

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

**BAZI YENİ 3-ALKİL(ARİL)-4-(3,4-DİSUBSTİTUEBENZİLİDENAMİNO)-4,5-
DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI, ANTİOKSİDAN VE ASİTLİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**SEVDA MANAP
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**HAZİRAN – 2009
KARS**

Bu tez çalışması 108T984 nolu proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

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

**BAZI YENİ 3-ALKİL(ARİL)-4-(3,4-DİSUBSTİTUEBENZİLİDENAMİNO)-4,5-
DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI, ANTİOKSİDAN VE ASİTLİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**SEVDA MANAP
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**HAZİRAN– 2009
KARS**

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

. . . / . . . / 2009

Adı ve Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)

Üye : Doç.Dr. Muzaffer ALKAN

Üye : Yrd.Doç.Dr Ali ARSLANTAŞ

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2009 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 reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 10 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca, 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek N- ve O-asetil türevleri olan yeni 5 adet 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği de sentezlenmiştir. Çalışma kapsamında sentezi yapılan 15 adet yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen yeni bileşiklerin üç farklı yöntemle in-vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında N-H grubu ile yapıda fenolik O-H grubu içeren 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin susuz çözücülerde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) tetrabutylamonyumhidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

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 Yrd. Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a, asitlik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a, antioksidan incelemelerindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm Arş. Gör. Onur AKYILDIRIM, Arş. Gör. Sevilay DEMİRCİ, Lisans Öğrencileri Asıf BERKYÜREK ve Ebru KOCA'ya da teşekkür ederim.

Sentezlenen bileşiklerin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumlarının alınması için bize, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü laboratuvarlarını açan sayın hocam Prof. Dr. Mehmet TÜFEKÇİ'ye, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarını alan Arş. Gör. Osman ÜÇÜNCÜ'ye teşekkür ederim.

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

Bu tez çalışması 108T984 nolu proje kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

HAZİRAN 2009

Sevda MANAP

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
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	14
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi.....	51
1.4. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK _a Tayini	53
1.4.1. Susuz Çözücülerin Yararları.....	55
1.4.2. Organik Çözücüler.....	56
1.4.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi.....	57
1.4.4. Potansiyometri.....	58
1.4.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar.....	58
1.4.4.2. Potansiyometrik Titrasyonlar.....	59
1.4.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK _a Tayini.....	59
1.4.6. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları ..	60
1.5. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler.....	61
1.5.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri.....	61
1.5.2. Oksijen Radikalleri.....	62
1.5.2.1. Singlet Oksijen (O ₂ [↑]).....	63
1.5.2.2. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻).....	63
1.5.2.3. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂).....	64
1.5.2.4. Hidroksil (OH ⁻) ve Perhidroksil (HO ₂ ⁻) Radikali.....	65
1.5.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri.....	65
1.5.3.1. Lipit Peroksidasyonu.....	66
1.5.3.2. Protein Oksidasyonu.....	66
1.5.3.3. DNA Oksidasyonu.....	66
1.5.3.4. Karbohidrat Oksidasyonu.....	67
1.5.4. Antioksidan Savunma Sistemi.....	67
1.5.5. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları.....	69
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	71
2.1. Sentez.....	71
2.1.1. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132)	74
2.1.2. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133)	74
2.1.3. 3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134)	75
2.1.4. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135)	75
2.1.5. 3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136)	76
2.1.6. 3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137)	76

2.1.7.	3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138)	77
2.1.8.	3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139)	77
2.1.9.	3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140)	78
2.1.10.	3-Siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141)	78
2.1.11.	1-Asetil-3-metil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143)	79
2.1.12.	1-Asetil-3-etil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144)	79
2.1.13.	1-Asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145)	80
2.1.14.	1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146)	80
2.1.15.	1-Asetil-3-fenil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147)	81
2.2..	Potansiyometrik Titrasyonlar.....	81
2.2.1.	Çözücüler.....	81
2.2.2.	Titranlar.....	81
2.2.3.	Cihazlar.....	82
2.2.4.	Hazırlanan Çözeltiler.....	82
2.2.5.	Deneyin Yapılışı.....	82
2.2.6.	Dönüm Noktası Tayini.....	82
2.3.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi.....	86
2.3.1.	İndirgeme Gücü.....	86
2.3.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	87
2.3.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	87
3.	BULGULAR.....	89
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri.....	89
3.2.	Potansiyometrik Titrasyon.....	106
3.3.	Antioksidan İncelemeleri.....	127
3.3.1.	İndirgeme Gücü.....	127
3.3.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	128
3.3.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	129
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	130
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması.....	130
4.2.	Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	131
4.3.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	137
4.3.1.	İndirgeme Gücü.....	137
4.3.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	137
4.3.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	139
4.4.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları.....	140
5.	KAYNAKLAR.....	142
6.	EKLER.....	163
	ÖZGEÇMİŞ.....	219

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 10 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenmiş ve 10 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. İlave olarak bu yeni bileşiklerden 5 tanesi asetik anhidrid ile muamele edilerek N- ve O-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen 15 yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci orijinal bölümünde sentezlenen 10 adet 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve N,N-dimetilformamid) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu ile HNP ve pK_a değerleri tayin edilmiştir.

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

2009, 234 sayfa

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

SUMMARY

In this study, firstly ten 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, the reaction of these compounds with 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde were investigated and ten novel 3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In addition, five new compounds synthesized were treated with acetic anhydride and N- and O-acetyl derivatives were obtained. In order to identify the fifteen new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and UV were used.

The second original part of this study, synthesized ten new 3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were titrated potentiometrically with TBAH in four non-aqueous solvents and HNP and pKa values were determined by main of half neutralization method.

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

2009, 234 pages

Key Words: 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Schiff base, acetylation, antioxidant, pKa, potentiometric titration

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	118i Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile Aseton Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen; a. mL-mV Grafiği, b. $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, c. $\Delta V/\Delta E$ Grafiği, d. $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi.....	85
Şekil 3.1.	3-Metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	108
Şekil 3.2.	3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	110
Şekil 3.3.	3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	112
Şekil 3.4.	3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	114
Şekil 3.5.	3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	116
Şekil 3.6.	3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	118
Şekil 3.7.	3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	120
Şekil 3.8.	3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	122
Şekil 3.9.	3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	124
Şekil 3.10.	3-Siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	126
Şekil 4.1.	132-141 Bileşiklerinin (V-1:132, V-2:140, V-3:135, V-4:133, V-5:134, V-6:136, V-7:138, V-EK21:141, V-3Cl21:139, V-4Met21:137) Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	138

Şekil 4.2.	145 ve 146 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	138
Şekil 4.3.	132-141 Bileşiklerinin (V-1:132, V-2:140, V-3:135, V-4:133, V-5:134, V-6:136, V-7:138, V-EK21:141, V-3Cl21:139, V-4Met21:137) Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	139
Ek Şekil 1.	132 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	164
Ek Şekil 2.	132 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	165
Ek Şekil 3.	132 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	166
Ek Şekil 4.	132 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	167
Ek Şekil 5.	133 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	168
Ek Şekil 6.	133 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	169
Ek Şekil 7.	133 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	170
Ek Şekil 8.	133 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	171
Ek Şekil 9.	134 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	172
Ek Şekil 10.	134 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	173
Ek Şekil 11.	134 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	174
Ek Şekil 12.	135 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	175
Ek Şekil 13.	135 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	176
Ek Şekil 14.	135 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	177
Ek Şekil 15.	135 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	178
Ek Şekil 16.	136 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	179
Ek Şekil 17.	136 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	180
Ek Şekil 18.	136 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	181
Ek Şekil 19.	136 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	182
Ek Şekil 20.	137 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	183
Ek Şekil 21.	137 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	184
Ek Şekil 22.	137 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	185
Ek Şekil 23.	138 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	186
Ek Şekil 24.	138 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	187
Ek Şekil 25.	138 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	188
Ek Şekil 26.	138 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	189
Ek Şekil 27.	139 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	190
Ek Şekil 28.	139 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	191
Ek Şekil 29.	139 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	192
Ek Şekil 30.	140 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	193
Ek Şekil 31.	140 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	194
Ek Şekil 32.	140 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	195
Ek Şekil 33.	140 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	196
Ek Şekil 34.	141 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	197
Ek Şekil 35.	131 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	198
Ek Şekil 36.	141 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	199
Ek Şekil 37.	143 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	200
Ek Şekil 38.	143 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	201
Ek Şekil 39.	143 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	202
Ek Şekil 40.	143 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	203
Ek Şekil 41.	144 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	204
Ek Şekil 42.	144 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	205
Ek Şekil 43.	144 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	206

Ek Şekil 44.	145 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	207
Ek Şekil 45.	145 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	208
Ek Şekil 46.	145 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	209
Ek Şekil 47.	145 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	210
Ek Şekil 48.	146 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	211
Ek Şekil 49.	146 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	212
Ek Şekil 50.	146 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	213
Ek Şekil 51.	146 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	214
Ek Şekil 52.	147 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	215
Ek Şekil 53.	147 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	216
Ek Şekil 54.	147 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	217
Ek Şekil 55.	147 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	218

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu.....	2
Tablo 1.2.	Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar.....	55
Tablo 1.3.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler.....	61
Tablo 2.1.	108i Bileşiğinin Asetondaki Deney Sonuçları	107
Tablo 2.2.	108i Bileşiğinin Asetondaki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri	107
Tablo 2.3.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	107
Tablo 2.4.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları..	108
Tablo 2.5.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	108
Tablo 3.1.	132 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	115
Tablo 3.2.	133 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	115
Tablo 3.3.	134 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR ve UV Spektral Verileri	116
Tablo 3.4.	135 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	116
Tablo 3.5.	136 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	116
Tablo 3.6.	137 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR ve UV Spektral Verileri	117
Tablo 3.7.	138 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	118
Tablo 3.8.	139 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR ve UV Spektral Verileri	119
Tablo 3.9.	140 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	119
Tablo 3.10.	141 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR ve UV Spektral Verileri	120
Tablo 3.11.	143 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	120
Tablo 3.12.	144 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR ve UV Spektral Verileri	121
Tablo 3.13.	145 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	121
Tablo 3.14.	146 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	122
Tablo 3.15.	147 Bileşiğinin IR, ¹ H NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektral Verileri	123
Tablo 3.16.	3-Metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10 ⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları.....	124
Tablo 3.17.	3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10 ⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	124
Tablo 3.18.	3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10 ⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	125
Tablo 3.19.	3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10 ⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	125
Tablo 3.20.	3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10 ⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	126
Tablo 3.21.	3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-	

	dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	126
Tablo 3.22.	3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	126
Tablo 3.23.	3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	127
Tablo 3.24.	3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	127
Tablo 3.25.	3-Siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	127
Tablo 3.26.	132-141 Bileşiklerinin İndirgeme Gücü	128
Tablo 3.27.	143-147 Bileşiklerinin İndirgeme Gücü	128
Tablo 3.28.	132-141 Bileşiklerinin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	129
Tablo 3.29.	143-147 Bileşiklerinin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	129
Tablo 3.30.	132-141 Bileşiklerinin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	130
Tablo 4.1.	132-141 Bileşiklerinin İzopropil Alkoldeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	130
Tablo 4.2.	132-141 Bileşiklerinin tert-Butil Alkoldeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	131
Tablo 4.3.	132-141 Bileşiklerinin asetondaki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	132
Tablo 4.4.	132-141 Bileşiklerinin N,N-Dimetilformamiddeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	132

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

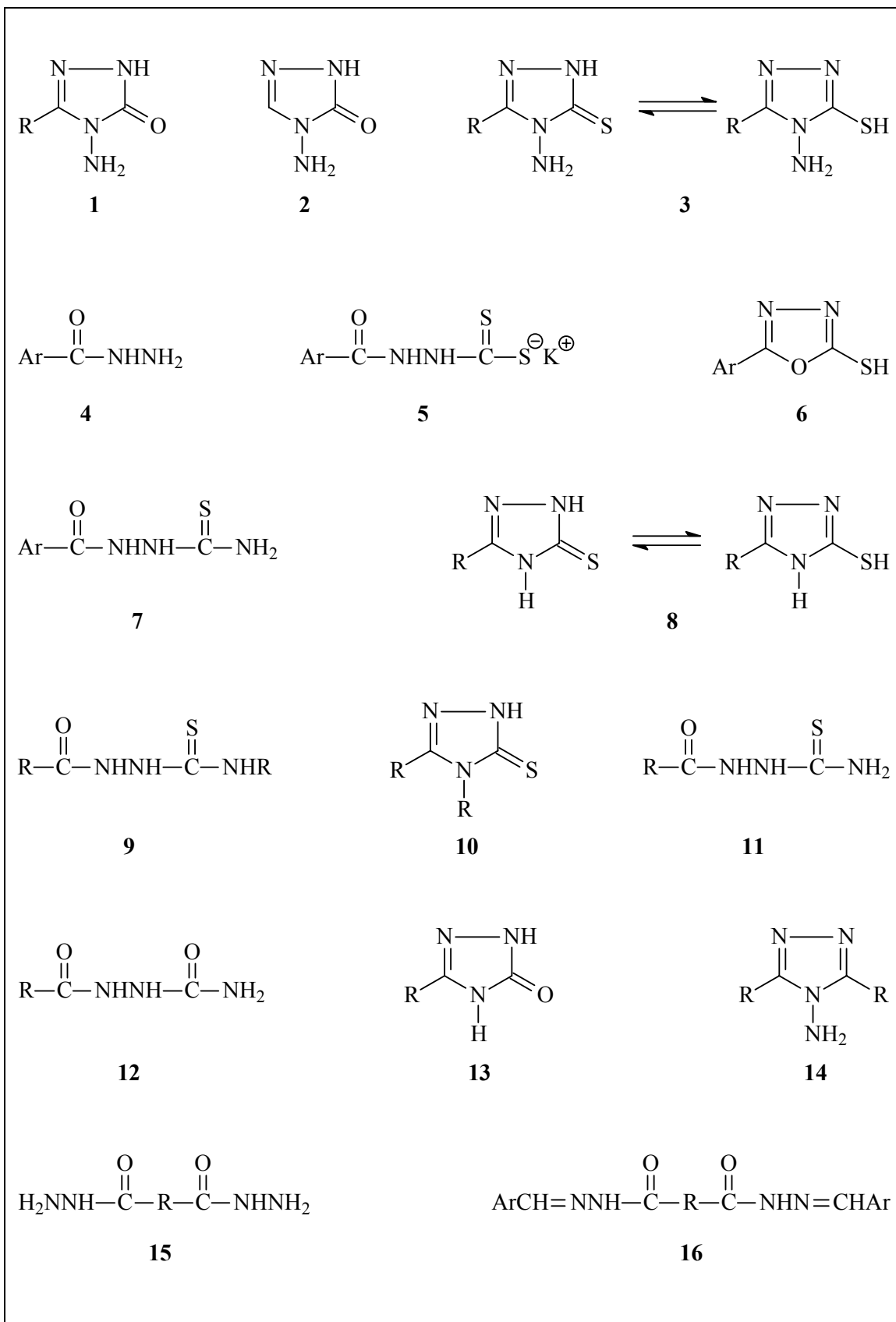
1.1. Giriş

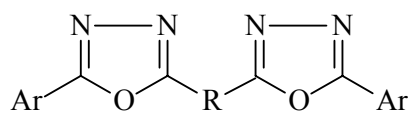
“Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 10 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 10 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 10 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 10 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 10 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın orijinal bölümünde ise 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 10 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca, 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 5 adet yeni N- ve O-asetil türevi de sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin üç farklı yöntemle in vitro antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında N-H grubu ile yapıda fenolik O-H grubu içeren 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

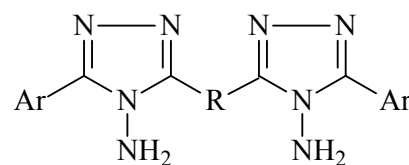
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.'de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

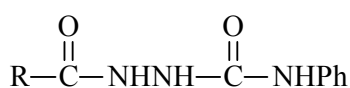




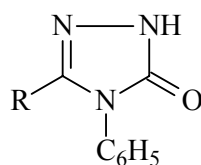
17



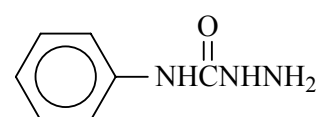
18



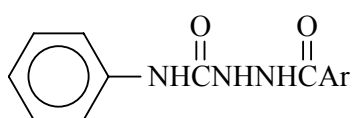
19



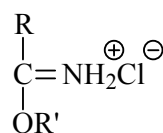
20



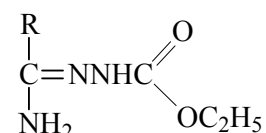
21



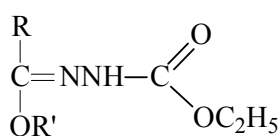
22



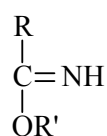
23



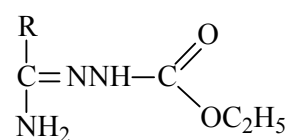
24



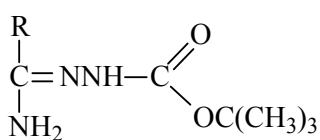
25



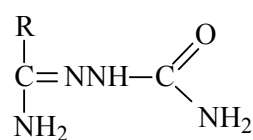
26



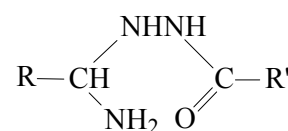
27



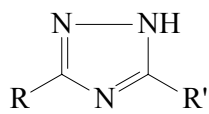
28



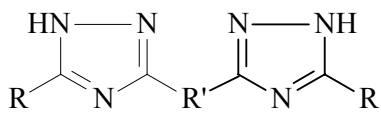
29



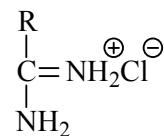
30



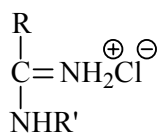
31



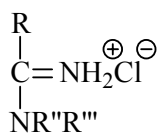
32



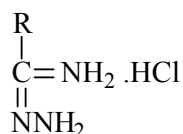
33



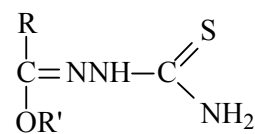
34



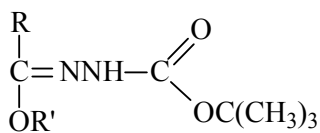
35



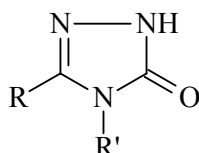
36



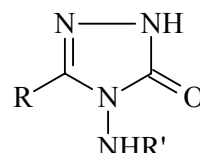
37



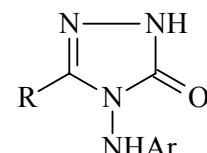
38



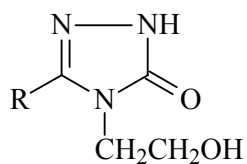
39



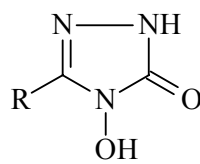
40



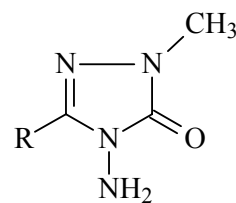
41



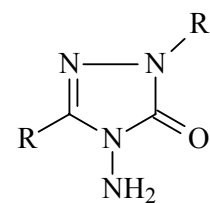
42



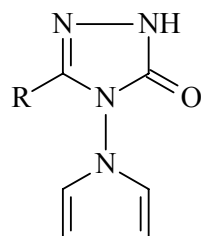
43



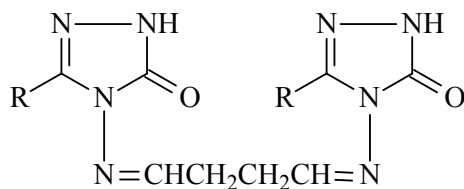
44



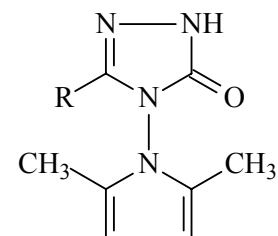
45



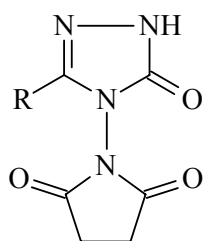
46



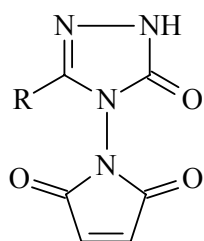
47



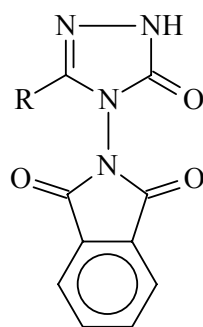
48



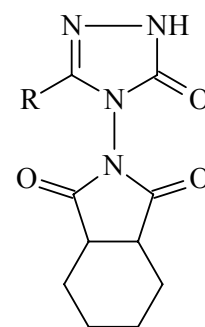
49



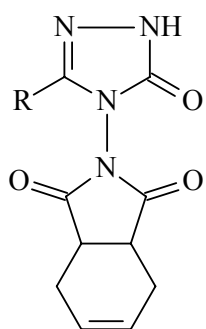
50



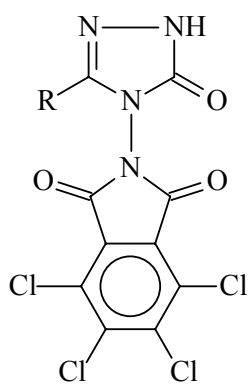
51



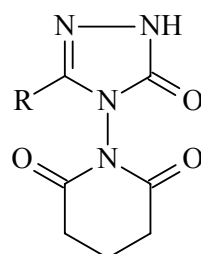
52



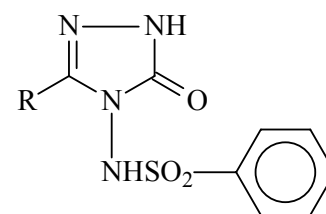
53



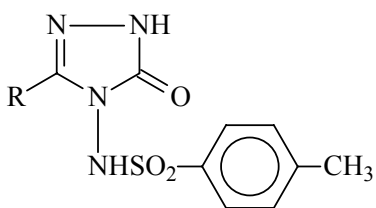
54



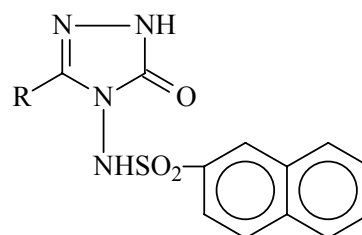
55



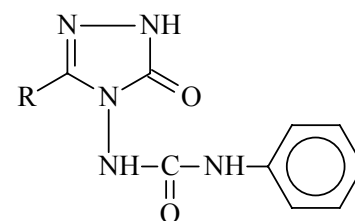
56



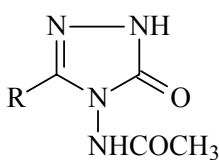
57



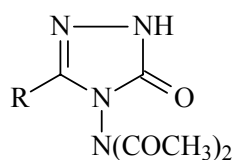
58



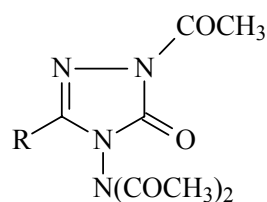
59



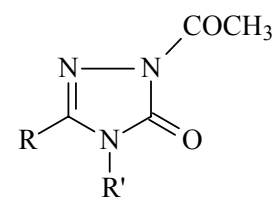
60



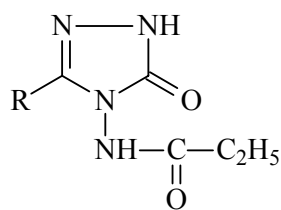
61



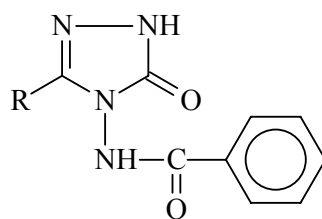
62



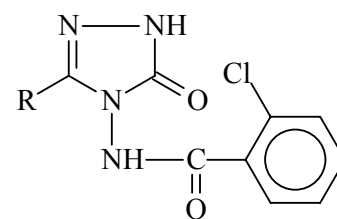
63



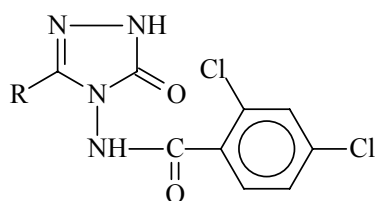
64



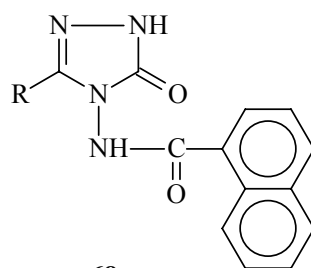
65



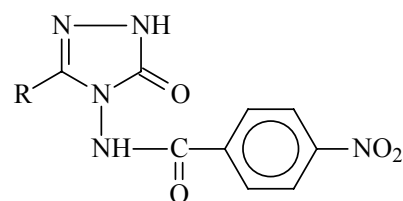
66



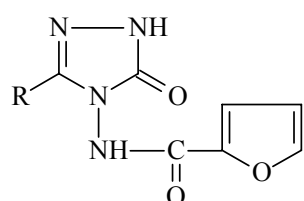
67



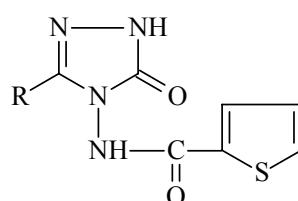
68



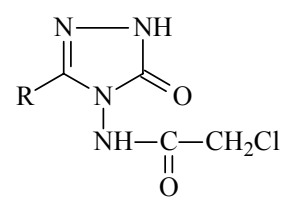
69



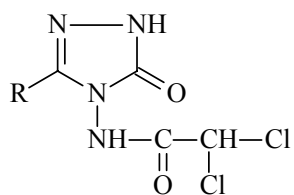
70



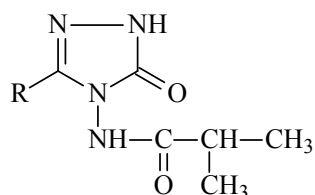
71



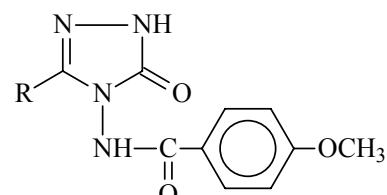
72



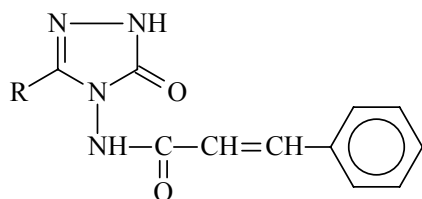
73



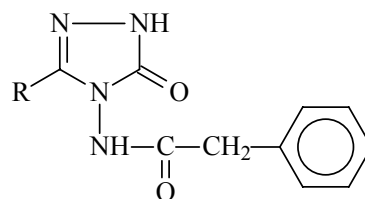
74



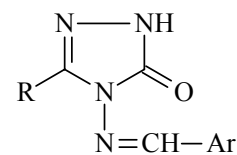
75



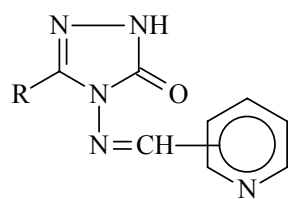
76



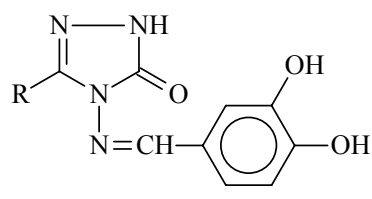
77



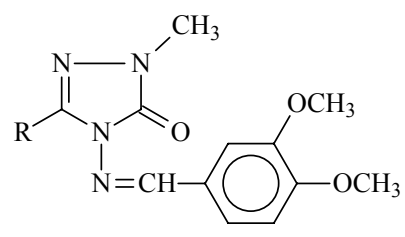
78



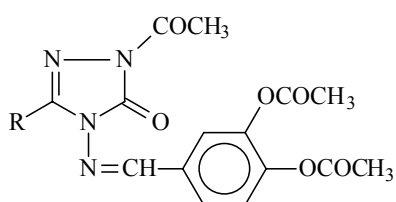
79



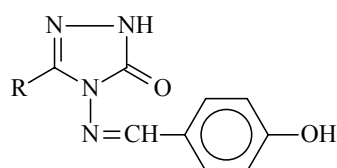
80



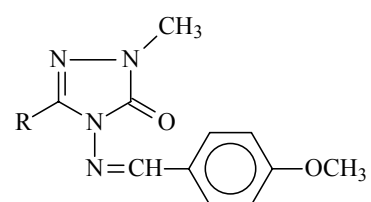
81



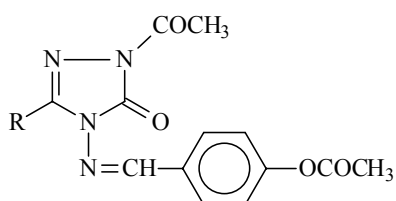
82



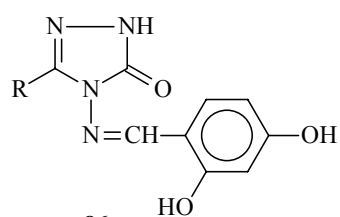
83



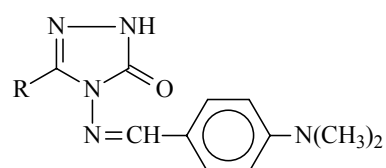
84



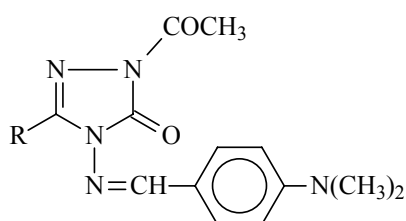
85



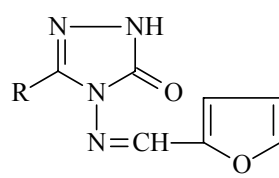
86



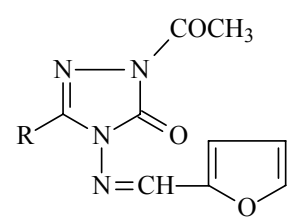
87



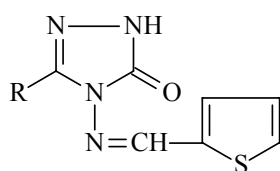
88



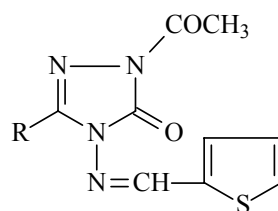
89



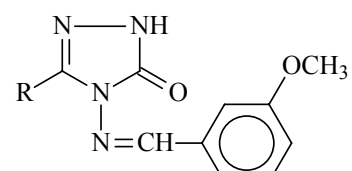
90



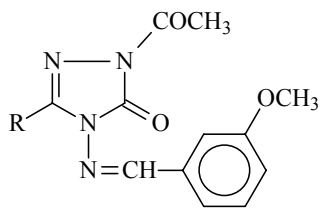
91



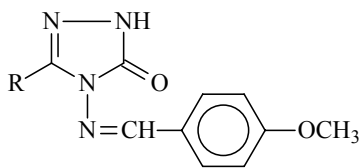
92



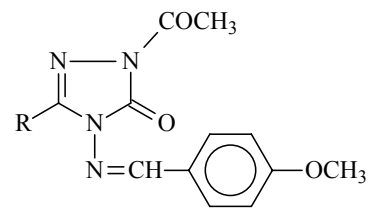
93



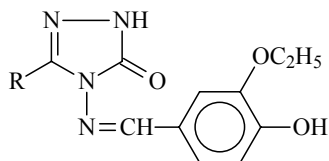
94



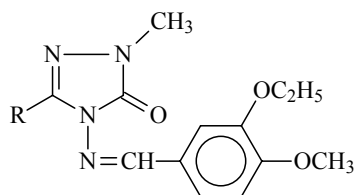
95



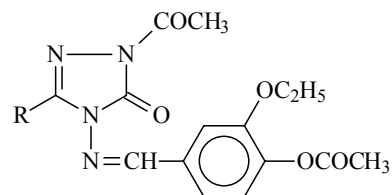
96



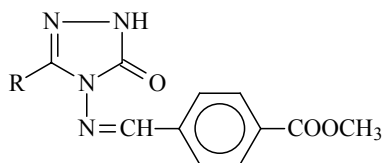
97



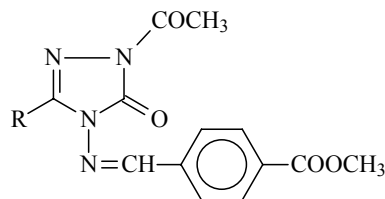
98



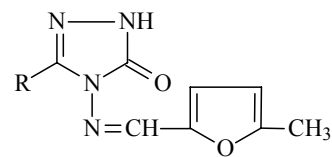
99



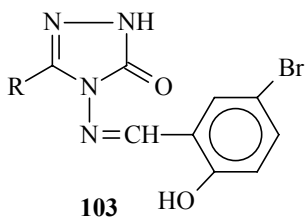
100



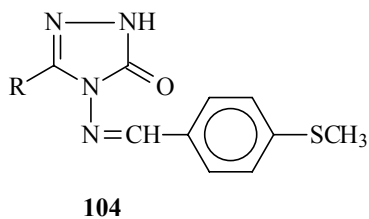
101



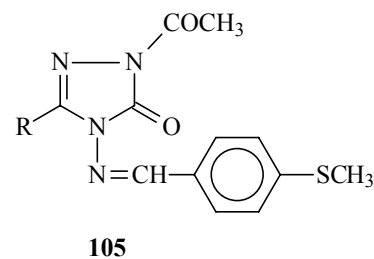
102



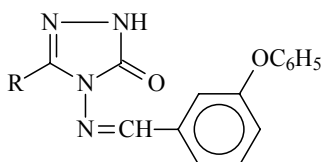
103



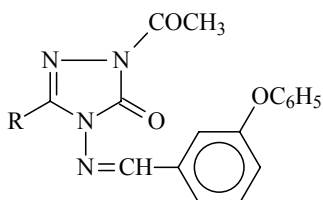
104



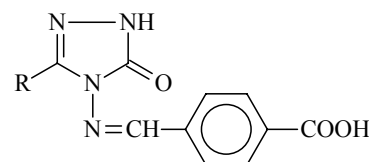
105



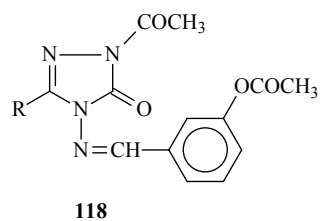
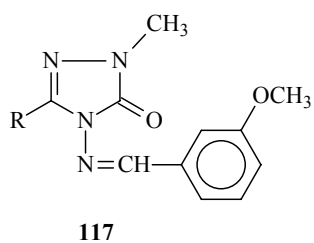
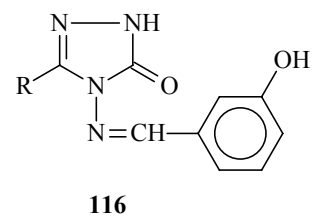
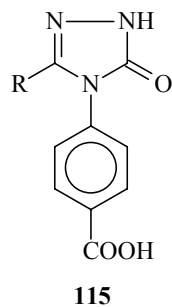
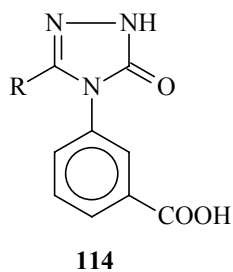
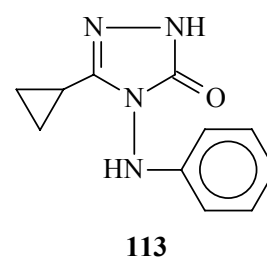
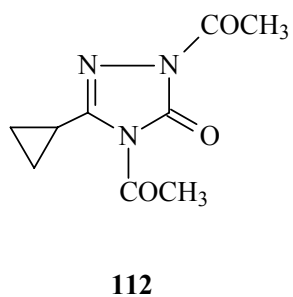
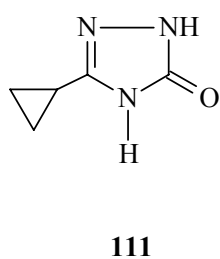
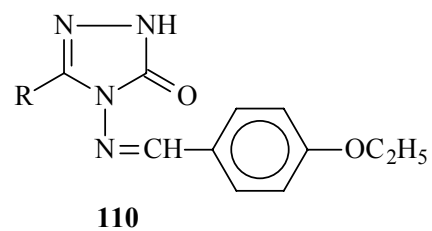
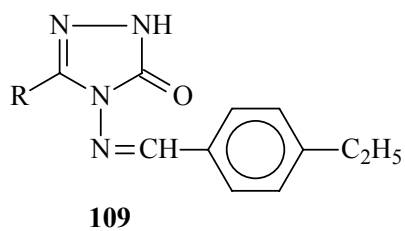
106

