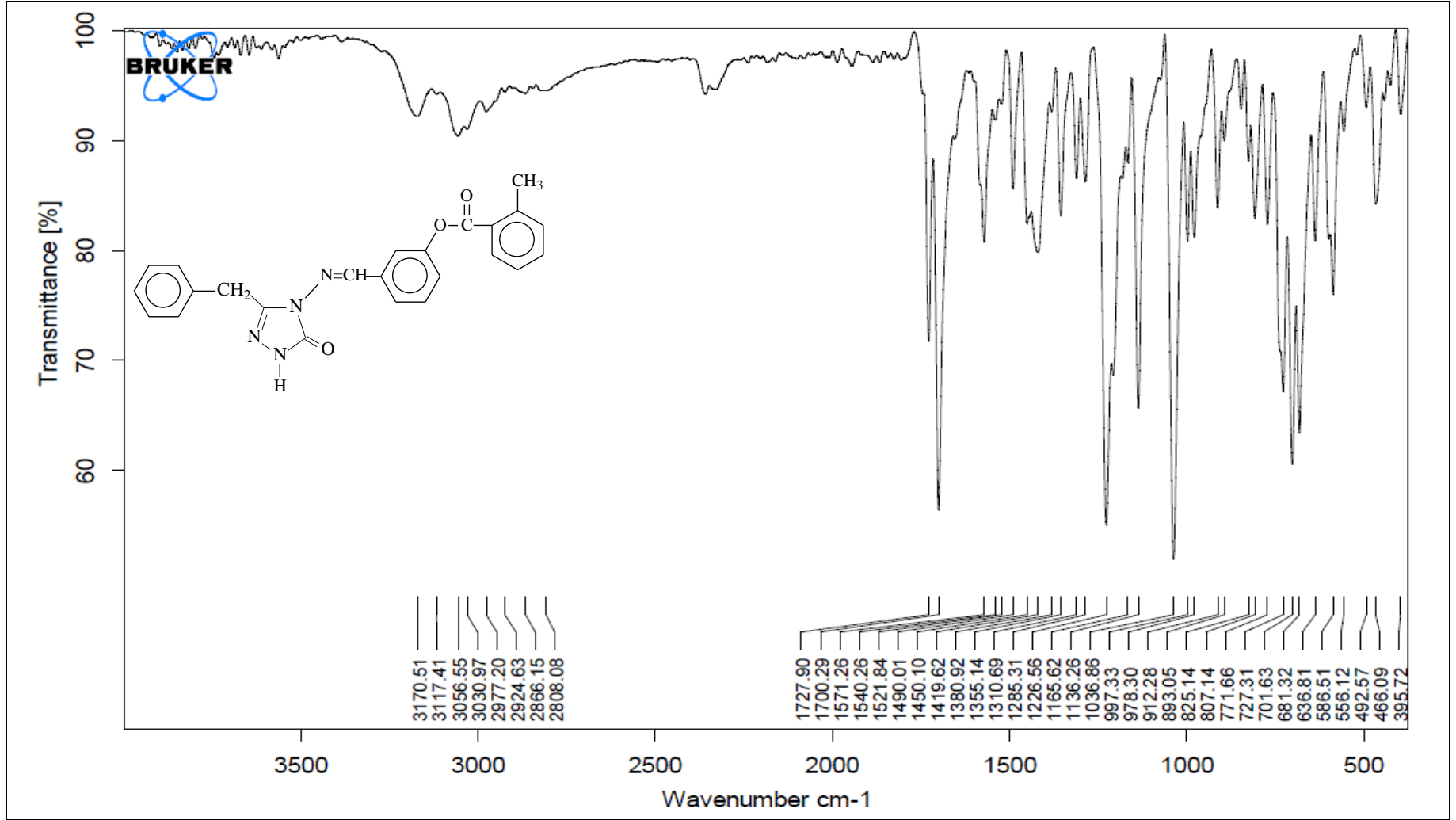
Ek Şekil 12. 127 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu



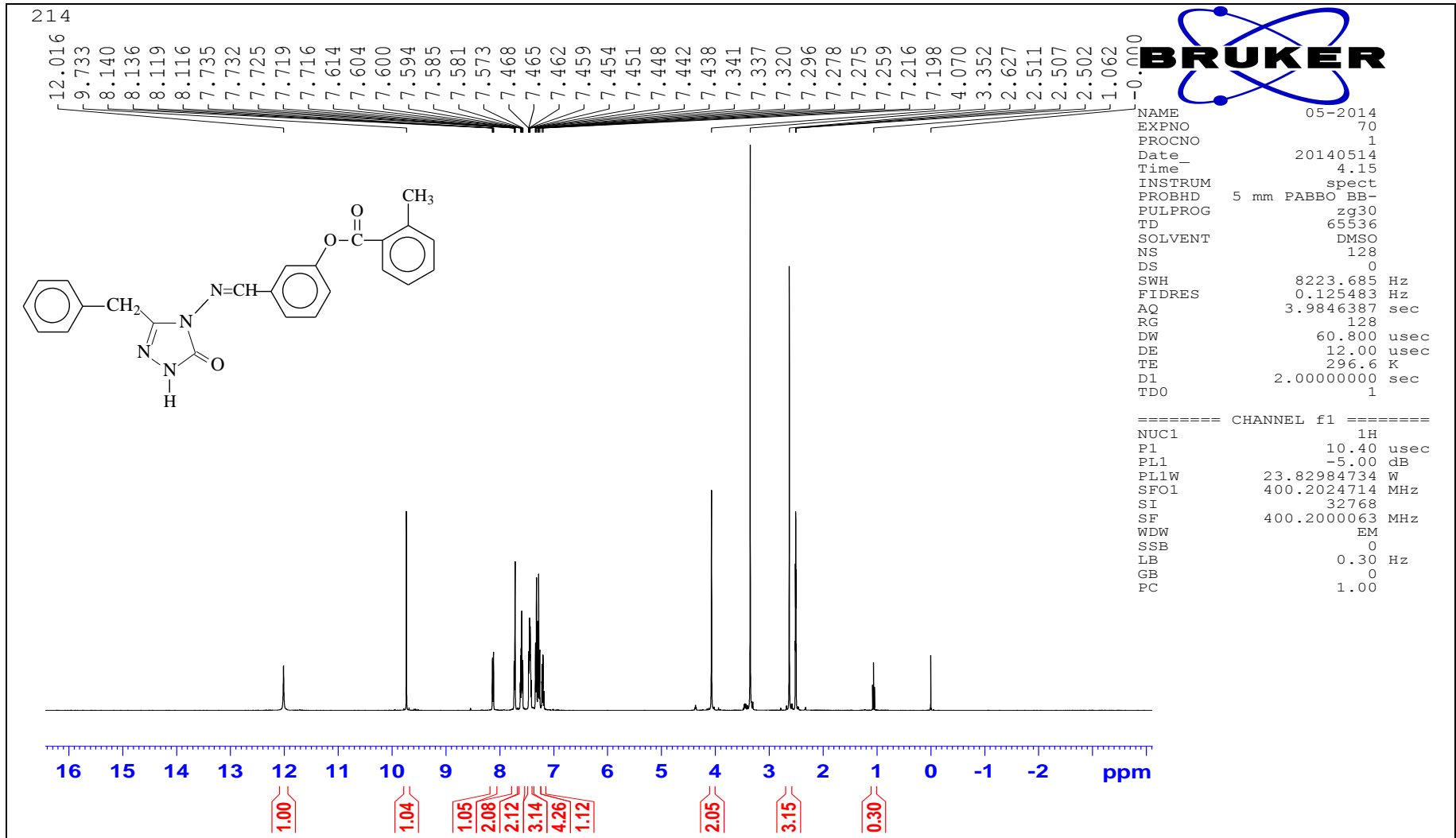
Ek Şekil 13. 127 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

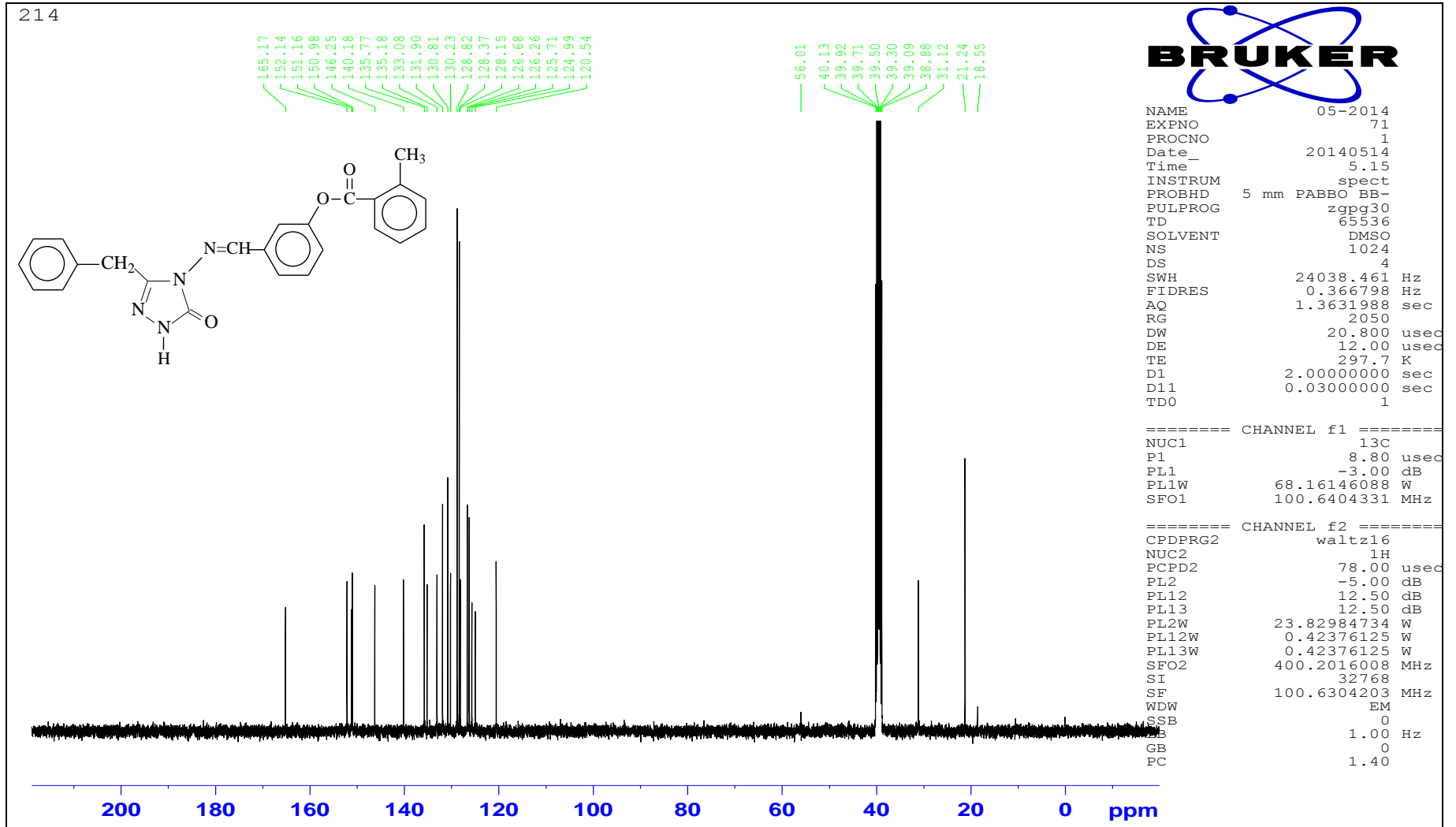


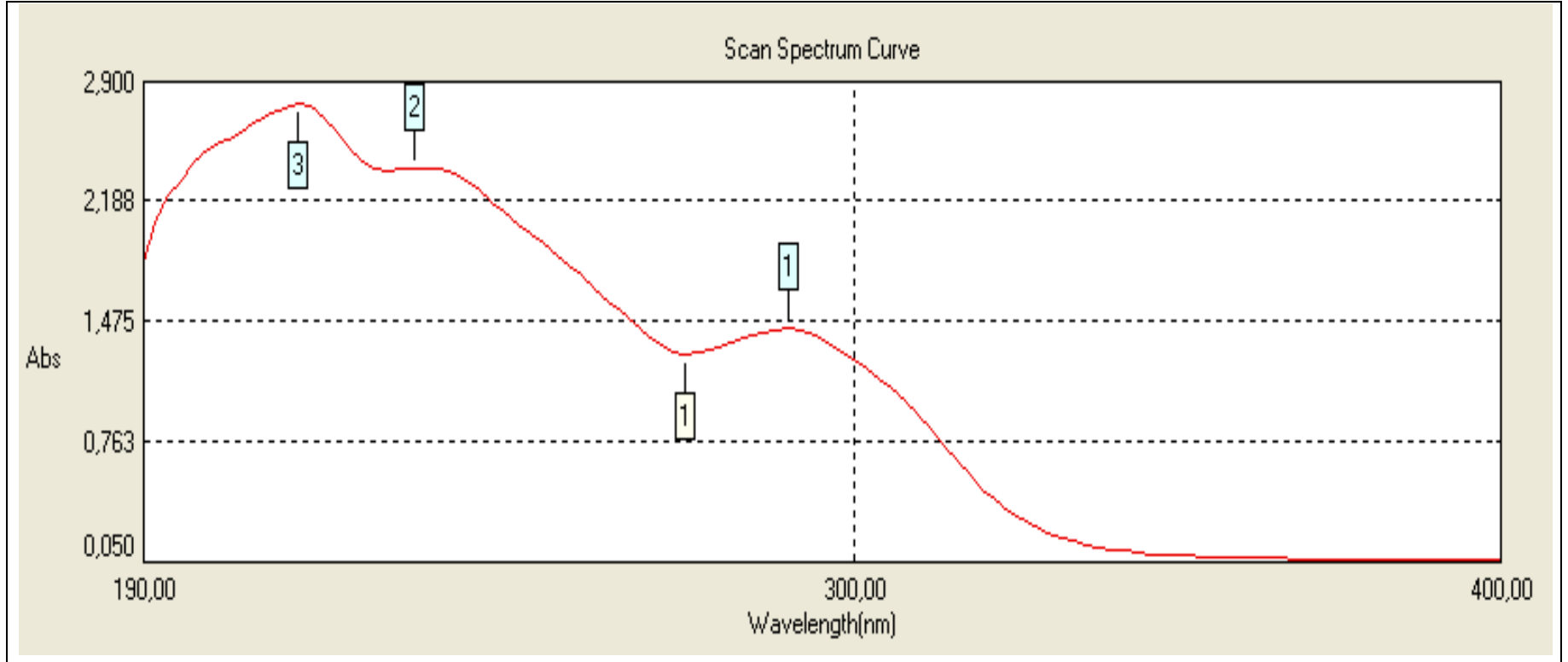
Ek Şekil 14. 127 Bileşiğinin UV Spektrumu



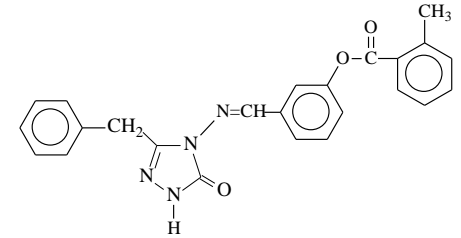
Ek Şekil 15. 128 Bileşiminin IR Spektrumu

Ek Şekil 16. 128 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

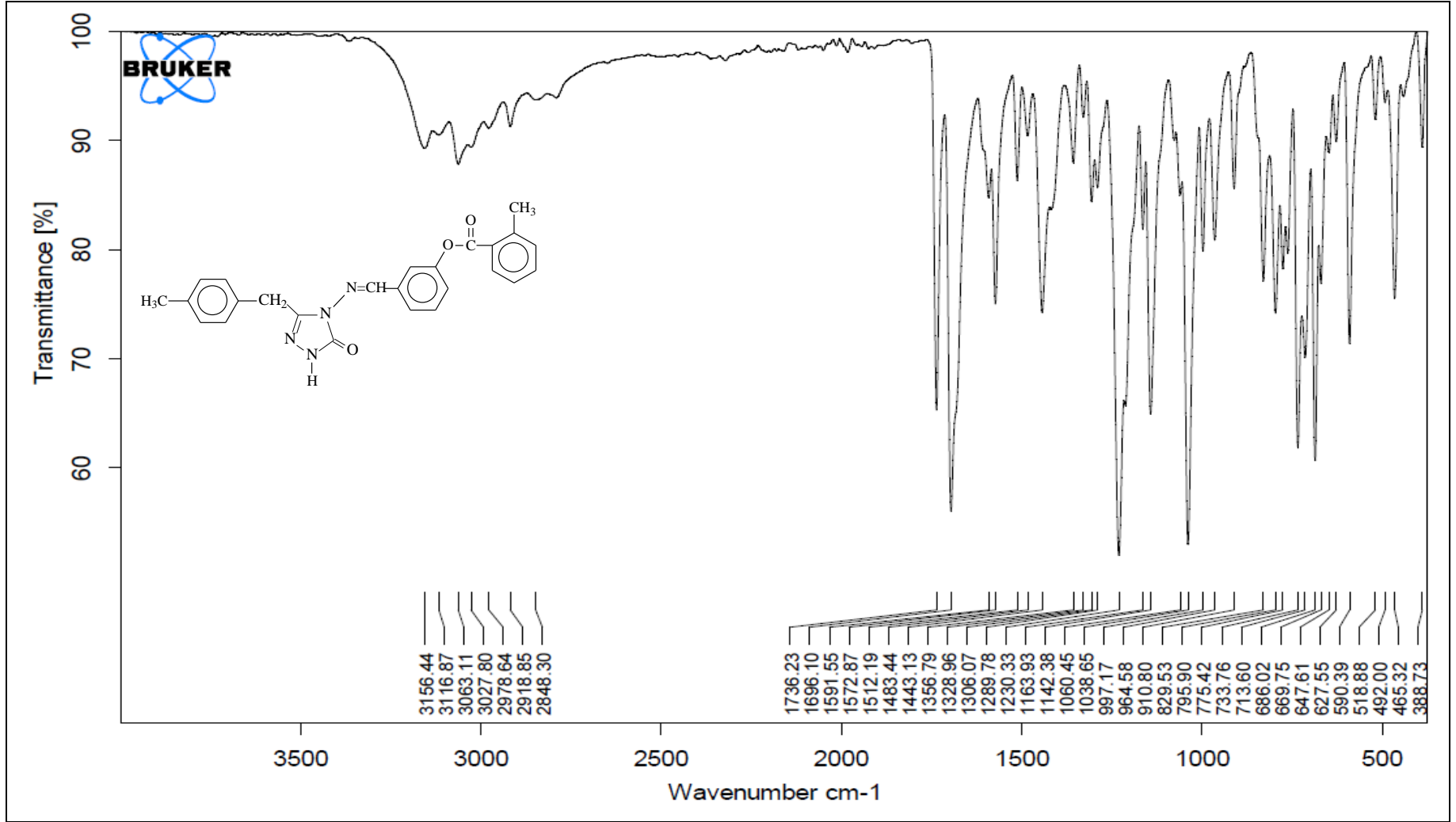
