

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

**1,2,4-TRIAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ ÜZERİNE BİR
ÇALIŞMA**

**Feyzi Sinan TOKALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**HAZİRAN - 2011
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Feyzi Sinan TOKALI'nın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi Üzerine Bir Çalışma" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oybirliği... ile kabul edilmiştir.

27 / 06 / 2011

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

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .. / .. / 2011 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, ilk olarak 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin yeni bir benzaldehid türevi ile reaksiyonları incelenerek karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatmaları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yanında 9 adet yeni bileşiğin dört farklı susuz çözücünde tetrabutylamonyum hidroksit ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

Çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek, akademik ortamda olduğu kadar beşeri ilişkilerde de engin fikirleriyle yetişme ve gelişmeye katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e şükranlarımı sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumlarının alınmasında yardımcı olan yüksek lisans öğrencisi Asıf BERKYÜREK'e, tezimin sentezinde bana özveriyle yardım eden değerli arkadaşım doktora öğrencisi Sevda MANAP'a, asitlik ve antioksidan incelemelerinde yardımını esirgemeyen ekip arkadaşlarım Ebru KOCA, Osman KUTANİS, Gül KEMER ve Elif AYAZOĞLU'na ve her konuda laboratuvar ekibimizi destekleyen sayın hocam Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin her aşamasında engin bilgi birikiminden yararlandığım değerli hocam Arş. Gör. Dr. Onur AKYILDIRIM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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

Asitlik çalışmalarının düzenlenmesinde yardımcı olan sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a teşekkür ederim.

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

Haziran 2011

Feyzi Sinan TOKALI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
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	15
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi	55
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	57
1.4.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	58
1.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)	59
1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	60
1.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	61
1.4.1.4. Singlet Oksijen (1O_2)	62
1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)	62
1.4.1.6. Nitrik Oksit ($NO\cdot$)	63
1.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri	63
1.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	63
1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	63
1.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri	64
1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi	64
1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması	64
1.4.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları	65
1.4.4.1. HAT-Temelli Metodlar	65
1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar	67
1.5. Susuz Ortam Çözücüleri	68
1.5.1. Susuz Ortam Çözücülerinin Genel Özellikleri	68
1.5.1.1. Çözme Kuvveti	68
1.5.1.2. Solvasyon	71
1.5.1.3. Solvoliz	72
1.5.1.4. İyon Çifti Haline Dönüşme ve Disosiasyon Etkisi	74
1.5.1.5. Assosiasyon	75
2. MATERYAL VE YÖNTEM	77
2.1. Sentez	77
2.1.1. 4-Metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (130)	79
2.1.2. 3-Metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)	79
2.1.3. 3-Etil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133)	80
2.1.4. 3-n-propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-	

	dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134)	81
	2.1.5. 3-Benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135)	81
	2.1.6. 3-p-metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136)	82
	2.1.7. 3-p-metoksibenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137)	82
	2.1.8. 3-p-klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)	83
	2.1.9. 3-m-klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)	83
	2.1.10. 3-Fenil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)	84
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	85
	2.2.1. İndirgeme Gücü	85
	2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	85
	2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	86
2.3.	Potansiyometrik Titrasyonlar	87
	2.3.1. Cihazlar	87
	2.3.2. Kimyasallar	88
	2.3.3. Yöntem	88
3.	BULGULAR	89
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri	89
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	93
	3.2.1. İndirgeme Gücü	93
	3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	93
	3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	94
3.3.	Potansiyometrik Titrasyon	95
	3.3.1. 131 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri	96
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	105
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	105
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	106
	4.2.1. İndirgeme Gücü	106
	4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	106
	4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	107
4.3.	Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	107
	4.3.1. Titrasyon Grafikleri	109
	4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	118
4.4.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	121
5.	KAYNAKLAR	123
6.	EKLER	133
	ÖZGEÇMİŞ	163

ÖZET

Bu tez çalışmasında, 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilerek 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenmiş ve 9 adet yeni 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevi elde edilmiştir.

Çalışma dört bölüm olarak planlanmıştır. İlk bölüm yeni bileşiklerin sentezini kapsamaktadır. Bu tezde, 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile 4-metoksi-3-hidroksi benzaldehidin reaksiyonundan elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 9 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri ile mikroanaliz kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, 9 bileşiğin UV spektrumları alınmış, λ_{max} değerlerine karşın gelen ϵ değerleri hesaplanmıştır.

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

Tez kapsamında son olarak 9 yeni bileşiğin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerinde tetrabutylamonyum hidroksit ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan pK_a değerleri tayin edilmiştir. Bu bileşiklerin asitliği üzerine çözücü etkisi ve molekül yapısının etkisi tartışılmıştır.

2011, 164 sayfa

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

SUMMARY

In this study, nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were synthesized. Their reactions with 4-methoxy-3-cinnamoyloxy-benzaldehyde had been examined and nine new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives were obtained.

The study was planned as four parts. The first part contains that synthesis of new compounds. In this thesis, 3-alkyl(aryl)-4-(4-methoxy-3-cinnamoyloxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained from the reactions of 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 4-methoxy-3-cinnamoyloxy-benzaldehyde.

In the second part of the study, the structures of new 9 compounds were characterized by using IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spectra, and microanalyses. Furthermore, UV spectrums of 9 new compounds were investigated and λ_{max} and ϵ values were calculated.

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

At end of the study, 9 compounds were titrated potentiometrically with tetrabutylammonium hydroxide in non-aqueous solvents (isopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, *N,N*-dimethylformamide and acetone) because of the weak acidic properties of 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one ring. The $\text{p}K_{\text{a}}$ values were determined by the half-neutralization method for all cases. The effects of solvents and molecular structure upon acidity were investigated and the results were discussed.

2011, 164 pages

Key Words 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Schiff Base, antioxidant, $\text{p}K_{\text{a}}$

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Glikolde Karboksilli Asit Alkali Tuzlarının Çözünmesi	70
Şekil 1.2.	Hidrojen Bağlı $H_2SO_4.HSO_4^-$ Konjuge Çifti	72
Şekil 4.1.	131 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	106
Şekil 4.2.	131 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	107
Şekil 4.3.	132 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	109
Şekil 4.4.	133 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	110
Şekil 4.5.	134 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	111
Şekil 4.6.	135 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	112
Şekil 4.7.	136 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	113
Şekil 4.8.	137 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	114
Şekil 4.9.	138 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	115
Şekil 4.10.	139 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	116
Şekil 4.11.	140 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	117
Ek Şekil 1.	130 Bileşiğinin UV Spektrumu	134
Ek Şekil 2.	132 Bileşiğinin IR Spektrumu	135
Ek Şekil 3.	132 Bileşiğinin 1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	136
Ek Şekil 4.	132 Bileşiğinin UV Spektrumu	137
Ek Şekil 5.	133 Bileşiğinin IR Spektrumu	138
Ek Şekil 6.	133 Bileşiğinin 1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	139
Ek Şekil 7.	133 Bileşiğinin UV Spektrumu	140
Ek Şekil 8.	134 Bileşiğinin IR Spektrumu	141
Ek Şekil 9.	134 Bileşiğinin UV Spektrumu	142
Ek Şekil 10.	135 Bileşiğinin IR Spektrumu	143
Ek Şekil 11.	135 Bileşiğinin 1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu	144
Ek Şekil 12.	135 Bileşiğinin UV Spektrumu	145

Ek Şekil 13.	136 Bileşiğinin IR Spektrumu	146
Ek Şekil 14.	136 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	147
Ek Şekil 15.	136 Bileşiğinin UV Spektrumu	148
Ek Şekil 16.	137 Bileşiğinin IR Spektrumu	149
Ek Şekil 17.	137 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	150
Ek Şekil 18.	137 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	151
Ek Şekil 19.	137 Bileşiğinin UV Spektrumu	152
Ek Şekil 20.	138 Bileşiğinin IR Spektrumu	153
Ek Şekil 21.	138 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	154
Ek Şekil 22.	138 Bileşiğinin UV Spektrumu	155
Ek Şekil 23.	139 Bileşiğinin IR Spektrumu	156
Ek Şekil 24.	139 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	157
Ek Şekil 25.	139 Bileşiğinin UV Spektrumu	158
Ek Şekil 26.	140 Bileşiğinin IR Spektrumu	159
Ek Şekil 27.	140 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	160
Ek Şekil 28.	140 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	161
Ek Şekil 29.	140 Bileşiğinin UV Spektrumu	162

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Asitlerin Çeşitli Çözücülerdeki Relatif Kuvvetleri	73
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	85
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	86
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	87
Tablo 3.1.	131 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm^{-1})	90
Tablo 3.2.	131 Tipi Bileşiklerin ^1H -NMR Spektrum Verileri (DMSO- d_6 , δ/ppm)	91
Tablo 3.3.	131 Tipi Bileşiklerin ^{13}C -NMR Spektrum Verileri (DMSO- d_6 , δ/ppm)	92
Tablo 3.4.	131 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri	92
Tablo 3.5.	131 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	93
Tablo 3.6.	131 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	94
Tablo 3.7.	131 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	95
Tablo 3.8.	132 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	96
Tablo 3.9.	133 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	97
Tablo 3.10.	134 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	98
Tablo 3.11.	135 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	99
Tablo 3.12.	136 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	100
Tablo 3.13.	137 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	101
Tablo 3.14.	138 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	102
Tablo 3.15.	139 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	103
Tablo 3.16.	140 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	104
Tablo 4.1.	131 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	118

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

“1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi Üzerine Bir Çalışma” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 9 adet iminoester hidroklorür, 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

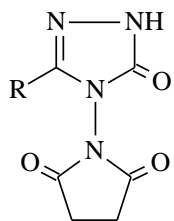
Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 9 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

Sentez bölümünde öncelikle yeni bir benzaldehid türevi elde edilerek 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam 9 yeni bileşiğin yapıları elementel analiz ile IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle invitro antioksidan özellikleri de incelenmiştir. Ayrıca, zayıf asidik N-H grubu taşıyan yeni bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri bulunmuştur.

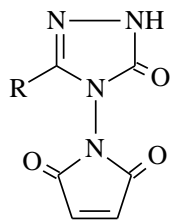
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.'de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

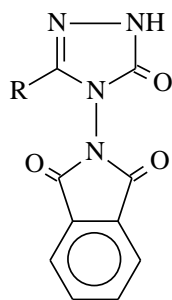
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus\ominus} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p style="text-align: center;">1</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">2</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNHC}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p style="text-align: center;">3</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{OR}' \quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p style="text-align: center;">4</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p style="text-align: center;">5</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p style="text-align: center;">6</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">7</p>	
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{NH}_2 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">8</p>	$\begin{array}{c} \text{HN}-\text{N} \quad \quad \quad \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \quad \quad \quad // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{N} \quad \text{C}=\text{R}' \quad \text{N} \quad \text{C}=\text{R} \end{array}$ <p style="text-align: center;">9</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus\ominus} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">10</p>	
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus\ominus} \\ \\ \text{NR}''\text{R}''' \end{array}$ <p style="text-align: center;">12</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \\ \\ \text{NNH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">13</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p style="text-align: center;">14</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R}' \end{array}$ <p style="text-align: center;">15</p>
$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NHR}' \end{array}$ <p style="text-align: center;">16</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NHAr} \end{array}$ <p style="text-align: center;">17</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">18</p>	
$\begin{array}{c} \text{N}-\text{NH} \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">19</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{OR}' \quad \quad \quad \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">20</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{N}-\text{CH}_3 \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">21</p>	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{N}-\text{R}' \\ // \quad \backslash \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">22</p>



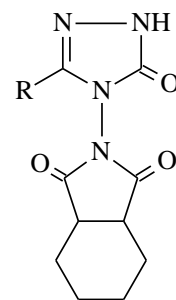
23



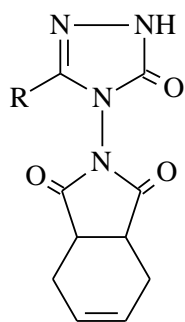
24



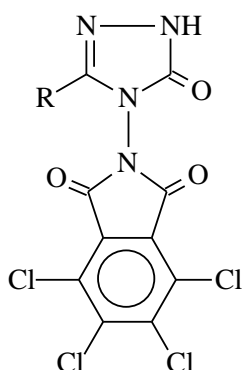
25



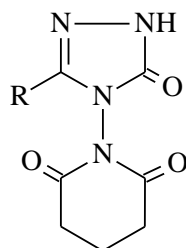
26



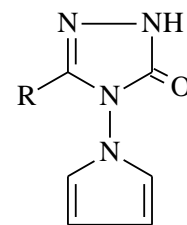
27



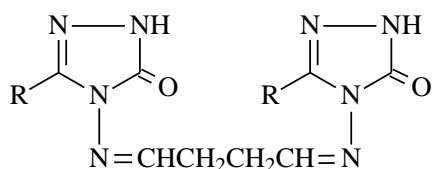
28



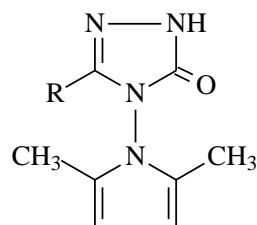
29



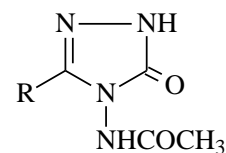
30



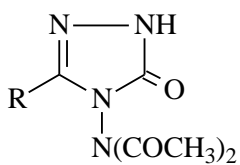
31



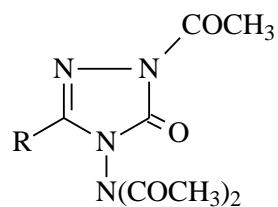
32



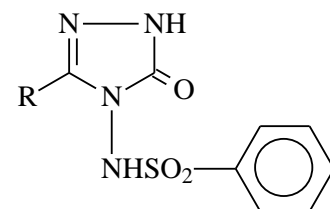
33



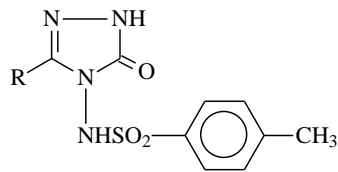
34



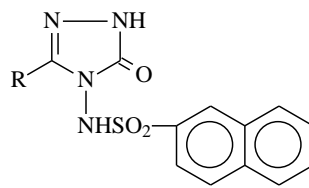
35



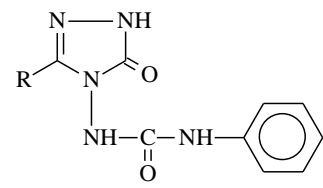
36



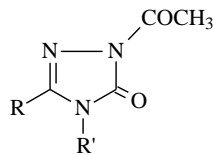
37



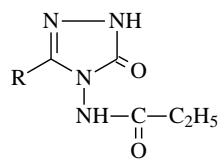
38



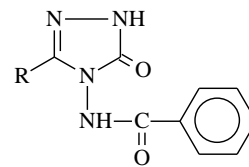
39



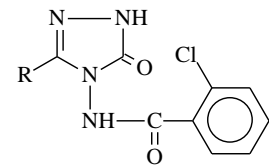
40



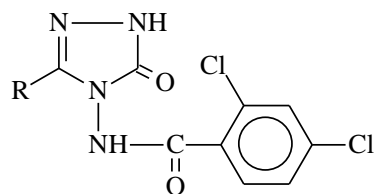
41



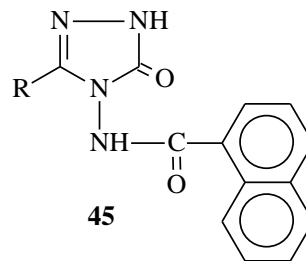
42



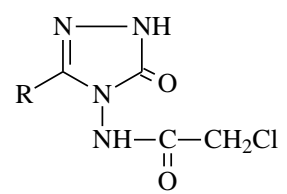
43



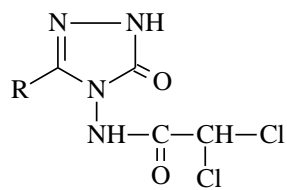
44



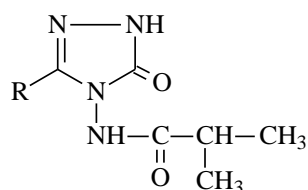
45



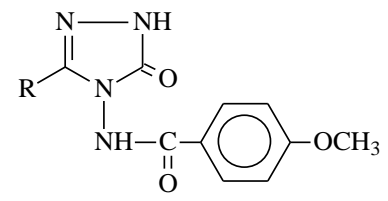
46



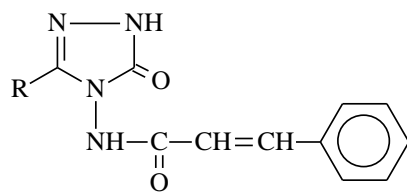
47



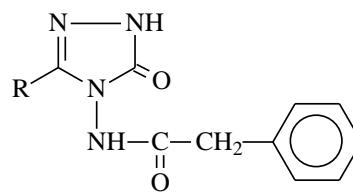
48



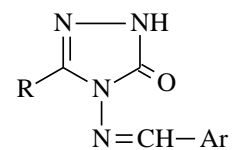
49



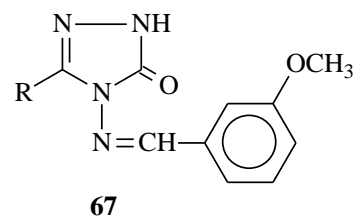
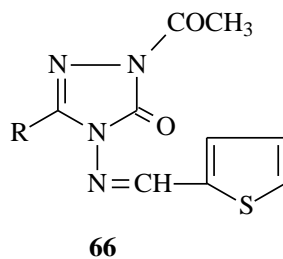
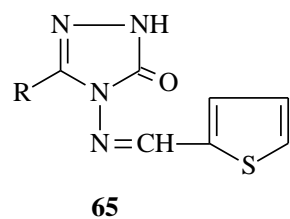
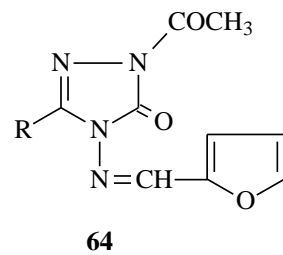
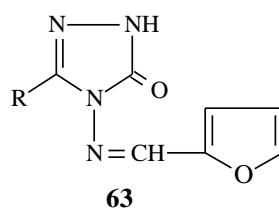
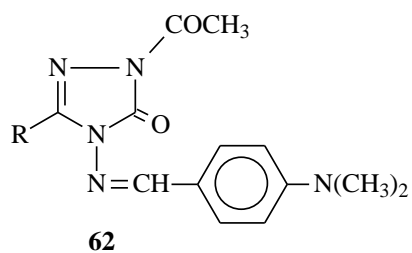
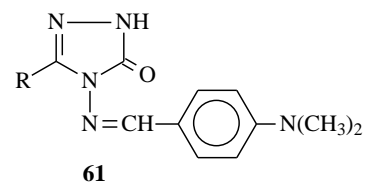
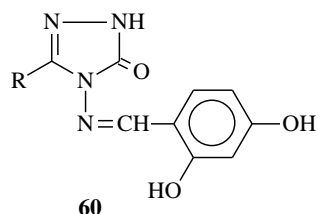
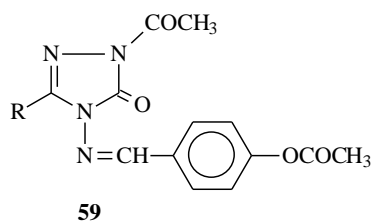
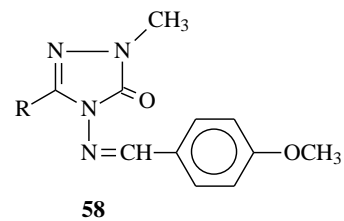
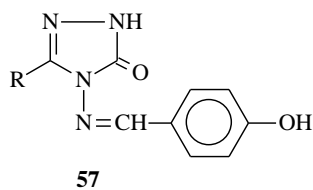
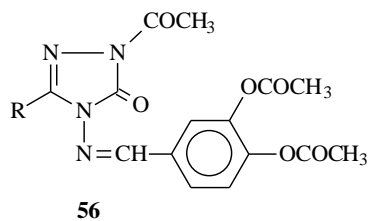
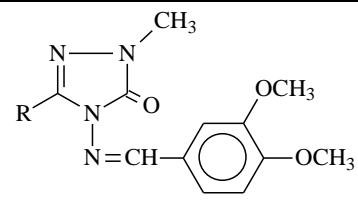
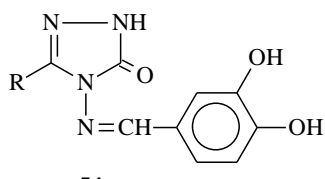
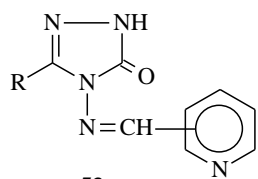
50

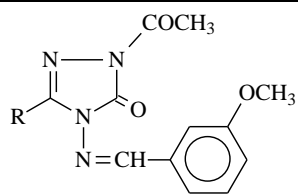


51

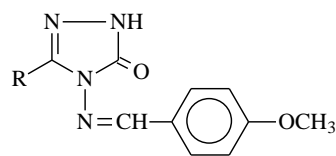


52

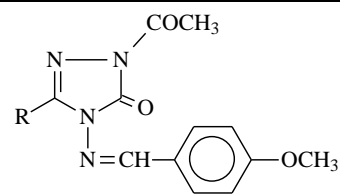




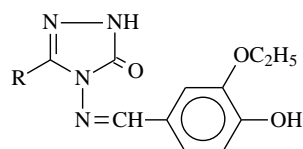
68



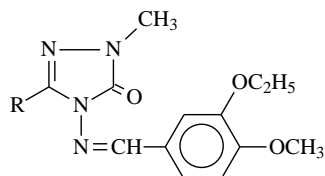
69



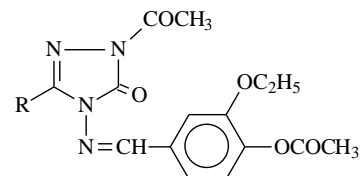
70



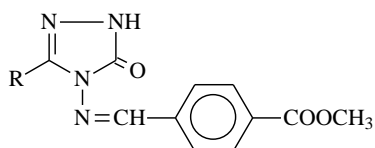
71



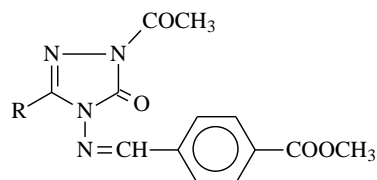
72



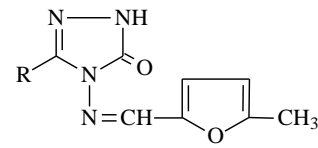
73



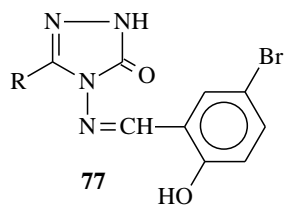
74



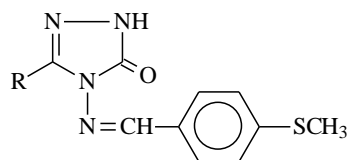
75



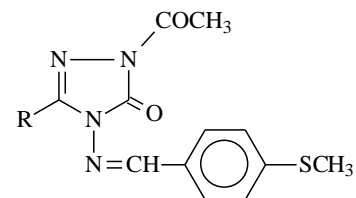
76



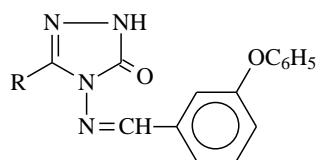
77



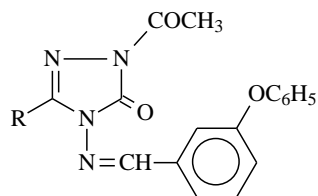
78



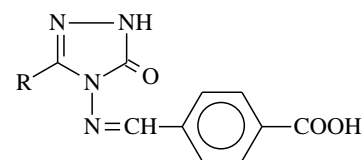
79



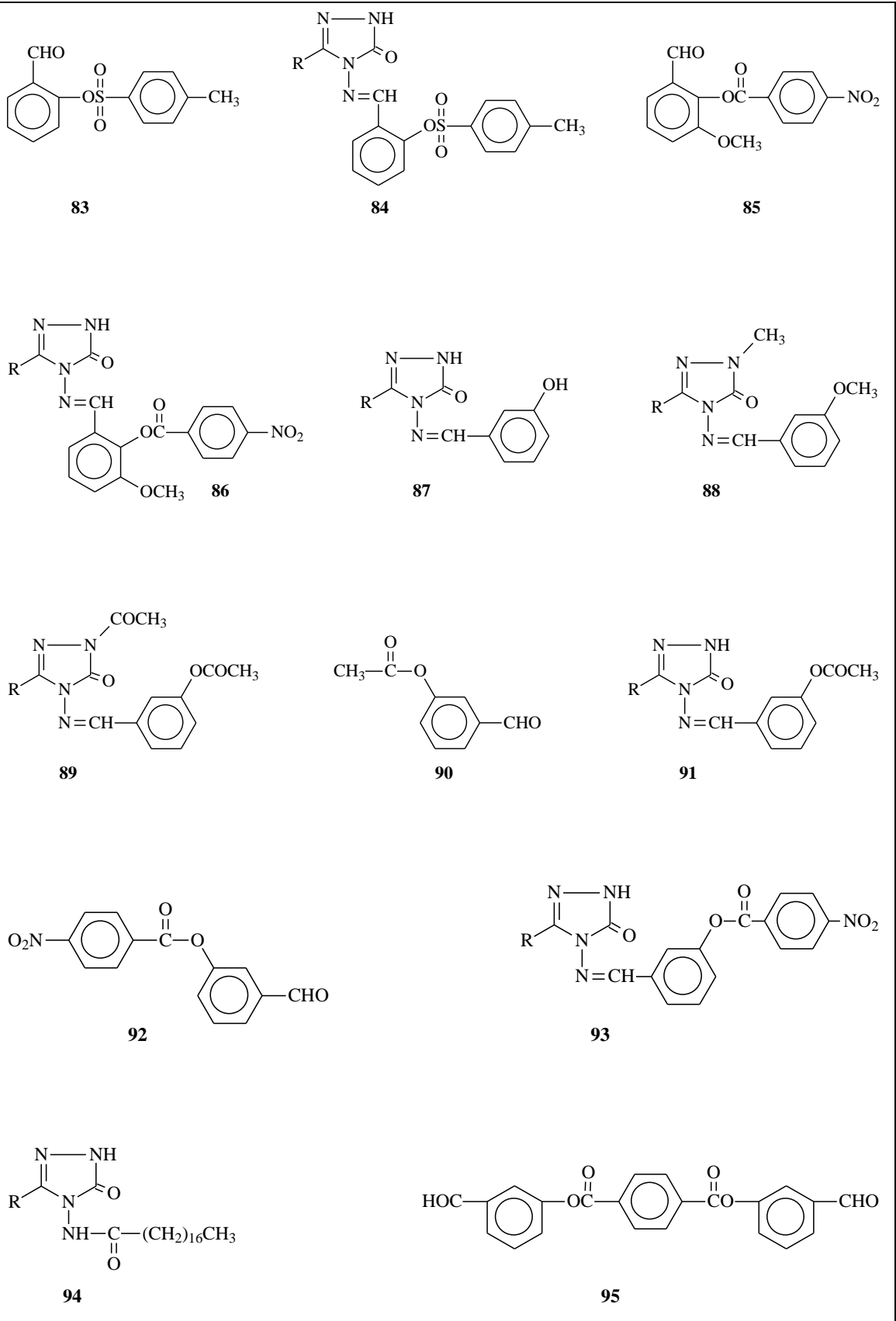
80

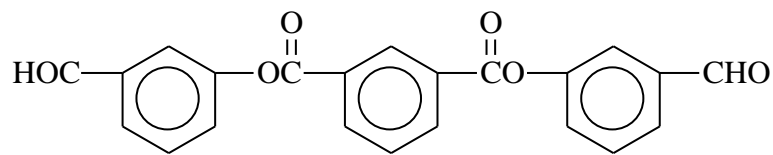


81

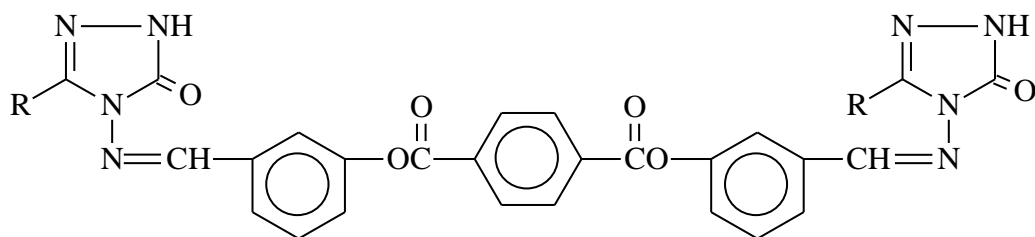


82

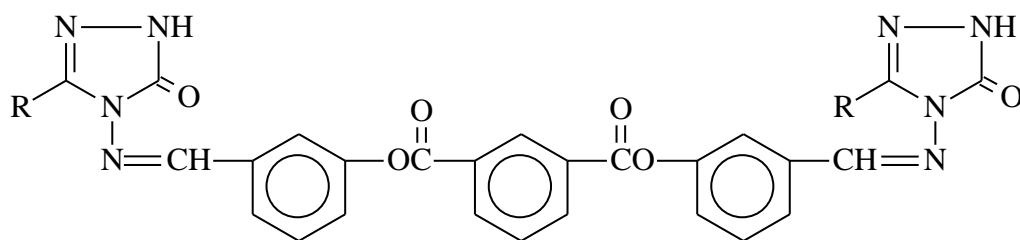




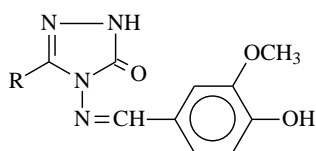
96



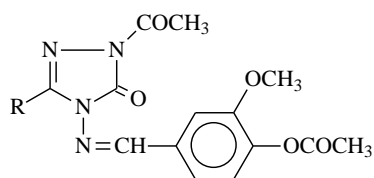
97



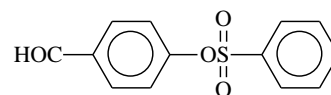
98



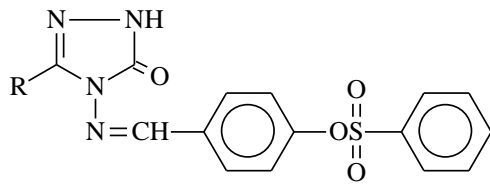
99



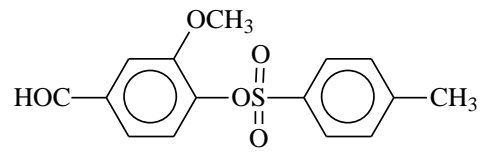
100



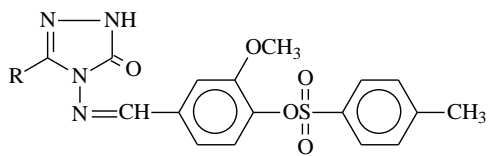
101



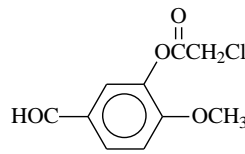
102



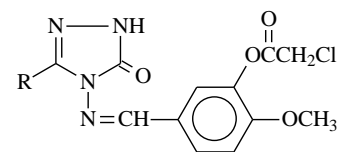
103



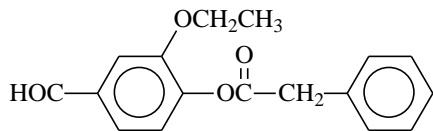
104



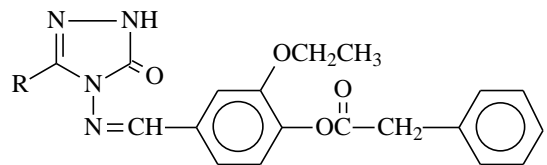
105



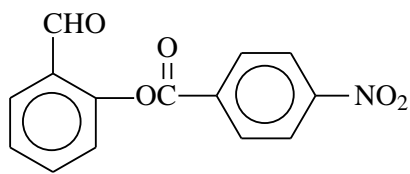
106



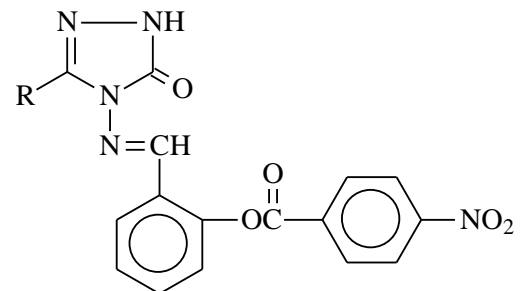
107



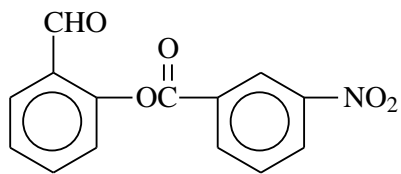
108



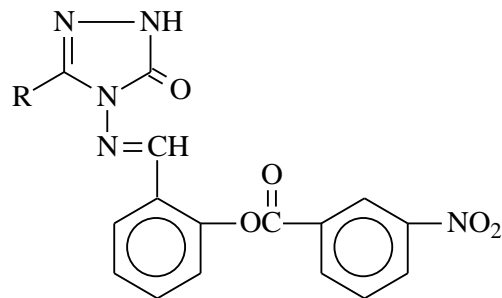
109



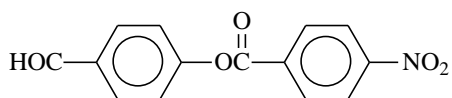
110



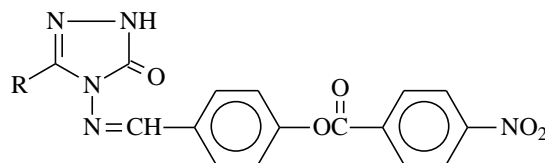
111



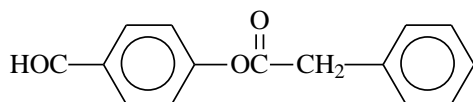
112



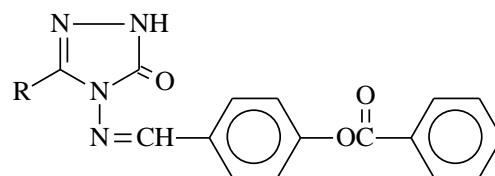
113



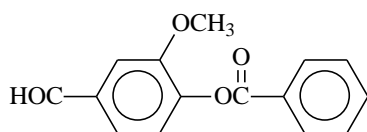
114



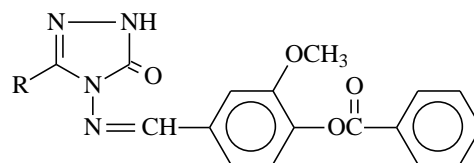
115



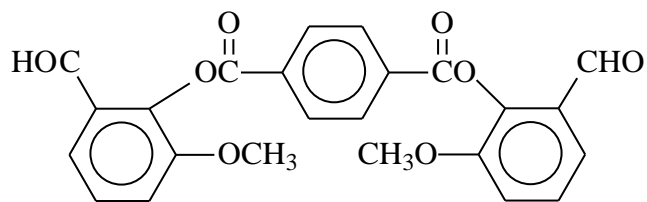
116



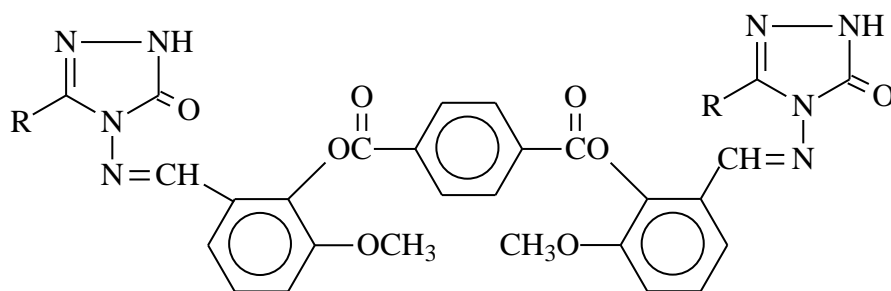
117



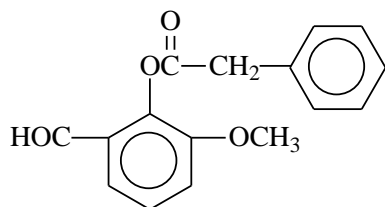
118



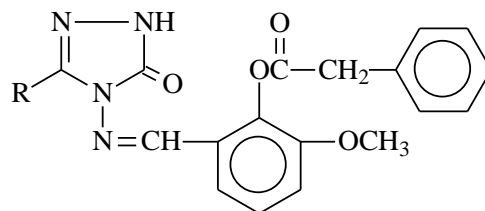
119



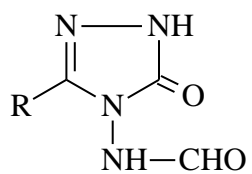
120



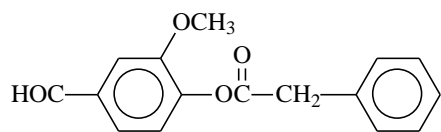
121



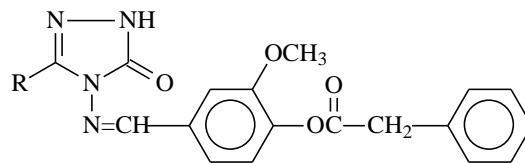
122



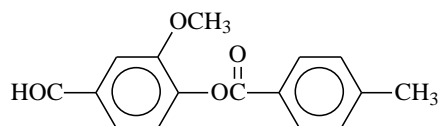
123



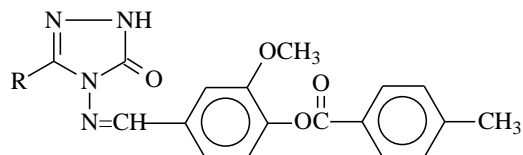
124



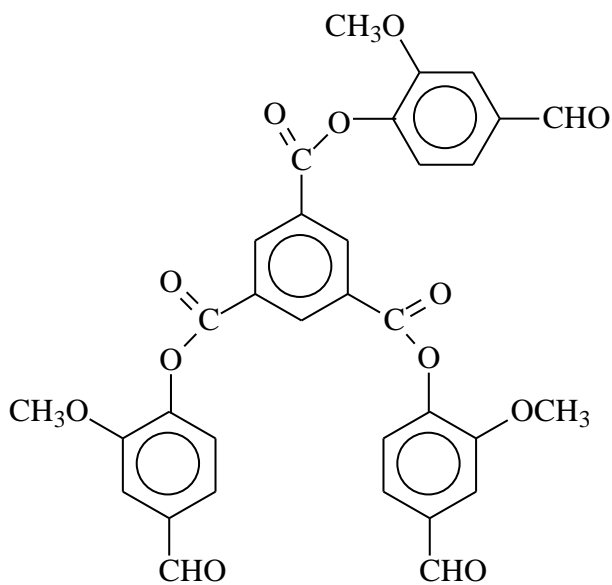
125



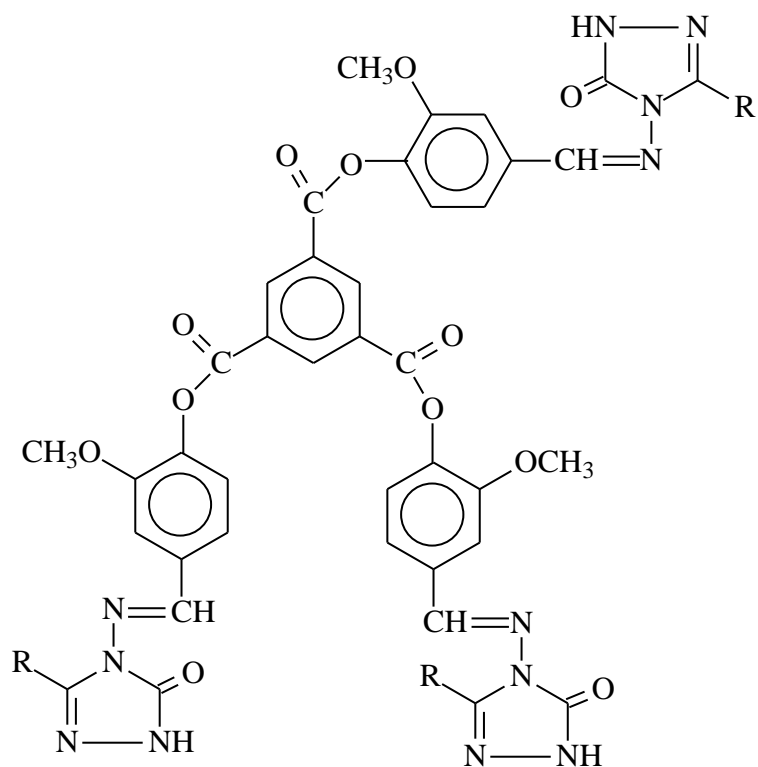
126



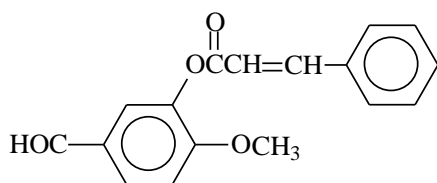
127



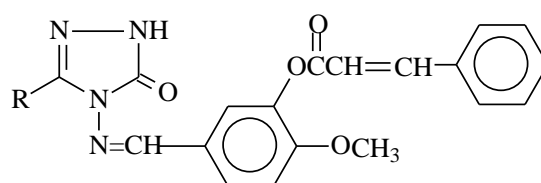
128



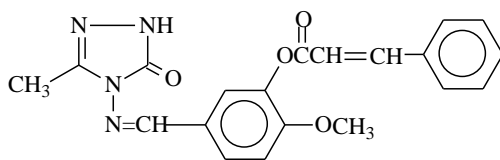
129



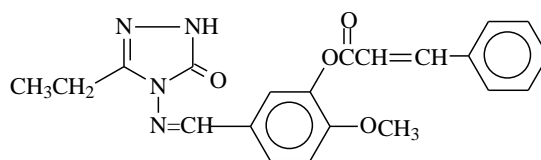
130



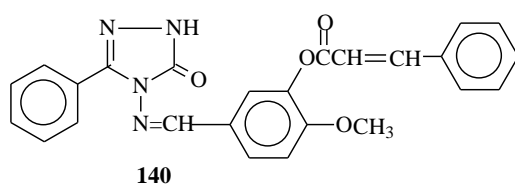
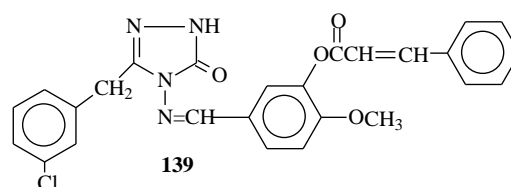
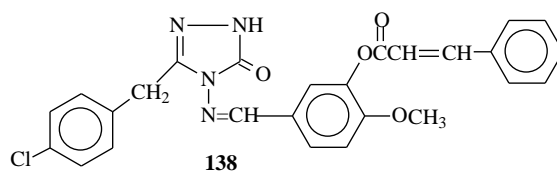
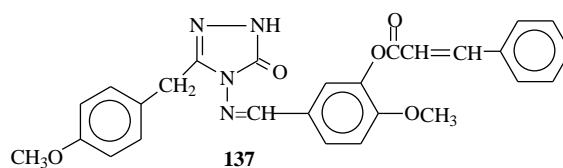
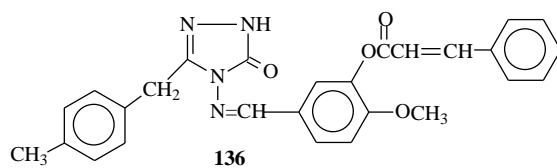
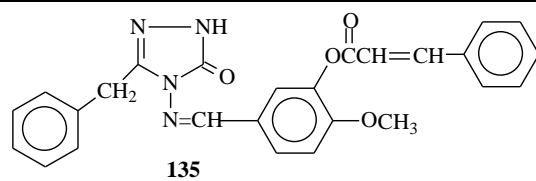
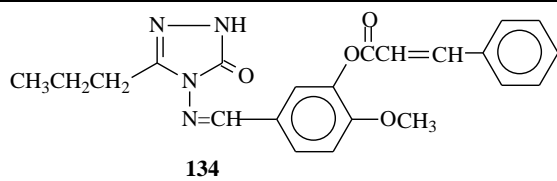
131



132

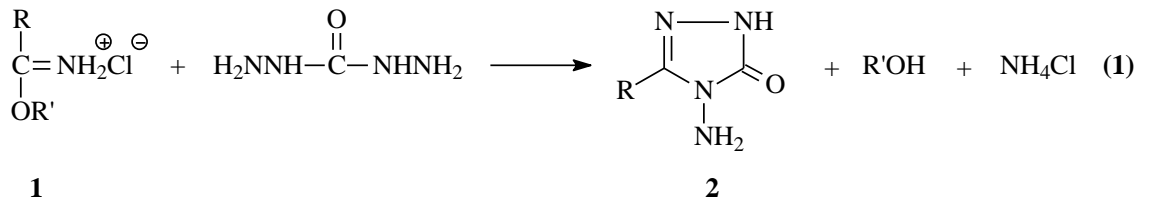


133

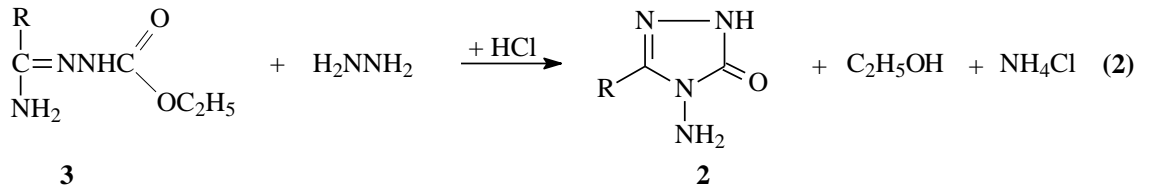


1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

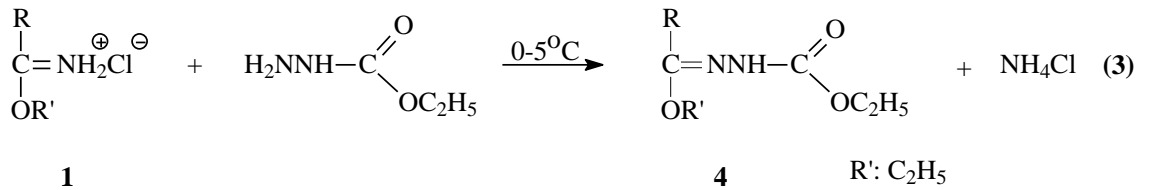
Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birinde nitrillerden sentezlenen iminoester hidroklorürlerin (1) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür (Denklem 1) [1].

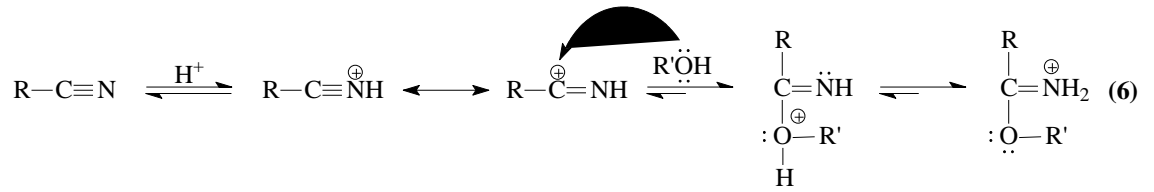


2 Tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 3 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar, hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 2) [2].

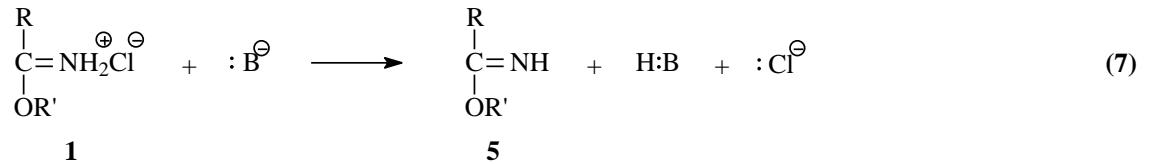


2 Tipi bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde ise, 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [2-5] ester etoksikarbonilhidrazonlar (4) hidrazin hidrat ile kaynar sulu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

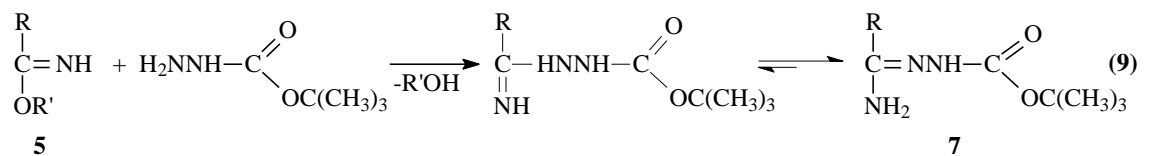
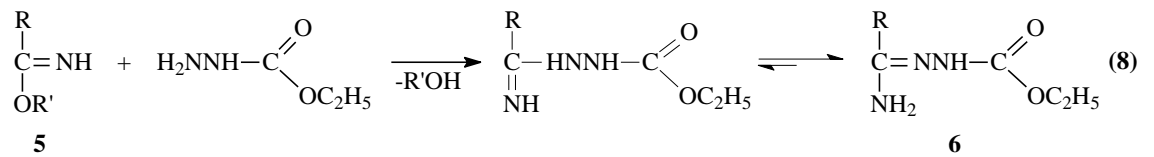


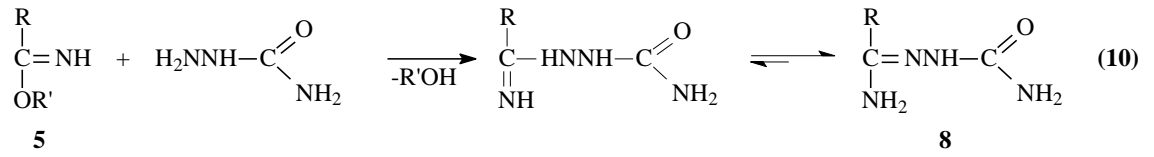


Pinner Yöntemine göre Denklem 5 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) elde edilir (Denklem 7) [3, 4, 11, 14]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.