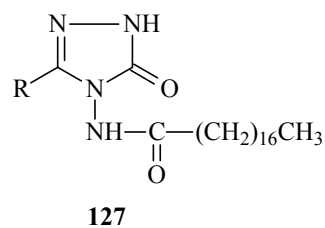
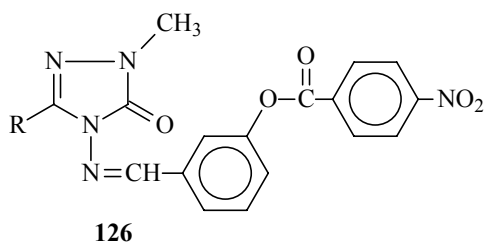
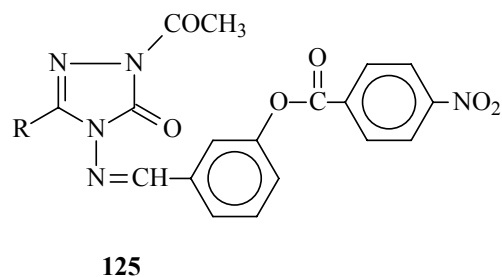
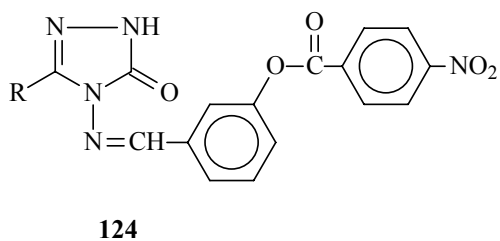
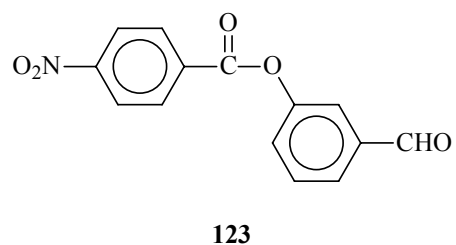
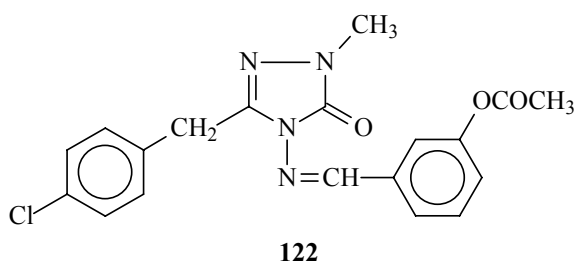
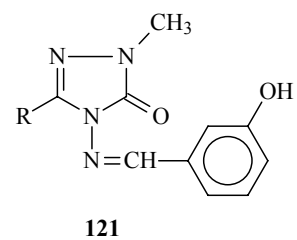
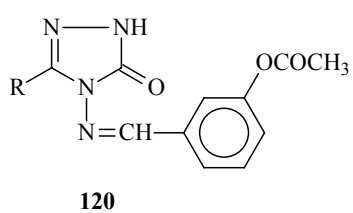
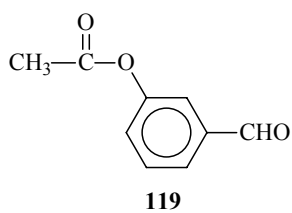


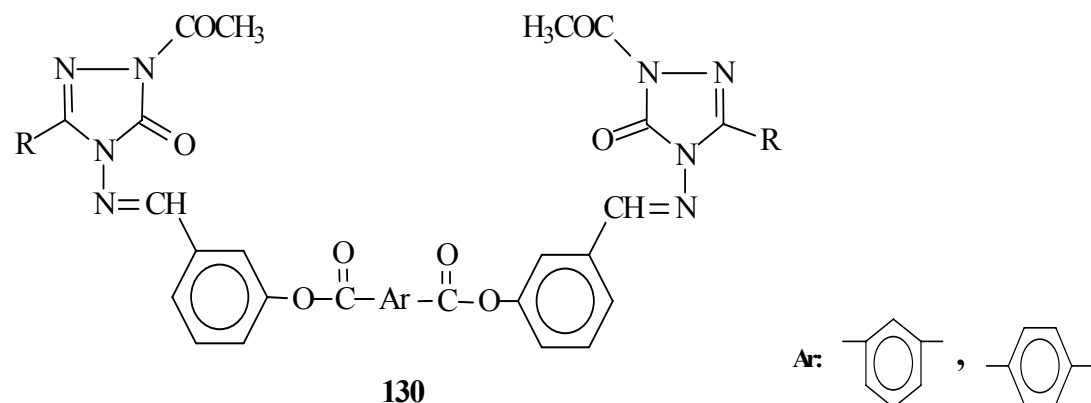
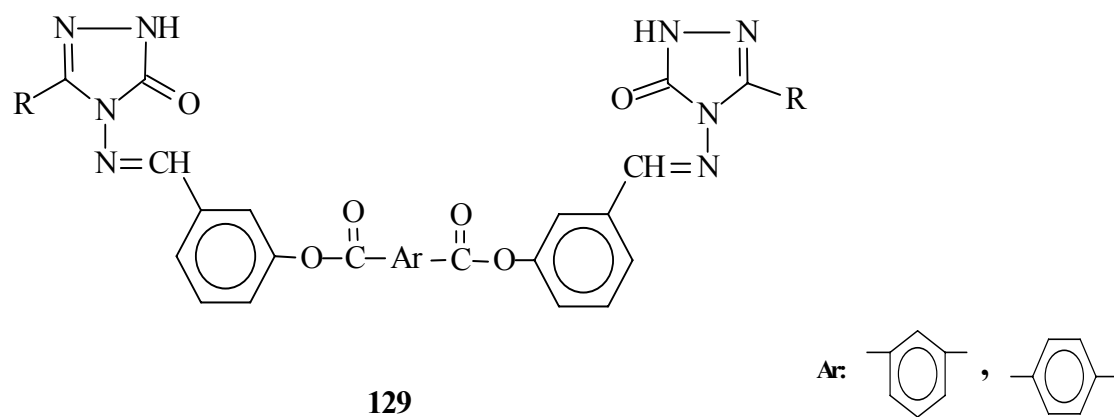
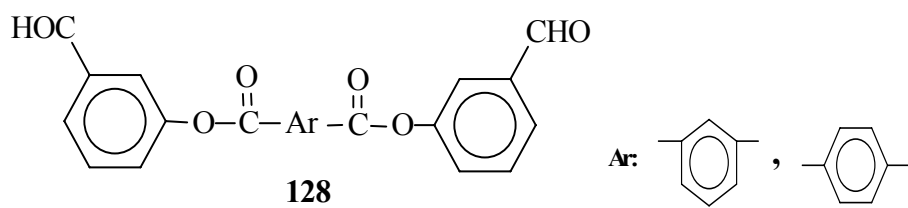
107

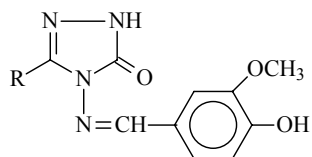


108

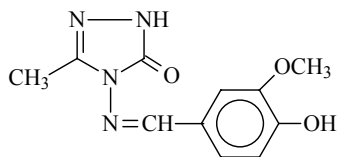




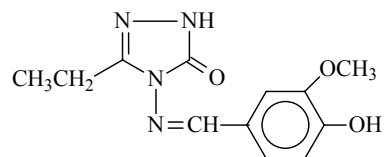




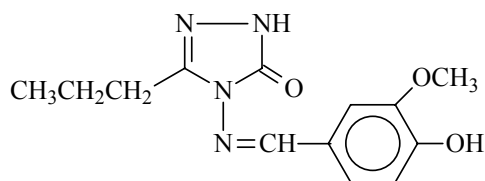
131



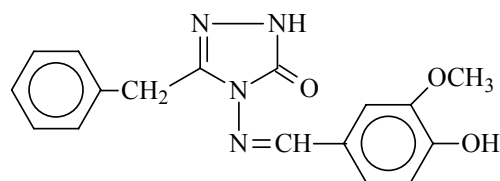
132



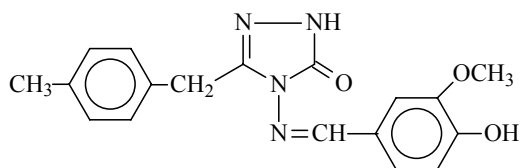
133



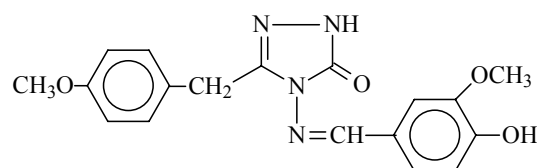
134



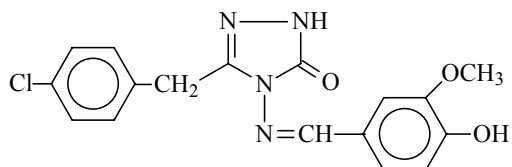
135



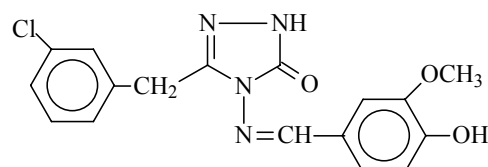
136



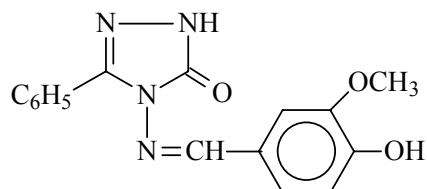
137



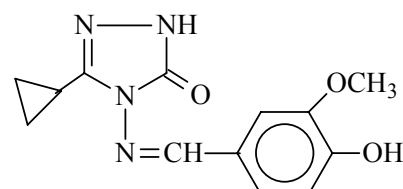
138



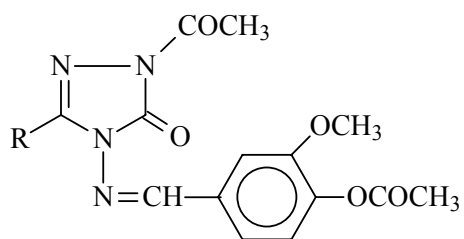
139



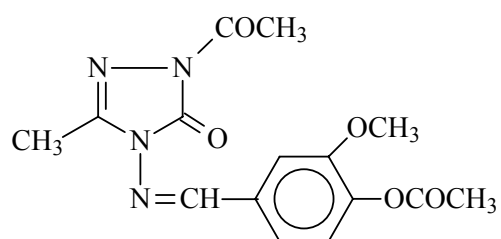
140



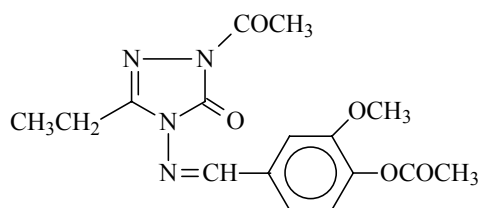
141



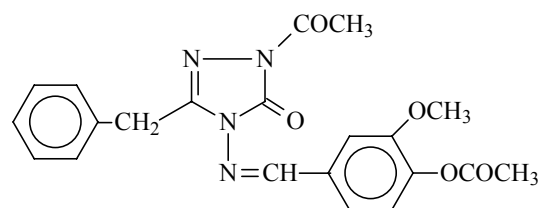
142



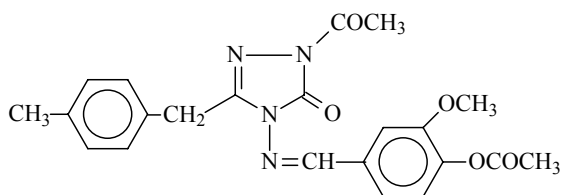
143



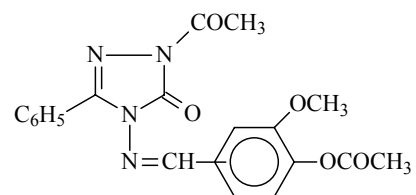
144



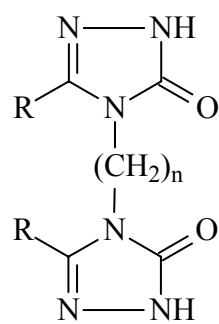
145



146



147



148

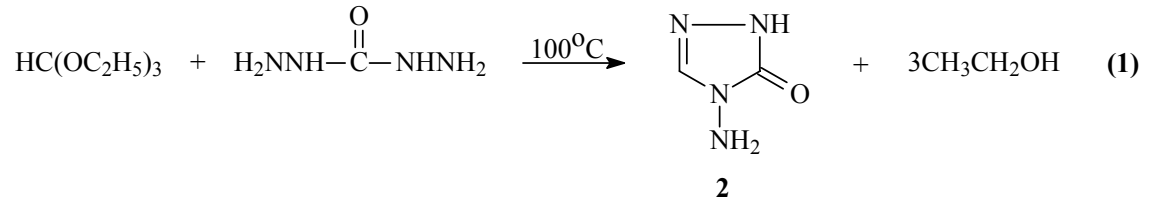
1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı bilinmektedir. Bu bileşiklerin çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bu nedenle bu tip heterosiklik bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır. Nitekim SCI-Expanded kapsamındaki dergilerde 1970'den sonra triazol halkaları ile ilgili 9.055 adet makale yayınlanmıştır. Ayrıca PubMed tarafından taranan dergilerde ise triazollerle ilgili 18.835 makale ve 1.848 review yayınlanmıştır.

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, antikönlüzan, antagonist, antiastmatik, antitiroid, antimikobakteriyal, antimikotik, anti-HCV özellikleri gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur [1-68].

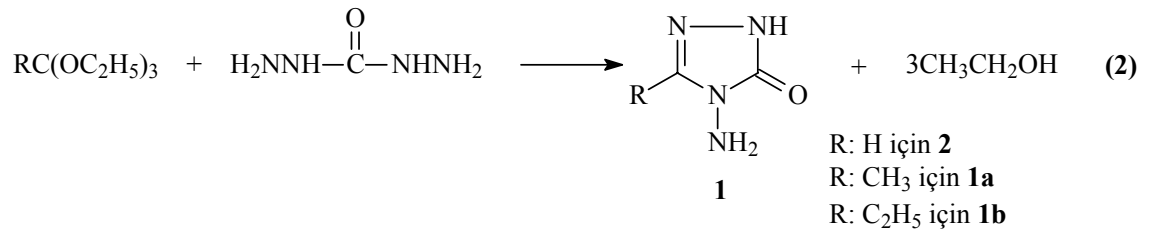
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları

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

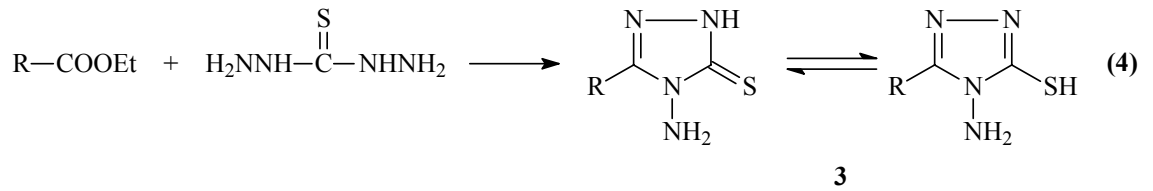
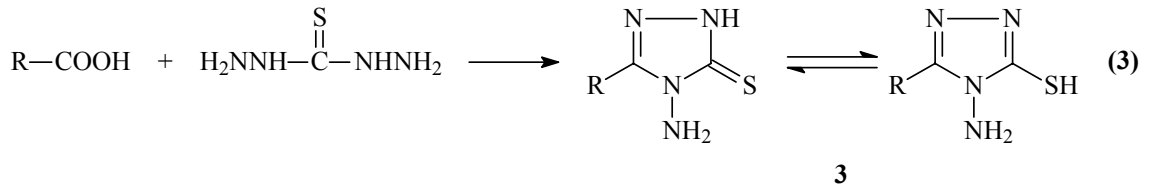
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin en basit üyesi olan 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiği ilk kez etil ortoformatın karbohidrazid ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 1) [69].



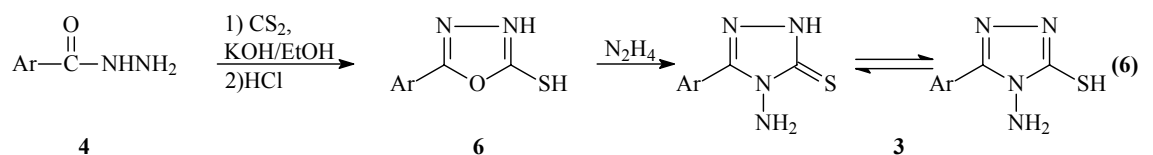
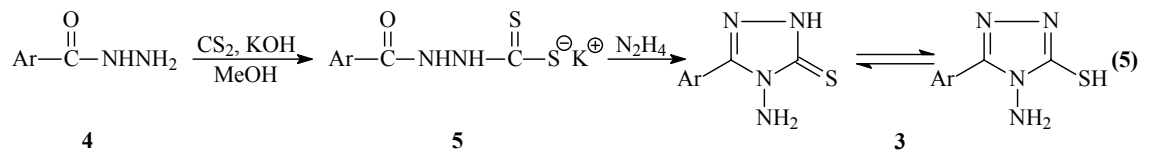
Bir başka çalışmada etil ortoformat yanında etil ortoasetat ve etil ortopropionat kullanılmış ve 1 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1a) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1b) bileşikleri ile 2 bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 2) [70].



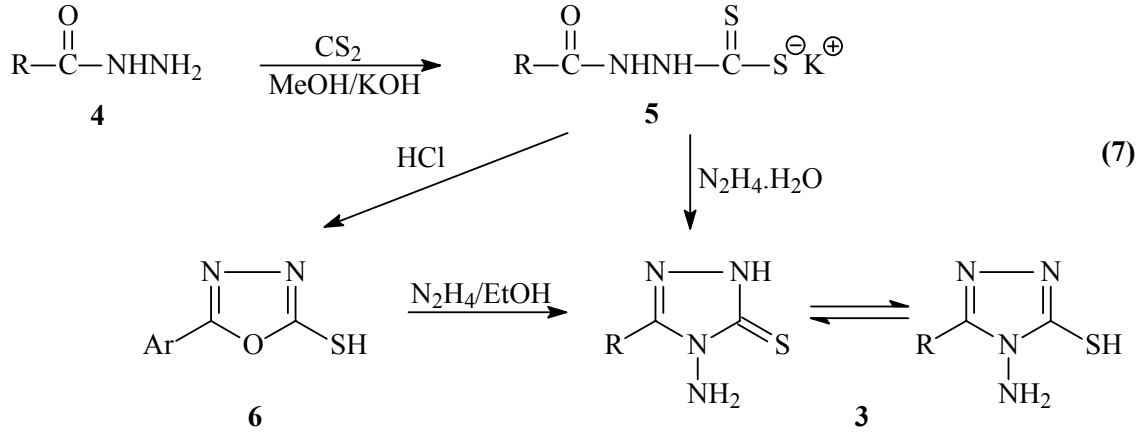
3 Tipi 1,2,4-triazol halka sisteminin oluşturulduğu iki farklı yöntemden birinde bir karboksilli asit, tiyosemikarbazid ile [71-73]; diğeri ise bir ester, tiyosemikarbazid ile [2] muamele edilmiş ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal, antikanserojen, ağrı kesici özellikleri incelenmiştir (Denklemler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



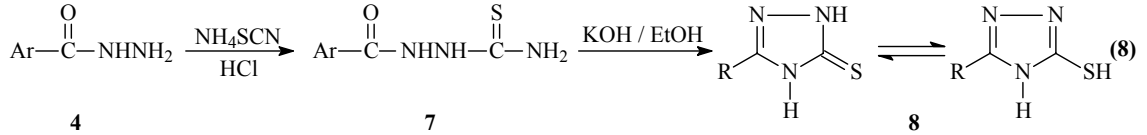
Hidrazid (4) lerden başlanarak 1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiği birçok çalışma bildirilmiştir. Bu yöntemlerden birinde 4 tipi hidrazidlerden başlanarak 5 tipi bileşikler üzerinden 3 tipi bileşikler [10, 13, 74-76], diğeri ise 6 tipi 2-merkaptto-5-aryl-1,3,4-oksadiazol üzerinden 3 tipi 3-alkil(aryl)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion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



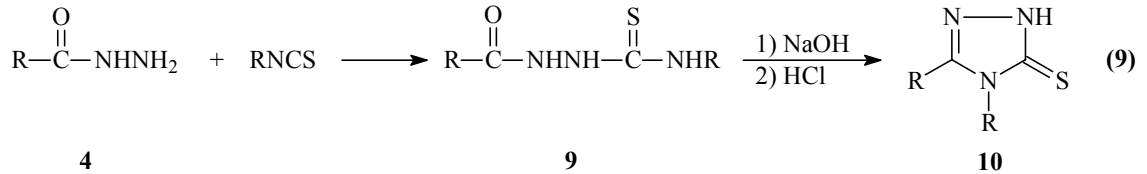
5 ve/veya 6 Tipi bileşikler üzerinden 3 tipi bileşiklerin elde edildiği 4 farklı çalışma son birkaç yıl içerisinde bildirilmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal, iltihap önleyici, antioksidan özellikleri de test edilmiştir (Denklem 7) [46, 79-81].



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].

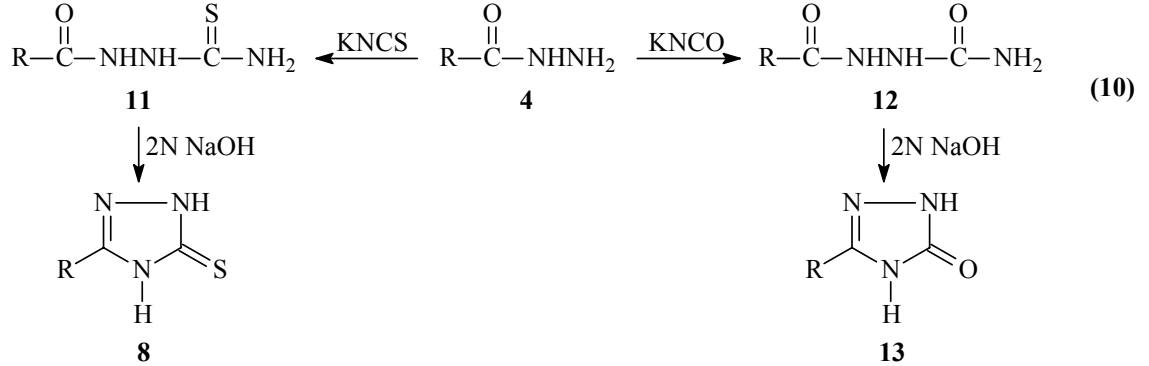


10 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion bileşiklerinin 4 tipi hidrazidlerin alkil(aril)-tiyosiyanatlarla reaksiyonundan oluşan 9 tipi bileşiklerin halka kapanmasına uğratılması ile sentezine ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Denklem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

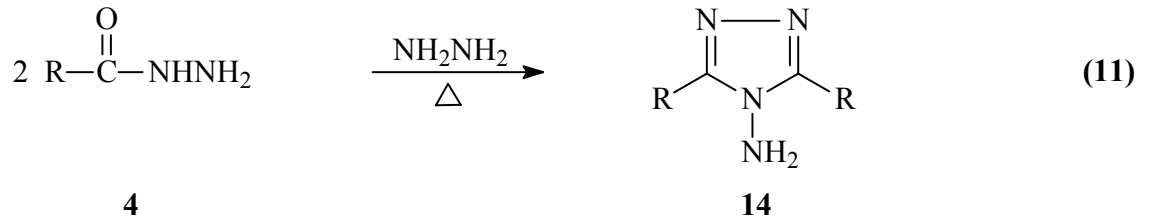


Çok yakın zamanda yapılan iki çalışmada 4 tipi hidrazidlerin KNCS ile ve KNCO ile reaksiyonundan oluşan 11 ve 12 tipi bileşiklerin 2N NaOH ile reaksiyonundan karşın olan 8 tipi 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion ve 13 tipi 3-alkil(aril)-4,5-

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].

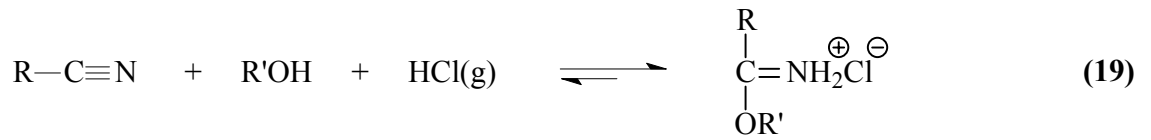


4 Tipi hidrazidlerden başlanarak 14 tipi 4-amino-3,5-disubstitue-1,2,4-triazol bileşiklerinin elde edildiği ilginç bir çalışmada 4 tipi bileşikler ile hidrazin muamele edilmiştir (Denklem 11) [83].



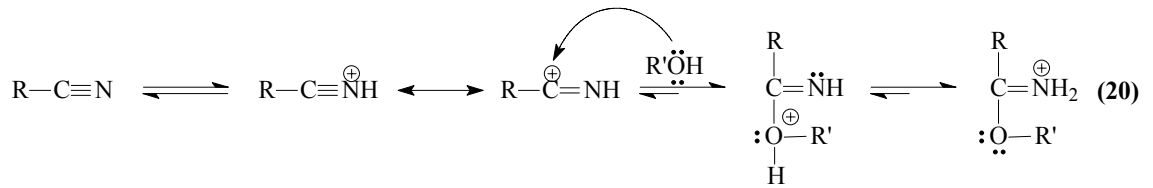
18 Tipi triazol türevlerinin elde edildiği bir başka çalışmada ise 15 tipi dihidrazidlerin reaksiyonuna başvurulmuş ve sentezi yapılan 1,2-bis(1,3,4-oksadiazol-2-il)etan (17) ve 1,2-bis-(4-amino-1,2,4-triazol-3-il)etan (18) türevlerinin antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 12) [14].

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].

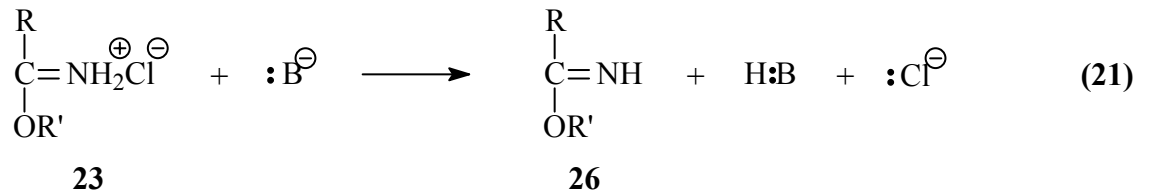


23

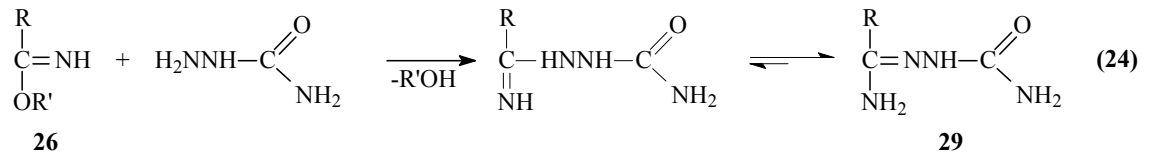
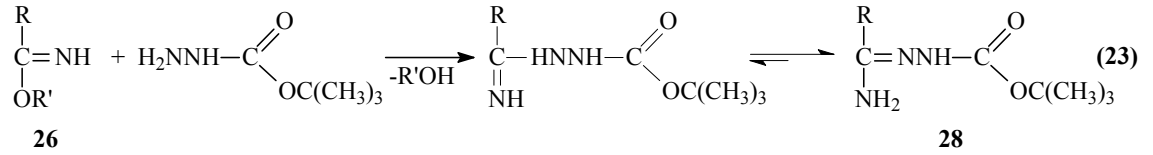
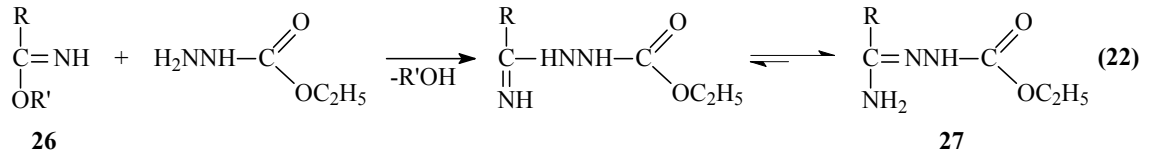
23 Tipi bileşiklerin Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 20) [97].



