

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

**BAZI 4-(3-METOKSİ-4-ASETOKSİ)BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-
1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE İN-VİTRO
ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**




**Abdülmelik ARAS
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**HAZİRAN - 2012
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Abdülmelik ARAS'ın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "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" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . *birliği* ile kabul edilmiştir.

13 / 06 / 2012

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye	: Doç. Dr. Muzaffer ALKAN	
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 Müdür V.

ÖNSÖZ

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

Çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid ile reaksiyonlarından 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 9 bileşiğin yapı aydınlatmaları UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri ile mikroanaliz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in vitro antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

Çalışmayı planlayan, yöneten, her aşamasını büyük bir özveri ve titizlikle takip eden saygıdeğer hocam, Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Antioksidan incelemelerinde ve sonuçların yorumlanmasında yardımını esirgemeyen sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a teşekkür ederim.

Hem deneysel hem de manevi olarak benden yardımlarını esirgemeyen sayın hocam, Arş. Gör. Dr. Onur AKYILDIRIM'a ve Organik Kimya Araştırma Laboratuvarındaki tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte manevi desteklerini gördüğüm Sedat KUTMAN, Mehmet ÖZBAY, Zafer ONGAN ve Halil COŞKUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Haziran 2012

Abdülmelik ARAS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
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'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları	10
1.3. 141 Tipi Bileşiklerin Sentezi	49
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler	51
1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri	52
1.4.2. Oksijen Radikalleri	52
1.4.3. Fenton Reaksiyonları	53
1.4.4. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	54
1.4.5. Antioksidan Savunma Sistemi	54
1.4.6. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	57
2. MATERYAL VE YÖNTEM	59
2.1. Sentez	59
2.1.1. 3-Metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140)	61
2.1.2. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (142)	62
2.1.3. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143)	62
2.1.4. 3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144)	63
2.1.5. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145)	63
2.1.6. 3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146)	64
2.1.7. 3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147)	64
2.1.8. 3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (148)	65
2.1.9. 3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (149)	65
2.1.10. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (150)	66
2.2. 141 Tipi Bileşiklerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	67
2.2.1. İndirgeme Gücü	67
2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	68
2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	69

3.	BULGULAR	70
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri	70
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	75
	3.2.1. İndirgeme Gücü	75
	3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	75
	3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	76
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	78
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	78
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	78
	4.2.1. İndirgeme Gücü	78
	4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	79
	4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	80
5.	KAYNAKLAR	82
6.	EKLER	92
	ÖZGEÇMİŞ	130

ÖZET

Bu tez çalışmasında, 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen dokuz bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri ile mikroanaliz kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, 9 bileşiğin UV spektrumları alınmış, λ_{\max} değerlerine karşın gelen ϵ değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 9 bileşiğin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan aktiviteleri incelenmiş, grafikleri çizilmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

2012, 130 sayfa

Anahtar Kelimeler 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, antioksidan

SUMMARY

In this study, nine 3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-acetoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. The structures of nine compounds synthesized were characterized by using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectra, and microanalyses. Furthermore, UV spectrums of 9 compounds were investigated and λ_{\max} and ϵ values were calculated.

In the second part of the study, 9 compounds synthesized were analyzed for their in vitro antioxidant activities in three different methods (reducing power, free radical scavenging and metal chelating activity), were drawn their graphs and their results were interpreted.

2012, 130 pages

Key Words 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Schiff Base, antioxidant

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	141 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı İndirgeme Gücü Değerleri	79
Şekil 4.2.	141 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	80
Şekil 4.3.	141 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	81
Ek Şekil 1.	140 Bileşiğinin IR Spektrumu	93
Ek Şekil 2.	140 Bileşiğinin UV Spektrumu	94
Ek Şekil 3.	142 Bileşiğinin IR Spektrumu	95
Ek Şekil 4.	142 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	96
Ek Şekil 5.	142 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	97
Ek Şekil 6.	142 Bileşiğinin UV Spektrumu	98
Ek Şekil 7.	143 Bileşiğinin IR Spektrumu	99
Ek Şekil 8.	143 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	100
Ek Şekil 9.	143 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	101
Ek Şekil 10.	143 Bileşiğinin UV Spektrumu	102
Ek Şekil 11.	144 Bileşiğinin IR Spektrumu	103
Ek Şekil 12.	144 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	104
Ek Şekil 13.	144 Bileşiğinin UV Spektrumu	105
Ek Şekil 14.	145 Bileşiğinin IR Spektrumu	106
Ek Şekil 15.	145 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	107
Ek Şekil 16.	145 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	108
Ek Şekil 17.	145 Bileşiğinin UV Spektrumu	109
Ek Şekil 18.	146 Bileşiğinin IR Spektrumu	110
Ek Şekil 19.	146 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	111
Ek Şekil 20.	146 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	113
Ek Şekil 21.	146 Bileşiğinin UV Spektrumu	114
Ek Şekil 22.	147 Bileşiğinin IR Spektrumu	115
Ek Şekil 23.	147 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	116
Ek Şekil 24.	147 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	117
Ek Şekil 25.	147 Bileşiğinin UV Spektrumu	118
Ek Şekil 26.	148 Bileşiğinin IR Spektrumu	119
Ek Şekil 27.	148 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	120
Ek Şekil 28.	148 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	121
Ek Şekil 29.	148 Bileşiğinin UV Spektrumu	122
Ek Şekil 30.	149 Bileşiğinin IR Spektrumu	123
Ek Şekil 31.	149 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	124
Ek Şekil 32.	149 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	125
Ek Şekil 33.	149 Bileşiğinin UV Spektrumu	126
Ek Şekil 34.	150 Bileşiğinin IR Spektrumu	127
Ek Şekil 35.	150 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	128
Ek Şekil 36.	150 Bileşiğinin UV Spektrumu	129

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Reaktif oksijen türleri ve diğer serbest radikallerin oluşumuna yol açan kaynaklar	53
Tablo 1.3.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler	56
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	67
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	68
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	69
Tablo 3.1.	141 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})	71
Tablo 3.2.	141 Tipi Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ Spektrum Verileri (DMSO- d_6 , δ/ppm)	72
Tablo 3.3.	141 Tipi Bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum Verileri (DMSO- d_6 , δ/ppm)	73
Tablo 3.4.	141 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	74
Tablo 3.5.	141 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	75
Tablo 3.6.	141 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	76
Tablo 3.7.	141 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	77

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
BHT	: Bütilendirilmiş hidroksi toluen
BHA	: Bütilendirilmiş hidroksi anisol
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

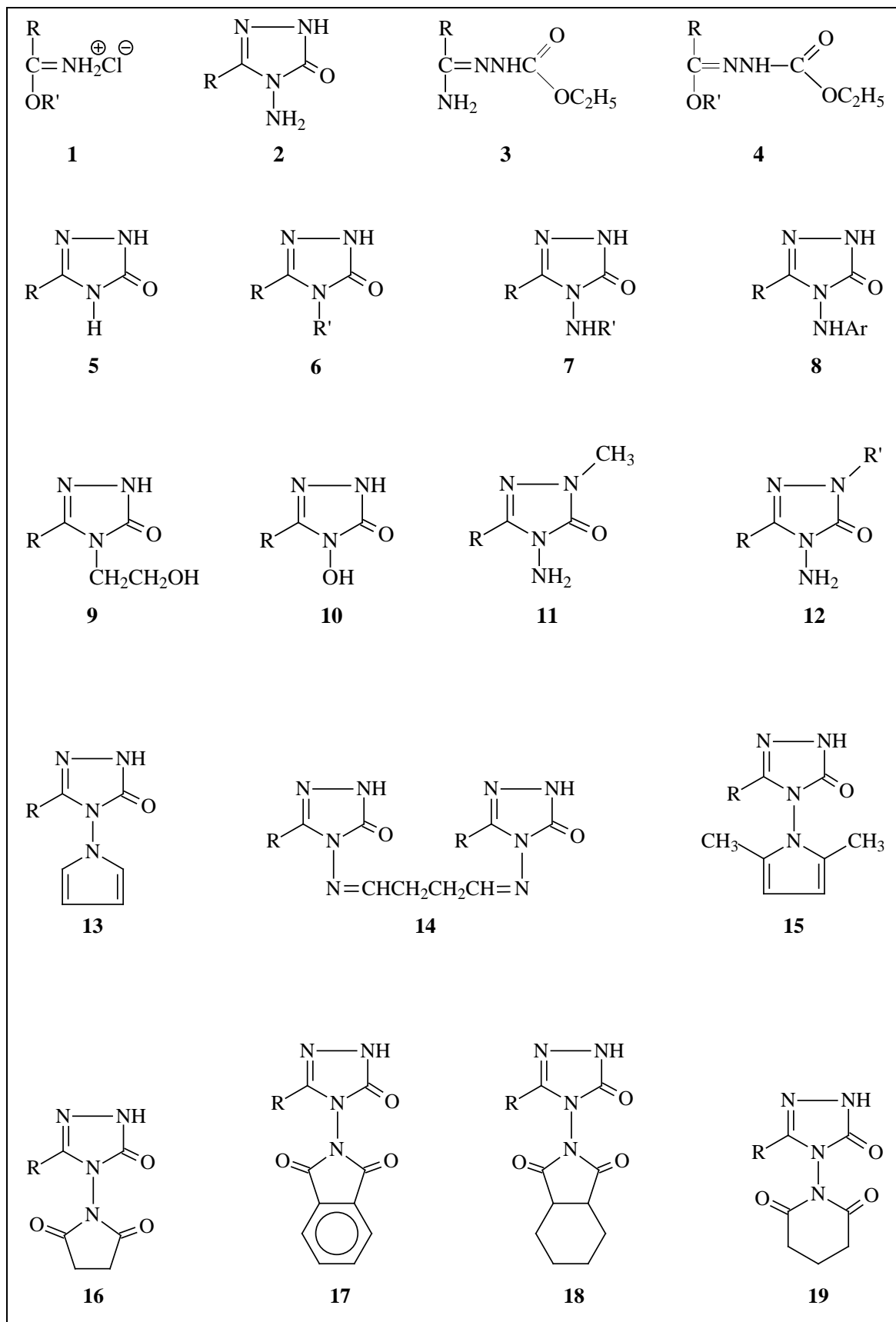
“Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 9 adet iminoester hidroklorür, 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

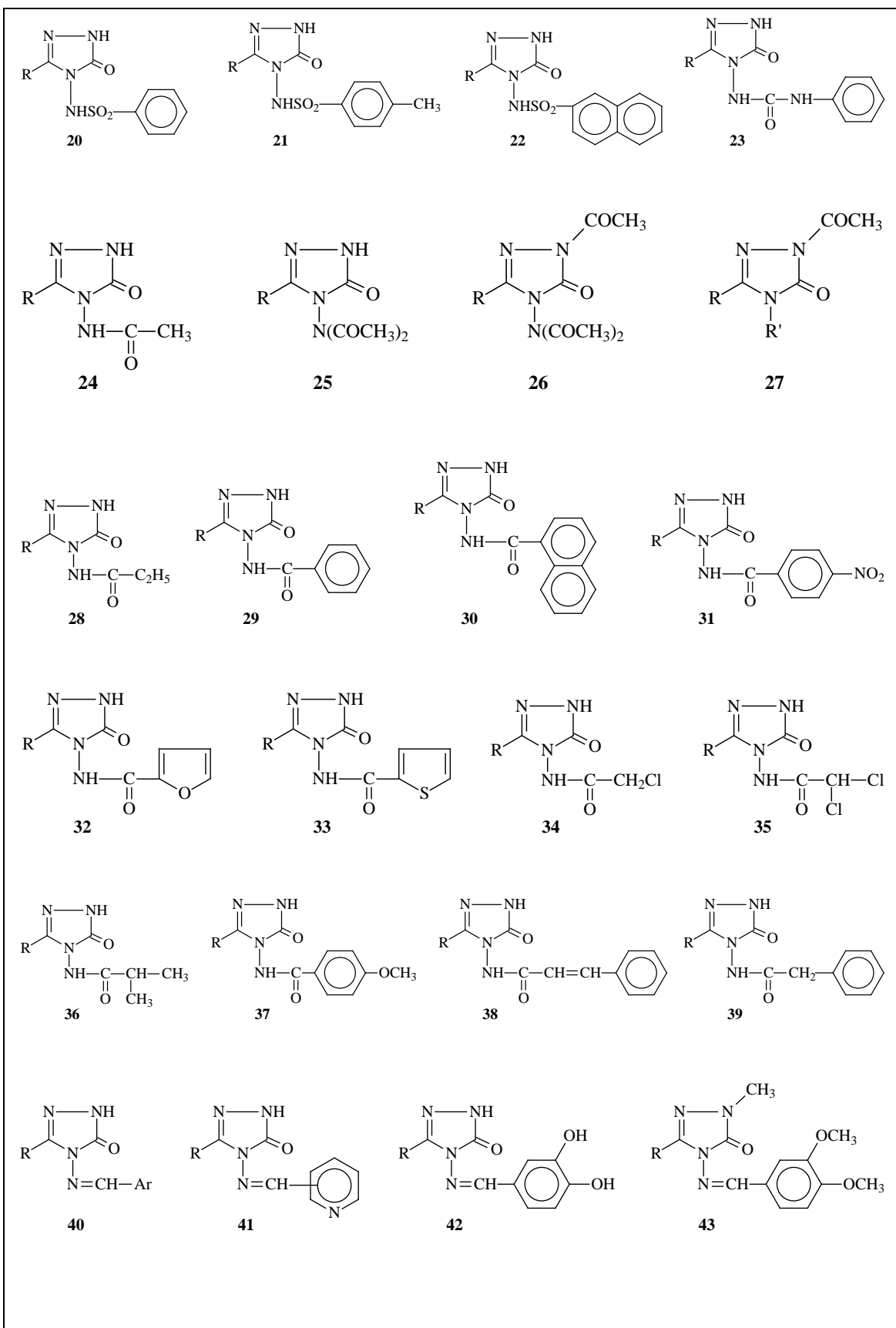
Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 9 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin vanillinin asetik anhidrid ile asetillendirilmesinden ele geçen 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir.

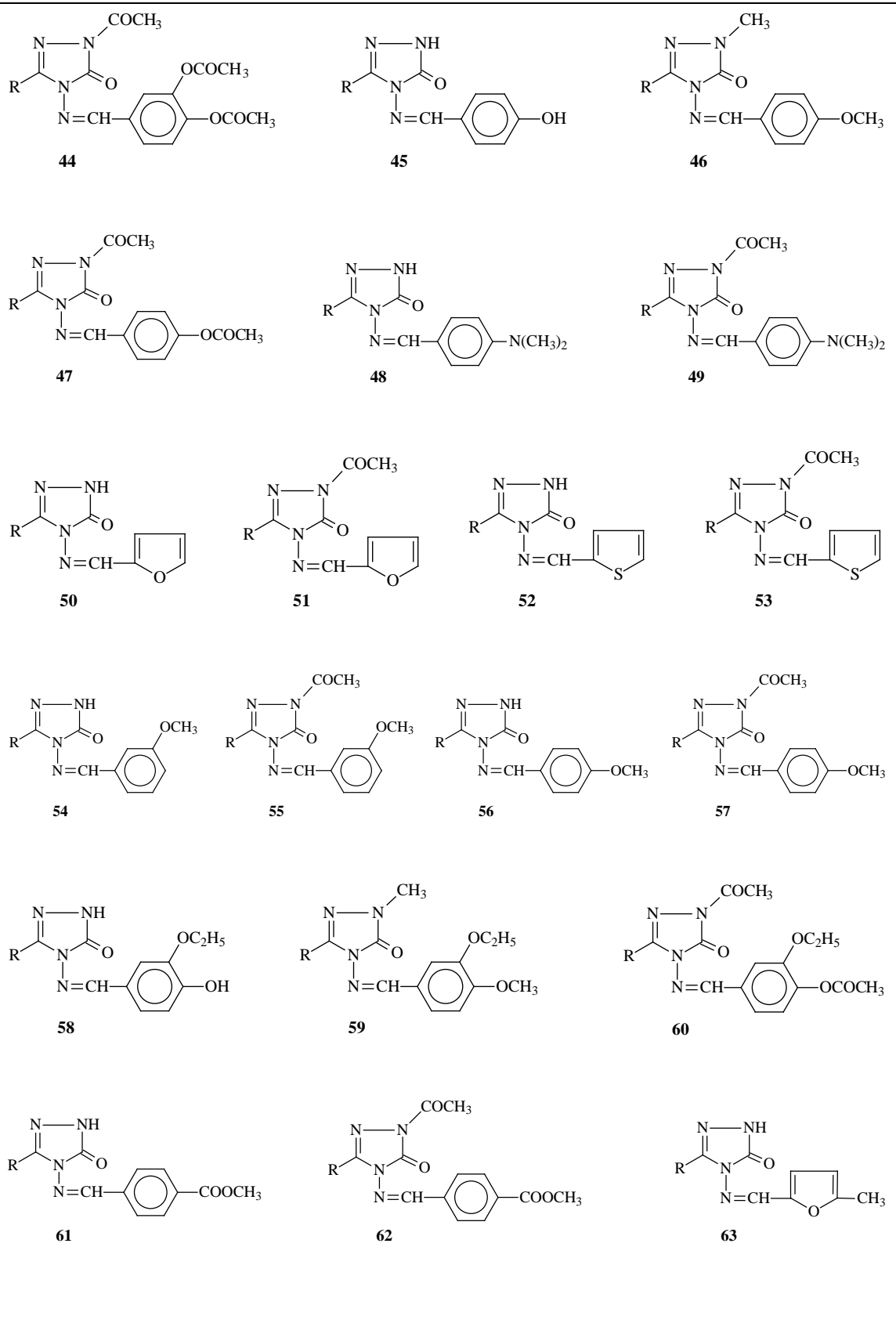
Çalışmada sentezlenen 9 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin yapısı UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in vitro antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

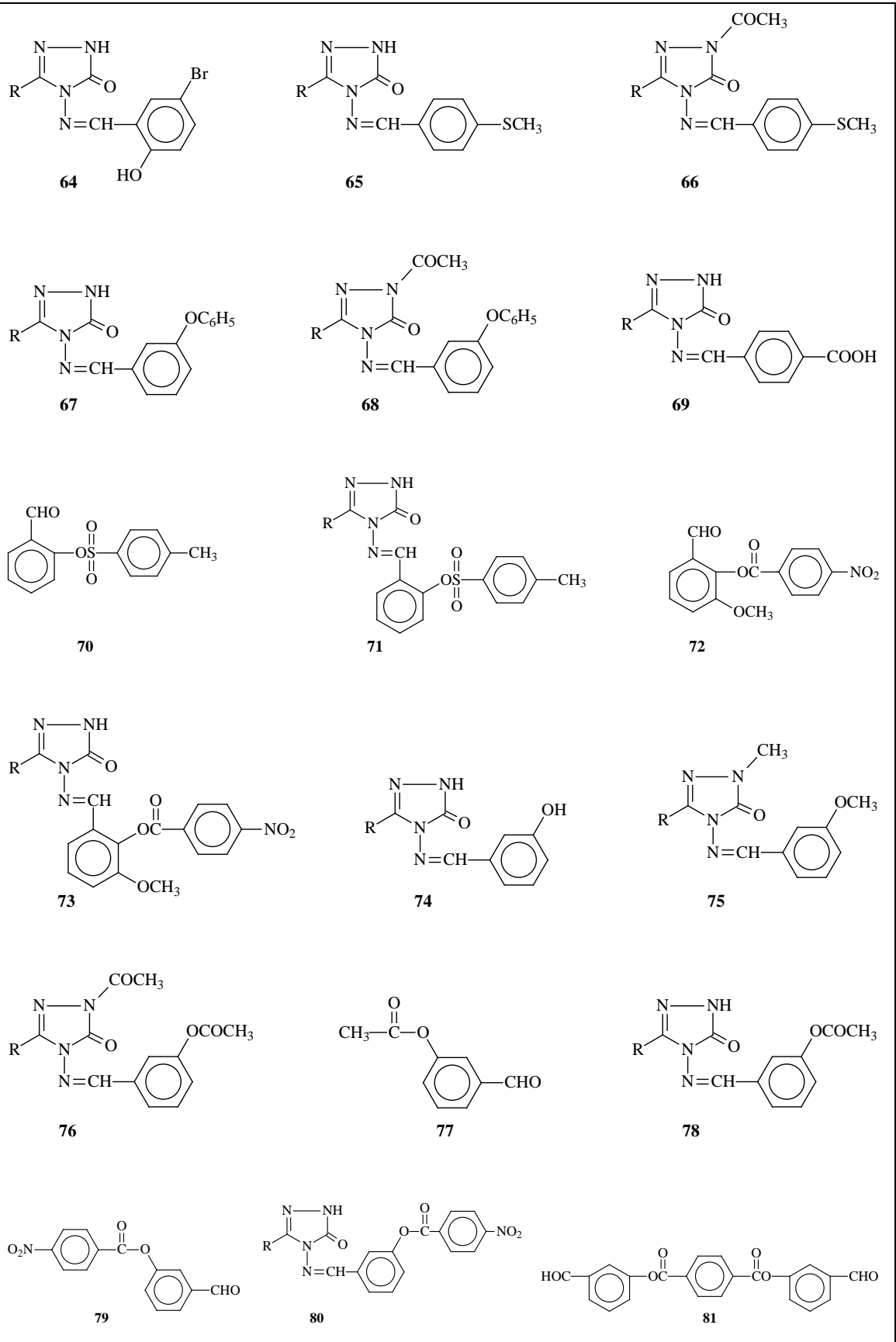
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen bileşikler Tablo 1.1.’de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

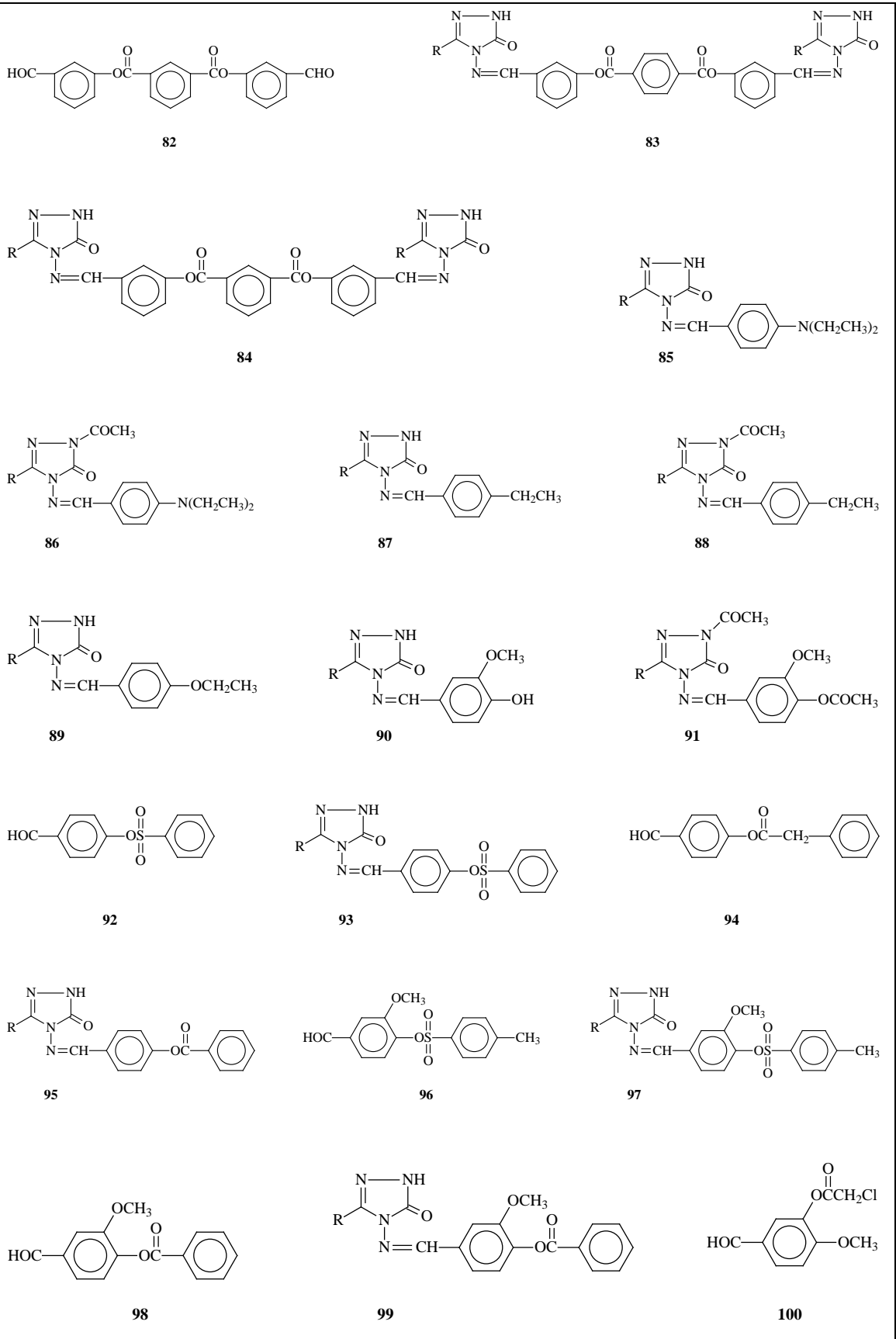
Tablo 1.1. Formüller Tablosu

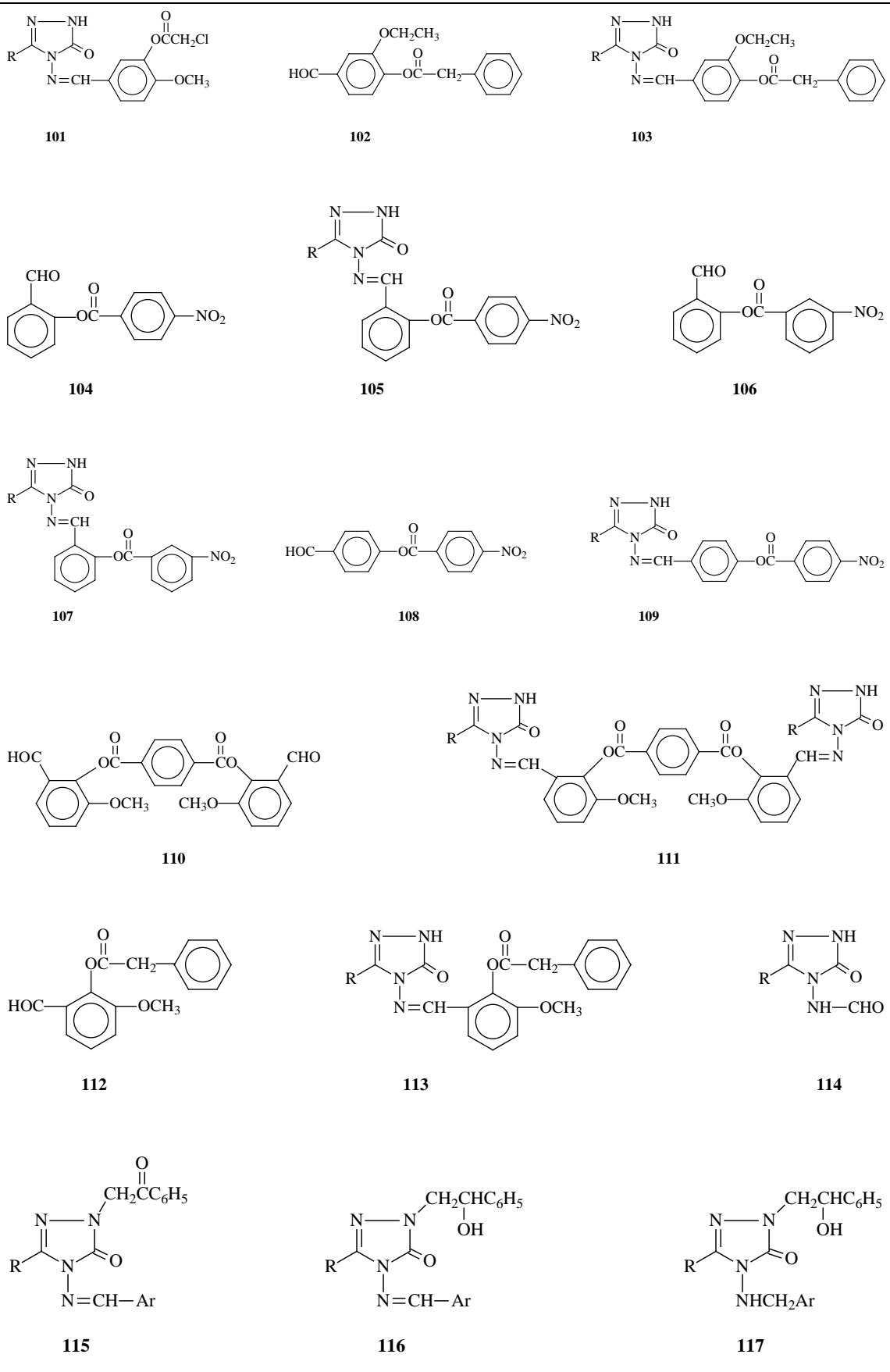


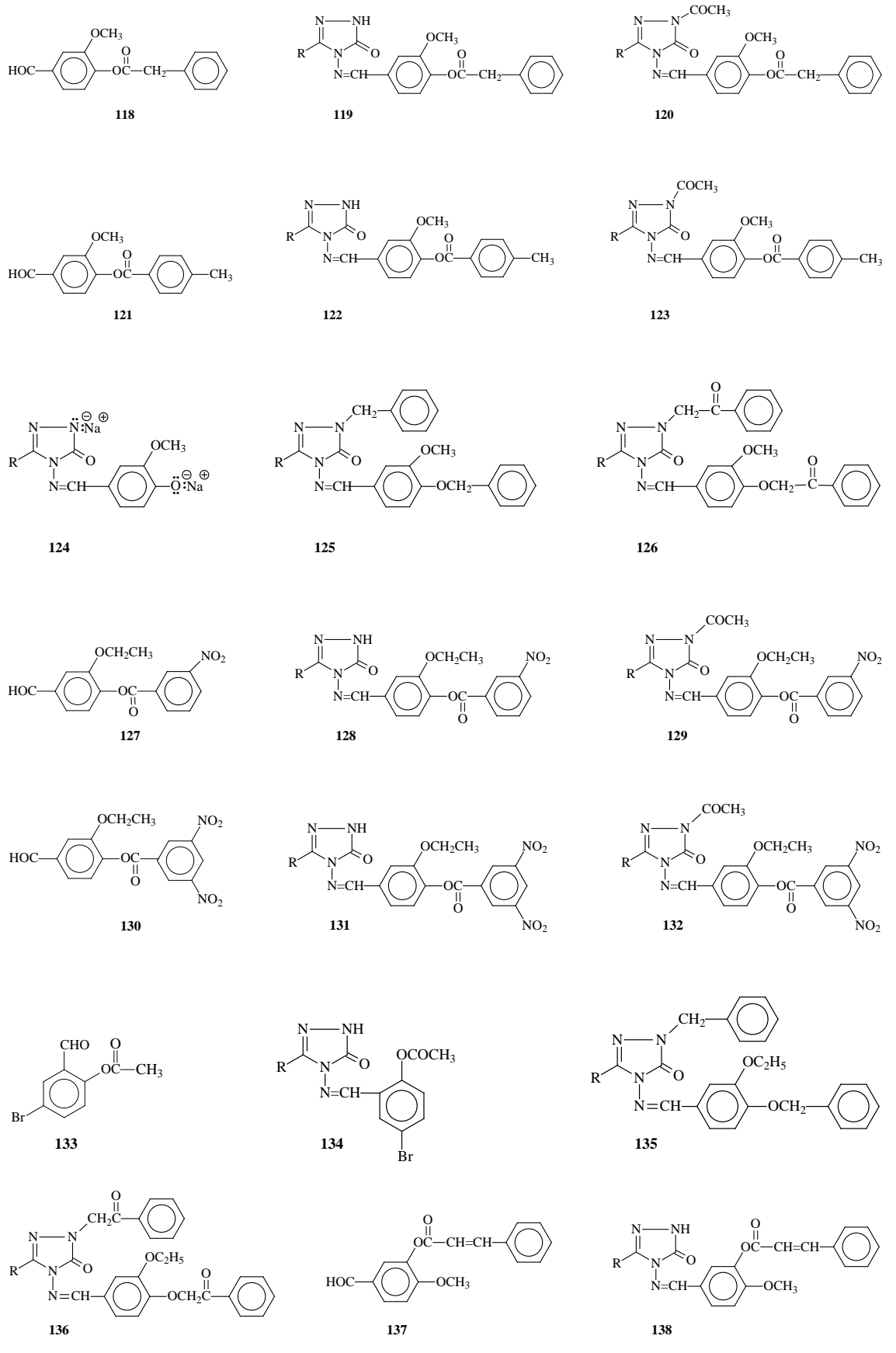


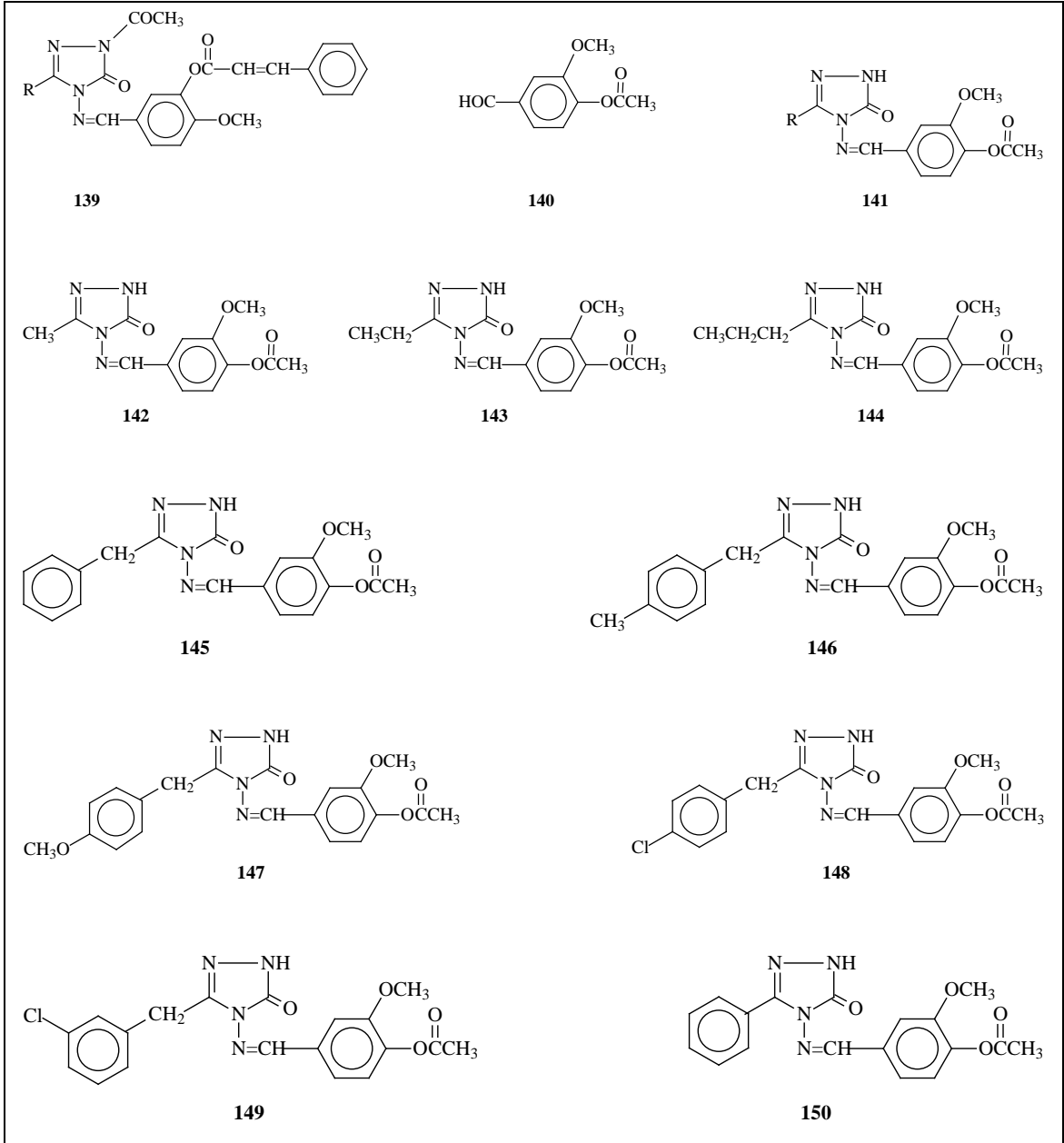








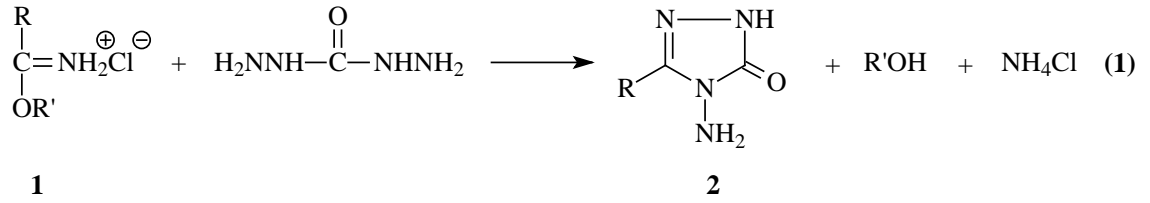




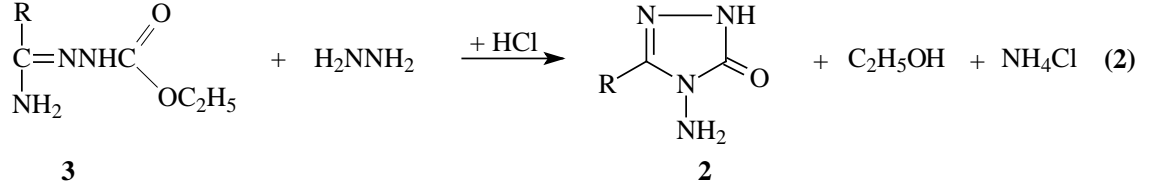
Organik kimyada 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasını içeren heterosiklik bileşiklerin antimikrobiyal, antibakteriyal, antifungal, antitümör, anti-HIV, antiviral, antidepresant, antioksidan vb. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tip heterosiklik bileşiklerin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır.

1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

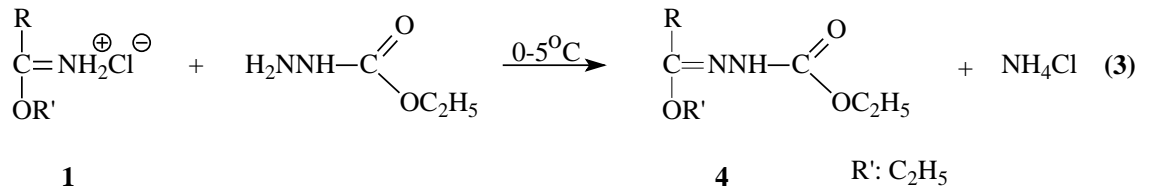
Tez kapsamında çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde nitrillerden elde edilen iminoester hidroklorürlerin (1) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür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

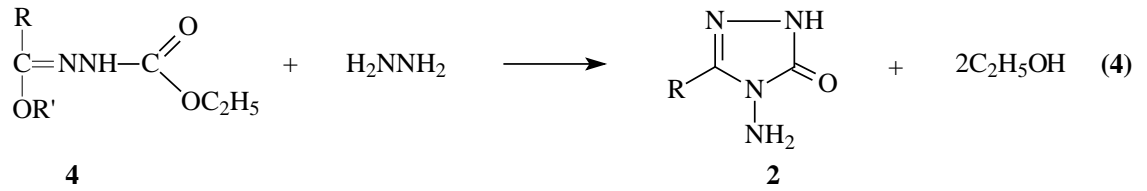


2 Tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 3 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar, hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 2) [2].



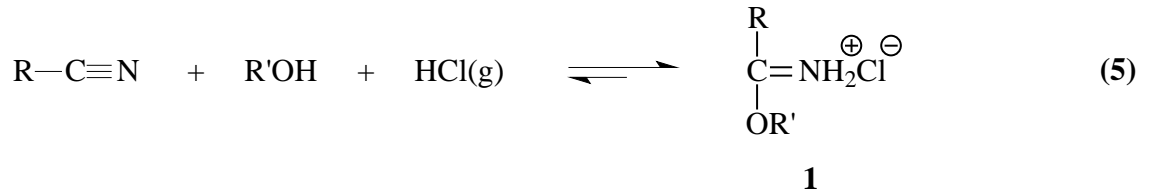
2 Tipi bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde ise, 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [2-5] ester etoksikarbonilhidrazonlar (4) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 3 ve 4) [5-10].



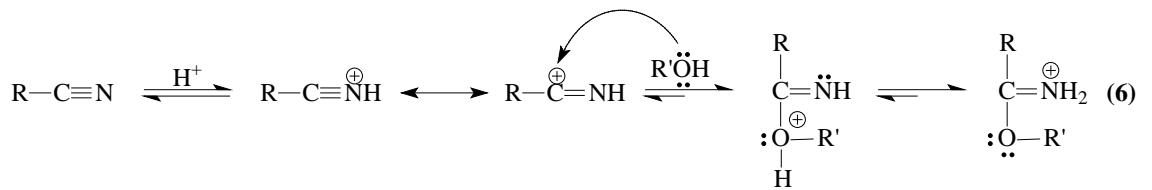


	R
2a	CH ₃
2b	CH ₂ CH ₃
2c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2d	CH ₂ C ₆ H ₅
2e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
2f	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -)
2g	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>p</i> -)
2h	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>m</i> -)
2i	C ₆ H ₅

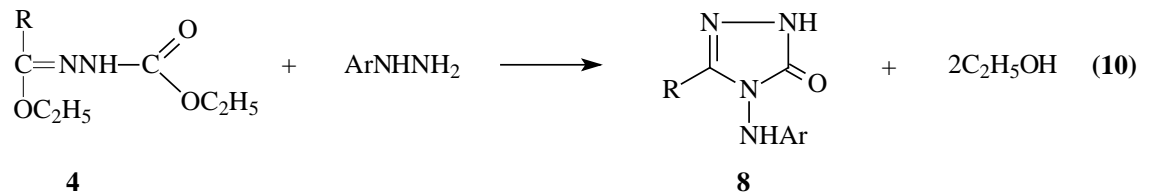
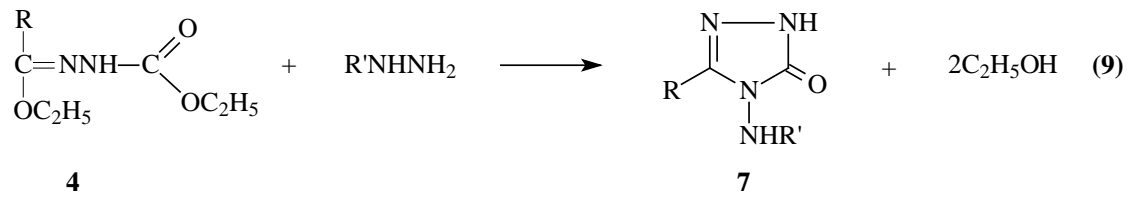
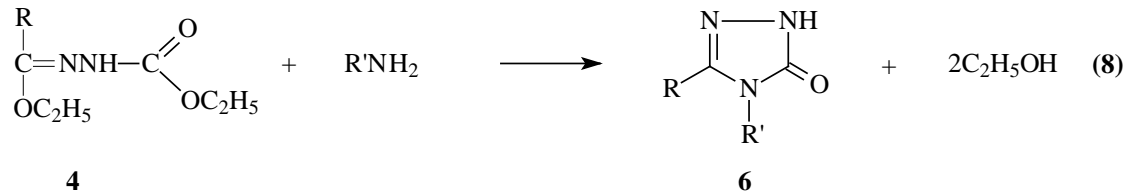
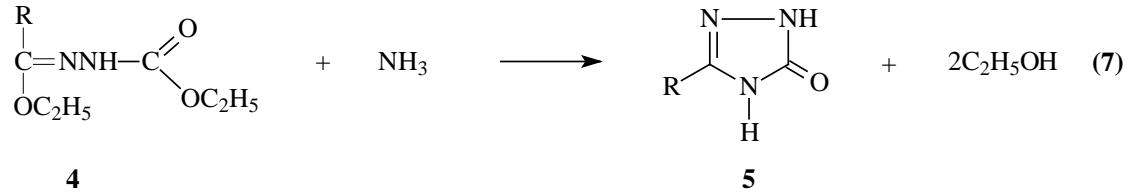
Çalışmada hidroklorürleri (1) halinde kullanılan, 5 tipi iminoesterlerin sentezi için en uygun yöntem Pinner Yöntemi [11] çalışmada kullanılmıştır. Bu yöntemde bir nitril, bir mutlak alkol (genellikle mutlak etanol) ile susuz bir çözücü (genellikle susuz dietil eter) içinde HCl gazı ile soğukta muamele edilir (Denklem 5).



