

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

3-ALKİL(ARİL)-4-AMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARIN 3,4-Dİ-(4-NİTROBENZOKSİ)-BENZALDEHİD İLE REAKSİYONLARI



Elif AYAZOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL

OCAK – 2013
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Elif AYAZOĞLU'nun Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'un danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd ile Reaksiyonları" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *birliği*..... ile kabul edilmiştir.

21 / *01* / 2013

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK	
Üye	: Doç. Dr. Muzaffer ALKAN	<i>.Dallam</i>
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .. / .. / 2013 gün ve ...
.../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muzaffer ALKAN
Enstitü Müdürü

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Elif AYAZOĞLU'nun Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'un danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd ile Reaksiyonları" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

. . . / . . . / 2013

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK
Üye	: Doç. Dr. Muzaffer ALKAN
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2013 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.

Çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin bazı reaksiyonlarının incelenmesi amaçlanmış olup çalışma sonucunda 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevleri olan 13 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatmaları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yanında, 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında N-H grubu içeren bileşiklerin susuz çözücülerde tetrabutylamonyumhidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

Çalışmamı planlayan, yöneten ve tecrübelerinden yararlanırken bana gerçekten hoşgörü ve sabır gösteren, yanında çalışmaktan gurur duyduğum ve çok mutlu olduğum, tez yazım esnasında çalışmamı titizlikle takip eden değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a şükranlarımı sunarım.

Aynı şekilde ilk geldiğim günden beri hem okul hayatımda hem de sosyal hayatta desteğini hiç esirgemeyen hep sabır gösterip gülümseyen ve çalışmalarımın sentez ve yorum aşamalarında büyük emeği geçen değerli hocam, Fen Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bana desteğini hiç esirgemeyen herşeyi yapabileceğime inandıran sayın hocam, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tezimin her aşamasında bana sabır, güleryüz ve özveriyle yardım eden değerli hocam Uzm. Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na sonsuz teşekkürler ederim.

Asitlik çalışmalarının yorumlanmasında yardımcı olan sayın hocam, Eğitim Fakültesi Dekan Yardımcısı Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a, NMR spektrumlarının alınmasına yardımcı olan Hitit Üniversitesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Dursun Ali KÖSE'ye ve IR spektrumunun alınmasında yardımcı olan sayın hocam Uzm. Murat BEYTUR'a teşekkür ederim.

Bana her zaman yardımcı olan doktora öğrencileri arkadaşlarım Sevda MANAP, Osman KUTANİS ile Gül KOTAN'a ve yüksek lisans öğrencileri arkadaşlarım Fevzi AYTEMİZ, Ebru KOCA, Zeynep ZAFER, Savaş KARA ve laboratuvarımıza gelip bizi hep neşelendiren Biyokimya yüksek lisans öğrencisi Rüya KAYA'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anne ve babama, ayrıca bana burada aile olan Arş. Gör. İftar GÜRBÜZ ve eşine şükranlarımı sunarım.

Kars-2013

Elif AYAZOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Yeni Bileşiklerin Sentezi	19
1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları	22
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler	70
1.4.1 Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri	71
1.4.2 Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	72
1.4.3 Antioksidan Savunma Sistemi	72
1.4.4. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	75
1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve p <i>K</i> _a Tayini	76
1.5.1. Potansiyometri	77
1.5.2. Yarı Nötralizasyon Metodu ile p <i>K</i> _a Tayini	78
1.5.3. 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları	78
2. MATERYAL VE YÖNTEM	80
2.1. Sentez	80
2.1.1. 3,4-Di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid (4)	82
2.1.2. 3-Metil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (6)	83

2.1.3. 3-Etil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (7)	83
2.1.4. 3-Benzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (8)	84
2.1.5. 3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (9)	84
2.1.6. 3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (10)	85
2.1.7. 3- <i>m</i> -Klorobenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (11)	85
2.1.8. 3-Fenil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (12)	86
2.1.9. 1-Asetil-3-metil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (14)	86
2.1.10. 1-Asetil-3-etil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (15)	87
2.1.11. 1-Asetil-3-benzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (16)	87
2.1.12. 1-Asetil-3- <i>p</i> -metilbenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (17)	88
2.1.13. 1-Asetil-3- <i>p</i> -klorobenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (18)	88
2.1.14. 1-Asetil-3-fenil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (19)	89
2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	89
2.2.1. İndirgeme Gücü	89
2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	90
2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	91
2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar	92
2.3.1. Çözücüler	92

2.3.2. Titrantlar	92
2.3.3. Cihazlar	92
2.3.4. Hazırlanan Çözeltiler	93
2.3.5. Yöntem	93
3. BULGULAR	94
3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri	94
3.2. Antioksidan İncelemeleri	101
3.2.1. İndirgeme Gücü	101
3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	102
3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	103
3.3. Potansiyometrik Titrasyon	105
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	110
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	110
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	111
4.2.1. İndirgeme Gücü	111
4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	112
4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	114
4.3. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	115
4.3.1. Titrasyon Grafikleri	116
4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	120
4.4. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	121
5.KAYNAKLAR	124
6.EKLER	135
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Bu çalışmada, 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği karşın olan nitrillerden başlanarak sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid ile reaksiyonları incelenmiş ve 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. İlave olarak elde edilen bu bileşikler asetik anhidrid ile muamele edilerek 6 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 13 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca 13 bileşiğin UV spektrumları alınmış, λ_{\max} değerlerine karşın olan ϵ değerleri belirlenmiştir.

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

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen 7 yeni 3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4 farklı susuz çözücünde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile her bir çözücündeki HNP (Half-neutralization potential) ve pK_a değerleri bulunmuştur. Asitlik üzerine çözücü etkisi ile molekül yapısının etkisi incelenmiş ve sonuçlar tartışılmıştır.

2013, 164 sayfa

Anahtar Kelimeler: 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, asetillendirme, açillendirme, antioksidan, pK_a , potansiyometrik titrasyon

SUMMARY

In this study, seven 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were synthesized. Then, the reaction of these compounds with 3,4-di-(4-nitrobenzoxy)-benzaldehyde were investigated and seven novel 3-alkyl(aryl)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In addition, six new compounds synthesized were treated with acetic anhydride and six 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were obtained. In order to identify the new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR were used. Furthermore, UV spectrums of these compounds were investigated and λ_{\max} and ϵ values were detected.

In the originally section of the study, secondly antioxidant activities in three different methods (reducing power, free radical scavenging and metal chelating activity) of synthesized new compounds were investigated and conclusions obtained were discussed.

In the finally section of the study, synthesized seven new 3-alkyl(aryl)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoxy)-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 ve *N,N*-dimethylformamide) and HNP and p*K*_a values were determined by main of half neutralization method. The effects of solvents and molecular structure upon acidity were investigated and the results were discussed.

2013, 164 pages

Key Words: 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, Schiff Base, acetylation, acylation, antioxidant, p*K*_a, potentiometric titration

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	8 ve 12 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı İndirgeme Gücü	112
Şekil 4.2.	5 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	113
Şekil 4.3.	Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	113
Şekil 4.4.	5 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	114
Şekil 4.5.	13 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	115
Şekil 4.6.	6 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	116
Şekil 4.7.	7 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	117
Şekil 4.8.	8 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	117
Şekil 4.9.	9 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	118
Şekil 4.10.	10 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	118
Şekil 4.11.	11 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	119
Şekil 4.12.	12 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	119
Ek Şekil 1.	4 Bileşiğinin IR Spektrumu	136

Ek Şekil 2.	4 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	136
Ek Şekil 3.	4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	137
Ek Şekil 4.	4 Bileşiğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	137
Ek Şekil 5.	6 Bileşiğinin IR Spektrumu	138
Ek Şekil 6.	6 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	138
Ek Şekil 7.	6 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	139
Ek Şekil 8.	6 Bileşiğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	139
Ek Şekil 9.	7 Bileşiğinin IR Spektrumu	140
Ek Şekil 10.	7 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	140
Ek Şekil 11.	7 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	141
Ek Şekil 12.	7 Bileşiğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	141
Ek Şekil 13.	8 Bileşiğinin IR Spektrumu	142
Ek Şekil 14.	8 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	142
Ek Şekil 15.	8 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	143
Ek Şekil 16.	8 Bileşiğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	143
Ek Şekil 17.	9 Bileşiğinin IR Spektrumu	144
Ek Şekil 18.	9 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	144
Ek Şekil 19.	9 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	145
Ek Şekil 20.	9 Bileşiğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	145
Ek Şekil 21.	10 Bileşiğinin IR Spektrumu	146
Ek Şekil 22.	10 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	146
Ek Şekil 23.	10 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	147
Ek Şekil 24.	10 Bileşiğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	147
Ek Şekil 25.	11 Bileşiğinin IR Spektrumu	148
Ek Şekil 26.	11 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	148
Ek Şekil 27.	11 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	149

Ek Şekil 28.	11 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	149
Ek Şekil 29.	12 Bileşiğinin IR Spektrumu	150
Ek Şekil 30.	12 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	150
Ek Şekil 31.	12 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	151
Ek Şekil 32.	12 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	151
Ek Şekil 33.	14 Bileşiğinin IR Spektrumu	152
Ek Şekil 34.	14 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	152
Ek Şekil 35.	14 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	153
Ek Şekil 36.	15 Bileşiğinin IR Spektrumu	153
Ek Şekil 37.	15 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	154
Ek Şekil 38.	15 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	154
Ek Şekil 39.	15 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	155
Ek Şekil 40.	16 Bileşiğinin IR Spektrumu	155
Ek Şekil 41.	16 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	156
Ek Şekil 42.	16 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	156
Ek Şekil 43.	16 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	157
Ek Şekil 44.	17 Bileşiğinin IR Spektrumu	157
Ek Şekil 45.	17 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	158
Ek Şekil 46.	17 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	158
Ek Şekil 47.	17 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	159
Ek Şekil 48.	18 Bileşiğinin IR Spektrumu	159
Ek Şekil 49.	18 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	160
Ek Şekil 50.	18 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	160
Ek Şekil 51.	18 Bileşiğinin UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	161

Ek Şekil 52.	19 Bileşğinin IR Spektrumu	161
Ek Şekil 53.	19 Bileşğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	162
Ek Şekil 54.	19 Bileşğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	162
Ek Şekil 55.	19 Bileşğinin UV [Etanol, λ _{max} , nm (ε, L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)] Spektrumu	163

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler	74
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	90
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	91
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	91
Tablo 3.1.	5 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri	95
Tablo 3.2.	5 Tipi Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	96
Tablo 3.3.	5 Tipi Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	97
Tablo 3.4.	5 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	98
Tablo 3.5.	13 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri	98
Tablo 3.6.	13 Tipi Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	99
Tablo 3.7.	13 Tipi Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d ₆ , δ/ppm)	100
Tablo 3.8.	13 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	101
Tablo 3.9.	5 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	101
Tablo 3.10.	13 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	102
Tablo 3.11.	5 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	102
Tablo 3.12.	13 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	103
Tablo 3.13.	5 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	104
Tablo 3.14.	13 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	104
Tablo 3.15.	6 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	105

	Titrasyon Verileri	
Tablo 3.16.	7 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	106
Tablo 3.17.	8 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	106
Tablo 3.18.	9 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	107
Tablo 3.19.	10 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	107
Tablo 3.20.	11 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	108
Tablo 3.21.	12 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	108
Tablo 3.22.	5 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	109

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
ABTS	: 2,2'-Azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
BHT	: Bütillendirilmiş hidroksi toluen
BHA	: Bütillendirilmiş 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	: Tetrabutylamonyum hidroksit

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

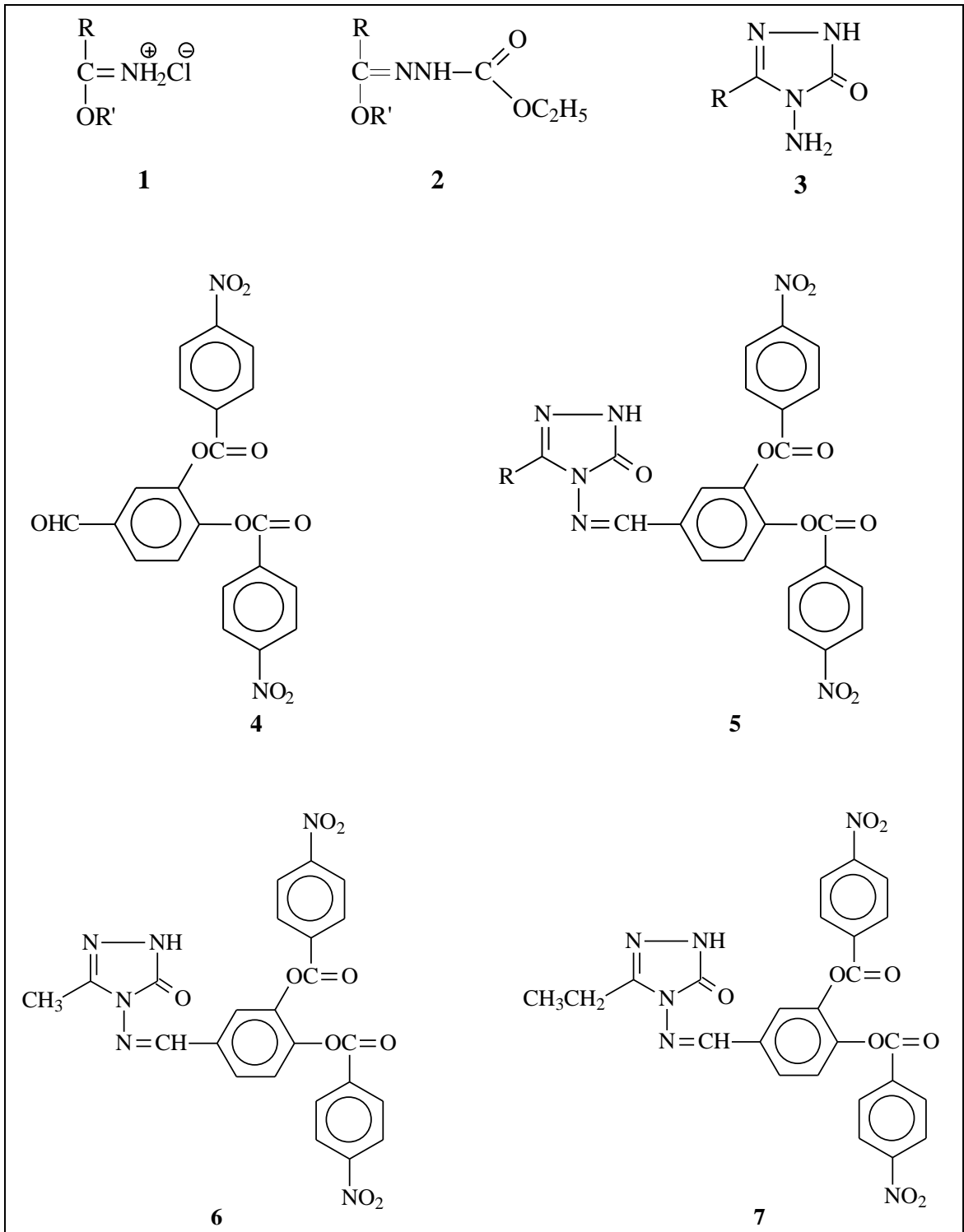
“3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’ların 3,4-di-(4-nitrobenzoksi) benzaldehid ile reaksiyonları” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 7 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

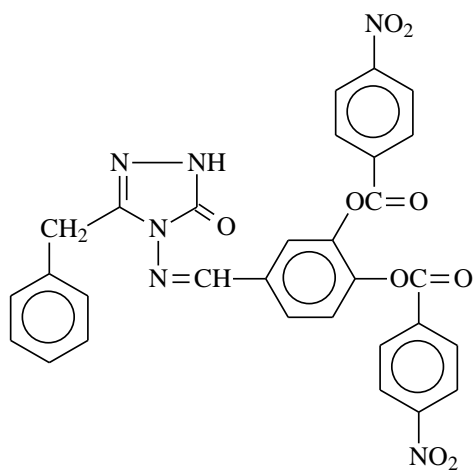
Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 7 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 7 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

Çalışmanın orijinal bölümünde, öncelikle yeni bir benzaldehid türevi olan 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd; 3,4-dihidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoil 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 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentez bölümünde ayrıca, bu bileşiklerden 6 tanesinin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek karşın olan N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam 13 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri de incelenmiştir. Ayrıca, zayıf asidik N-H grubu taşıyan 7 adet yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile p*K*_a değerleri bulunmuştur.

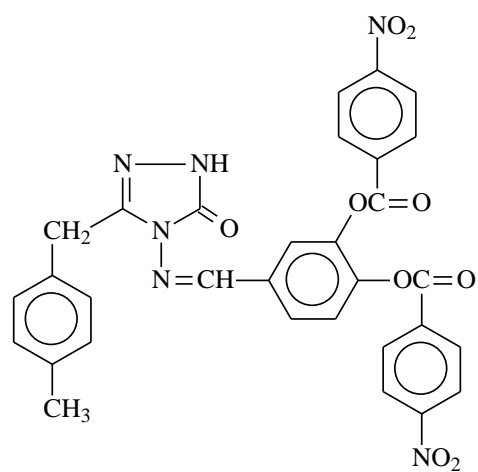
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.’de “Formüller Tablosu” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

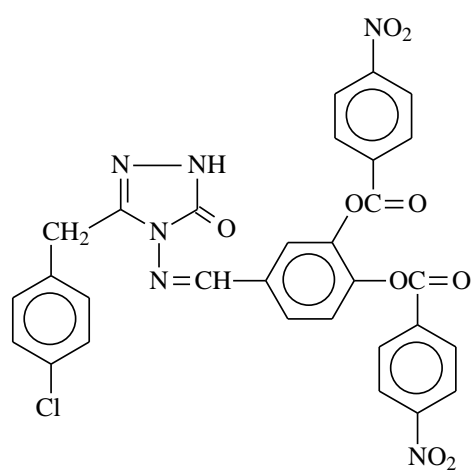




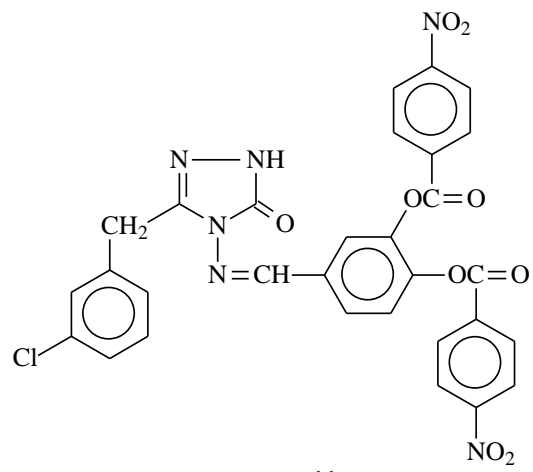
8



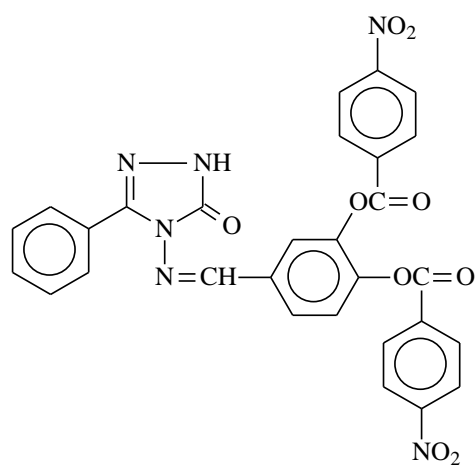
9



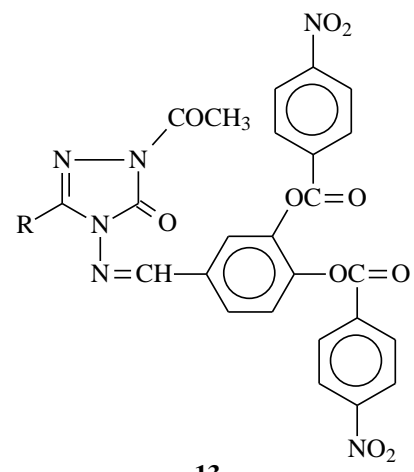
10



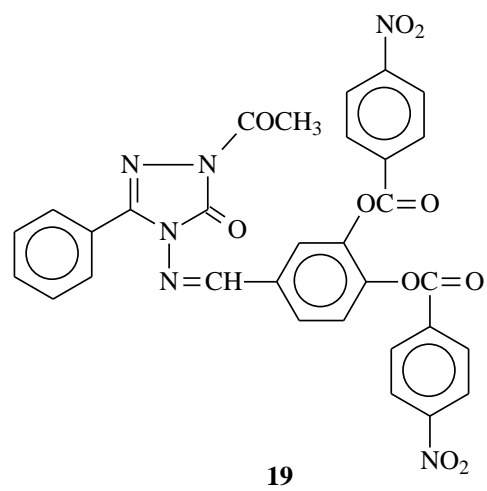
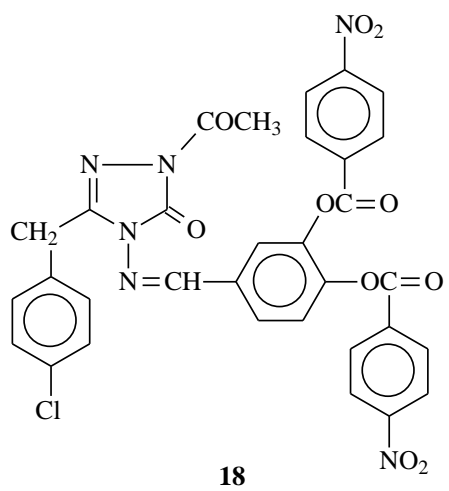
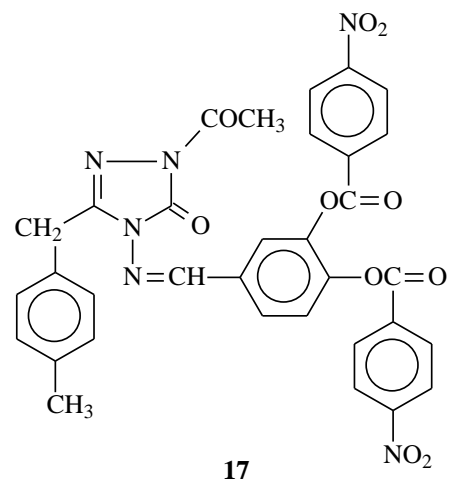
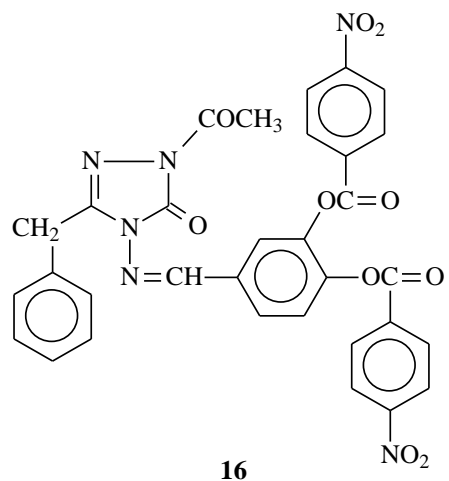
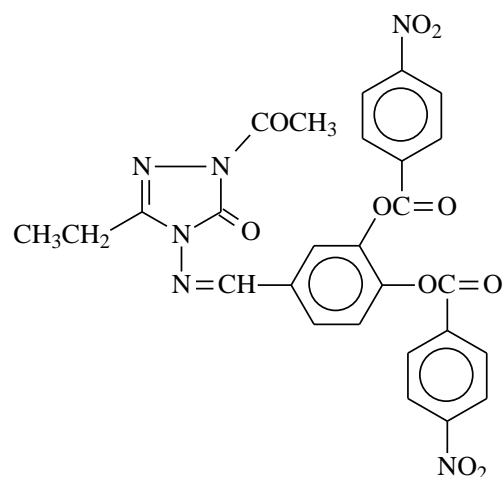
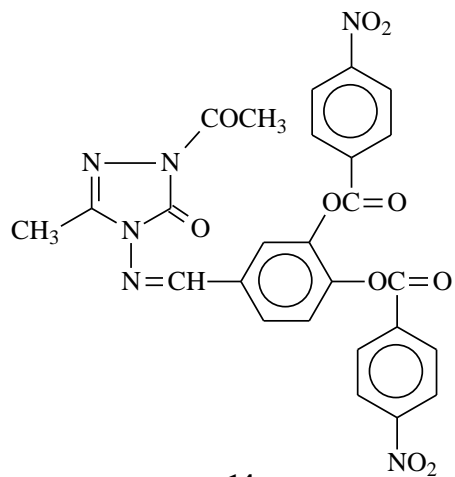
11

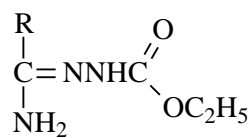


12

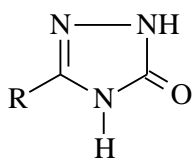


13

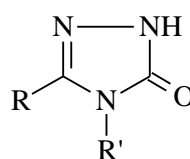




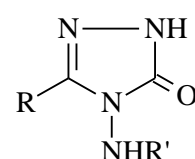
20



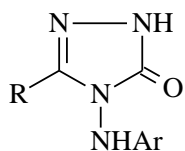
21



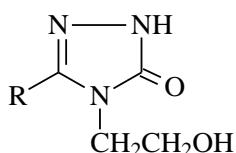
22



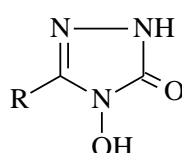
23



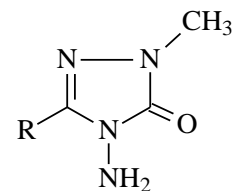
24



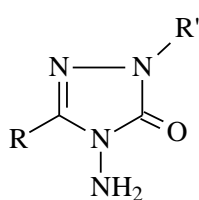
25



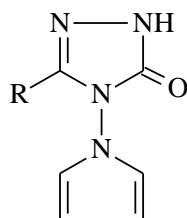
26



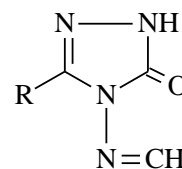
27



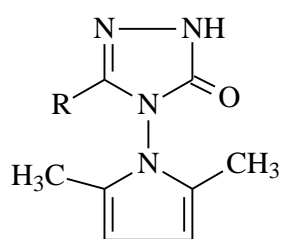
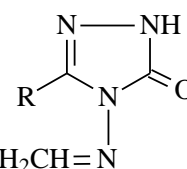
28



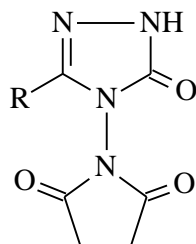
29



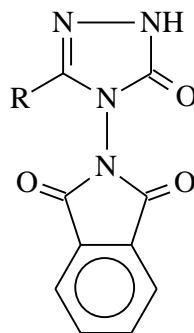
30



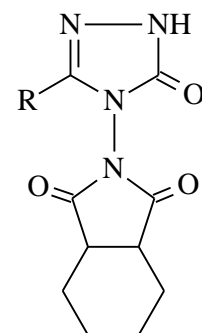
31



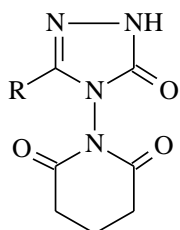
32



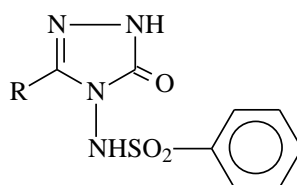
33



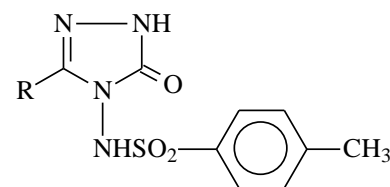
34



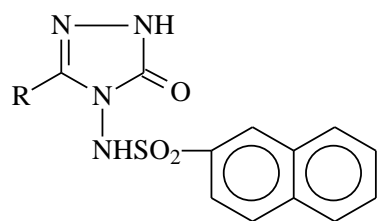
35



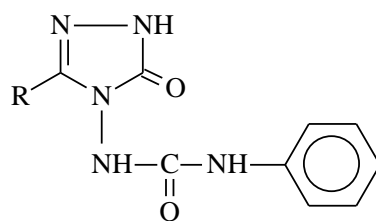
36



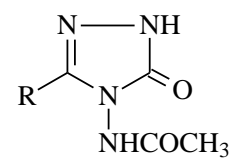
37



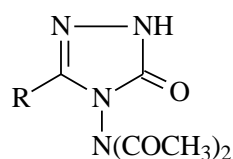
38



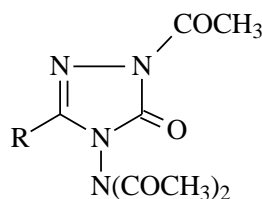
39



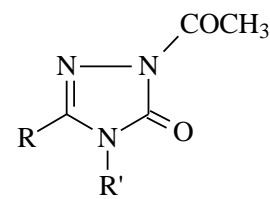
40



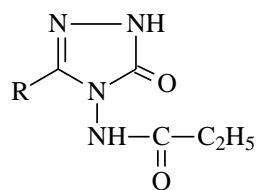
41



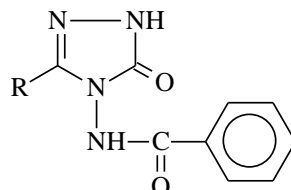
42



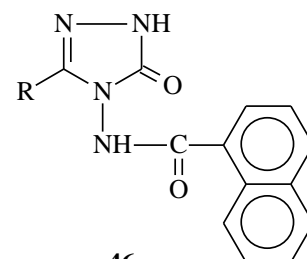
43



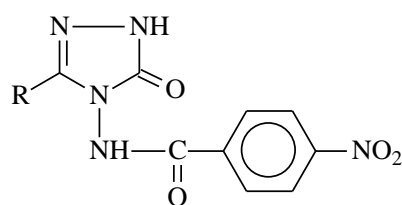
44



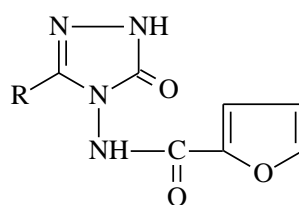
45



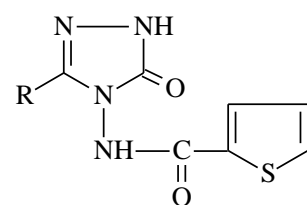
46



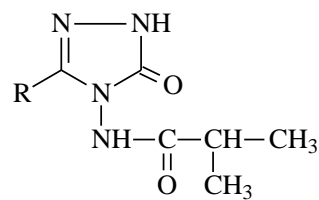
47



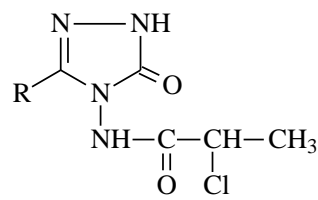
48



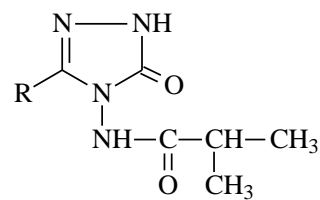
49



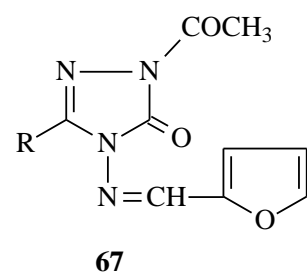
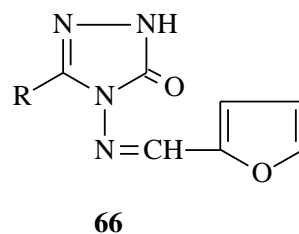
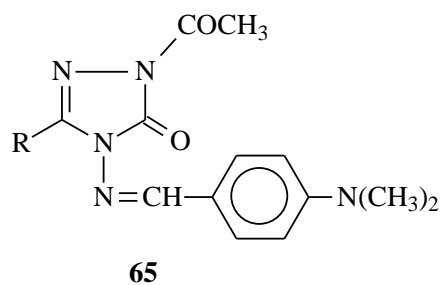
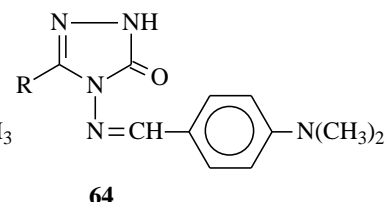
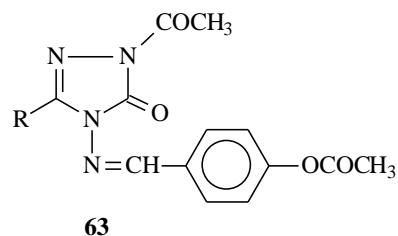
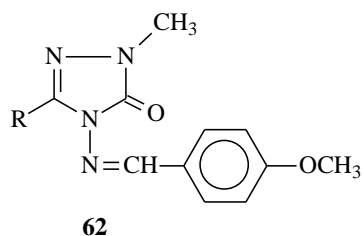
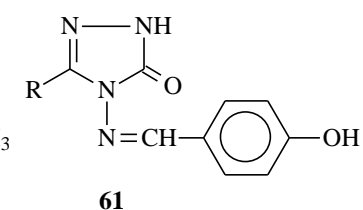
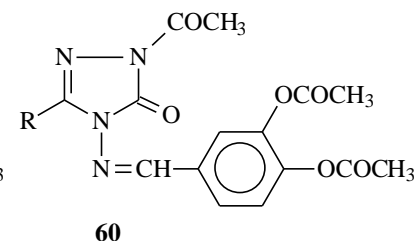
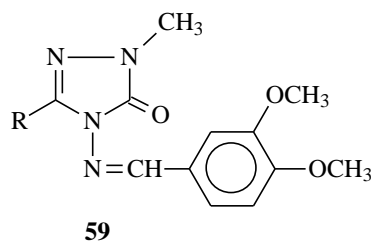
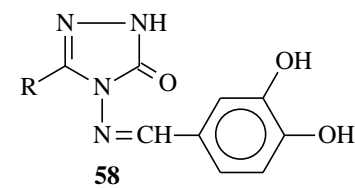
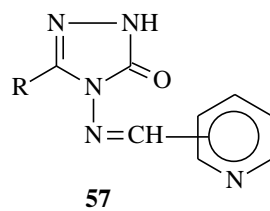
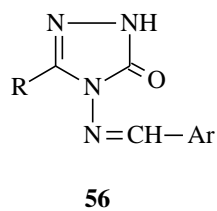
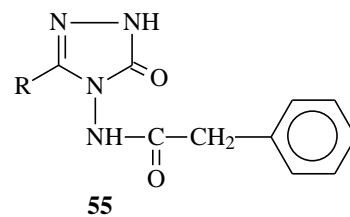
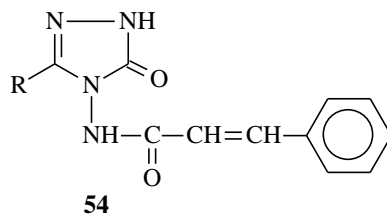
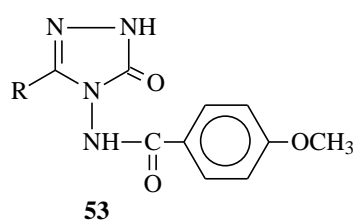
50

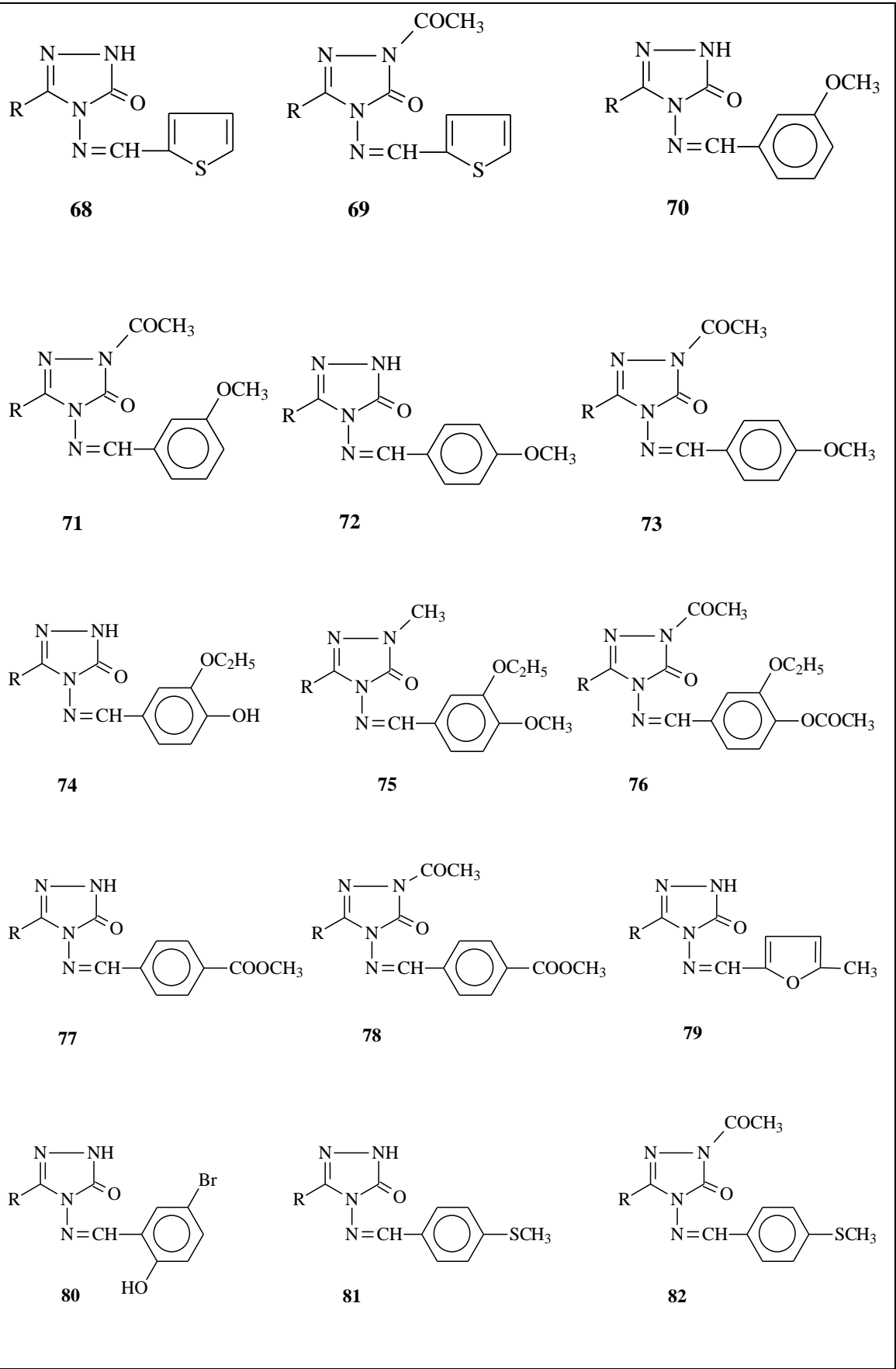


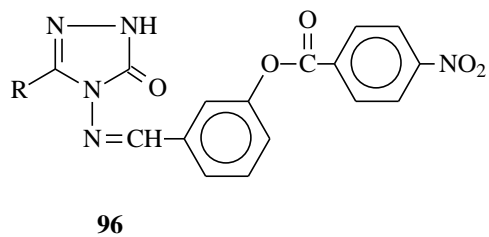
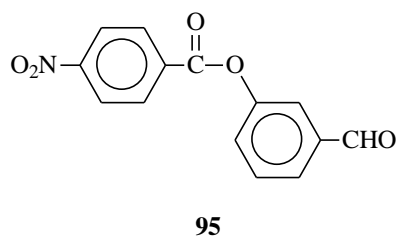
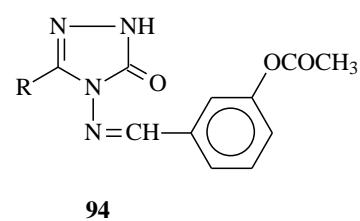
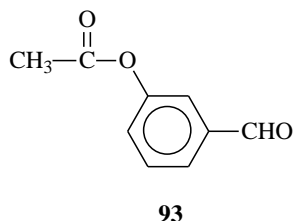
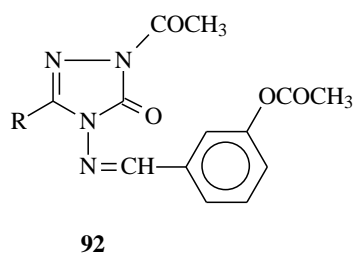
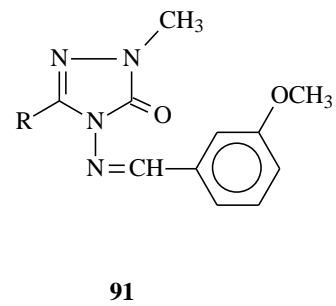
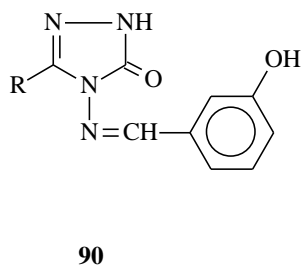
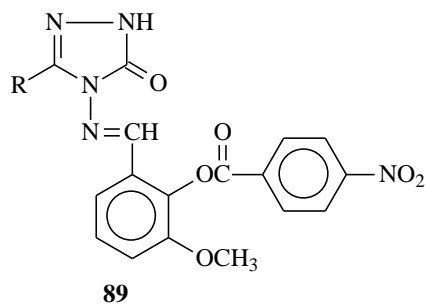
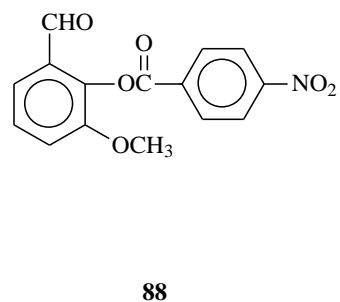
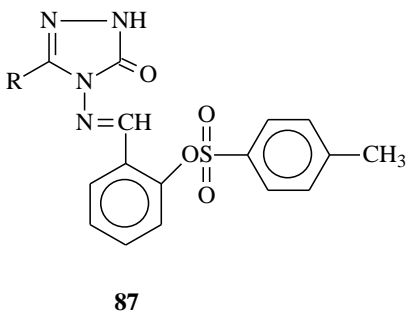
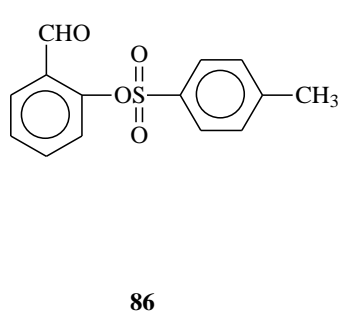
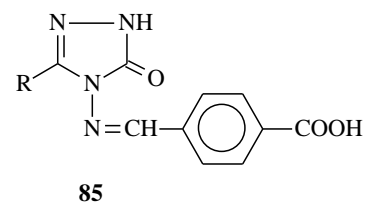
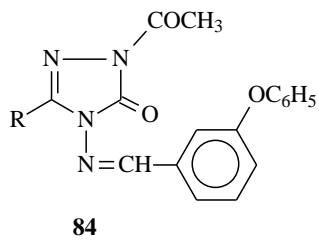
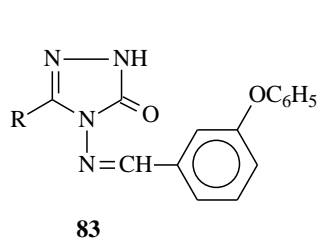
51

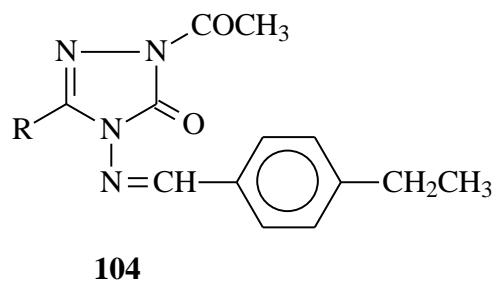
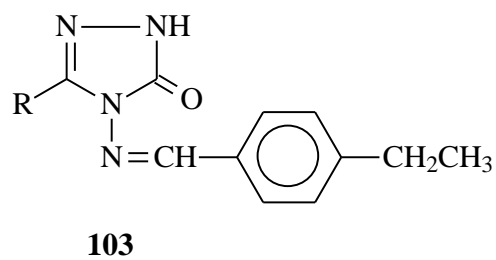
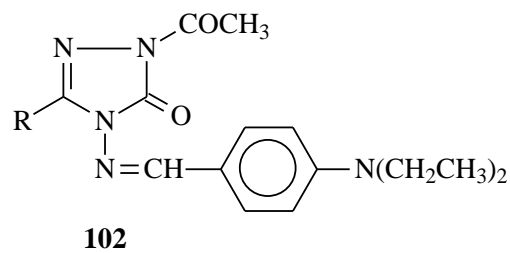
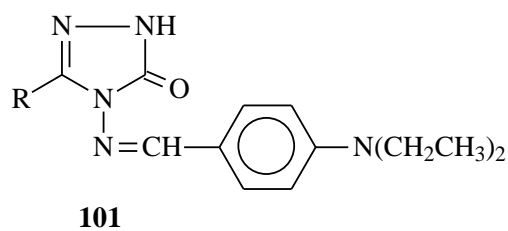
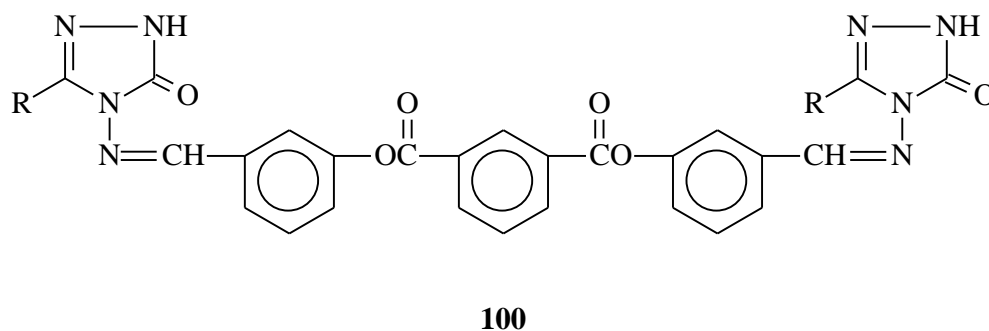
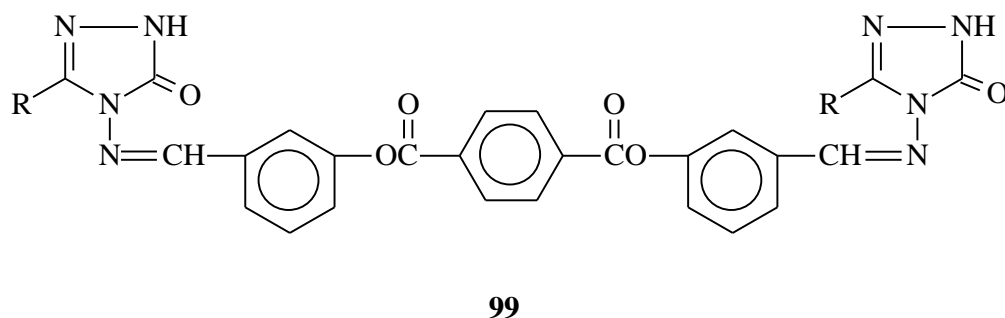
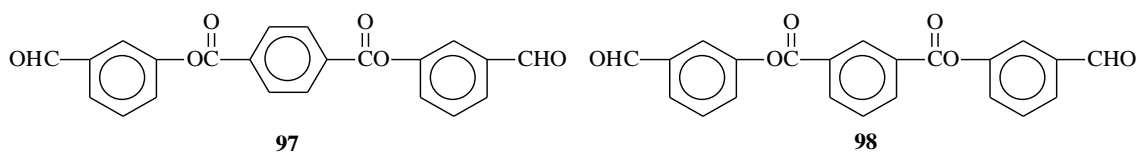