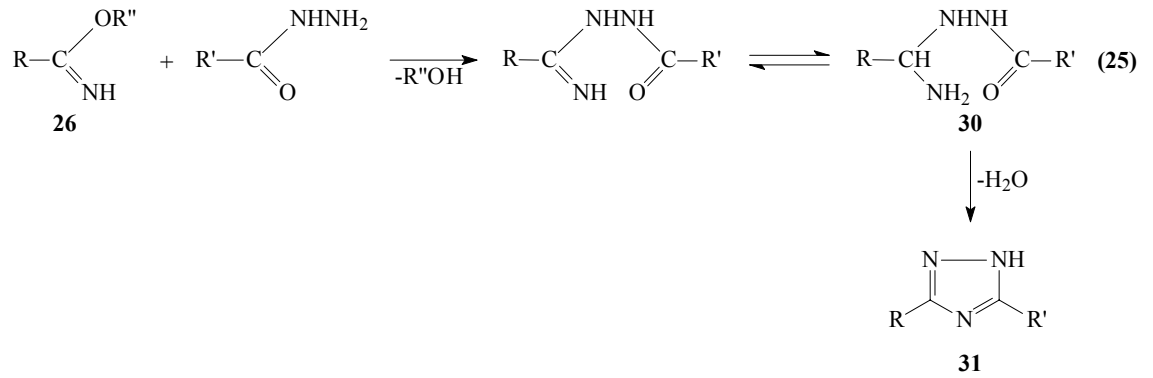
Pinner Yöntemine göre Denklem 19 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 23 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (26) ele geçer (Denklem 21) [87, 95, 98-101]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (26) genellikle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



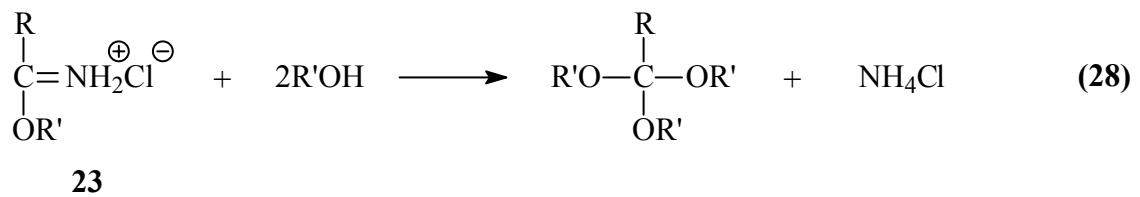
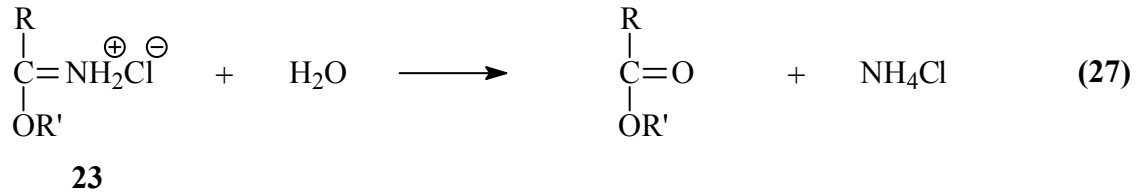
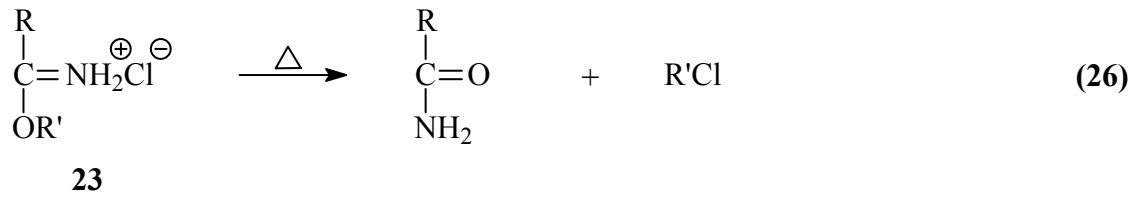
23 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (26) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 26 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semi karbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar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



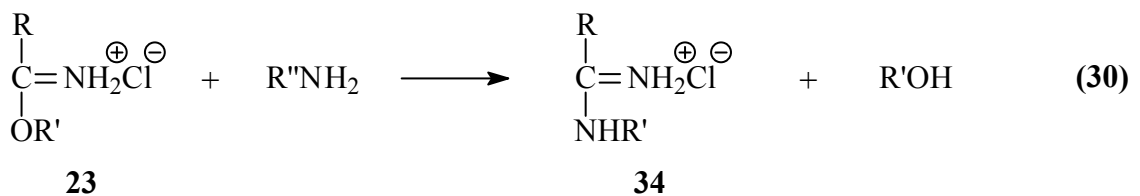
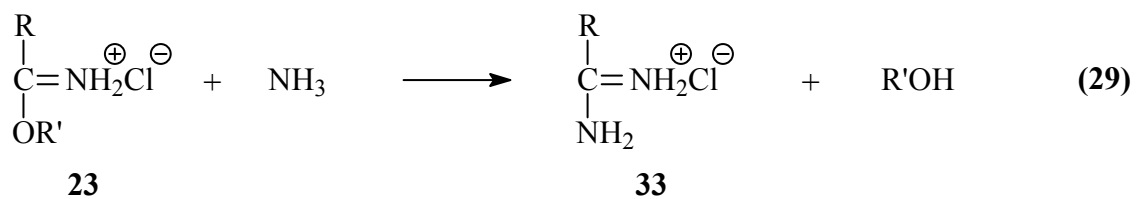
İminoesterlerin (26) monokarboksilli asit hidrazidleri (4) ve dikarboksilli asit hidrazidleri (15) ile reaksiyonlarının açıl amidrazonlar (30) üzerinden ilerlediği ve 1,2,4-triazoller (31 ve 32) verdiği bazı çalışmalarla ortaya konmuştur (Denklem 25) [86, 99, 100, 102-104].

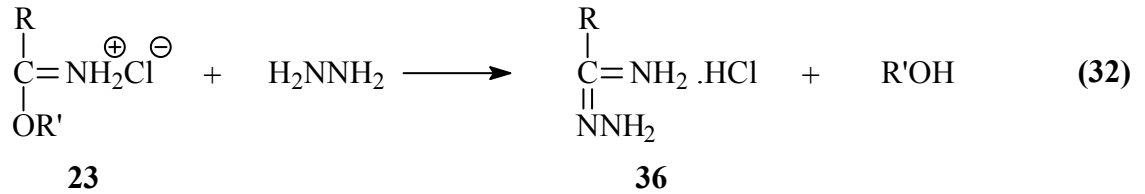
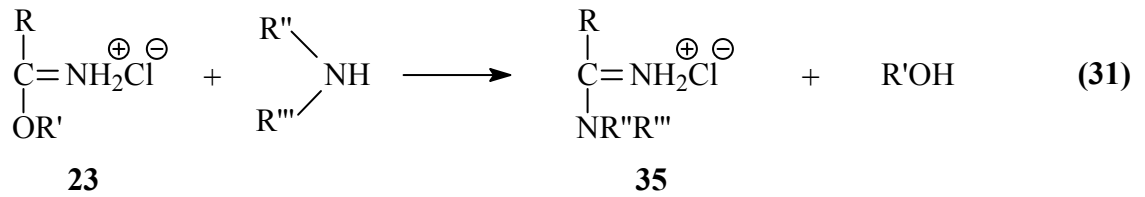


23 Tipi iminoester hidroklorürlerin de bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. İminoester hidroklorürlerin (23) kuru kuruya ısıtıldıklarında amidleri, hidroliz sonucu esterleri ve aşırı miktarda alkolle muamele edildiklerinde ortoesterleri verdikleri bilinmektedir (Denklem 26-28) [95, 96].

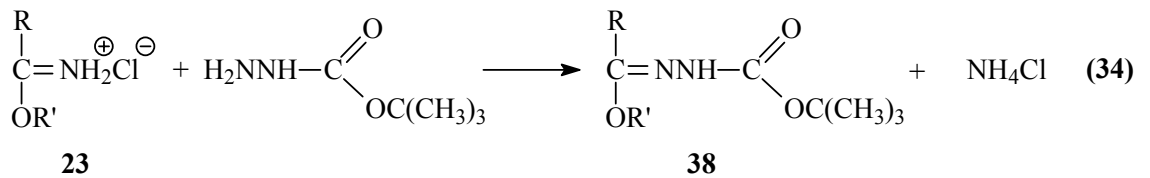
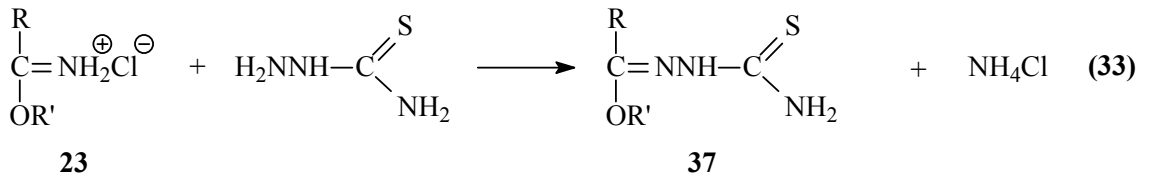


23 Tipi iminoester hidroklorürlerin Denklem 15 uyarınca 1 tipi bileşikleri, Denklem 17 uyarınca 25 tipi ester etoksikarbonil hidrazonları ve Denklem 21 uyarınca 26 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (33), 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].



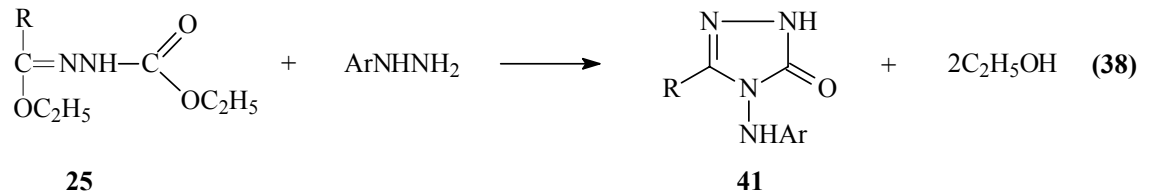
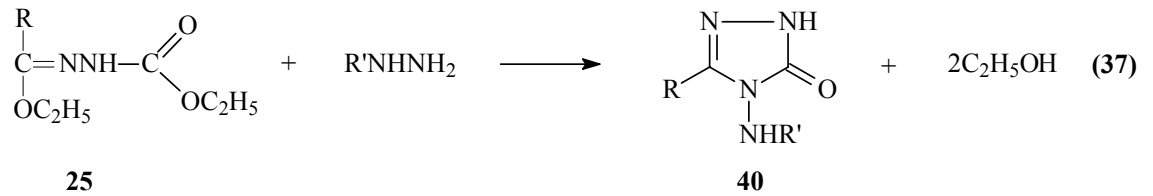
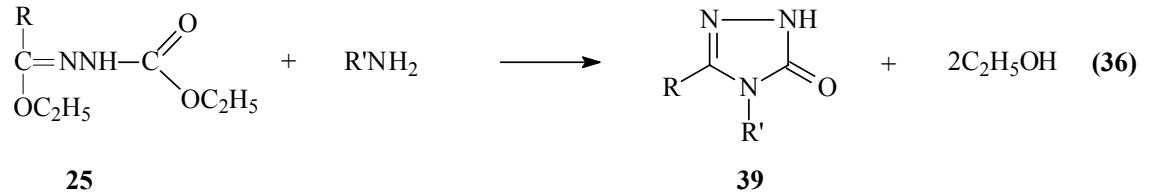
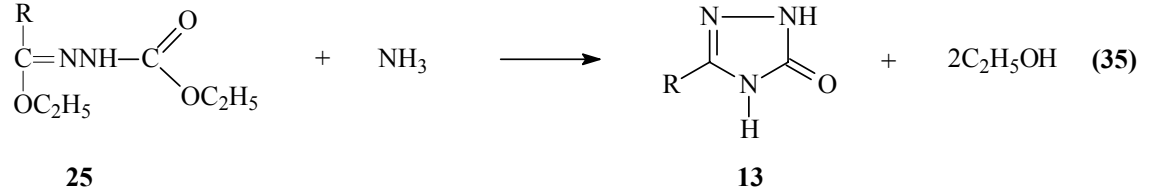


23 Tipi iminoester hidroklorürlerin incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve tert-butilkarbazat ile muamelesi sonucu Denklem 17'ye benzer şekilde -OR' grubu korunacak şekilde gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (37) ve ester tert-butoksikarbonilhidrazonlar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

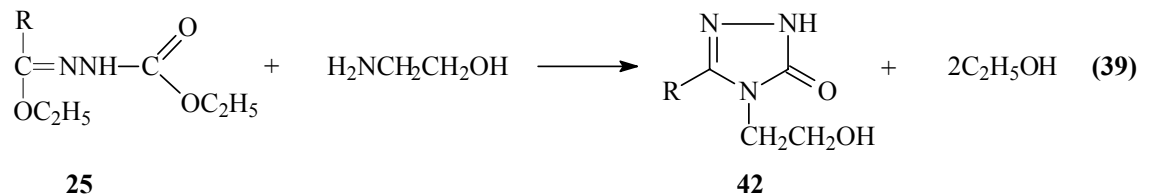


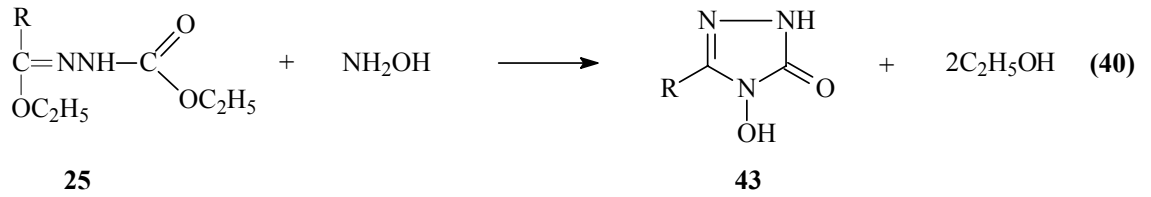
Denklem 17 uyarınca 23 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 18 uyarınca 1 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on 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].

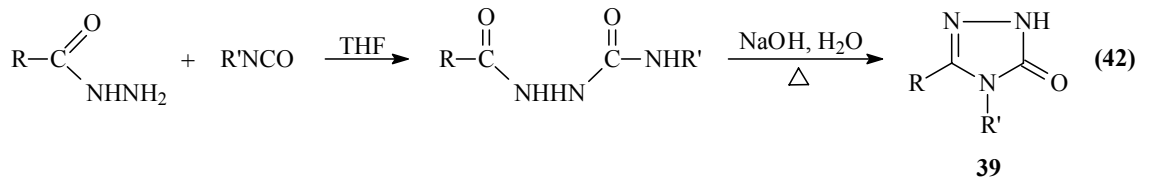
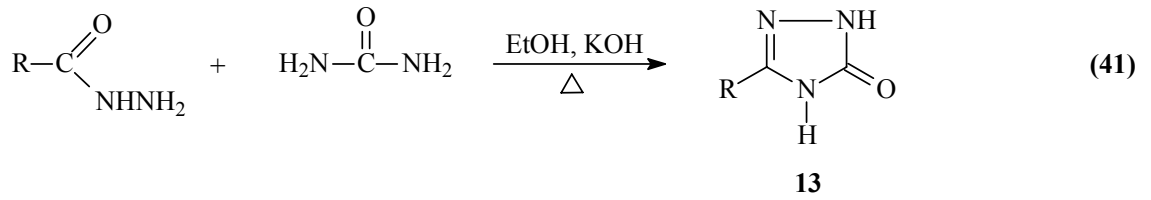


25 Tipi bileşiklerin yine son yıllarda incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 42 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 43 tipi bileşikleri verdiği bildirilmiştir (Denklem 39 ve 40) [110, 111].

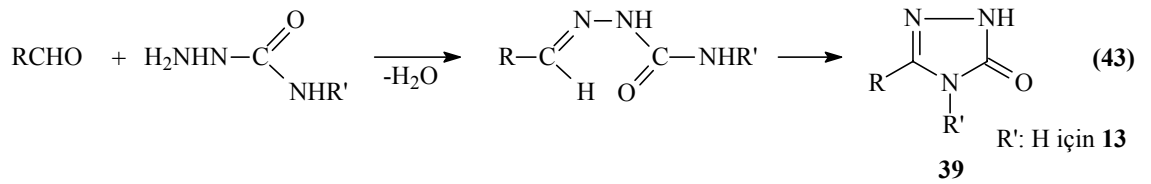




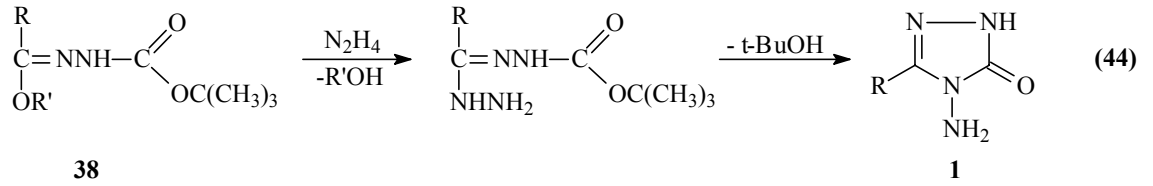
13 ve 39 Tipi bileşikler Denklem 35 ve 36 uyarınca hidrazonlardan (25) elde edilebildiği gibi tamamen farklı yollarla 4 tipi hidrazidlerden başlanarak da elde edilmişlerdir (Denklem 41 ve 42) [112, 113].



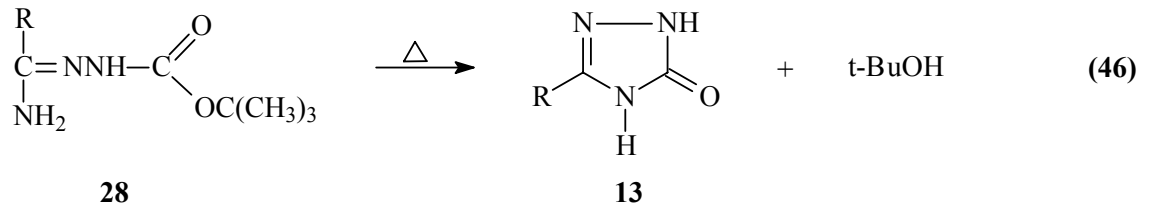
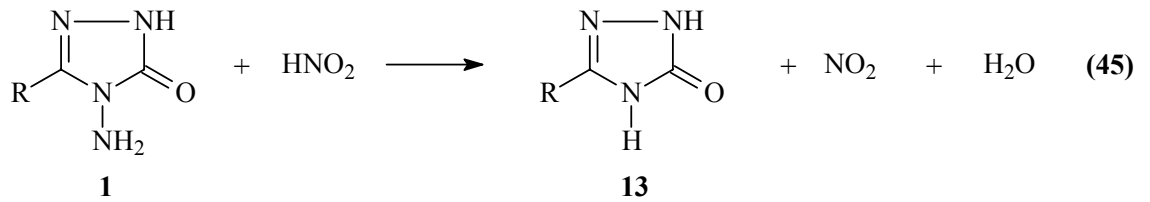
39 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bir diğer çalışmada ise aldehidlerin semikarbazit ile muamelesinden elde edilen bazı aldehid semikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu da sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 43) [84].



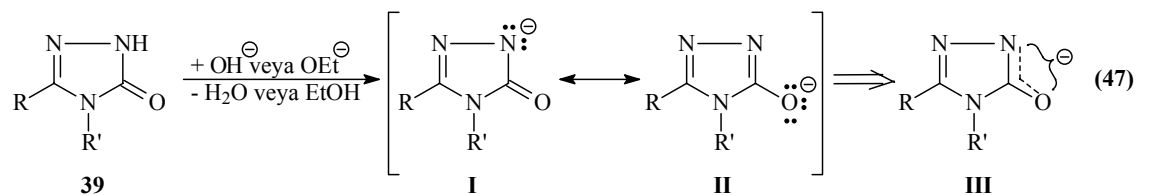
1 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin Denklem 34 uyarınca sentezlenen 38 tipi ester tert-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 44) [101].

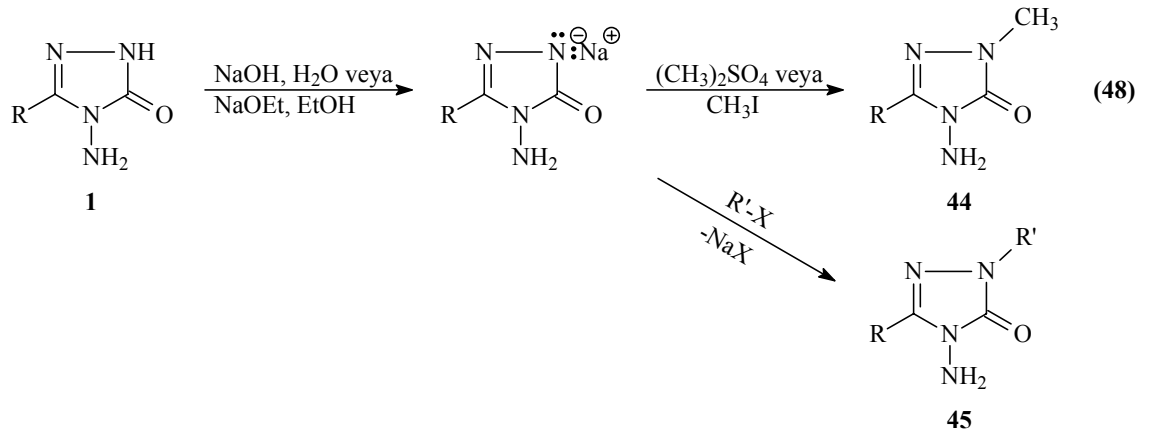


3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin 1980'li yıllara kadar sınırlı sayıda reaksiyonu incelenmiş olup, bu yıllardan sonra birçok reaksiyonu incelenmiştir. 1 Tipi bileşiklerin ilk incelenen reaksiyonlarından birinde nitrit asidi ile deaminasyona uğratılması sonucu 13 tipi bileşikler oluşturulmuştur (Denklem 45) [70, 88, 109]. 13 Tipi bileşiklerin ayrıca, Denklem 23 uyarınca sentezlenen 28 tipi bileşiklerin kuru kuruya ısıtılmaları sonucunda elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 46) [101].

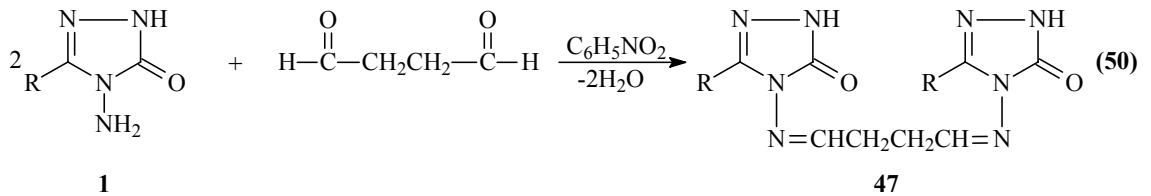
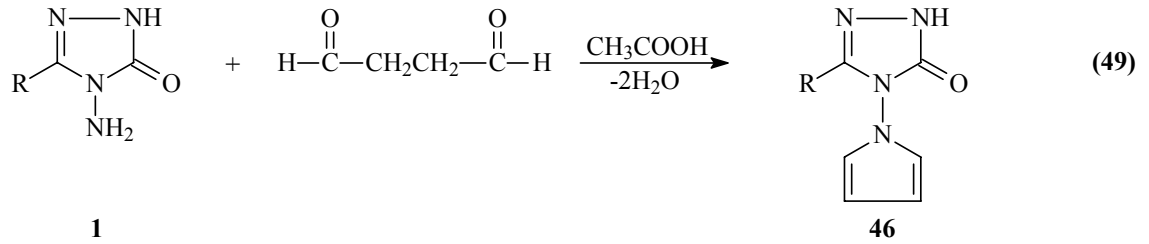


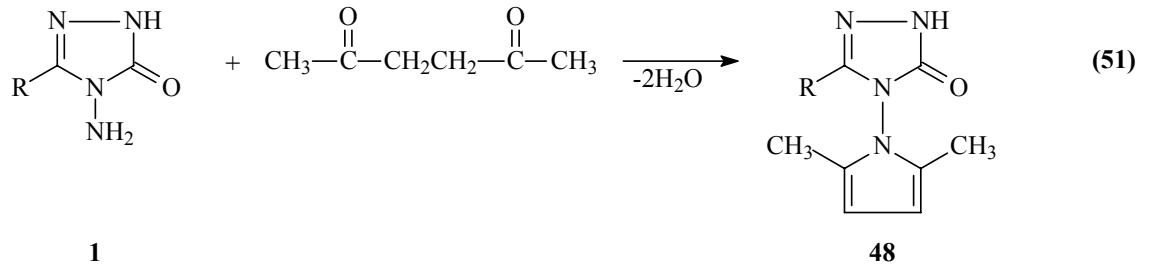
4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olması nedeniyle (Denklem 47) 1 tipi bileşiklerin N-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan N-metil (44) ya da N-alkil (45) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Denklem 48) [15, 47, 54, 88, 90, 91, 98, 114-118].



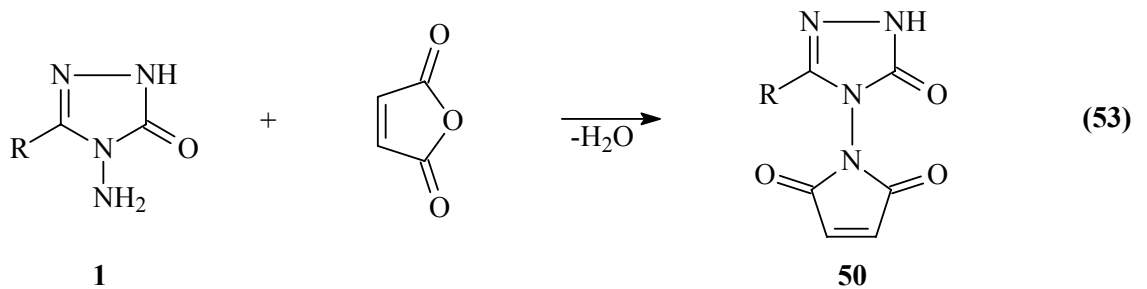
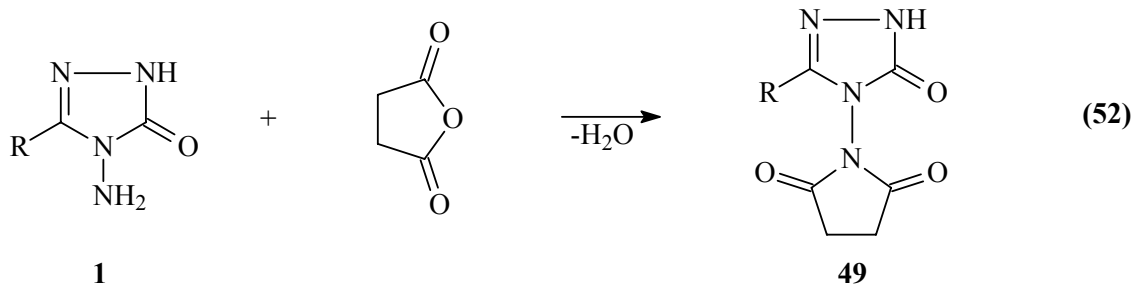


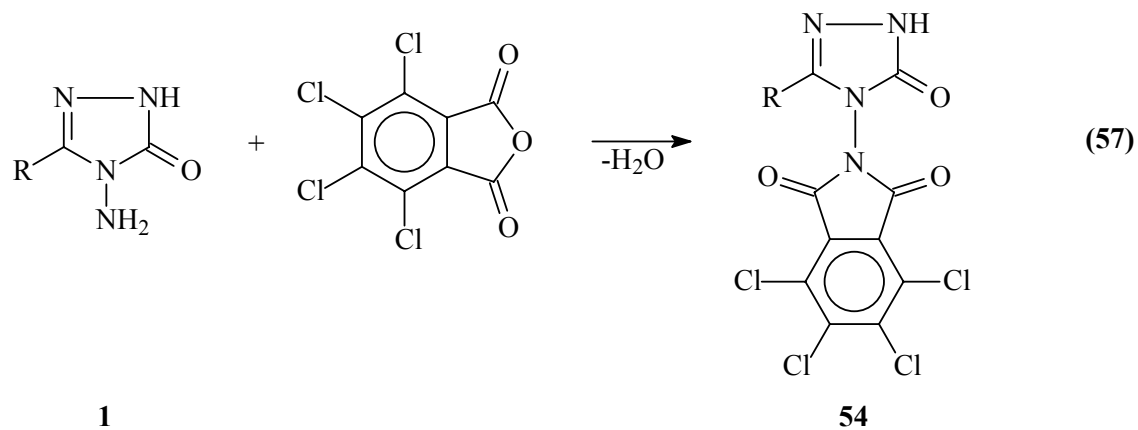
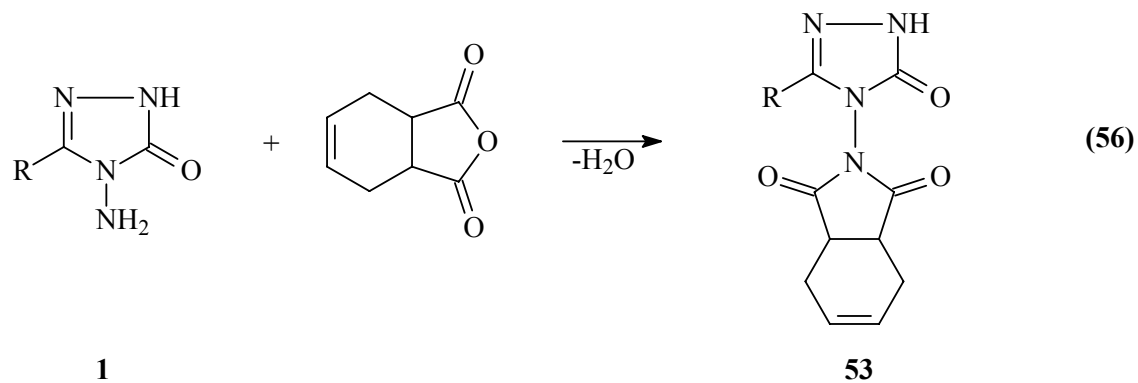
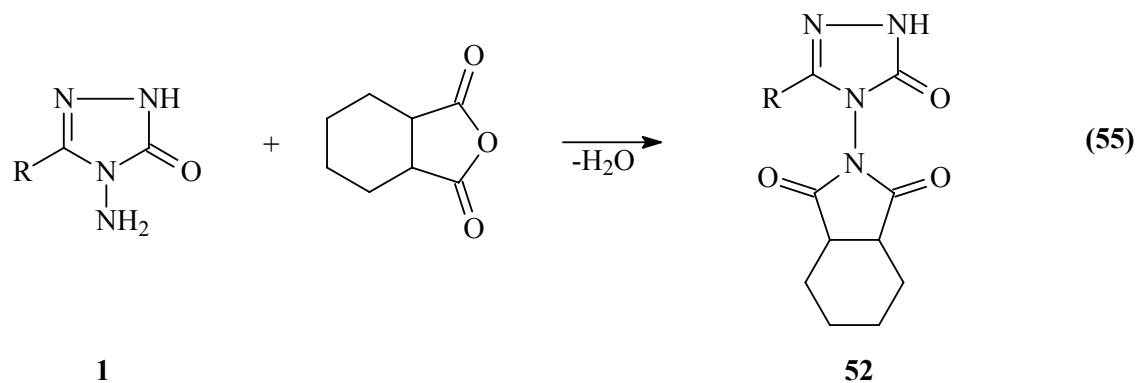
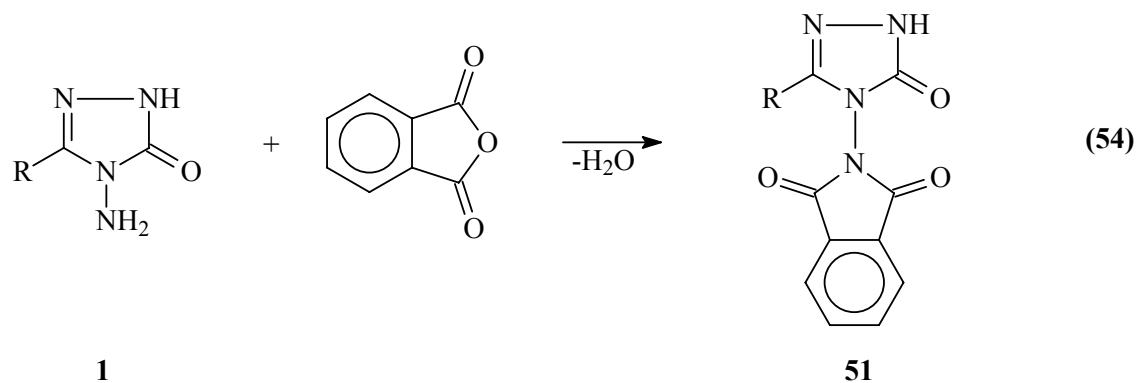
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahydrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46) ve nötral ortamda (nitrobenzen) N,N'-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (47) bileşiklerini, diğerinde ise asetonil aseton ile N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 49-51) [88, 90, 91, 119, 120].