Ek Şekil 17. 128 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu



No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	290.00	1.433	14927
2	232.00	2.391	24906
3	214.00	2.776	28916

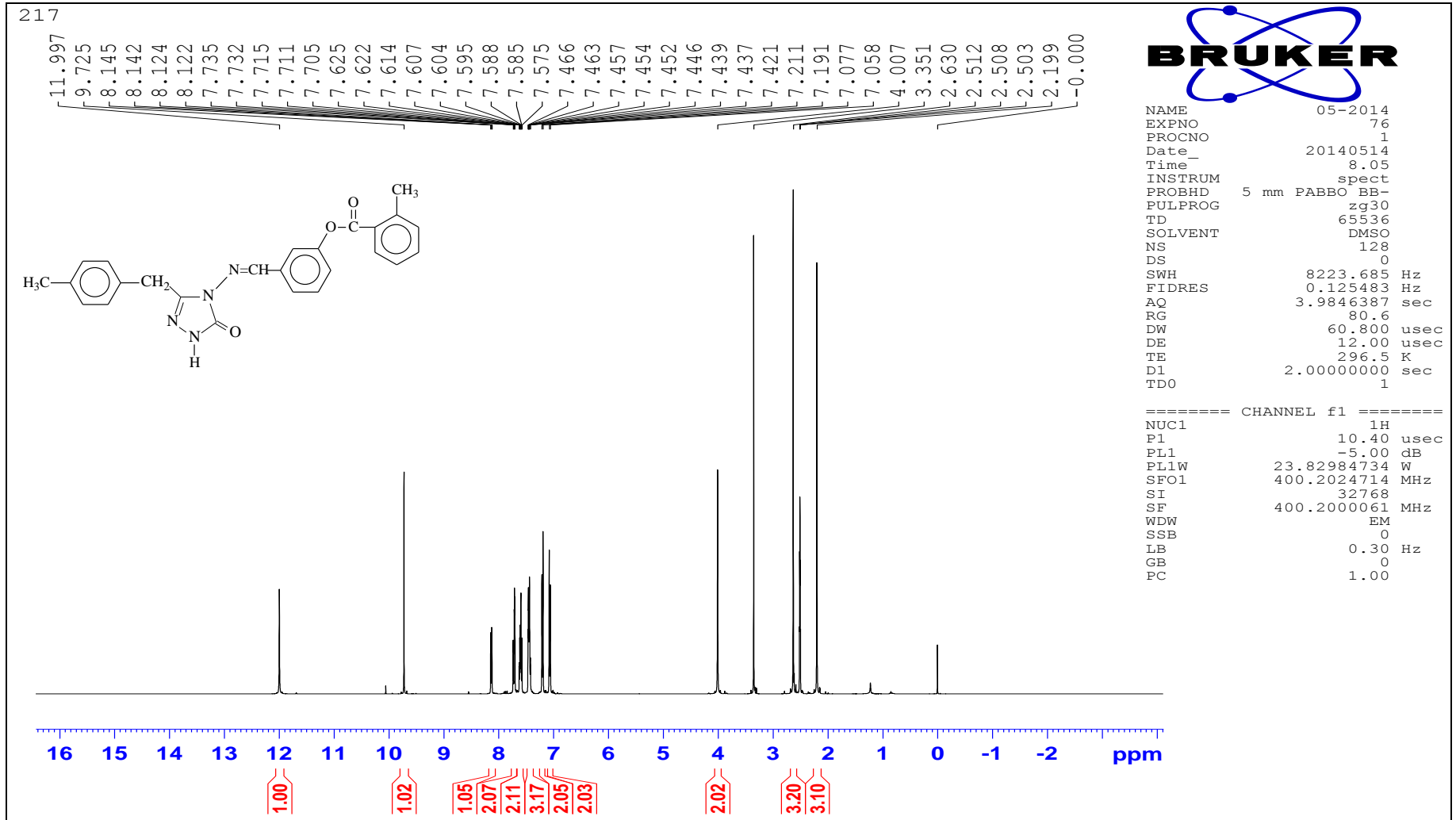


Ek Şekil 18. 128 Bileşiğinin UV Spektrumu

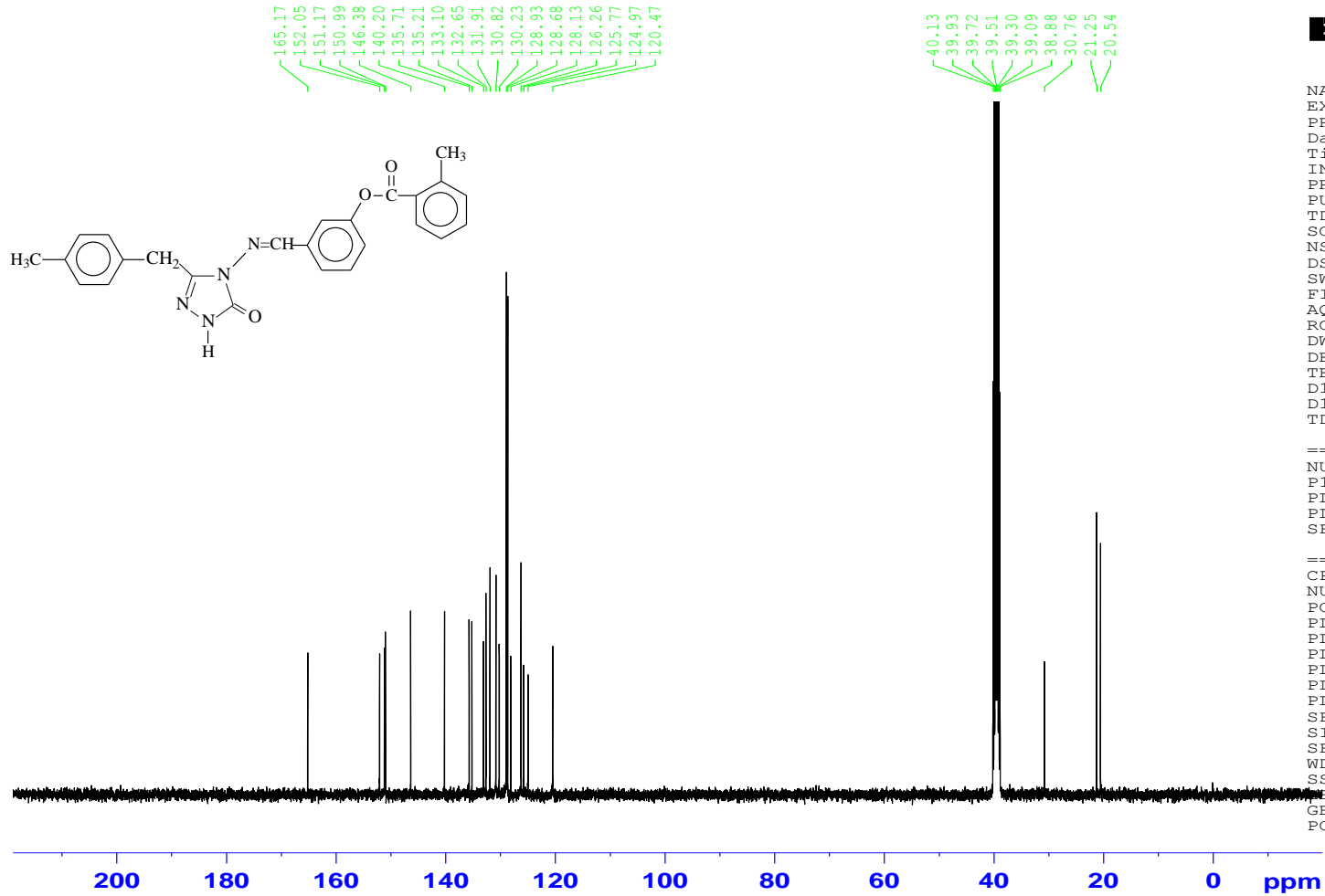
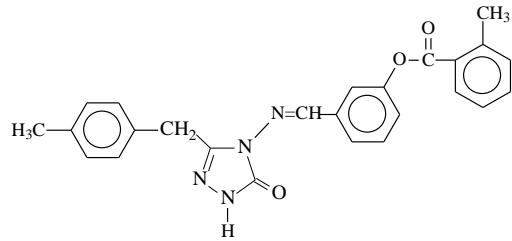


Ek Şekil 19. 129 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 20. 129 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

217



**BRUKER**

```

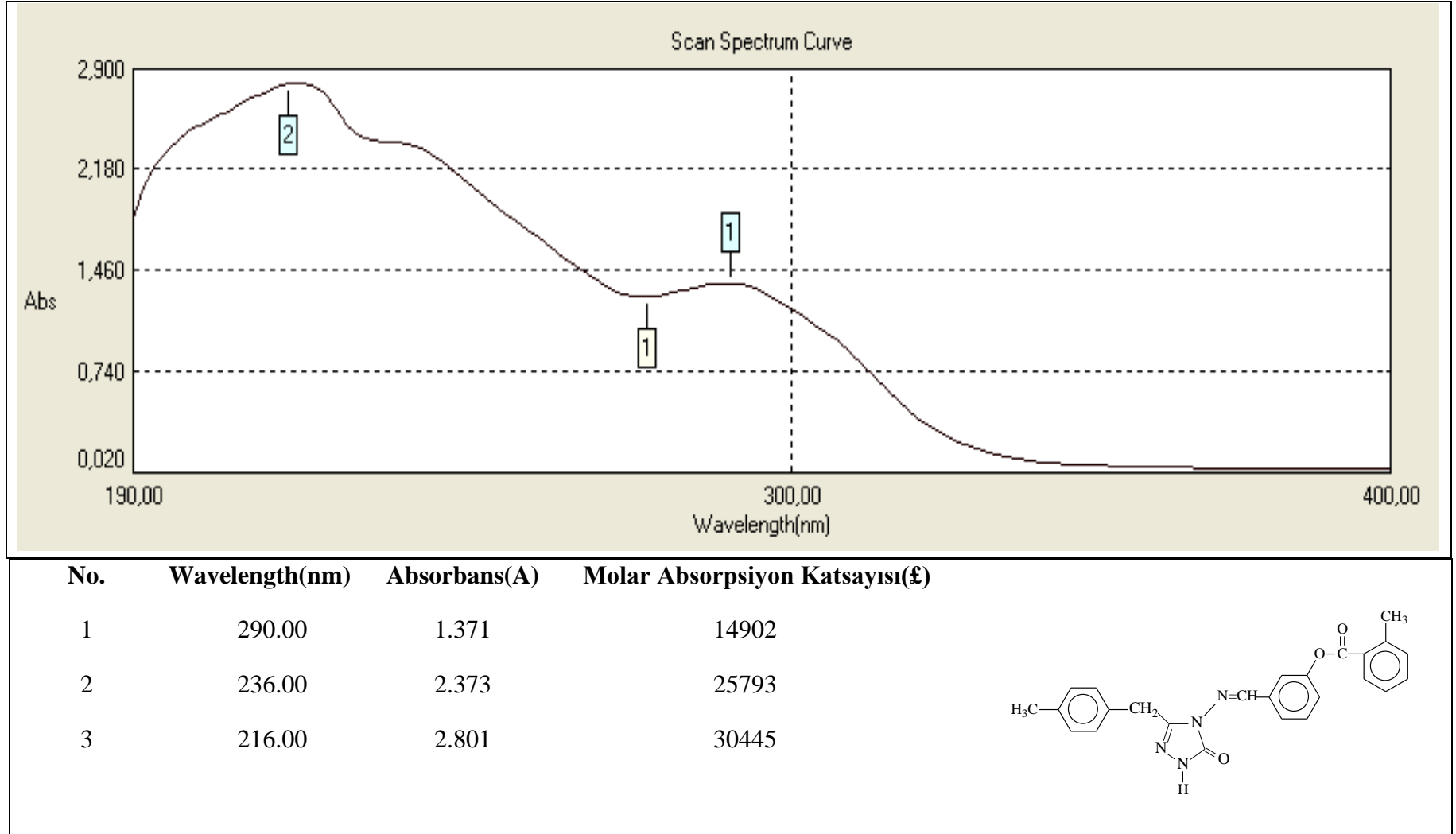