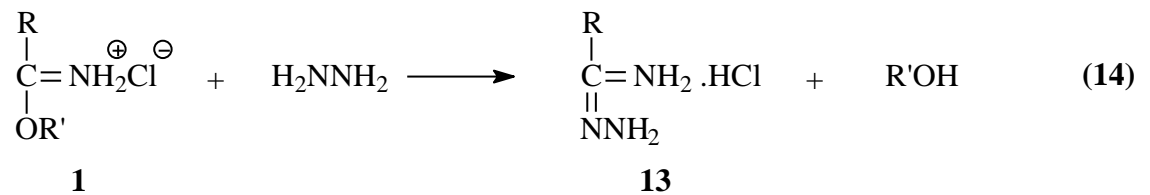
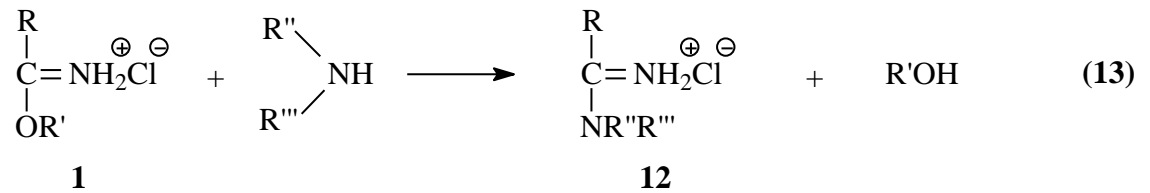
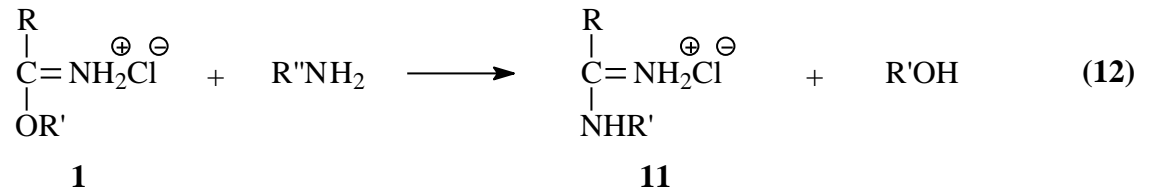
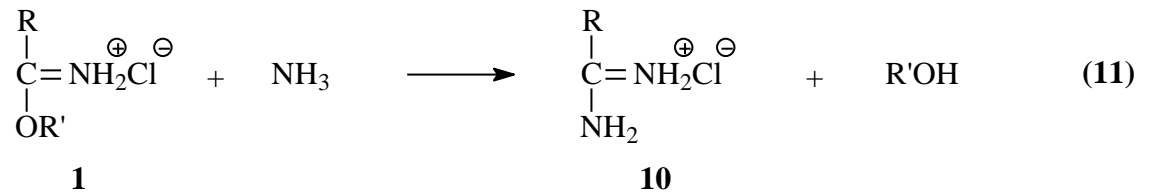


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar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

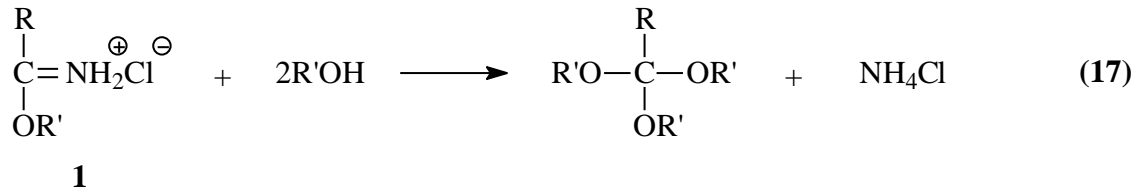
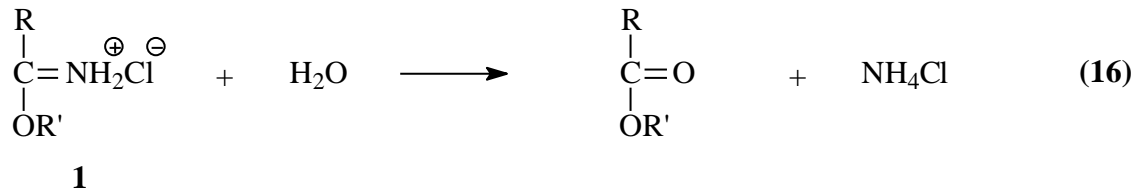




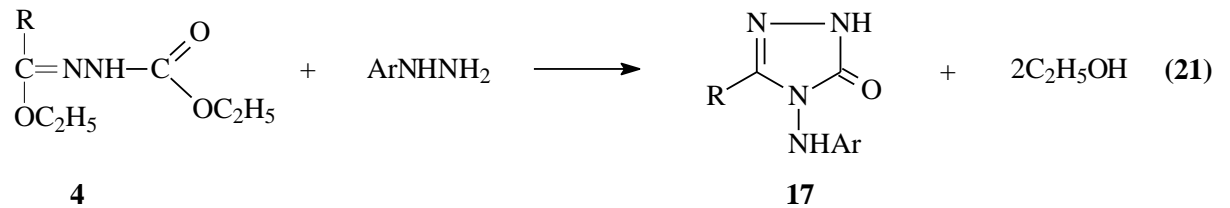
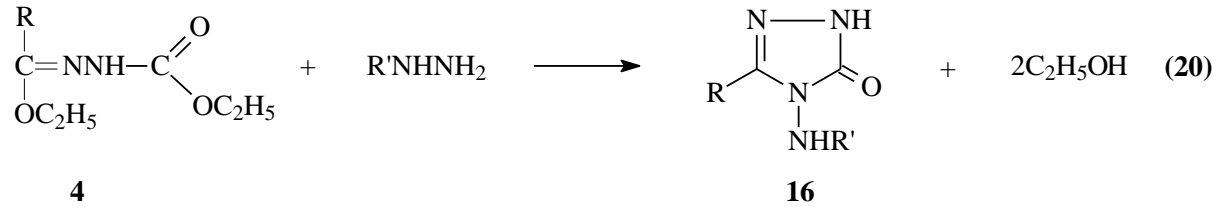
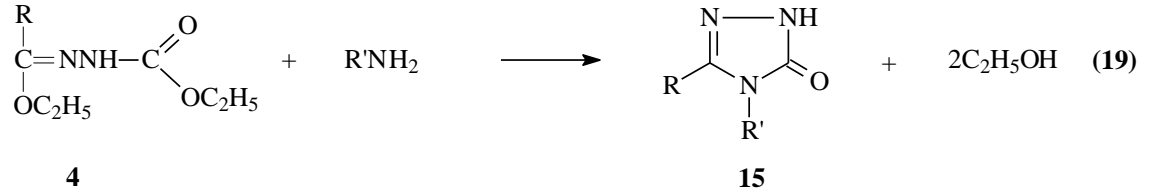
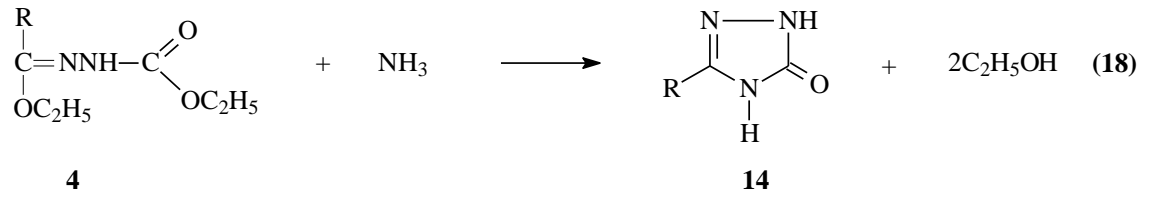
1 Tipi iminoester hidroklorürlerin de birçok reaksiyonu incelenmiştir. İminoester hidroklorürlerin Denklem 1 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 3 uyarınca 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 7 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (10), primer aminler ile N-substitue amidin hidroklorürleri (11), sekonder aminler ile N,N-disubstitue amidin hidroklorürleri (12) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (13) verdiği görülmüştür (Denklem 11-14) [11].



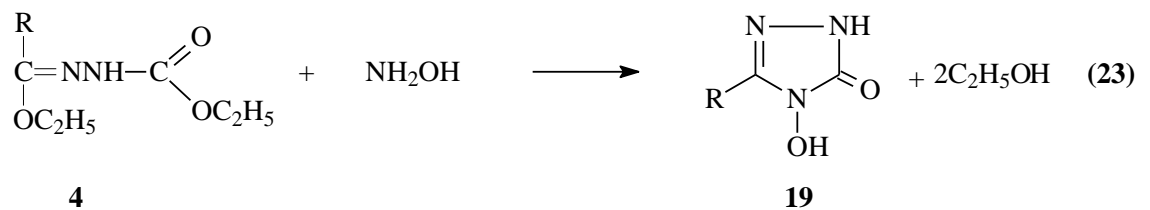
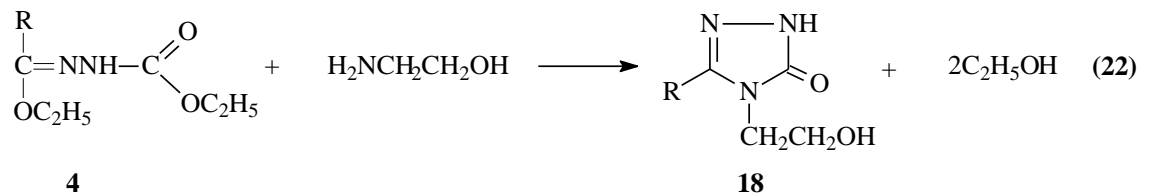
İminoester hidroklorürlerin (1) kuru kuruya ısıtıldıklarında amidleri, hidroliz sonucu esterleri ve aşırı miktarda alkolle muamele edildiklerinde ortoesterleri verdikleri bilinmektedir (Denklem 15-17) [11, 12].



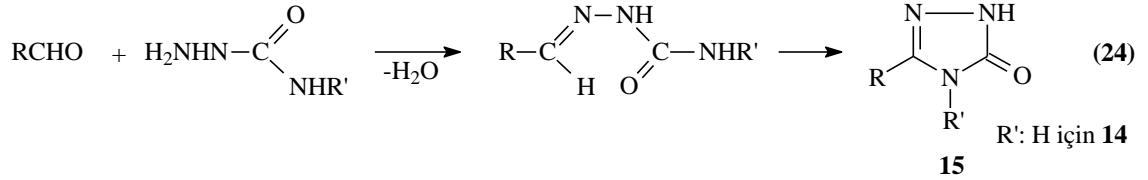
Denklem 3 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 4 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler elde edilmiştir. Nitekim 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (14), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (15), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (16) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (17) bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 18-21) [1, 2, 15, 16].



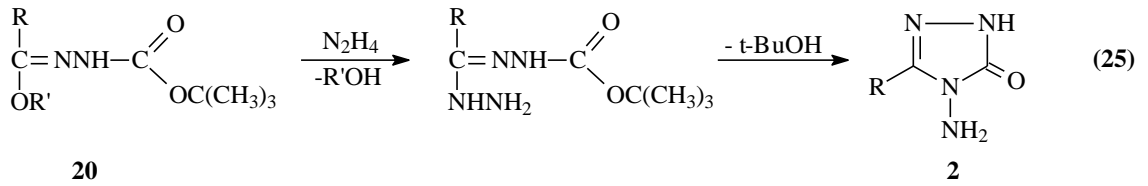
4 Tipi bileşiklerin son yıllarda incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 18 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 19 tipi bileşikleri verdiği rapor edilmiştir (Denklem 22 ve 23) [17, 18].



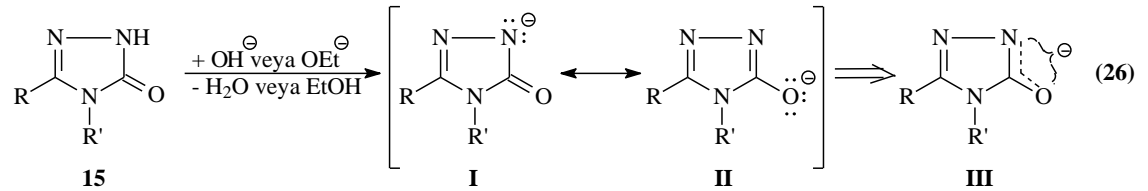
15 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezlendiği bir diğer çalışmada ise aldehidlerin semikarbazit ile muamelesinden elde edilen bazı aldehid semikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu da sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 24) [19].

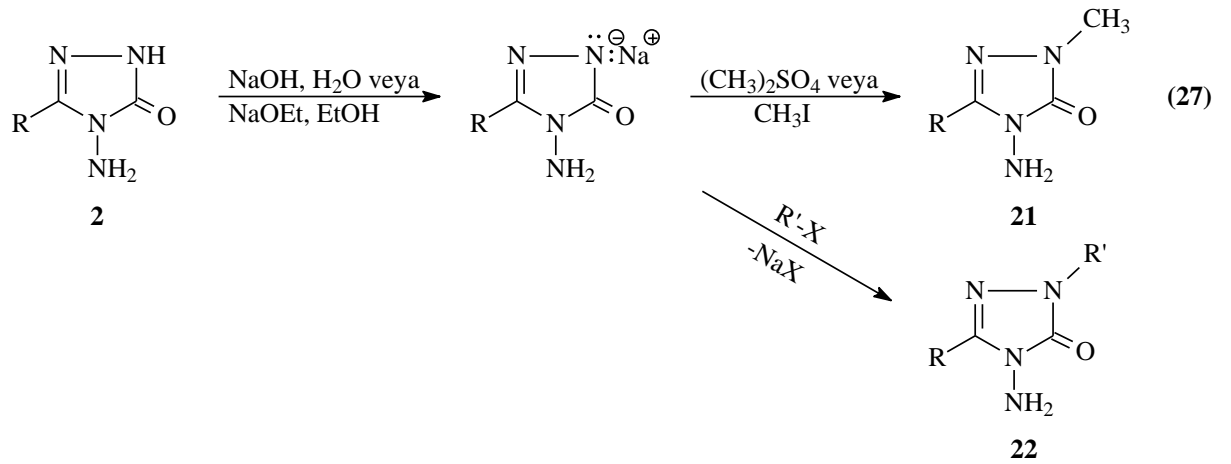


2 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 20 tipi ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile muamelesinden de elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 25) [14].

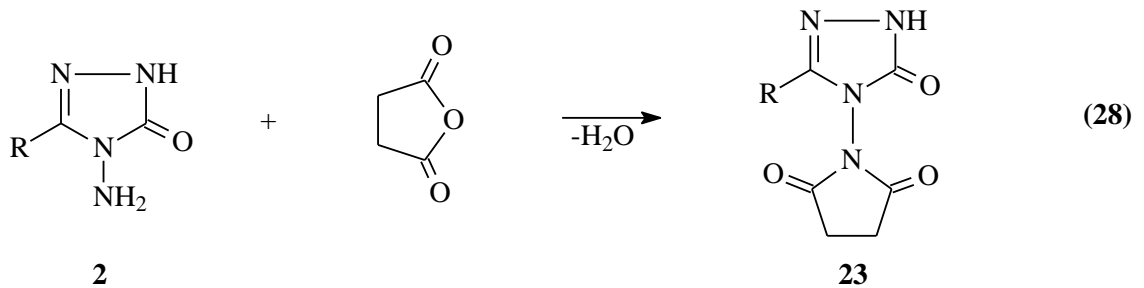


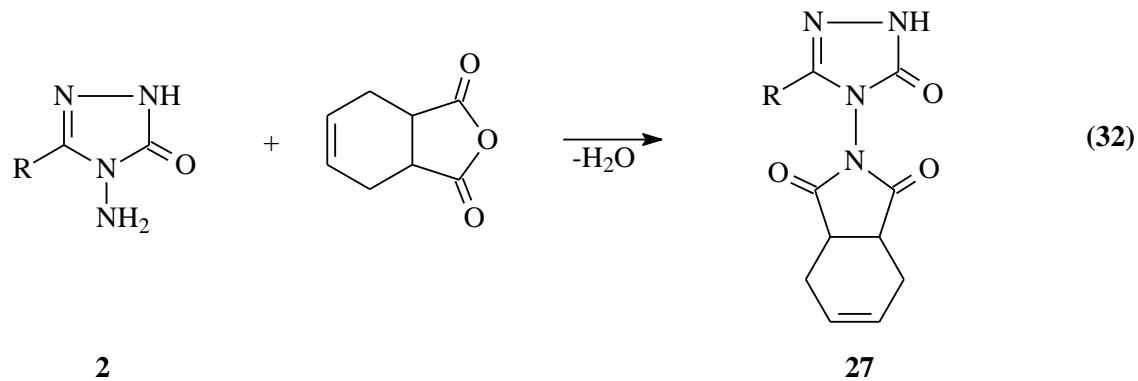
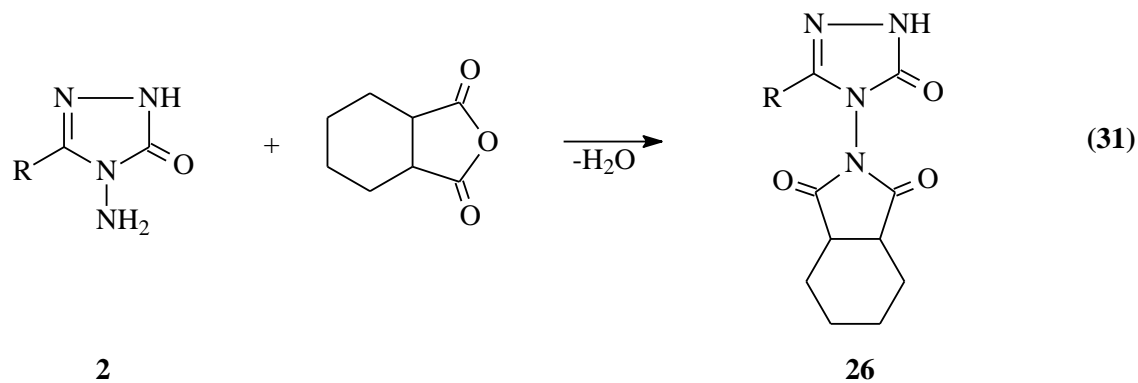
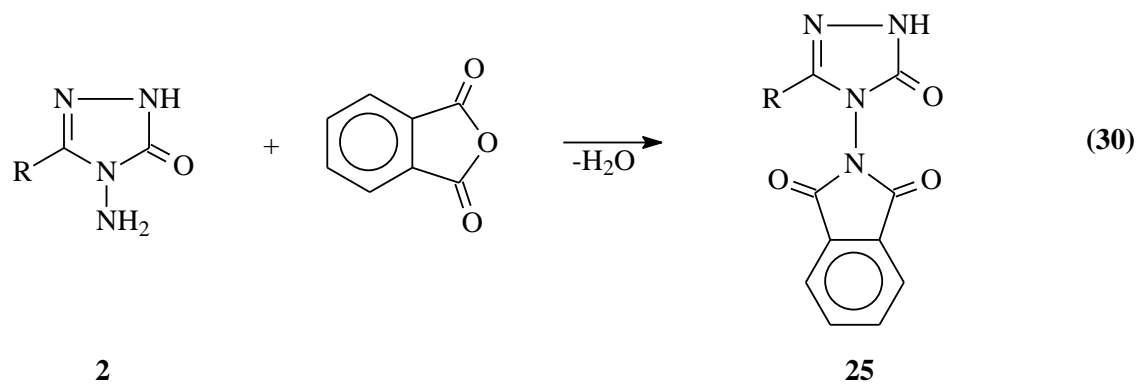
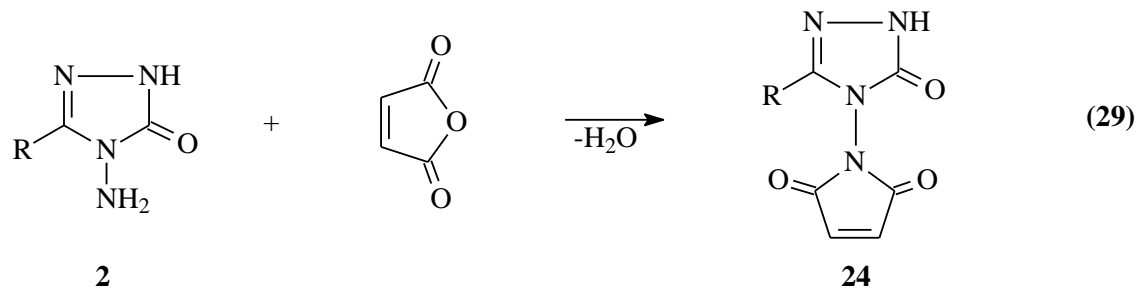
4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 26) 2 tipi bileşiklerin N-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan N-metil (21) ya da N-alkil (22) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma yapılmıştır (Denklem 27) [7, 20, 21].

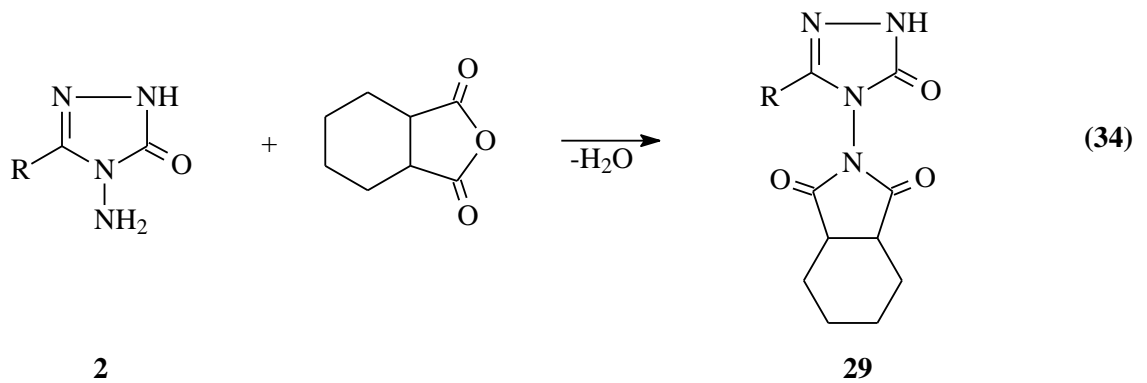
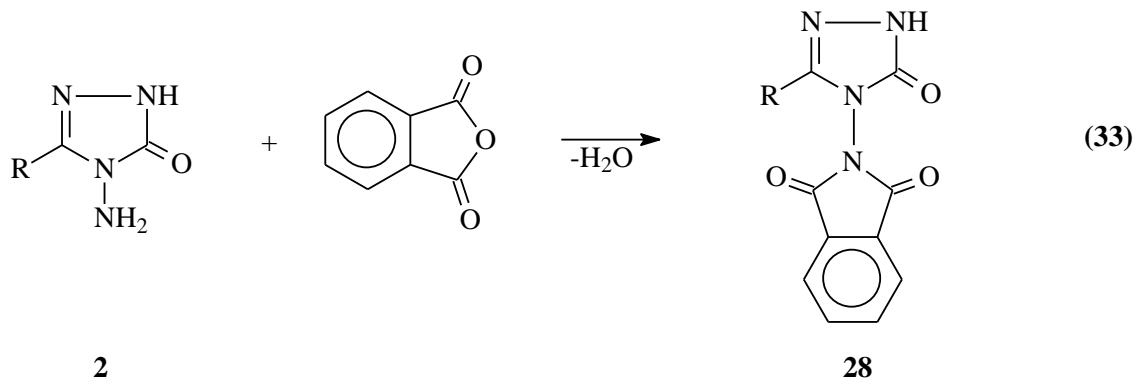




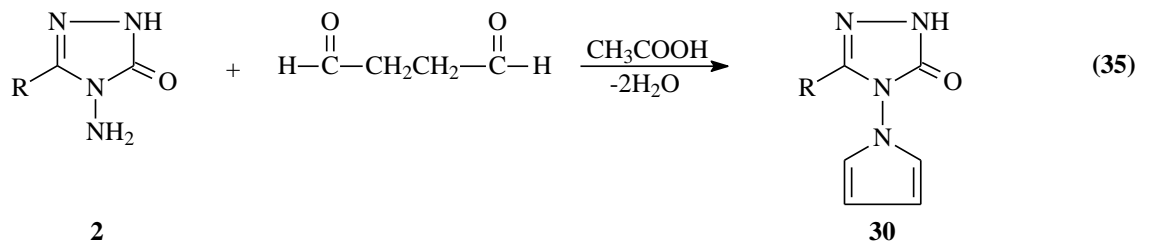
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 2 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, maleik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid, cis-1,2,3,6-tetrahidroftalik anhidrid, tetrakloroftalik 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 (23) ve 3-alkil(aril)-4-(2,5-dihidropirrol-2,5-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (24), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (25), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (26), 3-alkil(aril)-4-(cis-1,2,3,6-tetrahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (27), 3-alkil(aril)-4-tetrakloroftalimido-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 sentezlenmiştir (Denklem 28-34) [7, 22-24].

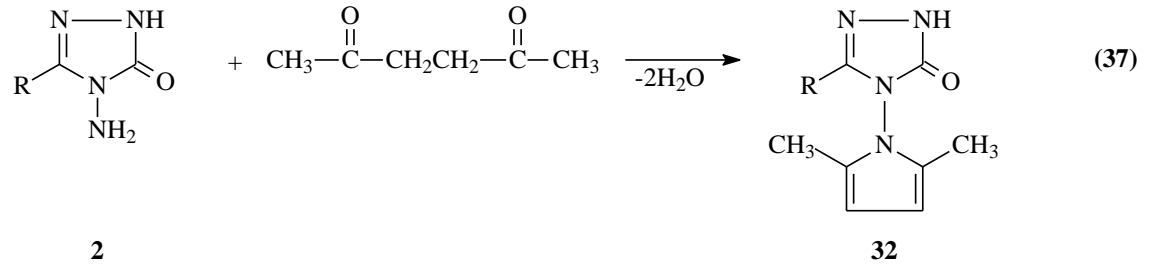
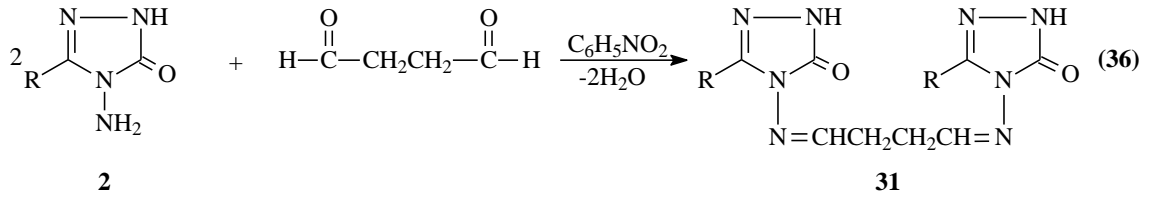




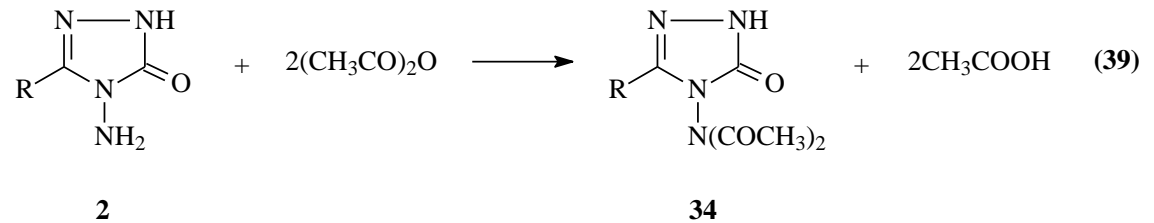
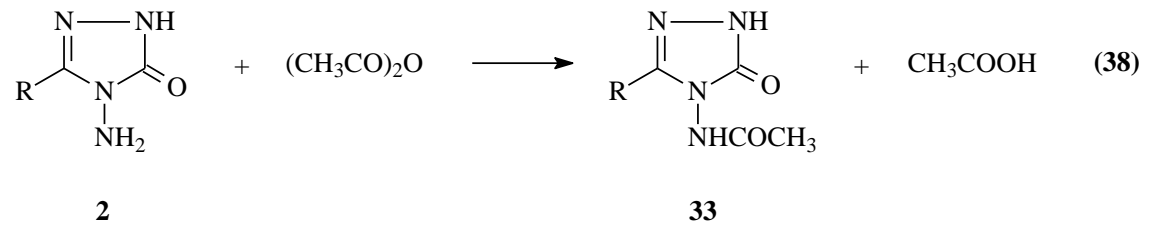


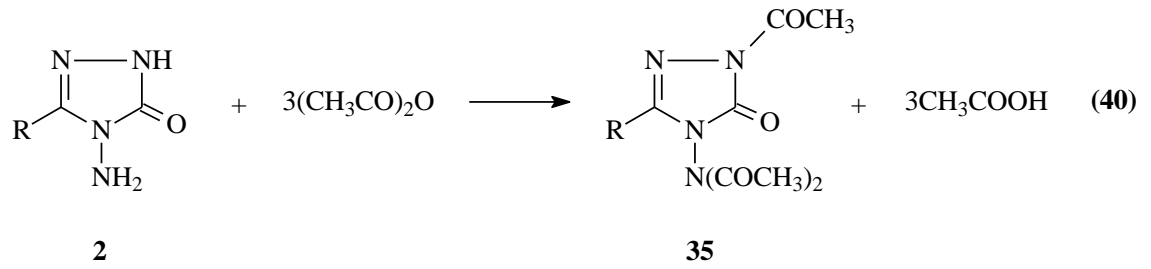
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (30) ve nötral ortamda (nitrobenzen) N,N'-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (31) 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 (32) bileşiklerini oluşturduğu bildirilmiştir (Denklem 35-37) [25, 26].



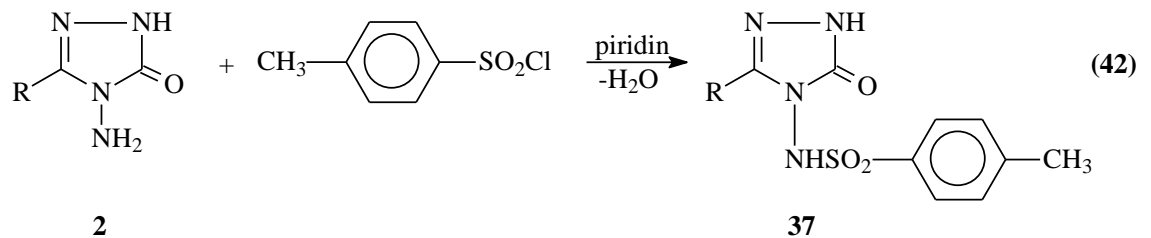
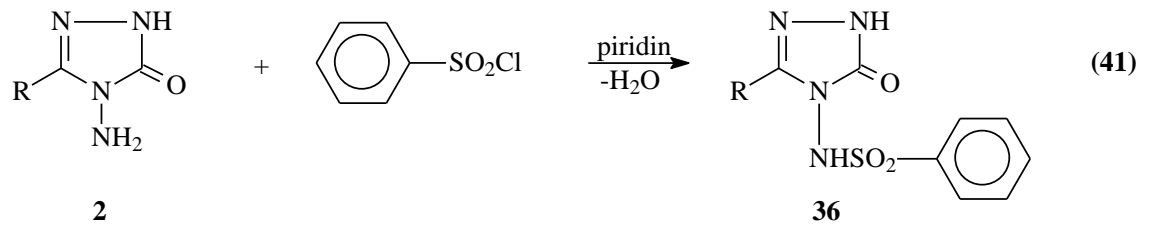


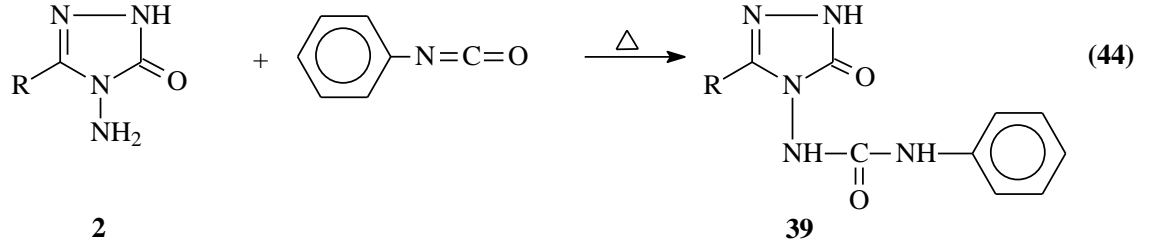
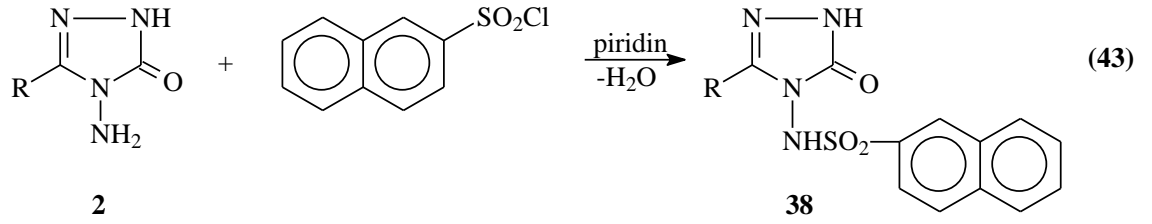
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 33 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 34 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 35 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 38-40) [5, 7].



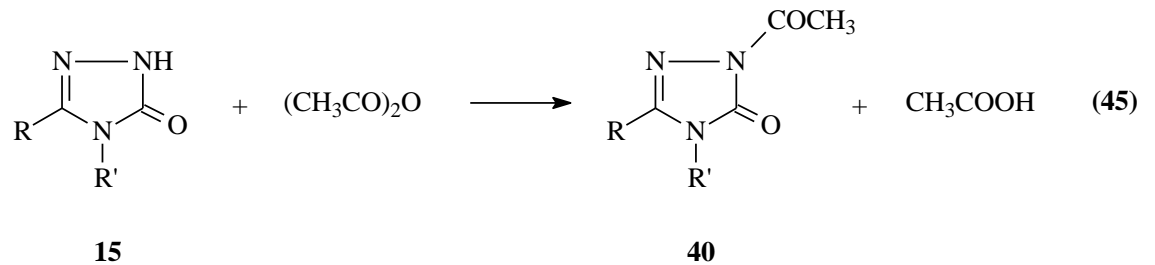


Bazı heterohalkalı amino bileşiklerinin sulfonik asit klorürleri ile sulfonilamino türevlerini verdikleri bilinmektedir [27]. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin benzen sulfoniklorür, 4-toluensulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38) bileşikleri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 41-43) [28]. Diğer bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 39 tipi substitue üre türevlerinin oluştuğu rapor edilmiştir (Denklem 44) [29].

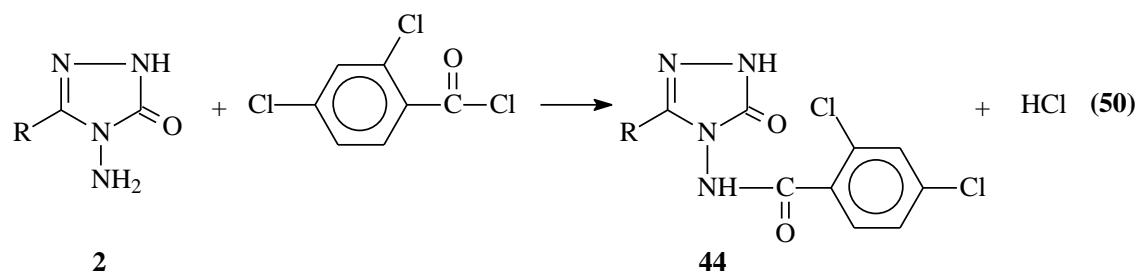
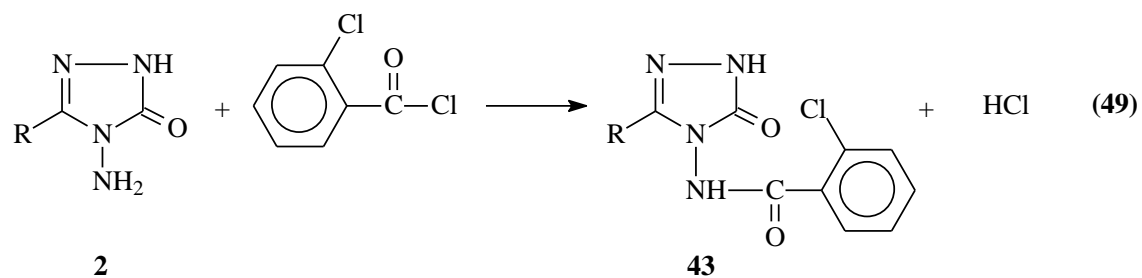
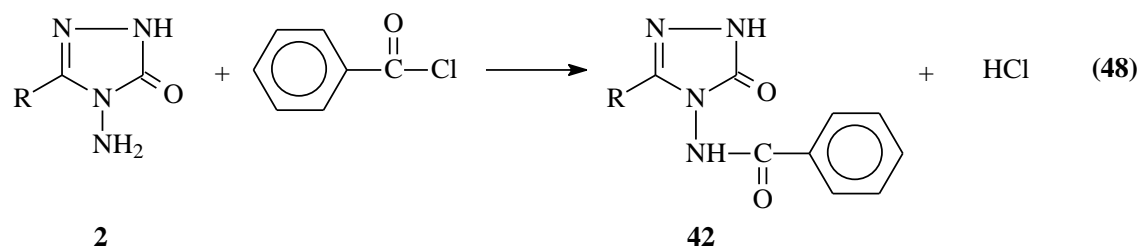
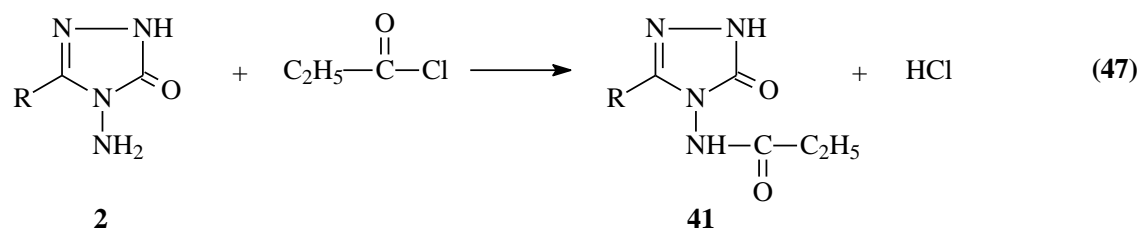
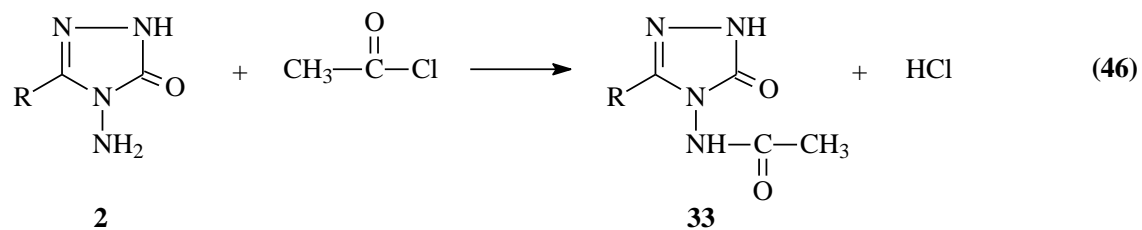


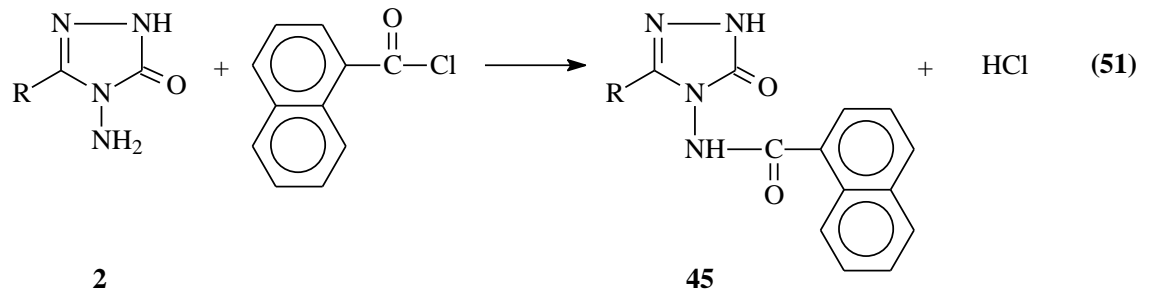


4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 15 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar yapılmış ve 40 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 45) [20, 30].

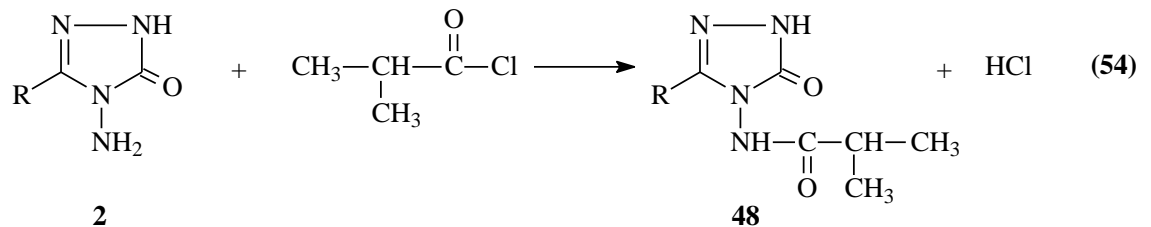
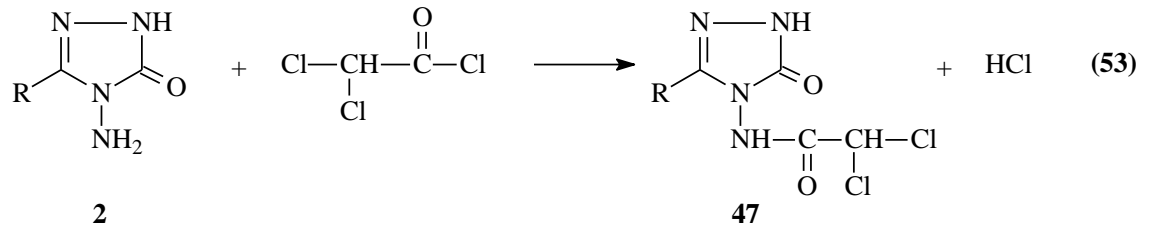
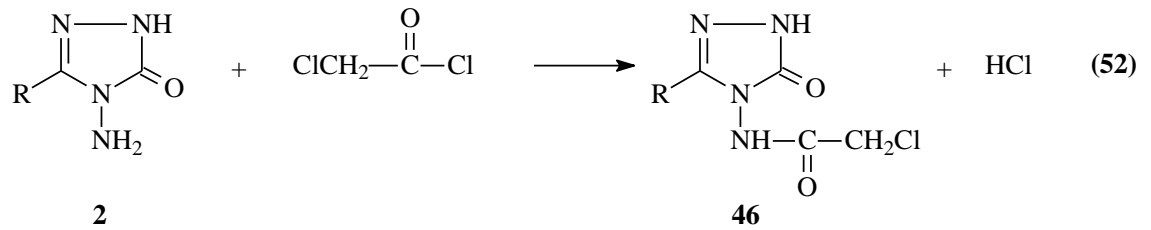


2 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 33 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 41 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 42 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 2-klorobenzoil klorür ile 43 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-klorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 2,4-diklorobenzoil klorür ile 44 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-diklorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 45 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 46-51) [31].

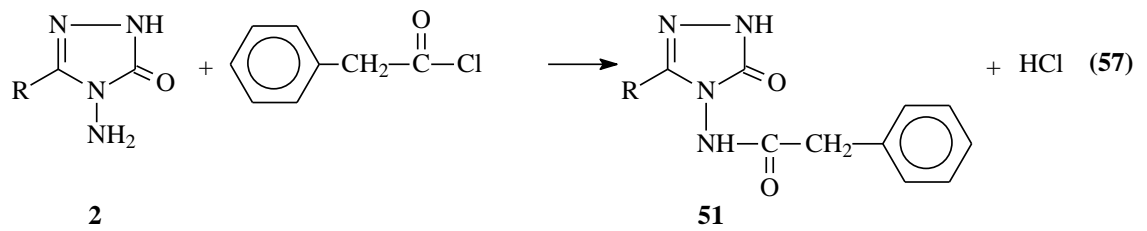
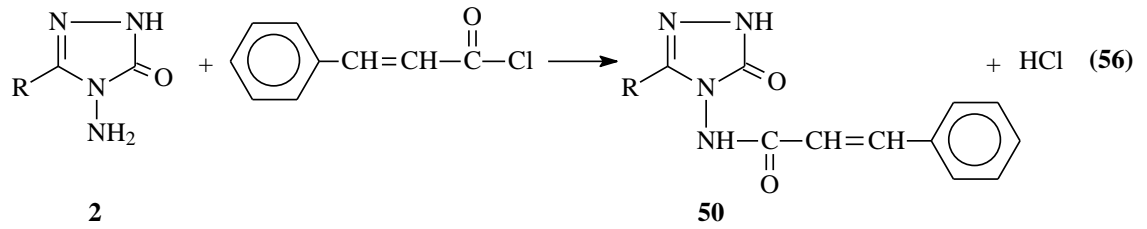
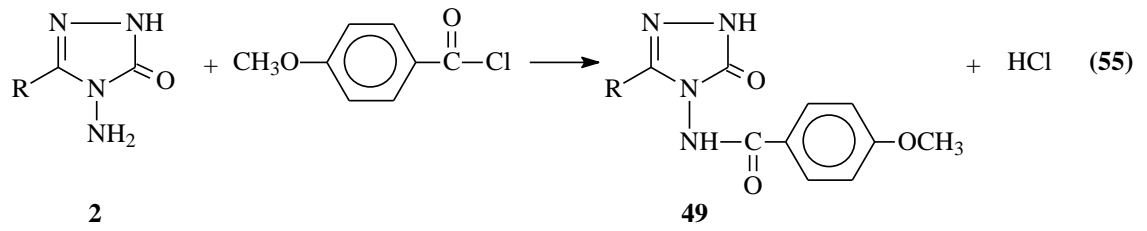




Benzer bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 52-54) [32].

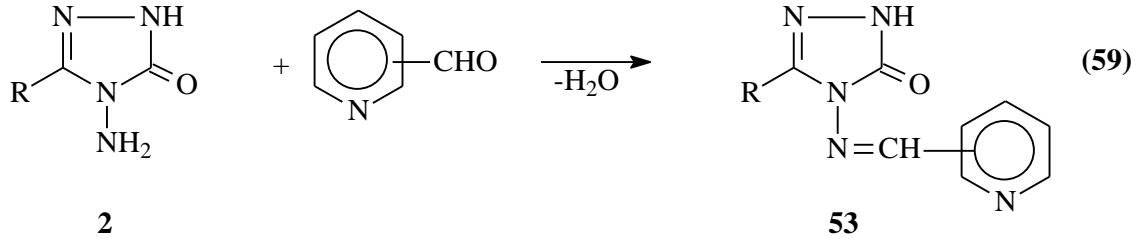
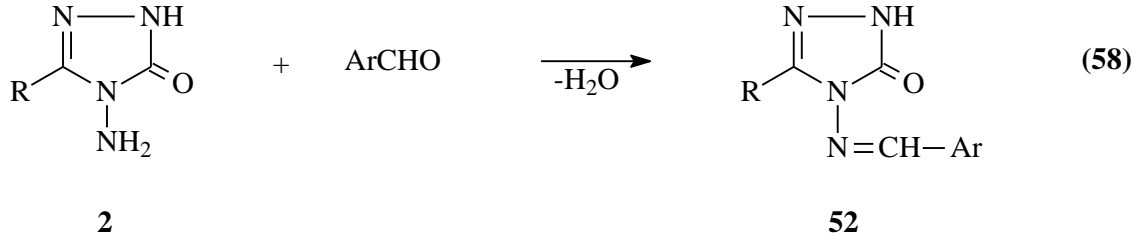


Son yıllarda yapılan bir diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 49 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutylamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pKa değerleri tayin edilmiştir (Denklem 55) [33, 34]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin sinneroil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 50 ve 51 tipi bileşiklerin elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 56 ve 57) [33, 35].



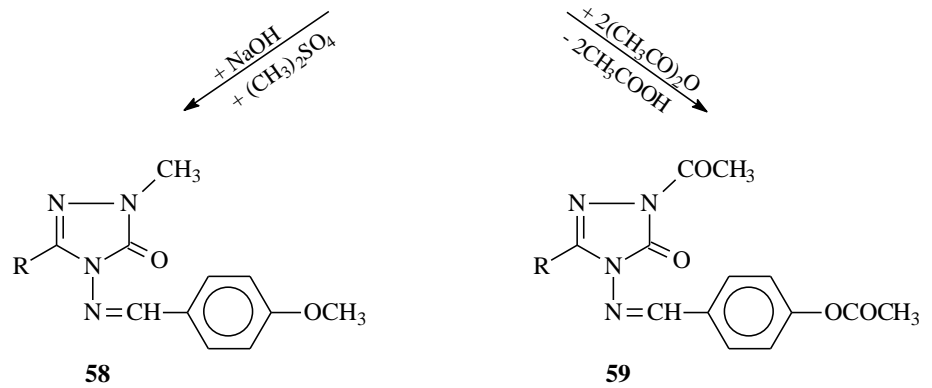
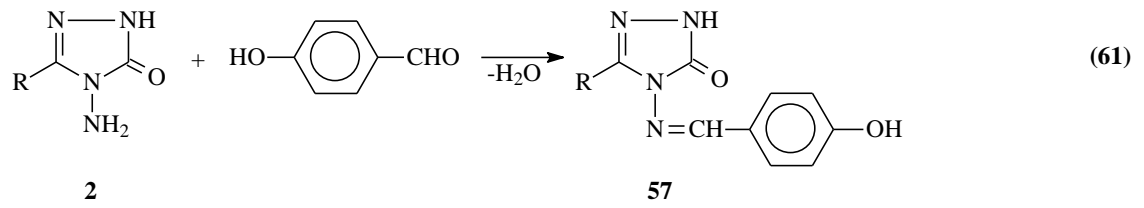
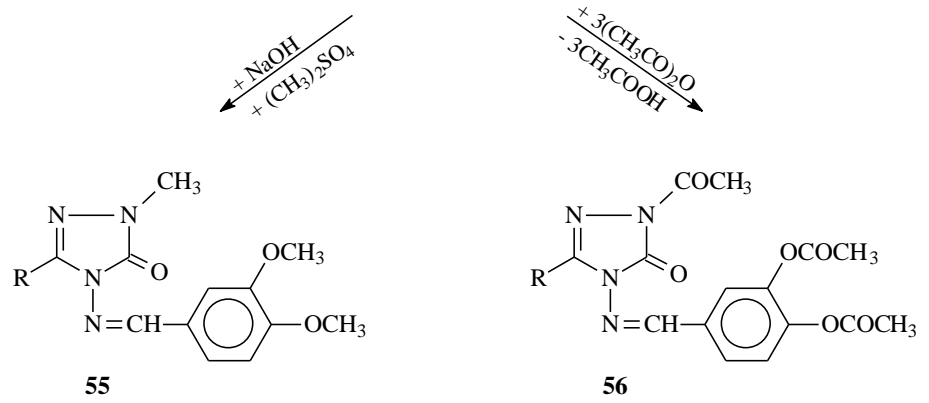
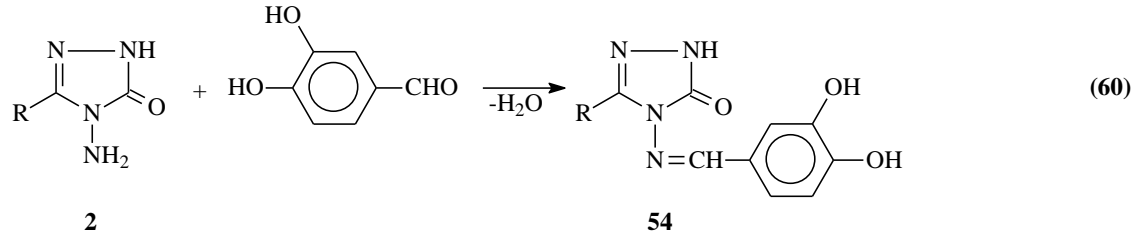
Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazlarının kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı vardır. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan

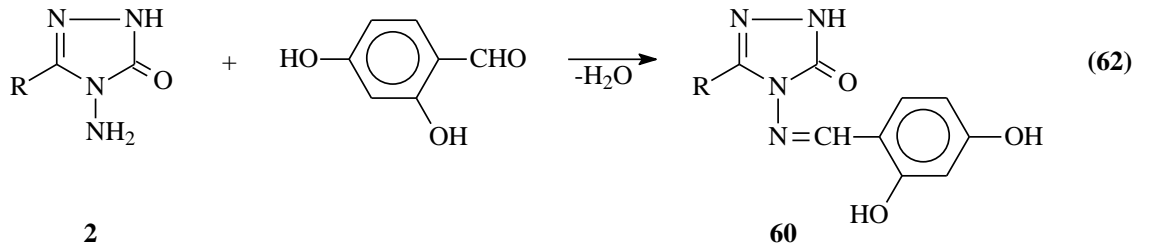
heteroaromatik Schiff bazları (52) sentezlenmiştir (Denklem 58) [36, 37]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehydler ile reaksiyonundan 53 tipi heterosiklik Schiff bazları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Denklem 60) [38].