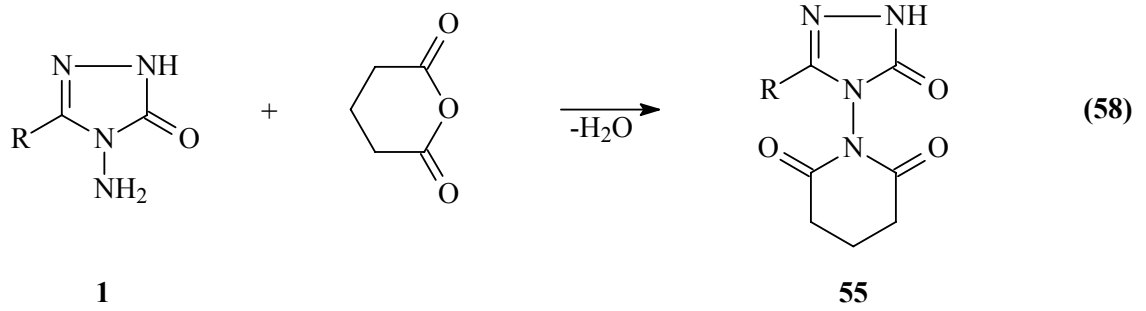




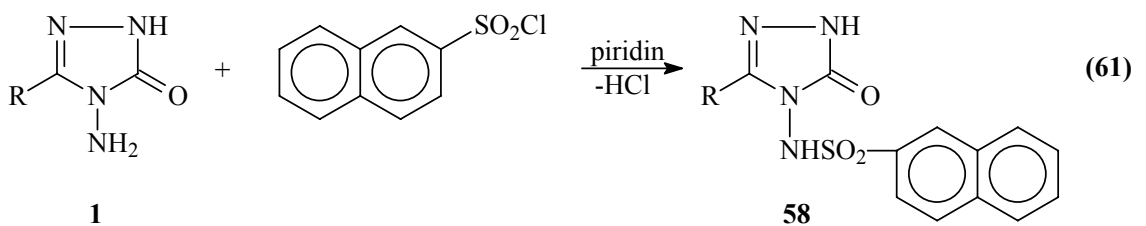
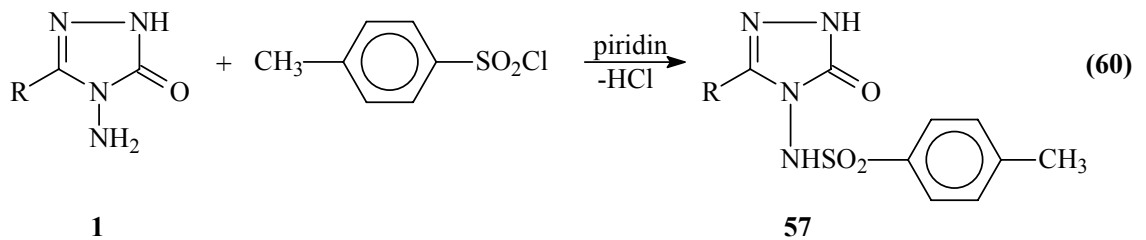
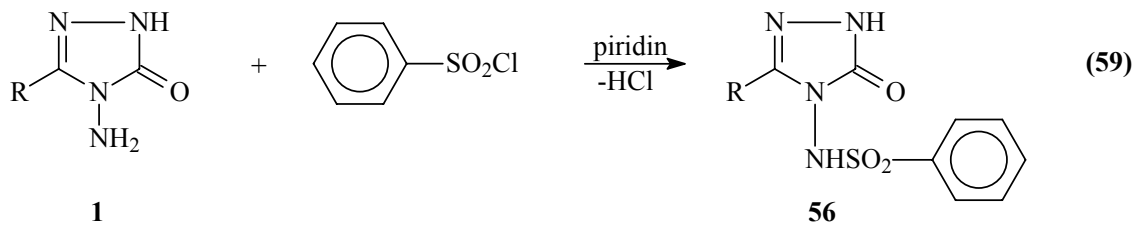
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 1 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, maleik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid, cis-1,2,3,6-tetrahidroftalik anhidrid, tetrakloro-ftalik 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-tetrakloro-ftalimido-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].

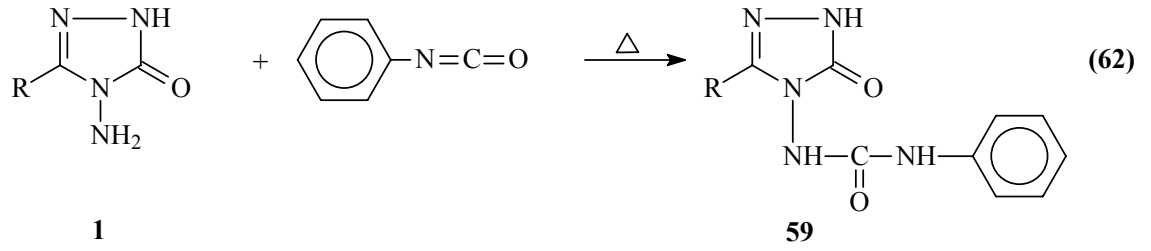




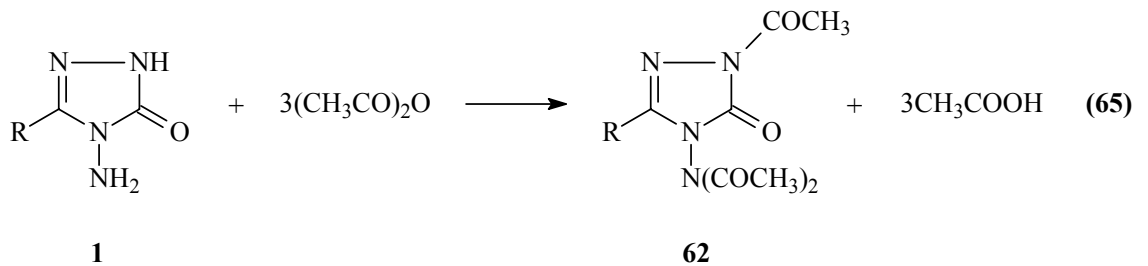
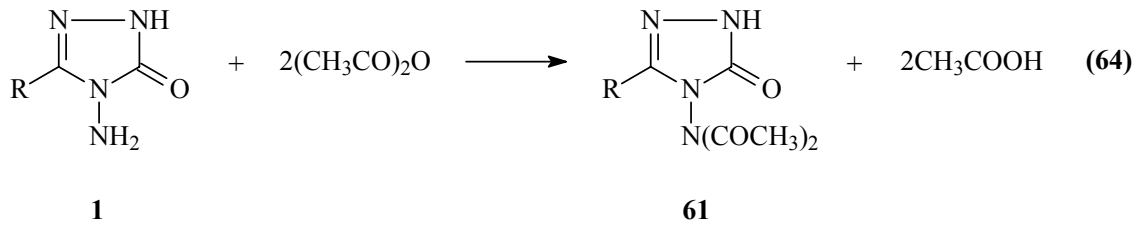
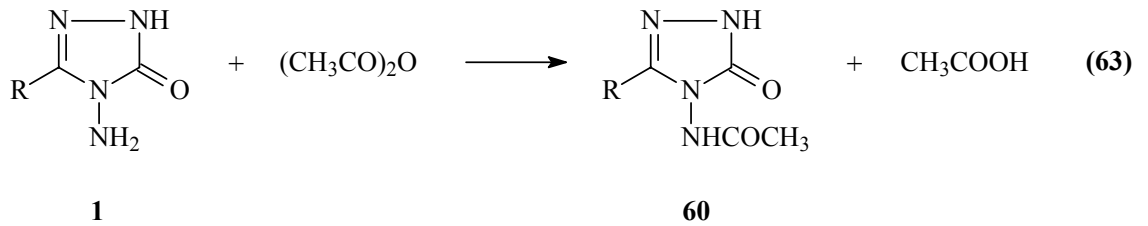


Bazı heterohalkalı amino bileşiklerinin sulfonik asit klorürleri ile sulfonilamino türevlerini verdikleri bilinmektedir [127-129]. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada 1 tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, 4-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş 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].

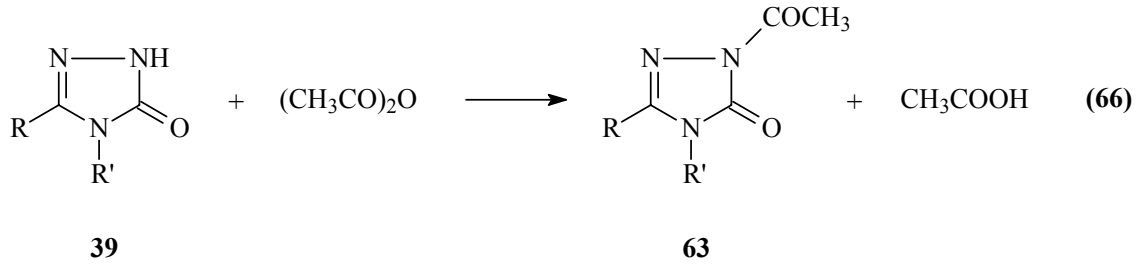




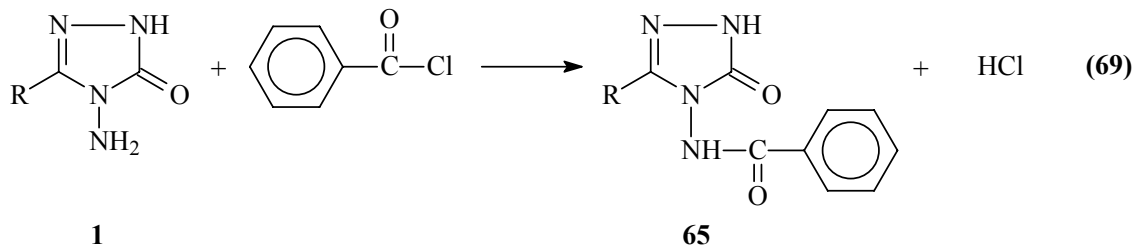
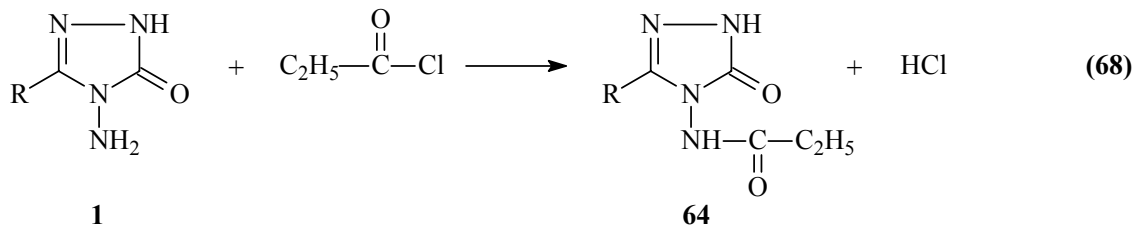
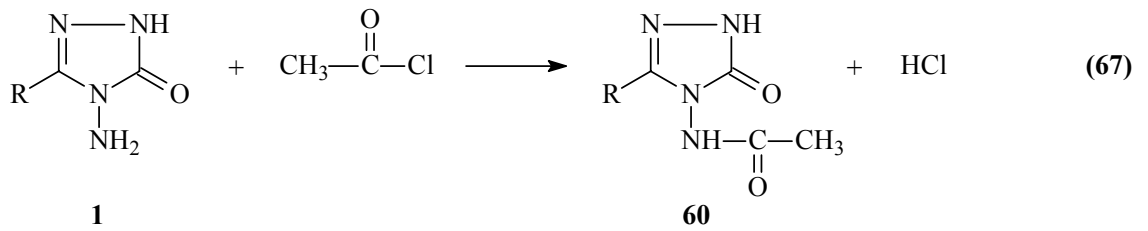
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 60 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 61 tipi diasetil türevleri olan 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].

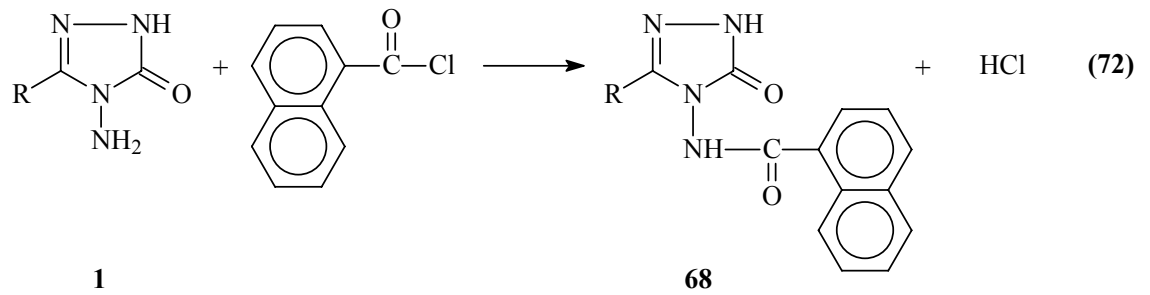
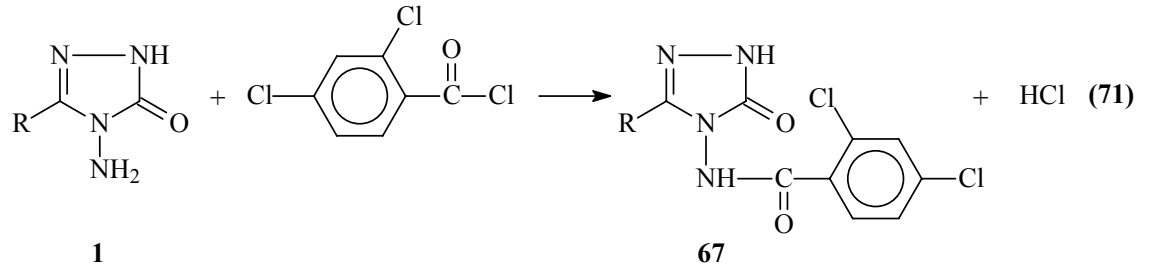
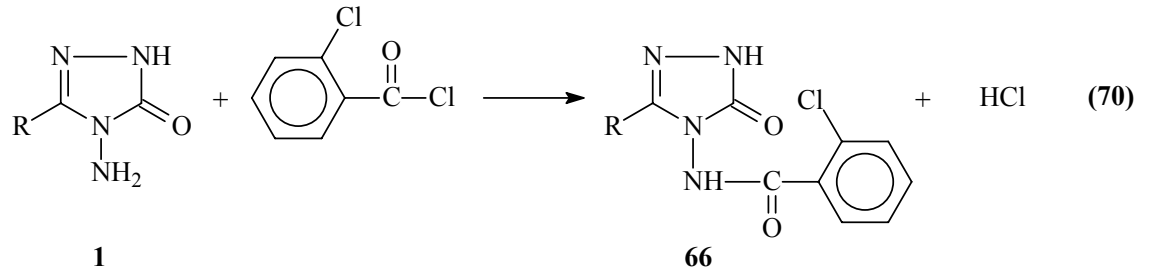


4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 39 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 63 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 66) [47, 116-118,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

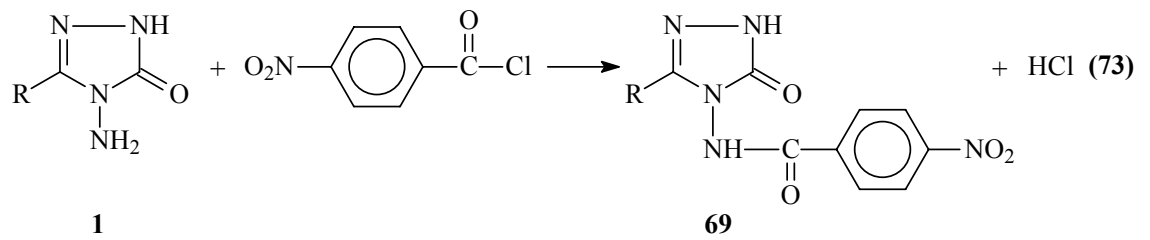


1 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 60 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 64 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 65 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 2-klorobenzoil klorür ile 66 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-klorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 2,4-diklorobenzoil klorür ile 67 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-diklorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 68 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 67-72) [130, 136].

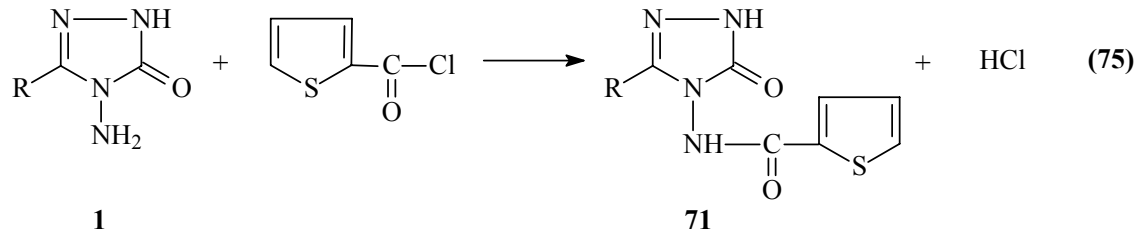
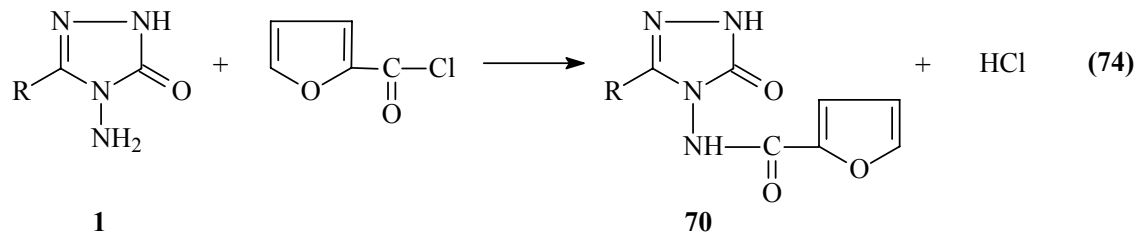




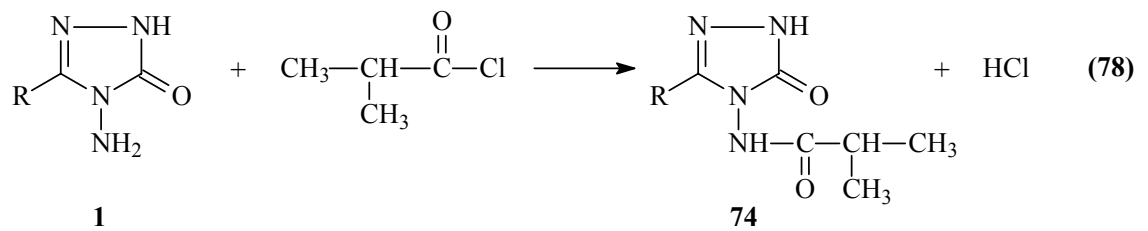
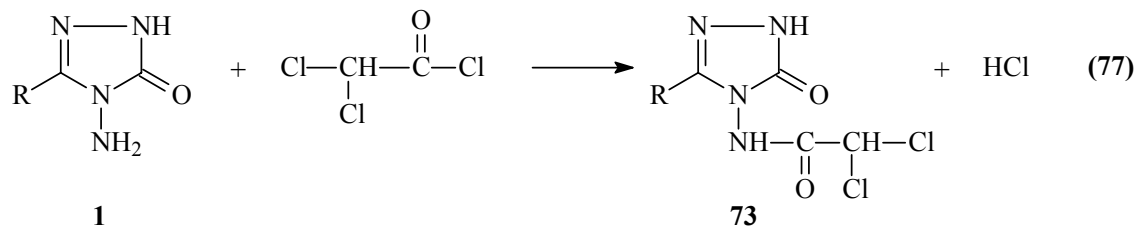
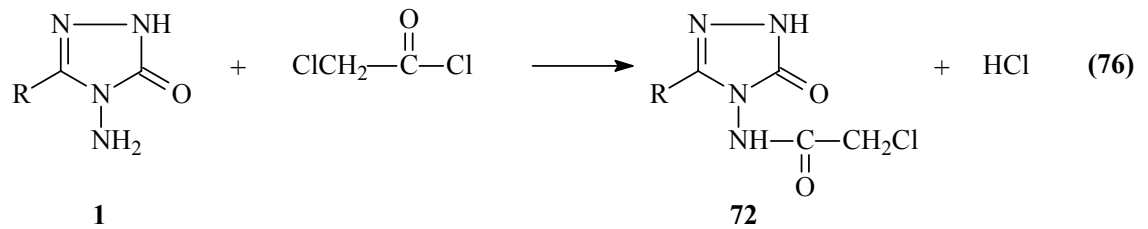
Bir başka çalışmada 1 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 69 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 73) [137, 138].



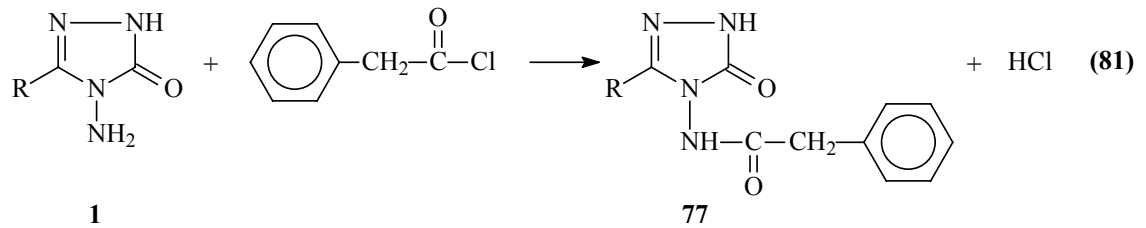
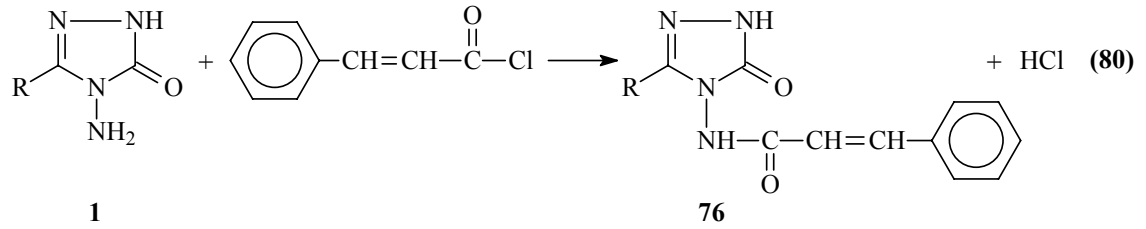
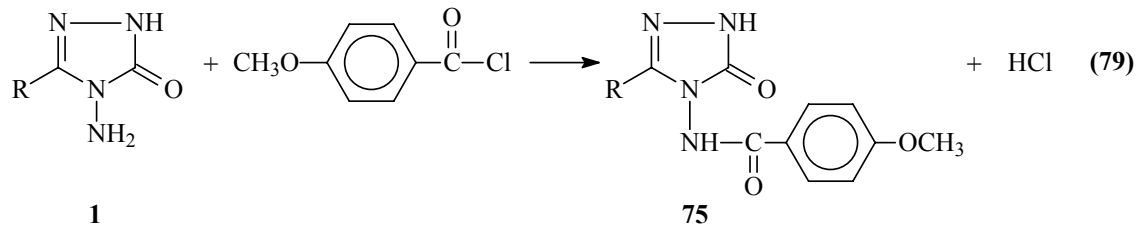
Son yıllarda 1 tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 70 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 71 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği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



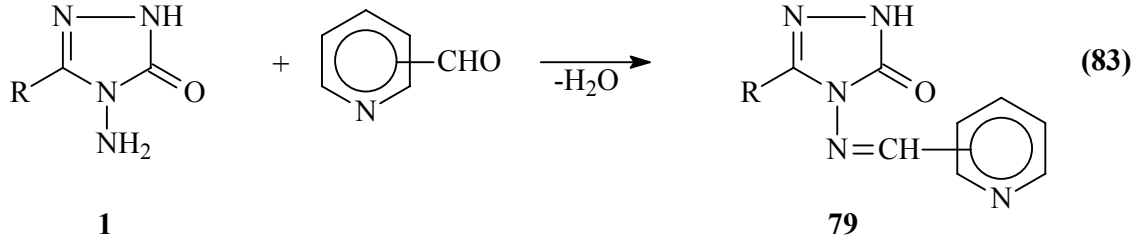
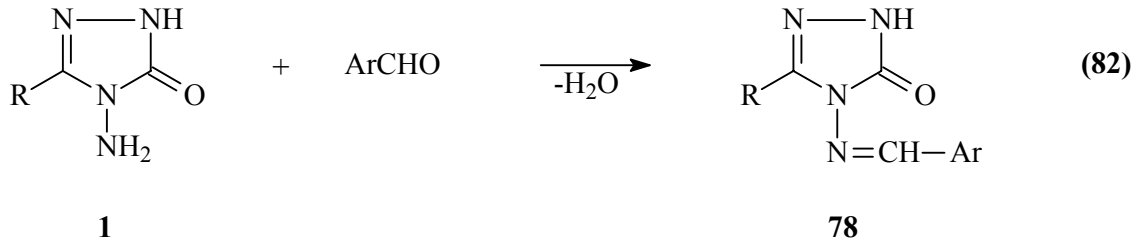
Benzer bir çalışmada ise 1 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (72), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (73) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on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



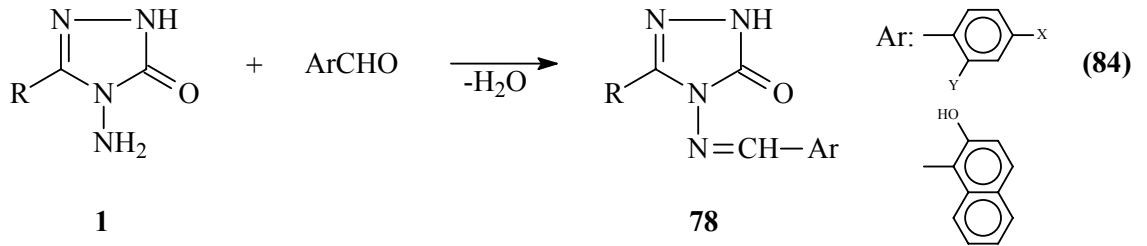
Çok yakın bir zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise 1 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 75 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutylamonyum hidroksit ile bazı susuz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

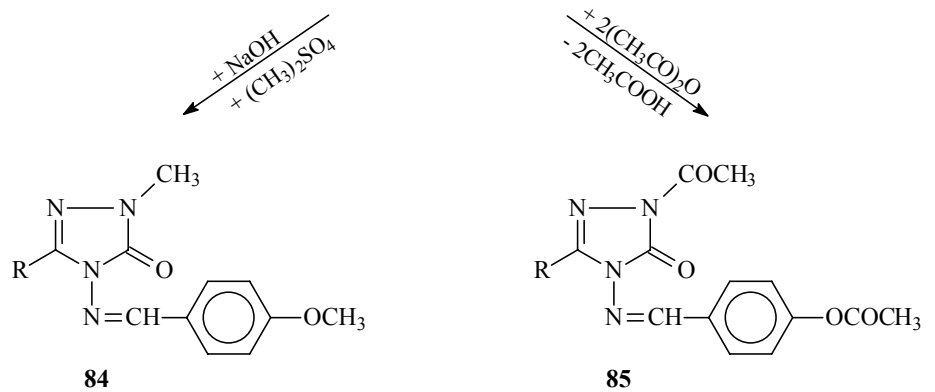
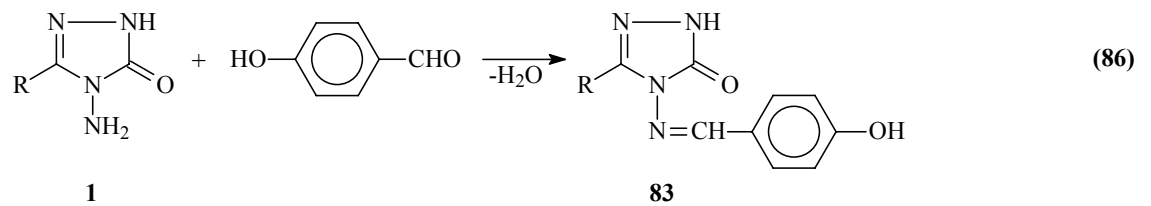
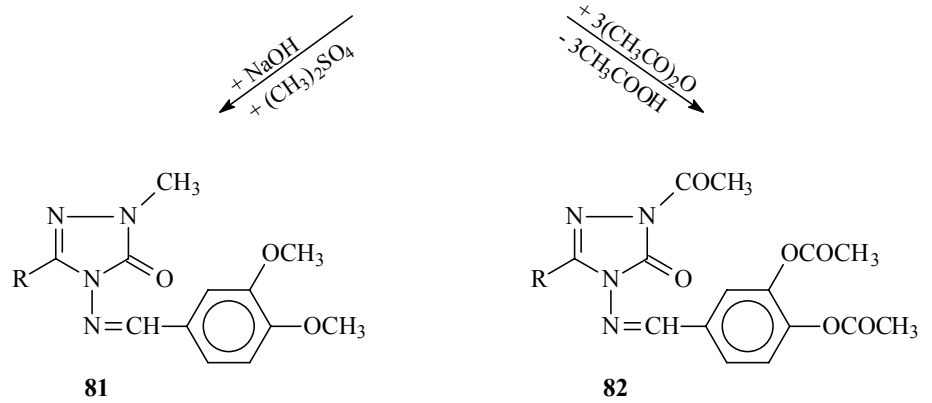
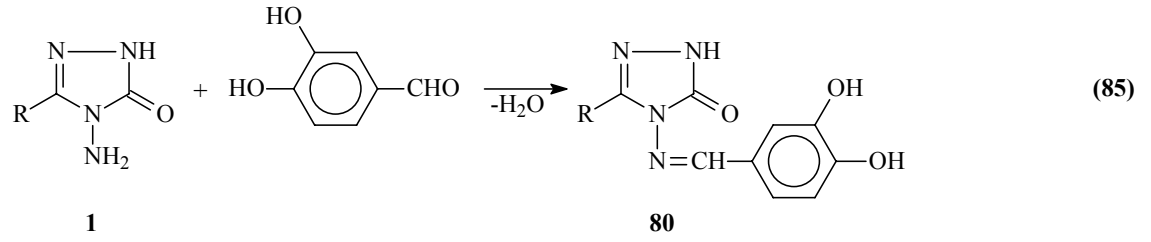


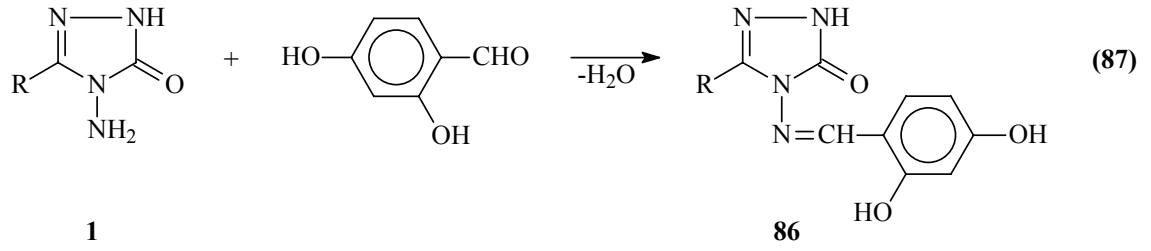
Bir başka çalışmada, 1 tipi bileşiklerin bazı aromatik aldehidler ile reaksiyonundan 78 tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin antitümöral ve anti-HIV aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 84) [28].



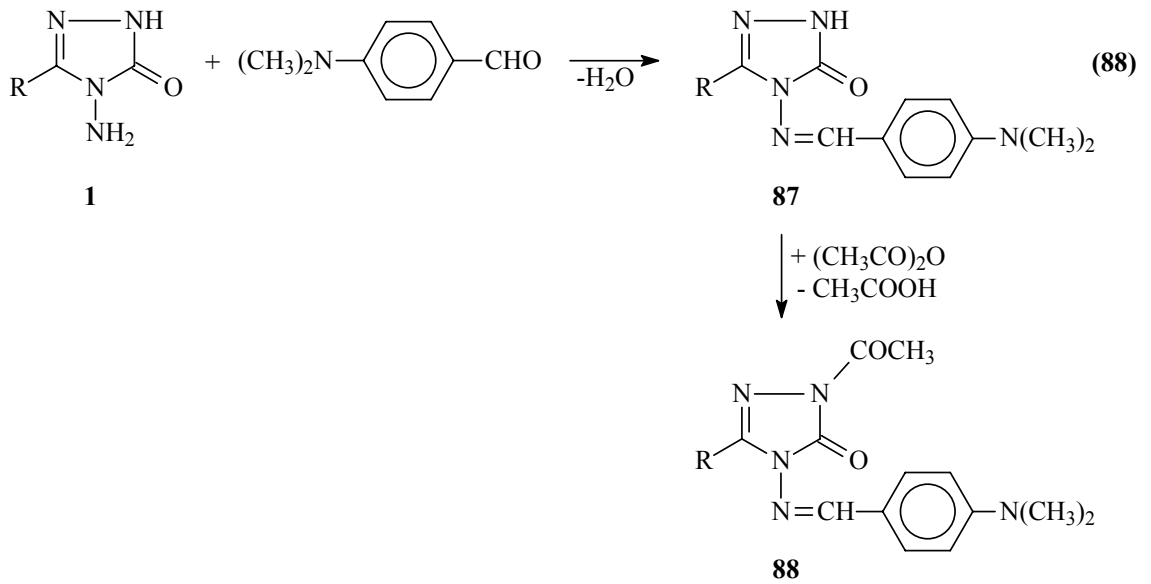
Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda 1 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 1 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden 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].