NAME      05-2014
EXPNO     77
PROCNO    1
Date_     20140514
Time      9.05
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         1024
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3631988 sec
RG         2050
DW         20.800 usec
DE         12.00 usec
TE         297.8 K
D1         2.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

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

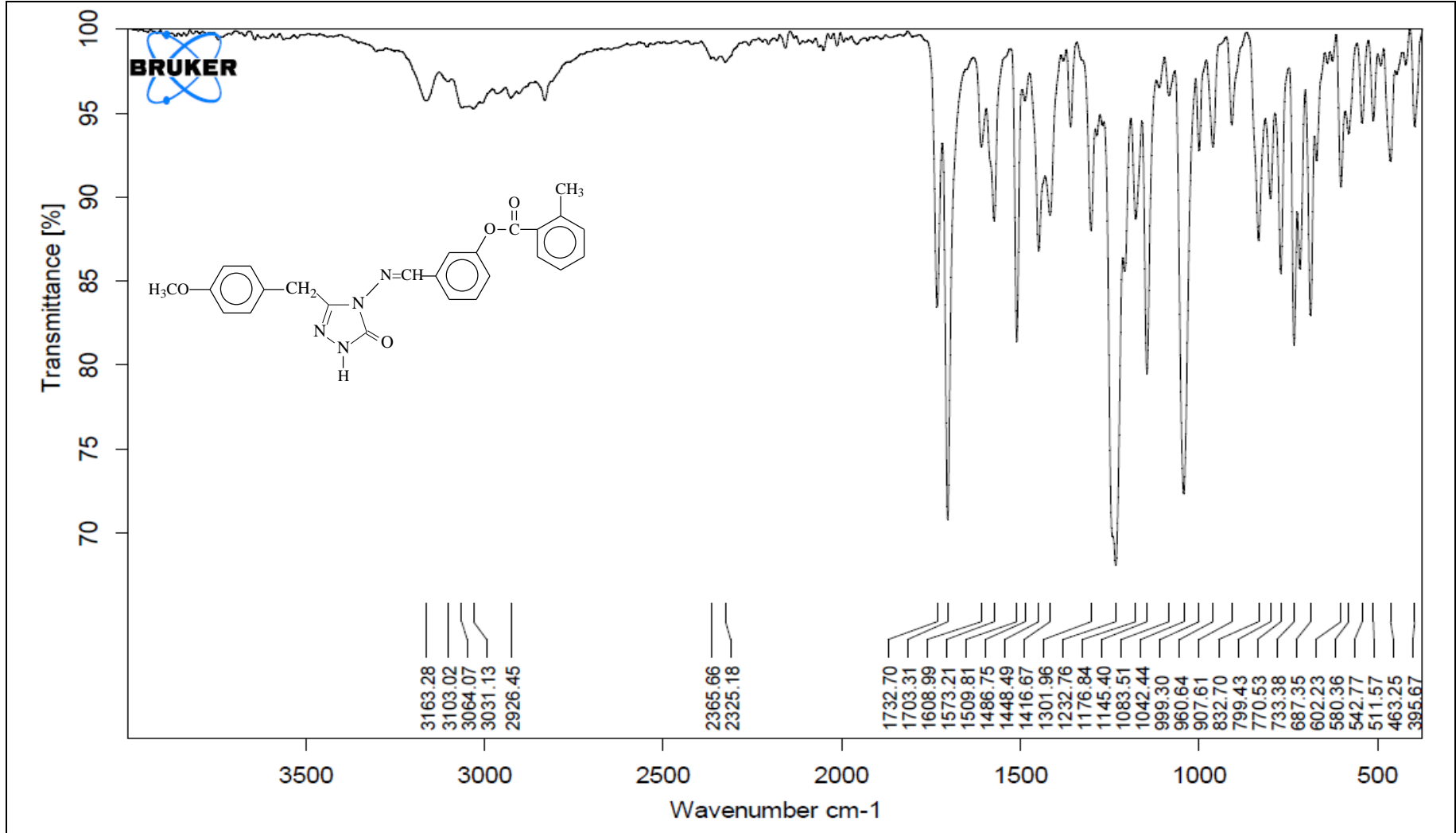
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     78.00 usec
PL2        -5.00 dB
PL12       12.50 dB