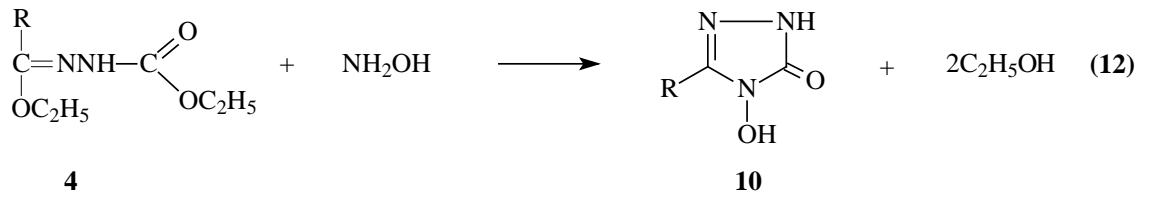
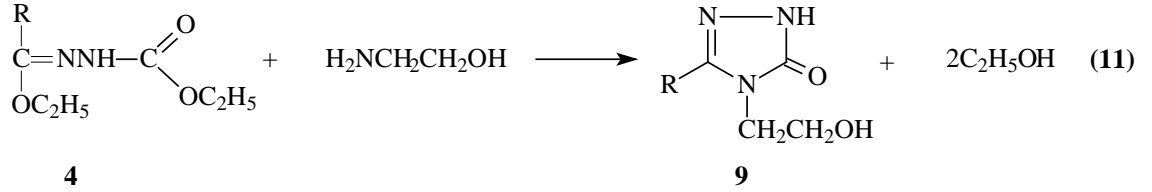
1 Tipi bileşiklerin Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 6) [12].



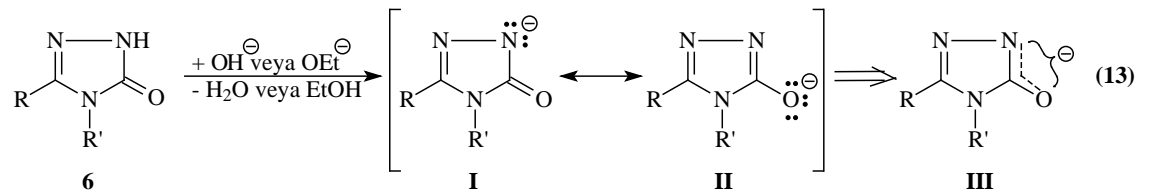
Denklem 3 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 4 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on 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 (5), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (6), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (7) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (8) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 7-10) [1, 2, 13-15].

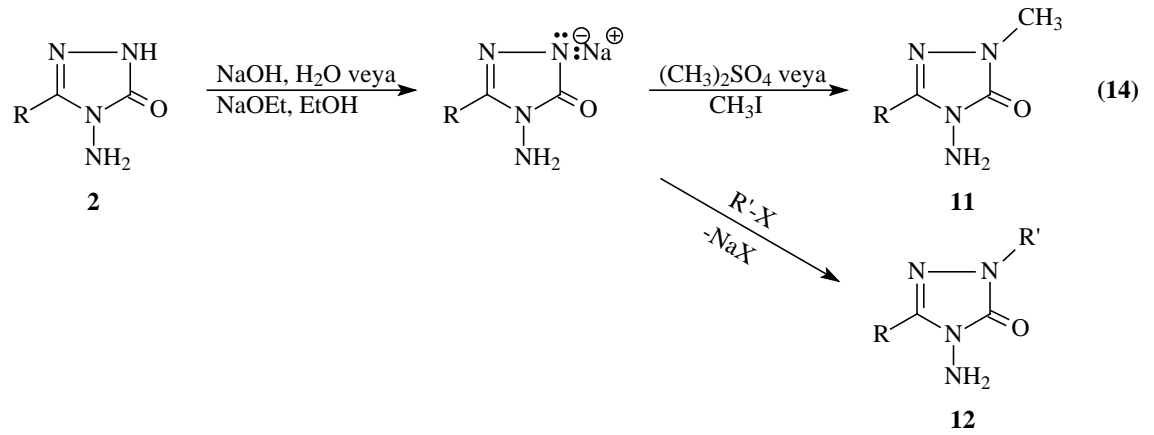


4 Tipi bileşiklerin yine son yıllarda incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 9 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 10 tipi bileşikleri verdiği bildirilmiştir (Denklem 11 ve 12) [16, 17].

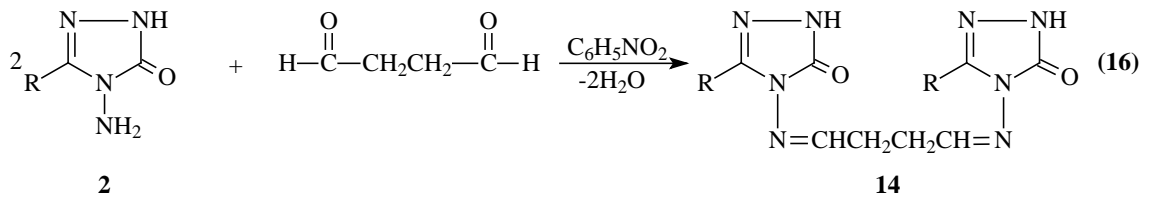
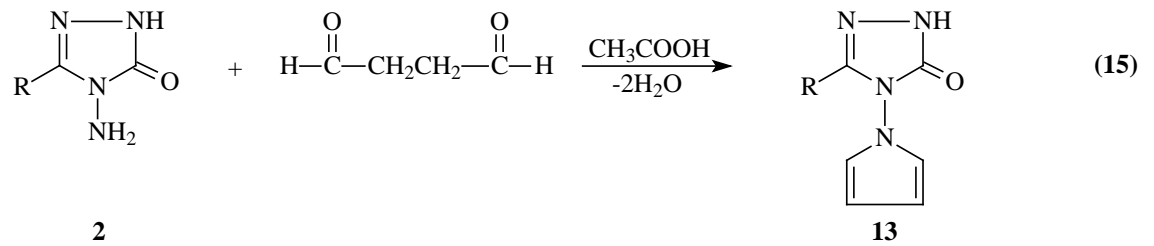


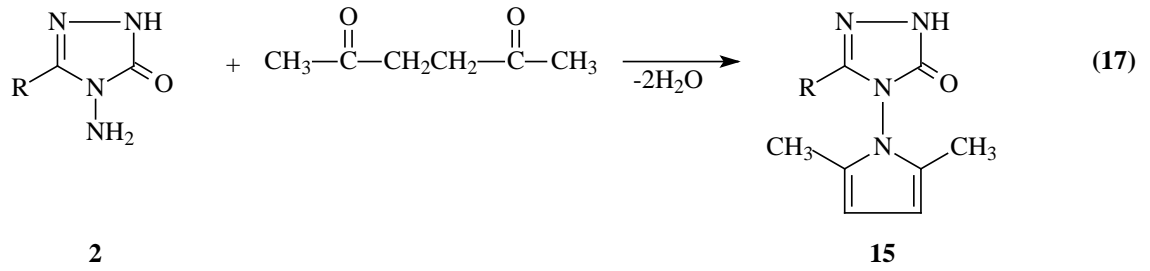
4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 13) 2 tipi bileşiklerin N-1’de alkilendirilebildiği ve karşın olan N-metil (11) ya da N-alkil (12) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Denklem 14) [7, 18, 19].



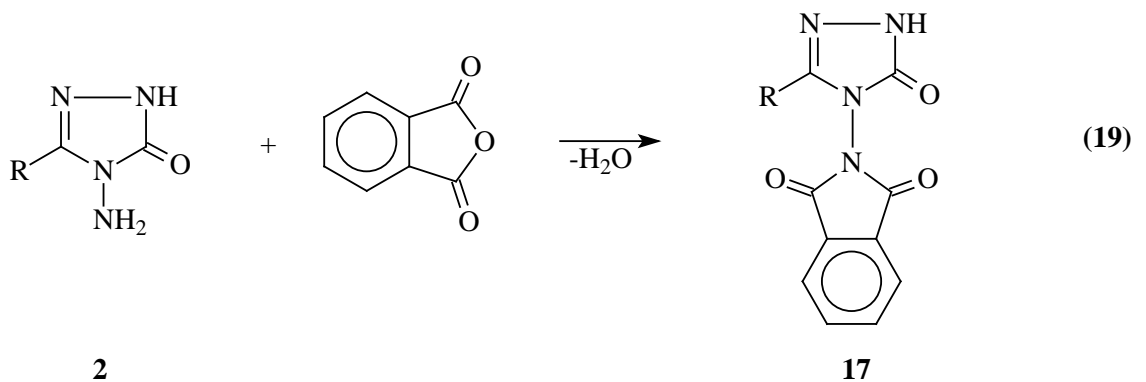
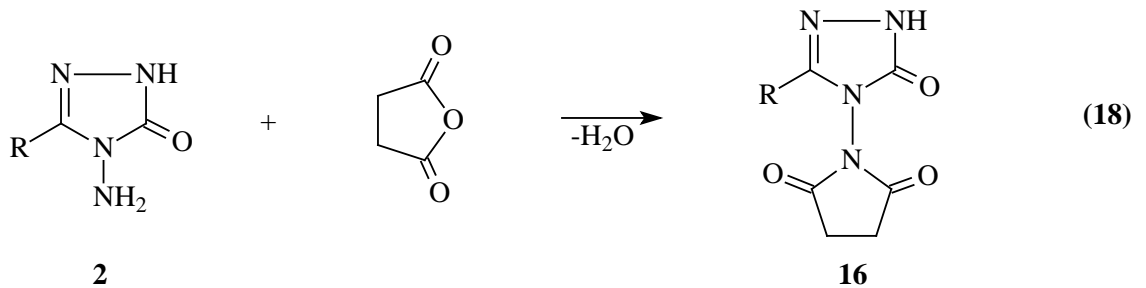


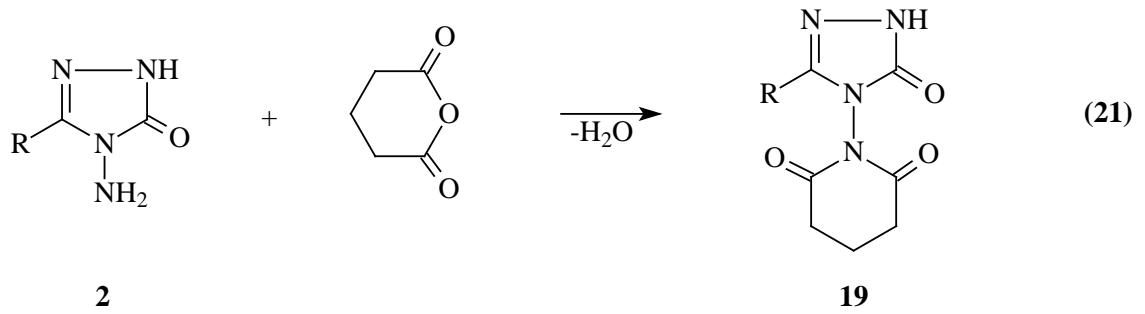
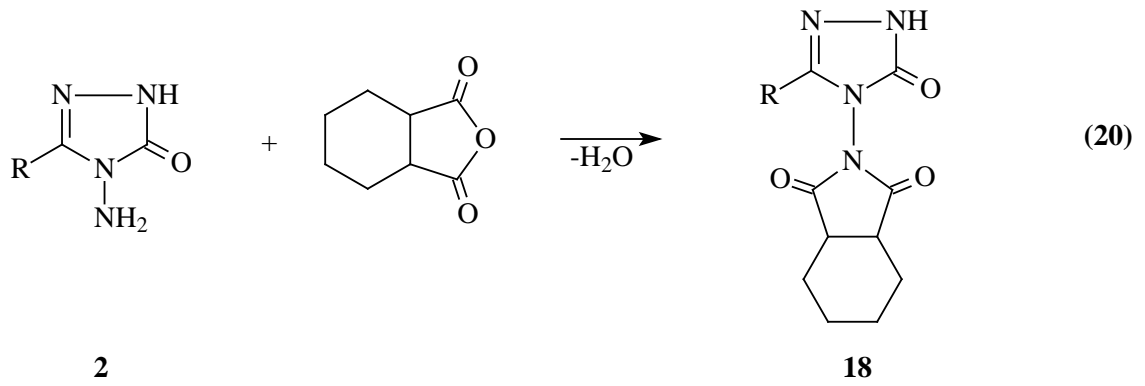
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13) ve nötral ortamda (nitrobenzen) N,N'-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (14) 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 (15) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 15-17) [20, 21].



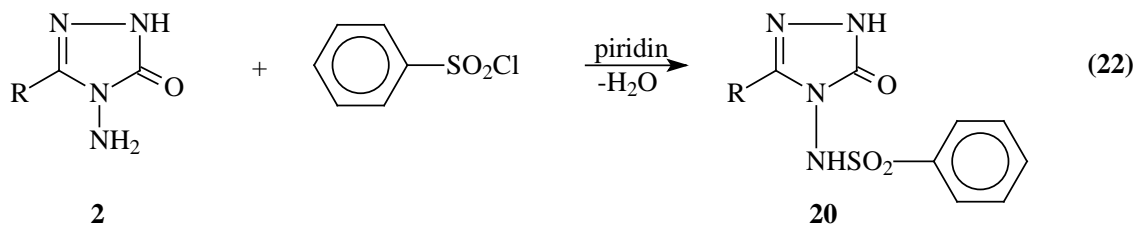


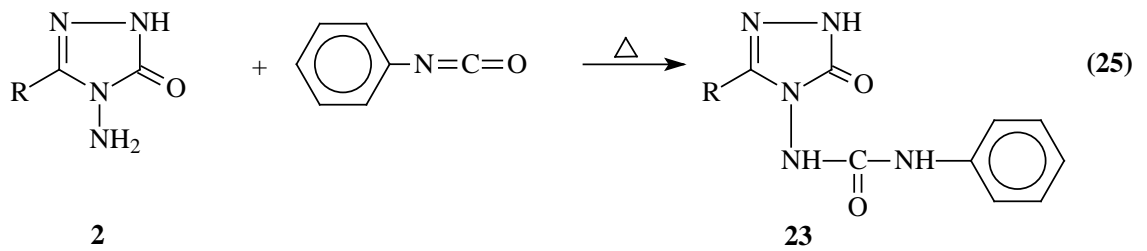
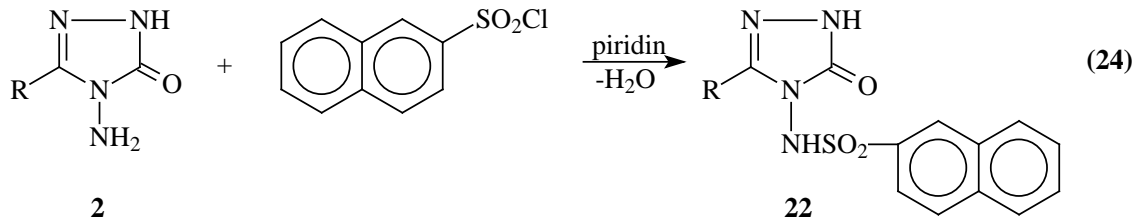
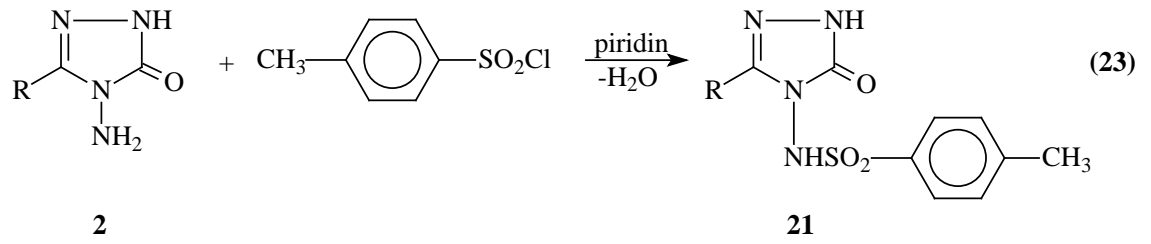
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 2 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid ve glutarik anhidrid ile muamelesinden N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla, 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (16), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (17), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (18) ve 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (19) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 18-21) [22, 23].



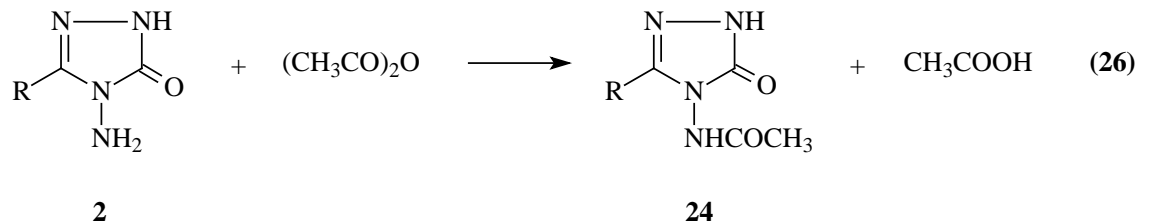


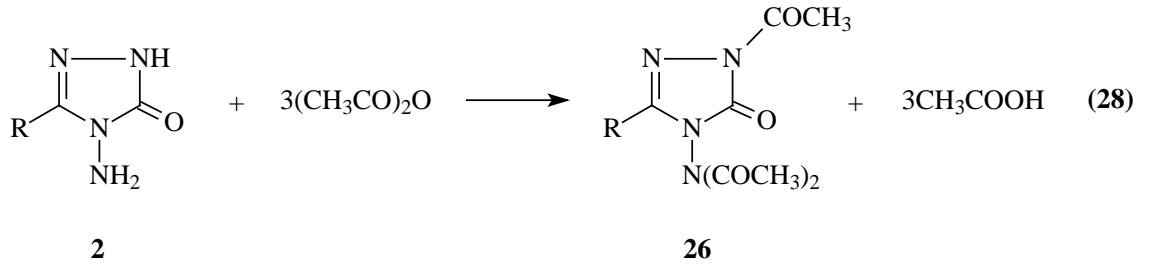
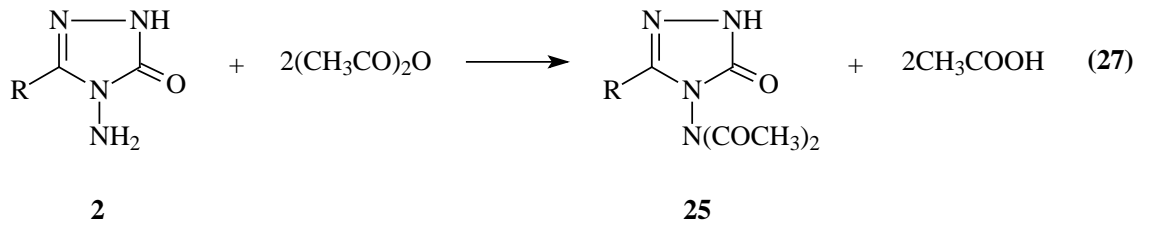
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, 4-toluensulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (20), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (21) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (22) bileşik-leri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 22-24) [24]. Diğer bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 23 tipi substitue üre türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 25) [25].



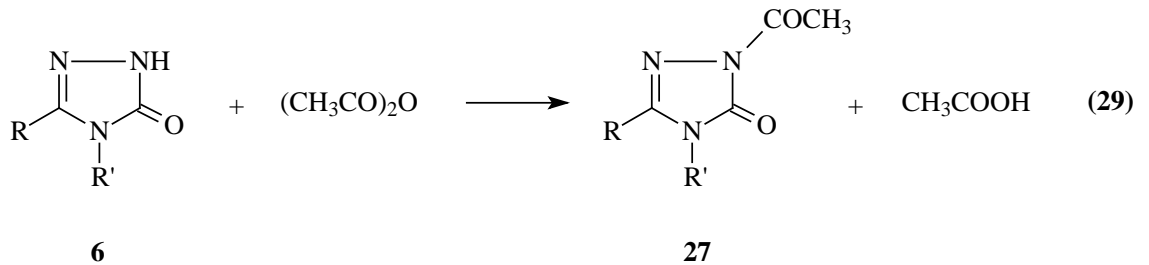


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 24 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 25 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 26 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 26-28) [5, 7].

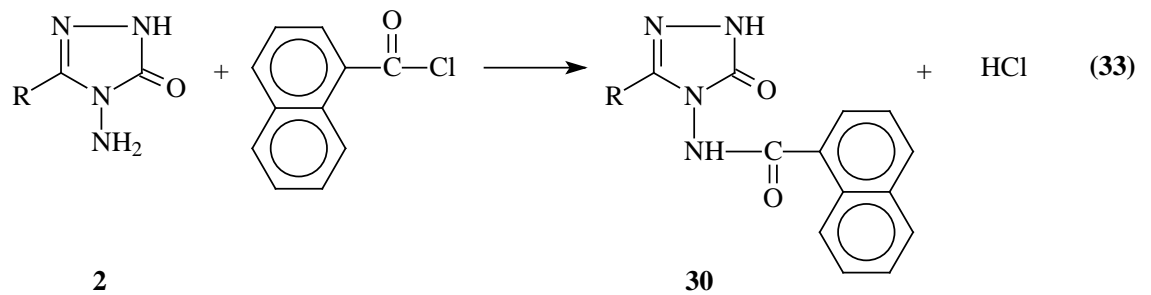
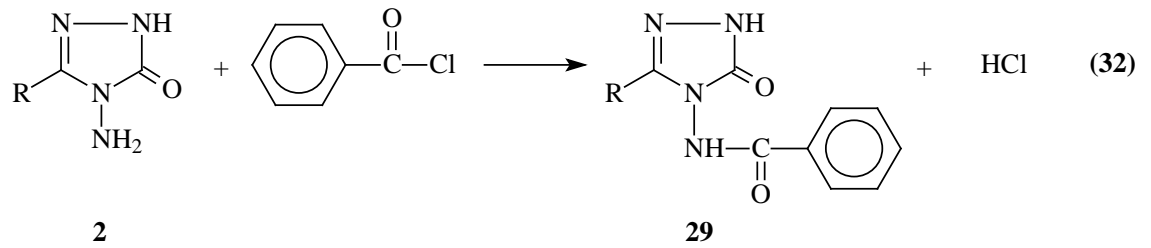
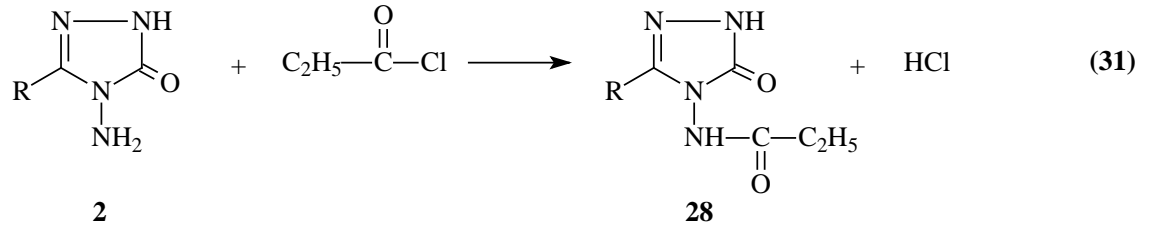
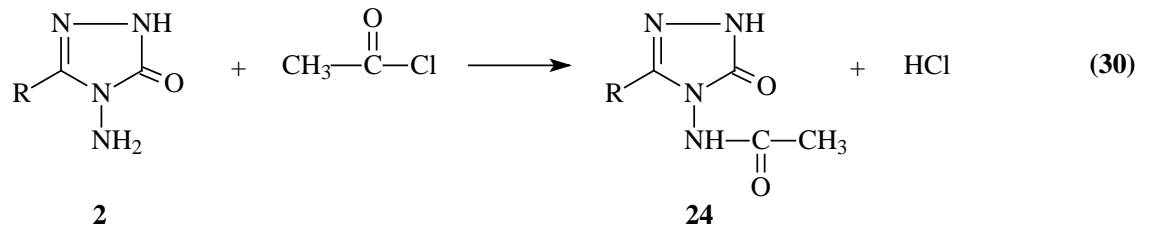




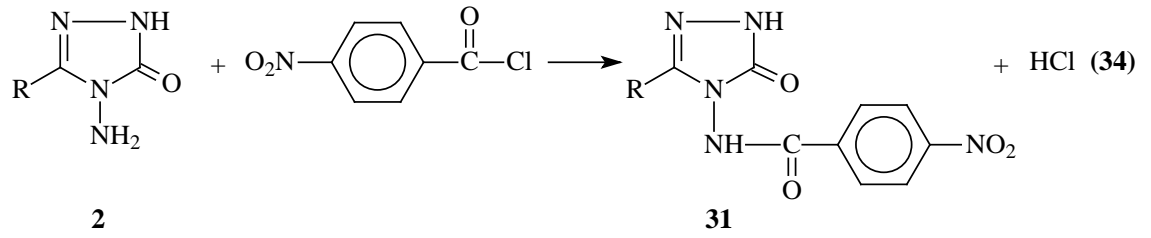
4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 6 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 27 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 29) [18, 26].



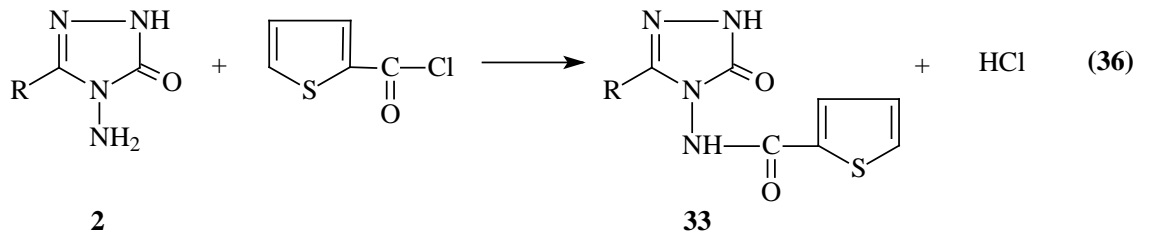
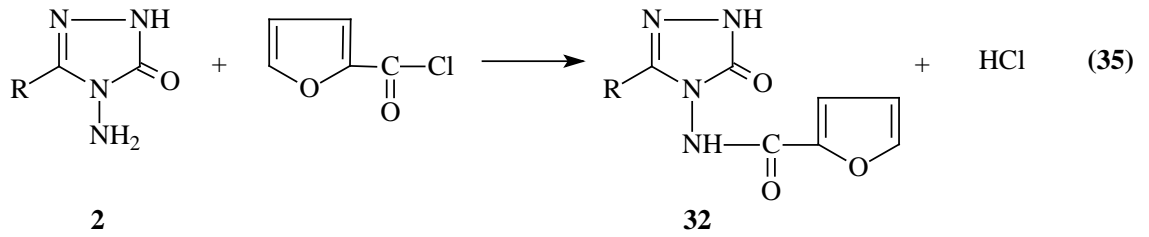
2 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 24 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 28 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 29 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 30 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 30-33) [27].



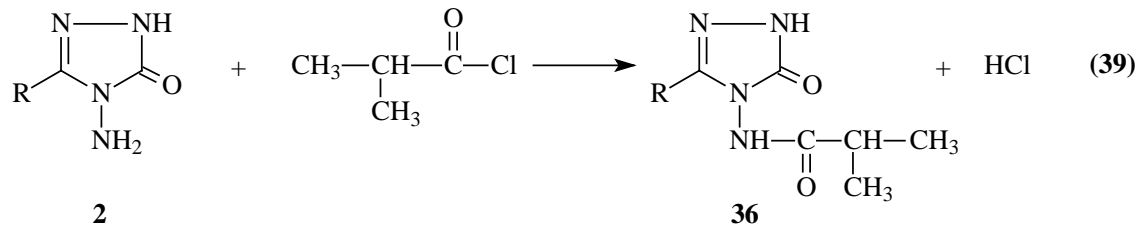
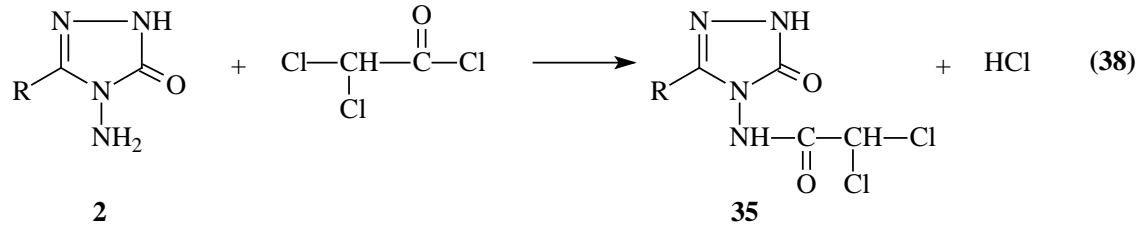
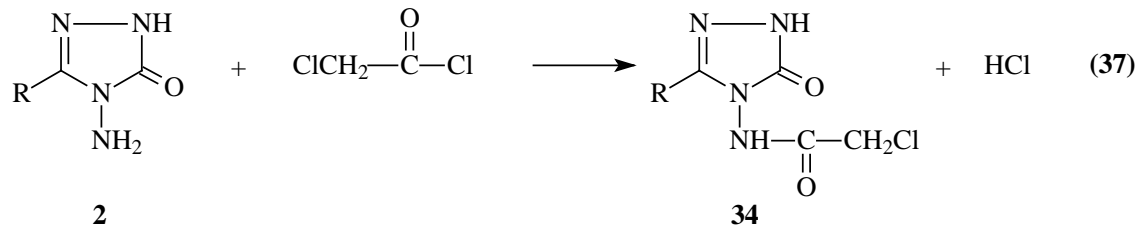
Bir başka çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 34) [28].



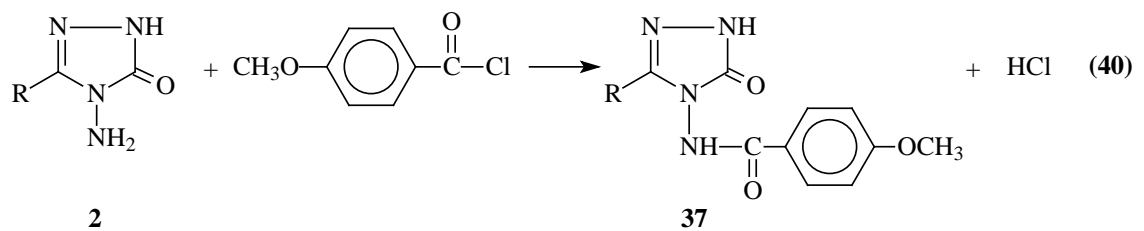
Son yıllarda 2 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 32 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 33 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 35 ve 36) [29, 30].

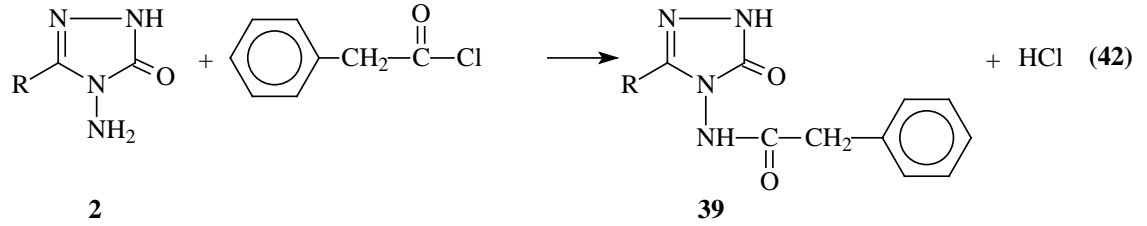
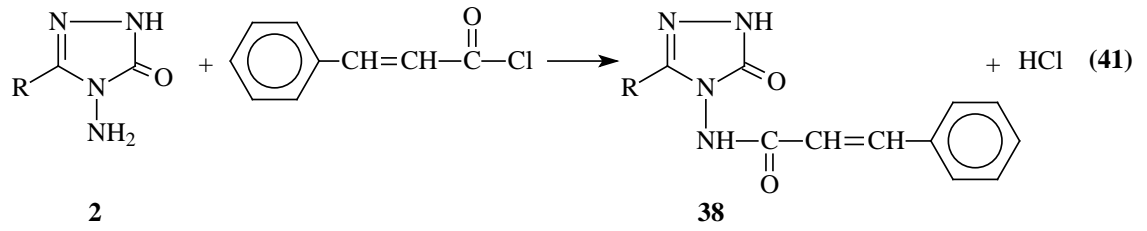


Benzer bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (34), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (35) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 37-39) [31].

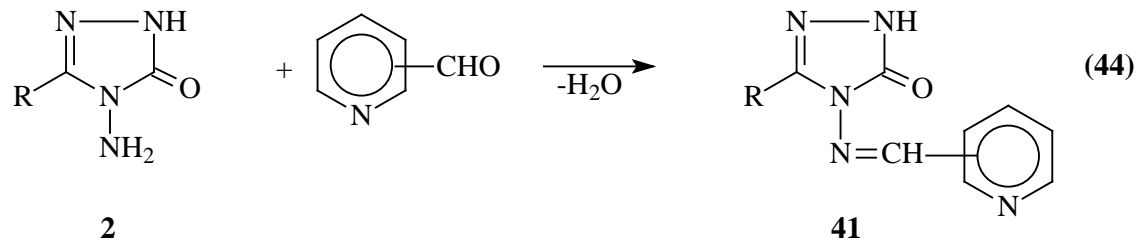
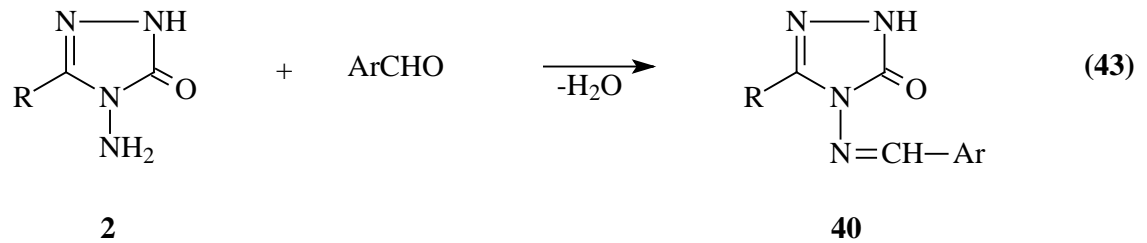


Çok yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 37 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 40) [29, 32]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin sinnamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 38 ve 39 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 41 ve 42) [29, 33].

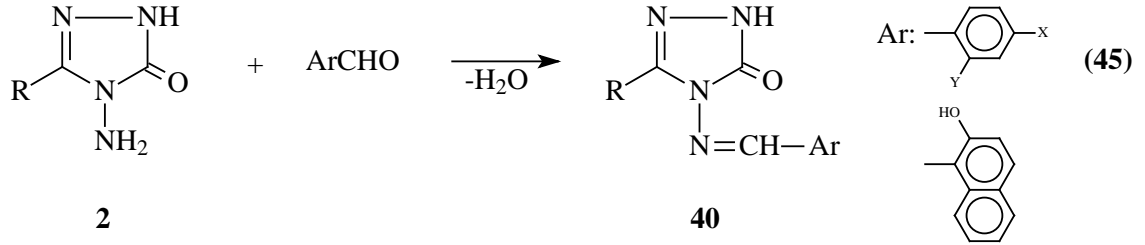




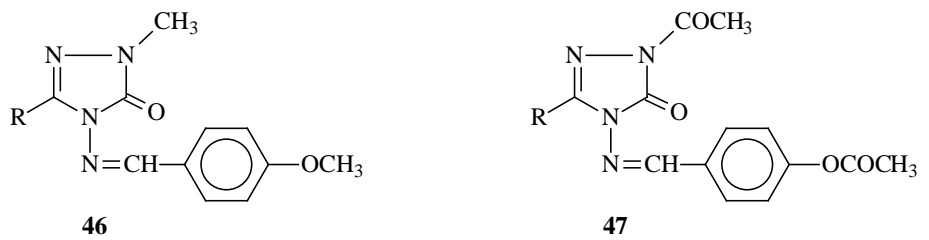
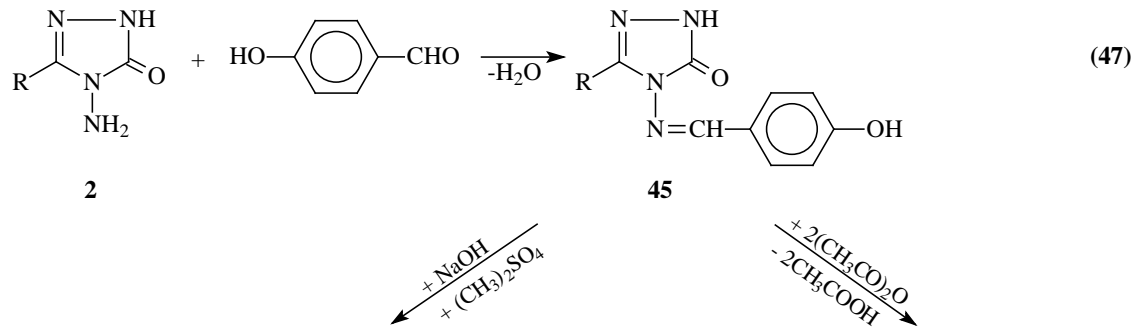
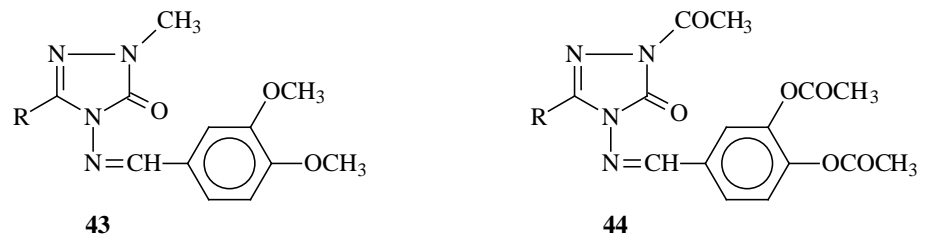
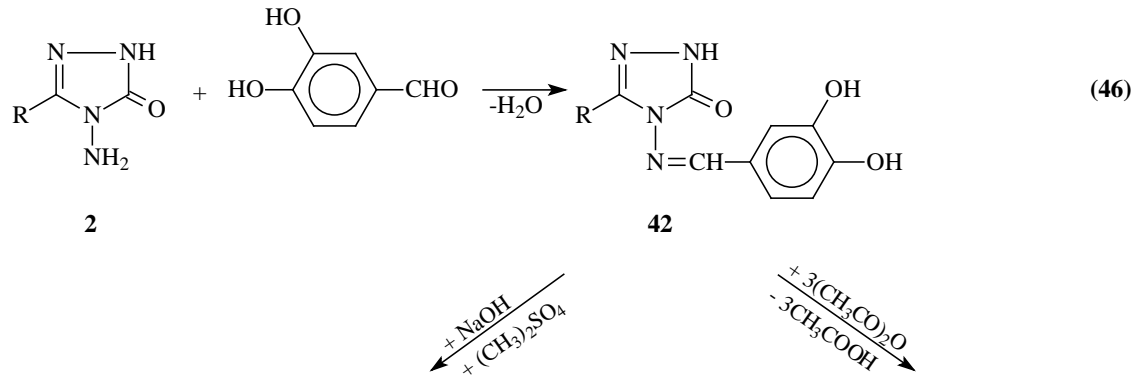
Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (40) elde edilmiştir (Denklem 43) [34, 35]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 41 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 44) [36].



Bir başka çalışmada, 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik aldehydler ile reaksiyonundan 40 tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin anti-tumor ve anti-HIV aktiflikleri incelenmiştir (Denklem 45) [37].

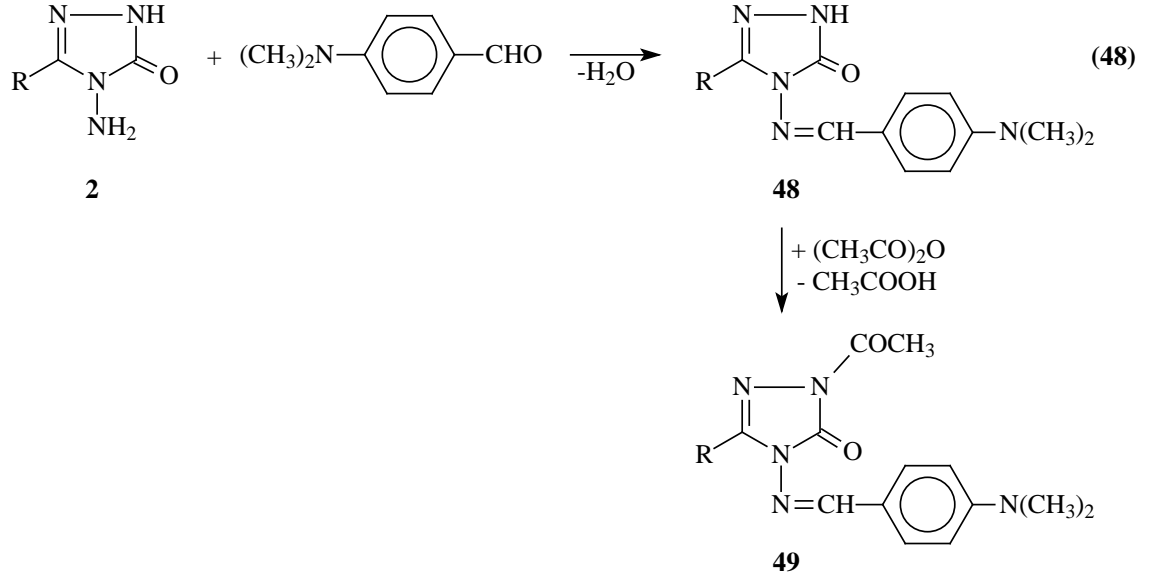


Son birkaç yılda 2 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 2 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 42 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pK_a değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [18, 38]. Bu çalışmada ayrıca 42 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (43 ve 44) de elde edilmiştir (Denklem 46). Diğer çalışmada ise 2 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 45 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 (46 ve 47) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [39]. Bu çalışmada ayrıca 45 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 47).