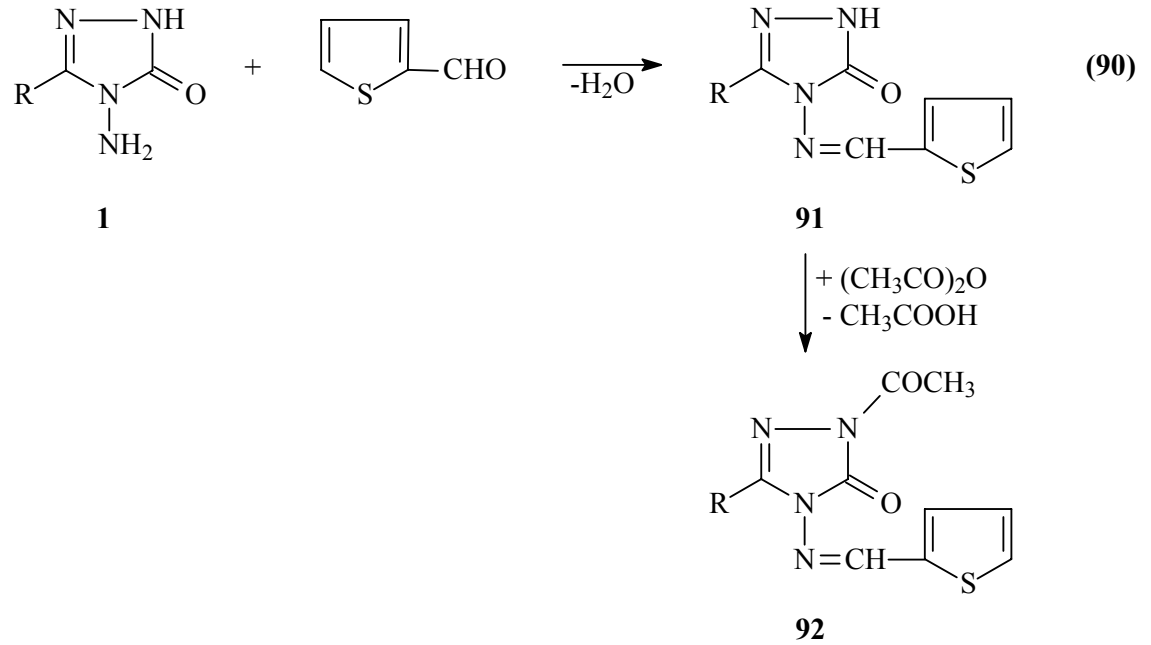
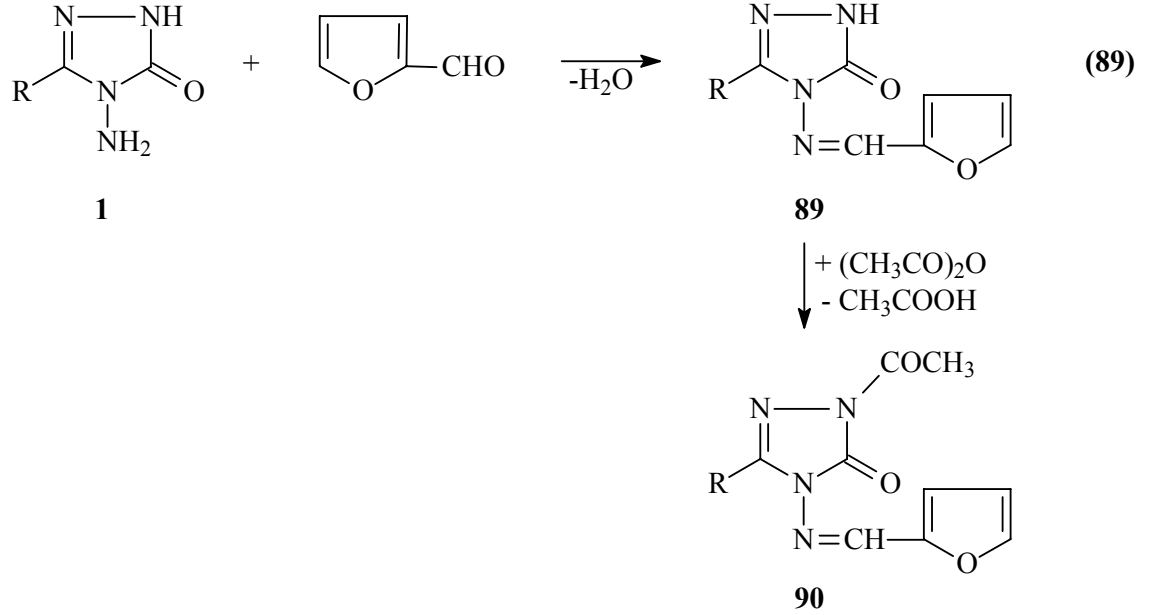


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 1 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 87 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid 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].



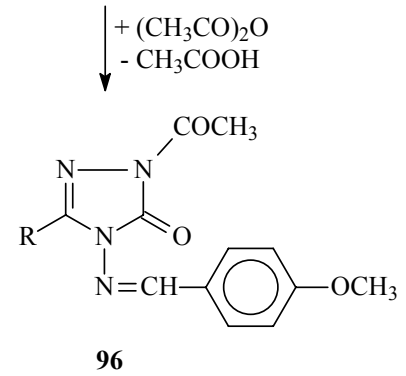
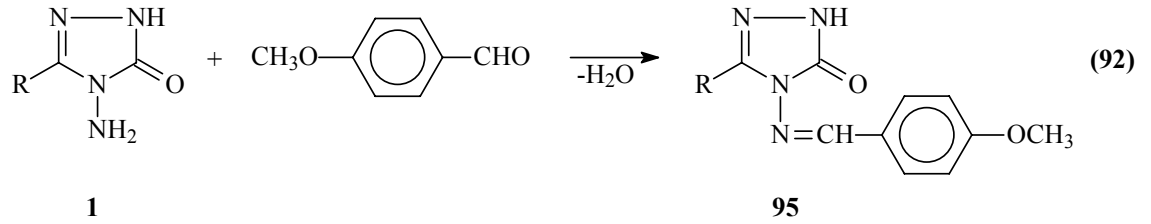
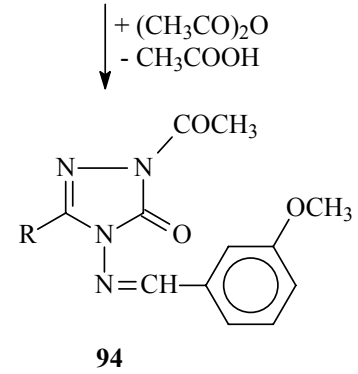
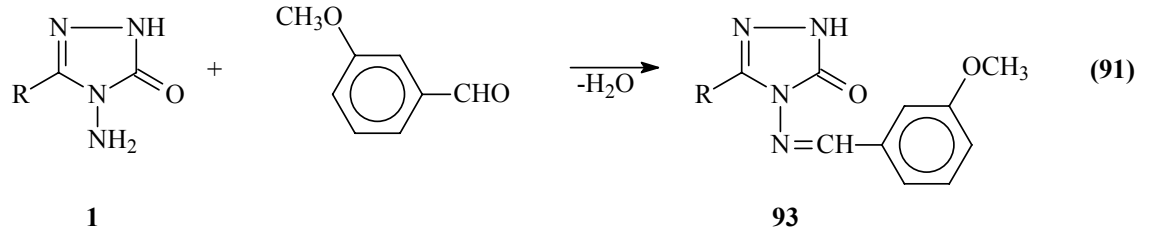
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 1 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehyd) ve tiyofen-2-karboksialdehyd ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (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].

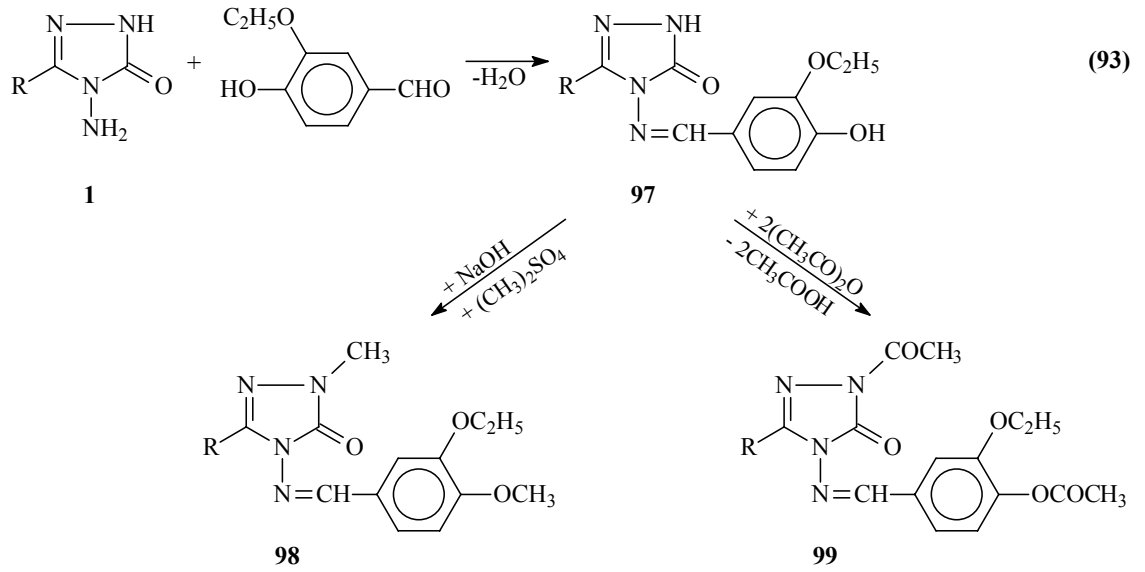


Schiff bazı tipinden 93 ve 95 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 1 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [133, 150, 151], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [134, 150, 151] ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 93 ve 95 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak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

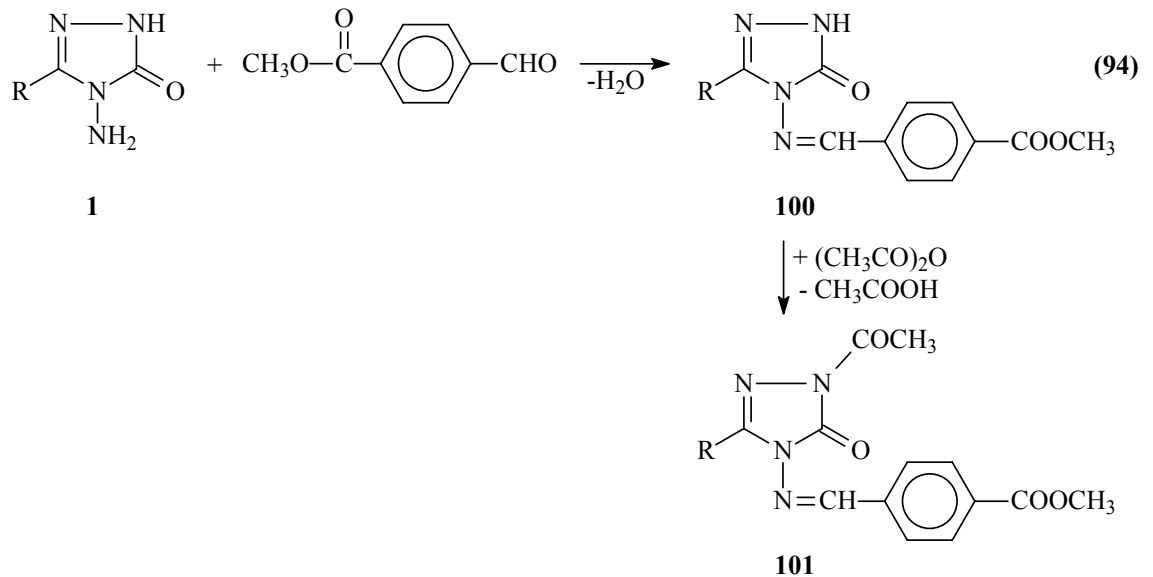
sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (94 ve 96) elde edilmiştir (Denklem 91 ve 92) [133].



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].

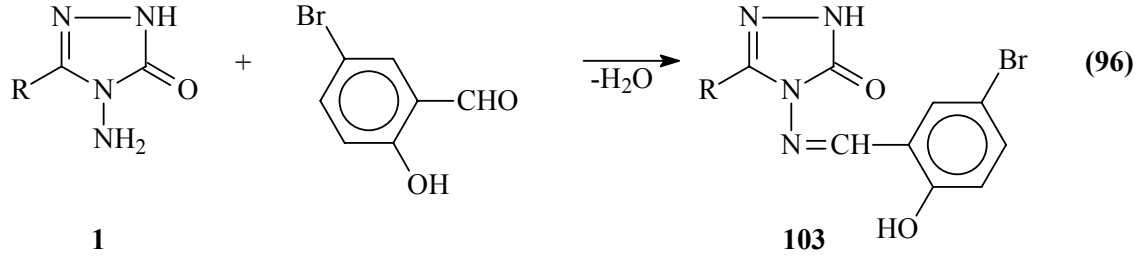
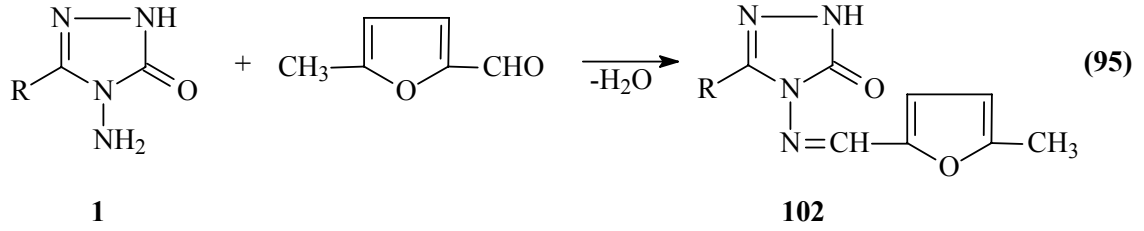


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (1) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 1 bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 100 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri 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].

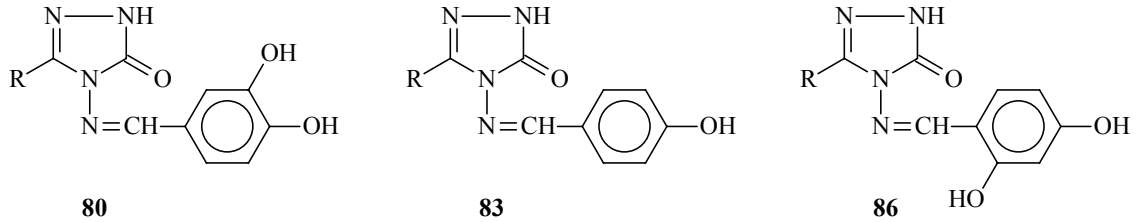


Yine ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 1 bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 102 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-

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].



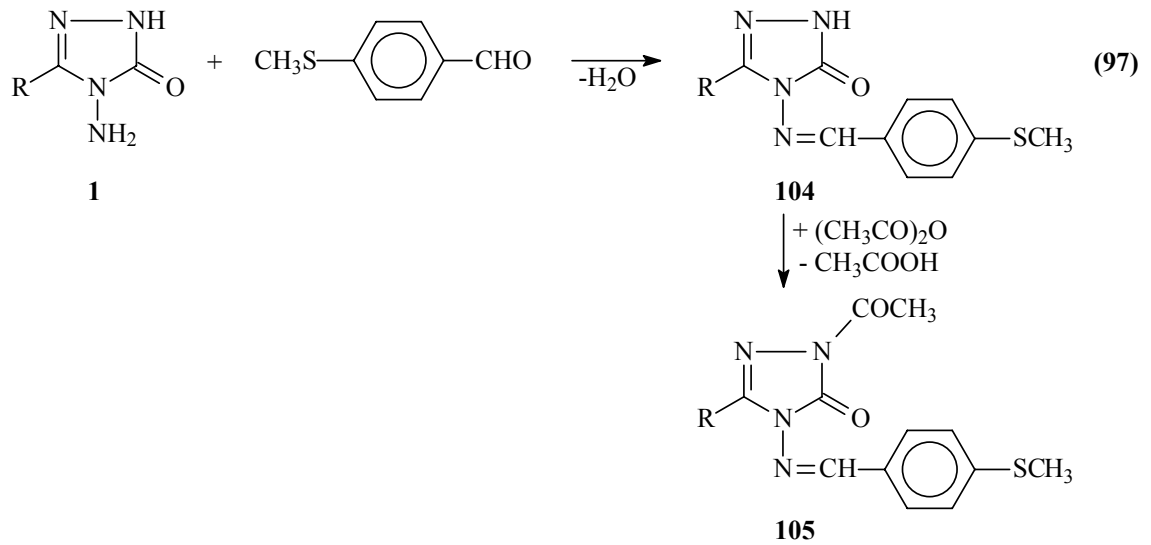
1 Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili üç ayrı teorik çalışma IR spektrumları üzerinde yapılmıştır. 80 [161], 83 [162] ve 86 [163] Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin 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.

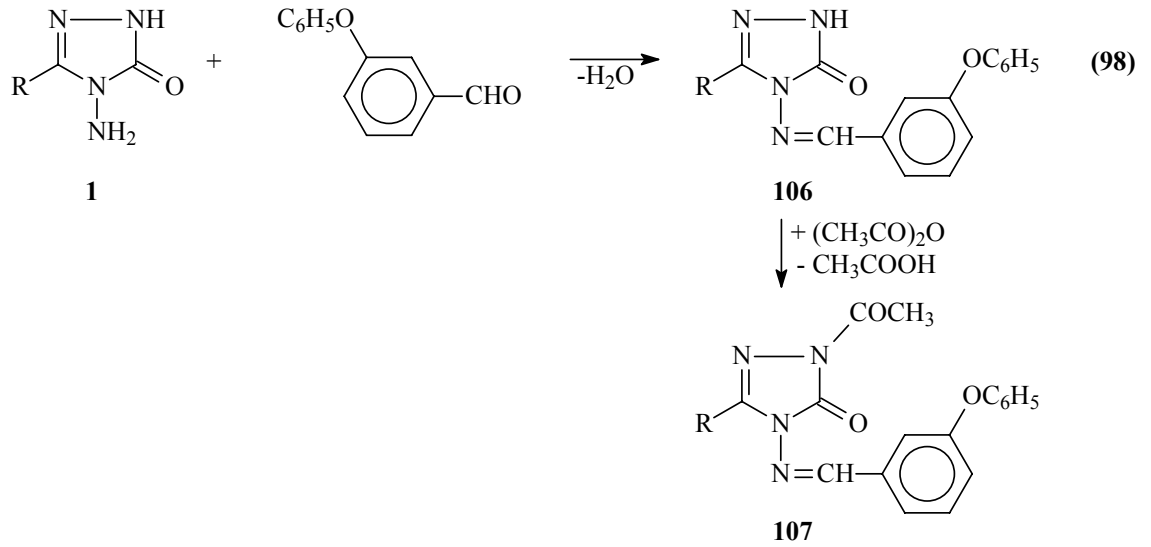


1 Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı yeni türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmiştir. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen 91, 95 ve 103 tipi bileşiklerin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutilamonyum tetrafluoroboratin (TBATFB) dimetilsülfoksitteki çözeltisinde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

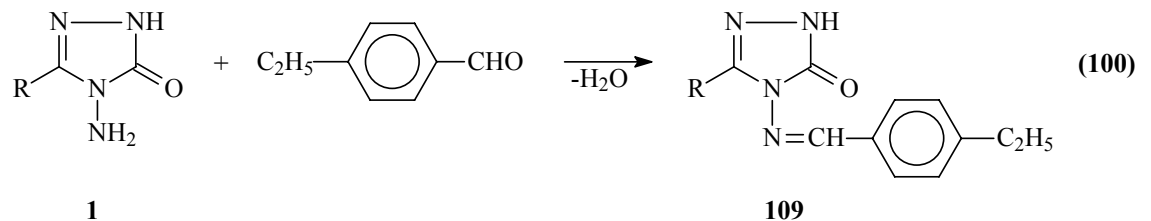
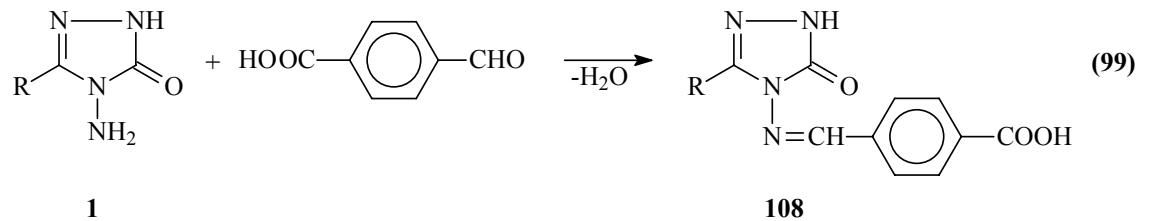
elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları ultramikro camısı-karbon elektrot kullanılarak hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri tekniği ile tüm moleküllerin bu ortamda ve camısı-karbon elektrot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

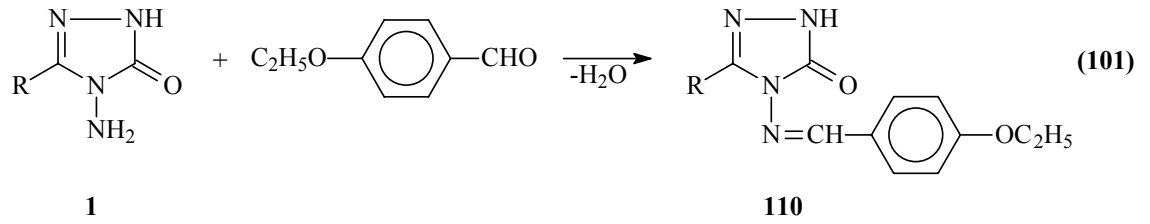
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmada 78 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 1 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (104) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik 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].



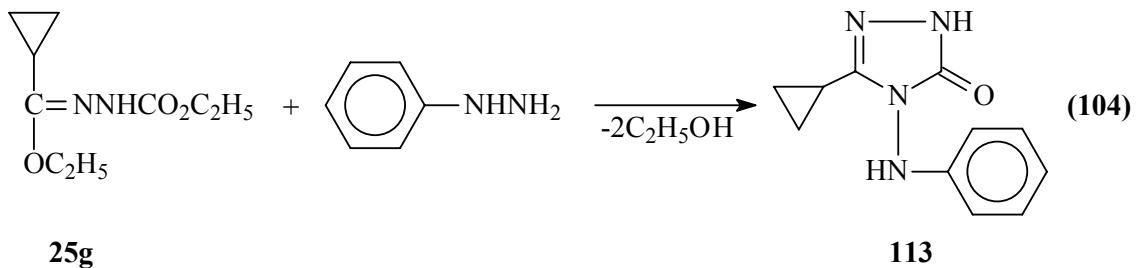
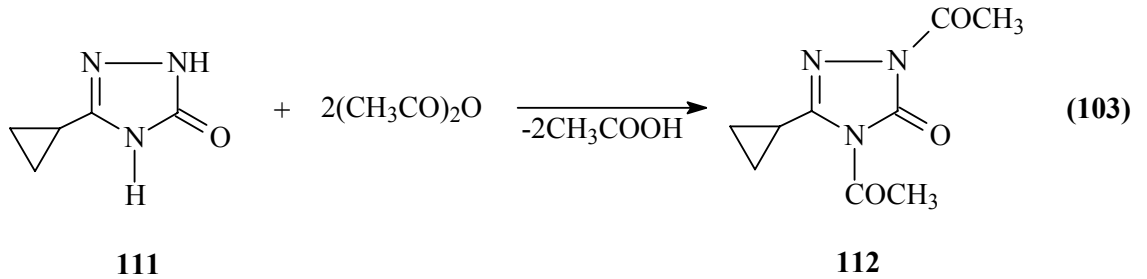
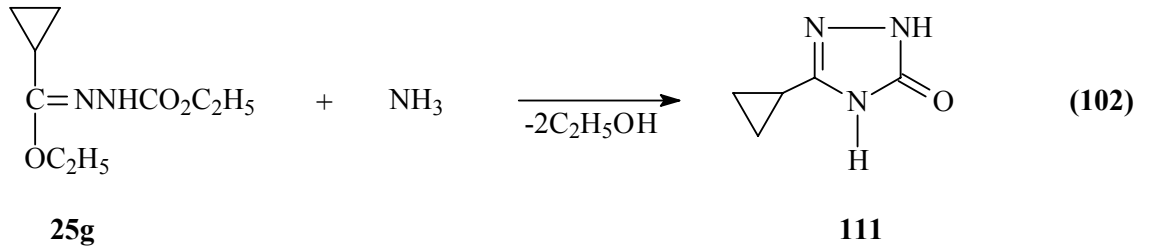


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehyd [175-177], 4-etilbenzaldehyd [178, 179] ve 4-etoksibenzaldehyd [180-182] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108), 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (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.

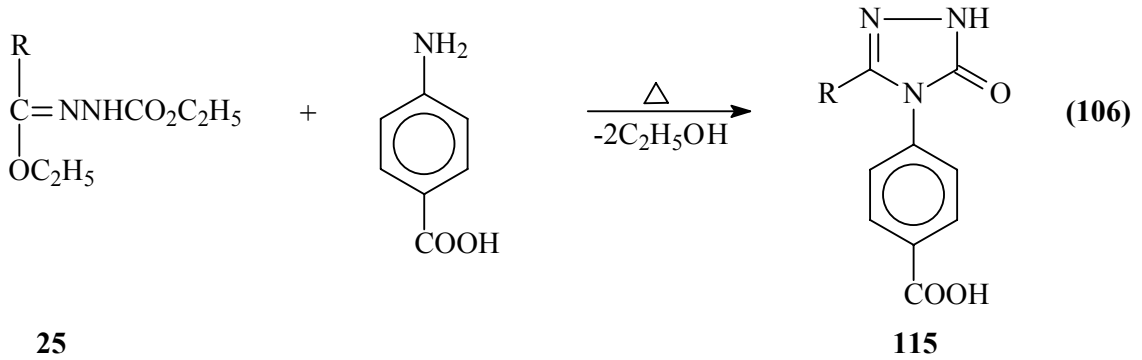
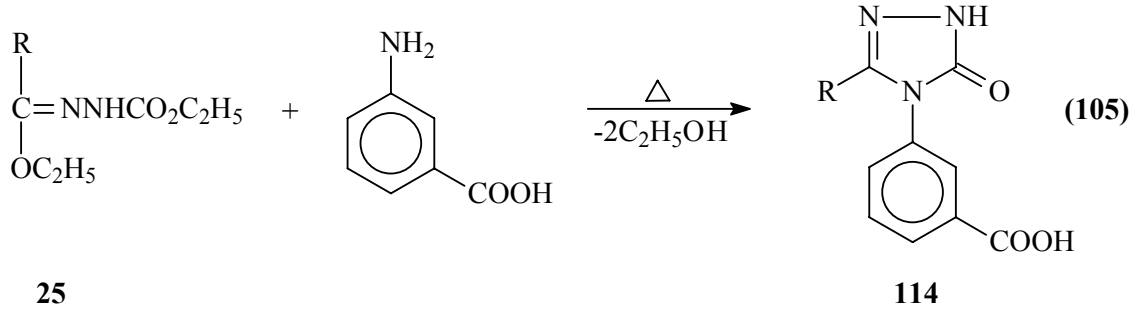




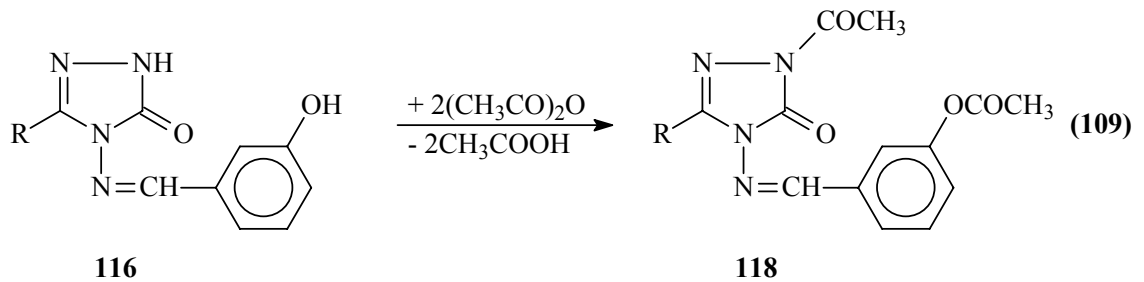
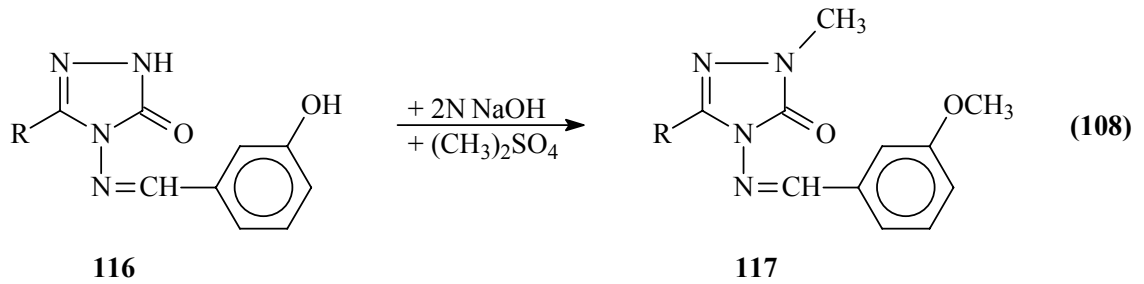
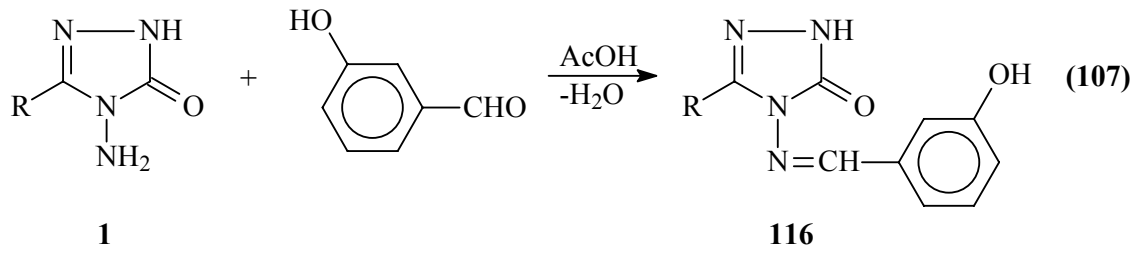
Son birkaç yıl içinde yapılan bir çalışmada 25 tipi etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (25g) bileşiği sentezlenmiş, [92] ve NH₃, asetik anhidrid ve anilinle reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 13 tipi 3-siklopropil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111), 1,4-diasetil-3-siklopropil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on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



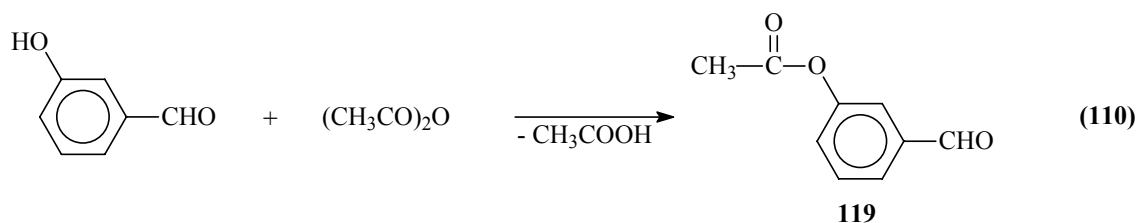
Bu çalışmada, ayrıca, 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar ayrı ayrı 3-aminobenzoik asit ve 4-aminobenzoik asit ile kuru kuruya yağ banyosunda muamele edilmiş, Denklem 105 ve 106 uyarınca sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(3-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (114), 3-alkil(aril)-4-(4-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on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

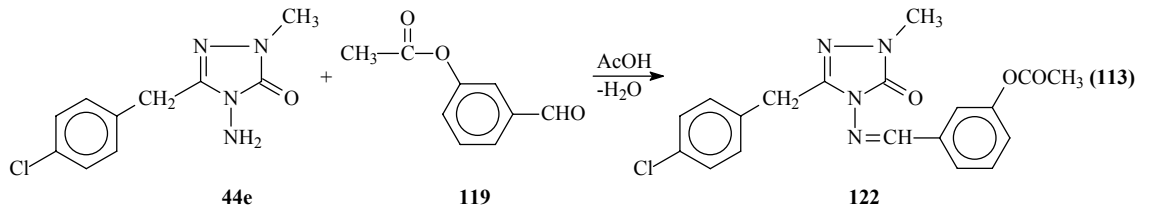
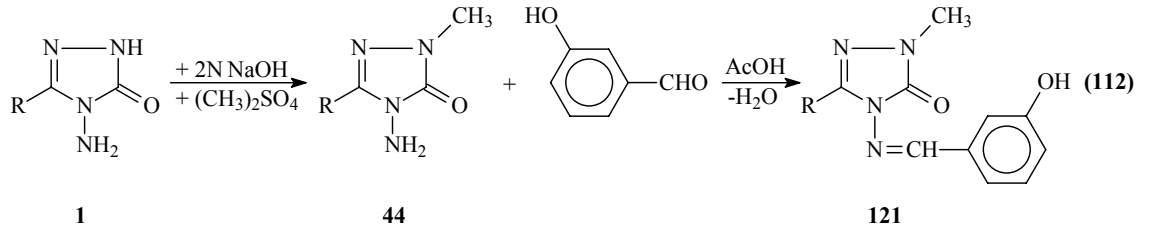
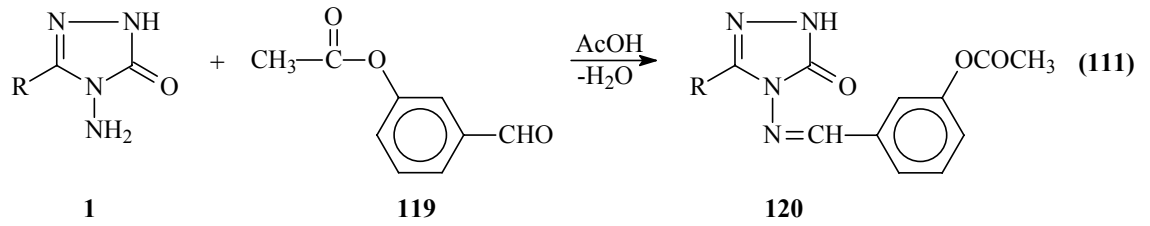


Aynı çalışmanın 1 tipi bileşiklerin bazı reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni bileşikler elde edilmiştir. Bu amaçla, öncelikle, 1 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 116 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş (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].