PL13       12.50 dB
PL2W       23.82984734 W
PL12W     0.42376125 W
PL13W     0.42376125 W
SFO2       400.2016008 MHz
SI         32768
SF         100.6304203 MHz
WDW        EM
SSB     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

147

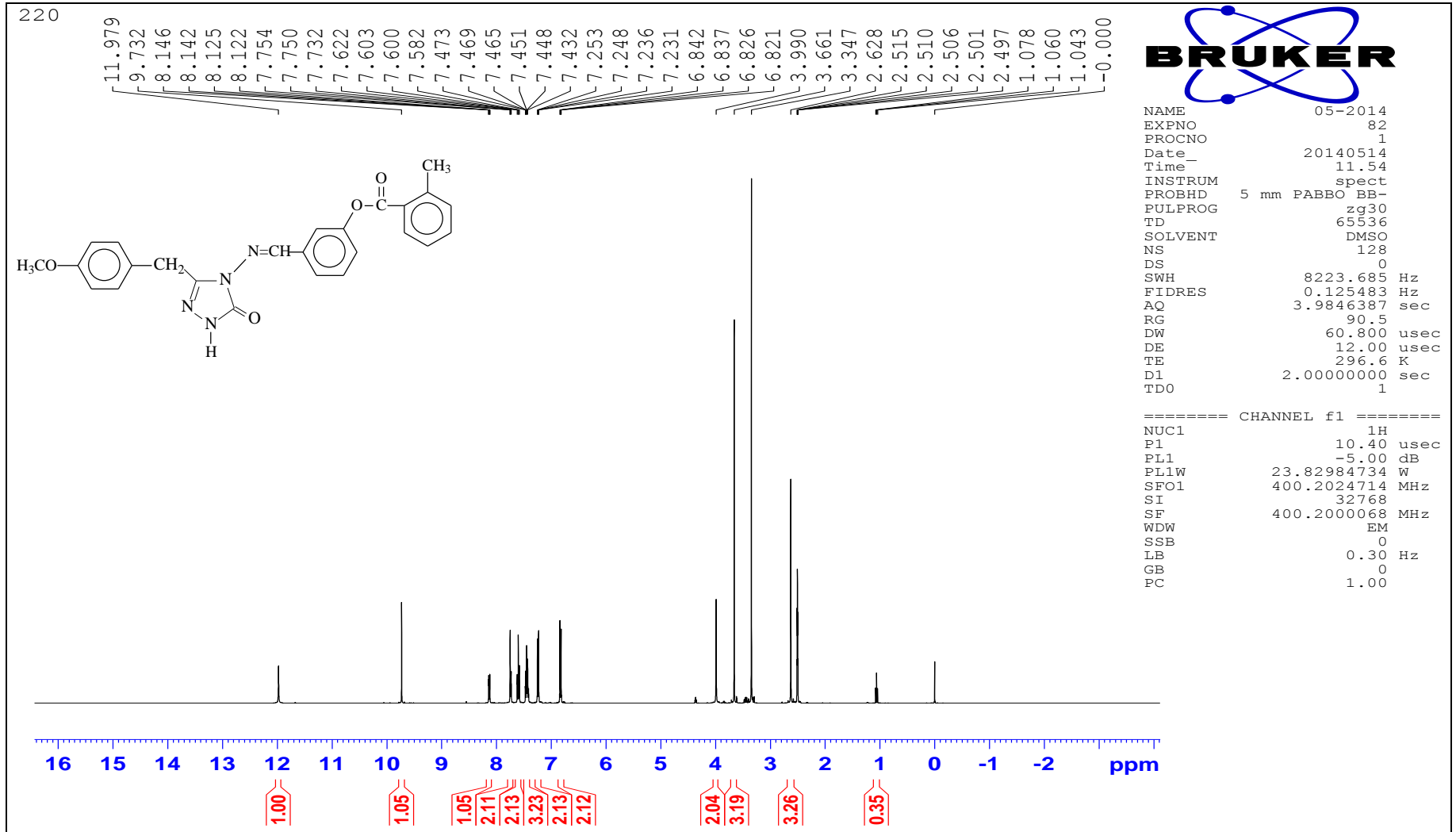
Ek Şekil 21. 129 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu



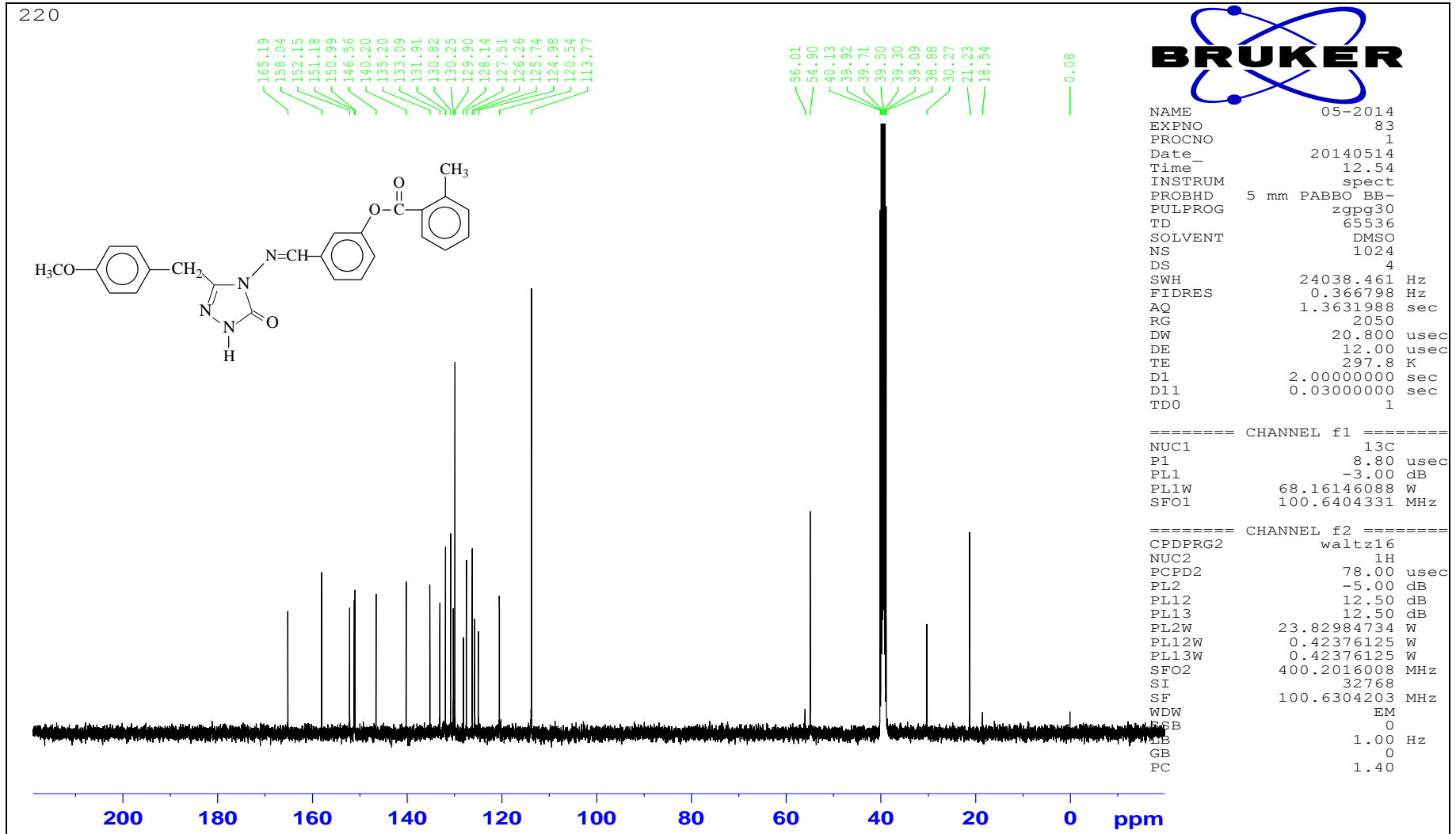
Ek Şekil 22. 129 Bileşiğinin UV Spektrumu

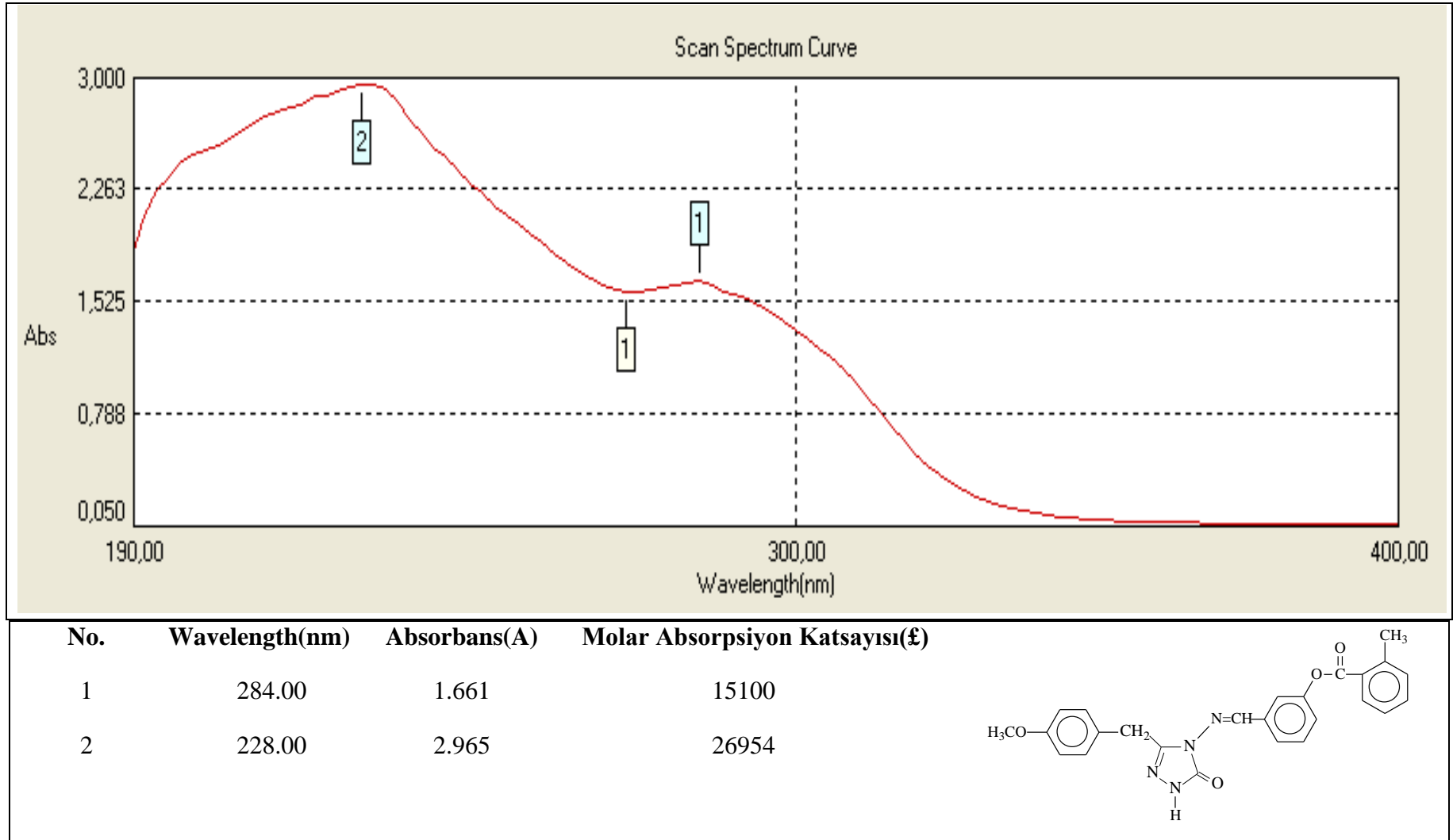


Ek Şekil 23. 130 Bileşiğinin IR Spektrumu

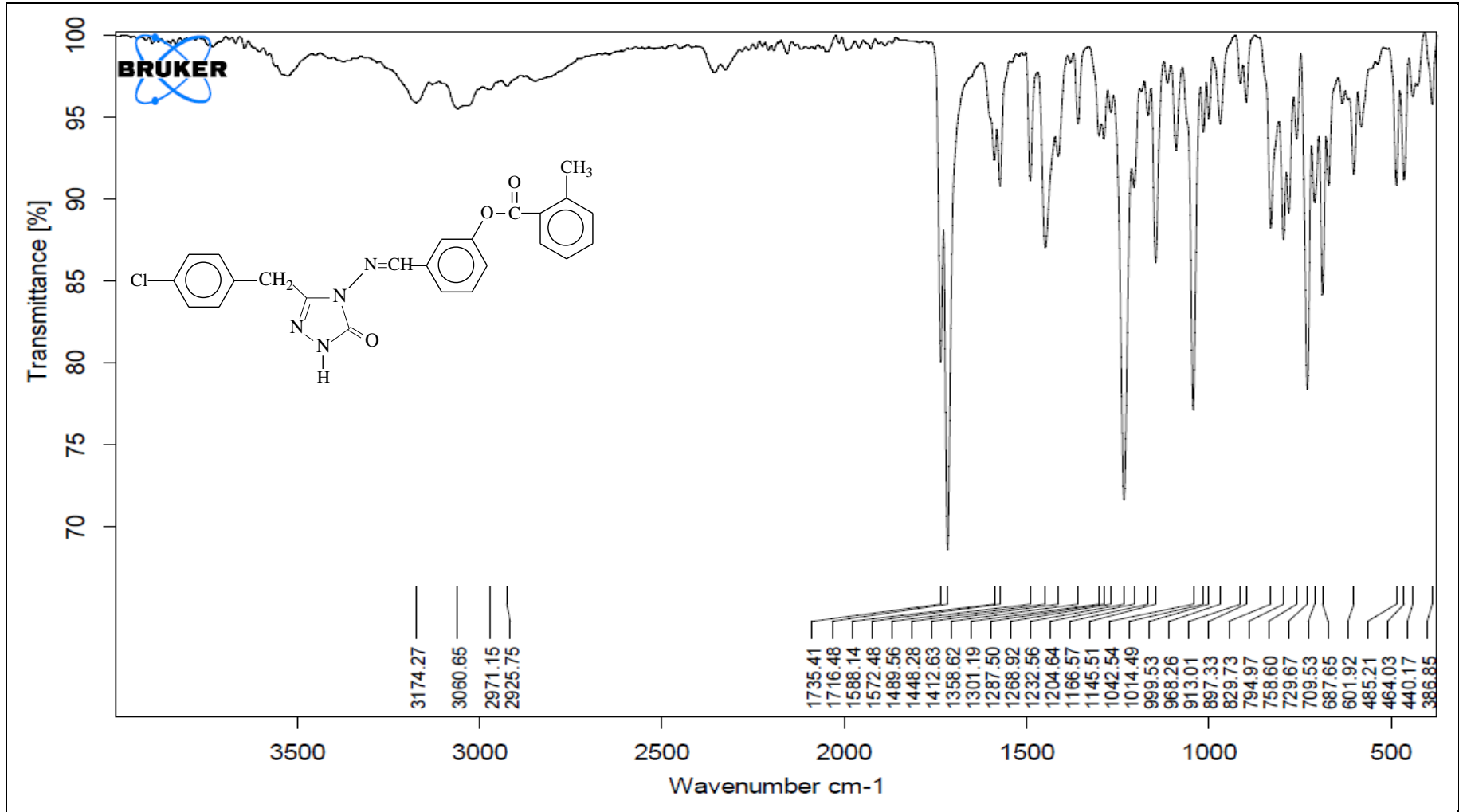


