

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BAZI YENİ 1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Özlem AKTAŞ YOKUŞ
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

KASIM – 2012

KARS

Bu tez çalışması 2011-FEF-32 nolu proje ile Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BAZI YENİ 1,2,4-TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

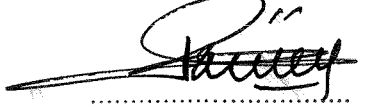
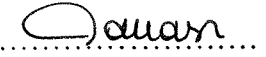

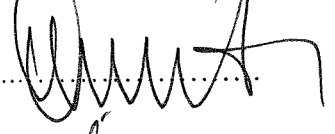

**Özlem AKTAŞ YOKUŞ
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**KASIM – 2012
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi Özlem AKTAŞ YOKUŞ'un Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında doktora tezi olarak hazırladığı "Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . *birliği* . . . ile kabul edilmiştir.

09 / 11 / 2012

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

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2012 gün ve / sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muzaffer ALKAN
Enstitü Müdürü

Sevgili Anneme ve Babama....

ÖNSÖZ

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

Çalışmada, 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin bazı özelliklerinin incelenmesi amaçlanmış olup, çalışma sonucunda 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri olan 52'si literatürde kayıtlı toplam 81 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapı aydınlatmaları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen 29 yeni bileşiğin üç farklı yöntemle in vitro antioksidan özellikleri incelenmiş ve ayrıca N-H grubu içeren bileşiklerin potansiyometrik titrasyonları yapılarak pKa değerleri tayin edilmiştir. Çalışmada son olarak sentezlenen 81 bileşiğin antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden, bilimsel, yaratıcı, eğitici ve teşvik edici kişiliği ile daima örnek aldığım danışman hocam Fen Edebiyat Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde büyük emeği olan, antioksidan incelemelerini ve sonuçların yorumlanmasını gerçekleştiren değerli hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜR SOY KOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Antimikrobiyal etkinlik kısmının düzenlenmesinde yardımcı olan Rektör Yardımcısı Sayın Hocam Prof. Dr. Mitat ŞAHİN'e, bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesinde ve sonuçlarının değerlendirmesinde katkısı olan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Hocam Doç. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU'na, asitlik çalışmalarının düzenlenmesinde yardımcı olan Eğitim Fakültesi Dekan Yardımcısı Sayın Hocam, Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a ve çalışmanın her aşamasında beni ve laboratuvar ekibimizi destekleyen Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Sayın Hocam Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince bana her zaman destek ve yardımcı olan değerli arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM'a teşekkür ederim.

Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının alınması için yardımcı olan Hitit Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Dursun Ali Köse'ye, IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan değerli arkadaşlarım Uzm. Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na ve Uzm. Murat BEYTUR'a, Kütle Spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Fatih İSLAMOĞLU'na ve elementel analizler için ODTÜ Merkezi Araştırma Laboratuvarı'ndaki çalışanlara teşekkür ederim.

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumlarının alınmasında, antioksidan incelemelerinde ve asitlik çalışmalarının yapılmasında özveriyle yardım eden değerli arkadaşlarım doktora öğrencileri, Sevda MANAP'a, Osman KUTANİS'e, Asif BERKYÜREK'e, Feyzi Sinan TOKALI'ya ve Kafkas Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında çalışan isimlerini sayamadığım diğer tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme, doktora tez çalışmamın her anında desteğini hissettiğim sevgili eşim Deniz Murat YOKUŞ'a ve biricik oğlum Can Deniz YOKUŞ'a şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması 2011-FEF-32 nolu proje ile Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Kasım 2012

Özlem AKTAŞ YOKUŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	IV
İÇİNDEKİLER	VI
ÖZET	X
SUMMARY	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
TABLolar DİZİNİ	XIX
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XXII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-Amino-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonları	29
1.3. Çalışma İçin Gerekli Bileşiklerin Sentezi	60
1.4. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	68
1.4.1. Oksidatif Stres	68
1.4.2. Serbest Radikaller	69
1.4.3. Reaktif Oksijen Türleri	70
1.4.3.1. Süperoksit Anyonu (O_2^-)	71
1.4.3.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	72
1.4.3.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	73
1.4.3.4. Singlet Oksijen (1O_2)	74
1.4.4. Diğer Reaktif Türler	74
1.4.4.1. Azot Oksit (NO^-)	74
1.4.4.2. Azot Dioksit (NO_2^-)	75
1.4.4.3. Peroksinitrit ($ONOO^-$)	75
1.4.4.4. Hipoklorik Asit ($HOCl$)	75
1.4.5. Serbest Radikal Kaynakları	76
1.4.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	77
1.4.6.1. Lipit Peroksidasyonu	77
1.4.6.2. Protein Oksidasyonu	78
1.4.6.3. DNA Oksidasyonu	78
1.4.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu	79
1.4.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	80
1.4.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	81
1.5. Antimikrobiyaller	83
1.5.1. Antimikrobiyallerin Sınıflandırılması	84
1.5.1.1. Yapılarına Göre Antimikrobiyaller	84

1.5.1.2.	Etki Spektrumuna Göre Antimikrobiyaller	85
1.5.1.3.	Hedef Mikroorganizmaya Göre Antimikrobiyaller	85
1.5.1.4.	Etki Mekanizmalarına Göre Antimikrobiyaller	88
1.5.2.	Antimikrobiyal Direnç	89
1.5.2.1.	Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	90
1.5.3.	Antimikrobiyallerin Geleceği ve Direncin Önlenmesi	91
1.5.4.	Antimikrobiyal Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi	92
1.6.	Susuz Ortamda pH Değeri	111
1.6.1.	Çözücüler ve pH Ölçümü	112
2.	MATERYAL VE YÖNTEM	117
2.1.	Sentez	117
2.1.1.	3-Benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (105)	118
2.1.2.	3-Metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (107)	119
2.1.3.	3-Etil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108)	119
2.1.4.	3-n-Propil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (109)	120
2.1.5.	3-Benzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (110)	121
2.1.6.	3-p-Metilbenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111)	122
2.1.7.	3-p-Metoksibenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (112)	122
2.1.8.	3-p-Klorobenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (113)	123
2.1.9.	3-Fenil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (114)	124
2.1.10.	1-Asetil-3-metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (116)	124
2.1.11.	1-Asetil-3-etil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (117)	125
2.1.12.	1-Asetil-3-n-propil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (118)	126
2.1.13.	1-Asetil-3-benzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (119)	126
2.1.14.	1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (120)	127
2.1.15.	1-Asetil-3-p-klorobenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (121)	128
2.1.16.	4-Metoksi-3-(p-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd (122)	128

2.1.17.	3-Metil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (124)	129
2.1.18.	3-Etil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (125)	130
2.1.19.	3- <i>n</i> -Propil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (126)	130
2.1.20.	3-Benzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (127)	131
2.1.21.	3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (128)	132
2.1.22.	3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (129)	132
2.1.23.	3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (130)	133
2.1.24.	3- <i>m</i> -Klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131)	134
2.1.25.	3-Fenil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)	134
2.1.26.	1-Asetil-3-metil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134)	135
2.1.27.	1-Asetil-3-etil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135)	136
2.1.28.	1-Asetil-3- <i>n</i> -propil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136)	136
2.1.29.	1-Asetil-3-benzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137)	137
2.1.30.	1-Asetil-3- <i>p</i> -metilbenzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138)	137
2.1.31.	1-Asetil-3- <i>p</i> -klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(<i>p</i> -toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139)	138
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	139
2.2.1.	İndirgeme Gücü	139
2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	140
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	141
2.3.	Antimikrobiyal Aktivite Tayini	142
2.3.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu	142
2.4.	Potansiyometrik Titrasyonlar	143
2.4.1.	Cihazlar	143
2.4.2.	Kimyasallar	143
2.4.3.	Yöntem	143
2.4.4.	Dönüm Noktası Tayini	144

3.	BULGULAR	147
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, kütle ve UV Spektrum Verileri	147
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	162
	3.2.1. İndirgeme Gücü	162
	3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	164
	3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	166
3.3.	Antimikrobiyal Aktiviteleri	168
3.4.	Asitlik İncelemeleri	172
	3.4.1. 106 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri	173
	3.4.2. 123 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri	177
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	182
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	182
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	185
	4.2.1. İndirgeme Gücü	185
	4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	185
	4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	188
4.3.	Antimikrobiyal Etkinlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	190
4.4.	Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	191
	4.4.1. Titrasyon Grafikleri	193
	4.4.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	201
4.5.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	204
5.	KAYNAKLAR	207
6.	EKLER	222
	ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Bu tez çalışmasında, 10 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilerek bazı reaksiyonları incelenmiş ve 29'u yeni olmak üzere toplam 81 adet heterosiklik bileşikler elde edilmiştir.

Çalışma beş bölüm olarak planlanmış olup, ilk bölüm yeni bileşiklerin sentezini kapsamaktadır. Çalışmada ilk olarak 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, birer benzaldehid türevi olan ve tez kapsamında sentezlenen 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid ve 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan, 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonundan N-asetil türevleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde 2'si benzaldehid türevi olmak üzere sentezlenen 31 yeni bileşiğin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV, kütle ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın üçüncü bölümünde 29 yeni 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevinin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan aktiviteleri incelenmiş, grafikleri çizilmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

Çalışmanın dördüncü bölümünde 52'si literatürde kayıtlı 81 bileşiğin Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi kullanılarak antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Çalışmanın son bölümünde zayıf asidik NH grubuna sahip 17 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücünde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton) tetrabutylamonyumhidroksit ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış, titrasyon

grafikleri çizilmiş, yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan pK_a değerleri tayin edilmiştir. Elde edilen sonuçlardan yararlanarak asitlik üzerine çözücü ve molekül yapısının etkisi tartışılmıştır.

2012, 371 sayfa

Anahtar Kelimeler 1,2,4-triazol, Schiff bazı, asetillendirme, antioksidan, antimikrobiyal, potansiyometrik titrasyon

SUMMARY

In this study, ten 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were synthesized. Their some reactions had been examined and 29 for a total of 81 new heterocyclic compounds were obtained.

This study is of five parts and the first part includes the synthesis of new compounds. Primarily in this study, 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were derived, and their reactions with 3-benzenesulfonyloxy-4-methoxybenzaldehyde and 4-methoxy-3-(*p*-toluenesulfonyloxy)-benzaldehyde which are kinds of benzaldehyde and synthesized within this paper, were examined, and then 3-alkyl(aryl)-4-(3-benzenesulfonyloxy-4-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one and 3-alkyl(aryl)-4-[4-methoxy-3-(*p*-toluenesulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. N-acetyl derivatives were synthesized from the reaction of these compounds with acetic anhydride.

In the second part of the study, a total of 31 new compounds structures, two of which were kinds of benzaldehyde, were characterized by the aid of FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV, Mass and elemental analyses methods.

In the third part of the study, 29 new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on derivatives were analyzed by the use of three different methods (reducing power, free radical scavenging and chelating activity), the related graphs were drawn and the results were evaluated.

In the fourth part of the study, 81 compounds, 52 of which are in literature, were examined by the use of Agar Kuyucuk Diffusion Method in terms of antimicrobial features and the results were evaluated.

In the last part of the study, 17 new compounds, which have weak acidic NH groups, were titrated in four different non-aqueous solvents (isopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, *N,N*-dimethylformamide and acetone) in terms of potentiometric and tetrabutylammonium hydroxide aspects, and the titration graphs were drawn. Half

neutralization potentials and pK_a values were prescribed by the use of half neutralization method. The effects of solvent and molecule features on acidity were discussed by means of the results.

2012, 371 pages

Key Words 1,2,4-triazole, Schiff base, acetylation, antioxidant, antimicrobial, potentiometric titration

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Değişik çözücüler için gözlenen pH ve voltaj oranı	115
Şekil 2.1.	124 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile Aseton Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen; a. mL-mV Grafiği, b. $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, c. $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi	146
Şekil 4.1.	106 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	186
Şekil 4.2.	115 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	186
Şekil 4.3.	123 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	187
Şekil 4.4.	133 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	187
Şekil 4.5.	106 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	188
Şekil 4.6.	115 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	189
Şekil 4.7.	123 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	189
Şekil 4.8.	133 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	190
Şekil 4.9.	107 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	193
Şekil 4.10.	108 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	193
Şekil 4.11.	109 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	194
Şekil 4.12.	110 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	194
Şekil 4.13.	111 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	195
Şekil 4.14.	112 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	195
Şekil 4.15.	113 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	196
Şekil 4.16.	114 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	196

Şekil 4.17.	124 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	197
Şekil 4.18.	125 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	197
Şekil 4.19.	126 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	198
Şekil 4.20.	127 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	198
Şekil 4.21.	128 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	199
Şekil 4.22.	129 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	199
Şekil 4.23.	130 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	200
Şekil 4.24.	131 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	200
Şekil 4.25.	132 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	201
Ek Şekil 1.	105 Bileşiğinin IR Spektrumu	223
Ek Şekil 2.	105 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	224
Ek Şekil 3.	107 Bileşiğinin IR Spektrumu	225
Ek Şekil 4.	107 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	226
Ek Şekil 5.	107 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	227
Ek Şekil 6.	107 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	228
Ek Şekil 7.	108 Bileşiğinin IR Spektrumu	229
Ek Şekil 8.	108 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	230
Ek Şekil 9.	108 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	231
Ek Şekil 10.	108 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	232
Ek Şekil 11.	109 Bileşiğinin IR Spektrumu	233
Ek Şekil 12.	109 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	234
Ek Şekil 13.	109 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	235
Ek Şekil 14.	109 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	236
Ek Şekil 15.	110 Bileşiğinin IR Spektrumu	237
Ek Şekil 16.	110 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	238
Ek Şekil 17.	110 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	239
Ek Şekil 18.	110 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	240
Ek Şekil 19.	111 Bileşiğinin IR Spektrumu	241
Ek Şekil 20.	111 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	242
Ek Şekil 21.	111 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu	243

Ek Şekil 22.	111 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	244
Ek Şekil 23.	112 Bileşiğinin IR Spektrum	245
Ek Şekil 24.	112 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	246
Ek Şekil 25.	112 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	247
Ek Şekil 26.	112 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	248
Ek Şekil 27.	113 Bileşiğinin IR Spektrumu	249
Ek Şekil 28.	113 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	250
Ek Şekil 29.	113 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	251
Ek Şekil 30.	113 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	252
Ek Şekil 31.	114 Bileşiğinin IR Spektrumu	253
Ek Şekil 32.	114 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	254
Ek Şekil 33.	114 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	255
Ek Şekil 34.	114 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	256
Ek Şekil 35.	116 Bileşiğinin IR Spektrumu	257
Ek Şekil 36.	116 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	258
Ek Şekil 37.	116 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	259
Ek Şekil 38.	116 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	260
Ek Şekil 39.	117 Bileşiğinin IR Spektrumu	261
Ek Şekil 40.	117 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	262
Ek Şekil 41.	117 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	263
Ek Şekil 42.	117 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	264
Ek Şekil 43.	118 Bileşiğinin IR Spektrumu	265
Ek Şekil 44.	118 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	266
Ek Şekil 45.	118 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	267
Ek Şekil 46.	118 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	268
Ek Şekil 47.	119 Bileşiğinin IR Spektrumu	269
Ek Şekil 48.	119 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	270
Ek Şekil 49.	119 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	271
Ek Şekil 50.	119 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	272
Ek Şekil 51.	120 Bileşiğinin IR Spektrumu	273
Ek Şekil 52.	120 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	274
Ek Şekil 53.	120 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	275
Ek Şekil 54.	120 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	276
Ek Şekil 55.	121 Bileşiğinin IR Spektrumu	277
Ek Şekil 56.	121 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	278
Ek Şekil 57.	121 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	279
Ek Şekil 58.	121 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	280
Ek Şekil 59.	122 Bileşiğinin IR Spektrumu	281
Ek Şekil 60.	122 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	282
Ek Şekil 61.	124 Bileşiğinin IR Spektrumu	283
Ek Şekil 62.	124 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	284
Ek Şekil 63.	124 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	285
Ek Şekil 64.	124 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	286
Ek Şekil 65.	125 Bileşiğinin IR Spektrumu	287
Ek Şekil 66.	125 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	288
Ek Şekil 67.	125 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	289
Ek Şekil 68.	125 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	290
Ek Şekil 69.	126 Bileşiğinin IR Spektrumu	291

Ek Şekil 70.	126 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	292
Ek Şekil 71.	126 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	293
Ek Şekil 72.	126 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	294
Ek Şekil 73.	127 Bileşiğinin IR Spektrumu	295
Ek Şekil 74.	127 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	296
Ek Şekil 75.	127 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	297
Ek Şekil 76.	127 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	298
Ek Şekil 77.	128 Bileşiğinin IR Spektrumu	299
Ek Şekil 78.	128 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	300
Ek Şekil 79.	128 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	301
Ek Şekil 80.	128 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	302
Ek Şekil 81.	129 Bileşiğinin IR Spektrumu	303
Ek Şekil 82.	129 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	304
Ek Şekil 83.	129 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	305
Ek Şekil 84.	129 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	306
Ek Şekil 85.	130 Bileşiğinin IR Spektrumu	307
Ek Şekil 86.	130 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	308
Ek Şekil 87.	130 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	309
Ek Şekil 88.	130 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	310
Ek Şekil 89.	131 Bileşiğinin IR Spektrumu	311
Ek Şekil 90.	131 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	312
Ek Şekil 91.	131 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	313
Ek Şekil 92.	131 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	314
Ek Şekil 93.	132 Bileşiğinin IR Spektrumu	315
Ek Şekil 94.	132 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	316
Ek Şekil 95.	132 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	317
Ek Şekil 96.	132 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	318
Ek Şekil 97.	134 Bileşiğinin IR Spektrumu	319
Ek Şekil 98.	134 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	320
Ek Şekil 99.	134 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	321
Ek Şekil 100.	134 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	322
Ek Şekil 101.	135 Bileşiğinin IR Spektrumu	323
Ek Şekil 102.	135 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	324
Ek Şekil 103.	135 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	325
Ek Şekil 104.	135 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	326
Ek Şekil 105.	136 Bileşiğinin IR Spektrumu	327
Ek Şekil 106.	136 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	328
Ek Şekil 107.	136 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	329
Ek Şekil 108.	136 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	330
Ek Şekil 109.	137 Bileşiğinin IR Spektrumu	331
Ek Şekil 110.	137 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	332
Ek Şekil 111.	137 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	333
Ek Şekil 112.	137 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	334
Ek Şekil 113.	138 Bileşiğinin IR Spektrumu	335
Ek Şekil 114.	138 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	336
Ek Şekil 115.	138 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	337
Ek Şekil 116.	138 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	338
Ek Şekil 117.	139 Bileşiğinin IR Spektrumu	339

Ek Şekil 118.	139 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	340
Ek Şekil 119.	139 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	341
Ek Şekil 120.	139 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	342
Ek Şekil 121.	105 Bileşiğinin UV Spektrumu	343
Ek Şekil 122.	107 Bileşiğinin UV Spektrumu	343
Ek Şekil 123.	108 Bileşiğinin UV Spektrumu	343
Ek Şekil 124.	109 Bileşiğinin UV Spektrumu	343
Ek Şekil 125.	110 Bileşiğinin UV Spektrumu	343
Ek Şekil 126.	111 Bileşiğinin UV Spektrumu	343
Ek Şekil 127.	112 Bileşiğinin UV Spektrumu	344
Ek Şekil 128.	113 Bileşiğinin UV Spektrumu	344
Ek Şekil 129.	114 Bileşiğinin UV Spektrumu	344
Ek Şekil 130.	116 Bileşiğinin UV Spektrumu	344
Ek Şekil 131.	117 Bileşiğinin UV Spektrumu	344
Ek Şekil 132.	118 Bileşiğinin UV Spektrumu	344
Ek Şekil 133.	119 Bileşiğinin UV Spektrumu	345
Ek Şekil 134.	120 Bileşiğinin UV Spektrumu	345
Ek Şekil 135.	121 Bileşiğinin UV Spektrumu	345
Ek Şekil 136.	122 Bileşiğinin UV Spektrumu	345
Ek Şekil 137.	124 Bileşiğinin UV Spektrumu	345
Ek Şekil 138.	125 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 139.	126 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 140.	127 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 141.	128 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 142.	129 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 143.	130 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 144.	131 Bileşiğinin UV Spektrumu	346
Ek Şekil 145.	132 Bileşiğinin UV Spektrumu	347
Ek Şekil 146.	134 Bileşiğinin UV Spektrumu	347
Ek Şekil 147.	135 Bileşiğinin UV Spektrumu	347
Ek Şekil 148.	136 Bileşiğinin UV Spektrumu	347
Ek Şekil 149.	137 Bileşiğinin UV Spektrumu	347
Ek Şekil 150.	138 Bileşiğinin UV Spektrumu	347
Ek Şekil 151.	139 Bileşiğinin UV Spektrumu	348

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar	84
Tablo 1.3.	Çözücülerin 25 °C de pKa ve diğer özellikleri	114
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	139
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	140
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	141
Tablo 2.4.	124 Bileşiminin Asetondaki Deney Sonuçları	144
Tablo 2.5.	124 Bileşiminin Asetondaki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri	145
Tablo 3.1.	106 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri	149
Tablo 3.2.	115 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri	149
Tablo 3.3.	106 Tipi Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrum Verileri	150
Tablo 3.4.	115 Tipi Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrum Verileri	151
Tablo 3.5.	106 Tipi Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	152
Tablo 3.6.	115 Tipi Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	153
Tablo 3.7.	106 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri	154
Tablo 3.8.	115 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri	154
Tablo 3.9.	106 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	155
Tablo 3.10.	115 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	155
Tablo 3.11.	123 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri	156
Tablo 3.12.	133 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri	156
Tablo 3.13.	123 Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrum Verileri	157
Tablo 3.14.	133 Tipi Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrum Verileri	158
Tablo 3.15.	123 Tipi Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrum	159
Tablo 3.16.	133 Tipi Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	160
Tablo 3.17.	123 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri	161
Tablo 3.18.	133 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri	161
Tablo 3.19.	123 ve 133 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	162
Tablo 3.20.	123 ve 133 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	162
Tablo 3.21.	106 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	163
Tablo 3.22.	115 Tipi Bileşiklerin İndirgeme	163
Tablo 3.23.	123 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	164
Tablo 3.24.	133 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	164
Tablo 3.25.	106 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	165
Tablo 3.26.	115 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	165
Tablo 3.27.	123 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	166
Tablo 3.28.	133 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	166

Tablo 3.29.	106 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	167
Tablo 3.30.	115 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	167
Tablo 3.31.	123 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	168
Tablo 3.32.	133 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	168
Tablo 3.33.	106 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	169
Tablo 3.34.	123 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	170
Tablo 3.35.	140 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	170
Tablo 3.36.	157 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	171
Tablo 3.37.	174 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	171
Tablo 3.38.	190 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	172
Tablo 3.39.	107 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	173
Tablo 3.40.	108 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	174
Tablo 3.41.	109 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	174
Tablo 3.42.	110 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	175
Tablo 3.43.	111 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	175
Tablo 3.44.	112 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	176
Tablo 3.45.	113 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	176
Tablo 3.46.	114 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	177
Tablo 3.47.	124 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	177
Tablo 3.48.	125 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	178
Tablo 3.49.	126 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	178

Tablo 3.50.	127 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	179
Tablo 3.51.	128 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	179
Tablo 3.52.	129 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	180
Tablo 3.53.	130 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	180
Tablo 3.54.	131 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	181
Tablo 3.55.	132 Bileşiminin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	181
Tablo 4.1.	107 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	201
Tablo 4.2.	124 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	202

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
MS	: Kütle Spektrumu
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotidin indirgenmiş hali
PMS	: Fenazin metosülfat
ABTS	: 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenztiyazolin-6-sulfonik asit)
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
PBP	: Penisilin bağlayan proteinler
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyonu
MLK	: Minimal-letal konsantrasyonu
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

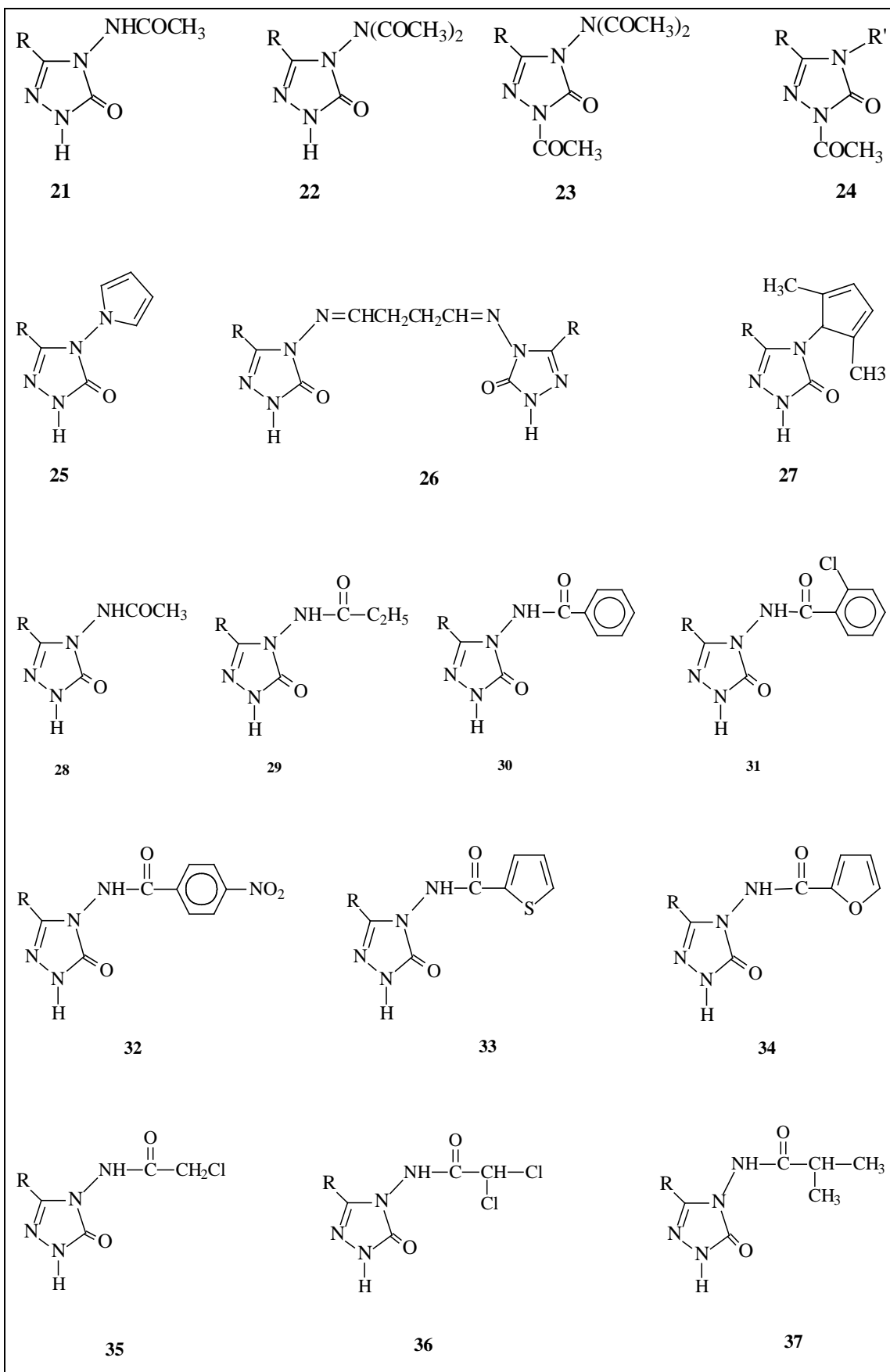
“Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 10 adet iminoester hidroklorür, 10 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 10 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

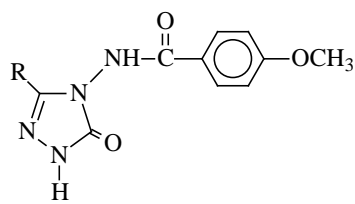
Çalışmanın orjinal kısmı beş bölümde planlanmıştır. İlk bölüm olan sentez bölümünde öncelikle 2 adet yeni benzaldehid türevi elde edilerek 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri elde edilerek, bu bileşiklerin N-asetil türevleri sentezlenmiştir. Bu bölümde 2’si benzaldehid türevi olmak üzere toplam 31 yeni ve literatürde kayıtlı 52 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam 31 yeni bileşiğin yapıları elementel analiz ile IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV ve kütle spektroskopileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmanın üçüncü bölümünde sentezlenen yeni 1,2,4-triazol türevlerinin 3 farklı yöntemle in vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir. Çalışmanın dördüncü bölümünde sentezlenen 52’si literatürde kayıtlı toplam 81 bileşiğin mikrobiyolojik özellikleri incelenmiştir. Çalışmada son olarak, zayıf asidik N-H grubu taşıyan 17 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri bulunmuştur.

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

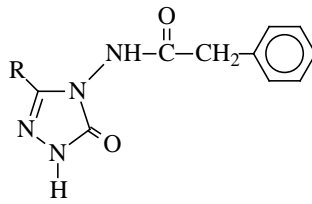
Tablo 1.1. Formüller Tablosu

$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p>1</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$ <p>2</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ <p>3</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OR}' \quad \quad \quad \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ <p>4</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p>5</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>6</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$ <p>7</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$ <p>8</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>9</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NHR}' \end{array}$ <p>10</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NR}''\text{R}''' \end{array}$ <p>11</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NNH}_2 \end{array}$ <p>12</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{S} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OR}' \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$ <p>13</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OR}' \quad \quad \quad \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$ <p>14</p>	$\begin{array}{c} \text{Ar}(\text{R}) \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$ <p>15</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NR}' \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$ <p>16</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NHR}' \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$ <p>17</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NHAr} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$ <p>18</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$ <p>19</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ <p>20</p>

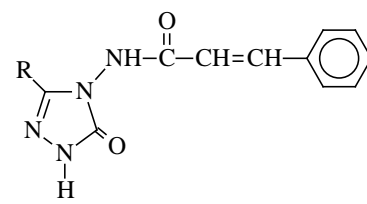




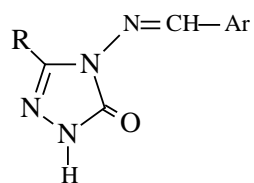
38



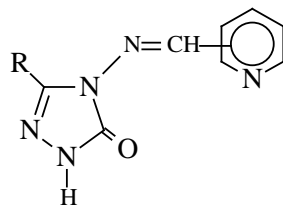
39



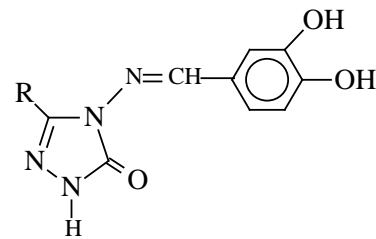
40



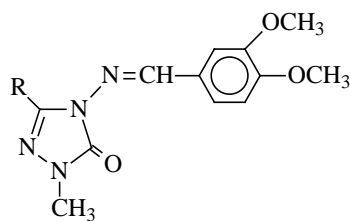
41



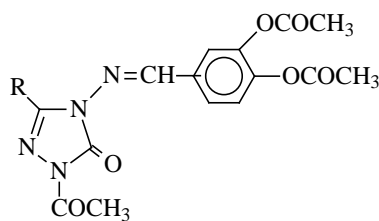
42



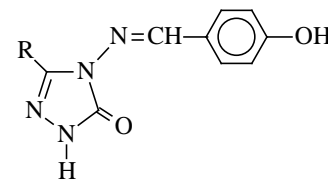
43



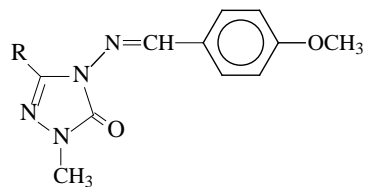
44



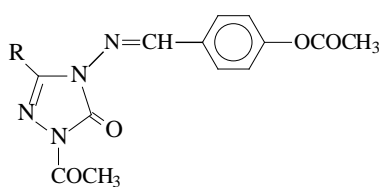
45



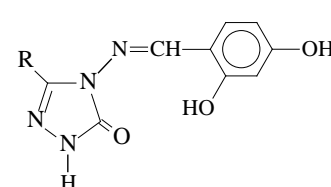
46



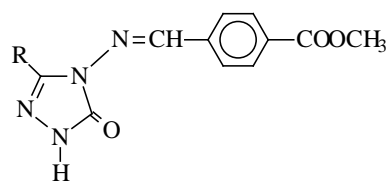
47



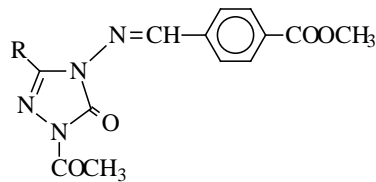
48



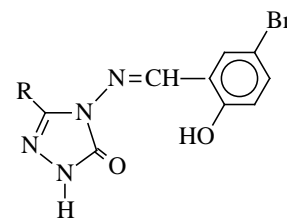
49



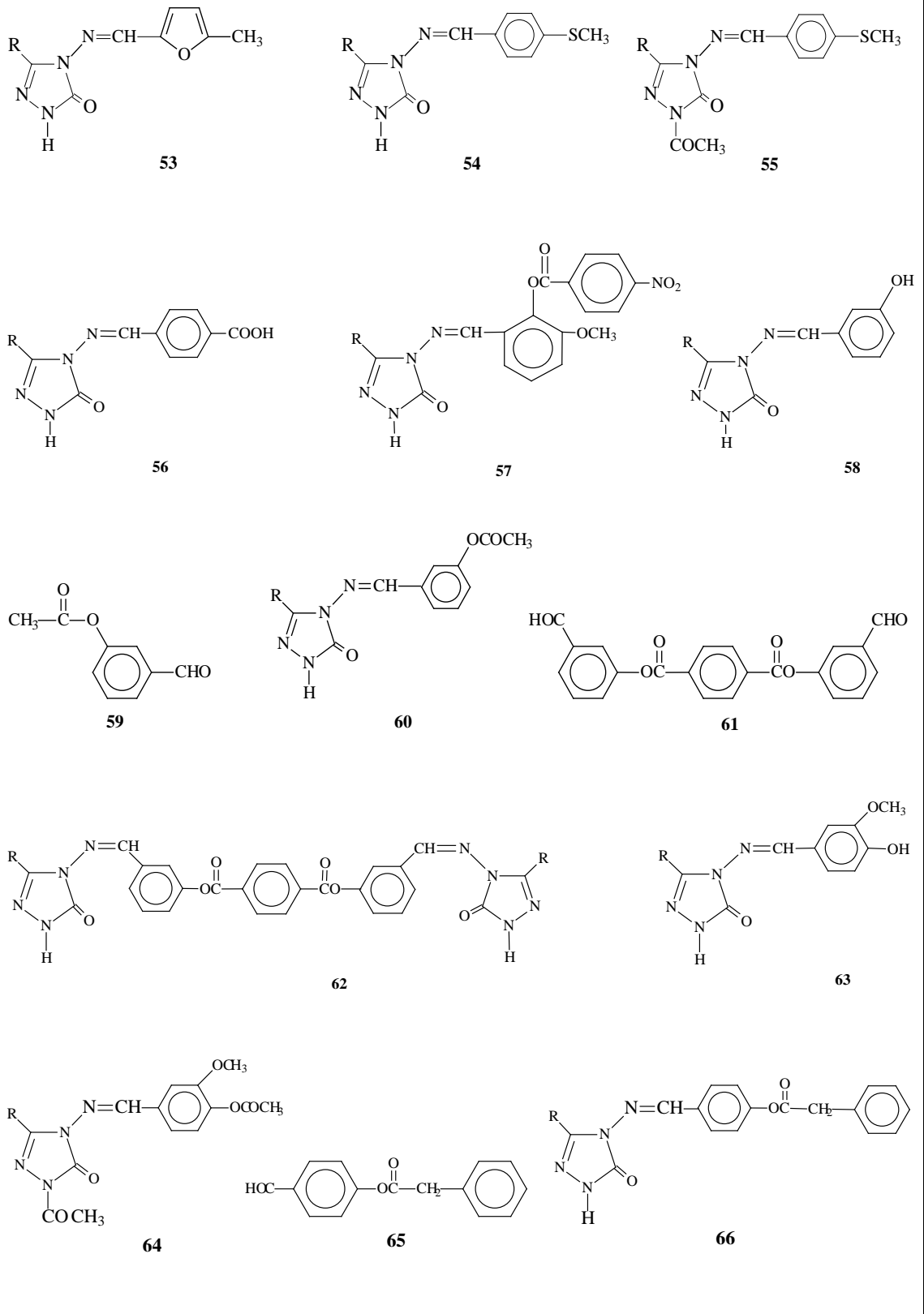
50

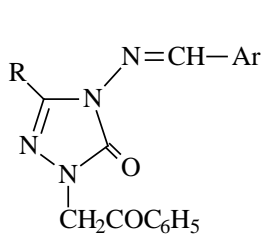


51

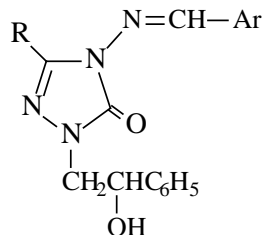


52

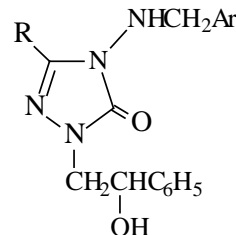




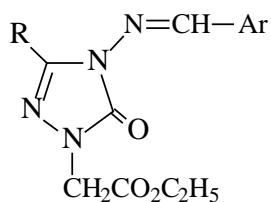
67



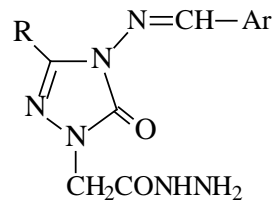
68



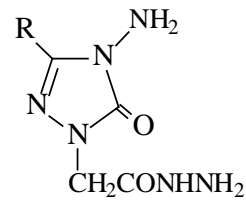
69



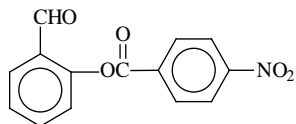
70



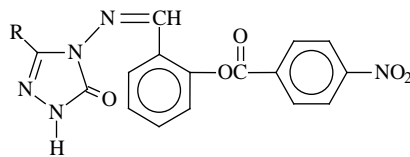
71



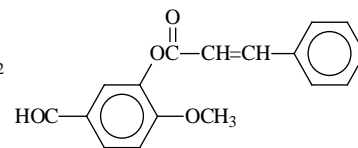
72



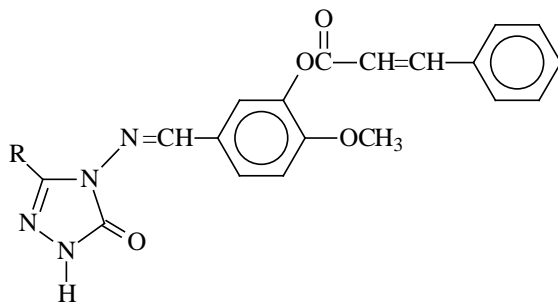
73



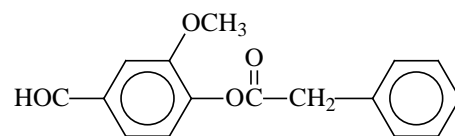
74



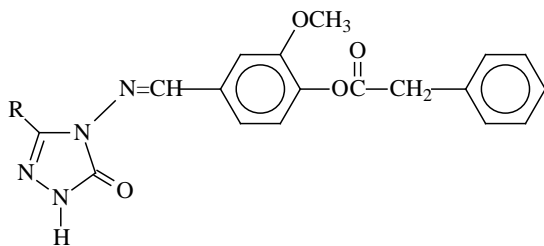
75



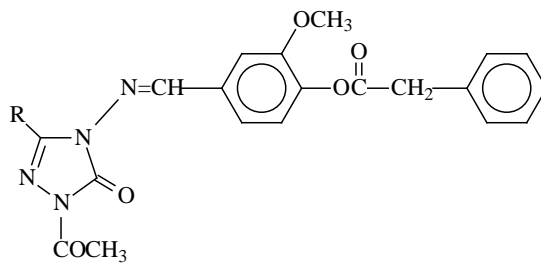
76



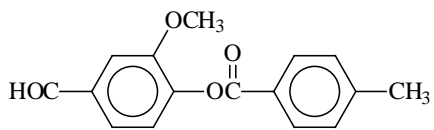
77



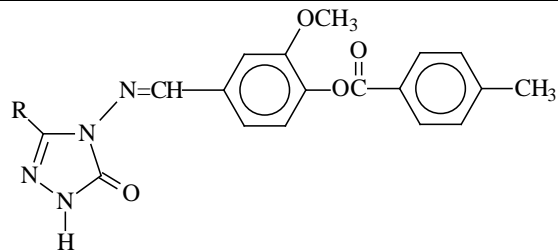
78



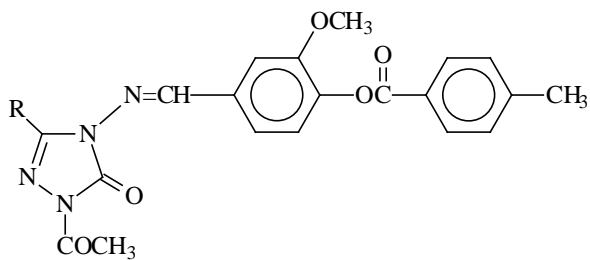
79



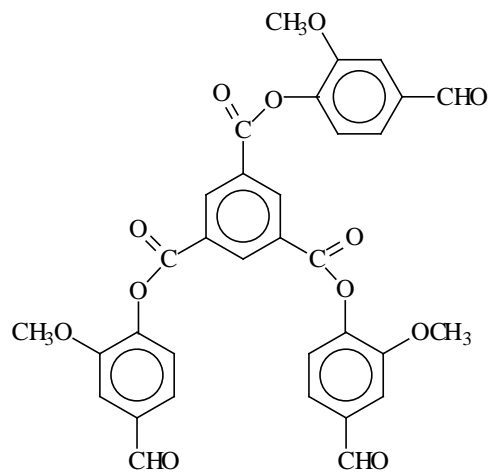
80



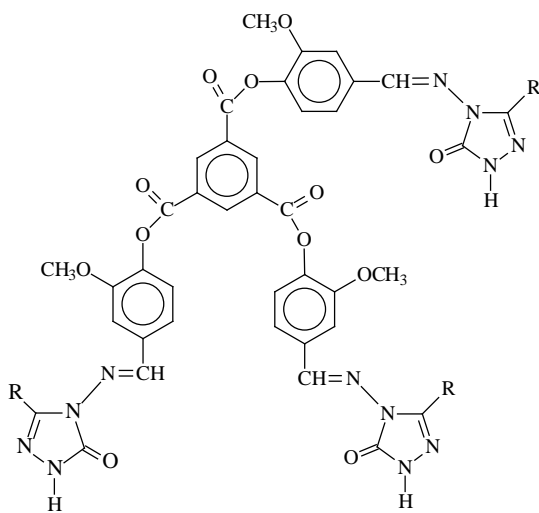
81



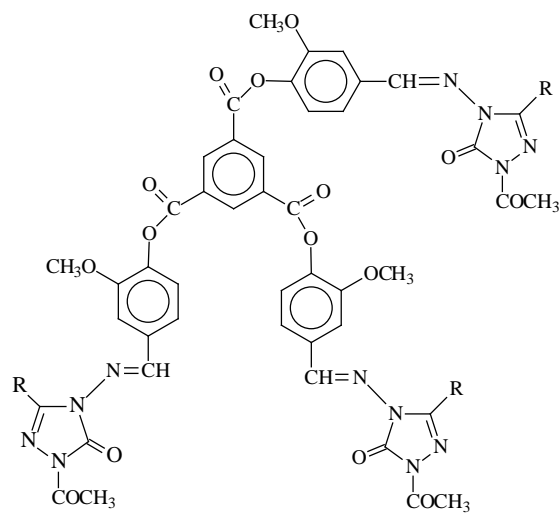
82



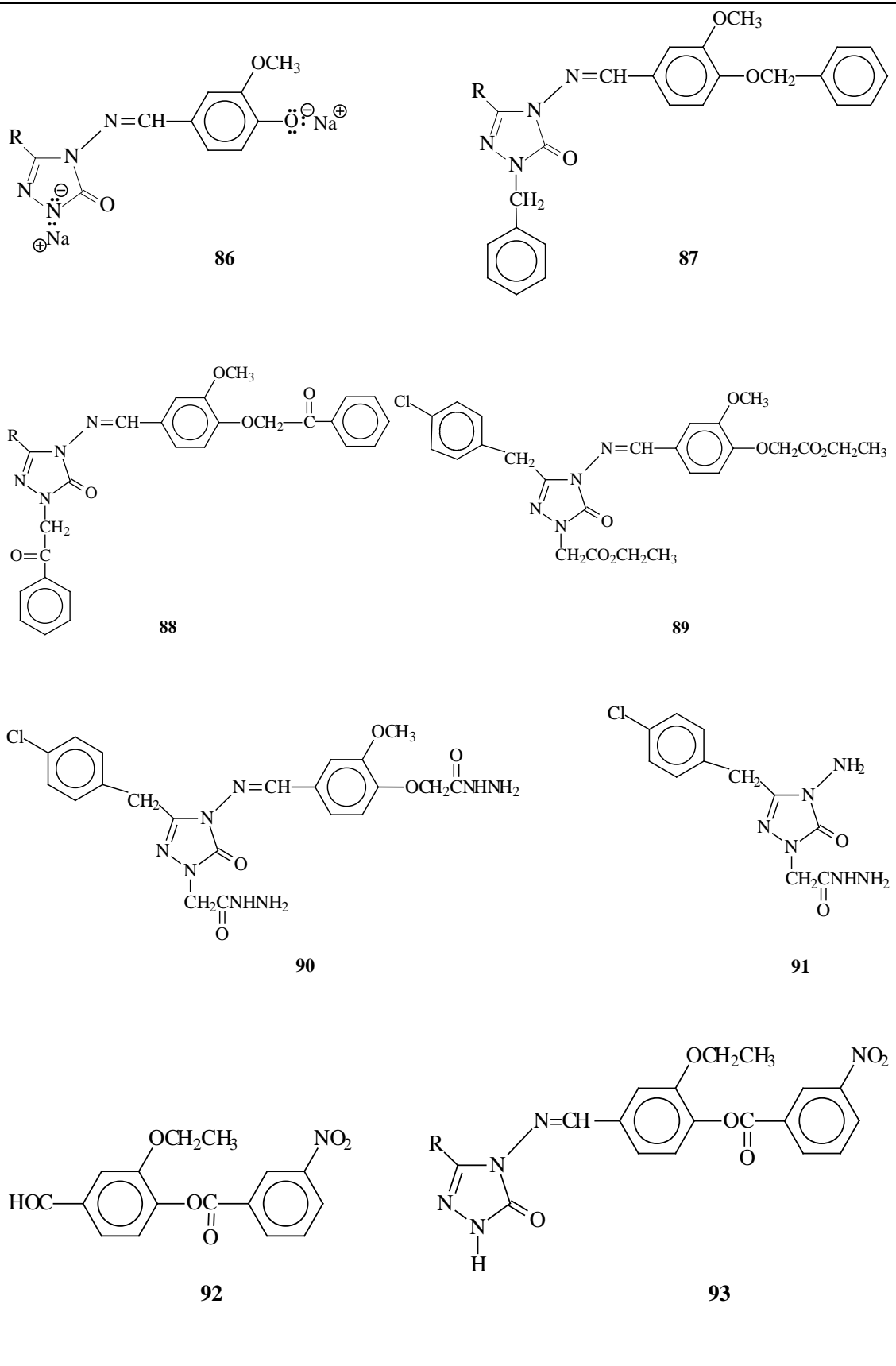
83

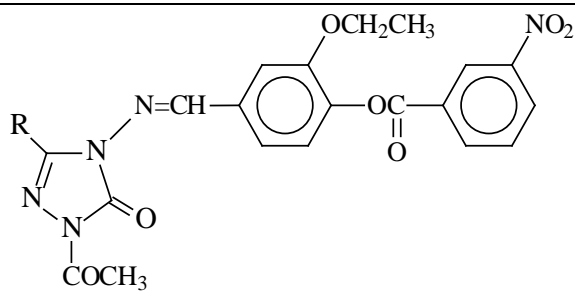


84

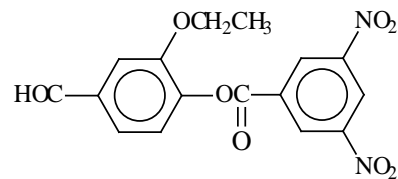


85

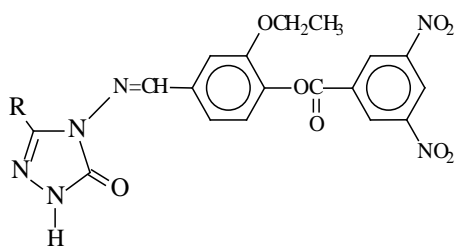




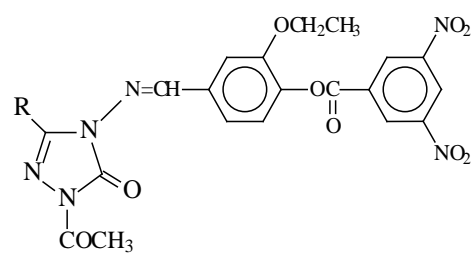
94



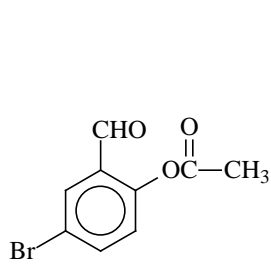
95



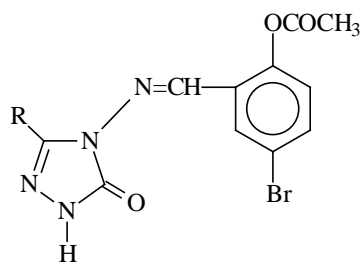
96



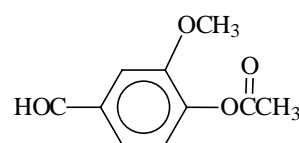
97



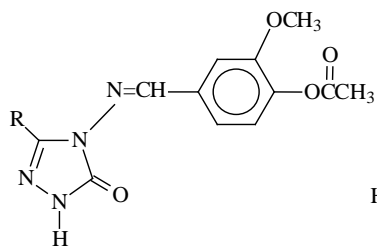
98



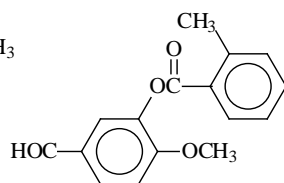
99



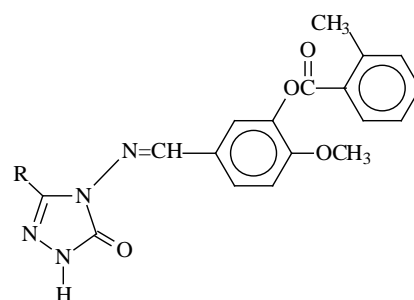
100



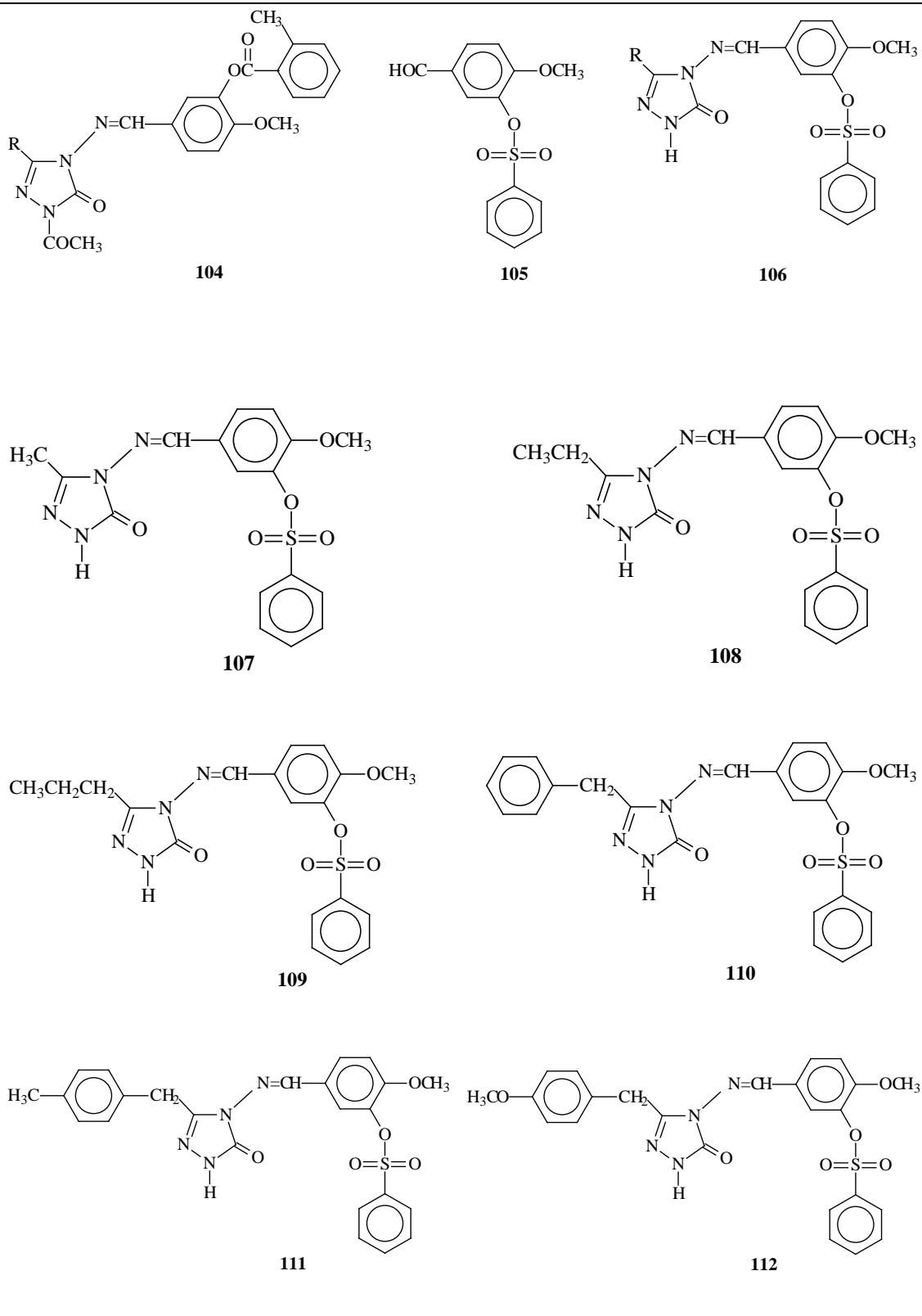
101

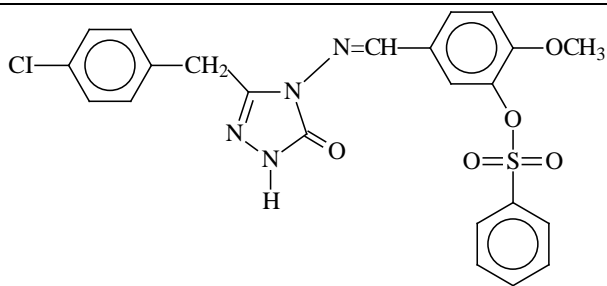


102

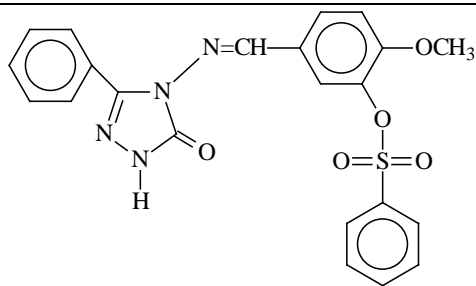


103

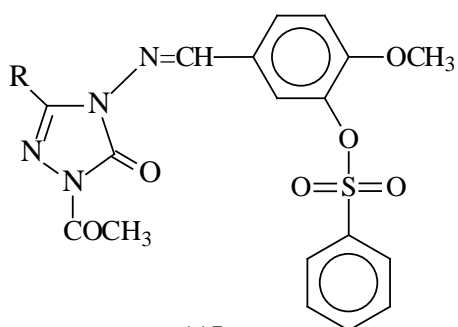




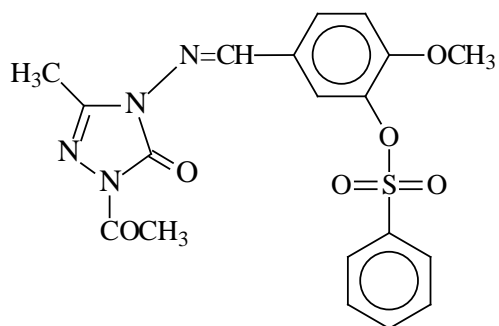
113



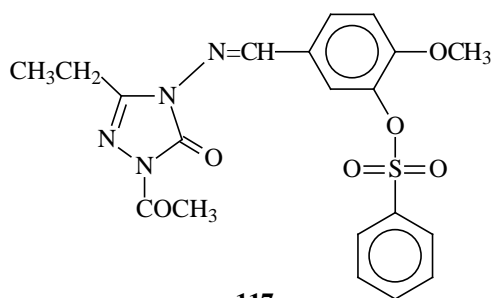
114



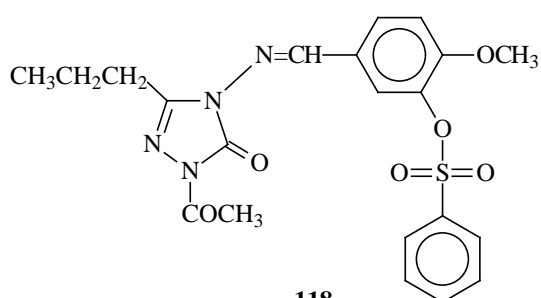
115



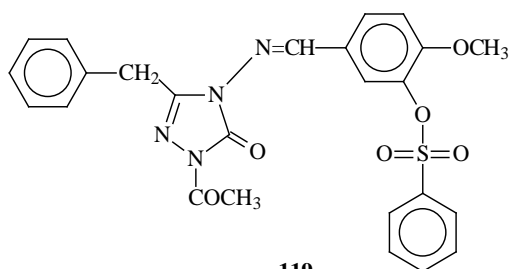
116



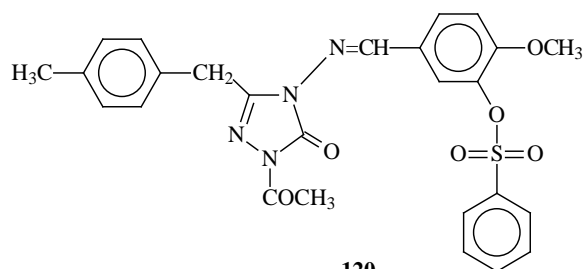
117



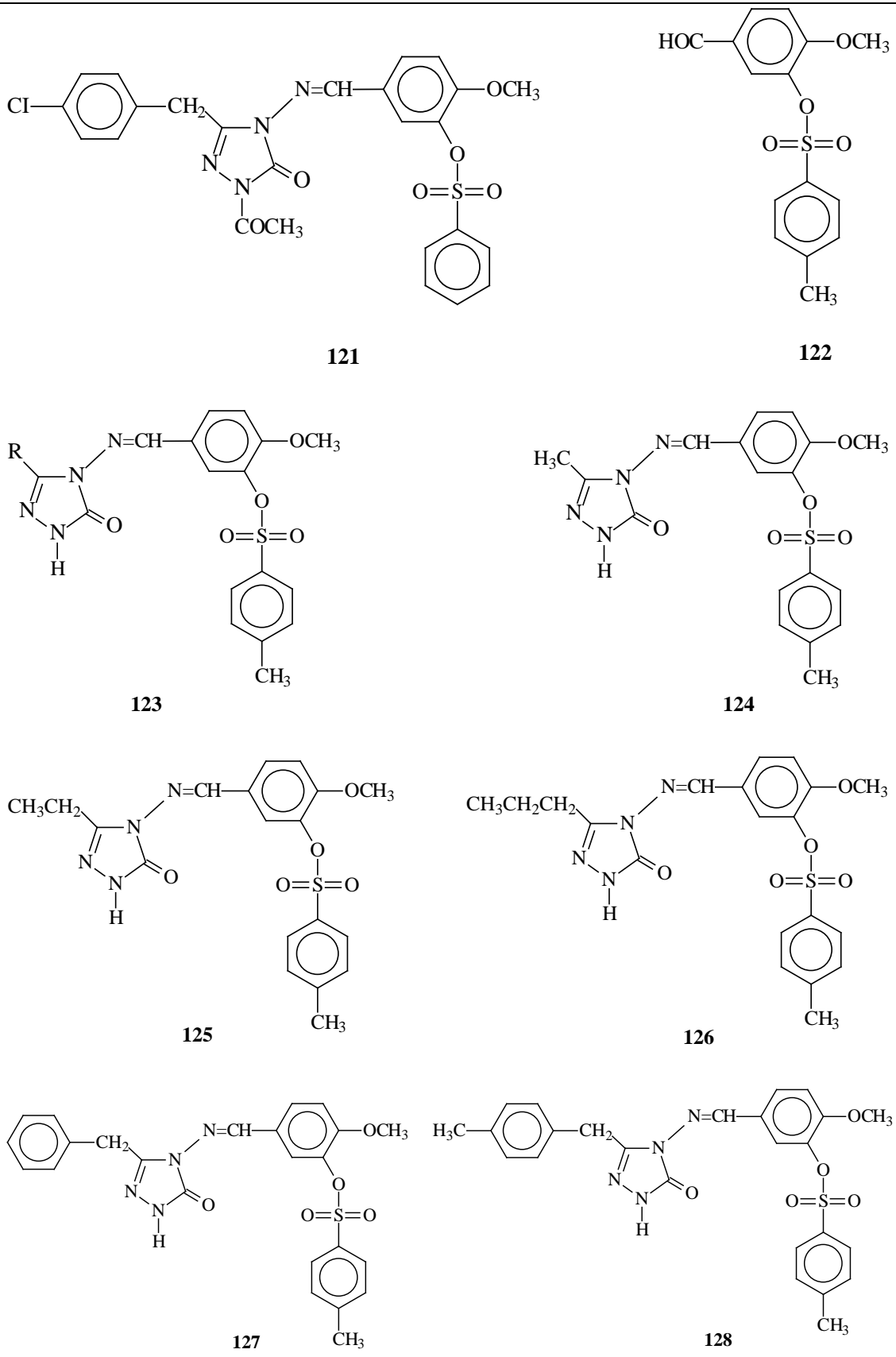
118

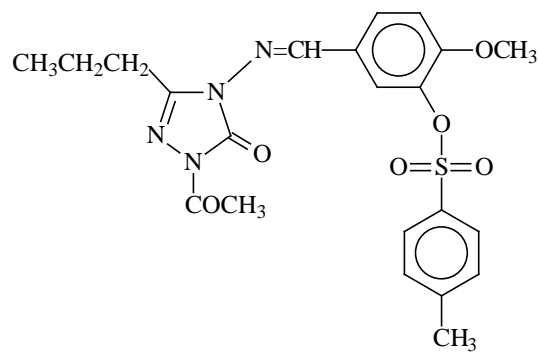
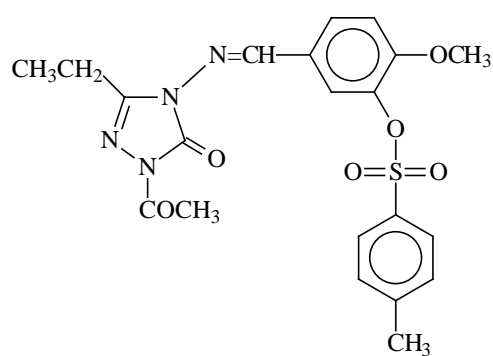
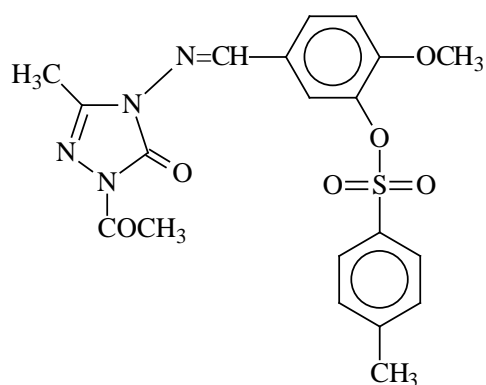
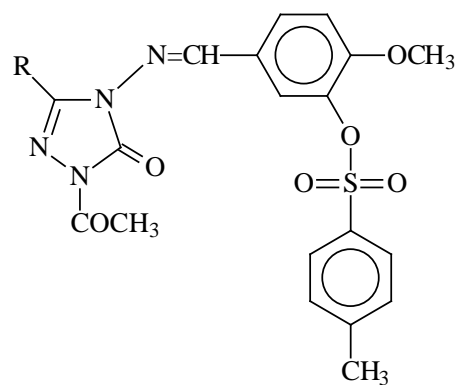
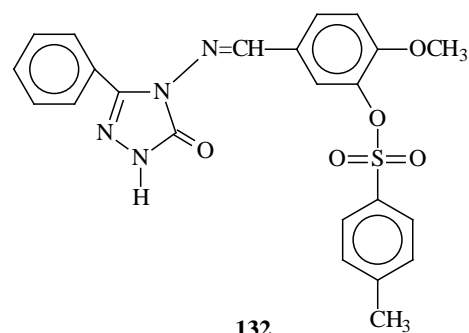
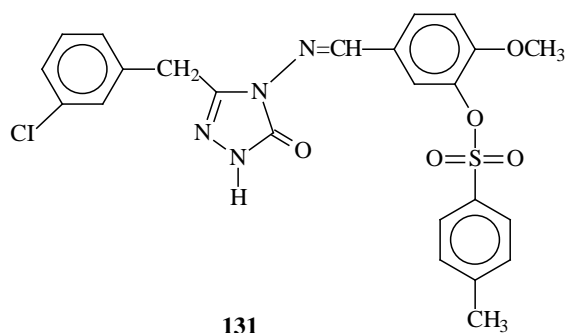
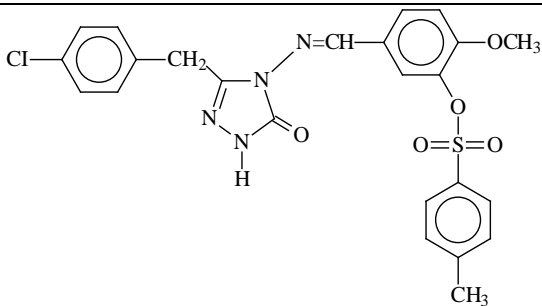
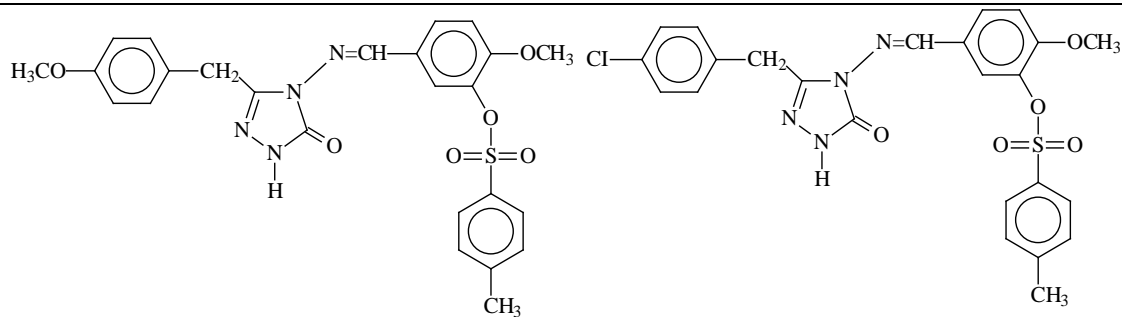


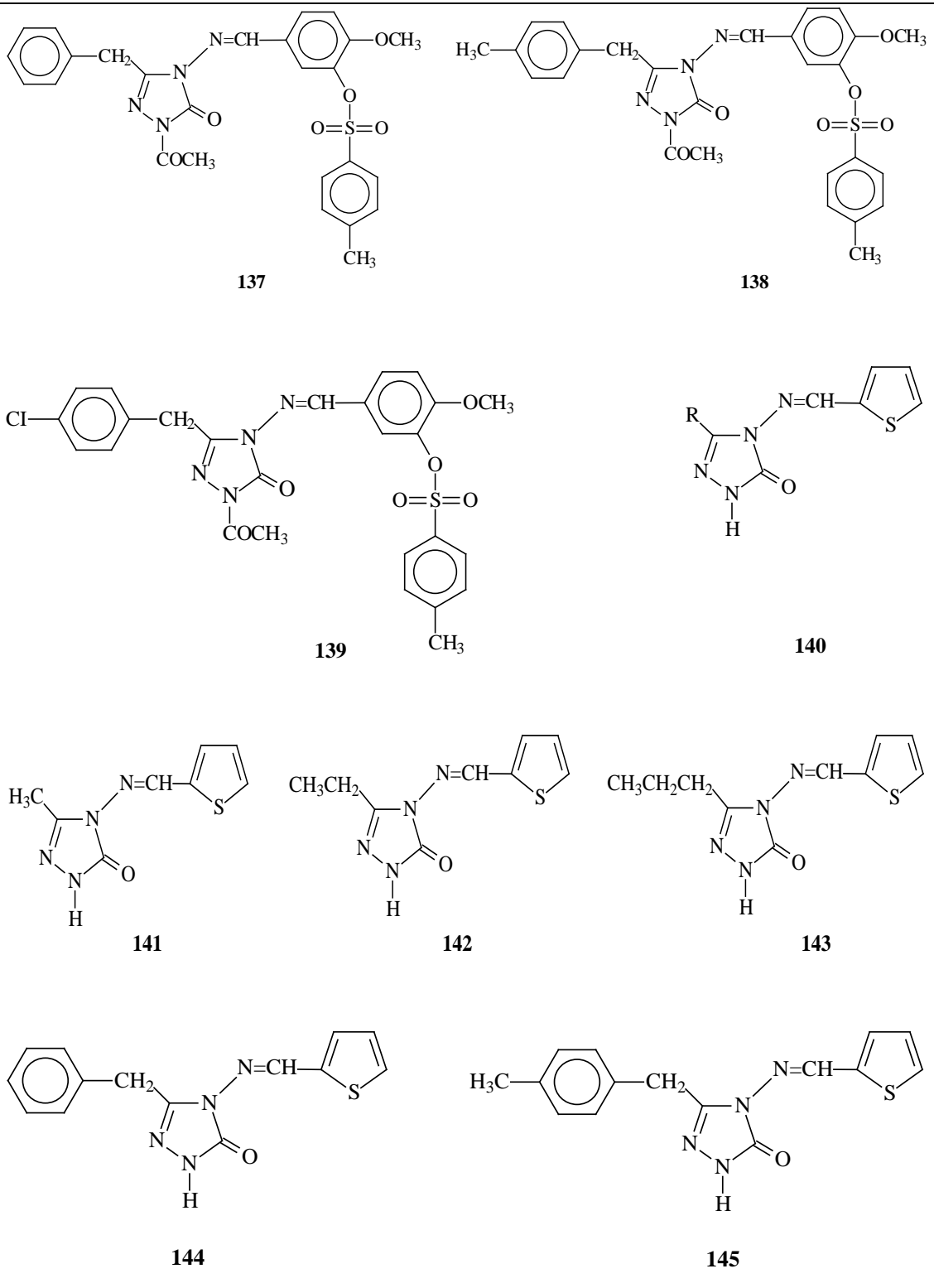
119

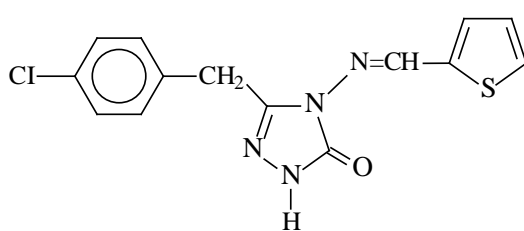


120

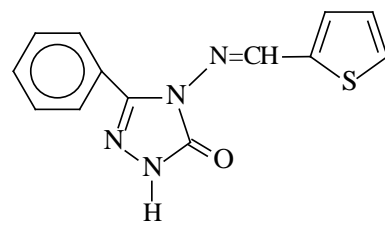




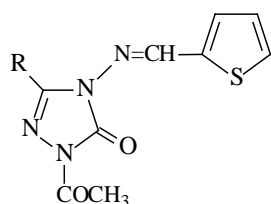




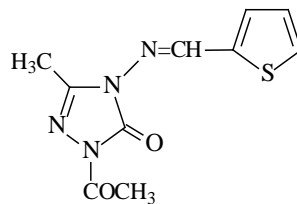
146



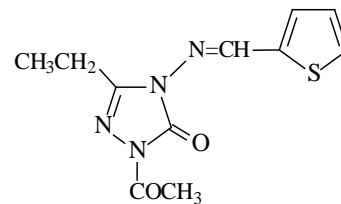
147



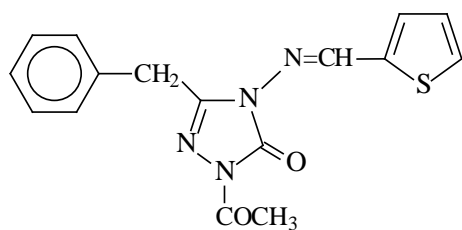
148



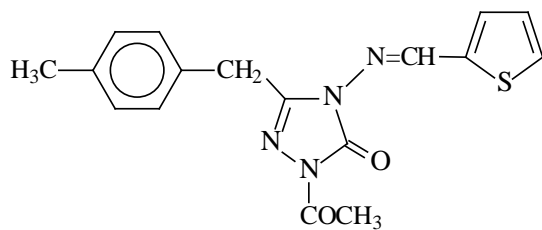
149



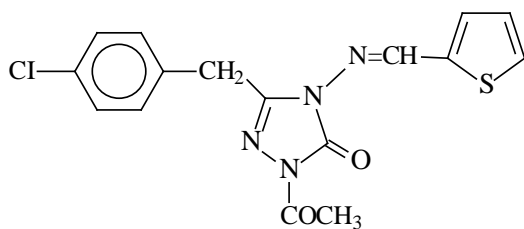
150



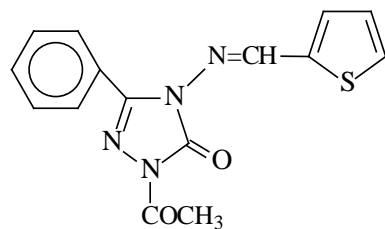
151



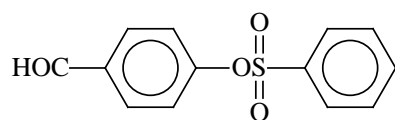
152



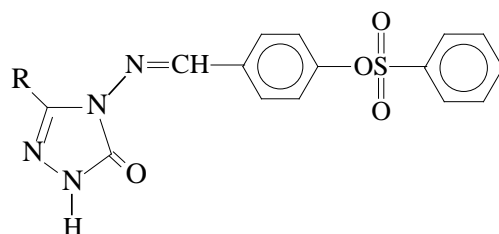
153



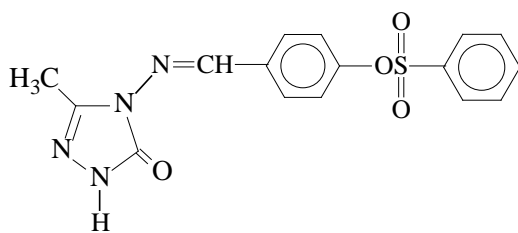
154



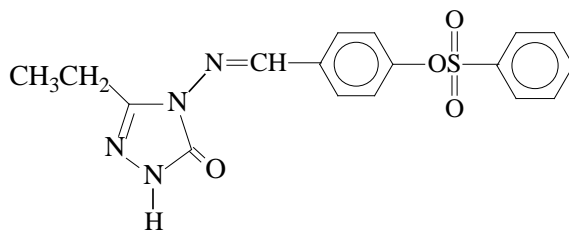
155



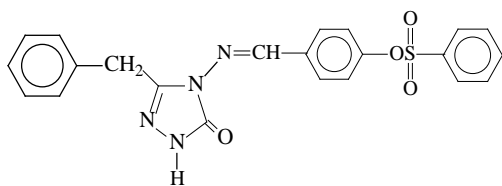
156



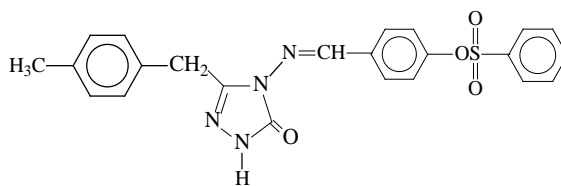
157



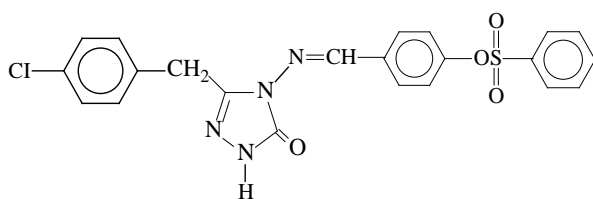
158



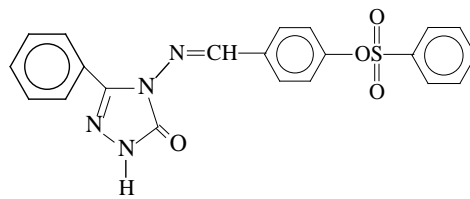
159



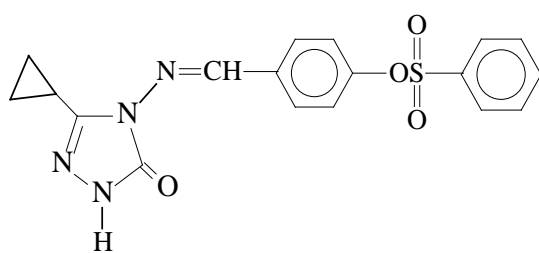
160



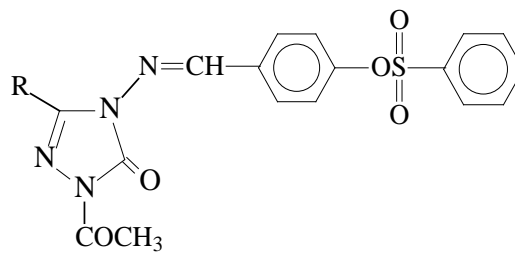
161



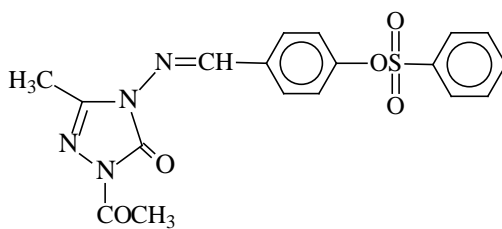
162



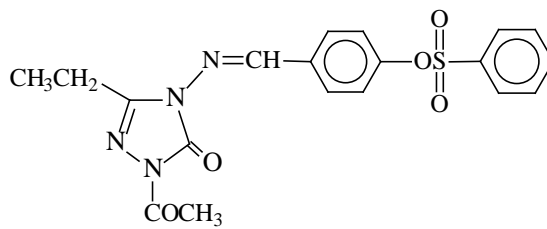
163



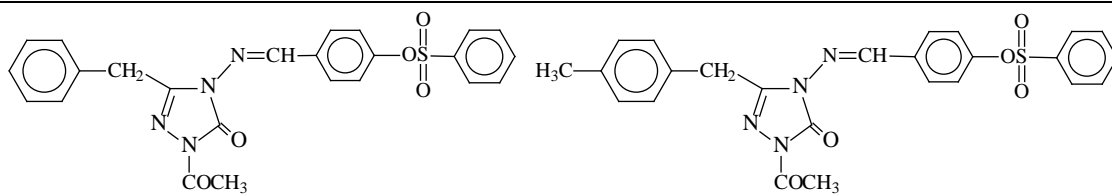
164



165

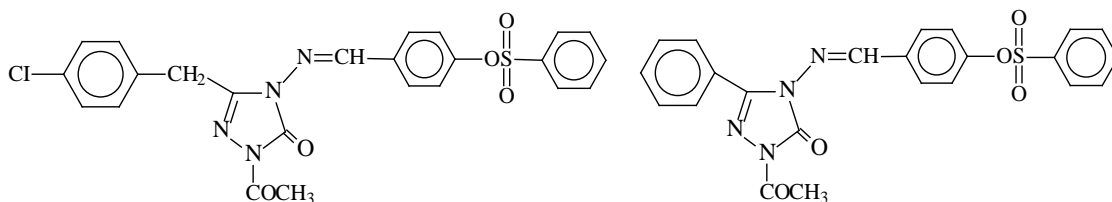


166



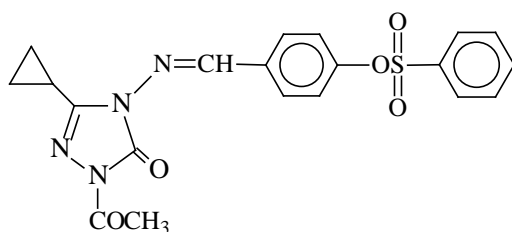
167

168

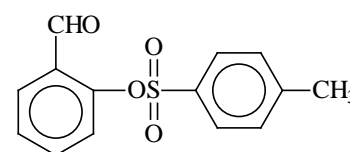


169

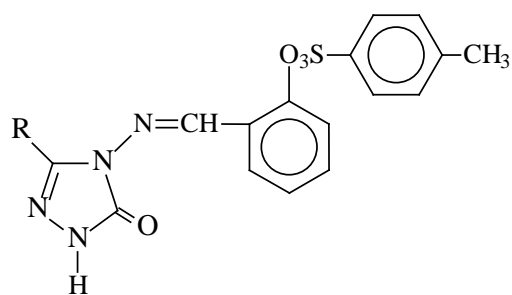
170



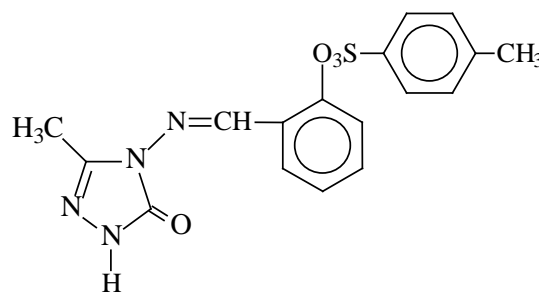
171



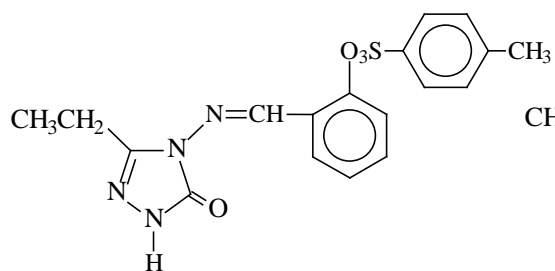
172



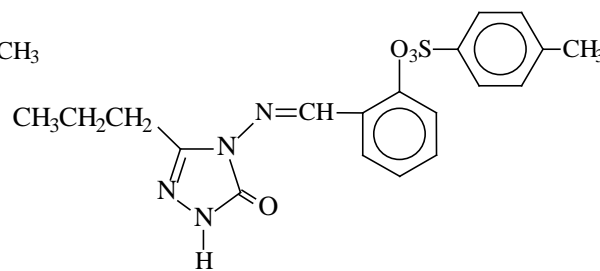
173



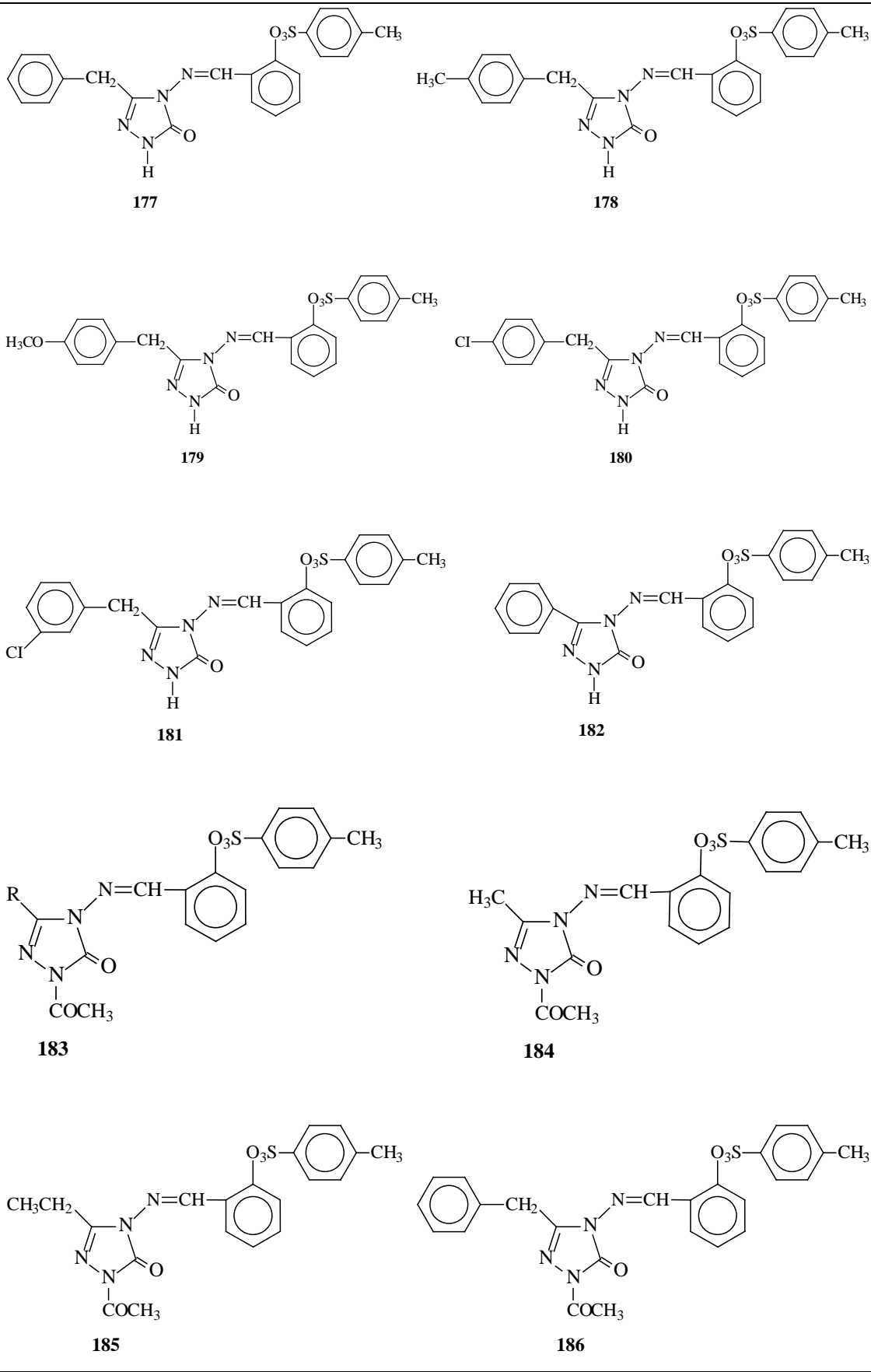
174

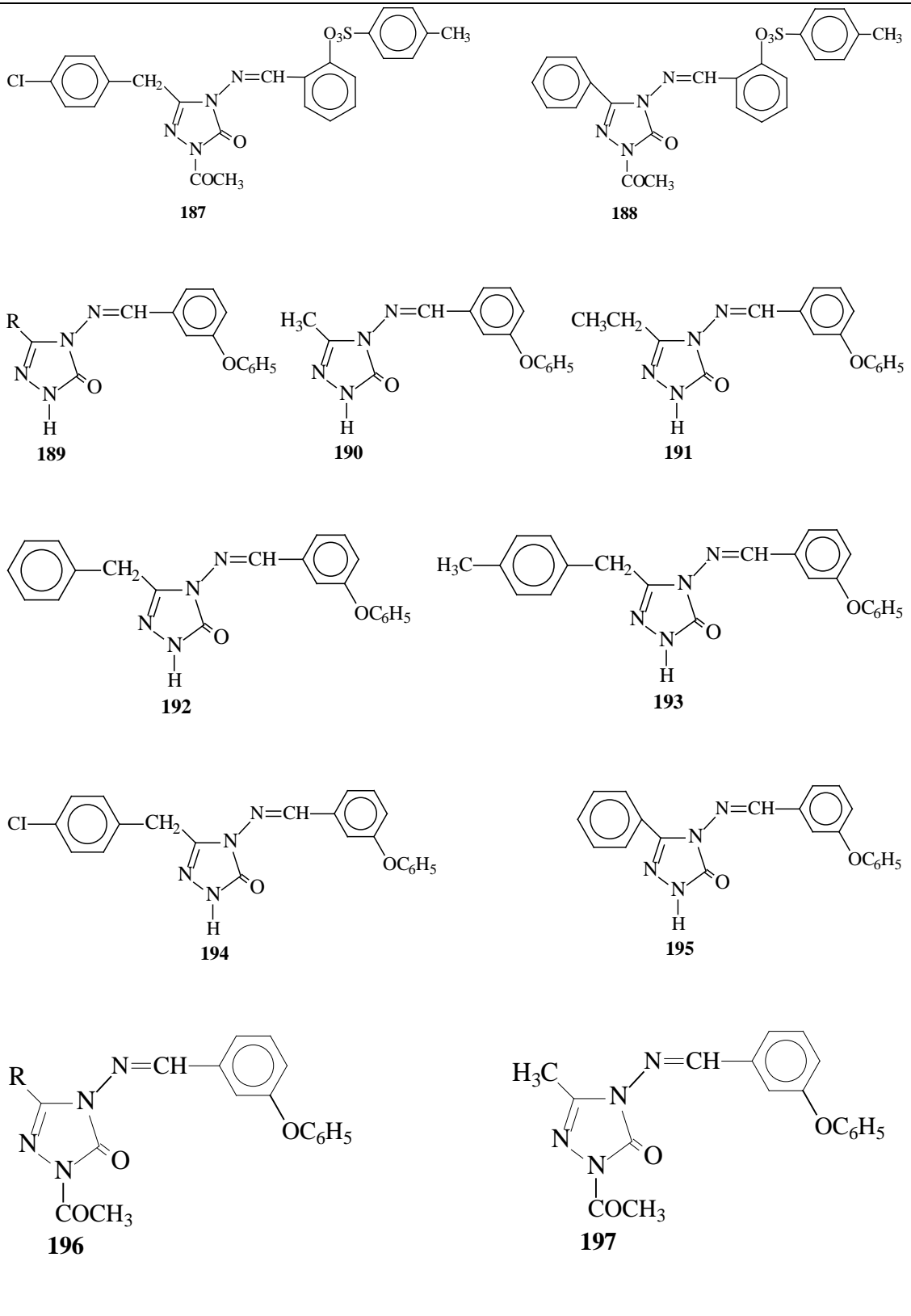


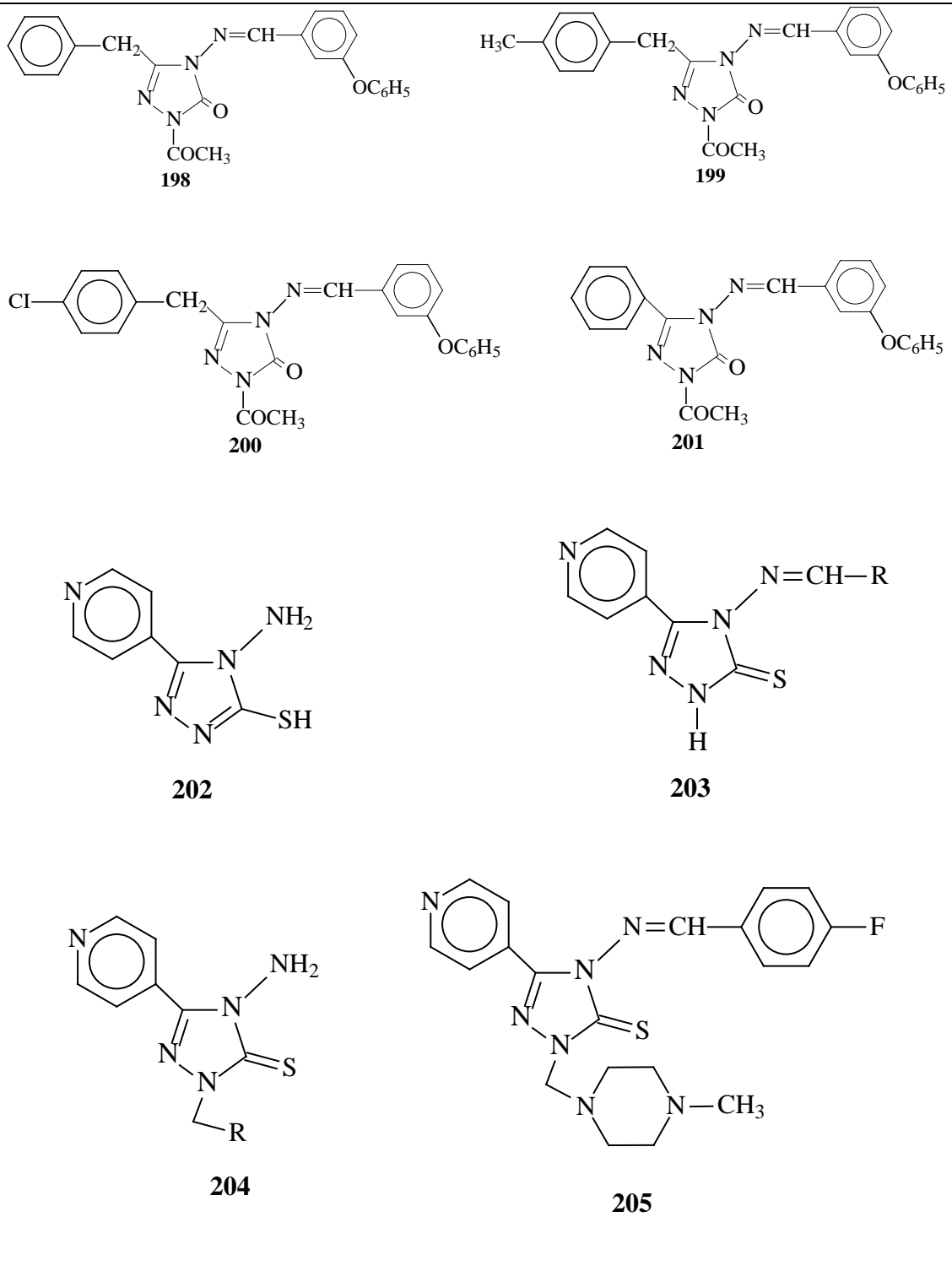
175

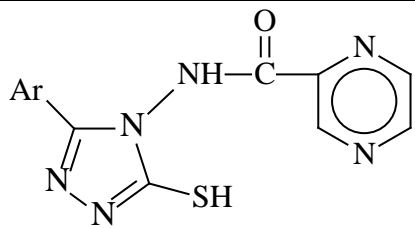


176

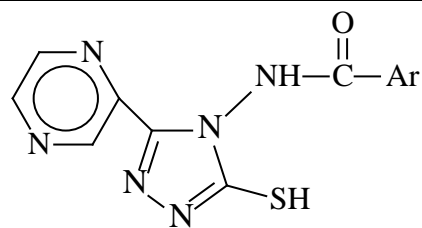




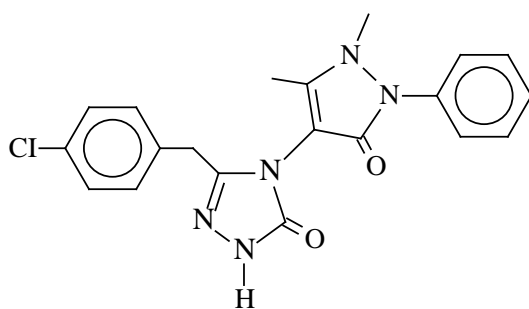




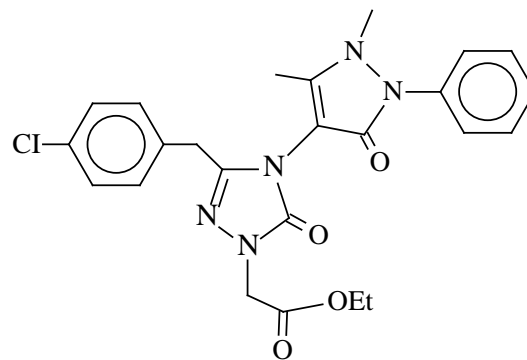
206



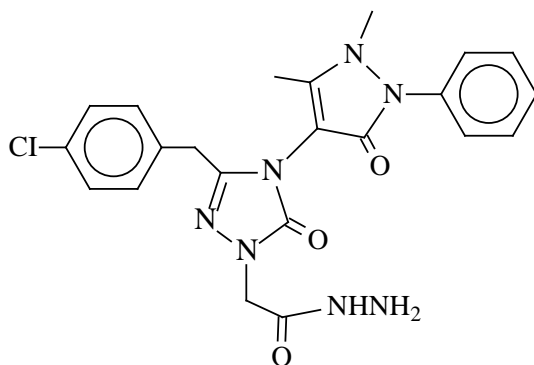
207



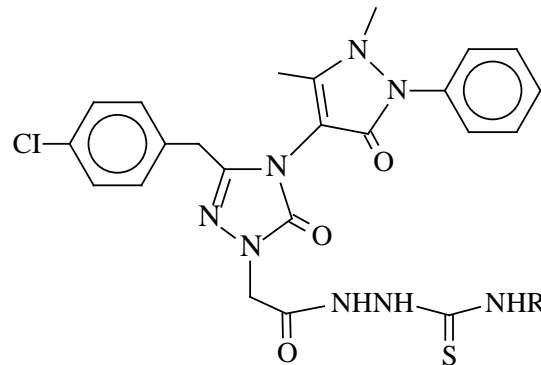
208



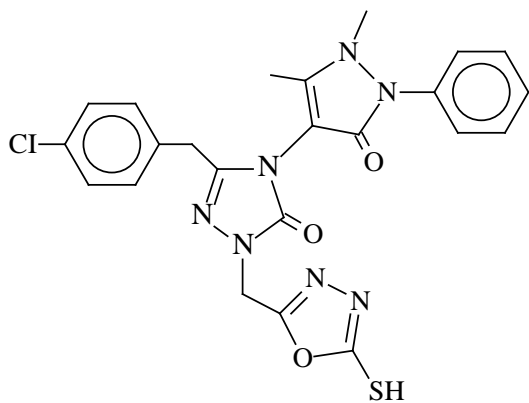
209



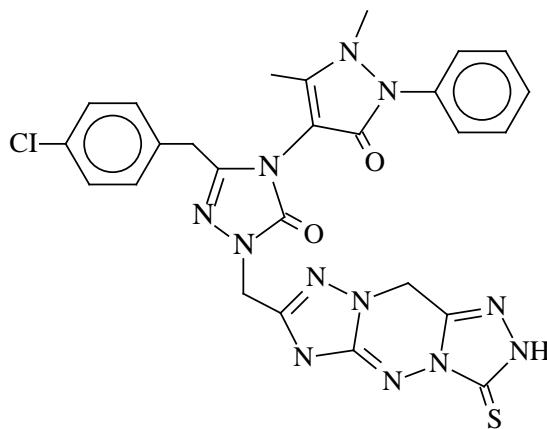
210



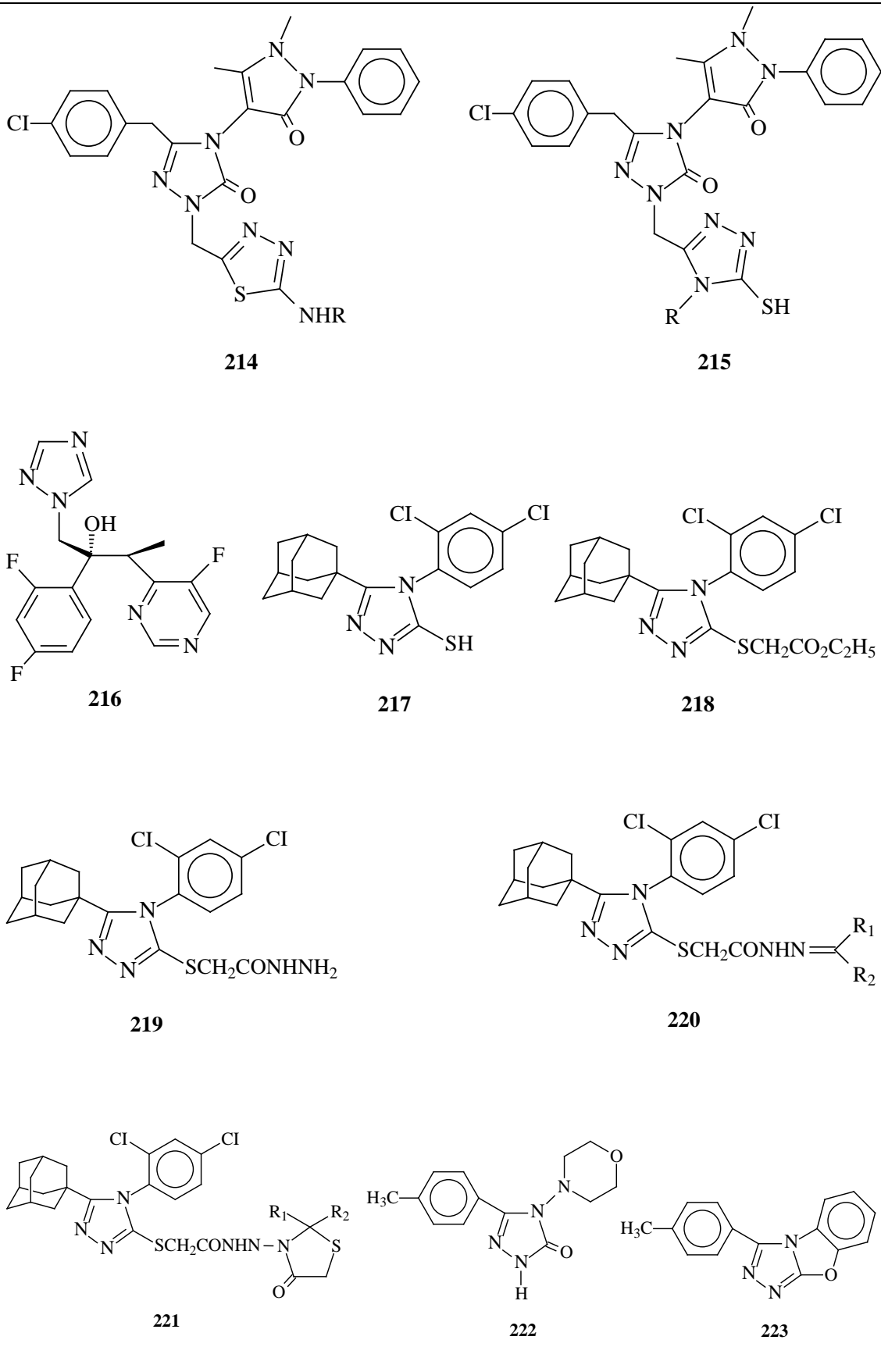
211

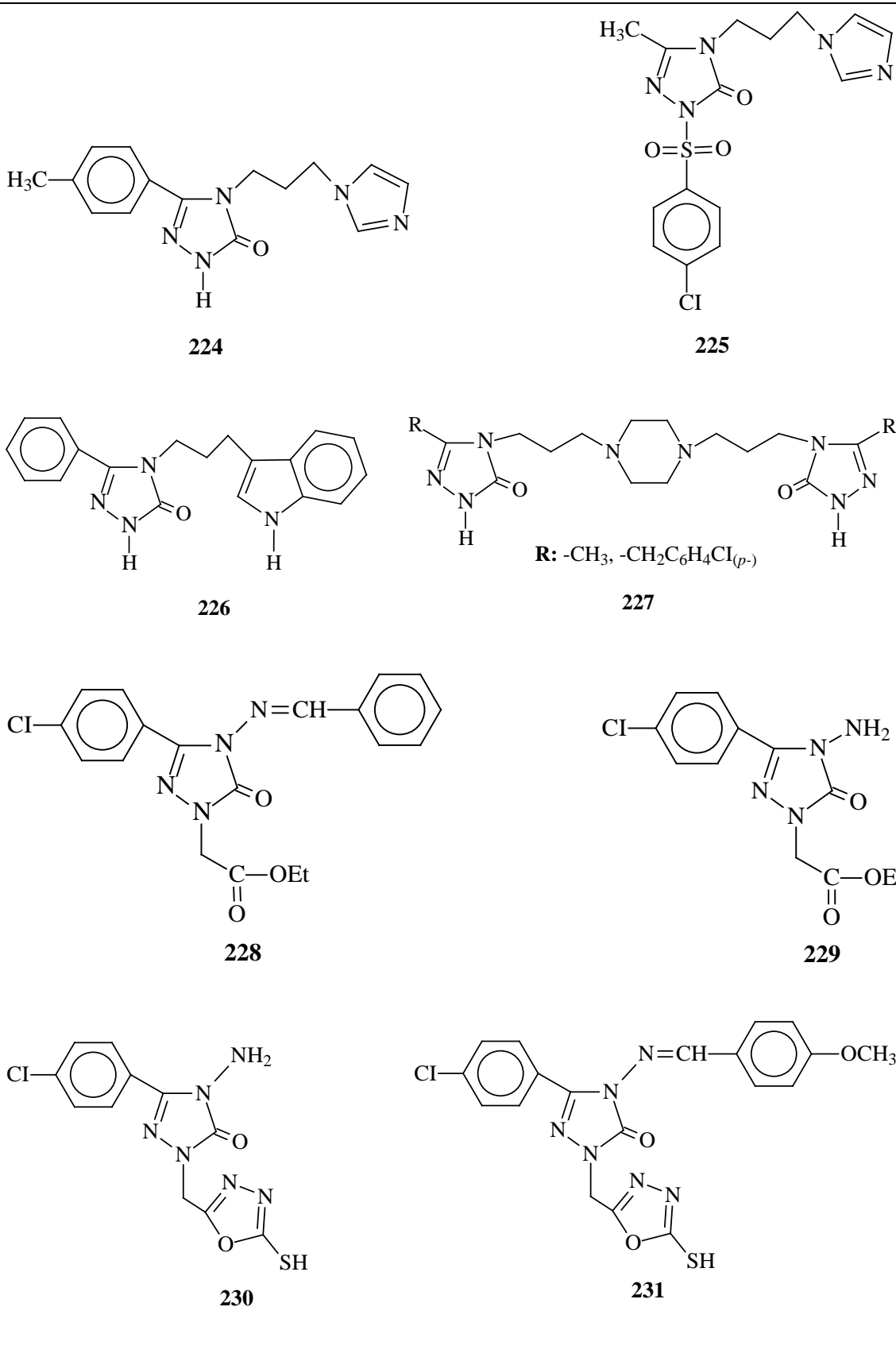


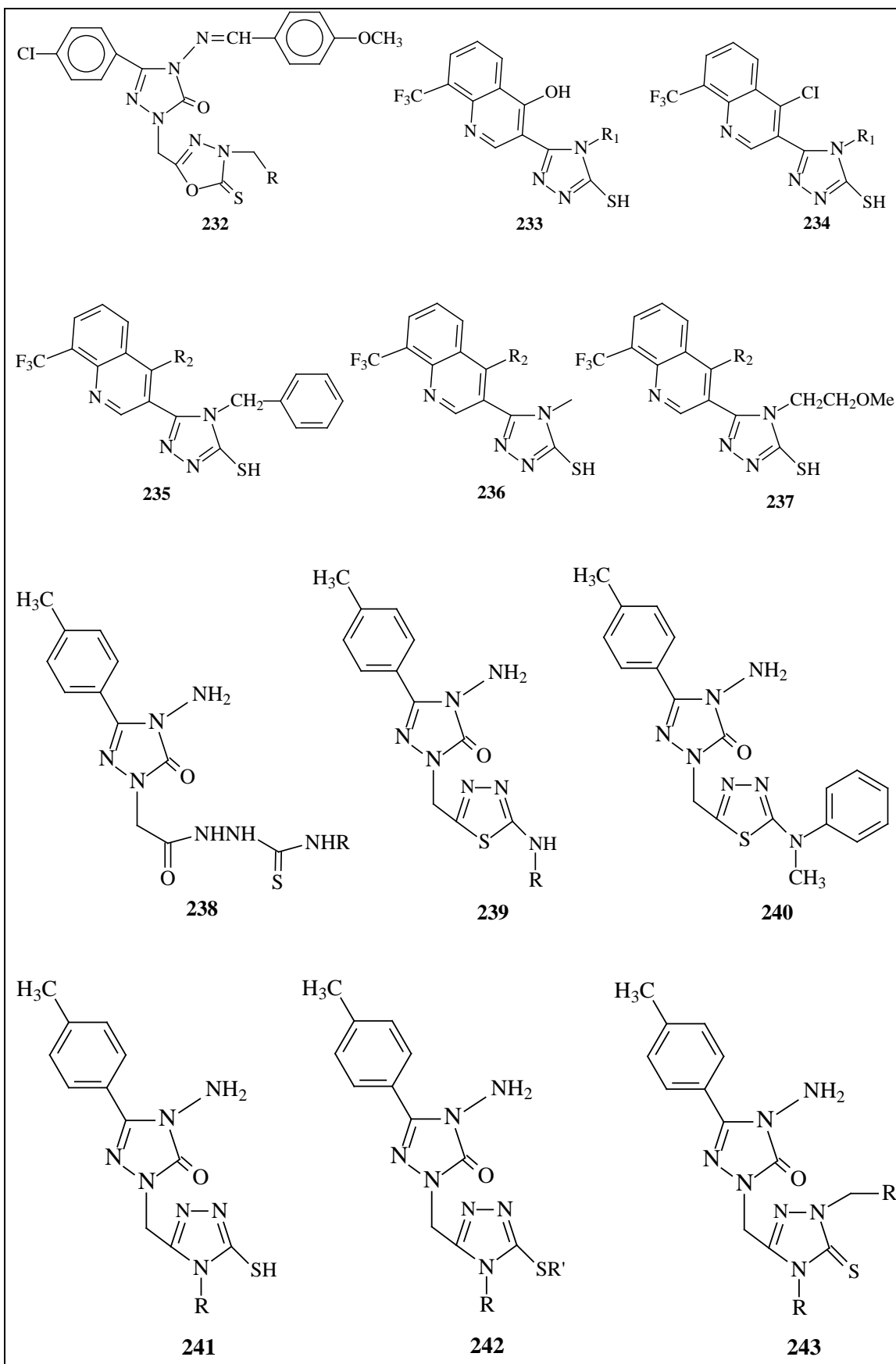
212

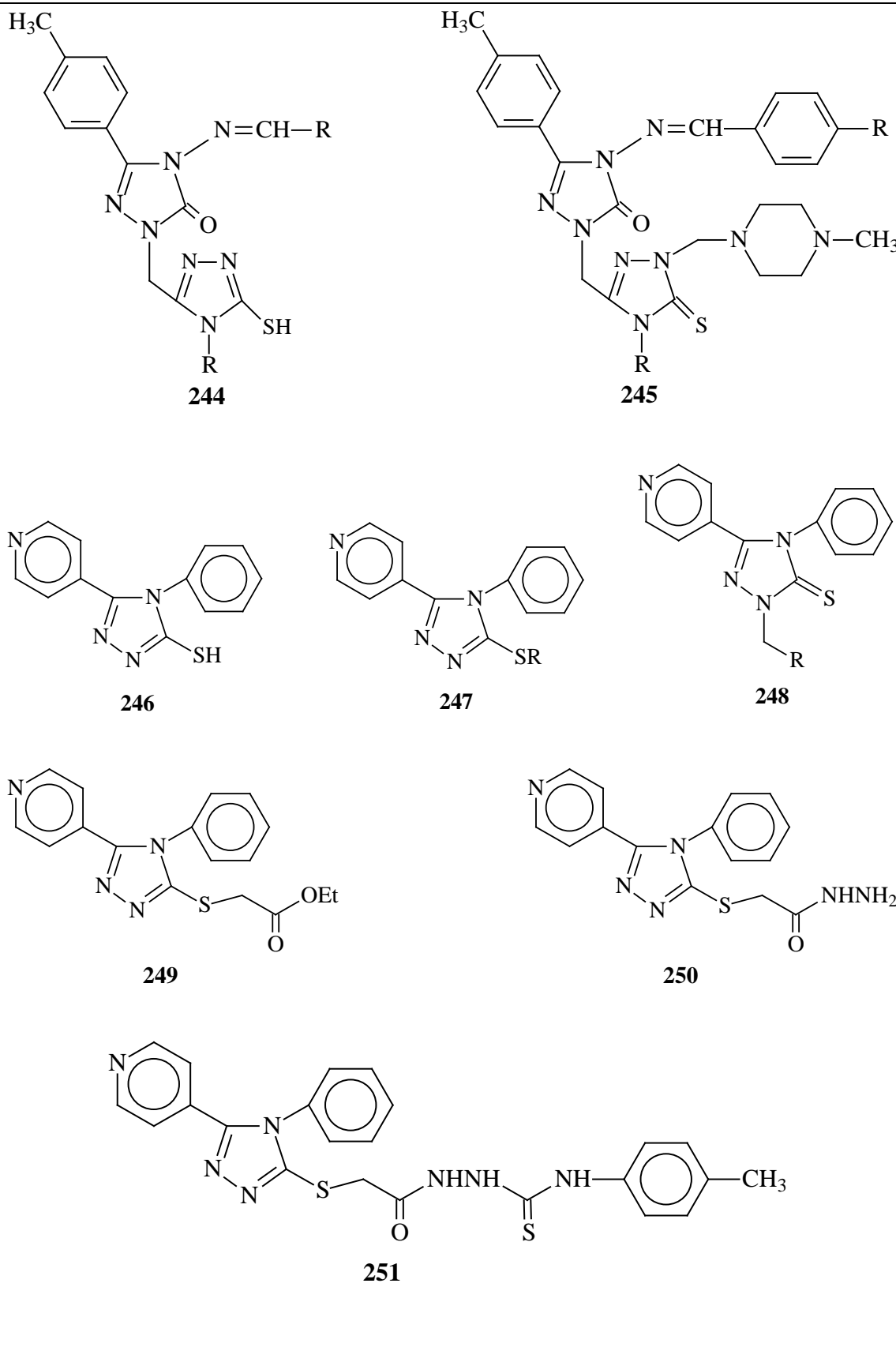


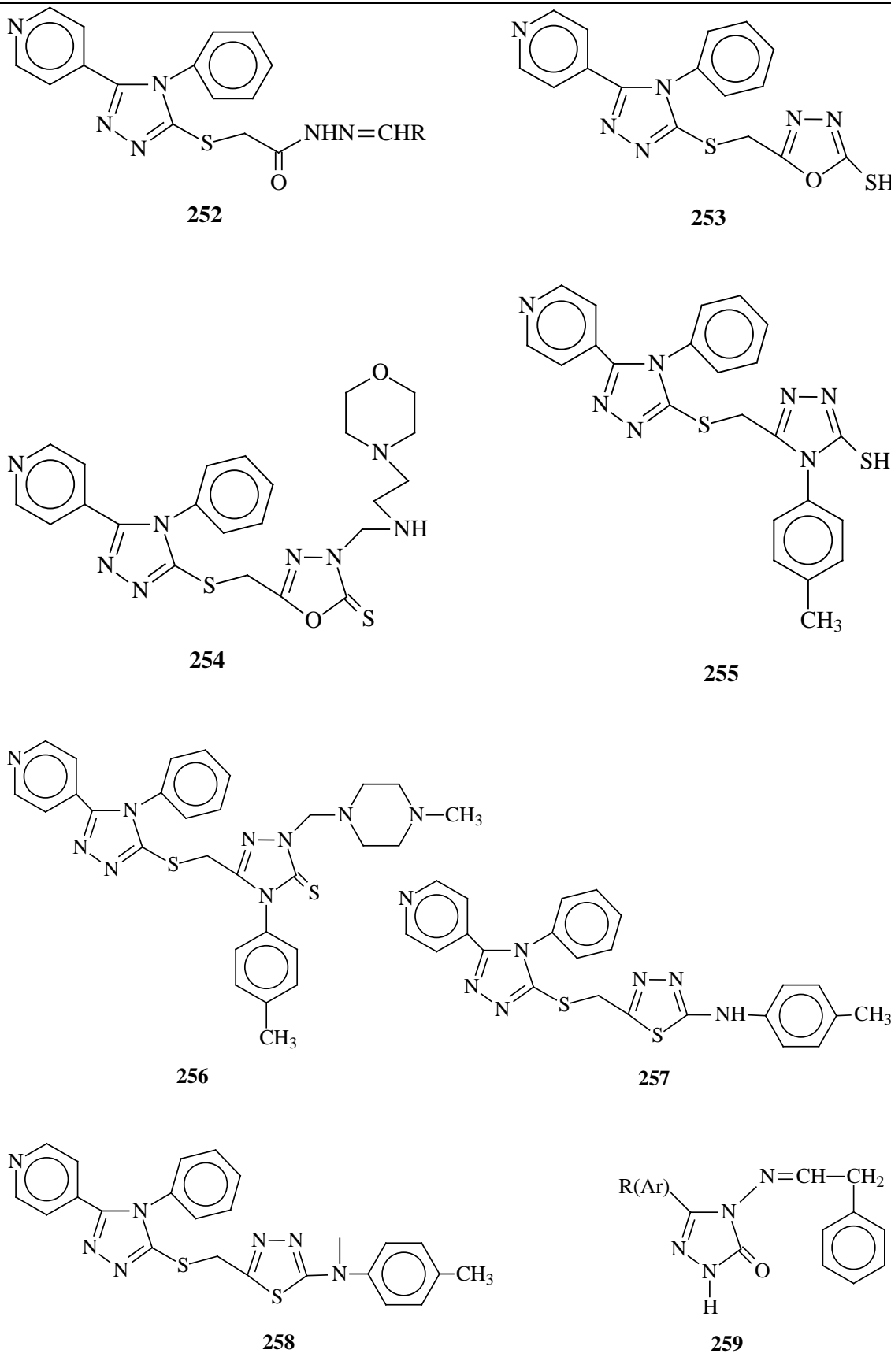
213

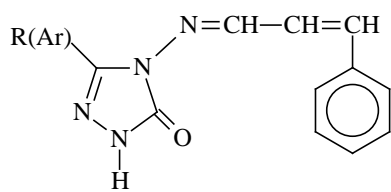




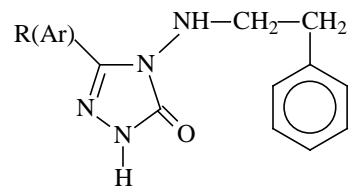




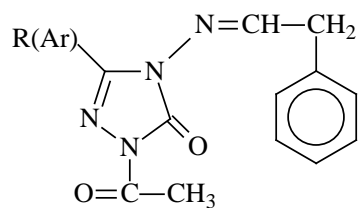




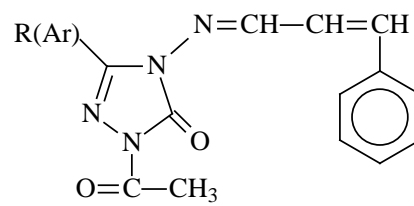
260



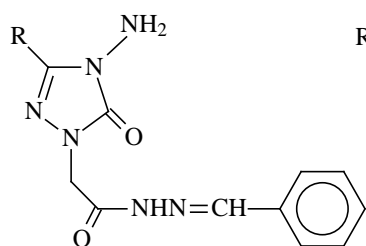
261



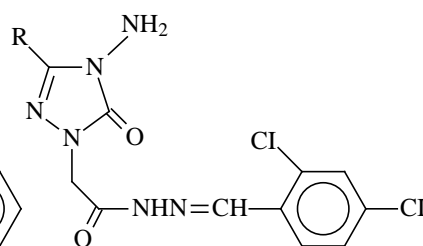
262



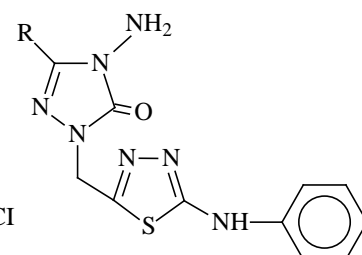
263



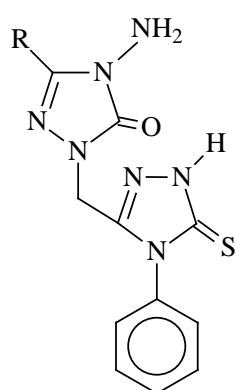
264



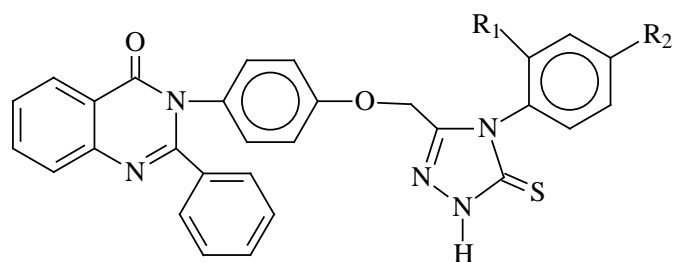
265



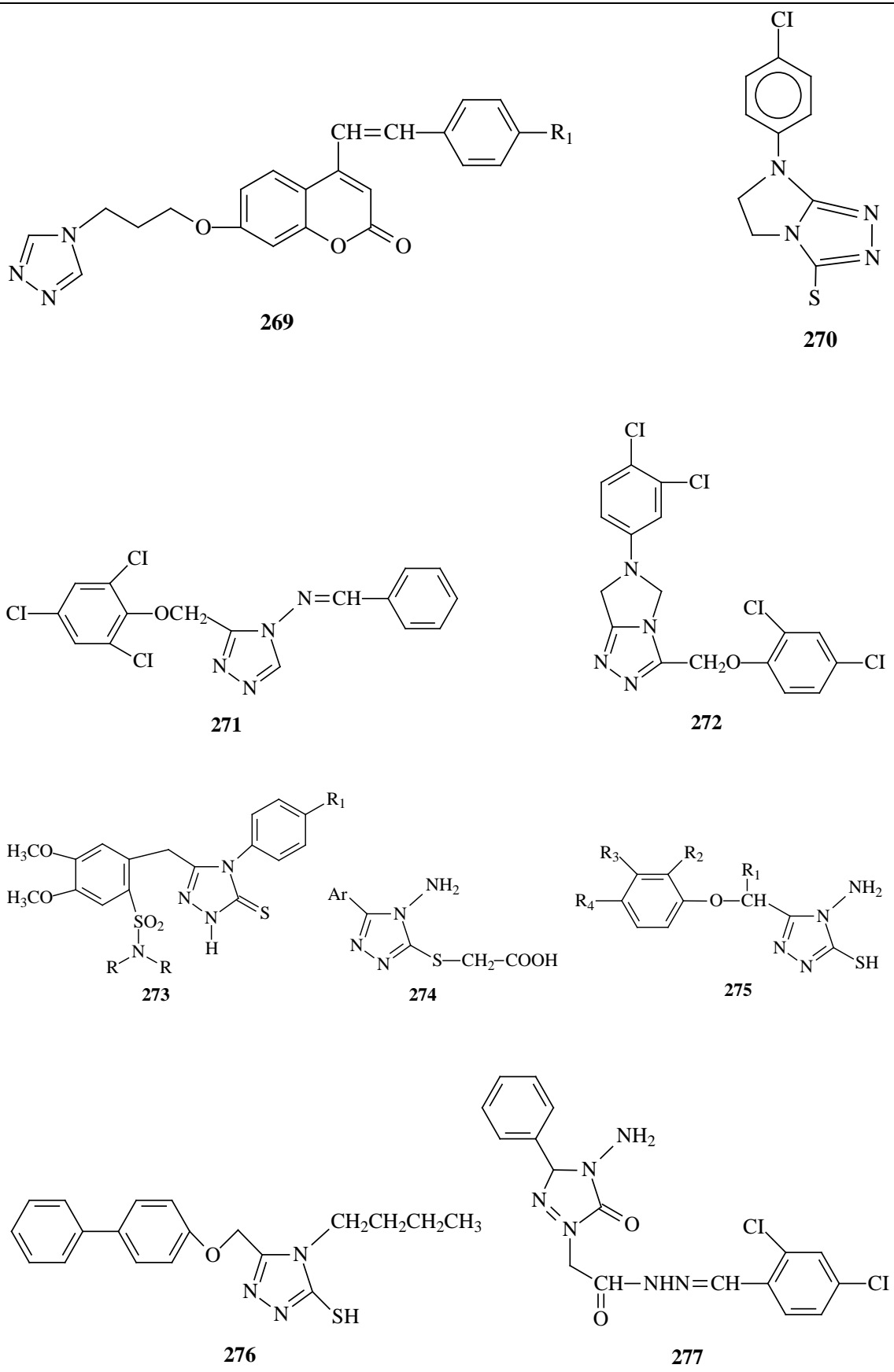
266

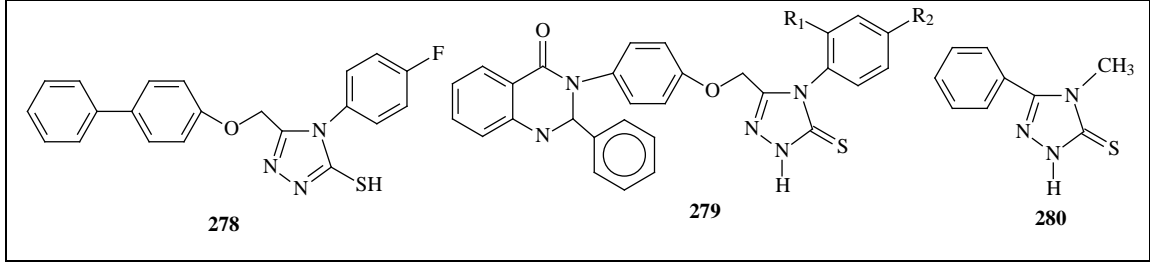


267



268



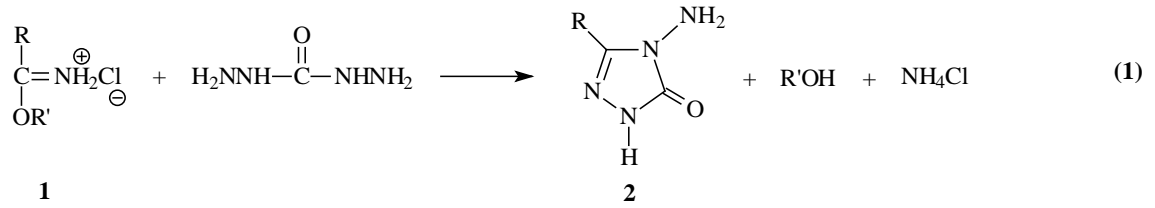


1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı, bu bileşiklerin çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tip heterosiklik bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır. Nitekim, SCI-Expanded kapsamındaki dergilerde 1974'den sonra Eylül 2012 itibariyle triazollerle ilgili 15800 adet kayıt olmuştur. Ayrıca PubMed tarafından taranan dergilerde ise triazollerle ilgili 25360 adet kayıt görülmüştür.

