

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

**BAZI 1-METİL-3-ALKİL(ARİL)-4-(3,4-DİMETOKSİBENZİLİDENAMİNO)-
4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

**SİBEL ÜRE
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ŞUBAT – 2010
KARS**

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

**BAZI 1-METİL-3-ALKİL(ARİL)-4-(3,4-DİMETOKSİBENZİLİDENAMİNO)-
4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**




**SİBEL ÜRE
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ŞUBAT – 2010
KARS**

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

05/02/2010

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye	: Doç. Dr. Elvazette Alioğlu	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL	

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 Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında yapılmıştır.

Çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonlarından elde edilen 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 2N NaOH'li ortamda dimetil sulfat ile N- ve O-metillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 6 adet 1-Metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerden 3'ü literatürde literatürde kayıtlı olup, bu çalışmada farklı yöntemle elde edilmiştir. Çalışma kapsamında sentezi yapılan 3'ü literatürde kayıtlı 6 bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve UV spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen 6 bileşiğin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yapılmıştır.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden Sayın Danışman Hocam, Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında desteğini gördüğüm Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Hocam Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a, antioksidan incelemelerindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm Arş. Gör. Onur AKYILDIRIM, doktora öğrencisi Sevda MANAP, yüksek lisans öğrencileri Asıf BERKYÜREK, Feyzi Sinan TOKALI , lisans öğrencisi Ebru KOCA'ya ve tüm Organik Kimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşim Murat Alper ÜRE'ye de şükranlarımı sunarım.

ŞUBAT 2010

Sibel ÜRE

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları	13
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi.....	50
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler.....	52
1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri.....	52
1.4.2. Oksijen Radikalleri.....	53
1.4.2.1. Singlet Oksijen (O_2^{\uparrow}).....	54
1.4.2.2. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	54
1.4.2.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	55
1.4.2.4. Hidroksil (OH^{\cdot}) ve Perhidroksil (HO_2^{\cdot}) Radikali.....	56
1.4.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri.....	56
1.4.3.1. Lipit Peroksidasyonu.....	57
1.4.3.2. Protein Oksidasyonu.....	57
1.4.3.3. DNA Oksidasyonu.....	57
1.4.3.4. Karbohidrat Oksidasyonu.....	58
1.4.4. Antioksidan Savunma Sistemi.....	58
1.4.5. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları.....	60
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	62
2.1. Sentez.....	62
2.1.1. 1,3-Dimetil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134)	65
2.1.2. 1-Metil-3-etil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135)	66
2.1.3. 1-Metil-3-benzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136)	67
2.1.4. 1-Metil-3-p-metilbenzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137)	68
2.1.5. 1-Metil-3-p-klorobenzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138)	69
2.1.6. 1-Metil-3-fenil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139)	70
2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi.....	71
2.2.1. İndirgeme Gücü.....	71
2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	72
2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi.....	72
3. BULGULAR.....	74
3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, 1H -NMR, ve UV Spektrum Verileri.....	74

3.2.	Antioksidan İncelemeleri.....	75
3.2.1.	İndirgeme Gücü.....	75
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	75
3.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	76
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	77
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması.....	77
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	78
4.2.1.	İndirgeme Gücü.....	78
4.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	78
4.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	79
5.	KAYNAKLAR.....	81
6.	EKLER.....	100
	ÖZGEÇMİŞ.....	119

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin N- ve O-metillendirme reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 3'ü literatürde kayıtlı olan ancak bu çalışmada farklı yöntemle sentezlenen 6 bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci orijinal bölümünde ise sentezlenen 6 bileşiğin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yapılmış ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

2010, 130 sayfa

Anahtar Kelimeler: 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, metillendirme, in-vitro, antioksidan

SUMMARY

In this study, firstly six 3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, N- veO-methylation reactions were investigated and six novel 1-methyl-3-alkyl(aryl)-4-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In order to identify the synthesized six compounds in the study, spectroscopic methods including IR, ¹H-NMR and UV were used. Finally, antioxidant properties of the synthesized six compounds were investigated and obtained results were discussed.

2010, 130 pages

Key Words: 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Schiff base, methylation, in-vitro, antioxidant

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	134-139 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	79
Şekil 4.2.	134-139 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri.....	80
Ek Şekil 1.	134 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	101
Ek Şekil 2.	134 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	102
Ek Şekil 3.	134 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	103
Ek Şekil 4.	135 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	104
Ek Şekil 5.	135 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	105
Ek Şekil 6.	135 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	106
Ek Şekil 7.	136 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	107
Ek Şekil 8.	136 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	108
Ek Şekil 9.	136 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	109
Ek Şekil 10.	137 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	110
Ek Şekil 11.	137 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	111
Ek Şekil 12.	137 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	112
Ek Şekil 13.	138 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	113
Ek Şekil 14.	138 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	114
Ek Şekil 15.	138 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	115
Ek Şekil 16.	139 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	116
Ek Şekil 17.	139 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	117
Ek Şekil 18.	139 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	118

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu.....	2
Tablo 1.2.	Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar.....	53
Tablo 1.3.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler.....	60
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	71
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları..	72
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	73
Tablo 3.1.	134-139 Bileşiklerinin İndirgeme Gücü	75
Tablo 3.2.	134-139 Bileşiklerinin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri.....	76
Tablo 3.3.	134-139 Bileşiklerinin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	76

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: 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-etilbenztiyazolin-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

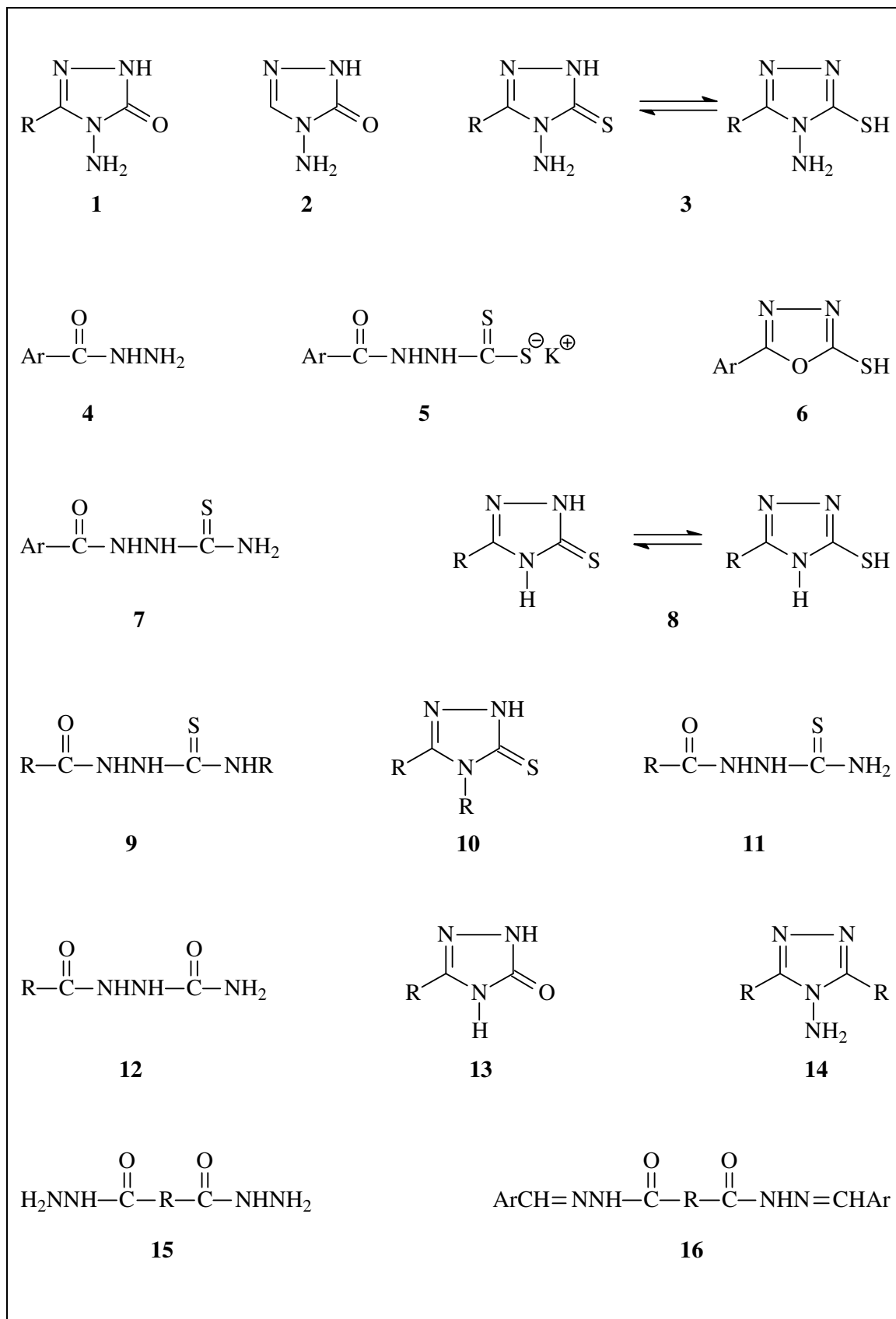
1.1. Giriş

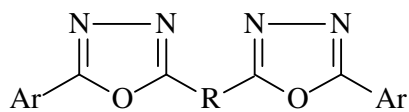
“Bazı 1-Metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 6 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmada bundan sonra 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonlarından 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmanın orijinal bölümünde 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin NaOH’li ortamda dimetil sulfat ile reaksiyonları incelenerek karşın olan (3’ü literatürde kayıtlı olan, ancak bu çalışmada farklı yöntemle sentezlenen) 6 adet 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in vitro antioksidan aktivitelerinin incelemeleri yapılmış, elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

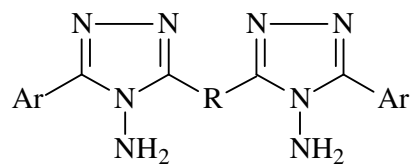
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.’de **“Formüller Tablosu”** başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

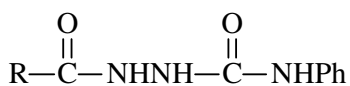




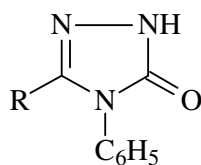
17



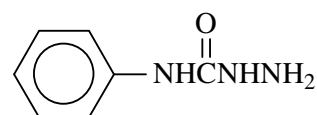
18



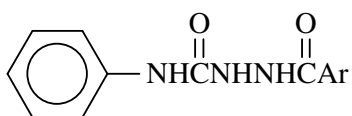
19



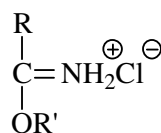
20



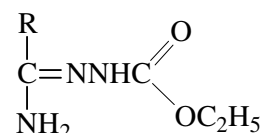
21



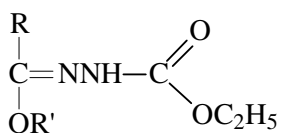
22



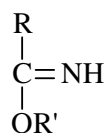
23



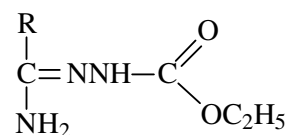
24



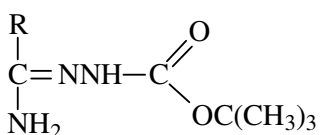
25



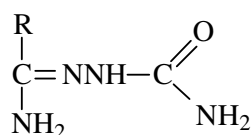
26



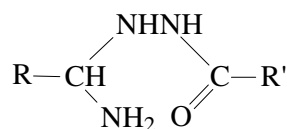
27



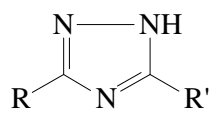
28



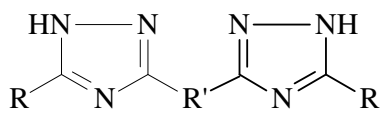
29



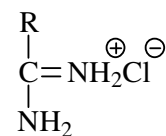
30



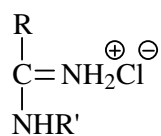
31



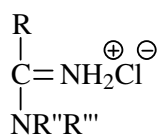
32



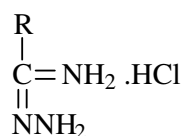
33



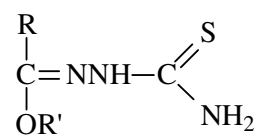
34



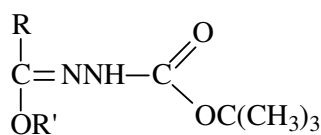
35



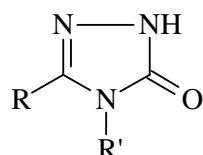
36



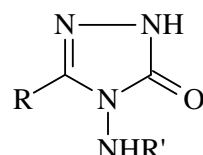
37



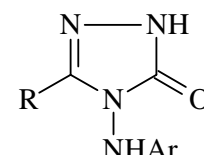
38



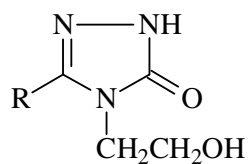
39



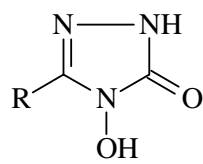
40



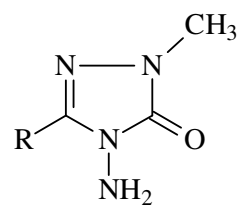
41



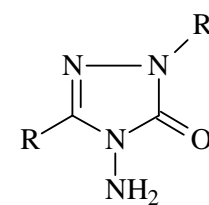
42



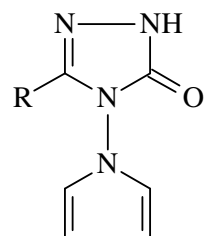
43



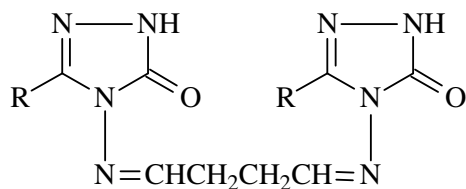
44



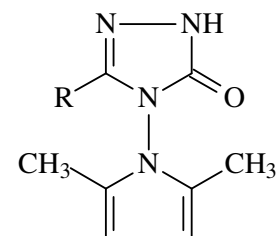
45



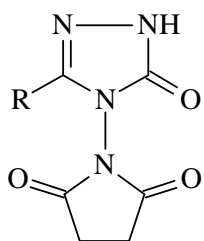
46



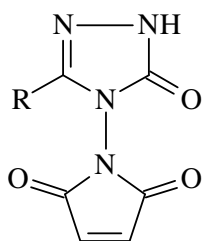
47



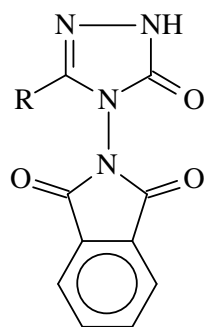
48



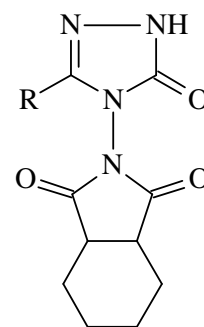
49



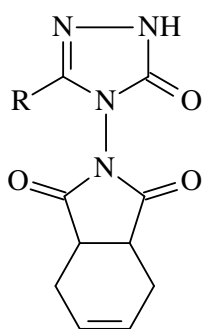
50



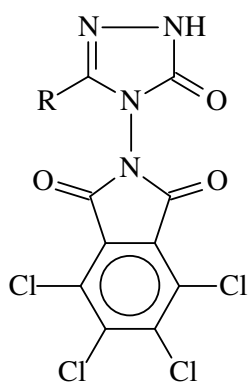
51



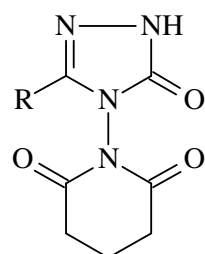
52



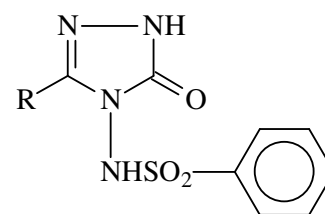
53



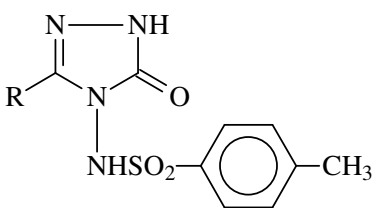
54



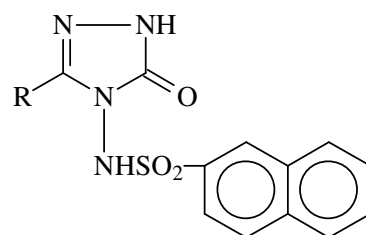
55



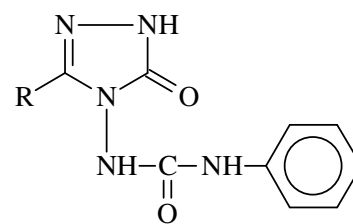
56



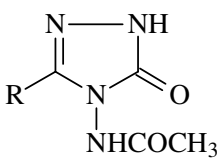
57



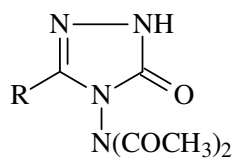
58



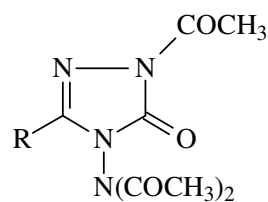
59



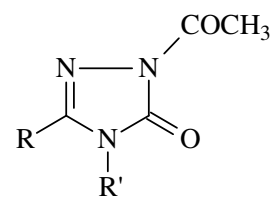
60



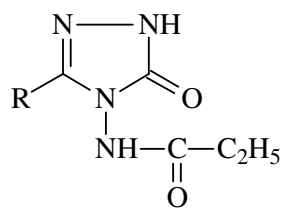
61



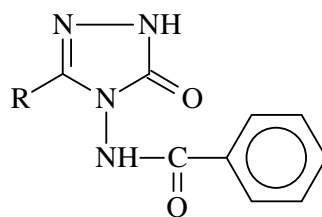
62



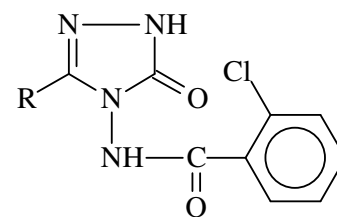
63



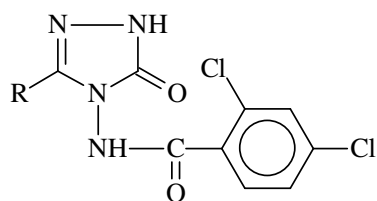
64



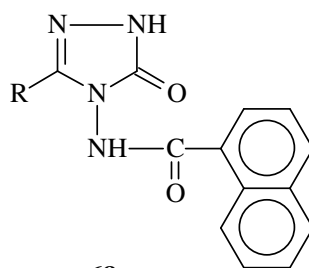
65



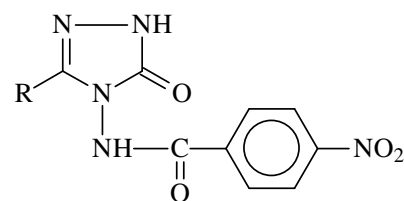
66



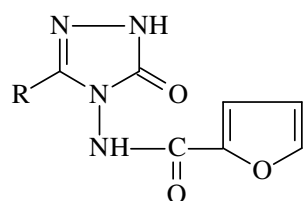
67



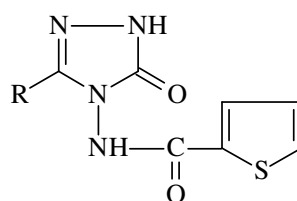
68



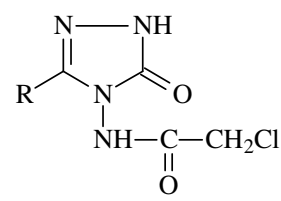
69



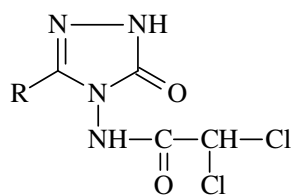
70



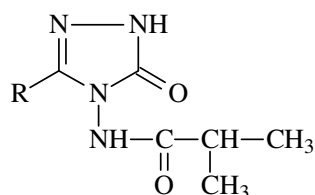
71



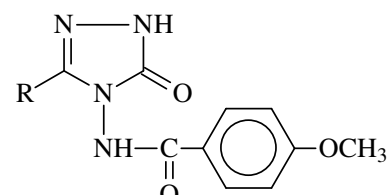
72



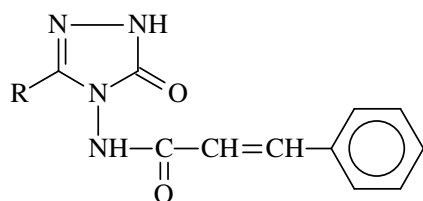
73



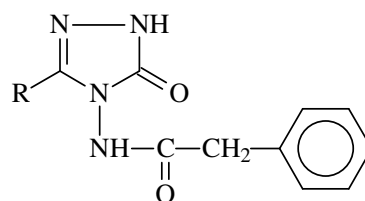
74



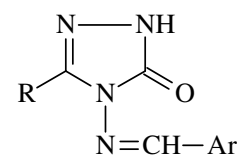
75



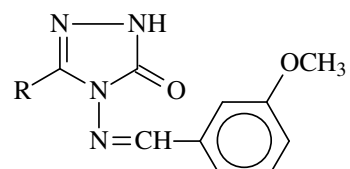
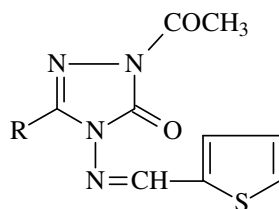
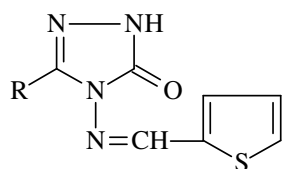
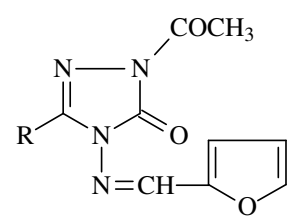
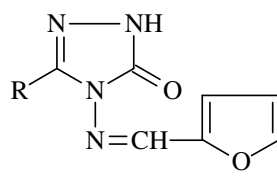
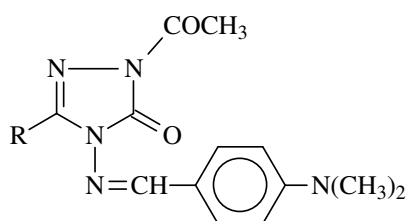
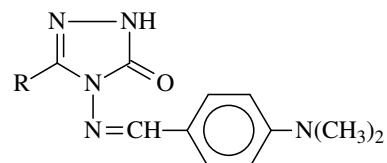
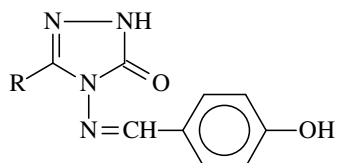
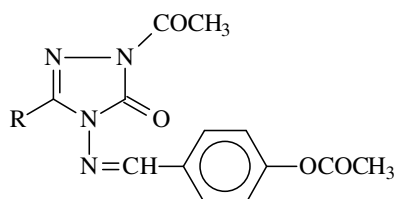
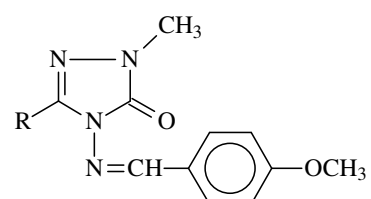
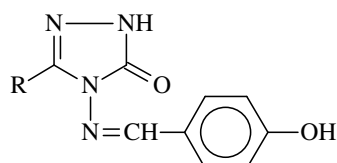
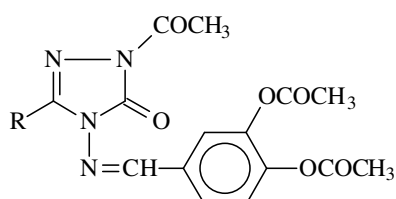
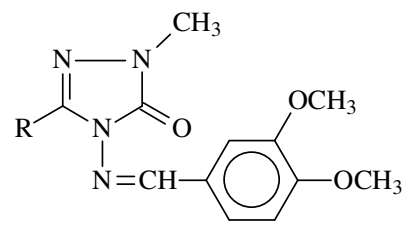
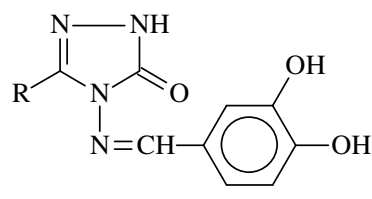
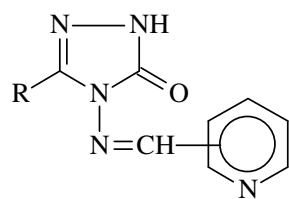
76

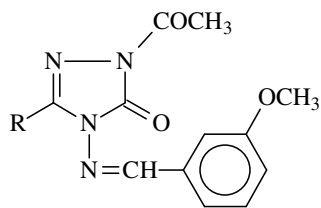


77

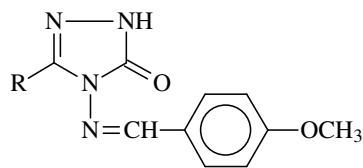


78

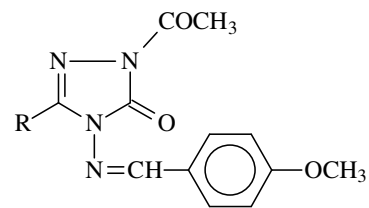




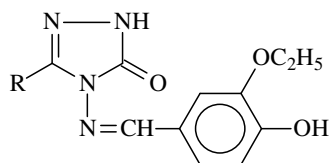
94



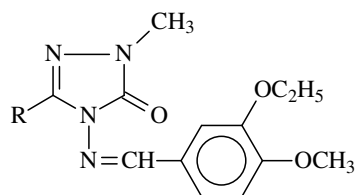
95



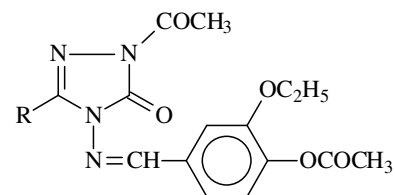
96



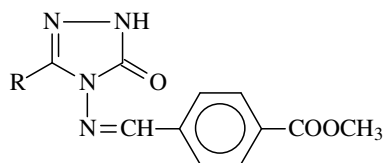
97



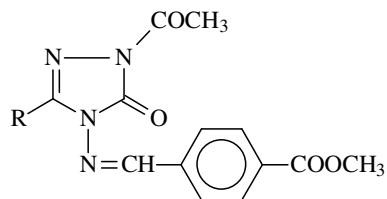
98



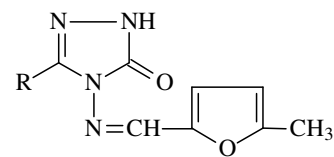
99



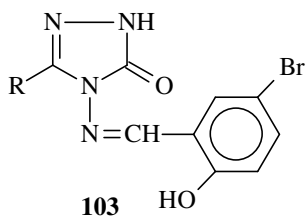
100



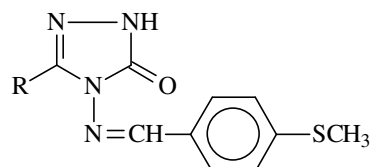
101



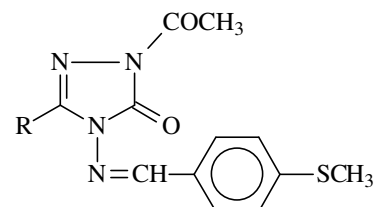
102



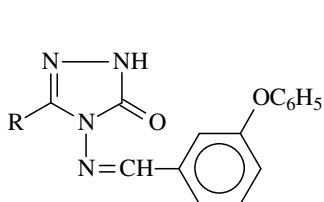
103



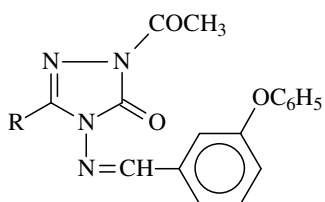
104



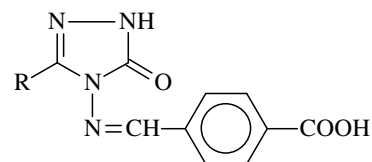
105



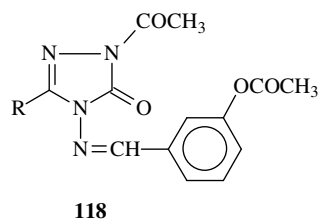
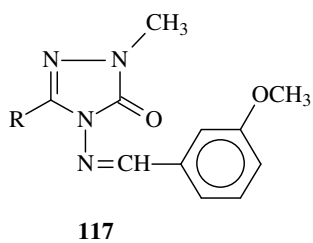
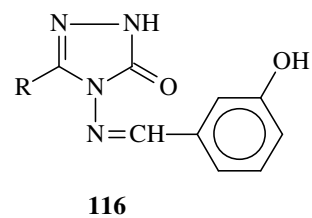
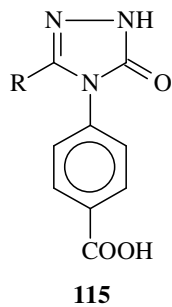
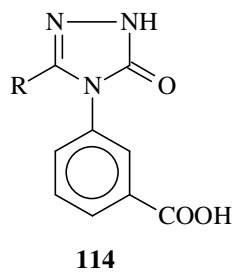
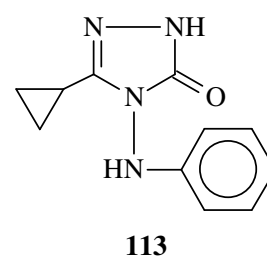
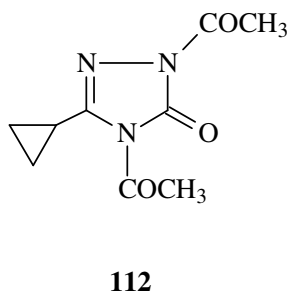
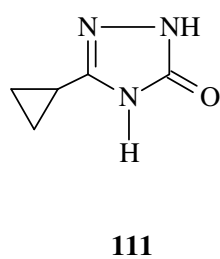
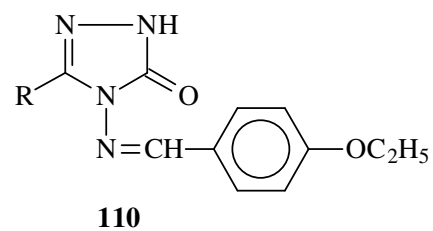
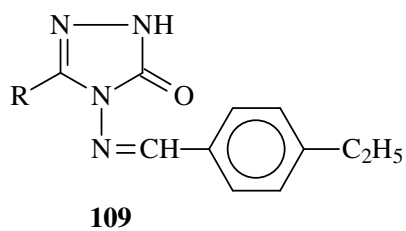
106

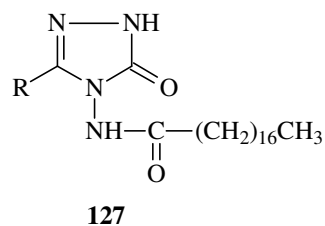
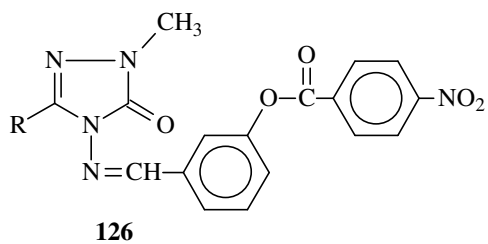
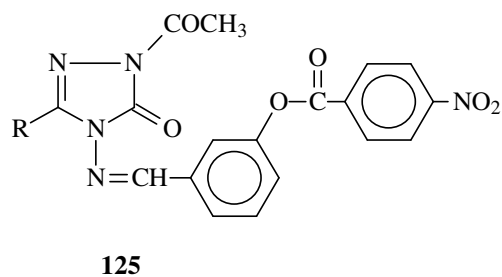
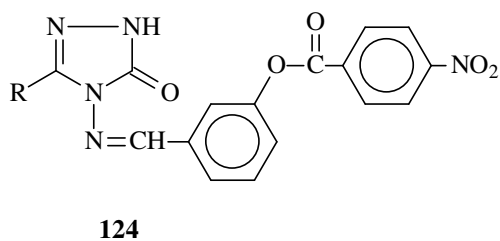
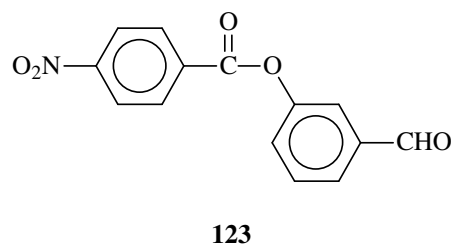
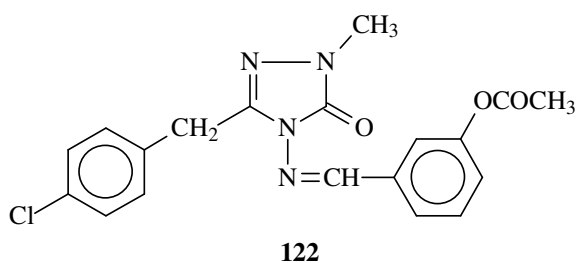
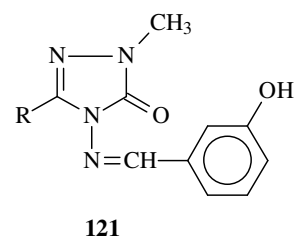
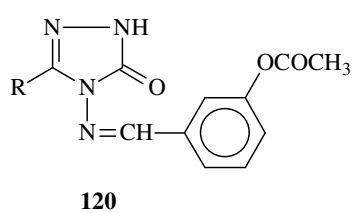
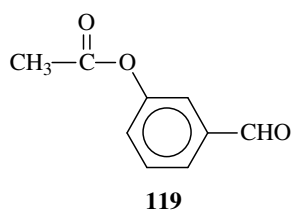


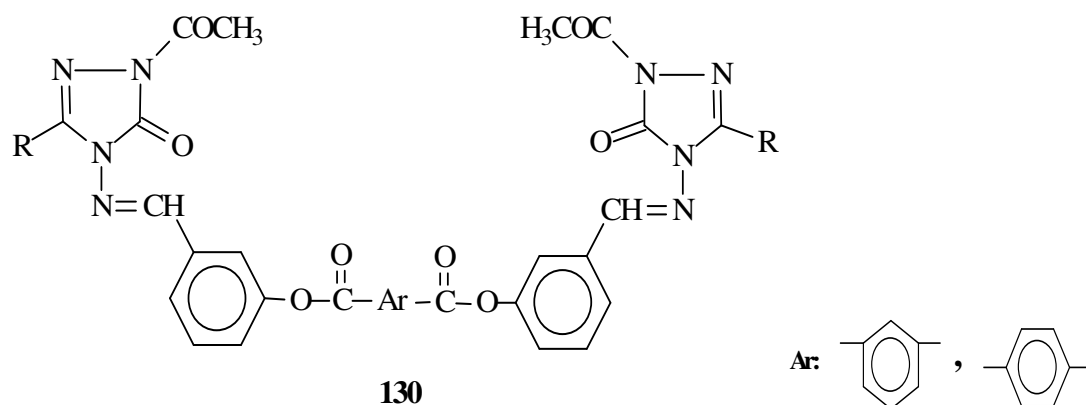
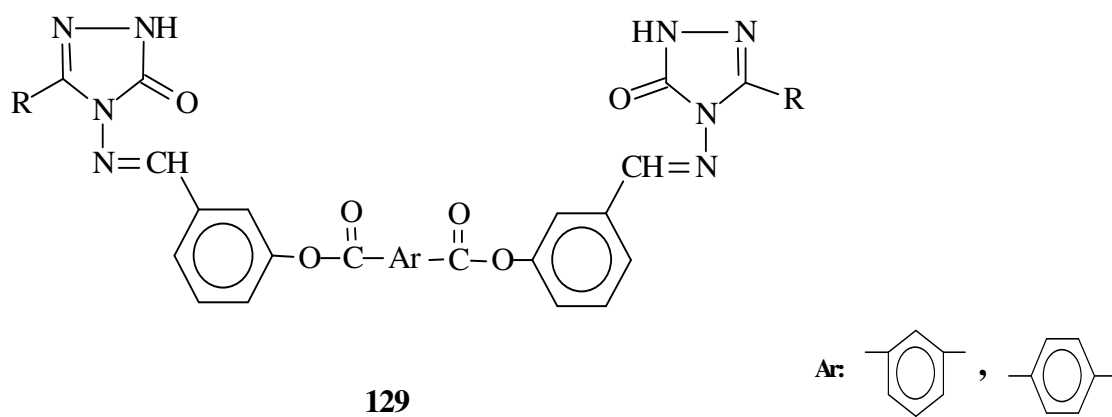
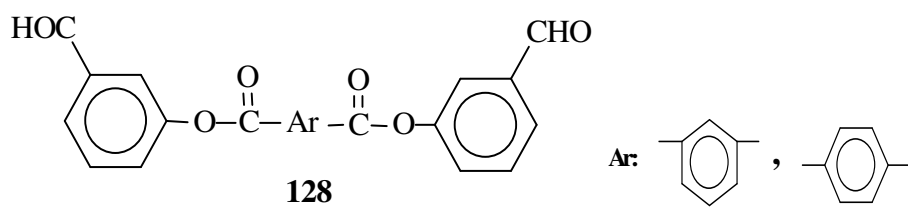
107

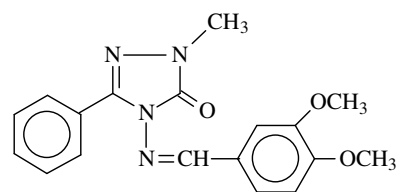
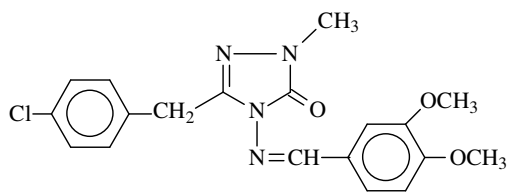
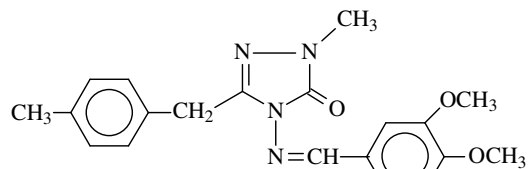
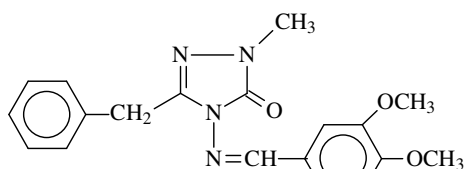
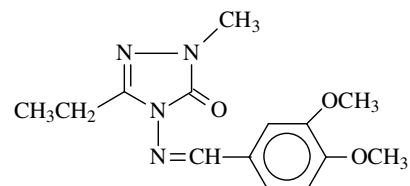
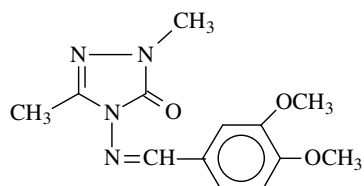
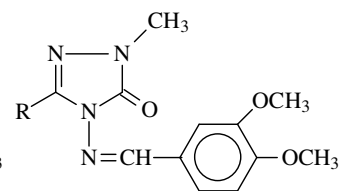
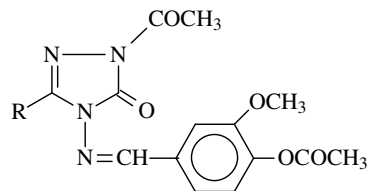
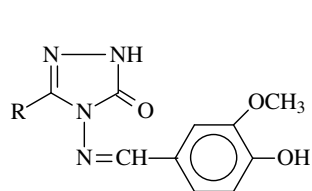


108









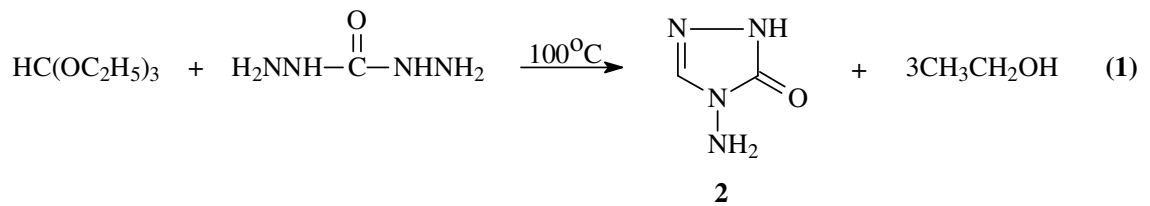
1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerin çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojide geniş bir kullanım alanı bulduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tip heterosiklik bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır.

1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerin antimikrobiyal, antifungal, antitümöral, anti-HIV, antikanserojen, antiviral, anti-tüberkülostatik, iltihap önleyici, ağrı kesici, antioksidan, farmakolojik özelliklere sahip, biyolojik özelliklere sahip, antikonvülzan, antagonist, antiastmatik, antitiroid, antimikobakteriyal, antimikotik, anti-HCV özellikleri gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur [1-68].

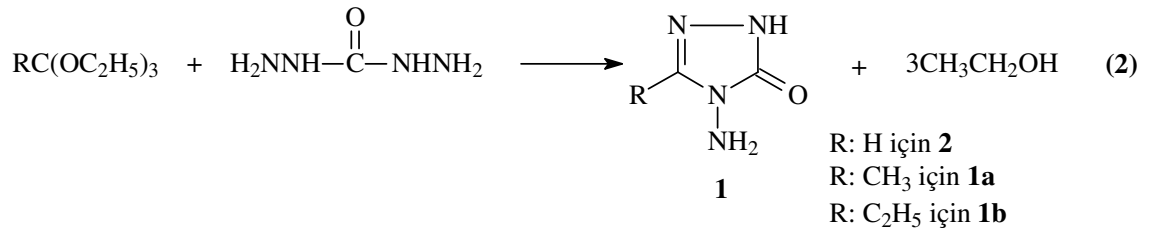
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminin oluşturulmasına yönelik bazı yöntemler geliştirilmiştir:

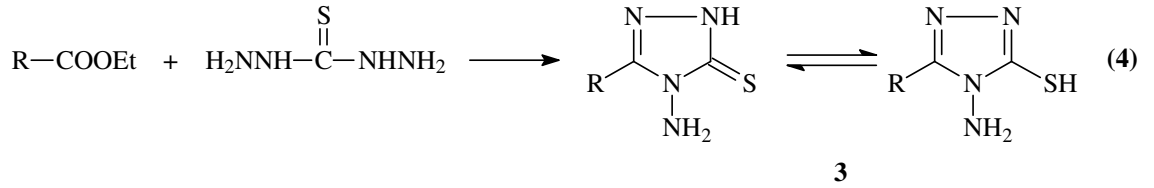
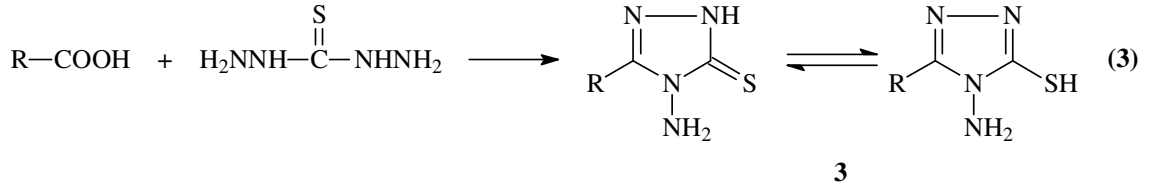
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin en basit üyesi olan 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiği ilk kez etil ortoformatın karbohidrazid ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 1) [69].



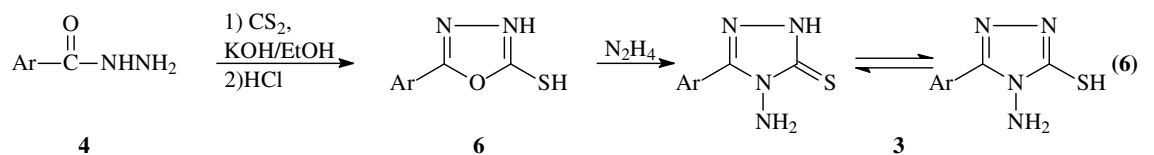
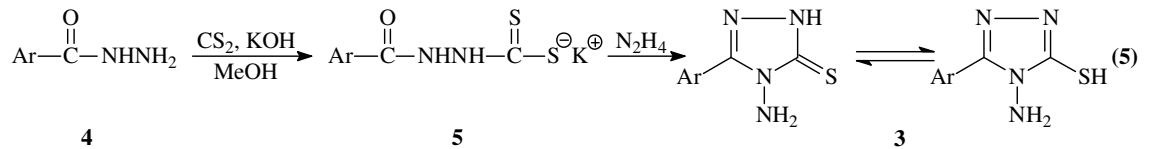
Bir başka çalışmada etil ortoformat yanında etil ortoasetat ve etil ortopropionat kullanılmış ve 1 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1a) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1b) bileşikleri ile 2 bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 2) [70].



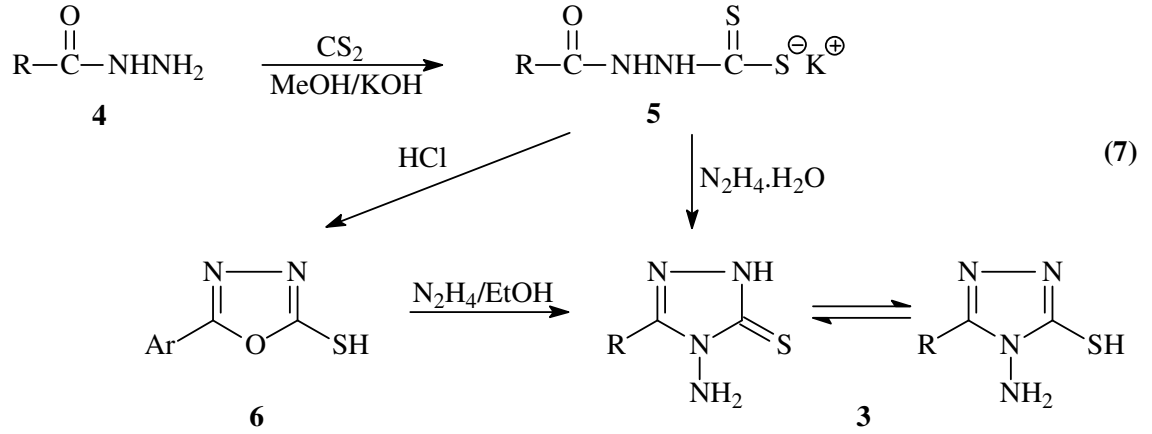
3 Tipi 1,2,4-triazol halka sisteminin oluşturulduğu iki farklı yöntemden birinde bir karboksilli asit, tiyosemikarbazid ile [71-73]; diğerinde ise bir ester, tiyosemikarbazid ile [2] muamele edilmiş ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal, antikanserojen, ağrı kesici özellikleri incelenmiştir (Denklem 3 ve 4).



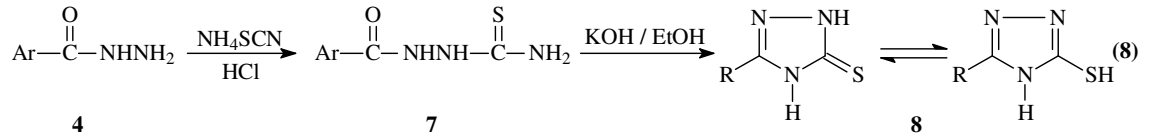
Hidrazid (4) lerden başlanarak 1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiği birçok çalışma bildirilmiştir. Bu yöntemlerden birinde 4 tipi hidrazidlerden başlanarak 5 tipi bileşikler üzerinden 3 tipi bileşikler [10, 13, 74-76], diğerinde ise 6 tipi 2-merkaptio-5-aril-1,3,4-oksadiazol üzerinden 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion bileşikleri [2, 76-78] elde edilmiştir (Denklem 5 ve 6). Ayrıca bu bileşiklerin antimikrobiyal ve farmakolojik özellikleri değerlendirilmiştir.



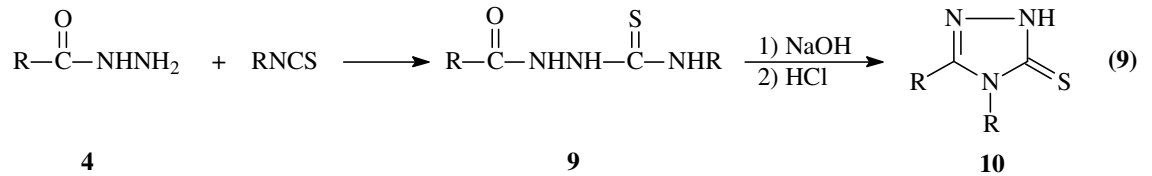
5 ve/veya 6 Tipi bileşikler üzerinden 3 tipi bileşiklerin elde edildiği 4 farklı çalışma son birkaç yıl içerisinde bildirilmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal, iltihap önleyici, antioksidan özellikleri de test edilmiştir (Denklem 7) [46, 79-81].



8 Tipi 1,2,4-triazol türevinin elde edildiği bir başka çalışmada da 4 tipi hidrazidlerin NH_4SCN ile reaksiyonundan oluşan 7 tipi 2-aroil tiyosemikarbazid kullanılmıştır (Denklem 8) [82].

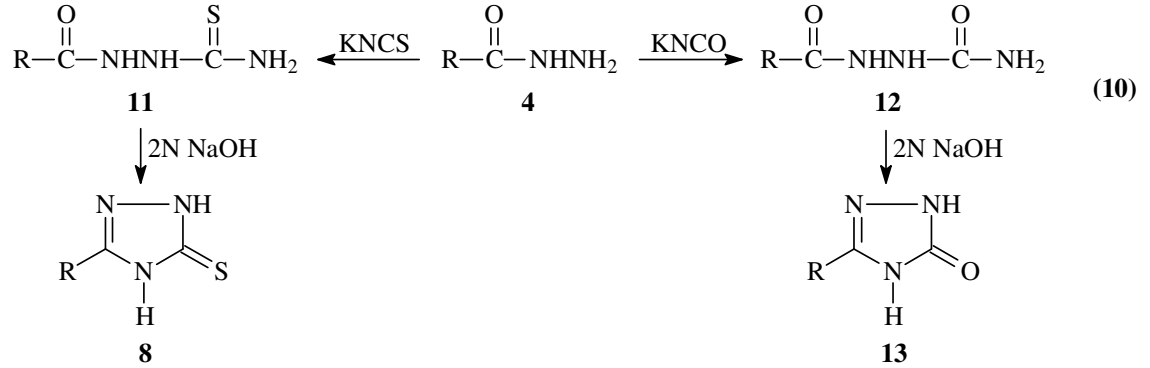


10 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion bileşiklerinin 4 tipi hidrazidlerin alkil(aril)-tiyosiyanatlarla reaksiyonundan oluşan 9 tipi bileşiklerin halka kapanmasına uğratılması ile sentezine ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Denklem 9) [1, 3, 7, 11, 23, 29-31, 41, 48, 49, 52, 53, 55, 64, 65, 68].

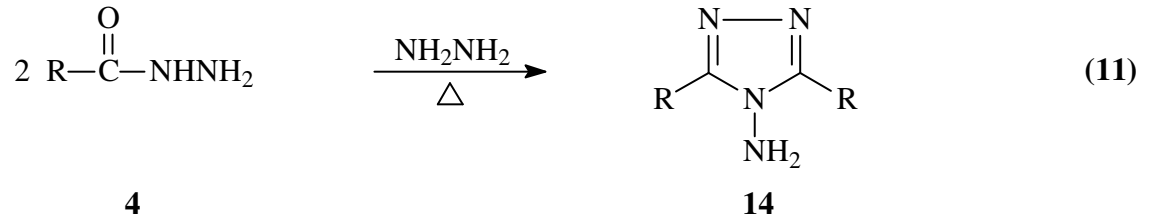


Çok yakın zamanda yapılan iki çalışmada 4 tipi hidrazidlerin KNCS ile ve KNCO ile reaksiyonundan oluşan 11 ve 12 tipi bileşiklerin 2N NaOH ile reaksiyonundan karşın olan 8 tipi 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion ve 13 tipi 3-alkil(aril)-4,5-

dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği ve bu bileşiklerin antiviral, ağrı kesici, iltihap önleyici özelliklerinin araştırıldığı bildirilmiştir (Denklem 10) [36, 40].

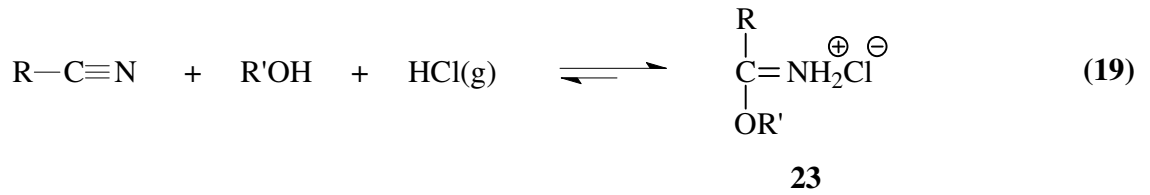


4 Tipi hidrazidlerden başlanarak 14 tipi 4-amino-3,5-disubstitue-1,2,4-triazol bileşiklerinin elde edildiği ilginç bir çalışmada 4 tipi bileşikler ile hidrazin muamele edilmiştir (Denklem 11) [83].

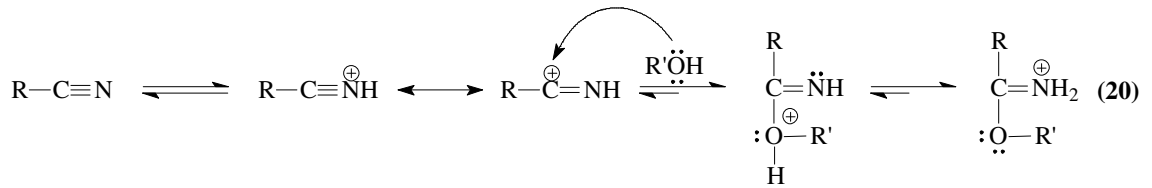


18 Tipi triazol türevlerinin elde edildiği bir başka çalışmada ise 15 tipi dihidrazidlerin reaksiyonuna başvurulmuş ve sentezi yapılan 1,2-bis(1,3,4-oksadiazol-2-il)etan (17) ve 1,2-bis-(4-amino-1,2,4-triazol-3-il)etan (18) türevlerinin antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 12) [14].

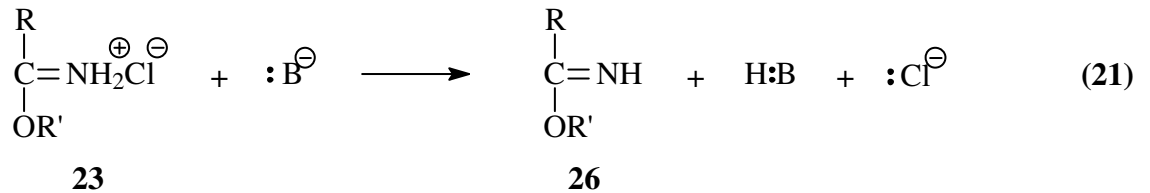
4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasına sahip 20 tipi 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi son yıllarda iki farklı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri 4 tipi hidrazidlerin PhNCO ile reaksiyonundan oluşan 19 tipi bileşikler üzerinden gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve farmakolojik özellikleri test edilmiştir (Denklem 13) [49, 84]. Diğer yöntemde ise anilinden başlanarak 21 tipi fenil semikarbazid elde edilmiş ve bu bileşiğin aroil klorürler ile reaksiyonundan oluşan 22 tipi bileşiklerin NaOH ile muamelesi sonucu halka kapanmasına uğrayarak 20 tipi bileşikler sentezlenmiş ve antikonvülzan aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 14) [56].



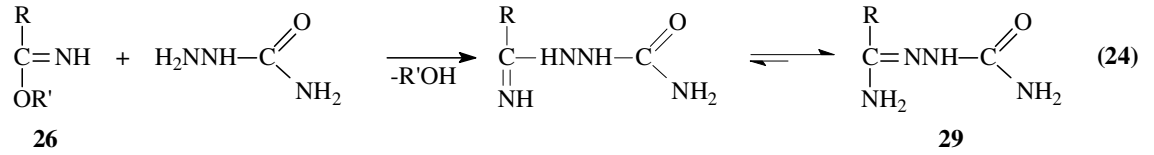
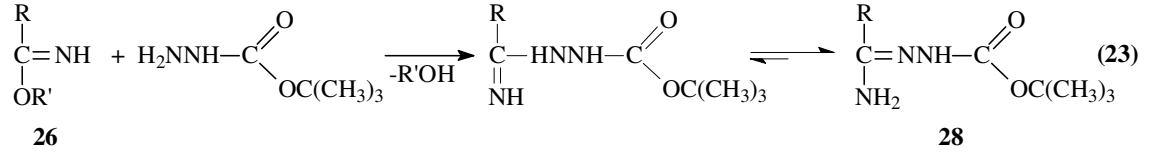
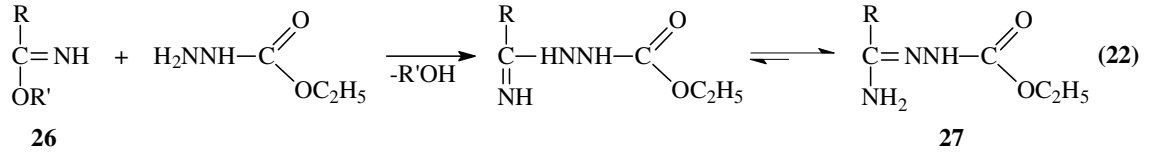
23 Tipi bileşiklerin Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 20) [97].



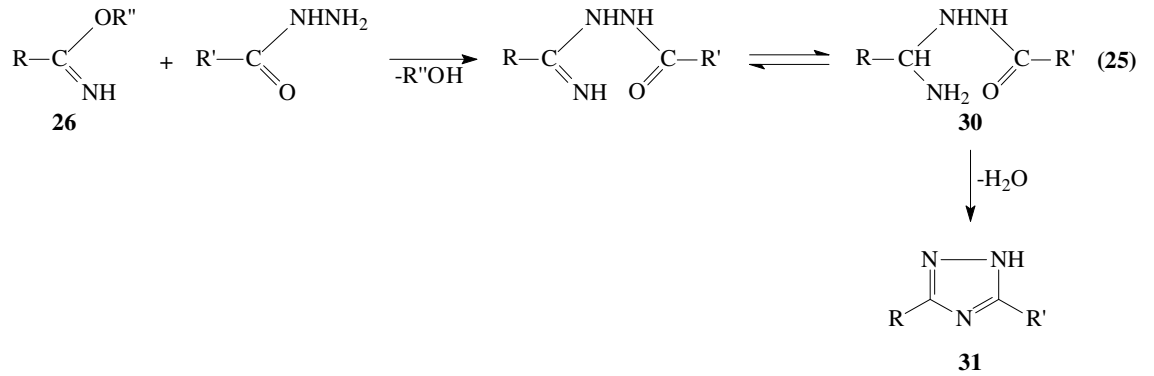
Pinner Yöntemine göre Denklem 19 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 23 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (26) ele geçer (Denklem 21) [87, 95, 98-101]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (26) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.



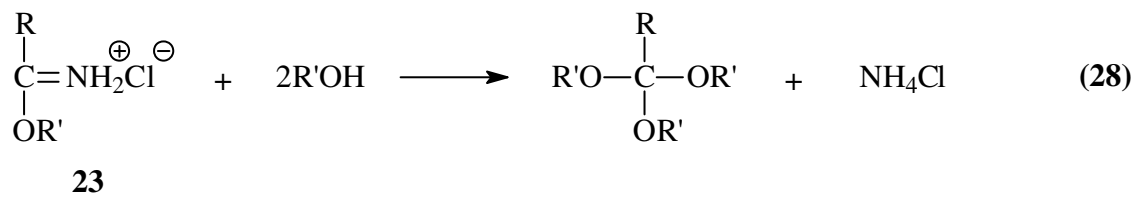
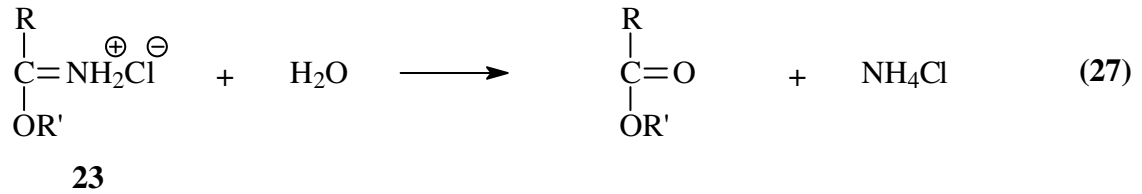
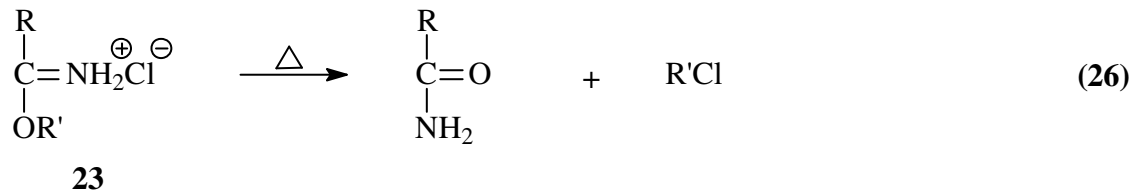
23 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (26) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 26 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semi karbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (27), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (28) ve amid semikarbazonlar (29) elde edilmiştir (Denklem 22-24) [87, 98, 101].



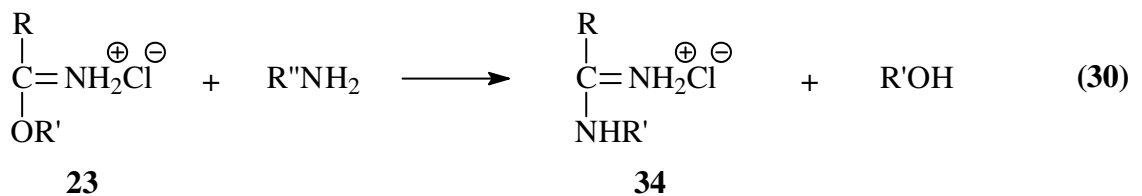
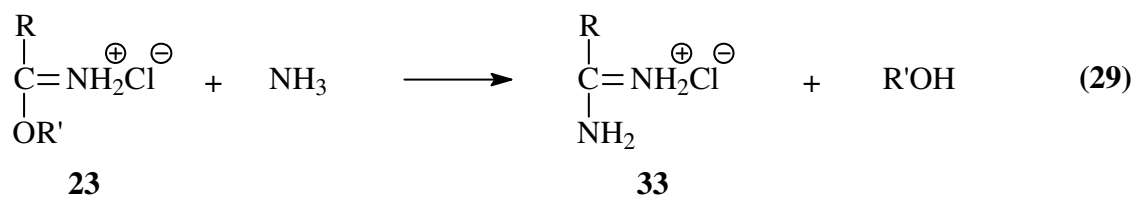
İminoesterlerin (26) monokarboksilli asit hidrazidleri (4) ve dikarboksilli asit hidrazidleri (15) ile reaksiyonlarının açıl amidrazonlar (30) üzerinden ilerlediği ve 1,2,4-triazoller (31 ve 32) verdiği bazı çalışmalarla ortaya konmuştur (Denklem 25) [86, 99, 100, 102-104].

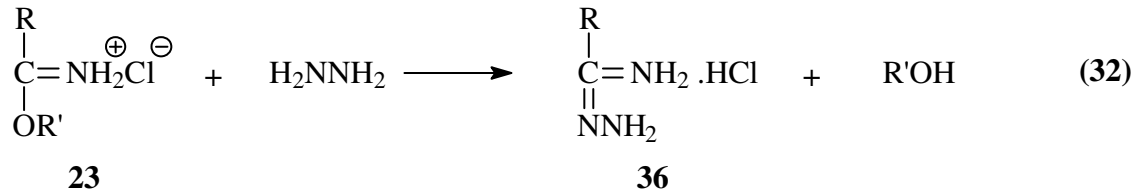
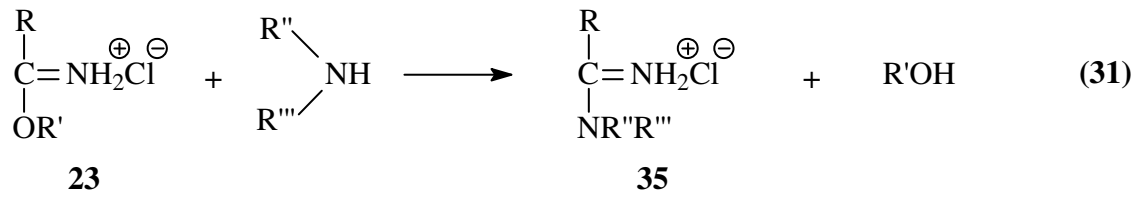


23 Tipi iminoester hidroklorürlerin de bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. İminoester hidroklorürlerin (23) kuru kuruya ısıtıldıklarında amidleri, hidroliz sonucu esterleri ve aşırı miktarda alkolle muamele edildiklerinde ortoesterleri verdikleri bilinmektedir (Denklem 26-28) [95, 96].

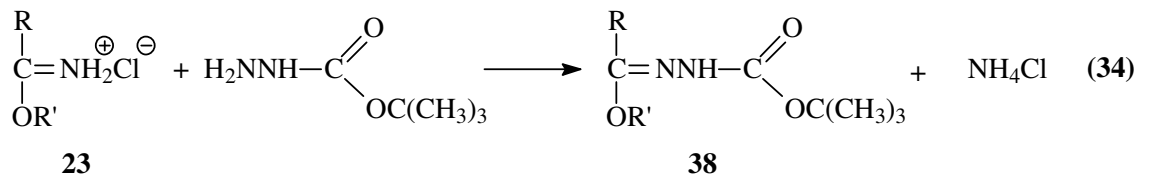
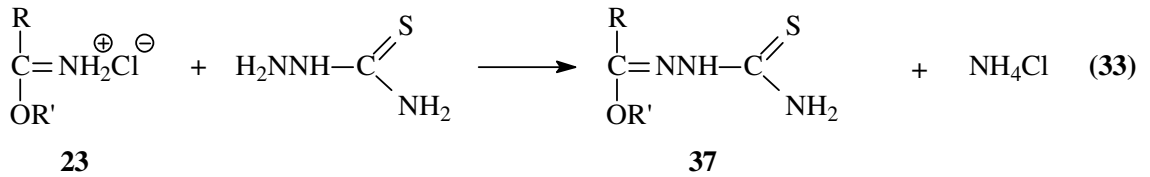


23 Tipi iminoester hidroklorürlerin Denklem 15 uyarınca 1 tipi bileşikleri, Denklem 17 uyarınca 25 tipi ester etoksikarbonil hidrazonları ve Denklem 21 uyarınca 26 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (33), primer aminler ile N-substitue amidin hidroklorürleri (34), sekunder aminler ile N,N-disubstitue amidin hidroklorürleri (35) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (36) verdiği bildirilmiştir (Denklem 29-32) [95].



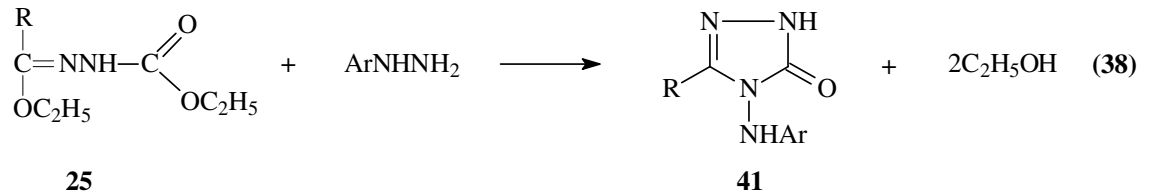
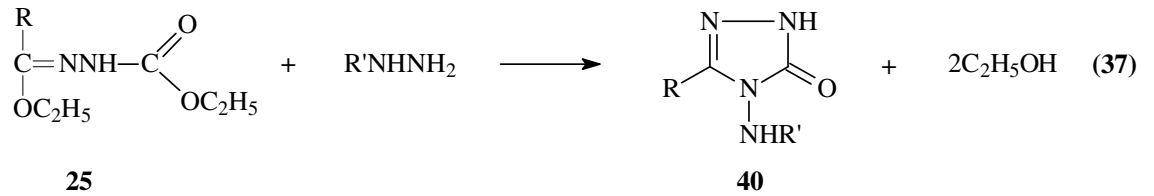
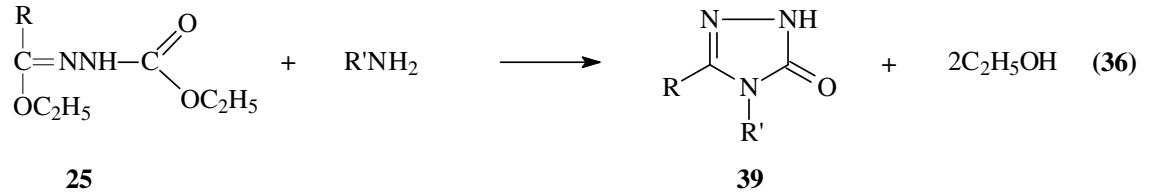
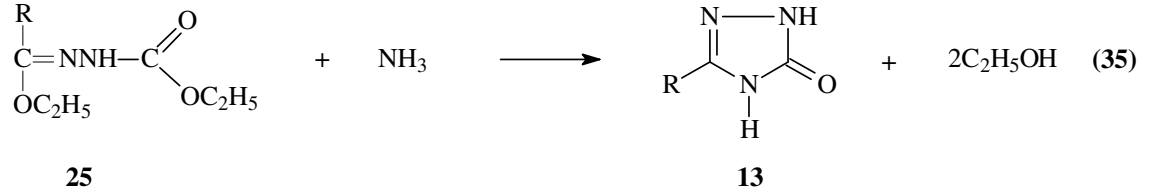


23 Tipi iminoester hidroklorürlerin incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve tert-butilkarbazat ile muamelesi sonucu Denklem 17'ye benzer şekilde -OR' grubu korunacak şekilde gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (37) ve ester tert-butoksikarbonilhidrazonlar (38) ele geçmiştir (Denklem 33 ve 34) [101, 104, 105].

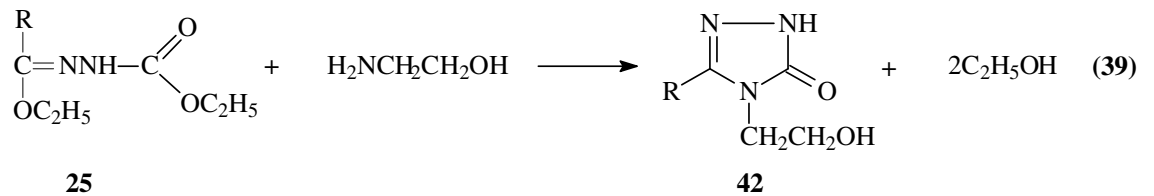


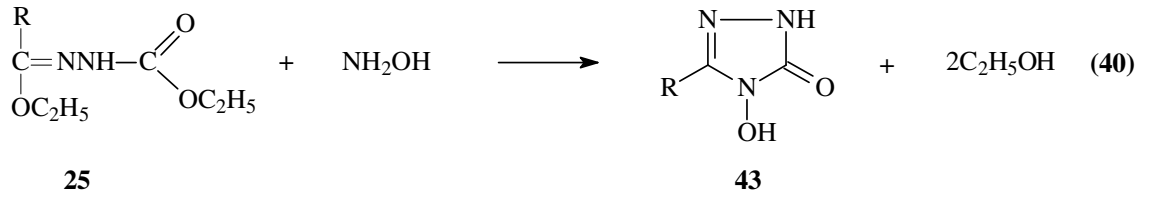
Denklem 17 uyarınca 23 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 18 uyarınca 1 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler sentezlenmiştir. Nitekim 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-

4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 35-38) [85, 86, 88, 93, 94, 106-109].

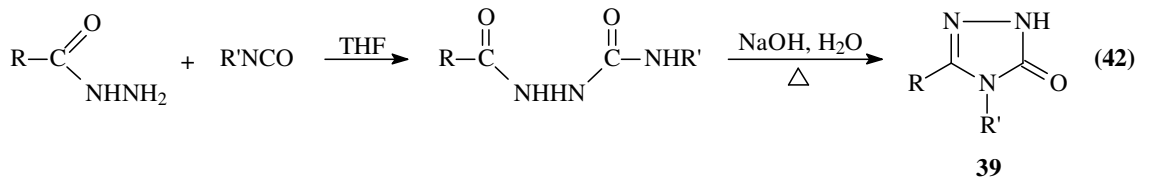
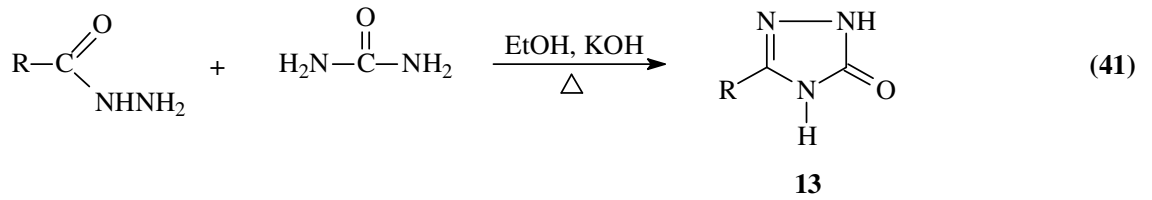


25 Tipi bileşiklerin yine son yıllarda incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 42 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 43 tipi bileşikleri verdiği bildirilmiştir (Denklem 39 ve 40) [110, 111].

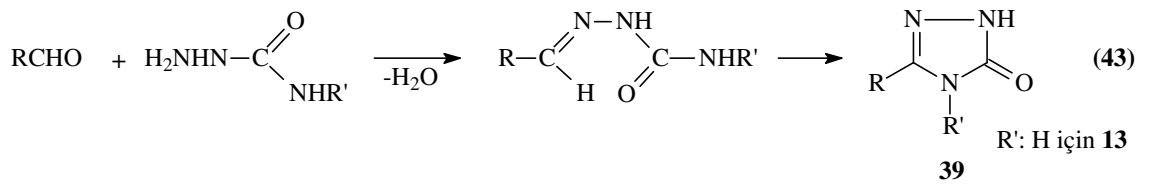




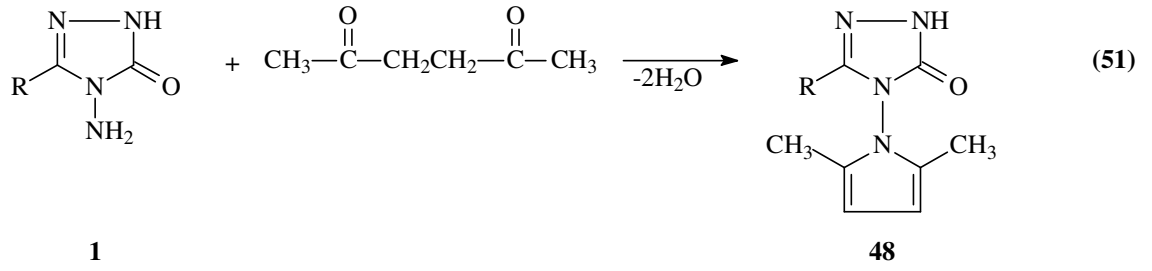
13 ve 39 Tipi bileşikler Denklem 35 ve 36 uyarınca hidrazonlardan (25) elde edilebildiği gibi tamamen farklı yollarla 4 tipi hidrazidlerden başlanarak da elde edilmişlerdir (Denklem 41 ve 42) [112, 113].



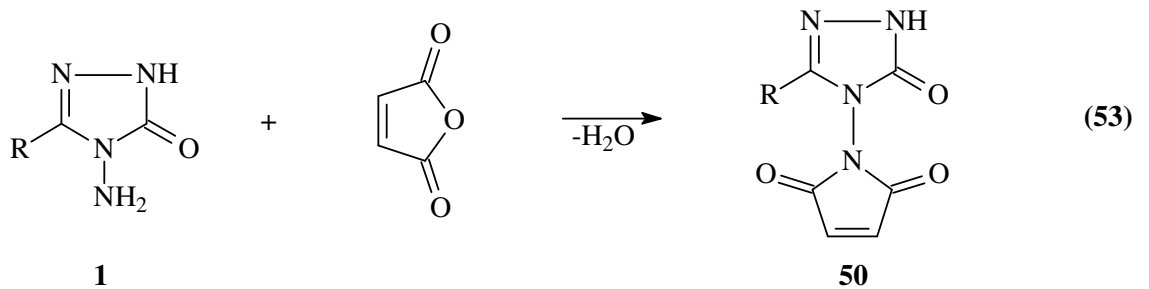
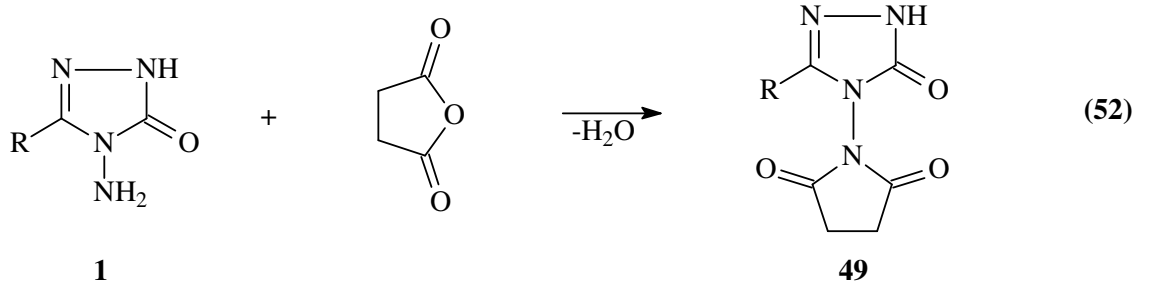
39 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bir diğer çalışmada ise aldehidlerin semikarbazit ile muamelesinden elde edilen bazı aldehid semikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu da sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 43) [84].

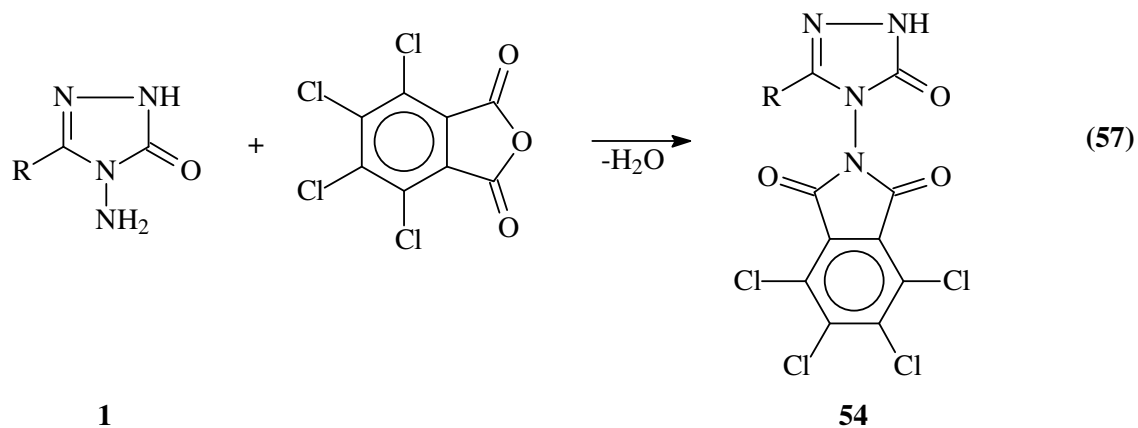
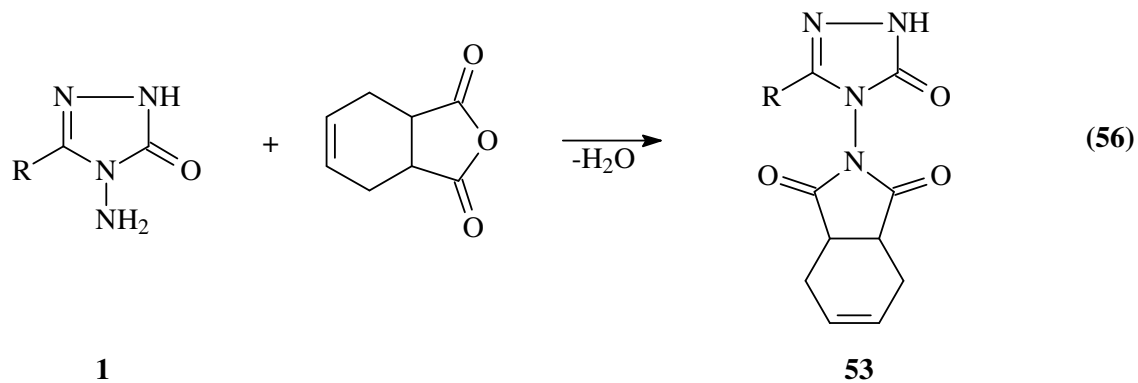
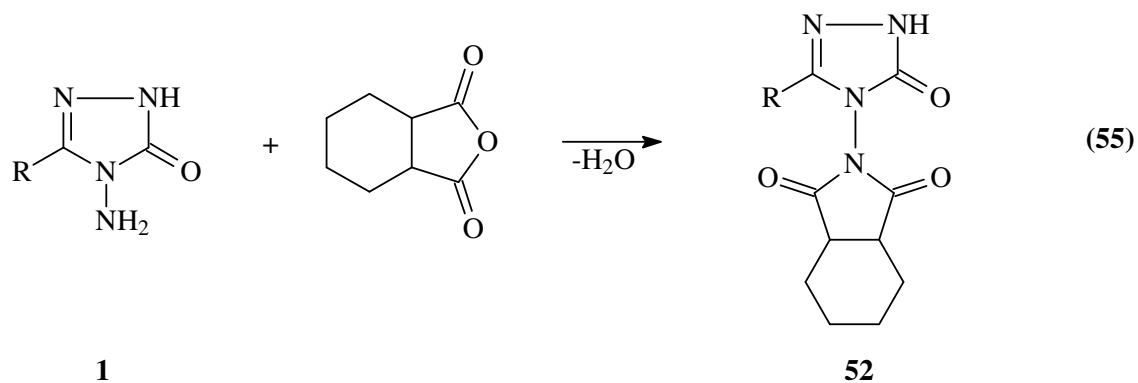
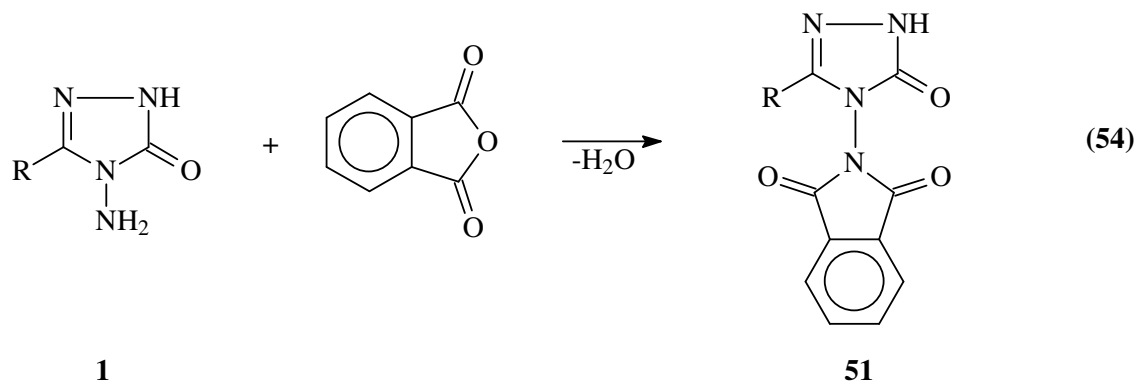


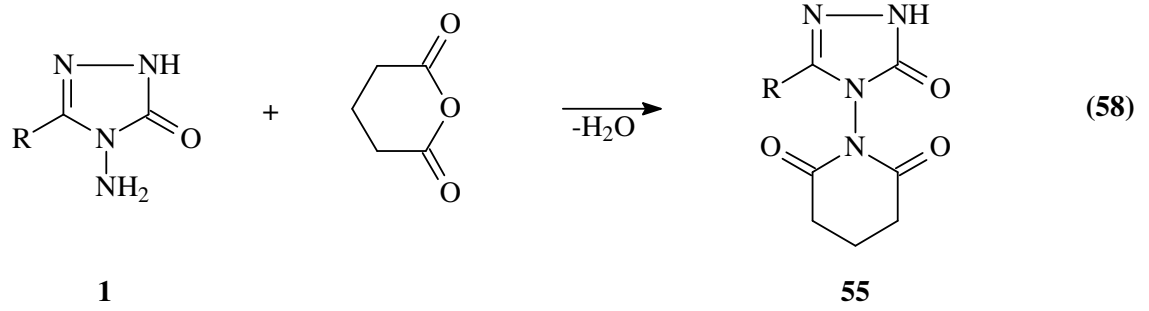
1 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin Denklem 34 uyarınca sentezlenen 38 tipi ester tert-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 44) [101].



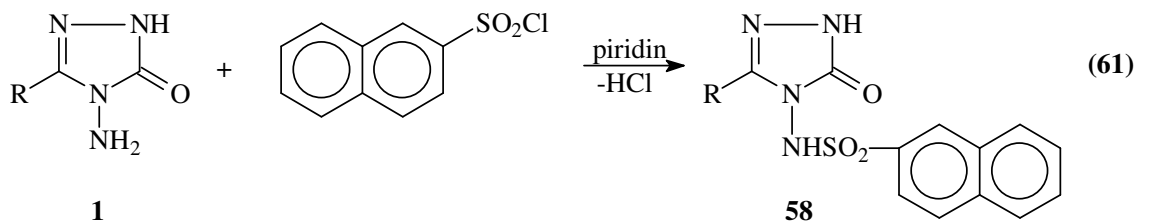
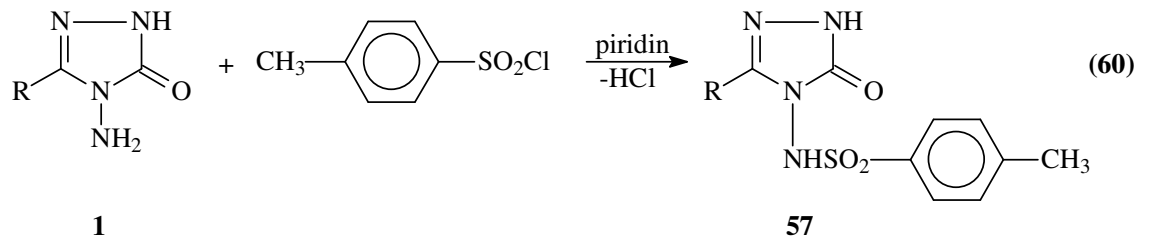
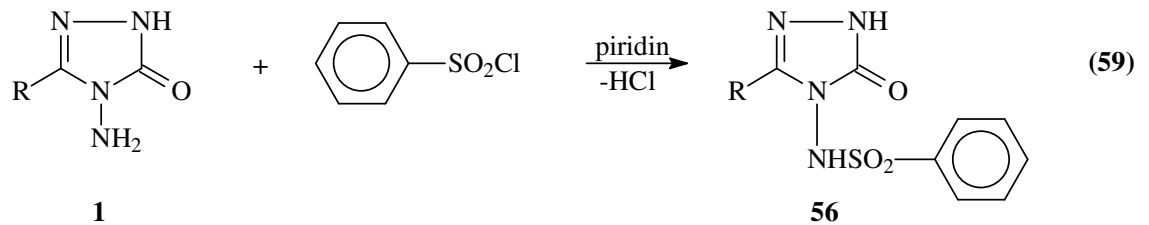
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 1 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, maleik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid, cis-1,2,3,6-tetrahidroftalik anhidrid, tetrakloroftalik anhidrid ve glutarik anhidrid ile muamelesinden N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla, 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (49) ve 3-alkil(aril)-4-(2,5-dihidropirrol-2,5-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (51), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (52), 3-alkil(aril)-4-(cis-1,2,3,6-tetrahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (53), 3-alkil(aril)-4-tetrakloroftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (54) ve 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (55) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 52-58) [88, 91, 121-126].

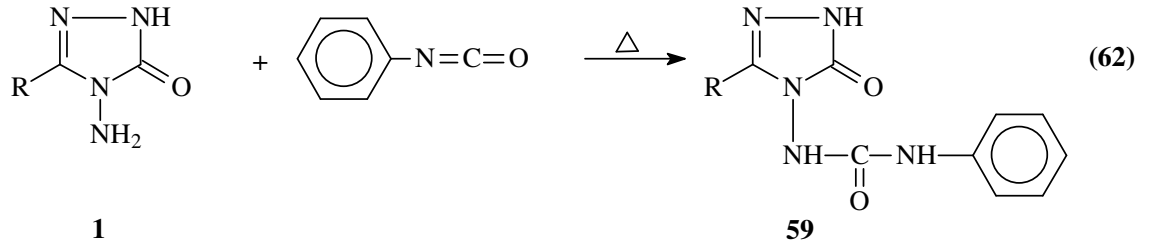




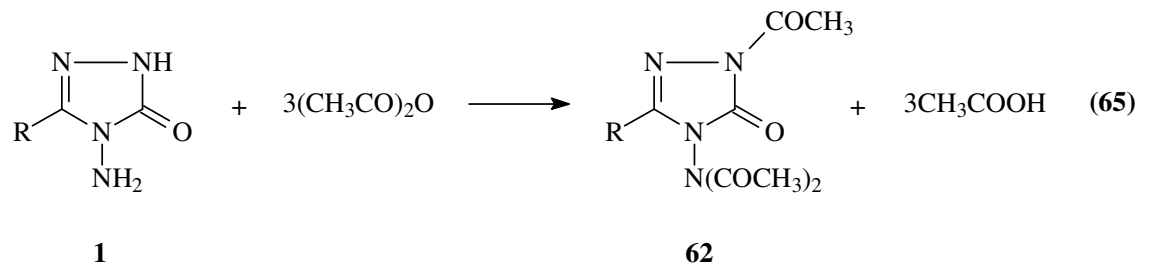
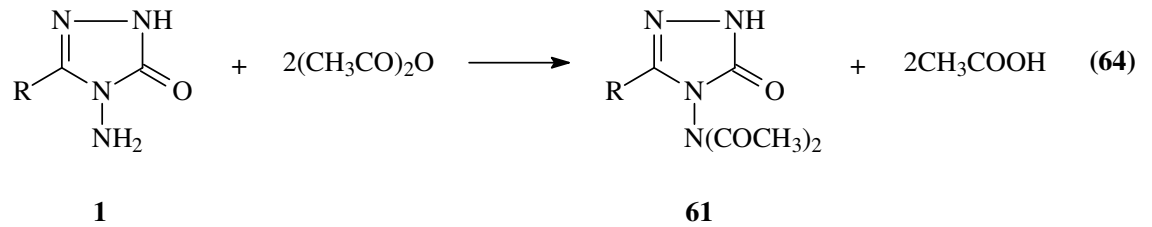
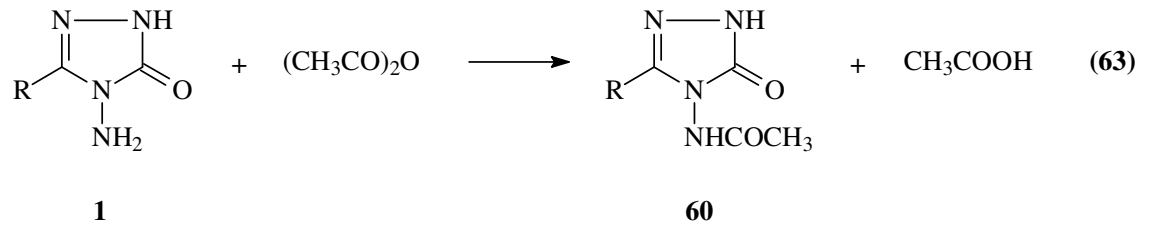


Bazı heterohalkalı amino bileşiklerinin sulfonik asit klorürleri ile sulfonilamino türevlerini verdikleri bilinmektedir [127-129]. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada 1 tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, 4-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (56), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (57) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (58) bileşikleri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 59-61) [12]. Diğer bir çalışmada 1 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 59 tipi substitue üre türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 62) [130].

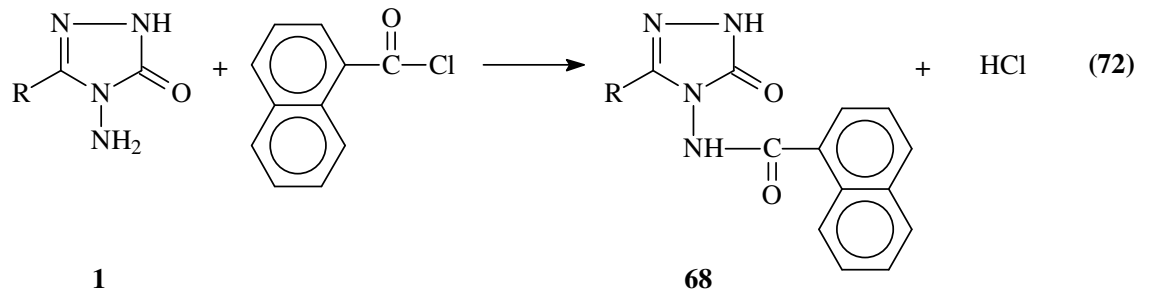
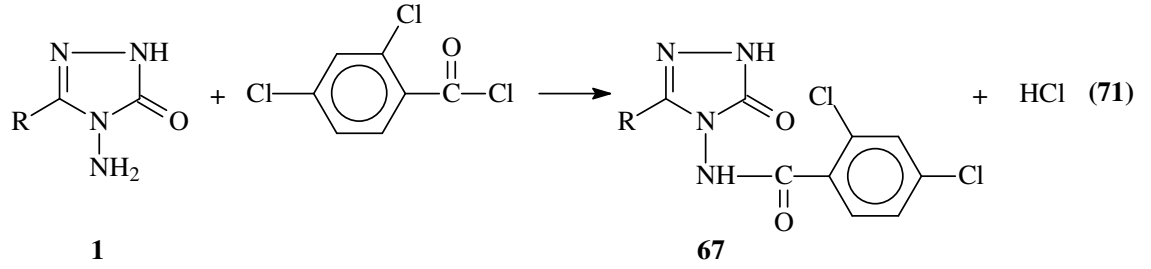
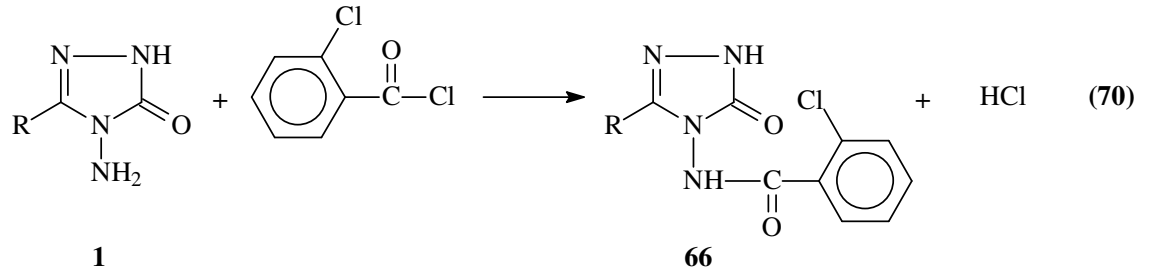




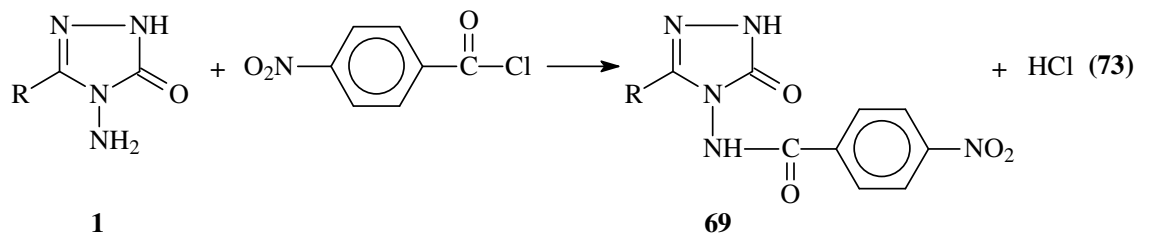
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 60 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 61 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 62 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 63-65) [88, 89].



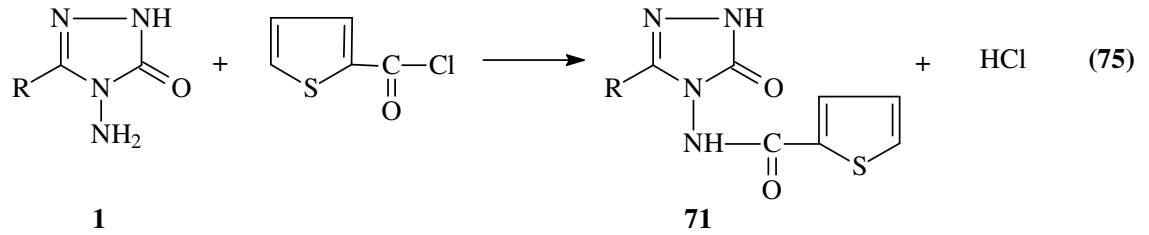
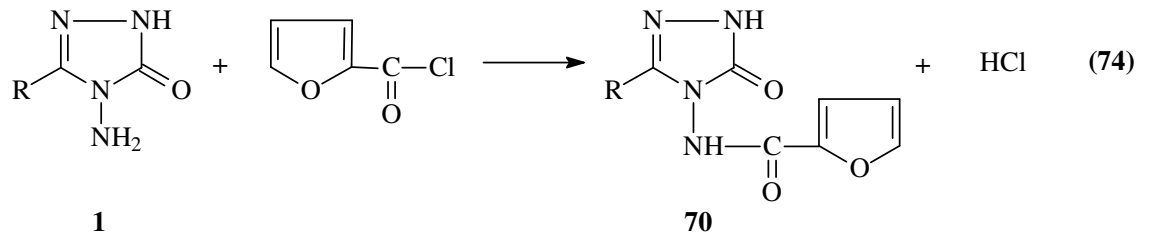
4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 39 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 63 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 66) [47, 116-118, 131-135].



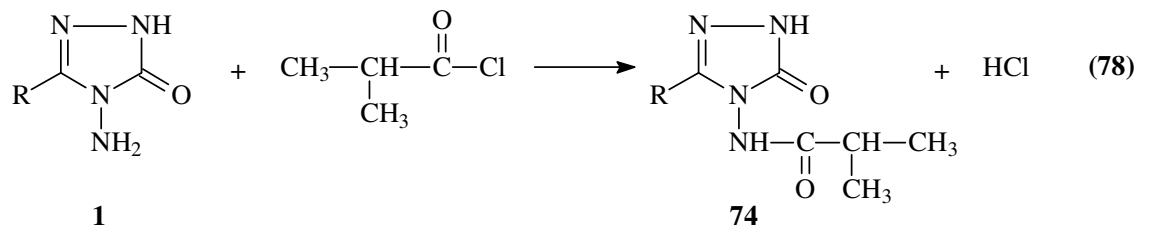
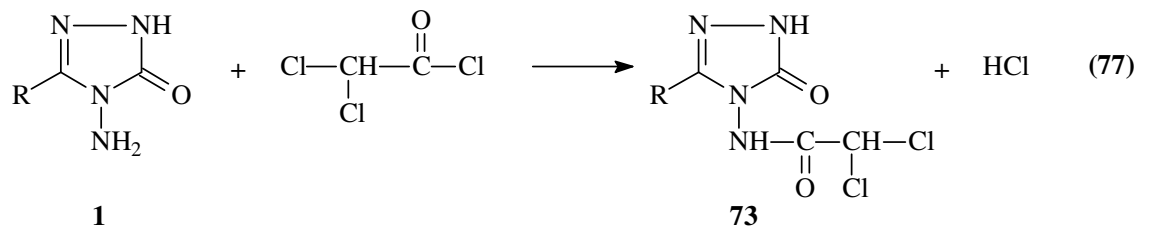
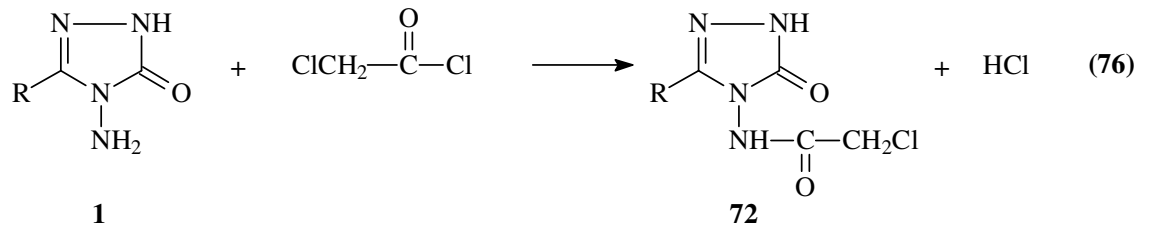
Bir başka çalışmada 1 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 69 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 73) [137, 138].



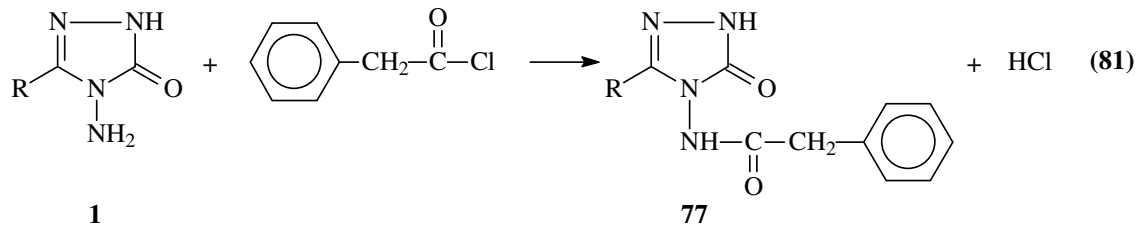
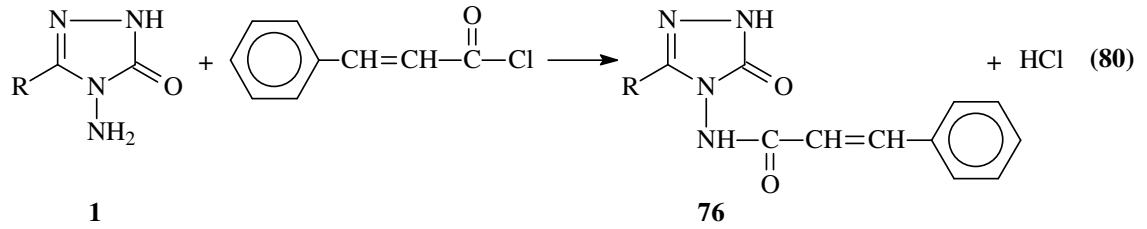
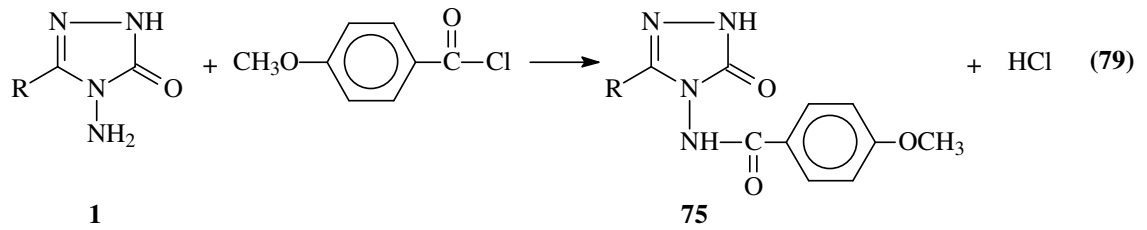
Son yıllarda 1 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 70 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 71 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 74 ve 75) [114, 139].



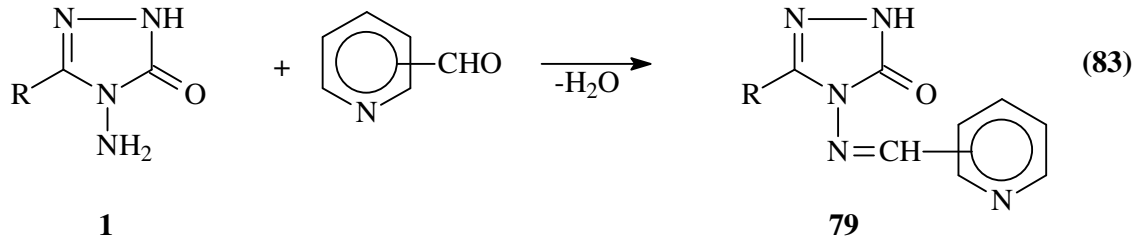
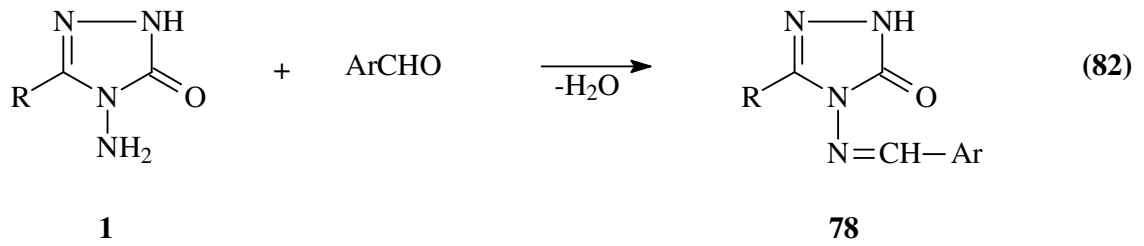
Benzer bir çalışmada ise 1 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (72), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (73) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (74) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklemler 76-78) [114, 140].



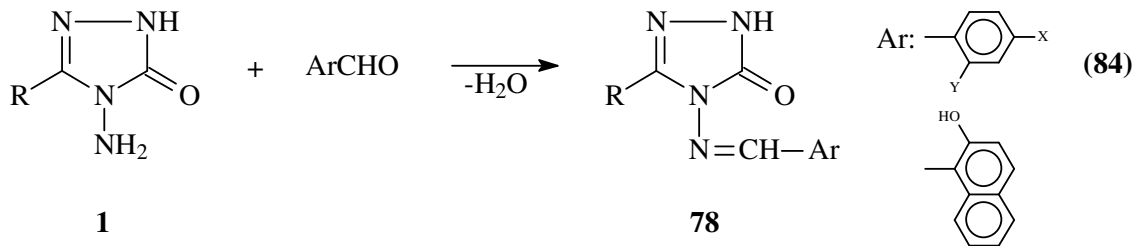
Çok yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 1 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 75 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilmiştir (Denklem 79) [114, 141]. Benzer şekilde 1 tipi bileşiklerin sinnamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 76 ve 77 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 80 ve 81) [44, 114].



Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren 1 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (78) elde edilmiştir (Denklem 82) [90, 91, 142, 143]. Nitekim 1 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 79 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 83) [18].

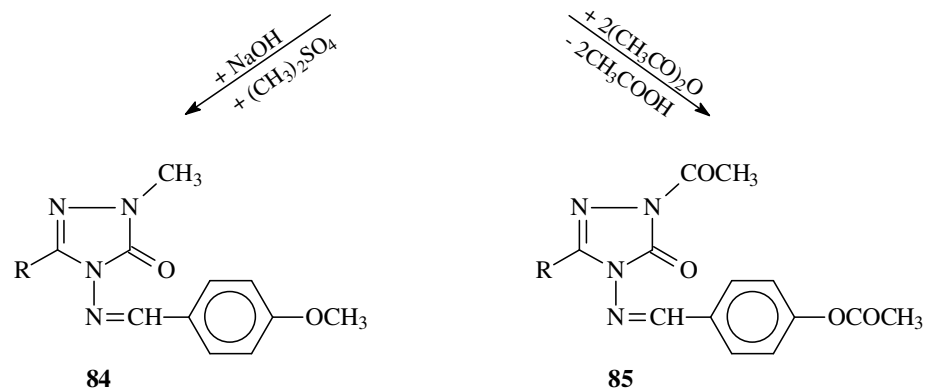
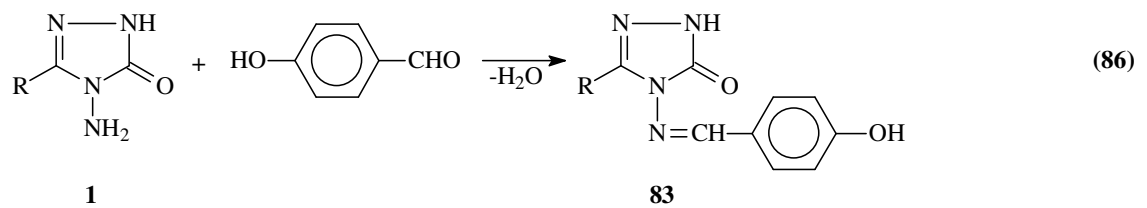
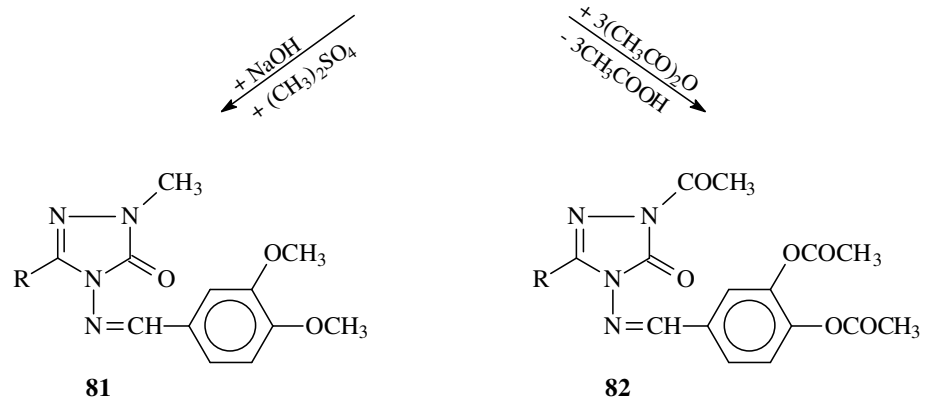
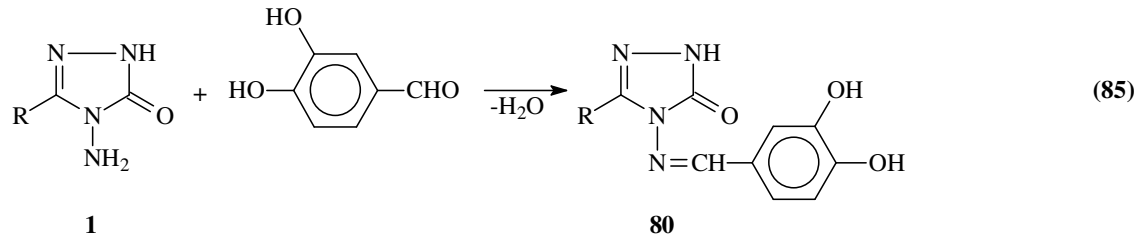


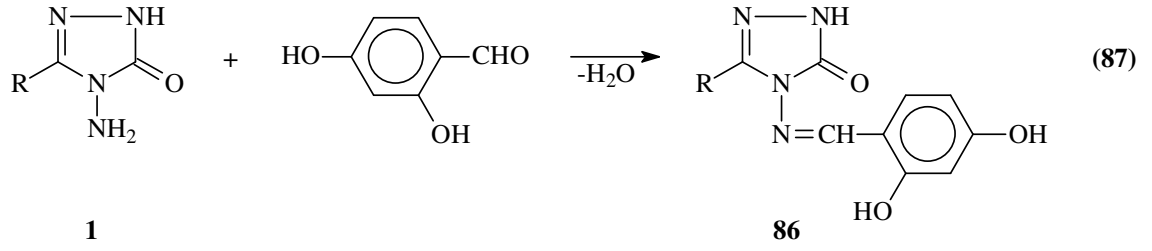
Bir başka çalışmada, 1 tipi bileşiklerin bazı aromatik aldehidler ile reaksiyonundan 78 tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin antitümöral ve anti-HIV aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 84) [28].



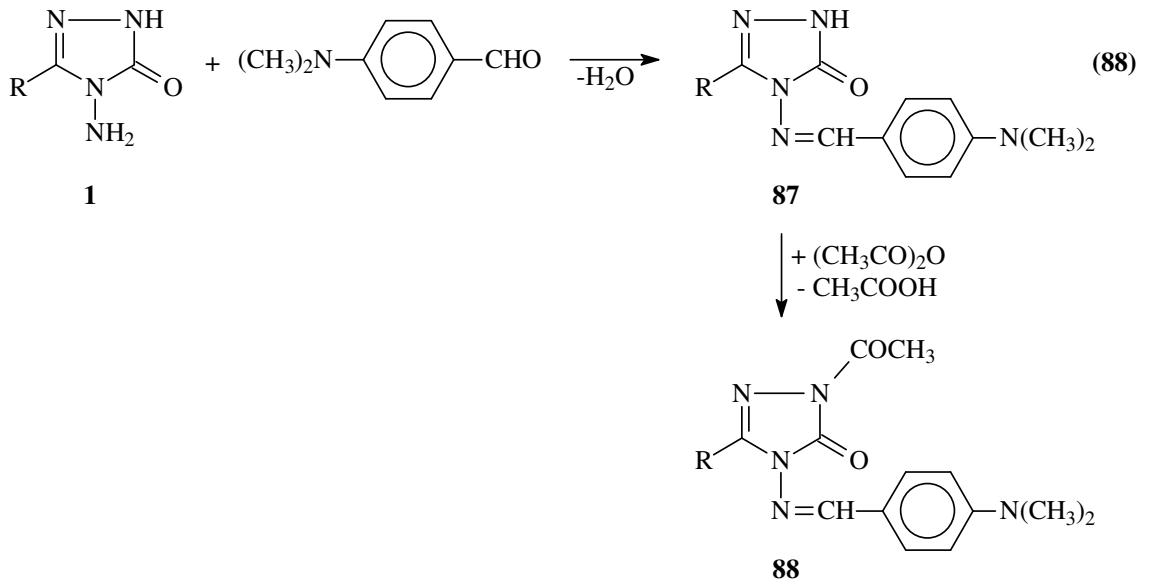
Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda 1 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 1 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 80 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pK_a değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [114, 144-146]. Bu çalışmada ayrıca 80 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (81 ve 82) de elde edilmiştir (Denklem 85). Diğer çalışmada ise 1 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 83 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, N- ve O-metil ve asetil türevleri (84 ve 85)

sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [47, 114]. Bu çalışmada ayrıca 83 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 86). Son çalışmada ise 1 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 86 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 87) [145].



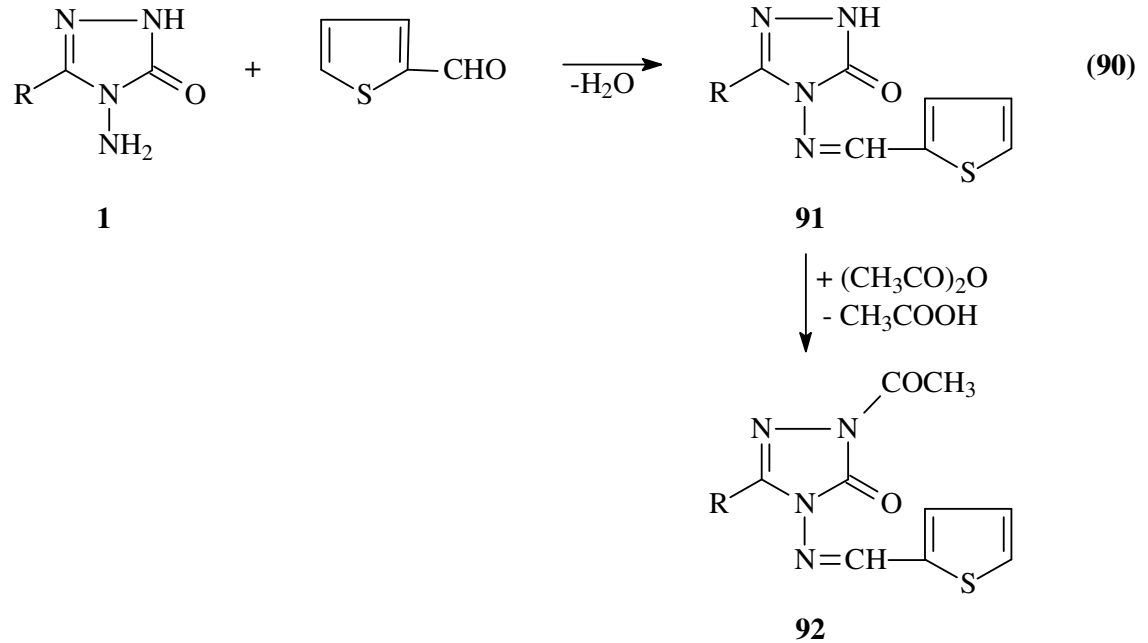
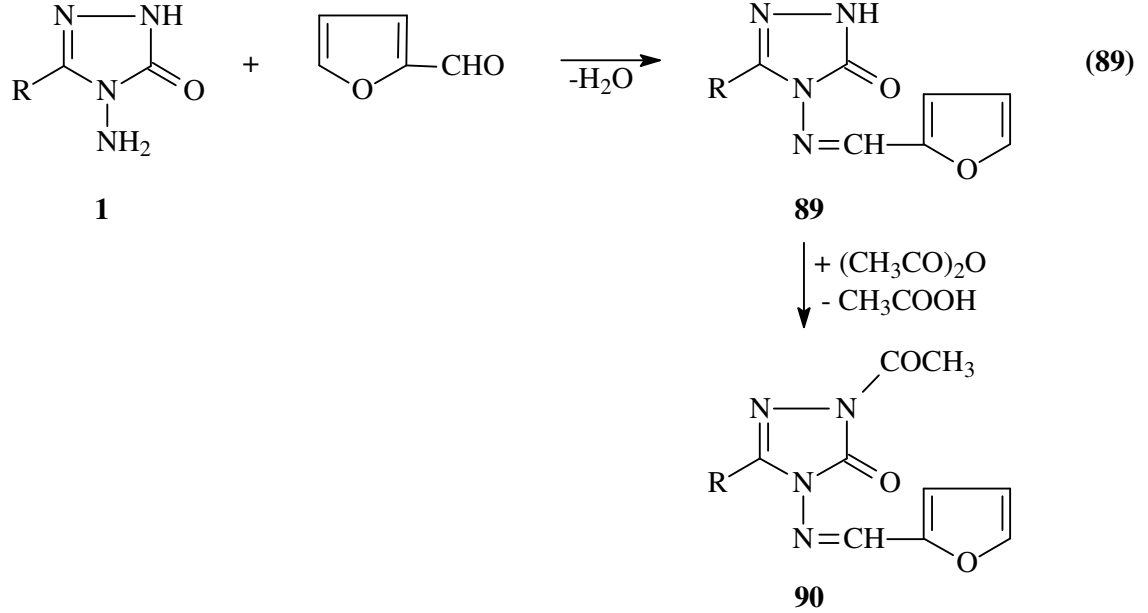


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 1 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 87 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 87 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (88) elde edilmiştir (Denklem 88) [131, 147].



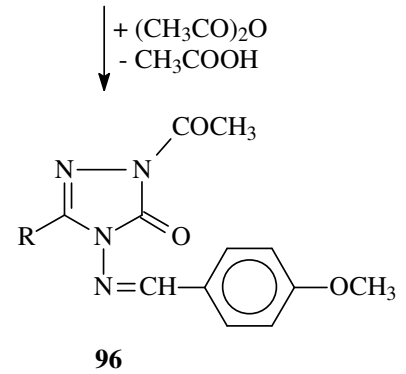
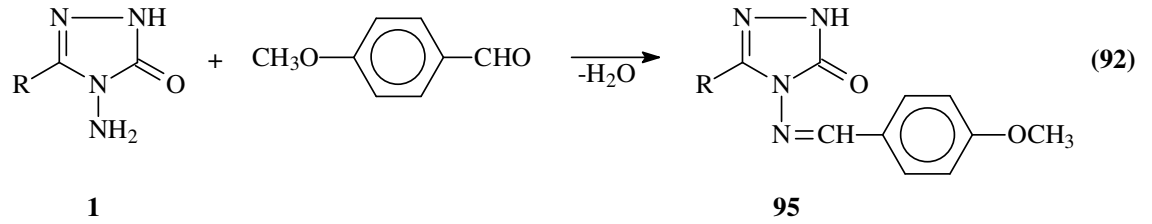
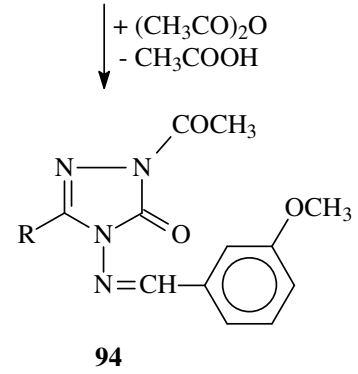
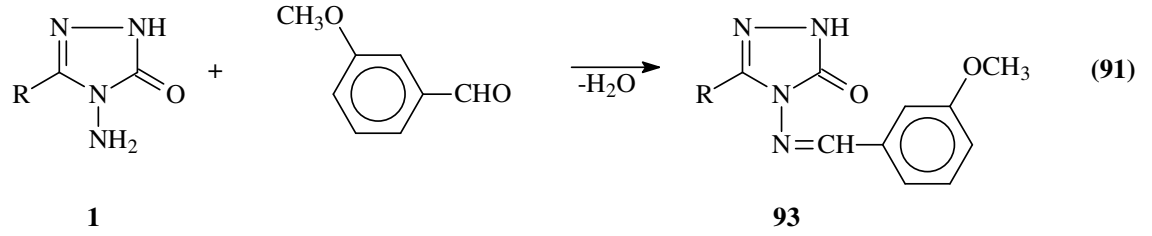
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 1 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehyd) ve tiyofen-2-karboksialdehyd ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (91) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 90 ve 92 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir.

Ayrıca 89 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 89 ve Denklem 90) [132, 148, 149].

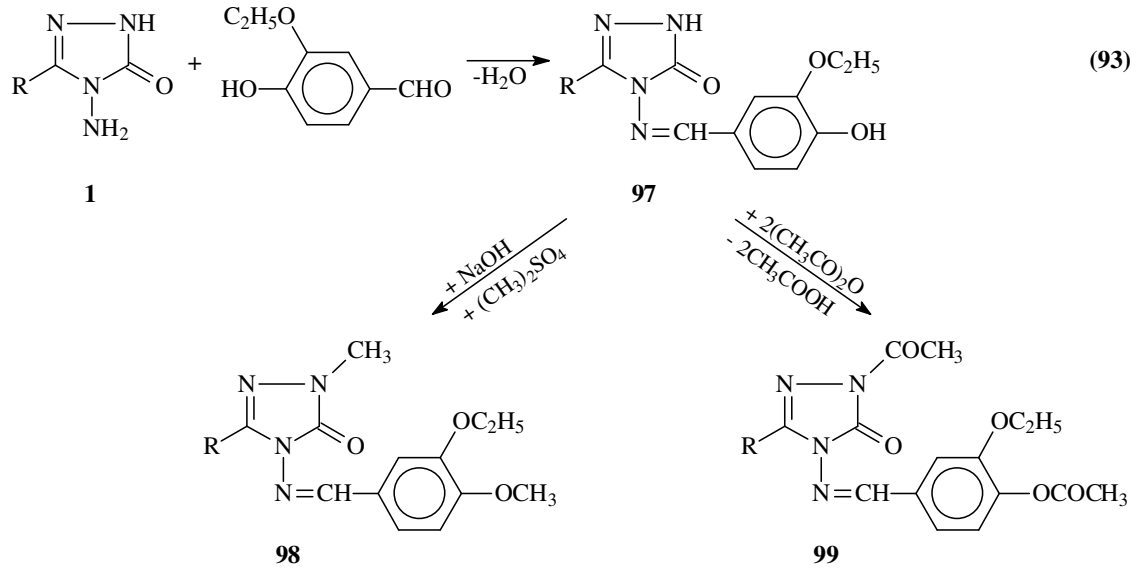


Schiff bazı tipinden 93 ve 95 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 1 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [133, 150, 151], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [134, 150, 151] ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 93 ve 95 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik

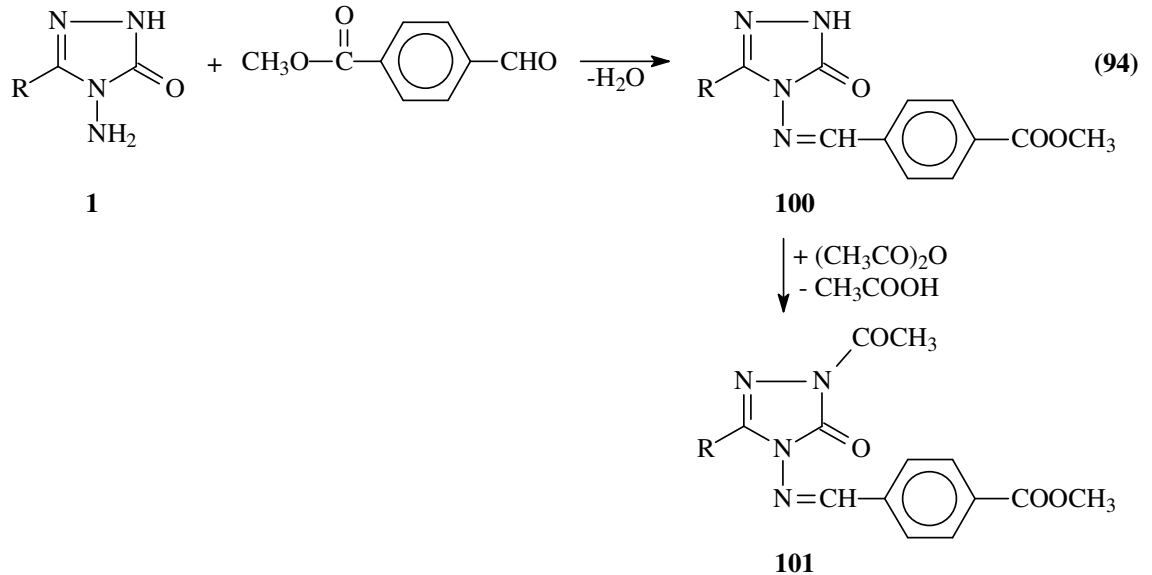
sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (94 ve 96) elde edilmiştir (Denklem 91 ve 92) [133].



Yine son birkaç yılda yapılan bir çalışmada 1 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (97) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde pK_a değerleri tayin edilmiş, N- ve O-metil (98) ile N- ve O-asetil (99) türevleri elde edilmiştir (Denklem 93) [117, 152].

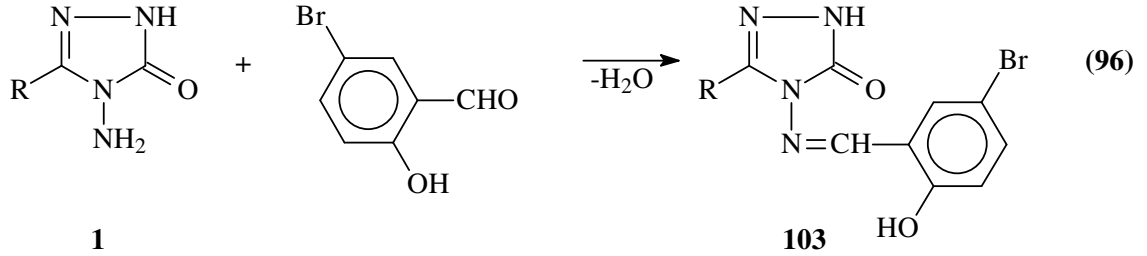
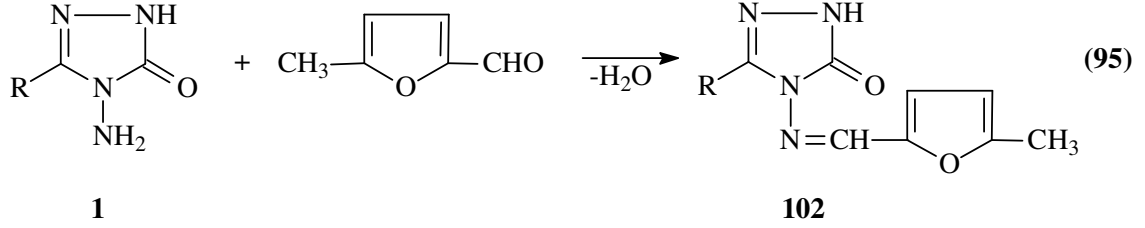


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (1) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 1 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 100 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve N-asetil türevleri (101) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 94) [135, 153, 154].

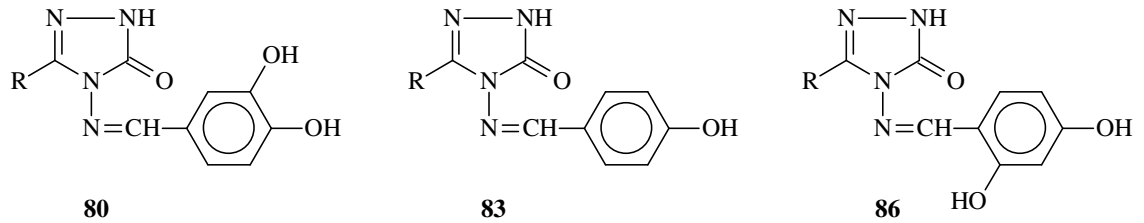


Yine ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 1 bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 102 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-

dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [155, 156], diğerinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, N-asetillendirme reaksiyonları incelenmiş ve ^1H - ve ^{13}C -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 95 ve 96) [157-160].



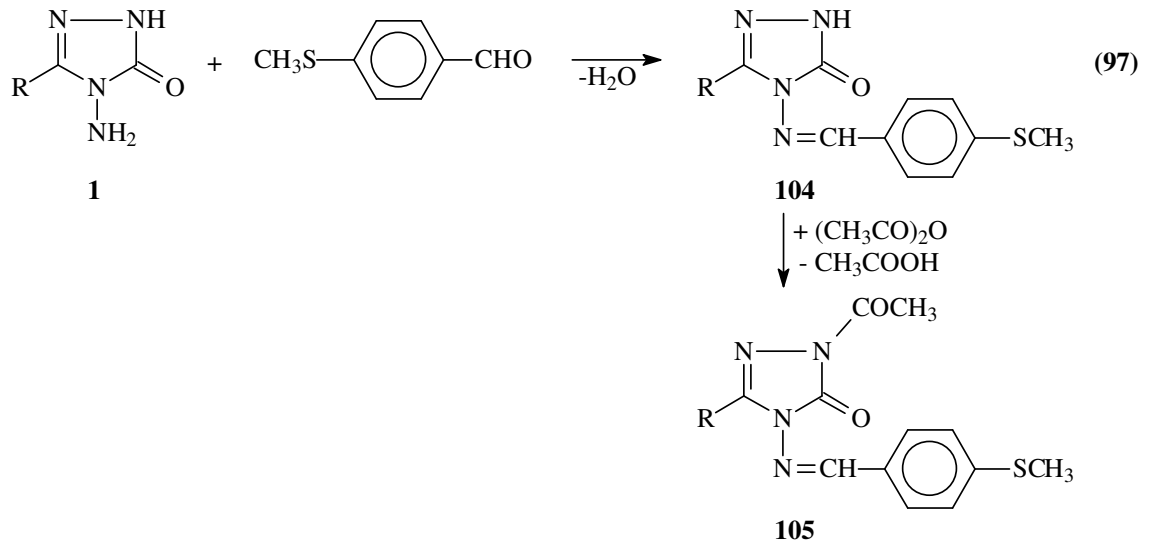
1 Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili üç ayrı teorik çalışma IR spektrumları üzerinde yapılmıştır. 80 [161], 83 [162] ve 86 [163] Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0.8929 ve B3LYP (6-31) için 0.9613 uyum faktörleri ile çarpılmış ve sonuçların deneysel verilerle uyumlu oldukları bildirilmiştir.

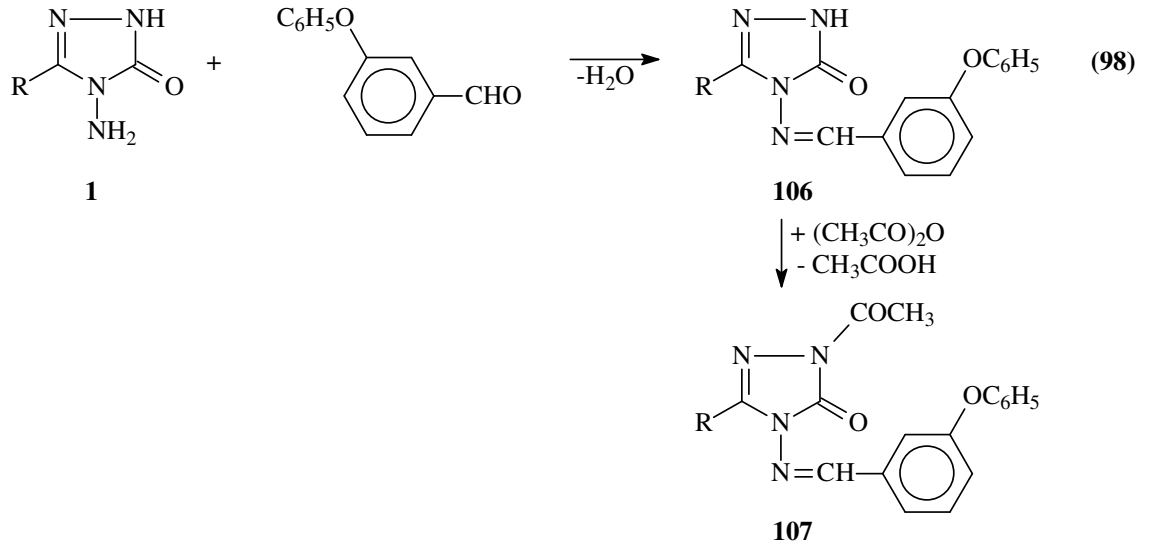


1 Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı yeni türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmiştir. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen 91, 95 ve 103 tipi bileşiklerin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutilamonyum tetrafluoroboratin (TBATFB) dimetilsülfoksitteki çözeltisinde ve camı-karbon

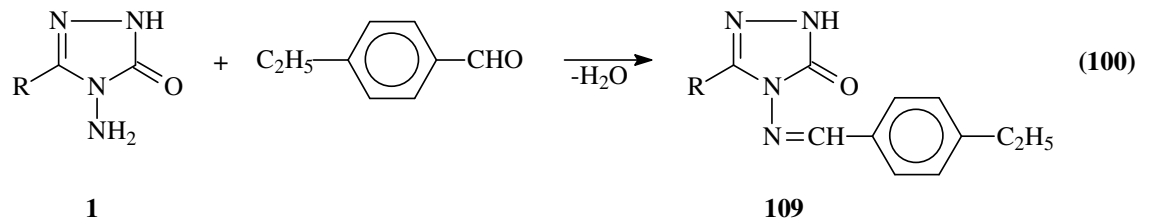
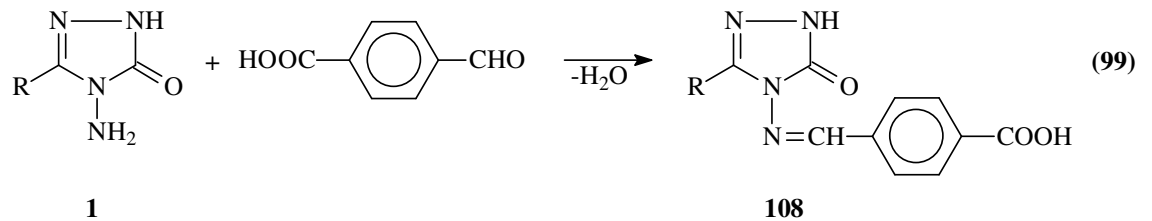
elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları ultramikro camısı-karbon elektrot kullanılarak hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri tekniği ile tüm moleküllerin bu ortamda ve camısı-karbon elektrot 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 [164-166].

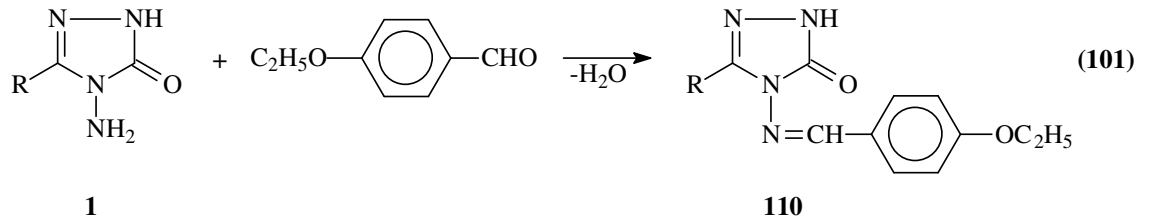
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada 78 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 1 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (104) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 105 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 104 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 97) [167-170]. Diğer çalışmada ise 106 tipi bileşikler, 1 bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 107 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 106 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pK_a değerleri belirlenmiştir (Denklem 98) [171-174].



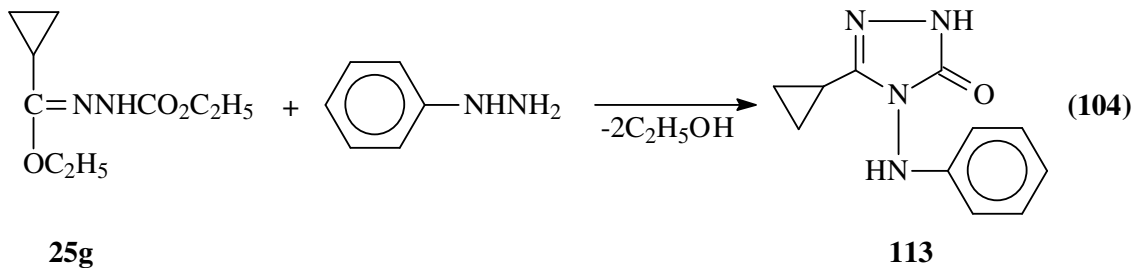
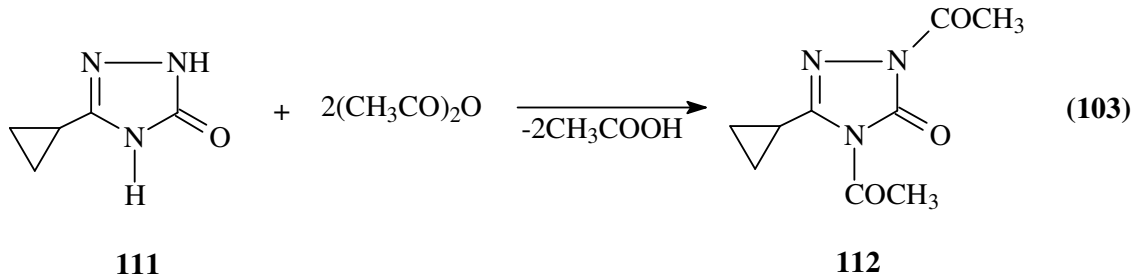
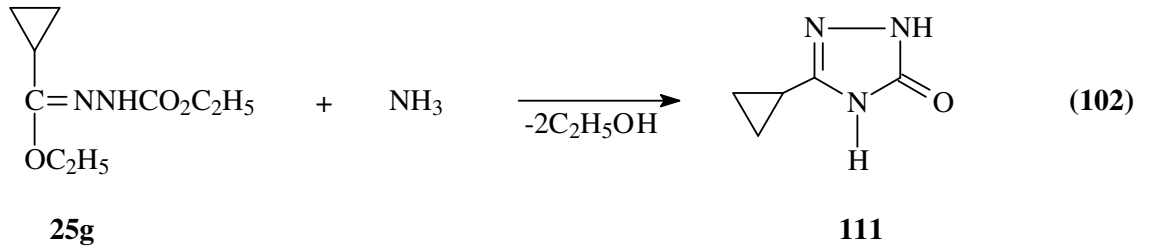


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehid [175-177], 4-etilbenzaldehyd [178, 179] ve 4-etoksibenzaldehid [180-182] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108), 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (109) ve 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (110) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 99-101). Bu çalışmalarda ayrıca, 108 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 109 ve 110 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir.

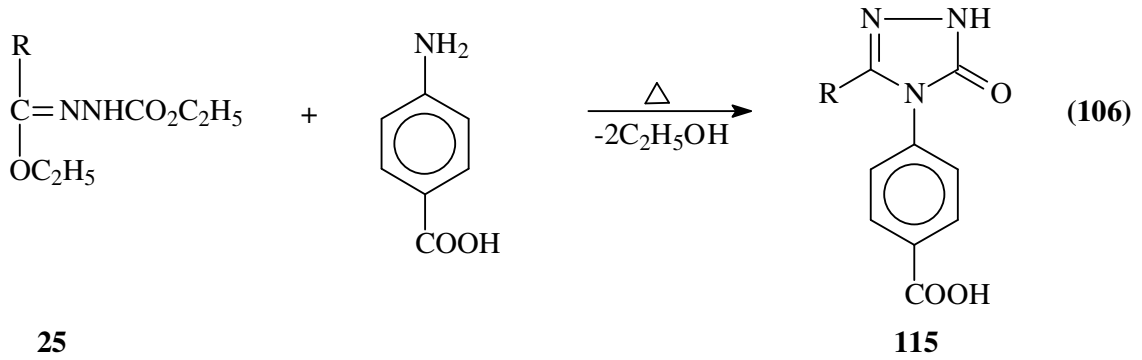
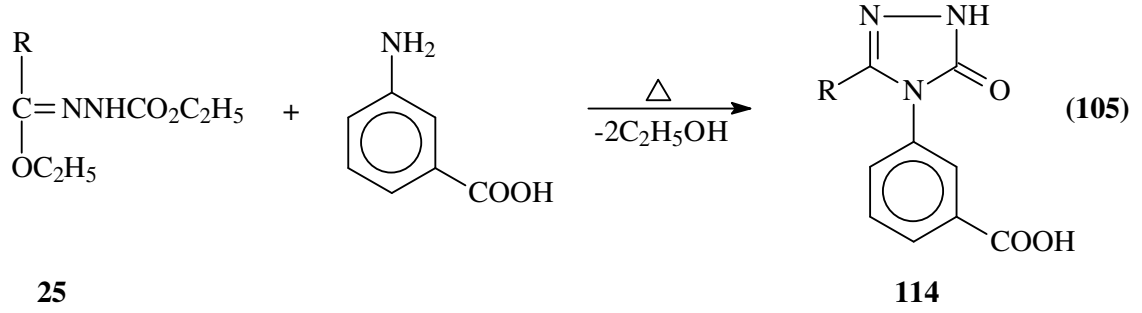




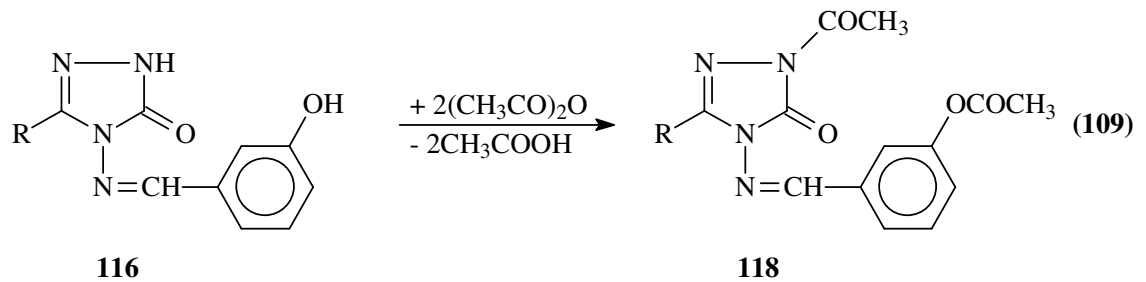
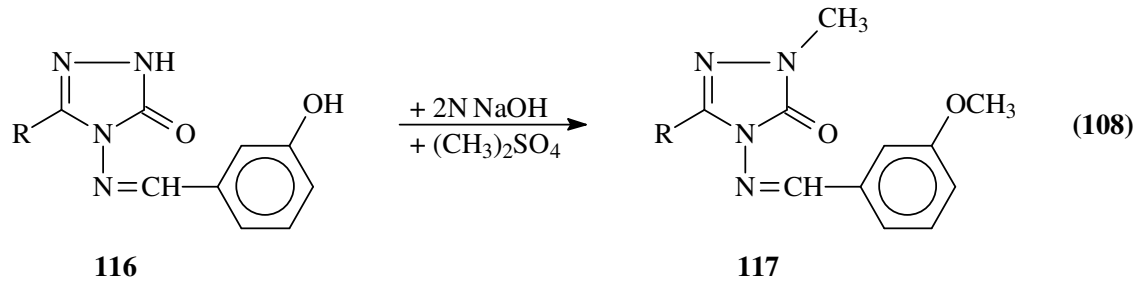
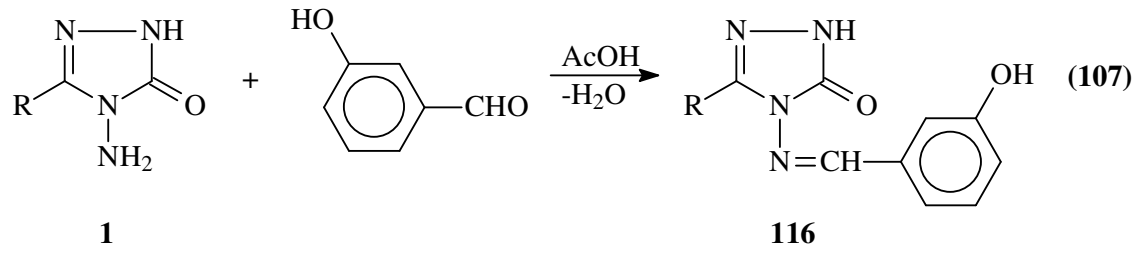
Son birkaç yıl içinde yapılan bir çalışmada 25 tipi etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (25g) bileşiği sentezlenmiş, [92] ve NH₃, asetik anhidrid ve anilinle reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 13 tipi 3-siklopropil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111), 1,4-diasetil-3-siklopropil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (112) ve 3-siklopropil-4-fenilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (113) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 102-104) [118].



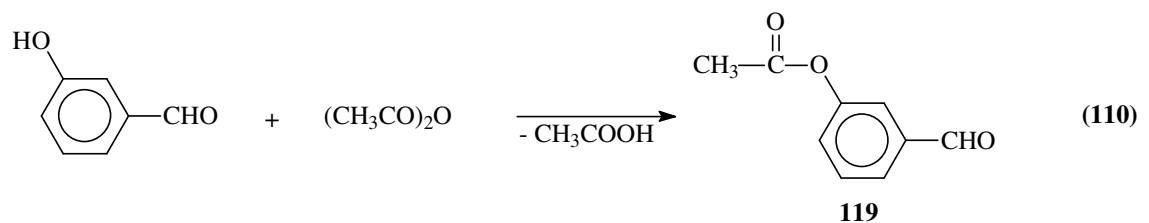
Bu çalışmada, ayrıca, 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar ayrı ayrı 3-aminobenzoik asit ve 4-aminobenzoik asit ile kuru kuruya yağ banyosunda muamele edilmiş, Denklem 105 ve 106 uyarınca sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(3-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (114), 3-alkil(aril)-4-(4-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (115) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 105 ve 106) [118].

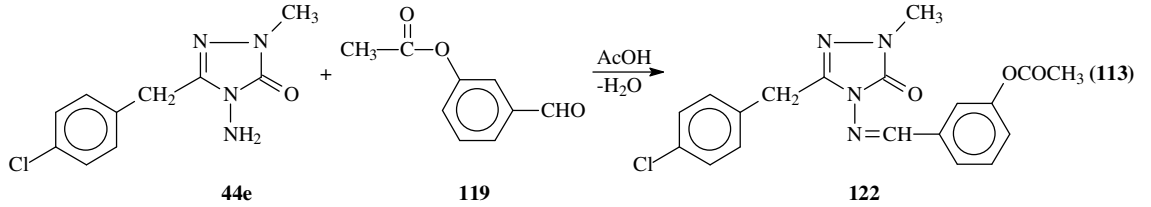
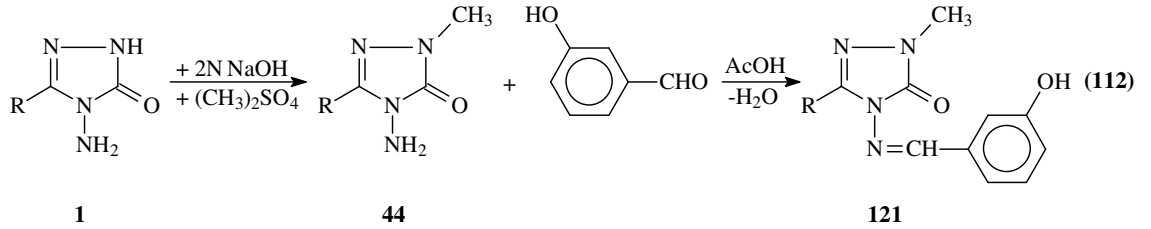
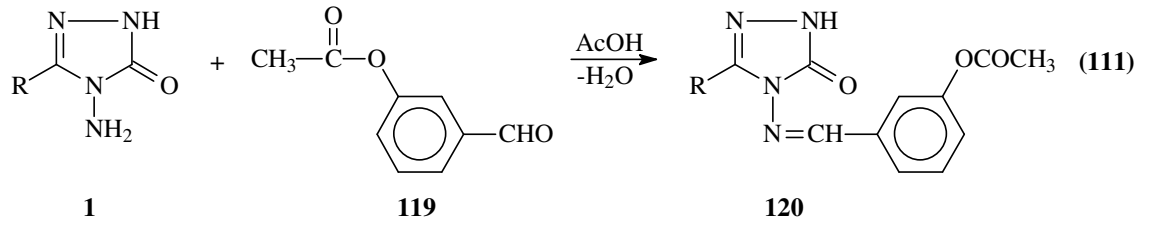


Aynı çalışmanın 1 tipi bileşiklerin bazı reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni bileşikler elde edilmiştir. Bu amaçla, öncelikle, 1 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 116 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş (Denklem 107); bu bileşiklerin N-, O-metillendirme ve N-, O-asetillendirme reaksiyonları incelenerek 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (117) ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (118) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 108 ve 109) [118].



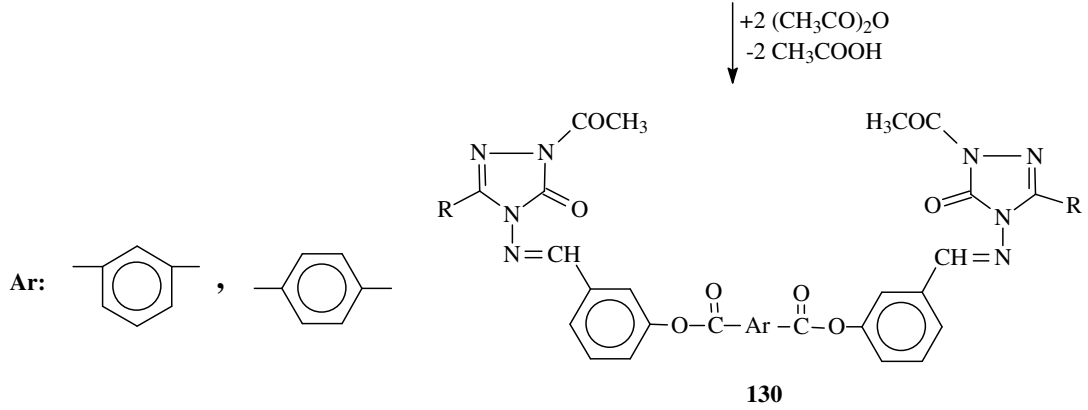
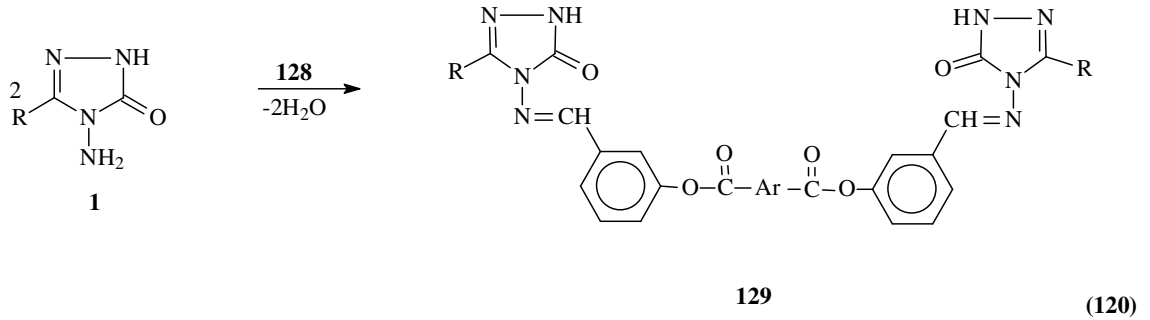
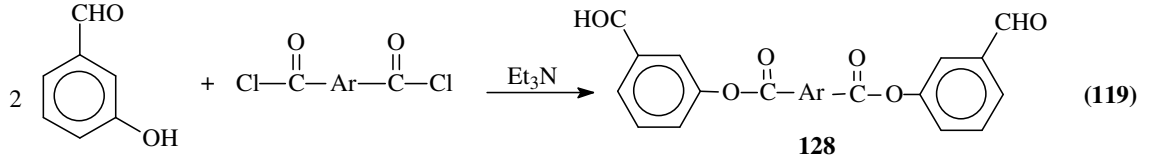
Aynı çalışmanın devamında 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (119) 1 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 120 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 110 ve 111). Ayrıca, Denklem 48 uyarınca elde edilen 44 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 121 tipi 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş (Denklem 112) ve bir diğer ilginç reaksiyonla da 44e bileşiğinin 119 bileşiği ile reaksiyonundan 1-metil-3-p-klorobenzil-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (122) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 113) [118].



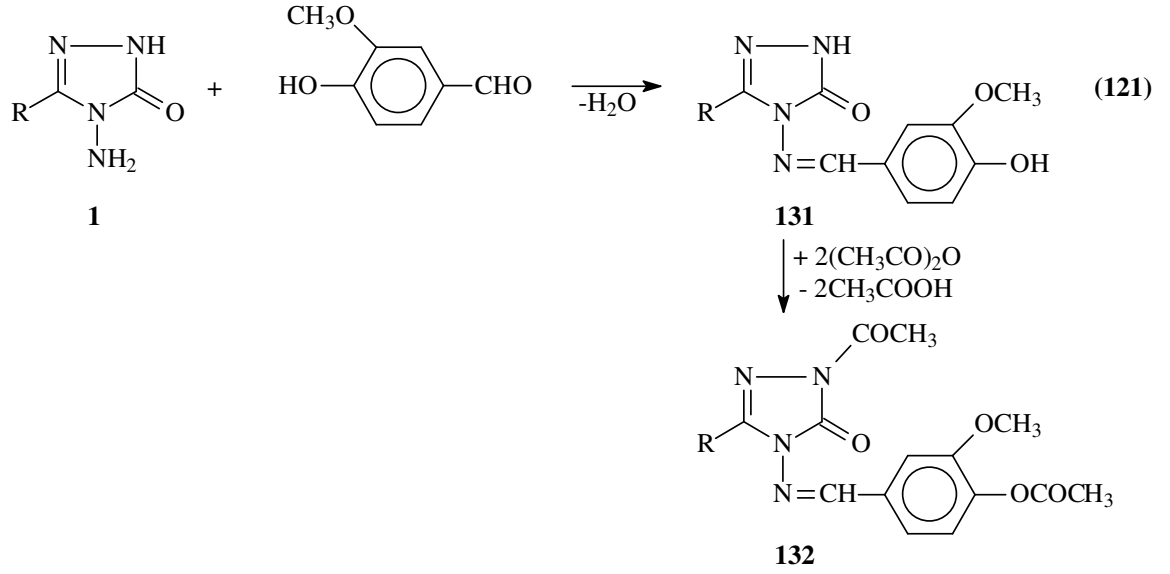


1 Tipi bileşiklerin birçok reaksiyonunun incelendiği bu çalışmanın devamında 1 tipi bileşiklerin, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilklorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 114) 123 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 124 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 114 ve 115). Bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 125 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 116). Çalışmada ayrıca 44 tipi bileşiklerin 123 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan 126 tipi 1-metil-3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 117) [118].

edilen (Denklem 119) 128 tipi dialdehidlerin 1 tipi bileşiklerle muamelesinden 129 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 130 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmada 129 tipi bileşiklerin potansiyometrik yöntemle susuz ortam titrasyonları incelenerek asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 199 ve 120) [183].



1 Tipi bileşiklerin son incelenen reaksiyonunda bu bileşiklerin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 131 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, 131 bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 132 tipi N- ve O-asetil türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de antioksidan incelemeleri yapılmıştır (Denklem 121) [184].



1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

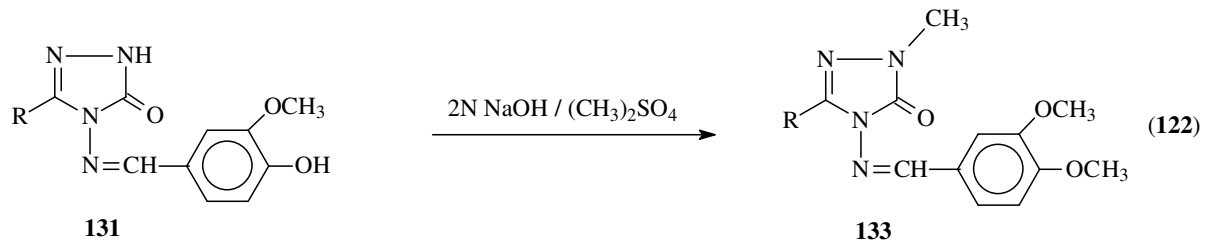
Tez kapsamında sentezi planlanan orijinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar ile 1 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların sentezi çalışmada ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [96] Denklem 19 uyarınca literatürde kayıtlı 23 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (23a), etil imidopropiyonat hidroklorür (23b), Etil imidofenilasetat hidroklorür (23c), Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (23d), Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (23e) ve Etil imidobenzoat hidroklorür (23f) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmada bunu izleyerek 23 bileşiklerinin Denklem 17 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (25a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (25b), Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25c), Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25d), Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25e) ve Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (25f) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 18 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelesinden çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 1 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1b), 3-Benzil-4-amino-4,5-

dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1c), 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1d), 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1e) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1f) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orijinal bölümünde gerekli olan 6 adet 131 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği 1 tipi 1a-1f bileşiklerinin ayrı ayrı Denklem 121 uyarınca vanillin (3-metoksi-4-hidroksi)benzaldehyd ile reaksiyonlarından elde edilmiştir [184].

Çalışmanın orijinal bölümünde 131 tipi 131a-f bileşiklerinin NaOH'li ortamda dimetilsulfat ile reaksiyonları incelenerek N- ve O-metil türevleri olan 133 tipi 6 adet 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [1,3-dimetil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134), 1-metil-3-etil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135), 1-metil-3-benzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136), 1-metil-3-p-metilbenzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137), 1-metil-3-p-klorobenzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) ve 1-metil-3-fenil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139)] bileşikleri elde edilmiştir.



Çalışma kapsamında sentezlenen 6 yeni (3 ü literatürde kayıtlı olan) bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca, çalışmada sentezlenen bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan incelemeleri yapılmıştır.

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, diabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [185, 186].

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 yapabilmesinden kaynaklanmaktadır. Moleküler oksijen organizmalar için indirgenmiş karbon bileşiklerinin oksidasyonunda enerji oluşturmak üzere kullanılan en son elektron alıcısıdır.

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların yapısının büyük çoğunluğunu karbon ve hidrojen havuzu oluşturur. Bu havuz stabil olmayıp, sürekli moleküler oksijen ile temas halindedir. Canlı sistemlerde birçok fizyolojik olay sırasında az miktarlarda 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 [187].

1.4.2. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrilerde indirgenmiş karbon birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir ($O_2^{\cdot-}$). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti (H_2O_2) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) 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^{\cdot} radikallerinin üretimine sebep olur [188].

Tablo 1.2. Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar

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

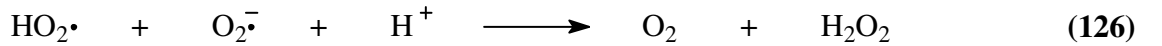
1.4.2.1. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

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 [189].

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 (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 (Fe^{+3})'i ferroz (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.



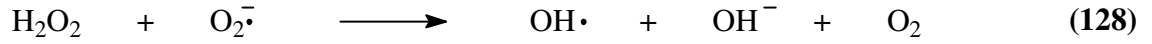
Peroksi nitritler proteinlere direkt olarak etki ederek daha zararlı azot dioksit radikali ($\text{NO}_2\cdot$), hidroksil radikali ve nitronyum (NO_2^+) iyonu gibi daha zararlı oksijen türevleri meydana getirirken proteinlerin yapısı bozulabilir [190].

1.4.2.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

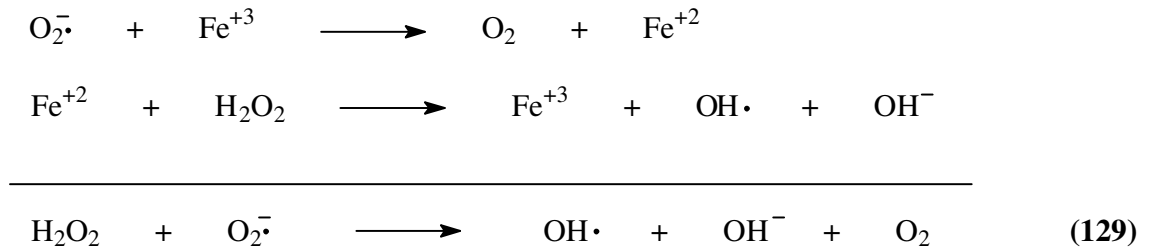
Moleküler oksijenin iki elektron ve süperoksit radikalının bir elektron indirgemesi ile peroksit meydana gelir. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir.

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

H_2O_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 radikalini oluşturur.



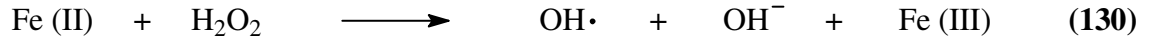
Katalizörlü ya da katalizörsüz olarak meydana gelebilen bu reaksiyon, ‘‘Haber-Weiss’’ reaksiyonu olarak adlandırılır. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş olmasına rağmen demir katalizörlüğünde reaksiyon oldukça hızlı ilerler. Bu reaksiyonda önce ferrik demir süperoksit anyonu tarafından ferroz demire indirgenir. Oluşan bu ferroz demir ‘‘Fenton’’ reaksiyonu ile H_2O_2 ’in dismutasyonuna neden olarak hidroksil radikali oluşturur [191]. Reaksiyon mekanizması şöyledir:



1.4.2.4. Hidroksil (OH[•]) ve Perhidroksil (HO₂[•]) Radikali

Süperoksit radikalinin protonlanması ile perhidroksil radikali meydana gelir. Süperoksit radikali gibi perhidroksil radikali de yağ asitlerine direkt olarak etki edebilir ve lipit peroksidleri meydana gelebilir. Hidroksil radikali daha çok yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalma sonucu meydana gelir. Hidroksil radikali ayrıca metal katalizli H₂O₂'nin dismutasyonu sonucu da oluşabilir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olup diğer radikallere göre ömrü en kısa olan radikaldir [192].

Çeşitli metal tuzlarının H₂O₂ ile etkileşmesi ile hidroksil radikali oluşur. Çoğu zaman bu metal iyonu demirdir, fakat demirin yanı sıra aynı reaksiyonu bakır da verebilir. Fe⁺² tuzlarının H₂O₂ ile etkileşerek hidroksil radikalini oluşturmasına Fenton Reaksiyonu adı verilir. Fenton Reaksiyonu'nun stokiyometrisi aşağıdaki gibidir:



Oksidatif stres sonucu intrasellüler serbest Ca⁺²'nin ve Fe (III)'ün konsantrasyonunun arttığı ispatlanmıştır. Ayrıca oksidatif stres sonucu ferritinden Fe (III)'ün mobilizasyonu artar. Dolayısıyla bir Haber-Weiss ya da Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikalinin oluşumu oksidatif strese bağlı olarak artar [192].

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 [191].

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 dönüşürler [191].

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 [191].

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 nütrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, dolayısıyla da hücrede fonksiyon bozukluğına yol açabilir. Bu yüzden DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilir, önemli bir hedeftir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde 10^4 kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [187, 193].

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 sinoval sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbohidrat polimerlerinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romatoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [191].

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 1.3’te gösterilmiştir. İster enzimatik olsun, ister enzimatik olmasın tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar řu şekilde sıralanabilir: Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak; OH[•], O₂^{•-} 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 [194, 195].

Tablo 1.3. Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler [191]

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

1.4.5. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının altı başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [198-203].

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

dakikada bir, 470 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbanasıyla sona erdirilmektedir [196].

2. DPPH Radikali Giderme Aktivitesi Tayini: Bu işlemde örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonda DPPH radikali çözeltisiyle muamele edilmekte ve 30 dakika karanlıkta bekletilen karışımın 517 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [197, 198].

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 çözüldürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [198, 199].

4. ABTS Katyon Radikali Giderme Aktivitesi: Bu yöntemde ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ABTS’nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan $ABTS^{+}$ radikali ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonlarda $ABTS^{+}$ radikali çözeltisiyle muamele edilmektedir ve 734 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [200].

5. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini: Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferozine metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra Fe (II) ve ferrozin reaktifleri eklenmekte ve 562 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanası alınmaktadır [198, 201, 202].

6. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [203] 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.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Electrothermal marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları KTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında, Perkin Elmer Instruments Spectrum One FT-IR spektrometresinde KBr tabletleri halinde alınmıştır. ¹H-NMR spektrumları ise aynı laboratuvarında Varian Mercury marka 200 MHz'lik NMR cihazında kaydedilmiştir. UV absorpsiyon spektrumları çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarında T80 UV/VIS spectrometer PG Instruments Ltd cihazında %95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M çözeltileri halinde 10mm kuartz hücreleri kullanılarak alınmıştır.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 19 uyarınca Pinner metoduna göre [96] 23 tipi 6 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil imidoasetat hidroklorür (23a): e.n. 99 °C (boz) Kaynak [204] de e.n. 98-100 °C (boz)

Etil imidopropionat hidroklorür (23b): e.n. 92 °C (boz) Kaynak [205] da e.n. 92 °C (boz)

Etil imidofenilasetat hidroklorür (23c): e.n. 84 °C (boz) Kaynak [206] da e.n. 85 °C (boz)

Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (23d): e.n. 180 °C (boz) Kaynak [88] de e.n. 181 °C (boz)

Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (23e): e.n. 178 °C (boz) Kaynak [88] de e.n. 179 °C (boz)

Etil imidobenzoat hidroklorür (23f): e.n. 125 °C (boz) Kaynak [88] de e.n. 126 °C (boz)

Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin [86-88, 90-92] uygulanması sonucu 23 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanolü ortamda etil karbazat ile Denklem 17

uyarınca muamelesinden 25 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 (25a): e.n. 67 °C Kaynak [86] de e.n. 68 °C

Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (25b): e.n. 57 °C Kaynak [87] da e.n. 57-58 °C

Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25c): e.n. 88 °C Kaynak [86] de e.n. 90 °C

Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25d): e.n. 77 °C Kaynak [88] de e.n. 77 °C

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25e): e.n. 78 °C Kaynak [88] de e.n. 78 °C

Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (25f): e.n. 79 °C Kaynak [86] de e.n. 80 °C

25 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 18 uyarınca muamelesinden [88, 90-93] 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 (1a): e.n. 227 °C Kaynak [93] de e.n. 227 °C

3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1b): e.n. 167 °C Kaynak [93] de e.n. 167 °C

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1c): e.n. 166 °C Kaynak [93] de e.n. 167 °C

3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1d): e.n. 185 °C Kaynak [88] de e.n. 185 °C

3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1e): e.n. 181 °C Kaynak [88] de e.n. 181 °C

3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1f): e.n. 236 °C Kaynak [93] de e.n. 236 °C

Çalışmanın orijinal bölümü için gerekli olan 131 tipi 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği Denklem 121 uyarınca sentezlenmiş [184] 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-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131a): e.n. 279 °C Kaynak [184] de e.n. 279 °C

3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131b): e.n. 223 °C Kaynak [184] de e.n. 223 °C

3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131c): e.n. 248 °C Kaynak [184] de e.n. 247 °C

3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131d): e.n. 245 °C Kaynak [184] de e.n. 245 °C

3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131e): e.n. 208 °C Kaynak [184] de e.n. 208 °C

3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131f): e.n. 239 °C Kaynak [184] de e.n. 239 °C

2.1.1. 1,3-Dimetil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134):

Yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 2,48 g (0,01 mol) 3-metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131a) bileşiği 15 ml 2N NaOH çözeltisinde manyetik karıştırıcıda çözüldü. Sonra üzerine 1.06 ml dimetil sulfat bir pipetle damla damla 15 dakikada ilave edildi ve 3 saat daha karıştırıldı. Oluşan solid süzüldü ve soğuk su ile yıkanarak desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Ele geçen beyaz kristaller (1,80 g, % 65,22 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **134** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 140 °C

Çalışmada farklı bir yöntemle sentezlenen 134 bileşiğinin Kaynak 116'da sentezlenen 5a bileşiğine (E.n. 137-139 °C) identik olduğu IR ve ¹H-NMR spektral verilerinin karşılaştırılması ile belirlendi.

IR (KBr) Ek Şekil 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) Ek Şekil 2

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε) Ek Şekil 3

2.1.2. 1-Metil-3-etil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135):

Yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 2,62 g (0,01 mol) 3-etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131b) bileşiği 15 ml 2N NaOH çözeltisinde manyetik karıştırıcıda çözüldü. Sonra üzerine 1.06 ml dimetil sulfat bir pipetle damla damla 15 dakikada ilave edildi ve 3 saat daha karıştırıldı. Oluşan solid süzüldü ve soğuk su ile yıkanarak desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Ele geçen beyaz kristaller (1,70 g, % 58,62 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **135** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. 112 °C

IR (KBr) 1678 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 4) 1589 (C=N) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.26 (s, 3H, CH₃)
(Ek Şekil 5) δ: 3.29 (s, 3H, NCH₃)
δ: 3.80 (s, 6H, 2OCH₃)
δ: 7.04 (d, 1H, ArH, J= 8.39 Hz)
δ: 7.34 (d, 1H, ArH, J= 8.06 Hz)
δ: 7.40 (m, 1H, ArH)
δ: 9.53 (s, 1H, N=CH)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)) λ₁ : 336 (10830) nm
(Ek Şekil 6) λ₂ : 308 (11940) nm
λ₃ : 296 (11954) nm
λ₄ : 238 (11074) nm
λ₅ : 216 (8210) nm

2.1.3. 1-Metil-3-benzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136):

Yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 3,24 g (0,01 mol) 3-benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131c) bileşiği 15 ml 2N NaOH çözeltisinde manyetik karıştırıcıda çözüldü. Sonra üzerine 1.06 ml dimetil sulfat bir pipetle damla damla 15 dakikada ilave edildi ve 3 saat daha karıştırıldı. Oluşan solid süzöldü ve soğuk su ile yıkanarak desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Ele geöen beyaz kristaller (2,20 g, % 62,50 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **136** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 148 °C

Çalışmada farklı bir yöntemle sentezlenen 134 bileşiğinin Kaynak 116'da sentezlenen 5b bileşiğine (E.n. 150-152 °C) identik olduğu IR ve ¹H-NMR spektral verilerilerinin karşılaştırılması ile belirlendi.

IR (KBr) Ek Şekil 7

¹H-NMR (DMSO-d₆) Ek Şekil 8

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ϵ)) Ek Şekil 9

2.1.4. 1-Metil-3-p-metilbenzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137):

Yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 3,38 g (0,01 mol) 3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131d) bileşiği 15 ml 2N NaOH çözeltisinde manyetik karıştırıcıda çözüldü. Sonra üzerine 1.06 ml dimetil sulfat bir pipetle damla damla 15 dakikada ilave edildi ve 3 saat daha karıştırıldı. Oluşan solid süzöldü ve soğuk su ile yıkanarak desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Ele geçen beyaz kristaller (2,40 g, % 65,57 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **137** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 196 °C

Çalışmada farklı bir yöntemle sentezlenen 134 bileşiğinin Kaynak 116'da sentezlenen 55 bileşiğine (E.n. 197-198 °C) identik olduğu IR ve ¹H-NMR spektral verilerinin karşılaştırılması ile belirlendi.

IR (KBr) Ek Şekil 10

¹H-NMR (DMSO-d₆) Ek Şekil 11

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε) Ek Şekil 12

2.1.5. 1-Metil-3-p-klorobenzil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138):

Yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 3,59 g (0,01 mol) 3-p-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131e) bileşiği 15 ml 2N NaOH çözeltisinde manyetik karıştırıcıda çözüldü. Sonra üzerine 1.06 ml dimetil sulfat bir pipetle damla damla 15 dakikada ilave edildi ve 3 saat daha karıştırıldı. Oluşan solid süzüldü ve soğuk su ile yıkanarak desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Ele geçen beyaz kristaller (2,50 g, % 64,68 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **138** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. 148 °C

IR (KBr)	1668 (C=O) cm ⁻¹
(Ek Şekil 13)	1604 (C=N) cm ⁻¹
	806 (1,4-disubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ: 3.28 (s, 3H, NCH ₃)
(Ek Şekil 14)	δ: 3.78 (s, 6H, 2OCH ₃)
	δ: 4.13 (s, 2H, CH ₂)
	δ: 6.98-7.32 (m, 7H, ArH)
	δ: 9.50 (s, 1H, N=CH)
UV (Etanol % 95 λ _{max} (ε))	λ ₁ : 330 (11256) nm
(Ek Şekil 15)	λ ₂ : 304 (12861) nm
	λ ₃ : 296 (13325) nm
	λ ₄ : 240 (12156) nm
	λ ₅ : 218 (9072) nm

2.1.6. 1-Metil-3-fenil-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139):

Yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 3,10 g (0,01 mol) 3-fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (131f) bileşiği 15 ml 2N NaOH çözeltisinde manyetik karıştırıcıda çözüldü. Sonra üzerine 1.06 ml dimetil sulfat bir pipetle damla damla 15 dakikada ilave edildi ve 3 saat daha karıştırıldı. Oluşan solid süzüldü ve soğuk su ile yıkanarak desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Ele geçen beyaz kristaller (2,50 g, % 73,96 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **139** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. 106 °C

IR (KBr)	1703 (C=O) cm ⁻¹
(Ek Şekil 16)	1591, 1583 (C=N) cm ⁻¹
	760 ve 697 (monosubstitue benzen halkası) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ: 3.30 (s, 3H, NCH ₃)
(Ek Şekil 17)	δ: 3.78 (s, 6H, 2OCH ₃)
	δ: 6.89-7.90 (m, 8H, ArH)
	δ: 9.88 (s, 1H, N=CH)
UV (Etanol % 95 λ _{max} (ε))	λ ₁ : 322 (13860) nm
(Ek Şekil 18)	λ ₂ : 282 (10296) nm
	λ ₃ : 236 (13059) nm
	λ ₄ : 212 (14340) nm

2.2. Sentezlenen Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [219]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA ve $FeCl_3$ ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6); $K_3Fe(CN)_6$ (%1); TCA çözeltisi (%10); $FeCl_3$ (%0,1); α -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

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

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100µL	250µL	500µL	-
Standart	100µL	250µL	500µL	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
$K_3Fe(CN)_6$	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 [213]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH'ı indirgemesine dayanır. DPPH kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH (etanolda hazırlanmıştır); α -tokoferol (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

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

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

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

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

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [218]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır.

Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl₂; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL).

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

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

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

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

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

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 23, 25, 1 ve 131 tipi literatürde kayıtlı 24 bileşik ile 3'ü yine literatürde kayıtlı olmakla birlikte bu çalışmada farklı yöntemle sentezlenen 6 bileşik olmak üzere toplam 30 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 6 bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen 133 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan incelemeleri yapılmıştır.

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

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmış ve spektrumlarında ortaya çıkan karakteristik pikler değerlendirilerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur [88, 114, 207, 208]. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d₆'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H₂O pikleri δ 3,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

Çalışmada, ayrıca organik bileşiklerin yapı aydınlatılmasına sınırlı katkısı olmasına karşın sentezlenen bileşiklerin %95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin λ_{\max} değerleri belirlenerek karşın olan ϵ_{\max} değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle [90-92, 114-123, 130-134] uyumlu olduğu belirlenmiştir.

3.2. Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçülen absorbans değerleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1. 134-139 Bileşiklerinin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
134	0,213	0,215	0,206
135	0,439	0,827	1,438
136	0,239	0,226	0,246
137	0,246	0,228	0,247
138	0,339	0,417	0,705
139	0,358	0,376	0,606
α -Tokoferol	0,422	0,774	1,369
BHT	0,535	1,085	1,353
BHA	0,841	1,761	2,476

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,134’tür.

Tablo 3.2. 134-139 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
134	0,136	NEGATİF	0,136	NEGATİF	0,136	NEGATİF
135	0,123	8,2	0,107	20,1	0,097	27,6
136	0,133	0,7	0,132	1,5	0,127	5,2
137	0,134	NEGATİF	0,135	NEGATİF	0,133	NEGATİF
138	0,114	14,9	0,099	26,1	0,099	26,1
139	0,128	4,5	0,116	13,4	0,106	20,9
α -Tokoferol	0,069	48,5	0,068	49,3	0,067	50,0
BHA	0,074	44,8	0,069	48,5	0,066	50,7

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Metal Şelat Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunu absorbansı 1,241’dir.

Tablo 3.3. 134-139 Bileşiklerinin 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
134	0,249	79,9	0,230	81,5	0,536	56,8
135	0,577	53,5	0,283	77,2	0,286	77,0
136	0,474	61,8	0,386	68,9	0,231	81,4
137	0,512	58,7	0,348	72,0	0,260	79,1
138	0,590	52,5	0,258	79,2	0,338	72,8
139	0,591	52,4	0,248	80,0	0,256	79,4
BHT	0,309	75,1	0,262	78,9	0,261	79,0
BHA	0,385	69,0	0,362	70,8	0,296	76,1

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu tez çalışmasında bilinen 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra bu bileşiklerin 2N NaOH'li ortamda dimetil sulfat ile N- ve O-metillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 6 adet 1-Metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve yapıları IR, ¹H-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrum verileri aşağıda yorumlanmıştır:

Tez kapsamında sentezlenen 133 tipi 134-139 bileşiklerinin IR spektrum verileri incelendiğinde 3100-3300 cm⁻¹ bölgesinde görülmesi gereken O-H ve N-H gerilme titreşimlerine ait piklerin bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuç N-H ve O-H hidrojenlerinin bulunmadığını, dolayısıyla da metillendirmenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. 1700 cm⁻¹ civarında C=O pikleri, 1600 cm⁻¹ civarında C=N pikleri ve 700-800 cm⁻¹ bölgesinde substitue benzen halkasına ait pikler gözlemlenmiştir.

134-139 Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır: 131 Tipi başlangıç bileşiklerinde N-H protonları δ 12.00 ppm civarında, fenolik O-H protonları ise δ 9.70 ppm aralığında görülmesine [184] karşın 134-139 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında beklendiği üzere bu piklere rastlanmamıştır. Buna karşın 131 tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında bulunmayan δ 3.28-3.30 ppm ve δ 3.78-3.80 ppm aralıklarında ikişer pik ortaya çıkmıştır. Bu piklerden δ 3.28-3.30 ppm aralığında gözlenen pikler N-CH₃ protonlarına ve δ 3.78-3.80 ppm aralığında gözlenen pikler ise O-CH₃ protonlarına ait olduğu görülmüştür, ki bu sonuçlar Kaynak 118'de benzer bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarından elde edilen bulgularla tamamen uyum içinde olduğu görülmüştür. Başka yöntemle elde edilmiş 134, 136 ve 137 bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında da aynı spektrum değerleri elde edilmiştir [116,146]. Bu durum da N- ve O-metillendirme reaksiyonlarını hiçbir kuşkuya yer bırakmayacak şekilde

gerçekleştirdiğini kanıtlamaktadır. N=CH protonları ise δ 9.50 ppm aralığında gözlemlenmiştir, ki bu değerler de literatür verileri ile uyumludur. Ayrıca, δ 6.89-7.90 ppm aralığında aromatik H'ler, δ 4 ppm civarında benzilik CH₂ protonları gözlemlenmiştir.

134-139 Bileşiklerin UV spektrumlarının herbirinde ise dört veya 5 bant görülmüş olup, ϵ değerleri 8210– 14340 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında bulunmuştur.

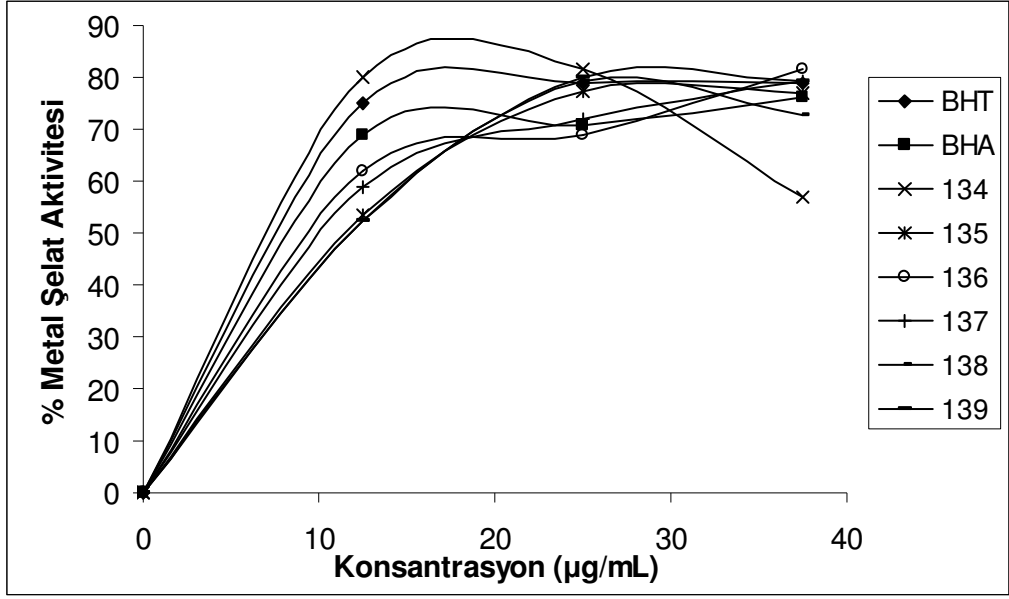
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen 134, 136 ve 137 bileşiklerinin absorbanlarının, standartlara göre oldukça düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir. 138 ve 139 bileşiklerinin absorbanları standartlara göre ortalama bir seviyedeysen, 135 bileşiğinin absorbanı yüksek konsantrasyonda BHT ve α -tokoferole göre daha iyi düzeyde çıkmıştır, ancak BHA'ya göre daha düşük seviyededir.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

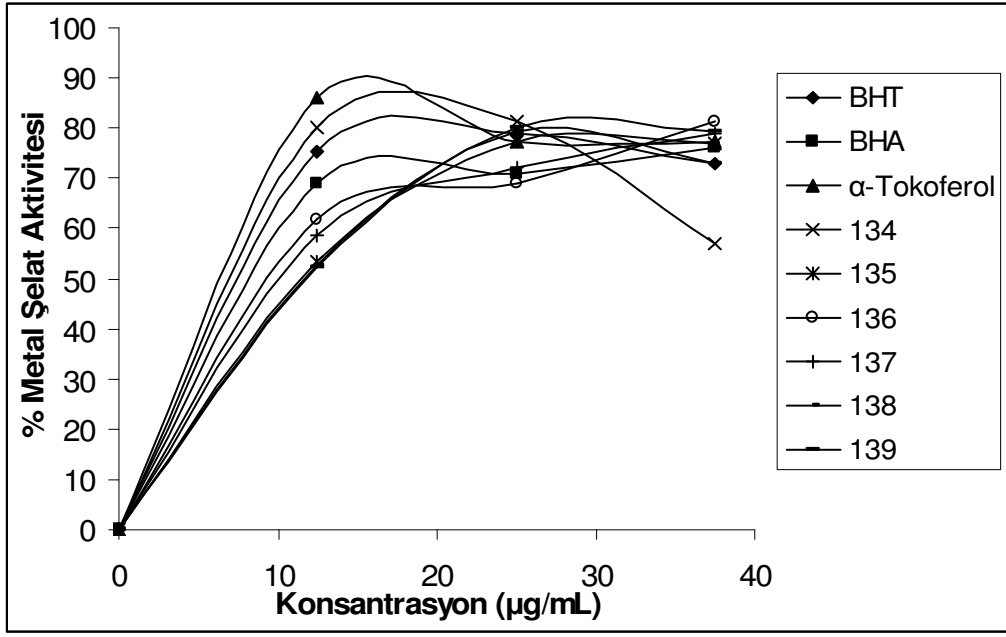
Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1'deki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin 517 nm'de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bütün bileşiklerin aktiviteleri standart antioksidanlara göre düşüktür. Tablo 3.2'de de görüleceği üzere 134 ve 137 bileşikleri "NEGATİF" sonuç vermişlerdir.



Şekil 4.1. 134-139 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen 134-139 bileşiklerinin yapılan metal şelat aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.2’de bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.3’te görüldüğü üzere, 562 nm’de, standart antioksidanlarla karşılaştırıldığında 134 bileşiği yüksek konsantrasyonda daha düşük absorbans vermiştir, 135-139 bileşikleri yüksek konsantrasyonlarda daha yüksek absorbans vermişlerdir. Bütün bileşikler oldukça iyi şelatör özelliği göstermektedirler.



Şekil 4.2. 134-139 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

5. KAYNAKLAR

- [1] Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A., Sancak, K., "Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]-triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (9): 793-804 (2004).
- [2] Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoglu, S. A., Celik, E., "Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, *Arkivoc*, 1: 75-91 (2005).
- [3] Zamani, K., Faghihi, K., Tofighi, T., Shariatzadeh, M. R., "Synthesis and antimicrobial activity of some pyridyl and naphtyl substituted 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives", *Tr. J. Chem.*, 28 (1): 95-100 (2004).
- [4] Demirayak, S., Benkli, K., Guven, K., "Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2(substituted-1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (11): 1037-1040 (2000).
- [5] Ulusoy, N., Gursoy, A., Otuk, G., "Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercapto acetic acid derivatives", *Il Farmaco*, 56 (12): 947-952 (2001).
- [6] Papakonstantinou-Garoufalias, S., Pouli, N., Marakos, P., Chytyroglou-Ladas, A., "Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole", *Il Farmaco*, 57 (12): 973-977 (2002).
- [7] Gulerman, N. N., Dogan, H. N., Rollas, S., Johansson, C., Celik, C., "Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities", *Il Farmaco*, 56 (12): 953-958 (2001).
- [8] Kahveci, B., Bekircan, O., Karaoglu, S. A., "Synthesis and antimicrobial activity of some 3-alkyl-4-(arylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (12): 2614-2617 (2005).
- [9] Gümrükçüoğlu, N., Serdar, M., Çelik, E., Sevim, A., Demirbaş, N., "Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives", *Tr. J. Chem.*, 31 (3): 335-348 (2007).
- [10] Karegoudar, P., Prasad, D. J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Holla, B. S., "Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-

- b][1,3,4]-thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety”, *Eur. J. Med. Chem.*, in press (2007).
- [11] Salgın-Goksen, U., Gokhan-Kelekci, N., Goktas, O., Koysal, Y., Kilic, E., Isik, S., Aktay, G., Ozalp, M., “1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities”, *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (17): 5738-5751 (2007).
- [12] Dogan, N., Ikizler, A., Johannson, C. B., Ikizler, A. A., “Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives”, *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4): 277-281 (1996).
- [13] Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D. G., Buzarovska, A., “Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles”, *Molecules*, 6 (10): 815-824 (2001).
- [14] Holla, B. S., Gonsalves, R., Shenoy, S., “Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes”, *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (2): 267-271 (2000).
- [15] Yüksek, H., Demirbaş, A., Ikizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., Ikizler, A. A., “Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409 (1997).
- [16] Holla, B. S., Sarojini, B. K., Rao, B. S., Akberali, P. M., Kumari, N. S., Shetty, V., “Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies – Part I”, *Il Farmaco*, 56 (8): 565-570 (2001).
- [17] Holla, B. S., Akberali, P. M., Shivananda, M. K., “Studies on nitrophenylfuran derivatives – Part XII. Synthesis, characterization, antibacterial and antiviral activities of some nitrophenylfurfurylidene-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines”, *Il Farmaco*, 56 (12): 919-927 (2001).
- [18] Ikizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [19] Massa, S., Disanto, R., Retico, A., Artico, M., Simonetti, N., Fabrizi, G., Lamba, D., “Antifungal agents. 1. Synthesis and antifungal activities of estrogen-like imidazole and triazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 27 (5): 495-502 (1992).
- [20] Konosu, T., Tajima, Y., Miyaoka, T., Oida, S., “Concise synthesis of optically-active oxirane precursors for the preparation of triazole antifungals using the Friedel-Crafts reaction of (S)-2-tosyloxypropionyl chloride”,

Tetrahedron Lett., 32 (51): 7545-7548 (1991).

- [21] Bekircan, O., Gumrukcuoglu, N., "Synthesis of some 3,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents", *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (10): 2107-2113 (2005).
- [22] Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N., Al-Masoudi, N. A., "Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives", *Il Farmaco*, 59 (10): 775-783 (2004).
- [23] Rostom, S. A. F., Shalaby, M. A., El-Demellawy, M. A., "Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 38 (11-12): 959-974 (2003).
- [24] Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R., Demirbaş, A., "Synthesis of 3-Alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents", *Biorg. & Med. Chem.*, 10 (12): 3717-3723 (2002).
- [25] Demirbas, N., Ugurluoglu, R., "Synthesis and antitumor activities of some 4-(1-naphthylidenamino)- and 4-(1-naphthylmethylamino)-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Tr. J. Chem.*, 28 (6): 679-690 (2004).
- [26] Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R., "Synthesis of novel 4-alkylidene- and 4-alkylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole derivatives and investigation of their antitumor activities", *Tr. J. Chem.*, 28 (5): 559-571 (2004).
- [27] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., "Synthesis and antitumor activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *First International Symposium on Pharmaceutical Chemistry*, Ankara, P002 (1997).
- [28] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., "Antitumor activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Modelling, Measurement & Control C, AMSE press*, 57: 25-33 (1998).
- [29] Kucukguzel, I., Tatar, E., Kucukguzel, S. G., Rollas, S., De Clercq, E., "Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents", *Eur. J. Med. Chem.*, in press (2007).
- [30] Dogan, H. N., Duran, A., Rollas, S., "Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1H-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II", *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (11): 2301-2307 (2005).

- [31] Duran, A., Dogan, H. N., Rollas, S., "Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-Dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones", *Il Farmaco*, 57 (7): 559-564 (2002).
- [32] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., "New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolthiadiazoles as possible anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 37 (6): 511-517 (2002).
- [33] Bekircan, O., Kahveci, B., Kucuk, M., "Synthesis and anticancer evaluation of some new unsymmetrical 3,5-diaryl-4H-1,2,4-triazole derivatives", *Tr. J. Chem.*, 30 (1), 29-40, 2006.
- [34] Goss, P. E., Strasser-Weippl, K., "Aromatase inhibitors for chemoprevention", *Best Pract. & Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 18 (1): 113-130 (2004).
- [35] Clemons, M., Coleman, R. E., Verma, S., "Aromatase inhibitors in the adjuvant setting: Bringing the gold to a standard?", *Cancer Treat. Rev.*, 30 (4): 325-332 (2004).
- [36] Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A., Abou-Elmalgd, W. S. I., "Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (7): 934-939 (2007).
- [37] Schneller, S. W., May, J. L., Declercq, E., "The synthesis and antiviral properties of 8-amino-3-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,2,4-triazolo-[4,3-alpha]pyrazine", *Croatica Chemica Acta*, 59 (1): 307-311 1986.
- [38] Karakus, S., Rollas, S., "Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas", *Il Farmaco*, 57 (7): 577-581 (2002).
- [39] Savini, L., Chiasserini, L., Pellerano, C., Filippelli, W., Falcone, G., "Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines", *Il Farmaco*, 56: 939-945 (2001).
- [40] Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Ertan, M., "Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity", *Bioorganic & Medicinal Chem.*, 15 (4): 1808-1814 (2007).
- [41] Palaska, E., Sahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T., Altinok, G., "Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazol-3-thiones", *Il Farmaco*, 57 (2): 101-107 (2002).
- [42] Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Rossi,

- F., Falcone, G., "Synthesis and anti-inflammatory activity of esters derived from 5-aryl-1,2-dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-H-1,2,4-triazole-3-thiones", *Il Farmaco*, 53 (8-9): 590-593 (1998).
- [43] Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Erol, K., Kilic, F. S., "Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines", *Il Farmaco*, 54 (4): 218-223 (1999).
- [44] Alkan, M., Yuksek, H., Islamoglu, F., Bahceci, S., Calapoglu, M., Elmastas, M., Aksit, H., Ozdemir, M., "A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [45] Yuksek, H., Kolayli, S., Kucuk, M., Yuksek, M. O., Ocak, U., Sahinbas, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [46] Andreadau, I., Tarouli, A., Bafilis, E., Chrysselis, M., Rekka, E., Tsantili-Kakoulidou, A., Iliodromitis, E., Siatra, T., Kremastinos, D.T., "Antioxidant activity of novel indole derivatives and protection of the myocardial damage in rabbits", *Chem. Pharm. Bull.*, 50 (2): 165-168 (2002).
- [47] Yuksek, H., Kucuk, M., Alkan, M., Bahceci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Sahinbas, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [48] Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L., Koziół, A. E., "Cyclization of 1-[[4-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-acetyl]thiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiazdiazole derivatives and their pharmacological properties", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 70 (1): 51-62 (2005).
- [49] Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinçi, A. C., Vidin, A., "Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines", *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (7-8): 761-771 (2000).
- [50] Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., Giles, D., "Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (6): 823-840 (2007).
- [51] Kalluraya, B., Sreenivasa, S., "Synthesis and pharmacological properties of some quinoline derivatives", *Il Farmaco*, 53 (6): 399-404 (1998).
- [52] Amir, M., Khan, M. S. Y., Zanan, M. S., "Synthesis, characterization and

biological activities of substituted oxadiazole, triazole, thiadiazole and 4-thiazolidinone derivatives”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 43 (10): 2189-2194 (2004).

- [53] Varvaresou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Tsotinis, A., Tsantili-Kakoulidou, A., Vamvakides, A., “Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole”, *II Farmaco*, 53 (5): 320-326 (1998).
- [54] Ikizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M., Yuksek, H., “Synthesis and biological activity of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives,” *Acta Polon Pharm./Drug Res.*, 55 (2): 117-123 (1998).
- [55] Kucukguzel, I., Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Otuk-Sanis, G., Ozdemir, O., Bayrak, I., Altuğ, T., Stables, J. P., “Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity, *II Farmaco*, 59 (11): 893-901 (2004).
- [56] Shalini, M., Yogeeswari, P., Sriram, D., Stables, J. P., “Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: Synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, in press (2006).
- [57] Chen, J., Sun, X. Y., Chai, K. Y., Lee, J. S., Song, M. S., Quan, Z. S., “Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxy-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines”, *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (21): 6775-6781 (2007).
- [58] Omar, A. M. M. E., Aboulwafa, O. M., “Synthesis and anticonvulsant properties of a novel series of 2-substituted amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives”, *J. Heterocyclic Chem.*, 21 (5): 1415-1418 (1984).
- [59] Bovy, P. R., Reitz, D. B., Collins, J. T., Chamberlain, T. S., Olins, G. M., Corpus, V. M., McMahon, E. G., Palomo, M. A., Koepke, J. P., Smits, G. J., McGraw, D. E., Gaw, J. F., “Nonpeptide angiotensin-II antagonists – N-phenyl-1H-pyrrole derivatives are angiotensin-II receptor antagonists”, *J. Med. Chem.*, 36 (1): 101-110 (1993).
- [60] Ashton, W. T., Cantone, C. L., Chang, L. L., Hutchins, S. M., Strelitz, R. A., MacCoss, M., Chang, R. S. L., Lotti, V. J., Faust, K. A., “Nonpeptide angiotensin-II antagonists derived from 4H-1,2,4-triazoles and 3H-imidazo[1,2-B][1,2,4]triazoles”, *J. Med. Chem.*, 36 (5): 591-609 (1993).
- [61] Naito, Y., Akahoshi, F., Takeda, S., Okada, T., Kajii, M., Nishimura, H., Sugiura, M., Fukaya, C., Kagitani, Y., “Synthesis and pharmacological activity of triazole derivatives inhibiting eosinophilia”, *J. Med. Chem.*, 39

(15): 3019-3029 (1996).

- [62] Takaoka, M., Manabe, S., Yamoto, T., Teranishi, M., Matsunuma, N., Masuda, H., Goto, N., "Comparative-study of goitrogenic actions of 3-substituted 1,2,4-triazoles in rats", *J. Vet. Med. Sci.*, 56 (2): 341-346 (1994).
- [63] Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Kucukguzel, I., Kiraz, M., "Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones", *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (12): 1093-1100 (1999).
- [64] Kucukguzel, I., Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Kiraz, M., "Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials", *Biorg. & Med. Chem. Letters.*, 11 (13): 1703-1707 (2001).
- [65] Kucukguzel, S. G., Rollas, S., "Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents", *Il Farmaco*, 57 (7): 583-587 (2002).
- [66] Klimešová, V., Zahajská, L., Waisser, K., Kaustová, J., Möllmann, U., "Synthesis and antimycobacterial activity of 1,2,4-triazole 3-benzylsulfanyl derivatives", *Il Farmaco*, 59 (4): 279-288 (2004).
- [67] İközler, A. A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., "Synthesis and anticancer activities of some 3,4-disubstitued-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *First International Symposium on Pharmaceutical Chemistry*, Ankara, P001 (1997).
- [68] Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Kosikowska, U., Malm, A., "Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- Δ^2 -1,2,4-triazoline-5-thiones", *Acta Pharm.*, 54 (3): 251-260 (2004).
- [69] Stollé, R., "Über Führung von hydrazinabkömmlingen", *J. Prakt. Chem.*, 75 (2): 416-432 (1907).
- [70] Kröger, C. F., Hummel, L., Mutscher, M., Beyer, H., "Synthesen und reaktionen von 4-amino-1,2,4-triazolonen-(5)", *Chem. Ber.*, 98: 3025-3033 (1965).
- [71] Menzies, C. M., Squattrito, P. J., "Coordination geometries of bis(4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thione) complexes of first row transition metals: Crystal structures of the cobalt and nickel complexes of 4-amino-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazole-5-thione", *Inorg. Chim. Acta*, 314 (1-2): 194-200 (2001).
- [72] Ghorab, M. M., El-Sharief, A. M. S., Ammar, Y. A., Mohamed, S. I., "Synthesis and radiation stability of novel biologically active sulfur

compounds derived from 1,2-bis(4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl)ethane, *Il Farmaco*, 55 (5): 354-361 (2000).

- [73] Holla, B. S., Gonsalves, R., Shenoy, S., "Studies on some N-bridged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl] alkanes, *Il Farmaco*, 53 (8-9): 574-578 (1998).
- [74] Dong, H. S., Quan, B., Zhu, D. W., Li, W. D., "The crystal structure of 3-[5-methyl-1-(4-methylphenyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole", *Journal of Molecular Structure*, 613 (1-3): 1-5 (2002).
- [75] El-Khawass, S. M., Habib, N. S., "Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole" and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole", *J. Heterocycl. Chem.*, 26 (1): 177-181 (1989).
- [76] De Mendoza, J., Ontoria, J. M., Ortega, M. C., Torres, T., "Synthesis of 3,5-biscarbonyl-1H-1,2,4-triazole derivatives", *Synthesis - Stuttgart*, 4: 398-402 (1992).
- [77] Gautun, O. R., Carlsen, P. H. J., "Regioselectivity in the thermal rearrangement of unsymmetrical 4-methyl-4H-1,2,4-triazoles to 1-methyl-1H-1,2,4-triazoles", *Molecules*, 6 (12), 969-978 (2001).
- [78] Gautun, O. R., Carlsen, P. H. J., "Synthesis of bis(α -alkylaminobenzylidene)hydrazines and their transformation into 4-alkyl-4H-1,2,4-triazoles", *Acta Chem. Scand.*, 45 (6): 609-615 (1991).
- [79] Karabasanagouda, T., Adhikari, A. V., Shetty, N. S., "Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (4): 521-529 (2007).
- [80] Metwally, K. A., Yaseen, S. H., Lashine, E. S. M., El-Fayomi, H. M., El-Sadek, M. E., "Non-carboxylic, analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (2): 152-160 (2007).
- [81] Al-Masoudi, I. A., Al-Soud, Y. A., Al-Salihi, N. J., Al-Masoudi, N. A., "1,2,4-Triazoles: Synthetic approaches and pharmacological importance (review)", *Chem. Heterocyclic Compounds*, 42 (11): 1377-1403 (2006).
- [82] Koparir, M., Cetin, A., Cansiz, A., "5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H[1,2,4]triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism", *Molecules*, 10 (2): 475-480 (2005).

- [83] Tarrago, G., Marzin, C., Najimi, D., Pellerin, V., J. “New tetraheterocyclic macrocycles containing triazole, pyrazole, pyridine and or furan subunits - Synthesis and cation binding-properties”, *Org. Chem.*, 55 (2): 420-425 (1990).
- [84] Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., “Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate”, *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (2): 153-160 (1999).
- [85] Milcent, R., Redeuilh, C., “Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones”, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 (2): 403-407 (1979).
- [86] Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., “Emploi de l’hydrazinocarbonate d’ethyle pour la synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4,” *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371 (1962).
- [87] Ün, R., İkizler, A., “Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 3: 113-132 (1975).
- [88] Yüksek, H., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on’ların bazı reaksiyonlarının incelenmesi”, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1992).
- [89] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Acetylation of 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Org. Prep. Proced. Int.*, 25: 99-105 (1993).
- [90] 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).
- [91] 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).
- [92] 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).
- [93] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester karbetoksi-hidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, *İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi*, İstanbul (1975).
- [94] İkizler, A. A., Ün, R., “Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds”, *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).

- [95] Roger, R., Neilson, O. G., "The chemistry of imidates", *Chem. Rev.*, 61: 179-211 (1961).
- [96] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [97] Sykes, P., "A guidebook to mechanism in organic chemistry", Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [98] Ün, R., İkizler, A. A., "Preparations of aromatic amide carbethoxyhydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 3: 1-22 (1975).
- [99] İkizler, A., İkizler, A. A., Yüksek, H., "Adipik asit dihidrazin bazı iminoesterler ile reaksiyonu", *Doğa TU Kim. D. C.*, 13: 7-12 (1989).
- [100] İkizler, A. A., Yüksek, H., Bahçeci, S., "¹H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes", *Monatsh. Chem.*, 123 (1-2): 191-198 (1992).
- [101] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. Chem.*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [102] İkizler, A., "1,2,4-Triazol'ler Üzerine Bir Çalışma", *Doğa Bil. Derg. Temel Bil.*, 7: 25-30 (1983).
- [103] Yüksek, H., "Bazı iminoesterler ile adipik asid dihidrazinin reaksiyonları", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1987).
- [104] İkizler, A., "Bazı 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi", *Doğa Bilim Dergisi Temel Bilm.*, 7: 31-36 (1983).
- [105] Ayça, E., İkizler, A. A., Aslan, R., "Preparations and some reactions of aromatic ester thiosemicarbazones", *Chim. Acta Turc.*, 12: 305-314 (1984).
- [106] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 9: 99-108 (1981).
- [107] İkizler, A. A., Serdar, M., Uzunismail, N., "Bazı 1,2,4-triazolin-5-on türevlerinin elde edilmesi", *Doğa TU Kim. D. C.*, 12: 271-275 (1988).
- [108] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-alkylamino(arylamino)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 9: 381-388 (1981).
- [109] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., "¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).

- [110] İkişler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 16: 284-288 (1994).
- [111] İkişler, A. A., Sancak, K., “Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Monatsh. Chem.*, 123 (3): 257-263 (1992).
- [112] Kane, J. M., Baron, B. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M., Staeger, M. A., Miller, F. P., “2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as anticonvulsant agents”, *J. Med. Chem.*, 33 (10): 2772-2777 (1990).
- [113] Gruttadavria, M., Buucheri, F., Cusmano, G., Lo Meo, P., Noto, R., Werber, G., “Oxidative cyclization of some aldehyde semicarbazones induced by metallic salts”, *J. Heterocycl. Chem.*, 30 (3): 765-770 (1993).
- [114] 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).
- [115] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Synthesis of some N-alkyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on derivatives, *C. Ü. Fen-Edebiyat Fak. Fen Bil. Derg.*, 20: 73-78 (1998).
- [116] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Ozdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [117] Yüksek, H., Ucuncu, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Ozdemir, M., “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Molecules*, 10 (8): 961-970 (2005) .
- [118] 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).
- [119] İkişler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles”, *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [120] İkişler, A. A., Yüksek, H., “Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [121] Yüksek, H., İkişler, A. A., “Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Tr. J. Chem.*, 18: 57-61 (1994).

- [122] İkizler, A. A., Yüksek, H., “A study on 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Rev. Roum. Chem.*, 41 (7-8): 585-590 (1996).
- [123] Bahçeci, Ş., “Bazı biheteroaril bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1994).
- [124] 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 (2): 137-140 (1996).
- [125] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., “Synthesis of some new N,N'-linked biheteroaryls”, *Polish J. Chem.*, 69 (11): 1497-1502 (1995).
- [126] İnce, N., “3-Alkil(aril)-4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı karboksilli asit anhidritleri ile reaksiyonlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1995).
- [127] İkizler, A.A., “Heterohalkalı Bileşikler”, İkinci Baskı, *KTÜ Basımevi*, Trabzon (1996).
- [128] Becker, H. G. O., Timpe, H. J., “Synthesis and reactions of 1-alkyl-4-sulfonylimino-1,2,4-triazolium ylides”, *J. Prakt. Chem.*, 312 (6): 1112-1120 (1970).
- [129] Kim, H. R., Song, J. H., Ryu, E. K., “Study on the alkylation and sulfonylation of 3-aryl-1-methyl-1,2,4-triazolin-5-ones”, *Synth. Commun.*, 24 (21): 3065-3071 (1994).
- [130] Doğan, N., “Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1995).
- [131] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Azakli, I., Alkan M., Ozdemir, M., “Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).
- [132] Yuksek, H., Ocak, Z., Ozdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., “A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (1): 49-52 (2003).
- [133] Yuksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Ozdemir, M., Ocak, M., Ermis, B., Mutlu, T., “Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).

- [134] Yuksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermis, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., "Synthesis of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [135] Yuksek, H., Gursoy, O., Cakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts", *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).
- [136] Ikizler, A., Dogan, N., Ikizler, A. A., "The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Rev. Roum. Chim.*, 43 (8): 741-746 (1998).
- [137] Kolomuç, A., "Bazı 3-Alkil(aril)-4-(p-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2000).
- [138] Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, I., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Kolomuç, A., Aksu, H., "Preparation, GIAO NMR Calculations and Acidic Properties of Some Novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Antioxidant Activities", *Int. J. Mol. Sci.* 9: 12-32 (2008).
- [139] 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).
- [140] Yuksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S., Ocak, M., Ozdemir, M., "Synthesis and acidic properties of some new potential biologically active 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives" *Indian J. Chem.*, 43 (7): 1527-1531 (2004).
- [141] Yuksek, H., Alkan, M., Bahceci, S., Cakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., "Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoilamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *J. Mol. Struct.*, 873: 142-148 (2008).
- [142] Ikizler, A. A., Ikizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzylidenamino compounds", *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [143] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., "Synthesis of some arylidenamino compounds", *Modelling, Measurement & Control C*, 54: 21-30 (1996).
- [144] Yüksek, M. Ö., Sivrikaya, E., Alkan, A. H., Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü. ve Şahinbaş, E., "Bazı 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri", *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Kars, 541 (2004).

- [145] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E. ve Yıldırım, N., "Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri", *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Kars, 556 (2004).
- [146] Köksal, C., "Bazı 3-alkil(aril)-4-(3',4'-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2001).
- [147] Azaklı, İ., "Bazı 3-alkil(aril)-4-(4'-N,N-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2001).
- [148] Bekar, M., "Bazı 4-arilidenamino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1996).
- [149] Aksoy, M., "Bazı 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin N-asetil türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1997).
- [150] Ermiş, B., "Bazı amino triazollerden arilidenamino türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1996).
- [151] Mutlu, T., "Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1998).
- [152] Üçüncü, O., "Bazı potansiyel biyolojik aktif Schiff bazlarının sentezi ve susuz ortamda potansiyometrik titrasyonları", *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2003).
- [153] Yüksek, H., Gürsoy, O., Cakmak, I., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts", *Magn. Reson. Chem.*, 43 (7): 585-587 (2005).
- [154] Gürsoy, Ö., "Bazı yeni potansiyel biyolojik aktif 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2003).
- [155] Sadi, S., "Bazı yeni 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2003).
- [156] Yüksek, H., Cakmak, I., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-

- dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts”, *Int. J. Mol. Sci.*, 6 (6-8): 219-229 (2005).
- [157] İnce-Demirci, S., “Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars (2005).
- [158] Ince, S., Yüksek, H., Alkan, M., Cakmak, I., “B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *2nd International Aegean Physical Chemistry Days*, Balıkesir, 67 (2004).
- [159] Yüksek, H., Çakmak, İ., Baykara, H., Demirci, S.İ., “Bazı 1-Asetil-3-alkil(aril)-4-(2-asetoksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin NMR Spektrumlarının Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi”, *Kimya 2006, XX. Ulusal Kimya Kongresi*, Kayseri, Bildiri Özetleri Kitabı, FKP-77, 2006.
- [160] İnce-Demirci, S., Yüksek, H., “Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, *Kimya 2007, XXI. Ulusal Kimya Kongresi*, Malatya, Bildiri Özetleri Kitabı, 638, 2007.
- [161] Yüksek, H., Atalay, Y., Bahçeci, Ş., “DFT ve HF yöntemi kullanarak bazı 3-substitue-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin titreşim frekanslarının hesaplanması”, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi*, İzmir, 929 (2005).
- [162] Atalay, Y., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., “3-Metil(benzil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin molekül titreşim frekanslarının DFT ve HF yöntemi ile hesaplanması”, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi*, İzmir, 730 (2005).
- [163] Yüksek, H., Atalay, Y., Ocak, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., “DFT ve HF yöntemi kullanarak bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin molekül titreşim frekanslarının hesaplanması”, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Kars, 950 (2004).
- [164] Gökçe, G., Yüksek, H., İnce, S. Demirel, A., Kılıç, E., “Bazı 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi”, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi*, İzmir, 140 (2005).
- [165] Yüksek, H., Gökçe, G., Zeybek, B., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., “Electrochemical behaviour of some 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC)*, Constanta, Romania, 121-122 (2005).

- [166] Gökçe, G., Yüksek, H., Demirel, A., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., “Electrochemical behaviour of some 4-(4-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC)*, Constanta, Romania, 129-130 (2005).
- [167] 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).
- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] 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).
- [172] 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.
- [173] 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), International Conference*, Thessaloniki, Greece, Book of Abstracts, 171, 5-8 October 2006.
- [174] 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).
- [175] 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).

- [176] 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.
- [177] 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.
- [178] 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).
- [179] 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.
- [180] 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).
- [181] 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*.
- [182] 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.
- [183] 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).
- [184] 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).
- [185] 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).
- [186] 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).
- [187] Joseph, A., Knight, M. D., "Free radicals, antioxidants, aging and disease", Washington, 21-304 (1999).
- [188] Winston, G. W., "Oxidants and antioxidants, in aquatic animals", *Comp. Biochem. Physiol Part C: Comp. Pharma.*, 100 (1-2): 173-176 (1991).
- [189] 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)
- [190] McCord, J.M., "The superoxid free radical – Its biochemistry and pathophysiology", *Surgery*, 94 (3): 412-414 (1983).
- [191] Akkuş, İ., "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", Birinci baskı, *Mimoza Yayınları*, Konya, 1-73 (1996).
- [192] 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).
- [193] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., "Free radicals in biology and medicine", *Oxford Medicine Press*, London, 246-351 (1999).
- [194] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., "Action of phenolic derivates (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers", *Arch. Biochem. Biophys.*, 315: 161-169 (1994).
- [195] Kırkcalı, G., Yalçın, S., "Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu", *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
- [196] Miller, H. M., "A simplified method for the evaluation of antioxidants", *Journal American Oil Chemists' Society*, 45: 91 (1971).
- [197] Blois, M. S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).
- [198] Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. İ., "Antioxidant and analgesic activities of turpentine of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallsiana* (Lamb.) Holmboe", *J. Ethnopharmacol.*, 86 (1): 51-58

(2003).

- [199] 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).
- [200] 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).
- [201] 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).
- [202] 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).
- [203] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, *Japanise J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [204] Von Julius Springer, Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 182 (1920).
- [205] Von Julius Springer, Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 245 (1920).
- [206] Von Julius Springer, Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 440 (1920).
- [207] Kemp, W., “Organic Spectroscopy”, Third Edition, *W. H. Freeman and Company*, New York (1991).
- [208] Morrison, R. T., Boyd, R. N., “Organic Chemisry”, Sixth Edition, *Prentice Hall*, New Jersey (1992).