

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

**BAZI YENİ AZOT İÇEREN BEŞ ÜYELİ HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**




**Mehmet TOZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ŞUBAT - 2012
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Mehmet TOZ'un Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Bazı Yeni Azot İçeren Beş Üyeli Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

03 / 02 / 2012

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye	: Doç. Dr. Muzaffer ALKAN	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Turan TEKEŞ	

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 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid ile reaksiyonlarından sentezlenen 6 adet 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin asetik anhidrit ile N-asetillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 6 adet 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 6 yeni 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 sayın 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 AKYILDRIM'a ve Feyzi Sinan TOKALI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anne, babama ve eşime şükranlarımı sunarım.

Şubat 2012

Mehmet TOZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
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	17
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi	63
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	64
1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri	65
1.4.2. Oksijen Radikalleri	66
1.4.3. Fenton Reaksiyonları	66
1.4.4. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	67
1.4.5. Antioksidan Savunma Sistemi	67
1.4.6. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	69
2. MATERYAL VE YÖNTEM	71
2.1. Sentez	71
2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (164)	73
2.1.2. 1-Asetil-3-etil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (165)	74
2.1.3. 1-Asetil-3-n-propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (166)	74
2.1.4. 1-Asetil-3-benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (167)	75
2.1.5. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (168)	75
2.1.6. 1-Asetil-3-p-klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (169)	76
2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	76
2.2.1. İndirgeme Gücü	76
2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	77
2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	78
3. BULGULAR	80
3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri	80
3.2. Antioksidan İncelemeleri	84
3.2.1. İndirgeme Gücü	84
3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	85

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	85
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	87
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	87
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	88
4.2.1. İndirgeme Gücü	88
4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	88
4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	89
5. KAYNAKLAR	90
6. EKLER	100
ÖZGEÇMİŞ	123

ÖZET

Bu tez çalışmasında, öncelikle çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra bu bileşiklerin N-asetillendirme reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri ile mikroanaliz kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, 6 bileşiğin UV spektrumları alınmış, λ_{max} değerlerine karşın gelen ϵ değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 6 yeni bileşiğin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan aktiviteleri incelenmiş, grafikleri çizilmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

2012, 133 sayfa

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

SUMMARY

In this study, firstly six 3-alkyl(aryl)-4-(4-methoxy-3-cinnamoiloxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were obtained. Then, N-acetylation reactions were investigated and six novel 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-(4-methoxy-3-cinnamoiloxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds new heterocyclic compounds were synthesized. The structures of new 6 compounds synthesized were characterized by using IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spectra, and microanalyses. Furthermore, UV spectrums of 6 new compounds were investigated and λ_{max} and ϵ values were calculated.

In the second part of the study, new 6 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, 133 pages

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	163 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	89
Şekil 4.2.	163 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	89
Ek Şekil 1.	164 Bileşiğinin IR Spektrumu	101
Ek Şekil 2.	164 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	102
Ek Şekil 3.	164 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	103
Ek Şekil 4.	165 Bileşiğinin IR Spektrumu	104
Ek Şekil 5.	165 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	105
Ek Şekil 6.	166 Bileşiğinin IR Spektrumu	106
Ek Şekil 7.	166 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	107
Ek Şekil 8.	166 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	108
Ek Şekil 9.	167 Bileşiğinin IR Spektrumu	109
Ek Şekil 10.	167 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	110
Ek Şekil 11.	167 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	111
Ek Şekil 12.	168 Bileşiğinin IR Spektrumu	112
Ek Şekil 13.	168 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	113
Ek Şekil 14.	168 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	114
Ek Şekil 15.	169 Bileşiğinin IR Spektrumu	115
Ek Şekil 16.	169 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	116
Ek Şekil 17.	164 Bileşiğinin UV Spektrumu	117
Ek Şekil 18.	165 Bileşiğinin UV Spektrumu	118
Ek Şekil 19.	166 Bileşiğinin UV Spektrumu	119
Ek Şekil 20.	167 Bileşiğinin UV Spektrumu	120
Ek Şekil 21.	168 Bileşiğinin UV Spektrumu	121
Ek Şekil 22.	169 Bileşiğinin UV Spektrumu	122

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	77
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	78
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	78
Tablo 3.1.	163 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})	81
Tablo 3.2.	163 Tipi Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ Spektrum Verileri (DMSO- d_6 , δ/ppm)	82
Tablo 3.3.	163 Tipi Bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum Verileri (DMSO- d_6 , δ/ppm)	83
Tablo 3.4.	163 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	84
Tablo 3.5.	163 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	84
Tablo 3.6.	163 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	85
Tablo 3.7.	163 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	86

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

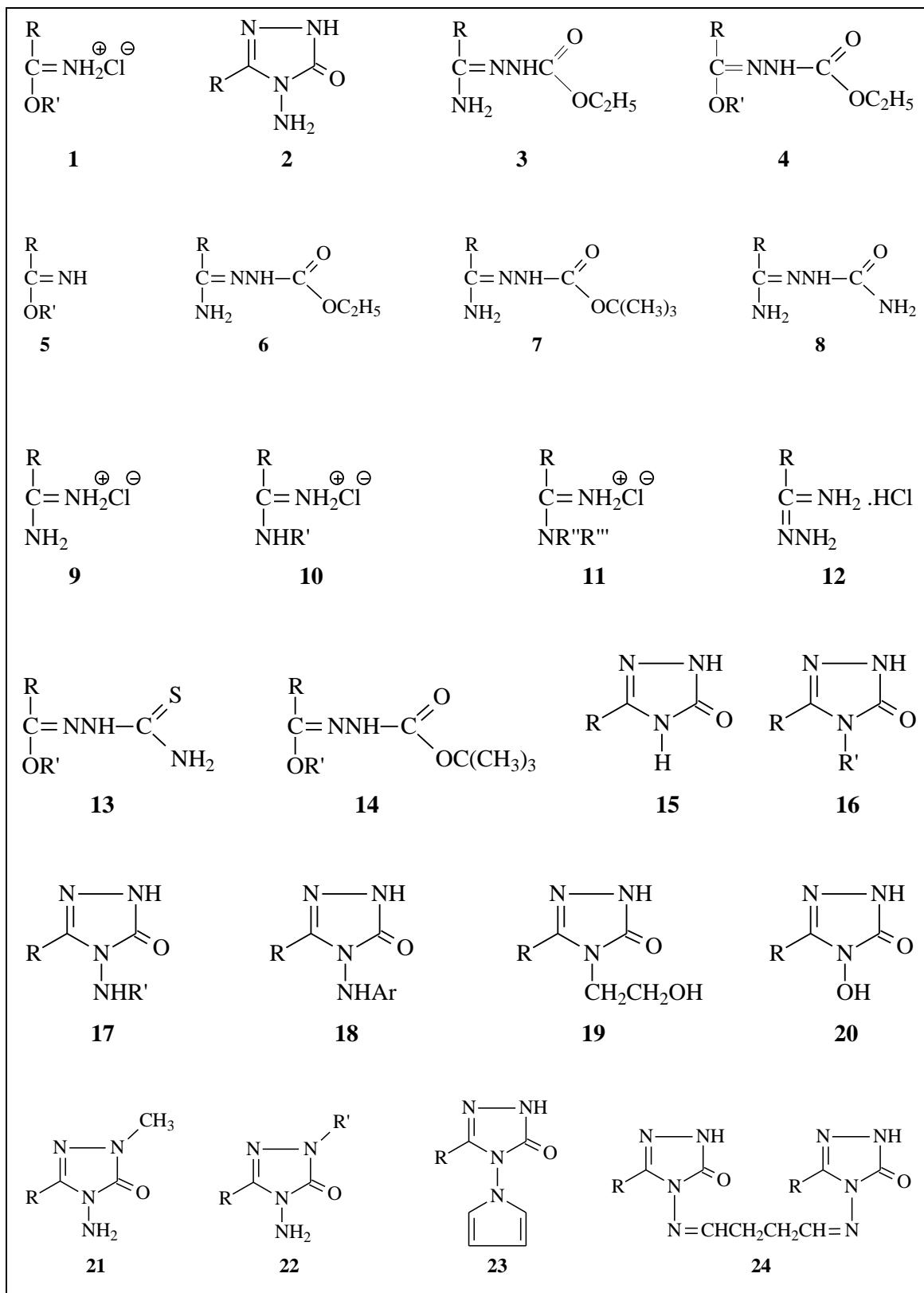
“Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 6 adet iminoester hidroklorür, 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

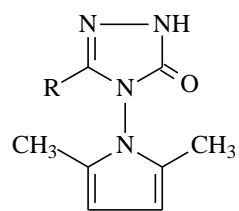
Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 6 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonraki kısımda 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid ile reaksiyonlarından 6 adet 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrit ile N-asetillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 6 adet 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen 6 yeni 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.

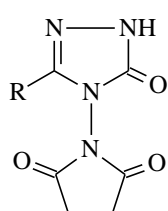
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.’de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

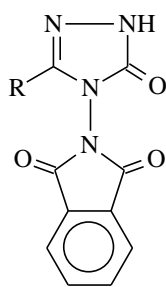




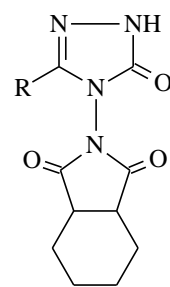
25



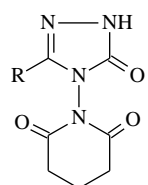
26



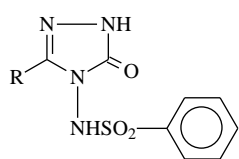
27



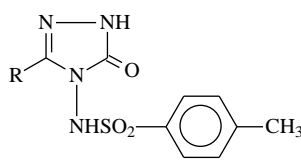
28



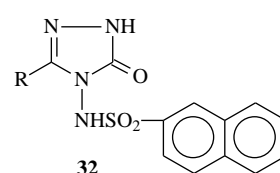
29



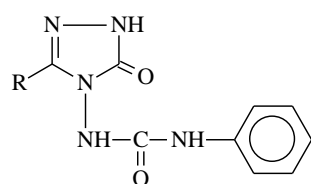
30



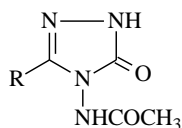
31



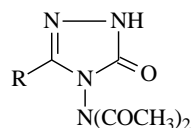
32



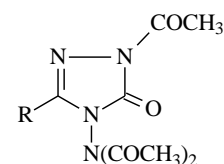
33



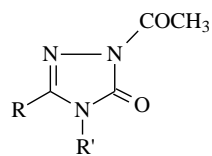
34



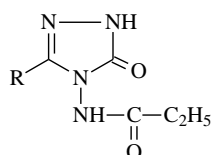
35



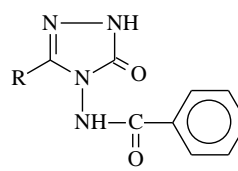
36



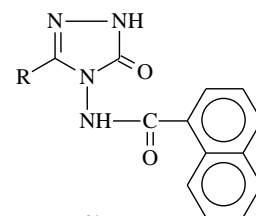
37



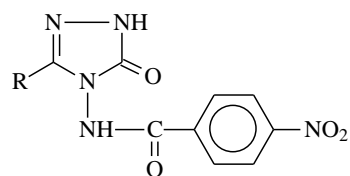
38



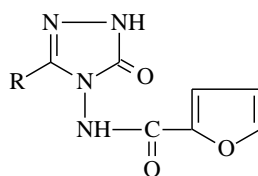
39



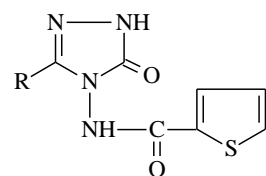
40



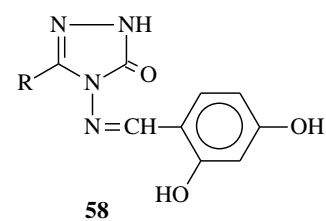
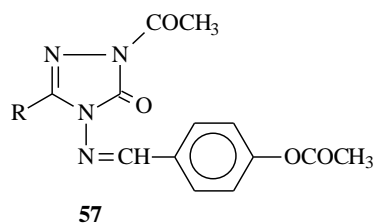
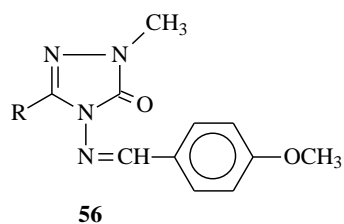
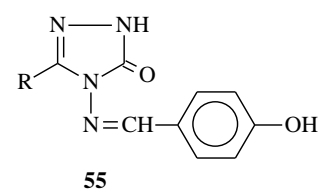
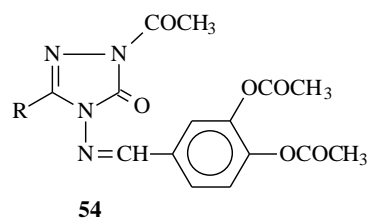
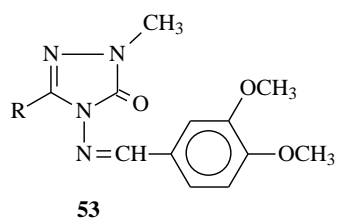
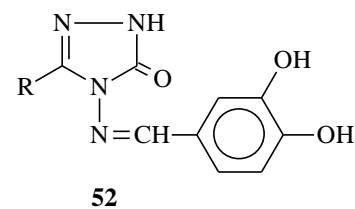
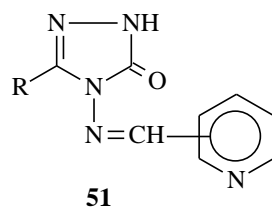
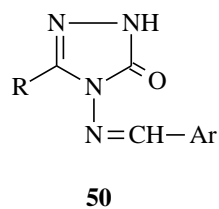
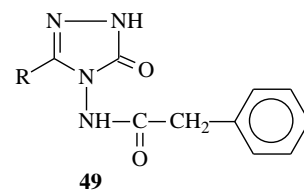
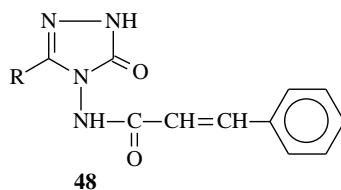
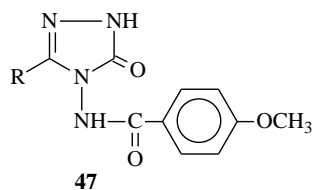
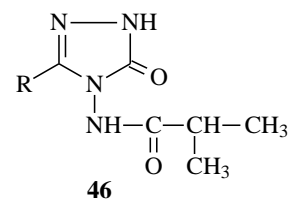
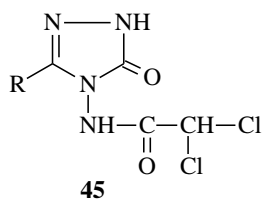
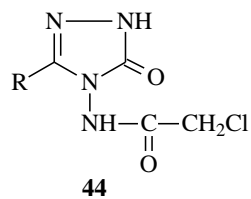
41

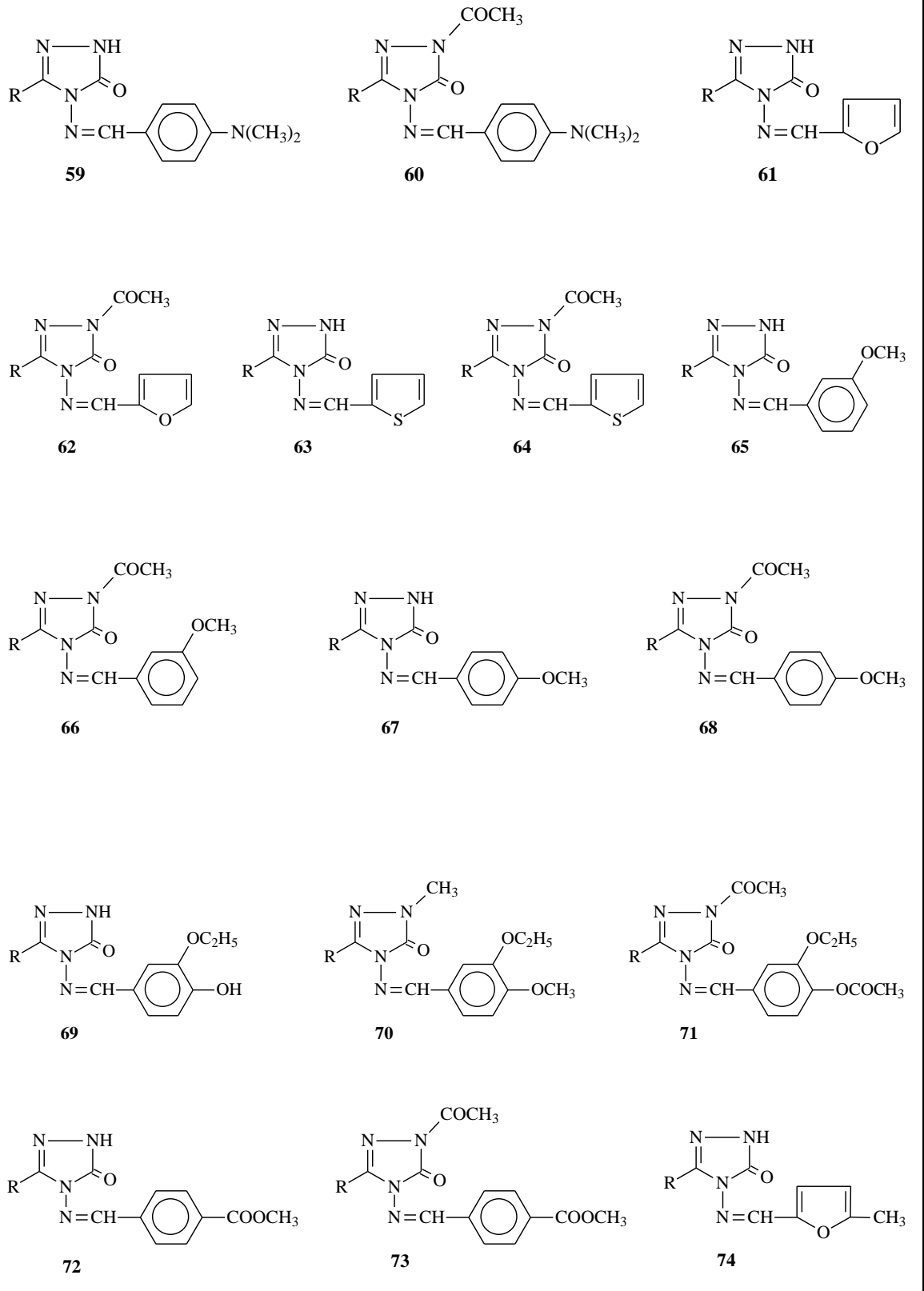


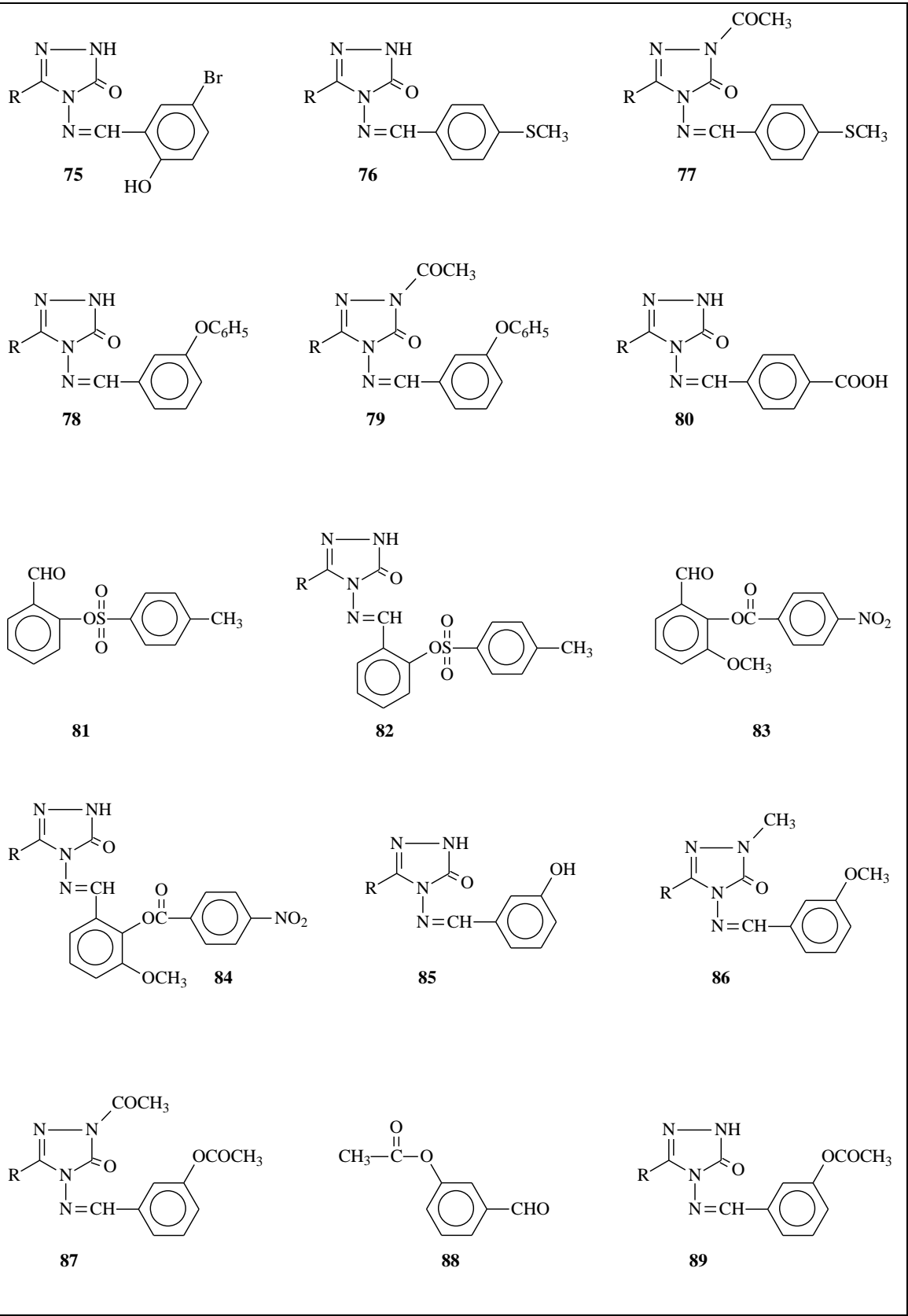
42

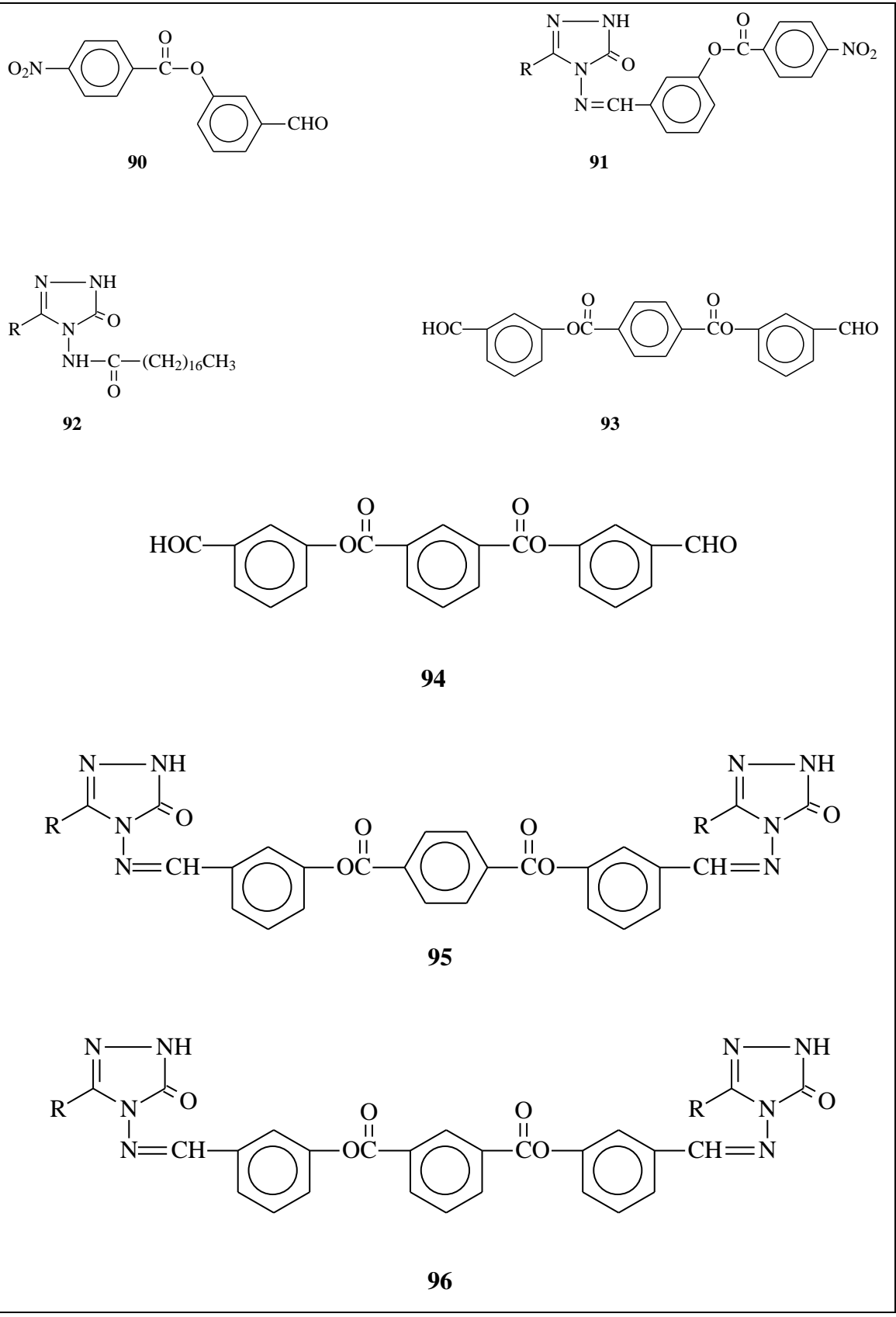


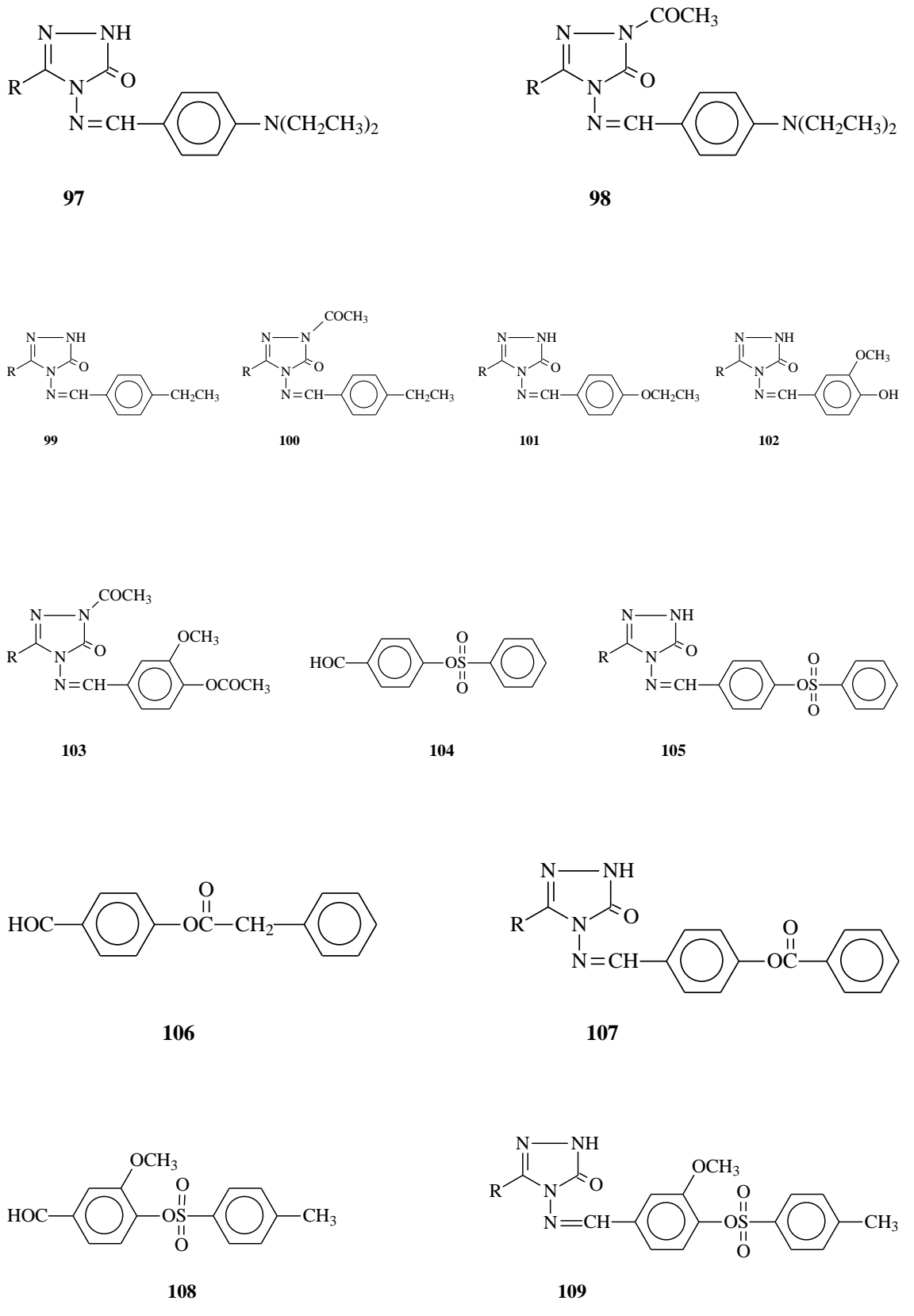
43

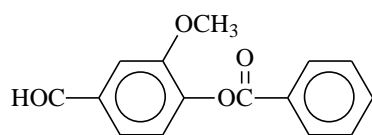




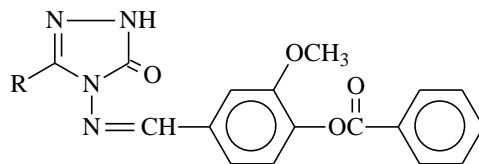




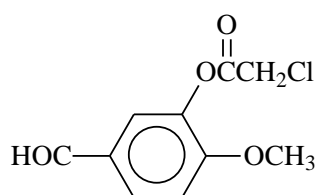




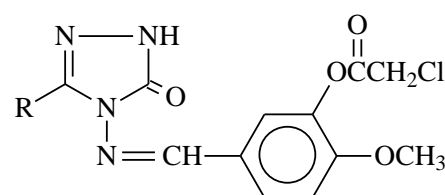
110



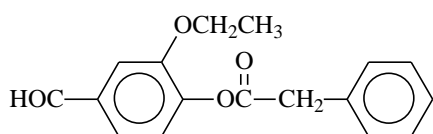
111



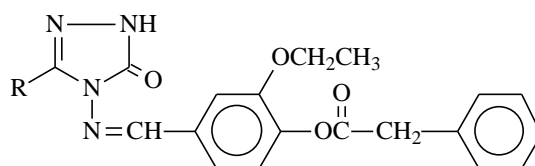
112



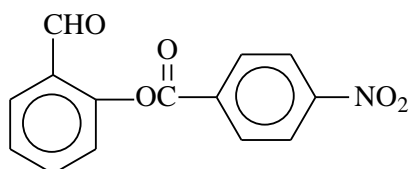
113



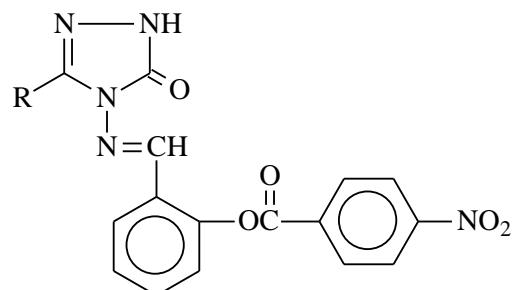
114



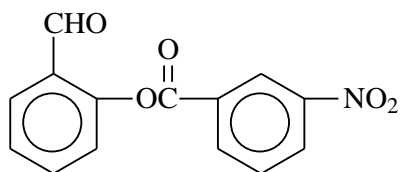
115



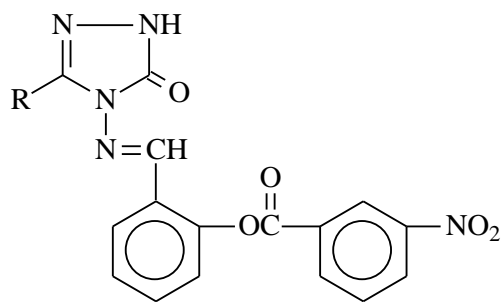
116



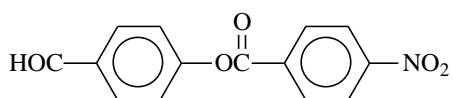
117



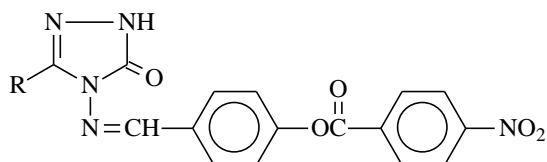
118



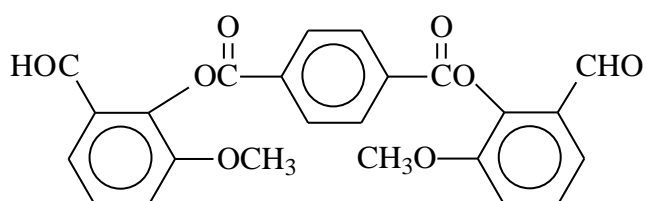
119



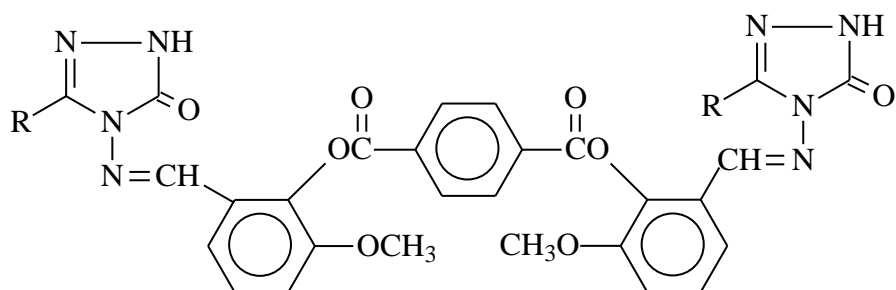
120



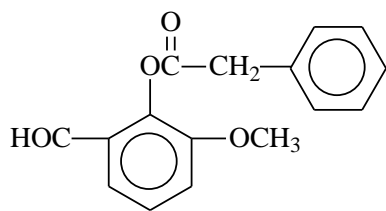
121



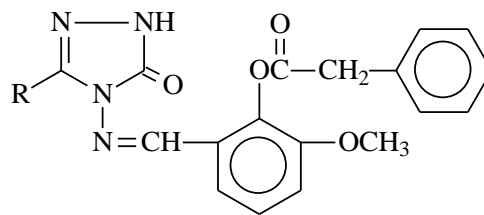
122



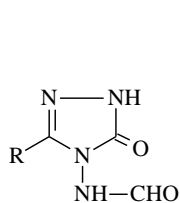
123



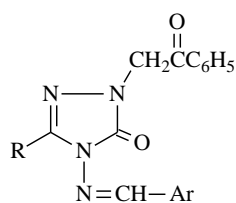
124



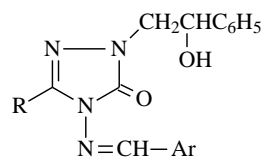
125



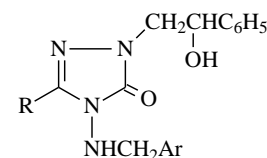
126



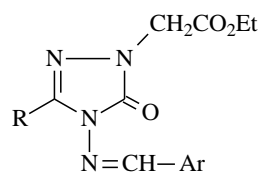
127



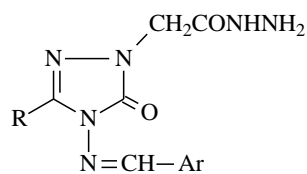
128



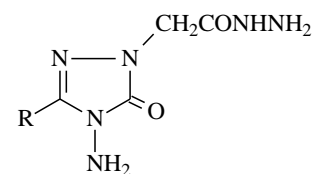
129



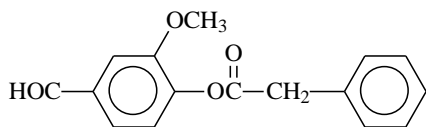
130



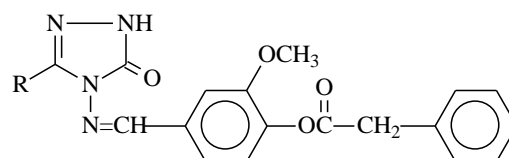
131



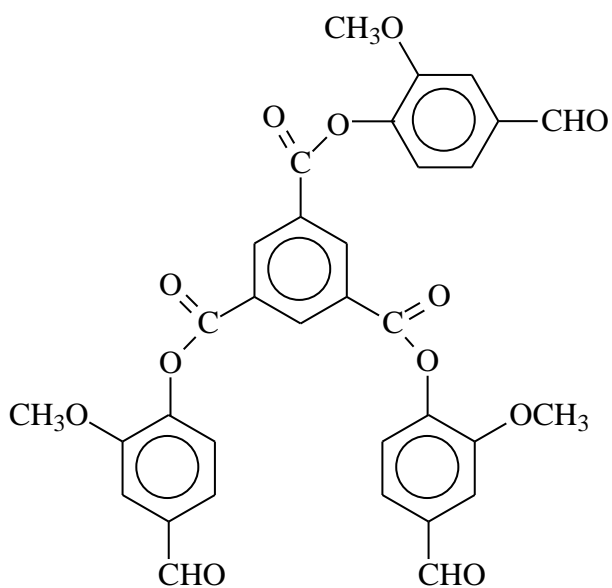
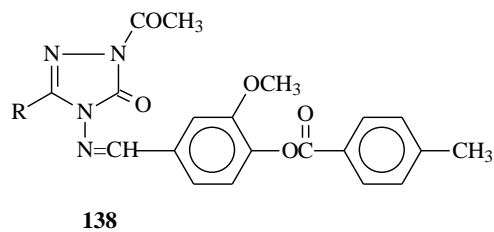
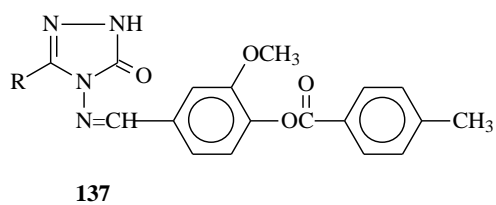
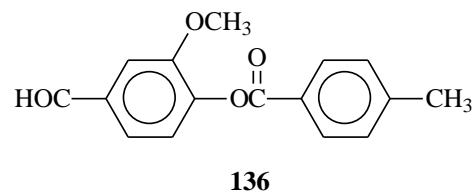
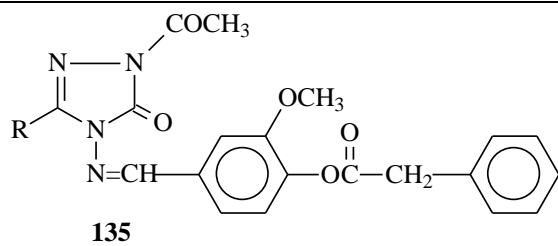
132