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

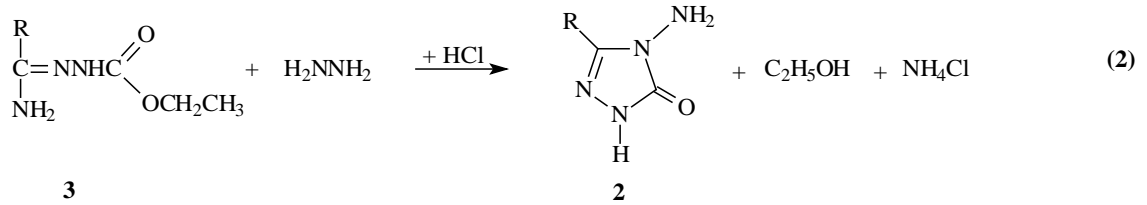
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonları

Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde nitrillerden elde edilen iminoester hidroklorürlerin (1) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür (Denklem 1) [58].

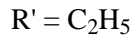
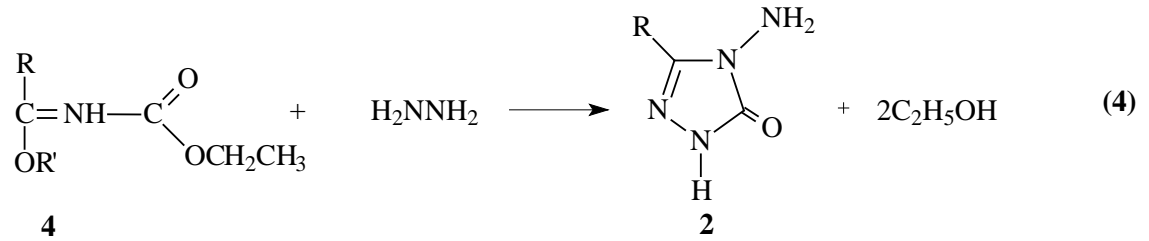
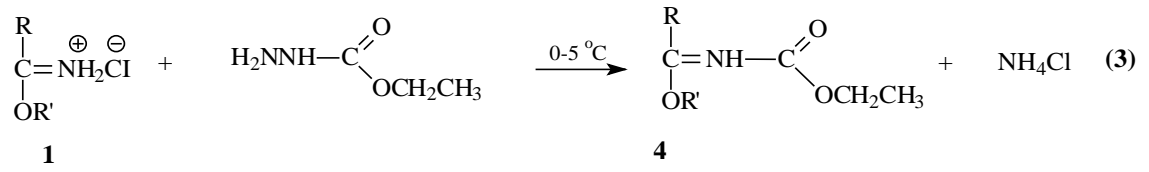


	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
d	CH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
f	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -)
g	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>p</i> -)
h	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>m</i> -)
i	C ₆ H ₅
j	◁

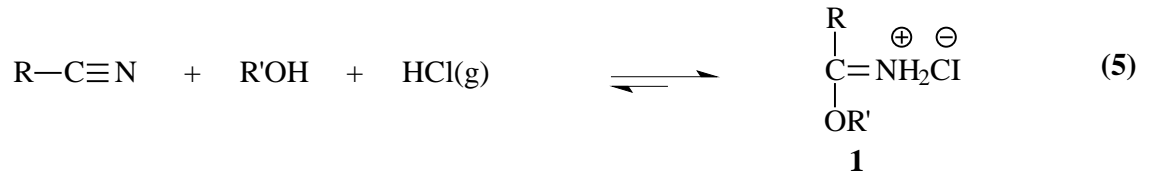
2 Tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 3 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 2) [59].



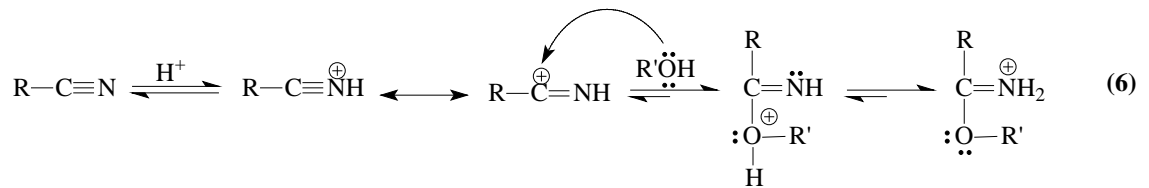
2 Tipi bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde ise, 1 tipi iminoester hidroklorürler'in (alkil imidat hidroklorürler) soğuk mutlak etanolü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [59-61] ester etoksikarbonilhidrazonlar (4) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 3 ve 4) [61-63].



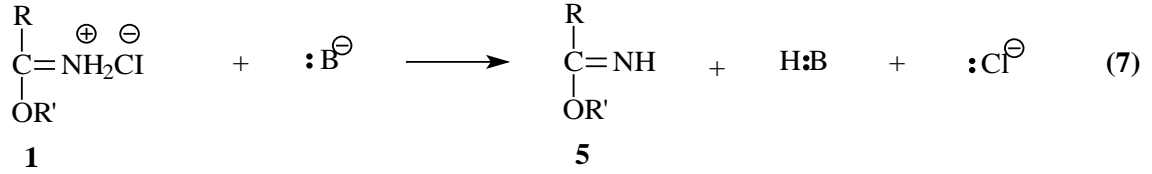
Çalışmada hidroklorürleri halinde kullanılan, 5 tipi iminoesterlerin sentezi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlara amidlerden, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden başlayan yöntemler [64] örnek olarak verilebilirse de 1 tipi bileşiklerin sentezinde kullanılan en uygun yöntem olan Pinner Yöntemi [65] kullanılmıştır. Bu yöntemde bir nitril, bir mutlak alkol (genellikle mutlak etanol) ile susuz bir çözücü (genellikle susuz dietil eter) içinde HCl gazı ile soğukta muamele edilir (Denklem 5).



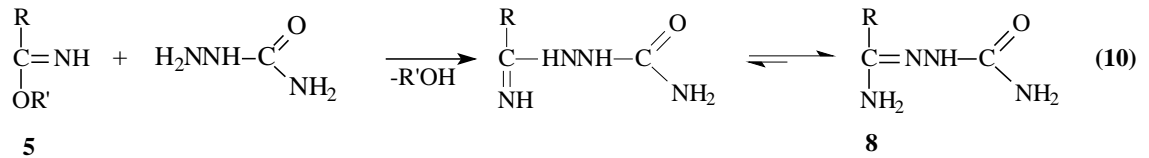
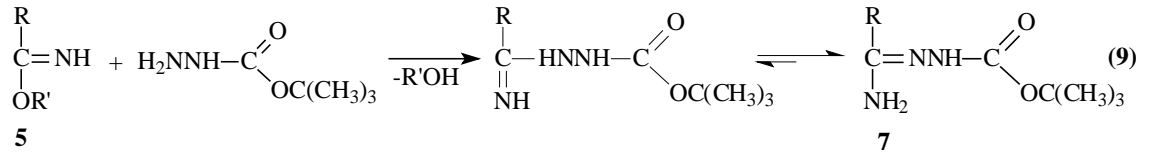
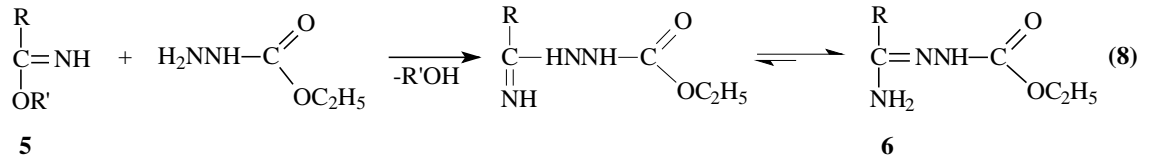
1 Tipi bileşiklerin Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 6) [66].



Pinner Yöntemi'ne göre Denklem 5 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) ele geçer (Denklem 7) [64, 67, 68]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

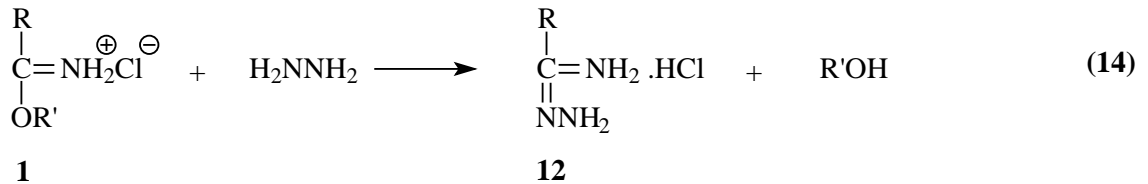
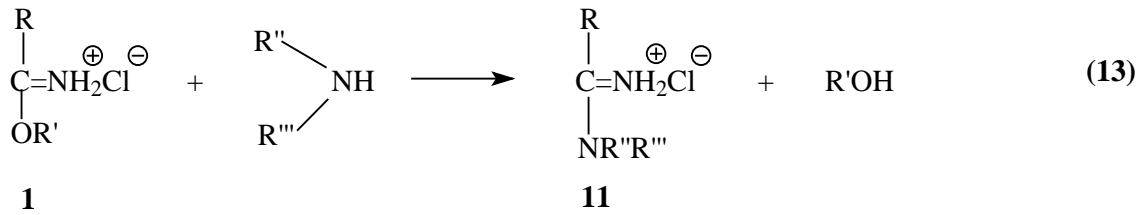
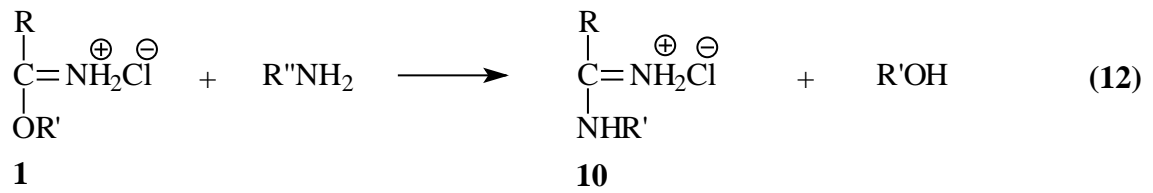
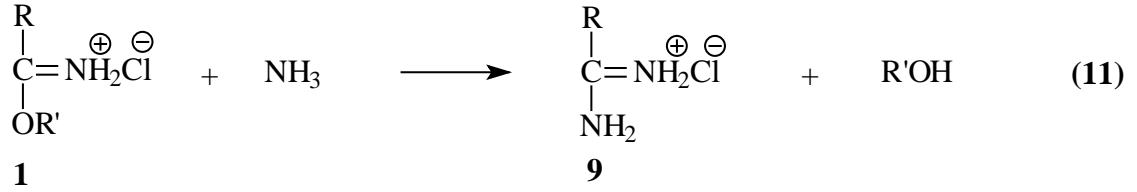


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (6), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (7) ve amid semikarbazonlar (8) elde edilmiştir (Denklem 8-10) [60, 68].

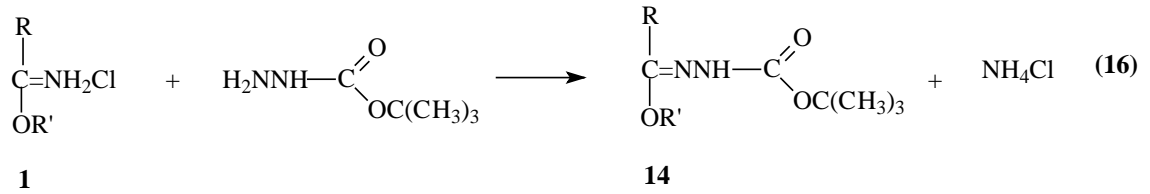
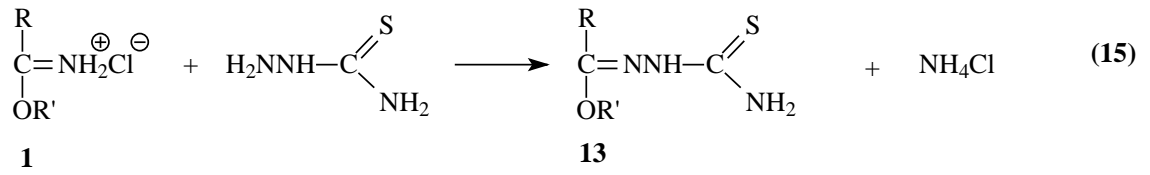


1 Tipi iminoester hidroklorürlerin de bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. 1 Tipi iminoester hidroklorürlerin Denklem 1 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 3 uyarınca 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 7 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup;

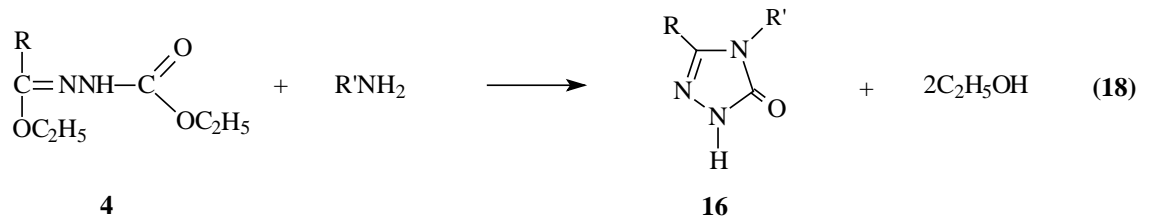
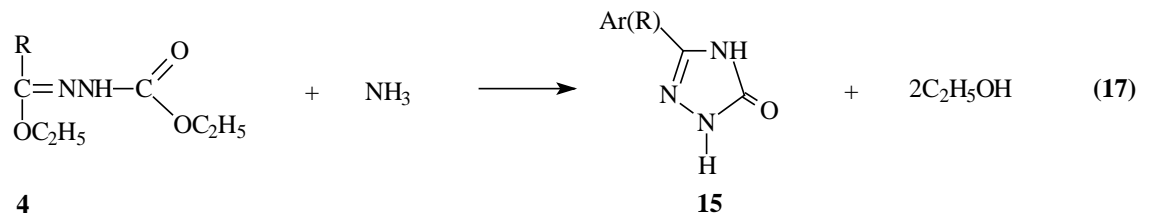
amonyak ile amidin hidroklorürleri (9), primer aminler ile *N*-substitue amidin hidroklorürleri (10), sekonder aminler ile *N,N*-disubstitue amidin hidroklorürleri (11) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (12) verdiği bildirilmiştir (Denklem 11-14) [64].

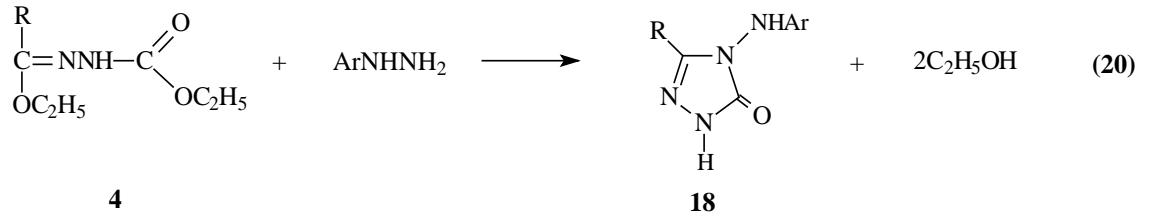
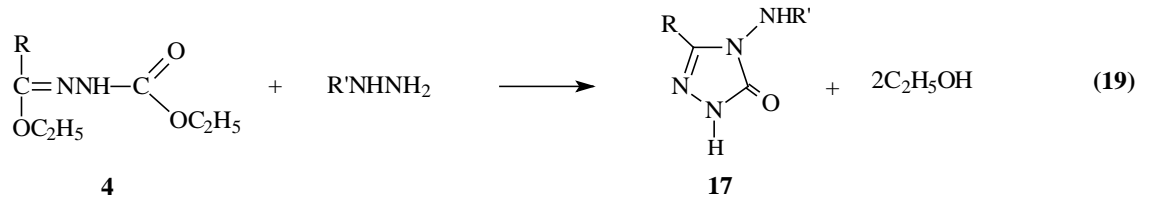


1 Tipi iminoester hidroklorürlerin incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve tert-butilkarbazat ile muamelesi sonucu Denklem 3'e benzer şekilde -OR' grubu korunacak şekilde gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (13) ve ester tert-butoksikarbonilhidrazonlar (14) ele geçmiştir (Denklem 15 ve 16) [68].

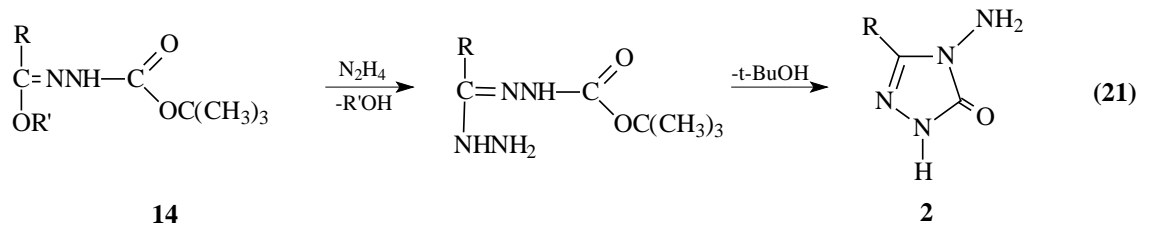


Denklem 3 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 4 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler sentezlenmiştir. Nitekim 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (15), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (16), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (17) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (18) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 17-20) [58, 59, 69, 70].

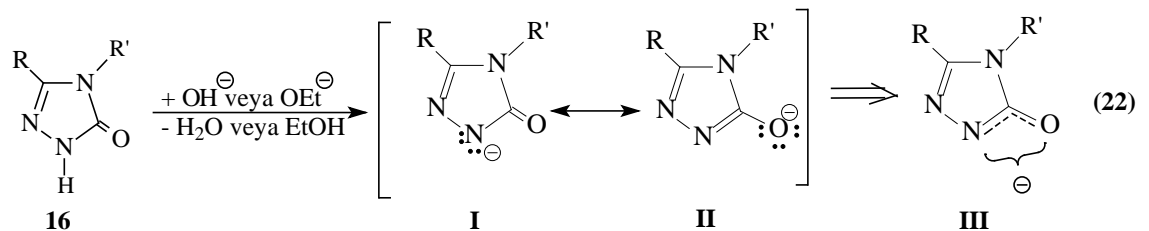


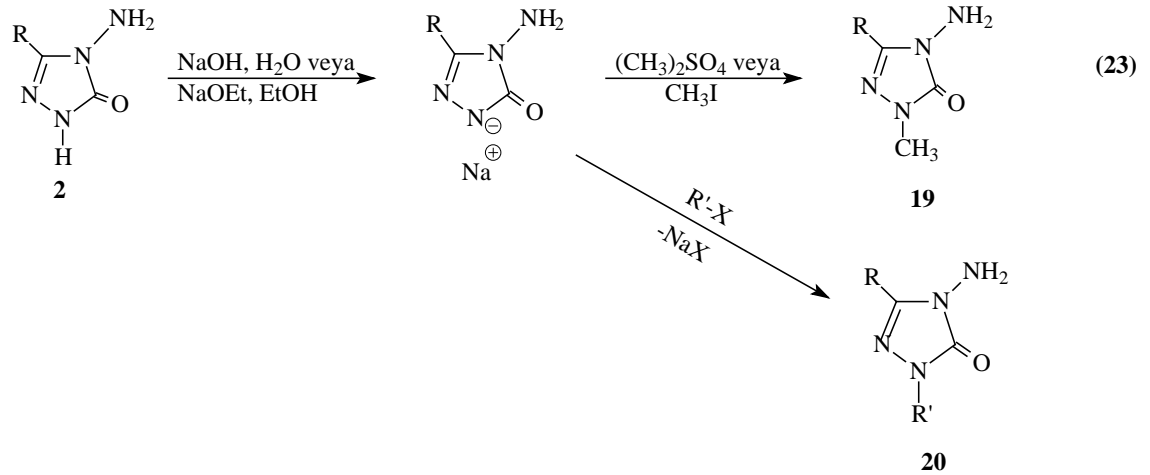


2 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin Denklem 16 uyarınca sentezlenen 14 tipi ester tert-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 21) [68].

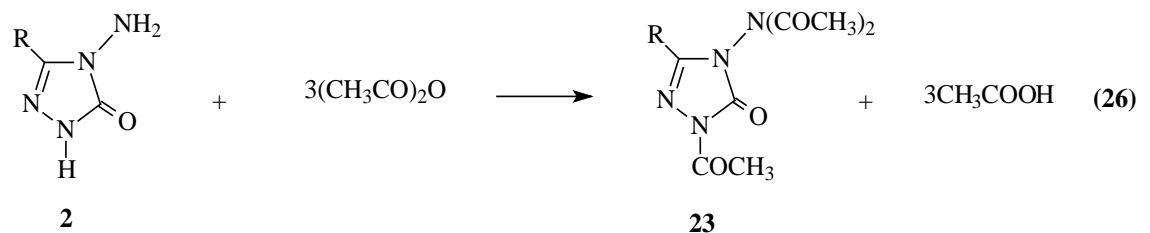
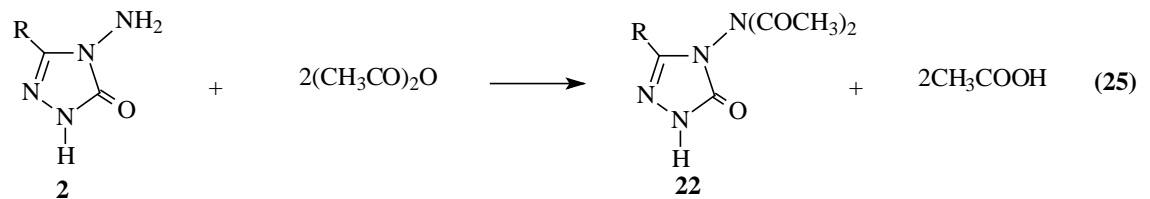
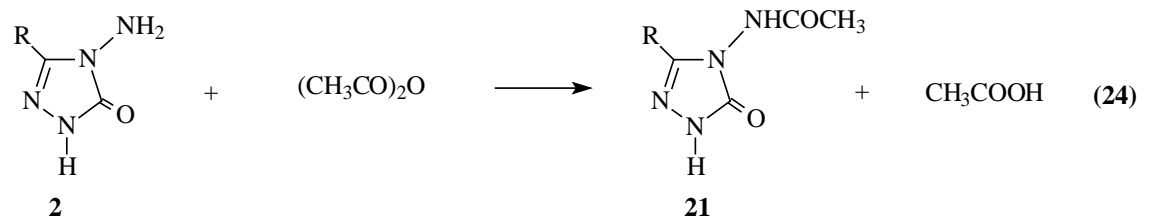


4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 22) 2 tipi bileşiklerin *N*-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan *N*-metil (19) ya da *N*-alkil (20) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Denklem 23) [63, 71, 72].

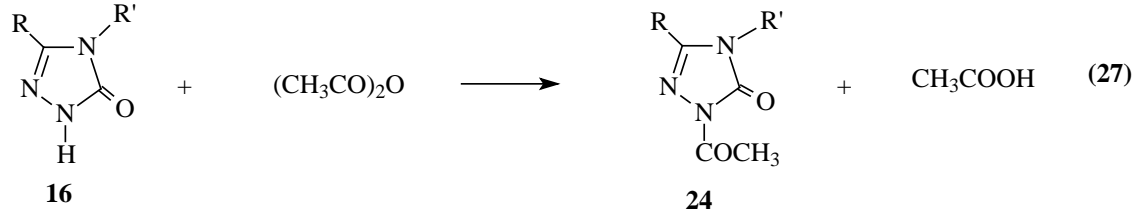




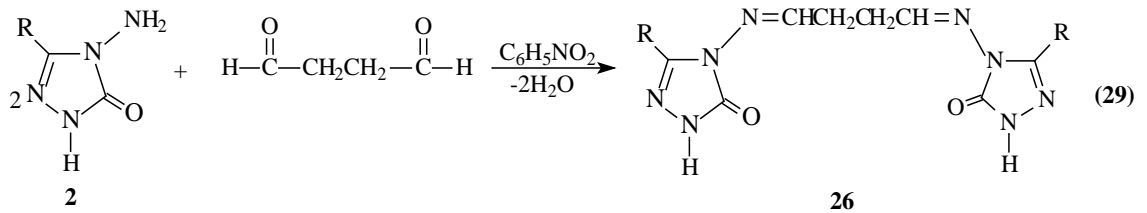
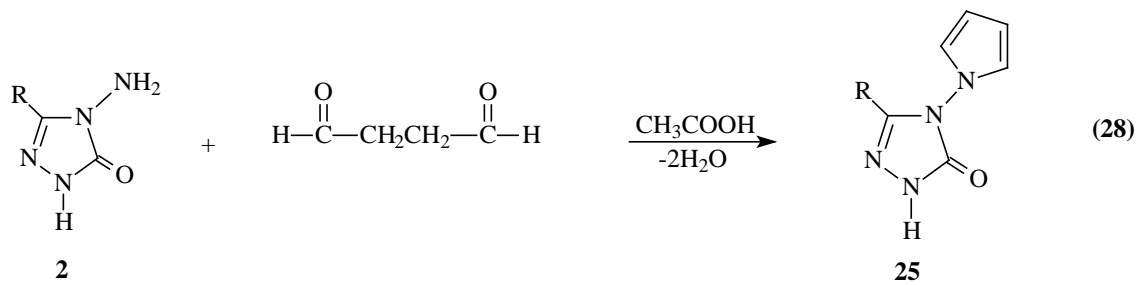
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 21 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 22 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 23 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 24-26) [61, 63].

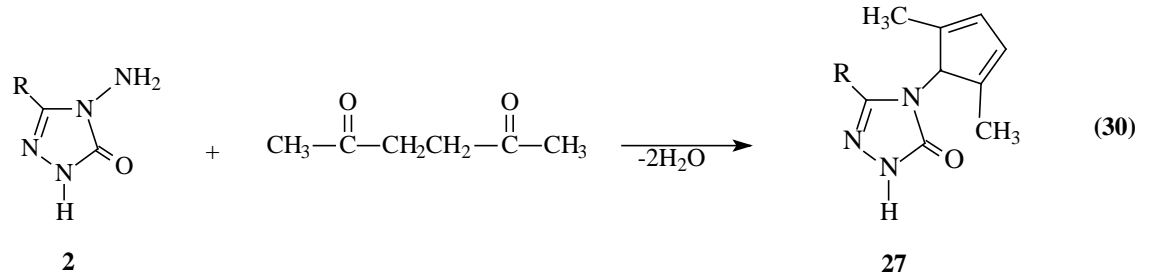


4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 16 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 24 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 27) [73].

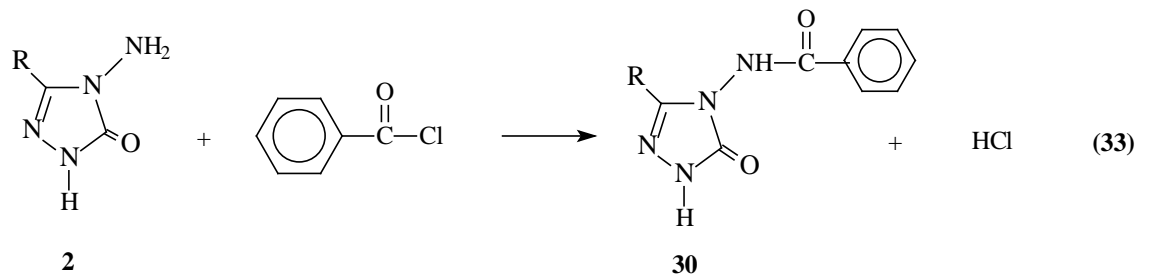
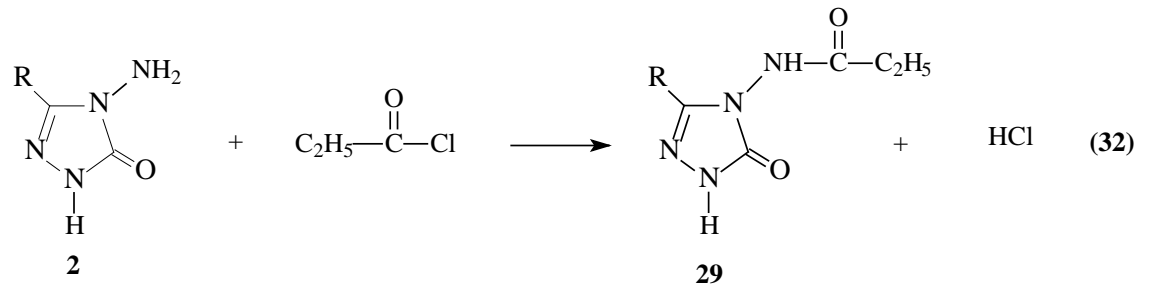
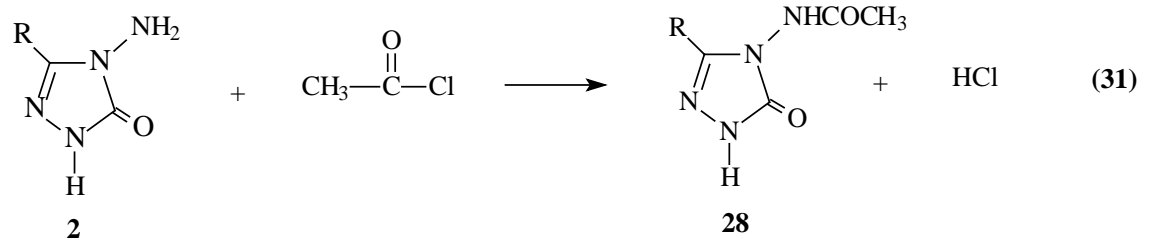


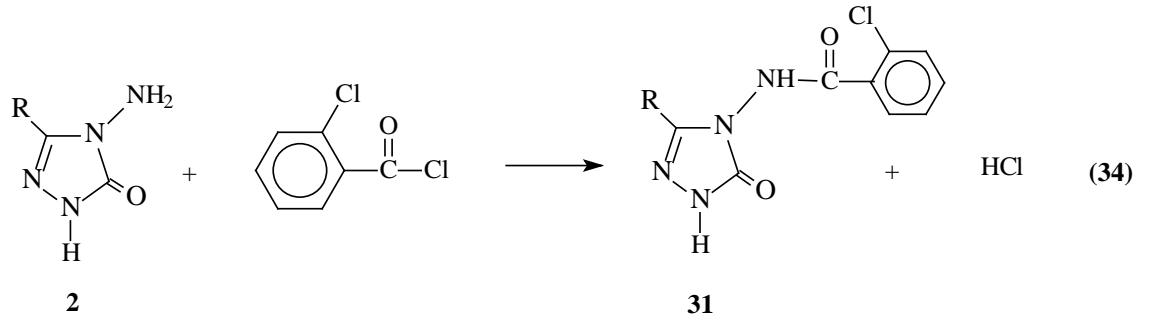
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (25) ve nötral ortamda (nitrobenzen) N,N'-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (26) bileşiklerini, diğerinde ise asetonil aseton ile N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (27) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 28-30) [74, 75].



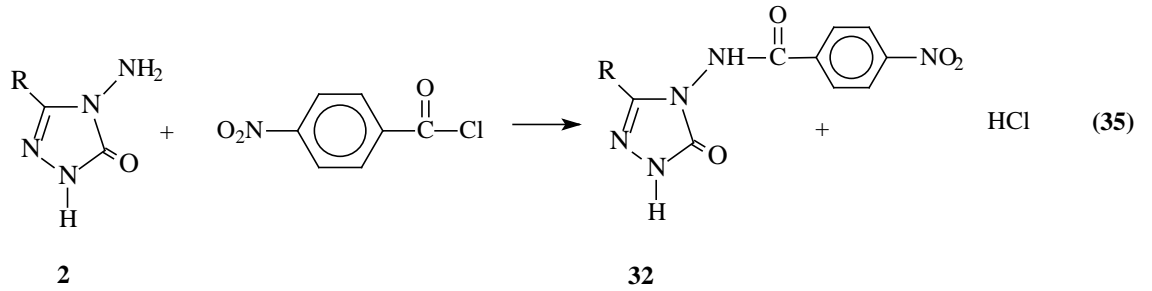


2 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 28 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 29 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 30 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 2-klorobenzoil klorür ile 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-klorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 31-34) [76].

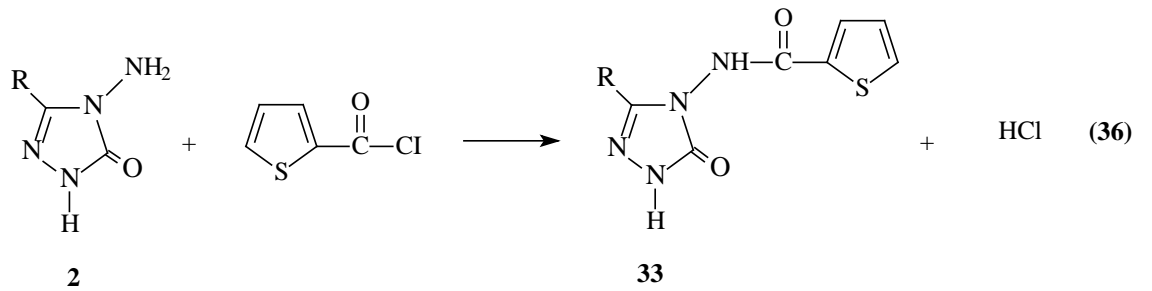


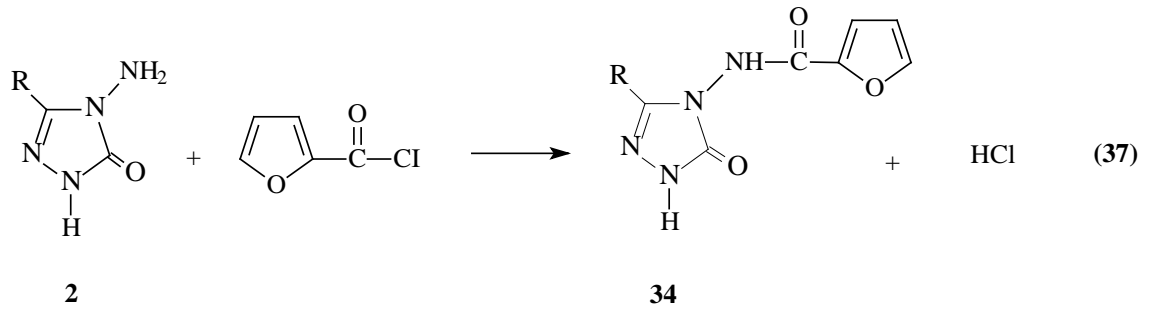


Bir başka çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 32 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 35) [77].

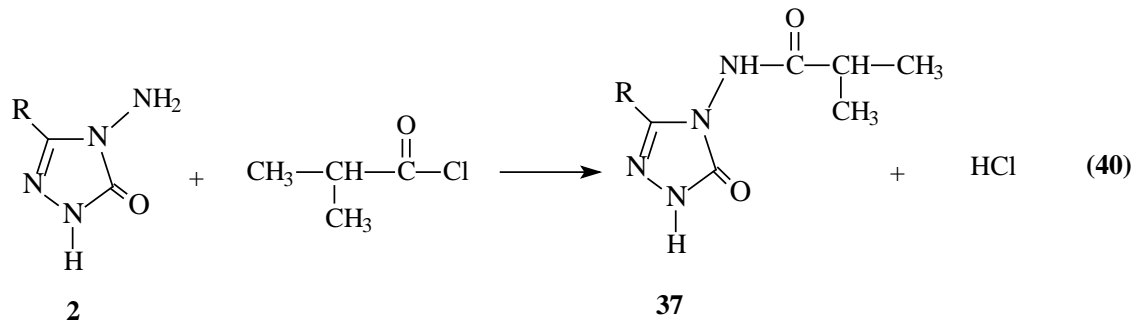
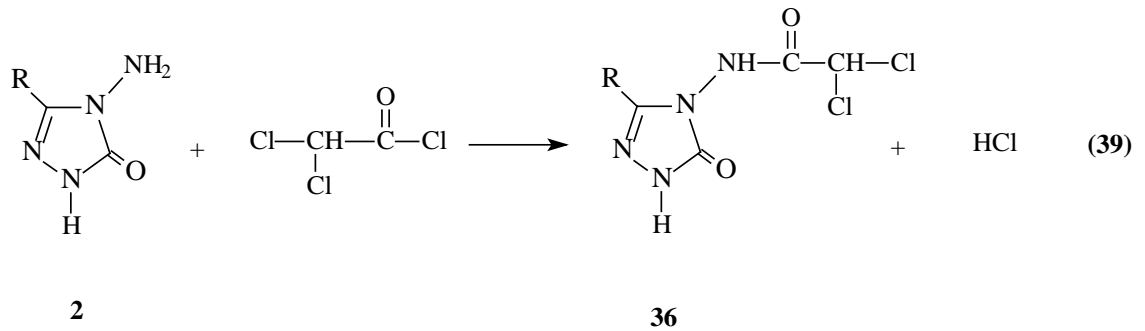
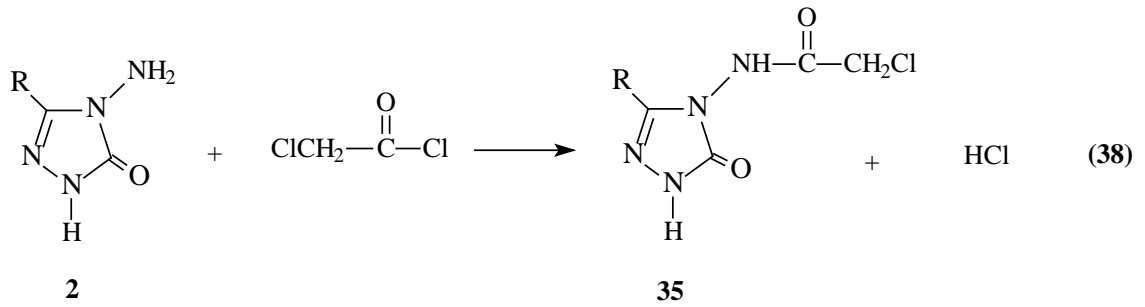


Son yıllarda 40 tipi bileşiklerin tiyofen-2-karbonil klorür ve 2-furooil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 33 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 34 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furooilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 36 ve 37) [78].

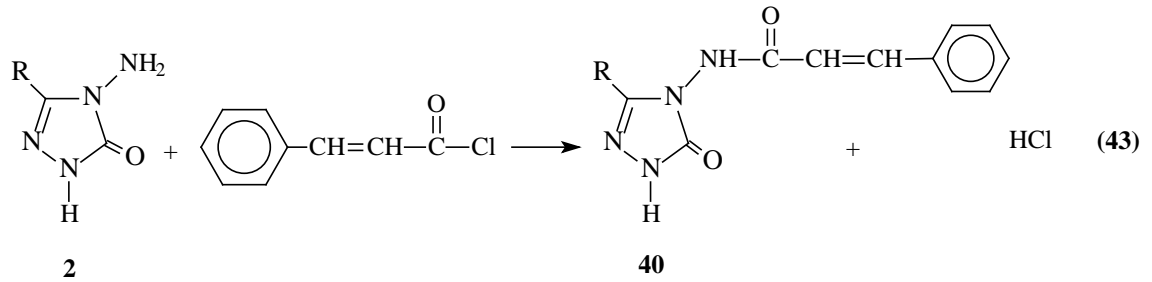
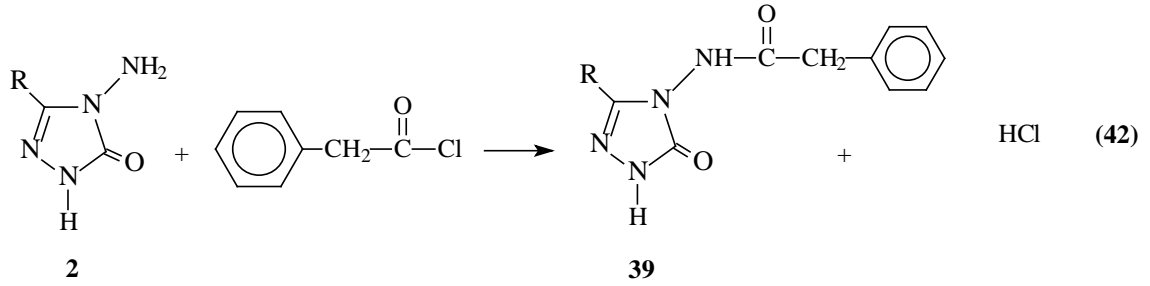
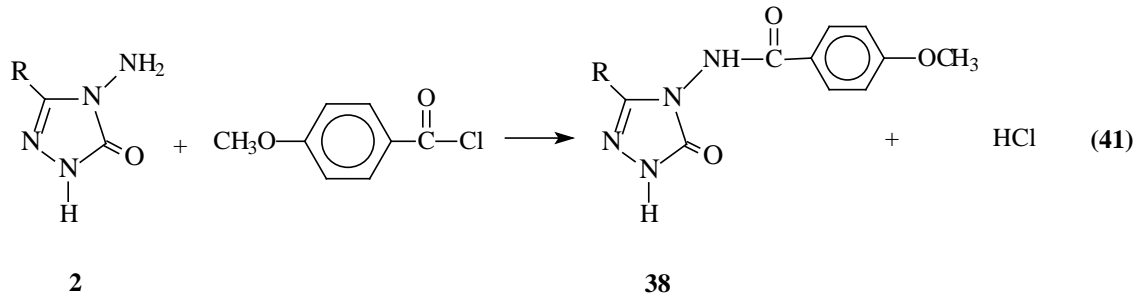




Benzer bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (35), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 38-40) [78, 79].

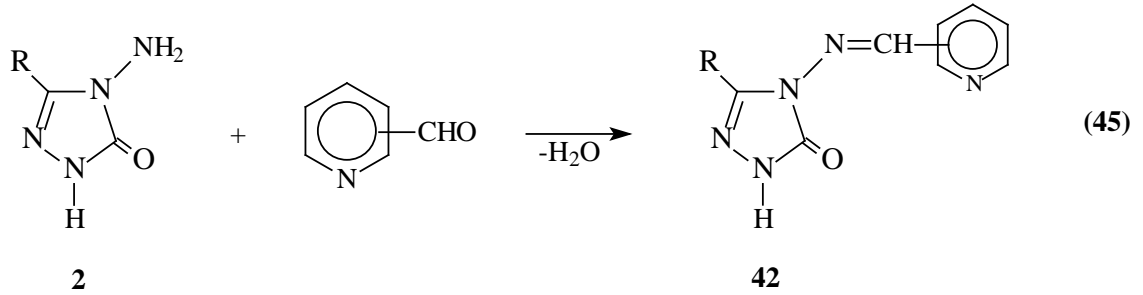
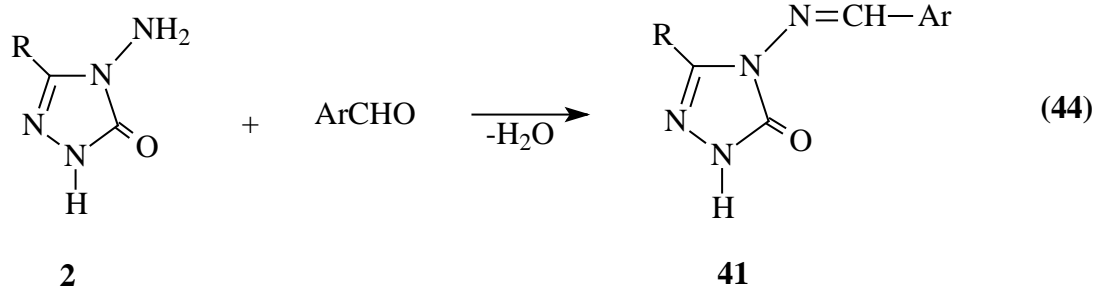


Çok yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 38 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksitle bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 41) [80]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin fenilasetil klorür ve sinnamoil klorür ile reaksiyonlarından 39 ve 40 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 42 ve 43) [37].



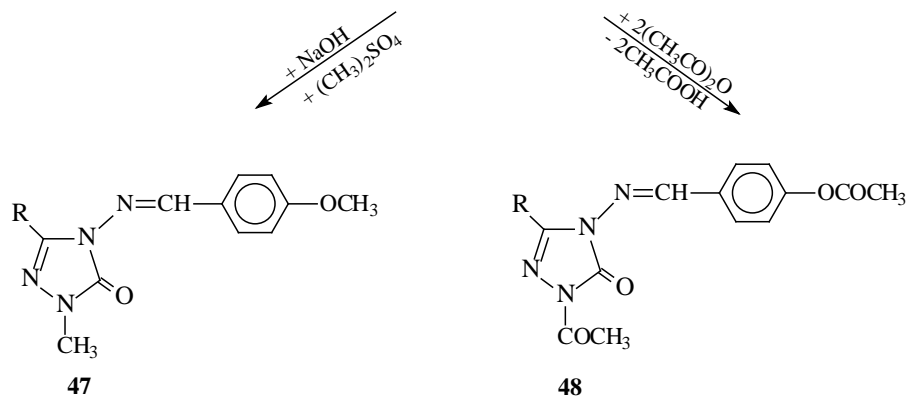
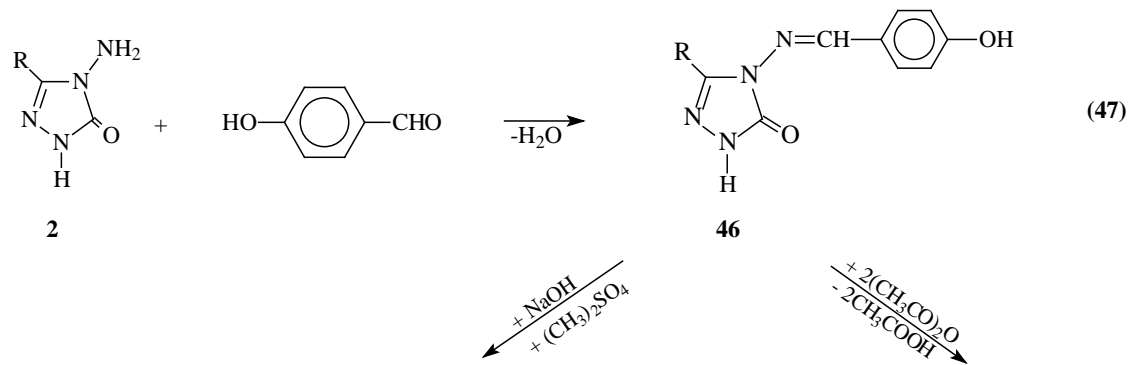
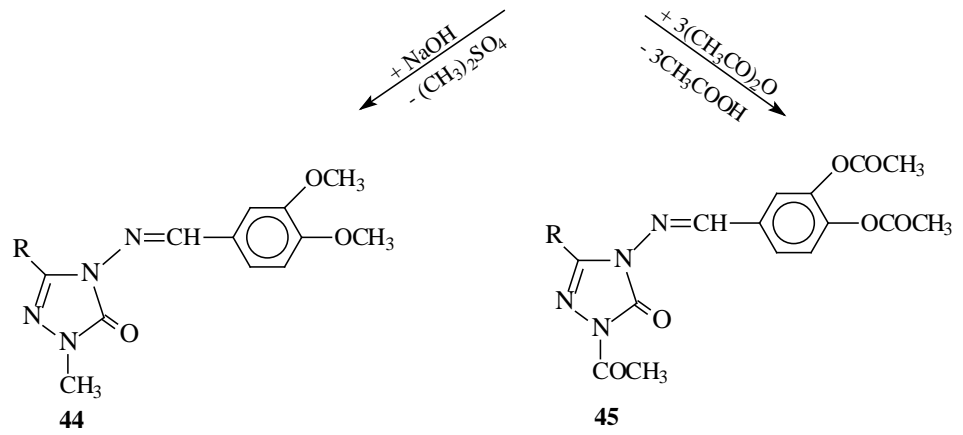
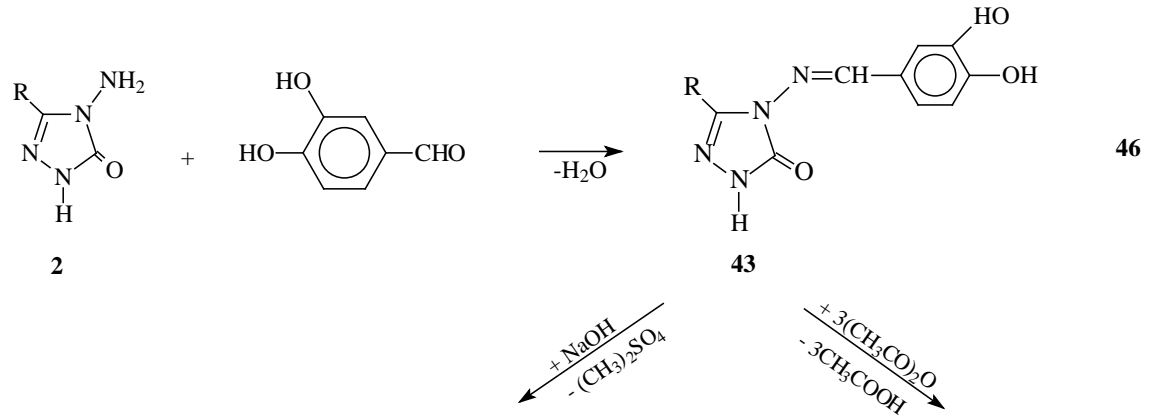
Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (41) elde edilmiştir (Denklem 44) [81]. Nitekim 2 tipi

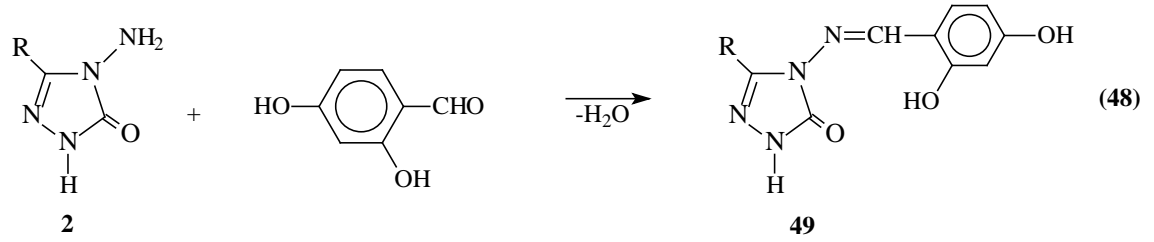
bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 42 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 45) [21].



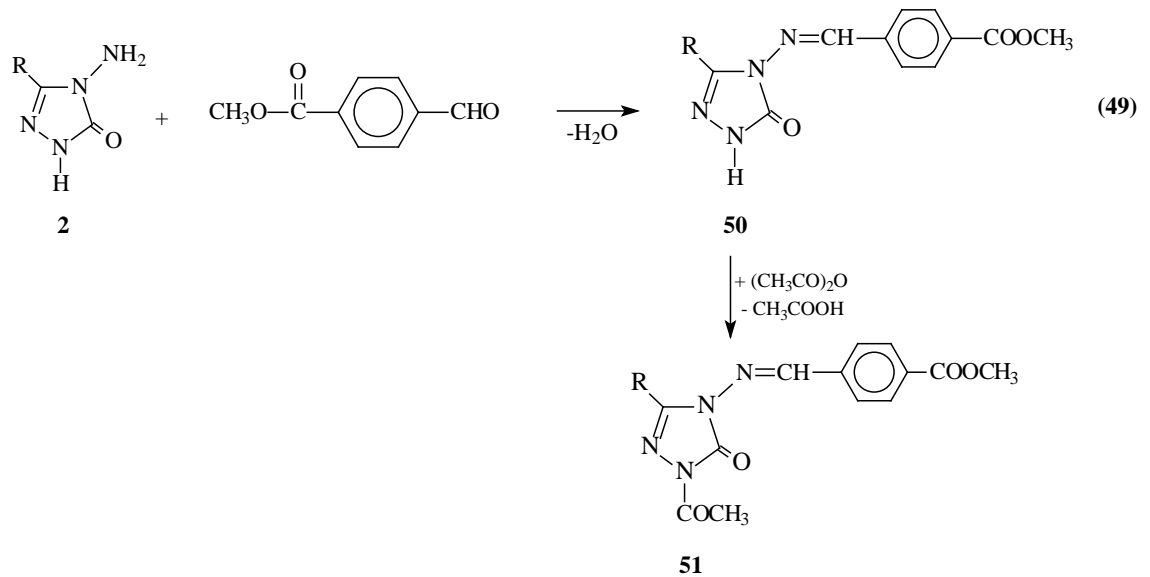
Son birkaç yılda 2 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 2 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 43 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pK_a değerleri bulunmuş ve ayrıca antioksidan özellikleri incelenmiştir [38, 71]. Bu çalışmada ayrıca 43 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (44 ve 45) de elde edilmiştir (Denklem 46). Diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 46 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, N- ve O-metil ve asetil türevleri (47 ve 48) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 47) [40]. Bu çalışmada ayrıca 46 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir. Son çalışmada ise 2 bileşiklerinin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen

49 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 48) [82].

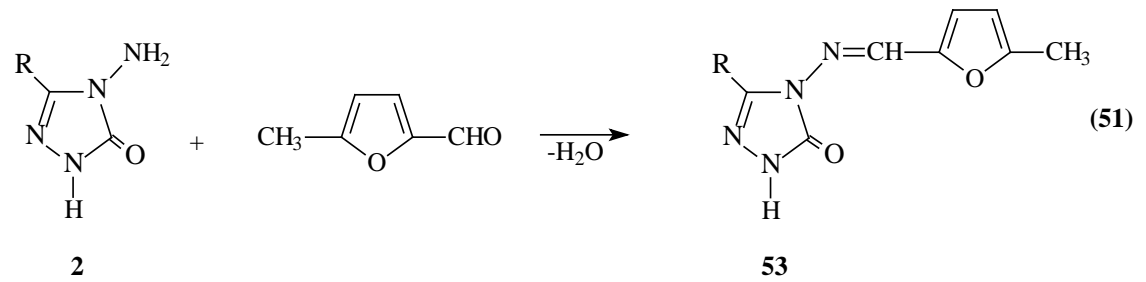
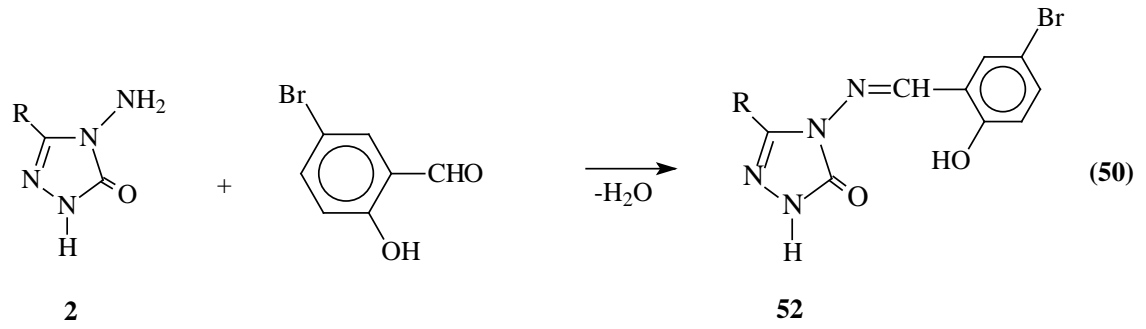




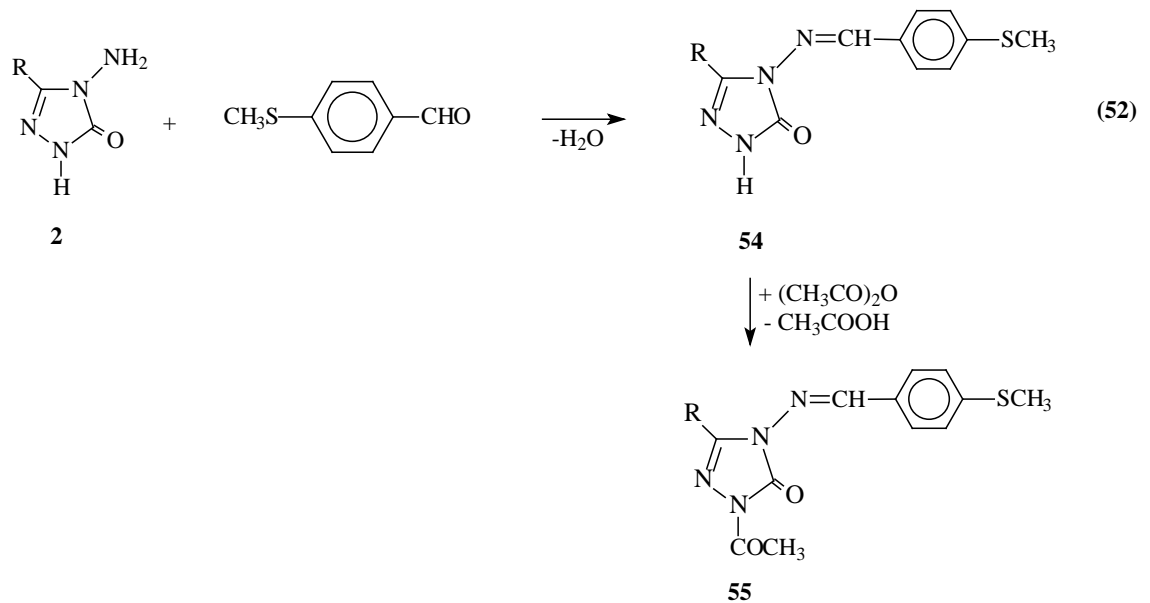
2 Tipi bileşikler olan 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 50 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (51) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 49) [83, 84].



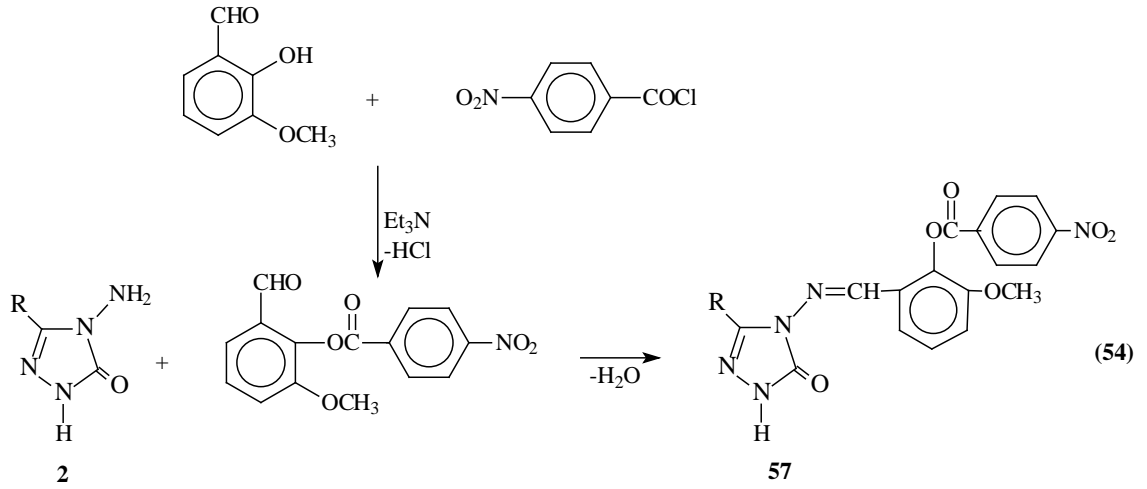
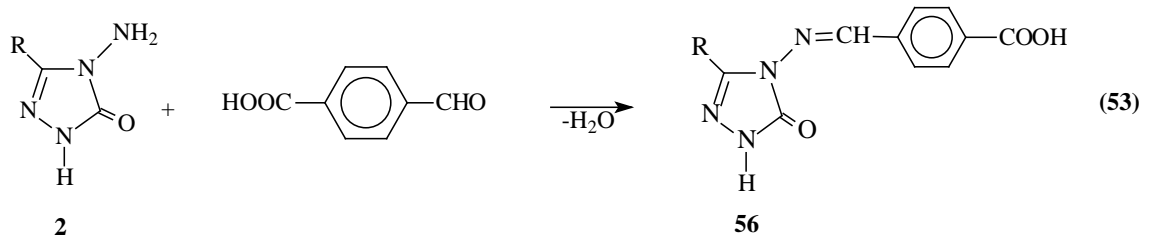
Yine son yıllarda yapılan iki ayrı çalışmada ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 52 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri (Denklem 50) [85, 86], diğesinde ise 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 53 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 51) [87].



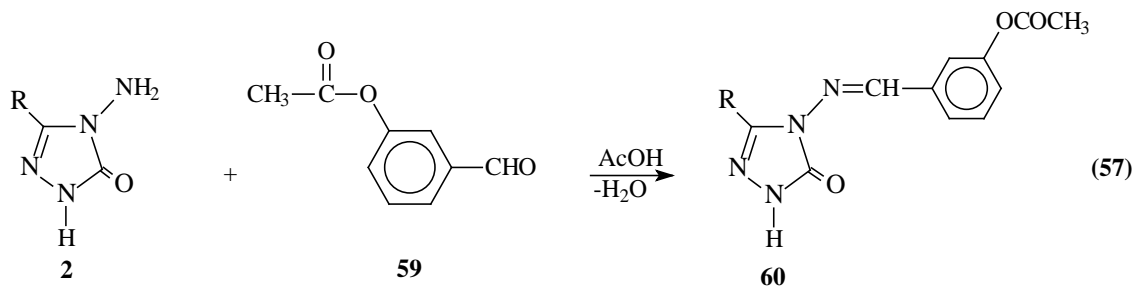
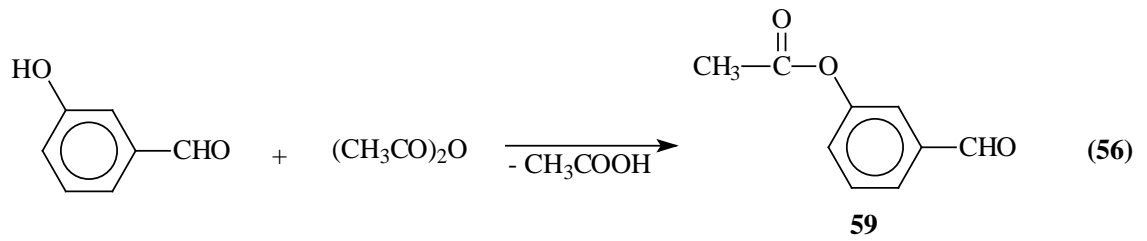
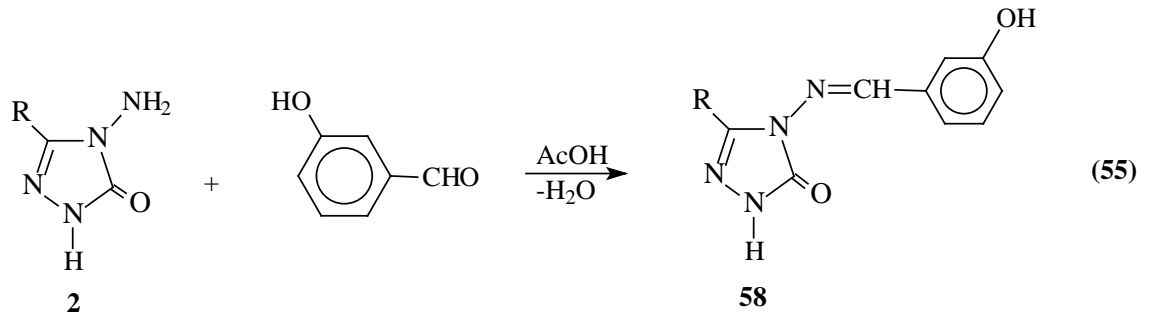
Son birkaç yıl içerisinde yapılan bir diğer çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (54) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 55 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 54 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 52) [88].



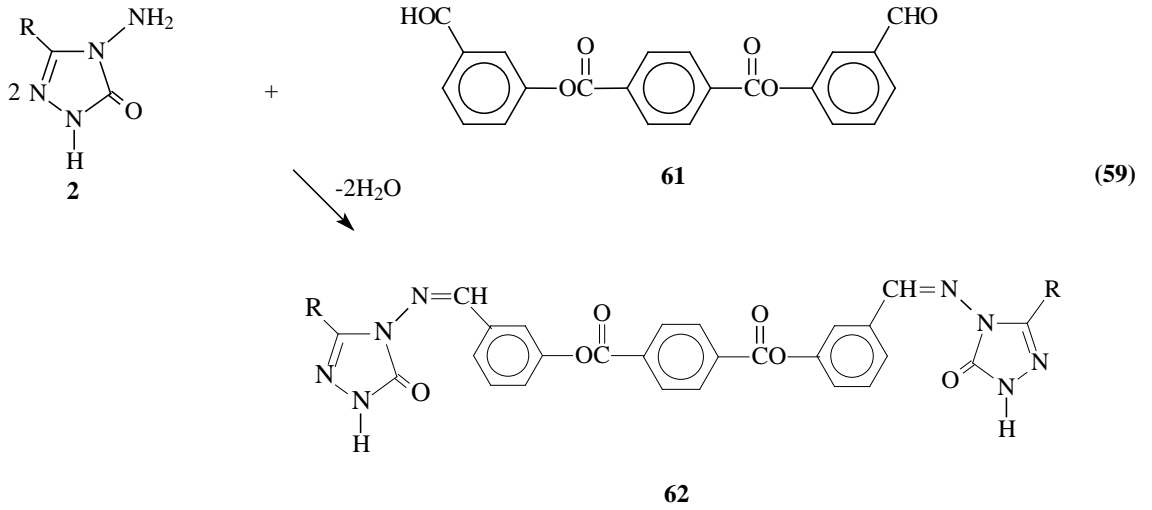
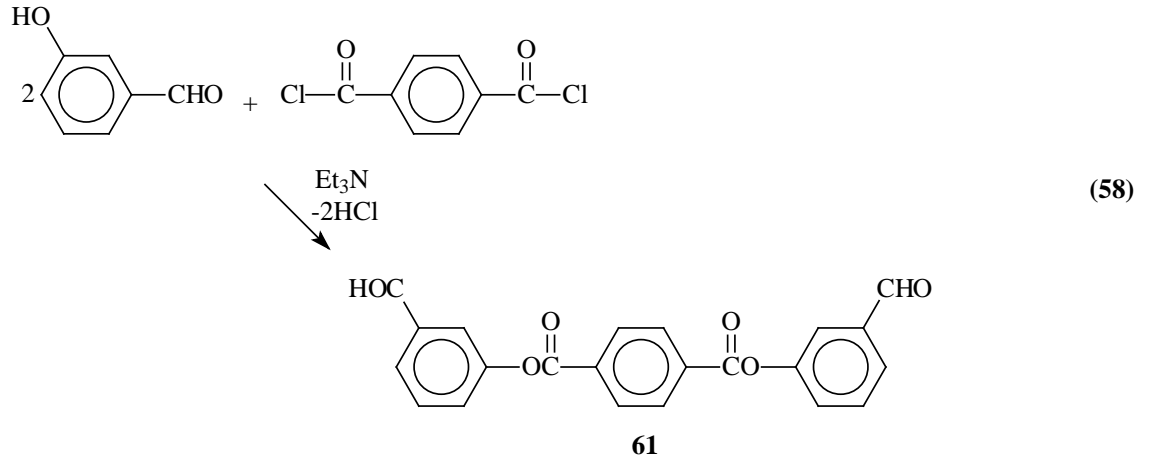
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-karboksi-benzaldehid [89] ve 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehid [90] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (56) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (57) bileşiklerini oluşturduğu iki ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 53 ve 54). Bu çalışmalarda ayrıca, 56 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 57 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.



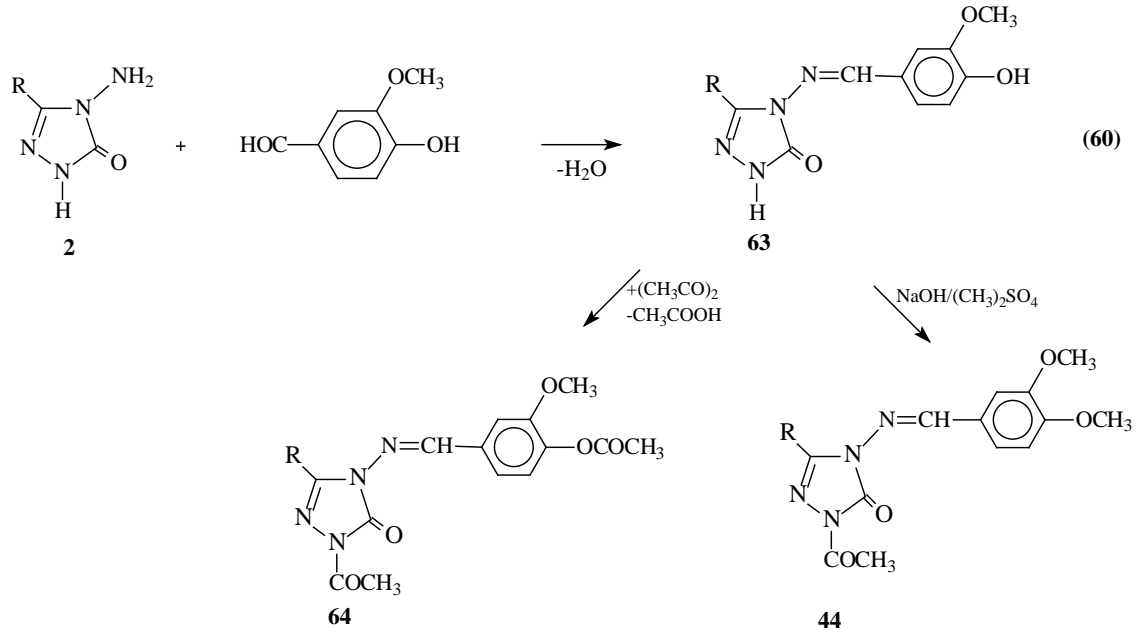
Ayrıca 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 58 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 55) Aynı çalışmanın bir diğer bölümünde 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (59) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 60 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 56 ve 57) [91].



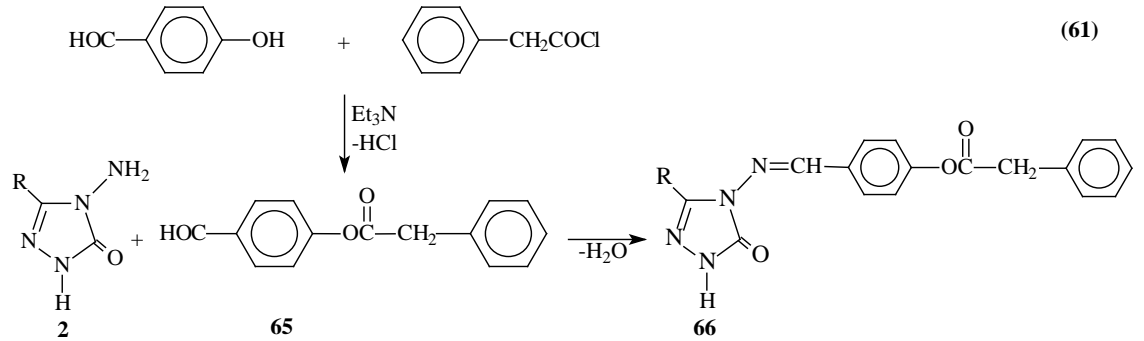
Başka bir çalışmada ayrıca 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ile Denklem 58 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (61) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 62 tipi di-[3-(3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 58 ve 59) [92].



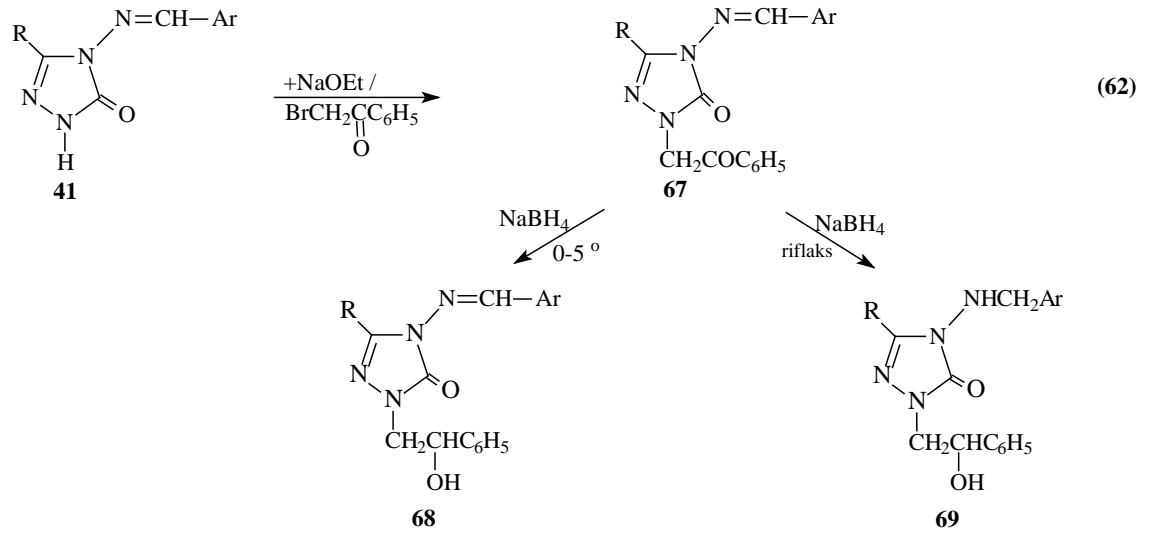
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 63 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 64 ve 44 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 60). Çalışmada ayrıca, 64 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 [93, 94].



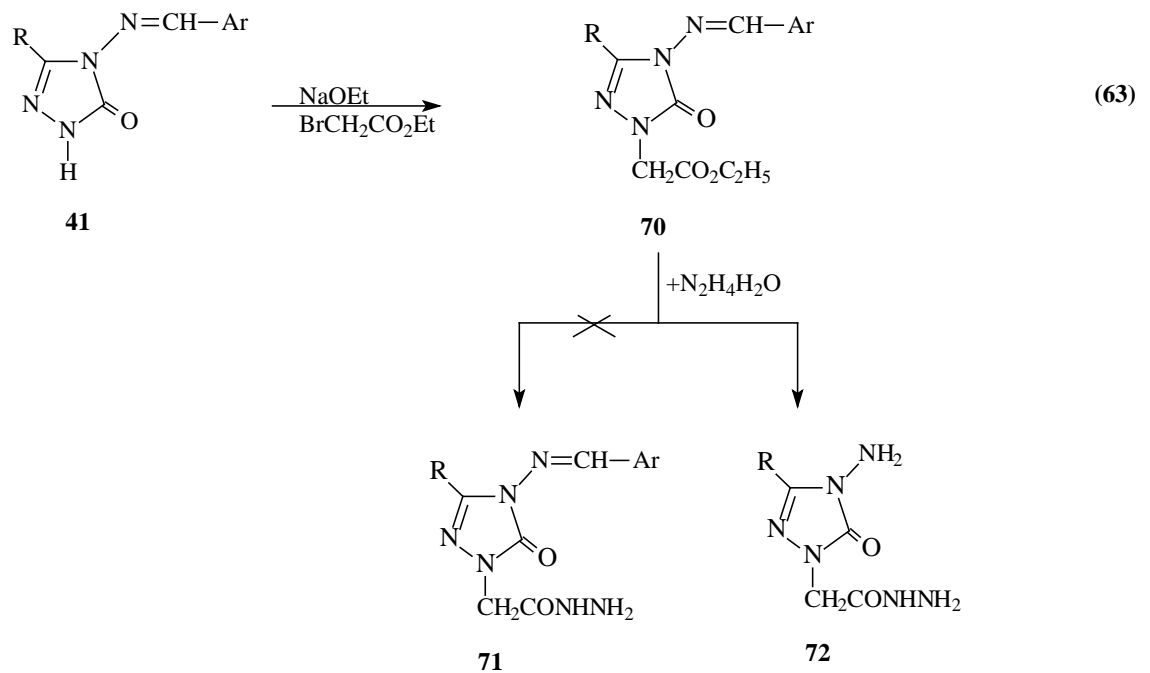
Fenilasetil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehidin ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 65 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 66 tipi bileşiklerin in-vitro antioksidan özellikleri yanında susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 61) [95].



Son yıllarda yapılan ilginç bir çalışmada 41 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve sentezlenen 67 tipi bileşiklerin farklı iki reaksiyon şartlarında NaBH_4 ile indirgenme reaksiyonları incelenerek 68 ve 69 bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 62) [96].

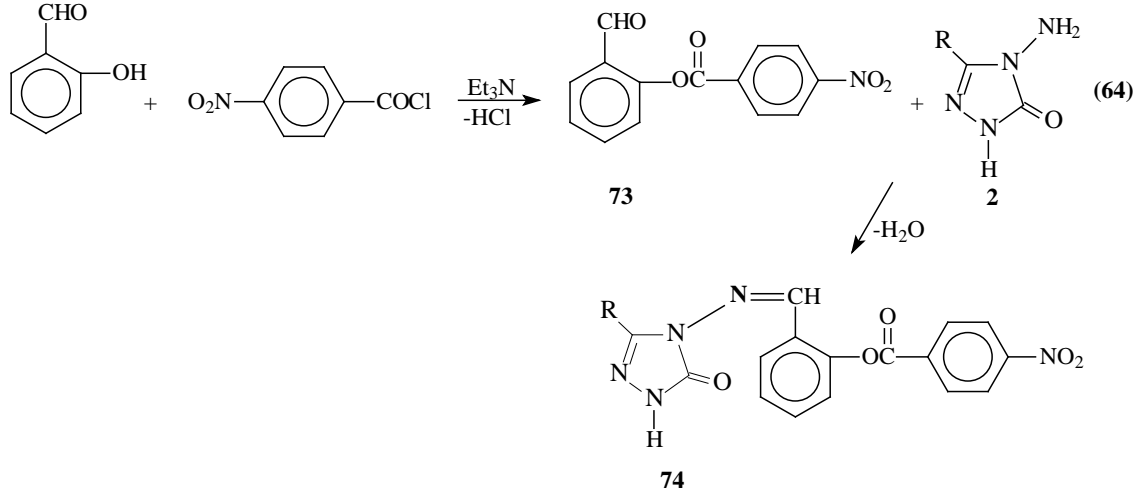


41 Tipi bileşiklerden yeni hidrazidlerin elde edilmesi planlanan iki ayrı çalışmada [97, 98] NaOEt li ortamda etil bromoasetat ile muamele sonucu sentezlenen 70 tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan oluşan beklenen 71 tipi bileşiklerin oluşmadığı, buna karşın 72 tipi bileşiklerin oluştuğu ortaya konmuştur (Denklem 63).

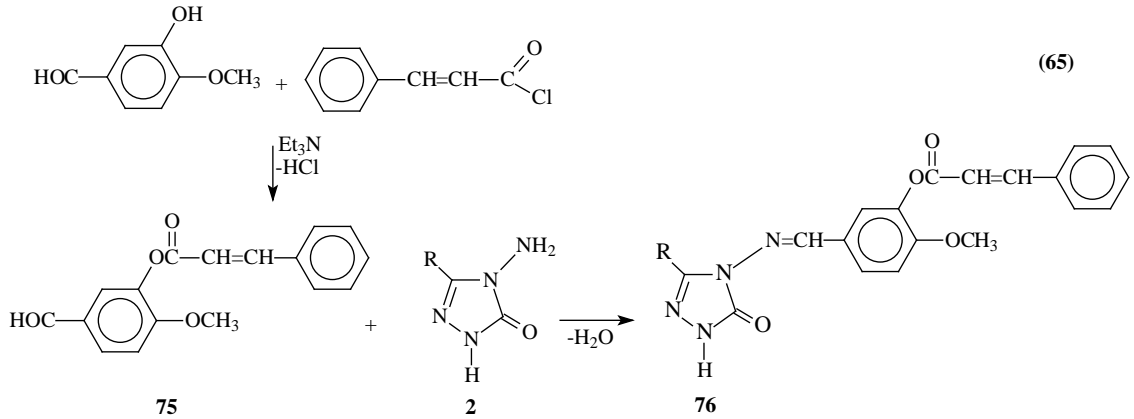


Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada p-nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda salisilaldehid ile muamelesinden elde edilen 73 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 74 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-

benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 64) [99].

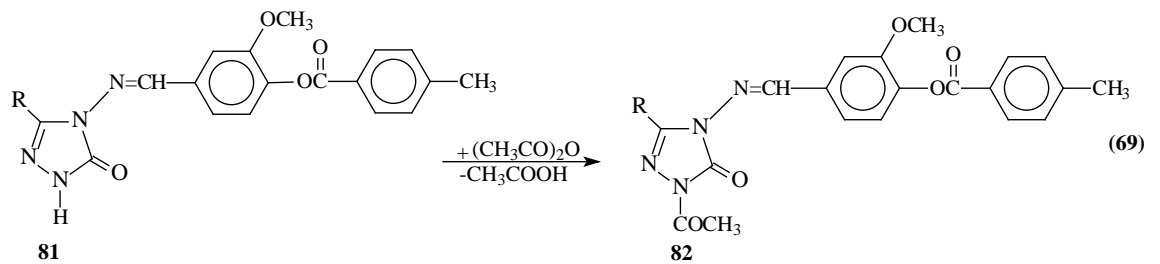
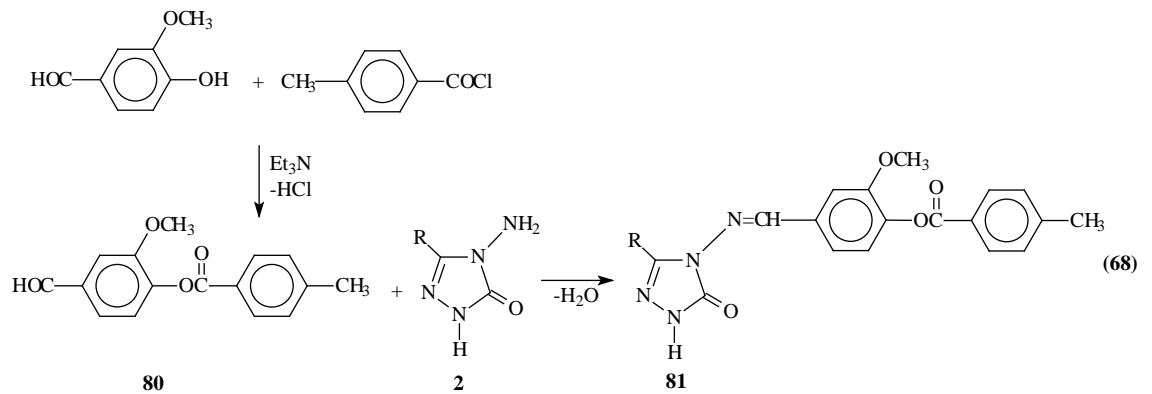
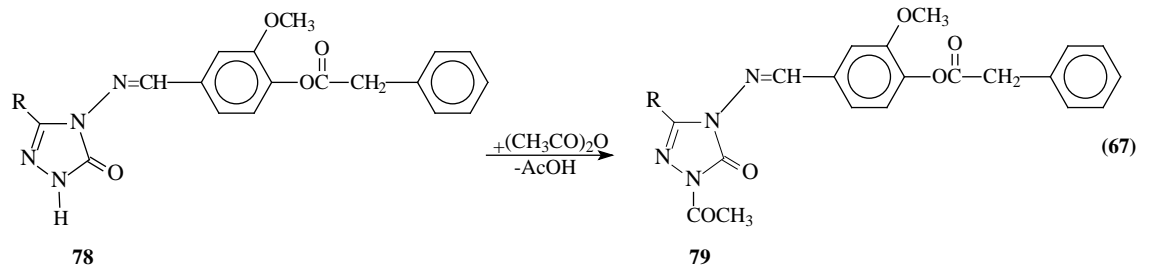
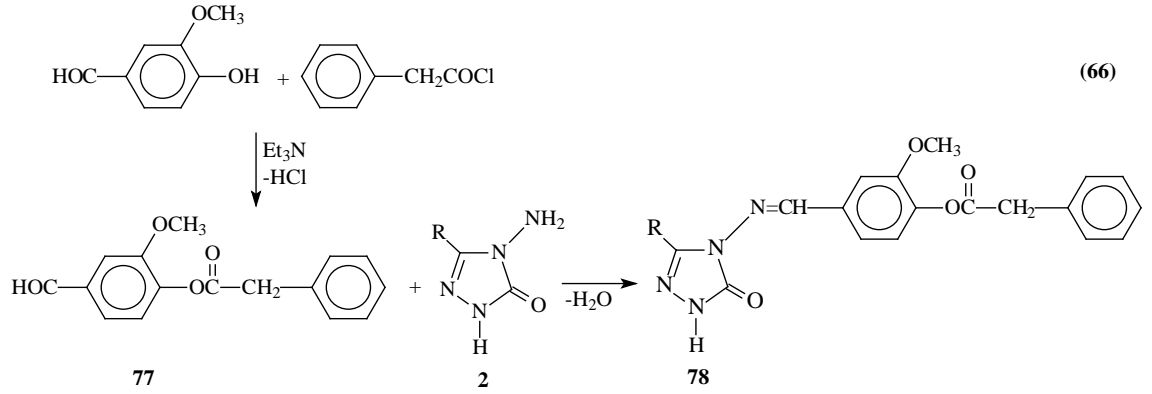


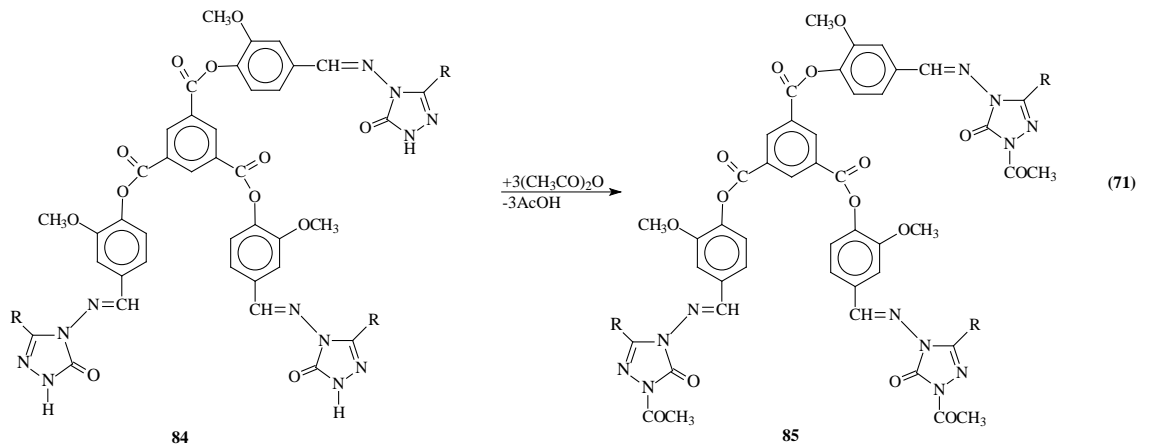
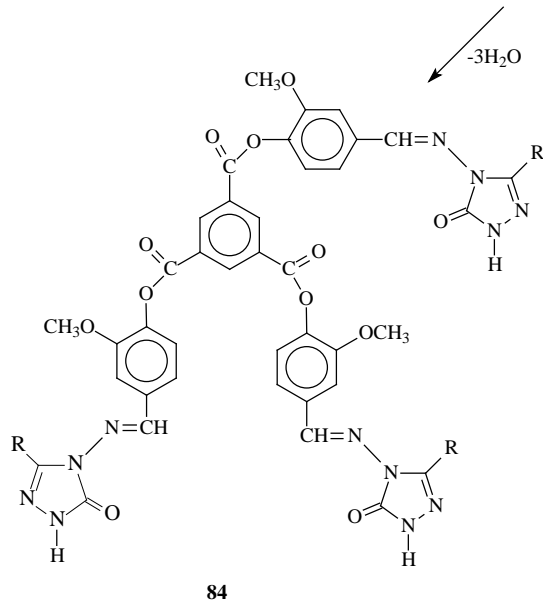
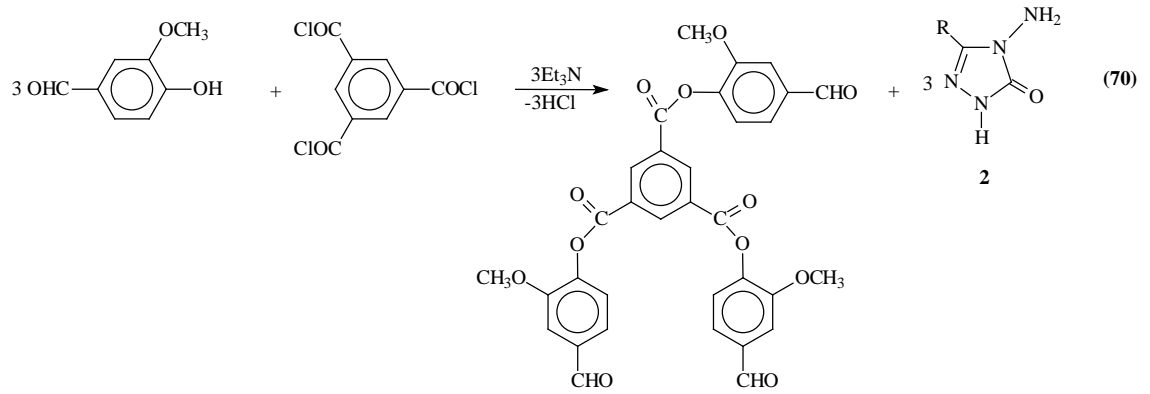
Başka bir çalışmada ise, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında sintroil klorür ile muamelesinden elde edilen ve bir benzaldehid türevi olan 4-metoksi-3-sintroiloksibenzaldehid (75) bileşiğinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 76 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 65) [100].



Çok yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin buz banyosunda trietilamin varlığında fenilasetil klorür, p-metilbenzoil klorür ve 1,3,5-benzotrikarbonil klorür ile ayrı ayrı muamelesinden elde edilen sırasıyla 77, 80 ve 83 tipi benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 78, 81 ve 84 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca 78, 81 ve 84 bileşiklerinin asetik anhidrid

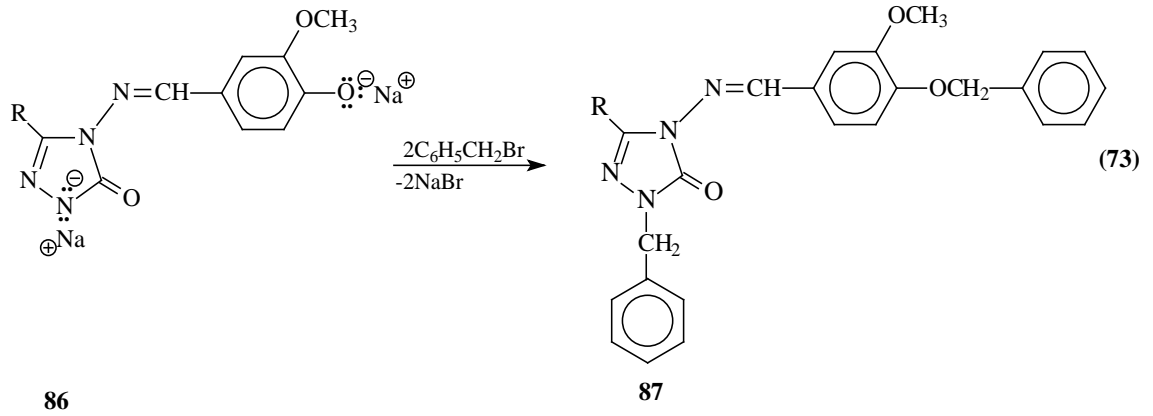
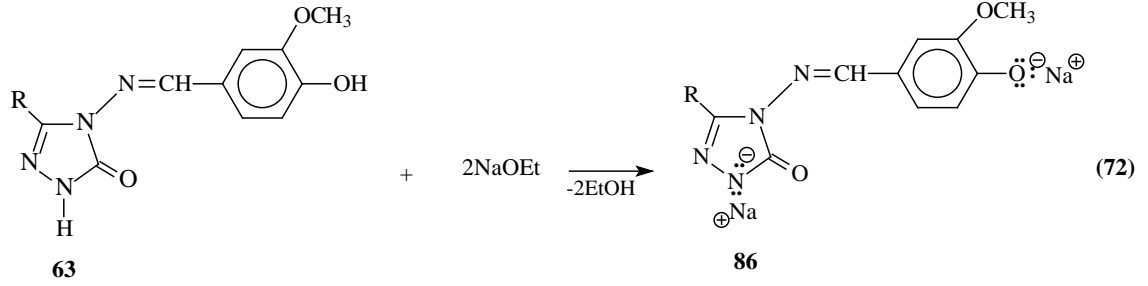
ile reaksiyonları da incelenmiş ve 79, 82 ve 85 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 66-71) [101].



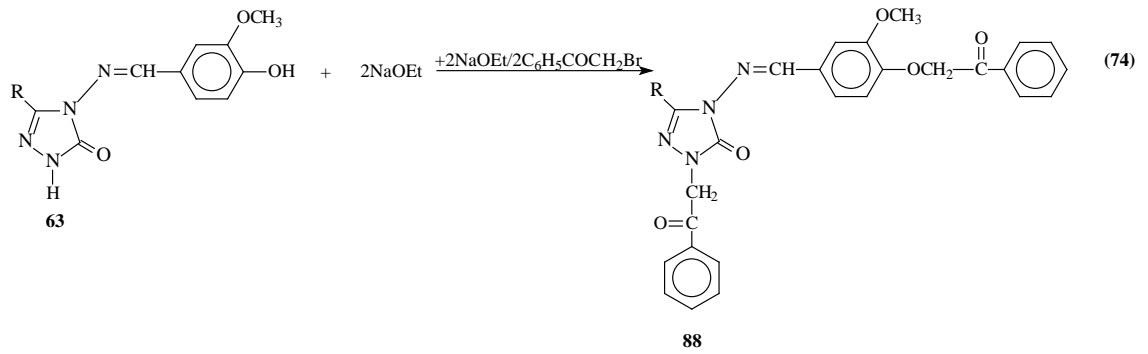


Aynı çalışmada ayrıca, Kaynak [93]'e göre Denklem 60 uyarınca sentezlenen 63 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda oluşturduğu 86 bileşiklerinin benzil bromür ile reaksiyonlarından N- ve O-benzil türevleri olan 87 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-

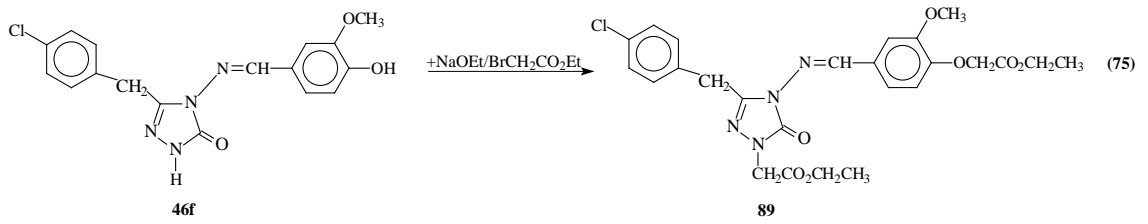
metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 72 ve 73) [101].



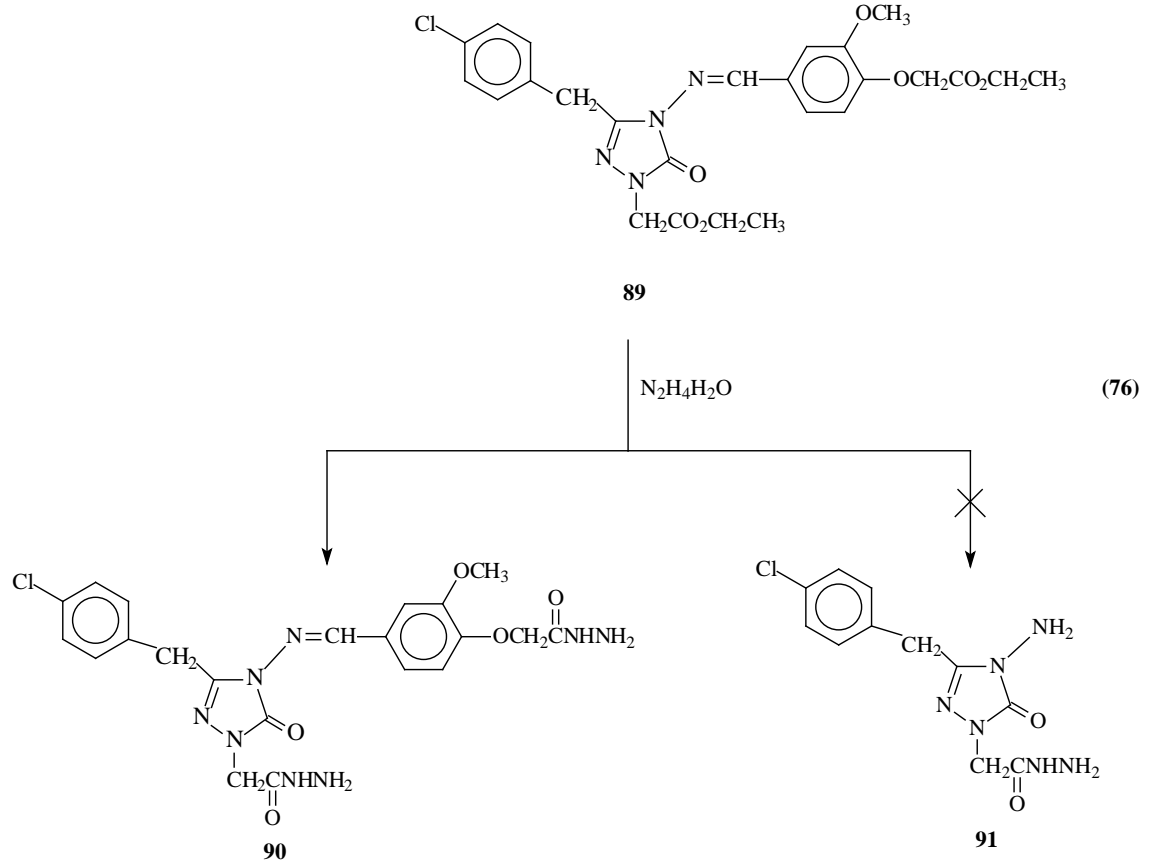
Benzer şekilde, aynı çalışmada 63 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 88 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 74) [101].



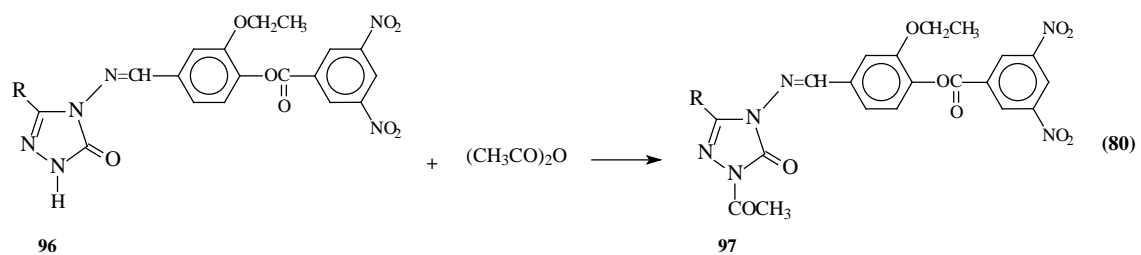
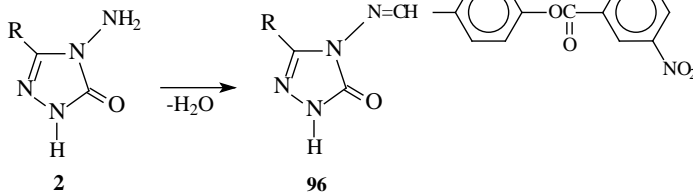
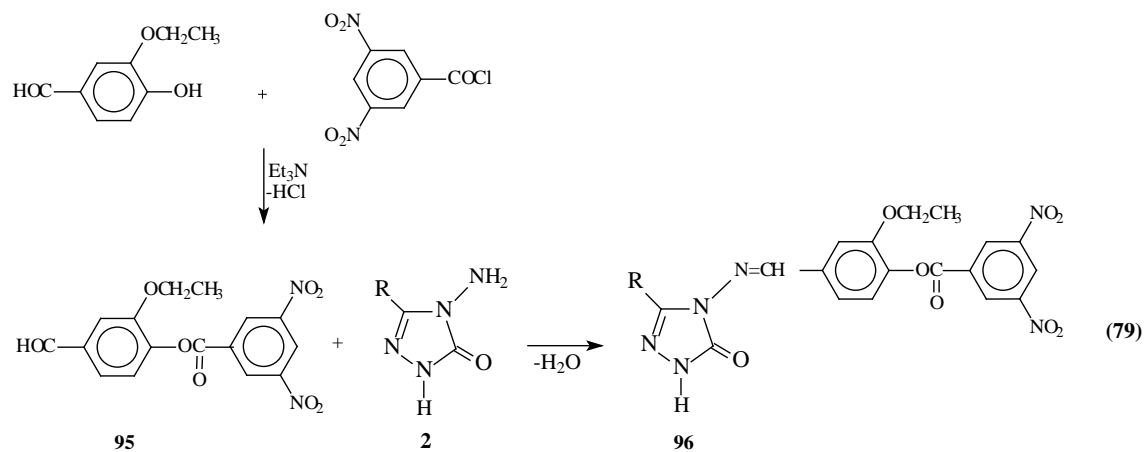
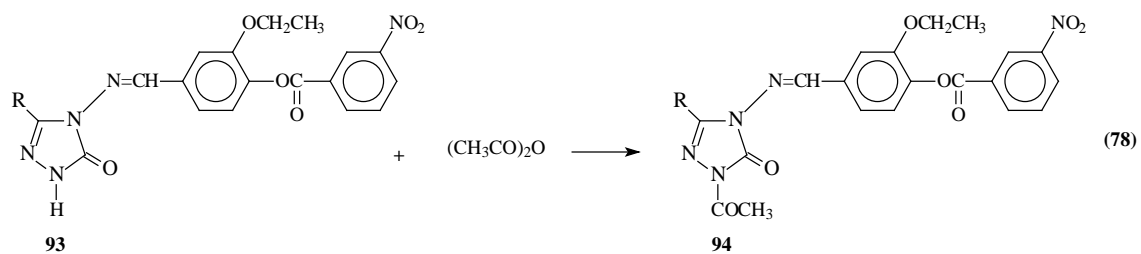
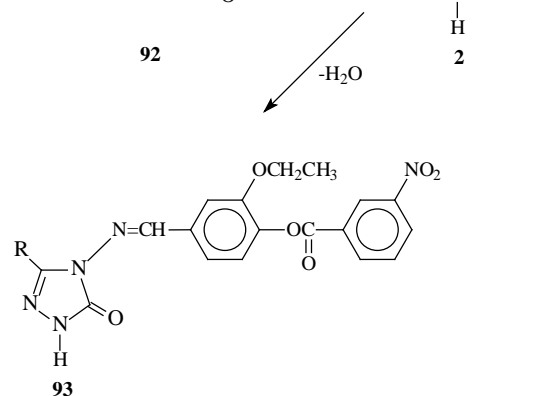
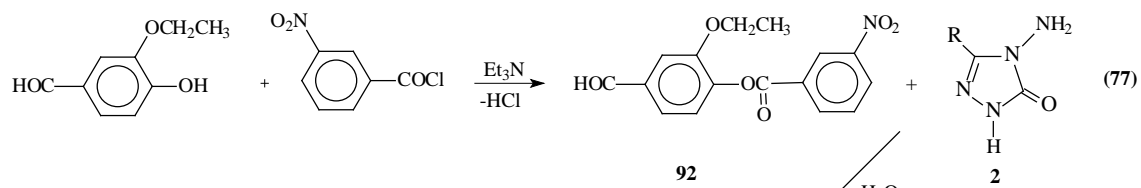
Bu çalışmada son olarak, Denklem 47 uyarınca sentezlenen ve literatürde kayıtlı [40, 78] olan 3-*p*-klorobenzil-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46f) bileşiğinin sodyum etoksitli ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan hidrazidin sentezi için gerekli yeni bileşik olan 1-etoksikarbonilmetil-3-(*p*-klorobenzil)-4-(4-etoksikarbonilmetoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on [etil 3-*p*-klorobenzil-4-(4-etoksikarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il)-asetat] (89) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 75) [101].



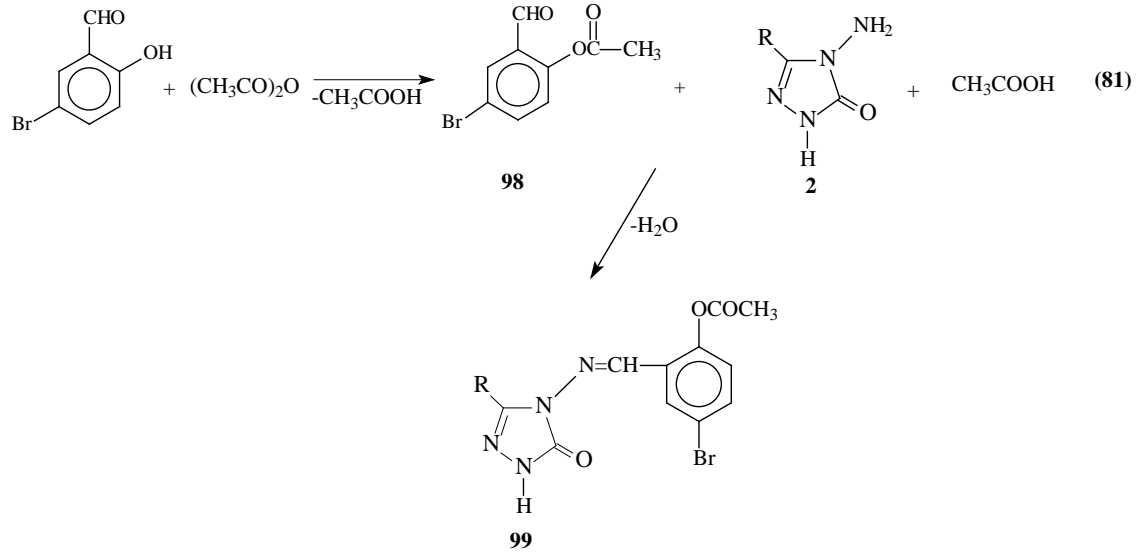
89 Bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yeni bir dihidrazid olan 1-hidrazinokarbonilmetil-3-(*p*-klorobenzil)-4-(4-hidrazinokarbonilmetoksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on [3-*p*-klorobenzil-4-(4-hidrazinokarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il]-asetohidrazid (90) bileşiği sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda Kaynak [97, 98] uyarınca oluşması muhtemel 91 hidrazidinin oluşmadığı, beklendiği üzere 90 tipi dihidrazidin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 76) [101].



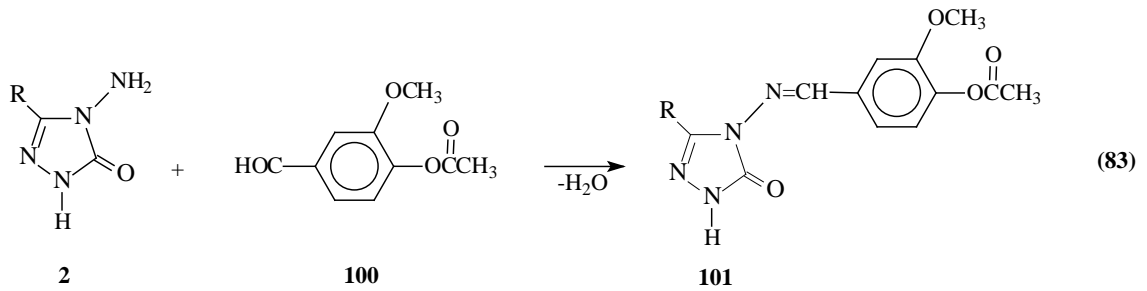
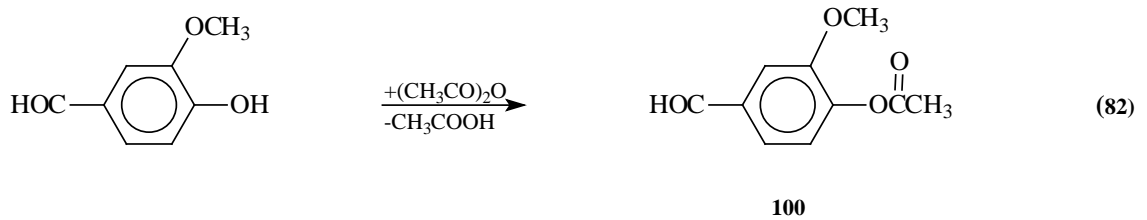
Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehydin buz banyosunda trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ve 3,5-dinitrobenzoil klorür ile ayrı ayrı muamelesinden elde edilen 92 ve 95 tipi benzaldehyd türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden sırasıyla 93 ve 96 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada 93 ve 96 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları da incelenmiş ve 94 ve 97 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklemler 77-80) [102].



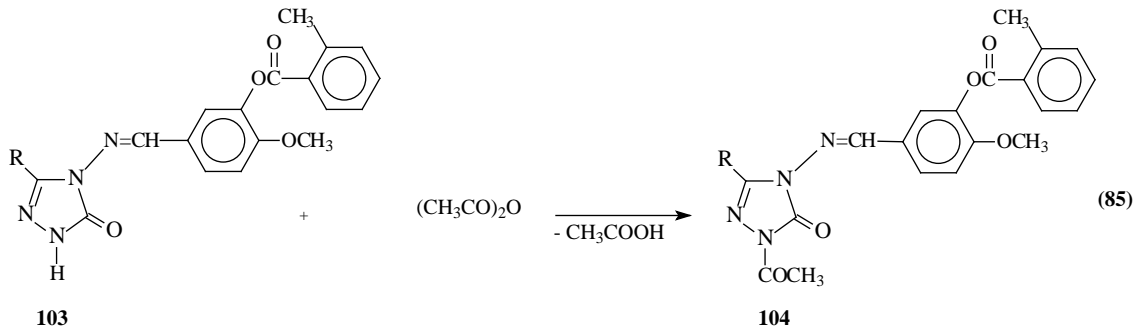
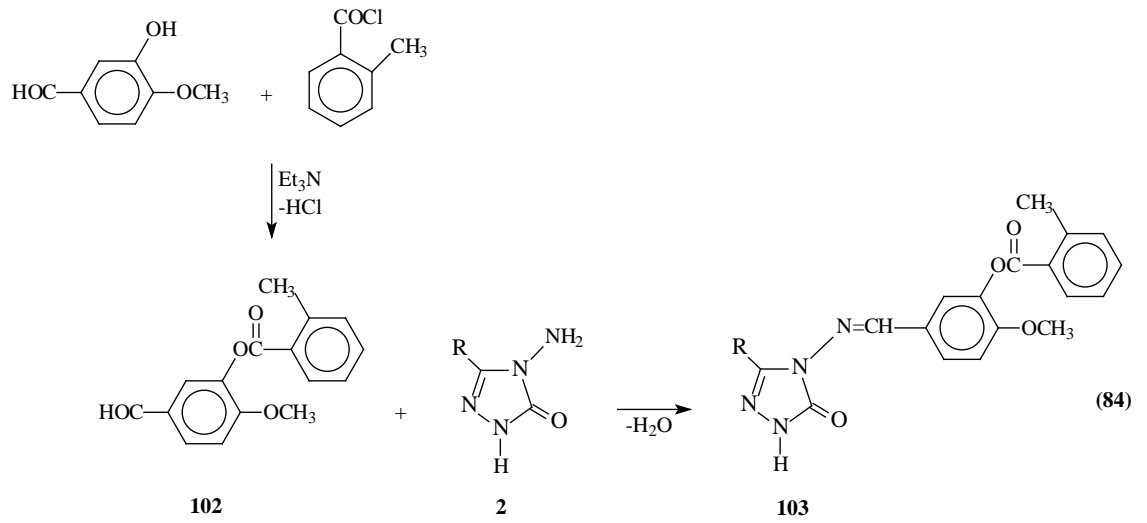
Yine aynı çalışmada 5-bromosalisilaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 98 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 99 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 81) [102].



Son bir yıl içerisinde yapılan bir çalışmada 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşiğinin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (100) bileşiği elde edilmiştir. Ele geçen 100 bileşiğinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan karşın olan 101 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 82 ve 83) [103].



Son bir yıl içerisinde yapılan başka bir çalışmada 3-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta o-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (102) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesinden 103 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksi-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca 103 tipi bileşiğin asetik anhidrid ile reaksiyonu da incelenmiş ve 104 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 84 ve 85) [104].

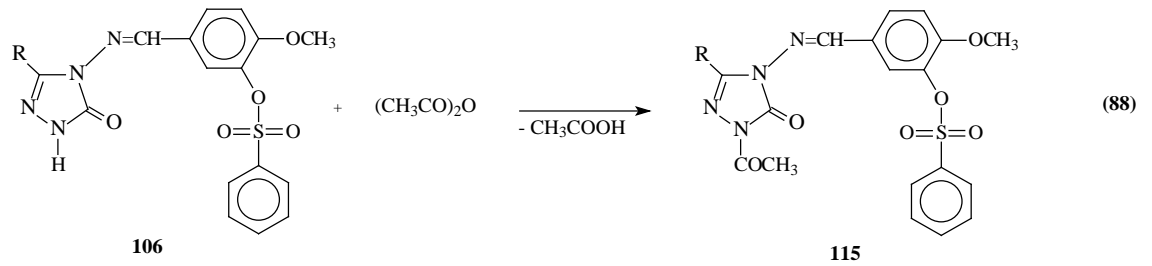
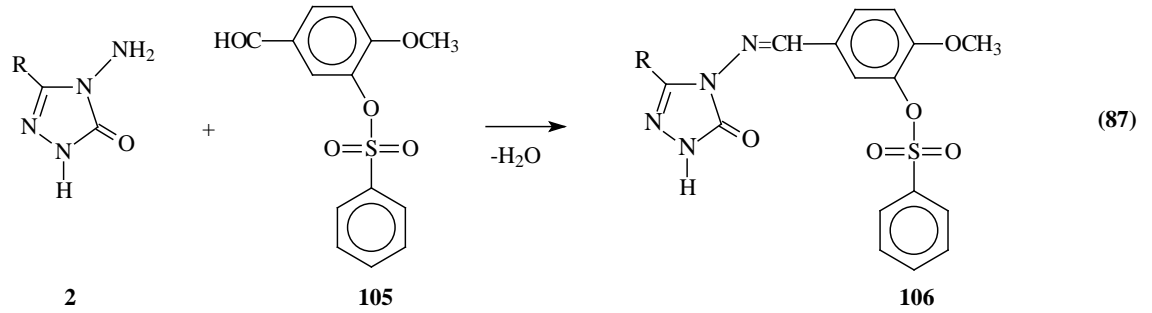
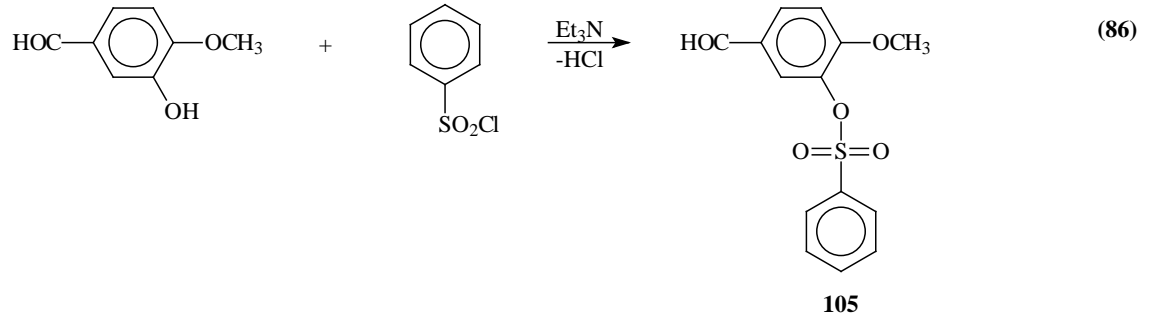


1.3. Çalışma İçin Gerekli Bileşiklerin Sentezi

Tez kapsamında sentezi planlanan orijinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezi çalışmada ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metodu'na göre [65] Denklem 5 uyarınca literatürde kayıtlı 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (1a), etil imidopropiyonat hidroklorür (1b), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (1c), etil imidofenilasetat hidroklorür (1d), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (1e), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (1f), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (1g), etil imido-*m*-klorofenilasetat hidroklorür (1h) ve etil imidobenzoat hidroklorür (1i), etil imidosiklopropilformat hidroklorür (1j) bileşikleri elde edilmiştir.

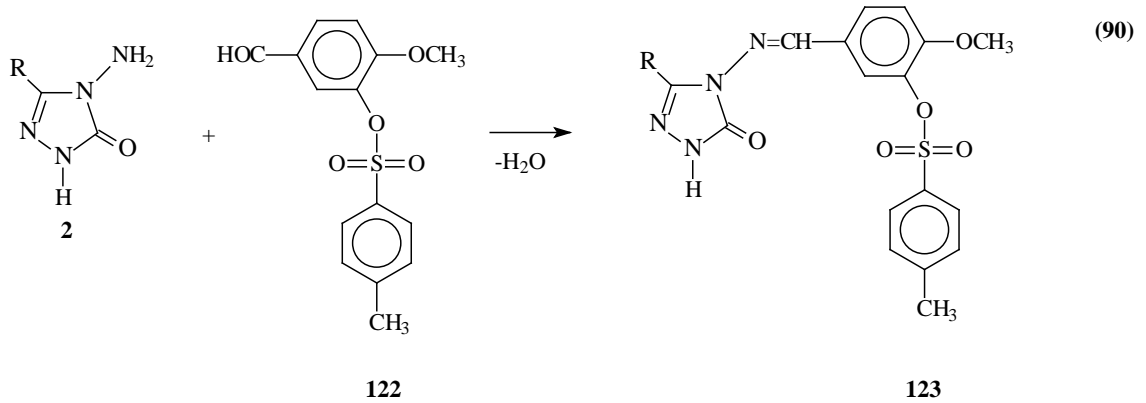
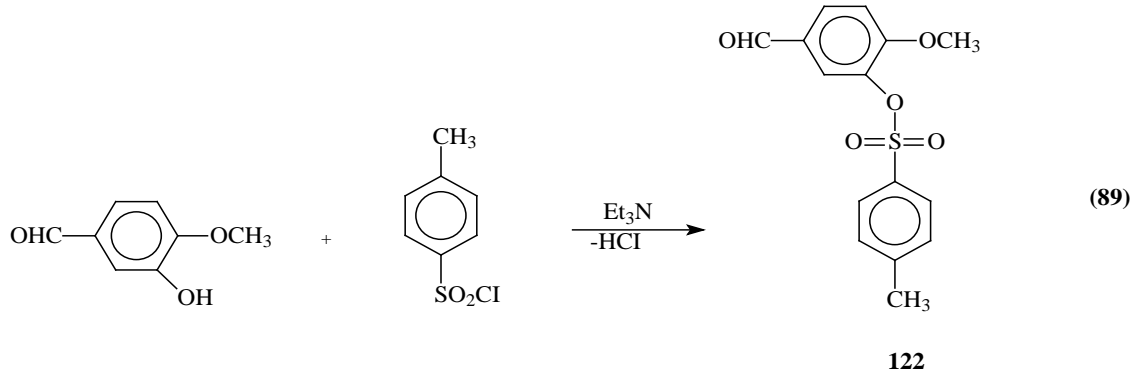
Çalışmada bunu izleyerek 1 bileşiklerinin Denklem 3 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (4b), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (4c),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

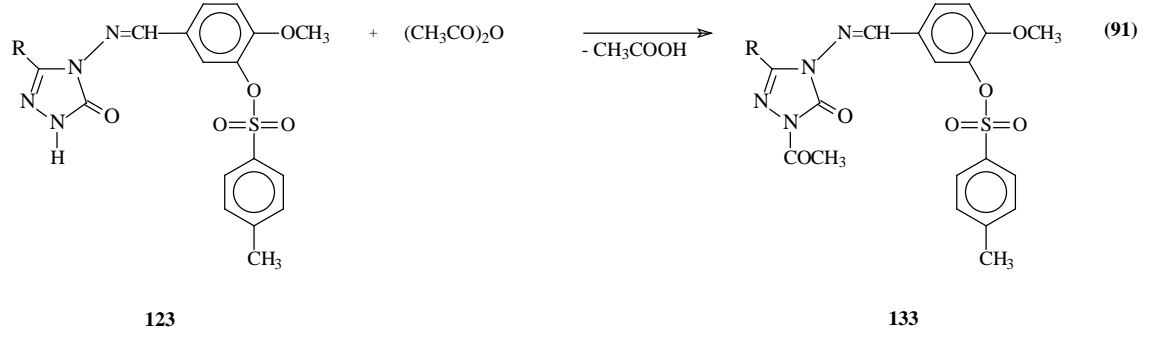
Çalışmanın sentez kısmının orijinal bölümünde 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) iki farklı açıl klorür ile reaksiyonundan elde edilen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla, ilk olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 106 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 86, 87). Bu reaksiyonla 8 adet yeni 106 tipi 3-metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (107), 3-etil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108), 3-n-propil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (109), 3-benzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (110), 3-*p*-metilbenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111), 3-*p*-metoksibenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (112), 3-*p*-klorobenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (113) ve 3-fenil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (114) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 6 adet yeni 115 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği olan 1-asetil-3-metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (116), 1-asetil-3-etil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (117), 1-asetil-3-n-propil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (118), 1-asetil-3-benzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (119), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (120) ve 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (121) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 88).



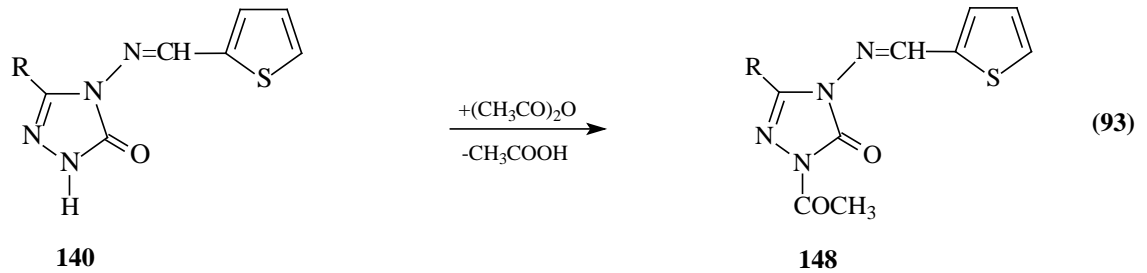
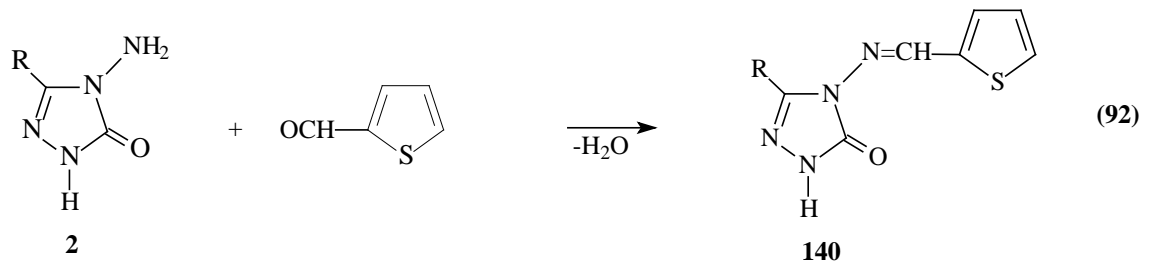
Çalışmanın sentez kısmının orijinal bölümünde son olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (122) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 123 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 89, 90). Bu reaksiyonla 9 adet yeni 123 tipi 3-metil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (124), 3-etil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (125), 3-*n*-propil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (126), 3-benzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (127), 3-*p*-metilbenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (128), 3-*p*-metoksibenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-

1,2,4-triazol-5-on (129), 3-*p*-klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (130), 3-*m*-klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131) ve 3-fenil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132) bileşikleri elde edilmiştir ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 6 adet yeni 133 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği olan 1-asetil-3-metil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134), 1-asetil-3-etil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135), 1-asetil-3-*n*-propil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136), 1-asetil-3-benzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) ve 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 91).