Ek Şekil 24. 130 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

Ek Şekil 25. 130 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

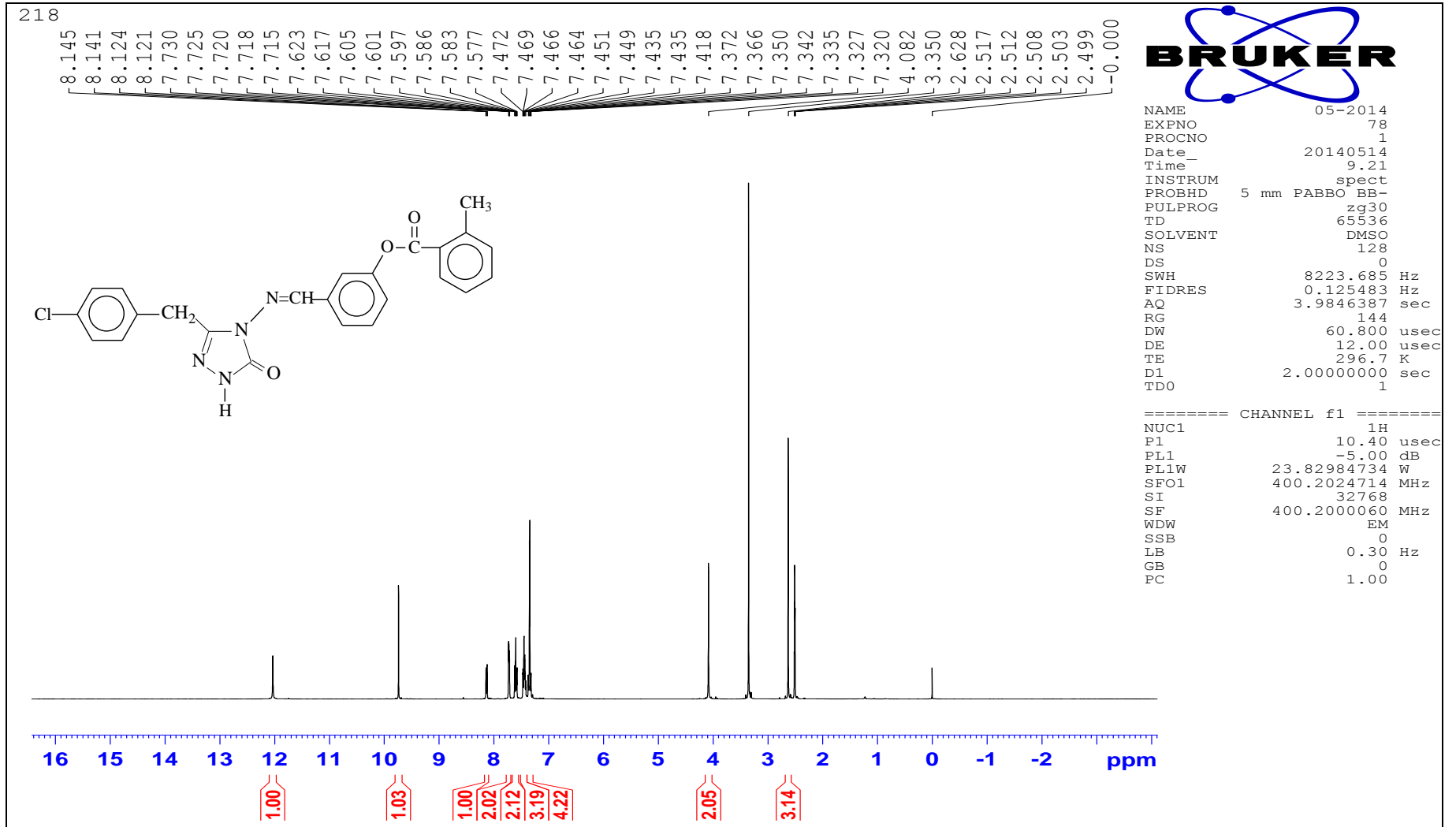


Ek Şekil 26. 130 Bileşiğinin UV Spektrumu



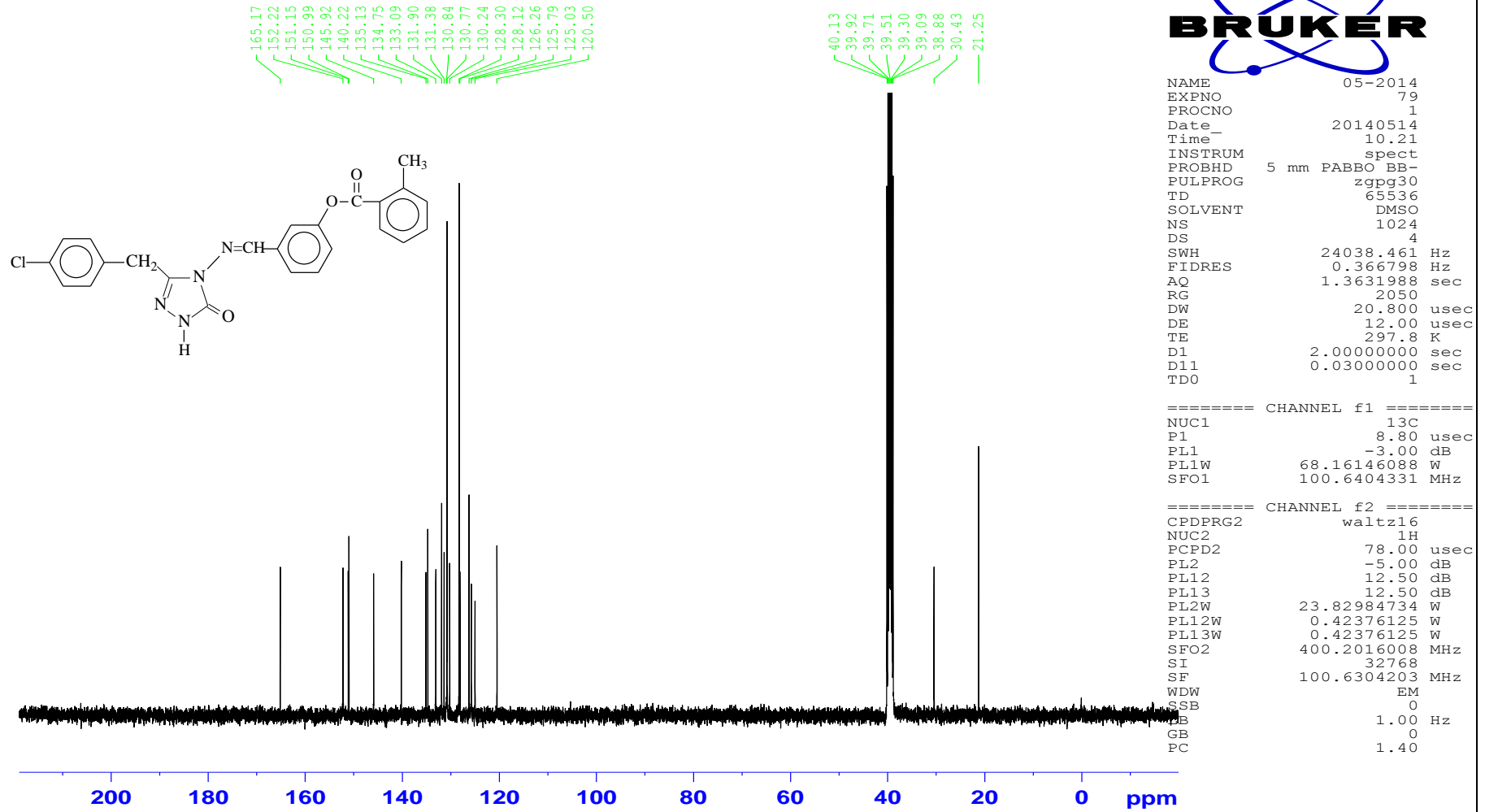
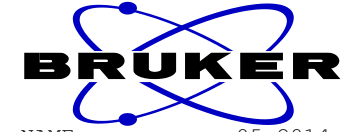
Ek Şekil 27. 131 Bileşiğinin IR Spektrumu

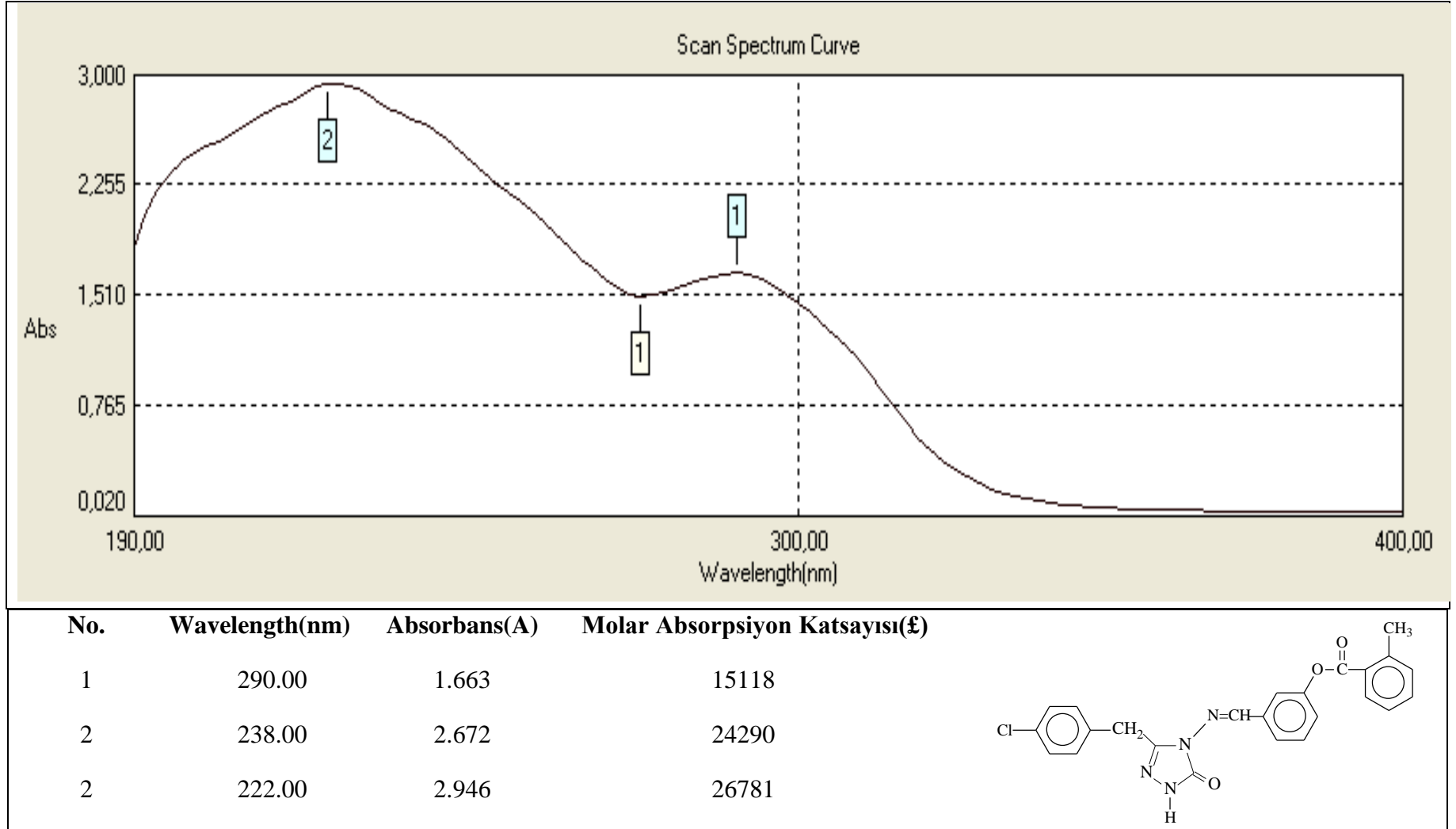




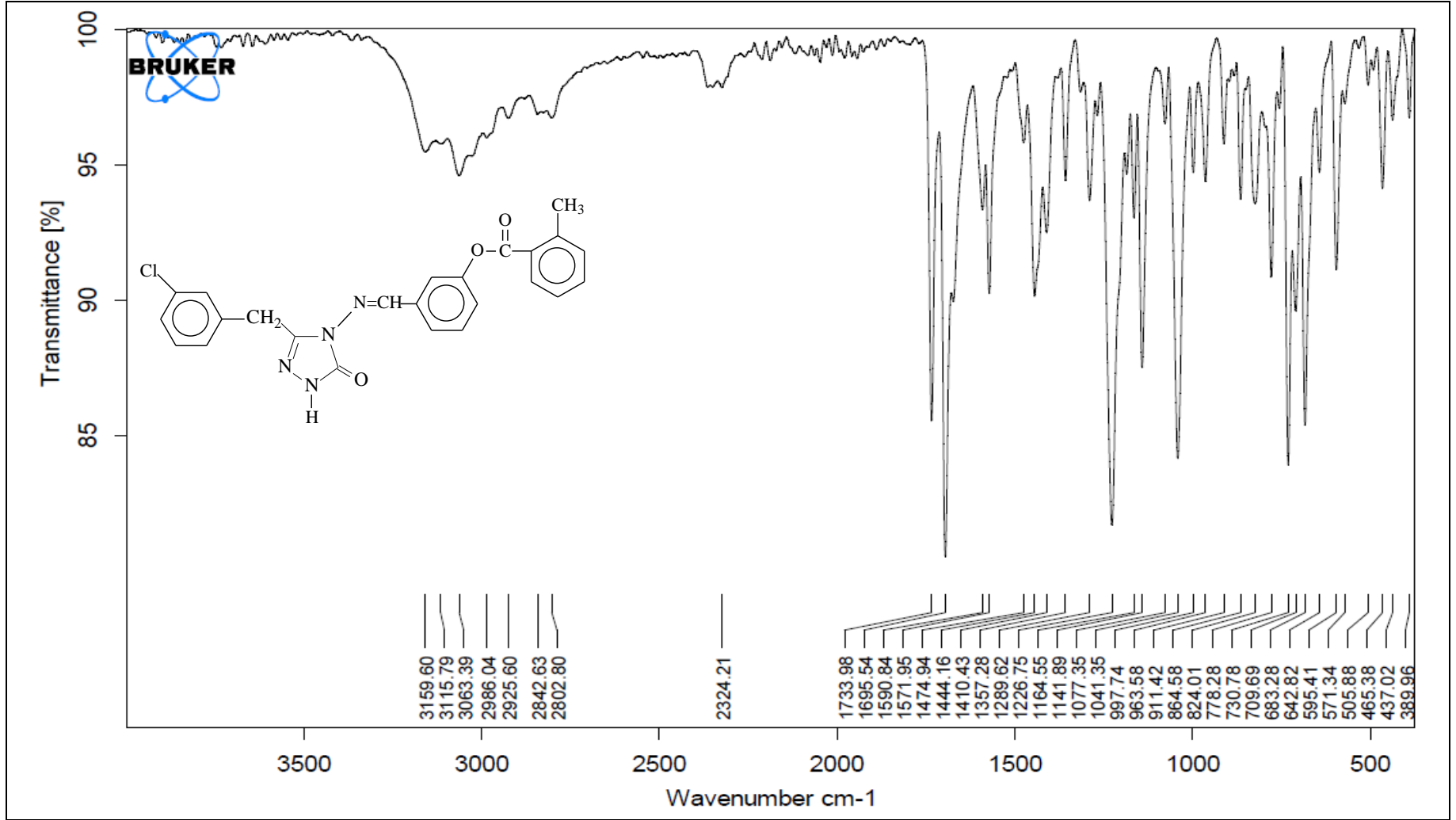
Ek Şekil 28. 131 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

218

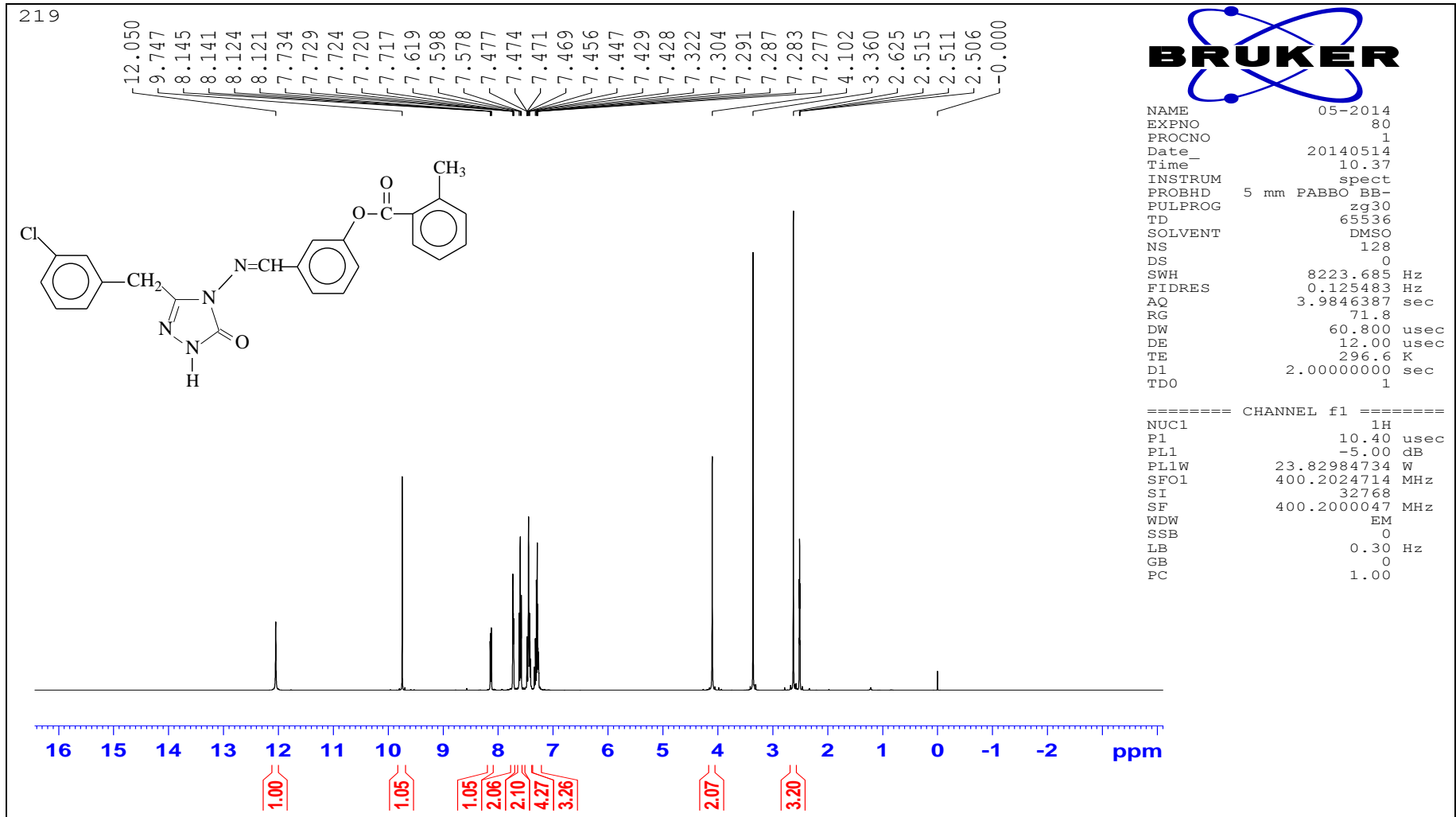