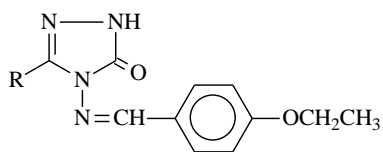
52



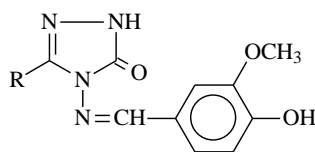




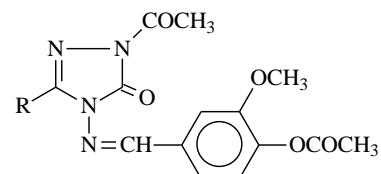




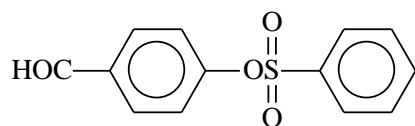
105



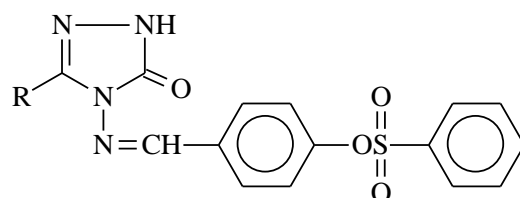
106



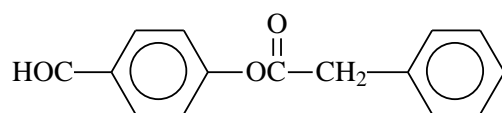
107



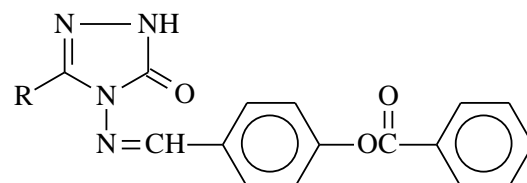
108



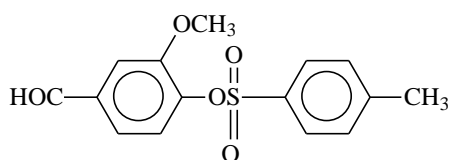
109



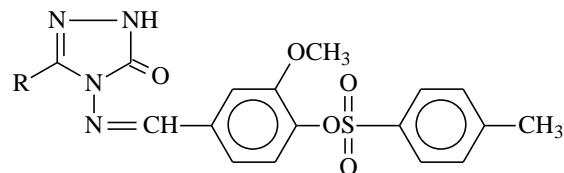
110



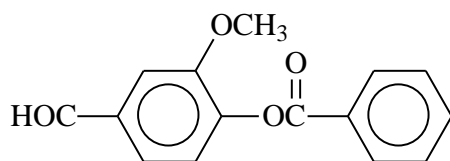
111



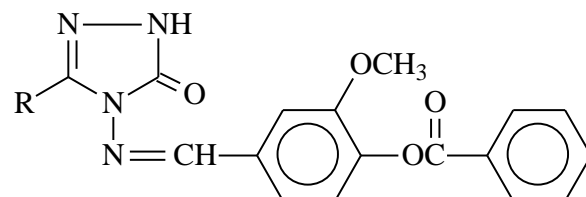
112



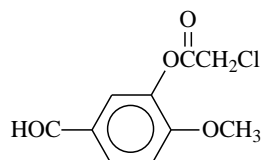
113



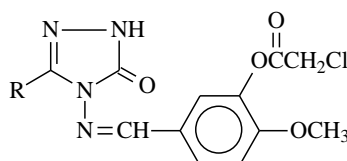
114



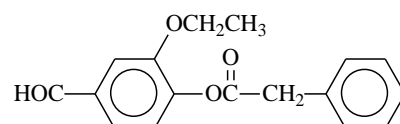
115



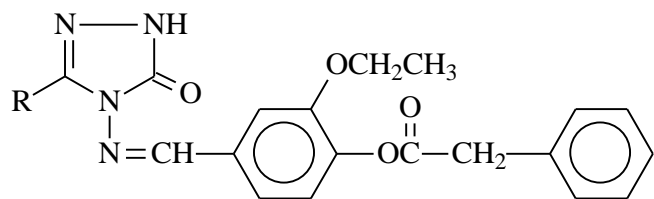
116



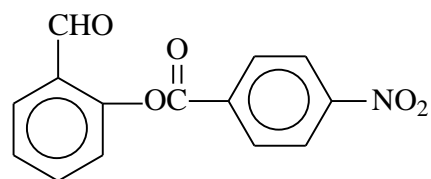
117



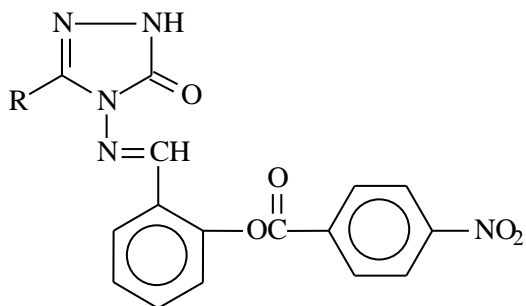
118



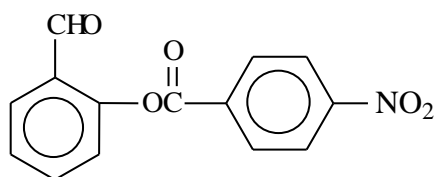
119



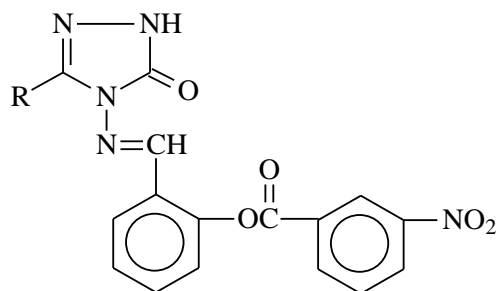
120



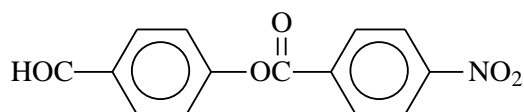
121



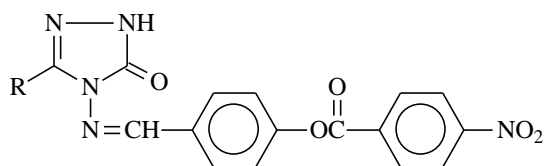
122



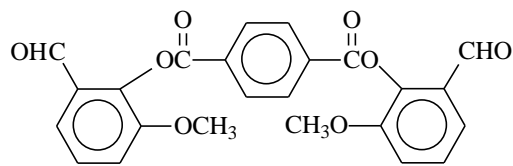
123



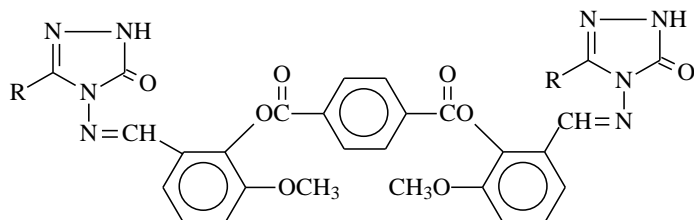
124



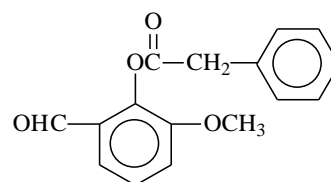
125



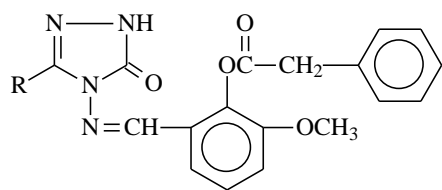
126



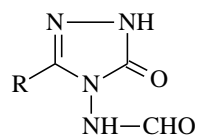
127



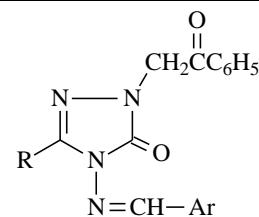
128



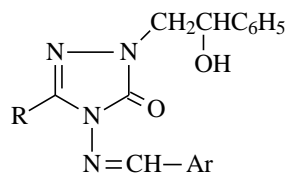
129



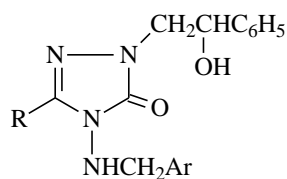
130



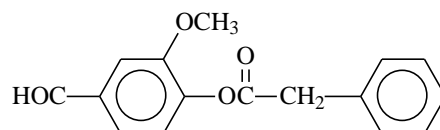
131



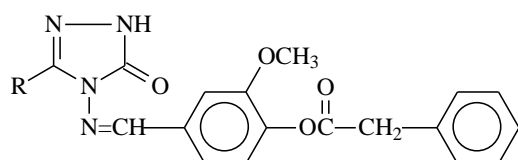
132



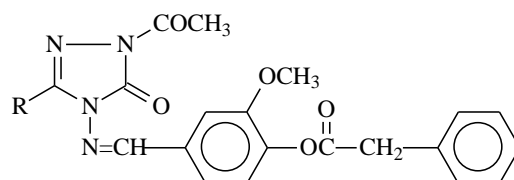
133



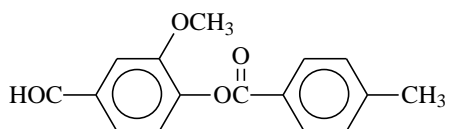
134



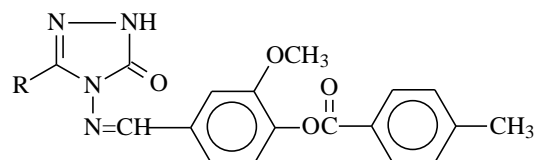
135



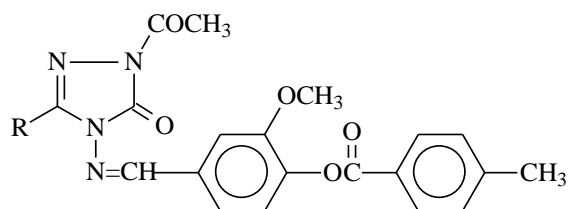
136



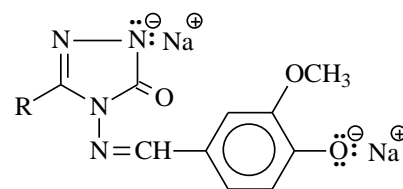
137



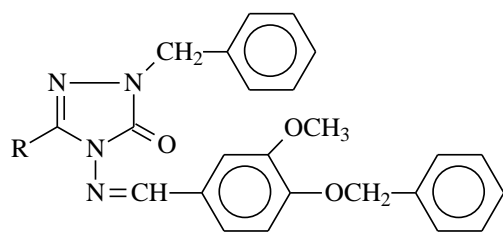
138



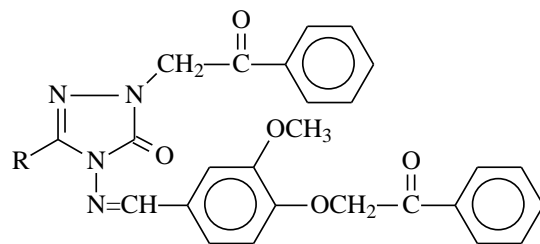
139



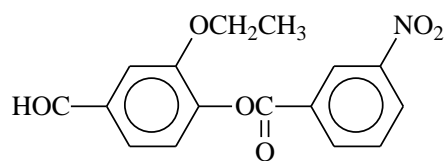
140



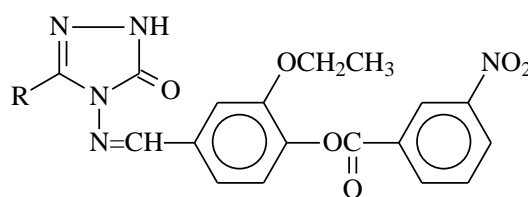
141



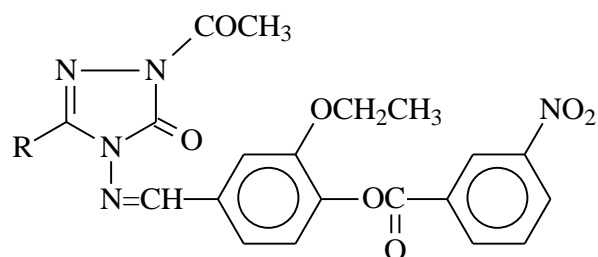
142



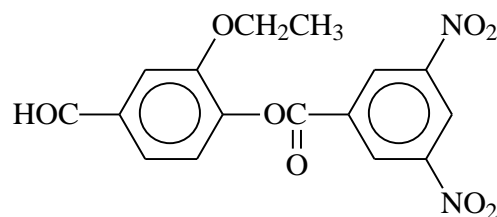
143



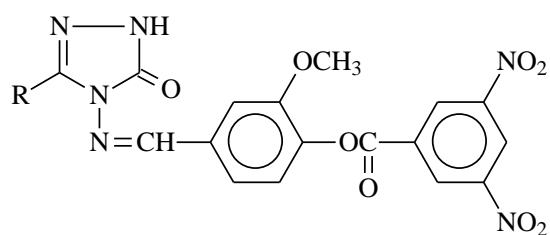
144



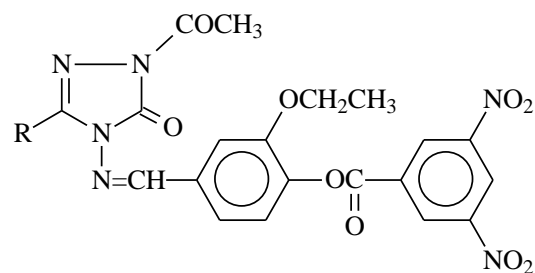
145



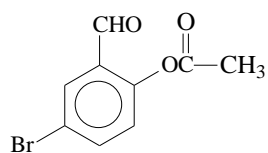
146



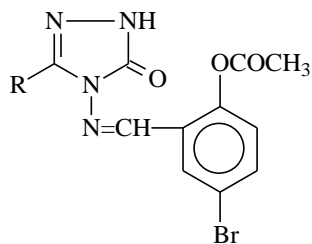
147



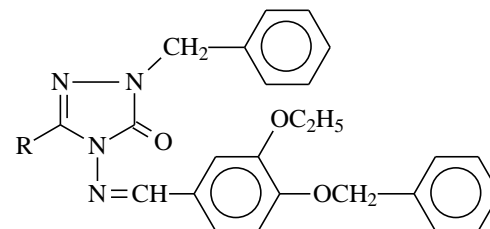
148



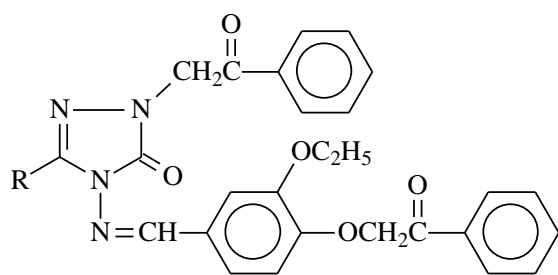
149



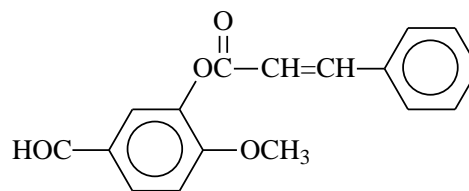
150



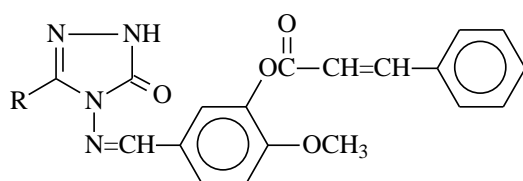
151



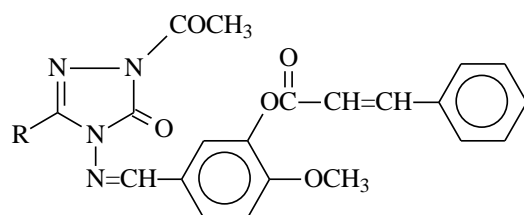
152



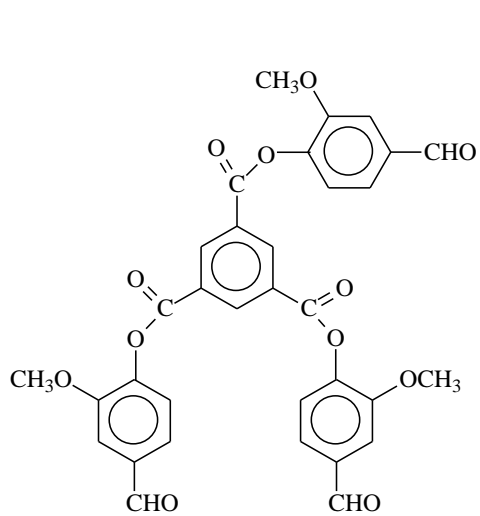
153



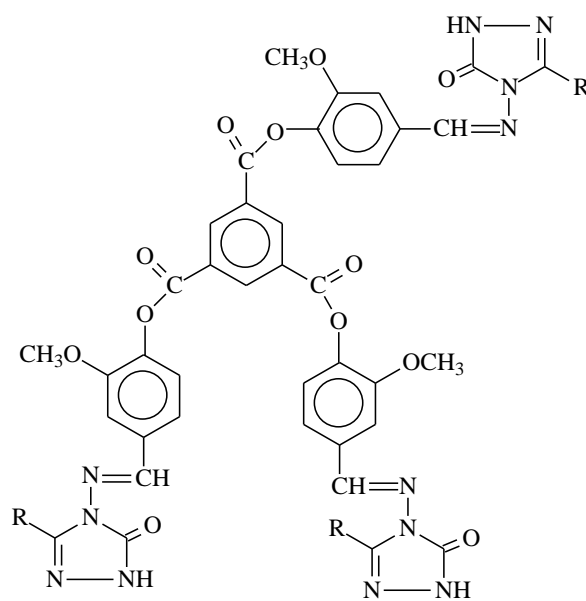
154



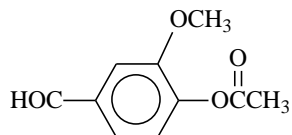
155



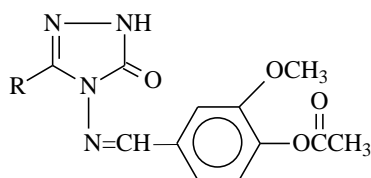
156



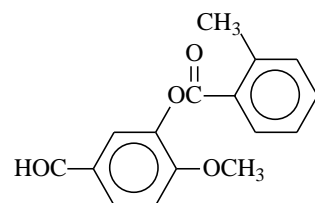
157



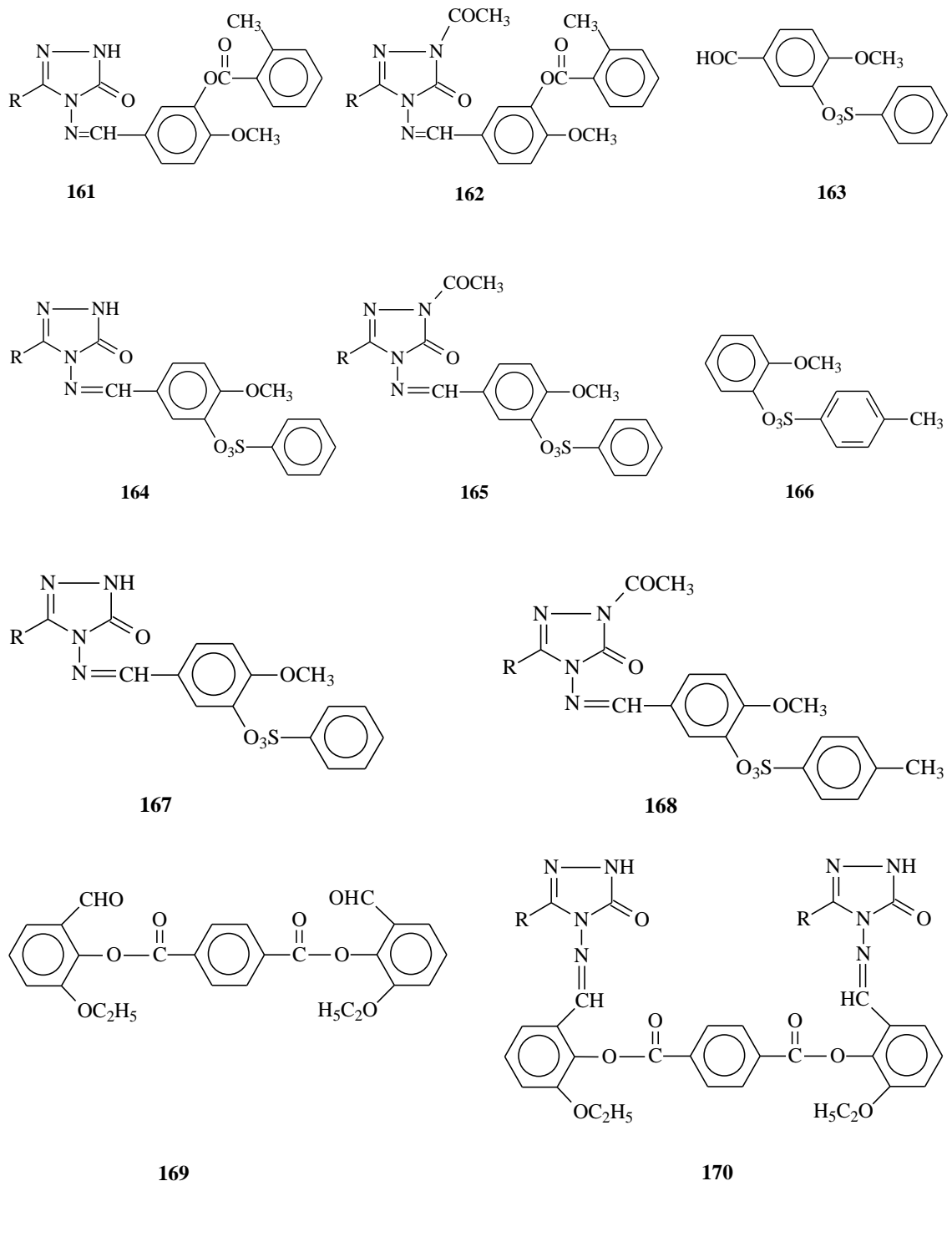
158



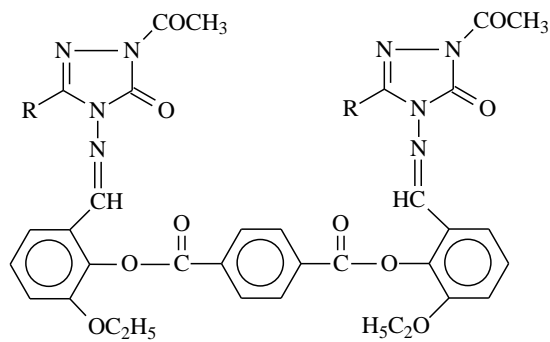
159



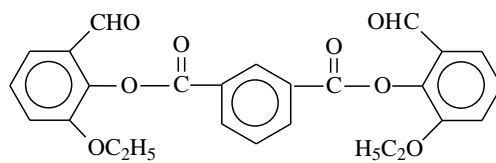
160



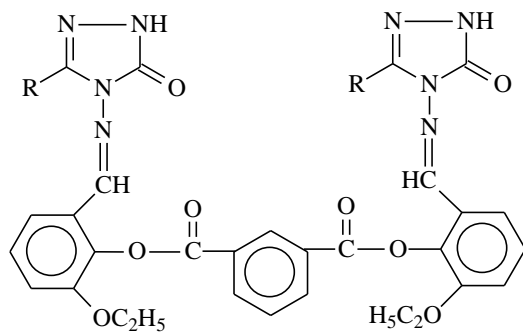
*



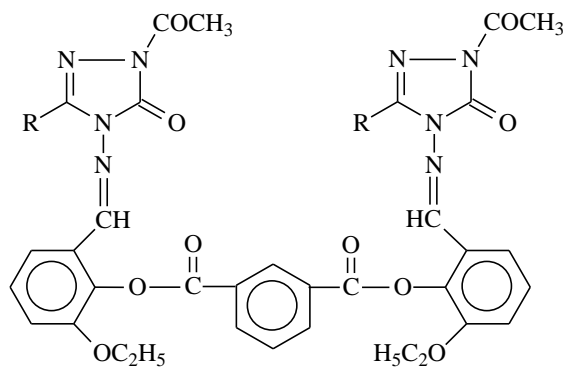
171



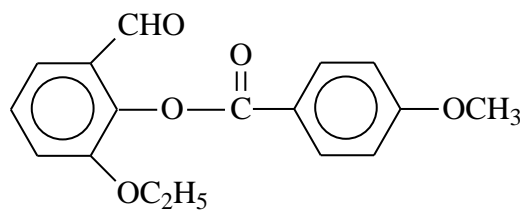
172



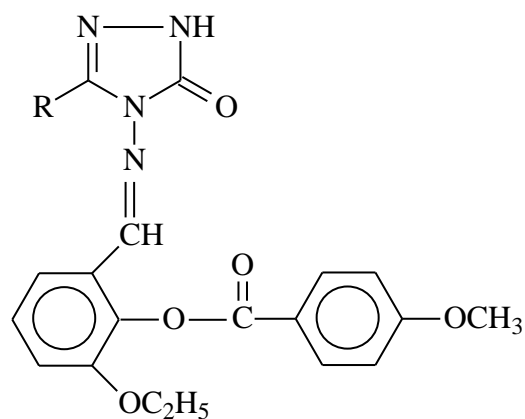
173



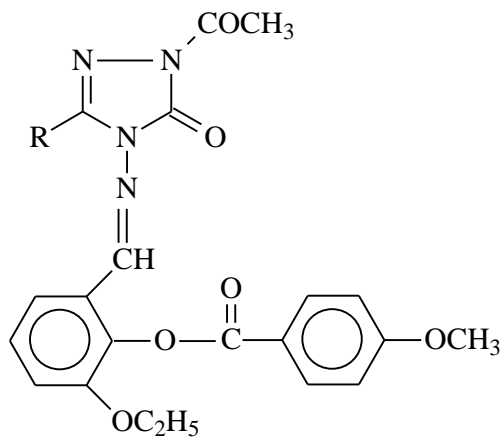
174



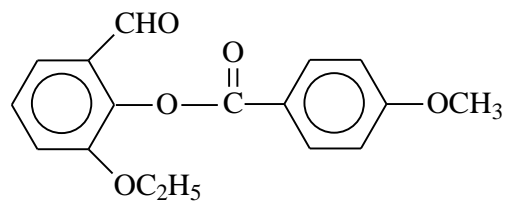
175



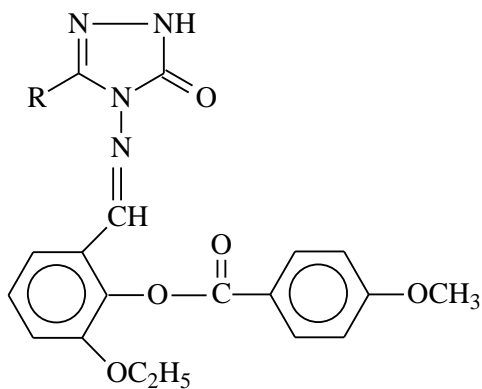
176



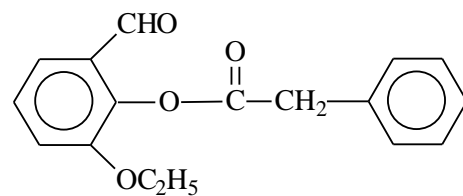
177



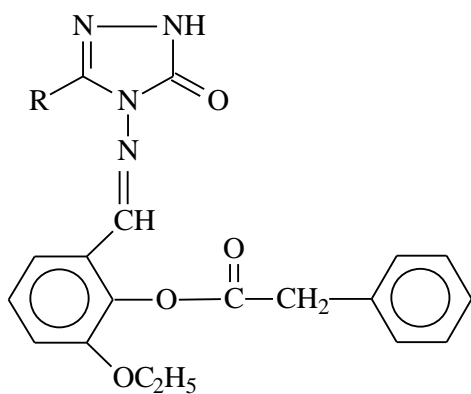
178



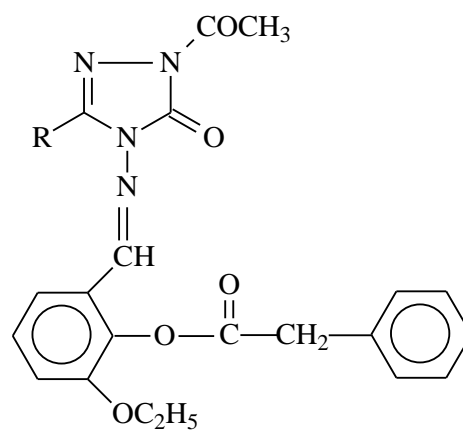
179



180



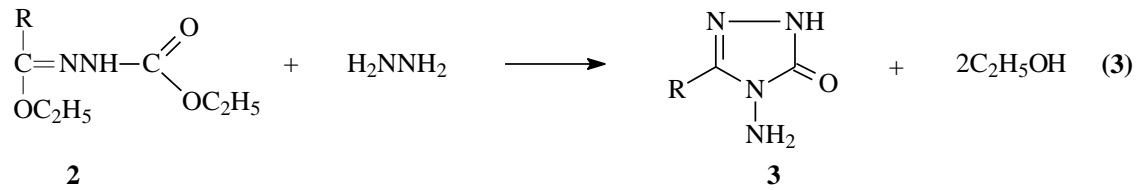
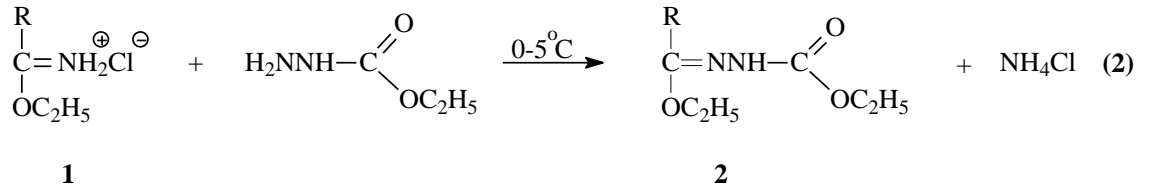
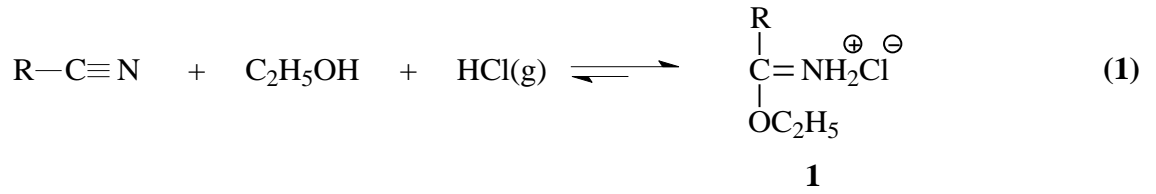
181



182

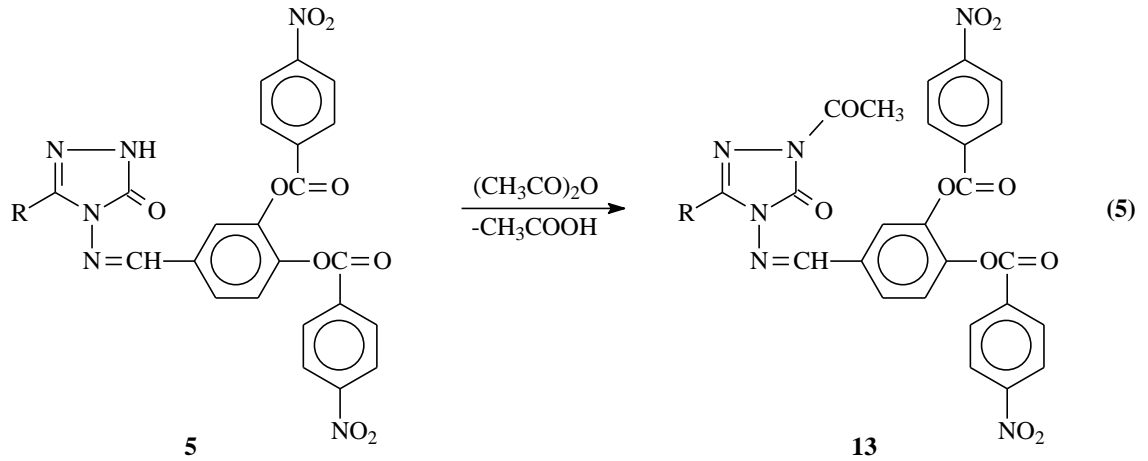
1.2.Yeni Bileşiklerin Sentezi

Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde, nitrillerden Pinner Yöntemi [1]'ne göre sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden [2-5] elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonlar (2) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişler ve çalışma için gerekli 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 1- 3) [5-10].



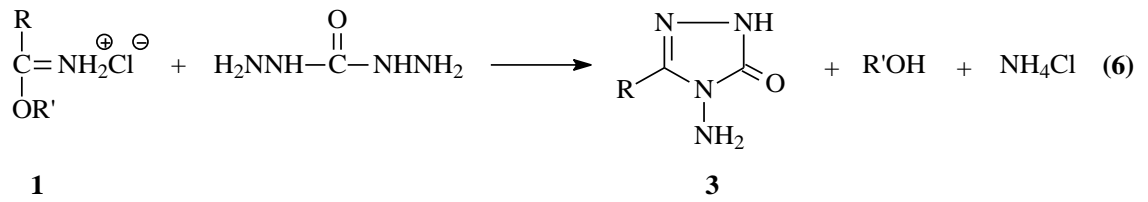
1-3	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH ₂ C ₆ H ₅
d	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
e	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -)
f	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>m</i> -)
g	C ₆ H ₅

Denklem 4 uyarınca sentezlenen 5 tipi 6-10 ve 12 bileşiklerinin asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş olup, karşın olan 13 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 6 adet yeni *N*-asetil türevi elde edilmiştir (Denklem 5). Bu reaksiyon sonucunda 1-asetil-3-metil-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (14), 1-asetil-3-etil-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (15), 1-asetil-3-benzil-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (16), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (17), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (18) ve 1-asetil-3-fenil-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (19) bileşikleri elde edilmiştir.

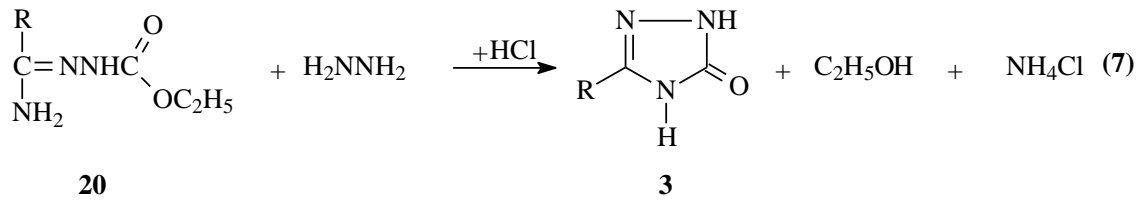


1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

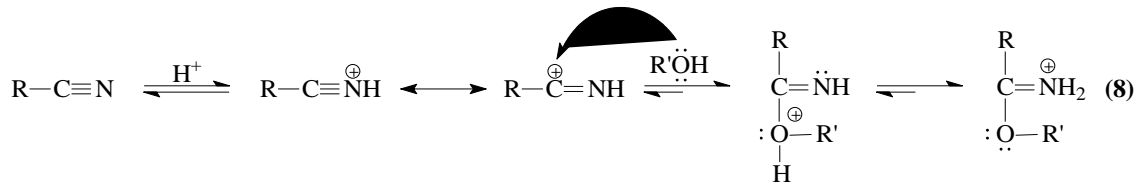
Tez kapsamında çeşitli reaksiyonları incelenen 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde nitrillerden elde edilen iminoester hidroklorürlerin (1) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür (Denklem 6) [11].



3 Tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 20 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar, hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 7) [2].

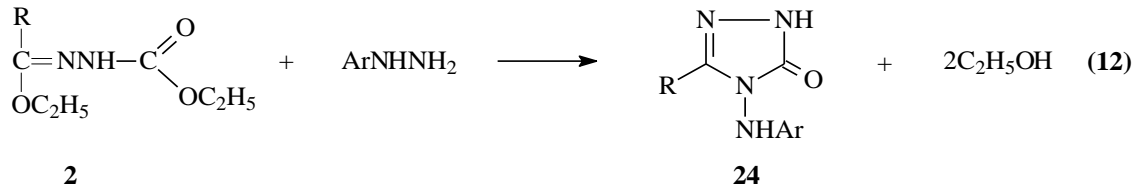
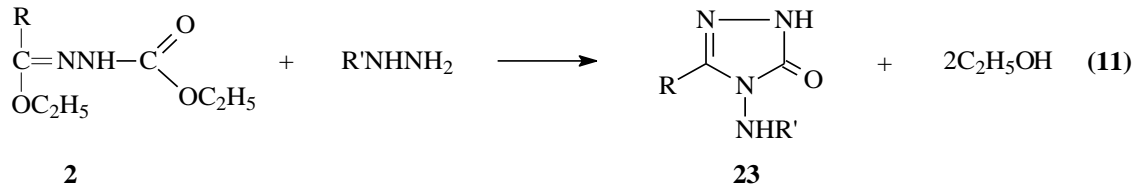
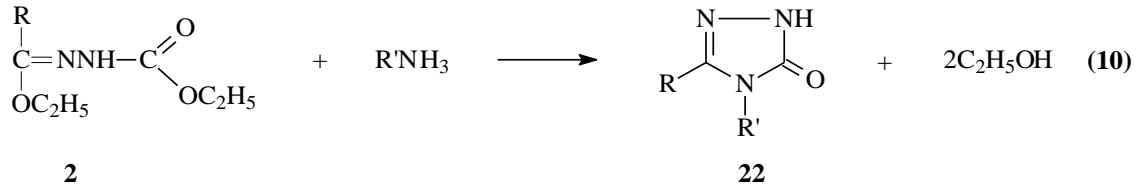
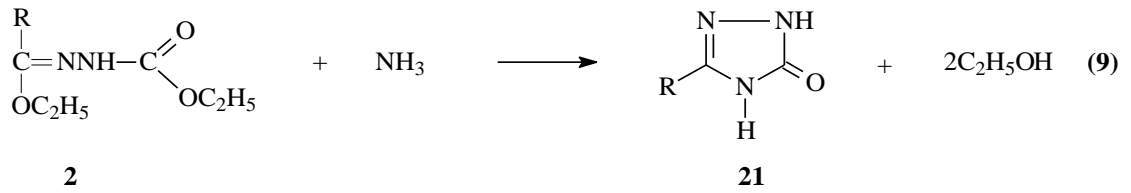


1 Tipi iminoesterlerin Pinner yöntemine (Denklem 1) göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 8) [12].

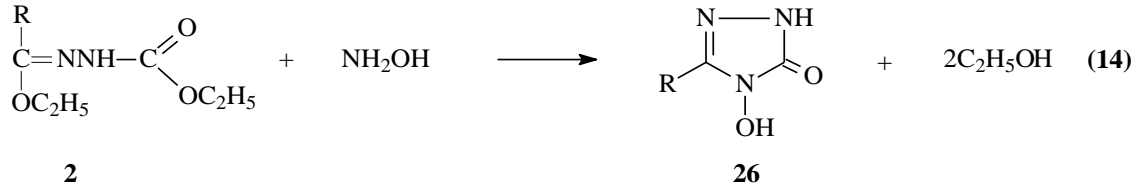
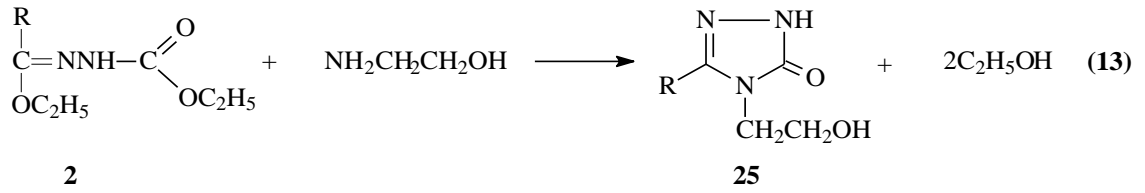


Denklem 2 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 2 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların

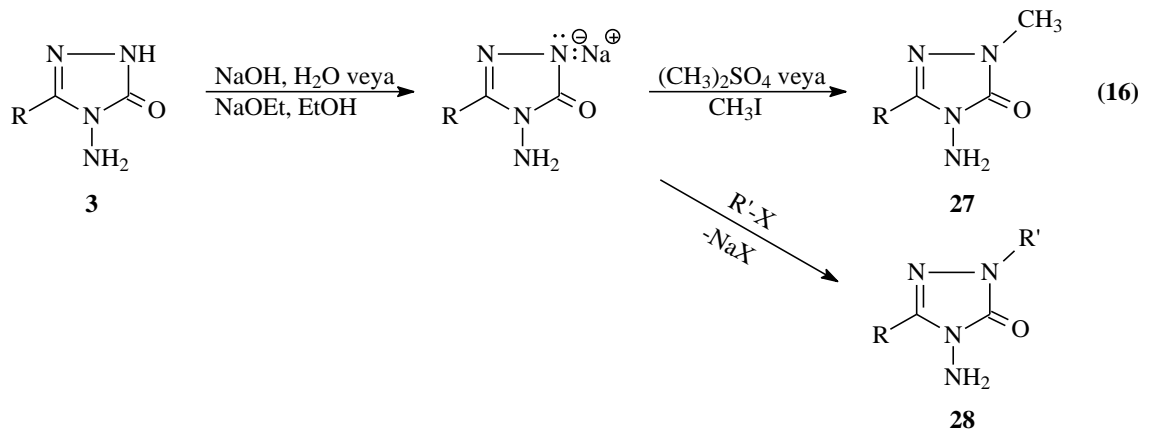
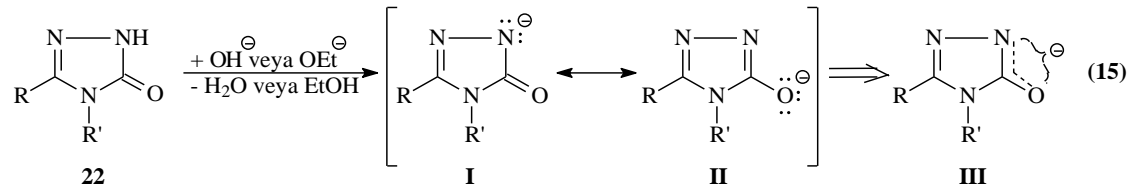
Denklem 3 uyarınca 3 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler sentezlenmiştir. Nitekim 2 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (21), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (22), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (23) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (24) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 9-12) [2, 11-15].



2 Tipi bileşiklerin yine son yıllarda incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 25 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 26 tipi bileşikler verildiği bildirilmiştir (Denklem 13 ve 14) [16, 17].

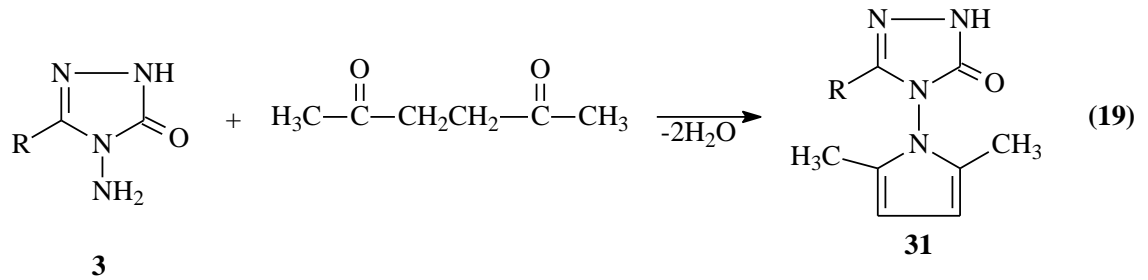
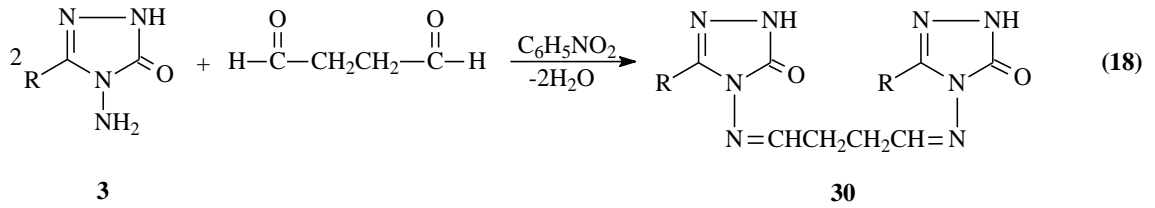
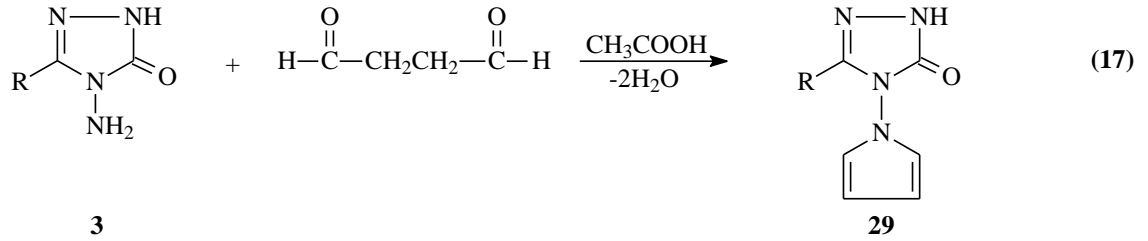


4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 15) 3 tipi bileşiklerin N-1’de alkillendirilebildiği ve karşın olan N-metil (27) ya da N-alkil (28) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Denklem 16) [7, 18, 19].



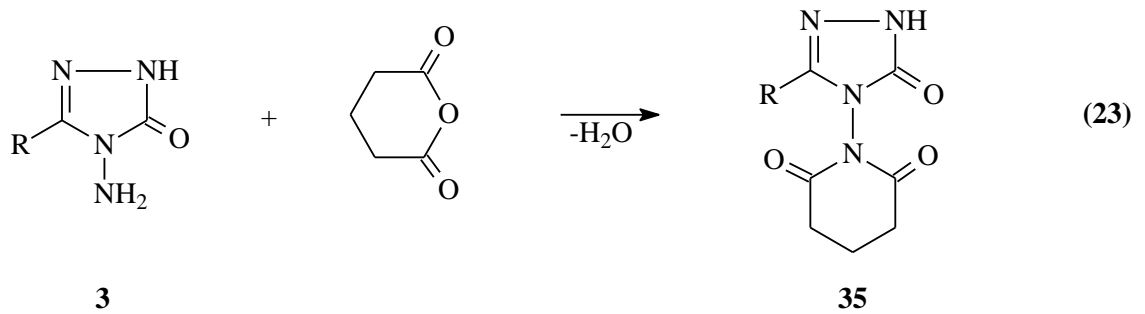
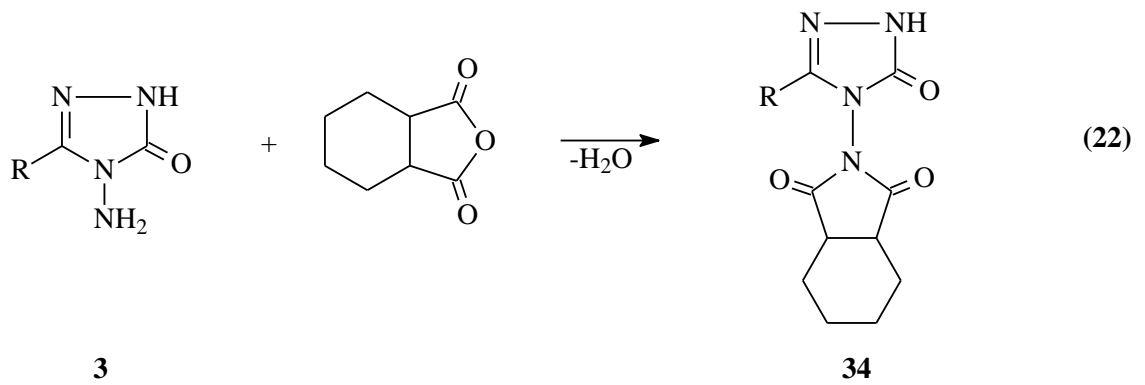
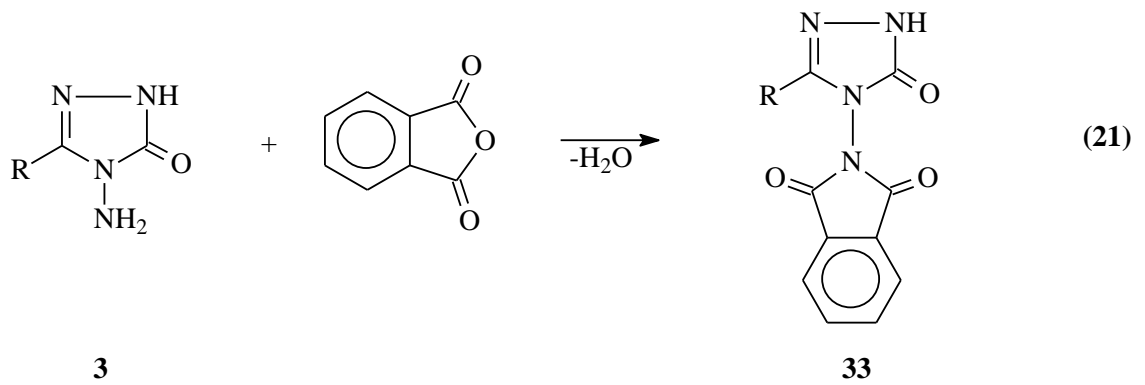
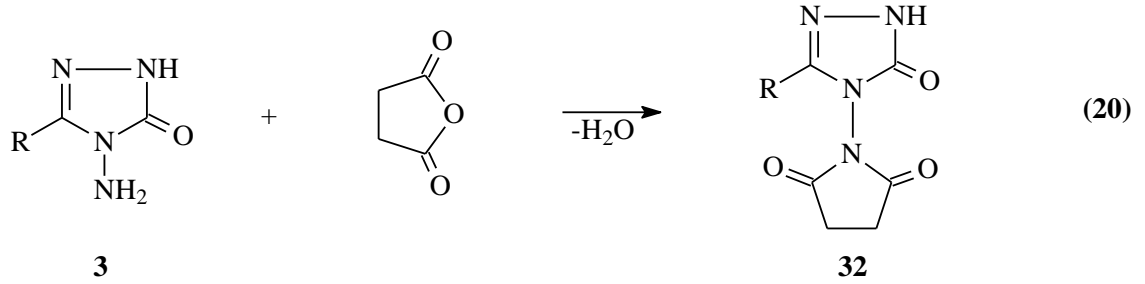
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-

triazol-5-on (29) 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 (30) 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 (31) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 17-19) [20, 21].

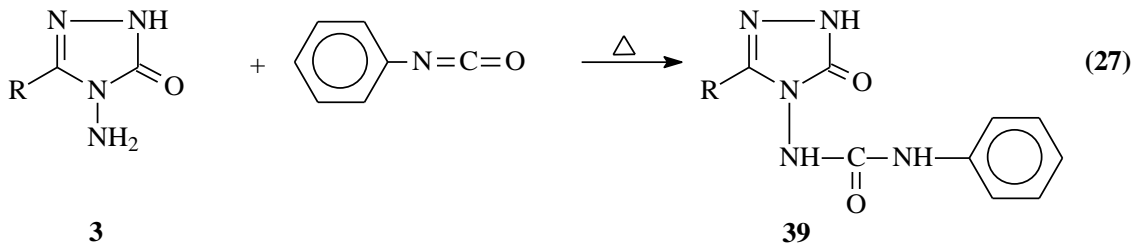
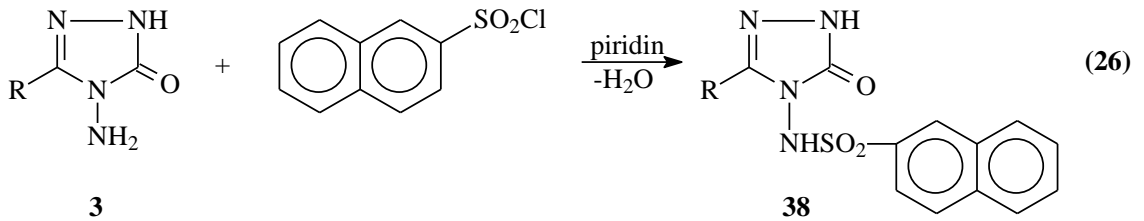
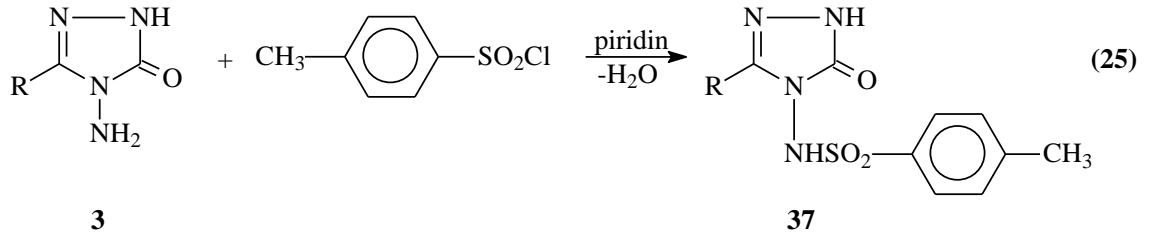
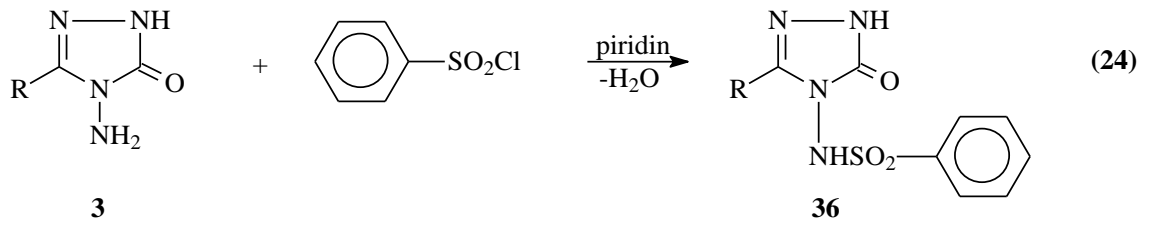


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 3 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid ve glutarik anhidrid ile muamelesinden *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla, 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (32), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (33), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-

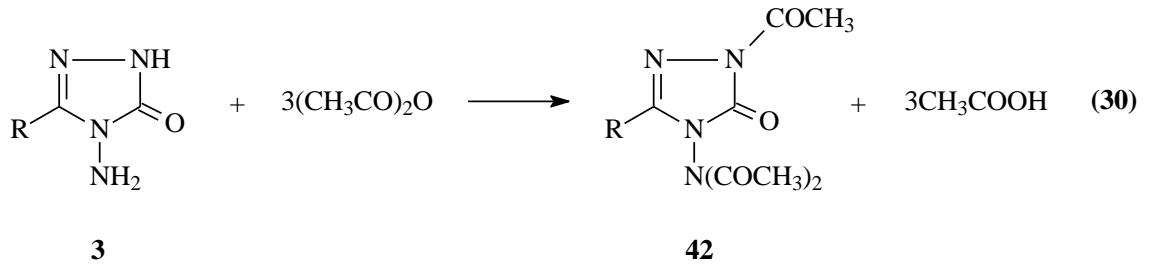
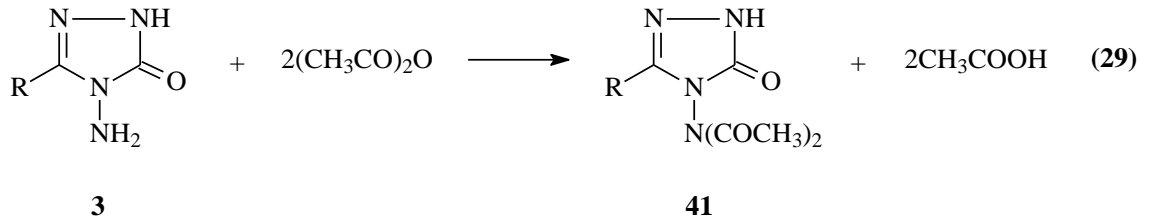
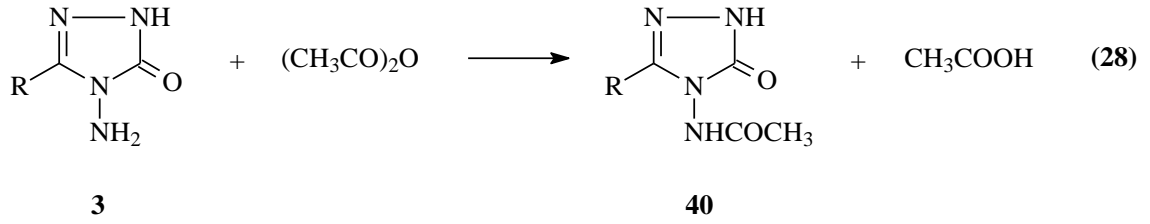
4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (34) ve 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (35) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 20-23) [22, 23].



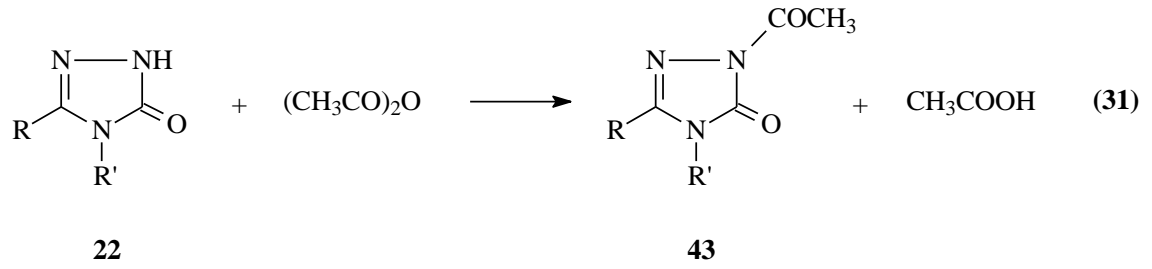
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 3 tipi bileşiklerin benzensulfonyl klorür, 4-toluensulfonyl klorür ve naftalen-2-sulfonyl klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonylamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (36), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonylamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (37) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonylamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (38) bileşik-leri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 24-26) [24]. Diğer bir çalışmada 3 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 39 tipi substitue üre türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 27) [25].



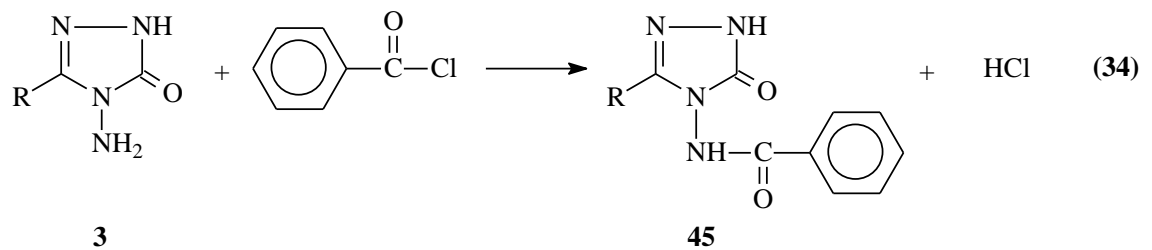
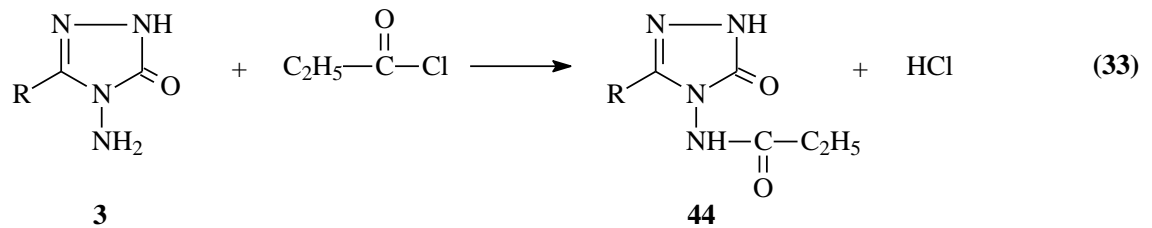
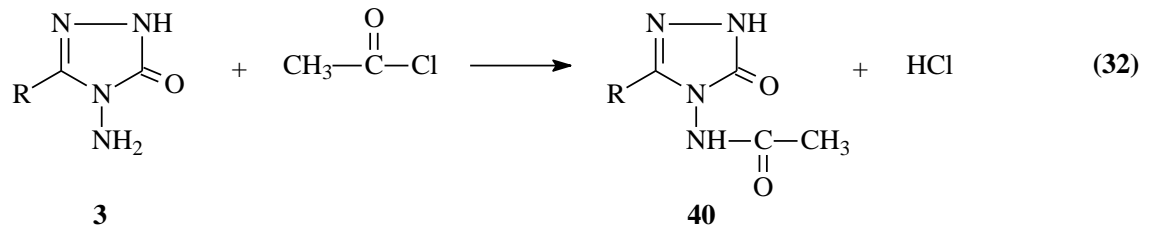
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 40 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 41 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 42 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 28-30) [5, 7].

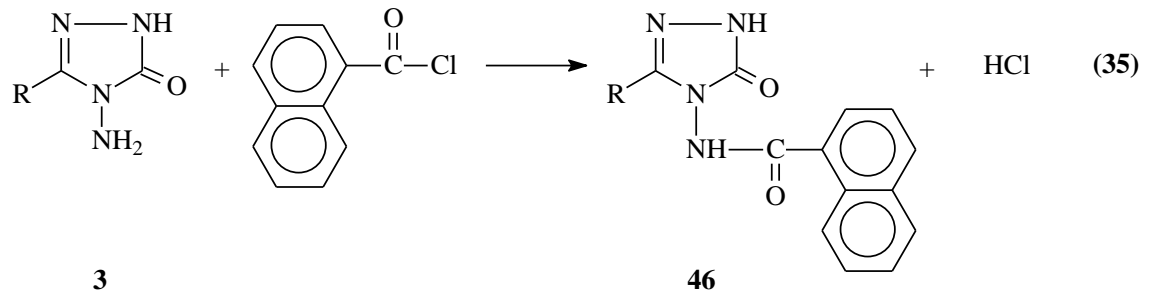


4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 32 tipi bazı 3,4-disubstitue-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 43 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 31) [18, 26].

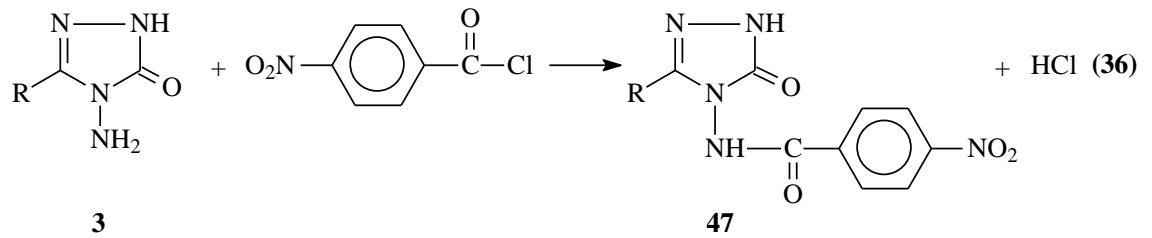


3 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 40 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 44 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 45 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 46 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 32-35) [27].

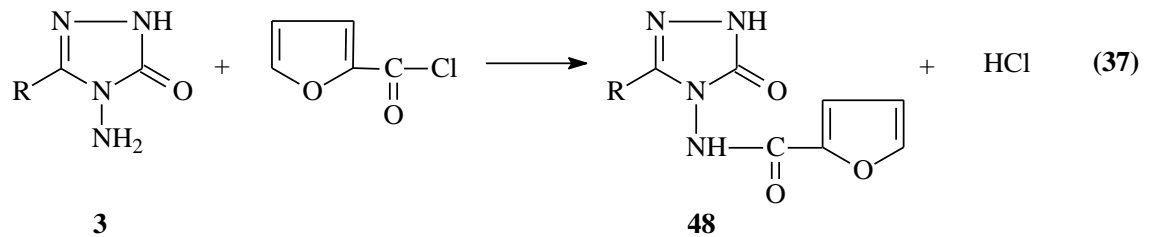


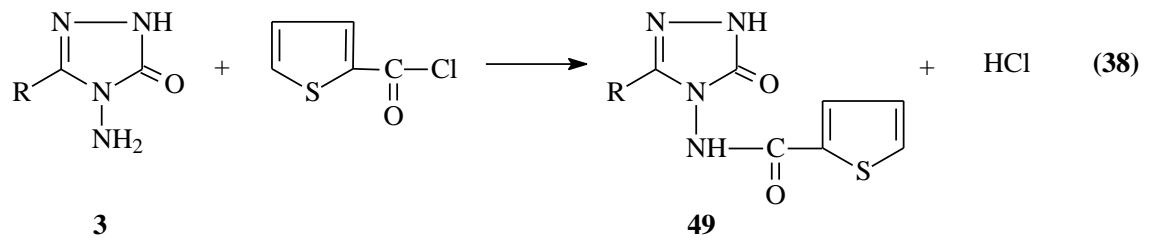


Bir başka çalışmada 3 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 47 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 36) [28].

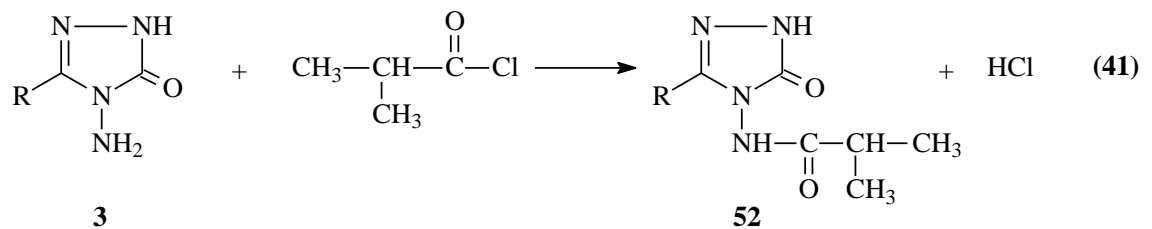
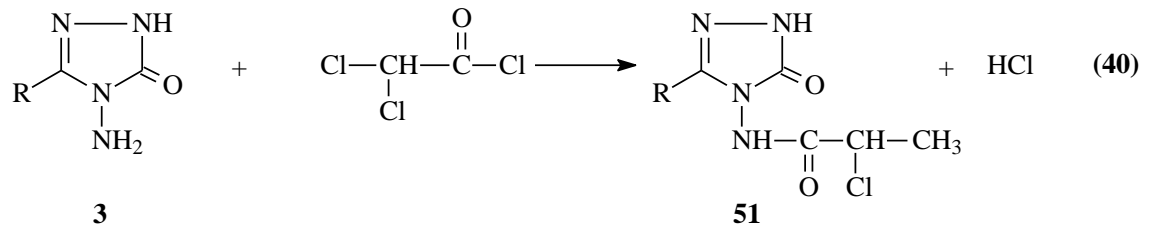
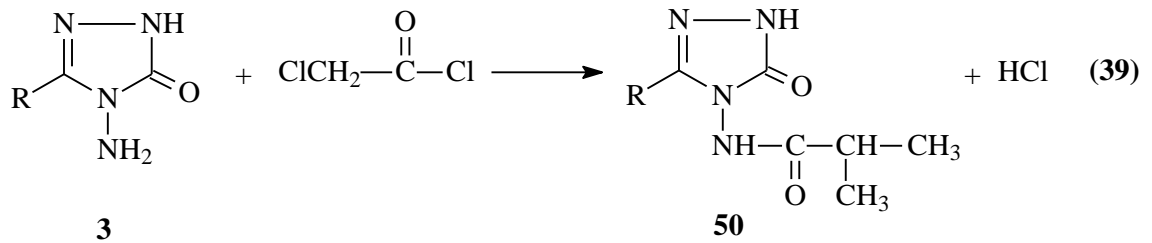


Son yıllarda 3 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 48 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 49 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 37 ve 38) [29, 30].



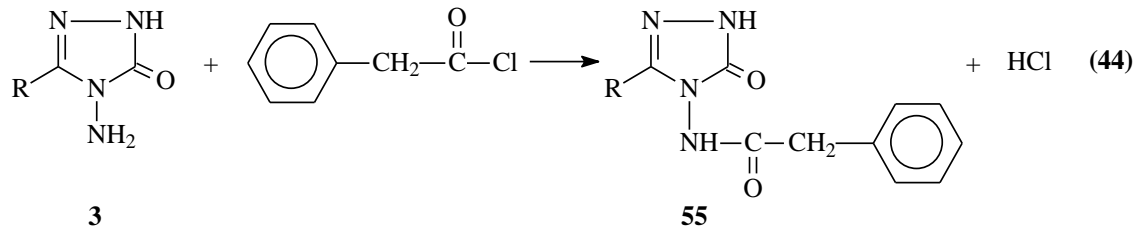
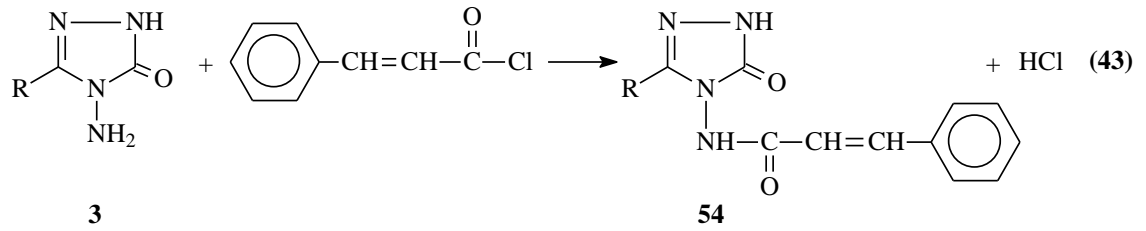
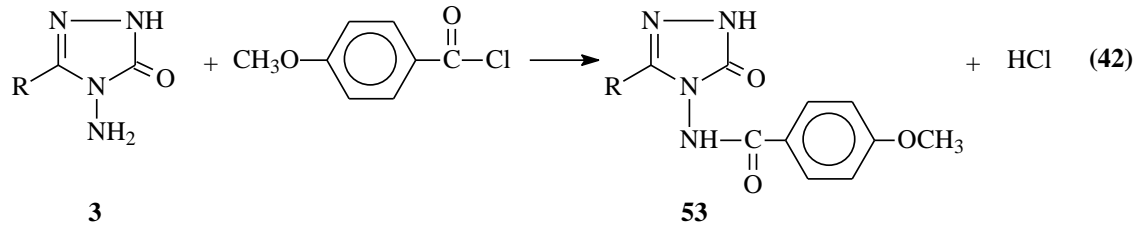


Benzer bir çalışmada ise 3 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (50), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (51) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (52) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 39-41) [31].