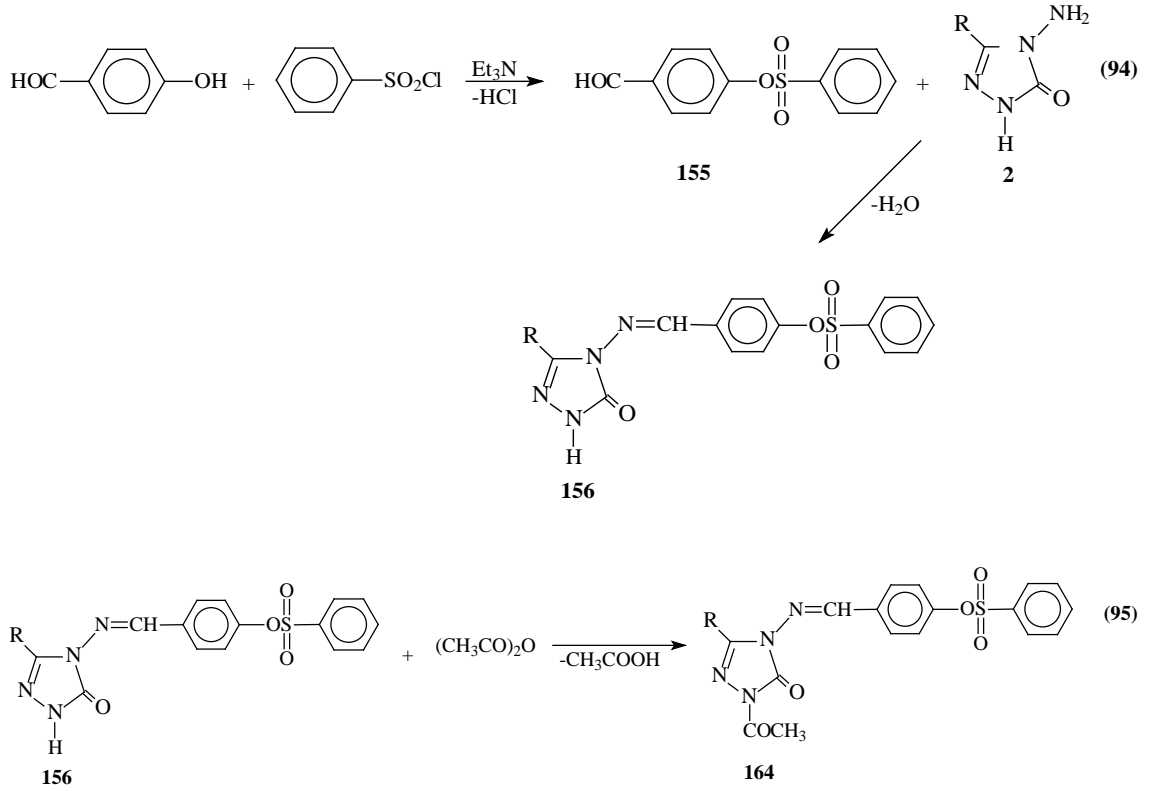


Çalışmanın sentez kısmının ikinci bölümünde, literatürde kayıtlı bazı bileşikler antimikrobiyal özellikleri incelenmek üzere tez kapsamında yeniden sentezlenmiştir. Bu amaçla ilk olarak 2 tipi bileşiklerin tiyofen-2-karbaldehid ile reaksiyonundan 7 adet 140 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 92). Bu reaksiyonla 7 adet yeni 140 tipi 3-metil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141), 3-etil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (142), 3-n-propil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143), 3-benzil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144), 3-*p*-metilbenzil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145), 3-*p*-klorobenzil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146) ve 3-fenil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 6 adet yeni 148 tipi 1-asetil-3-metil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (149), 1-asetil-3-etil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (150), 1-asetil-3-benzil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (151), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (152), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (153) ve 1-asetil-3-fenil-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (154) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 93) [105, 106].



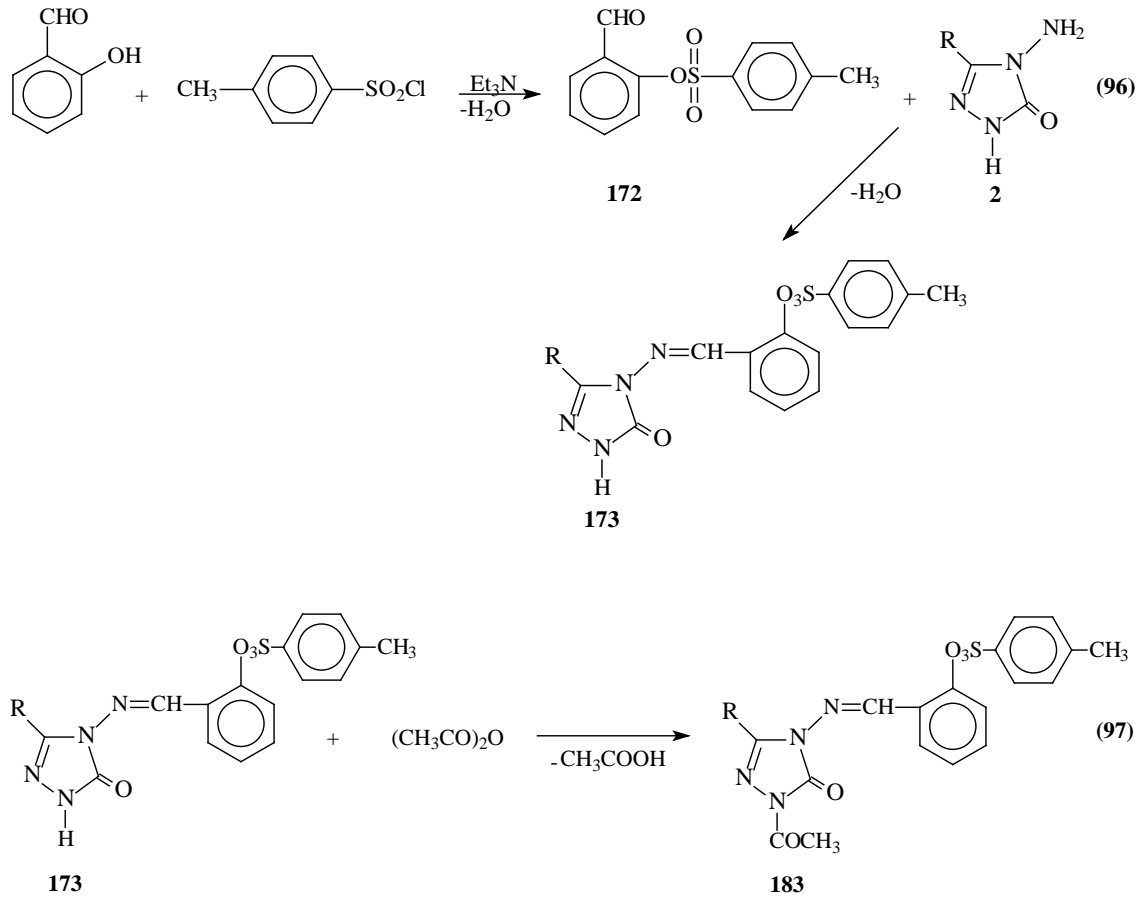
Bu amaçla ikinci olarak 4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-benzensulfoniloksibenzaldehidin (155) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 156 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklemler 94). Bu reaksiyonla 7 adet yeni 156 tipi 3-metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (157), 3-etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (158), 3-benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (159), 3-*p*-metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (160), 3-*p*-klorobenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (161), 3-fenil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162) ve 3-siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (163) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 7 adet yeni 164 tipi 1-asetil-3-metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (165), 1-asetil-3-etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (166), 1-asetil-3-benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (167), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (168), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (169), 1-asetil-3-fenil-4-(4-benzen-

sulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (170) ve 1-asetil-3-siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (171) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 95) [107, 108].



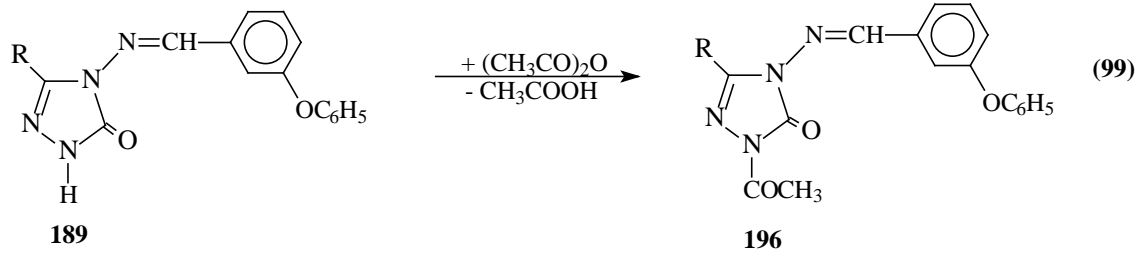
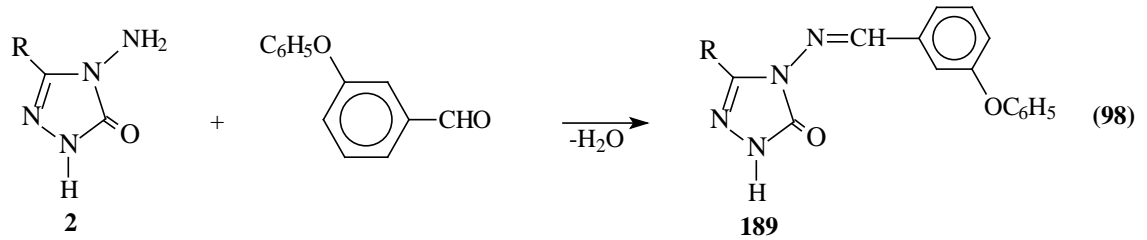
Bu amaçla üçüncü olarak, salisilaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzaldehydin (172) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 173 tipi 9 adet 3-metil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (174), 3-etil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (175), 3-n-propil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (176), 3-benzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (177), 3-*p*-metilbenzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (178), 3-*p*-metoksibenzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (179), 3-*p*-klorobenzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (180), 3-*m*-klorobenzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (181) ve 3-fenil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-

1,2,4-triazol-5-on (182) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 96). Bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 5 adet yeni 183 tipi 1-asetil-3-metil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (184), 1-asetil-3-etil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (185), 1-asetil-3-benzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (186), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (187), 1-asetil-3-fenil-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (188) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 97) [109-112].



Bu amaçla son olarak, 3-fenoksibenzaldehidin 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 189 tipi 6 adet 3-metil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (190), 3-etil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (191), 3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (192), 3-*p*-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-

5-on (193), 3-*p*-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (194) ve 3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (195) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 98). Bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 5 adet yeni 196 tipi 1-asetil-3-metil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (197), 1-asetil-3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (198), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (199), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (200), 1-asetil-3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (201) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 99) [113-115].



1.4. Oksidatif Stres, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

1.4.1. Oksidatif Stres

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek bir düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı ürünlerdir [116].

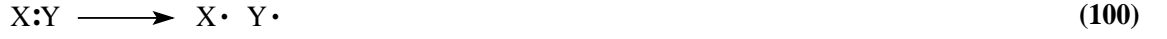
Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif hasara) "Oksidatif Stres" denir. "Oksidatif Stres" olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır [116, 117].

1.4.2. Serbest Radikaller

Kuantum kimyasına göre ancak iki ters spinli elektron bir bağın yapısına girebilir. Elektron çiftleri oldukça karalıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları "elektron çifti" halinde bulunur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte kalır (heterolitik parçalanma) ya da ayrılırlar (homolitik parçalanma). Eğer birlikte kalırlarsa kimyasal bağ heterolitik olarak parçalanır, homolitik olarak parçalanır ise serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp onların fonksiyonlarına engel olurlar. Bu özellikleri serbest radikalleri hem tehlikeli hem de kullanışlı yapmaktadır. Bu nedenle, serbest radikaller yaşam için gereklidir ve elektron transferinde, enerji üretiminde ve pek çok diğer metabolik olaylarda önemli ürünlerdir. Şayet zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Çoğu elektron çift halde bulunurken, serbest radikaller bu elektronları birbirinden ayırarak reaksiyonu durdururlar. Ama sonuçta serbest radikal kendine bir çift elektron alarak elektron çifti haline geçer, diğer elektron serbest radikal olur. Bu tip moleküller ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça aktiflerdir ve bu yüzden nüfuz edici özelliğe sahiptirler [118].

Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [119-121].

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



b) Normal Bir Molekülün Elektron Kaybetmesi İle: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde eşleşmemiş elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Örneğin, tokoferol ve askorbik asit gibi hücrel antioksidanlar, radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

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



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşurlar. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) olmakla beraber; C, N, S türevi olan radikaller ve inorganik moleküller de vardır. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Mo^{5+} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar [119, 120].

1.4.3. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal etkenlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu oksijen radikalleri üretilir. Oksijen radikalleri biyolojik sistemlerde

bulunan en önemli serbest radikallerdir. Bunlar arasında süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin (H_2O_2) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [120].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin olduğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R^{\cdot}), peroksil (peroksi) radikalleri (ROO^{\cdot}), alkoksil (alkoksi) radikalleri (RO^{\cdot}), tiyil radikalleri (RS^{\cdot}) gibi önemli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Tiyil radikalleri oksijenle tekrar reaksiyona girip sülfenil (RSO^{\cdot}) veya tiyil peroksil (RSO_2^{\cdot}) gibi radikalleri de oluşturabilirler [119, 120, 122].

Reaktivite radikale ve ortamda bulunan moleküle bağlıdır. İki serbest radikal karşılaştığında eşleşmemiş elektronları kovalent bağ yaparak birleşir. Ancak bunun sonucunda oluşan türler de reaktif olabilir. Buna örnek olarak NO^{\cdot} ve $O_2^{\cdot-}$ 'in çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir [120]:



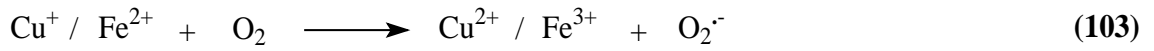
Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, in vivo şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [120, 123].

1.4.3.1. Süperoksit Anyonu ($O_2^{\cdot-}$)

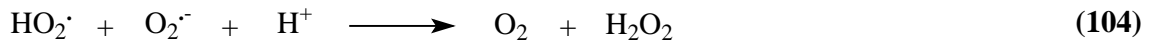
Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur.

Başlıca şu yollarla üretilmektedir [120, 124, 125]:

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

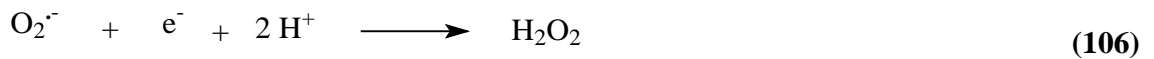
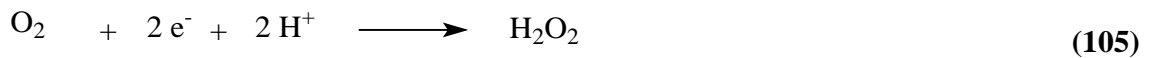


Süperoksit radikalinin önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H_2O_2 'ye indirgenir [119, 120]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini (HO_2^-) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu H_2O_2 oluşur [120].



1.4.3.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

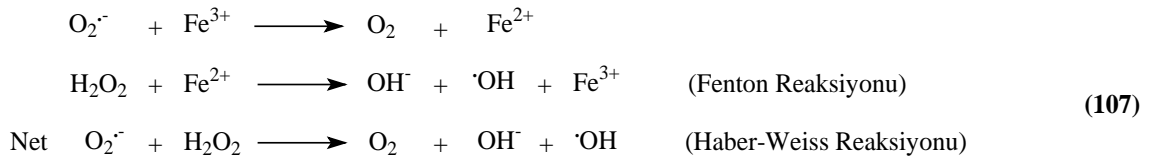
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H_2O_2 meydana gelir [120].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [120, 124, 125].

H₂O₂ bir radikal olmadığı halde, ROT içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü geçiş metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu sonucu; süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve daha çok hasar verici olan hidroksil radikaline dönüşür [120, 126].

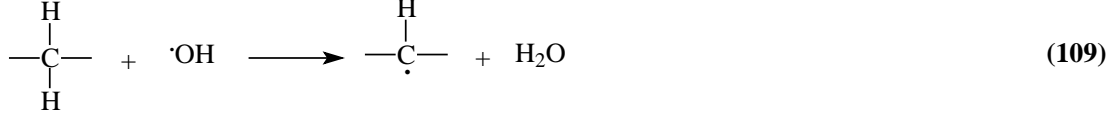
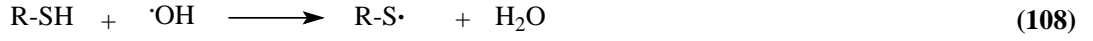
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den ·OH ve ⁻OH üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir [120]:



1.4.3.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Hidroksil radikali geçiş metalleri varlığında H₂O₂'nin indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu) oluşur. Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [120].

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve hasar verici radikal türüdür. Yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur [119, 120, 124]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi molekülerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS·), C merkezli organik radikaller (R·), organik peroksitler (RCOO·) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur.



Her tür biyolojik molekülle reaksiyona girse de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedefleridir. Nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ve proteinler (aromatik amino asitler) ile çeşitli radikalik tepkimeler verir [120].

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

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen bileşiğidir [119, 120, 122]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarı ömürlüdür [120, 127].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $\text{O}_2^{\cdot\cdot}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfirya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [120, 124].

1.4.4. Diğer Reaktif Türler

1.4.4.1. Azot Oksit ($\text{NO}\cdot$)

Azot oksit ($\text{NO}\cdot$) tek sayıda elektron içeren renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif azot oksitleri üretir.

NO kararlı bir serbest radikaldır ve fizyolojik şartlar altında birçok fonksiyonda rol oynar [127]. Hücre içi konsantasyonu fazla arttığında nöron ölümü ile sonuçlanan toksik olayları başlatır. Azot oksit, biyolojik sistemlerde O_2 , O_2^- ve geçiş metalleriyle reaksiyona girer. Metal ve tiyol içeren proteinlerle yürüyen reaksiyonlar, enzim aktivitelerinde zayıflamaya neden olur. Azot oksitin elektron transport zincirindeki demir içeren komplekslere saldırması, bozulmuş enerji metabolizmasıyla sonuçlanır. Azot oksit oluşumunun artması sinir hücreleri tahribatına yol açar [128].

1.4.4.2. Azot Dioksit (NO_2^-)

Azot dioksit, azot oksitin oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir. NO_2^- oldukça zehirli ve çok güçlü bir oksidanttır. Oksijen redüksiyonu sırasında NO_2^- 'ye maruz kalması durumunda araşidonik asit metabolizmasının NO_2^- konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Düşük miktarda NO_2^- 'nin araşidonik asit metabolizmasını büyük oranda artırdığı gözlenmiştir [129, 130].

1.4.4.3. Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Süperoksitin nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir. Peroksinitritin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi farklı toksik ürünlere dönüşürler [129].

1.4.4.4. Hipoklorik Asit ($HOCl$)

Hipoklorik asit radikal olmadığı halde ROS arasında yer almaktadır. Fagositik hücreler tarafından bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, 6 monosit, makrofajlar ve eozinofiller O_2^- radikalini üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz eder. Özellikle nötrofiller içerdikleri

myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyonu ile oluşan H_2O_2 'i klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'ye dönüştürür [131].

Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller (R^{\cdot}), peroksil radikalleri (ROO^{\cdot}) alkoksil radikalleri (RO^{\cdot}), tiyol radikalleri (RS^{\cdot}) gibi önemli serbest radikaller de oluşabilir. Bunlardan özellikle polidoymamış yağ asitlerinden meydana gelen peroksil radikali yarı ömrü uzun olan bir radikaldir. Tiyol radikalleri ise oksijenle tekrar reaksiyona girerek sülfenil (RSO^{\cdot}) veya tiyol peroksil (RSO_2^{\cdot}) vb. gibi radikalleri oluşturabilirler [129].

1.4.5. Serbest Radikal Kaynakları

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

I- Biyolojik Kaynaklar

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

II- İntrasellüler Kaynaklar

- Küçük moleküllerin otooksidasyonu
- Enzimler ve proteinler: ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin
- Mitokondrial elektron transportu

- Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450, sitokrom b₅)
- Peroksizomlar: oksidazlar, flavoproteinler
- Plazma membranı: lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipit peroksidasyonu
- Oksidatif stress yapıcı durumlar: iskemi travma, intoksikasyon

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda artırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürürler [132].

1.4.6. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri

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

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [119].

1.4.6.1. Lipit Peroksidasyonu

Bütün membran lipitleri poliansatüre yağ asitleri içerirler ve serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. PUFA (poliansatüre yağ asitleri), C=C yapısında karakteristik çift

bağa sahiptir. Hassas olan bu yapıdan H atomlarının hidroksil radikalleri tarafından koparılması sonucu dien konjugatlar olarak bilinen peroksit ürünler oluşur. Molekül içi çift bağlarının değişmesiyle dien konjugatlarının daha sonra oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikalleri oluşur. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşürler [119].

1.4.6.2. Protein Oksidasyonu

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

Serbest radikaller proteinleri yükseltgeyebilirler. Amino asitlere ve disülfid (S-S) bağlarına saldırırlar ve özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana getirirler. Bu reaksiyonlar sonucunda immunglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozularak fonksiyon kaybına uğrarlar ve proteolitik yıkım gösterirler [119].

1.4.6.3. DNA Oksidasyonu

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

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan

kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, dolayısıyla da hücrede fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bu yüzden DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilir, önemli bir hedeftir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde 10^4 kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [133-135].

1.4.6.4. Karbonhidrat Oksidasyonu

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

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

Oksijen radikalleri, yüksek viskoziteli sinovial sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbonhidrat polimerlerinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romtoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [119].

1.4.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlılar serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek için hem hücre içerisinde hem de hücre membranında etki gösteren birçok koruyucu mekanizmaya sahiptirler. Bu mekanizmalar gerek radikal üretimini engellemek gerekse oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Canlı organizmaların oluşturduğu bu sisteme “Antioksidan Savunma Sistemi” veya kısaca “Antioksidanlar” denilmektedir. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmakla beraber serbest radikal oluşumunu engelleyenler ve mevcut radikalleri etkisiz hale getirenler veya enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilir [136, 137]. Enzimatik olan ve enzimatik olmayan tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

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

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 [138].

Tablo 1.2. Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar

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

1.4.8. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının yedi başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [139-145].

1. Oksijen Radikal Absorbans Uygulaması (ORAC) : ORAC, peroksil-radikal etkileşimli oksidasyonların antioksidan sönümlendirilmelerini ölçer ve H-atomu transferi yoluyla, klasik radikal zincir kırılma antioksidan aktivitesi tarzını yansıtmaktadır [146]. Temel uygulamada, tampon çözeltide 2,2'-Azobis(2-amidinopropan)dihidroklörür'ün termal parçalanmasıyla üretilen peroksi radikalleri veya Cu^{+2} - H_2O_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. Inkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [140].

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 [141, 142].

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 [143].

5. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini: Bu metotta süperoksit anyon radikali giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre in vitro belirlenmektedir.

Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözüldürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [142].

6. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini: Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferozine 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 [142-144].

7. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [145] 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. Antimikrobiyaller

Antimikrobiyaller, bakteri, maya veya protozoon gibi mikroorganizmaları öldüren veya çoğalmalarını engelleyen maddelerdir. Antimikrobiyal maddelerin öldürücü etkisine mikrobiosidal, mikroorganizmaların üremelerini engelleyici etkisine mikrobiostatik etki adı verilir. Canlı olmayan obje veya vücudun dış yüzünün temizlenmesi için kullanılan dezenfektanlar da antimikrobiyal maddeler olarak bilinirler [147].

Kuzey İtalya’da 1991 yılında, bir buzulun altından yaklaşık 5310 yıl önce yaşamış olduğu tahmin edilen mummylanmış bir ölü bedeninin rektumunda saptanan *Piptoporus betulinus* adındaki mantarların mikobakterilere karşı antimikrobiyal etkilerinin bulunduğu bildirilmiş ve antimikrobiyal yani “mikroorganizmalarla savaşan mikroorganizmalar” kavramının temellerinin o zaman, hatta daha da öncesinde atılmış olabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyonları tedavi amacıyla, Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, 1909 yılında arsenik bazlı bir madde bulmuş ve sifilizin erken döneminde etkili

olduğunu gözlediği bu maddeye “salvarsan” adını vermiştir. Bu madde ile birlikte, 19. yüzyılın ortalarında Louis Pasteur’ün “bazı mikroorganizmaların diğerlerini öldürdüğü” şeklindeki gözlemi, daha sonra 1928 yılında İskoç bilim adamı Alexander Fleming’in stafilokokların gelişimini önlediğini tesadüfen fark ettiği ve “*Penicillium notatum*” adını verdiği mantarın kültür filtratı, daha sonra 1940’lı yıllarda Howard Florey ve Ernst Chain’in Oxford Üniversitesi’nde bu kültür filtratından izole ettikleri ve ondan milyon kere daha güçlü olan “penisilin tozu” mucizesi ve bunun ardından Alman farmakolog Gerhard Domagk’in streptokokları öldürdüğünü keşfettiği ve İsveçli bilim adamı Daniel Bovert’in “sülfonamid” adını verdiği boya maddesi, enfeksiyonlarla mücadelede bugüne kadar geliştirilecek olan pek çok antibiyotiğe ilham kaynağı olmuştur. Pasteur’ün dost mikroorganizmalarla ilgili sıra dışı buluşu, antibiyotikler için tam anlamıyla bir altın çağın başlangıcı olmuştur. Penisilin ve sülfonamidlerden sonra özellikle 30-60’lı yıllar arasında, başta daha geniş spektrumlu penisilinler olmak üzere hızla yeni antibiyotikler geliştirilmeye ve birçok enfeksiyon hastalığı başarıyla tedavi edilmeye başlanmıştır. Bunlar arasında, antibiyotiklerin “isim babası” olan Selman A. Waksman tüberküloz tedavisinde çığır açan streptomisini bulmuştur [148].

1.5.1. Antimikrobiyallerin Sınıflandırılması

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

1.5.1.1. Yapılarına Göre Antimikrobiyaller

1- Doğal Antimikrobiyaller: Çoğunlukla fungal kaynaklardan elde edilirler. Sentetik olanlardan daha toksiktirler. Benzilpenisilin ve Gentamicin bu grup antibiyotiklerdendir.

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

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

1.5.1.2. Etki Spektrumuna Göre Antimikrobiyaller

1- Mikrobiostatik: Mikroorganizmanın üremesi esnasında etki ederek çoğalmasını engelleyen biyolojik veya kimyasal ajanlardır. Uygulama alanlarına göre antibiyotik, dezenfektan ve antiseptikler olarak ayrılırlar. Ortamdan mikrobiyostatik uzaklaştırıldığında yeniden bakteri çoğalmaya başlar. Genellikle laboratuarlarda kullanılan bakteriyostatikler arasında sodyum azid ve tiomersal sayılabilir. Bakteriyostatik antibiyotikler bakteriyel protein sentezi, DNA repikasyonu veya diğer bakteriyel hücre metabolizmasını engelleyerek etki gösterirler. Bu grup antibiyotikler arasında Tetracyclines, sulfonamides, Spectinomycin, Trimethoprim, Chloramphenicol, Macrolides, Lincosamides gibi bileşikler sayılabilir.

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

1.5.1.3. Hedef Mikroorganizmaya Göre Antimikrobiyaller

1- Antibakteriyel: Antibiyotikler genellikle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ajanlardır. İnsanlar ve hayvanlar için toksisiteleri genellikle düşüktür. Fakat bazı antibiyotiklerin uzun süre kullanımı bağırsak florasının bakteri sayısını azaltarak sağlıklı bireylerde negatif bir etki yapar. Bu tür durumlarda tedavi süresince veya

sonrasında probiyotiklerin kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik terimi orjinalinde canlı organizmadan elde edilen bileşik olarak anlaşılmaktadır. Fakat sulfonamidler gibi sentetik antimikrobiyalde vardır. 20. yüzyılda antibiyotiklerin keşfi, gelişimi ve klinik kullanımı sayesinde bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı ölüm oranı azalmıştır. Antibiyotik çağı nitroglisertin ilaçların pnömonik uygulamaları ile başlamış, sonrasında. 1945 ile 1970 yılları arasında birçok farklı ve oldukça etkili bileşiklerin keşfi ve geliştirilmesi ile altın çağını yaşamıştır. Fakat 1980'den sonra sayısı giderek artan bu yeni ilaçlarla birlikte bakteriyel direnç problemi de ortaya çıkmaya başlamıştır.

Antibiyotikler ilaçlar arasında en çok kullanılan maddelerdir. Örneğin yatan hastaların % 30 veya daha fazlası antibiyotik tedavisi almaktadır. Ayrıca antibiyotikler viral solunum sistemi hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Direnç problemi mevcut antibiyotiklere dirençli patojen bakterilere karşı etkili ajanların araştırılması için yeni bir çaba gerektiğini göstermektedir. Bu konu ile ilgili olası stratejiler, bilinmeyen veya kültürü yapılmayan mikroorganizmalar tarafından üretilen biyoaktif bileşiklerin tanımlanması için farklı çevresel örneklerin ve metagenomik uygulamaların sayısının artırılmasının yanı sıra bakteriyel hedefleri gösteren küçük moleküler laboratuvarların geliştirilmesi olarak sıralanabilir.

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

bazı olgularda hücreden salınması aşamasında inhibe ederek etki gösterirler. Fakat antibiyotiklerde olduğu gibi bazen antiviral ilaca direnç geliştirebilir.

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

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

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

6- Esansiyel Yağlar: 21 bitkisel esansiyel yağ ve iki esans *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteriditis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Listeria monocytogenes* gibi gıda kaynaklı patojenlere karşı etkinlikleri araştırılmıştır. Defne, tarçın, karanfil, kekik yağının çoğunun bakteri üzerine inhibitör etkileri saptanmıştır. Farmakope (kodeks) de yer alan ve antimikrobiyal etkisi bilinen esansiyel yağlar şu şekildedir: tarçın yağı, karanfil yağı, okaliptüs, sarımsak, keklik otu, lavanta, limon, nane, kekik vb.

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

1.5.1.4. Etki Mekanizmalarına göre Antimikrobiyaller

1- Hücre Duvarı Sentezini Bozanlar: İnsan hücrelerinde hücre duvarı bulunmadığı için insan hücrelerinin yapısını bozamazlar.

- a. Penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak etkili olanlar: Beta laktamlar
- b. PBP'lere bağlanmaksızın direkt olarak hücre duvarı sentezini bozanlar: Vankomisin, teikoplanin.

2- Sitoplazmik Membran Geçirgenliğini Arttıranlar: Sitoplazmik membrana etkili antimikrobiyaller; membran yapısında bulunan maddeleri parçalayarak, sterollere bağlanıp geçirgenliği bozarak veya sterol sentezini engelleyerek etki gösterirler. İnsan hücresinin sitoplazmik membranı, bakteriler ve mantarlar gibi diğer sellüler yapıların sitoplazmik membranlarına oldukça benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, sitoplazmik membran geçirgenliğini arttırarak etkili olan antimikrobiyaller, sistemik olarak kullanıldığında insan hücreleri üzerinde toksik etkide bulunurlar. Başlıcaları şunlardır; Amfoterisin-B, nistatin, azoller, polimiksin-B.

3- Protein Sentezini Bozanlar: İnsan (60S+40S) ve bakteri ribozomları (50S+30S) yapısal farklılık gösterdiği için ribozoma bağlanarak etki gösteren antimikrobiyaller insan ribozomlarına ve protein sentezine zarar veremezler.

- a. Ribozomların 30S alt ünitesine bağlananlar: Aminoglikozidler, tetrasiklinler.
- b. Ribozomların 50S alt ünitesine bağlananlar: Kloramfenikol, makrolidler, linkozamidler.

4- Nükleik Asid Sentezini Önleyenler: İnsan DNA/RNA sentezinde kullanılan topoizomerazlar ile mikroorganizma nükleik asid sentezlerinde kullanılan enzimler farklı olduğu için insan hücrelerine bu yönde toksik etkileri bulunmaz.

- a. Transkripsiyonu önleyenler (DNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu): Rifampisin.
- b. Süpersarmal oluşumunu önleyenler (DNA girase inhibitörleri): Kinolonlar.

5- Antimetabolik Aktiviteliler: Sülfonamidler, trimetoprim, izoniazid [149, 150].

1.5.2. Antimikrobiyal Direnç

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

Antibiyotiklere karşı direnç gösteren bakteriler dünyada ve ülkemizde hastanelerin de önemli bir sorunu haline gelmiş bulunmaktadır. Antibiyotiklerin yanlış kullanımı sonucu hastalar metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vankomisine dirençli Enterokok (VRE) ve çoklu dirençli gram negatif çomaklar gibi bakterilerle kolonize veya enfekte olabilmektedir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımı *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının insidansında artış ile birliktelik göstermektedir. Dirençli bakterilerin ortaya çıkması, seleksiyonu ve yayılması hastanelerde hasta sağlığını tehdit etmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, hasta morbidite ve mortalitesinin artması ve hastanedeki yatış süresinin uzaması ile

sonuçlanmaktadır. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olma olasılığını azaltmakta ve uygun antibiyotik tedavisinin gecikmesine yol açmaktadır. Uygun olmayan veya gecikmiş antibiyotik tedavileri ağır enfeksiyonu olan hastaların daha kötü seyretmesi ve hatta ölümüne neden olabilmektedir.

Hastanede yatan hastaların antibiyotik tedavisi alma olasılıkları çok yüksek olup, hastanelerde kullanılan antibiyotiklerin % 50'si uygun olmayan bir şekilde kullanılmaktadır. Hastanelerde uygun olmayan antibiyotik kullanımları, antibiyotiklere direnç gelişmesini tetikleyen ana sebeplerden biridir [151].

1.5.2.1. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

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

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

Ayrıca ilaç direnci bakteriler arası 3 farklı genetik yolla geçebilmektedir:

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

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

1. Konjugasyon
2. Transdüksiyon
3. Transformasyon olarak sıralanabilir [151, 152].

1.5.3. Antimikrobiyallerin Geleceği ve Direncin ۆnlenmesi

Yeni antibiyotik grupları, ۆzellikle direnç sorununun aşılması açısından, umut vaat ediyor gibi gۆrۆnmektedir. Bununla birlikte, yakın zamanda ۆzellikle linezolide karşı Gram pozitif direncinin gelişmiş olduğu bilinmektedir. Telitromisine karşı pnۆmokok direnci için de tıp dۆnyası alarmdadır. Gerek istenmeyen etki profillerinin daha iyi olması, gerekse ilaç etkileşimlerinin daha az ortaya çıkması bu yeni antibiyotik gruplarının tedavide gۆvenle kullanılabileceğini dۆřündürmektedir. Ancak, pazara sunulduktan kısa sۆre sonra ciddi istenmeyen etkileri nedeni ile piyasadan çekilen yeni antibiyotikler olduğundan, çoğu yۆksek maliyetli olan yeni ilaç gruplarının etkinlik ve gۆvenlilik açısından daha titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Son otuz yıla damgasını vuran direnç sorununun gۆnۆmۆz antibiyotiklerinin etkinliğini ۆnemli ۆlۆde sınırlandırdığını gۆrۆlmektedir. Aksine, yeni geliştirilen antibiyotik sayısı giderek azalmıştır. Bunun başlıca nedeni, ilaç firmalarının kār kaygısıyla finansal kaynaklarını ve çalışma ortamlarını, antibiyotikler gibi gۆreceli olarak daha kısa sۆreli kullanımları olan ilaçlardan kronik hastalıkların (ۆrn, hipertansiyon, diyabet, vs.) tedavisiyle ilgili ilaçların araştırılmasına yۆnelmiř olmalarıdır.

Her ne kadar yeni antibiyotiklerden söz edilse de, özellikle direnç sorununun önüne geçebilmek, istenmeyen etkileri ve ilaç etkileşimlerini en aza indirmek açısından, yeni olmaktan da öte yepyeni hedeflerin saptanması, yepyeni mekanizmaların belirlenmesi ve bunlara yönelik yepyeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bunun için akademi, biyoteknoloji, düzenleyici kuruluşlar, ilaç endüstrisi ve sağlık bakım hizmeti sunan kurumlar işbirliği içinde çalışmalıdır. Bu arada daha spesifik hasta grupları üzerinde yapılacak kontrollü çalışmalarla da daha dar spektrumlu antibiyotiklerin geliştirilmesi, böylece geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının getirdiği olumsuzlukların önlenmesi sağlanabilir [149]. Ayrıca bakteriyel direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bilinen direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, bakteriyel direnç izlem programlarının geliştirilmesi, hastane infeksiyon kontrol programlarının geliştirilmesi, antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi ve eğitim gibi uygulamalar antimikrobiyallere karşı direncin engellenmesinde yapılabilecek diğer uygulamalar arasında sıralanabilir [153].

1.5.4. Antimikrobiyal Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi

Mikroorganizmalar antibiyotiklere karşı çok değişik şekilde duyarlılık gösterirler. Bu durum, hem antibiyotiklerin yapısına ve hem de mikroorganizmaların türüne göre değişebilir. Bu bakımdan gerek koruyucu amaçla ve gerekse en önemlisi sağaltım için kullanılacak antimikrobial ilaçların spesifik hastalık etkenine karşı olan statik ve/veya sidal etkisinin çok iyi belirlenmesi gereklidir.

Mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılığın saptanmasında, yaygın olarak kullanılan, başlıca 2 yöntem vardır.

1) Tüp Dilüsyon Tekniği: Bu teknik antimikrobiyal ilaçların MİK (minimal inhibitör konsantrasyonu) ve MLK (minimal letal konsantrasyonu) değerlerini belirlemede yardımcı olur. Bu amaçla, Mueller-Hinton buyyonunda antimikrobiyal ilacın 2 veya 10 katlı dilüsyonları yapılarak gittikçe azalan yoğunlukta ilaç içeren dilüsyonları elde edilir. Örn. ilaç 1 ml'de 256 µg'dan başlayarak, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5,

0.25, 0.12 µg/ml giderek azalan şekilde iki katlı sulandırılır. Üzerlerine, izole edilen test mikroorganizmanın 24-48 saatlik sıvı besiyeri kültüründen 0.1 ml. miktarında ekilir ve iyice karıştırıldıktan sonra 24-48 saat 37 °C' de inkube edilir. Tüplerdeki üreme gözle değerlendirilir. Böylece üremenin olmadığı son dilüsyon MİK değeri olarak kabul edilir. Üremenin olmadığı bu son dilüsyondan alınan 0.1 ml. miktarındaki inokulum 10 ml sıvı besiyerine (veya agara) ekilerek uygun bir süre inkubasyonda tutulur. Tüpte üremenin olmaması MLK değerini, üremenin olması MİK değerini yansıtır. Agarda ya bazı koloniler meydana gelecek veya hiç koloni oluşmayacaktır. Koloni oluşursa MİK değerini, oluşmazsa MLK değerini belirler.

2) Disk Difüzyon Tekniği: Kirby-Bauer yöntemi olarak da bilinen bu teknikte, test mikroorganizmanın 6-8 saatlik buyyon kültüründen (hafif bulanık) Mueller-Hinton agar plaklarına 0,1-0,2 ml miktarında ekilir ve bir bagetle iyice yayılır (steril swab'ta aynı amaç için kullanılabilir). Agarın yüzeyi oda ısısında kuruduktan sonra (5-10 dk), agarın yüzeyine çeşitli konsantrasyonda değişik antibiyotikleri içeren diskler yerleştirilir ve 24-48 saat inkube edilir. Bu sürenin sonunda diskler etrafındaki inhibisyon zonları kompas veya cetvelle ölçülür ve standart zon tablosu ile karşılaştırılarak duyarlı (S), indermediate (İ) ve duyarsız (R) olarak değerlendirme yapılır.

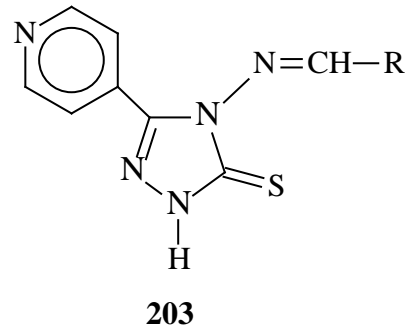
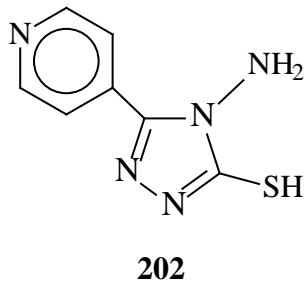
Kirby-Bauer yönteminde, aynı zamanda, bir ilacın sıvı besiyerinde saptanan (MİK değeri mg/ml) ile agar üzerindeki zon çapı/mm karşılaştırılarak da duyarlı intermedier ve dirençli bölgeler grafikte belirlenebilir. Böylece, kandaki konsantrasyonunun ne olacağı saptanır. Ayrıca, zon çapına göre MİK değerlerini de bulmak mümkündür. Disk diffüzyon yöntemi az masraflı, az zahmetli ve kolay uygulanırlığı yanı sıra, bir petri kutusunda 5-6 antibiyotiğe karşı duyarlılığı belirlemek ve en etkili olan ilacı saptamak mümkündür. Bu nedenle çok fazla tercih edilmektedir.

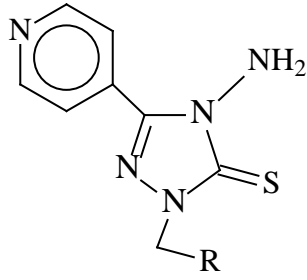
3) Diğer teknikler: Mikrotitrasyon ve agar içinde dilüsyon yöntemleri daha az başvurulan teknikler arasındadır [154].

Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının artması, antibiyotiğe dirençli patojenik mikroorganizmaların ortaya çıkması gibi durumlardan dolayı yeni mikrobiyal

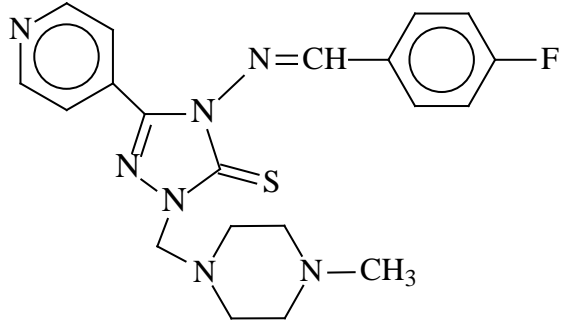
bileşiklerin sentezlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. 1,2,4-triazol bileşikleri terapötik önemi yüksek olan önemli bileşiklerdendir. Bunların arasında 1,2,4-triazol halkaları ve bunları içeren poliheterosiklik bileşikler bulunmaktadır. Antimikrobiyal aktiviteyle ilgili olarak, yapılan çalışmalardan bazıları aşağıdaki verilmiştir.

Birçok ilaca karşı direnç geliştirmiş ölümcül mikroorganizmaların (gram negatif ve gram pozitif patojen bakteriler gibi) son yıllarda ortaya çıkması nedeniyle yeni antibakteriyal ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Azol türevleri bunlardan biridir. 1,2,4-triazol halkası bulunduran Flukonazol, Itrakonazol, Vorikonazol, Ravukonazol ve Posakonazol önemli antifungal ilaçlardır. 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkaları ya da çekirdeği bulunduran bileşikler, Schiff baz türevleri anti-enflamatuvar, antiviral gibi değişik biyolojik aktivitelere neden olmaktadır. Schiff baz türevleri antikanser ilacı olarak sentezlenmiştir ve Mannich baz türevleri antimikrobiyal ajan olarak aktivite gösterebilmektedirler. Norfloksasin, Siprofloksasin ve Ofloksasin solunum, boşaltım, sindirim sistemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için etkilidir. Bunlar yapılarında metil piperazin veya piperazin halkası içerirler. Bunların yanında, amino ve merkaptto gruplarını içeren heterosiklik moleküller sentezlendiğinde nükleofilik merkezli, elektrofillerle etkileşime geçebilen Mannich ve Schiff baz yapılarında 1,3,4-oksadiyazol ve 1,2,4-triazol türevlerinin de antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. S-etillenmiş bileşiklerin farklı bakterilere karşı antimikrobiyal etkileri gözlemlenmiştir, ancak *Candida tropicalis* ve *Candida albicans*'a karşı böyle bir etkileri gözlemlenememiştir [155]. Bu çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



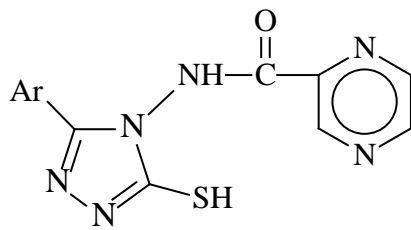


204

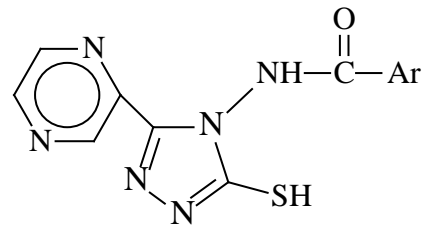


205

Tüberküloz tedavisi için de 1,2,4-triazol türevlerinin kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Tüberküloz streptomisin, aminosalisiklik asit ve isoniazid ile tedavi edildiğinde gelişmiş ülkelerde ölüm oranında azalmalar gözlenmiş ancak gelişmekte olan ülkelerde bu düşüş gözlenememiştir. Çok farklı tip ilaçlarla (Eetiyonamid, Aminosalisiklik Asit, Sikloserin, Amikasin ve Kapreomisin gibi) ve bu ilaçların kombinasyonu ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Pirazinli triazol türevleri tüberküloz tedavisi için geliştirilip antibakteriyal, antifungal ve antitüberküler etkileri in vitro şartlarda araştırılmıştır. Bunun sonucunda benzen halkasının antitüberküloz etkisine katkıda bulunmadığı ve pirazinin 3 pozisyonunda olmasının antitüberküler ve antifungal etkisini arttırdığı anlaşılmıştır [156]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



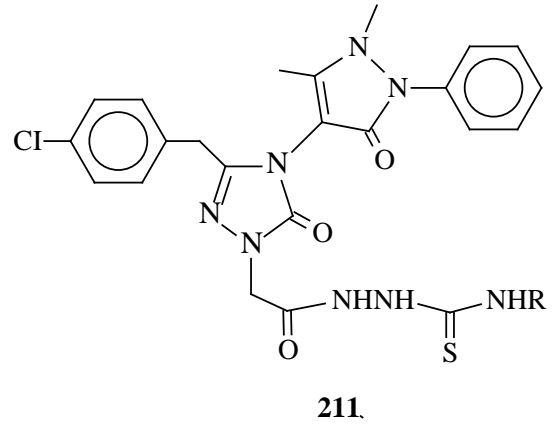
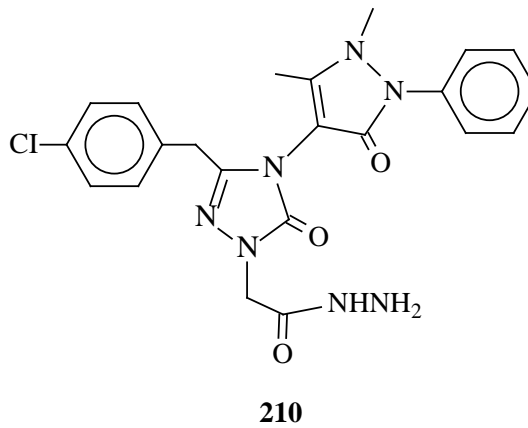
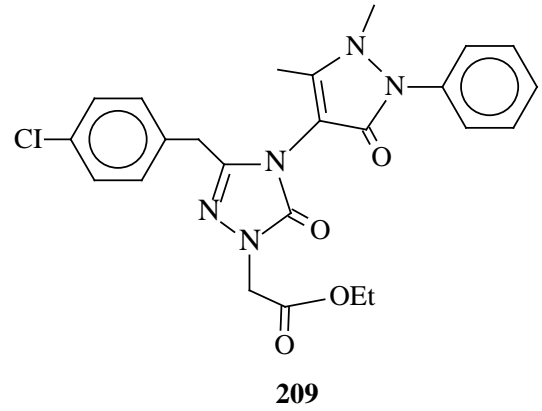
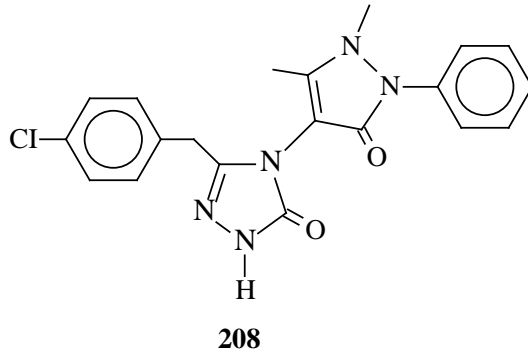
206

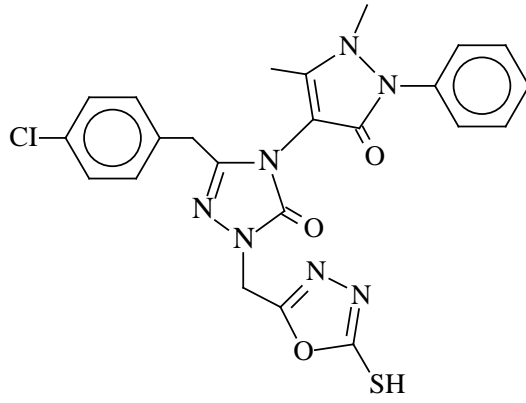


207

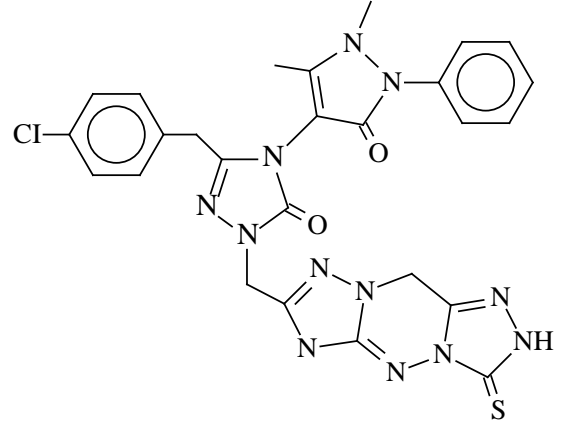
Birçok ilaca karşı direnç geliştirmiş patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır ve bu hastalıkların mortalite yüzdesi de hızla yükselmektedir. Bunun bir sebebi direnç kazandıkları için yeterli tedavinin uygulanamaması iken ilaçların ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalara bu ilaçlar uzun süreli tedavilerde verildiklerinde ciddi sağlık sorunlarının oluştuğu

gözlemlenmiştir. Farklı ilaçların geliştirilmesinin yanı sıra farklı ilaçların bir arada verilmesi de bu gibi problemleri çözmek için kullanılabilir bir yöntemdir. Bu şekilde tedavinin süresi kısaltılarak yan etkilerin de bir kısmının engellenebileceği düşünülmektedir. Pirazolin türevleri ağrı ve enflamatuvar tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca antimikrobiyal etkileri de vardır. 1,2,4-triazol türevlerinin de çok farklı biyolojik etkileri olabilmektedir. Bunlara örnek olarak antimikrobiyal, antienflamatuvar, antitümöral, analjezik, antihipertensif ve antiviral verilebilir. Bu nedenle kullanımları yaygınlaşmıştır. Yapısal olarak imidazola benzeyen bu bileşiklerin daha yavaş metabolize olması, oral biyoyararlanımları ve sterol sentezine etkilerinin düşük olması nedeniyle imidazolden daha avantajlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı da imidazol yerine kullanımı başlamıştır. Halojen atomu ile hidrojen atomunu çıkartmak yeni sentezlenen bir bileşiğin biyolojik aktivitesini geliştirmek için yapılan bir stratejidir ve triazol moleküllerinde bu yöntem denendiğinde de antimikrobiyal aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir [98]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.

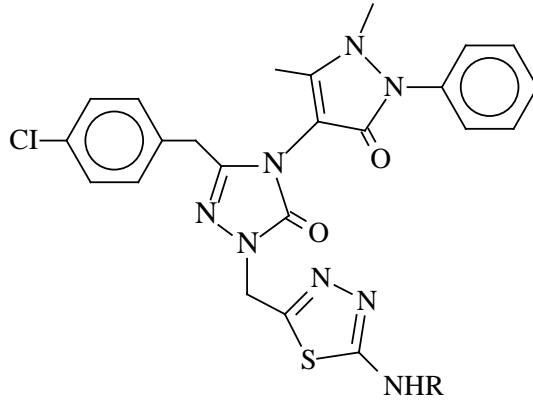




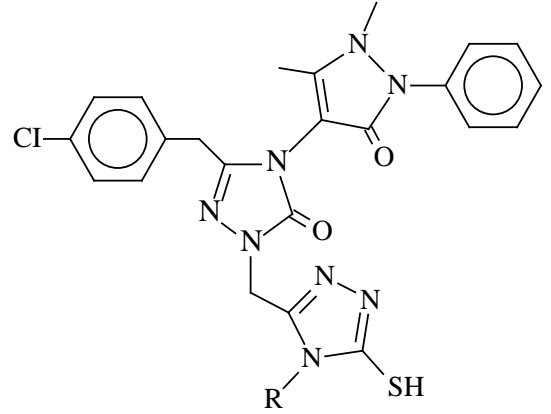
212



213

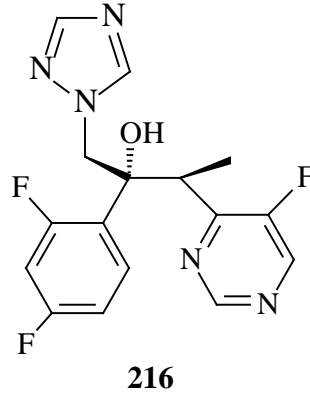


214

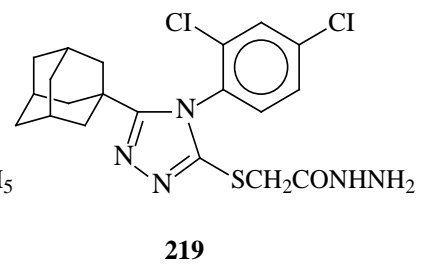
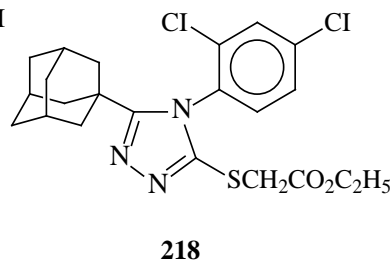
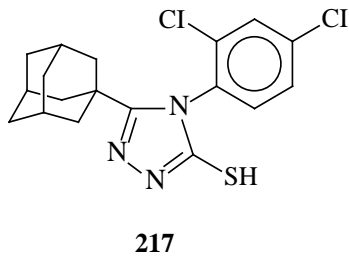


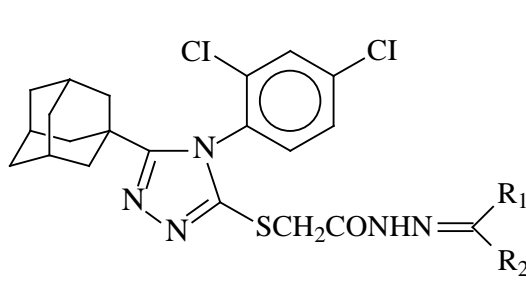
215

Triazol türevi vorikonazolün antifungal aktivitesinin itrakonazol ve amfoterisin B ile karşılaştırıldığı bir makalede, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Bipolaris* spp., *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus arrhizus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Sporothrix schenckii* kullanılmış ve ayrıca çok farklı maya türlerinde (*lastoschizomyces capitatus*, *Candida* (13 tür), *Cryptococcus neoformans*, *Hansenula anomala*, *Rhodotorula rubra*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Sporobolomyces salmonicolor* ve *Trichosporon beigeli*.) de araştırmalar devam etmiştir. Mikrodilüsyon testi sonuçlarına göre vorikonazol adlı yeni triazol türevinin en az karşılaştırıldığı maddeler kadar etkili olduğu ve geniş spektrumlu olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [157]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.

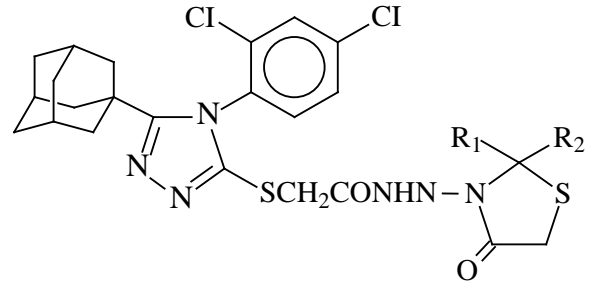


Yapılan bir çalışmada, 5-aril-3-iminoksietil-1,2,4-triazol bileşiğinin antimikrobiyal ve antifungal özellikte olduğu ve 4-aril-5-piperidinilmetil-3-benziltiyo-1,2,4-triazol'ün antioksidan özelliğiyle beraber antiviral etkisinin de olduğu belirtilmiştir. 4-aril-5-adamantil-3-merkapt-1,2,4-triazol'ün antifungal ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur. 3-merkaptasetik asit içeren 5-adamantil-4-aril-1,2,4-triazol bileşiği *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* suşları ve amfisilin ve mikonazol pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Genelde *C. Albicans*'a bileşiklerin etkisi düşük ya da yokken, diğer suşlara karşı antibakteriyal bir aktivitesinin olduğu gözlemlenmiştir. Bileşiklerin spiro türevlerinin *B. subtilis*'e düşük antibakteriyal etkileri varken diğer suşlarda etkileri yüksek düzeyde bulunmuştur [18]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



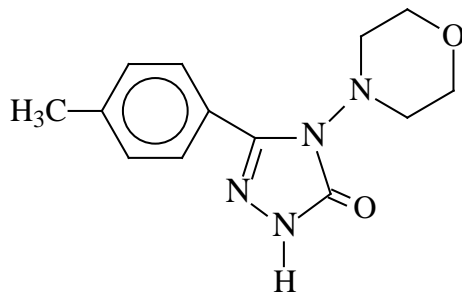


220

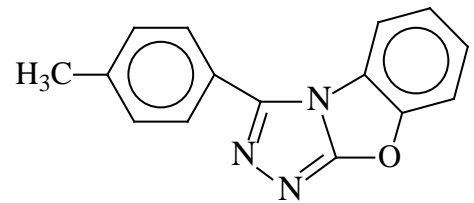


221

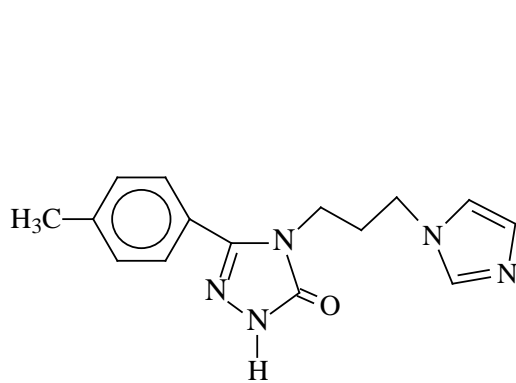
Yüksek nitrojen içeren heterosiklik bileşikler farklı sektörlerde kullanılmaktadır ve son yıllarda kullanımları daha da artmıştır. Tıbbi alanda ise azoller antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Bu alanda konazol en önemli bileşiklerden biridir. Ayrıca bitkileri korumak için de kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin ana hedefi lanosterolün sitokrom P-450'ye bağlı 14 α -demetilasyonunu kokatalize eden hem proteini olarak bilinmektedir. Yeni triazol bileşikleri de bu demetilasyonunu inhibe edebilmektedirler ve antifungal özelliklerinin bir kısmı bu durumdan kaynaklanmaktadır. Triazollerin bir başka bileşik ile kaynaşması sonucunda triazolün farklı biyolojik etkileri olabilmektedir. Bunlara pestisit, antidepresan, herbisit boyası gibi etkiler sıralanabilir. Piridin, piridazin, tiyadiazol gibi gruplar triazole eklenebilmektedir. Triazol halkasına morfolin veya indol-3-il-etil eklendiğinde *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı etkili olduğu ve imin bağı ve hidrazid fonksiyonu olan bileşiklerde *E. aerogenes*, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *B. careus*'a karşı orta düzeyde etkilerinin olduğu saptanmıştır. En iyi antimikrobiyal etkinin 5-merkaptio-1,3,4-oksadiazol halkası içeren 1,2,4,-triazol çekirdekli metilen bağlı bileşiklerde olduğu saptanmıştır [97]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



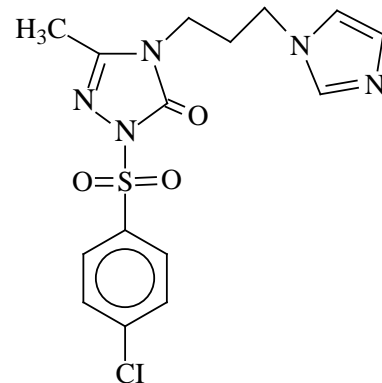
222



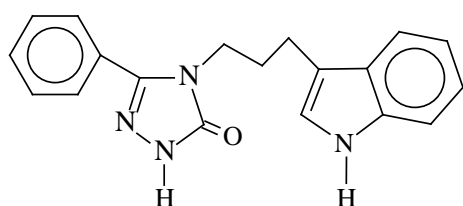
223



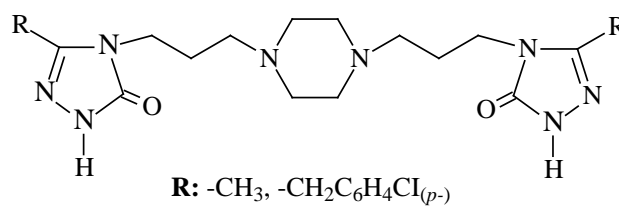
224



225

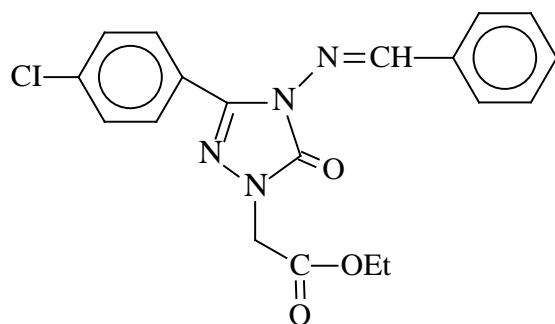


226

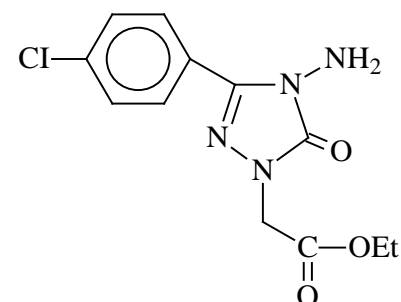


R: -CH₃, -CH₂C₆H₄Cl(*p*-)

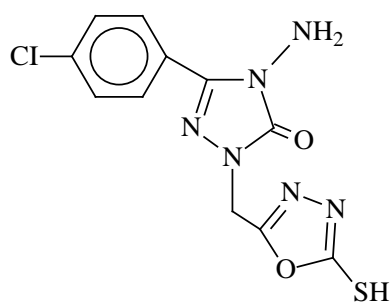
227



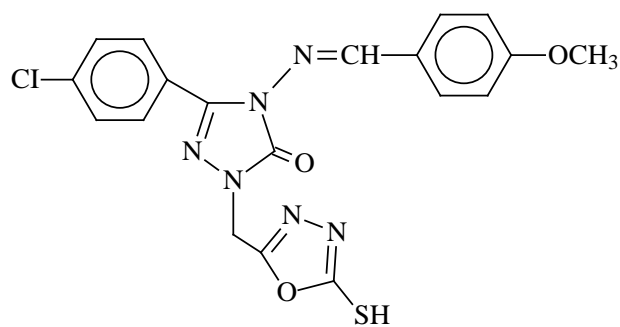
228



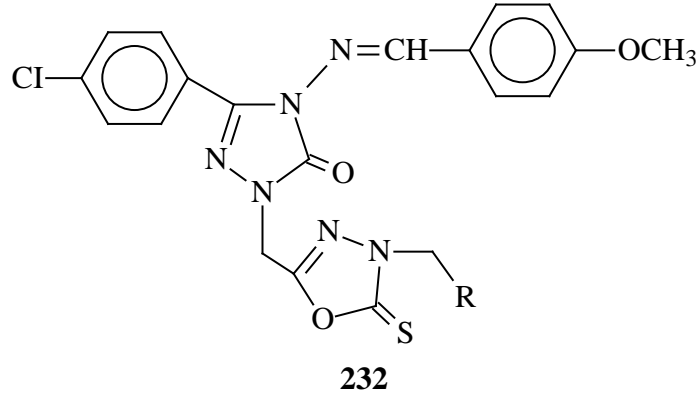
229



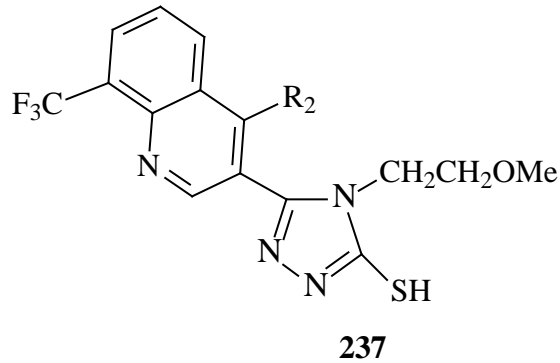
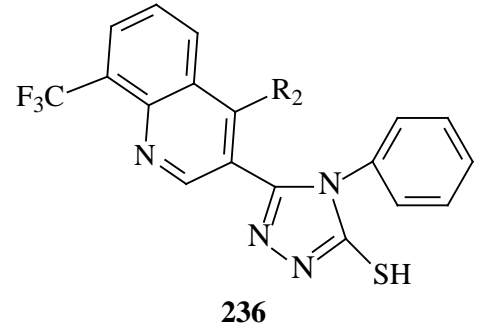
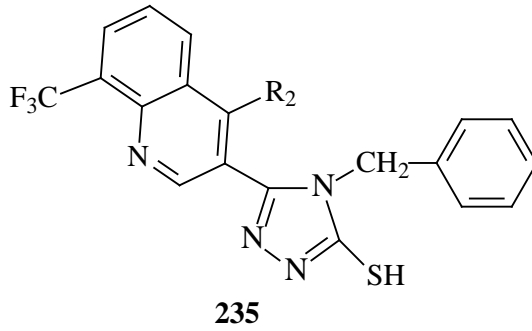
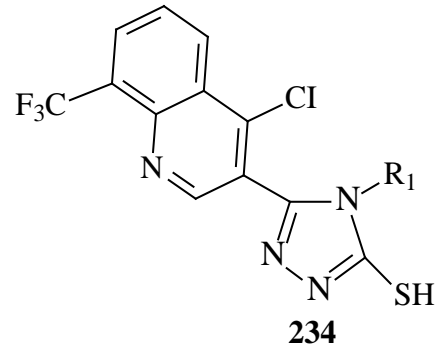
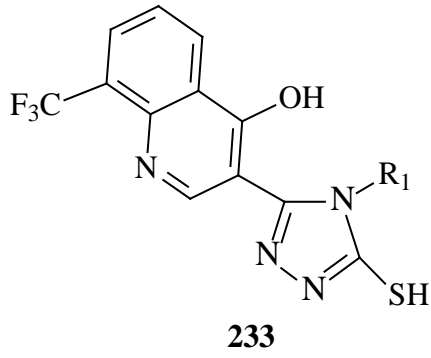
230



231

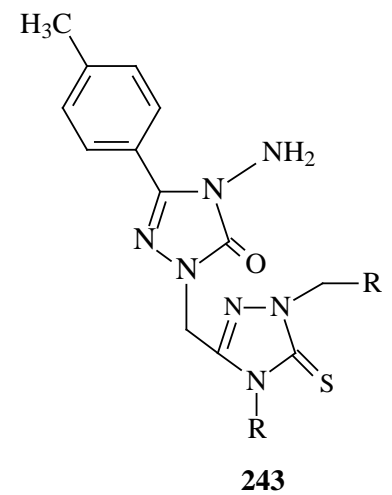
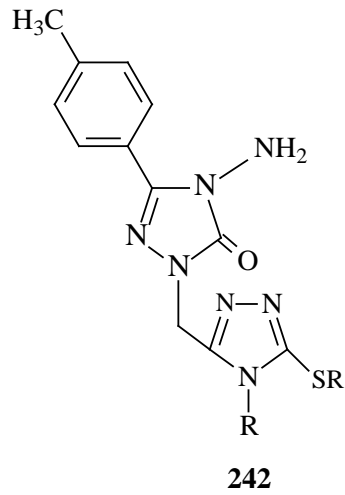
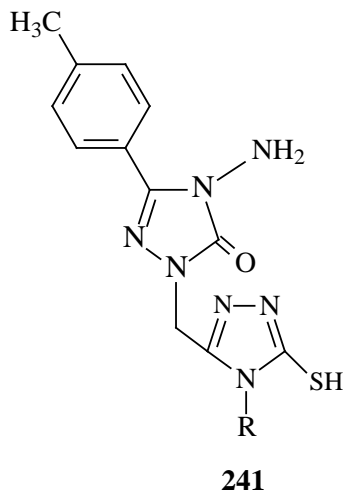
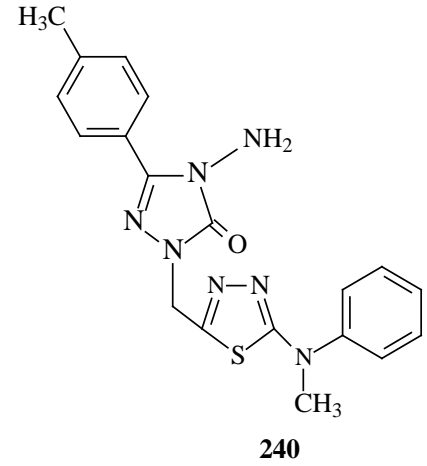
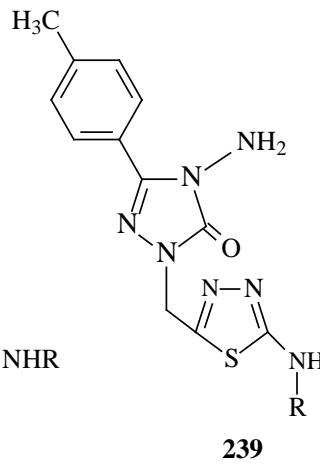
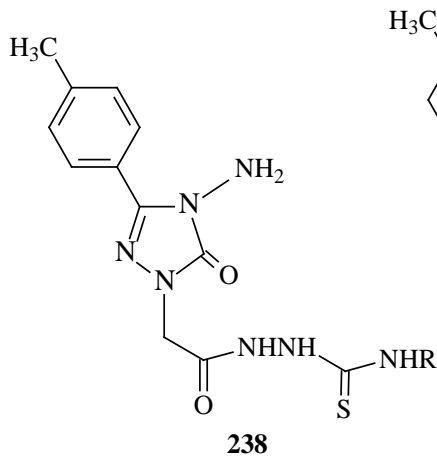


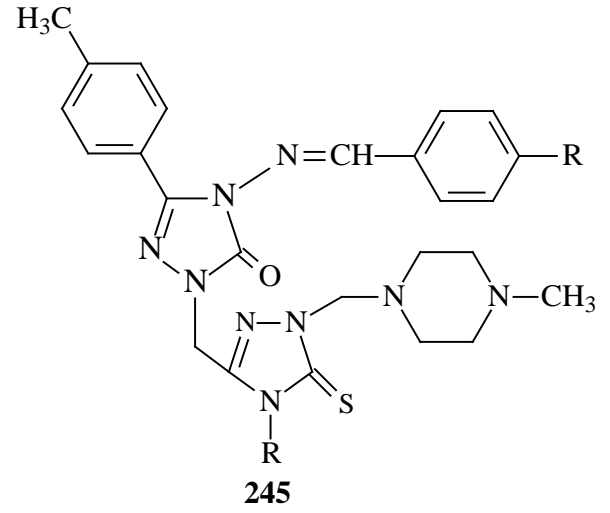
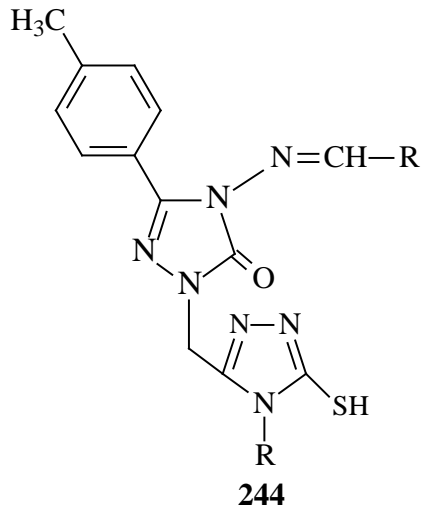
Kinolin doğal bir bileşiktir ve birçok biyolojik aktivitesi olduğu için büyük bir öneme sahiptir. Kuinolin türevlerinin antimalaryal, anti-enflamatuvar, antikanser, antibiyotik, antihipertansif, PDGF-RTK inhibe edici ajan, ve anti-HIV özellikleri vardır. Biyolojik özelliklerinin yanı sıra geliştirilmiş elektronik ve fotonik özellikleri bulunan nano ve meso yapıların hazırlanmasında da kullanılmaktadırlar. Ayrıca florinli yapılarında tıbbi açıdan önemi büyüktür. Yapılan bir çalışmada, triflorometil grubu taşıyan kuinolin molekülü ile biyolojik aktivitesinin yüksek olduğu bilinen 1,2,4-triazol bileşiği birleştirilmiş ve in vitro antimikrobiyal etkilerine bakılmıştır. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* suçları bu çalışma için kullanılmıştır. Zon inhibisyon testi, seri dilüsyon tekniğiyle antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Antifungal etkisi için *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffeii* ve *Trichophyton mentagrophytes* suçları kullanılmıştır. Kuinoline bağlı aktif amin grubu, triazole bağlı -SH, -CH₂CH₂OCH₃ and -Ph grupları, aril gruplarının eklenmesi, triflorometil grubunun bulunması biyolojik aktivitelerini arttırırken, benzilik grubunun bulunması biyolojik etkilerini azaltmıştır [158]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



Eperozolid, oksazolidinon sınıfından bir antibiyotiktir. Morfolin ve oksazolidinon halkaları birbirine flurofenilen bağlantısıyla bağlıdır. Bunun gibi başka bir antibiyotik olan Linezolid ise morfolin içermez ancak piperazin halkaları içerir. Fungal enfeksiyonlar için kullanılan Itrakonazol, posakonazol ve ketokonazol gibi moleküller ise piperazinin yanında bir ya da daha fazla triazol halkasına da sahiptir. 1,2,4-triazol çekirdeği içeren birçok molekül de terapötik amaçlı kullanılmaktadır. Bunların içerisinde Ribavirin antiviral amaçlı, Rizatriptan antimigren için, Vorozol, Letrozol ve Anastrozol ise antitümoral amaçlı kullanılmaktadırlar. Ayrıca 1,2,4-tiyadiazol türevleri

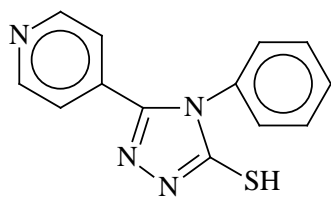
de önemli biyolojik aktivitelere neden olan heterosiklik moleküllerdir ancak sadece kefözopram antibiyotik olarak kullanılmaktadır. 1,2,4-triazol bileşiklerinin Mannich baz türevlerinin de antitüberküler, antimalaryal, antikanser ve analjesik ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir. N-metilpiperazin veya morfolin içeren Mannich baz türevlerinin ise antibakteriyal etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Piperazin çekirdeği içeren Prazosin, Lidoflazin ve Urapidil ise kardiyovasküler rahatsızlıklar için etkili ilaçlardır. Bunların yanında florin atomu içeren bileşiklerin farklı biyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir [159]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



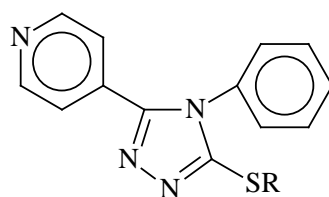


1,2,4-triazol içeren bileşiklerin antitümör amaçlı kullanılmaları için farklı moleküller sentezlenmiştir. 1,2,4-triazol-5-bir halkalı bileşiklerin Schiff baz türevleri sentezlenmiş ve asetik asit hidrazidin Schiff baz türevlerinin sadece meme kanserinde, 2-fenil-etilidenamino ve 2-fenil-etilamino bileşiklerinin ise küçük hücreli olmayan akciğer karsinoma ve meme kanserinde etkili bir antitümör ajanı oldukları tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise Schiff baz ve Mannich baz yapılarını taşıyan 1,2,4-triazol türevleri üretilmiştir. Bakteri ve maya suşları kullanılmış ve agar-kuyucuk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal aktiviteleri tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiyazol, 1,3,4-tiyadiyazol ve/veya morfolin, piperazin halkaları ve yapıları bulunan bileşiklerin çoğu heterosiklik yapısındadır ve antimikrobiyal etki göstermiştir. Ancak piridinil halkası bulunan bileşiklerin farklı antimikrobiyal etkisinin olduğu bulunmuştur. Bu durum, nitrojen atomunun heterosiklik halkadaki pozisyonuyla ilişkilendirilmiştir [160].

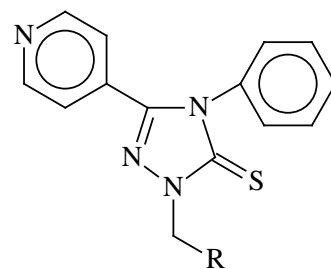
Piperazin veya morfolin halkaları içeren bileşikler, örnek olarak linezolid, Eperezolid, AZD2563 ve Itraconazol, antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle antibiyotiklerin içerisinde bulunmaktadır. Oksazolidinon veya 1,2,4-triazol halkaları gibi azol halkaları da içermektedirler. Bu özellikleri barındıran terapötik ajanlardan Vorozol, Letrozol ve Anastrozol gibi bazı bileşikler meme kanseri tedavisinde de kullanılmaktadırlar [160]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



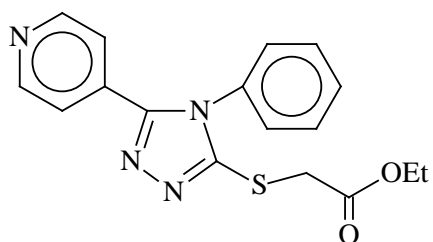
246



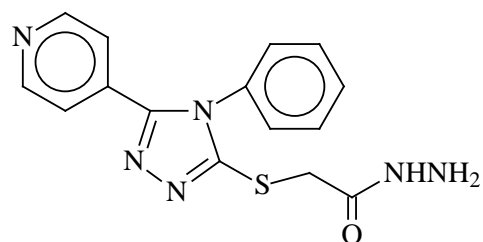
247



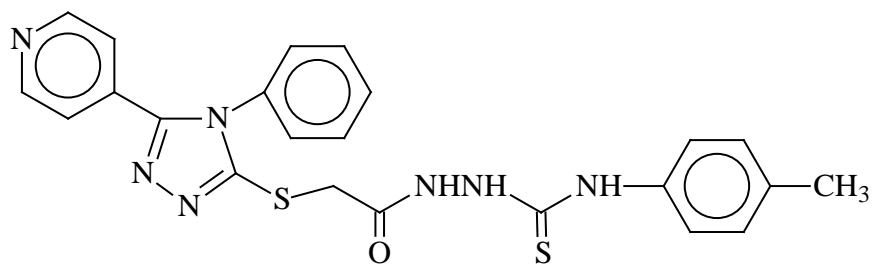
248



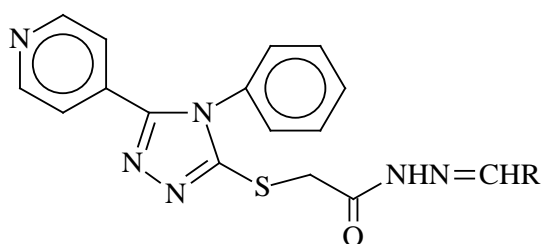
249



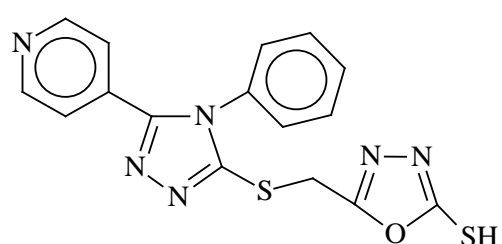
250



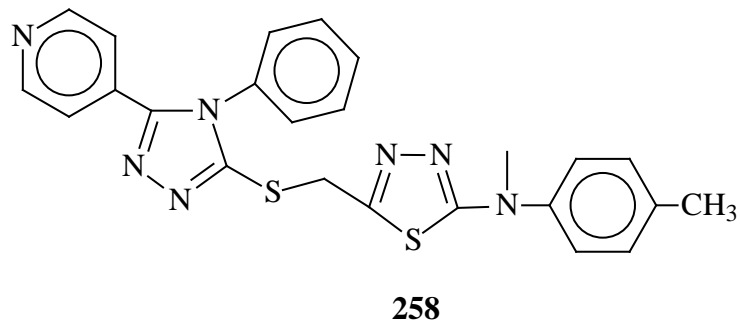
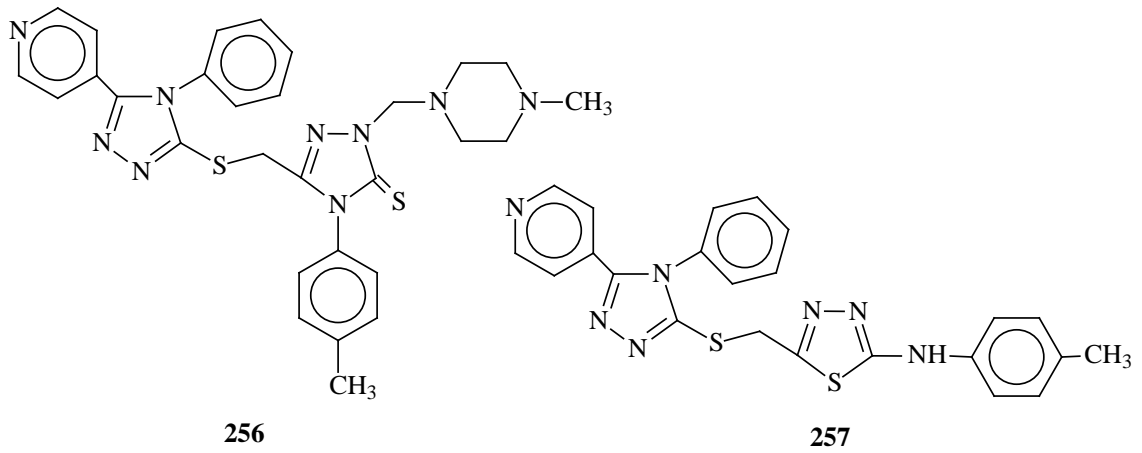
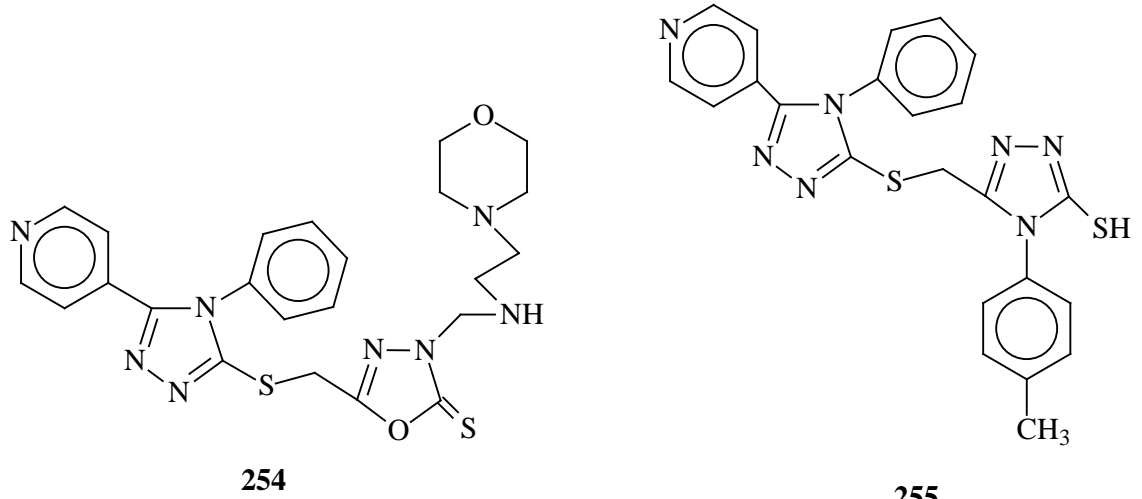
251



252

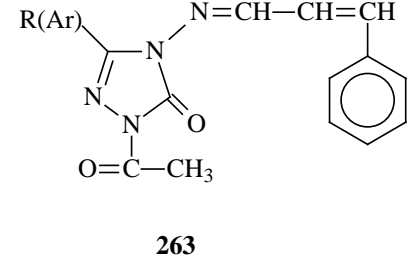
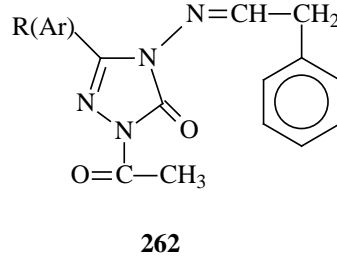
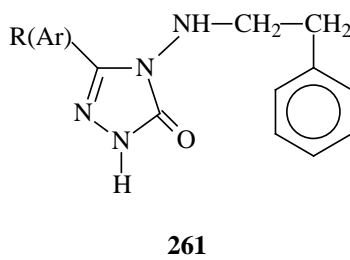
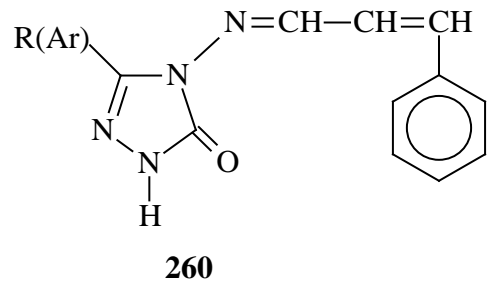
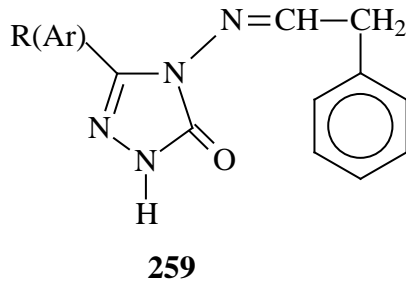


253

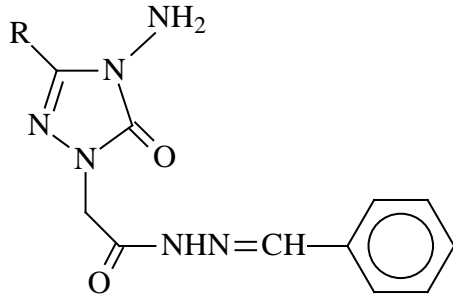


Antitümör ilacı olarak da kanser tedavilerinde kullanılmak için geliştirilen 1,2,4-triazol türevleri bulunmaktadır. 1,3,4-tiyadiazolil-1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazolil-1,2,4-triazol türevlerinin Mannich bazlarının biyoaktiviteleri araştırılmıştır. Bunların içerisinde Schiff bazları, piperazin veya morfolin halkaları içeren türevler ve bazılarında florofenil bulunmaktadır. Yapılan çalışma sonucunda 1,2,4-triazol çekirdeği bulunan moleküllerin farmakolojik etkiyi arttırdığı bulunurken N-metilpiperazin veya morfolin içeren

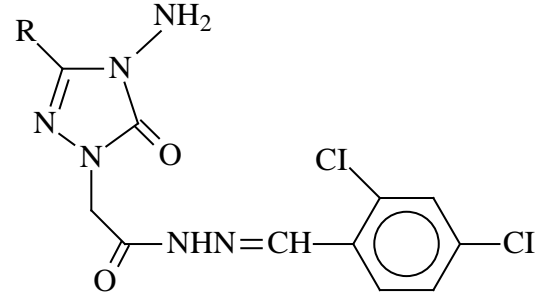
moleküllerin bunların yanında 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkaları ve alkilleştirilen türevlerin de antimikrobiyal etkisi gösterilmiştir. Bunun yanında bu üç farklı yapı birleştirilip antimikrobiyal etkilerine de bakılmıştır. Heterosiklik üçüncü halka olarak morfolin veya metil piperazin Mannich reaksiyonu ile eklendiğinde hiçbir antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir. Feniletilenamin ve feniletilamino grupları taşıyan triazol türevlerinin antitumoral etkilerinin olduğu tümör hücre hatlarıyla yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur[161]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



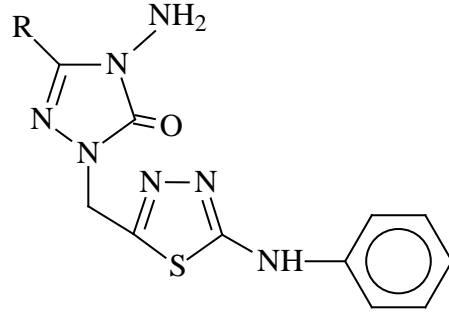
Amfotericin B içerisinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal azol türevlerinin insan üzerinde toksik etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ilaçlara da direnç kazanılması şu anda kullanılan ilaçlardan farklı kimyasal yapıda ilaçlar sentezlemeye bizleri itmektedir. 5-okso-1,2,4-triazol halkaları içeren ve tiyosemikarbazid yapısındaki heterosiklik bileşikler bu amaçla geliştirilmiştir [1]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



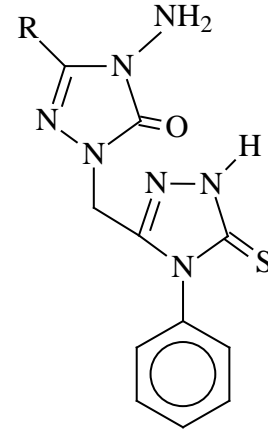
264



265



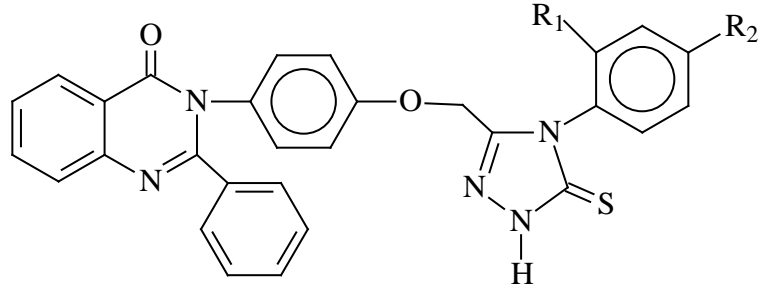
266



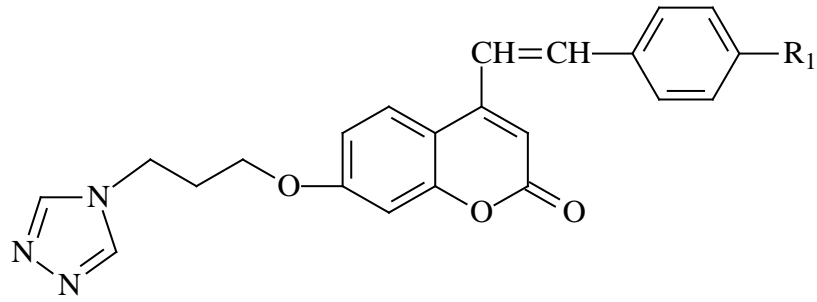
267

Yapılan birçok araştırma sonucunda elde edilen verilere göre 3-{4-[nitrofenil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-metoksi}fenil}-2-fenil-3H-kinolin-4-on *Aspergillus niger*'e karşı, (2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(4-nitrostiril)-2H-kromen-2-one *Candida albicans*'a karşı, 7-(4-klorofenil)-5H-6,7-dihidroimidazo-[2,1-c]-[1,2,4]triazol-3-tiyol Mikonazol'den daha fazla antifungal özelliğe sahiptir. 5-fenil, 4-(eklenmiş) amino, 3-merkpto 1,2,4-triazol, 3(2,4-diklorofenoksimetil)-7(3,4diklorofenil-5H-6,dihidroimidaz[1,2,4]triazol Amfisilin ve kloroamfenikolden daha etkili, 5-[2-(eklenmiş sulfamoil)-4,5-dimetoksi-benzil]-4aril-s-triazol-3-tiyon *E. coli*'ye karşı, anti-bakteriyal etkiye sahiptir. Alkanolik asit türevleri, [4-Amino-3-Ariloksi alkil, 5-Merkpto-1,2,4-Triazol] ve 5-[(Bifenil-4-iloksi)metil]-4-n-butil-3-merkpto-(4H)-1,2,4-triazol anti-enflamatuvar etkiye sahiptir. 4-amino-3-fenil-5-okso-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il-asetik asit 2,4-diklorobenzilidenhidrazit meme kanserine karşı antikanser özelliğine sahiptir. 5-[(bifenil-4-iloksi)metil]-4-fluorofenil-3-merkpto-(4H)-

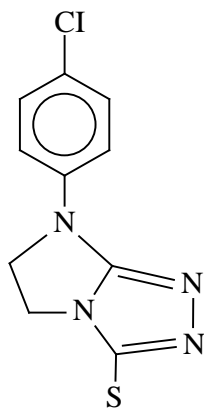
1,2,4-triazolün analjestik etkisi bulunmaktadır. 3-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metoksi]-fenil}-2-fenil-3H-kuinazolin-4-on'un *Plasmodium falciparum*'a karşı antimalaryal aktivitesi vardır [162]. Çalışmada biyolojik aktiviteleri incelenen ve çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri aşağıda verilmiştir.



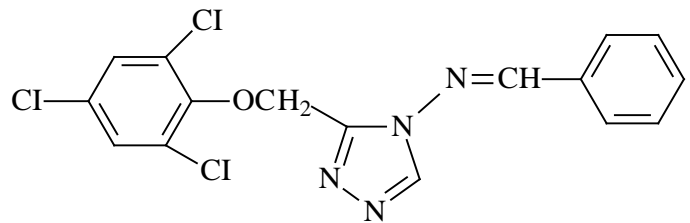
268



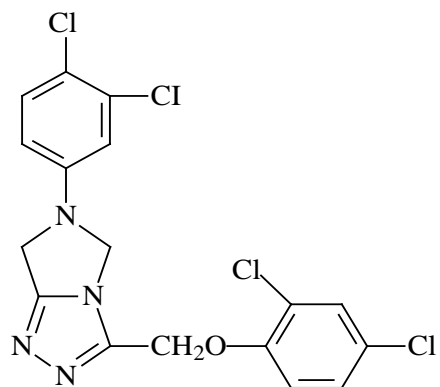
269



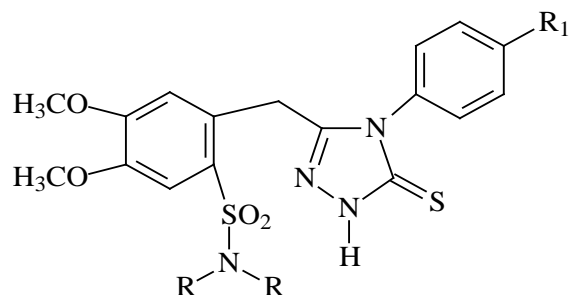
270



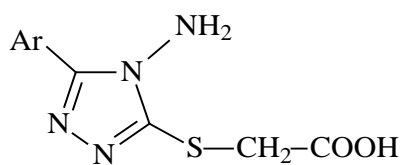
271



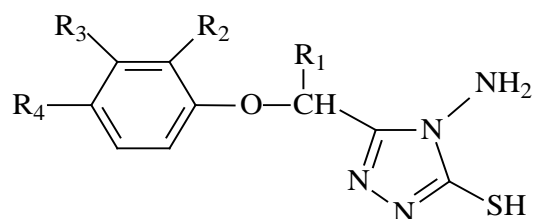
272



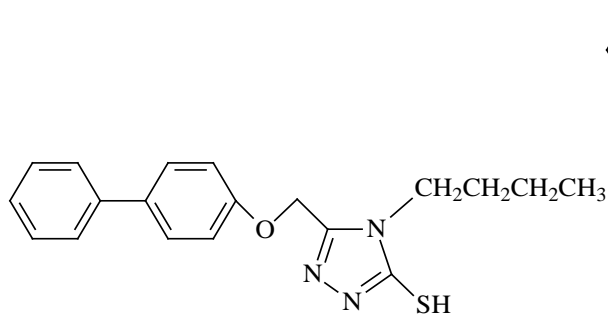
273



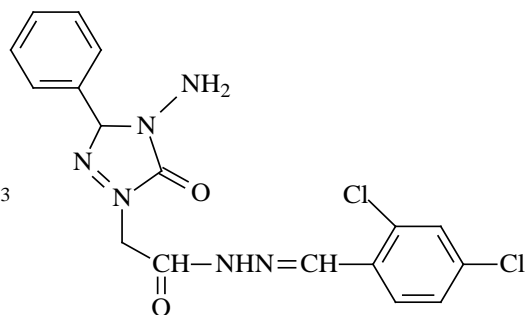
274



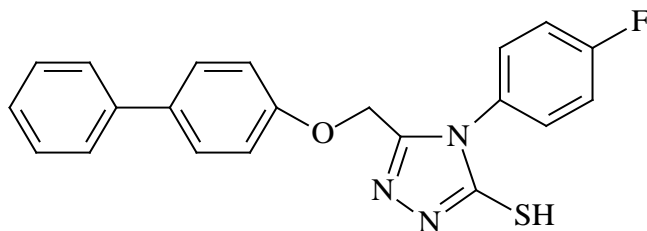
275



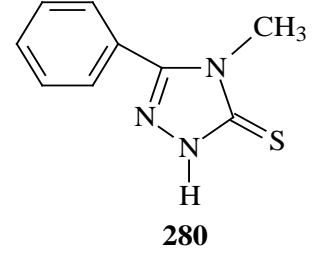
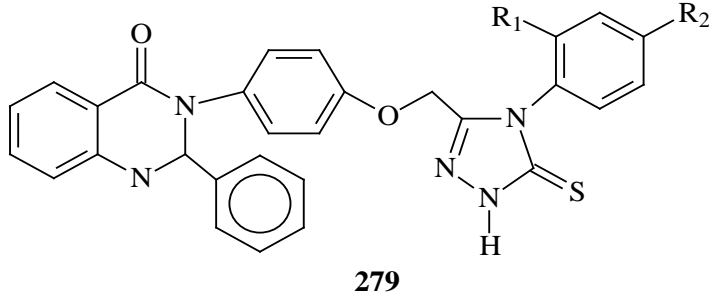
276



277



278



1.6. Susuz Ortamda pH Değeri

Sulu çözeltilerde pH değeri suyun otoprotoliz sabitinin (K_w) izahıyla ilgilidir. İfade,

$$pH \equiv -\log CH_3O^+ = -\log K_w + \log COH^- \quad (110)$$

ile verilir. Bu tanımlama suya benzer çözücülere kolayca uygulanabilir. Bunlar amfolittir ve otoprotolize uğrarlar. Suyun iyonlar çarpımı K_w çözücüye göre değişir. Suda olduğu gibi saf çözücülerin nötrallik noktası dengedeki liyonyum ve liyat iyonlarının konsantrasyonlarıyla belirlenir.

$$pH_{nötrallik} = -\log \sqrt{K_w} \quad (111)$$

Sudakine benzer ilişki susuz çözücülerde de bulunabilir. Çeşitli çözücüler farklı K değerlerine sahip olduğundan nötralleşme noktalarındaki pH değerleri de farklıdır. Benzer şekilde verilen aktivitede asit çözeltilisinin pH'sı tüm çözücülerin nötralleşme noktasındakinden aynı miktarda farklılık göstermez. Bu tanımlamanın genel anlatımı örneğin 0.1N kuvvetli asit olan $HClO_4$ 'ün nötral amfiprotik çözücüler kullanıldığı dikkate alınmadığında yaklaşık pH değeri 1'dir, bu değer suyun nötrallik noktasında 6 birim, formik asitten 2.1 birimle etanolden 8.7 birim ve sıvı amonyaktan 10 birim farklıdır. Bu farklılık çeşitli çözücülerdeki farklı iyonik ürünlerden meydana gelir.

Eğer pH liyonyum iyonları bulunmadan belirlenebilirse (sadece amfiprotik çözücülerde meydana gelir) üniversal bir skala bulunabilir. Fakat hidrojen iyonu aktivitesi bütün çözücüler için geçerlidir. Aşağıdaki eşitlik bütün çözücülere uygulanabilir [163].

$$P_A = -\log a_{H^+} \quad (112)$$

Susuz ortamlarda pH değerleri genel olarak pH_s şeklinde gösterilir ve tanımı su ortamındaki gibi yapılır. Buna göre, susuz ortamdaki pH_s solvatize olmuş proton aktivitesinin eksi logaritması olarak verilir. Ancak susuz ortamlarda seyreltik çözeltiler üzerinde,

$$pH_s = paH \quad (113)$$

çalışıldığından ve seyreltik çözeltilerde de asidin çok az bir kısmının çözüldüğü dikkate alınır solvatize olmuş proton konsantrasyonu, aktif proton konsantrasyonu gibi kabul edilir ve

$$pH_s = -\log[SH^+] = -\log[SH_2^+] \quad (114)$$

olur. Ancak pratikliği nedeniyle çoğu zaman pH_s yerine suda olduğu gibi sadece pH yazılır. Amfiprotik çözücülerde de solvatize olmuş protondan söz edilebilir. Ancak çözücüdeki proton pH_s olarak değil, pK_s olarak alınır. Bu durum,

$$[SH_2^+] = [S^-] \quad (115)$$

şeklinde ifade edilir. Buna göre,

$$K_s = [SH_2^+][S^-] \quad (116)$$

şeklinde verilir [164].

1.6.1. Çözücüler ve pH Ölçümü

Karışım ya da saf susuz ortam çözücülerindeki hidrojen iyonlarının aktifliği için potansiyometrik ölçümlerle ilgili uluslararası pH kabulünün tanımı henüz

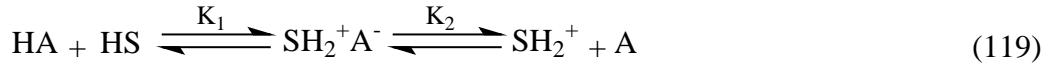
yapılmamıştır. Geniş bir seri çözücü için zordur. Bu seride bir çeşit geniş kimyasal özellikler bulunur. Çözücü tipinin sınıflandırılması bile zordur. Amfiprotik çözücüler hem asidik hem bazik özelliğe sahiptirler ve eşitlik 66'da su için belirlendiği gibi bir K_s otoprotoliz sabiti ile karakterize edilir. Bu sınıf içinde sudan daha fazla asidik olan çözücüler protojenik olarak isimlendirilir ve daha bazik olanlar protofilik olarak değerlendirilir. Dipolar aprotik çözücüler etkin olarak H^+ verme eğilimine ve asitliğe sahip değildirler. Fakat büyük dipol momentleri ve orta yükseklikte dielektrik sabitlerine sahiptirler. Burada protofilik çözücüler profobik tiptekilerden daha iyi hidrojen bağı alıcılarıdır. İnert çözücüler hem zayıf asitler ya da bazlar hem de düşük dielektrik sabitleri sayesinde maddenin iyonlaşmasını engellediği ve asit baz transferi sadece çözünenler arasında olduğu düşünülür.

Asit-baz reaksiyonları amfiprotik çözücülerde sudakine benzer şekilde açıklanabilir. Yani dissosiasyon dengesi:

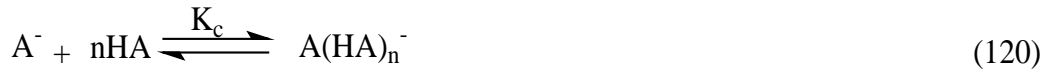


olur ve çoğunlukla burada sola kayar. H_2S ölçülen asit türü ve S bazik bileşendir. Çözünenlerin asit-baz kuvveti böylece çözücünün bağıl asit-baz kuvvetine bağlıdır. Suda çok az dissosiyeye olan organik asitler etilendiamin gibi daha fazla kuvvetli bazik SH içinde bu şekilde dissosiyeye olabilirler. Bunun aksine, suda seviyelenmiş ya da tamamen dissosiyeye olmuş mineral asitleri buzlu asetik asit gibi asidik çözücüde farklıdır. K_a çözünenin asit kuvveti için tekrar karakteristik olur; çeşitli çözücüler için bazı değerler Tablo 1.3'de verilmiştir.

Aprotik çözücülerin bir çoğunda ve gerçekte bütün inert çözücülerde asitliğin anlamı daha az açıktır. Asit dissosiasyonu aşağıdaki eşitliğe göre iyon çifti oluşumu ile bir arada olabilir. Bunu,



ile gösterebiliriz. Buradaki K_1 iyonizasyonunu ve K_2 iyon çifti dissosiasyonunu temsil eder. $K_1.K_2$ çarpımı bilinen K_a 'yı oluşturur. Buna ilâveten eğer çözücü dissosiasyon ile oluşan anyonik ya da kationik türler için zayıf solvate etme özelliğine sahipse dissosiyasyon olmamış asit çözünen türler ile solvasyon oluşturabilir. Nötral konjuge asit ile anyonun solvasyonu,



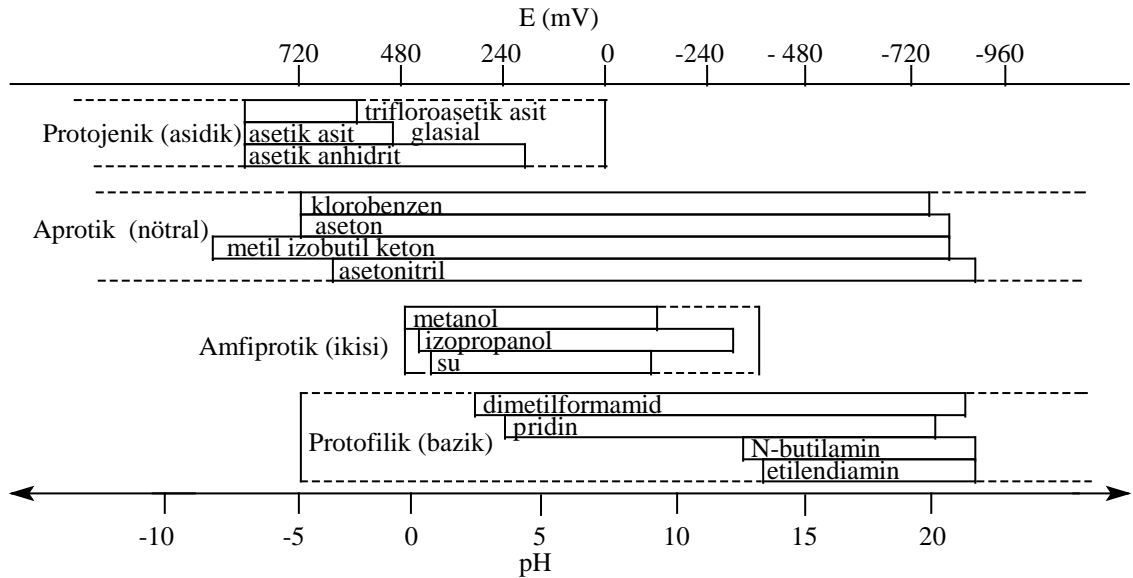
eşitliğine göre homokonjugasyon olarak isimlendirilir. Diğer türler olan HR tarafından solvasyon heterokonjugasyon olarak isimlendirilir ve benzer bir denge ile gösterilir.

Tablo 1.3. Çözücülerin 25 °C'de pK_a ve diğer özellikleri

Çözücü	pK_s	Dielektrik Sabiti	Dipol Moment	Viskozite
Amfiprotik Nötral				
Su	14.2	78	1.83	0.89
2-propanol	20.6	19.4	1.66	2.08
Tert Butanol	22	12	1.66	-
Etilen Glikol	15.8	38	2.28	16.9
Amfiprotik Protojenik				
Asetik Asit	14.5	6	-	1.23
Amfiprotik Protofilik				
Formamid	-	109	3.73	3.30
Dimetil Sülfoksit	33	46	3.96	1.96
Dipolar Aprotik Protofilik				
N,N'-Dimetil Formamid	18	37	3.86	0.80
Dioksan	-	2,2	0,45	1,20
Dipolar Aprotik Protobik				
Asetonitril	33	36	3.92	0.34
Nitrometan	-	36	3.56	0.61
İnert				
Karbontetraklorür	-	2	0	0.88

Susuz çözücülerde pH ölçümlerinin yorumlanmasıyla ilerleyen üç yol vardır. Aşağıdaki metot, türlerinde kararlı tersinir indikatör ve referans elektrot hareketlerinin incelendiği kabul edilir. Birinci metod her bir bağımsız çözücü sistemi için bağımsız bir pH^* skalası türetilerek ilerler. Uygun $pH^*_{(s)}$ değerleri çözücü içinde çözünmüş standart tamponlar ile açıklanır. E_j 'nin sabit olduğu düşünülürse elde edilen $pH^*_{(x)}$ ölçümleri $pH^*_{(s)}$ ile kurulan çözücü skalasındaki asitliği belirler. Bu metod uygun asitlik bilgisini verebilirken pH^* 'ın ya sulu pH skalası ya da herhangi bir diğer çözücüsünün pH^* skalası ile ilgisi belirlenemez.

Diğer yaygın süreç basitçe $pH(x)$ ölçümleri için hücre kalibrasyonunda NBS-merkezli sulu pH standartları kullanılır. Bunun anlamı hücre potansiyelinin tamamıyla belirsiz olmasıdır. Özellikle çözücü ve su arasındaki geniş E_j değişimi muhtemeldir. En iyi ölçümler tekrarlanabilir; Bunlar sabit çözücü bileşiminde değişik bilinmeyen maddeler için asitlikleri hakkında bağıl bilgi verebilir. Sık sık okunan hücre mV değerleri pH değerlerinden daha çok kullanılır. Çünkü pH yaygın olan 0-14 aralığını kolaylıkla aşabilir. Şekil 1.1'de pH-mV bileşimi sulu çözeltide $pH 7 = 0 V$ 'da izopotansiyel noktaya sahip olduğunda pH ve voltaj oranı değişik çözücüler için gözlenir.



Şekil 1.1. Değişik çözücüler için gözlenen pH ve voltaj oranı

Değişik ortamlardaki pH ölçümleri arasındaki ilişki standardize edilebilir. Eğer üzerinde anlaşılacak bir skala veya bir referans belirlenirse, bu suya ait skalaysa, pH pH* ile ilişkili olabilir. Bu durum aşağıdaki gibi açıklanabilir:

$$\text{pH} \approx \text{pH}^+ = -\log_{10}(\gamma_{\text{H}}) = \text{p}a^* - \log \gamma_{\text{H}} \approx \text{pH}^* - \log \gamma_{\text{H}} \quad (121)$$

γ_{H} proton transfer aktivite sabitidir. γ_{H} değeri referans tuz kabul edilen $\text{PH}_4\text{As}/\text{BPh}_4$ 'den türetilebilir. Bu durum her zaman geçerli değildir. Seyreltik madde içeren çözücülerde pH* $\text{p}a^*$ 'a yaklaştığı değerlendirilebilir. Su için belirlendiğinde, gerçekte pratik kullanımı su ve susuz ortamda kullanılan skala arasındaki tam ilişki E_j bileşeni içermelidir. Bu ilişkiyi,

$$\text{pH}_w(x) - \text{pH}^*(x) = -\log \gamma_{\text{H}} + \frac{\Delta E_j F}{RT} \ln 10 \quad (122)$$

ile verebiliriz ve γ_{H} için türetilen değerler kullanıldığında, değişik atomlar için E_j değerlendirmesi mümkündür [164, 165].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları WRS-2A Microprocessor Melting-point Apparatus marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Merkez Laboratuvarında, Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır. UV absorpsiyon spektrumları Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında Shimadzu-1201 UV-Visible spektrofotometresinde % 95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M çözeltileri halinde 10 mm kuartz hücreleri kullanılarak alınmıştır. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin mikroanalizleri ODTÜ Merkez Araştırma Laboratuvarında, Leco 932 Elemental Analysis CHNS-O cihazında yaptırılmıştır. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında TSQ Quantum Access MAX Triple Stage Quadrupole Mass Spectrometer cihazında alınmıştır.

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

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları ile antioksidan özellikleri Kafkas Üniversitesi Fen-

Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir. Çalışmada Shimadzu-1201 UV-Visible spektrofotometresi kullanılmıştır.

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 5 uyarınca Pinner metoduna göre [65] 1 tipi 10 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiştir. Daha sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin [59, 60, 63] uygulanması sonucu 1 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 3 uyarınca muamelesinden 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar elde edilmiştir. 4 Tipi bileşiklerin de hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 4 uyarınca muamelesinden çalışma için gerekli olan 2 tipi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin literatürde verilen bileşiklerle aynı oldukları IR spektrumları ve erime noktaları alınarak belirlenmiştir.

2.1.1. 3-Benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehid (105)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (1,52 g, 0,01 mol) 100 mL etil asetattaki çözeltisine benzensulfonil klorür (1,76 g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiye trietilaminin (1,5 mL, 0,01 mol) 20 mL etil asetattaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5°C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırılmış, süzüntü evaporatörde buharlaştırılmış ve kalıntı su ile yıkanarak, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asid-su ile kristallendirilmiştir. e.n. 116 °C; Verim: % 95,89. IR (KBr) (Ek Şekil 1): 2842 ve 2750 (CHO), 1687 (C=O), 1361 ve 1181 (SO₂), 753 ve 682 (monosubstitue benzen halkası) cm⁻¹. ¹H-NMR(DMSO-d₆) (Ek Şekil 2): δ 3,60 (s, 3H, OCH₃), 7,27 (d, 1H, ArH), 7,63-7,69 (m,

3H, ArH), 7,81-7,90 (m, 4H, ArH), 9,86 (s, 1H, CHO). UV [Etanol, λ_{\max} , nm (ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹)] (Ek Şekil 121): 268 (13250), 224 (12835).

2.1.2. 3-Metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (107)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) (1,14 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehydin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asit-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,80 g, % 97,94 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **107** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 225 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 3
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 4
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 5
Kütle	:	Ek Şekil 6
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 122
Elementel Analiz	:	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅ S (388,40) için,
Hesaplanan	:	C: 52,57 H: 4,15 N: 14,43
Bulunan	:	C: 52,82 H: 4,17 N: 14,29

2.1.3. 3-Etil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) (1,28 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehydin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır.

Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,90 g, % 97,01 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **108** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 194 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 7		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 8		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 9		
Kütle	:	Ek Şekil 10		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 123		
Elementel Analiz	:	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S (402,42) için,		
Hesaplanan	:	C: 53,72	H: 4,51	N: 13,92
Bulunan	:	C: 53,80	H: 4,57	N: 13,78

2.1.4. 3-n-Propil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (109)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-n-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c) (1,42 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,95 g, % 94,95 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **109** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 176 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 11		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 12		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 13		
Kütle	:	Ek Şekil 14		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 124		
Elementel Analiz	:	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S (416,45) için,		
Hesaplanan	:	C: 54,80	H: 4,84	N: 13,45
Bulunan	:	C: 55,00	H: 4,88	N: 13,37

2.1.5. 3-Benzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (110)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d) (1,90 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asit-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,40 g, % 94,83 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **110** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 199 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 15
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 16
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 17
Kütle	:	Ek Şekil 18
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 125

2.1.6. 3-*p*-Metilbenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e) (2,04 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,50 g, % 94,14 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **111** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 220 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 19
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 20
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 21
Kütle	:	Ek Şekil 22
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 126
Elementel Analiz	:	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₅ S (478,52) için,
Hesaplanan	:	C: 60,74 H: 4,63 N: 11,71
Bulunan	:	C: 60,35 H: 4,70 N: 11,78

2.1.7. 3-*p*-Metoksibenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (112)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f) (2,20 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asid-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,65 g, % 94,13 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **112** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 197 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 23		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 24		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 25		
Kütle	:	Ek Şekil 26		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 127		
Elementel Analiz	:	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₆ S (494,52) için,		
Hesaplanan	:	C: 58,29	H: 4,48	N: 11,33
Bulunan	:	C: 58,62	H: 4,67	N: 11,13

2.1.8. 3-*p*-Klorobenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (113)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asid-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,75 g, % 95,38 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulmuş saflaştırıldıktan sonra **113** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 213 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 27		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 28		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 29		
Kütle	:	Ek Şekil 30		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 128		
Elementel Analiz	:	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S (498,94) için,		
Hesaplanan	:	C: 55,37	H: 3,84	N: 11,23
Bulunan	:	C: 55,41	H: 3,98	N: 11,23

2.1.9. 3-Fenil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (114)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i) (1,76 g, 0,01 mol) bileşiği, 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (105) (2,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,40 g, % 87,63 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **114** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 240 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 31		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 32		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 33		
Kütle	:	Ek Şekil 34		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 129		
Elementel Analiz	:	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₅ S (450,47) için,		
Hesaplanan	:	C: 58,66	H: 4,03	N: 12,44
Bulunan	:	C: 59,01	H: 4,21	N: 12,43

2.1.10. 1-Asetil-3-metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (116)

Yuvarlak dipli bir balonda 107 bileşiği (3,88 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrid ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözeltili 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,38 g, % 78,60 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **116** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 186-187 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 35		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 36		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 37		
Kütle	:	Ek Şekil 38		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 130		
Elementel Analiz	:	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₆ S (430,44) için,		
Hesaplanan	:	C: 53,02	H: 4,22	N: 13,02
Bulunan	:	C: 54,90	H: 4,87	N: 12,00

2.1.11. 1-Asetil-3-etil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (117)

Yuvarlak dipli bir balonda 108 bileşiği (4,02 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,44 g, % 77,48 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **117** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 162 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 39		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 40		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 41		
Kütle	:	Ek Şekil 42		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 131		
Elementel Analiz	:	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₆ S (444,46) için,		
Hesaplanan	:	C: 54,05	H: 4,54	N: 12,61
Bulunan	:	C: 54,10	H: 4,62	N: 12,40

2.1.12. 1-Asetil-3-n-propil-4-(3-benzensulfoniloksi- 4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (118):

Yuvarlak dipli bir balonda 109 bileşiği (4,16 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,86 g, % 82,28 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **118** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 169-170 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 43		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 44		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 45		
Kütle	:	Ek Şekil 46		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 132		
Elementel Analiz	:	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₆ S (458,49) için,		
Hesaplanan	:	C: 55,01	H: 4,84	N: 12,22
Bulunan	:	C: 55,03	H: 4,88	N: 12,15

2.1.13. 1-Asetil-3-benzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (119)

Yuvarlak dipli bir balonda 110 bileşiği (4,64 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,98 g, % 78,66 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **119** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 190-191 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 47		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 48		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 49		
Kütle	:	Ek Şekil 50		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 133		
Elementel Analiz	:	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₆ S (506,53) için,		
Hesaplanan	:	C: 59,28	H: 4,38	N: 11,60
Bulunan	:	C: 60,55	H: 4,86	N: 10,60

2.1.14. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (120)

Yuvarlak dipli bir balonda 111 bileşiği (4,78 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,51 g, % 86,73 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **120** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 212-213 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 51		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 52		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 53		
Kütle	:	Ek Şekil 54		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 134		
Elementel Analiz	:	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₆ S (520,56) için,		
Hesaplanan	:	C: 59,99	H: 4,65	N: 10,76
Bulunan	:	C: 60,36	H: 4,90	N: 10,63

2.1.15. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (121)

Yuvarlak dipli bir balonda 113 bileşiği (4,99 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 edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,84 g, % 89,46 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **121** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 180-181 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 55
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 56
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 57
Kütle	:	Ek Şekil 58
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 135
Elementel Analiz	:	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₆ S (540,98) için,
Hesaplanan	:	C: 55,51 H: 3,91 N: 10,36
Bulunan	:	C: 55,72 H: 4,15 N: 10,28

2.1.16. 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd (122)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehydin (1,52 g, 0,01 mol) 100 mL etil asetatteki çözeltisine *p*-toluensulfonil klorür (1,905 g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiye trietilaminin (1,5 mL, 0,01 mol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırılmış, süzüntü evaporatörde buharlaştırılmış, kalıntı su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. (e.n. 144-146 °C); Verim: % 91,50. IR (KBr) (Ek Şekil 59): 2842 ve 2750 (CHO), 1687

(C=O), 1363 ve 1181 (SO₂), 753 ve 682 (monosubstitue benzen halkası) cm⁻¹. ¹H-NMR(DMSO-d₆) (Ek Şekil 60): δ 2,09 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, PhCH₃), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 7,28 (d, 1H, ArH), 7,47 (d, 2H, ArH), 7,62 (m, 1H, ArH), 7,72 (d, 2H, ArH), 7,88-7,90 (s, 1H, ArH), 9,86 (s, 1H, CHO). UV [Etanol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹)] (Ek Şekil 136): 268 (14458), 232 (15190), 220 (14125).

2.1.17. 3-Metil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (124)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) (1,14 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asit-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,90 g, % 97,01 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **124** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 196-198 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 61
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 62
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 63
Kütle	:	Ek Şekil 64
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 137
Elementel Analiz	:	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S (402,42) için,
Hesaplanan	:	C: 53,72 H: 4,51 N: 13,92
Bulunan	:	C: 58,60 H: 4,77 N: 13,53

2.1.18. 3-Etil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (125)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) (1,28 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,10 g, % 98,56 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **125** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 200-201 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 65		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 66		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 67		
Kütle	:	Ek Şekil 68		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 138		
Elementel Analiz	:	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S (416,45) için,		
Hesaplanan	:	C: 54,80	H: 4,84	N: 13,45
Bulunan	:	C: 54,69	H: 4,90	N: 13,25

2.1.19. 3-n-Propil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (126)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-n-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c) (1,42 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,20 g, %

97,67 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **126** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 207-208 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 69
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 70
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 71
Kütle	:	Ek Şekil 72
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 139

2.1.20. 3-Benzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (127)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d) (1,90 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,60 g, % 96,23 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **127** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 204-205 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 73
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 74
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 75
Kütle	:	Ek Şekil 76
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 140
Elementel Analiz	:	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₅ S (478,52) için,
Hesaplanan	:	C: 60,24 H: 4,63 N: 11,71
Bulunan	:	C: 60,28 H: 4,67 N: 11,81

2.1.21. 3-*p*-Metilbenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (128)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e) (2,04 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,75 g, % 96,54 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **128** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 209-210 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 77		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 78		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 79		
Kütle	:	Ek Şekil 80		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 141		
Elementel Analiz	:	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₅ S (492,55) için,		
Hesaplanan	:	C: 60,96	H: 4,91	N: 11,37
Bulunan	:	C: 61,19	H: 4,33	N: 14,01

2.1.22. 3-*p*-Metoksibenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (129)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f) tipi (2,20 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asid-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,48

g, % 88,19 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **129** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 218-219 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 81
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 82
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 83
Kütle	:	Ek Şekil 84
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 142

2.1.23. 3-*p*-Klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (130)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzölmüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve asetik asid-su ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,95 g, % 96,68 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **130** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 207-209 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 85
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 86
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 87
Kütle	:	Ek Şekil 88
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 143
Elementel Analiz	:	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S (512,97) için,
Hesaplanan	:	C: 56,20 H: 4,13 N: 10,92
Bulunan	:	C: 57,08 H: 4,38 N: 10,43

2.1.24. 3-*m*-Klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,90 g, % 95,70 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **131** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 184-186 °C).

IR (KBr)	: Ek Şekil 89
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Ek Şekil 90
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Ek Şekil 91
Kütle	: Ek Şekil 92
UV (Etanol % 95)	: Ek Şekil 144

2.1.25. 3-Fenil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i) (1,76 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (122) (3,06 g, 0,01 mol) 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,00 g, % 86,21 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **132** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 185-186 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 93		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 94		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 95		
Kütle	:	Ek Şekil 96		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 145		
Elementel Analiz	:	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅ S (464,50) için,		
Hesaplanan	:	C: 59,47	H: 4,34	N: 12,06
Bulunan	:	C: 59,66	H: 4,37	N: 12,15

2.1.26. 1-Asetil-3-metil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134)

Yuvarlak dipli bir balonda 124 bileşiği (4,02 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,89 g, % 87,61 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **134** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 201-203 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 97		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 98		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 99		
Kütle	:	Ek Şekil 100		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 146		
Elementel Analiz	:	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₆ S (444,46) için,		
Hesaplanan	:	C: 54,05	H: 4,54	N: 12,61
Bulunan	:	C: 52,98	H: 4,56	N: 11,98

2.1.27. 1-Asetil-3-etil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135)

Yuvarlak dipli bir balonda 125 bileşiği (4,16 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,90 g, % 85,15 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **135** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 144-146 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 101
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 102
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 103
Kütle	:	Ek Şekil 104
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 147

2.1.28. 1-Asetil-3-n-propil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136)

Yuvarlak dipli bir balonda 126 bileşiği (4,30 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,87 g, % 81,99 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **136** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 161-165 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 105
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 106
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 107
Kütle	:	Ek Şekil 108
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 148

2.1.29. 1-Asetil-3-benzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137)

Yuvarlak dipli bir balonda 127 bileşiği (4,78 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,78 g, % 91,92 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **137** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 164-166 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 109
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 110
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 111
Kütle	:	Ek Şekil 112
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 149

2.1.30. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138)

Yuvarlak dipli bir balonda 128 bileşiği (4,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden

kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,84 g, % 89,13 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **138** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 190-192 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 113		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 114		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 115		
Kütle	:	Ek Şekil 116		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 150		
Elementel Analiz	:	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₆ S (534,59) için,		
Hesaplanan	:	C: 60,6	H: 4,90	N: 10,48
Bulunan	:	C: 61,93	H: 5,53	N: 10,16

2.1.31. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benziliden-amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139)

Yuvarlak dipli bir balonda 130 bileşiği (5,13 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 edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (5,06 g, % 91,17 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **139** bileşiği olarak tanımlanmıştır (e.n.: 174-177 °C).

IR (KBr)	:	Ek Şekil 117		
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 118		
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 119		
Kütle	:	Ek Şekil 120		
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 151		
Elementel Analiz	:	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₄ O ₆ S (555,01) için,		
Hesaplanan	:	C: 56,26	H: 4,17	N: 10,09
Bulunan	:	C: 57,05	H: 4,60	N: 9,70

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [145]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA ve $FeCl_3$ ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); $K_3Fe(CN)_6$ (%1); TCA çözeltisi (%10); $FeCl_3$ (%0,1); α -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan, her bir bileşikten 10 mg tartılarak bir miktar etil alkolde çözülmüştür. Son hacim yine aynı çözücülerden ilave edilerek 10 mL’ye tamamlanmıştır. Standartlar da 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL’lik deney tüplerine Tablo 2.1’e göre pipetlemeler yapılmıştır.

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-
Standart	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
$K_3Fe(CN)_6$	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

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

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [141]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH' ı indirgemesine dayanır. DPPH' kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH'(etanolda hazırlanmıştır); α - tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşikler 1 mg/mL olacak şekilde etil alkolde çözülmüştür. Standartlar ise yine 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL'lik deney tüplerine Tablo 2.2'ye göre pipetlemeler yapılmıştır.