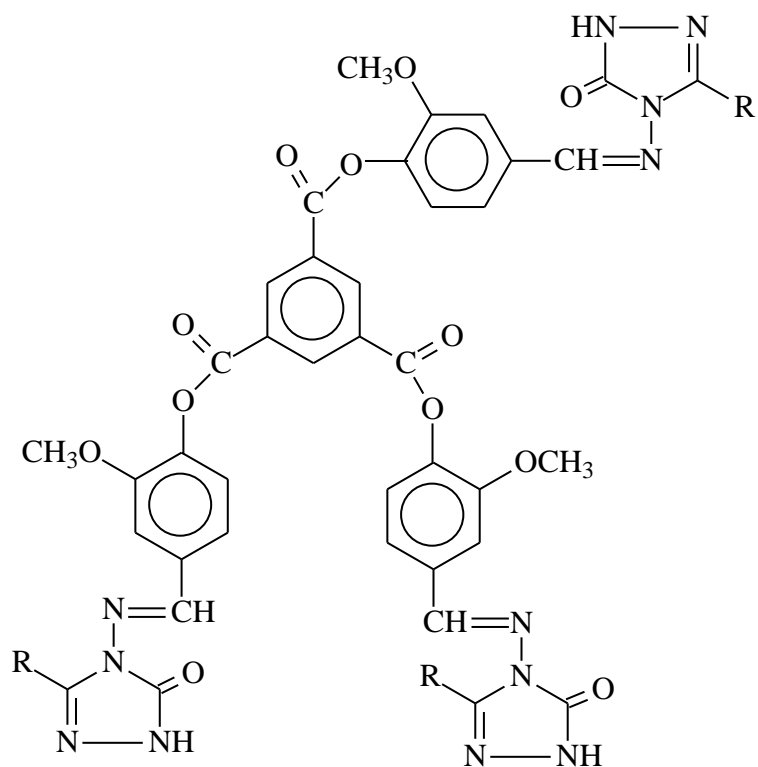


133

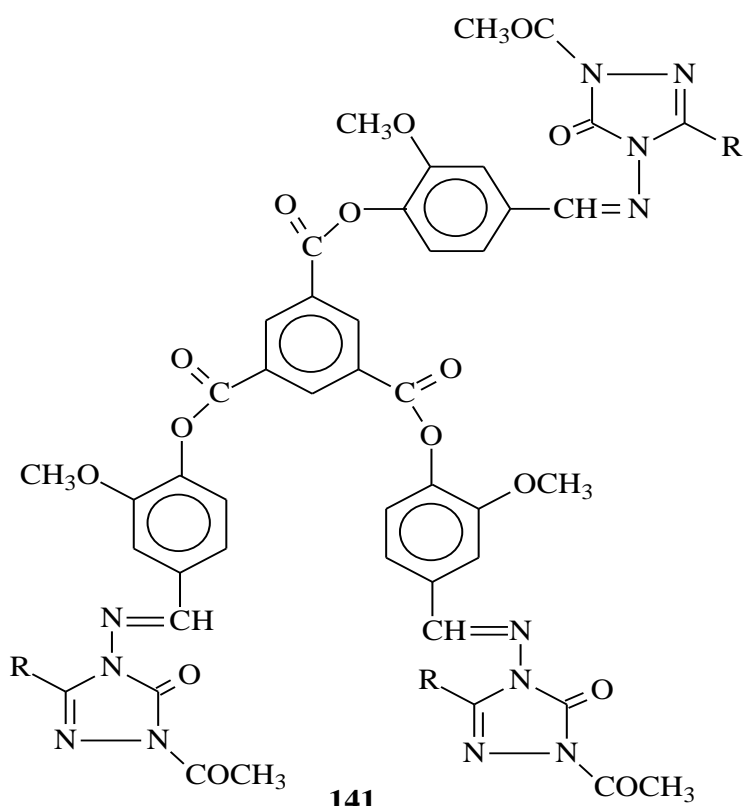


134

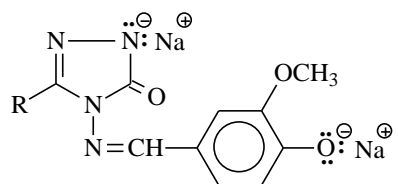




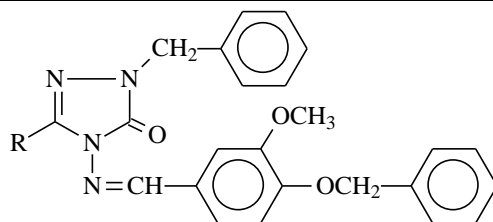
140



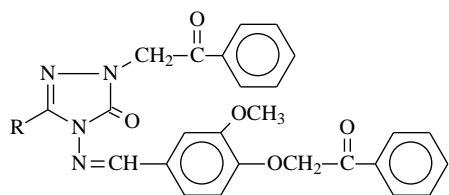
141



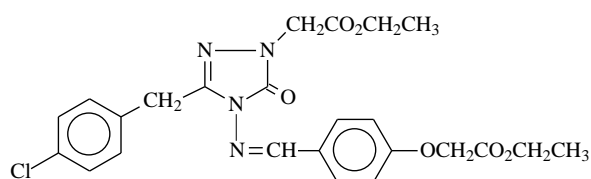
142



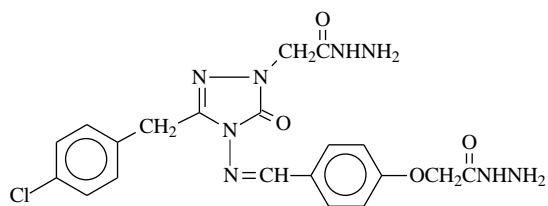
143



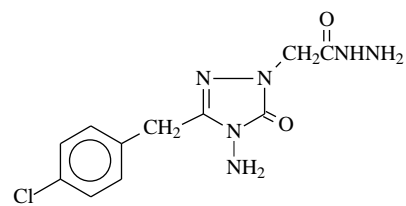
144



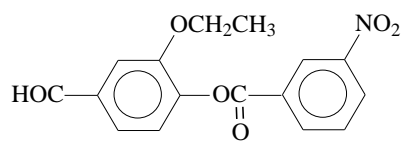
145



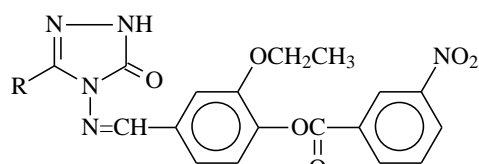
146



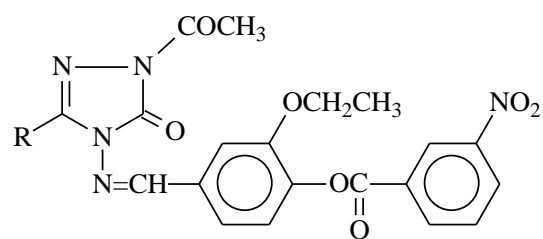
147



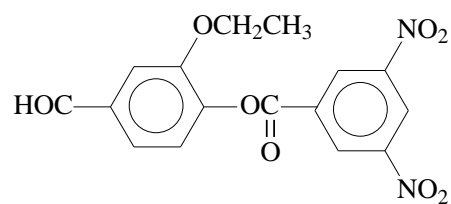
148



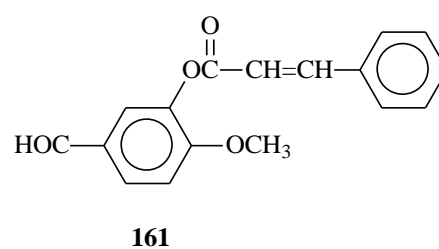
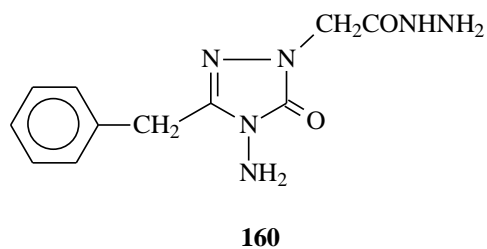
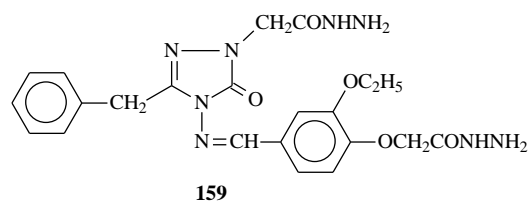
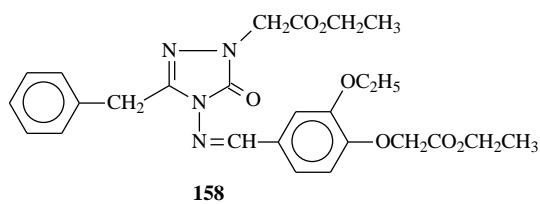
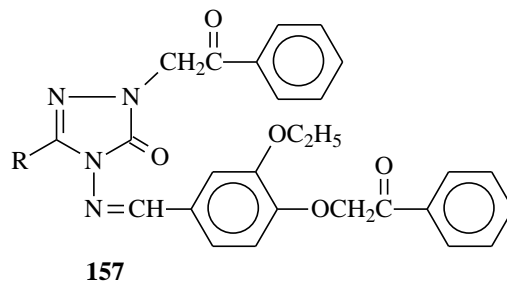
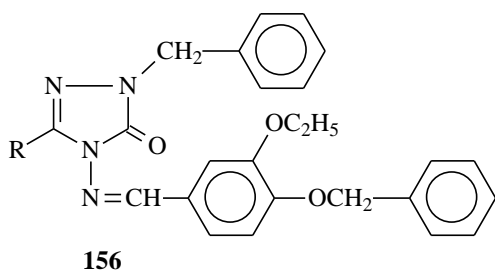
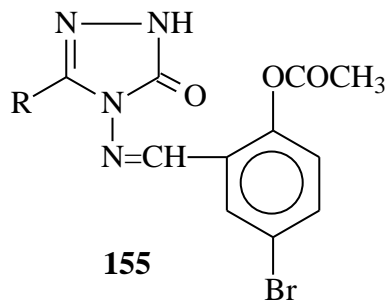
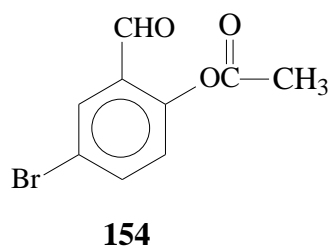
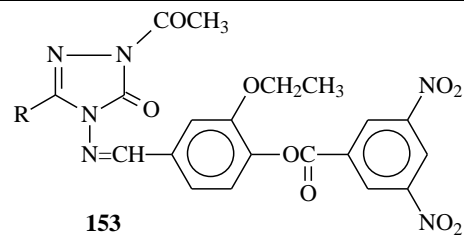
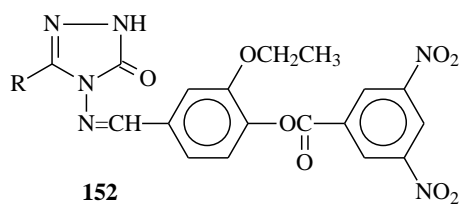
149

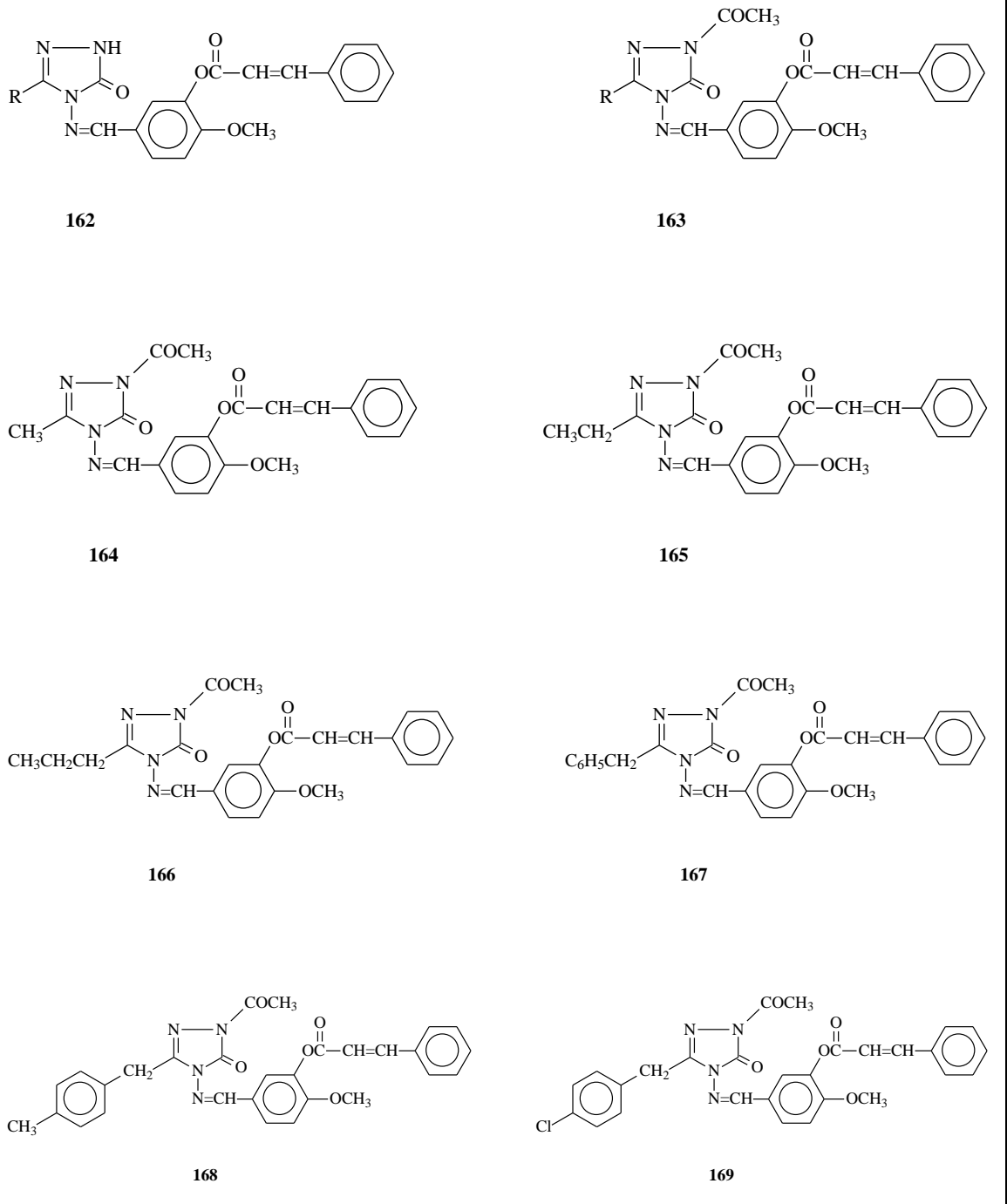


150



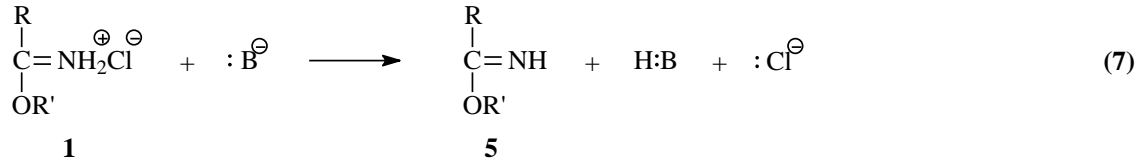
151



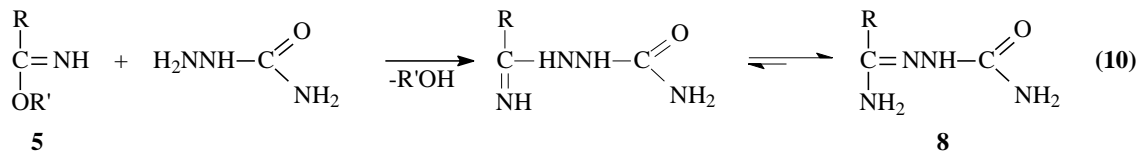
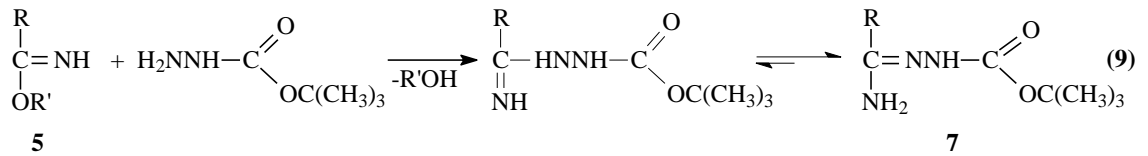
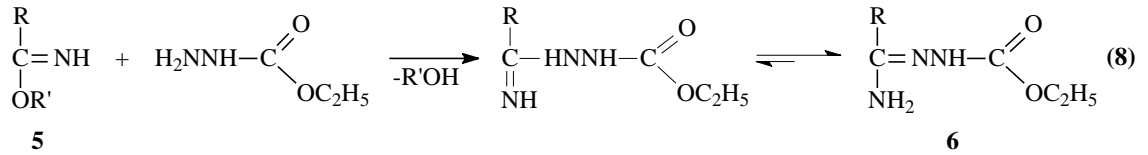


Organik kimyada 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasını içeren heterosiklik bileşiklerin antimikrobiyal, antibakteriyal, antifungal, antitümör, anti-HIV, antiviral, antidepresant, antioksidan vb. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok 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.

edilirse serbest iminoesterler (5) ele geçer (Denklem 7) [3, 4, 13, 14]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

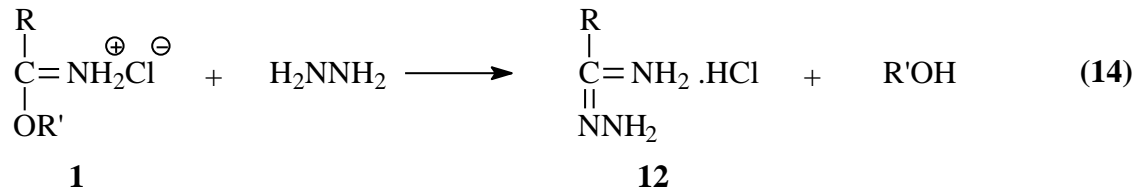
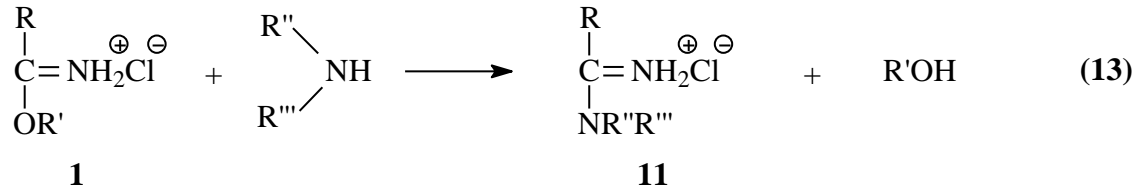
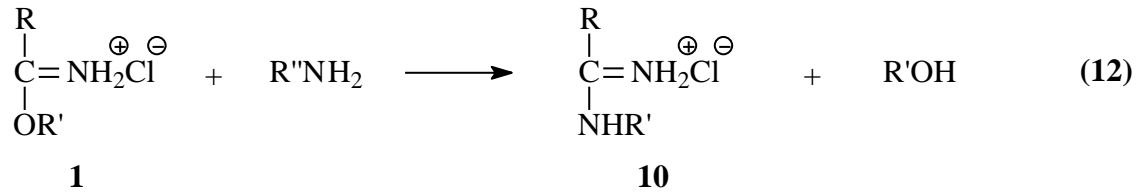
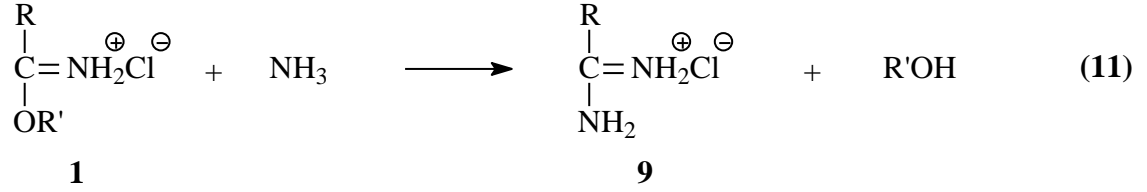


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (6), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (7) ve amid semikarbazonlar (8) elde edilmiştir (Denklem 8-10) [3, 4, 14].

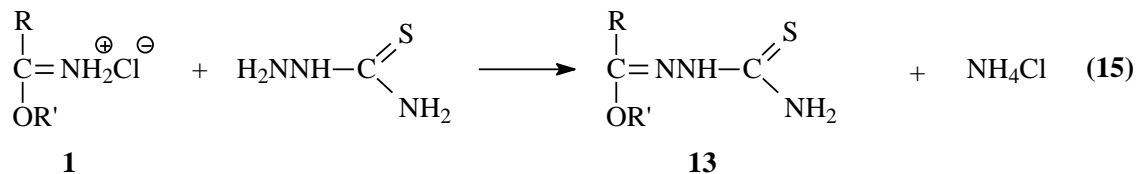


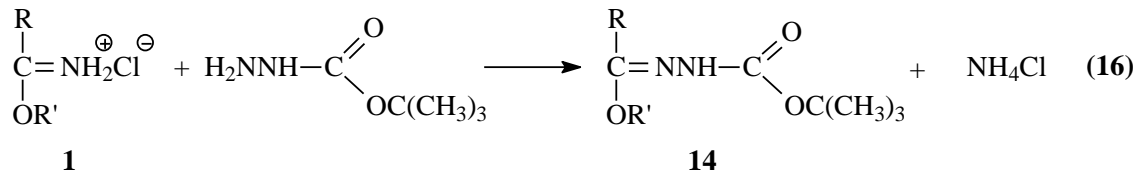
1 Tipi iminoester hidroklorürlerin Denklem 1 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 3 uyarınca 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 7 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (9), primer aminler ile N-substitue amidin

hidroklorürleri (10), sekonder aminler ile N,N-disubstitue amidin hidroklorürleri (11) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (12) verdiği bildirilmiştir (Denklem 11-14) [13].

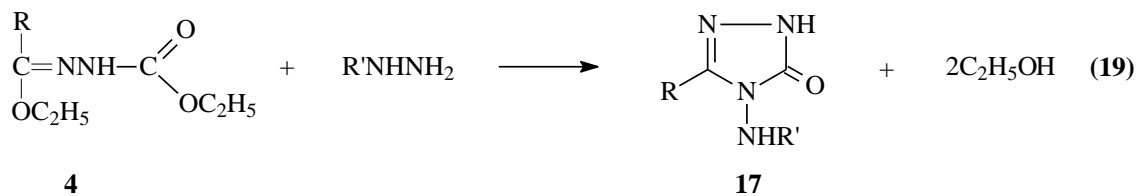
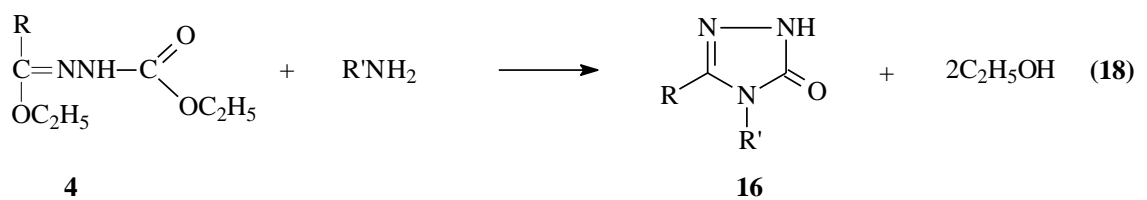
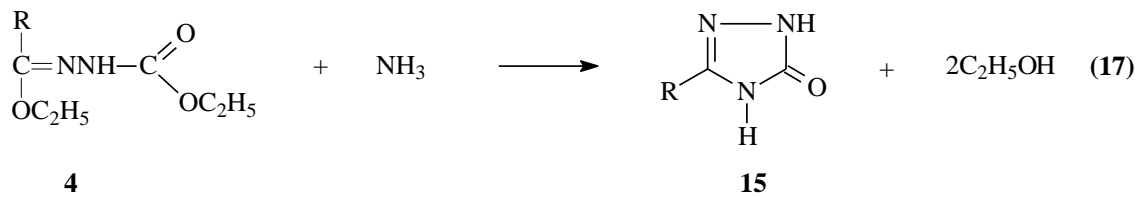


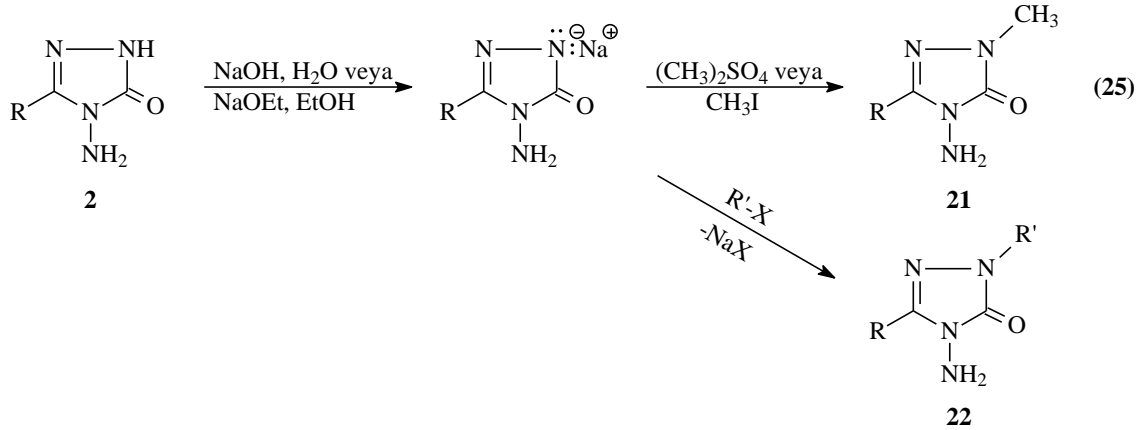
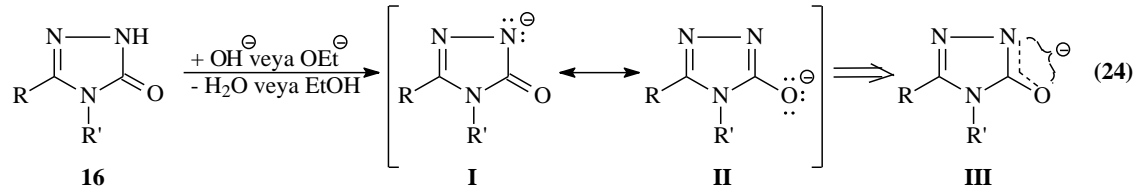
1 Tipi iminoester hidroklorürlerin incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve tert-butilkarbazat ile muamelesi sonucu karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (13) ve ester tert-butoksikarbonilhidrazonlar (14) ele geçmiştir (Denklem 15 ve 16) [14, 15].



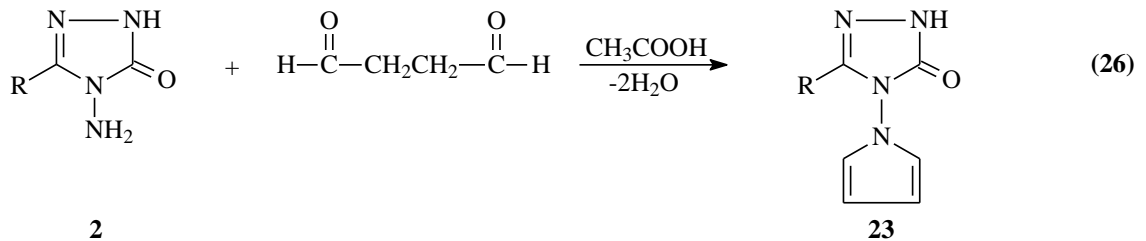


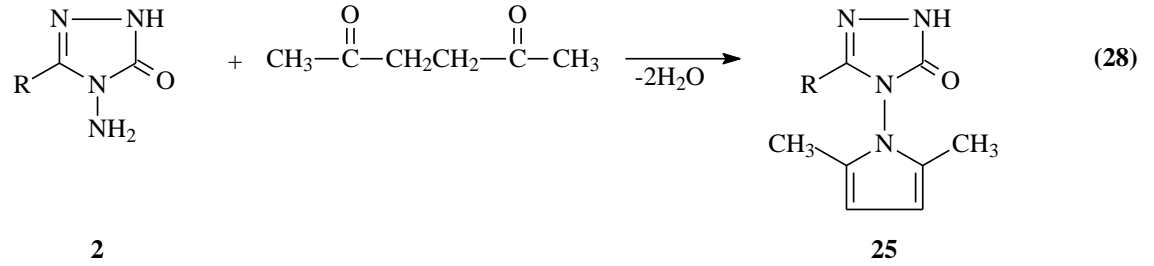
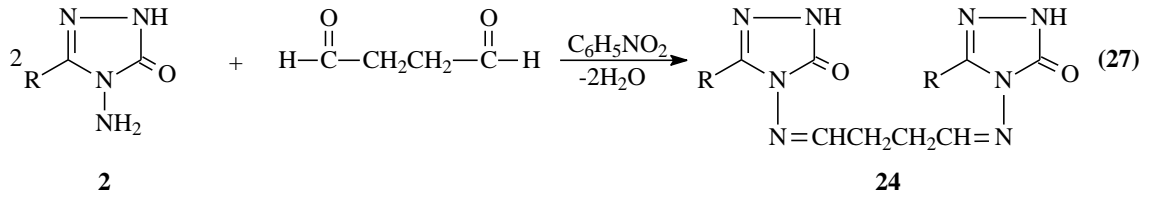
Denklem 3 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 4 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on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



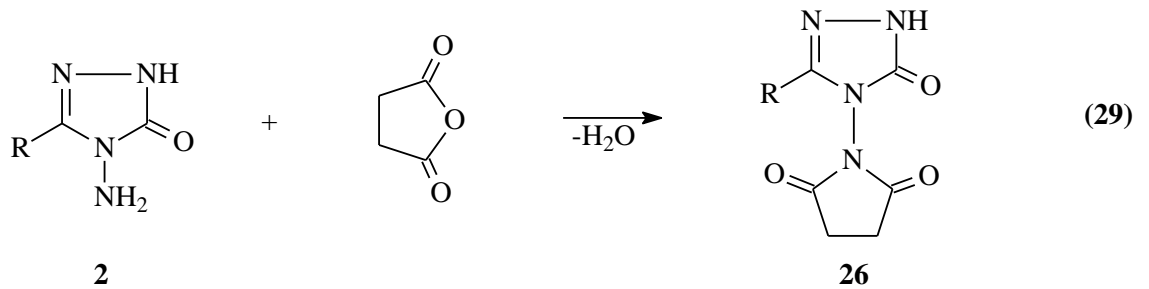


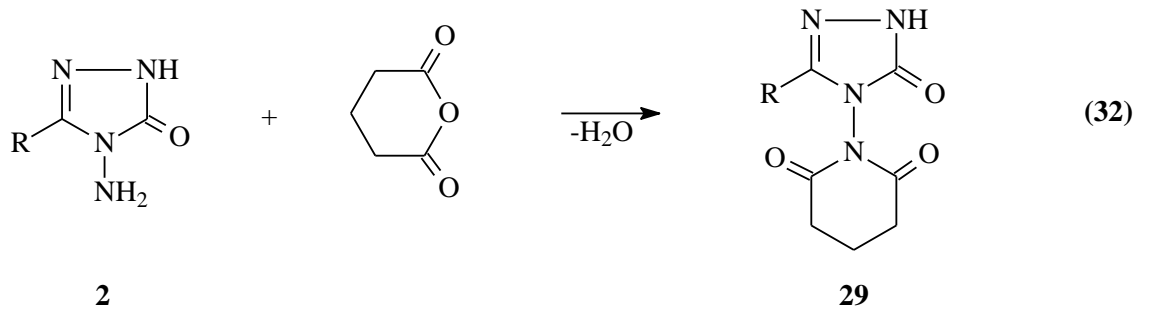
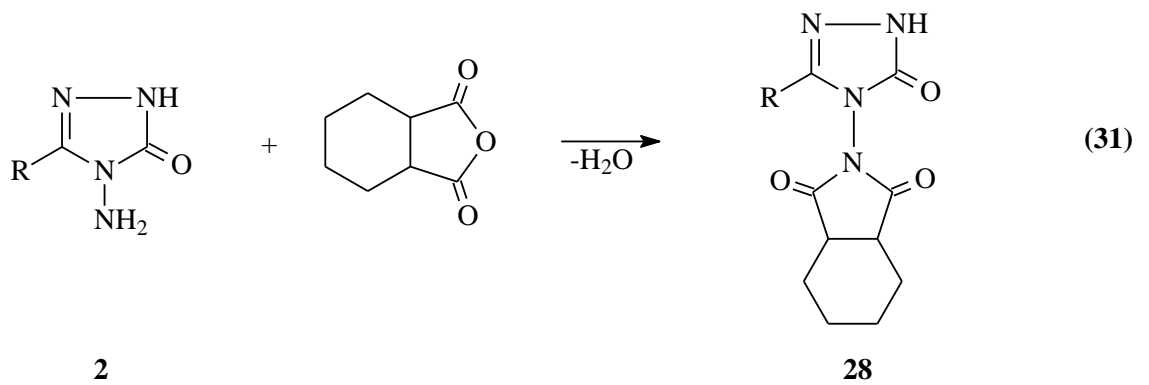
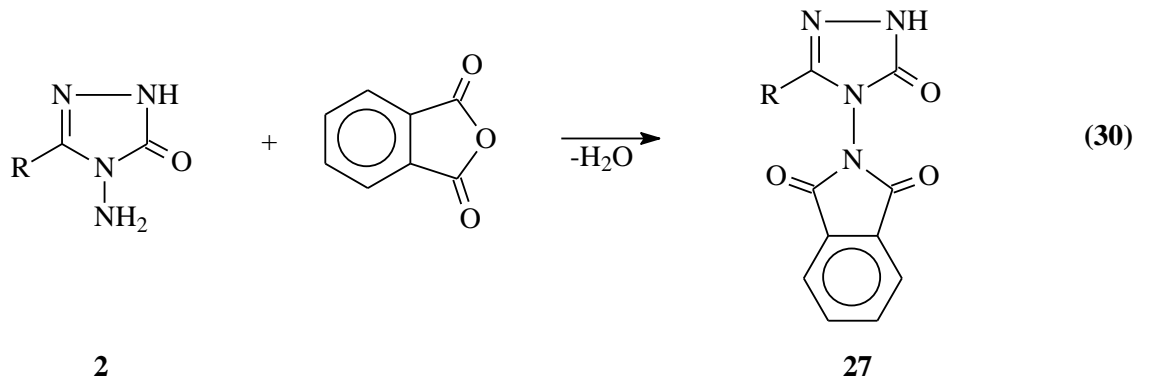
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (23) ve nötral ortamda (nitrobenzen) N,N'-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (24) 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 (25) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklemler 26-28) [23, 24].