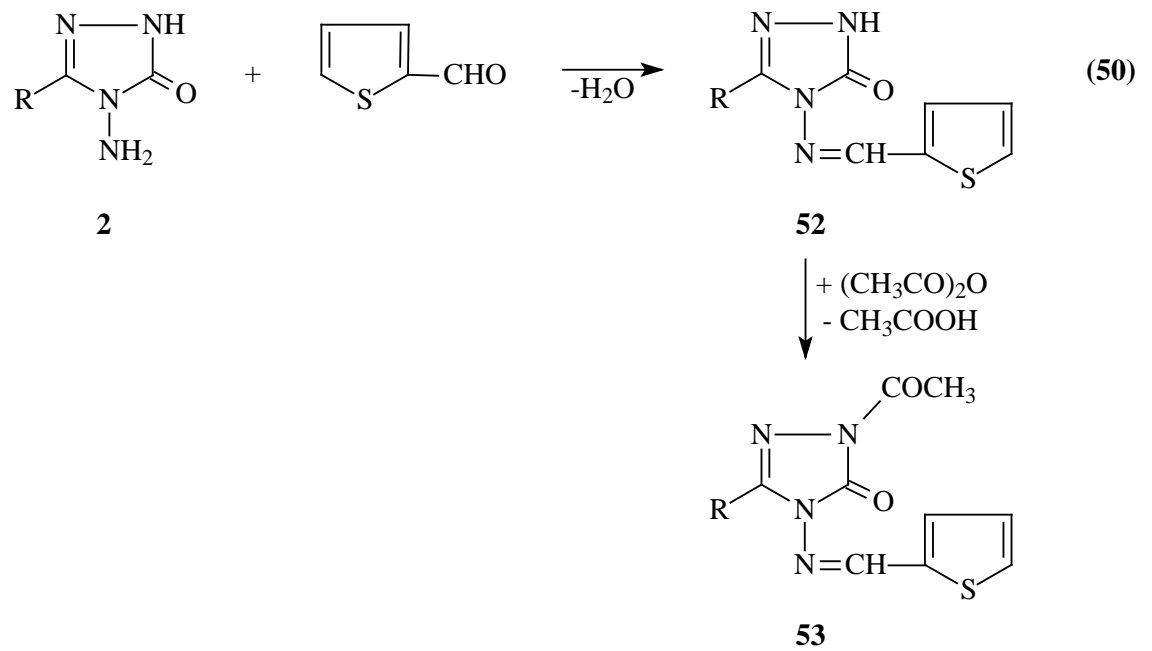
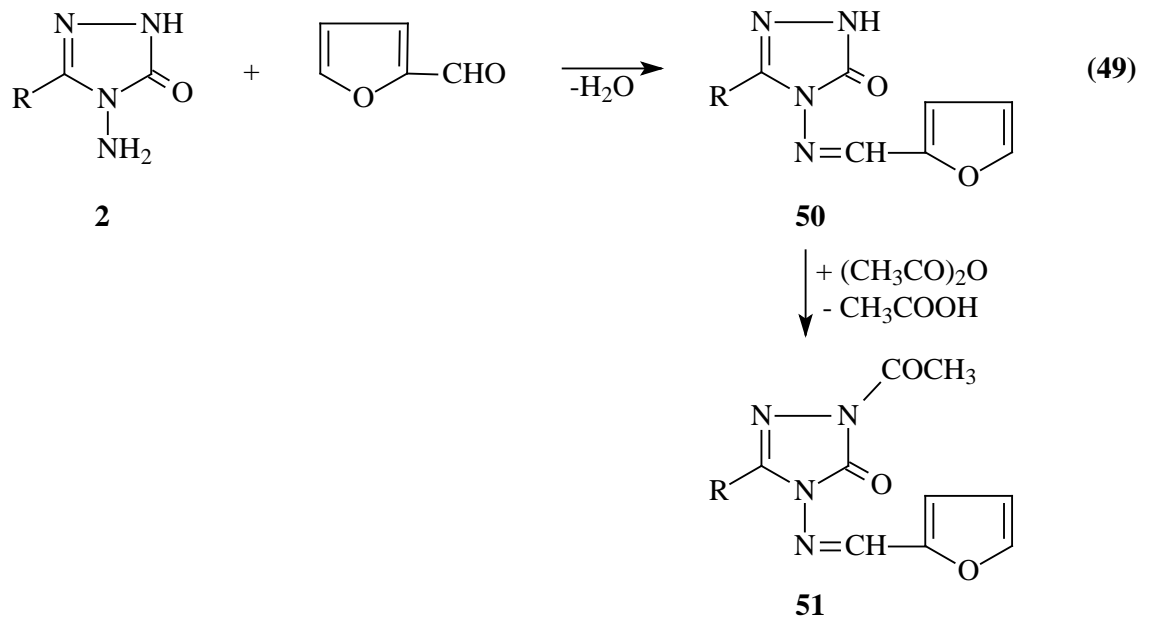


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 48 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilamino-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile

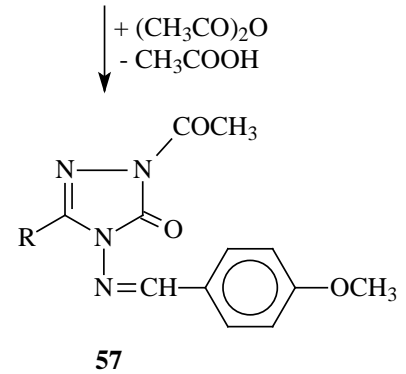
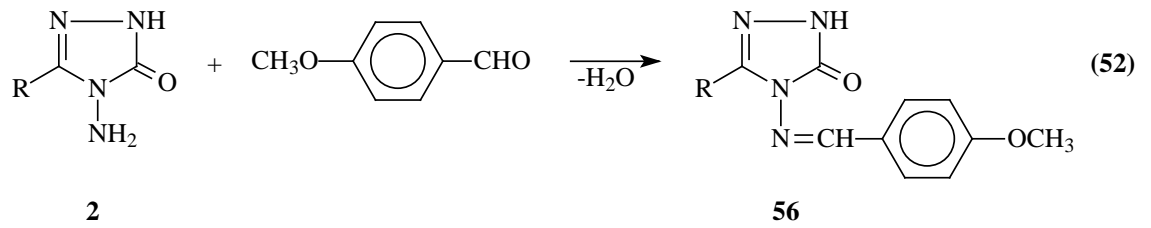
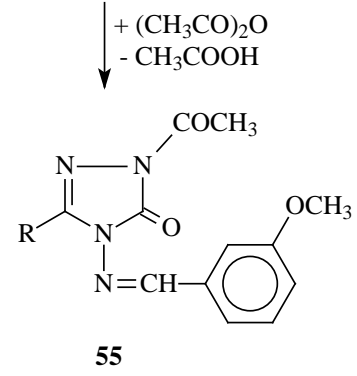
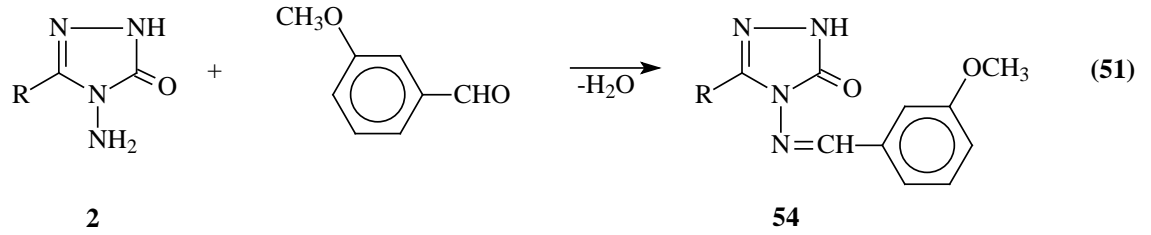
pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 48 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (49) elde edilmiştir (Denklem 48) [26].



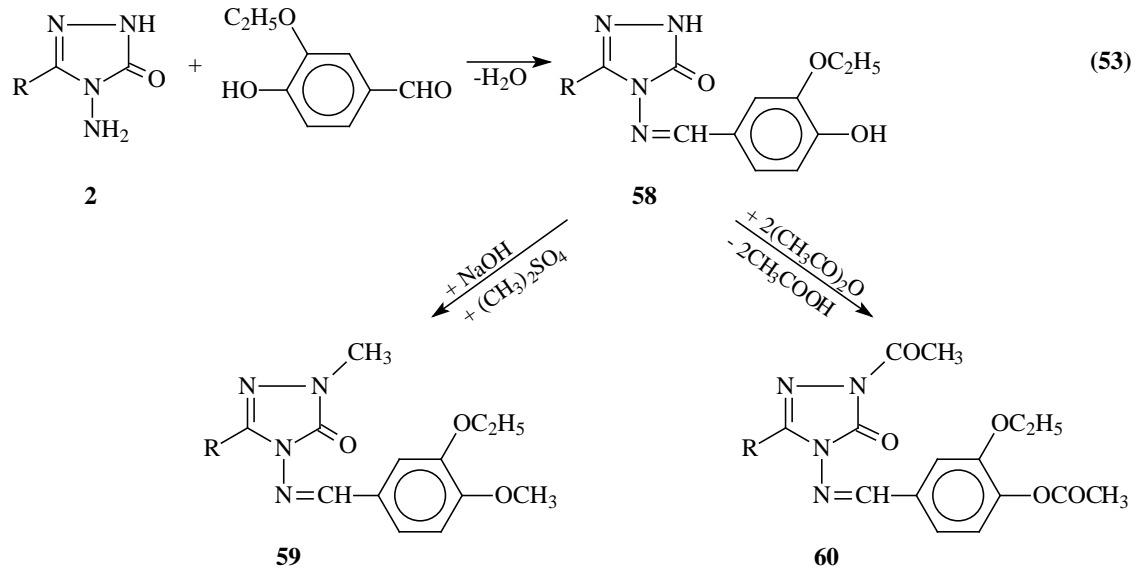
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (52) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 51 ve 53 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 50 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 49 ve 50) [40].



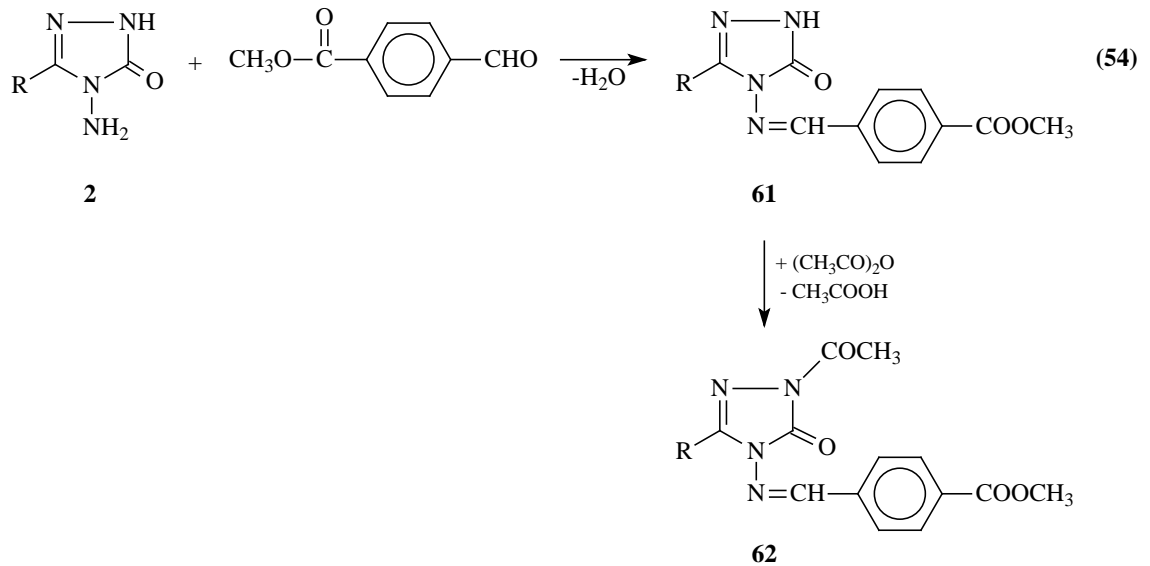
İmin tipi 54 ve 56 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [41], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [42] ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 54 ve 56 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (55 ve 57) elde edilmiştir (Denklem 51 ve 52) [42].



Bir başka benzer çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (58) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde pK_a değerleri tayin edilmiş, N- ve O-metil (59) ile N- ve O-asetil (60) türevleri elde edilmiştir (Denklem 53) [43].

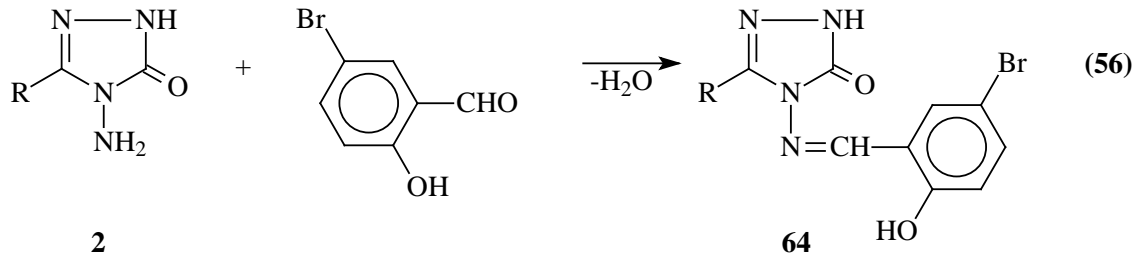
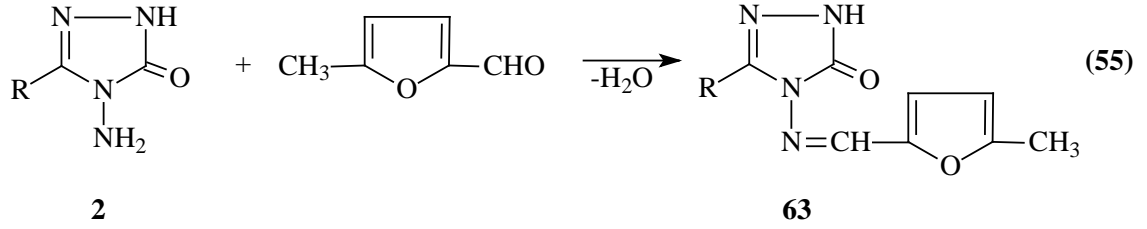


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 61 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve N-asetil türevleri (62) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklemler 53 ve 54) [44, 45].

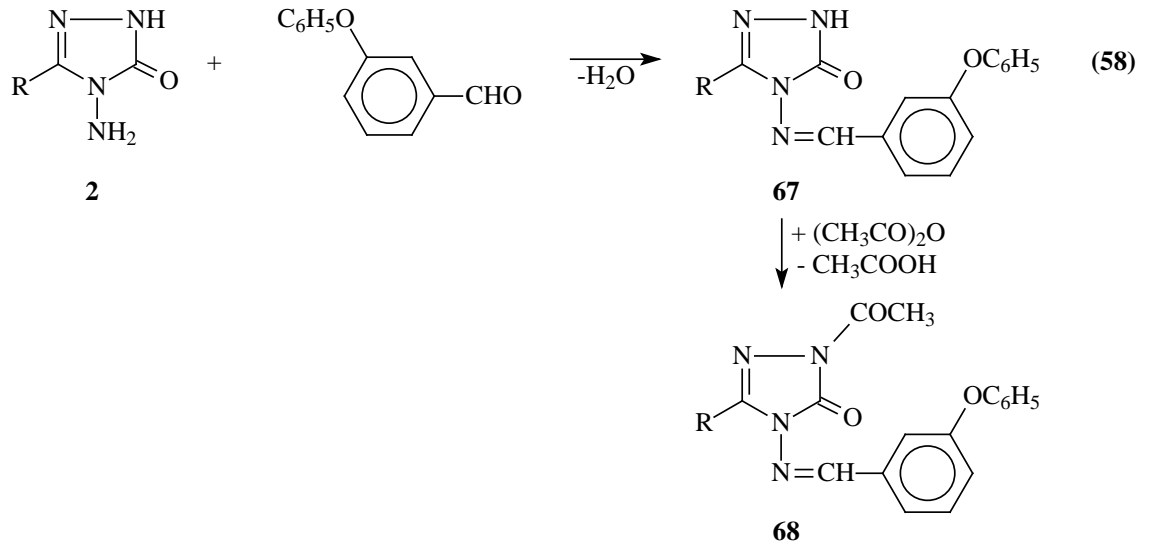
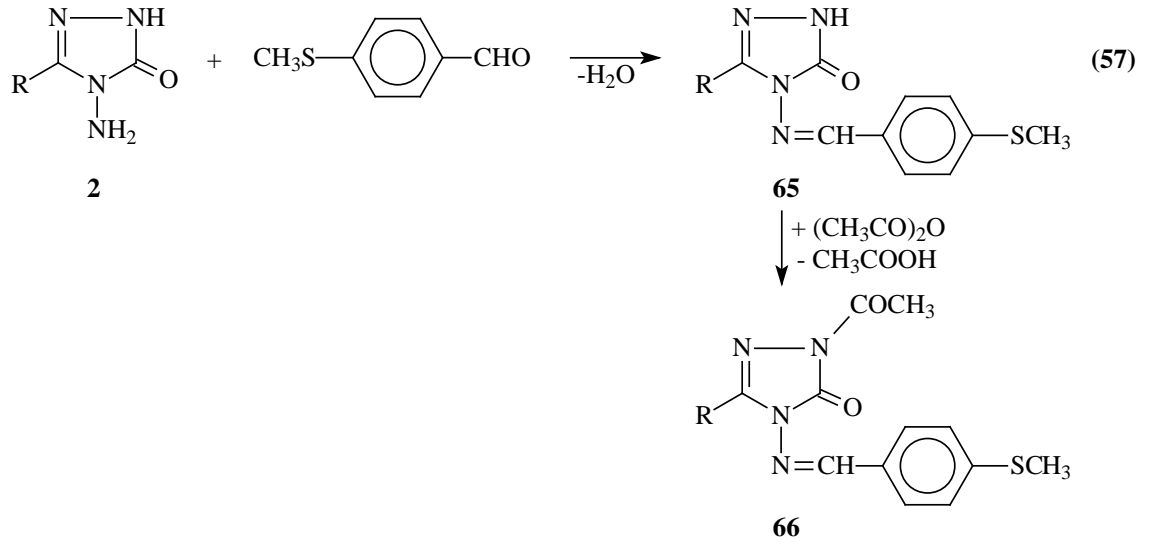


Yine ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 5-metil-2-

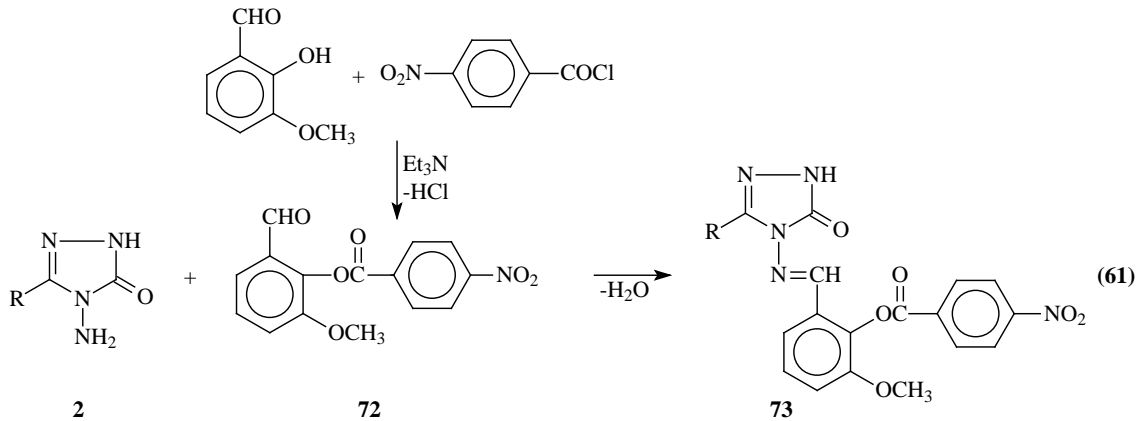
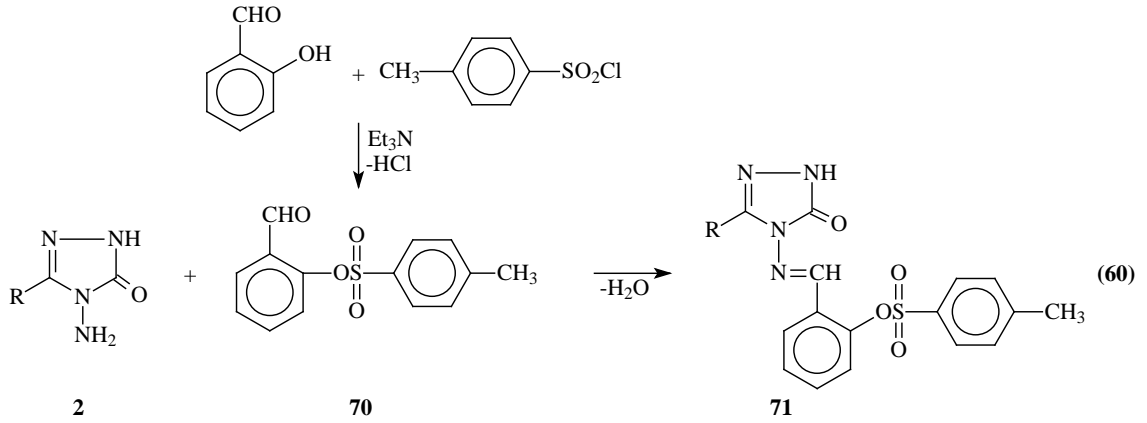
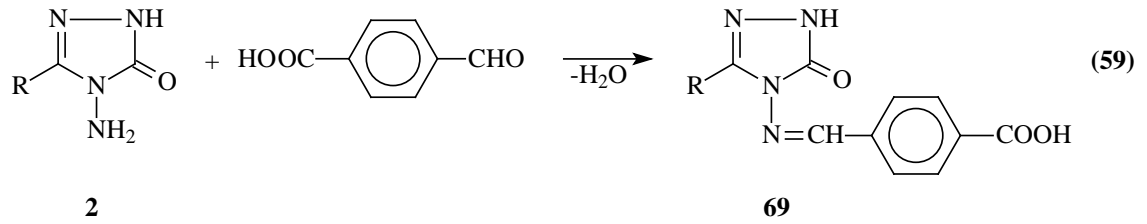
furfural ile muamelesinden 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [46], diğerinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (64) bileşikleri elde edilmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 55 ve 56) [47, 48].



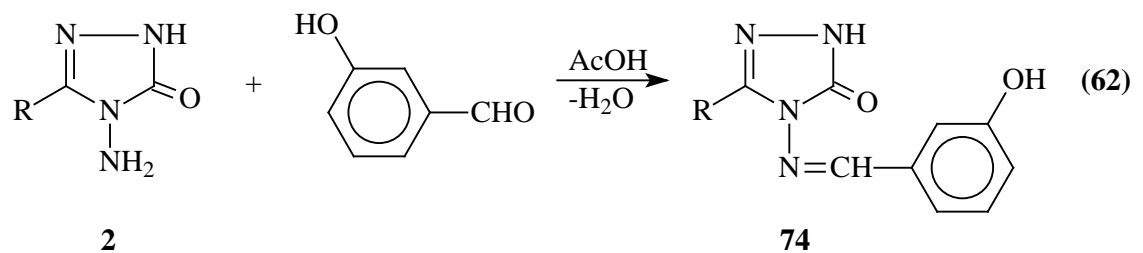
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada 40 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (65) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 66 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 65 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 57) [49]. Diğer çalışmada ise 67 tipi bileşikler, 2 bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 68 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 67 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 58) [50].



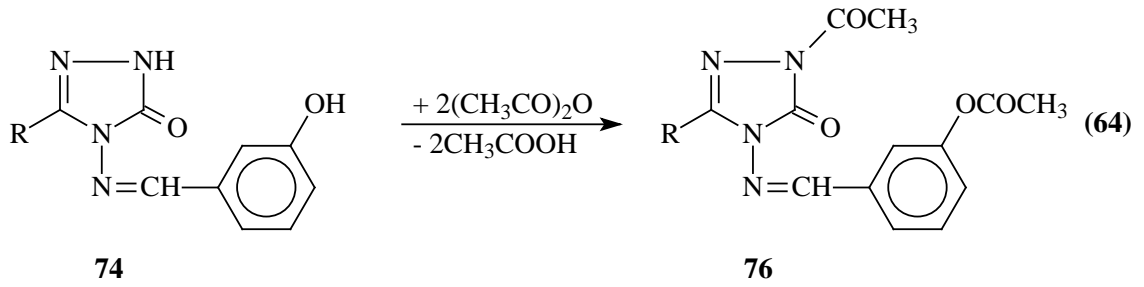
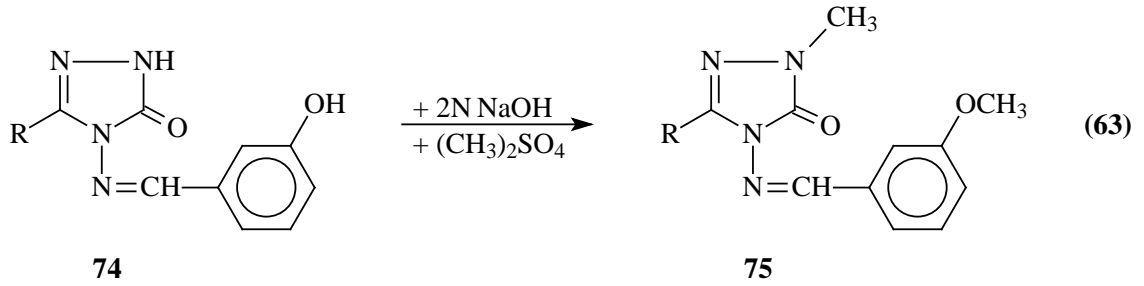
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-karboksi-benzaldehyd [51], 2-(p-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd [52] ve 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehyd [53] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (69), 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (71) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (73) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklemler 59-61). Son iki çalışmada 70 ve 72 tipi benzaldehyd türevleri elde edilerek 2 tipi bileşiklerle reaksiyona sokulmuştur. Bu çalışmalarda ayrıca, 69 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 71 ve 73 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.



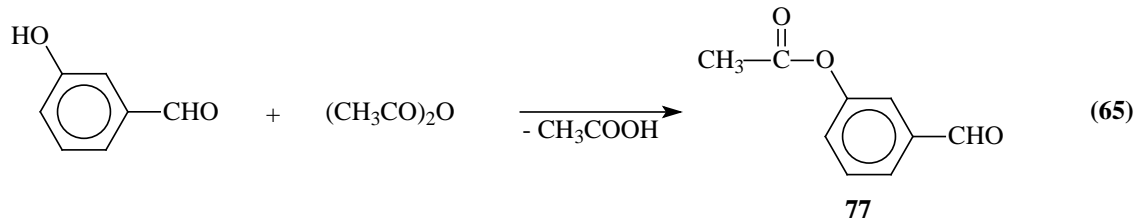
Ayrıca 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 74 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 62) [54].

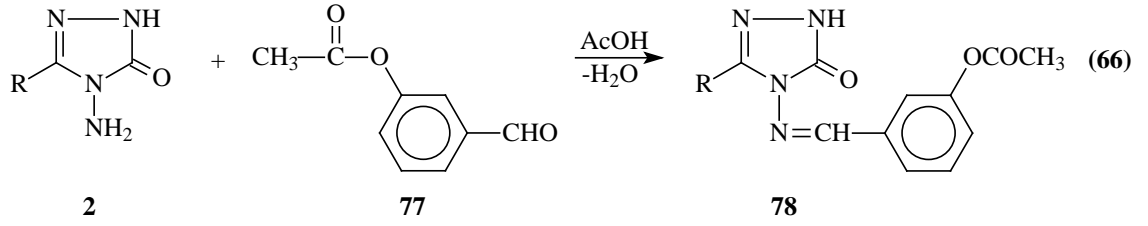


Çalışmada sentezlenen 74 tipi bileşikler 2N NaOH'li ortamda $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ile muamele edilerek 75 tipi N- ve O-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 63). Ayrıca, 74 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 76 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 64) [54].

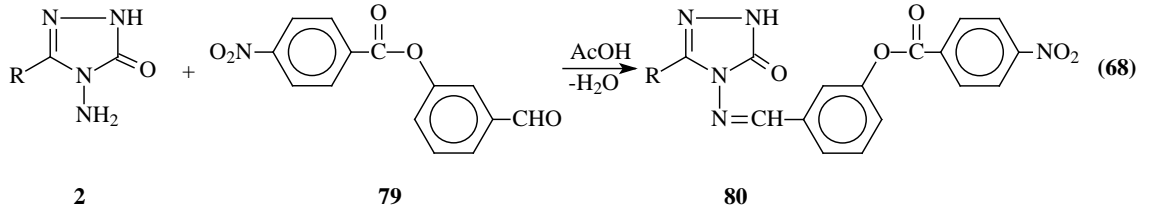
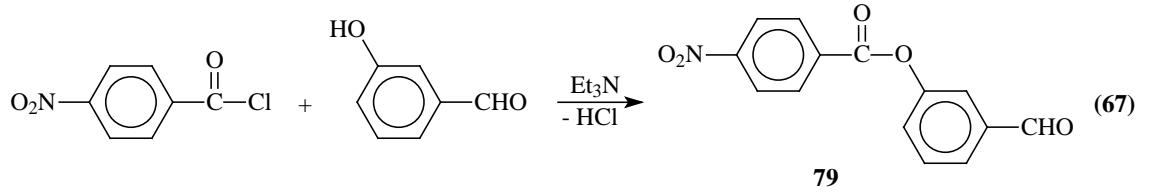


Aynı çalışmanın bir diğer bölümünde 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (77) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 78 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 65 ve 66) [54].

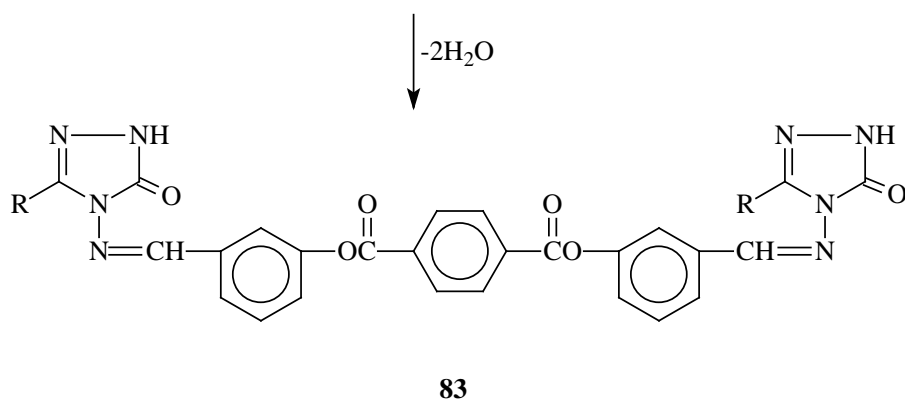
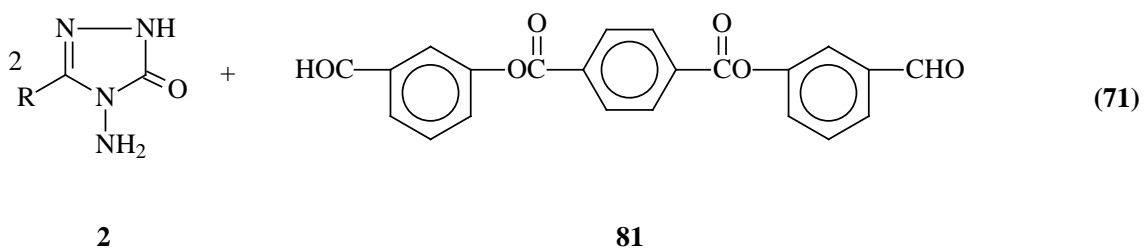
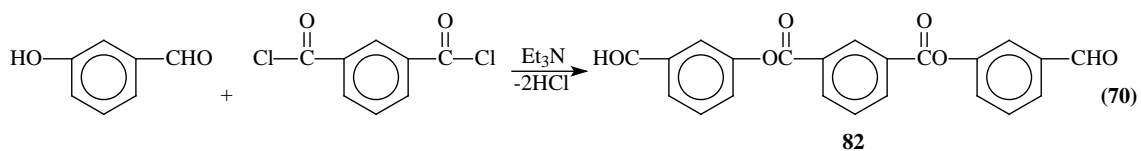
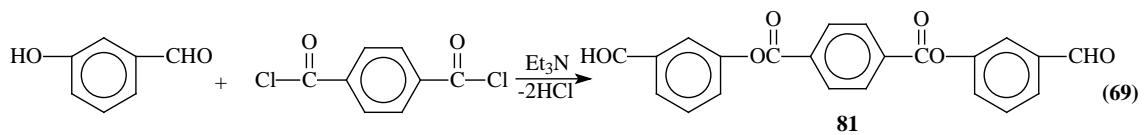


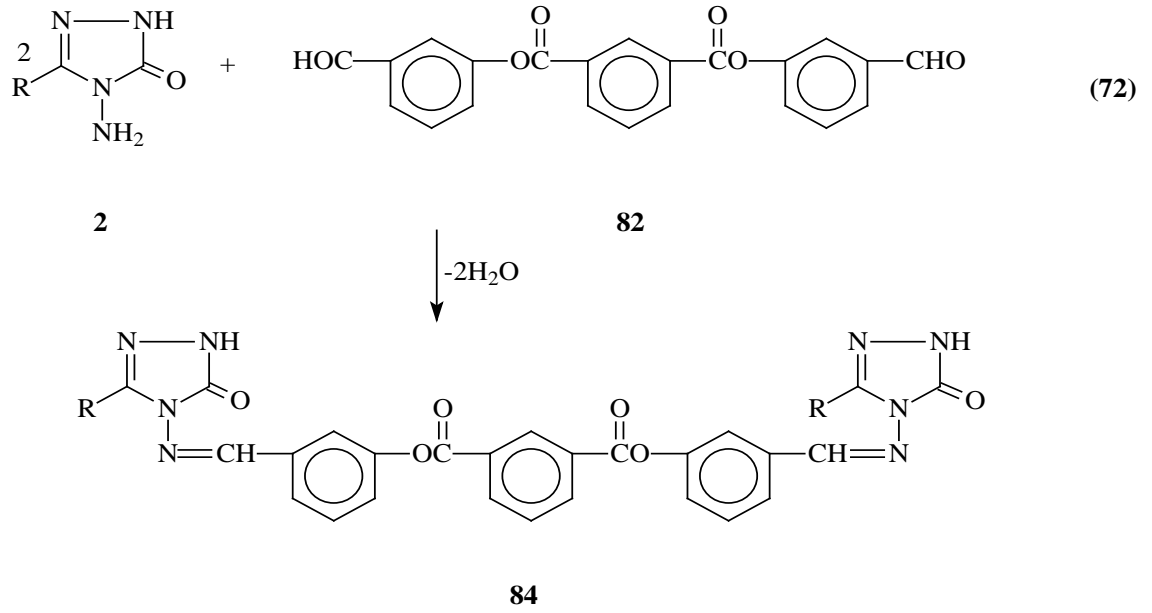


Bir diğ er çalışmada ise, 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilklorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 67) 79 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 80 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 68) [54, 55].

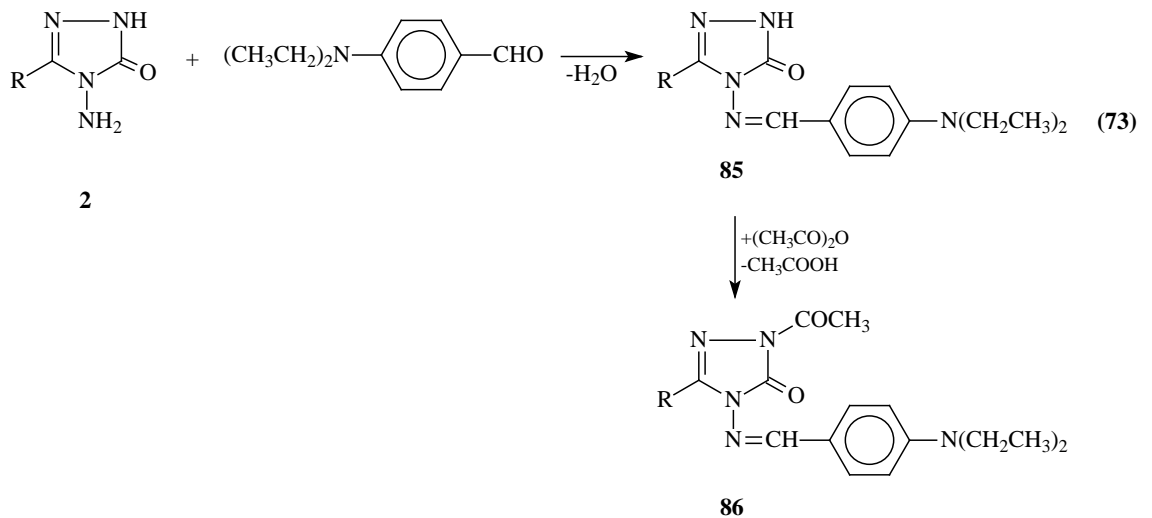


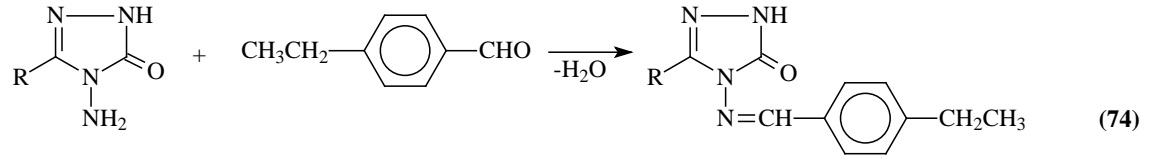
Son yıllarda gerç ekleştirilen bir çalışmada ise, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile Denklem 69 ve 70 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (81) ve di-(3-formilfenil) izoftalat (82) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 83 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil tereftalat ve 84 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 69-72) [54, 56].





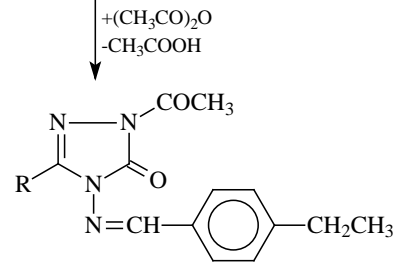
40 Tipi heterosiklik yeni imino bileşiklerinin elde edildiği üç ayrı çalışmada 2 tipi bileşiklerinin 4-dietilaminobenzaldehid, 4-etilbenzaldehyd ve 4-etoksibenzaldehyd ile reaksiyonlarından sırasıyla, 85 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 87 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 89 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. 85 ve 87 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (86 ve 88) de elde edilmiştir. Her üç çalışma kapsamında sentezlenen 85-89 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 85, 87 ve 89 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek asitlik sabitleri bulunmuştur (Denklem 73-75) [57-60].



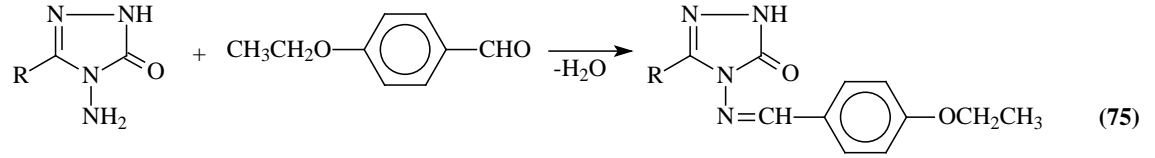


2

87



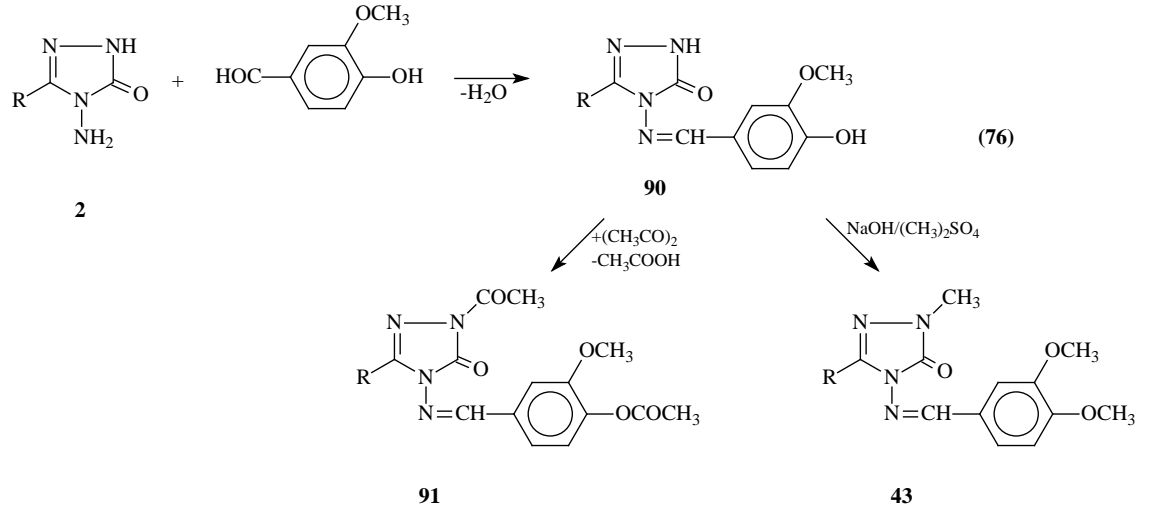
88



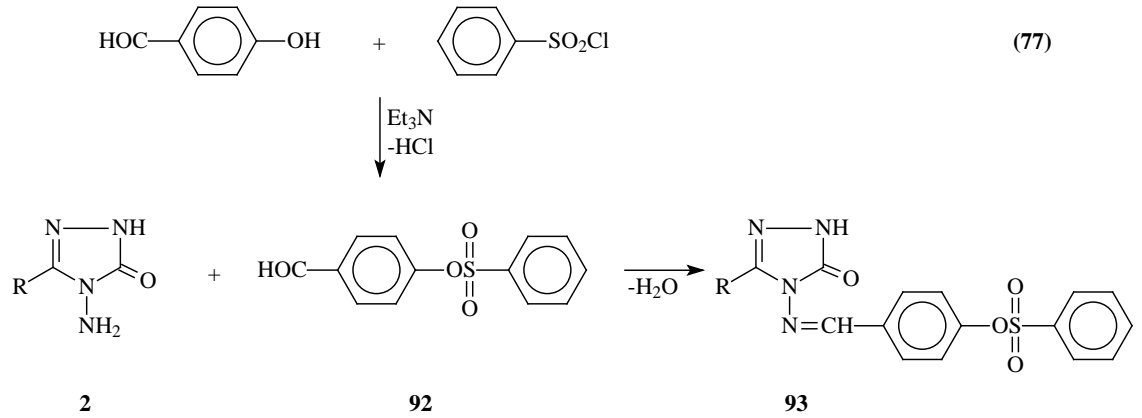
2

89

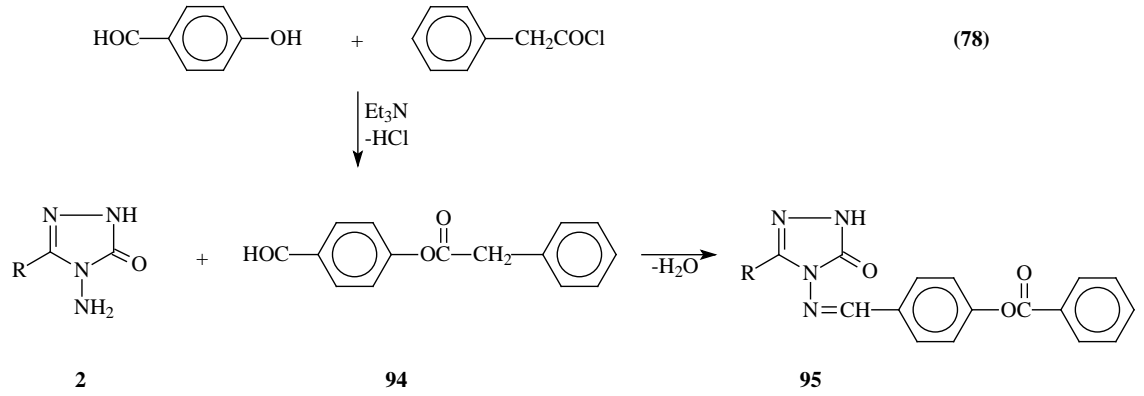
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 90 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 90 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 91 ve 43 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 76). Çalışmada ayrıca, 90 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir [61, 62].



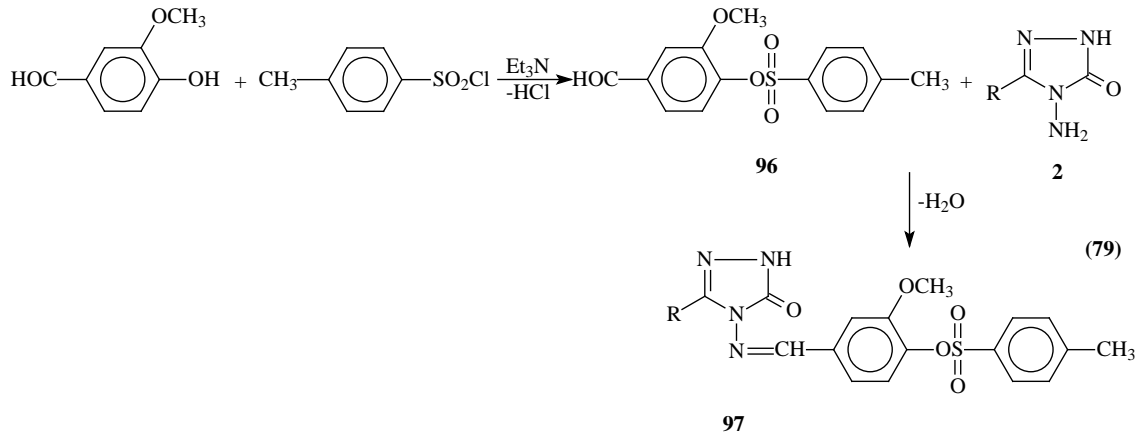
Benzensulfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 92 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 93 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 77). Çalışmada ayrıca 93 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle pK_a değerlerinin tayini yanında 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri ve DNA ile eşleşme özellikleri incelenmiştir [63-65].