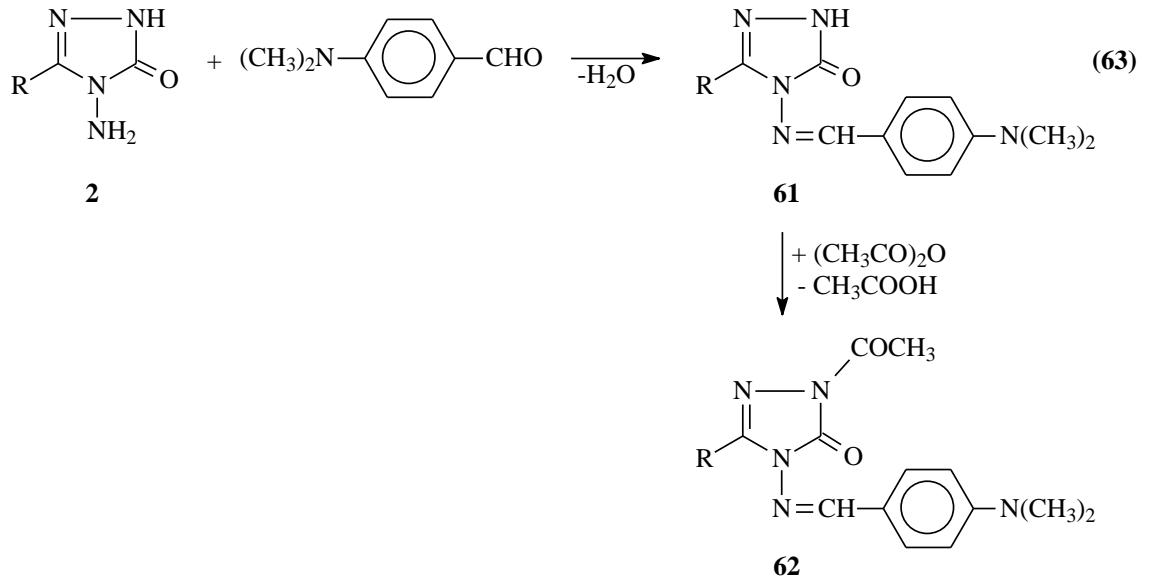
Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda 2 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 2 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 54 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pKa değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [20, 39]. Bu çalışmada ayrıca 54 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (55 ve 56) de elde edilmiştir (Denklem 60). Diğer çalışmada ise 2 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 57 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş, N- ve O-metil ve asetil türevleri (58 ve 59) elde edilmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [40]. Bu çalışmada ayrıca 57 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 61). Son çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan

elde edilen 60 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 62) [41].



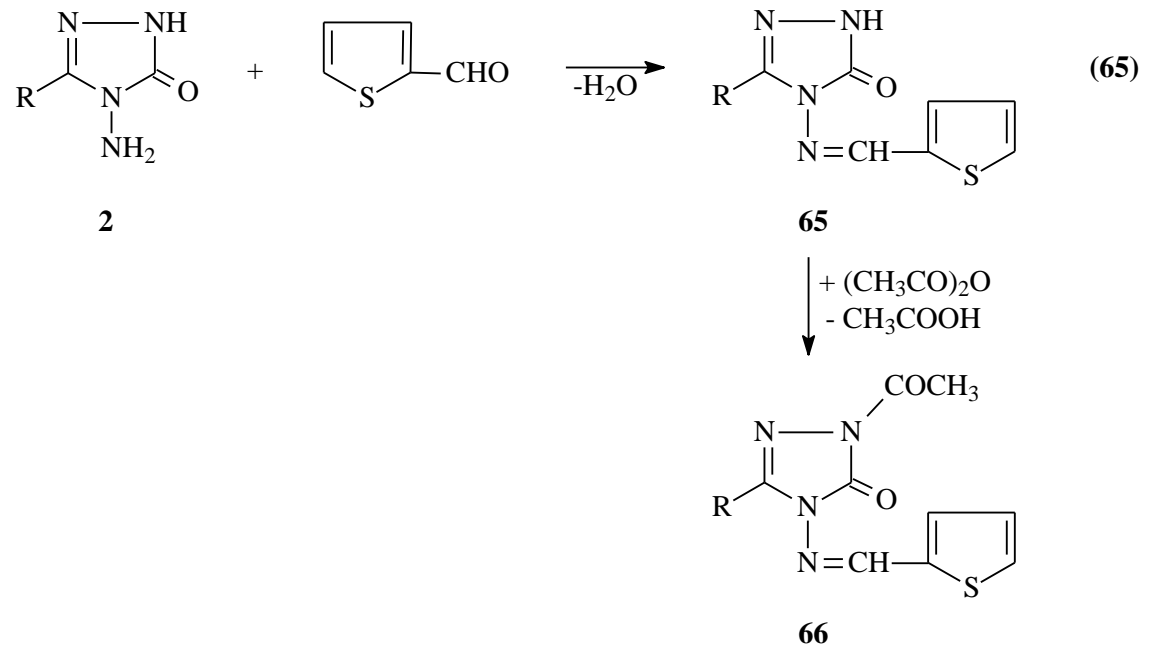
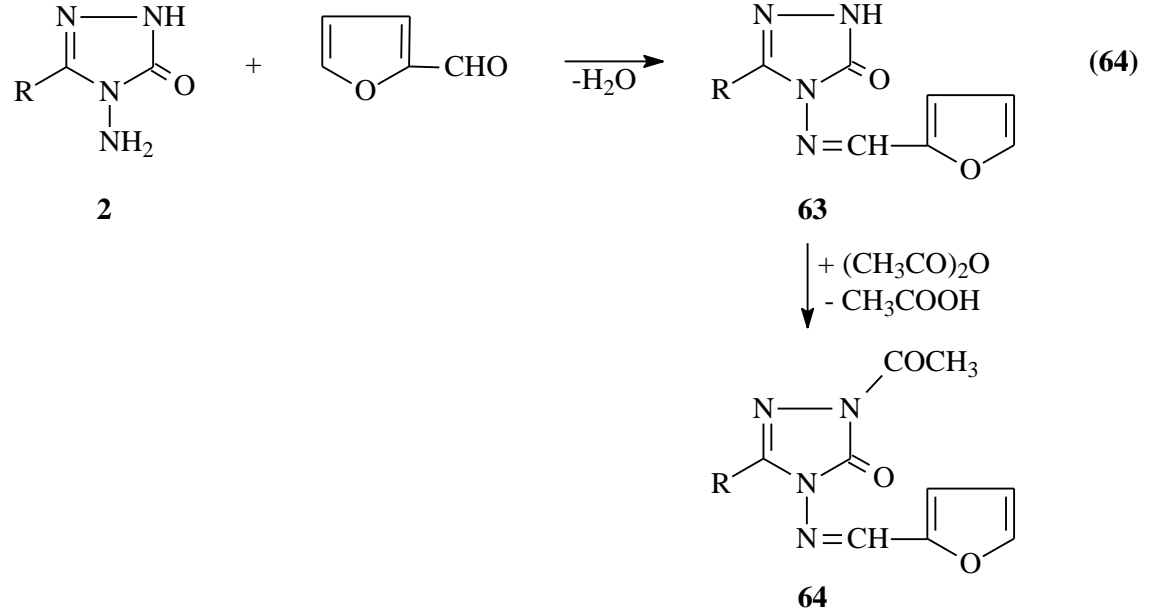


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 61 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pKa değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 61 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (62) sentezlenmiştir (Denklem 63) [30].



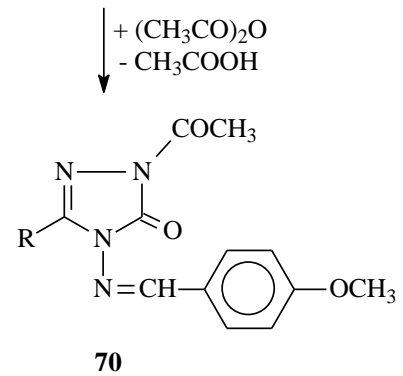
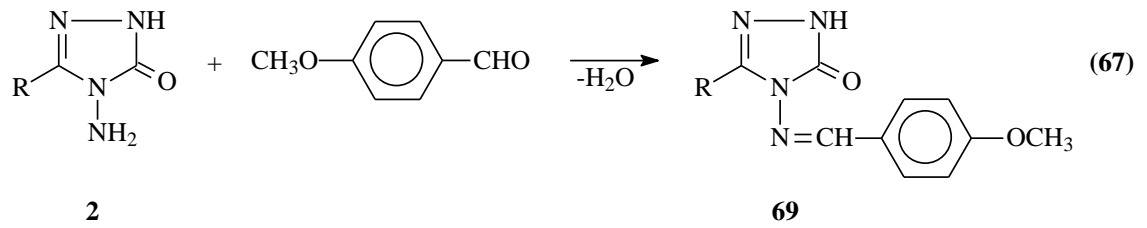
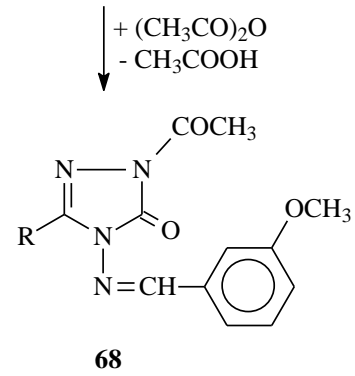
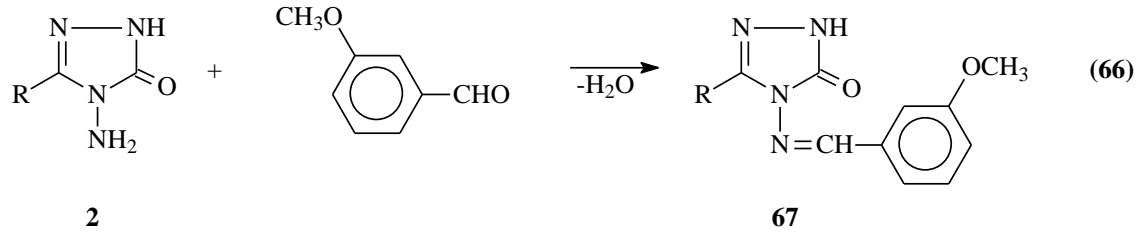
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (63) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (65) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 64 ve 66 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir.

Ayrıca 63 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 64 ve 65) [42].



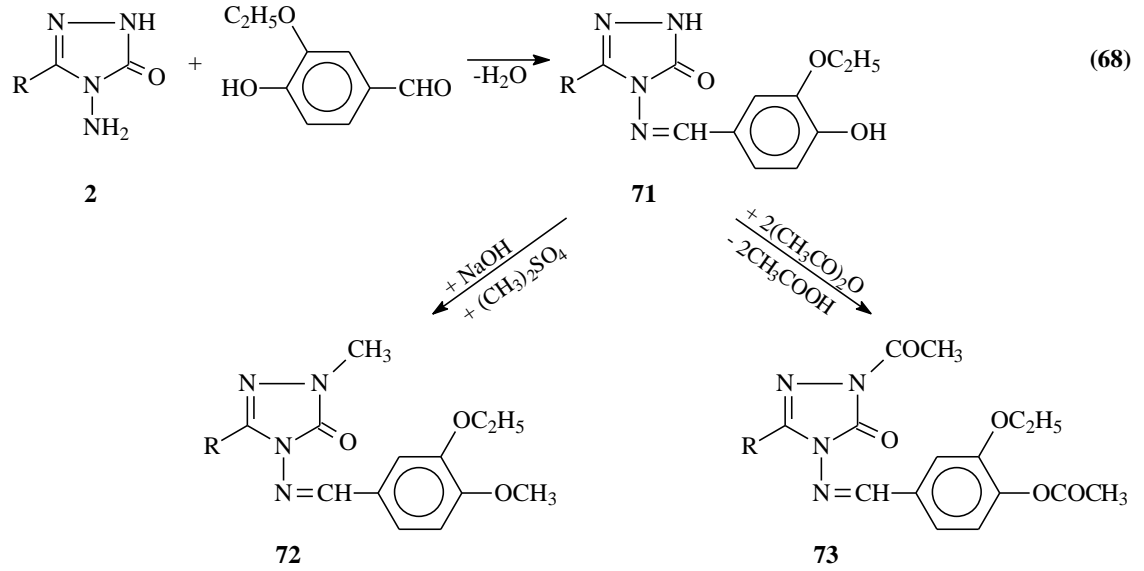
Schiff bazı tipinden 67 ve 69 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [43], diğesinde ise 4-metoksibenzaldehid [44] ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen 67 ve 69 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde

potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (68 ve 70) sentezlenmiştir (Denklem 66 ve 67) [44].

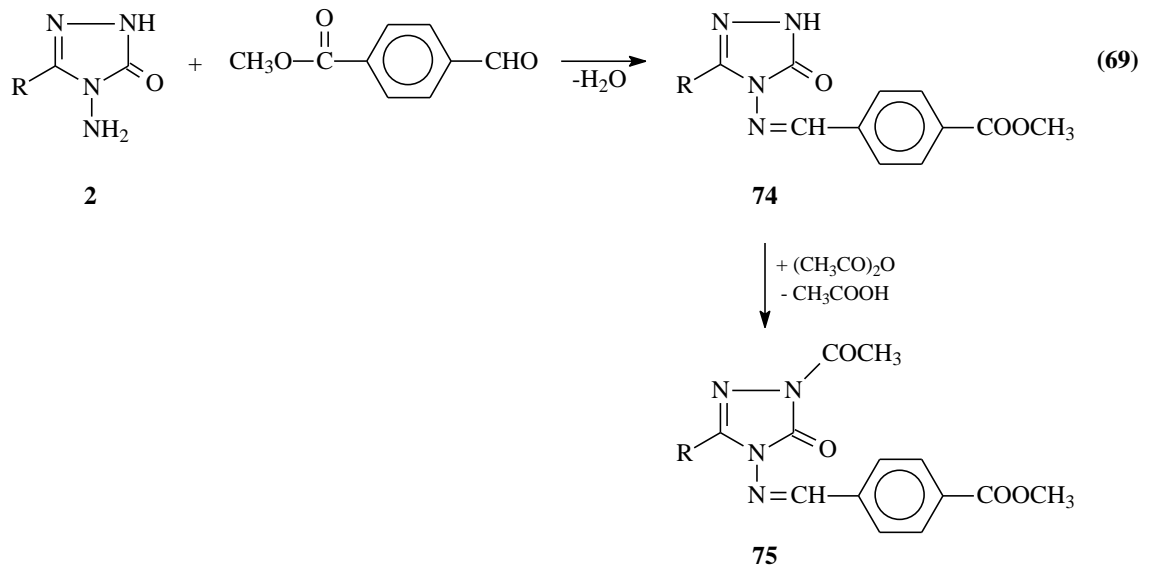


Yine son birkaç yılda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (71) bileşikleri elde

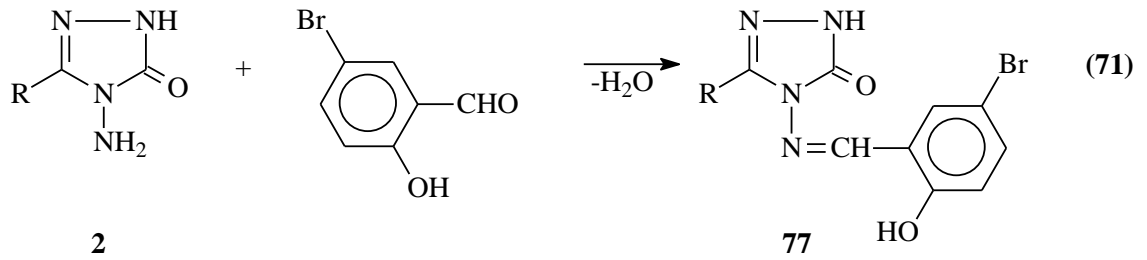
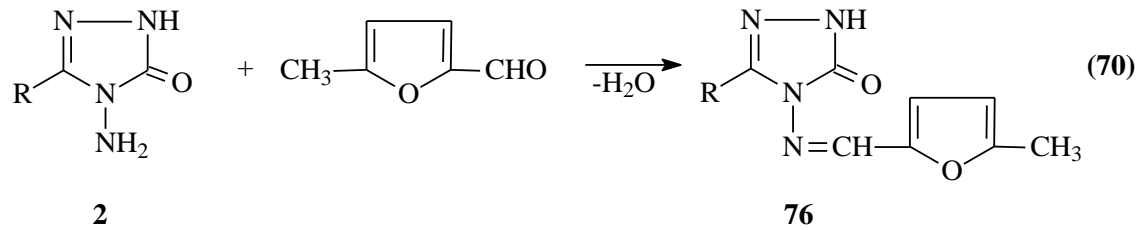
edilmiş, susuz çözücülerde pKa değerleri tayin edilmiş, N- ve O-metil (72) ile N- ve O-asetil (73) türevleri sentezlenmiştir (Denklem 68) [45].



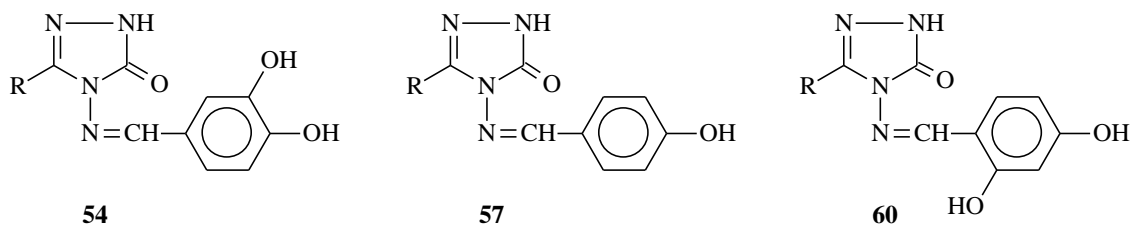
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 74 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve N-asetil türevleri (75) elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 69) [46, 47].



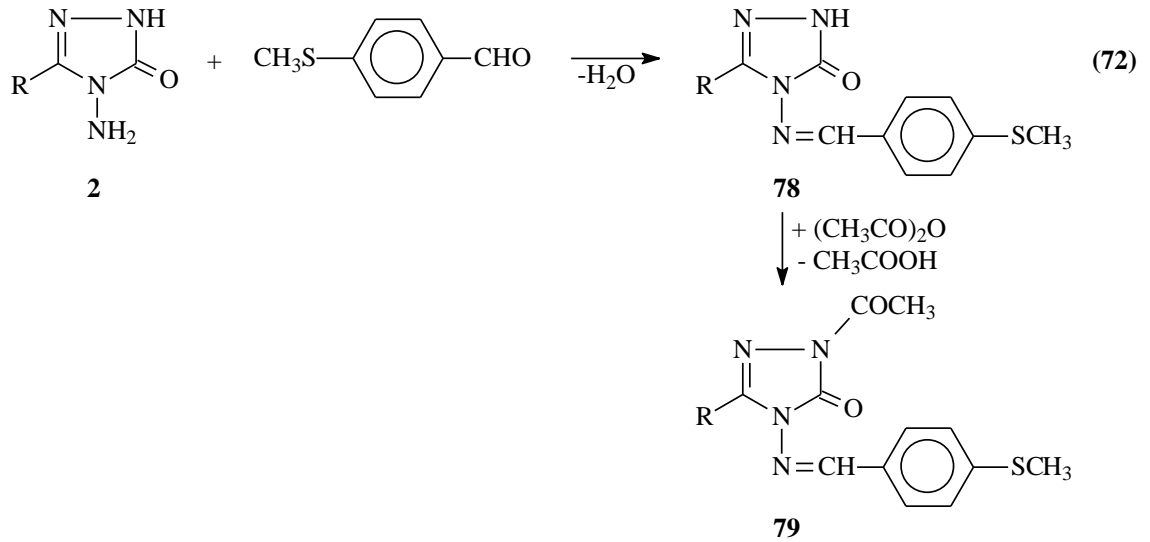
Yine ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 76 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [48], diğerinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (77) bileşikleri elde edilmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklemler 70 ve 71) [49, 50].

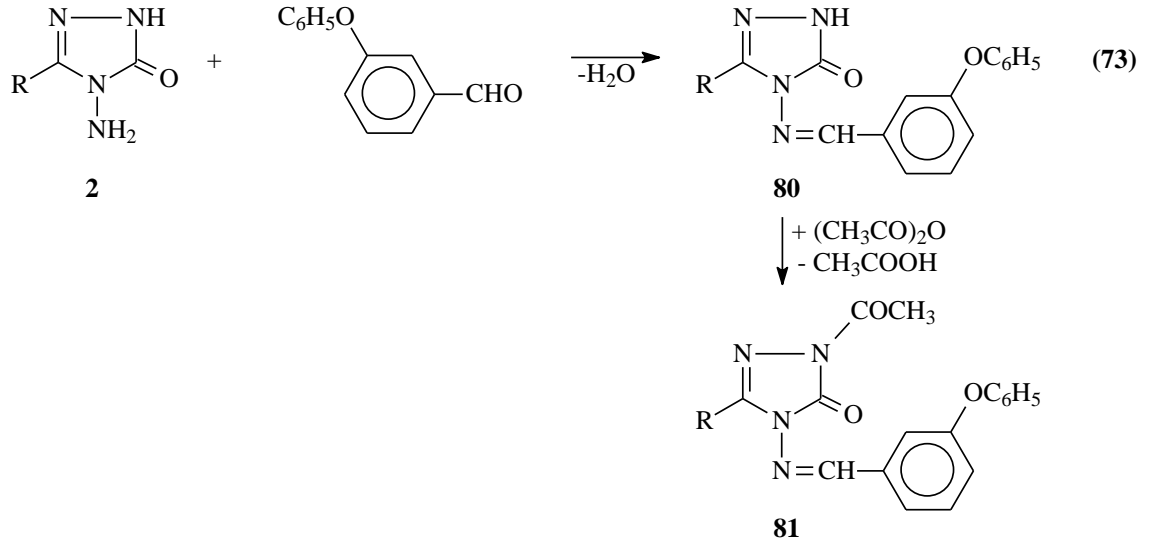


2 Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili üç ayrı teorik çalışma IR spektrumları üzerinde yapılmıştır. 54 [51], 57 [52] ve 60 [53] tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0.8929 ve B3LYP (6-31) için 0.9613 uyum faktörleri ile çarpılmış ve sonuçların deneysel verilerle uyumlu oldukları rapor edilmiştir.

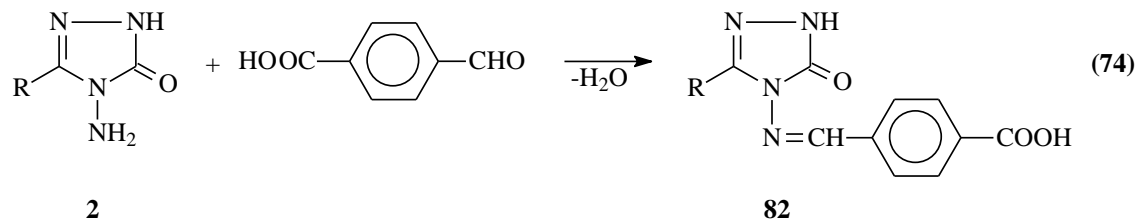


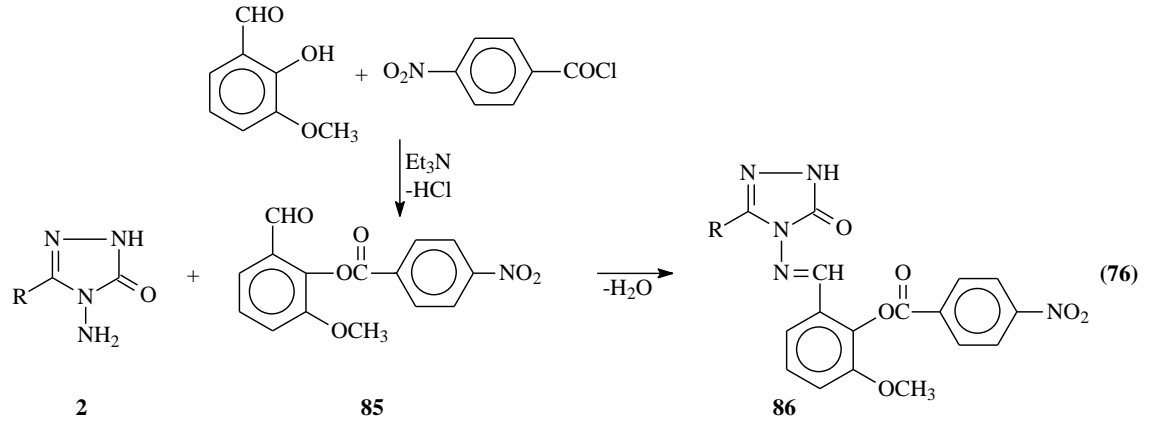
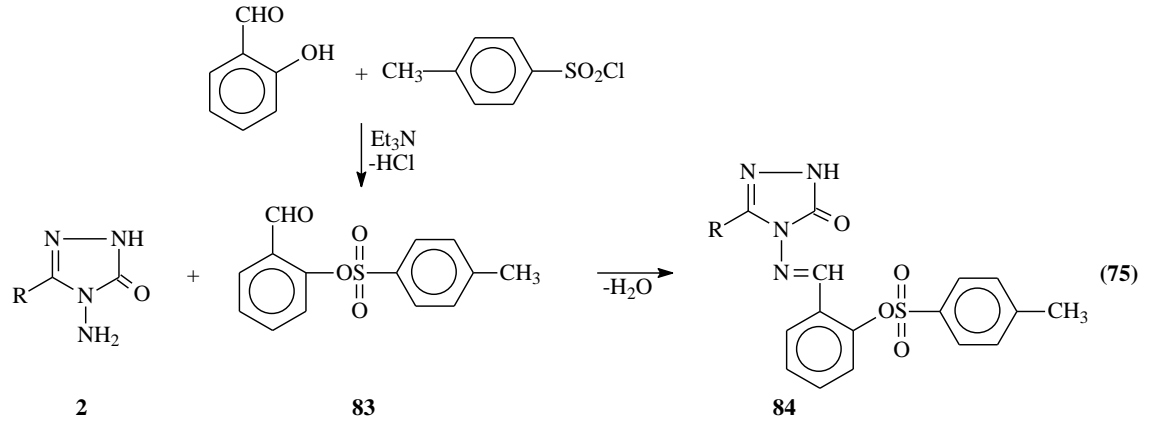
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada 52 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (78) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 79 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 78 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 72) [54]. Diğer çalışmada ise 80 tipi bileşikler, 2 bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 81 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 80 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 73) [55].



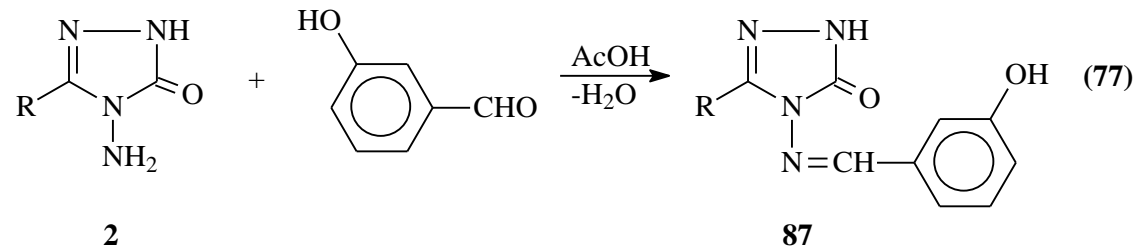


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehid [56], 2-(p-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd [57] ve 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehid [58] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (82), 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 74-76). Son iki çalışmada 83 ve 85 tipi benzaldehid türevleri elde edilerek 2 tipi bileşiklerle reaksiyona sokulmuştur. Bu çalışmalarda ayrıca, 82 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 84 ve 86 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.



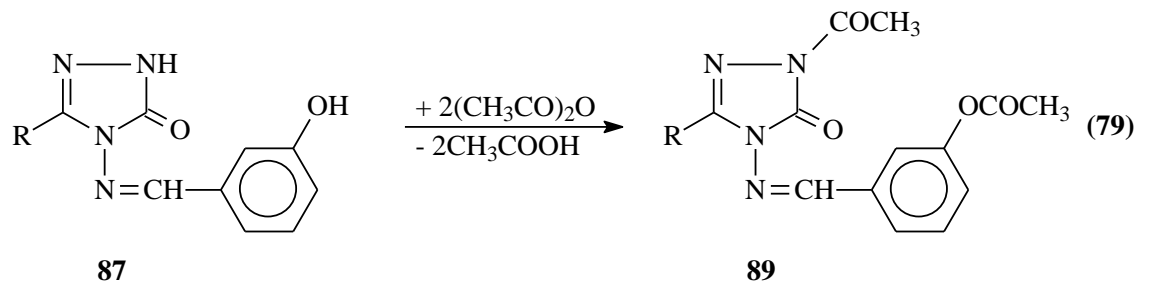
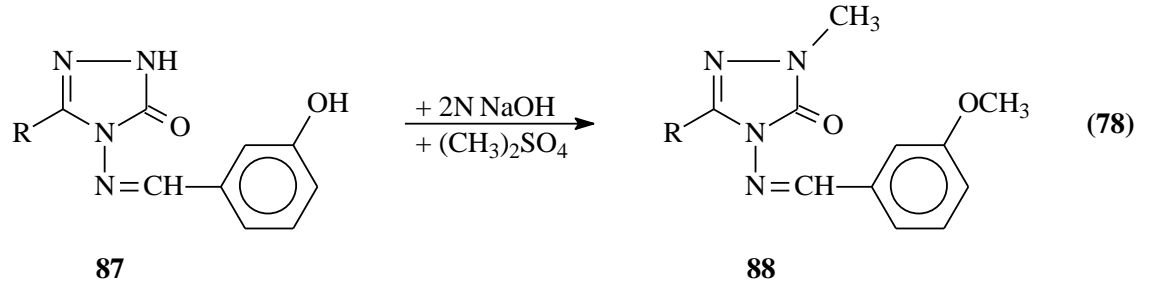


Ayrıca 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 87 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 77) [59].

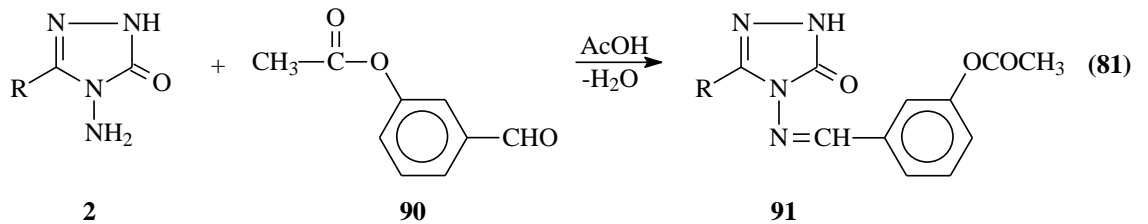
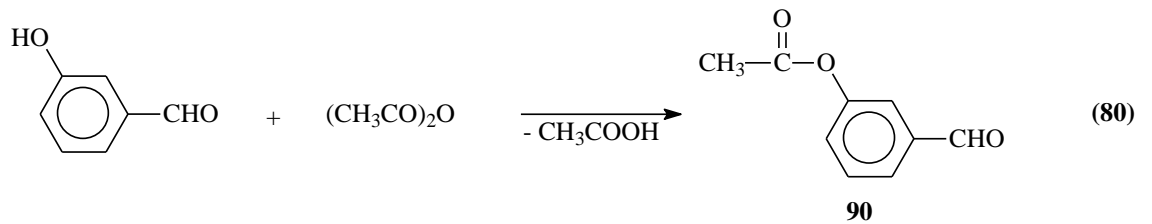


Çalışmada sentezlenen 87 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ile muamele edilerek 88 tipi N- ve O-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 78). Ayrıca, 87 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 89 tipi 1-

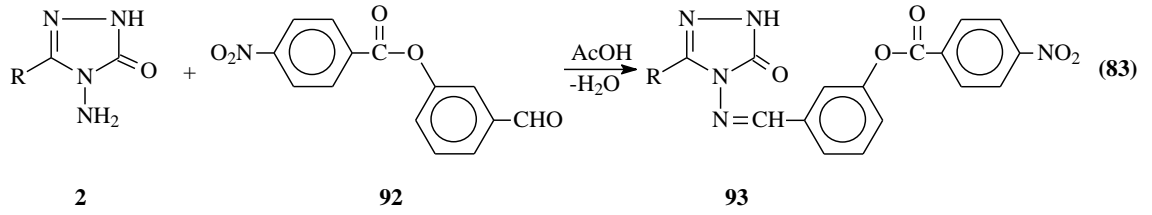
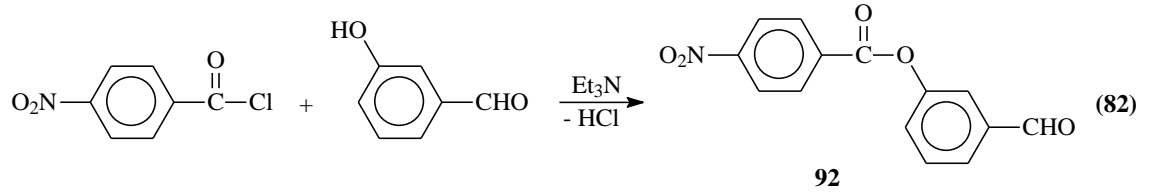
asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 79) [59].



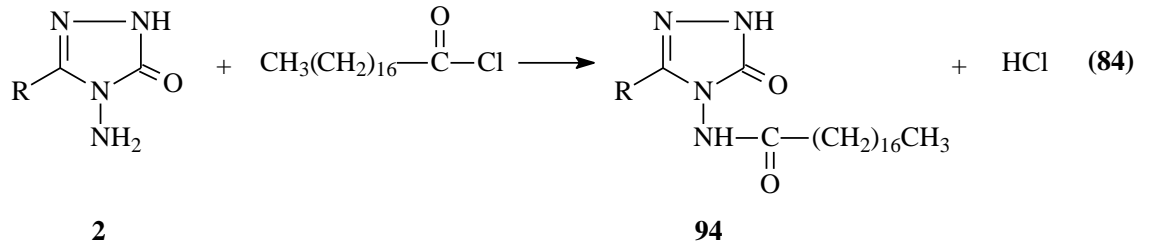
Aynı çalışmanın bir diğer bölümünde 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (90) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 91 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 80 ve 81) [59].



Son yıllarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise, 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 83) 92 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 93 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 82 ve 83) [59, 60].

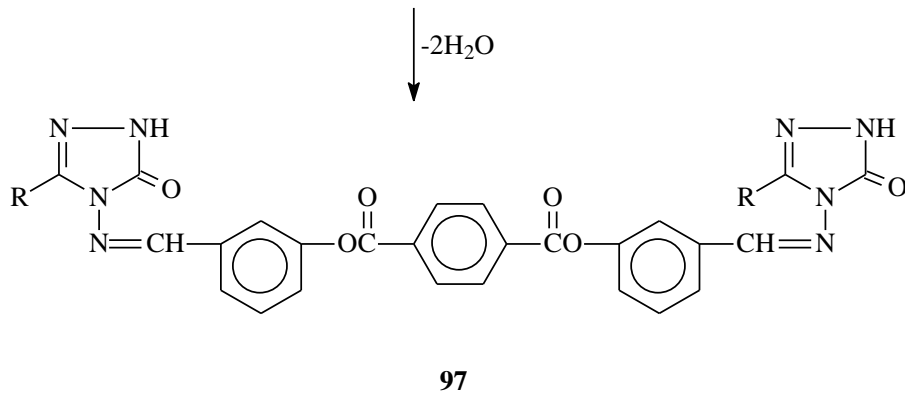
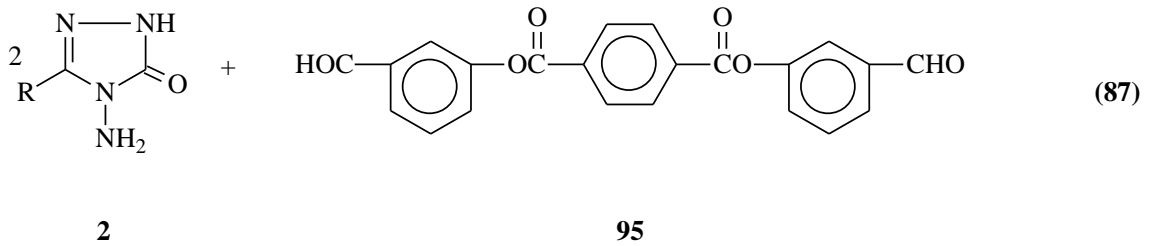
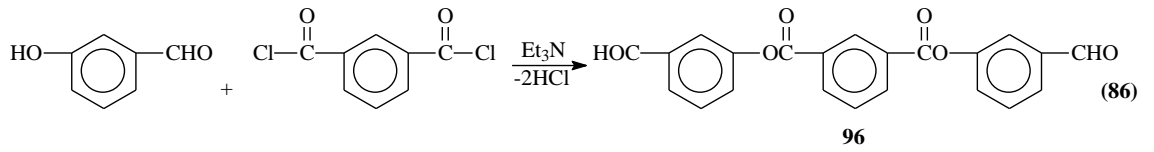
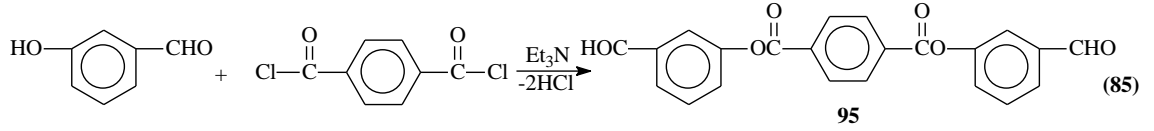


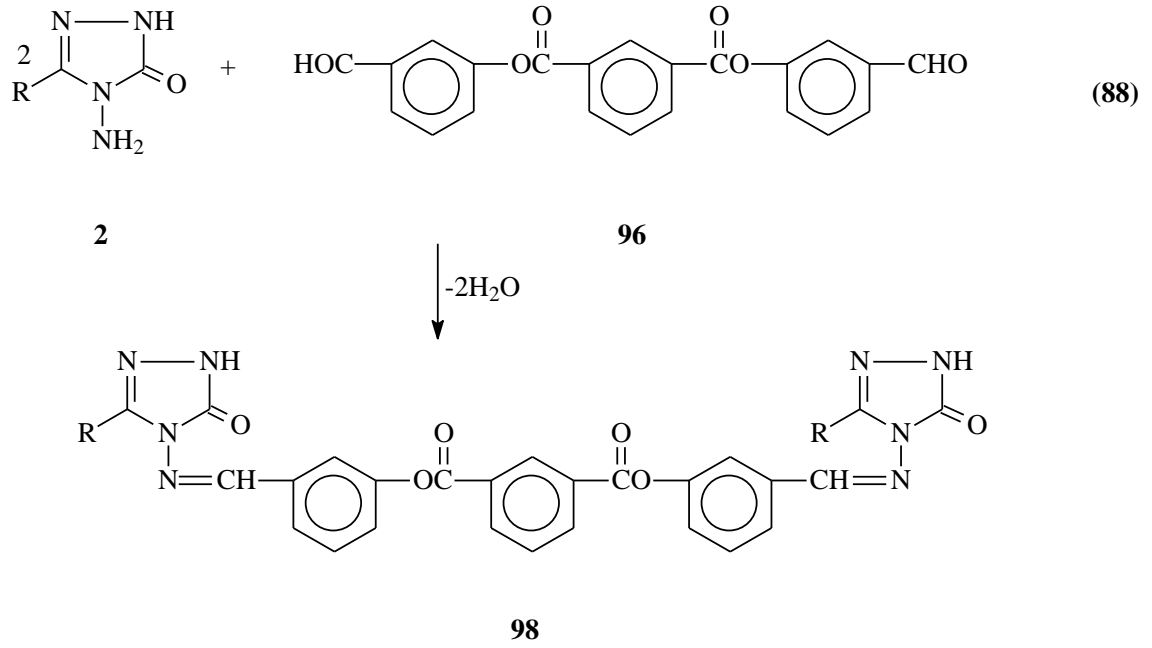
2 Tipi bileşiklerin n-oktadekanoil klorür (stearoil klorür) ile açillendirme reaksiyonu da incelenmiş ve 94 tipi 3-alkil(aril)-4-(n-oktadekanoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 84) [59].



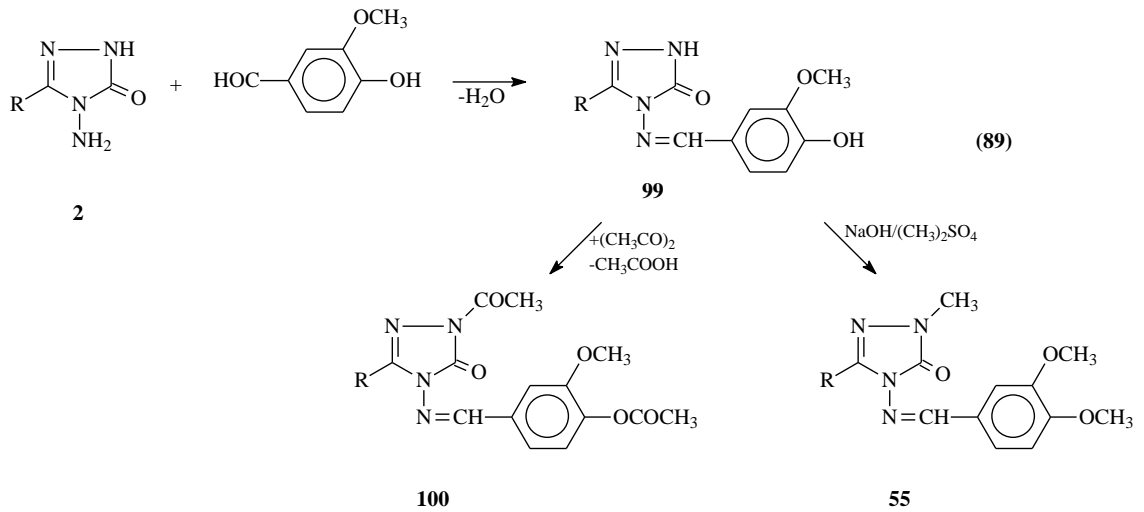
Bir diğer çalışmada ise, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile Denklem 86 ve 87 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (95) ve di-(3-formilfenil) izoftalat (96) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 97 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-

azometinfenil tereftalat ve 98 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklemler 85-88) [59, 61].

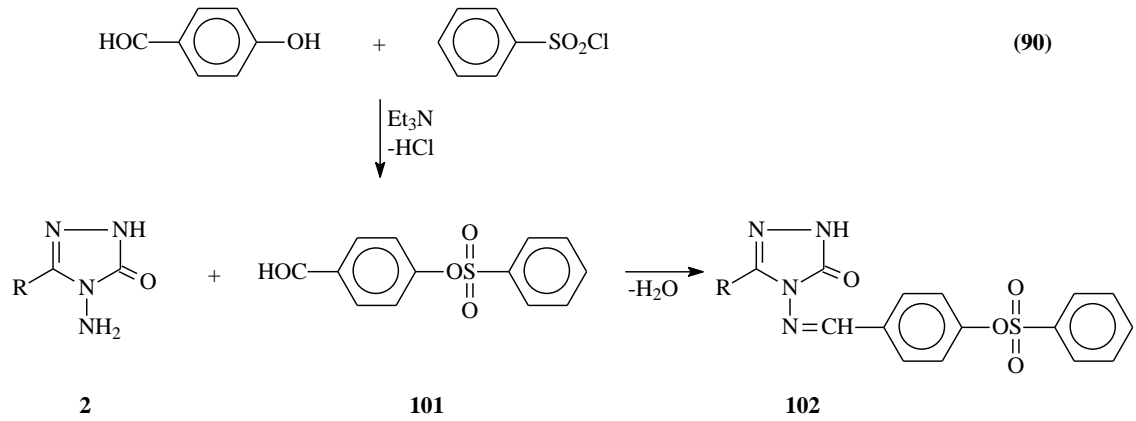




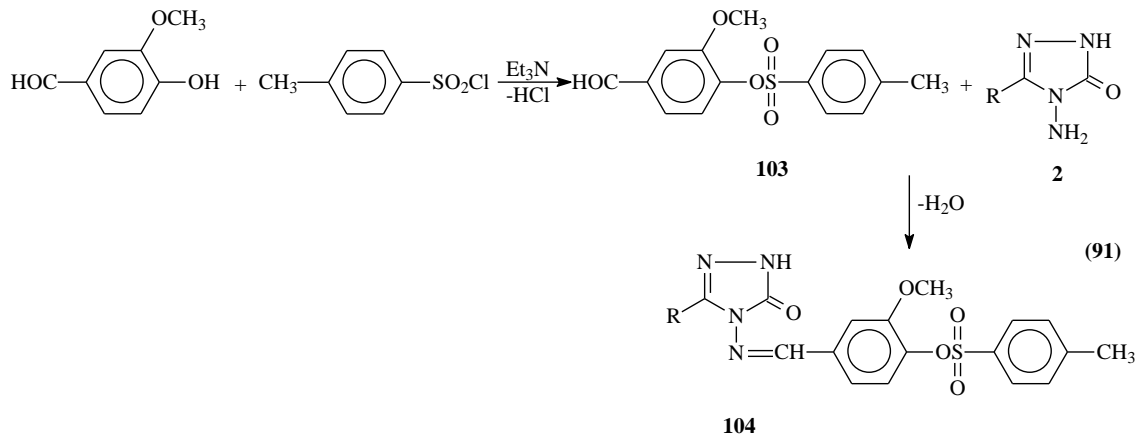
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 99 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, 99 tipi bileşiklerin metillendirme ve asetillendirme reaksiyonları incelenerek 100 ve 55 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 89). Çalışmada ayrıca, 99 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 [62, 63].



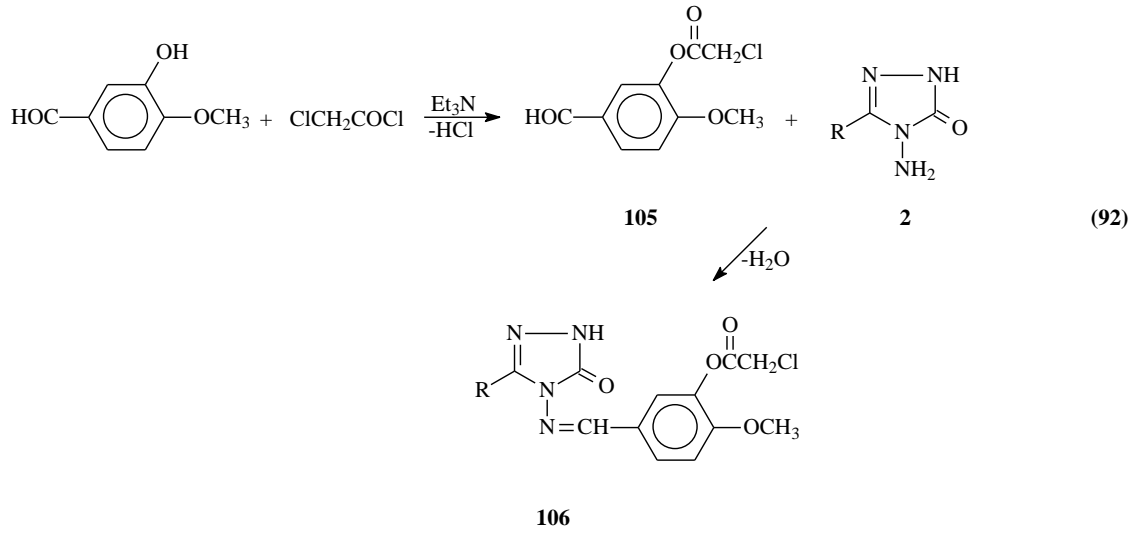
Benzensulfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 101 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 102 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 90). Çalışmada ayrıca 102 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle pKa değerlerinin tayini yanında 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri ve DNA ile eşleşme özellikleri incelenmiştir [64-66].

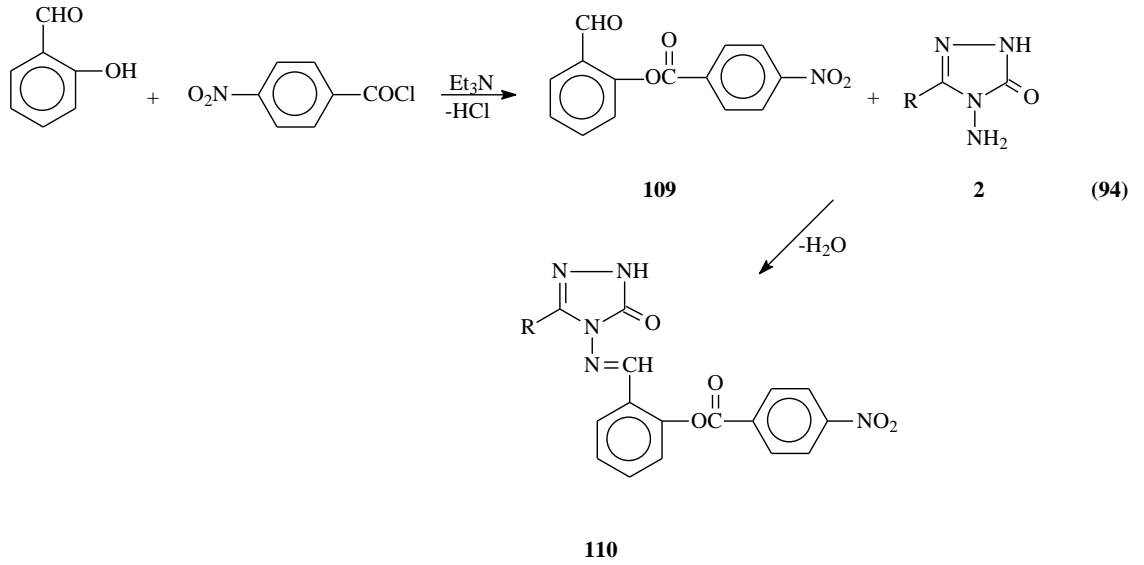
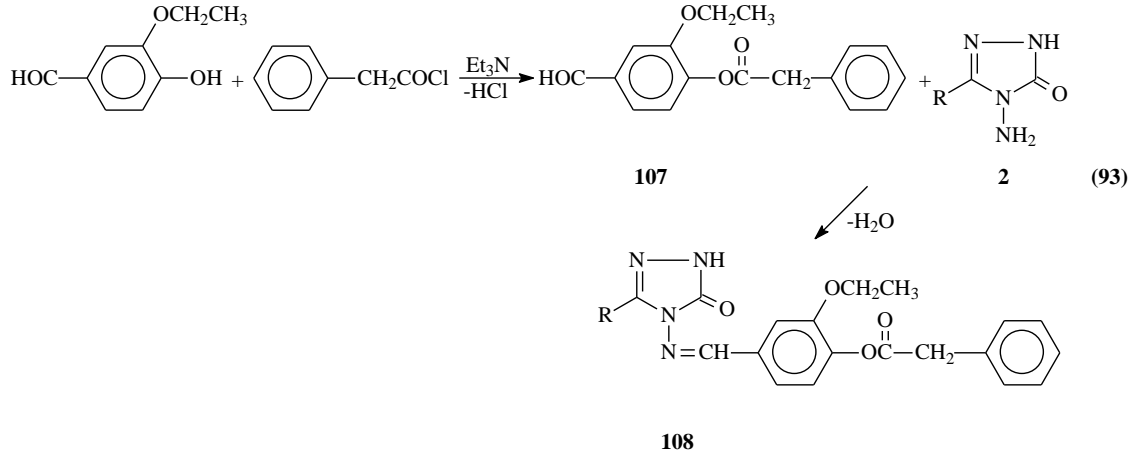


Benzer bir çalışmada p-toluensulfonil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 103 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 104 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksibenzilidenamino)]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 91) [67, 68].