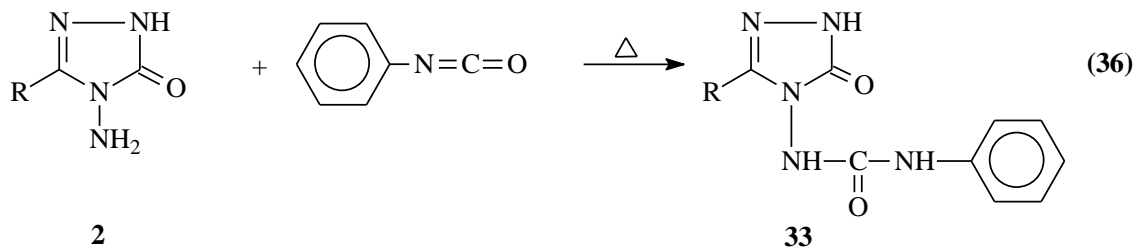
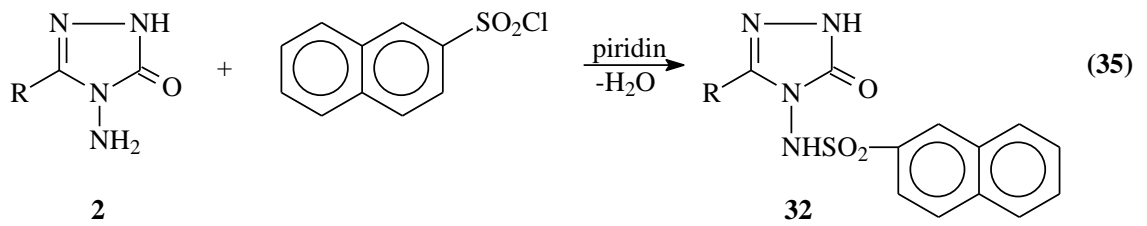
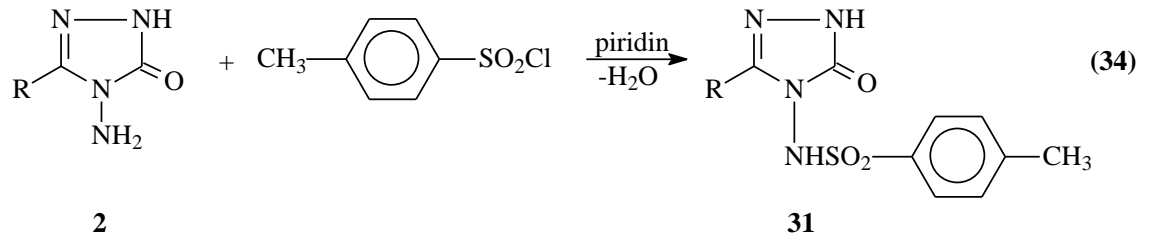
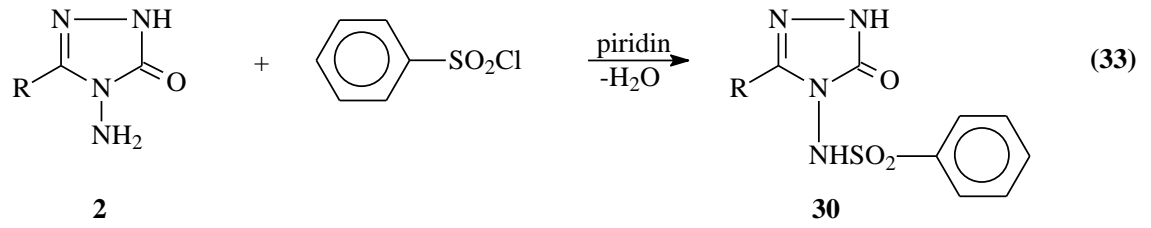


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 2 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid ve glutarik anhidrid ile muamelesinden N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla, 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (26), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (27), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (28) ve 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (29) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 29-32) [4, 25-27].

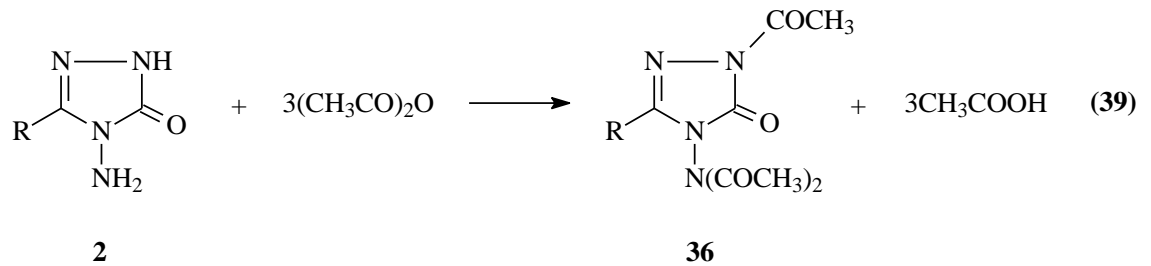
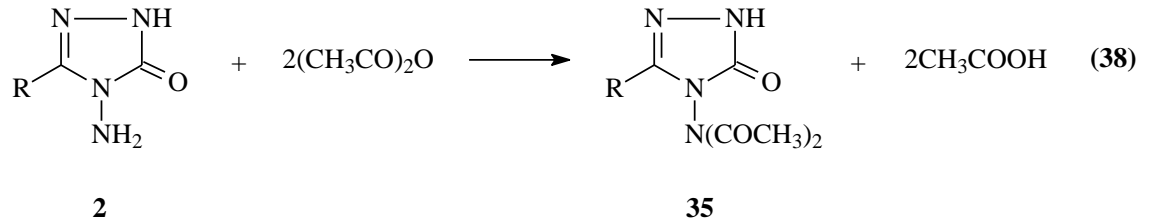
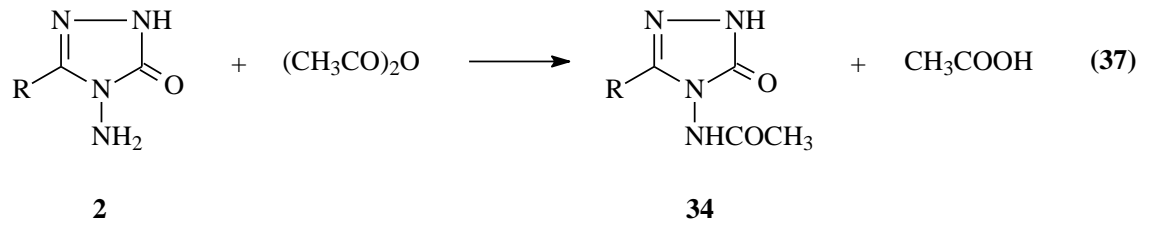




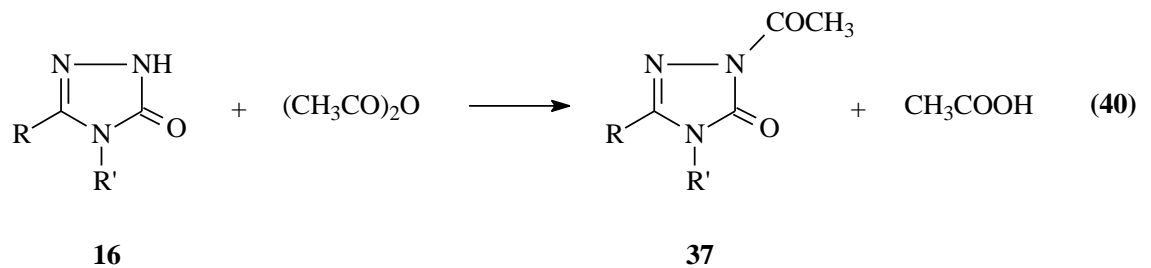
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, 4-toluensulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (30), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (31) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (32) bileşik-leri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 33-35) [28]. Diğer bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin fenilizosiyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 33 tipi substitue üre türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 36) [29].



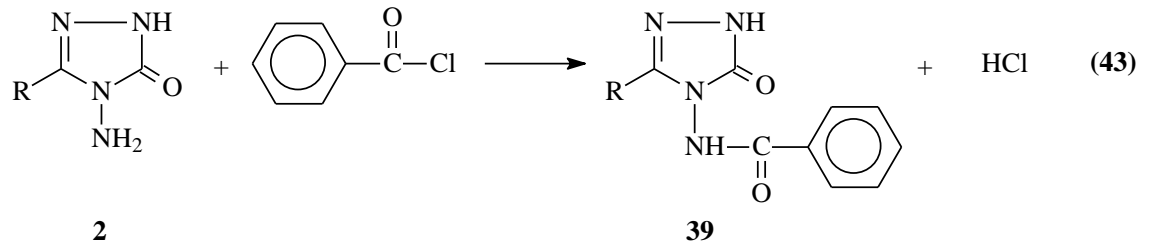
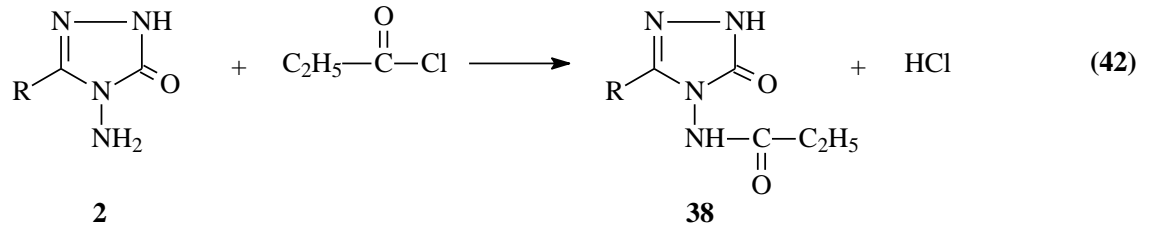
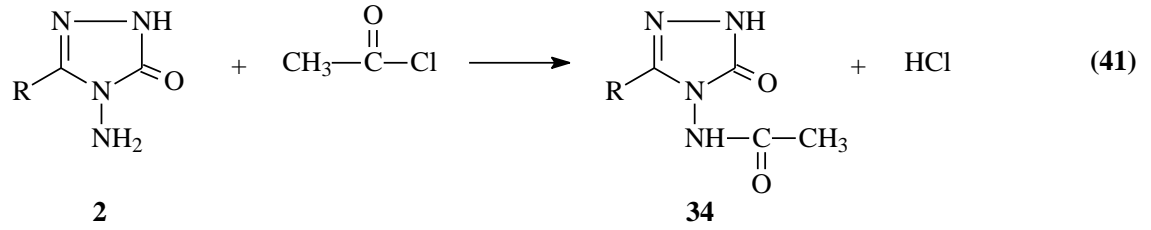
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 34 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 35 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 36 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 37-39) [5, 7].

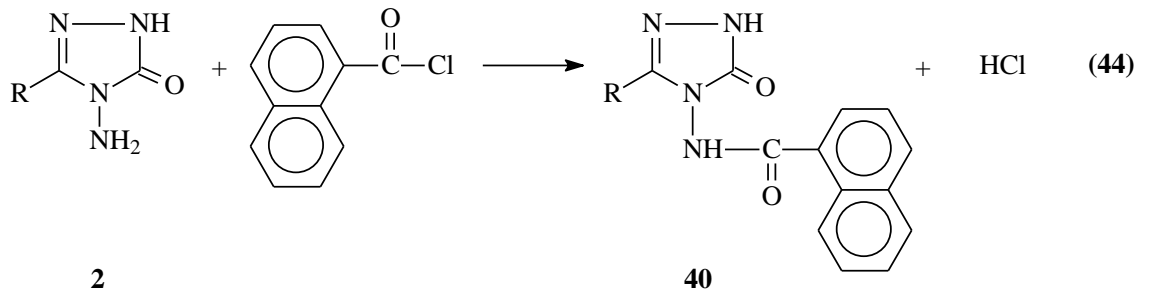


4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 16 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 37 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 40) [21, 30].

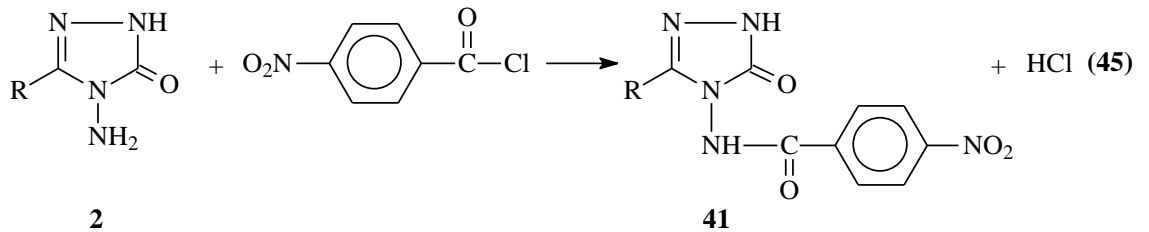


2 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 34 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 38 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 39 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 40 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 41-44) [31].

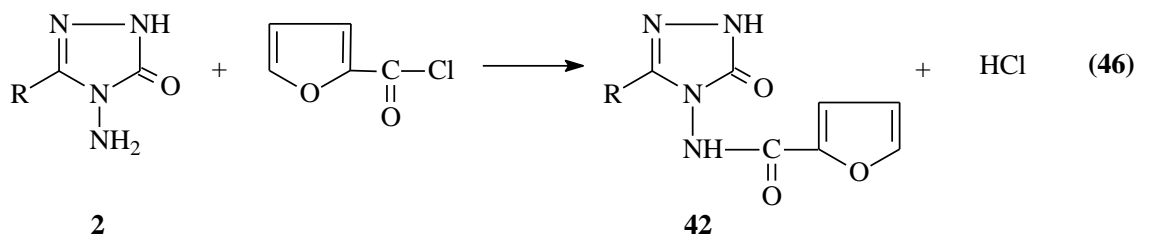


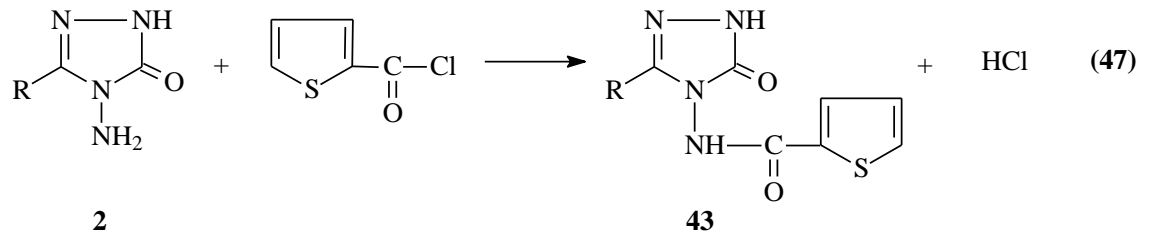


Bir başka çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 41 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 45) [32].

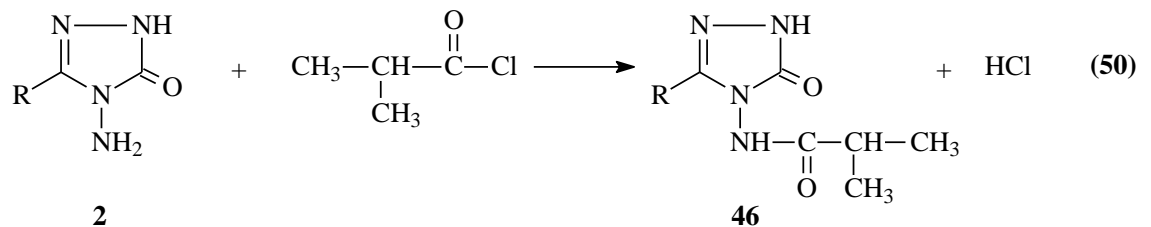
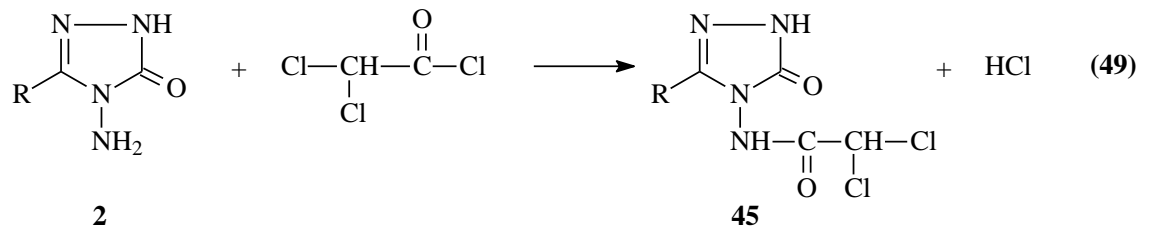
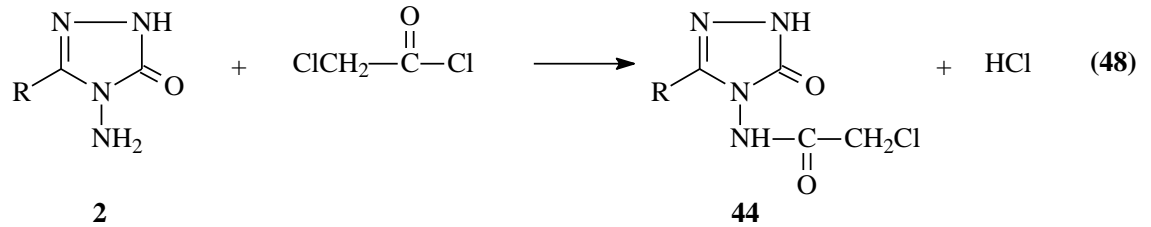


Son yıllarda 2 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 42 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 43 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 46 ve 47) [33, 34].



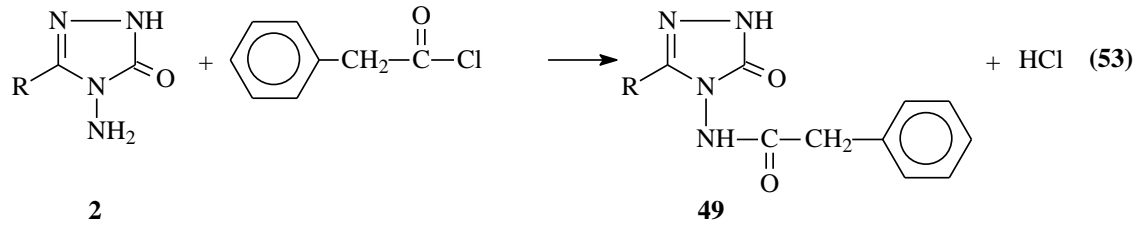
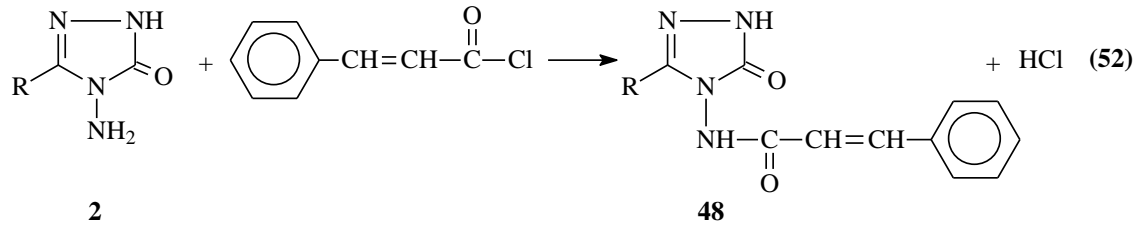
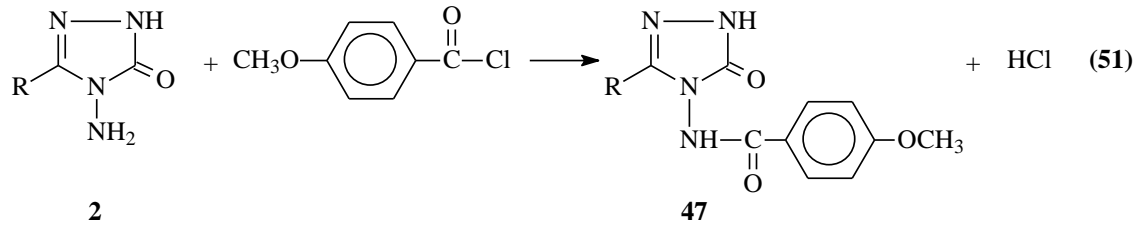


Benzer bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 48-50) [35].



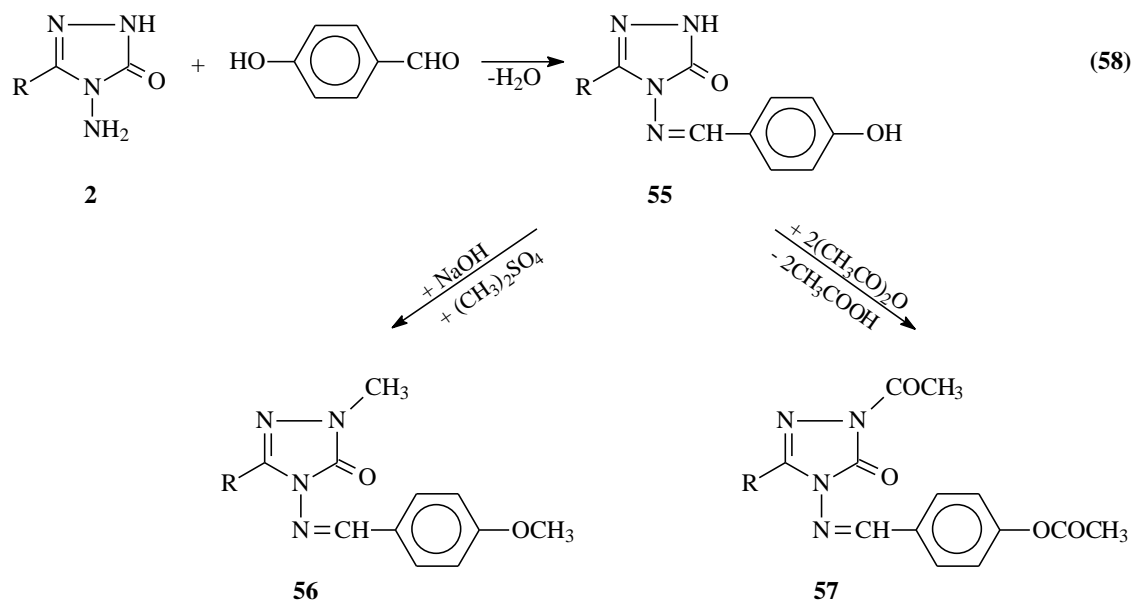
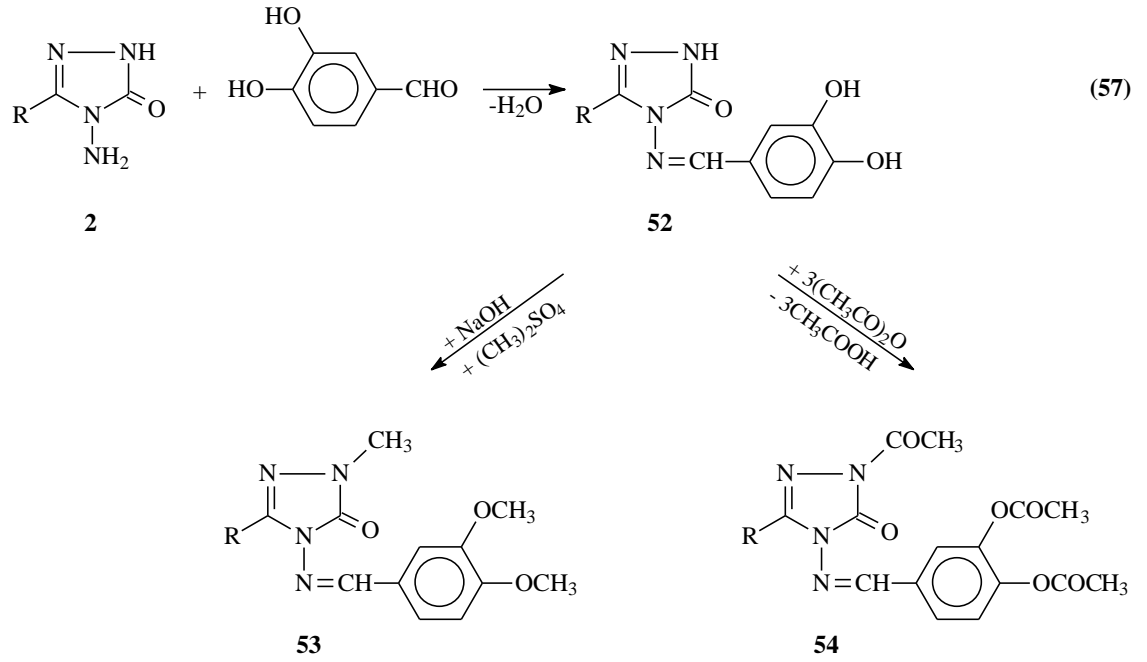
Çok yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 47 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-

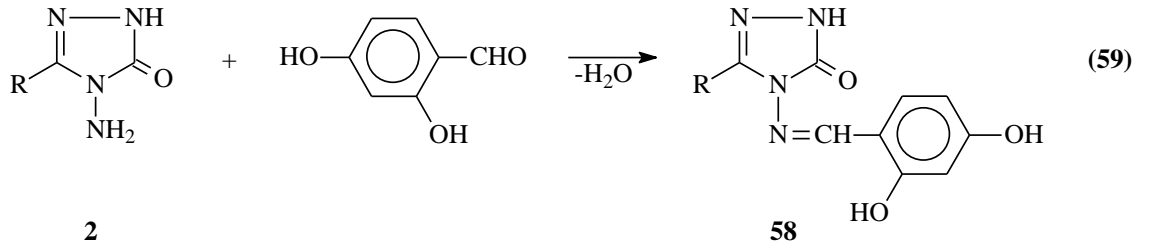
metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 51) [33, 36]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin sinneroil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 48 ve 49 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 52 ve 53) [33, 37].



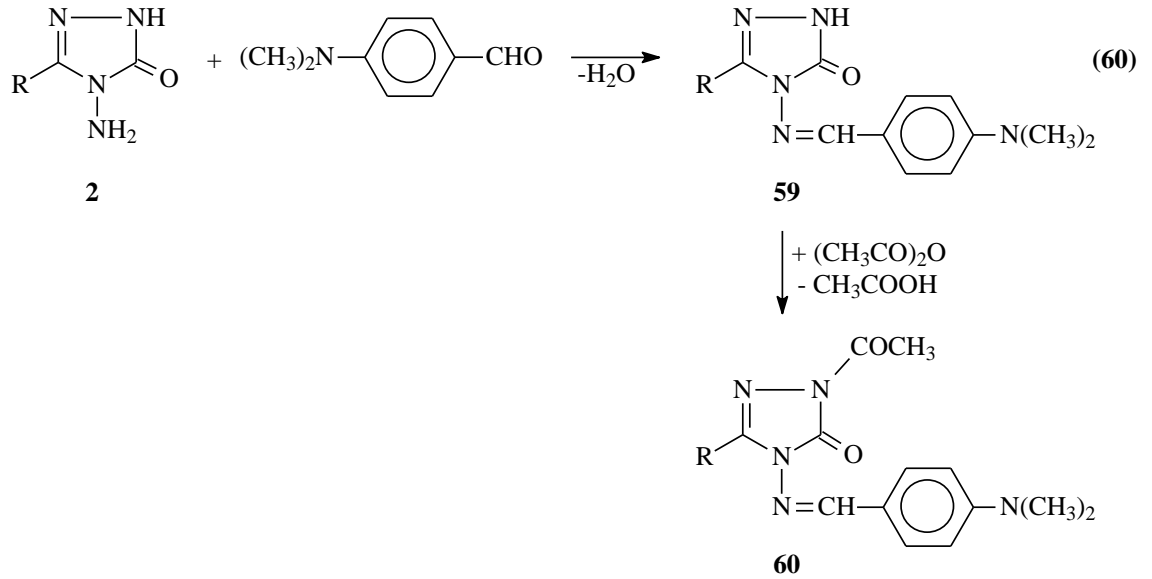
Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (50) elde edilmiştir (Denklem 54) [38, 39]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 51 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 55) [40].

antioksidan özellikleri incelenmiştir [43]. Bu çalışmada ayrıca 55 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 58). Son çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 58 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 59) [44].



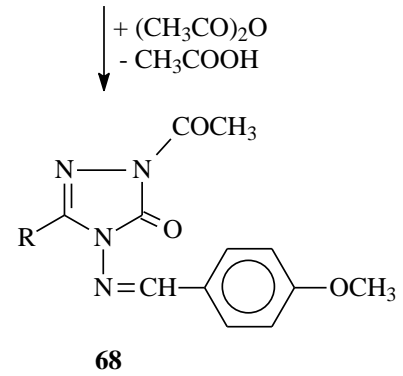
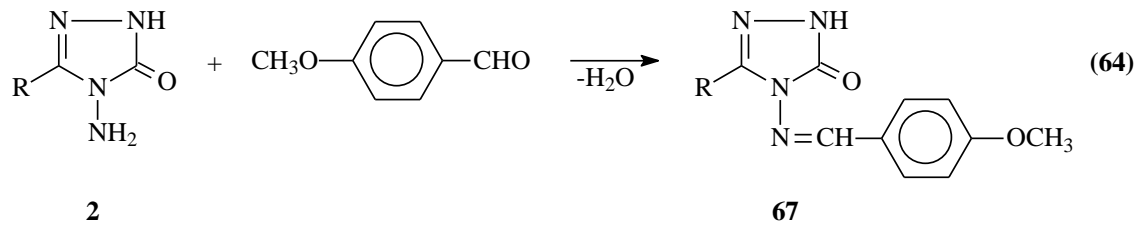
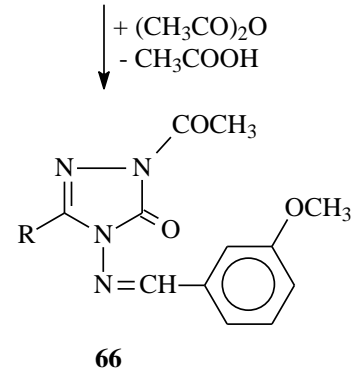
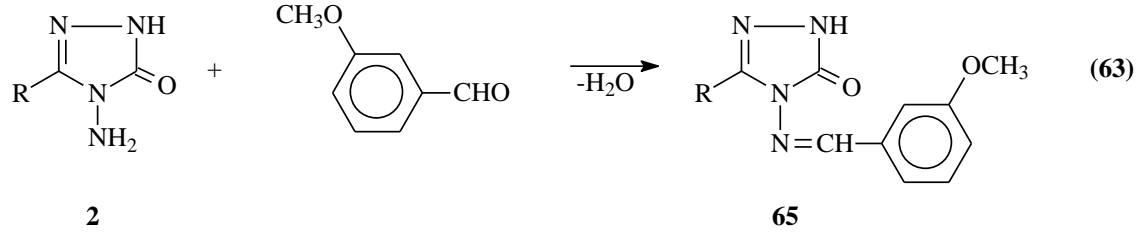


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 59 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 59 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (60) elde edilmiştir (Denklem 60) [30].



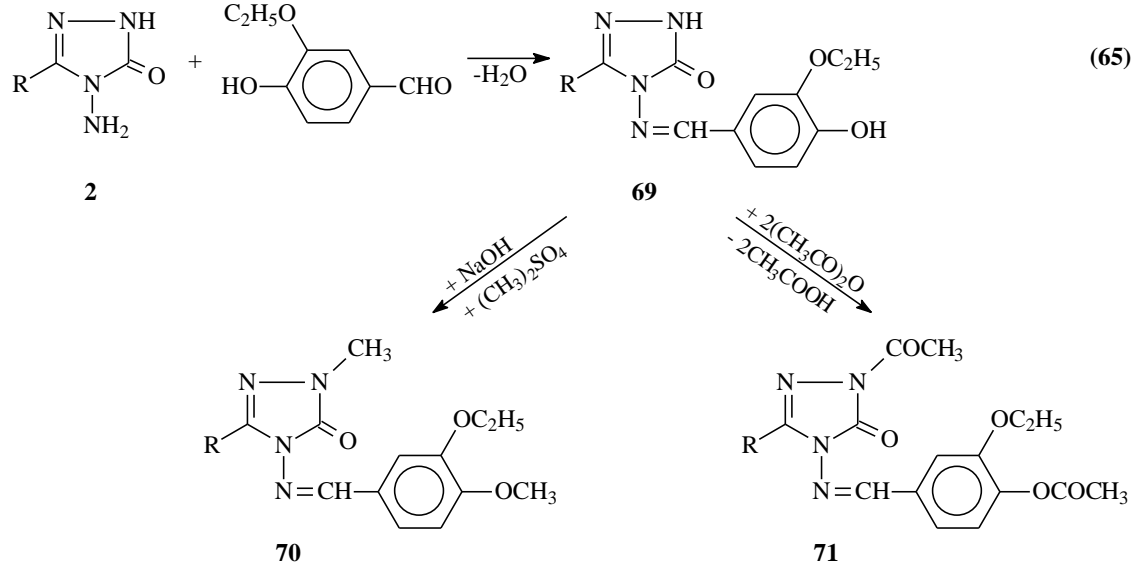
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (61) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (63) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 62 ve 64 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir.

potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (66 ve 68) elde edilmiştir (Denklemler 63 ve 64) [47].

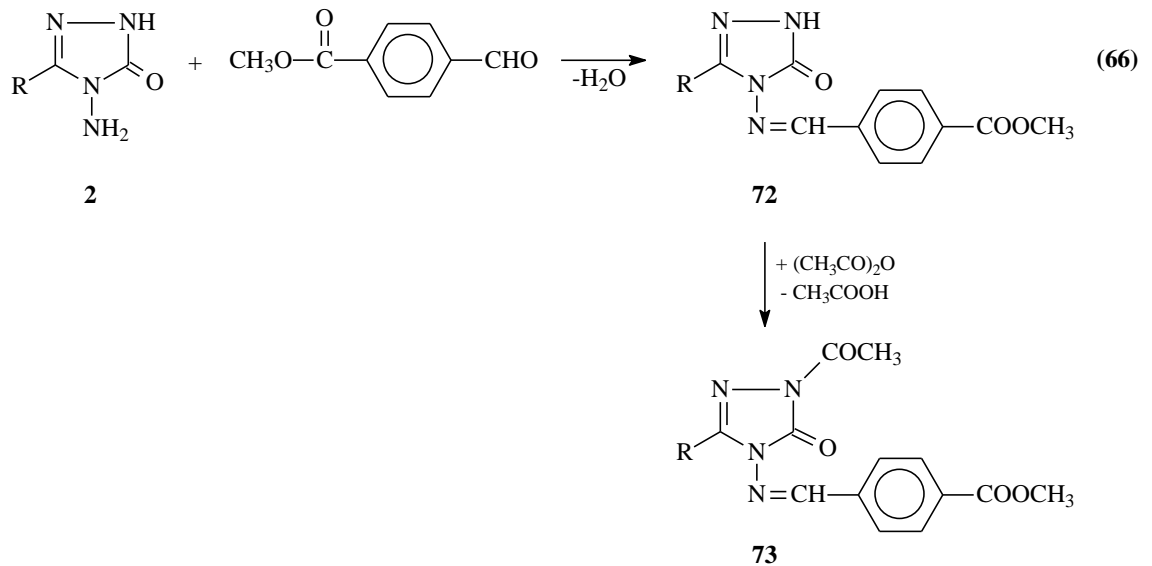


Bir başka benzer çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (69) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde pK_a

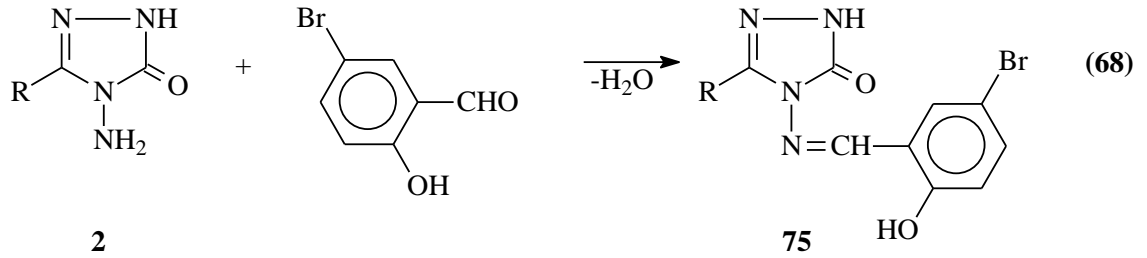
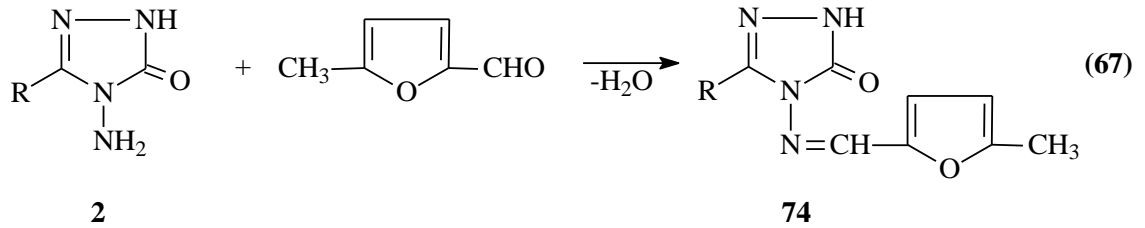
değerleri tayin edilmiş, N- ve O-metil (70) ile N- ve O-asetil (71) türevleri elde edilmiştir (Denklem 65) [48].



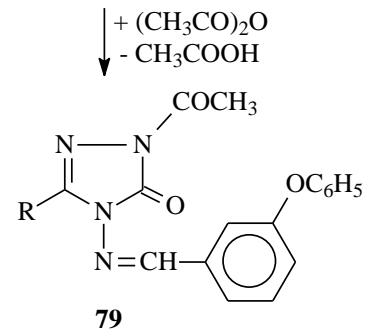
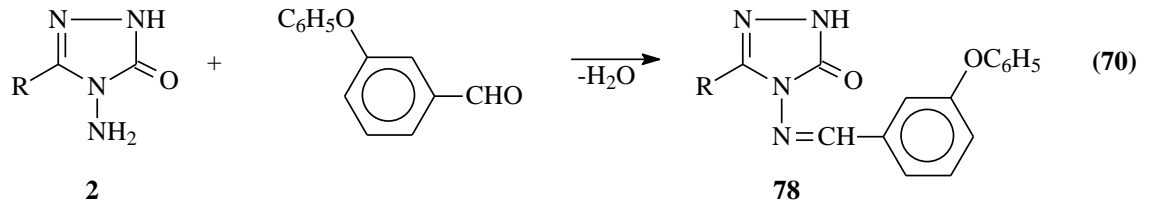
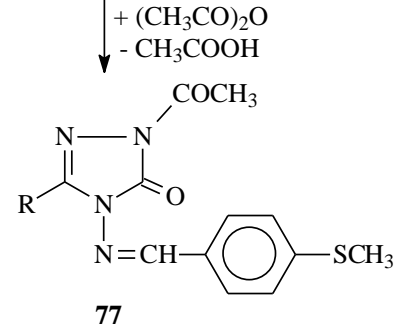
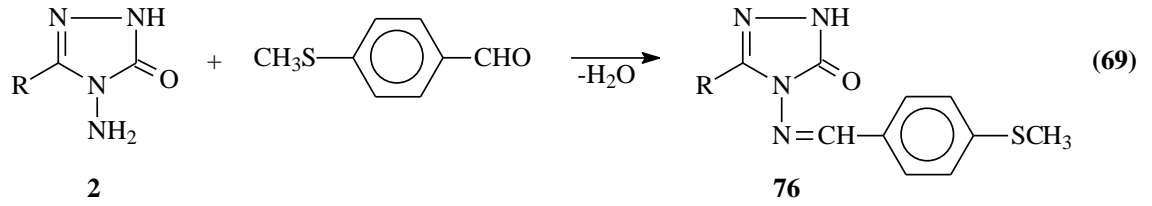
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 72 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve N-asetil türevleri (73) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 66) [49, 50].