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

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

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [144]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl₂; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin ve standartların (etanolda) 1mg/mL olacak şekilde çözeltileri hazırlanarak 10 mL'lik deney tüplerine Tablo 2.3'e göre pipetlemeleri yapılmıştır.

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl ₂	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL
Ferrozin	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	-	0,2 mL

Deney tüplerine konulan numunelerin ve standartların çözeltileri üzerine etil alkol ilave edilerek, iyice karıştırılmıştır. Sonra FeCl₂ eklenmiş, karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir ardından ferrozin ilavesiyle 20-25 dakika daha bekletilmiştir. Oluşan renk 562 nm'de UV spektrofotometresinde köre (ferrozin dışındakiler) karşı okunmuştur.

Ferrozin – Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{Şelat yüzdesi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

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

2.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Kullanılan tüm test mikroorganizmalar (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 702 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae*) Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden (Ankara, Türkiye) temin edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, stok çözeltilerinin hazırlanması için dimetilsulfoksitte çözülmüştür.

2.3.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

106, 123, 140, 157, 174 ve 190 Tipi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanılmıştır [166, 167]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MH) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10^6 cfu/ml (colony forming = koloni oluşturan birim) şeklinde dilüsyonları ayarlanarak, önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapılmıştır. *Candida tropicalis* için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI), kullanılarak 10^7 cfu/ml dilüsyonları yapılmış ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açılmış ve her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 50 µL (250-500 µg/mL madde içerecek şekilde) damlatılmıştır. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya benzeri mantar ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edilmiş ve inkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibasyon zonları ölçülmüştür. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için ampicillin (10 µg), mayalar için Streptomycin, ve Fluconazole (5 µg) ve standart çözücü kontrolü için DMSO kullanılmıştır.

2.4. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.4.1. Cihazlar

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

2.4.2. Kimyasallar

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

2.4.3. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuştur. 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksi benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (106) ve 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (124) türevlerinin hazırlanan 10^{-3} 'M'lık çözeltisi 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edilmiştir. Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak pK_a ve HNP değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır.

2.4.4. Dönüm Noktası Tayini

Aşağıda örnek olarak 3-metil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (124) bileşiğinin aseton ortamındaki potansiyometrik metotla yapılan titrasyon sonuçları verilmiştir.

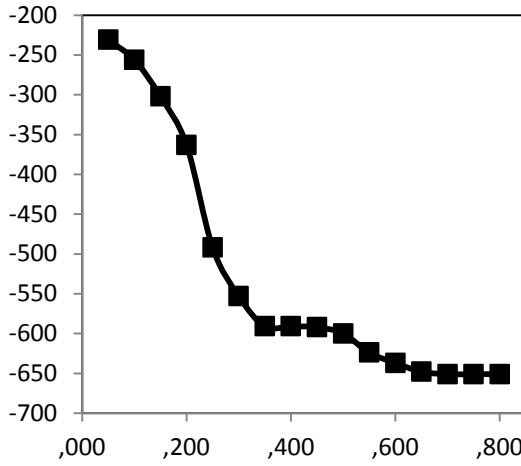
Tablo 2.4. 124 Bileşiğinin Asetondaki Deney Sonuçları

TBAH (mL)	pH	mV
0,05	12,16	-231
0,10	13,08	-256
0,15	14,11	-302
0,20	15,45	-363
0,25	18,50	-492
0,30		-553
0,35		-591
0,40		-591
0,45		-592
0,50		-600
0,55		-624
0,60		-637
0,65		-648
0,70		-651
0,75		-651
0,80		-651

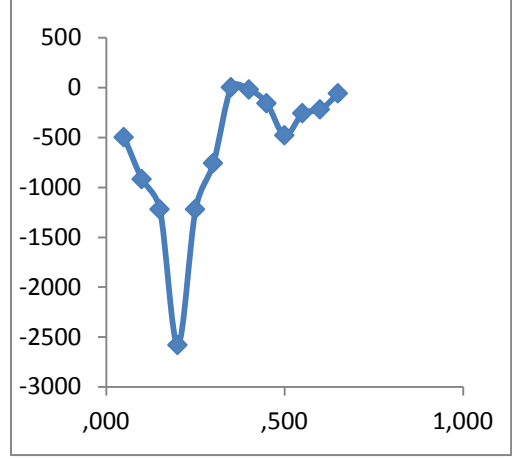
Bu değerlerden dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan birinci türev ve ikinci türev eğrisi çizilmiştir (Şekil 2.1). Bunun için $\Delta E/\Delta V$ ve $\Delta^2 E/\Delta V^2$ değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir. $\Delta E/\Delta V$ değerleri titrant hacmine karşı hesaplanmıştır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. 124 Bileşiminin Asetondaki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri

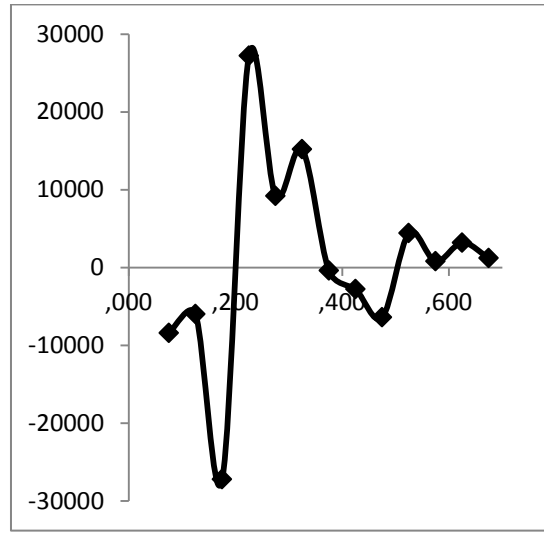
TBAH (mL)	mV		$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0,05	-231	}	-500	}
0,10	-256		-920	
0,15	-302	}	-1220	}
0,20	-363		-2580	
0,25	-492	}	-1220	}
0,30	-553		-760	
0,35	-591	}	0	}
0,40	-591		-160	
0,45	-592	}	-480	}
0,50	-600		-260	
0,55	-624	}	-220	}
0,60	-637		-60	
0,65	-648			



a



b



c

Şekil 2.1. 124 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile Aseton Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen;

a. mL-mV Grafiği, **b.** $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, **c.** $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi

Birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanarak, titrasyonun dönüm noktası belirlenmiştir. Tablo 2.5'teki değerlerden dönüm noktası 0,20 mL olduğu görülmüştür. Dönüm noktası 0,20 mL titrant hacmine karşın olan -363 mV olarak bulunmuştur. Yarı nötralizasyondaki TBAH değeri 0,10 mL olup pH değeri ise 13,08 dir. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 191 bileşiğinin asetondaki pK_a değeri 13,08 yarı nötralizasyon potansiyeli -256 olarak hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında literatürde kayıtlı; 1, 2, 4 tipi 30 adet, 140, 156, 173 ve 190 tipi 52 adet ve 29'u yeni olmak üzere toplam 111 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 29 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle ve UV spektroskopik verileri ile elementel analiz sonuçları kullanılarak aydınlatılmış olup; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle ve UV spektrum verileri Tablo 3.1-20'da verilmiştir. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.21-32'de verilmiştir. Çalışmanın devamında tez kapsamında sentezlenen 52'si literatürde kayıtlı olmak üzere toplam 81 bileşiğin antimikrobiyal özellikleri Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile incelenmiş olup, elde edilen bulgular Tablo 3.33-88'de verilmiştir. Çalışmada son olarak 106 ve 123 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid (DMF) ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki pK_a değerleri hesaplanmıştır.

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

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmış ve spektrumlarda ortaya çıkan karakteristik pikler değerlendirilerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve pik değerleri tablolar halinde verilmiştir (Tablo.3.1, 3.2, 3.11, 3.12).

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve bu değerler tablolar halinde verilmiştir (Tablo 3.3, 3.4, 3.13, 3.14).

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. 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. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO- d_6 'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve tablolar halinde aşağıda verilmiştir (Tablo 3.5, 3.6, 3.15, 3.16).

Tez kapsamında sentezlenen 29 heterosiklik yeni bileşiğin 22'sinin elementel analizleri yaptırılmış ve teorik hesaplanan değerlere çok yakın değerlerin elde edildiği görülmüştür. Bu sonuçlar sentezlenen bileşiklerin saflığı hakkında çok yararlı bilgiler vermiştir.

Sentezlenen 29 yeni heterosiklik bileşiğin tümünün kütle spektrumları da alınmış ve gözlenen m/e değerlerinin bir kısmı yorumlanarak tablolar halinde aşağıda verilmiştir (Tablo 3.7, 3.8, 3.17, 3.18). Elde edilen değerlerin yapı ile tamamen uyumlu olduğu görülmüştür.

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-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.9, 3.10, 3.19, 3.20).

Sentezlenen yeni heterosiklik bileşiklere ait IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV ve kütle spektrum verileri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1. 106 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{SO_2}	$\nu_{1,4\text{-disubstitue aromatik halka}}$	$\nu_{\text{Monosubstitue aromatik halka}}$
107	3168	1696	1600	1381 ve 1184	-	762 ve 692
108	3164	1692	1596	1374 ve 1183	-	755 ve 694
109	3276	1706	1600	1362 ve 1180	-	762 ve 690
110	3164	1696	1605	1368 ve 1177	-	754 ve 695
111	3180	1716	1595	1352 ve 1178	850	756 ve 690
112	3168	1695	1605	1352 ve 1179	838	760 ve 690
113	3170	1703	1587	1369 ve 1183	842	760 ve 679
114	3180	1691	1607	1359 ve 1180	-	753 ve 687

Tablo 3.2. 115 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{SO_2}	$\nu_{1,4\text{-disubstitue aromatik halka}}$	$\nu_{\text{Monosubstitue aromatik halka}}$
116	1761, 1719	1606	1377 ve 1187	-	758 ve 695
117	1770, 1698	1605	1368 ve 1183	-	756 ve 694
118	1770, 1698	1605	1368 ve 1184	-	757 ve 697
119	1727	1602	1376 ve 1188	-	761 ve 707
120	1723, 1679	1603	1376 ve 1187	820	758 ve 683
121	1760, 1671	1598	1355 ve 1162	820	760 ve 695

Tablo 3.3. 106 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	OCH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH	NH
107	2,21 (s)	-	3,59 (s)	-	7,18 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,66-7,73 (m, 3H); 7,81-7,88 (m, 3H)	9,60 (s)	11,80 (s)
108	1,19 (t)	2,60 (q)	3,60 (s)	-	7,19 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,67-7,73 (m, 3H); 7,82-7,88 (m, 3H)	9,60 (s)	11,82 (s)
109	0,95 (t)	1,66 (sext)	3,60 (s)	2,57 (t)	7,20 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,66-7,73 (d, 3H); 7,82-7,88 (d, 3H)	9,61 (s)	11,83 (s)
110	-	-	3,57 (s)	4,0 (s)	7,16 (d, 1H); 7,22-7,34 (m, 5H); 7,60 (m, 1H); 7,64-7,69 (m, 3H); 7,78-7,82 (m, 1H); 7,86-7,87 (m, 2H)	9,57 (s)	11,96 (s)
111	2,25 (s)	-	3,56 (s)	3,95 (s)	7,12 (d, 2H); 7,15-7,19 (m, 3H); 7,61-7,69 (m, 4H); 7,78-7,88 (m, 3H)	9,57 (s)	11,94 (s)
112	-	-	a	3,92 (s)	6,87 (d, 2H); 7,16-7,22 (m, 3H); 7,62-7,71 (m, 4H); 7,78-7,80 (m, 1H); 7,86-7,88 (m, 2H)	9,57 (s)	11,93 (s)
113	-	-	3,55 (s)	4,01 (s)	7,16 (d, 1H); 7,33 (q, 4H); 7,60 (m, 1H); 7,65-7,70 (m, 3H); 7,78-7,82 (m, 1H); 7,85-7,87 (m, 2H)	9,58 (s)	11,99 (s)
114	-	-	3,56 (s)	-	7,19 (d, 1H); 7,50-7,58 (m, 3H); 7,61-7,65 (m, 3H); 7,73-7,79 (m, 2H); 7,83-7,88 (m, 4H)	9,56 (s)	12,38 (s)

a: 3,56 (s, 3H, OCH₃) ve 3,71 (s, 3H, Ph-OCH₃ -*p*)

Tablo 3.4. 115 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	COCH ₃	OCH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH
116	2,30 (s)	-	2,49 (s)	3,60 (s)	-	7,21 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,67-7,71 (m, 2H); 7,77-7,80 (m, 1H); 7,83-7,88 (m, 3H)	9,48 (s)
117	1,23 (m)	2,67 (m)	2,50 (s)	3,61 (s)	-	7,21 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,69-7,71 (m, 2H); 7,76-7,78 (m, 1H); 7,86-7,88 (m, 3H)	9,48 (s)
118	0,99 (t)	1,70 (sext)	2,50 (s)	3,60 (s)	2,64 (t)	7,22 (d, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,67-7,71 (m, 2H); 7,76-7,78 (m, 1H); 7,82-7,88 (m, 3H)	9,48 (s)
119	-	-	2,51 (s)	3,56 (s)	4,09 (s)	7,19 (d, 1H); 7,26-7,35 (m, 5H); 7,64-7,68 (m, 3H); 7,72-7,74 (m, 1H); 7,78-7,87 (m, 3H)	9,46 (s)
120	-	-	2,51 (s)	3,56 (s)	4,03 (s)	7,13-7,24 (m, 5H); 7,64-7,69 (m, 3H); 7,73-7,75 (m, 1H); 7,79-7,83 (m, 1H); 7,86-7,88 (m, 2H)	9,45 (s)
121	-	-	2,51 (s)	3,56 (s)	4,10 (s)	7,19 (d, 1H); 7,37-7,41 (m, 4H); 7,64-7,69 (m, 3H); 7,72-7,75 (m, 1H); 7,79-7,83 (m, 1H); 7,85-7,87 (m, 2H)	9,46 (s)

Tablo 3.5. 106 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
107	154,25	152,59	144,63	151,66; 138,42; 135,40; 135,37; 131,88; 129,96; 129,89; 128,71; 126,76; 123,87; 121,48; 113,99	56,51 (OCH ₃); 11,52 (CH ₃)
108	154,26	151,81	148,36	152,42; 138,46; 135,46; 135,30(2C); 129,93; 129,86(2C); 128,68; 126,80; 121,30; 113,95	56,40 (OCH ₃); 18,94 (CH ₂ CH ₃); 10,40 (CH ₂ CH ₃)
109	154,27	151,75	147,24	152,55; 138,46; 135,44; 135,33(2C); 129,93; 129,84(2C); 128,68; 126,81; 121,38; 114,02	56,42 (OCH ₃); 27,10 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 19,30 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 15,92 (CH ₂ CH ₂ CH ₃)
110	154,18	151,66	146,63	152,39; 138,40; 136,18; 135,42; 135,32; 129,91(2C); 129,32(3C); 128,93(2C); 128,69(2C); 127,23; 126,80; 121,70; 113,98	56,38 (OCH ₃); 31,66 (CH ₂ Ph)
111	154,17	151,65	146,78	152,38; 138,40; 136,29; 135,40; 135,36; 133,06; 129,94(2C); 129,51(3C); 128,18(2C); 128,70(2C); 126,81; 121,67; 114,02	56,41 (OCH ₃); 31,26 (CH ₂ Ph); 21,09 (PhCH ₃)
112	154,17	151,67	146,93	158,55; 152,37; 138,40; 135,40; 135,36; 130,38(2C); 129,98; 129,93(2C); 128,70(2C); 127,93; 126,83; 121,68; 114,32(2C); 114,01	56,40 (OCH ₃); 55,44 (PhOCH ₃ -p); 30,82 (CH ₂ Ph)
113	154,19	151,64	146,28	152,48; 138,38; 135,39; 135,32; 135,14; 131,94; 131,23; 129,94; 129,90(2C); 128,85(2C); 128,70(2C); 126,75; 121,75; 113,98	56,41 (OCH ₃); 21,09 (CH ₂ Ph)
114	155,39	151,81	144,95	154,34; 138,36; 135,34; 135,28; 130,59; 129,88(2C); 129,79; 128,95(2C); 128,64(2C); 128,36(2C); 127,07; 126,64; 122,20; 114,13	56,42 (OCH ₃)

Tablo 3.6. 115 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	C=O	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
116	166,50	154,91	148,31	147,09	154,68; 138,43; 135,45; 135,36; 130,38; 130,01(2C); 128,73(2C); 126,21; 121,88; 114,16	56,52 (OCH ₃); 23,91 (COCH ₃); 11,69 (CH ₃)
117	166,43	154,74	150,55	148,53	154,70; 138,47; 135,40(2C); 130,39; 130,01(2C); 128,70(2C); 126,22; 121,67; 114,14	56,52 (OCH ₃); 23,91 (NCOCH ₃); 19,05 (CH ₂ CH ₃); 9,87 (CH ₂ CH ₃)
118	166,47	154,93	149,43	148,49	154,71; 138,46; 135,43; 135,37; 130,35; 130,00(2C); 128,70(2C); 126,24; 121,77; 114,21	56,53 (OCH ₃); 27,10 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 23,94 (NCOCH ₃); 18,89 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 13,92 (CH ₂ CH ₂ CH ₃)
119	166,60	154,59	148,70	148,47	154,59; 138,39; 135,40; 135,36; 135,06; 130,39; 129,96(2C); 129,51(2C); 129,01(2C); 128,70(2C); 127,50; 126,25; 122,07; 114,12	56,48 (OCH ₃); 31,61 (CH ₂ Ph); 24,00 (COCH ₃)
120	166,48	154,59	148,85	148,47	154,59; 138,40; 136,61; 135,41; 135,37; 131,91; 130,41; 129,96(2C); 129,58(2C); 129,39(2C); 128,70(2C); 126,26; 122,04; 114,13	56,48 (OCH ₃); 31,23 (CH ₂ Ph); 24,00 (COCH ₃); 21,12 (PhCH ₃)
121	166,44	154,61	148,45	148,40	154,61; 138,37; 135,40; 135,35; 134,07; 132,19; 131,45; 130,39(2C); 129,95(2C); 128,92(2C); 128,70(2C); 126,20; 122,13; 114,13	56,48 (OCH ₃); 30,92 (CH ₂ Ph); 23,98 (COCH ₃)

Tablo 3.7. 106 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri

Bileşik No	Molekül Ağırlığı	M/z Değerleri
107	388,40	413 (M+2+23), 412 (M+1+23), 411 (M+23, 100, T.P.), 389 (M+1), 362, 347, 318, 315, 291, 270, 243, 231
108	402,42	426 (M+1+23), 425 (M+23 100, T.P.), 404 (M+2), 403 (M+1, 60), 402 (M), 376, 347, 317, 315, 282, 277, 261, 243
109	416,45	440 (M+1+23), 439 (M+23 100, T.P.), 434, 417, 398, 347, 331, 315, 284, 276, 243,227
110	464,50	488 (M+1+23), 487 (M+23 100, T.P.), 465 (93), 438, 422, 379, 347, 325, 315, 308, 293, 244, 243, 239, 197, 176, 151, 125
111	478,52	502 (M+1+23), 501 (M+23 100, T.P.), 480 (M+2), 479 (M+1, 65), 423, 393, 337, 336, 320, 315, 299, 292, 244,243
112	494,52	518 (M+1+23), 517 (M+23 100, T.P.), 496 (M+2), 495 (M+1, 65), 493, 439, 402, 348, 347, 328, 323, 315, 307, 293, 245, 244, 243 (70), 239, 188, 186, 185, 142
113	498,94	523 (M+2+23, 40), 521 (M+23 100, T.P.), 500 (M+2), 499 (M+1, 60), 358, 338, 325, 315, 293, 275, 244, 243, 227
114	450,47	474 (M+1+23), 473 (M+23 100, T.P.), 452 (M+2), 451 (M+1, 90), 326, 322, 306, 293, 285, 244, 243, 187

Tablo 3.8. 115 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri

Bileşik No	Molekül Ağırlığı	M/z Değerleri
116	430,44	453 (M+23), 443, 432 (M+2), 416, 412, 411 (100 T.P.), 406, 389 (40), 388, 347, 317, 315, 291, 275, 270, 254, 243, 209, 182, 148, 125
117	444,46	443, 442, 441, 426, 425 (100, T.P.), 420, 403, 325, 290, 269, 243, 115
118	458,49	481 (M+23), 460 (M+2), 449, 444, 440, 439 (100, T.P.), 418, 417, 416, 331, 315, 284, 244, 243, 187
119	506,53	530 (M+1+23), 529 (M+23), 507 (M+2), 489, 488, 487 (100, T.P.), 465 (60), 438, 409, 379, 347, 316, 315, 308, 292, 244, 243, 197, 183, 151, 129
120	520,56	544 (M+1+23), 543 (M+23), 522 (M+2), 517, 506, 502, 501 (100, T.P.), 579 (80), 393, 371, 337, 336, 320, 315, 299, 293, 244, 243
121	540,98	565 (M+2+23), 563 (M+23), 542 (M+2), 541 (M+1), 540 (M), 523, 522, 521 (100, T.P.), 499 (60), 485, 358, 346, 330, 315, 293, 292, 264, 243, 227, 187

Tablo 3.9. 106 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
107	308, 224, 220	18217, 19242, 19158	122
108	308, 274, 224, 220	16946, 13885, 15865, 15682	123
109	308, 220	18009, 19634	124
110	308, 216	17143, 23857	125
111	308, 272, 218	13448, 10267, 12987	126
112	308, 226, 222, 216	19500, 22817, 23708, 22567	127
113	308, 274, 224, 218	18837, 14365, 21692, 21144	128
114	310, 280, 272, 232, 228	18159, 19387, 19720, 19189	129

Tablo 3.10. 115 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
116	308, 218	14407, 17787	130
117	308, 292, 222, 218	18137, 15810, 20655, 20578	131
118	306, 224, 220	19883, 20930, 214,53	132
119	308, 220, 214	18641, 25957, 25902	133
120	308, 292, 224, 218, 212	19116, 16545, 23482, 23393	134
121	308, 222	12773, 23284	135

Tablo 3.11. 123 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{SO_2}	$\nu_{1,4\text{-disubstitue}}$ aromatik halka	$\nu_{\text{Monosubstitue}}$ aromatik halka
124	3148	1689	1599	1361 ve 1179	813	-
125	3183	1694	1591	1365 ve 1180	820	-
126	3177	1692	1590	1363 ve 1179	813	-
127	3173	1691	1586	1365 ve 1179	838	765 ve 708
128	3122	1695	1588	1357 ve 1180	835	-
129	3125	1694	1600	1358 ve 1180	830	-
130	3161	1698	1602	1355 ve 1183	833	-
131	3168	1702	1594	1364 ve 1185	826	-
132	3161	1702	1600	1372 ve 1180	842	765 ve 716

Tablo 3.12. 133 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{SO_2}	$\nu_{1,4\text{-disubstitue}}$ aromatik halka	$\nu_{\text{Monosubstitue}}$ aromatik halka
134	1769, 1696	1606	1370 ve 1180	823	-
135	1771, 1695	1604	1371 ve 1184	805	-
136	1691	1593	1368 ve 1183	810	-
137	179, 1720	1602	1374 ve 1182	798	756 ve 704
138	1725	1602	1371 ve 1182	840	-
139	1727	1603	1375 ve 1181	835	-

Tablo 3.13. 123 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH	NH
124	2,09 (s)	-	2,43 (s)	3,62 (s)	-	7,28 (d, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,72 (d, 2H); 7,88-90 (s, 1H)	9,86 (s)	11,80 (s)
125	1,18 (t)	2,60 (q)	2,43 (s)	3,62 (s)	-	7,19 (d, 1H); 7,47-7,50 (m, 3H); 7,70-7,75 (m, 3H)	9,60 (s)	11,83 (s)
126	0,93-0,96 (m)	1,63-1,68 (m)	2,43 (s)	3,60 (s)	2,57-2,60 (m)	7,18-7,20 (m, 1H); 7,47-7,53 (m, 3H); 7,72-7,75 (m, 3H)	9,60 (s)	11,84 (s)
127	-	-	2,38 (s)	3,58 (s)	3,99 (s)	7,16 (d, 1H); 7,22-7,25 (m, 1H); 7,28-7,33 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,74 (d, 2H)	9,57 (s)	11,96 (s)
128	2,25 (s)	-	2,39 (s)	3,59 (s)	3,93 (s)	7,10-7,12 (m, 2H); 7,16-7,18 (m, 3H); 7,46 (d, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,66-7,69 (m, 1H); 7,75 (d, 2H)	9,56 (s)	11,94 (s)
129	-	-	2,39 (s)	a	3,91 (s)	6,87 (d, 2H); 7,16-7,21 (m, 3H); 7,46 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,67-7,76 (m, 3H)	9,57 (s)	11,93 (s)
130	-	-	2,39 (s)	-	3,58 (s)	7,17 (d, 1H); 7,31-7,38 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,67-7,69 (m, 1H); 7,74 (d, 2H)	9,58 (s)	11,98 (s)
131	-	-	2,38 (s)	-	3,59 (s)	7,17 (d, 1H); 7,26-7,37 (m, 4H); 7,45-7,47 (m, 2H); 7,58 (m, 1H); 7,68-7,70 (m, 1H); 7,74 (d, 2H)	9,57 (s)	11,99 (s)
132	-	-	2,36 (s)	-	3,59 (s)	7,20 (d, 1H); 7,41-7,43 (m, 2H); 7,51-7,59 (m, 4H); 7,70-7,74 (m, 3H); 7,86-7,88 (m, 1H)	9,56 (s)	12,37 (s)

a: 3,59 (s, 3H, OCH₃) ve 3,71 (s, 3H, Ph-OCH₃-*p*)

Tablo 3.14. 133 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	CH ₃	COCH ₃	OCH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH
134	2,29 (s)	-	2,44 (s)	2,49 (s)	3,62 (s)	-	7,21 (d, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,74-7,78 (m, 3H)	9,48 (s)
135	1,23 (t)	2,68 (q)	2,44 (s)	2,50 (s)	3,62 (s)	-	7,22 (d, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,70-7,78 (m, 3H)	9,48 (s)
136	0,96 (s)	1,70 (s)	2,43 (s)	2,51 (s)	3,61 (s)	3,92 (s)	7,22 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,73-7,79 (m, 3H)	9,49 (s)
137	2,39 (s)	-	-	2,50 (s)	3,59 (s)	4,08 (s)	7,18 (d, 1H); 7,26-7,34 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,71-7,75 (m, 3H)	9,45 (s)
138	2,26 (s)	-	2,39 (s)	2,51 (s)	3,59 (s)	4,02 (s)	7,13 (d, 1H); 7,18-7,22 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,73-7,75 (m, 3H)	9,45 (s)
139	-	-	2,39 (s)	2,51 (s)	3,58 (s)	4,10 (s)	7,19 (d, 1H); 7,38-7,40 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,63 (m, 1H); 7,71-7,75 (m, 3H)	9,46 (s)

Tablo 3.15. 123 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
124	152,63	151,65	146,18	154,33; 144,59; 138,50; 132,51; 130,38(2C); 129,87; 128,75(2C); 126,73; 121,35; 114,02	56,45 (OCH ₃); 21,61 (PhCH ₃); 11,44 (CH ₃)
125	152,64	151,81	148,35	154,36; 146,16; 138,54; 132,54; 130,37(2C); 129,87; 128,72; 126,76; 121,24; 114,04	56,45 (OCH ₃); 21,60 (PhCH ₃); 19,00 (CH ₂ CH ₃); 10,43 (CH ₂ CH ₃)
126	152,76	151,74	147,25	154,33; 146,17; 138,52; 132,50; 130,37(2C); 129,79; 128,73(2C); 126,78; 121,41; 114,09	56,46 (OCH ₃); 27,09 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 21,61 (PhCH ₃); 19,37 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 13,91 (CH ₂ CH ₂ CH ₃)
127	152,42	151,66	146,63	154,27; 146,18; 138,49; 136,16; 132,52; 130,34(2C); 129,91; 129,32(2C); 128,93(2C); 128,72(2C); 127,25; 126,75; 121,51; 113,98	56,41 (OCH ₃); 31,63 (CH ₂ Ph); 21,57 (PhCH ₃)
128	152,42	151,65	146,78	154,26; 146,21; 138,50; 136,30; 133,05; 132,51; 130,36(2C); 129,94; 129,50(2C); 129,18(2C); 128,73(2C); 126,76; 121,48; 114,02	56,41 (OCH ₃); 31,23 (CH ₂ Ph); 21,59 (PhCH ₃); 21,09 (CH ₂ PhCH ₃ -p)
129	152,42	151,67	146,93	158,56; 154,26; 146,21; 138,50; 132,49; 130,39(2C); 130,36(2C); 129,98; 128,74(2C); 127,92; 126,78; 121,47; 114,32(2C); 114,02	56,43 (OCH ₃); 55,44 (PhOCH ₃ -p); 30,78 (CH ₂ Ph); 21,58 (PhCH ₃)
130	152,60	151,63	146,30	154,29; 146,21; 138,46; 135,16; 132,47; 131,93; 131,25(2C); 130,35(2C); 129,95; 128,86(2C); 128,75(2C); 126,69; 121,57; 114,05	56,44 (OCH ₃); 30,94 (CH ₂ Ph); 21,59 (PhCH ₃)
131	152,72	151,61	146,18	154,34; 146,12; 138,53; 138,49; 133,45; 132,51; 130,74; 130,35(2C); 129,86; 129,26; 128,74(2C); 128,20; 127,32; 126,66; 121,66; 114,03	56,44 (OCH ₃); 31,14 (CH ₂ Ph); 21,58 (PhCH ₃)
132	154,44	151,80	146,19	155,50; 144,90; 138,43; 132,32; 130,61; 130,32(2C); 129,82; 128,96(2C); 128,69(2C); 128,33(2C); 127,07; 126,58; 122,03; 114	56,45 (OCH ₃); 21,58 (PhCH ₃)

Tablo 3.16. 133 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	C=O	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
134	166,51	154,75	148,31	147,07	154,95; 146,25; 138,51; 132,46; 130,41; 130,34(2C); 128,76(2C); 126,17; 121,76; 114,14	56,52 (OCH ₃); 23,91 (COCH ₃); 21,63 (PhCH ₃); 11,66 (CH ₃)
135	166,45	154,77	150,53	148,54	154,87; 146,22; 138,54; 132,49; 130,39; 130,34(2C); 128,73(2C); 126,19; 121,61; 114,14	56,53 (OCH ₃); 23,91 (COCH ₃); 21,62 (PhCH ₃); 19,01 (CH ₂ CH ₃); 9,87 (CH ₂ CH ₃)
136	166,48	154,74	149,42	148,50	155,01; 146,22; 138,52; 132,48; 130,39 (2C); 130,24, 128,73 (2C); 126,22, 121,80, 114,19	56,53 (OCH ₃); 27,09 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 23,95 (COCH ₃); 21,63 (PhCH ₃); 19,94 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 13,91 (CH ₂ CH ₂ CH ₃)
137	166,50	152,45	151,65	148,70	154,67; 146,23; 138,49; 135,03; 132,48; 130,36(2C); 129,53(2C); 129,00(2C); 128,93; 128,72(2C); 127,51; 126,20; 121,87; 114,07	56,48 (OCH ₃); 31,58 (CH ₂ Ph); 23,98 (COCH ₃); 21,59 (PhCH ₃)
138	166,48	154,60	148,51	148,47	154,66; 146,25; 138,49; 136,62; 132,46; 131,89; 130,37(2C); 129,58; 129,50; 129,39(2C); 129,18; 128,73(2C); 126,21; 121,85; 114,11	56,49 (OCH ₃); 31,19 (CH ₂ Ph); 24,00 (COCH ₃); 21,60 (PhCH ₃); 21,12 (CH ₂ PhCH ₃)
139	166,50	154,48	148,41	146,25	154,68; 146,25; 138,46; 134,06; 132,44; 132,21; 131,47(2C); 131,25; 130,36(2C); 128,92(2C); 128,74(2C); 126,16; 121,95; 114,12	56,49 (OCH ₃); 30,89 (CH ₂ Ph); 23,98 (COCH ₃); 21,60 (PhCH ₃)

Tablo 3.17. 123 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri

Bileşik No	Molekül Ağırlığı	M/z Değerleri
124	402,42	426 (M+1+23), 425 (M+23 100, T.P.), 404 (M+2), 403 (M+1, 60), 398, 361, 330, 329, 307, 282, 277, 261, 243, 234, 186, 155, 139, 104
125	416,45	440 (M+1+23), 439 (M+23 100, T.P.), 434, 418 (M+2), 417 (M+1, 45), 361, 329, 307, 289, 284, 276, 243
126	430,48	454 (M+1+23), 453 (M+23 100, T.P.), 432 (M+2), 431 (M+1, 65), 428, 397, 361, 330, 329, 324, 296, 291, 275, 245, 211, 183, 155, 128
127	478,52	502 (M+1+23), 501 (M+23 100, T.P.), 480 (M+2), 479 (M+1, 72), 328, 320, 315, 299, 244, 24, 187
128	492,55	516 (M+1+23), 515 (M+23 100, T.P.), 494 (M+2), 493 (M+1, 70), 491, 437, 408, 393, 355, 329, 327, 322, 306, 244, 243, 187,
129	508,55	532 (M+1+23), 531 (M+23, 80), 510 (M+2), 509 (M+1, 48), 507, 488, 456, 415, 393, 362, 361, 330, 329 (100, T.P.), 307, 272, 258, 250, 234, 187, 155
130	512,97	537 (M+2+23, 20), 535 (M+23, 45), 514 (M+2), 513 (M+1), 493, 453, 424, 402, 362, 361, 337, 332, 329 (100, T.P.), 324, 307, 267, 258, 250, 229, 215, 104
131	512,97	537 (M+2+23,18), 535 (M+23, 55) 514 (M+2), 513 (M+1), 477, 410, 353, 346, 345, 329, 324, 316, 307, 258, 242, 236, 220, 204, 195 (100, T.P.), 179, 163, 142, 134, 129
132	464,50	488 (M+1+23), 487 (M+23 100, T.P.), 466 (M+2), 465 (M+1, 65), 333, 329, 313, 300, 244, 243 (50), 187

Tablo 3.18. 133 Tipi Bileşiklerin Kütle Spektrum Verileri

Bileşik No	Molekül Ağırlığı	M/z Değerleri
134	444,46	468 (M+2), 467 (M+1, 98), 446 (M+2), 445 (M+1), 426, 425 (100, T.P.), 403, 402, 361, 329, 307, 303, 282, 269, 243, 223,206, 182, 164
135	458,49	482 (M+1+23), 481 (M+23), (M+23 100, T.P.), 460 (M+2), 459 (M+1), 439, 417, 404, 384, 362, 329, 305, 289, 284, 276, 244, 243, 227
136	472,52	496 (M+1+23), 495 (M+23, 95), 474 (M+2), 473 (M+1), 453 (100, T.P.), 431, 426, 404, 349, 329, 307, 291, 283, 280, 234
137	520,56	544 (M+1+23), 543 (M+23 100, T.P.), 522 (M+2), 521 (M+1, 75), 501, 479, 349, 328, 307, 289, 243, 236, 204, 195 (90), 163
138	534,59	558 (M+1+23), 557 (M+23, 60), 536 (M+2), 535 (M+1, 40), 516, 515 (100, T.P.), 493, 456, 344, 343, 335, 327, 322, 306, 244, 243, 241, 187
139	555	579 (M+2+23, 40), 577 (M+23 100, T.P.), 556 (M+2), 555 (M+1, 45), 537, 535 (75), 513 (60), 467, 423, 405, 375, 361, 338, 332, 329, 307, 241, 240

Tablo 3.19. 123 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
124	270, 228, 212	20427, 24688, 203,23	137
125	308, 226, 222	19656, 22854	138
126	308, 226, 220	18000, 21065, 20083	139
127	308, 220	13190, 19700	140
128	308, 226, 214	24750, 28400, 24638	141
129	308, 274, 232, 214	18696, 19826, 26467, 22717	142
130	308, 224	17381, 27737	143
131	308, 22	16280, 21370	144
132	308, 274, 232, 224	19869, 22464, 29095, 27809	145

Tablo 3.20. 133 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
134	306, 292, 232	27125, 25443, 28170	146
135	308, 292, 226	20848, 18293, 25087	147
136	308, 268, 224	12954, 9648, 17880	148
137	308, 226, 222	25684, 30618, 29803	149
138	308, 222	14091, 22761	150
139	308, 292, 230, 220	22304, 19391, 26761, 25109	151

3.2. Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm'de ölçülen absorbans değerleri Tablo 3.21-24'de verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,116'dır.

Tablo 3.21. 106 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşik	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
107	0,121	0,122	0,121
108	0,126	0,125	0,134
109	0,129	0,122	0,131
110	0,102	0,104	0,134
111	0,112	0,117	0,118
112	0,122	0,100	0,118
113	0,122	0,099	0,096
114	0,125	0,093	0,108
BHT	0,521	0,957	1,562
BHA	0,659	1,284	2,267
α -Tokoferol	0,163	0,398	0,643

Tablo 3.22. 115 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşik	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
116	0,117	0,123	0,127
117	0,122	0,116	0,101
118	0,114	0,111	0,092
119	0,110	0,127	0,127
120	0,112	0,088	0,111
121	0,121	0,118	0,13
BHT	0,521	0,957	1,562
BHA	0,659	1,284	2,267
α -Tokoferol	0,163	0,398	0,643

Tablo 3.23. 123 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşik	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
124	0,127	0,120	0,122
125	0,124	0,114	0,118
126	0,121	0,113	0,138
127	0,113	0,114	0,131
128	0,140	0,126	0,110
129	0,117	0,128	0,130
130	0,121	0,113	0,124
131	0,124	0,124	0,127
132	0,124	0,118	0,132
BHT	0,521	0,957	1,562
BHA	0,659	1,284	2,267
α -Tokoferol	0,163	0,398	0,643

Tablo 3.24. 133 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşik	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
134	0,132	0,123	0,125
135	0,131	0,125	0,131
136	0,124	0,127	0,107
137	0,128	0,119	0,123
138	0,135	0,235	0,139
139	0,135	0,122	0,136
BHT	0,521	0,957	1,562
BHA	0,659	1,284	2,267
α -Tokoferol	0,163	0,398	0,643

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm'de ölçülen absorbans değerleri ve

buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri Tablo 3.25-28'de verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,180'dir.

Tablo 3.25. 106 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
107	0,154	14,4	0,151	16,1	0,153	15,0
108	0,142	21,1	0,136	24,4	0,153	15,0
109	0,166	7,8	0,173	3,9	0,164	8,9
110	0,159	11,7	0,146	18,9	0,135	25,0
111	0,152	15,6	0,141	21,7	0,166	7,8
112	0,149	17,2	0,169	6,1	0,161	10,6
113	0,167	7,2	0,170	5,6	0,159	11,7
114	0,150	16,7	0,159	11,7	0,158	12,2
BHA	0,049	72,8	0,048	73,3	0,047	73,9
α -Tokoferol	0,046	74,4	0,044	75,6	0,043	76,1

Tablo 3.26 115 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
116	0,147	18,3	0,161	10,6	0,157	12,8
117	0,169	6,1	0,173	3,9	0,174	3,3
118	0,166	7,8	0,168	6,7	0,165	8,3
119	0,157	12,8	0,165	8,3	0,145	19,4
120	0,130	27,8	0,149	17,2	0,163	9,4
121	0,165	8,3	0,172	4,4	0,173	3,9
BHA	0,049	72,8	0,048	73,3	0,047	73,9
α -Tokoferol	0,046	74,4	0,044	75,6	0,043	76,1

Tablo 3.27. 123 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
124	0,174	3,3	0,169	6,1	0,166	7,8
125	0,173	3,9	0,177	1,7	0,172	4,4
126	0,175	2,8	0,174	3,3	0,173	3,9
127	0,177	1,7	0,173	3,9	0,179	0,6
128	0,171	5,0	0,176	2,2	0,178	1,1
129	0,174	3,3	0,162	10,0	0,161	10,6
130	0,175	2,8	0,174	3,3	0,174	3,3
131	0,179	0,6	0,180	0,0	0,177	1,7
132	0,178	1,1	0,176	2,2	0,177	1,7
BHA	0,049	72,8	0,048	73,3	0,047	73,9
α -Tokoferol	0,046	74,4	0,044	75,6	0,043	76,1

Tablo 3.28. 133 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
134	0,174	3,3	0,177	1,7	0,164	8,9
135	0,172	4,4	0,151	16,1	0,167	7,2
136	0,167	7,2	0,165	8,3	0,174	3,3
137	0,157	12,8	0,174	3,3	0,168	6,7
138	0,167	7,2	0,172	4,4	0,170	5,6
139	0,170	5,6	0,166	7,8	0,170	5,6
BHA	0,049	72,8	0,048	73,3	0,047	73,9
α -Tokoferol	0,046	74,4	0,044	75,6	0,043	76,1

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm'de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık

gelen % Metal Şelat Aktiflikleri Tablo 3.29-32'de verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbanı 0,905'tir.

Tablo 3.29. 106 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
107	0,391	56,8	0,42	53,6	0,337	62,8
108	0,375	58,6	0,354	60,9	0,363	59,9
109	0,375	58,6	0,363	59,9	0,381	57,9
110	0,479	47,1	0,355	60,8	0,351	61,2
111	0,357	60,6	0,332	63,3	0,331	63,4
112	0,308	66,0	0,312	65,5	0,398	56,0
113	0,422	53,4	0,430	52,5	0,258	71,5
114	0,403	55,5	0,416	54,0	0,354	60,9
BHT	0,380	58,0	0,278	69,3	0,258	71,5
BHA	0,361	60,1	0,312	65,5	0,240	73,5

Tablo 3.30. 115 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
116	0,438	51,6	0,468	48,3	0,459	49,3
117	0,477	47,3	0,439	51,5	0,457	49,5
118	0,406	55,1	0,435	51,9	0,427	52,8
119	0,359	60,3	0,466	48,5	0,461	49,1
120	0,294	67,5	0,421	53,5	0,442	51,2
121	0,449	50,4	0,446	50,7	0,420	53,6
BHT	0,380	58,0	0,278	69,3	0,258	71,5
BHA	0,361	60,1	0,312	65,5	0,240	73,5

Tablo 3.31. 123 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
124	0,478	47,2	0,447	50,6	0,450	50,3
125	0,533	41,1	0,464	48,7	0,454	49,8
126	0,443	51,0	0,453	49,9	0,460	49,2
127	0,475	47,5	0,460	49,2	0,445	50,8
128	0,444	50,9	0,433	52,2	0,443	51,0
129	0,352	61,1	0,365	59,7	0,451	50,2
130	0,455	49,7	0,446	50,7	0,459	49,3
131	0,352	61,1	0,379	58,1	0,345	61,9
132	0,439	51,5	0,694	23,3	0,448	50,5
BHT	0,380	58,0	0,278	69,3	0,258	71,5
BHA	0,361	60,1	0,312	65,5	0,240	73,5

Tablo 3.32. 133 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşik	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
134	0,433	52,2	0,401	55,7	0,403	55,5
135	0,390	56,9	0,293	67,6	0,364	59,8
136	0,311	65,6	0,413	54,4	0,286	68,4
137	0,471	48,0	0,409	54,8	0,383	57,7
138	0,306	66,2	0,290	68,0	0,366	59,6
139	0,268	70,4	0,351	61,2	0,303	66,5
BHT	0,380	58,0	0,278	69,3	0,258	71,5
BHA	0,361	60,1	0,312	65,5	0,240	73,5

3.3. Antimikrobiyal Aktiviteleri

Çalışma için sentezleri ilk kez yapılan 106 ve 123 tipi bileşiklerle, çalışma kapsamında yeniden sentezlenen 140, 157, 174 ve 190 tipi bileşiklerin kullanılan tüm test mikroorganizmalarına karşı etkinlikleri Tablo 3.33-38'de verilmiştir.

E.c *Escherichia coli* ATCC 25922, Ea: *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048 Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Strep.: Streptomycin, Flu.: Fluconazole, (—): aktivite yok

Tablo 3.33. 106 ve 115 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

No	Stok Çöz. (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)								
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
107	10.000	-	-	-	-	-	8	6	-	-
108	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
109	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
110	10.000	-	-	-	-	-	-	6	-	-
111	10.000	-	-	-	-	-	-	6	-	-
112	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
113	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
114	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
116	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
117	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
118	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
119	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
120	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
121	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.		10	18	18	35	10	15			
Strep.								35		
Flu									25	>25

Tablo 3.34. 123 ve 133 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

No	Stok Çöz. (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)								
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
124	10.000	-	-	-	-	-	-	10	-	-
125	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
126	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
127	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
129	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
131	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
132	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
134	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
135	10.000	-	-	-	-	-	6	-	-	-
136	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
137	10.000	-	-	-	-	-	6	-	-	-
138	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
139	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.		10	18	18	35	10	15			
Strep.Flu.								35		
Flu									25	>25

Tablo 3.35. 140 ve 148 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

No	Stok Çöz. (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)								
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
141	10.000	-	-	-	-	-	-	6	-	-
142	10.000	-	-	-	-	-	-	10	-	-
143	10.000	-	-	-	-	-	-	8	-	-
144	10.000	-	-	-	-	-	-	6	-	-
145	10.000	-	-	-	-	-	-	6	-	-
146	10.000	-	-	-	-	-	-	6	-	-
147	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
149	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
150	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
151	10.000	-	-	-	-	-	-	6	10	8
152	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
153	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
154	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.		10	18	18	35	10	15			
Strep.								35		
Flu									25	>25

Tablo 3.36. 156 ve 164 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

No	Stok Çöz. (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)								
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
157	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
158	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
159	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
160	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
161	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
162	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
163	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
165	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
166	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
167	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
168	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
169	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
170	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
171	10.000	-	-	-	8	-	-	8	-	-
Amp.		10	18	18	35	10	15			
Strep.								35		
Flu									25	>25

Tablo 3.37. 173 ve 183 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

No	Stok Çöz. (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)								
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
174	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
175	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
176	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
177	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
178	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
179	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
180	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
181	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
182	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
184	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
185	10.000	-	-	-	-	-	6	-	-	-
186	10.000	-	-	6	-	-	6	-	-	-
187	10.000	-	-	6	-	-	6	-	-	-
188	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.		10	18	18	35	10	15			
Strep.								35		
Flu									25	>25

Tablo 3.38. 190 ve 196 Tipi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

No	Stok Çöz. (µg/mL)	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)								
		Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
190	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
191	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
192	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
193	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
194	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
195	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
197	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
198	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
199	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
200	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
201	10.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.		10	18	18	35	10	15			
Strep.								35		
Flu									25	>25

3.4. Asitlik İncelemeleri

Tez kapsamında izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılan 106 ve 123 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki yarı nötralizasyon potansiyelleri (HNP–Half-neutralization potential) ve karşın olan pK_a değerleri hesaplanarak Tablo 3.39-55’de verilmiştir.

3.4.1. 106 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri

Tablo 3.39. 107 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

107 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,63	-283	11,57	-215	12,78	-364	9,48	-131
0.10	13,89	-292	12,66	-257	13,40	-400	10,92	-218
0.15	14,10	-305	17,41	-447	14,17	-448	13,05	-344
0.20	15,03	-342	18,42	-485	17,12	-624	13,80	-389
0.25	16,22	-392	19,04	-514	17,60	-653	14,32	-419
0.30	16,89	-420	19,33	-523	17,78	-663	14,51	-430
0.35	17,31	-438	19,87	-542	17,88	-669	14,85	-451
0.40	17,64	-452		-548	17,96	-674	15,16	-469
0.45	17,93	-463		-550	18,03	-678	15,34	-480
0.50	18,12	-472		-553	18,06	-680	15,48	-488
0.55	18,32	-481		-553	18,13	-683	15,62	-496
0.60	18,50	-487			18,13	-685	15,73	-503
0.65	18,79	-498			18,21	-686	15,82	-508

Tablo 3.40. 108 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

108 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,49	-279	15,30	-360	16,17	390	10,80	-170
0.10	14,26	-310	17,66	-452	17,46	447	12,70	-246
0.15	15,76	-374		-596		600	14,19	-308
0.20	17,29	-439		-627		661	14,79	-336
0.25	17,92	-469		-649		667	15,39	-360
0.30	18,37	-482		-658		672	15,75	-376
0.35	18,66	-494		-665		674	16,38	-401
0.40	18,93	-506		-668		677	16,50	-406
0.45	19,22	-518		-670		679	16,77	-415
0.50	19,46	-528		-673		680	16,97	-424
0.55	19,63	-535		-666			17,16	-432
0.60	19,81	-543					17,31	-441
0.65	19,94	-548					17,49	-445

Tablo 3.41. 109 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

109 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,43	-315	11,06	-206	11,41	-236	9,20	-102
0.10	14,64	-326	13,41	-295	15,95	-400	10,51	-185
0.15	15,77	-373	16,38	-414	19,11	-523	12,51	-267
0.20	16,80	-417	19,50	-531	20,00	-563	14,70	-330
0.25	17,39	-441		-556		-595	15,35	-357
0.30	17,72	-455		-595		-610	15,65	-369
0.35	17,85	-462		-599		-613	15,98	-382
0.40	17,92	-466		-615		-625	16,50	-405
0.45	18,08	-470		-629		-628	16,74	-413
0.50	18,04	-474		-635		-649	16,91	-422
0.55	18,23	-477		-642		-653	17,17	-435
0.60	18,28	-480		-657		-655	17,40	-443
0.65	18,37	-482		-657		-657	17,75	-456

Tablo 3.42. 110 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

110 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	MV	pH	mV
0.05	14,78	-333	17,09	-432	6,20	26	10,06	-153
0.10	15,12	-347	17,68	-470	9,72	-162	12,11	-239
0.15	16,50	-403	19,75	-546	15,58	-389	13,91	-308
0.20	17,95	-464		-644		-552	14,67	-335
0.25	18,69	-497		-674		-586	15,46	-364
0.30	19,15	-516		-678		-590	16,47	-408
0.35	19,50	-529		-685		-604	17,55	-449
0.40	19,65	-536		-651		-604	17,83	-459
0.45	19,65	-534		-650		-607	17,99	-467
0.50		-550		-649		-609	18,16	-473
0.55		-551				-609	18,24	-476
0.60		-553				-611	18,33	-479
0.65		-554					18,33	-482

Tablo 3.43. 111 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

111 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	Ph	mV
0.05	11,89	-261	13,83	-284	9,12	-131	7,24	-72
0.10	13,87	-283	14,21	-302	13,09	-289	9,98	-201
0.15	13,91	-296	17,44	-445	16,26	-442	14,00	-302
0.20	14,93	-341	18,50	-492		-555	14,96	-341
0.25	16,74	-413	19,33	-524		-565	15,46	-363
0.30	17,03	-429		-557		-586	15,95	-389
0.35	17,81	-459		-579		-592	16,36	-404
0.40	18,30	-478		-594		-593	16,49	-404
0.45	18,64	-493		-604		-602	16,48	-411
0.50	18,96	-506		-614		-616	16,29	-413
0.55	19,07	-512		-622		-620	16,86	-420
0.60	19,15	-513		-622		-623	17,01	-427
0.65	19,11	-514		-623		-625	16,73	-430

Tablo 3.44. 112 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

112 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,40	-327	13,68	-302	9,99	-236	8,04	-104
0.10	14,64	-333	15,30	-358	14,82	-285	8,57	-128
0.15	15,30	-353	16,14	-390	18,40	-605	14,26	-318
0.20	16,68	-412	16,97	-425	19,96	-611	14,95	-343
0.25	17,28	-437	18,09	-477		-625	15,41	-363
0.30	17,71	-455	18,77	-502		-626	15,79	-373
0.35	17,92	-467	19,01	-509		-630	16,06	-388
0.40	18,22	-476	19,72	-537		-632	16,41	-401
0.45	18,33	-481		-556		-633	16,57	-409
0.50	18,38	-483		-562		-632	16,74	-412
0.55	18,43	-486		-566		-632	16,85	-420
0.60	18,59	-492		-571			17,02	-426
0.65	18,57	-494		-576			16,97	-426

Tablo 3.45. 113 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

113 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,97	-288	12,19	-228	9,65	-117	10,28	-149
0.10	14,18	-298	14,18	-309	11,91	-216	10,82	-204
0.15	14,09	-301	16,46	-408	16,20	-416	15,04	-344
0.20	15,14	-347	18,55	-493	18,08	-486	15,66	-377
0.25	16,67	-411		-552	19,18	-525	16,09	-389
0.30	17,31	-439		-560	19,76	-545	16,60	-405
0.35	17,79	-458		-567		-552	16,66	-408
0.40	18,07	-473		-578		-553	16,49	-410
0.45	18,32	-482		-587		-561	16,61	-417
0.50	18,47	-486		-592		-563	16,83	-423
0.55	18,55	-489		-598		-563	17,02	-428
0.60	18,60	-492		-605		-564	17,13	-437
0.65	18,62	-494		-609			17,30	-440

Tablo 3.46. 114 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

114 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,77	-330	8,77	-81	15,65	-365	12,00	-217
0.10	14,75	-330	10,95	-184		-599	12,84	-257
0.15	14,87	-334	13,63	-301		-622	13,79	-307
0.20	15,00	-342	15,35	-380		-632	16,85	-419
0.25	15,15	-348	16,76	-433		-645	17,34	-439
0.30	15,73	-370	18,81	-522		-648	17,86	-461
0.35	16,53	-407		-579		-655	18,08	-470
0.40	17,83	-463		-655		-657	18,36	-481
0.45	18,66	-491		-699		-665	18,52	-489
0.50	19,01	-510		-710		-667	18,68	-495
0.55	19,52	-527		-718		-677	18,79	-499
0.60	19,74	-539		-725		-677	18,87	-502
0.65		-549		-726			18,95	-506

3.4.2. 123 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri

Tablo 3.47. 124 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

124 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,32	-315	12,16	-231	18,88	-515	10,01	-293
0.10	14,70	-330	13,08	-256	19,75	-542	14,35	-307
0.15	15,32	-364	14,11	-302		-603	15,45	-553
0.20	16,39	-399	15,45	-363		-657	16,00	-573
0.25	17,61	-437	18,50	-492		-667	16,15	-392
0.30	17,28	-440		-553		-672	16,49	-390
0.35	18,04	-466		-591		-673	16,61	-405
0.40	18,26	-472		-591		-677	16,34	-406
0.45	18,30	-476		-592		-679	16,74	-416
0.50	18,67	-488		-600		-679	16,88	-419
0.55	18,97	-504		-624			16,97	-421
0.60	18,93	-505		-637			17,01	-424

Tablo 3.48. 125 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

125 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,65	-318	9,80	-155	10,73	-214	10,41	-176
0.10	15,00	-336	10,58	-172	14,60	-340	14,09	-311
0.15	15,08	-345	12,70	-251	18,39	-514	15,56	-362
0.20	15,74	-368	13,37	-287		-583	15,89	-376
0.25	16,48	-398	17,36	-440		-622	16,33	-394
0.30	17,75	-451	19,81	-553		-630	16,70	-304
0.35	18,52	-483		-563		-635	17,25	-428
0.40	18,88	-498		-591		-639	17,31	-435
0.45	19,03	-505		-597		-639	17,42	-439
0.50	19,13	-508		-600			17,51	-441
0.55	19,15	-509		-603			17,62	-446
0.60	19,16	-509		-607			17,70	-449
0.65							17,75	-452

Tablo 3.49. 126 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol v izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

126 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	16,10	-378	10,79	-156	9,48	-240	9,49	-183
0.10	16,16	-384	11,38	-212	15,63	-448	13,36	-294
0.15	16,58	-407	13,16	-272		-685	15,43	-360
0.20	17,74	-451	19,35	-521		-705	16,52	-401
0.25	18,53	-484	19,86	-550		-712	16,78	-411
0.30	18,73	-492		-594		-713	16,93	-418
0.35	18,89	499		-634		-714	17,60	-426
0.40	18,99	-502		-639		-715	17,35	-436
0.45	19,00	-503		-643		-716	17,52	-444
0.50	19,03	-504		-646		-716	17,67	-449
0.55	19,06	-506		-649		-717	17,67	-452
0.60	19,07	-506		-651		-716	17,83	-455
0.65	19,08	-506				-716		

Tablo 3.50. 127 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

127 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	MV	pH	mV
0.05	15,00	-337	10,06	-243	17,27	-453	9,31	-137
0.10	14,80	-332	12,54	-245		-574	12,18	-238
0.15	15,24	-344	16,70	-411		-644	15,98	-377
0.20	16,40	-393	17,78	-455		-661	16,51	-401
0.25	16,84	-414	18,88	-501		-670	16,97	-420
0.30	17,51	-444	19,34	-519		-673	17,52	-440
0.35	18,09	-664		-553		-673	18,01	-483
0.40	18,39	-480		-604		-673	18,40	-484
0.45	18,54	-486		-611			18,58	-481
0.50	18,62	-486		-612			18,66	-484
0.55	18,63	-487		-613			18,73	-486
0.60	18,70	-488						
0.65								

Tablo 3.51 128 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

128 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	Ph	mV
0.05	15,45	-343	8,50	-81	14,59	-309	13,18	-285
0.10	15,45	-356	9,14	-129	15,16	-339	14,09	-312
0.15	16,57	-400	11,15	-190	16,40	-401	15,01	-369
0.20	17,44	-443	18,24	-474	17,24	-431	15,70	-385
0.25	17,75	-467	19,18	-513		-590	16,82	-456
0.30	18,48	-484	19,99	-547		-610	16,89	-461
0.35	18,65	-495		-554		-618	17,36	-483
0.40	18,65	-497		-563		-625	17,42	-491
0.45	18,83	-498		-572		-627	17,73	-485
0.50	18,78	-497		-577		-632	17,70	-489
0.55	18,92	-497		-580		-637	18,04	-489
0.60				582		-638	18,36	-490
0.65				-587		-645		

Tablo 3.52. 129 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

129 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,13	-296	10,02	-201	9,00	-182	9,33	-183
0.10	14,22	-337	13,16	-307	17,57	-485	14,38	-335
0.15	15,63	-366		-509		-580	16,45	-339
0.20	16,48	-399		-546		-644	17,29,	-433
0.25	17,03	-429		-552		-701	17,21	-438
0.30	18,18	-471		-571		-705	17,28	-449
0.35	18,56	-485		-572		-712	18,01	-460
0.40	18,66	-489		-574		-713	17,77	-466
0.45	18,67	-490		-575		-713	18,24	-470
0.50	18,70	-490		-576		-711	18,39	-469
0.55	18,70	-490						
0.60								
0.65								

Tablo 3.53. 130 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

130 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,67	-301	12,37	-243	11,24	-273	15,64	-373
0.10	14,14	-308	11,90	-240	15,61	-408	16,36	-408
0.15	14,64	-362	13,21	-266	18,18	-505	16,57	-411
0.20	15,91	-401	13,47	-284	18,81	-545	16,07	-415
0.25	16,69	-422	13,68	-294		-602	17,10	-419
0.30	17,10	-429	13,96	-304		-611	17,02	-425
0.35	17,23	-434	15,63	-374		-623	17,05	-424
0.40	17,39	-440	16,29	-433		-630	17,15	-443
0.45	17,40	-440	18,19	-457		-635	17,77	-454
0.50	17,49	-446	18,23	-467		-638	18,00	-460
0.55	17,56	-444	18,12	-468		-639	18,02	-460
0.60	17,43	-444	18,02	-468		-640	18,18	-475
0.65	17,53	-444					18,44	-482

Tablo 3.54. 131 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

131 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,42	-311	17,70	-451	16,38	-411	9,56	-125
0.10	14,59	-321	18,63	-489		-641	12,36	-276
0.15	15,40	-354		-546		-641	16,24	-389
0.20	16,46	-399		-556		-644	16,85	-431
0.25	16,78	-412		-562		-648	16,67	-487
0.30	17,16	-427		-566		-649	16,84	-484
0.35	17,36	-436		-575		-652	17,99	-487
0.40	17,41	-438		-578		-657	18,34	-487
0.45	17,84	-456		-580		-659	18,44	-488
0.50	18,04	-465		-583		-660	18,35	-489
0.55	18,11	-468		-585		-660		
0.60	18,21	-469						
0.65	18,11	-469						

Tablo 3.55. 132 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

132 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,24	-315	11,14	-185	7,60	-42	14,65	-324
0.10	14,75	-327	12,55	-258	10,88	-216	14,97	-339
0.15	14,55	-329	14,31	-305		-615	15,45	-359
0.20	15,71	-362	17,00	-437		-637	17,08	-424
0.25	17,11	-425	17,97	-476		-643	17,40	-438
0.30	17,81	-453	18,73	-500		-684	17,60	-446
0.35	18,21	-470	19,44	-528		-692	17,78	-453
0.40	18,37	-478	19,88	-539		-703	17,88	-457
0.45	18,39	-478		-550		-712	17,95	-459
0.50	18,48	-478		-580		-715	17,99	-463
0.55				-584		-720	18,21	-473
0.60				-586		-721	18,38	-479
0.65				-590		-723	18,47	-482

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 3.1-20'da verilmiş olup elde edilen bulgular sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uygunluk göstermiştir.

106 ve 115 tipi bileşiklerin IR spektrum verileri Tablo 3.1 ve Tablo 3,2'de verilmiş olup, 106 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 3164-3180 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. 115 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında ise bu pikler gözlemlenmemiştir. Ayrıca 106 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1691-1716 cm⁻¹ aralığında, 115 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1671-1770 cm⁻¹ aralığında C=O gerilme titreşimlerine ait pikler görülmüştür. Yine 106 ve 115 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1598-1620 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1352-1376 cm⁻¹ ve 1162-1188 cm⁻¹ aralığında SO₂ titreşimleri ortaya çıkmıştır. Aynı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde (Tablo 3.3 ve Tablo 3.4) δ 11,80-12,38 ppm aralığında 106 tipi bileşiklere ait N-H protonları görülmüş; bunların asetil türevleri olan 115 tipi bileşiklerin NMR spektrumlarında ise bu pikler beklendiği üzere görülmemiştir. Buna karşın, 115 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında farklı olarak δ 2,49-2,52 ppm aralığında NCOCH₃ protonlarına ait pikler ortaya çıkmıştır ki bu durum da asetillendirmenin başarı ile sonuçlandığının kanıtı olarak bulunmuştur. Ayrıca 106 tipi bileşiklerde δ 9,56-9,61 ppm aralığında; 115 tipi bileşiklerde δ 9,45-9,48 ppm aralığında N=CH protonları, 106 ve 115 tipi bileşiklerde δ 7,12-7,88 ppm aralığında aromatik protonlar ortaya çıkmıştır. OCH₃ protonlarına ise δ 3,55-3,61 ppm aralığında rastlanmış olup, bu değerler literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Bunlardan başka, 107 bileşiğinde δ 2,21 ppm'de CH₃ protonlarına; 108 bileşiğinde δ 1,19 ppm'de CH₃; δ 2,60 ppm'de CH₂ protonlarına; 109 bileşiğinde δ 0,95 ppm'de CH₃CH₂CH₂ protonlarına, δ 1,66 ppm'de CH₃CH₂CH₂ protonlarına, δ 2,57 ppm'de CH₃CH₂CH₂ protonlarına; 110 bileşiğinde δ 4,00 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 111 bileşiğinde δ 2,25 ppm'de PhCH₃ protonlarına; δ 3,95 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 112 bileşiğinde δ 3,92 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır. 115 tipi bileşiklerde de benzer piklere

benzer ppm değerlerinde rastlanmıştır. 106 ve 115 tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları Tablo 3.5 ve Tablo 3,6'da verilmiştir. δ 159,17-159,39 ppm aralığında triazol C-5, δ 151,64-152,59 ppm aralığında N=CH, δ 144,28-144,93 ppm aralığında da triazol C-3 karbonları gözlemlenmiştir. 115 tipi bileşiklerde δ 166,44-166,60 ppm aralığında asetil C=O karbonları görülmüştür. Bütün bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumlarında δ 56,38-56,53 ppm aralığında OCH₃ karbonları görülürken, aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Tablo 3.7 ve Tablo 3,8'de 106 ve 115 tipi bileşiklere ait kütle spektrum değerleri verilmiştir. 107 bileşiğinde 411, 108 bileşiğinde 425, 109 bileşiğinde 439, 110 bileşiğinde 487, 111 bileşiğinde 501, 112 bileşiğinde 517, 113 bileşiğinde 521 ve 114 bileşiğinde 473 m/z değerleinde (M+23) pikleri görülmüştür. 116 Bileşiğinde 411 m/z değerindeki pik, 117 bileşiğinde 425 m/z değerindeki pik, 118 bileşiğinde 439 m/z değerindeki pik, 119 bileşiğinde 487 m/z değerindeki pik, 120 bileşiğinde 501 m/z değerindeki pik ve 121 bileşiğinde 521 m/z değerindeki pik temel pik olarak gözlemlenmiştir. 107, 108, 111-114 ve 121 bileşiklerinde (M+1) pikleri, 107-112 ve 114 bileşiklerinde (M+1+23) pikleri, 108, 111, 112, 113, 114, 116, 118, 119, 120 ve 121 bileşiklerinde (M+2) pikleri ve 107, 113 ve 121 bileşiklerinde (M+2+23) pikler gözlenmiştir. Tablo 3.9 ve Tablo 3,10'de 106 ve 115 tipi bileşiklere UV spektum değerleri verilmiştir. 109, 110, 116 ve 121 bileşiklerine ait iki; 107, 111, 118 ve 119 bileşiklerine ait üç ve diğer bileşiklere ait dört bant gözlenmiştir. ϵ değerleri ise 12773–23708 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

123 ve 133 tipi bileşiklerin IR spektrum verileri Tablo 3.11 ve Tablo 3,12'de verilmiş olup, 123 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 3161-3183 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. 133 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında ise bu pikler gözlemlenmemiştir. Ayrıca 123 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1691-1702 cm⁻¹ aralığında; 133 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1691-1771 cm⁻¹ aralığında C=O pikleri görülmüştür. Yine 123 ve 133 tipi bileşiklerin 1590-1606 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1357-1372 cm⁻¹ ve 1179-1185 cm⁻¹ aralığında SO₂ titreşimleri ortaya çıkmıştır. Aynı bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde (Tablo 3.13 ve Tablo 3.14) 123 tipi bileşiklere ait δ 11,80-12,37 ppm aralığında N-H protonları görülmüş; bunların asetil türevleri olan 133 tipi bileşiklerin proton NMR

spektrumlarında ise bu pikler beklendiği üzere görülmemiştir. Ayrıca 123 tipi bileşiklerde δ 9,56-9,60 ppm aralığında; 133 tipi bileşiklerde δ 9,45-9,49 ppm aralığında N=CH protonları, δ 6,87-7,88 ppm aralığında aromatik protonlar ortaya çıkmıştır. OCH₃ protonlarına δ 3,58-3,62 ppm aralığında, PhCH₃ protonları δ 2,43-2,52 ppm aralığında ve 133 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında NCOCH₃ protonlarına ise beklendiği üzere δ 2,49-2,51 ppm aralığında rastlanmıştır. 124 bileşiğinde δ 2,09 ppm'de CH₃ protonlarına; 125 bileşiğinde δ 1,18 ppm'de CH₃; δ 2,60 ppm'de CH₂ protonlarına; 126 bileşiğinde δ 0,93-0,96 ppm aralığında CH₃CH₂CH₂ protonlarına, δ 1,63-1,68 ppm aralığında CH₃CH₂CH₂ protonlarına, δ 2,57-2,60 ppm aralığında CH₃CH₂CH₂ protonlarına; 127 bileşiğinde δ 3,99 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 128 bileşiğinde δ 2,25 ppm'de PhCH₃ protonlarına; δ 3,93 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 112 bileşiğinde δ 3,91 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır. 133 tipi bileşiklerde de benzer piklere benzer ppm'lerde rastlanmıştır. 123 ve 133 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları Tablo 3.15 ve Tablo 3,16'da verilmiştir. ¹³C-NMR'da δ 152,42-154,77 ppm aralığında triazol C-5, δ 148,31-151,80 ppm aralığında N=CH, δ 146,18-148,54 ppm aralığında da triazol C-3 karbonları gözlemlenmiştir. 133 tipi bileşiklerde δ 166,45-166,51 ppm aralığında asetil C=O karbonu görülmüştür. Bütün bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında δ 56,41-56,49 ppm aralığında OCH₃, δ 21,58-21,63 ppm aralığında PhCH₃ karbonları görülürken, aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Tablo 3.17 ve Tablo 3,18'de 123 ve 133 tipi bileşiklere ait kütle spektrum değerleri verilmiş olup 124 bileşiğinde 425 m/z değerindeki (M+23) piki, 125 bileşiğinde 439 m/z değerindeki (M+23) piki, 126 bileşiğinde 453 m/z değerindeki (M+23) piki, 127 bileşiğinde 501 m/z değerindeki (M+23) piki, 128 bileşiğinde 515 m/z değerindeki (M+23) piki, 129 ve 130 bileşiğinde 329 m/z değerindeki piki, 131 bileşiğinde 195 m/z değerindeki piki, 132 bileşiğinde 488 m/z değerindeki (M+23) piki, 134 bileşiğinde 425 m/z değerindeki piki, 135 bileşiğinde 481 m/z değerindeki (M+23) piki, 136 bileşiğinde 453 m/z değerindeki piki, 137 bileşiğinde 543 m/z değerindeki (M+23) piki, 138 bileşiğinde 515 m/z değerindeki piki ve 139 bileşiğinde 577 m/z değerindeki (M+23) piki aynı zamanda temel pik olduğu gözlemlenmiştir. 124-129, 132, ve 135-138 bileşiklerinde (M+1+23) piki, 129 bileşi dışında bütün bileşiklerde (M+2) piki, tüm bileşiklerde (M+1) gözlenmiştir. Tablo 3.19 ve Tablo 3,20'de 123 ve

133 tipi bileşiklere UV spektum değerleri verilmiştir. 127, 130, 131 ve 138 bileşiklerine ait iki; 124, 126, 128, ve 134-137 bileşiklerine ait üç ve diğer bileşiklere ait dört bant gözlenmiştir. ϵ değerleri ise 12954–29095 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin elementel analizleri yaptırılmış olup elde edilen sonuçlarla teorik sonuçların uyumlu olduğu görülmüştür. Bu durum sentezlenen yeni bileşiklerin saf olduklarını ortaya koymuştur.

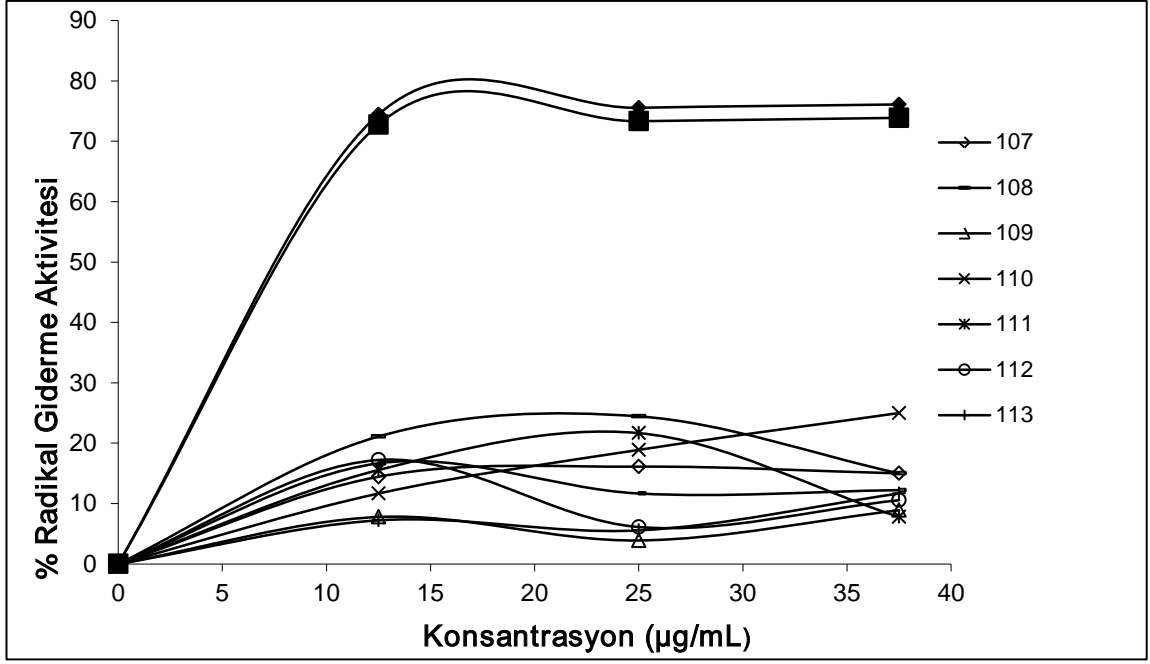
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

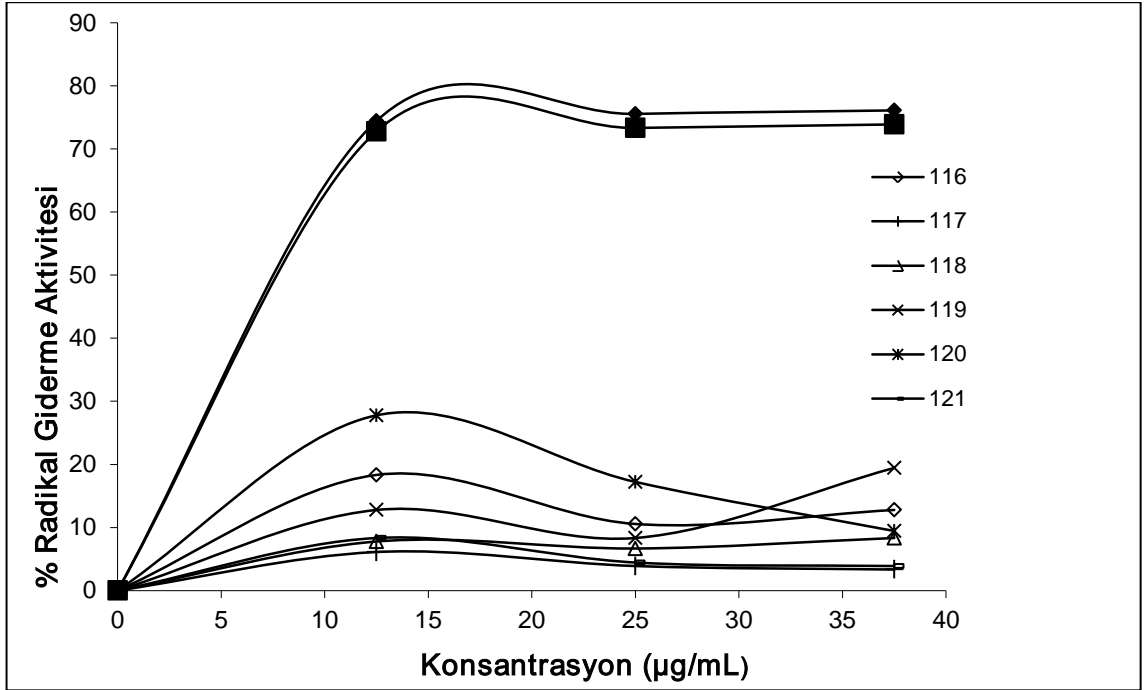
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.21-25’de verilmiştir. 700 nm’de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanslarının, standartlara göre oldukça düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

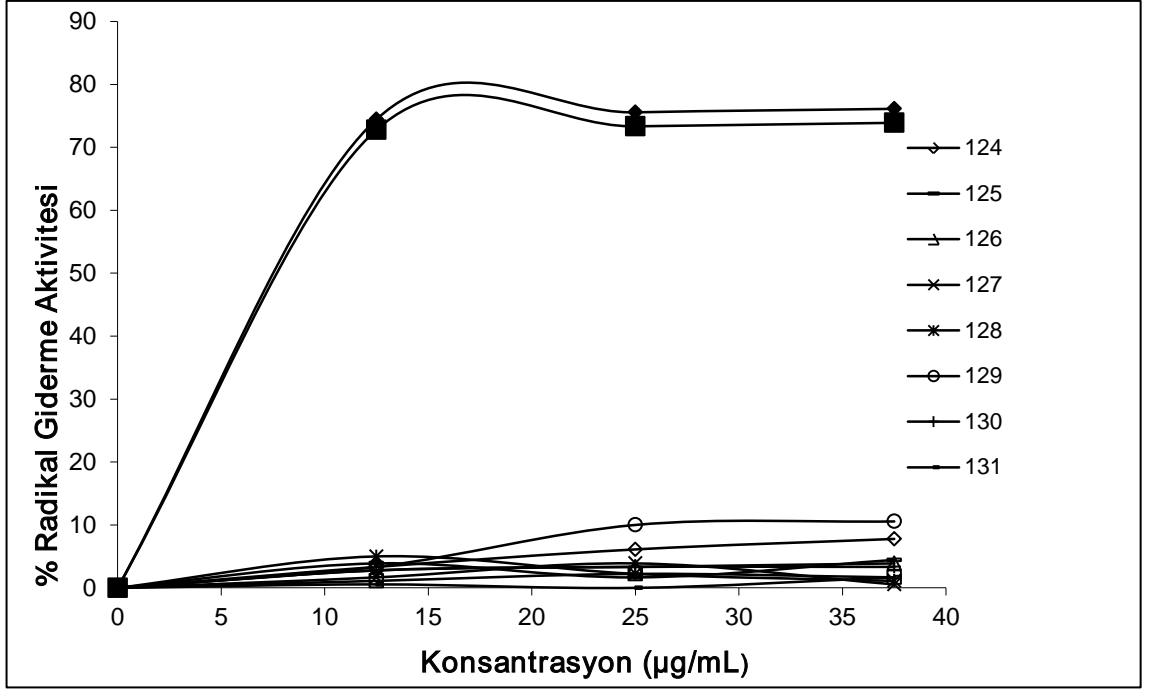
Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1-4’teki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin 517 nm’de değişen derişimlerde yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.25-28’de görüleceği üzere; kontrolden daha düşük absorbans değerlerine sahip olmakla beraber, standart antioksidanlardan daha yüksek absorbans göstermişlerdir, dolayısıyla bileşiklerin düşük serbest radikal giderme özellikleri bulunmaktadır. Bir genelleme yapmak gerekirse 106 ve 115 tipi bileşikler, 123 ve 133 tipi bileşiklere göre düşük konsantrasyonda daha yüksek aktiviteye sahiptir. Sentezlenen bileşikler arasında standart antioksidanlar gibi yükselen konsantrasyon ile artış göstererek en yüksek aktiviteyi gösteren bileşik 110 bileşigidir.



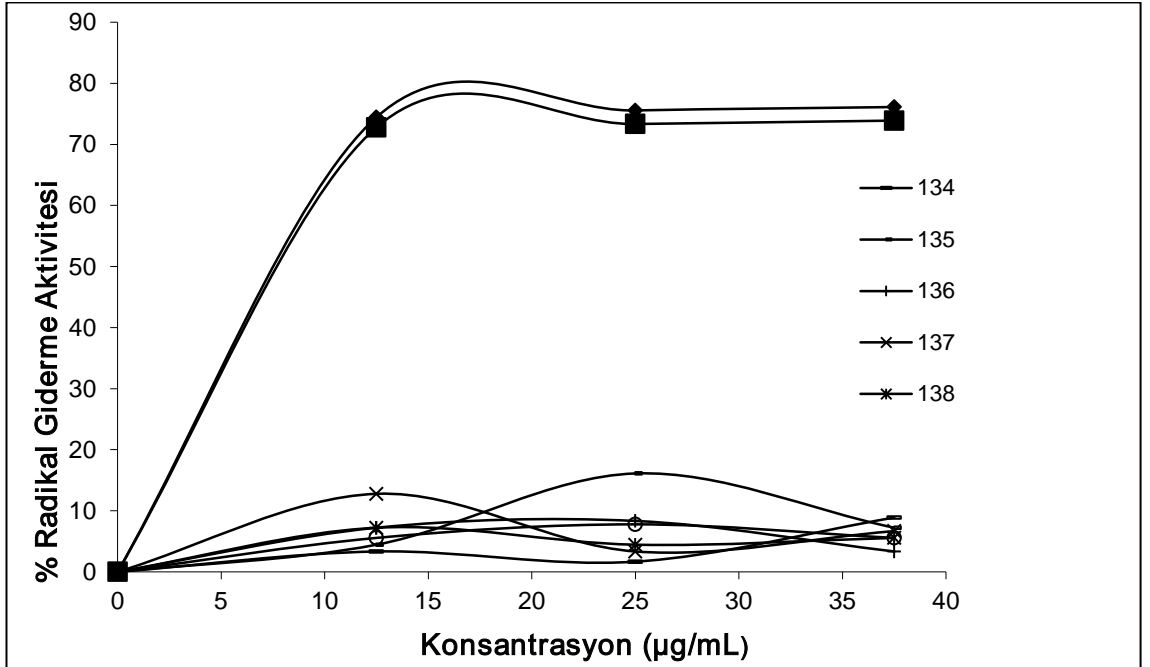
Şekil 4.1. 106 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



Şekil 4.2. 115 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



Şekil 4.3. 123 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

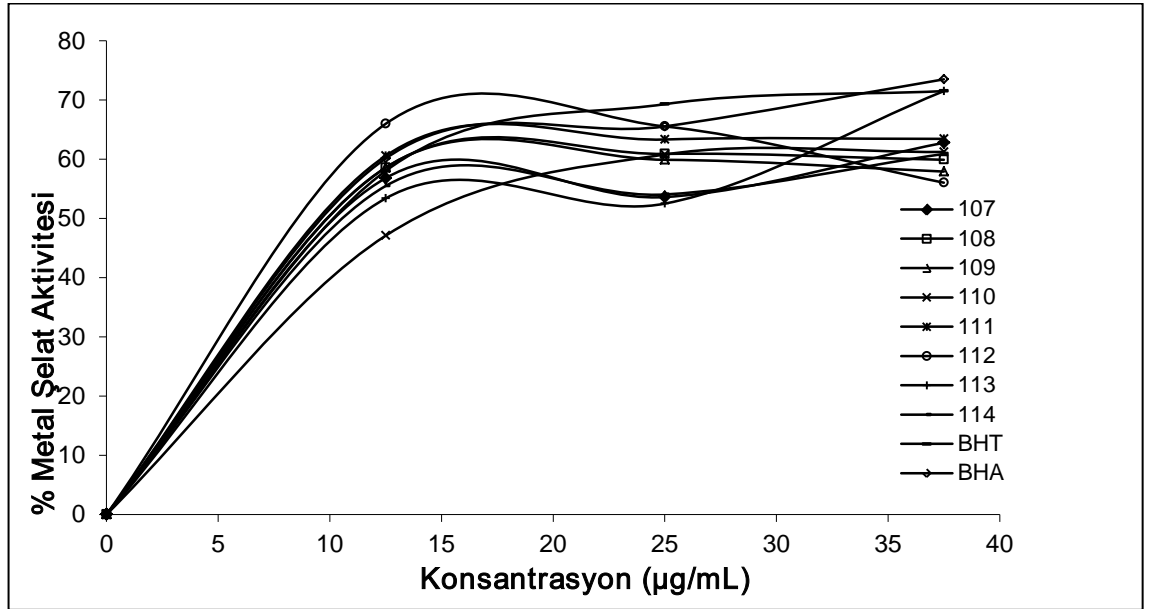


Şekil 4.4. 133 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

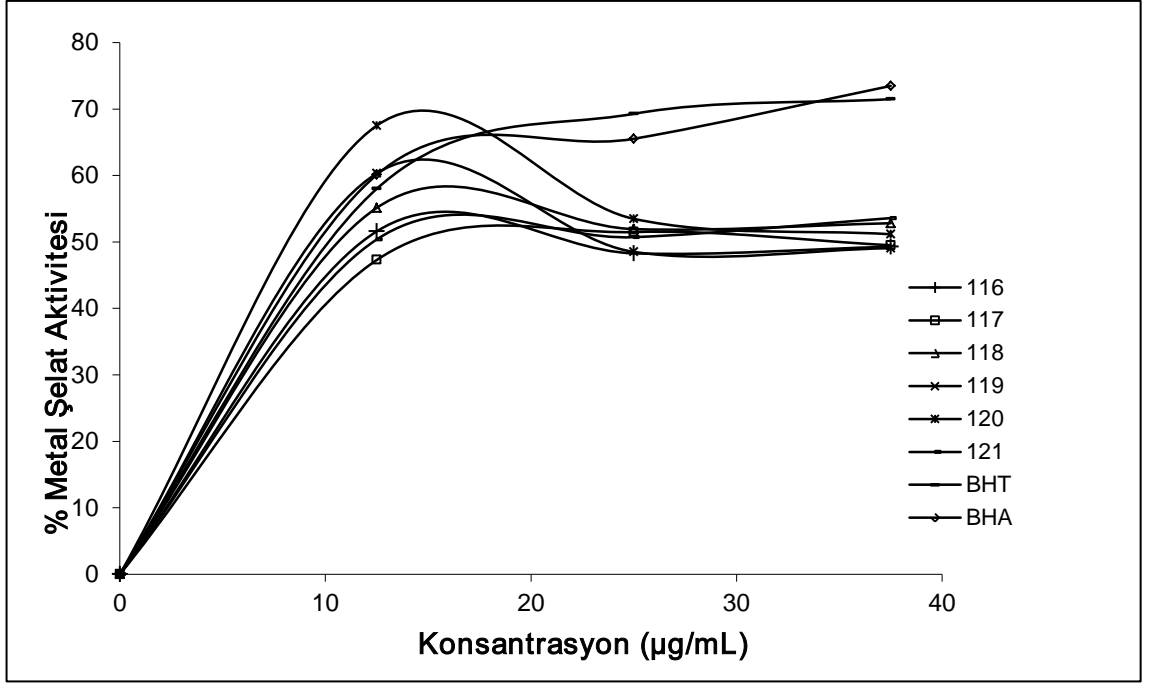
4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.5-8'deki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.29-32'de ve grafiklerde sentezlenen bileşiklerin tümünün metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Ancak sentezlenen bileşiklerden bazıları anlamlı olarak diğerlerine göre daha iyi şelatörlerdir.

Şekil 4.5 ve 4.6'da 106 ve 115 tipi bileşiklerin grafikleri verilmiştir. Bu bileşikler arasında 110, 111 ve 121 bileşikleri anlamlı olarak standart antioksidanlara yakın değerde şelatörlük göstermektedir.

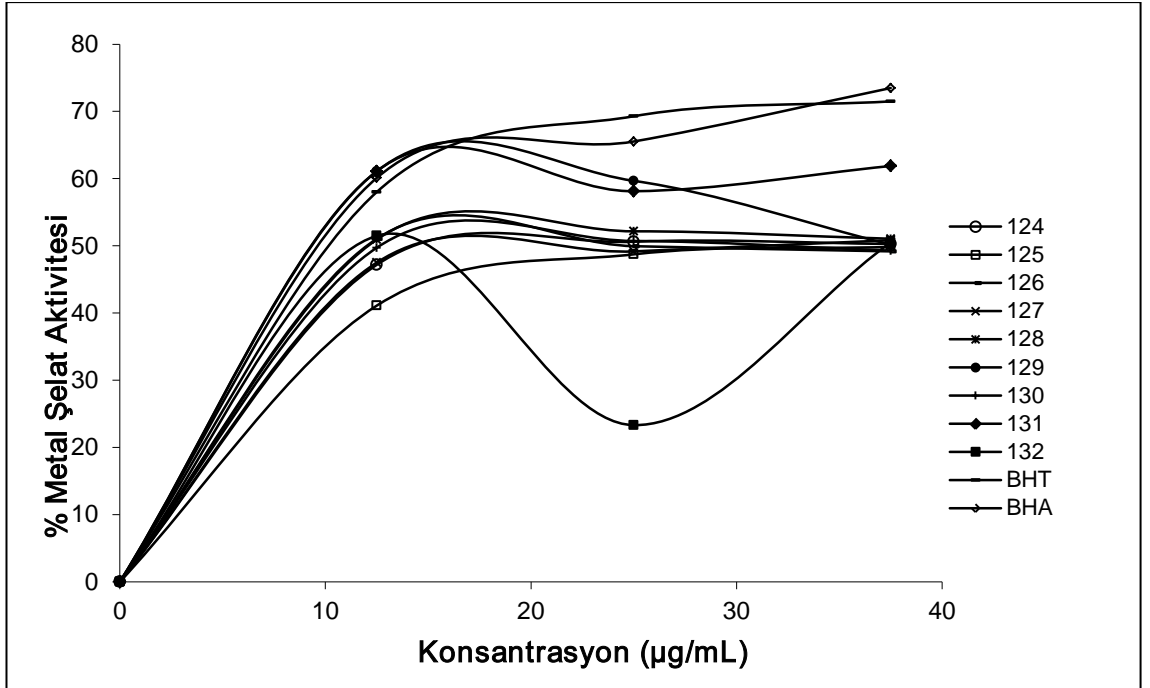


Şekil 4.5. 106 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

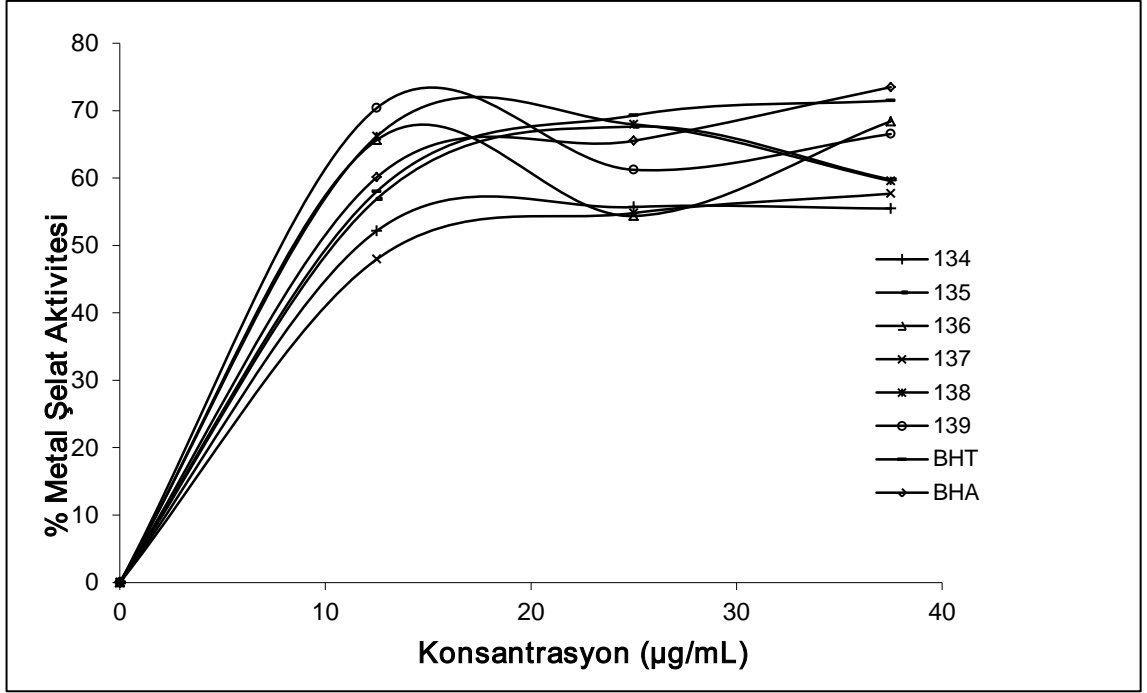


Şekil 4.6. 115 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Şekil 4.7 ve 4.8’de 123 ve 133 tipi bileşiklerin grafikleri verilmiştir. Bu bileşikler arasında 125, 127 ve 137 bileşikleri anlamlı olarak standart antioksidanlara yakın değerde şelatörlük göstermektedir.



Şekil 4.7. 123 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri



Şekil 4.8. 133 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

4.3. Antimikrobiyal Etkinlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında yer alan 81 adet bileşiğin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesinde, Gram negatif enterik bakteri (*E. coli* ATCC 35218) ve (*E. aeruginosa* ATCC 13048) Gram negatif kapsüllü bakteriler (*Y. pseudotuberculosis* ATCC 911, Gram negatif non fermentatif bakteri (*P. aeruginosa* ATCC 10145), Gram pozitif kok (*S. aureus* ATCC 25923), Gram pozitif enterokok (*E. faecalis* ATCC 29212), Gram pozitif sporlu bakteri (*B. cereus* 709 Roma) ve (*M. smegmatis* ATCC607), potansiyel insan patojeni maya mantarına (*C. albicans* ATCC 60193) ve saprofit maya mantarına (*S. cerevisiae* RSKK 251) karşı olan etkinlikleri test edilmiştir

106 ve 115 tipi bileşiklerden yalnızca 107, 108 ve 109 bileşiklerinde düşük düzeyde antibakteriyel etkinlik gözlenirken, diğerlerinde herhangi bir mikroorganizmaya karşı etkinlik saptanmamıştır.

123 ve 133 tipi bileşiklerden 124, 136 ve 137 bileşiklerinde düşük düzeyde antibakteriyel etkinlik gözlenirken, diğerlerinde herhangi bir mikroorganizmaya karşı etkinlik saptanmamıştır.

140 ve 148 tipi bileşiklerin hiçbirinde antibakteriyel etkinlik gözlenmemiştir. 142 ve 143 bileşiklerinde daha iyi olmakla beraber 141, 144, 145, 146, ve 151 bileşiklerinde *M. Smegmatis*'e karşı düşük ölçüde antitüberküloz etkinlik gözlenmiştir. 151 bileşiği hariç hiçbirinde antifungal etkinlik belirlenmemiştir.

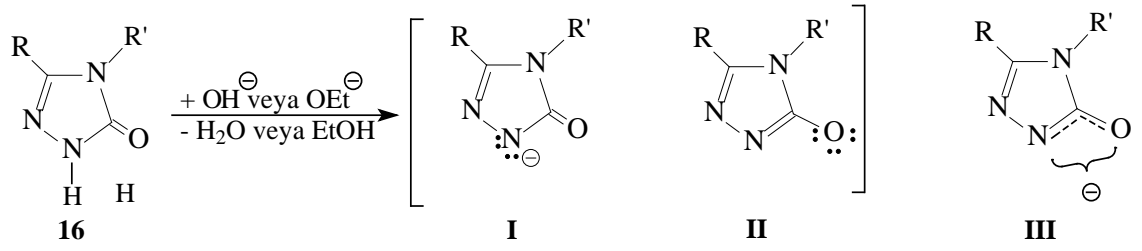
156 ve 164 tipi bileşiklerinden 171 bileşiği hariç hiçbirinde antimikrobiyal etkinlik gözlenmemiştir. 171 bileşiğinde *M. smegmatis*'e karşı düşük ölçüde antitüberküloz etkinlik gözlenmiştir.

173 ve 183 tipi bileşiklerde önemli sayılabilecek herhangi bir antimikrobiyal etkinlik belirlenmemiştir.

189 ve 196 tipi bileşiklerin hiçbirinde antimikrobiyal etkinlik gözlenmemiştir.

4.4. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminde N-H protonunun zayıf asidik özellik gösterdiği bilinmektedir [63, 71, 73, 79, 80]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir: 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni aşağıdaki denklem uyarınca proton halinde ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci en elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delokalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.

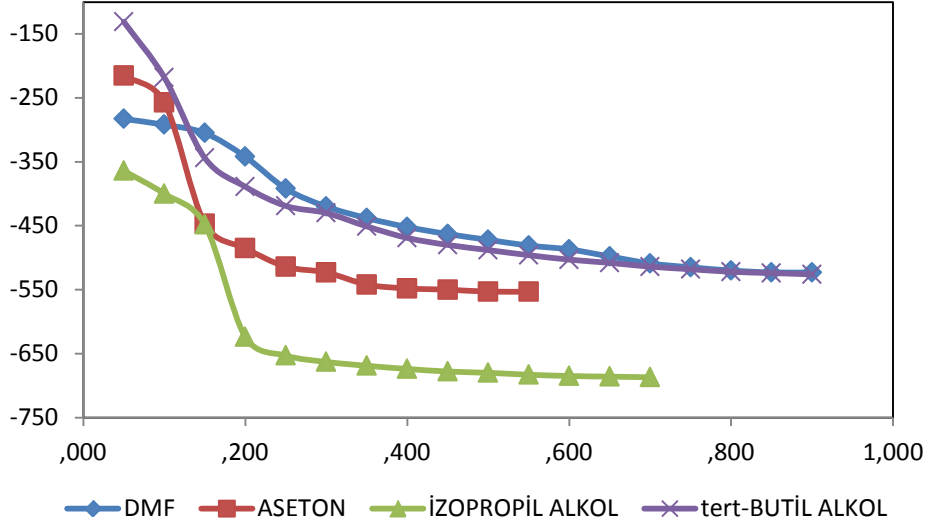


I ve II rezonans strüktürlerinin rezonans hibridi III olup, negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir.

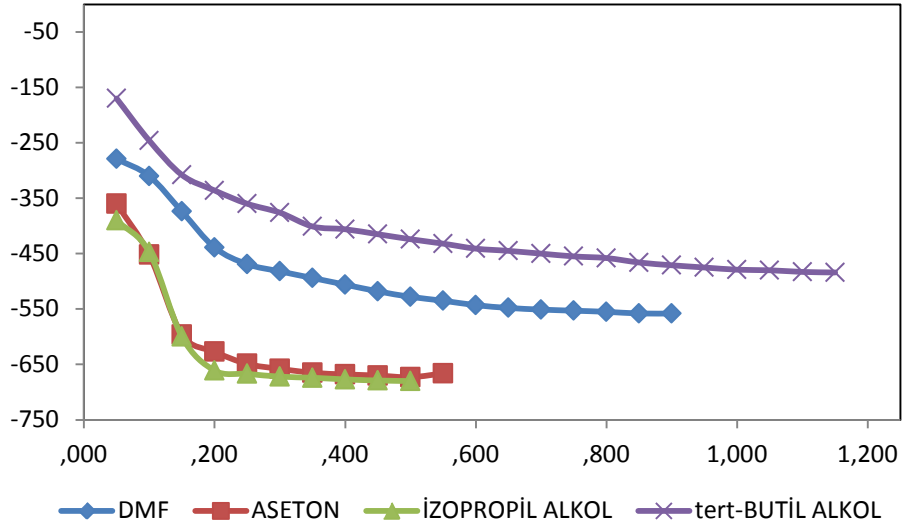
4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 17 farklı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin pK_a ve HNP değerleri tayin edilmiştir. 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücüleri tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton kullanılmıştır. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutil amonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkol'deki çözeltisi kullanılmıştır.

Çalışmada 4 farklı susuz çözücüde asitlikleri incelenen 17 yeni bileşiğin bu çözücülerdeki titrasyon grafikleri aşağıda Şekil 4.1-17'de verilmiştir.

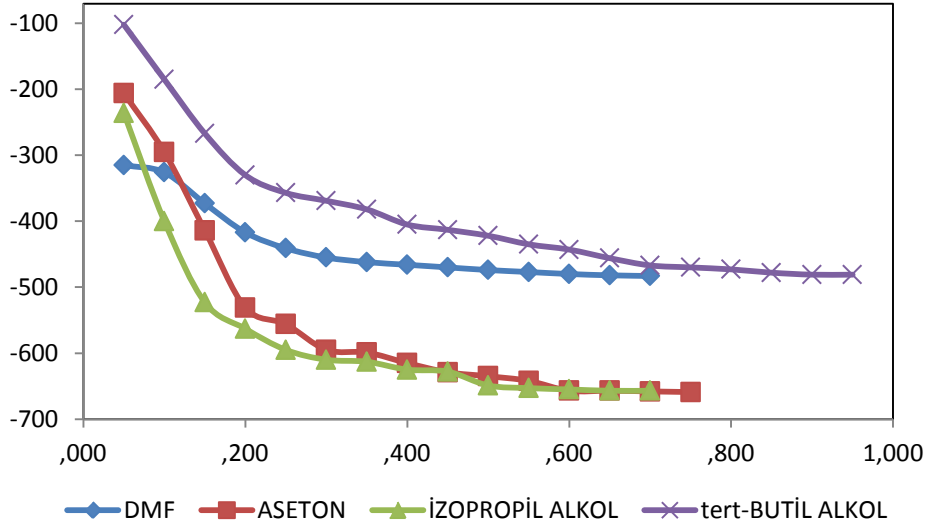
4.4.1. Titrasyon Grafikleri



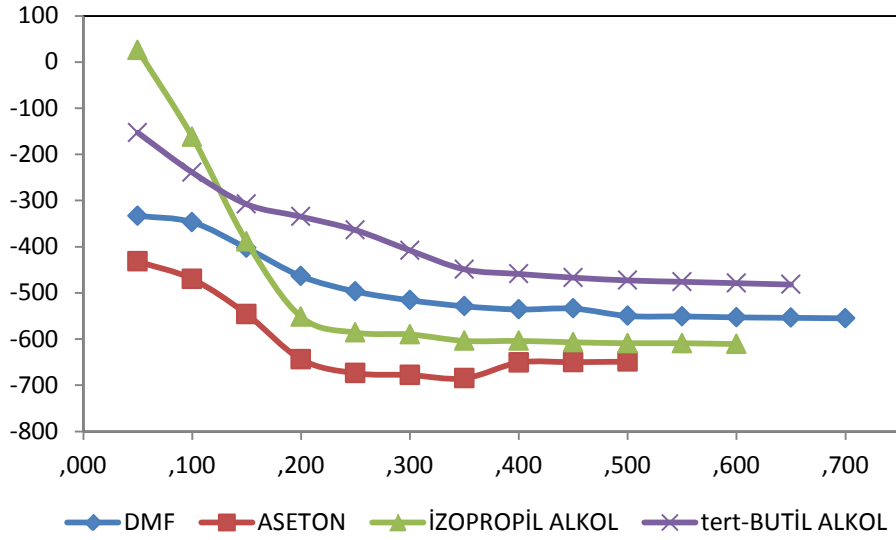
Şekil 4.9. 107 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



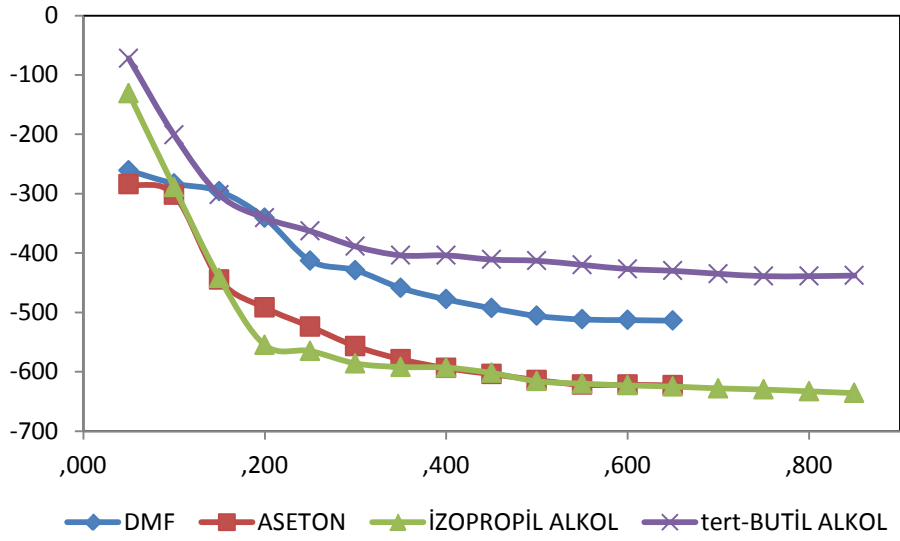
Şekil 4.10. 108 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



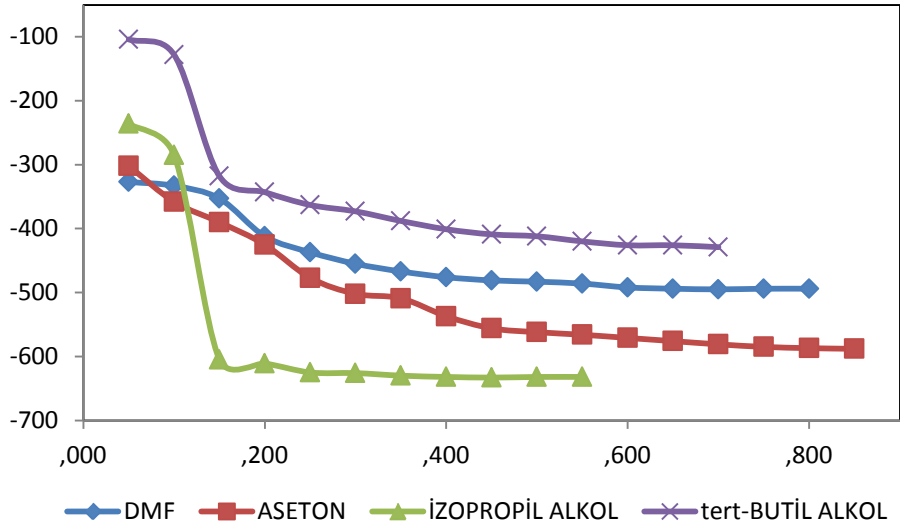
Şekil 4.11. 109 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



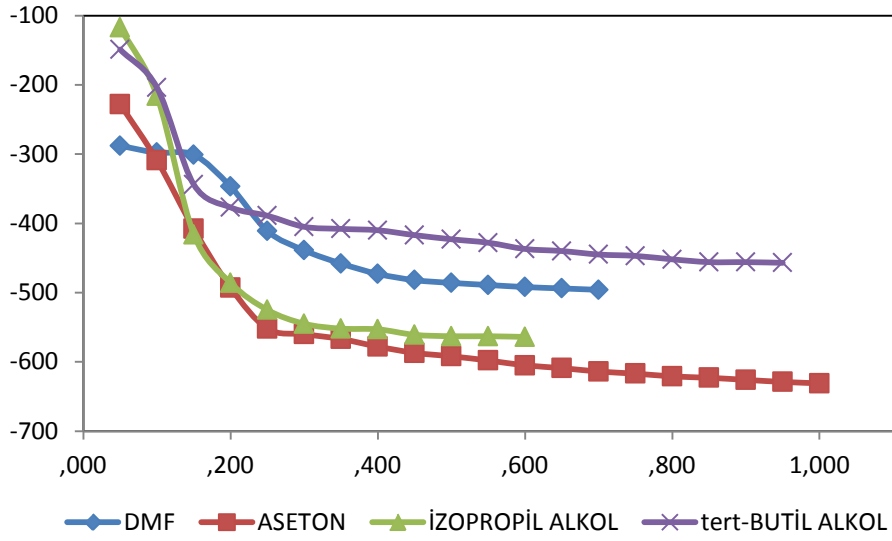
Şekil 4.12. 110 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



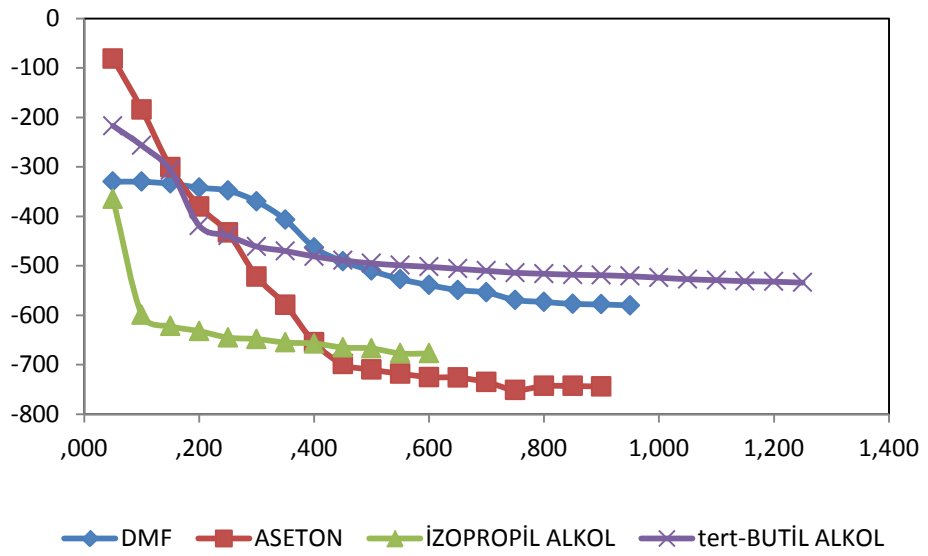
Şekil 4.13. 111 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



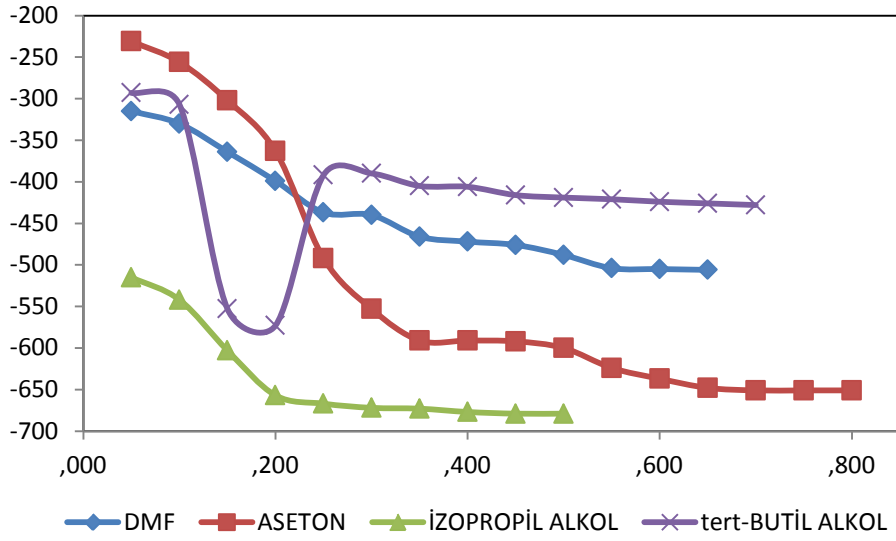
Şekil 4.14. 112 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



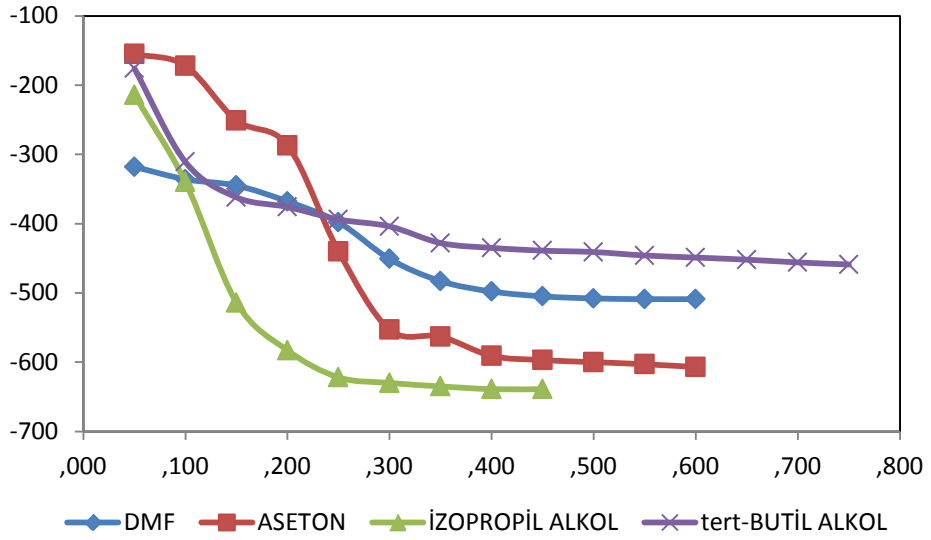
Şekil 4.15. 113 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



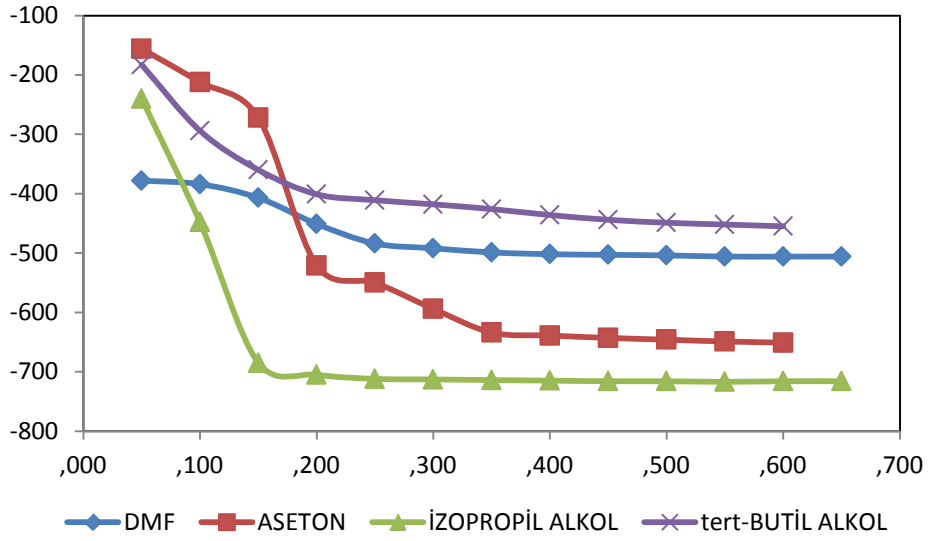
Şekil 4.16. 114 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



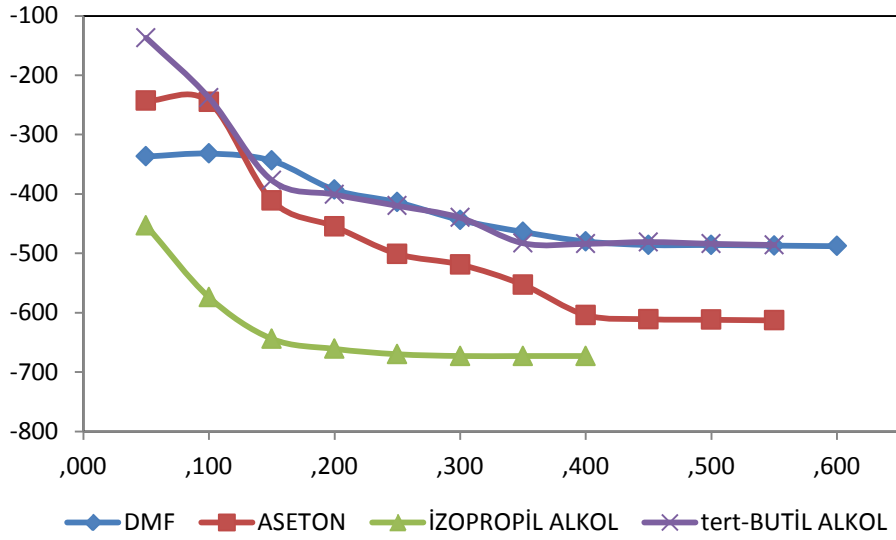
Şekil 4.17. 124 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



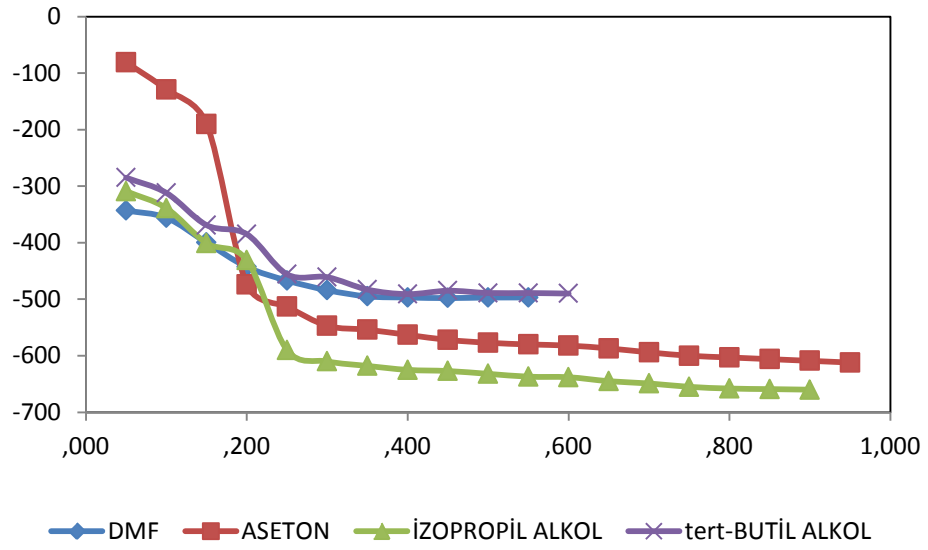
Şekil 4.18. 125 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



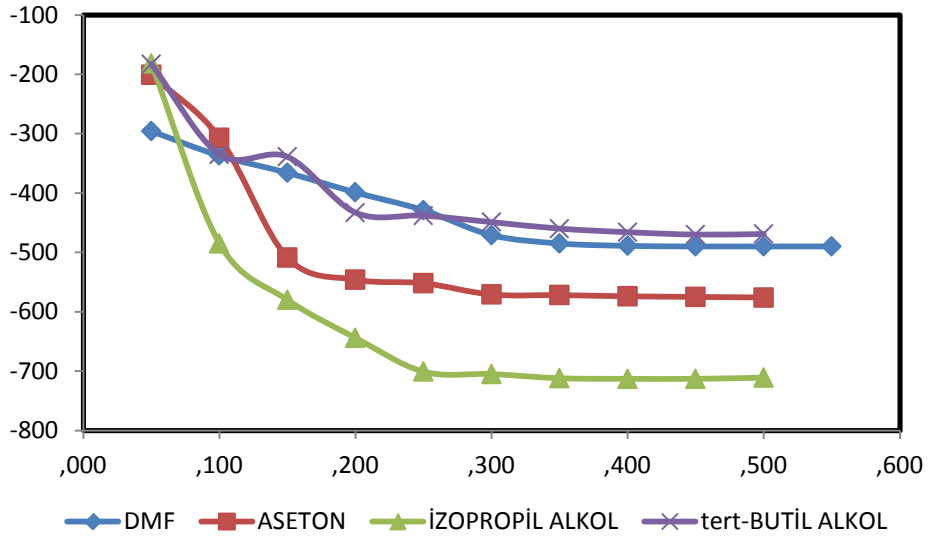
Şekil 4.19. 126 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



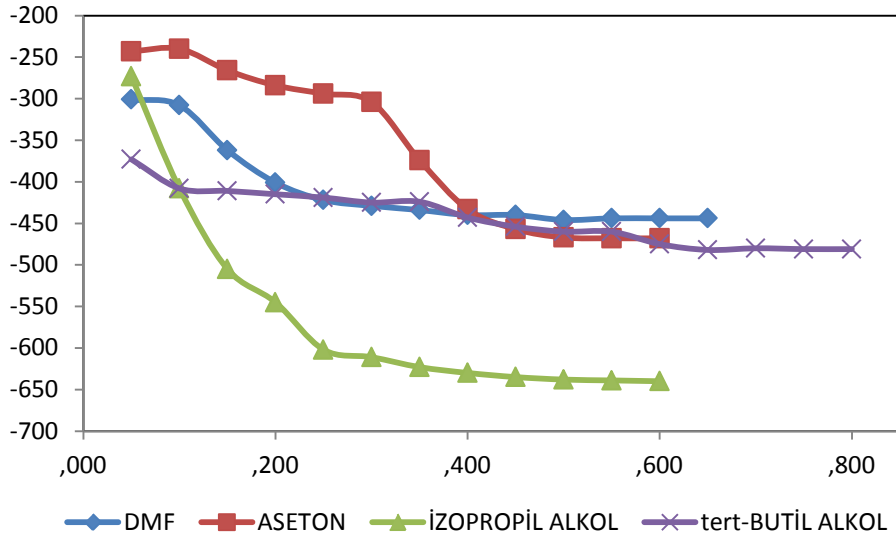
Şekil 4.20. 127 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



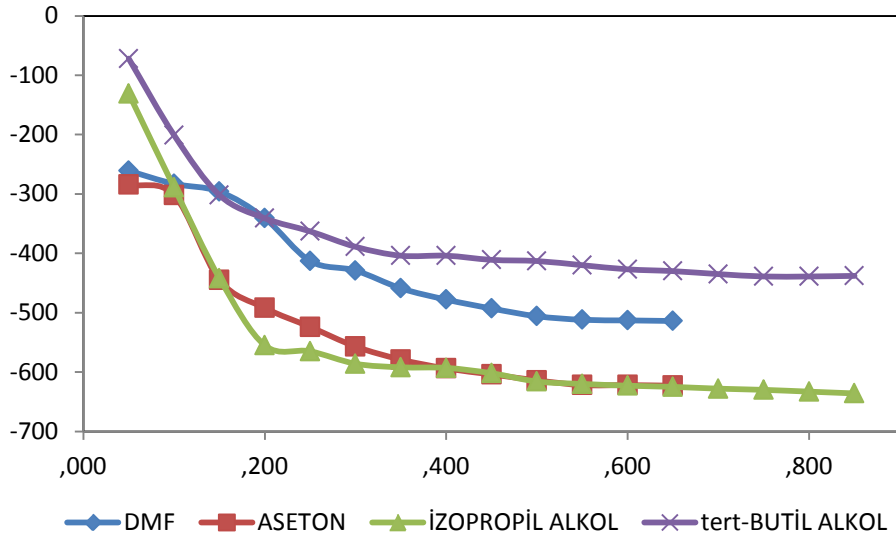
Şekil 4.21. 128 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



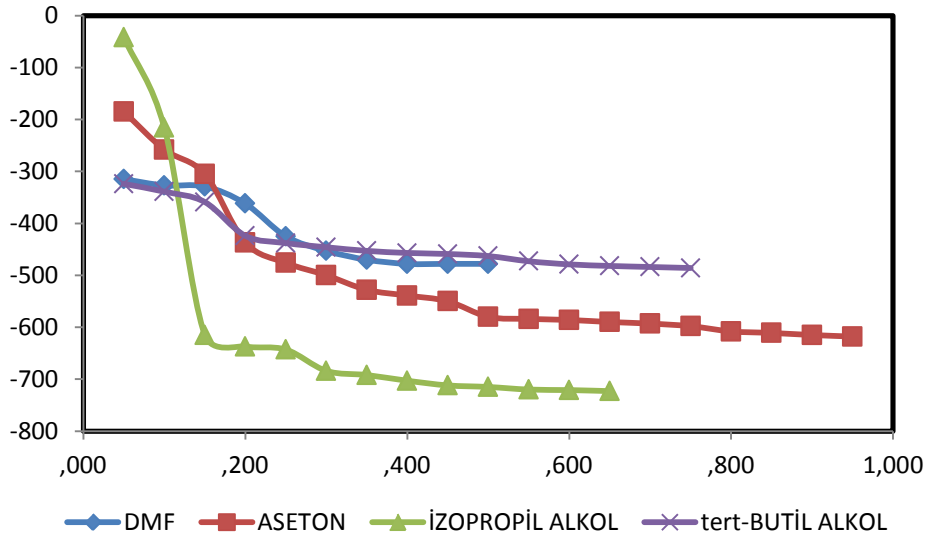
Şekil 4.22. 129 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.23. 130 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.24. 131 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.25. 132 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

4.4.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Tablo 4.1. 106 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
107	-292	13,89	-215	11,57	-382	13,09	-344	13,05
108	-294	13,87	-360	15,30	-390	16,17	-	-
109	-315	14,43	-206	11,06	-543	19,55	-	-
110	-340	14,95	-451	17,38	26	6,20	-273	13,01
111	-283	13,87	-284	13,83	-	-	-	-
112	-330	14,52	-358	15,30	-236	9,99	-104	8,04
113	-298	14,18	-	-	-117	9,65	-149	10,28
114	-338	14,93	-242	12,29	-	-	-237	12,42

Tablo 4.2. 123 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
124	-364	15,32	-256	13,08	-515	18,88	-	-
125	-340	15,04	-172	10,58	-214	10,73	-	-
126	-381	16,13	-184	11,08	-	-	-	-
127	-334	14,9	-243	10,06	-	-	-137	9,31
128	-343	15,45	-105	8,82	-339	15,16	-312	14,09
129	-351	14,92	-201	10,02	-	-	-259	11,85
130	-301	13,67	-266	13,21	-408	15,61	-413	16,32
131	-316	14,50	-451	17,70	-	-	-276	12,36
132	-327	14,75	-221	11,84	-42	7,60	-331	14,81

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

107 aseton > *N,N*-dimetilformamid > izopropil alkol > *tert*-butil alkol

108 *N,N*-dimetilformamid > aseton > *tert*-butil alkol

109 aseton > *N,N*-dimetilformamid > *tert*-butil alkol

110 *tert*-butil alkol > izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid > aseton

111 *N,N*-dimetilformamid > aseton

112 izopropil alkol > *tert*-butil alkol > *N,N*-dimetilformamid > aseton

113 *tert*-butil alkol > izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid

114 izopropil alkol > aseton > *N,N*-dimetilformamid

124 aseton > *N,N*-dimetilformamid > *tert*-butil alkol

125 aseton > *tert*-butil alkol > *N,N*-dimetilformamid

126 aseton > *N,N*-dimetilformamid

127 aseton > *N,N*-dimetilformamid

128 aseton > izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid > *tert*-butil alkol

129 aseton > izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid

130 aseton > *N,N*-dimetilformamid > *tert*-butil alkol > izopropil alkol

131 *N,N*-dimetilformamid > aseton

132 *tert*-butil alkol > aseton > *N,N*-dimetilformamid > izopropil alkol

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde izopropil alkol ve *tert*-butil alkolün dielektrik sabitleri sırasıyla 19,4 ve 12,0 olan çözücülerdeki 3-metil-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (107), 3-metil-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (124) bileşiklerini asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (izopropil alkolde) daha asidik olması beklenir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde 110, 113, 130 ve 132 bileşikleri teorik sıralamaya uymazken, 107, 112 ve 128 bileşiği teorik sıralamaya uymaktadır. 108, 109, 111, 124, 125 ve 126 bileşikleri izopropil alkoldeki 111, 114, 126, 127, 129 ve 131 bileşiklerinin *tert*-butil alkoldeki asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilemediğinden tayin edilememiştir.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış Aseton < *N,N*-dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. 113 bileşiğinin asetondaki, asitlik değeri grafikten hesaplanamadığından sıralamaya alınamamıştır. 108, 110, 111, 112 ve 131 bileşikleri teorik sıralamaya uyarken 107, 109, 114, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130 ve 132 bileşiklerin bu sıralamaya uymadığı görülmüştür.