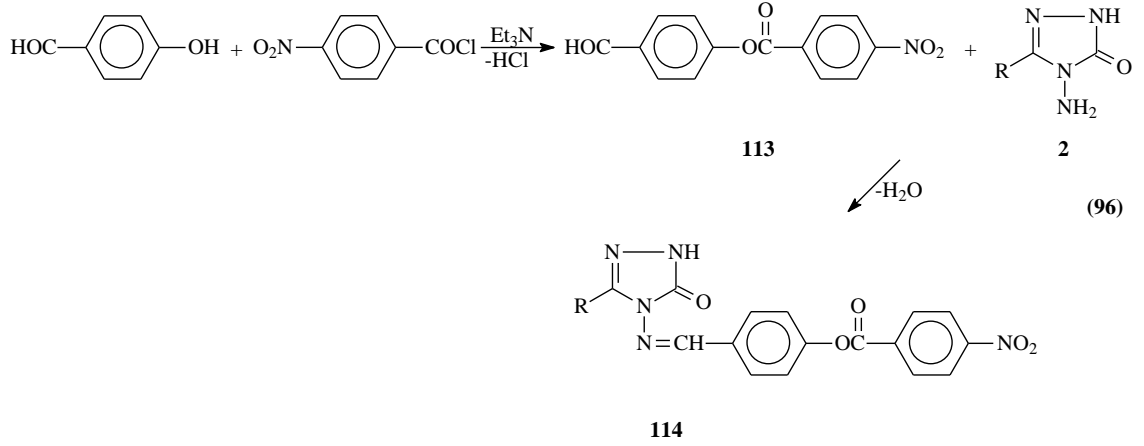
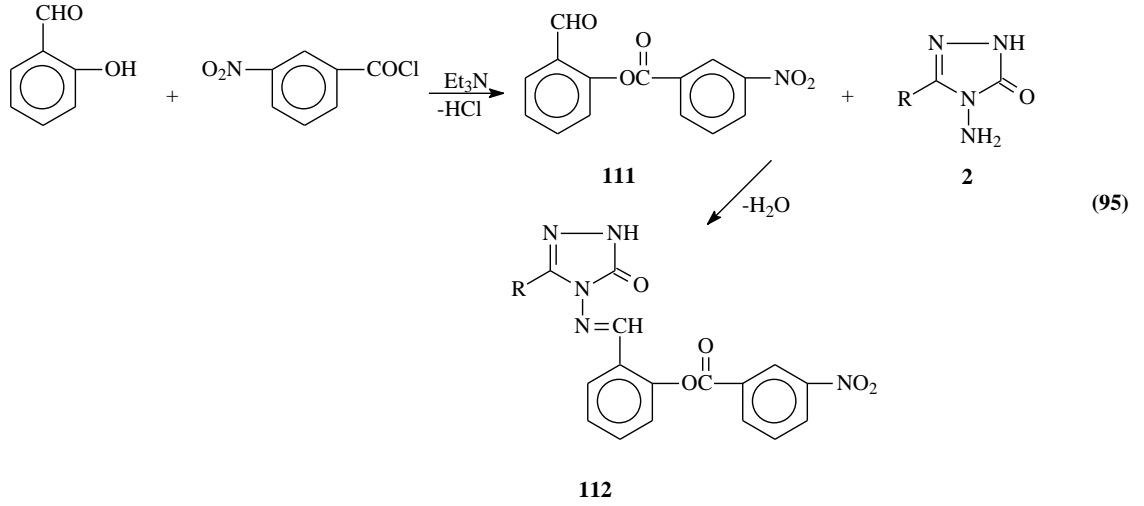


Bir başka çalışmada ise kloroasetil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden 105 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 106 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilen 107 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 108 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksisibenzilidenamino)-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 109 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 110 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 92-94) [69-71].

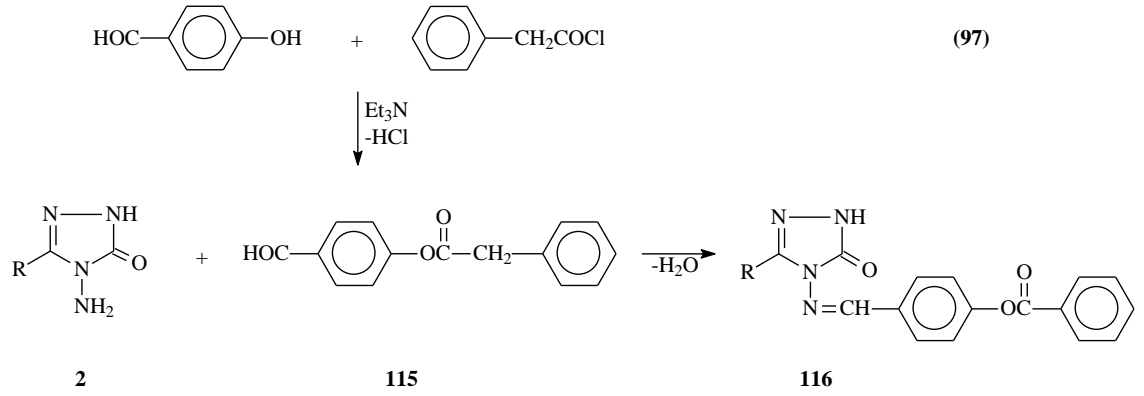




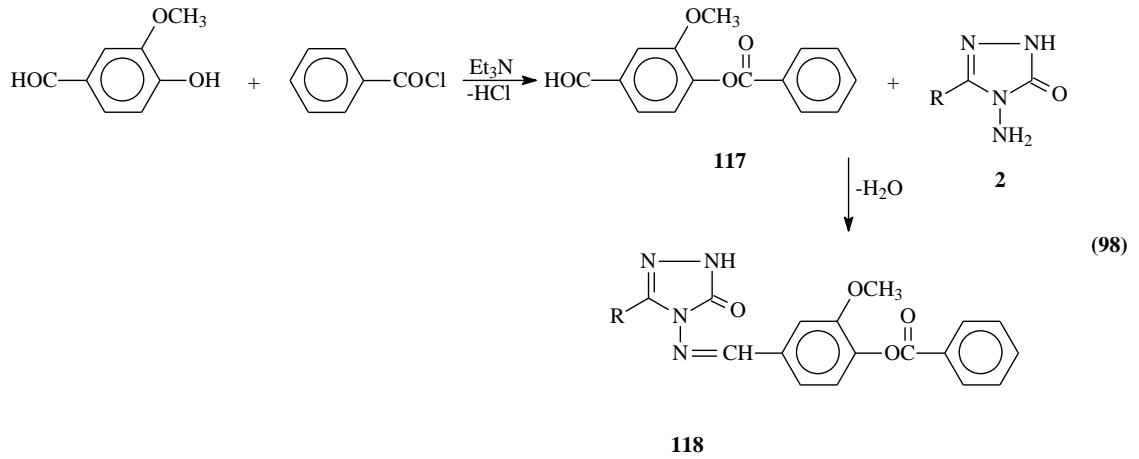
3-Nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında salisilaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 111 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 112 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda p-nitrobenzoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile trietilamin varlığında muamelesinden 113 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin de 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 114 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 95-96) [72, 73].



Benzer bir çalışmada ise, trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehidin fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 115 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 116 tipi bileşiklerin in-vitro antioksidan özellikleri yanında susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 97) [74-76].

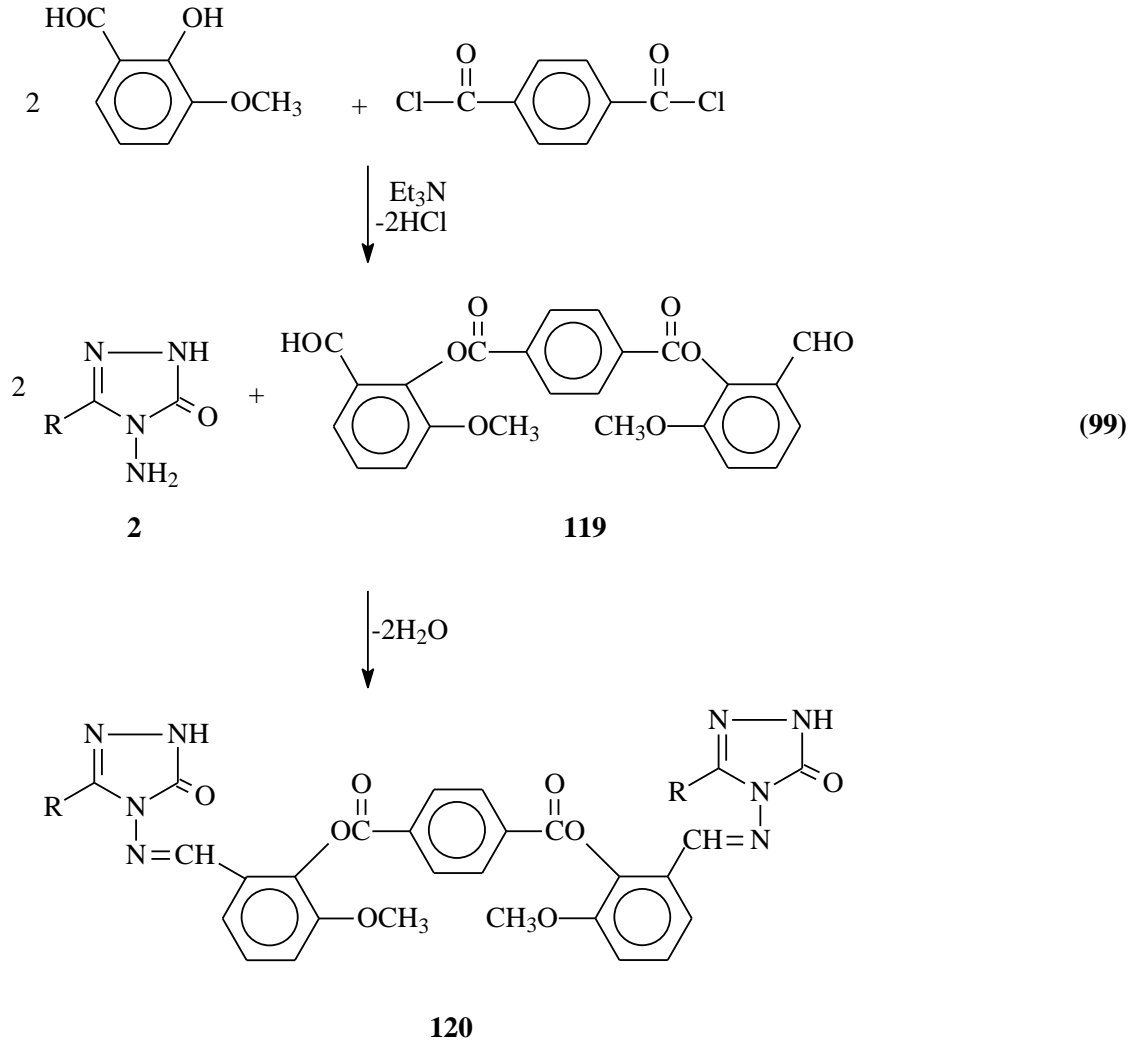


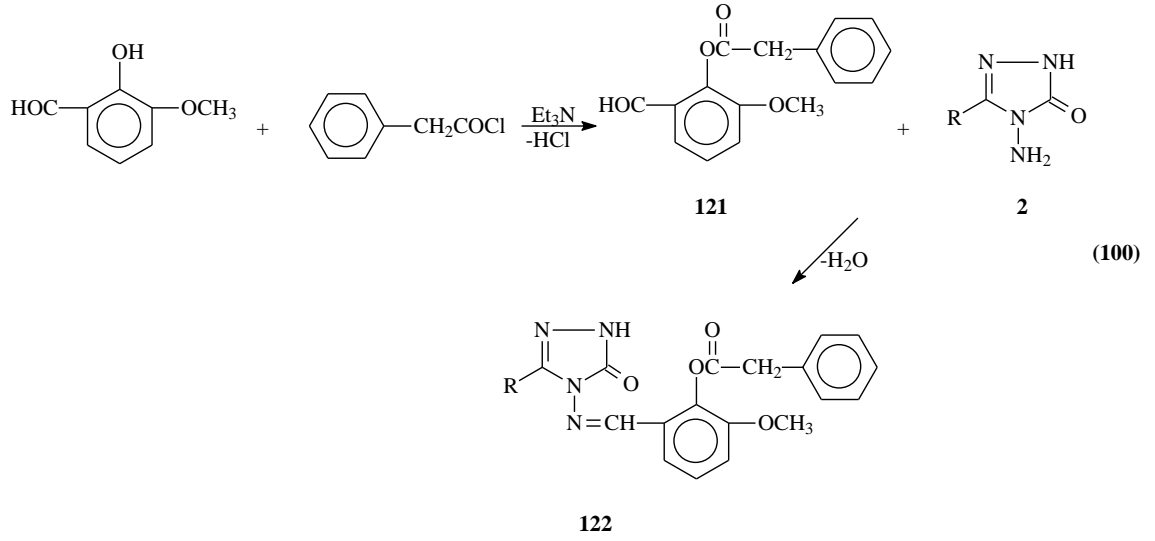
Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda benzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 117 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 118 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 98) [77].



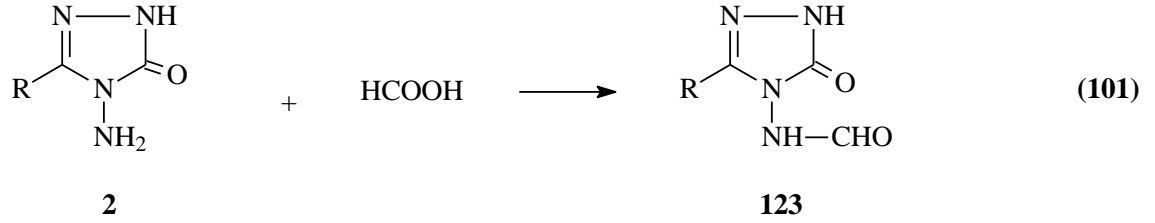
Bir başka çalışmada ise tereftaloil klorürün 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 119 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 120 tipi di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-6-metoksifenil] tereftalat bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir diğer çalışmada ise fenilasetil klorürün buz banyosunda trietilamin varlığında 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 121 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 122 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) [78, 79].

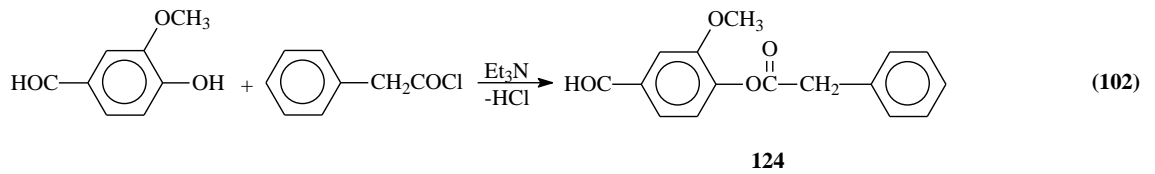


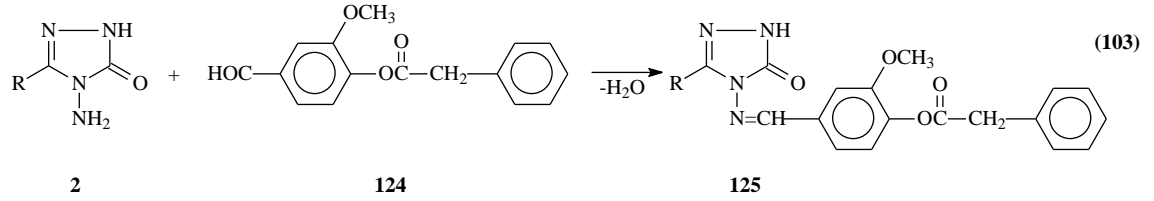


Yapılan bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin formik asit ile muamelesinden 115 tipi 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklemler 97) [80].

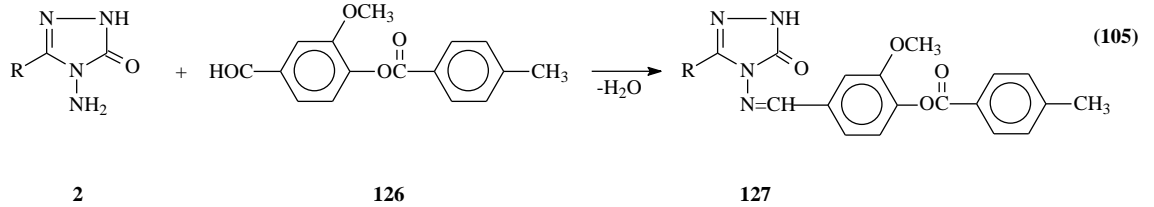
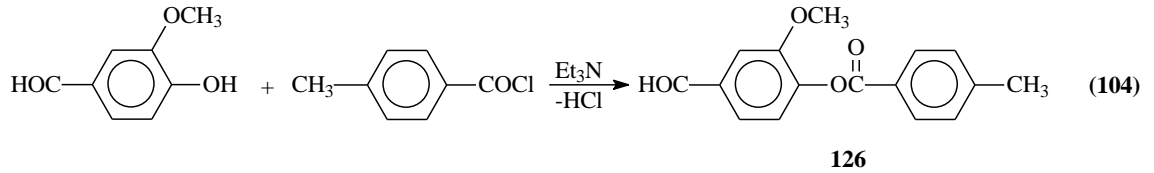


Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 124 tipi benzaldehid türevi (3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 125 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir [81].

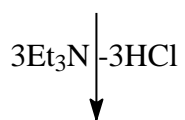
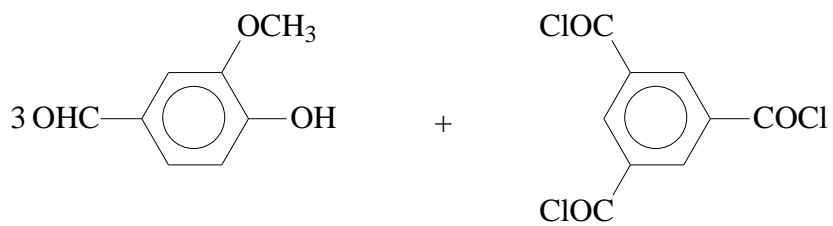




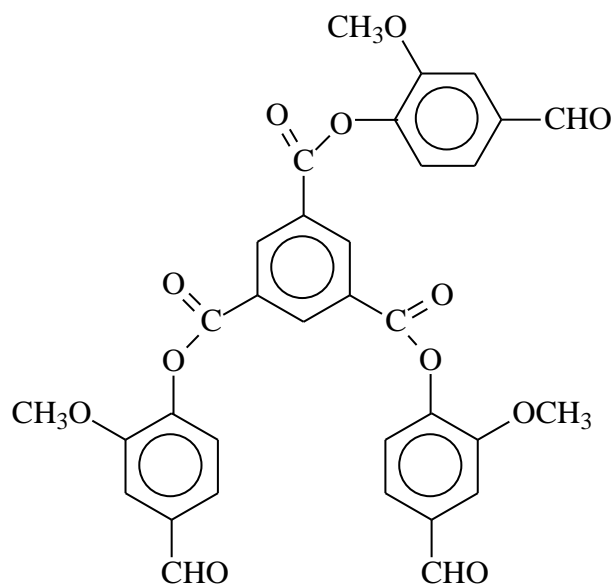
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda p-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen benzaldehid türevinin (126), 2 tipi bileşikler ile muamelesinden 127 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir [81].



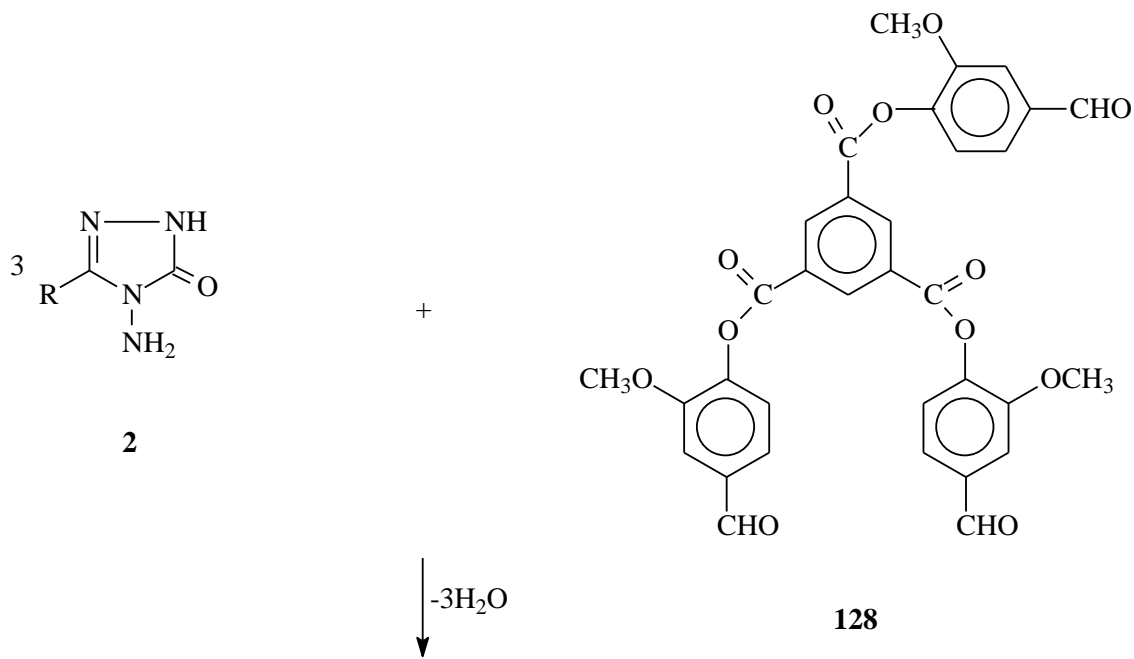
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda 1,3,5-benzotrikarbonil klorür ile reaksiyonu da incelenmiş ve sentezlenen 1,3,5-tri-(2-metoksi-4-formilfenoksikarbonil)-benzen (128) bileşiğinin 2 tipi bileşikler ile muamelesinden 129 tipi 1,3,5-tri-{2-metoksi-4-[(3-alkil/aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin]-fenoksikarbonil}-benzen bileşikleri sentezlenmiştir [81].



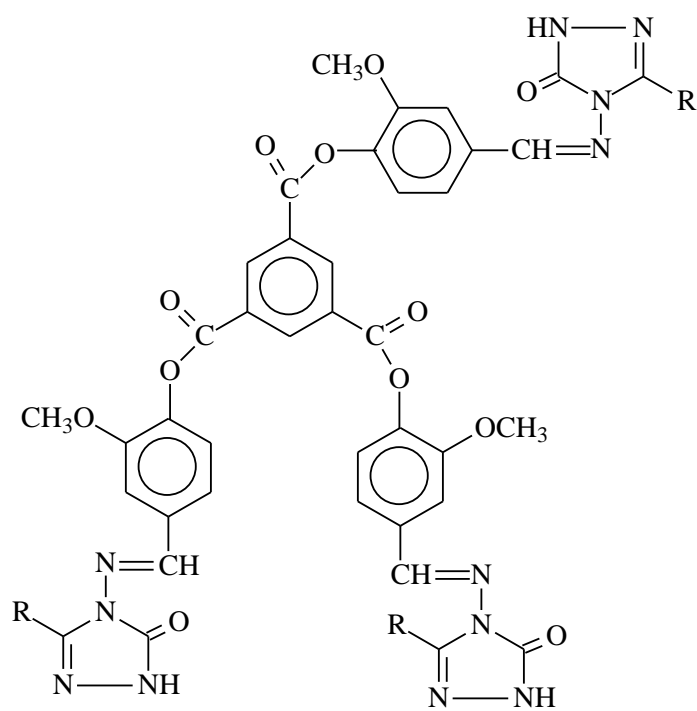
(106)



128



(107)



129

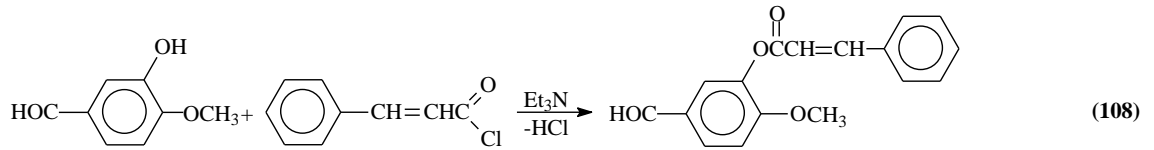
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-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 [12] Denklem 5 uyarınca literatürde kayıtlı 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (1a), etil imidopropiyonat hidroklorür (1b), etil imido-n-butirat hidroklorür (1c), etil imidofenilasetat hidroklorür (1d), etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (1e), etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (1f), etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1g), etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (1h), etil imidobenzoat hidroklorür (1i) bileşikleri elde edilmiştir.

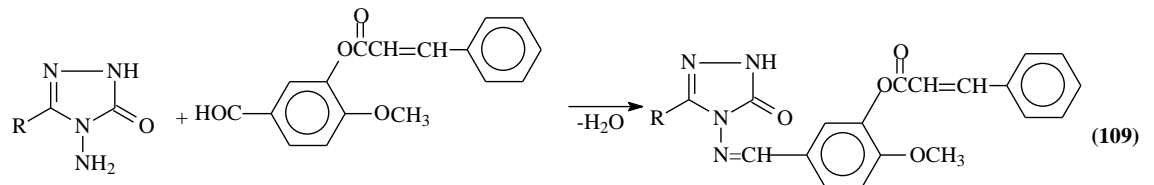
Çalışmada bunu izleyerek 1 bileşiklerinin Denklem 3 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (4b), etil n-butirat etoksikarbonilhidrazon (4c),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

Çalışmanın orjinal bölümünde ilk olarak, 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda sinnamoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 130 tipi

benzaldehyd türevi (4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 131 tipi 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [3-metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132), 3-etil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133), 3-n-propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134), 3-benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135), 3-p-metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136), 3-p-metoksibenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137), 3-p-klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138), 3-m-metoksibenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139), 3-fenil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140)] sentezlenmiştir (Denklem 108, 109).



130



2

130

131

1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Atom veya moleküllerdeki elektronlar çekirdeğin etrafında orbital olarak tanımlanan bölgelerde hareket ederler. Her orbitalde birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir atom veya molekül dış orbitallerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron bulunduruyorsa “serbest radikal (SR)” olarak tanımlanır. Bu tip moleküller, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler [82, 83]. En basit serbest radikal bir elektron ve bir protonu olan hidrojen atomudur. Serbest radikallerde eşleşmemiş elektron, atom veya molekülün üst kısmına konulan bir nokta ile belirtilir [82].

Çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle çevrede ve hücrel koşullarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [82, 84, 85].

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



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

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



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşurlar. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) olmakla beraber; C, N, S türevi olan radikaller ve inorganik moleküller de vardır. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Mo^{5+} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar [82, 84].

Reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize etmek için karşılıklı etkileşim halinde olan endergonik ve ekzergonik kaynaklı, çok çeşitli bileşiklerdir. Bu bileşikler gıda kökenli antioksidanlar (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, lipoik asit gibi), antioksidan enzimler (SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, albümin, laktoferrin, seruloplasmin gibi) ve bitkilerde yaygın şekilde bulunan çeşitli antioksidan fitonutrientlerdir [82].

“Antioksidan” terimi uluslararası kabul edilmiş herhangi bir tanım ile sınırlandırılmamıştır. Gıdalardaki antioksidanlar “yağlar gibi kolaylıkla okside olabilen materyallerin oksidasyonunu önleyebilen veya geciktirebilen küçük miktardaki maddeler” olarak tanımlanmıştır. Lipidlerin yanı sıra protein, DNA ve karbohidrat gibi okside olabilen diğer tüm bileşikleri de içeren diğer bir tanım “okside olabilen substratlara kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulunan ve substratların oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddeler” şeklindedir [82, 86].

1.4.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Moleküler oksijen (O_2), iki kovalent bağ yapmasına rağmen, molekülün paramanyetik özellikte olması eşleşmemiş elektron içerdiğini gösterir. Dış orbitallerinde bulunan iki elektron, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken molekül minimum enerji seviyesindedir [82, 87]. Serbest radikal tanımına göre oksijen bir “diradikal” olarak

değerlendirilir. Diradikal oksijen, spin kısıtlanmasından dolayı radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine rağmen, diğer serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girer [82, 84, 88].

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal etkenlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu oksijen radikalleri üretilir. Oksijen radikalleri biyolojik sistemlerde bulunan en önemli serbest radikallerdir. Bunlar arasında süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin (H_2O_2) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [82].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin olduğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R^{\cdot}), peroksil (peroksi) radikalleri (ROO^{\cdot}), alkoksil (alkoksi) radikalleri (RO^{\cdot}), tiyil radikalleri (RS^{\cdot}) gibi önemli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Tiyil radikalleri oksijenle tekrar reaksiyona girip sülfenil (RSO^{\cdot}) veya tiyil peroksil (RSO_2^{\cdot}) gibi radikalleri de oluşturabilirler [82, 84, 88].

Reaktivite radikale ve ortamda bulunan moleküle bağlıdır. İki serbest radikal karşılaştığında eşleşmemiş elektronları kovalent bağ yaparak birleşir. Ancak bunun sonucunda oluşan türler de reaktif olabilir. Buna örnek olarak NO^{\cdot} ve $O_2^{\cdot-}$ 'in çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir [82]:

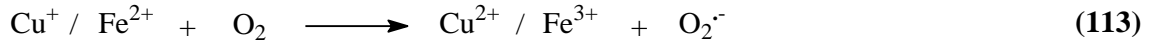


Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, in vivo şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [82, 89].

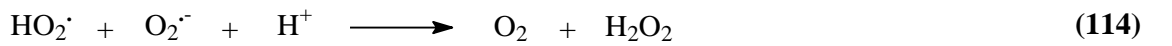
1.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Başlıca şu yollarla üretilmektedir [82, 83, 90]

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



Süperoksit radikalinin önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H_2O_2 'ye indirgenir [82, 84]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini (HO_2^\cdot) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu H_2O_2 oluşur [82].



1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

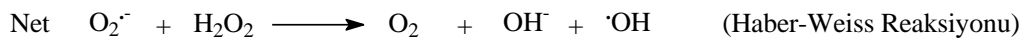
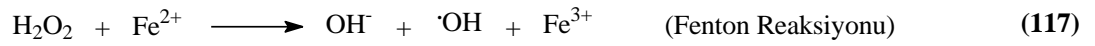
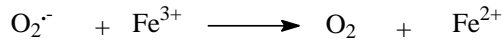
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H_2O_2 meydana gelir [82].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [82, 83, 90].

H₂O₂ bir radikal olmadığı halde, ROT içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü geçiş metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu sonucu; süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve daha çok hasar verici olan hidroksil radikaline dönüşür [82, 91].

Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir [82, 84]:

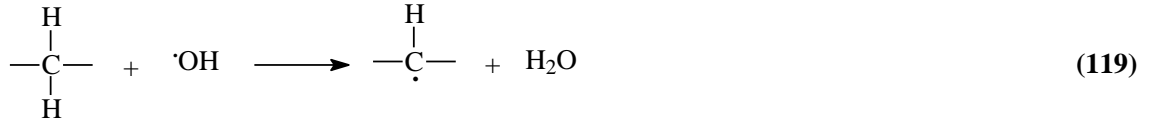


1.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)

Hidroksil radikalının oluşum yollarından biri geçiş metalleri varlığında H₂O₂'nin indirgenmesidir (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [82].

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve hasar verici radikal türüdür. Yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur [82, 83, 84]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi molekülerden

bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS \cdot), C merkezli organik radikaller (R \cdot), organik peroksitler (RCOO \cdot) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur [82].



Her tür biyolojik moleküle reaksiyona girse de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedefleridir. Nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ve proteinler (aromatik amino asitler) ile çeşitli radikalik tepkimeler verir [82].

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

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen bileşiğidir [84, 86, 90]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarıömürlüdür [82, 92].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfiryaya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [82, 83].

1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granüositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir [82, 93, 94]. HOCl miyeloperoksidaz enzimi tarafından H_2O_2 ve Cl^- iyonunun birleşmesi sonucu oluşur. Dokularda hasar oluşturan güçlü bir oksidandır.

1.4.1.6. Nitrik Oksit (NO)

NO hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. Nitrik oksit çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arginin ve oksijenden nitrik oksit sentaz (NOS) etkisiyle sentezlenir. Vasküler endotelial hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatördür, önemli bir nörotransmitterdir, inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında sitokinler ve endotoksinler tarafından indüklenerek bol miktarda üretilir ve parazitlerin öldürülmesinde rol oynar [82, 90, 93].

1.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Güçlü reaktif özelliğe sahip olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleriyle kolayca etkileşebilirler. Hücrenin savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmazlarsa, biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek yeni serbest radikallerin olduğu zincirleme bir reaksiyon başlatır [82].

1.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki ve gıdalardaki kolesterol ve yağ asitleri serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller etkisi ile oksidatif yıkımı “nonenzimatik lipid peroksidasyonu” olarak bilinir ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerler [82, 83].

1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassastır. Ancak proteinin aminoasit içeriğine göre radikalik hasardan etkilenme derecesi değişir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi doymamış bağ içeren ve metiyonin, sistein gibi kükürt bulduran aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir [82, 95]. Bunun sonucunda karbon merkezli organik radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu albümin ve immunoglobulin G (IgG) gibi fazla

sayıda disülfit bağı bulunduran proteinlerin tersiyer yapısı bozulur. Hemoglobinin ferro demiri (Fe^{+2}) süperoksit ve diğer oksitleyici ajanlarla oksitlenmeye duyarlı olup, bunun sonucunda oksijen taşımayan methemoglobin oluşur [82, 93].

1.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri

DNA serbest radikallerden kolay etkilenen bir hedefdir. İyonize edici radyasyonla oluşan radikaller, DNA'yı etkileyerek hücre mutasyonuna ve ölümüne yol açabilirler. Aktive olmuş nütrofillerden salınan H_2O_2 membranlardan kolayca geçebildiği için hücre çekirdeğine kadar ulaşır. Burada oluşan hidroksil radikali dört DNA bazıyla kolayca reaksiyona girerek baz modifikasyonlarına neden olur [82, 90]. DNA hasarı onarılmazsa hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir [82, 84].

1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi

Serbest radikallerin karbohidratlar üzerinde polisakkarit depolimerizasyonu ve özellikle monosakkarit otooksidasyonu gibi etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile meydana gelen süperoksitler ve okzalaldehyitler diyabet ve sigara içimi ile ilgili patolojik olaylarda rol oynar. Okzalaldehyitler ayrıca DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma olaylarında da rol oynarlar [82].

Bağ dokunun önemli bir mukopolisakkaridi olan hiyalüronik asit sinoviyal sıvıda bol miktarda bulunmaktadır. Romatoit artrit gibi enflamatuvar eklem hastalıklarında hiyalüronik asidin oluşan serbest radikal tarafından parçalandığı gösterilmiştir [82, 96, 97].

1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması çeşitlilik göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [84] gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [82, 98] şeklinde sınıflandırmalar da mevcuttur.

Vücudumuzdaki antioksidan savunma sisteminde yer alan başlıca elemanlar ise; enzimler, metal iyonlarını bağlayan proteinler ve suda ve yağda çözünen radikal tutucularıdır [82, 90, 99].

1.4.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları

Son zamanlarda toplam antioksidan kapasite veya toplam antioksidan aktiviteyi ölçmek için birkaç metod geliştirilmiştir. Trolox ekivalenti antioksidan kapasite (TEAC), toplam radikal tutma parametresi (TRAP), demir (III) iyonu indirgeme gücü (FRAP) ve oksijen radikalini absorblama kapasitesi (ORAC) bunlardan bazılarıdır [82].

Bu metodlar substrat, prob, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklıdır. Bu yüzden farklı metodlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur [82, 100].

Bu metodlar kimyasal reaksiyonlarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar [82]:

Hidrojen atomu transferine (HAT) dayanan metodlar ve bir tek elektron transferine (ET) dayanan metodlar. HAT- ve ET-temelli metodlar örneğin koruyucu antioksidan kapasitesi yerine radikal veya oksidan giderici kapasitesini ölçmeyi hedefler. Basit “lipidsiz” sistemlerde; antioksidandan serbest radikal molekülüne elektron transferi veya H^+ verilmesinin direk ölçümü yapılır. Bu metodlar ticari kit halinde de olup, yaygın şekilde kullanılırlar [82].

1.4.4.1. HAT-Temelli Metodlar

ORAC, TRAP gibi HAT-temelli metodlarda peroksil radikali (ROO^{\cdot}) oluşturmak üzere bir radikal başlatıcı kullanılır. Eklenen antioksidan radikaller için ortamdaki substrat ile yarışır. ROO^{\cdot} tercihen antioksidandan bir hidrojen atomu alır. Sonuçta ROO^{\cdot} ve hedef molekül arasındaki reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir [82, 101, 102].

1. ORAC (Oksijen Radikalini Absorblama Kapasitesi) Metodu: Çeşitli ekstraktlar ve fitokimyasalların antioksidan aktivitesini ölçmek için kullanılır. Metodun ilk halinde prob olarak fluoresan bir protein olan β -fikoeritrin (β -PE) ile ve peroksil radikal başlatıcısı olarak AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) bileşiği ile çalışılmıştır. Ancak β -PE'nin fotostabil olmaması, polifenolik maddelerle etkileşimi ve radikal başlatıcı eklenmediğinde bile fluoresansının azalması dezavantajlarıyla karşılaşmış ve sonraları ORAC metodu, prob olarak β -PE yerine floressein kullanılarak geliştirilmiştir. Floressein (FL, 3',6'-dihidroksispiro [izobenzofuran-1[3H], 9'[9H]-ksanten]-3-on) protein olmayan sentetik bir probdur [82, 86].

Bu metotta radikal başlatıcı olan AAPH, floressein veya β -PE'nin fluoresansında azalmaya neden olur. Reaksiyon ilerledikçe floressein veya β -PE tüketilir. Antioksidan varlığında AAPH radikalleri giderilir ve fluoresans azalması inhibe edilir [82, 103].

2. TRAP (Toplam Radikal Tuzaklayıcı Antioksidan Parametre) Metodu: Plazma ve serumun "total antioksidan kapasitesi"ni ölçmek için geliştirilmiştir. Bu metod plazma antioksidanlarını okside etmek için ABAP (2,2'-azobis(2-amidinopropan) hidroklorit) radikal başlatıcısı tarafından peroksil radikallerinin üretilmesi ve meydana gelen oksidasyon sırasında tüketilen oksijenin ölçülerek izlenmesine dayanır. Daha sonra metod, oksitlenebilir bir lipid substratı olan linoleik asidin eklenmesiyle modifiye edilmiştir [82, 100]. Modifiye metotta Cu^{2+} ya da bir azo başlatıcısı ile linoleik asit oksidasyonu yapay olarak indüklenir, otooksidasyonun ilerleyişi linoleik asit oksidasyonundan oluşan konjuge dienperoksitlerin absorbanasının takibi ile izlenir [82, 102].

3. Crocin Ağartma Metodu: Crocin doğal bir karotenoid türevidir. Metod serbest radikal başlatıcı AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) tarafından, crocinin ağartmasını önlemede antioksidanların inhibisyon kapasitesini ölçer. Crocin safrandan elde edilen doğal pigmentler karışımı olduğu için çok fazla çeşitliliğe sahiptir ve karotenoidler gibi diğer gıda pigmentleri aynı dalga boyunda ($\lambda=450$ nm) ışık absorblar. Bu da crocinin endüstriyel uygulamasını sınırlar [82, 102].

1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar

Antioksidanın, Fe^{3+} , $ABTS^+$ gibi bir oksidan tarafından yükseltgenmesi sonucunda bir elektron antioksidandan oksidana transfer edilir, bu da oksidanın renk değişimine sebep olur. UV/VIS ile absorbans değişimi ölçülür. Bu absorbans değişiminin derecesi antioksidan konsantrasyonu ile orantılı olduğundan, antioksidanın indirgeyici kapasitesi tayininde kullanılır. FCR ile toplam fenolik bileşik tayini, Cu^{2+} indirgeme kapasitesi, TEAC ve FRAP metodları bu sınıfa girer [82].

1. FCR ile Toplam Fenolik Bileşik Tayini: Metod başlangıçta proteinlerde fenol grubu içeren tirozin kalıntısı ile Folin-Ciocalteu ayırıcının (FCR) etkileşiminden dolayı protein analizi için düşünülmüştür. Daha sonraları daha genişletilerek toplam fenol metodu olarak kullanımı artmıştır. FCR Cu^+ , C vitamini gibi fenolik olmayan bileşikler tarafından da indirgenebildiği için fenolik bileşiklere spesifik değildir. Ancak fenolik bileşikler sadece bazik şartlar altında (metotta pH~10 için karbonat çözeltisi kullanılır) FCR ile reaksiyon verir. Fenolik antioksidanların varlığında ayıraçtaki Mo(VI)'nın indirgenmesiyle renk sarıdan maviye döner ve 760 nm'de absorbans ölçülür [82].

FCR örneğinin indirgeyici kapasitesini ölçen bir metod olduğu için “antioksidan kapasite” ve FCR ile toplam fenol metodu arasında korelasyon bulunur. Basit ve tekrarlanabilir bir metod olduğundan, fenolik antioksidan çalışmalarında rutin olarak kullanılmaktadır [82, 102].

2. TEAC (Trolox Ekivalenti Antioksidan Kapasite) Metodu: İlk kez 1993 yılında bildirilen metod daha sonraları geliştirilmiştir. Bu metotta metmiyoglobin/ H_2O_2 sisteminin oluşturduğu ferrilmiyoglobin radikali ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)) ile etkileşerek $ABTS^+$ katyonik radikalini üretir. Oluşan $ABTS^+$ radikalinin antioksidan tarafından giderilmesi 734 nm'de absorbansın azalmasıyla takip edilir [82, 100]. Modifiye metotta ise $ABTS^+$ radikali, ABTS'nin potasyum persülfat oksidasyonu ile direkt üretilir. Antioksidan kapasite suda çözünen E vitamini analogu olan trolox konsantrasyonu (mM) olarak tayin edilir. TEAC, 1 mM troloxunla aynı aktiviteyi göstermek için gerekli olan antioksidan konsantrasyonunu

ifade eder. Kullanımı artmasına rağmen bazı sınırlamaları vardır. En büyük dezavantajı sentetik ABTS⁺ radikalinin biyolojik sistemlerde bulunmamasıdır [82, 86, 102].

3. FRAP (Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü) Metodu: Bu metotta düşük pH'da ferrik tripiridiltriazin kompleksi (Fe³⁺-TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz kompleksine (Fe²⁺-TPTZ) indirgenir. Oluşan kompleksin 593 nm'de absorbanı ölçülür. Böylece elektron vermenin antioksidanların toplam indirgeme kapasitesiyle lineer olduğu varsayılır. Bu yaklaşımın ana dezavantajı, metod okside olabilen bir substrat içermediğinden antioksidanların koruyucu özellikleri hakkında bilgi sağlamamasıdır [82, 102, 104].

4. DPPH Radikali Giderme Metodu: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali ticari olarak mevcut, stabil radikallerden biridir. Fenolik antioksidanların aktiviteleri üzerinde yapı etkisini çalışmak için kullanılan ilk sentetik antioksidanlardan biridir. Etanoldeki çözeltisi mor renklidir ve 515 nm'de maksimum absorban verir. Antioksidan tarafından indirgenince rengi solduğu için reaksiyonun ilerleyişi spektrofotometre ile izlenir. DPPH'in renginin solması antioksidan konsantrasyonu ile orantılıdır. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu % 50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı "antiradikal etkinlik"i ifade eder ve EC₅₀ (mg/ml) olarak isimlendirilir [82, 100]. EC₅₀ değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için daha yaygın olarak kullanılan bir parametredir [82].

5. Oksidan Olarak Cu²⁺ Kullanan Toplam Antioksidan Potansiyel Metodu: Bu metoda dair az sayıda yayınlanmış bilgi vardır. Örnekte bulunan indirgenler (antioksidanlar) tarafından Cu²⁺ Cu⁺'e indirgenir. Cu⁺ kromojenik bir reaktif olan batokupronin (2,9-dimetil-4,7-difenil-1,10-fenantrolin) ile kompleks oluşturur. 490 nm'de maksimum absorban ölçülür [82, 102].

1.5. Susuz Ortam Çözücüleri

Asit baz reaksiyonlarında çözücü önemli rol oynar. Çünkü yaygın olarak kullanılan çözücülerin çoğunun kendileri asidik veya baziktir. Çözücüler proton donör olarak davranırlarsa asidik veya protojenik olarak adlandırılır. Örneğin asetik asit ve hidroflorik asit gibi. Proton akseptör olarak davranırlarsa, örneğin sıvı amonyak ve eter

gibi bazik veya protofilik olarak adlandırılır. Çözücüler proton alıp vermiyorsa inert veya aprotik olarak adlandırılır. Çözücü moleküllerinin içerdikleri oksijen veya azot atomları çözücüye bazik özellik verir. Öte yandan asidik çözücüler oldukça azdır. Amfiprotik çözücüler özelliklerine göre asidik amfiprotik veya bazik amfiprotik çözücüler olarak ikiye ayrılır [105].

1.5.1. Susuz Ortam Çözücülerinin Genel Özellikleri

Çözücüler kimyasal dengeyi olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle susuz ortamda çok zayıf asit veya baz titre edildiğinde çözücü titrasyonda önemli rol oynar. Uygun çözücü seçimi önem kazanır.

1.5.1.1. Çözme Kuvveti

Organik bileşiklerin karmaşık yapılarından dolayı çözünmelerinde molekül içi ve moleküller arası kuvvetler etkilidir. Organik bileşiklerin çözünlüklerini aşağıdaki faktörler belirler:

- Çözünen maddenin yapısındaki fonksiyonel gruplar ve çözücü molekülleri; onların miktarı, polarlığı, asitliği, bazlığı, moleküldeki bağıl yeri,
- Çözücünün dielektrik sabiti,
- Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları,
- Homolog serideki karbon atomlarının sayısı ve yeri,
- Yapıdaki çifte bağ veya aromatik grup,
- Yapı veya sterik engelin yokluğu,

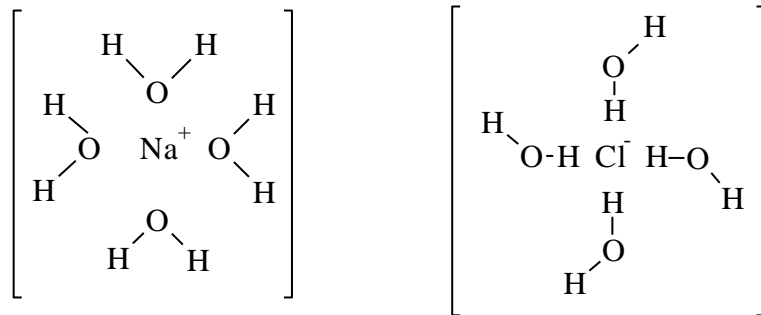
Çözücünün dielektrik sabiti iyonik bileşiklerin çözünmesinde önemli bir faktördür. Dielektrik sabitinin ölçüsü karşıt yüklü iki iyon arasındaki etkileşimin azalmasıdır. Karşıt yüklü iyonlar arasındaki etkileşim asetik asitte vakumdakinin sadece 1/6'sı, n-butanolda 1/16'sı ve siklohegzanda 3/2'sidir. Bu nedenle n-butanolda iyon çiftinin bulunabilirliği düşüktür. Asetik asitte bu ihtimal daha artar ve siklohegzanda yüksek orandadır. Farklı şekildeki assosiasyon arasında farklılaştırma yapmak güçtür. Çözme

kuvveti zayıf olan çözücülerde disosiyasyon iyonlar, kovalent bağlı moleküller ve iyon kümeleri arasında birçok ara durum olasıdır.

Organik bileşiklerin bir çoğu polar ve apolar gruplar içerir. Bu grupların çözücü molekülleriyle etkileşimi çözümlerini etkiler. Eğer molekülün bir kısmı hidrokarbon ise etki fazla olur. Çözünürlüğü polar olmayan çözücülerde artar. Fakat molekül eğer polar fonksiyonel grup içeriyorsa çözücü içerisindeki çözünürlüğü suya benzer şekilde artar ve polar olmayan çözücülerde azalır. Tipik örneği alkoloit tomatindir. Bu madde CCl_4 'te hemen hemen hiç çözünmez. Ancak çözücüye polar bir fenol bileşiği ilâve edildiğinde çözünür.

Genel olarak molekül ağırlığının artması molekül içi kuvvetleri de artırır. Bu nedenle çözünürlük azalır. Örneğin metil akrilat ve glukoz suda kolayca çözünür. Fakat onların polimerleri çözünmez.

Çözünen ile çözücü arasındaki spesifik etkileşim dielektrik sabitinden daha önemlidir. İyon dipol etkileşimi bu tip etkileşime bir örnektir. Sodyum klorür suda çözüldüğünde sudaki dipol oksijen atomları Na^+ iyonlarının etrafını sarar. Sonuç olarak denge, çekme ve sterik iyon-dipol itmesiyle oluşur. Klorür iyonunun birinci solvasyon seviyesi hidrojen bağı etkileşimi ile tutulur. Çözelti, çözünen ve çözücü arasında etkileşim olduğu bilinir. Diğer etkileşimler solvasyon, solvoliz, iyonlaşma ve molekül ve iyonların assosiasyonu gibidir.



Şekil 1.1. Glikolde Karboksilli Asit Alkali Tuzlarının Çözünmesi

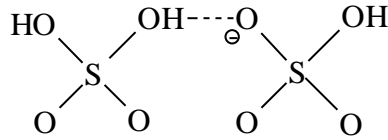
1.5.1.2. Solvasyon

Solvasyon, çözelti oluşum süreci ile yakın ilişki içindedir. Genel olarak solvasyon çözücü ve çözünen molekül veya iyonlar arasındaki tüm etkileşimleri içerir. İyon ve moleküller polar bir çözücüde yönlendirilir ve çözücü çözünen yaklaşması sonucunda dışarıya enerji verir. Böylece sistem daha kararlı hale gelir. Solvasyon enerjisi çoğu kez kovalent bağ enerjisi ile aynıdır. Asitlerin konjuge bazlarla birlikte (anyonlu moleküller asit olması durumunda) çözünme enerjisindeki farklılık iki çözücü arasında ihmal edilebilir. Bu kabul, çözücülerin farklılaştırma etkilerinin varolmasının ana sebebidir. Solvasyon enerjisi sadece elektrostatik etkiyle değil bazikliğe ve çözücünün hidrojen bağı meyline de bağlıdır. Katyonlar ve Lewis asitleri nükleofilik çözücü molekülleri tarafından solvate edilmiş olduklarından gölgelenirler. Kovalent bağ oluştuğunda elektron eksikliği olan çözücü molekülleri (hidrojen içermezler) elektron donör anyonlarla etkileşirler. Aktif ya da asidik hidrojen içeren çözücülerde anyonun solvasyonu çözücünün asitliği ya da onun hidrojen bağı oluşturma isteğine bağlanabilir. Bu şekilde oluşan katılma ürününün kararlılığı çok farklı olabilir. Bu nedenle hidrojen bağının oluşması için gereken enerjiye bağlı olarak hidrojen bağları aminler ve asit amidlerin serbest enerjisini azaltır. Hidrojen bağlarının olmaması bazikliği artırır. pK_a değeri diğer faktörlerinde bir fonksiyonudur. Örnek olarak London kuvvetleri, iyon çifti etkisi, çözünürlük gibi. Böylece sulu çözeltideki asit ve baz kuvveti her zaman susuz çözücüde bulunanlarla karşılaştırılmayacağı anlaşılır [106, 107].