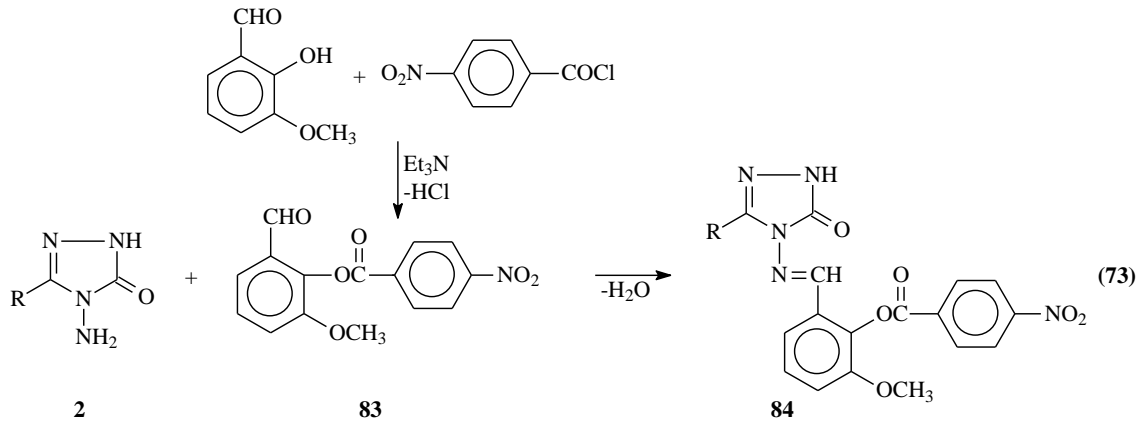
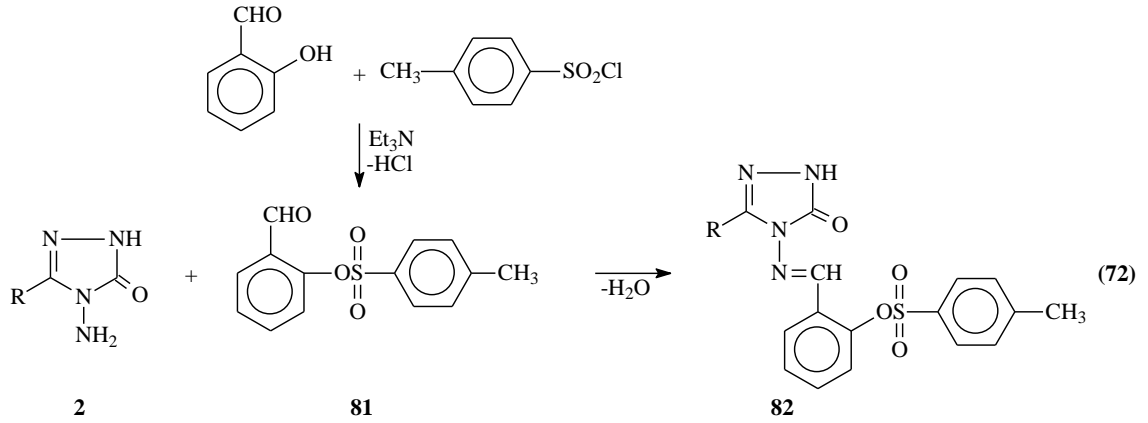
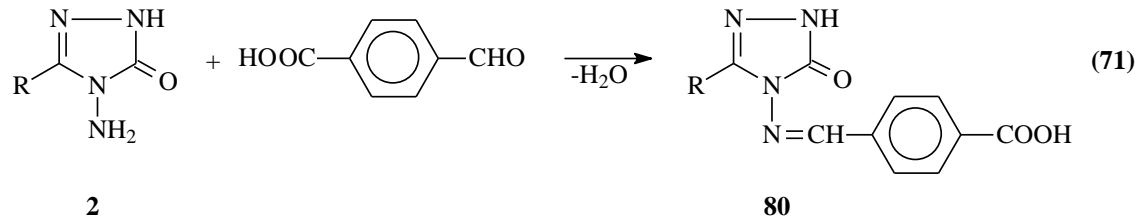
Yine ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 74 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [51], diğerinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (75) bileşikleri elde edilmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 67 ve 68) [52, 53].



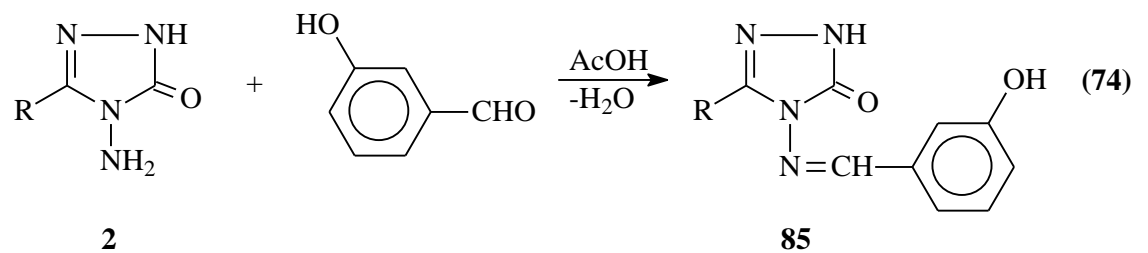
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada 50 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (76) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 77 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 76 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 69) [54]. Diğer çalışmada ise 78 tipi bileşikler, 2 bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 79 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 78 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 70) [55].



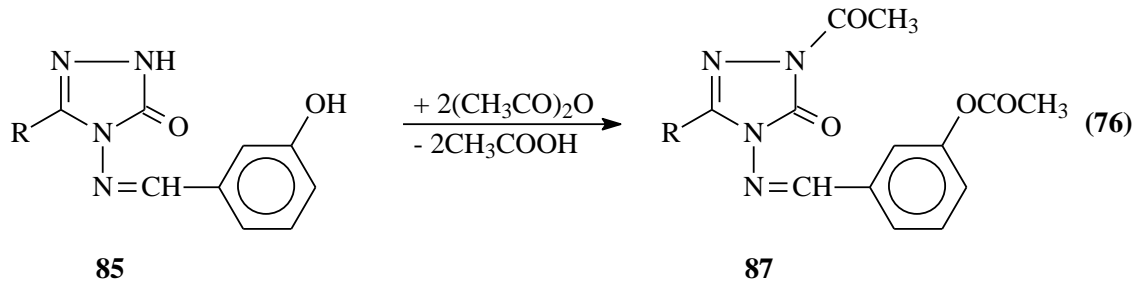
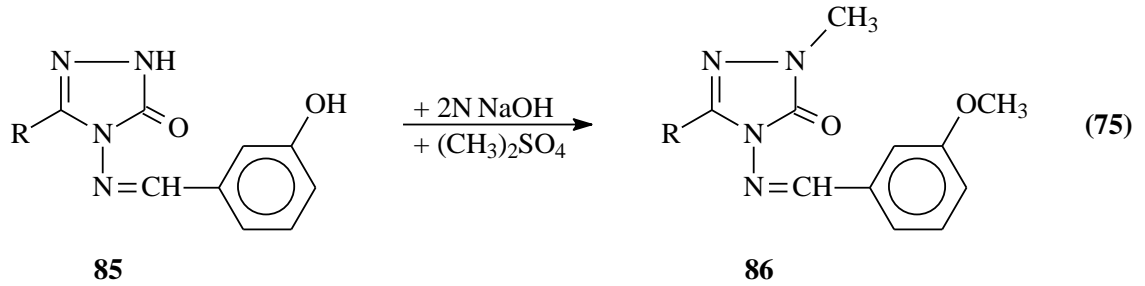
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-karboksi-benzaldehyd [56], 2-(p-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd [57] ve 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehyd [58] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (80), 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (82) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 71-73). Son iki çalışmada 81 ve 83 tipi benzaldehyd türevleri elde edilerek 2 tipi bileşiklerle reaksiyona sokulmuştur. Bu çalışmalarda ayrıca, 80 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 82 ve 84 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.



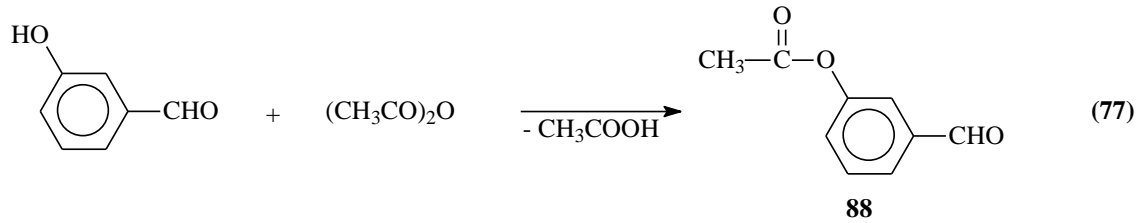
Ayrıca 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 85 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 74) [59].

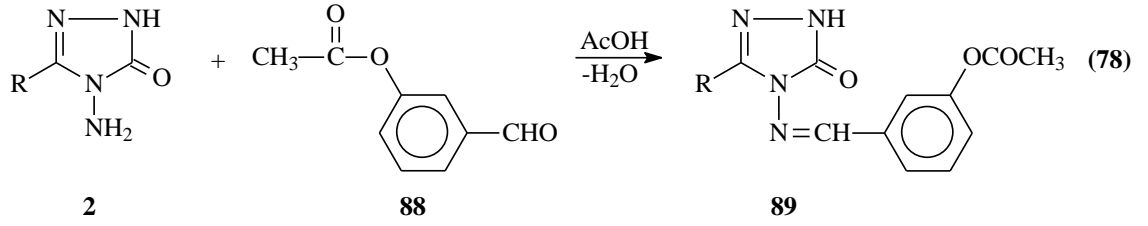


Çalışmada sentezlenen 85 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ile muamele edilerek 86 tipi N- ve O-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 75). Ayrıca, 85 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 87 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 76) [59].

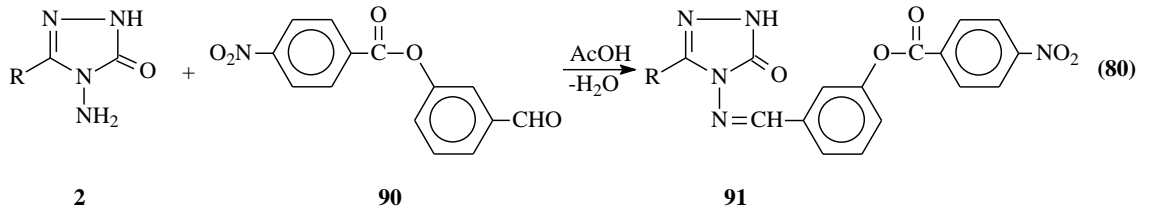
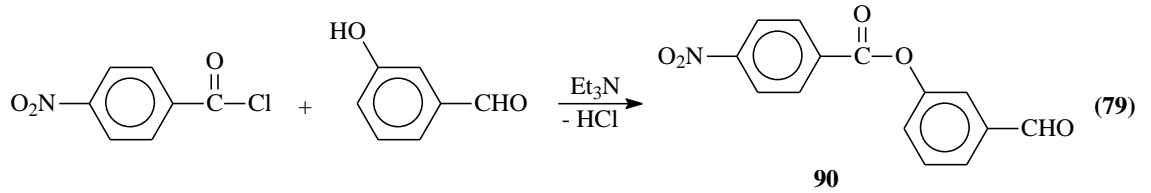


Aynı çalışmanın bir diğer bölümünde 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (88) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 89 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 77 ve 78) [59].

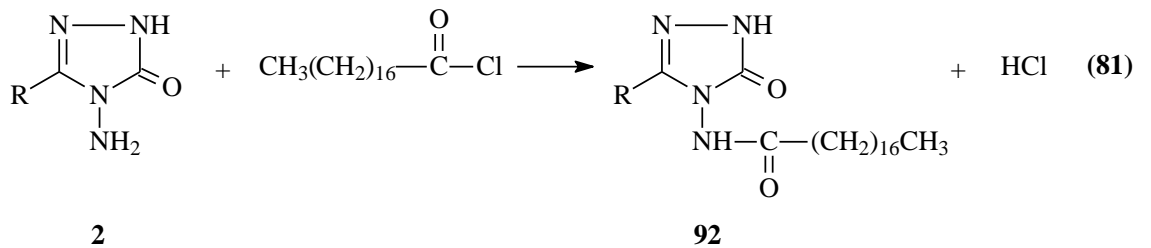




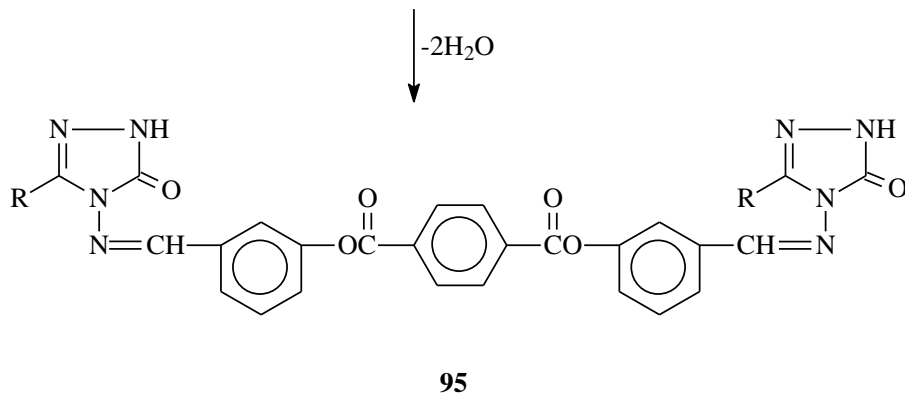
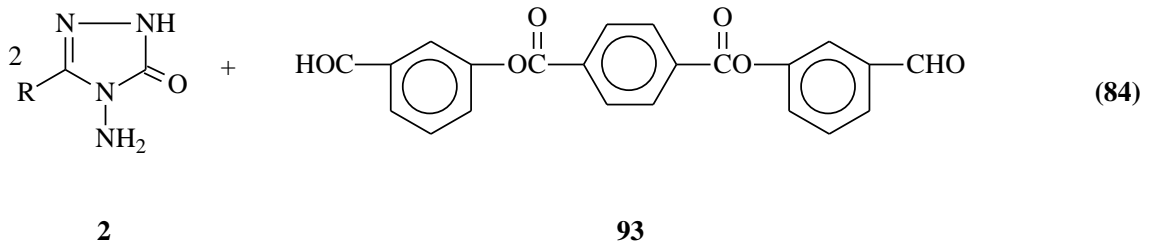
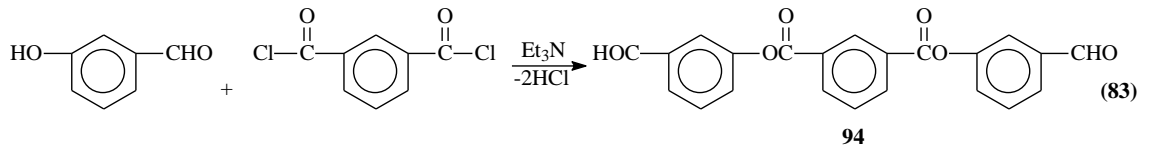
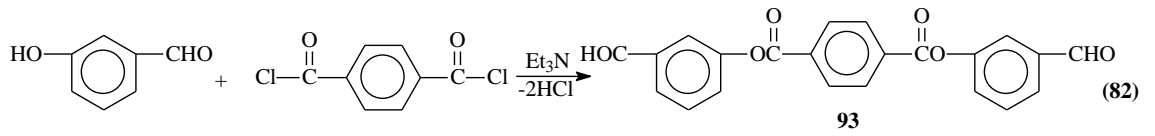
Bir diğer çalışmada ise, 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 79) 90 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 91 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 80) [59, 60].

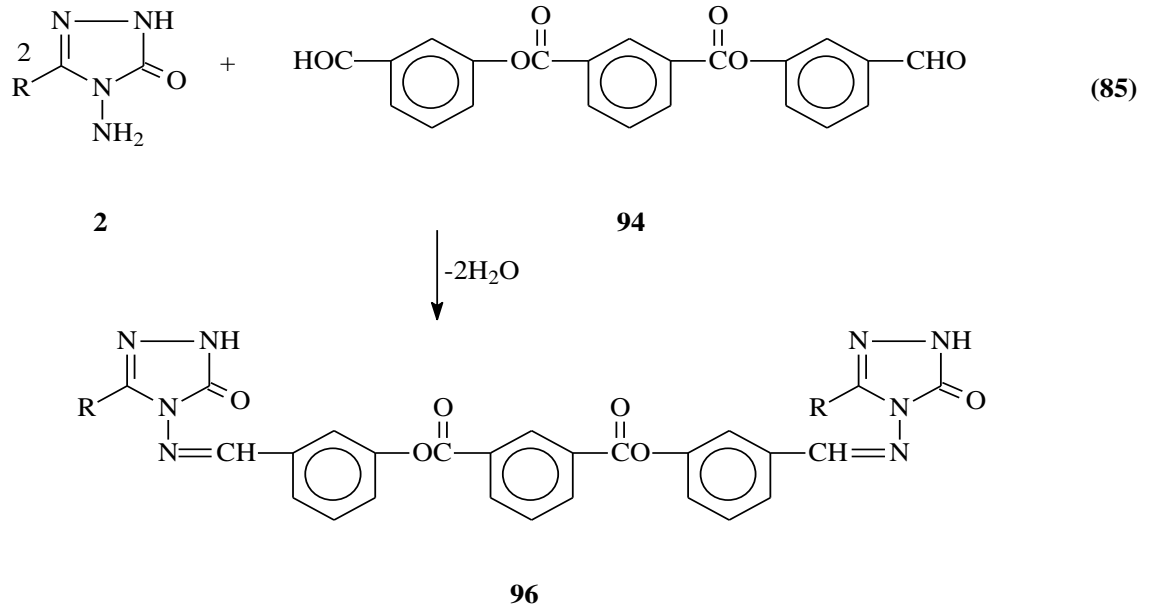


2 Tipi bileşiklerin n-oktadekanoil klorür (stearoil klorür) ile açillendirme reaksiyonu da incelenmiş ve 92 tipi 3-alkil(aril)-4-(n-oktadekanoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 81) [59].

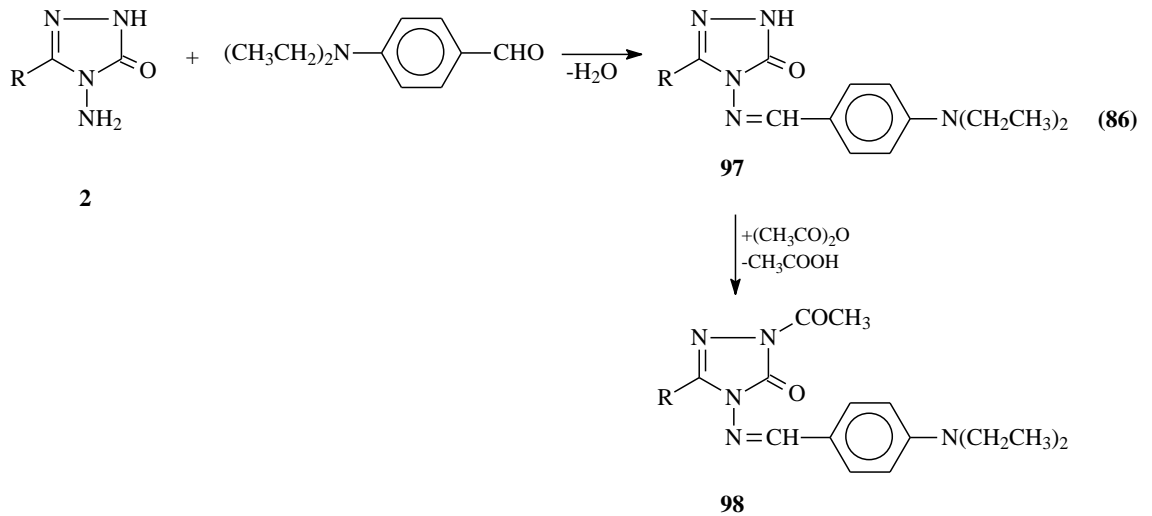


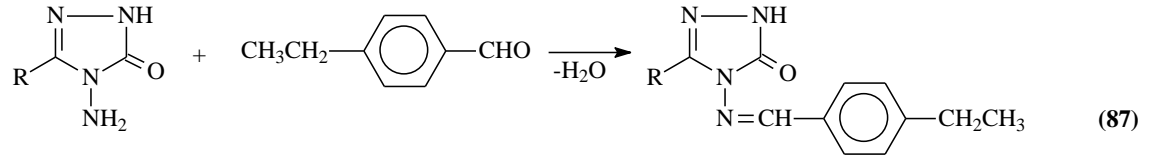
Son yıllarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile Denklem 82 ve 83 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (93) ve di-(3-formilfenil) izoftalat (94) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 95 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil tereftalat ve 96 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 82-85) [59, 61].





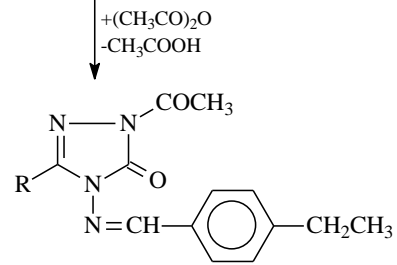
50 Tipi heterosiklik yeni imino bileşiklerinin elde edildiği üç ayrı çalışmada 2 tipi bileşiklerinin 4-dietilaminobenzaldehyd, 4-etilbenzaldehyd ve 4-etoksibenzaldehyd ile reaksiyonlarından sırasıyla, 97 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 99 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 101 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. 97 ve 99 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (98 ve 100) de elde edilmiştir. Her üç çalışma kapsamında sentezlenen 97-101 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 97, 99 ve 101 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek asitlik sabitleri bulunmuştur (Denklem 86-88) [62-65].



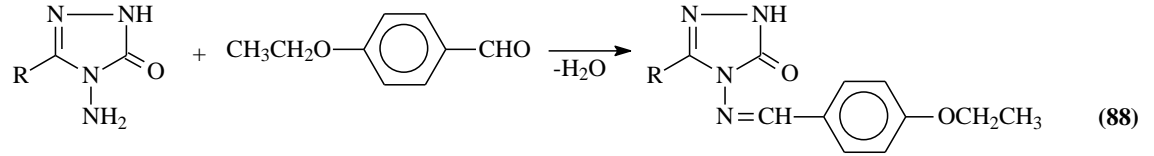


2

99



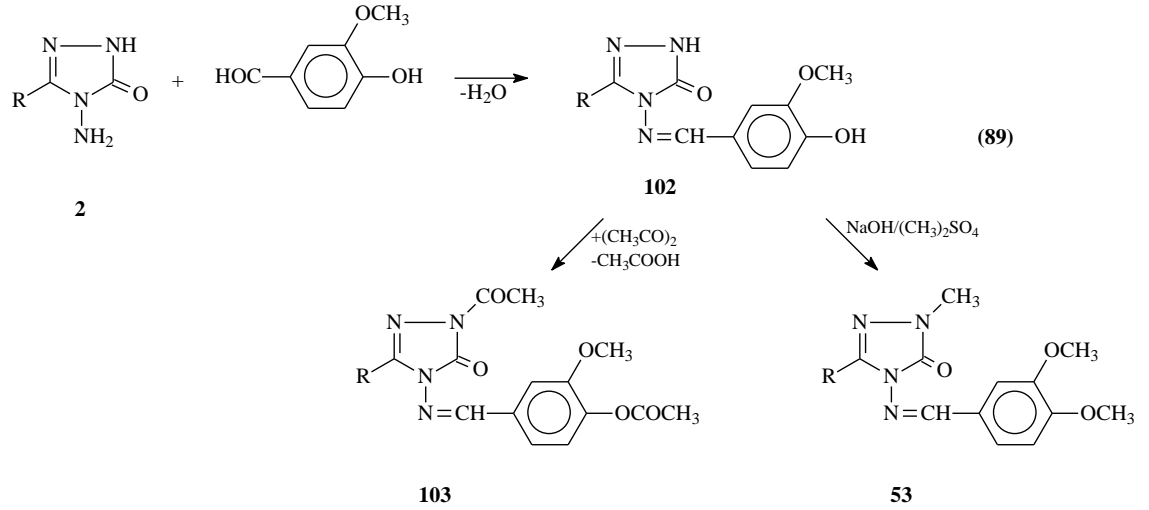
100



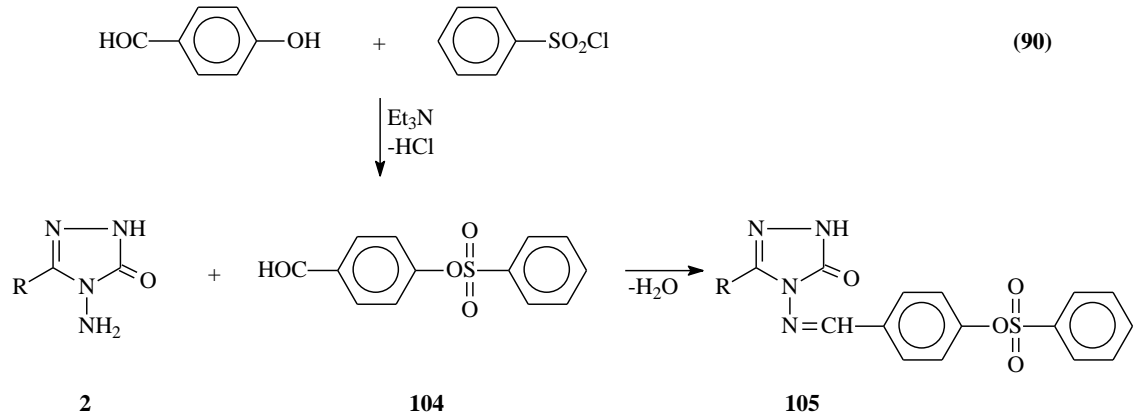
2

101

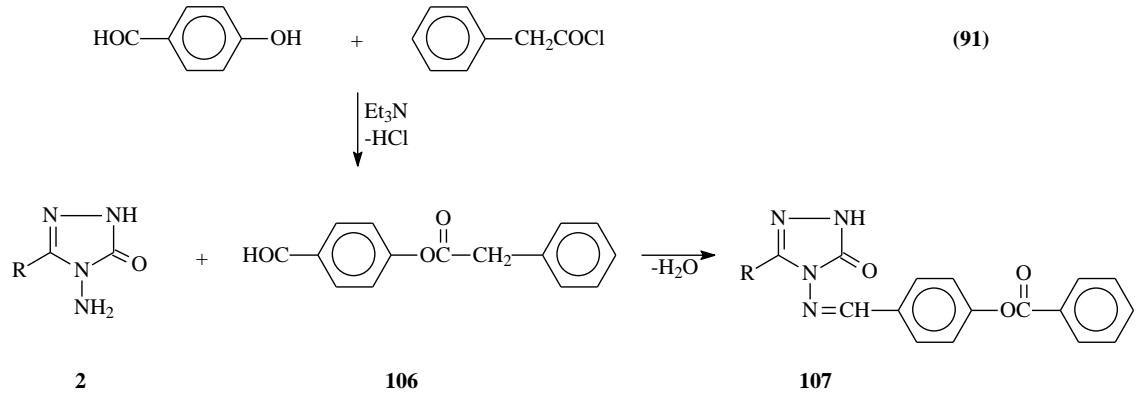
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 102 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 102 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 103 ve 53 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 89). Çalışmada ayrıca, 102 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 [66, 67].



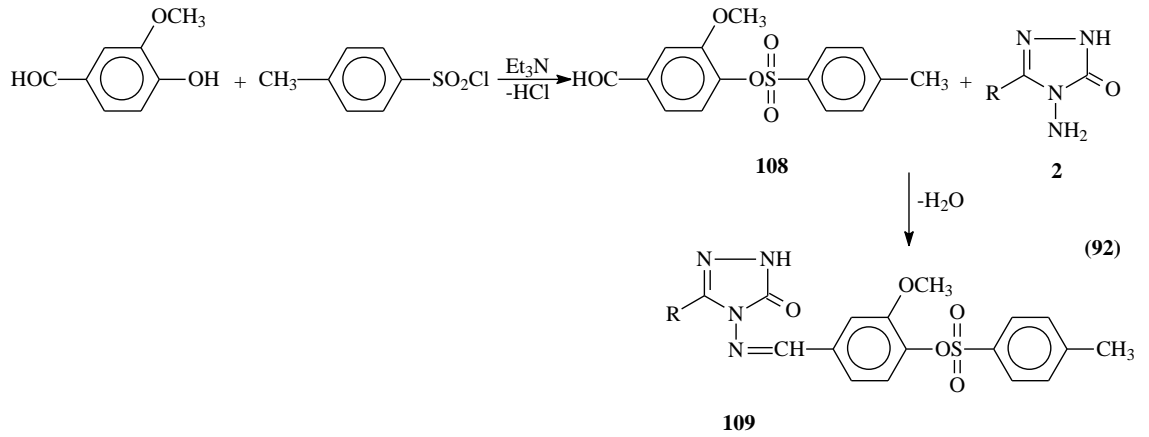
Benzensulfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 104 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 105 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 90). Çalışmada ayrıca 105 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 [68-70].



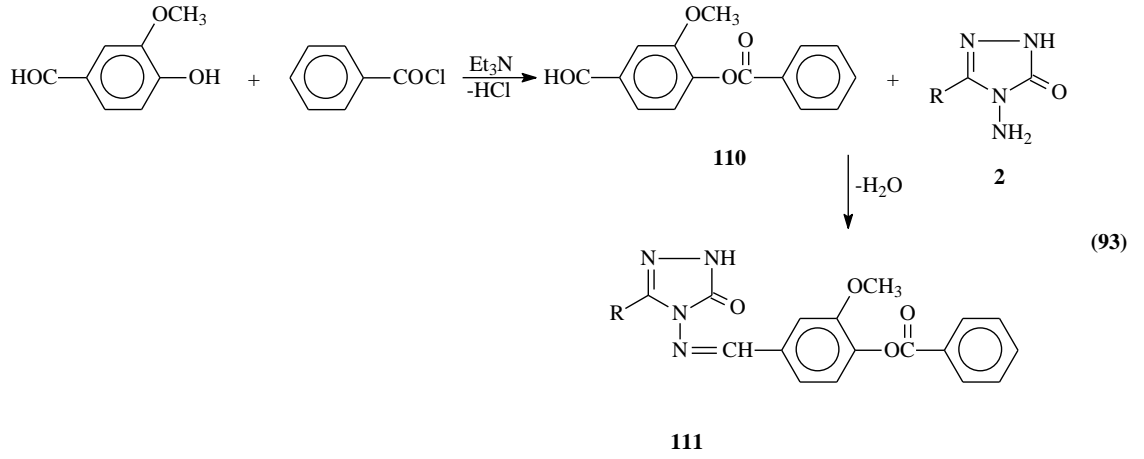
Benzer bir çalışmada ise, trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehidin fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 106 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 107 tipi bileşiklerin in-vitro antioksidan özellikleri yanında susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 91) [71-73].



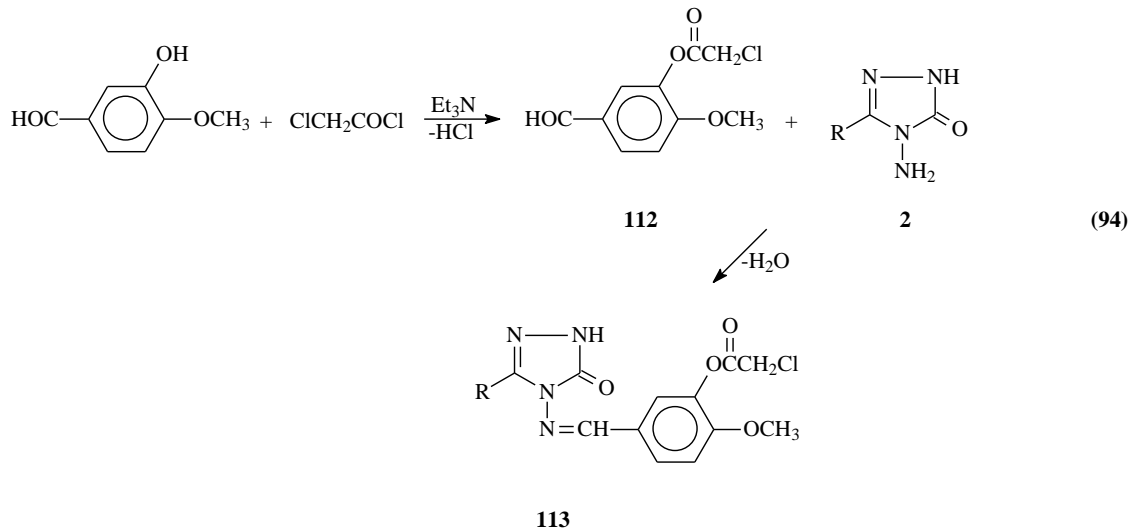
p-Toluensulfonyl klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 108 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 109 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfonyloksibenzilidenamino)]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 92) [74, 75].

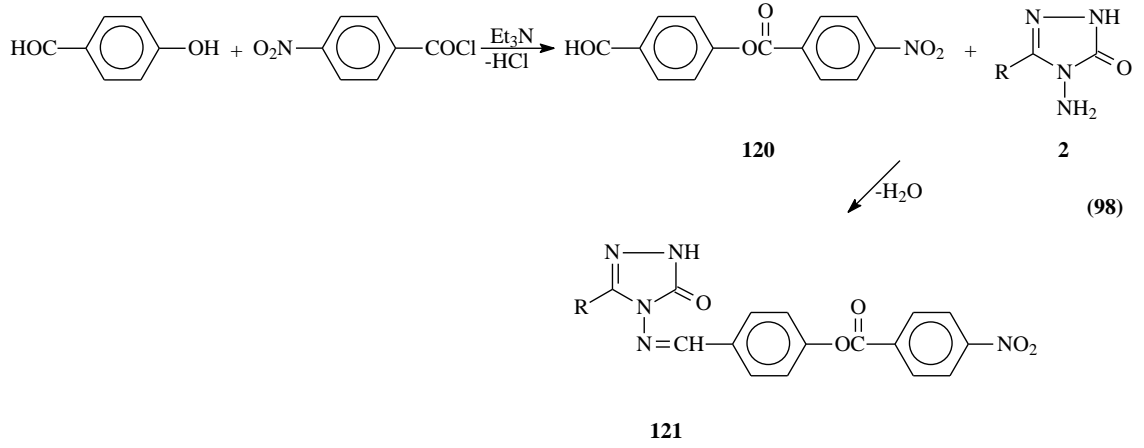
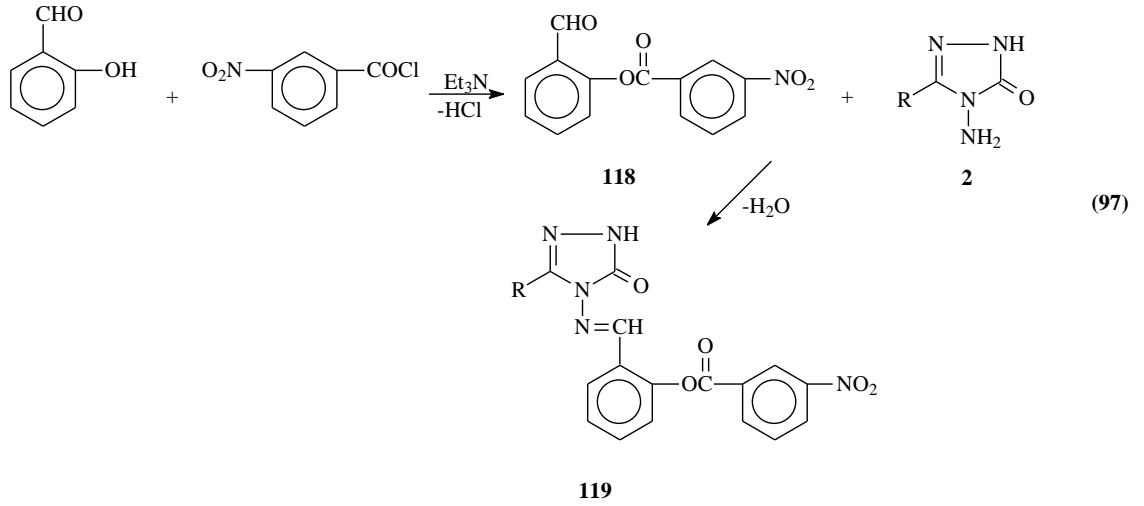


Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda benzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 110 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 111 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 93) [76].