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



şeklindedir. (166) numaralı dengelerde protofilik çözücülerde birinci ve ikinci dengeler büyük oranda gerçekleşirken üçüncü denge çok düşük oranda sağa kayar. Üçüncü dengedeki serbest SH^+ ortamda bulunabilecek en kuvvetli asittir ve titrantla doğrudan reaksiyona girebilir. Ancak çözücü profobik (aseton gibi) ise (166) dengesi çok daha

düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle protobik çözücüde meydana gelen SH⁺ iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda asetonitril ortamında *N,N*-dimetilformamiddekenden daha asidik olması açıklanabilir.

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

Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde

İzopropil alkol ortamında 112>127>113>114>129>110>131>128>132>107>130

N,N-Dimetilformamid ortamında

111>107>108>113>130>109>131>132>112>127>114>110>125>128>129>124>126

tert-Butil alkol ortamında 110>132>113>125>112>128>107>108>130 > 124>109

Aseton ortamında

128>125>126>129>109>107>132>114>127>124>130>111>112>108>131>110

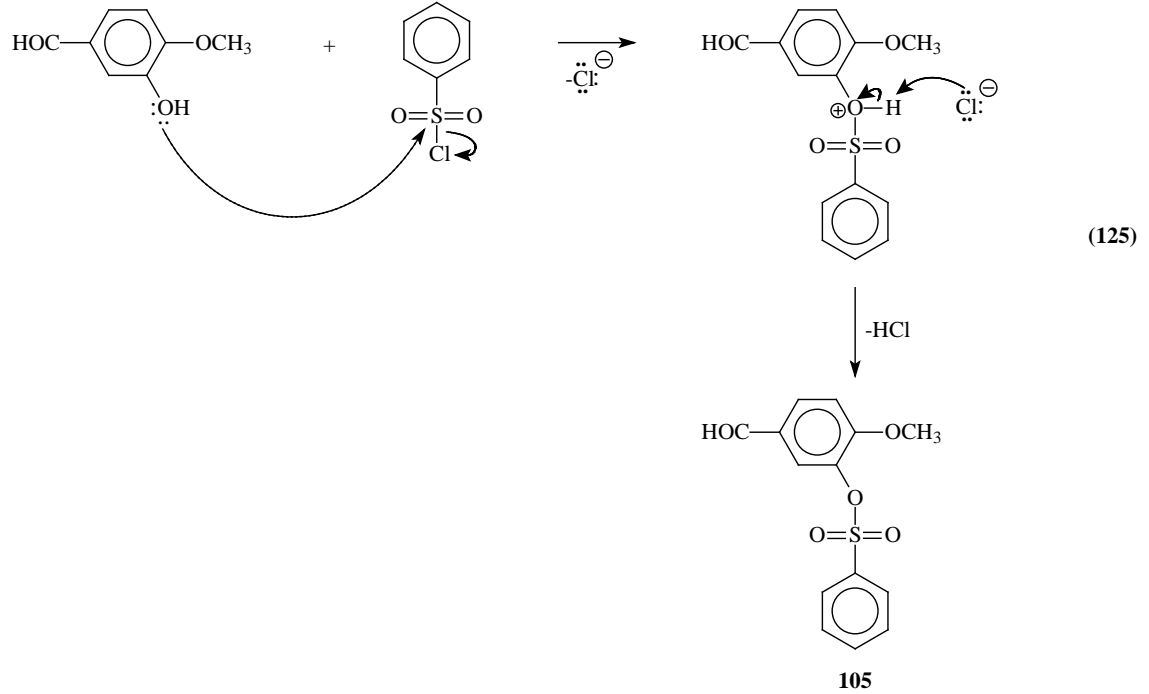
şeklinde belirlenmiştir.

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

4.5. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

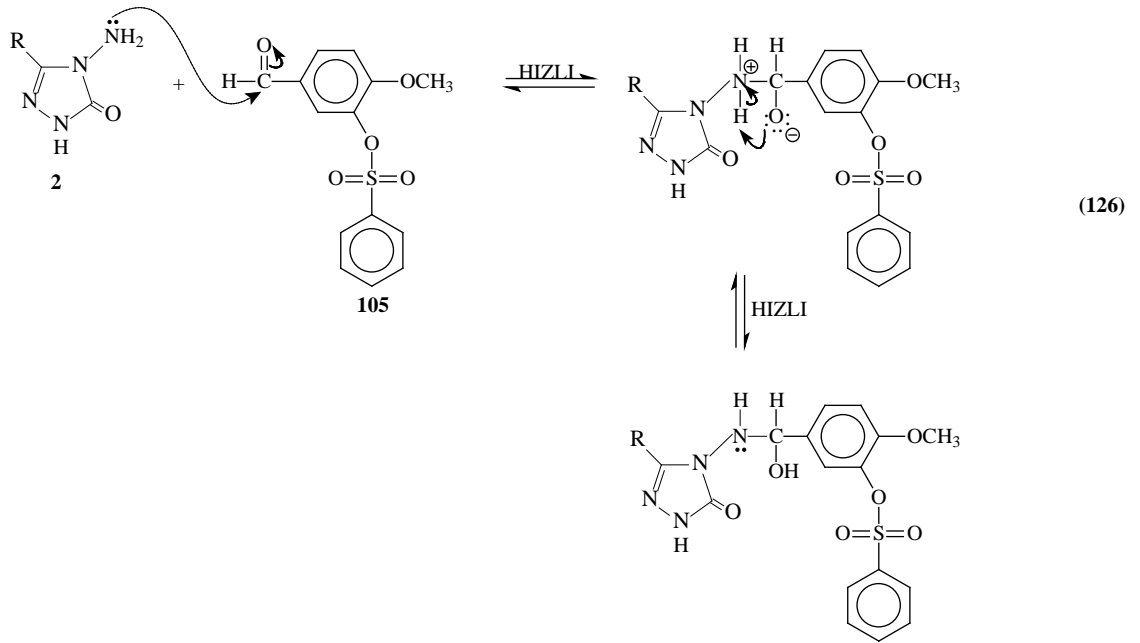
Tez kapsamında öncelikle 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin soğukta ve trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ve *p*-toluensulfonil klorür ile Denklem 86 ve 89 uyarınca etil asetat içinde muamelesinden benzaldehid türevleri olan sırasıyla 105 ve 122 bileşikleri elde edilmiştir. Birer nükleofil açıl substitusyon reaksiyonları olan bu

reaksiyonların muhtemel mekanizması benzensulfonil klorür için aşağıda verilmiştir (Denklem 124).

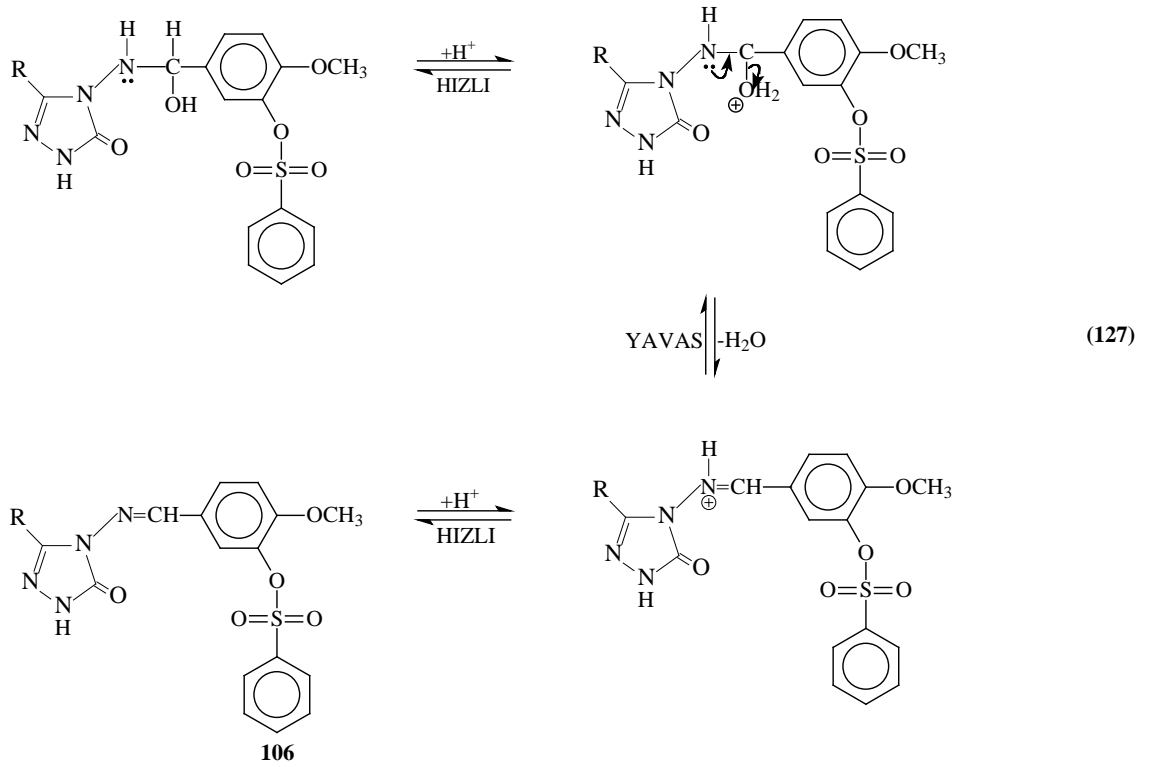


Tez kapsamında 105 ve 122 tipi benzaldehid türevleri sentezlendikten sonra bu bileşiklerin 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan sırasıyla 106 ve 123 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. pH = 4-5'de daha kolay olduğu bilinen [168, 169] 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. Muhtemel reaksiyon mekanizması 2 tipi bileşiklerinin 105 tipi benzaldehid türevleri ile reaksiyonundan 106 tipi bileşiklerin oluştuğu reaksiyon örneği için aşağıda verilmiştir (Denklem 125-126).

1. Basamak: Katılma



2. Basamak: Eliminasyon



KAYNAKLAR

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

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

- [21] 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).
- [22] Johnson, E. M., Szekely, A., Warnock, D. W., "In vitro activity of Syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mold pathogens", *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 43 (5): 1260-1263 (1999).
- [23] Bekircan, O., Gümrükçüoğlu, N., "Synthesis of some 3,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents", *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (10): 2107-2113 (2005).
- [24] Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N., Al-Masoudi, N. A., "Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives", *Il Farmaco*, 59 (10): 775-783 (2004).
- [25] Rostom, S. A. F., Shalaby, M. A., El-Demellawy, M. A., "Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 38 (11-12): 959-974 (2003).
- [26] İkizler, A. A., Yüksek, H., Serdar, M., "Antitumor activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Modelling, Measurement & Control C*, AMSE press, 57: 25-33 (1998).
- [27] Küçükgülzel, I., Tatar, E., Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., De Clercq, E., "Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 43(2): 381-392 (2008).
- [28] Doğan, H. N., Duran, A., Rollas, S., "Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1H-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II", *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (11): 2301-2307 (2005).
- [29] Duran, A., Doğan, H. N., Rollas, S., "Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-Dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones", *Il Farmaco*, 57 (7): 559-564 (2002).
- [30] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., "New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolthiadiazoles as possible anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 37 (6): 511-517 (2002).

- [31] Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A., Abou-Elmalgd, W. S. I., "Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (7): 934-939 (2007).
- [32] Karakuş, S., Rollas, S., "Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas", *Il Farmaco*, 57 (7): 577-581 (2002).
- [33] Savini, L., Chiasserini, L., Pellerano, C., Filippelli, W., Falcone, G., "Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines", *Il Farmaco*, 56: 939-945 (2001).
- [34] Metwally, K. A., Yaseen, S. H., Lashine, E. S. M., El-Fayomi, H. M., El-Sadek, M. E., "Non-carboxylic, analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (2): 152-160 (2007).
- [35] Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., "Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity", *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (4): 1808-1814 (2007).
- [36] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z. A., Erol, K., Kılıç, F. S., "Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines", *Il Farmaco*, 54 (4): 218-223 (1999).
- [37] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Akşit, H., Özdemir, M., "A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [38] Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M. O., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [39] Andreadau, I., Tarouli, A., Bafilis, E., Chrysselis, M., Rekka, E., Tsantili-Kakoulidou, A., Iliodromitis, E., Siatra, T., Kremastinos, D.T., "Antioxidant activity of novel indole derivatives and protection of the myocardial damage in rabbits", *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (2): 165-168 (2002).
- [40] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).

- [41] Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L., Koziół, A. E., "Cyclization of 1-[[4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetyl]thiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiazdiazole derivatives and their pharmacological properties", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 70 (1): 51-62 (2005).
- [42] Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinci, A. C., Vidin, A., "Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines", *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (7-8): 761-771 (2000).
- [43] Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., Giles, D., "Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (6): 823-840 (2007).
- [44] Kalluraya, B., Sreenivasa, S., "Synthesis and pharmacological properties of some quinoline derivatives", *Il Farmaco*, 53 (6): 399-404 (1998).
- [45] Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Otuk-Sanis, G., Özdemir, O., Bayrak, I., Altuğ, T., Stables, J. P., "Synthesis of some 3-(aryllalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity", *Il Farmaco*, 59 (11): 893-901 (2004).
- [46] Shalini, M., Yogeewari, P., Sriram, D., Stables, J. P., "Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: Synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 63 (3): 187-193 (2009).
- [47] Chen, J., Sun, X. Y., Chai, K. Y., Lee, J. S., Song, M. S., Quan, Z. S., "Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxy-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines", *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (21): 6775-6781 (2007).
- [48] Omar, A. M. M. E., Aboulwafa, O. M., "Synthesis and anticonvulsant properties of a novel series of 2-substituted amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives", *J. Heterocyclic Chem.*, 21 (5): 1415-1418 (1984).
- [49] Bovy, P. R., Reitz, D. B., Collins, J. T., Chamberlain, T. S., Olins, G. M., Corpus, V. M., McMahon, E. G., Palomo, M. A., Koepke, J. P., Smits, G. J., McGraw, D. E., Gaw, J. F., "Nonpeptide angiotensin-II antagonists – N-phenyl-1H-pyrrole derivatives are angiotensin-II receptor antagonists", *J. Med. Chem.*, 36 (1): 101-110 (1993).

- [50] Ashton, W. T., Cantone, C. L., Chang, L. L., Hutchins, S. M., Strelitz, R. A., MacCoss, M., Chang, R. S. L., Lotti, V. J., Faust, K. A., "Nonpeptide angiotensin-II antagonists derived from 4H-1,2,4-triazoles and 3H-imidazo[1,2-B][1,2,4]triazoles", *J. Med. Chem.*, 36 (5): 591-609 (1993).
- [51] Naito, Y., Akahoshi, F., Takeda, S., Okada, T., Kajii, M., Nishimura, H., Sugiura, M., Fukaya, C., Kagitani, Y., "Synthesis and pharmacological activity of triazole derivatives inhibiting eosinophilia", *J. Med. Chem.*, 39 (15): 3019-3029 (1996).
- [52] Takaoka, M., Manabe, S., Yamoto, T., Teranishi, M., Matsunuma, N., Masuda, H., Goto, N., "Comparative-study of goitrogenic actions of 3-substituted 1,2,4-triazoles in rats", *J. Vet. Med. Sci.*, 56 (2): 341-346 (1994).
- [53] Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Küçükgülzel, I., Kiraz, M., "Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones", *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (12): 1093-1100 (1999).
- [54] Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., Kiraz, M., "Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials", *Biorg. & Med. Chem. Letters.*, 11 (13): 1703-1707 (2001).
- [55] Küçükgülzel, S. G., Rollas, S., "Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents", *Il Farmaco*, 57 (7): 583-587 (2002).
- [56] Klimešová, V., Zahajská, L., Waisser, K., Kaustová, J., Möllmann, U., "Synthesis and antimycobacterial activity of 1,2,4-triazole 3-benzylsulfanyl derivatives", *Il Farmaco*, 59 (4): 279-288 (2004).
- [57] Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Kosikowska, U., Malm, A., "Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- Δ^2 -1,2,4-triazoline-5-thiones", *Acta Pharm.*, 54 (3): 251-260 (2004).
- [58] 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).
- [59] 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).
- [60] 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).

- [61] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Org. Prep. Proced. Int.*, 25: 99-105 (1993).
- [62] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds", *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).
- [63] 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).
- [64] Roger, R., Neilson, O. G., "The Chemistry of Imidates", *Chem. Rev.*, 61: 179-211 (1961).
- [65] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [66] Sykes, P., "A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry", Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [67] Ün, R., İkizler, A., "Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhdrazones, 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).
- [68] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some tert-buthoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. of Chem.*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [69] 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).
- [70] 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).
- [71] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [72] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İkizler, A. A., "Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409 (1997).
- [73] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., "Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).

- [74] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", Doğa Tr. J. Chemistry, 17: 150-153 (1993).
- [75] İkizler, A. A., Yüksek, H., Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran, Collect. Czech. Chem. Commun., 59 (3): 731-735 (1994).
- [76] İkizler, A., Doğan, N., İkizler, A. A., "The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Rev. Roum. Chim., 43 (8): 741-746 (1998).
- [77] Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Kolomuç, A., Aksu, H., "Preparation, GIAO NMR calculations and acidic properties of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their antioxidant activities", Int. J. Mol. Sci., 9: 12-32 (2008).
- [78] Alkan, M., "Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [79] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., "Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents", Molecules, 9: 232-240 (2004).
- [80] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., "Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", J. Mol. Struc., 873: 142-148 (2008).
- [81] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzylidenamino compounds", Monatsh. Chem., 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [82] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E., Yıldırım, N., "Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri", XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 56 (2004).
- [83] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ¹h and ¹³c chemical shifts", Magn. Reson. Chem., 43 (7): 585-587 (2005).
- [84] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts", Asian J. Spect., 11: 43-50 (2007).

- [85] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [86] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, I., “B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 2nd International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, 67 (2004).
- [87] Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., “Synthesis and GIAO NMR Calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts”, Int. J. Mol. Sci., 6 (6-8): 219-229 (2005).
- [88] Kardaş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [89] Akyıldırım, O., “3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [90] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik sabitlerinin tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [91] Kol, Ö. G., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008)
- [92] Yüksek, H., Kol, Ö. G., “Preparation, characterization and potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, Turk J. Chem., 32: 773-784 (2008).
- [93] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).

- [94] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [95] Gül, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [96] 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-1H-[1,2,4] triazole-5-one derivatives”, Turk. J. Chem., 32: 441-455 (2008).
- [97] Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A., Demirbaş, N., Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives”, Molecules, 15 (4): 2427-2438 (2010).
- [98] Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Karaoğlu, S. A., “Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities”, Eur. J. Med. Chem., 45 (11): 4726-4732 (2010).
- [99] Berkyürek, A., “Bazı yeni “3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [100] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [101] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [102] Demirci, S., “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [103] Aras, A., “Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).

- [104] Kutanis, O., “Bazı yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi” Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [105] Bekar, M., “Bazı 4-arilidenamino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on’ların sentezi ve özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [106] Yüksek, H., İslamoğlu, F., Gürsoy-Kol, Ö., Bahçeci, Ş., Bekar, M., Aksoy, M., “In-vitro antioxidant activities of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones having thiophene Ring with their acidic properties”, E-J. of Chem., 8 (4): 1734-1746 (2011).
- [107] 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).
- [108] Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoğlu, M., “Study of antioxidant properties and DNA interaction of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Asian J. of Chem., 24 (8): 3327-3334 (2012).
- [109] Albayrak, Ö., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [110] Albayrak, Ö., Yüksek, H., “Bazı 3-Alkil-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Susuz Ortam Titrasyonları”, Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 088, (2009).
- [111] Yüksek, H., Albayrak, Ö., Manap, S., “Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların Sentezi”, Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 089, (2009).
- [112] Albayrak, Ö., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi”, Kimya 2010, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP 298, (2010).
- [113] Aktaş, Ö., “Bazı yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, antioksidan ve asidik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).

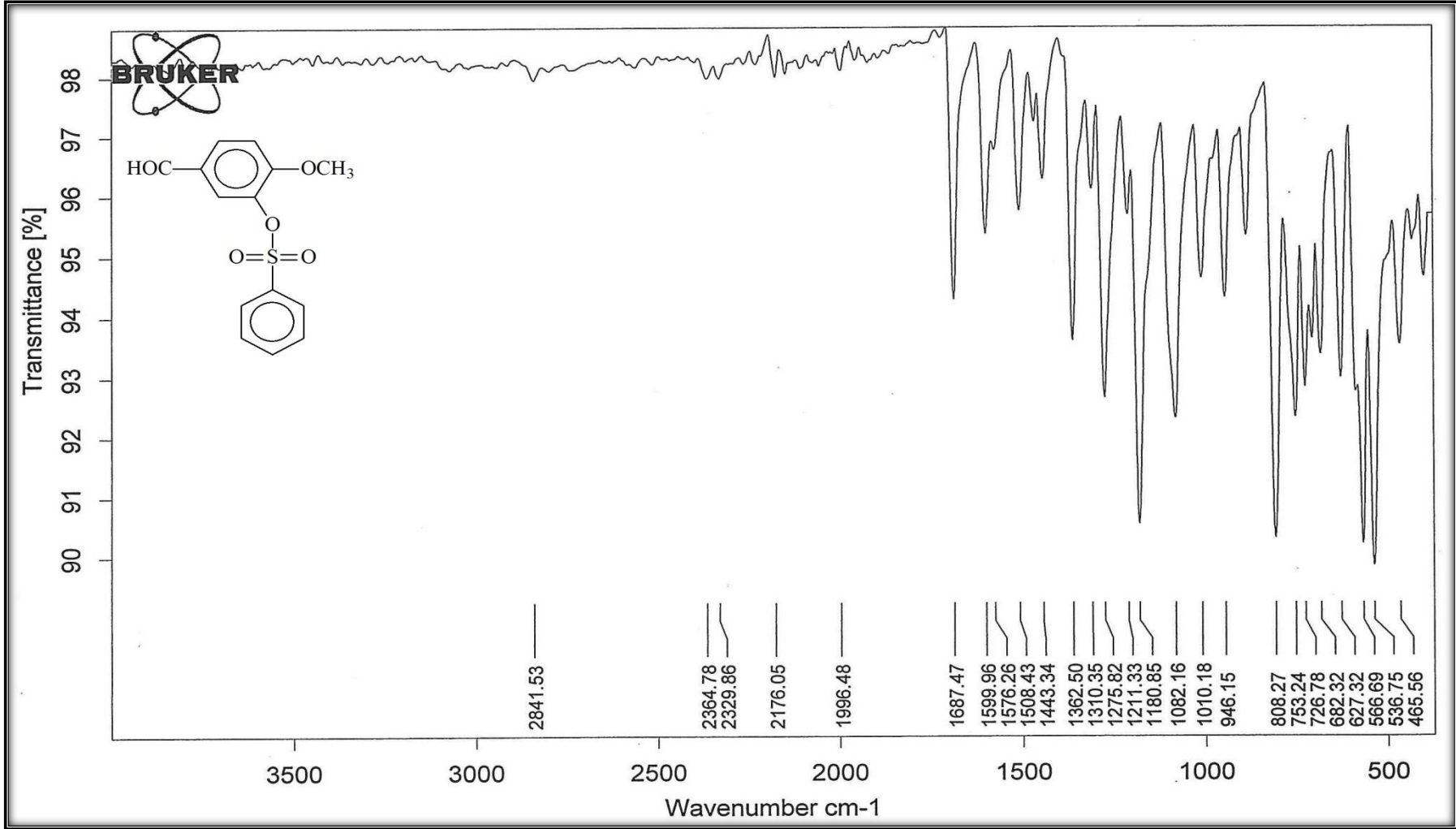
- [114] Aktaş, Ö., Yüksek, H., "İmin tipi bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi", XX. Ulusal Kimya Kongresi, Kayseri, OKP 123 (2006).
- [115] Yüksek, H., Aktaş Yokuş, Ö., "Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi", 25. Ulusal Kimya Kongresi, 333 (2011).
- [116] Burçak, G., Andican, G., "Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma" Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 35 (4) (2004).
- [117] Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., "Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma" Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3(4): 92-95 (1997).
- [118] Stohs, S. J., Baghi, D., "Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions" Free Radical Biology Medicine, 18(2), 321-336 (1995).
- [119] Akkuş, İ., "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", Mimoza Yayınları, Konya, (1995).
- [120] İşbilir, Ş. S., "Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi", Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [121] Onat, T., Emerk, K., Sözman E. Y., (Ed.), "İnsan biyokimyası", Palme Yayıncılık, Ankara, (2002).
- [122] <http://www.mustafaaltinisik.org> (2007).
- [123] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., "Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin in vitro koşullarda saptanması", TÜBİTAK Projesi, No:TOGTAG-1698, İzmir, (1999).
- [124] 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).
- [125] Halliwell, B., "Free radicals and antioxidants:A personal view", Nutrition Reviews, 52 (8): 253-265 (1994).
- [126] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., "Hydrogen peroxida in the human body", FEBS Letter, 486: 10-13 (2000).
- [127] Cotton, F. A., Wilkinson, G., "Advanced inorganic chemistry", John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA, (1988).

- [128] Simonian, N.A., Coyle, J.T., "Oxidative stress in neurodegenerative diseases" *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol*, 36, 83-106 (1996).
- [129] Reiter, R.J., "Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin", *Progress in Neurobiology*, 56, 359-384 (1998).
- [130] Mala, C., Wilson, J.X., "Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles" *J Nutr*. 130: 63-69 (2000).
- [131] Wu, C. C., Dorairajon T., Lin, T. L., "Effect of ascorbic acid supplementation on the immune response of chickens vaccinated and challenged with infectious bursal disease virus", *Vet Immunol and Immunopathol*, 74: 145-152 (2000).
- [132] Carr, A.C., McCall, M.R., Frei, B., "Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species reaction pathways and antioxidant protection" *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 20, 1716-1723 (2000).
- [133] Basaga, H.S., "Biochemical aspects of free radicals *Biochem*", *Cell Biol*, 68, 989-998 (1990).
- [134] Josept, A., Knight, M.D., "Free radicals their presence in biological system in free radicals, antioxidants, aging and disease", Washington, 21-44 (1999).
- [135] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., "Free radicals in biology and medicine", Oxford University Press, London (1999).
- [136] Josept, A., Knight, M.D., "Free radicals oxidative stress and cancer in free radicals antioxidants, aging and disease", Washington, P. 304 (1999).
- [137] Odabaşoğlu, F., akır, A., Suleyman, H., Aslan, A., Bayır, Y., Halıcı, M., Kazaz, C., "Gastro protective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacine-induced gastric ulcer in rats" *J Ethnopharmacol*, 103(1): 59-65 (2006a).
- [138] Odabaşoğlu, F., "Antioksidan vitaminler", *Pharma Şark* 1(1): 19-21 (2006b).
- [139] Kırkalı, G., Yalçın, S., "Oksidatif stresin ölçlmesi ve standardizasyonu", *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Gvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
- [140] Miller, H. M., "A simplified method for the evaluation of antioxidants", *Journal American Oil Chemists' Society*, 45: 91 (1971).
- [141] Blois, M. S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).

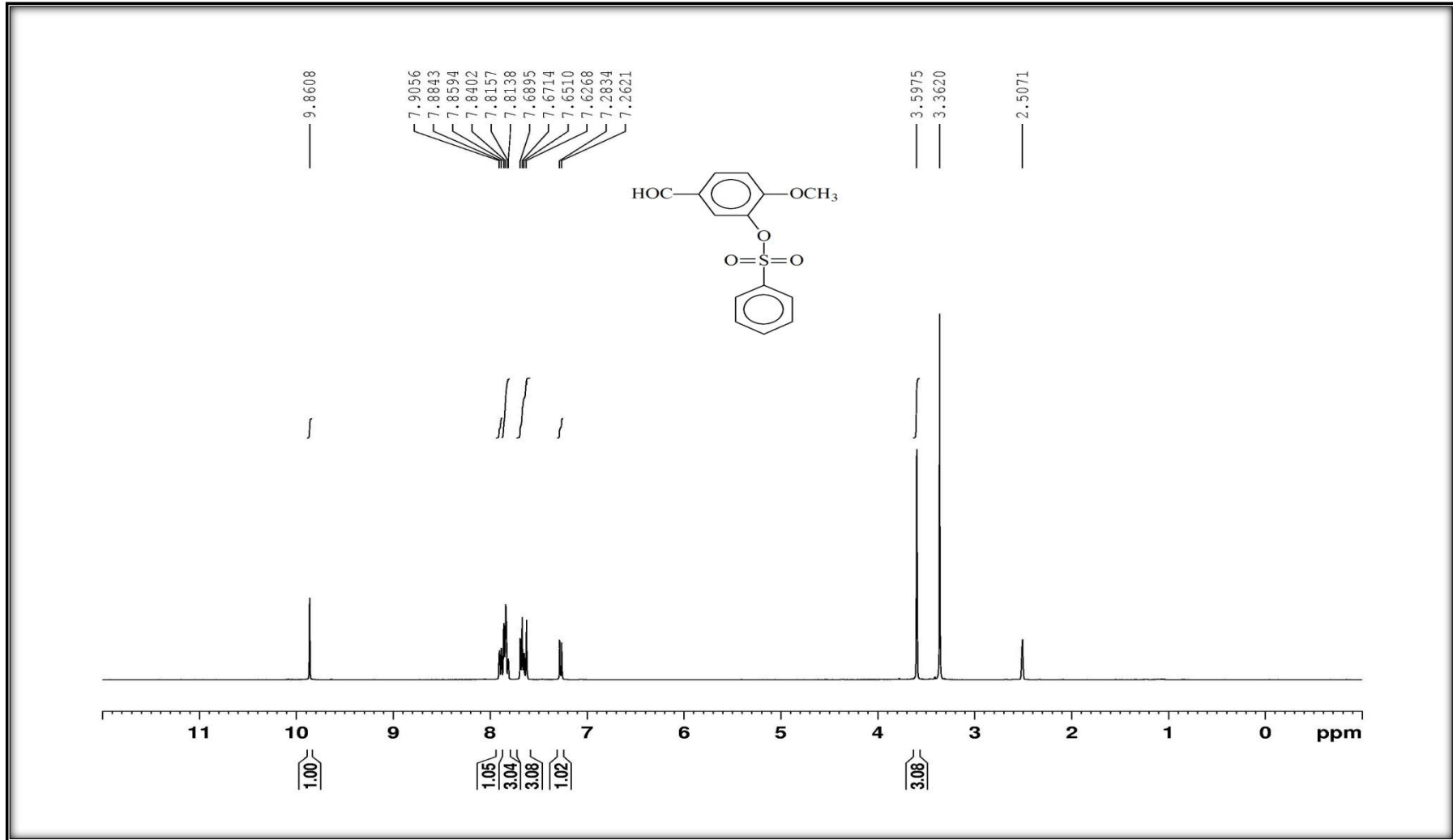
- [142] Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrelioğlu, Ö. İ., “Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe”, *J. Ethnopharmacol.*, 86 (1): 51-58 (2003).
- [143] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay”, *Free Radical, Biology & Medicine*, 26 (9-10): 1231-1237 (1999).
- [144] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., “Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salycilate and 5-aminosalycilate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers”, *Arch. Biochem. Biophys.*, 315: 161-169 (1994).
- [145] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [146] 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).
- [147] <http://www.merriam-webstar.com/dictionary/antimicrobial> (2009).
- [148] Yamantürk Çelik, P., Büğet, B., “Geçmişten günümüze antibiyotikler: genel bir bakış, ilk ve son kuşak antibiyotikler”, *Ankem Derg.* (2007).
- [149] [http://www.kocaelidh.gov.tr/antibiyotik kullanımı](http://www.kocaelidh.gov.tr/antibiyotik_kullanımı) (2000).
- [150] [http://www.biomerieux-usa.com/antibiotic classification and modes of action](http://www.biomerieux-usa.com/antibiotic_classification_and_modes_of_action) (2008).
- [151] <http://www.mikrobiyolbul.com> (2010).
- [152] [http://www.freehealthchannel.com/antimicrobial drugs: their classification and resistance development](http://www.freehealthchannel.com/antimicrobial_drugs_their_classification_and_resistance_development) (2008).
- [153] Akalın, H. E., “Antimikrobiyal direnç: bugünü ve yarını”, *Ankem Derg.* , 9(3): 205-208 (1995).
- [154] <http://www.mikrobiyoloji.org>
- [155] Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N., Karaoglu, S.A., “Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities”, *Eur. J. Med. Chem.*, 44:4362-4366 (2009b).
- [156] Bhat, A. R., Varadaj Bhat, G., Shenoy, G. G., “Synthesis and in-vitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles”, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53:267-272 (2001).

- [157] Espinel-Ingroff, A., "In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens" *J. Clin. Microbiol.*, 36:198-202 (1998).
- [158] Eswaran, S., Adhikari, A.V., Shetty, N. S., "Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety", *Eur. J. Med. Chem*, 44:4637-4647 (2009).
- [159] Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoğlu, S. A., "Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their natimicrobial activities", *Eur. J. Med. Chem*, 44: 2896-2903 (2009).
- [160] Bayrak, H., Demirbaş, A., Karaoğlu, S.A., Demirbaş, N., "Synthesis of new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff base and evaluation of their antimicrobial activities" *Eur. J. Med. Chem*, 44:1057-1066 (2009a).
- [161] Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R., Demirbaş, A., "Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor agents", *Bioorg. & Med. Chem.*, 10:3717-3723 (2002).
- [162] Singhal, N., Sharma, P. K., Dudhe, R., Kumar, N., "Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance", *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(2):126-133 (2011).
- [163] Huber, W., "Titrations in nonaqueous solvents, express translation service, Academic Press Inc., New York, (1967).
- [164] Gündüz, T., "Susuz ortam reaksiyonları", Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1988).
- [165] Rossiter, B. W., Hamilton, J. F., "Physical methods of chemistry", II Volume, Second Edition, A Wiley- Interscience Publication, New York, (1986).
- [166] Perez, C., Pauli, M., Bazerque, P., "An antibiotic assay by the well agar method", *Acta Biologia et Medicine Experimentalis*, 15: 113-115 (1990).
- [167] Ahmad, I., Mehmood, Z., Mohammed, F., "Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties", *Journal of Ethnopharmacology*, 62: 183-193 (1998).
- [168] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., "Organic Chemistry", Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California (1986).
- [169] Ternary, A. L., "Contemporary Organic Chemistry", Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1979).

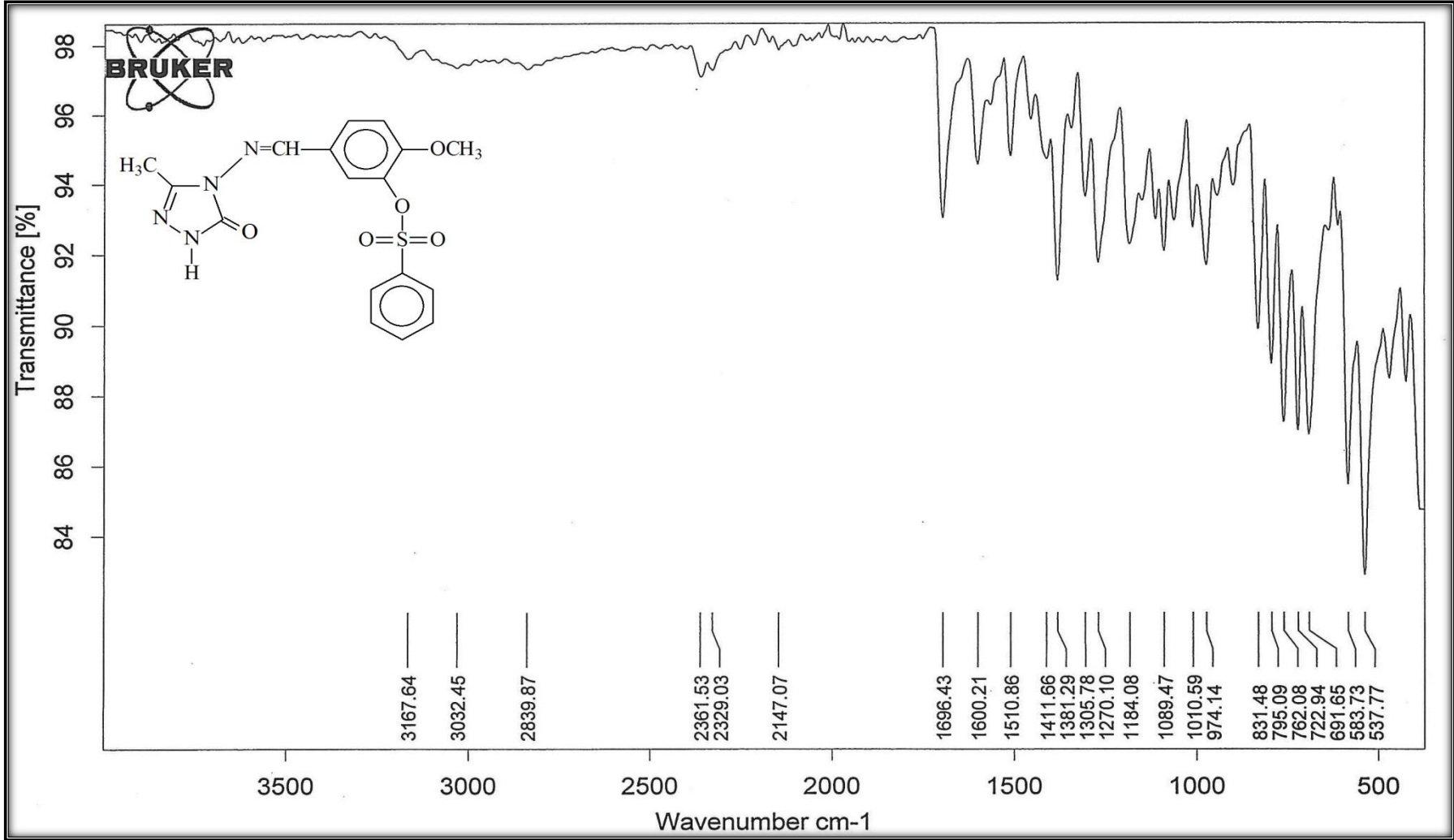
6. EKLER



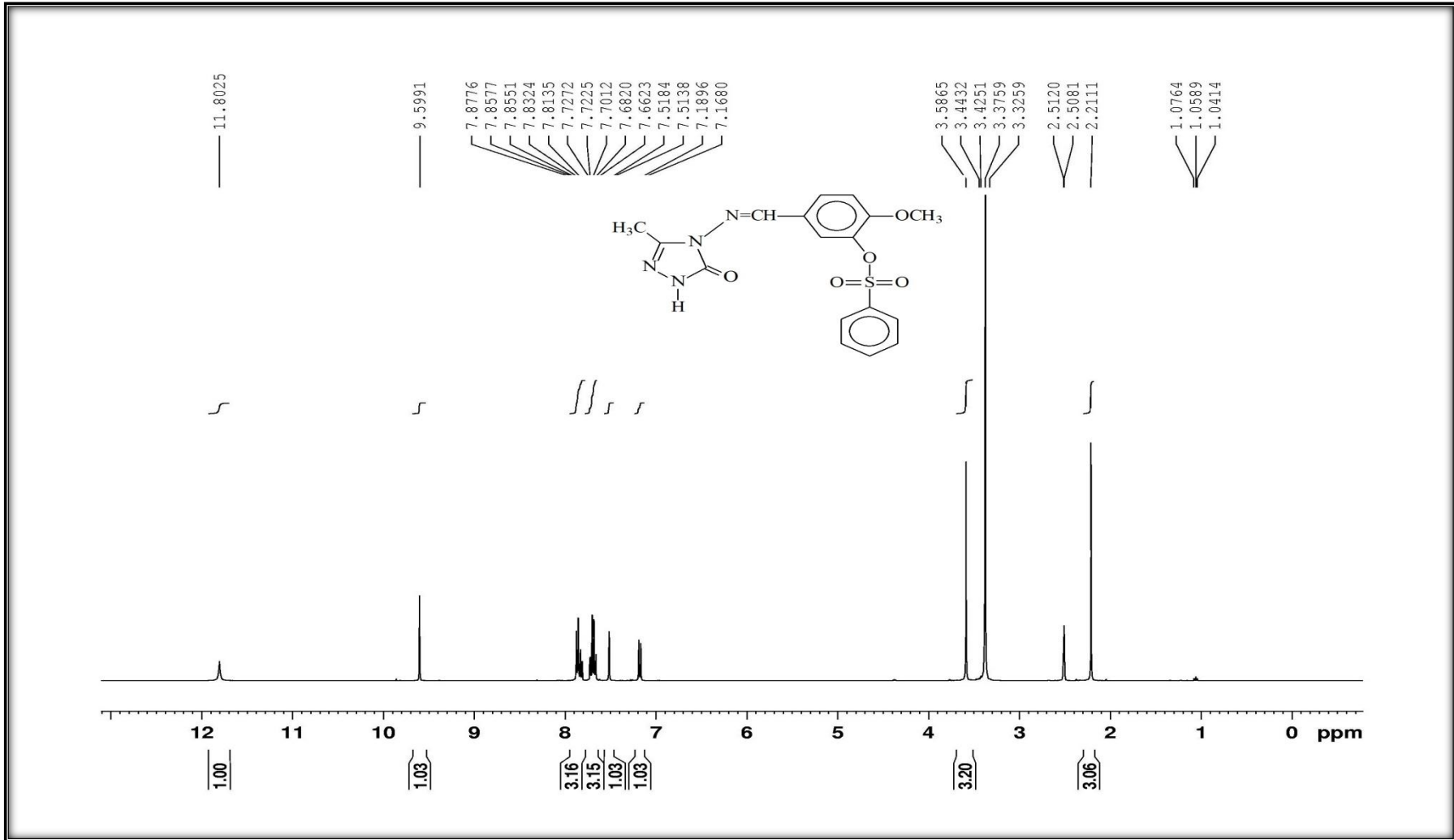
Ek Şekil 1. 105 Bileşiğinin IR Spektrumu



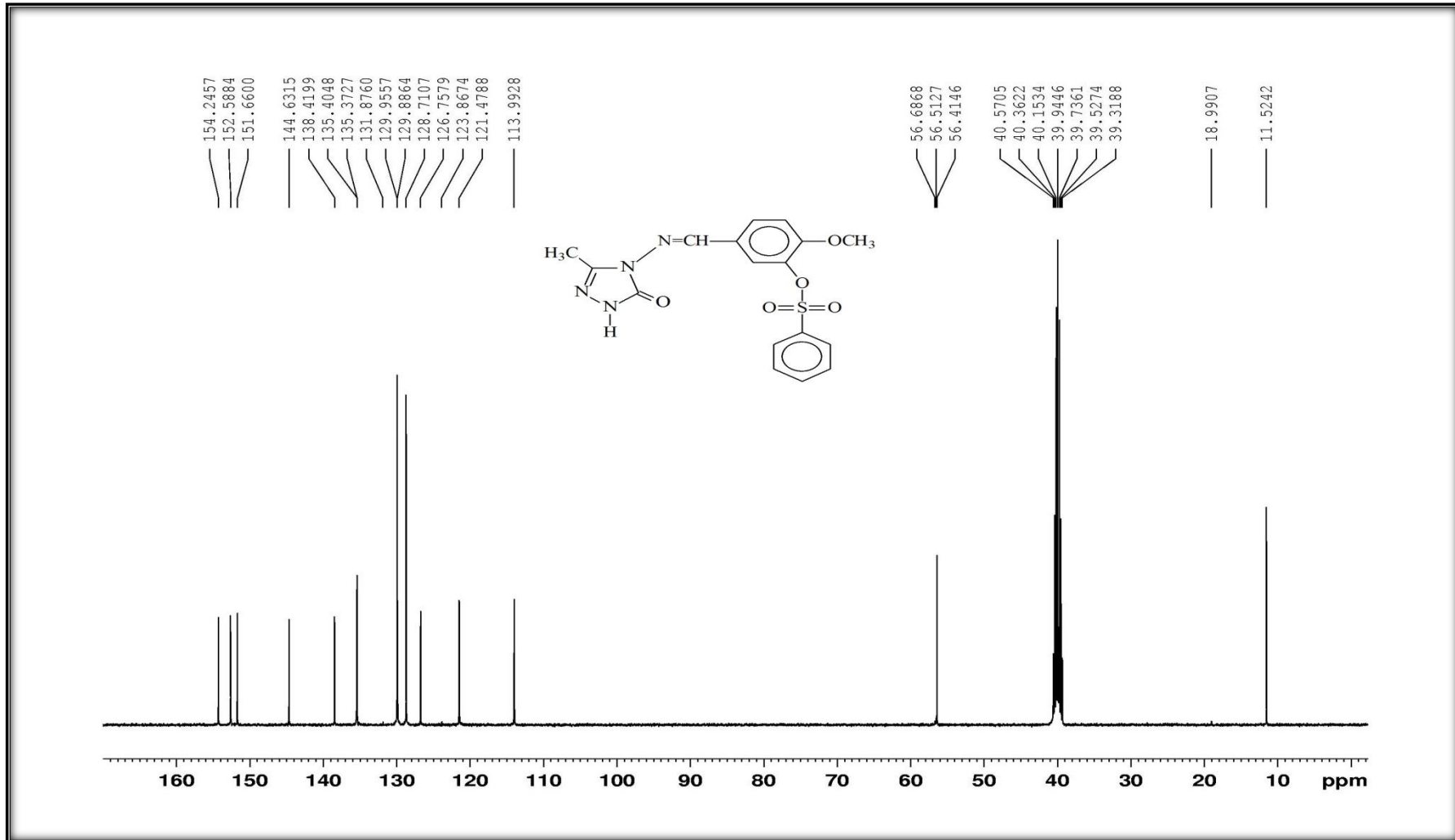
Ek Şekil 2. 105 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



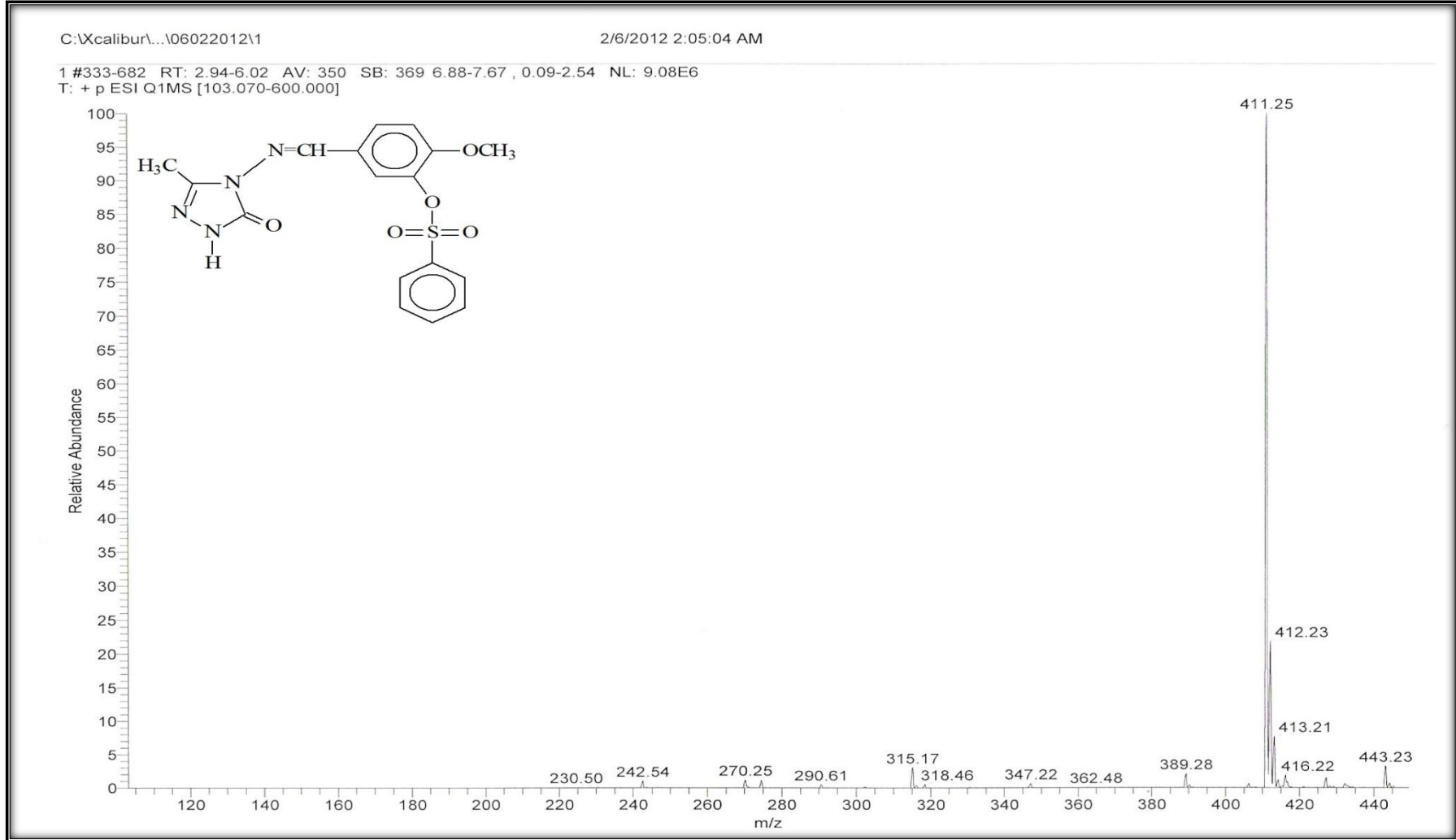
Ek Şekil 3. 107 Bileşiğinin IR Spektrumu



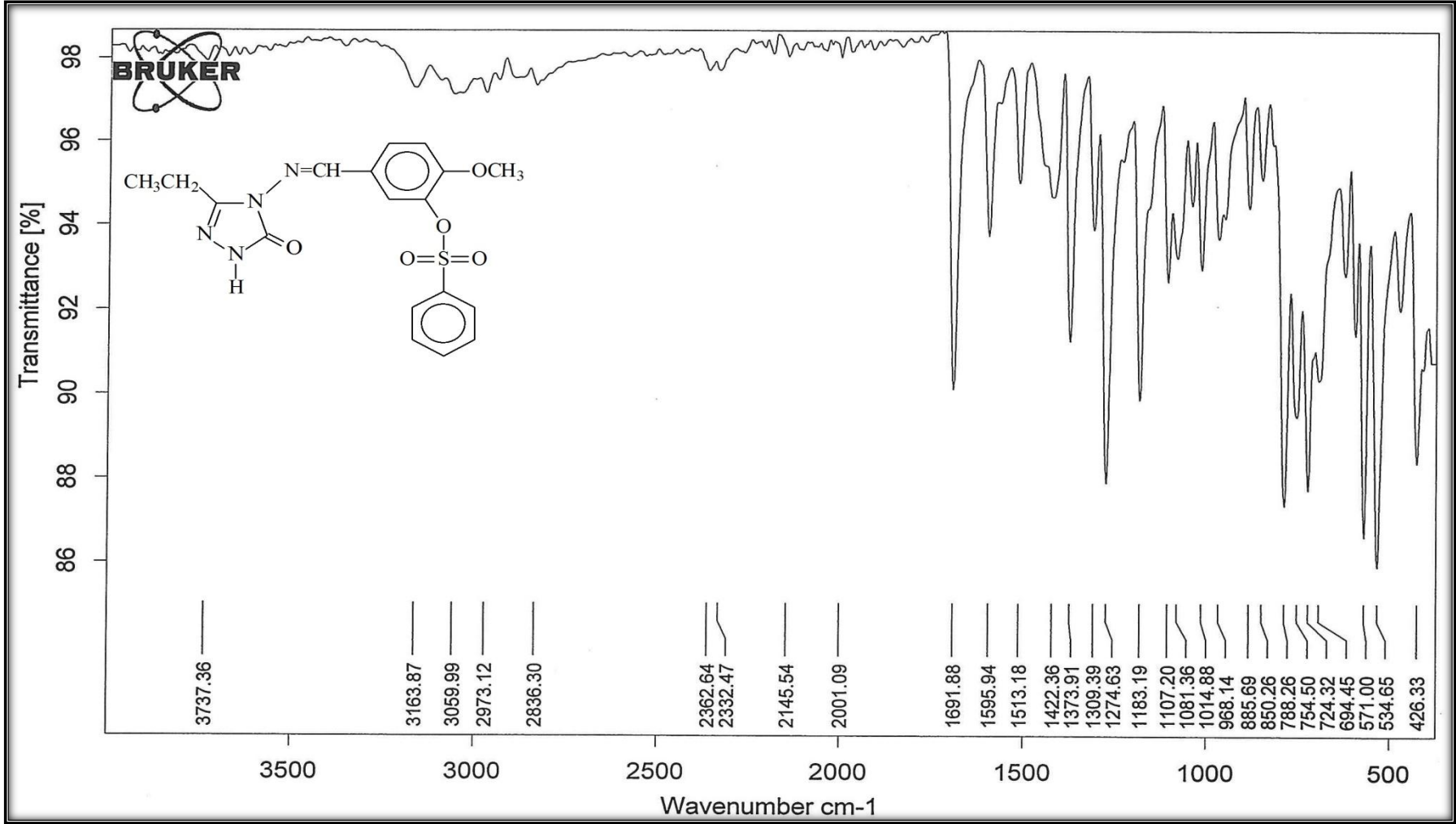
Ek Şekil 4. 107 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



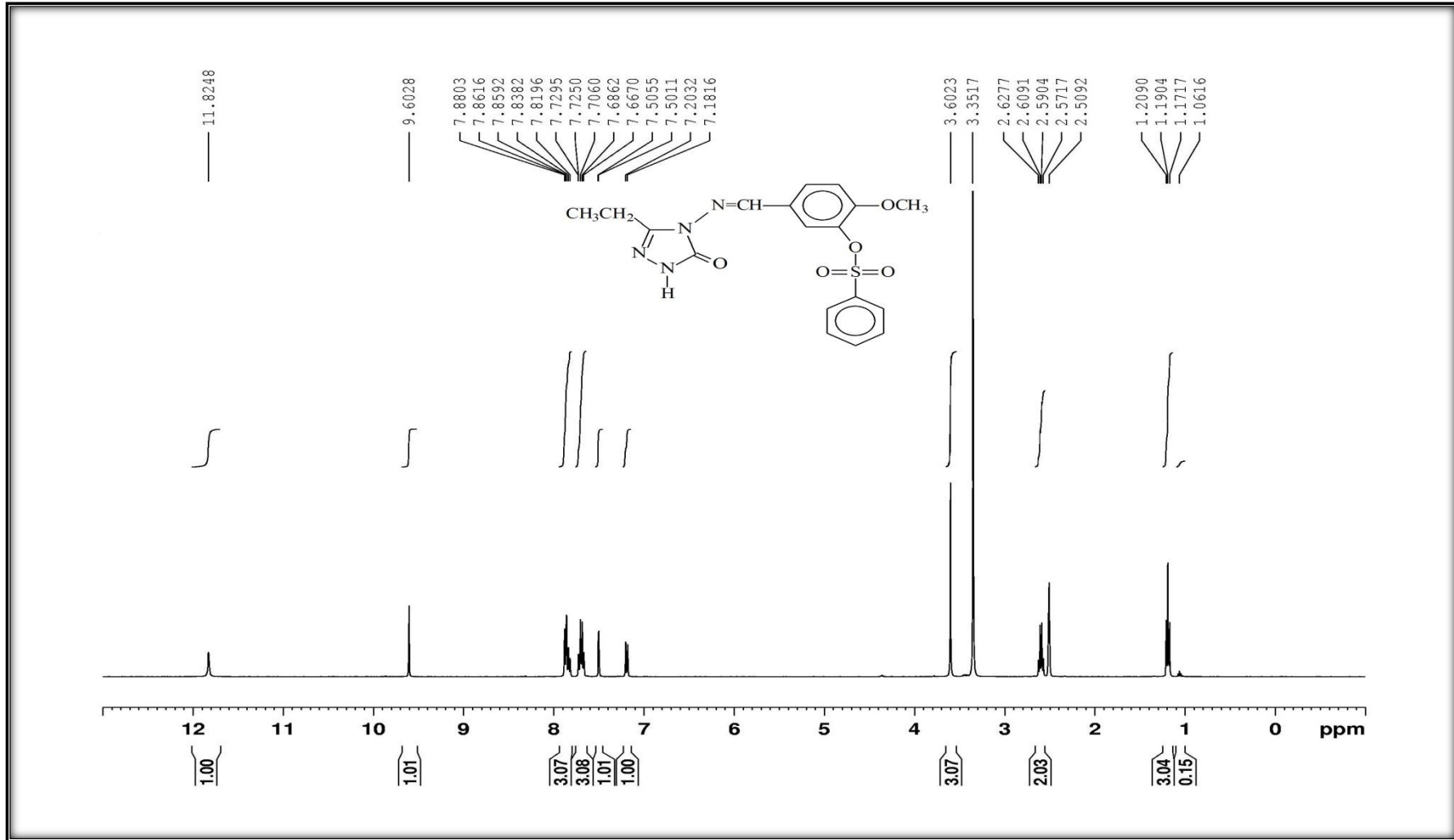
Ek Şekil 5. 107 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



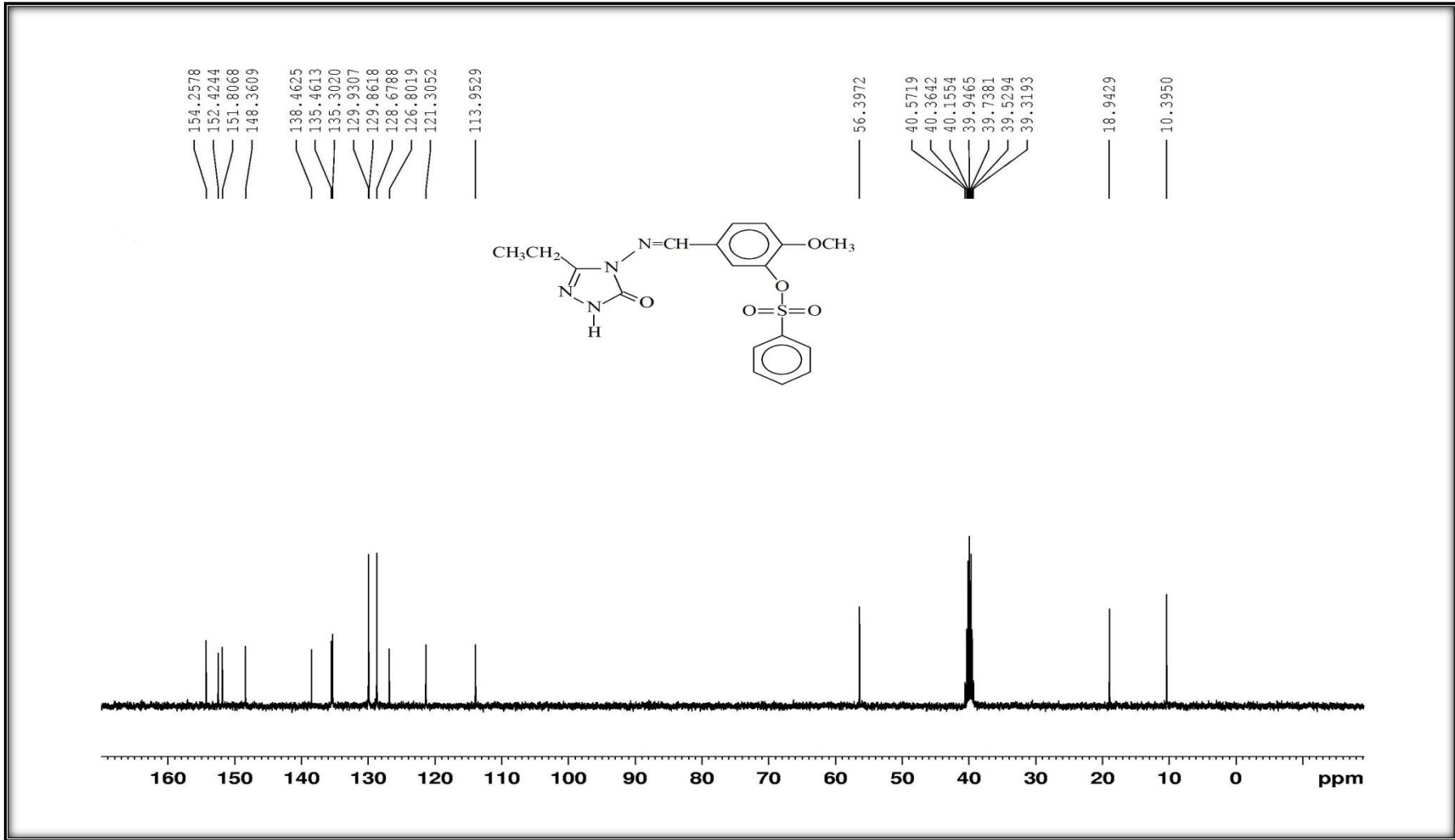
Ek Şekil 6. 107 Bileşğinin KütLe Spektrumu



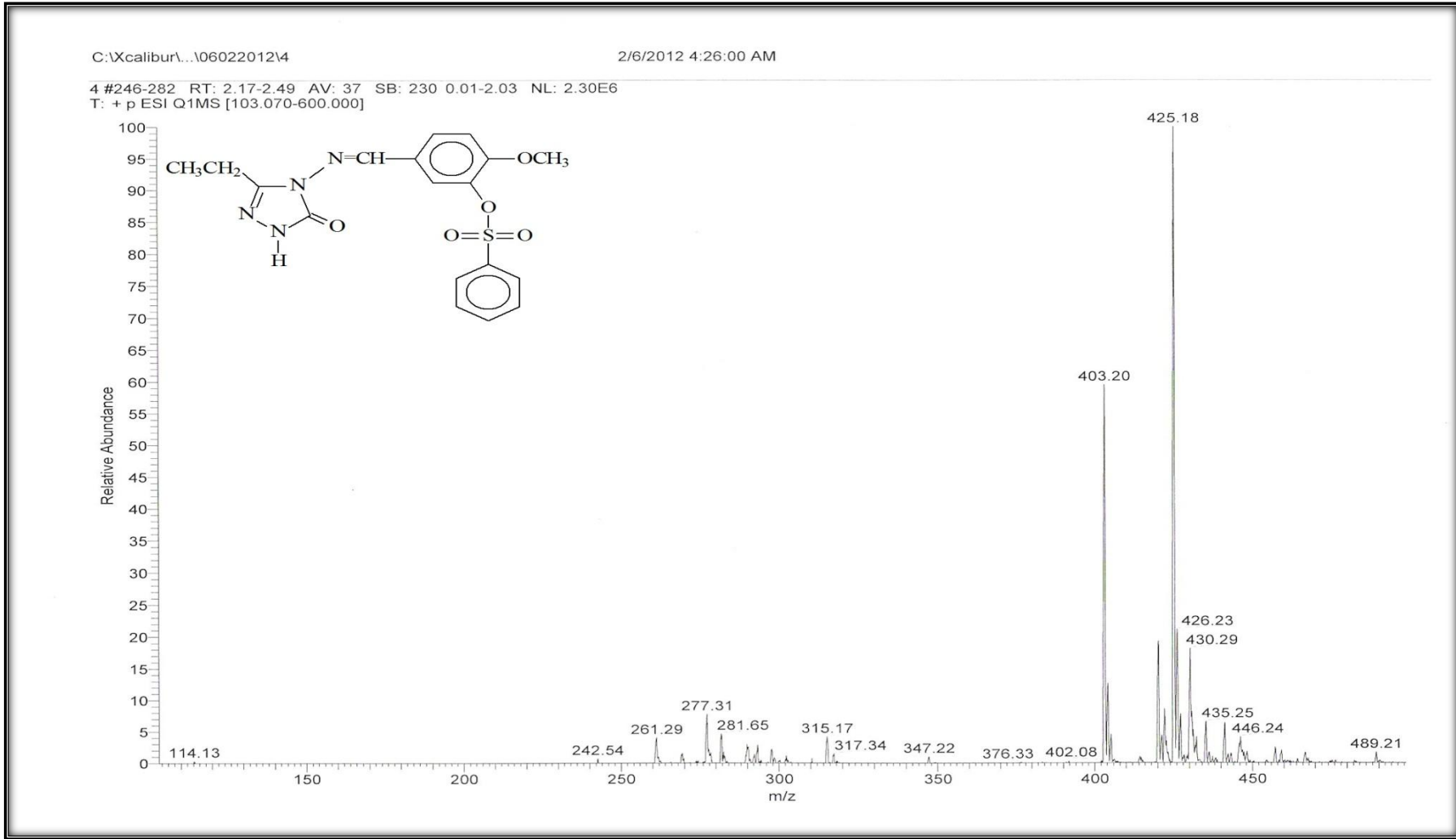
Ek Şekil 7. 108 Bileşiğinin IR Spektrumu



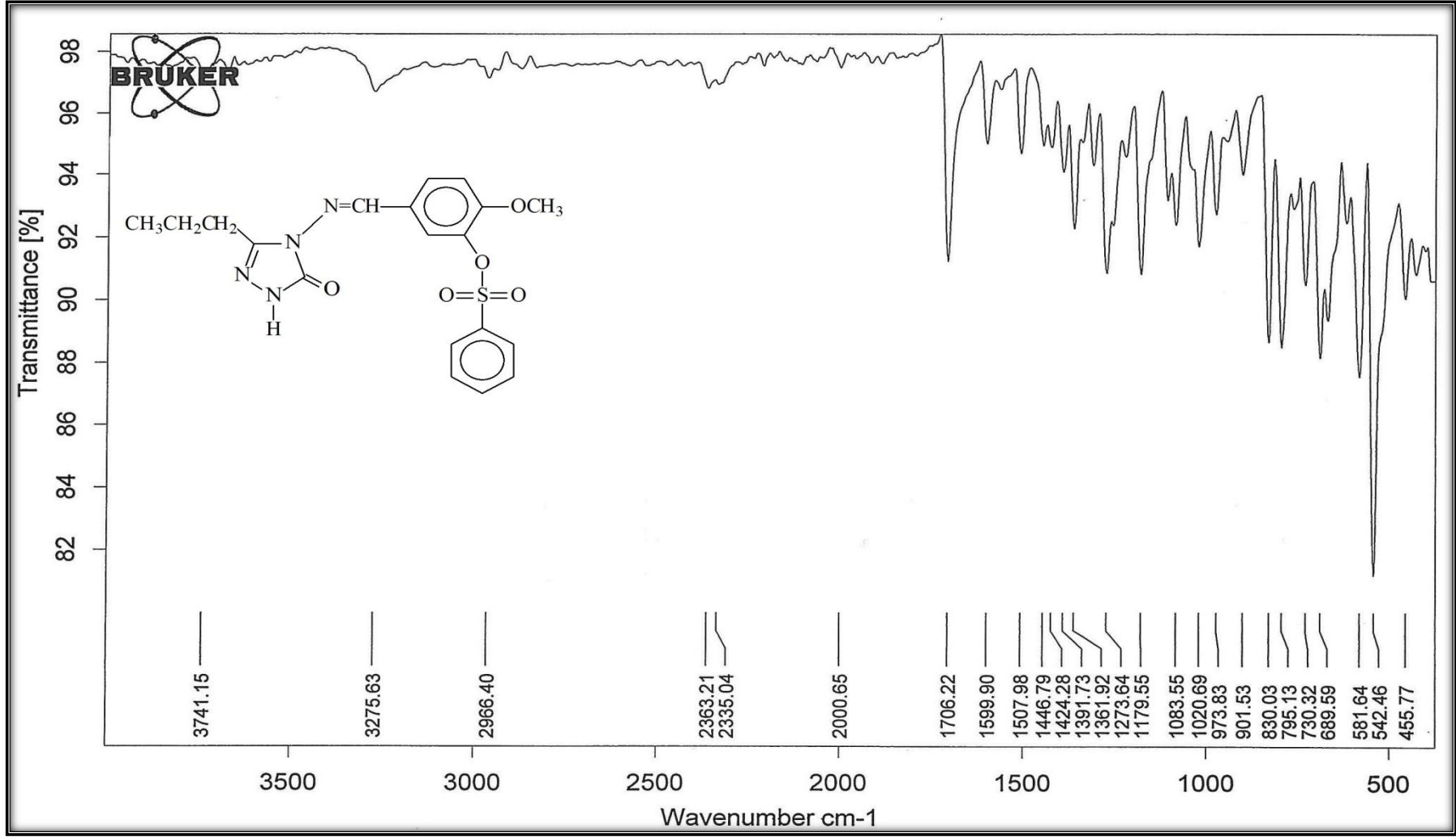
Ek Şekil 8. 108 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



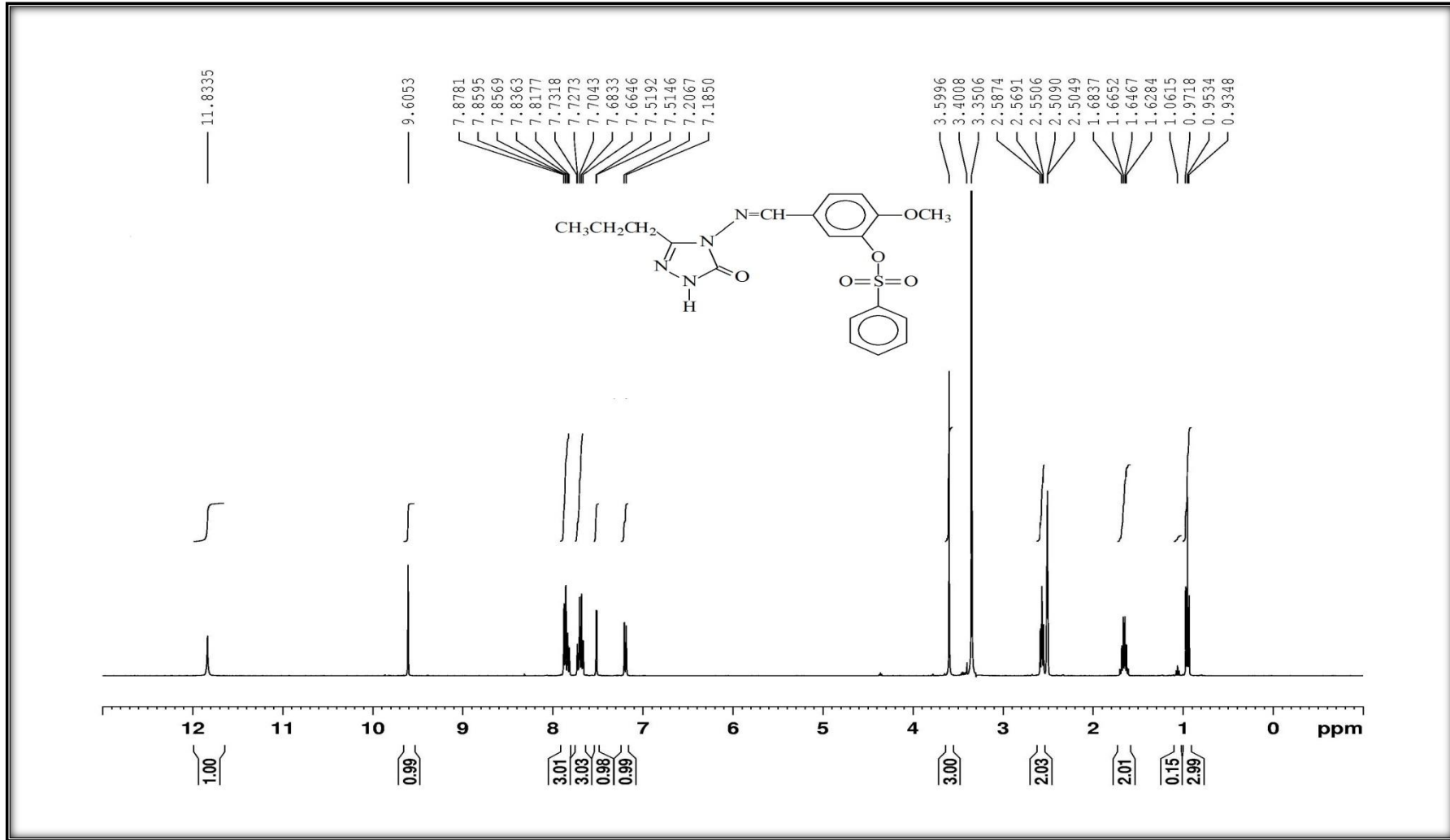
Ek Şekil 9. 108 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



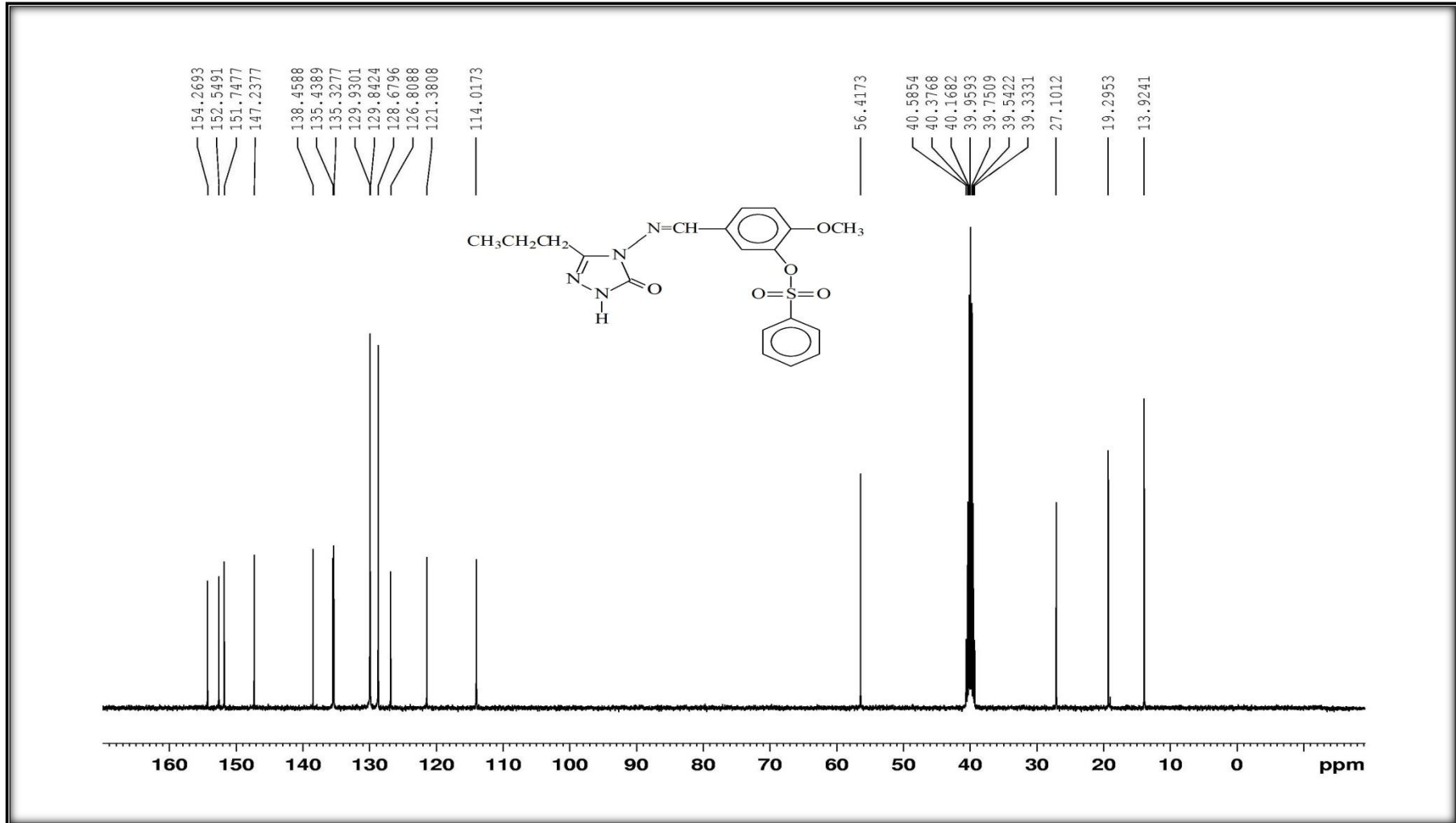
Ek Şekil 10. 108 Bileşğinin Kütle Spektrumu



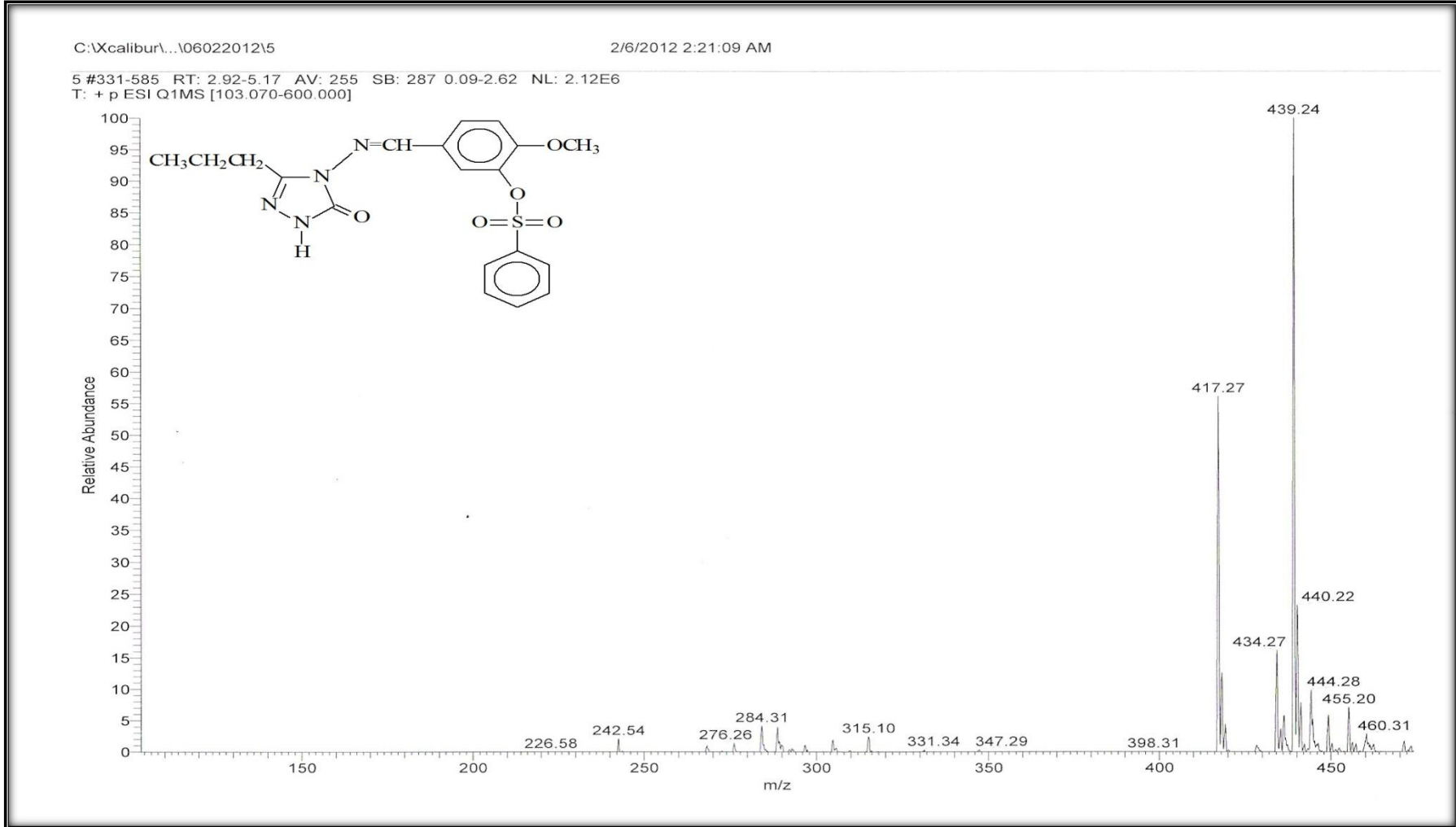
Ek Şekil 11. 109 Bileşinin IR Spektrumu



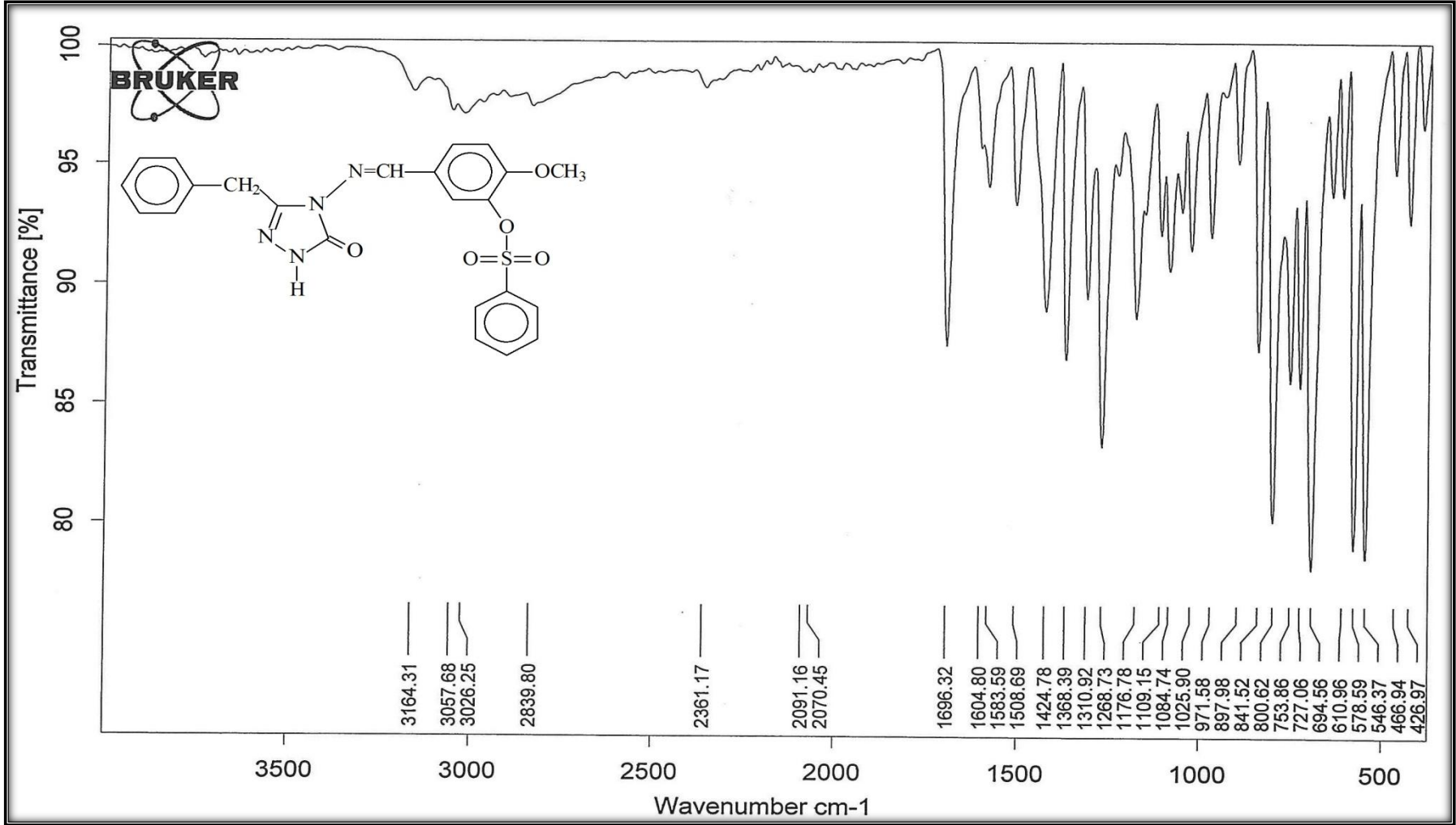
Ek Şekil 12. 109 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



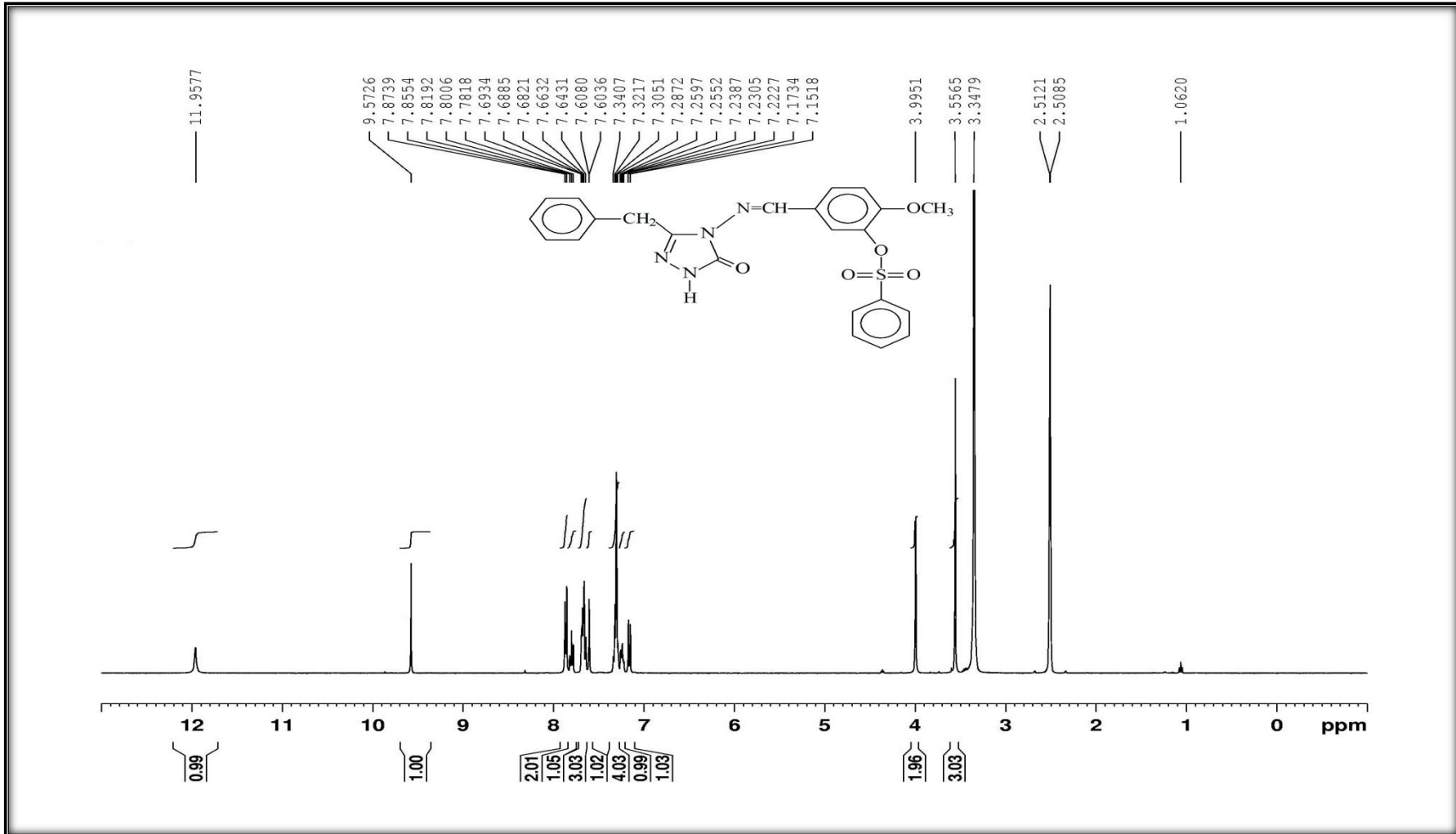
Ek Şekil 13. 109 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



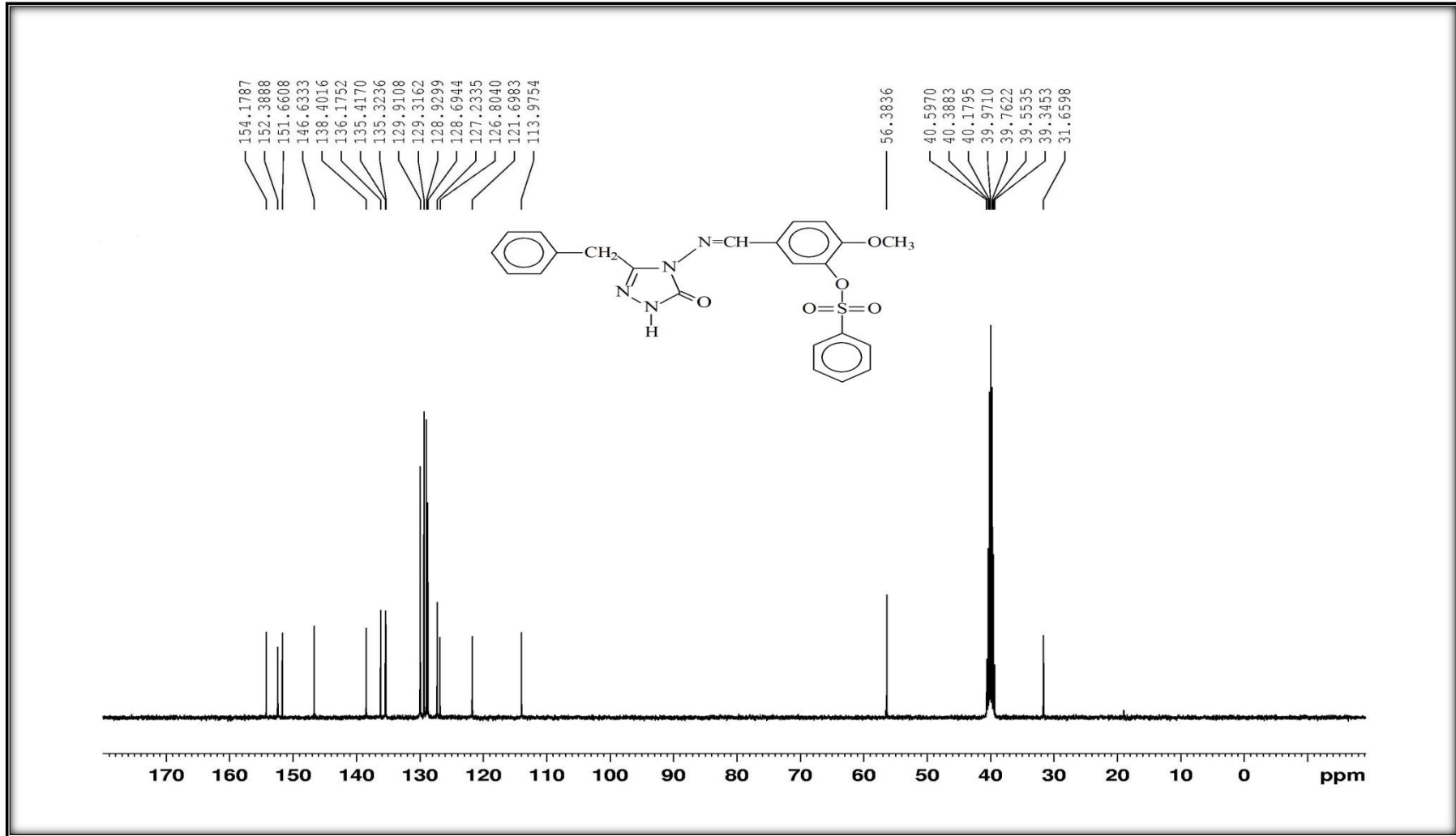
Ek Şekil 14. 109 Bileşiminin Kütle Spektrumu



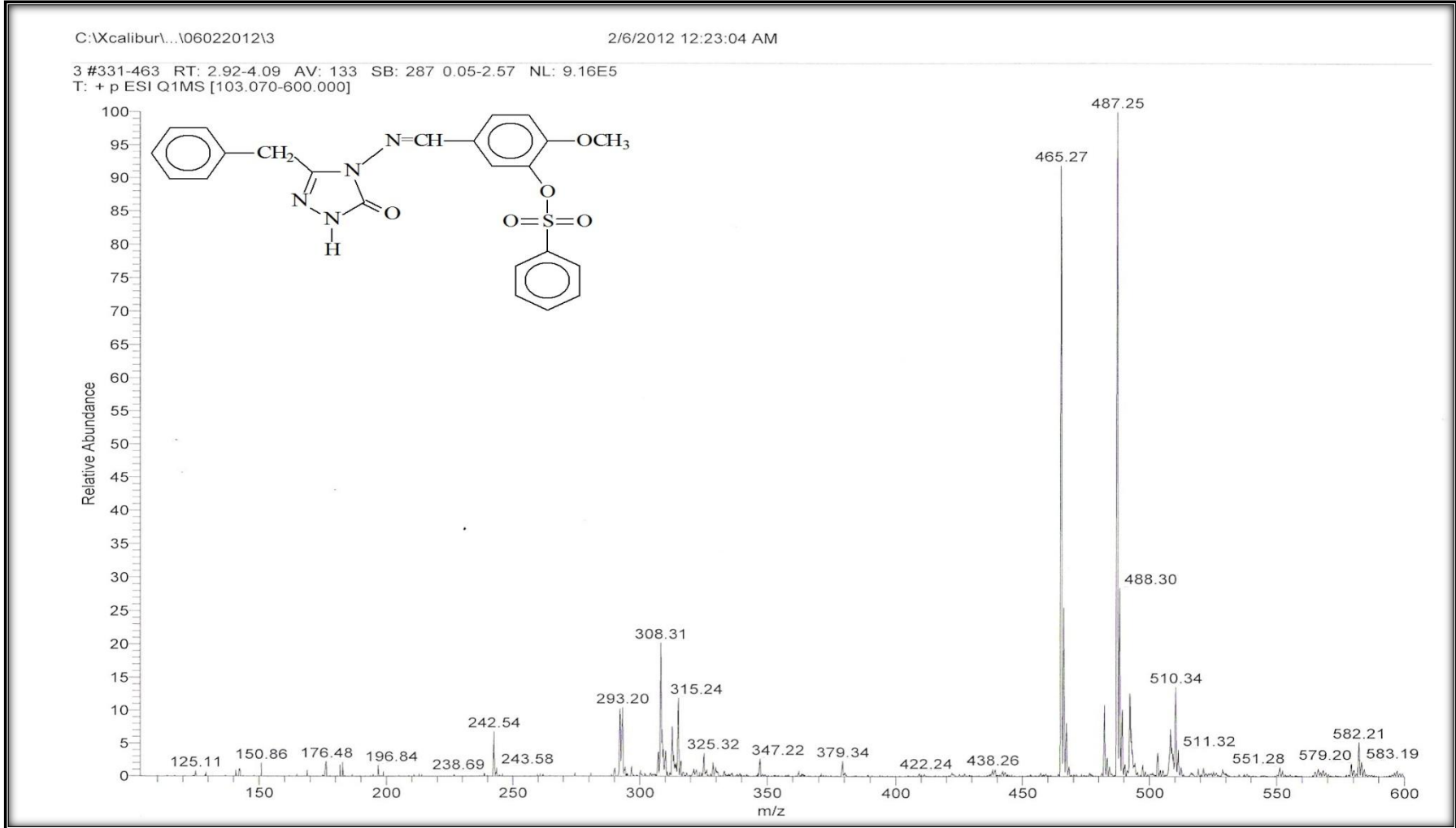
Ek Şekil 15. 110 Bileşiminin IR Spektrumu



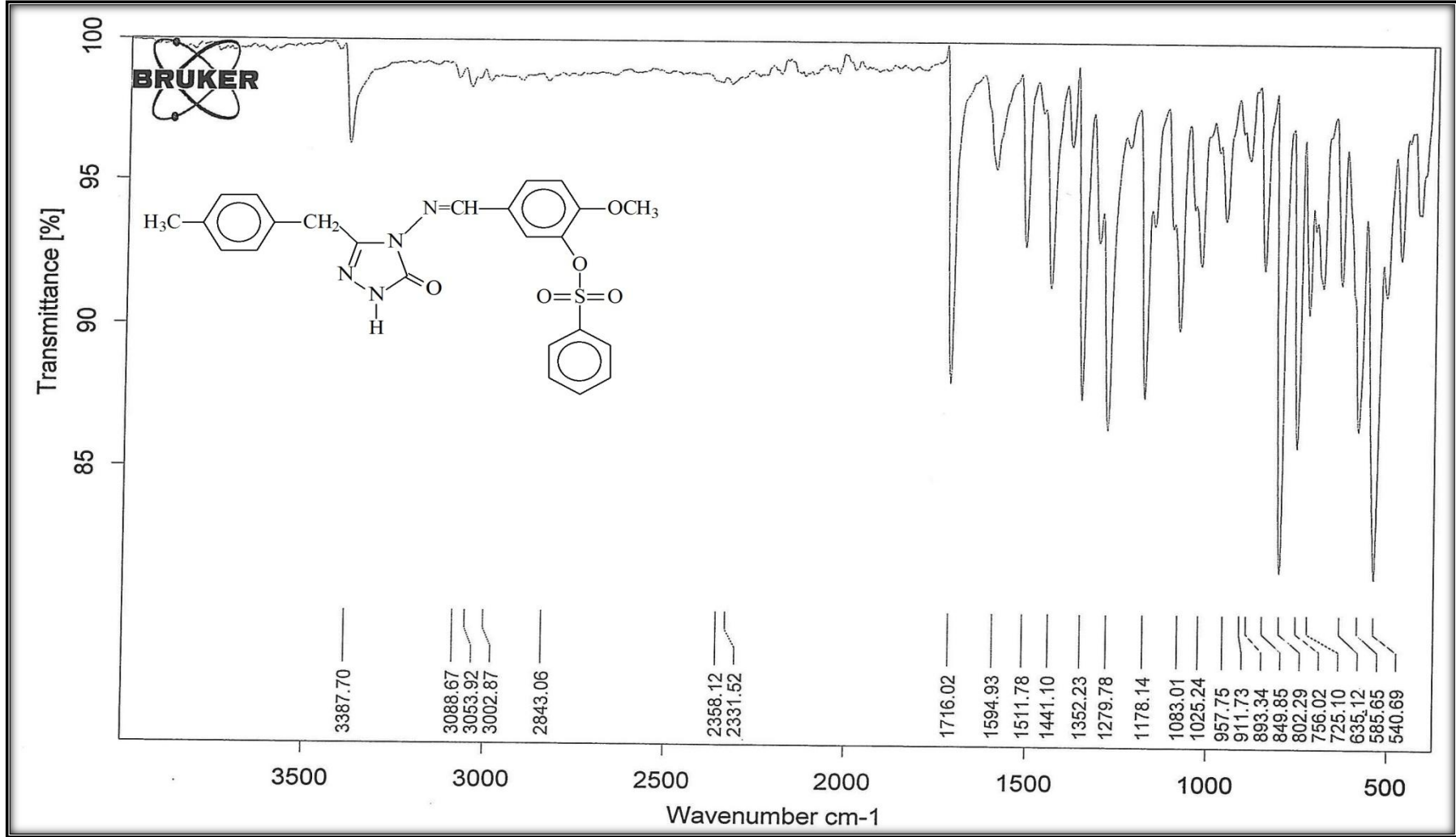
Ek Şekil 16. 110 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



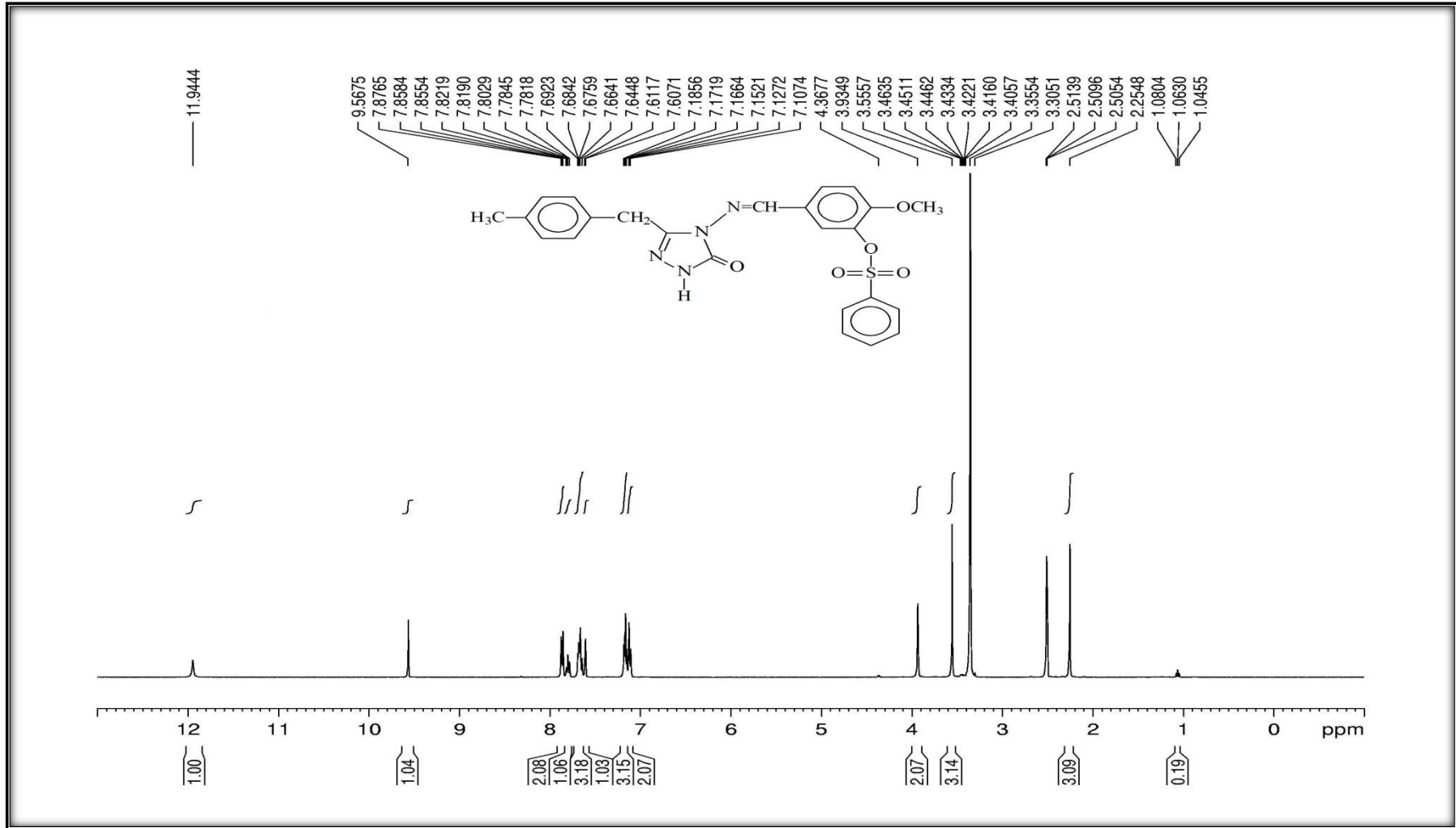
Ek Şekil 17. 110 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



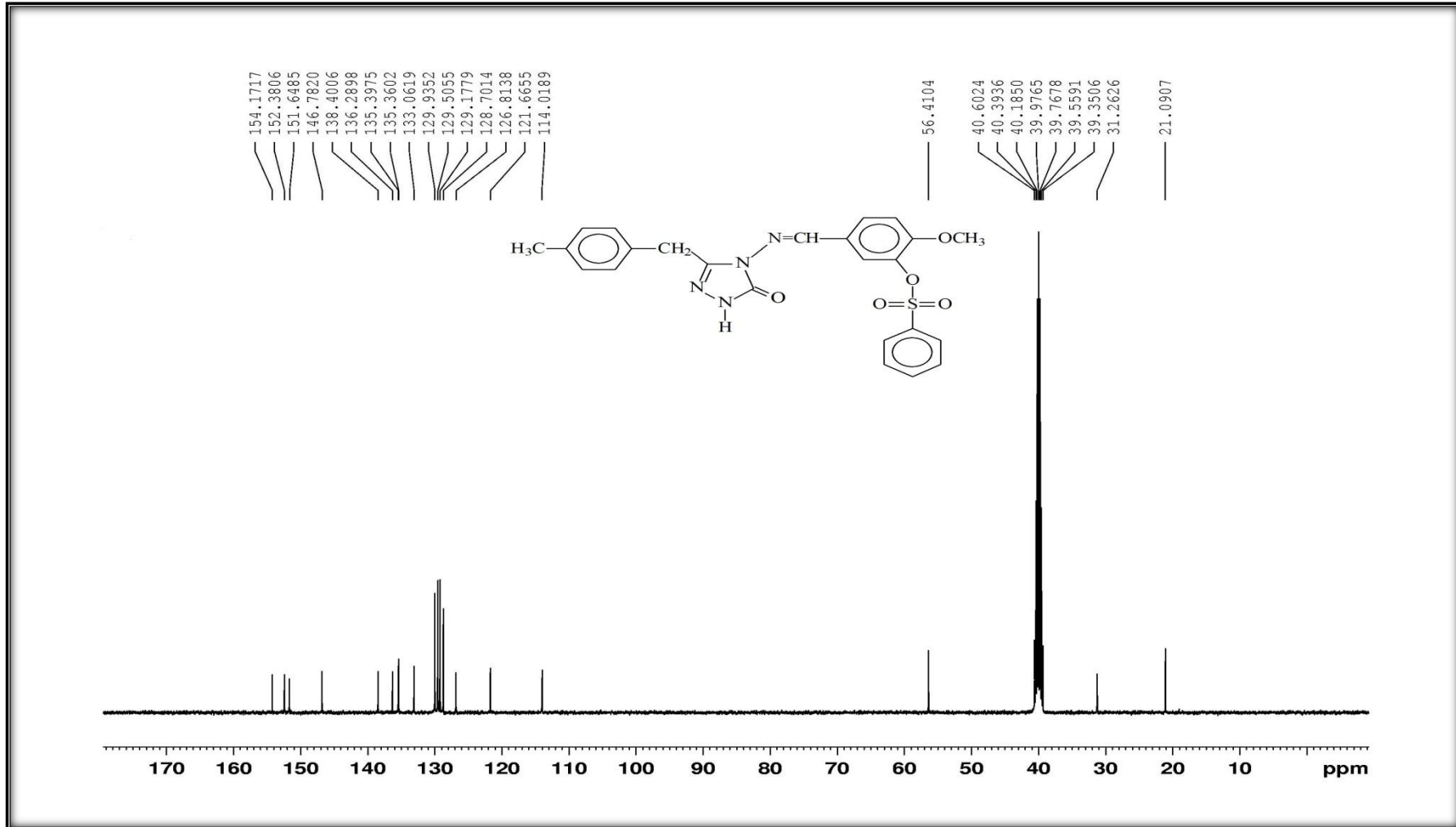
Ek Şekil 18. 110 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



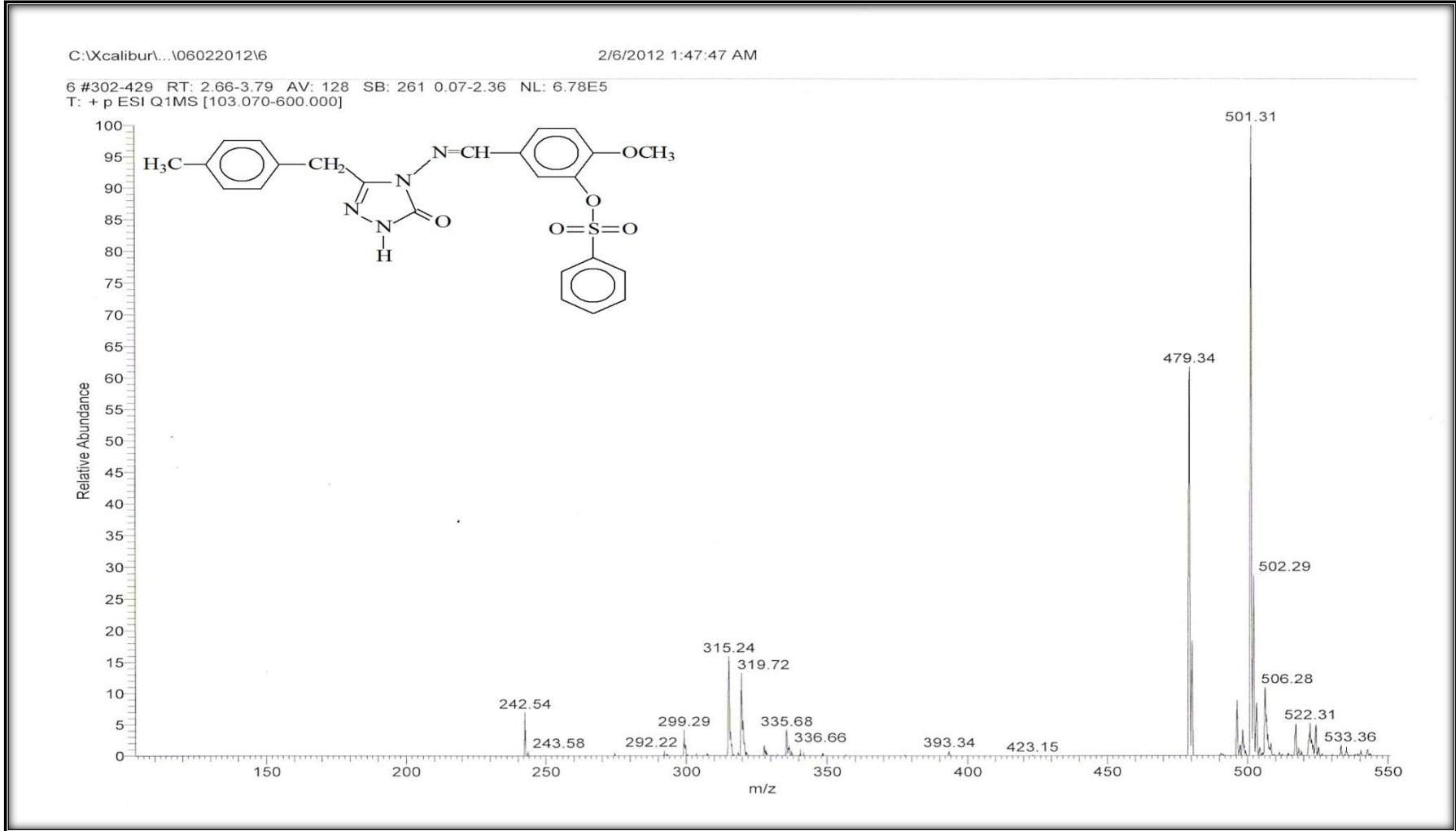
Ek Şekil 19. 111 Bileşiminin IR Spektrumu



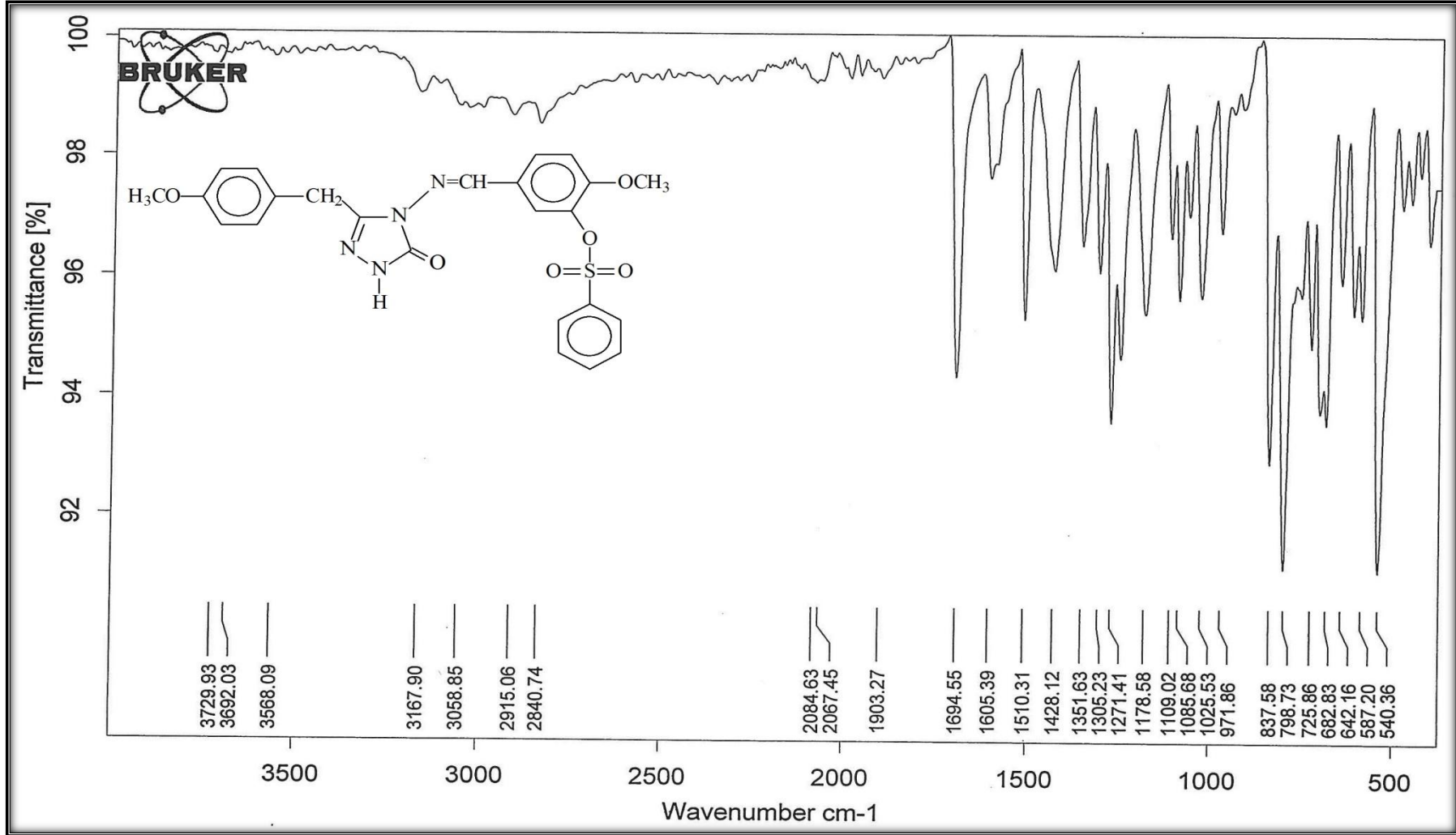
Ek Şekil 20. 111 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



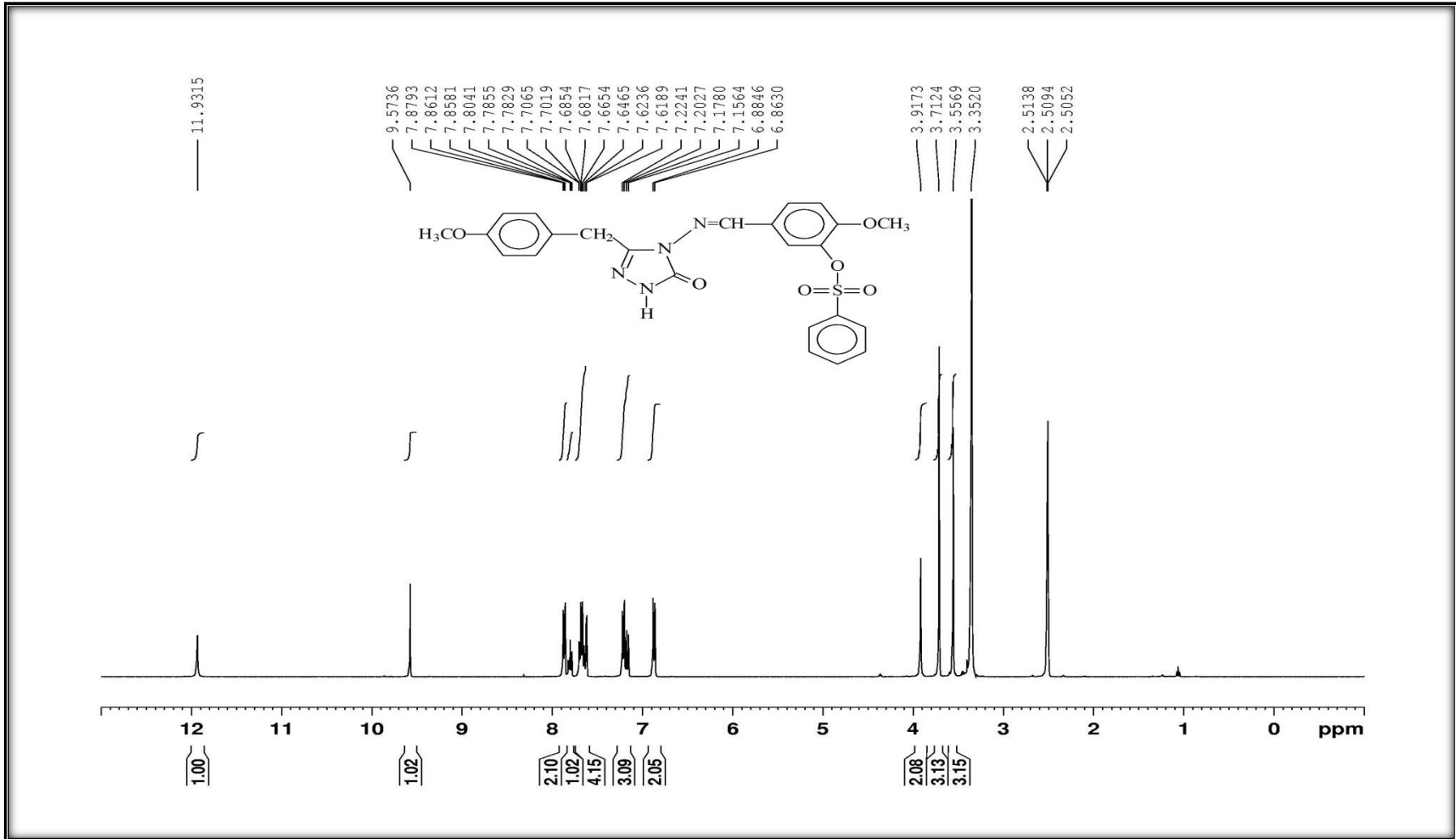
Ek Şekil 21. 111 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



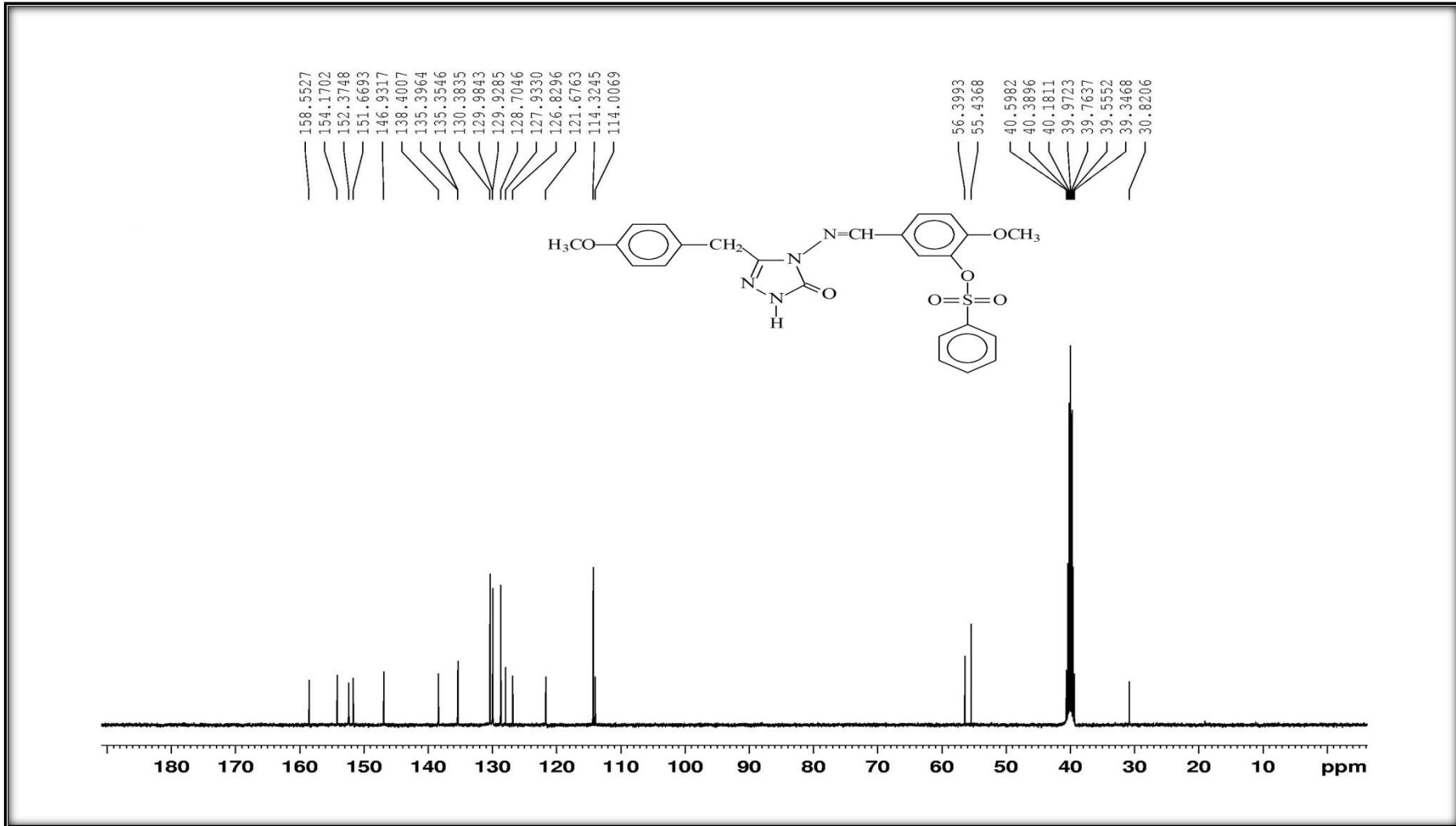
Ek Şekil 22. 111 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



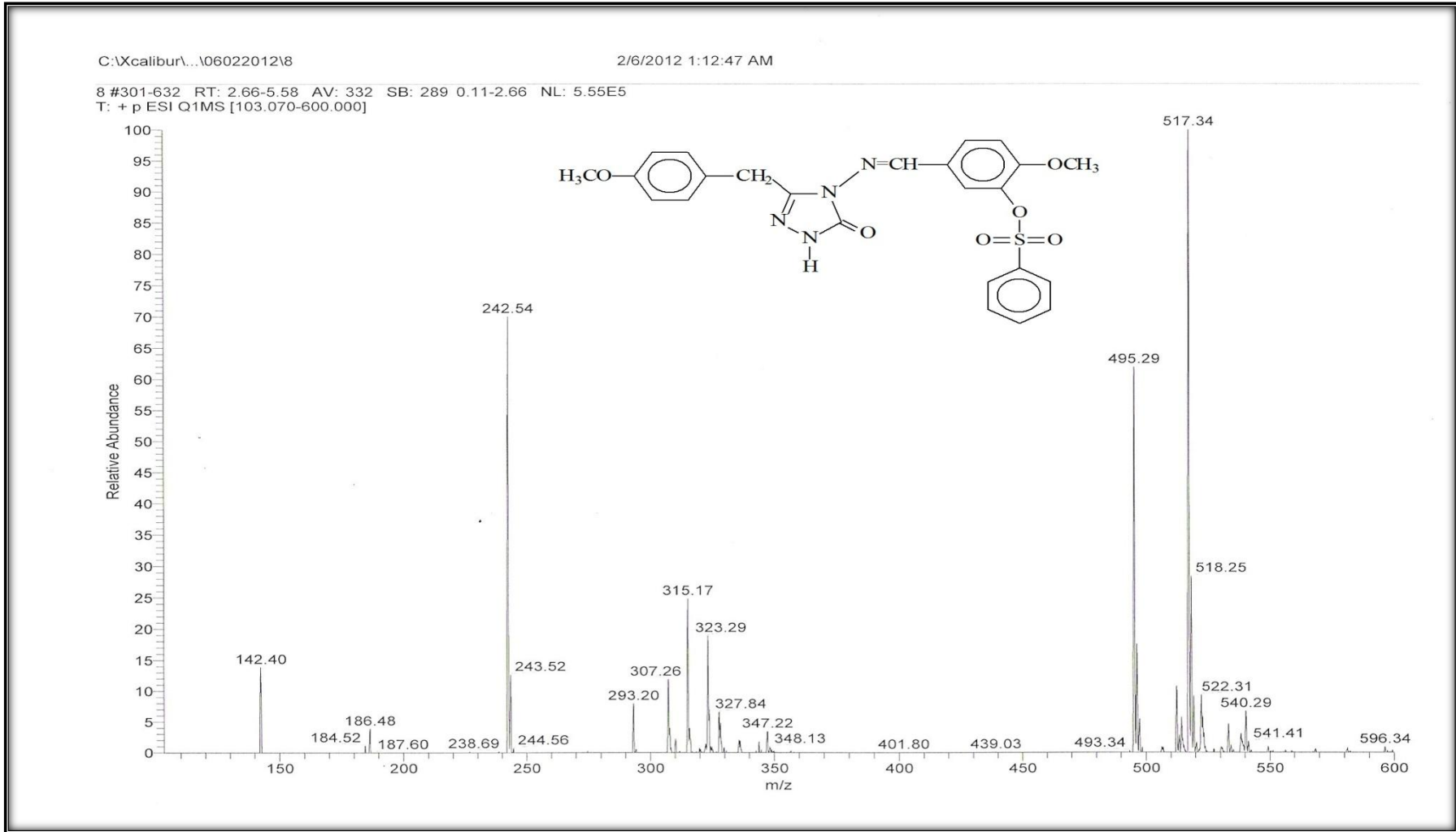
Ek Şekil 23. 112 Bileşiğinin IR Spektrum