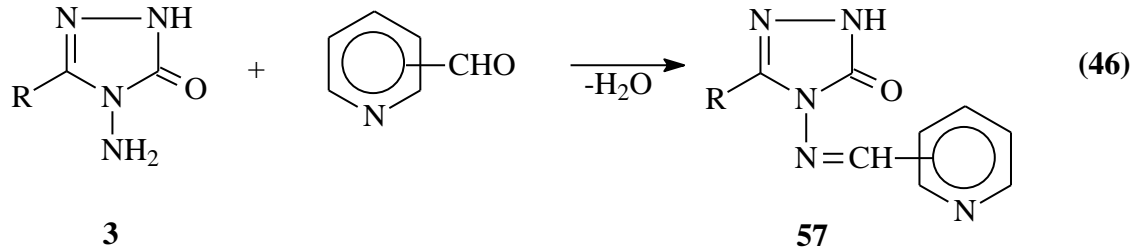
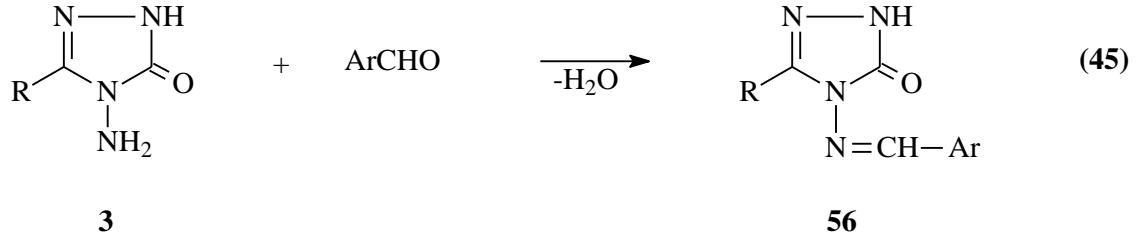
Çok yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 3 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 53 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-

metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 42) [29, 32]. Benzer şekilde 3 tipi bileşiklerin sinneroil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 54 ve 55 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 43 ve 44) [29, 33].

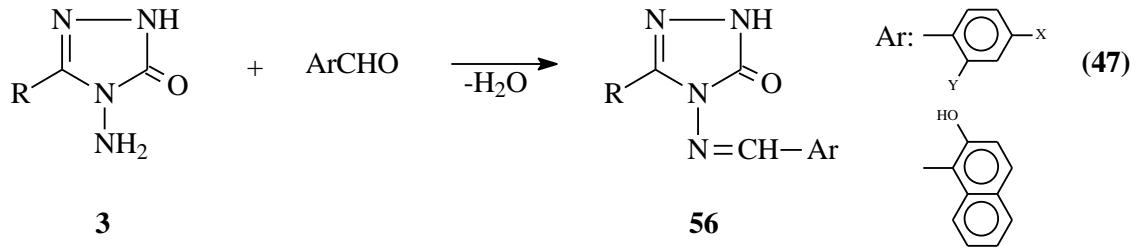


Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 3 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (56) elde edilmiştir (Denklem 45) [34, 35]. Nitekim 3 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 57

tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 46) [36].

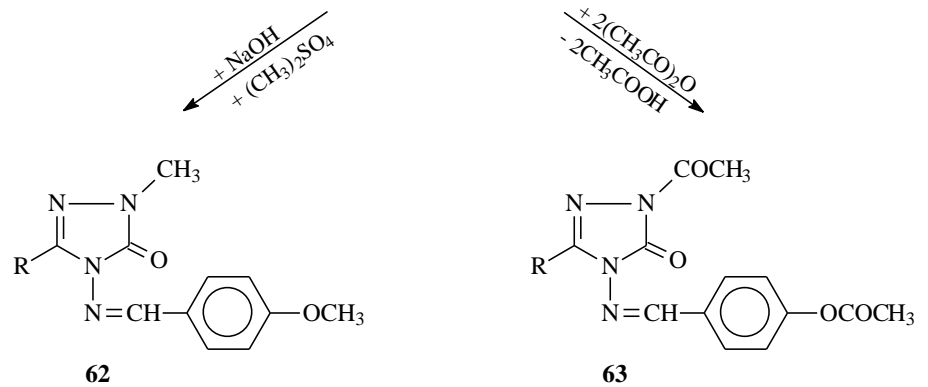
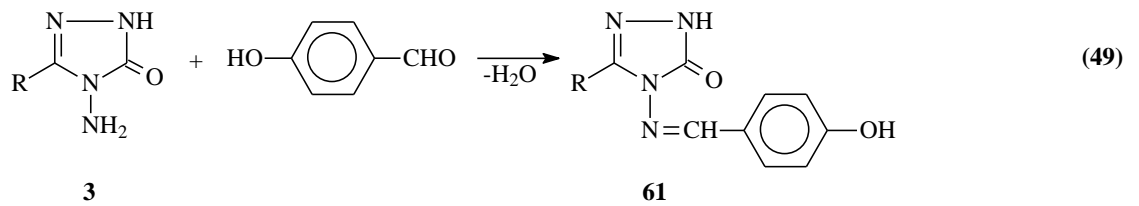
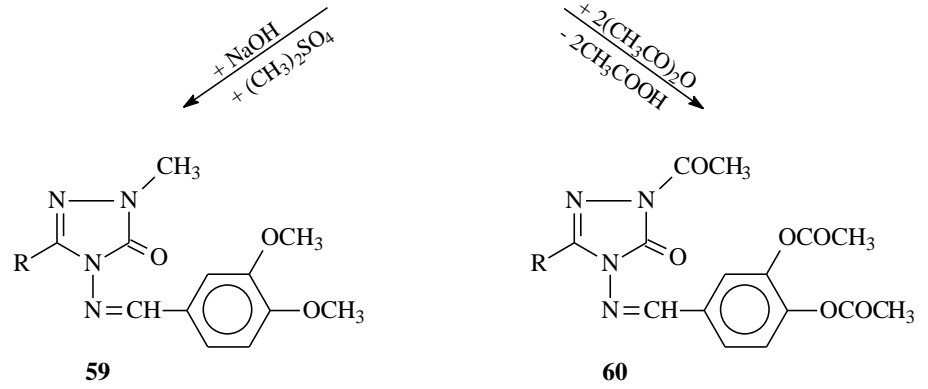
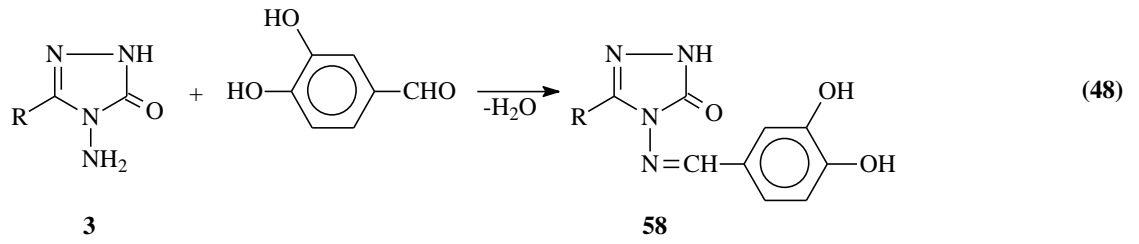


Bir başka çalışmada, 3 tipi bileşiklerin bazı aromatik aldehidler ile reaksiyonundan 56 tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin anti-tumor ve anti-HIV aktiflikleri incelenmiştir (Denklem 47) [37].

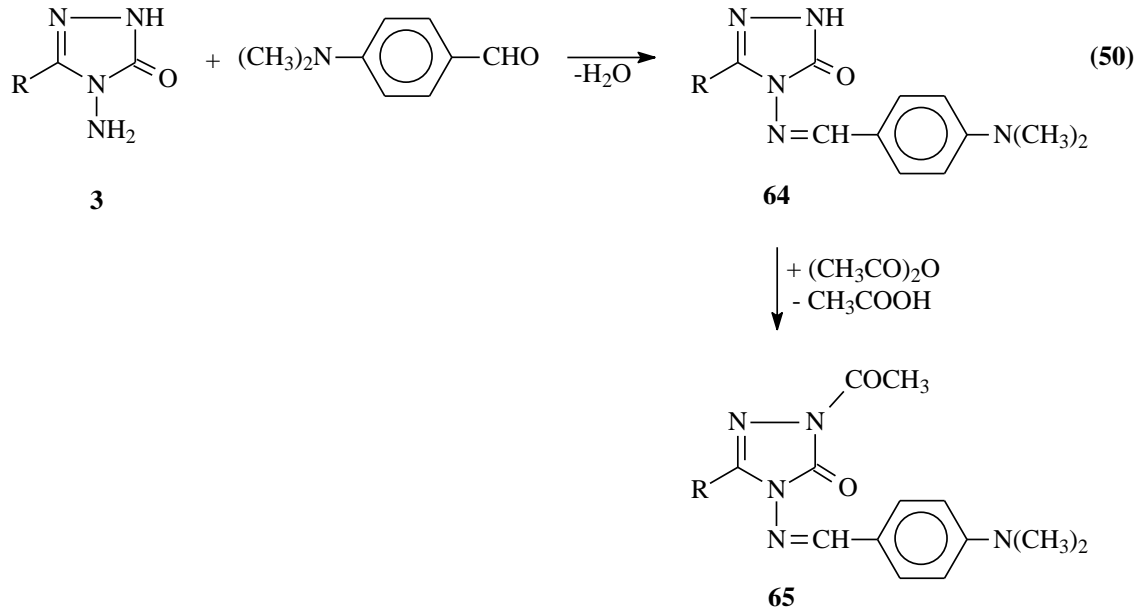


Son birkaç yılda 3 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 3 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 58 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile p*K*_a değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [18, 38]. Bu çalışmada ayrıca 58 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil

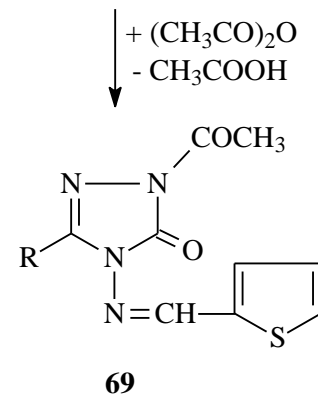
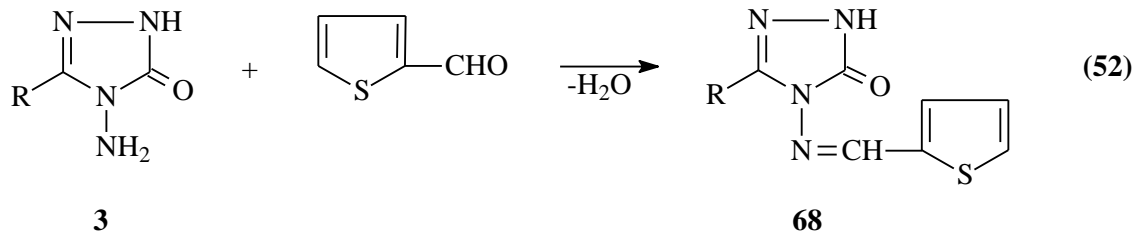
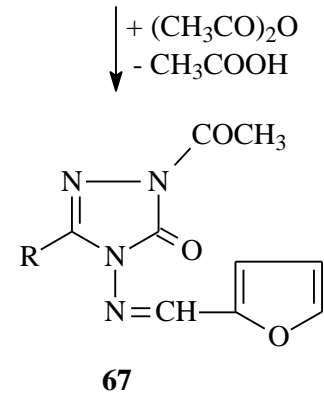
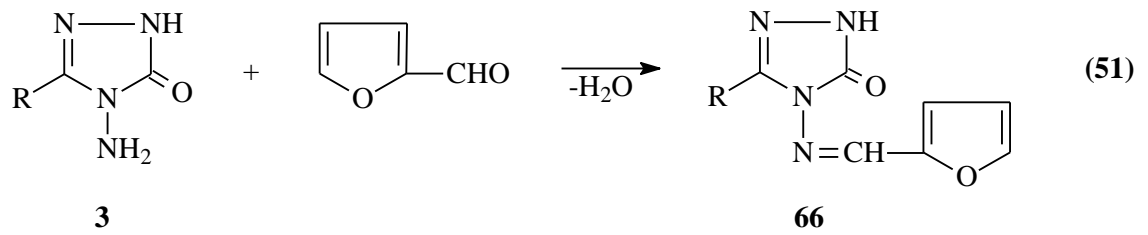
türevleri (59 ve 60) de elde edilmiştir (Denklem 48). Diğer çalışmada ise 3 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 61 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, N- ve O-metil ve asetil türevleri (62 ve 63) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [39]. Bu çalışmada ayrıca 61 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 49).



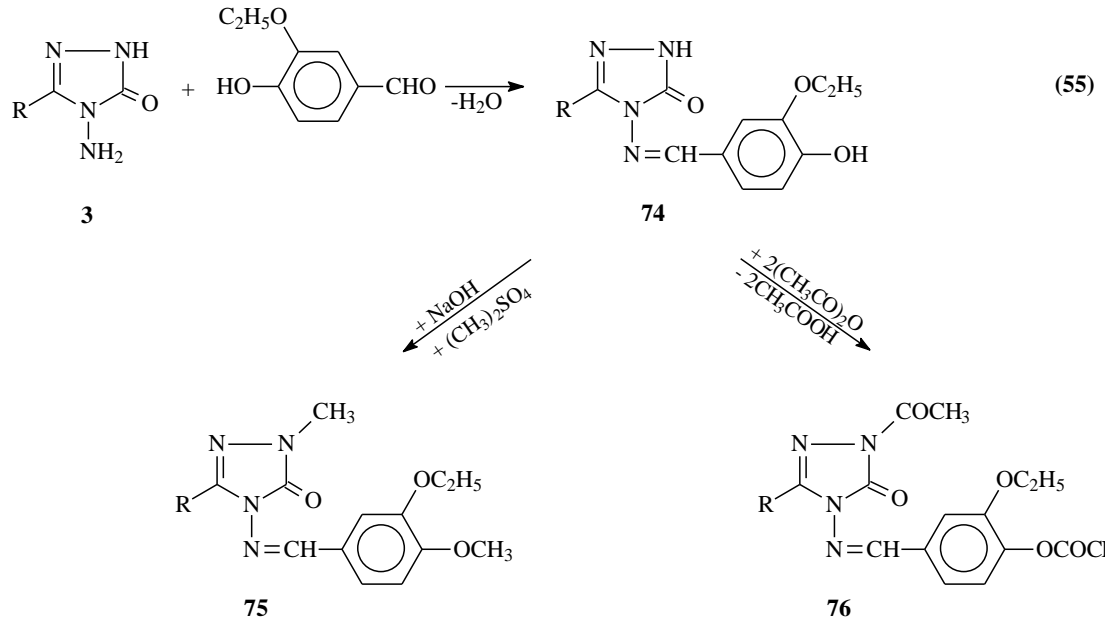
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 3 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 64 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilamino-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 64 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (65) elde edilmiştir (Denklem 50) [26].



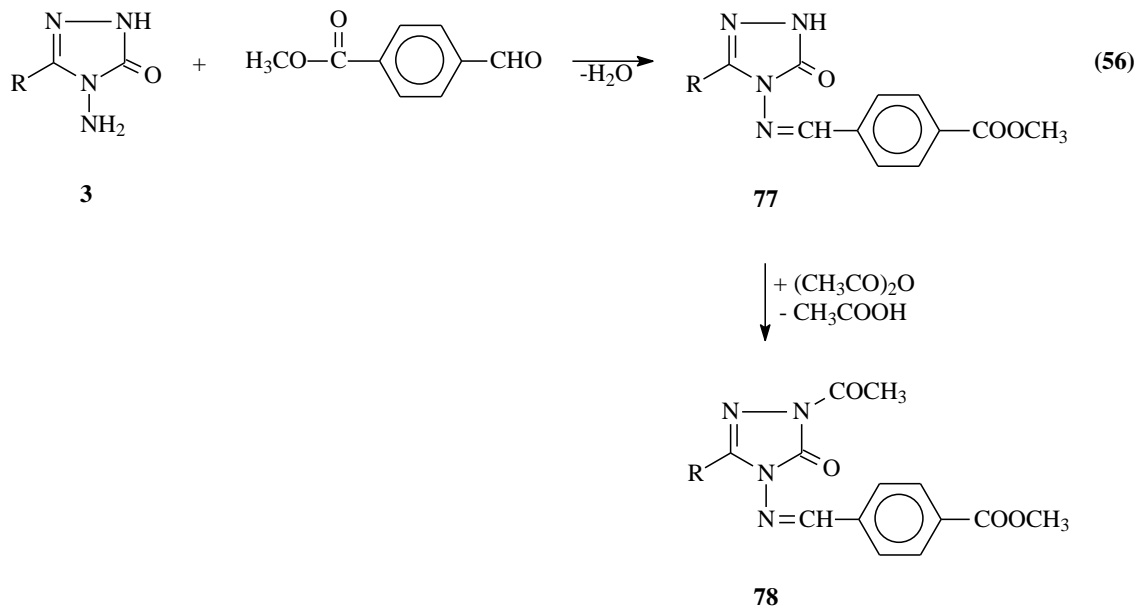
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 3 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (66) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (68) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 67 ve 69 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 66 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 51 ve 52) [40].



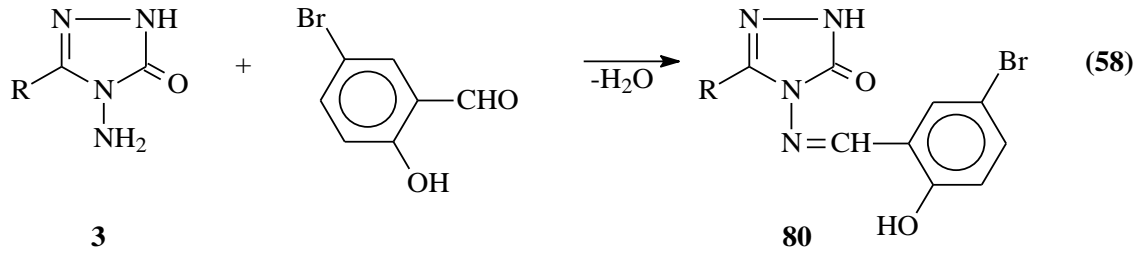
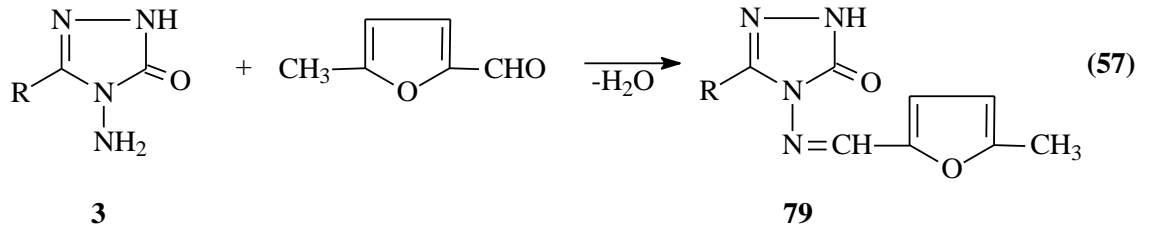
İmin tipi 70 ve 72 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 3 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [41], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [42] ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 70 ve 72 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (71 ve 73) elde edilmiştir (Denklem 53 ve 54) [42]



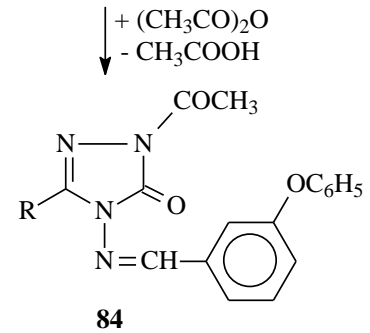
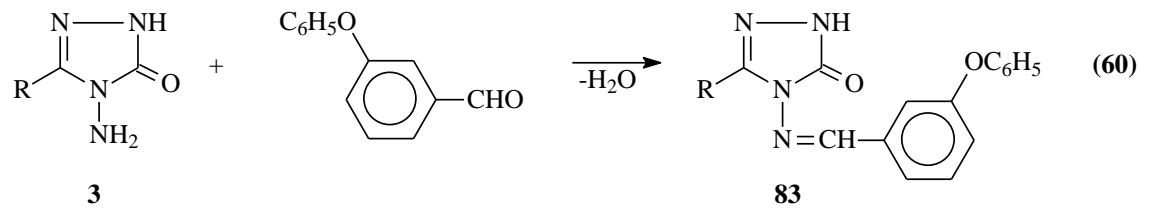
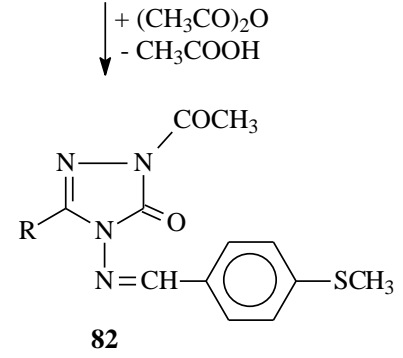
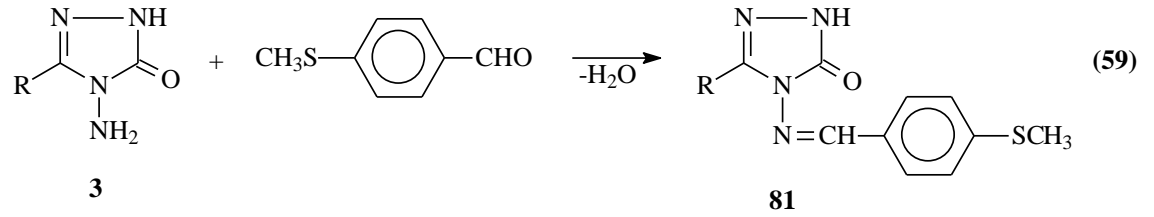
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onların (3) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 3 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 77 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve N-asetil türevleri (78) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 56) [44, 45].



Yine ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 3 bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 79 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [46], diğerinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (80) bileşikleri elde edilmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 57 ve 58) [47, 48].

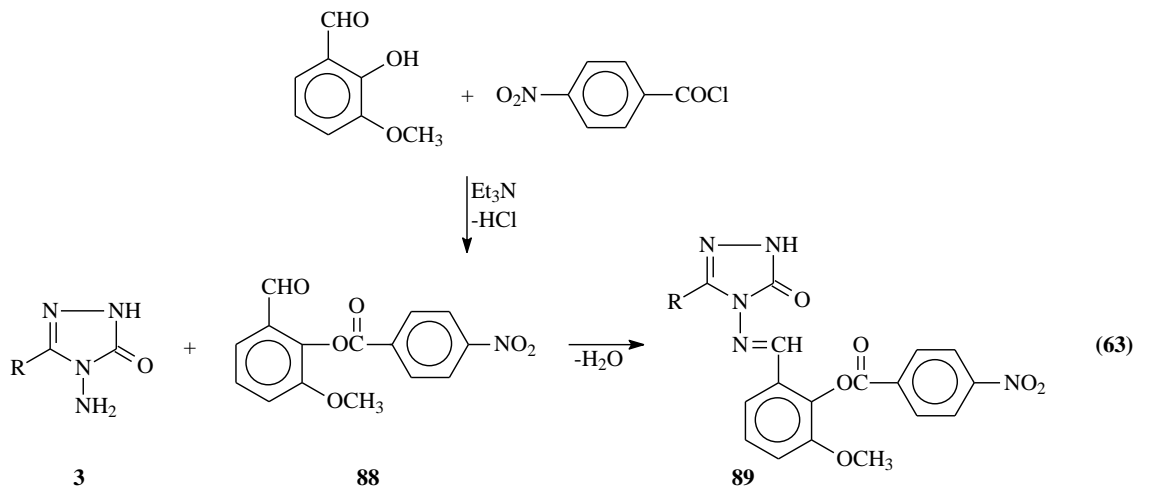
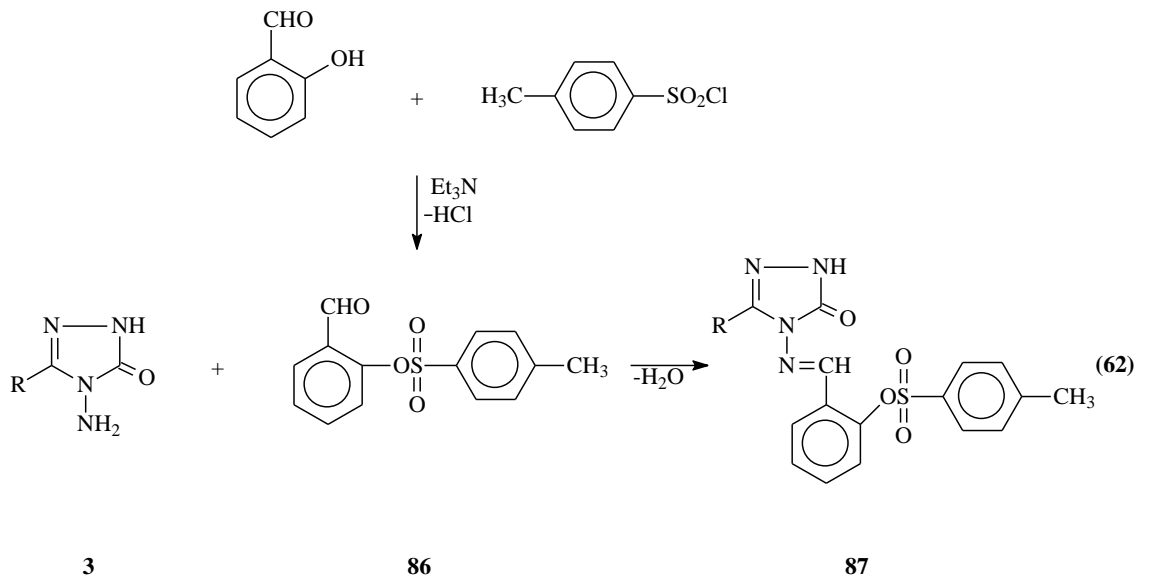
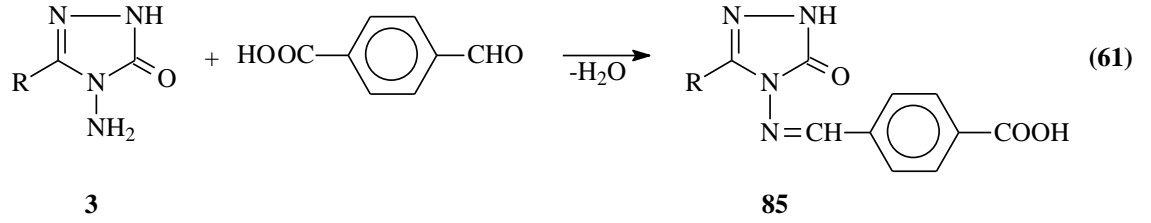


Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada 56 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 3 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (81) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 82 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 81 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 59) [49]. Diğer çalışmada ise 83 tipi bileşikler, 3 bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 84 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 83 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 60) [50].

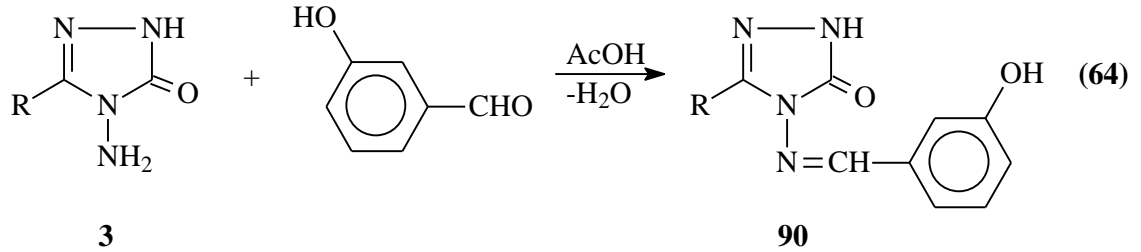


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3) bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehyd [51], 2-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehyd [52] ve 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehyd [53] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (85), 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (87) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (89) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklemler 61-63). Son iki çalışmada 86 ve 88 tipi benzaldehyd türevleri elde edilerek 3 tipi bileşiklerle reaksiyona sokulmuştur. Bu

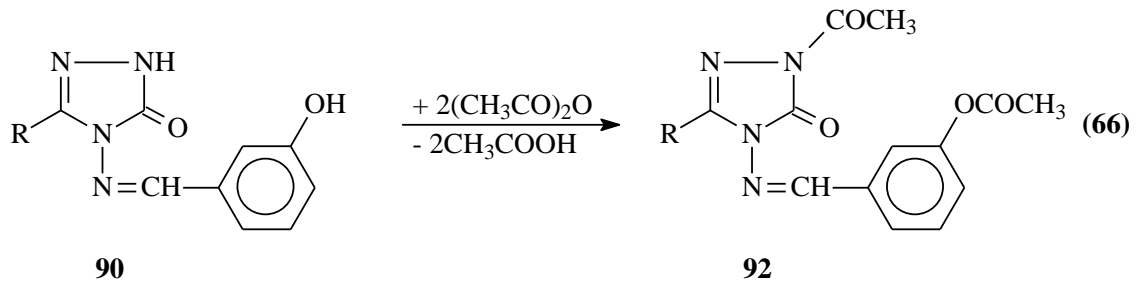
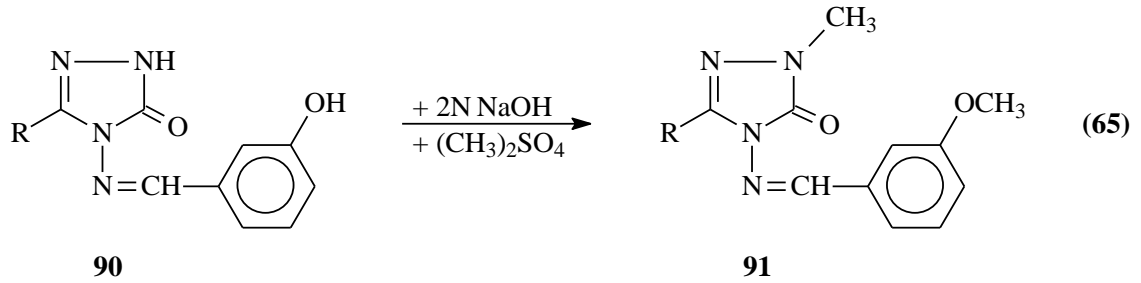
çalışmalarda ayrıca, 85 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 87 ve 89 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.



Ayrıca 3 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 90 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 64) [54].

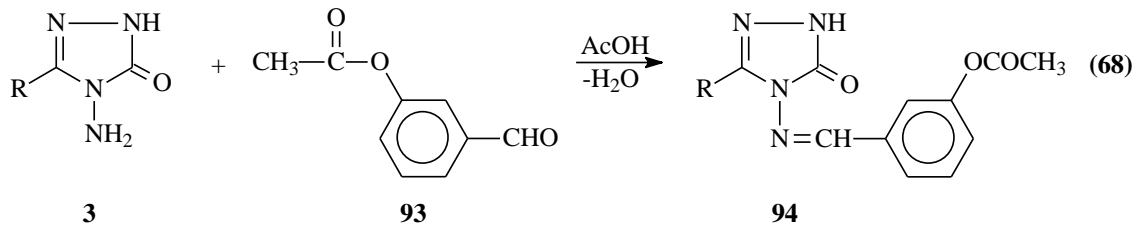
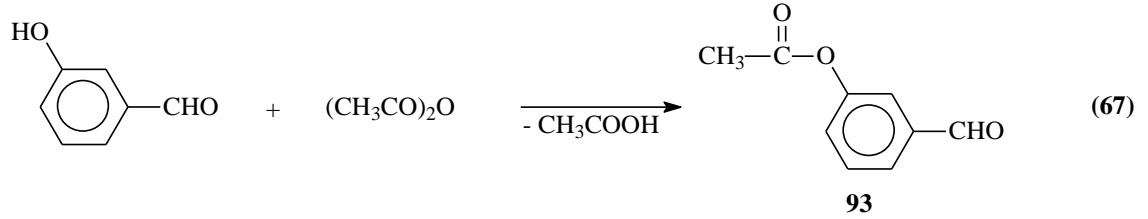


Çalışmada sentezlenen 90 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda (CH₃)₂SO₄ ile muamele edilerek 91 tipi N- ve O-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 65). Ayrıca, 90 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 92 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 66) [54].

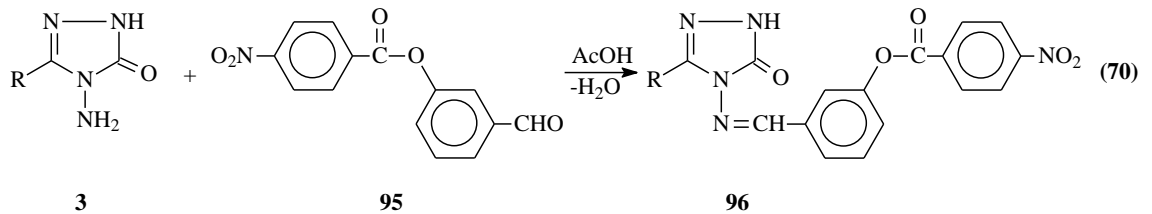
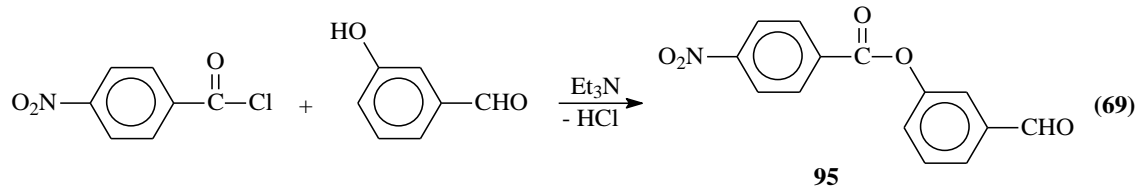


Aynı çalışmanın bir diğer bölümünde 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (93) 3 tipi bileşiklerle

reaksiyonundan 94 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 67 ve 68) [54].

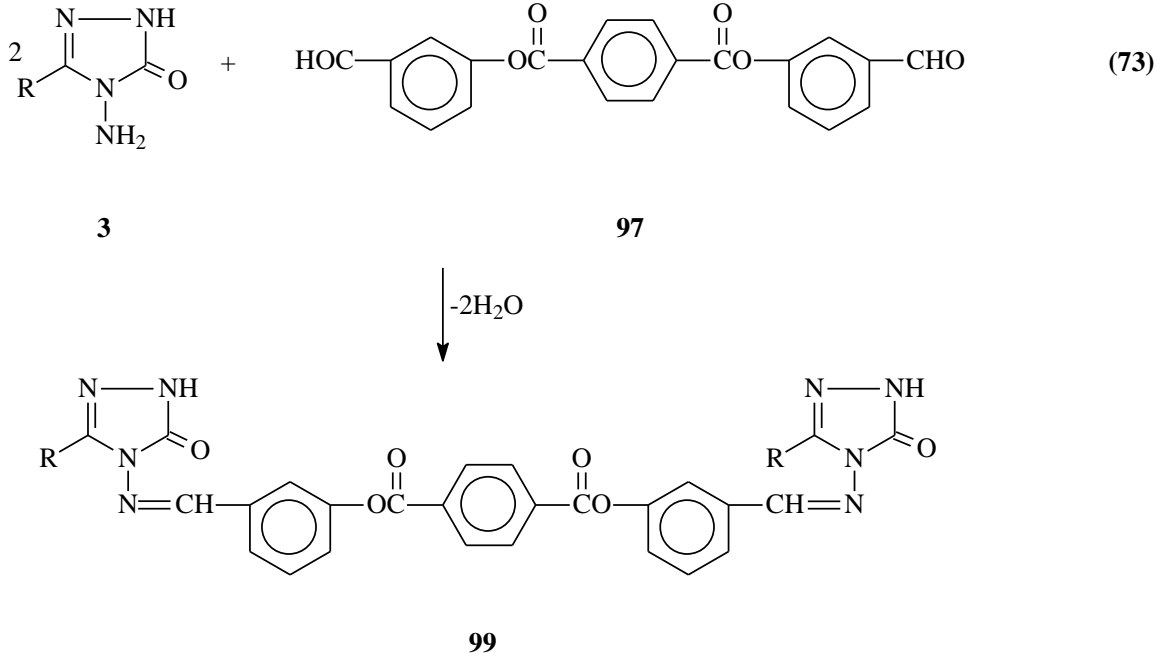
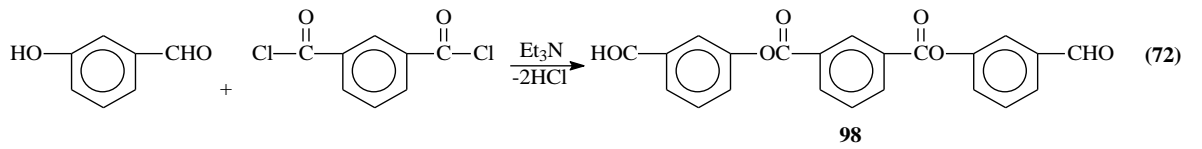
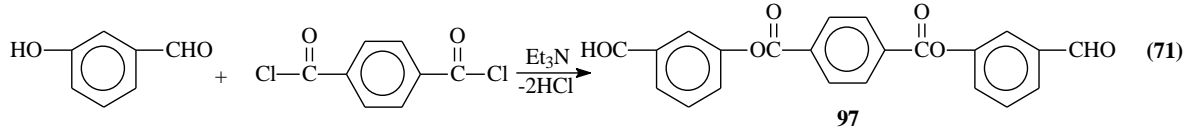


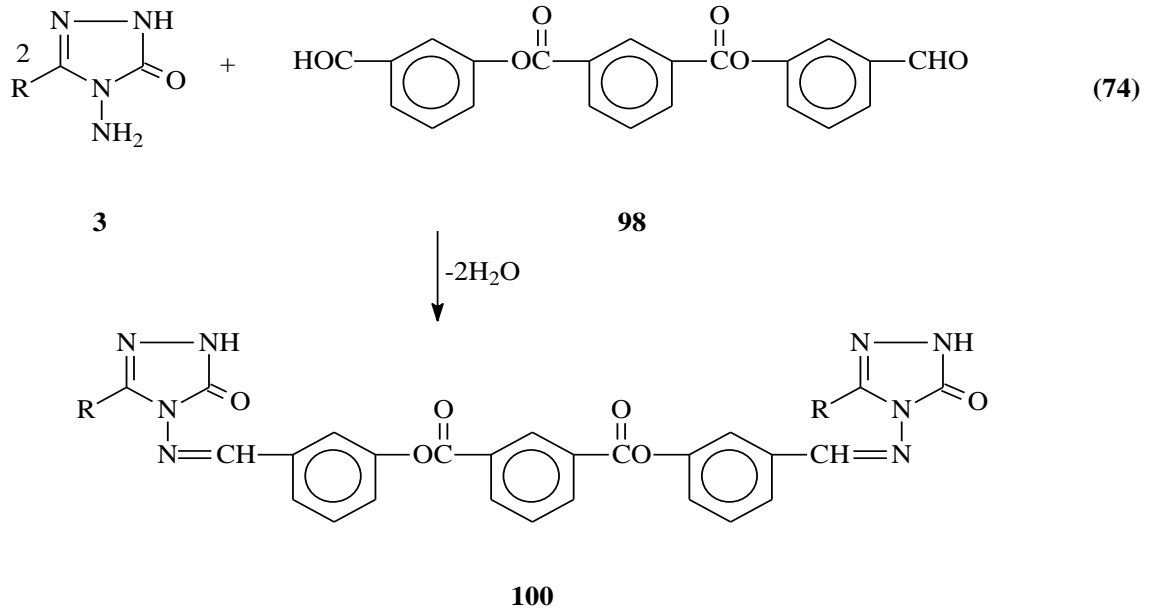
Bir diğer çalışmada ise, 3 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 69) 95 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 96 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 70) [54, 55].



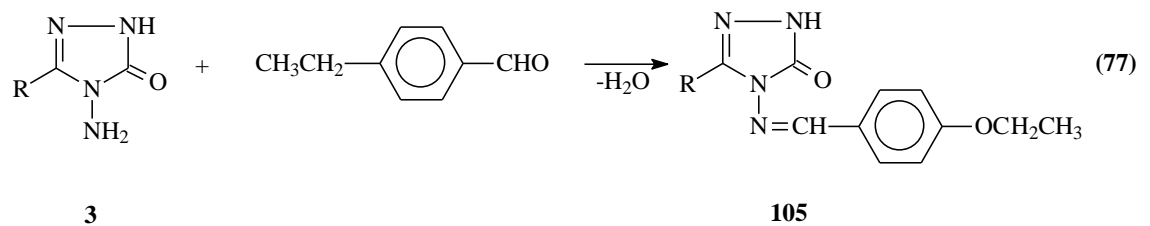
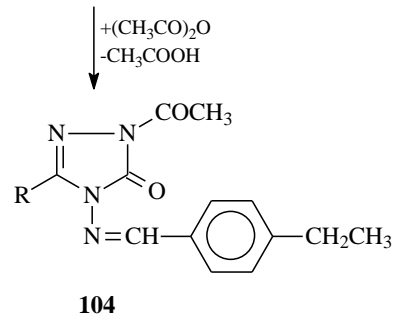
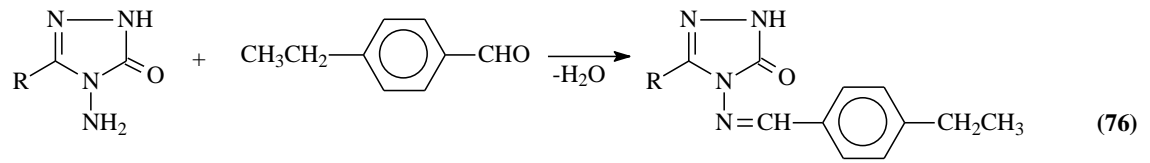
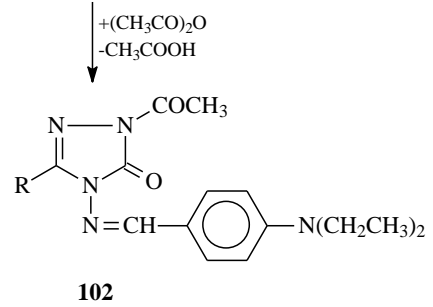
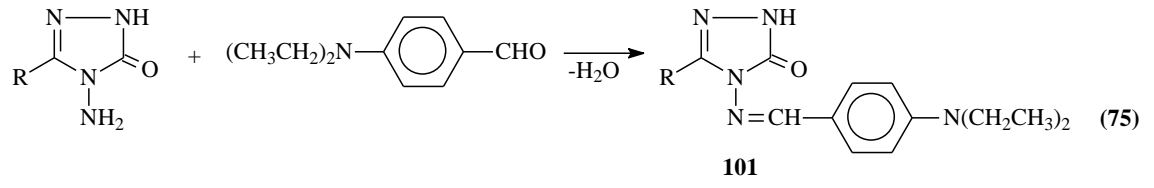
Son yıllarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile Denklem 71 ve 72 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (97) ve di-(3-formilfenil)

izoftalat (98) ile 3 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 99 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil tereftalat ve 100 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 71-74) [56].



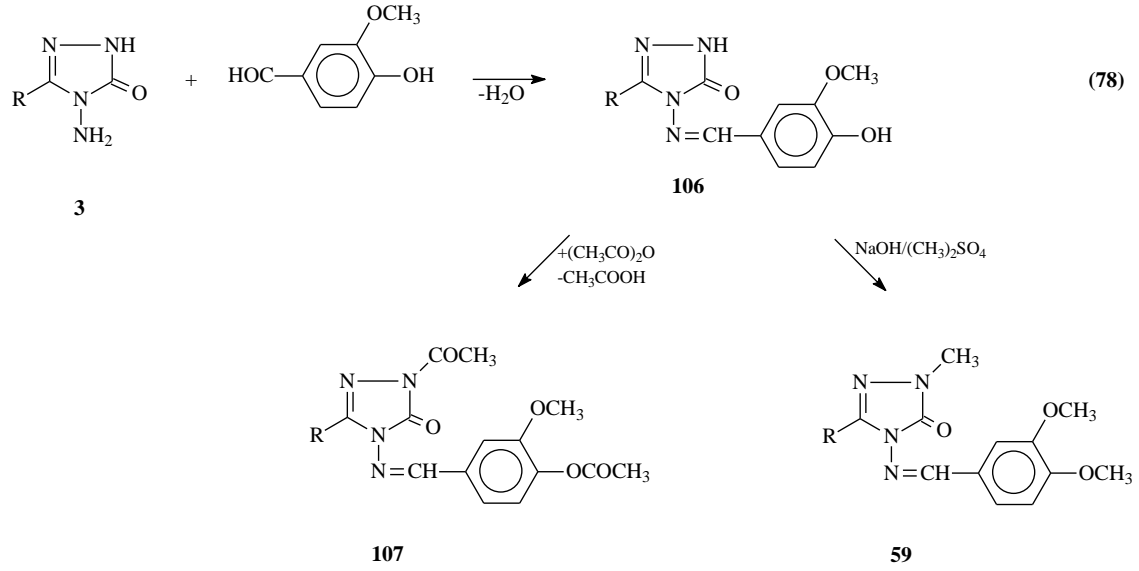


56 Tipi heterosiklik yeni imino bileşiklerinin elde edildiği üç ayrı çalışmada 3 tipi bileşiklerinin 4-dietilaminobenzaldehid, 4-etilbenzaldehyd ve 4-etoksibenzaldehyd ile reaksiyonlarından sırasıyla, 101 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 103 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 105 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. 101 ve 103 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (102 ve 104) de elde edilmiştir. Her üç çalışma kapsamında sentezlenen 101-105 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 101, 103 ve 105 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek asitlik sabitleri bulunmuştur (Denklem 75-77) [57-60].

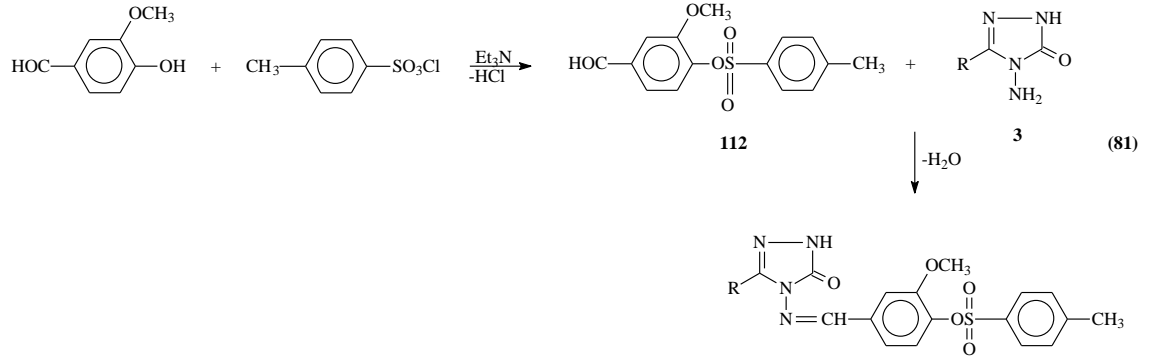


3 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 106 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 106 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 107 ve 59 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 78). Çalışmada ayrıca, 106 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde

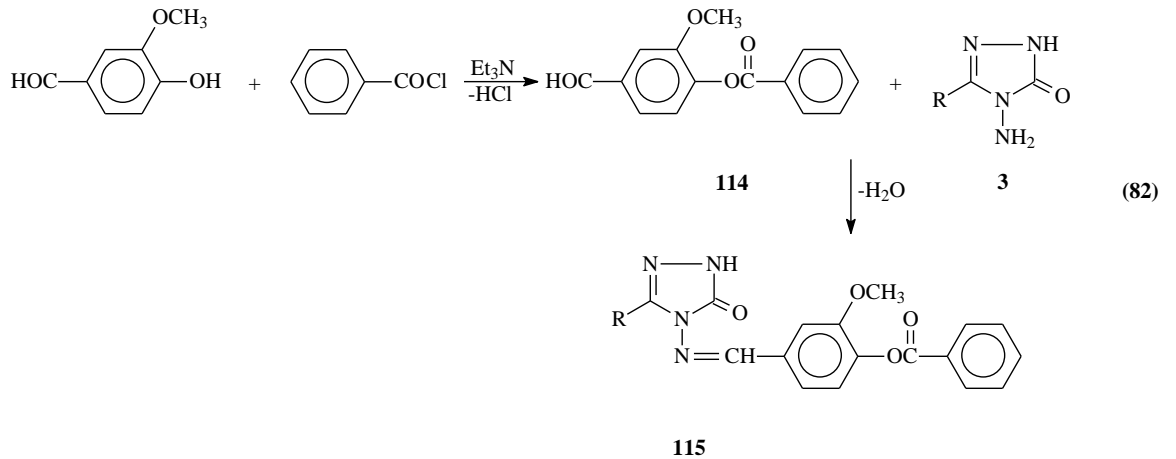
TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir [61, 62].



Benzensulfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 108 tipi benzaldehid türevinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 109 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 79). Çalışmada ayrıca 109 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle pK_a değerlerinin tayini yanında 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri ve DNA ile eşleşme özellikleri incelenmiştir [63-66].

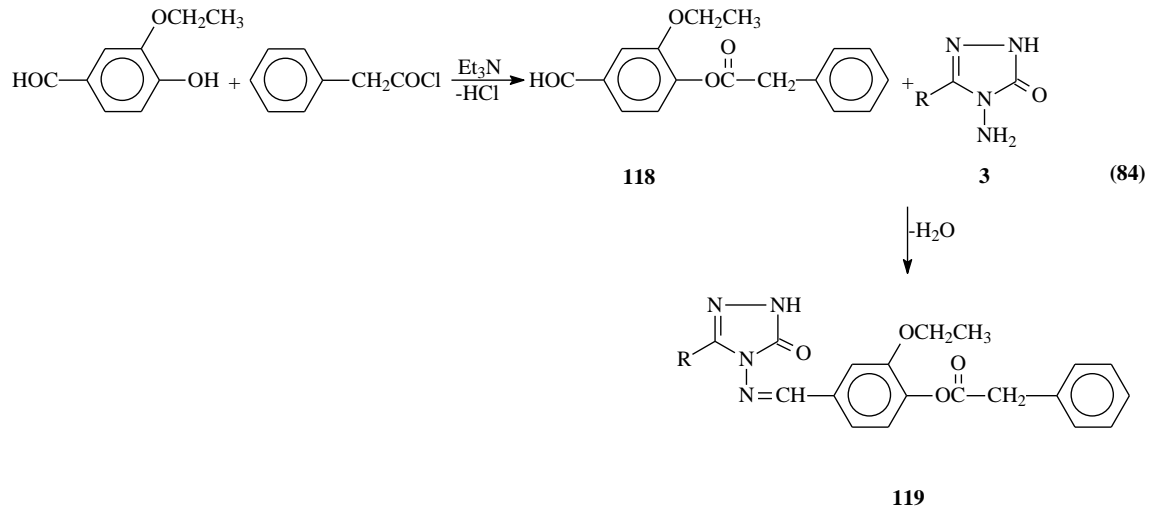
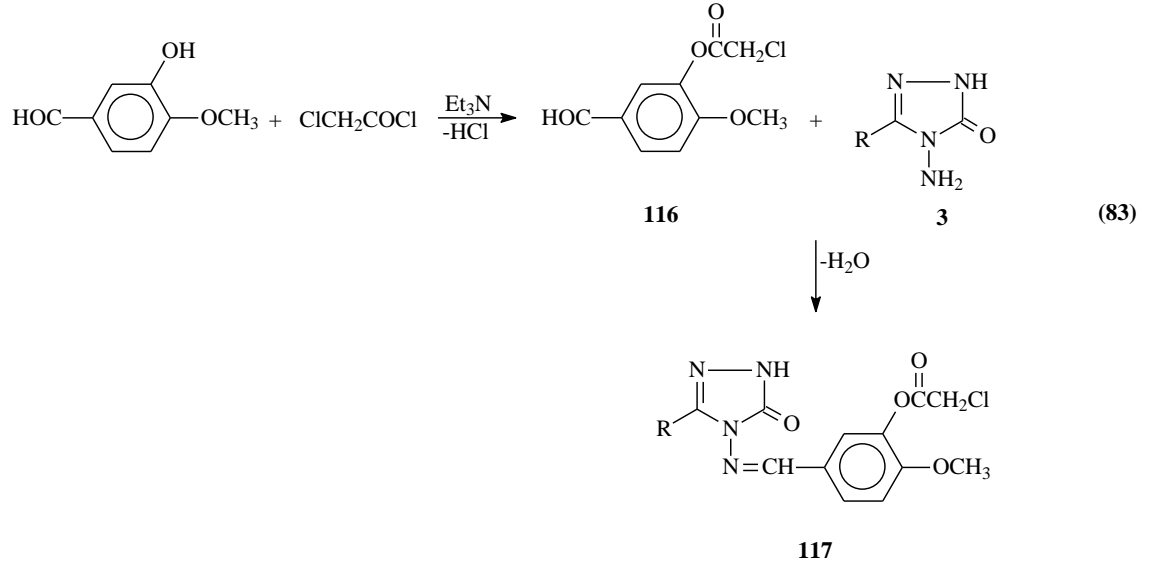


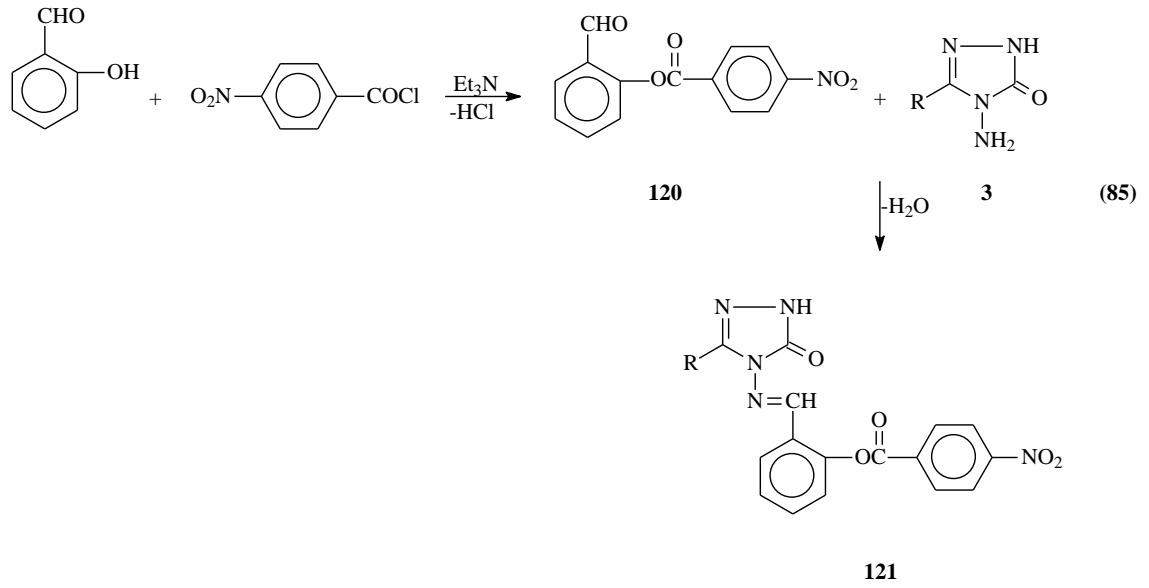
Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda benzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 114 tipi benzaldehid türevinin 3 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 115 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 82) [72].