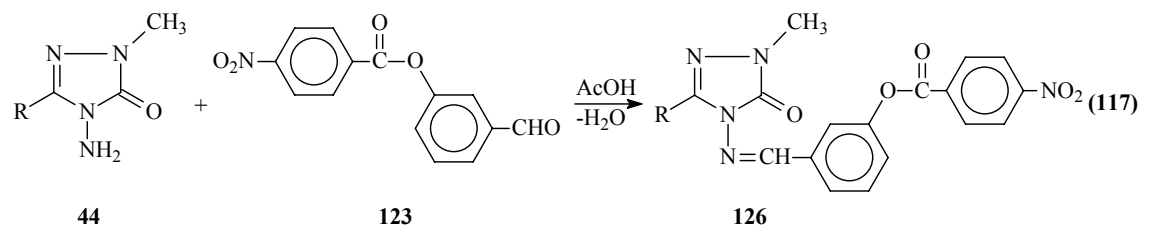
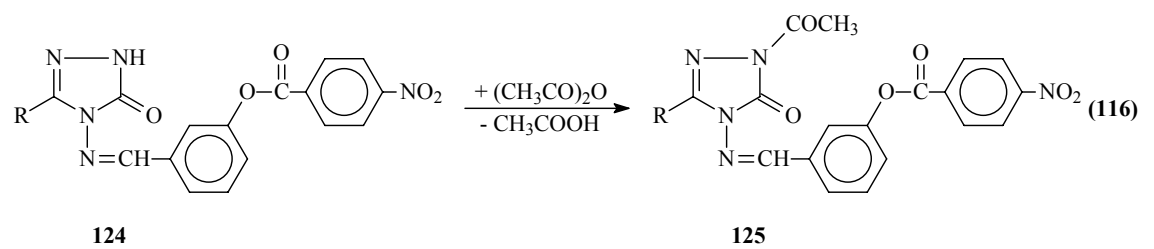
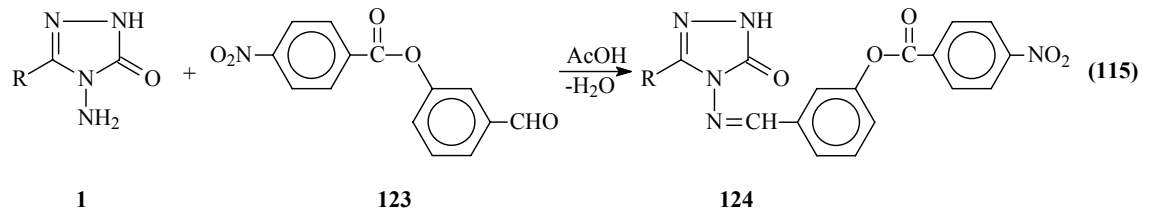
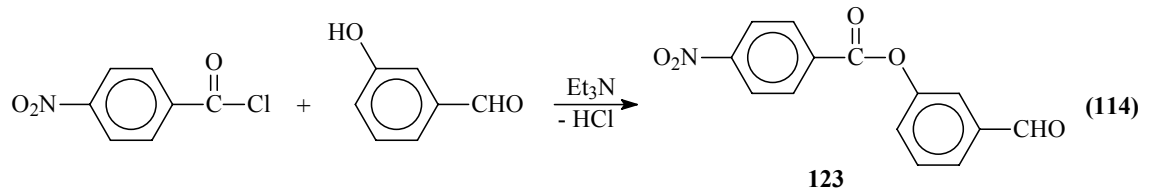


Aynı çalışmanın devamında 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 3-asetoksibenzaldehidin (119) 1 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 120 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 110 ve 111). Ayrıca, 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].

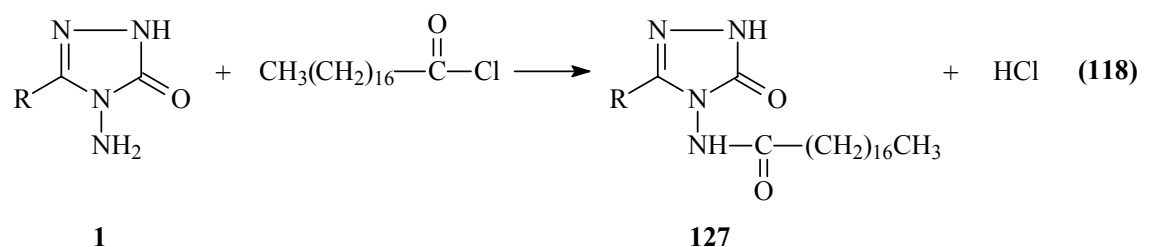




1 Tipi bileşiklerin birçok reaksiyonunun incelendiği bu çalışmanın devamında 1 tipi bileşiklerin, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilklorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 114) 123 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 124 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-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].

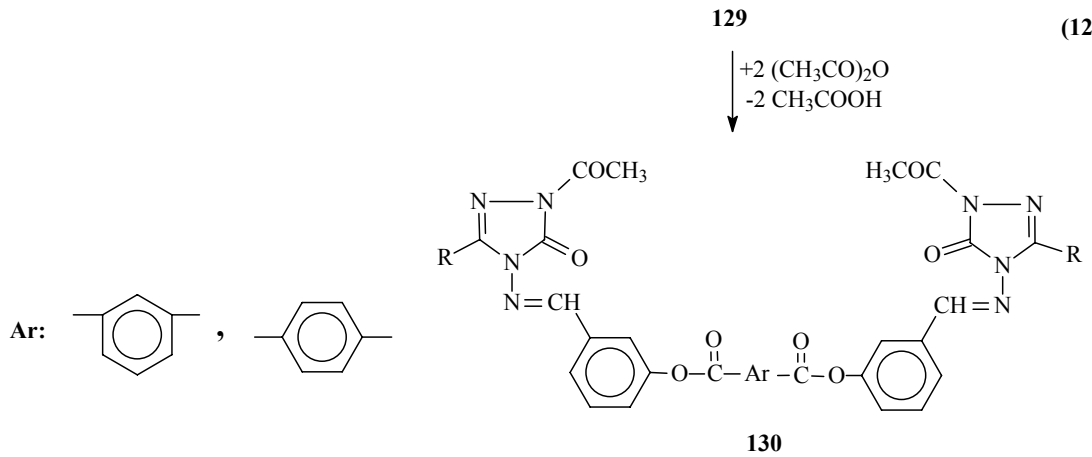
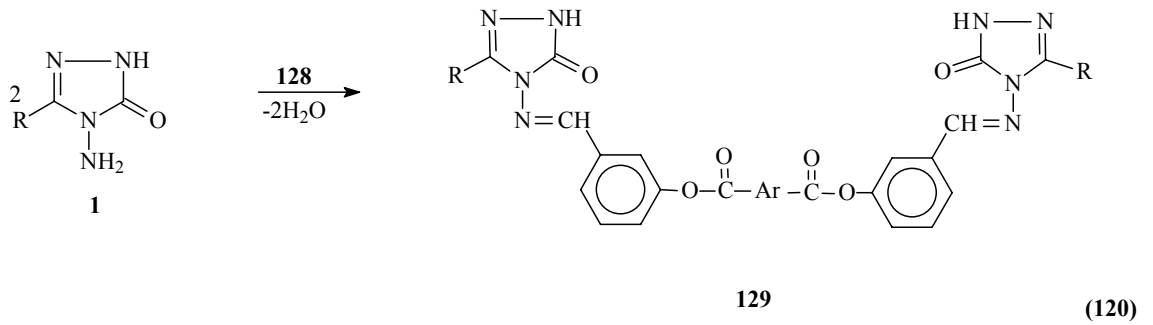
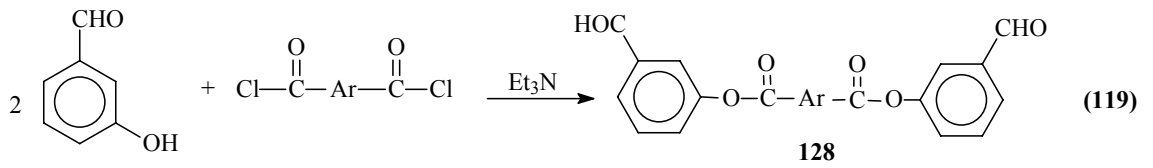


Aynı çalışmada son olarak 1 tipi bileşiklerin n-oktadekanoil klorür (stearoil klorür) ile açillendirme reaksiyonu incelenmiş ve 127 tipi 3-alkil(aril)-4-(n-oktadekanoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 118) [118].



1 Tipi bileşiklerin en son incelenen reaksiyonlarından birinde 3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil diklorür ve izoftaloil diklorür ile reaksiyonundan elde

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].

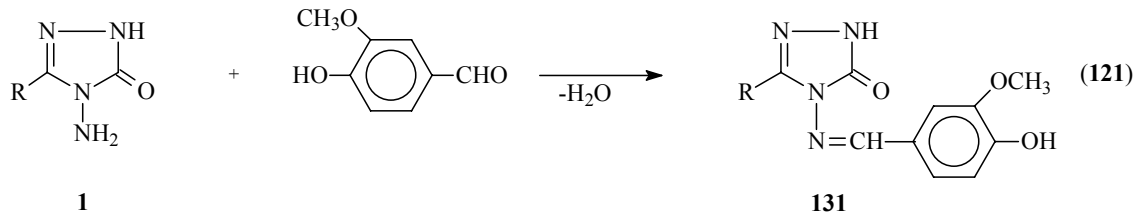


1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

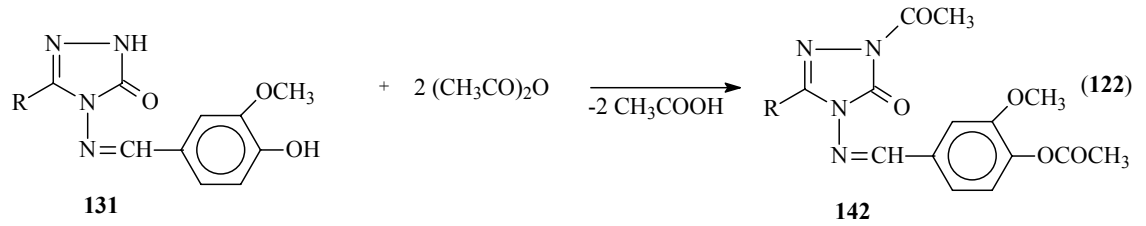
Tez kapsamında sentezi planlanan orijinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 25 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar ile 1 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların sentezi çalışmada ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak 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 imidobutirat hidroklorür (23c), Etil imidofenilasetat hidroklorür (23d), Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (23e), Etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (23f), Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (23g), Etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (23h), Etil imidobenzoat hidroklorür (23i) ve Etil imidosiklopropilformat hidroklorür (23j) 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 butirat etoksikarbonilhidrazon (25c), Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25d), Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25e), Etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25f), Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25g), Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25h), Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (25i) ve Etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (25j) 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-n-Propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1c), 3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1d), 3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1e), 3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1f), 3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1g), 3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1h), 3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1i) ve 3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1j) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orijinal bölümünde ilk olarak 1 tipi 1a-1j bileşiklerinin ayrı ayrı Denklem 121 uyarınca vanillin (3-metoksi-4-hidroksi)benzalhid ile reaksiyonlarından 131 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan sırasıyla 3-metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132), 3-etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133), 3-n-propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134), 3-benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135), 3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136), 3-p-metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137), 3-p-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138), 3-m-klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139), 3-fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140) ve 3-siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141) bileşikleri elde edilmiştir.



Çalışmanın orijinal bölümünde ikinci olarak 131 tipi 132, 133, 135, 136 ve 140 bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden N- ve O-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (142) tipi bileşikler olan sırasıyla 1-asetil-3-metil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143), 1-asetil-3-etil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144), 1-asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145), 1-asetil-3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146) ve 1-asetil-3-fenil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147) elde edilmiştir (Denklem 122).



Çalışma kapsamında sentezlenen 15 yeni bileşiğin yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca, 131 tipi 10 yeni bileşiğin titrasyonları 4 farklı susuz çözücünde (İzopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton) tetrabutylamonyum hidroksitle potansiyometrik olarak yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiş, titrasyon grafikleri çizilmiş ve her bir çözücündeki asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri incelenmiştir.

1.4. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK_a Tayini

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

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

özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [184, 185].

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

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

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

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

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

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

Özellikle çok saf moleküllere ihtiyaç duyulması, bilim adamlarını susuz ortam çalışmalarına yöneltmiştir. Metal katyonları önce koordinasyon bileşikleri halinde çöktürülmüş, susuz çözücülerde kristallendirilerek saflaştırılmış, sonuçta atom pilleri ve roket yapımında kullanılacak saflıkta metaller elde edilmiştir. Böylece, koordinasyon kimyası ve susuz ortam reaksiyonları birlikte gelişmeye ve önem kazanmaya başlamıştır. Uzay çalışmaları nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [184].

1.4.1. Susuz Çözücülerin Yararları

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

a) Su çok iyi bir çözücü olmasına karşın, üniversal bir çözücü değildir. Çünkü organik asit ve bazların büyük bir çoğunluğunu çözemez. Bu nedenle de bu tip maddelerin titrasyonları su ortamında yapılamaz. Dolayısıyla da bu maddeler hakkında yeterli bilgiler (asit, baz, çökme, kompleksleşme, redoks vs.) elde edilemez. Oysa bu maddeler susuz çözücülerde çözünebilir ve istenilen bilgiler elde edilebilir.

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

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

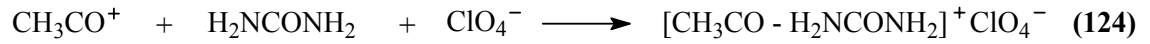
d) Su ortamında titrasyonları mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve kuaterner amonyum halojenürler susuz ortamda titre edilebilirler.

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

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

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

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



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

Sonuç olarak, susuz ortam reaksiyonları doğruluk derecesi yüksek, hızlı, basit ve uygulama alanı geniş reaksiyonlardır [184].

1.4.2. Organik Çözücüler

Organik çözücüler, hidrojen bağı akseptörü veya donörü olmalarına, ortaklanmamış elektron çifti akseptörü veya donörü olmalarına, dipol momentlerine ve dielektrik sabitlerine göre çeşitli gruplara ayrılabilir. Şöyle ki; elektron çifti donörü veya akseptörü olan çözücüler, hidrojen bağı donörü veya akseptörü olan çözücülerden farklı yapı ve

özelliklerde çözücüler değildirler. Elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, piridin, dioksan gibi çözücüler aynı zamanda hidrojen bağı akseptörüdürler. Elektron çifti akseptörü olan asetik asit, alkol gibi çözücüler de hidrojen bağı donörü çözücülerdir. Hatta elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, dioksan, hekzametilformamid gibi çözücüler, aynı zamanda elektron çifti akseptörleridir. Ancak, donörlük özellikleri daha fazladır. Bunun tersi de doğrudur. Bu nedenle bir çözücünün adı değişik özelliklere göre verilmiş çözücü çizelgelerinde görülebilir.

Hidrojen bağı akseptörü ve donörü olan çözücülere amfiprotik çözücüler denir. Bu çözücüler; nötral çözücüler, protojenik çözücüler ve protofilik çözücüler olmak üzere üçe ayrılır. Daha çok hidrojen bağı akseptörü olan çözücülere, dipolar aprotik çözücüler denir. Dipolar aprotik çözücüler de protofilik çözücüler ve profobik çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır. Hidrojen donörü veya akseptörü olmayan çözücülere ise inert çözücüler denir [184].

1.4.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi

Susuz çözücülerin sayısı çok fazla olduğundan uygun bir çözücünün seçimi çoğu kez çok zordur. Bilinen genel bir kurala göre, bir asit titre edilecekse bazik, bir baz titre edilecekse asidik bir çözücü seçilir. Ancak, bu sadece bir ilk adımdır. Bu nedenle bir maddenin titrasyonu için uygun çözücü ancak denenerek bulunur. Çünkü bir asidin titrasyonu için seçilecek çözücünün bazikliği gereğinden az veya çok olmamalıdır [184]. İdeal bir çözücüde aranan başlıca özellikler şunlardır:

- Çözücü titrasyonu yapılacak maddeyi, titrantı ve titrasyon sırasında oluşacak maddeleri çözmeli,
- Çözücü ucuz olmalı ve kolay bulunmalı,
- Çözücü oda sıcaklığının altında ve üstünde geniş bir sıcaklık aralığında sıvı halde bulunmalı,
- Titrasyon esnasında ortamda jelimsi veya kristal maddeler oluşmamalı,
- Çözücünün dissosiyasyon sabiti (pK_S) küçük, başka bir deyişle çalışma aralığı, potansiyeli (mV olarak) geniş olmalı,

- Asitlerin titrasyonu için seçilecek çözücü yeterince bazik, bazların titrasyonu için seçilecek çözücü de yeterince asidik olmalı,
- Çözücünün dipol momenti büyük, viskozitesi küçük olmalı,
- Çözünen madde çözücüde bozunmamalı veya çözücüyle kalıcı bir reaksiyona girmemeli,
- Çözücünün dengeleme etkisi olmamalı, çözücü dipolar aprotik olmalı,
- Çözücüde asit titre edilecekse asidik, baz titre edilecekse bazik safsızlıklar olmamalıdır [184].

1.4.4. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [184]. Potansiyometrik analiz yöntemleri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümlerine dayanan yöntemlerdir. 20. yüzyılın başından beri potansiyometrik teknikler, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılır. Titrimetrik analizler yüksek hassasiyetle yapılabilmesi, kolay ve kullanışlı olması nedeniyle hala geniş ölçüde kullanılmaktadır [186]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

1.4.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar

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

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

E_s , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir. E_r , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir. E_i ise indikatör elektrodun potansiyelidir [187].

1.4.4.2 Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltiliye prensip olarak ayıraç başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayıraç özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayıracın sarf edilen mL sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [187].

1.4.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK_a Tayini

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

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

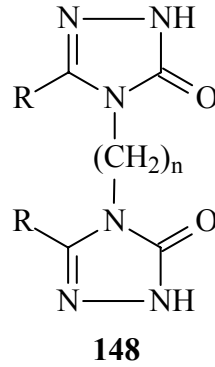
eşitliğinden yarı nötralizasyonda, $[A^-] = [HA]$ olduğundan $pH = pK_a$ elde edilir [188, 189].

1.4.6. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve pK_a değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [190, 191].

1994 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [192].

Bir diğer çalışmada ise α,ω -bis(3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il) aklanların (148) metanolde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon değerleri tayin edilmiştir [193].



Özellikle 2002 yılından sonra yapılan birçok çalışmada yeni sentezlenen 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin farklı susuz çözücülerde hazırlanan çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve molekül yapısının etkisi (4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki C-3'e bağlı substituentlerin asitliğe etkisi) incelenmiştir [44, 45, 47, 116, 117, 131-134, 139-141, 152, 167-180, 194-200].

1.5. 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 [201, 202].

1.5.1. 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 kirlenmeler etkili olmaktadır. Serbest radikaller antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynarlar. Canlıların, serbest radikallerin oksidasyonundan korunmasında çeşitli antioksidan sistemler görev alır [203].

1.5.2. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrielerde indirgenmiş karbon birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir (O_2^-). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti (H_2O_2) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil radikalini (OH^\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 [204].

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

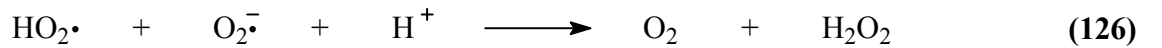
1.5.2.1. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

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 [205].

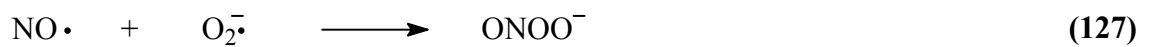
1.5.2.2 Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

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.



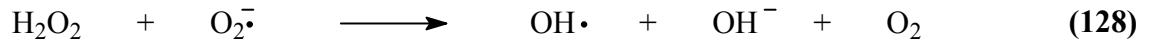
Peroksi nitritler proteinlere direkt olarak etki ederek daha zararlı azot dioksit radikali ($\text{NO}_2\cdot$), hidroksil radikali ve nitronyum (NO_2^+) iyonu gibi daha zararlı oksijen türevleri meydana getirirken proteinlerin yapısı bozulabilir [206].

1.5.2.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

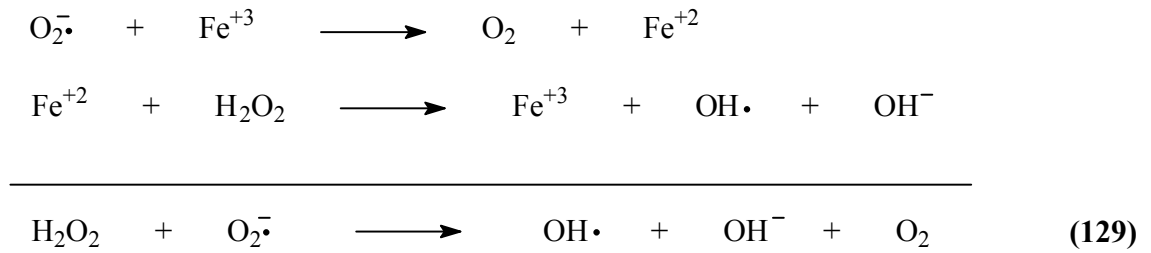
Moleküler oksijenin iki elektron ve süperoksit radikalının bir elektron indirgemesi ile peroksit meydana gelir. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir.

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.



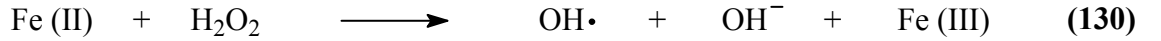
Katalizörlü ya da katalizörsüz olarak meydana gelebilen bu reaksiyon, “Haber-Weiss” reaksiyonu olarak adlandırılır. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş olmasına rağmen demir katalizörlüğünde reaksiyon oldukça hızlı ilerler. Bu reaksiyonda önce ferrik demir süperoksit anyonu tarafından ferroz demire indirgenir. Oluşan bu ferroz demir “Fenton” reaksiyonu ile H_2O_2 'in dismutasyonuna neden olarak hidroksil radikali oluşturur [207]. Reaksiyon mekanizması şöyledir:



1.5.2.4. Hidroksil (OH•) ve Perhidroksil (HO₂•) Radikali

Süperoksit radikalının 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 [208].

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 radikalının oluşumu oksidatif strese bağlı olarak artar [208].

1.5.3. 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 [207].

1.5.3.1. 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 [207].

1.5.3.2. 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 [207].

1.5.3.3. 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 n6trofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, dolayısıyla da hücrede fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bu yüzden DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilir, önemli bir 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 [203, 209].

1.5.3.4. 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 [207].

1.5.4. 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 [210, 211].

Tablo 1.3. Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler [207]

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 Hemoglobin Miyoglobin	Plazma proteinleri:	Seruloplazmin Ferritin Albümin Transferin Laktoferrin

1.5.5. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının altı başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [212-219].

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 absorbanı alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbanıa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [212].

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 absorbanı alınmaktadır [213, 214].

3. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini: Bu metotta süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre in vitro belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözündürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm’de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbanı alınmaktadır [214, 215].

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 absorbanı alınmaktadır [216].

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 absorbanı alınmaktadır [214, 217, 218].

6. İndirgeme Gücü: Oyaizu metoduna [219] 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 absorbanı 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 ve ¹³C-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.

Çalışma kapsamında sentezlenen ve N-H ve/veya O-H içeren asidik bileşiklerin dört farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları çalışmanın yapıldığı Araştırma Laboratuvarında Jenco model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 19 uyarınca Pinner metoduna göre [96] 23 tipi 10 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 [220] de e.n. 98-100 °C (boz)

Etil imidopropionat hidroklorür (23b): e.n. 92 °C (boz) Kaynak [221] da e.n. 92 °C (boz)

Etil imidobutirat hidroklorür (23c): e.n. 50 °C (boz) Kaynak [88] da e.n. 51 °C (boz)

Etil imidofenilasetat hidroklorür (23d): e.n. 84 °C (boz) Kaynak [222] da e.n. 85 °C (boz)

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

Etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (23f): e.n. 113 °C (boz) Kaynak [91] de e.n. 112 °C (boz)

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

Etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (23h): e.n. 112 °C (boz) Kaynak [90] de e.n. 112 °C (boz)

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

Etil imidosiklopropilformat hidroklorür (23j): e.n. 100 °C (boz) Kaynak [92] de e.n. 100 °C (boz)

Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin [86-88, 90-92] uygulanması sonucu 23 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü 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 butirat etoksikarbonilhidrazon (25c): e.n. 46 °C Kaynak [87] da e.n. 46-47 °C

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

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

Etil p-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25f): e.n. 62 °C Kaynak [91] de e.n. 62 °C

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

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (25h): e.n. 60 °C Kaynak [90] de e.n. 59 °C

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

Etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (25j): e.n. 83 °C Kaynak [92] de e.n. 83-84 °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-n-Propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1c): e.n. 145 °C Kaynak [93] de e.n. 145.5 °C

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

3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1f): e.n. 224 °C Kaynak [91] de e.n. 224 °C

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

3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1h): e.n. 171 °C Kaynak [90] de e.n. 170 °C

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

3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1j): e.n. 180 °C Kaynak [92] de e.n. 180 °C

2.1.1. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1a) (1,14 g, 0,01 mol) bileşiği 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,40 g, % 96,77 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **132** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 279 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 1	Tablo 3.1
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 2	Tablo 3.1
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 3	Tablo 3.1
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 4	Tablo 3.1

2.1.2. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1b) (1,28 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,52 g, % 96,18 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **133** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 223 °C

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

2.1.3. 3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-n-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1c) (1,42 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,63 g, % 95,29 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **134** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 210 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 9	Tablo 3.3
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 10	Tablo 3.3
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 11	Tablo 3.3

2.1.4. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1d) (1,90 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,13 g, % 96,60 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **135** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 248 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 12	Tablo 3.4
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 13	Tablo 3.4
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 14	Tablo 3.4
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 15	Tablo 3.4

2.1.5. 3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1e) (2,04 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,98 g, % 88,17 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **136** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 245 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 16	Tablo 3.5
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 17	Tablo 3.5
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 18	Tablo 3.5
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 19	Tablo 3.5

2.1.6. 3-p-Metoksibenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-metoksibenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1f) (2,22 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,90 g, % 81,92 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **137** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 216 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 20	Tablo 3.6
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 21	Tablo 3.6
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 22	Tablo 3.6

2.1.7. 3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1g) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,10 g, % 86,47 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **138** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 208 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 23	Tablo 3.7
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 24	Tablo 3.7
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 25	Tablo 3.7
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 26	Tablo 3.7

2.1.8. 3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-m-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1h) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,06 g, % 85,36 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **139** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 197 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 27	Tablo 3.8
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 28	Tablo 3.8
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 29	Tablo 3.8

2.1.9. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1i) (1,76 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,90 g, % 93,55 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldı ve **140** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 239 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 30	Tablo 3.9
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 31	Tablo 3.9
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 32	Tablo 3.9
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 33	Tablo 3.9

2.1.10. 3-Siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1j) (1,40 g, 0,01 mol) bileşiği ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid (1,52 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutulduktan sonra çözeltiliye saf su ilave edilerek çöktürüldü. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,25 g, % 82,12 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **141** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 227 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 34	Tablo 3.10
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 35	Tablo 3.10
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 36	Tablo 3.10

2.1.11. 1-Asetil-3-metil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (143):

Yuvarlak dipli bir balonda 132 bileşiği (2,48 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,91 g, % 87,65 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **143** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 199 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 37	Tablo 3.11
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 38	Tablo 3.11
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 39	Tablo 3.11
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 40	Tablo 3.11

2.1.12. 1-Asetil-3-etil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (144):

Yuvarlak dipli bir balonda 133 bileşiği (2,62 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,05 g, % 88,15 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **144** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 201 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 41	Tablo 3.12
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 42	Tablo 3.12
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 43	Tablo 3.12

2.1.13. 1-Asetil-3-benzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (145):

Yuvarlak dipli bir balonda 135 bileşiği (3,24 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,93 g, % 96,32 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **145** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 184 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 44	Tablo 3.13
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 45	Tablo 3.13
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 46	Tablo 3.13
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 47	Tablo 3.13

2.1.14. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (146):

Yuvarlak dipli bir balonda 136 bileşiği (3,88 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,95 g, % 93,60 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **146** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 169 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 48	Tablo 3.14
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 49	Tablo 3.14
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 50	Tablo 3.14
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 51	Tablo 3.14

2.1.15. 1-Asetil-3-fenil-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (147):

Yuvarlak dipli bir balonda 140 bileşiği (3,10 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edildi ve 30 dakika daha kaynatıldı. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırıldı ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,54 g, % 89,85 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **147** bileşiği olarak tanımlandı. E.n. 194 °C

IR (KBr)	:	Ek Şekil 52	Tablo 3.15
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 53	Tablo 3.15
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	Ek Şekil 54	Tablo 3.15
UV (Etanol % 95)	:	Ek Şekil 55	Tablo 3.15

2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.2.1. Çözücüler

131 Tipi bileşiklerin asitlik sabitlerinin tayininde susuz ortam çözücülerinden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton tercih edilmiştir. Yapılan tercihte, titrant ve asitlerin çözücü içerisinde iyi çözünmeleri, çözücülerin sağladığı geniş potansiyel aralığı ve atmosfer şartlarında çalışma imkânı etkili olmuştur. Çözücüler; izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton Merck firmasından temin edilmiştir.

2.2.2. Titrantlar

Asitlerin titrasyonunda titrant olarak TBAH'ın izopropil alkoldeki standart 0,1 N'lik çözeltisi seyreltilerek 0,05 N'lik çözeltisi kullanılmıştır. Çözelti Merck firmasından alınmıştır.

2.2.3. Cihazlar

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde $\pm 0,01$ kesinlikte, mV ölçümünde $\pm 0,05$ 'lik kesinliktedir. Elektrot olarak sağladığı büyük avantajlar nedeniyle pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 1 mL' lik pipet kullanılmıştır.