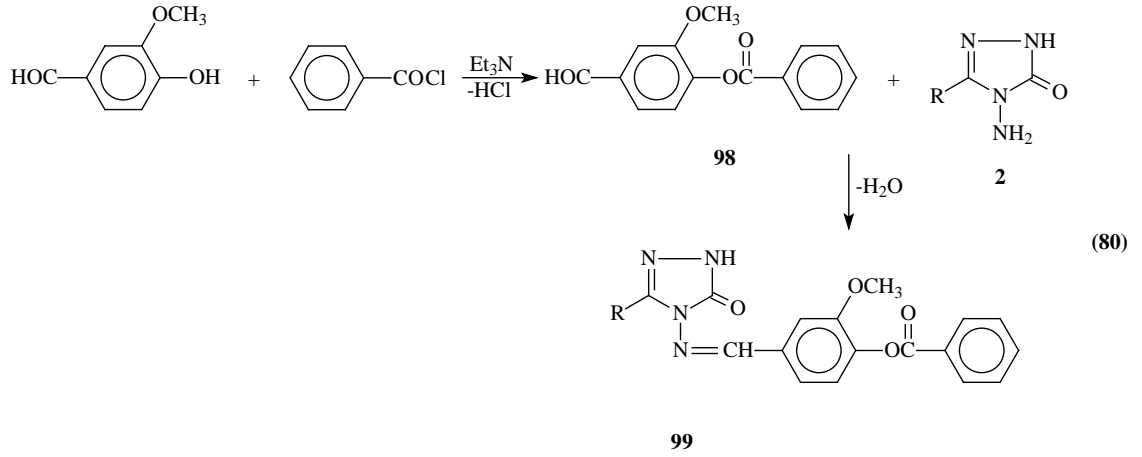
Benzer bir çalışmada ise, trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehidin fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 94 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 95 tipi bileşiklerin in-vitro antioksidan özellikleri yanında susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 78) [66-68].



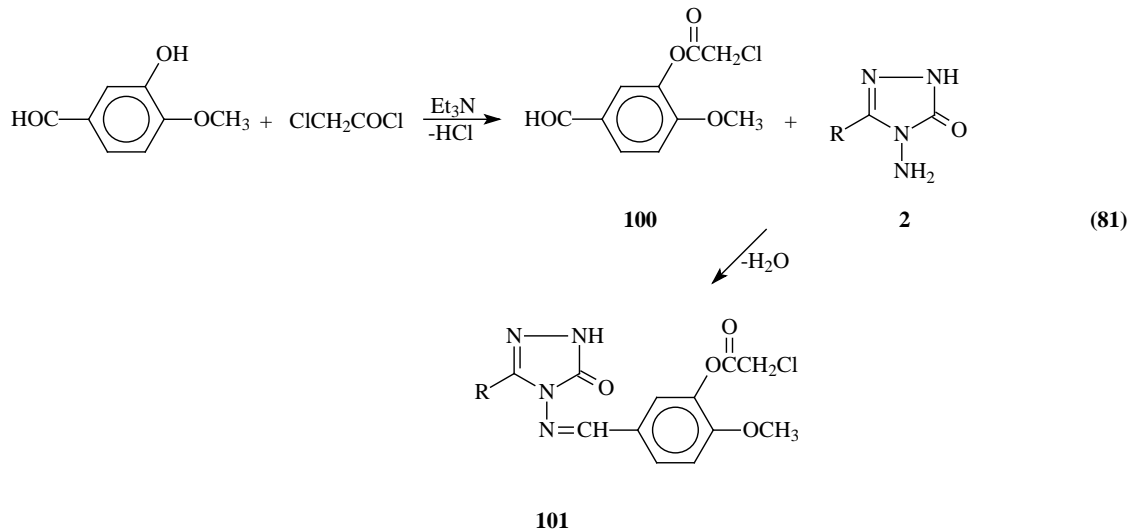
p-Toluensulfonil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 96 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 97 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksibenzilidenamino)]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 79) [69, 70].

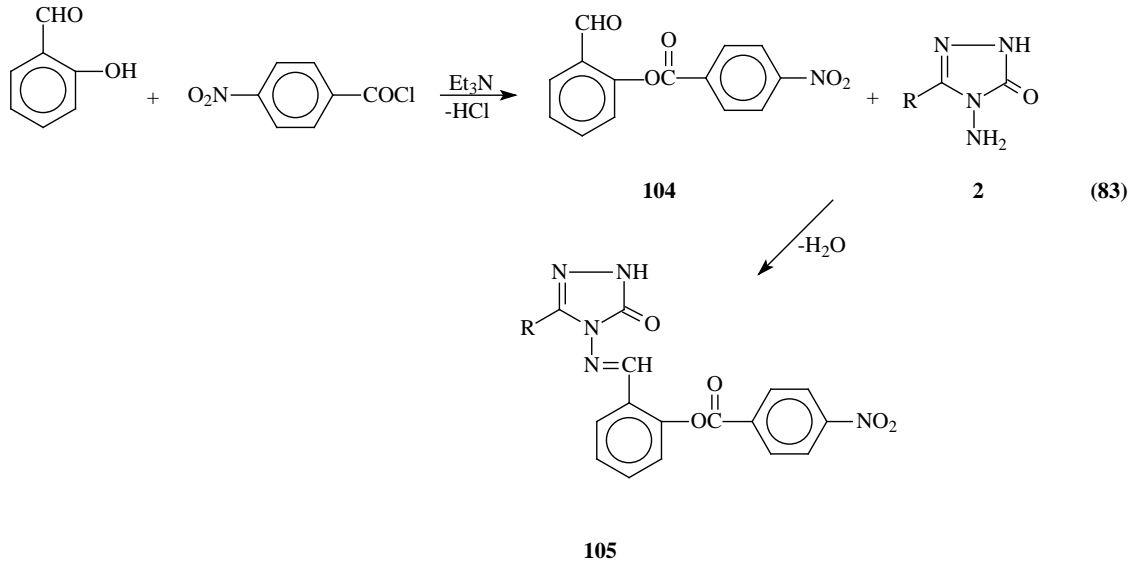
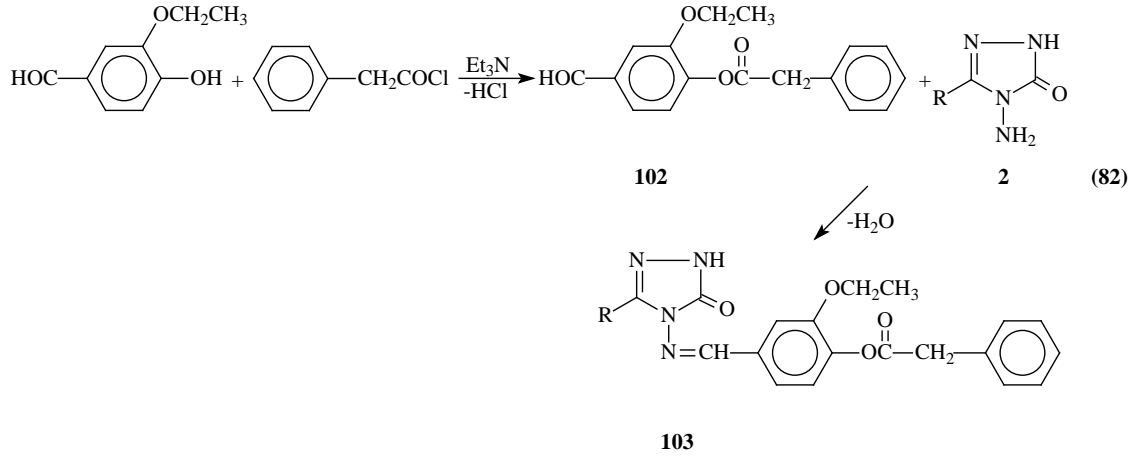


Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda benzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 98 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 99 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 80) [71].

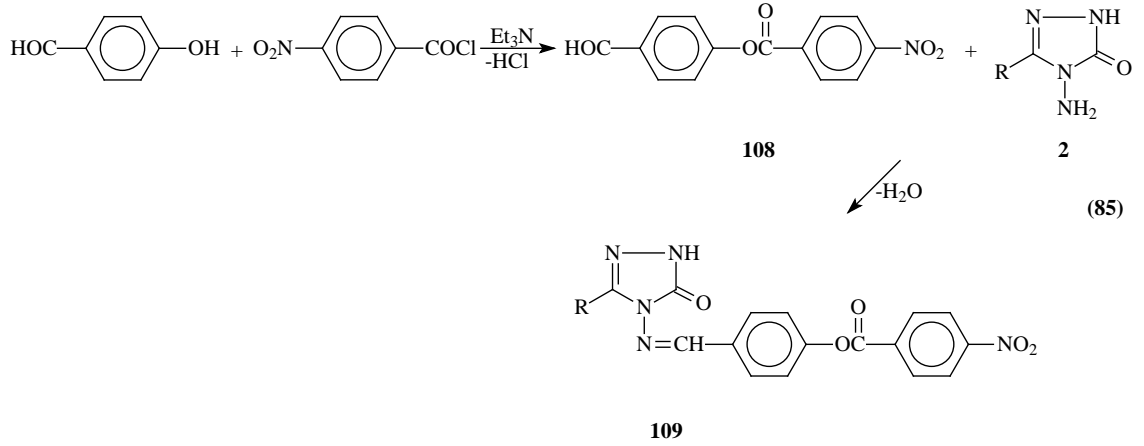
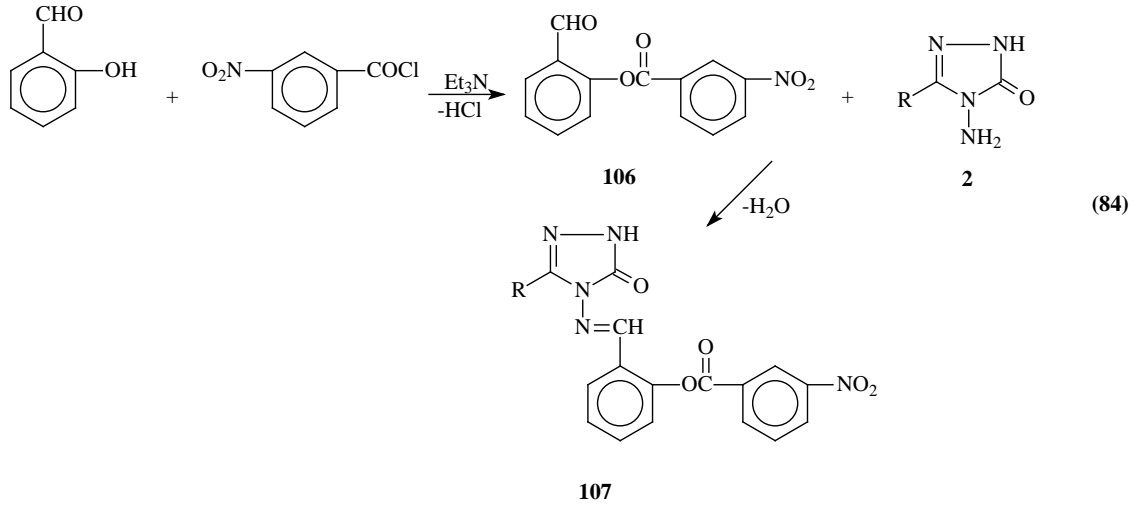


Bir başka çalışmada ise kloroasetil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden 100 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 101 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilen 102 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 103 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksisbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise p-nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda salisilaldehid ile muamelesinden elde edilen 104 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 105 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 81-83) [72-74].

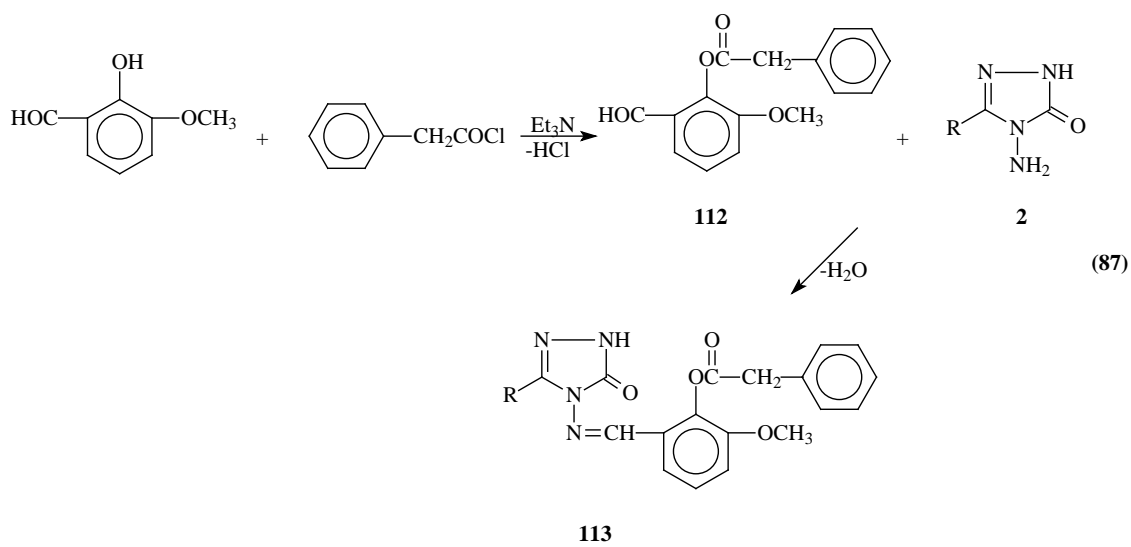
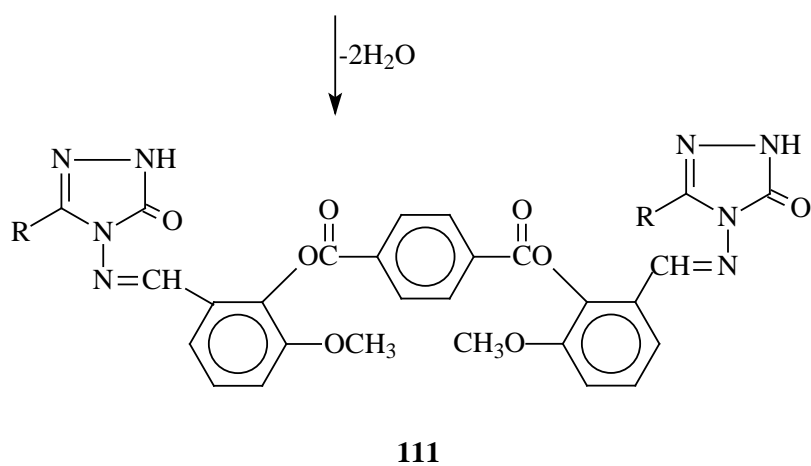
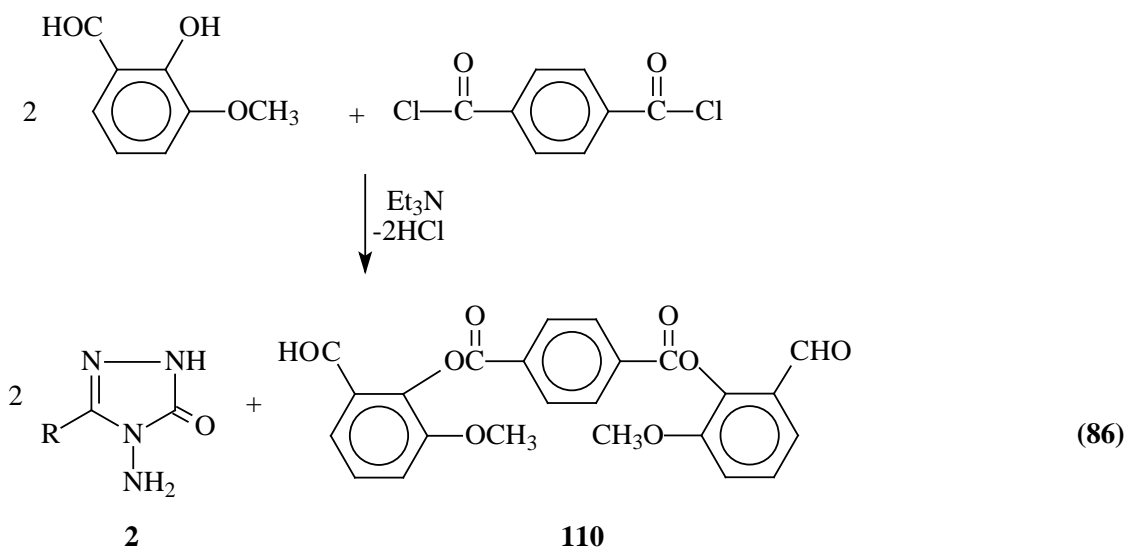




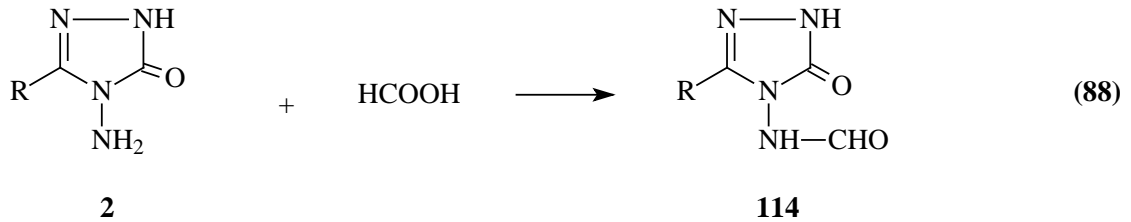
3-Nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında salisilaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 106 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 107 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda p-nitrobenzoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile trietilamin varlığında muamelesinden 108 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin de 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 109 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 84 ve 85) [75, 76].



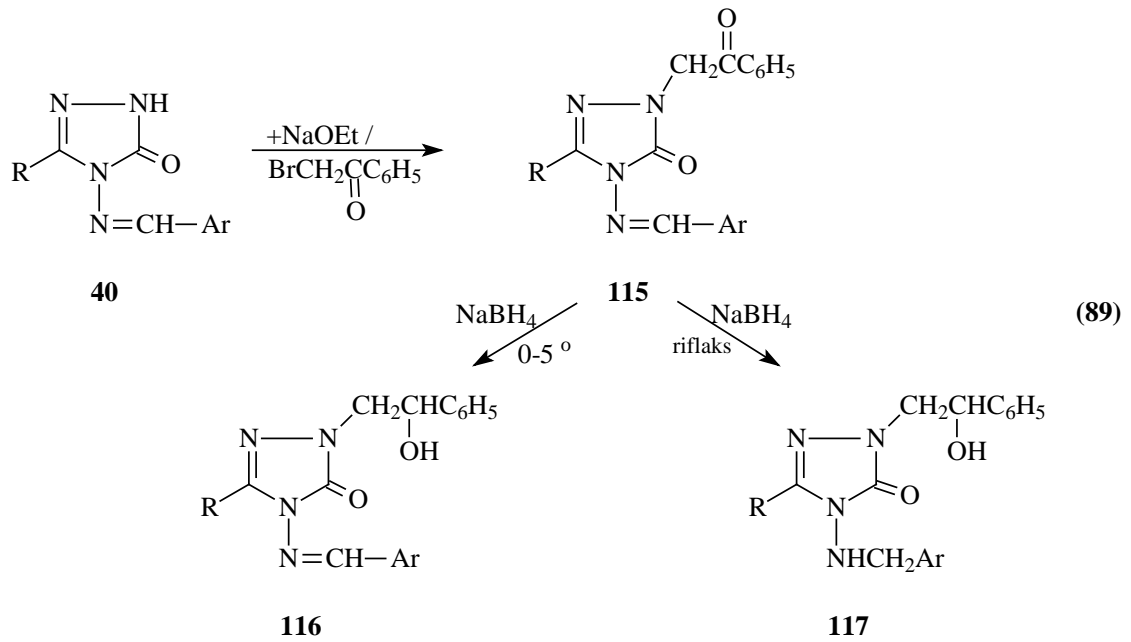
Bir başka çalışmada ise tereftaloil klorürün 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehyd ile buz banyosunda trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 110 tipi benzaldehyd türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 111 tipi di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-6-metoksifenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir diğer çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehyd ile muamelesinden elde edilen 112 tipi benzaldehyd türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 113 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-2-(fenilasetoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 86 ve 87) [77, 78].



Yapılan bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin formik asit ile muamelesinden 114 tipi 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 88) [79].

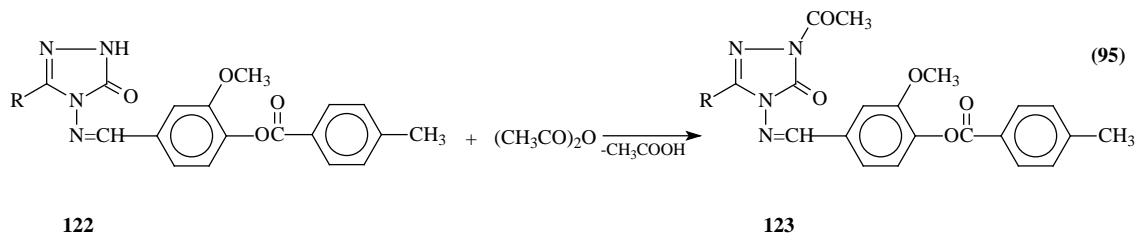
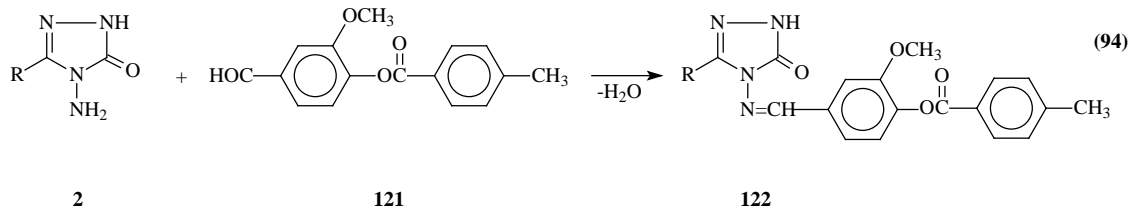
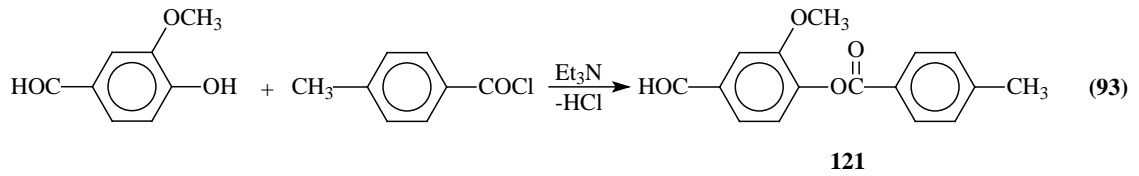
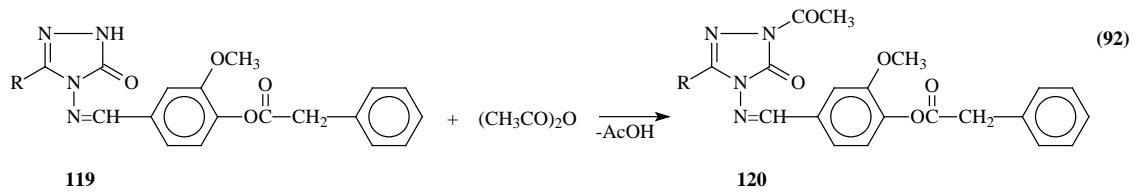
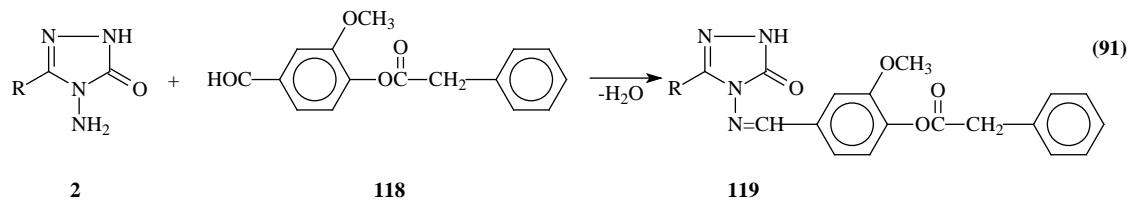
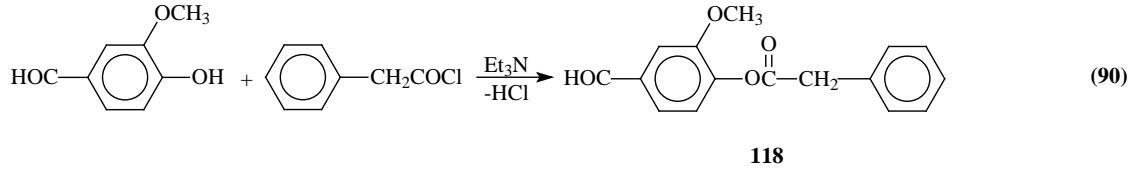


Son yıllarda yapılan ilginç bir çalışmada 40 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve sentezlenen 115 tipi bileşiklerin farklı iki reaksiyon şartlarında NaBH_4 ile indirgenme reaksiyonları incelenerek 116 ve 117 bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 89) [80].

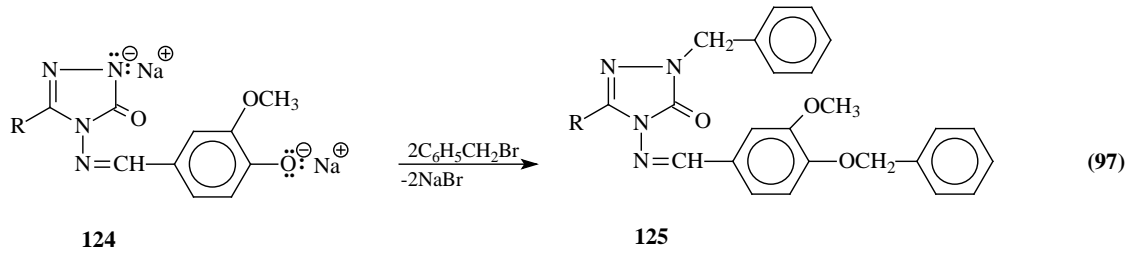
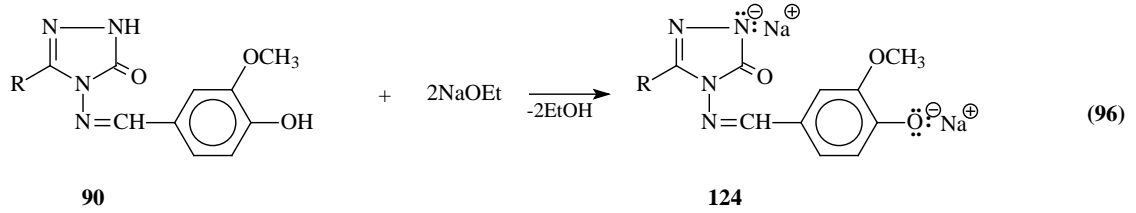


Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada, 3-metoksi-4-hidroksibenzoaldehidin buz banyosunda trietilamin varlığında fenilasetilklorür ve p-metilbenzoil klorür ile ayrı ayrı muamelesinden elde edilen sırasıyla 118 ve 121 tipi benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 119 ve 122 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada

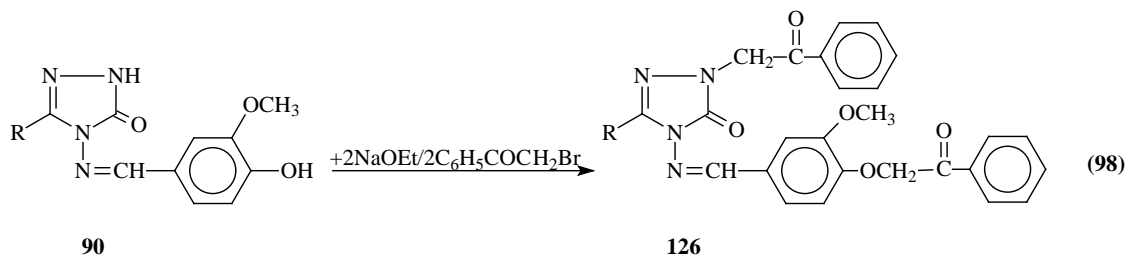
ayrıca 119 ve 122 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları da incelenmiş, 120 ve 123 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 90-95) [81].



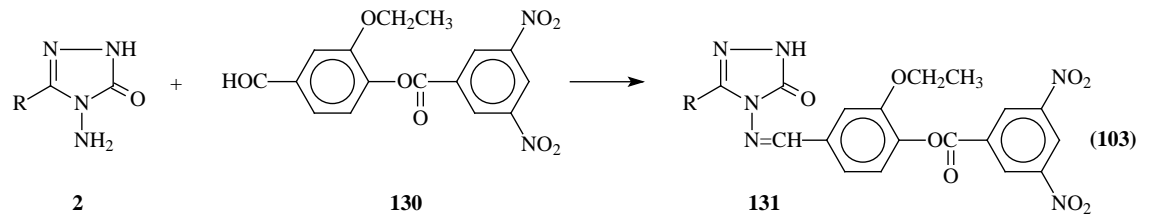
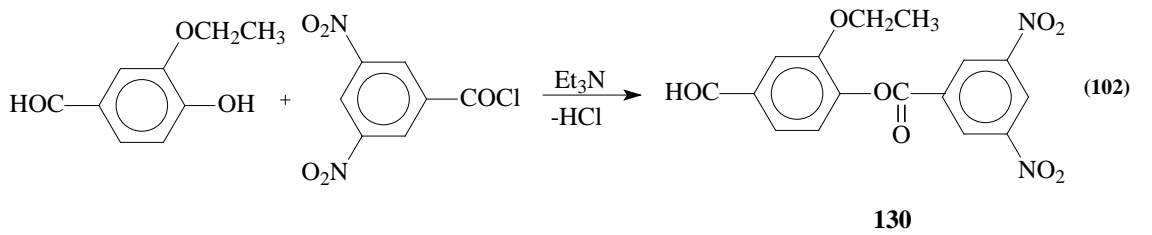
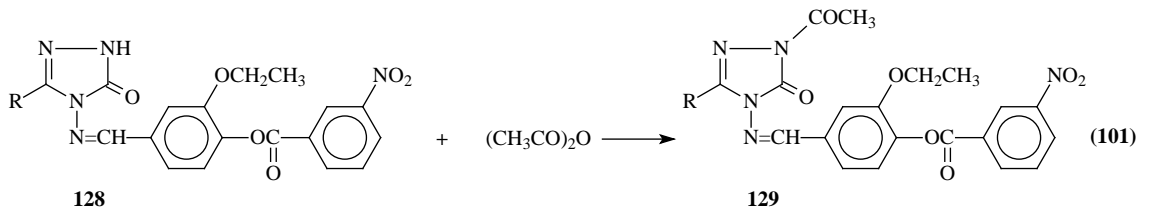
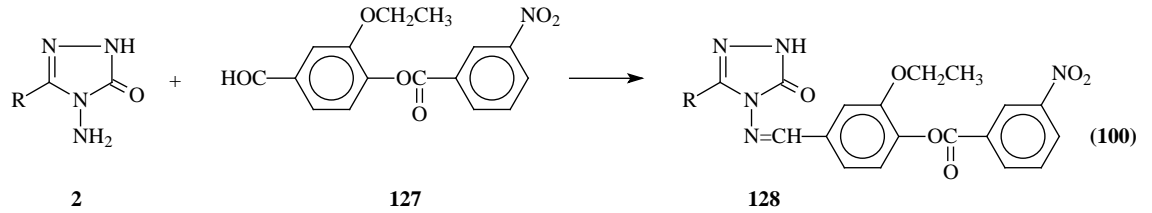
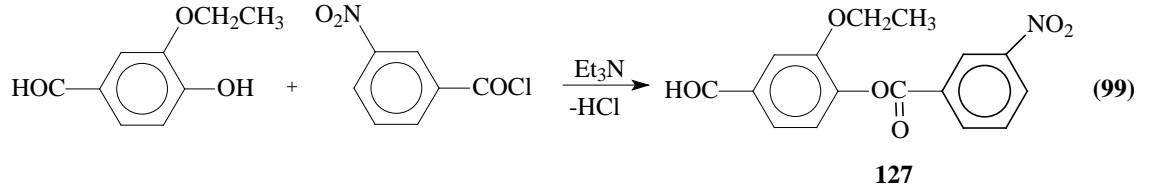
Aynı çalışmada ayrıca, Kaynak [61]'e göre Denklem 76 uyarınca sentezlenen 90 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda oluşturduğu 124 bileşiklerinin benzil bromür ile reaksiyonlarından N- ve O-benzil türevleri olan 125 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 96 ve 97) [81].

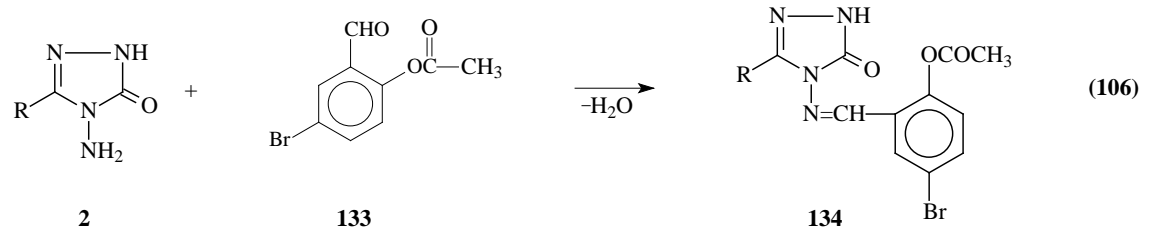
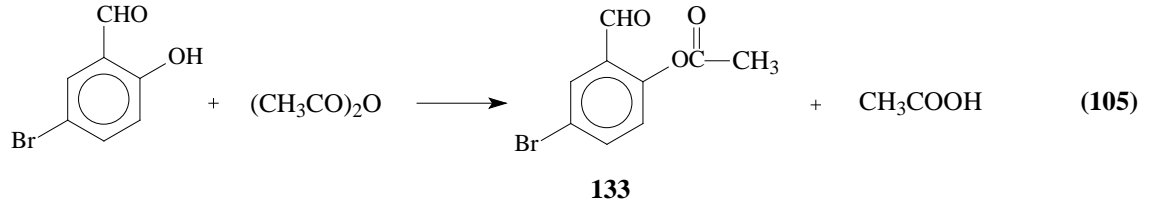
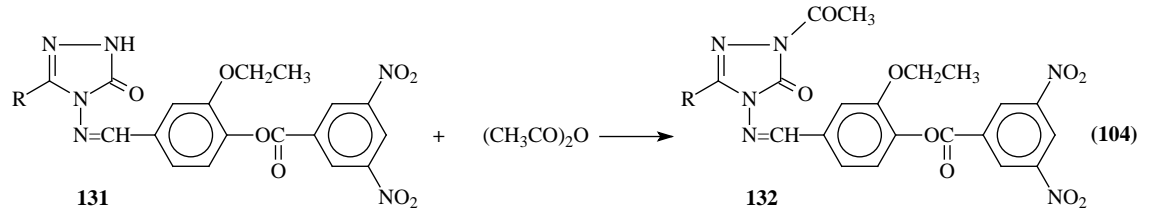


Benzer şekilde, aynı çalışmada 90 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 126 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 98) [81].

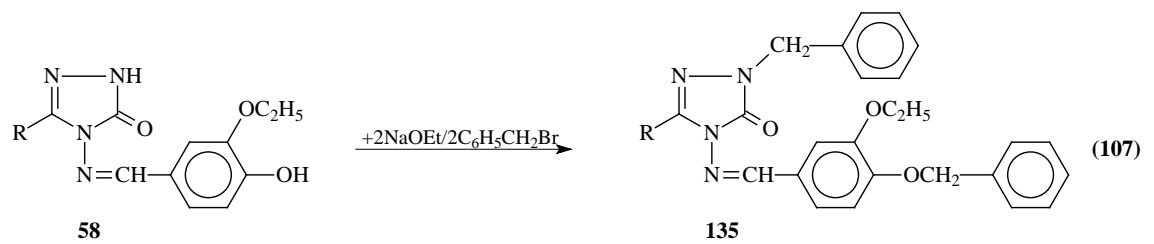


Son bir yıl içerisinde yapılan bir çalışmada, çalışma kapsamında sentezlenen 127, 130 ve 133 tipi benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden sırasıyla 128, 131 ve 134 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada 128 ve 131 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları da incelenmiş ve 129 ve 132 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 99-106) [82].

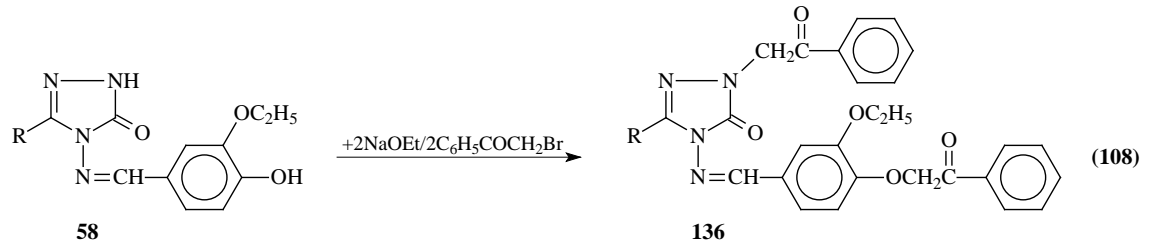




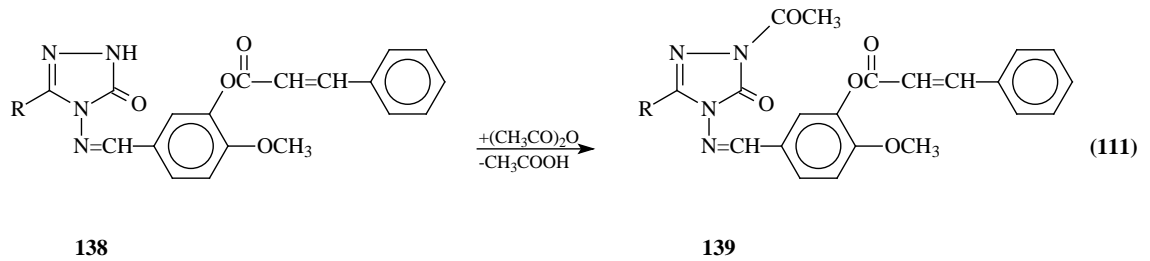
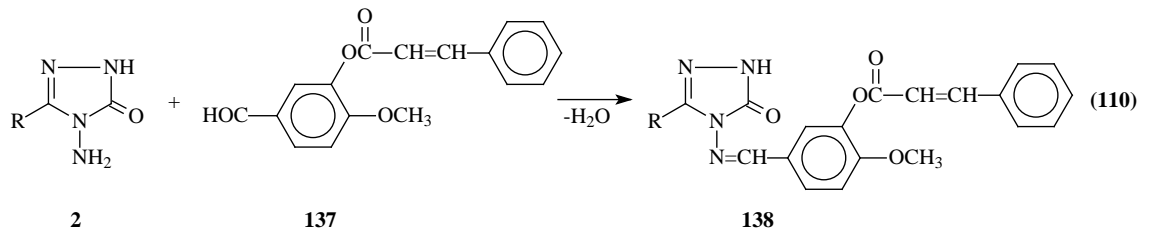
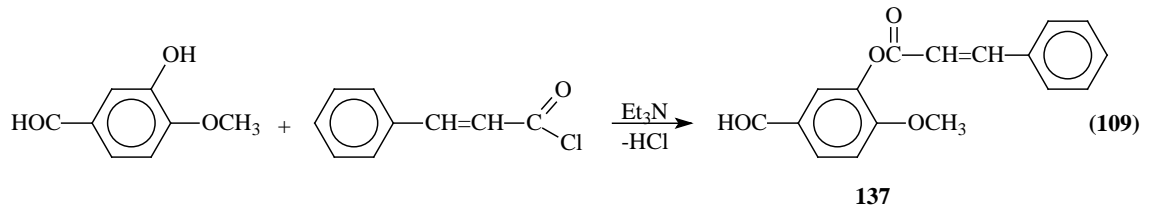
Aynı çalışmada, 58 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve N- ve O-benzil türevleri olan 135 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 107) [82].



Bu çalışmada ayrıca, 58 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş 136 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-benzoilmetoksi-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 108) [82].



Son aylarda yapılan bir çalışmada ise, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında sinnaoil klorür ile muamelesinden elde edilen ve bir benzaldehid türevi olan 4-metoksi-3-sinnaoiloksibenzaldehid (137) bileşiğinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 138 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 109-111) [83, 84].



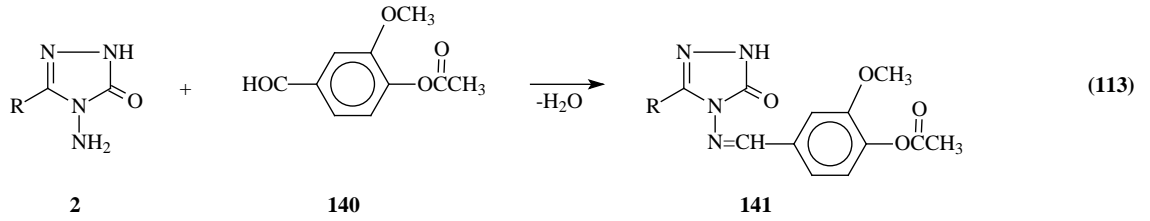
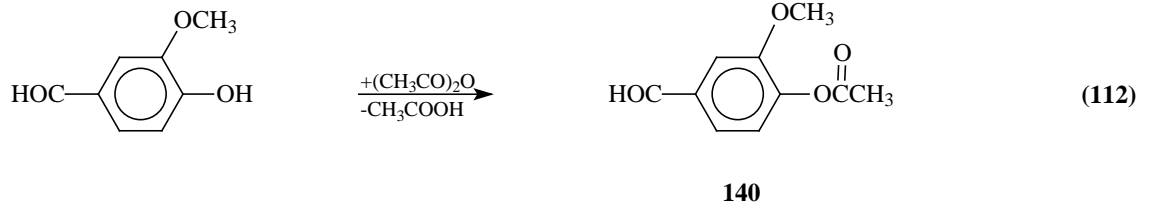
1.3. 141 Tipi Bileşiklerin Sentezi

Tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 140 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların sentezi çalışmada ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [11] 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) 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-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e), etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f), etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4g), etil m-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4h) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (4i) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 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) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde ise, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşiğinin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) bileşiği elde

edilmiştir. Ele geçen 140 bileşiğinin dokuz adet 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği ile reaksiyonundan karşın olan 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on 141 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 112 ve 113).



Çalışmada, ele geçen 141 tipi dokuz adet 3-metil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (142), 3-etil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143), 3-n-propil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144), 3-benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145), 3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146), 3-p-metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147), 3-p-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (148), 3-m-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (149) ve 3-fenil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (150) bileşikleri elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Tez kapsamında ayrıca, sentezi gerçekleştirilen 9 bileşiğin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir.

1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler

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

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

Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilerler. Fizyolojik koşullarda, oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Fizyopatolojik şartlarda biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen endojen ve eksojen antioksidanlara ilgi giderek artmakta ve organizmaya zarar vermeyen antioksidan özellikteki sentetik bileşiklerin üretimi ve biyolojik sistemlerde oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Eksojen ve metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan endojen kimyasallar oldukça reaktif olan serbest radikalleri oluşturabilmektedirler. Özellikle oksijen orjinli radikaller hücre hasarı ve hücre ölümüne sebep olabilecek kadar biyomolekülleri okside edebilme özelliklerine sahiptirler. Oksidatif stres, hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar.

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ve aynı zamanda antioksidan kapasitenin yetersiz olması organizmalarda enflamasyon, diabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [85, 86].

1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri

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

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların yapısının büyük çoğunluğunu karbon ve hidrojen havuzu oluşturur. Bu havuz stabil olmayıp, sürekli moleküler oksijen ile temas halindedir. Canlı sistemlerde birçok fizyolojik olay sırasında az miktarlarda reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İn vivo serbest radikal üretiminde oksijen gerektiren biyokimyasal reaksiyonlar (özellikle mitokondrial elektron transport zinciri), hiperoksia, aşırı egzersiz, iskemi, radyasyon, ultraviyole ışık ve çevresel kirleticiler etkili olmaktadır. Serbest radikaller antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynarlar. Canlıların, serbest radikallerin oksidasyonundan korunmasında çeşitli antioksidan sistemler görev alır [87].

1.4.2. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrilerde indirgenmiş karbon

birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir ($O_2^{\cdot-}$). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti (H_2O_2) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil (OH^{\cdot}) radikalini meydana getirir Oksijen biyolojik sistemlerde önemli indirgenme reaksiyonlarını indükleyebilir; örneğin ferritin gibi metaloproteinlerdeki Fe^{+3} 'i indirgeyebilir. Demir bağlı proteinlerin indirgenmesi, biyolojik sistemlerde önemli bir reaksiyondur. İndirgenmiş demir oldukça reaktif bir radikal olan hidroksil radikallerinin (OH^{\cdot}) üretimine yol açar [88].