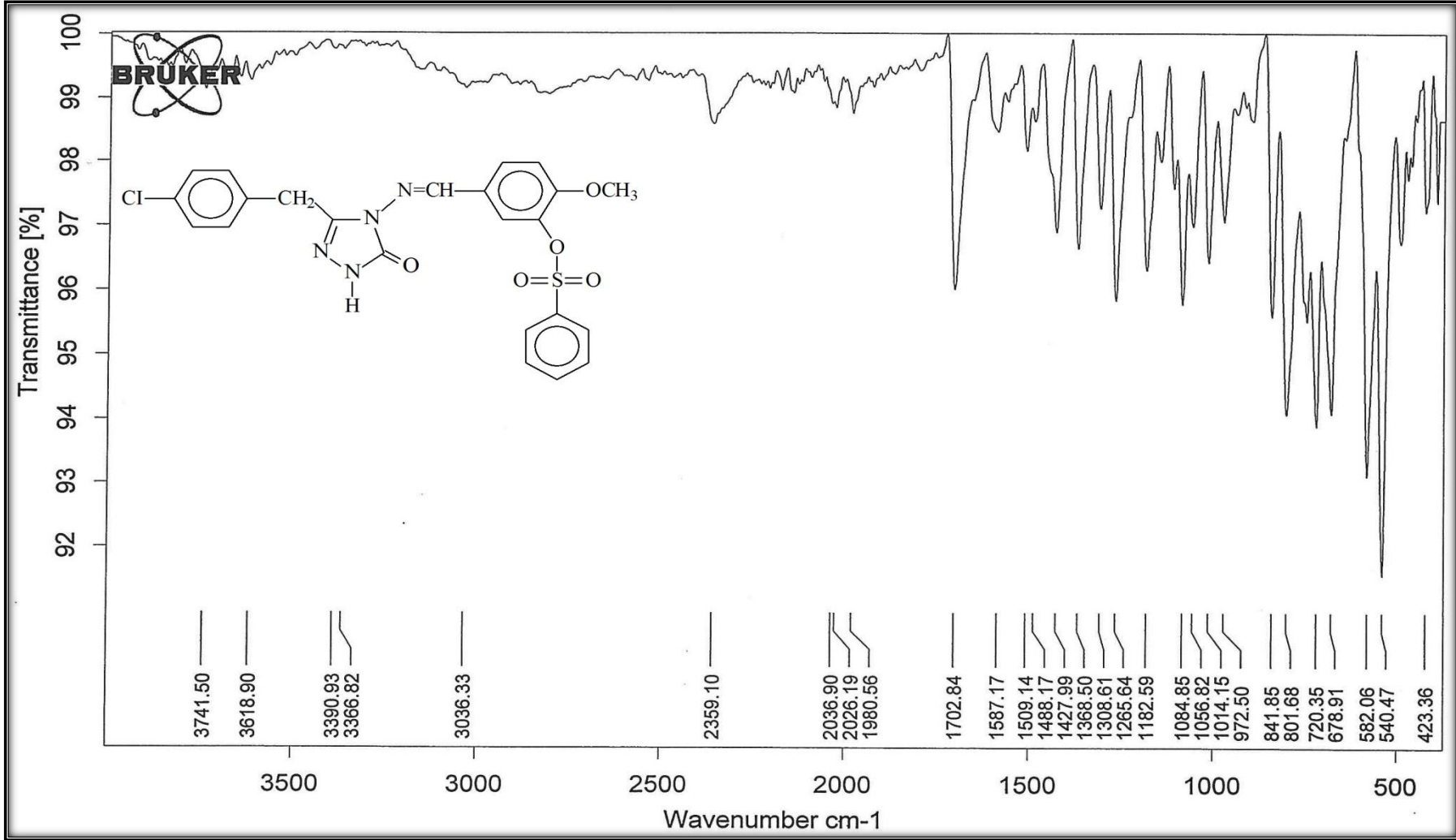
Ek Şekil 24. 112 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



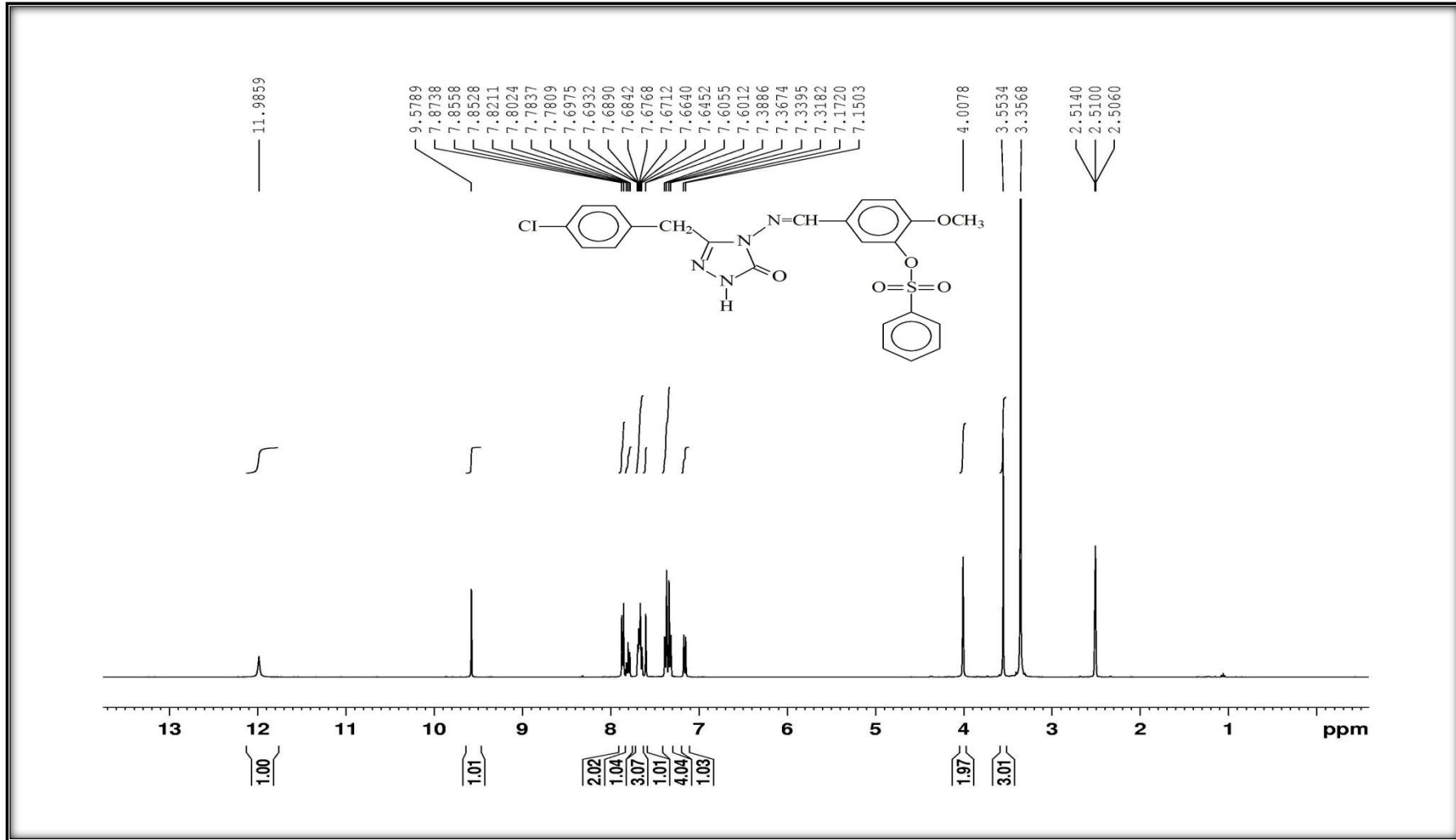
Ek Şekil 25. 112 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



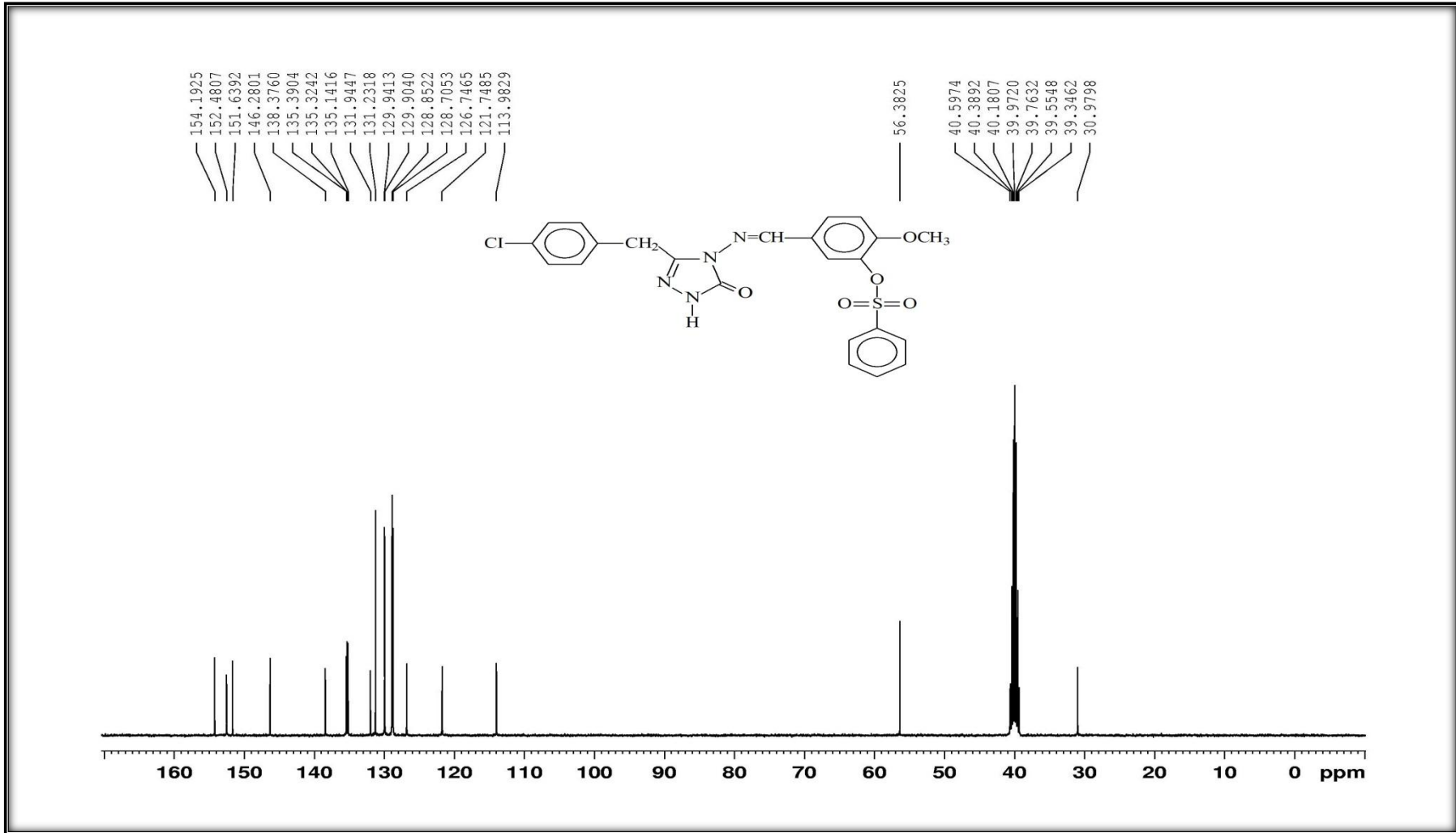
Ek Şekil 26. 112 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



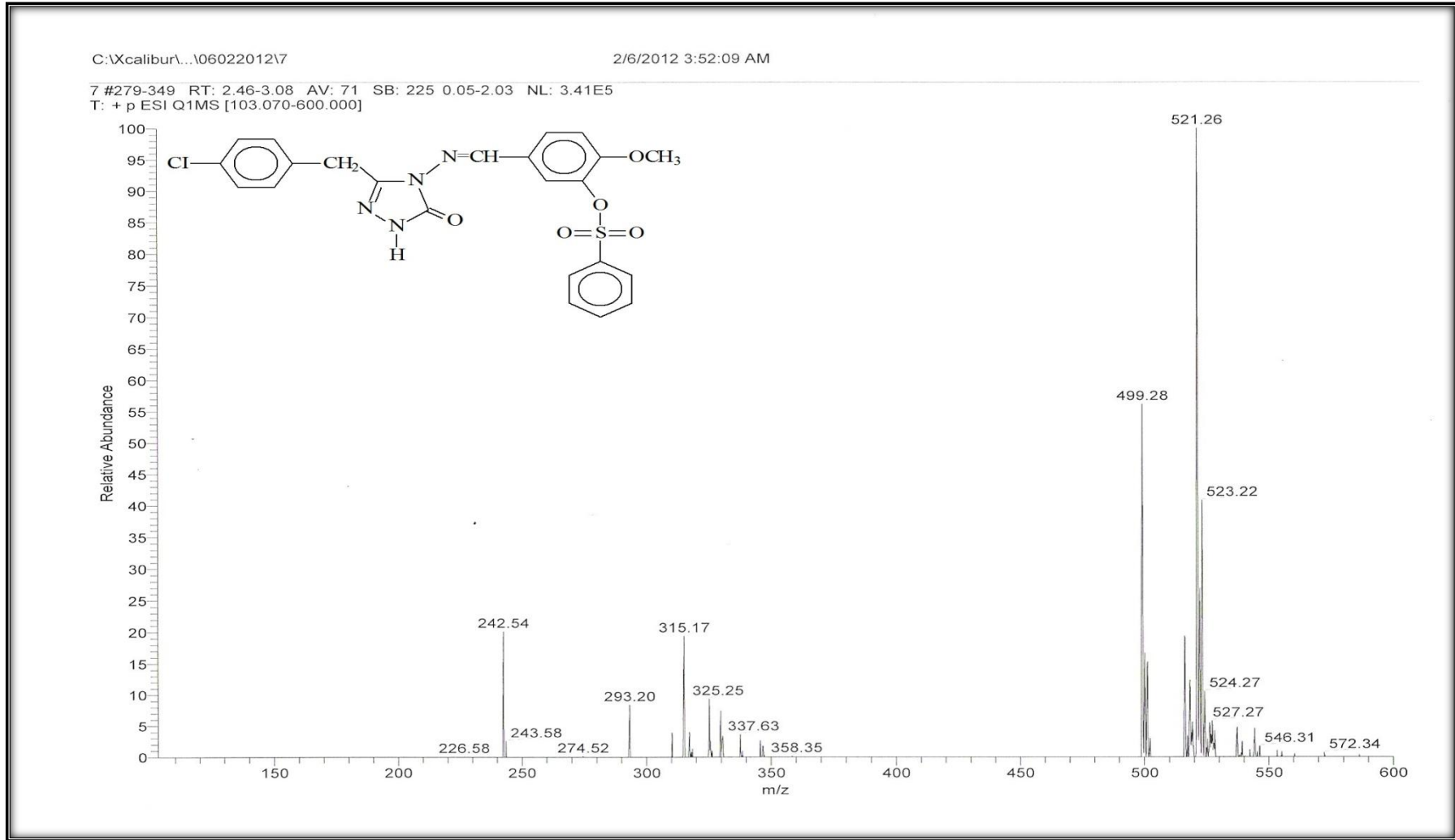
Ek Şekil 27. 113 Bileşiminin IR Spektrumu



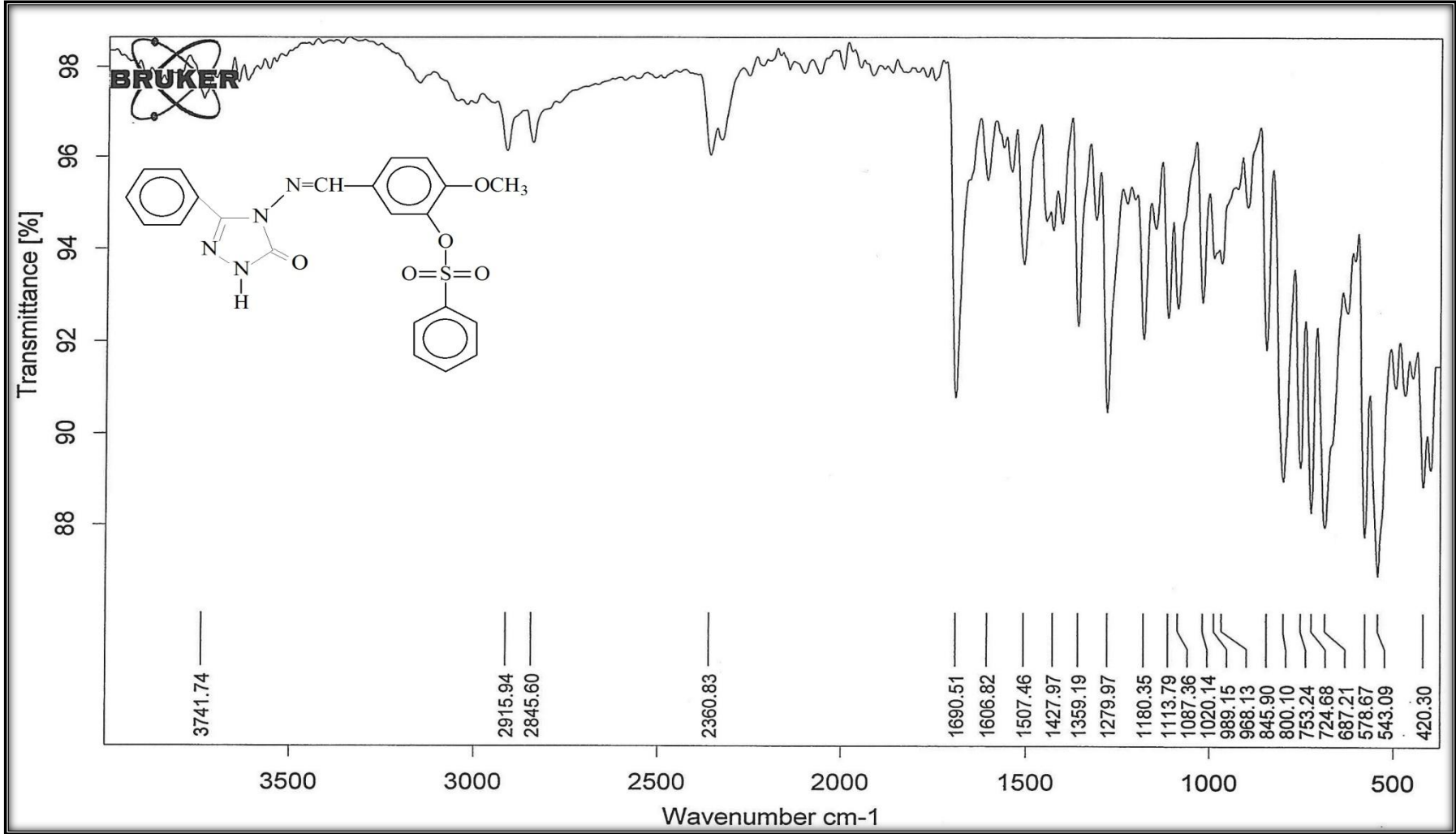
Ek Şekil 28. 113 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



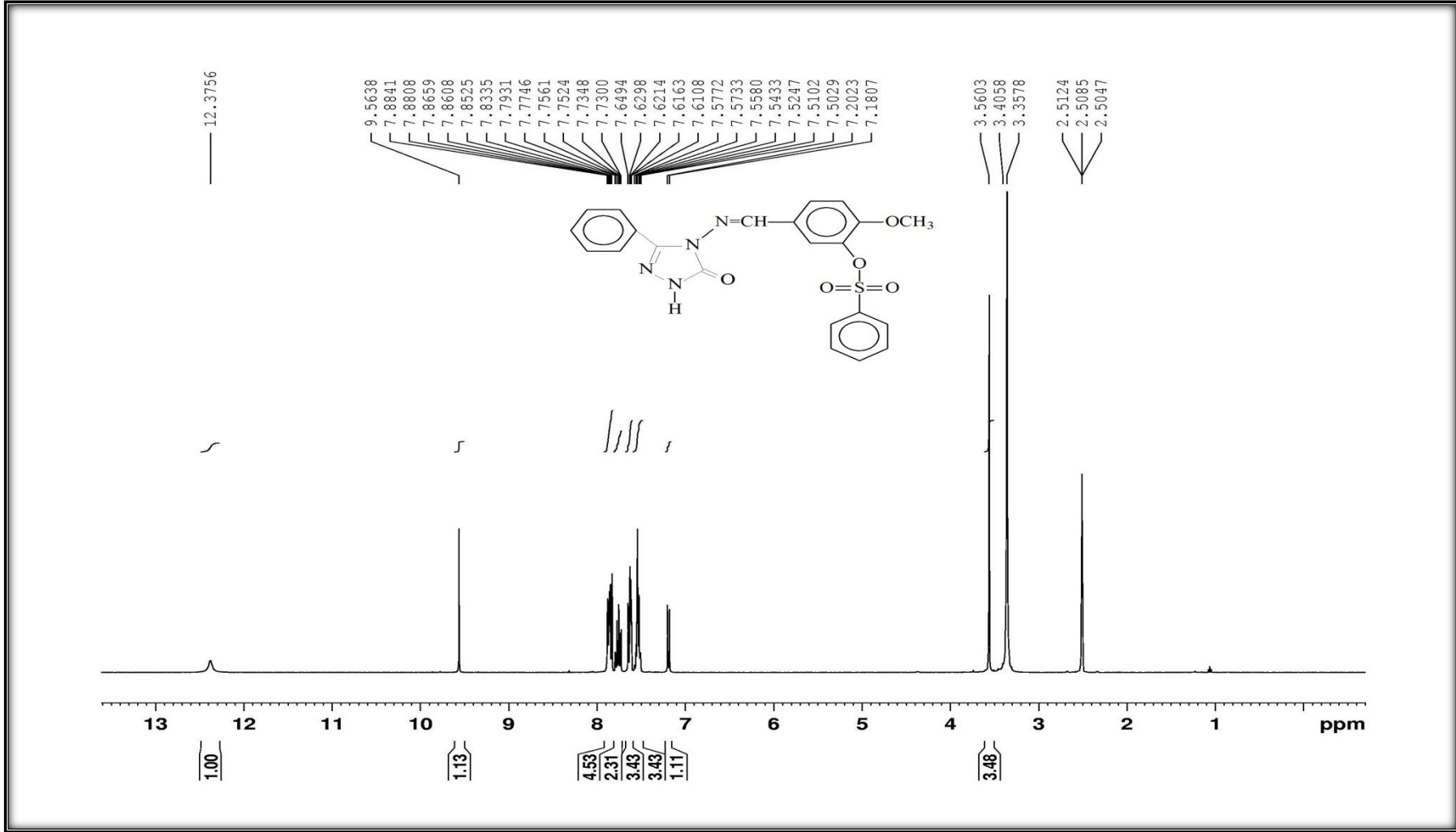
Ek Şekil 29. 113 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



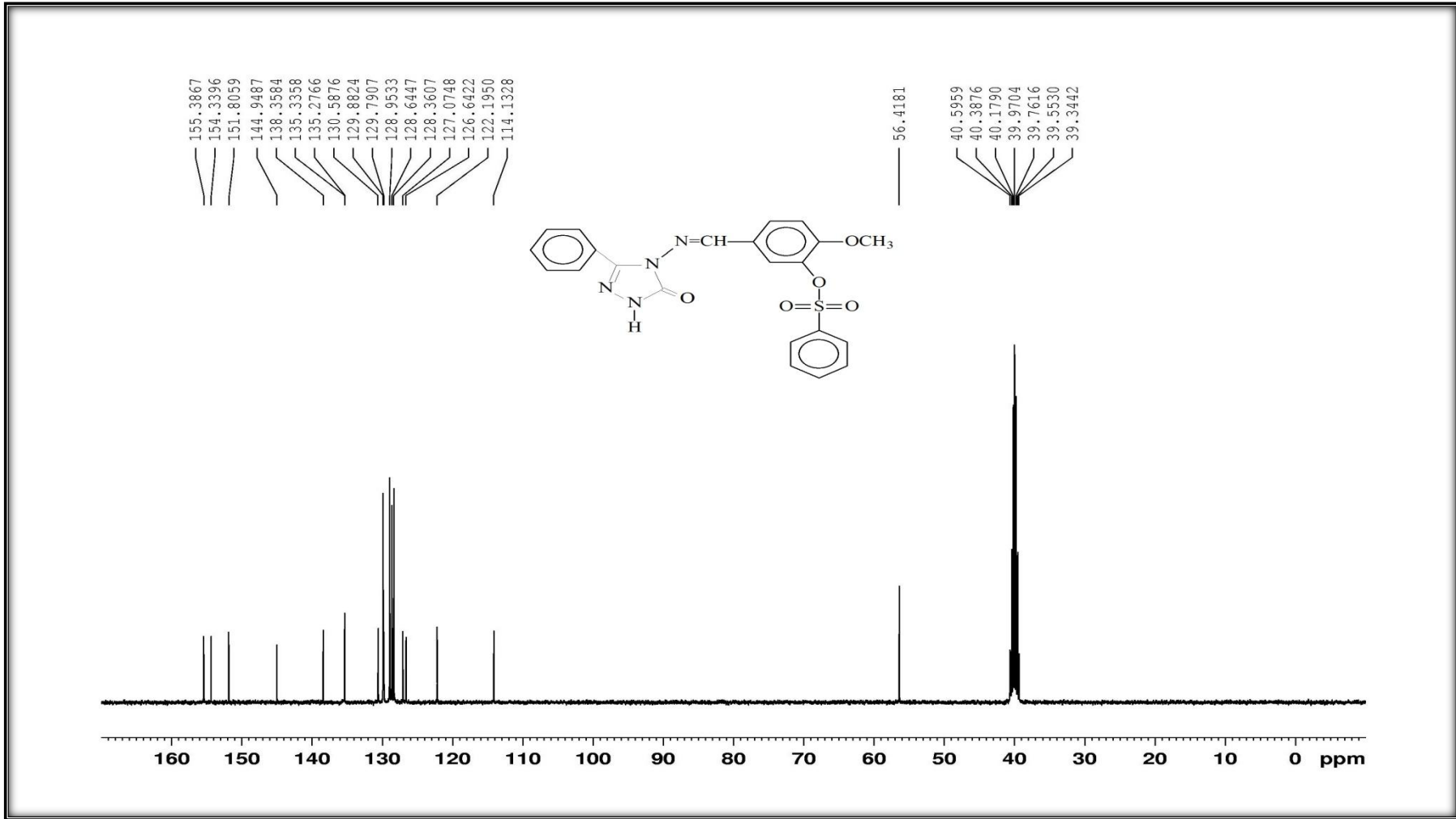
Ek Şekil 30. 113 Bileşğinin KütLe Spektrumu



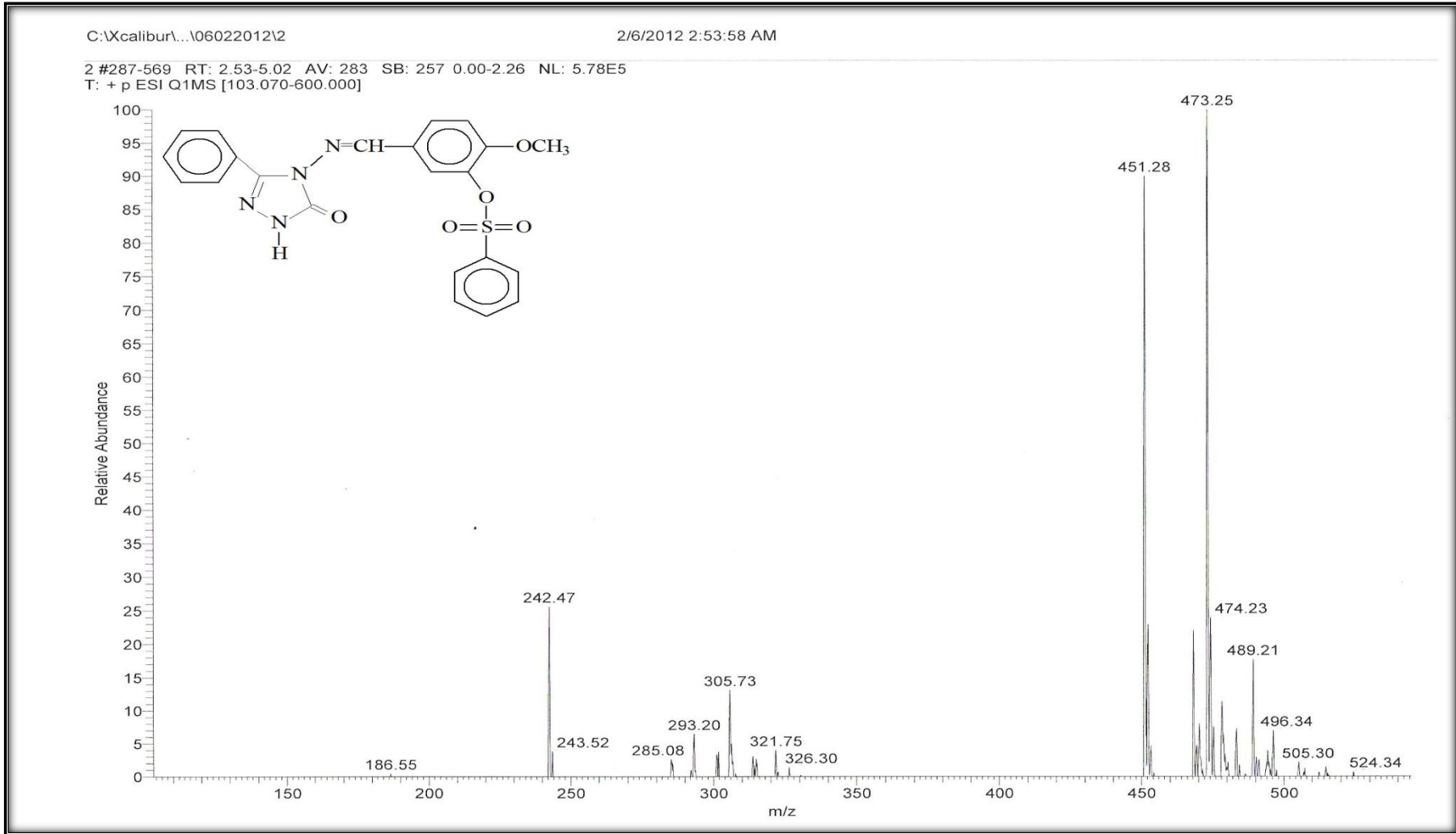
Ek Şekil 31. 114 Bileşiminin IR Spektrumu



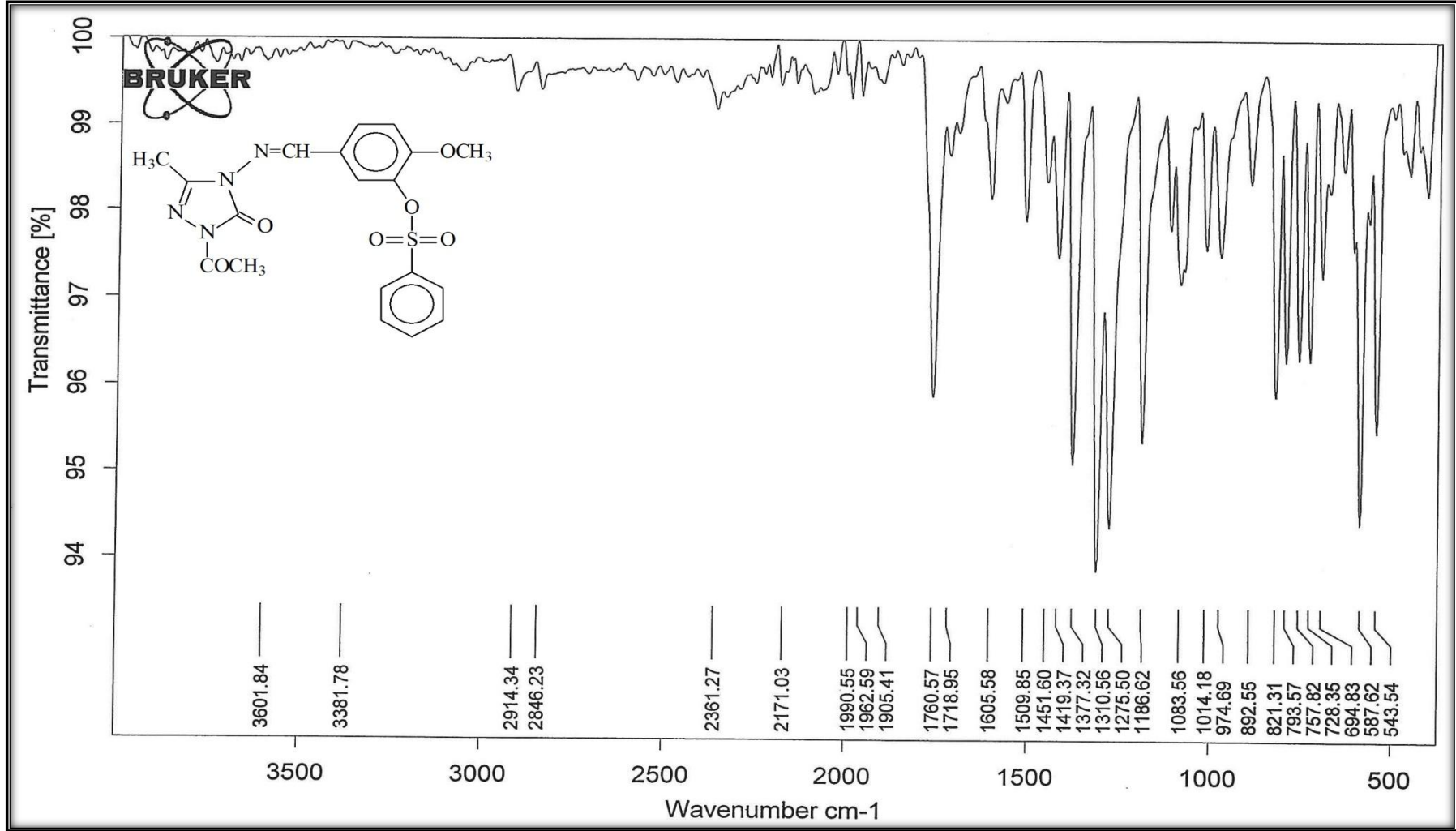
Ek Şekil 32. 114 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



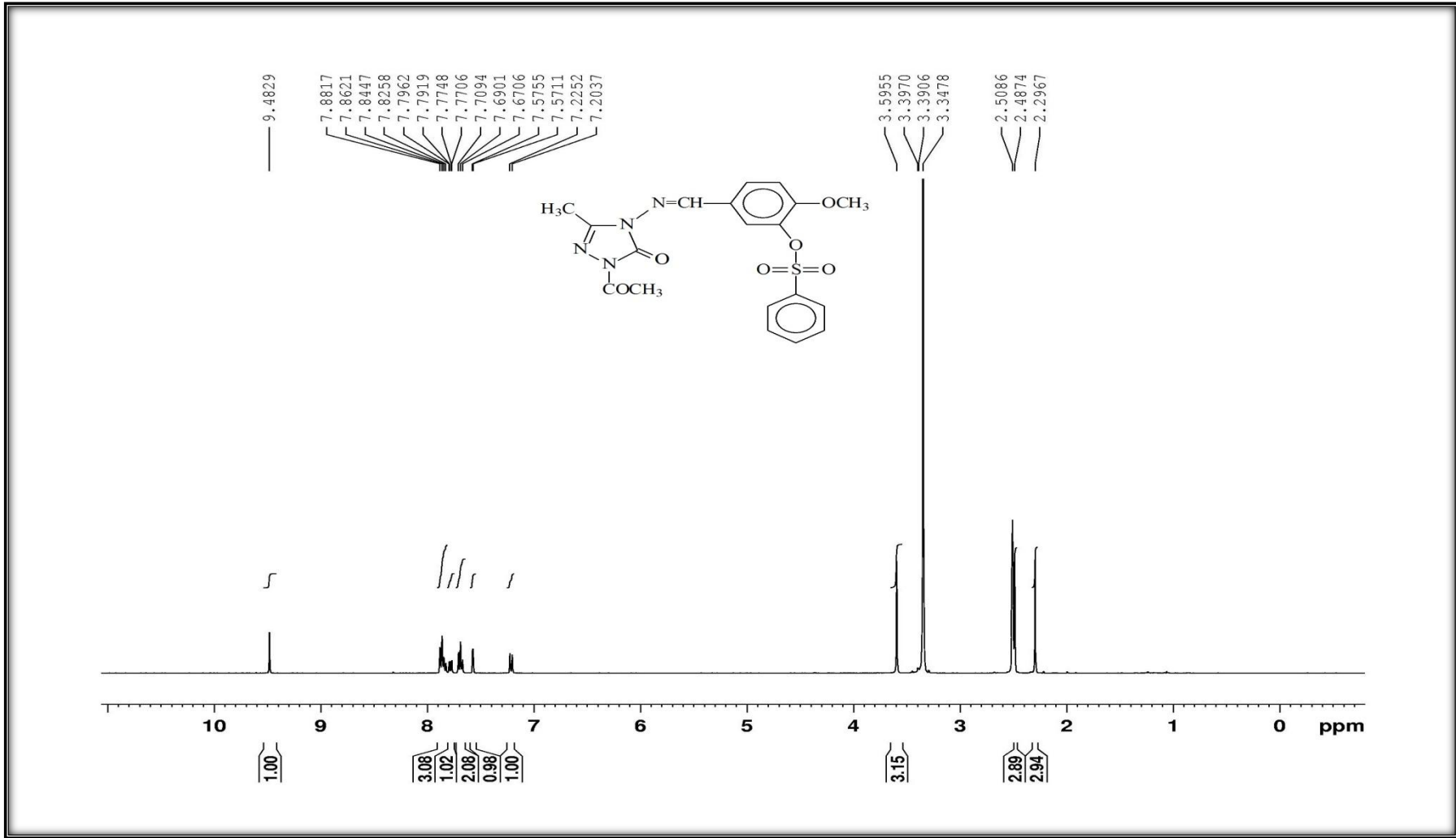
Ek Şekil 33. 114 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu

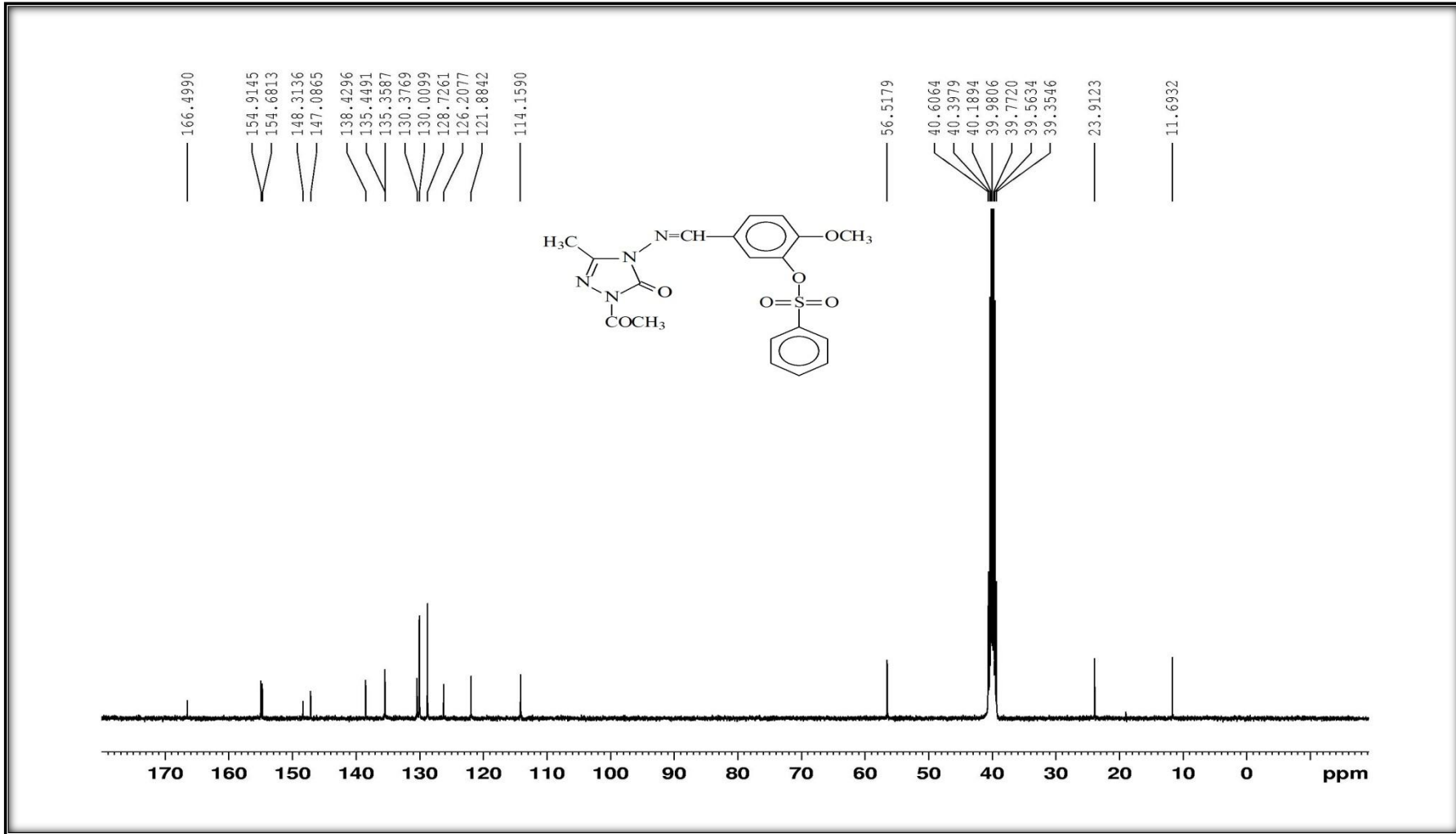


Ek Şekil 34. 114 Bileşğinin KütLe Spektrumu

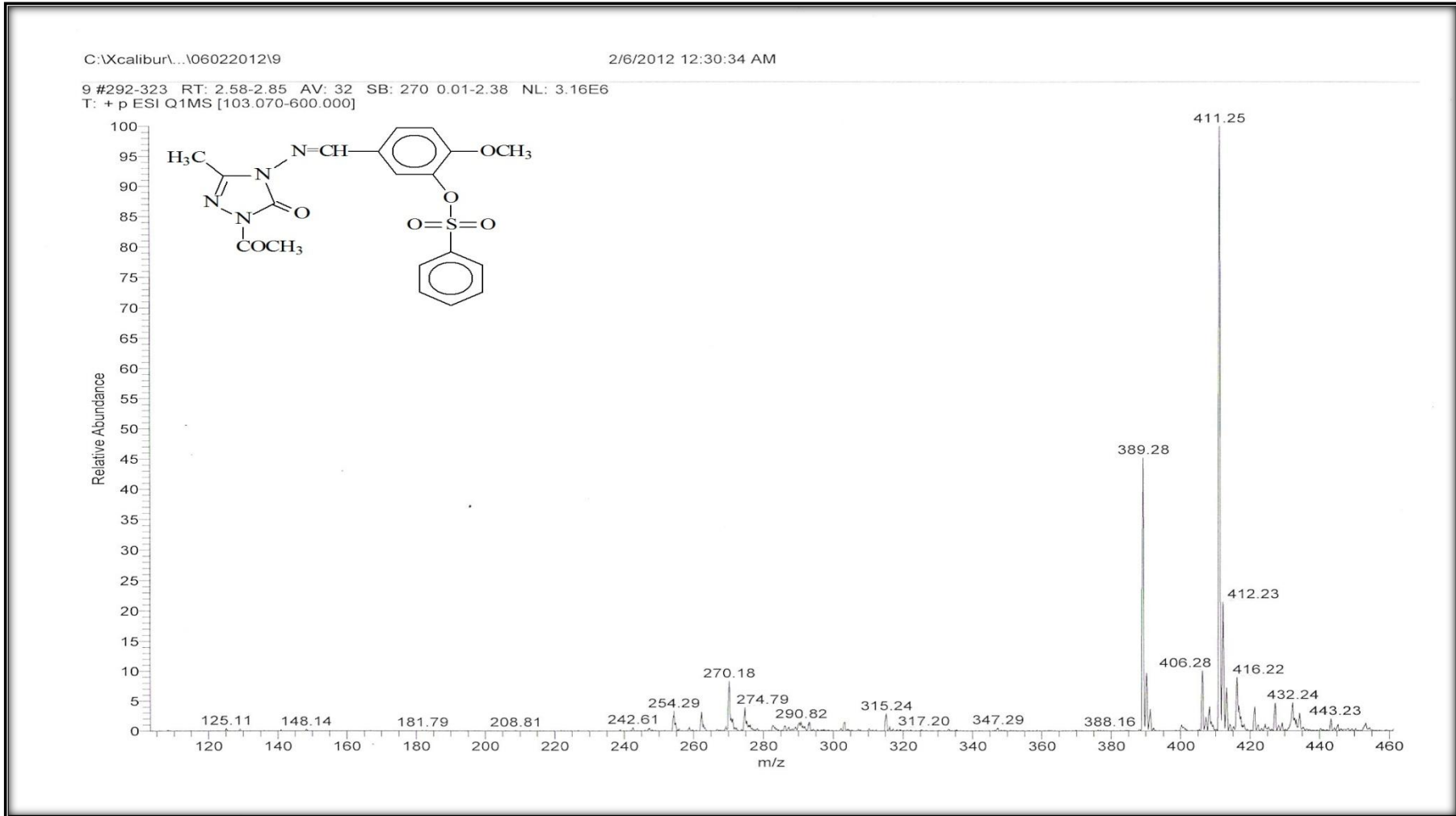


Ek Şekil 35. 116 Bileşiminin IR Spektrumu

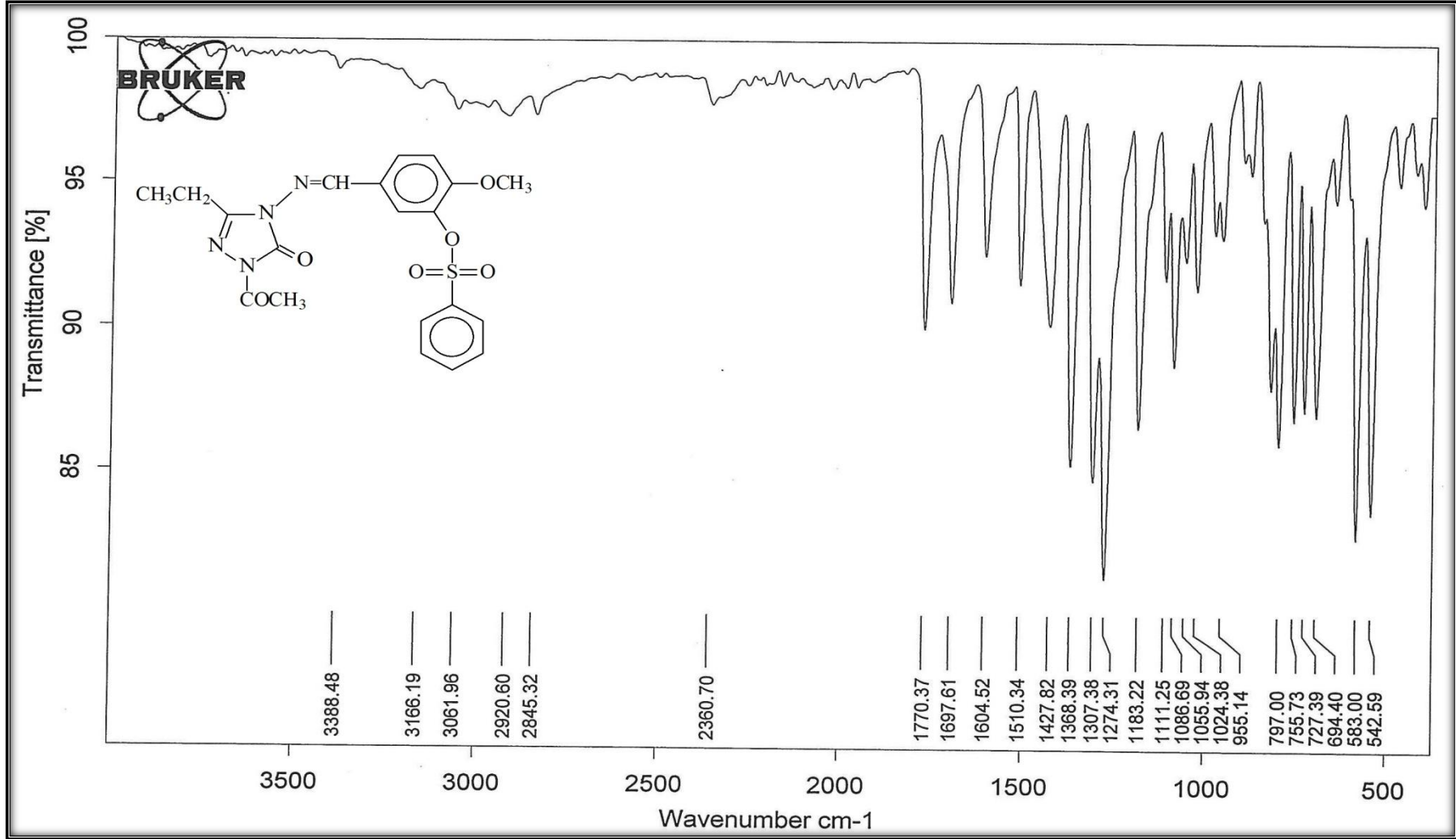
Ek Şekil 36. 116 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



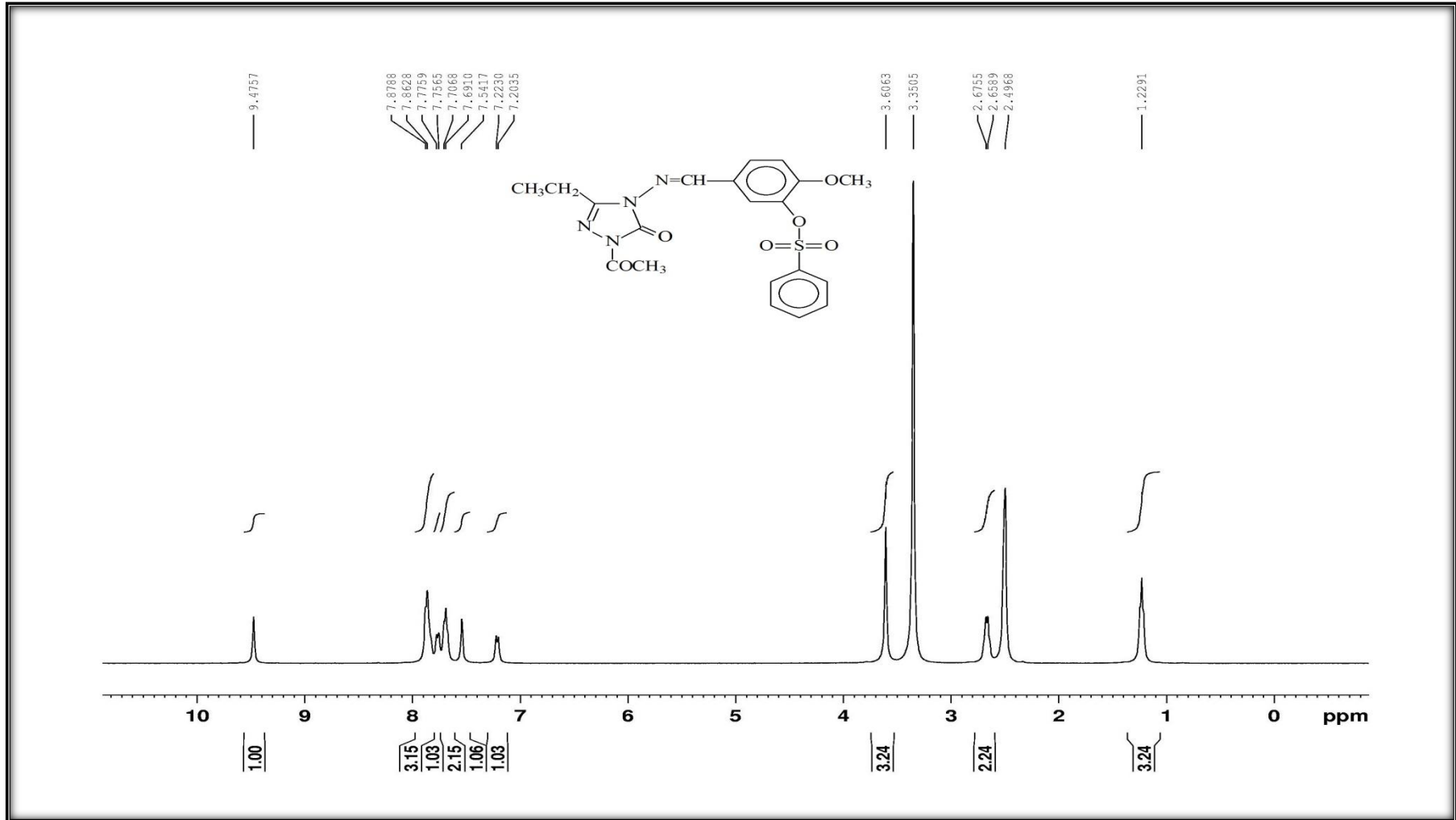
Ek Şekil 37. 116 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



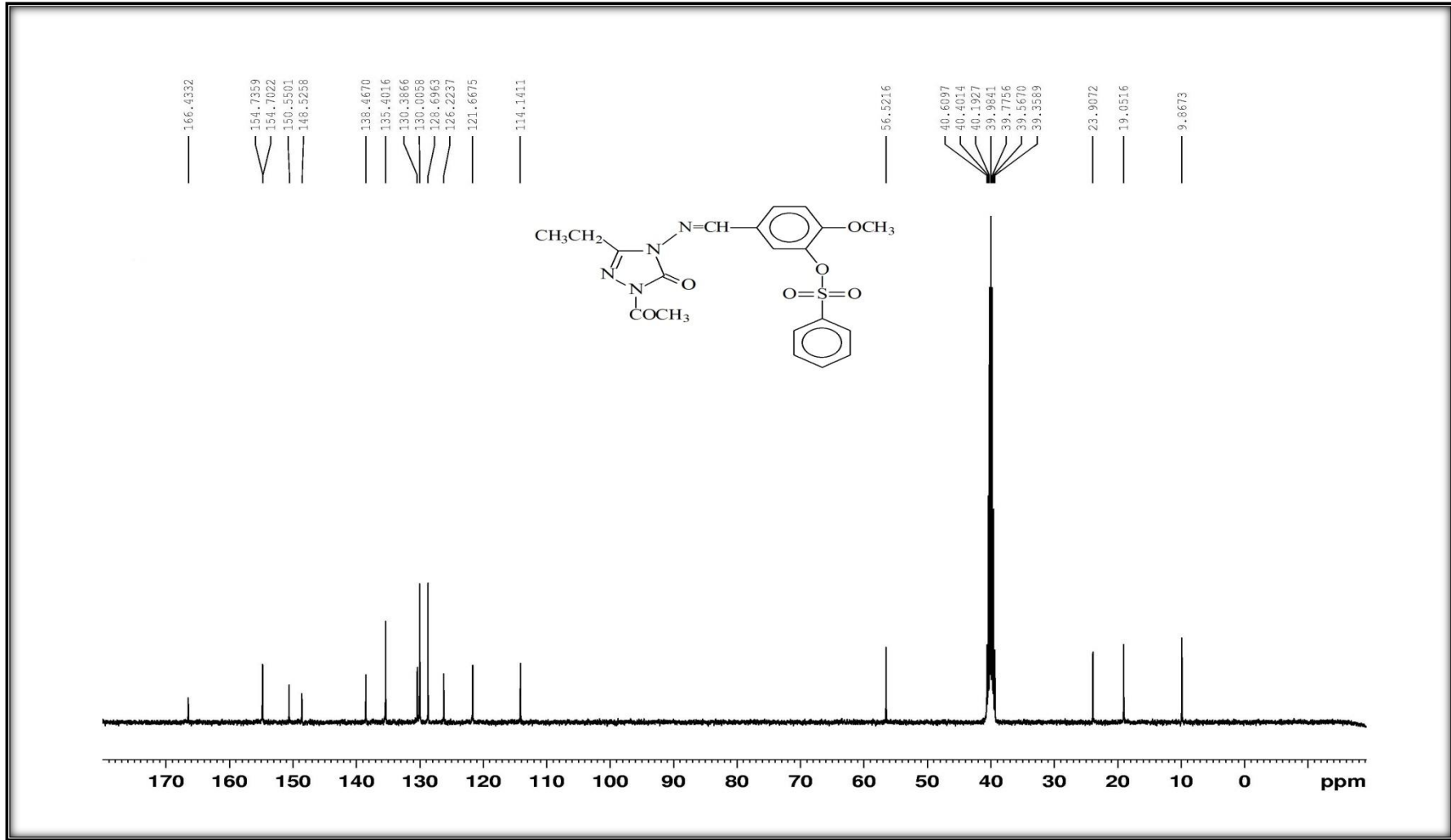
Ek Şekil 38. 116 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



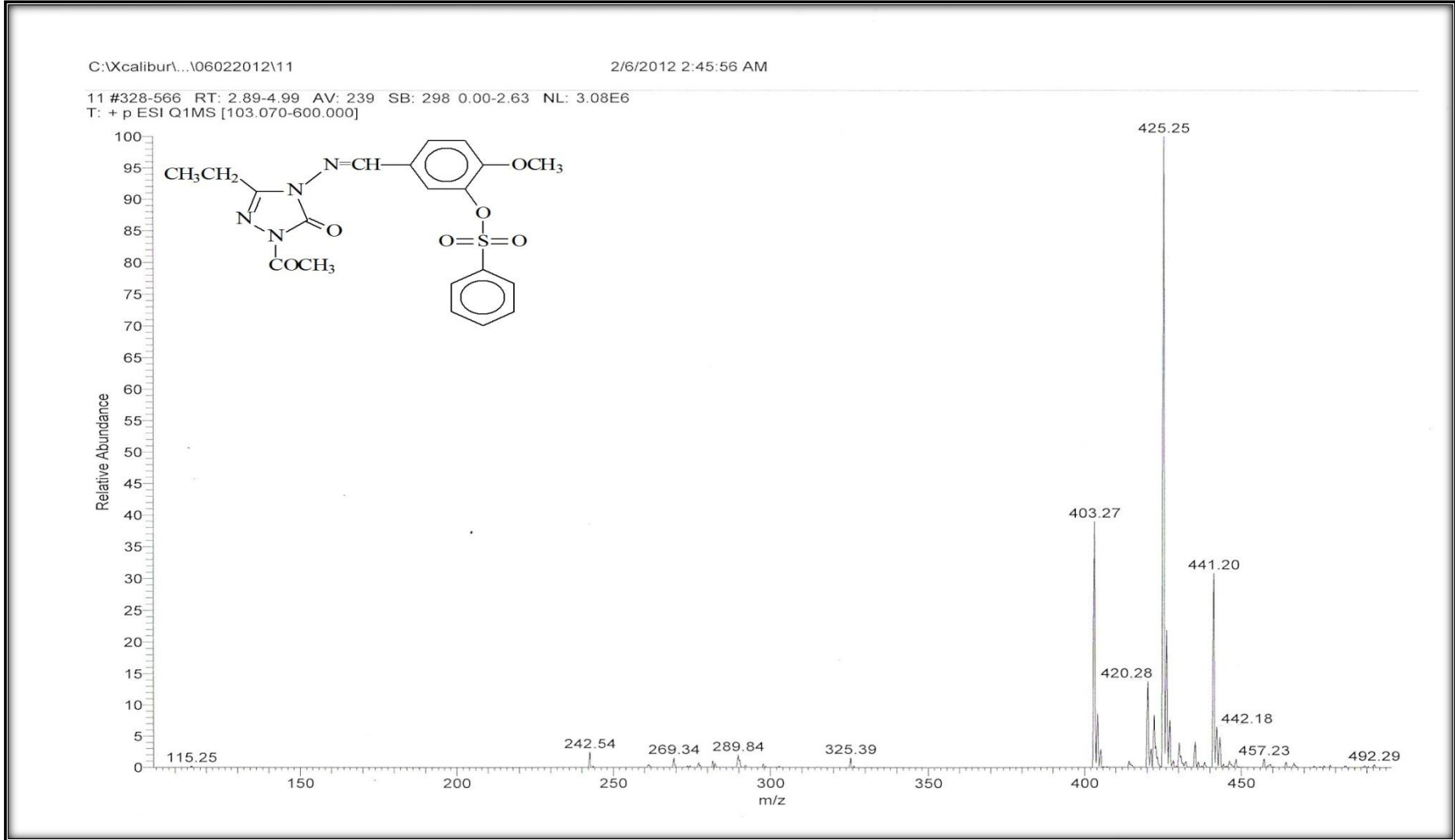
Ek Şekil 39. 117 Bileşiğinin IR Spektrumu



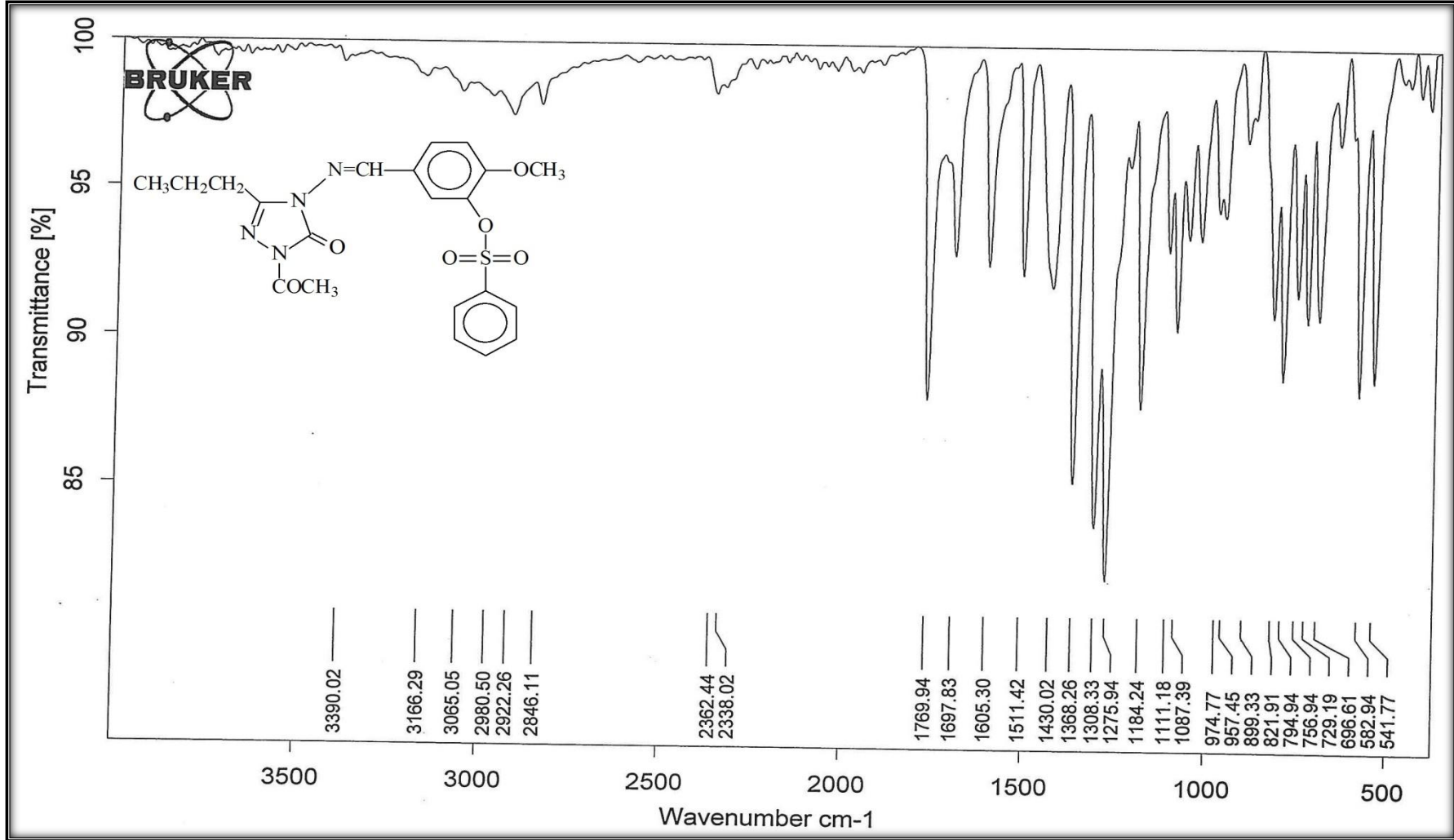
Ek Şekil 40. 117 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



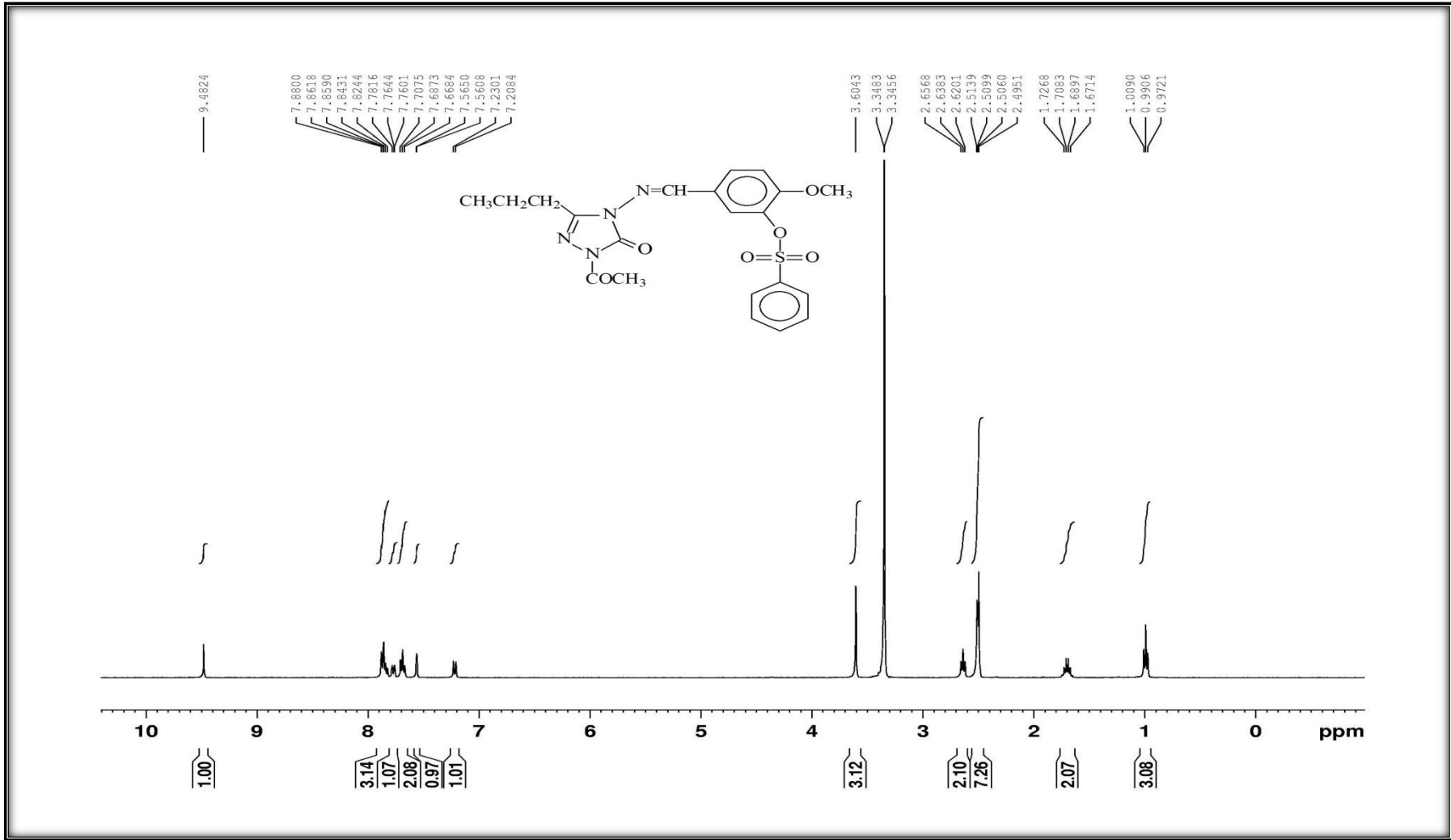
Ek Şekil 41. 117 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



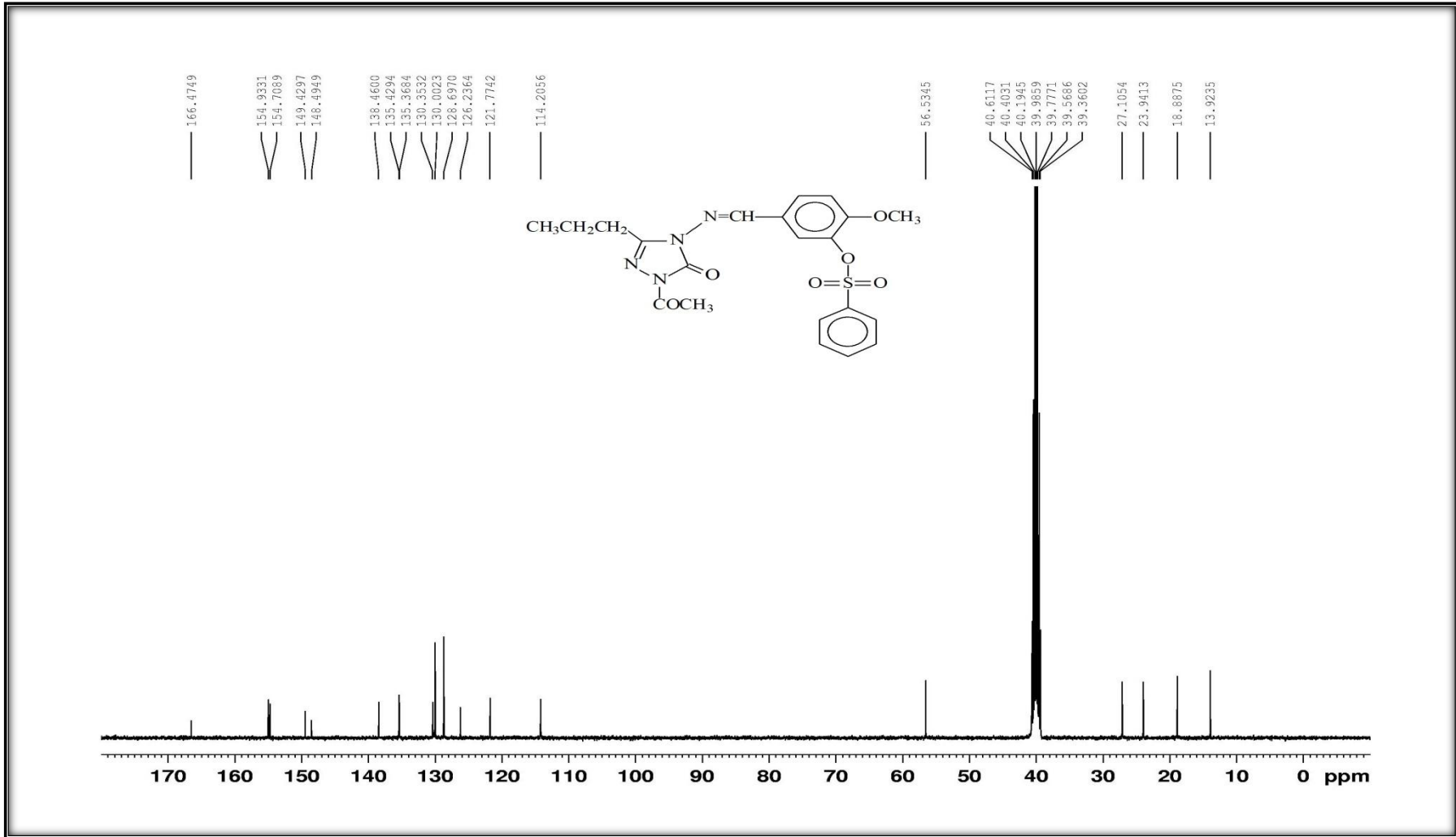
Ek Şekil 42. 117 Bileşğinin KütLe Spektrumu



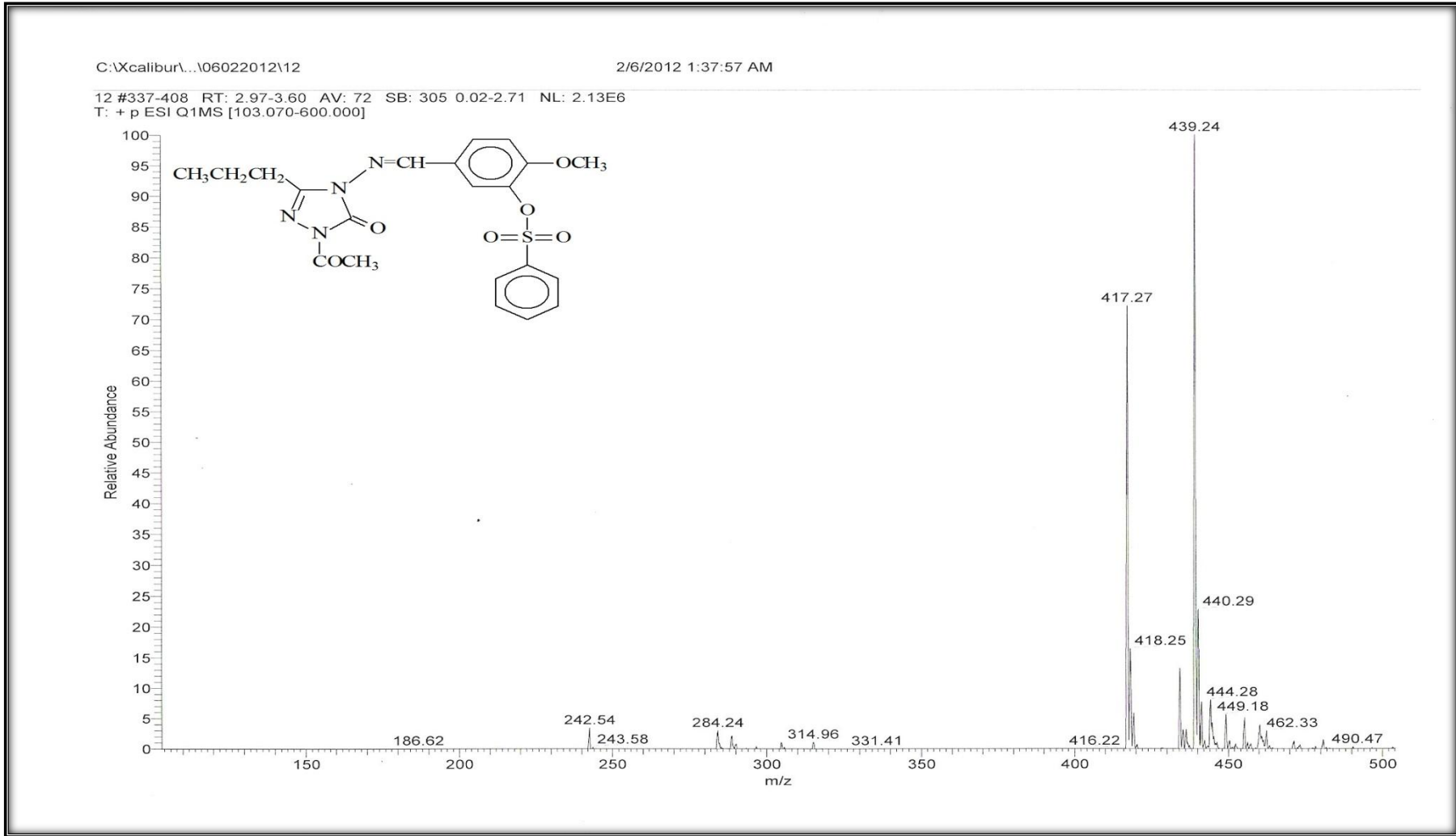
Ek Şekil 43. 118 Bileşiminin IR Spektrumu



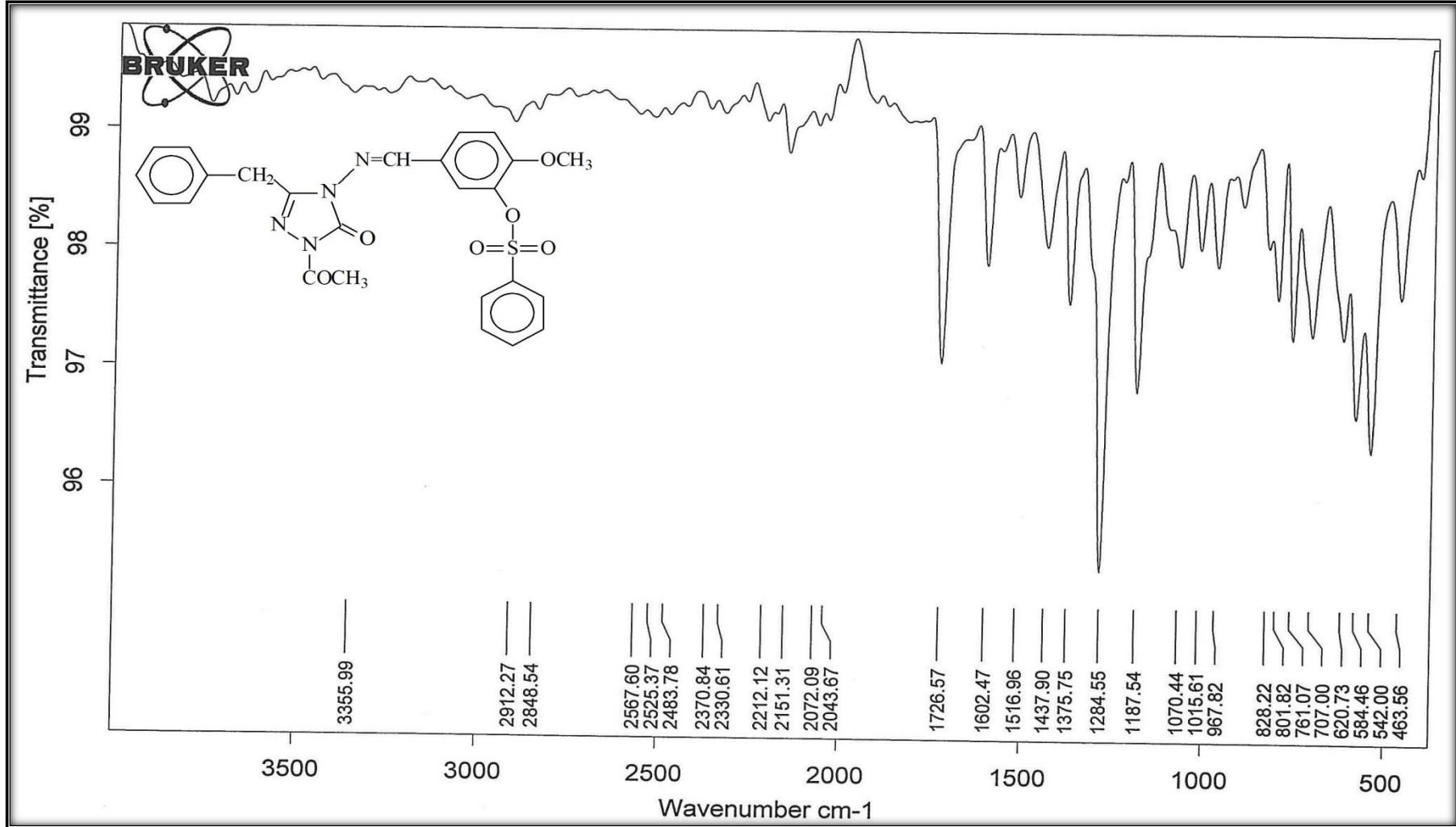
Ek Şekil 44. 118 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



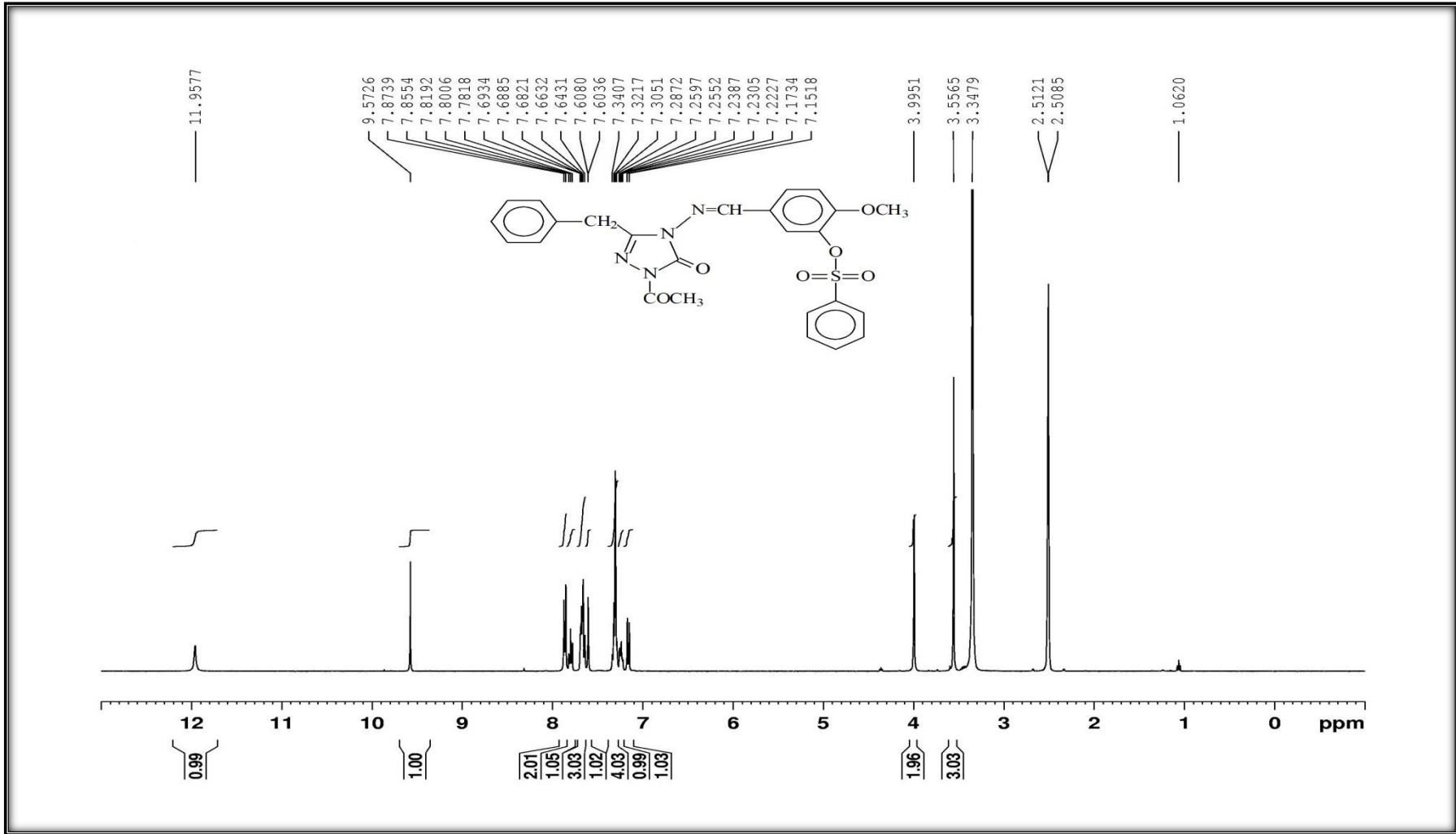
Ek Şekil 45. 118 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



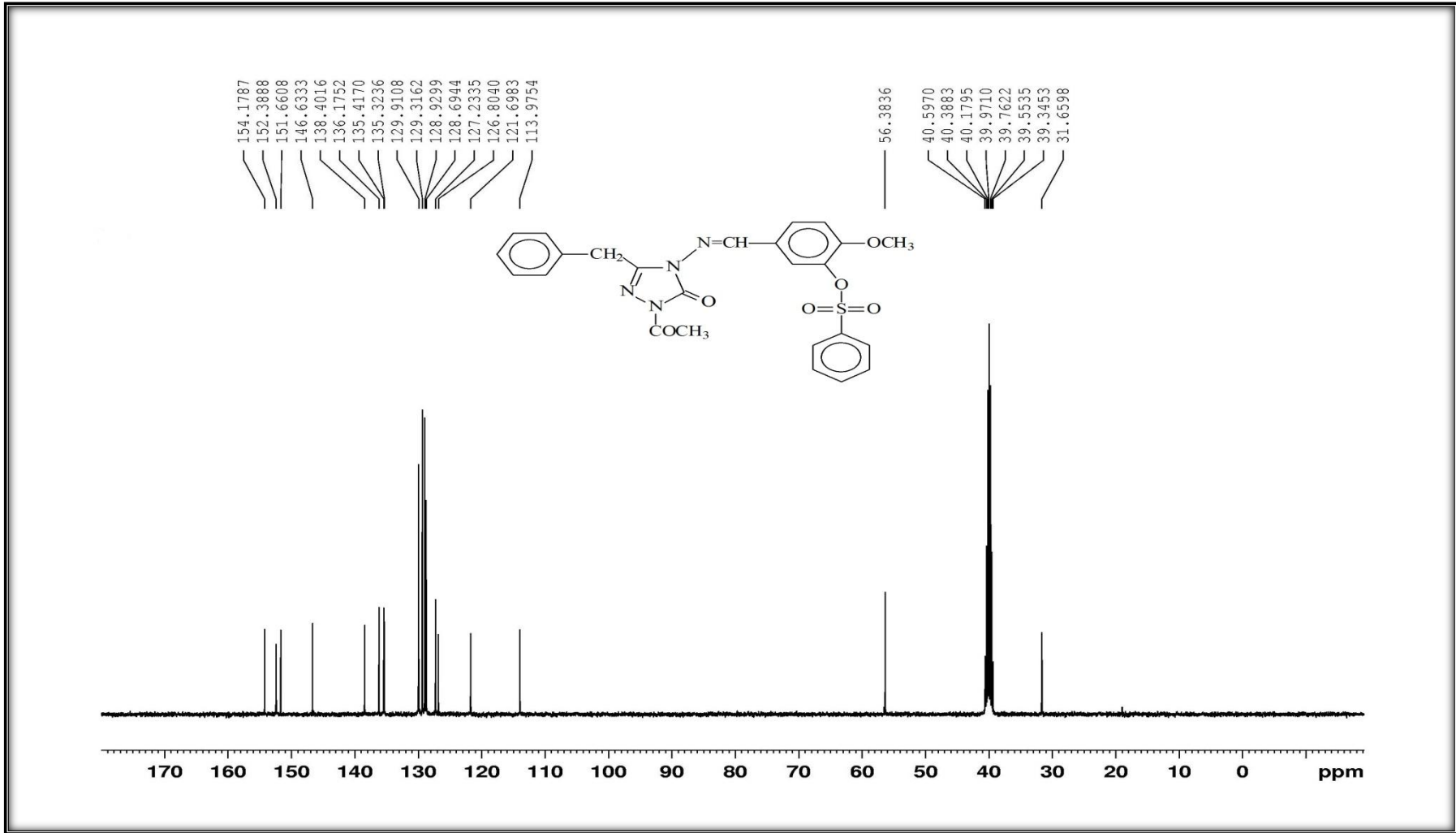
Ek Şekil 46. 118 Bileşiminin Kütle Spektrumu



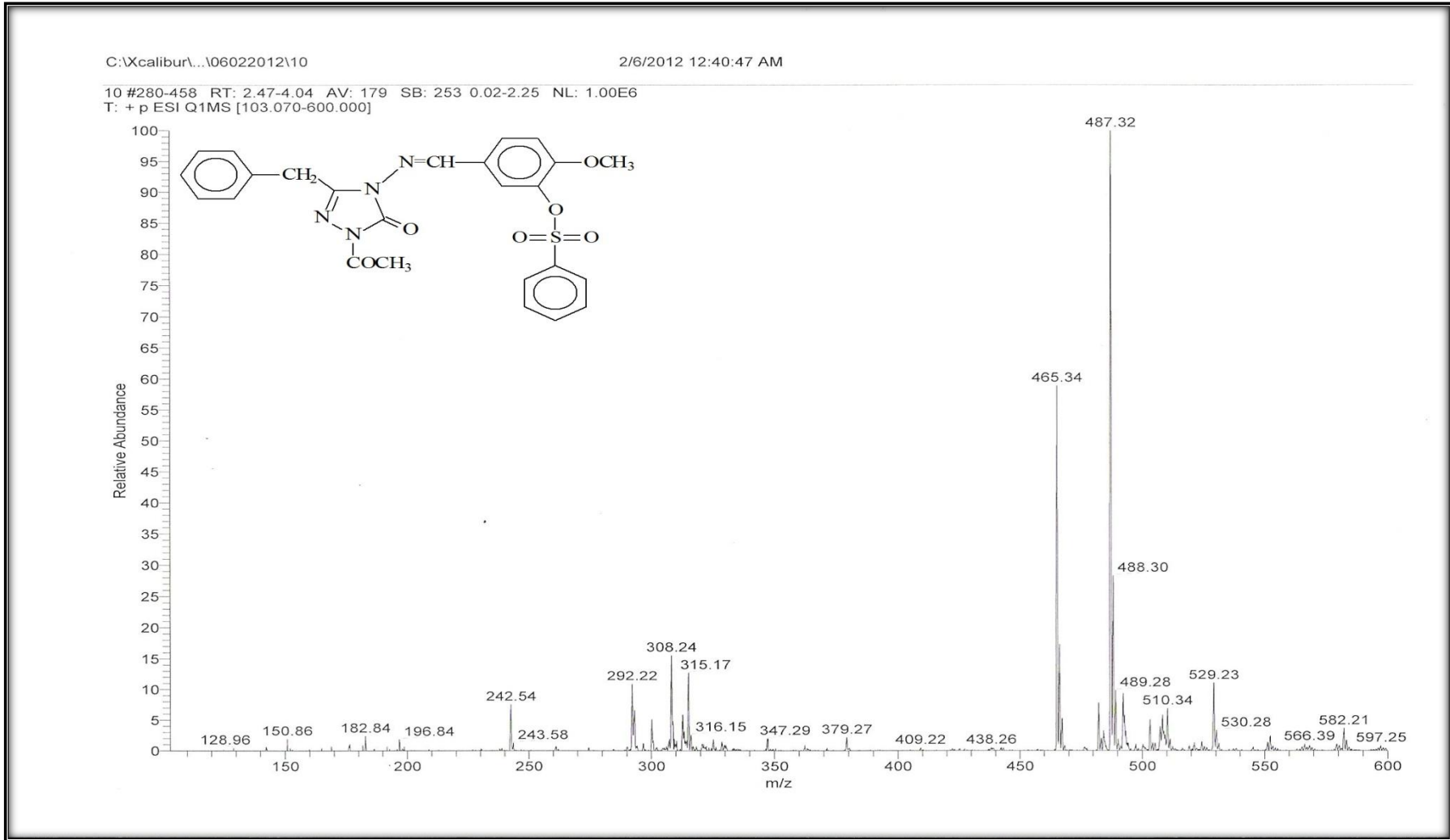
Ek Şekil 47. 119 Bileşiminin IR Spektrumu



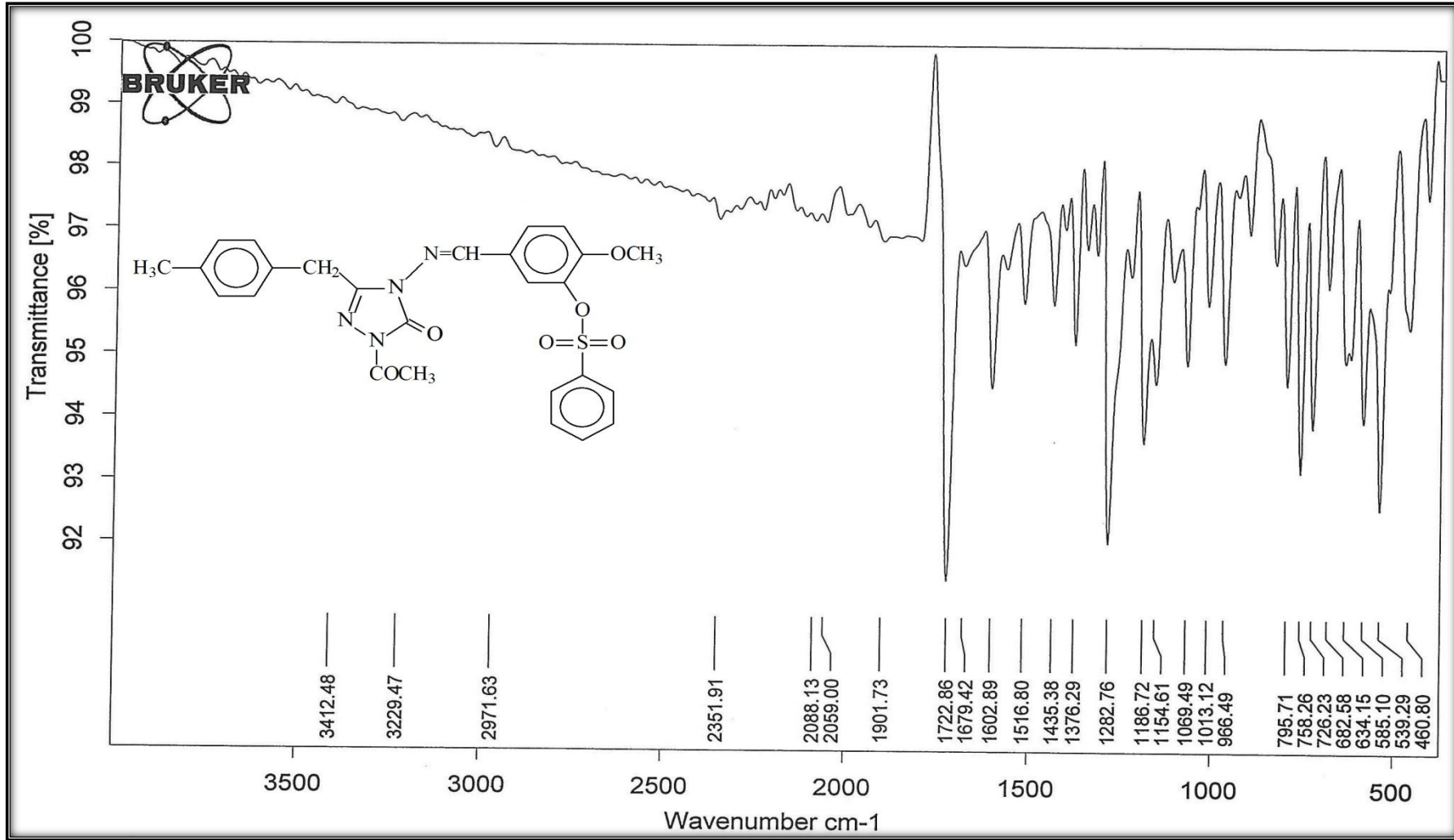
Ek Şekil 48. 119 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



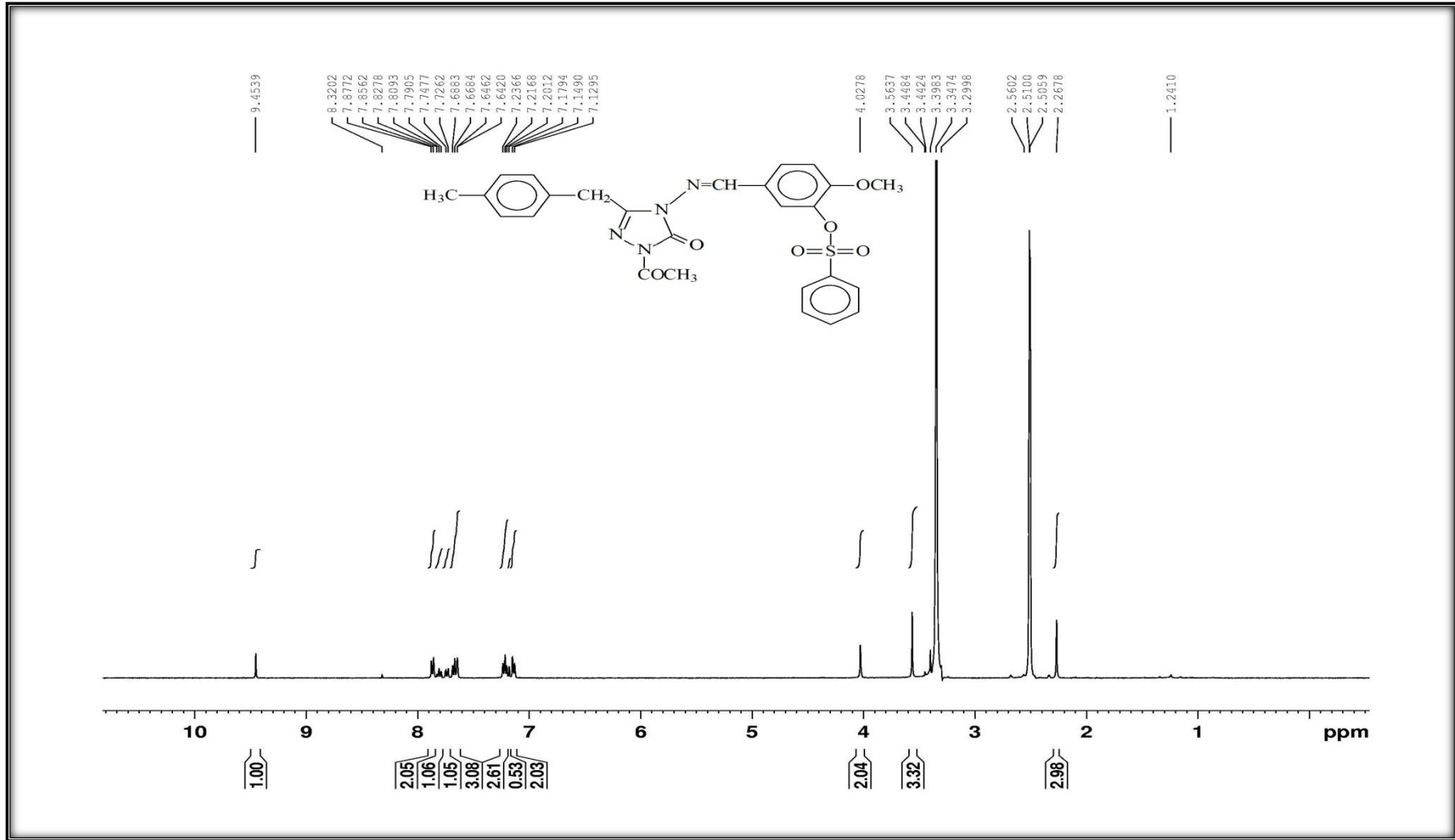
Ek Şekil 49. 119 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



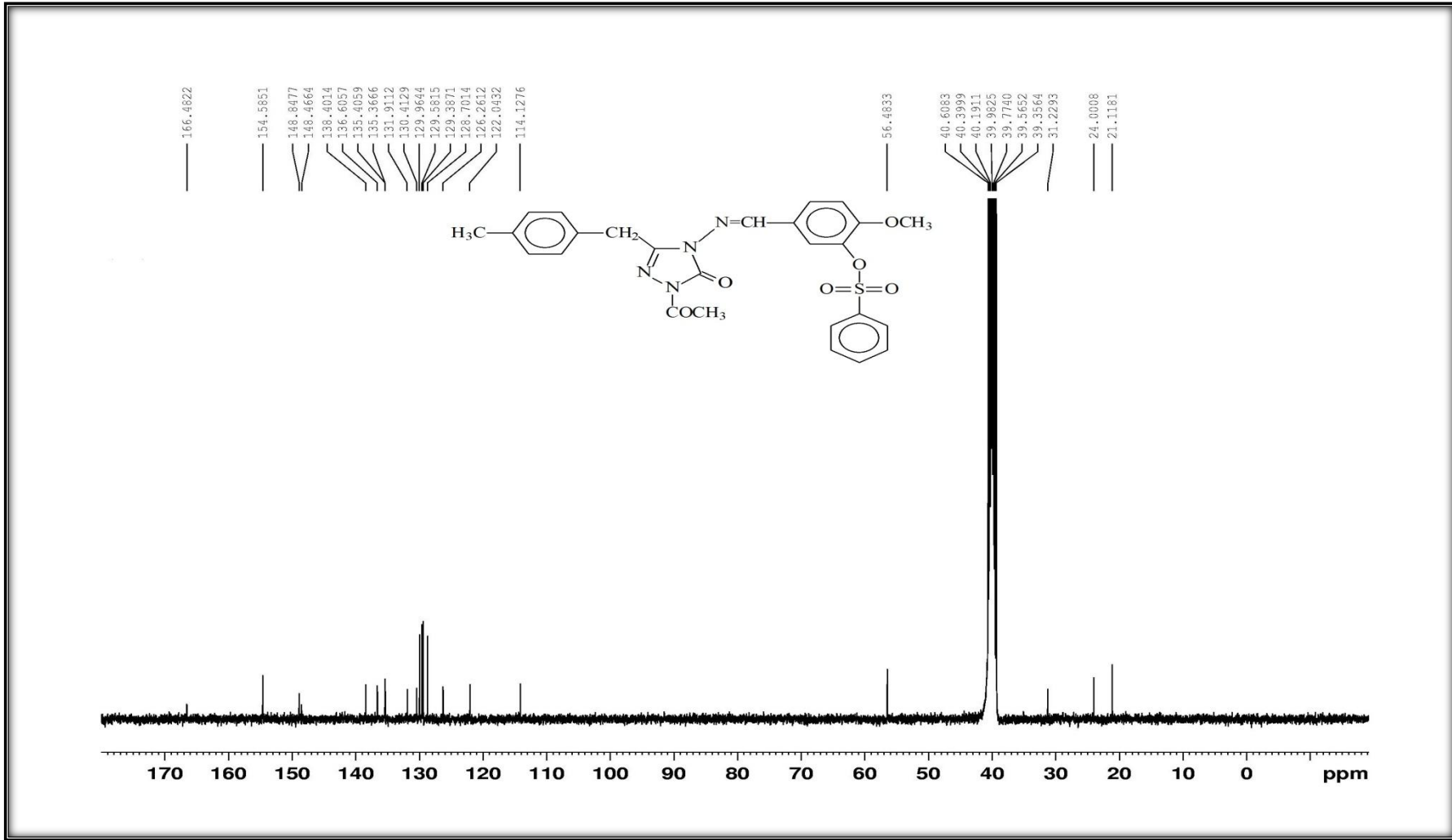
Ek Şekil 50. 119 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



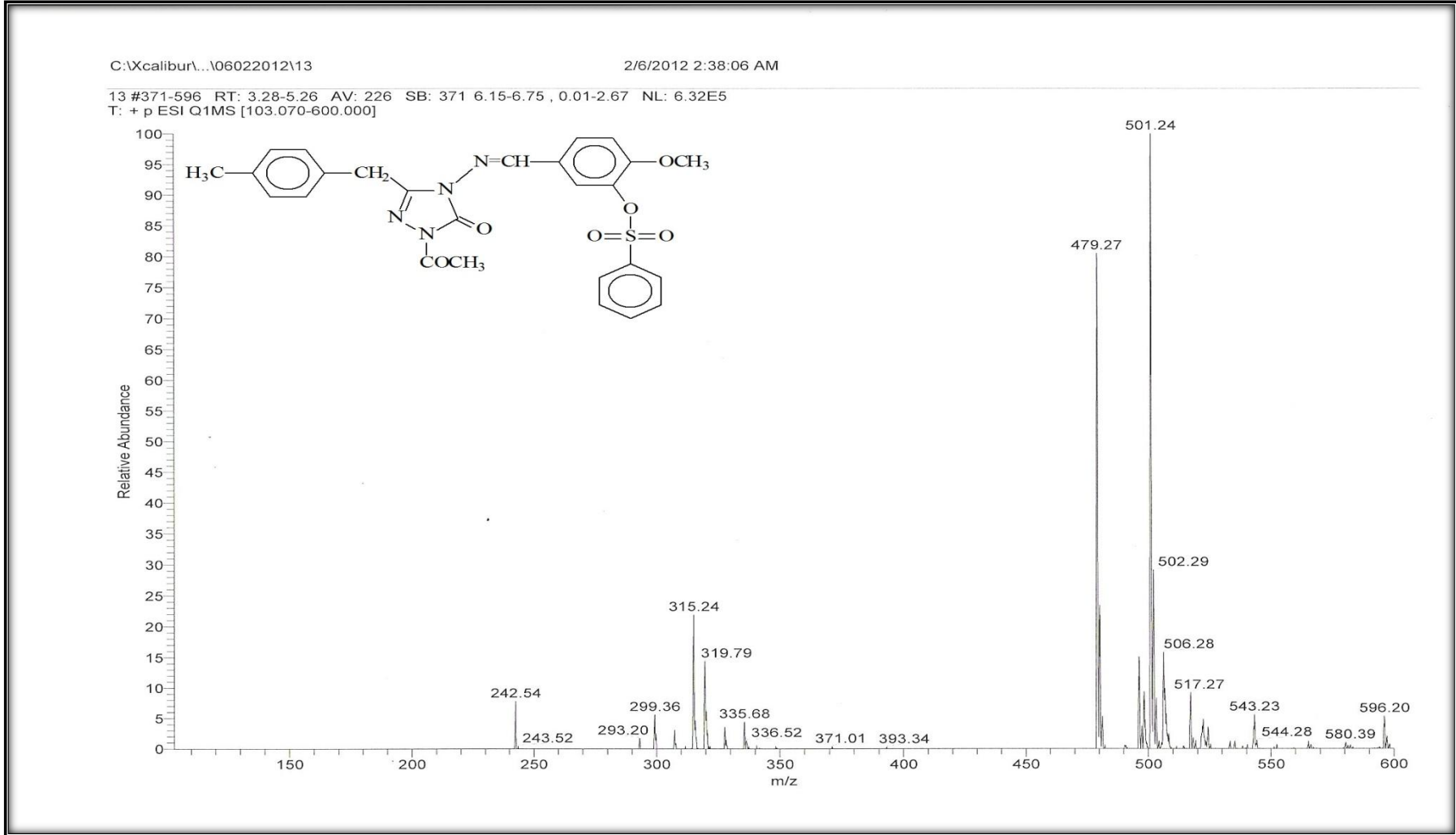
Ek Şekil 51. 120 Bileşiğinin IR Spektrumu



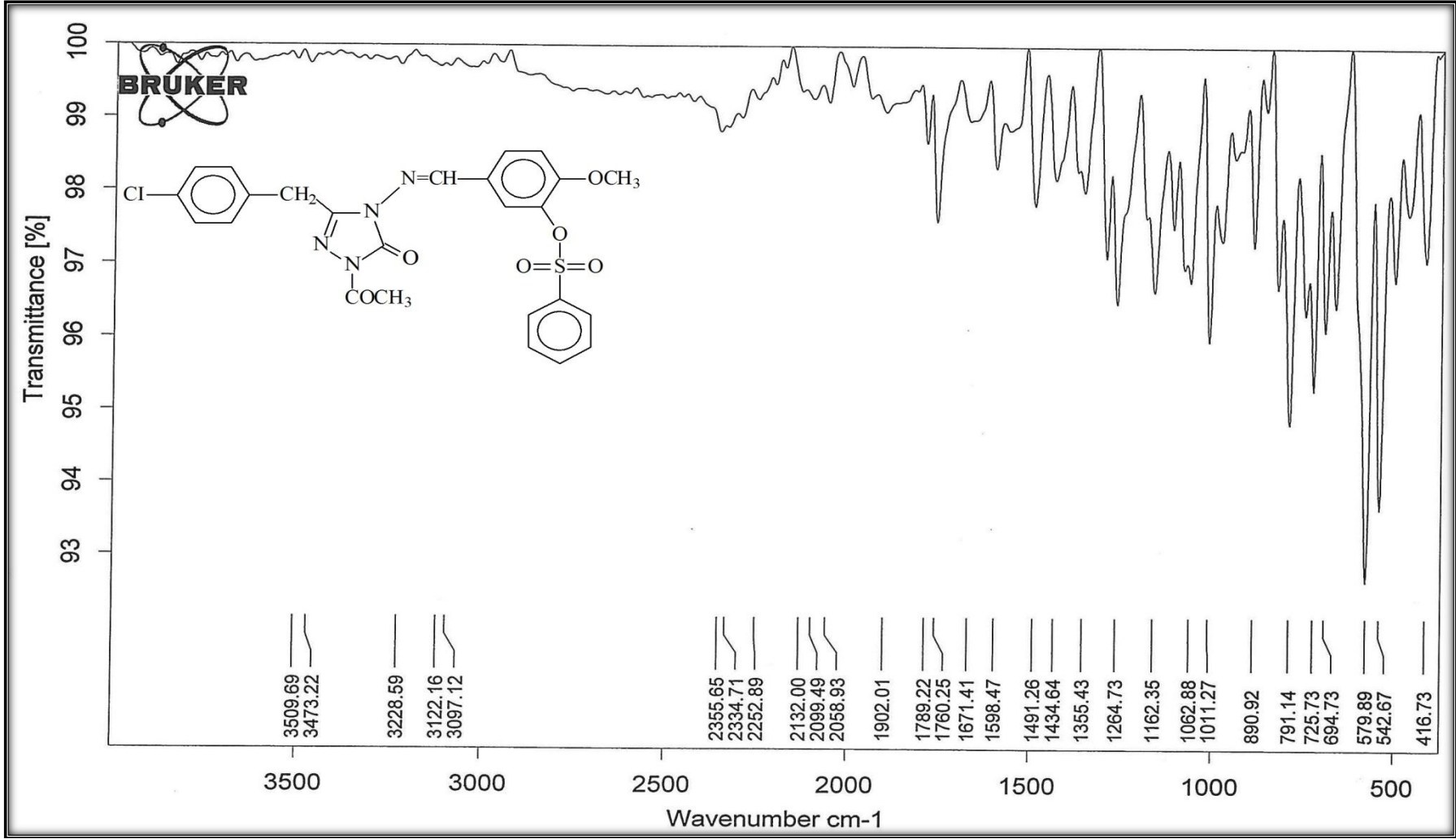
Ek Şekil 52. 120 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



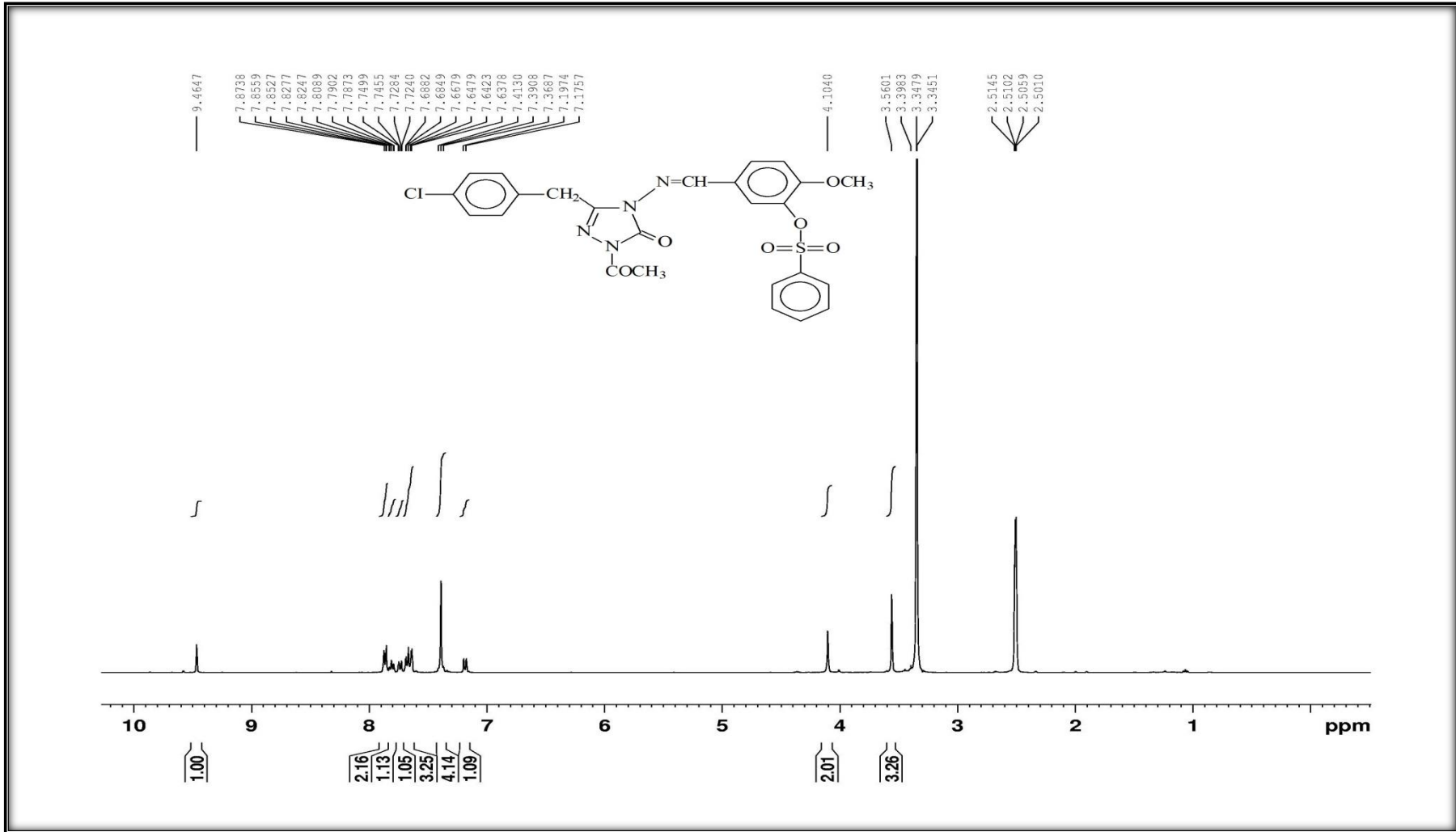
Ek Şekil 53. 120 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



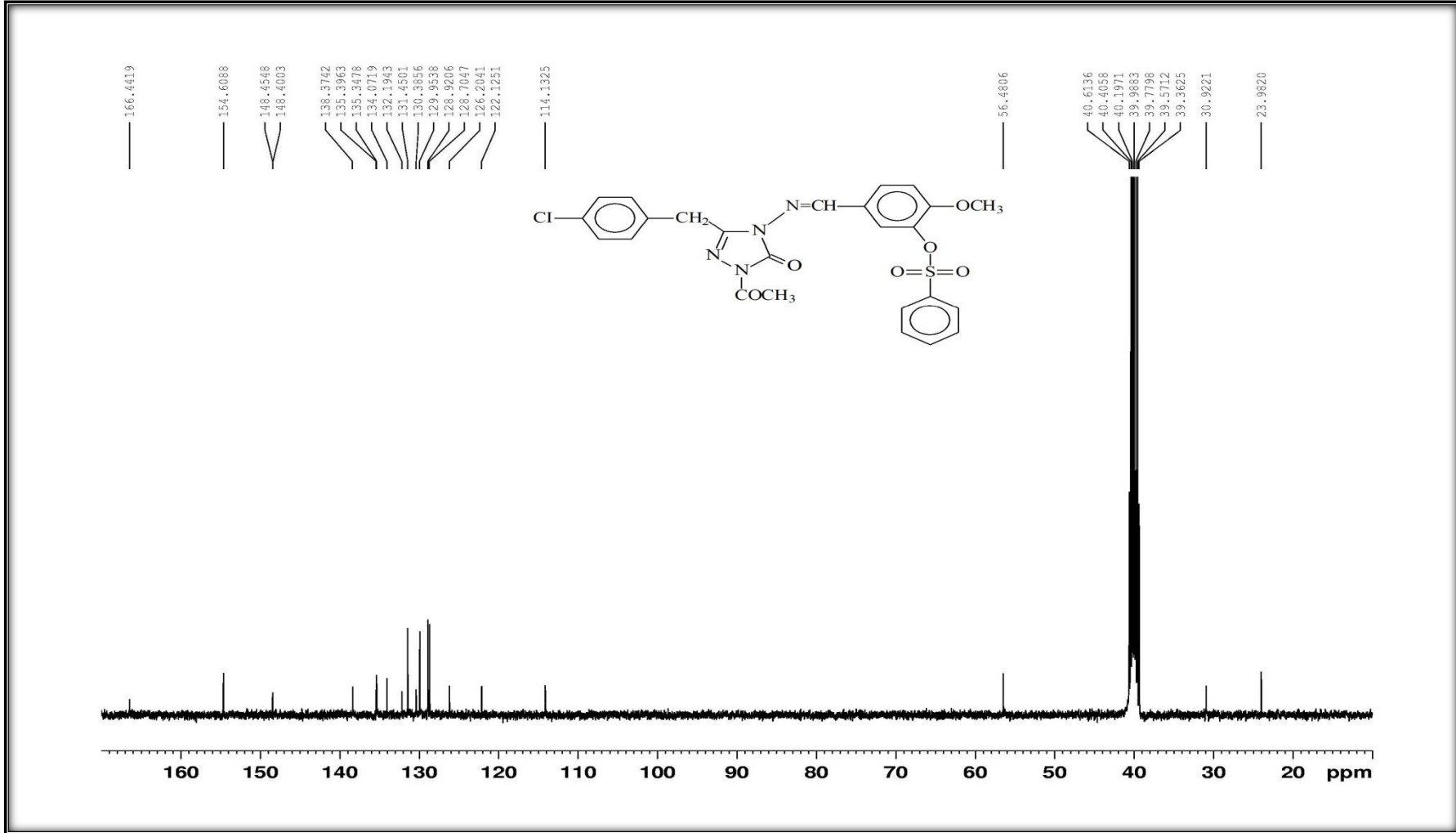
Ek Şekil 54. 120 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



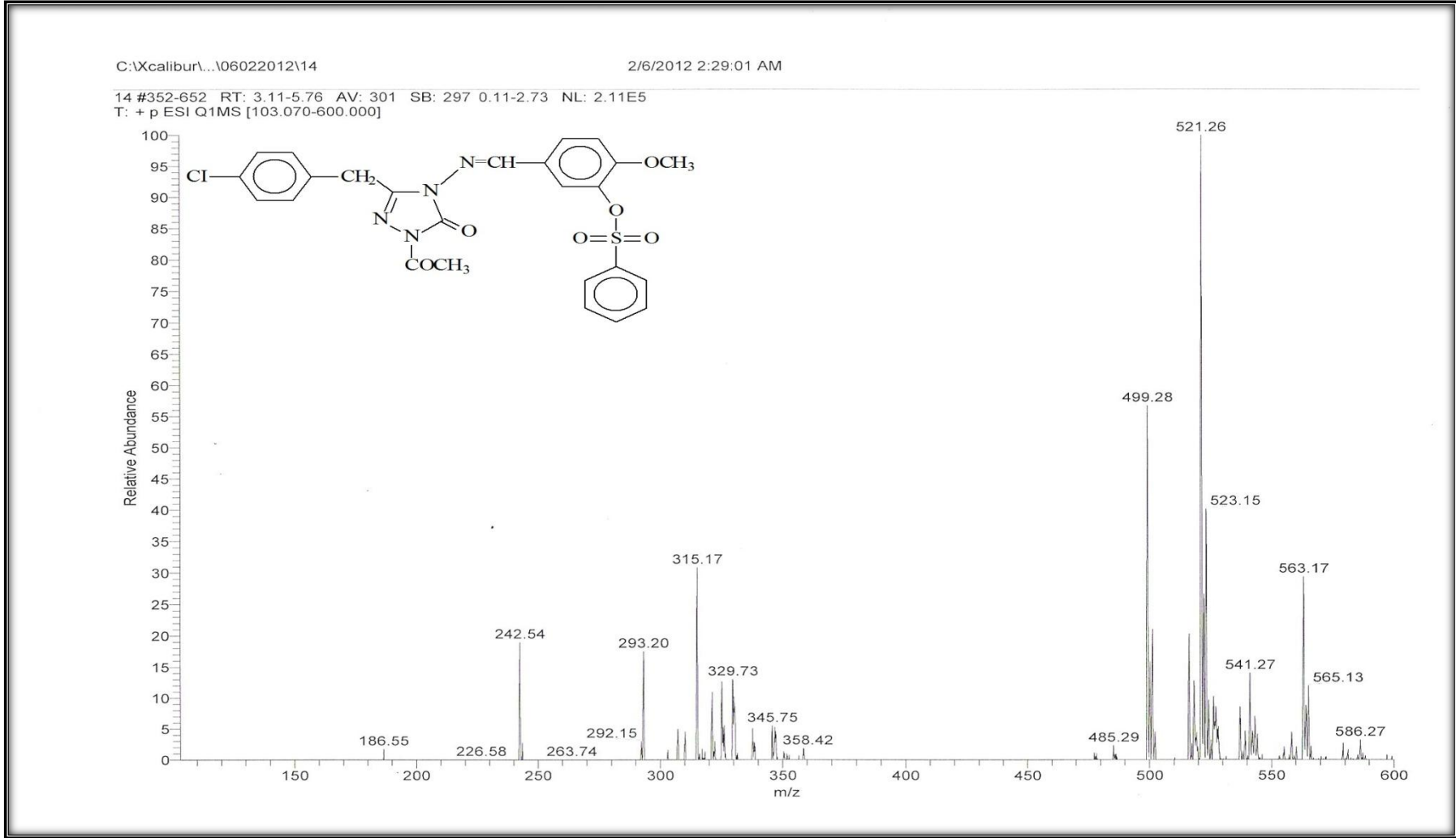
Ek Şekil 55. 121 Bileşiminin IR Spektrumu



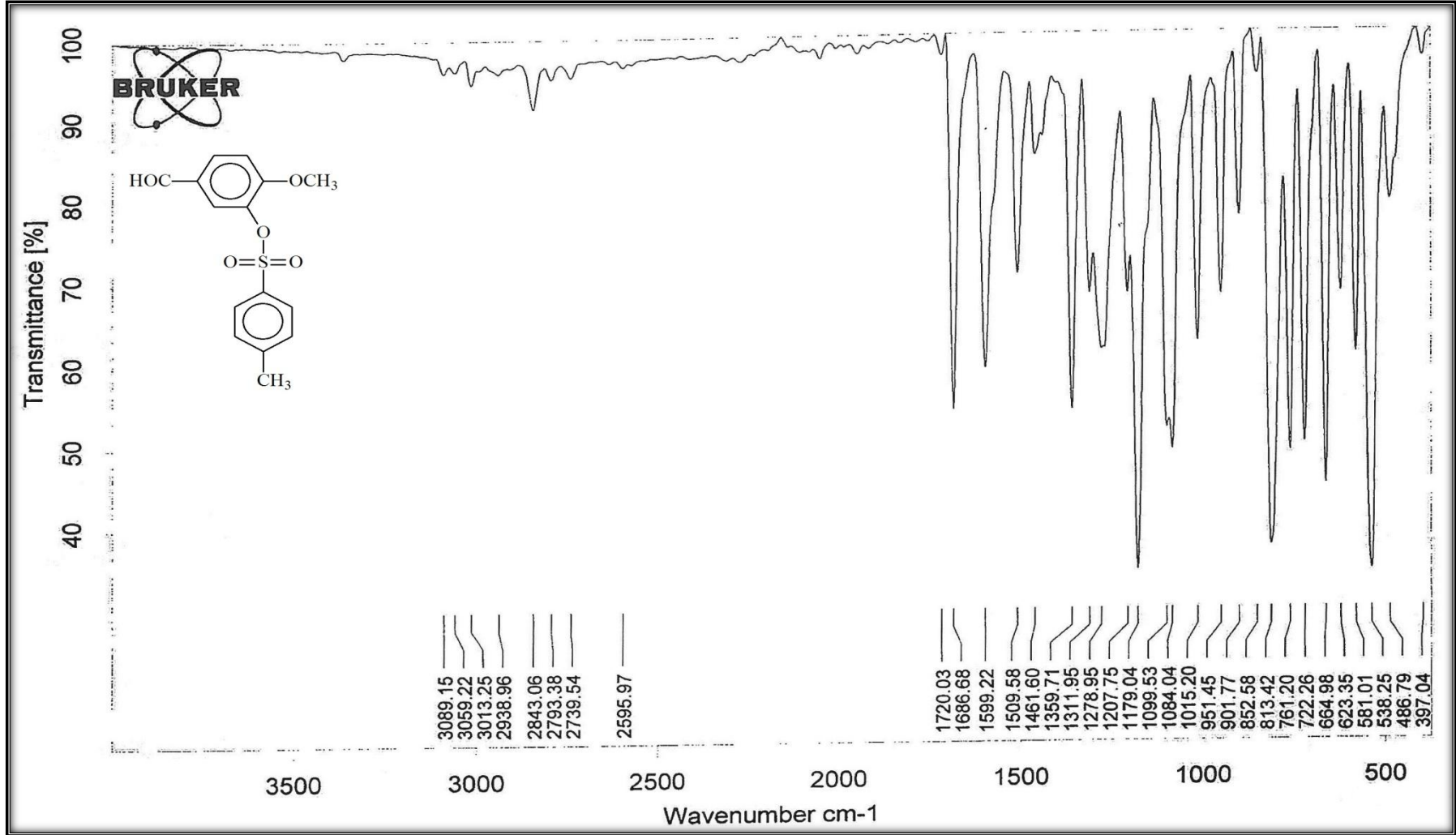
Ek Şekil 56. 121 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