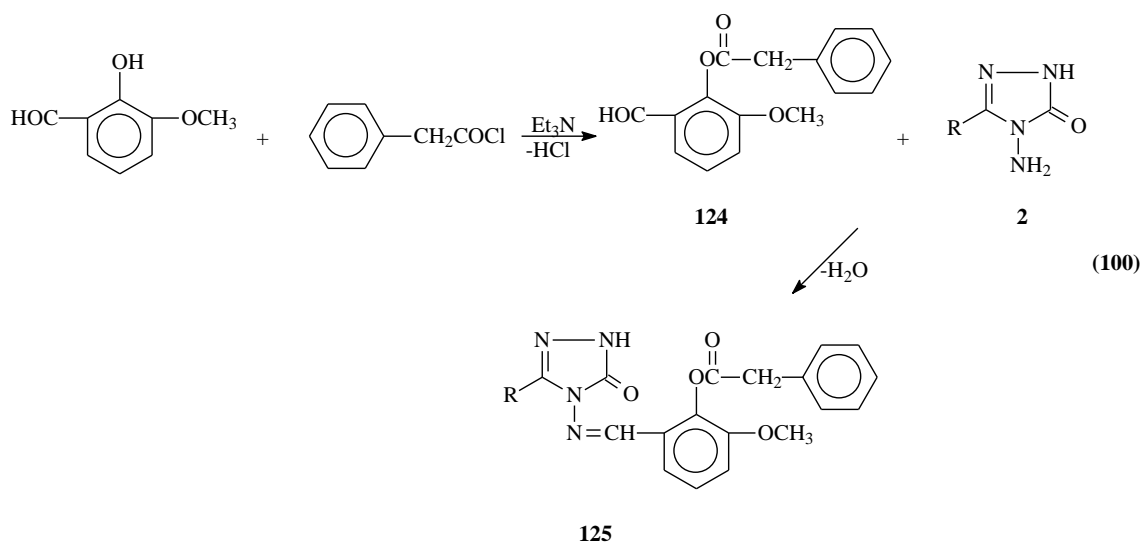
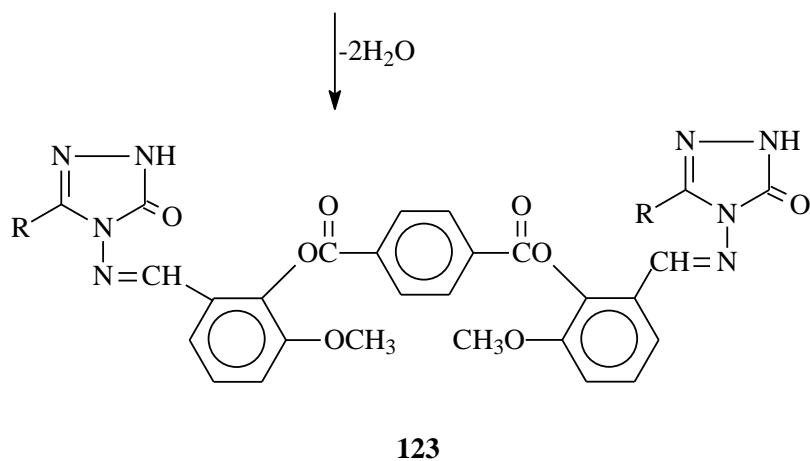
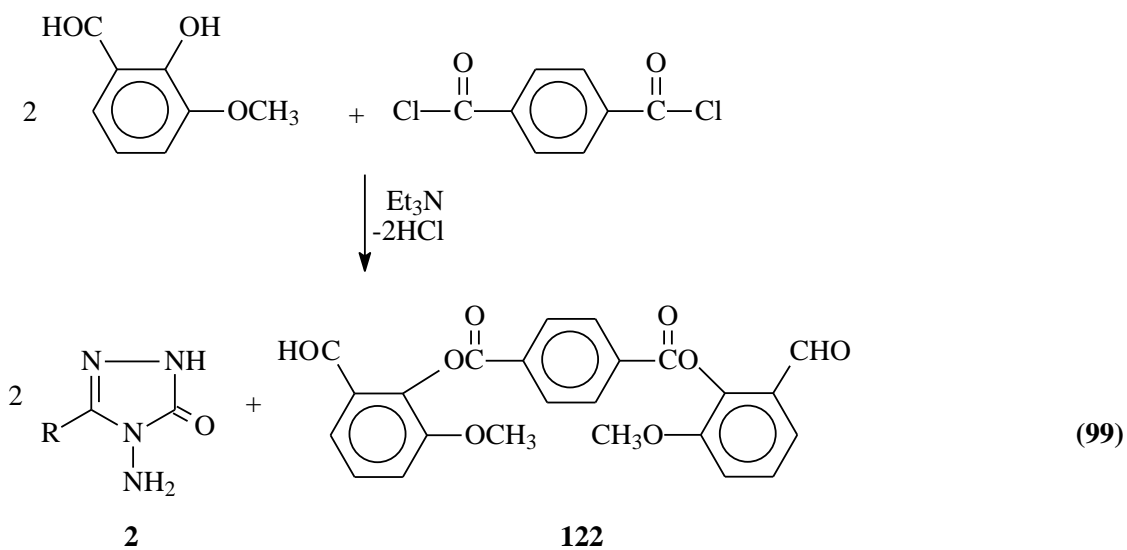


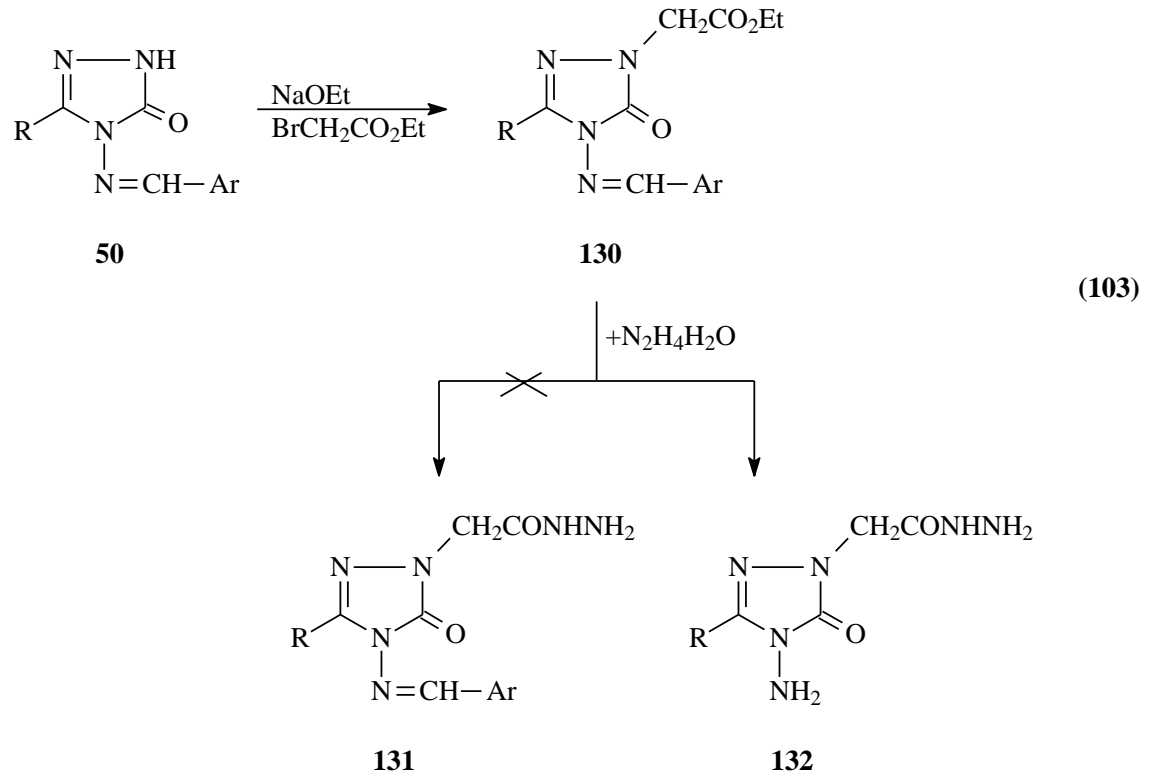
Bir başka çalışmada ise kloroasetil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden 112 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 113 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilen 114 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 115 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 116 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 117 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 94-96) [77-79].



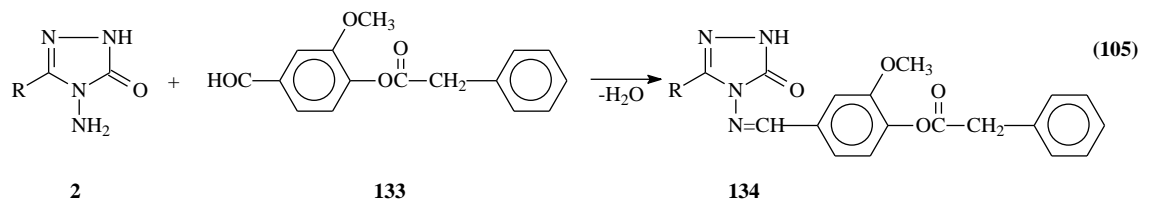
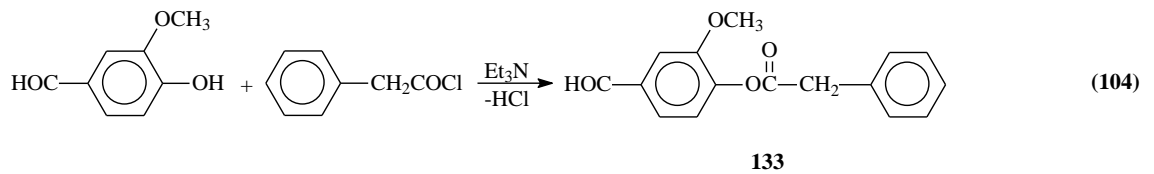


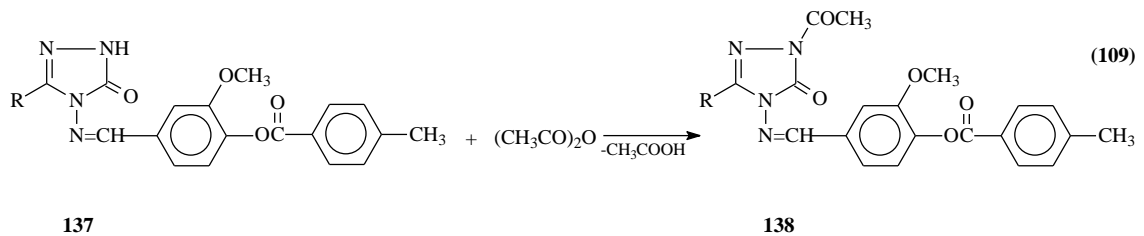
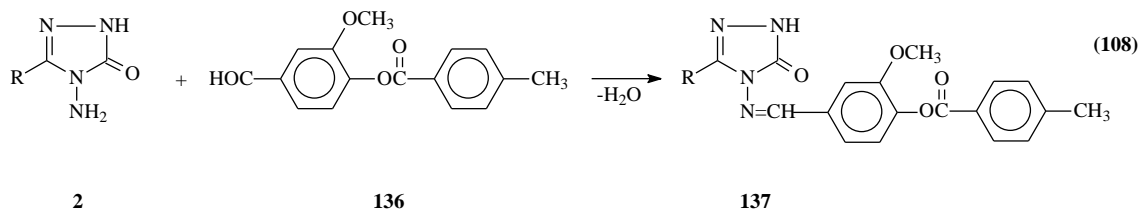
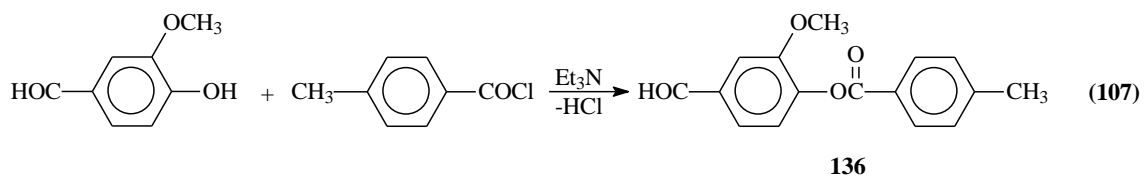
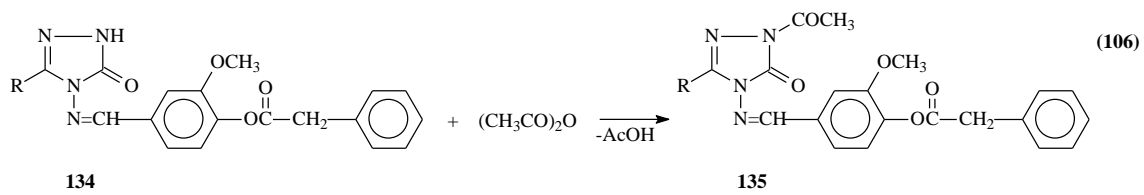
Bir başka çalışmada ise tereftaloil klorürün 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 122 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 123 tipi di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-6-metoksifenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir diğer çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 124 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 125 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-2-(fenilasetoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 99 ve 100) [82, 83].

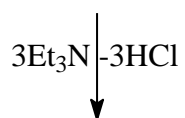
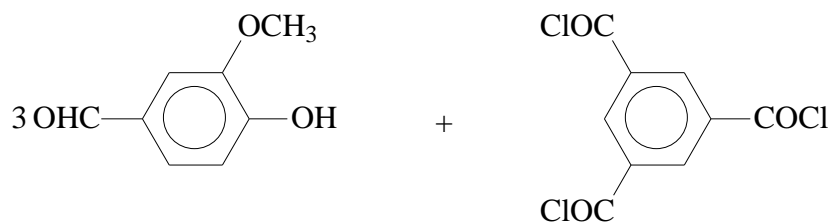




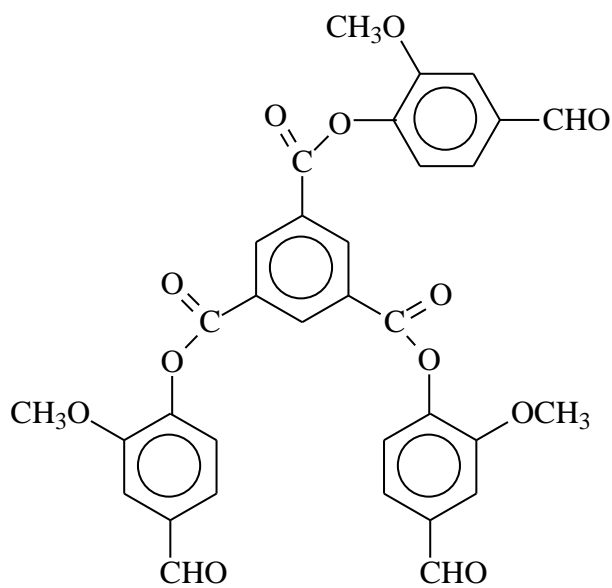
Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin buz banyosunda trietilamin varlığında fenilasetiklorür, p-metilbenzoil klorür ve 1,3,5-benzentrikarbonil klorür ile ayrı ayrı muamelesinden elde edilen sırasıyla 133, 136 ve 139 tipi benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 134, 137 ve 140 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca 134, 137 ve 140 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları da incelenmiş ve 135, 138 ve 141 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 104-112) [88].



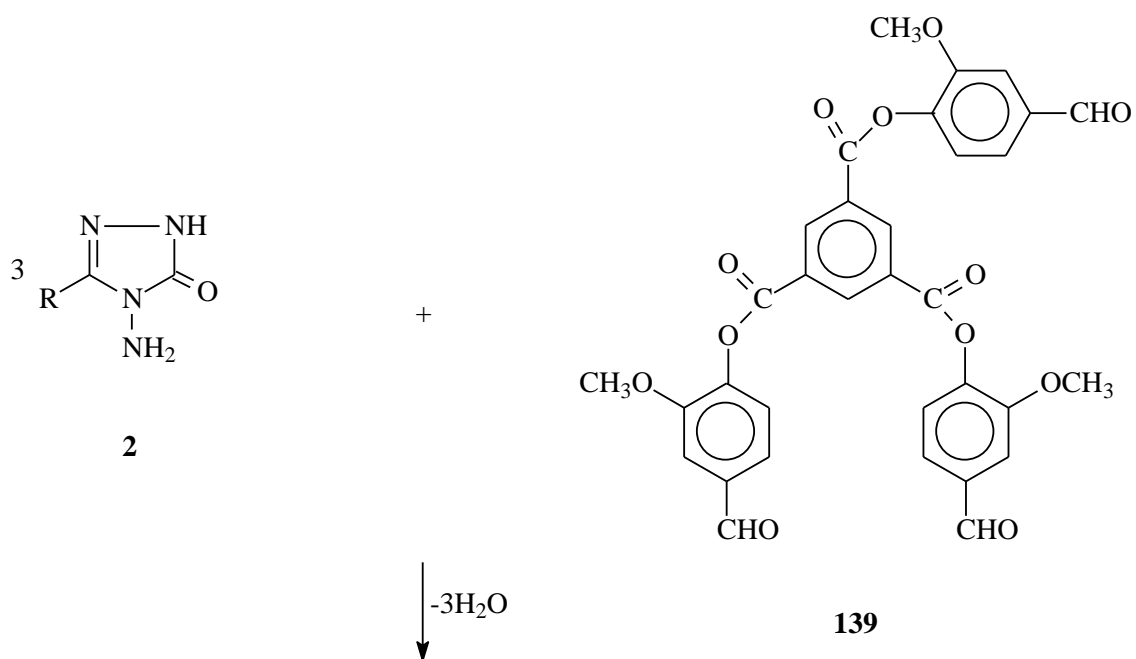




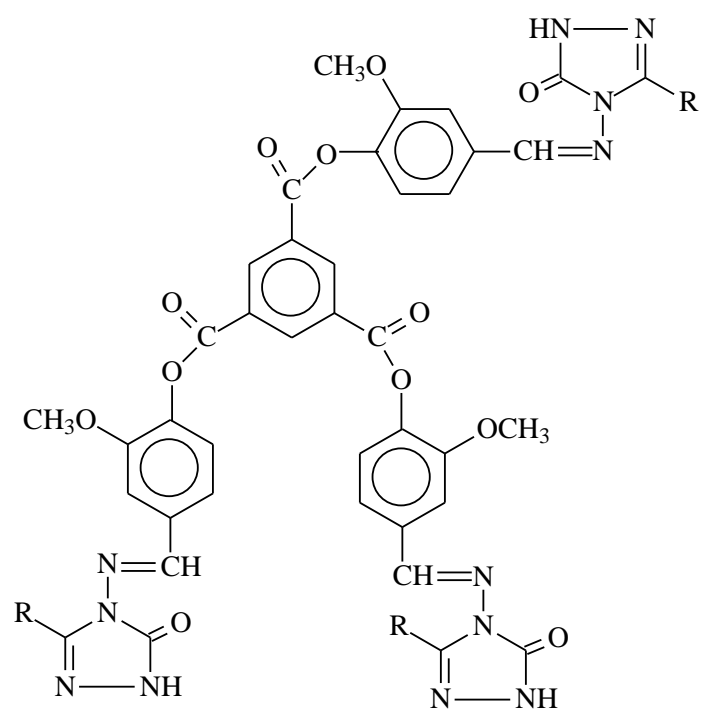
(110)



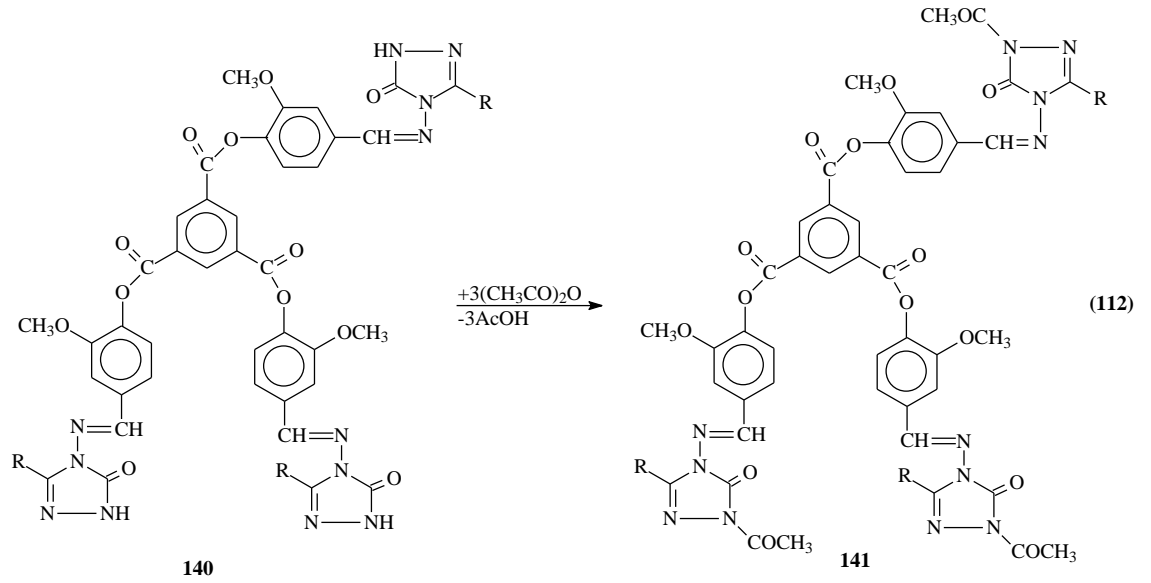
139



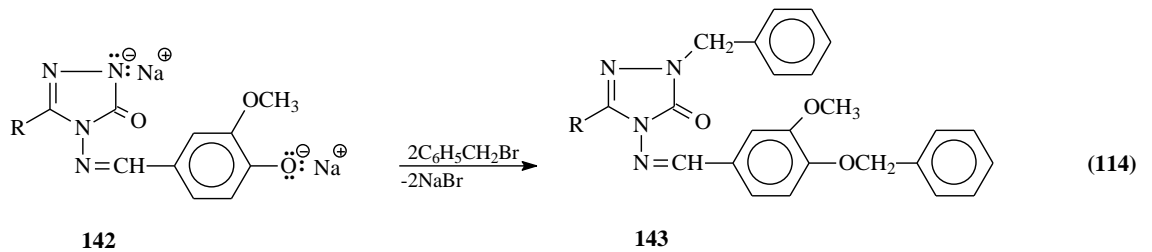
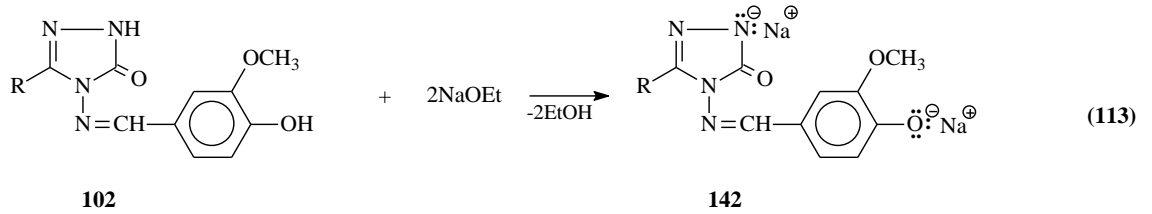
(111)



140

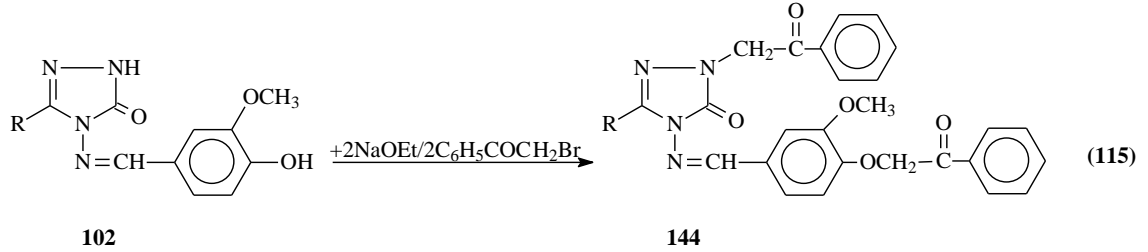


Aynı çalışmada ayrıca, Kaynak [66]'ya göre Denklem 89 uyarınca sentezlenen 102 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda oluşturduğu 142 bileşiklerinin benzil bromür ile reaksiyonlarından N- ve O-benzil türevleri olan 143 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 113 ve 114) [88].

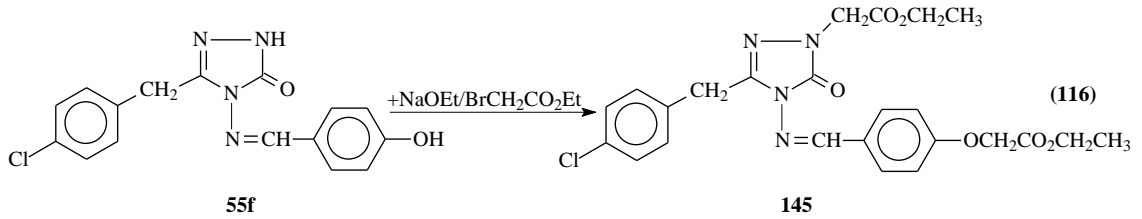


Benzer şekilde, aynı çalışmada 102 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 144 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-

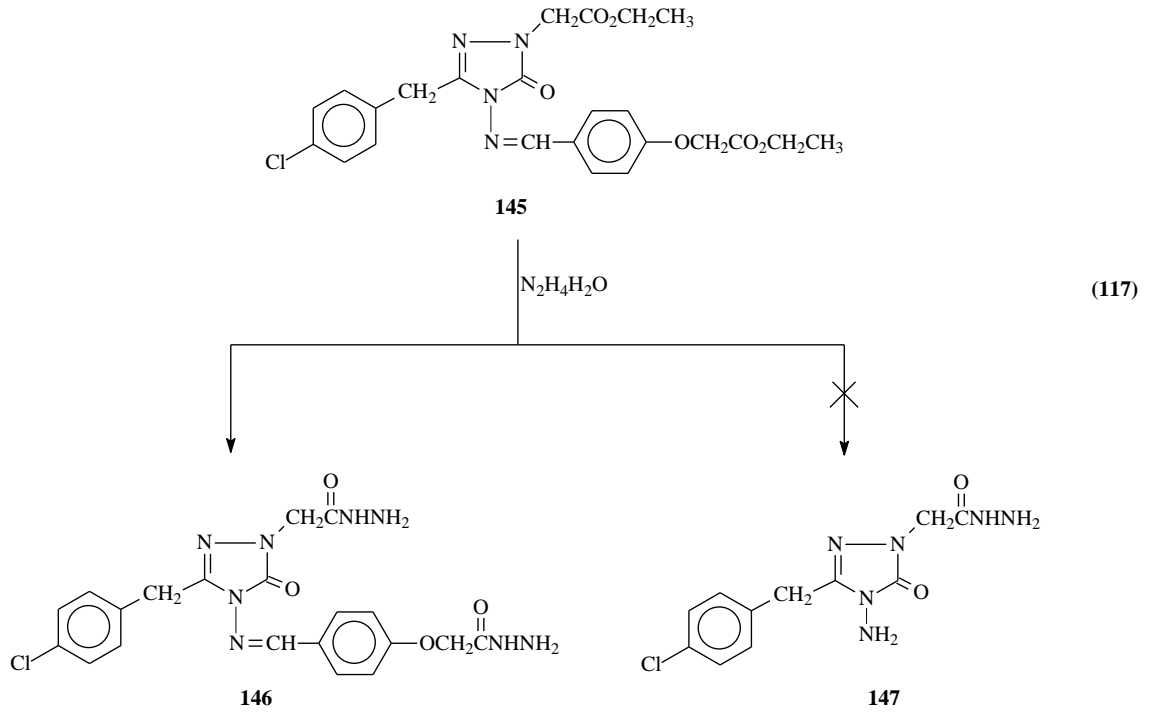
benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 115) [88].



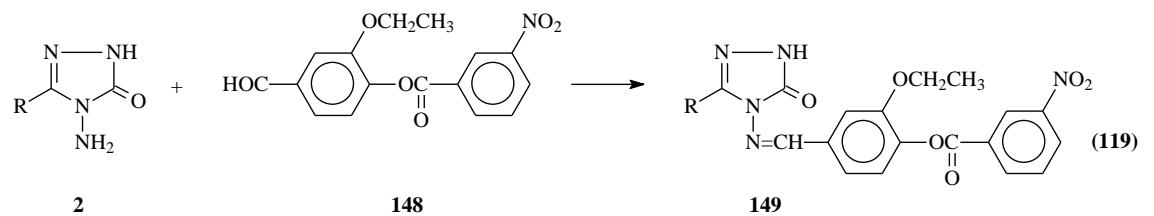
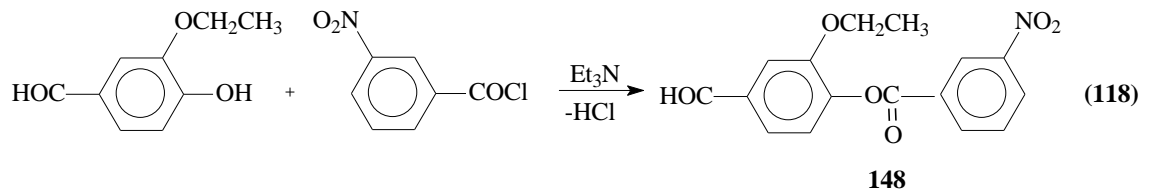
Bu çalışmada son olarak, Denklem 58 uyarınca sentezlenen ve literatürde kayıtlı [33, 43] olan 3-p-klorobenzil-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (55f) bileşiğinin sodyum etoksitli ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan hidrazidin sentezi için gerekli yeni bileşik olan 1-etoksikarbonilmetil-3-(p-klorobenzil)-4-(4-etoksikarbonilmetoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on [etil 3-p-klorobenzil-4-(4-etoksikarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il)-asetat] (145) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 116) [88].

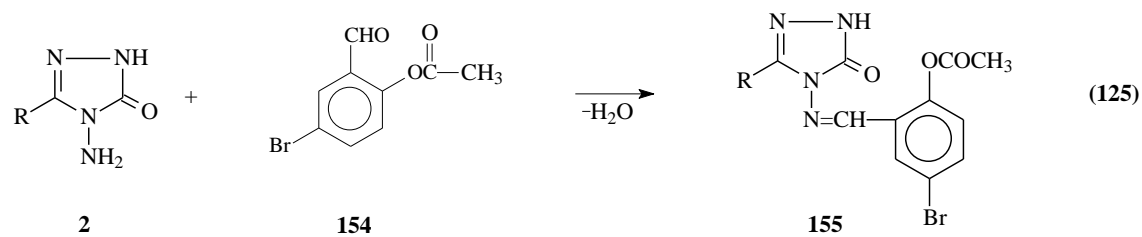
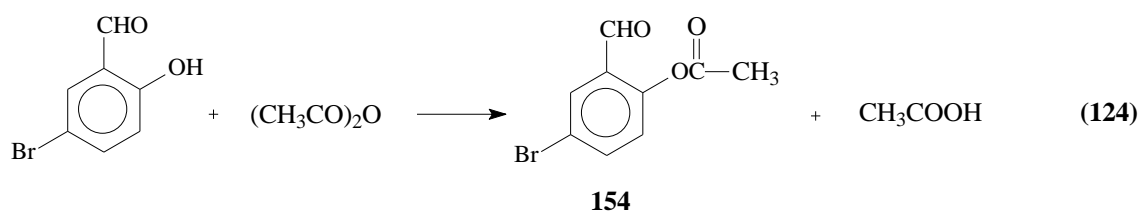
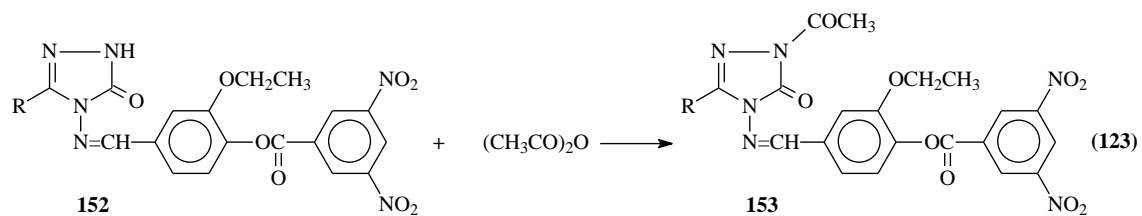
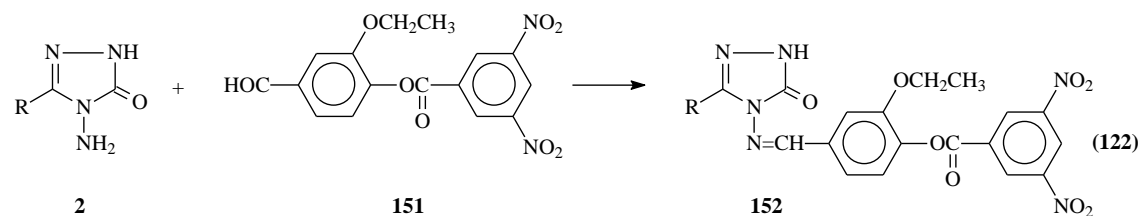
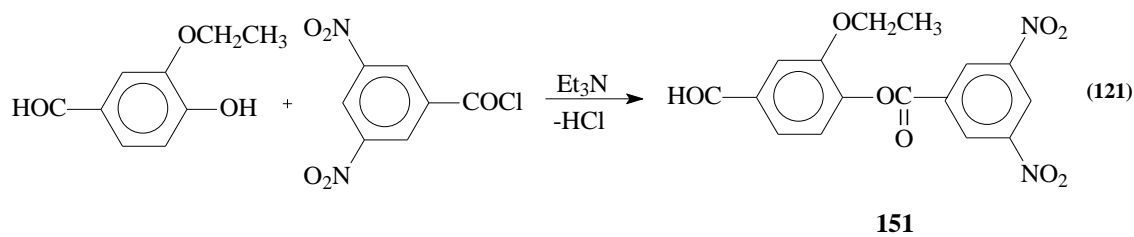
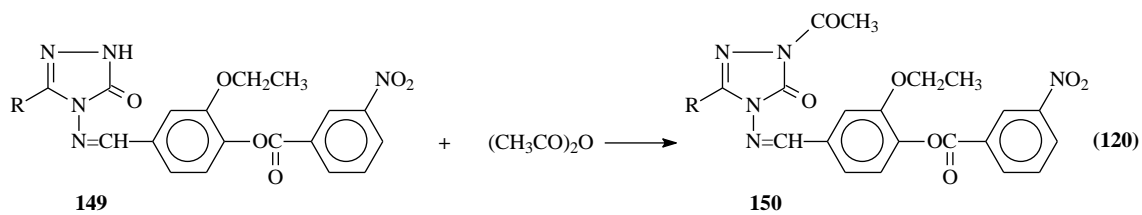


145 Bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yeni bir dihidrazid olan 1-hidrazinokarbonilmetil-3-(p-klorobenzil)-4-(4-hidrazinokarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on [3-p-klorobenzil-4-(4-hidrazinokarbonilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il]-asetohidrazid (146) bileşiği sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda Kaynak [86, 87] uyarınca oluşması muhtemel 147 hidrazidinin oluşmadığı, beklendiği üzere 146 tipi dihidrazidin olduğu bildirilmiştir (Denklem 117) [88].

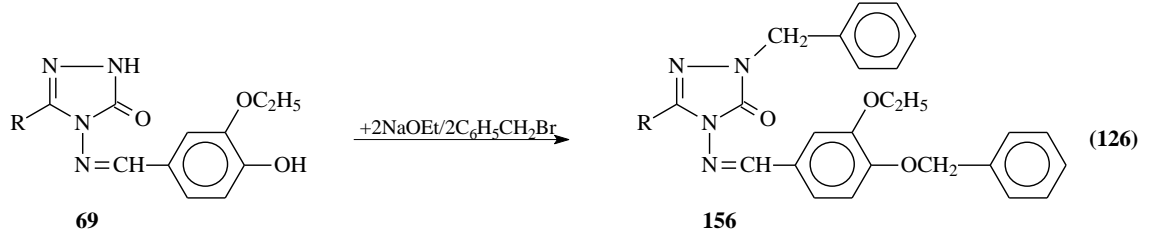


Son bir yıl içerisinde yapılan bir çalışmada, çalışma kapsamında sentezlenen 148, 151 ve 154 tipi benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden sırasıyla 149, 152 ve 155 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada 149 ve 152 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları da incelenmiş ve 150 ve 153 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 118-125) [89].