2.2.4. Hazırlanan Çözeltiler

Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve asetondaki 10^{-3} M 100 mL'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Titrant olarak kullanılan TBAH'nin izopropil alkoldeki 0,1 N'lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0,05 N 250 mL'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

2.2.5. Deneyin Yapılışı

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuş ve tampon tabletler yardımıyla pH'sı $7,00 \pm 0,02$ (25°C) ile $10,00 \pm 0,05$ (25°C) olan iki adet tampon çözelti hazırlanmıştır. pH Metrenin tamponlar yardımıyla kalibrasyonu yapılmıştır. Bütün çalışmalar 25 °C'de yapılmıştır. Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin hazırlanan 10^{-3} M'lik çözeltisinden 17 mL beher içine alınmış ve çözelti magnetik karıştırıcıyla karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. 1 mL'lik pipetten karışmakta olan asit çözeltisine her defasında 0,05 mL 0,05 N'lik TBAH'nin izopropil alkoldeki çözeltisi ilave edilmiştir. İlaveden sonra sabitleşen pH ve mV değerleri pH metreden okunarak titrant hacmine (mL) karşı grafiğe geçirilmiştir.

2.2.6. Dönüm Noktası Tayini

Aşağıda örnek olarak 3-fenil-4-(3-karboksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108i) bileşiğinin aseton ortamındaki potansiyometrik metotla yapılan titrasyon sonuçları verilmiştir.

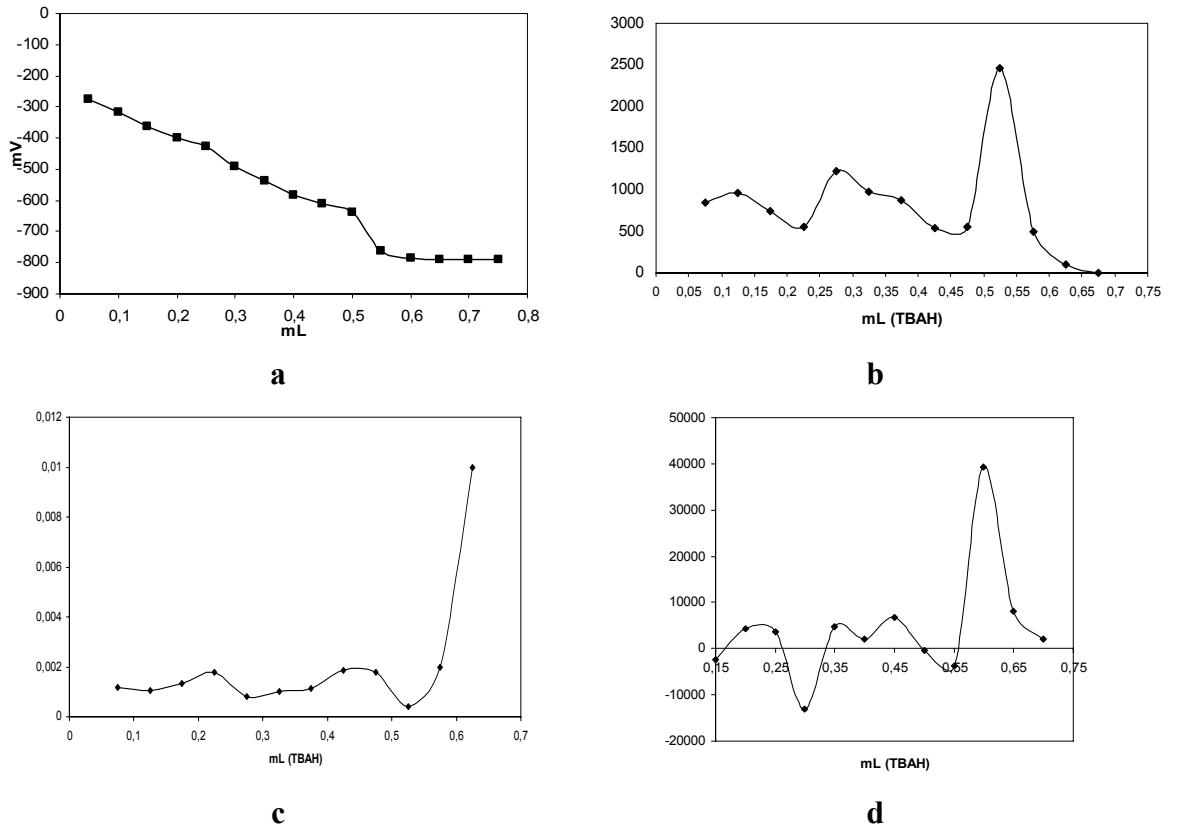
Tablo 2.1. 108i Bileşiminin Asetondaki Deney Sonuçları

TBAH (mL)	pH	mV
0,05	11,10	-274
0,10	11,89	-316
0,15	12,88	-364
0,20	13,65	-401
0,25	14,21	-429
0,30	15,46	-490
0,35	16,49	-539
0,40	17,40	-583
0,45	17,95	-610
0,50	18,52	-638
0,55		-761
0,60		-786
0,65		-791
0,70		-791
0,75		-790

Bu değerlerden dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan birinci türev ve ikinci türev eğrisi çizilmiştir (Şekil 2.1). Bunun için $\Delta E/\Delta V$ ve $\Delta^2 E/\Delta V^2$ değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir. $\Delta E/\Delta V$ değerleri titrant hacmine karşı hesaplanmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. 108i Bileşiminin Asetondaki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri

TBAH (mL)	mV		$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0,05	-274	}	-840	-2400
0,10	-316		}	
0,15	-364	}		-740
0,20	-401		}	-560
0,25	-429	}		-1220
0,30	-490		}	-980
0,35	-539	}		-880
0,40	-583		}	-540
0,45	-610	}		-560
0,50	-638		}	-2460
0,55	-761	}		-500
0,60	-786		}	-100
0,65	-791	}		0
0,70	-791			



Şekil 2.1. 108, Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile Aseton Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen; **a.** mL-mV Grafiği, **b.** $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, **c.** $\Delta V/\Delta E$ Grafiği, **d.** $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi

Birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanarak, titrasyonun dönüm noktası belirlenmiştir. Tablo 2.2’teki değerlerden dönüm noktası 0,25 – 0,30 mL arasında olduğu görülmüştür. Dönüm noktası 0,27 mL titrant hacmine karşın olan –459 mV olarak bulunmuştur. Yarı nötralizasyondaki TBAH değeri 0,13 mL olup pH değeri ise 12,38 dir. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 108i bileşiğinin asetondaki pK_a değeri 12,38 yarı nötralizasyon potansiyeli -340 olarak hesaplanmıştır.

Benzer şekilde ikinci dönüm noktası da Tablo 2.2’teki değerlerden dönüm noktası 0,50 – 0,55 mL arasında olduğu görülmüştür. Dönüm noktası 0,52 mL titrant hacmine karşın olan –699 mV dur. Yarı nötralizasyondaki TBAH değeri 0,37 mL olup pH değeri ise 16,94 dir. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 108i bileşiğinin asetondaki ikinci pK_a değeri 16,94 yarı nötralizasyon potansiyeli -561 olarak hesaplanmıştır.

2.3. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.3.1. 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 2.3. İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

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

2.3.2. 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 2.4. 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

2.3.3. 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) 1mg/mL olacak şekilde çözeltileri hazırlanarak 10 mL'lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeleri yapılmıştır.

Tablo 2.5. 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 ve 1 tipi literatürde kayıtlı 30 bileşik ile 15'i yeni bileşikler olmak üzere toplam 45 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 15 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmış olup; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri Tablo 3.1-15'de verilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen 131 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid (DMF) ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki p*K*_a değerleri hesaplanmıştır.

3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektrum Verileri

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmış ve spektrumlarda ortaya çıkan karakteristik pikler değerlendirilerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve pik değerleri tablolar halinde verilmiştir.

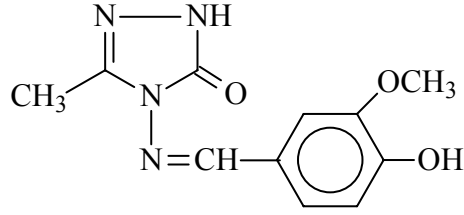
Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve bu değerler tablolar halinde verilmiştir.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur [88, 114, 223, 224]. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d₆'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H₂O pikleri δ 3,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

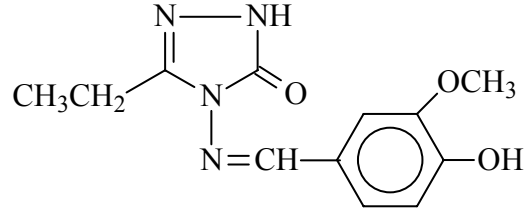
¹³C-NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Çalışmada, ayrıca organik bileşiklerin yapı aydınlatılmasına sınırlı katkısı olmasına karşın sentezlenen bileşiklerin %95'lik etanolde 10^{-4} - 10^{-5} M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin λ_{\max} değerleri belirlenerek karşın olan ϵ_{\max} değerleri hesaplanmış ve bulunan değerler tablolar halinde sunulmuştur. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle [90-92, 114-123, 130-134, 147-156, 167-180] uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Elde edilen yeni bileşiklere ait IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektrum verileri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

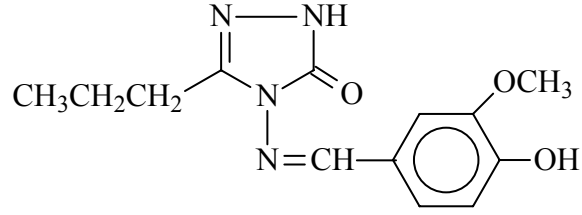
Tablo 3.1. 132 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

IR (KBr) (Ek Şekil 1)	3130, 3120 (OH, NH) cm ⁻¹ 1715 (C=O) cm ⁻¹ 1598, 1590 (C=N) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 2)	δ 2.24 (s, 3H, CH ₃) δ 3.81 (s, 3H, OCH ₃) δ 6.86 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.42 Hz) δ 7.23 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.37 (s, 1H, ArH) δ 9.49 (s, 1H, N=CH) δ 9.65 (s, 1H, OH) δ 11.64 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 3)	δ 11.81 (CH ₃) δ 56.28 (OCH ₃) δ 110.91, 116.31, 123.23, 125.47, 148.71, 155.41 (ArC) δ 144.86 (Triazol-C ₃) δ 150.85 (N=CH) δ 152.05 (Triazol-C ₅)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 4)	λ ₁ = 332 (9630) nm λ ₂ = 308 (10393) nm λ ₃ = 234 (10093) nm λ ₄ = 220 (9066) nm

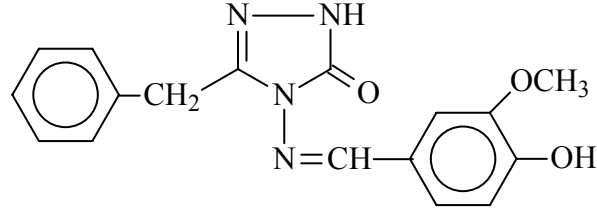
Tablo 3.2. 133 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

IR (KBr) (Ek Şekil 5)	3181, 3052 (OH, NH) cm ⁻¹ 1704 (C=O) cm ⁻¹ 1591, 1581 (C=N) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 6)	δ 1.18 (t, 3H, CH ₃ ; <i>J</i> =7.32 Hz) δ 2.63 (q, 2H, CH ₂ ; <i>J</i> =7.32 Hz) δ 3.80 (s, 3H, OCH ₃) δ 6.86 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.23 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.42 Hz) δ 7.36 (s, 1H, ArH) δ 9.49 (s, 1H, N=CH) δ 9.72 (s, 1H, OH) δ 11.73 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 7)	δ 10.63 (CH ₂ CH ₃) δ 19.22 (CH ₂ CH ₃) δ 56.22 (OCH ₃) δ 110.88, 116.31, 123.11, 125.50, 148.68, 155.35 (ArC) δ 148.65 (Triazol-C ₃) δ 150.82 (N=CH) δ 152.19 (Triazol-C ₅)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 8)	λ ₁ = 330 (8677) nm λ ₂ = 308 (9261) nm λ ₃ = 234 (9046) nm λ ₄ = 220 (8051) nm

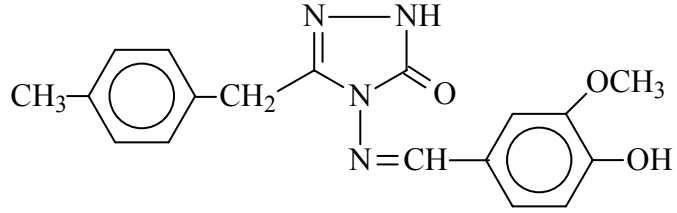
Tablo 3.3. 134 Bileşiminin IR, ¹HNMR ve UV Spektral Verileri



IR (KBr) (Ek Şekil 9)	3183, 3068 (OH, NH) cm ⁻¹ 1701 (C=O) cm ⁻¹ 1597 (C=N) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 10)	δ 0.92 (t, 3H, CH ₃ ; <i>J</i> =7.39 Hz) δ 1.65 (sext, 2H, CH ₂ ; <i>J</i> =7.39 Hz) δ 2.60 (t, 2H, CH ₂ ; <i>J</i> =7.30 Hz) δ 3.81 (s, 3H, OCH ₃) δ 6.85 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.06 Hz) δ 7.23 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.06 Hz) δ 7.36 (s, 1H, ArH) δ 9.47 (s, 1H, N=CH) δ 9.74 (s, 1H, OH) δ 11.78 (s, 1H, NH)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 11)	λ ₁ = 312 (9435) nm λ ₂ = 286 (7177) nm λ ₃ = 234 (9140) nm λ ₄ = 216 (7848) nm

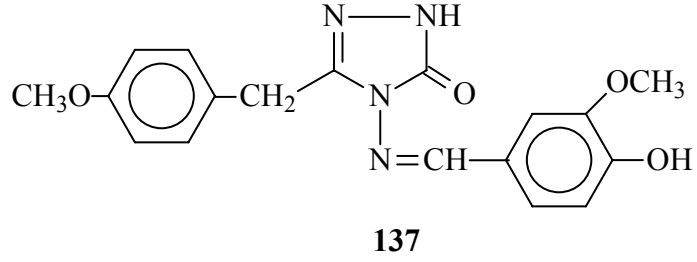
Tablo 3.4. 135 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri**135**

IR (KBr) (Ek Şekil 12)	3256, 3077 (OH, NH) cm ⁻¹ 1707 (C=O) cm ⁻¹ 1609, 1582 (C=N) cm ⁻¹ 766 ve 698 (monosubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 13)	δ 3.81 (s, 3H, OCH ₃) δ 4.01 (s, 2H, CH ₂) δ 6.84 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.42 Hz) δ 7.17 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.19-7.32 (m, 6H, ArH) δ 9.47 (s, 1H, N=CH) δ 9.75 (s, 1H, OH) δ 11.90 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 14)	δ 31.98 (CH ₂) δ 56.22 (OCH ₃) δ 110.23, 116.21, 123.62, 125.50, 127.34, 129.09 (2C), 129.44 (2C), 136.65, 148.74, 154.63 (ArC) δ 146.85 (Triazol-C ₃) δ 150.85 (N=CH) δ 152.06 (Triazol-C ₅)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 15)	λ ₁ = 320 (10490) nm λ ₂ = 230 (8340) nm λ ₃ = 216 (9384) nm

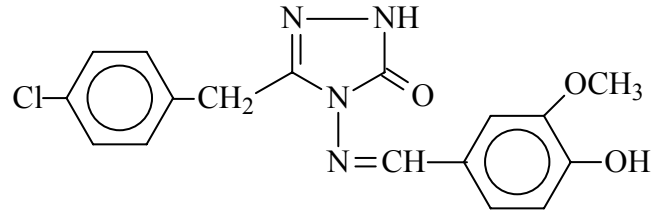
Tablo 3.5. 136 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri**136**

IR (KBr) (Ek Şekil 16)	3210, 3166 (OH, NH) cm ⁻¹ 1710 (C=O) cm ⁻¹ 1608, 1588 (C=N) cm ⁻¹ 830 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 17)	δ 2.22 (s, 3H, CH ₃) δ 3.81 (s, 3H, OCH ₃) δ 3.95 (s, 2H, CH ₂) δ 6.84 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.08 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.15-7.19 (m, 4H, ArH) δ 7.31 (s, 1H, ArH) δ 9.46 (s, 1H, N=CH) δ 9.75 (s, 1H, OH) δ 11.87 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 18)	δ 21.26 (CH ₃) δ 31.58 (CH ₂) δ 56.21 (OCH ₃) δ 110.22, 116.21, 123.62, 125.11, 129.31 (2C), 129.66 (2C), 133.53, 136.40, 148.74, 154.55 (ArC) δ 146.99 (Triazol-C ₃) δ 150.84 (N=CH) δ 152.05 (Triazol-C ₅)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 19)	λ ₁ = 330 (11492) nm λ ₂ = 308 (12265) nm λ ₃ = 234 (11995) nm λ ₄ = 222 (11323) nm

Tablo 3.6. 137 Bileşiminin IR, ¹H-NMR ve UV Spektral Verileri

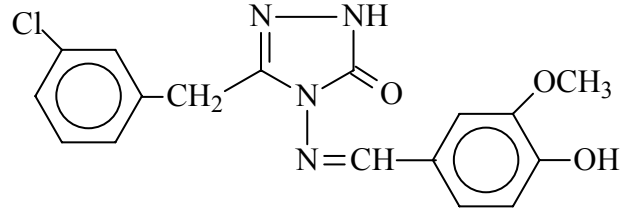


IR (KBr) (Ek Şekil 20)	3257 (OH, NH) cm ⁻¹ 1714 (C=O) cm ⁻¹ 1610, 1586 (C=N) cm ⁻¹ 842 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 21)	δ 3.67 (s, 3H, C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -)) δ 3.82 (s, 3H, C ₆ H ₃ OCH ₃) δ 3.93 (s, 2H, CH ₂) δ 6.84 (d, 3H, ArH; <i>J</i> =8.39 Hz) δ 7.15-7.24 (m, 3H, ArH) δ 7.32 (s, 1H, ArH) δ 9.45 (s, 1H, N=CH) δ 9.75 (s, 1H, OH) δ 11.88 (s, 1H, NH)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 22)	λ ₁ = 312 (10739) nm λ ₂ = 290 (9000) nm λ ₃ = 284 (9430) nm λ ₄ = 234 (11220) nm λ ₅ = 222 (10246) nm

Tablo 3.7. 138 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

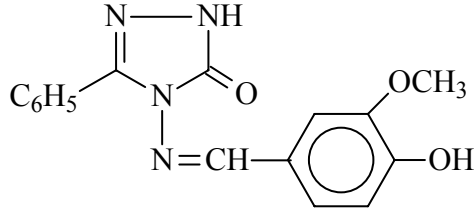
IR (KBr) (Ek Şekil 23)	3240, 3217 (OH, NH) cm ⁻¹ 1680 (C=O) cm ⁻¹ 1625, 1584 (C=N) cm ⁻¹ 820 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 24)	δ 3.80 (s, 3H, OCH ₃) δ 3.95 (s, 2H, CH ₂) δ 6.80 (d, 1H, ArH; J=8.05 Hz) δ 7.04 (d, 1H, ArH; J=8.05 Hz) δ 7.23 (s, 1H, ArH) δ 7.30-7.37 (m, 4H, ArH) δ 9.38 (s, 1H, N=CH) δ 11.16 (s, 1H, OH) δ 11.34 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 25)	δ 39.12 (CH ₂) δ 56.25 (OCH ₃) δ 116.21, 121.88, 122.67, 128.79 (2C), 128.90, 131.59, 131.94 (2C), 135.69, 148.67, 149.34 (ArC) δ 144.10 (Triazol-C ₃) δ 149.34 (N=CH) δ 149.63 (Triazol-C ₅)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 26)	λ ₁ = 326 (15440) nm λ ₂ = 308 (16336) nm λ ₃ = 292 (16263) nm λ ₄ = 228 (16084) nm λ ₅ = 214 (13216) nm

Tablo 3.8. 139 Bileşiminin IR, ¹H-NMR ve UV Spektral Verileri



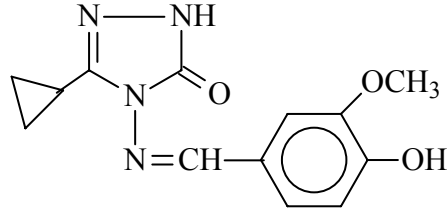
139

IR (KBr) (Ek Şekil 27)	3169, 3077 (OH, NH) cm ⁻¹ 1713 (C=O) cm ⁻¹ 1588 (C=N) cm ⁻¹ 803 ve 705 (1,3-disubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 28)	δ 3.81 (s, 3H, OCH ₃) δ 4.05 (s, 2H, CH ₂) δ 6.84 (d, 1H, ArH; J=8.06 Hz) δ 7.14-7.41 (m, 6H, ArH) δ 9.47 (s, 1H, N=CH) δ 9.75 (s, 1H, OH) δ 11.95 (s, 1H, NH)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 29)	λ ₁ = 318 (11105) nm λ ₂ = 298 (8246) nm λ ₃ = 232 (10009) nm λ ₄ = 222 (11470) nm

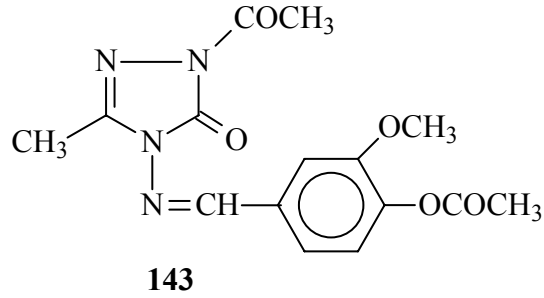
Tablo 3.9. 140 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

IR (KBr) (Ek Şekil 30)	3205, 3180 (OH, NH) cm ⁻¹ 1691 (C=O) cm ⁻¹ 1606, 1582 (C=N) cm ⁻¹ 774 ve 700 (monosubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 31)	δ 3.79 (s, 3H, OCH ₃) δ 6.90 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.42 Hz) δ 7.24 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.36 (s, 1H, ArH) δ 7.45-7.49 (m, 3H, ArH) δ 7.91-7.93 (m, 2H, ArH) δ 9.44 (s, 1H, N=CH) δ 9.70 (s, 1H, OH) δ 12.23 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 32)	δ 56.16 (OCH ₃) δ 110.92, 116.40, 123.58, 125.39, 127.54, 128.53 (2C), 129.04 (2C), 130.60, 148.78, 157.86 (ArC) δ 145.13 (Triazol-C ₃) δ 151.13 (N=CH) δ 152.23 (Triazol-C ₅)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 33)	λ ₁ = 320 (11257) nm λ ₂ = 282 (9082) nm λ ₃ = 236 (12228) nm λ ₄ = 216 (10090) nm

Tablo 3.10. 141 Bileşiminin IR, ¹H-NMR ve UV Spektral Verileri

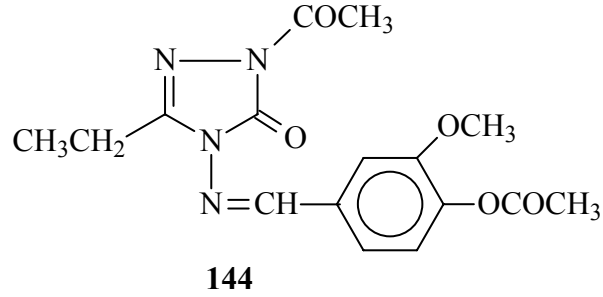


IR (KBr) (Ek Şekil 34)	3207, 3055 (OH, NH) cm ⁻¹ 1694 (C=O) cm ⁻¹ 1608, 1579 (C=N) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 35)	δ 0.87-0.95 (m, 4H, CH ₂ CH ₂) δ 2.06-2.15 (m, 1H, CH) δ 3.81 (s, 3H, OCH ₃) δ 6.86 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.06 Hz) δ 7.24 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.06 Hz) δ 7.39 (s, 1H, ArH) δ 9.48 (s, 1H, N=CH) δ 9.77 (s, 1H, OH) δ 11.70 (s, 1H, NH)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 36)	λ ₁ = 334 (9335) nm λ ₂ = 306 (10195) nm λ ₃ = 238 (10586) nm λ ₄ = 224 (9596) nm

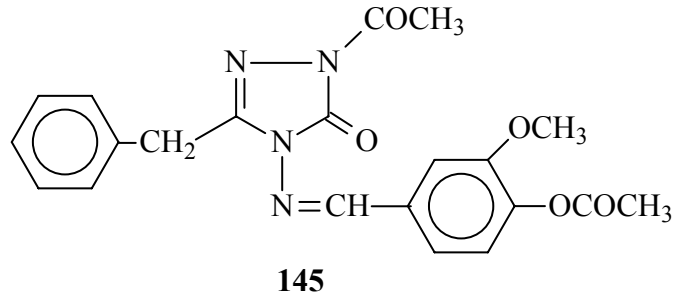
Tablo 3.11. 143 Bileşiğinin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

IR (KBr) (Ek Şekil 37)	1764, 1693 (C=O) cm ⁻¹ 1622, 1578 (C=N) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 38)	δ 2.27 (s, 3H, CH ₃) δ 2.33 (s, 3H, OCOCH ₃) δ 2.46 (s, 3H, NCOCH ₃) δ 3.83 (s, 3H, OCH ₃) δ 7.22 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.45 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.58 (s, 1H, ArH) δ 9.55 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 39)	δ 11.86 (CH ₃) δ 21.05 (OCOCH ₃) δ 24.08 (NCOCH ₃) δ 56.65 (OCH ₃) δ 112.23, 121.62, 124.23, 132.55, 142.83, 155.64 (ArC) δ 147.38 (Triazol-C ₃) δ 148.52 (N=CH) δ 152.02 (Triazol-C ₅) δ 166.66, 168.95 (C=O)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 40)	λ ₁ = 320 (10747) nm λ ₂ = 296 (12357) nm λ ₃ = 258 (11974) nm λ ₄ = 234 (10941) nm λ ₅ = 214 (7984) nm

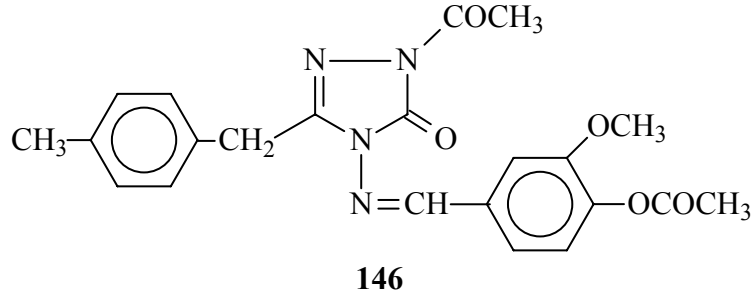
Tablo 3.12. 144 Bileşiminin IR, ¹H-NMR ve UV Spektral Verileri



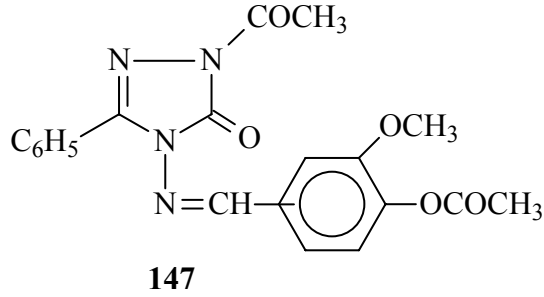
IR (KBr) (Ek Şekil 41)	1769 (C=O) cm ⁻¹ 1628, 1590 (C=N) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 42)	δ 1.23 (t, 3H, CH ₂ CH ₃ ; <i>J</i> =7.39 Hz) δ 2.27 (s, 3H, OCOCH ₃) δ 2.48 (s, 3H, NCOCH ₃) δ 2.75 (q, 2H, CH ₂ CH ₃ ; <i>J</i> =7.39 Hz) δ 3.83 (s, 3H, OCH ₃) δ 7.23 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.06 Hz) δ 7.46 (d, 1H, ArH) δ 7.59 (s, 1H, ArH) δ 9.56 (s, 1H, N=CH)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 43)	λ ₁ = 310 (9848) nm λ ₂ = 296 (10457) nm λ ₃ = 256 (9918) nm λ ₄ = 234 (9724) nm λ ₅ = 218 (7820) nm

Tablo 3.13. 145 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

IR (KBr) (Ek Şekil 44)	1785, 1770 (C=O) cm ⁻¹ 1616, 1579 (C=N) cm ⁻¹ 761 ve 707 (monosubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 45)	δ 2.26 (s, 3H, OCOCH ₃) δ 2.50 (s, 3H, NCOCH ₃) δ 3.83 (s, 3H, OCH ₃) δ 4.14 (s, 2H, CH ₂) δ 7.19-7.40 (m, 6H, ArH) δ 7.49 (s, 1H, ArH) δ 9.52 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 46)	δ 21.05 (OCOCH ₃) δ 24.18 (NCOCH ₃) δ 31.84 (CH ₂) δ 56.63 (OCH ₃) δ 111.45, 122.19, 124.21, 127.64, 129.20 (2C), 129.58 (2C), 132.57, 135.45, 142.85, 154.96 (ArC) δ 148.71 (Triazol-C ₃) δ 148.91 (N=CH) δ 152.00 (Triazol-C ₅) δ 166.65, 168.96 (C=O)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 47)	λ ₁ = 308 (10129) nm λ ₂ = 296 (10457) nm λ ₃ = 258 (9506) nm λ ₄ = 232 (9690) nm λ ₅ = 216 (8128) nm

Tablo 3.14. 146 Bileşiğinin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

IR (KBr) (Ek Şekil 48)	1786, 1768 (C=O) cm ⁻¹ 1604, 1579 (C=N) cm ⁻¹ 848 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 49)	δ 2.23 (s, 3H, CH ₃) δ 2.27 (s, 3H, OCOCH ₃) δ 2.49 (s, 3H, NCOCH ₃) δ 3.83 (s, 3H, OCH ₃) δ 4.08 (s, 2H, CH ₂) δ 7.10 (d, 2H, ArH; J=8.05 Hz) δ 7.20-7.25 (m, 3H, ArH) δ 7.40 (d, 1H, ArH; J=8.05 Hz) δ 7.50 (s, 1H, ArH) δ 9.52 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 50)	δ 21.06 (OCOCH ₃) δ 21.28 (CH ₃) δ 24.20 (NCOCH ₃) δ 31.46 (CH ₂) δ 56.63 (OCH ₃) δ 111.49, 122.21, 124.23, 129.46 (2C), 129.77 (2C), 132.31, 132.59, 136.77, 142.85, 155.02 (ArC) δ 148.71 (Triazol-C ₃) δ 149.06 (N=CH) δ 152.01 (Triazol-C ₅) δ 166.67, 168.97 (C=O)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 51)	λ ₁ = 308 (12450) nm λ ₂ = 296 (12800) nm λ ₃ = 260 (11800) nm λ ₄ = 232 (12478) nm λ ₅ = 216 (10206) nm

Tablo 3.15. 147 Bileşiminin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektral Verileri

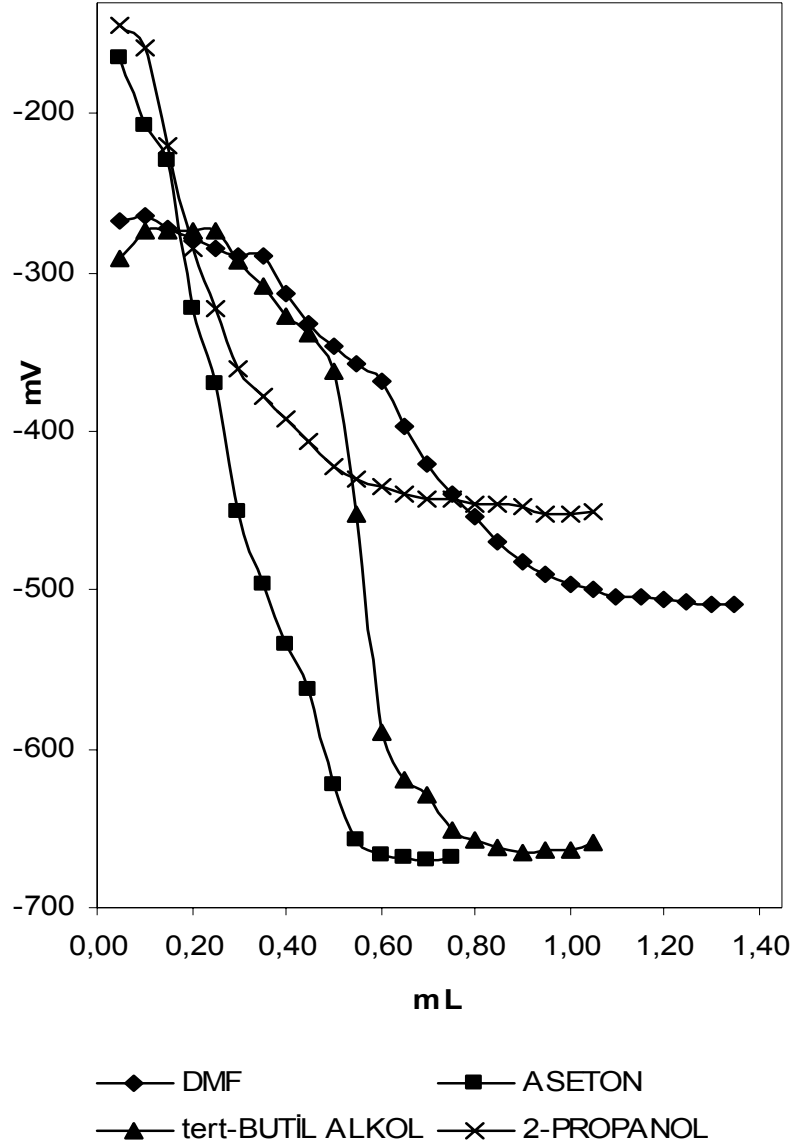
IR (KBr) (Ek Şekil 52)	1763, 1727 (C=O) cm ⁻¹ 1610, 1583 (C=N) cm ⁻¹ 781 ve 694 (monosubstitue benzenoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 53)	δ 2.27 (s, 3H, OCOCH ₃) δ 2.57 (s, 3H, NCOCH ₃) δ 3.80 (s, 3H, OCH ₃) δ 7.23 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.42 (d, 1H, ArH; <i>J</i> =8.05 Hz) δ 7.56-7.59 (m, 4H, ArH) δ 7.94-7.96 (m, 2H, ArH) δ 9.51 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 54)	δ 21.04 (OCOCH ₃) δ 24.20 (NCOCH ₃) δ 56.55 (OCH ₃) δ 112.09, 121.97, 124.35, 125.94, 129.30 (2C), 129.39 (2C), 131.99, 132.43, 143.02, 158.02 (ArC) δ 146.67 (Triazol-C ₃) δ 148.84 (N=CH) δ 152.05 (Triazol-C ₅) δ 166.87, 168.95 (C=O)
UV (Etanol, %95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 55)	λ ₁ = 310 (11115) nm λ ₂ = 262 (15123) nm λ ₃ = 236 (14704) nm λ ₄ = 212 (10012) nm