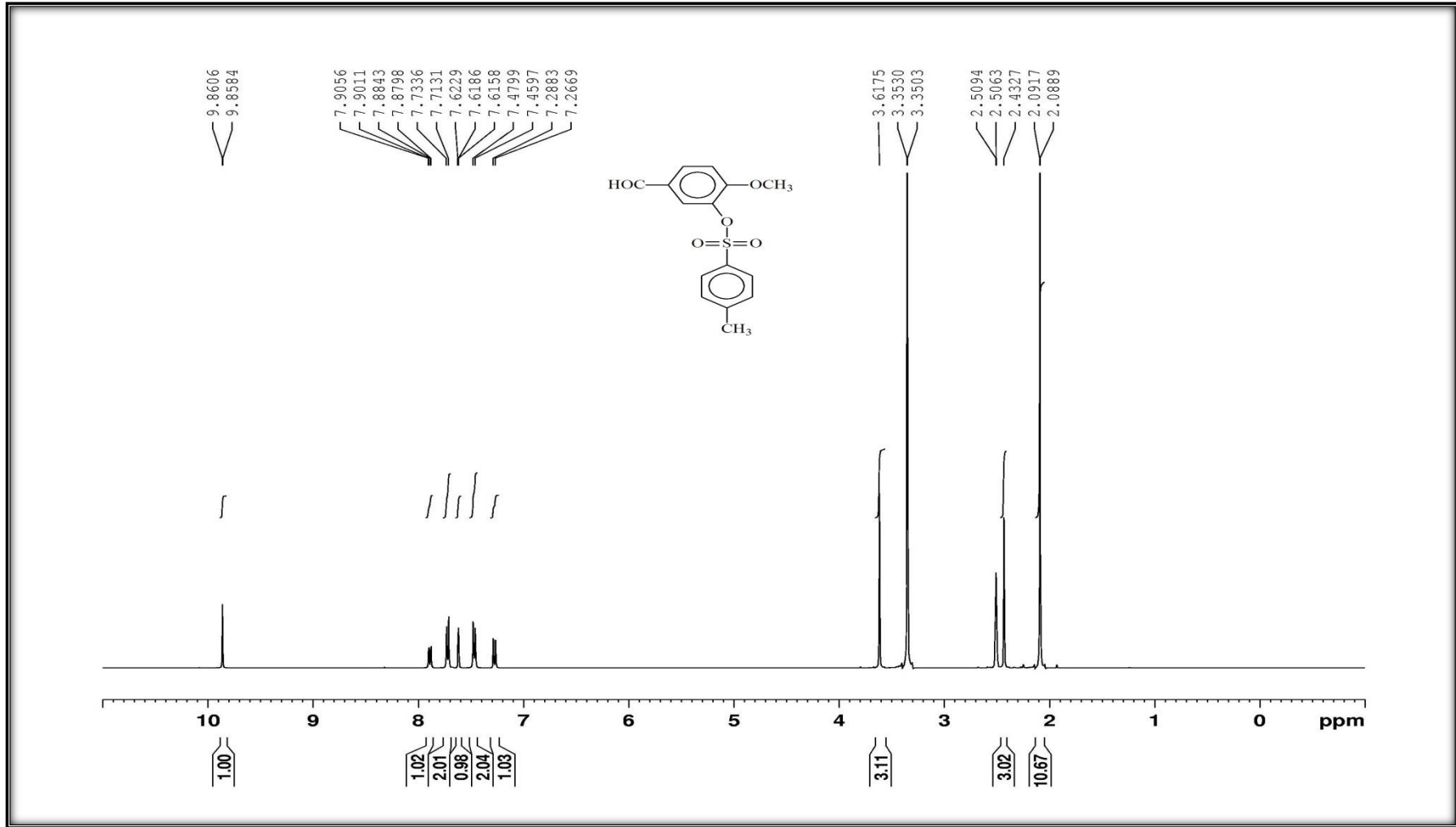
Ek Şekil 57. 121 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



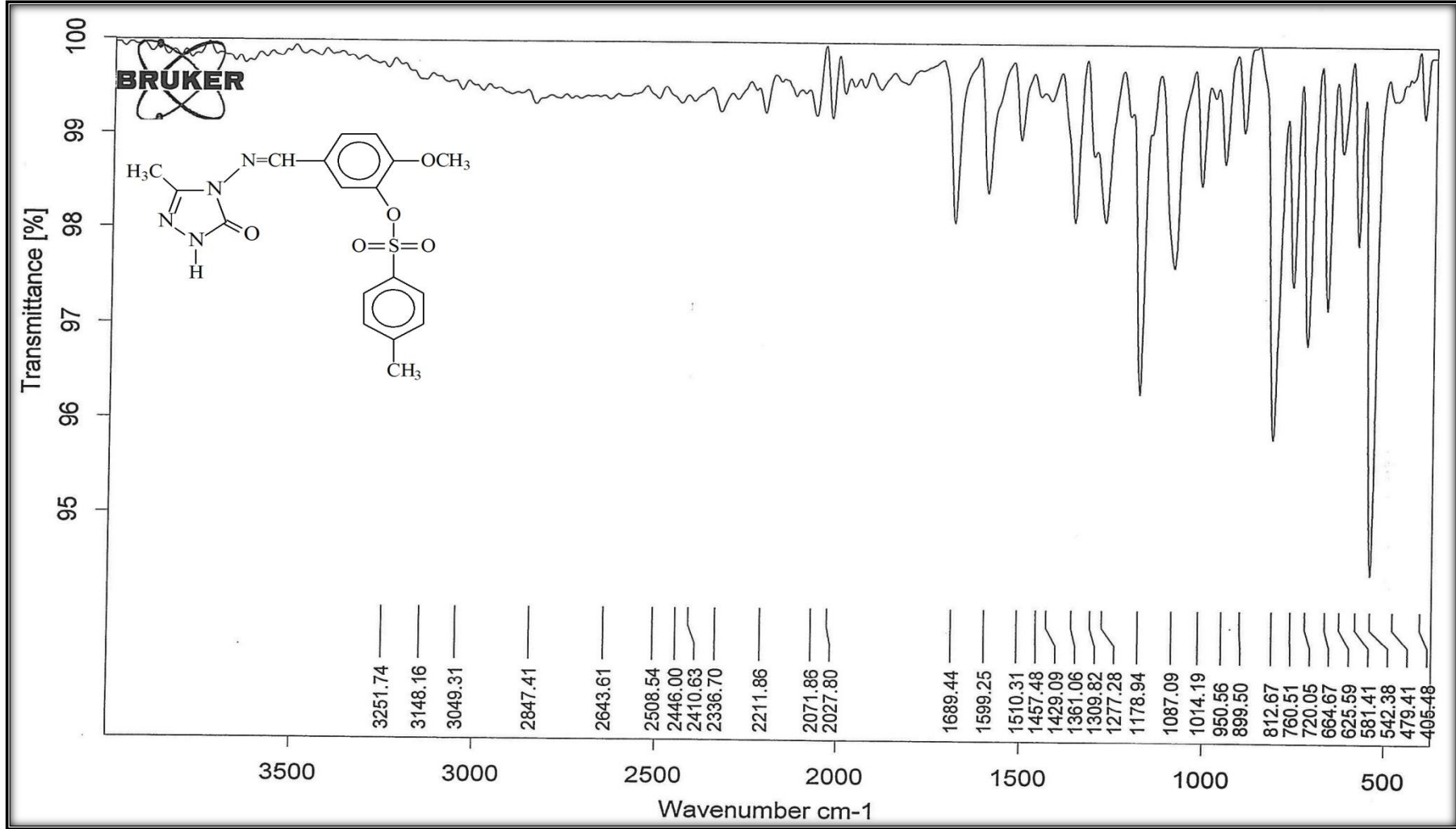
Ek Şekil 58. 121 Bileşiminin Kütle Spektrumu



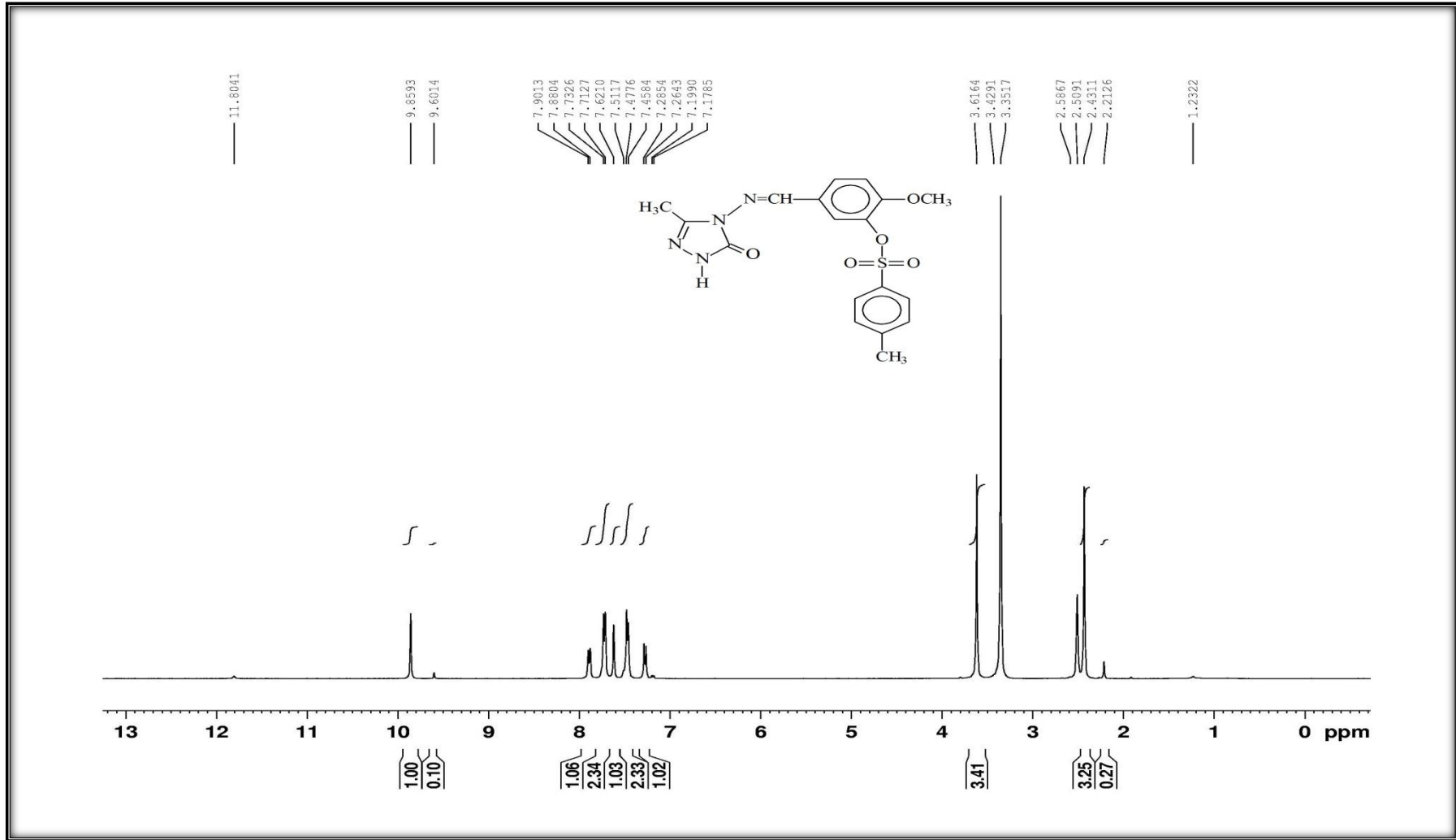
Ek Şekil 59. 122 Bileşinin IR Spektrumu



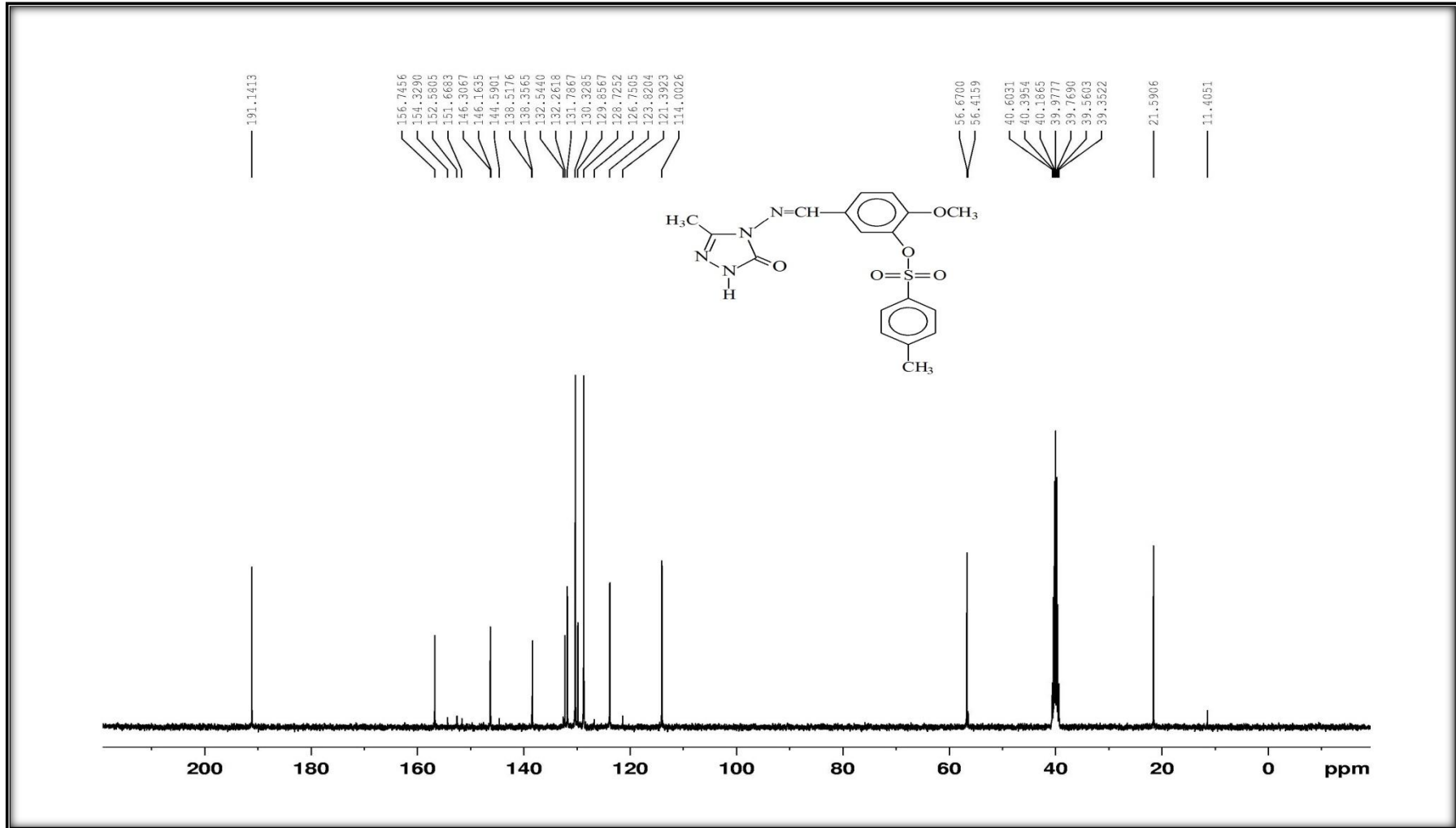
Ek Şekil 60. 122 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



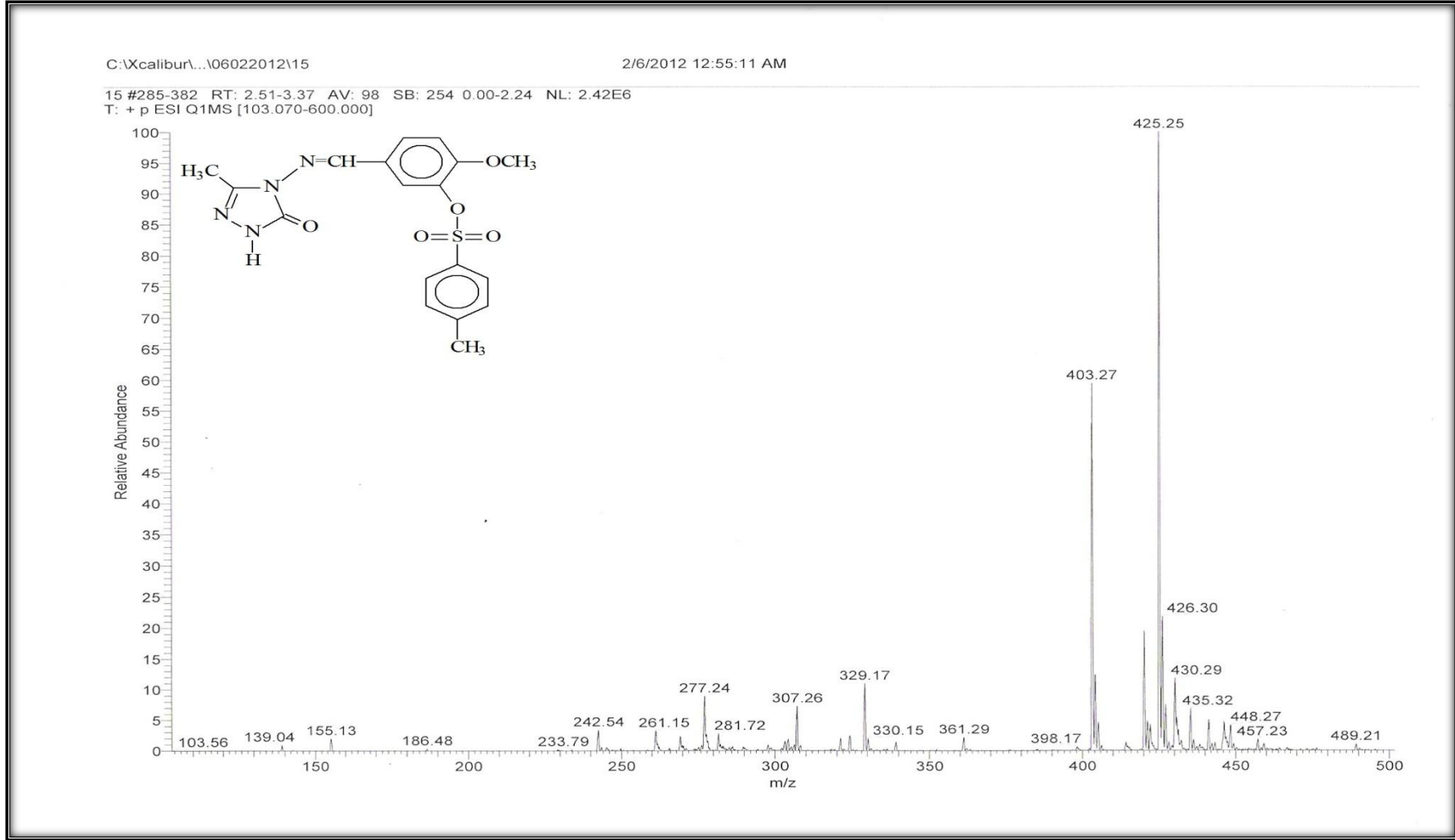
Ek Şekil 61. 124 Bileşiğinin IR Spektrumu



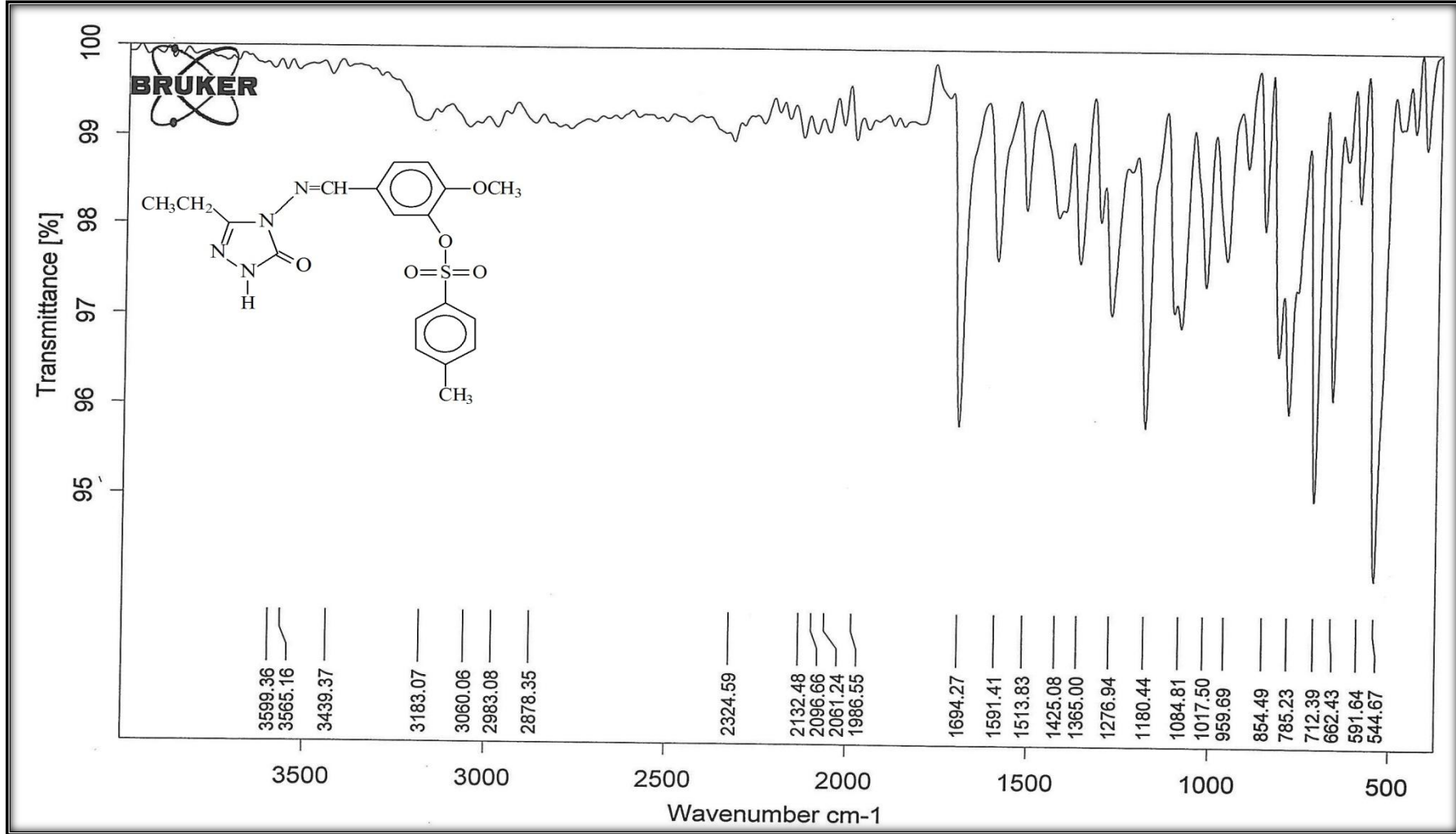
Ek Şekil 62. 124 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



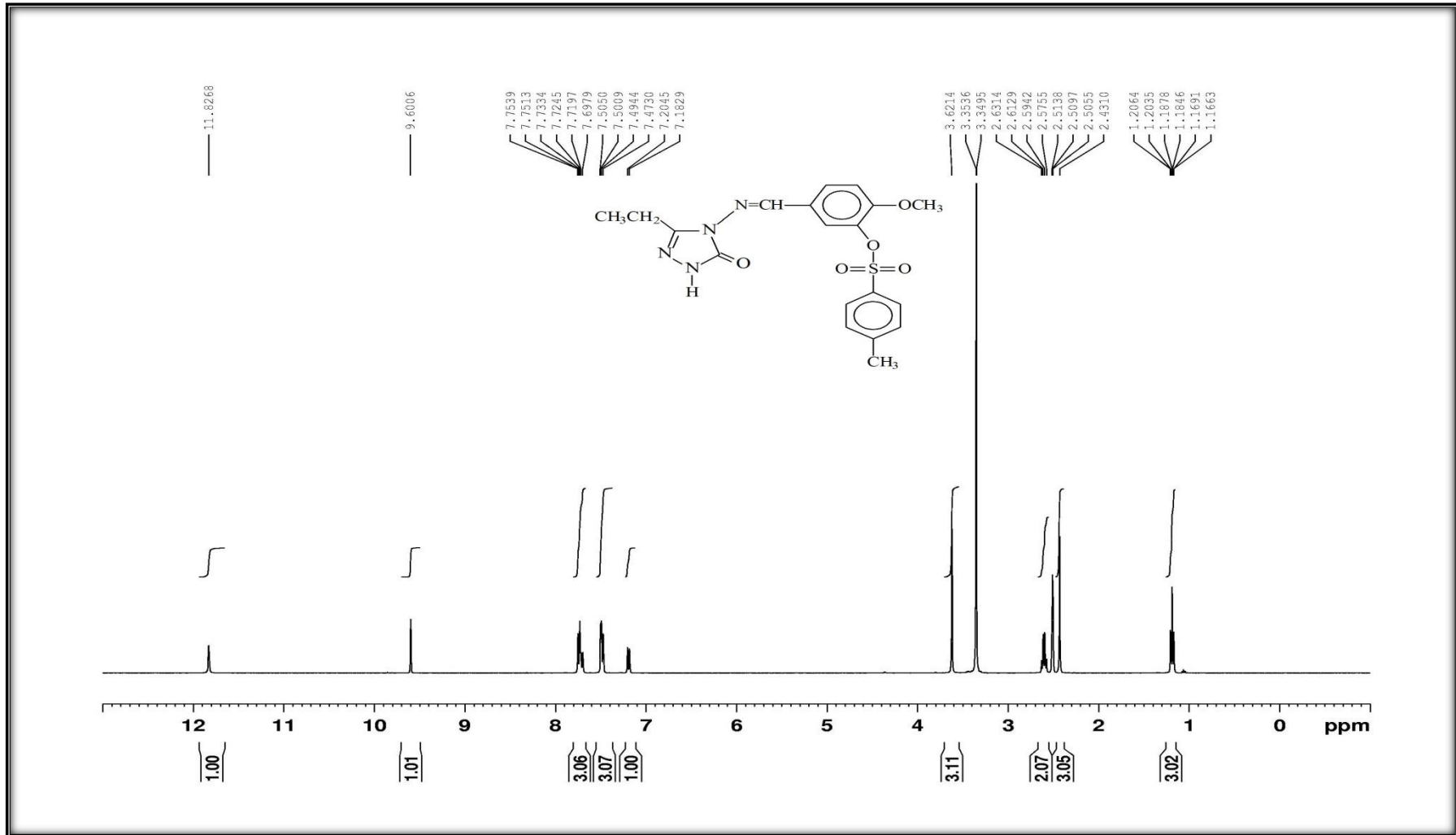
Ek Şekil 63. 124 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



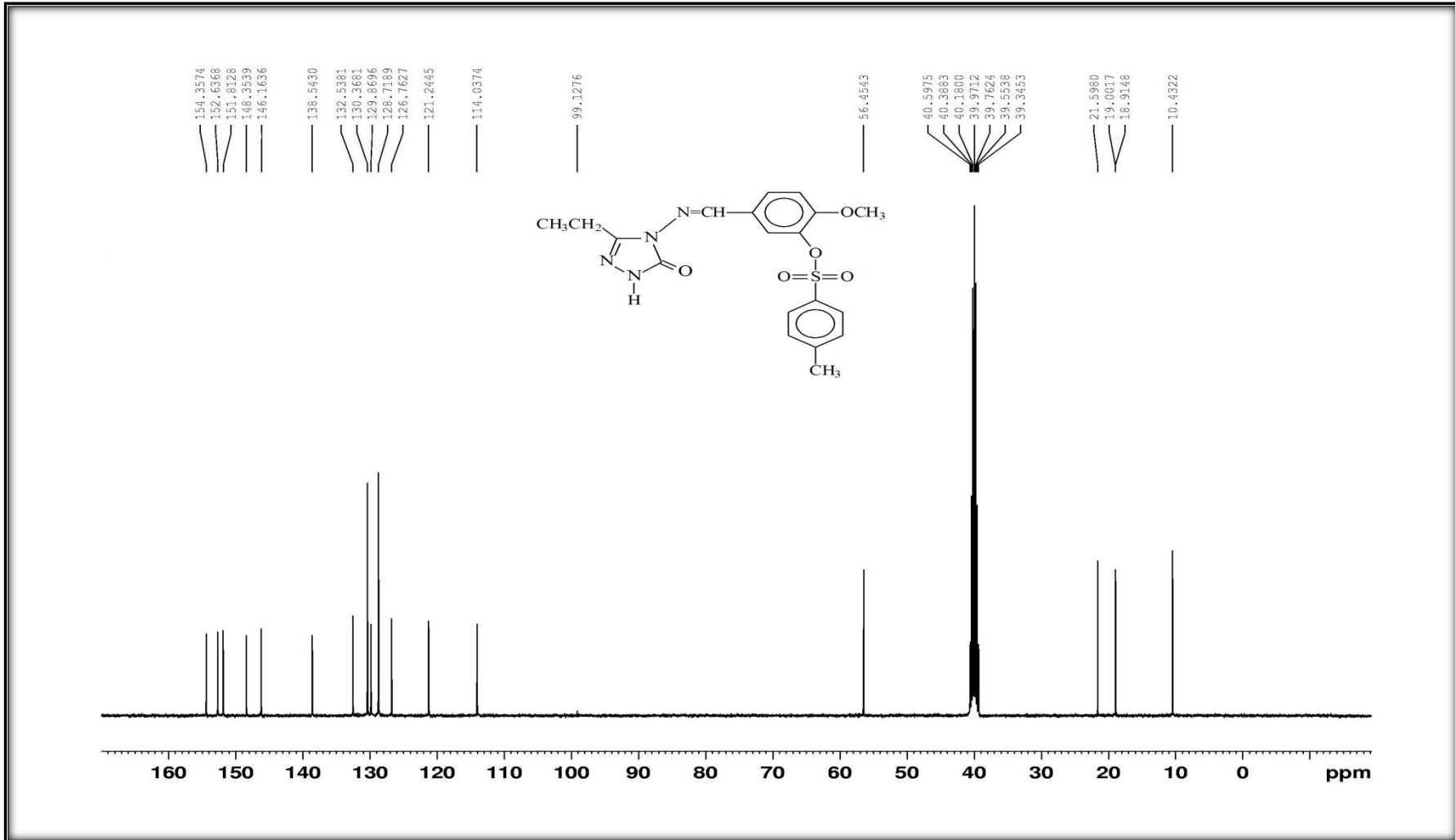
Ek Şekil 64. 124 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



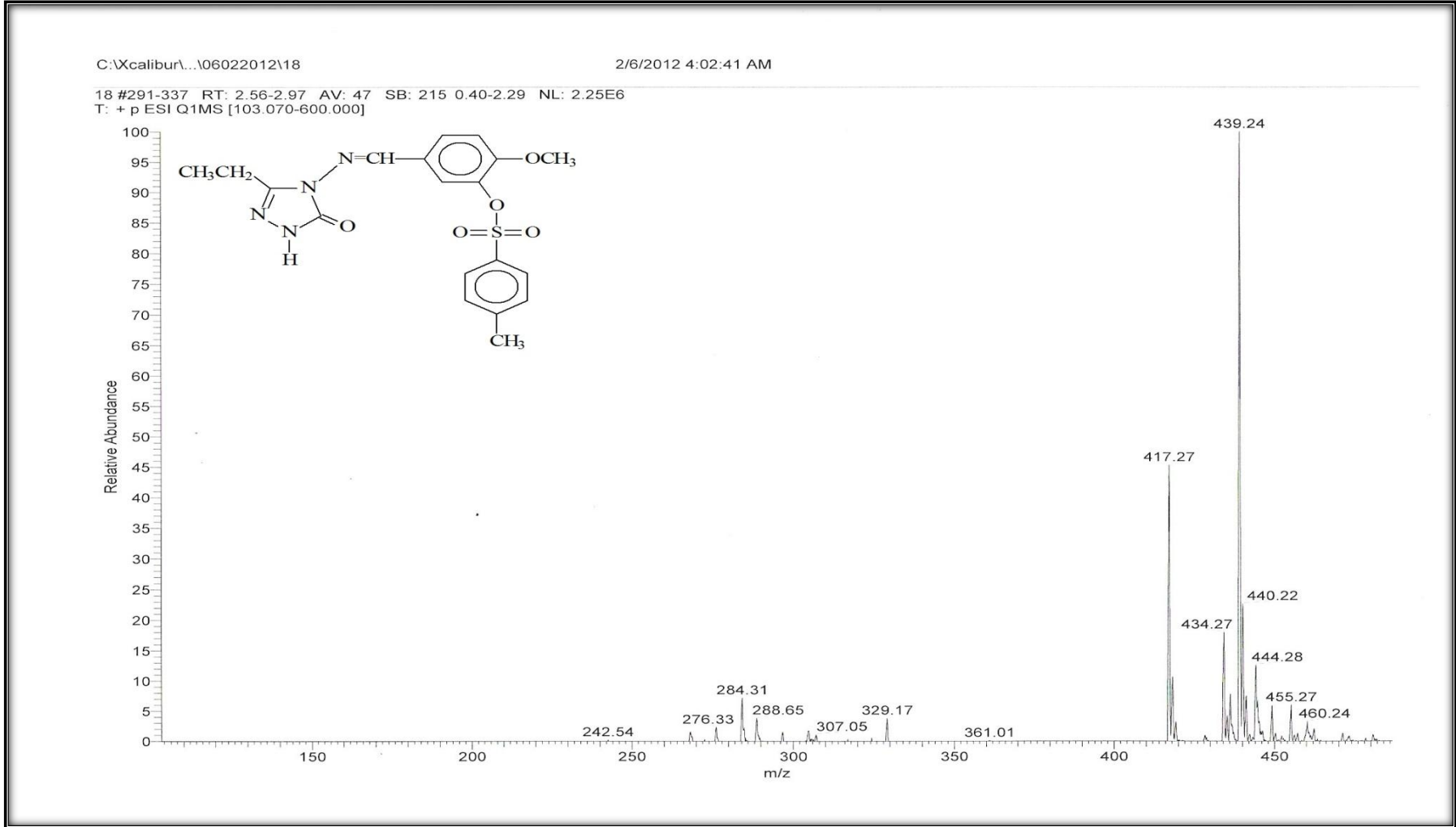
Ek Şekil 65. 125 Bileşiğinin IR Spektrumu



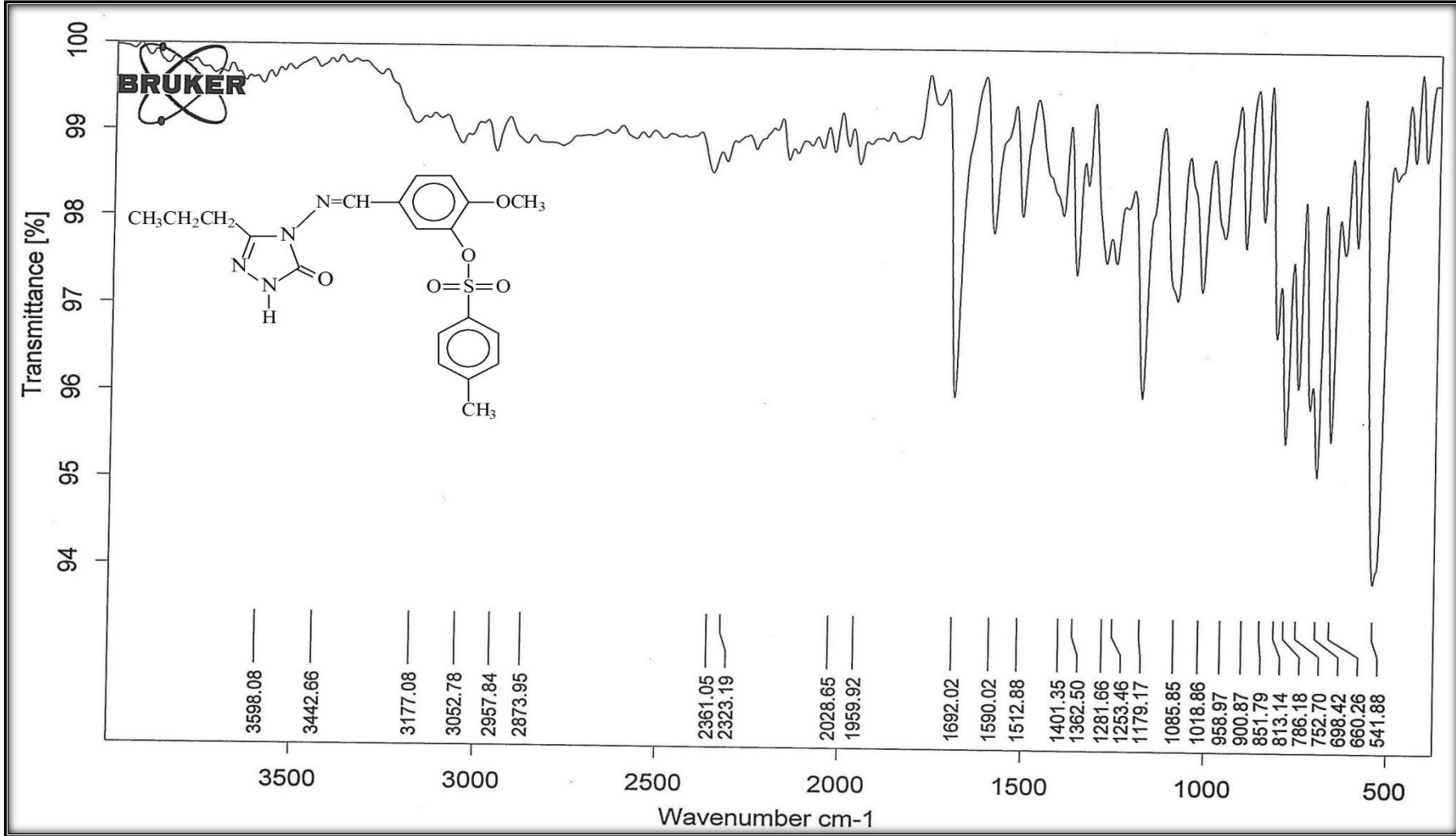
Ek Şekil 66. 125 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



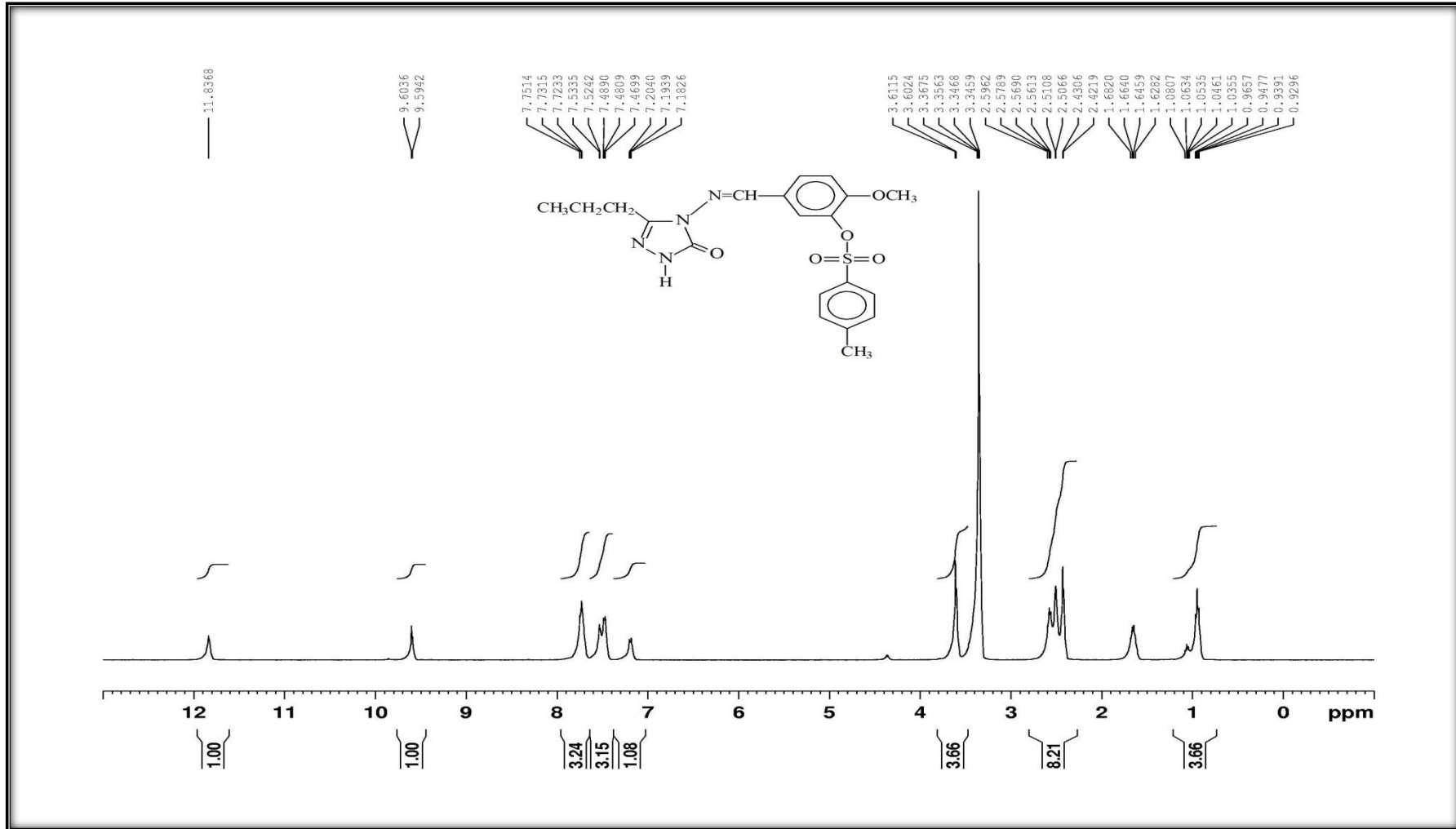
Ek Şekil 67. 125 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



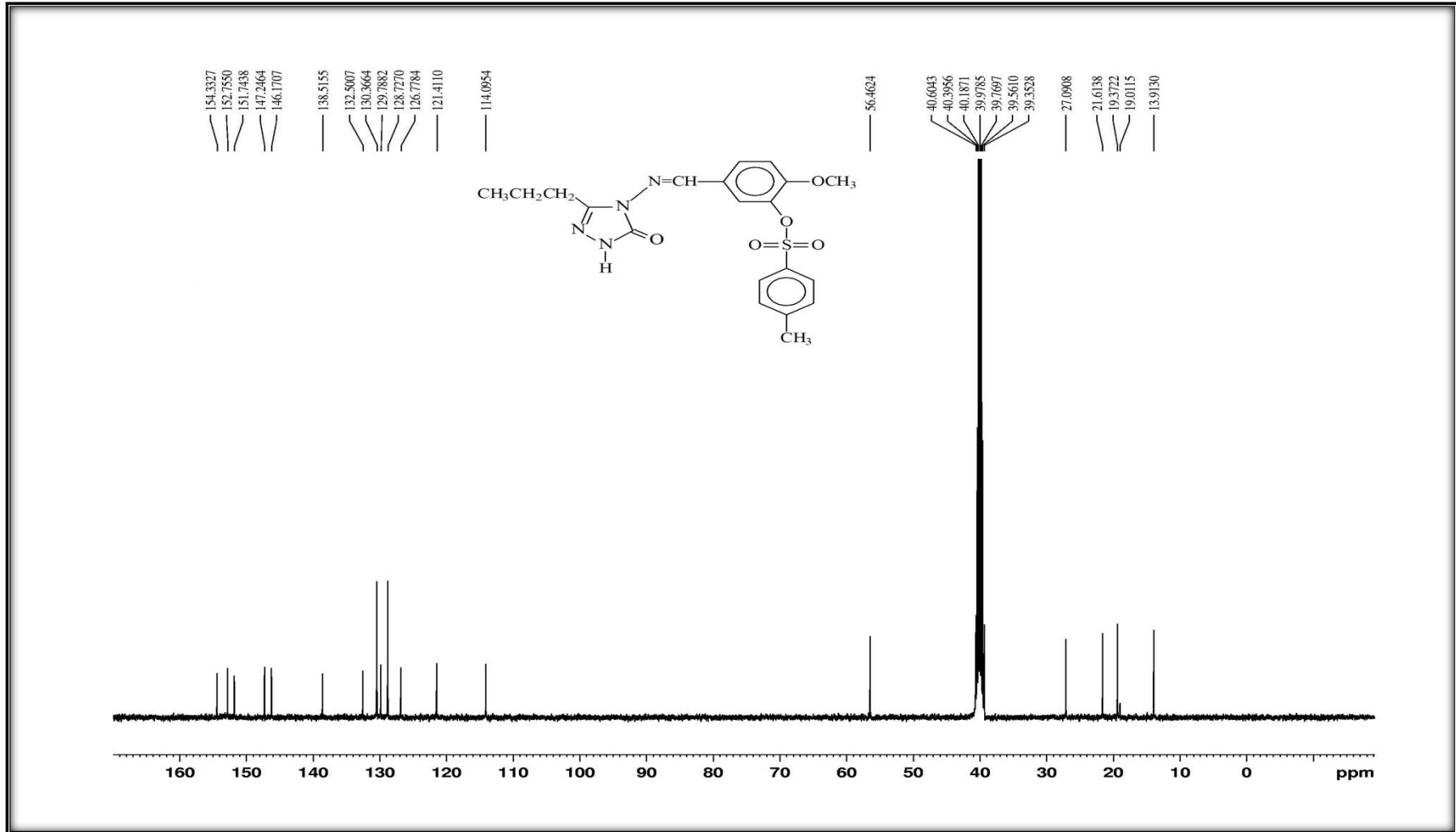
Ek Şekil 68. 125 Bileşğinin Kütle Spektrumu



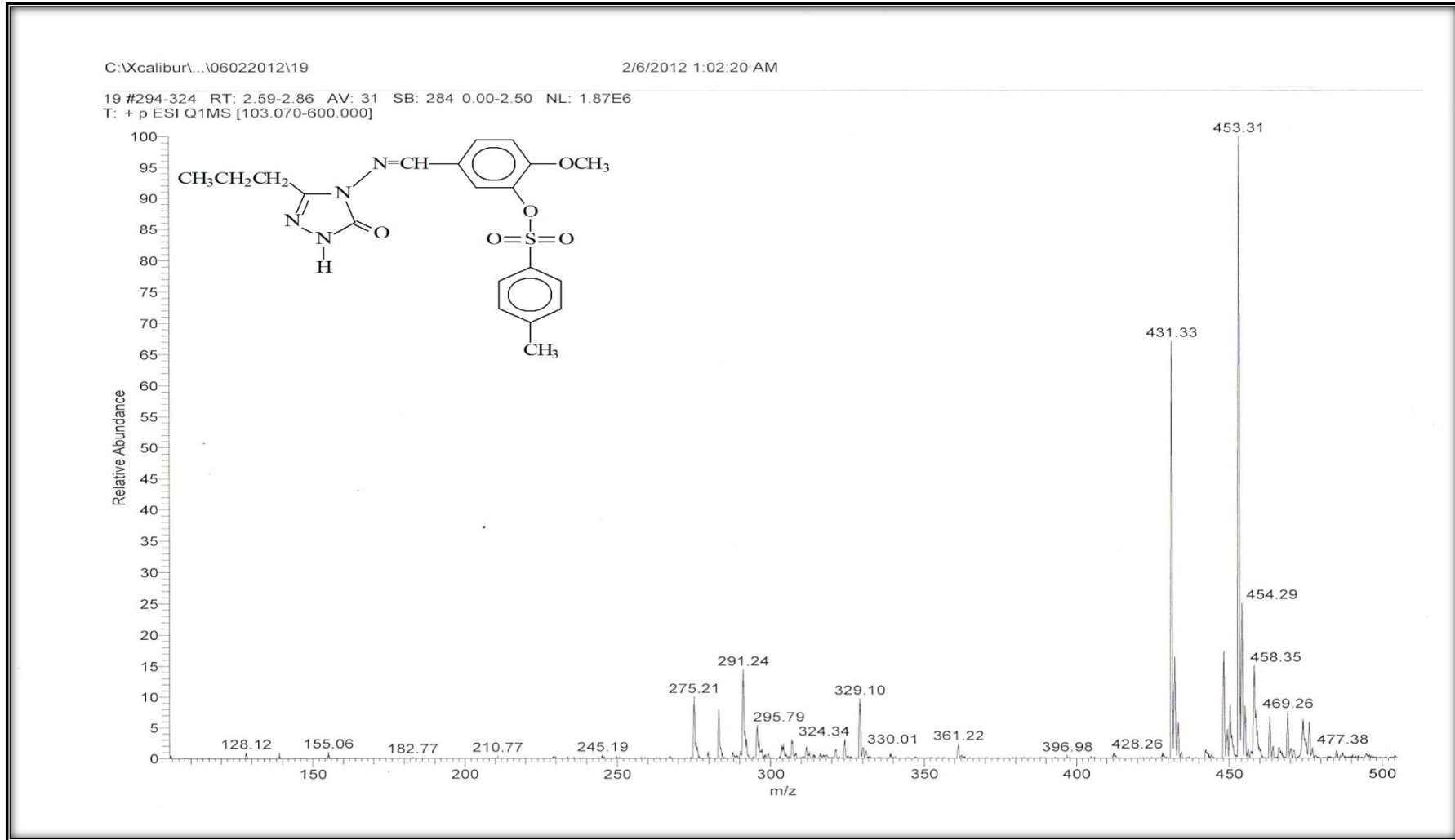
Ek Şekil 69. 126 Bileşiminin IR Spektrumu



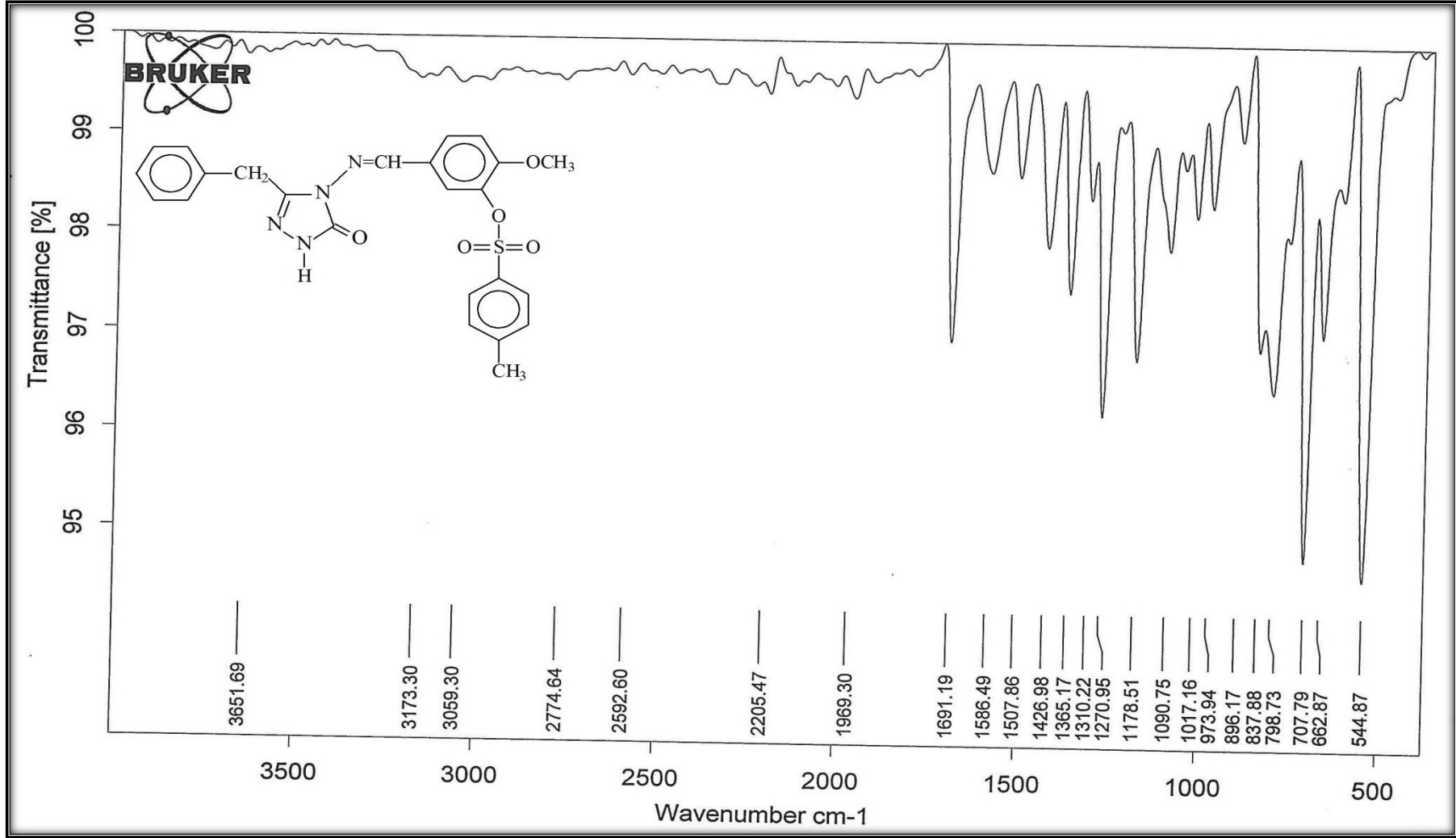
Ek Şekil 70. 126 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



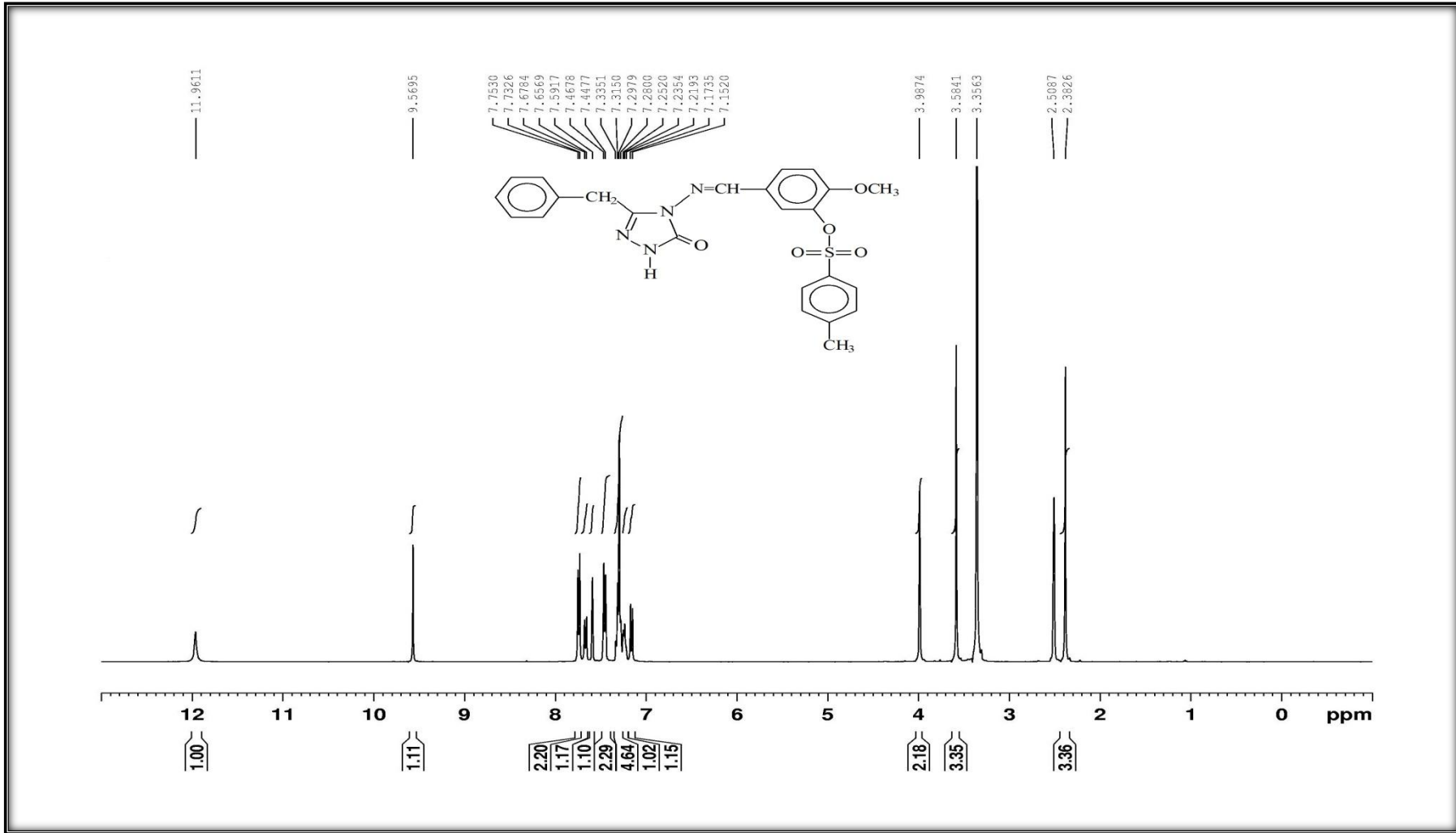
Ek Şekil 71. 126 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



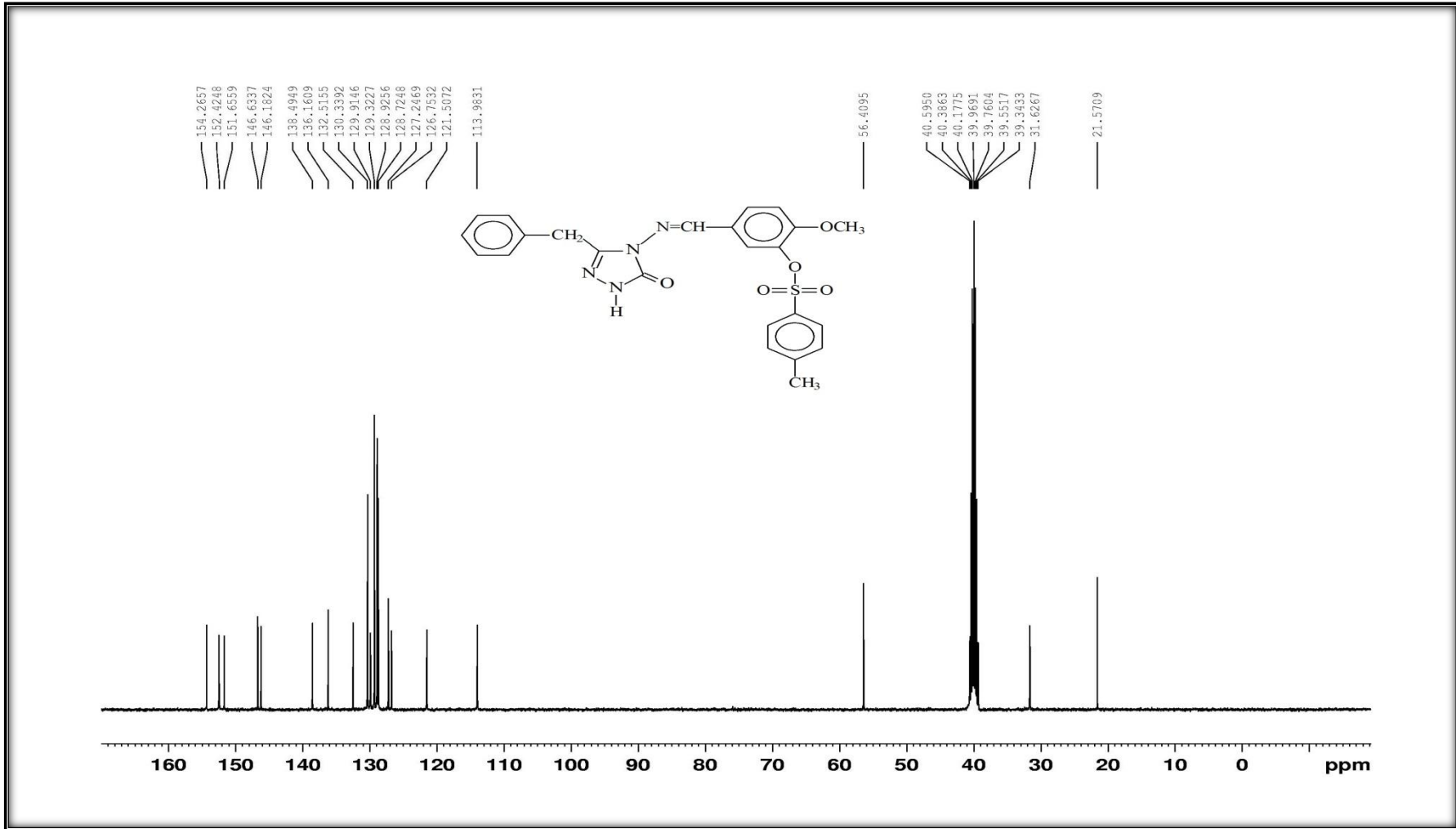
Ek Şekil 72. 126 Bileşğinin Ktle Spektrumu



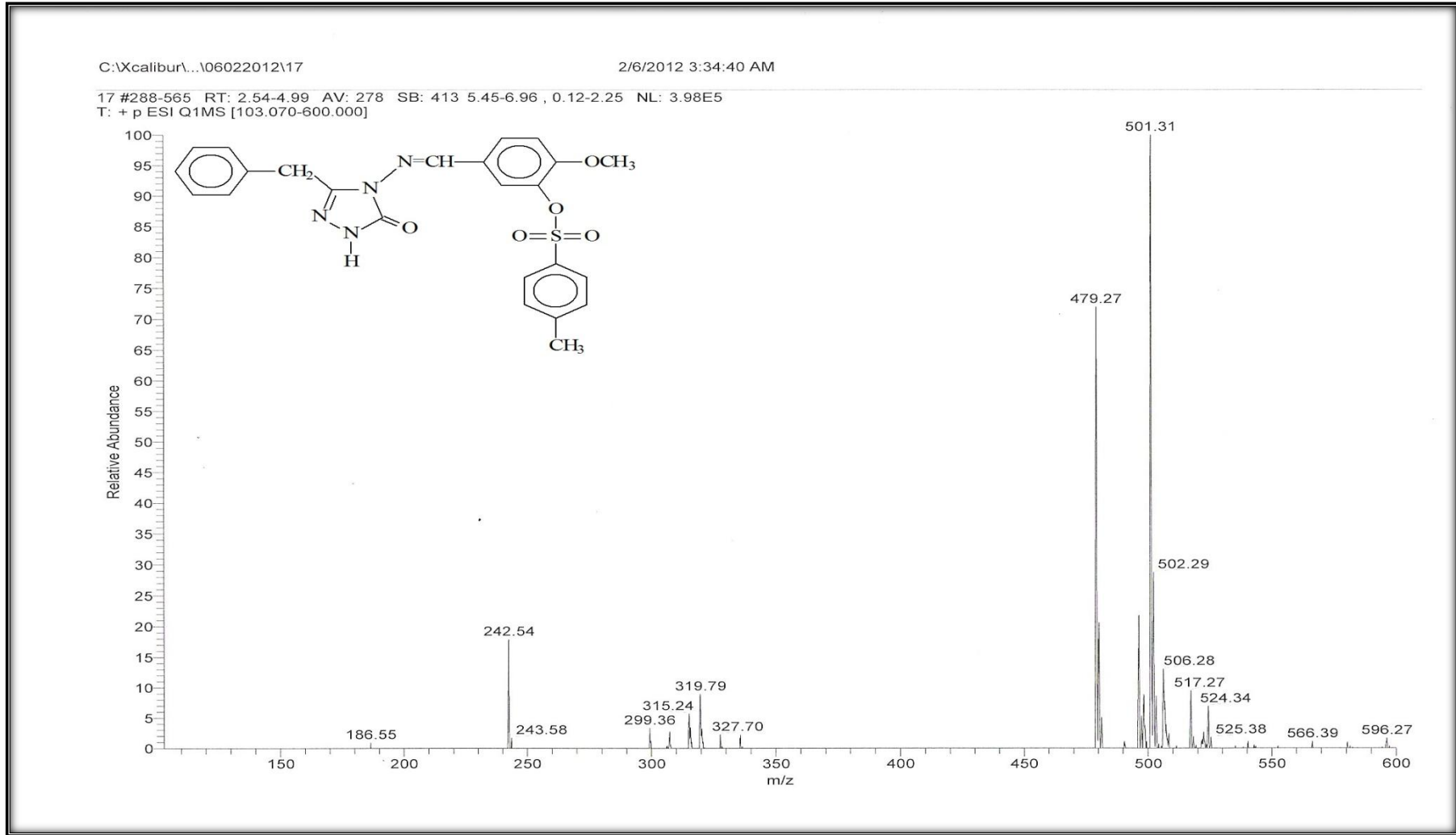
Ek Şekil 73. 127 Bileşiğinin IR Spektrumu



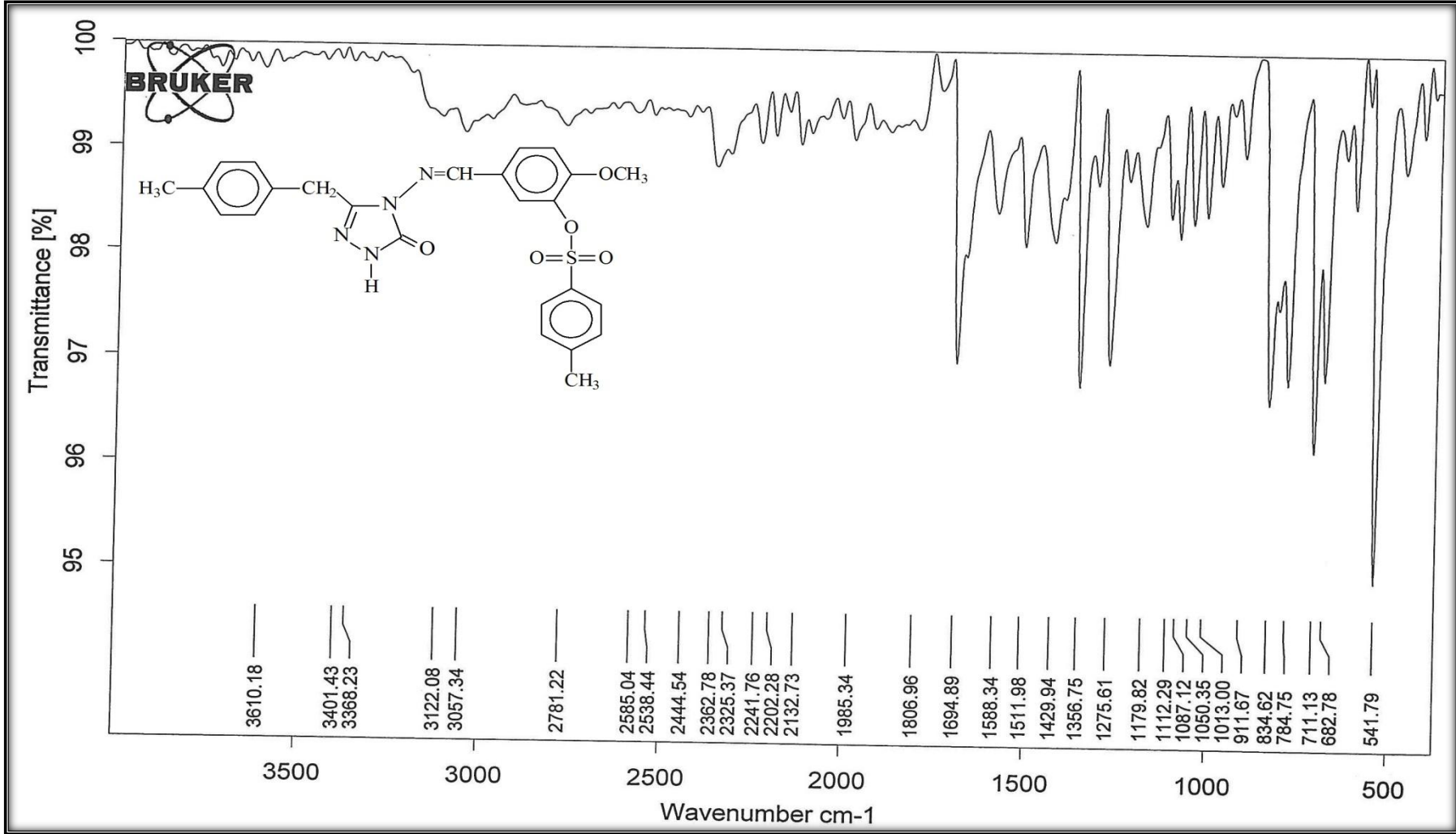
Ek Şekil 74. 127 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



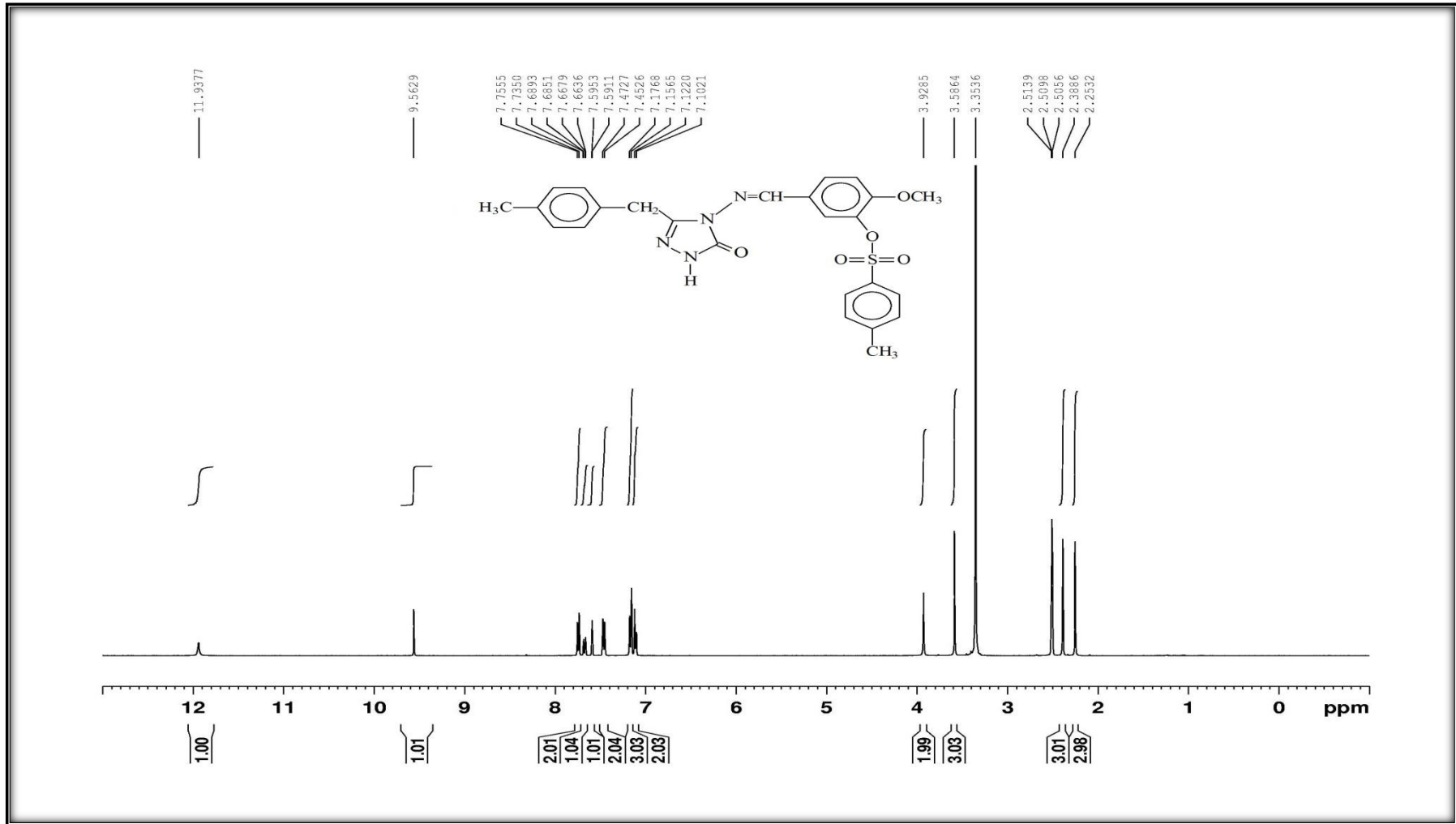
Ek Şekil 75. 127 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu

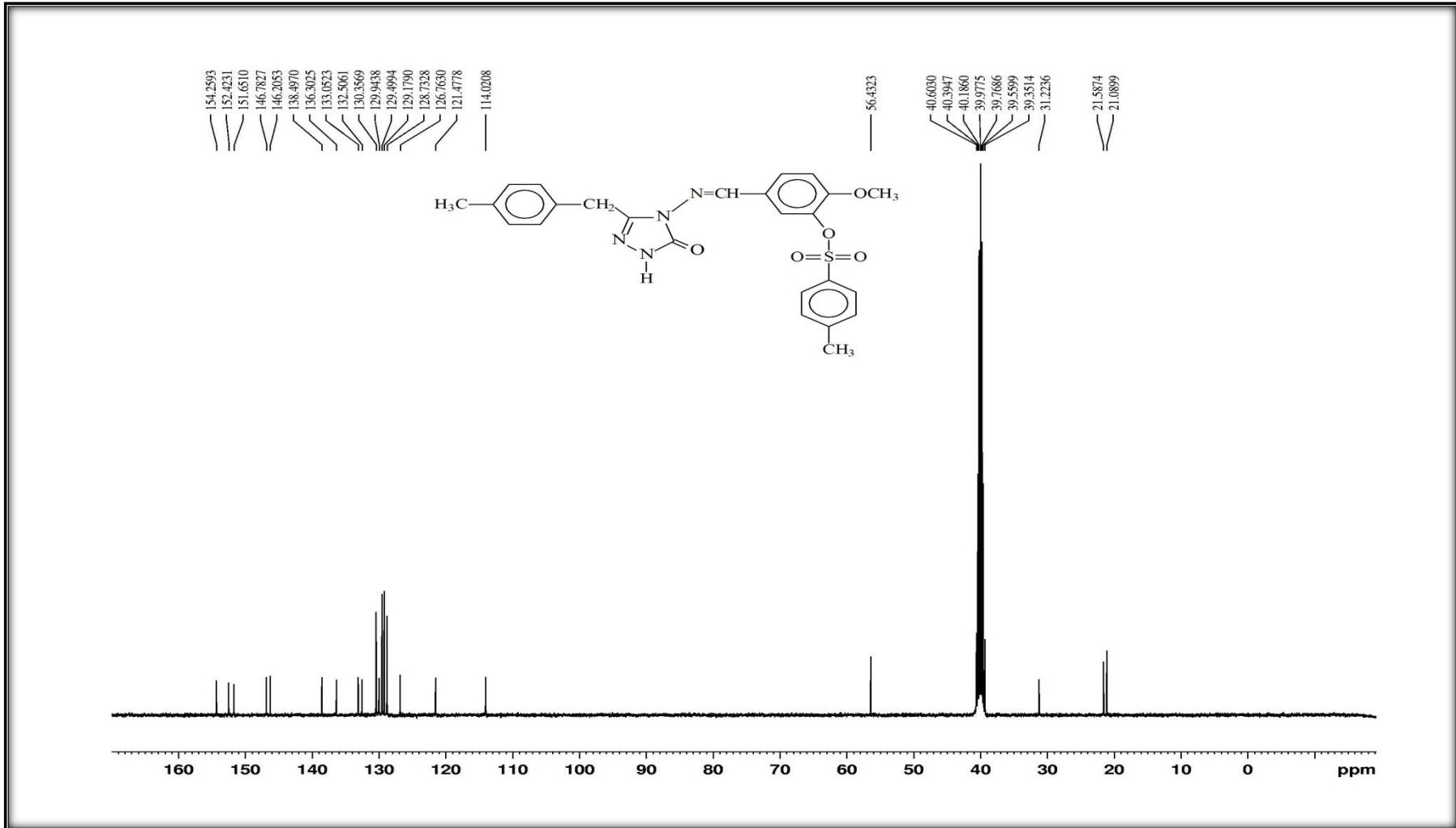


Ek Şekil 76. 127 Bileşiğinin Kütle Spektrumu

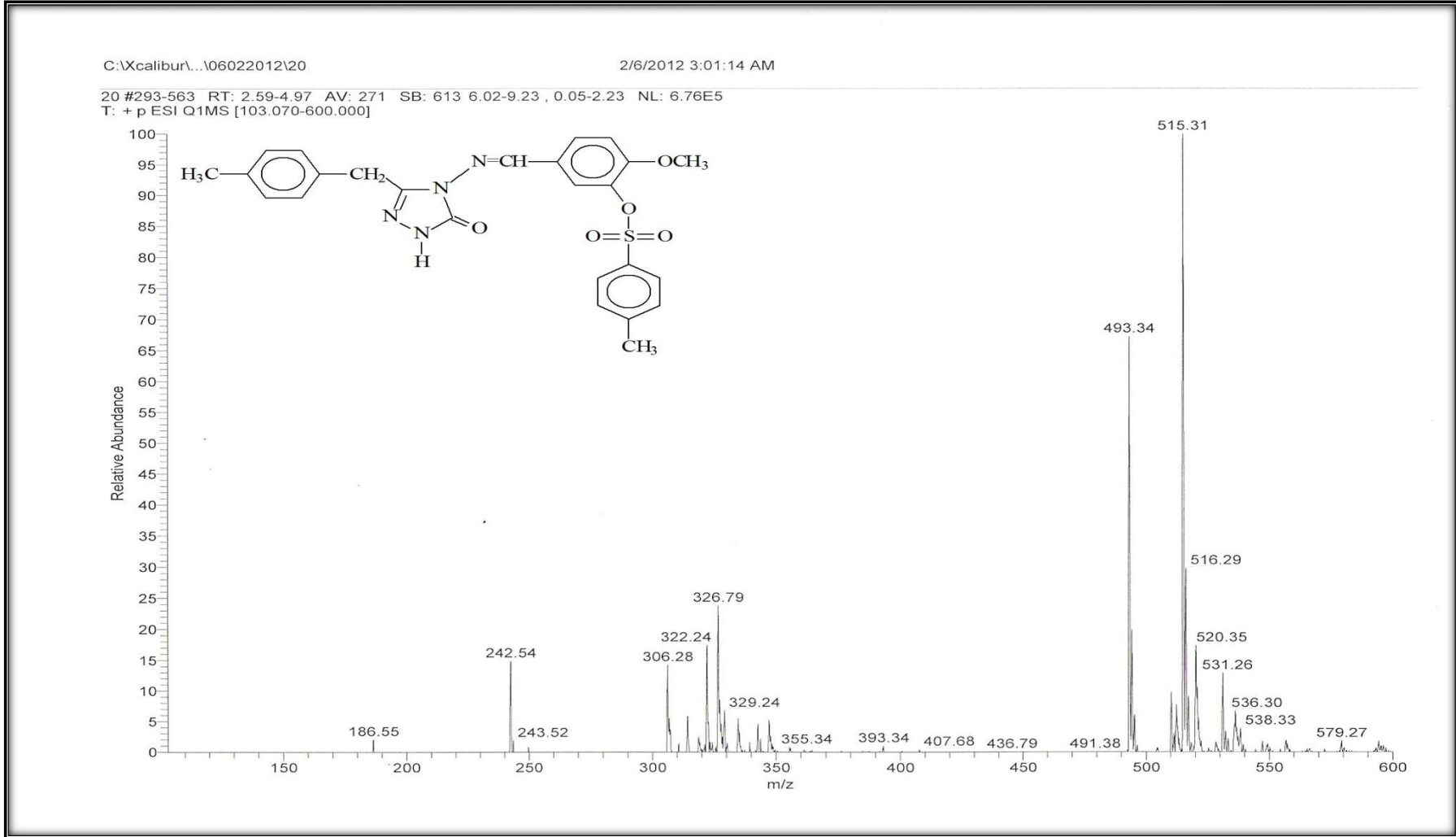


Ek Şekil 77. 128 Bileşiminin IR Spektrumu

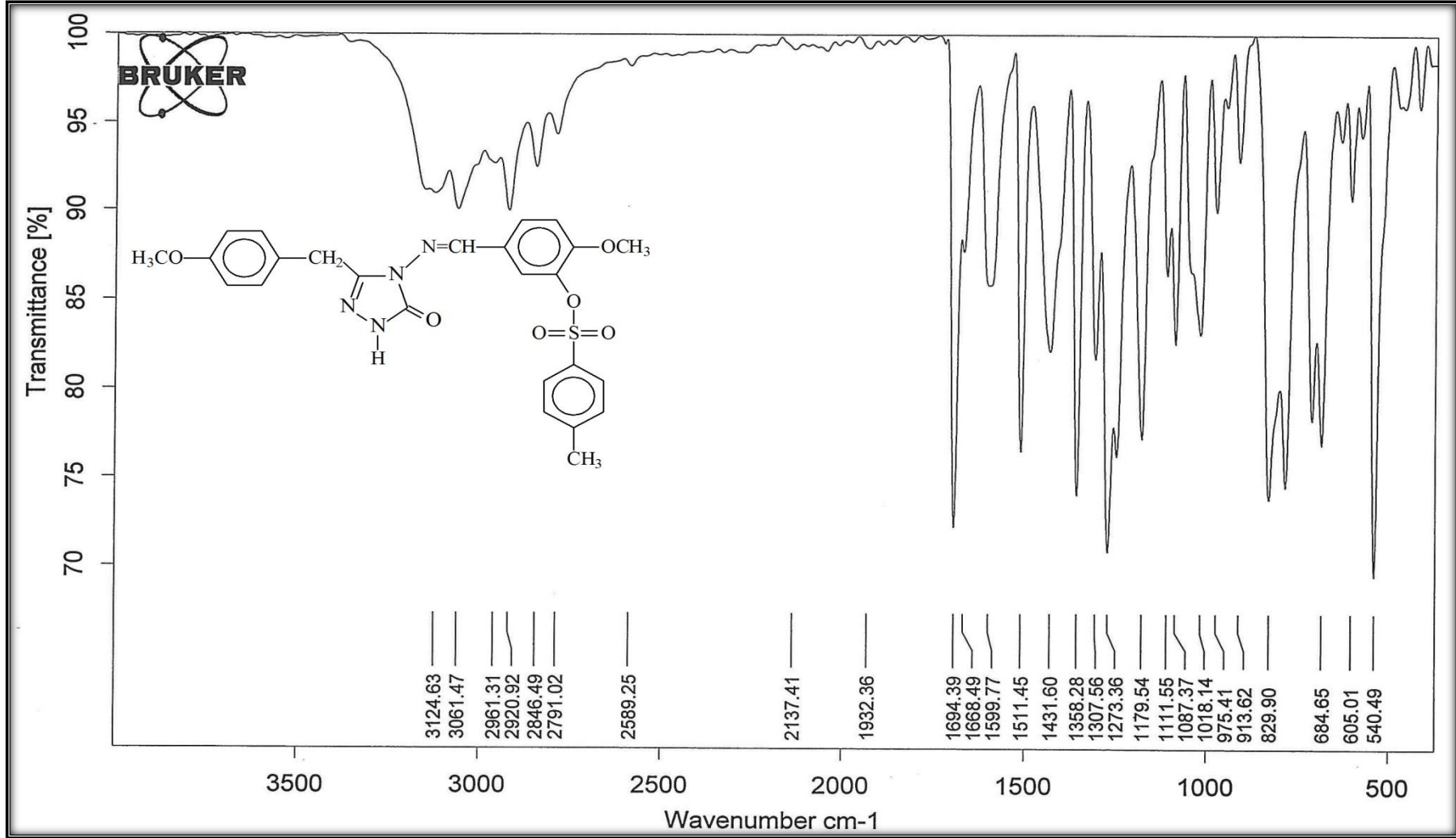
Ek Şekil 78. 128 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



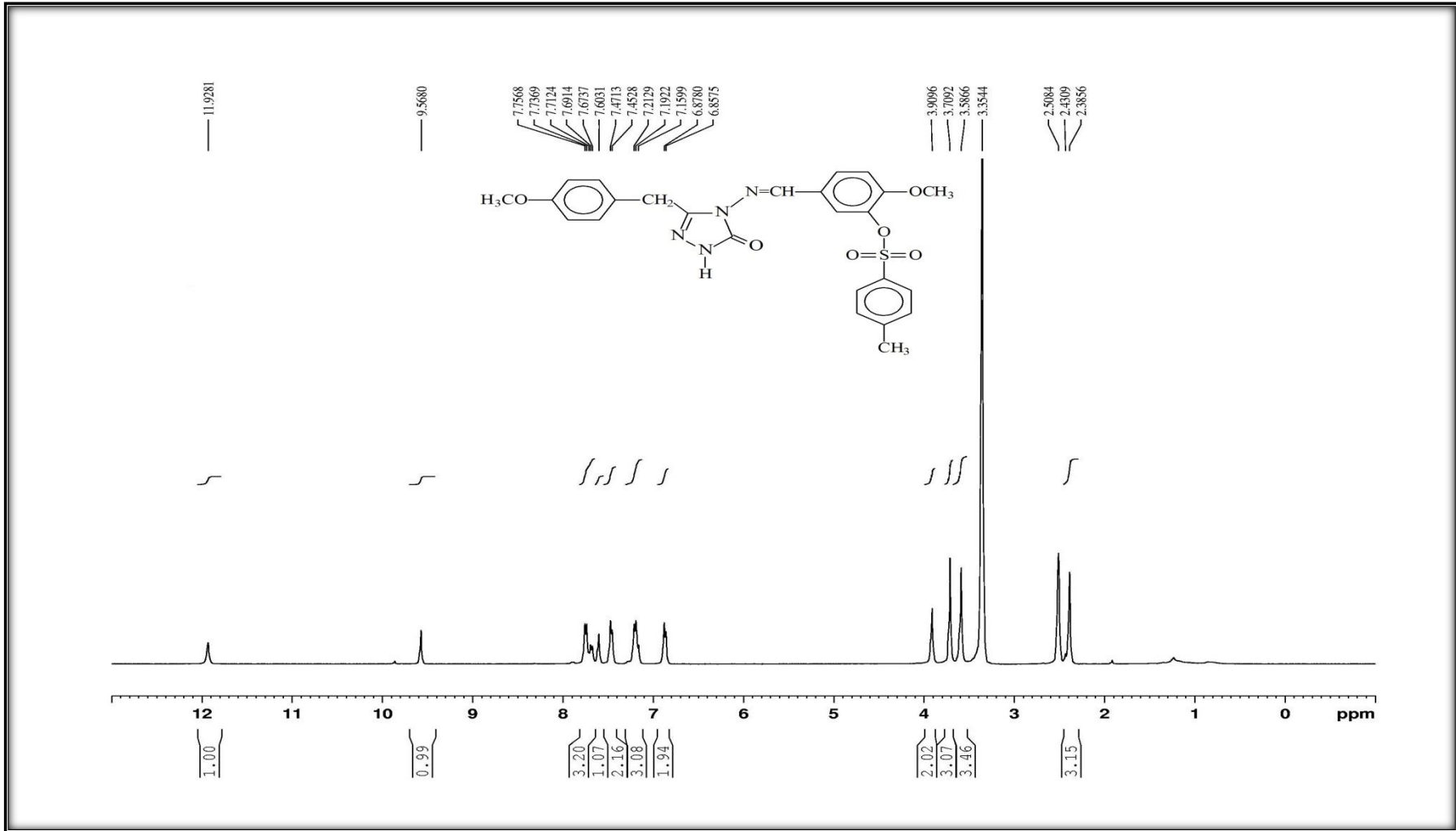
Ek Şekil 79. 128 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



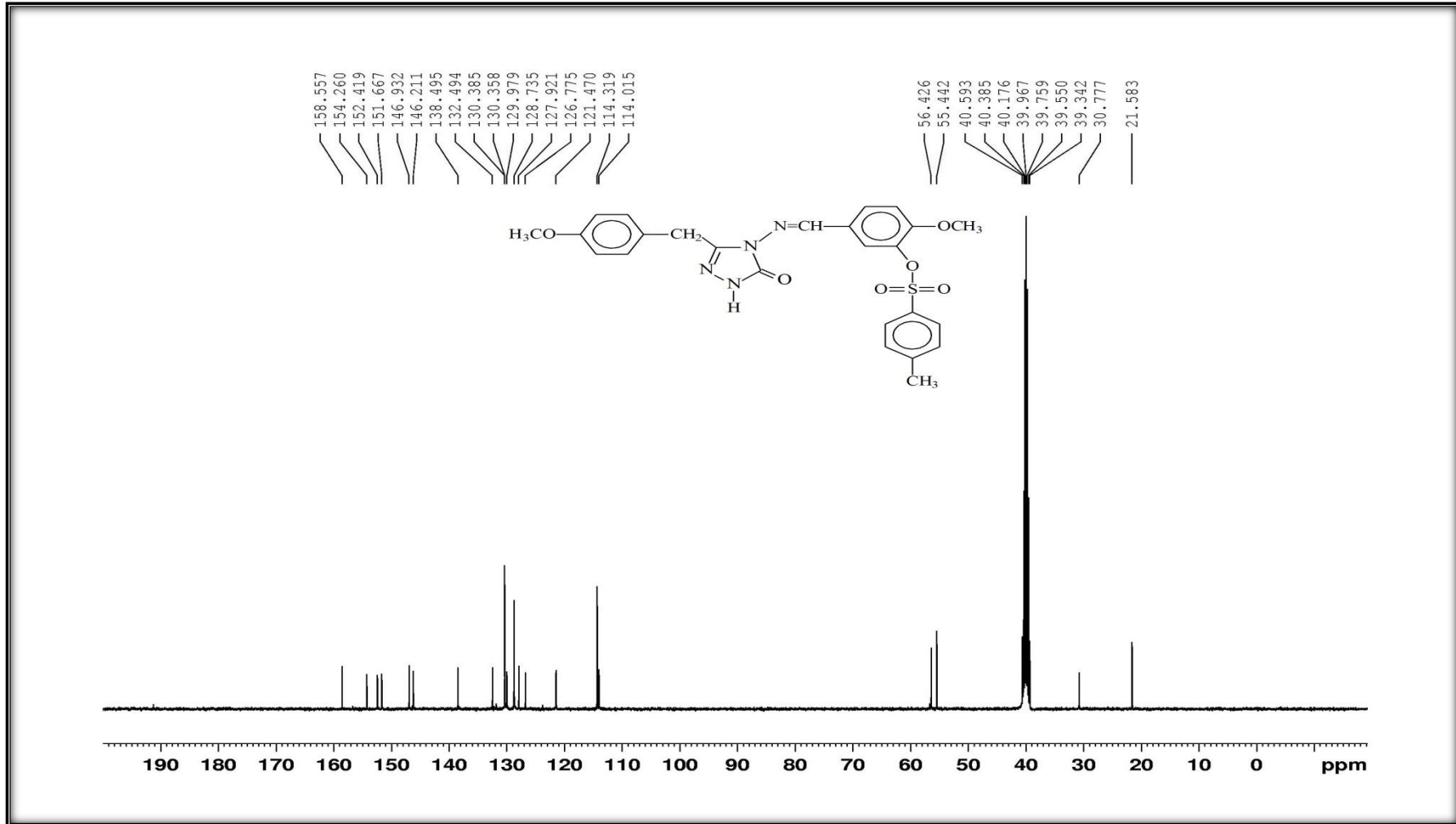
Ek Şekil 80. 128 Bileşğinin Ktle Spektrumu



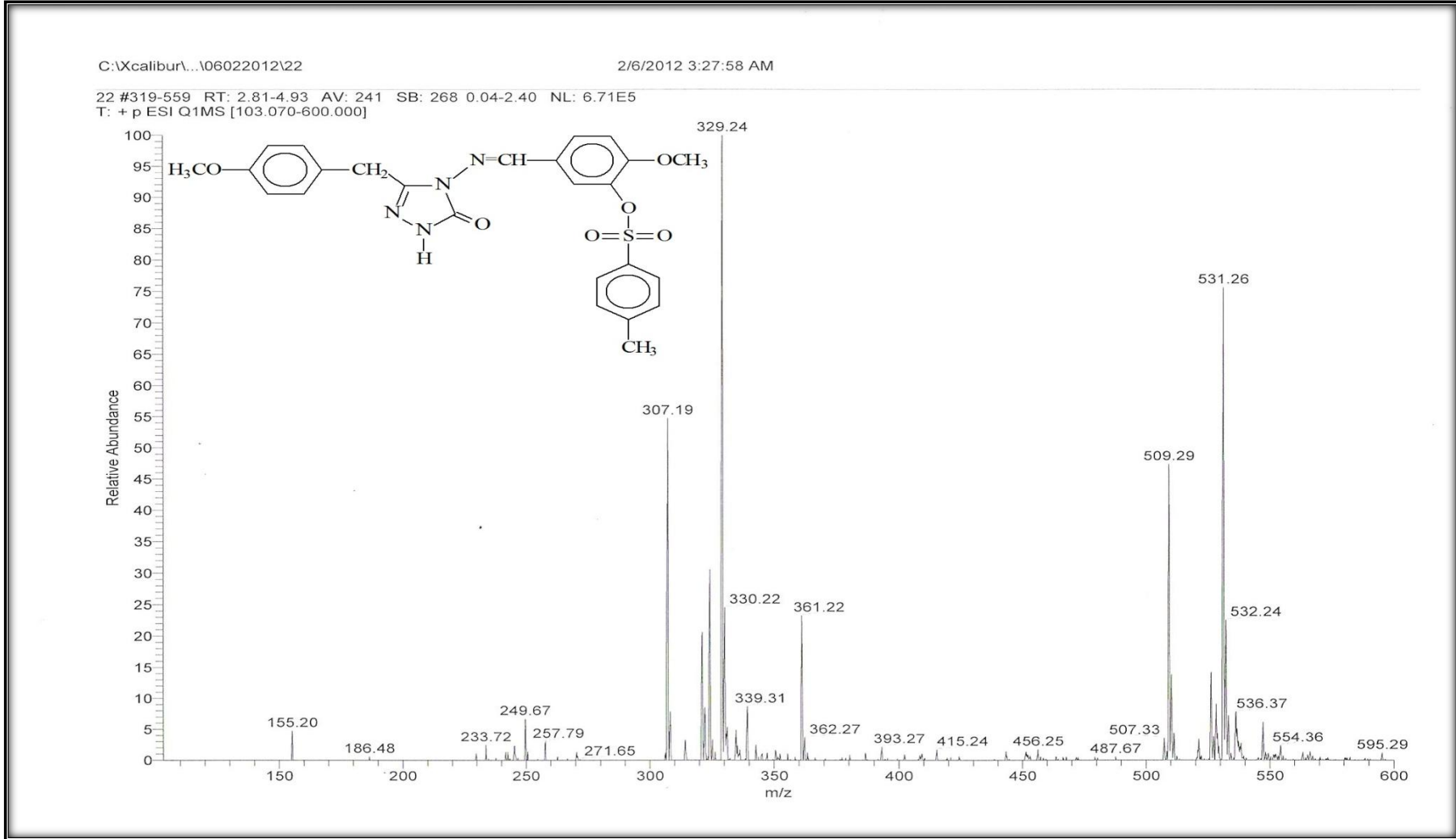
Ek Şekil 81. 129 Bileşiminin IR Spektrumu



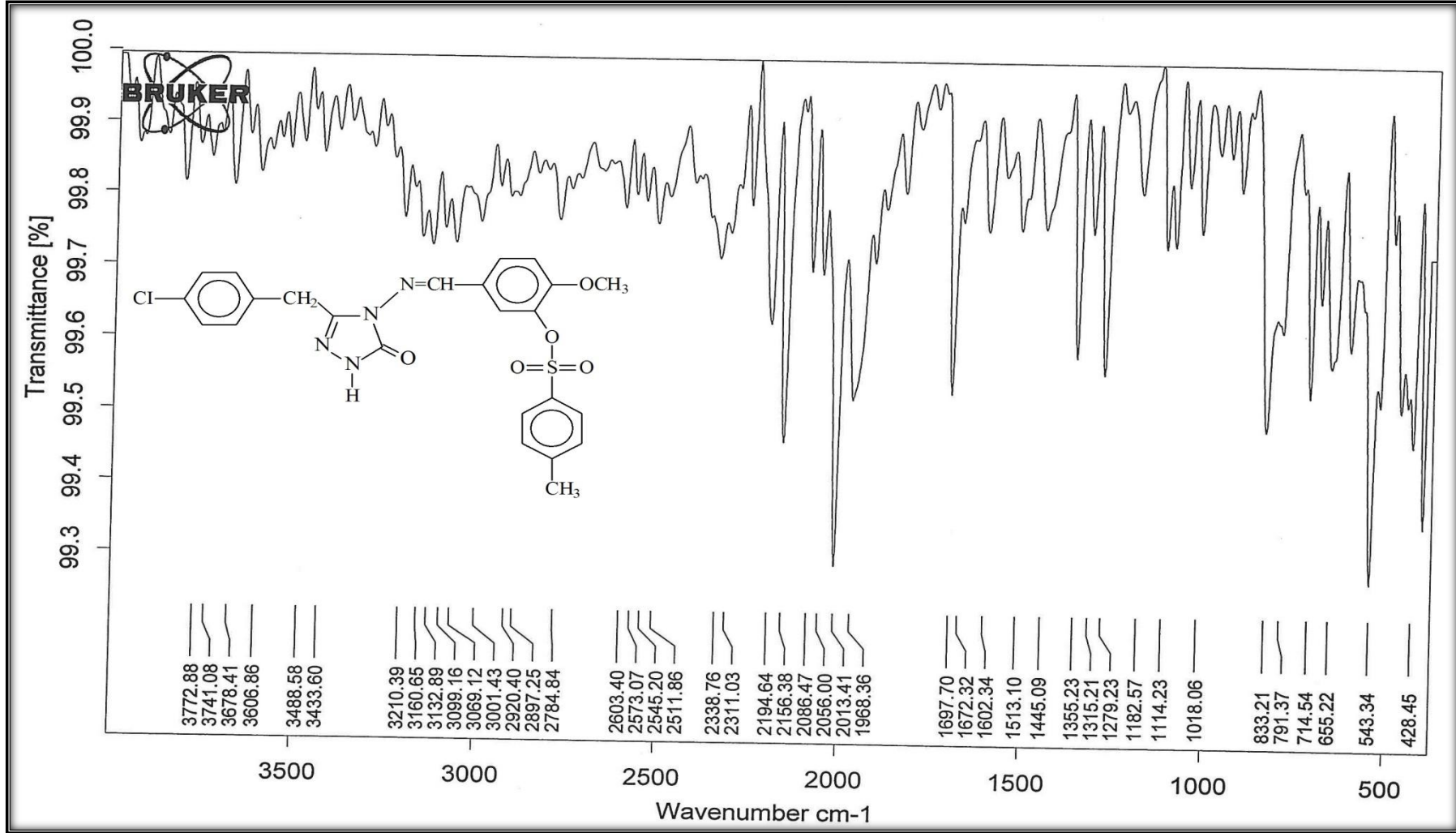
Ek Şekil 82. 129 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



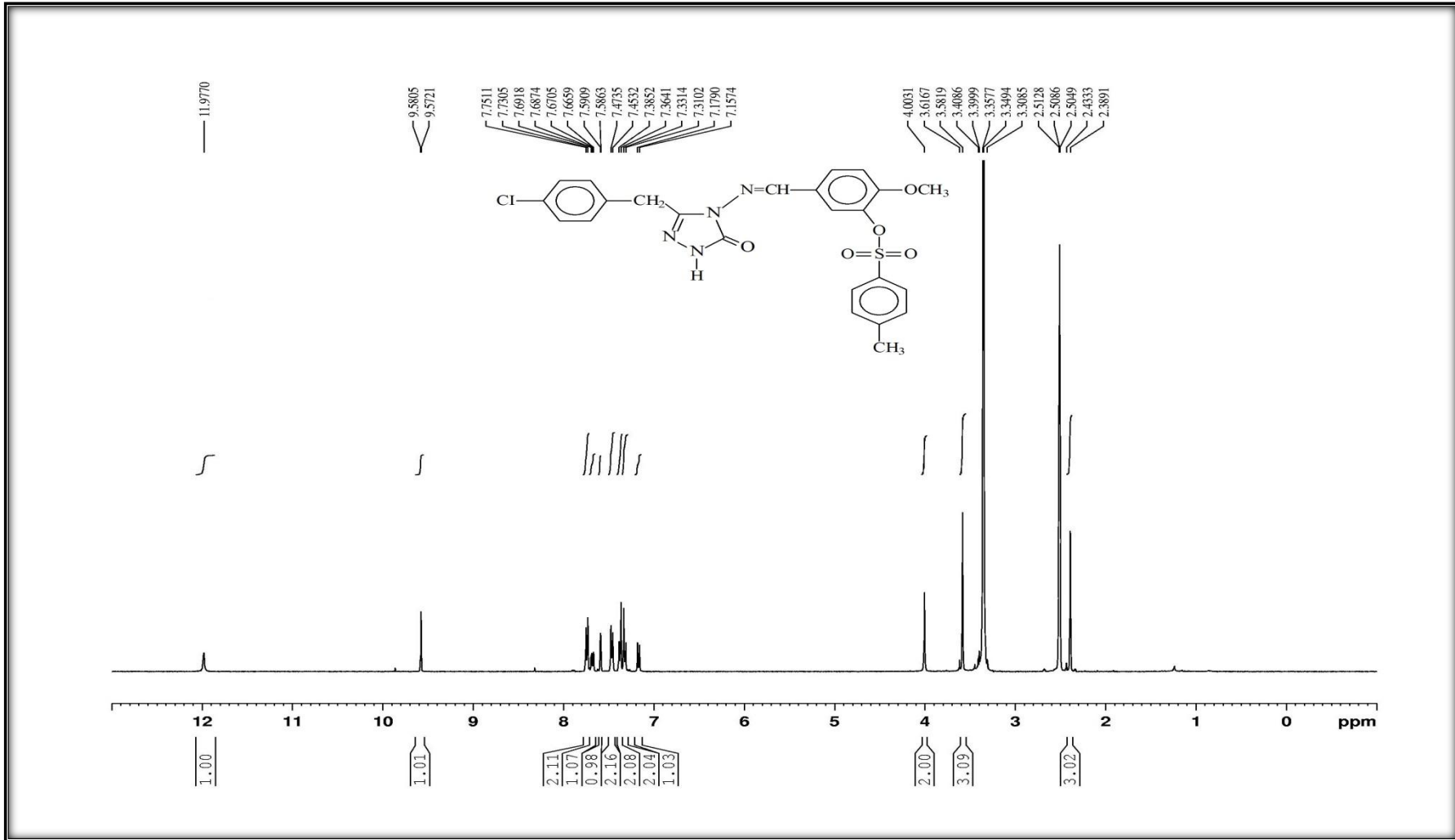
Ek Şekil 83. 129 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



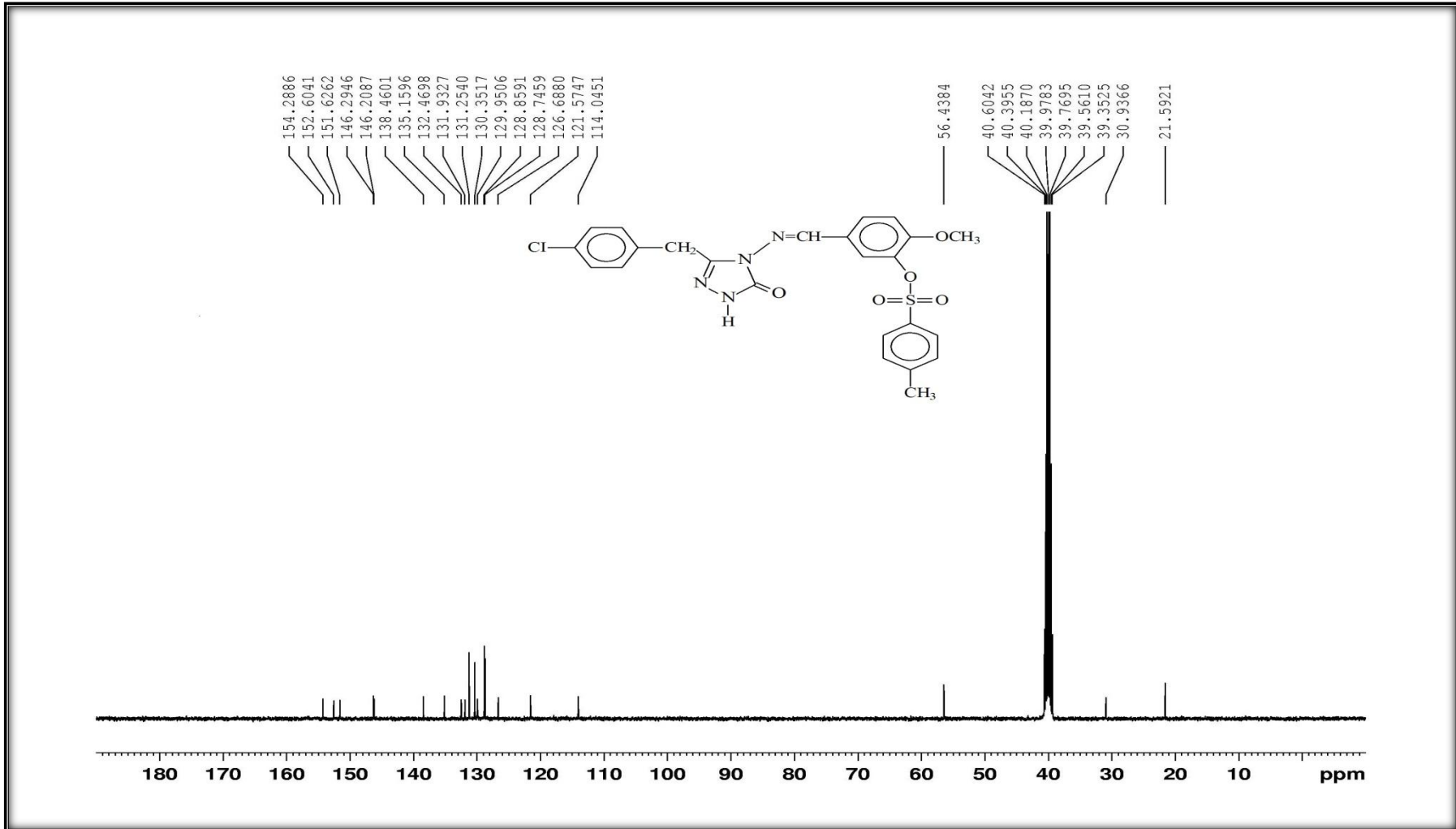
Ek Şekil 84. 129 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



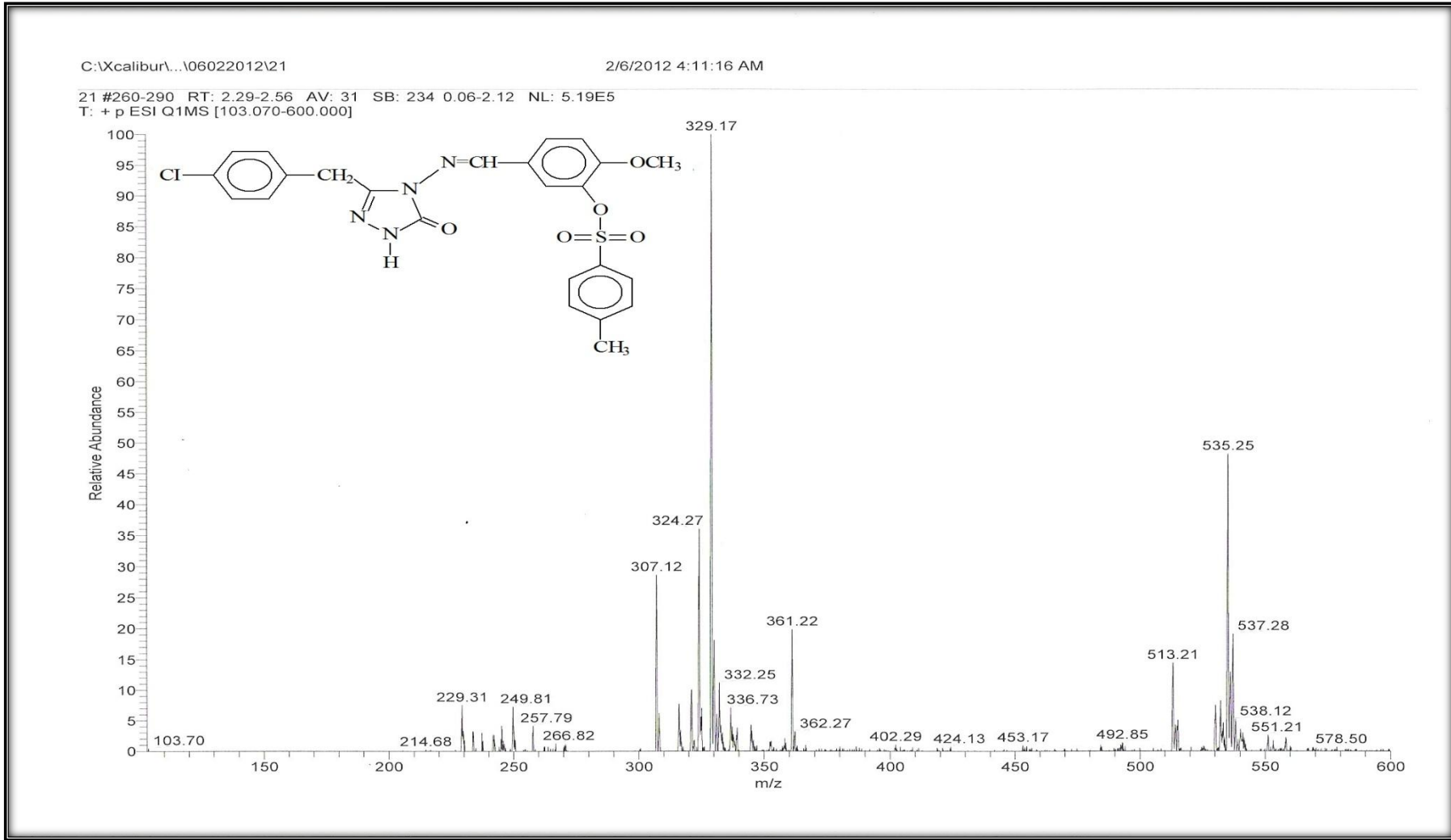
Ek Şekil 85. 130 Bileşiminin IR Spektrumu



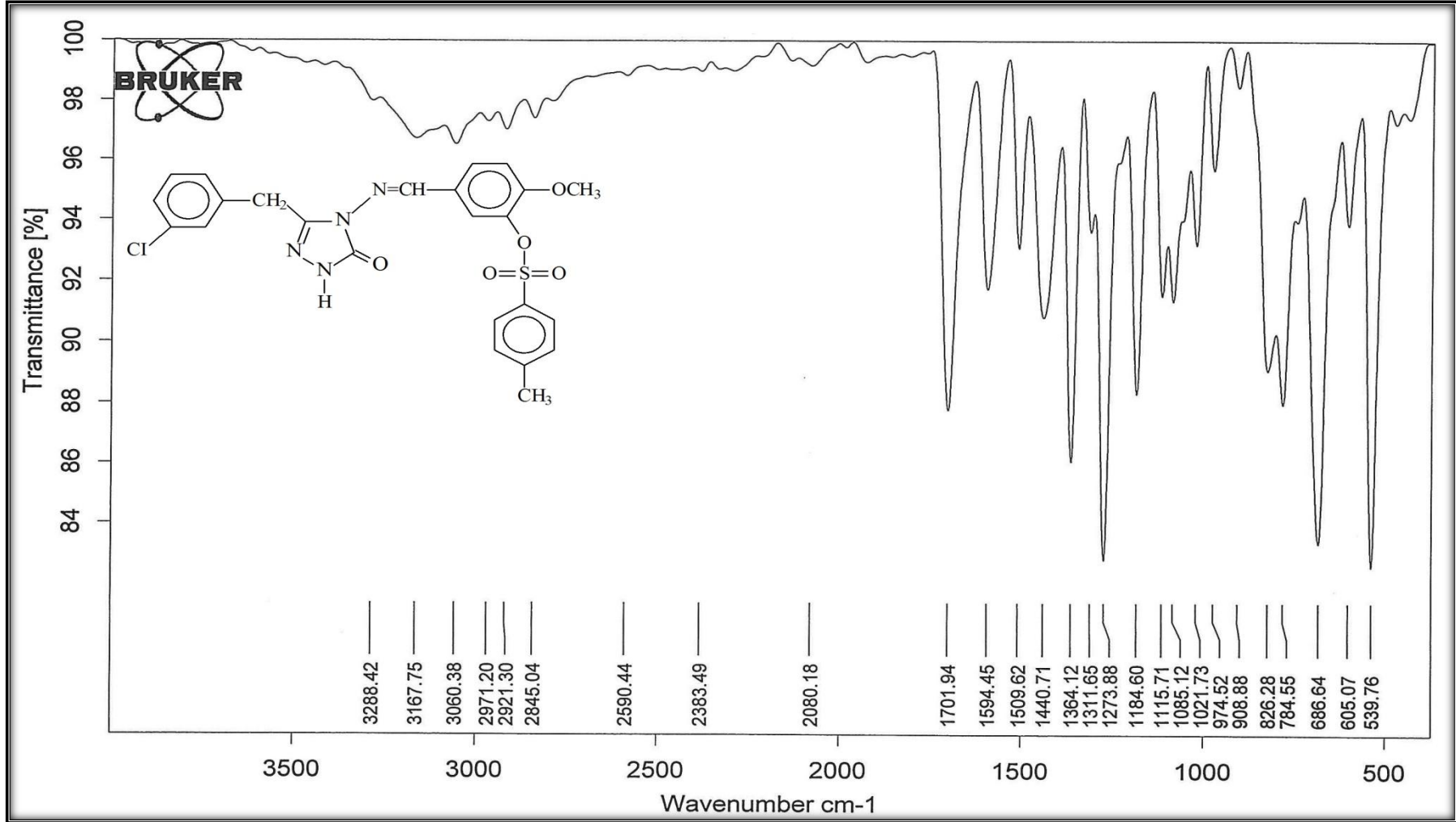
Ek Şekil 86. 130 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



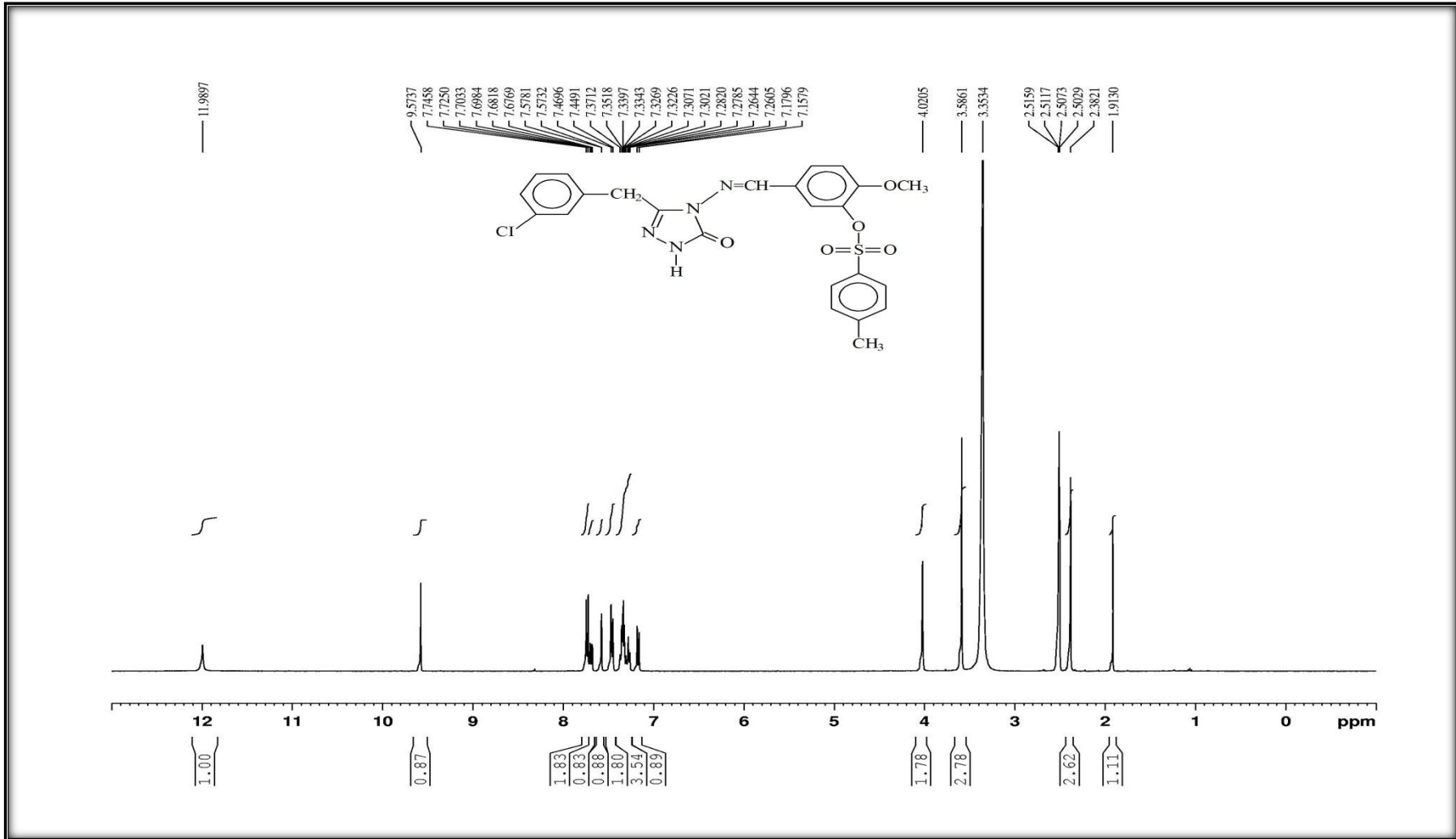
Ek Şekil 87. 130 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



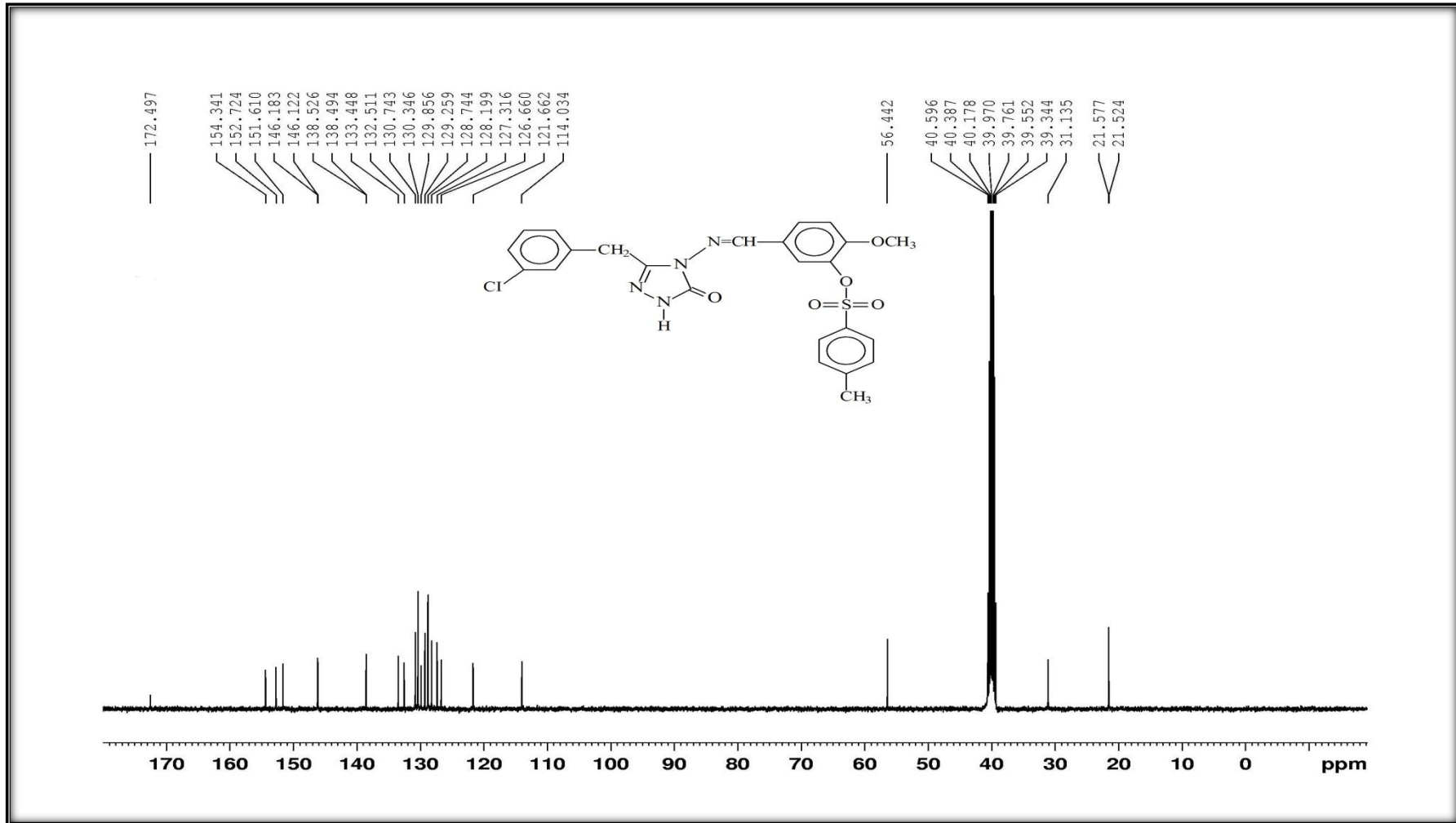
Ek Şekil 88. 130 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



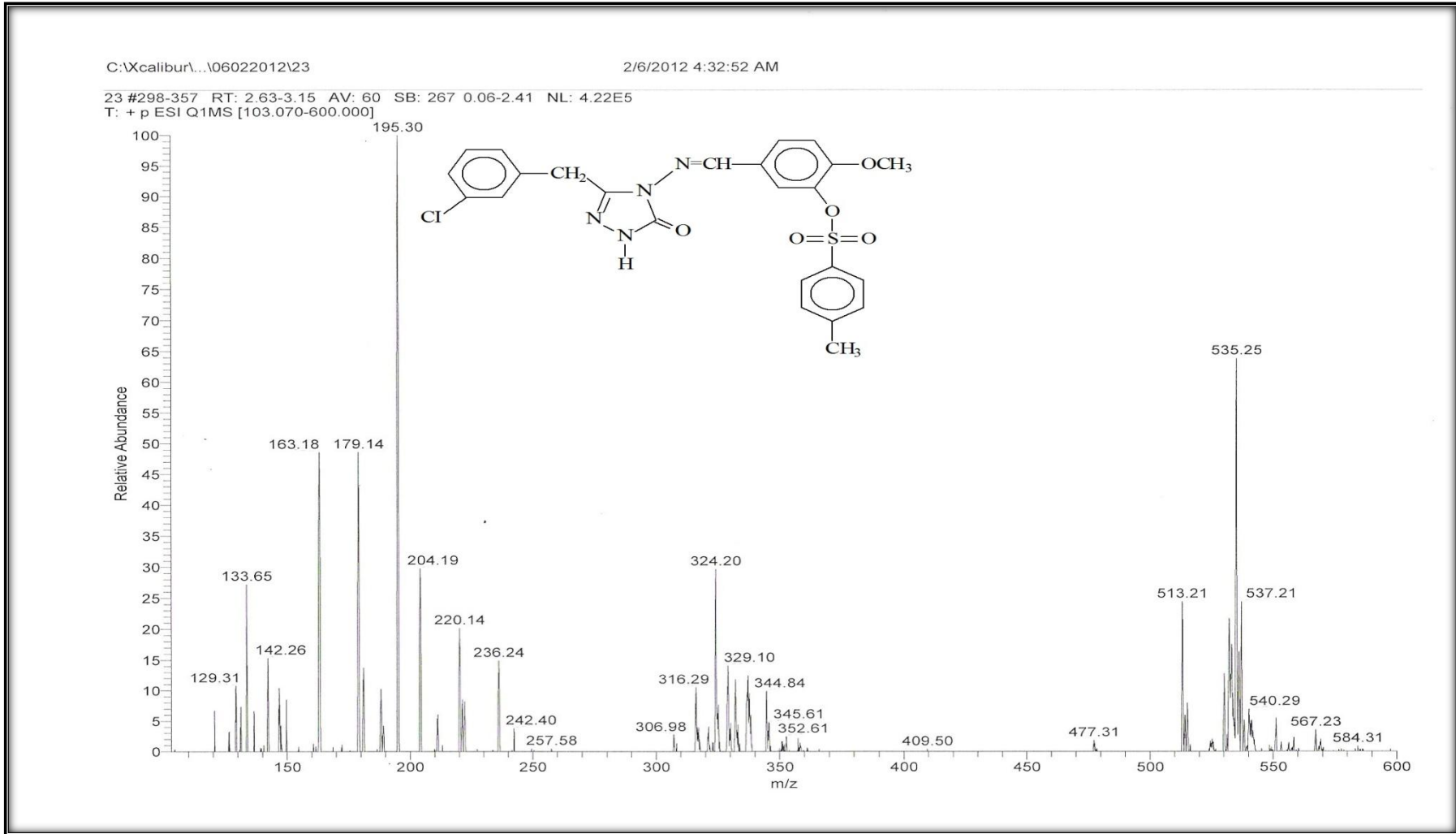
Ek Şekil 89. 131 Bileşiminin IR Spektrumu



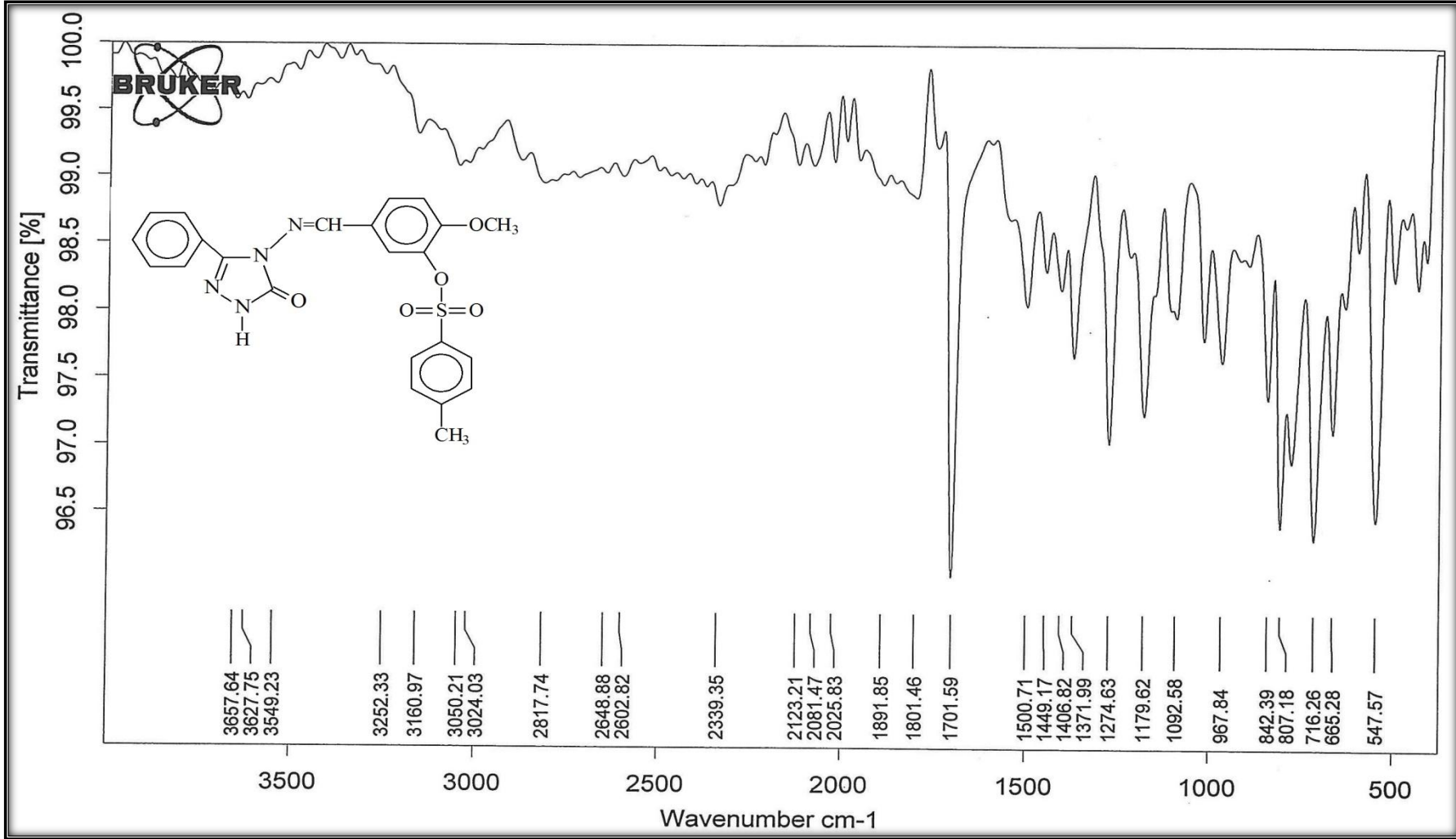
Ek Şekil 90. 131 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