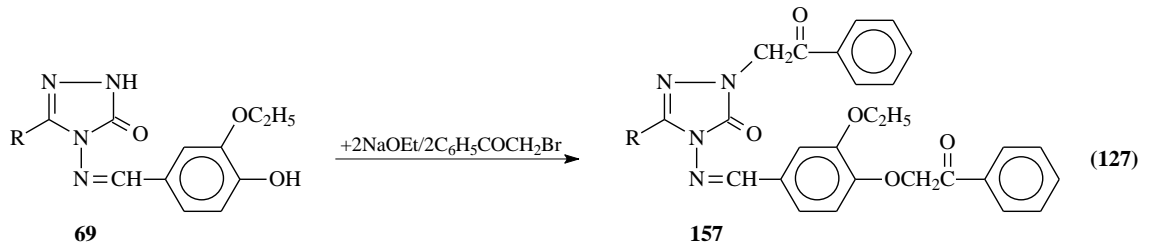




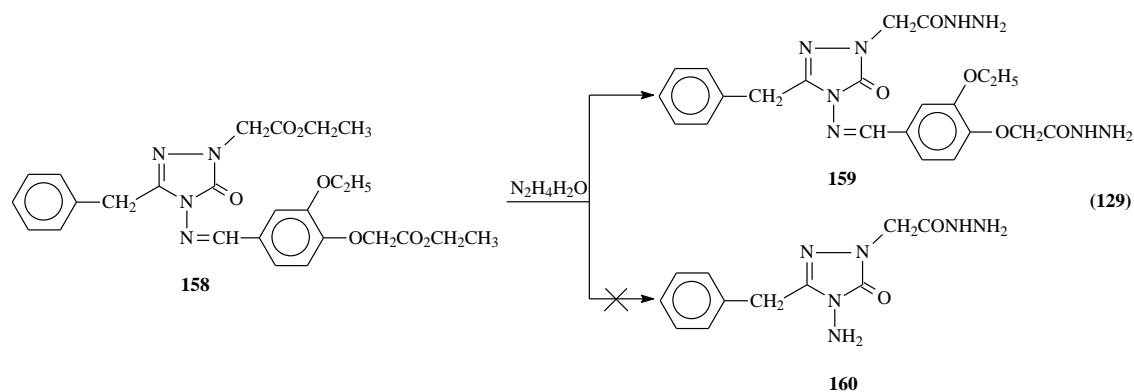
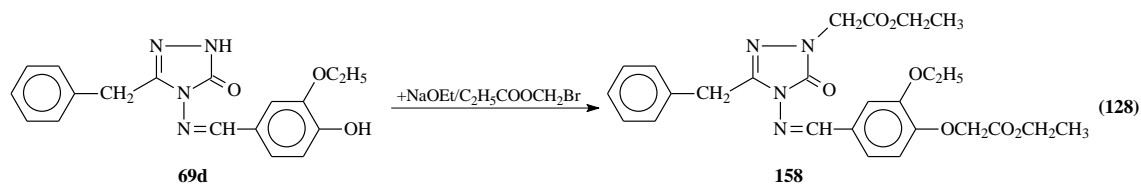
Aynı çalışmada, 69 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve N- ve O-benzil türevleri olan 156 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 126) [89].



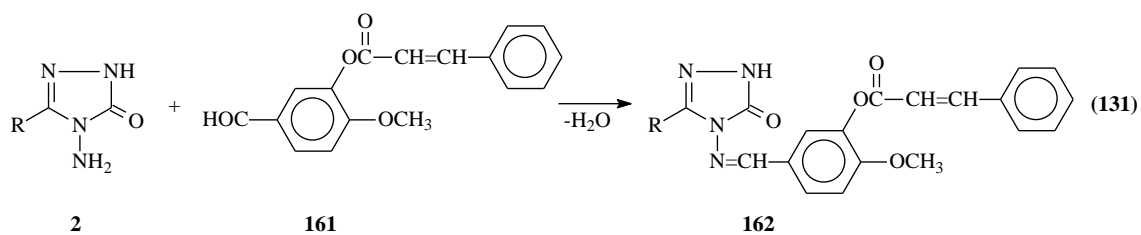
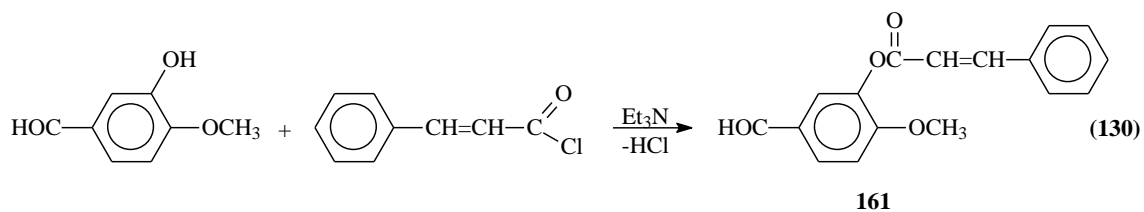
Bu çalışmada ayrıca, 69 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş 157 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-benzoilmetoksi-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 127) [89].



Aynı çalışmada, son olarak 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (69d) bileşiğinin sodyum etoksitli ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan 1-etoksikarbonilmetil-3-benzil-4-(3-etoksi-4-etoksikarbonilmetoksi-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (158) bileşiği elde edilmiş (Denklem 128) ve bu bileşiğin hidrazin hidrat ile muamelesinden 1-hidrazinokarbonilmetil-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidrazinokarbonilmetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on [3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidrazinokarbonilmetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il]-asetohidrazid (159) bileşiği sentezlenmiş (Denklem 129) ve bu dihidrazidin bazı reaksiyonları incelenmiştir [89].



Son aylarda yapılan bir çalışmada ise, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında sinnamoil klorür ile muamelesinden elde edilen ve bir benzaldehid türevi olan 4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzaldehid (161) bileşiğinin 2 tipi bileşiklerle muamelesinden 162 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 130 ve 131) [90].



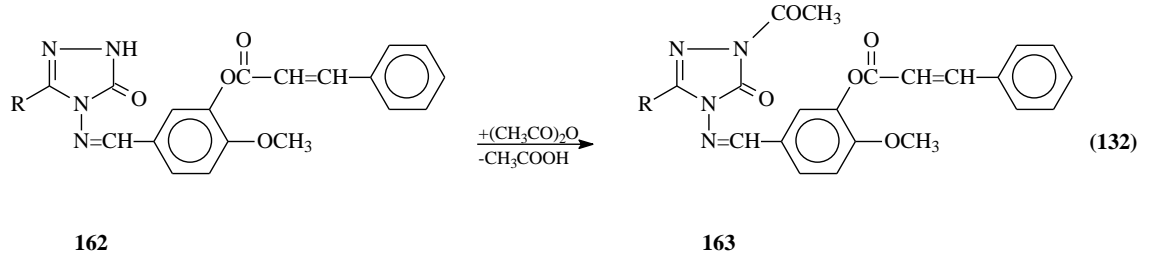
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 162 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-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) ve etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1f) 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) ve etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f) 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) ve 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın bundan sonraki bölümünde, çalışma için gerekli 162 tipi bileşikler Denklem 130 ve 131 uyarınca sentezlenmiştir [90].

Çalışmanın orjinal bölümünde ise, 162 tipi altı adet 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin asetik anhidrid ile muamelesinden karşın olan 163 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem132).



Çalışmada, 132a-f bileşiklerinin ayrı ayrı asetik anhidrid ile muamelesinden karşın olan 163 tipi altı adet yeni bileşik olan 1-asetil-3-metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (164), 1-asetil-3-etil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (165), 1-asetil-3-n-propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (166), 1-asetil-3-benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (167), 1-asetil-3-p-metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (168) ve 1-asetil-3-p-kloro-benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (169) bileşikleri elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Tez kapsamında ayrıca, sentezi gerçekleştirilen 6 yeni bileşiğin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir.

1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler

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

1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri

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

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların yapısının büyük çoğunluğunu karbon ve hidrojen havuzu oluşturur. Bu havuz stabil olmayıp, sürekli moleküler oksijen ile temas halindedir. Canlı sistemlerde birçok fizyolojik olay sırasında az miktarlarda reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Hücrenin tüm bileşenleri

radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İn-vivo serbest radikal üretiminde oksijen gerektiren biyokimyasal reaksiyonlar (özellikle mitokondrial elektron transport zinciri), hiperoksia, aşırı egzersiz, iskemi, radyasyon, ultraviyole ışık ve çevresel kirleticiler etkili olmaktadır. Serbest radikaller antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynarlar. Canlıların, serbest radikallerin oksidasyonundan korunmasında çeşitli antioksidan sistemler görev alır [93].

1.4.2. 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^-). 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 sebep olur [94].

1.4.3. Fenton Reaksiyonları

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 H_2O_2 ile etkileşerek hidroksil radikalini oluşturmasına 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 radikalının oluşumu oksidatif strese bağlı olarak artar [95].

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 permeabiliteyi bozar, hücrenin elektrolit kaybına ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Ayrıca proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi hidrolitik enzimleri aktifleştirirken alfa 1-antitripsin gibi antiproteolitik enzimleri inaktif hale getirirler.

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [96].

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 ($\bullet\text{OH}$), süperoksit anyonları ($\text{O}_2\cdot^-$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen radikalleri düşük miktarlarda hem eksternal ve hem de internal uyarılara cevap olarak aerobik organizmalarda sürekli olarak üretilirler [218]. ROT hücre büyümesi, farklılaşması, gelişmesi ve ölümüne katılmaktadırlar [219]. Düşük seviyede ROT intraselüler haberleşme, hücre farklılaşması ve hücrenin büyümesinin durdurulması, apoptoz, immunité ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi birçok biyokimyasal olayda kaçınılmaz ve faydalı olabilir [220]. Organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Yüksek doz ve/veya ROT'un elimine edilmesindeki yetersizlik sonucunda oksidan-antioksidan 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 [97].

Tüm aerobiklerde iki çeşit antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıdır. Hücrede ROT'un negatif etkilerinden kaçınmak için organizmalarda çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan aktiviteler bulunmaktadır. Hücrede ROT birikimi durumunda defans sistemi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu ve regülasyonunu promote eder.

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. $\text{OH}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$ 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 [98].

1.4.6. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının yedi başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [99-104].

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 [105]. Temel uygulamada, tampon çözeltide 2,2'-Azobis(2-amidinopropan)dihidroklörür'ün termal parçalanmasıyla üretilen peroksi radikalleri veya $Cu^{+2}-H_2O_2$ den elde edilen hidroksil radikalleri oksitlenebilir bir protein substrat olan floresant prob ile reaksiyona girerek floresans ile kolayca kantitatif olarak tayin edilebilecek türde floresant olmayan bir ürüne dönüşür. Prob ile peroksil radikallerinin reaksiyonu ilerledikçe zamanla floresans yoğunluğu kaybı oluşur. ORAC uygulamalarının birinci tip versiyonunda prob olarak B-fikoeritrin kullanılır.

2. Total Antioksidan Aktivite Tayini: Bu metotta antioksidan aktivitesi β -Karoten metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde, β -Karoten-linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu 50 °C'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile β -Karoten-linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30 dakikada bir, 470 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır. Inkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [99].

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 [100, 101].

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 [102].

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 [101].

6. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini: Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferrozine metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra Fe (II) ve ferrozin reaktifleri eklenmekte ve 562 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [101-103].

7. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [104] 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 Shimadzu-1201 UV-Visible spektrofotometresinde %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. Çalışmada Shimadzu-1201 UV-Visible spektrofotometresi kullanılmıştır.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 5 uyarınca Pinner metoduna göre 1 tipi 6 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle [7-10, 106-108] 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-klorofenilasetat hidroklorür (1f): e.n. 178°C (boz) literatürde e.n. 179°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-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°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, 109] 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-Klorobenstil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C

Çalışmanın orijinal bölümü için gerekli olan 162 tipi 6 adet 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği Denklem 131

uyarınca sentezlenmiş [90] olup, bu bileşiklerin IR spektrumları alınarak literatürde verilen tipik IR pikleriyle mukayese edilmiş ve erime noktaları da literatürdeki verilerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

3-Metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162a): e.n. 184°C Kaynak [90] da e.n. 184°C

3-Etil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162b): e.n. 195°C Kaynak [90] da e.n. 195°C

3-n-Propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162c): e.n. 180°C Kaynak [90] da e.n. 180°C

3-Benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162d): e.n. 201°C Kaynak [90] da e.n. 201°C

3-p-Metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162e): e.n. 209°C Kaynak [90] da e.n. 209°C

3-p-Klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (162f): e.n. 211°C Kaynak [90] da e.n. 211°C

2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (164):

Yuvarlak dipli bir balonda 162a bileşiği (3,78 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave 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 (3,52 g, % 81,29 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **164** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.: 177 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 1
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 2
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 3
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 17

2.1.2. 1-Asetil-3-etil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (165):

Yuvarlak dipli bir balonda 162b bileşiği (3,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave 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 (3,52 g, % 81,29 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **165** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.: 204 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 4	
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 5	
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 18	
Elementel Analiz	: C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ (434,45) için,		
Hesaplanan	: C: 63,59	H: 5,10	N: 12,90
Bulunan	: C: 63,25	H: 4,72	N: 12,21

2.1.3. 1-Asetil-3-n-propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (166):

Yuvarlak dipli bir balonda 162c bileşiği (4,06 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 (3,95 g, % 88,31 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **166** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.: 189 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 6
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 7
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 8
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 19

2.1.4. 1-Asetil-3-benzil-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (167):

Yuvarlak dipli bir balonda 162d bileşiği (4,54 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 (4,24 g, % 85,52 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **167** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.: 165 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 9	
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 10	
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 11	
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 20	
Elementel Analiz	: C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₅ (496,52) için,		
Hesaplanan	: C: 67,73	H: 4,87	N: 11,28
Bulunan	: C: 66,82	H: 4,35	N: 10,86

2.1.5. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (168):

Yuvarlak dipli bir balonda 162e bileşiği (4,68 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 (4,70 g, % 92,10 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **168** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.: 160 °C).

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 12
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 13
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 14

UV (Etanol % 95)	:	Tablo 3.4	Ek Şekil 21	
Elementel Analiz	:	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₅ (510,55) için,		
Hesaplanan	:	C: 68,22	H: 5,13	N: 10,97
Bulunan	:	C: 68,83	H: 4,91	N: 9,84

2.1.6. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (169):

Yuvarlak dipli bir balonda 162f bileşiği (4,885 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 (4,49 g, % 84,61 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **169** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.: 192 °C).

IR (KBr)	:	Tablo 3.1	Ek Şekil 15
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Tablo 3.2	Ek Şekil 16
UV (Etanol % 95)	:	Tablo 3.4	Ek Şekil 22

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [110]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin K₃Fe(CN)₆, TCA ve FeCl₃ ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); K₃Fe(CN)₆ (%1); TCA çözeltisi (%10); FeCl₃ (%0,1); α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan, her bir bileşikten 10 mg tartılarak bir miktar 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	-	-	-	100µL	250µL	500µL	-
Standart	100µL	250µL	500µL	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
K ₃ Fe(CN) ₆	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50°C'de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından oda sıcaklığına getirilen her bir deney tüpüne %10'luk TCA çözeltisinden 2,5 mL ilave edilmiş ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatant kısmından 2,5 mL alınarak deney tüplerine aktarılmış ve çözeltiliye 2,5 mL su, ardından 0,5 mL FeCl₃ çözeltisinden ilave edilmiştir. Kör çözelti ise 2,5 mL TCA, 2,5 mL deiyonize su ve 0,5 mL FeCl₃ çözeltisinden oluşmuştur. Son olarak oluşan koyu lacivert rengin 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 [111]. 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[•] (etanolde 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	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH'	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 mL	1 mL

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansları UV spektrofotometresinde ölçülmüştür. Reaksiyon ortamındaki DPPH radikalini giderme aktivitesi için hesaplamalar aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

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

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

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [112]. 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	-	-	-	-	-
Etil alkol	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, 4 ve 162 tipi literatürde kayıtlı 24 bileşik ile 6'sı yeni bileşikler olmak üzere toplam 30 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 6 yeni 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 3.1-24'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 3.25-27'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. 163 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})

Bileşik No	$\nu_{\text{C=CH}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{COO}	$\nu_{1,4\text{-disubstitue aromatik halka}}$	$\nu_{\text{Monosubstitue aromatik halka}}$
164	3030	1775, 1725, 1703	1640	1612	1275	-	765 ve 706
165	3067	1770, 1740, 1694	1636	1610	1270	-	761 ve 705
166	3064	1764, 1741, 1692	1634	1610	1273	-	763 ve 708
167	3062	1765, 1736	1637	1612	1272	-	761 ve 681
168	3062	1769, 1736, 1700	1637	1607	1275	811	764 ve 706
169	3061	1726	1636	1609	1273	810	763 ve 706

Tablo 3.2. 163 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	PhCH ₃	COCH ₃	CH ₂	OCH ₃	CH ₂ Ph	=CH	Aromatik H	N=CH
164	2,38 (s, 3H)	-	2,50 (s, 3H)	-	3,88 (s, 3H)	-	6,91 (d, 1H, <i>j</i> =16,03Hz); 7,31 (d, 1H, <i>j</i> =8,37Hz)	7,49 (m, 3H); 7,71-7,86 (m, 4H); 7,91 (s, 1H)	9,50 (s, 1H)
165	1,24 (t, 3H, <i>j</i> =7,44Hz)	-	2,50 (s, 3H)	2,74 (q, 2H, <i>j</i> =7,43Hz)	3,88 (s, 3H)	-	6,92 (d, 1H, <i>j</i> =16,05Hz); 7,32 (d, 1H, <i>j</i> =8,53Hz)	7,47-7,49 (m, 3H); 7,69-7,86 (m, 4H); 7,91 (s, 1H)	9,50 (s, 1H)
166	1,06 (t, 3H, <i>j</i> =7,06Hz)	-	2,48 (s, 3H)	a	3,88 (s, 3H)	-	6,93 (d, 1H, <i>j</i> =16,02Hz); 7,32 (d, 1H, <i>j</i> =8,46Hz)	7,49 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,73-7,87 (m, 2H); 7,92 (s, 1H)	9,50 (s, 1H)
167	-	-	2,50 (s, 3H)	-	3,85 (s, 3H)	4,10 (s, 2H)	b	b	9,45 (s, 1H)
168	-	2,24 (s, 3H)	2,50 (s, 3H)	-	3,88 (s, 3H)	4,08 (s, 2H)	6,94 (d, 1H, <i>j</i> =16,05Hz); 7,30 (d, H, <i>j</i> =8,65Hz)	7,10 (d, 2H, <i>j</i> =7,86Hz); 7,24 (d, 2H, <i>j</i> =7,98Hz); 7,47-7,49 (m, 3H); 7,95 (m, 3H); 7,64 (d, 1H); 7,71-7,75 (m, 1H); 7,82-7,87 (m, 2H); 7,93 (s, 1H)	9,48 (s, 1H)
169	-	-	2,50 (s, 3H)	-	3,88 (s, 3H)	4,14 (s, 2H)	6,93 (d, 1H, <i>j</i> =15,61Hz); c	c ; 7,65 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,91 (m, 1H)	9,50 (s, 1H)

a: 1,70 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃, *j*=7,26Hz); 2,71 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃, *j*=7,23Hz)

b: 6,85-7,90 (m, 15H, ArH + =CH)

c: 7,31-7,48 (m, 8H, ArH + =CH)

Tablo 3.3. 163 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	COCH ₃	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C	Alifatik C
164	166,52	164,70	154,50	151,71	148,38	155,65 ^a ; 147,31; 140,16; 134,22; 131,45; 130,64; 129,48; 129,16; 129,04; 128,60; 126,25; 121,71; 117,06; 113,48	56,90 (OCH ₃); 23,89 (COCH ₃); 11,69 (CH ₃)
166	166,51	164,70	154,53	149,58	148,58	155,90 ^a ; 147,34; 140,19; 134,25; 131,47; 129,49 (2C); 129,19; 128,91; 128,46; 126,28; 121,80; 117,03; 113,58	56,69 (OCH ₃); 27,09 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 23,94 (COCH ₃); 18,86 (CH ₂ CH ₂ CH ₃); 13,89 (CH ₂ CH ₂ CH ₃)
167	166,45	164,71	154,07	151,73	148,52	155,11 ^a ; 146,68; 140,14; 136,30; 135,17; 134,24; 131,45; 129,49 (2C); 129,28; 129,18 (2C); 128,92; 128,81; 128,35; 127,40; 126,28; 121,62; 117,08; 113,47	56,65 (OCH ₃); 31,53 (CH ₂ Ph); 23,97 (COCH ₃)
168	166,47	164,71	154,49	148,92	148,53	155,10 ^a ; 147,33; 140,14; 136,51; 134,24; 132,03; 131,46; 129,48 (3C); 129,35 (2C); 129,18 (2C); 128,87 (2C); 126,30; 121,89; 117,09; 113,48	56,65 (OCH ₃); 31,17 (CH ₂ Ph); 23,97 (COCH ₃); 21,06 (PhCH ₃)

a: CH=CH + Aromatik C

Tablo 3.4. 163 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
164	306, 292, 288, 266, 228	23237, 23722, 23496, 23431, 21460	19
165	296, 290, 284, 226	22289, 22134, 21801, 20150	20
166	292, 288, 222	28643, 28347, 24896	21
167	300, 296, 226	28470, 29069, 25741	22
168	304, 292, 228	24936, 25410, 23087	23
169	302, 296, 220, 226	31372, 32276, 28394, 29503	24

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.

Tablo 3.5. 163 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
164	0,198	0,174	0,175
165	0,180	0,168	0,175
166	0,178	0,155	0,170
167	0,169	0,190	0,181
168	0,186	0,181	0,185
169	0,183	0,150	0,185
BHT	0,423	0,937	1,259
BHA	0,766	1,371	2,531
α -Tokoferol	0,373	0,703	1,258

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,158’dir.

Tablo 3.6. 163 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
164	0,133	15,8	0,134	15,2	0,136	13,9
165	0,135	14,6	0,135	14,6	0,130	17,7
166	0,134	15,2	0,135	14,6	0,131	17,1
167	0,132	16,5	0,134	15,2	0,135	14,6
168	0,129	18,4	0,130	17,7	0,135	14,6
169	0,134	15,2	0,144	8,9	0,139	12,0
BHT	0,108	31,6	0,105	33,5	0,087	44,9
BHA	0,054	65,8	0,053	66,5	0,052	67,1
α -Tokoferol	0,062	60,8	0,058	63,3	0,053	66,5

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 1,234’tür.

Tablo 3.7. 163 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
164	0,279	62,8	0,275	63,3	0,294	60,8
165	0,295	60,7	0,269	64,1	0,272	63,7
166	0,399	46,8	0,287	61,7	0,283	62,3
167	0,335	55,3	0,278	62,9	0,294	60,8
168	0,348	53,6	0,304	59,5	0,300	60,0
169	0,313	58,3	0,277	63,1	0,303	59,6
BHT	0,451	39,9	0,405	46,0	0,330	56,0
BHA	0,422	43,7	0,386	48,5	0,294	60,8
α -Tokoferol	0,402	46,4	0,360	52,0	0,337	55,1

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 163 tipi 164-169 bileşiklerinin IR spektrum verileri Tablo 3.1.'de verilmiş olup, veriler incelendiğinde 3100-3300 cm⁻¹ bölgesinde görülmesi gereken N-H gerilme titreşimlerine ait piklerin bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuç N-H hidrojenlerinin bulunmadığını, dolayısıyla da asetillendirmenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. 1692-1775 cm⁻¹ aralığında C=O pikleri görülmüştür. 1634-1640 cm⁻¹ aralığında C=C pikleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca 1607-1610 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1270-1275 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ve 705-811 cm⁻¹ bölgesinde substitue benzen halkasına ait pikler ortaya çıkmıştır.

Aynı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde (Tablo 3.2) şu sonuçlara varılmıştır: 162 Tipi başlangıç bileşiklerinde N-H protonları δ 11,76-12,31 ppm aralığında görülmesine [90] karşın 164-169 bileşiklerinin spektrumlarında beklendiği üzere bu piklere rastlanmamıştır. Buna karşın 162 tipi bileşiklerin spektrumlarında bulunmayan δ 2,48-2,50 ppm civarında görülen ve N-COCH₃ protonlarına ait olan bir pik ortaya çıkmıştır. N=CH protonları ise δ 9,50 ppm civarında gözlemlenmiştir ki bu değerler de literatür verileri ile uyumludur. OCH₃ protonlarına δ 3,85-3,88 ppm aralığında; δ 6,85-6,94 ve 7,30-7,32 ppm aralıklarında ise alkenik (HC=CH) protonlara rastlanmıştır. Ayrıca, δ 6,85-7,93 ppm aralığında aromatik H'ler, δ 4,10 ppm civarında benzilik CH₂ protonları gözlenmiştir. 164 bileşiğinde δ 2,38 ppm'de CH₃ protonlarına; 165 bileşiğinde δ 1,24 ppm'de CH₃; δ 2,74 ppm'de CH₂ protonlarına; 167 bileşiğinde δ 4,10 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 168 bileşiğinde δ 2,24 ppm'de PhCH₃ protonlarına; δ 4,08 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 169 bileşiğinde δ 4,14 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır.

164-169 bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumu Tablo 3.3’de verilmiş olup δ 166,50 ppm civarında N-COCH₃ grubuna ait C=O karbonu, δ 164,70 ppm civarında ester C=O karbonu; δ 56,65-56,90 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’te 163 tipi bileşiklere ait UV spektrum değerleri verilmiş olup 164 bileşiğine ait beş; 165, 169 bileşiklerine ait dört ve 166, 167 ve 168 bileşiklerine ait üç bant gözlenmiştir. ϵ değerleri ise 20150 – 32276 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

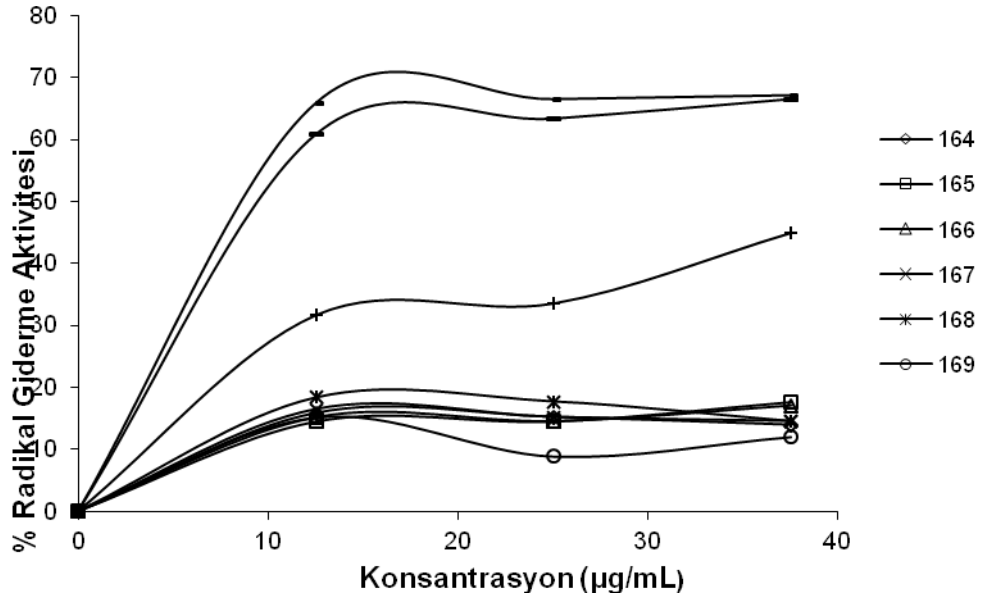
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.5’te verilmiştir. 700 nm’de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanlarının, standartlara göre oldukça düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

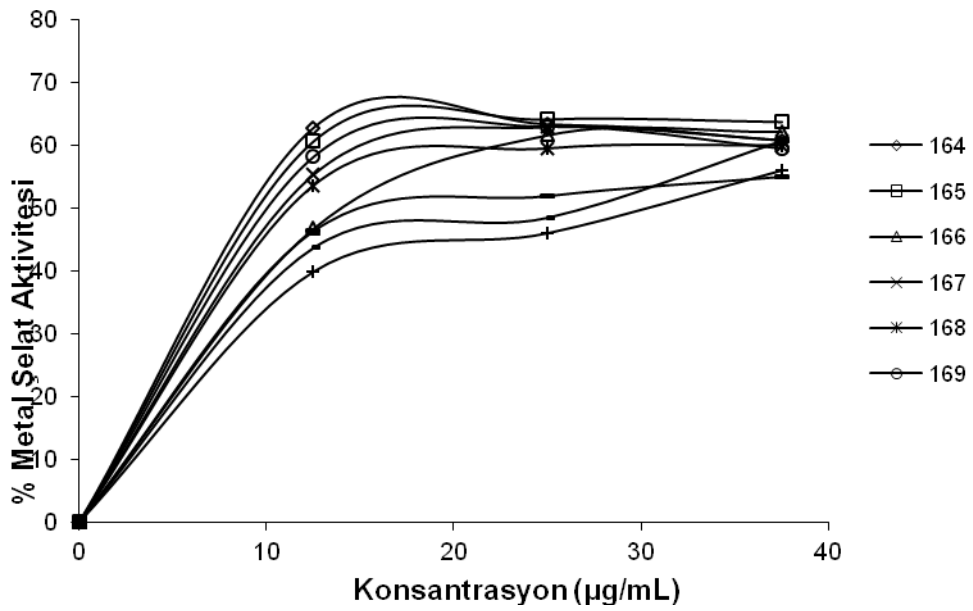
Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1’deki grafikte sentezlenen bileşiklerin 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bütün bileşiklerin aktiviteleri standart antioksidanlara göre düşüktür.



Şekil 4.1. 163 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.2’de bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.7’de görüldüğü üzere, antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında 166 ve 168 bileşikleri anlamlı olarak iyi şelatörlük göstermektedirler.



Şekil 4.2. 163 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] Roger, R., Neilson, O. G., “The Chemistry of Imidates”, *Chem. Rev.*, 61: 179-211 (1961).
- [14] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., “Synthesis of some *tert*-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1h-1,2,4-triazol-5-ones”, *Tr. J. Some Chem.*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [15] İkizler, A., “Bazı 1,2,4-triazol Türevlerinin Sentezi”, *Doğa Bilim Dergisi Temel Bilm.*, 7: 31-36 (1983).
- [16] İkizler, A. A., Yuksek, H., Bahceci, S., “¹H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes”, *Monatsh. Chem.*, 123 (1-2): 191-198 (1992).
- [17] 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).
- [18] İkizler, A. A., İkizler, A., Yuksek, H., “¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [19] 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).
- [20] 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).
- [21] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Ozdemir, 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).
- [22] 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).
- [23] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryls”, *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [24] 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).
- [25] 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).
- [26] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., “Synthesis of some new N,N'-linked biheteroaryls”, *Polish J. Chem.*, 69 (11): 1497-1502 (1995).

- [27] 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).
- [28] Dogan, N., İkizler, A., Johannson, C. B., İkizler, A. A., “Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives”, *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4): 277-281 (1996).
- [29] 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).
- [30] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Azakli, I., Alkan M., Ozdemir, 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).
- [31] İkizler, A., Dogan, 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).
- [32] 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).
- [33] 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).
- [34] 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).
- [35] Yuksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S., Ocak, M., Ozdemir, 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).
- [36] Yuksek, H., Alkan, M., Bahceci, S., Cakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., “Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *J. Mol. Struct.*, 873: 142-148 (2008).
- [37] Alkan, M., Yuksek, H., Islamoglu, F., Bahceci, S., Calapoglu, M., Elmastas, M., Aksit, H., Ozdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).

- [38] 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).
- [39] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzylidenamino compounds”, *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [40] 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).
- [41] 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).
- [42] Yüksek, H., Kolaylı, S., Kucuk, M., Yüksek, M. O., Ocak, U., Sahinbas, 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).
- [43] Yüksek, H., Kucuk, M., Alkan, M., Bahceci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Sahinbas, E., Ocak, M., “Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties”, *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [44] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E. ve Yıldırım, N., “Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri”, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Kars, 56 (2004).
- [45] Yüksek, H., Ocak, Z., Ozdemir, 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).
- [46] Yüksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Ozdemir, M., Ocak, M., Ermis, B., Mutlu, T., “Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).
- [47] Yüksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermis, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., “Synthesis of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [48] Yüksek, H., Ucuncu, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S., Ozdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Molecules*, 10 (8): 961-970 (2005).

- [49] Yuksek, H., Gursoy, O., Cakmak, I., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts”, *Magn. Reson. Chem.*, 43 (7): 585-587 (2005).
- [50] Yuksek, H., Gursoy, O., Cakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts”, *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).
- [51] Yuksek, H., Cakmak, I., 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).
- [52] Ince, S., Yuksek, H., Alkan, M., Cakmak, I., “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).
- [53] 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).
- [54] 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).
- [55] 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).
- [56] 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).
- [57] 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).

- [58] 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).
- [59] 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).
- [60] 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).
- [61] 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).
- [62] 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).
- [63] 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).
- [64] Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substitued)benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.* 20: 325-330 (2011).
- [65] 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).
- [66] 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).
- [67] 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).

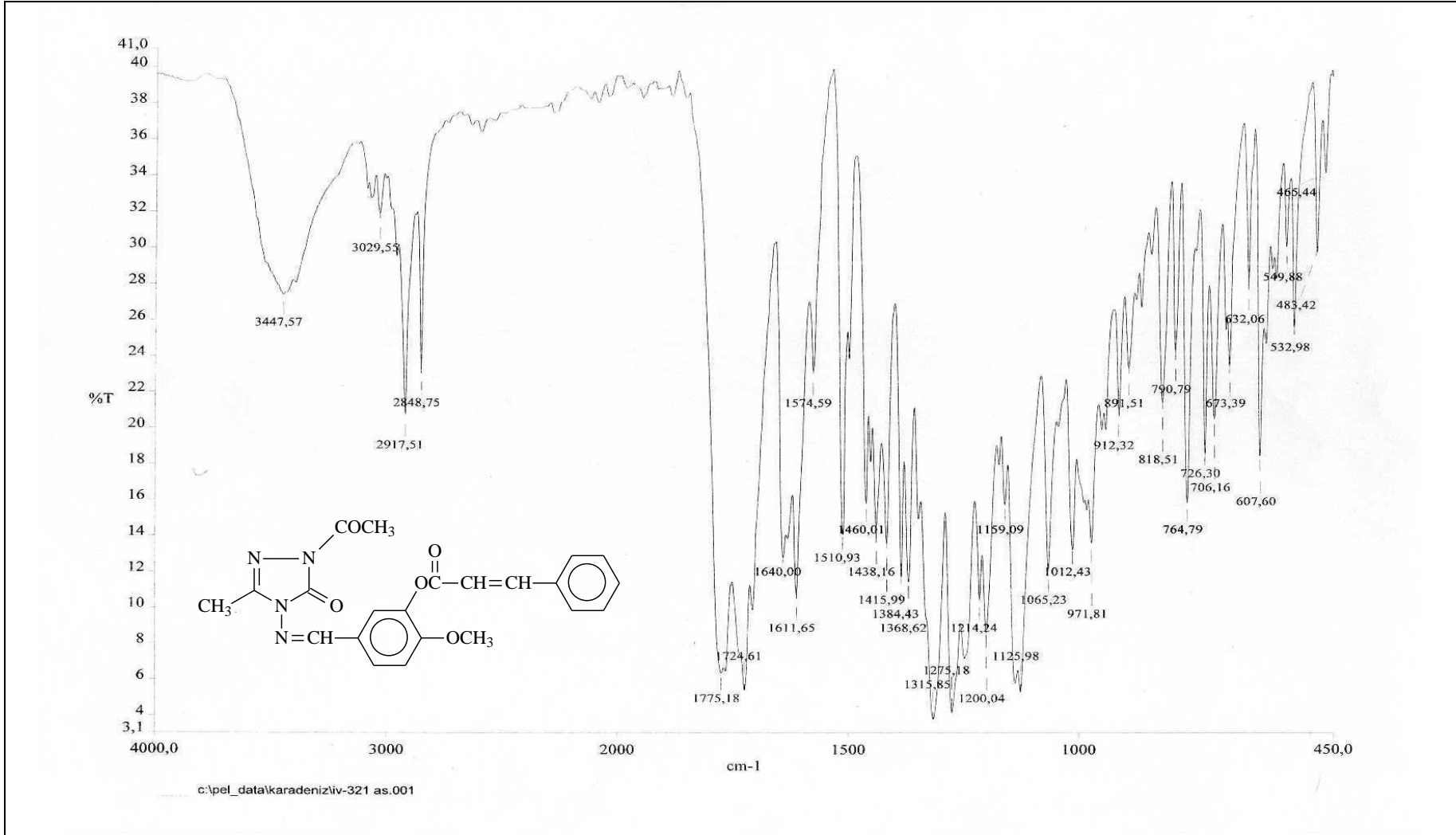
- [68] Tomruk, Z., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, pKa değerlerinin tayini ve DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2008).
- [69] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations 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).
- [70] 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).
- [71] 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).
- [72] 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).
- [73] 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).
- [74] 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).
- [75] 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).
- [76] 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).

- [77] 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).
- [78] 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).
- [79] 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).
- [80] 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).
- [81] 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).
- [82] 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).
- [83] 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).
- [84] 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).
- [85] 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).
- [86] Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N., Karaoglu, S. A., “Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities”, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 45 (11): 4726-4732 (2010).