Tablo 1.2. Reaktif oksijen türleri ve diğer serbest radikallerin oluşumuna yol açan kaynaklar

Eksojen kaynaklar	Endojen kaynaklar
1. İyonizan radyasyon	1. Mitokondrial ETS
2. Hepatotoksinler	2. Nötrofil fagositoz sistemi
3. Ksenobiyotikler	3. Ksantin oksidaz enzim sistemi
4. Redoks siklusu yapan bileşikler (Örn: alloksan, parakuat)	4. Araşidonik asit metabolizması
5. Kemoterapötikler	5. Lenfosit, fibroblas endotelden düzenleyici moleküller olarak salınma
6. Hava kirliliği	6. Diğer oksidalar
7. Sigara	7. Enzimatik olmayan reaksiyon

1.4.3. Fenton Raksiyonları

Çeşitli metal tuzlarının H_2O_2 ile etkileşmesi ile hidroksil radikali oluşur. Çoğu zaman bu metal iyonu demirdir, fakat demirin yanı sıra aynı reaksiyonu bakır da verebilir. Fe^{+2}

tuzlarının H₂O₂ ile etkileşerek hidroksil radikalini oluşturmaya Fenton Reaksiyonu adı verilir. Fenton Reaksiyonu'nun stokiyometrisi aşağıdaki gibidir:



Oksidatif stres sonucu intaselüler serbest Ca⁺²'nin ve Fe(III)'ün konsantrasyonunun arttığı ispatlanmıştır. Ayrıca oksidatif stres sonucu ferritinden Fe(III)'ün mobilizasyonu artar. Dolayısıyla bir Haber-Weiss ya da Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikalinin oluşumu oksidatif strese bağlı olarak artar [89].

1.4.4. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri

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

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, geçirgenliğini ve fonksiyonunu bozarlar, membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [90].

1.4.5. Antioksidan Savunma Sistemi

Reaktif oksijen türevleri prooksidantlar olarak bilinir ve normal aerobik hayatı oldukça etkilerler. Oksijen ise aerobik hayatın vazgeçilmez bir yakıt kaynağıdır. Normal metabolik reaksiyonlar sırasında, serbest radikallerin endojen olarak ortaya çıkmaları nedeniyle, tüm aerobik organizmalar doku hasarından korunmak için antioksidan savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Zararlı kimyasalların oluşmasını ve

birikmesini önleyen sistemlere “antioksidan sistemler” denir. Antioksidanlar, okside edilebilir süstrata oranla çok düşük konsantrasyonlarda bile, substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Fizyolojik koşullarda, aerobik organizmalar oksijenli solunum ve substrat oksidasyonu ile üretilen reaktif oksijen türlerine karşı kendilerini koruyan antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler.

Hidroksil radikalleri ($\bullet\text{OH}$), süperoksid anyonları ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen radikalleri düşük miktarlarda hem eksternal ve hemde internal uyarılara cevap olarak aerobik organizmalarda sürekli olarak üretilirler [91]. ROS hücre büyümesi, farklılaşması, gelişmesi ve ölümüne katılmaktadırlar [92]. Düşük seviyede ROS intraselüler haberleşme, hücre farklılaşması ve hücrenin büyümesinin durdurulması, apoptoz, immunité ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi birçok biyokimyasal olayda kaçınılmaz ve faydalı olabilir [93]. Organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Yüksek doz ve/veya ROS’un elimine edilmesindeki yetersizlik sonucunda oksidan-antioksidan dengenin dengenin oksidan lehine değişmesi ile oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stres ise kanser, iskemi, ve endokrin fonksiyonlardaki yetersizliklere yol açan biyolojik makromoleküler hasarlar gibi çeşitli metabolik fonksiyon bozukluklarına sebep olur [94].

Tüm aerobiklerde iki çeşit antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıdır. Hücrede ROS’un negatif etkilerinden kaçınmak için organizmalarda çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan aktiviteler bulunmaktadır. Biyolojik sistemlerde bulunan tüm antioksidanlar Tablo 1.3’te gösterilmiştir.

Tablo 1.3. Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler [95]

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

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

1. Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak
2. OH \cdot , O $_2^{\cdot-}$ gibi anahtar reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırmak yoluyla zincir reaksiyonunun başlamasını engellemek
3. Peroksitleri parçalayarak onların zincir reaksiyonunu oluşturan radikallere dönüşümünü engellemek

4. Katalitik metal iyonlarını bağlayarak, radikal oluşumunun başlamasını engellemek
5. Başlamış olan bir zincir reaksiyonunu kırmak

Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [96].

1.4.6. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının yedi başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [97-102].

1. Oksijen Radikal Absorbans Uygulaması (ORAC) : ORAC, peroksil-radikal etkileşimli oksidasyonların antioksidan sönmülendirilmelerini ölçer ve H-atomu transferi yoluyla, klasik radikal zincir kırılma antioksidan aktivitesi tarzını yansıtmaktadır [103]. Temel uygulamada, tampon çözeltide 2,2'-Azobis(2-amidinopropan)dihidroklorür'ün termal parçalanmasıyla üretilen peroksi radikalleri veya Cu^{+2} - H_2O_2 den elde edilen hidroksil radikalleri oksitlenebilir bir protein substrat olan floresant prob ile reaksiyona girerek floresans ile kolayca kantitatif olarak tayin edilebilecek türde floresant olmayan bir ürüne dönüşür. Prob ile peroksil radikallerinin reaksiyonu ilerledikçe zamanla floresans yoğunluğu kaybı oluşur. ORAC uygulamalarının birinci tip versiyonunda prob olarak B-fikoeritrin kullanılır.

2. Total Antioksidan Aktivite Tayini: Bu metotta antioksidan aktivitesi β -Karoten metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde, β -Karoten-linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu 50 °C'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile β -Karoten-linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30 dakikada bir, 470 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [97].

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 [98, 99].

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 [100].

5. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini: Bu metotta süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre in vitro belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözündürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [99].

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 [99-101].

7. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [102] 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.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları WRS-2A Microprocessor Melting Point Apparatus erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları KTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında, Perkin Elmer Instruments Spectrum One FT-IR spektrometresinde KBr tabletleri halinde alınmıştır. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ise Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde, Bruker Ultrashield marka 200 MHz'lik NMR cihazında kaydedilmiştir. UV absorpsiyon spektrumları da Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya araştırma Laboratuvarında PG Instruments Ltd T80 UV / Vis Spectrometer cihazında %95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M çözeltileri halinde 10mm kuartz hücreleri kullanılarak alınmıştır. Çalışmada sentezlenen bazı bileşiklerin mikroanalizleri ÜSKİM Elementel Analiz Laboratuvarında, Leco TruSpec CHN cihazlarında yaptırılmıştır.

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

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 5 uyarınca Pinner metoduna göre 1 tipi 9 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle [7-10, 104-106] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

Etil imidoasetat hidroklorür (1a): e.n. 99°C (boz) literatürde e.n. 98-100°C (boz)
Etil imidopropionat hidroklorür (1b): e.n. 92°C (boz) literatürde e.n. 92°C (boz)
Etil imidobutirat hidroklorür (1c): e.n. 49°C (boz) literatürde e.n. 49°C (boz)
Etil imidofenilasetat hidroklorür (1d): e.n. 84°C (boz) literatürde e.n. 85°C (boz)
Etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (1e): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)
Etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (1f): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)
Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1g): e.n. 178°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)
Etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (1h): e.n. 179°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)
Etil imidobenzoat hidroklorür (1i): e.n. 125°C (boz) literatürde e.n. 126°C (boz)

Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanması sonucu 1 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 3 uyarınca muamelesinden 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerin erime noktaları literatürdeki değerlerle [2-5, 7-10] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a): e.n. 67°C literatürde e.n. 68°C
Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (4b): e.n. 57°C literatürde e.n. 57-58°C
Etil butirat etoksikarbonilhidrazon (4c): e.n. 44°C literatürde e.n. 44°C
Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d): e.n. 45°C literatürde e.n. 46-47°C
Etil p-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C
Etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C
Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4g): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C
Etil m-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4h): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C
Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (4i): e.n. 79 °C literatürde e.n. 80°C

4 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 4 uyarınca muamelesinden çalışma için gerekli olan 2 tipi bileşikler elde edilmiş olup, bu bileşiklerin erime noktaları da literatürdeki verilerle [3-5, 7-10, 107] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a): e.n. 227°C literatürde e.n. 227°C
3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b): e.n. 167°C literatürde e.n. 167°C
3-n-Propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c): e.n. 145°C literatürde e.n. 145°C

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d): e.n. 166°C literatürde e.n. 167°C
3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C
3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C
3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i): e.n. 260°C literatürde e.n. 260,5°C

Tez kapsamında sentezlenerek yapıları aydınlatılan 141 tipi bileşiklerin potansiyometrik yöntemle susuz ortam titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir [108].

2.1.1. 3-Metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşiği (1,52 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (1,63 g, % 84,0) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **140** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 87 °C). IR (KBr) (Ek Şekil 1): 2842 ve 2782(CHO), 1763, 1677(C=O), 1249(COO) cm⁻¹. UV [Etanol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹)] (Ek Şekil 2): 324(3052), 258(9738), 226(12766).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 1
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 2

2.1.2. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (142):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,90 g, % 96,6) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **142** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 196 °C).

IR (KBr)	:	Tablo 3.1	Ek Şekil 3
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.2	Ek Şekil 4
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.3	Ek Şekil 5
UV (Etanol % 95)	:	Tablo 3.4	Ek Şekil 6
Elementel Analiz	:	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ (290,28) için,	
Hesaplanan	:	C: 53,79	H: 4,86 N: 19,30
Bulunan	:	C: 52,74	H: 4,93 N: 20,32

2.1.3. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,90 g, % 95,4) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **143** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 185 °C).

IR (KBr)	:	Tablo 3.1	Ek Şekil 7
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.2	Ek Şekil 8
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.3	Ek Şekil 9
UV (Etanol % 95)	:	Tablo 3.4	Ek Şekil 10

2.1.4. 3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,95 g, % 92,8) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **144** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 186 °C).

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

2.1.5. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,35 g, % 91,5) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **145** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 199 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 14
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 15
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 16
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 17

Elementel Analiz	:	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ (366,38) için,		
Hesaplanan	:	C: 62,28	H: 4,95	N: 15,29
Bulunan	:	C: 62,04	H: 4,96	N: 15,76

2.1.6. 3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,70 g, % 97,4) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **146** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 196 °C).

IR (KBr)	:	Tablo 3.1	Ek Şekil 18
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.2	Ek Şekil 19
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.3	Ek Şekil 20
UV (Etanol % 95)	:	Tablo 3.4	Ek Şekil 21

2.1.7. 3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,75 g, % 94,7) aynı çözücünden birkaç kez daha

kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **147** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 166 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 22
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 23
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 24
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 25

2.1.8. 3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (148):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,90 g, % 97,4) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **148** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 179 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 26
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 27
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 28
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 29

2.1.9. 3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (149):

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 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden

kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,75 g, % 93,6) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **149** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 189 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 30
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 31
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 32
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 33

2.1.10. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (150):

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-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (140) (1,94 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,45 g, % 98,0) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **150** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 259 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 34
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 35
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 36

2.2. 141 Tipi Bileşiklerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [109]. 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 veya dimetilsülfoksitte (DMSO) çözülmüştür. Son hacim yine aynı çözücülerden ilave edilerek 10 mL’ye tamamlanmıştır. Standartlar da 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL’lik deney tüplerine 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 [110]. 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); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşikler 1 mg/mL olacak şekilde etil alkolde veya DMSO'da 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.

$$\% \text{ Serbest Radikal Giderme Aktivitesi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

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

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [111]. 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); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin, (etil alkolde veya DMSO'da) ve standartların (etanolda) 1mg/mL olacak şekilde çözeltileri hazırlanarak 10 mL'lik deney tüplerine Tablo 2.3'e göre pipetlemeler 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

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 1, 2 ve 4 tipi literatürde kayıtlı 27 bileşik ile 141 tipi 9 bileşik olmak üzere toplam 36 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 9 bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopik verileri ile elementel analiz sonuçları kullanılarak aydınlatılmış olup; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri Tablo 3.1-4'te verilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.5-7'de verilmiştir.

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.

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.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d₆'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H₂O pikleri δ 3,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

¹³C-NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu

spektrumlarından elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Çalışmada, ayrıca organik bileşiklerin yapı aydınlatılmasına sınırlı katkısı olmasına karşın sentezlenen bileşiklerin %95'lik etanolde 10^{-4} - 10^{-5} M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin λ_{\max} değerleri belirlenerek karşın olan ϵ_{\max} değerleri hesaplanmış ve bulunan değerler tablolar halinde sunulmuştur. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Elde edilen yeni bileşiklere ait IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektrum verileri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1. 141 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{COO}	$\nu_{1,3\text{-disubstitue}}$ aromatik halka	$\nu_{1,4\text{-disubstitue}}$ aromatik halka	$\nu_{\text{Monosubstitue}}$ aromatik halka
142	3183	1770, 1700	1596, 1578	1267	-	-	-
143	3178	1773, 1709	1600, 1588	1253	-	-	-
144	3205	1769, 1719	1590, 1576	1254	-	-	-
145	3188	1773, 1718	1591, 1575	1277	-	-	779 ve 704
146	3188	1777, 1715	1592	1281	-	827	-
147	3181	1775, 1717	1592	1249	-	826	-
148	3182	1777, 1714	1603, 1589	1251	-	850	-
149	3188	1766, 1699	1592	1266	779 ve 693	-	-
150	3164	1770, 1708	1600	1251	-	-	778 ve 693

Tablo 3.2. 141 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	PhCH ₃	OCOCH ₃	OCH ₃	CH ₂	Aromatik H	N=CH	NH
142	2,24 (s)		-	2,30 (s)	3,80 (s)	-	6,83-7,51 (m, 3H)	9,80 (s)	11,78 (s)
143	1,20 (t)		-	2,30 (s)	3,82 (s)	2,64 (q, J=7,32 Hz)	6,84-7,50 (m, 3H)	9,81 (s)	11,73 (s)
144	0,92 (t, J=7,42 Hz)	1,65 (sext, J=7,42 Hz)		2,30 (s)	3,81 (s)	2,60 (t, J=7,42 Hz)	6,80-7,51 (m, 3H)	9,79 (s)	11,80 (s)
145	-		-	2,28 (s)	3,79 (s)	4,03 (s)	6,81-7,51 (m, 8H)	9,78 (s)	11,98 (s)
146	-		2,21 (s)	2,27 (s)	3,78 (s)	3,95 (s)	6,79-7,48 (m, 7H)	9,76 (s)	11,91 (s)
147	-		-	2,27 (s)	3,67 (s) ^a ; 3,78 (s)	3,93 (s)	6,83 (d, 2H, J=7,81 Hz); 7,19 (d, 2H, J=8,59 Hz); 7,03-7,46 (m, 3H)	9,76 (s)	11,89 (s)
148	-		-	2,29 (s)	3,79 (s)	4,03 (s)	6,81-7,46 (m, 7H)	9,78 (s)	11,97 (s)
149	-		-	2,28 (s)	3,78 (s)	4,05 (s)	6,83-7,44 (m, 7H)	9,76 (s)	12,01 (s)
150	-		-	2,18 (s)	3,79 (s)	-	6,80-7,39 (m, 3H); 7,48-7,50 (m, 3H); 7,83 (m, 2H)	9,91 (s)	12,32 (s)

^a: *p*-C₆H₄OCH₃

Tablo 3.3. 141 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
142	169,05	151,99	148,93	144,90	152,10; 144,87; 127,68; 127,58; 119,89; 118,13	56,27 (OCH ₃); 20,77 (OCOCH ₃); 11,77 (CH ₃)
143	169,03	152,10	148,93	148,63	152,14; 139,93; 127,71; 127,62; 119,94; 118,27	56,59 (OCH ₃); 20,75 (OCOCH ₃); 19,23 (CH ₂ CH ₃); 10,67 (CH ₂ CH ₃)
145	169,06	151,96	148,65	146,84	152,08; 138,38; 129,46(2C); 129,39; 129,12(2C); 127,67; 127,65; 127,42; 127,38; 117,76	56,80 (OCH ₃); 31,67 (CH ₂ Ph); 20,74 (OCOCH ₃)
146	169,14	151,97	148,77	147,87	152,05; 139,95; 136,51; 133,25; 129,72(2C); 129,33(2C); 127,74; 120,01; 117,71; 115,91	56,77 (OCH ₃); 31,29 (CH ₂ Ph); 21,29 (PhCH ₃) 20,76 (OCOCH ₃)
147	169,17	151,15	148,75	147,86	158,74; 152,03; 139,94; 130,48(2C); 128,11; 127,59; 120,02; 118,06; 115,91; 114,53(2C)	56,77 (OCH ₃); 55,65 (OCH ₃); 30,81 (CH ₂ Ph); 20,78 (OCOCH ₃)
148	169,04	151,93	148,75	146,50	152,09; 135,45; 135,35; 131,40(2C); 131,33; 129,06(2C); 127,68; 127,61; 117,77; 116,02	56,81 (OCH ₃); 31,00 (CH ₂ Ph); 20,75 (OCOCH ₃)
149	169,15	151,96	148,78	147,89	152,05; 146,38; 139,98; 138,75; 133,61; 131,01; 129,65; 128,25; 127,49; 120,62; 117,68; 116,00	56,78 (OCH ₃); 31,27 (CH ₂ Ph); 20,79 (OCOCH ₃)

Tablo 3.4. 141 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
142	296, 264, 260, 234	10653, 9830, 8144, 9561
143	296, 260, 234	10080, 9580, 8708
144	294, 270, 260, 232	12540, 10938, 10382, 12280
145	294, 268, 232, 216	12477, 10867, 13506, 12046
146	294, 268, 232, 214	10060, 9210, 9836, 8151
147	294, 270, 234, 216	11221, 10891, 12371, 10677
148	294, 270, 232, 218	10896, 9500, 12371, 11120
149	294, 270, 232, 214	9895, 8671, 10137, 8507
150	270, 226, 218	18112, 25648, 25216

3.2. Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçülen absorbans değerleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,308’dir.

Tablo 3.5. 141 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
142	0,361	0,440	0,535
143	0,412	0,444	0,539
144	0,367	0,436	0,583
145	0,325	0,326	0,395
146	0,340	0,353	0,438
147	0,375	0,413	0,498
148	0,291	0,333	0,366
149	0,346	0,344	0,414
150	0,320	0,305	0,320
BHT	0,678	1,106	1,882
BHA	0,959	1,718	2,907
α -Tokoferol	0,488	0,783	1,308

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 3.6’da verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,117’dir.

Tablo 3.6. 141 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
142	0,111	5,1	0,109	6,8	0,098	16,2
143	0,115	1,7	0,106	9,4	0,097	17,1
144	0,115	1,7	0,100	14,5	0,111	5,1
145	0,115	1,7	0,105	10,3	0,103	12,0
146	0,114	2,6	0,101	13,7	0,115	1,7
147	0,115	1,7	0,099	15,4	0,112	4,3
148	0,115	1,7	0,115	1,7	0,108	7,7
149	0,115	1,7	0,105	10,3	0,102	12,8
150	0,115	1,7	0,104	11,1	0,105	10,3
BHT	0,105	10,3	0,074	36,8	0,072	38,5
BHA	0,067	42,7	0,06	48,7	0,055	53,0

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 Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,137’dir.

Tablo 3.7. 141 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ($\mu\text{g/mL}$, %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
142	0,045	67,2	0,049	64,2	0,050	63,5
143	0,051	62,8	0,044	67,9	0,048	65,0
144	0,047	65,7	0,046	66,4	0,051	62,8
145	0,044	67,9	0,051	62,8	0,047	65,7
146	0,049	64,2	0,051	62,8	0,056	59,1
147	0,047	65,7	0,050	63,5	0,061	55,5
148	0,047	65,7	0,049	64,2	0,046	66,4
149	0,053	61,3	0,062	54,7	0,059	56,9
150	0,052	62,0	0,060	56,2	0,068	50,4
BHT	0,111	19,0	0,048	65,0	0,047	65,7
α -Tokoferol	0,081	40,9	0,065	52,6	0,064	53,3

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 3.1-4'te verilmiş olup elde edilen bulgular sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uygunluk göstermiştir.

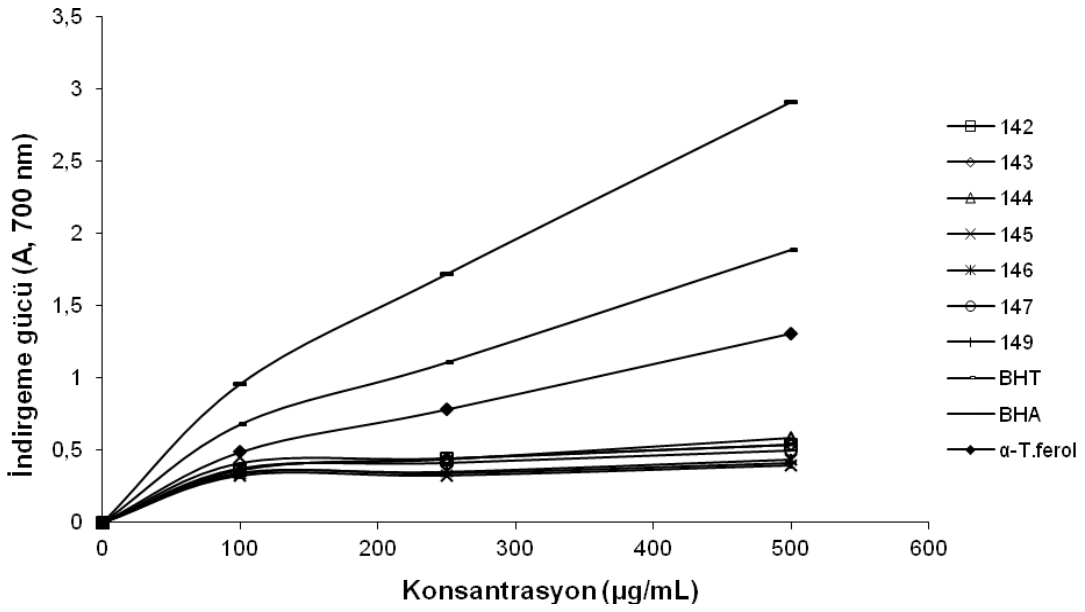
Tez kapsamında sentezlenen 141 tipi 142-150 bileşiklerinin IR spektrum verileri Tablo 3.1'de verilmiş olup, 3164-3205 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri görülmüştür. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında 1699-1777 cm⁻¹ aralığında iki adet C=O piki görülmüştür. Ayrıca 1576-1603 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri 1249-1281 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Aynı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde (Tablo 3.2) bileşiklere ait δ 11,73-12,32 ppm aralığında N-H protonları görülmüştür. Ayrıca δ 9,76-9,91 ppm aralığında N=CH protonları ortaya çıkmıştır. OCOCH₃ protonlarına δ 2,18-2,30 ppm aralığında; OCH₃ protonlarına δ 3,80 ppm civarında rastlanmıştır. 141 Tipi bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumu Tablo 3.3'de verilmiş olup δ 169,00 ppm civarında ester C=O karbonu; δ 56,00 ppm civarında OCH₃ karbonları görülürken, triazol C-5, N=CH, triazol C-3, aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Tablo 3.4'de 141 tipi bileşiklere ait UV spektrum değerleri verilmiş olup 142, 144-149 bileşiklerine ait dört, 143 ve 150 bileşiklerine ait üç bant gözlenmiştir. ε Değerleri ise 8144 – 25648 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1'deki grafikte de görüldüğü gibi, 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşikler standart antioksidanlara göre özellikle yüksek konsantrasyonda düşük absorbansa sahiptir. Ancak her üç konsantrasyonda da

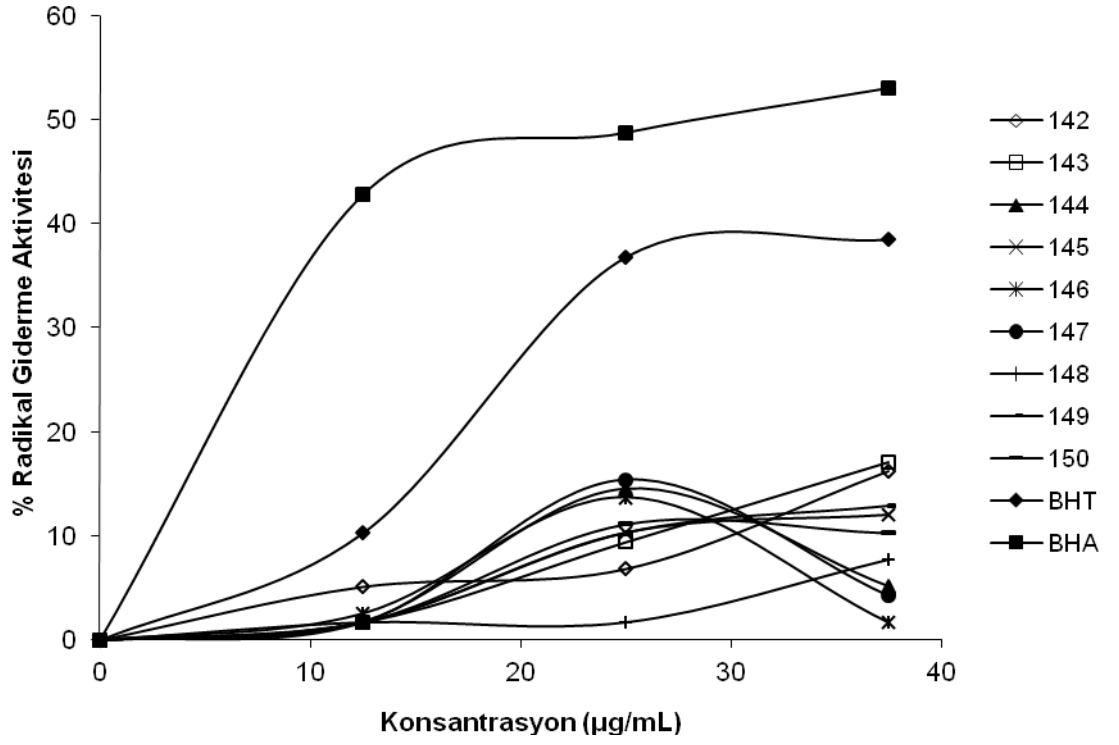
142-147 ve **149** bileşikleri kontrol reaksiyonuna göre daha yüksek absorbans değerleri göstermiştir. Bu bileşikler arasında **143** bileşiği düşük konsantrasyonda standart antioksidanlardan α -tokoferole yakın absorbans değerine sahiptir. Genel olarak bakıldığında ise konsantrasyon arttıkça bileşiklerin absorbansı standart antioksidanlarınkine yakın değerde olmadığı için bileşiklerin indirgeme gücüne sahip oldukları söylenemez.



Şekil 4.1. 141 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı İndirgeme Gücü Değerleri.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

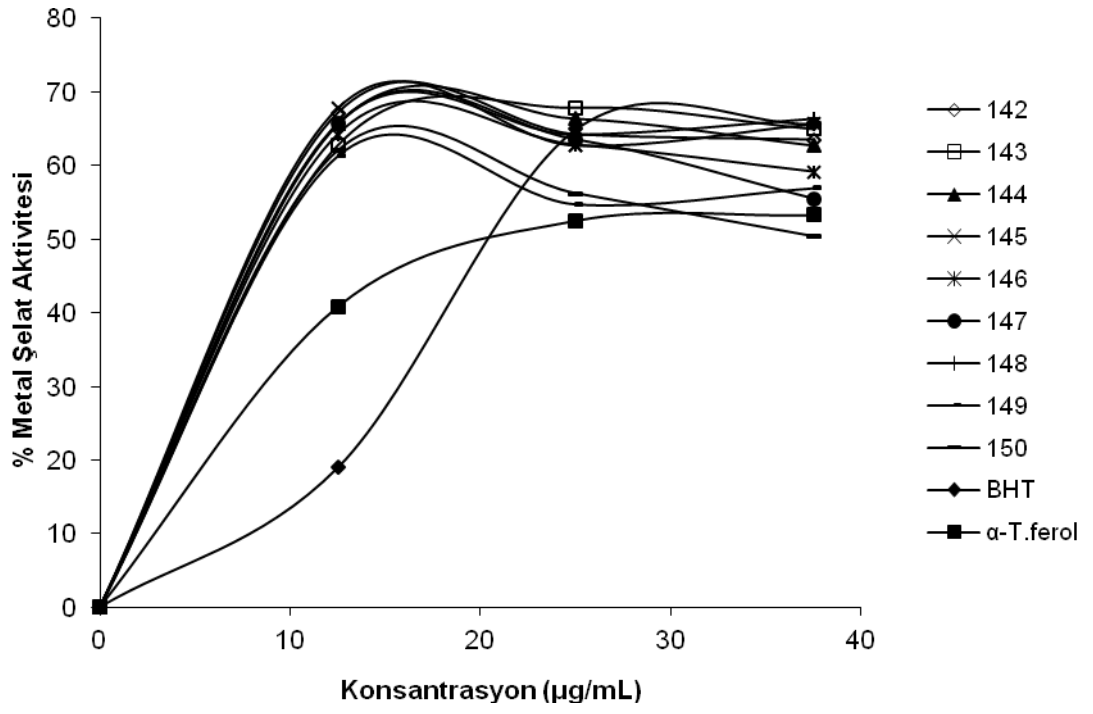
Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.2'deki grafikte sentezlenen bileşiklerin 517 nm'de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bütün bileşiklerin aktiviteleri oldukça düşüktür.



Şekil 4.2. 141 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.3'te bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.7'de de görüldüğü üzere, antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında özellikle düşük konsantrasyonda bütün bileşikler çok daha iyi şelatörlüğe sahiptir.



Şekil 4.3. 141 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

5. KAYNAKLAR

- [1] Milcent, R., Redeuilh, C., “Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones”, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 (2): 403-407 (1979).
- [2] Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., “Emploi de l’hydrazinocarbonate d’ethyle pour la synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4”, *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371 (1962).
- [3] Ün, R., İkizler, A. A., “Preparations of aromatic amide carbethoxy-hydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 3: 1-22 (1975).
- [4] Ün, R., İkizler, A., “Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 3: 113-132 (1975).
- [5] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Org. Prep. Proced. Int.*, 25: 99-105 (1993).
- [6] İkizler, A. A., Ün, R., “Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds”, *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).
- [7] Yüksek, H., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on’ların bazı reaksiyon-larının incelenmesi”, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1992).
- [8] Kara, E., “3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2000).
- [9] Karabacak, M., “3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1998).
- [10] Karabacak, E., “3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1998).
- [11] Pinner, A., “Die imidoäther und ihre derivate”, *1. Auflage*, Oppenheim, Berlin (1892).
- [12] Sykes, P., “A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry”, *Fourth Edition*, Great Britain (1977).

- [13] İkizler, A. A., Yüksek, H., Bahçeci, S., “¹H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes”, *Monatsh. Chem.*, 123 (1-2): 191-198 (1992).
- [14] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., “Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 9: 99-108 (1981).
- [15] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., “¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [16] İkizler, A. A., Sancak, K., “Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Monatsh. Chem.*, 123 (3): 257-263 (1992).
- [17] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 16: 284-288 (1994).
- [18] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [19] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İkizler, A. A., “Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409 (1997).
- [20] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles”, *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [21] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [22] Yüksek, H., İkizler, A. A., “Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Tr. J. Chem.*, 18: 57-61 (1994).
- [23] İkizler, A. A., Yüksek, H., “A study on 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Rev. Roum. Chem.*, 41 (7-8): 585-590 (1996).
- [24] Doğan, N., İkizler, A., Johansson, C. B., İkizler, A. A., “Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives”, *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4): 277-281 (1996).
- [25] Doğan, N., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1995).
- [26] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., “Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media”, *Collect. Czech.*

Chem. Commun., 67 (8): 1215-1222 (2002).

- [27] İkizler, A., Doğan, N., İkizler, A. A., “The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Rev. Roum. Chim.*, 43 (8): 741-746 (1998).
- [28] Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Kolomuç, A., Aksu, H., “Preparation, GIAO NMR calculations and acidic properties of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their antioxidant activities”, *Int. J. Mol. Sci.*, 9: 12-32 (2008).
- [29] Alkan, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2001).
- [30] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., “Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents”, *Molecules*, 9: 232-240 (2004).
- [31] Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Ocak, M., Özdemir, M., “Synthesis and acidic properties of some new potential biologically active 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Indian J. Chem.*, 43 (7): 1527-1531 (2004).
- [32] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, İ., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., “Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *J. Mol. Struct.*, 873: 142-148 (2008).
- [33] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Aksit, H., Özdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [34] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pK_a values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media”, *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 337-344 (1991).
- [35] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzylidenamino compounds”, *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [36] İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [37] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., “Antitumor activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Modelling, Measurement & Control C, AMSE press*, 57: 25-33 (1998).

- [38] Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M. O., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [39] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [40] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., "A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (1): 49-52 (2003).
- [41] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., Mutlu, T., "Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).
- [42] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Özdemir, M., "Synthesis of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [43] Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Molecules*, 10 (8): 961-970 (2005).
- [44] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts", *Magn. Reson. Chem.*, 43 (7): 585-587 (2005).
- [45] Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts", *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).
- [46] Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., "Synthesis and GIAO NMR Calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-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).
- [47] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., "B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *2nd International Aegean Physical Chemistry Days*, Balıkesir, 67 (2004).

- [48] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2005).
- [49] Kardaş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-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).
- [50] 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).
- [51] 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).
- [52] 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).
- [53] 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).
- [54] 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).
- [55] Kol, Ö. G., Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *E-Journal of Chemistry*, 7 (1): 123-136 (2010).
- [56] Yüksek, H., and Kol, Ö. G., “Preparation, characterization and potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, *Turkish Journal of Chemistry*, 32 (6): 773-784 (2008).
- [57] Alkan, M., Yüksek, H., Kol, Ö. G., and Calapoğlu, M., “Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstitued-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-derivatives”, *Molecules*, 13: 107-121 (2008).
- [58] Kemer, G., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi, antioksidan ve asitlik

- özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2007).
- [59] Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., “Synthesis and in-vitro antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substituted)benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.* 20: 325-330 (2011).
- [60] Cüce, Y., “Bazı yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2007).
- [61] 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).
- [62] 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).
- [63] Tomruk, Z., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, pKa değerlerinin tayini ve DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2008).
- [64] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *7th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference*, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-5, page 118 (2009).
- [65] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, *24. Ulusal Kimya Kongresi*, OP 301, Zonguldak (2010).
- [66] 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).
- [67] Yüksek, H., Gül, H., Manap, S., Ocak, Z., Şen, H., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, *XXIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 083, Sivas (2009).
- [68] Yüksek, H., Gül, H., Şen, H., Gürsoy-Kol, Ö., Koca, E., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(4-

- fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 289, Zonguldak (2010).
- [69] Medetalibeyoğlu, H., Yüksek, H., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, **XXIII. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 084, Sivas (2009).
- [70] Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., Gürsoy-Kol, Ö., Akyıldırım, O., Calapoğlu, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 290, Zonguldak (2010).
- [71] Yüksek, H., Koca, E., Köçek, N., Yıldız, Ç., Manap, S., Berkyürek, A., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin susuz ortam titrasyonları”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 283, Zonguldak (2010).
- [72] Yüksek, H., Kutanis, O., Boz, M. E., Erkurt, Y., Ocak, Z., Manap, S., Beytur, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayini”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 295, Zonguldak (2010).
- [73] Yüksek, H., Alkan, M., Oğuz, Ş., Oğuzalp, T., Kayalar, M.T., Beytur, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortam titrasyonları”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 293, Zonguldak (2010).
- [74] 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).
- [75] Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., Manap, S., Tokalı, F. S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 287, Zonguldak (2010).
- [76] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 300, Zonguldak (2010).
- [77] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-5-metoksifenil] tereftalat bileşiklerinin susuz çözücülerde pK_a sabitlerinin tayini”, **5. Ulusal Analitik**

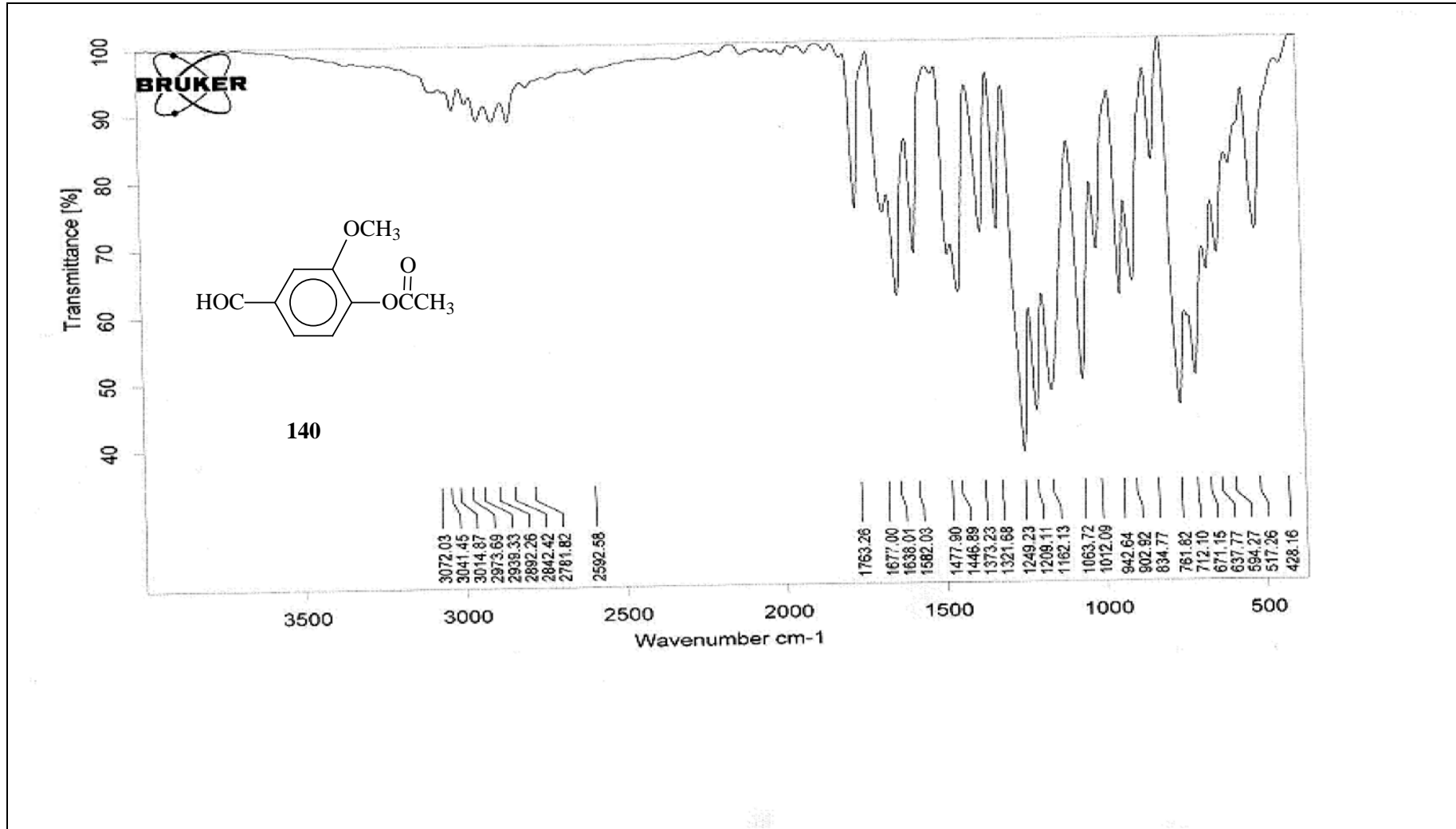
Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 88, Erzurum (2010).

- [78] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik titrasyonları”, *5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi*, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 89, Erzurum (2010).
- [79] Yüksek, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, *24. Ulusal Kimya Kongresi*, OP 169, Zonguldak (2010).
- [80] 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).
- [81] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2011).
- [82] Demirci, S., “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2011).
- [83] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2011).
- [84] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2012).
- [85] Hussain, H. H., Babic, G., Durst, T., Wright, J. S., Flueraru, M., Chichirau, A., Chepelev, L. L., “Development of novel antioxidants: Design, synthesis and reactivity”, *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7023-7032 (2003).
- [86] McClements, D. J., Decker, E. A., “Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: Impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems”, *J. Food Sci.*, 65 (8): 1270-1282 (2000).
- [87] Joseph, A., Knight, M. D., “Free radicals, antioxidants, aging and disease”, Washington, 21-304 (1999).
- [88] Winston, G. W., “Oxidants and antioxidants, in aquatic animals”, *Comp. Biochem. Physiol Part C: Comp. Pharma.*, 100 (1-2): 173-176 (1991).
- [89] McCord, J. M., “The superoxid free radical – Its biochemistry and pathophysiology”, *Surgery*, 94 (3): 412-414 (1983).
- [90] 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).

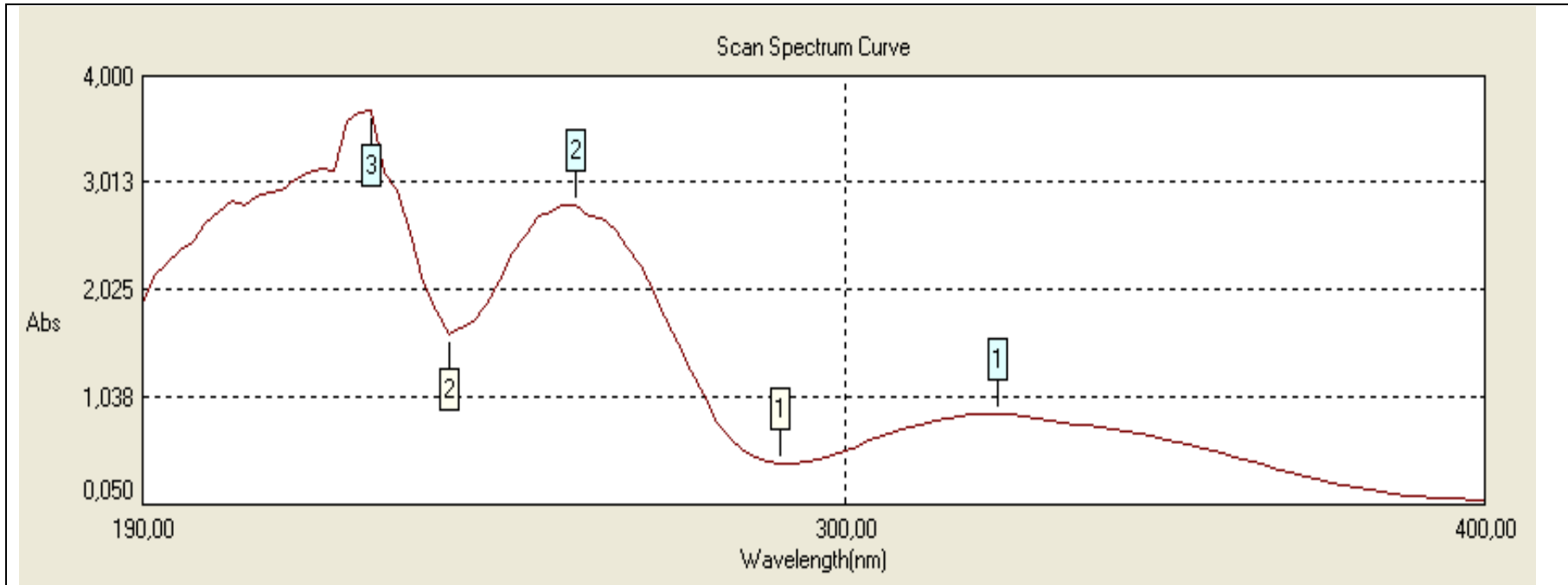
- [91] Jornot L., Petersen H., Junod A. F., “Hydrogen peroxide induced DNA damage is independent of nuclear calcium but dependent on redox-active ions”, *Biochem J.*, 335: 85–94 (1998).
- [92] Mates J. M., Porez-Gomez C., Nunez de Castro I., “Antioxidant enzymes and human diseases”, *Clin Biochem*, 32(8): 595-603 (1999).
- [93] Ghosh, J., Myers, C. E., “Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells”, *Proc. Natl. Acad Sci.*, 95: 13182–13187 (1998).
- [94] Chopra, S., Wallace, H. M., “Induction of spermidine/spermine N1-acetyltransferase in human cancer cells in response to increased production of reactive oxygen species”, *Biochem Pharmacol*, 55: 1119–1123 (1998).
- [95] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Birinci baskı, *Mimoza Yayınları*, Konya, 1-73 (1996).
- [96] Kırkcalı, G., Yalçın, S., “Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu”, *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
- [97] Miller, H. M., “A simplified method for the evaluation of antioxidants”, *Journal American Oil Chemists’ Society*, 45: 91 (1971).
- [98] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).
- [99] Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. İ., “Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe”, *J. Ethnopharmacol.*, 86 (1): 51-58 (2003).
- [100] 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).
- [101] Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., Almedia, L. M., “Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*”, *Free Radical Res.*, 26 (5): 469-478 (1997).
- [102] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).