Çözücü ve çözünen molekülleri arasındaki hidrojen bağı oldukça güçlü olabilir. Örneğin asetik asitte bulunan az miktardaki N-metil asetamidi temizlemek zordur. Çünkü bu safsızlık çözücü tarafından büyük bir kuvvetle tutulur. Çözeltide oluşan safsızlıklar spektrofotometrik olarak tayin edilebilir.

Hidrojen bağları oluşturmayan çözücüler içinde asit molekülleri birbiriyle bağlanabilir. CCl_4 ya da benzen içinde karboksilik asitlerin dimerleşmesi uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu çözücülerdeki asit baz dengesiyle ilgili olarak düzeltmeler yapılmalıdır. Hatta dimerleşmenin sulu çözeltilerde bile oluştuğu sanılmaktadır.

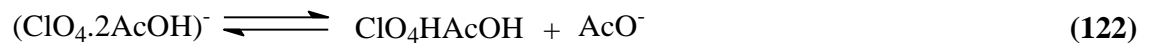
İyonların solvasyonunda iyonlarla çözücü molekülleri arasında dipol etkileşimler olabilir. İyonlar suda (dipol moment: 1,84), alkollerden (1,69 D) biraz daha fazla kararlıdır. Çözücü molekülü ve iyon arasındaki hidrojen bağları belki de kararlılığı sağlayan iyonlardan daha önemlidir. Anyonlar için çözücü, bağa proton verebilmelidir. Su, alkoller, asetik asit ve sülfürik asit, anyonları iyi solvate eden çözücülerdir. Ancak bu onların dielektrik sabitiyle ilgili değildir. Örneğin asetonitril asetik asitten daha yüksek dielektrik sabitine sahiptir. Fakat daha zayıf bir proton vericisidir. Asetik asitteki iyon çiftlerinin disosiasyonu anyon ve çözücü molekülleri arasındaki hidrojen bağları ile artırılır. Asetonitrilde bunun yerine anyon bir asit molekülüyle birleşir. Sadece hidrojen bağlı bir kompleks, örneğin $H_2SO_4.HSO_4^-$ oluşması için proton vericisi mevcuttur. Kolthof bir asit ve konjuge baz arasındaki böyle kompleksler için konjuge çifti terimini kullanmıştır [109]. Bu durum aşağıda gösterilmiştir:



Şekil 1.2. Hidrojen Bağlı $H_2SO_4.HSO_4^-$ Konjuge Çifti

1.5.1.3. Solvoliz

Solvasyondan sonra solvoliz elektrostatik anyon ya da kation etkileşmesine göre gerçekleşebilir. Çözücü dipolleri iyon-dipol birleşik ürününü, çözücü anyon ya da kationları şeklinde ayırır. Bunu,



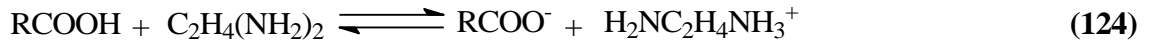
şeklinde gösterebiliriz.

Burada BH⁺ azot içeren bazın protonasyonu ile oluşan katyonik asit (AcOH)₂, asetik asit dimeri, AcOH₂⁺ protonlanmış çözücü molekülü (asetasidium iyonu), AcO⁻ asetat iyonudur. Suya benzer çözücülerde nötralleşme solvoliz ile bağlantılıdır. Bunu,



şeklinde verebiliriz.

Kuvvetli ya da orta kuvvetli azotlu bazlar asetik asitte çözüldüğü zaman bir asetat bazı oluşturur. Böylece asetat iyonu perklorik asitle titre edilir. Seviyeleme etkisinden dolayı baz kuvvetleri neredeyse aynıdır. Karboksilli asitler de proton fazlalığı olan bir iyonun oluşumu ile solvate olmuş olurlar. Örneğin etilendiaminde;



reaksiyonu verilebilir.

Kullanılan bazik çözeltilerin bağlı elektronegatifliğine bağlı olarak asitlerin ve asit analoglarının bağlı kuvvetleri de böyle çözücülerde değişir.

Tablo 1.2. Asitlerin Çeşitli Çözücülerdeki Relatif Kuvvetleri

Asit	Su	DMF	Etilendiamin
HCl	Kuvvetli asit	Kuvvetli asit	Kuvvetli asit
Benzoik asit	Zayıf asit	Kuvvetli asit	Kuvvetli asit
Fenol	Titre edilemez	Çok zayıf asit	Zayıf asit

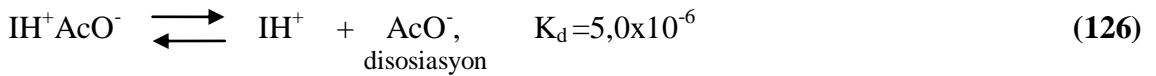
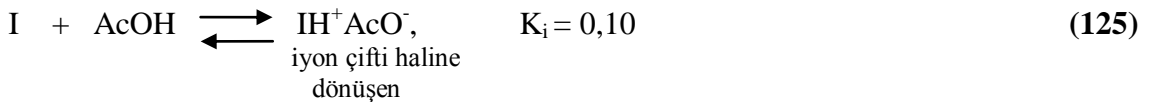
İnert çözücülerde, örneğin hekzan, benzen ve karbontetraklorür, çözünen ve çözücü arasındaki etkileşme oldukça farklıdır. Çünkü hiçbir solvoliz oluşmaz ve asit ve bazların kuvveti çözücü tarafından çok az etkilenir. Bununla birlikte asit ve bazların “görünen”

kuvvetleri referans asit ya da bazların kuvvetleri ile değişebilir ve bu assosiasyonun sonucudur.

Nötralleşme ve aprotik çözücülerde indikatörün renk değişimi gibi karakteristik asit-baz reaksiyonları, çözücüden az çok bağımsız olan asit-baz tesirlerinin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunan olaylar arasındadır. İnert çözücülerde iyon çiftlerinin oluşumu mümkündür. Fakat disosiasyon ve solvoliz oluşmaz, seviyeleme etkisi gözlenmez. Proton transferi çözeltilerde asitten baza doğrudan gerçekleşir. Teorik olarak, inert çözücülerin titrasyonları basitleştirdiği düşünülür. Fakat pratikte birçok deneysel şartlar böyle çözücülerdeki titrasyonları karmaşık hale getirir. Onların dielektrik sabitleri düşüktür, ($\epsilon = 2-6$ ortalamasının üzerinde). Etkileşim süresince çözünenlerden oluşan iyon çiftleri büyük ölçüde birleşir ve karboksilik asitler dimer olarak bulunur. İndikatörler de birleşir ve Lambert Beer kanunu artık uygulanamaz. Bu nedenle aprotik ya da inert çözücülerde ilgilenilen asit-baz reaksiyonları sadece özel bazı çözücülerde uygulanır ve diğer çözücülerdeki sonuçlar için yol gösterici olur.

1.5.1.4. İyon Çifti Haline Dönüşme ve Disosiasyon Etkisi

Susuz ortamdaki titrasyon teorisinde iyon çifti haline dönüştürme ve disosiasyon arasındaki fark önemlidir. Düşük dielektrik sabitli çözücülerde ölçülen asit ve bazların iyon çifti haline dönüştürme sabitleri asit ve bazların kuvvetlerini disosiasyon sabitlerinin yaptığından daha doğru olarak açıklar. Örneğin p-dimetil amino azobenzenin (asetik asitte kuvvetli bir bazdır) iyon çifti haline dönüşme sabitleri K_i ile gösterilirse, iyon çiftinin disosiasyon sabiti (K_d) ve tüm disosiasyon sabiti (K) ile gösterilir. Böylece;



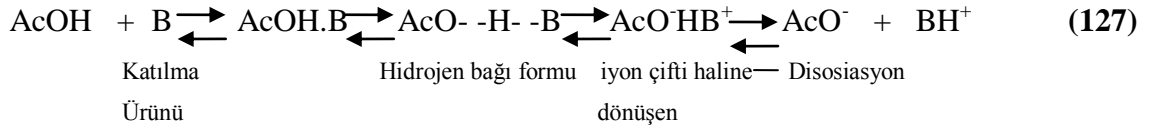
ve tam disosiasyon sabiti,

$$K = K_i \times K_d / (1 + K_i) = 4.6 \times 10^{-7}$$

şeklinde yazılır. Burada;

$$I = \text{İndikatör}, \text{IH}^+ = \text{İndikatörün asidik şekli}$$

Hidrojen bağının mümkün olduğu bir çözücünde süreçteki ilk adım çözülmüş bir katılma ürünü oluşumudur (örneğin CH₃COOH). Bu hidrojen bağının oluşumunu takip eder. Sonuçta dengenin iyonizasyon disosiasyon basamağına ulaşılır. Böylece örneğin azotlu bazlarda proton azot atomuna transfer olabilir.



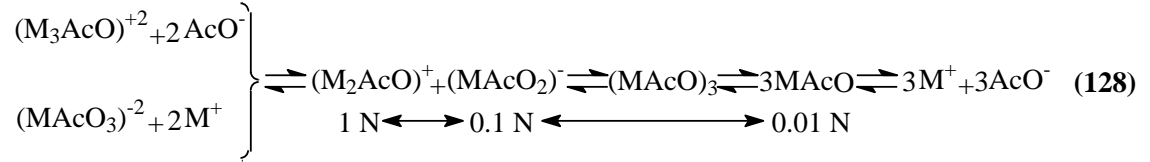
Dielektrik sabiti $\epsilon < 40$ olan kendi kendine iyonlaşabilen organik çözücülerde perklorat bazı bile sadece kısmen disosiyasyon olur. Daha büyük bir kısmı iyon çifti oluşturur.

Hidrojen bağlı iyon çiftlerine çözücü etkisi 2,4,6-trimetil pridinyum trifloro asetatın dielektrik sabiti 4-40 arasındaki çözücüler seçilerek yapılan çalışmada, hidrojen bağlı iyon çiftlerinin disosiasyonunun çözücünün dielektrik sabiti ve tuzun konsantrasyonuna bağlı olduğu belirlenmiştir [109].

1.5.1.5. Assosiasyon

Birçok organik çözücünde çözünen moleküllerin durumunu, kendi aralarında ya da çözünen ve çözücü molekülleri arasında gerçekleşen assosiasyondan dolayı ve konsantrasyonla değişen assosiasyon derecesi sebebiyle incelemek daha zor hale gelir. Sonuç olarak, organik bir çözücündeki denge ilişkileri karmaşık haldedir. Oswald'ın seyreltme kanunu seyreltik çözeltiler için bile geçersiz olur. Düşük dielektrik sabitli çözücülerde iyonların aktifliği 1'den büyük ölçüde sapar ve bu sapma iyon çiftlerinin oluşumu ve diğer assosiasyonlarla da açıklanabilir. İyon çiftlerinin polaritesi, assosiasyon sabitleri ve bazlık derecesi çözücüye bağlıdır. Ancak belli durumlarda

konsantrasyona da bağlı olmaktadır. Örneğin, yüklü kompleks iyonlar aşağıda gösterildiği gibi asetik asitte çözülmüş bir amino grubu içeren moleküllerden oluşur ve konsantrasyona bağlı olarak moleküler yapı ortaya çıkar:



Burada M : Genelde katyonu , AcO⁻ : Asetat iyonunu, AcO : Asetatı ifade eder.

Kompleks iyonların ikinci disosiasyonuna göre, büyük katyonlardan oluşan kompleksler asetik asit içinde basit tuzlardan daha büyük ölçüde disosiyeye olurlar. Yukarıdaki şemanın sağındaki çok seyreltik çözeltilerde, tuzların bilinen disosiasyonu gerçekleşir. Bununla birlikte konsantrasyondaki artışla iletkenlik bir minimum üzerinden geçer. Çünkü (MAcO)₃ tipinde asosiasyonlar oluşur. Fakat konsantrasyondaki daha fazla artış (yaklaşık 0,1N) bu yüksüz üçlü kompleksi, iki adet yüklü komplekse dönüştürür, böylece iletkenlik tekrar artar. Son olarak, şemanın solunda asosiasyonun artmasının disosiasyondaki azalma ile birlikte yürüdüğü süreç gösterilmiştir. Kompleks iyonların asitlik ya da bazlığı konsantrasyon ile değişebilir [107].

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 Electrothermal marka 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.

Çalışma kapsamında sentezlenen ve N-H grubu taşıyan asidik bileşiklerin dört farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları Fen Edebiyat Fakültesi Araştırma Laboratuvarında Jenco model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 5 uyarınca Pinner metoduna göre 1 tipi 9 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle [7-10, 110-112] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

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

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

Etil imidobutirat hidroklorür (1c): e.n. 49°C (boz) literatürde e.n. 49°C (boz)

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

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

Etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (1f): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)

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

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

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

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

Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a): e.n. 67°C literatürde e.n. 68°C

Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (4b): e.n. 57°C literatürde e.n. 57-58°C

Etil butirat etoksikarbonilhidrazon (4c): e.n. 44°C literatürde e.n. 44°C

Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d): e.n. 45°C literatürde e.n. 46-47°C

Etil p-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C

Etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4g): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C

Etil m-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4h): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C

Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (4i): e.n. 79 °C literatürde e.n. 80°C

4 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 4 uyarınca muamelesinden çalışma için gerekli olan 2 tipi bileşikler elde edilmiş olup, bu

bileşiklerin erime noktaları da literatürdeki verilerle [3-5, 7-10, 113] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

- 3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a): e.n. 227°C literatürde e.n. 227°C
3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b): e.n. 167°C literatürde e.n. 167°C
3-n-Propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c): e.n. 145°C literatürde e.n. 145°C
3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d): e.n. 166°C literatürde e.n. 167°C
3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C
3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C
3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i): e.n. 260°C literatürde e.n. 260,5°C

2.1.1. 4-Metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (130):

Yuvarlak dipli bir balonda 4-metoksi-3-hidroksioksibenzaldehidin (1,52 g, 0,01 mol) 100 mL etil asetattaki çözeltisine sinamoil klorür (1,665g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırarak ilave edildi. Bu çözeltiliye karıştırarak trietilaminin (1,4 mL, 0,01 mol) 20 mL etil asetattaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü evaporatörde buharlaştırıldı, kalıntı su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etil asetat-petrol eterinde kristallendirildi. Verim: 2,61 g, % 92,66. UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹)] (Ek Şekil 1): 294(17,314), 266(17,050), 222(15,263).

2.1.2. 3-Metil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) (1,14 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen

kristaller (3,60 g, % 95,24 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **132** bileşiği olarak tanımlandı.

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 2
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 3
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 4
Elementel Analiz	: C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ (378,39) için,	
Hesaplanan	: C: 63,49 H: 4,79 N: 14,81	
Bulunan	: C: 62,46 H: 3,97 N: 14,00	

2.1.3. 3-Etil-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) (0,01 g, 1,28 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,724 g, % 95,00 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **133** bileşiği olarak tanımlandı.

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

2.1.4. 3-n-propil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-n-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c) (1,42 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,02 g, % 99,12 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **134** bileşiği olarak tanımlandı.

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 12

2.1.5. 3-Benzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d) (1,90 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,45 g, % 98,05 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **135** bileşiği olarak tanımlandı.

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

2.1.6. 3-p-Metilbenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e) (2,04 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,52 g, % 96,51 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **136** bileşiği olarak tanımlandı.

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 16
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 17
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 18

2.1.7. 3-p-Metoksibenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f) (2,20 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,07 g, % 90,91 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **137** bileşiği olarak tanımlandı.

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 19
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 20
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 21

UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 22
Elementel Analiz	: C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ (484,51) için,	
Hesaplanan	: C: 66,93 H: 4,99 N: 11,56	
Bulunan	: C: 65,33 H: 4,18 N: 11,21	

2.1.8. 3-p-Klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehyd (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,65 g, % 95,19 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **138** bileşiği olarak tanımlandı.

IR (KBr)	: Tablo 3.1	Ek Şekil 23
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.2	Ek Şekil 24
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	: Tablo 3.3	Ek Şekil 25
UV (Etanol % 95)	: Tablo 3.4	Ek Şekil 26

2.1.9. 3-m-Klorobenzil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-m-kloro-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehyd (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,62 g, % 94,54 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **139** bileşiği olarak tanımlandı.

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

2.1.10. 3-Fenil-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h) (1,76 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metoksi-3-sinamoiloksibenzaldehid (2,82 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,11 g, % 93,33 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **140** bileşiği olarak tanımlandı.

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

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [100]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA ve $FeCl_3$ ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); $K_3Fe(CN)_6$ (%1); TCA çözeltisi (%10); $FeCl_3$ (%0,1); α -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

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

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [94]. Metodun prensibi serbest

radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH[·] 'ı indirgemesine dayanır. DPPH[·] kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH[·] (etanolda hazırlanmıştır); α -tokoferol (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

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

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

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

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

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [99]. 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); BHT (1mg/mL).

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

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

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

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

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

2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.3.1. Cihazlar

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

2.3.2. Kimyasallar

Kullanılan çözücüler izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*- dimetilformamid (DMF) ve (TBAH) tetrabutilamonyum hidroksit'in 2-propanol deki çözeltisi titrant kullanılmıştır. Çözücüler izopropil alkol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve *tert*-butil alkol Merck firmasından temin edilmiştir.

2.3.3. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kuruldu. 126-134 bileşiklerinin hazırlanan 10^{-3} M'lık çözeltisi 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edildi. Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak pK_a ve Hnp değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplandı.

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 9 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen 9 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 3.1-4'te verilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.5-7'de verilmiştir. Çalışmada bundan başka sentezlenen yeni bileşiklerin *N,N*-dimetilformamid (DMF), aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki pK_a değerleri hesaplanmıştır. Bu bileşiklere ait potansiyometrik titrasyon verileri Tablo 3.8-16'da 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 spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

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

Tablo 3.1. 131 Tipi Bileşiklerin IR Spektrum Verileri (KBr, cm⁻¹)

Bileşik No	ν_{NH}	$\nu_{\text{C-CH}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{COO}	$\nu_{1,4\text{-disubstitue}}$ aromatik halka	$\nu_{1,3\text{-disubstitue}}$ aromatik halka	$\nu_{\text{Monosubstitue}}$ aromatik halka
132	3192	3064	1755,1703	1636	1606	1278	-	-	761 ve 704
133	3172	3063	1722,1704	1630	1606	1278	-	-	766 ve 705
134	3168	3061	1720,1703	1630	1606	1274	-	-	766 ve 706
135	3154	3063	1736,1706	1639	1605	1277	-	-	764 ve 704
136	3170	3060	1737,1706	1639	1604	1277	831	-	764 ve 687
137	3170	3066	1736,1706	1640	1614	1277	838	-	766 ve 685
138	3165	3065	1734,1706	1636	1604	1276	802	-	764 ve 683
139	3161	3066	1737,1705	1637	1604	1276	-	863 ve 785	764 ve 682
140	3154	3056	1724,1699	1641	1611	1276	-	-	763 ve 689

Tablo 3.2. 131 Tipi Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	CH ₃	CH ₂	OCH ₃	CH ₂	=CH	Aromatik H	N=CH	NH
132	2,25 (s, 3H)	-	3,84 (s, 3H)	-	6,91 (d, 1H, J=16,05Hz) 7,28 (d, 1H, J=8,34Hz)	7,47-7,49 (m, 3H) 7,70-7,74 (m, 2H) 7,81-7,86 (m, 2H) 7,91 (s, 1H)	9,63 (s, 1H)	11,76 (s, 1H)
133	1,19 (t, 3H, J=7,48 Hz)	-	3,88 (s, 3H)	2,67 (q, 2H, J=7,48 Hz)	6,92 (d, 1H, J=16,05Hz) 7,29 (d, 1H, J=8,55Hz)	7,46-7,48 (m, 3H) 7,68-7,74 (m, 2H) 7,81-7,85 (m, 2H) 7,91 (s, 1H)	9,68 (s, 1H)	11,80 (s, 1H)
134	-	-	-	-	-	-	-	-
135	-	-	3,87 (s, 3H)	4,08 (s, 2H)	6,94 (d, 1H, J=16,03Hz) 7,22 (d, 1H, J=8,55Hz)	7,26-7,31 (m, 5H) 7,49 (m, 3H) 7,63 (m, 1H) 7,69 (d, 1H, J=8,49Hz) 7,84-7,87 (m, 2H) 7,93 (s, 1H)	9,64 (s, 1H)	11,98 (s, 1H)
136	2,20 (s, 3H)	-	3,86 (s, 3H)	4,00 (s, 2H)	6,94 (d, 1H, J=16,04Hz) 7,28 (d, 1H, J=8,62Hz)	7,09 (d, 1H, J=7,93Hz) 7,19 (d, 1H, J=7,91Hz) 7,47-7,50 (m, 3H) 7,62 (d, 1H) 7,68-7,71 (m, 1H) 7,83-7,87 (m, 2H) 7,93 (s, 1H)	9,60 (s, 1H)	11,90 (s, 1H)
137	-	-	3,60 (s, 3H) 3,86 (s, 3H)	3,98 (s, 2H)	6,93 (d, 1H, J=16,04Hz) 7,28 (d, 1H, J=8,59Hz)	6,84 (d, 2H, J=8,50Hz) 7,22 (d, 2H, J=8,50Hz) 7,48 (m, 3H) 7,64 (m, 1H) 7,68-7,71 (m, 1H) 7,83-7,86 (m, 2H) 7,92 (s, 1H)	9,60 (s, 1H)	11,90 (s, 1H)
138	-	-	3,84 (s, 3H)	4,08 (s, 2H)	6,93 (d, 1H, J=16,05Hz) 7,27 (d, 1H, J=8,62Hz)	7,34 (m, 4H) 7,47-7,48 (m, 3H) 7,62 (d, 1H) 7,67-7,70 (m, 1H) 7,82-7,86 (s, 2H) 7,92 (s, 1H)	9,60 (s, 1H)	11,96 (s, 1H)
139	-	-	3,86 (s, 3H)	4,10 (s, 2H)	6,93 (d, 1H, J=16,05Hz) 7,27 (d, 1H, J=8,62Hz)	7,26-7,33 (m, 4H, ArH+=CH) 7,43-7,49 (m, 3H) 7,63 (d, 1H) 7,67-7,71 (m, 1H) 7,82-7,89 (m, 3H) 7,92 (s, 1H)	9,60 (s, 1H)	11,96 (s, 1H)
140	-	-	3,86 (s, 3H)	-	6,90 (d, 1H, J=16,05Hz) 7,21 (d, 1H, J=8,39Hz)	7,67-7,71 (m, 13H)	9,55 (s, 1H)	12,33 (s, 1H)

Tablo 3.3. 131 Tipi Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrum Verileri (DMSO-d₆, δ/ppm)

Bileşik No	COO	Triazol C ₅	N=CH	Triazol C ₃	Aromatik C + CH=CH	Alifatik C
137	164,75	153,08	151,73	147,28	158,50; 154,06; 146,99; 140,11; 134,26; 131,45; 130,64(2C); 130,35; 129,49(2C); 129,18; 128,41; 128,05; 126,86; 121,62; 117,14; 114,25(2C); 113,44	30,72 (CH ₂ Ph); 56,60 (OCH ₃); 55,42 (OCH ₃)
140	164,68	154,30	151,86	147,26	157,78; 145,00; 140,12; 134,57; 131,79; 131,41; 130,54(2C); 129,60; 129,46(2C); 128,73(2C); 128,19(2C); 127,17; 126,02; 122,15; 117,11; 113,62	56,68 (OCH ₃)

Tablo 3.4. 131 Tipi Bileşiklerin UV Spektrum Verileri

Bileşik No	λ _{max} (nm)	ε (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Ek Şekil No
132	310, 304, 298, 292, 266, 226	21654, 21982, 21982, 21916, 21436, 19466	4
133	306, 294, 288, 224, 220	25606, 26310, 26149, 21792, 21507	8
134	316, 310, 304, 298, 292, 286, 266, 228	21199, 21699, 22619, 22026, 21967, 21699, 21837, 19909	12
135	316, 310, 304, 292, 272, 226	24533, 25677, 25973, 26017, 24943, 23284	15
136	296, 290, 224	30904, 31042, 26947	18
137	316, 310, 304, 286, 264, 234	23441, 24038, 24151, 23917, 24595, 22723	22
138	306, 298, 294, 288, 224	28981, 29178, 28868, 28596, 26069	26
139	304, 296, 292, 226	27515, 27910, 27778, 25139	29
140	296, 290, 276, 226	28620, 29040, 27560, 25790	33

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. 131 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
132	0,165	0,168	0,166
133	0,192	0,169	0,162
134	0,166	0,158	0,198
135	0,168	0,158	0,179
136	0,187	0,186	0,180
137	0,160	0,158	0,165
138	0,171	0,167	0,163
139	0,183	0,181	0,230
140	0,178	0,146	0,149
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. 131 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
132	0,141	10,8	0,135	14,6	0,142	10,1
133	0,136	13,9	0,136	13,9	0,135	14,6
134	0,135	14,6	0,135	14,6	0,138	12,7
135	0,135	14,6	0,136	13,9	0,135	14,6
136	0,136	13,9	0,137	13,3	0,138	12,7
137	0,134	15,2	0,136	13,9	0,136	13,9
138	0,136	13,9	0,132	16,5	0,152	3,8
139	0,132	16,5	0,132	16,5	0,127	19,6
140	0,136	13,9	0,134	15,2	0,136	13,9
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. 131 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
132	0,325	56,7	0,244	67,5	0,36	52,0
133	0,297	60,4	0,233	68,9	0,250	66,7
134	0,249	66,8	0,385	48,7	0,269	64,1
135	0,297	60,4	0,233	68,9	0,312	58,4
136	0,344	54,1	0,305	59,3	0,294	60,8
137	0,287	61,7	0,420	44,0	0,296	60,5
138	0,345	54,0	0,319	57,5	0,297	60,4
139	0,158	78,9	0,274	63,5	0,298	60,3
140	0,209	72,1	0,355	52,7	0,333	55,6
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

3.3. Potansiyometrik Titrasyon

Tez kapsamında izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılan 131 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki yarı nötralizasyon potansiyelleri (HNP – Half-neutralization potential) ve karşın olan pK_a değerleri hesaplanarak tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

3.3.1. 131 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri

Tablo 3.8. 132 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

132 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,48	269	9,97	-40	10,42	-160	8,78	-164
0.10	11,64	291	12,56	-155	11,55	-226	11,82	-294
0.15	11,98	299	17,77	-256	15,08	-401	13,50	-368
0.20	12,40	318	18,69	-445	17,68	-476	14,15	-396
0.25	13,24	353	18,89	-481	18,36	-503	14,75	-423
0.30	13,99	389	18,99	-487	19,83	-567	15,30	-450
0.35	14,42	409	19,21	-491		-620	15,74	-476
0.40	14,79	424	19,39	-501		-647	15,95	-478
0.45	15,02	434	19,68	-508		-659	16,03	-482
0.50	15,15	441	19,83	-520		-664	16,06	-483
0.55	15,27	446		-527		-667	16,10	-484
0.60	15,38	452		-543		-669		
0.65	15,46	455		-552		-670		
0.70	15,47	455		-563				
0.75	15,48	455		-574				
0.80				-575				

Tablo 3.9. 133 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

133 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,86	-312	10,28	-189	10,85	-135	10,05	-251
0.10	15,64	-349	12,32	-276	12,01	-209	12,69	-367
0.15	16,54	-392	18,71	-493	13,18	-287	13,62	-375
0.20	16,95	-406	19,75	-530	15,61	-365	14,75	-401
0.25	18,13	-466		-624	17,25	-420	15,58	-491
0.30	18,74	-482		-636	18,67	-484	16,67	-503
0.35	19,00	-492		-670	19,68	-534	16,76	-510
0.40	19,23	-502		-688		-638	17,26	-532
0.45	19,30	-505		-696		-668	17,59	-549
0.50	19,38	-508		-704		-684	18,01	-567
0.55	19,43	-509		-713		-691	18,21	-573
0.60				-718		-700	18,27	-575
0.65				-721		-706	18,29	-576
0.70				-723		-709	18,32	-576
0.75				-724		-711		
0.80						-712		

Tablo 3.10. 134 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

134 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,76	-362	9,18	-126	14,62	-443	9,37	-104
0.10	15,87	-366	15,55	-326	16,92	-466	10,52	-160
0.15	16,03	-374	16,83	-400	19,60	-525	12,82	-244
0.20	16,99	-410	19,95	-494		-664	13,84	-285
0.25	17,80	-444		-535		-676	14,29	-304
0.30	18,21	-460		-548		-691	15,08	-317
0.35	18,27	-464		-601		-715	15,63	-356
0.40	18,34	-467		-611		-725	16,40	-389
0.45	18,43	-469		-618		-730	16,85	-406
0.50	18,45	-470		-625		-733	17,07	-416
0.55	18,48	-471		-627		-735	17,31	-424
0.60				628		-736	17,43	-430
0.65							17,59	-435
0.70							17,75	-440
0.75							17,80	-442
0.80							17,82	-443

Tablo 3.11. 135 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

135 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,13	-283	8,13	-48	12,26	-226	9,92	-220
0.10	15,13	-344	10,30	-128	15,49	-357	13,77	-370
0.15	15,76	-357	12,20	-204	17,28	-427	13,83	-380
0.20	16,80	-413	15,18	-357	18,96	-531	16,93	-520
0.25	17,68	-451	17,03	-418		-624	17,43	-539
0.30	18,21	-463	18,66	-485		-680	17,51	-548
0.35	18,73	-477		-578		-699	17,59	-550
0.40	19,08	-496		-621		-708	17,98	-572
0.45	19,22	-499		-625		-716	18,09	-575
0.50	19,40	-511		-628		-721	18,20	-577
0.55	19,54	-516		-630		-724	18,23	-577
0.60	19,67	-520		-633		-726		
0.65	19,68	-521		-635		-726		
0.70	19,71	-521		-636				
0.75				-636				

Tablo 3.12. 136 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

136 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,49	-348	12,44	-231	8,05	-130	9,26	-118
0.10	15,54	-351	14,04	-309	15,49	-429	10,33	-125
0.15	15,67	-356	17,32	-544	18,20	-510	16,37	-387
0.20	16,21	-378	18,94	-566	19,30	-540	17,52	-412
0.25	17,33	-425		-578		-620	17,45	-419
0.30	18,00	-451		-630		-707	17,58	-439
0.35	18,60	-476		-666		-717	18,20	-460
0.40	18,84	-485		-672		-725	18,25	-471
0.45	18,99	-489		-676		-730	18,54	-474
0.50	19,04	-494		-679		-732	18,62	-478
0.55	19,03	-496		-682		-734	18,71	-482
0.60	19,05	-497		-684		-735	18,83	-484
0.65				-686			18,89	-486
0.70							18,91	-487

Tablo 3.13. 137 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

137 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,15	-351	10,68	-183	7,07	-80	14,66	-316
0.10	16,25	-385	13,48	-300	9,88	-110	14,73	-375
0.15	18,00	-456	16,31	-398	11,45	-189	14,85	-395
0.20	18,53	-476	18,03	-465	16,76	-410	14,88	-429
0.25	18,80	-483	19,08	-497	18,20	-480	15,52	-457
0.30	19,13	-497	19,86	-535	19,30	-510	15,71	-467
0.35	19,33	-508		-598		-535	15,94	-477
0.40	19,38	-510		-621		-600	16,13	-481
0.45	19,45	-511		-642		-668	16,23	-489
0.50	19,50	-511		-650		-689	16,31	-491
0.55				-655		-693	16,38	-496
0.60				-658		-699	16,40	-505
0.65				-660		-705	16,76	-513
0.70				-661		-707	16,84	-515
0.75				-661		-708	16,89	-515
0.80						-709	16,92	-517

Tablo 3.14. 138 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

138 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,29	-224	12,29	-231	9,81	-50	6,35	-48
0.10	12,73	-247	15,86	-383	11,87	-184	7,95	-121
0.15	14,60	-318	18,33	-471	13,97	-257	11,84	-294
0.20	16,85	-404	19,50	-519	15,30	-310	12,66	-331
0.25	17,08	-417		-601	18,50	-480	13,44	-365
0.30	17,81	-445		-640	19,30	-510	14,00	-390
0.35	18,22	-460		-654		-560	14,39	-408
0.40	18,53	-473		-660		-610	14,68	-420
0.45	18,76	-483		-663		-648	14,97	-429
0.50	19,21	-506		-667		-732	15,19	-442
0.55	19,47	-510		-669		-746	15,22	-444
0.60	19,57	-515		-670		-764	15,44	-454
0.65	19,72	-518				-780	15,84	-473
0.70	19,87	-520				-786	16,00	-478
0.75	19,92	-521				-791	16,15	-487
0.80						-793	16,42	-497
0.85						-794	16,41	-497
0.90						-794	16,45	-498

Tablo 3.15. 139 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

139 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,63	-313	10,77	-162	8,45	11	10,65	-234
0.10	15,70	-358	13,22	-278	10,37	-109	14,67	-414
0.15	17,23	-420	16,94	-416	12,83	-193	15,52	-460
0.20	17,78	-443	18,83	-487	15,44	-243	17,15	-541
0.25	18,41	-468	19,13	-506	18,43	-443	17,43	-548
0.30	18,71	-481	19,64	-525	19,36	-495	17,75	-561
0.35	19,46	-511		-579		-510	17,92	-563
0.40	19,77	-527		-597		-550	18,36	-598
0.45		-532		-610		-567	18,49	-604
0.50		-536		-618		-579	18,92	-615
0.55		-538		-624		-581	19,16	-624
0.60		-539		-628		-590	19,22	-635
0.65		-540		-631		-593	19,64	-658
0.70				-634		-595	19,74	-659
0.75				-635		-597	19,76	-660
0.80				-635		-597	19,80	-660

Tablo 3.16. 140 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

140 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,03	-291	11,21	-164	12,29	-267	13,25	-204
0.10	15,86	-362	11,99	-204	15,96	-511	15,14	-354
0.15	16,35	-383	14,10	-333	18,09	-640	16,83	-430
0.20	17,66	-437	17,78	-591		-690	18,69	-476
0.25	18,61	-476		-618		-712	19,03	-492
0.30	18,97	-492		-626		-721	19,59	-513
0.35	19,27	-503		-638		-725	19,72	-520
0.40	19,67	-520		-664		-731	19,82	-525
0.45	19,93	-530		-670		-734	19,83	-528
0.50	19,98	-531		-700		-736	19,90	-529
0.55		-532		-702		-737		
0.60				-704				

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.

131 Tipi bileşiklerin IR spektrum verileri Tablo 3.1'de verilmiş olup 3154-3192 cm⁻¹ aralığında N-H gerilme titreşimleri görülmüştür. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında 1699-1755 cm⁻¹ aralığında iki adet C=O piki görülmüştür. 1630-1641 cm⁻¹ aralığında C=C pikleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca 1604-1611 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri 1274-1278 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. Aynı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde (Tablo 3.2) bileşiklere ait δ 11,76-12,31 ppm aralığında N-H protonları görülmüştür. Ayrıca δ 9,60 ppm civarında N=CH protonlar ortaya çıkmıştır. COCH₂Ph protonlarına δ 4,00 ppm civarında; OCH₃ protonlarına δ 3,84-3,88 ppm aralığında; δ 6,90-6,94 ve 7,09-7,29 ppm aralıklarında ise alkenik (HC=CH) protonlara rastlanmıştır. 132 bileşiğinde δ 2,25 ppm'de CH₃ protonlarına; 133 bileşiğinde δ 1,19 ppm'de CH₃; δ 2,67 ppm'de CH₂ protonlarına; 135 bileşiğinde δ 3,87 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 136 bileşiğinde δ 2,20 ppm'de PhCH₃ protonlarına; δ 4,00 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; 137 bileşiğinde δ 3,98 ppm'de benzilik CH₂ protonlarına; δ 3,98 ppm'de OCH₃ protonlarına rastlanmıştır. 137 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu Tablo 3.3'de verilmiş olup δ 164,75 ppm'de ester C=O karbonu; δ 55,42 ve 56,60 ppm civarında OCH₃ karbonları görülürken, triazol C-5, N=CH, triazol C-3, aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Tablo 3.4'de 131 tipi bileşiklere ait UV spektrum değerleri verilmiş olup 132, 135, 137 bileşiklerine ait altı, 133, 138, 139 bileşiklerine ait beş, 134 bileşiğine ait sekiz, 140'a ait dört ve 136'ya ait üç bant gözlenmiştir. ε değerleri ise 19909 – 31042 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

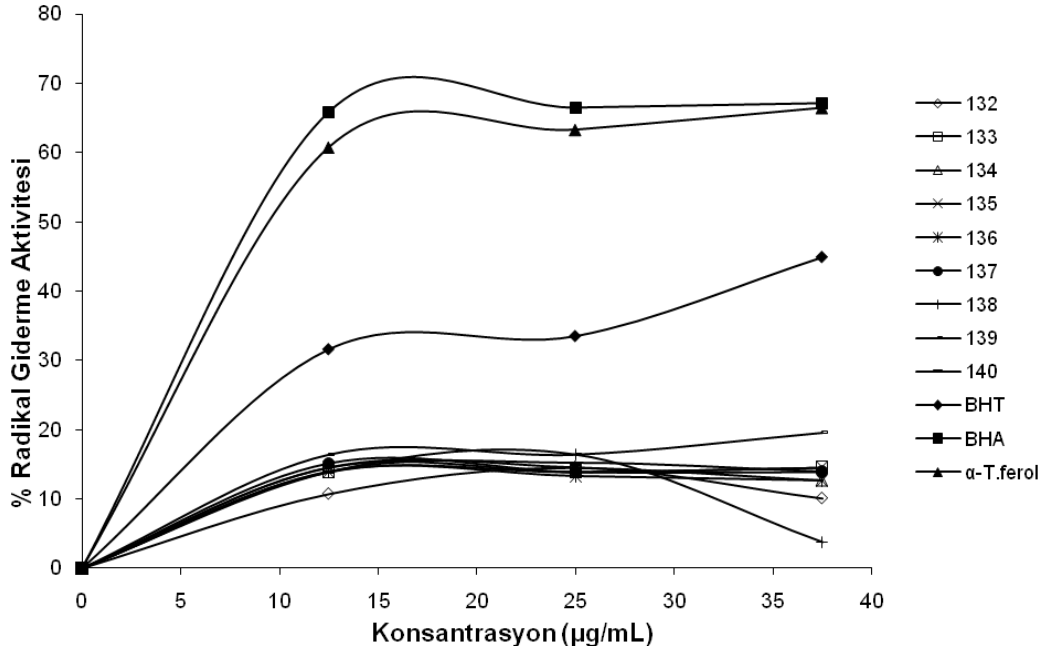
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

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

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

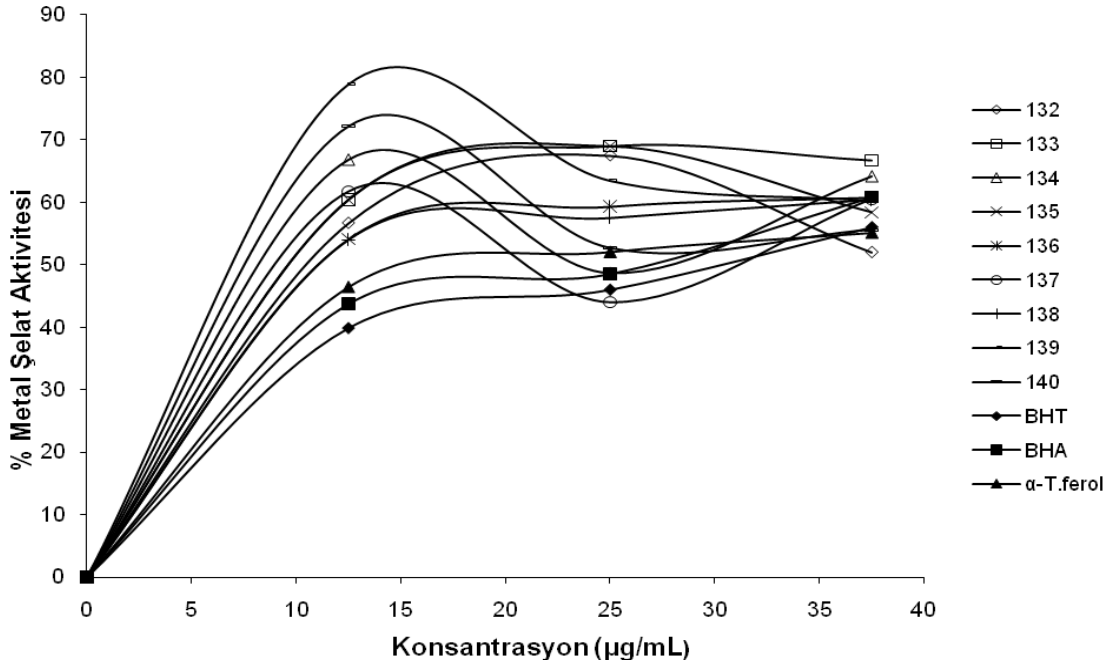
Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1’deki grafikte sentezlenen bileşiklerin 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon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



Şekil 4.1. 131 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 136, 138 bileşikleri anlamlı olarak iyi şelatörlük göstermektedirler.

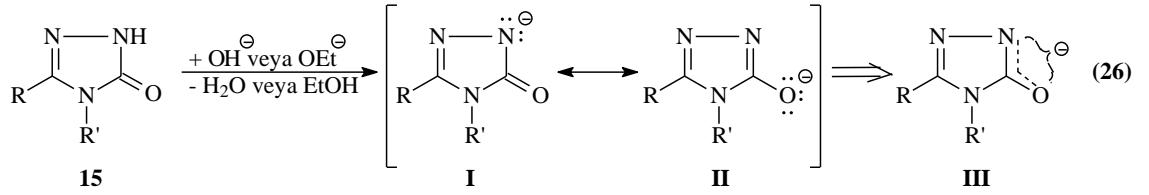


Şekil 4.2. 131 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

4.3. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminde N-H protonunun zayıf asidik özellik gösterdiği bilinmektedir [7, 20, 21, 30, 32-36]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni Denklem 26 uyarınca proton halinde ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delocalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.

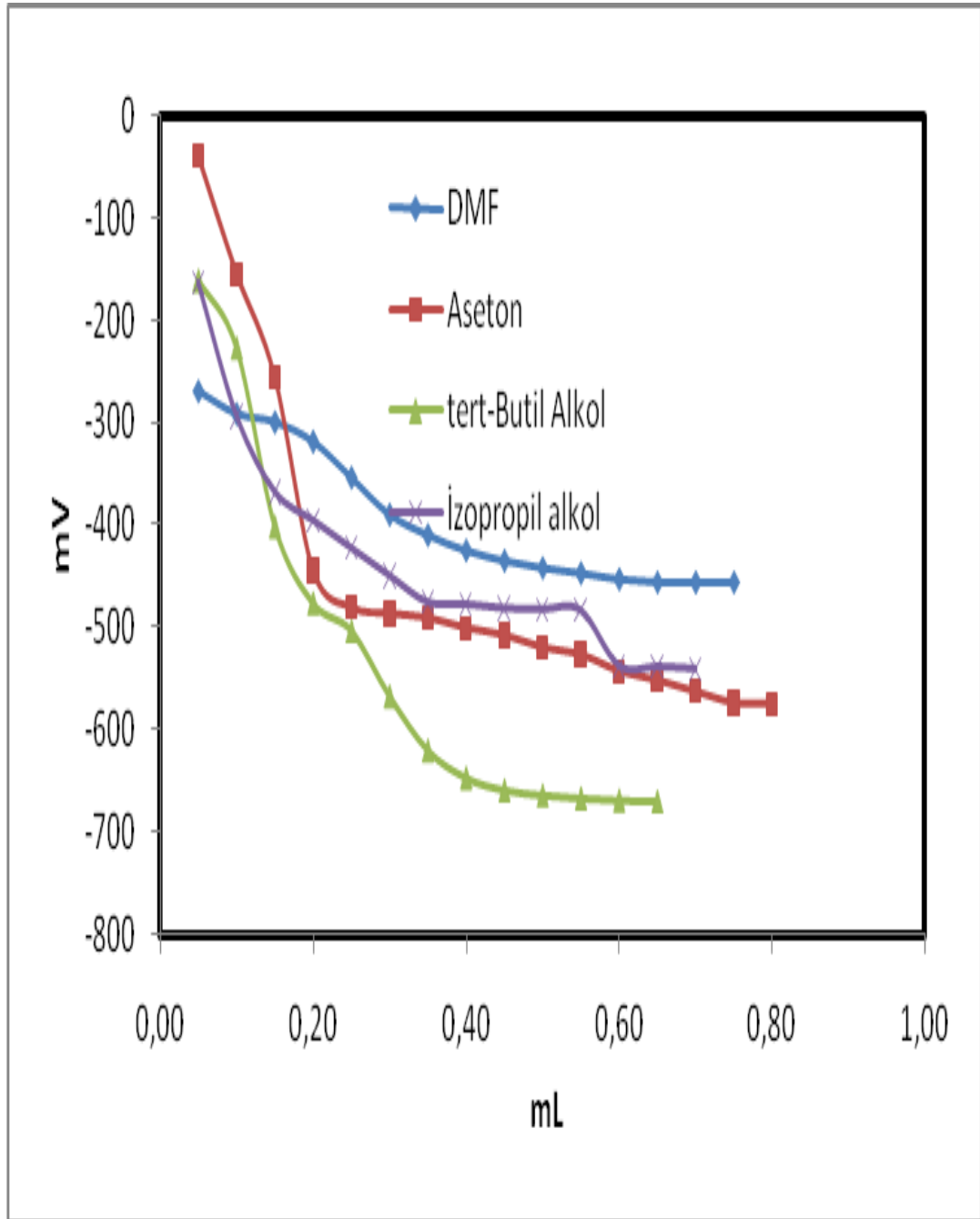


I ve II Rezonans yapılarının rezonans hibridi III olup, negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir.

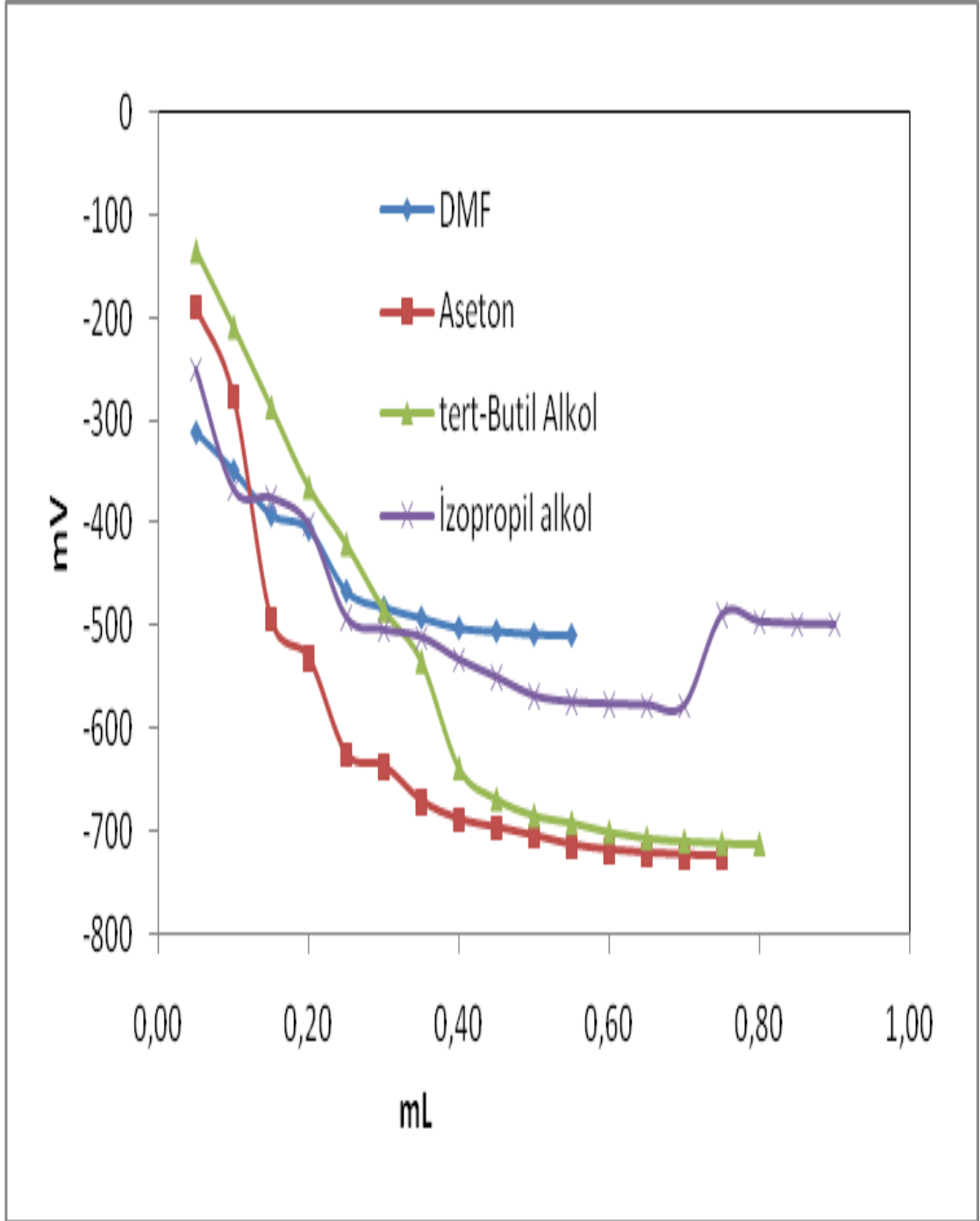
4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R' grubu için farklı R grupları kullanılarak değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 9 farklı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin HNP ve pK_a değerleri tayin edilmiştir. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücülerini tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton; titrant olarak ise yaygın kullanıma sahip tetrabutylamonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır.

Çalışmada potansiyometrik yöntemle asitlik sabitleri tayin edilen 131 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerindeki çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, elde edilen titrasyon verileri Tablo 3.8-16' da verilmiştir. Bu verilerden yararlanarak herbir bileşiğin bu dört çözücüdeki titrasyon grafikleri çizilmiş ve Şekil 4.3-11'de verilmiştir. Son olarak bu bileşiklerin yarı-nötralizasyon metodu ile HNP değerleri ve karşın olan pK_a değerleri tayin edilmiştir ve Tablo 4.1'de verilmiştir.