Ek Şekil 29. 131 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

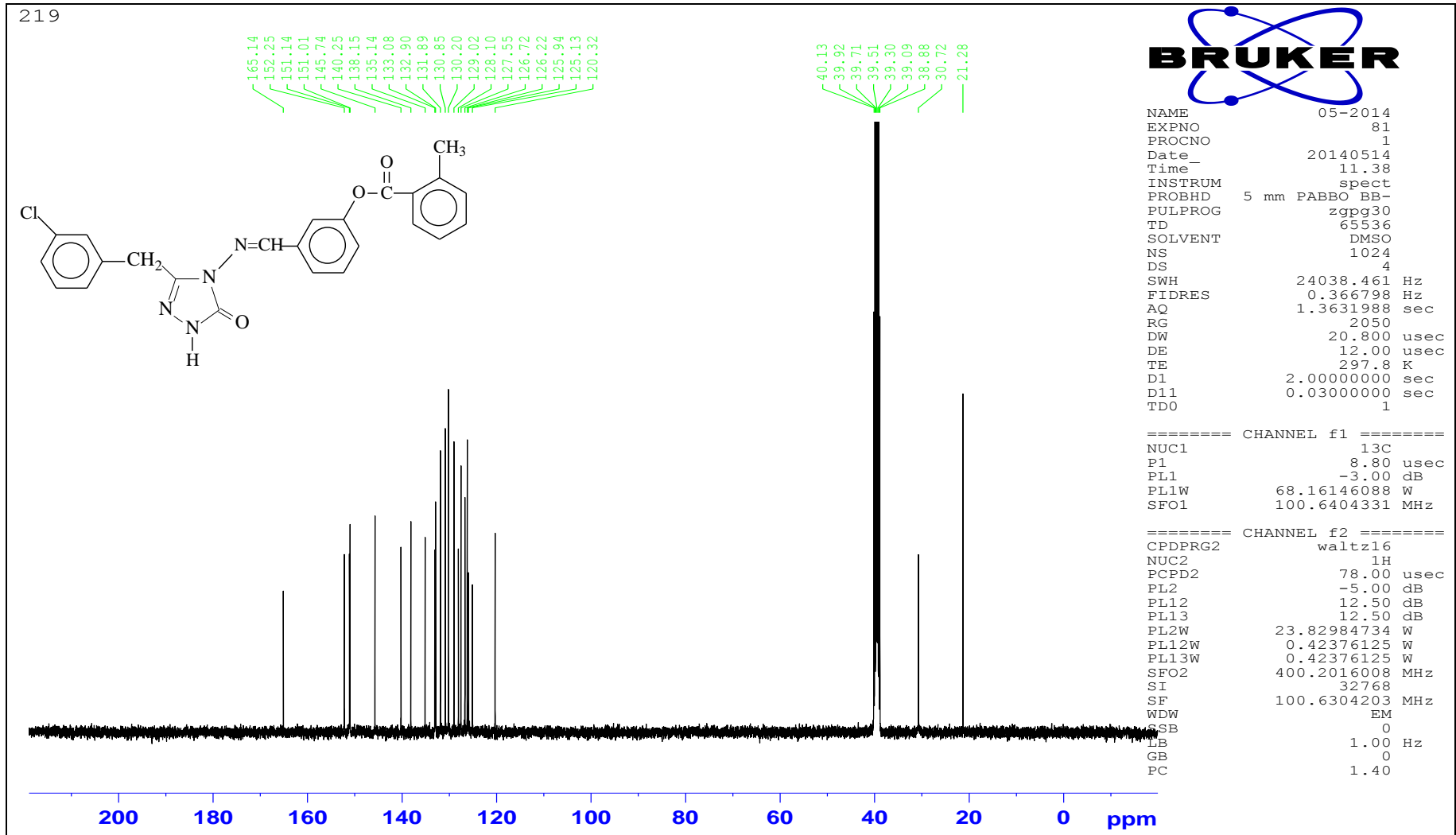


Ek Şekil 30. 131 Bileşiğinin UV Spektrumu

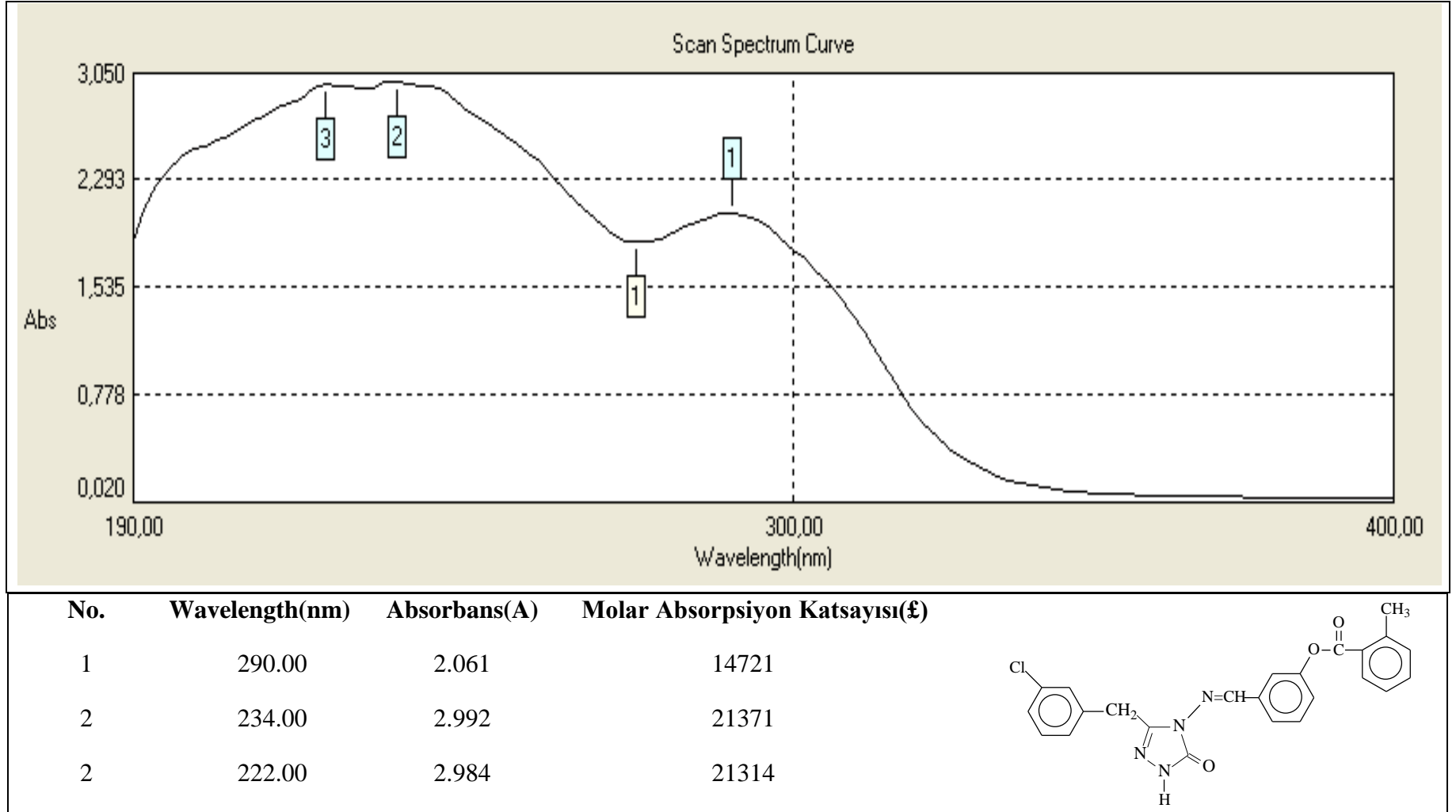


Ek Şekil 31. 132 Bileşiğinin IR Spektrumu

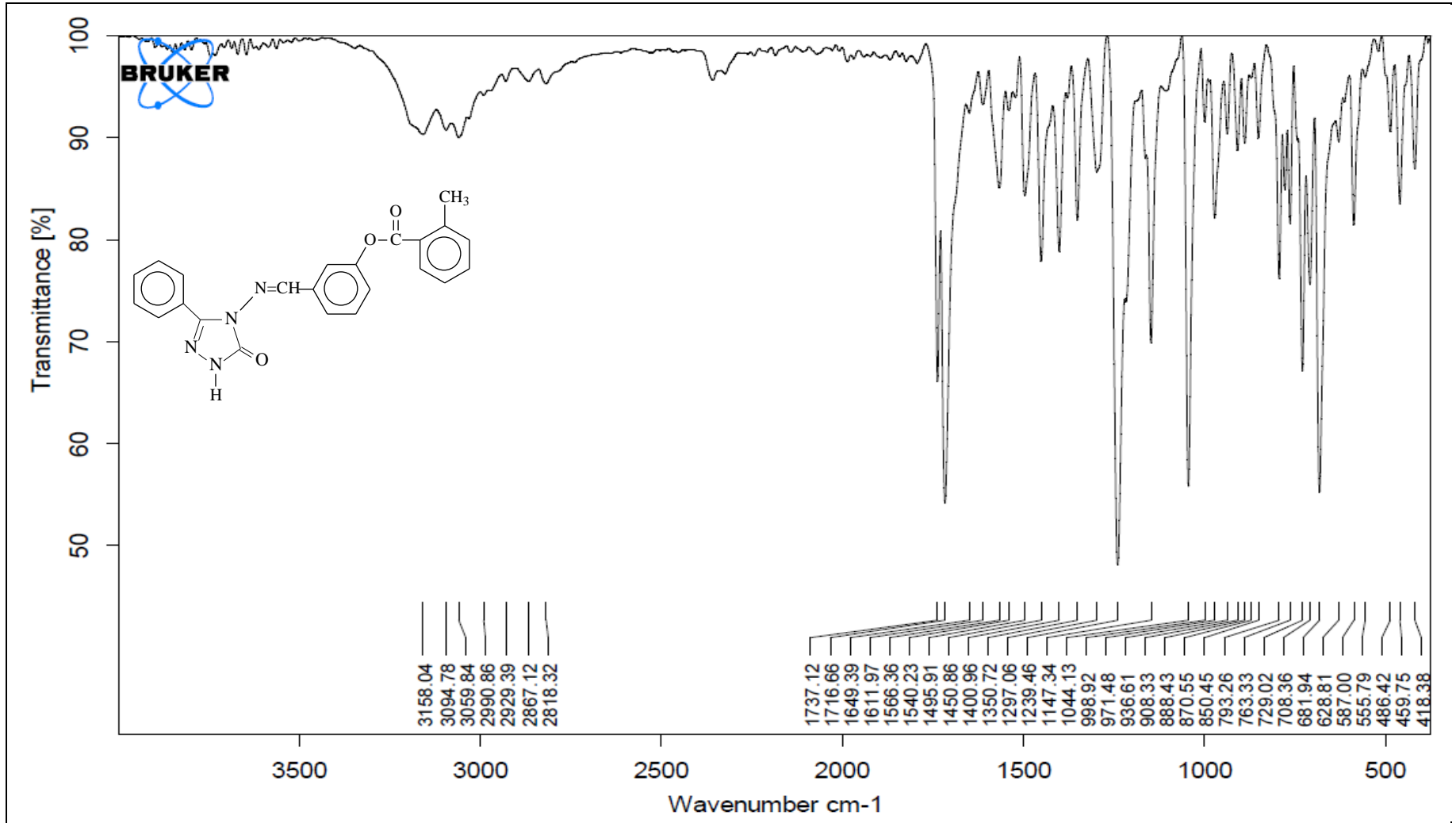
Ek Şekil 32. 132 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Spektrumu



Ek Şekil 33.132 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu

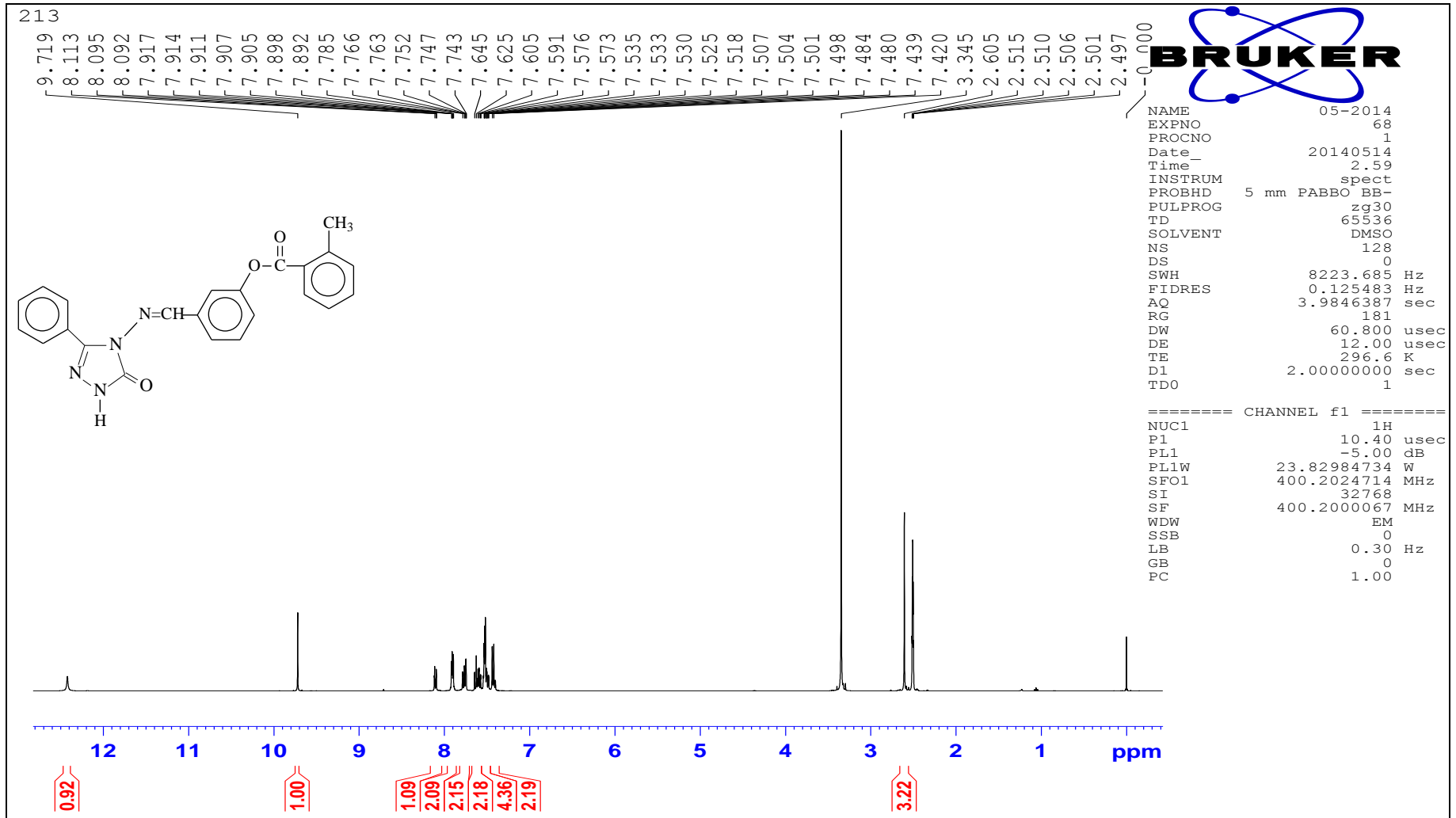


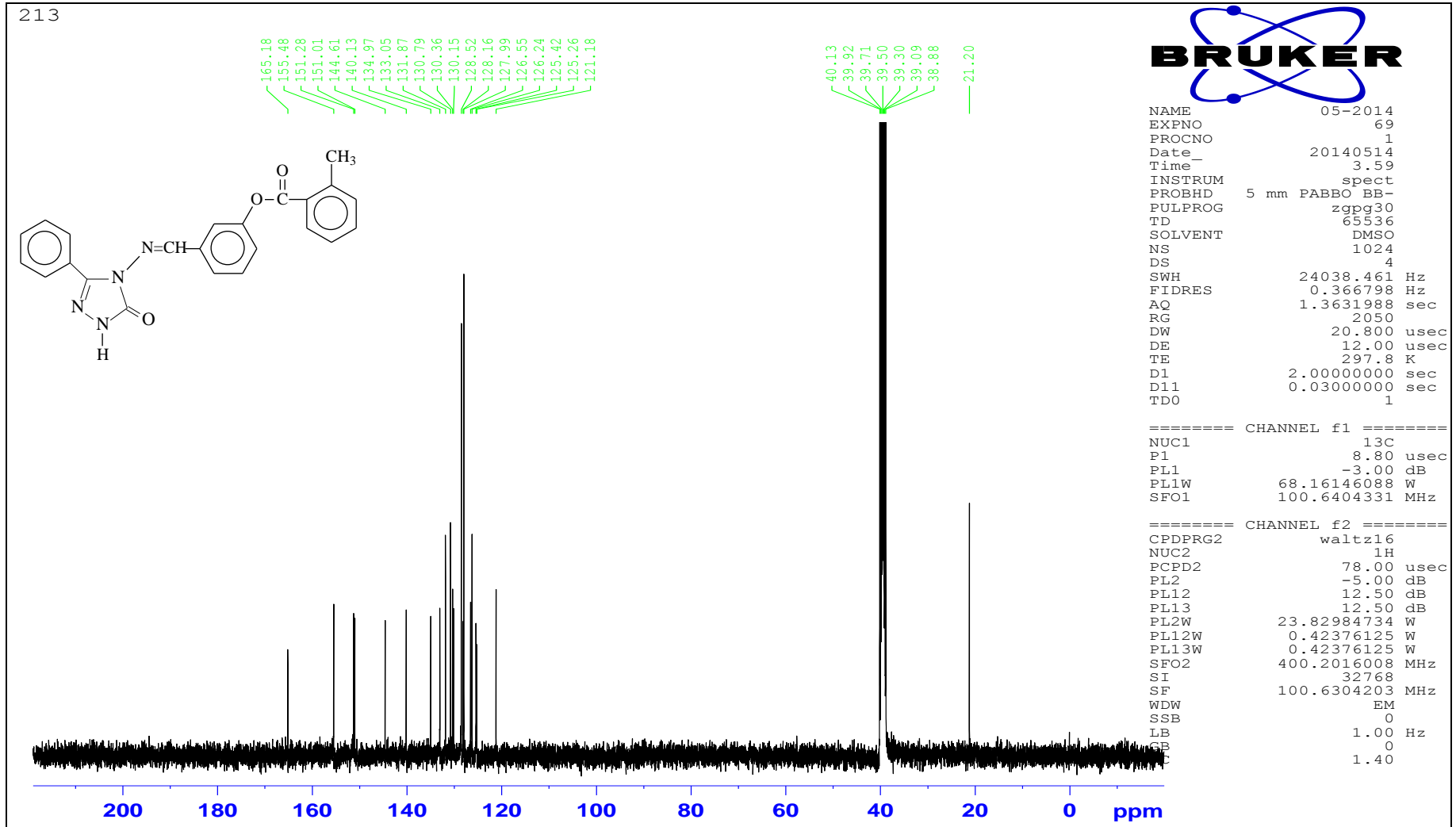
Ek Şekil 34. 132 Bileşiğinin UV Spektrumu