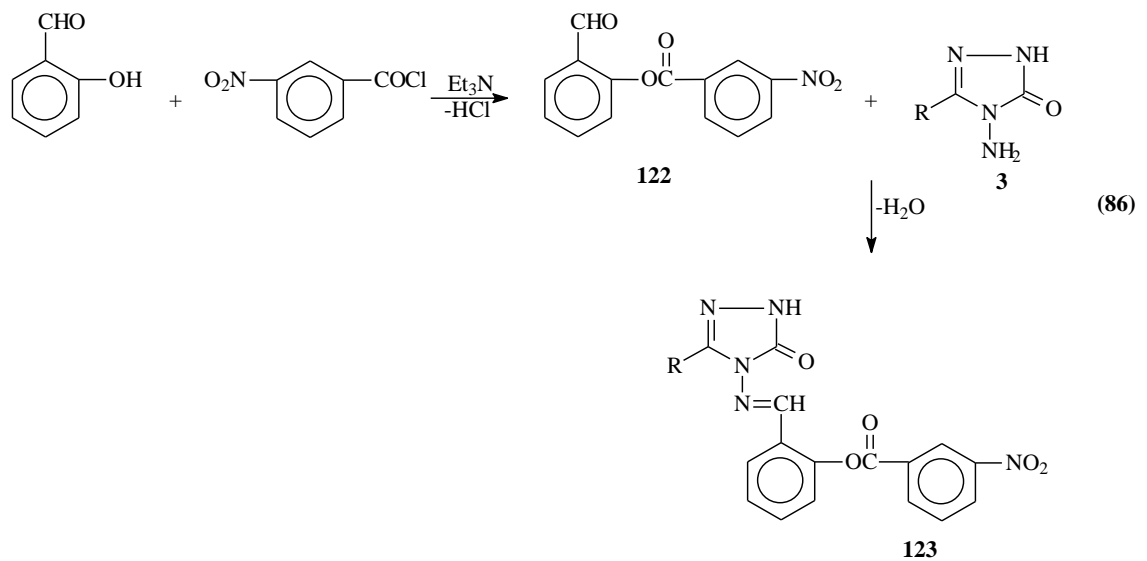
Bir başka çalışmada ise kloroasetil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden 116 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 117 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilen 118 tipi benzaldehid türevinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 119 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksisbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise p-nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında

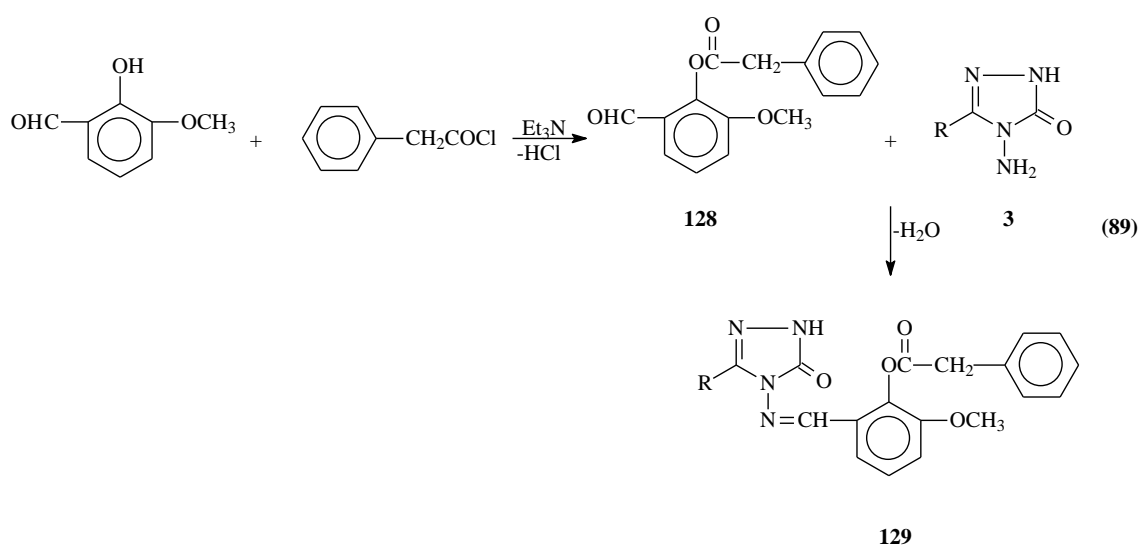
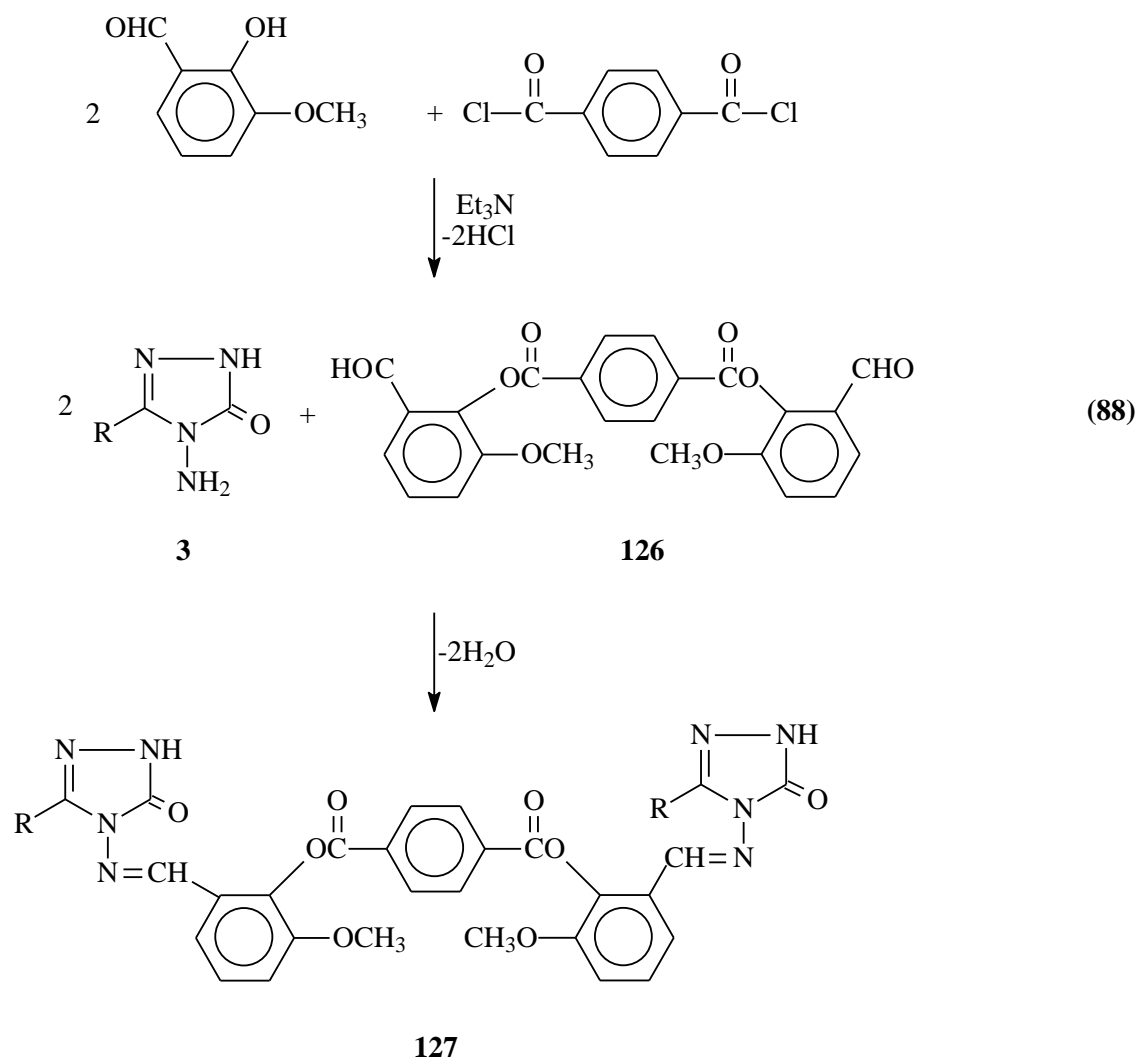
buz banyosunda salisilaldehid ile muamelesinden elde edilen 120 tipi benzaldehid türevinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 121 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 83-85) [73-75].



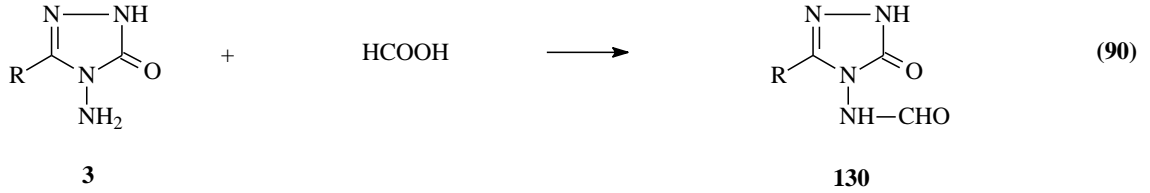


3-Nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında salisilaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 122 tipi benzaldehid türevinin 3 tipi bileşikler ile reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 123 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda p-nitrobenzoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile trietilamin varlığında muamelesinden 124 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin de 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 125 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 86 ve 87) [76, 77].

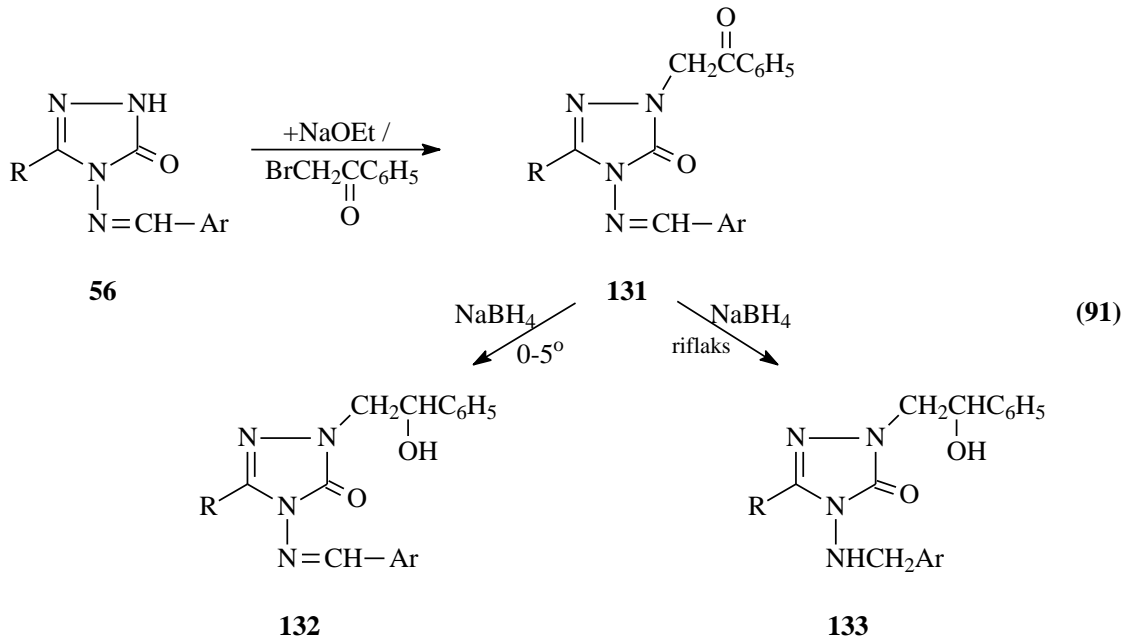




Yapılan bir çalışmada ise 3 tipi bileşiklerin formik asit ile muamelesinden 130 tipi 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 90) [80].

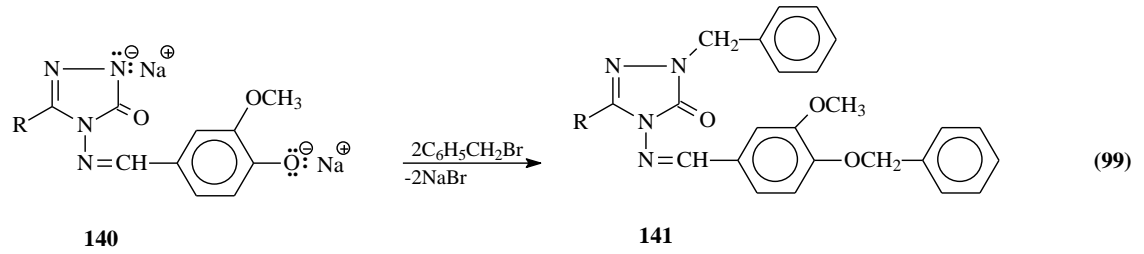
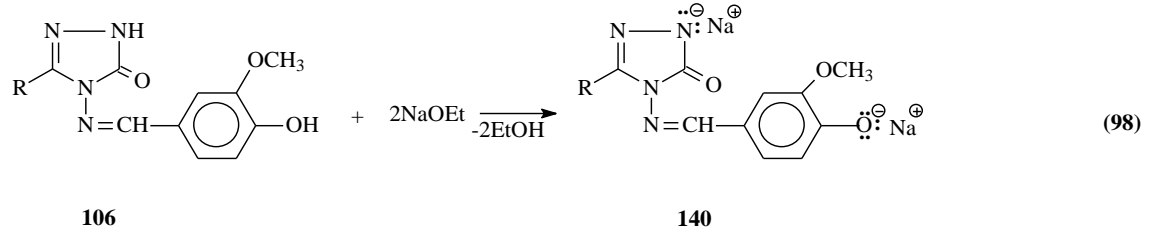


Son yıllarda yapılan ilginç bir çalışmada 56 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve sentezlenen 131 tipi bileşiklerin farklı iki reaksiyon şartlarında NaBH₄ ile indirgenme reaksiyonları incelenerek 132 ve 133 bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 91) [81].

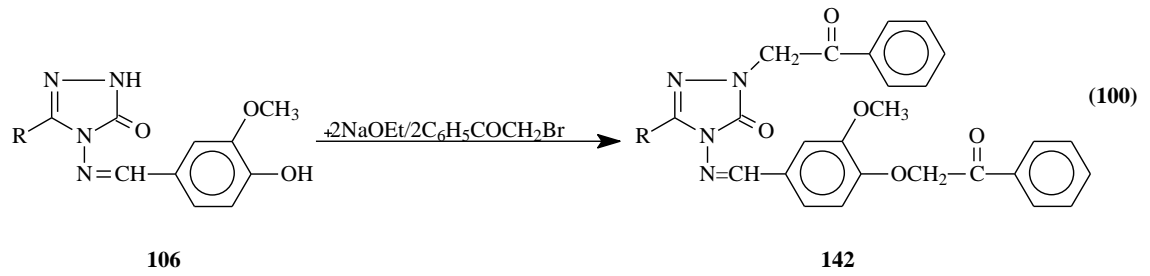


Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin buz banyosunda trietilamin varlığında fenilasetilklorür ve p-metilbenzoil klorür ile ayrı ayrı muamelesinden elde edilen sırasıyla 134 ve 137 tipi benzaldehid türevlerinin 3 tipi bileşiklerle muamelesinden 135 ve 138 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada

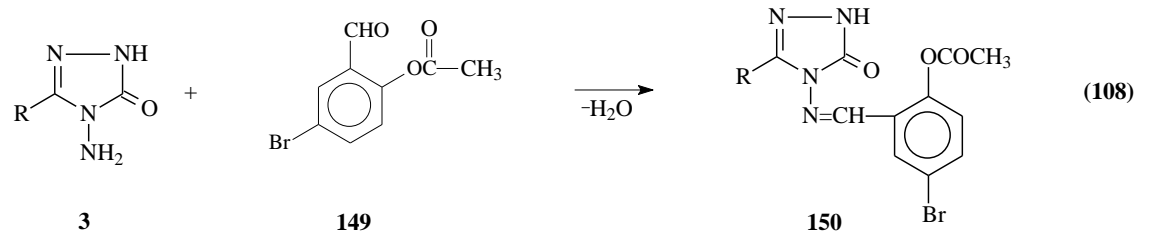
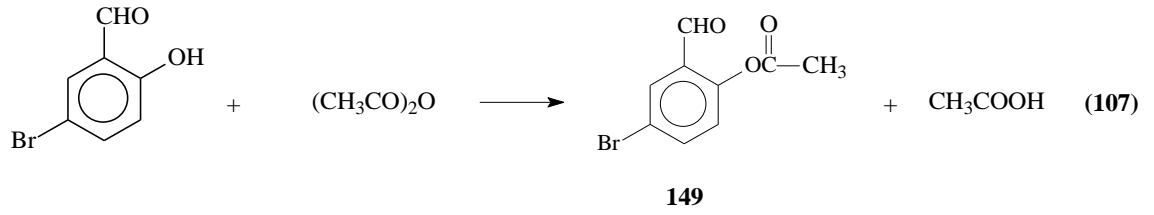
reaksiyonlarından N- ve O-benzil türevleri olan 141 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 98 ve 99) [82].



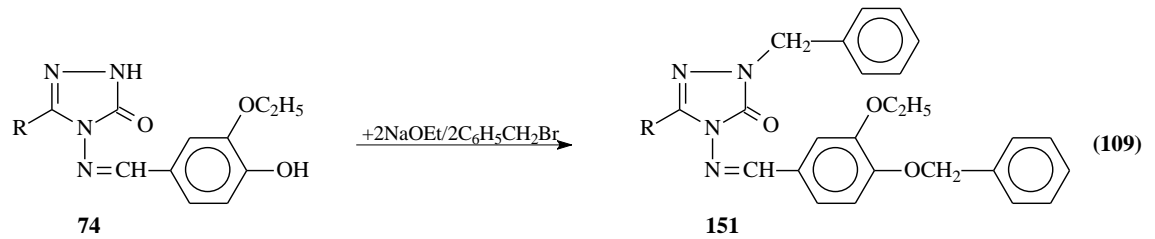
Benzer şekilde, aynı çalışmada 106 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 142 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 100) [82].



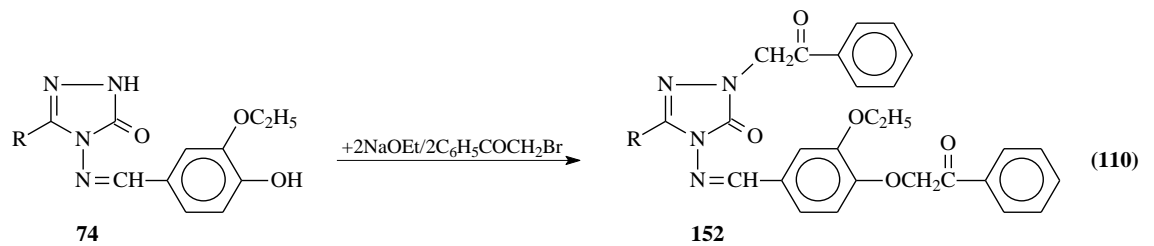
Son yıllarda yapılan bir çalışmada, çalışma kapsamında sentezlenen 143, 146 ve 149 tipi benzaldehid türevlerinin 3 tipi bileşiklerle muamelesinden sırasıyla 144, 147 ve 150 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada 144 ve 147 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları da incelenmiş ve 145 ve 148 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 101-108) [83].



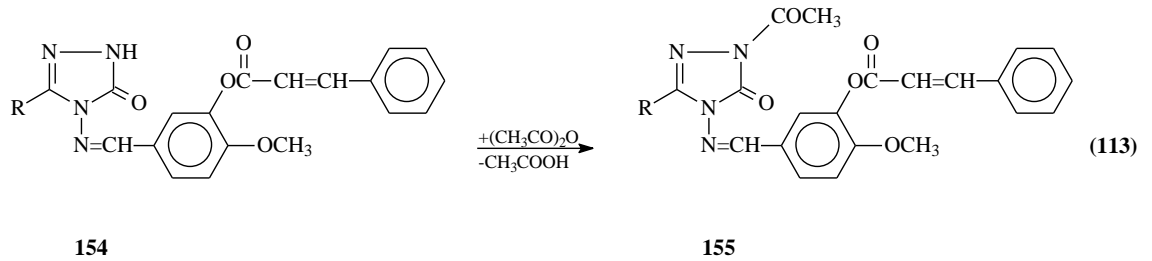
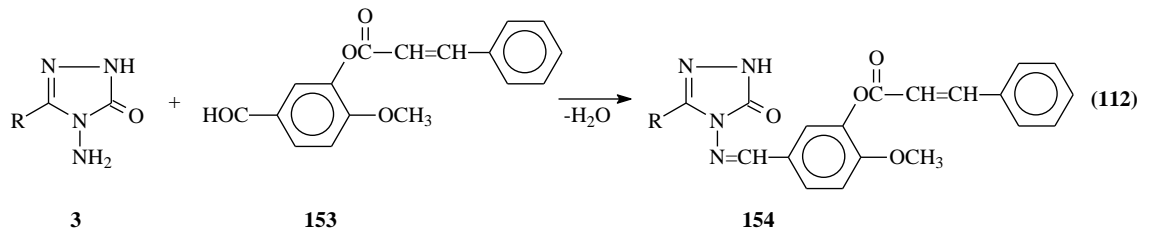
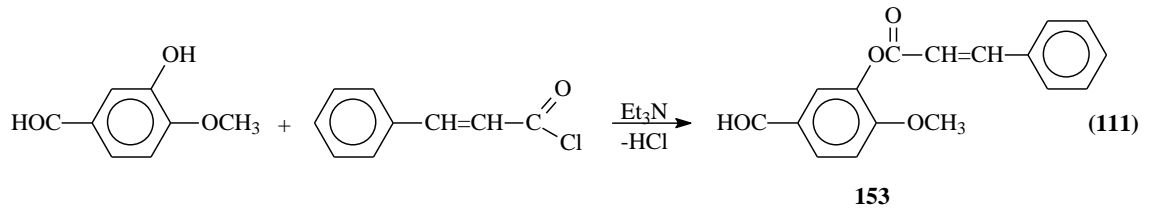
Aynı çalışmada, 74 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve N- ve O-benzil türevleri olan 151 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 109) [83].



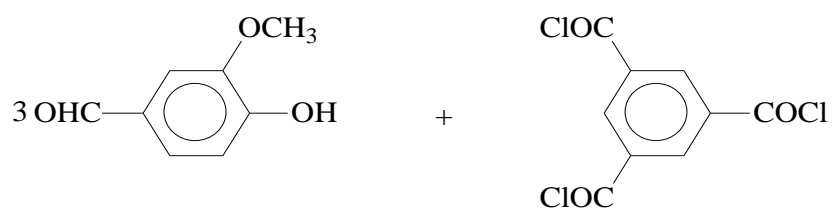
Bu çalışmada ayrıca, 74 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş 152 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-benzoilmetoksi-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 110) [83].



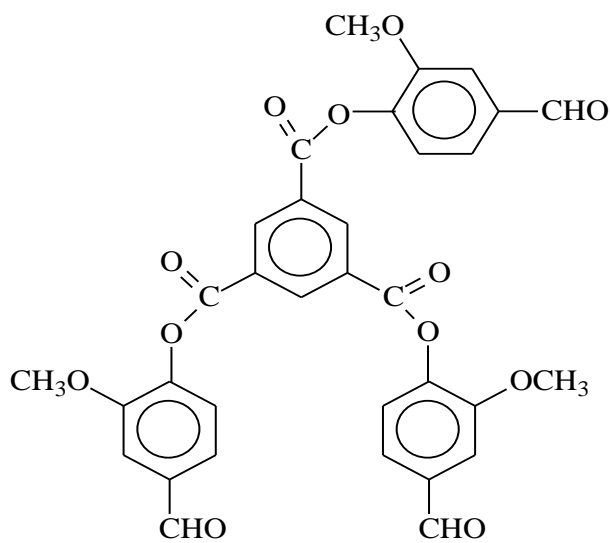
Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında sinnenoil klorür ile muamelesinden elde edilen ve bir benzaldehid türevi olan 4-metoksi-3-sinnenoiloksibenzaldehid (153) bileşiğinin 3 tipi bileşiklerle muamelesinden 154 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir. 138 Tipi bileşiklerin N-asetillendirme reaksiyonu ile 155 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 111-113) [84, 85].



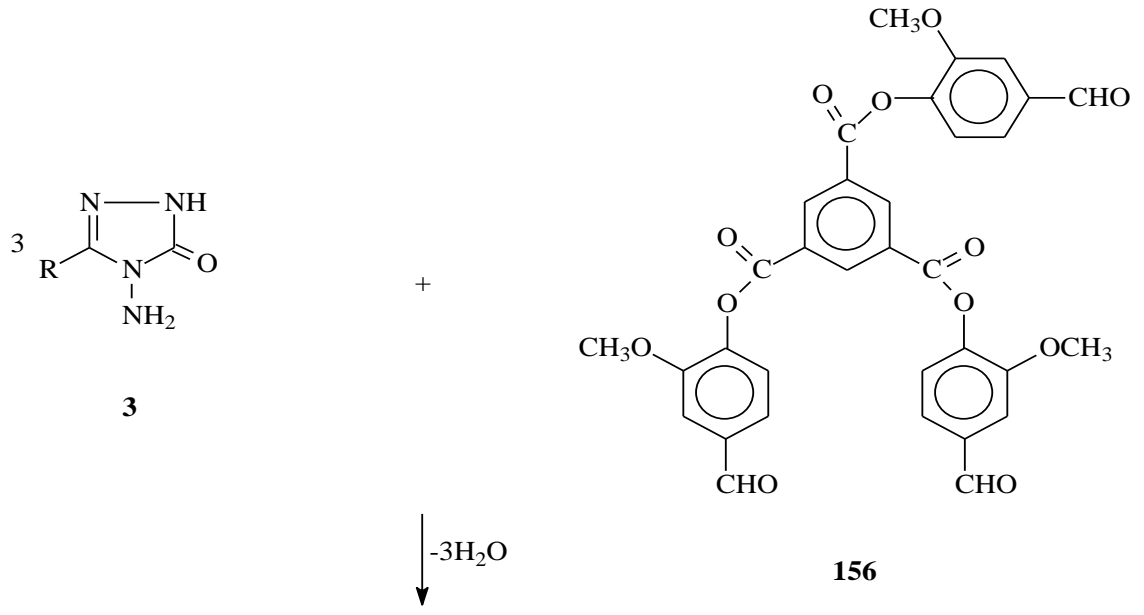
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda 1,3,5-benzotrikarbonil klorür ile reaksiyonu da incelenmiş ve sentezlenen 1,3,5-tri-(2-metoksi-4-formilfenoksikarbonil)-benzen (156) bileşiğinin 3 tipi bileşiklerle muamelesinden 157 tipi 1,3,5-tri-{2-metoksi-4-[(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin]fenoksikarbonil}-benzen bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 114 ve 115) [82, 86].



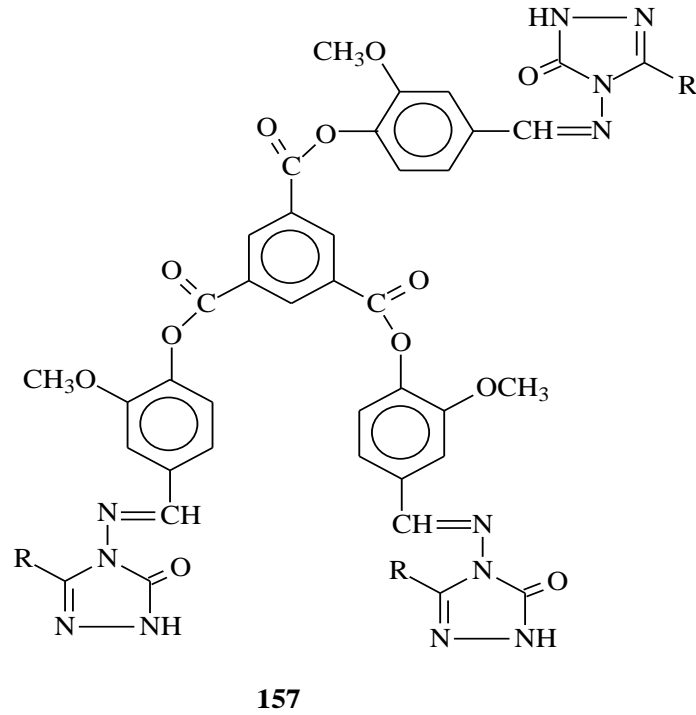
(114)



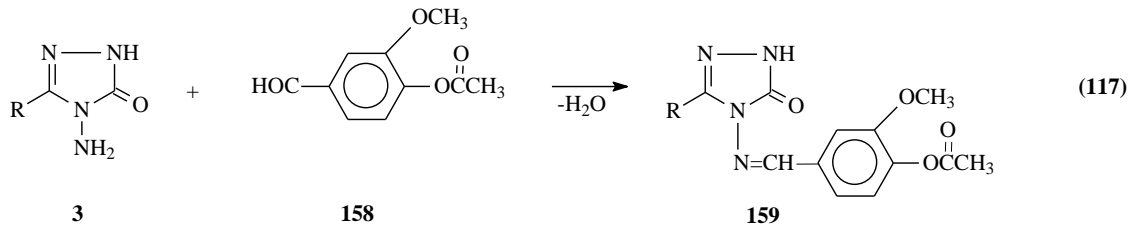
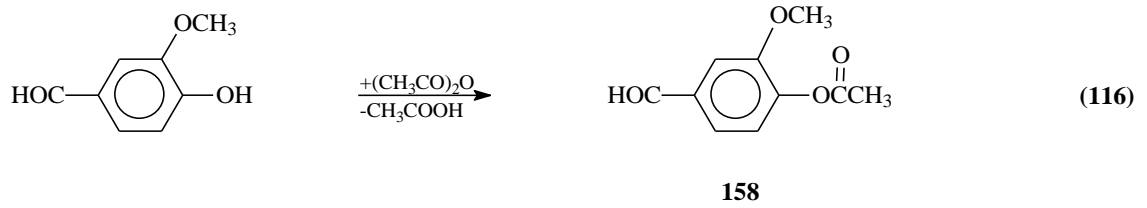
156



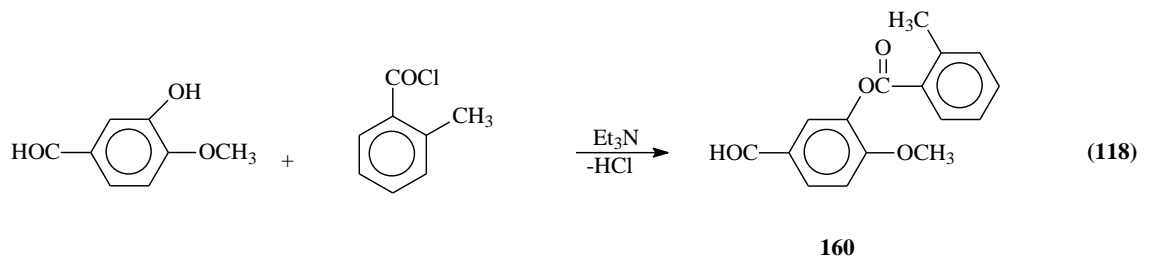
(115)

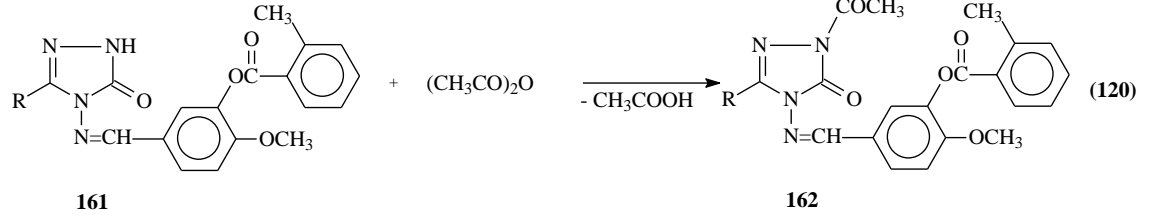
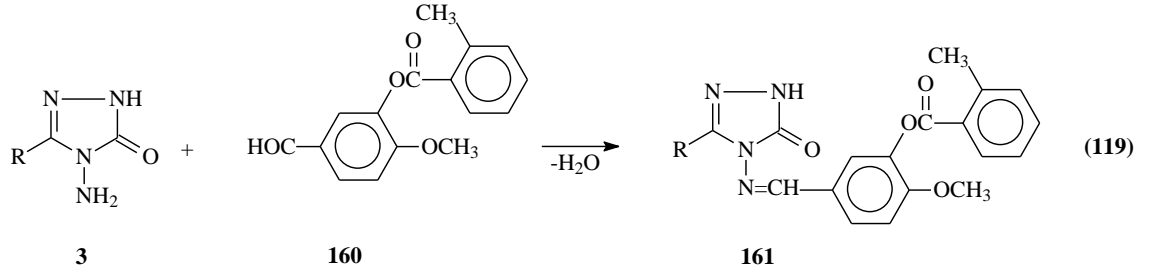


3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşığının asetik anhidrid ile muamelesi sonucu elde edilen 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (158) bileşığının 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bilekleri ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (159) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 116 ve 117) [87].

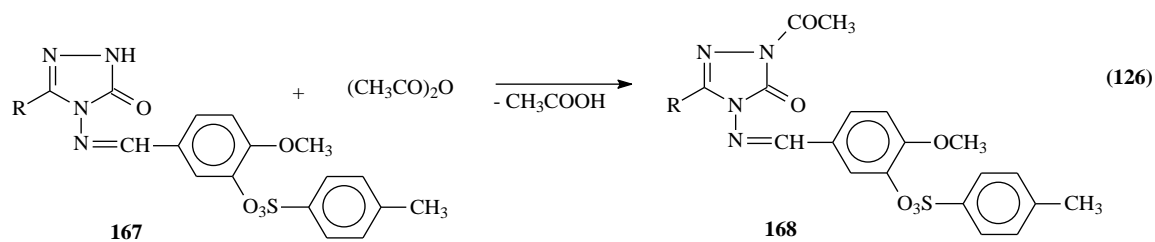
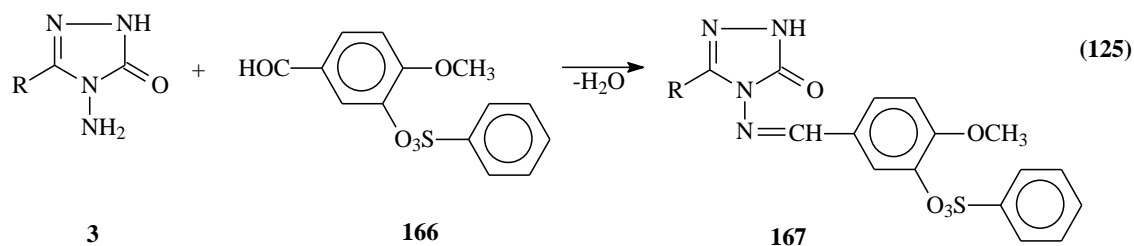
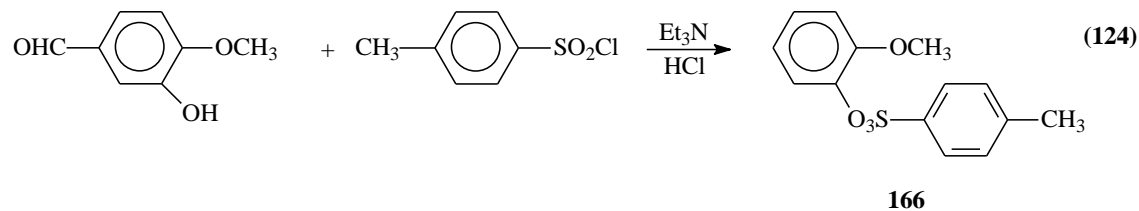
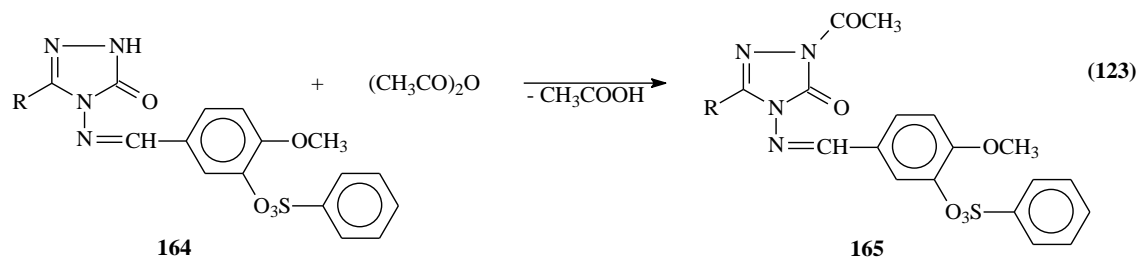
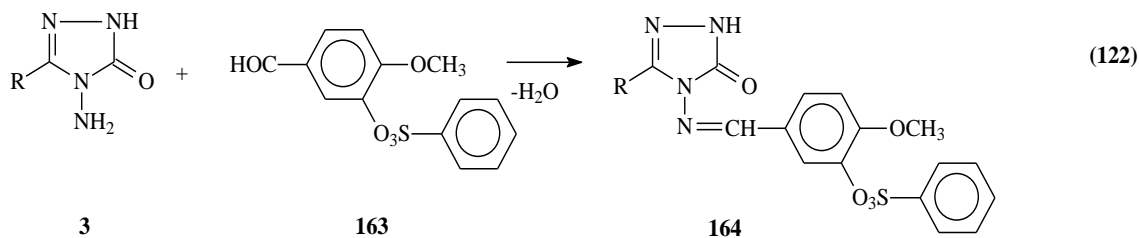
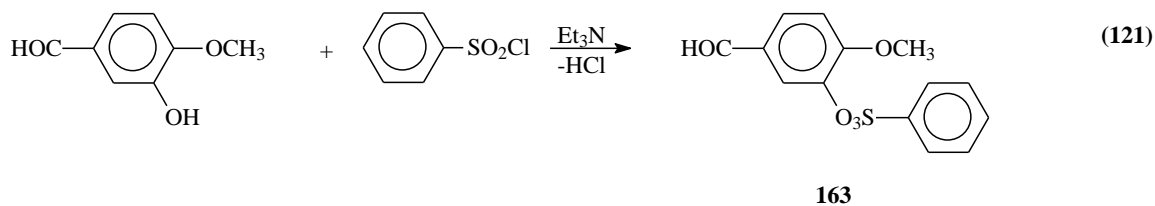


3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta o-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (160) ile 3 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 161 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan karşın olan N-asetil türevleri (162) sentezlenmiştir (Denklemler 118-120). Bu çalışmada sentezlenen 161 ve 162 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 161 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir [88].

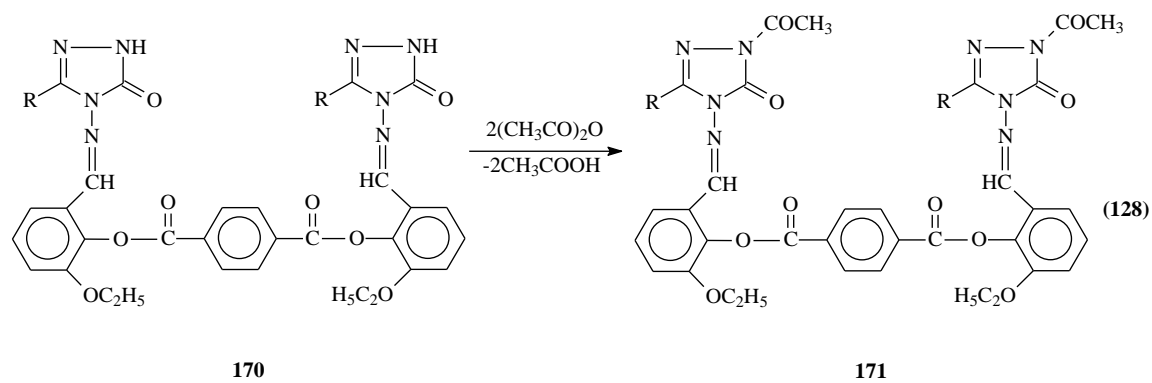
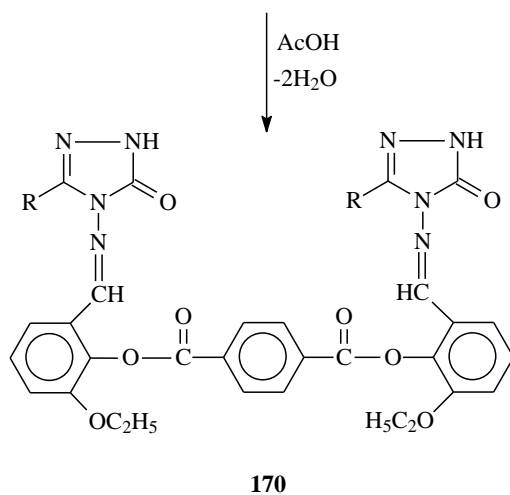
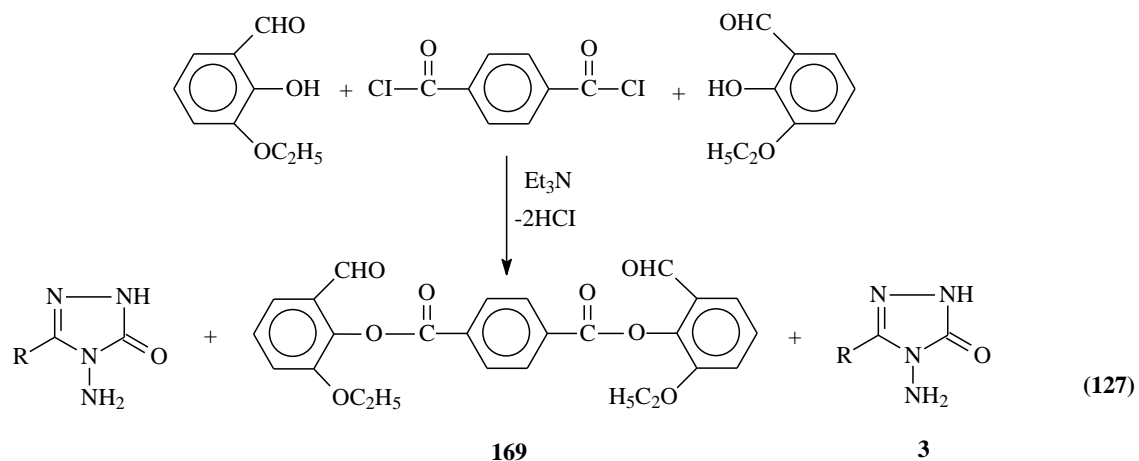


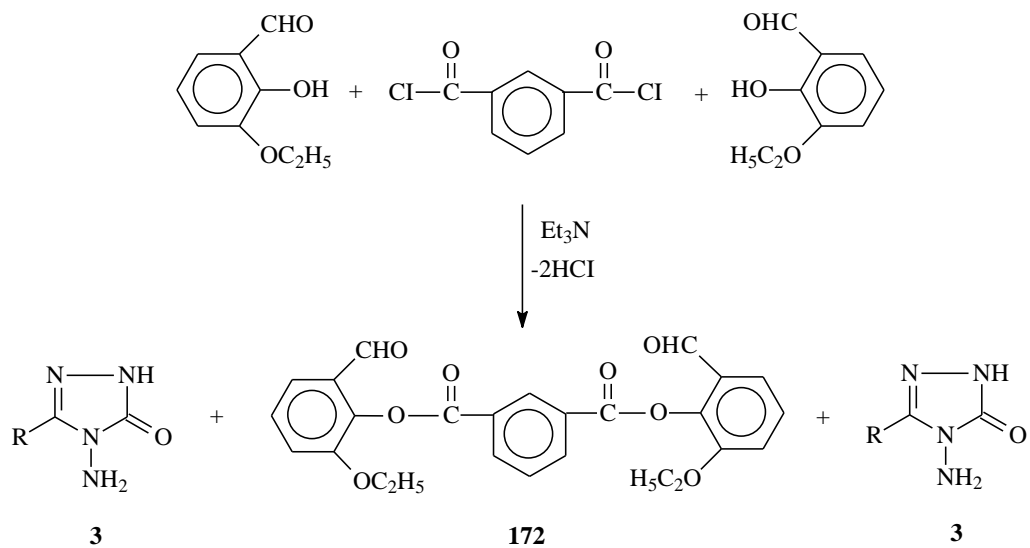


3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) iki farklı açıl klorür ile trietilaminli ortamda reaksiyonundan elde edilen benzaldehid türevlerinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonları da incelenmiştir. Bu amaçla, ilk olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (163) 3 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 164 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan N-asetil türevleri olan 165 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 121-123). Çalışmada ikinci olarak, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (166) 3 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 167 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan karşın olan 168 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 124-126). Bu çalışmada sentezlenen 164, 165, 167 ve 168 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca, 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 164 ve 167 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılmıştır [89].

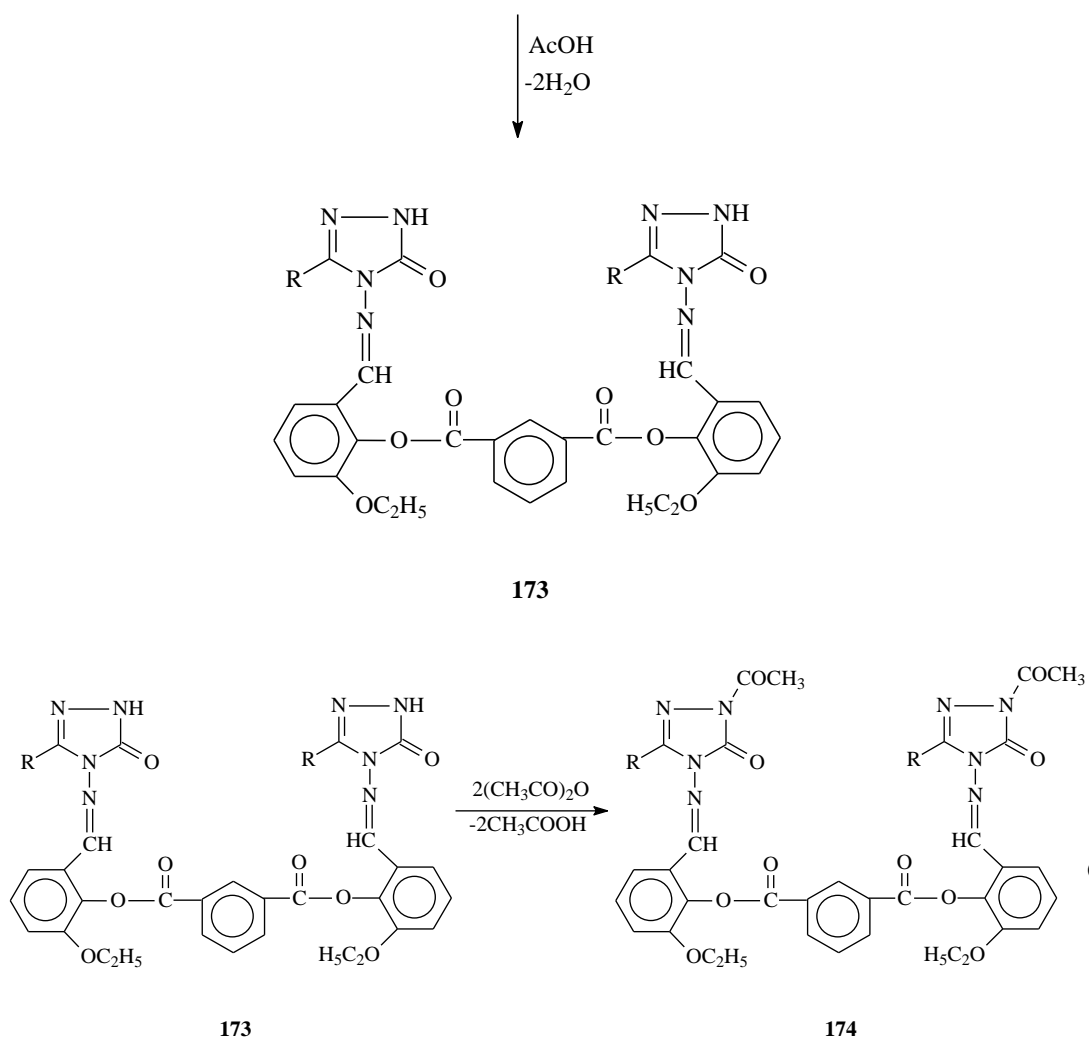


Başka bir çalışmada, 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid (3-etoksisalisilaldehid)'in beş farklı aroil klorür ile trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta muamelesinden sentezlenen benzaldehid türevlerinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür kullanılmış ve dialdehid karakterindeki di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat (169) ve di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat (172) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat (170) ve di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat (173) bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 170 ve 173 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri olan 171 ve 174 tipi bileşikler de sentezlenmiştir (Denklemler 127-130) Bu çalışmada sentezlenen 170, 171, 173 ve 174 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 170 ve 173 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları da yapılmıştır [90].

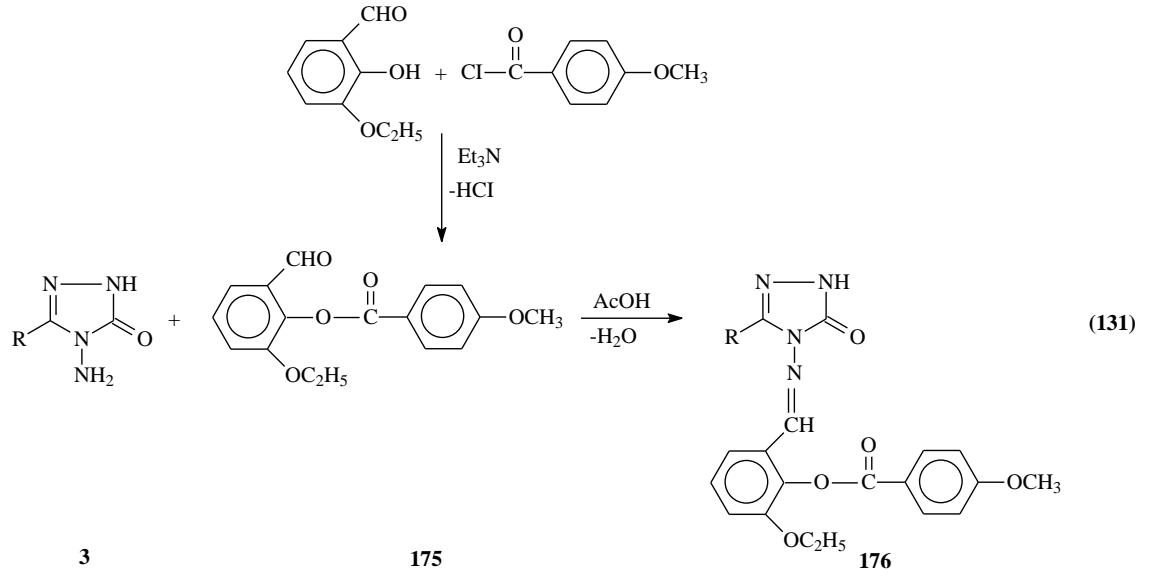


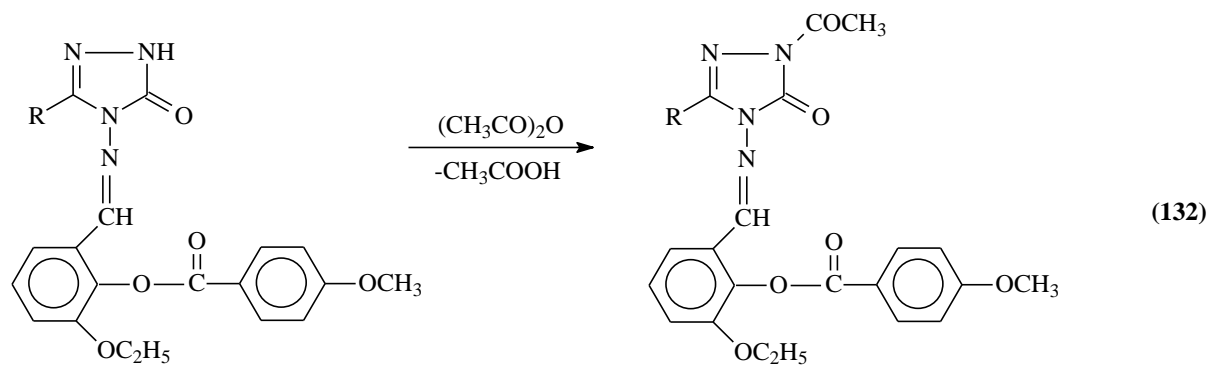


(129)



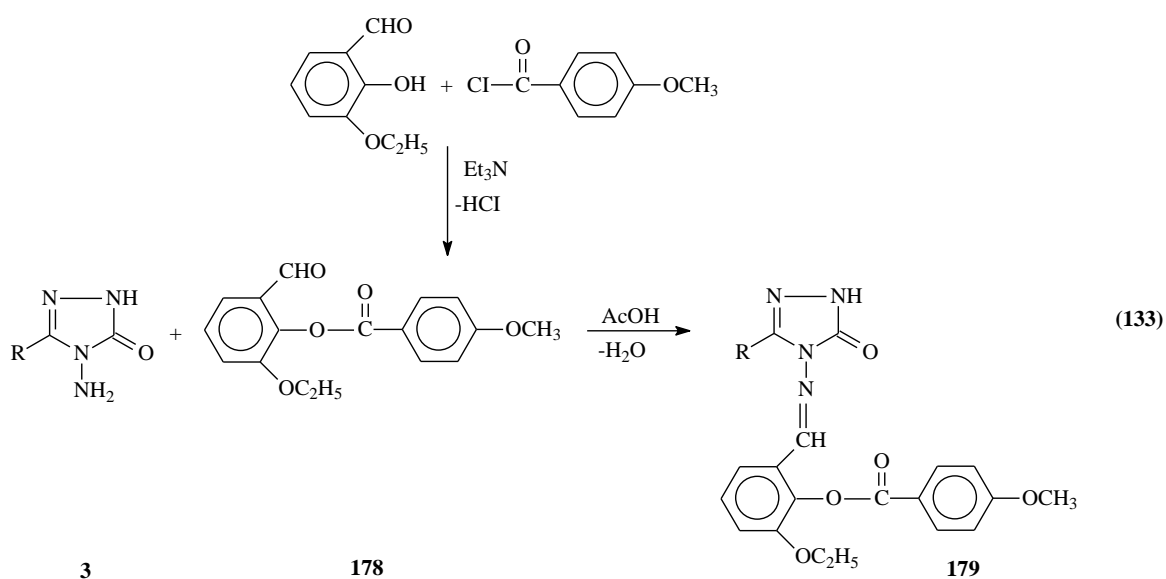
Aynı çalışmada, p-metoksibenzoil klorür, benzoil klorür ve fenilasetil klorür gibi açıl klorürler de kullanılmış olup, bu bileşiklerin 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehyd (3-etoksisalisilaldehyd) ile reaksiyonundan sırasıyla birer benzaldehyd türevleri olan 3-etoksi-2-(p-metoksibenzoksi)-benzaldehyd (175), 2-benzoksi-3-etoksibenzaldehyd (178) ve 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehyd (180) bileşikleri elde edilmiş ve bu üç benzaldehyd türevinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan sırasıyla imin tipi olan 176, 179 ve 181 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 131, 133, 134) Bu çalışmada 176 ve 181 bileşiklerinin N-asetil türevleri olan 171 ve 182 bileşikleri de elde edilmiştir (Denklem 132 ve 135) Bu çalışmada sentezlenen 176, 177, 179, 181 ve 182 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 176, 179 ve 181 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir [90].





176

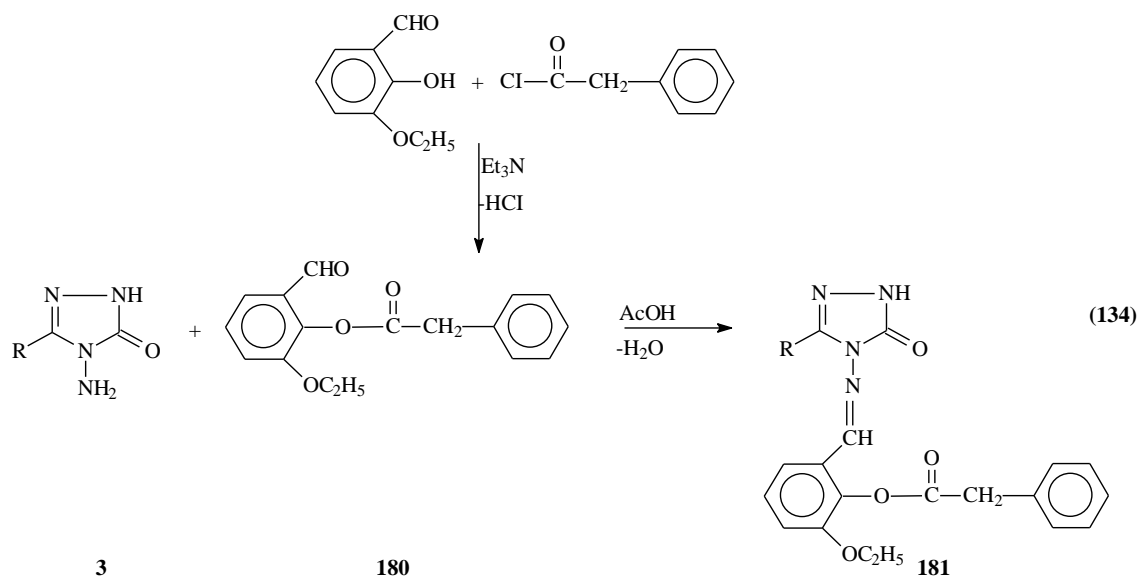
177



3

178

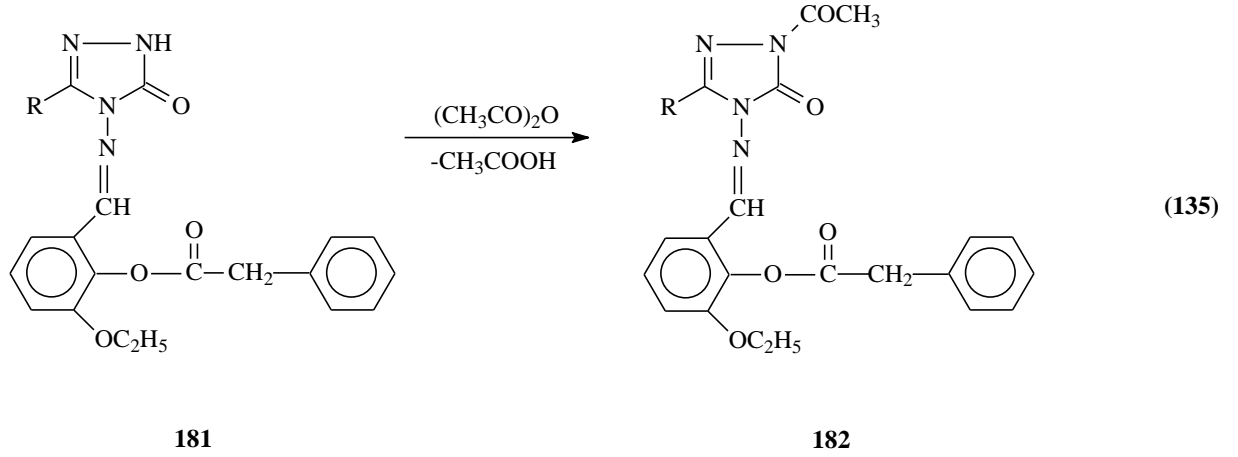
179



3

180

181



1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler

Moleküllerin yükseltgenmesini ve indirgenmesini içeren kimyasal reaksiyonlar her hücrede oluşmaktadır. Bu tip reaksiyonlar sonucunda dış orbitalinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron bulunduran, kararsız halde olan atom veya atom grupları olarak adlandırılan serbest radikaller oluşmaktadır. Biyolojik olarak serbest radikaller, çeşitli organik substratlar ile reaksiyona girebilme yeteneğindeki elektronlara sahip olan tamamen kararsız moleküllerdir. Serbest radikaller kararlı hale gelmek için diğer moleküllerle reaksiyona girme eğilimindedirler. Serbest radikaller ve serbest radikal türevli radikal olmayan reaktif moleküllerin yüksek konsantrasyonda canlı sistemlerde bulunması, hücredeki biyomoleküllere ve dolayısıyla hücre organellerine zarar vereceği için tehlikelidir.

Serbest oksijen radikallerinin kaynakları, endojen ve eksojen kaynaklar olmak üzere iki başlık altında toplanır. Hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, iyonize edici radyasyon, sigara toksinleri, biyolojik ve biyolojik olmayan sistemlerdeki bazı metal ve metal bileşikleri, doksorubisin, karbontetraklorür gibi ilaç oksidanları eksojen kaynakları oluştururlar. Endojen serbest radikal kaynaklarını ise mitokondrial elektron transport zinciri, mikrozomal elektron transport zinciri, karışık fonksiyonlu oksidazlar ve solunum patlaması oluşturmaktadır.

Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak hücre metabolizmasını olumsuz yönde

etkilerler. Fizyolojik koşullarda, oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Fizyopatolojik şartlarda biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen endojen ve eksojen antioksidanlara ilgi giderek artmakta ve organizmaya zarar vermeyen antioksidan özellikteki sentetik bileşiklerin üretimi ve biyolojik sistemlerde oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Eksojen ve metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan endojen kimyasallar oldukça reaktif olan serbest radikalleri oluşturabilmektedirler. Özellikle oksijen orjinli radikaller hücre hasarı ve hücre ölümüne sebep olabilecek kadar biyomolekülleri okside edebilme özelliklerine sahiptirler. Oksidatif stres, hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ve aynı zamanda antioksidan kapasitenin yetersiz olması organizmalarda enflamasyon, diabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [91, 92].

1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri

Atom, pozitif yüklü protonlar ve yüksüz nötronlardan oluşmuş bir çekirdek ile çevresinde bulunan negatif yüklü elektronlardan meydana gelmiştir. Serbest radikaller, en azından bir ortaklaşmamış elektron içeren ve bağımsız olarak bulunabilen çok kısa ömürlü atom ya da moleküllerdir. Serbest radikaller katyonik, anyonik ya da nötral karakteristikli olabilirler. Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek, daha kararlı yapılar oluştururlar. Oksijenin bu toksik özelliği, eşlenmemiş elektronu ile diradikal yapabilmesinden kaynaklanmaktadır. Moleküler oksijen organizmalar için indirgenmiş karbon bileşiklerinin oksidasyonunda enerji oluşturmak üzere kullanılan en son elektron alıcısıdır.

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların yapısının büyük çoğunluğunu karbon ve hidrojen havuzu oluşturur. Bu havuz stabil olmayıp, sürekli moleküler oksijen ile temas halindedir. Canlı sistemlerde birçok fizyolojik olay sırasında az miktarlarda reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İn vivo serbest radikal üretiminde oksijen gerektiren biyokimyasal reaksiyonlar (özellikle mitokondrial elektron transport zinciri), hiperoksia, aşırı egzersiz, iskemi, radyasyon, ultraviyole ışık ve çevresel kirleticiler

etkili olmaktadır. Serbest radikaller antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynarlar. Canlıların, serbest radikallerin oksidasyonundan korunmasında çeşitli antioksidan sistemler görev alır [93].