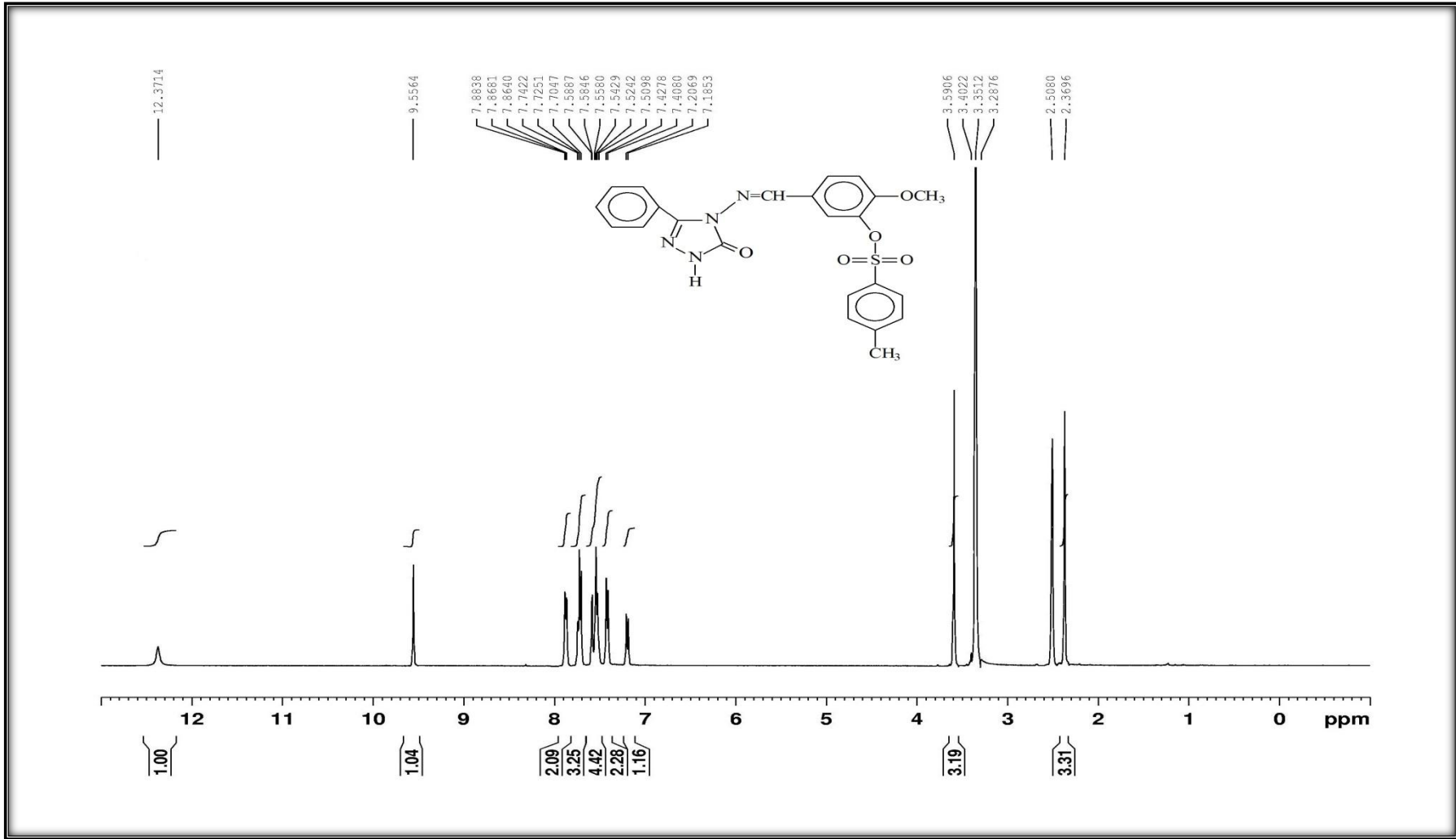
Ek Şekil 91. 131 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



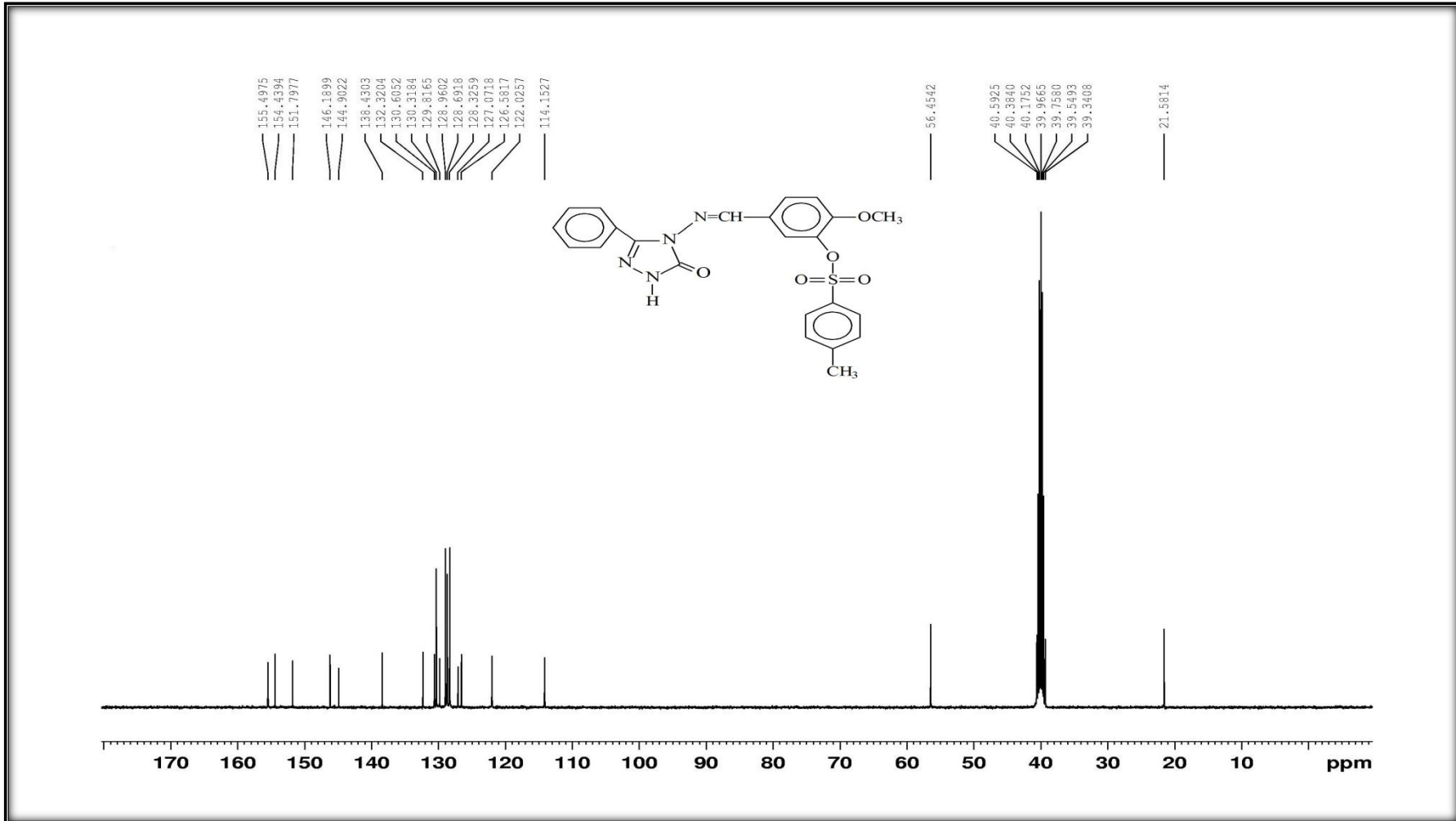
Ek Şekil 92. 131 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



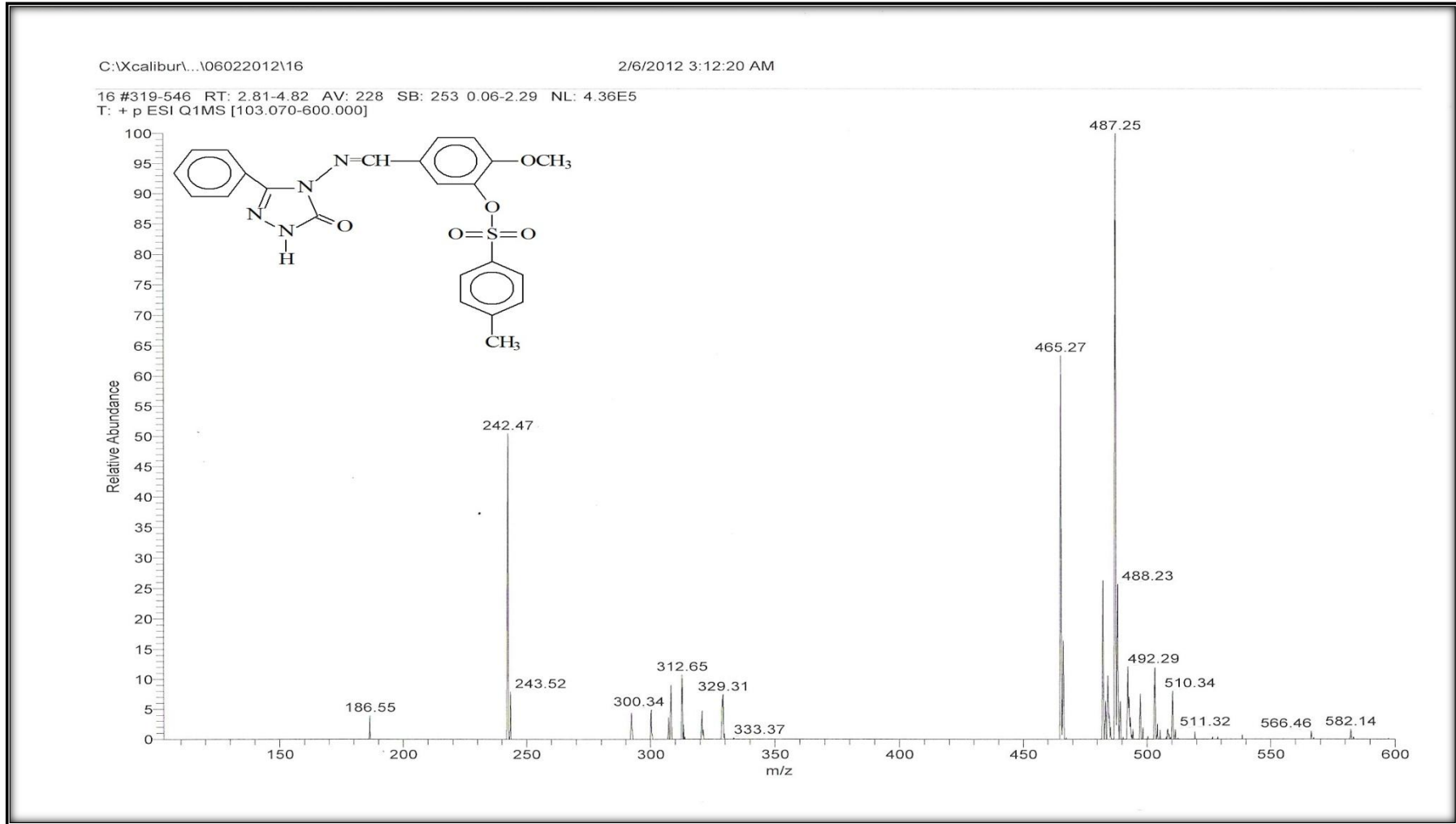
Ek Şekil 93. 132 Bileşiminin IR Spektrumu



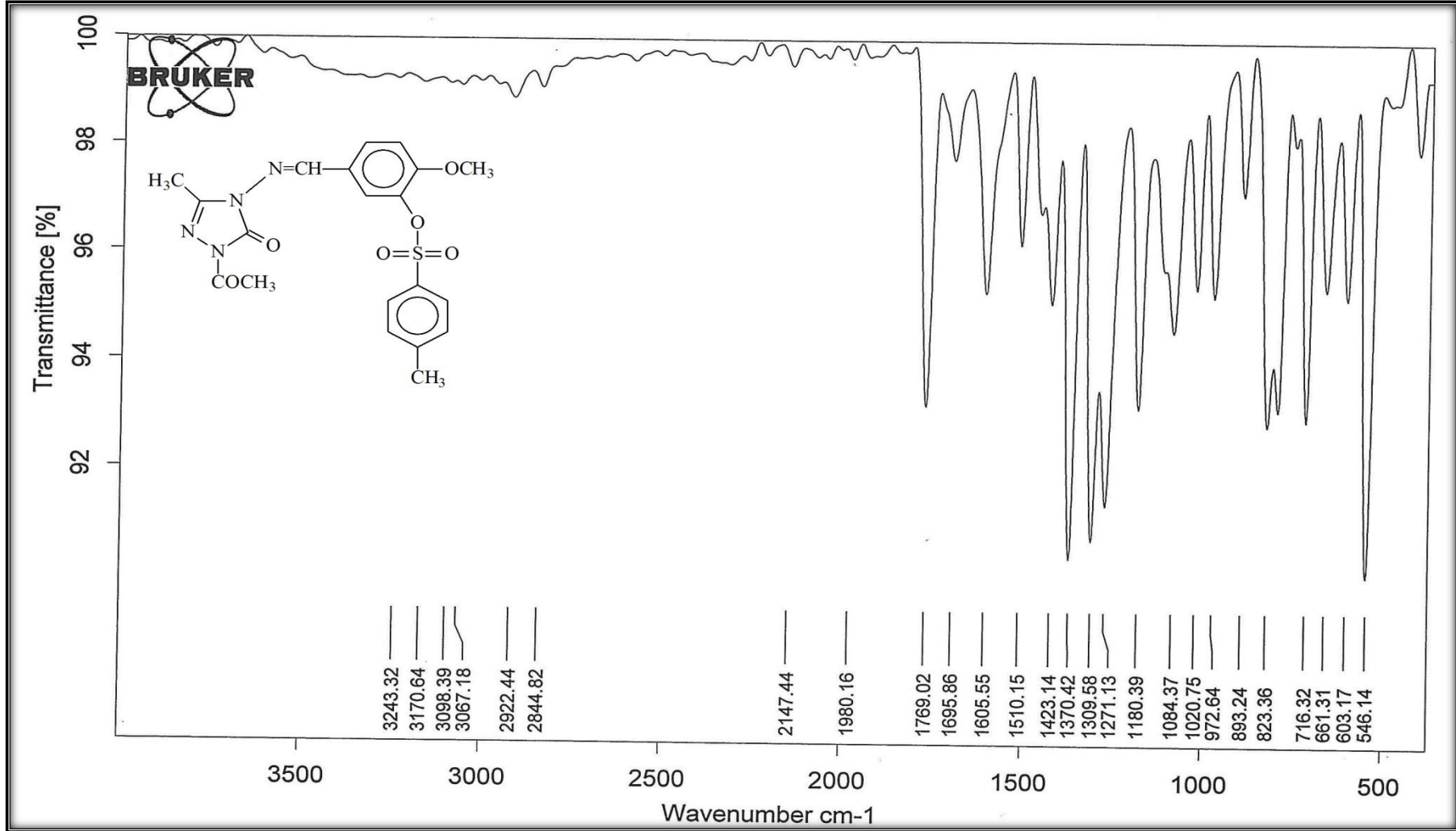
Ek Şekil 94. 132 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



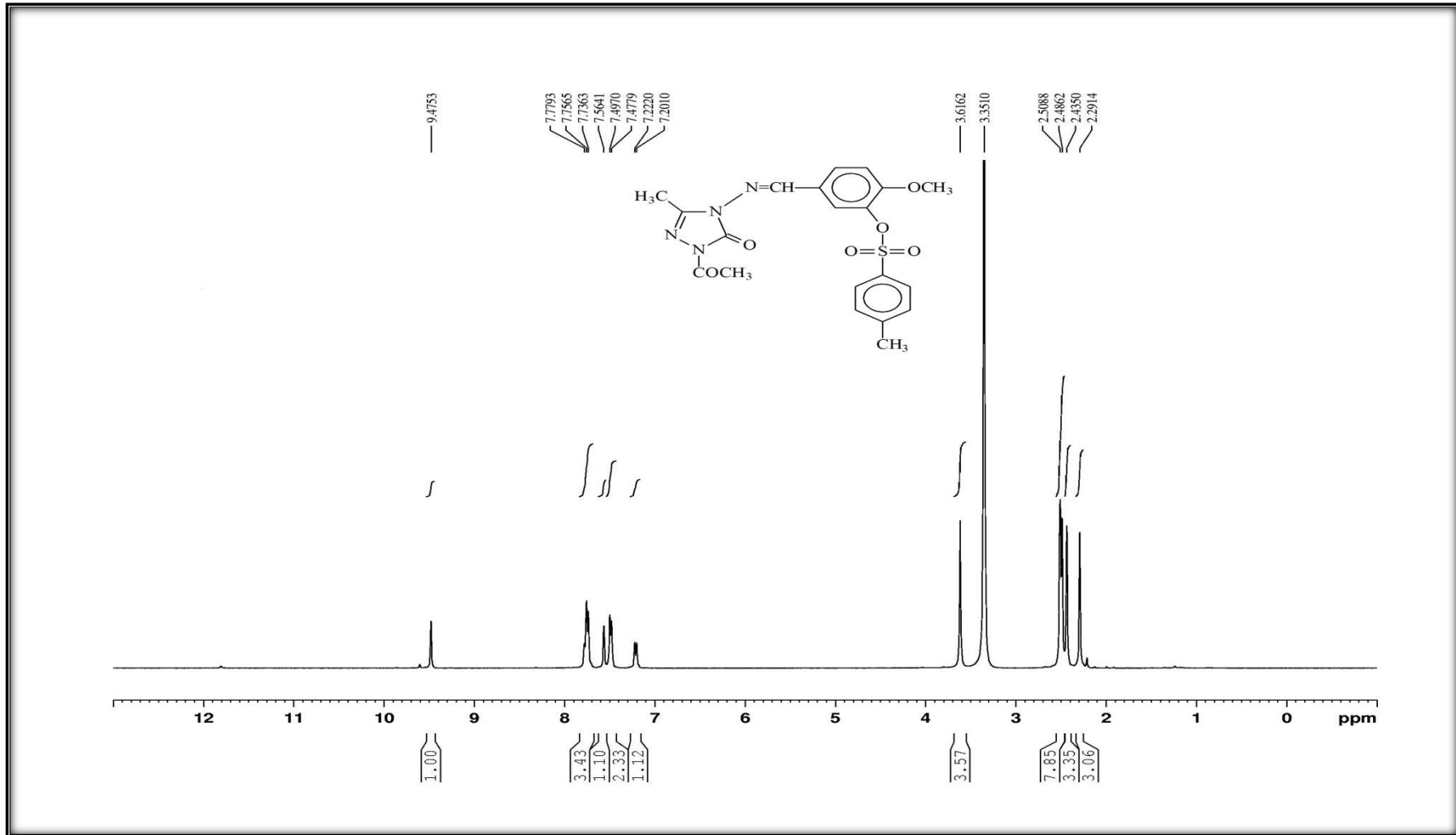
Ek Şekil 95. 132 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



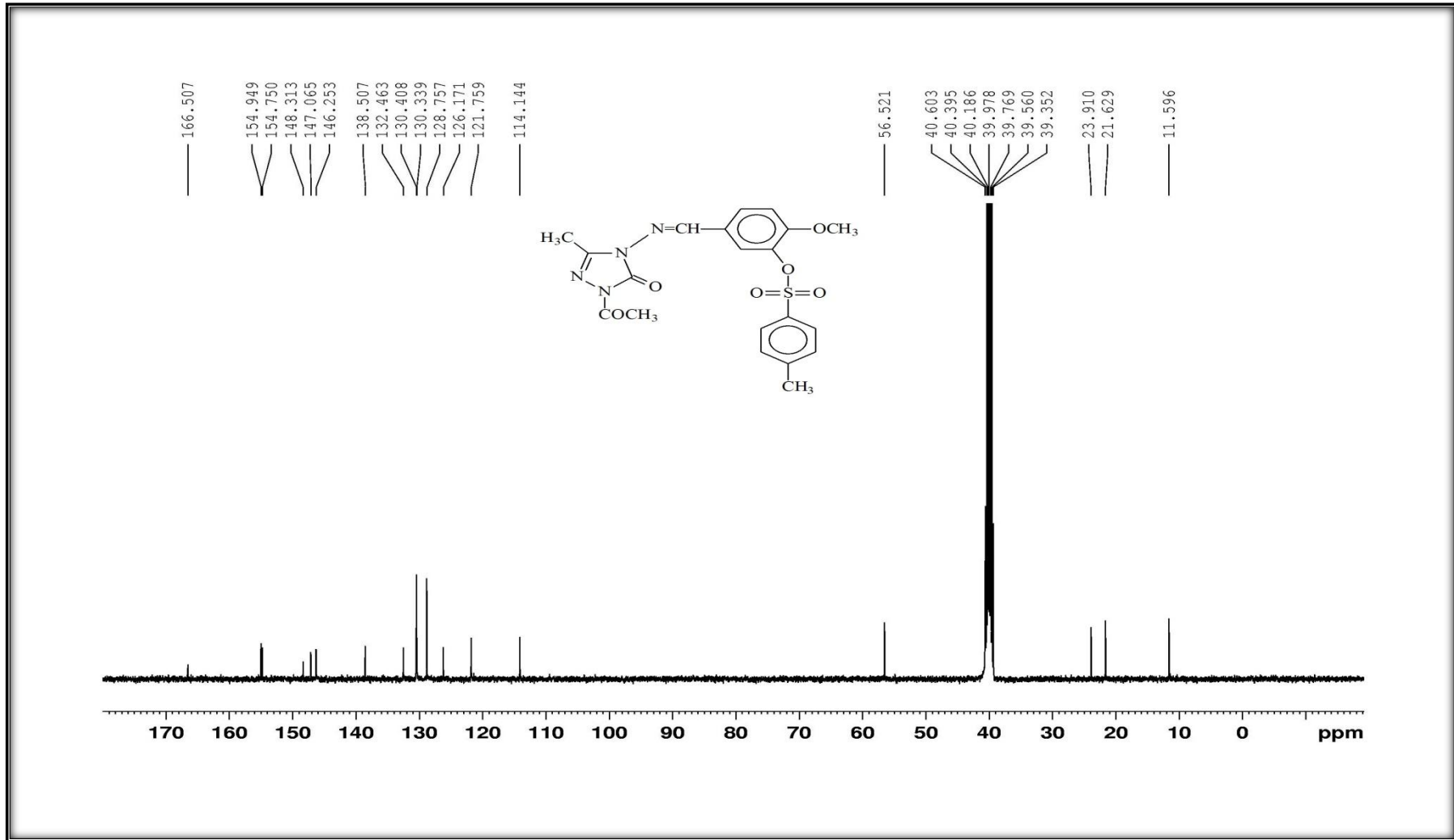
Ek Şekil 96. 132 Bileşğinin KütLe Spektrumu



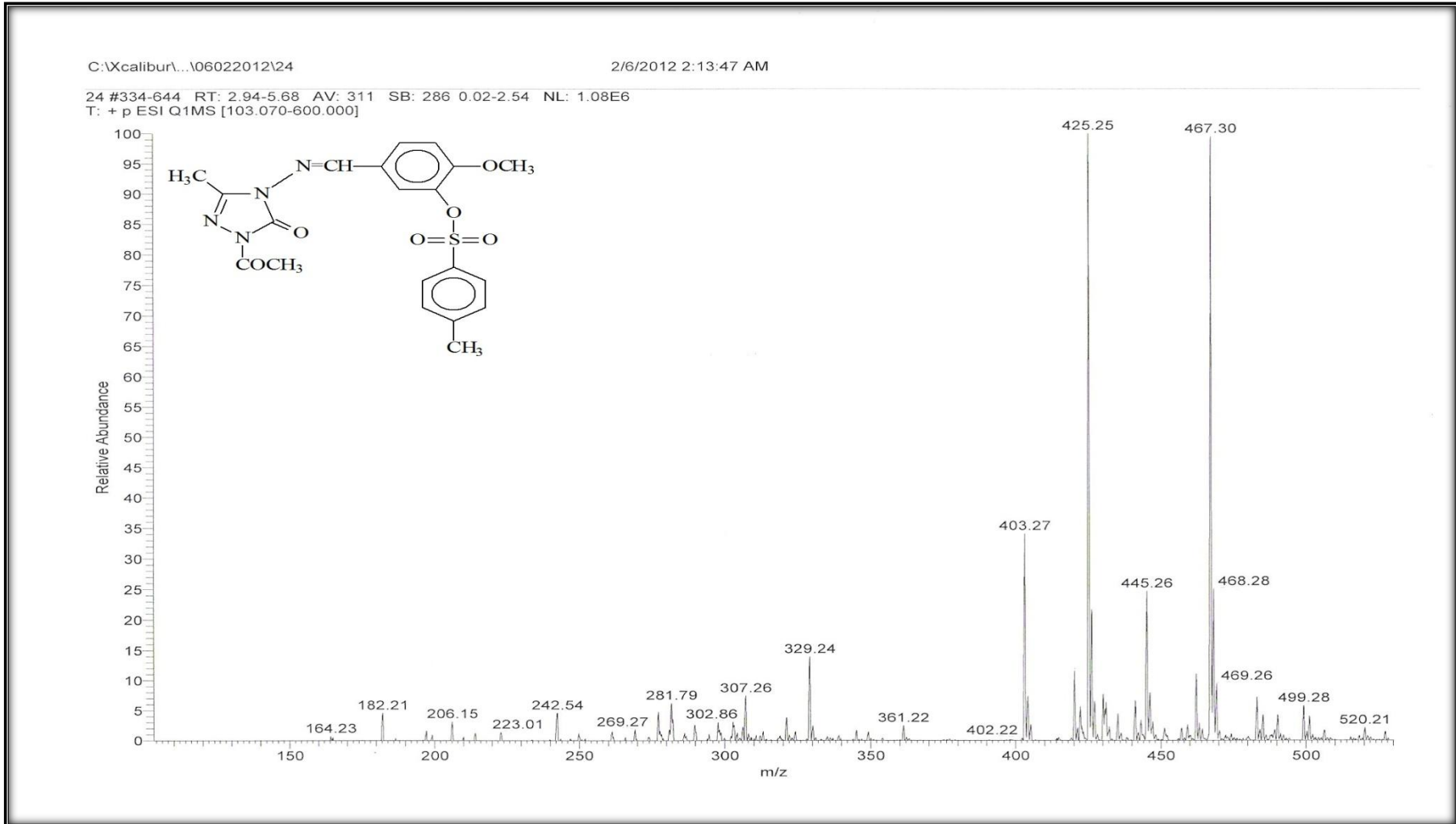
Ek Şekil 97. 134 Bileşiğinin IR Spektrumu



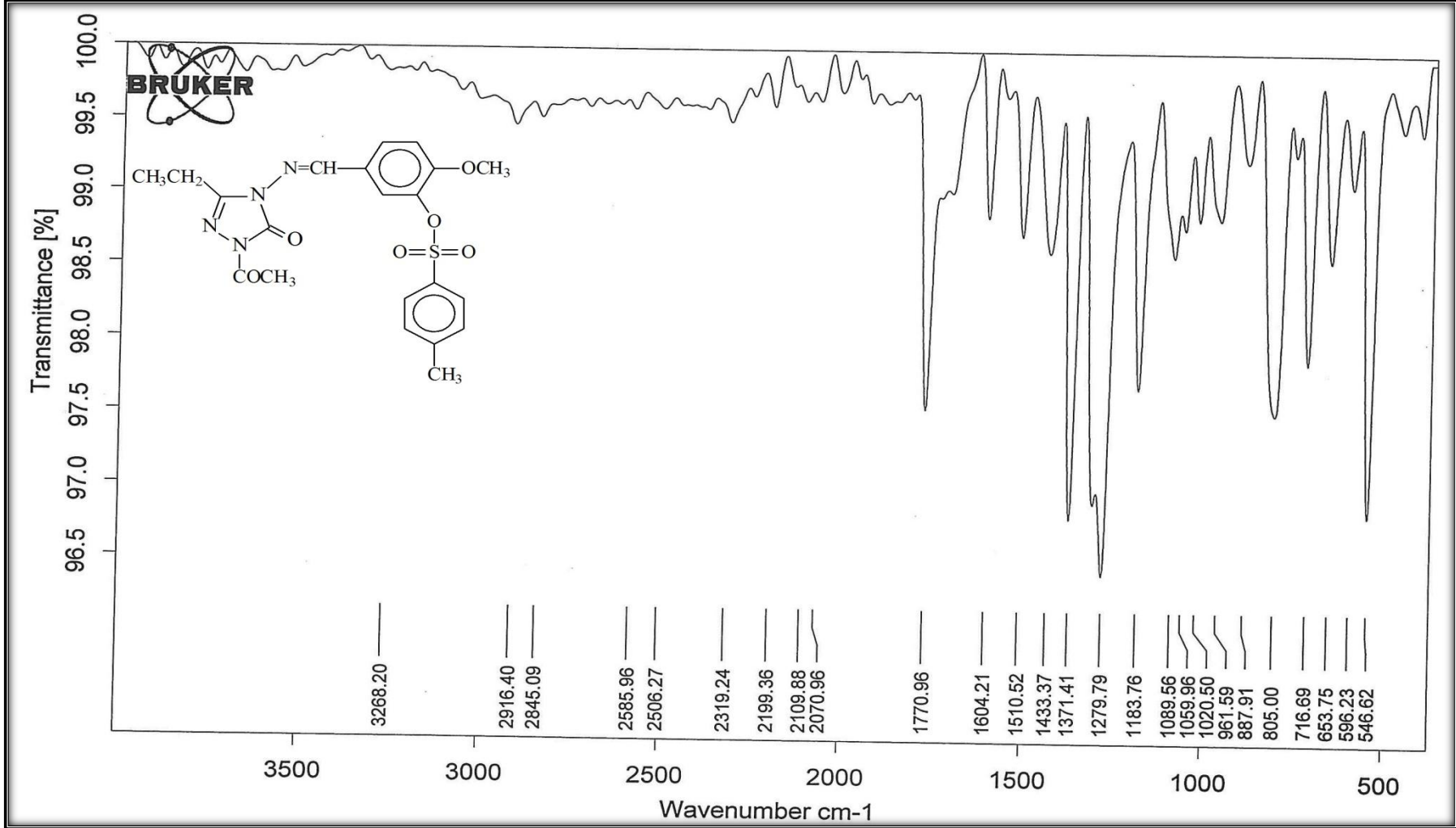
Ek Şekil 98. 134 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



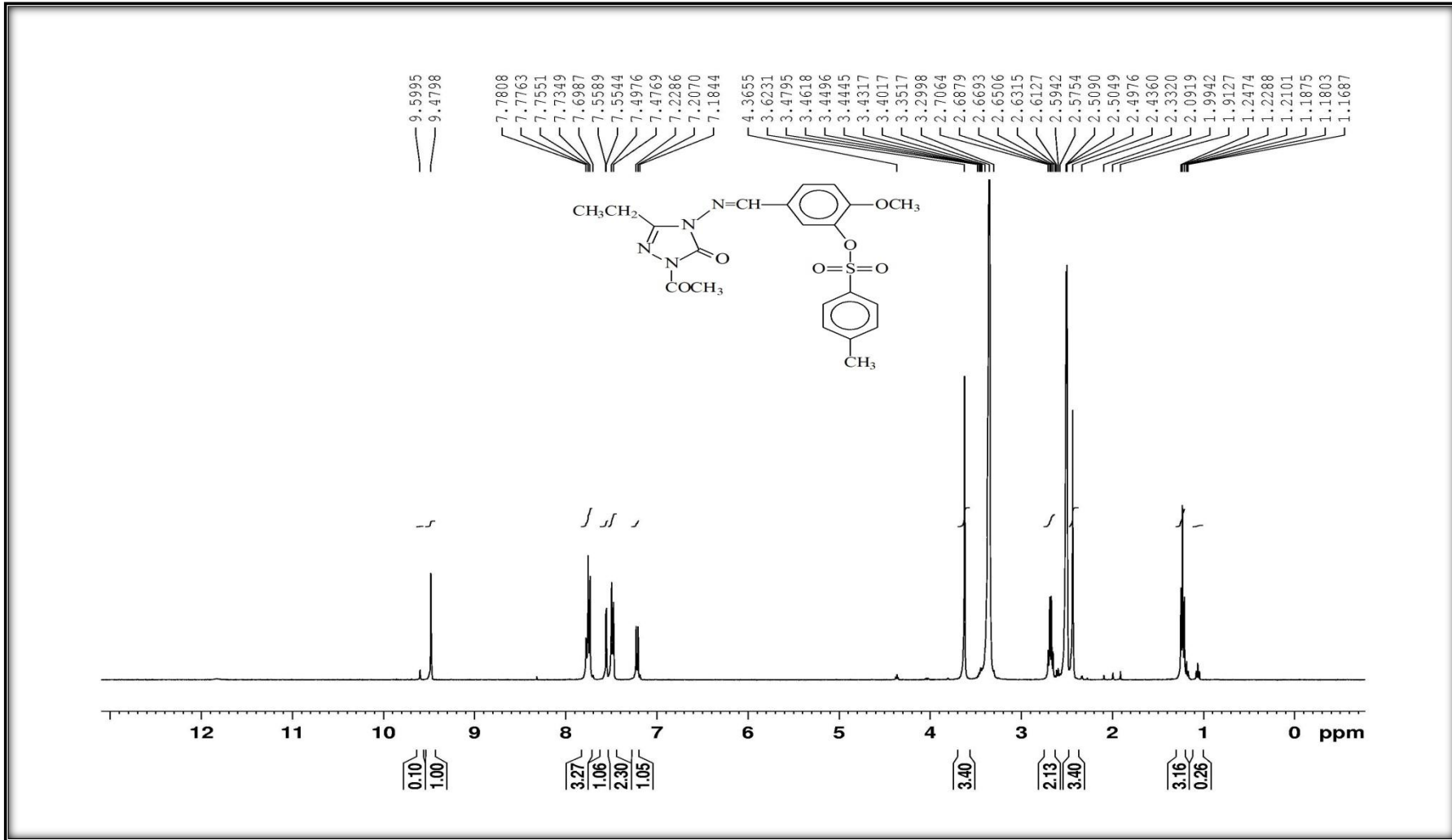
Ek Şekil 99. 134 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



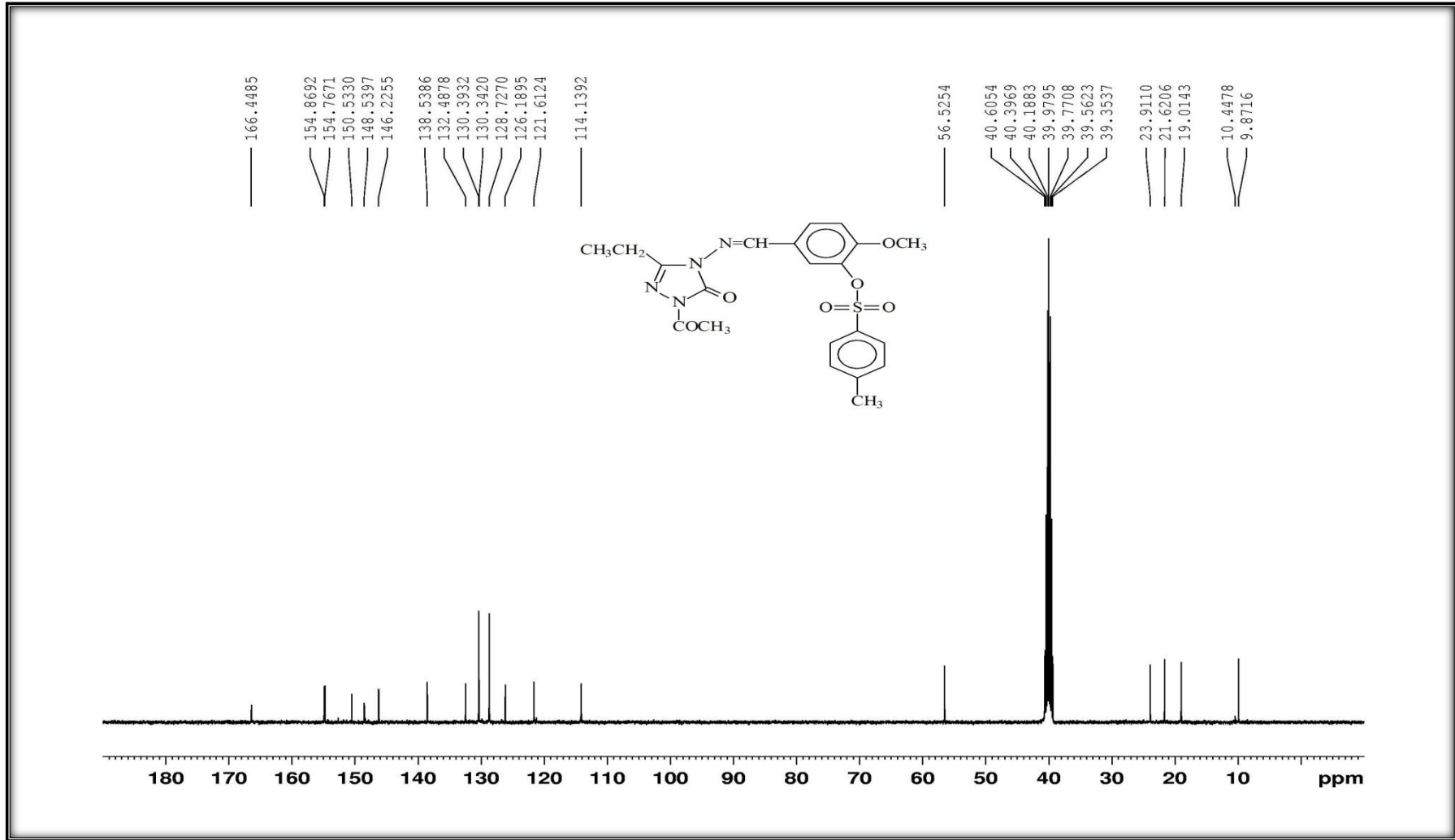
Ek Şekil 100. 134 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



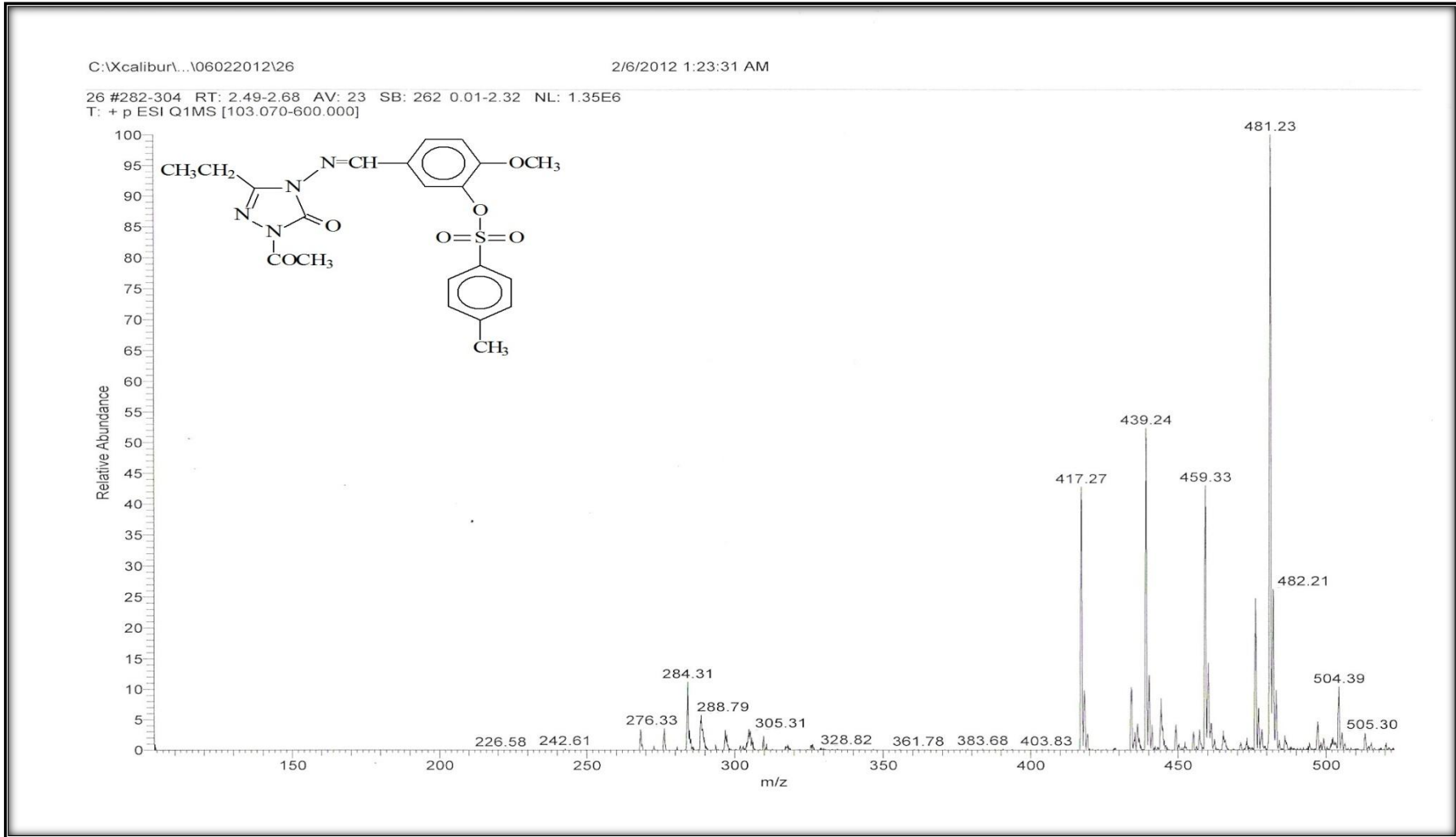
Ek Şekil 101. 135 Bileşiğinin IR Spektrumu



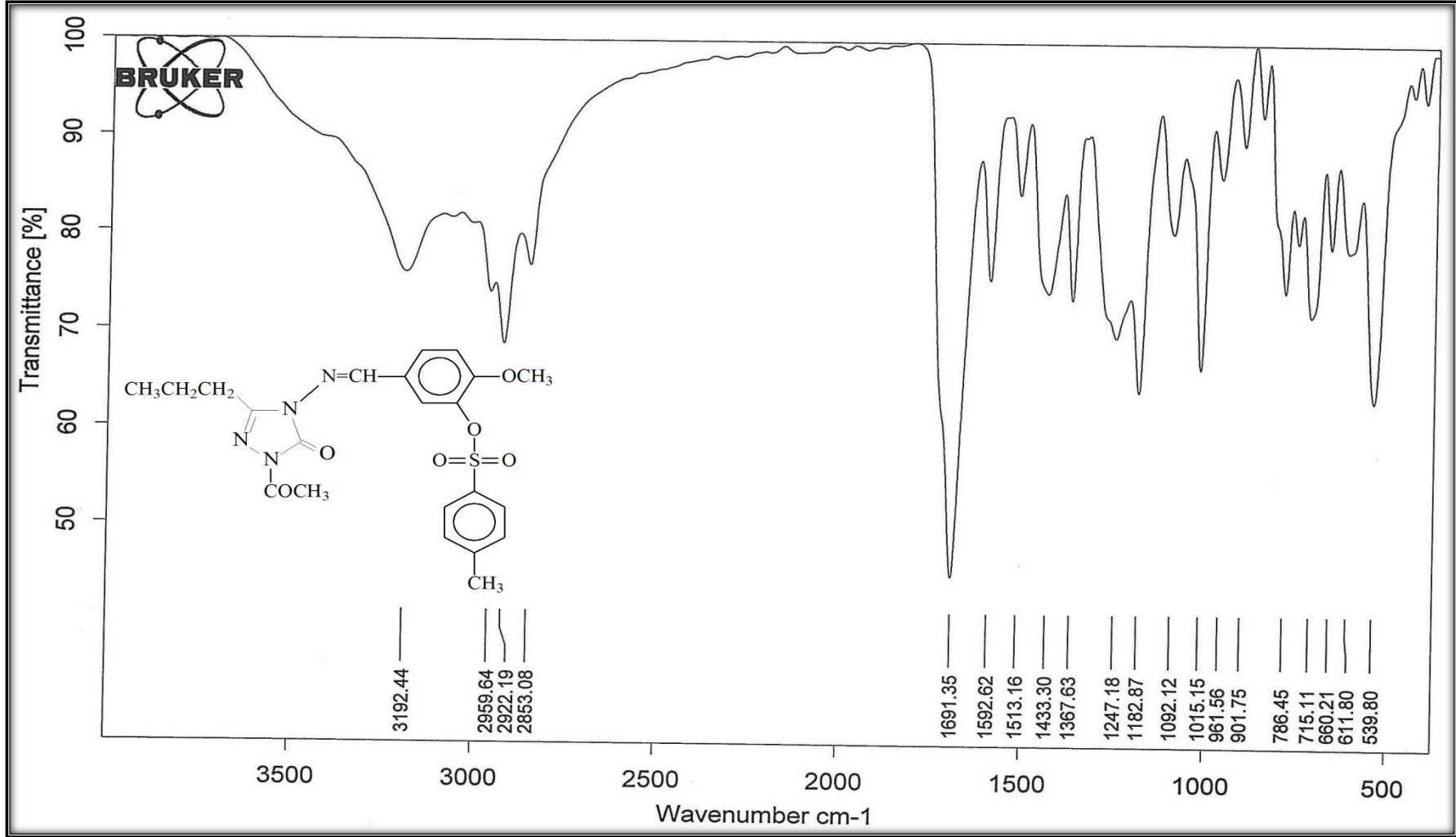
Ek Şekil 102. 135 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



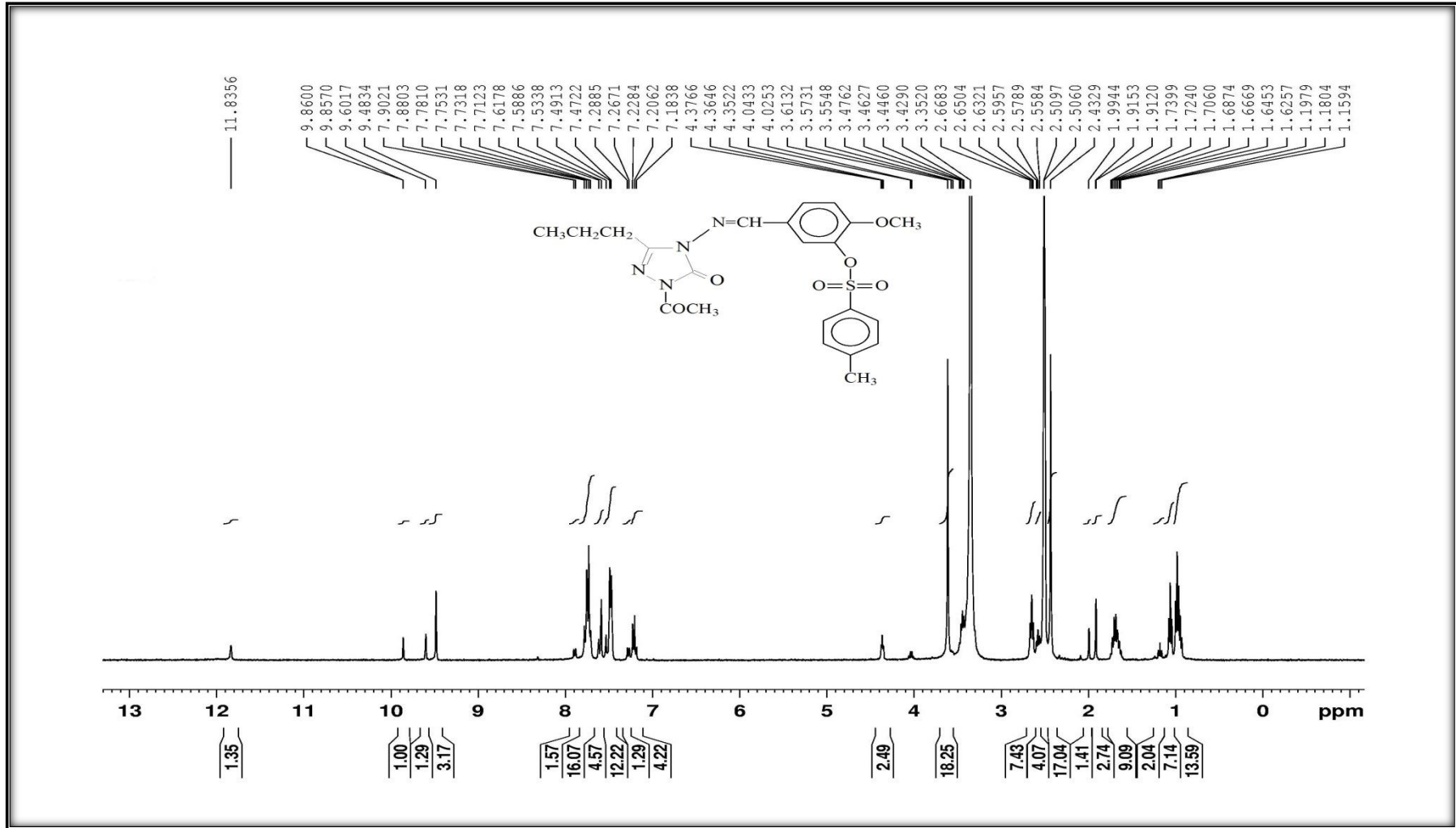
Ek Şekil 103. 135 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



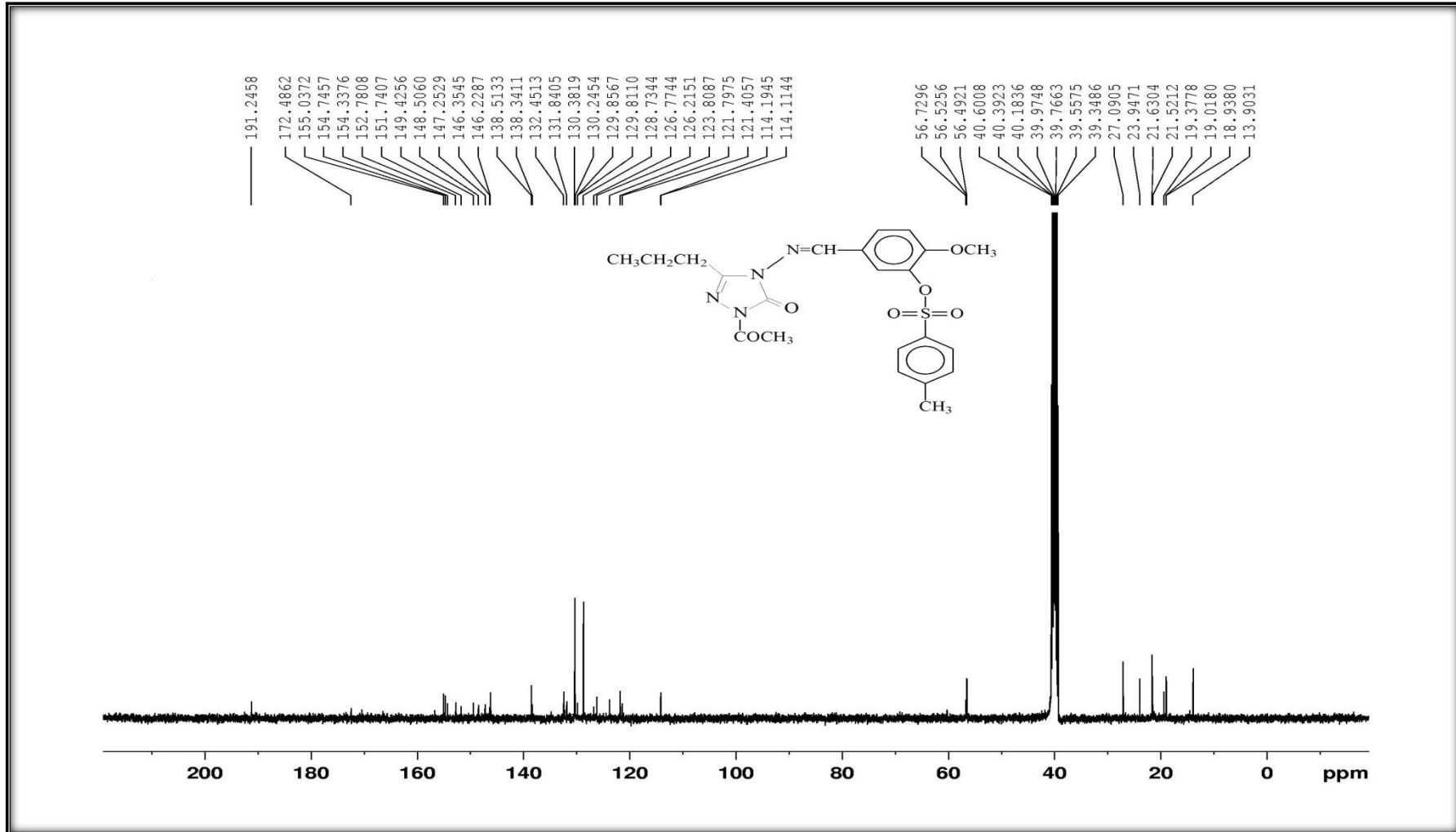
Ek Şekil 104. 135 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



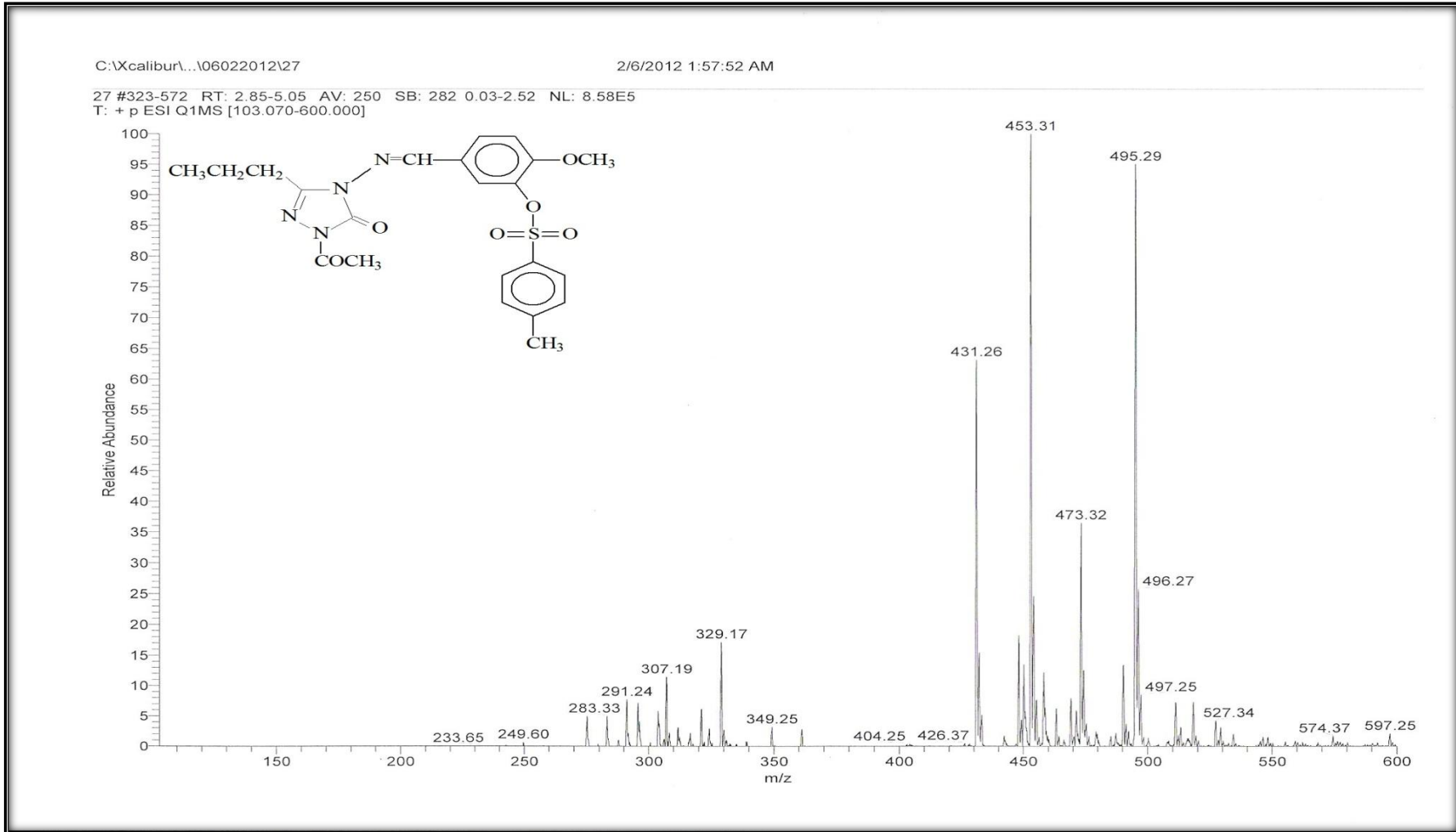
Ek Şekil 105. 136 Bileşiğinin IR Spektrumu



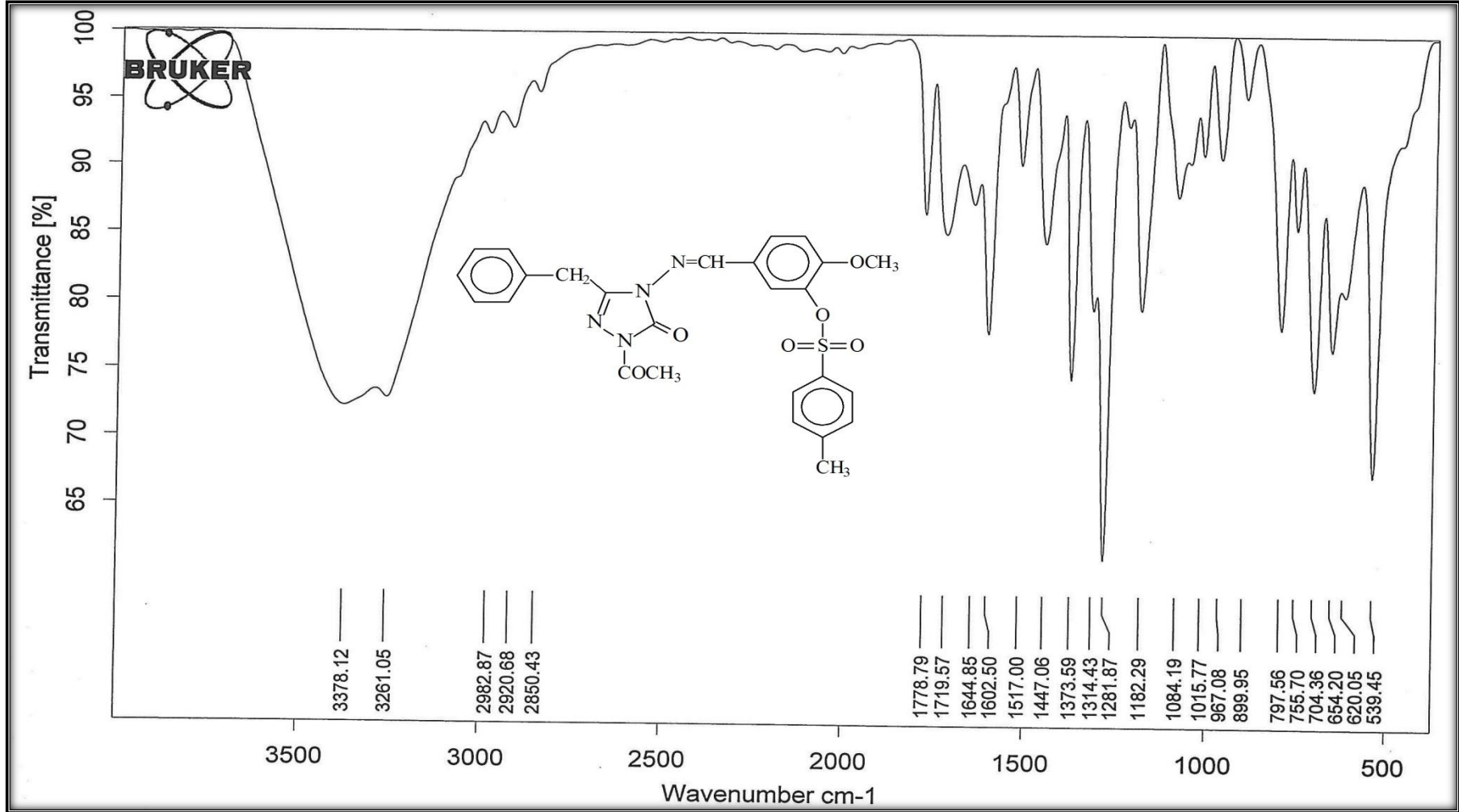
Ek Şekil 106. 136 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



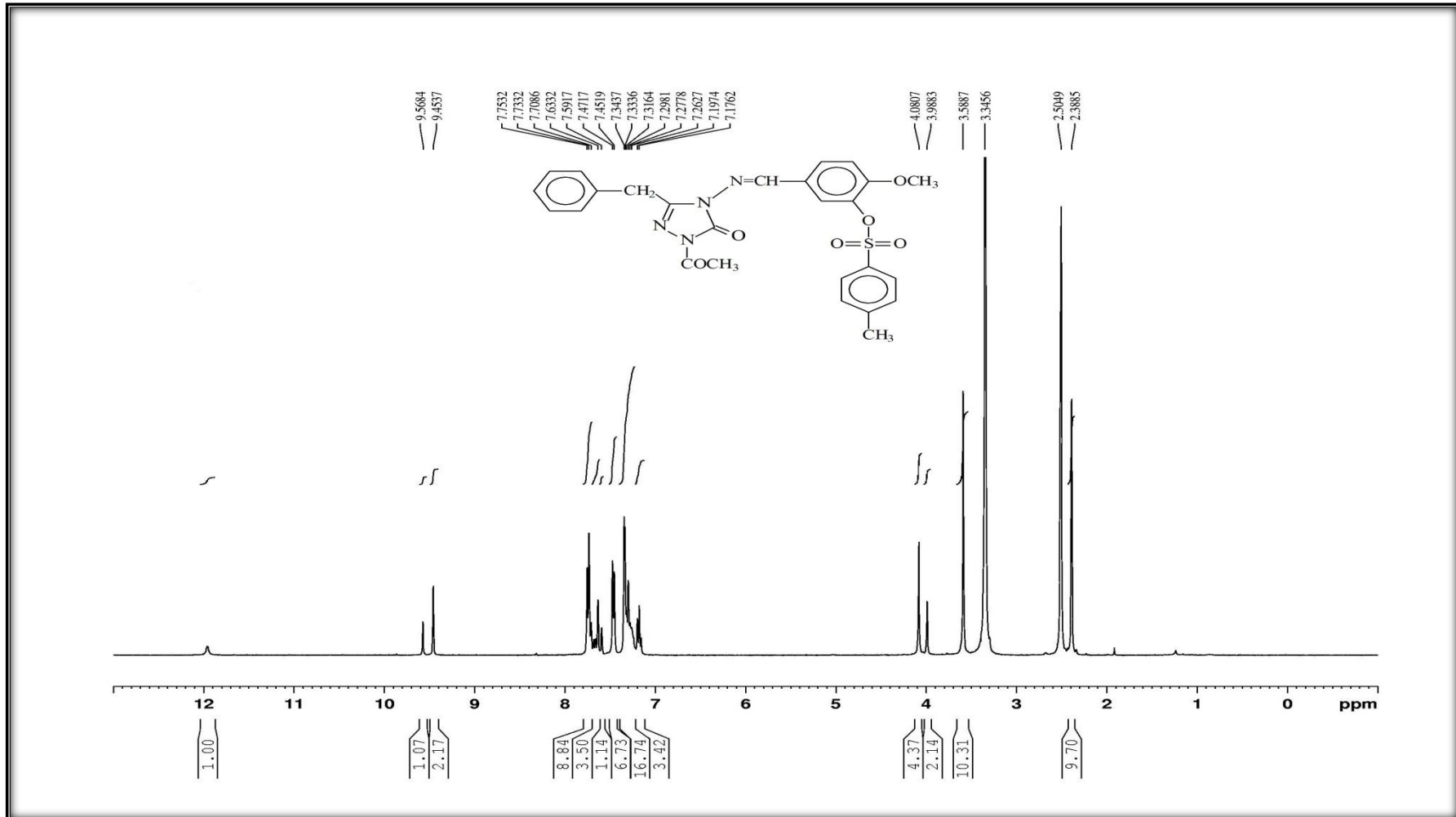
Ek Şekil 107. 136 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



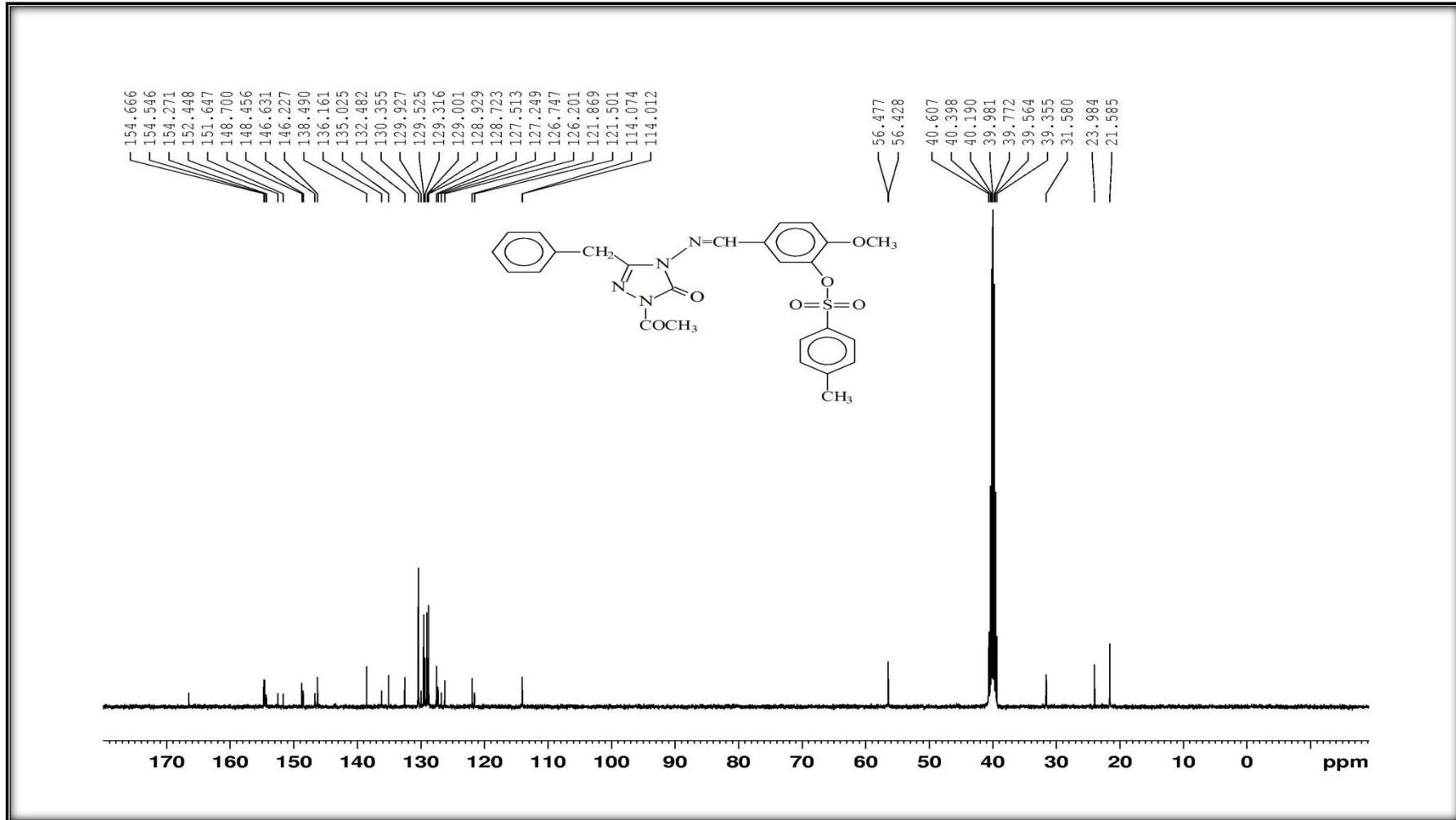
Ek Şekil 108. 136 Bileşğinin Kütle Spektrumu



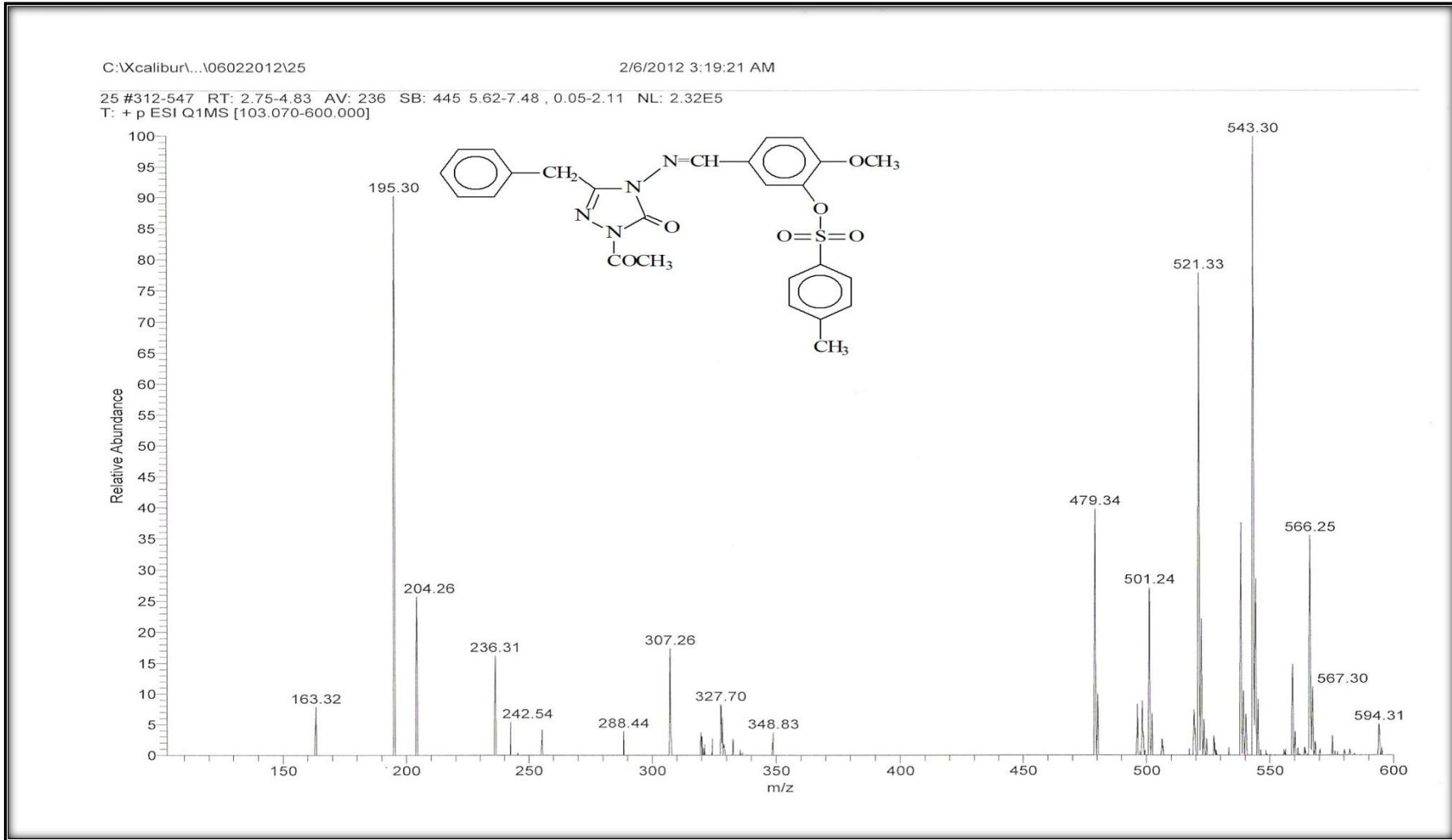
Ek Şekil 109. 137 Bileşiğinin IR Spektrumu



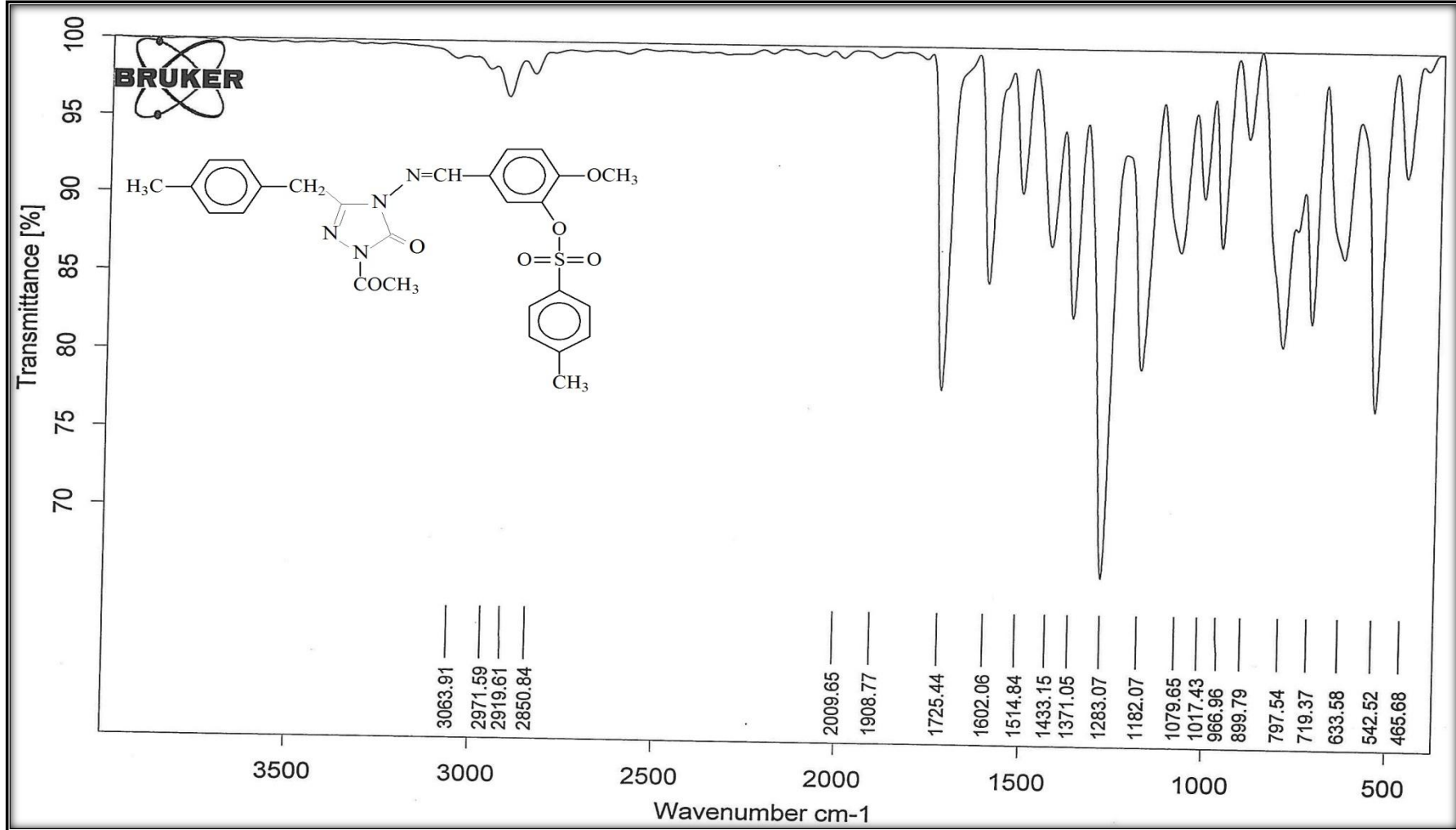
Ek Şekil 110. 137 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



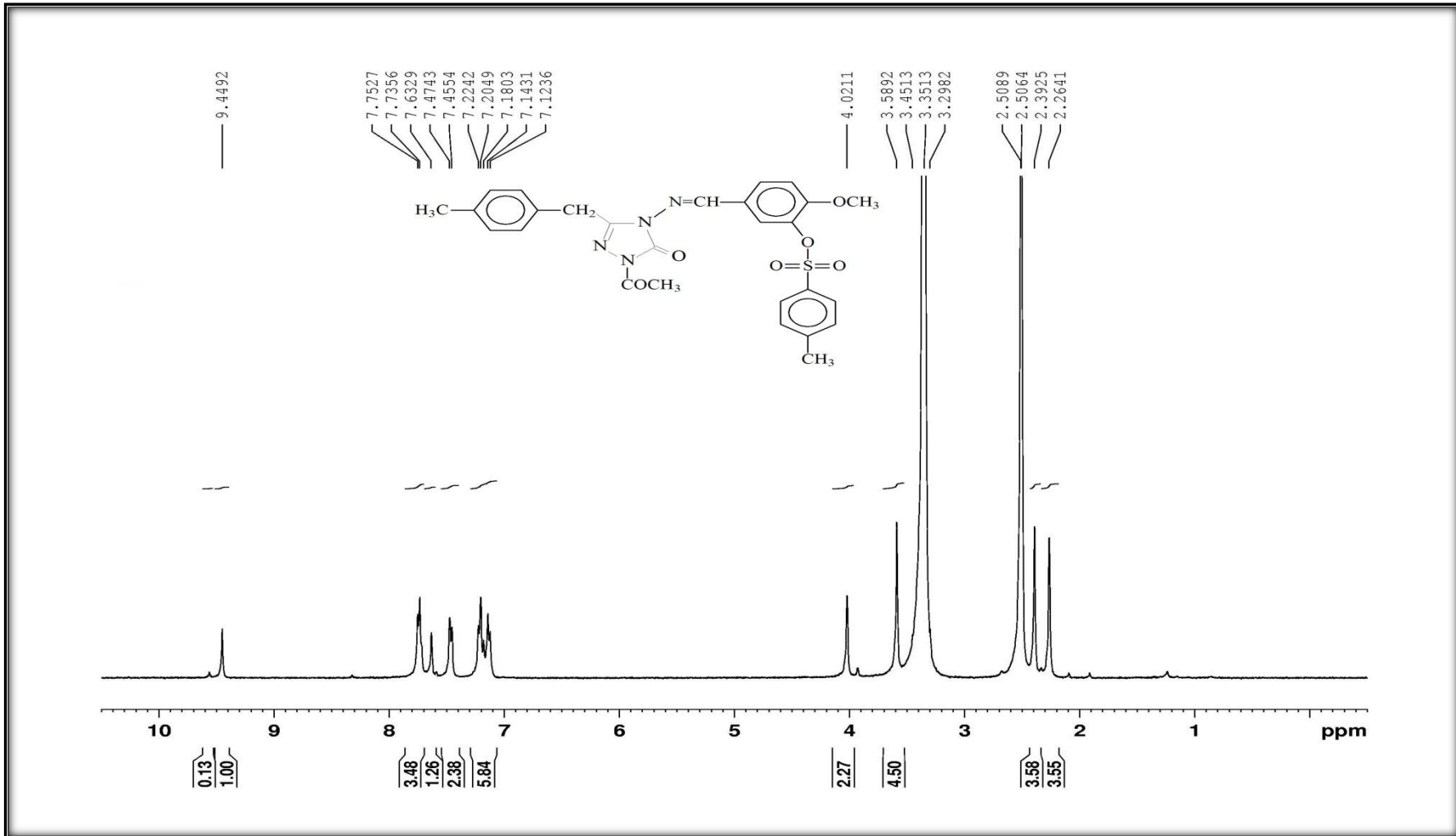
Ek Şekil 111. 137 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



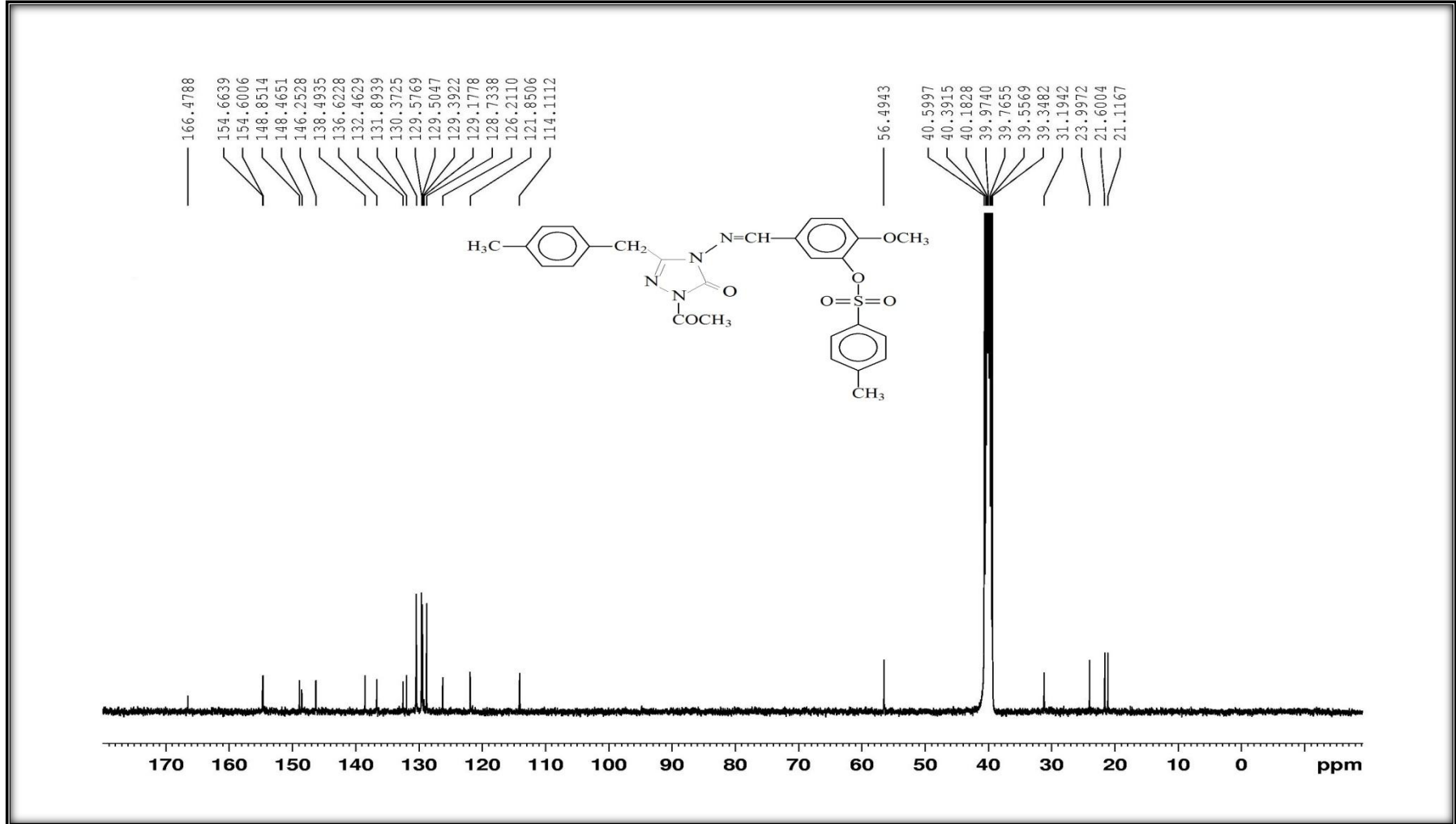
Ek Şekil 112. 137 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



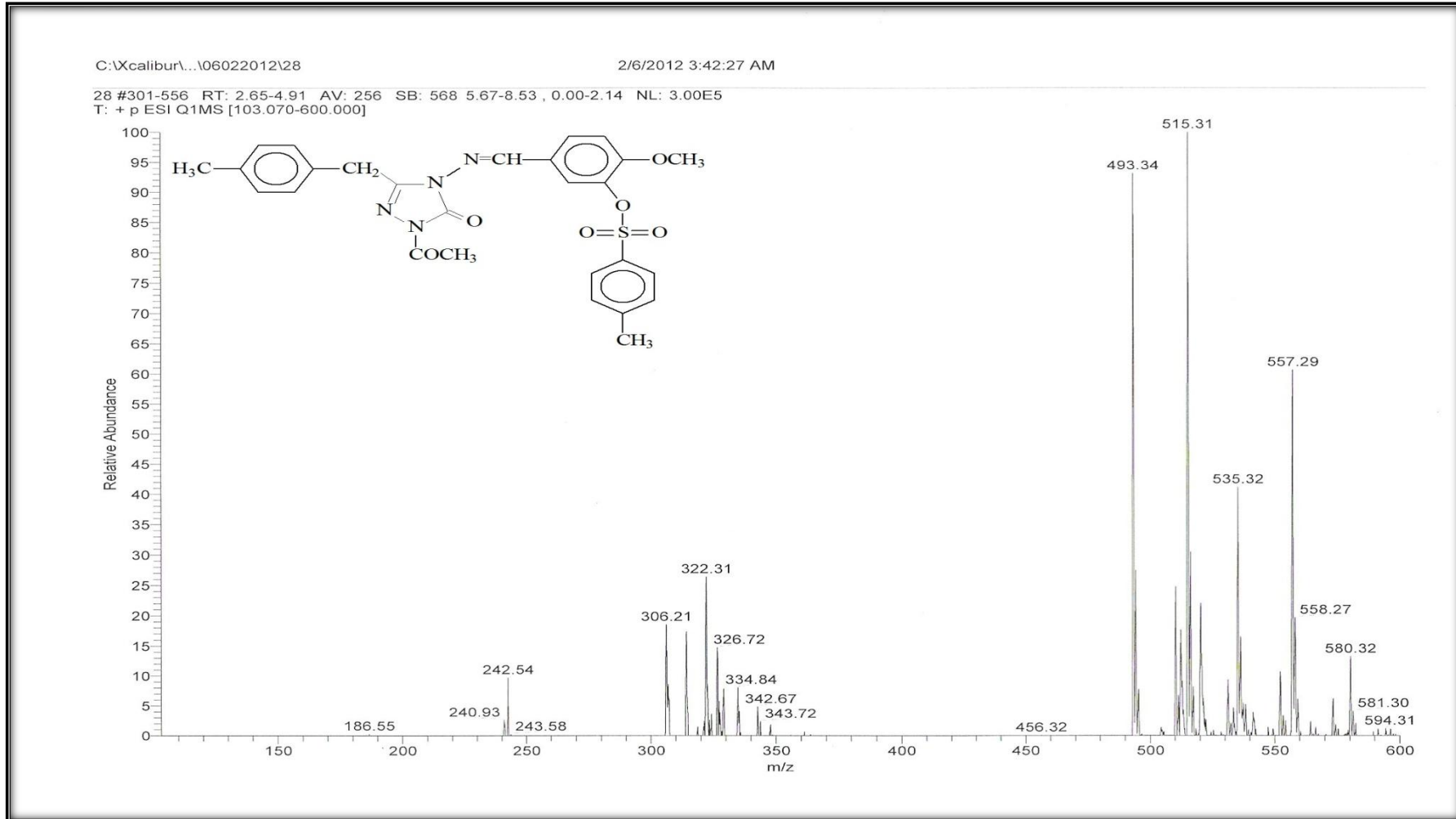
Ek Şekil 113. 138 Bileşiğinin IR Spektrumu



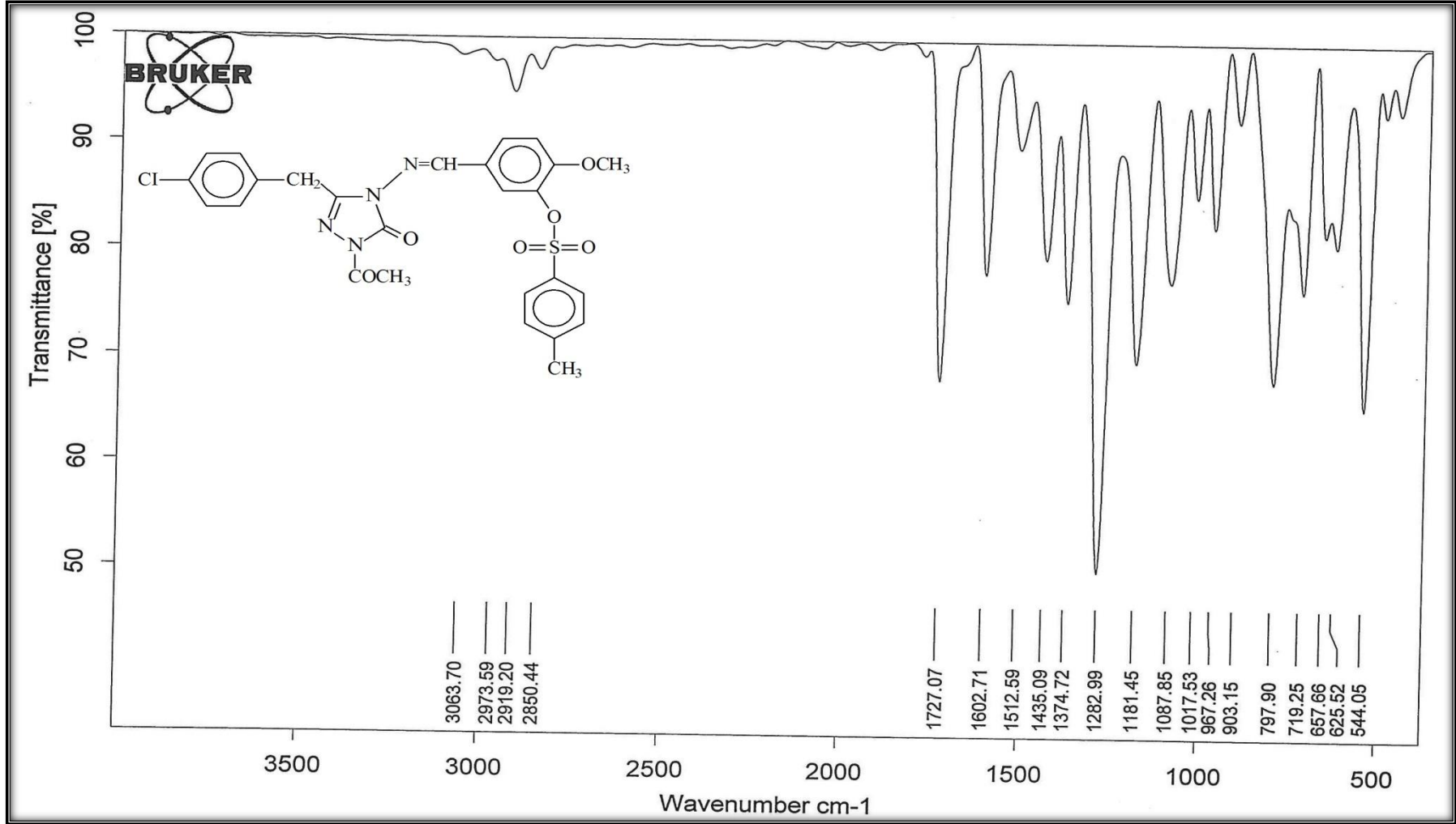
Ek Şekil 114. 138 Bileşğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



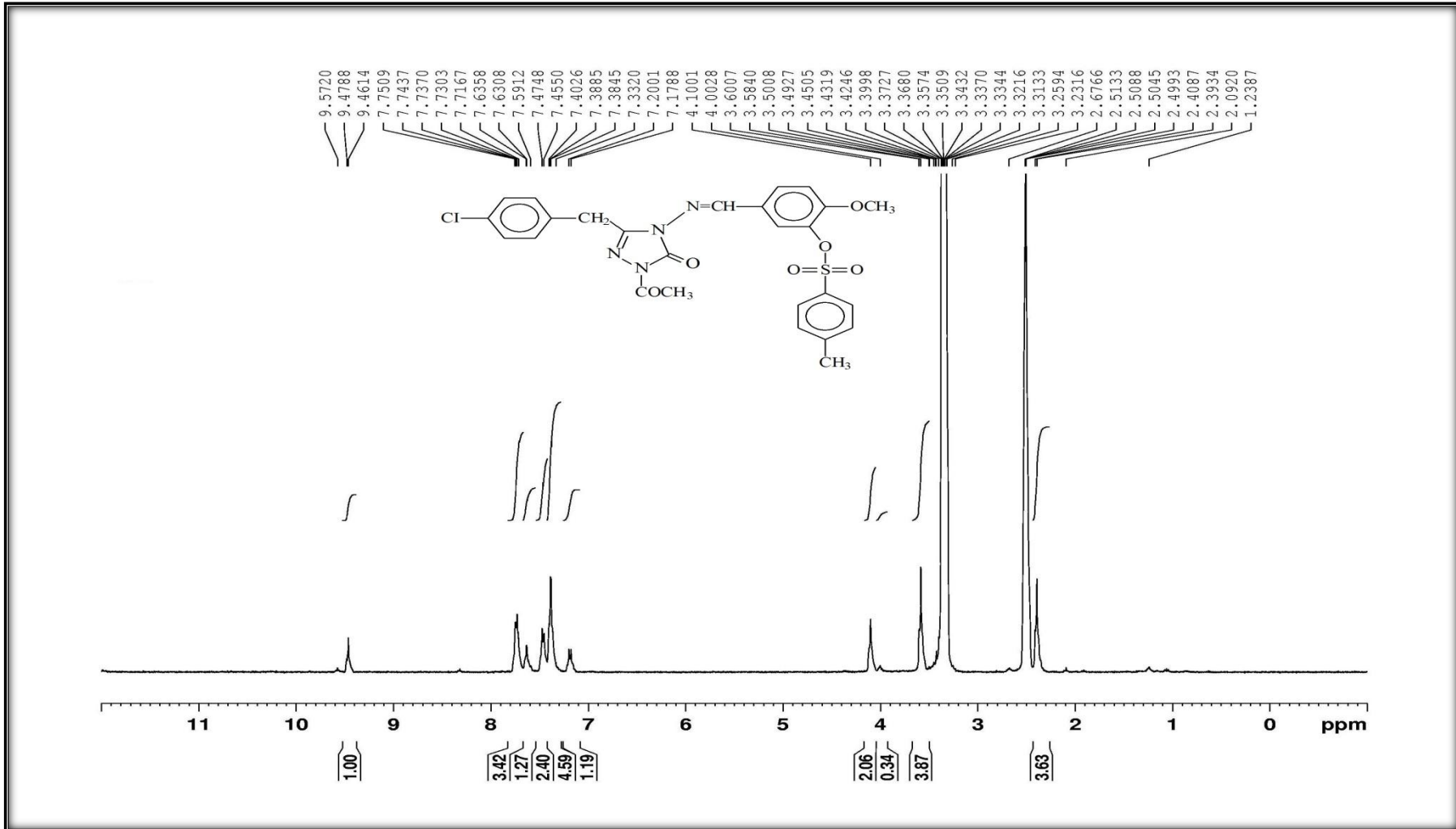
Ek Şekil 115. 138 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu



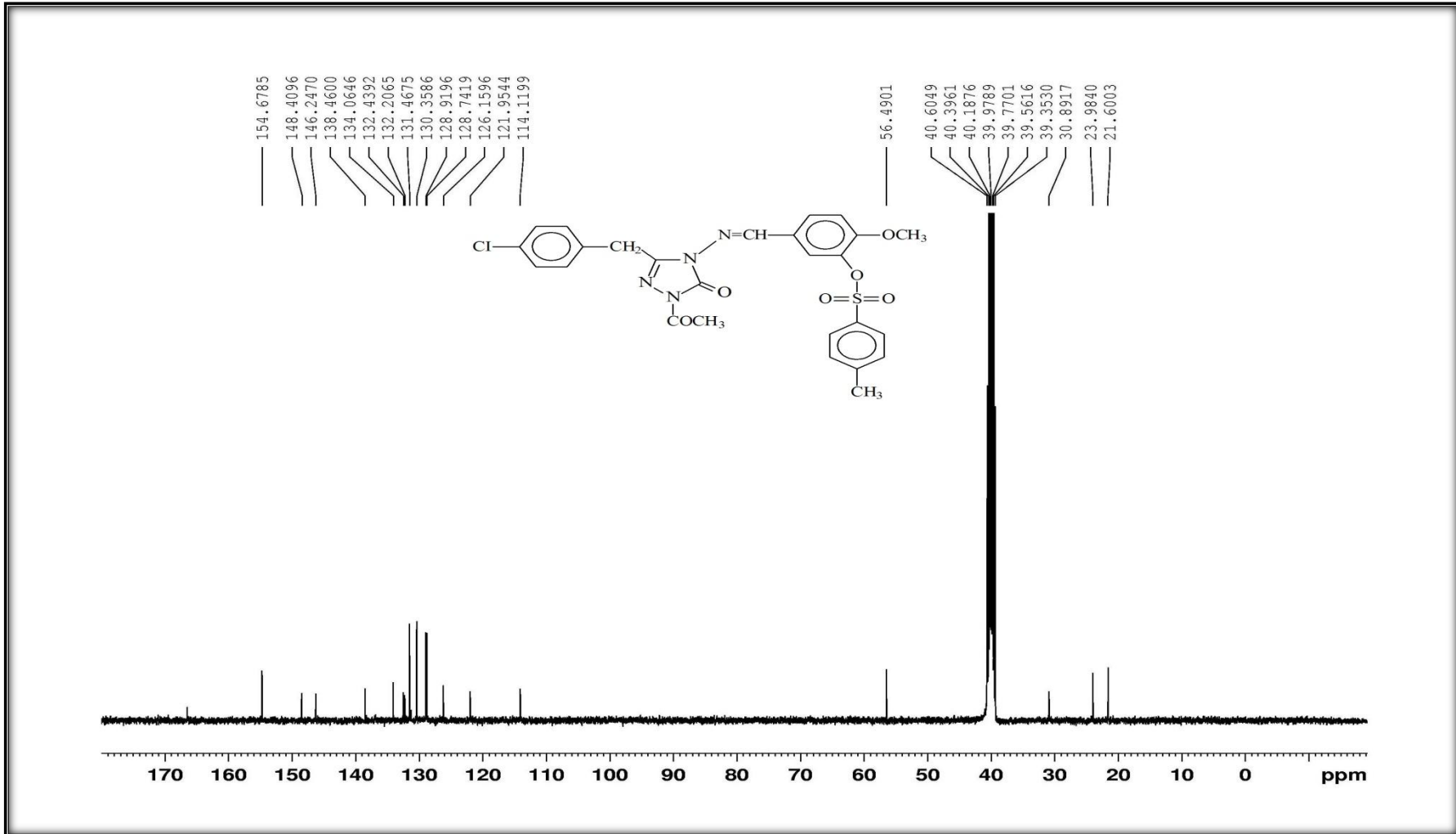
Ek Şekil 116. 138 Bileşiğinin Kütle Spektrumu



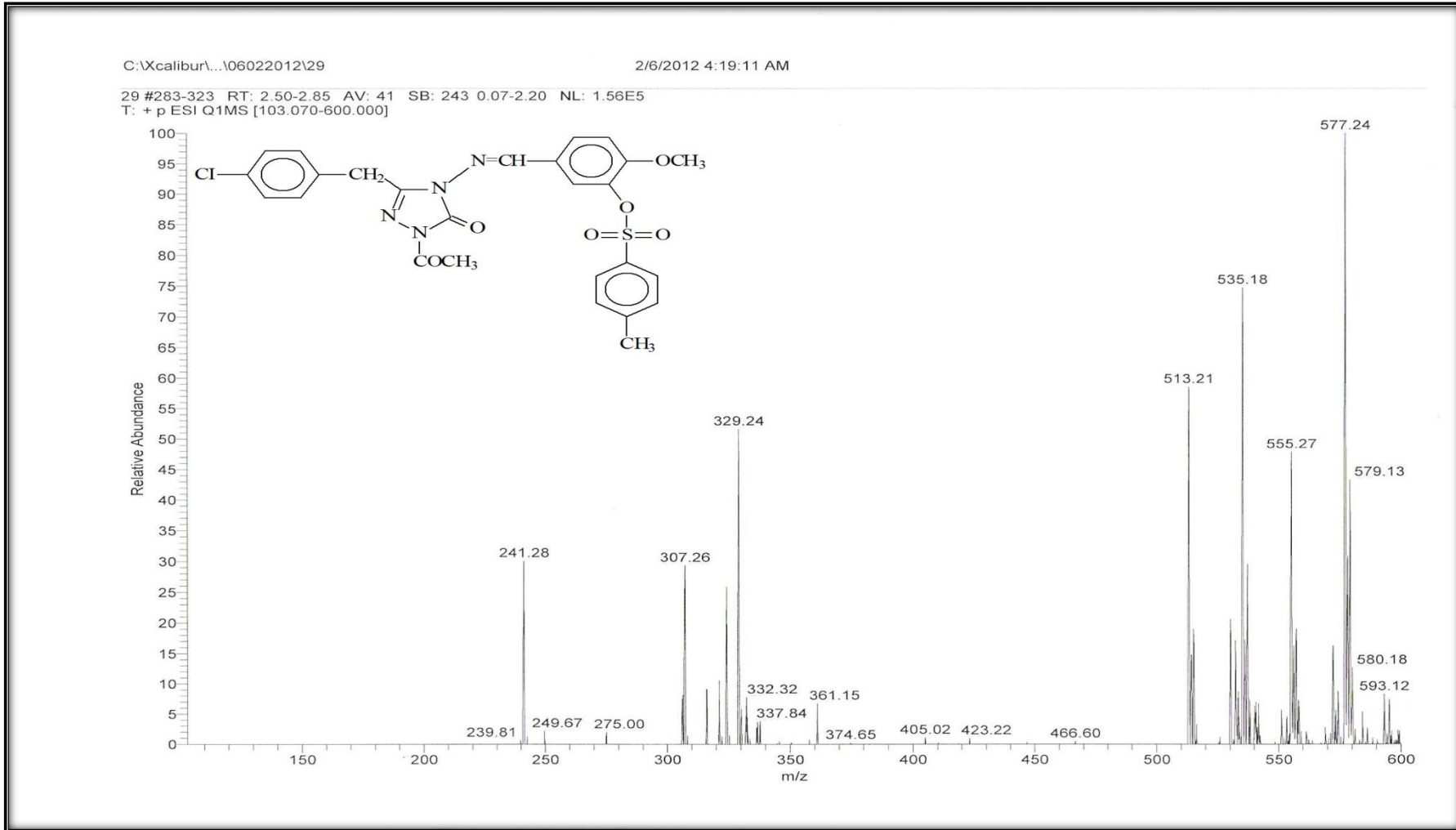
Ek Şekil 117. 139 Bileşiğinin IR Spektrumu



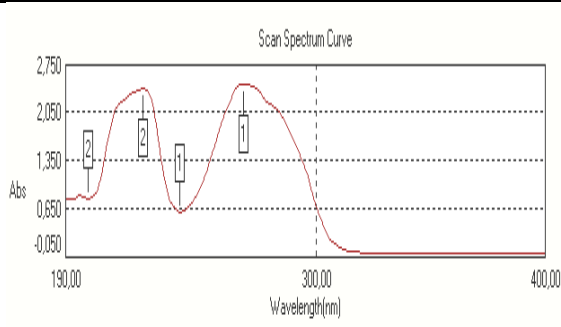
Ek Şekil 118. 139 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 119. 139 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO-d_6) Spektrumu

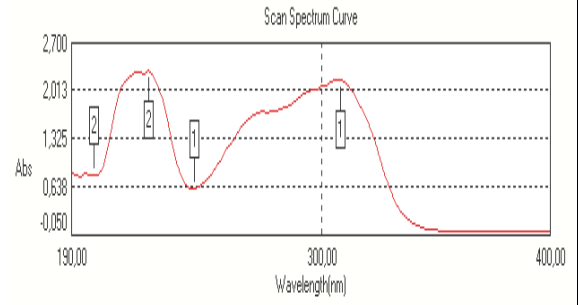


Ek Şekil 120. 139 Bileşiminin Kütle Spektrumu



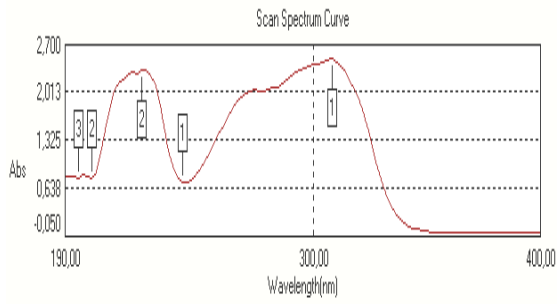
Ek Şekil 121. 105 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	268,00	2,491
2	Peak	224,00	2,413



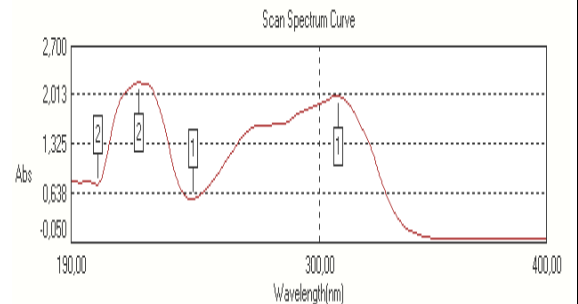
Ek Şekil 122. 107 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,186
2	Peak	224,00	2,309
3	peak	220,00	2,299



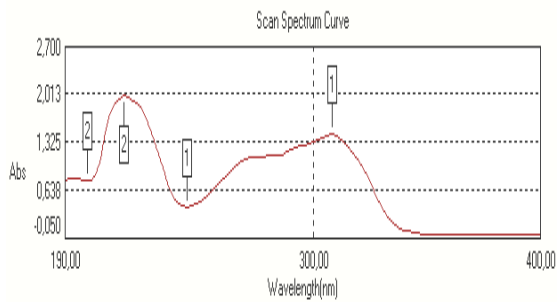
Ek Şekil 123. 108 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,508
2	peak	274,00	2,055
2	Peak	224,00	2,348
3	peak	220,00	2,321



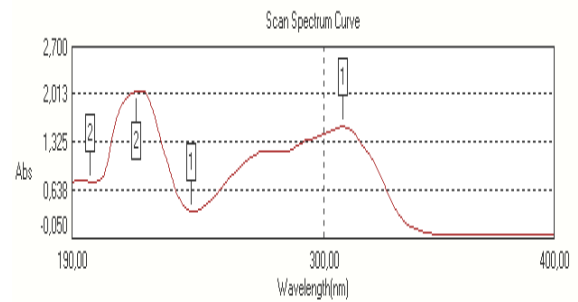
Ek Şekil 124. 109 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,017
2	Peak	220,00	2,199



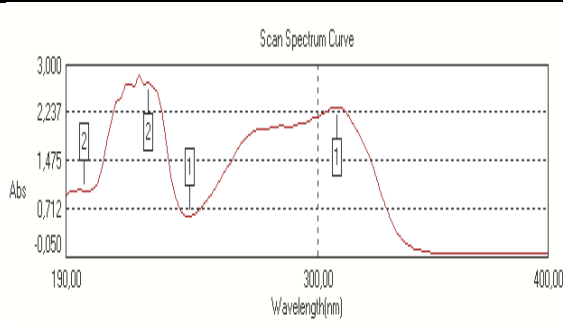
Ek Şekil 125. 110 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,440
2	Peak	216,00	2,004



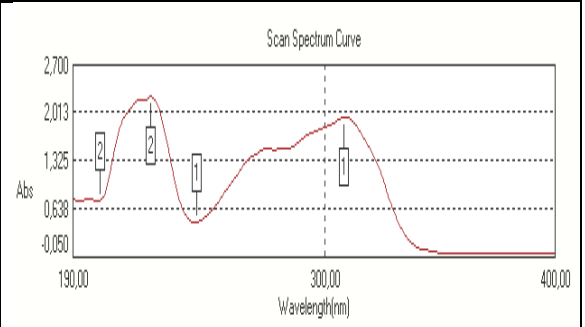
Ek Şekil 126. 111 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,560
2	peak	272,00	1,191
3	Peak	218,00	2,078



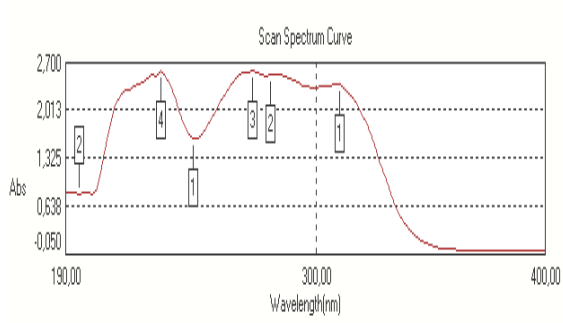
Ek Şekil 127. 112 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,340
2	Peak	226,00	2,738
3	peak	222,00	2,845
4	peak	216,00	2,708



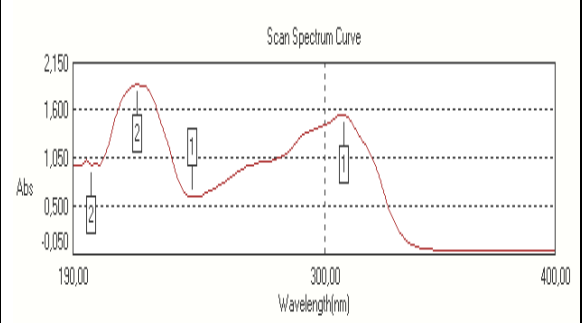
Ek Şekil 128. 113 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,959
2	peak	274,00	1,494
3	Peak	224,00	2,256
4	peak	218,00	2,199



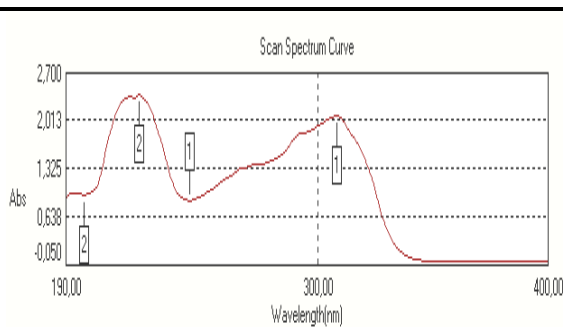
Ek Şekil 129. 114 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	310,00	2,397
2	Peak	280,00	2,559
3	Peak	272,00	2,603
4	Peak	232,00	2,609
5	peak	228,00	2,533



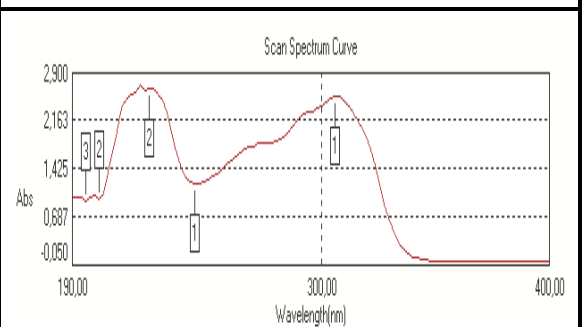
Ek Şekil 130. 116 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,556
2	Peak	218,00	1,921



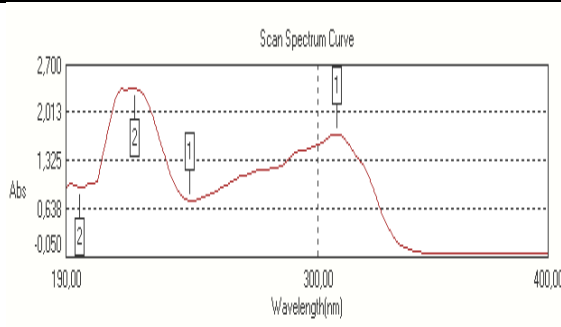
Ek Şekil 131. 117 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,104
2	peak	292,00	1,834
3	Peak	222,00	2,396
4	peak	218,00	2,387



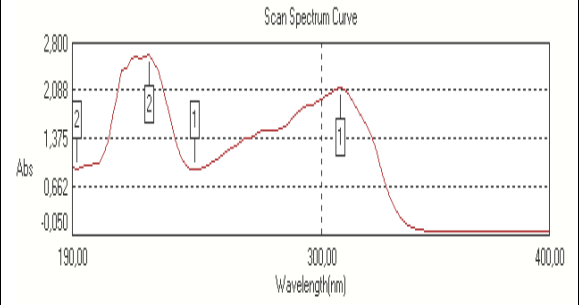
Ek Şekil 132. 118 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	306,00	2,545
2	Peak	224,00	2,679
3	peak	220,00	2,746



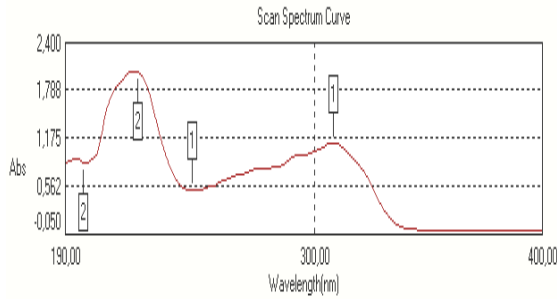
Ek Şekil 133. 119 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,715
2	Peak	220,00	2,388
3	peak	214,00	2,383



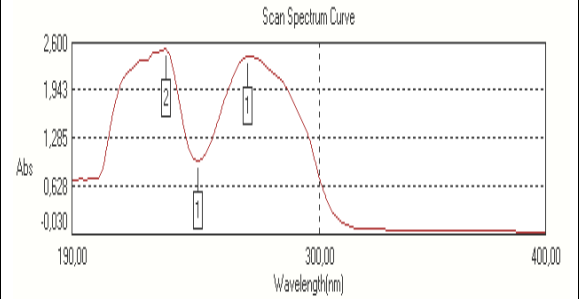
Ek Şekil 134. 120 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,141
2	peak	292,00	1,853
3	Peak	224,00	2,630
4	peak	218,00	2,620
5	peak	212,00	2,411



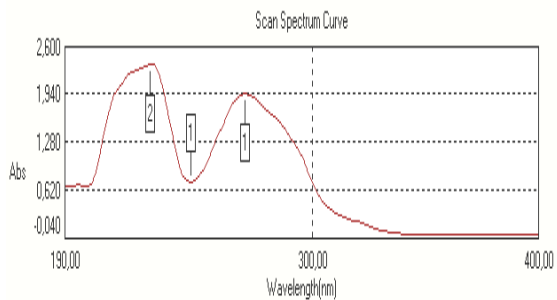
Ek Şekil 135. 121 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,124
2	Peak	222,00	2,049



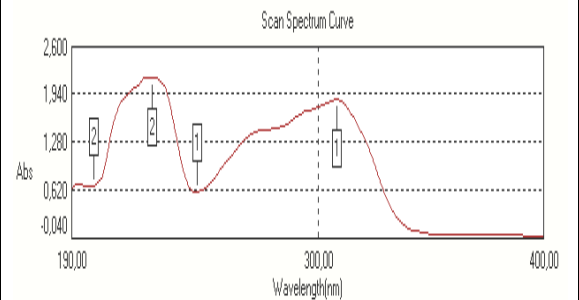
Ek Şekil 136. 122 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	268,00	2,429
2	Peak	232,00	2,542
3	peak	220,00	2,373



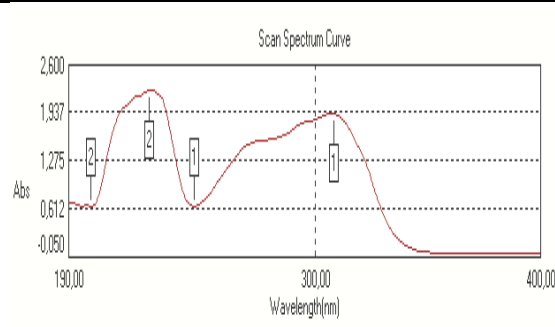
Ek Şekil 137. 124 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	270,00	1,961
2	Peak	228,00	2,370
3	peak	212,00	1,951



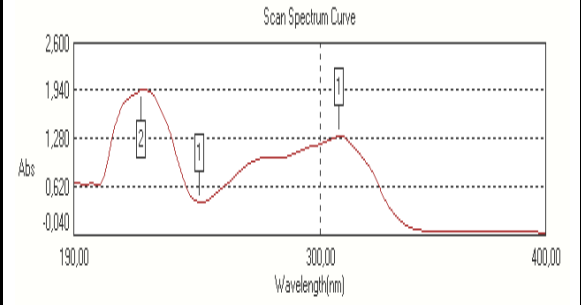
Ek Şekil 138. 125 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,887
2	Peak	226,00	2,194
3	peak	222,00	2,174



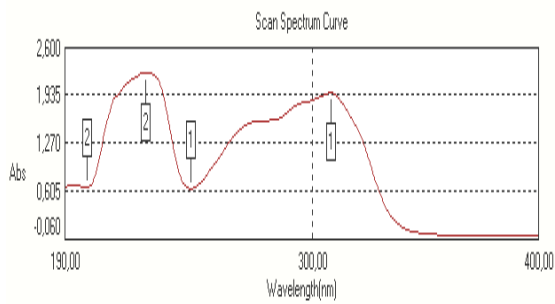
Ek Şekil 139. 126 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,944
2	Peak	226,00	2,275
3	peak	220,00	2,169



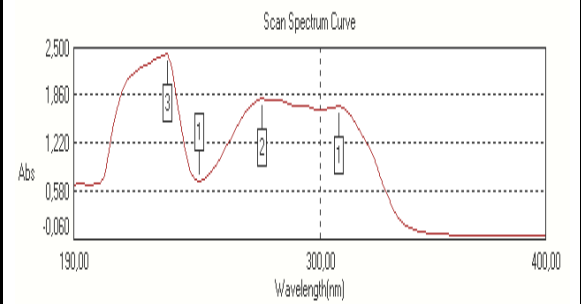
Ek Şekil 140. 127 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,319
2	Peak	220,00	1,970
3	Peak	226,00	1,940



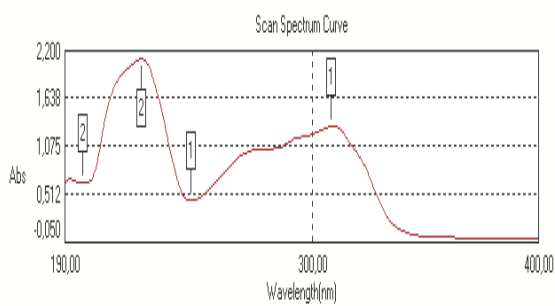
Ek Şekil 141. 128 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,980
2	Peak	226,00	2,272
3	peak	214,00	1,971



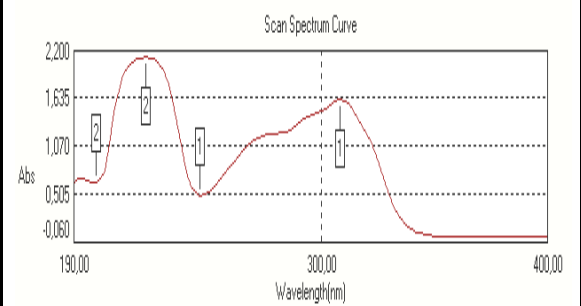
Ek Şekil 142 . 129 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,720
2	Peak	274,00	1,824
3	Peak	232,00	2,435
4	peak	214,00	2,090



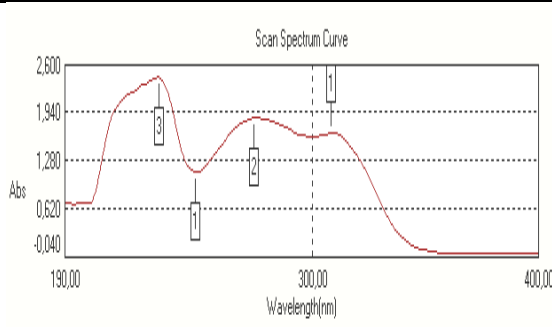
Ek Şekil 143. 130 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,321
2	Peak	224,00	2,108



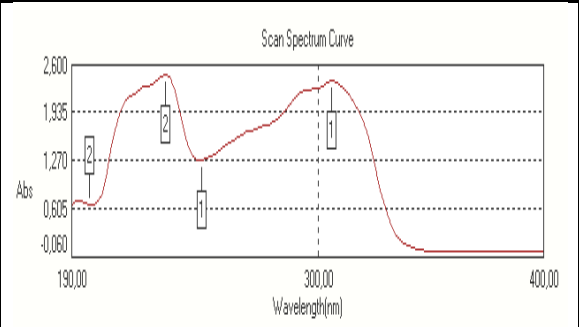
Ek Şekil 144. 131 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,628
2	Peak	222,00	2,137



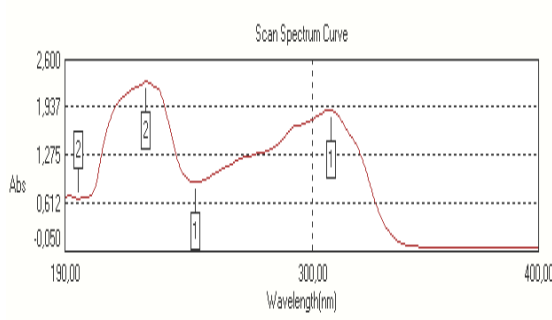
Ek Şekil 145. 132 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,669
2	Peak	274,00	1,887
3	Peak	232,00	2,444
4	peak	224,00	2,336



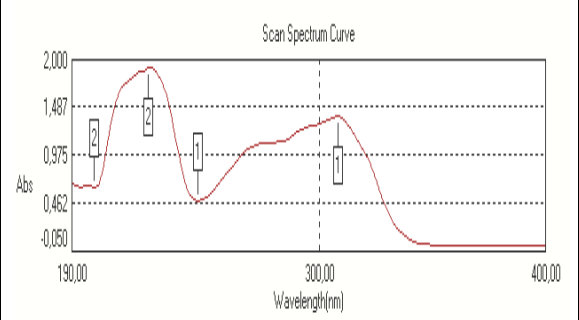
Ek Şekil 146. 134 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	306,00	2,387
2	peak	292,00	2,239
3	Peak	232,00	2,479



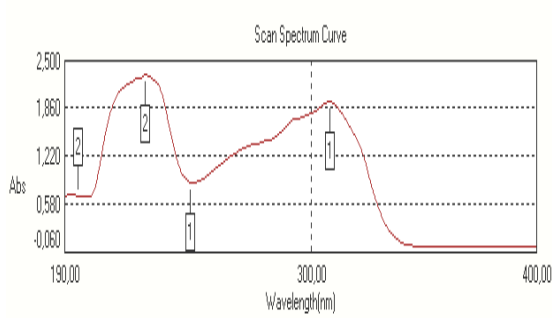
Ek Şekil 147. 135 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,918
2	peak	292,00	1,683
3	Peak	226,00	2,308



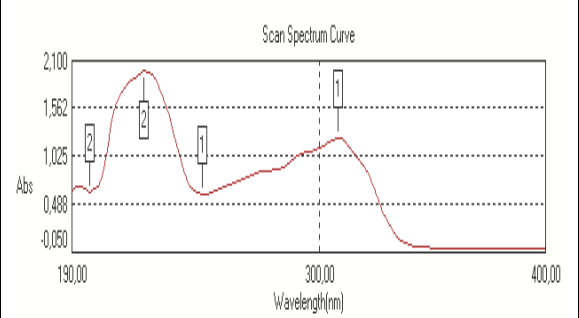
Ek Şekil 148. 136 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,399
2	peak	268,00	1,042
3	Peak	224,00	1,931



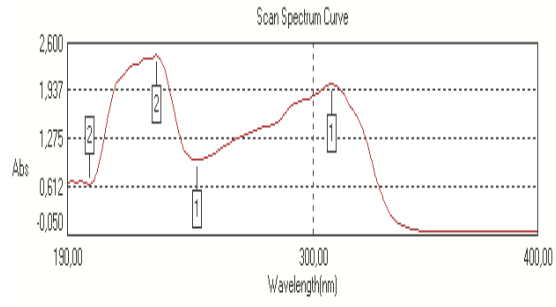
Ek Şekil 149. 137 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,952
2	Peak	226,00	2,327
3	peak	222,00	2,265



Ek Şekil 150. 138 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	1,240
2	Peak	222,00	2,003



Ek Şekil 151. 139 Bileşiğinin UV Spektrumu

No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	308,00	2,052
2	peak	292,00	1,784
3	Peak	230,00	2,462
4	peak	220,00	2,310

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Özlem Aktaş Yokuş
Adres: Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi
Telefon cep: 536 447 24 86
E posta: ozak36@gmail.com

Eğitim Durumu :

Lisans: Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
1999-2004

Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK
2004-2006

Tez Konusu: Bazı Yeni 4-(3-Fenoksibenzilidenamino)-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asidik Özelliklerinin İncelenmesi

Doktora: Kafkas Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK
2006-2012

Tez Konusu: Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi