

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

BAZI YENİ  
4-(4-FENİLASETOKSİBENZİLİDENAMİNO)-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-  
TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ANTİOKSİDAN VE ASİTLİK  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

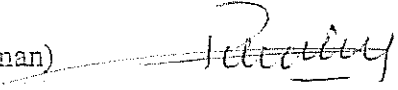
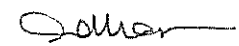
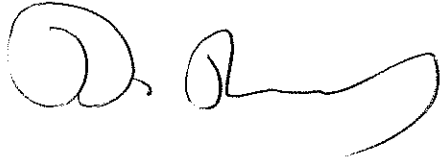
Hanifi GÜL  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

HAZİRAN – 2010  
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Hanifi GÜL'ün Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Bazı Yeni 4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . .birliği . . . . ile kabul edilmiştir.

23.106.12010

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye	: Doç.Dr. Muzaffer ALKAN	
Üye	: Yrd.Doç.Dr. Ali ARSLANTAŞ	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2010 gün ve . . . . / . . . . . sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdullah DOĞAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmada, öncelikle, nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemlerin kullanılması ile 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiş; sonra bu bileşiklerin 4-Formilfenil fenilasetat (4-Fenilasetoksibenzaldehid) ile reaksiyonundan 5'i daha önceden lisans bitirme tezi kapsamında sentezlenmiş olan toplam 9 adet yeni potansiyel biyolojik aktif 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışma kapsamında sentezi yapılan 9 adet yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada ayrıca sentezlenen yeni bileşiklerin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında N-H grubu içeren yeni bileşiklerinin susuz çözücülerde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton, DMSO ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutylamonyumhidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK<sub>a</sub> değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

Çalışmanın planlanması ve yürütülmesi süresince her türlü destek ve yardımını gördüğüm, tez danışmanım, değerli hocam, Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen değerli hocam, Eğitim Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Zafer OCAK'a, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Özlem GÜRSOY KOL'a, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Arş.Gör.Onur AKYILDIRIM'a, Organik Kimya Doktora Öğrencisi Sevda MANAP'a, değerli arkadaşım Hüseyin ŞEN'e, çalışma esnasında yardımlarını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.Ayrıca hayatımın her anında maddi manevî desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Ayrıca, Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde spektrumların alınmasına yardımcı olan bütün değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Kars, Haziran 2010

Hanifi GÜL

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ÖZET .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
EK ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
SEMBOLLER VE KISALTMALAR .....	xii
<b>1. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
1.1. Giriş.....	1
1.2. 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları .....	10
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi.....	34
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler.....	36
1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri.....	37
1.4.2. Oksijen Radikalleri.....	37
1.4.2.1. Singlet Oksijen ( $O_2^{1\Delta}$ ).....	38
1.4.2.2. Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ).....	38
1.4.2.3. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ).....	39
1.4.2.4. Hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ) ve Perhidroksil ( $HO_2^{\cdot}$ ) Radikali.....	40
1.4.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri.....	41
1.4.3.1. Lipit Peroksidasyonu.....	41
1.4.3.2. Protein Oksidasyonu.....	41
1.4.3.3. DNA Oksidasyonu.....	42
1.4.3.4. Karbohidrat Oksidasyonu.....	42
1.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi.....	43
1.4.5. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları.....	44
1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve $pK_a$ Tayini.....	46
1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları .....	47
1.5.2. Organik Çözücüler .....	49
1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi .....	50
1.5.4. Potansiyometri .....	50
1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar .....	51
1.5.4.2. Potansiyometrik Titrasyonlar .....	51
1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile $pK_a$ Tayini .....	51
1.5.6. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları .....	52
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>53</b>
2.1. Sentez.....	53
2.1.1. 4-Fenilasetoksibenzaldehid .....	56
2.1.2. 3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (77).....	57

2.1.3.	3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (78).....	58
2.1.4.	3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (79).....	59
2.1.5.	3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (80).....	60
2.1.6.	3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (81).....	61
2.1.7.	3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (82).....	62
2.1.8.	3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (83).....	63
2.1.9.	3-m-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84).....	64
2.1.10.	3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85).....	65
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi .....	66
2.2.1.	İndirgeme Gücü .....	66
2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	67
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	67
2.3.	Potansiyometrik Titrasyonlar.....	69
2.3.1.	Çalışılan Maddeler.....	69
2.3.2.	Çözücüler .....	69
2.3.3.	Titrantla .....	69
2.3.4.	Cihazlar .....	70
2.3.5.	Hazırlanan Çözeltiler .....	70
2.3.6.	Deneyin Yapılışı .....	70
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b> .....	71
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR ve UV Spektrum Verileri .....	71
3.2.	Antioksidan İncelemeleri .....	72
3.2.1	İndirgeme Gücü .....	72
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	73
3.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi .....	73
3.3.	Potansiyometrik Titrasyon .....	74
<b>4.</b>	<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b> .....	93
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması.....	93
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	94
4.2.1.	İndirgeme Gücü .....	94
4.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi .....	94
4.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi .....	95
4.3.	Potansiyometrik Titrasyon .....	95
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b> .....	101
<b>6.</b>	<b>EKLER</b> .....	112
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	.....	150

## ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehydin fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 4-formilfenil fenilasetat (4-fenilasetoksibenzaldehyd) ile reaksiyonları incelenerek 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orijinal bölümünde, ikinci olarak sentezlenen 9 yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin beş farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton, dimetil sulfoksit ve N,N-dimetilformamid) TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki HNP ve pK<sub>a</sub> değerleri bulunmuştur.

Çalışmada son olarak, sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

**2010, 161 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, sentez, Schiff bazı, antioksidan, pK<sub>a</sub>, potansiyometrik titrasyon

## SUMMARY

In this study, firstly nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, the reaction of these compounds with 4-formylphenyl acetate (4-phenylacetoxybenzaldehyde) which were obtained the reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with phenylacetyl chloride, were investigated and nine novel 3-alkyl(aryl)-4-(4-phenylacetoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In order to identify the nine new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and UV were used.

The second original part of this study, synthesized nine new -alkyl(aryl)-4-(4-phenylacetoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were titrated potentiometrically with TBAH in five non-aqueous solvents and HNP and  $\text{pK}_a$  values were determined by main of half neutralization method.

Finally, antioxidant properties of synthesized new compounds were investigated and conclusions obtained were discussed.

**2010, 161pages**

**Key Words:** 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, synthesis, Schiff base, antioxidant,  $\text{pK}_a$ , potentiometric titration

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 3.1.	3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>77</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikler .....	76
Şekil 3.2.	3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>78</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butilalkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile titrasyon grafiği .....	78
Şekil 3.3.	3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>79</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butilalkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile titrasyon grafiği .....	80
Şekil 3.4.	3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>80</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri .....	82
Şekil 3.5.	3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>81</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri .....	84
Şekil 3.6.	3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>82</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri .....	86
Şekil 3.7.	3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>83</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri .....	88
Şekil 3.8.	3-m-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>84</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri .....	90
Şekil 3.9.	3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>85</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri .....	92
Şekil 4.1.	77, 79 ve 80 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler .....	94
Şekil 4.2.	<b>76</b> Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri...	95
Şekil 4.3.	<b>77-85</b> Bileşiklerinin $pK_a$ Değerlerinin Dielektrik ve Otoprotoliz Sabitlerine Göre Değişim Grafikleri.....	100



## EK ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa No

Ek Şekil 1.	75 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	113
Ek Şekil 2.	77 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	114
Ek Şekil 3.	77 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	115
Ek Şekil 4.	77 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	116
Ek Şekil 5.	77 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	117
Ek Şekil 6.	78 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	118
Ek Şekil 7.	78 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	119
Ek Şekil 8.	78 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	120
Ek Şekil 9.	78 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	121
Ek Şekil 10.	79 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	122
Ek Şekil 11.	79 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	123
Ek Şekil 12.	79 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	124
Ek Şekil 13.	79 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	125
Ek Şekil 14.	80 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	126
Ek Şekil 15.	80 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	127
Ek Şekil 16.	80 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	128
Ek Şekil 17.	80 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	129
Ek Şekil 18.	81 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	130
Ek Şekil 19.	81 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	131
Ek Şekil 20.	81 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	132
Ek Şekil 21.	81 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	133
Ek Şekil 22.	82 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	134
Ek Şekil 23.	82 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	135
Ek Şekil 24.	82 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	136
Ek Şekil 25.	82 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	137
Ek Şekil 26.	83 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	138
Ek Şekil 27.	83 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	139
Ek Şekil 28.	83 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	140
Ek Şekil 29.	83 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	141
Ek Şekil 30.	84 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	142
Ek Şekil 31.	84 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	143
Ek Şekil 32.	84 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	144
Ek Şekil 33.	84 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	145
Ek Şekil 34.	85 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	146
Ek Şekil 35.	85 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	147
Ek Şekil 36.	85 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu.....	148
Ek Şekil 37.	85 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	149

## TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1.	2
Formüller Tablosu.....	15
Tablo 1.2.	16
<b>11</b> Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri.....	16
Tablo 1.3.	
<b>13</b> Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri .....	
Tablo 1.4.	38
Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar .....	44
Tablo 1.5.	66
Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler .....	66
Tablo 2.1.	67
İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları .....	67
Tablo 2.2.	68
Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları..	68
Tablo 2.3.	72
Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	72
Tablo 3.1.	
<b>77-85</b> Bileşiklerin İndirgeme Gücü.....	
Tablo 3.2.	73
<b>77-85</b> Bileşiklerinin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri .....	73
Tablo 3.3.	74
<b>76</b> Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri .....	74
Tablo 3.4.	
3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-5-on ( <b>77</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları .....	75
Tablo 3.5.	
3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-5-on ( <b>78</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M 'lık çözeltisinin 0,05 N TBAH ile titrasyon sonuçları .....	77
Tablo 3.6.	
3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-5-on ( <b>79</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M 'lık çözeltisinin 0,05 N TBAH ile titrasyon sonuçları .....	79
Tablo 3.7.	
3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro -1H-1,2,4- triazol-5on ( <b>80</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları .....	81
Tablo 3.8.	
3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro - 1H-1,2,4-triazol-5on ( <b>81</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N- dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları.....	83
Tablo 3.9.	
3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro - 1H-1,2,4-triazol-5on ( <b>82</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N- dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları .....	85
Tablo 3.10.	
3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H- 1,2,4-triazol-5-on ( <b>83</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N- dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları .....	87

Tablo 3.11.	3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>85</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları .....	89
Tablo 3.12.	3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ( <b>85</b> ) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki $10^{-3}$ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları.....	91
Tablo 4.1.	<b>77-85</b> Bileşiklerinin İzopropil Alkoldeki Yarı Nötralizasyon potansiyel leri ve Karşın olan pKa Değerleri.....	97

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
$\delta$	: Kimyasal kayma (ppm)
$\epsilon$	: Molar absorbtivite katsayısı
$\lambda$	: Dalga boyu (nm)
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
PUFA	: Poliansatüre yağ asitleri
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotidin indirgenmiş hali
PMS	: Fenazin metosülfat
NBT	: Nitro blue tetrazolyum
ABTS	: 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit)
BHT	: Butillenmiş hidroksi toluen
BHA	: Butillenmiş 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

“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 İncelenmesi” başlıklı bu tez kapsamında öncelikle, çalışmanın orjinal bölümündeki yeni bileşiklerin sentezi için gerekli olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

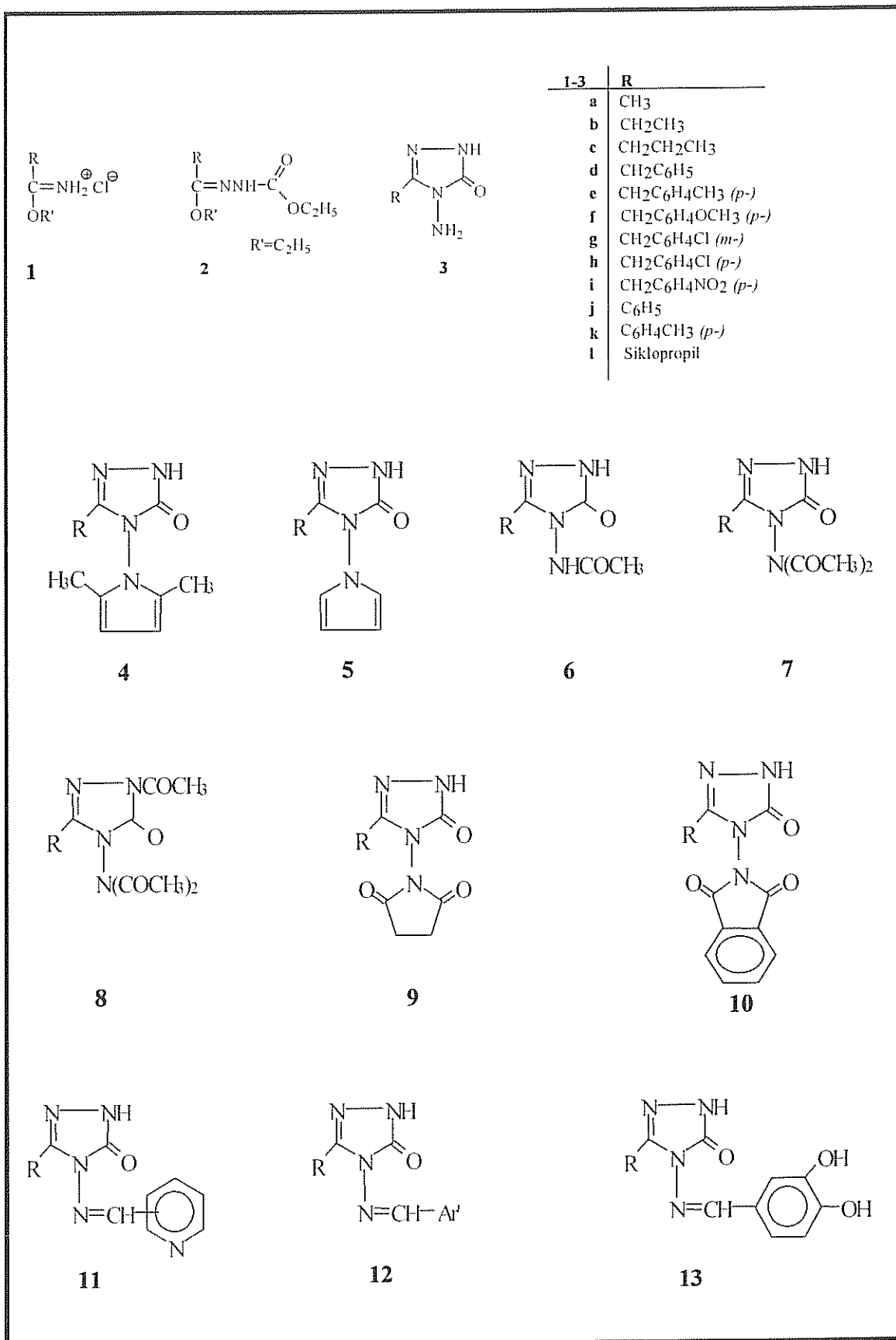
Bu amaçla, ilk olarak literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanmasıyla 9 adet imino ester hidroklörür bileşiği elde edilmiş ve bunların etil karbazat ile soğukta ve mutlak etanollü ortamda muamelesinden 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği sentezlenmiştir. Bu bölümde son olarak bu bileşiklerin kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan çalışma için gerekli olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

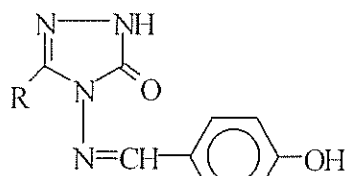
Çalışmanın orjinal bölümünde sentezlenen 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 4-formilfenil fenilasetat (4-fenilasetoksibenzaldehid) ile reaksiyonları incelenerek 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra sentezlenen 9 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orjinal bölümünde ikinci olarak, sentezlenen 9 adet 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin beş farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, N,N-dimetilformamid, DMSO ve aseton), tetrabutil amonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu kullanılarak yarı nötralizasyon potansiyelleri ve buna karşın olan pK<sub>a</sub> değerleri her bir bileşik için her bir çözücüde tayin edilmiş ve sonuçlar tartışılmıştır. Çalışmanın orijinal bölümünde son olarak sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır.

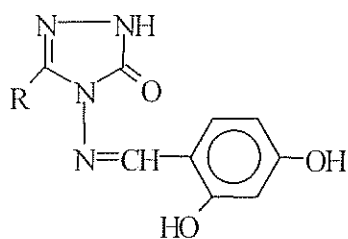
Çalışma ile literatürde kayıtlı bazı bileşiklerin ve çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri Tablo 1.1’de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

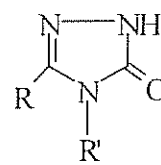




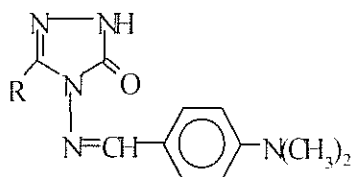
14



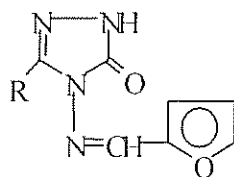
15



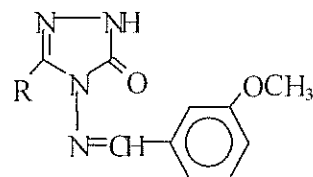
16



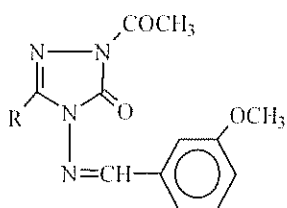
17



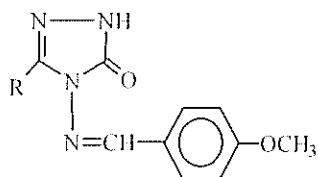
18



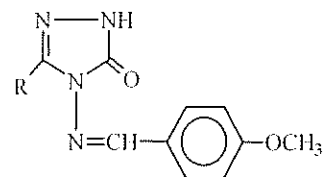
19



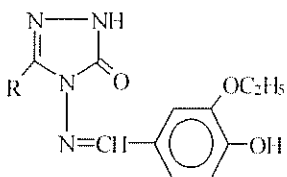
20



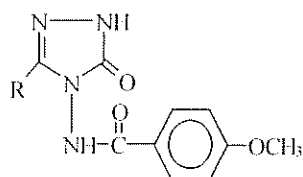
21



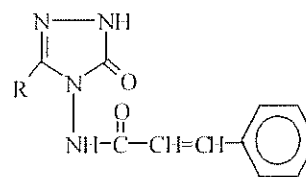
22



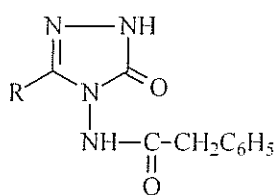
23



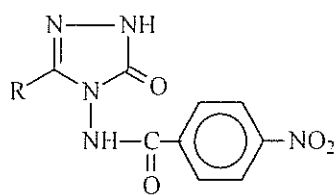
24



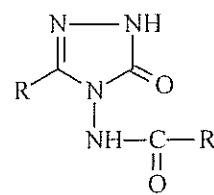
25



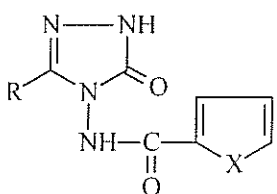
26



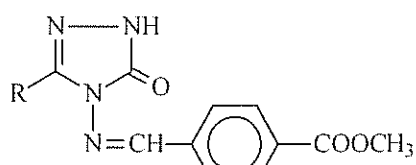
27



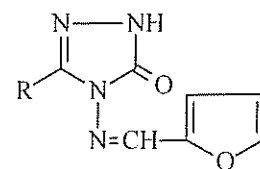
28



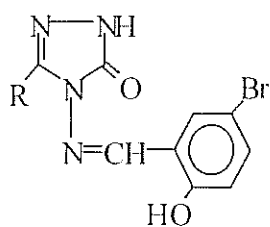
29



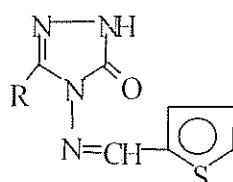
30



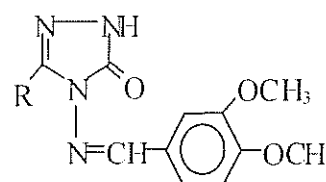
31



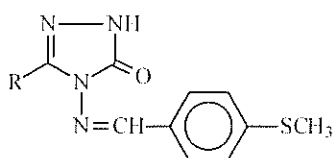
32



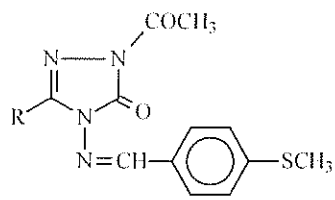
33



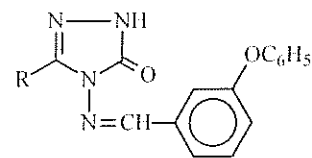
34



35

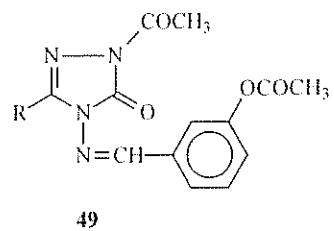
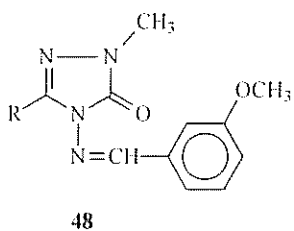
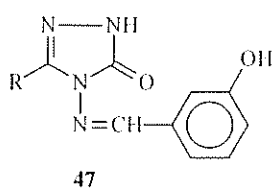
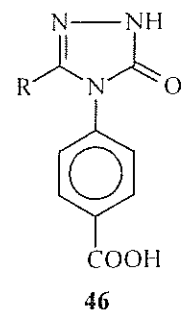
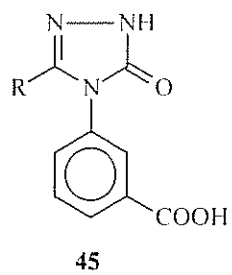
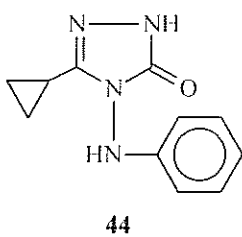
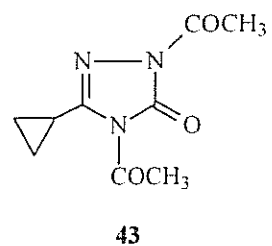
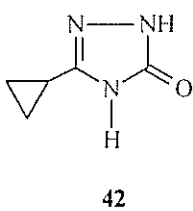
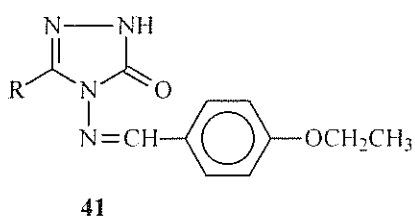
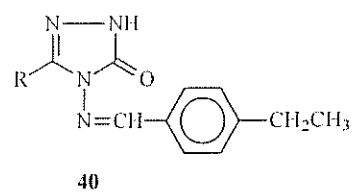
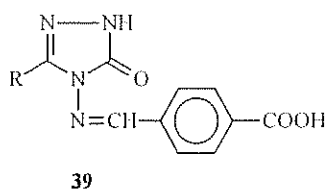
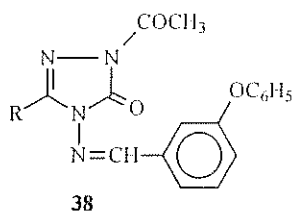


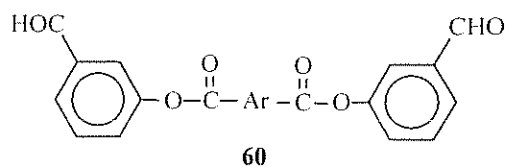
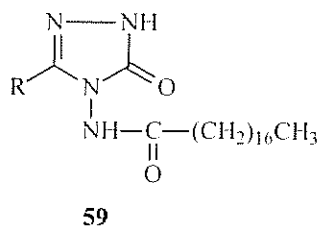
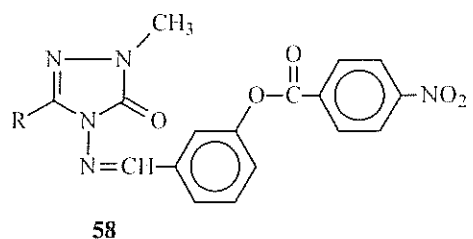
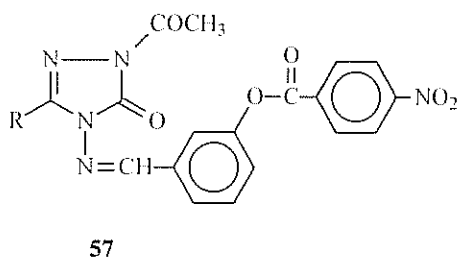
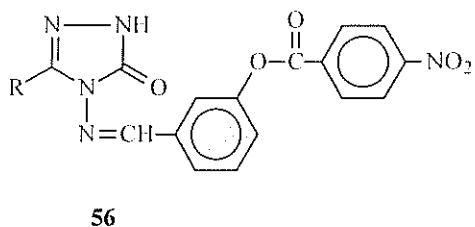
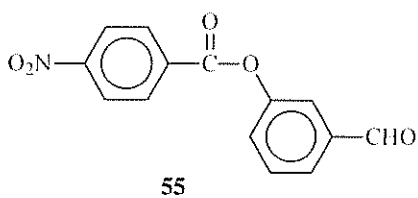
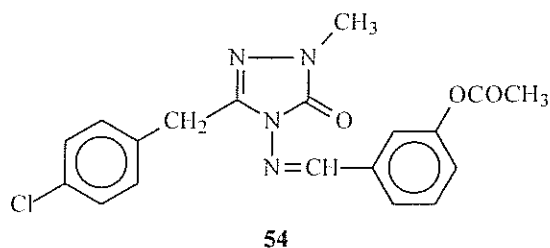
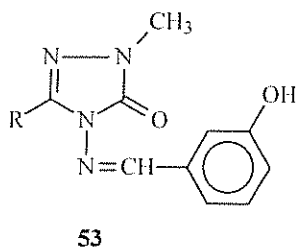
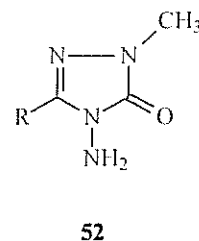
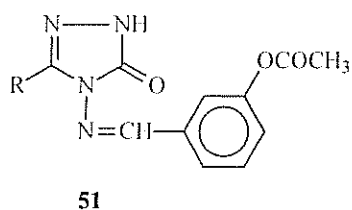
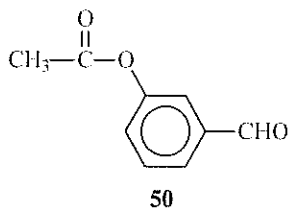
36

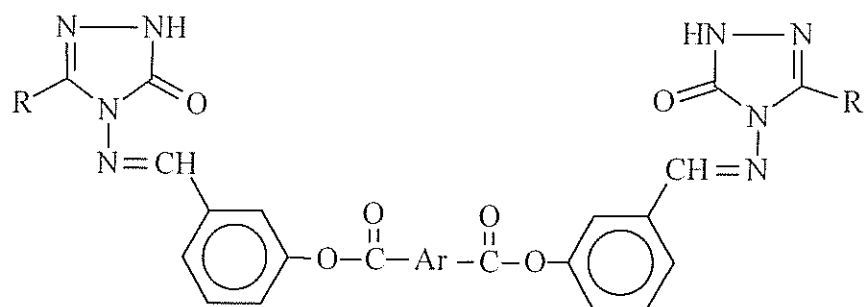


37

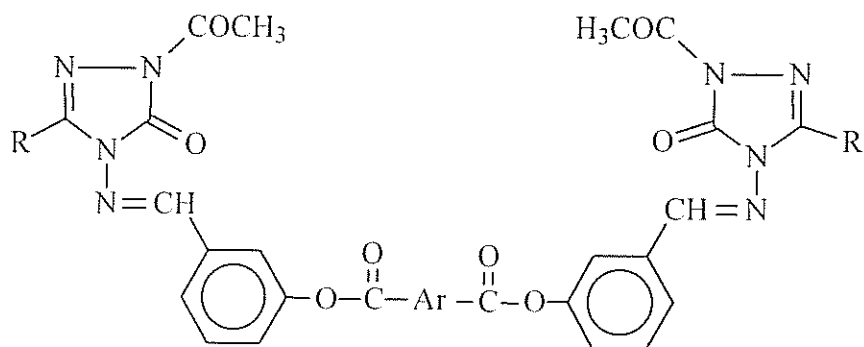




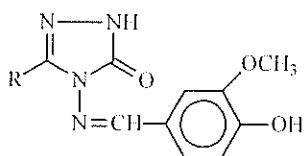




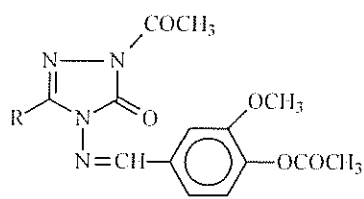
61



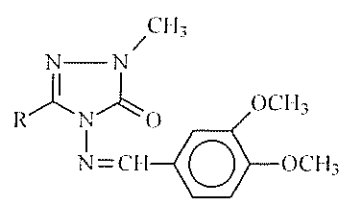
62



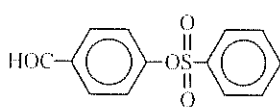
63



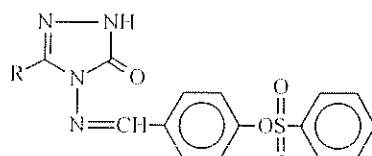
64



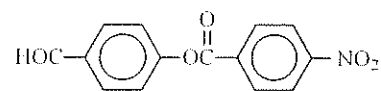
65



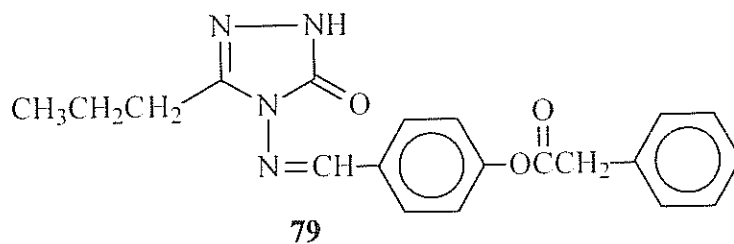
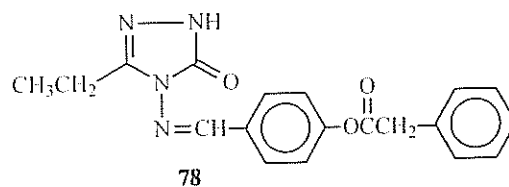
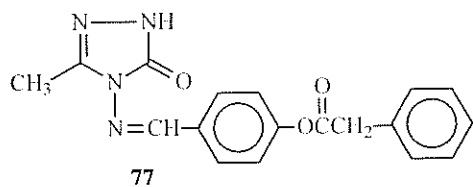
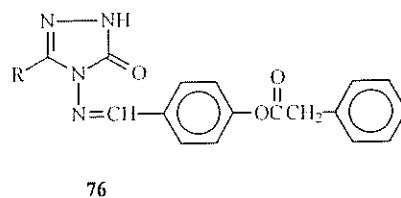
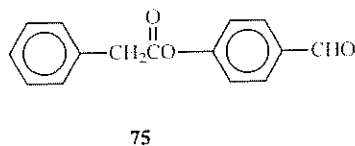
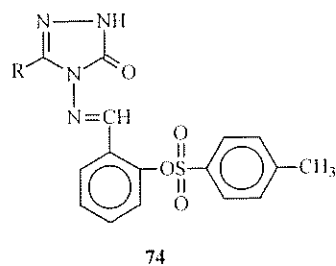
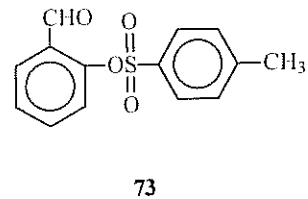
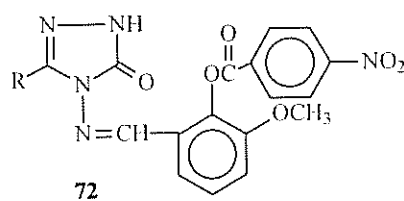
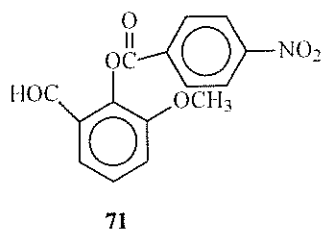
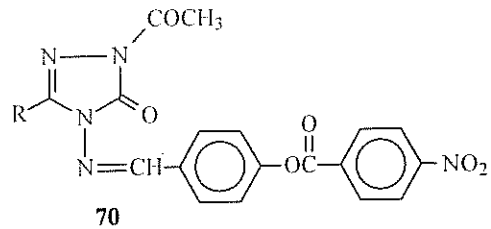
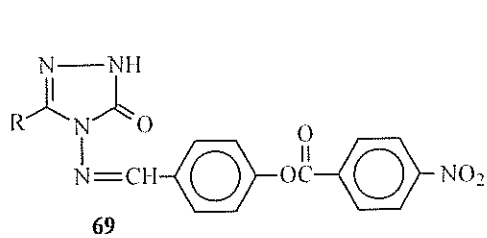
66

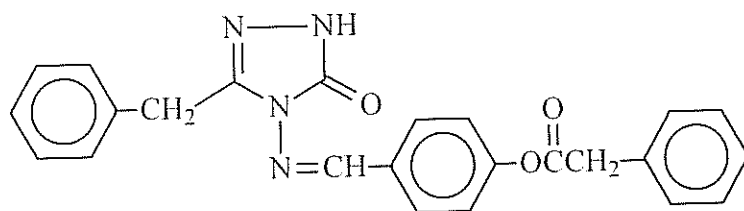


67

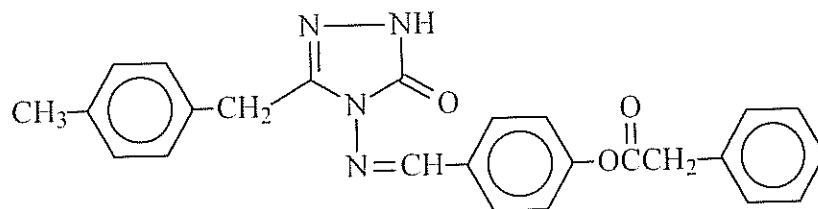


68

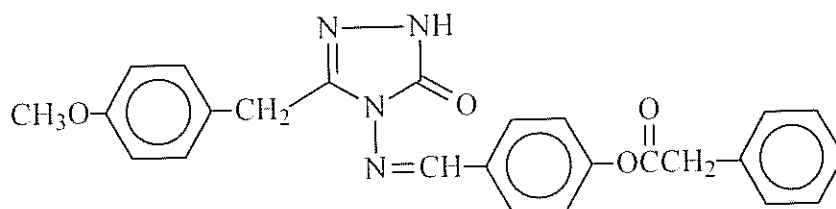




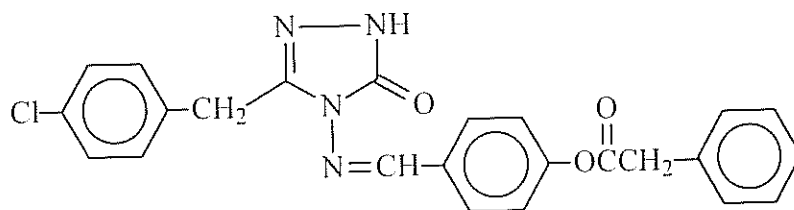
80



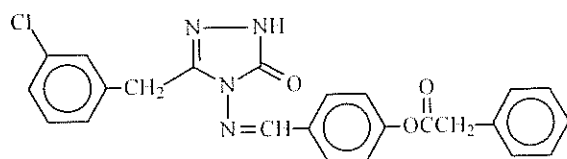
81



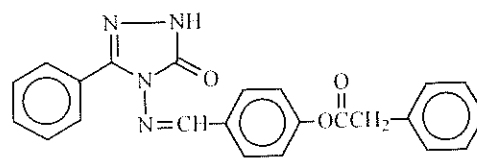
82



83



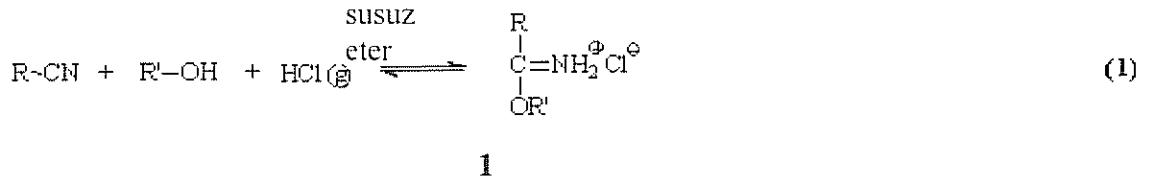
84



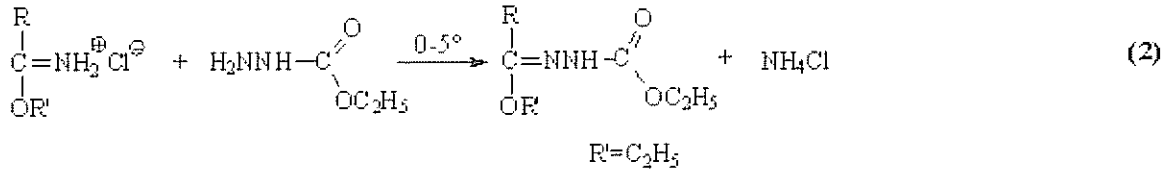
85

## 1.2. 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bu Bileşiklerin Bazı Reaksiyonları

Son yıllarda potansiyel biyolojik aktif birçok türevi elde edilen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3**) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler bilinmekle beraber en uygun ve kullanışlı yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, Pinner Metodu'na [1] göre nitrillerin bir susuz alkol ile eter gibi susuz bir çözücü içinde HCl gazı ile soğukta muamelesinden iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) (**1**) elde edilir (Denklem 1).

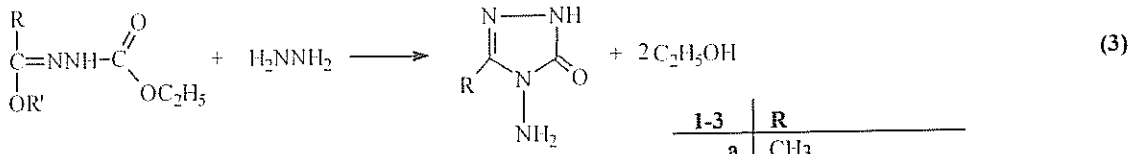


İminoester hidroklorürlerin (**1**) soğukta mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonların (**2**) kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (**3**) sentezlenmiştir (Denklem 2 ve 3) [1-5].



**1**

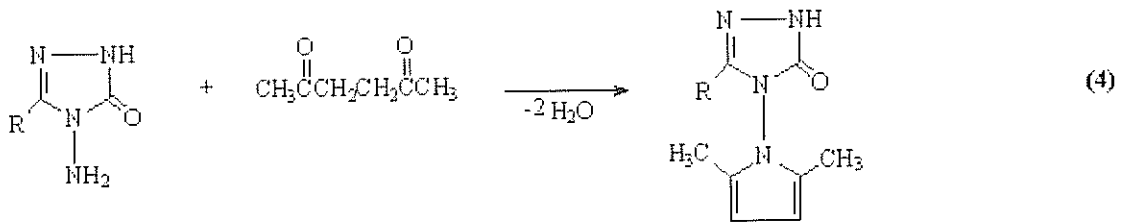
**2**

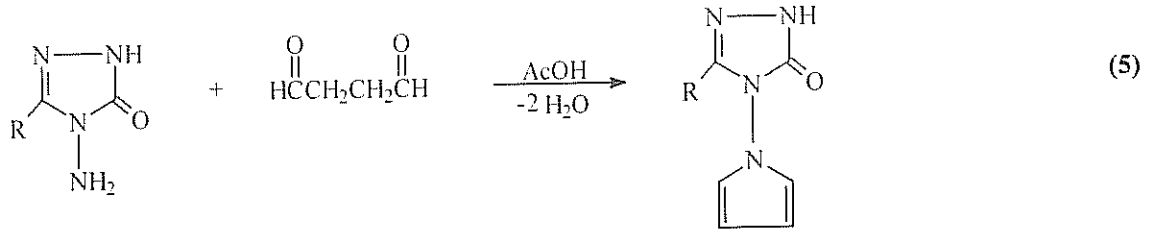


1-3	R
a	CH <sub>3</sub>
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
c	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
d	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
e	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
f	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
g	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <i>m</i> -)
h	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <i>p</i> -)
i	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ( <i>p</i> -)
j	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
k	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
l	Siklopropil

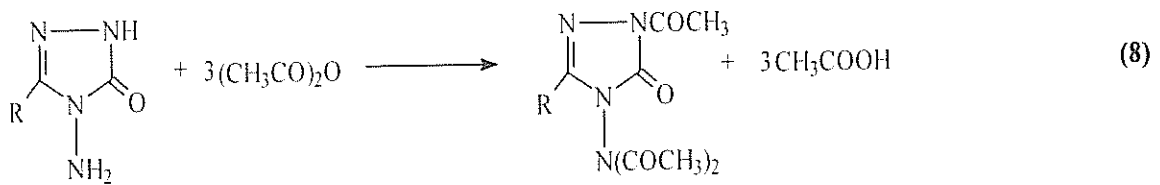
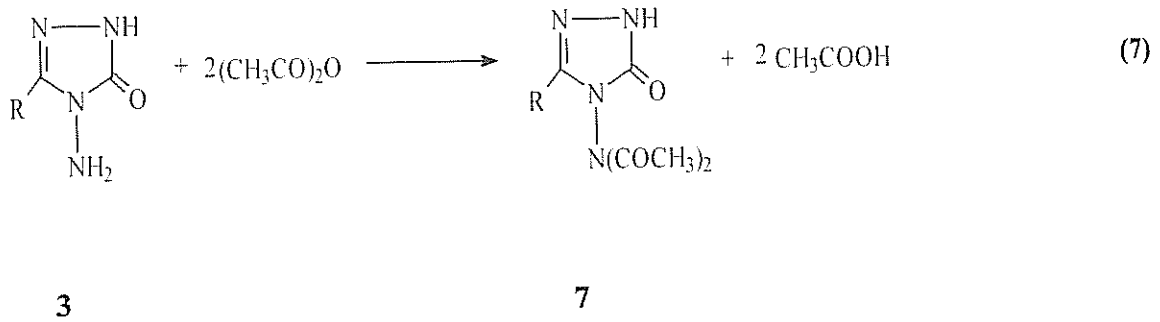
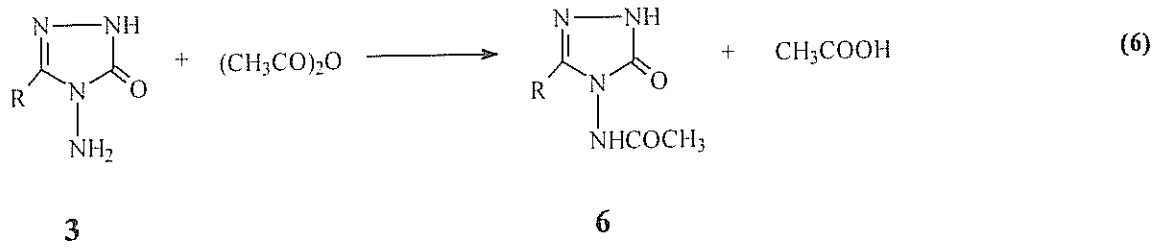
3 Tipi bileşiklerin 1990 yılına kadar çok az reaksiyonu incelenmekle beraber son 18 yılda birçok ilginç reaksiyonu denenmiş ve elde edilen bileşiklerin bazı özellikleri incelenmiştir.

3 Bileşiklerinin asetonil aseton ile suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile kaynar asetik asid içindeki reaksiyonundan N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan 3-alkil(aril)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onlar (4) ve 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onlar (5) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerinin yanında kütle spektrumları ile N-asetillendirme ve N-alkillendirme reaksiyonları incelenmiştir (Denklem 4 ve 5) [6-9].



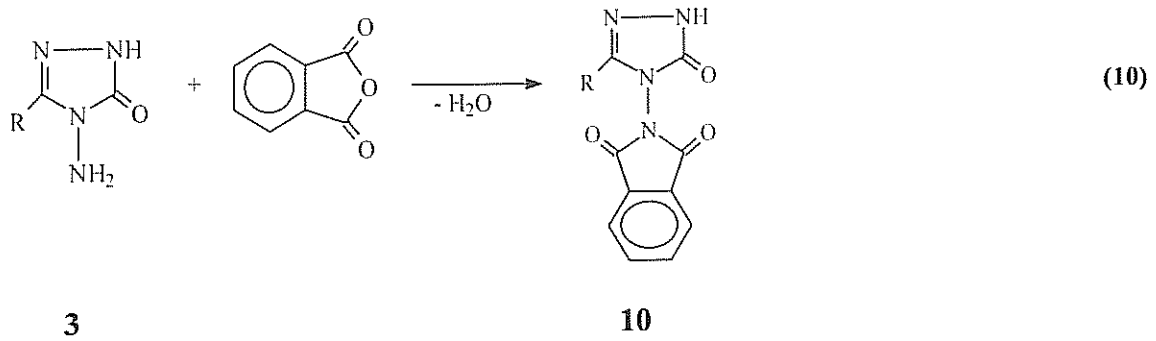
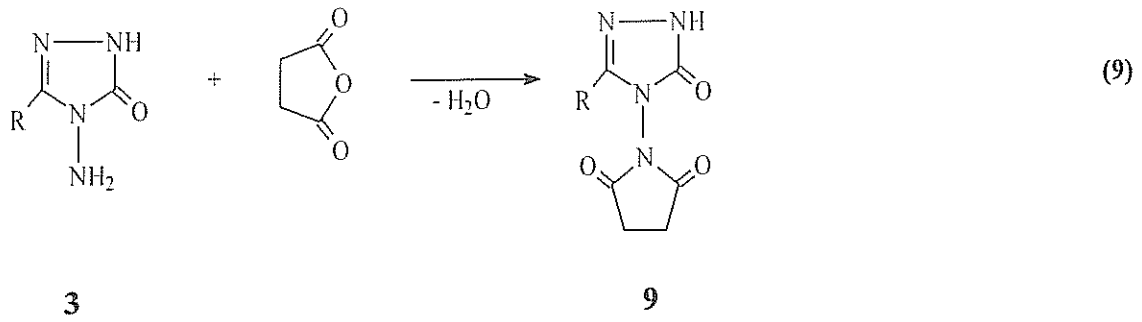


Bir başka reaksiyonda **3** tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile farklı sıcaklık koşullarındaki reaksiyonu mono- (**6**), di- (**7**) ve triasetil (**8**) türevlerini vermiştir (Denklem 6-8) [5].



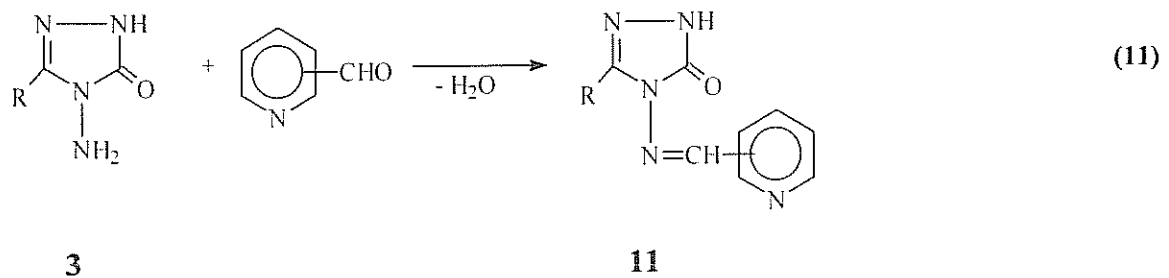
**3** Tipi bileşiklerin diğer bir ilginç reaksiyonlar serisi birer dikarboksilli asid anhidridleri olan suksinik anhidrid, fitalik anhidrid gibi bazı anhidridler ile reaksiyonları olup, **9** ve **10** tipi N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler elde edilmiştir (Denklem 9 ve 10) [10-13].



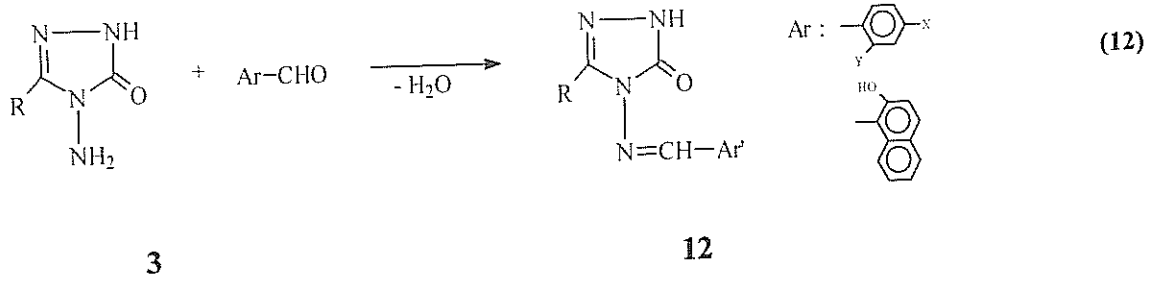


Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff Bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH<sub>2</sub> grubu içeren **3** tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle muamelesinden karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiştir [14, 15].

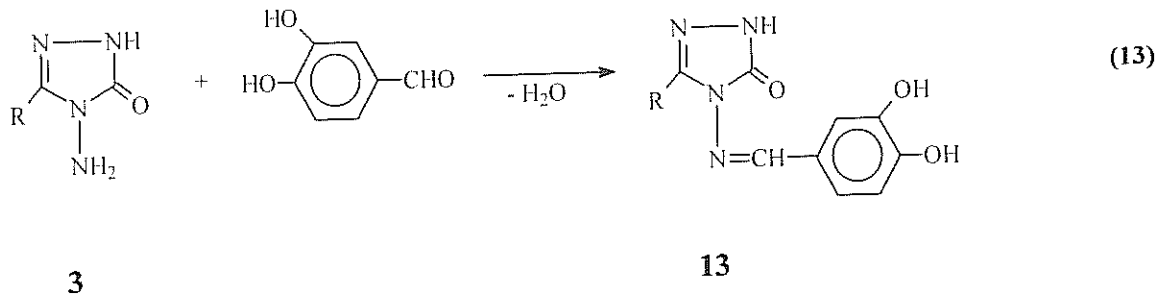
Nitekim, **3** tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden **11** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 11) [16].

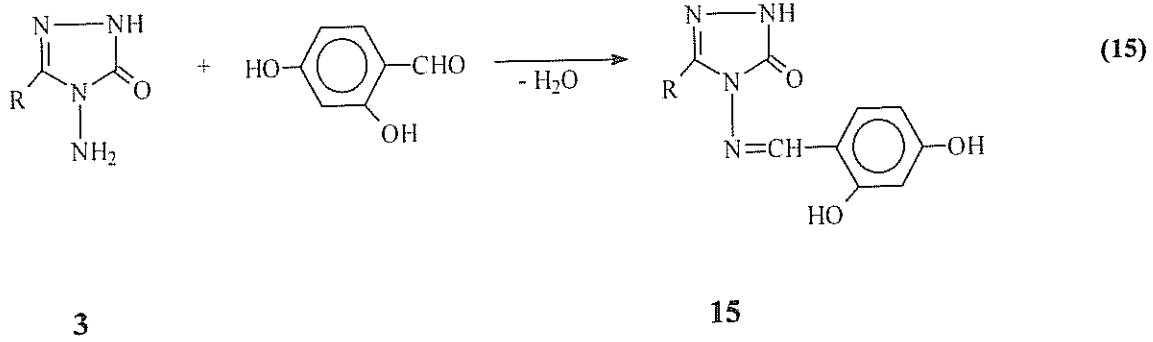
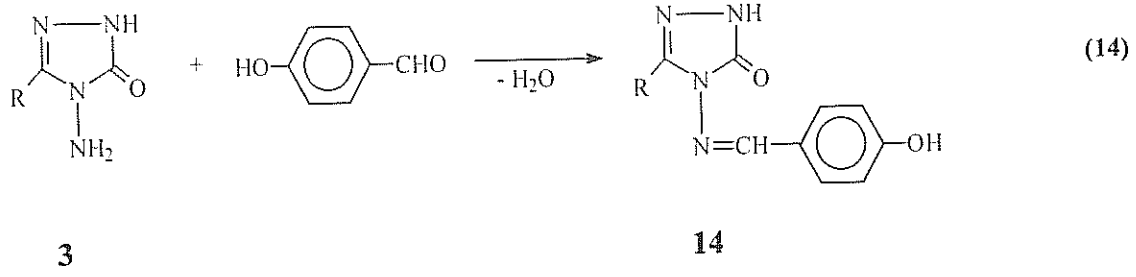


Bir başka çalışmada, **3** bileşiklerinin bazı aromatik aldehydler ile reaksiyonundan **12** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin Anti-kanser ve Anti-HIV aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 12) [17].



Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda **3** tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden **13** tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik yöntemle  $pK_a$  değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiş; diğerinde 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan **14** tipi bileşiklerin TBAH ile potansiyometrik olarak susuz ortam titrasyonları incelenerek  $pK_a$  değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Son olarak **3** tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **15** tipi bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 13-15) [18-21].





**13** Bileşiklerinin asetik asitte belli konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinde iki farklı yöntemle antioksidan özellikleri belirlenmiştir. Daha kaba bilgi veren ilk yöntemde TLC tabaka üzerinde floresan sönme zamanları takip edilmiştir. Sönme zamanının uzun olması antioksidan karakterinin yüksek olduğunu göstermektedir. İkinci ve daha duyarlı sonuç veren yöntemde ise DPPH radikal temizleme aktivitesi ölçülmüştür. Daha düşük konsantrasyondaki nümunenin % 50 inhibisyon sağlaması aktivitenin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. **13** Bileşikleri için bulunan test sonuçları aşağıda tablo halinde verilmiş olup R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (*p*-) ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> bileşiklerinin yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir [19].

**Tablo 1.2. 11 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri**

R	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> - <i>p</i>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>p</i>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> - <i>p</i>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Siklopropil
DPPH (IC <sub>50</sub> ,mg/mL)	0.025	0.026	-	0.026	0.05	0.499	0.05
TLC (dakika)	540	265	315	300	1140	960	420

IC<sub>50</sub>. Radikal oluşumunu ya da mevcut radikali % 50 oranında azaltan mg/ml cinsinden numune konsantrasyonu.

**Tablo 1.3. 13 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri**

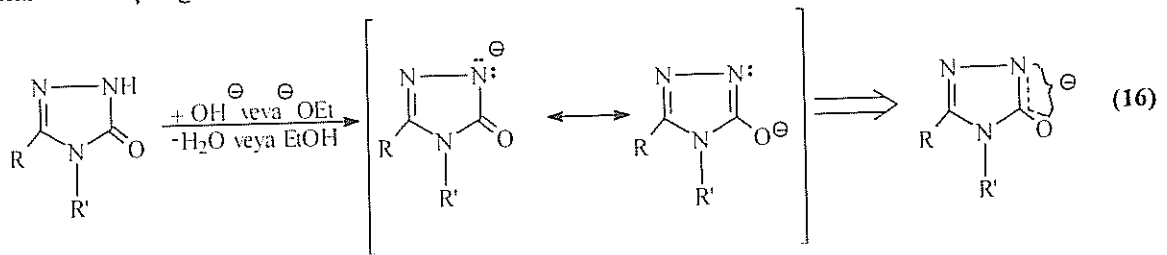
R	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl- <i>p</i>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
DPPH (IC <sub>50</sub> ,mg/mL)	0.025	0.026	-	0.026	0.05	0.499
TLC (dakika)	540	265	315	300	1140	960

IC<sub>50</sub>. Radikal oluşumunu ya da mevcut radikali % 50 oranında azaltan mg/ml cinsinden numune konsantrasyonu

**15** Bileşiklerinden de R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (*p*-) bileşikleri yüksek antioksidan aktivite göstermiştir [20].

Bilindiği üzere, protonasyon sabitlerinin bilinmesi biyolojik sistemlerdeki çeşitli olayların aydınlatılabilmesi için gerekli olması yanında organik, fizikokimya ve özellikle analitik kimya yönünden oldukça önem arz etmektedir. Bir maddenin protonasyon sabitinden yararlanarak herhangi bir pH değeri için iyonlaşma yüzdesi hesaplanabilir. Ayrıca, protonasyon sabitlerinden yapı aydınlatılmasında yararlanılabilir. Bu amaçla deneysel ve teorik pK<sub>a</sub> değerleri mukayese edilir. Ayrıca, metal-kompleks dengesi yönünden de önemlidir [22].

**3** Tipi bileşiklerin türevlerindeki 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik karakter taşıdığı bilinmektedir (Denklem 16) [8].



**16**

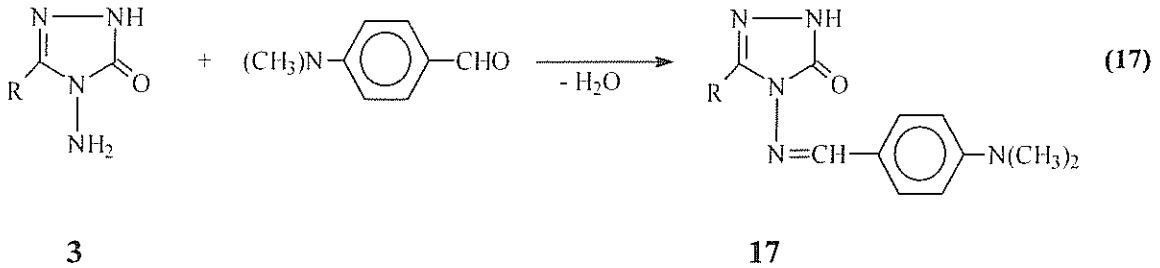
XX. Yüzyılın başından itibaren potansiyometrik teknikler titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Titrimetri, yüksek hassasiyeti, kolay ve kullanışlı bir yöntem olması nedeniyle büyük ölçüde tercih edilmektedir [23].

Genelde ideal bir çözücü yoktur. Ancak, su ideal çözücü özelliklerine oldukça yakındır. Suda çözünürlüğü çok az olan veya suda titre edilemeyecek kadar zayıf asidik veya bazik bileşiklerin susuz ortamda asidik ve bazik özellikleri tespit edilebilir [24]. Susuz ortam titrasyonlarında uygun çözücü seçimi önemlidir [25].

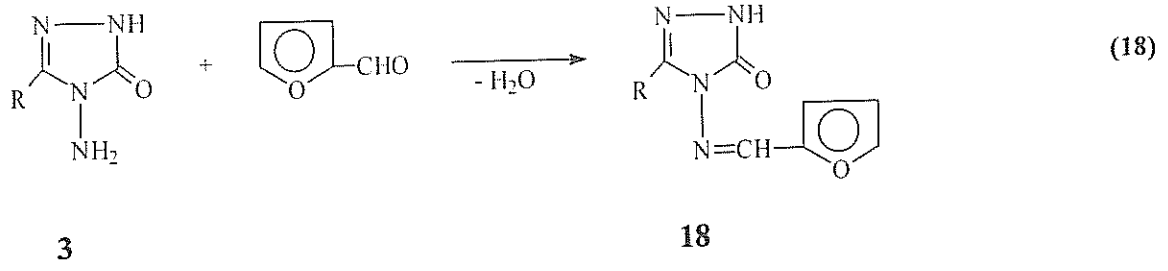
Bazı 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz çözücülerde potansiyometrik titrasyonları incelenerek  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir [26,27]. Yakın zamanda, yapılan bir çalışmada **3** bileşiklerinin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **17** tipi yeni bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak tetrabutylamonyum hidroksit ile titrasyonları yapılarak titrasyon grafikleri (mV-TBAH'ın ml hacmi) çizilerek yarı-nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri hesaplanmıştır (Denklem 17) [28].

Bilindiği üzere zayıf asitlerin  $pH$ 'ı :

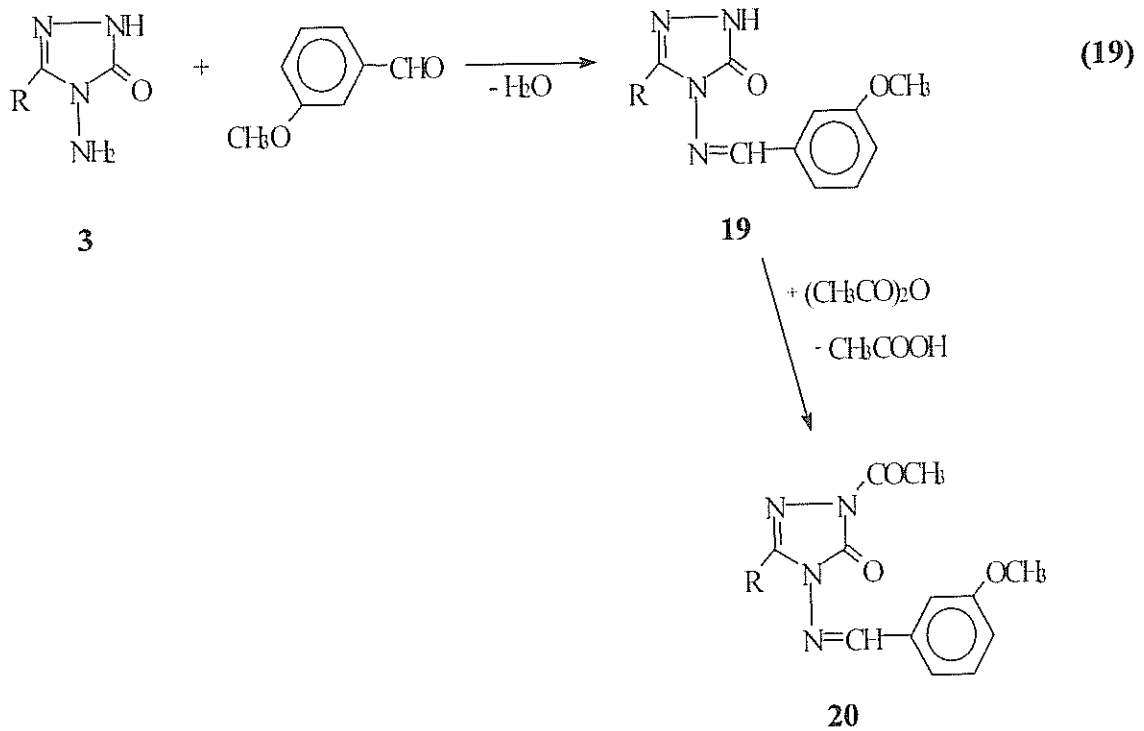
$pH = pK_a + \log [A^-] / [HA]$  formülü ile bulunabilir. Yarı-nötralizasyon noktasında  $[A^-] = [HA]$  olacağından  $pH = pK_a$  olur. Çalışmada bileşiklerin  $pK_a$  değerleri çözücü ve yapıya bağlı olarak 12.44-17.63 arasında bulunmuştur.

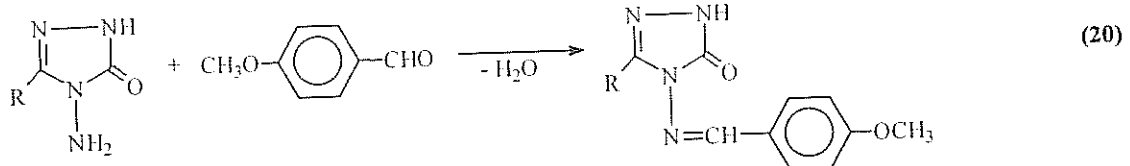


Benzer nitelikteki bir çalışmada, **3** bileşiklerinin furfural ile reaksiyonu incelenmiş ve elde edilen **18** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (asetonitril, metil alkol, izopropil alkol ve tert-butil alkol) potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri hesaplanmış (yapı ve çözücüye bağlı olarak  $pK_a=13.17-15.82$  arasında bulunmuştur) ve ayrıca **18** bileşiklerinin N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 18) [29].



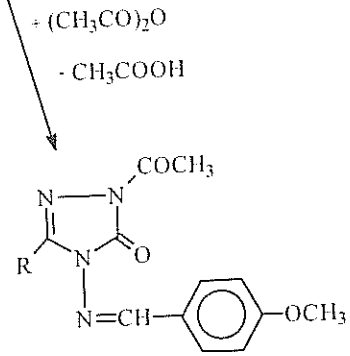
Schiff bazı tipinden **19** ve **21** bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan biri [30] yeni gerçekleştirilmiş ve elde edilen yeni **19** tipi bileşiklerin metil alkol, izopropil alkol, tert-butil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri 9.04-15.44 arasında bulunmuş, ayrıca **19** bileşiklerinin N-asetil türevleri (**20**) elde edilmiştir. Diğerinde [31] ise sentezlenen **21** tipi yeni bileşiklerin aynı çözücülerde benzer yöntemle  $pK_a$  değerleri hesaplanmış ve  $pK_a = 9,04-15.87$  arasında bulunmuştur. Ayrıca, **21** bileşiklerinin N-asetil türevleri **22** elde edilmiştir. Beklendiği üzere çözücülerin dielektrik sabitlerine göre asitlik sıralaması N,N-dimetilformamid ( $\epsilon=37$ ) > metil alkol ( $\epsilon=33$ ) > izopropil alkol ( $\epsilon=19.4$ ) > tert-butil alkol ( $\epsilon=12$ ) şeklinde çıkmamış, en düşük asitlik N,N-dimetilformamidde, en yüksek asitlik metil alkolde ortaya çıkmıştır. Bu da proton verdikten sonra oluşan anyonun çözücü ile H köprüsü oluşturarak stabil olması ile açıklanabilir (Denklem 19 ve 20).





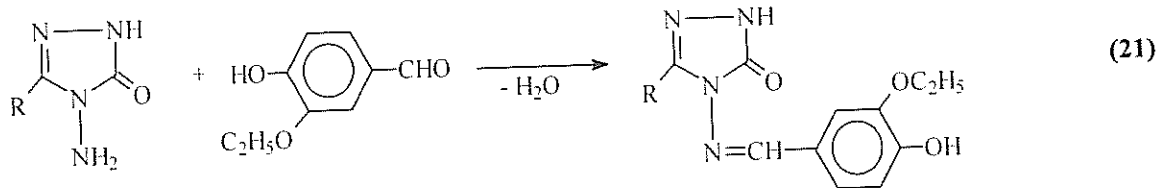
**3**

**21**



**22**

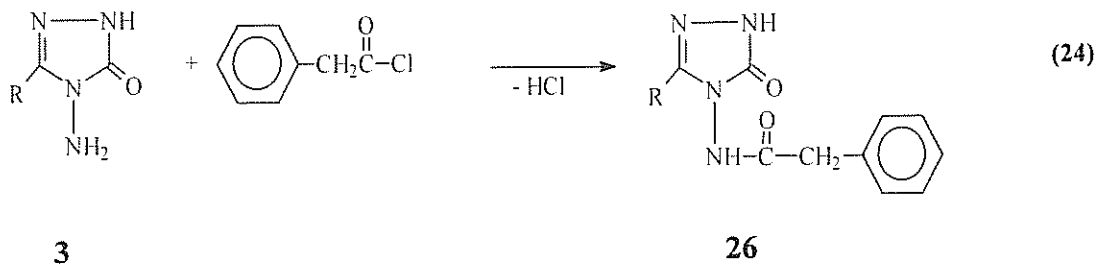
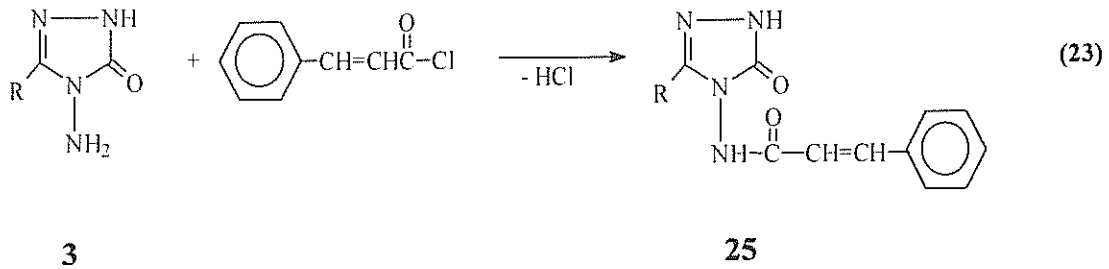
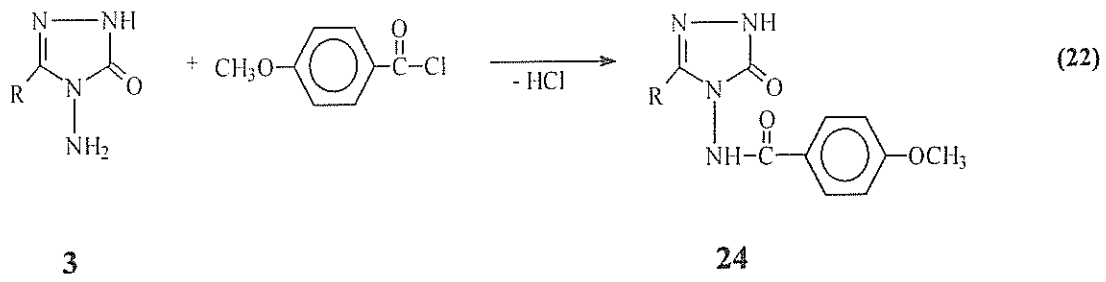
Yine son birkaç yılda yapılmış bir çalışmada **23** tipi bileşikler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılarak susuz ortamda potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 21) [32].



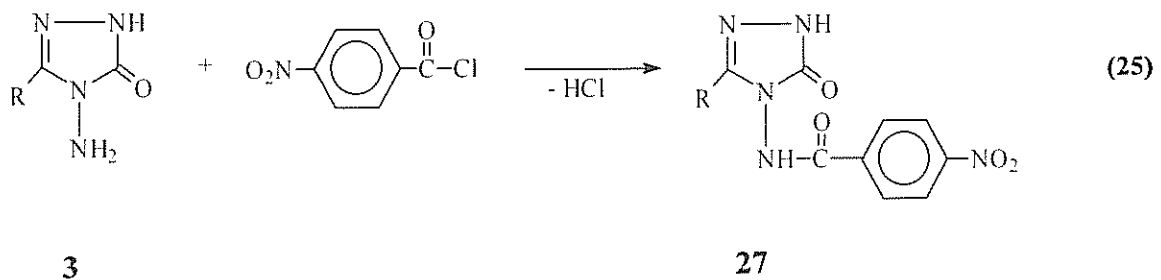
**3**

**23**

**3** Tipi bileşiklerin bir başka ilginç reaksiyon serisinde ise, açillendirme reaksiyonları incelenmiştir. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin p-metoksibenzoil klorür ile, diğesinde sinnamoil klorür ve üçüncüsünde fenilasetil klorür ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni **24-26** bileşikleri elde edilmiş (Denklem 22-24) [33-35].



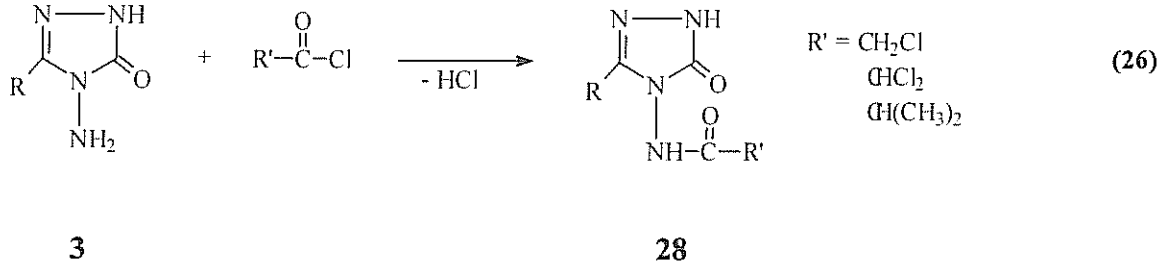
**3** Tipi bileşiklerin p-nitrobenzoil klorür ile de reaksiyonları incelenerek **27** bileşikleri elde edilmiş ve susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak incelenmiş, yarı-nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri bulunmuş ve asitlik üzerine strüktür ve çözücü etkileri incelenmiştir (Denklem 25) [36-38].



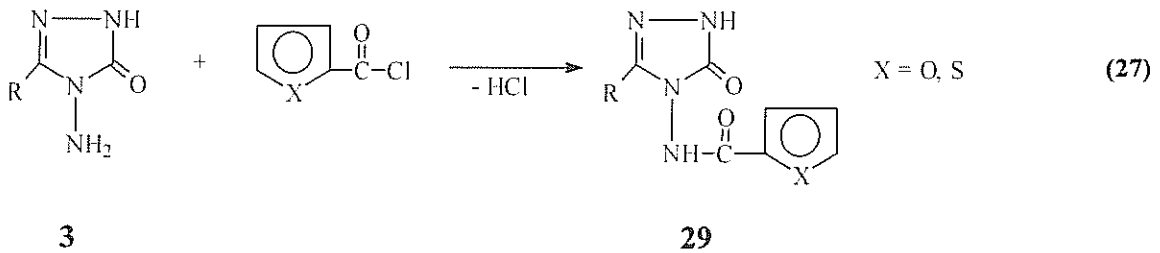
**3** Tipi bileşiklerin alifatik asit klorürleri ile de açillendirme reaksiyonları incelenerek **28** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve izopropil alkol, tert-butil alkol,



asetonitril ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak her bileşik için her bir çözücüdeki  $pK_a$  değerleri (8.69-16.75 arasında) yarı-nötralizasyon metodu ile bulunmuştur (Denklem 26) [39].

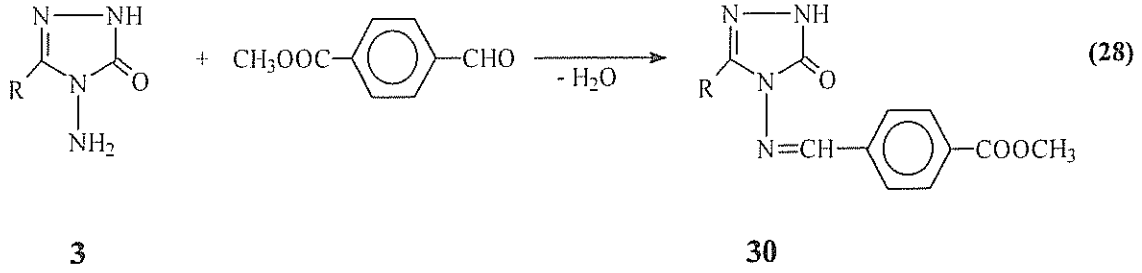


Sentezlenen yeni bileşiklerin izopropil alkol, tert-butil alkol, N,N-dimetilformamid ve asetonitril çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonlarının yapıldığı bir diğer çalışmada ise, **3** bileşiklerinin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furoil(2-tiyenilkarbonil)amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**29**) bileşikleri elde edilmiştir. Titrasyonda elde edilen değerler mV-TBAH hacmi (ml) ne karşı grafiğe geçirilerek titrasyon eğrileri elde edilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri (8.48-14.57) tayin edilmiştir. 3-Benzil-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği için her bir çözücüdeki potansiyometrik titrasyon eğrileri örnek olarak aşağıda verilmiştir (Denklem 27) [40].

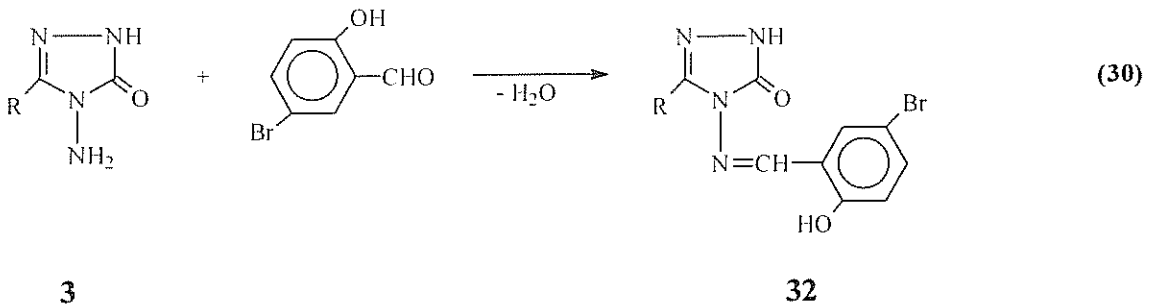
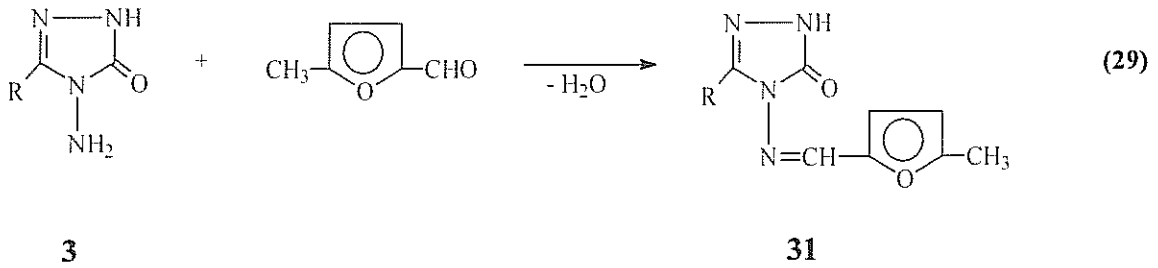


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların (**1**) bazı yeni türevleri ile ilgili bazı teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde **3** bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden **30** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve bu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Bu amaçla bileşikler önce B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G, HF/6-31G(d,p), HF/6-311G, B3PW/6-31G(d,p) ve B3PW/6-311G temel fonksiyonelleri kullanılarak optimize edilmiştir [41]. Optimizasyondan sonra  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  kayma değerleri GIAO [42] metoduna göre Gaussian98 [41] programı kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan değerler aynı temel

fonksiyoneller kullanılarak TMS için bulunan değerlerden çıkarılmış ve bulunan değerlerin deneysel verilerle uyumlu olduğu görülmüştür (Denklem 28) [43,44].

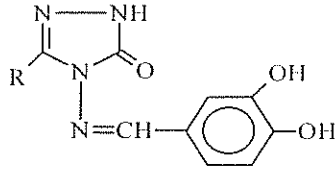


Yine  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki yeni seri madde iki farklı çalışmada elde edilmiştir. Çalışmalardan birinde **31** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden, diğerinde ise **32** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 29 ve 30) [45-47].

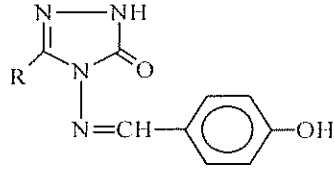


**3** Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili bir başka teorik çalışma IR spektrumları ile yapılmıştır. **13-15** Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans

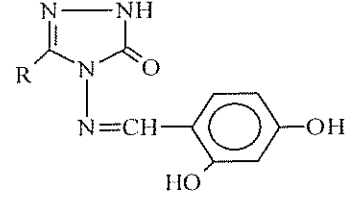
değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0.8929 ve B3LYP (6-31) için 0.9613 uyum faktörleri ile çarpılmıştır. Sonuçlar deneysel verilerle karşılaştırılmış ve sonuçların uyumlu oldukları görülmüştür [48-50].



**13**

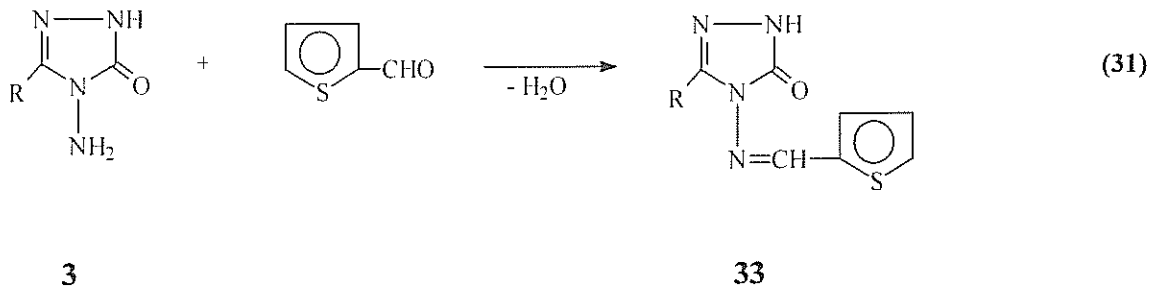


**14**



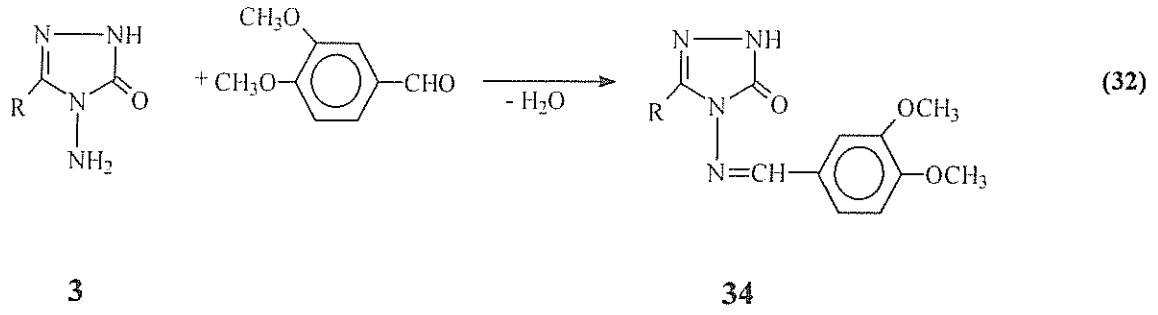
**15**

**3** Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmeye başlanmıştır. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen **21** ve **32** bileşikleri ile aşağıda sentezi verilen **33** ve **34** bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutilamonyum tetrafloroboratın (TBATFB) dimetilsülfoksitteki çözeltisinde ve camısı-karbon elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları ultramikro camısı-karbon elektrot kullanılarak hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri tekniği ile, tüm moleküllerin bu ortamda ve camısı-karbon elektrot yüzeyinde ( $Ag/Ag^+$  referans elektroda karşı), birer elektronlu iki indirgenme pikine sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca indirgenmenin tersinmez ve EC mekanizmasına sahip olduğu ve difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Denklem 31 ve 32) [51-54].

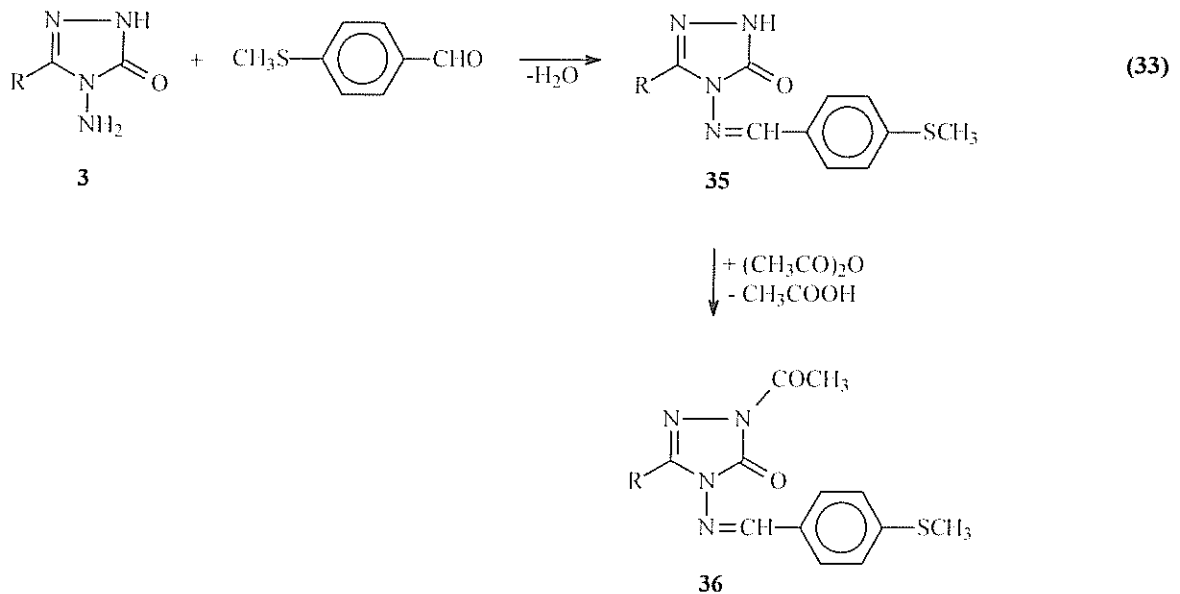


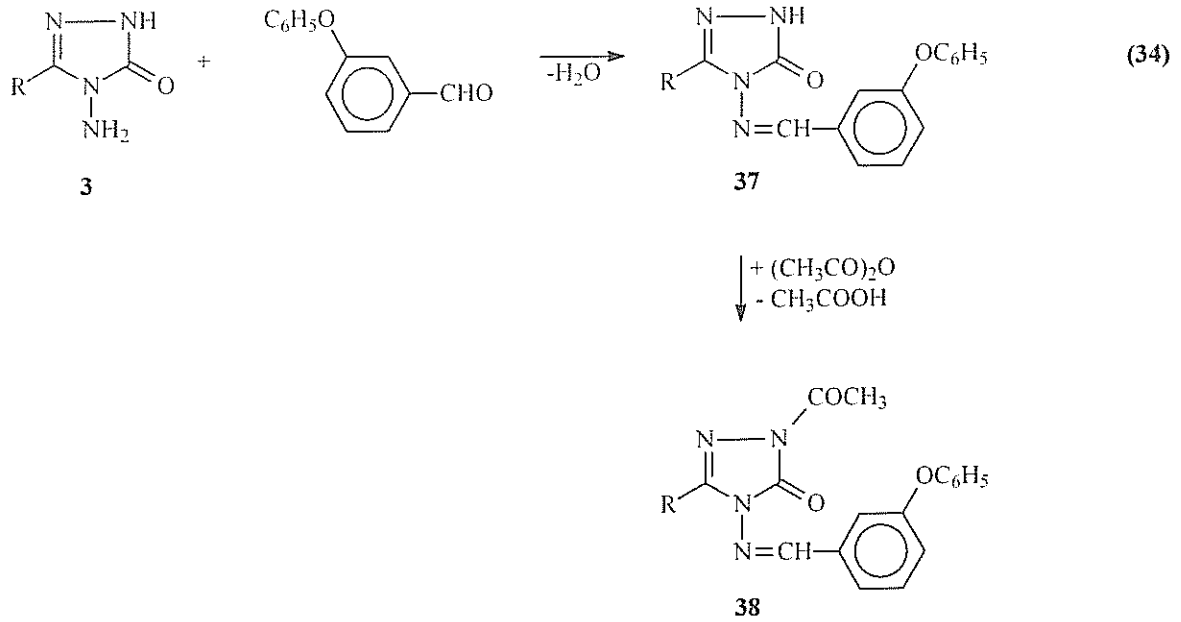
**3**

**33**

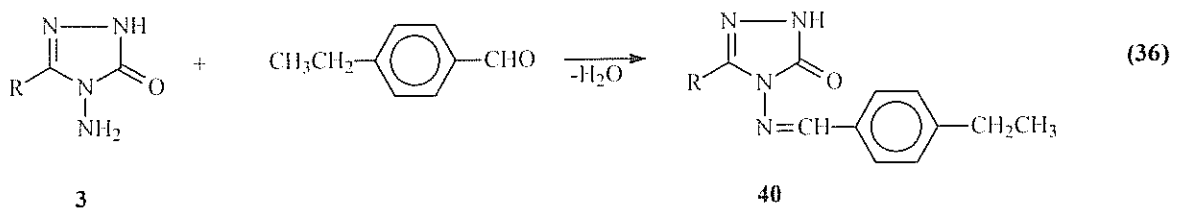
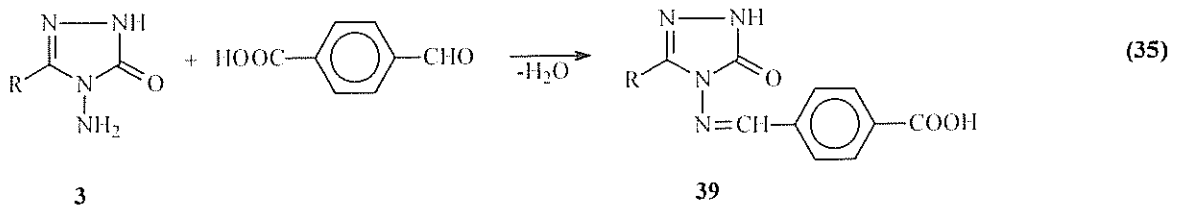


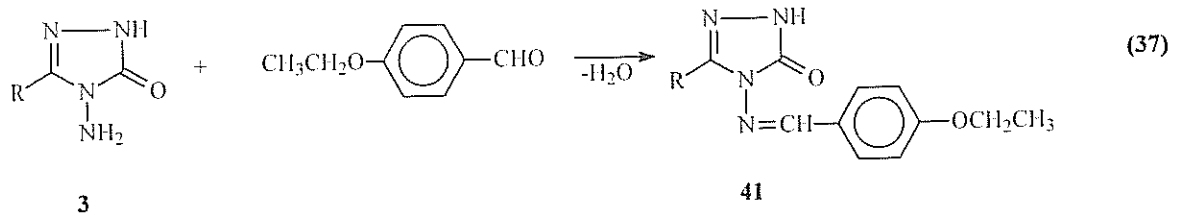
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada yeni Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde **1** tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**35**) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da **36** tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, **35** tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 33) [55-58]. Diğer çalışmada ise **37** tipi bileşikler, **1** bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden **38** tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında **37** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle  $pK_a$  değerleri belirlenmiştir (Denklem 34) [59-62].



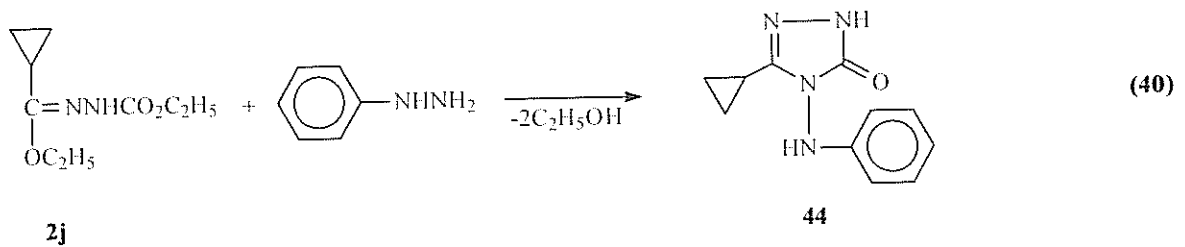
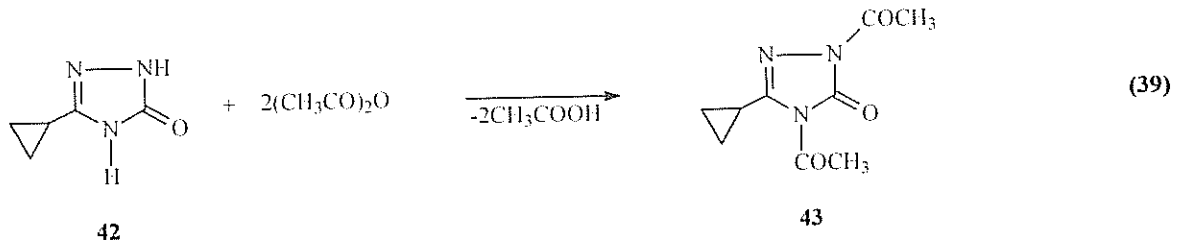
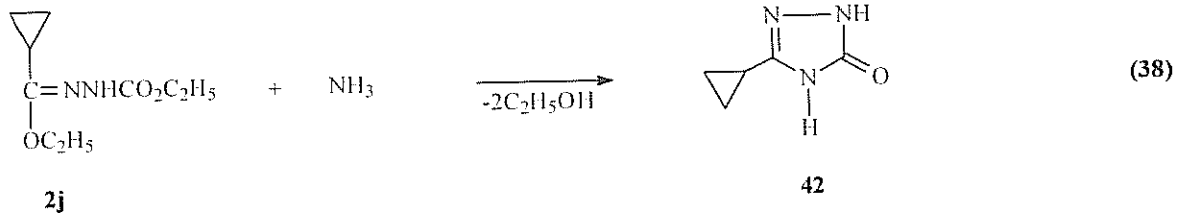


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**1**) bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehid [63-65], 4-etilbenzaldehyd [66, 67] ve 4-etoksibenzaldehid [68-70] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**39**), 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**40**) ve 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**41**) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 35-37). Bu çalışmalarda ayrıca, **39** tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; **40** ve **41** tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.



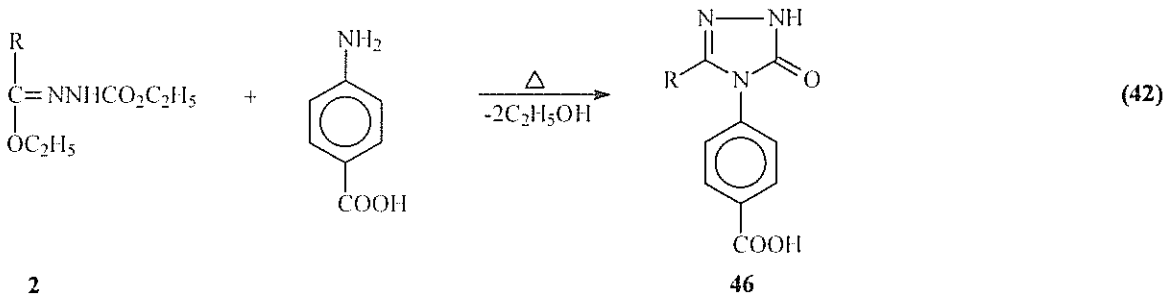
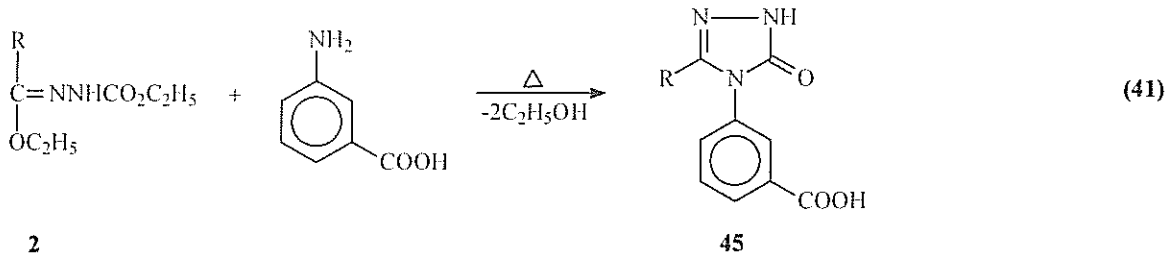


Son birkaç yıl içinde yapılan bir çalışmada **2** tipi etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (**2j**) bileşiği sentezlenmiş [71], ve NH<sub>3</sub>, asetik anhidrid ve anilinle reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 3-siklopropil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**42**), 1,4-diasetil-3-siklopropil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**43**) ve 3-siklopropil-4-fenilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**44**) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 38-40) [72].

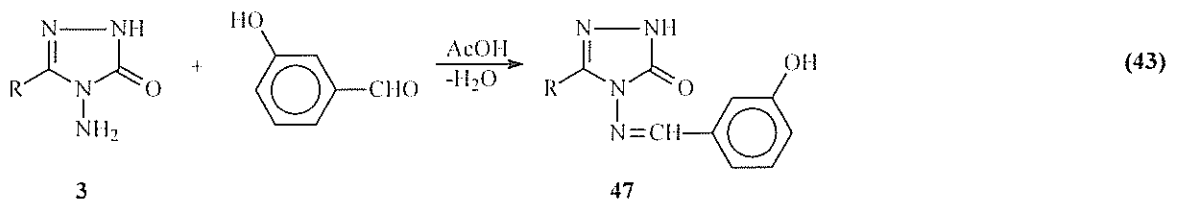


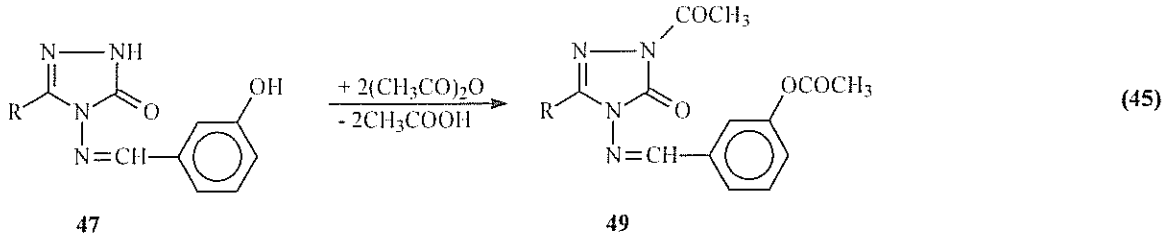
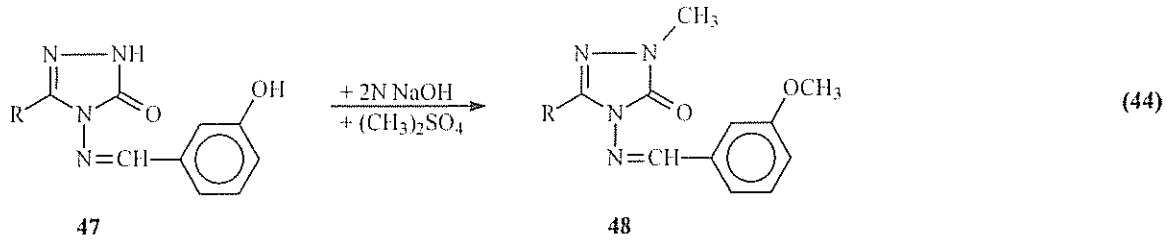
Bu çalışmada, ayrıca, **2** tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar ayrı ayrı 3-aminobenzoik asit ve 4-aminobenzoik asit ile kuru kuruya yağ banyosunda muamele edilmiş, Denklem 41 ve

42 uyarınca sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(3-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45), 3-alkil(aril)-4-(4-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 41 ve 42) [72].

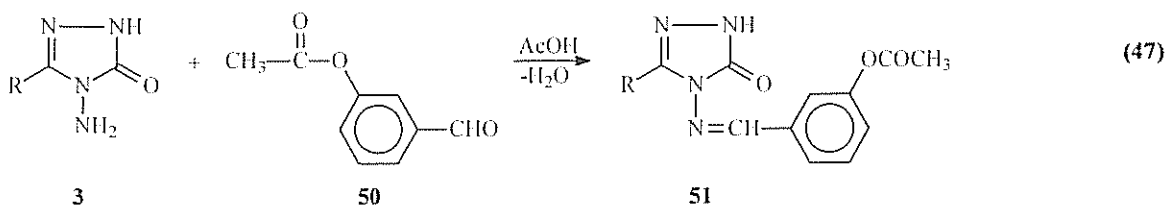
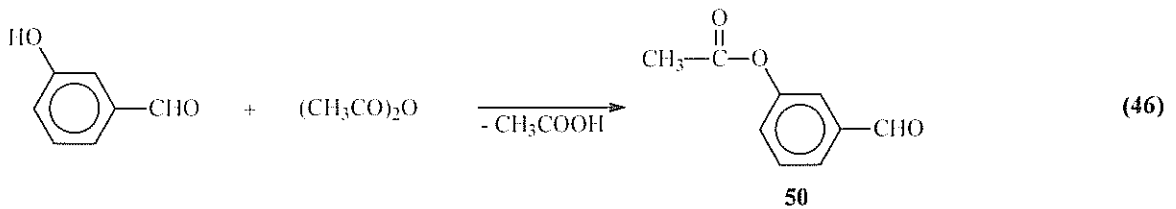


Aynı çalışmada **1** tipi bileşiklerin bazı reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni bileşikler elde edilmiştir. Bu amaçla, öncelikle, **1** tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan **47** tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş (Denklem 43); bu bileşiklerin N-, O-metillendirme ve N-, O-asetillendirme reaksiyonları da incelenerek 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**48**) ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**49**) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 44 ve 45) [72].

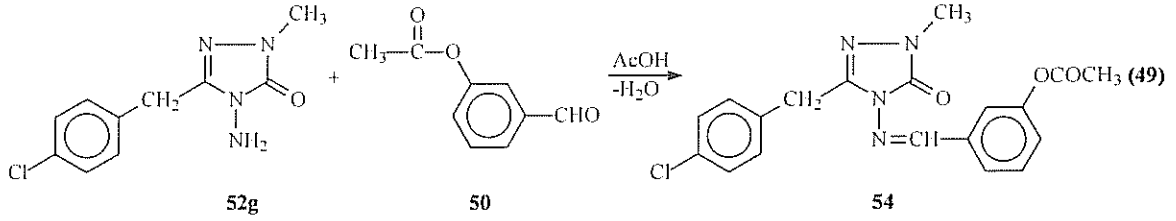
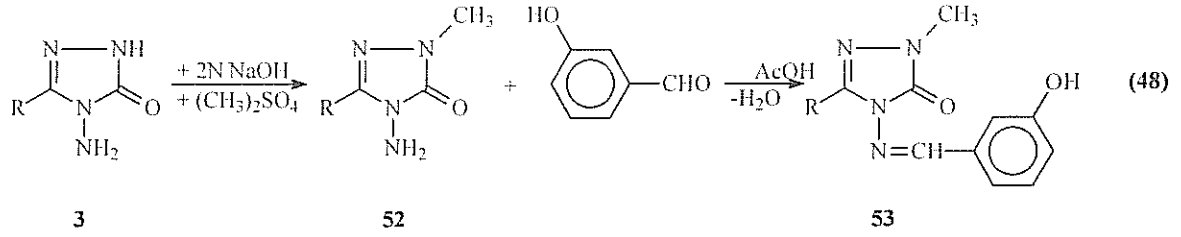




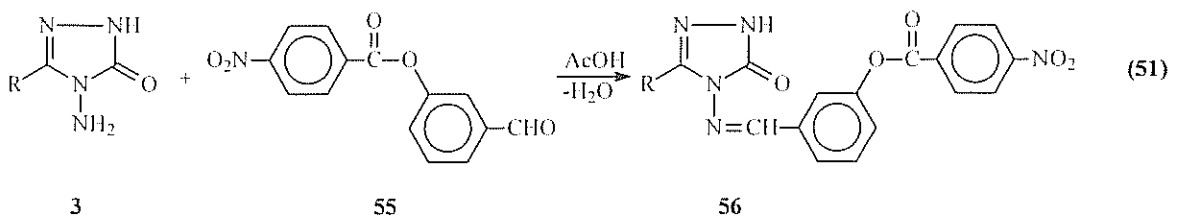
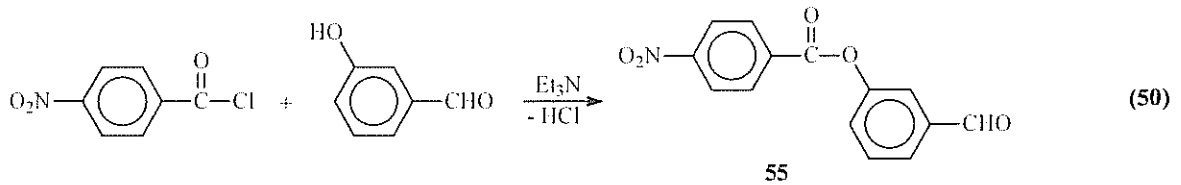
Aynı çalışmanın devamında 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (**50**) **1** tipi bileşiklerle reaksiyonundan **51** tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 46 ve 47). Ayrıca, elde edilen **52** tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan **53** tipi 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş (Denklem 48) ve bir diğer ilginç reaksiyonla da **52g** bileşiğinin **50** bileşiği ile reaksiyonundan 1-metil-3-p-klorobenzil-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**54**) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 49) [72].

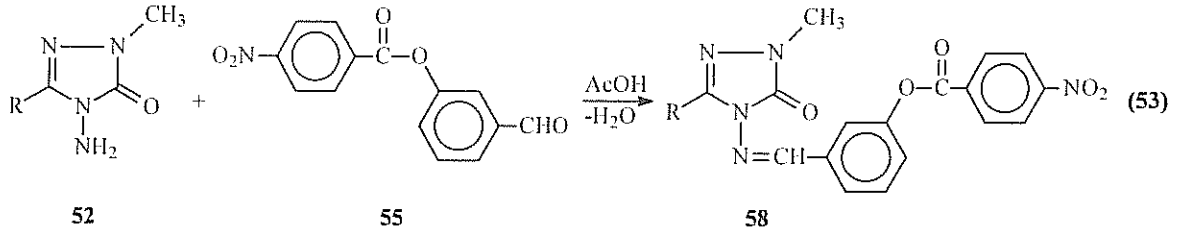
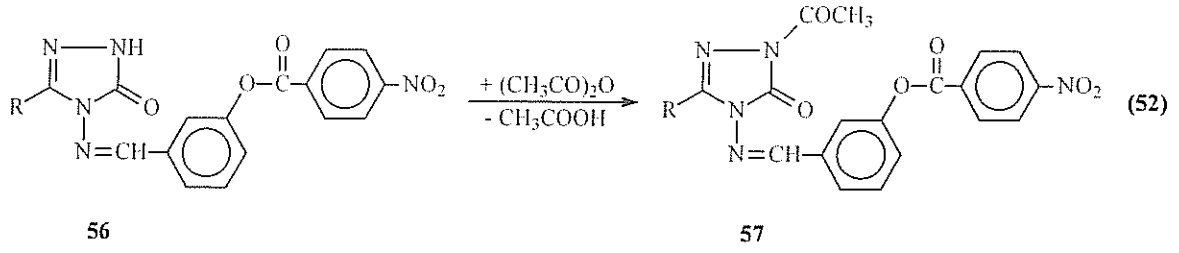




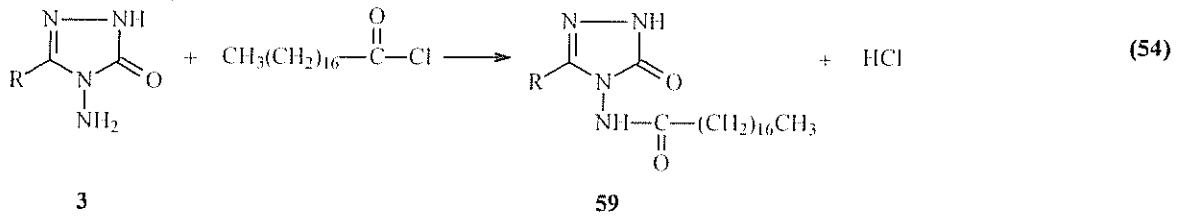


**1** Tipi bileşiklerin birçok reaksiyonunun incelendiği bu çalışmanın devamında **1** tipi bileşiklerin, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilchlorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 50) **55** tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan **56** tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 50 ve 51). Bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden **57** tipi N-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 52). Çalışmada ayrıca **52** tipi bileşiklerin **55** tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan **58** tipi 1-metil-3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 53) [72].

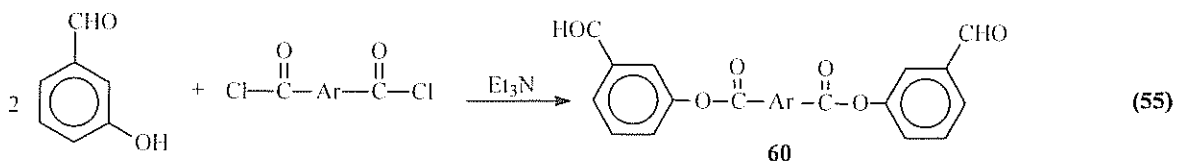


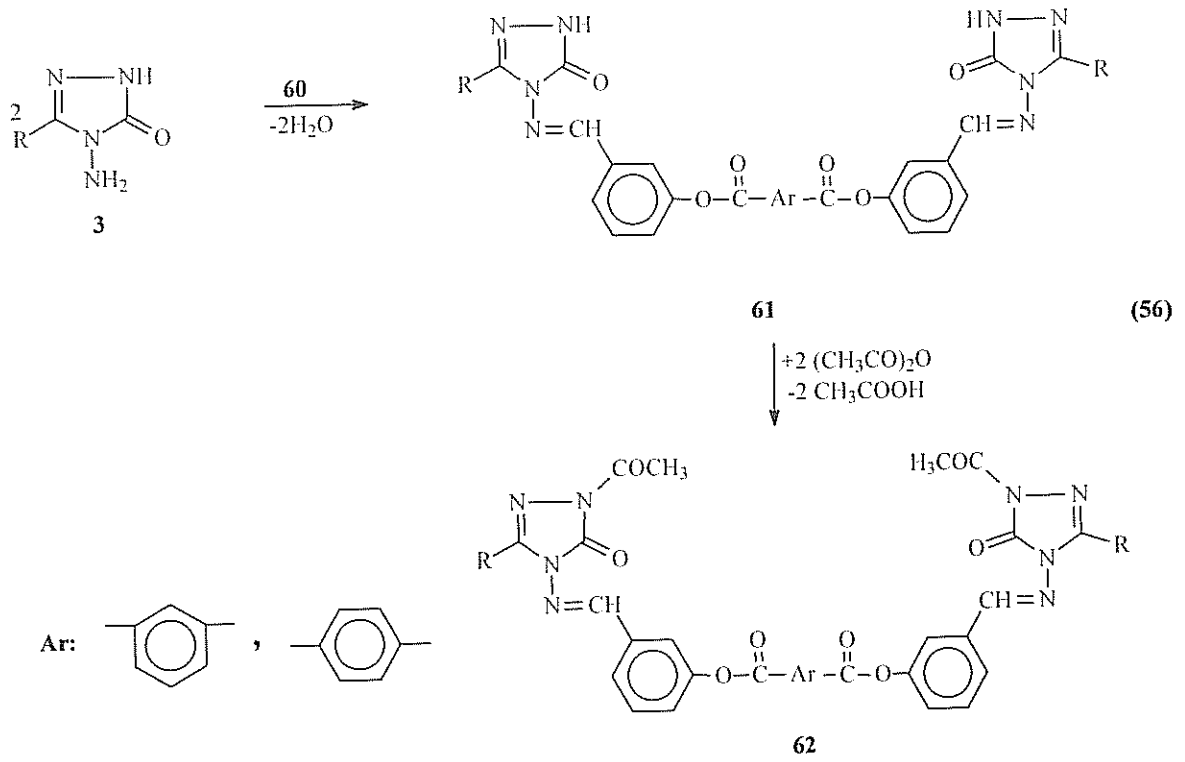


Aynı çalışmada son olarak **1** tipi bileşiklerin n-oktadekanoil klorür (stearoil klorür) ile açillendirme reaksiyonu incelenmiş ve **59** tipi 3-alkil(aril)-4-(n-oktadekanoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 54) [72].

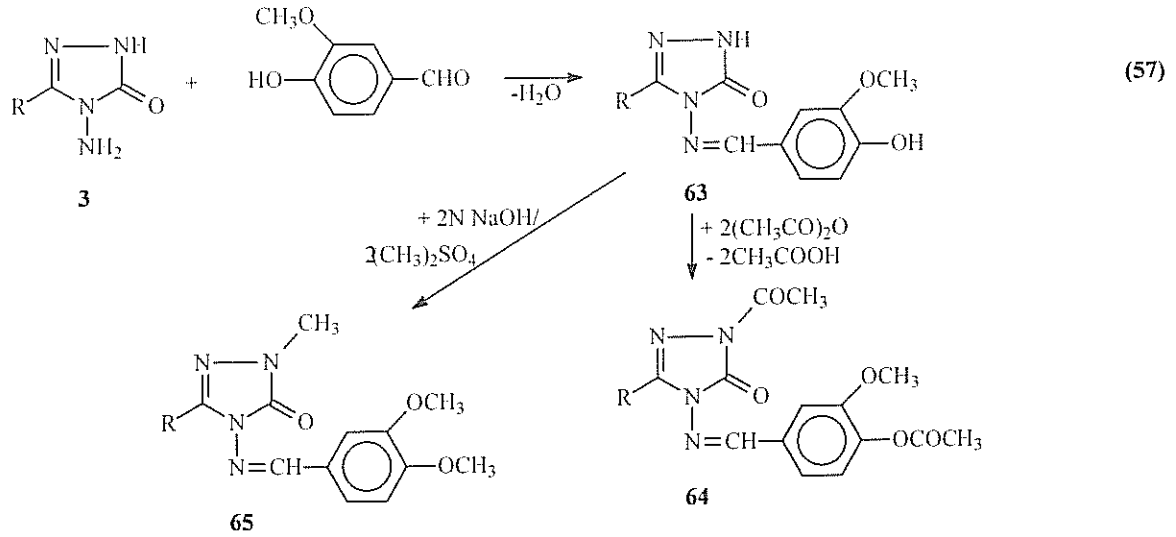


**1** Tipi bileşiklerin en son incelenen reaksiyonlarından birinde 3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil diklorür ve izoftaloil diklorür ile reaksiyonundan elde edilen (Denklem 55) **60** tipi dialdehidlerin **1** tipi bileşiklerle muamelesinden **61** tipi di-[3-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-il)-azometinfenil isoftalat/ tereftalat bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden de **62** tipi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmada **61** tipi bileşiklerin potansiyometrik yöntemle susuz ortam titrasyonları incelenerek asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 55 ve 56) [73].

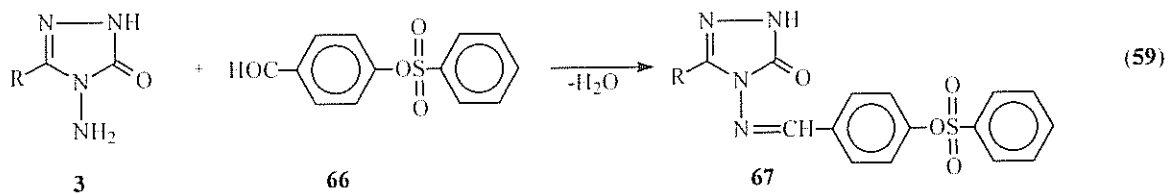
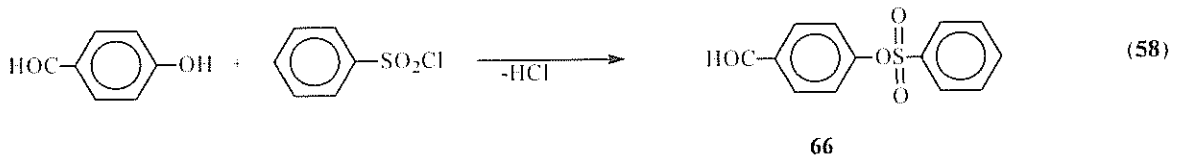




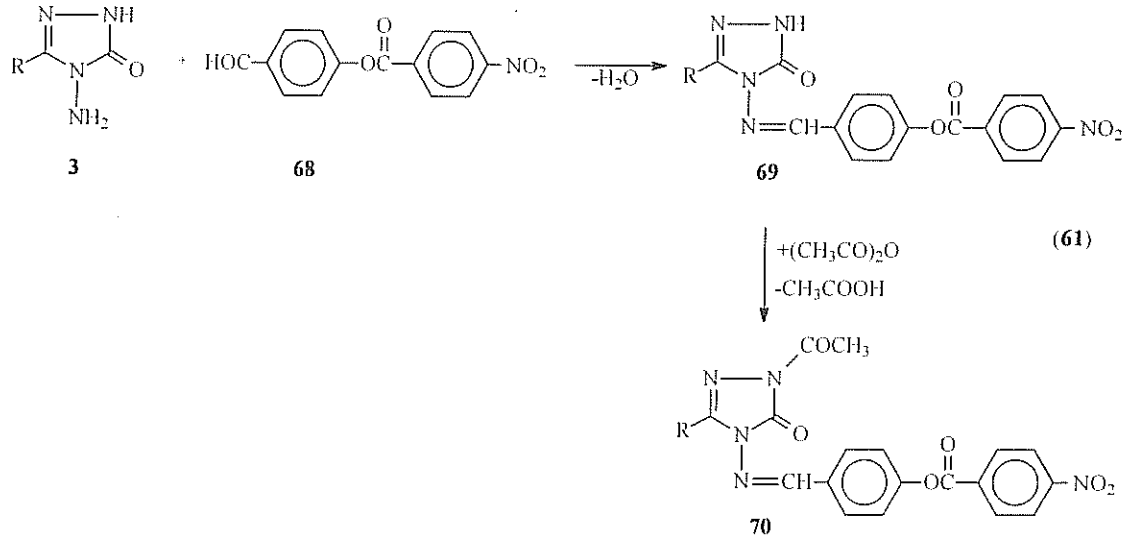
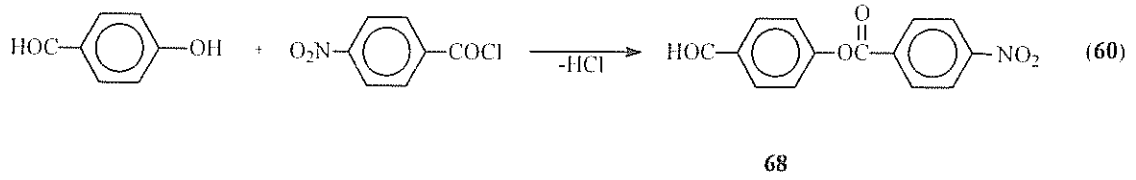
1 Tipi bileşiklerin son incelenen reaksiyonunda bu bileşiklerin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan **63** tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asitlik ve antioksidan incelemeleri yapılmıştır. Ayrıca, **63** bileşiklerinin asetik anhidrid ve 2N NaOH/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile reaksiyonlarından **64** ve **65** tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de antioksidan incelemeleri yapılmıştır (Denklemler 57) [74, 75].



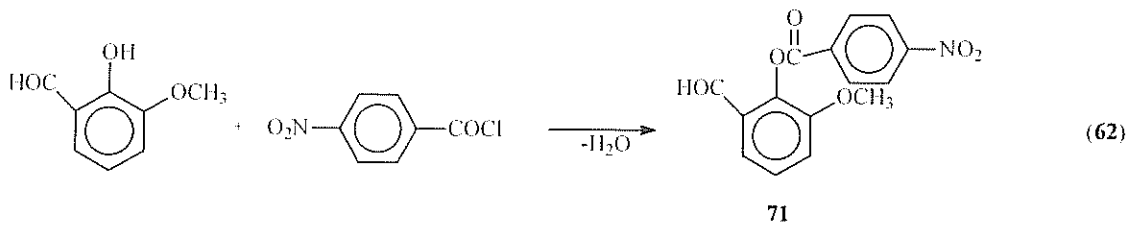
Bir diğer çalışmada ise, 4-hidroksibenzaldehidin benzensulfonil klorür ile muamelesinden elde edilen **15** tipi benzaldehid türevi ile **3** tipi bileşiklerinin reaksiyonları incelenmiş ve **16** tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiştir (Denklem 10 ve 11) [76].

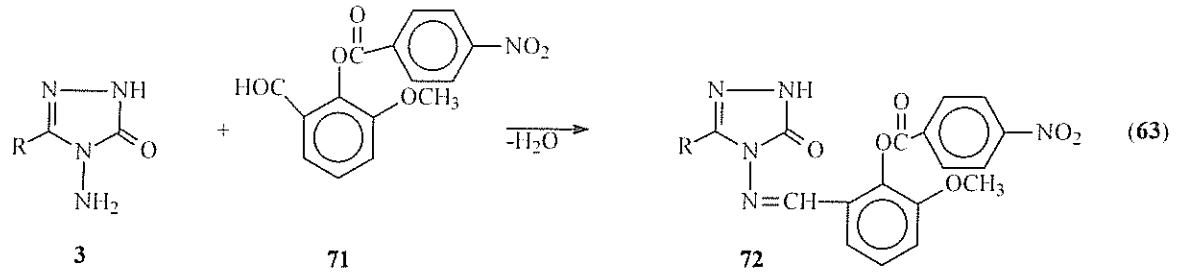


Son yıllarda yapılan benzer çalışmalardan birinde 4-hidroksibenzaldehidin p-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen **22** tipi benzaldehid türevinin 3 tipi bileşiklerle reaksiyonundan karşın olan **23** tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 14 ve 15) [77].

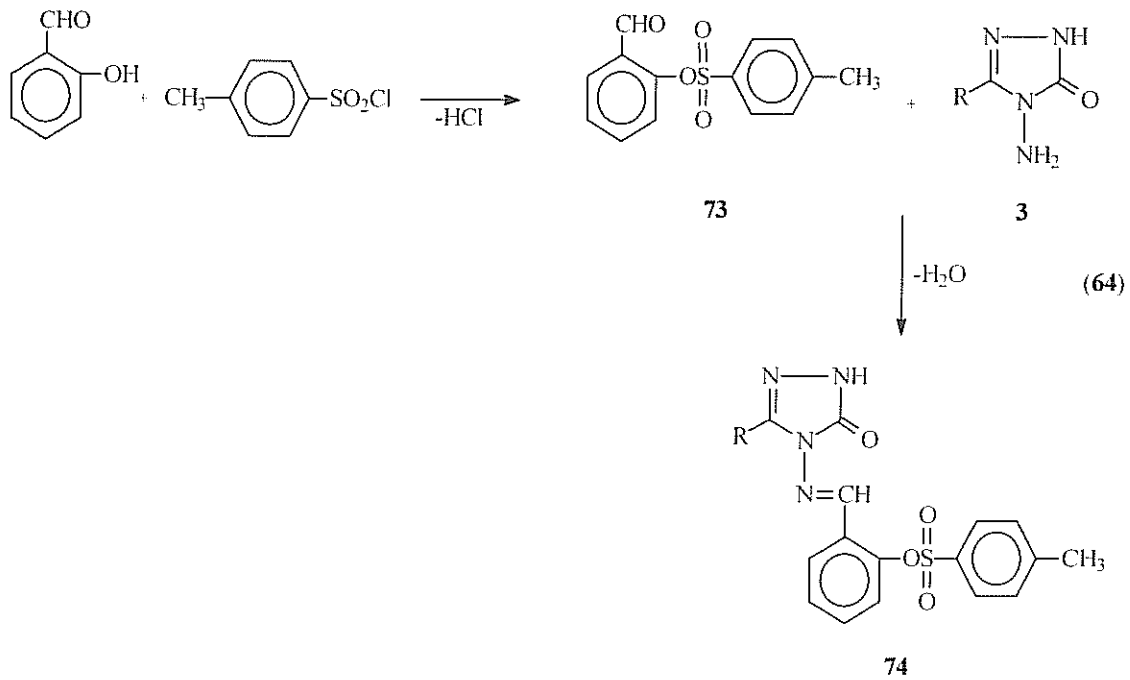


Son yıllarda yapılan bir çalışmada, **3** tipi bileşiklerin 2-hidroksi-3-metolsibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen **16** tipi benzaldehid türevleri ile muamelesinden **17** tipi heterosiklik Schiff Bazları elde edilmiştir (Denklem 10-13) [78].





Benzer bir çalışmada ise, 3 tipi bileşikler salisilaldehidin p-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan elde edilen 17 tipi benzaldehid türevi ile muamele edilmiş ve 18 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 11) [79].

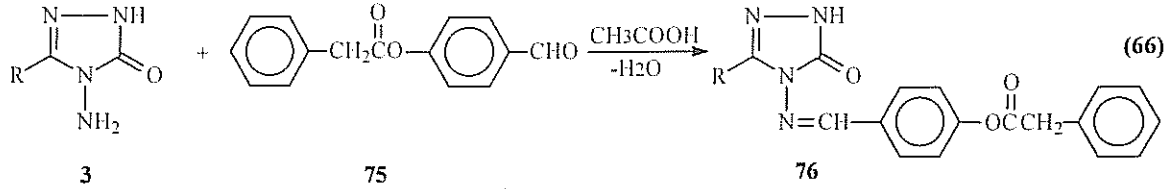
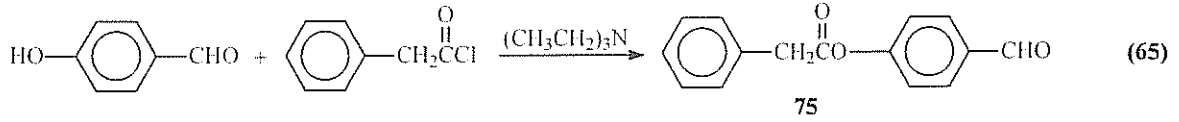


### 1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Çalışmanın orjinal bölümünde reaksiyonları incelenen 3 bileşiklerinin sentezi, karşın olan nitrillerden başlanarak, öncelikle, Pinner Metodu'na [1] göre Denklem 1 uyarınca 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-metilfenilasetat hidroklorür (**1e**), etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (**1f**), etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (**1g**), etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (**1h**) ve etil imidobenzoat hidroklorür (**1i**) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde **1a-1i** bileşiklerinin Denklem 2 uyarınca ayrı ayrı etil karbazat ile muamelesinden sırasıyla **2** tipi, etil asetat etoksikarbonilhidrazon (**2a**), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (**2b**), etil n-butirat etoksikarbonilhidrazon (**2c**), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2d**), etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2e**), etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2f**), etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2g**), etil m-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2h**) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (**2i**) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 3 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelesinden çalışma için gerekli **3** tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3a**), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3b**), 3-n-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3c**), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3d**), 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3e**), 3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3f**), 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3g**), 3-m-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3h**) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3i**) bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde ise **3** tipi **3a-3i** bileşiklerinin ayrı ayrı 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında fenilasetil klorür ile Denklem 65 uyarınca muamelesinden elde edilen [80] 4-formilfenil fenilasetat (4-fenilasetoksibenzaldehid) (**75**) bileşiği ile muamelelerinden **76** tipi 3-metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**77**), 3-etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**78**), 3-n-propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**79**), 3-benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**80**), 3-p-metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**81**), 3-p-metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**82**), 3-p-klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**83**), 3-m-klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**84**) ve 3-fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**85**) bileşikleri sentezlenmiştir.(Denklem 65 ve 66)



77-85	R
77	CH <sub>3</sub>
78	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
79	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
80	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
81	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
82	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
83	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .Cl ( <i>p</i> -)
84	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .Cl ( <i>m</i> -)
85	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

#### 1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler

Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilerler. Fizyolojik koşullarda, oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Fizyopatolojik şartlarda biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen endojen ve eksojen antioksidanlara ilgi giderek artmakta ve organizmaya zarar vermeyen antioksidan özellikteki sentetik bileşiklerin üretimi ve biyolojik sistemlerde oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Eksojen ve metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan endojen kimyasallar oldukça reaktif olan serbest radikalleri oluşturabilmektedirler. Özellikle oksijen orjinli radikaller hücre hasarı ve hücre ölümüne sebep olabilecek kadar biyomolekülleri okside edebilme özelliklerine sahiptirler. Oksidatif stres, hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ve aynı zamanda antioksidan kapasitenin yetersiz olması organizmalarda enflamasyon, diyabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [81, 82].



### 1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri

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

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların yapısının büyük çoğunluğunu karbon ve hidrojen havuzu oluşturur. Bu havuz stabil olmayıp, sürekli moleküler oksijen ile temas halindedir. Canlı sistemlerde birçok fizyolojik olay sırasında az miktarlarda ROT ve serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İn vivo serbest radikal üretiminde oksijen gerektiren biyokimyasal reaksiyonlar (özellikle mitokondrial elektron transport zinciri), hiperoksia, aşırı egzersiz, iskemi, radyasyon, ultraviyole ışık ve çevresel kirleticiler etkili olmaktadır. Serbest radikaller antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynarlar. Canlıların, serbest radikallerin oksidasyonundan korunmasında çeşitli antioksidan sistemler görev alır [83].

### 1.4.2. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrilerde indirgenmiş karbon birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir ( $O_2^-$ ). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil radikalini ( $OH$ ) meydana getirir. Oksijen biyolojik sistemlerde önemli indirgenme reaksiyonlarını indükleyebilir; örneğin ferritin gibi metalloproteinlerdeki  $Fe^{+3}$ 'i indirgeyebilir. Demir bağlı proteinlerin

indirgenmesi, biyolojik sistemlerde önemli bir reaksiyondur. İndirgenmiş demir oldukça reaktif bir radikal olan OH radikallerinin üretimine sebep olur [84].

**Tablo 1.4.** Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar

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

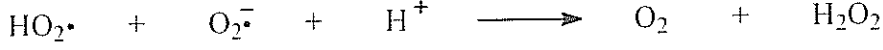
#### 1.4.2.1. Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow}$ )

Singlet oksijen molekülü, temel haldeki oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesi ile meydana gelir. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen moleküllerindedir. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana gelebildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabilirler. Singlet oksijen oluşumu daha çok ışığa maruz kalmış pigment sistemlerinde meydana gelir (örneğin, göz lenslerinde ve kloroplastlarda). Singlet oksijen çift bağları içeren lipitleri oksitleyip lipit hidroperoksitlerinin oluşmasına yol açabilir. En iyi singlet oksijen tutucusu beta-karotendir [85].

#### 1.4.2.2 Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Süperoksit radikalleri hücrede enerji metabolizmasında oksidasyon sırasında ya da oksidazlar gibi bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşurlar. Süperoksit radikalleri hidrokinnonların, lökoflavinlerin, katekolaminlerin, tiollerin, indirgen boyaların, tetrahidroksi-pteridinlerin, ferrodoksinlerin, hemoproteinlerin oksidasyonunda ortaya çıkabilir.

Süperoksit radikali yüklü olduğundan hücre membranını direkt olarak geçemez ve bu nedenle daha az toksik etkiye sahiptir. Süperoksit radikalının protonlanmasıyla çok daha aktif bir radikal olan perhidroksil radikali ( $\text{HO}_2^\cdot$ ) meydana gelir. Süperoksit radikali ile perhidroksil radikali birbiriyle reaksiyona girince biri oldukça okside olurken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu ise, oksijen molekülü ve hidrojen peroksit meydana gelir.



Süperoksit radikali ferrik ( $\text{Fe}^{+3}$ )'ü ferroz ( $\text{Fe}^{+2}$ )'a indirgeyerek onu daha reaktif hale getirebilir. Süperoksit radikali, nitrik oksit radikali ile birleşmesi sonucu başka bir reaktif oksijen türevi olan peroksinitrit radikali meydana getirebilir.



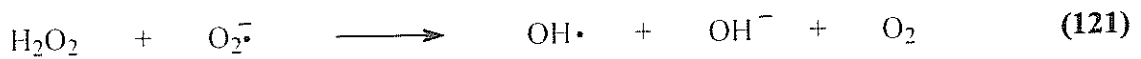
Peroksi nitritler proteinlere direkt olarak etki ederek daha zararlı azot dioksit radikali ( $\text{NO}_2^\cdot$ ), hidroksil radikali ve nitronyum ( $\text{NO}_2^+$ ) iyonu gibi daha zararlı oksijen türevleri meydana getirirken proteinlerin yapısı bozulabilir [86].

#### 1.4.2.3. Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

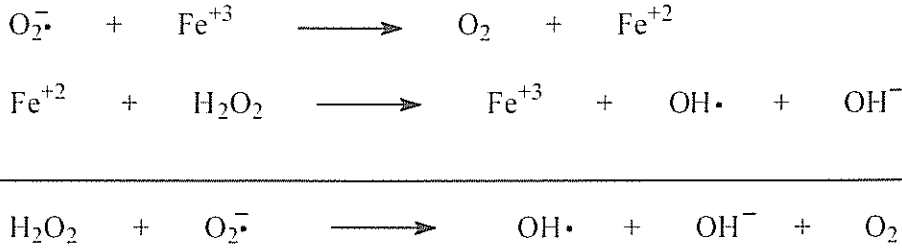
Moleküler oksijenin iki elektron ve süperoksit radikalının bir elektron indirgemesi ile peroksit meydana gelir. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir.

Hidrojen peroksit, biyolojik sistemlerde ya süperoksit radikalının enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyonu ile veya elektron transfer sisteminde oksijen molekülünün eksik indirgenmesi sonucunda oluşur.

$\text{H}_2\text{O}_2$  çiftleşmemiş elektrona sahip olmadığı için radikal olarak değerlendirilemez. Biyolojik membranlardan kolay geçebilir ve kendinden daha zararlı olan süperoksit ve hidroksil radikallerinin oluşumuna sebep olur. Ayrıca hidrojen peroksit metal katalizli dismutasyonu sonucu, çok reaktif hidroksil radikalını oluşturur.



Katalizörlü ya da katalizörsüz olarak meydana gelebilen bu reaksiyon, ‘‘Haber-Weiss’’ reaksiyonu olarak adlandırılır. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş olmasına rağmen demir katalizörlüğünde reaksiyon oldukça hızlı ilerler. Bu reaksiyonda önce ferrik demir süperoksit anyonu tarafından ferroz demire indirgenir. Oluşan bu ferroz demir ‘‘Fenton’’ reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’in dismutasyonuna neden olarak hidroksil radikali oluşturur [87]. Reaksiyon mekanizması şöyledir:



#### 1.4.2.4. Hidroksil (OH<sup>•</sup>) ve Perhidroksil (HO<sub>2</sub><sup>•</sup>) Radikali

Süperoksit radikalinin protonlanması ile perhidroksil radikali meydana gelir. Süperoksit radikali gibi perhidroksil radikali de yağ asitlerine direkt olarak etki edebilir ve lipid peroksidleri meydana gelebilir. Hidroksil radikali daha çok yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalma sonucu meydana gelir. Hidroksil radikali ayrıca metal katalizli H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’nin dismutasyonu sonucu da oluşabilir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olup diğer radikallere göre ömrü en kısa olan radikaldir [88].

Çeşitli metal tuzlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşmesi ile hidroksil radikali oluşur. Çoğu zaman bu metal iyonu demirdir, fakat demirin yanı sıra aynı reaksiyonu bakır da verebilir. Fe<sup>+2</sup> tuzlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşerek hidroksil radikalini oluşturmasına Fenton Reaksiyonu adı verilir. Fenton Reaksiyonu’nun stokiyometrisi aşağıdaki gibidir:



Oksidatif stres sonucu intrasellüler serbest Ca<sup>+2</sup>’nin ve Fe (III)’ün konsantrasyonunun arttığı ispatlanmıştır. Ayrıca oksidatif stres sonucu ferritinden Fe (III)’ün mobilizasyonu artar. Dolayısıyla bir Haber-Weiss ya da Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikalinin oluşumu oksidatif strese bağlı olarak artar [88].

### **1.4.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri**

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

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [87].

#### **1.4.3.1. Lipit Peroksidasyonu**

Bütün membran lipitleri, poliansatüre yağ asitleri (PUFA) içerirler ve serbest radikal hasarına hassastırlar. PUFA, C=C yapısında karakteristik çift bağa sahiptir. Hassas olan bu yapıdan H atomlarının hidroksil radikalleri tarafından koparılması sonucu dien konjugatlar olarak bilinen peroksit ürünler oluşur. Molekül içi çift bağlarının değişmesiyle dien konjugatlarının daha sonra oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikalleri oluşur. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer PUFA'ni etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüştürler [87].

#### **1.4.3.2. Protein Oksidasyonu**

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

Serbest radikaller proteinleri yükseltgeyebilirler, amino asitlere ve disülfid (S-S) bağlarına saldırırlar ve özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelirler. Bu reaksiyonlar sonucunda immunglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı

bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozularak fonksiyon kaybına uğrarlar ve proteolitik yıkım gösterirler [87].

#### **1.4.3.3. DNA Oksidasyonu**

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

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, dolayısıyla da hücrede fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bu yüzden DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilir, önemli bir hedefdir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde  $10^4$  kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [83, 89].

#### **1.4.3.4. Karbohidrat Oksidasyonu**

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

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

Oksijen radikalleri, yüksek viskoziteli sinovial sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbohidrat polimerlerinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romatoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [87].

#### **1.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi**

Reaktif oksijen türleri prooksidanlar olarak bilinir ve normal aerobik hayatı oldukça etkilerler. Oksijen ise aerobik hayatın vazgeçilmez bir yakıt kaynağıdır. Normal metabolik reaksiyonlar sırasında, serbest radikallerin endojen olarak ortaya çıkmaları nedeniyle, tüm aerobik organizmalar doku hasarından korunmak için antioksidan savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Zararlı kimyasalların oluşmasını ve birikmesini önleyen sistemlere “Antioksidan Sistemler” denir. Antioksidanlar, okside edilebilir substrata oranla çok düşük konsantrasyonlarda bile, substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Fizyolojik koşullarda, organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin oksidan lehine değişmesi ile oksidatif stres olarak adlandırılan ileri doku hasarı oluşmaktadır.

Tüm aerobiklerde iki çeşit antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıdır. Biyolojik sistemlerde bulunan tüm antioksidanlar Tablo 1.5’te gösterilmiştir. İster enzimatik olsun, ister enzimatik olmasın tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir: Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak;  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^\cdot$  gibi anahtar ROT’ni ortadan kaldırmak yoluyla zincir reaksiyonunun başlamasını engellemek; peroksitleri parçalayarak onların zincir reaksiyonunu oluşturan radikallere dönüşümünü engellemek; katalitik metal iyonlarını bağlayarak radikal oluşumunun başlamasını engellemek; başlamış olan bir zincir reaksiyonunu kırmak. Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [90].

**Tablo 1.5.** Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler [87]

Enzimatikler			
	Süperoksit dismutaz GSH-peroksidaz Katalaz		
		<b>Yardımcı enzimler:</b>	NADP-kinon Oksidoredüktaz Epoksit hidrolaz
		<b>Konjugasyon enzimleri:</b>	GSH-S-transferaz UDP-glukuronil transferaz Sülfonil transferaz GSH-redüktaz
		<b>NADPH sağlayıcı enzimler:</b>	Glukoz-6-fosfataz 6-Fosfoglukono dehidrogenaz İzositrat dehidrogenaz Malik enzim
Enzimatik olmayanlar			
	$\alpha$ -tokoferoller (Vit E) Askorbikasit (Vit C) Glutasyon (GSH) Flavonoidler $\beta$ -karoten (proVit A) Ürat Bilirubin Mannitol Sistein Metiyonin Melatonin Sitokrom P-450 Hemoglobin Miyoglobin		
		<b>Plazma proteinleri:</b>	Seruloplazmin Ferritin Albümin Transferin Laktoferrin

#### 1.4.5. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının altı başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [91-99].

**1. Total Antioksidan Aktivite Tayini:** Bu metotta antioksidan aktivitesi  $\beta$ -Karatene göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde,  $\beta$ -Karatene linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu 50 °C'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile  $\beta$ -Karatene linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30 dakikada bir,



470 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbanasına ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [92].

**2. DPPH Radikalı Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu işlemde örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonda DPPH radikalı çözeltisiyle muamele edilmekte ve 30 dakika karanlıkta bekletilen karışımın 517 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [93, 94].

**3. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu metotta süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre in vitro belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözündürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [94, 95].

**4. ABTS Katyon Radikalı Giderme Aktivitesi:** Bu yöntemde ABTS katyon radikalı giderme aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan  $ABTS^{+}$  radikalı ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonlarda  $ABTS^{+}$  radikalı çözeltisiyle muamele edilmektedir ve 734 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [96].

**5. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini:** Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferrozine metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra Fe (II) ve ferrozin reaktifleri eklenmekte ve 562 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [94, 97, 98].

**6. İndirgeme Gücü:** Oyaizu metoduna [99] göre pH = 6,6 ortamında örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra potasyum ferrisiyanür ile muamele edilerek 50 °C'de 20 dakika inkübasyona tutulmaktadır. Eşit hacimde trikloroasetik asit ile muamelesinden sonra ise Fe (III) ile reaksiyona sokularak 700 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır.

### 1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve $pK_a$ Tayini

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

Bir reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü çok önemli bir rol oynar. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıttır. Her maddeyi çözen ve adına üniversal çözücü denen bir çözücü yıllardır aranmıştır. Bir çözücünün üniversal olmasında onun hidrojen bağı akseptörlüğünün veya donörlüğünün, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğünün veya akseptörlüğünün, dipol momentinin, dielektrik sabitinin, kaynama ve donma noktasının, atmosfere karşı inertliğinin vs. büyük önemi vardır. Bu kriterler dikkate alındığında su üniversal olmaya en uygun çözücüdür. Ancak, ne yazık ki su üniversal değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Suyun çözücü olarak en olumsuz yanı organik maddelerin çoğunu çözememesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [100, 101].

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

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

Susuz ortamlardaki kantitatif tayinlerde, sulu ortamlardaki gibi söz konusu maddelerin asitliğinden, bazlığınan, yükseltgenmesinden, indirgenmesinden, çökmesinden vs. yararlanılabilir.

İlk susuz ortam reaksiyonları 1910 yılında Folin ve Wenworth adlı bilim adamları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu bilim adamları, bazı yağ asitlerini kloroform karbondetraklorür çözücülerinde çözerek fenolftalein indikatörlüğünde sodyum etoksit ile titre etmişlerdir. Teorik ve pratik yönü büyük olan bu çalışma o sıralarda fazla ilgi görmemiş ve bu çalışmayı sadece birkaç çalışma takip etmiştir. 1948 yılında Hall ve arkadaşları tarafından zayıf asit olan ve suda titre edilemeyen fenol etilen diamin içinde sodyum etoksit ile titre edilmiştir. Bu çalışmayı Fritz grubunun bu konudaki yoğun çalışmaları takip etmiş ve bilim dünyasının ilgisi bu alana kaymıştır. Bunun sonucunda da kısa bir sürede yüzlerce çalışma yapılmıştır.

Konu 1950'li yıllarda daha da önem kazanmıştır. Bunun nedenleri:

- Kimyasal bağlar üzerindeki çalışmaların artması,
- Instrumental metotların gelişmesi ve çoğalması,
- Atom pilleri ve roket yapımında çok saf metallere ihtiyaç duyulmasıdır.

Özellikle çok saf moleküllere ihtiyaç duyulması, bilim adamlarını susuz ortam çalışmalarına yöneltmiştir. Metal katyonları önce koordinasyon bileşikleri halinde çöktürülmüş, susuz çözücülerde kristallendirilerek saflaştırılmış, sonuçta atom pilleri ve roket yapımında kullanılacak saflıkta metaller elde edilmiştir. Böylece, koordinasyon kimyası ve susuz ortam reaksiyonları birlikte gelişmeye ve önem kazanmaya başlamıştır. Uzay çalışmaları nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [100].

### **1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları**

Susuz çözücülerin kullanılmasının birçok yararı vardır. Bu yararlar şu şekilde sıralanabilir:

- a) Su çok iyi bir çözücü olmasına karşın, üniversal bir çözücü değildir. Çünkü organik asit ve bazların büyük bir çoğunluğunu çözemez. Bu nedenle de bu tip maddelerin titrasyonları su ortamında yapılamaz. Dolayısıyla da bu maddeler hakkında yeterli bilgiler (asit, baz,

çökme, kompleksleşme, redoks vs.) elde edilemez. Oysa bu maddeler susuz çözücülerde çözünürler ve istenilen bilgiler elde edilebilir.

**b)** Su amfiprotik bir polar çözücüdür. Su ortamında en kuvvetli asit  $H_3O^+$  iyonu, en kuvvetli baz da  $OH^-$  iyonudur.  $H_3O^+$  iyonu anilini,  $OH^-$  iyonu da fenolü titre edecek kadar kuvvetli değildir. Oysaki susuz ortamda zayıf bazları ( $pK_a > 11$ ) titre etmek için  $SH^+$ ,  $SH_2^+$ ,  $CH_3CO^+$  gibi  $H_3O^+$  iyonundan daha kuvvetli asitler bulunabilir. Zayıf asitleri titre etmek için de  $S^-$ ,  $RCH_2^-$ ,  $R_4NOH$  gibi  $OH^-$  iyonundan daha kuvvetli bazlar kullanılabilir. Ayrıca su, asitlik ve bazlık özellikleri dengeler. Örneğin, su ortamında  $HCl$ ,  $HBr$ ,  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$ ,  $HClO_4$  gibi asitlerin hepsi kuvvetli asitlerdir. Hepsi de su ortamında  $H_3O^+$  asidini verdiklerinden aralarında kuvvetlilik bakımından bir fark yoktur. Oysaki gerçek böyle değildir ve asetik asitte bu asitlerin asitlik sırası şu şekildedir:  $HClO_4 > HBr > H_2SO_4 > HCl > HNO_3$ .

**c)** Su ortamında sadece Bronsted asitleri titre edilebildiği halde, susuz ortamda hem Bronsted asitleri, hem de Lewis asitleri titre edilebilmektedir. Böylece binlerce asidin titrasyonu yapılabilmekte ve özellikleri hakkında bilgi elde edilebilmektedir.

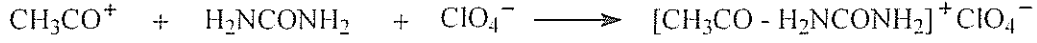
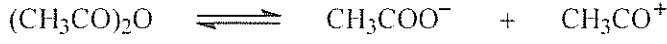
**d)** Su ortamında titrasyonları mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve kuarterner amonyum halojenürler susuz ortamda titre edilebilirler.

**e)** Anhidrit ve açillerde serbest kalan asitler su ortamında tayin edilemediği halde susuz ortamda tayin edilebilir.

**f)** Suda çözünmeyen, dolayısıyla titrasyonu mümkün olmayan ilaç aktif maddeler de susuz ortamda tayin edilebilir.

**g)** Susuz çözücülerin sayısı çok fazla olduğundan ve ayrıca çeşitli oranlarda karıştırılabildiklerinden herhangi bir maddenin titrasyonu için dielektrik sabiti değişik çözücüler denenebilir.

**h)** Bir maddenin asitlik ve bazlığı çözücüye bağlı olarak değişir. Bu nedenle, seçimi iyi yapılan bir bazik çözücü, içinde çözülen zayıf bir asidi; seçimi iyi yapılan bir asidik çözücü de içinde çözülen zayıf bir bazı kuvvetlendirir ve onu titre edilebilecek hale getirir. Örneğin, su ortamında yeterince bazik olmayan üre, asetik anhidritli ortamda perklorik asitle titre edilebilecek kuvvete yükselir.



i) İki asidin dissosyasyon sabitleri arasında sulu ortamda 2 pK birimi kadar fark varsa, bu fark susuz ortamda 5 pK birimine kadar çıkabilir ve yan yana titrasyonları kolaylaştırır.

Sonuç olarak, susuz ortam reaksiyonları doğruluk derecesi yüksek, hızlı, basit ve uygulama alanı geniş reaksiyonlardır [100].

### 1.5.2. Organik Çözücüler

Organik çözücüler, hidrojen bağı akseptörü veya donörü olmalarına, ortaklanmamış elektron çifti akseptörü veya donörü olmalarına, dipol momentlerine ve dielektrik sabitlerine göre çeşitli gruplara ayrılabilir. Şöyle ki; elektron çifti donörü veya akseptörü olan çözücüler, hidrojen bağı donörü veya akseptörü olan çözücülerden farklı yapı ve özelliklerde çözücüler değildirler. Elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, piridin, dioksan gibi çözücüler aynı zamanda hidrojen bağı akseptörüdürler. Elektron çifti akseptörü olan asetik asit, alkol gibi çözücüler de hidrojen bağı donörü çözücülerdir. Hatta elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, dioksan, hekzametilformamid gibi çözücüler, aynı zamanda elektron çifti akseptörleridir. Ancak, donörlük özellikleri daha fazladır. Bunun tersi de doğrudur. Bu nedenle bir çözücünün adı değişik özelliklere göre verilmiş çözücü çizelgelerinde görülebilir.

Hidrojen bağı akseptörü ve donörü olan çözücülere amfiprotik çözücüler denir. Bu çözücüler; nötral çözücüler, protojenik çözücüler ve protofilik çözücüler olmak üzere üçe ayrılır. Daha çok hidrojen bağı akseptörü olan çözücülere, dipolar aprotik çözücüler denir. Dipolar aprotik çözücüler de protofilik çözücüler ve protofobik çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır. Hidrojen donörü veya akseptörü olmayan çözücülere ise inert çözücüler denir [100].

### 1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi

Susuz çözücülerin sayısı çok fazla olduğundan uygun bir çözücünün seçimi çoğu kez çok zordur. Bilinen genel bir kurala göre, bir asit titre edilecekse bazik, bir baz titre edilecekse asidik bir çözücü seçilir. Ancak, bu sadece bir ilk adımdır. Bu nedenle bir maddenin titrasyonu için uygun çözücü ancak denenerek bulunur. Çünkü bir asidin titrasyonu için seçilecek çözücünün bazikliği gereğinden az veya çok olmamalıdır [100]. İdeal bir çözücüde aranan başlıca özellikler şunlardır:

- Çözücü titrasyonu yapılacak maddeyi, titrantı ve titrasyon sırasında oluşacak maddeleri çözmeli,
- Çözücü ucuz olmalı ve kolay bulunmalı,
- Çözücü oda sıcaklığının altında ve üstünde geniş bir sıcaklık aralığında sıvı halde bulunmalı,
- Titrasyon esnasında ortamda jelimsi veya kristal maddeler oluşmamalı,
- Çözücünün dissosiyasyon sabiti ( $pK_s$ ) küçük, başka bir deyişle çalışma aralığı, potansiyeli (mV olarak) geniş olmalı,
- Asitlerin titrasyonu için seçilecek çözücü yeterince bazik, bazların titrasyonu için seçilecek çözücü de yeterince asidik olmalı,
- Çözücünün dipol momenti büyük, viskozitesi küçük olmalı,
- Çözünen madde çözücüde bozunmamalı veya çözücüyle kalıcı bir reaksiyona girmemeli,
- Çözücünün dengeleme etkisi olmamalı, çözücü dipolar aprotik olmalı,
- Çözücüde asit titre edilecekse asidik, baz titre edilecekse bazik safsızlıklar olmamalıdır [100].

### 1.5.4. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [100]. Potansiyometrik analiz yöntemleri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümlerine dayanan yöntemlerdir. 20. yüzyılın başından beri potansiyometrik teknikler, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılır. Titrimetrik analizler yüksek hassasiyetle yapılabilmesi, kolay ve kullanışlı olması nedeniyle hala geniş ölçüde kullanılmaktadır [101,102]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

#### 1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar

Direkt potansiyometrik tayinler hızla gerçekleştirilen basit bir analiz şeklidir. Herhangi bir ön ayırmayı gerektirmez. Direkt potansiyometrik metotla, dengede bulunan çözeltilerde iyon aktiviteleri tayin edilir. Bu amaçla tayini yapılacak çözeltilere bir referans elektrot, bir de indikatör elektrot daldırılır. Bu elektrotlar arasındaki  $E_g$  gözetlenen potansiyel farkı,

$$E_g = E_r - E_i + E_s \text{ olur.}$$

$E_s$ , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir.  $E_r$ , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir.  $E_i$  ise indikatör elektrodun potansiyelidir [103].

#### 1.5.4.2 Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltilere prensip olarak ayıraç başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayıraç özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayıracın sarf edilen mL sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [103].

#### 1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile $pK_a$ Tayini

Titrasyonlar sonucunda titrant hacmine karşılık olan pH ve mV değerleri okunarak bu değerlere göre titrasyon grafiği çizilmiştir. Çizilen grafiklerden dönüm noktaları bulunmuştur. Dönüm noktaları ilâve edilen titrant hacmine (mL) karşılık mV değerindeki en büyük sıçramanın olduğu noktalarlardır. Bu değerlerden de yarı nötralizasyon noktaları belirlenmiştir. Zayıf asit ve bazların yarı nötralizasyon noktalarındaki  $pK_a$  değerleri pH değerlerine eşit olduğu için pH değerleri  $pK_a$  değerleri olarak alınmıştır. Zayıf asit ve onun tuzu bir tampon çözelti oluşturur. Tampon çözeltide:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

eşitliğinden yarı nötralizasyonda,  $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$  olduğundan  $\text{pH} = \text{pK}_a$  elde edilir [104, 105].

#### **1.5.6. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları**

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve  $\text{pK}_a$  değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [106, 107].

1994 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [108].

Özellikle 2002 yılından sonra yapılan birçok çalışmada yeni sentezlenen 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin farklı susuz çözücülerde hazırlanan çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı nötralizasyon metodu ile  $\text{pK}_a$  değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve molekül yapısının etkisi (4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki C-3'e bağlı substituentlerin asitliğe etkisi) incelenmiştir [109-116].



## 2. MATERYAL ve YÖNTEM

### 2.1. Sentez

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Fluka ve Merck firmalarından sağlanmıştır. Kimyasal çözücüler ise yerli ya da yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Tez kapsamında gerçekleştirilen tüm çalışmalar Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin erime noktaları çalışmanın yapıldığı laboratuvarında tayin edilmiştir. Yeni maddelerin yapı aydınlatılmasında kullanılan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının analizleri TÜBİTAK ATAL Laboratuvarlarında alınmıştır. IR spektrumları KTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında alınmıştır. UV absorpsiyon spektrumları ise çalışmanın yapıldığı laboratuvarında kaydedilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin erime noktaları bir Electrothermal marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Sentezlenen yeni maddelerin yapılarının aydınlatılması için gerekli olan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları TÜBİTAK ATAL'da DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsünde 400 MHz'lik Bruker DPX-400 FT-NMR Spectrometre cihazında alınmıştır. IR spektrumları, Perkin Elmer Instruments Spectrum One FT-IR Spectrometer cihazında alınmıştır. UV spektrumları ise, PG Instruments Ltd T80 UV / Vis Spectrometer cihazında alınmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen 9 adet yeni asidik bileşiğin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları çalışmanın yapıldığı Araştırma Laboratuvarında Jenco model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 1 uyarınca Pinner metoduna göre [1] **1** tipi 9 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil imidoasetat hidroklorür (1a): e.n. 99 °C (boz) Kaynak [118] de e.n. 98-100 °C (boz)

Etil imidopropionat hidroklorür (1b): e.n. 92 °C (boz) Kaynak [119] da e.n. 92 °C (boz)

Etil imidobutirat hidroklorür (1c): e.n. 50 °C (boz) Kaynak [121] da e.n. 51 °C (boz)

Etil imidofenilasetat hidroklorür (1d): e.n. 84 °C (boz) Kaynak [120] da e.n. 85 °C (boz)

Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (1e): e.n. 180 °C (boz) Kaynak [121] de e.n. 181 °C (boz)

Etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (1f): e.n. 113 °C (boz) Kaynak [122] de e.n. 112 °C (boz)

Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1g): e.n. 178 °C (boz) Kaynak [121] de e.n. 179 °C (boz)

Etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (1h): e.n. 112 °C (boz) Kaynak [123] de e.n. 112 °C (boz)

Etil imidobenzoat hidroklorür (1i): e.n. 125 °C (boz) Kaynak [121] de e.n. 126 °C (boz)

Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin [3,4,121,122,123] uygulanması sonucu **1** tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 2 uyarınca muamelesinden **2** tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerin erime noktaları literatürdeki değerlerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir. Ayrıca, sentezlenen bu bileşiklerin IR spektrumları alınarak literatürde verilen karakteristik pikler ile aynı oldukları belirlenmiştir.

Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (2a): e.n. 67 °C Kaynak [3] de e.n. 68 °C

Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (2b): e.n. 57 °C Kaynak [4] da e.n. 57-58 °C

Etil butirat etoksikarbonilhidrazon (2c): e.n. 46 °C Kaynak [4] da e.n. 46-47 °C

Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2d): e.n. 88 °C Kaynak [3] de e.n. 90 °C

Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2e): e.n. 77 °C Kaynak [121] de e.n. 77 °C

Etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2f): e.n. 62 °C Kaynak [122] de e.n. 62 °C

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2g): e.n. 78 °C Kaynak [121] de e.n. 78 °C

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2h): e.n. 60 °C Kaynak [123] de e.n. 59 °C

Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (2i): e.n. 79 °C Kaynak [3] de e.n. 80 °C

**2** Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 3 uyarınca muamelesinden [121-124] çalışma için gerekli olan 1 tipi bileşikler elde edilmiş olup, bu bileşiklerin IR spektrumları alınarak literatürde verilen tipik IR pikleri ile mukayese edilmiş ve erime noktaları da literatürdeki verilerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a): e.n. 227 °C Kaynak [124] de e.n. 227 °C

3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b): e.n. 167 °C Kaynak [124] de e.n. 167 °C

3-n-Propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3c): e.n. 145 °C Kaynak [124] de e.n. 145.5 °C

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3d): e.n. 166 °C Kaynak [124] de e.n. 167 °C

3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3e): e.n. 185 °C Kaynak [121] de e.n. 185 °C

3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3f): e.n. 224 °C Kaynak [122] de e.n. 224 °C

3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3g): e.n. 181 °C Kaynak [121] de e.n. 181 °C

3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3h): e.n. 171 °C Kaynak [123] de e.n. 170 °C

3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3i): e.n. 236 °C Kaynak [124] de e.n. 236 °C

Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin sentezine ilişkin yöntem ve veriler aşağıda verilmiştir.

### 2.1.1. 4-Fenilasetoksibenzaldehid (75)

Yuvarlak dipli bir balonda 4-hidroksibenzaldehidin (1,22g, 0,01 mol) 100 mL etil asetattaki çözeltisine fenilasetil klorür (1,55g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırarak ilave edildi. Bu çözeltiye buz banyosunda 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 CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. E.n. 55 °C; Verim: 2.55 g ( % 89.47).

UV (Etanol % 95)  $\lambda_{\max}(\epsilon)$      $\lambda_1$ : 284 (11.905) nm  
(Ek Şekil 1)                             $\lambda_2$ : 242 (15.750) nm  
    $\lambda_3$ : 222 (9.585) nm

### 2.1.2. 3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (77)

1,14 g (0,01 mol) 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3a**) bileşiğinin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,30 g, % 98,21 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **77** bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 153°C

IR (KBr) (Ek Şekil 2)	3180 (NH) cm <sup>-1</sup> 1760,1701 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1600 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1221 (COO) cm <sup>-1</sup> 843 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 755 ve 697 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 3)	δ: 2.28 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ: 4.09 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ: 7.28 (d, 2H, ArH; J=8,62 Hz) δ: 7.38-7.40 (m, 5H, ArH) δ: 7.89 (d, 2H, ArH; J=8.69 Hz) δ: 9.73 (s, 1H, N=CH) δ: 11.84 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 4)	δ: 11.57 (CH <sub>3</sub> ) δ: 39.96 (CH <sub>2</sub> ) δ: 122.89 (2C), 127.56, 128.96 (2C), 129.46 (2C), 130.02 (2C), 131.74,134.20,144.75 (Aromatik C) δ: 151.69 (Triazol C-3) δ: 153.13 (N=CH) δ: 153,17 (Triazol C-5 ) δ: 170.36 (C=O )
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 5)	λ <sub>1</sub> : 292 (18.697) λ <sub>2</sub> : 258 (19.092) λ <sub>3</sub> : 222 (13.269)

**2.1.3. 3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (78)**

1,28 g (0,01 mol) 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3b**) bileşğinin 20 ml asetik asitteki çözeltilisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriğı soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2,20 g, % 62,86 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **78** bileşğı olarak tanımlandırılmıştır.

E.n: 142.8°C

IR (KBr) (Ek Şekil 6)	3175 (NH) cm <sup>-1</sup> 1753, 1699 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1598 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1221 (COO) cm <sup>-1</sup> 839 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 755 ve 701 (Monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 7)	δ: 1.21 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ; J=7.49 Hz) δ: 2.69 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ; J=7.46 Hz) δ: 4.01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ: 7.28 (d, 2H, ArH; J=8.64 Hz) δ: 7.31-7.41 (m, 5H, ArH) δ: 7.89 (d, 2H, ArH; J=8.68 Hz) δ: 9.73 (s, 1H, N=CH) δ: 11,86 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 8)	δ: 10.52 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ: 18,99 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ: 39.96 (CH <sub>2</sub> Ph) δ: 122.91 (2C), 127.55, 128.95 (2C), 129.43 (2C), 130.01 (2C), 131.77, 134.20, 153.14 (Aromatik C) δ: 148.51 (Triazol C-3) δ: 151.84 (N=CH) δ: 153,17 (Triazol C-5) δ: 170.36 (C=O)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 9)	λ <sub>1</sub> : 292 (11.346) λ <sub>2</sub> : 258 (11.829) λ <sub>3</sub> : 224 (8.253)

#### 2.1.4. 3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (79)

1,42 g (0,01 mol) 3-n-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3c**) bileşiminin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,52 g, % 96,70 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **79** bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 168 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 10)	3181 (NH) cm <sup>-1</sup> 1756,1696 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1596 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1220 (COO) cm <sup>-1</sup> 839 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 763 ve 702 (Monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 11)	δ: 0.93 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.32 Hz) δ: 1.66 (sext, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.32 Hz) δ: 2.62 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7.32 Hz) δ: 3.98 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ: 7.25 (d, 2H, ArH, J=8.42 Hz) δ: 7.33-7.35 (m, 5H, ArH) δ: 7.85 (d, 2H, ArH, J=8.42 Hz) δ: 9.70 (s, 1H, N=CH) δ: 11,84 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 12)	δ: 14.15 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ: 19.59 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ: 27.39 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ: 39.83 (CH <sub>2</sub> Ph) δ: 123.11 (2C), 127.76, 129.16 (2C), 129.63 (2C), 130.19 (2C), 131.99, 132.42, 153.41 (Aromatik C) δ: 147.60 (Triazol C-3) δ: 152.00 (N=CH) δ: 153,47 (Triazol C-5) δ: 170.53 (C=O)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε) (Ek Şekil 13)	λ <sub>1</sub> : 298 (11.303) λ <sub>2</sub> : 260 (11.968) λ <sub>3</sub> : 212 (13.620)

### 2.1.5. 3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (80)

1,90 g (0,01 mol) 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3d**) bileşiğinin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,98 g, % 96,60 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **80** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır.

E.n: 257 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 14)	3172 (NH) cm <sup>-1</sup> 1754, 1701 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1602, 1588 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1229 (COO) cm <sup>-1</sup> 812 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 766 ve 703 (Monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 15)	δ: 4.01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 4.06 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 7.20-7.35 (m, 8H, ArH) δ: 7.36-7.42 (m, 4H, ArH) δ: 7.85 (d, 2H, ArH; J=8.67 Hz) δ: 9.70 (s, 1H, N=CH) δ: 12.01 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 16)	δ: 31.54 (CH <sub>2</sub> Ph) δ: 39.97 (CH <sub>2</sub> C=O) δ: 127.04, 127.20, 127.56, 128.70, 128.89, 128.93 (2C), 128.96 (2C), 129.27 (2C), 129.48, 129.83, 130.01, 131.72, 136.26, 146.71, 152.93 (Aromatik C) δ: 151.68 (Triazol C-3) δ: 151.84 (N=CH) δ: 153.19 (Triazol C-5) δ: 170.37 (C=O)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε)) (Ek Şekil 17)	λ <sub>1</sub> : 296 (8.492) λ <sub>2</sub> : 264 (10.548) λ <sub>3</sub> : 222 (7.820)



### 2.1.6. 3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (81)

2,04 g (0,01 mol) 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3e**) bileşiğinin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,90 g, % 91,55 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **81** bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 270 °C

IR (KBr)  
(Ek Şekil 18)

3173 (NH) cm<sup>-1</sup>  
1754,1699 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
1594 (C=N) cm<sup>-1</sup>  
1234 (COO) cm<sup>-1</sup>  
829, 809 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>  
762 ve 694 (Monosubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
(Ek şekil 19)

δ: 2.21 (s, 2H, CH<sub>3</sub>)  
δ: 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)  
δ: 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)  
δ: 7.08 (d, 2H, ArH; J=7.68 Hz)  
δ: 7.16-7.63 (m, 9H, ArH)  
δ: 7.83 (d, 2H, ArH; J=8.78 Hz)  
δ: 9.66 (s, 1H, N=CH)  
δ: 11.94 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
(Ek şekil 20)

δ: 21.27 (CH<sub>3</sub>)  
δ: 31.36 (CH<sub>2</sub>Ph)  
δ: 39.63 (CH<sub>2</sub>C=O)  
δ: 116.56, 123.10, 127.77, 129.17 (2C), 129.34 (2C),  
129.66, 129.69 (2C), 130.19, 130.34, 131.96, 133.35,  
133.47, 134.43, 136.46, 153.19 (Aromatik C)  
δ: 147.07 (Triazol C-3)  
δ: 151.90 (N=CH)  
δ: 153.42 (Triazol C-5)  
δ: 170.54 (C=O)

UV (Etanol % 95 λ<sub>max</sub> (ε))  
(Ek Şekil 21)

λ<sub>1</sub> : 300 (17.131)  
λ<sub>2</sub> : 262 (12.966)  
λ<sub>3</sub> : 218 (19.334)

### 2.1.7. 3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (82)

2,20 g (0,01 mol) 3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3f**) bileşiminin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,95 g, % 89,37 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **82** bileşiği olarak tanımlandırılmıştır.

E.n: 238 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 22)	3170 (NH) cm <sup>-1</sup> 1753,1709 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1602, 1589 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1250 (COO) cm <sup>-1</sup> 844, 824 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 768 ve 686 (Monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 23)	δ: 3.68 (s, 2H, OCH <sub>3</sub> ) δ: 3.96 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 3.98 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 6.84 (d, 2H, ArH; J=8.42 Hz) δ: 7.21-7.39 (m, 9H, ArH) δ: 7,83 (d, 2H, ArH; J=8.42 Hz) δ: 9.66 (s, 1H, N=CH) δ: 11.84 (s,1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 24)	δ: 30.90 (CH <sub>2</sub> Ph) δ: 39.64 (CH <sub>2</sub> C=O) δ: 55.70 (OCH <sub>3</sub> ) δ: 114.54, 114.57 (2C), 123.11 (2C), 127.77, 128.24, 129.17 (2C), 129.70 (2C), 130.19, 130.54 (2C), 131.97, 134.43, 153.20, 158.79 (Aromatik C) δ: 147.23 (Triazol C-3) δ: 151.92 (N=CH) δ: 153.43 (Triazol C-5) δ: 170.54 (C=O)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 25)	λ <sub>1</sub> : 298 (10.494) λ <sub>2</sub> : 260 (10.455) λ <sub>3</sub> : 224 (13.420)

### 2.1.8. 3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (83)

2,245 g (0,01 mol) 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3g**) bileşiminin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,10 g, % 91,75 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **83** bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 266 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 26)	3177 (NH) cm <sup>-1</sup> 1748, 1712 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1588 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1228 (COO) cm <sup>-1</sup> 843, 836 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 742 ve 719 (Monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 27)	δ: 4.01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 4.07 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 7.33 (d, 2H, ArH; J=8.78 Hz) δ: 7.34-7.41 (m, 9H, ArH) δ: 7.85 (d, 2H, ArH; J=8.63 Hz) δ: 9.70 (s, 1H, N=CH) δ: 11,96 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 28)	δ: 30.87 (CH <sub>2</sub> Ph) δ: 39.95 (CH <sub>2</sub> C=O) δ: 122.91, 127.56, 128.82, 128.85 (2C), 128.96 (2C), 129.50, 130.01, 130.17, 131.21 (2C), 131.68, 131.92, 134.20, 135.20, 146.38, 153.21 (Aromatik C) δ: 151.67 (Triazol C-3) δ: 152.97 ( N=CH) δ: 154.69 (Triazol C-5) δ: 170.37 (C=O)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 29)	λ <sub>1</sub> : 300 (13.417) λ <sub>2</sub> : 264 (10.573) λ <sub>3</sub> : 226 (14.214)

### 2.1.9. 3-m-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84)

2,245 g (0,01 mol) 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3h**) bileşiminin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) den kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,05 g, % 90,71 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **84** bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 185 °C

IR (KBr) 3167 (NH) cm<sup>-1</sup>  
(Ek Şekil 30) 1757, 1701 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
1601, 1592 (C=N) cm<sup>-1</sup>  
1216 (COO) cm<sup>-1</sup>  
837 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>  
782 ve 739 (1,3-Disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>  
759 ve 684 (Monosubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)  
(Ek şekil 31) δ: 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)  
δ: 6.84 (d, 1H, ArH; J=8.78 Hz)  
δ: 7.23-7.41 (m, 9H, ArH)  
δ: 7.61 (d, 1H, ArH; J=8.42 Hz)  
δ: 7.83 (d, 2H, ArH; J=8.42 Hz)  
δ: 9.67 (s, 1H, N=CH)  
δ: 11.99 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 31.36 (CH<sub>2</sub>Ph)  
(Ek şekil 32) δ: 39.63 (CH<sub>2</sub>C=O)  
δ: 116.54, 123.08 (2C), 127.40, 127.45, 127.77,  
128.29, 129.16, 129.63, 129.72, 130.31, 130.38,  
130.92, 130.95, 131.89, 134.42, 138.86, 153.30  
(Aromatik C)  
δ: 146.34 (Triazol C-3)  
δ: 151.86 (N=CH)  
δ: 153.47 (Triazol C-5)  
δ: 170.53 (C=O)

UV (Etanol % 95 λ<sub>max</sub> (ε)) λ<sub>1</sub> : 300 (9.624)  
(Ek Şekil 33) λ<sub>2</sub> : 260 (7.310)  
λ<sub>3</sub> : 214 (14.761)

**2.1.10. 3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85)**

1.76 g (0,01 mol) 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3i**) bileşığının 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,85 g 4-fenilasetoksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürülmüştür. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve asetik asit-su (1:3) dan kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,20 g, % 80,40 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **85** bileşığı olarak tanımlanmıştır.

E.n: 155 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 34)	3193 (NH) cm <sup>-1</sup> 1755, 1692 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1600 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1216 (COO) cm <sup>-1</sup> 837 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 765 ve 707; 751 ve 687 (Monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 35)	δ: 4.01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) δ: 7.27-7.33 (m, 3H, ArH) δ: 7.36-7.41 (m, 4H, ArH) δ: 7.52-7.54 (m, 3H, ArH) δ: 7.86-7.91 (m, 4H, ArH) δ: 9.66 (s, 1H, N=CH) δ: 12.40 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek şekil 36)	δ: 39.95 (CH <sub>2</sub> ) δ: 123.01, 127.10, 127.56, 128.27, 128.42 (2C), 128.96 (2C), 128.99 (2C), 129.70, 129.99 (2C), 130.44, 130.56, 131.56, 134.18, 145.07 (Aromatik C) δ: 151.83 (Triazol C-3) δ: 153.38 (N=CH) δ: 156.05 (Triazol C-5) δ: 170.36 (C=O)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 37)	λ <sub>1</sub> : 304 (13.441) nm λ <sub>2</sub> : 262 (22.529) nm λ <sub>3</sub> : 226 (17.396) nm

## 2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

### 2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [99]. 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);  $\alpha$ -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 <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör
Bileşik	-	-	-	100 $\mu$ L	250 $\mu$ L	500 $\mu$ L	-
Standart	100 $\mu$ L	250 $\mu$ L	500 $\mu$ 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 [93]. 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);  $\alpha$ -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 <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50 $\mu$ L	100 $\mu$ L	150 $\mu$ L	-	-
Standart	50 $\mu$ L	100 $\mu$ L	150 $\mu$ 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 yapılmıştır.

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

A<sub>0</sub>: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbansı

### 2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [98]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl<sub>2</sub>; 5 mM ferrozin;  $\alpha$ -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin (etil alkolde) ve standartların (etanolda) 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 <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub>	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 FeCl<sub>2</sub> 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<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Metal Şelat Aktivitesi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

A<sub>0</sub>: Kontrol reaksiyonunun absorbanası, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbanası



## 2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

### 2.3.1. Çalışılan Maddeler

Bazı potansiyel biyolojik aktif 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitleri susuz ortamda potansiyometrik yöntem kullanılarak tayin edilmiştir.

Çalışmalarda sentezlenen ve asitlikleri incelenen 76 tipi 9 adet yeni bileşik aşağıda verilmiştir:

3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (77)

3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (78)

3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (79)

3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (80)

3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (81)

3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (82)

3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (83)

3-m-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84)

3-fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85)

### 2.3.2. Çözücüler

Yeni 9 adet 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayininde susuz ortam çözücülerinden izopropil alkol, tert-butil alkol, N,N- dimetilformamid, DMSO ve aseton tercih edilmiştir. Yapılan tercihte, titrant ve asitlerin çözücü içerisinde iyi çözünmeleri, çözücülerin sağladığı geniş potansiyel aralığı ve atmosfer şartlarında çalışma imkanı etkili olmuştur. Titrant olarak tetrabutylamonyum hidroksitin izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır. Çözücüler; izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol ve aseton Merck Firması'ndan temin edilmiştir.

### 2.3.3. Titrantlar

Asitlerin titrasyonunda titrant olarak tetrabutylamonyum hidroksitin izopropil alkoldeki standart 0,1 N'lik çözeltisi seyreltilerek 0,05 N'lik çözeltisi kullanılmıştır. Çözelti Merck Firması'ndan alınmıştır.

#### **2.3.4. Cihazlar**

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde  $\pm 0.01$  kesinlikte, mV ölçümünde  $\pm 0.05$ 'lik kesinliktedir. Elektrot olarak sağladığı büyük avantajlar nedeniyle pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 1 ml'lik pipet kullanılmıştır.

#### **2.3.5. Hazırlanan Çözeltiler**

76 Bileşiklerinin izopropil alkol, tert-butil alkol, N,N- dimetilformamid, DMSO ve aseton'daki  $10^{-3}$  M 100 ml'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Titrant olarak TBAH'ın izopropil alkoldeki 0,1 N'lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0,05 N 250 ml'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

#### **2.3.6. Deneyin Yapılışı**

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuş ve tampon tabletler yardımıyla pH'sı  $7.00 \pm 0.02$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ) ile  $10.00 \pm 0.05$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ) olan iki adet tampon çözelti hazırlanmıştır. pH metre tamponlar yardımıyla kalibre edilmiştir. Bütün çalışmalar  $25^{\circ}\text{C}$ 'de yapılmıştır. 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin hazırlanan  $10^{-3}$  M'lik çözeltisinden 17 ml beher içine alınmış ve çözelti magnetik karıştırıcıyla karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. 1 ml'lik pipetten karışmakta olan asit çözeltisine her defasında 0,5 ml 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ilave edilmiştir. İlaveden sonra sabitleşen pH ve mV değerleri pH metreden okunmuş ve titrant hacmine (ml) karşı grafiğe geçirilmiştir.

### 3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; **1**, **2** ve **3** tipi literatürde kayıtlı 27 bileşik ile 9'u yeni bileşikler olmak üzere toplam 36 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 9 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen **76** tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid (DMF), DMSO ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki pK<sub>a</sub> değerleri hesaplanmıştır.

#### 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-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 kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub>'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur [72,121,125-127]. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d<sub>6</sub>'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H<sub>2</sub>O pikleri δ 3,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Çalışmada, ayrıca organik bileşiklerin yapı aydınlatılmasına sınırlı katkısı olmasına karşın sentezlenen bileşiklerin %95'lik etanolde 10<sup>-4</sup>-10<sup>-5</sup> M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin λ<sub>max</sub> değerleri belirlenerek karşın olan ε<sub>max</sub>

değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle [72,121,125] uyumlu olduğu belirlenmiştir.

## 3.2. Antioksidan İncelemeleri

### 3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen yeni 9 adet bileşiğin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm'de ölçülen absorbans değerleri tablo halinde aşağıda verilmiştir.

**Tablo 3.1. 77-85 Bileşiklerin İndirgeme Gücü**

Bileşikler	İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/mL}$ , 700 nm)		
	50	100	150
77	0,631	0,487	0,499
78	0,450	0,441	0,513
79	0,456	0,487	0,441
80	0,474	0,454	0,496
81	0,521	0,379	0,410
82	0,408	0,412	0,474
83	0,476	0,423	0,401
84	0,418	0,394	0,464
85	0,566	0,529	0,460
BHT	0,981	1,876	2,509
BHA	1,375	2,317	3,409
$\alpha$ -Tokoferol	0,842	1,096	2,051

### 3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen yeni 77-85 bileşiklerinin 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 0,172'dir.

**Tablo 3.2.** 77-85 Bileşiklerinin 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
77	0,168	2,3	0,171	0,6	0,168	2,3
78	0,170	1,2	0,173	NEGATİF	0,165	4,1
79	0,171	0,6	0,170	1,2	0,165	4,1
80	0,163	5,2	0,161	6,4	0,161	6,4
81	0,172	0,0	0,171	0,6	0,172	0,0
82	0,173	NEGATİF	0,178	NEGATİF	0,177	NEGATİF
83	0,169	1,7	0,172	0,0	0,162	5,8
84	0,18	NEGATİF	0,178	NEGATİF	0,173	NEGATİF
85	0,173	NEGATİF	0,170	1,2	0,170	1,2
BHT	0,137	20,3	0,118	31,4	0,109	36,6
$\alpha$ -Tokoferol	0,126	26,7	0,119	30,8	0,103	40,1

### 3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen yeni 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 1,050'dir.

**Tablo 3.3. 76 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri**

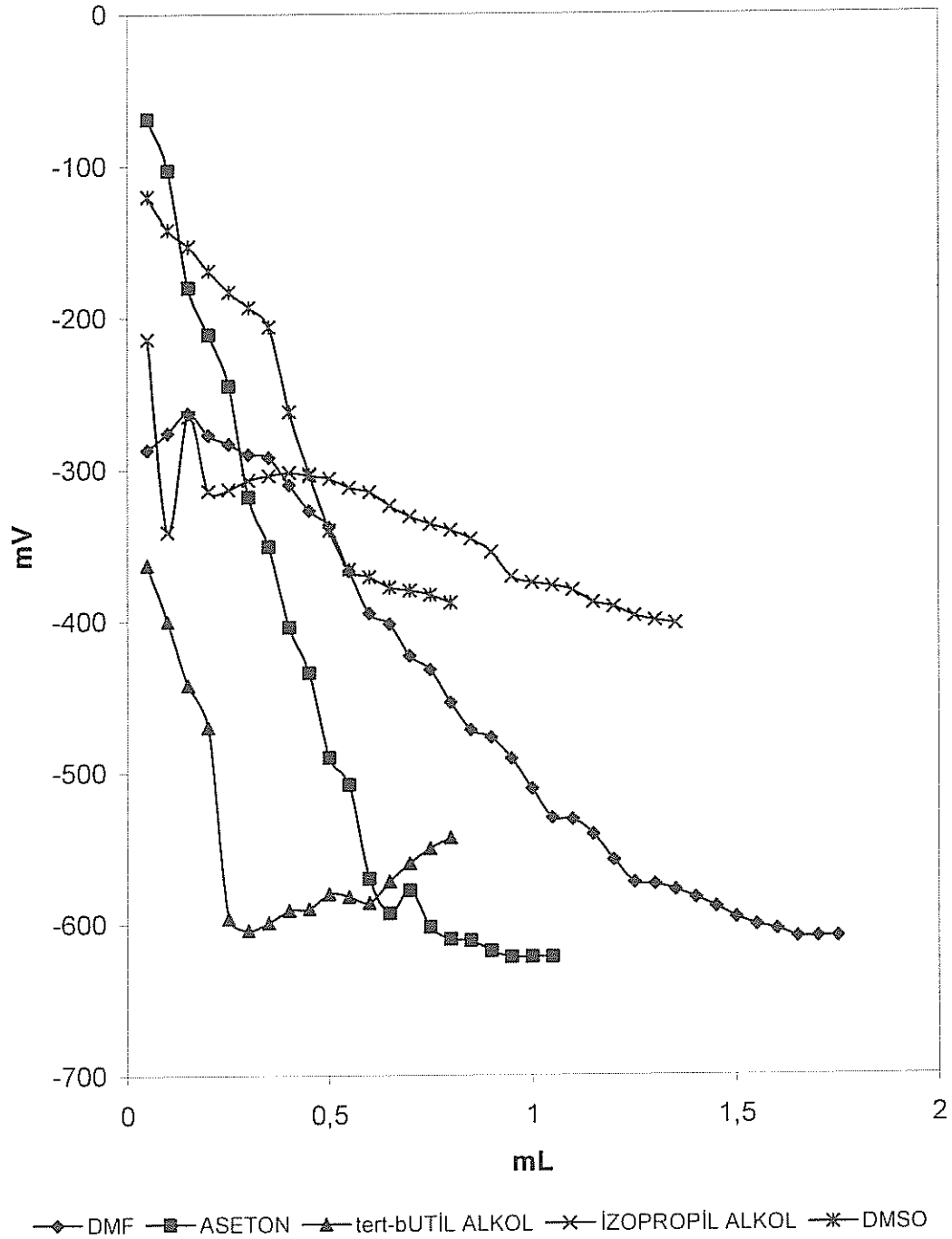
Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ( $\mu\text{g/mL}$ , %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
77	0,347	67,0	0,482	54,1	0,490	53,3
78	0,190	81,9	0,182	82,7	0,143	86,4
79	0,213	79,7	0,463	55,9	0,169	83,9
80	0,190	81,9	0,105	90,0	0,306	70,9
81	0,427	59,3	0,215	79,5	0,120	88,6
82	0,185	82,4	0,436	58,5	0,119	88,7
83	0,141	86,6	0,459	56,3	0,165	84,3
84	0,170	83,8	0,444	57,7	0,175	83,3
85	0,173	83,5	0,153	85,4	0,167	84,1
BHT	0,485	53,8	0,293	72,1	0,261	75,1
BHA	0,216	79,4	0,209	80,1	0,103	90,2
$\alpha$ -Tokoferol	0,548	47,8	0,273	74,0	0,250	76,2

### 3.3. Potansiyometrik Titrasyon

Bu çalışmada sentezlenen 9 adet yeni **76** tipi 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton, DMSO ve N,N-dimetilformamid çözücülerindeki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 3.4-12'de verilmiştir. Ayrıca asitlerin mL-mV titrasyon grafikleri de Şekil 3.1-9'da verilmiştir. Deneyler beşer kez tekrarlanmıştır. Bu grafikler Sigma Plot 8.0 programında çizilmiştir. Yeni bileşikler için pH metreden okunan pH ve mV değerleri ve çizilen grafikler aşağıda verilmiştir.

**Tablo 3.4.** 3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (77) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

77 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,55	-287	7,15	-69	13,87	-363	11,27	-214	9,62	-120
0.10	12,10	-276	8,94	-103	14,52	-400	11,86	-341	9,98	-142
0.15	12,20	-263	10,35	-180	15,48	-442	12,38	-265	10,20	-153
0.20	12,18	-277	11,05	-211	16,07	-470	13,25	-314	10,52	-169
0.25	12,38	-283	11,99	-245	17,37	-596	13,35	-313	10,78	-183
0.30	12,67	-290	13,10	-318	18,53	-604	13,20	-307	11,00	-193
0.35	12,72	-292	13,83	-351	18,46	-599	13,13	-304	11,29	-206
0.40	13,00	-310	14,64	-404	18,31	-591	13,13	-302	12,41	-262
0.45	13,13	-327	15,18	-434	18,18	-590	13,13	-304	13,22	-303
0.50	13,41	-338	16,34	-490	18,07	-580	13,11	-306	13,98	-340
0.55	13,85	-367	16,66	-508	18,08	-582	13,24	-312	14,50	-366
0.60	14,47	-395	17,83	-570	18,09	-586	13,30	-315	14,60	-371
0.65	14,56	-402	18,13	-593	17,84	-572	13,53	-324	14,74	-378
0.70	15,04	-423	18,29	-578	17,67	-560	13,58	-331	14,79	-380
0.75	15,28	-432	18,44	-602	17,47	-550	13,78	-336	14,85	-383
0.80	15,58	-454	18,52	-610	17,33	-543	13,83	-340	14,94	-388
0.85	16,02	-472	18,57	-611			13,92	-346		
0.90	16,06	-477	18,74	-618			14,11	-355		
0.95	16,35	-491	18,80	-622			14,42	-371		
1,00	16,69	-511	18,72	-622			14,41	-375		
1,05	16,94	-530	18,82	-622			14,60	-377		
1,10	17,16	-531					14,66	-380		
1,15	17,23	-541					14,80	-388		
1,20	17,59	-558					14,89	-391		
1,25	17,85	-573					15,01	-397		
1,30	17,84	-574					15,00	-400		
1,35	17,96	-578					15,02	-402		
1,40	18,06	-583					15,16	-403		
1,45	18,15	-589								
1,50	18,31	-596								
1,55	18,43	-601								
1,60	18,44	-604								
1,65	18,53	-609								
1,70	18,62	-609								
1,75	18,65	-609								
1,80										

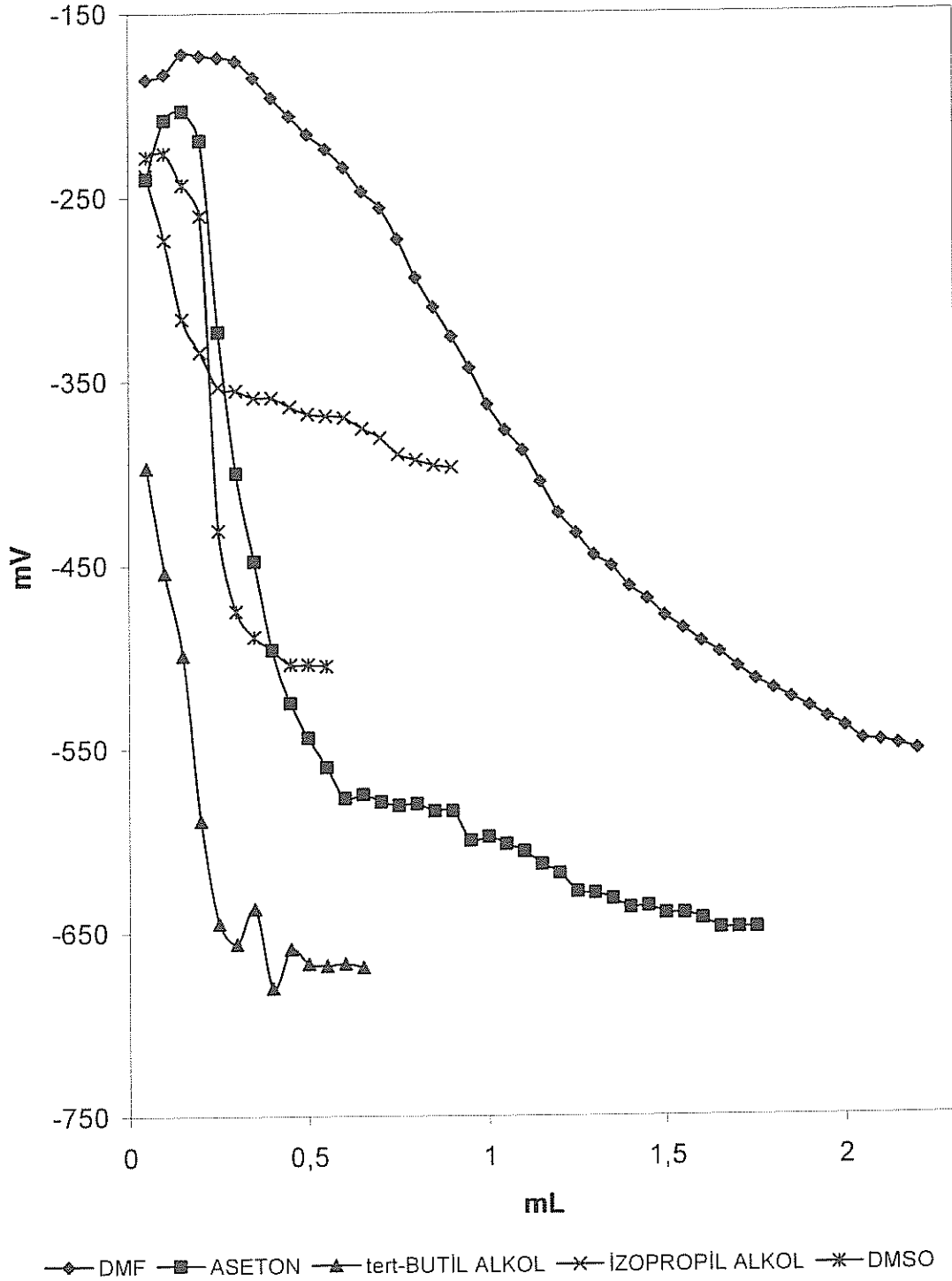


**Şekil 3.1.** 3-Metil-4-(4-fenilasetoksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (77) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikler



**Tablo 3.5.** 3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (78) bileşiminin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0,05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

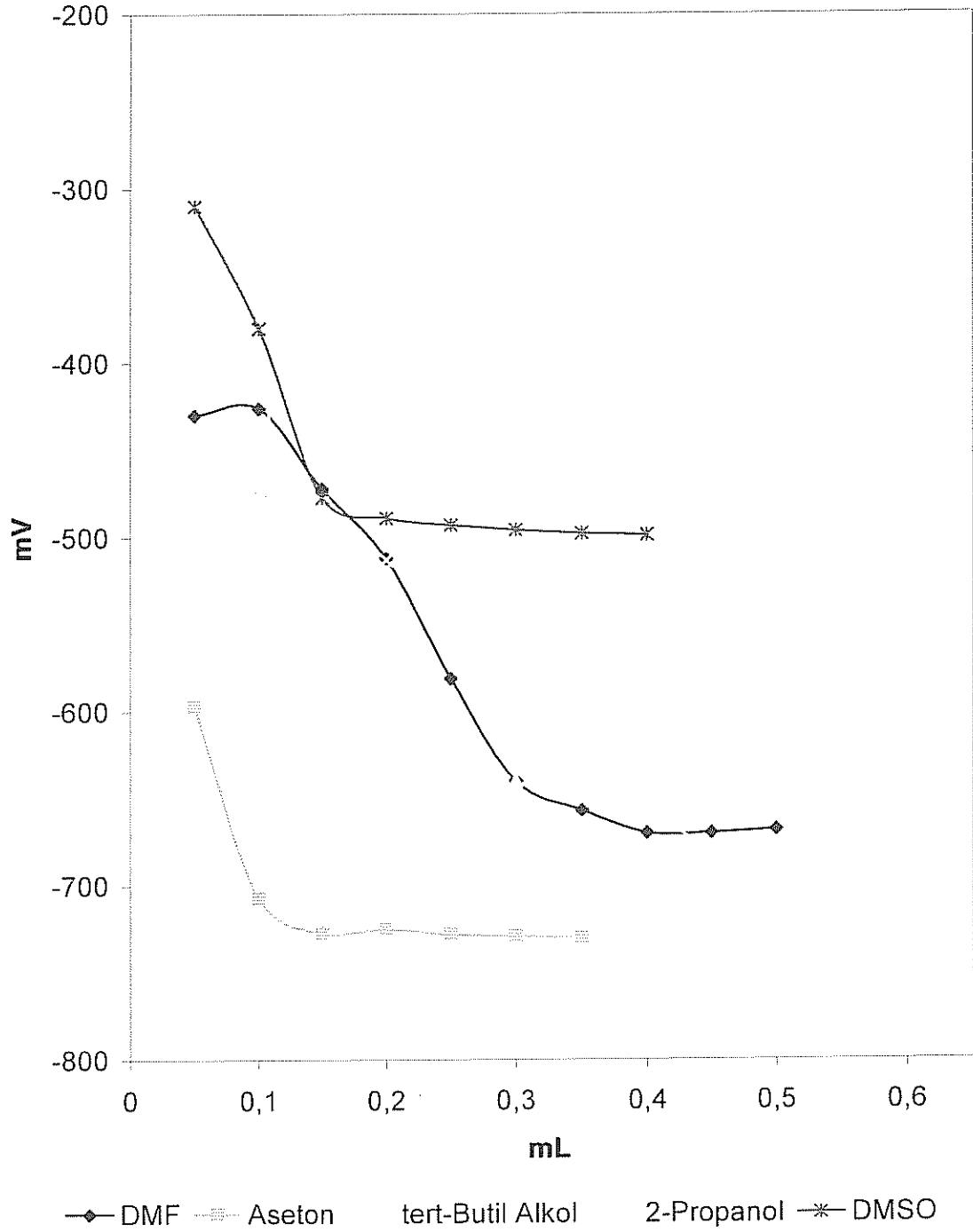
78 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	10,69	-186	11,58	-240	14,74	-397	11,83	-238	11,74	-228
0.10	10,43	-183	11,11	-208	15,83	-454	12,49	-273	11,69	-226
0.15	10,37	-172	10,87	-203	16,85	-499	13,41	-316	12,02	-243
0.20	10,35	-173	11,23	-219	18,24	-589	13,82	-334	12,38	-260
0.25	10,36	-174	13,13	-323	19,43	-645	14,14	-353	15,78	-431
0.30	10,37	-176	14,68	-400	19,64	-656	14,20	-355	16,69	-475
0.35	10,53	-185	15,64	-448	19,95	-637	14,24	-359	16,96	-489
0.40	10,71	-196	16,53	-496	-	-680	14,23	-359	17,12	-496
0.45	10,95	-206	17,15	-525		-659	14,35	-364	17,27	-504
0.50	11,19	-216	17,50	-544		-667	14,41	-368	17,29	-504
0.55	11,30	-224	17,83	-560		-668	14,43	-369	17,32	-505
0.60	11,53	-234	18,12	-577		-667	14,41	-370		
0.65	11,73	-247	18,05	-575		-669	14,56	-376		
0.70	11,97	-256	18,18	-579			14,66	-381		
0.75	12,26	-273	18,24	-581			14,89	-390		
0.80	12,58	-294	18,24	-580			14,94	-393		
0.85	12,94	-310	18,25	-584			14,96	-396		
0.90	13,25	-326	18,25	-584			15,00	-397		
0,95	13,63	-343	18,54	-600						
1,00	13,99	-363	18,53	-598						
1,05	14,27	-377	18,60	-602						
1,10	14,52	-388	18,69	-606						
1,15	14,78	-405	18,82	-613						
1,20	15,15	-422	18,91	-618						
1,25	15,39	-433	19,13	-628						
1,30	15,63	-445	19,14	-629						
1,35	15,73	-451	19,21	-632						
1,40	15,90	-462	19,29	-637						
1,45	16,05	-469	19,31	-636						
1,50	16,26	-478	19,34	-640						
1,55	16,35	-485	19,35	-640						
1,60	16,50	-492	19,40	-643						
1,65	16,61	-498	19,51	-648						
1,70	16,77	-506	19,50	-648						
1,75	16,91	-513	19,51	-648						
1,80	16,99	-518								



**Şekil 3.2.** 3-Etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (78) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butilalkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}M$ 'lık çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile titrasyon grafiği

**Tablo 3.6.** 3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (79) bileşiminin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M 'lık çözeltilisinin 0,05 N TBAH ile titrasyon sonuçları

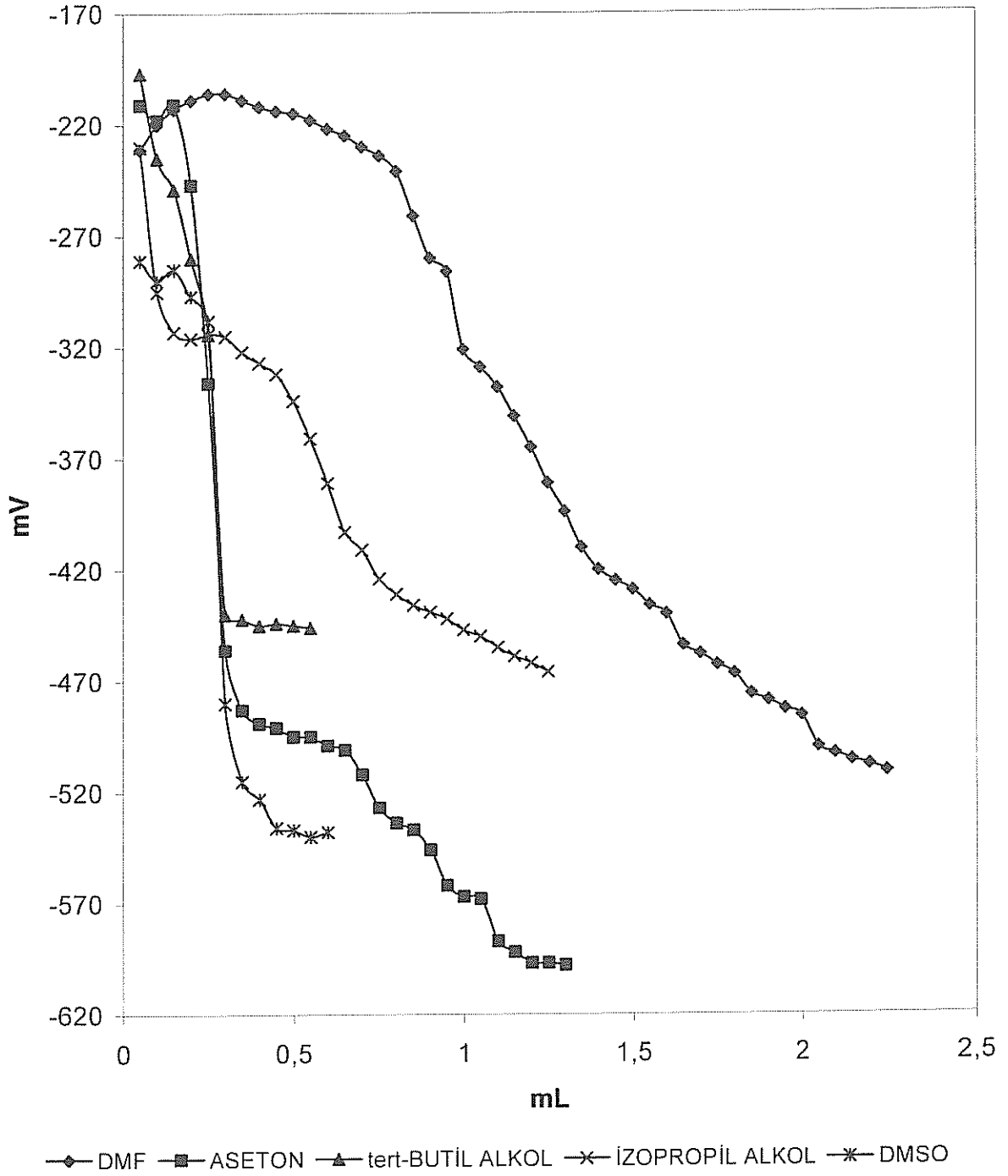
79 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,53	-430	17,17	-597	10,72	-238	15,08	-470	14,12	-310
0.10	15,67	-426	-	-707	15,09	-407	15,51	-476	15,17	-380
0.15	16,49	-472	-	-727	17,68	-547	16,37	-480	17,91	-477
0.20	17,25	-512	-	-725	19,60	-635	17,63	-513	18,40	-489
0.25	18,60	-581	-	-728	19,61	-636	17,23	-526	18,50	-493
0.30	19,75	-640	-	-729	-	-640	17,33	-537	18,55	-496
0.35	-	-657	-	-730	-	-647	17,57	-533	18,60	-498
0.40	-	-670			-	-659	17,45	-533	18,63	-499
0.45	-	-670			-	-678				
0.50	-	-668			-	-681				
0.55					-	-677				
0.60					-	-674				
0.65										



**Şekil 3.3.** 3-n-Propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (79) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butilalkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}M$ 'lık çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile titrasyon grafiği

**Tablo 3.7.** 3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro -1H-1,2,4-triazol-5on (80) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

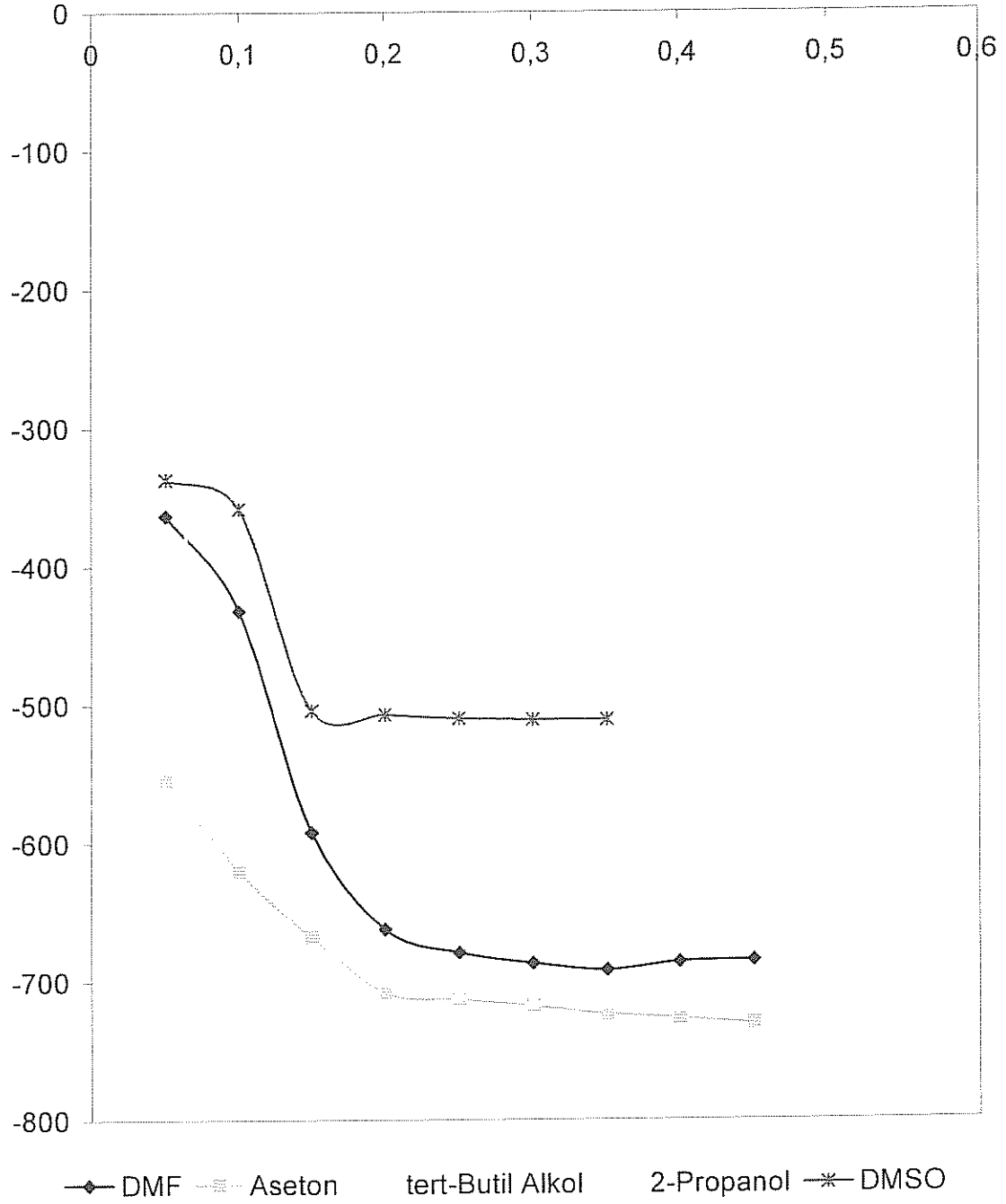
80 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,46	-231	11,06	-211	10,84	-197	11,48	-230	12,36	-281
0.10	11,25	-220	11,21	-218	11,57	-235	12,72	-295	12,97	-290
0.15	11,12	-213	11,06	-211	11,92	-249	13,06	-313	12,78	-285
0.20	11,05	-209	11,77	-247	12,41	-280	13,12	-316	13,09	-297
0.25	10,98	-206	13,50	-336	13,17	-314	13,07	-314	13,33	-308
0.30	11,00	-206	15,83	-456	15,53	-440	13,11	-315	16,77	-480
0.35	11,03	-209	16,35	-483	15,51	-442	13,22	-322	17,45	-515
0.40	11,10	-212	16,46	-489	15,61	-445	13,33	-327	17,79	-523
0.45	11,15	-214	16,50	-491	15,61	-444	13,42	-332	17,91	-536
0.50	11,16	-215	16,58	-495	15,64	-445	13,66	-344	17,97	-537
0.55	11,21	-218	16,58	-495	15,64	-446	13,98	-361	17,98	-540
0.60	11,30	-222	16,66	-499			14,38	-381	17,83	-538
0.65	11,37	-225	16,70	-501			14,80	-403		
0.70	11,44	-230	16,91	-512			14,96	-411		
0.75	11,52	-234	17,20	-527			15,20	-424		
0.80	11,65	-241	17,34	-534			15,33	-431		
0.85	12,03	-261	17,40	-537			15,44	-436		
0.90	12,40	-280	17,57	-546			15,50	-439		
0,95	12,54	-286	17,89	-562			15,57	-442		
1,00	13,21	-321	17,98	-567			15,65	-447		
1,05	13,35	-329	18,01	-568			15,72	-450		
1,10	13,53	-338	18,24	-587			15,80	-455		
1,15	13,78	-351	18,47	-592			15,88	-459		
1,20	14,06	-365	18,56	-597			15,95	-462		
1,25	14,36	-381	18,57	-597			16,01	-466		
1,30	14,62	-394	18,59	-598						
1,35	14,93	-410								
1,40	15,12	-420								
1,45	15,22	-425								
1,50	15,30	-429								
1,55	15,43	-436								
1,60	15,51	-440								
1,65	15,78	-454								
1,70	15,88	-458								
1,75	15,97	-463								
1,80	16,04	-467								



**Şekil 3.4.** 3-Benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (80) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

**Tablo 3.8.** 3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro -1H-1,2,4-triazol-5on (**81**) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol ve dimetilsükfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

81 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,82	-363	17,58	-555	12,95	-314	8,53	-98	14,85	-337
0.10	15,66	-432	18,81	-620	17,59	-545	10,24	-163	15,46	-358
0.15	18,87	-592	18,71	-668	-	-685	10,75	-203	18,77	-504
0.20	-	-662	-	-708	-	-699	15,74	-418	18,80	-507
0.25	-	-679	-	-713	-	-709	15,76	-452	18,92	-510
0.30	-	-687	-	-718	-	-714	16,07	-479	18,94	-511
0.35	-	-692	-	-724	-	-716	16,23	-478	18,98	-511
0.40	-	-686	-	-727	-	-718	16,43	-476		
0.45	-	-685	-	-731						
0.50										
0.55										
0.60										

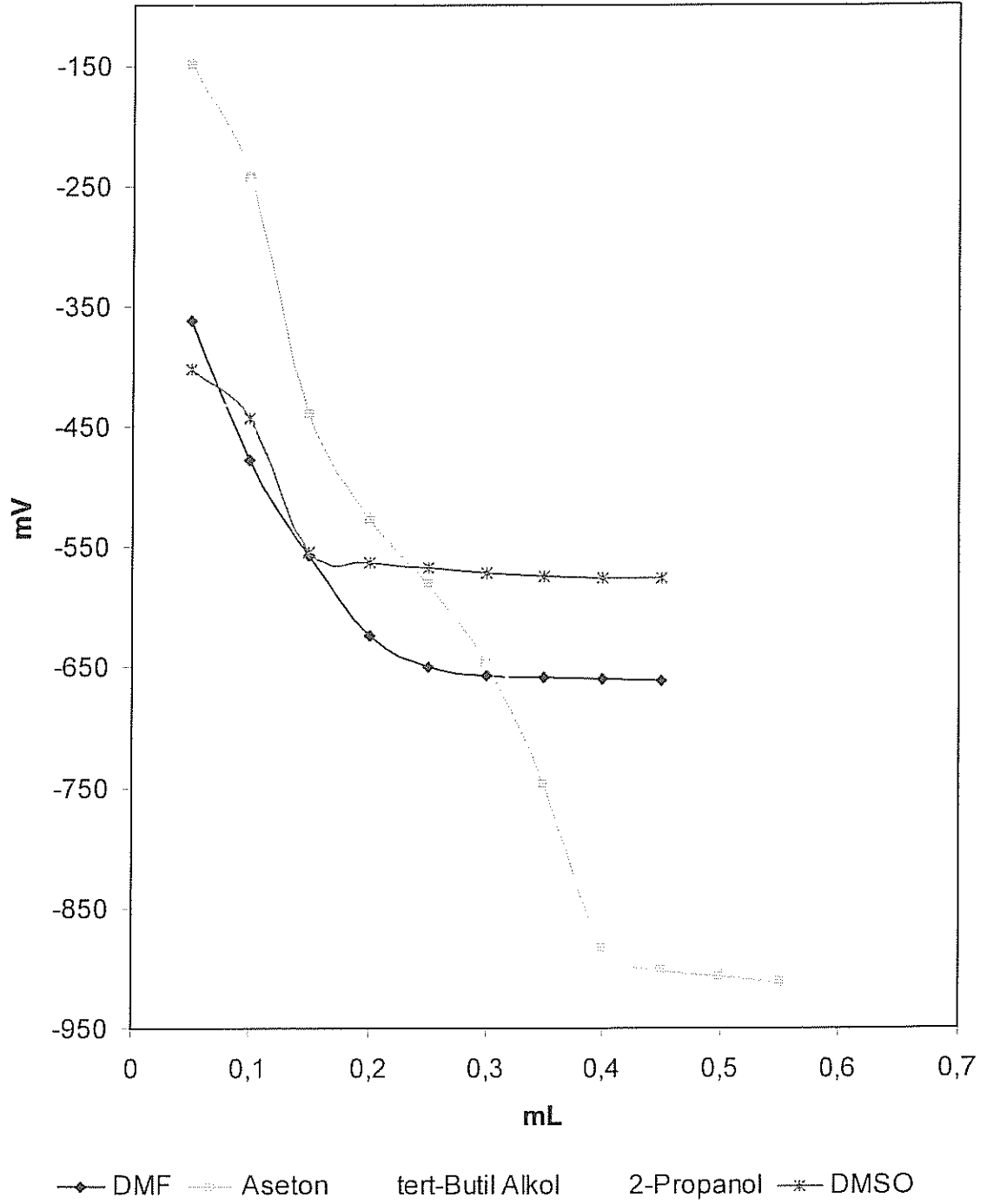


**Şekil 3.5.** 3-p-Metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**81**) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri



**Tablo 3.9.** 3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro -1H-1,2,4-triazol-5on (**82**) bileşiminin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol ve dimetilsükfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

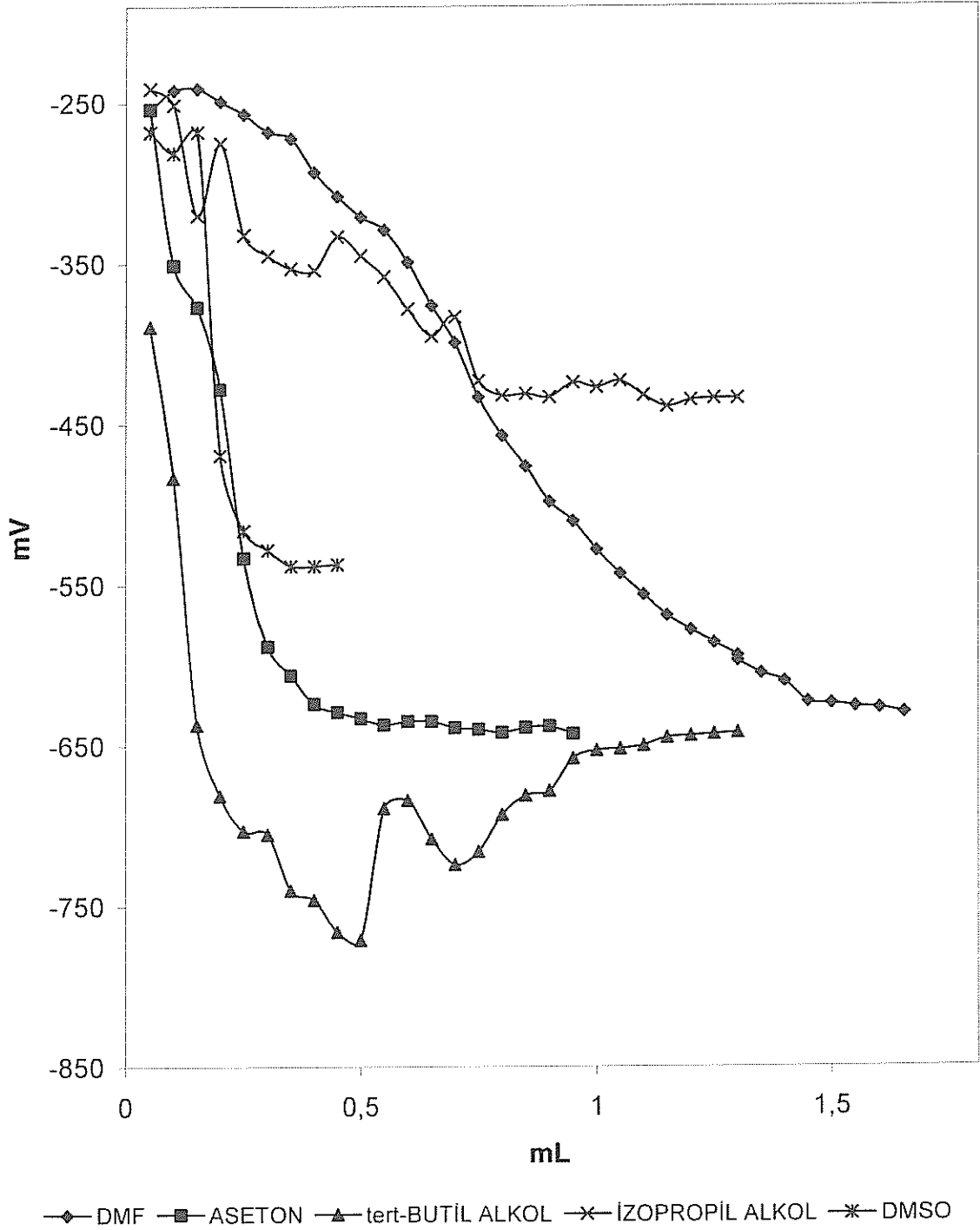
82 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,54	-362	10,23	-149	8,24	-104	13,74	-418	16,40	-402
0.10	15,72	-477	10,87	-243	10,23	-246	15,33	-448	17,39	-442
0.15	18,06	-557	15,00	-440	17,33	-483	16,00	-538	18,70	-554
0.20	19,43	-623	17,25	-526	18,03	-584	16,93	-519	18,90	-562
0.25	19,92	-650	19,21	-582	19,27	-618	16,83	-500	19,02	-567
0.30	19,96	-657	19,62	-647	19,96	-647	16,92	-497	19,08	-571
0.35	-	-658	-	-748	-	-678	16,94	-497	19,17	-574
0.40	-	-659	-	-883	-	-708	17,12	-497	19,22	-575
0.45	-	-661	-	-903	-	-713			19,24	-576
0.50			-	-907	-	-716				
0.55			-	-912	-	-718				
0.60					-	-719				



**Şekil 3.6.** 3-p-Metoksibenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**82**) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

**Tablo 3.10.** 3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**83**) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

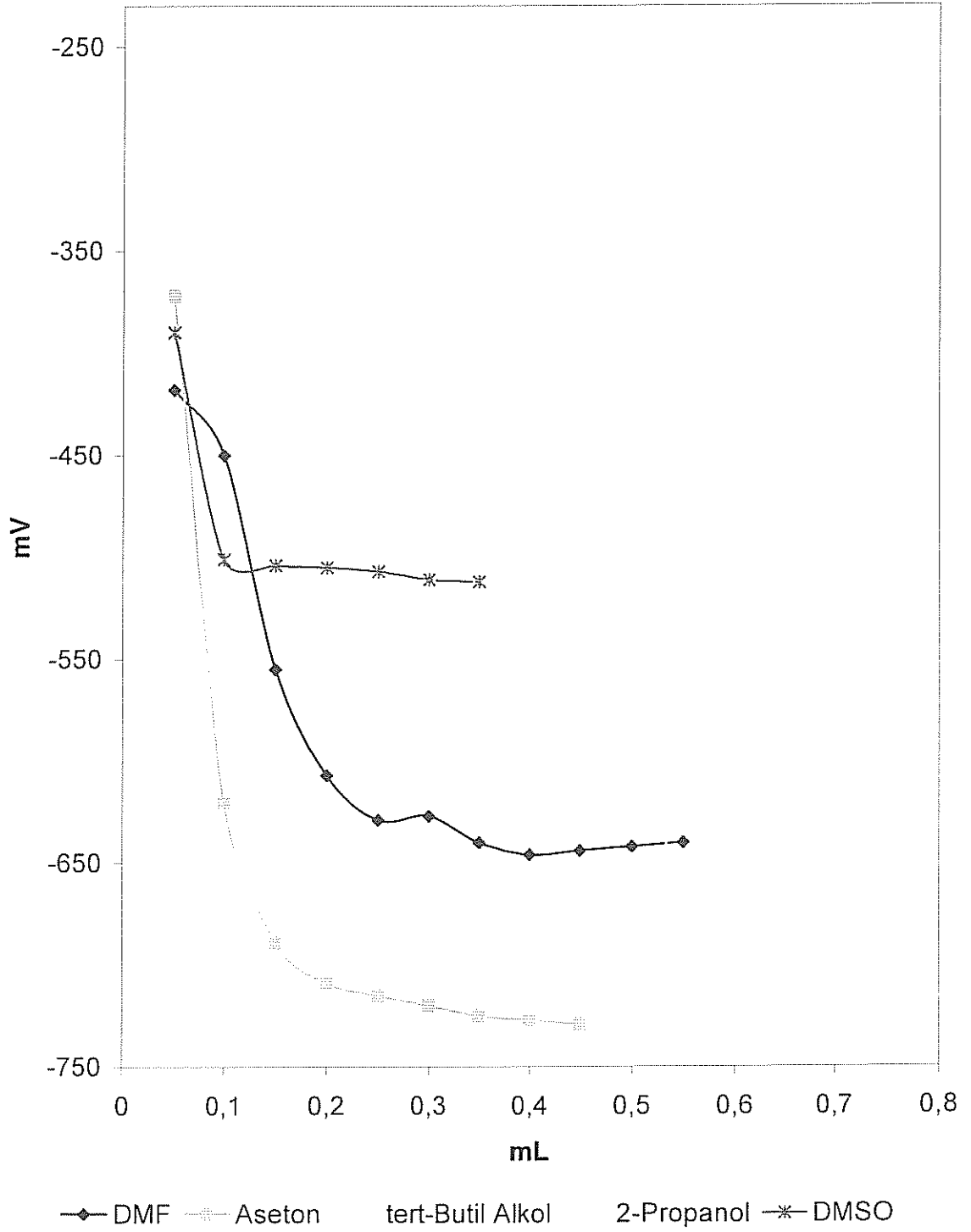
83 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,91	-254	12,18	-254	14,51	-389	11,36	-241	12,54	-268
0.10	11,65	-242	13,60	-351	15,52	-483	12,11	-251	12,81	-281
0.15	11,65	-241	14,07	-377	19,21	-637	13,14	-320	12,82	-268
0.20	11,81	-249	15,25	-428	19,78	-681	12,51	-275	16,87	-469
0.25	11,94	-257	17,34	-533		-703	13,65	-332	17,50	-516
0.30	12,17	-268	18,36	-588		-705	13,88	-345	17,82	-528
0.35	12,24	-272	18,88	-606		-740	14,16	-353	17,98	-538
0.40	12,64	-293	19,03	-624		-746	14,19	-354	18,03	-538
0.45	12,95	-308	19,14	-629		-766	13,71	-333	17,94	-537
0.50	13,18	-321	19,21	-633		-771	13,90	-345		
0.55	13,33	-329	19,27	-637		-689	14,20	-358		
0.60	13,72	-349	19,23	-635		-684	14,62	-378		
0.65	14,23	-376	19,23	-635		-708	15,01	-395		
0.70	14,67	-399	19,32	-639		-724	14,69	-383		
0.75	15,34	-433	19,31	-640		-716	15,51	-423		
0.80	15,80	-457	19,34	-642		-693	15,74	-432		
0.85	16,17	-476	19,36	-639		-681	15,61	-431		
0.90	16,61	-498	19,34	-638		-678	15,75	-433		
0,95	16,82	-510	19,40	-643	19,68	-658	15,42	-424		
1,00	17,19	-528			19,56	-653	15,40	-427		
1,05	17,47	-543			19,60	-652	15,55	-423		
1,10	17,73	-556			19,59	-650	15,77	-432		
1,15	17,96	-569			19,43	-645	15,87	-439		
1,20	18,16	-578			19,39	-644	15,80	-435		
1,25	18,31	-586			19,49	-643	15,77	-434		
1,30	18,44	-594			19,28	-642	15,77	-434		
1,35	18,52	-597								
1,40	18,67	-605								
1,45	18,77	-610								
1,50	19,01	-623								
1,55	19,04	-624								
1,60	19,07	-626								
1,65	19,11	-627								
1,70	19,17	-630								
1,75										



**Şekil 3.7.** 3-p-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (83) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

**Tablo 3.11.** 3-m-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**84**) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

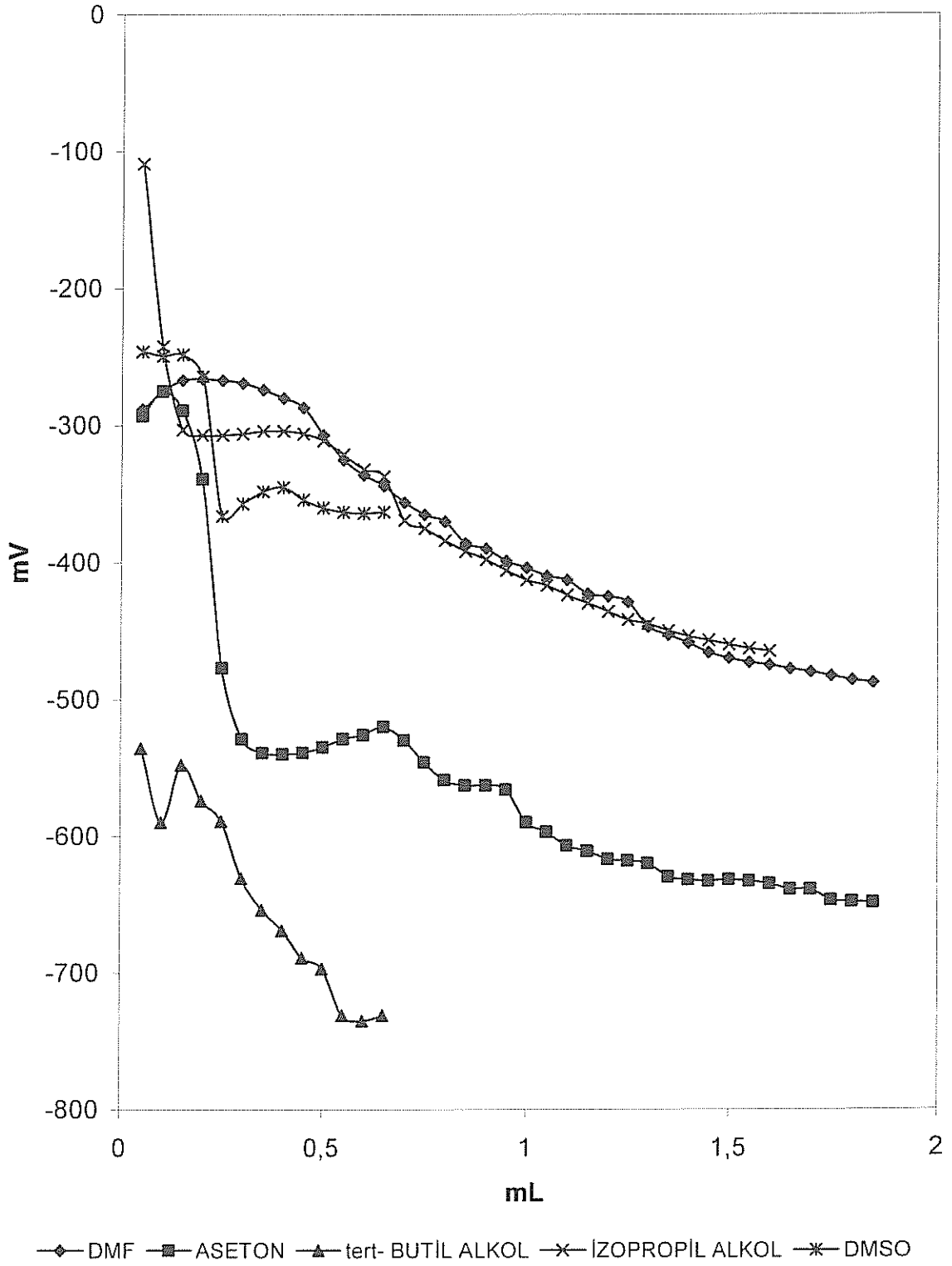
84 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,30	-418	14,37	-372	14,93	-410	10,81	-269	16,20	-390
0.10	15,80	-450	19,29	-620	19,76	-644	13,99	-289	18,70	-501
0.15	18,05	-555	-	-689	19,27	-627	16,24	-497	18,74	-504
0.20	19,17	-607	-	-709	-	-692	16,88	-495	18,83	-505
0.25	19,55	-629	-	-715	-	-703	16,79	-485	18,87	-507
0.30	19,65	-627	-	-720	-	-707	16,94	-514	18,93	-511
0.35	19,69	-640	-	-725	-	-716	17,00	-509	18,97	-512
0.40	19,84	-646	-	-727	-	-712	17,34	-548		
0.45	19,81	-644	-	-729			18,15	-558		
0.50	19,87	-642					18,97	-568		
0.55	19,83	-640					19,39	-673		
0.60							-	-691		



**Şekil 3.8.** 3-m-Klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

**Tablo 3.12.** 3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki 10<sup>-3</sup> M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

85 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,48	-288	12,57	-293	17,73	-536	8,89	-109	12,08	-246
0.10	12,22	-275	12,19	-275	18,82	-590	11,53	-242	12,14	-249
0.15	12,06	-267	12,55	-289	18,30	-548	12,69	-303	12,11	-248
0.20	12,01	-266	13,38	-339	-	-574	12,77	-307	12,39	-264
0.25	12,05	-267	15,99	-477	-	-589	12,82	-307	14,60	-366
0.30	12,08	-269	16,99	-529	-	-631	12,77	-306	14,39	-357
0.35	12,15	-274	17,24	-539	-	-654	12,77	-304	14,16	-348
0.40	12,27	-280	17,27	-540	-	-669	12,75	-304	14,09	-345
0.45	12,40	-287	17,21	-539	-	-689	12,76	-306	14,24	-354
0.50	12,78	-307	17,14	-535	-	-697	12,85	-311	14,37	-360
0.55	13,14	-325	17,05	-529	-	-731	13,02	-321	14,43	-363
0.60	13,34	-336	16,96	-526	-	-735	13,23	-332	14,47	-364
0.65	13,49	-344	16,86	-520	-	-731	13,36	-337	14,45	-363
0.70	13,73	-356	16,94	-530			13,91	-369	12,08	-246
0.75	13,89	-365	17,33	-546			14,06	-375	12,14	-249
0.80	13,99	-370	17,59	-559			14,24	-384	12,11	-248
0.85	14,28	-386	17,66	-563			14,40	-392	12,39	-264
0.90	14,35	-390	17,63	-563			14,51	-398	14,60	-366
0,95	14,52	-399	17,71	-566			14,66	-406	14,39	-357
1,00	14,59	-404	18,18	-590			14,78	-413	14,16	-348
1,05	14,74	-410	18,32	-597			14,89	-417	14,09	-345
1,10	14,82	-413	18,52	-607			14,99	-424	14,24	-354
1,15	15,00	-423	18,61	-611			15,13	-430	14,37	-360
1,20	15,06	-425	18,67	-617			15,25	-436	14,43	-363
1,25	15,13	-429	18,71	-618			15,35	-442	14,47	-364
1,30	15,44	-447	18,77	-620			15,42	-445	14,45	-363
1,35	15,56	-453	18,95	-630			15,51	-450		
1,40	15,70	-459	18,99	-632			15,59	-454		
1,45	15,83	-466	19,01	-633			15,66	-457		
1,50	15,91	-470	19,00	-632			15,70	-460		
1,55	15,95	-473	19,01	-633			15,75	-463		
1,60	16,01	-475	19,05	-635			15,79	-465		
1,65	16,04	-478	19,12	-639						
1,70	16,11	-480	19,13	-639						
1,75	16,17	-483	19,27	-647						
1,80	16,22	-486	19,30	-648						



**Şekil 3.9.** 3-Fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butil alkol ve dimetilsülfoksit deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri



## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu tez çalışmasında bilinen 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-formilfenil fenilasetat (4-fenilasetoksibenzaldehid) (**75**) ile muamelesinden imin tipi 9 adet **76** tipi yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiş ve yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrum verileri aşağıda yorumlanmıştır:

Tez kapsamında sentezlenen **76** tipi yeni **77-85** bileşiklerinin IR spektrum verileri incelendiğinde 3167-3193 cm<sup>-1</sup> bölgesinde N-H gerilme titreşimlerine ait pikler, 1750 ve 1800 cm<sup>-1</sup> civarında iki adet C=O gerilme pikleri, 1600 cm<sup>-1</sup> civarında C=N pikleri ve 700-900 cm<sup>-1</sup> bölgesinde substitue benzen halkasına ait pikler gözlemlenmiştir.

**77-85** Bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, N-H protonları **77-84** bileşiklerinde δ 11.84-12.01 ppm arasında görülmüş, ancak **85** bileşiğinde (R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ise N-H protonu δ 12.40 ppm'de görülmüştür, ki bu sonuç literatürdeki verilerle uyumludur [72, 74,121,125]. N=CH protonları ise δ 9.66-9.73 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 6.84-7.89 ppm aralığında aromatik H'ler, δ 4 ppm civarında benzilik CH<sub>2</sub> protonları, δ 3.68 ppm'de OCH<sub>3</sub> protonları (**82** bileşiği) ve δ 0.93-2.62 ppm aralığında diğer alifatik H'ler gözlemlenmiştir.

**77-85** Bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında beklendiği üzere δ 170.54-170.36 ppm arasında C=O karbonları, δ 156.05-153.17 ppm arasında triazol C-5 karbonları, δ 153.38-151.84 ppm arasında N=CH karbonları, δ 151.83-146.34 ppm aralığında triazol C-3 karbonları, δ 114-159 ppm arasında aromatik halka karbonları, δ 55.70 ppm'de OCH<sub>3</sub> karbonu, δ 39-40 ppm aralığında OCOCH<sub>2</sub> karbonları (bu bölge DMSO-d<sub>6</sub> karbonlarının da görüldüğü bölgedir), δ 30.87-31.54 ppm arasında diğer benzilik karbonlar ve δ 27.39 ppm'in altında diğer alifatik karbonlar ortaya çıkmıştır.

**76** Tipi bileşiklerin UV spektrumlarının herbirinde ise 3 bant görülmüş olup, ε değerleri 7310– 22530 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> aralığında bulunmuştur.

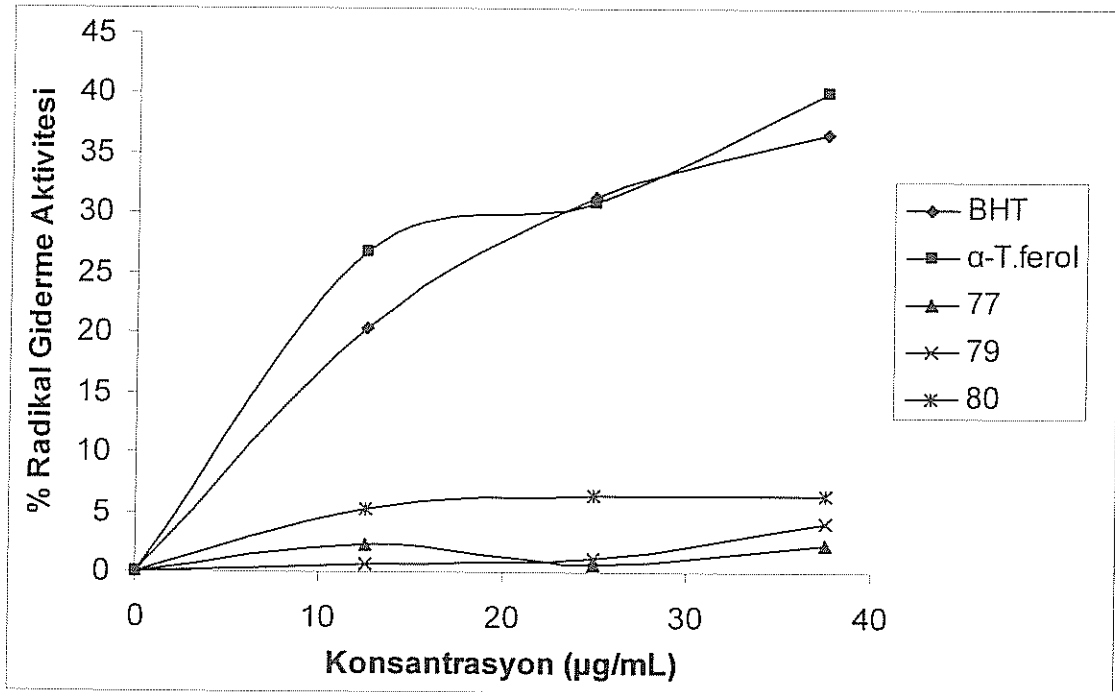
## 4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

### 4.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen 76 tipi yeni bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanlarının, standartlara göre düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

### 4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

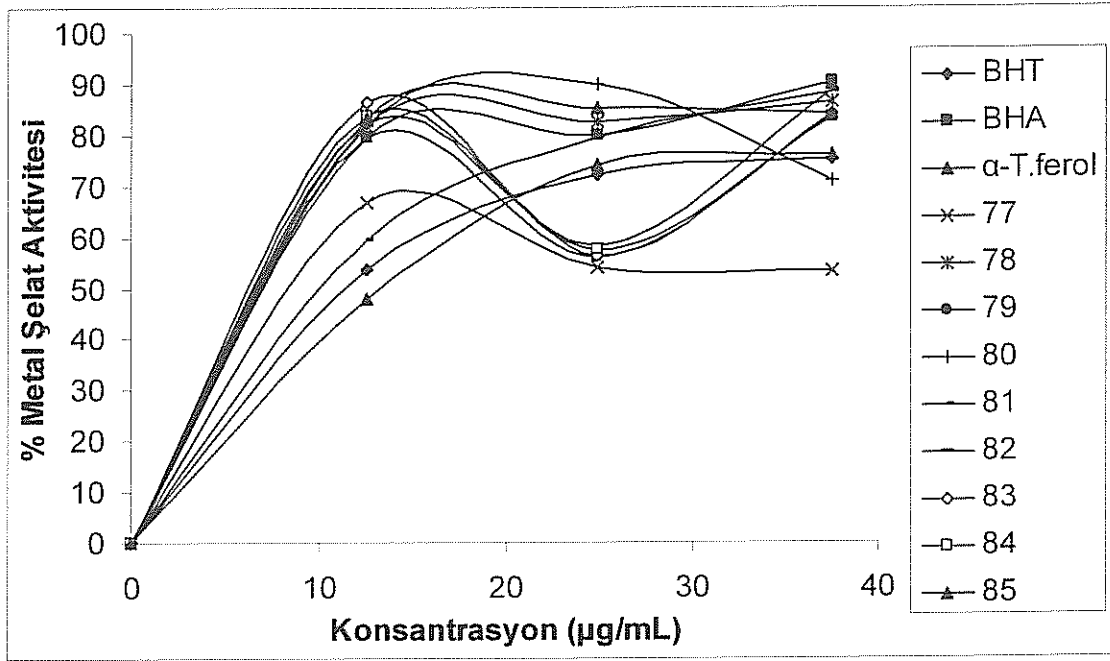
Sentezlenen 76 tipi yeni bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1'deki grafikte sentezlenen bileşiklerin 517 nm'de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bütün bileşiklerin aktiviteleri oldukça düşüktür.



Şekil 4.1. 77, 79 ve 80 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

### 4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.2’de sentezlenen 76 tipi yeni bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.3’te görüldüğü üzere, antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında 78 ve 81 bileşikleri anlamlı olarak standart antioksidanlardan BHT ve  $\alpha$ -tokoferolden daha iyi, BHA’ya ise yakın değerde şelatörlük göstermektedirler.



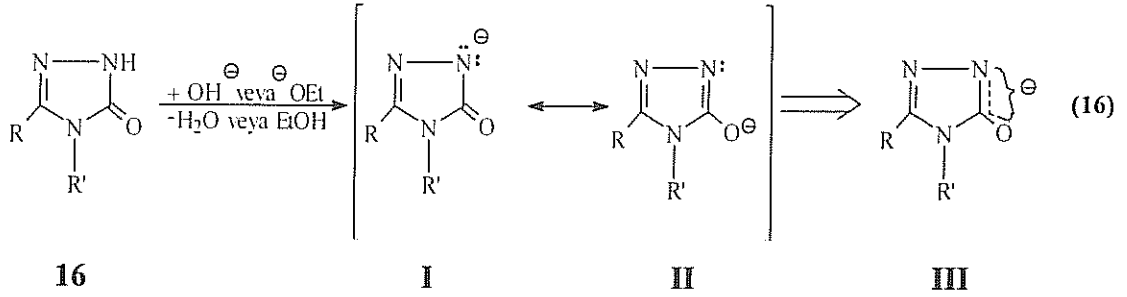
Şekil 4.2. 76 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

### 4.3. Potansiyometrik Titrasyon

Çalışmanın orijinal bölümünde son olarak sentezlenen 9 adet yeni bileşiğin asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon değerleri tayin edilmiştir. Çalışma potansiyometrik titrasyon kullanılarak 25°C’de susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. 4,5-Dhidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan çalışmada susuz ortam çözücülerini tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücüler olan 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid ve dimetil sulfoksit; titrant olarak ise yaygın kullanıma sahip tetrabutilamonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır.

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminde N-H protonunun zayıf asidik özellik gösterdiği bilinmektedir [8]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni Denklem 16 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 delokalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.



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

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 9 adet yeni 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevinin HNP ve  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir.

**77-85** Bileşiklerinin 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid ve dimetil sulfoksit çözücülerindeki asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon potansiyelleri aşağıda Tablo 4.1'de verilmiştir:

**Tablo 4.1. 77-85 Bileşiklerinin İzopropil Alkoldeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan  $pK_a$  Değerleri**

Bileşik	DMF		ASETON		t- BUTANOL		2-PROPANOL		DMSO	
	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp	$pK_a$	Hnp
77	12,38	-283	9,64	-141	14,52	-400	-	-	10,36	-161
78	10,62	-190	11,11	-208	15,28	-425	-	-	11,69	-226
79	15,67	-426	-	-	-	-	15,29	-473	14,12	-310
80	11,12	-213	11,13	-214	11,74	-242	13,11	-315	12,8	-287
81	13,82	-363	-	-	-	-	9,38	-130	15,15	-347
82	-	-	10,23	-149	8,24	-104	-	-	16,40	-402
83	12,24	-272	13,6	-351	-	-703	-	-	12,67	-274
84	15,30	-418	-	-	17,34	-527	10,81	-269	-	-
85	12,03	-266	12,19	-275	-	-	12,77	-305	12,14	-249

Tablo 4.1 incelendiğinde, **77**, **78** ve **83** bileşiklerinin izopropil alkolde, **85** bileşiğinin tert-butil alkolde, **79** ve **81** bileşiklerinin aseton ve tert-butil alkolde, **82** bileşiğinin DMF ve izopropil alkolde ve **84** bileşiğinin aseton ve DMSO'da dönüm noktaları tayin edilemediğinden yarı-nötralizasyon değerleri ve karşın olan  $pK_a$  değerleri belirlenememiştir. Buna karşın 80 bileşiğinin kullanılan 5 çözücüde de dönüm noktaları tayin edildiğinden yarı-nötralizasyon değerleri ve karşın olan  $pK_a$  değerleri belirlenmiştir.

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak dielektrik sabitinin artmasıyla asitlik sabitinin de artması beklenir. Bu sonuca göre asitlik sabiti sıralaması t-butanol ( $\epsilon=12.0$ ) < 2-propanol ( $\epsilon=19.4$ ) < aseton ( $\epsilon=20.6$ ) < N,N-dimetil formamid ( $\epsilon=36.7$ ) < DMSO ( $\epsilon=47.2$ ) şeklinde olmalıdır.

Yukarıdaki veriler incelendiğinde her bir bileşik için kullanılan 5 farklı susuz çözücüdeki asitlik sıralamasının aşağıdaki şekilde olduğu görülmüştür:

77 Bileşiği için: aseton > DMSO > N,N-dimetilformamid > t-butanol

78 Bileşiği için: N,N-dimetilformamid > aseton > DMSO > t-butanol

79 Bileşiği için: DMSO > N,N-dimetilformamid > 2-propanol

80 Bileşiği için: N,N-dimetilformamid > aseton > t-butanol > DMSO > 2-propanol

81 Bileşiği için: 2-propanol > DMSO > N,N-dimetilformamid

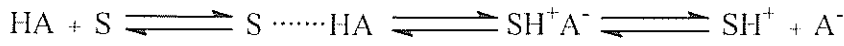
82 Bileşiği için: t-butanol > aseton > DMSO

- 83 Bileşiği için: N,N-dimetilformamid > DMSO> aseton > t-butanol  
 84 Bileşiği için: 2-propanol > N,N-dimetilformamid > t-butanol  
 85 Bileşiği için: DMSO> N,N-dimetilformamid > aseton > 2-propanol

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde 2-propanol ve t-butanol'un dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olduğundan **76** tipi bileşiklerin asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (2-propanolde) daha yüksek olması beklenir. Tüm bileşiklerin teorik sıralamaya uygun olmadığı gözlenmiştir.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış Aseton < N,N-dimetilformamid < DMSO sıralamasında olması beklenir. 79, 81 ve 84 bileşiklerinin asetondaki, 82 ve 84 bileşiklerinin N,N-dimetilformamiddeki, 82 ve 84 bileşiklerinin DMSO daki asitlik değerleri grafikten hesaplanamadığından sıralamaya alınamamıştır. 85 bileşiğinin teorik sıralamaya uyarken diğer bileşiklerin bu sıralamaya uymadığı görülmüştür.

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



şeklindedir. Yukarıdaki dengelerde protofilik çözücülerde birinci ve ikinci dengeler büyük oranda gerçekleşirken üçüncü denge çok düşük oranda sağa kayar. Üçüncü dengedeki serbest SH<sup>+</sup> ortamda bulunabilecek en kuvvetli asittir ve titrantla doğrudan reaksiyona girebilir. Ancak çözücü protofobik (aseton gibi) ise denge çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle protofobik çözücüde meydana gelen SH<sup>+</sup> iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda aseton ortamında N,N-dimetilformamiddekinden ve DMSO'dan daha asidik olması açıklanabilir.

Otoprotoliz sabitine göre incelendiğinde 2-propanol ortamında 81 bileşiği asidik, diğer bileşikler zayıf asidik; N,N-dimetilformamid ortamında bütün bileşikler zayıf asidiktir. Aseton ortamında çalışılan bütün bileşikler asidik, DMSO çözücüsünde ise hepsi asidik karakterdedir. Tert-Butil alkolde 82 bileşiği asidik 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

2-propanol ortamında: 81>84>85>80>79,

Aseton ortamında: 77>82>78>80>85>83 ,

N,N-dimetilformamid ortamında: 78>80>85>83>77>81>84>79,

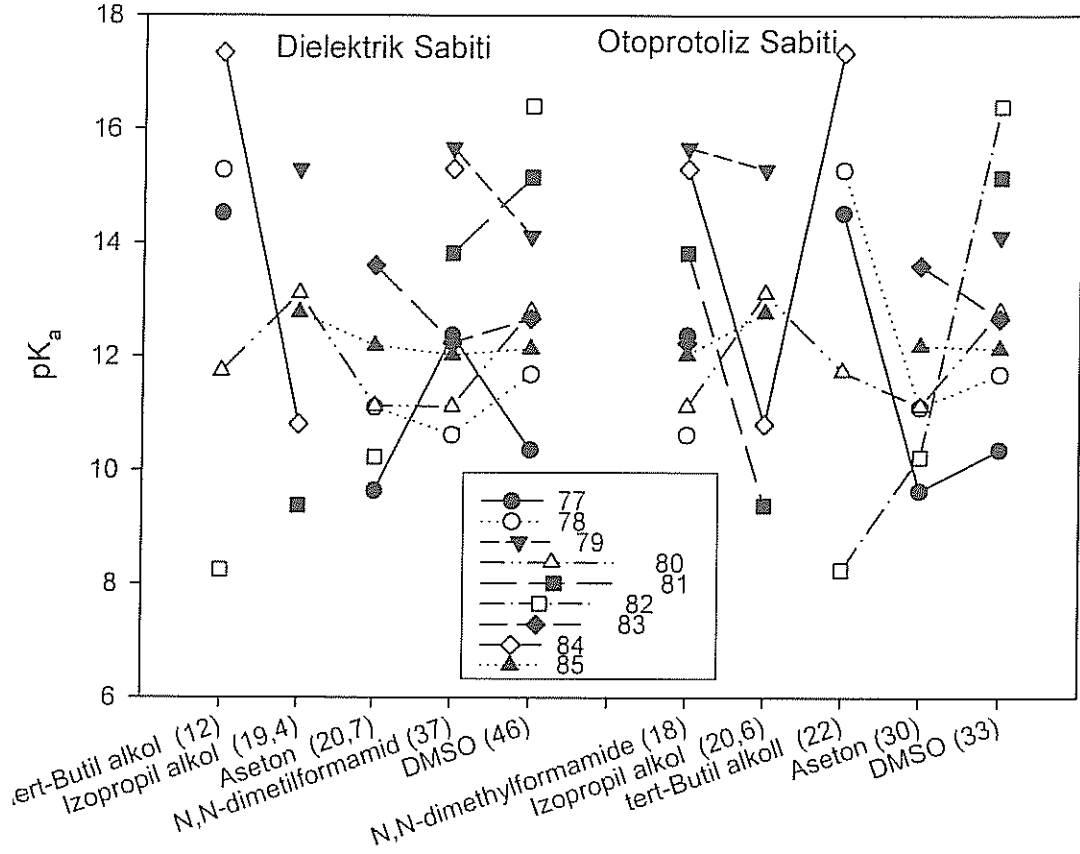
t-butanolde: 82>80>77>78>84>83

DMSO'da: 77>78>85>83>80>79 >81> 82 şeklinde olduğu belirlenmiştir.

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya C<sub>3</sub>'e 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 bileşiklerinin kullanılan çözücülerde farklılaştırıldığı görüldü.

Çalışmada sentezlenen 77-85 bileşiklerinin dielektrik ve otoprotoliz sabitlerine göre her bir çözücüdeki pK<sub>a</sub> değerlerinin değişimi Şekil 4.3'de verilmiştir.



**Şekil 4.3.** 77-85 Bileşiklerinin pK<sub>a</sub> Değerlerinin Dielektrik ve Otoprotoliz Sabitlerine Göre Değişim Grafikleri



## 5. KAYNAKLAR

1. Pinner, A., "Die Imidoather and Ihre Derivate", 1. Auflage, Oppenheim, *Berlin*, 1892.
2. Milcent, R., Redeuilh, C., "Synthese D' amino-4-aryl-3-triazol-1,2,4 ones-5", *J. Heterocycl. Chem.*, 16 403-407 (1979).
3. Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., "Emploide l'hydrazinocarbonate D' ethyle Pour la Synthésedes Hydroxy-3-triazoles-1,2,4", *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371 (1962).
4. Ün, R., İkizler, A., "Preparations of Aliphatic Amide Carbethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carbethoxyhydrazones and Corresponding 3-Alkyl-and 3,4-Dialkyl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 3 113-132 (1975).
5. İkizler, A.A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-Amino-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Org. Prep. Proced. Int.*, 25 99-104 (1993).
6. İkizler, A.A., and Yüksek, H., 1993, Synthesis of Some N, N'-Linked Biheteroaryles, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 150-153.
7. İkizler, A.A., Yüksek, H., "Reaction of 4-Amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-Dimetoxytetrahydrofuran", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 731-735 (1994).
8. 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.*, 47 405-409 (1997).
9. İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., "Mass Spectra of Some New N,N'-Linked Biheteroaryls", *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 215-217 (1993).
10. İkizler, A.A., Yüksek, H., "Synthesis of 4-Succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones", *Rev. Roum. Chim.*, 18 57-61 (1994).
11. Bahçeci, Ş., "Bazı Biheteroaril Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi", Doktora Tezi, *KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon*, 1994.
12. İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A.A., "Synthesis of New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Chem. Sect. B*, 35 137-140 (1996).
13. İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A.A., "Synthesis of New N,N'-Linked Biheteroaryls", *Polish J. Chem.*, 69 1492-1502 (1995).
14. İkizler, A.A., İkizler, A., Yıldırım, N., "Synthesis of Some Benzylidenamino Compounds", *Monatsh. Chem.*, 122 557-563 (1991).

15. İkizler, A.A., Yıldırım, N., Yüksek, H., "Synthesis of Some Arylidenamino Compounds", *Model. Measur. Cont. C*, 54 21-30 (1996).
16. İkizler, A.A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., "Synthesis and Antifungal Activity of Some New Arylidenamino Compounds", *Acta Pol. Pharm-Drug Res.*, 54 135-140 (1997).
17. İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., "Antitumor Activities of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Model. Measur. Cont. C, AMSE 57* 25-33 (1998).
18. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "Synthesis and Non-Aqueous Medium Titrations of Some New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 783-794 (2002).
19. Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M.Ö., Ocak, Ü., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and Antioxidant Activities of Some 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives", *Indian J. Chem.*, 45B 715-718 (2006).
20. Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E., Yıldırım, N., "Triazol Halkası İçeren Bazı Schiff Bazlarının Antioksidan Özellikleri", *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 556 (2004).
21. Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, Ü., Şahinbaş, E., Ocak, M., "Synthesis and Antioxidant Activities of Some New 4-(4-Hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Acidic Properties", *Acian J. Chem.* 18 539-550 (2006).
22. Doğan, A., "Amino Asitlerin Mikroskopik Denge Sabitleri ile İlgili Çalışmalar", *G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21 121-130 (2001).
23. Dasgupta, P.K., Tanaka, H., Jo, K.D., "Application of to Potentiometric Acid-Base Titration", *Analytica Chim. Acta*, 435 289 (2001).
24. Hargis, L.G., "Analytical Chemistry Principles and Techniques", Prentice-Hall. Inc., *New Jersey*, 1988.
25. Gündüz, T., "Kantitatif Analiz Ders Kitabı", 5. Baskı, *Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, Ankara*, 1996 .
26. İkizler, A.A., Şentürk, H.B., İkizler, A., "pK<sub>a</sub> Values of Some 1,2,4-Triazole Derivatives in Non-Aqueous Media", *Doğa-Tr. J. of Chem.*, 15 345-354 (1991).
27. İkizler, A.A., Erdoğan, Y., "Determination of pK<sub>a</sub> Values of Some Benzylidenamino Compounds in Non-Aqueous Media", *Doğa-Tr. J. of Chem.*, 15 337-344 (1991).
28. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, A., Alkan, M., Özdemir, M., "Synthesis

- and Potentiometric Titration of Some New 4-(Benzylidenamino)-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non Aqueous Media”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 1215-1222 (2004).
29. Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., “A Study on Novel 4-Heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.*, 13 49-52 (2003).
  30. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., Mutlu, T., “Synthesis and Determination of Acid Dissociation Constants of Some New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives” *Asian J. Chem.*, 17 195-201 (2005).
  31. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Özdemir, M., “Synthesis of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.*, 13 (4), 369-372 (2004).
  32. Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., “Non-Aqueous Medium Titrations of Some New 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives”, *Molecules*, 10, 961-970 (2005).
  33. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Alkan, M., “3-Alkil(aril)-4-aroilamino-4,4-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin N-açıl Türevlerinin Sentezi”, *XVII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 603 (2003).
  34. Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., “Bazı 3-Alkil(aril)-4-aroilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’ların Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 898 (2004).
  35. Alkan, M., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., “Bazı 3-Alkil(aril)-4-sinnamoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’ların Sentezi”, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 1052 (2004).
  36. Yüksek, H., Kolomuç, A., Bahçeci, Ş., “Bazı 3-Alkil(aril)-4-(p-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi”, *XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 765 (2002).
  37. Yüksek, H., Ocak, Z., Aksu, H., Akyıldırım, O., Bahçeci Ş., “Bazı 4-Aroilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Susuz Ortam Çözücülerindeki Asitlik Kuvvetleri”, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 848 (2005).
  38. Aksu, H., “Bazı 3-Substitue-4-(p-nitrobenzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Asitlik Kuvvetlerinin Tayini”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars* (2005).
  39. Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Ocak, M., Özdemir, M., “Synthesis and Acidic Properties of Some New Potential Biologically Active 4-Acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives” *Indian J. Chem., Sect. B*, 43 1527-1531 (2004).
  40. Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., “Synthesis and

Determination of pK<sub>a</sub> Values of Some New 3,4-Disubstitued-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non-aqueous Solvents”, *Molecules*, 9 232-240 (2004).

41. Frish, M.J., ve diğerleri, Gaussian 98 Rev. A,11, *Gaussian, Pittsburgh, PA*, 2001 .
42. Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P., Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculation, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 512 (1990).
43. Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR Calculation for Some New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts”, *Magn. Res. Chem.*, 43 585-587 (2005).
44. Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Baykara, H., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR Calculations for Some Novel 1-Acetyl-4-arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivates: Comparison of Theoretical and Experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts”, *Asian J. Spect.* 11 43-50 (2007).
45. İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., and Çakmak, İ., “B3LYP Density Functional Calculations of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Nuclear Shielding Constants of Some Novel 4-(5-Bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives”, *2<sup>nd</sup> International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, Book of Abstracts*, 67 (2004).
46. Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., “Synthesis and GIAO NMR Calculation for Some Novel 4-Heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts”, *Int. J. Mol. Sci.*, 6 219-229 (2005).
47. Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Çakmak, İ., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, Ö., Ağyel, E., “Synthesis, Determination of pK<sub>a</sub> Values and GIAO NMR Calculations of Some New 3-Alkyl-4-(p-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *J. Mol. Struc.* 873, 142-148 (2008).
48. 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, Bildiri Özetleri Kitabı*, 950 (2004).
49. Yüksek, H., Atalay, Y., Bahçeci, Ş., “DFT ve HF Yöntemi Kullanılarak 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 , Bildiri Özetleri Kitabı*, 929 (2005).
50. 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 Yöntemleriyle Hesaplanması”, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 730 (2005).

51. Gökçe, G., Durmuş, Z., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Kılıç, E., "Electrochemical Behaviour of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives", *3<sup>rd</sup> Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3<sup>rd</sup> BBCAC), Constanta, Romania, Book of Abstracts*, 127-128 (2005).
52. Gökçe, G., Yüksek, H., İnce, S., Demirel, A., ve Kılıç, E., "Bazı 4-(2-Hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi", *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 140 (2005).
53. Yüksek, H., Gökçe, G., Zeybek, B., Bahçeci, Ş., and Kılıç, E., "Elektrochemical Behaviour of Some 3,4-Disubstitue-4,5-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *3<sup>rd</sup> Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3<sup>rd</sup> BBCAC), Constanta, Romania, Book of Abstracts*, 121-122 (2005).
54. Gökçe, G., Yüksek, H., Demirel, A., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., "Elektrochemical Behaviour of Some 4-(4-Metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives", *3<sup>rd</sup> Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3<sup>rd</sup> BBCAC), Constanta, Romania, Book of Abstracts*, 129-130 (2005).
55. 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).
56. Kardaş, F., Yüksek, H., "Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 4-(4-Metiltiyobenzilidenamino)-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi", *Kimya 2006, XX. Ulusal Kimya Kongresi*, Kayseri, Bildiri Özetleri Kitabı, OKP-135, 2006.
57. Yüksek, H., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Kardaş, F., "Bazı 3-Alkil(Aril)-4-(2-Karboksibenzilidenamino)-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özellikleri", *Kimya 2006, XX. Ulusal Kimya Kongresi*, Kayseri, Bildiri Özetleri Kitabı, BKP-30, 2006.
58. Yüksek, H., Kardaş, F., Aktaş, Ö., "Bazı 4-(4-Metiltiyobenzilidenamino)-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin TBAH İle Potansiyometrik Olarak Susuz Ortam Titrasyonları" *III. Ulusal Analitik Kimya Kongresi*, Çanakkale, Bildiri Özetleri Kitabı, 41, 2006.
59. 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).
60. Yüksek, H., Aktaş, Ö., "İmin Tipi Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi", *Kimya 2006, XX. Ulusal Kimya Kongresi*, Kayseri, Bildiri Özetleri Kitabı, OKP-123, 2006.

61. Yüksek, H., Aktaş, Ö., Ocak, Z., Potentiometric Titrations of Some 4-Arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *5<sup>th</sup> Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference*, Thessaloniki, Greece, Book of Abstracts, 171, 5-8 October 2006.
62. Yüksek, H., Elmastaş, M., Aktaş, Ö., Calapoğlu, M. ve Şahin, A., "Antioxidant Activities of Some 3,4-Disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones," *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, Special Issue, 49 (2007).
63. 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).
64. Yüksek, H., Akyıldırım, O., Alkan, M., "Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi", *Kimya 2006, XX. Ulusal Kimya Kongresi, Kayseri*, Bildiri Özetleri Kitabı, OKP-125, 2006.
65. Akyıldırım, O., Ocak, Z., Yüksek, H., "Bazı Heterosiklik Schiff Bazlarının  $pK_a$  Değerlerinin Potansiyometrik Yöntemle Tayini" *III. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Çanakkale*, Bildiri Özetleri Kitabı, 76, 2006.
66. Kemer, G., "Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2007).
67. Yüksek, H., Elmastaş, M., Kemer, G., Aktaş, Ö., Gürsoy-Kol, Ö., "Bazı 4-(4-Etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Antioksidan Özellikleri", *Kimya 2007, XXI. Ulusal Kimya Kongresi, Malatya*, Bildiri Özetleri Kitabı, 323-324, 2007.
68. Cüce, Y., "Bazı yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve bazı özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2007).
69. Yüksek, H., Elmastaş, M., Cüce, Y., Aktaş, Ö., Şahin, A., Baykara, H., Antioxidant Activities of Some 4-Arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, *International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, ASMC 07*, St. Petersburg, Russia - August 27 - 31, 2007.
70. Yüksek, H., Cüce, Y., Ocak, Z., Akyıldırım, O., "Bazı 4-(4-Etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Susuz Ortamda  $pK_a$  Değerlerinin Tayini", *Kimya 2007, XXI. Ulusal Kimya Kongresi, Malatya*, Bildiri Özetleri Kitabı, 24-25, 2007.
71. Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen*

*Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).*

72. Gürsoy-Kol, Ö., “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).*
73. Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., “Preparation, Characterization, and Potentiometric Titrations of Some New Di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl] isophthalate/terephthalate Derivatives”, *Turk J. Chem.*, 32: 773-784 (2008).
74. 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 İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).*
75. 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 İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).*
76. Tomruk, Z., “Bazı Yeni Heterosiklik Schiff Bazlarının Sentezi, pKa Değerlerinin Tayini ve DNA ile Etkileşimlerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).*
77. Şahin, N., Ağırbaş, H., “Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-(4-(4-nitro benzoksi)-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Bitirme Tezi, *Kafkas Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kars (2008).*
78. Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-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).*
79. 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).*
80. Gül, H., Şen, 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 İncelenmesi”, Bitirme Tezi, *Kafkas Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kars (2008).*
81. Hussain, H. H., Babic, G., Durst, T., Wright, J. S., Flueraru, M., Chichirau, A., Chepelev, L.L., “Development of novel antioxidants: Design, synthesis and reactivity”, *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7023-7032 (2003).

82. McClements, D. J., Decker, E. A., "Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: Impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems", *J. Food Sci.*, 65 (8): 1270-1282 (2000).
83. Joseph, A., Knight, M. D., "Free radicals, antioxidants, aging and disease", Washington, 21-304 (1999).
84. Winston, G. W., "Oxidants and antioxidants, in aquatic animals", *Comp. Biochem. Physiol Part C: Comp. Pharma.*, 100 (1-2): 173-176 (1991).
85. 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)
86. McCord, J.M., "The superoxid free radical – Its biochemistry and pathophysiology", *Surgery*, 94 (3): 412-414 (1983).
87. Akkuş, İ., "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", Birinci baskı, *Mimosa Yayınları*, Konya, 1-73 (1996).
88. Kolaylı, S., "Tatlı su ve deniz suyunda yetişen gökkuşuğu (*Salmo gairdneri*) türü alabalıklarda bazı antioksidan enzim aktiviteleriyle lipid peroksidasyon seviyeleri", Doktora Tezi, *KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1996).
89. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., "Free radicals in biology and medicine", *Oxford Medicine Press*, London, 246-351 (1999).
90. Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., "Action of phenolic derivatives (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxyl radical scavengers", *Arch. Biochem. Biophys.*, 315: 161-169 (1994).
91. Kırkalli, G., Yalçın, S., "Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu", *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stand ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
92. Miller, H. M., "A simplified method for the evaluation of antioxidants", *Journal American Oil Chemists' Society*, 45: 91 (1971).
93. Blois, M. S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).
94. Gülçin, İ., Büyükkuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. İ., "Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe", *J. Ethnopharmacol.*, 86 (1): 51-58 (2003).
95. Nishimiki, M., Appaji, N., Yagi, K., "The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen", *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 46 (2): 849-854 (1972).



96. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay", *Free Radical, Biology & Medicine*, 26 (9-10): 1231-1237 (1999).
97. Decker, E. A., Welch, B., "Role of ferritin as a lipid oxidation catalyst in muscle food", *J. Agricultural and Food Chem.*, 38 (3): 674-677 (1990).
98. Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., Almedia, L. M., "Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*", *Free Radical Res.*, 26 (5): 469-478 (1997).
99. Oyaizu, M., "Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine", *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
100. Gündüz, T., "Susuz ortam titrasyonları", *Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti*, Ankara, (1998).
101. Gündüz, T., "Susuz ortam reaksiyonları ve önemi", *XI. Ulusal Kimya Kongresi*, Van, 117 (1997).
102. Tunalı, N. K., Özkar, S., "Anorganik kimya", İkinci Baskı, *Gazi Üniv. Yayınları*, Ankara (1993).
103. Huber, W., "Titrations in nonaqueous solvents", Express Translation Service, *Academic Press Inc.*, New York (1967).
104. Ocak, Z., "Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri", Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2003).
105. Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., "Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini", *XVI. Ulusal Kimya Kongresi*, Konya, 684 (2002).
106. İkizler, A. A., Erdoğan, Y., "Determination of pK<sub>a</sub> values of some benzyldenamino compounds in non-aqueous media", *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 337-344 (1991).
107. İkizler, A. A., Şentürk, H. B., İkizler, A., "pK<sub>a</sub> Values of some 1,2,4-triazole derivatives in non-aqueous media", *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 345-354 (1991).
108. Erdogan, Y., Aslan, A., Demirbas, A., Yaylı, N., "Potentiometric titration of two carboxylic acids and two triazol derivatives in non-aqueous media", *Modelling, Measurement & Control, C, AMSE Press*, 46 (3): 49-54 (2006).
109. Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., "Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents", *Molecules*, 9: 232-240 (2004).
110. Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., "Synthesis and acidic properties of novel 3-methyl-4-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-il)-thioacetylamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-

triazol-5-one”, *Molbank*, M462 (2006).

111. Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., “Synthesis and acidic properties of new 1-phenylacetyl-3-ethyl-4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one”, *Molbank*, M463 (2006).
112. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., “Synthesis and potentiometric titration of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-Aqueous Media”, *Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting*, Hatay, 66 (2002).
113. Bahçeci, Ş., Alkan, M., Yüksek, H., Ocak, Z., Ocak, M., “Synthesis and determination of pKa values of some new 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media”, *Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting*, Hatay, 67 (2002).
114. Ocak, Z., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, M., Özdemir, M., “Determination of pKa values of some 4-benzylidenlamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents”, *2nd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (2nd BBCAC)*, İstanbul, 268 (2003).
115. Yüksek, H., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Ocak, M., “Non-aqueous media titrations of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *2nd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (2nd BBCAC)*, İstanbul, 202 (2003).
116. Yüksek, H., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Akyıldırım, O., Alkan, M., Baykara, H., “Determination of pKa values of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *5th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD)*, Greece, 172 (2006).
117. Yüksek, H., Aktaş, Ö., Ocak, Z., “Potentiometric titrations of some 4-arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *5th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD)*, Greece, 171 (2006).
118. Beilstein’s Hanbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, *Van Julius Springer, Berlin*, 2 182 (1920).
119. Beilstein’s Hanbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, *Van Julius Springer, Berlin*, 2 245 (1920).
120. Beilstein’s Hanbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, *Van Julius Springer, Berlin*, 2 240 (1920).
121. Yüksek, H., 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’ların Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, *KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1992).
122. 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).

123. 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).
124. İkizler, A.A., 3-Substitue- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-on'ların Ester Karbetoksi Hidrazon'lardan Elde Edilmeleri ve Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doçentlik Tezi, *İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi*, İstanbul (1975).
125. 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).
126. Kemp, W., "Organic Spectroscopy", Third Edition, *W. H. Freeman and Company*, New York (1991).
127. Morrison, R. T., Boyd, R. N., "Organic Chemisry", Sixth Edition, *Prentice Hall*, New Jersey (1992).

## 6. EKLER

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kilis’de doğdu. İlk, Orta ve Lise Öğrenimini Kilis’de tamamladı. 2004 yılında Kafkas Üniversitesi Kimya Bölümünü kazandı ve 2008 yılında Kafkas Üniversitesi Kimya Bölümünü bölüm üçüncüsü olarak tamamladı. 2008 Eylül ayında Kafkas Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans’a başladı. Halen Kafkas Üniversitesi Kimya Bölümünde Yüksek Lisans’a devam etmektedir.