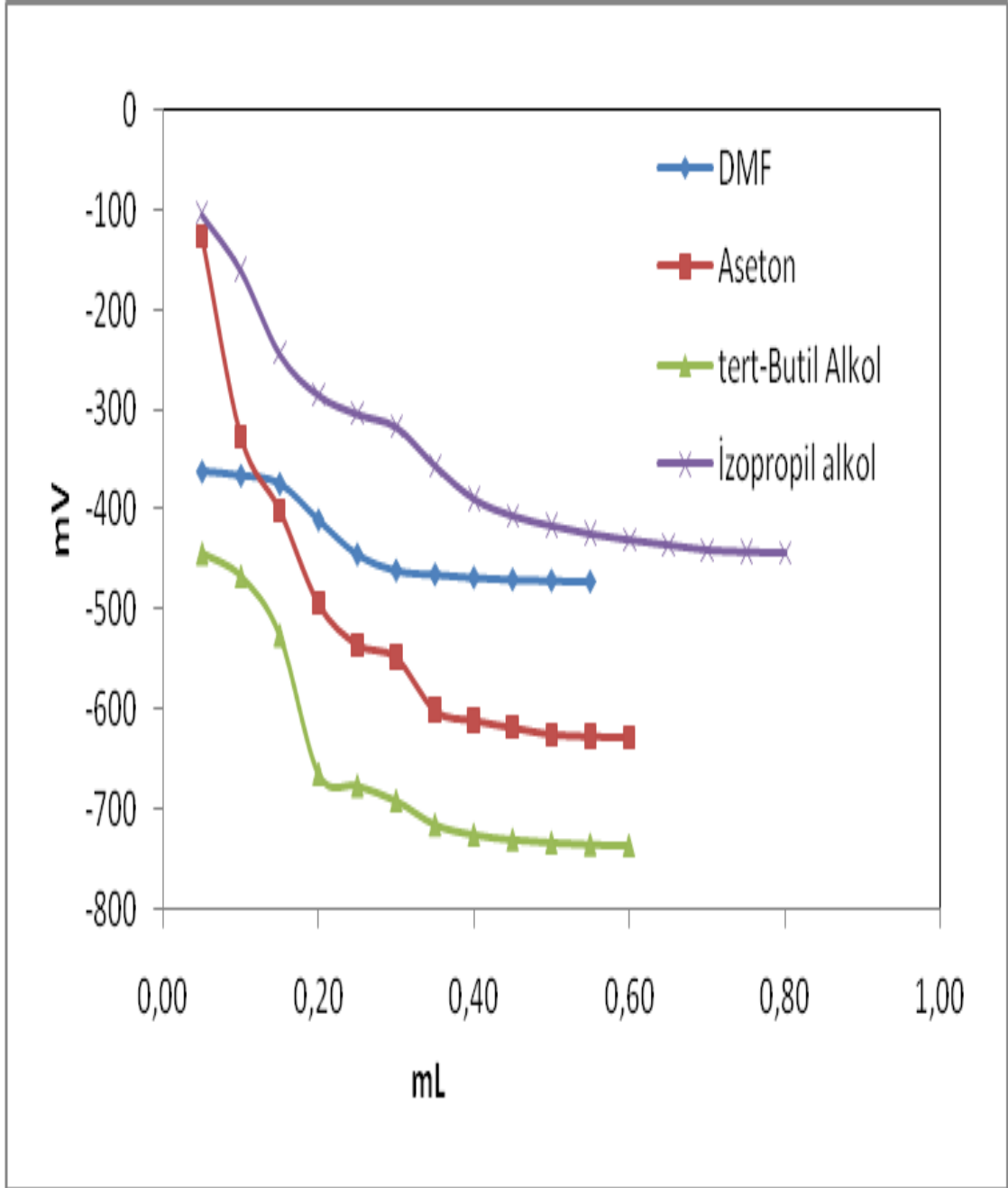
4.3.1. Titrasyon Grafikleri



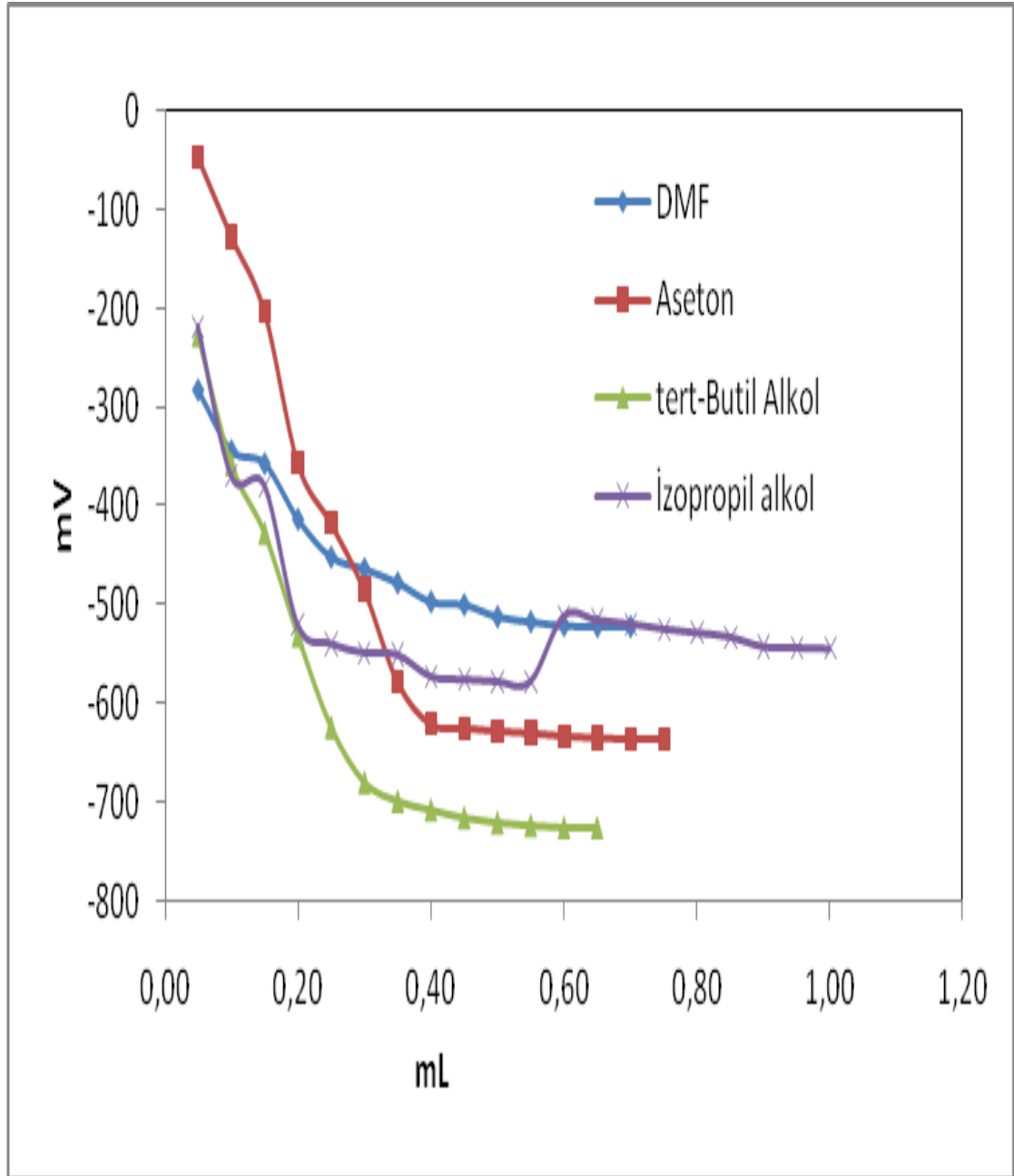
Şekil 4.3. 132 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



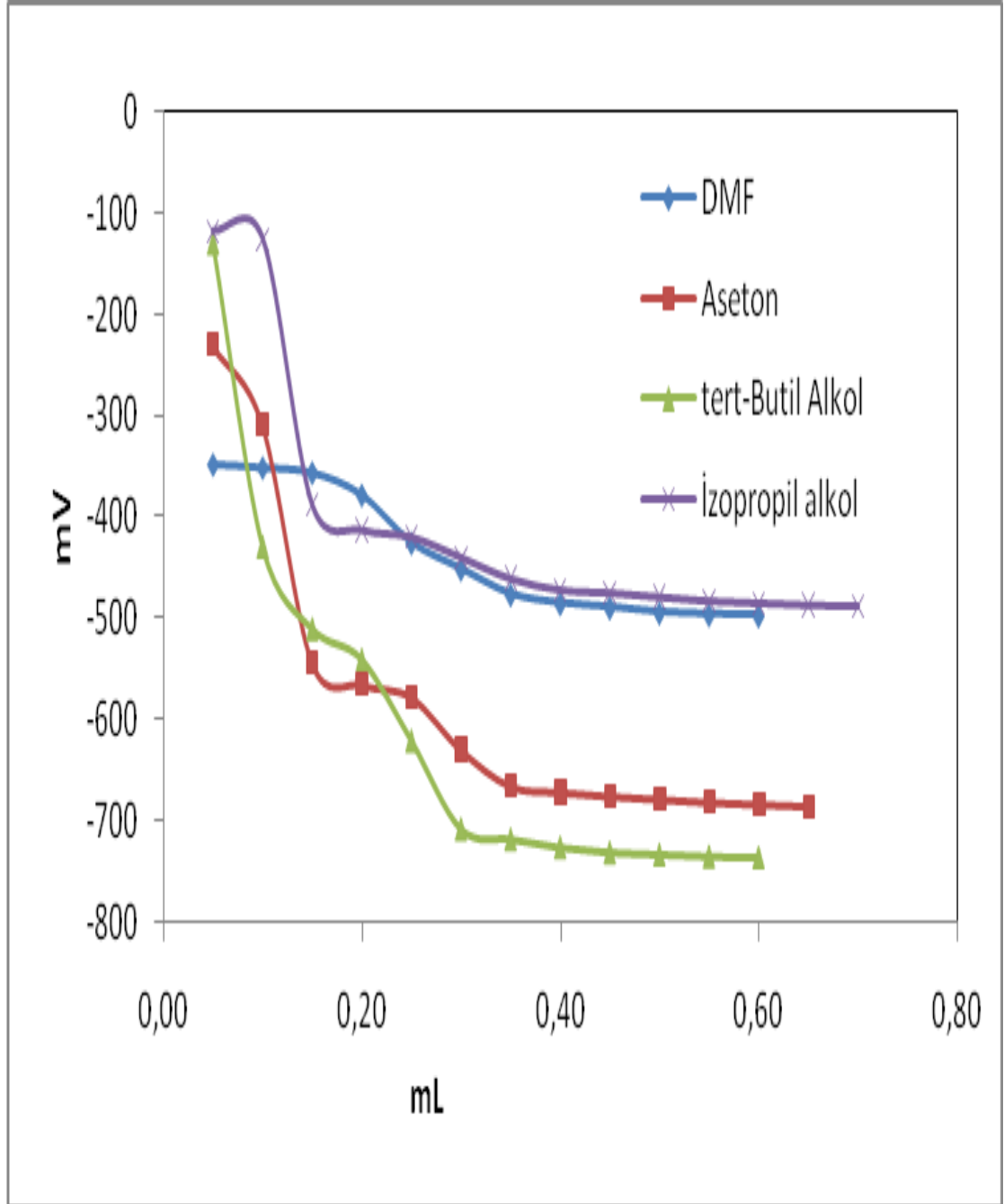
Şekil 4.4. 133 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



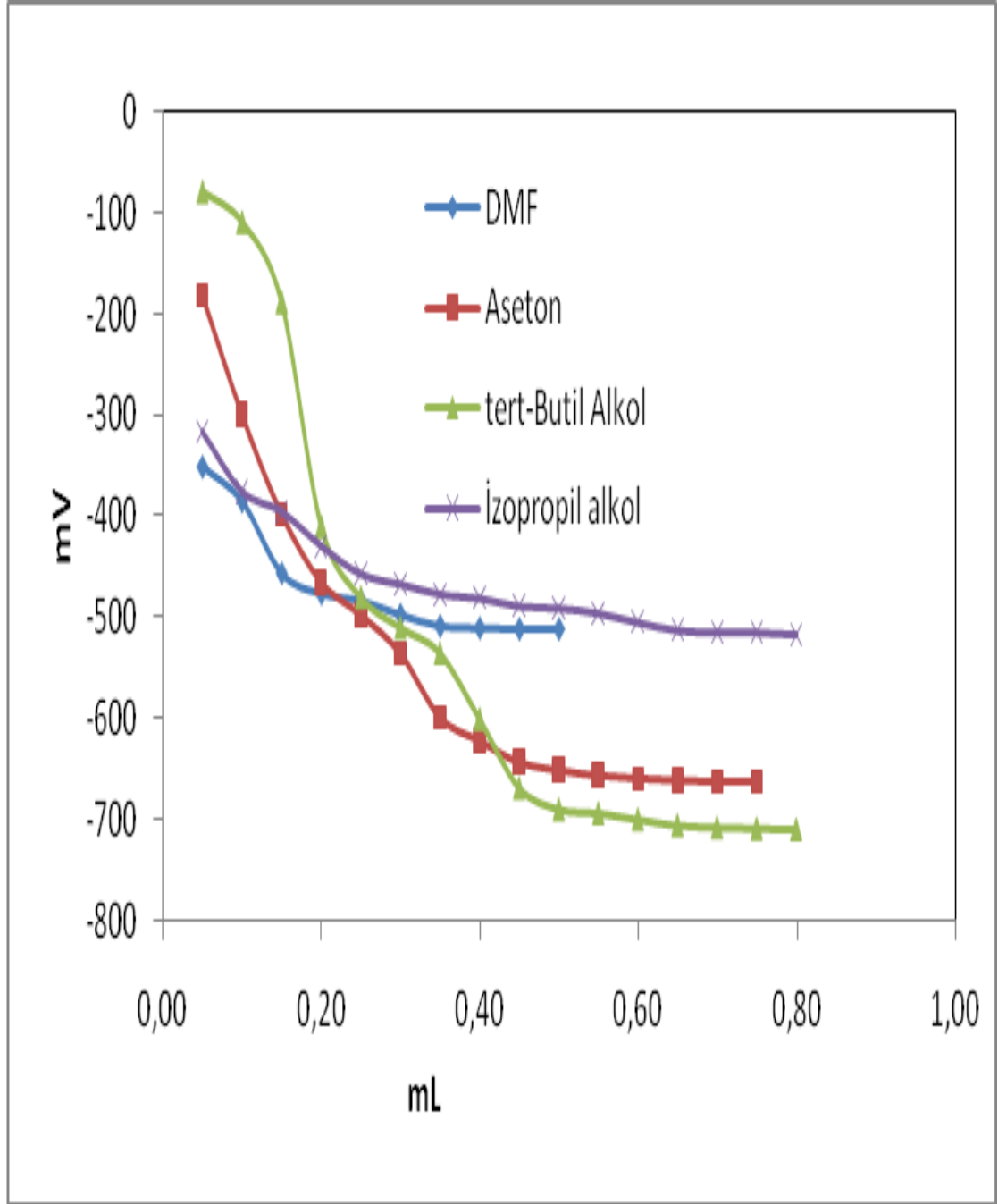
Şekil 4.5. 134 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



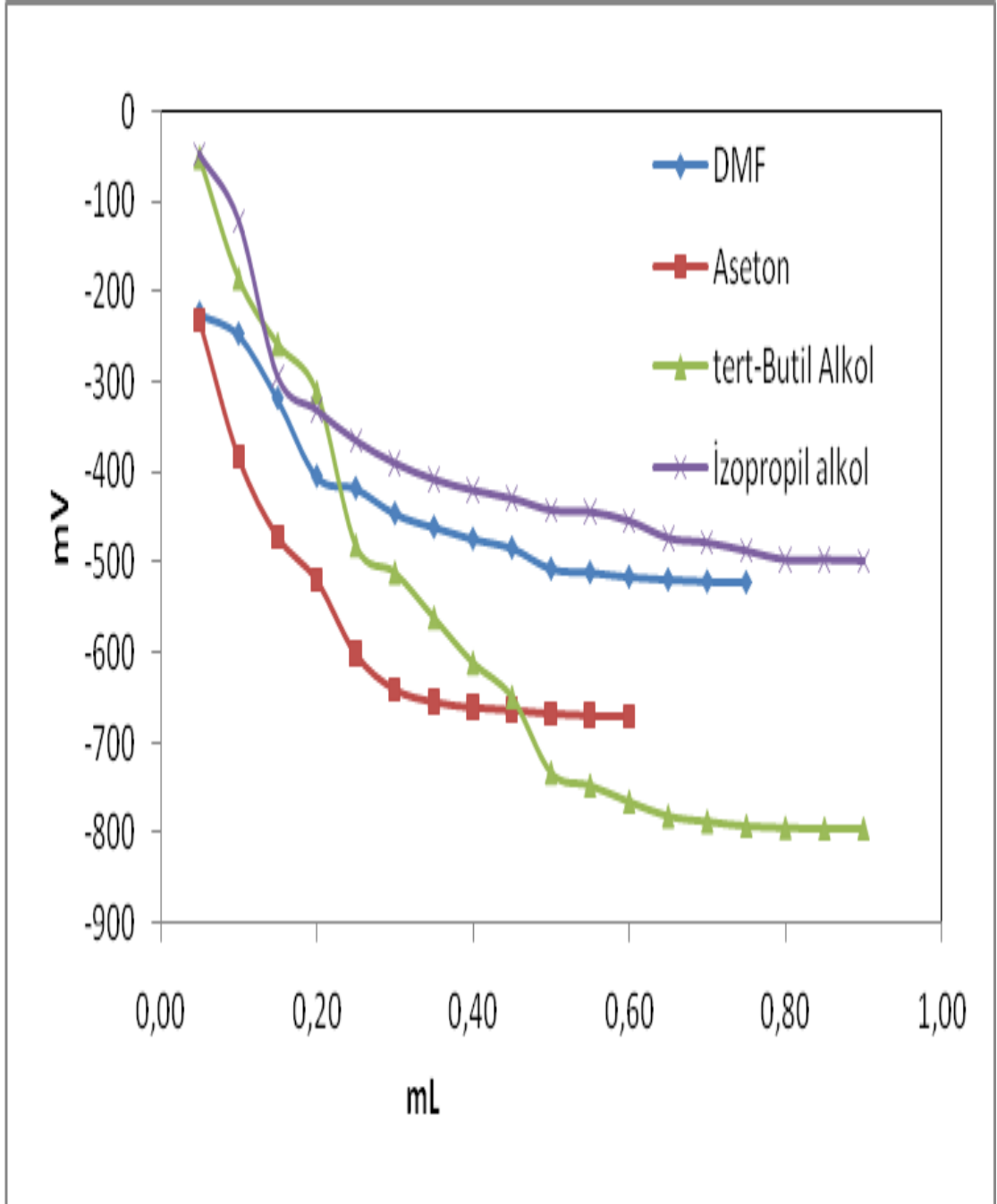
Şekil 4.6. 135 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



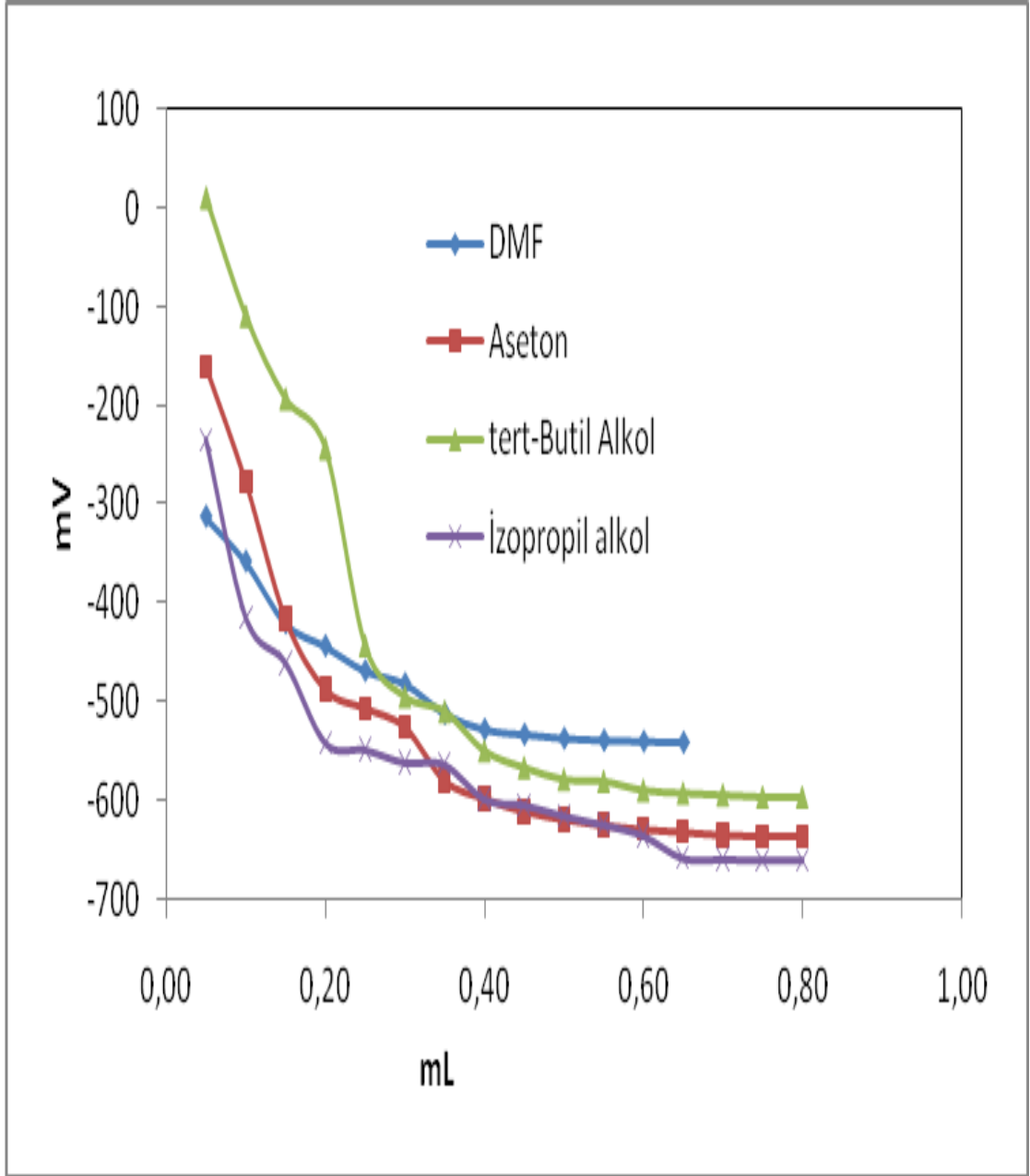
Şekil 4.7. 136 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



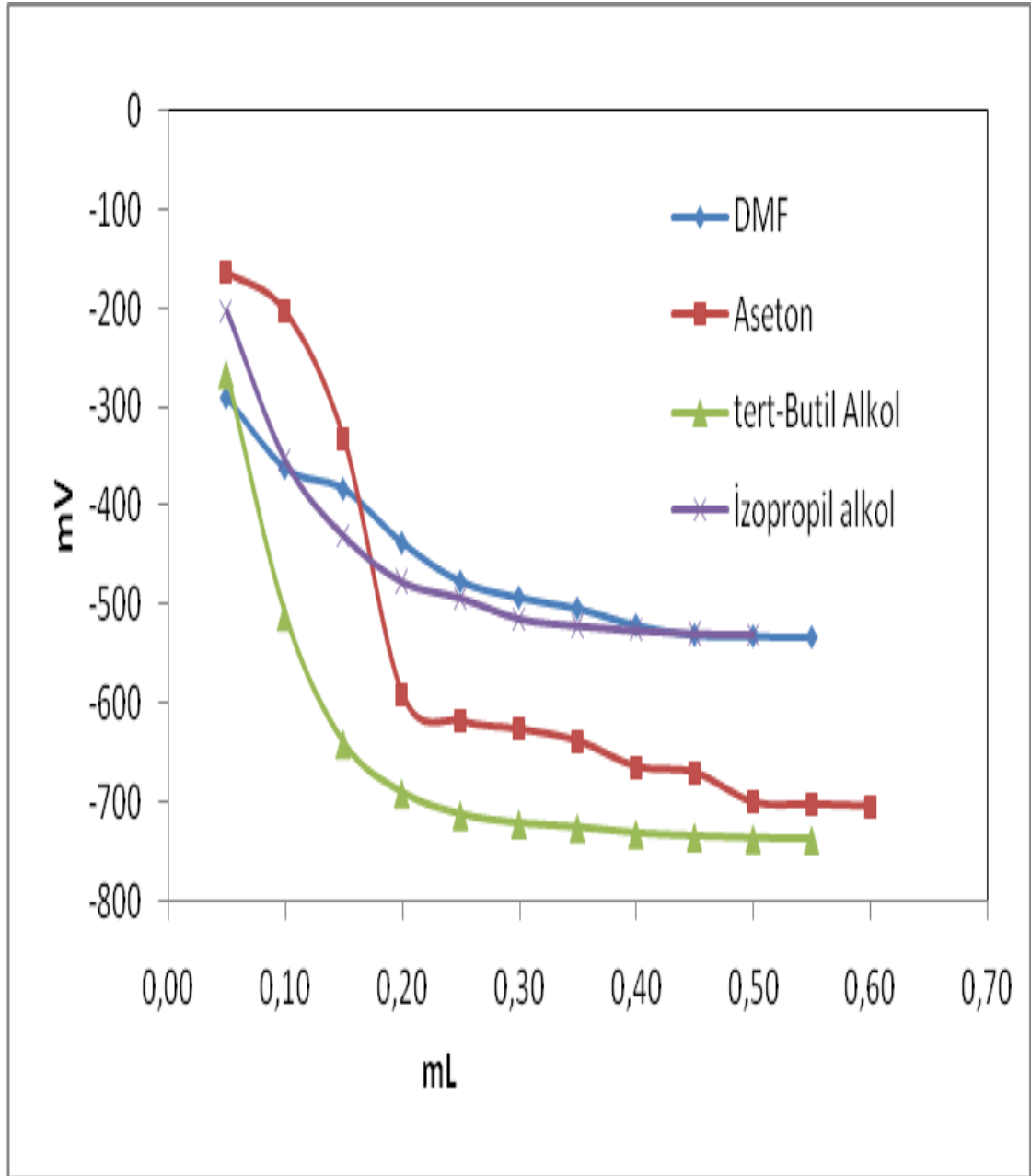
Şekil 4.8. 137 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.9. 138 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.10. 139 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 4.11. 140 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Tablo 4.1. 131 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

Bileşik No	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil alkol		İzopropil alkol	
	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a	HNP (mV)	pK_a
132	-	-	-97	11,26	-160	10,42	-436	15,02
133	-349	15,64	-189	10,28	-326	14,40	-367	12,69
134	-364	15,81	-400	16,83	-454	15,77	-244	12,82
135	-313	14,63	-88	9,22	-357	15,49	-295	11,85
136	-351	15,54	-426	15,68	-469	16,84	-118	9,26
137	-351	15,15	-398	16,31	-80	7,07	-345	14,69
138	-235	12,01	-383	15,86	-184	11,87	-343	15,28
139	-420	17,23	-416	16,94	-109	10,37	-500	16,33
140	-326	14,94	-184	11,60	-	-	-	-

3-Alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksi) benzilidenamino 4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelendi. Yapılan çalışmalarda 9 farklı 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksi) benzilidenamino 4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin pK_a ve HNP değerleri tayin edildi. 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücülerini tercih edildi. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid kullanıldı. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutil amonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkoldeki çözeltisi kullanıldı.

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

- 132 aseton > *tert*-butil alkol >izopropil alkol
 133 aseton>*tert*-butil alkol >*N,N*-dimetilformamid > izopropil alkol
 134 izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid >aseton >*tert*-butil alkol
 135 aseton>izopropil alkol >*N,N*-dimetilformamid >*tert*-butil alkol
 136 izopropil alkol >*N,N*-dimetilformamid >aseton >*tert*-butil alkol
 137 *tert*-butil alkol> izopropil alkol >*N,N*-dimetilformamid >aseton
 138 *tert*-butil alkol >*N,N*-dimetilformamid> izopropil alkol >aseton
 139 *tert*-butil alkol >aseton >*N,N*-dimetilformamid > izopropilalkol
 140 aseton >*N,N*-dimetilformamid

Dielektrik sabatine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde izopropil alkol ve *tert*-butil alkolün dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olan çözücülerdeki 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinamoiloksi) benzilidenamino 4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (izopropil alkolde) daha asidik olması beklenir. 134, 135 ve 136 bileşiklerinin teorik sıralamaya uygun olduğu gözlenmiştir.132, 133, 137, 138 ve 139 bileşiklerinde teorik sıralanın tersi bir durum gözlenmiştir. 140 bileşiğinin izopropil alkol ve *tert*-butil alkoldeki asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik S şekli elde edilemediğinden tayin edilememiştir.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış AN < *N,N*-dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. 132 bileşiğinin *N,N*-dimetilformamiddeki asitlik değerleri grafikten hesaplanamadığından sıralamaya alınamamıştır. 134, 136, 137 ve 138 bileşiğinin teorik sıralamaya uyarken 133, 135, 139 ve 140 bileşiklerin bu sıralamaya uymadığı görülmüştür.

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



şeklindedir. (129) numaralı dengelerde protofilik çözücülerde birinci ve ikinci dengeler büyük oranda gerçekleşirken üçüncü denge çok düşük oranda sağa kayar. Üçüncü dengedeki serbest SH^+ ortamda bulunabilecek en kuvvetli asittir ve titrantla doğrudan reaksiyona girebilir. Ancak çözücü profobik (aseton gibi) ise (129) dengesi çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle profobik çözücüde meydana gelen SH^+ iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda asetonitril ortamında *N,N*-dimetilformamiddekenden daha asidik olması açıklanabilir.

Otoprotoliz sabitine göre incelendiğinde izopropil alkol ortamında bütün bileşikler zayıf asidik. *N,N*-dimetilformamid ortamında bütün bileşikler zayıf asidiktir. Aseton ortamında 132, 133, 135 ve 140 asidik özellik gösterirken diğer bileşikler zayıf asidiktir. *Tert*-butil alkolde 137 asidik özellik gösterirken diğer bileşikler zayıf asidiktir

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde:

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

Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde

İzopropil alkol ortamında $136 > 134 > 135 > 138 > 137 > 133 > 132 > 134 > 139$

N,N-dimetilformamid ortamında $138 > 135 > 140 > 133 > 137 = 136 > 134, 139$

tert-butil alkolde $135 > 132 > 140 > 133 > 138 > 137 > 134 > 139 > 136$

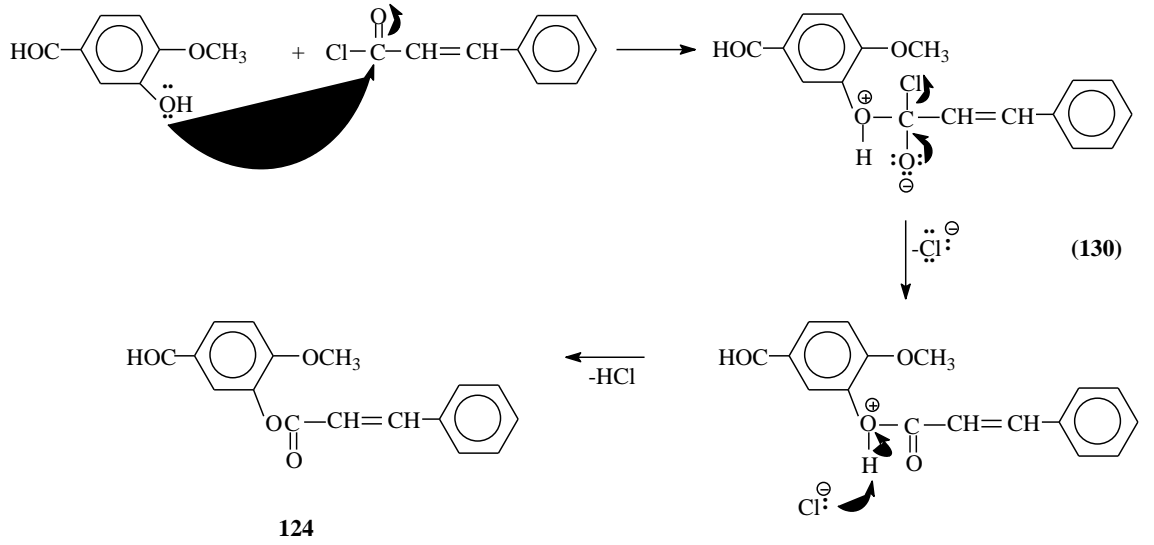
Aseton ortamında $137 > 139 > 132 > 138 > 133 > 135 > 134 > 136$ şeklinde belirlendi.

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

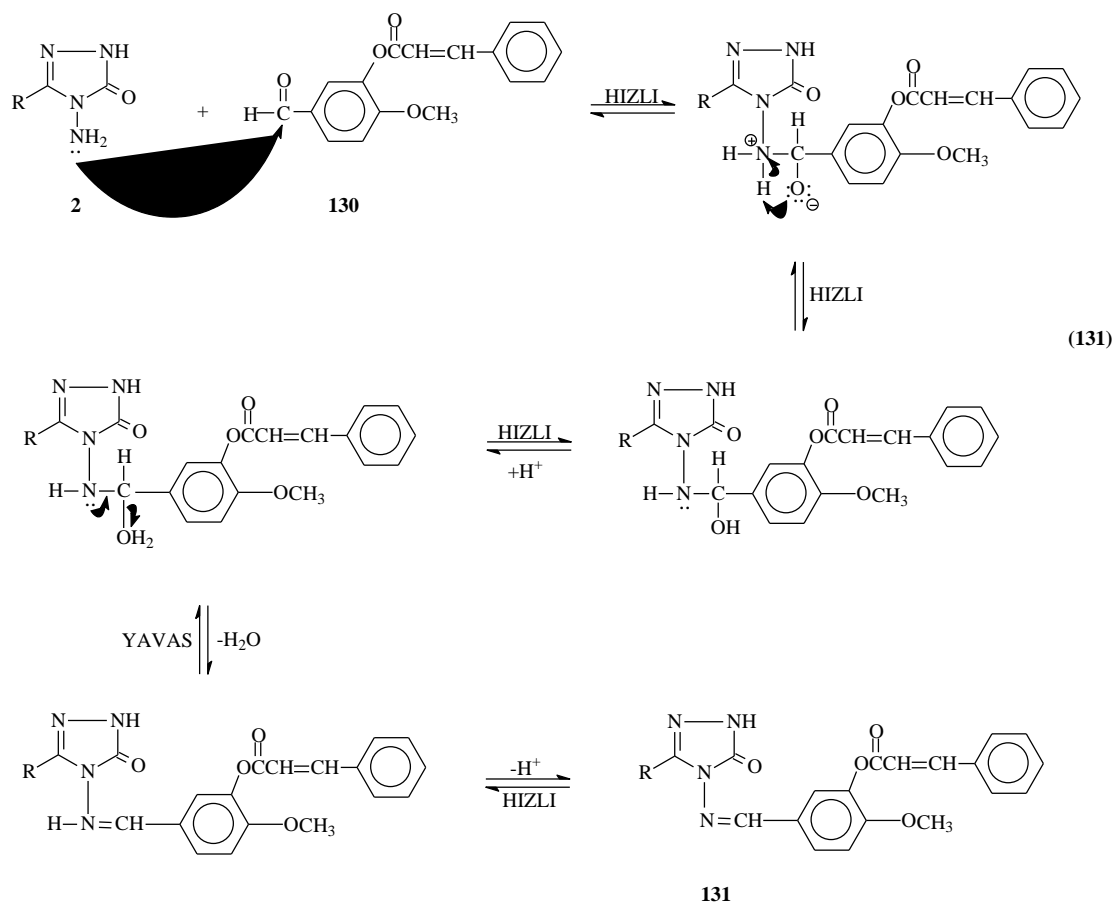
Çözücülerin farklılaştırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde sadece *N,N*-dimetilformamid ortamında 137 ve 136 bileşiklerinin kullanılan seviyelendiği diğer bileşiklerin çözücülerde farklılandırıldığı görüldü.

4.4. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

Tez kapsamında öncelikle 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehidin soğukta ve trietilamin varlığında sinnamoil klorür ile Denklem 108 uyarınca etil asetat içinde muamelesinden benzaldehid türevleri olan 130 bileşiği elde edilmiştir. Bir nükleofil açıl substitusyon reaksiyonu olan bu reaksiyonun muhtemel mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 130).



Tez kapsamında 130 benzaldehid türevi sentezlendikten sonra bu bileşiklerin 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek 131 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonun muhtemel mekanizması iki basamağı kapsar. Birinci basamakta N-NH₂ grubunun benzaldehid türevinin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı söz konusudur. İkinci basamakta ise, oluşan katılma ürününden H₂O eliminasyonu ile imin tipi Schiff Bazlarının oluşumu gerçekleşir. 2 tipi bileşiklerinin 130 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan 131 tipi bileşiklerin oluştuğu muhtemel reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 131).



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 Ethoxycarbonylhya-zones 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 reaksiyonlarının 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 bileşiminin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2000).
- [9] Karabacak, M., “3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-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] Roger, R., Neilson, O. G., “The Chemistry of Imidates”, *Chem. Rev.*, 61: 179-211 (1961).
- [12] Pinner, A., “Die imidoäther und ihre derivate”, *1.Auflage*, Oppenheim, Berlin (1892).
- [13] Sykes, P., “A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry”, *Fourth Edition*, Great Britain (1977).
- [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] 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).
- [16] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., “ $^1\text{H-NMR}$ spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [17] 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).
- [18] 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).
- [19] Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., “Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate”, *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (2): 153-160 (1999).
- [20] Bahceci, S., Yüksek, 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).
- [21] 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).
- [22] Yüksek, H., İkizler, A. A., “Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Tr. J. Chem.*, 18: 57-61 (1994).
- [23] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., “Synthesis of some new N,N'-linked biheteroaryls”, *Polish J. Chem.*, 69 (11): 1497-1502 (1995).
- [24] 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).
- [25] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles”, *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [26] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [27] Kim, H. R., Song, J. H., Ryu, E. K., “Study on the alkylation and sulfonylation of 3-aryl-1-methyl-1,2,4-triazolin-5-ones”, *Synth. Commun.*, 24 (21), 3065-3071, (1994).
- [28] Dogan, N., İkizler, A., Johansson, C. B., İkizler, A. A., “Synthesis and antibacterial

- activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives”, *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4): 277-281 (1996).
- [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] 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).
- [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] 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. Struc.*, 873: 142-148 (2008).
- [35] 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).
- [36] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pKa values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media”, *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 337-344 (1991).
- [37] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzylidenamino compounds”, *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [38] İkizler, A. A., Uçar, F., Yuksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [39] Yuksek, H., Kolayli, S., Kucuk, M., Yuksek, 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).
- [40] Yuksek, 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).
- [41] 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).
- [42] 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).
- [43] 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).
- [44] 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).
- [45] Yuksek, 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).
- [46] 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).
- [47] 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).
- [48] 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).
- [49] 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-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *2nd International Aegean Physical Chemistry Days*, Balıkesir, 67 (2004).
- [50] 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).
- [51] Yüksek, H., Atalay, Y., Bahçeci, Ş., “DFT ve HF yöntemi kullanarak bazı 3-substitue-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin titreşim

frekanslarının hesaplanması, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi*, İzmir, 929 (2005).

- [52] Atalay, Y., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., “3-Metil(benzil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin molekül titreşim frekanslarının dft ve hf yöntemi ile hesaplanması, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi*, İzmir, 730 (2005).
- [53] Yüksek, H., Atalay, Y., Ocak, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., “DFT ve HF yöntemi kullanarak bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin molekül titreşim frekanslarının hesaplanması”, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Kars, 950 (2004).
- [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., and Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihidro-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-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl]-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, *Turkish Journal of Chemistry*, 32 (6): 773-784 (2008).
- [62] 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).
- [63] 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).
- [64] 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).
- [65] 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).
- [66] 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).
- [67] 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).
- [68] 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).
- [69] 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).
- [70] 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).
- [71] Yüksek, H., Berkyürek, A., Balseven, H., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, *24. Ulusal Kimya Kongresi*, OP 284, Zonguldak (2010).
- [72] 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

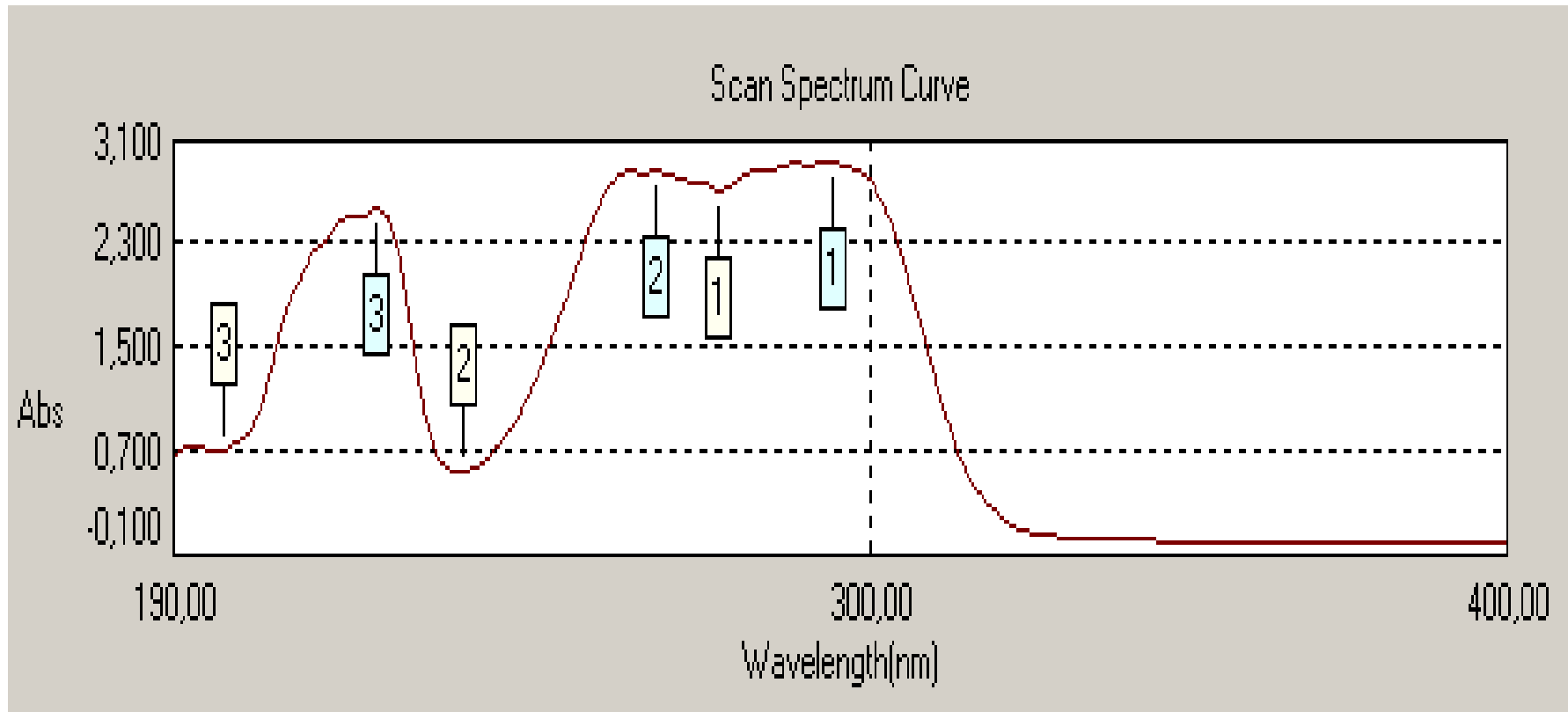
- bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 287, Zonguldak (2010).
- [73] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, **24. Ulusal Kimya Kongresi**, OP 300, Zonguldak (2010).
- [74] 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).
- [75] 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).
- [76] 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).
- [77] 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).
- [78] 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).
- [79] 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).
- [80] 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).
- [81] Akyıldırım, O. “Bazı Potansiyel Biyolojik aktif Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, **Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Kars (2011).
- [82] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, **Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Edirne (2008).

- [83] 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).
- [84] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınları*, Konya, (1995).
- [85] Onat, T., Emerk, K., Sözman E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, *Palme Yayıncılık*, Ankara, (2002).
- [86] Becker, E. M., Nissen, L. S., Skibsted, L. H., “Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects”, *European Food Research and Technology*, 10.107/s00217-004-1012-4 (2004).
- [87] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, *Chapman&Hall*, 4th Ed., New York, (1991).
- [88] <http://www.mustafaaltinisik.org> (Ocak 2007).
- [89] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., “Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin in vitro koşullarda saptanması”, *TÜBİTAK Projesi*, No:TOGTAG-1698, İzmir, (1999).
- [90] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants:A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [91] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [92] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, *John Wiley & Sons Inc.*, 5th Ed., USA, (1988).
- [93] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., “Harper’ın biyokimyası”, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), *Barış Kitabevi*, 24. baskı, İstanbul, (1996).
- [94] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, *Arşiv*, 11, 299-304 (2002).
- [95] Van Der Vliet, A., O’neill, C. A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H., “Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxy-nitrite”, *FEBS Letters*, 339: 89-92 (1994).
- [96] Hawkins, C. L., Davies, M. J., “Degradation of hyaluronic acid, poly- and mono-saccharides, and model compounds by hypochlorite: Evidence for radical intermediates and fragmentation”, *Free Radical Biology and Medicine*, 24 (9): 1396-1410 (1998).
- [97] 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).

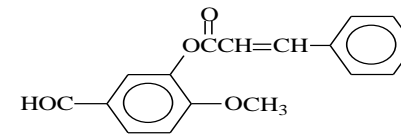
- [98] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [99] Percival, M., “Antioxidants”, *Clinical Nutrition Insights*, 10: 1-4 (1998).
- [100] Frankel, E. N., Meyer, A. S., “The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants”, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80: 1925-1941 (2000).
- [101] Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., Deemer, E. K., “Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3122-3128 (2002).
- [102] Huang, D., Ou, B., Prior, R., “The chemistry behind antioxidant capacity assays”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856 (2005).
- [103] Tomer, D., Mcleman, L., Ohmine, S., Scherer, P. M., Murray, B. K., O’Neill, K. L., “Comparison of the total oxyradical scavenging capacity and oxygen radical absorbance capacity antioxidant assays”, *Journal of Medicinal Food*, 10 (2): 337-344 (2007).
- [104] Benzie, I. F. F., Strain, J. J., “The ferric reducing ability of plasma (FRAP) assay a measure of “Antioxidant Power”: The FRAP assay”, *Analytical Biochemistry*, 239: 70-76 (1996).
- [105] Bates, R. G., “Determination of pH theory and practice”, second edition, *A Wiley-Interscience Publication*, New York, (1973).
- [106] Chmurzynski, L., “Studies on correlations of acid-base properties of substituted pyridine N-oxides in solutions, Part 2. Correlations of the pKa values in non-aqueous media”, *Analytica Chimica Acta*, 329: 267-274 (1996).
- [107] Gyenes, I., Cohen, D., Millar, I. T., “Titration in non-aqueous media”, *Iliffe Books LTD*, London, (1967).
- [108] King, E. J., “Acid base equilibria”, First Edition, *Pergamon Press Inc.* Oxford, (1965).
- [109] Mehta, S. K. and Chawla, B., “Hydrogen-bonded ionic species of pyridinium trifluoroacetates-I, Conductance behaviour in various solvents”, *Electrochemical Acta*, 27: 9-13 (1982).
- [110] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 182 (1920).
- [111] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, **4. Auflage**, Berlin, 2, 245 (1920).

- [112] Springer, V. J., "Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie", **4. Auflage**, Berlin, 2, 440 (1920).
- [113] İkizler, A. A., "3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on'ların ester karbetoksihidrazon'lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doçentlik Tezi, **İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi** (1975).