- [103] 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).
- [104] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 182 (1920).
- [105] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 245 (1920).
- [106] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 440 (1920).
- [107] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester karbetoksihidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, *İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi* (1975).
- [108] Yüksek, H., Manap, S., Ocak, Z., “Potentiometric titrations of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media”, **7th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference**, Book of Abstracts PPII-6, page 118, Fatsa (2009).
- [109] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [110] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, *John Wiley & Sons Inc.*, 5th Ed., USA, (1988).
- [111] McNeil, J. D., Wiebkin, O. W., Betts, W. H., Cleland, L. G., “Depolymerisation products of hyaluronic acid after expose to oxygen-derived free radicals”, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 44: 780-789 (1985).

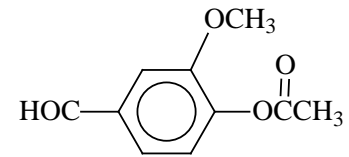
6. EKLER



Ek Şekil 1: 140 Bileşiğinin IR Spektrumu

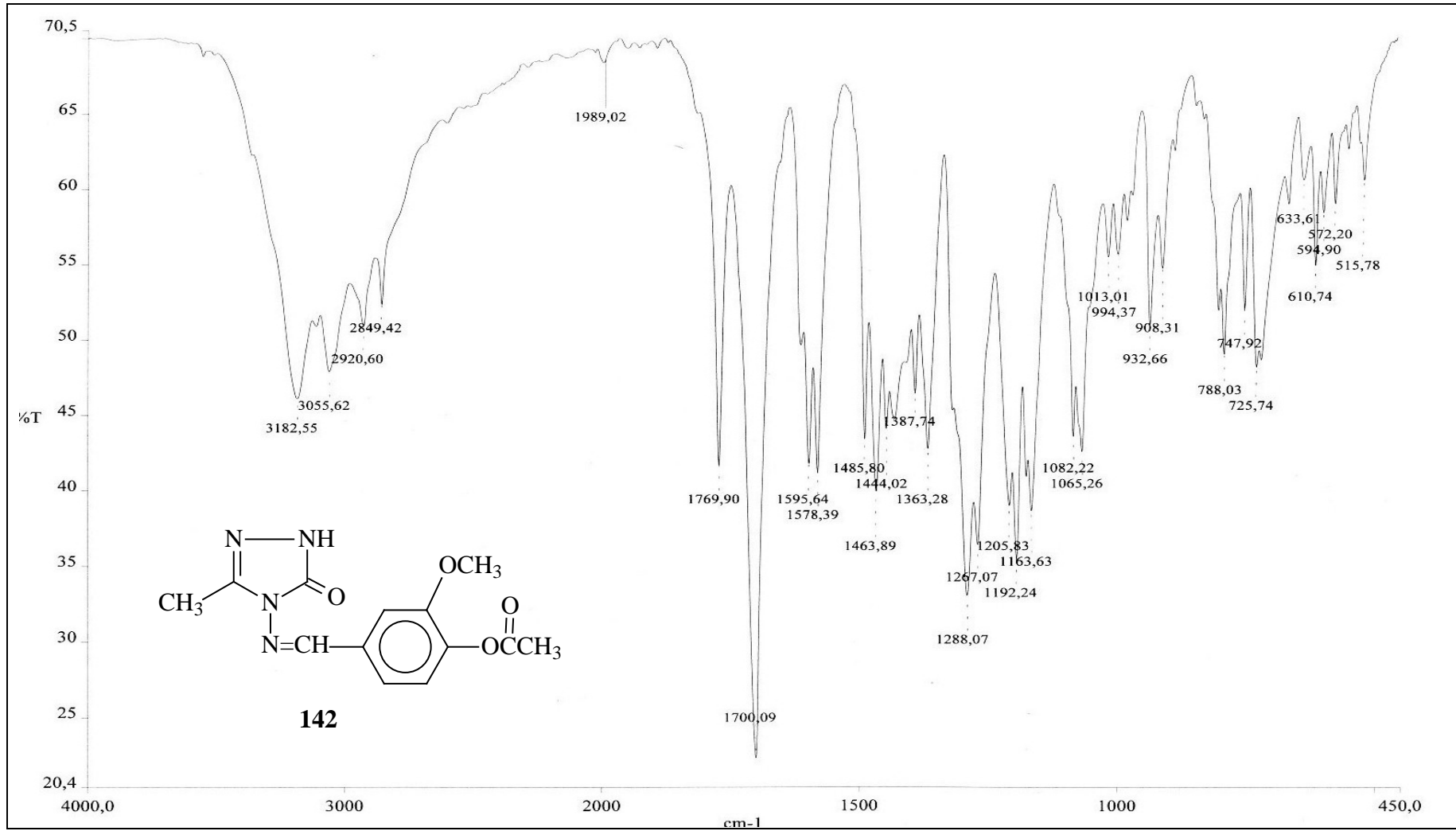


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	324,00	0,881	
2	Peak	258,00	2,811	
3	Peak	226,00	3,685	
1	Valley	290,00	0,419	
2	Valley	238,00	1,624	

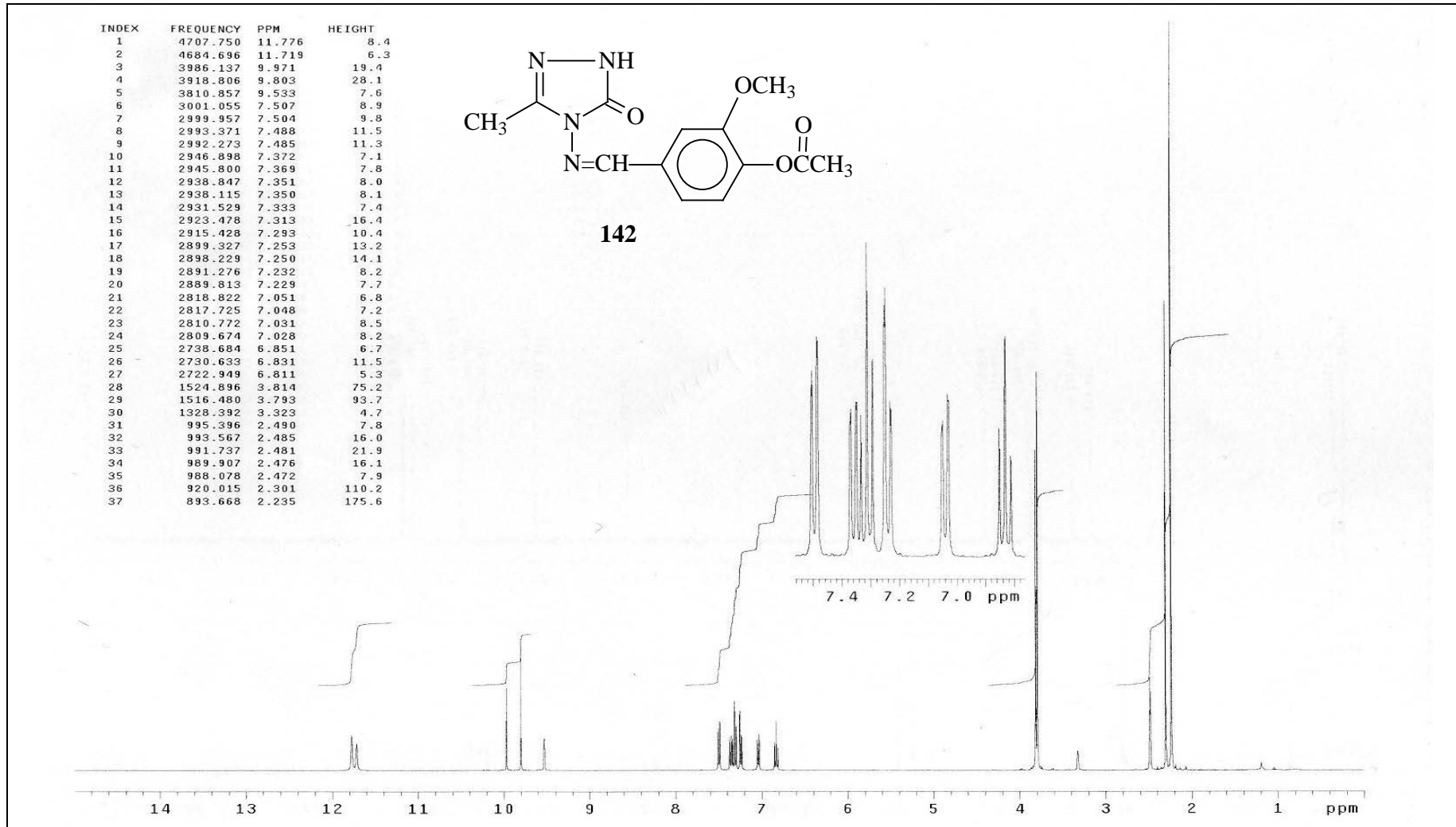


140

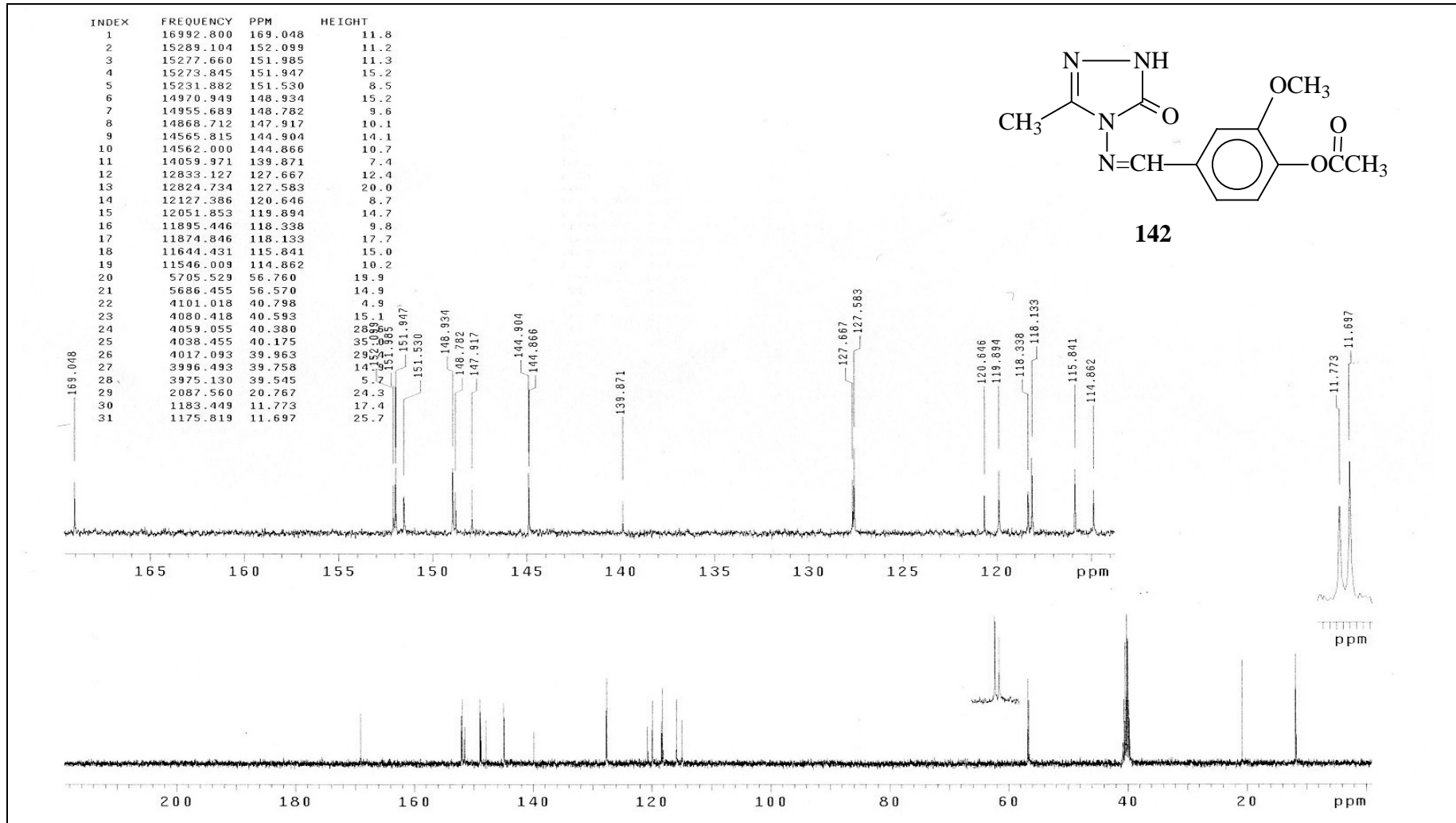
Ek Şekil 2: 140 Bileşiğinin UV Spektrumu



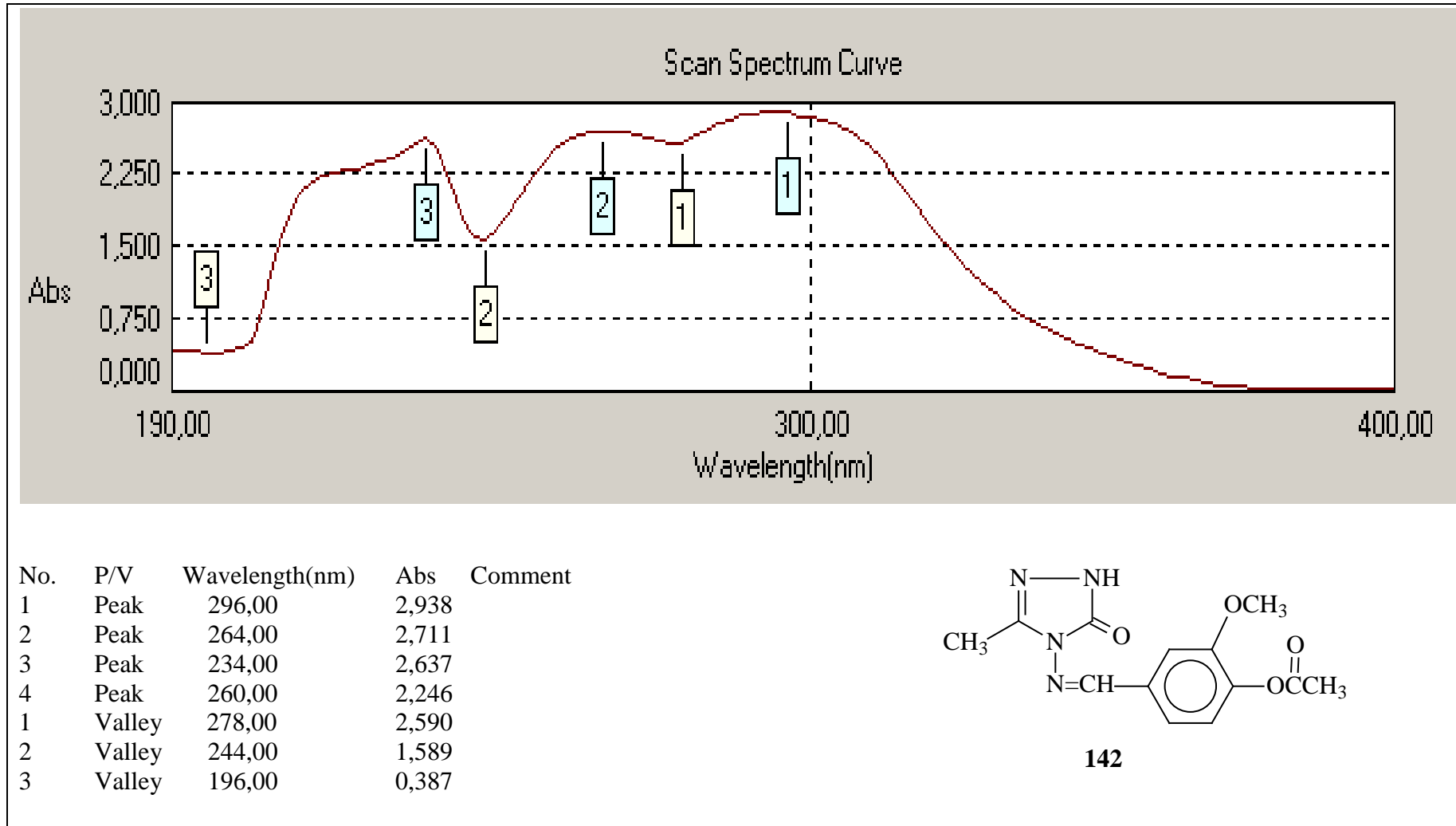
Ek Şekil 3: 142 Bileşiğinin IR Spektrumu



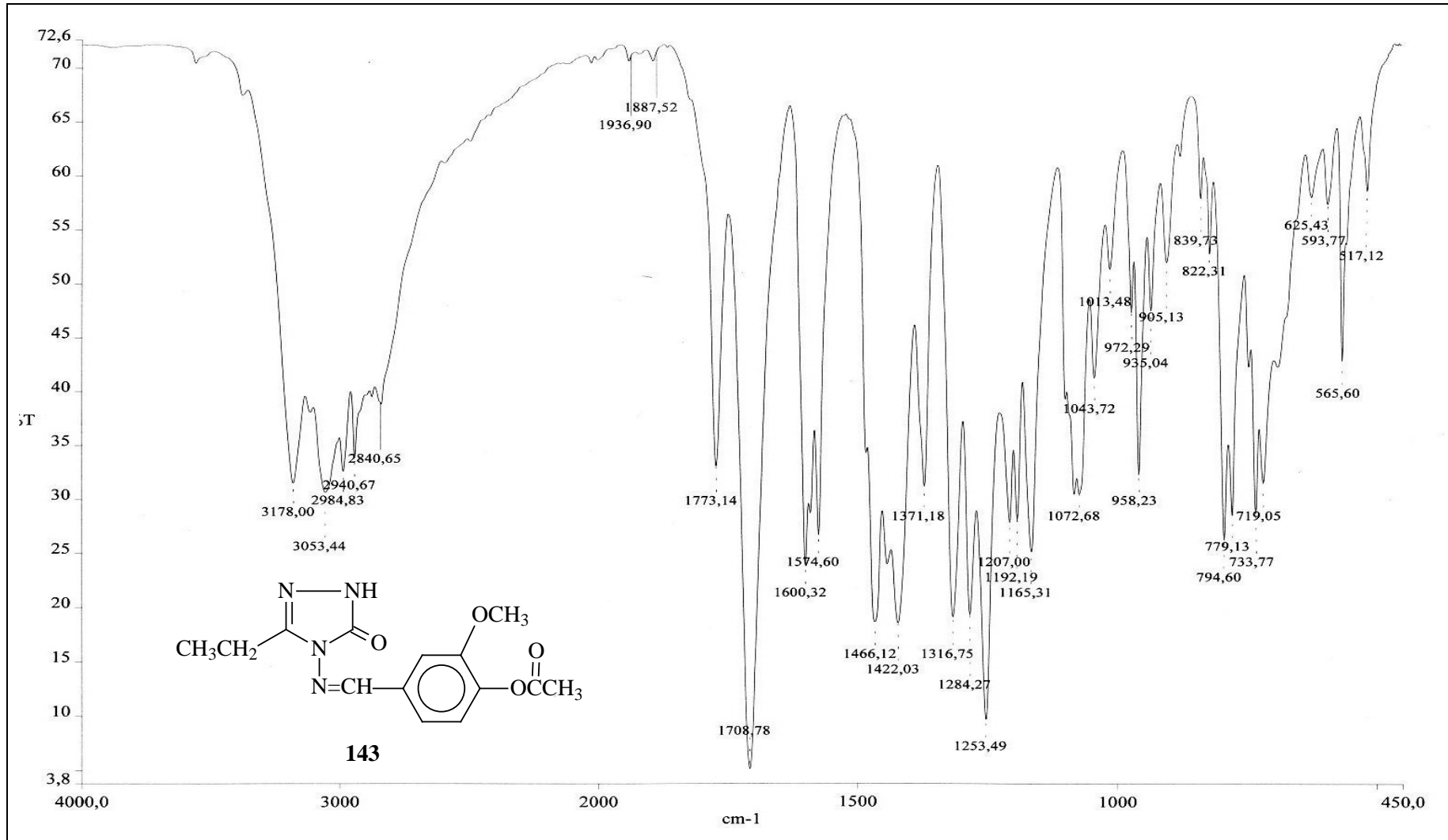
Ek Şekil 4: 142 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



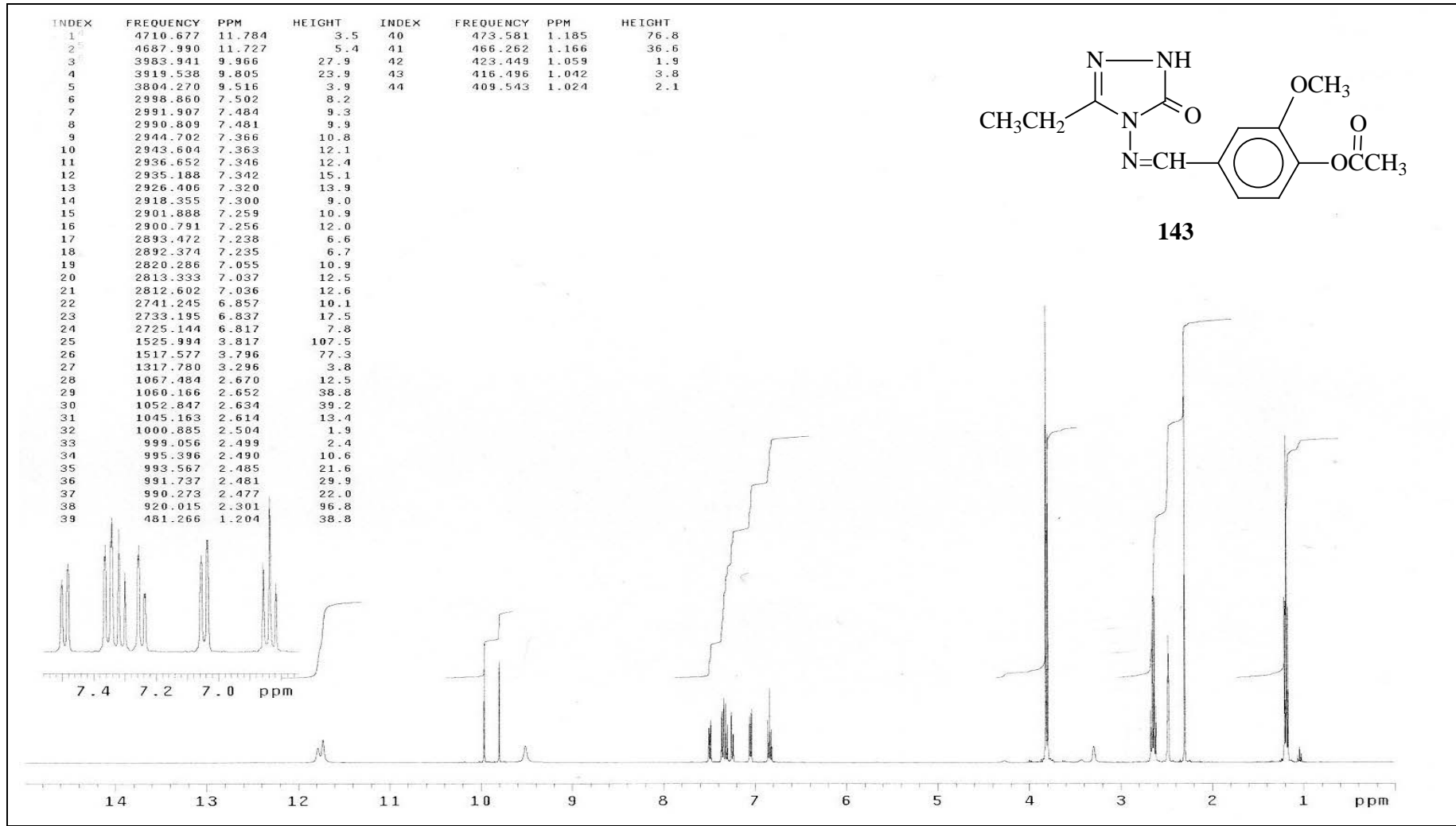
Ek Şekil 5: 142 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



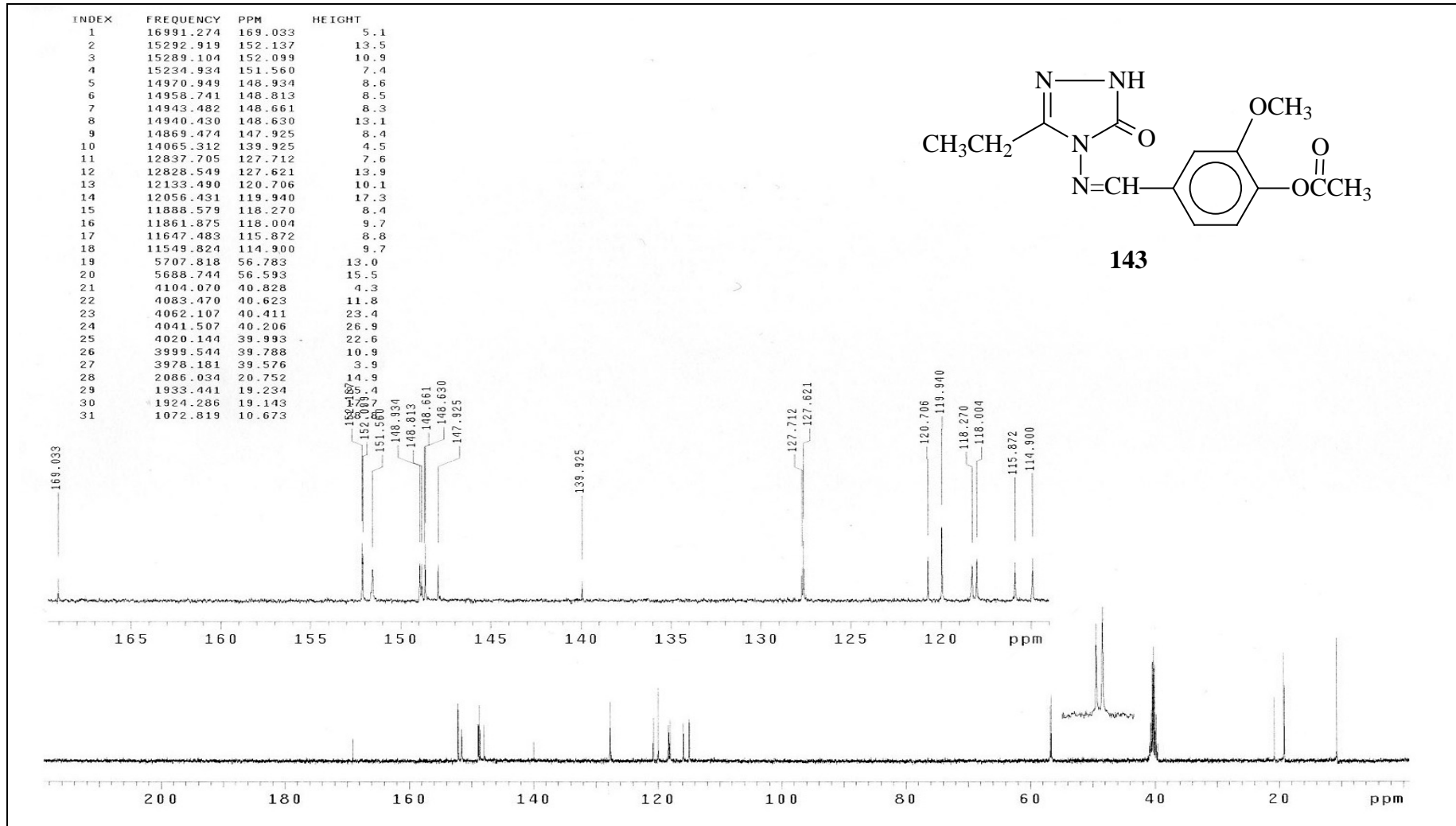
Ek Şekil 6: 142 Bileşiğinin UV Spektrumu



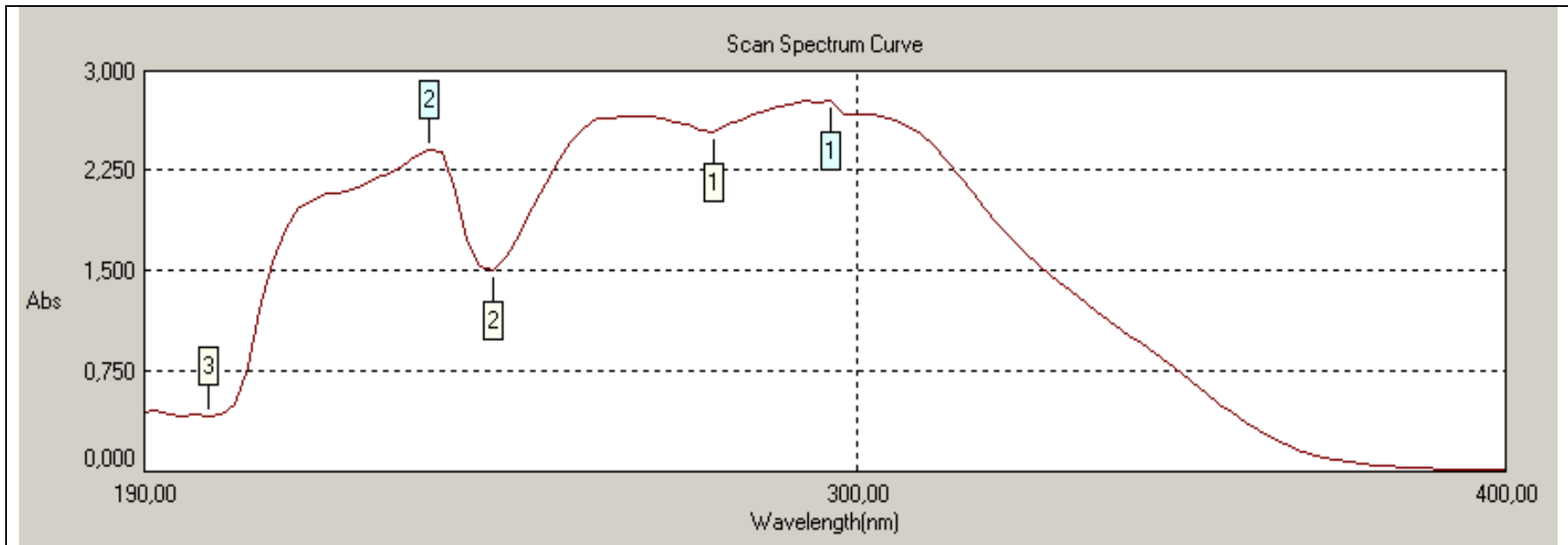
Ek Şekil 7: 143 Bileşiğinin IR Spektrumu



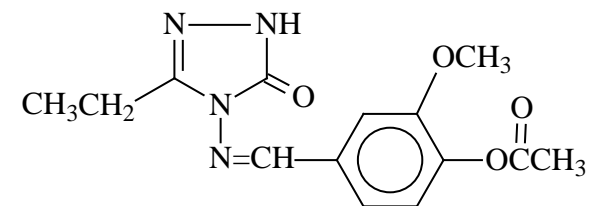
Ek Şekil 8: 143 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



Ek Şekil 9: 143 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

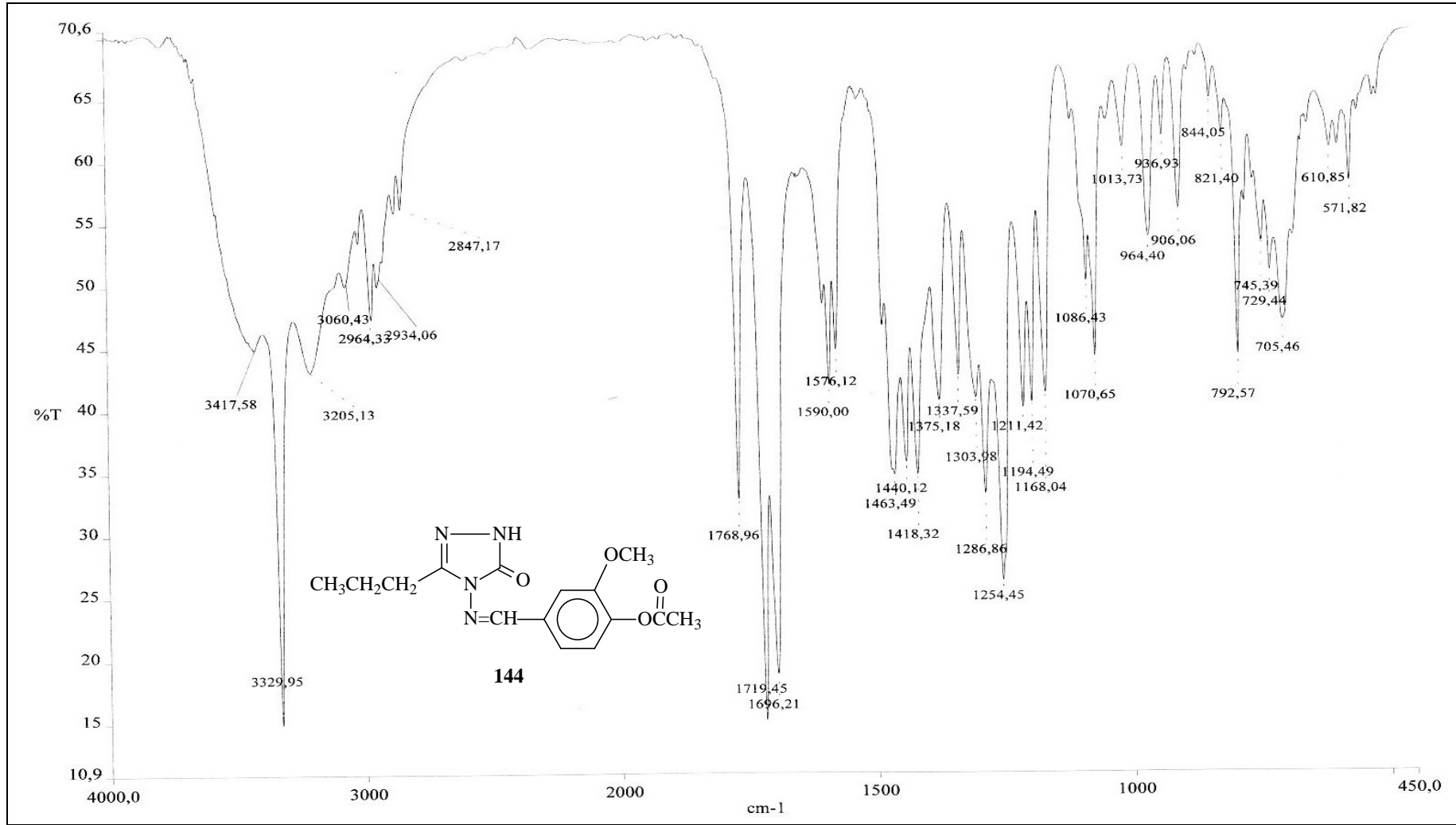


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	296,00	2,785	
2	Peak	234,00	2,406	
3	Peak	260,00	2,647	
1	Valley	278,00	2,549	
2	Valley	244,00	1,511	
3	Valley	200,00	0,410	

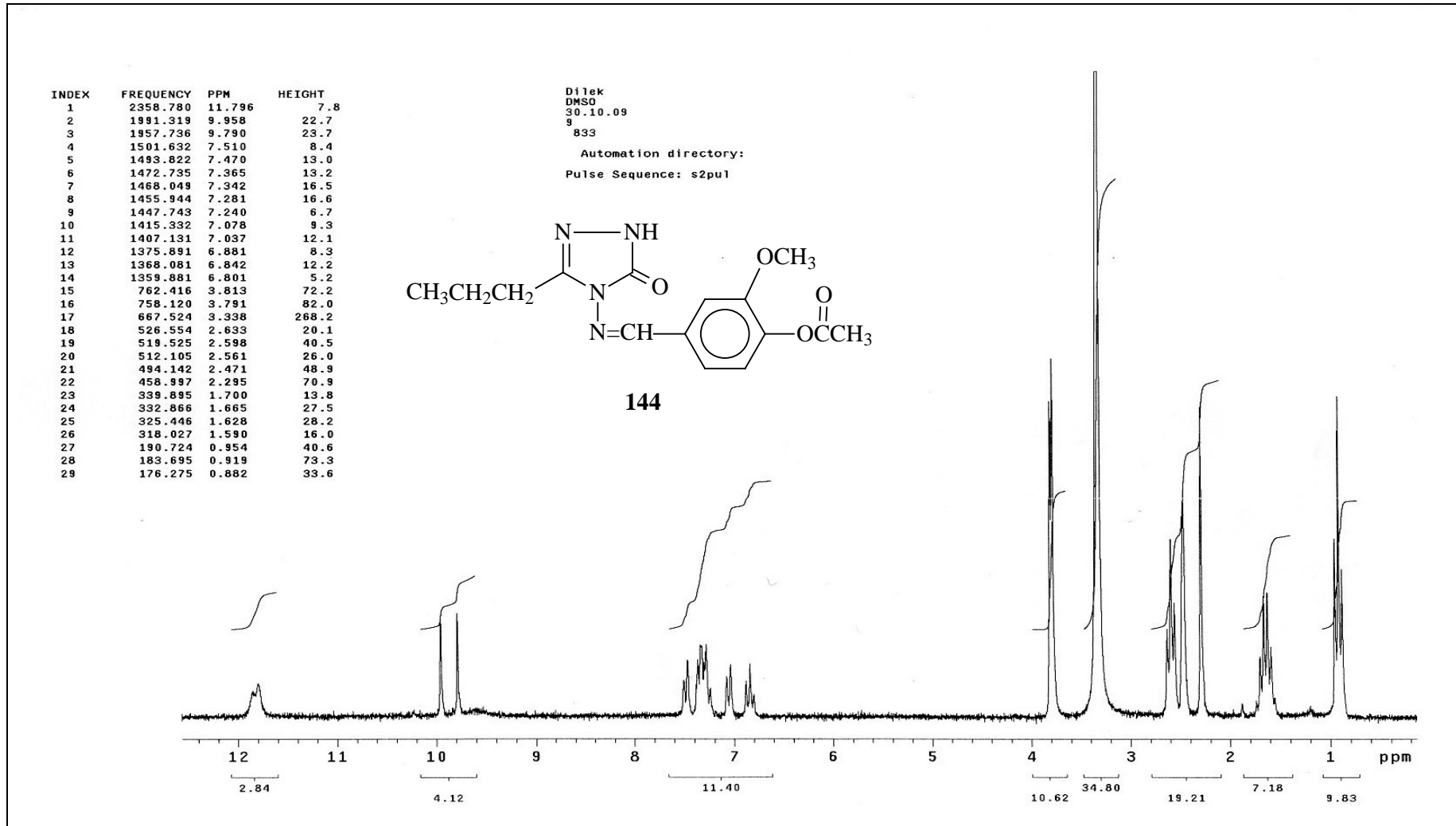


143

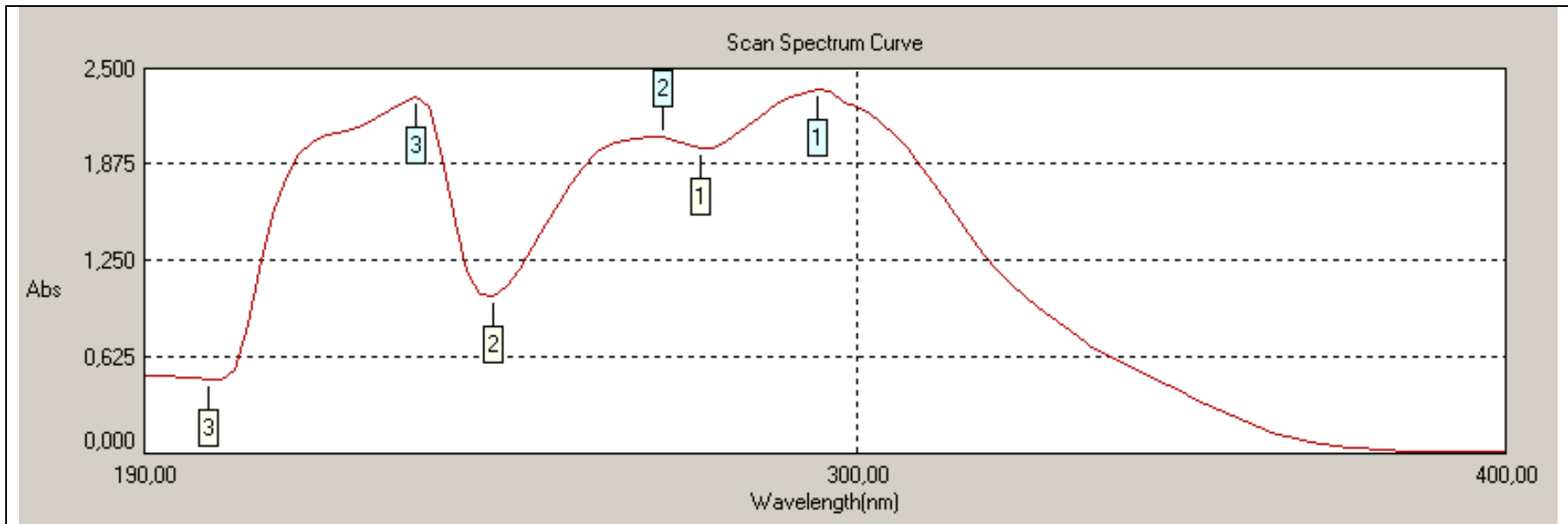
Ek Şekil 10: 143 Bileşiğinin UV Spektrumu



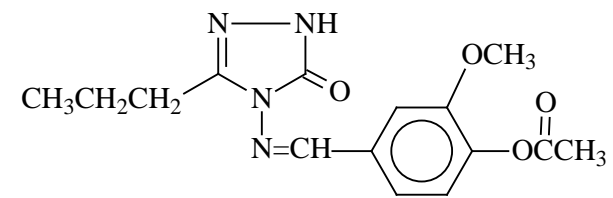
Ek Şekil 11: 144 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 12: 144 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

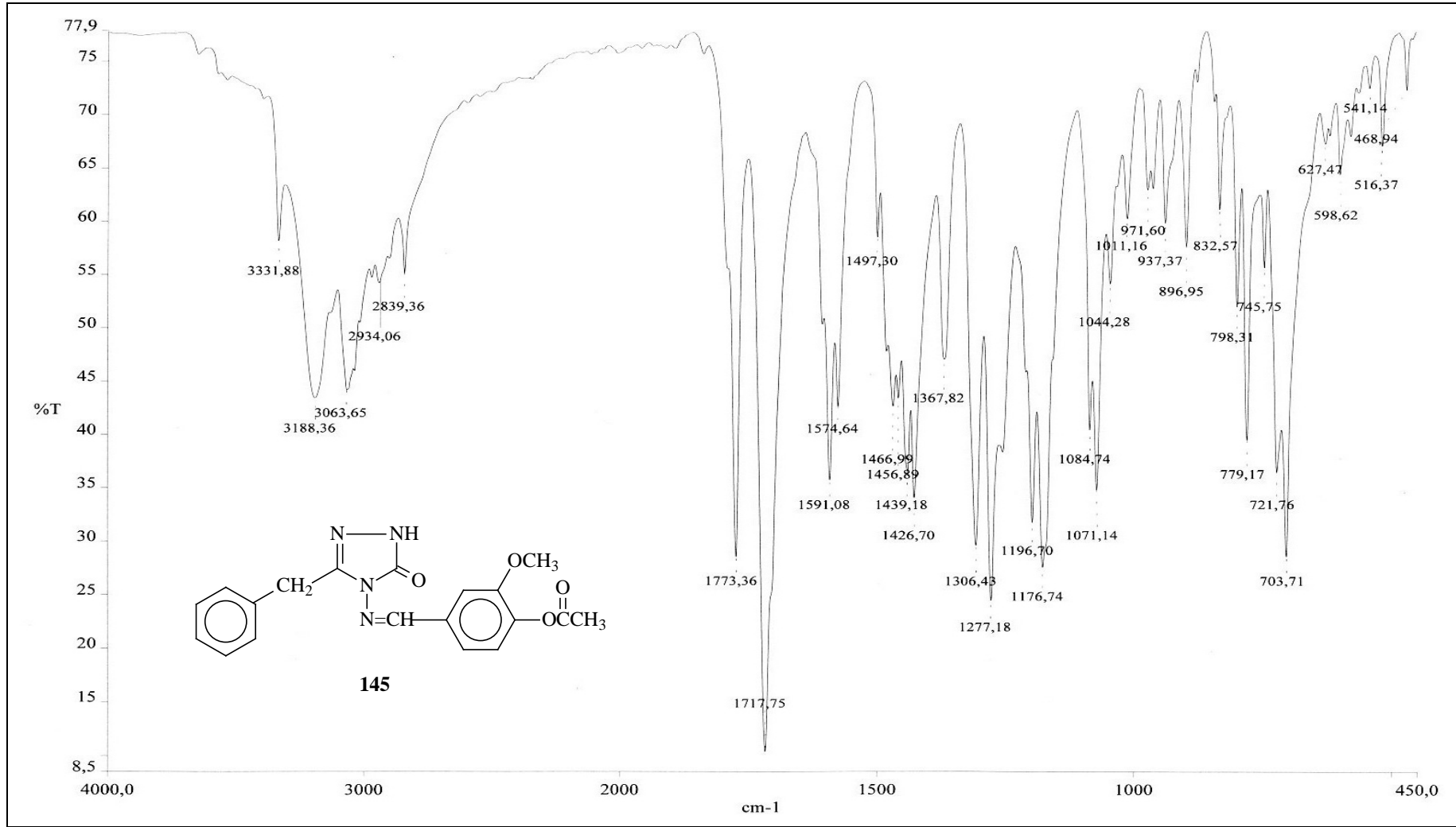


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	294,00	2,365	
2	Peak	270,00	2,063	
3	Peak	232,00	2,316	
1	Valley	276,00	1,986	
2	Valley	244,00	1,015	
3	Valley	200,00	0,480	