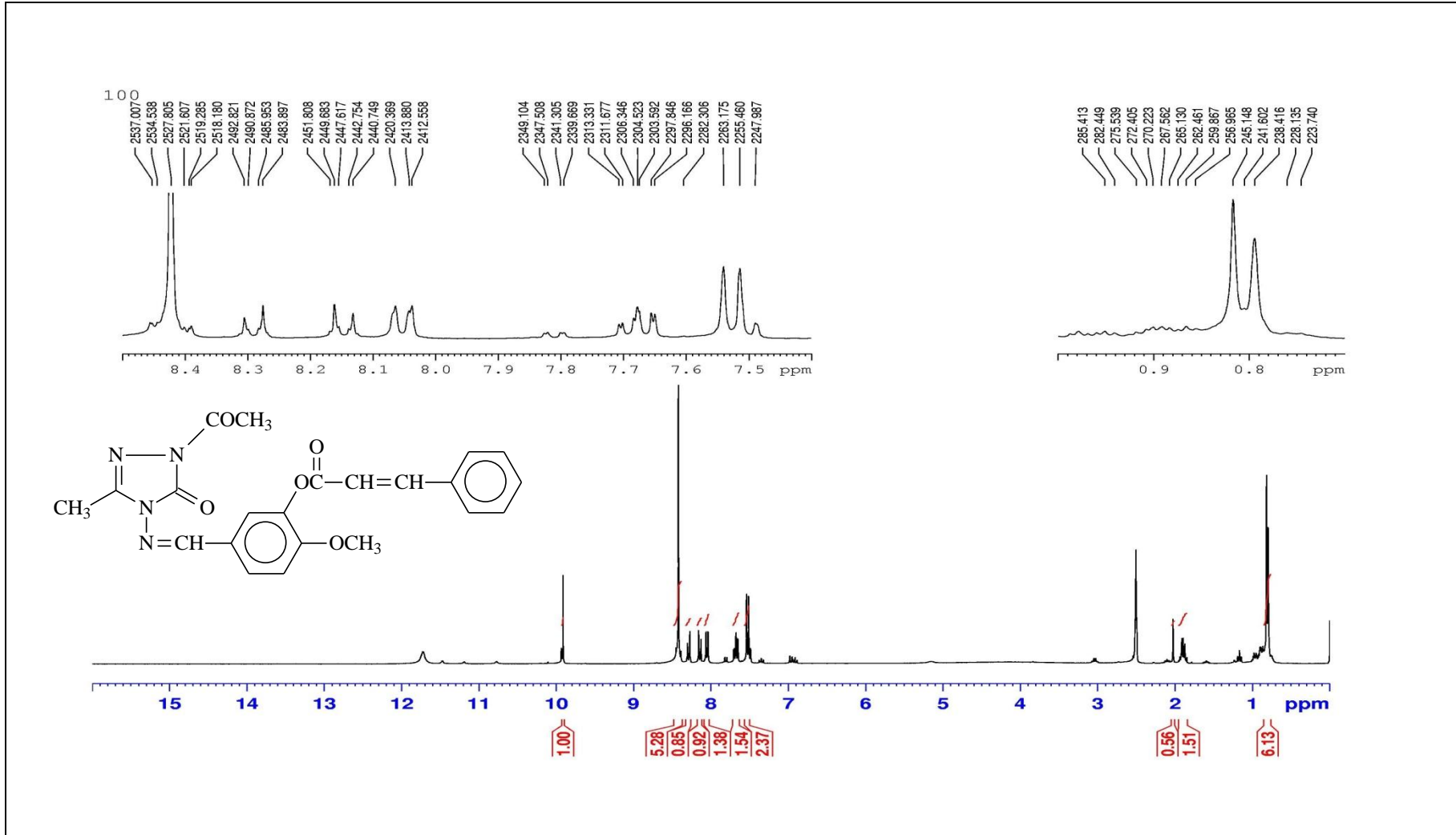
- [87] Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş. A., and Demirbaş, N., “Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives”, *Molecules*, 15 (4): 2427-2438 (2010).
- [88] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2011).
- [89] Demirci, S., “Beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2011).
- [90] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2011).
- [91] Hussain, H. H., Babic, G., Durst, T., Wright, J. S., Fluerau, M., Chichirau, A., Chepelev, L. L., “Development of novel antioxidants: Design, synthesis and reactivity”, *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7023-7032 (2003).
- [92] McClements, D. J., Decker, E. A., “Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: Impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems”, *J. Food Sci.*, 65 (8): 1270-1282 (2000).
- [93] Joseph, A., Knight, M. D., “Free radicals, antioxidants, aging and disease”, Washington, 21-304 (1999).
- [94] Winston, G. W., “Oxidants and antioxidants, in aquatic animals”, *Comp. Biochem. Physiol Part C: Comp. Pharma.*, 100 (1-2): 173-176 (1991).
- [95] McCord, J. M., “The superoxid free radical – Its biochemistry and pathophysiology”, *Surgery*, 94 (3): 412-414 (1983).
- [96] 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).
- [97] 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).
- [98] Kırkali, G., Yalçın, S., “Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu”, *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
- [99] Miller, H. M., “A simplified method for the evaluation of antioxidants”, *Journal American Oil Chemists’ Society*, 45: 91 (1971).
- [100] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).

- [101] 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).
- [102] 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).
- [103] 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).
- [104] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [105] 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).
- [106] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 182 (1920).
- [107] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 245 (1920).
- [108] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 440 (1920).
- [109] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester kabetoksi-hidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, *İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi* (1975).
- [110] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [111] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, *John Wiley & Sons Inc.*, 5th Ed., USA, (1988).
- [112] 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).

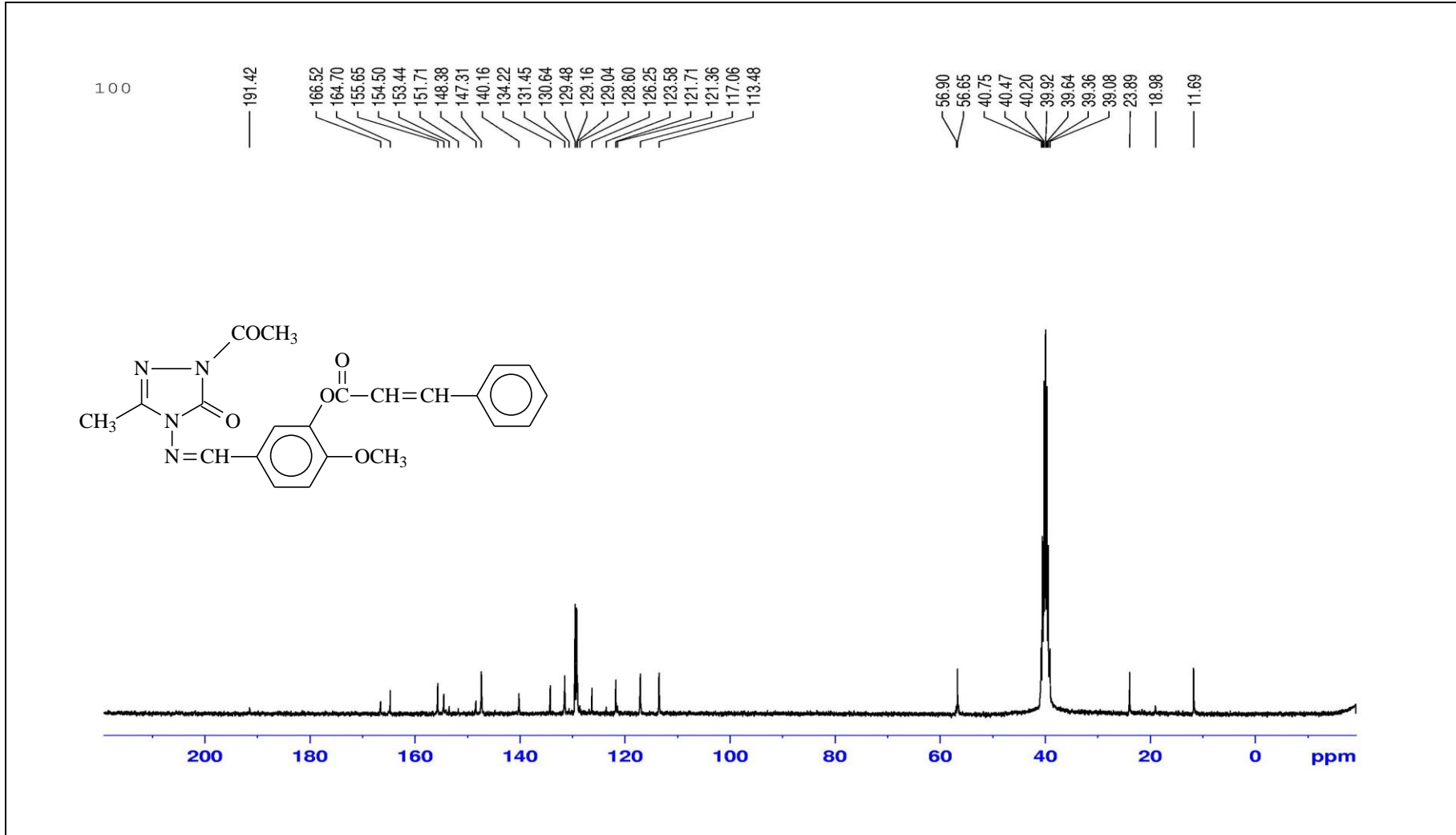
6. EKLER



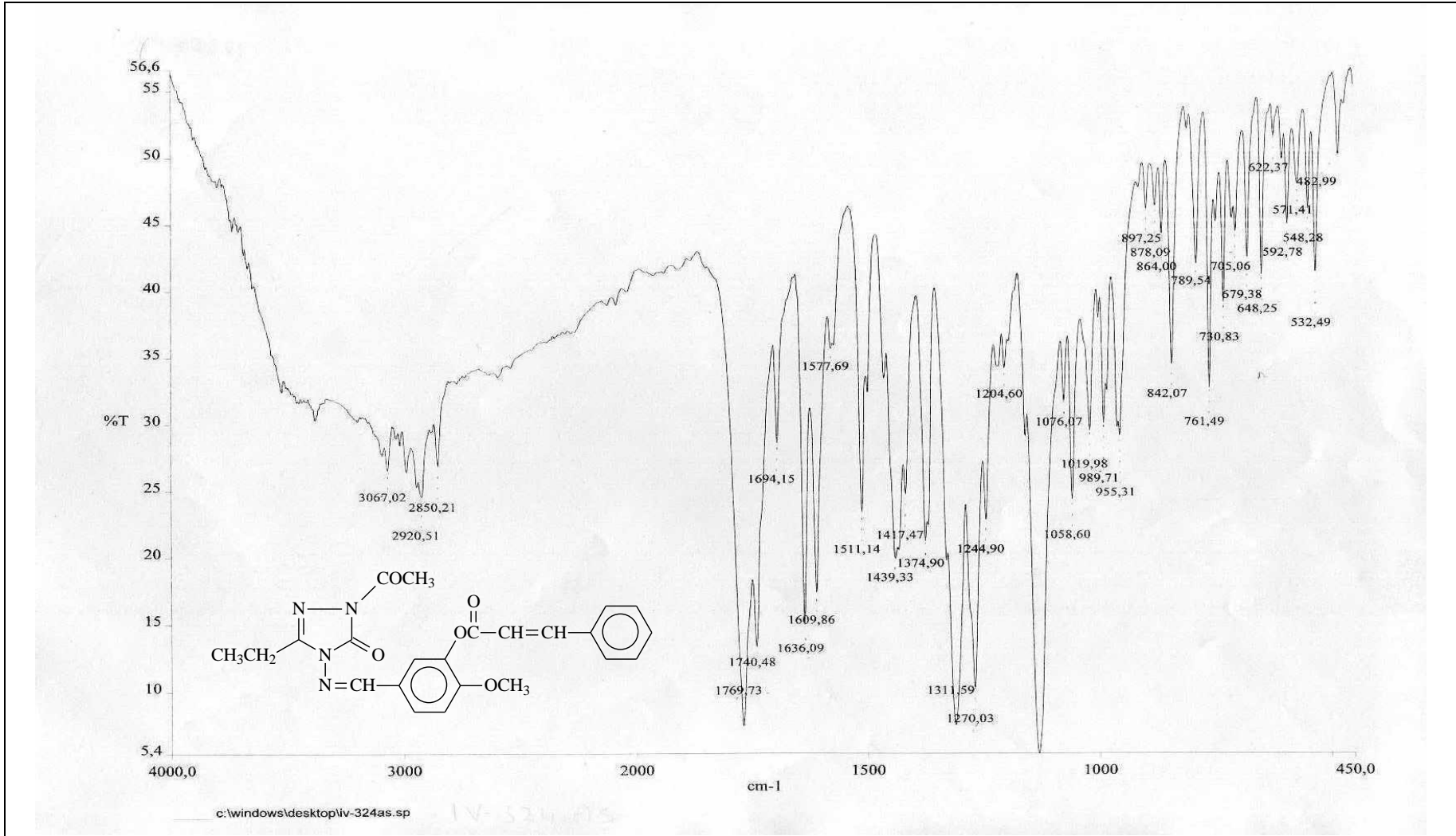
Ek Şekil 1: 164 Bileşiğinin IR Spektrumu



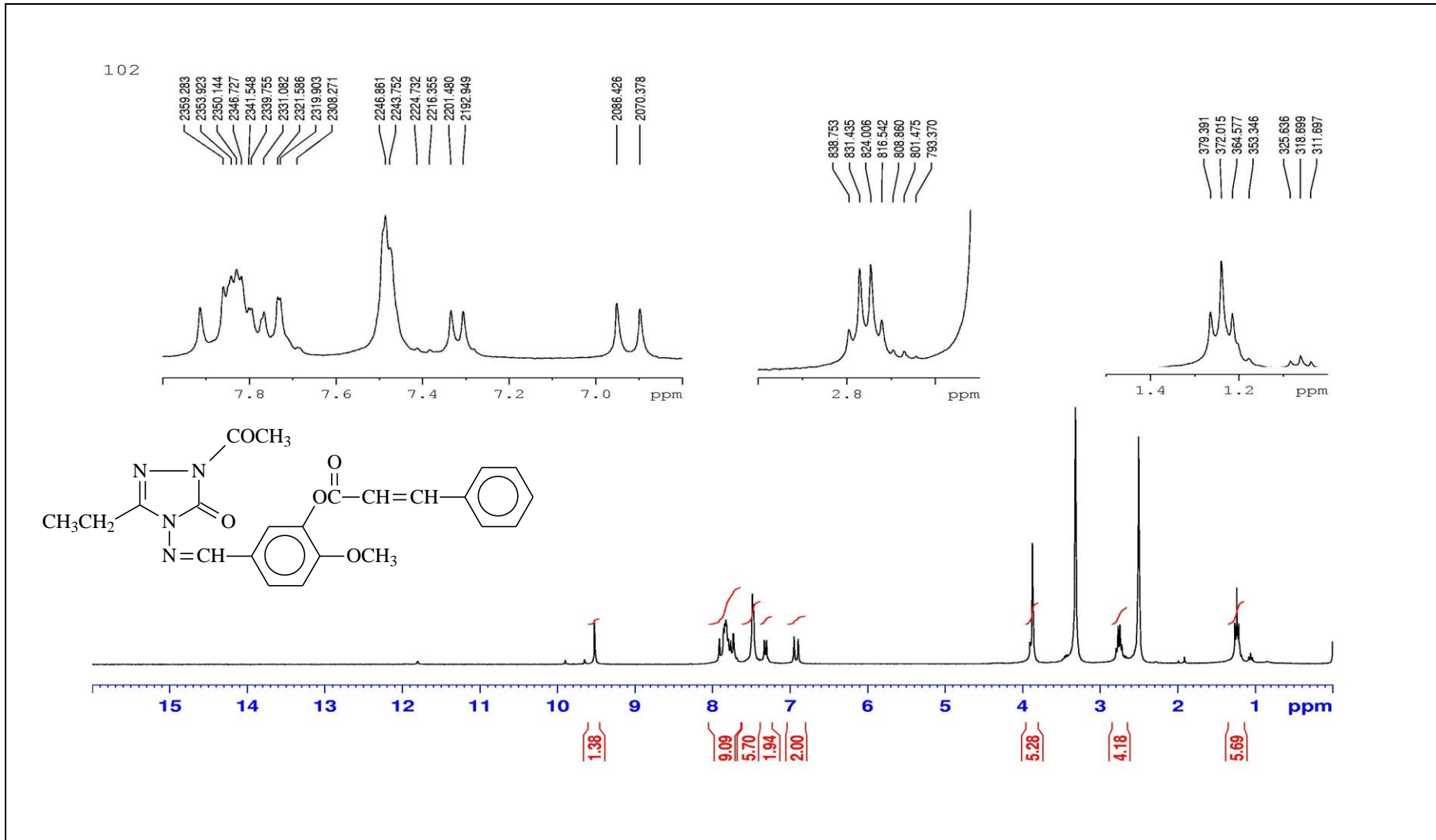
Ek Şekil 2: 164 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



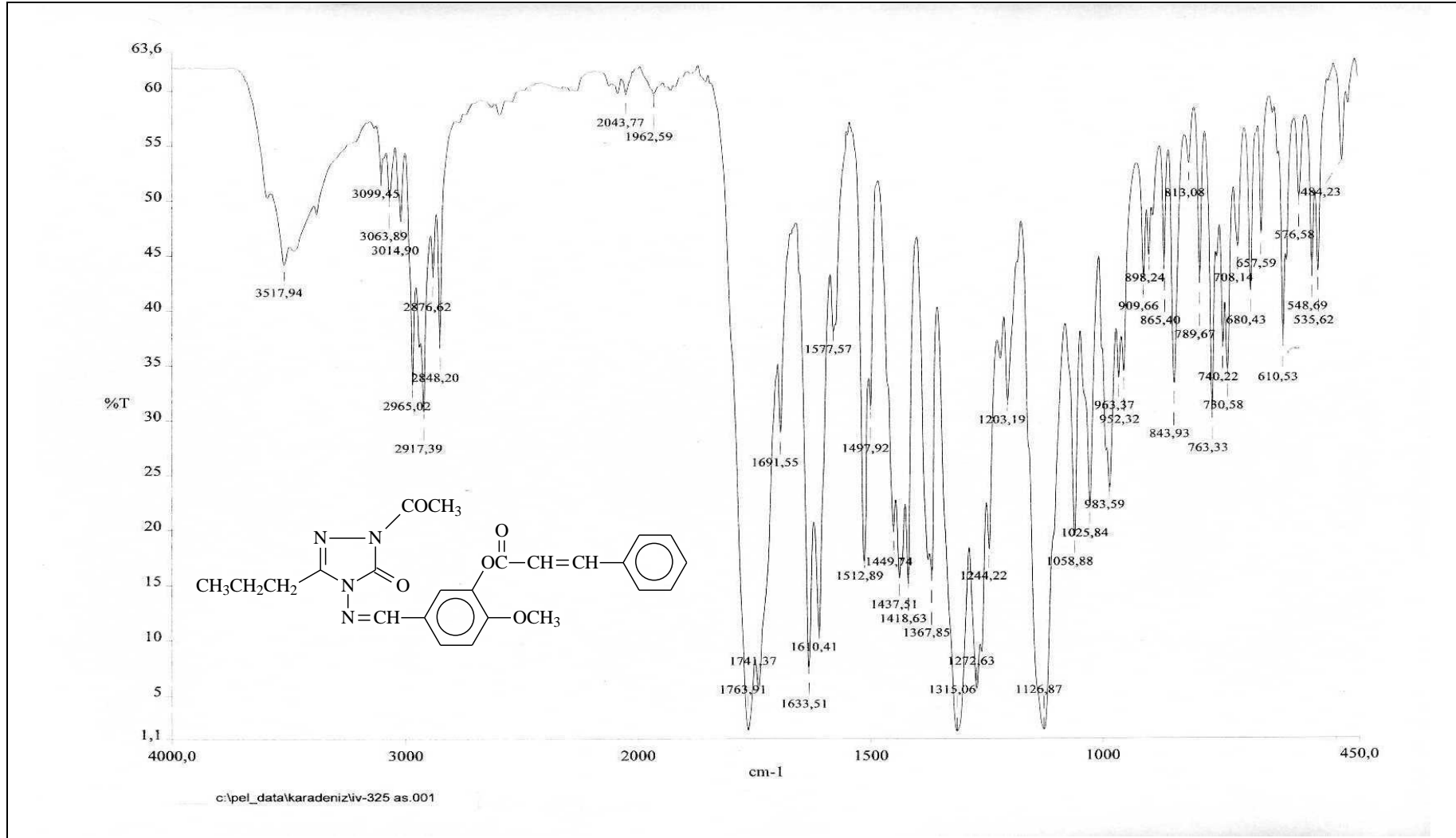
Ek Şekil 3: 164 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



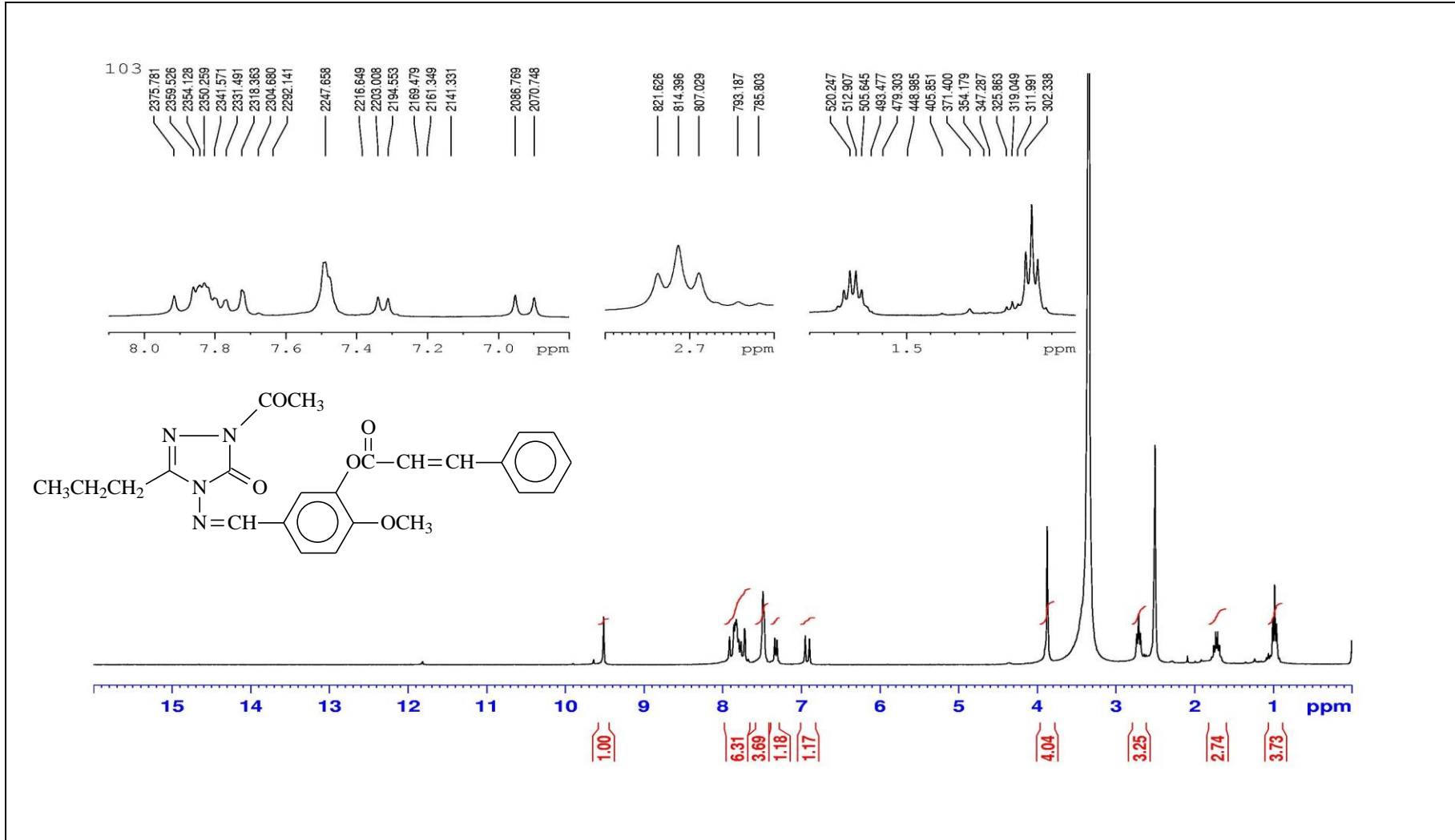
Ek Şekil 4: 165 Bileşiğinin IR Spektrumu



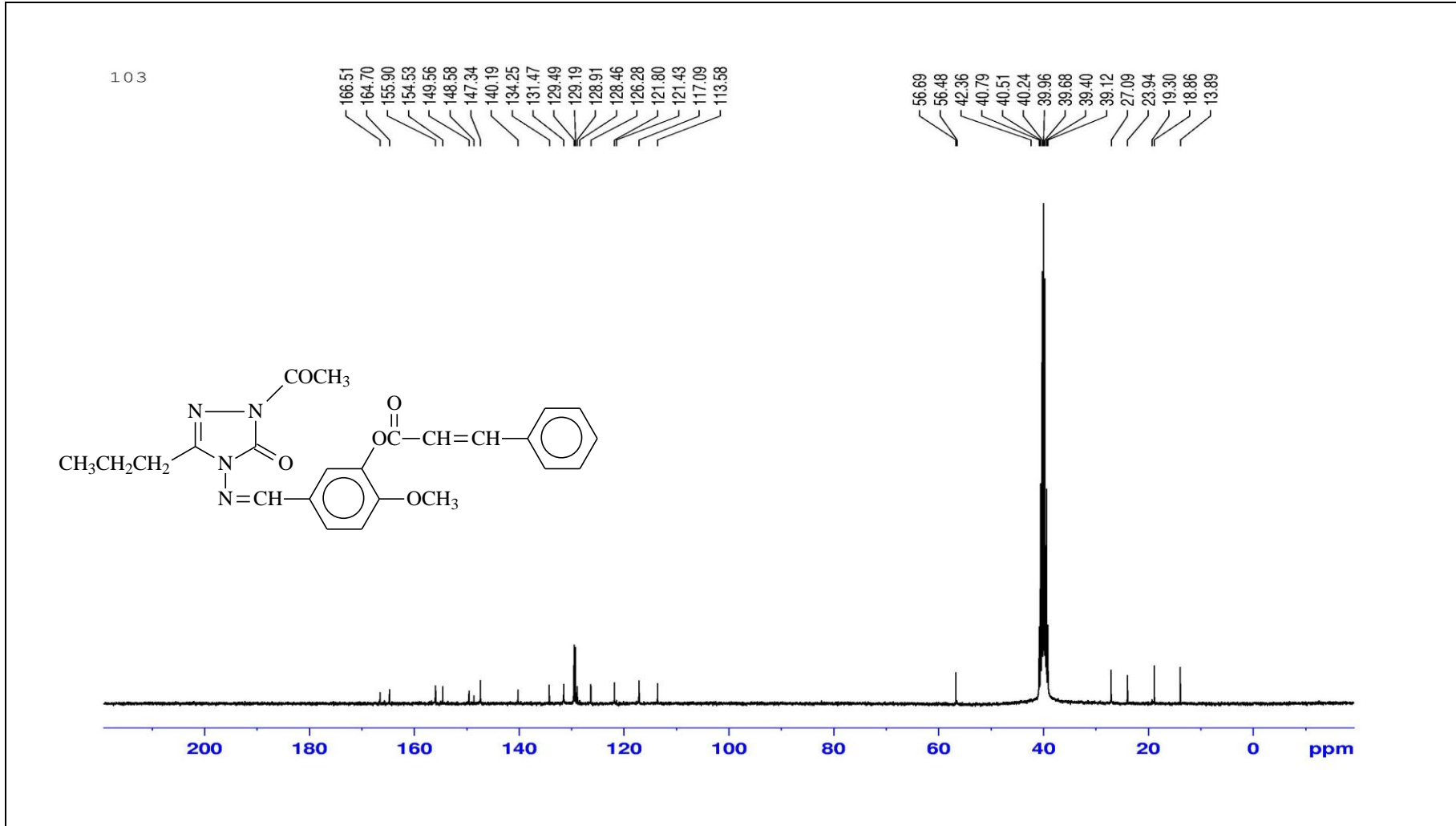
Ek Şekil 5: 165 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



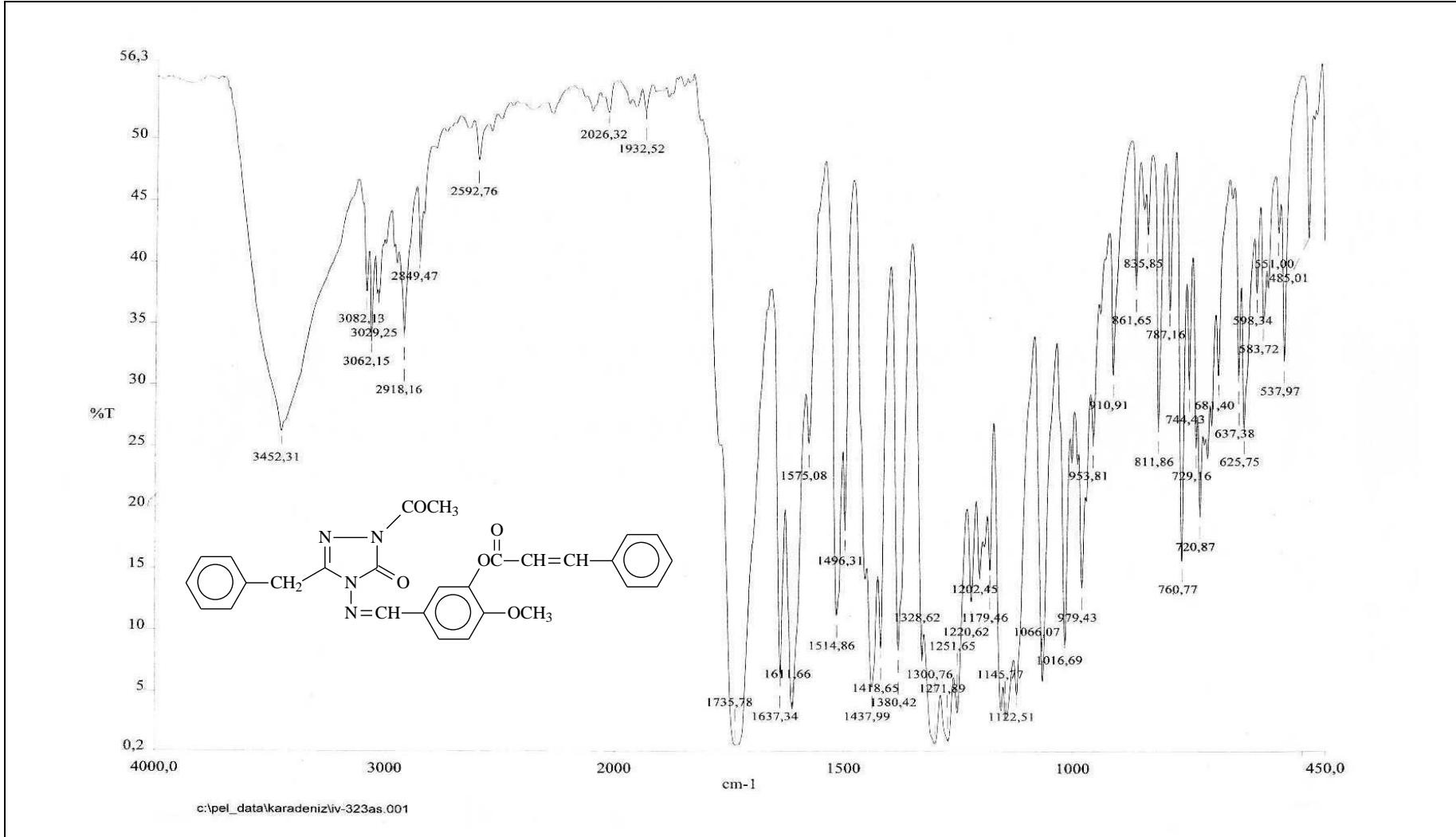
Ek Şekil 6: 166 Bileşiğinin IR Spektrumu



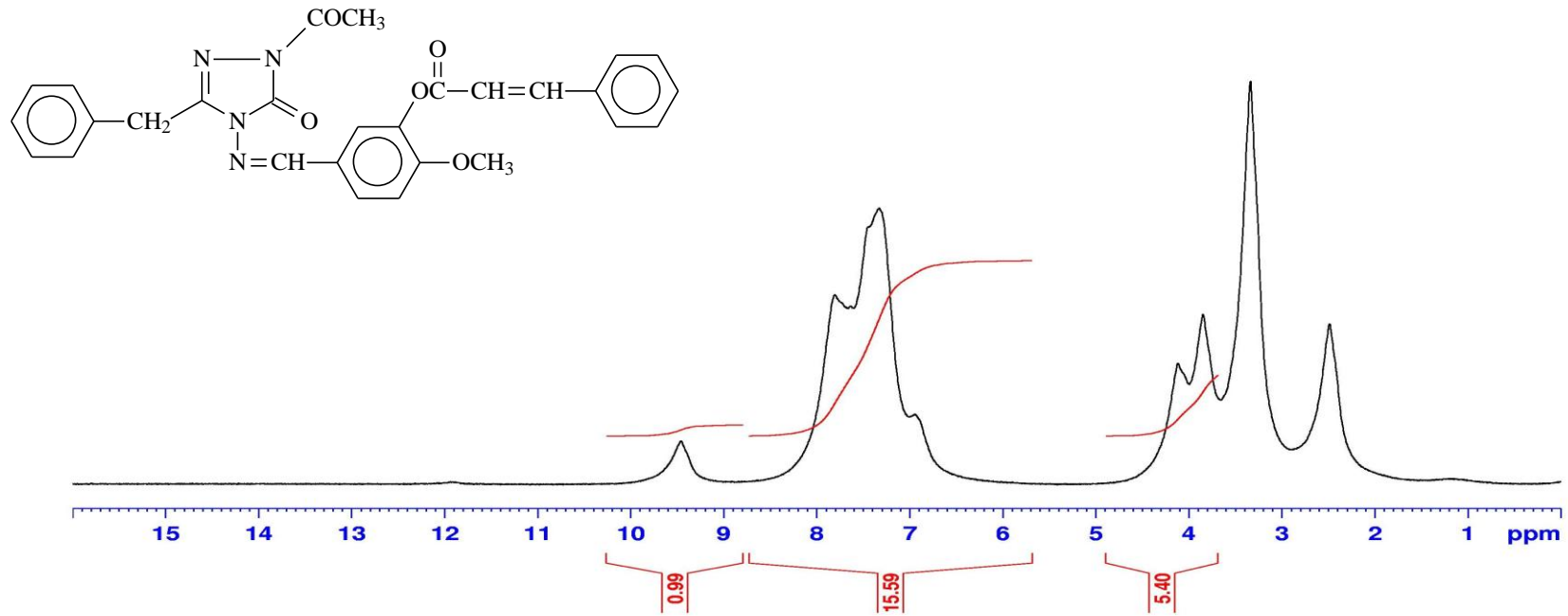
Ek Şekil 7: 166 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