6. EKLER

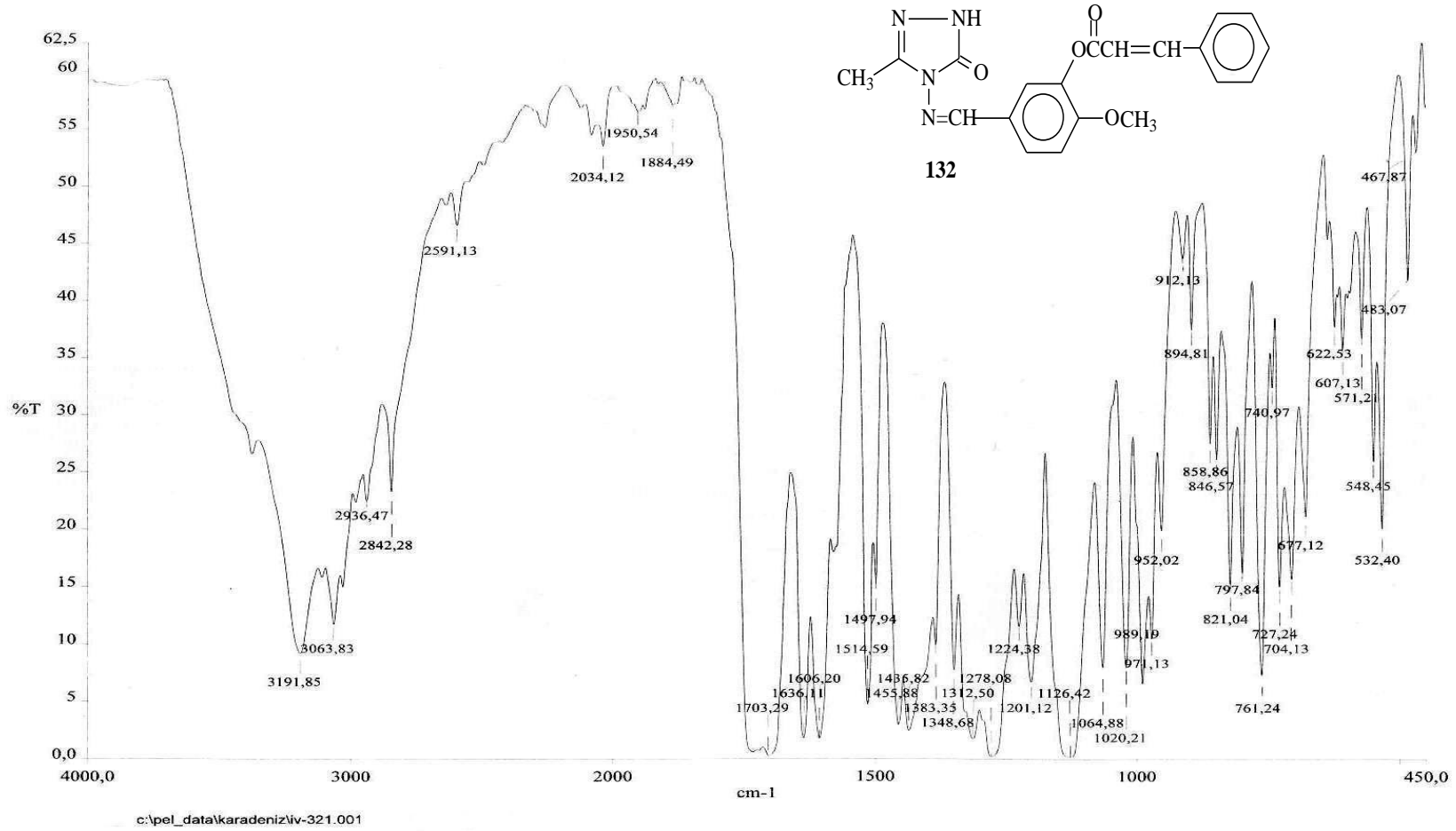


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	294,00	2,947	
2	Peak	266,00	2,902	
3	Peak	222,00	2,598	



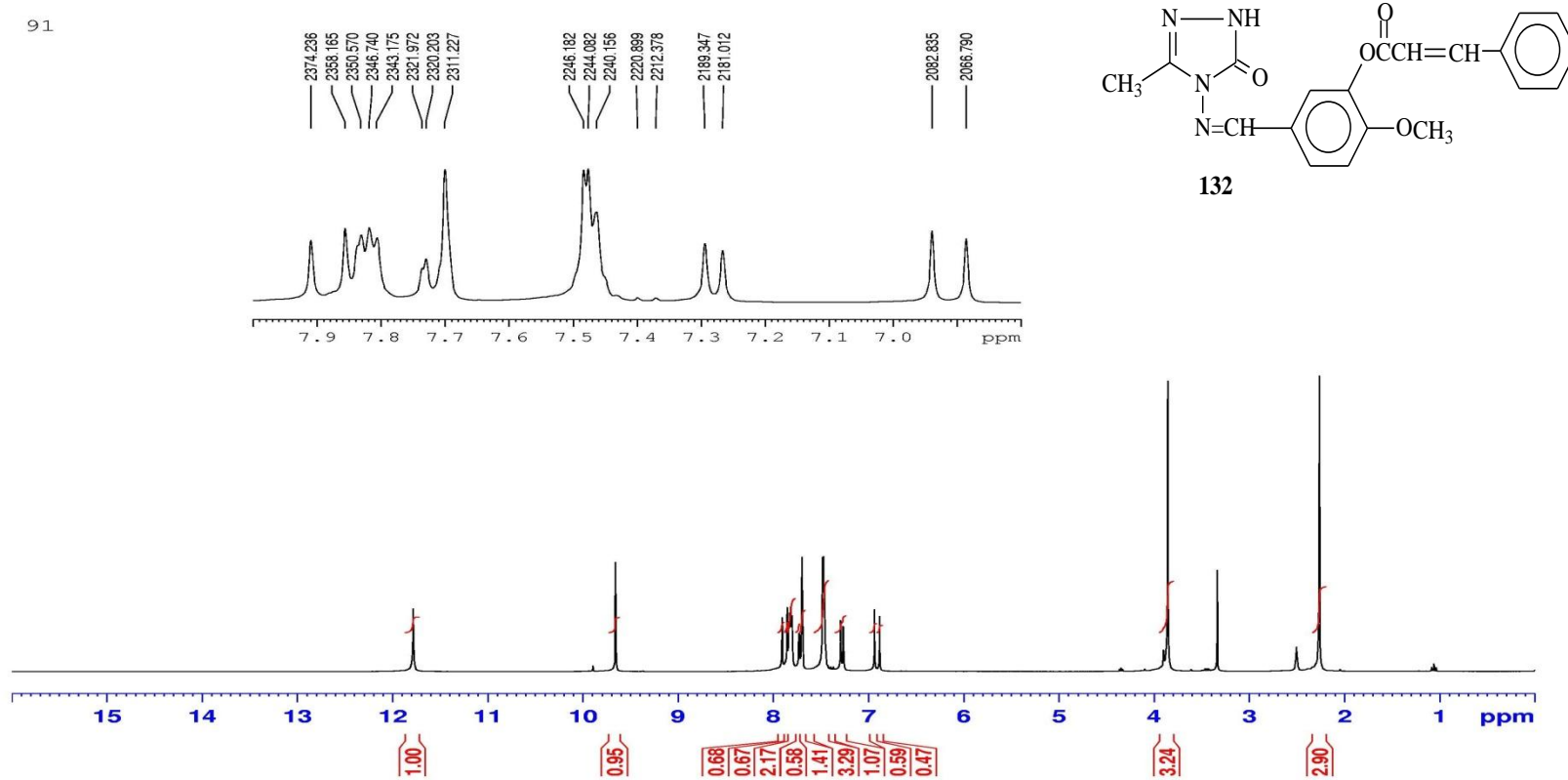
130

Ek Şekil 1. 130 Bileşiminin UV Spektrumu

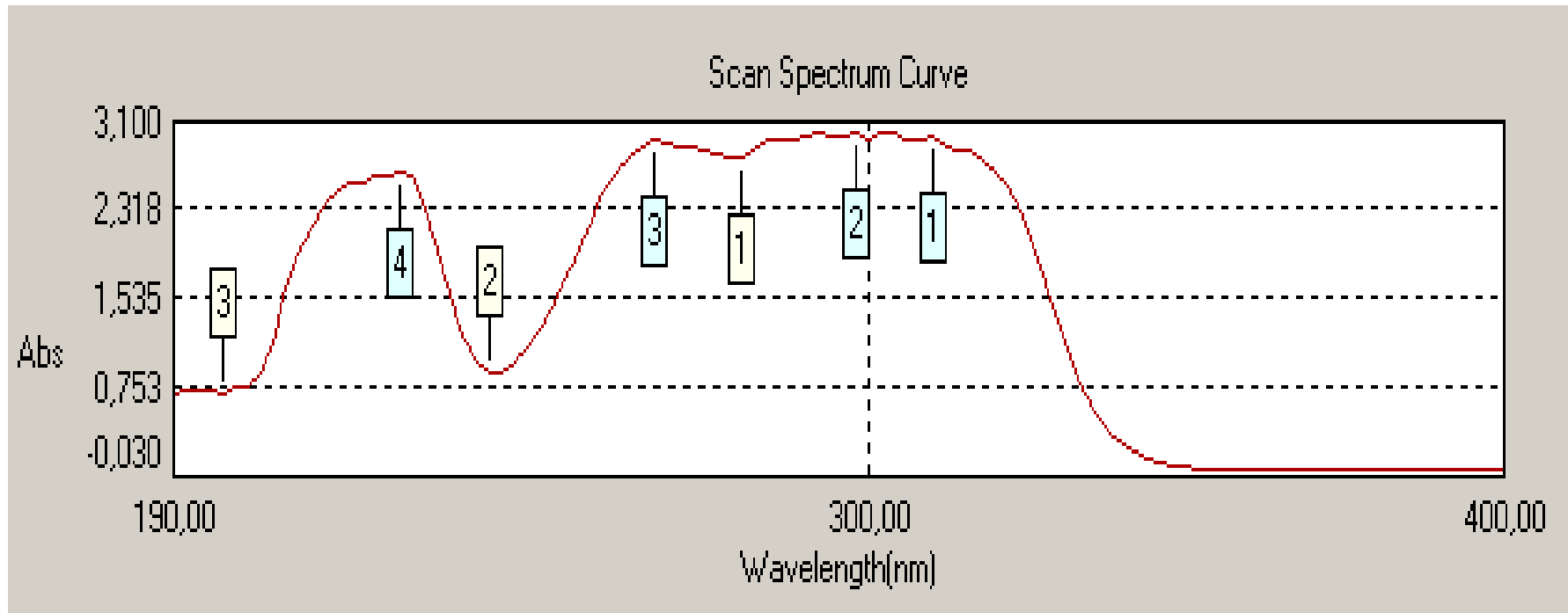


Ek Şekil 2. 132 Bileşiğinin IR Spektrumu

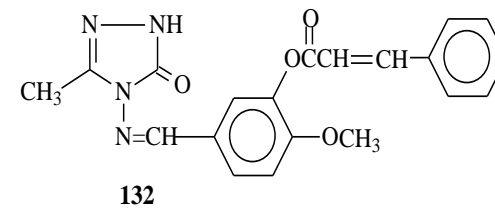
91



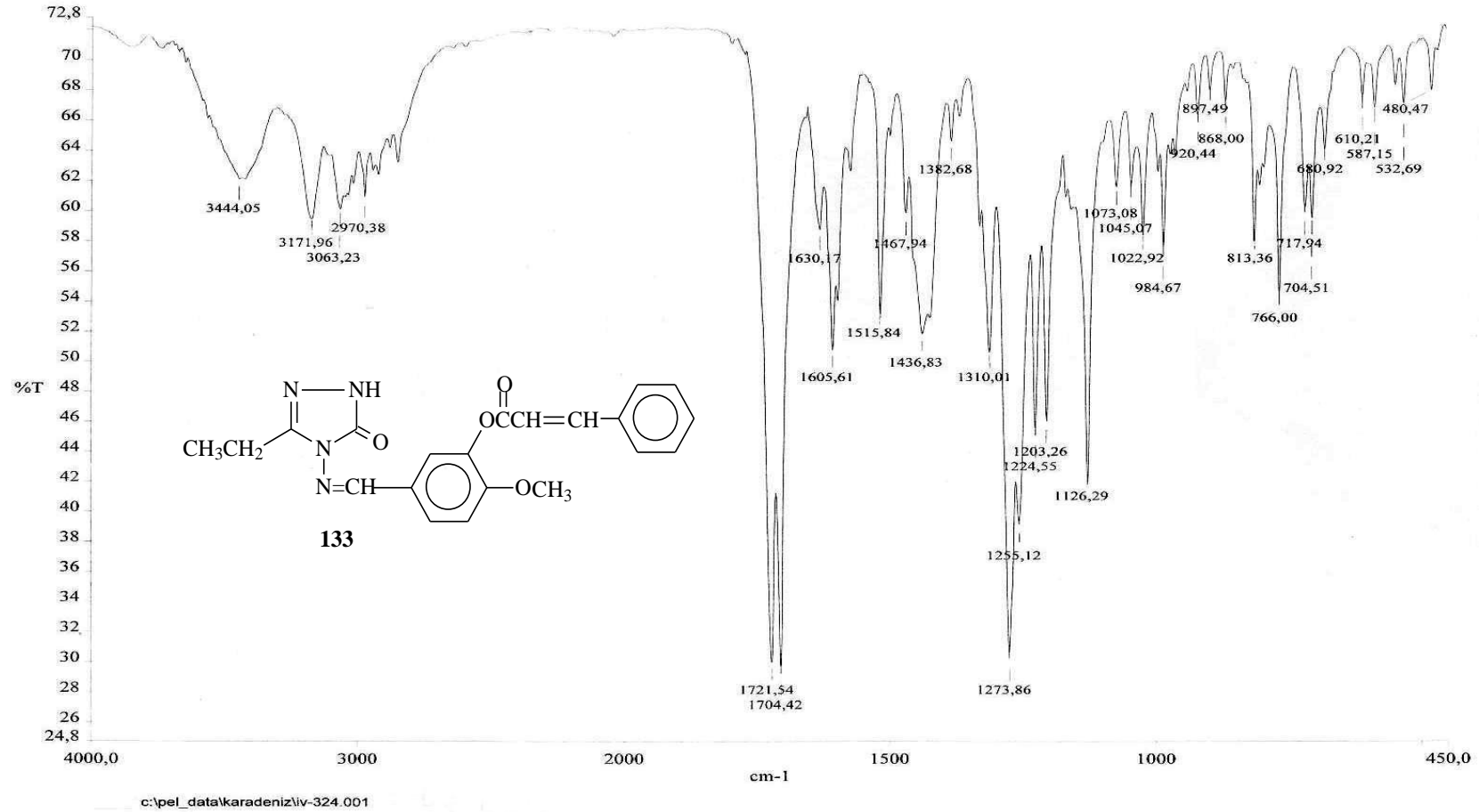
Ek Şekil 3. 132 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	310,00	2,979	
		304,00	3,024	
2	Peak	298,00	3,024	
		292,00	3,015	
3	Peak	266,00	2,949	
4	Peak	226,00	2,678	

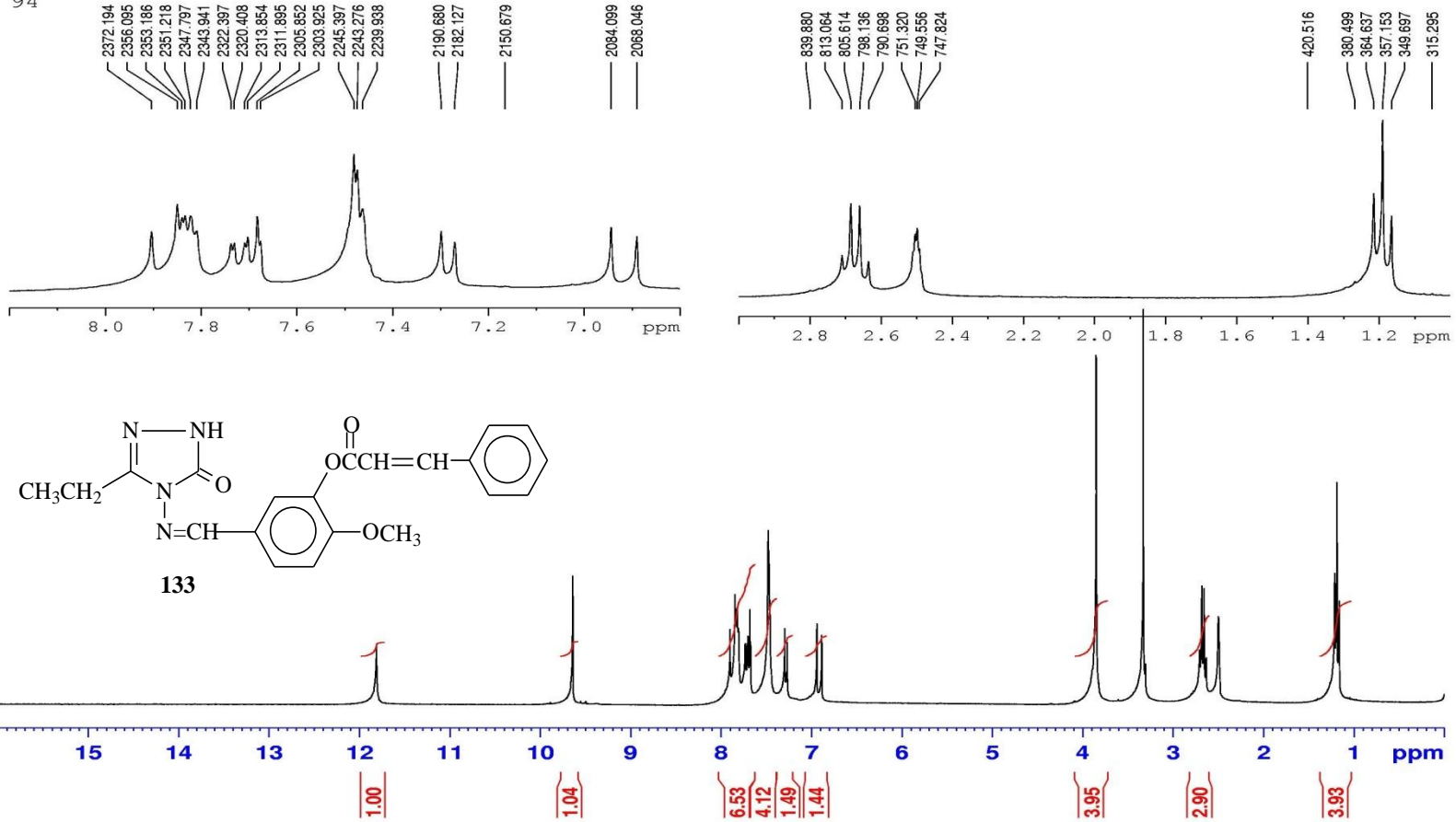


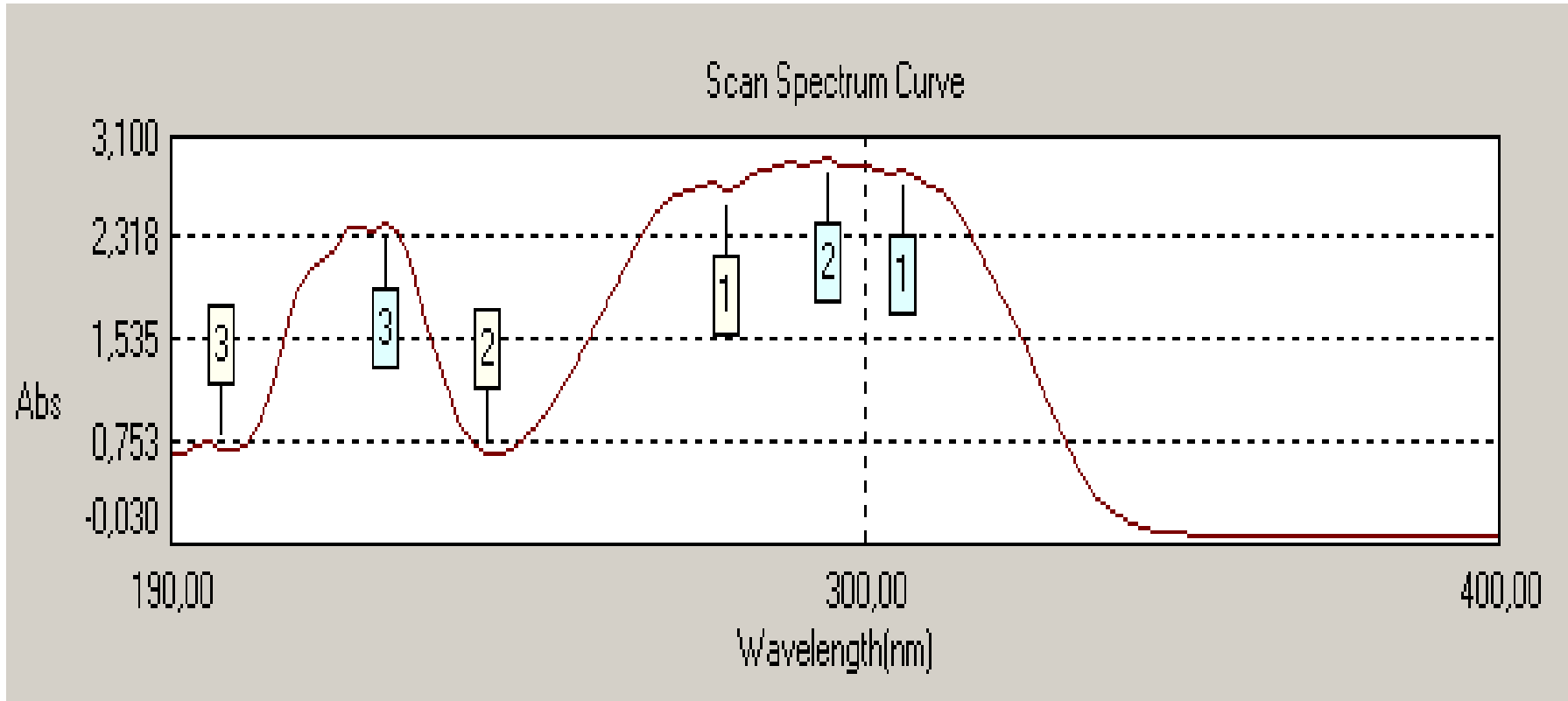
Ek Şekil 4. 132 Bileşiğinin UV Spektrumu



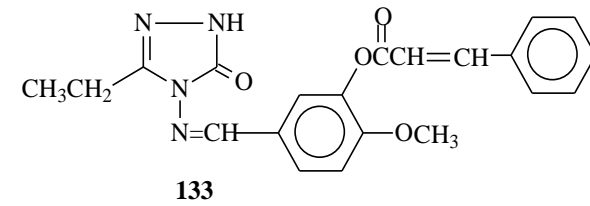
Ek Şekil 5. 133 Bileşiğinin IR Spektrumu

94

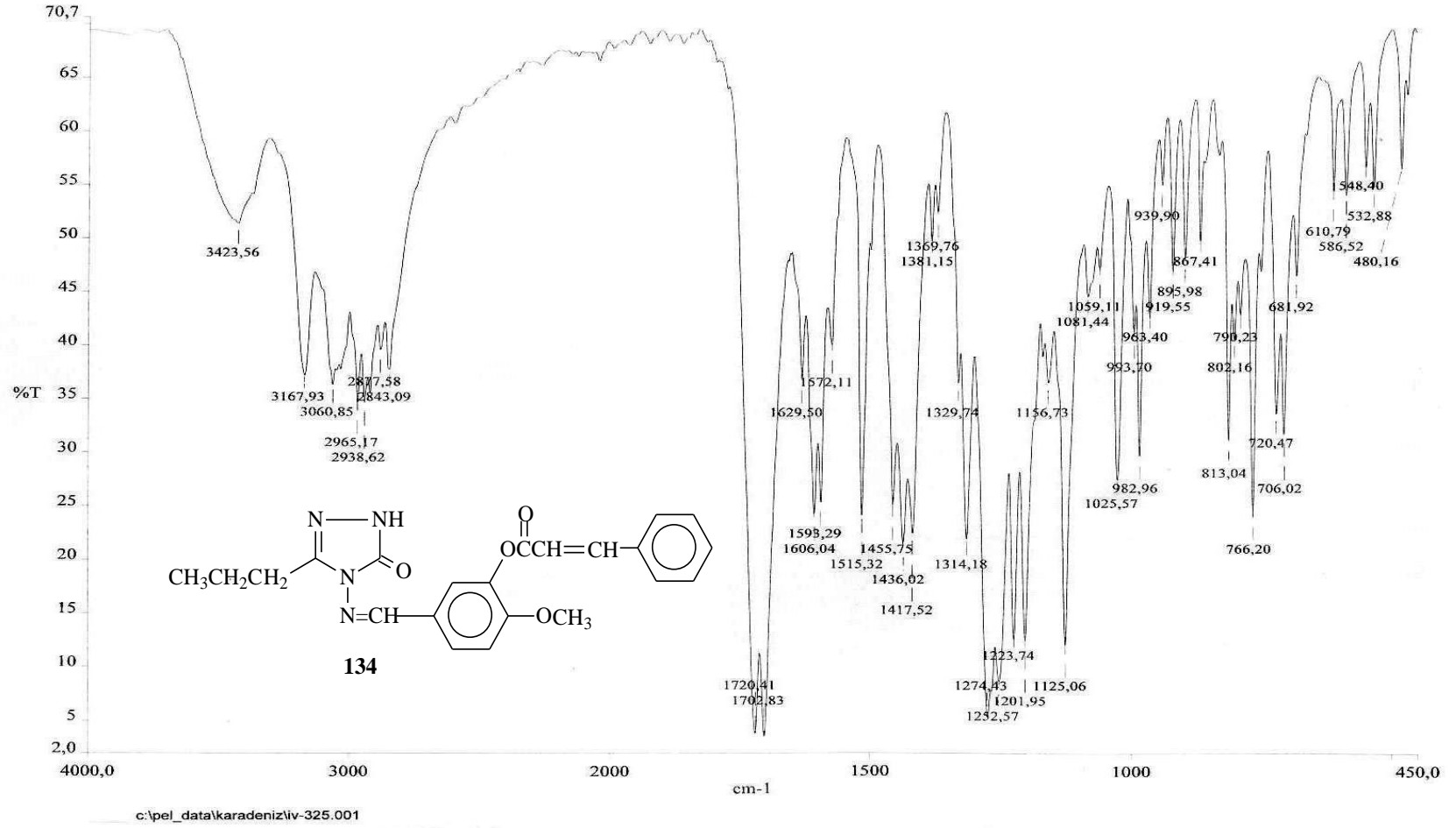
Ek Şekil 6. 133 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



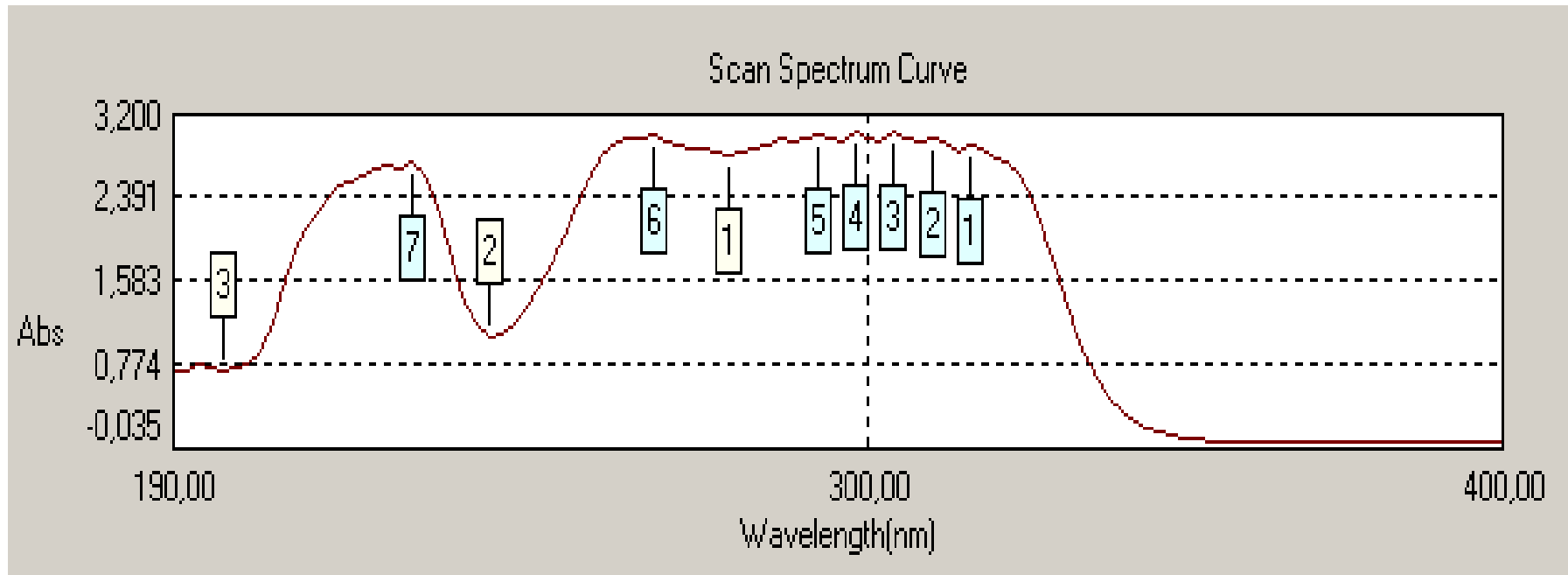
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	306,00	2,874	
2	Peak	294,00	2,953	
		288,00	2,935	
3	Peak	224,00	2,446	
		220,00	2,414	



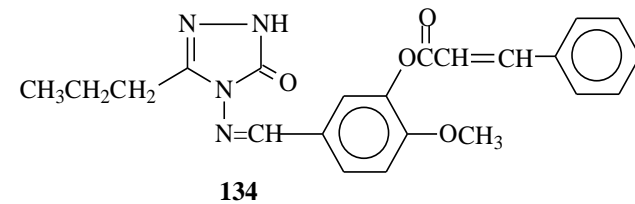
Ek Şekil 7. 133 Bileşiminin UV Spektrumu



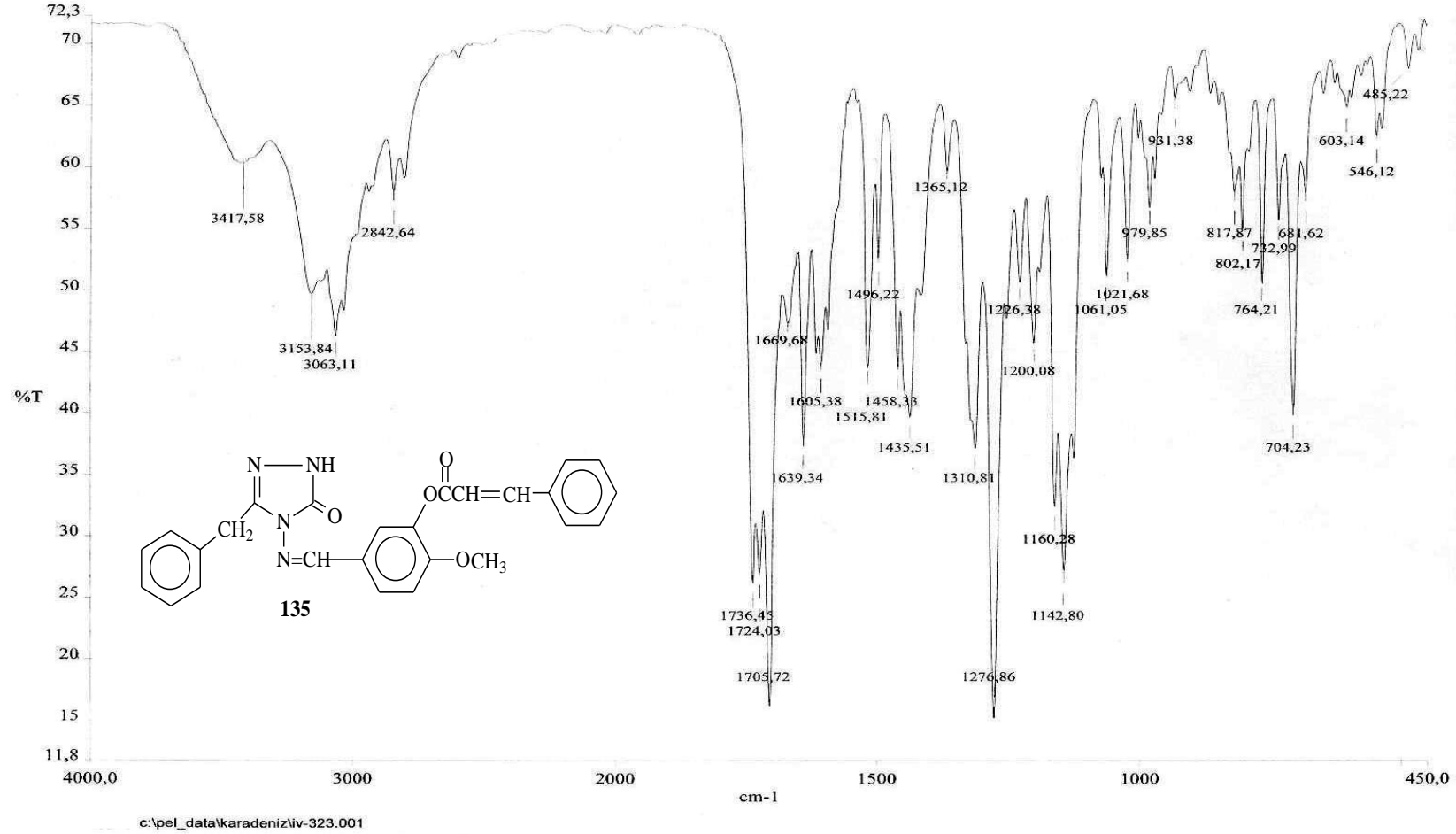
Ek Şekil 8. 134 Bileşiğinin IR Spektrumu



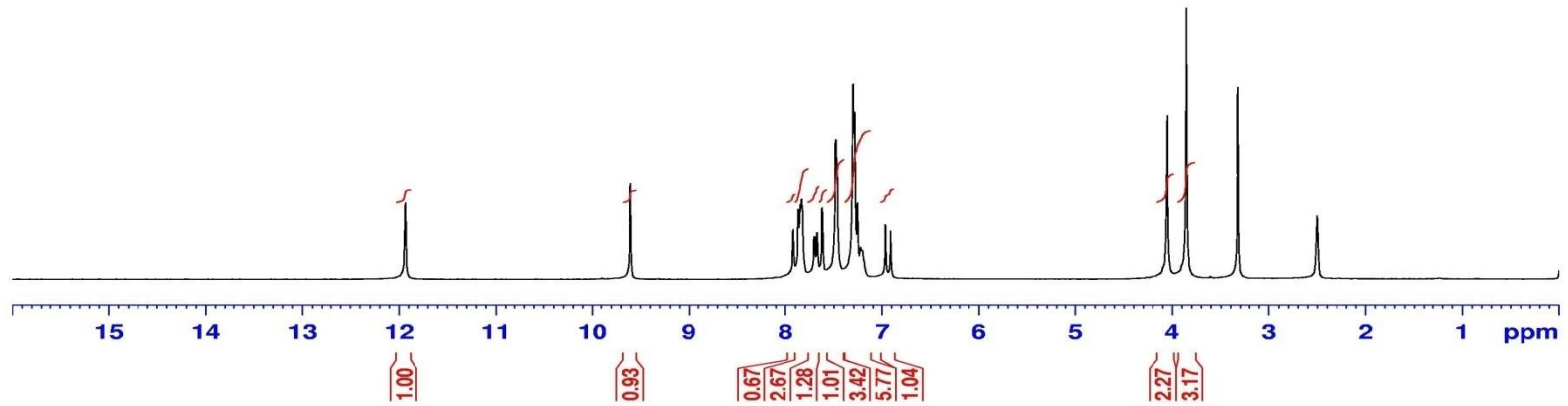
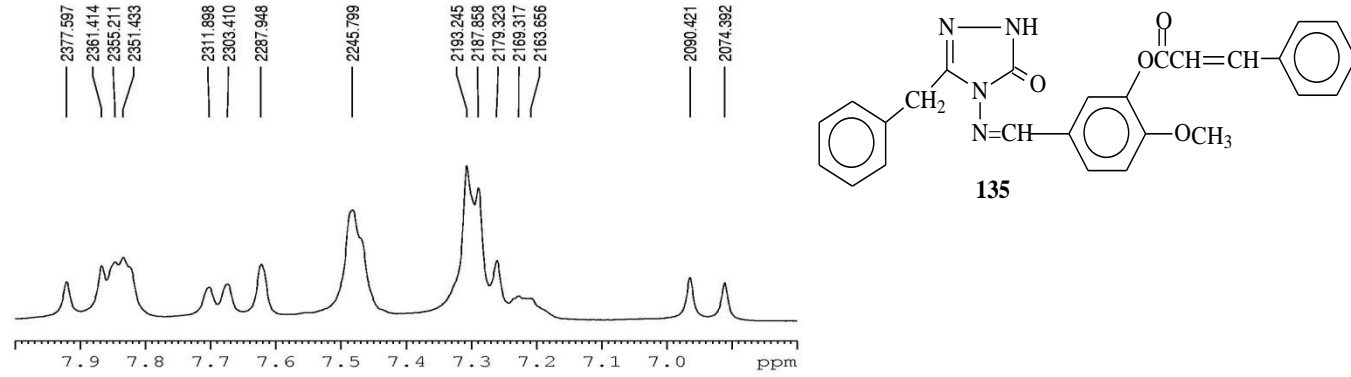
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	316,00	2,924	
2	Peak	310,00	2,993	
3	Peak	304,00	3,043	
4	Peak	298,00	3,038	
5	Peak	292,00	3,030	
6	Peak	266,00	3,012	
7	Peak	228,00	2,746	



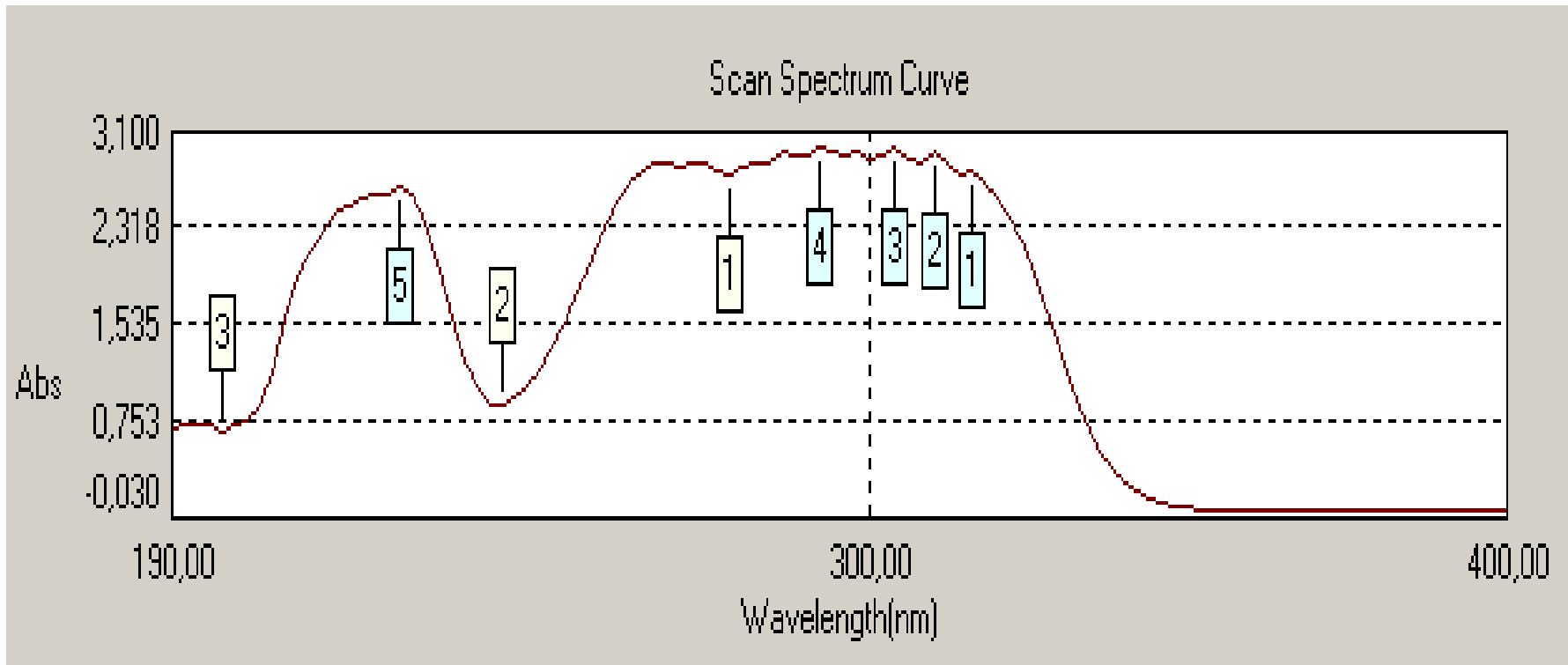
Ek Şekil 9. 134 Bileşiğinin UV Spektrumu



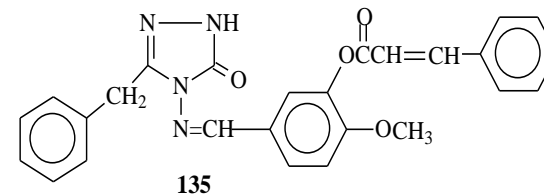
Ek Şekil 10. 135 Bileşiğinin IR Spektrumu



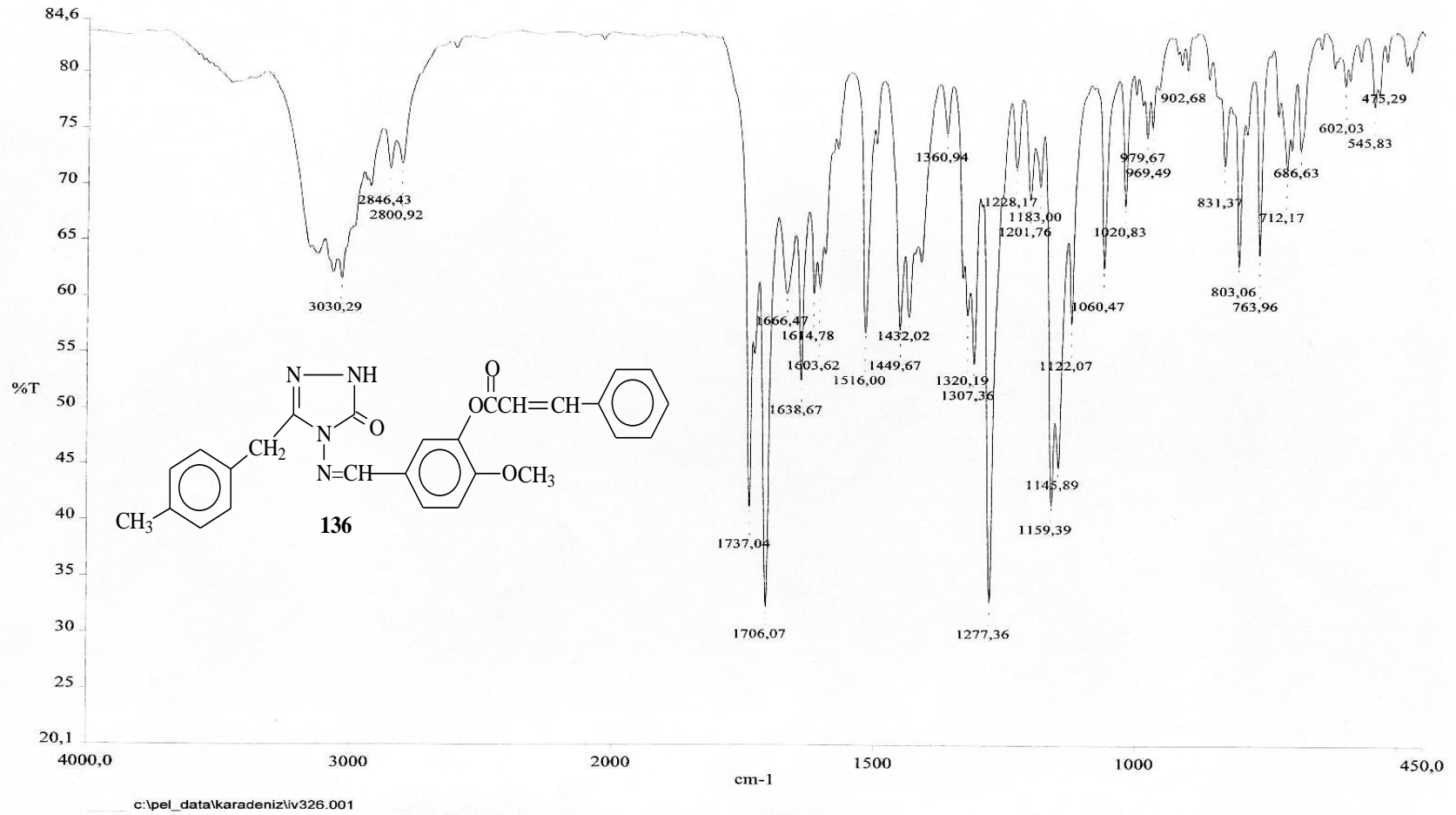
Ek Şekil 11. 135 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	316,00	2,810	
2	Peak	310,00	2,941	
3	Peak	304,00	2,975	
4	Peak	292,00	2,980	
		272,00	2,857	
5	Peak	226,00	2,667	

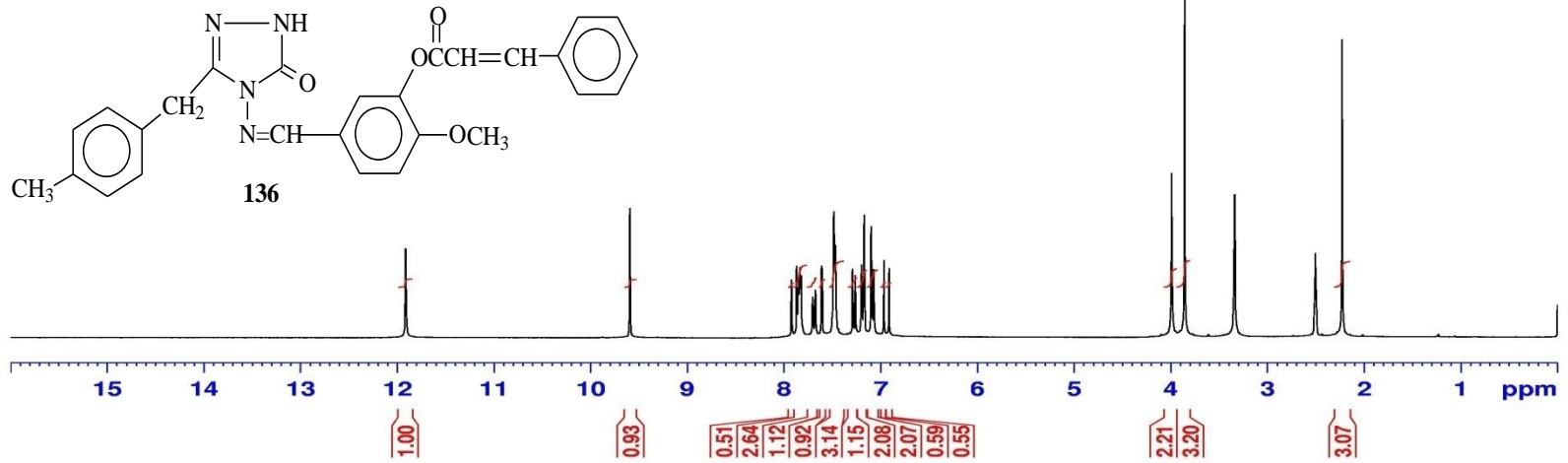
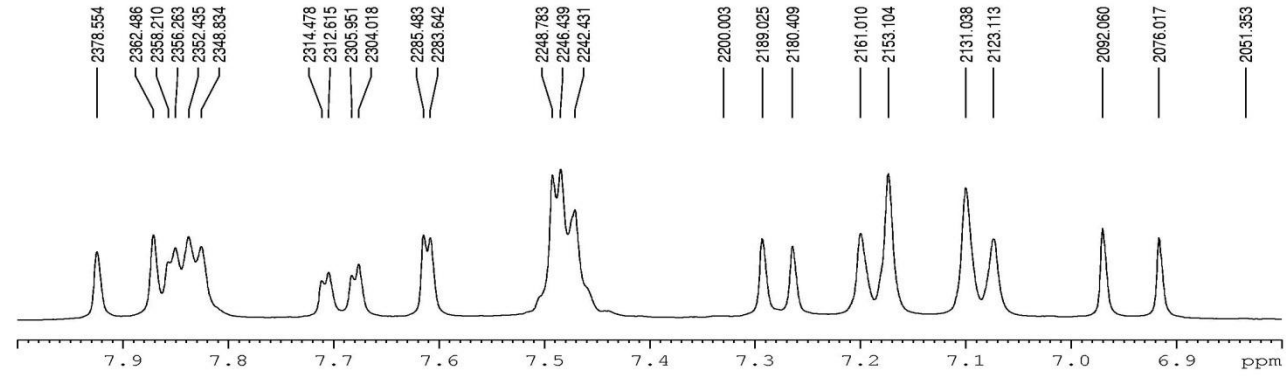


Ek Şekil 12. 135 Bileşiğinin UV Spektrumu

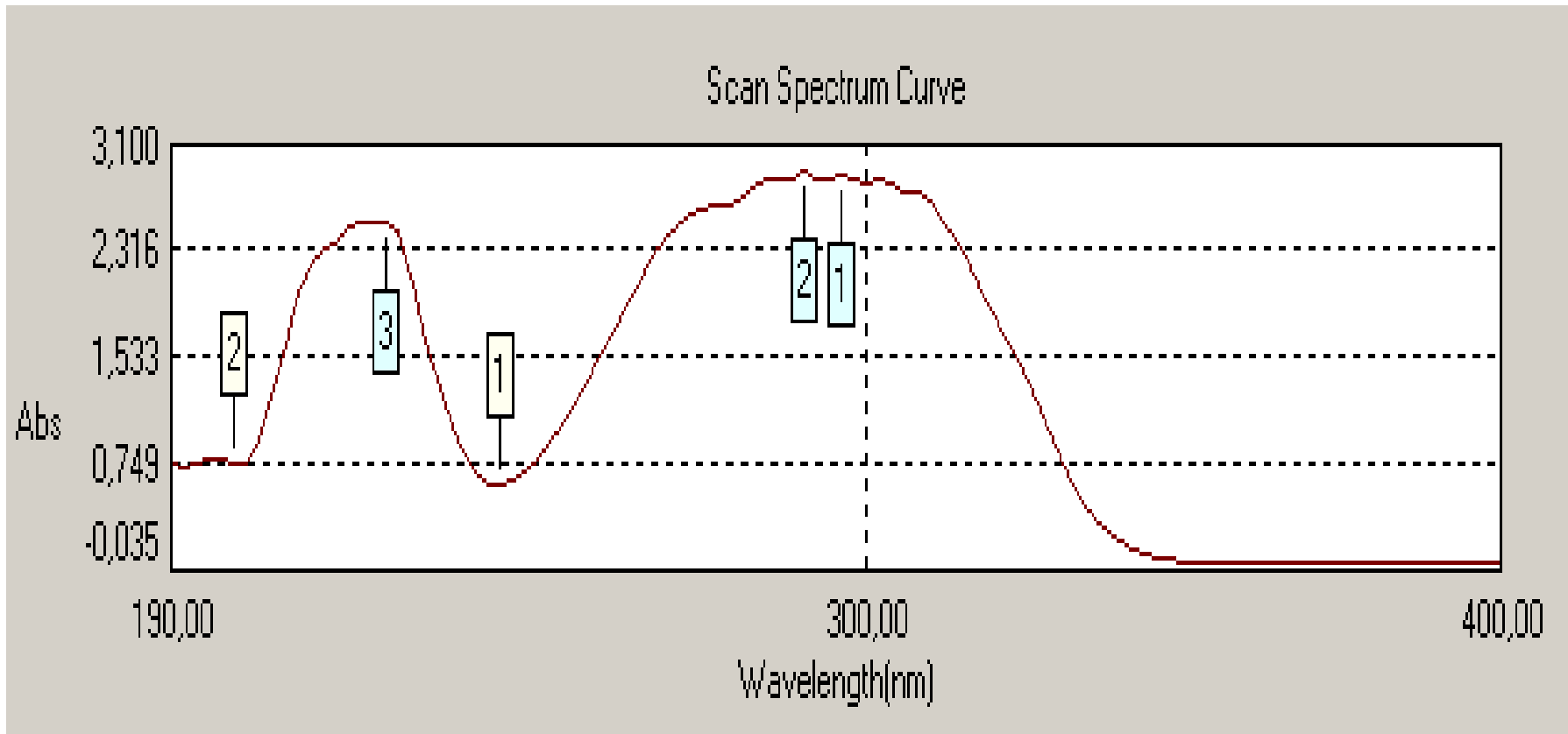


Ek Şekil 13. 136 Bileşğinin IR Spektrumu

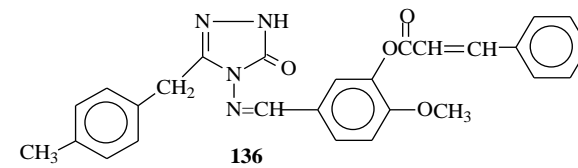
96



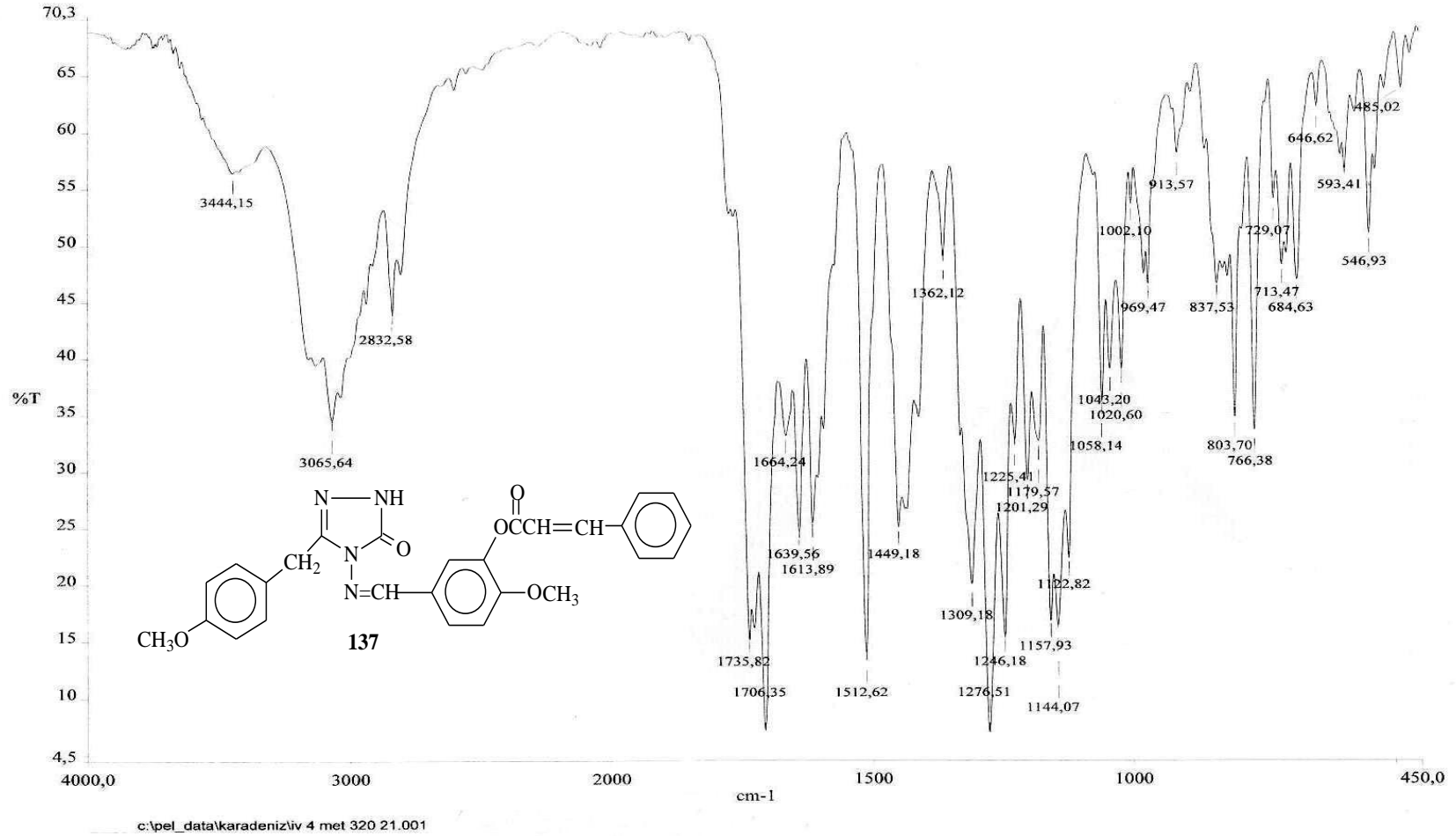
Ek Şekil 14. 136 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	296,00	2,905	
2	Peak	290,00	2,918	
3	Peak	224,00	2,533	