1.4.2. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipit, protein, DNA, karbohidrat ve enzim gibi fonksiyonel bileşiklerine etki ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiler geçirgenliği bozar, hücrenin elektrolit kaybına ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Ayrıca proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, lipooksigenaz, triptofan dioksigenaz 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, geçirgenliğini ve fonksiyonunu bozarlar, membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [94].

1.4.3. Antioksidan Savunma Sistemi

Reaktif oksijen türevleri prooksidantlar olarak bilinir ve normal aerobik hayatı oldukça etkilerler. Oksijen ise aerobik hayatın vazgeçilmez bir yakıt kaynağıdır. Normal metabolik reaksiyonlar sırasında, serbest radikallerin endojen olarak ortaya çıkmaları nedeniyle, tüm aerobik organizmalar doku hasarından korunmak için antioksidan savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Zararlı kimyasalların oluşmasını ve birikmesini önleyen sistemlere “antioksidan sistemler” denir. Antioksidanlar, okside edilebilir sübstrata oranla çok düşük konsantrasyonlarda bile, substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Fizyolojik koşullarda, aerobik organizmalar oksijenli solunum ve substrat oksidasyonu ile üretilen reaktif oksijen türlerine karşı kendilerini koruyan antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler.

Hidroksil radikalleri ($\bullet\text{OH}$), süperoksid anyonları ($\text{O}_2\bullet^-$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen radikalleri düşük miktarlarda hem eksternal ve hemde internal

uyarılarına cevap olarak aerobik organizmalarda sürekli olarak üretilirler [95]. ROS hücre büyümesi, farklılaşması, gelişmesi ve ölümüne katılmaktadırlar [96]. Düşük seviyede ROS intraselüler haberleşme, hücre farklılaşması ve hücrenin büyümesinin durdurulması, apoptoz, immunité ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi birçok biyokimyasal olayda kaçınılmaz ve faydalı olabilir [97]. Organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Yüksek doz ve/veya ROS'un elimine edilmesindeki yetersizlik sonucunda oksidan-antioksidan dengenin dengenin oksidan lehine değişmesi ile oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stres ise kanser, iskemi ve endokrin fonksiyonlardaki yetersizliklere yol açan biyolojik makromoleküler hasarlar gibi çeşitli metabolik fonksiyon bozukluklarına sebep olur [98].

Tüm aerobiklerde iki çeşit antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıdır. Hücrede ROS'un negatif etkilerinden kaçınmak için organizmalarda çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan aktiviteler bulunmaktadır.

İster enzimatik olsun, ister enzimatik olmasın tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak,
2. OH[•], O₂⁻ 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.

Biyolojik sistemlerde bulunan tüm antioksidanlar Tablo 1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 1.2. Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler [99]

Enzimatikler		
Süperoksit dismutaz GSH-peroksidaz Katalaz	Yardımcı enzimler:	NADP-kinon Oksidoredüktaz Epoksit hidrolaz
	Konjugasyon enzimleri:	GSH-S-transferaz UDP-glukuronil transferaz Sülfonil transferaz GSH-redüktaz
	NADPH sağlayıcı enzimler:	Glukoz-6-fosfataz 6-Fosfoglukono dehidrogenaz İzositrat dehidrogenaz Malik enzim
Enzimatik olmayanlar		
α -tokoferoller (Vit E) Askorbikasıit (Vit C) Glutasyon (GSH) Flavonoidler β -karoten (proVit A) Ürat Bilirubin Mannitol Sistein Metiyonin Melatonin Sitokrom P-450 Hemogloblin Miyogloblin	Plazma proteinleri:	Seruloplazmin Ferritin Albümin Transferin Laktoferrin

Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [100].

1.4.4. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının yedi başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [101-106].

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 [107]. 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 β -Karoten metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde, β -Karoten-linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu 50 °C'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile β -Karoten-linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30 dakikada bir, 470 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [101].

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 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [102, 103].

4. ABTS Katyon Radikali Giderme Aktivitesi: Bu yöntemde ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan ABTS^{+} radikali ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit

konsantrasyonlarda ABTS⁺ radikali çözeltisiyle muamele edilmektedir ve 734 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [104].

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 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [103].

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 [103-105].

7. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [106] 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.

1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK_a Tayini

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

Bir reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü çok önemli bir rol oynar. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıttır. Her maddeyi çözen ve adına universal çözücü denen bir

çözücü yıllardır aranmıştır. Bir çözücünün universal olmasında onun hidrojen bağı akseptörlüğünün veya donörlüğünün, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğünün veya akseptörlüğünün, dipol momentinin, dielektrik sabitinin, kaynama ve donma noktasının, atmosfere karşı inertliğinin vs. büyük önemi vardır. Bu kriterler dikkate alındığında su universal olmaya en uygun çözücüdür. Ancak, ne yazık ki su universal değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Suyun çözücü olarak en olumsuz yanı organik maddelerin çoğunu çözmemesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir.

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

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

Susuz ortamlardaki kantitatif tayinlerde, sulu ortamlardaki gibi söz konusu maddelerin asitliğinden, bazlığında, yükseltgenmesinden, indirgenmesinden, çökmesinden vs. yararlanılabilir [112, 113].

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 [114]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

1.5.2. 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 noktalarlardır. Bu değerlerden de yarı nötralizasyon noktaları belirlenmiştir. Zayıf asit ve bazların yarı nötralizasyon noktalarındaki pK_a değerleri pH değerlerine eşit olduğu için pH değerleri pK_a değerleri olarak alınmıştır. Zayıf asit ve onun tuzu bir tampon çözelti oluşturur. Tampon çözeltide:

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda, $[A^-] = [HA]$ olduğundan $pH = pK_a$ elde edilir [115, 116].

1.5.3. 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 [34, 117].

Bir diğer çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [118].

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 [18, 26, 31-33, 38-43, 48-61, 72-75, 78, 79, 82-84, 86, 88-90].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları WRS-2A Microprocessor Melting-point Apparatus marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ise Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde, Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır. UV absorpsiyon spektrumları da Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya araştırma Laboratuvarında PG Instruments Ltd T80 UV / Vis Spectrometer cihazında %95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M çözeltileri halinde 10mm 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. PG Instruments Ltd T80 UV / Vis Spectrometer spektrofotometresi kullanılmıştır.

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

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 1 uyarınca Pinner metoduna göre [1] 1 tipi 7 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen

erime noktaları literatürdeki verilerle [7-10, 108-110] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil imidoasetat hidroklorür (1a): e.n. 99°C (boz) literatürde e.n. 98-100°C (boz)

Etil imidopropionat hidroklorür (1b): e.n. 92°C (boz) literatürde e.n. 92°C (boz)

Etil imidofenilasetat hidroklorür (1c): e.n. 84°C (boz) literatürde e.n. 85°C (boz)

Etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (1d): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)

Etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (1e): e.n. 178°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)

Etil imido-*m*-klorofenilasetat hidroklorür (1f): e.n. 179°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)

Etil imidobenzoat hidroklorür (1g): e.n. 125°C (boz) literatürde e.n. 126°C (boz)

Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanması sonucu 1 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 2 uyarınca muamelesinden 2 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerin erime noktaları literatürdeki değerlerle [2-5, 7-10] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (2a): e.n. 67°C literatürde e.n. 68°C

Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (2b): e.n. 57°C literatürde e.n. 57-58°C

Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2c): e.n. 45°C literatürde e.n. 46-47°C

Etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (2d): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C

Etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2e): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C

Etil *m*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2f): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C

Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (2g): e.n. 79 °C literatürde e.n. 80°C

2 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 3 uyarınca muamelesinden çalışma için gerekli olan 3 tipi bileşikler elde edilmiş olup, bu bileşiklerin erime noktaları da literatürdeki verilerle [3-5, 7-10, 111] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3a): e.n.227°C literatürde e.n. 227 °C

3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3b): e.n. 167°C literatürde e.n. 167 °C

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3c): e.n. 166°C literatürde e.n. 167 °C

3-*p*-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3d): e.n. 185°C literatürde e.n.185 °C

3-*p*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3e): e.n. 181°C literatürde e.n.181 °C

3-*m*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3f): e.n. 181°C literatürde e.n. 181 °C

3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3g): e.n. 260°C literatürde e.n. 260,5 °C

2.1.1. 3,4-Di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd (4)

Yuvarlak dipli bir balonda 3,4-di-benzaldehyd (1,38 g, 0,01 mol) 100 mL etil asetatteki çözeltilisine *p*-nitrobenzoil klorür (1,85 g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırarak ilave edildi. Bu çözeltiliye karıştırarak trietilaminin (2 mL, 0,02 mol) 20 mL etil asetatteki çözeltilisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü evaporatörde buharlaştırıldıktan sonra kalıntı su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve DMSO-H₂O (1:3) dan kristallendirilerek **5** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 164 °C). Verim: 5,82 g, % 98,00. IR (Ek Şekil 1): 2842 ve 2739 (CHO), 1739 ve 1670 (C=O), 1516 ve 1347,(NO₂), 1239 (COO), 828 (1,4-disubstitue). ¹H NMR (DMSO-d₆, δ) (Ek Şekil 2): 7.20 (d, 1H, Ar-H), 7.77-7.81 (m, 1H, Ar-H), 8.16-8.19 (m, 2H, Ar-H), 8.21-8.26 (m, 1H, Ar-H), 8.32-8.64 (m, 6H, Ar-H), 9.79 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (DMSO-d₆, δ) (Ek Şekil 3): 117.77, 124.13 (2C), 124.53 (2C), 124.72, 129.11, 130.42, 131.12 (2C), 131.81 (2C), 134.59, 136.94, 139.03, 150.42, 151.04, 155.52 (arom-C), 163.10, 166.28 (COO), 190.99 (CHO). UV [Etanol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹)] (Ek Şekil 4): 256(16437), 240(16523), 218(16145).

2.1.2. 3-Metil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (6)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) (1,14 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve DMSO-su (1:3) dan kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,09 g, % 95,00 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **6** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 303 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 5
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 6
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 7
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 8

2.1.3. 3-Etil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (7)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b) (1,28 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve asetik asit-su (1:3) dan kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,16 g, % 94,50 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **7** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 265 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 9
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 10
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 11
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 12

2.1.4. 3-Benzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (8)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3c) (1,90 g, 0,01 mol) bileşiği 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,87 g, % 96,50 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **8** bileşiği olarak tanımlandı. (e.n. 240 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 13
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 14
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 15
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 16

2.1.5. 3-p-Metilbenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (9)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3d) (2,04 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzalhid (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve asetik asit-su (1:3) dan kristallendirildi. Ele geçen kristaller (6,06 g, % 97,50 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **9** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 230 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 17
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 18
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 19
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 20

2.1.6. 3-*p*-Klorobenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (10)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3e) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve asetik asit-su (1:3) dan kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,94 g, % 92,46 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **10** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 241 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 21
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 22
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 23
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 24

2.1.7. 3-*m*-Klorobenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (11)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3f) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (6,03 g, % 93,84 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **11** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 242 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 25
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 26
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 27
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 28

2.1.8 3-Fenil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3g) (1,76 g, 0,01 mol) bileşiği 3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzaldehyd (4) (4,36 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,82 g, % 98,00 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulmuş saflaştırıldıktan sonra **12** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 261 °C).

IR	: Tablo 3.1	Ek Şekil 29
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 30
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 31
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 32

2.1.9 1-Asetil-3-metil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (14)

Yuvarlak dipli bir balonda 6 bileşiği (5,32g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,32 g, % 92,67 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulmuş saflaştırıldıktan sonra **14** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 206 °C).

IR	: Tablo 3.5	Ek Şekil 33
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.6	Ek Şekil 34
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.8	Ek Şekil 35

2.1.10. 1-Asetil-3-etil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (15)

Yuvarlak dipli bir balonda 7 bileşiği (5,47 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,32 g, % 90,50 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **15** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 158 °C).

IR	: Tablo 3.5	Ek Şekil 36
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.6	Ek Şekil 37
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.7	Ek Şekil 38
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.8	Ek Şekil 39

2.1.11. 1-Asetil-3-benzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (16)

Yuvarlak dipli bir balonda 8 bileşiği (6,09 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiştir ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (5,95 g, % 91,50 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **16** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 123 °C).

IR	: Tablo 3.5	Ek Şekil 40
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.6	Ek Şekil 41
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.7	Ek Şekil 42
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.8	Ek Şekil 43

2.1.12. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (17)

Yuvarlak dipli bir balonda 9 bileşiği (6,23 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (6,54 g, % 98,50 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **17** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 247 °C).

IR	: Tablo 3.5	Ek Şekil 44
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.6	Ek Şekil 45
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.7	Ek Şekil 46
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.8	Ek Şekil 47

2.1.13. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (18)

Yuvarlak dipli bir balonda 10 bileşiği (6,42 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (6,26 g, % 91,50 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **18** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 168 °C).

IR	: Tablo 3.5	Ek Şekil 48
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.6	Ek Şekil 49
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.7	Ek Şekil 50
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.8	Ek Şekil 51

2.1.14. 1-Asetil-3-fenil-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (19)

Yuvarlak dipli bir balonda 12 bileşiği (5,94 g, 0,01 mol) 10 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (6,26 g, % 98,50 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **19** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 279 °C).

IR	: Tablo 3.5	Ek Şekil 52
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.6	Ek Şekil 53
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.7	Ek Şekil 54
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.8	Ek Şekil 55

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [106]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin K₃Fe(CN)₆, TCA ve FeCl₃ ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); K₃Fe(CN)₆ (%1); TCA çözeltisi (%10); FeCl₃ (%0,1); α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

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

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100µL	250µL	500µL	-
Standart	100µL	250µL	500µL	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
K ₃ Fe(CN) ₆	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50 °C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından oda sıcaklığına getirilen her bir deney tüpüne %10’luk TCA çözeltisinden 2,5 mL ilave edilmiş ve 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatant kısmından 2,5 mL alınarak deney tüplerine aktarılmış ve çözeltiliye 2,5 mL su, ardından 0,5 mL FeCl₃ çözeltisinden ilave edilmiştir. Kör çözelti ise 2,5 mL TCA, 2,5 mL deiyonize su ve 0,5 mL FeCl₃ çözeltisinden oluşmuştur. Son olarak oluşan koyu lacivert rengin absorbanı 700 nm’de UV spektrofotometresinde ölçülmüştür.

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [102]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH’ ı indirgemesine dayanır. DPPH’ kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm’deki absorbanındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH’ (etanolda hazırlanmıştır); α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

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

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 mL	1 mL

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

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

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [119]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl₂.4H₂O; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); EDTA (1mg/mL).

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

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	30 µL	60 µL	90 µL	-	-
Standart	30 µL	60 µL	90 µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl ₂ .4H ₂ O	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL
Ferrozin	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	-	0,2 mL

Deney tüplerine konulan numuneler ve standartlar 15, 30 ve 45 µg/mL konsantrasyonlarını oluşturacak ve toplam hacimleri 200 µL olacak şekilde saf su kullanılarak seyreltilmiştir. Sonra sırasıyla FeCl₂.4H₂O, etil alkol ve ferrozin ilave edilerek karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir. Oluşan renk 562 nm’de UV spektrofotometresinde köre (ferrozin dışındakiler) karşı okunmuştur.

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

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

2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.3.1. Çözücüler

5 Tipi bileşiklerin asitlik sabitlerinin tayininde susuz ortam çözücülerinden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton tercih edilmiştir. Yapılan tercihte, titrant ve asitlerin çözücü içerisinde iyi çözümleri, çözücülerin sağladığı geniş potansiyel aralığı ve atmosfer şartlarında çalışma imkânı etkili olmuştur. Çözücüler; izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton Merck firmasından temin edilmiştir.

2.3.2. Titrantlar

Asitlerin titrasyonunda titrant olarak TBAH’ın izopropil alkoldeki standart 0,1 N’lik çözeltisi seyreltilerek 0,05 N’lik çözeltisi kullanılmıştır. Çözelti Merck firmasından alınmıştır.

2.3.3. Cihazlar

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

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

2.3.4. 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.

2.3.5. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kuruldu. 6-12 bileşiklerinin hazırlanan 10^{-3} M'lık çözeltisi 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edildi. Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak pK_a ve HNP değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 1, 2 ve 3 tipi literatürde kayıtlı 21 bileşik ile biri benzaldehid türevi olan 14 yeni bileşik olmak üzere toplam 35 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 14 bileşiğin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektroskopik verileri ile aydınlatılmış olup; IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektrum verileri Tablo 3.1-8'de verilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.9-14'te verilmiştir. Çalışmada bundan başka 5 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, DMF ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki pK_a değerleri hesaplanmıştır.

3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV Spektrum Verileri

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları alınmış ve spektrumlarda ortaya çıkan karakteristik pikler değerlendirilerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve pik değerleri tablolar halinde verilmiştir.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO- d_6 'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve bu değerler tablolar halinde verilmiştir.

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO- d_6 'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur [7, 29]. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO- d_6 'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H_2O pikleri δ 3,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Bundan başka 15-19 bileşiklerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında δ 20,77-20,76 ppm de muhtemelen çözücünden gelen bir pike

rastlanmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır. ^{13}C -NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO- d_6 'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

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 λ_{max} değerleri belirlenerek karşın olan ϵ_{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 [8-10, 29] uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Elde edilen yeni bileşiklere ait IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve UV spektrum verileri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1. 5 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{NO_2}	ν_{COO}	$\nu_{1,4\text{-disubst.}}$ arom. halka	$\nu_{1,3\text{-disubst.}}$ arom. halka	$\nu_{\text{Monosubst.}}$ arom. halka
6	3171	1743, 1712	1604	1518 ve 1355	1250	851	-	-
7	3176	1744, 1710	1602	1520 ve 1355	1253	851	-	-
8	3165	1749, 1715	1586	1522 ve 1348	1246	825	-	777 ve 709
9	3167	1747, 1698	1595	1527 ve 1348	1244	841, 805	-	-
10	3198	1744, 1705	1604	1522 ve 1351	1253	850, 802	-	-
11	3197	1745, 1715	1601	1521 ve 1353	1254	849	790 ve 711	-
12	3172	1734, 1716	1606	1520 ve 1350	1255	849	-	762 ve 709

Tablo 3.2. 5 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH	NH
6	2,31 (s)	-	7,77 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,14 (m, 1H); 8,22-8,26 (m, 4H); 8,32-8,34 (m, 4H)	9,84 (s)	11,89 (s)
7	1,22 (t)	2,72 (q)	7,77 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,12 (m, 1H); 8,22-8,26 (m, 4H); 8,31-8,34 (m, 4H)	9,83 (s)	11,92 (s)
8	-	4,09 (s)	7,18-7,36 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,18-8,27 (m, 3H); 8,31-8,34 (m, 3H); 8,36-8,44 (m, 2H)	9,80 (s)	12,07 (s)
9	2,22 (s)	4,03 (s)	7,05-7,23 (m, 4H); 7,75 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,23-8,27 (m, 3H); 8,31-8,35 (m, 3H); 8,37-8,46 (m, 2H)	9,78 (s)	12,03 (s)
10	-	4,07 (s)	7,31-7,39 (m, 4H); 7,74 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,20-8,27 (m, 4H); 8,31-8,34 (m, 4H)	9,80 (s)	12,08 (s)
11	-	4,12 (s)	7,25-7,45 (m, 4H); 7,76 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,31-8,41 (m, 8H)	9,80 (s)	12,08 (s)
12	-	-	7,50-7,57(m, 4H); 7,78 (d, 1H); 7,88-7,96 (m, 2H); 8,08 (m, 1H); 8,30-8,33 (m, 4H); 8,36-8,39 (m, 4H)	9,76 (s)	12,45 (s)

Tablo 3.3. 5 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ / ppm)

Bileşik No	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
6	162,64; 162,29	151,96	151,25	146,72	151,64; 151,30; 144,82; 144,24; 142,77; 142,63; 135,70; 133,65; 131,76; 131,70 (2C); 129,62; 127,79; 125,31; 124,62 (2C); 124,60; 122,64	11,58 (CH ₃)
7	162,63; 162,48	152,01	151,23	148,56	151,79; 151,23; 144,23; 142,64; 133,63; 131,86 (2C); 131,70 (2C); 131,18; 127,71; 125,00; 124,60 (2C); 124,23 (3C); 122,66	18,91 (CH ₂ CH ₃); 10,48 (CH ₂ CH ₃)
8	162,48; 163,15	153,34	151,23	146,76	152,56; 151,56; 144,18; 142,56; 133,67; 133,54; 131,83; 131,41 (2C); 129,35 (2C); 129,31; 128,90 (2C); 128,84; 127,65; 127,19; 125,58; 124,94; 124,59; 124,51; 122,69; 117,80	31,53 (CH ₂ Ph)
9	162,47; 163,15	152,54	151,04	146,89	151,61; 151,20; 144,16; 142,55; 136,30; 133,66; 133,56; 133,09; 131,82; 131,67 (2C); 129,53; 129,45 (2C); 129,21 (2C); 129,17; 127,64; 124,92 (2C); 124,57; 124,49; 122,65; 117,78	31,15 (CH ₂ Ph); 21,05 (PhCH ₃)
10	162,59; 162,49	151,60	151,23	146,44	151,60; 151,23; 144,21; 142,57; 135,20; 133,68; 133,62; 133,50; 131,89; 131,70 (3C); 131,31 (3C); 128,83 (3C); 127,78; 124,96; 124,61 (3C); 122,64	30,85 (CH ₂ Ph)
11	162,61; 162,47	152,62	151,08	146,26	151,63; 151,26; 144,26; 142,60; 138,64; 133,63; 133,52; 133,37; 131,84 (2C); 131,70; 130,76; 130,70; 129,54; 128,02; 127,96; 127,22; 127,15; 124,99; 124,64; 124,61 (2C); 124,53; 122,44	31,15 (CH ₂ Ph)
12	162,57; 162,46	155,13	151,03	145,47	151,88; 151,20; 144,40; 142,61; 133,69; 133,60; 133,27; 131,84; 131,69; 131,67; 130,64; 129,05; 129,00 (2C); 128,45; 128,28; 127,48; 126,99; 125,11; 124,58; 124,55; 124,46; 124,14; 123,28	-

Tablo 3.4. 5 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
6	262, 212	18858, 30476	8
7	260, 214	21800, 27200	12
8	262, 214	18842, 32713	16
9	262, 218	24184, 27883	20
10	262, 216	27700, 34857	24
11	262, 214	20197, 34239	28
12	262, 212	13588, 25280	32

Tablo 3.5. 13 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri

Bileşik No	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{NO_2}	ν_{COO}	$\nu_{1,4\text{-disubst. arom. halka}}$	$\nu_{\text{Monosubst. arom. halka}}$
14	1766, 1740, 1720	1605	1523 ve 1349	1240	817	-
15	1770, 1743, 1722	1607	1525 ve 1352	1256	847	-
16	1767, 1743	1606	1524 ve 1351	1256	850	765 ve 709
17	1767, 1743, 1723	1605	1524 ve 1349	1254	848	-
18	1768, 1740	1606	1519 ve 1351	1259	847, 801	-
19	1772, 1733, 1707	1607	1523 ve 1346	1245	851	771 ve 691

Tablo 3.6. 13 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ / ppm)

Bileşik No	CH ₃	COCH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH
14	2,34 (s)	2,51 (s)	-	7,79-8,34 (m, 1H)	9,73 (s)
15	1,21-1,28 (m)	2,21 (s)	2,75-2,82 (m)	7,55 (d, 1H); 7,90-7,93 (m, 1H); 8,08 (m, 1H); 8,23-8,26 (m, 2H); 8,31-8,37 (m, 4H); 8,45-8,47 (m, 2H)	9,67 (s)
16	-	2,25 (s)	4,16 (s)	7,20-7,42 (m, 7H); 7,53 (d, 1H); 7,81-7,85 (m, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,23-8,27 (m, 1H); 8,32-8,38 (m, 3H); 8,44-8,48(m, 2H)	9,63 (s)
17	2,21 (s)	2,26 (s)	4,10 (s)	7,07-7,28 (m, 5H); 7,52 (d, 1H); 7,76-7,78 (m, 1H); 8,00 (m, 1H); 8,23-8,27 (m, 2H); 8,31-8,38 (m, 3H); 8,44-8,48 (m, 2H)	9,62 (s)
18	-	2,23 (s)	4,10 (s)	7,34-7,44 (m, 6H); 7,53 (d, 1H); 7,87-7,89 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 8,23-8,27 (m, 1H); 8,31-8,40 (m, 3H); 8,45-8,48 (m, 2H)	9,64 (s)
19	-	2,28 (s)	-	7,58-7,68 (m, 5H); 7,85-8,00 (m, 5H); 8,22-8,25 (m, 1H);8,31- 8,46(m, 5H)	9,71 (s)

Tablo 3.7. 13 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	<u>COCH₃</u>	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
15	168,43	166,46; 162,59	154,13	150,66	148,53	151,30; 151,24; 144,89; 144,62; 142,79; 133,91; 133,67; 133,06; 132,48; 131,82 (2C); 131,70; 127,89; 125,06; 124,72 (2C); 124,59; 122,92	23,95 (<u>COCH₃</u>); 19,00 (<u>CH₂CH₃</u>); 9,91 (<u>CH₂CH₃</u>)
16	168,45	166,43; 162,56	153,61	151,31	148,78	151,31; 151,24; 148,44; 144,88; 142,77; 142,76; 135,13; 133,88; 132,46; 131,80 (2C); 131,69; 129,54 (2C); 128,96 (2C); 127,90; 127,43; 125,00; 124,90; 124,76 (2C); 124,59; 122,92	31,47 (<u>CH₂Ph</u>); 24,00 (<u>COCH₃</u>);
17	168,44	166,42; 162,55	153,56	148,91	148,42	151,61; 151,22; 146,87; 144,83; 142,68; 136,53; 136,22; 133,91; 133,87; 133,03; 132,47; 131,96; 131,80; 131,69; 129,51; 129,44; 129,43; 129,40; 129,19; 124,99; 124,75; 124,61; 124,58; 122,95	31,11 (<u>CH₂Ph</u>); 23,98 (<u>COCH₃</u>); 21,06 (<u>PhCH₃</u>)
18	168,44	166,41; 162,57	153,52	148,48	146,43	151,60; 151,31; 144,86; 142,73; 133,88; 132,78; 132,44; 132,17; 131,81; 131,70 (2C); 131,48; 131,28 (2C); 128,88 (2C); 128,00; 127,55; 125,01; 124,91; 124,75 (2C); 124,60; 122,64	30,82 (<u>CH₂Ph</u>); 23,99 (<u>COCH₃</u>)
19	168,46	166,75; 162,56	155,38	148,60	146,49	151,73; 151,28; 144,67; 142,73; 133,84; 132,71; 131,80 (2C); 130,87; 129,21; 129,15; 129,06 (2C); 128,42; 128,28 (2C); 127,33; 127,07; 125,22; 124,72; 124,49 (2C); 124,36; 123,20	24,07 (<u>COCH₃</u>)

Tablo 3.8. 13 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
14	258, 210	10862, 37270	35
15	254, 216	33688, 34975	39
16	250, 226	32259, 32159	43
17	258, 222	47996, 49726	47
18	302, 286, 242	26771, 29447, 32881	51
19	262, 214	26431, 32125	55

3.2. Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçülen absorbans değerleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,173’tür.

Tablo 3.9. 5 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
6	0,229	0,192	0,251
7	0,213	0,223	0,250
8	0,246	0,273	0,450
9	0,234	0,227	0,324
10	0,199	0,215	0,247
11	0,206	0,208	0,272
12	0,221	0,249	0,357
BHT	0,553	1,302	2,264
BHA	0,840	1,354	2,967
α -Tokoferol	0,506	0,731	1,575

Tablo 3.10. 13 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
14	0,192	0,157	0,173
15	0,179	0,167	0,167
16	0,178	0,177	0,178
17	0,187	0,187	0,202
18	0,189	0,186	0,199
19	0,198	0,209	0,25
BHT	0,553	1,302	2,264
BHA	0,840	1,354	2,967
α -Tokoferol	0,506	0,731	1,575

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyon da serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,209’dur.

Tablo 3.11. 5 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
6	0,147	29,7	0,122	41,6	0,096	54,1
7	0,089	57,4	0,070	66,5	0,068	67,5
8	0,062	70,3	0,061	70,8	0,058	72,2
9	0,062	70,3	0,064	69,4	0,064	69,4
10	0,122	41,6	0,078	62,7	0,075	64,1
11	0,090	56,9	0,075	64,1	0,065	68,9
12	0,083	60,3	0,067	67,9	0,064	69,4
BHT	0,149	28,7	0,134	35,9	0,100	52,2
BHA	0,058	72,2	0,057	72,7	0,057	72,7
α -Tokoferol	0,055	73,7	0,055	73,7	0,055	73,7

Tablo 3.12. 13 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
14	0,163	22,0	0,145	30,6	0,136	34,9
15	0,189	9,6	0,165	21,1	0,165	21,1
16	0,192	8,1	0,183	12,4	0,169	19,1
17	0,062	70,3	0,110	47,4	0,111	46,9
18	0,134	35,9	0,134	35,9	0,106	49,3
19	0,138	34,0	0,114	45,5	0,082	60,8
BHT	0,149	28,7	0,134	35,9	0,100	52,2
BHA	0,058	72,2	0,057	72,7	0,057	72,7
α -Tokoferol	0,055	73,7	0,055	73,7	0,055	73,7

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 tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,305'tir.

Tablo 3.13. 5 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	15		30		45	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
6	0,171	43,9	0,149	51,1	0,176	42,3
7	0,259	15,1	0,231	24,3	0,217	28,9
8	0,214	29,8	0,224	26,6	0,293	3,9
9	0,153	49,8	0,188	38,4	0,206	32,5
10	0,149	51,1	0,207	32,1	0,228	25,2
11	0,180	41,0	0,121	60,3	0,168	44,9
12	0,290	4,9	0,214	29,8	0,171	43,9
EDTA	0,033	89,2	0,033	89,2	0,032	89,5
α-Tokoferol	0,227	25,6	0,163	46,6	0,154	49,5

Tablo 3.14. 13 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	15		30		45	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
14	0,246	19,3	0,276	9,5	0,163	46,6
15	0,202	33,8	0,207	32,1	0,298	2,3
16	0,207	32,1	0,195	36,1	0,132	56,7
17	0,200	34,4	0,206	32,5	0,175	42,6
18	0,196	35,7	0,153	49,8	0,140	54,1
19	0,149	51,1	0,220	27,9	0,219	28,2
EDTA	0,033	89,2	0,033	89,2	0,032	89,5
α-Tokoferol	0,227	25,6	0,163	46,6	0,154	49,5

3.3. Potansiyometrik Titrasyon

İzopropil alkol, *tert*-butil alkol, DMF ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılan 5 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon metodu ile yapılan titrasyon verileri ve her bir çözücüdeki yarı nötralizasyon potansiyelleri (HNP – Half-neutralization potential) ve karşın olan pK_a değerleri hesaplanarak tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.15. 6 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

6 Bileşğ	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,37	-335	15,13	-434	16,89	-538	9,98	-162
0.10	14,42	-387	17,47	-531	19,15	-666	13,05	-365
0.15	16,56	-501	17,89	-575	-	-714	14,74	-425
0.20	17,29	-527	-	-723	-	-723	15,98	-469
0.25	17,84	-573	-	-757	-	-727	16,53	-488
0.30	18,35	-602	-	-783	-	-730	16,63	-497
0.35	18,59	-615	-	-785	-	-731	16,80	-518
0.40	18,89	-626	-	-786	-	-732	16,87	-519
0.45	19,02	-637	-	-787	-	-	-	-
0.50	19,14	-638	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.16. 7 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

7 Bileşiği	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,17	-379	13,71	-370	14,17	0.05	13,71	-379
0.10	15,04	-414	16,17	-483	15,04	0.10	16,17	-414
0.15	15,89	-465	17,90	-564	15,89	0.15	17,90	-465
0.20	17,52	-551	19,92	-681	17,52	0.20	19,92	-551
0.25	18,63	-611	-	-731	18,63	0.25	-	-611
0.30	19,09	-642	-	-772	19,09	0.30	-	-642
0.35	19,49	-662	-	-785	19,49	0.35	-	-662
0.40	19,89	-683	-	-792	19,89	0.40	-	-683
0.45	-	-685	-	-795	14,17	0.45	-	-685
0.50	-	-687	-	-797	15,04	-	-	-687
0.55	-	-	-	-	15,89	-	-	-

Tablo 3.17. 8 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

8 Bileşiği	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,58	-233	12,48	-285	10,49	-297	7,76	-2
0.10	13,24	-322	15,97	-415	13,12	-559	10,82	-160
0.15	14,22	-377	16,15	-495	18,03	-611	13,03	-339
0.20	14,98	-418	18,28	-600	19,96	-693	14,42	-406
0.25	15,58	-450	19,50	-664	-	-717	15,56	-457
0.30	16,70	-511	-	-685	-	-721	16,16	-494
0.35	17,46	-553	-	-742	-	-723	16,94	-559
0.40	18,00	-586	-	-778	-	-725	17,91	-564
0.45	18,45	-609	-	-786	-	-	18,12	-566
0.50	18,81	-624	-	-789	-	-	18,19	-568
0.55	19,15	-638	-	-792	-	-	7,76	-2
0.60	19,32	-654	-	-	-	-	-	-
0.65	19,33	-659	-	-	-	-	-	-
0.70	19,43	-661	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.18. 9 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

9 Bileşiği	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,60	-305	15,48	-451	0.05	12,60	15,48	-305
0.10	14,11	-360	16,53	-504	0.10	14,11	16,53	-360
0.15	15,20	-436	17,40	-546	0.15	15,20	17,40	-436
0.20	18,29	-606	19,43	-654	0.20	18,29	19,43	-606
0.25	-	-721	-	-755	0.25	-	-	-721
0.30	-	-786	-	-786	0.30	-	-	-786
0.35	-	-787	-	-791	0.35	-	-	-787
0.40	-	-807	-	-793	0.40	-	-	-807
0.45	-	-817	-	-795	0.45	-	-	-817
0.50	-	-819	-	-	0.50	-	-	-819
0.55	-	-820	-	-	0.55	-	-	-820

Tablo 3.19. 10 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

10 Bileşiği	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,79	-336	14,22	-375	16,89	-538	9,98	-162
0.10	15,56	-453	16,61	-510	19,15	-666	13,05	-365
0.15	16,29	-490	18,45	-621	-	-714	14,74	-425
0.20	17,07	-531	19,82	-673	-	-723	15,98	-469
0.25	18,13	-589	-	-684	-	-727	16,53	-488
0.30	18,70	-619	-	-774	-	-730	16,63	-497
0.35	18,85	-627	-	-788	-	-731	16,80	-518
0.40	19,04	-640	-	-790	-	-732	16,87	-519
0.45	19,22	-648	-	-792	-	-	-	-
0.50	19,46	-658	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.20. 11 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

11 Bileşiği	<i>N,N</i> - Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,70	-350	14,66	-395	16,89	-538	9,98	-162
0.10	14,70	-402	17,79	-576	19,15	-666	13,05	-365
0.15	15,14	-429	19,34	-602	-	-714	14,74	-425
0.20	15,53	-450	19,49	-665	-	-723	15,98	-469
0.25	16,90	-509	-	-741	-	-727	16,53	-488
0.30	18,63	-622	-	-759	-	-730	16,63	-497
0.35	19,51	-664	-	-779	-	-731	16,80	-518
0.40	-	-707	-	-785	-	-732	16,87	-519
0.45	-	-759	-	-788	-	-	-	-
0.50	-	-781	-	-791	-	-	-	-

Tablo 3.21. 12 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

12 Bileşiği	<i>N,N</i> - Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil Alkol		İzopropil Alkol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,76	-299	12,76	-299	16,89	-538	9,98	-162
0.10	13,92	-360	13,92	-360	19,15	-666	13,05	-365
0.15	15,25	-426	15,25	-426	-	-714	14,74	-425
0.20	17,19	-542	17,19	-542	-	-723	15,98	-469
0.25	18,46	-608	18,46	-608	-	-727	16,53	-488
0.30	19,15	-636	19,15	-636	-	-730	16,63	-497
0.35	19,82	-651	19,82	-651	-	-731	16,80	-518
0.40	-	-654	-	-654	-	-732	16,87	-519
0.45	-	-656	-	-656	-	-	-	-
0.50	-	-657	-	-657	-	-	-	-

Tablo 3.22. 5 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

Bileşik No	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil alkol		İzopropil alkol	
	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a
6	-335	13,37	-483	16,30	-	-	-	-
7	-397	14,61	-427	14,94	-525	15,91	-	-
8	-350	13,73	-495	16,15	-428	11,81	-	-
9	-333	13,36	-478	16,01	-	-	-339	13,03
10	-453	15,56	-566	17,53	-382	14,02	-191	10,56
11	-416	14,92	-576	17,79	-591	13,80	-	-
12	-330	13,34	-577	17,96	-380	13,60	-	-

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri Tablo 3.1-8’de verilmiş olup elde edilen bulgular aşağıda yorumlanmıştır.

Bir benzaldehid türevi olan 4 bileşiğinin IR spektrumunda beklendiği üzere 2842 ve 2739 cm⁻¹ de –CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1739, 1670 cm⁻¹ de iki adet C=O gerilme titreşimi görülmüştür. 5 Tipi bileşiklerin IR spektrum verilerinde 3165-3198 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri görülmüştür. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında 1749-1734 ve 1716-1698 cm⁻¹ aralıklarında ikişer adet C=O piki görülmüştür. 13 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında ise, beklendiği üzere 3165-3198 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimlerinin kaybolduğu, ve var olan gerilme titreşimlerine ilaveten 1766-1772 aralığında bir C=O gerilme titreşim piki daha ortaya çıkmıştır, ki bu karbonil pikinin COCH₃ karbonil piki olduğu, dolayısıyla da asetillendirmenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, 5 ve 13 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1607-1586 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1518 ve 1346 cm⁻¹ civarında NO₂ gerilme titreşimleri, 1259-1240 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır.

5 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde δ 11,89-12,08 ppm aralığında N-H protonlarına ait pikler görülmüş, 12 bileşiğinde ise δ 12,45 ppm de ortaya çıkmıştır, ki bu durum literatürle uyumludur. 13 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde N-H protonlarına ait piklerin kaybolduğu, buna karşın δ 2,21-2,51 ppm de COCH₃ protonlarına ait singlet pikin ortaya çıktığı görülmüş olup, bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca 5 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 9,76-9,84 ppm aralığında N=CH protonları görülmüş, ancak N-asetil türevleri olan 13 tipi bileşiklerde bu pikin daha yüksek alanda (δ 9,62-9,73 ppm aralığında) ortaya çıktığı görülmüştür. 5 ve 13 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında ayrıca δ 4,00 ppm civarında benzilik CH₂ protonlarına ait pikler

gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırma problemleri nedeniyle NMR spektrumlarının bazılarında az da olsa safsızlıklar ortaya çıkmıştır.

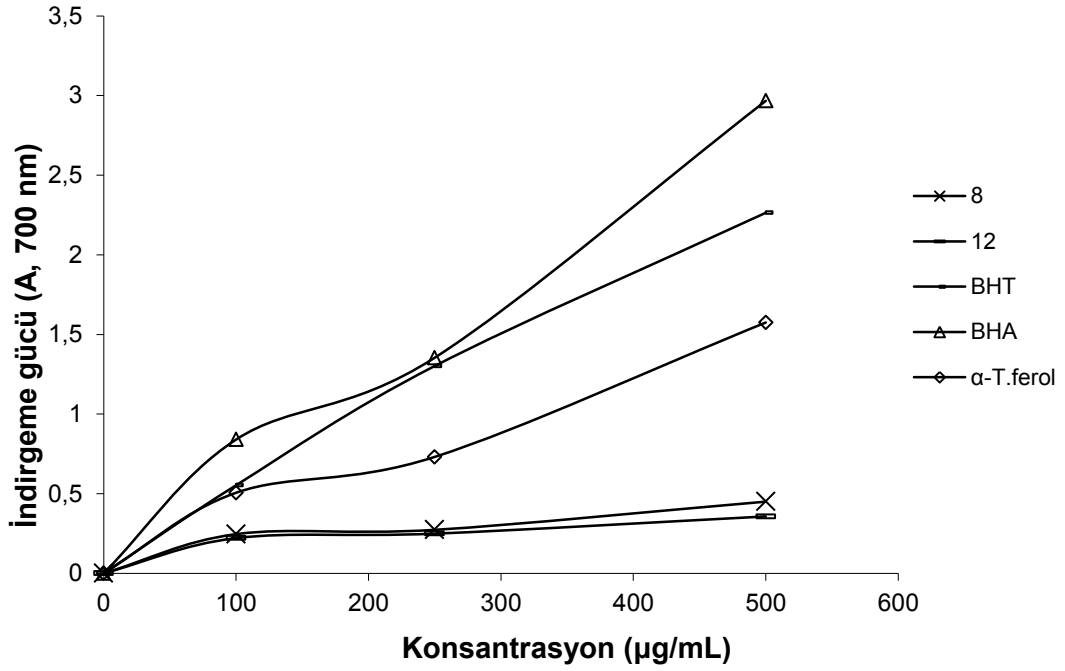
5 ve 13 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında δ 166,75-162,41 ve 163,15-162,29 ppm aralığında ester C=O karbonları; triazol C-5 karbonları δ 155,38-151,60 ppm aralığında, N=CH karbonları δ 151,31-148,48 ppm aralığında ve triazol C-3 karbonları ise δ 148,78-145,47 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. CH_2Ph karbonları beklendiği üzere δ 30,82- 31,53 ppm aralığında görülürken, 13 tipi bileşiklerde farklı olarak δ 168,43-168,46 ppm aralığında COCH_3 karbonları ve δ 24,07-23,95 ppm aralığında COCH_3 karbonları ortaya çıkmış ve bu değerler literatür değerleri ile uyumlu bulunarak asetillendirmenin gerçekleştiğinin kanıtı olarak sunulmuştur. Aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin etanolde UV spektrumları da alınarak λ değerlerine karşın gelen ϵ değerleri hesaplanmıştır. 5 Tipi bileşiklerin UV spektrumlarında ikişer bant gözlenmiş olup ϵ değerleri 13588- 34857 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ arasında bulunmuştur. 13 Tipi bileşiklerin UV spektrumlarında ise 14-17 ve 19 bileşiklerinde ikişer bant, 18 bileşiginde üç bant gözlenmiş olup ϵ değerleri 10862 - 49726 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ arasında bulunmuştur.

4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

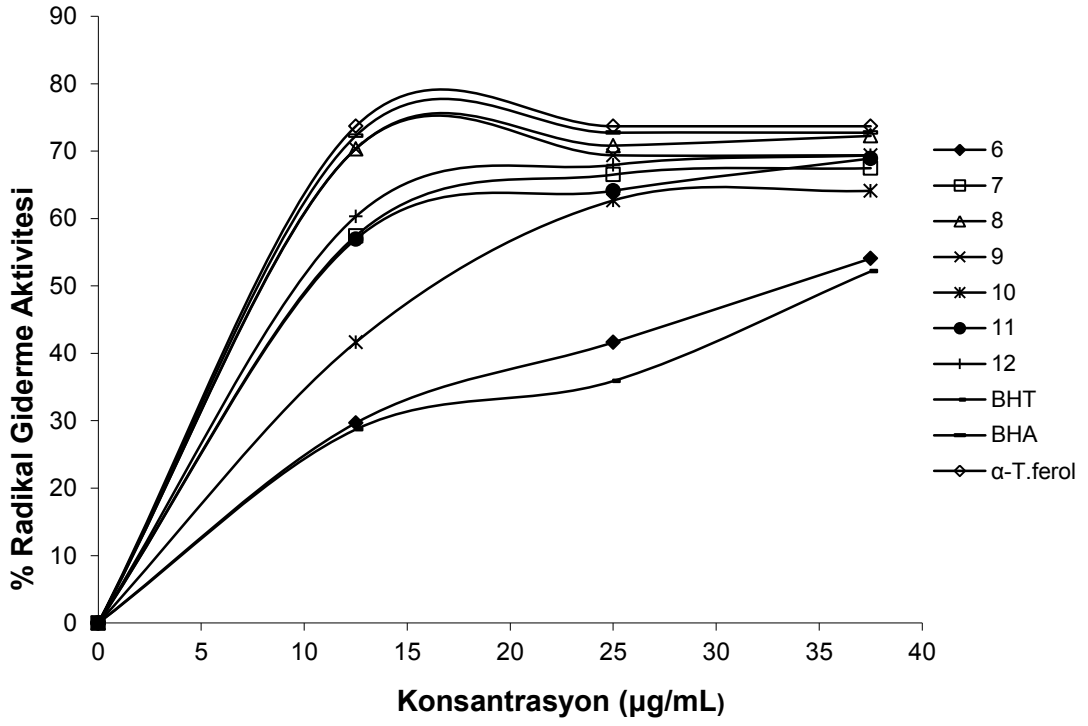
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.9 ve 3.10'da verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanslarının, standartlara göre düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir. Ancak 8 ve 12 bileşiklerinin absorbansı anlamlı bir şekilde artış gösterdiği ve diğer bileşiklere göre nispeten daha yüksek olduğu için bu bileşiklerin standart antioksidanlar ile birlikte konsantrasyona karşı absorbanslarını gösteren grafik Şekil 4.1.'de verilmektedir. Bir sıralama yapmak gerekirse, $\text{BHA} > \text{BHT} > \alpha\text{-tokoferol} > 8 > 12$ şeklinde yazılabilir.



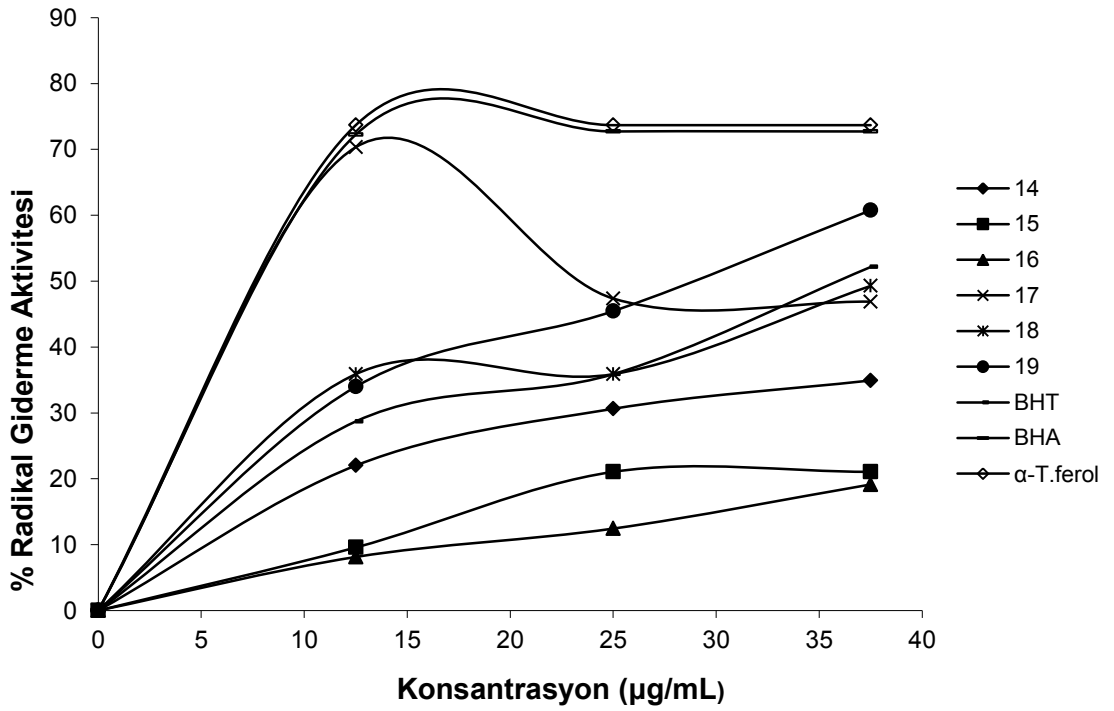
Şekil 4.1. 8 ve 12 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı İndirgeme Gücü

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.2 ve 4.3'teki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin 517 nm'de değişen derişimlerde yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.11 ve 3.12'de görüleceği üzere; kontrolden daha düşük absorbans değerlerine sahiptir. 9 ve 17 bileşiği dışındaki bütün bileşiklerin absorbansı anlamlı olarak azalmış ve dolayısıyla serbest radikal giderme aktiviteleri artış göstermiştir. 6-8, 10-12 ve 19 bileşikleri standart antioksidanlardan BHA ve α -tokoferole yakın değerde, 14-16 ve 18 bileşikleri ise BHT'den düşük değerde serbest radikal giderme aktivitesi göstermişlerdir. Bir sıralama yapmak gerekirse, α -tokoferol > BHA > 8 > 12 > 11 > 7 > 10 > 19 > 6 > BHT > 18 > 14 > 15 > 16 şeklinde yazılabilir.



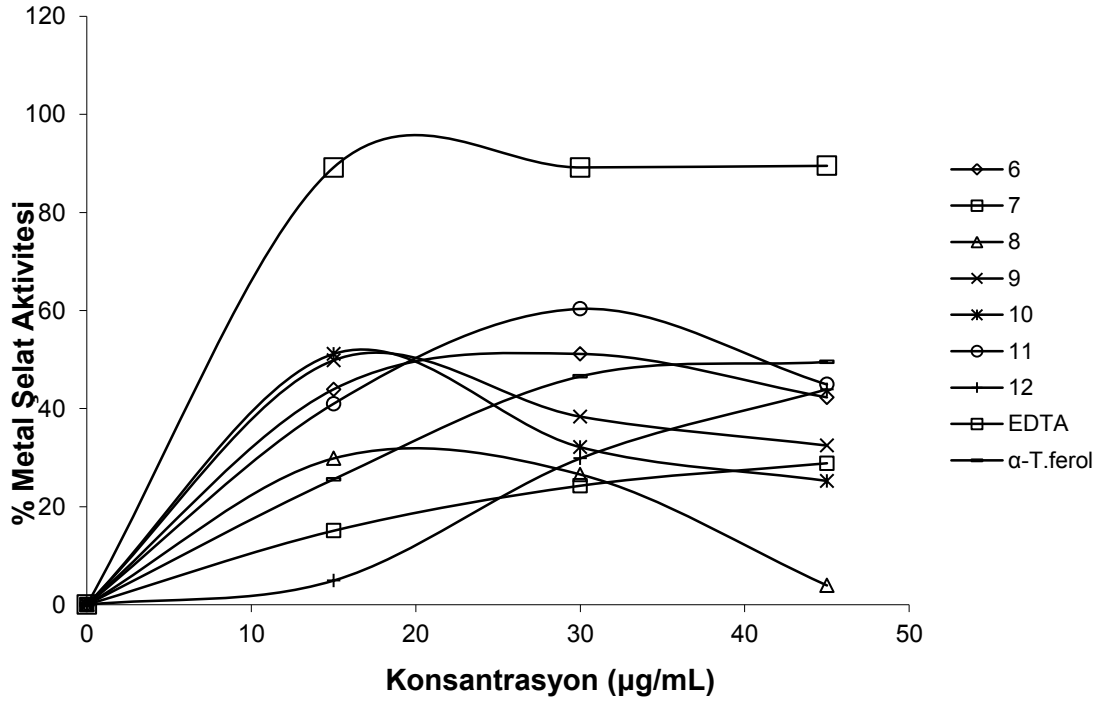
Şekil 4.2. 5 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



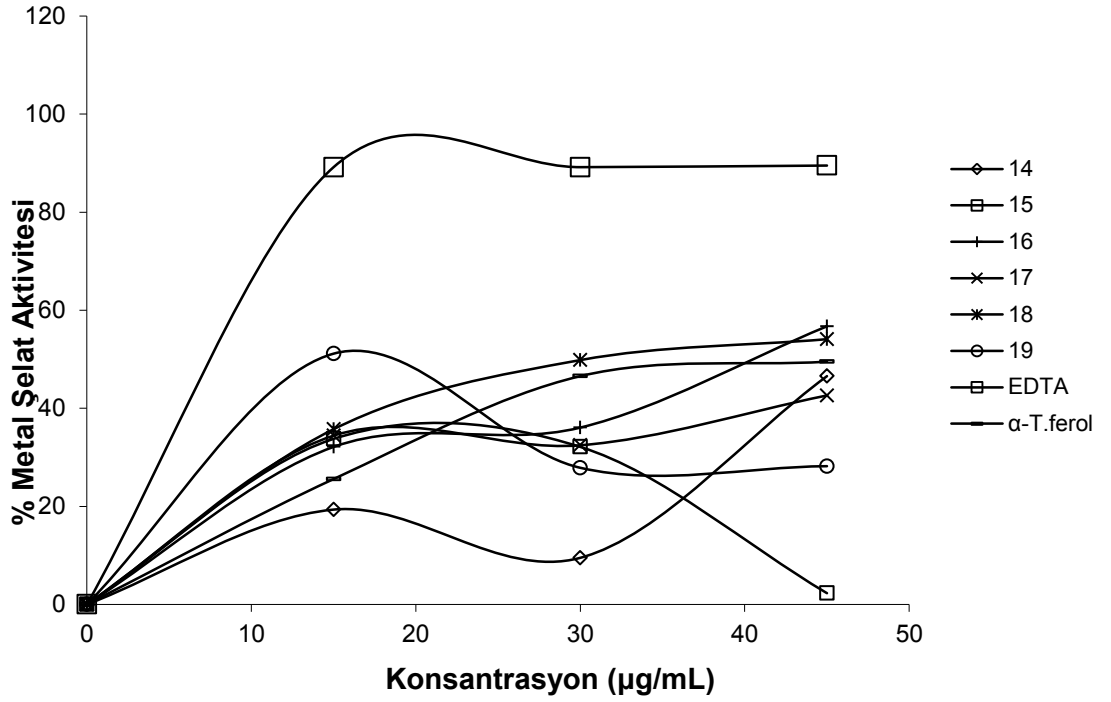
Şekil 4.3. 13 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.4 ve 4.5'teki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.13 ve 3.14'te ve grafiklerde sentezlenen bileşiklerin metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Ancak sentezlenen bileşiklerden bazıları anlamlı olarak diğerlerine göre daha iyi şelatörlerdir. Bu bileşikler arasında 16 ve 18 bileşikleri anlamlı olarak standart antioksidan olan α -tokoferolden daha iyi, 12 bileşiği yakın değerinde, 7 bileşiği ise daha düşük şelatörlük göstermektedir. Bir sıralama yapmak gerekirse, EDTA > 18 > 16 > α -tokoferol > 12 > 7 şeklinde yazılabilir.



Şekil 4.4. 5 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

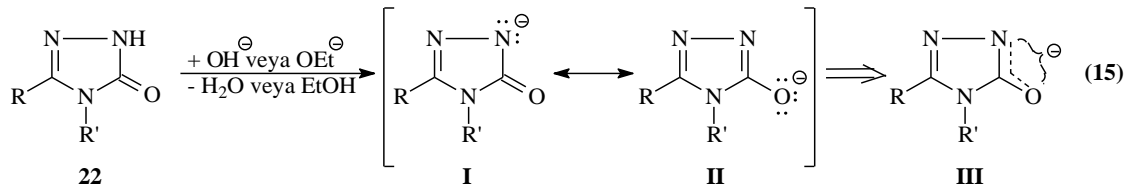


Şekil 4.5. 13 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

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 [7, 18-20, 26]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni Denklem 15 uyarınca proton halinde ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delocalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.

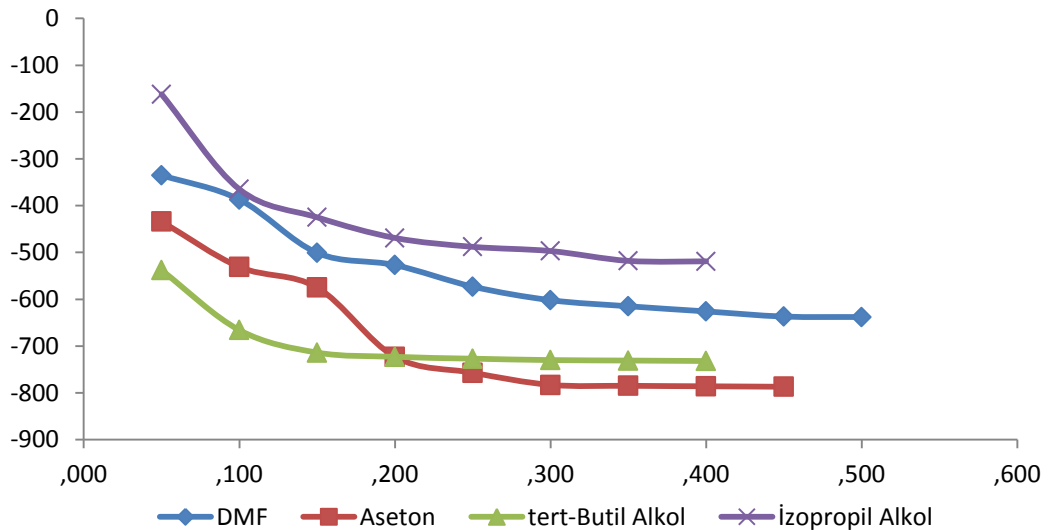


I ve II rezonans strüktürlerinin rezonans hibridi III olup, negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir.

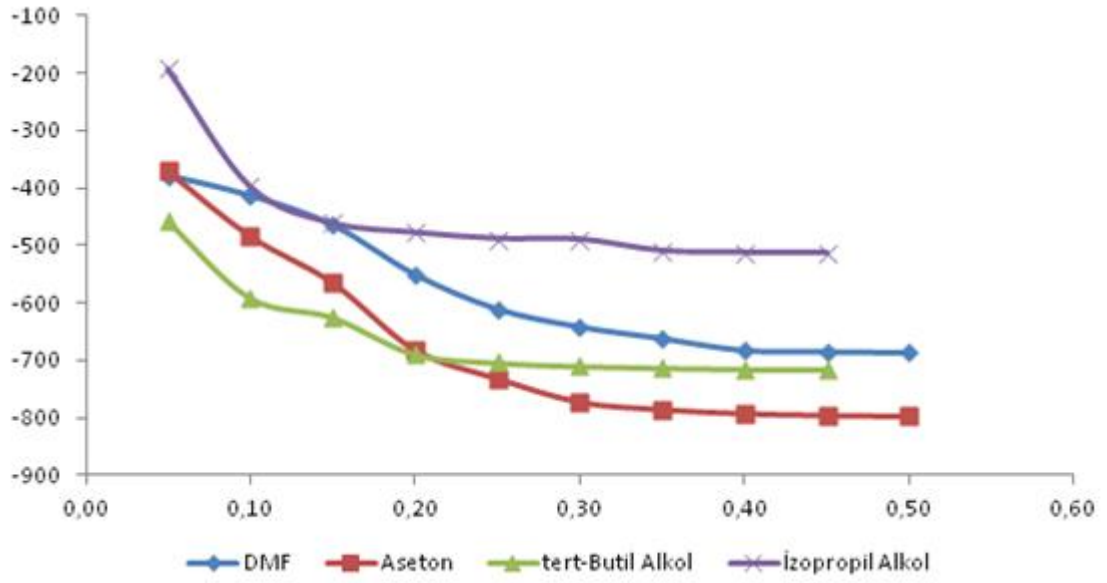
4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R' grubu için farklı R grupları kullanılarak değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 7 farklı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin HNP ve p*K*_a değerleri tayin 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; titrant olarak ise yaygın kullanıma sahip tetrabutilamoniyum hidroksidin izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır.