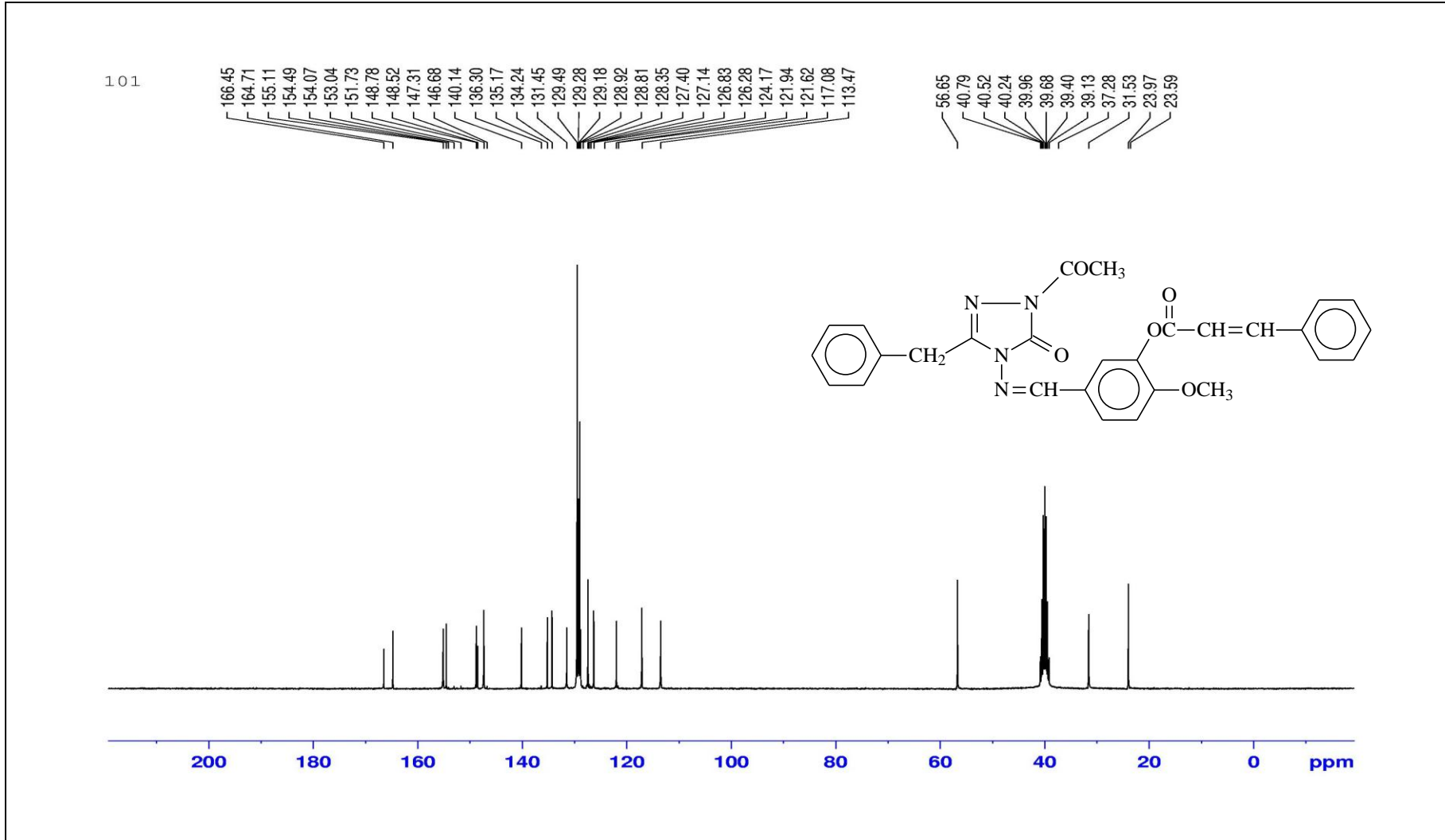


Ek Şekil 8: 166 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

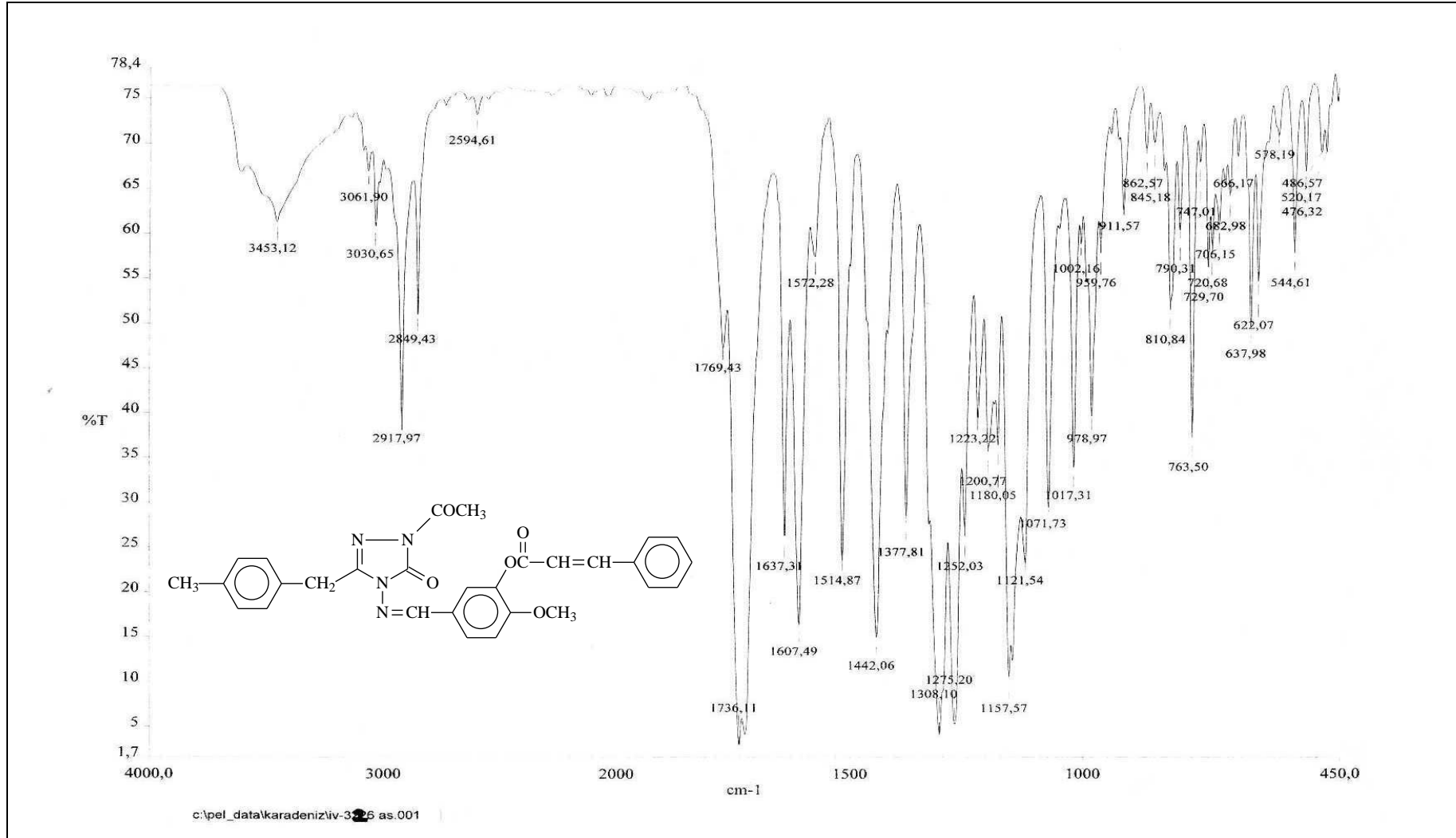


Ek Şekil 9: 167 Bileşiğinin IR Spektrumu

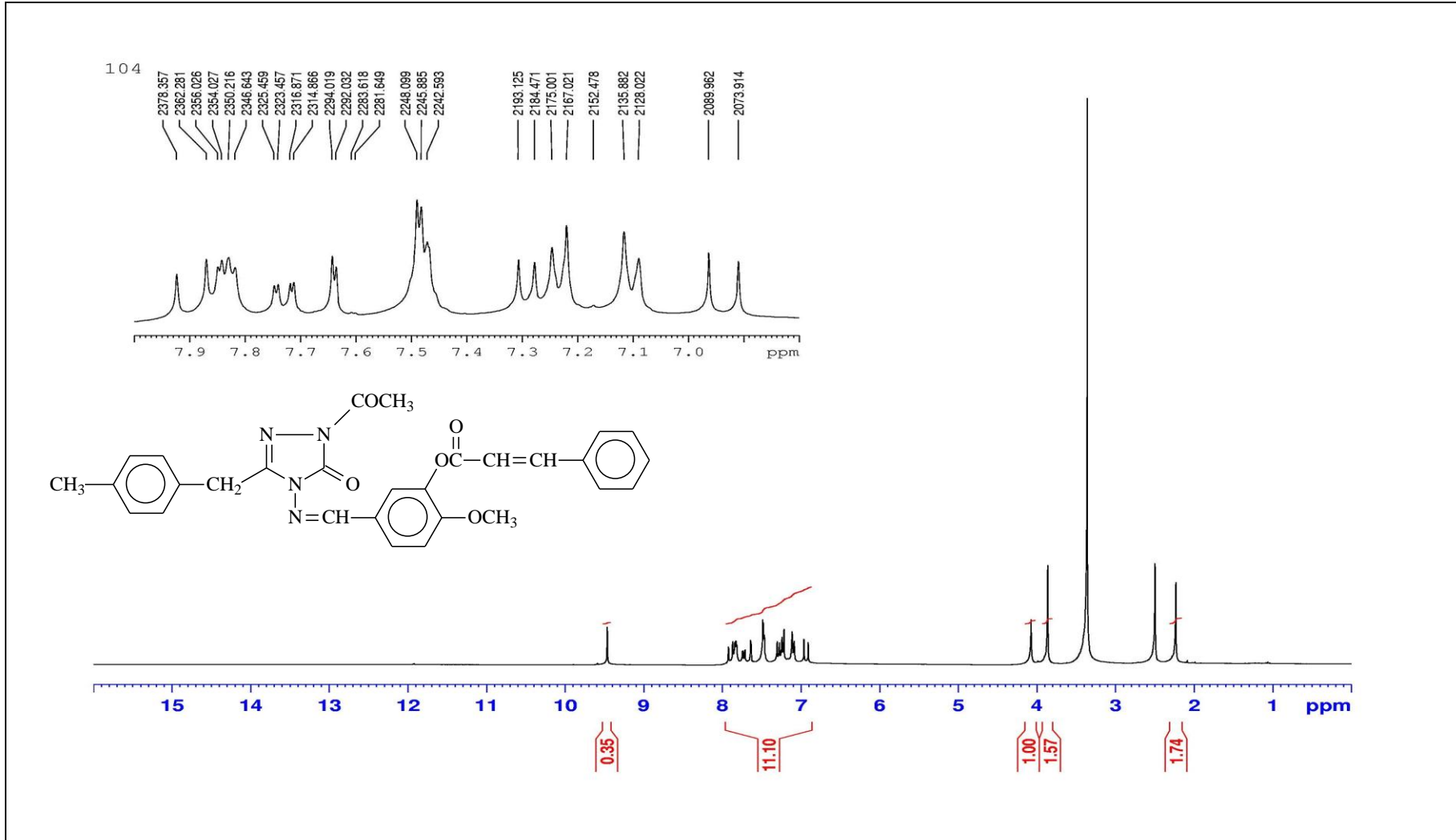
Ek Şekil 10: 167 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



Ek Şekil 11: 167 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

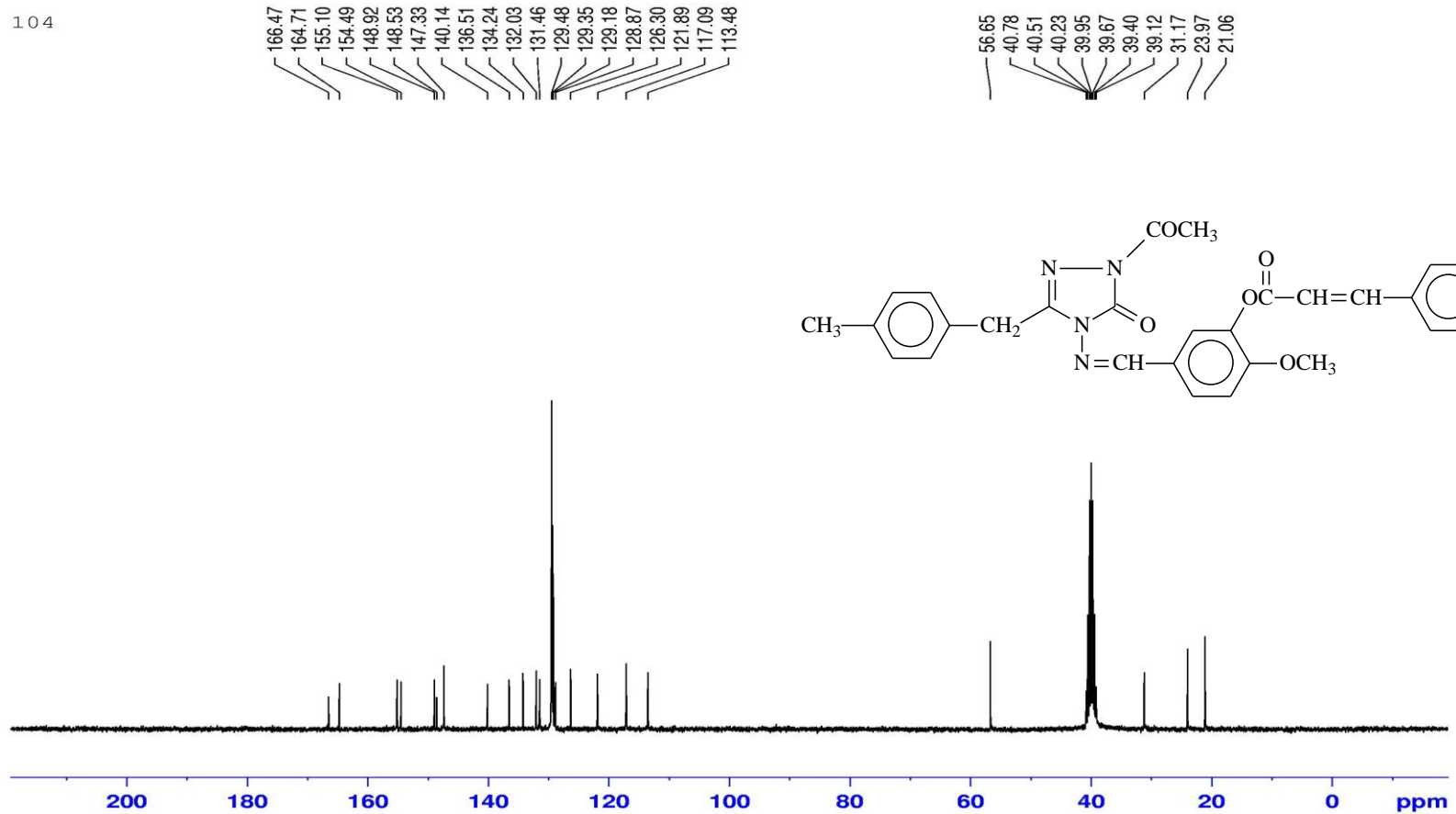


Ek Şekil 12: 168 Bileşiğinin IR Spektrumu

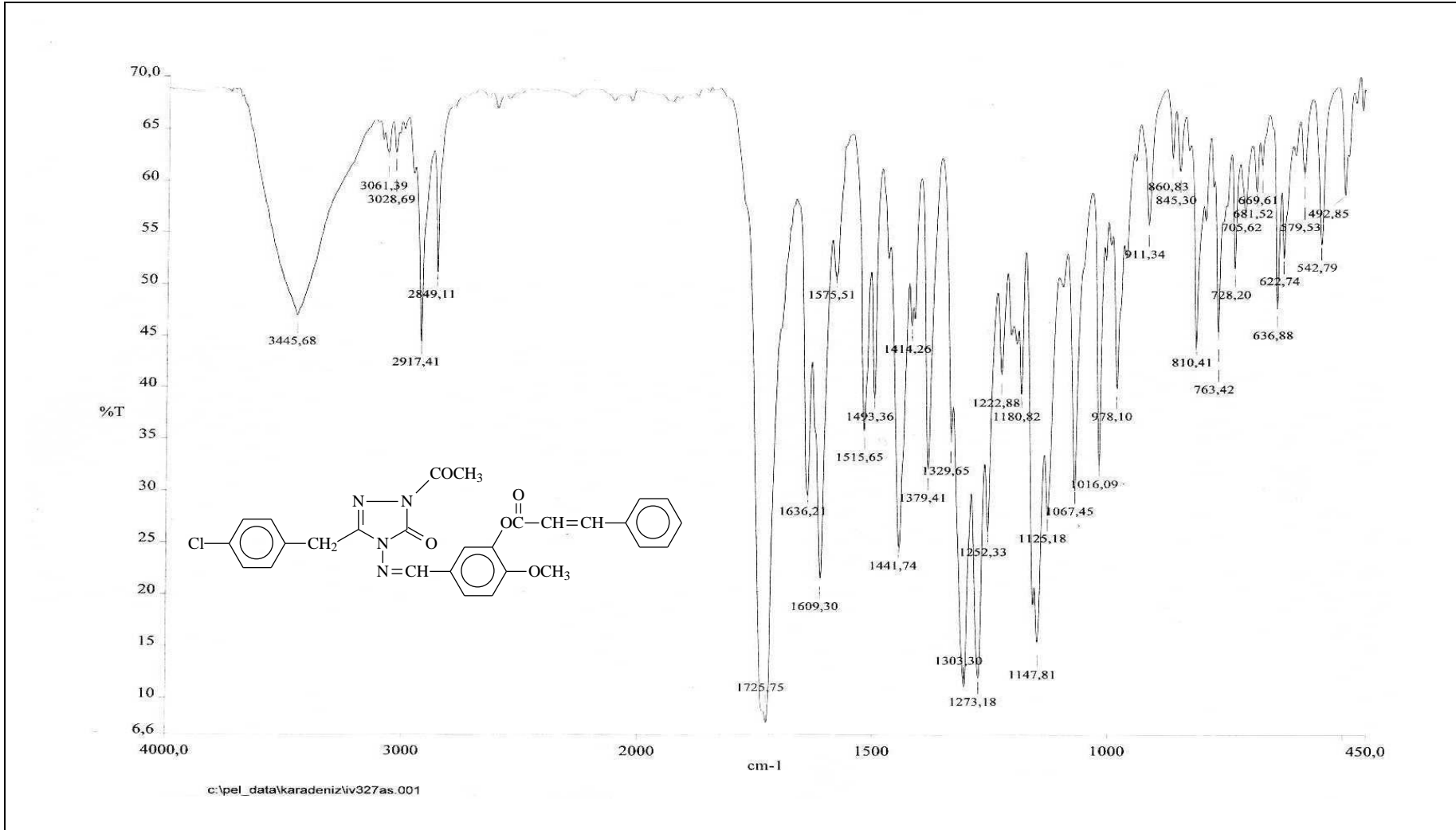


Ek Şekil 13: 168 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

104

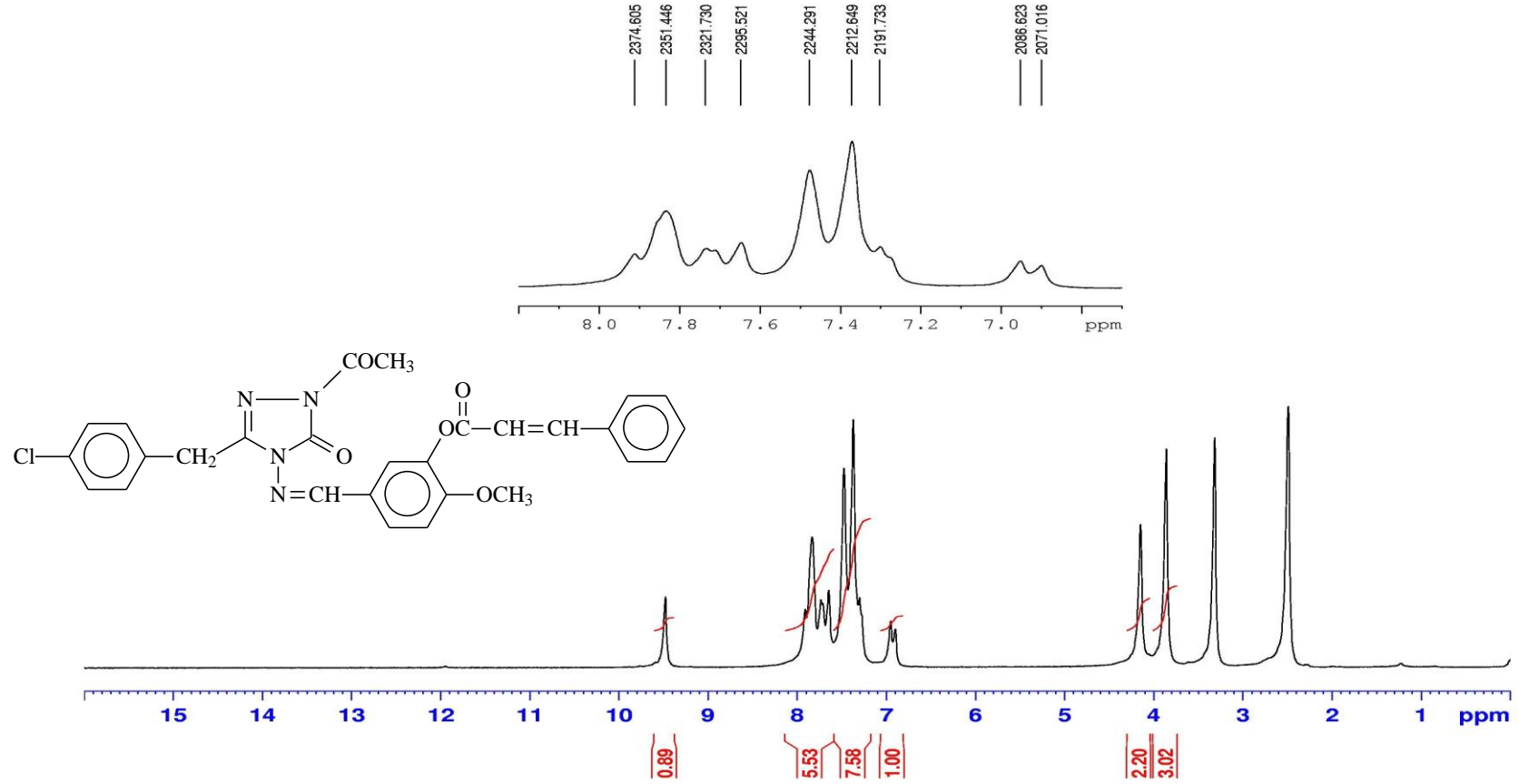


Ek Şekil 14: 168 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

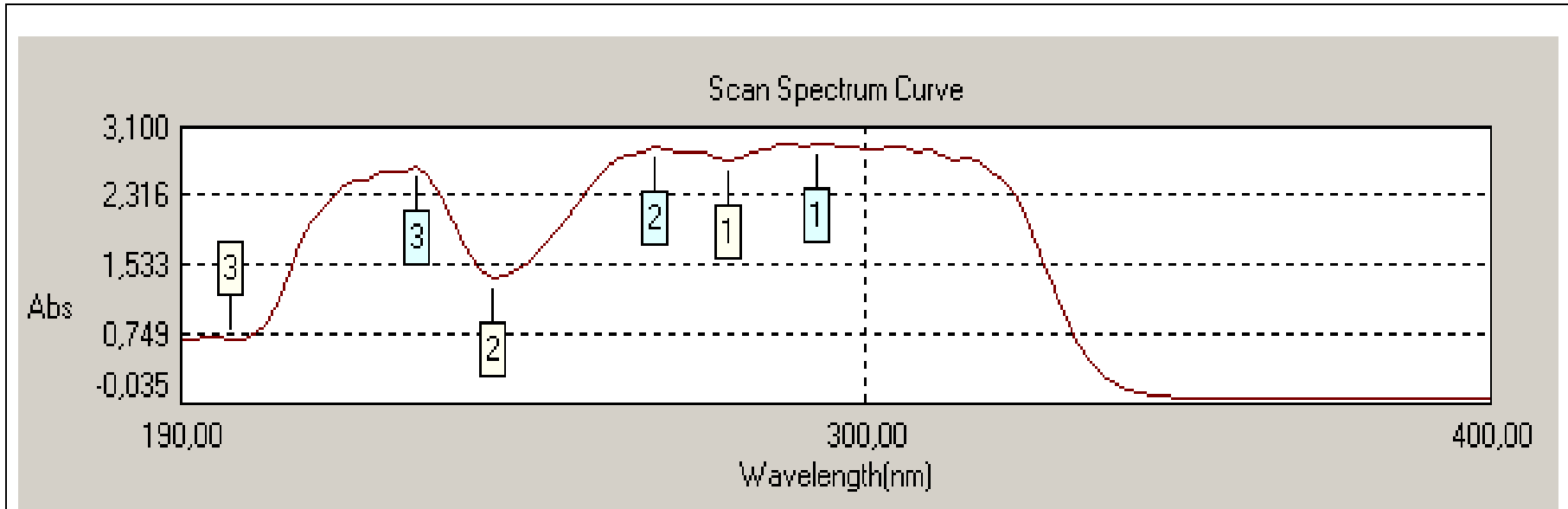


Ek Şekil 15: 169 Bileşiminin IR Spektrumu

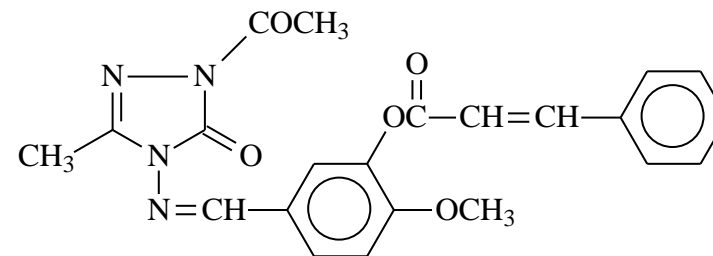
105



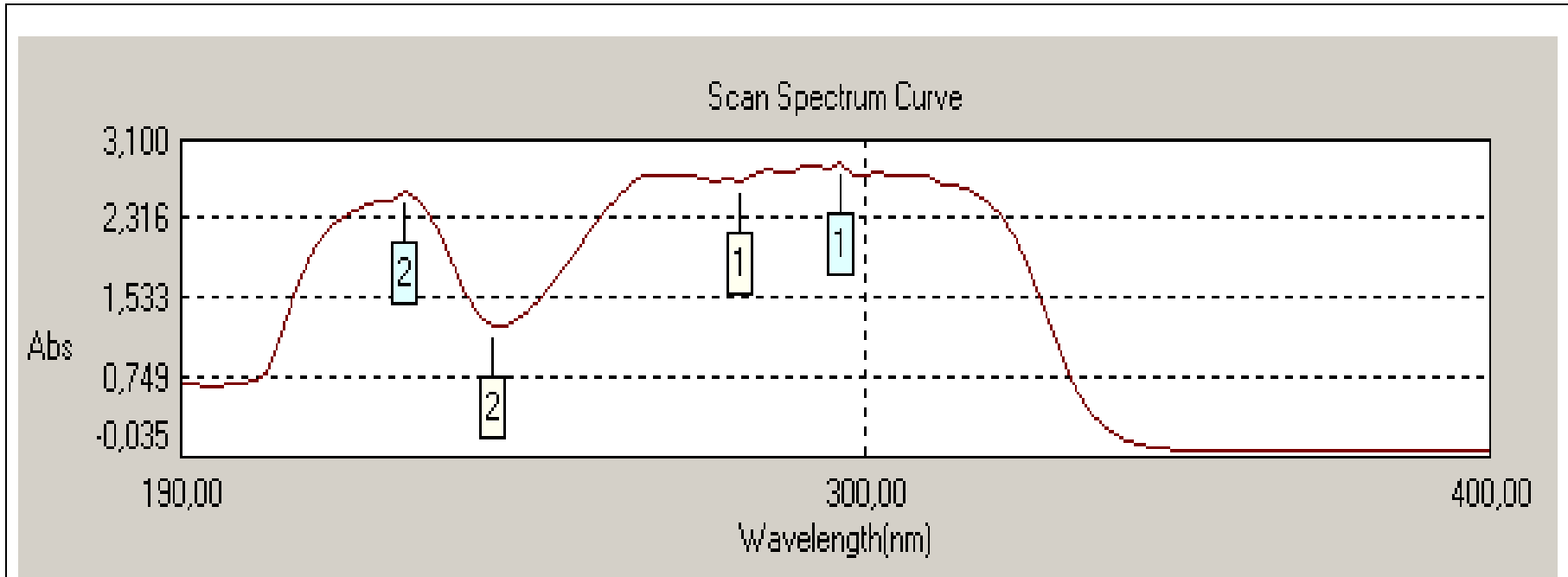
Ek Şekil 16: 169 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



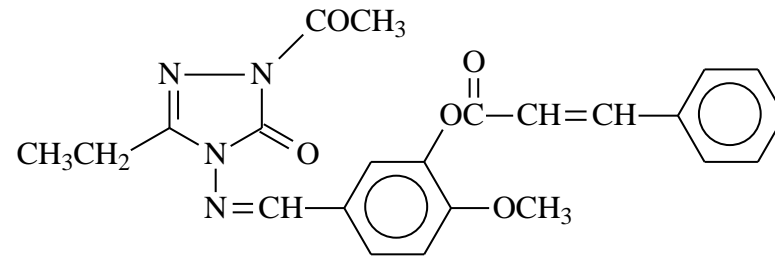
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
		306,00	2,877	
1	Peak	292,00	2,937	
		288,00	2,909	
2	Peak	266,00	2,901	
3	Peak	228,00	2,657	
1	Valley	278,00	2,741	
2	Valley	240,00	1,399	
3	Valley	198,00	0,684	



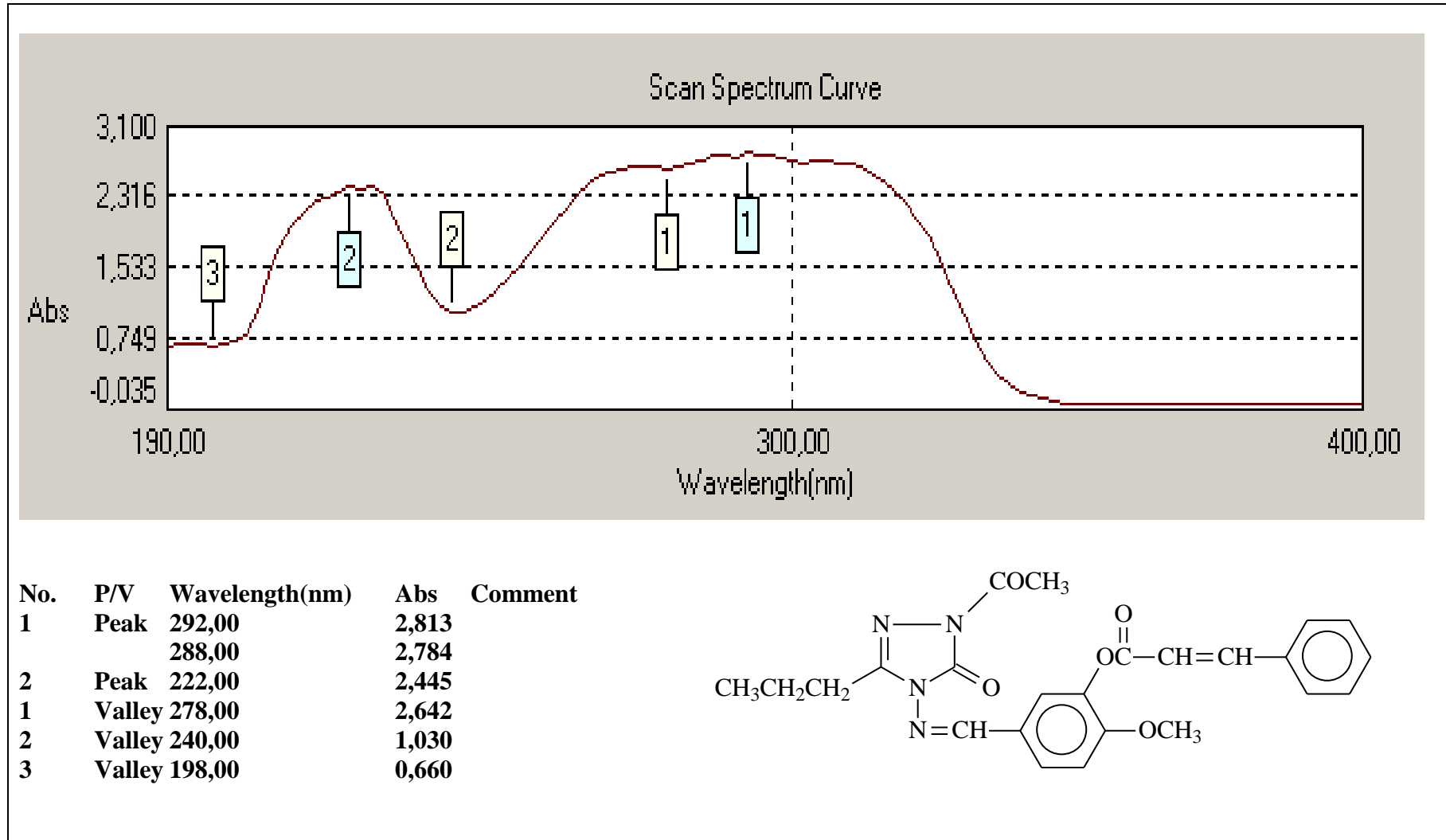
Ek Şekil 17: 164 Bileşiğinin UV Spektrumu



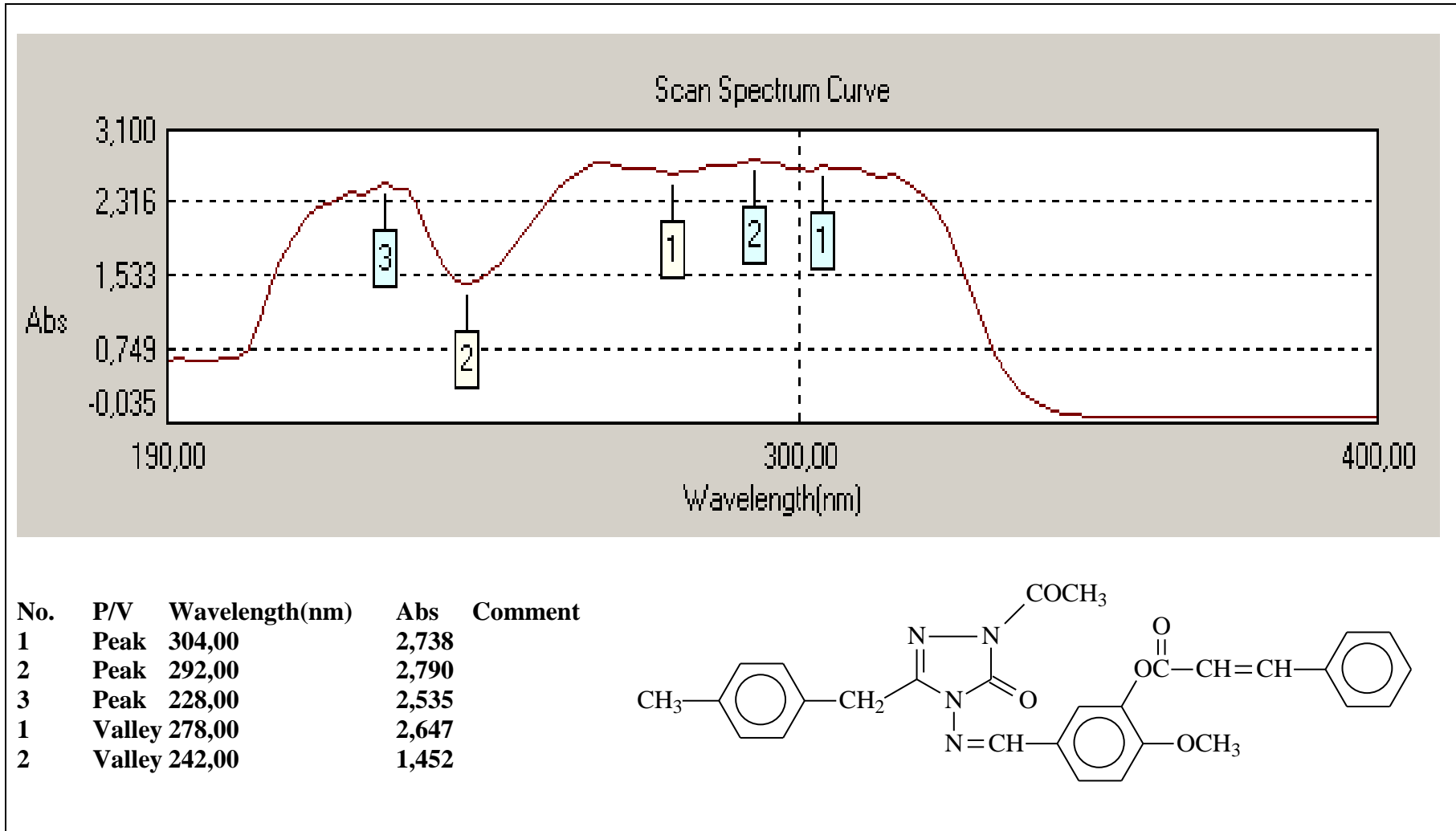
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	296,00	2,876	
		290,00	2,856	
		284,00	2,813	
2	Peak	226,00	2,600	
1	Valley	280,00	2,686	
2	Valley	240,00	1,261	



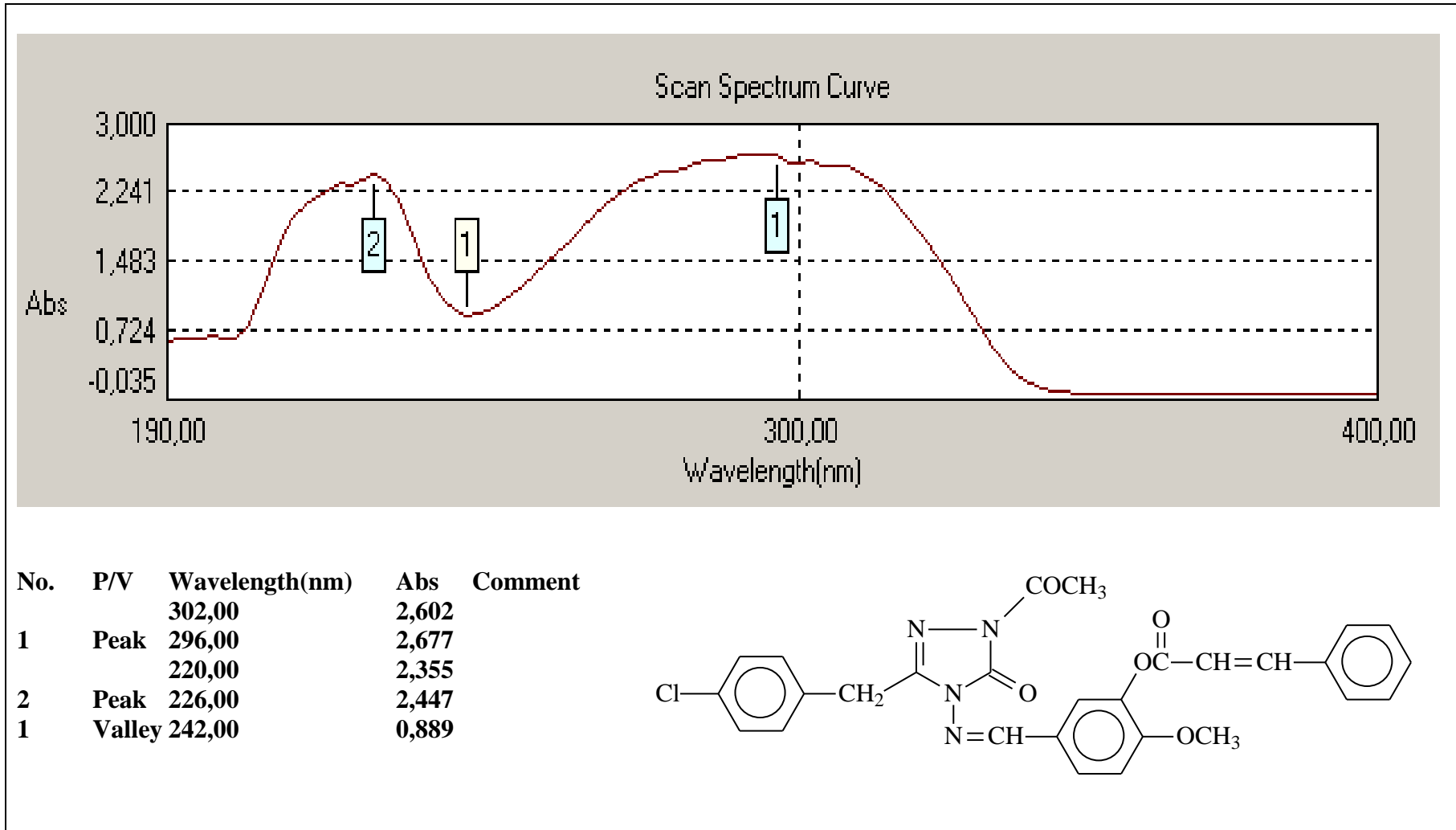
Ek Şekil 18: 165 Bileşiğinin UV Spektrumu



Ek Şekil 19: 166 Bileşiğinin UV Spektrumu



Ek Şekil 21: 168 Bileşiğinin UV Spektrumu



Ek Şekil 22: 169 Bileşiğinin UV Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet TOZ
Doğum Yeri : Gaziantep-Oğuzeli
Doğum Tarihi : 15.08.1983
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yılı)

Lise : Gaziantep Lisesi-2001
Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü-2008

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Özel Dershane/2008-

Yayımları (SCI ve Diğer)