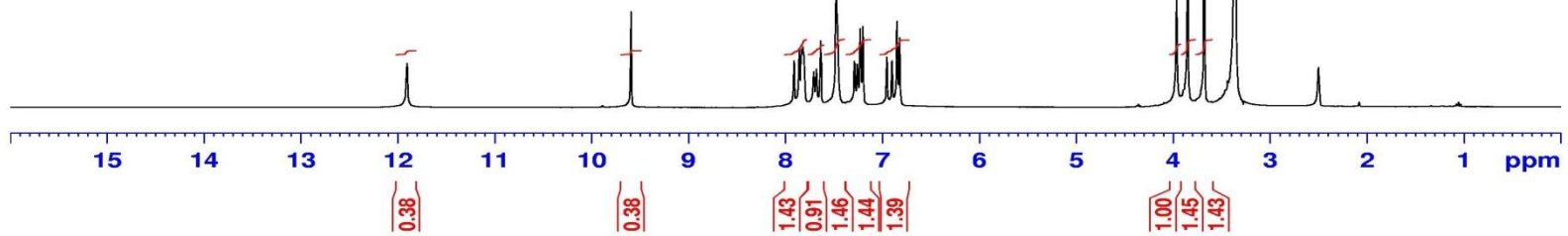
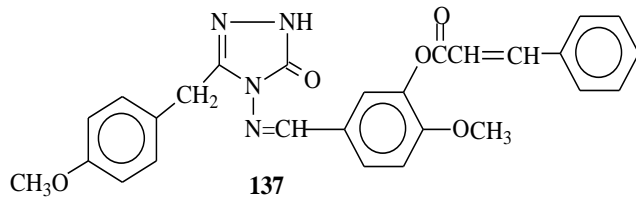
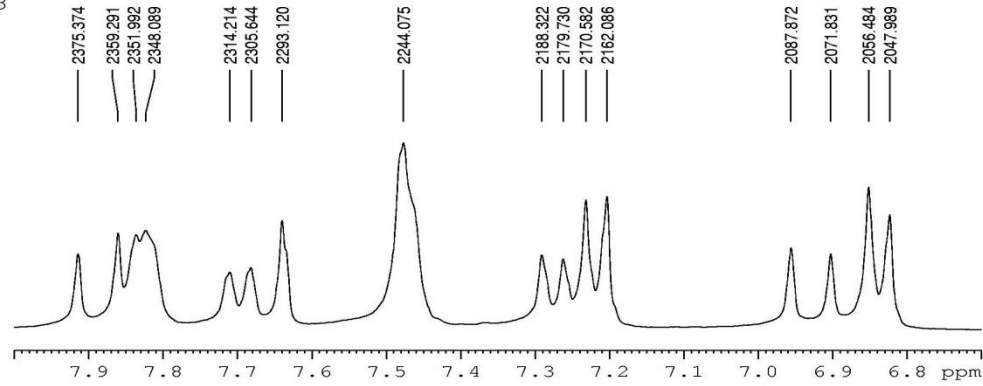


Ek Şekil 15. 136 Bileşiğinin UV Spektrumu

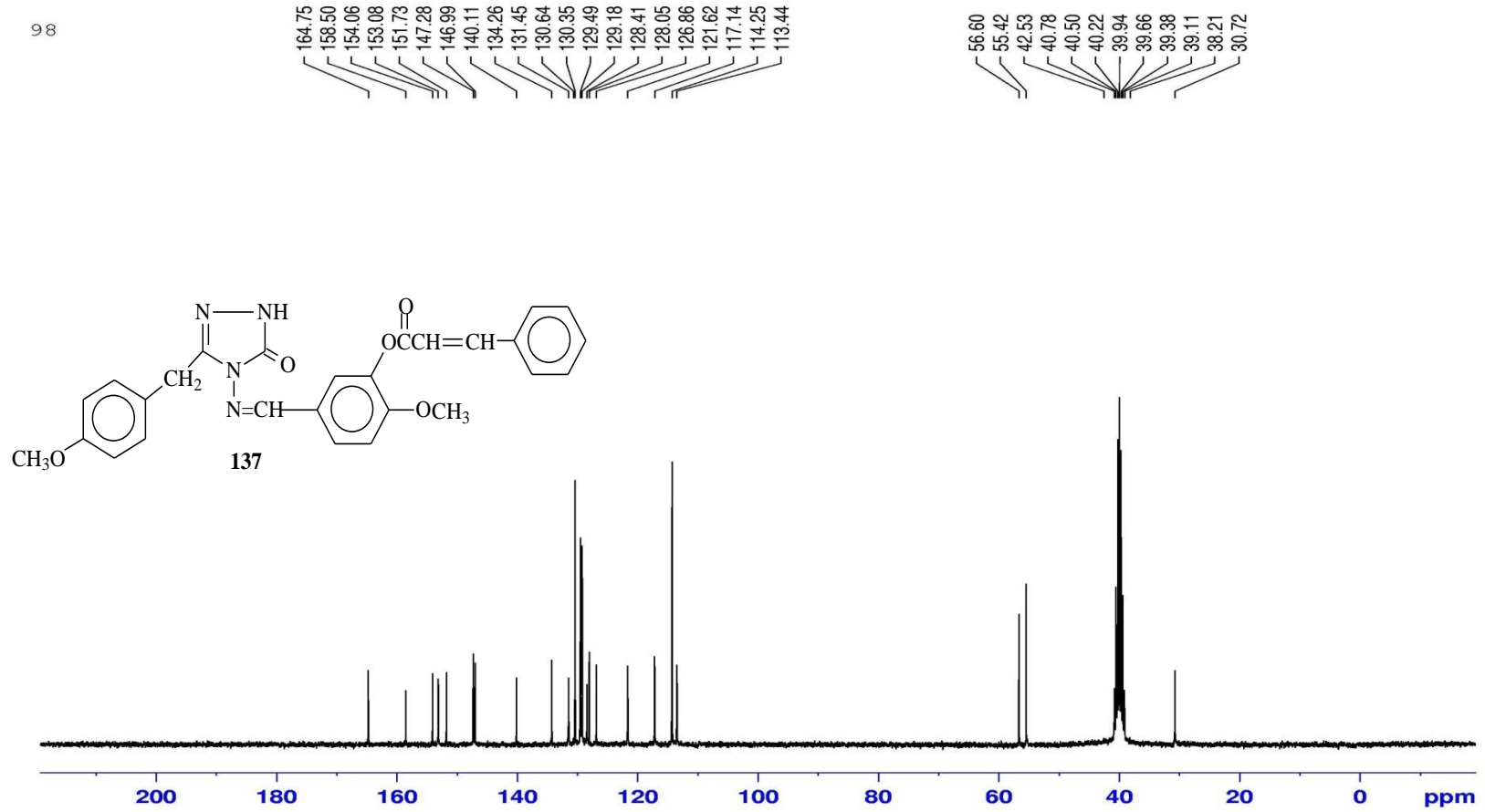


Ek Şekil 16. 137 Bileşiminin IR Spektrumu

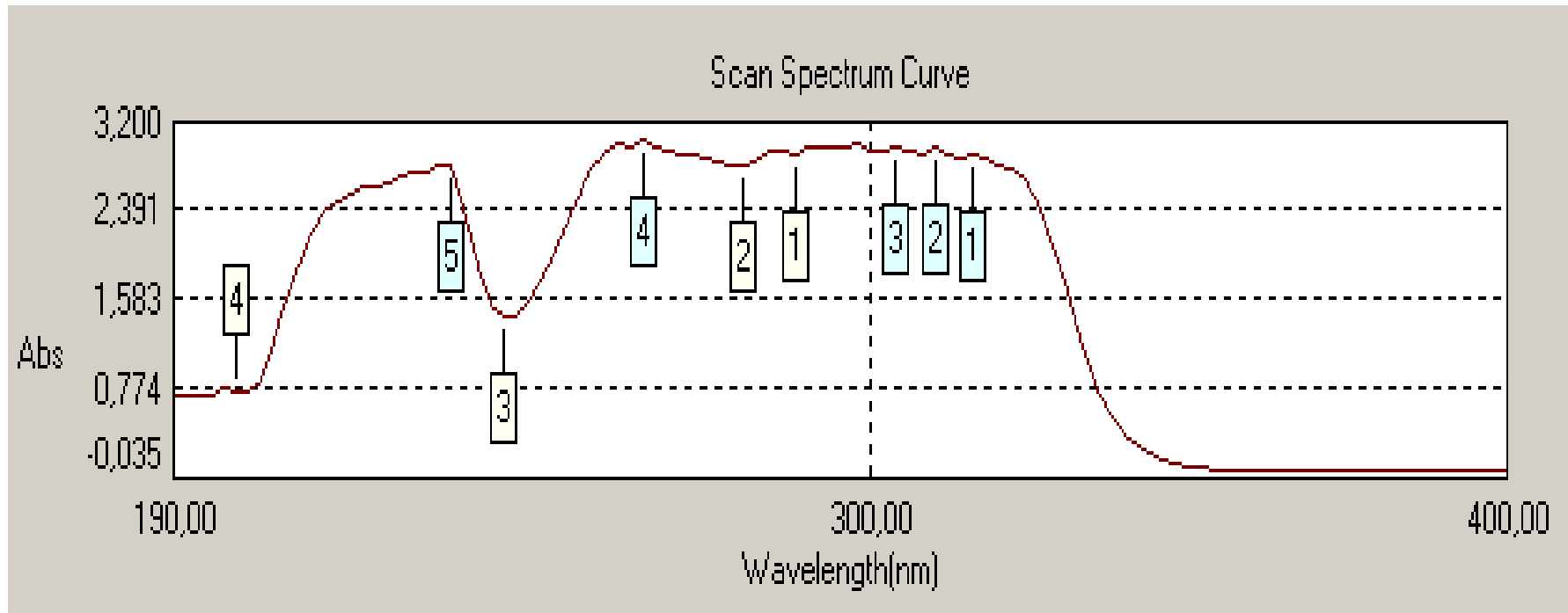
98



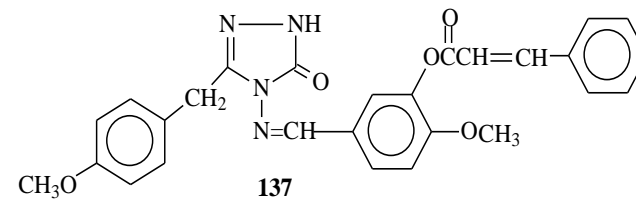
Ek Şekil 17. 137 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



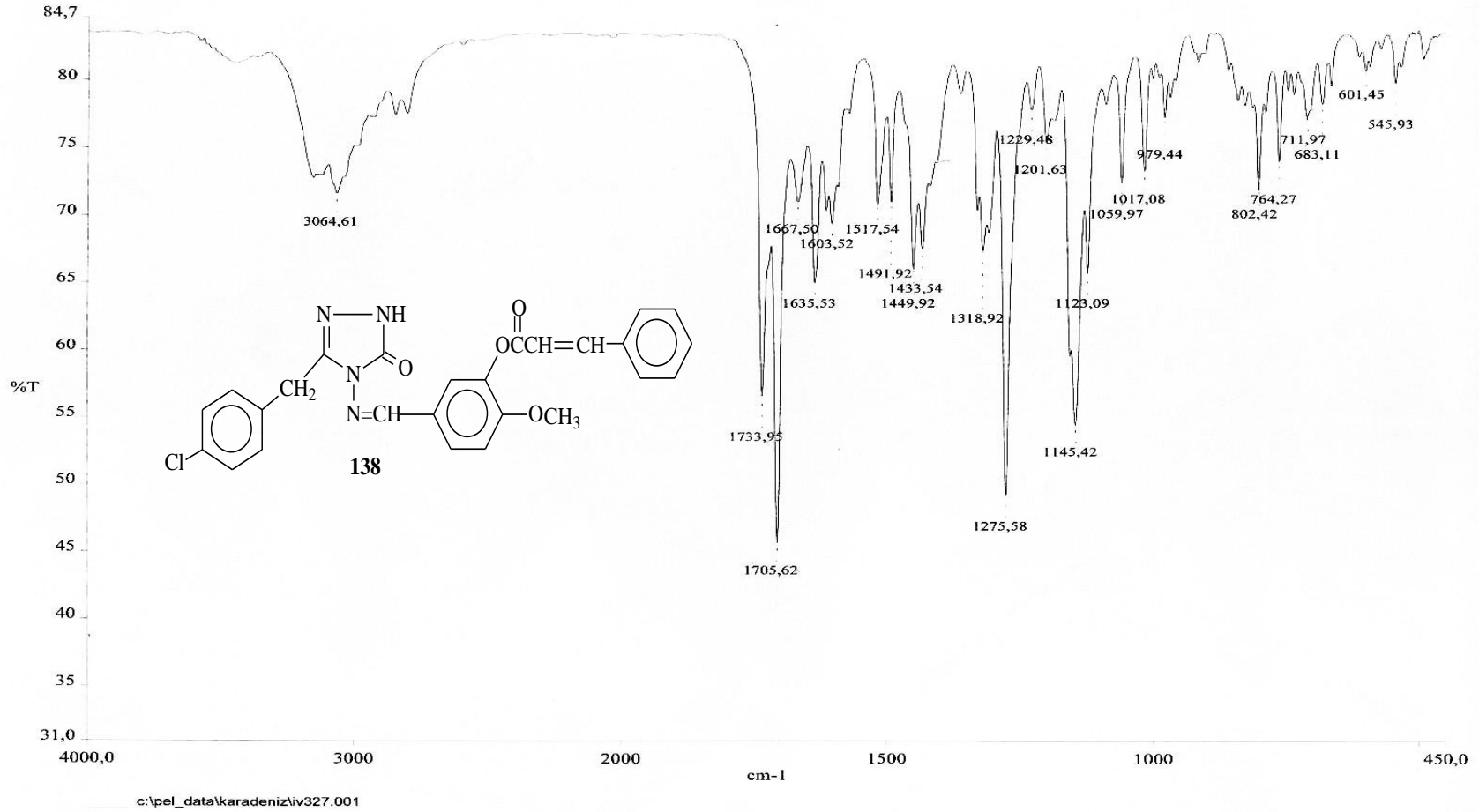
Ek Şekil 18. 137 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu



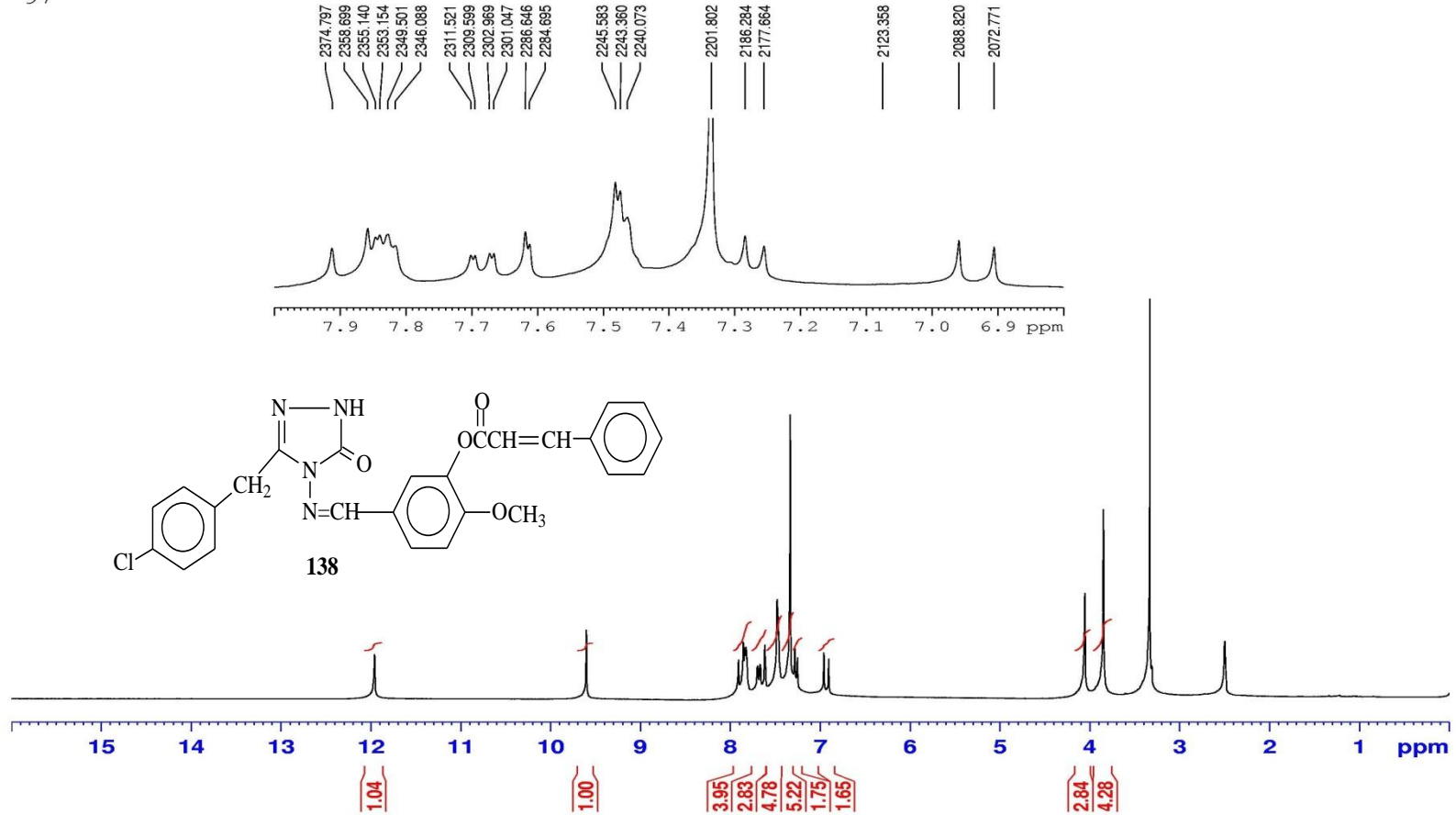
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	316,00	2,906	
2	Peak	310,00	2,980	
3	Peak	304,00	2,994	
		286,00	2,965	
4	Peak	264,00	3,049	
5	Peak	234,00	2,817	



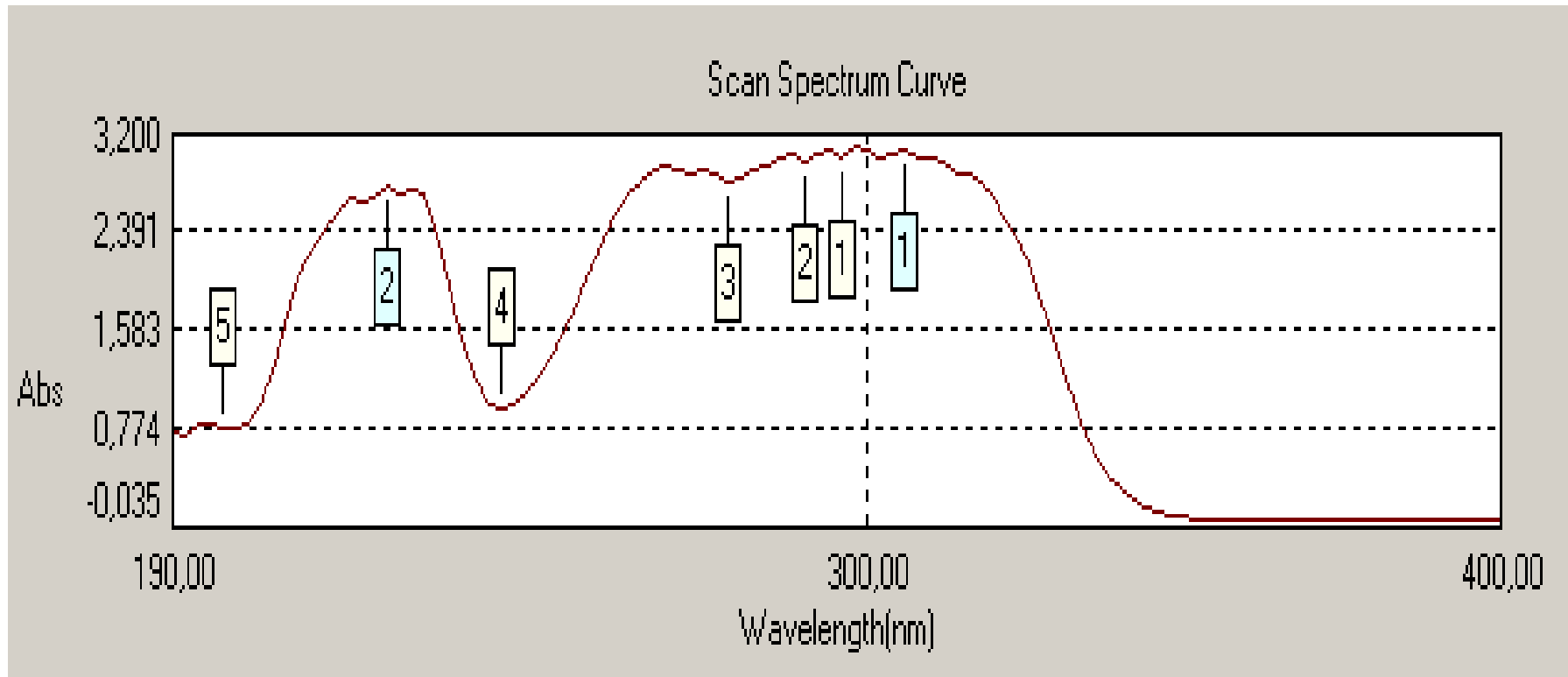
Ek Şekil 19. 137 Bileşiğinin UV Spektrumu



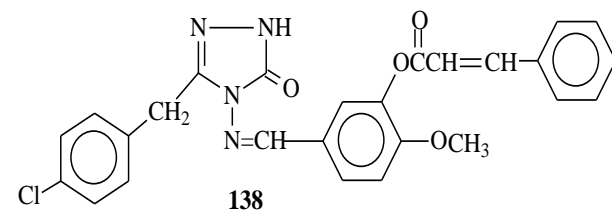
Ek Şekil 20. 138 Bileşiminin IR Spektrumu



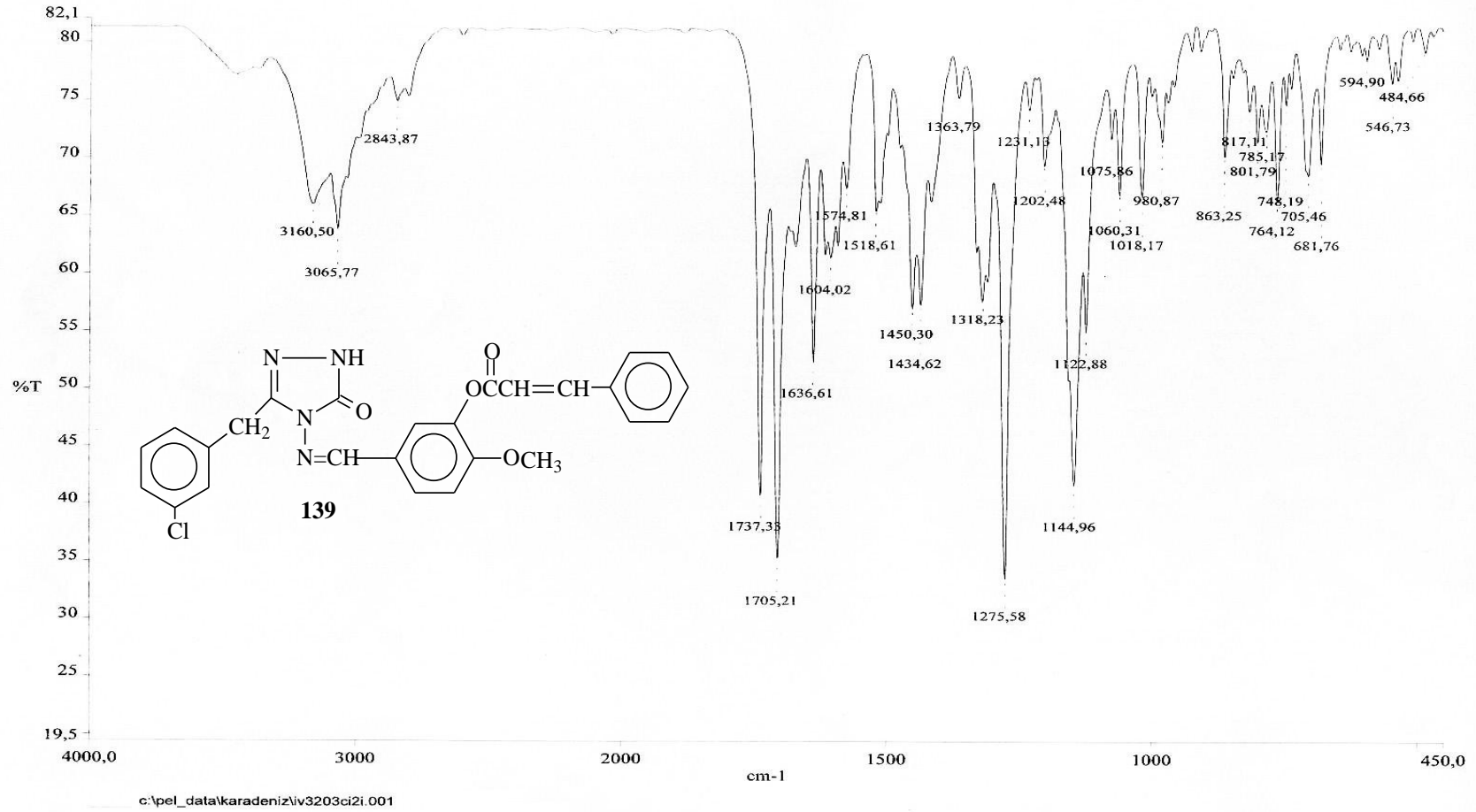
Ek Şekil 21. 138 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



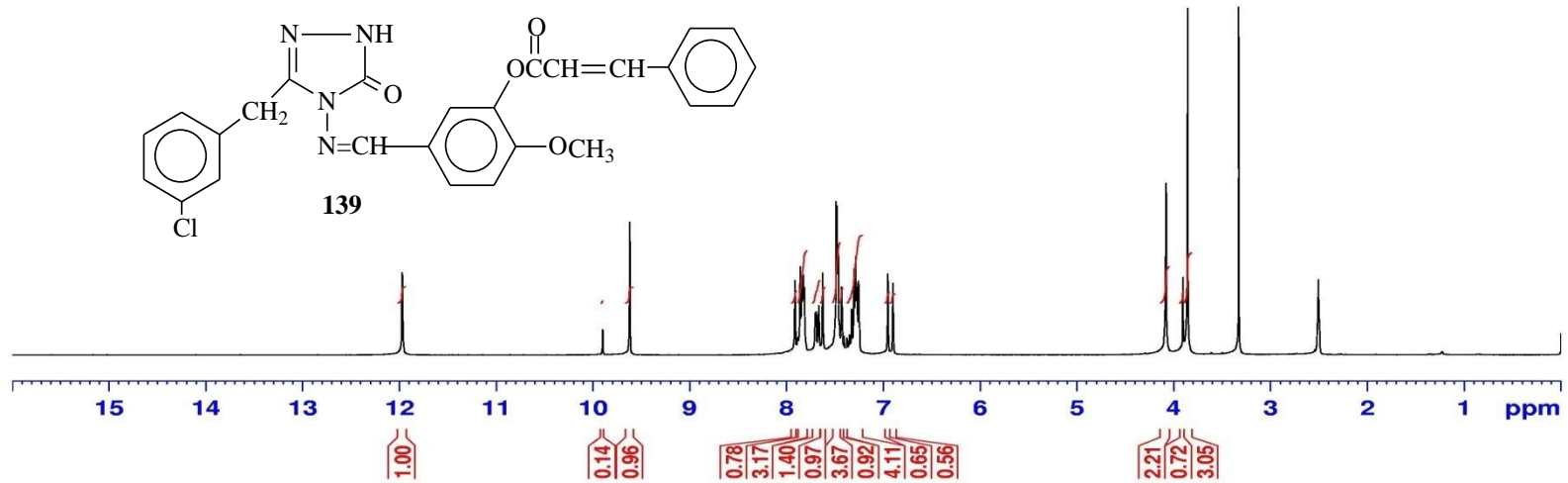
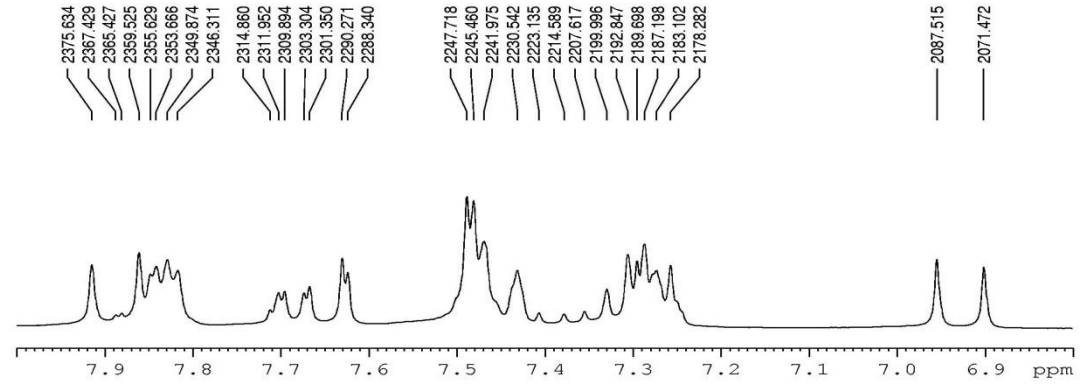
No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	306,00	3,085	
		298,00	3,106	
		294,00	3,073	
		288,00	3,044	
2	Peak	224,00	2,775	



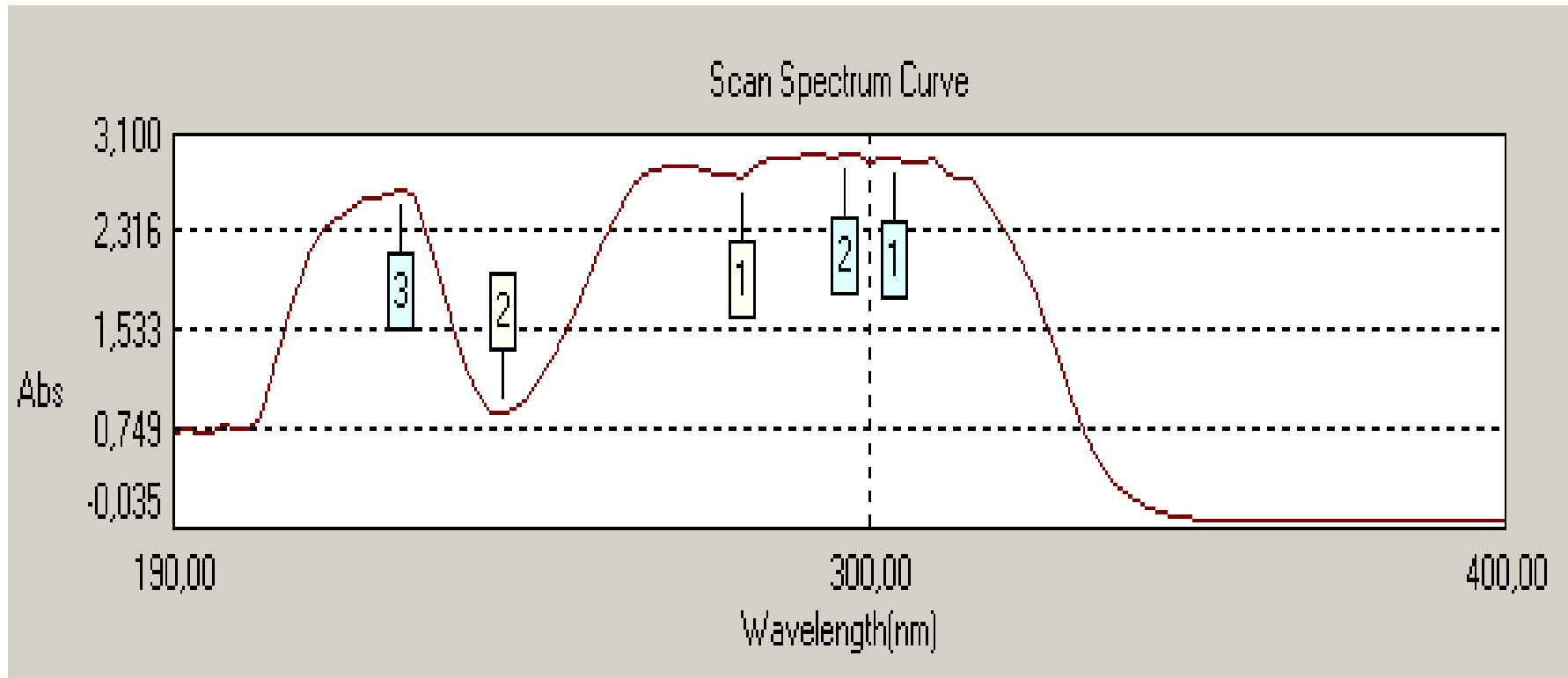
Ek Şekil 22. 138 Bileşiğinin UV Spektrumu



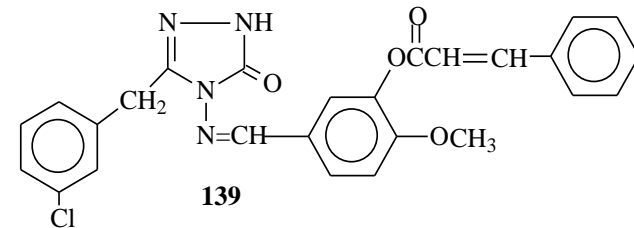
Ek Şekil 23. 139 Bileşiminin IR Spektrumu



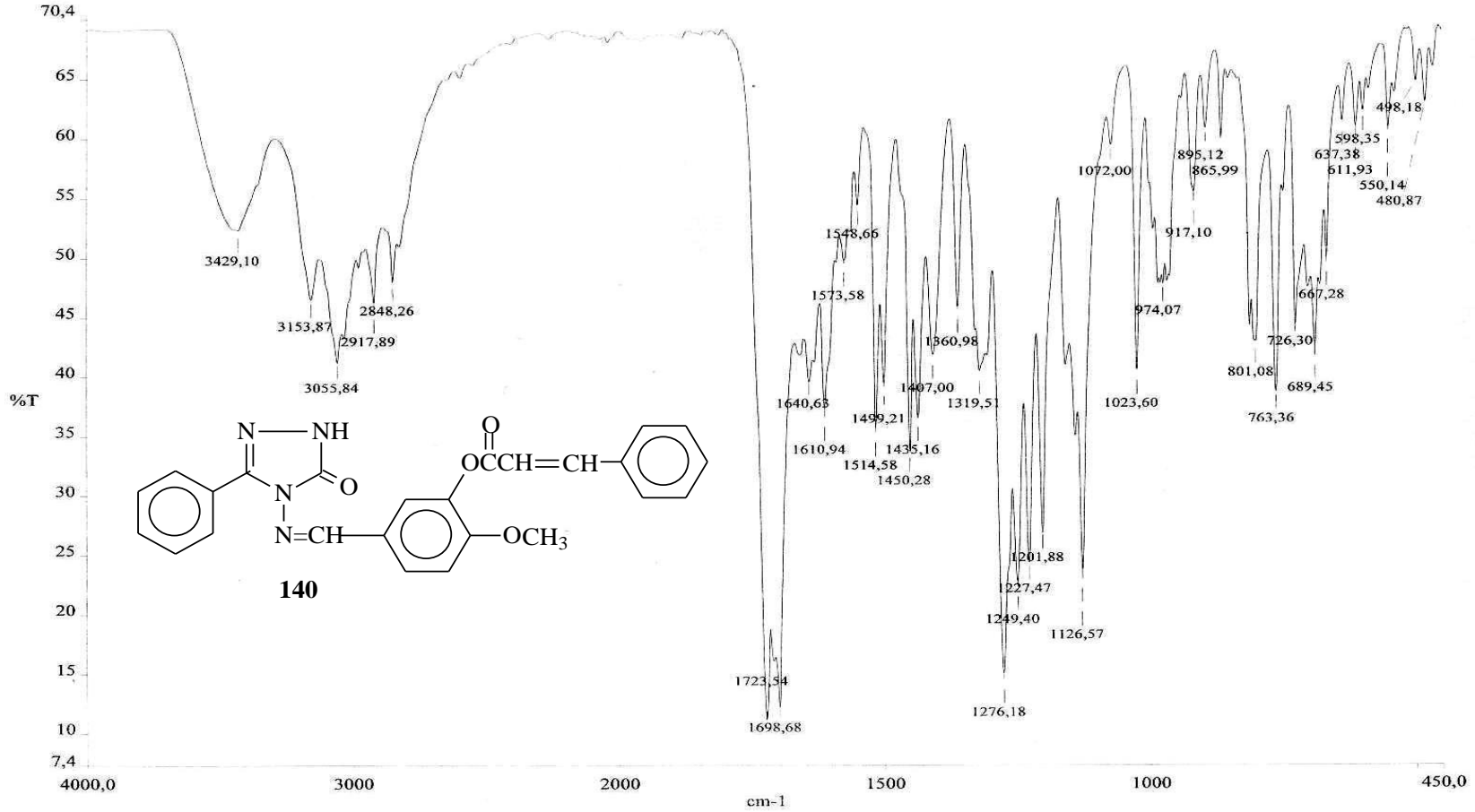
Ek Şekil 24. 139 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
1	Peak	304,00	2,929	
2	Peak	296,00	2,971	
		292,00	2,957	
3	Peak	226,00	2,676	

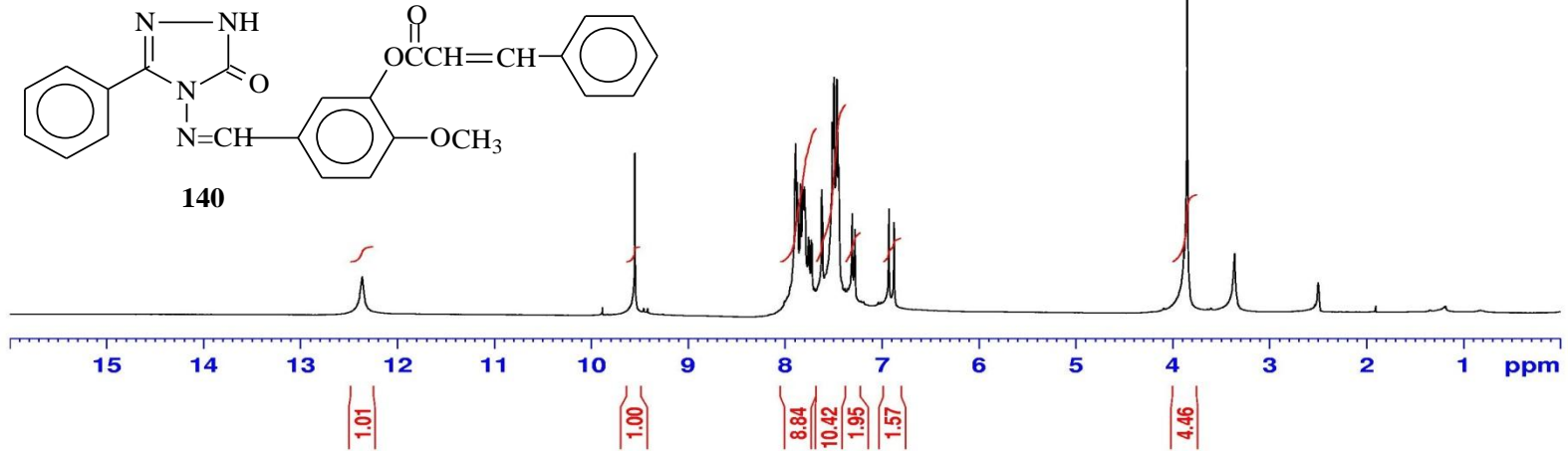
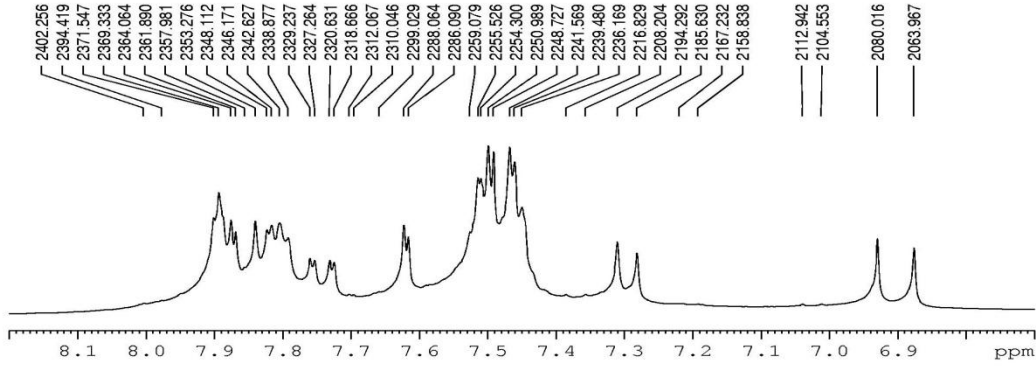


Ek Şekil 25. 139 Bileşiğinin UV Spektrumu

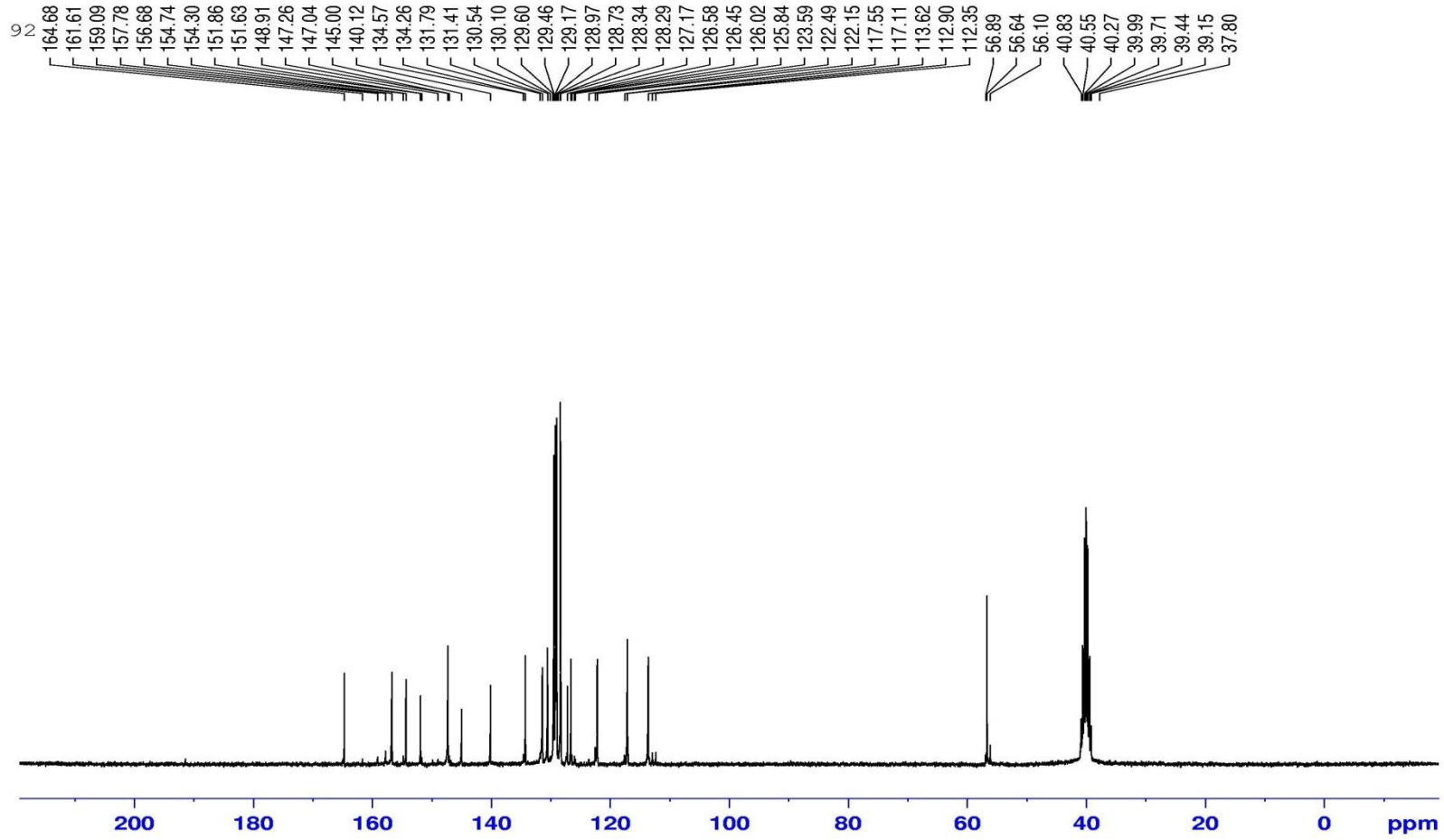


c:\pel_data\karadeniz\iv-322.001

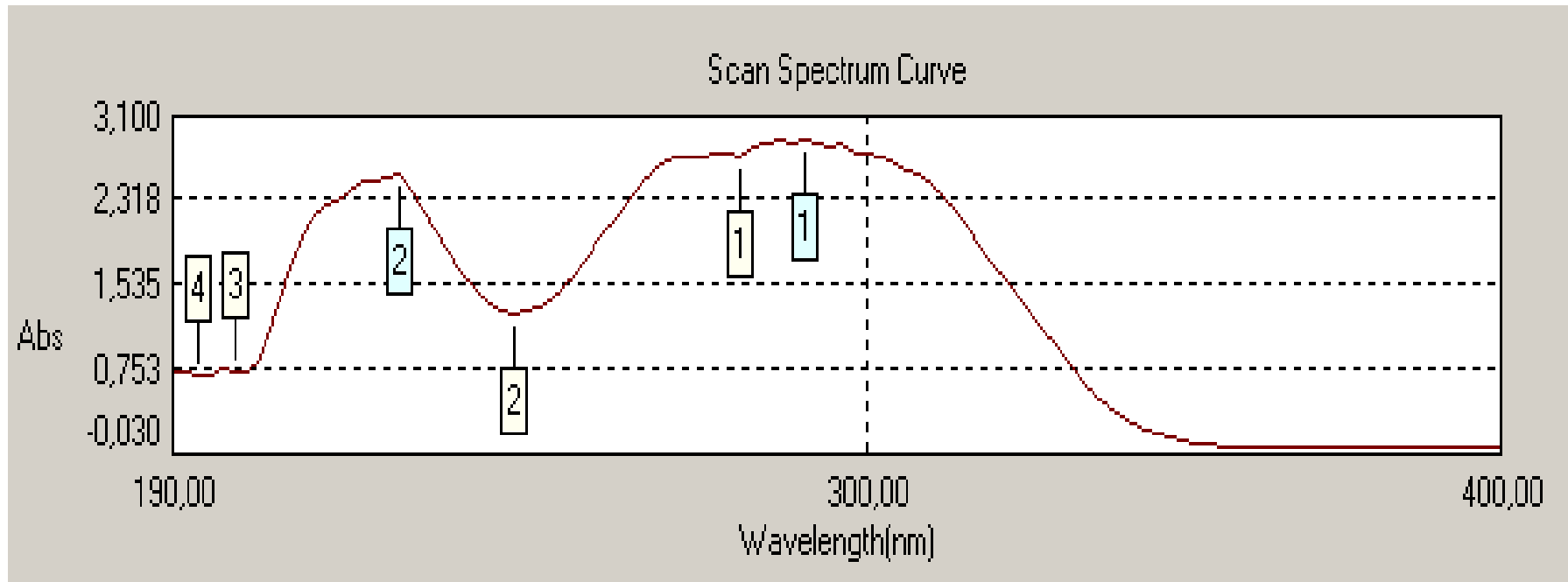
Ek Şekil 26. 140 Bileşğinin IR Spektrumu



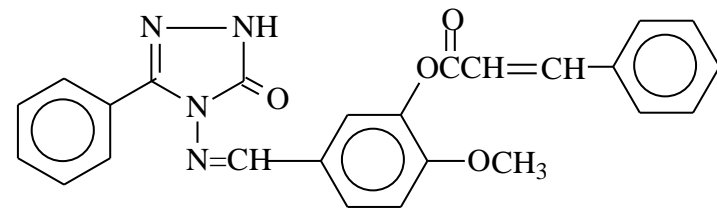
Ek Şekil 27. 140 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Ek Şekil 28. 140 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu



No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs	Comment
		296,00	2,862	
1	Peak	290,00	2,904	
		276,00	2,756	
2	Peak	226,00	2,579	
1	Valley	280,00	2,722	
2	Valley	244,00	1,278	
3	Valley	200,00	0,705	
4	Valley	194,00	0,678	



140

Ek Şekil 29. 140 Bileşiğinin UV Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Feyzi Sinan TOKALI
Doğum Yeri : Kars
Doğum Tarihi : 30.04.1985
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Kars Alpaslan Lisesi 2003
Lisans : Kafkas Üniversitesi 2009

Ulusal Bildirileri

1. 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’ **XXIV. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitapçığı, OP287, Zonguldak, (2010).
2. Kemer, G., Yüksek, H., Tokalı, F.S., Gürsoy Kol, Ö., Manap, S., ‘Bazı Yeni 1-Asetil-3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve İn-vitro Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi’ **XXIV. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitapçığı, OP288, Zonguldak, (2010).
3. Tokalı, F. S., Yüksek, H., ‘Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-substituebenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması’ **XXV. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitapçığı, P123, Erzurum, (2011).

4. Yüksek, H., Yücealtay, Y., Ulaş, G., Sevincek, İ., Gürel, E., Tokalı, F. S., Gürsoy Kol, Ö., 'Bazı 4-[4-etoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması' **XXV. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitapçığı, P122, Erzurum, (2011).