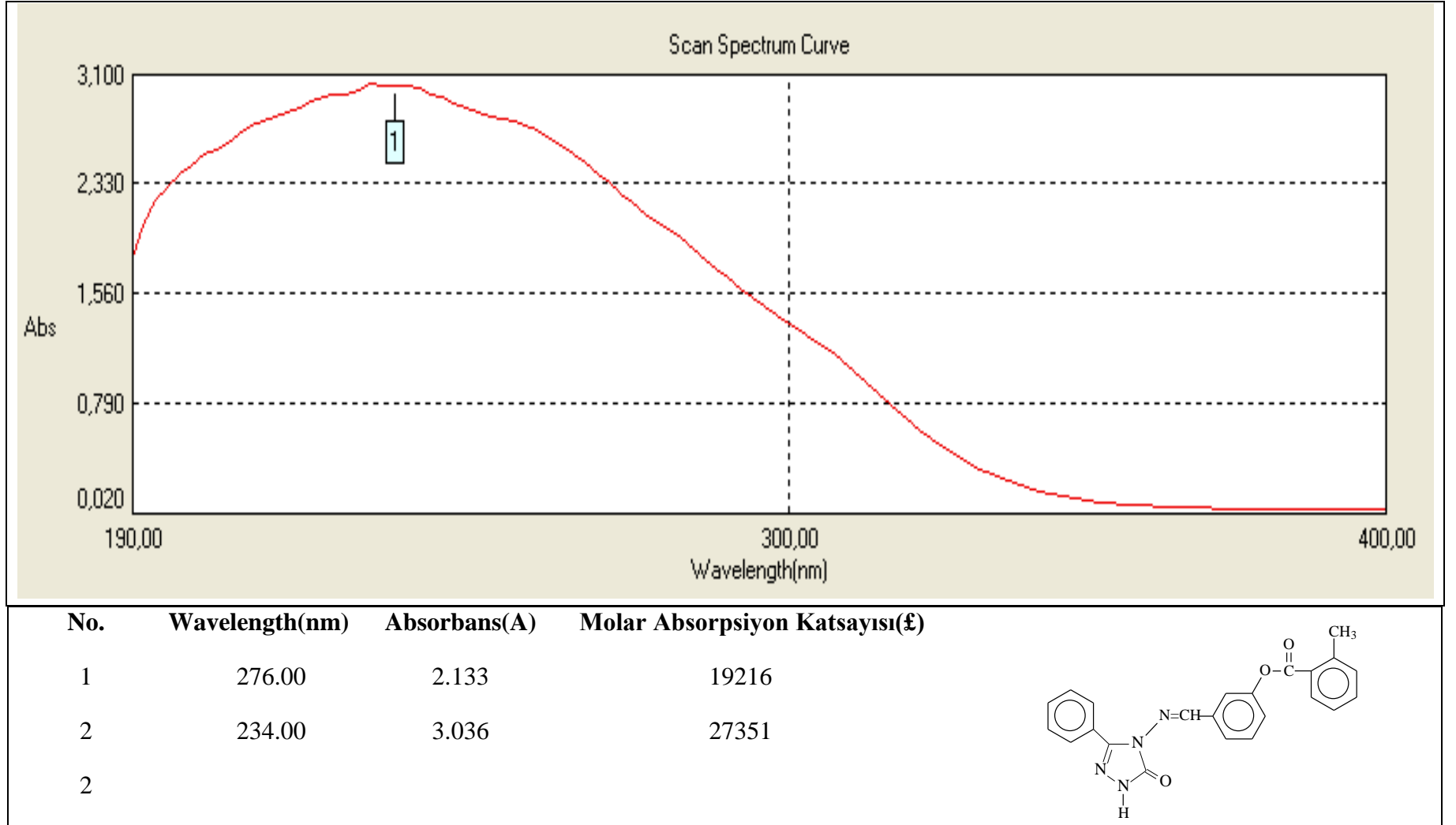


Ek Şekil 35. 133 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 36. 133 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Spektrumu

Ek Şekil 38. 133 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Spektrumu



Ek Şekil 38. 133 Bileşiğinin UV Spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Songül ULUFER

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

**Telefon cep:** 0531 275 65 40

**E posta:** sngulufer@gmail.com

### **Eğitim Durumu :**

**Lisans:** Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, 2008-2012  
Kimya Bölümü

**Yüksek Lisans** Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012-  
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya

### **Yayınlar**

1. Ulufer, S., Gürsoy Kol, Ö., Yüksek, H., Kayalar, M.T. “3-Metil-4-[3-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino)-4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin Spektroskopik Özelliklerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi”, XIII. Ulusal Spektroskopi Kongresi, Bildiri Özetleri, P61, sf. 88, Burdur, 2013.