Çalışmada potansiyometrik yöntemle asitlik sabitleri tayin edilen 5 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerindeki çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, elde edilen titrasyon verileri Tablo 3.15-21'de verilmiştir. Bu verilerden yararlanarak herbir bileşiğin bu dört çözücüdeki titrasyon grafikleri çizilmiş ve Şekil 4.6-12'de verilmiştir.

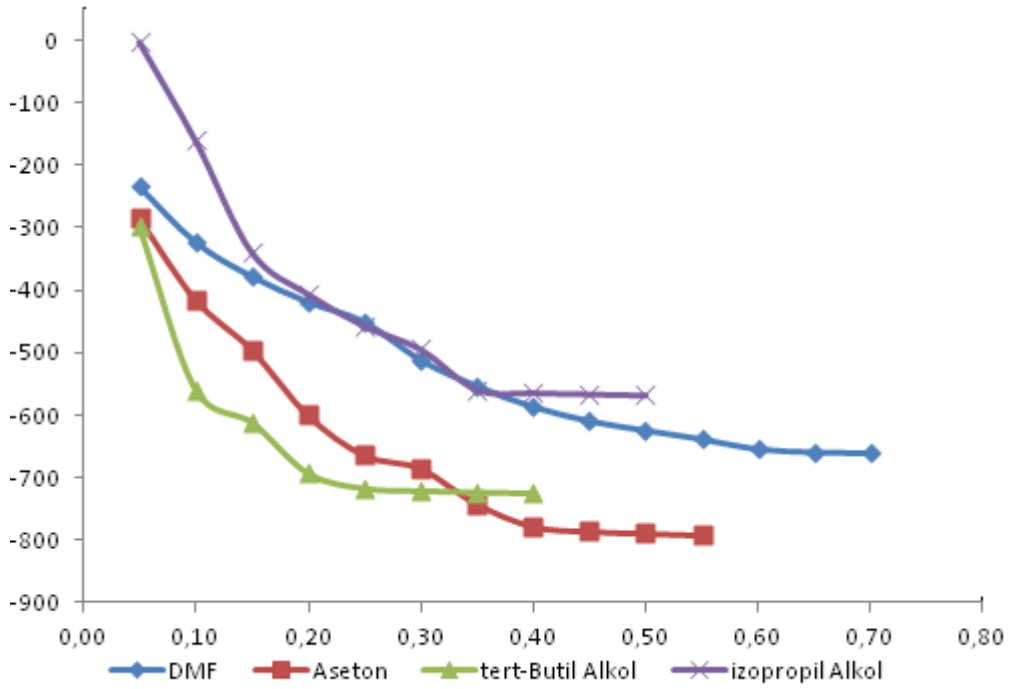
4.3.1. Titrasyon Grafikleri



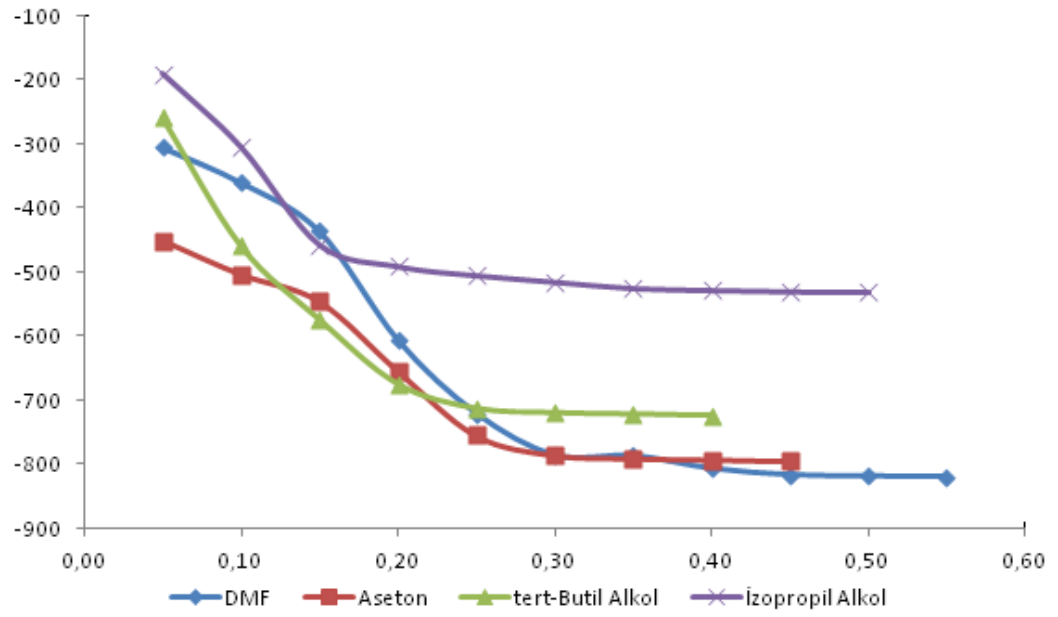
Şekil 4.6. 6 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



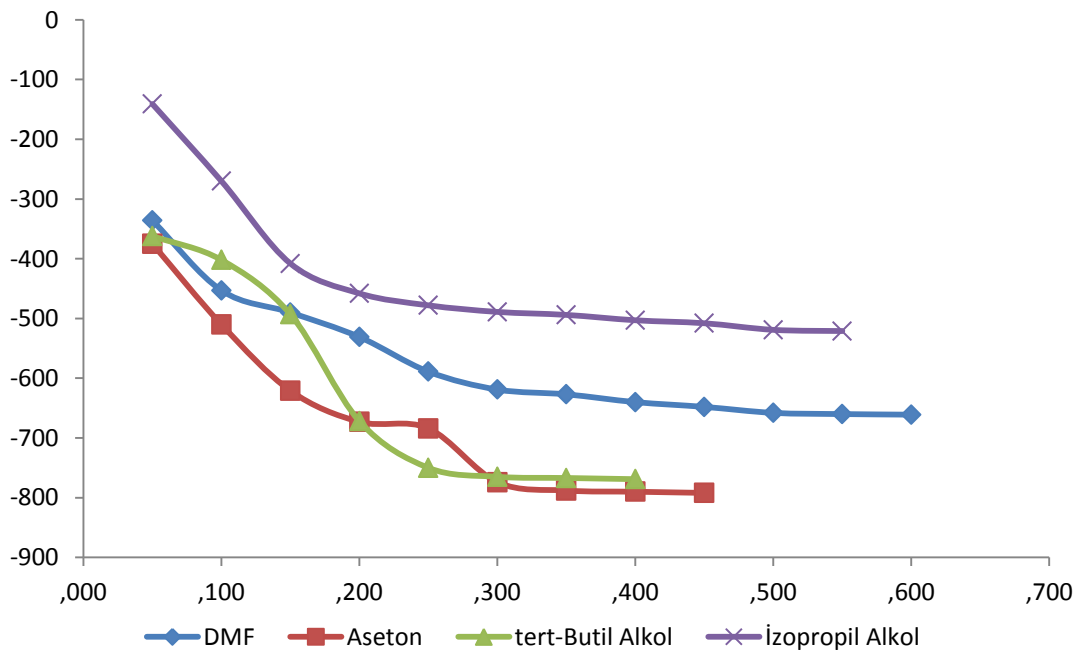
Şekil 4.7. 7 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



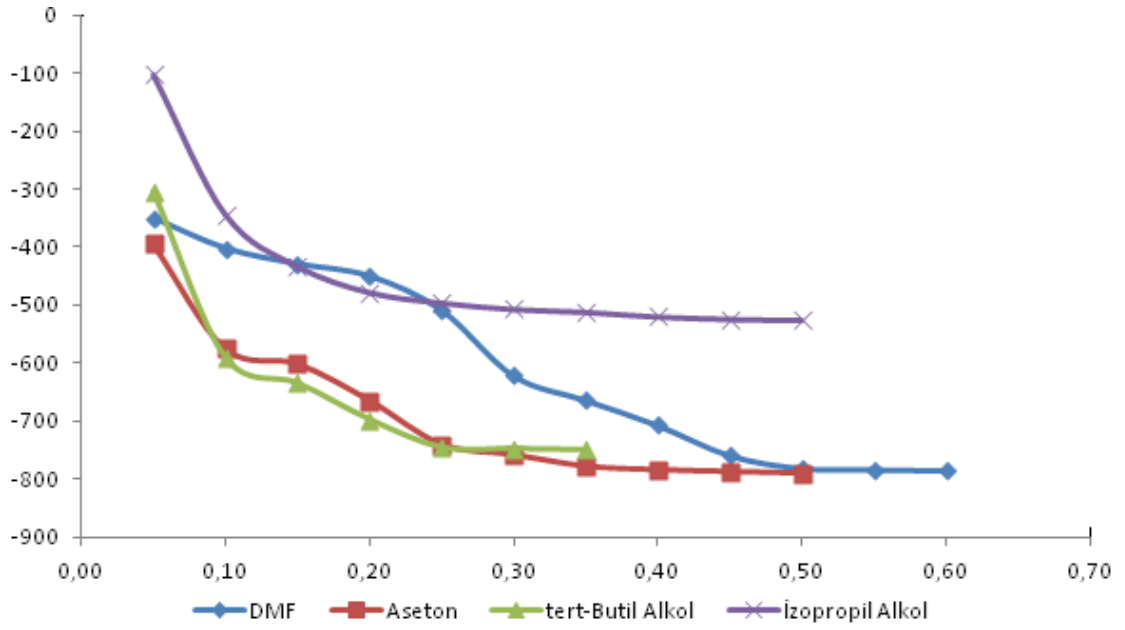
Şekil 4.8. 8 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



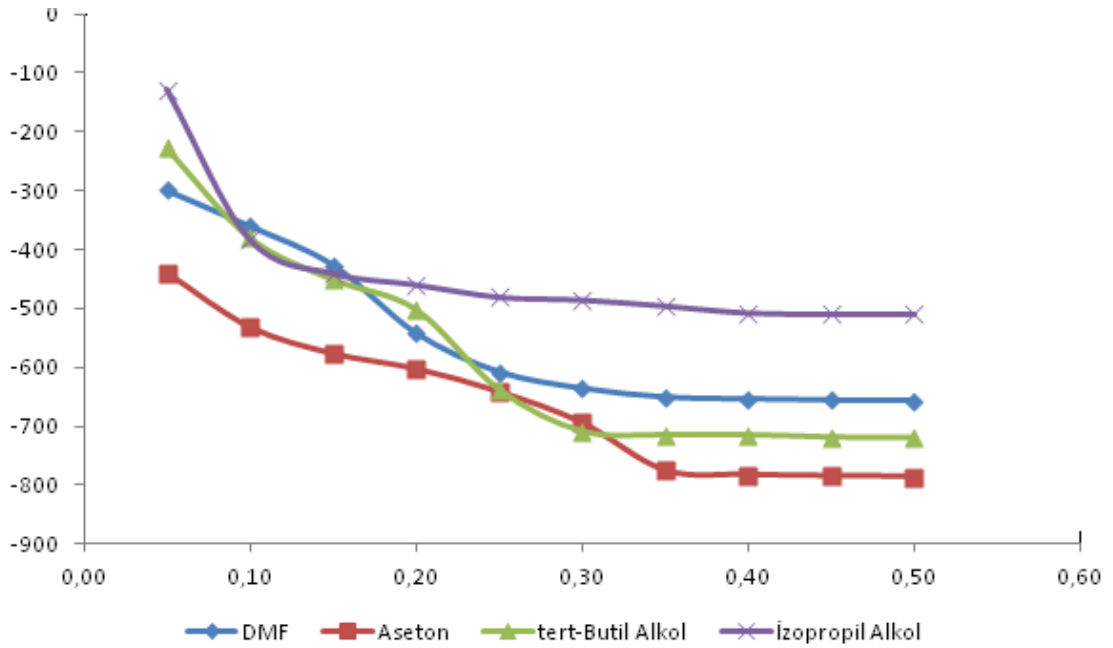
Şekil 4.9. 9 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.10. 10 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. 11 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.12. 12 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

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

- 6 : *N,N*-Dimetilformamid > aseton
7 : *N,N*-Dimetilformamid > aseton > *tert*-butil alkol
8 : İzopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid > *tert*-butil alkol > aseton
9 : İzopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid > aseton
10 : *tert*-Butil Alkol > *N,N*-dimetilformamid > aseton
11 : *N,N*-Dimetilformamid > aseton > *tert*-butil alkol
12 : *N,N*-Dimetilformamid > *tert*-butil alkol > aseton

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde izopropil alkol ve *tert*-butil alkolün dielektrik sabitleri sırasıyla 19,4 ve 12,0 olduğundan bu çözücülerdeki 3-alkil(aril)-4-[3,4-di-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (izopropil alkolde) daha yüksek asidik özellik göstermesi beklenir. 8 Bileşiğinin teorik sıralamaya uygun olduğu gözlenmiştir. 6, 7 ve 10-12 Bileşiklerinin izopropil alkoldeki; 6 ve 9 bileşiklerinin *tert*-butil alkoldeki asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilemediğinden tayin edilememiştir.

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde; R fonksiyonel gruplarının asidik protona olan uzaklığı nedeniyle etkisi çok azdır.

Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde;

İzopropil alkol ortamında 9 > 12,

N,N-Dimetilformamid ortamında 12 > 9 > 6 > 8 > 7 > 11 > 10,

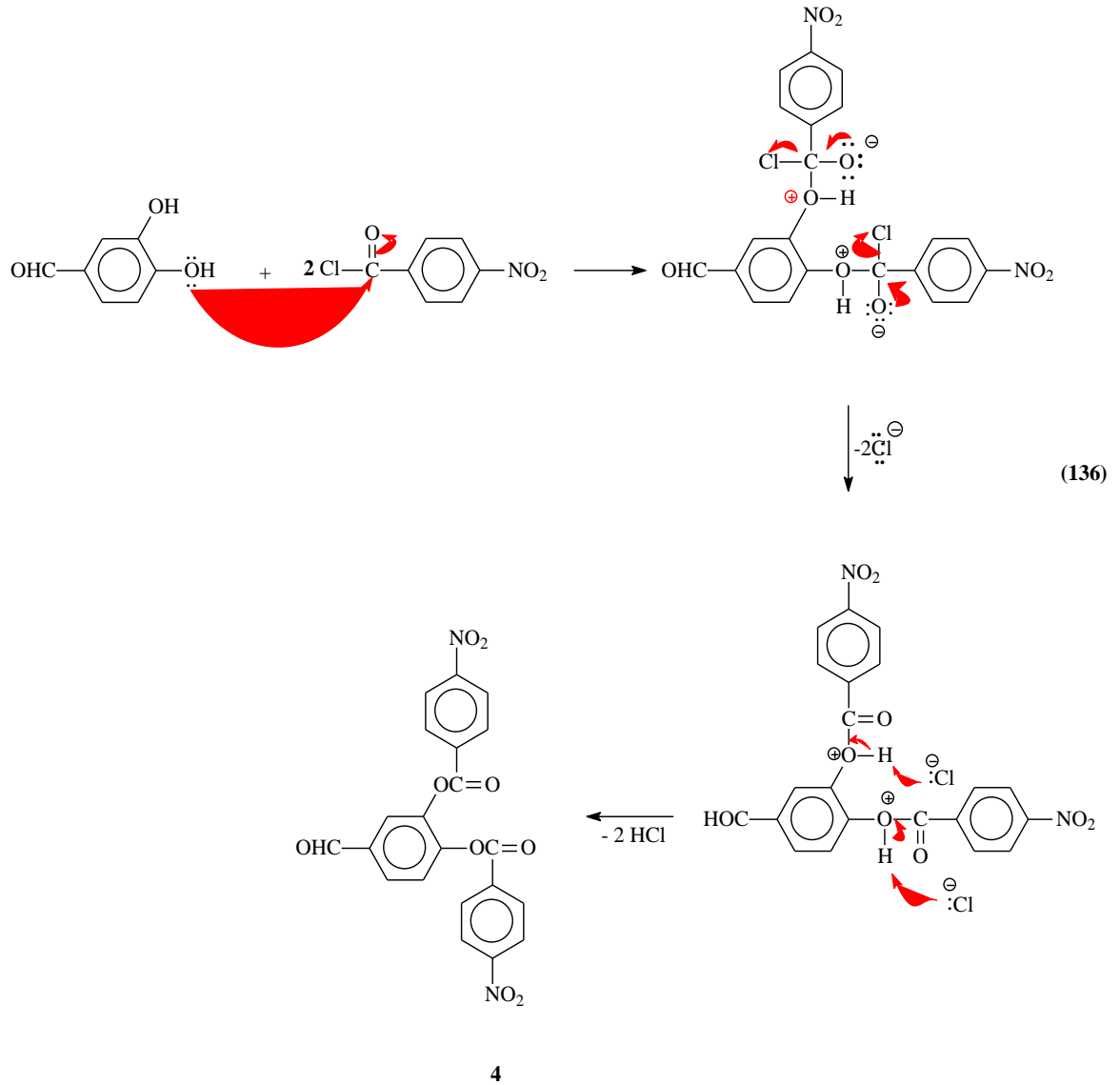
tert-Butil alkol ortamında 12 > 10 > 8 > 7 > 11,

Aseton ortamında 7 > 9 > 6 > 8 > 10 > 11 > 12 şeklinde olduğu görülmüştür.

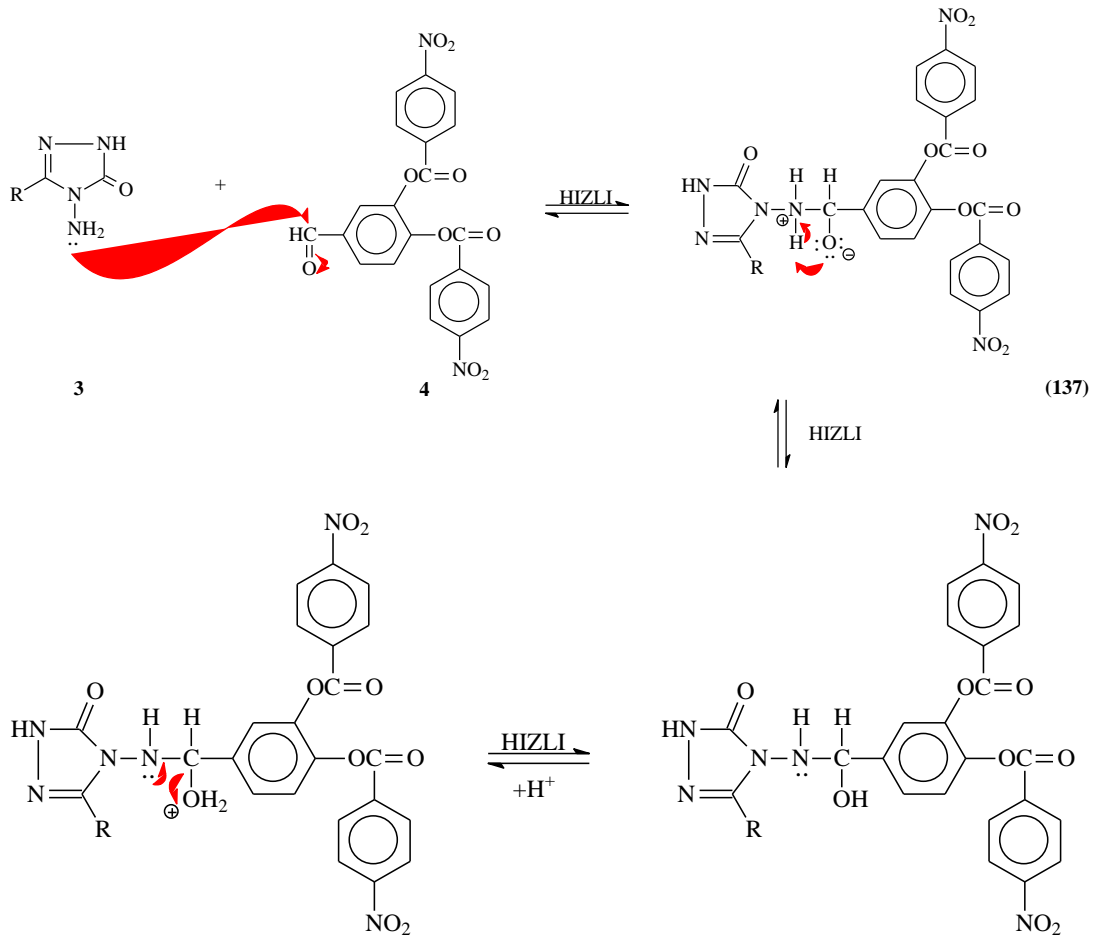
Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya 3 numaralı karbon atomuna bağlı farklı grupların etkisinin yanında literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri, çözünürlük gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

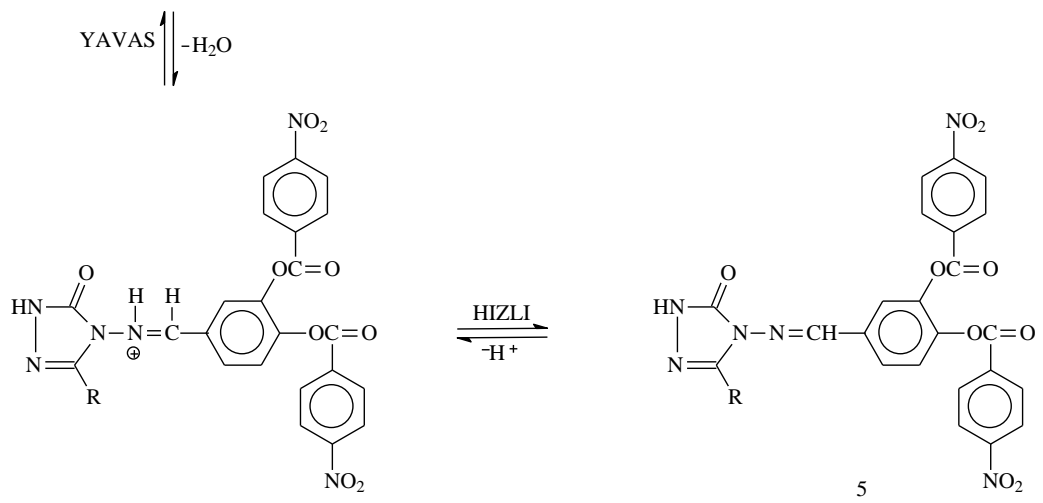
4.4. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

Tez kapsamında öncelikle 3,4-dihidroksibenzaldehidin soğukta ve trietilamin varlığında 4-nitrobenzoil klorür ile Denklem 4 uyarınca etil asetat içinde muamelesinden benzaldehid türevi olan 4 bileşiği elde edilmiştir. Bir nükleofil açıl substitusyon reaksiyonu olan bu reaksiyonun muhtemel mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 136).



Tez kapsamında benzaldehid türevi (5) sentezlendikten sonra bu bileşiklerin 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek 6 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonun muhtemel mekanizması iki basamağı kapsar. Birinci basamakta N-NH₂ grubunun benzaldehid türevinin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı söz konusudur. İkinci basamakta ise, oluşan katılma ürününden H₂O eliminasyonu ile imin tipi Schiff Bazlarının oluşumu gerçekleşir. 3 tipi bileşiklerinin 5 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan 6 tipi bileşiklerin oluştuğu muhtemel reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 137).





5. KAYNAKLAR

- [1] 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).
- [2] 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).
- [3] Ün, R., İkizler, A. A., "Preparations of aromatic amide carbethoxyhydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", Chim. Acta Turc., 3: 1-22 (1975).
- [4] Ün, R., İkizler, A., "Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", Chim. Acta Turc., 3: 113-132 (1975).
- [5] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Org. Prep. Proced. Int., 25: 99-105 (1993).
- [6] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds", Chim. Acta Turc., 7: 269-290 (1979).
- [7] 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).
- [8] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiminin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).
- [9] Karabacak, M., "3-*p*-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [10] Karabacak, E., "3-*m*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [11] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1. Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [12] Sykes, P., "A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry", Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [13] İkizler, A. A., Yüksek, H., Bahçeci, S., "¹H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes", Monatsh. Chem., 123 (1-2): 191-198 (1992).

- [14] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 9: 99-108 (1981).
- [15] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., "¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [16] İkizler, A. A., Sancak, K., "Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Monatsh. Chem.*, 123 (3): 257-263 (1992).
- [17] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", *Doğa-Tr. J. Chem.*, 16: 284-288 (1994).
- [18] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [19] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İkizler, A. A., "Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409 (1997).
- [20] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [21] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [22] Yüksek, H., İkizler, A. A., "Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. Chem.*, 18: 57-61 (1994).
- [23] İkizler, A. A., Yüksek, H., "A study on 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", *Rev. Roum. Chem.*, 41 (7-8): 585-590 (1996).
- [24] Doğan, N., İkizler, A., Johansson, C. B., İkizler, A. A., "Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives", *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4): 277-281 (1996).
- [25] Doğan, N., "Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", *Doktora Tezi*, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [26] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., "Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).

- [27] İkizler, A., Doğan, N., İkizler, A. A., “The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Rev. Roum. Chim., 43 (8): 741-746 (1998).
- [28] 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-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their antioxidant activities”, Int. J. Mol. Sci., 9: 12-32 (2008).
- [29] Alkan, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [30] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., “Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents”, Molecules, 9: 232-240 (2004).
- [31] Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Ocak, M., Özdemir, M., “Synthesis and acidic properties of some new potential biologically active 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Indian J. Chem., 43 (7): 1527-1531 (2004).
- [32] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, İ., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., “Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, J. Mol. Struct., 873: 142-148 (2008).
- [33] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Aksit, H., Özdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Molecules, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [34] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pK_a values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media”, Doğa-Tr. J. Chemistry, 15: 337-344 (1991).
- [35] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzylidenamino compounds”, Monatsh. Chem., 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [36] 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).
- [37] İkizler, A. A., İkizler, A. Yüksek, H., Serdar, M., “Antitumor activities of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Modelling, Measurement & Control C, AMSE press, 57: 25-33 (1998).

- [38] Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M. O., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [39] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [40] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., "A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (1): 49-52 (2003).
- [41] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., Mutlu, T., "Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).
- [42] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Özdemir, M., "Synthesis of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [43] Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Molecules*, 10 (8): 961-970 (2005).
- [44] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts", *Magn. Reson. Chem.*, 43 (7): 585-587 (2005).
- [45] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts", *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).
- [46] Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., "Synthesis and GIAO NMR Calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts", *Int. J. Mol. Sci.*, 6 (6-8): 219-229 (2005).

- [47] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., “B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 2nd International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, 67 (2004).
- [48] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [49] Kardaş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [50] Aktaş, Ö., “Bazı yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, antioksidan ve asidik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [51] Akyıldırım, O., “3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [52] Albayrak, Ö., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [53] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik sabitlerinin tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [54] Kol, Ö. G., “Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [55] Kol, Ö. G., Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, E-Journal of Chemistry, 7 (1): 123-136 (2010).
- [56] Yüksek, H., Kol, Ö. G., “Preparation, characterization potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, Turkish Journal of Chemistry, 32 (6): 773-784 (2008).

- [57] Alkan, M., Yüksek, H., Kol, Ö. G., Calapoğlu, M., “Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstitued-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-derivatives”, *Molecules*, 13: 107-121 (2008).
- [58] Kemer, G., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2007).
- [59] Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., “Synthesis and in-vitro antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substituted)benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.* 20: 325-330 (2011).
- [60] Cüce, Y., “Bazı yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2007).
- [61] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).
- [62] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [63] 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).
- [64] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 7th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-5, page 118 (2009).
- [65] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 301, Zonguldak (2010).
- [66] 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-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives”, *Asian J. of Chem.*, 24 (8): 3327-3334, (2012).

- [67] Gül, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [68] Yüksek, H., Gül, H., Manap, S., Ocak, Z., Şen, H., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 083, Sivas (2009).
- [69] Yüksek, H., Gül, H., Şen, H., Gürsoy-Kol, Ö., Koca, E., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 289, Zonguldak (2010).
- [70] Medetalibeyoğlu, H., Yüksek, H., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 084, Sivas (2009).
- [71] Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., Gürsoy-Kol, Ö., Akyıldırım, O., Calapoğlu, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 290, Zonguldak (2010).
- [72] Yüksek, H., Koca, E., Köçek, N., Yıldız, Ç., Manap, S., Berkyürek, A., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 283, Zonguldak (2010).
- [73] Yüksek, H., Kutanis, O., Boz, M. E., Erkurt, Y., Ocak, Z., Manap, S., Beytur, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayini”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 295, Zonguldak (2010).
- [74] Yüksek, H., Alkan, M., Oğuz, Ş., Oğuzalp, T., Kayalar, M.T., Beytur, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 293, Zonguldak (2010).
- [75] Berkyürek, A., “Bazı yeni “3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).

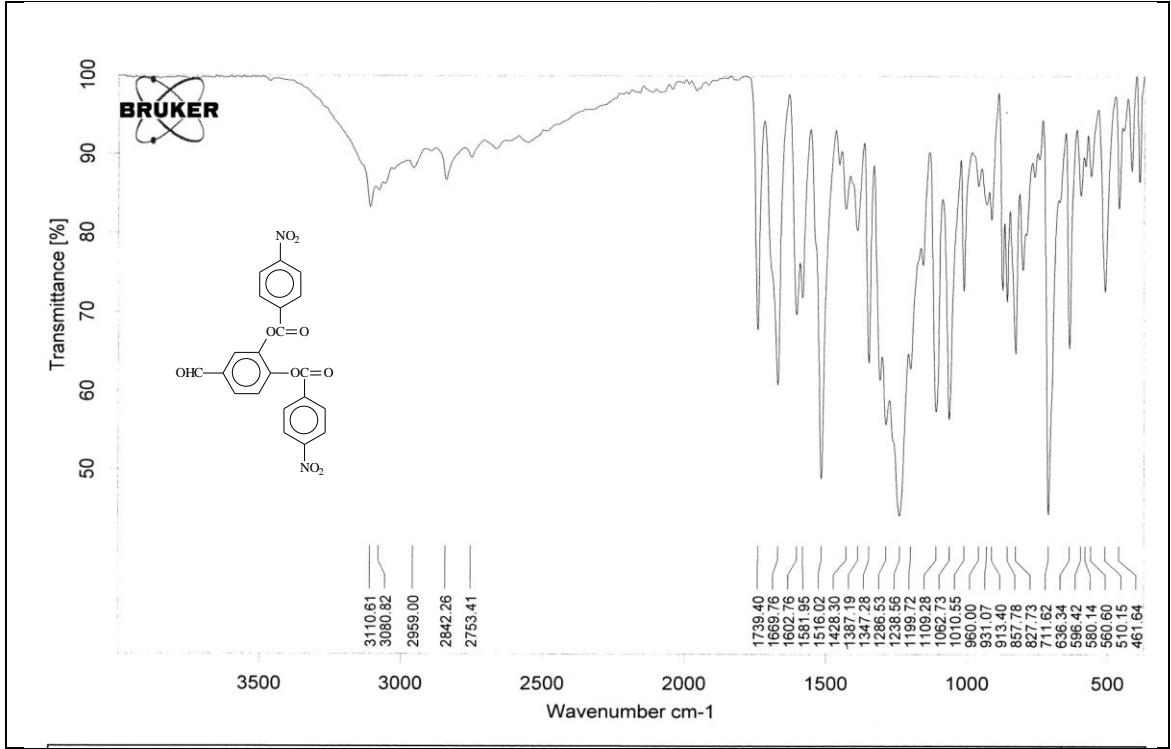
- [76] Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., Manap, S., Tokalı, F. S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 287, Zonguldak (2010).
- [77] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 300, Zonguldak (2010).
- [78] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-5-metoksifenil] tereftalat bileşiklerinin susuz çözücülerde pK_a sabitlerinin tayini”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 88, Erzurum (2010).
- [79] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik titrasyonları”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 89, Erzurum (2010).
- [80] Yüksek, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 169, Zonguldak (2010).
- [81] Ünver, Y., Düğdü, E., Sancak, K., Er, M., Karaoğlu, Ş. A., “Synthesis and antimicrobial evaluation of novel di-triazoles and 4-arylidene amino 4,5 dihydro-1*H*- [1,2,4] triazole-5-one derivatives”, Turk J. Chem., 32: 441-455 (2008).
- [82] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [83] Demirci, S., “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [84] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [85] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).

- [86] Yüksek, H., Akyıldırım, O., Gürsoy-Kol, Ö., “Synthesis and In Vitro Antioxidant Evaluation of New 1,3,5-Tri-{2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-azomethine]-phenoxy-carbonyl}-benzene Derivatives”, Journal of Chem., 2013, Article Number: 517420 DOI: 10.1155/2013/517420.
- [87] Aras, A., “Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [88] Kutanis, O., “Bazı Yeni 4-[3-(2-Metil-benzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [89] Aktaş, Ö., “Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [90] Kardaş, F., “Bazı Yeni Heterohalkalı 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [91] Hussain, H. H., Babic, G., Durst, T., Wright, J. S., Fluerau, M., Chichirau, A., Chepelev, L. L., “Development of novel antioxidants: Design, synthesis and reactivity”, J. Org. Chem., 68 (18): 7023-7032 (2003).
- [92] McClements, D. J., Decker, E. A., “Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: Impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems”, J. Food Sci., 65 (8): 1270-1282 (2000).
- [93] Joseph, A., Knight, M. D., “Free radicals, antioxidants, aging and disease”, Washington, 21-304 (1999).
- [94] 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).
- [95] Jornot L., Petersen H., Junod A. F., “Hydrogen peroxide induced DNA damage is independent of nuclear calcium but dependent on redox-active ions”, Biochem J., 335: 85–94 (1998).
- [96] Mates J. M., Porez-Gomez C., Nunez de Castro I., “Antioxidant enzymes and human diseases”, Clin Biochem, 32(8): 595-603 (1999).

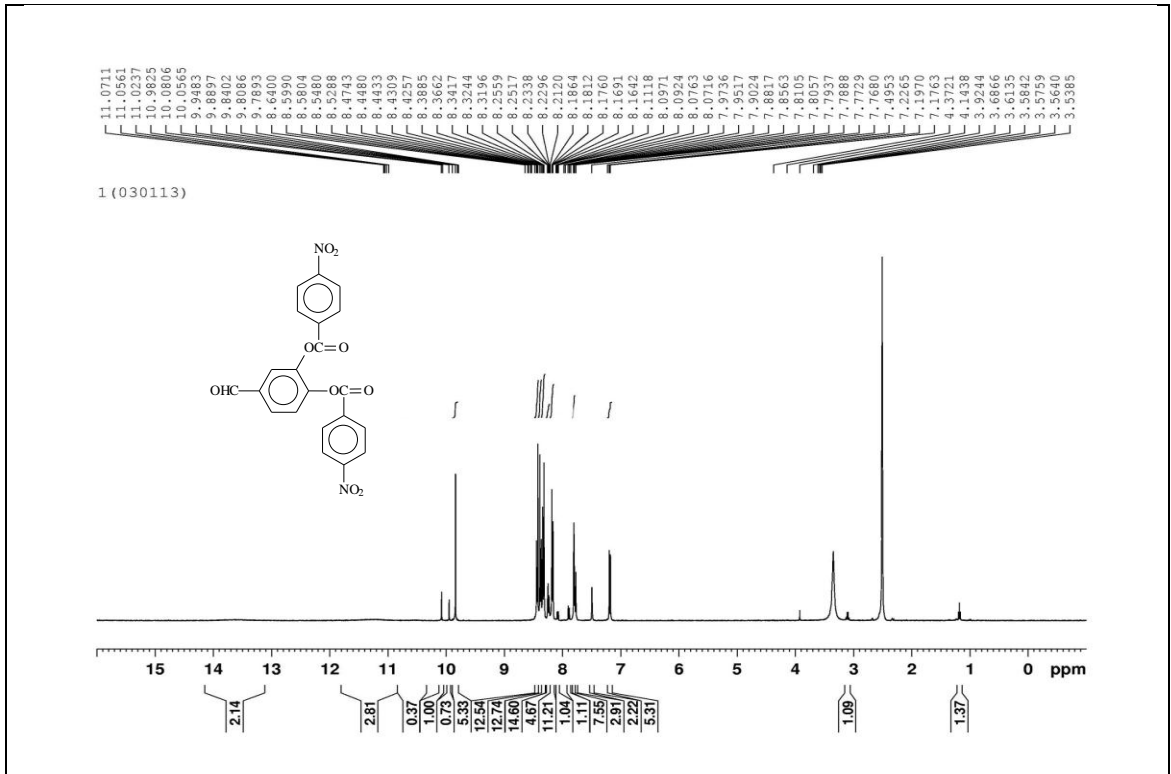
- [97] Ghosh, J., Myers, C. E., "Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95: 13182–13187 (1998).
- [98] Chopra, S., Wallace, H. M., "Induction of spermidine/spermine N1-acetyltransferase in human cancer cells in response to increased production of reactive oxygen species", *Biochem Pharmacol*, 55: 1119–1123 (1998).
- [99] Akkuş, İ., "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", Birinci baskı, Mimoza Yayınları, Konya, 1-73 (1996).
- [100] Kırkali, G., Yalçın, S., "Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu", *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
- [101] Miller, H. M., "A simplified method for the evaluation of antioxidants", *Journal American Oil Chemists' Society*, 45: 91 (1971).
- [102] Blois, M. S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).
- [103] Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. İ., "Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe", *J. Ethnopharmacol.*, 86 (1): 51-58 (2003).
- [104] 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).
- [105] Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., Almedia, L. M., "Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*", *Free Radical Res.*, 26 (5): 469-478 (1997).
- [106] Oyaizu, M., "Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine", *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [107] 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).
- [108] Springer, V. J., "Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie", 4. Auflage, Berlin, 2, 182 (1920).
- [109] Springer, V. J., "Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie", 4. Auflage, Berlin, 2, 245 (1920).

- [110] Springer, V. J., "Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie", 4. Auflage, Berlin, 2, 440 (1920).
- [111] İkizler, A. A., "3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on'ların ester karbetoksi-hidrazon'lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi (1975).
- [112] Gündüz, T., "Susuz ortam titrasyonları", Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1998)
- [113] Gündüz, T., "Susuz ortam reaksiyonları ve önemi", XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117 (1997).
- [114] Huber, W., "Titrations in nonaqueous solvents", Express Translation Service, *Academic Press Inc.*, New York (1967).
- [115] Ocak, Z., "Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri", Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2003).
- [116] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., "Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini", XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684 (2002)
- [117] İkizler, A. A., Şentürk, H. B., İkizler, A., "pK_a Values of some 1,2,4-triazole derivatives in non-aqueous media", *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 345-354 (1991).
- [118] 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).
- [119] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., "Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers", *Arch. Biochem. Biophys.*, 315: 161-169 (1994).

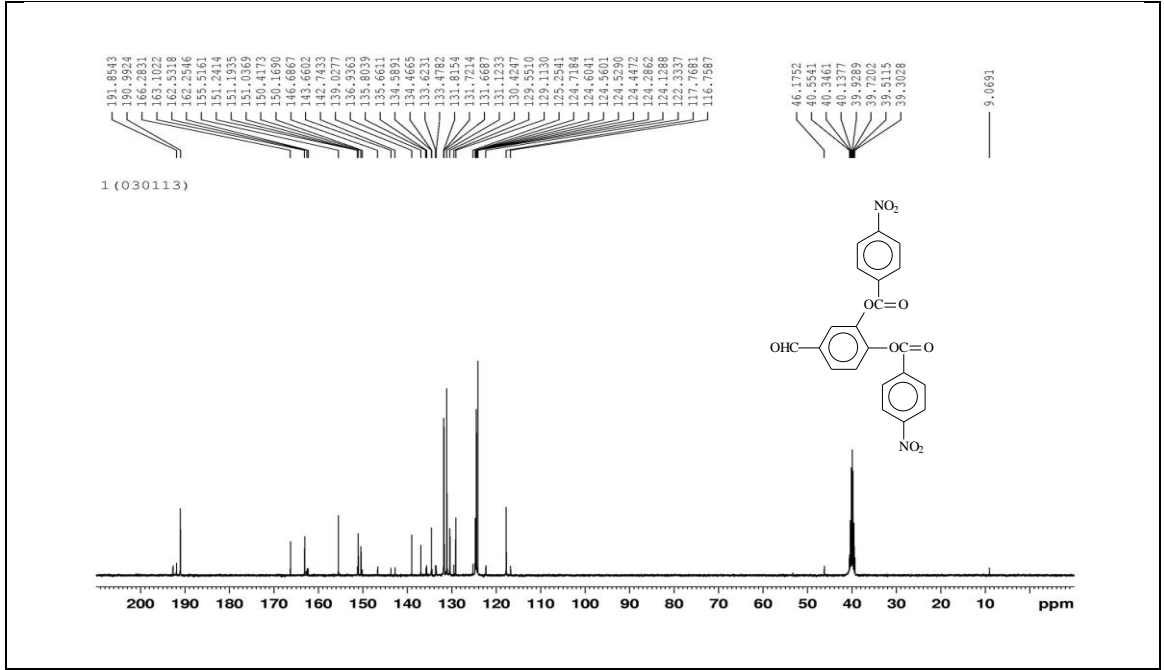
6. EKLER



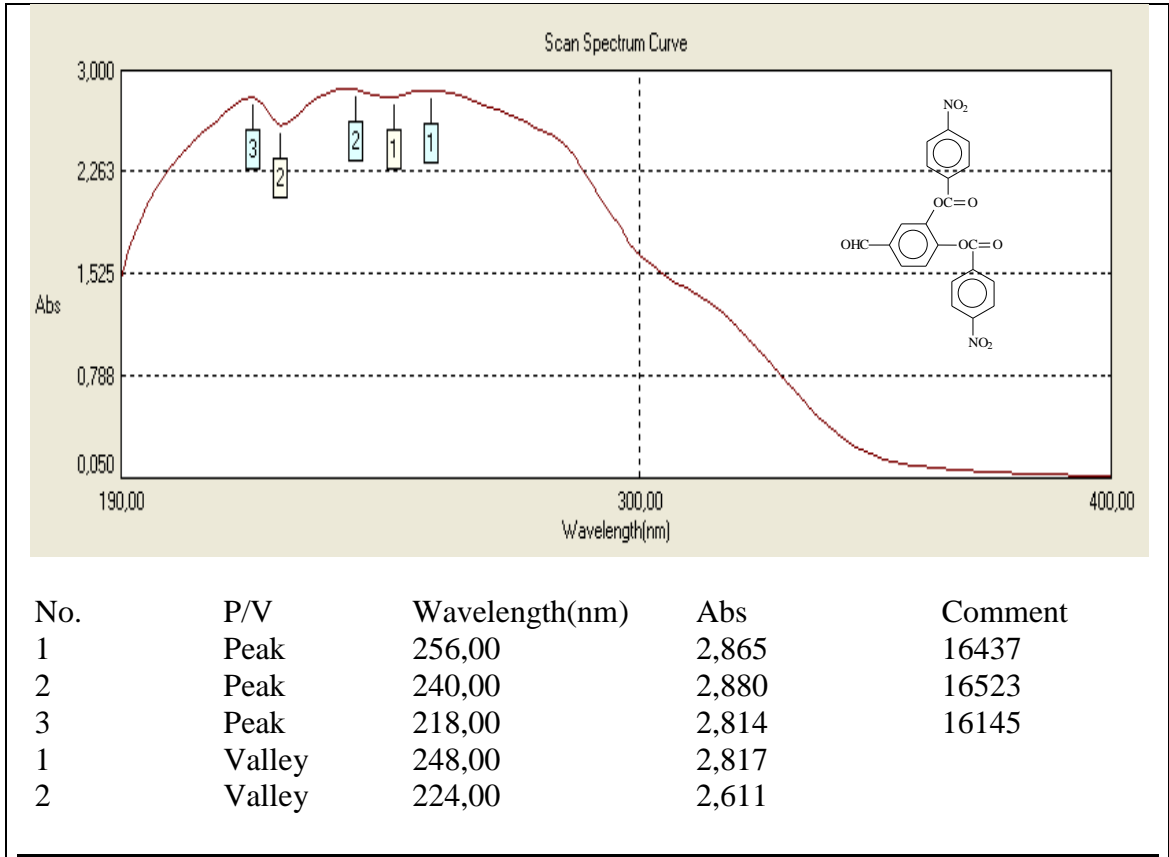
Ek Şekil 1. 4 Bileşiğinin IR Spektrumu



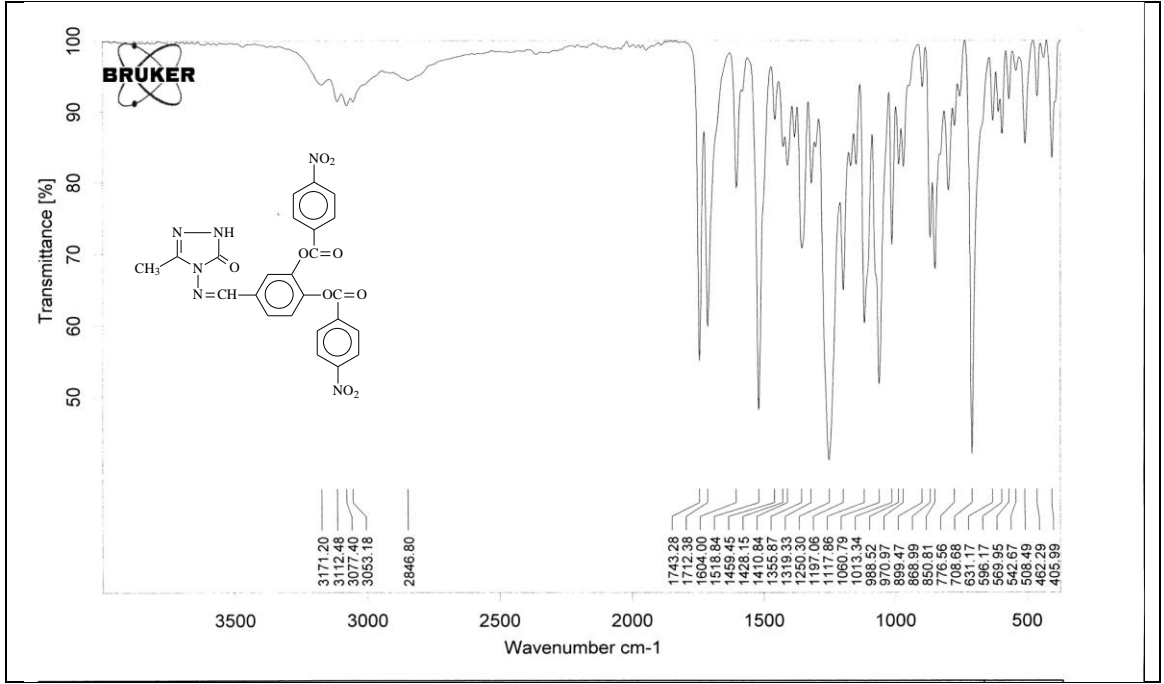
Ek Şekil 2. 4 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



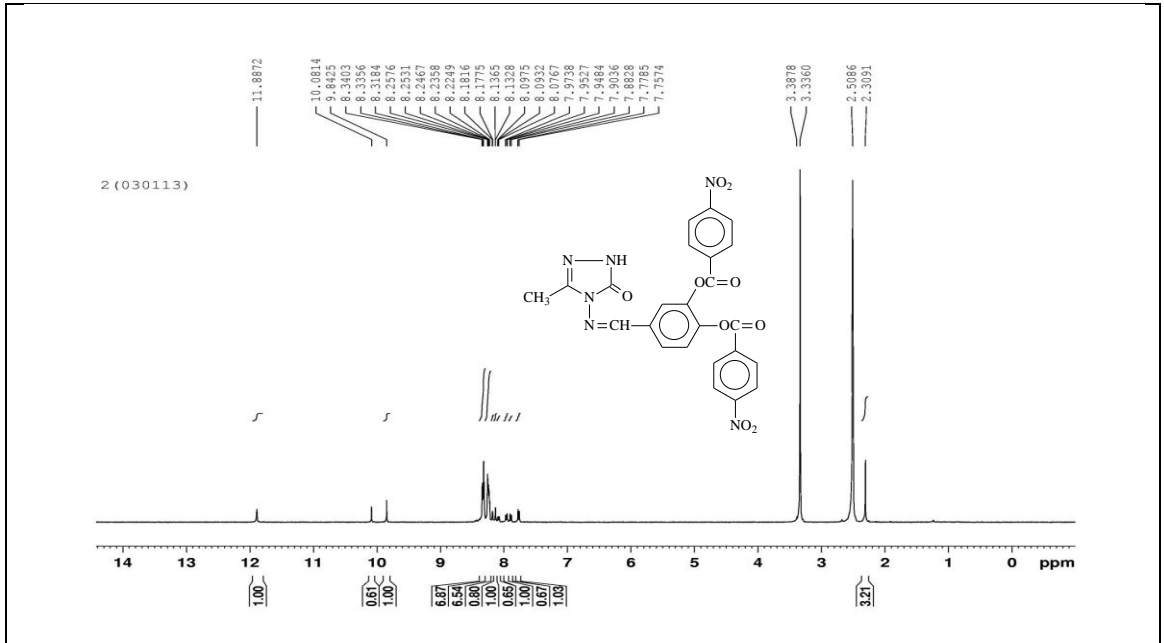
Ek Şekil 3: 4 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



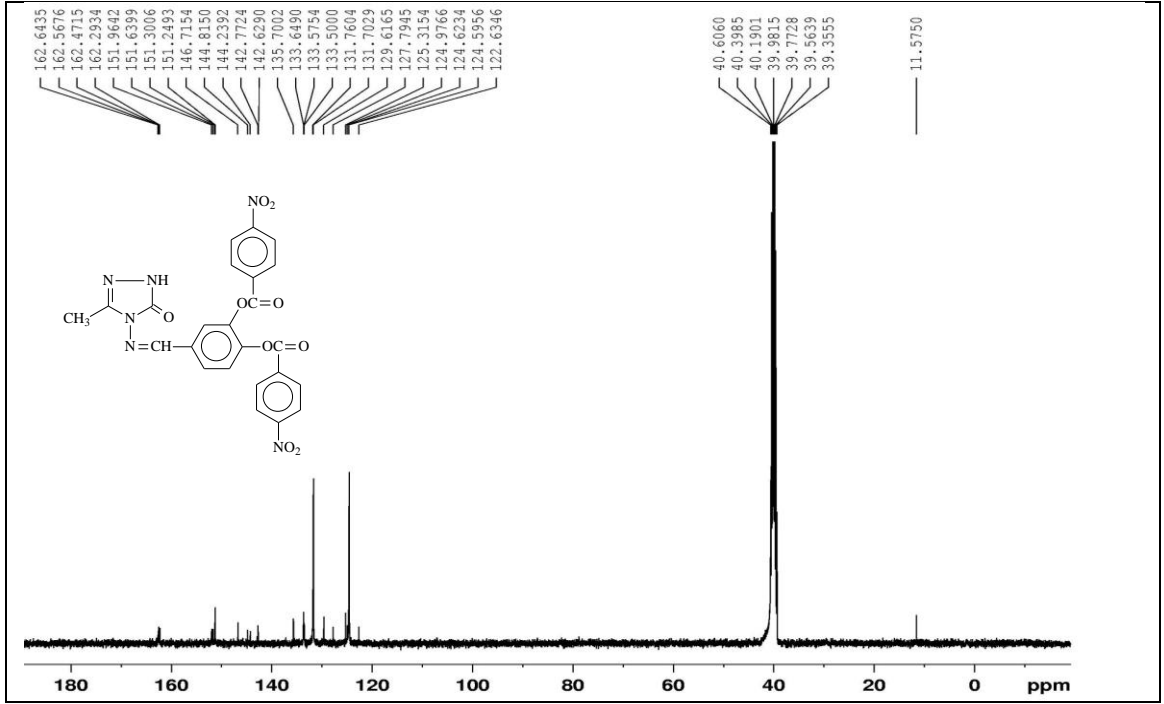
Ek Şekil 4. 4 Bileşiğinin UV Spektrumu



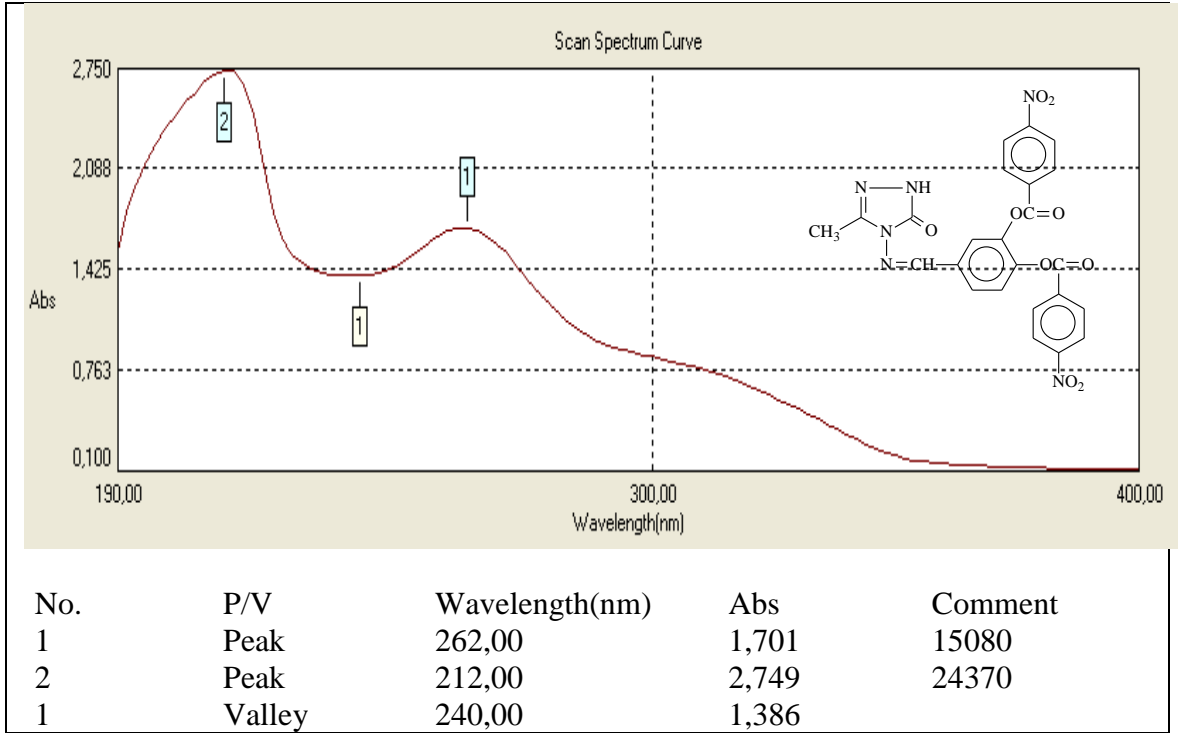
Ek Şekil 5. 6 Bileşiğinin IR Spektrumu



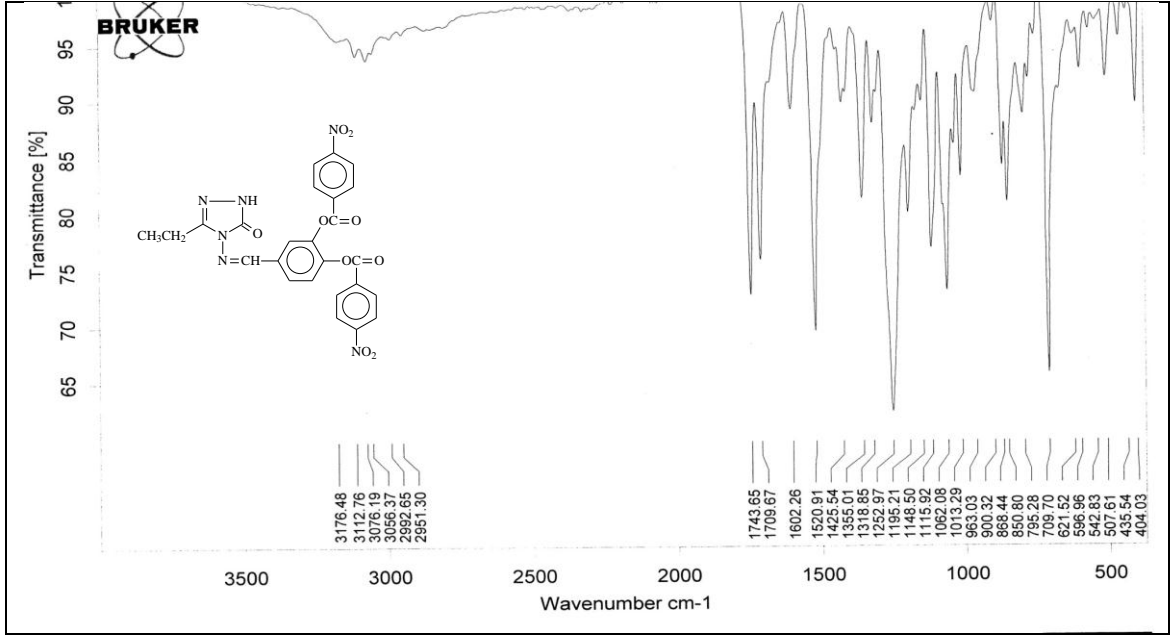
Ek Şekil 6. 6 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



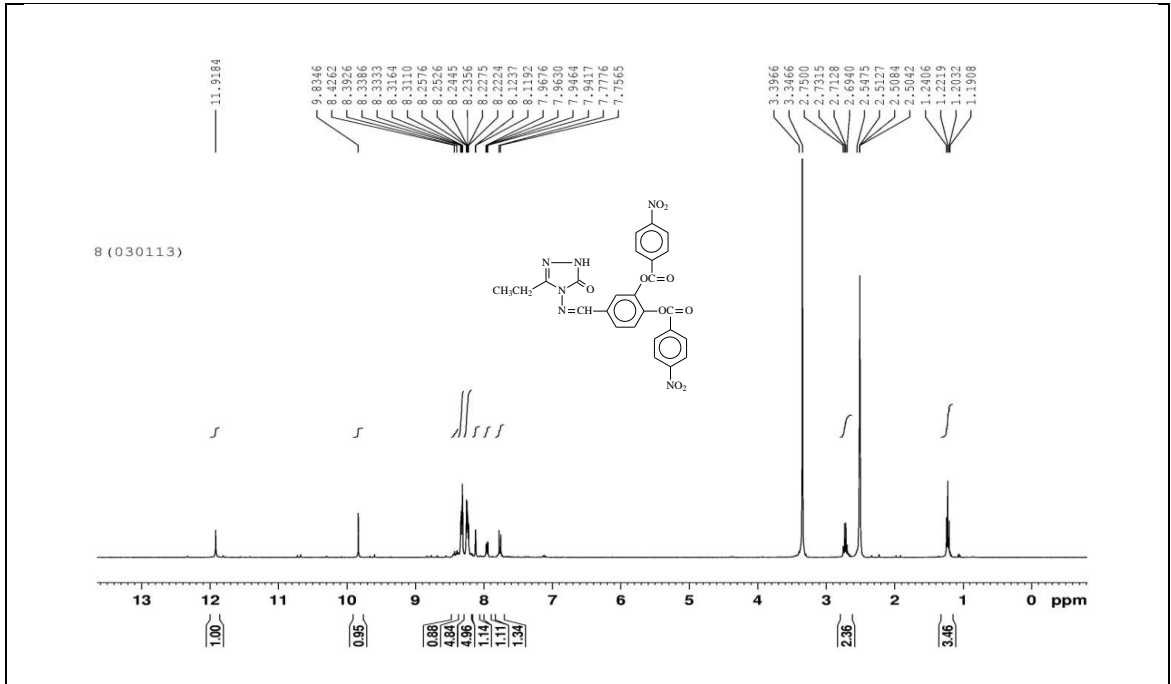
Ek Şekil 7. 6 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