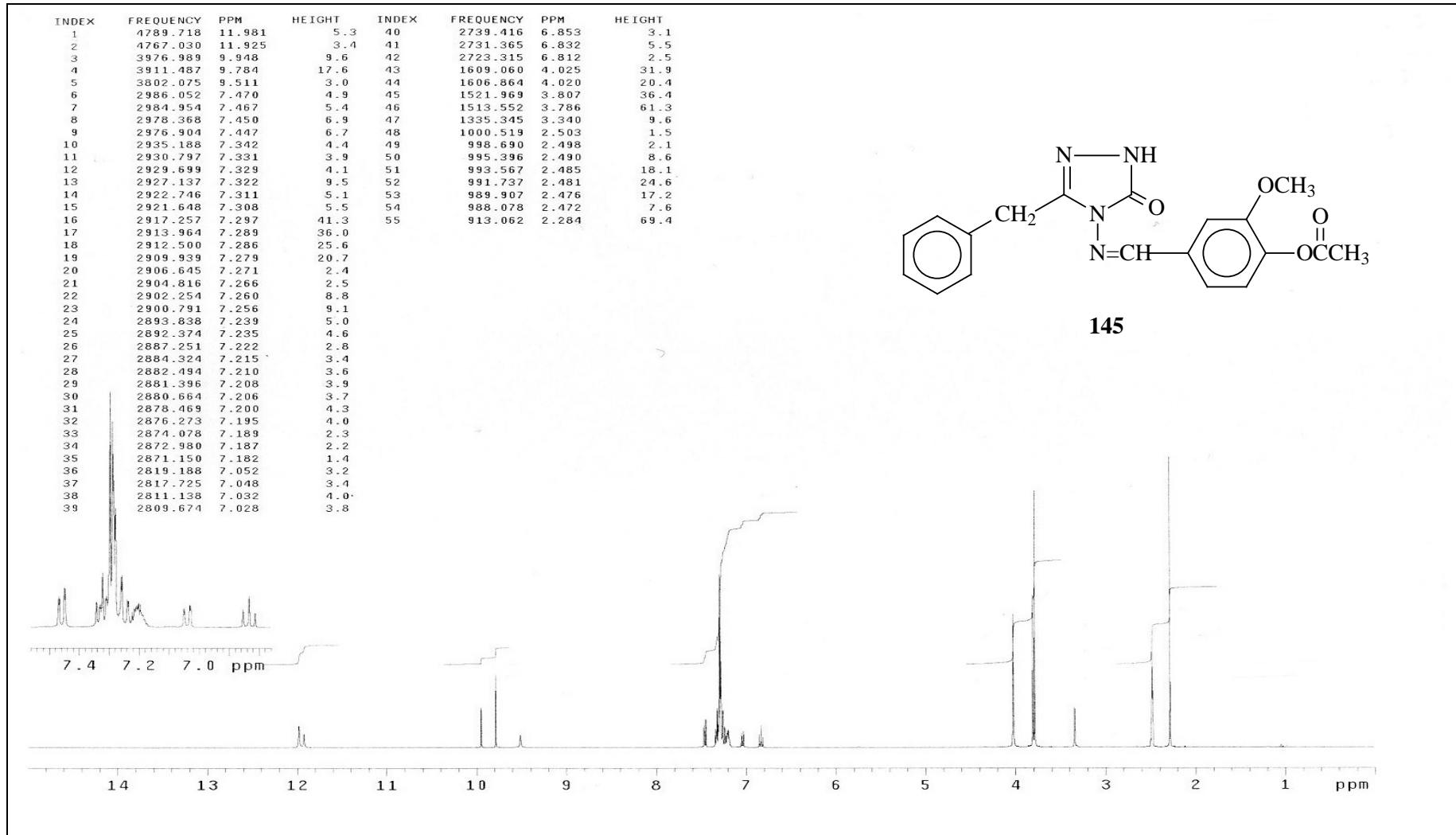


144

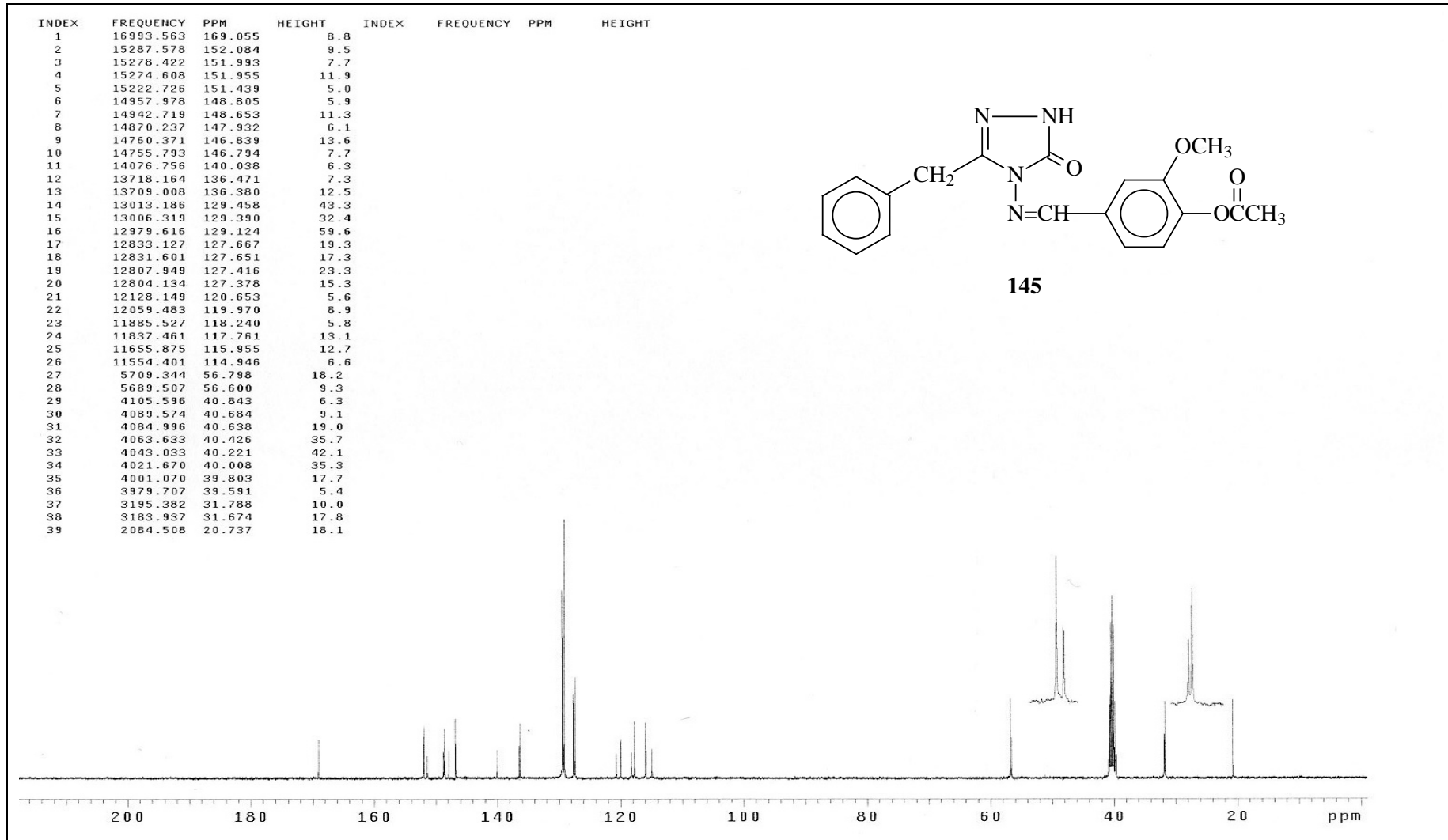
Ek Şekil 13: 144 Bileşiğinin UV Spektrumu



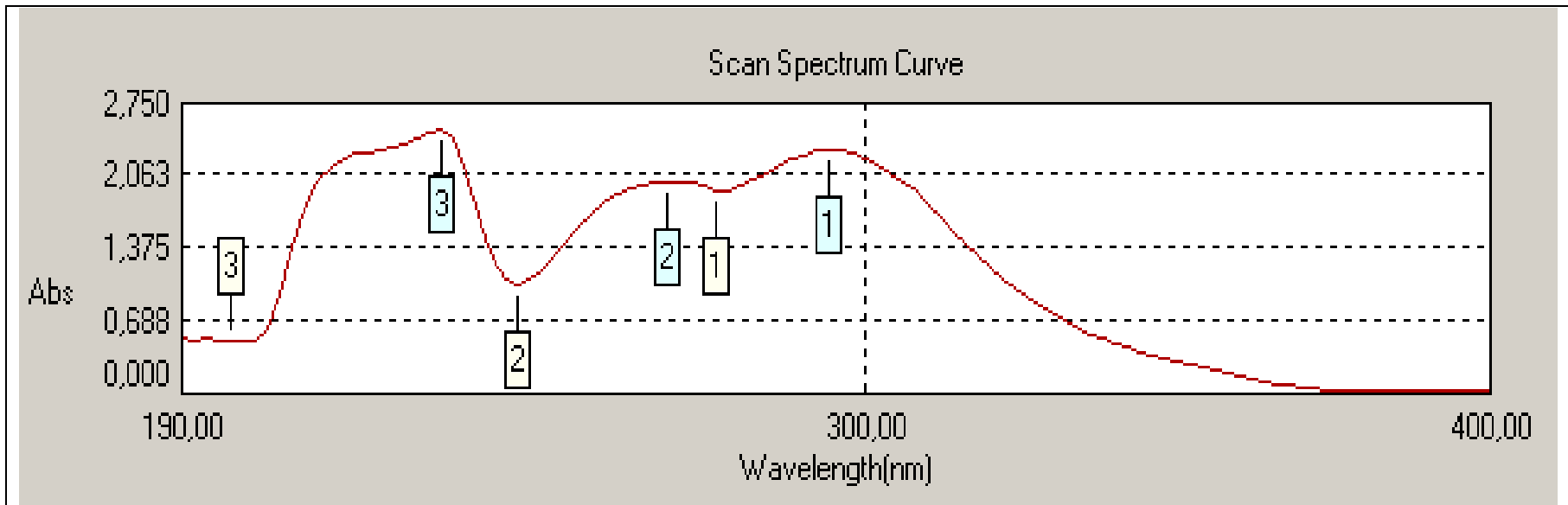
Ek Şekil 14: 145 Bileşiminin IR Spektrumu



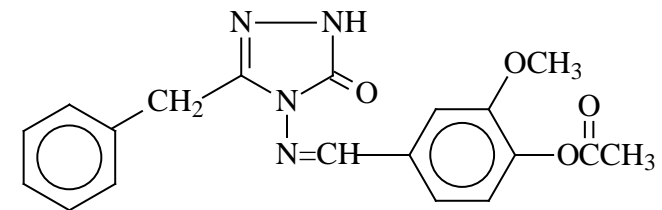
Ek Şekil 15: 145 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 16: 145 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

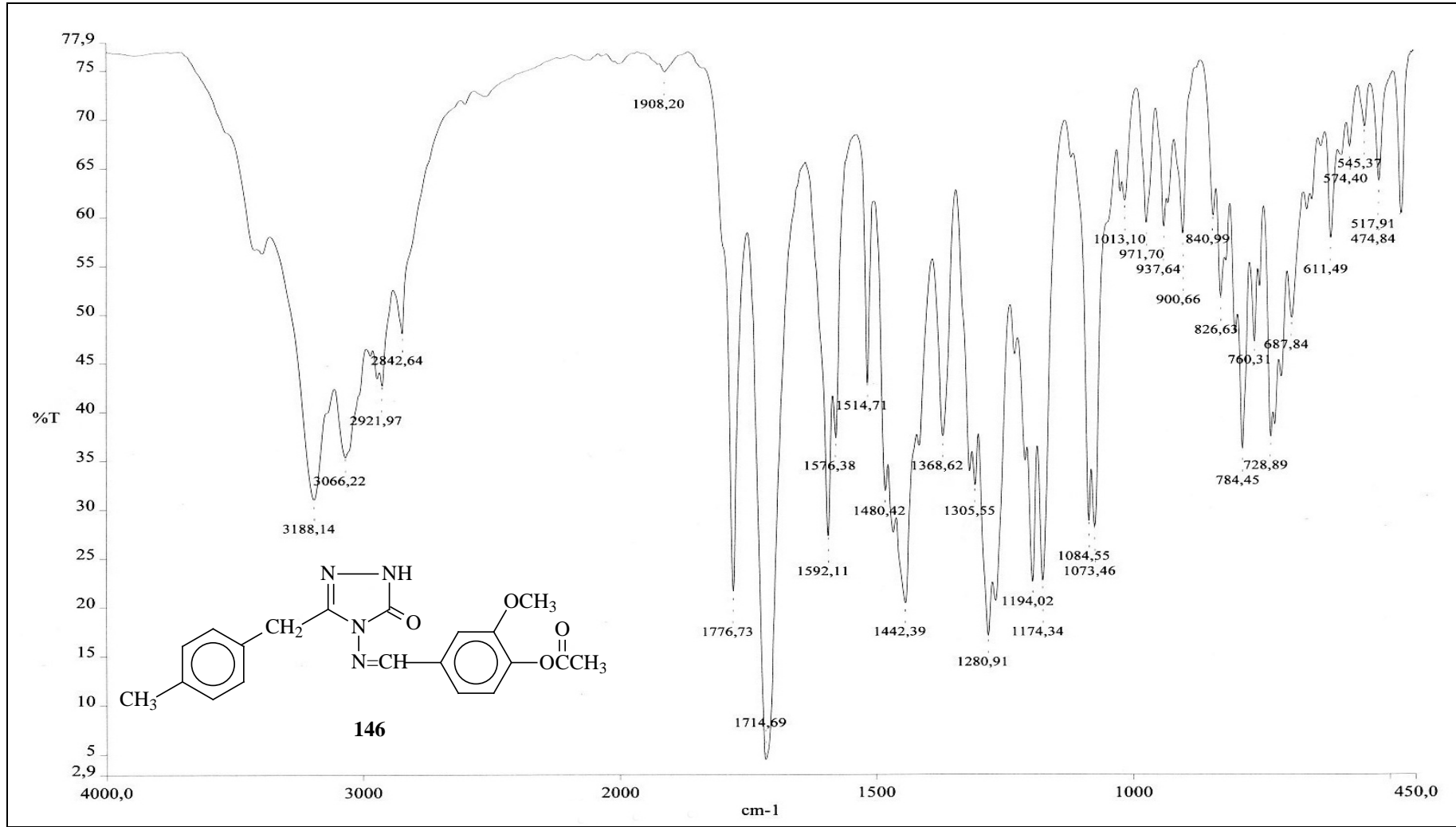


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	294,00	2,317	
2	Peak	268,00	2,018	
3	Peak	232,00	2,508	
4	Peak	216,00	2,237	
1	Valley	276,00	1,934	
2	Valley	244,00	1,035	
3	Valley	198,00	0,487	

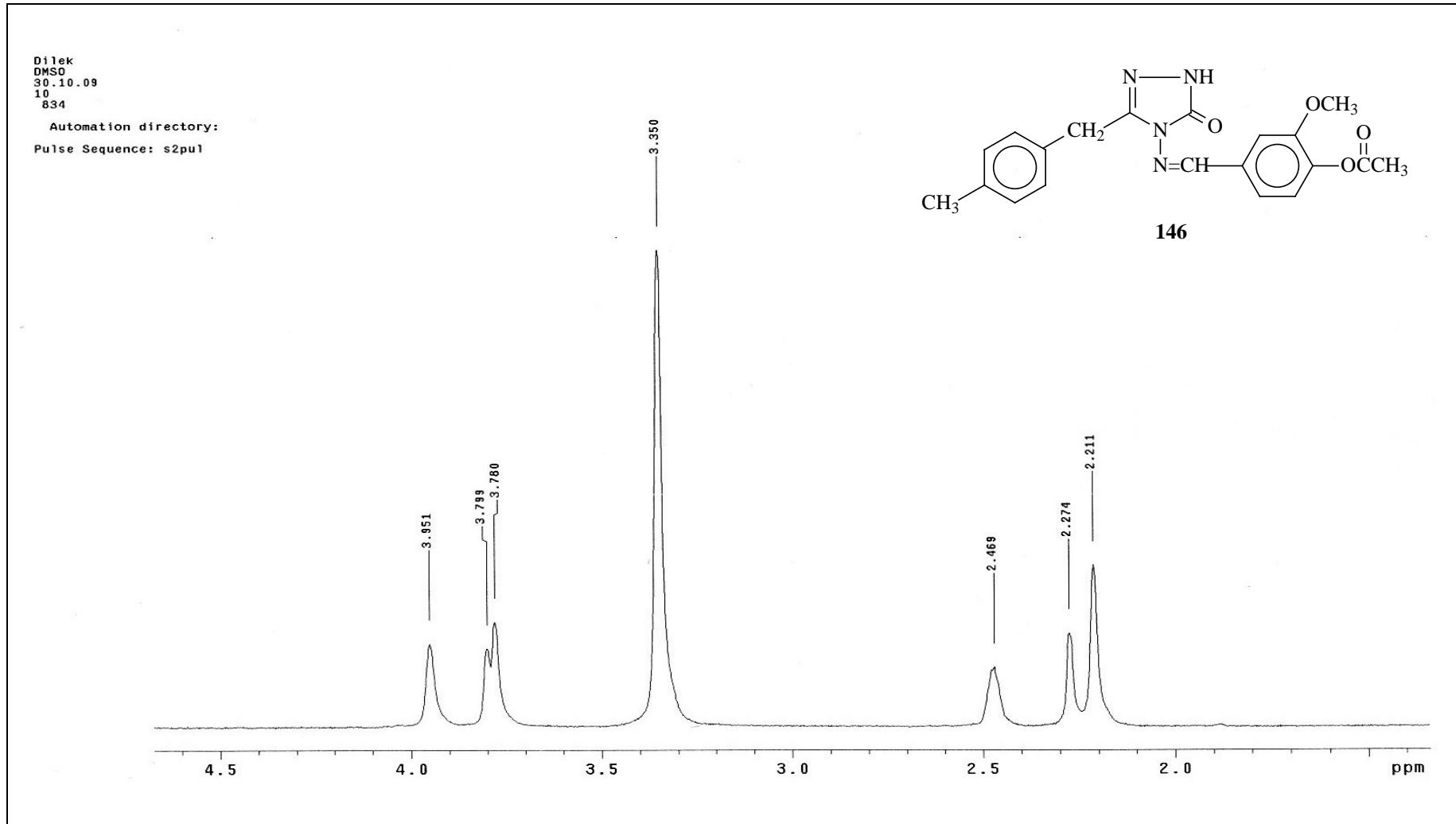


145

Ek Şekil 17: 145 Bileşiğinin UV Spektrumu



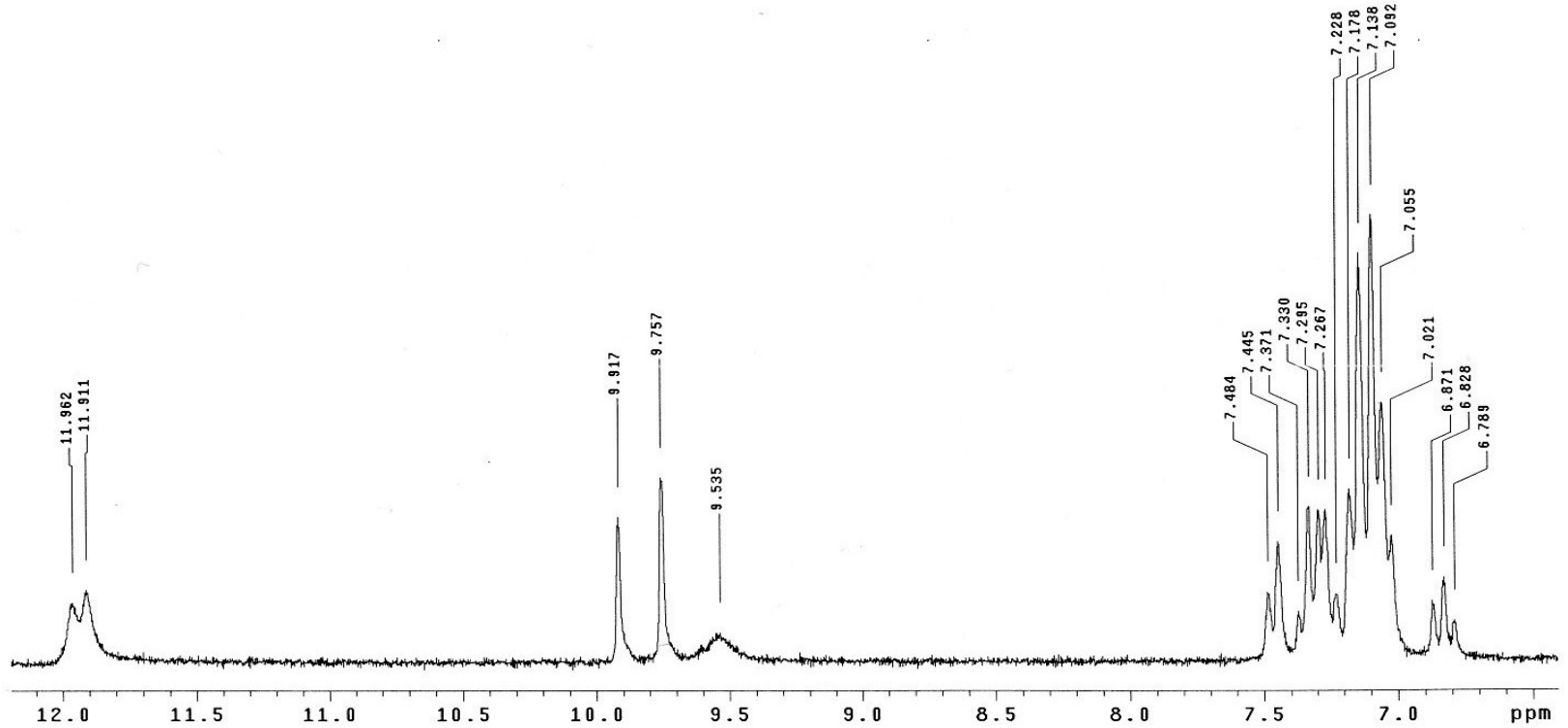
Ek Şekil 18: 146 Bileşiğinin IR Spektrumu



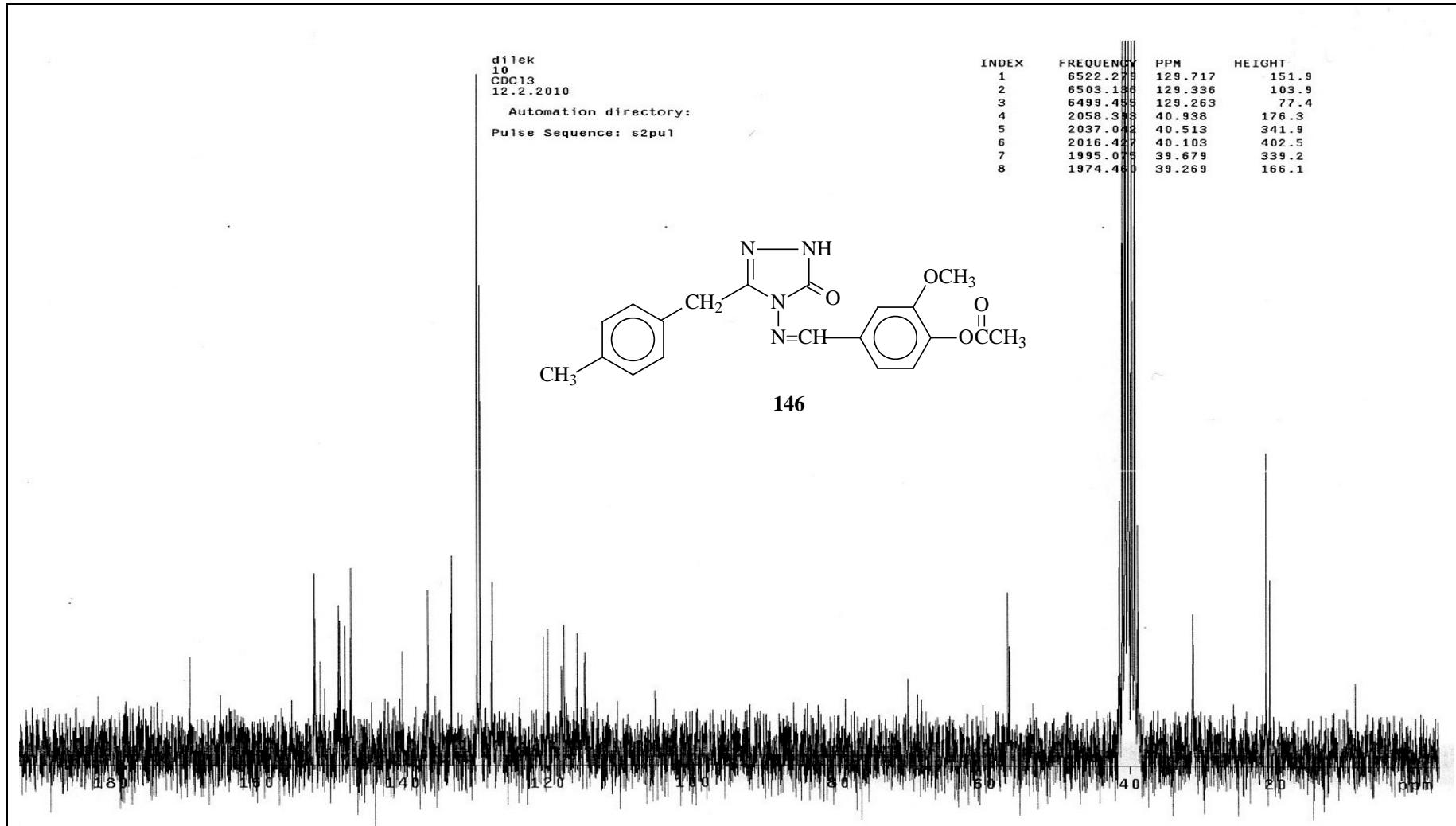
Ek Şekil 19: 146 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu

Dilek
DMSO
30.10.09
10
834

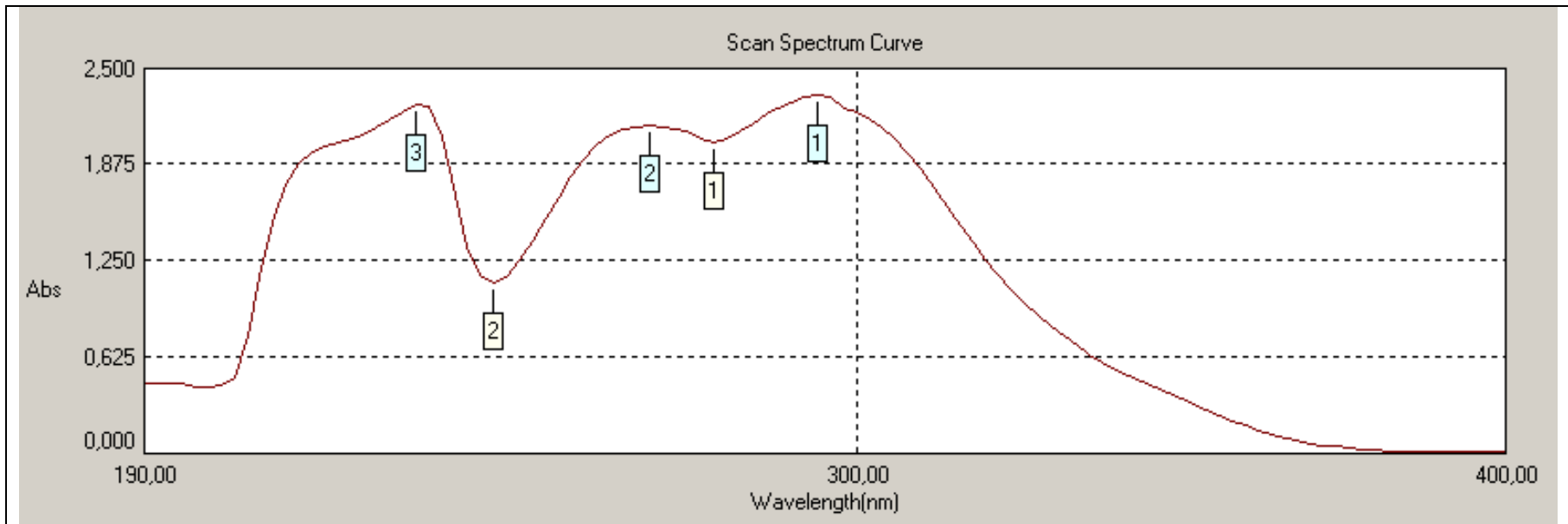
Automation directory:
Pulse Sequence: s2pu1



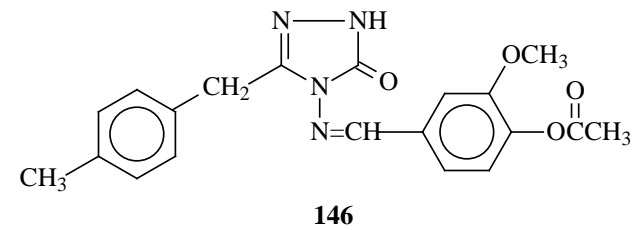
Ek Şekil 19'un devamı:



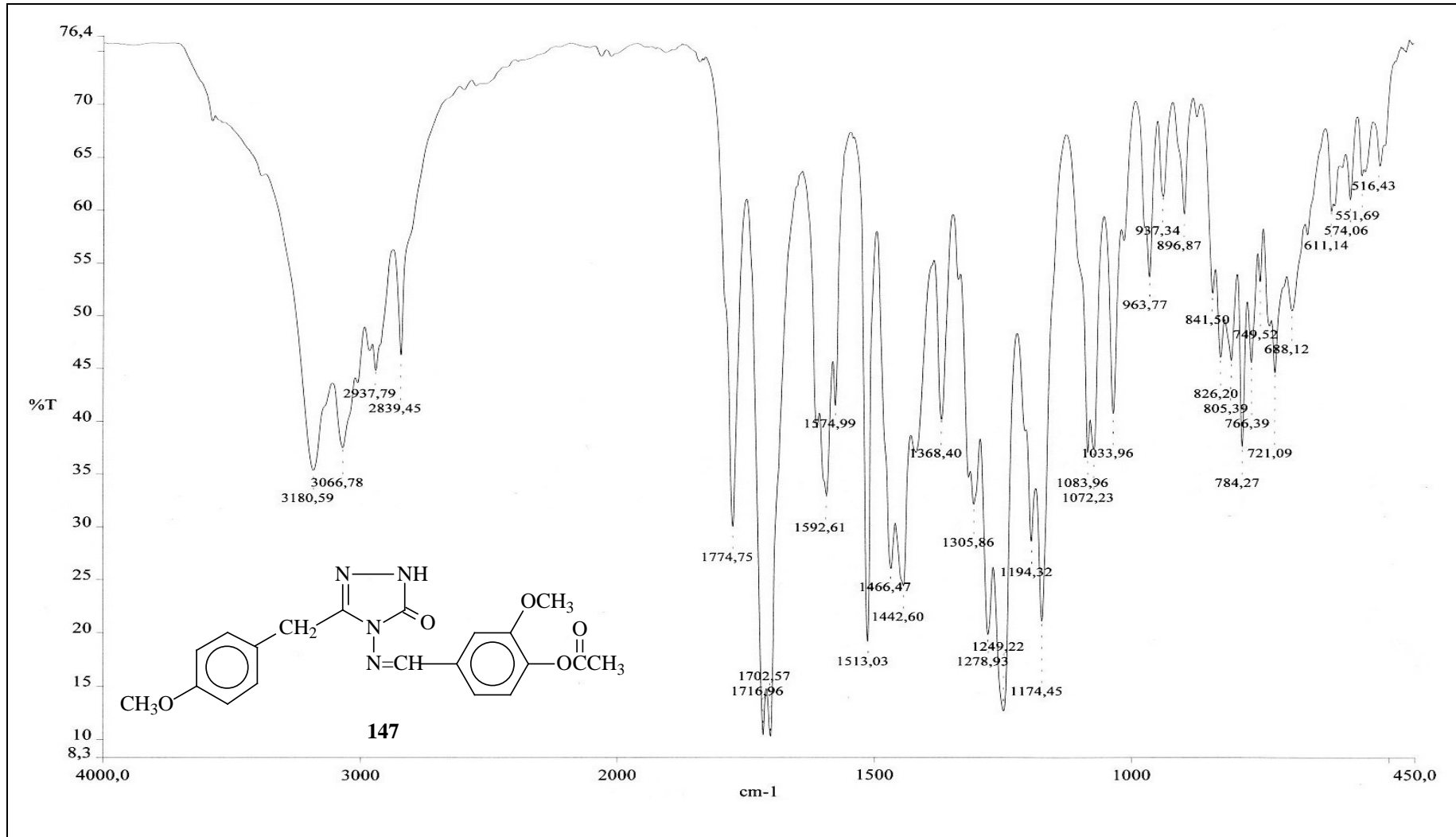
Ek Şekil 20: 146 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



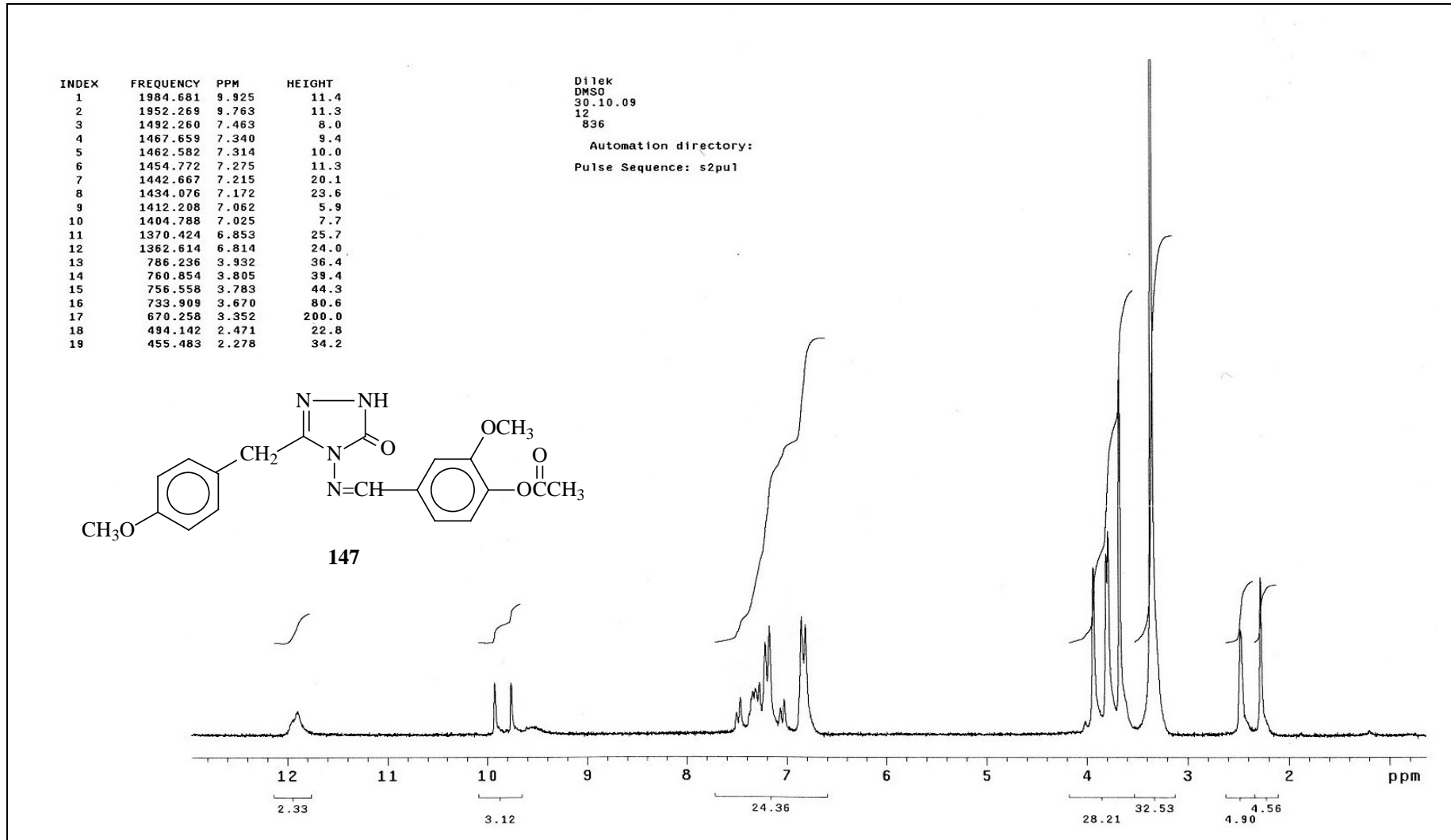
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	294,00	2,329	
2	Peak	268,00	2,132	
3	Peak	232,00	2,277	
4	Peak	214,00	1,887	
1	Valley	278,00	2,025	
2	Valley	244,00	1,108	



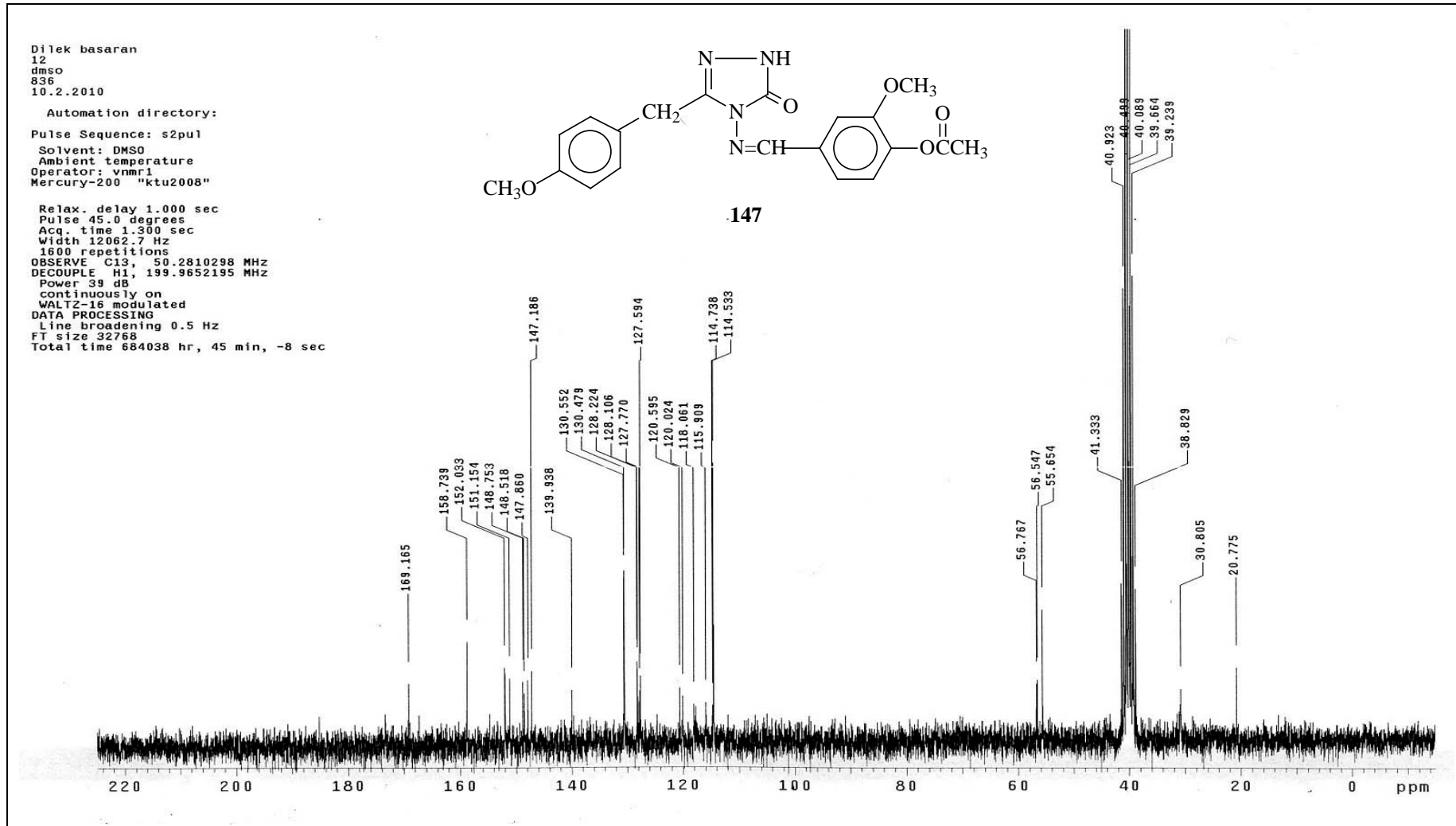
Ek Şekil 21: 146 Bileşiğinin UV Spektrumu