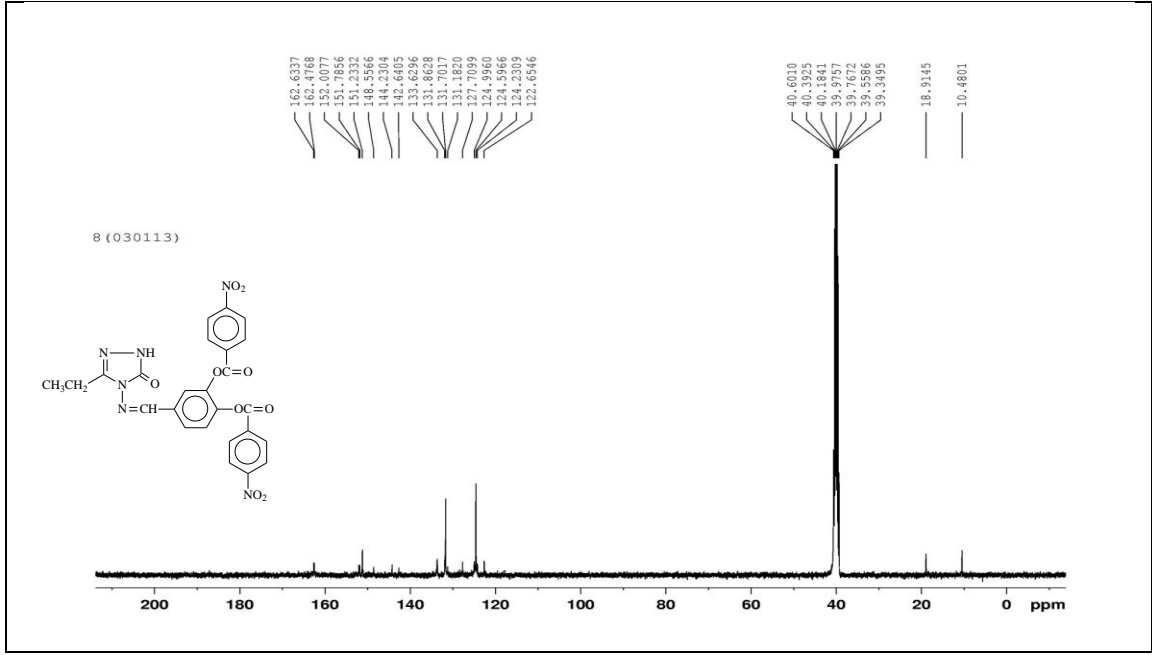
Ek Şekil 8. 6 Bileşiğinin UV Spektrumu



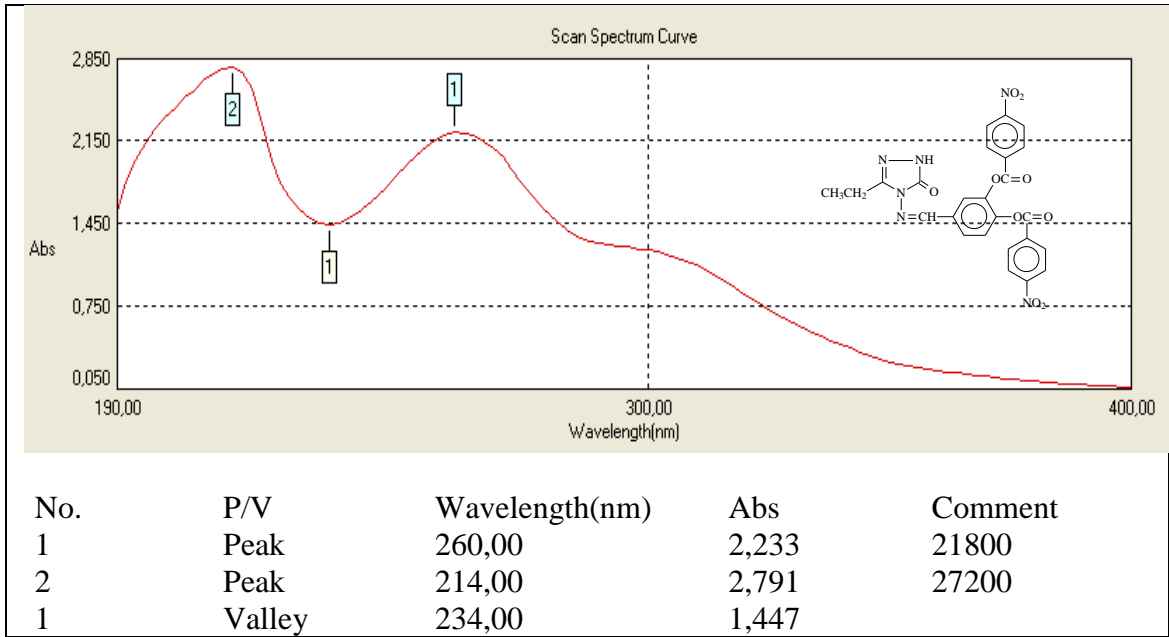
Ek Şekil 9. 7 Bileşiminin IR Spektrumu



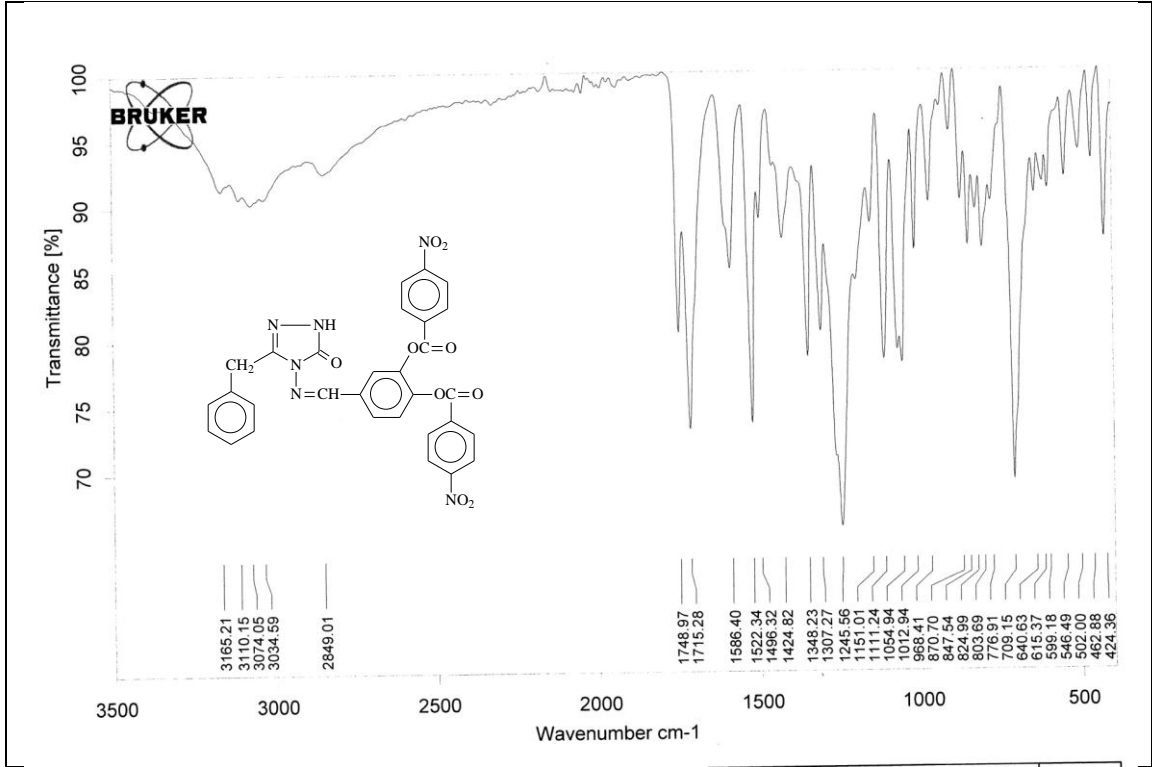
Ek Şekil 10. 7 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



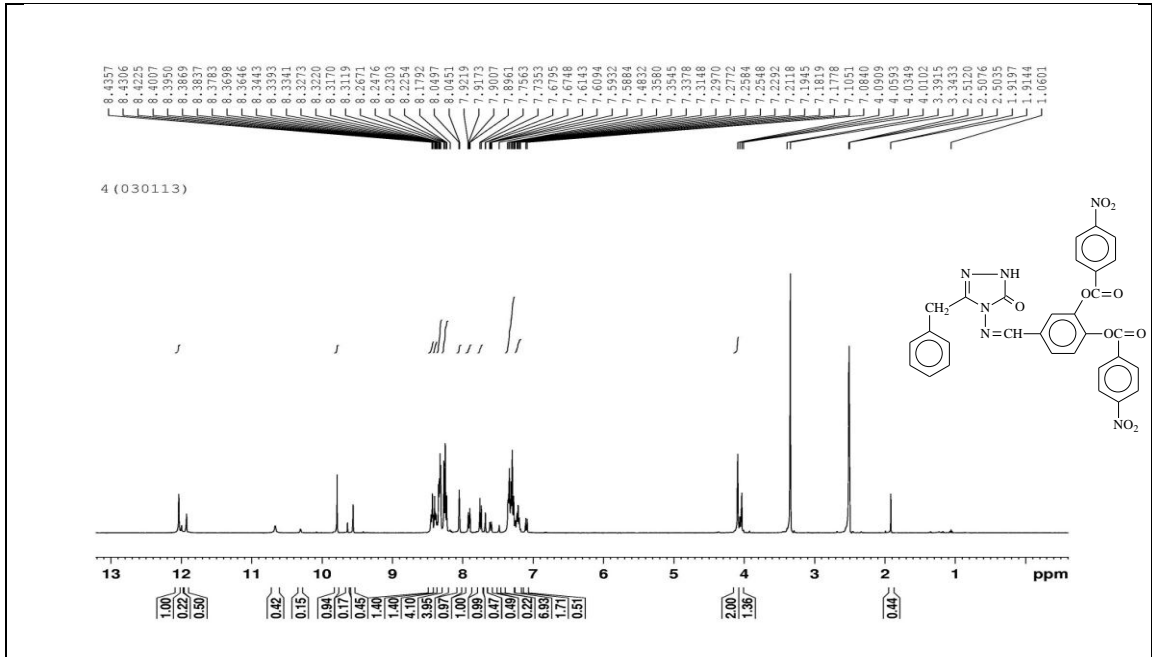
Ek Şekil 11. 7 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



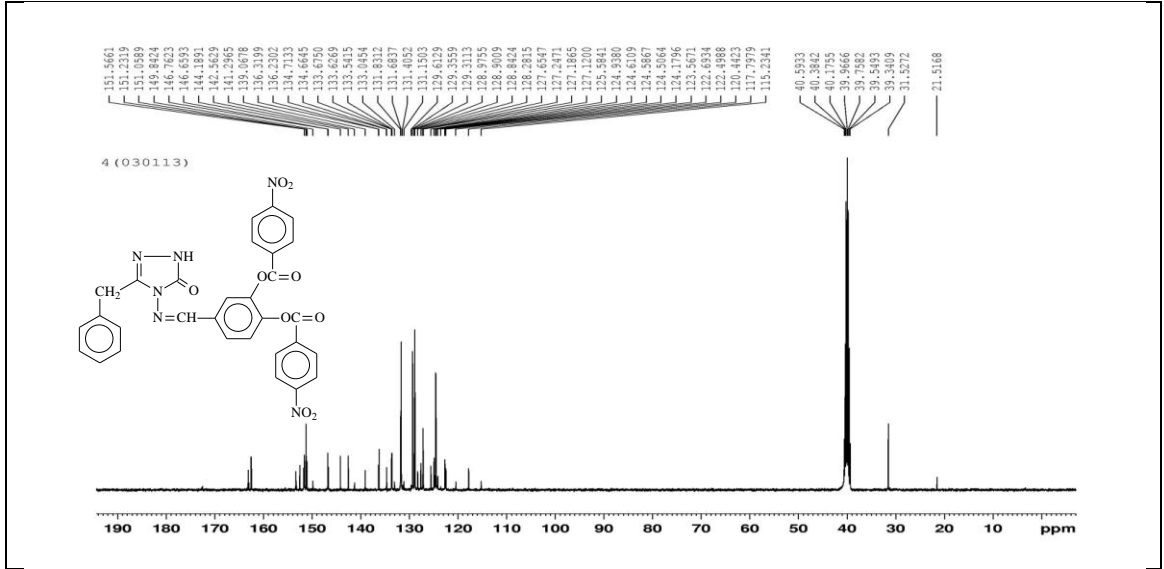
Ek Şekil 12. 7 Bileşiğinin UV Spektrumu



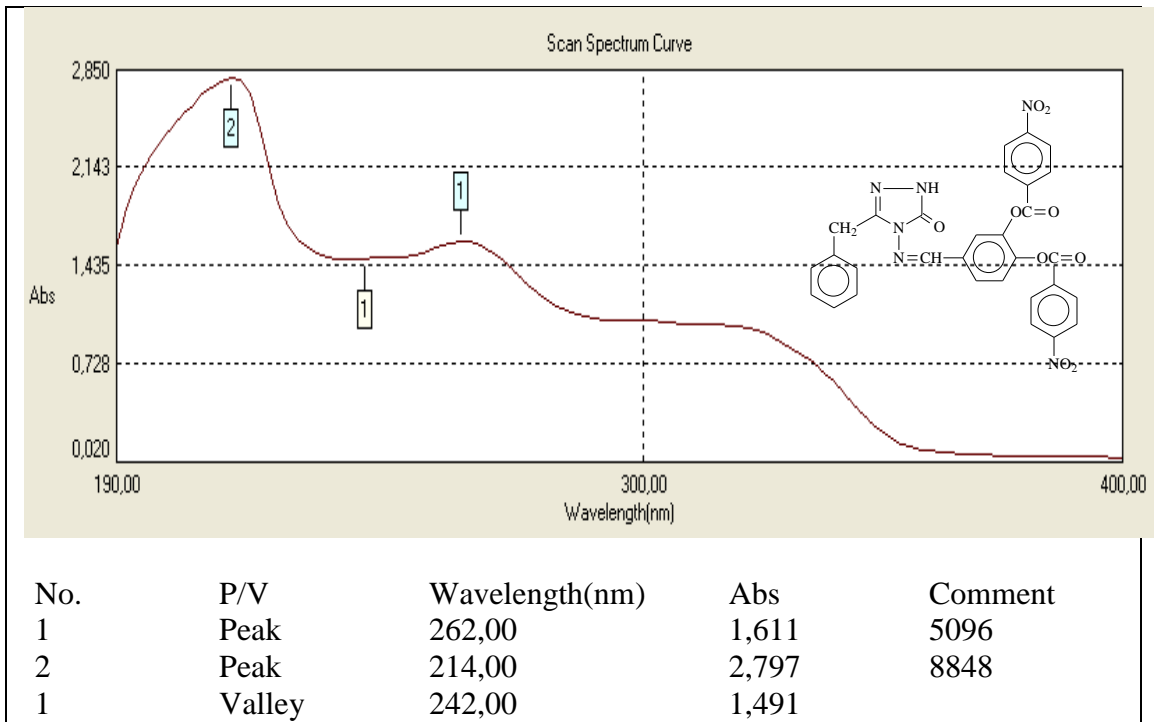
Ek Şekil 13. 8 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 14. 8 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

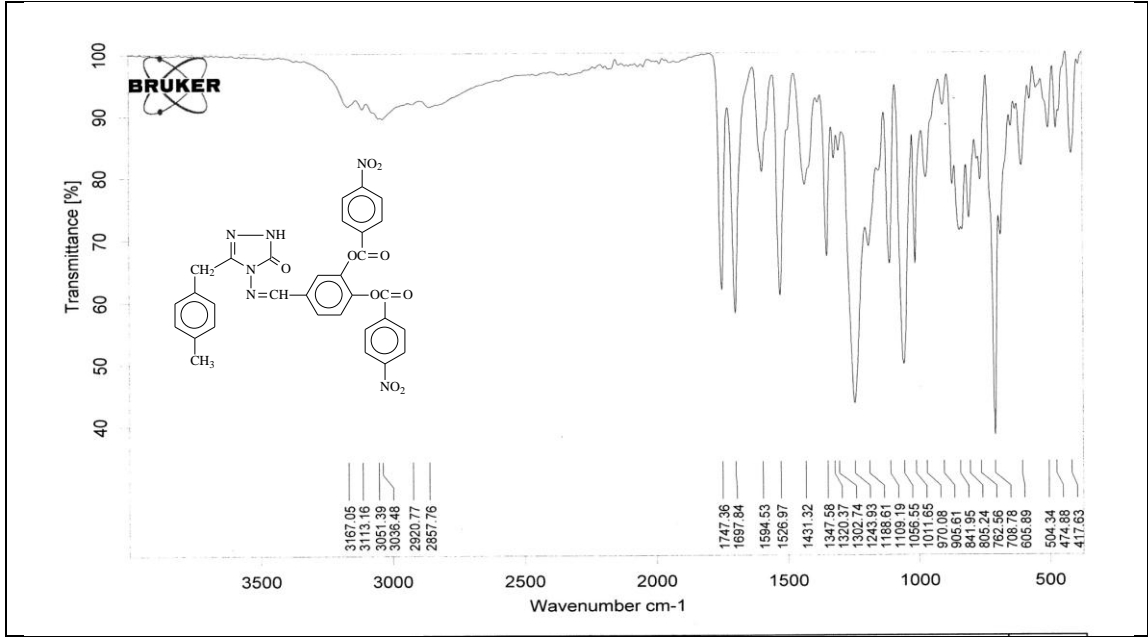


Ek Şekil 15. 8 Bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrumu

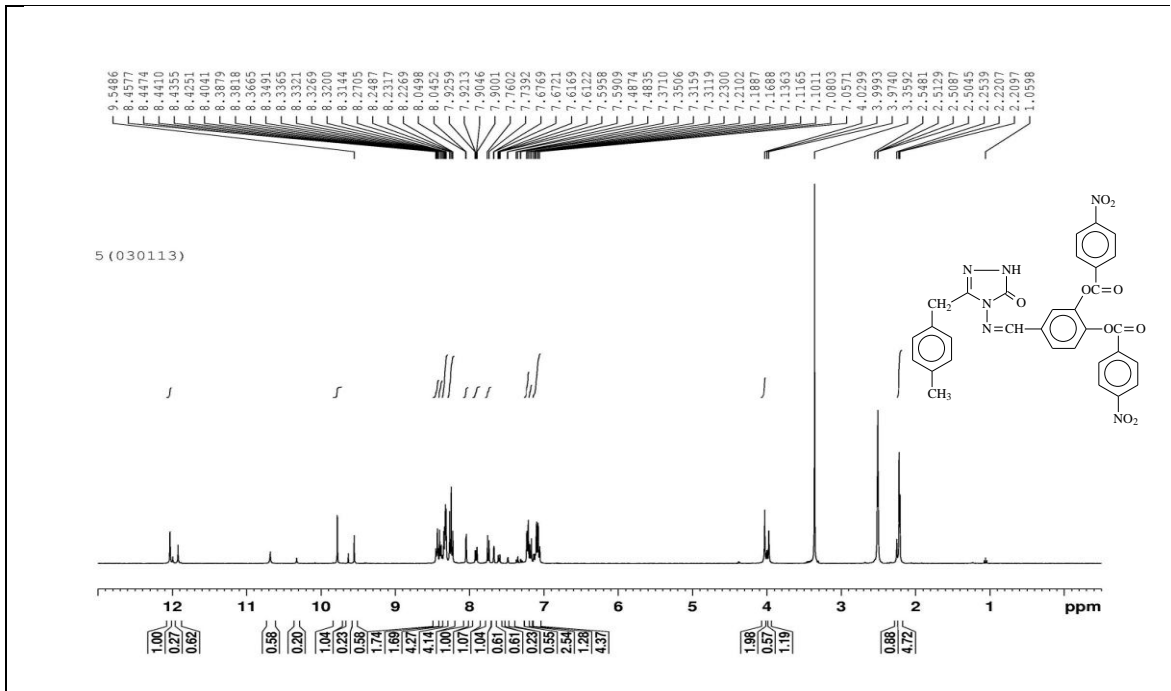


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	262,00	1,611	5096
2	Peak	214,00	2,797	8848
1	Valley	242,00	1,491	

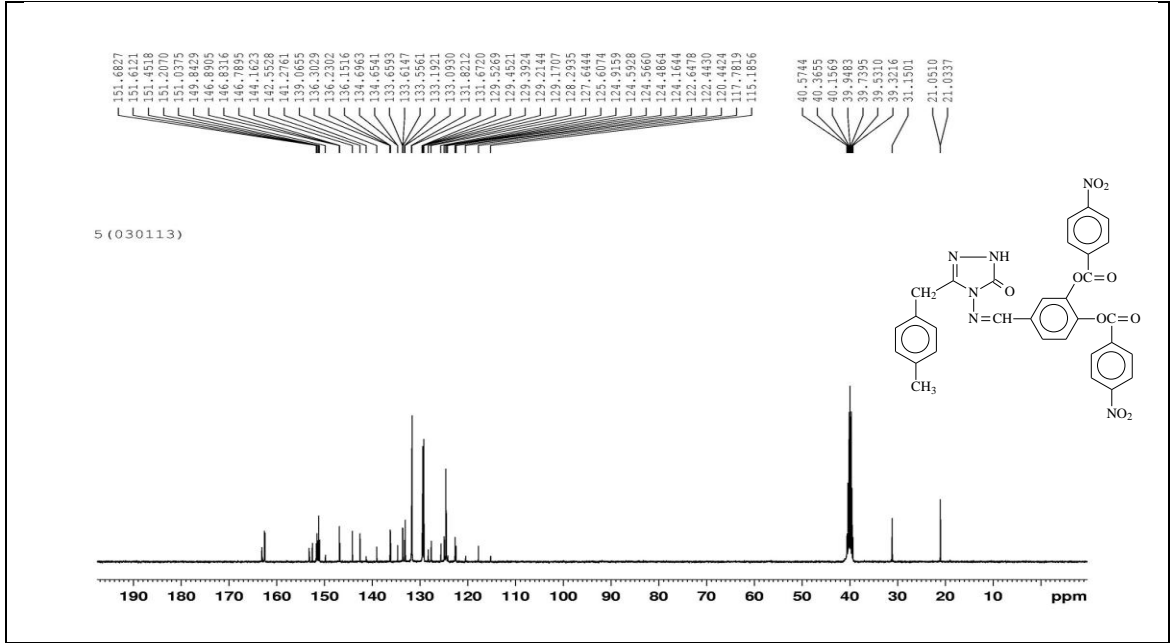
Ek Şekil 16. 8 Bileşiminin UV Spektrumu



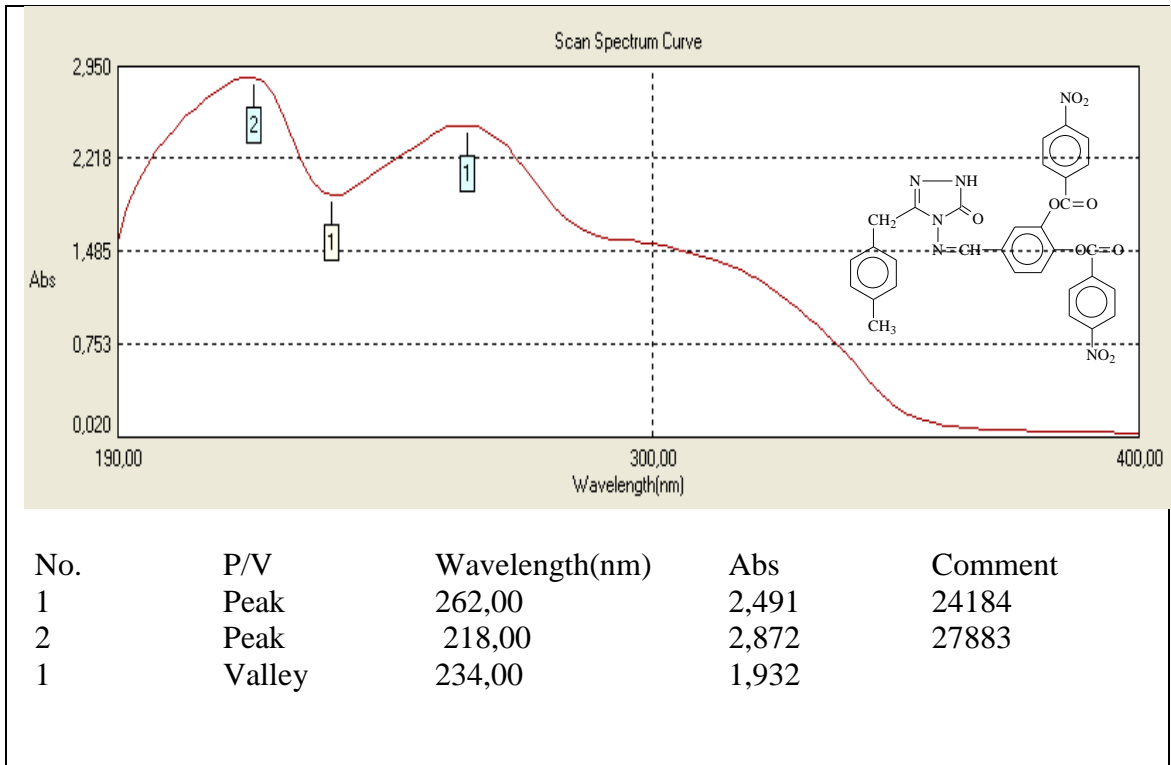
Ek Şekil 17. 9 Bileşiminin IR Spektrumu



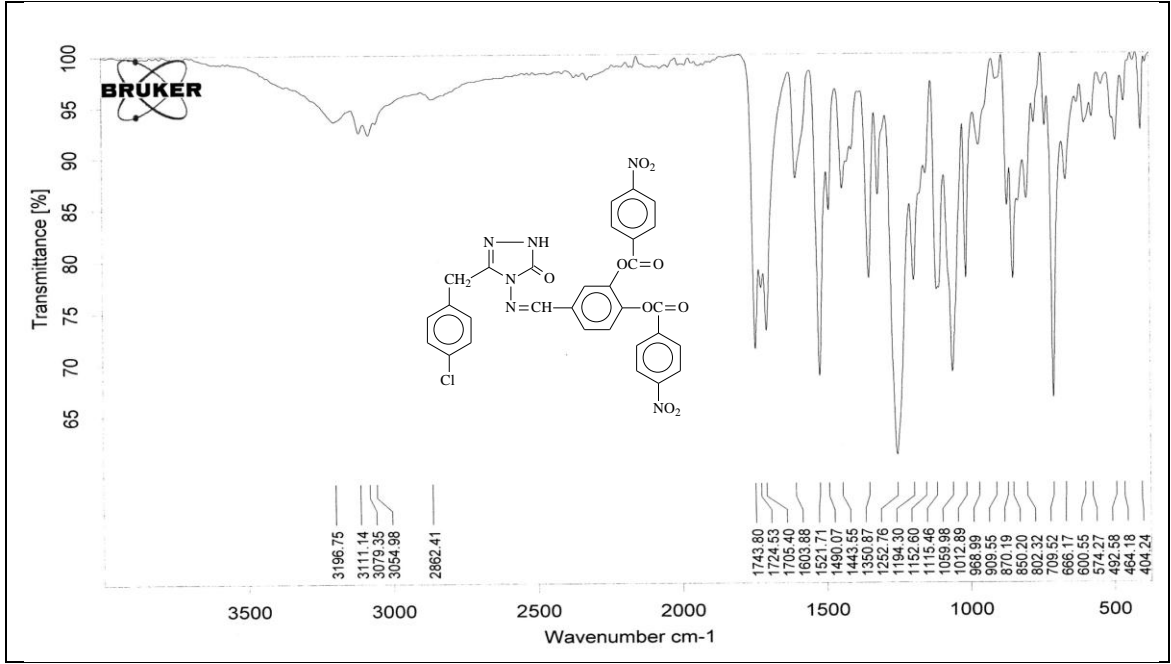
Ek Şekil 18. 9 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



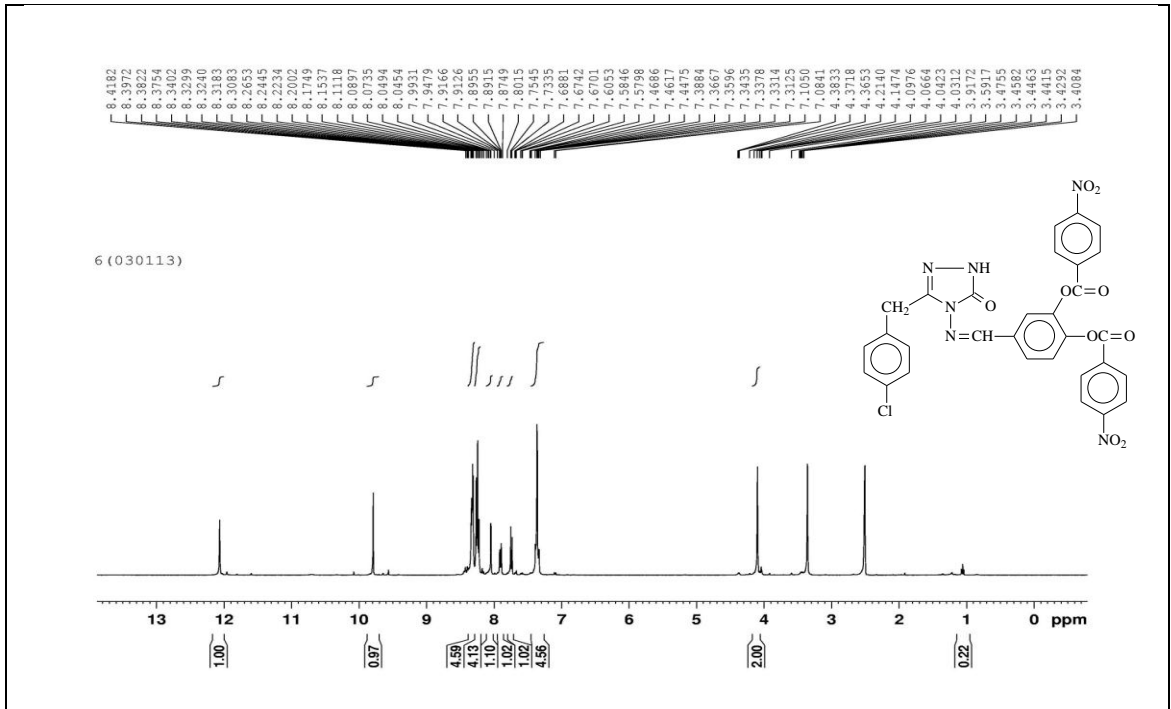
Ek Şekil 19. 9 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



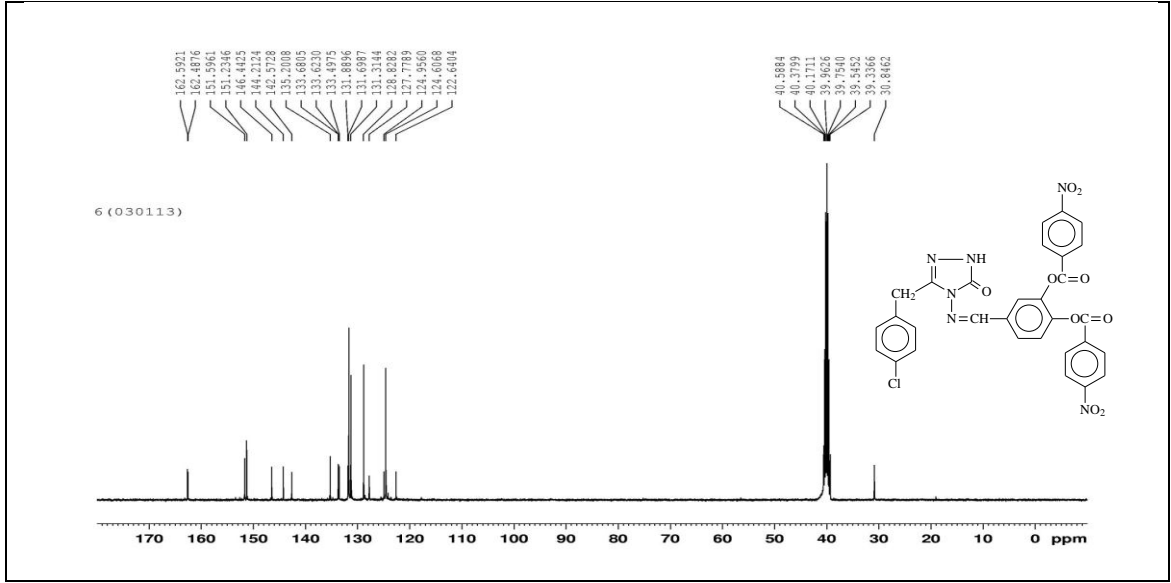
Ek Şekil 20. 9 Bileşiğinin UV Spektrumu



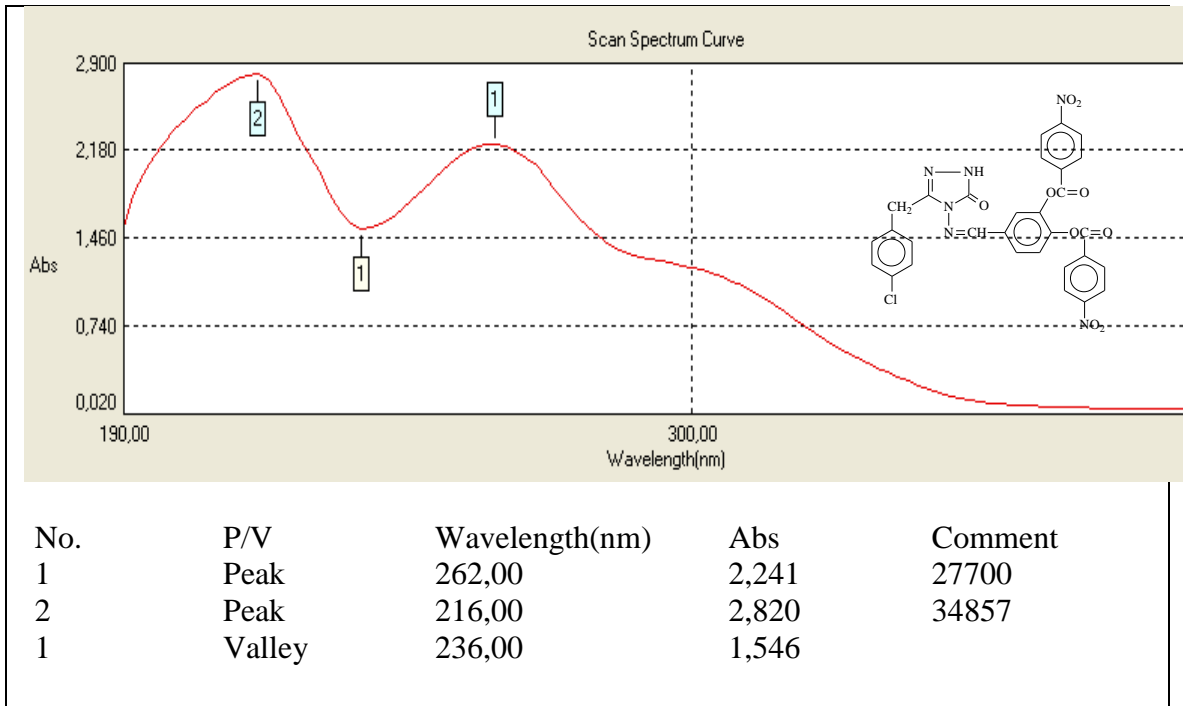
Ek Şekil 21. 10 Bileşiğinin IR Spektrumu



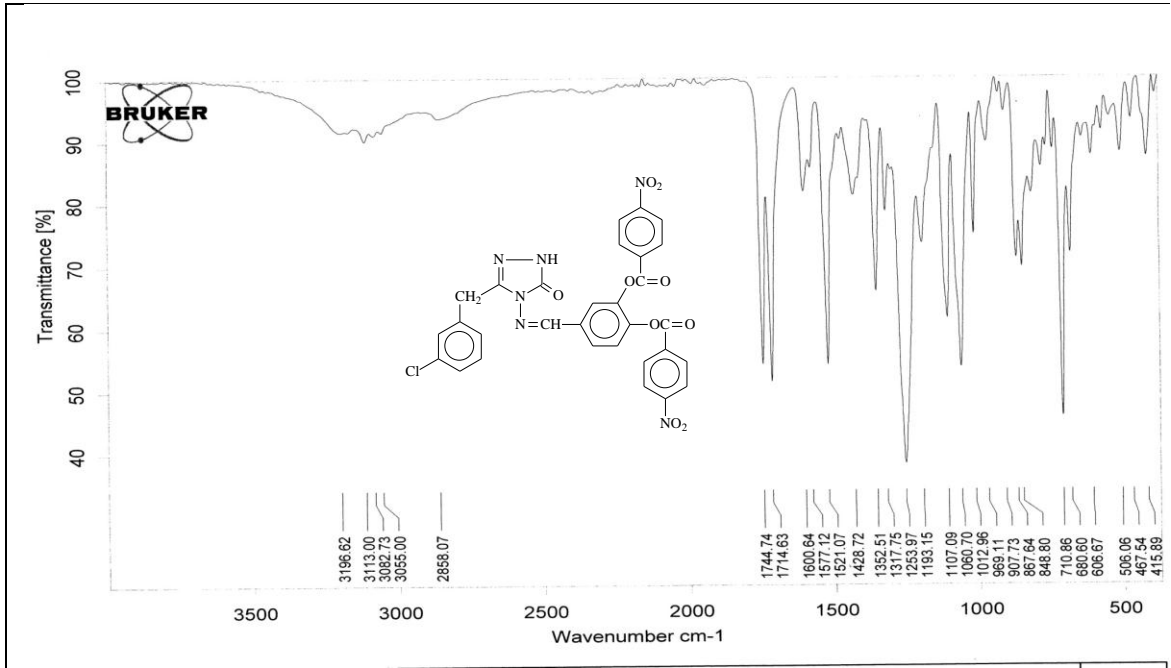
Ek Şekil 22. 10 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



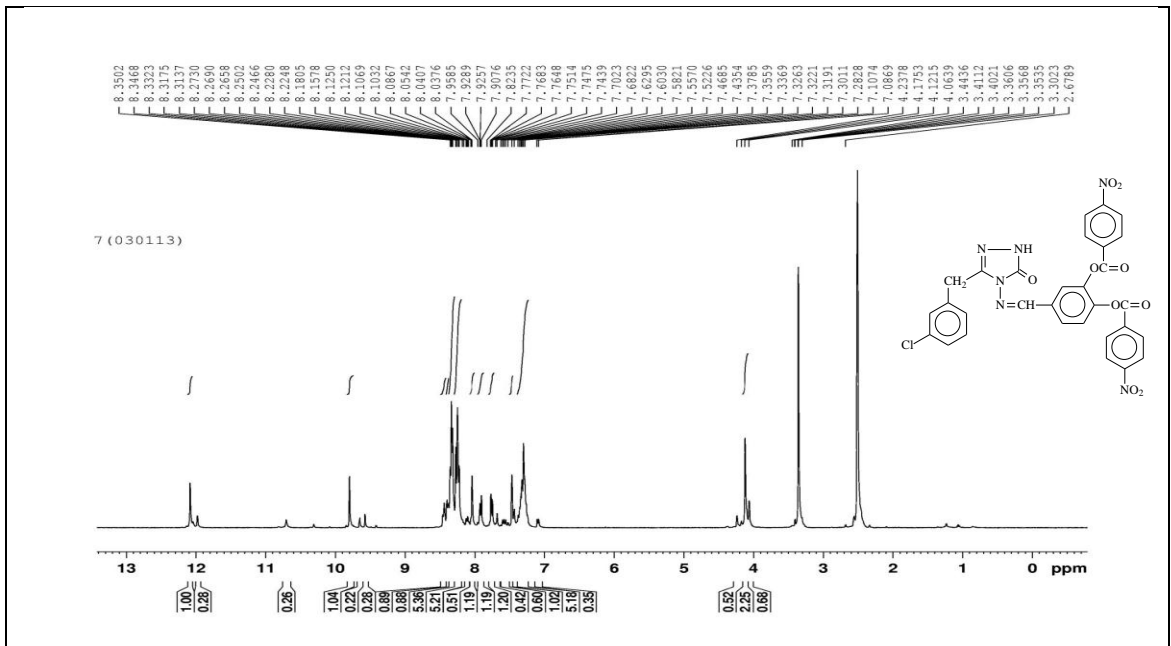
Ek Şekil 23. 10 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



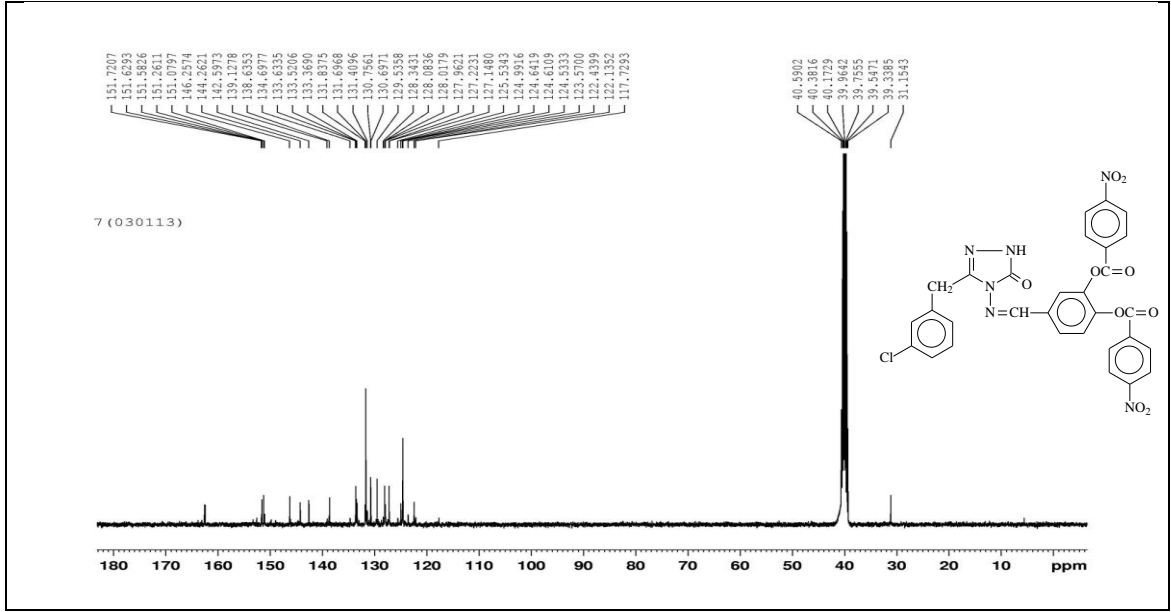
Ek Şekil 24. 10 Bileşiğinin UV Spektrumu



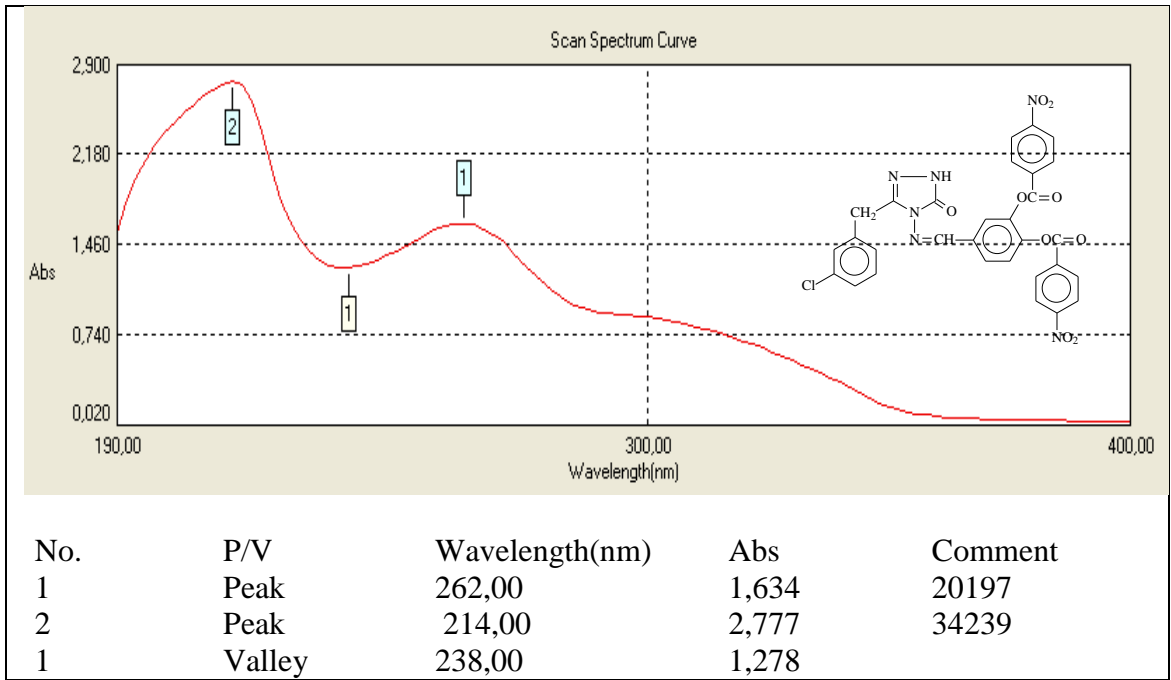
Ek Şekil 25. 11 Bileşiğinin IR Spektrumu



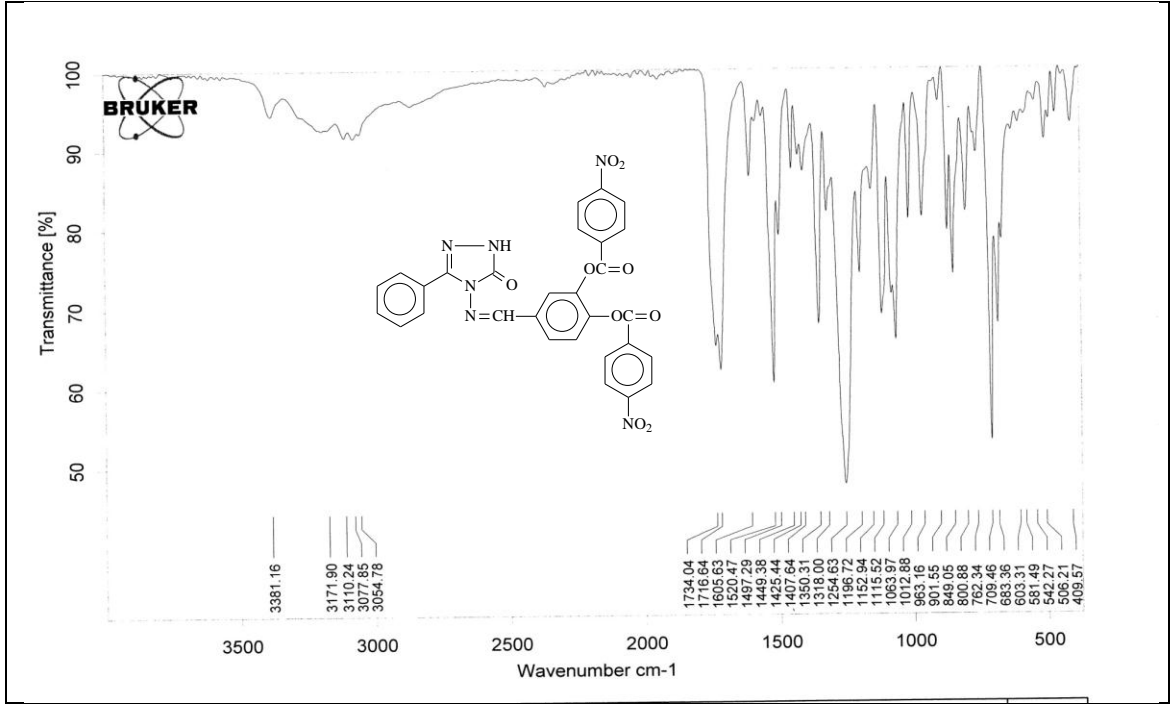
Ek Şekil 26. 11 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



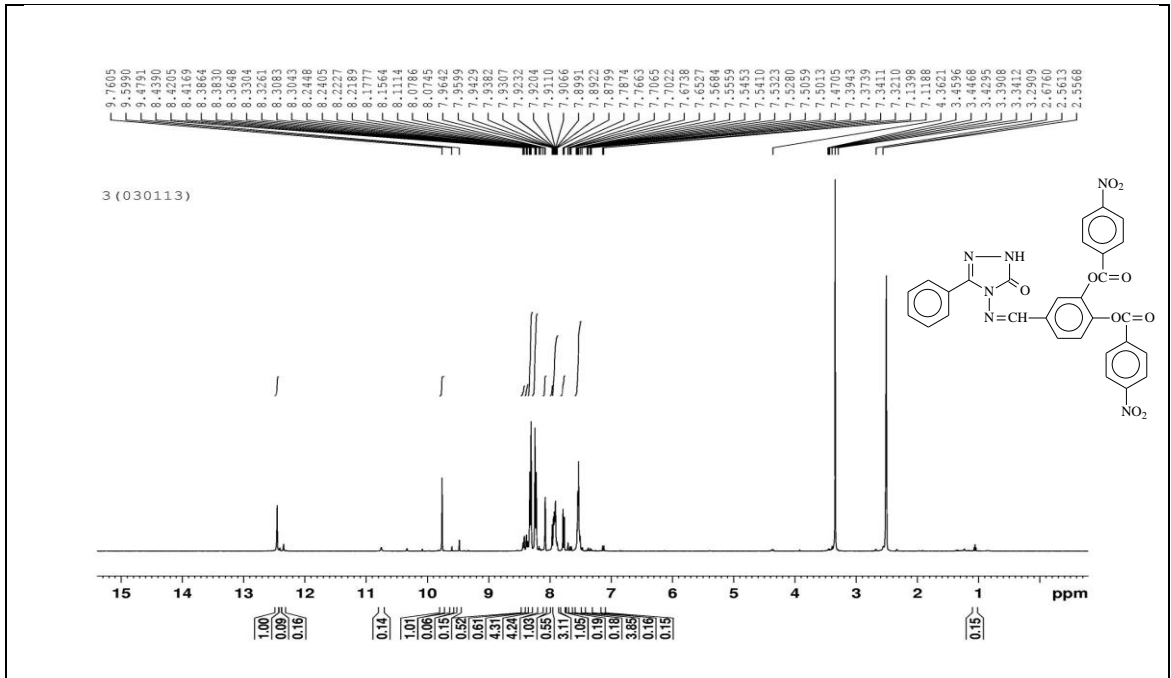
Ek Şekil 27. 11 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



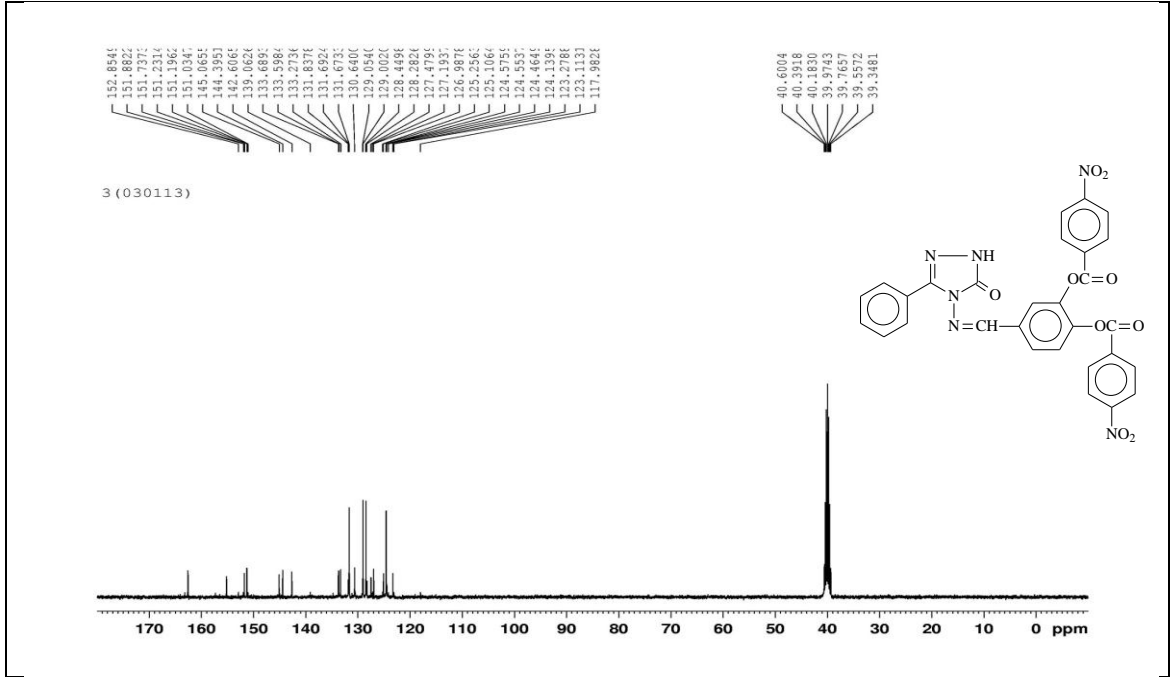
Ek Şekil 28. 11 Bileşiğinin UV Spektrumu



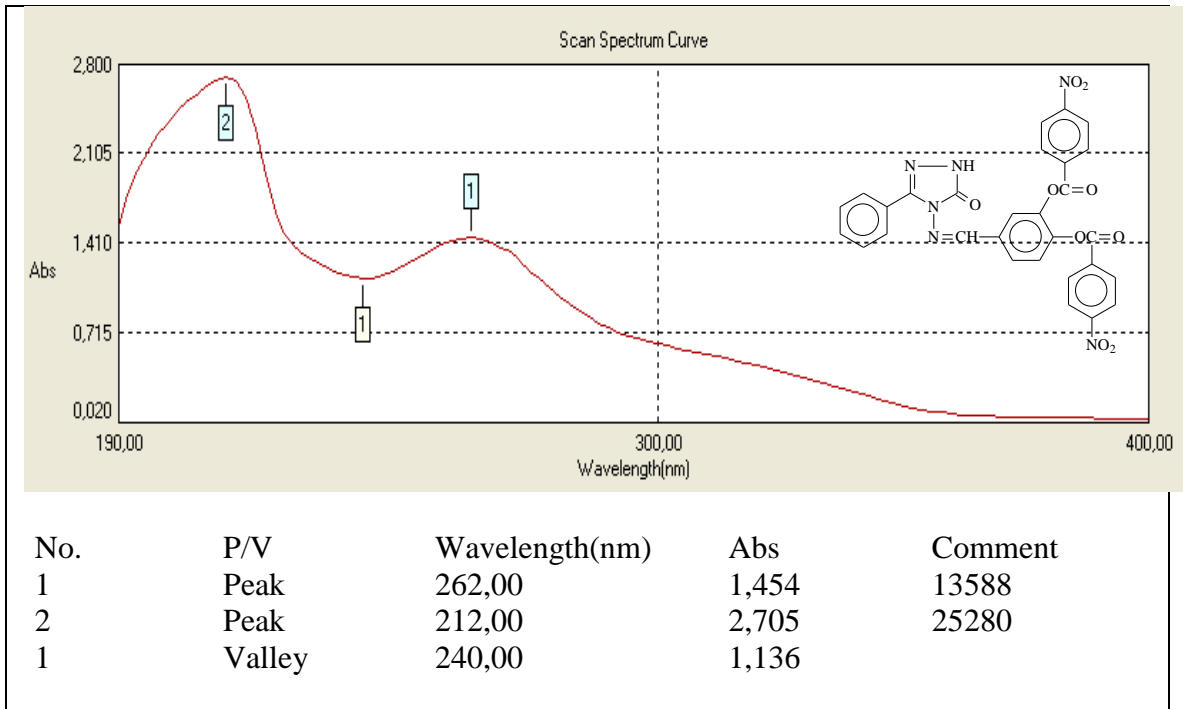
Ek Şekil 29. 12 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 30. 12 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

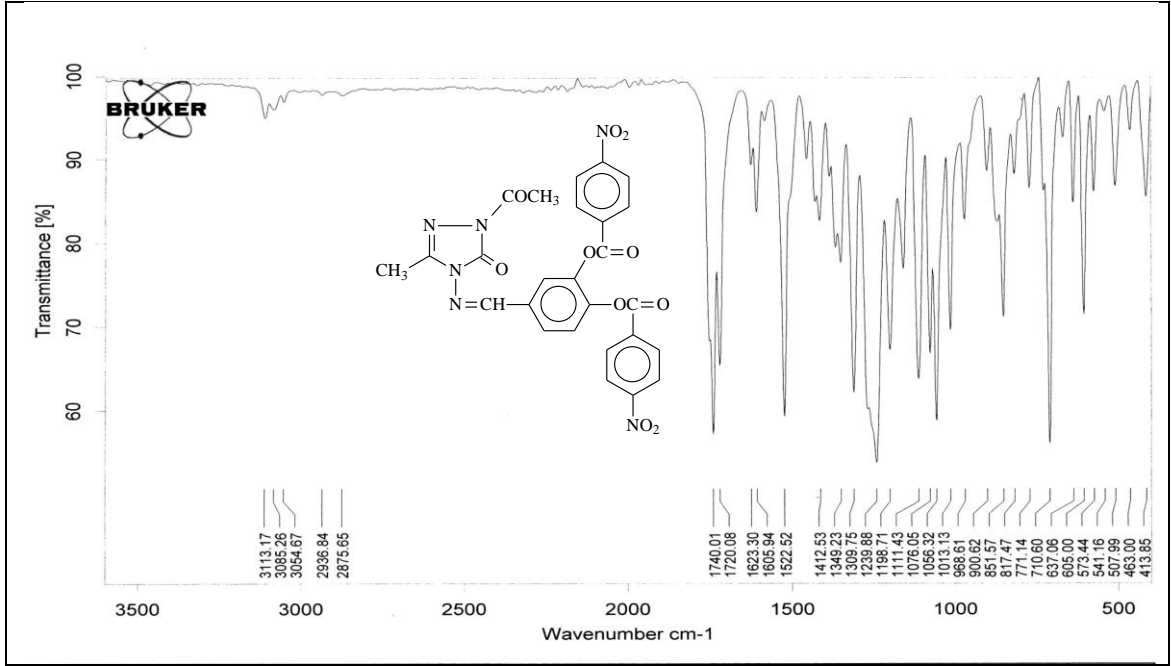


Ek Şekil 31. 12 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

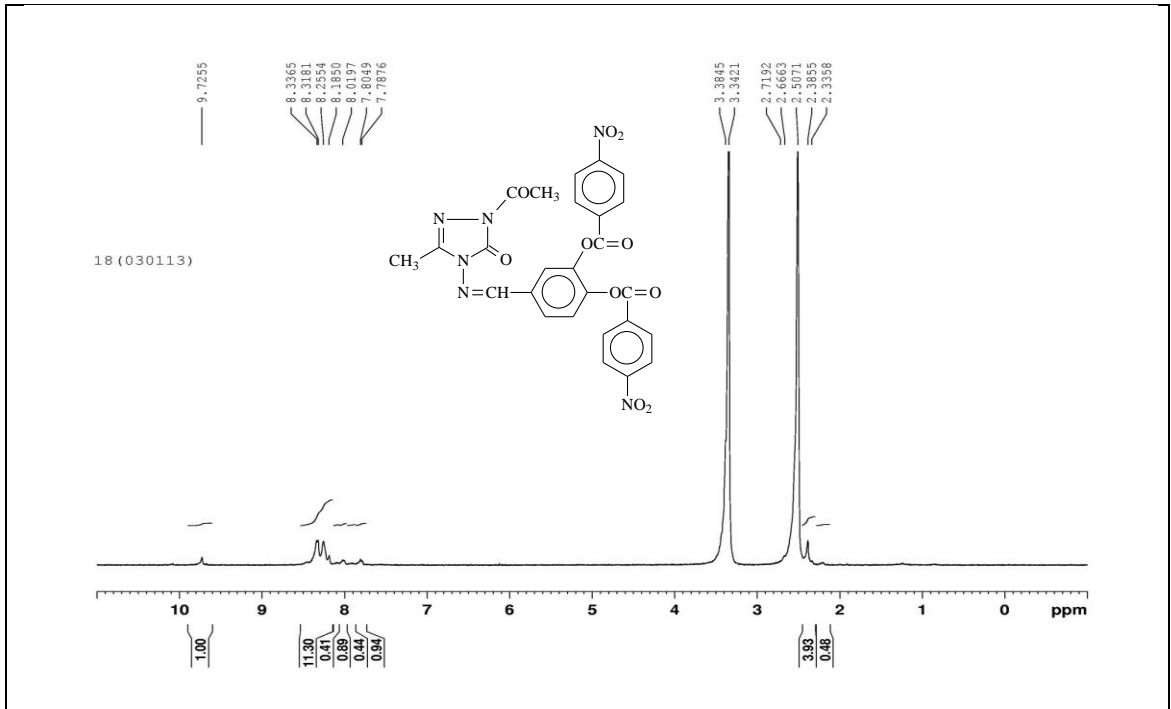


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	262,00	1,454	13588
2	Peak	212,00	2,705	25280
1	Valley	240,00	1,136	

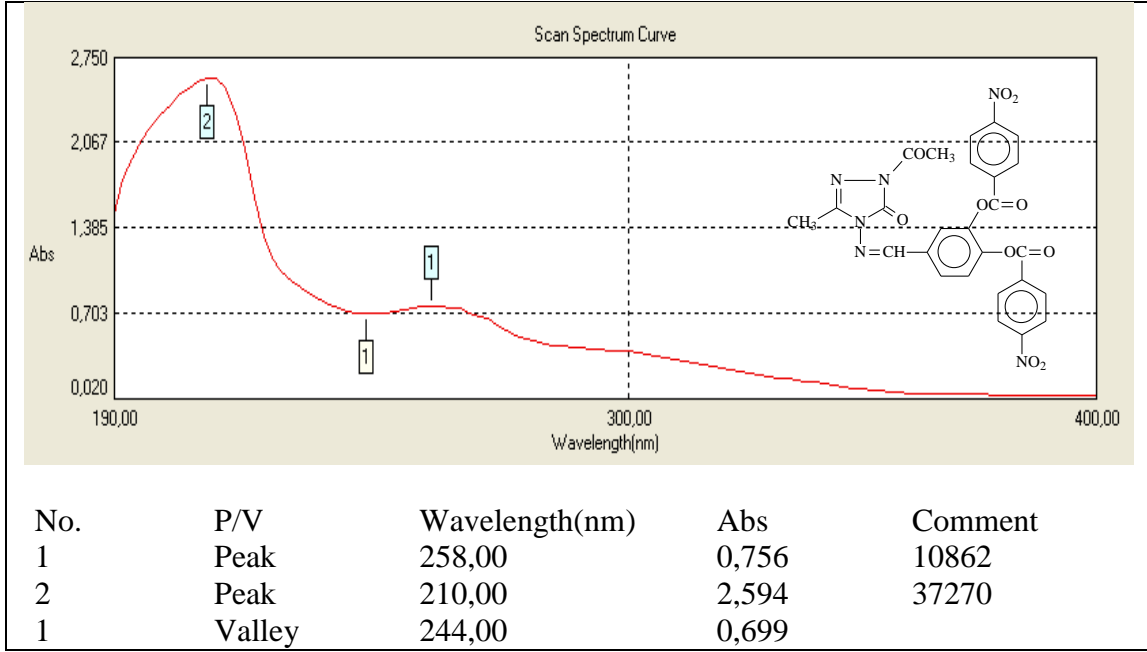
Ek Şekil 32. 12 Bileşiğinin UV Spektrumu



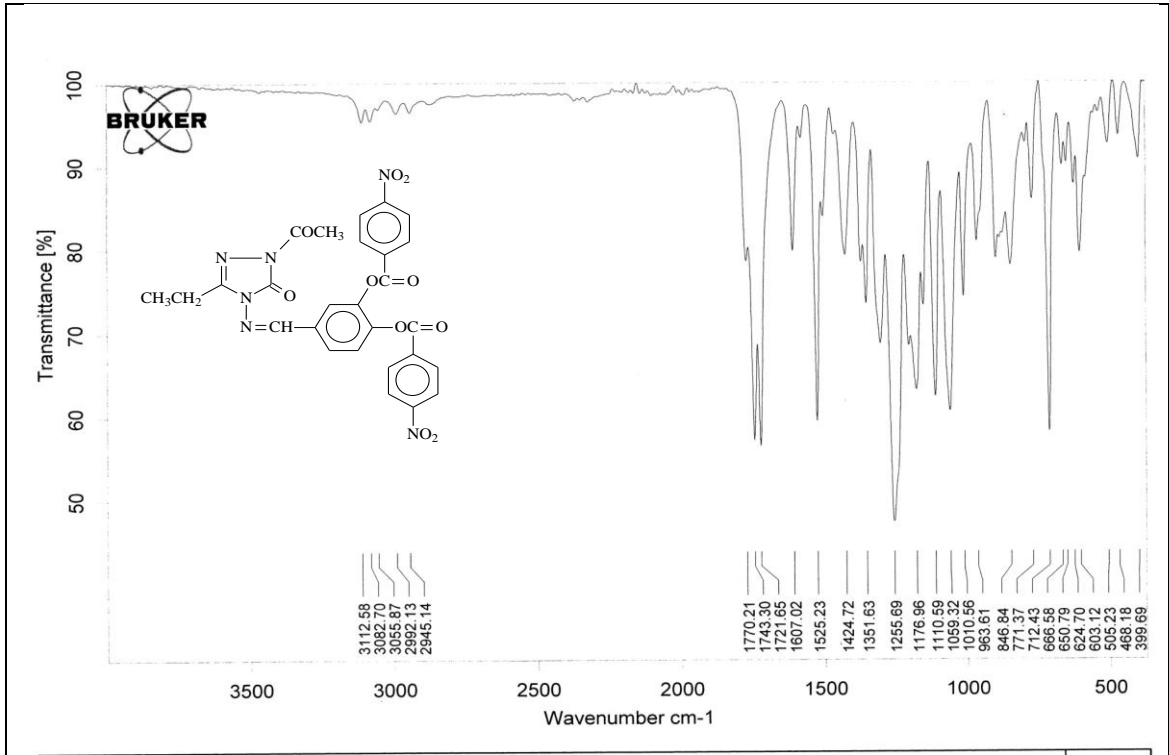
Ek Şekil 33. 14 Bileşiğinin IR Spektrumu



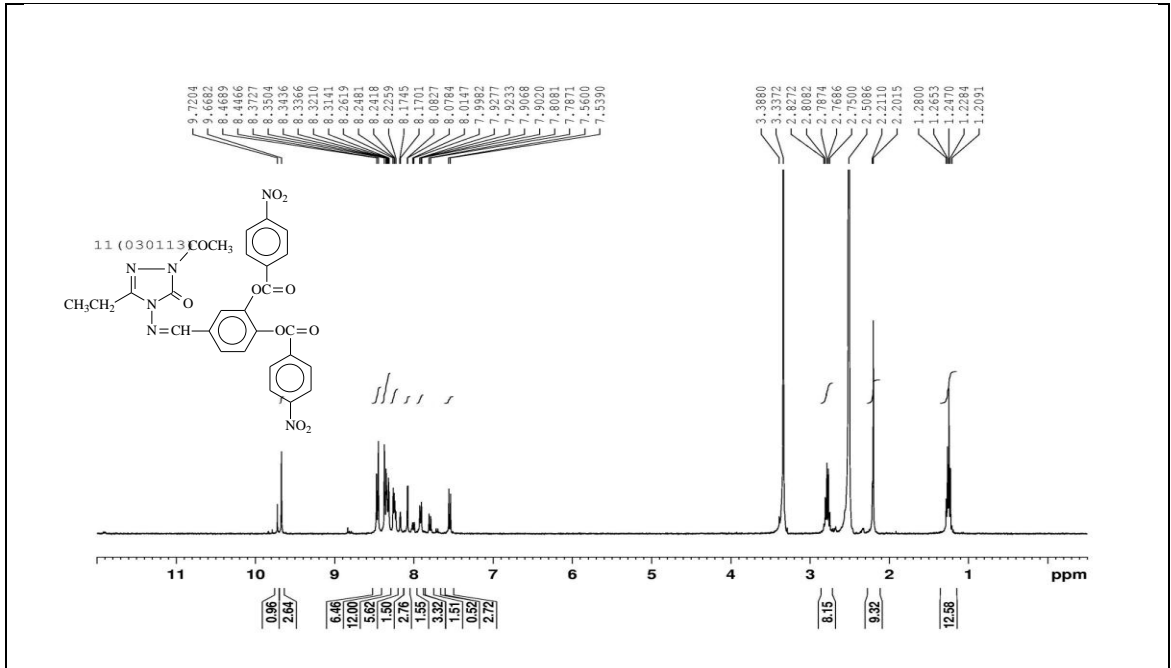
Ek Şekil 34. 14 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



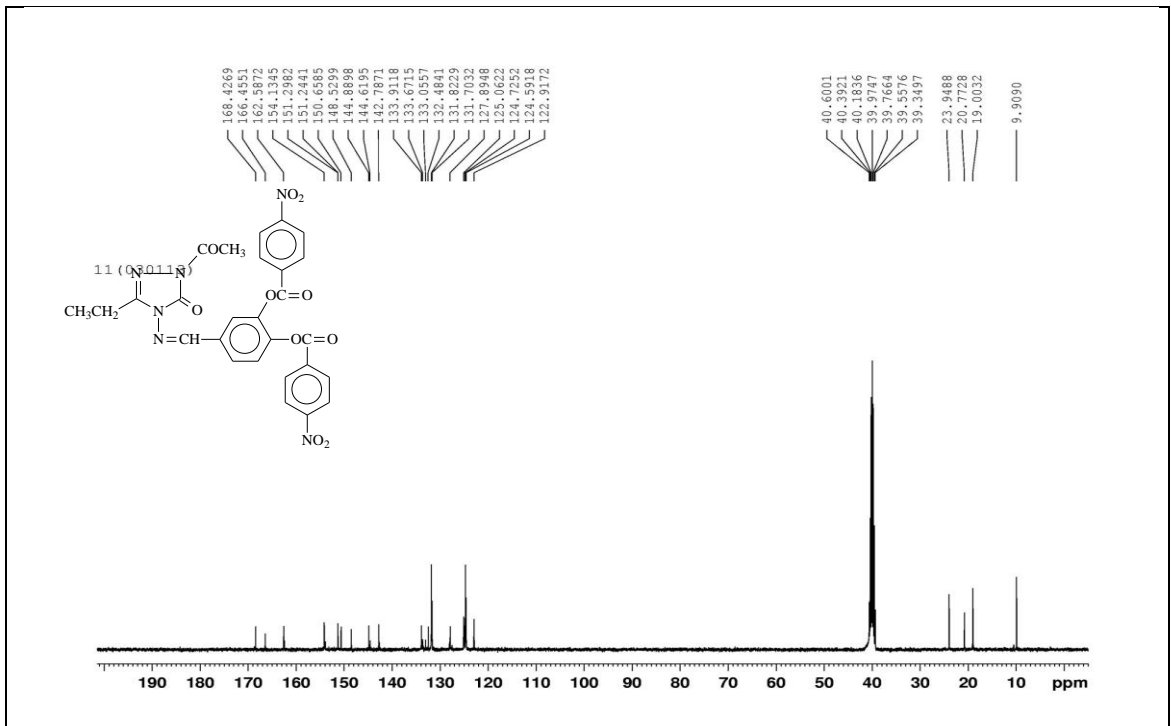
Ek Şekil 35. 14 Bileşiğinin UV Spektrumu



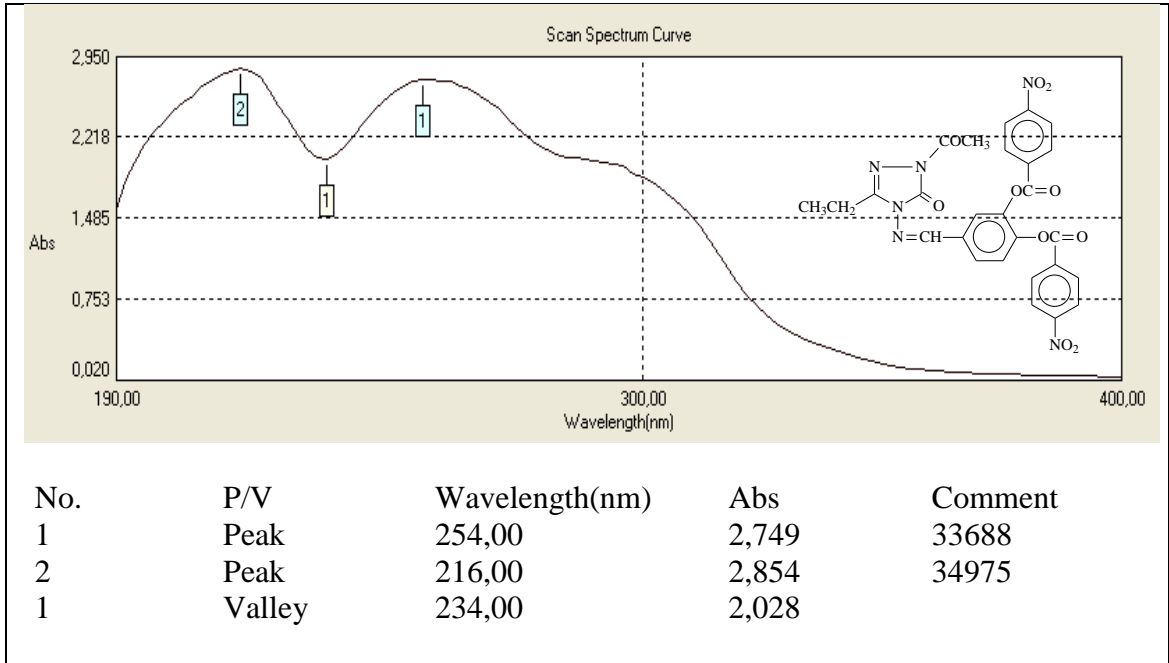
Ek Şekil 36. 15 Bileşiğinin IR Spektrumu



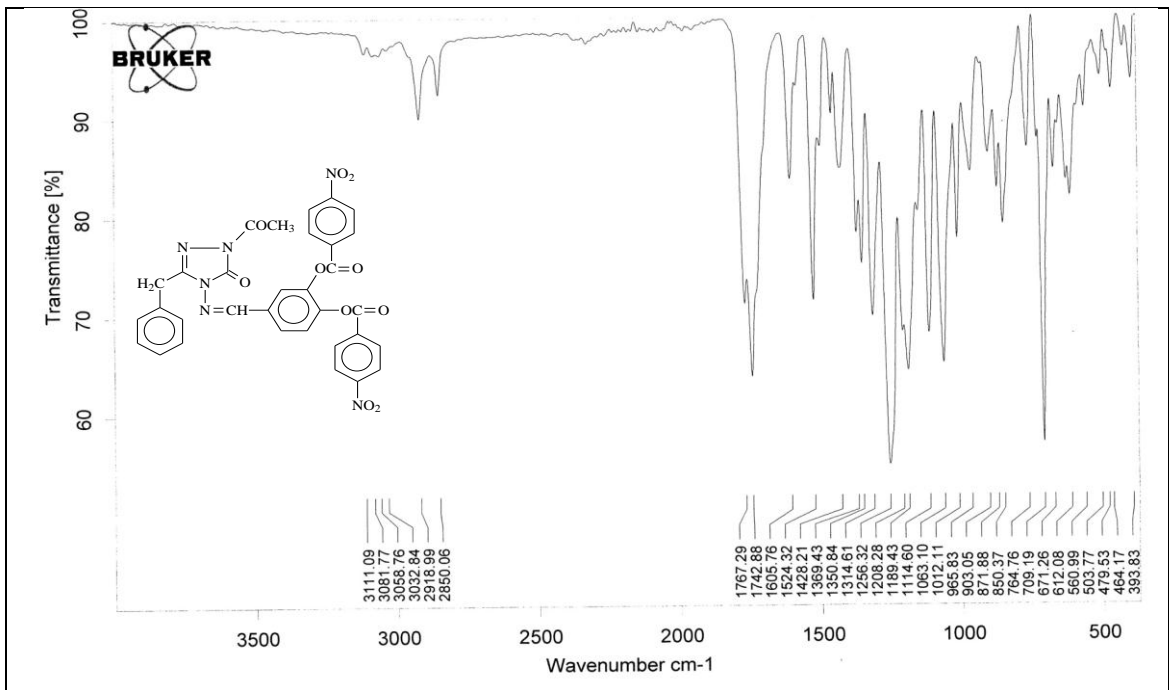
Ek Şekil 37. 15 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



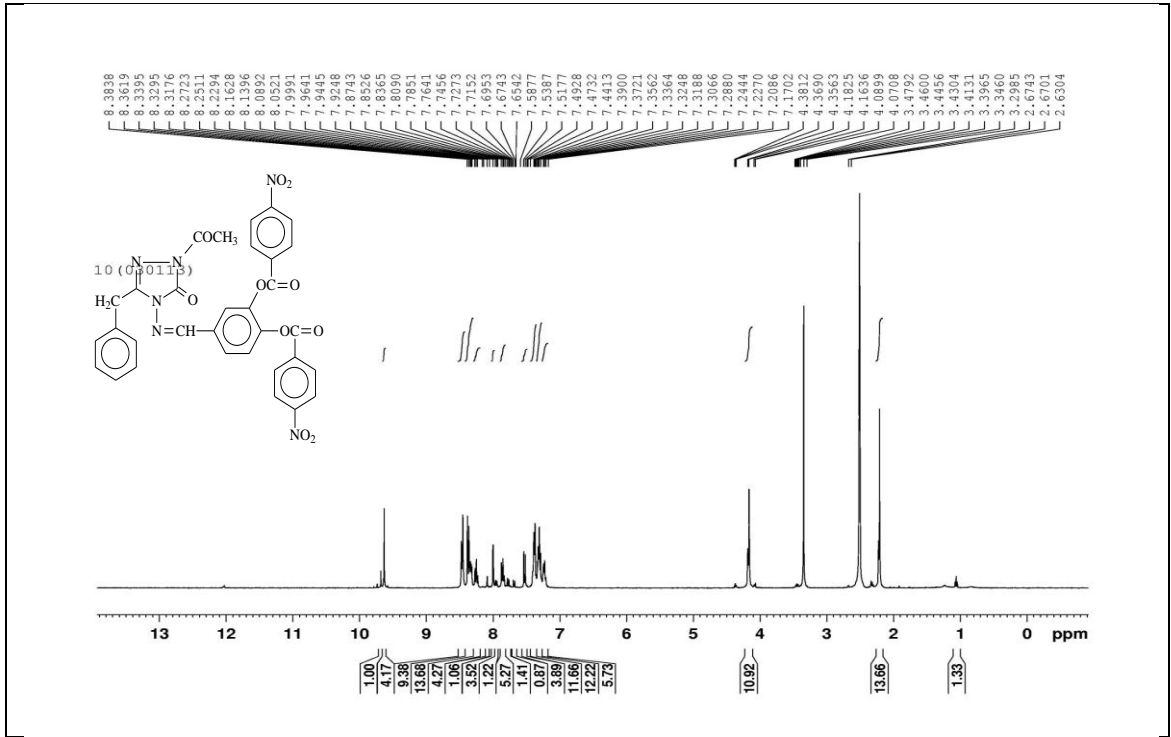
Ek Şekil 38. 15 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



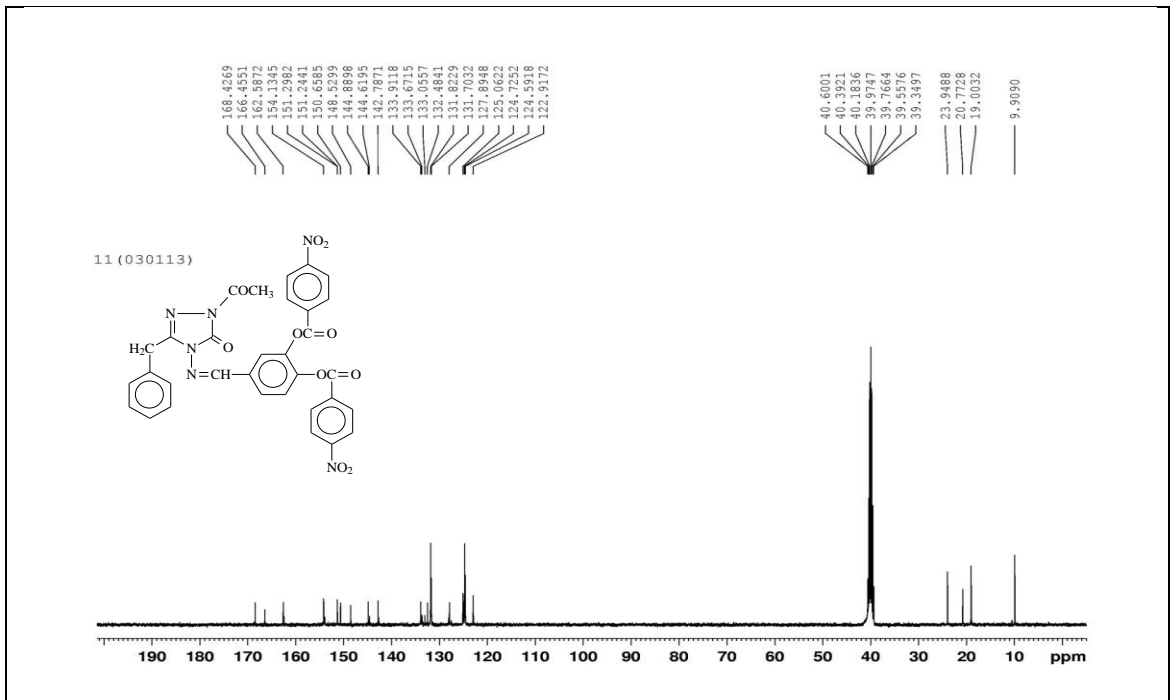
Ek Şekil 39. 15 Bileşiminin UV Spektrumu



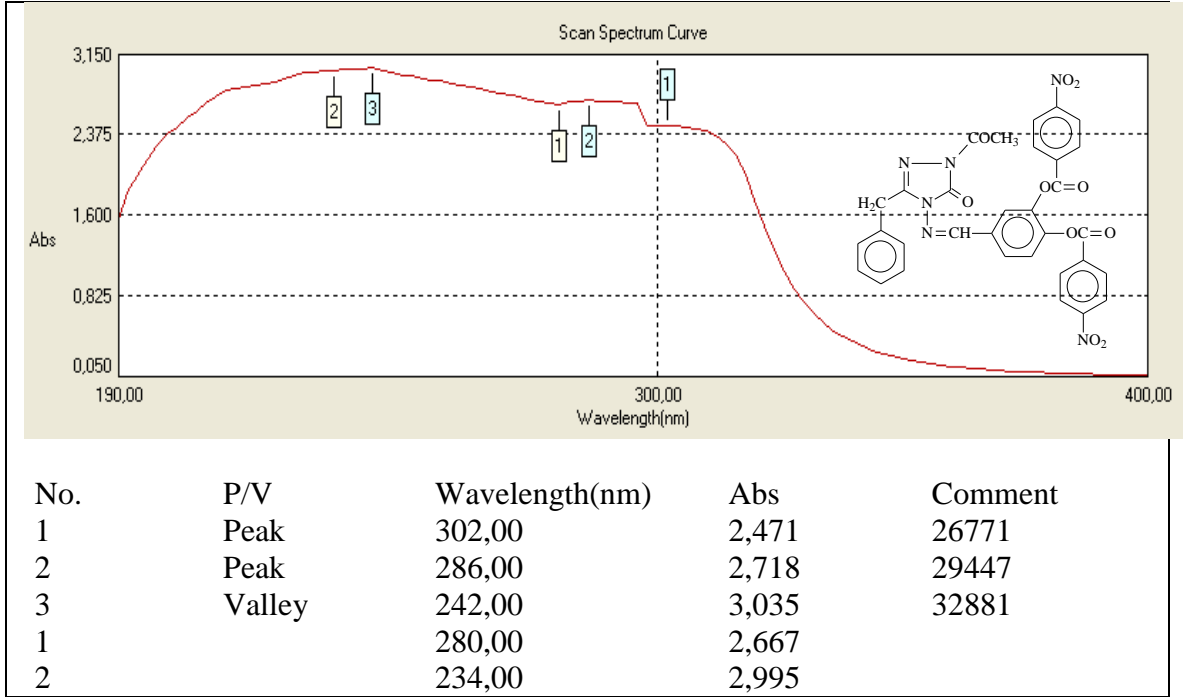
Ek Şekil 40. 16 Bileşiminin IR Spektrumu



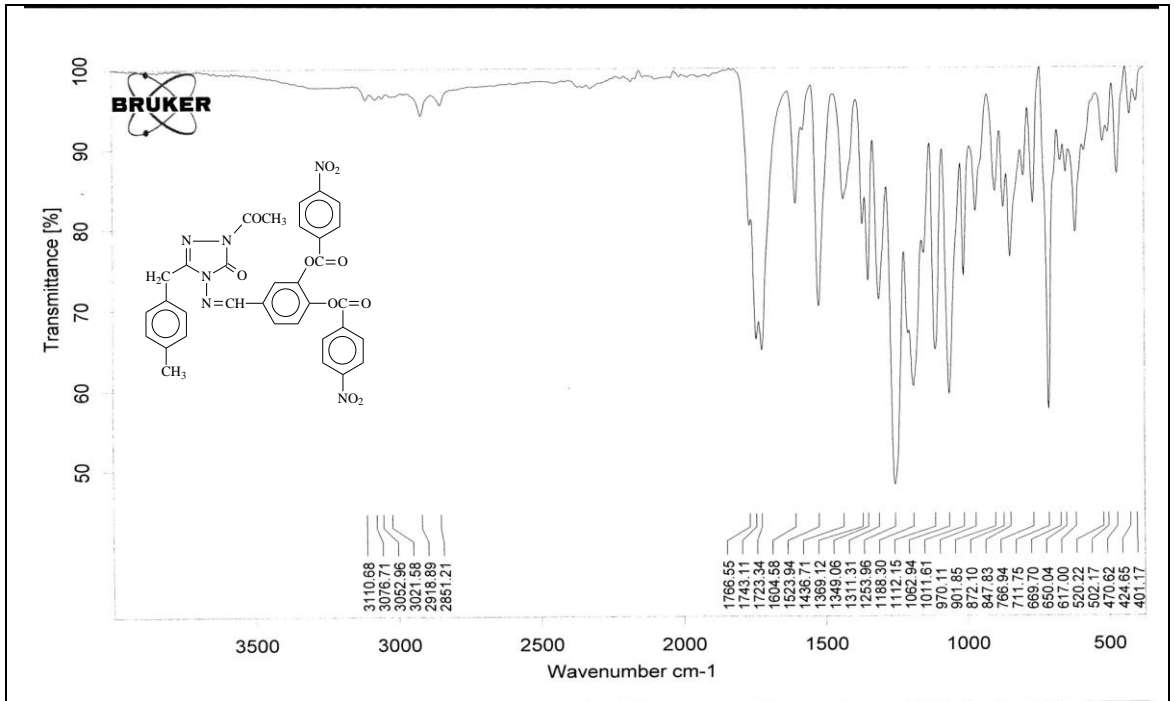
Ek Şekil 41. 16 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



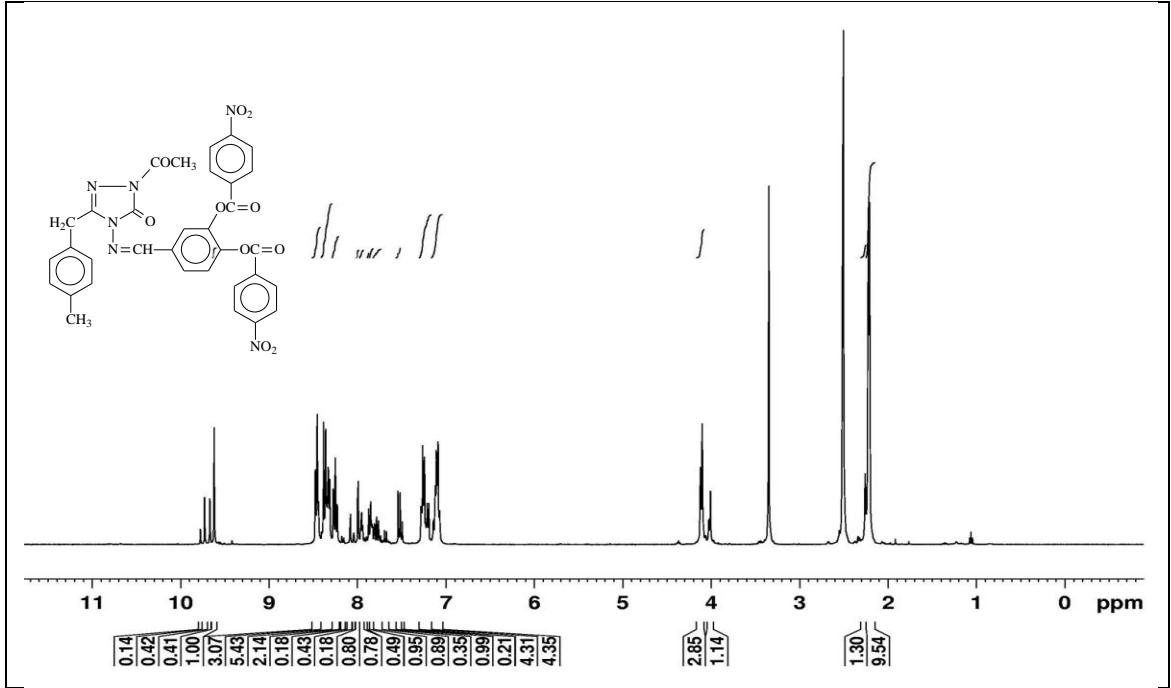
Ek Şekil 42. 16 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



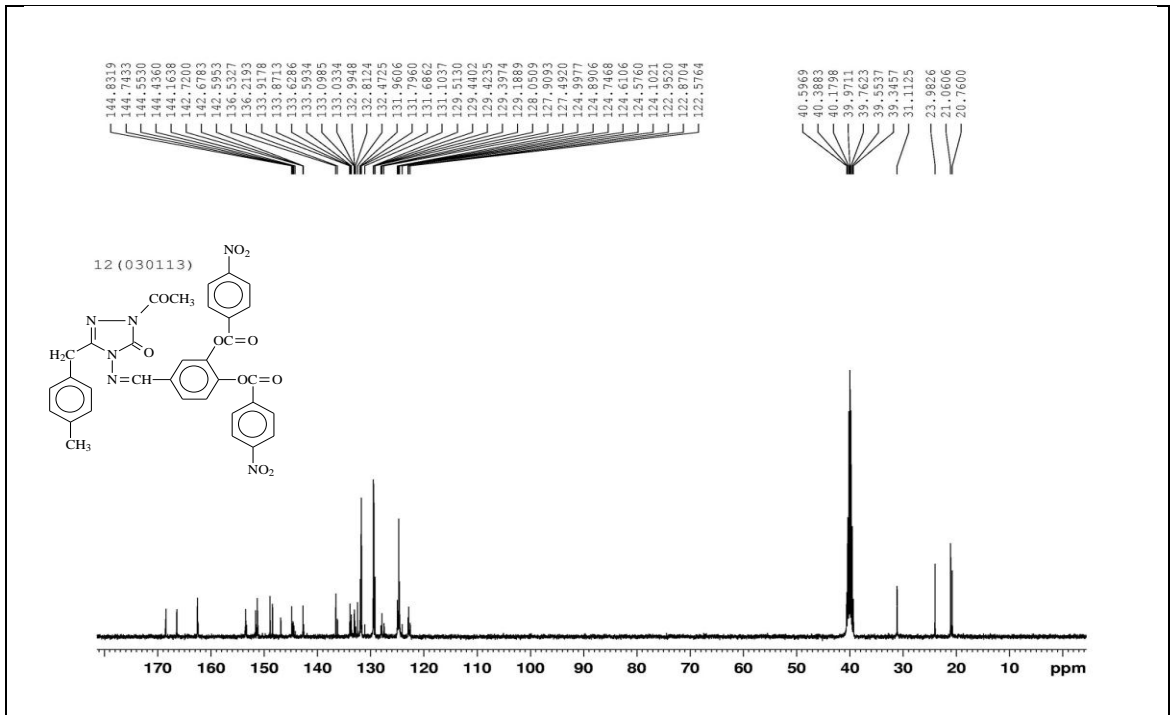
Ek Şekil 43. 16 Bileşiğinin UV Spektrumu



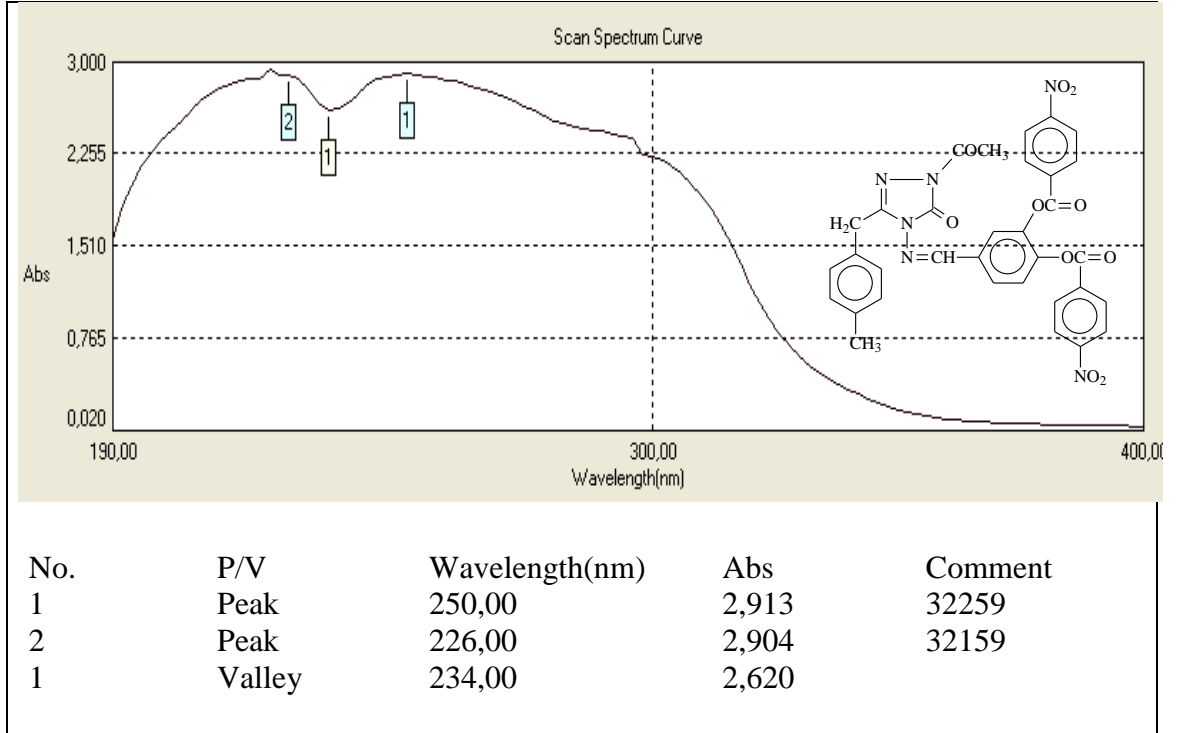
Ek Şekil 44. 17 Bileşiğinin IR Spektrumu



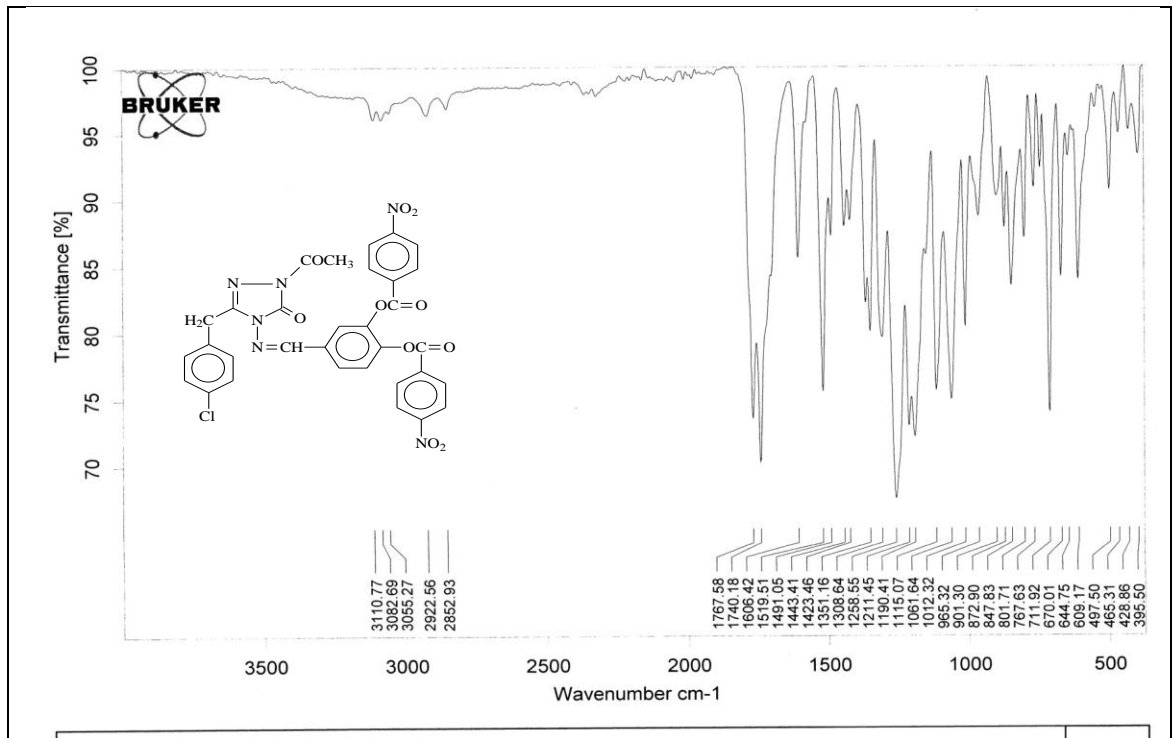
Ek Şekil 45. 17 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



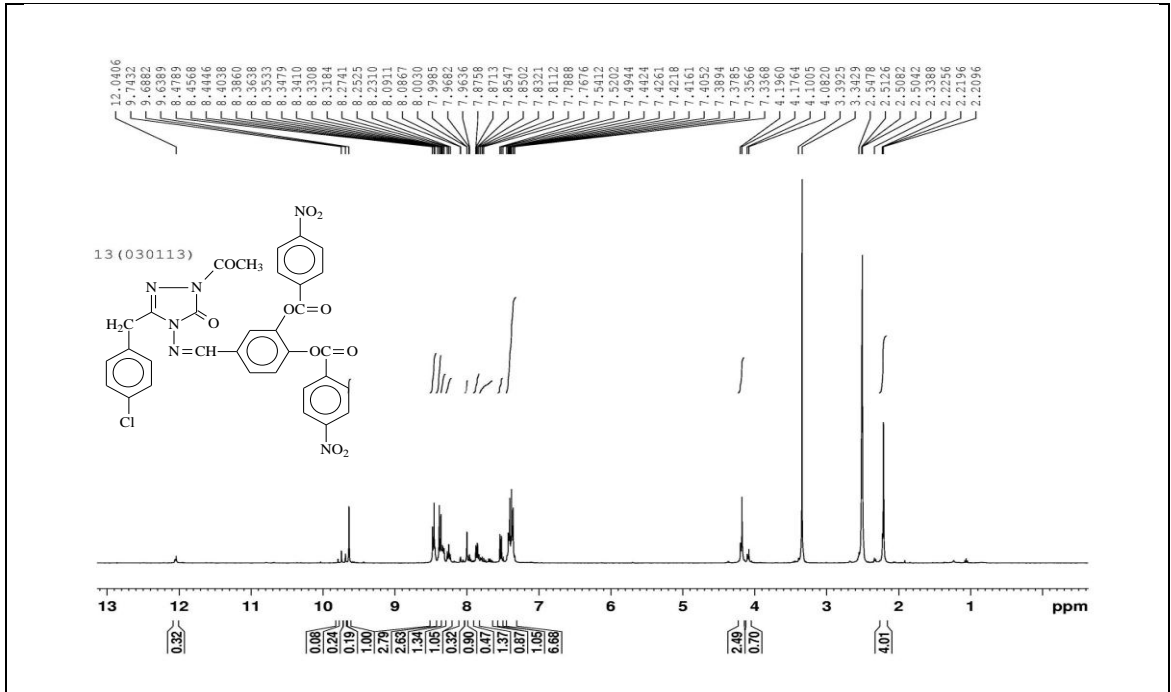
Ek Şekil 46. 17 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



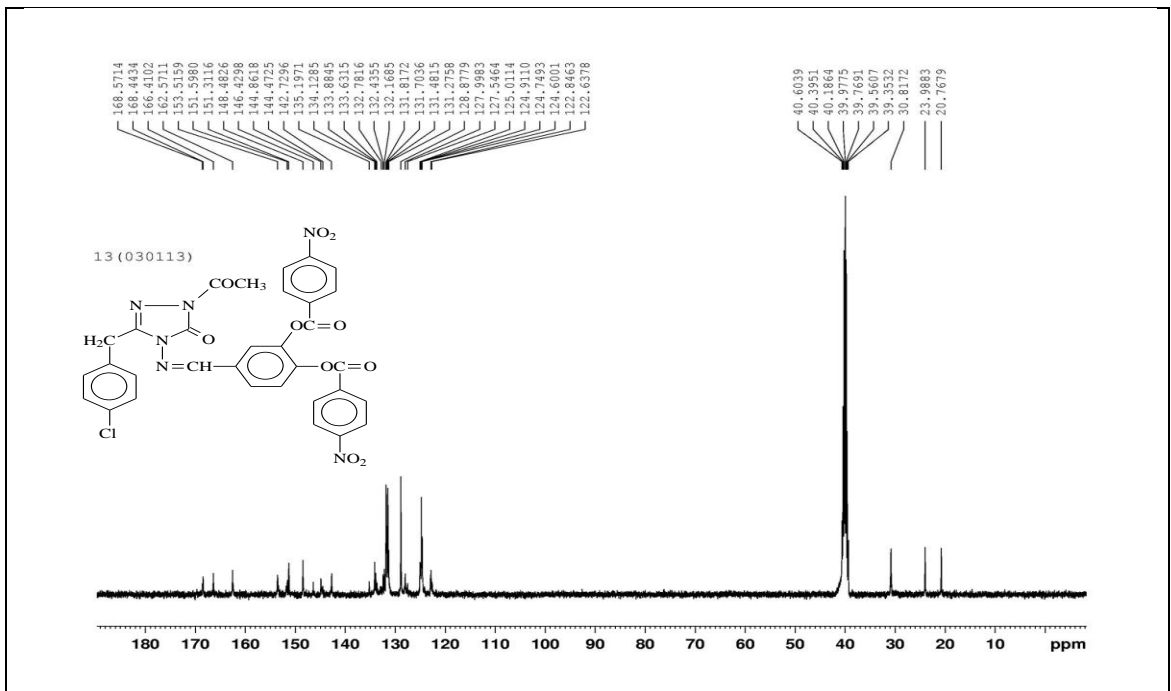
Ek Şekil 47. 17 Bileşiğinin UV Spektrumu



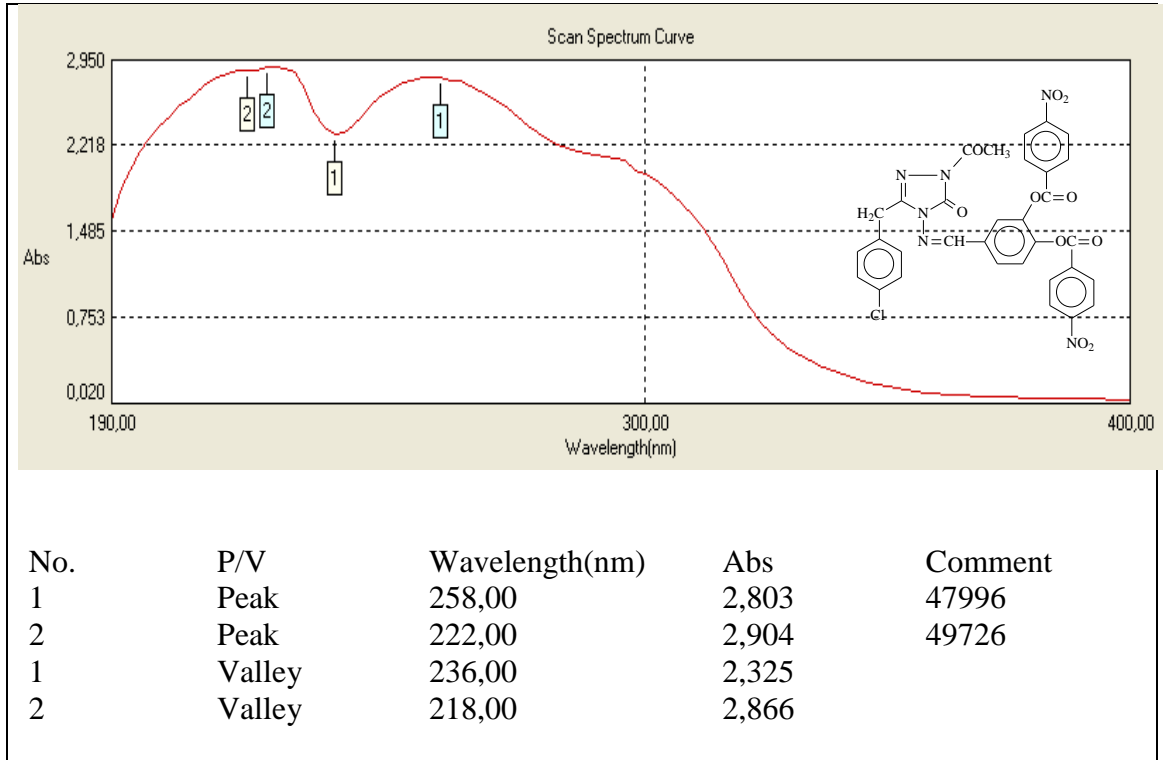
Ek Şekil 48. 18 Bileşiğinin IR Spektrumu



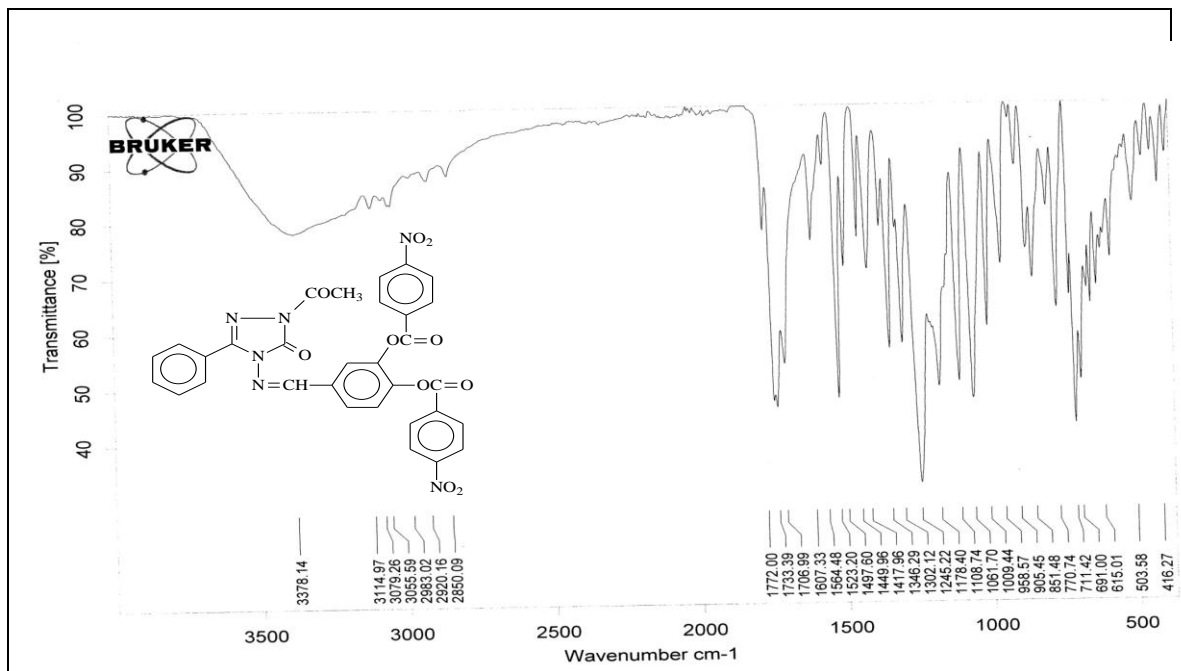
Ek Şekil 49. 18 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



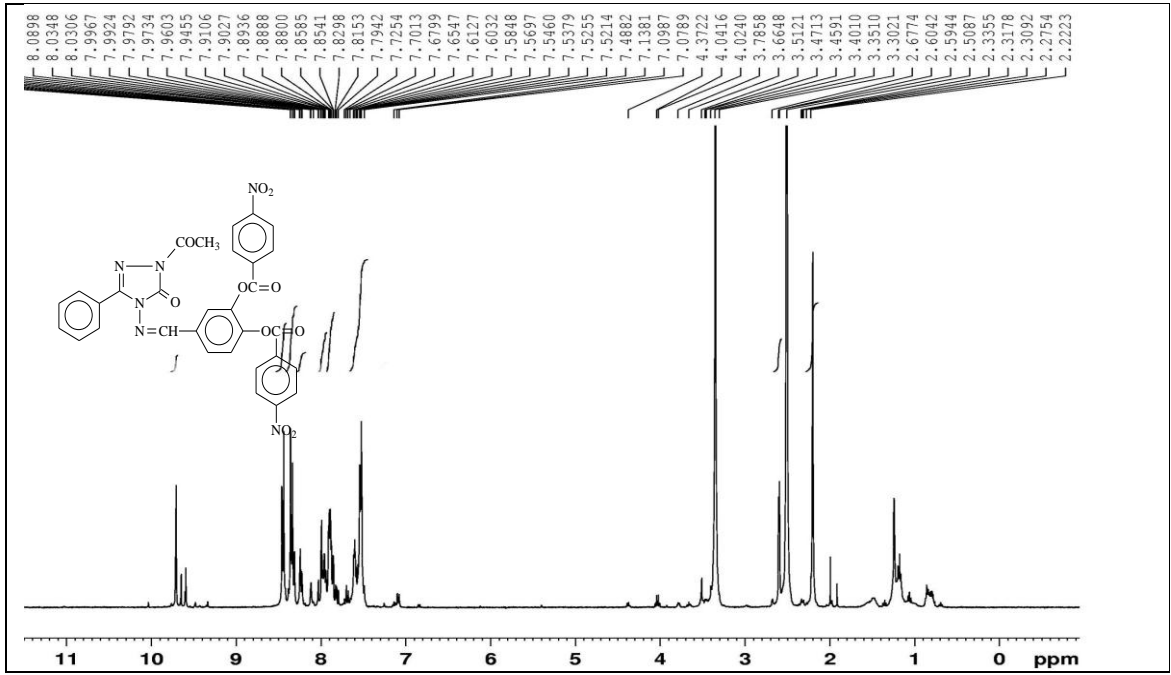
Ek Şekil 50. 18 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



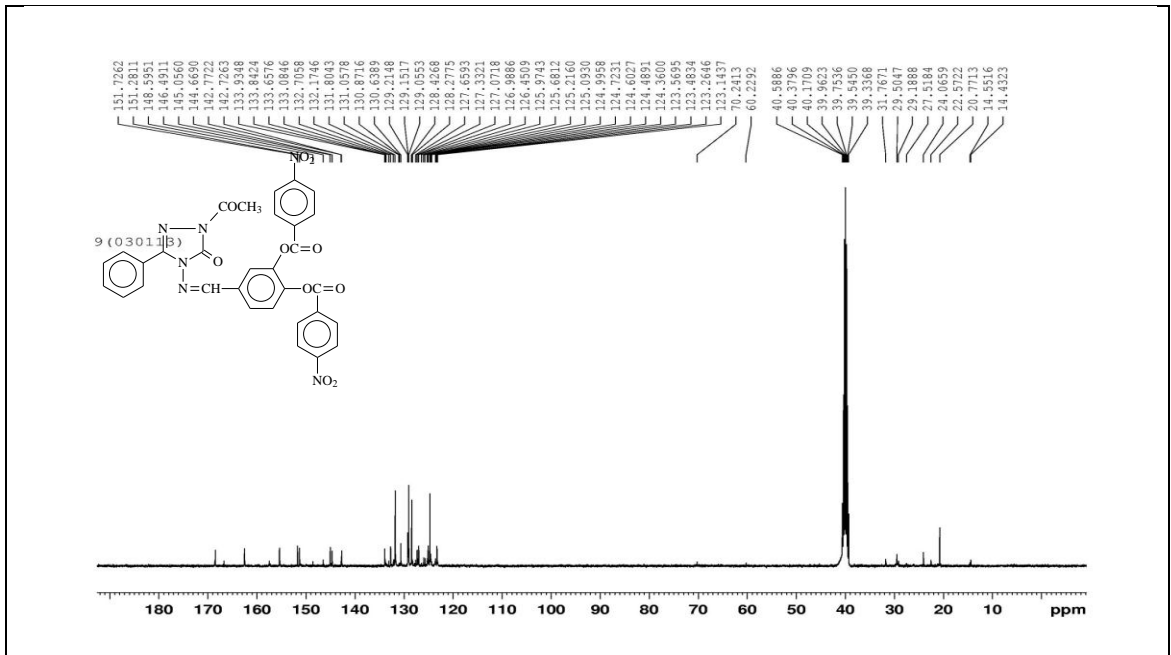
Ek Şekil 51. 18 Bileşiğinin UV Spektrumu



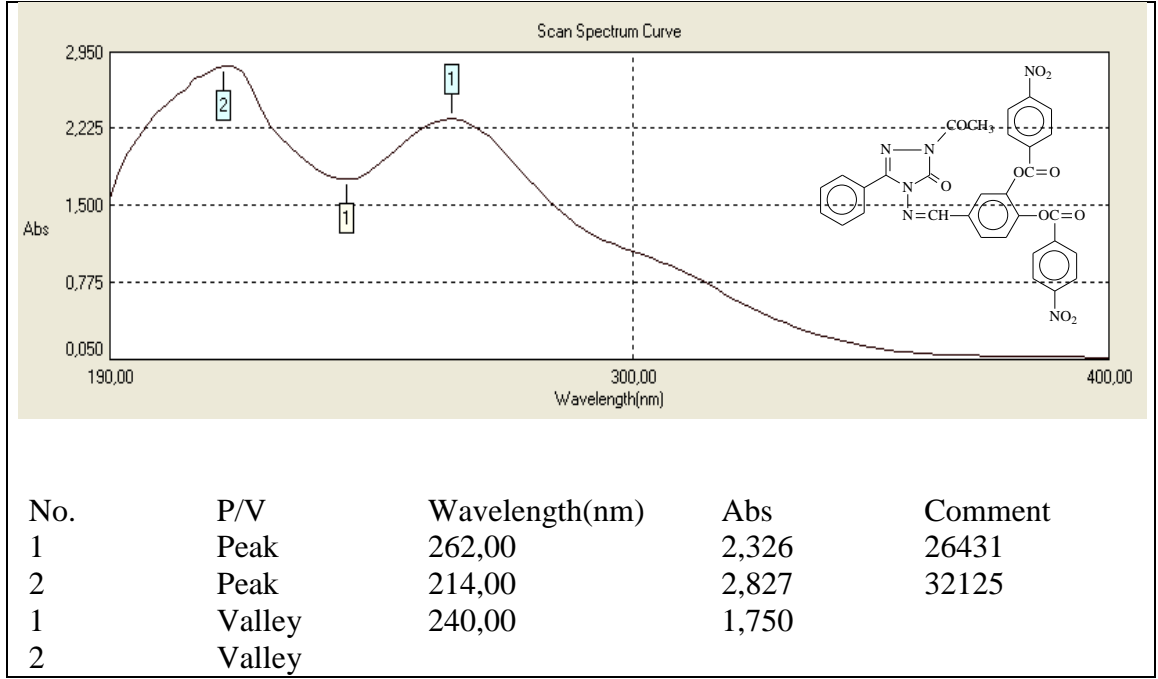
Ek Şekil 52. 19 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 53. 19 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



Ek Şekil 54. 19 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



Ek Şekil 55. 19 Bileşiğinin UV Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Elif AYAZOĞLU
Adres: Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Telefon cep: 05364484640
E posta: eliffayaz@gmail.com

Eğitim Durumu :

Lisans: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 2006-2010
Tezsiz Yüksek Lisans: Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitimi Anabilim Dalı Kimya Öğretmenliği 2010-2011
Yüksek Lisans Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya 2011-

Yayınlar

1. Yüksek, H., Zafer, Z., Kara, S., Üçüncü, M., Fidan, E., Celepci, S., Berkyürek, A. **Ayazoğlu, E.**, “Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-[3-etoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, XXV. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, OP095 2011
2. Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., **Ayazoğlu, E.**, “Preparation and In-vitro Antioxidant Activities of Some Novel Heterocyclic Schiff Bases Having 4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Ring”, 2nd International Conference on Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia, PP63 2011
3. **Ayazoğlu, E.**, Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., Zafer, Z., “Synthesis and Antioxidant Activities of Some Novel 3-Alkyl-4-[3,4-di(3,5-dinitrobenzoxy)-benzyliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, Ankara, P-20 2012