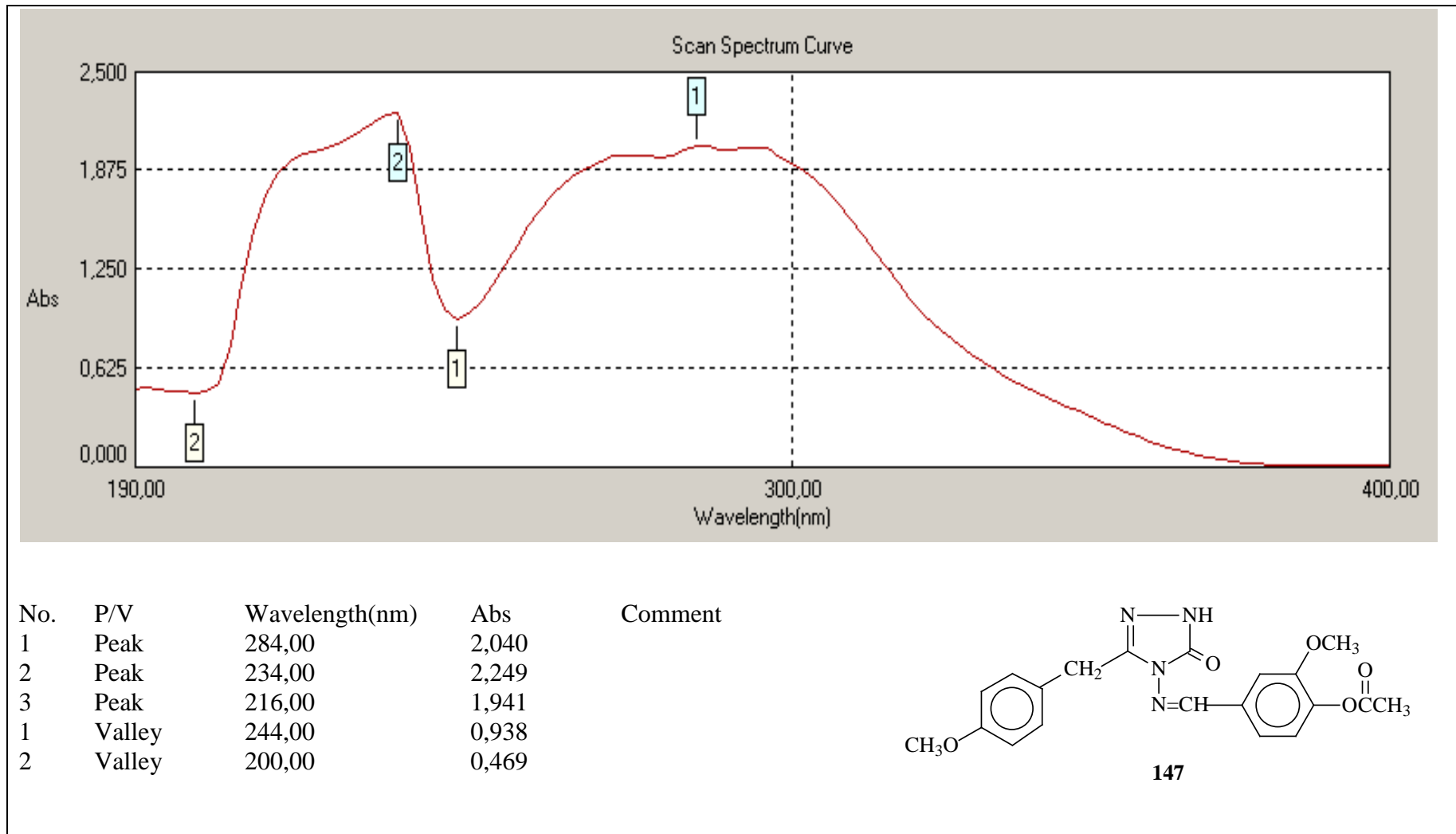
Ek Şekil 22: 147 Bileşiminin IR Spektrumu



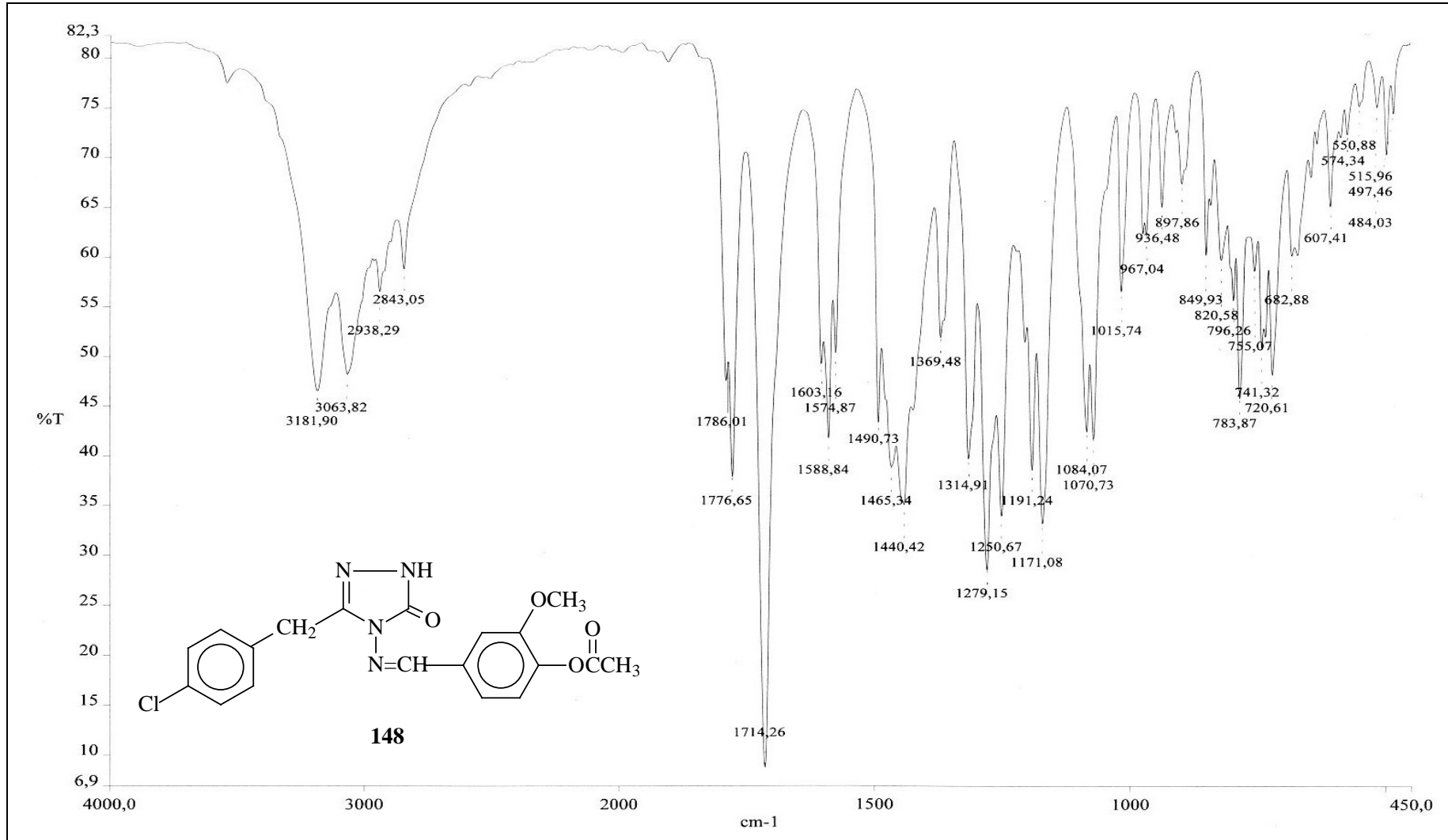
Ek Şekil 23: 147 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



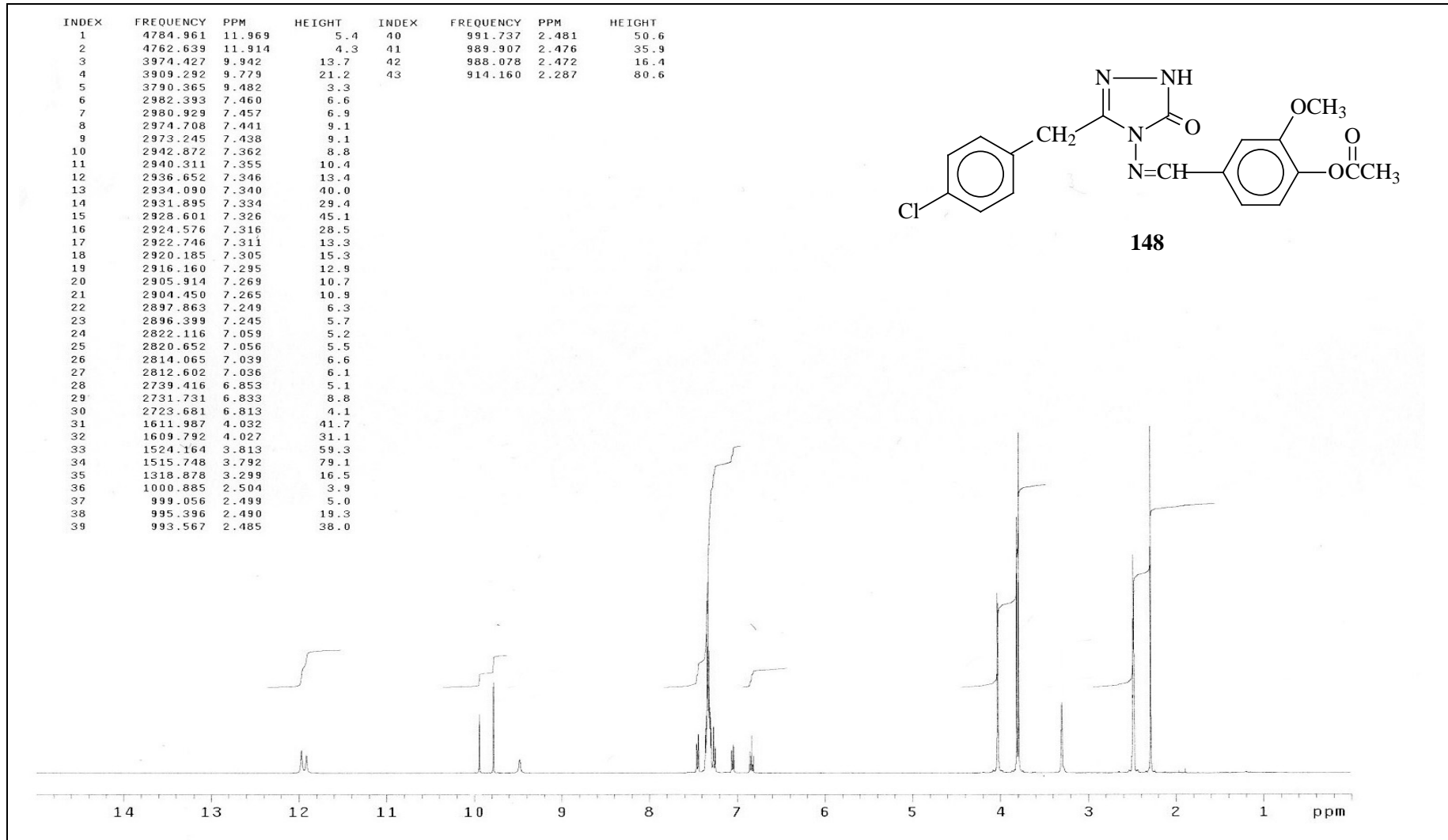
Ek Şekil 24: 147 Bileşinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



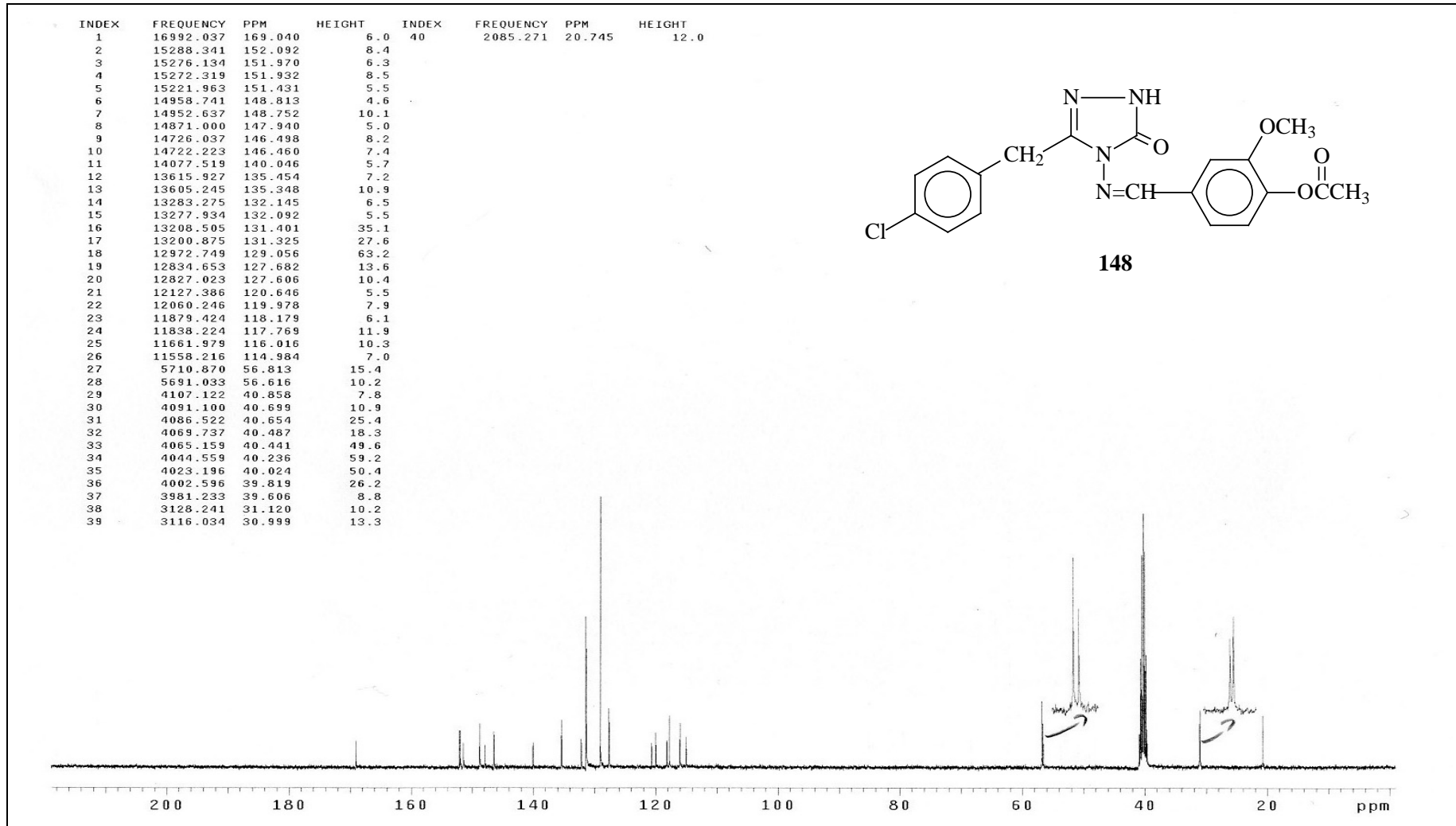
Ek Şekil 25: 147 Bileşiğinin UV Spektrumu



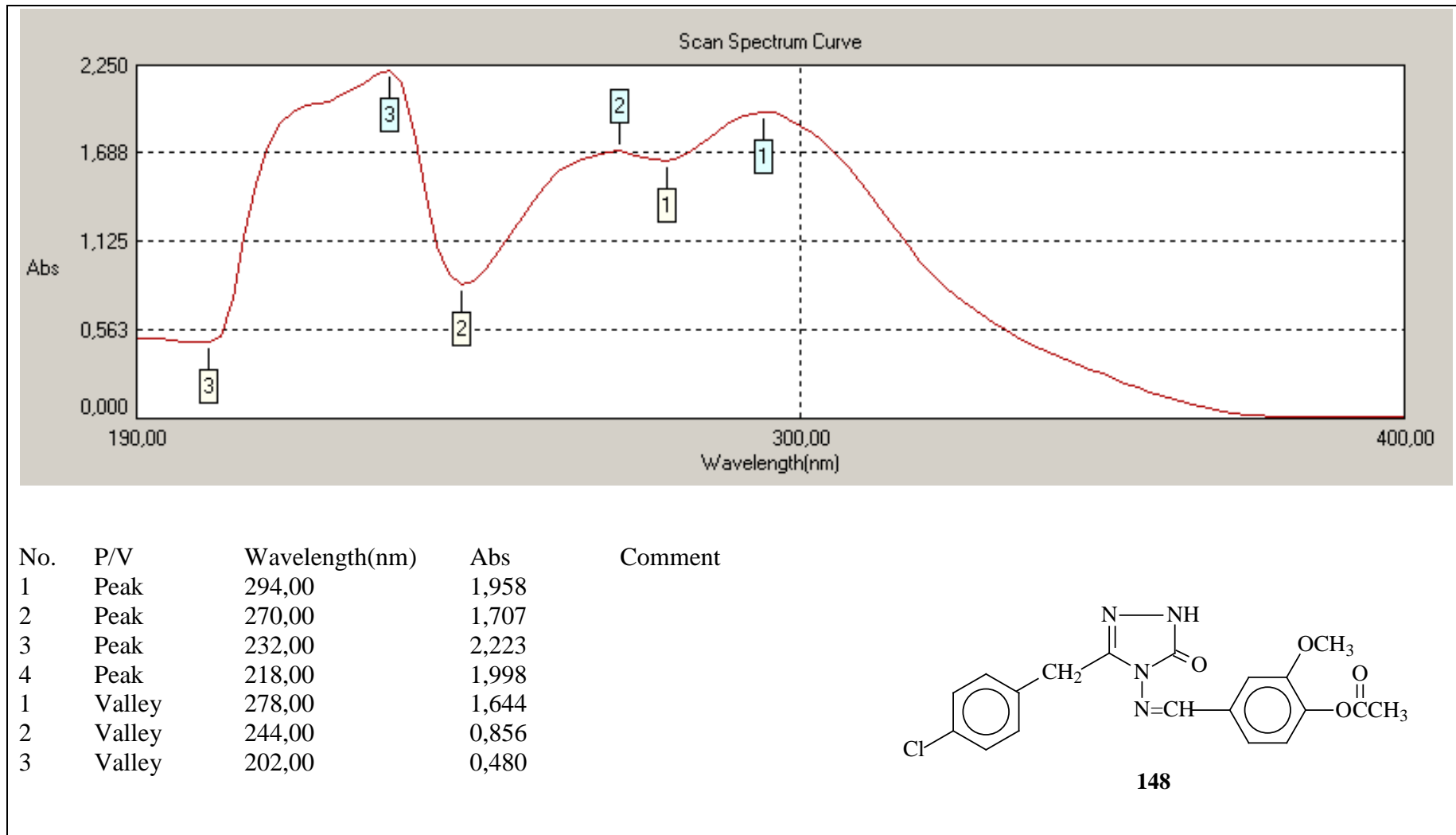
Ek Şekil 26: 148 Bileşiğinin IR Spektrumu



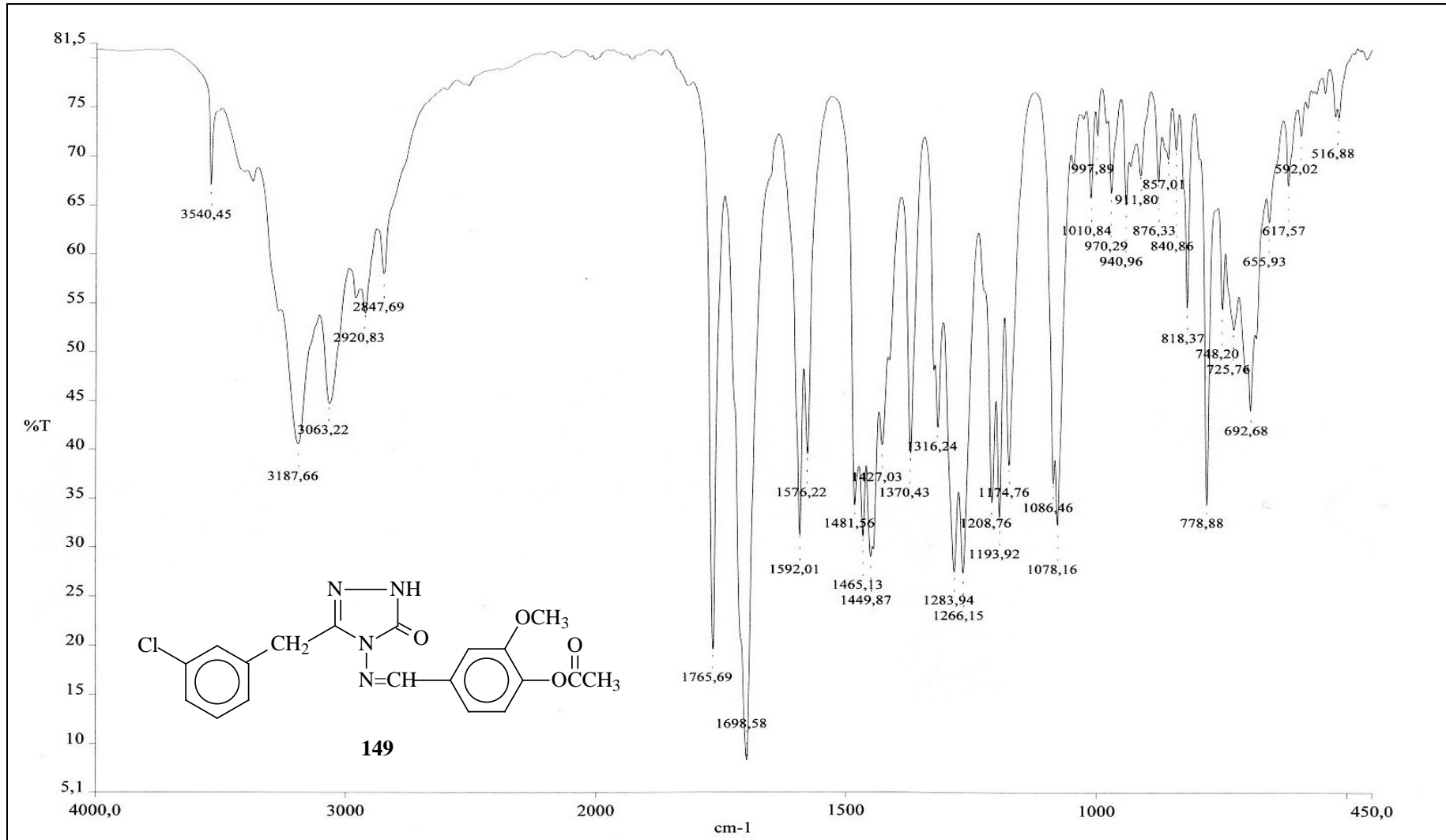
Ek Şekil 27: 148 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



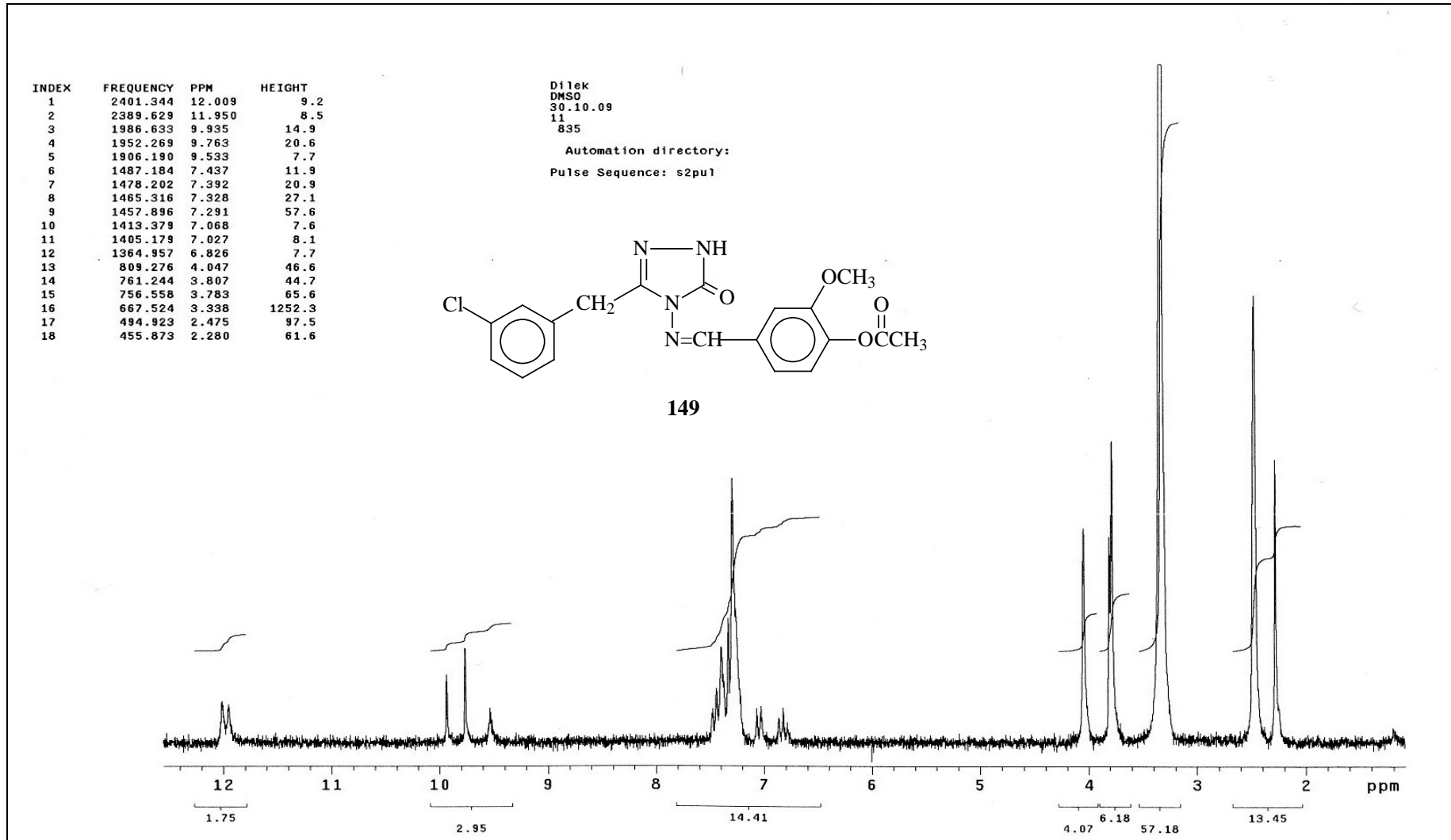
Ek Şekil 28: 148 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 29: 148 Bileşiğinin UV Spektrumu



Ek Şekil 30: 149 Bileşiğinin IR Spektrumu



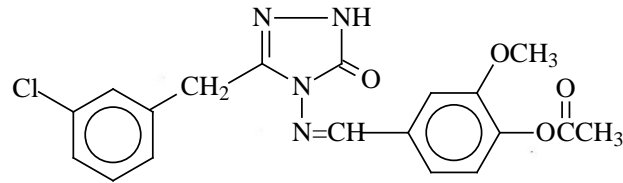
Ek Şekil 31: 149 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

dilek
11
DMSO
8.04.2010

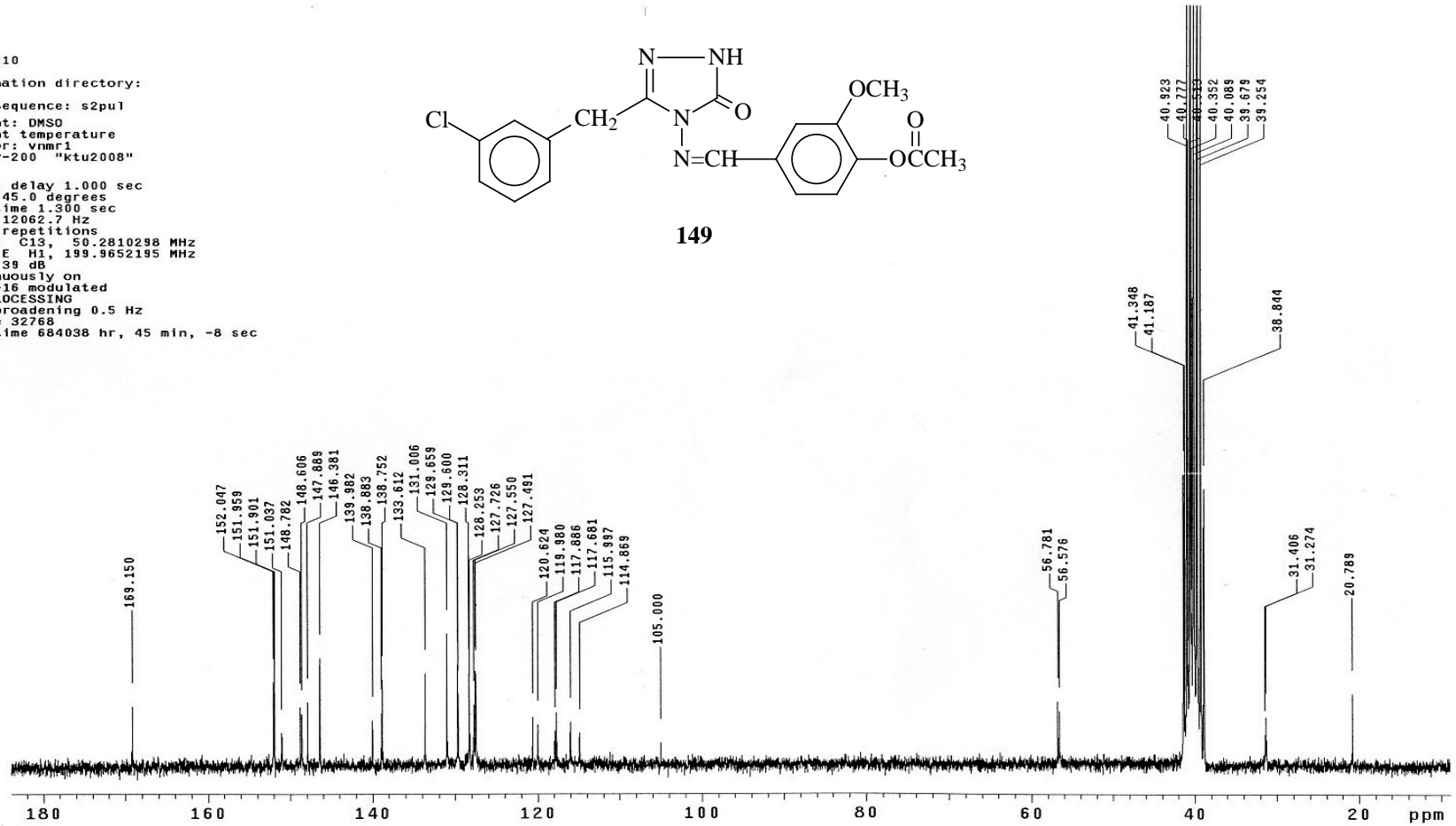
Automation directory:

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Operator: vnmr1
Mercury-200 "ktu2008"

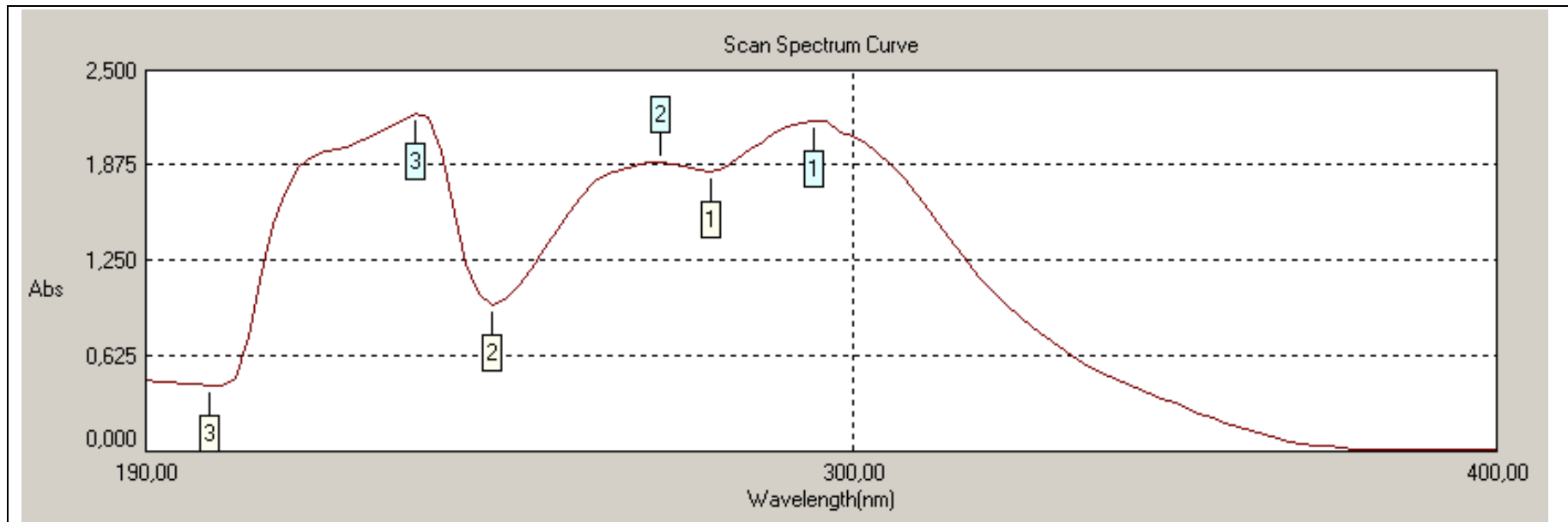
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 12062.7 Hz
35232 repetitions
OBSERVE C13, 50.2810298 MHz
DECOUPLE H1, 199.9652195 MHz
Power 39 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 32768
Total time 684038 hr, 45 min, -8 sec



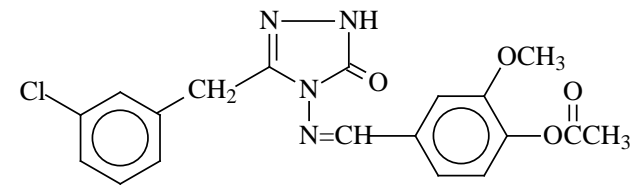
149



Ek Şekil 32: 149 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

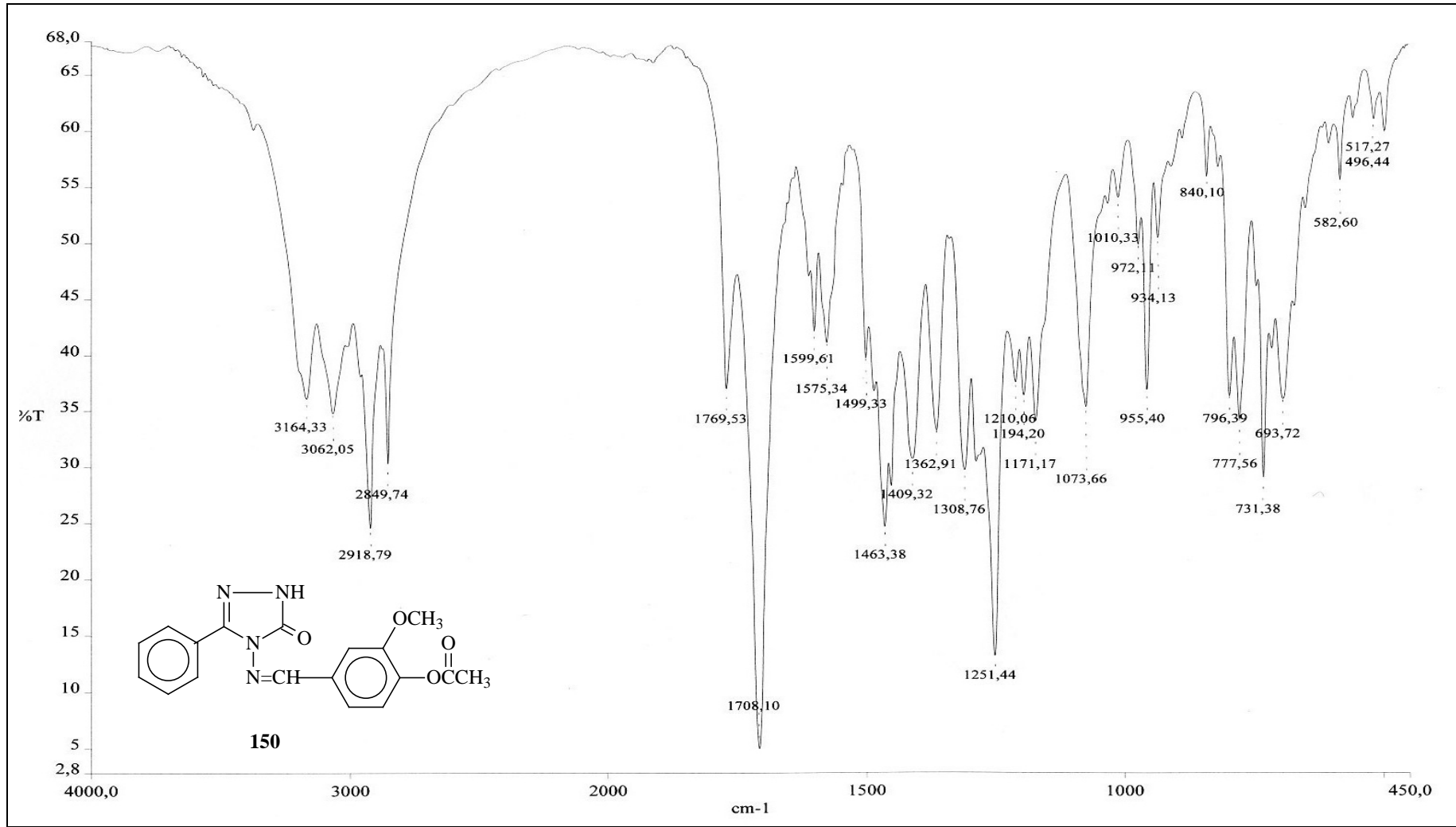


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	294,00	2,174	
2	Peak	270,00	1,905	
3	Peak	232,00	2,227	
1	Valley	278,00	1,835	
2	Valley	244,00	0,962	
3	Valley	200,00	0,423	

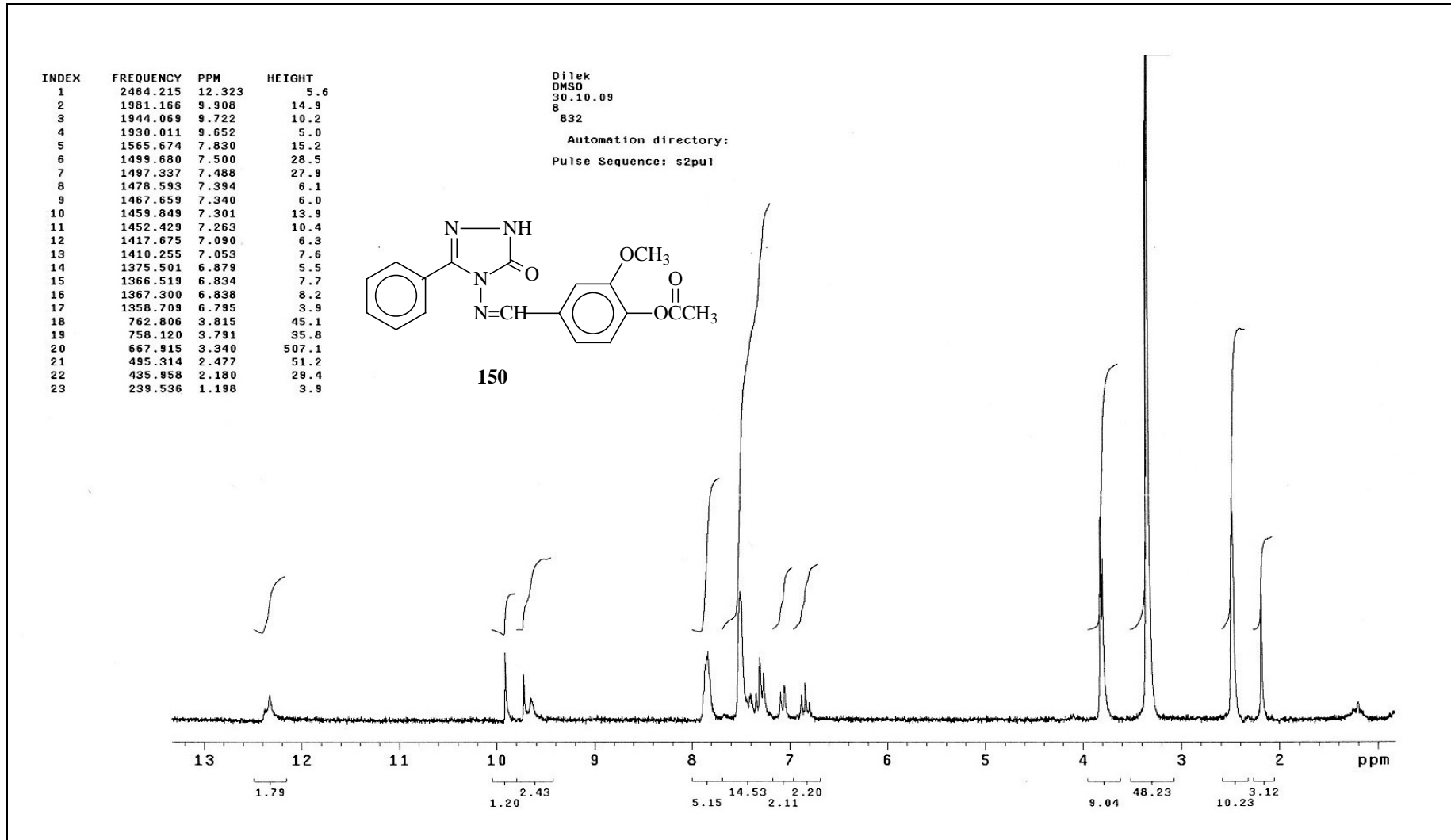


149

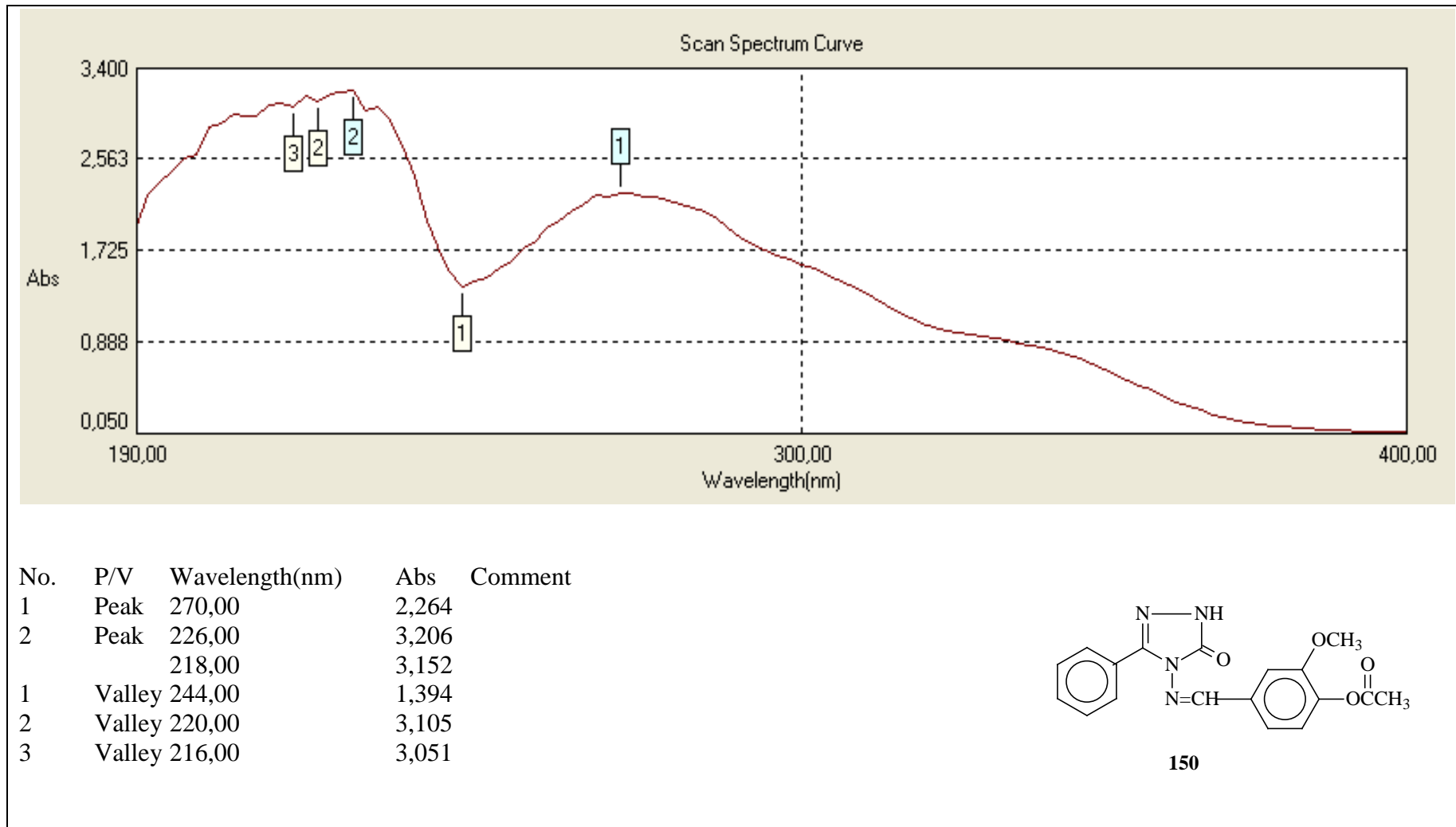
Ek Şekil 33: 149 Bileşiğinin UV Spektrumu



Ek Şekil 34: 150 Bileşiğinin IR Spektrumu



Ek Şekil 35: 150 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 36: 150 Bileşiğinin UV Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Abdülmelik ARAS

Doğum Yeri : Bingöl-Solhan

Doğum Tarihi : 28.04.1980

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yılı)

Lise : Elazığ İmam Hatip Lisesi-1999

Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü-2005