3.2. Potansiyometrik Titrasyon

Bu çalışmada sentezlenen 10 adet 131 tipi yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiminin izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve N,N-dimetilformamid çözücülerindeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 3.16-25'de verilmiştir. Ayrıca asitlerin mL-mV titrasyon grafikleri de Şekil 3.1-10'da verilmiştir. Deneyler beşer kez tekrarlanmıştır. Bu grafikler Sigma Plot 8.0 programında çizilmiştir. Yeni bileşikler için pH metreden okunan pH ve mV değerleri ve çizilen grafikler aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.16. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132) Bileşğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

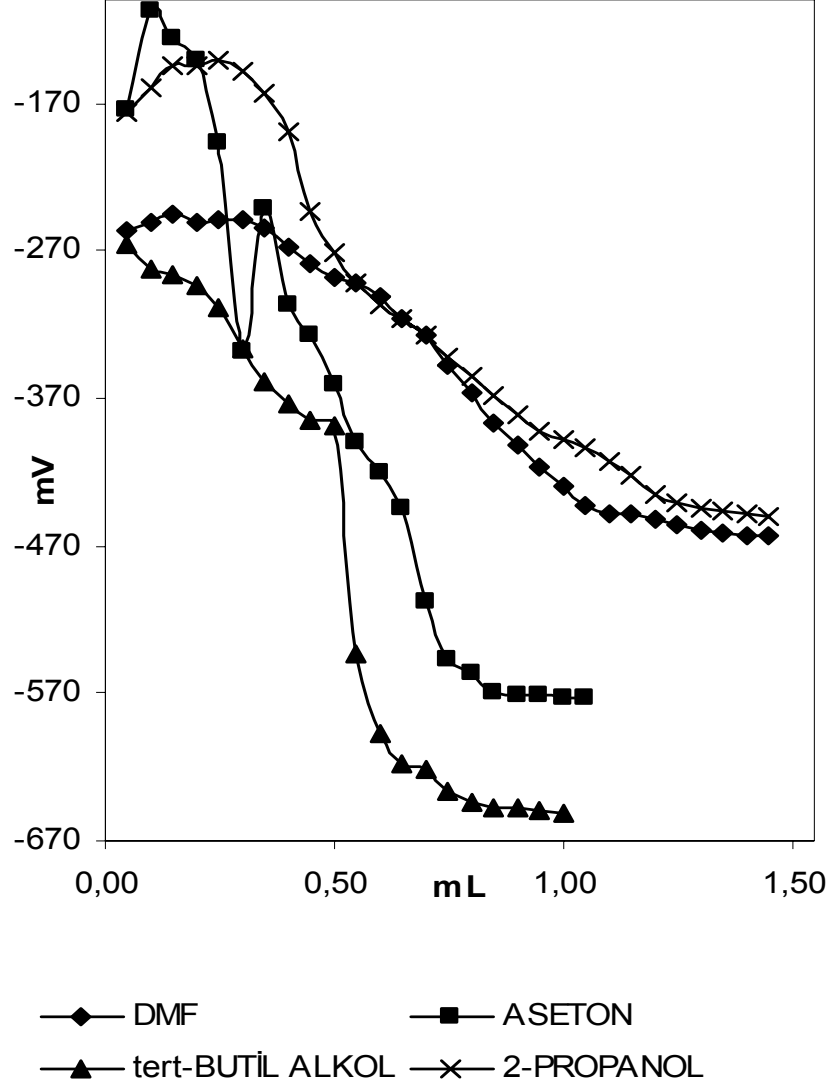
132	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,58	-268	10,44	-164	12,81	-291	10,13	-144
0.10	12,60	-264	11,33	-207	12,76	-273	10,48	-158
0.15	12,75	-272	11,76	-229	12,66	-274	11,67	-220
0.20	12,90	-279	13,80	-322	12,66	-274	13,00	-285
0.25	12,97	-285	14,78	-370	12,77	-273	13,82	-323
0.30	13,14	-290	16,34	-450	13,17	-293	14,67	-360
0.35	13,14	-290	17,41	-496	13,61	-309	14,96	-378
0.40	13,56	-313	18,25	-534	13,90	-327	15,18	-392
0.45	14,00	-332	18,85	-562	14,12	-339	15,53	-407
0.50	14,26	-346	-	-623	14,64	-362	15,85	-422
0.55	14,54	-358		-657	16,48	-452	16,00	-430
0.60	14,77	-369		-667	19,33	-590	16,18	-434
0.65	15,37	-397		-669	-	-619	16,24	-439
0.70	15,89	-421		-670		-629	16,32	-442
0.75	16,28	-439		-669		-651	16,35	-443
0.80	16,57	-454				-658	16,42	-446
0.85	16,90	-469				-662	16,36	-445
0.90	17,17	-482				-665	16,46	-448
0,95	17,31	-490				-664	16,50	-452
1,00	17,51	-497				-664	16,57	-452
1,05	17,53	-499				-659	16,52	-451
1,10	17,65	-504						
1,15	17,65	-504						
1,20	17,67	-506						
1,25	17,69	-507						
1,30	17,73	-509						
1,35	17,75	-509						
1,40								
1,45								
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.1. 3-Metil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (132) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.17. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133) Bileşğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

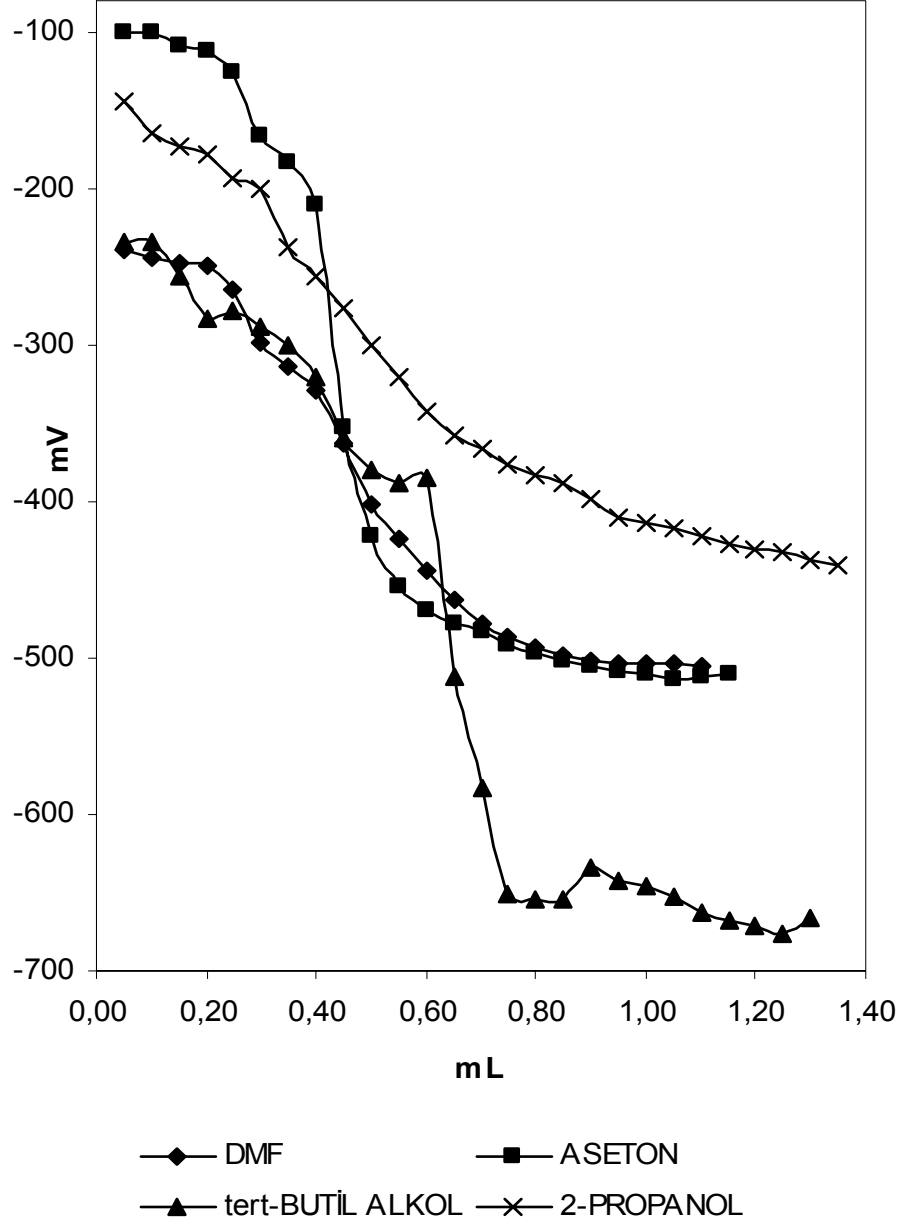
133	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,41	-256	11,01	-175	12,59	-265	10,85	-177
0.10	12,31	-251	9,21	-108	12,96	-282	10,51	-159
0.15	12,21	-246	9,76	-127	13,05	-287	10,35	-145
0.20	12,28	-250	9,85	-141	13,22	-294	10,12	-144
0.25	12,29	-249	11,09	-196	13,54	-308	10,14	-141
0.30	12,31	-249	12,61	-338	14,13	-337	10,14	-148
0.35	12,37	-254	11,94	-242	14,58	-359	10,46	-163
0.40	12,63	-268	13,51	-307	14,87	-373	10,99	-190
0.45	12,90	-278	13,79	-327	15,16	-385	12,08	-244
0.50	13,00	-288	14,62	-360	15,25	-389	12,72	-272
0.55	13,16	-292	15,46	-400	18,49	-544	13,13	-292
0.60	13,39	-301	15,83	-421	18,67	-598	13,49	-307
0.65	13,60	-316	16,30	-445	-	-618	13,70	-317
0.70	13,97	-328	17,73	-508		-621	13,91	-328
0.75	14,33	-347	18,56	-547		-636	14,18	-342
0.80	14,72	-366	18,74	-557		-643	14,50	-356
0.85	15,20	-387	19,02	-570		-647	14,76	-368
0.90	15,48	-401	19,09	-572		-648	15,01	-381
0,95	15,80	-417	19,00	-572		-650	15,23	-392
1,00	16,11	-430	19,07	-573		-651	15,39	-398
1,05	16,36	-442	19,02	-573			15,52	-404
1,10	16,48	-449					15,70	-413
1,15	16,45	-449					15,92	-423
1,20	16,54	-452					16,17	-435
1,25	16,62	-456					16,28	-440
1,30	16,65	-459					16,39	-445
1,35	16,73	-462					16,44	-447
1,40	16,76	-463					16,45	-448
1,45	16,77	-463					16,49	-450
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.2. 3-Etil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (133) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.18. 3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

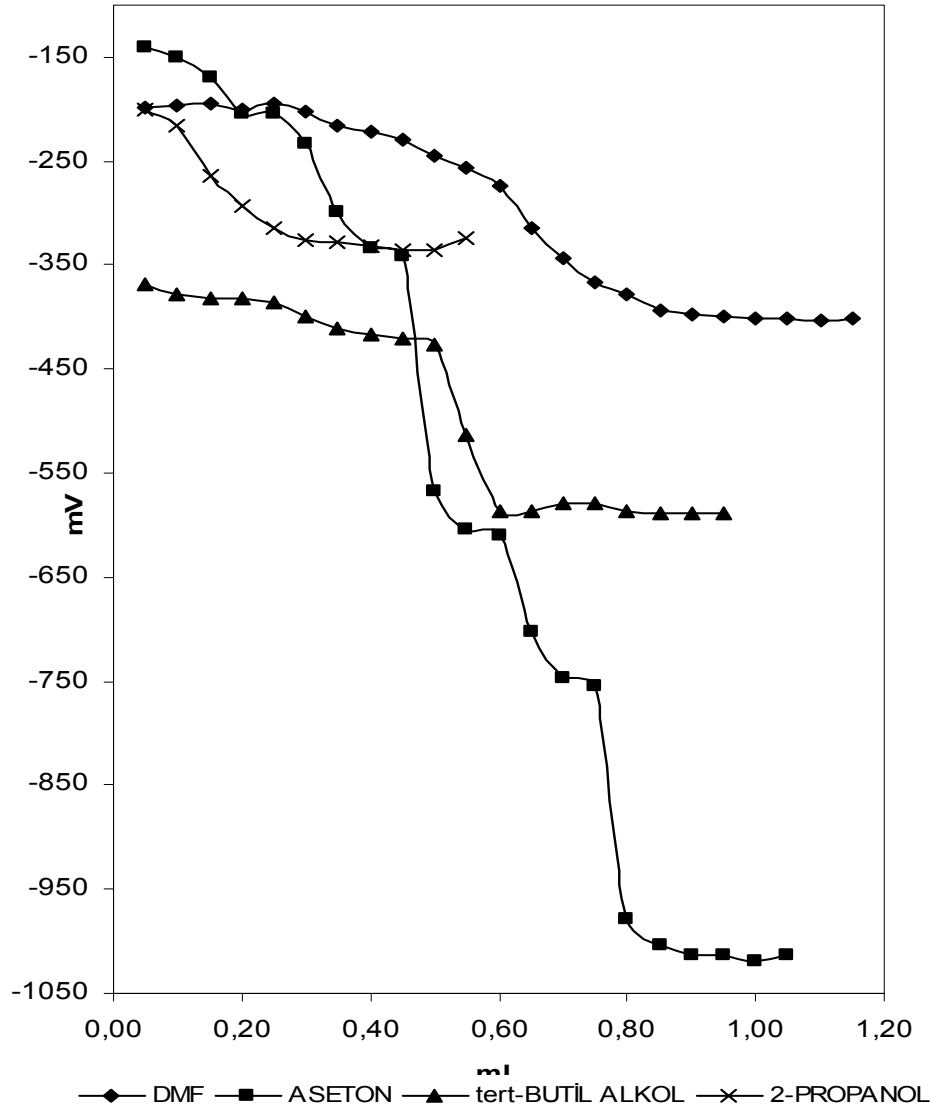
134	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,11	-240	8,90	-101	11,48	-234	10,07	-145
0.10	12,21	-244	9,23	-101	12,00	-234	10,70	-164
0.15	12,24	-247	9,32	-108	12,37	-257	10,88	-174
0.20	12,30	-250	9,40	-113	13,03	-283	10,86	-178
0.25	12,60	-264	9,65	-125	13,38	-278	11,15	-193
0.30	13,33	-299	10,49	-166	13,51	-288	11,42	-201
0.35	13,64	-314	10,86	-183	13,52	-300	12,18	-237
0.40	13,98	-329	11,42	-211	14,08	-321	12,54	-257
0.45	14,66	-363	14,41	-352	14,53	-359	12,87	-276
0.50	15,51	-402	15,88	-422	15,08	-379	13,51	-301
0.55	15,96	-424	16,54	-454	15,26	-388	13,78	-320
0.60	16,41	-445	16,90	-469	15,12	-385	14,22	-342
0.65	16,79	-463	17,11	-478	18,01	-512	14,57	-358
0.70	17,09	-478	17,21	-484	19,50	-583	14,75	-366
0.75	17,27	-487	17,32	-491	-	-651	14,91	-376
0.80	17,43	-494	17,45	-496		-655	15,14	-383
0.85	17,52	-498	17,56	-501		-655	15,22	-389
0.90	17,59	-501	17,65	-505		-634	15,42	-399
0,95	17,63	-503	17,71	-508		-642	15,64	-410
1,00	17,64	-504	17,75	-510		-646	15,74	-414
1,05	17,65	-504	17,80	-513		-653	15,79	-417
1,10	17,67	-505	17,82	-512		-662	15,89	-422
1,15			17,80	-511		-668	15,99	-427
1,20						-672	16,04	-430
1,25						-677	16,14	-433
1,30						-666	16,19	-437
1,35							16,29	-441
1,40								
1,45								
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.3. 3-n-Propil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (134) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.19. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135) Bileşğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

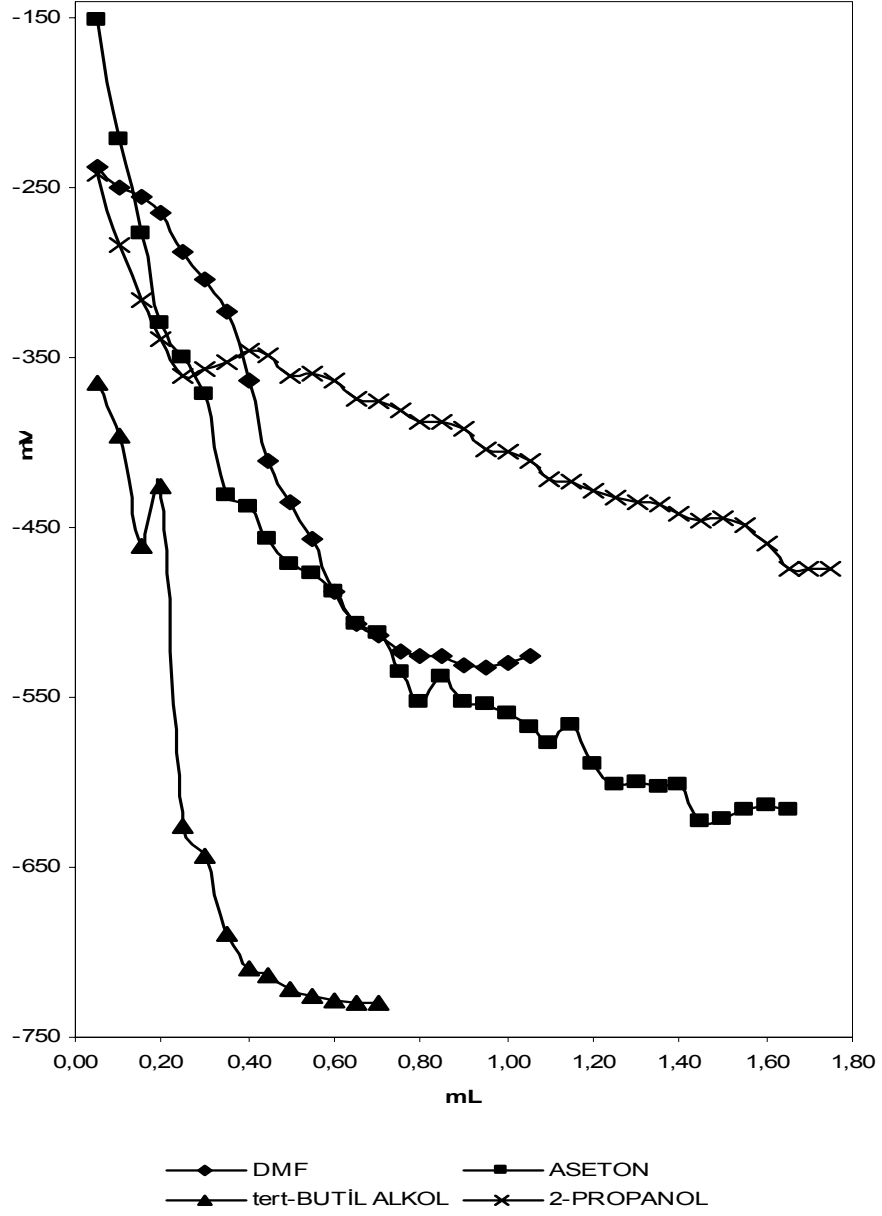
135	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,18	-198	9,08	-140	14,82	-368	11,26	-200
0.10	11,17	-196	9,66	-150	15,08	-379	11,65	-215
0.15	11,14	-194	10,10	-170	15,24	-382	12,66	-264
0.20	11,22	-200	10,91	-204	15,26	-382	13,37	-293
0.25	11,06	-194	11,35	-204	15,31	-385	13,72	-314
0.30	11,28	-203	11,80	-233	15,61	-400	14,06	-325
0.35	11,36	-215	13,05	-299	15,86	-411	14,02	-328
0.40	11,73	-221	13,90	-333	15,98	-416	14,09	-332
0.45	12,27	-230	13,96	-341	16,03	-420	14,14	-336
0.50	12,16	-244	18,53	-568	16,24	-427	14,21	-335
0.55	13,04	-256	19,33	-604	17,85	-514	13,89	-324
0.60	12,86	-273	-	-609	19,41	-587		
0.65	13,69	-314		-702	19,46	-587		
0.70	14,35	-343		-746	19,33	-579		
0.75	15,14	-366		-755	19,27	-579		
0.80	15,03	-379		-978	19,40	-586		
0.85	15,27	-393		-1004	19,47	-588		
0.90	15,38	-397		-1013	19,48	-588		
0,95	15,45	-400		-1013	19,45	-588		
1,00	15,48	-401		-1020				
1,05	15,55	-402		-1013				
1,10	15,63	-403						
1,15	15,65	-401						
1,20								
1,25								
1,30								
1,35								
1,40								
1,45								
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								



Şekil 3.4. 3-Benzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (135) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'luk Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.20. 3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136) Bileşinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

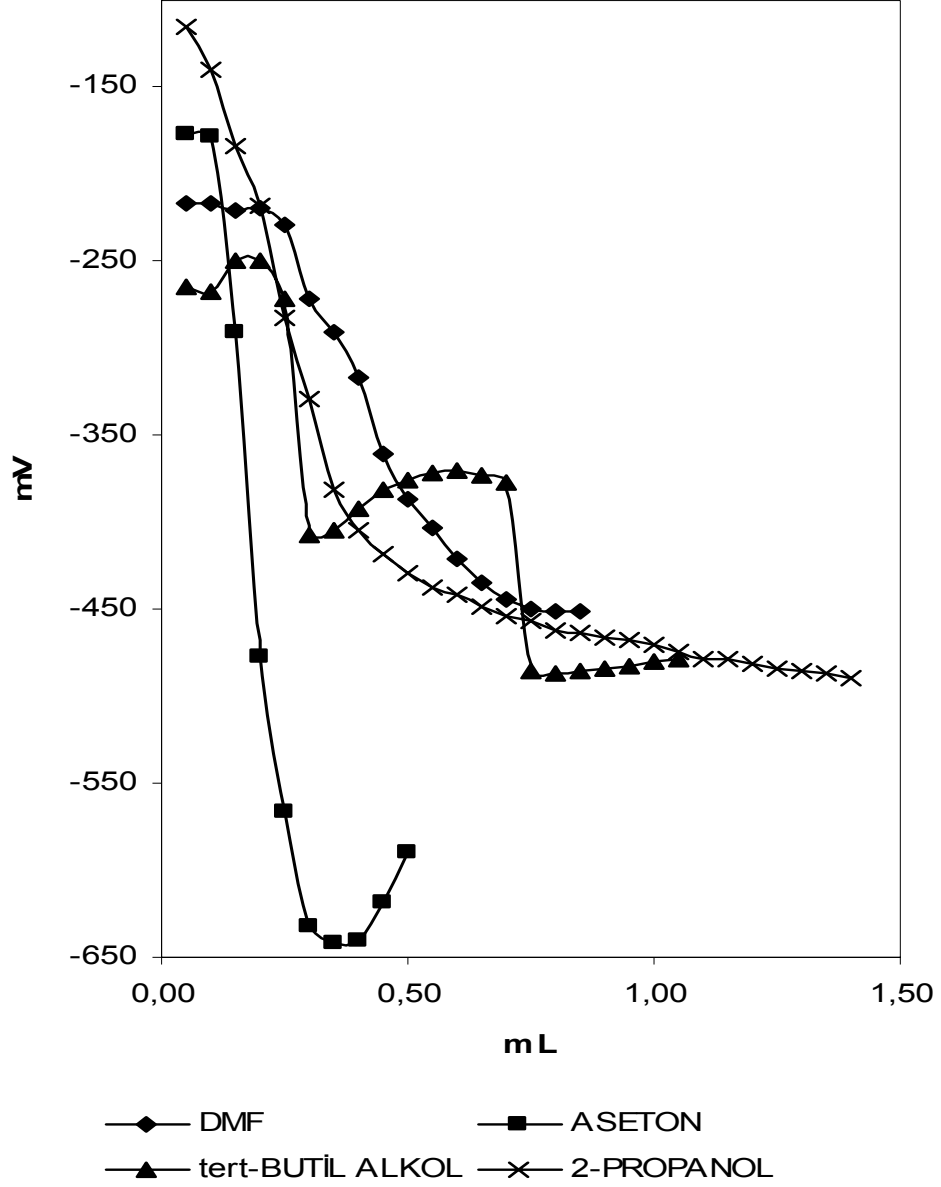
136	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,04	-238	9,27	-151	14,20	-365	11,91	-241
0.10	12,32	-249	10,81	-221	14,89	-396	12,80	-283
0.15	12,41	-255	12,08	-277	16,48	-460	13,96	-316
0.20	12,56	-265	13,59	-329	-	-425	14,20	-339
0.25	13,11	-288	14,18	-349		-625	14,39	-361
0.30	13,41	-303	14,56	-371		-643	14,64	-356
0.35	13,84	-323	16,10	-431		-689	14,41	-353
0.40	14,70	-363	16,23	-438		-709	14,48	-345
0.45	15,72	-411	16,36	-456		-714	14,40	-348
0.50	16,24	-435	16,81	-471		-721	14,48	-360
0.55	16,66	-457	17,00	-477		-725	14,67	-359
0.60	17,28	-487	17,21	-487		-728	14,75	-363
0.65	17,72	-507	17,46	-507		-730	14,82	-374
0.70	17,92	-513	17,83	-512		-730	14,94	-376
0.75	18,07	-523	18,02	-535			14,97	-381
0.80	18,09	-525	18,35	-552			15,05	-388
0.85	18,35	-526	18,64	-537			15,08	-387
0.90	18,24	-531	18,58	-552			15,28	-392
0,95	18,22	-532	18,58	-554			15,41	-404
1,00	18,24	-530	18,78	-559			15,49	-405
1,05	18,16	-526	18,97	-567			15,74	-410
1,10			19,19	-577			15,98	-421
1,15			19,05	-566			15,96	-423
1,20			19,25	-589			16,11	-428
1,25			19,59	-601			16,12	-432
1,30			19,68	-600			16,17	-435
1,35			19,68	-603			16,23	-436
1,40			19,66	-601			16,40	-441
1,45			19,74	-623			16,45	-445
1,50			-	-621			16,49	-444
1,55				-616			16,52	-449
1,60				-614			16,62	-459
1,65				-616			17,06	-474
1,70							17,10	-474
1,75							17,10	-474
1,80								



Şekil 3.5. 3-p-Metilbenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (136) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.21. 3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

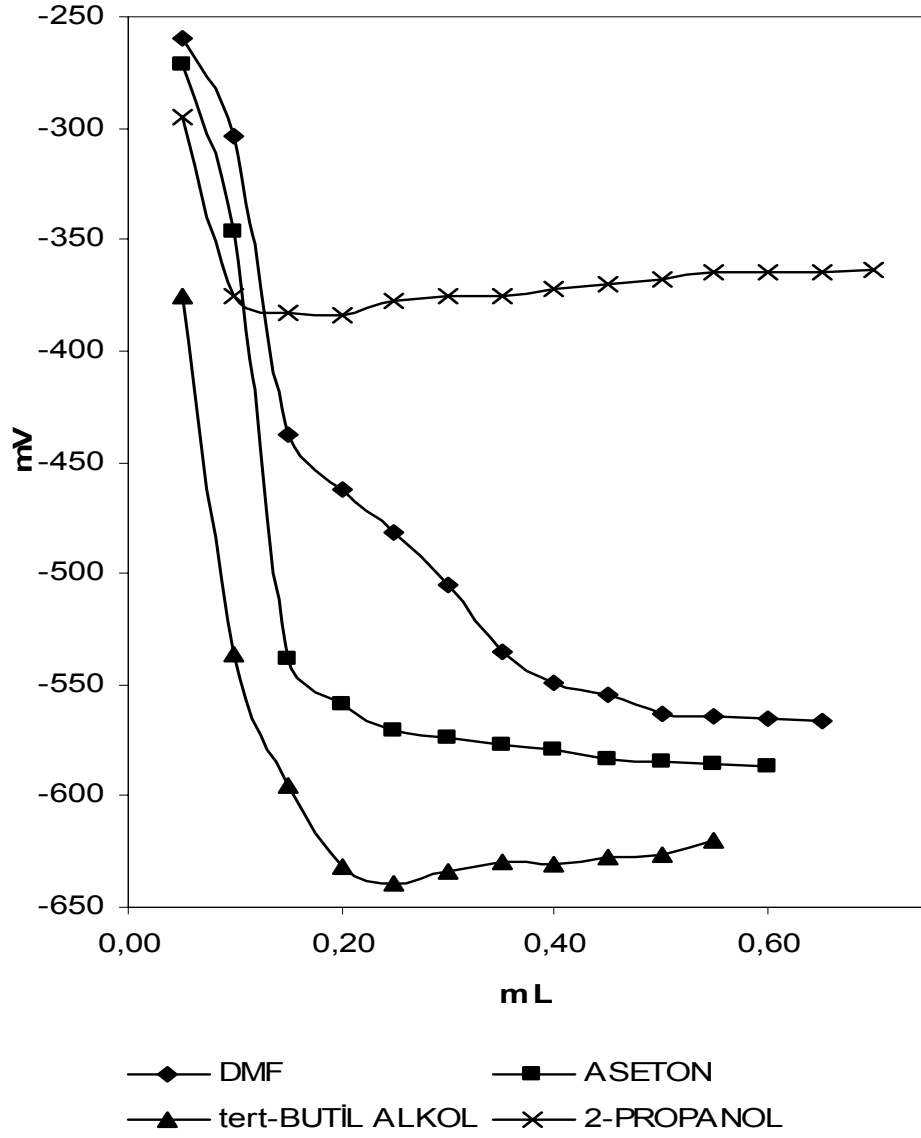
137	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,56	-216	10,64	-177	12,61	-265	9,31	-115
0.10	11,57	-217	10,67	-178	12,79	-268	10,01	-140
0.15	11,73	-221	13,01	-290	12,40	-250	10,65	-183
0.20	11,64	-220	16,96	-477	12,37	-250	11,49	-218
0.25	11,81	-229	18,84	-566	13,04	-272	12,81	-282
0.30	12,66	-271	-	-632	15,58	-407	13,86	-329
0.35	13,08	-290		-642	15,48	-405	14,97	-381
0.40	13,62	-317		-641	15,29	-392	15,48	-405
0.45	14,56	-361		-618	15,00	-381	15,72	-418
0.50	15,08	-387		-590	14,94	-375	16,01	-429
0.55	15,45	-403			14,86	-371	16,13	-437
0.60	15,85	-421			14,80	-370	16,26	-442
0.65	16,13	-434			14,84	-373	16,37	-448
0.70	16,30	-444			14,92	-377	16,54	-454
0.75	16,49	-450			17,18	-485	16,59	-457
0.80	16,51	-451			17,22	-487	16,67	-462
0.85	16,50	-451			17,23	-486	16,72	-463
0.90					17,19	-484	16,78	-466
0,95					17,14	-482	16,82	-467
1,00					17,10	-480	16,83	-470
1,05					17,05	-478	16,96	-475
1,10							16,99	-478
1,15							17,06	-479
1,20							17,08	-481
1,25							17,13	-484
1,30							17,19	-486
1,35							17,22	-487
1,40							17,25	-489
1,45								
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.6. 3-p-Metoksibenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (137) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.22. 3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) Bileşinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

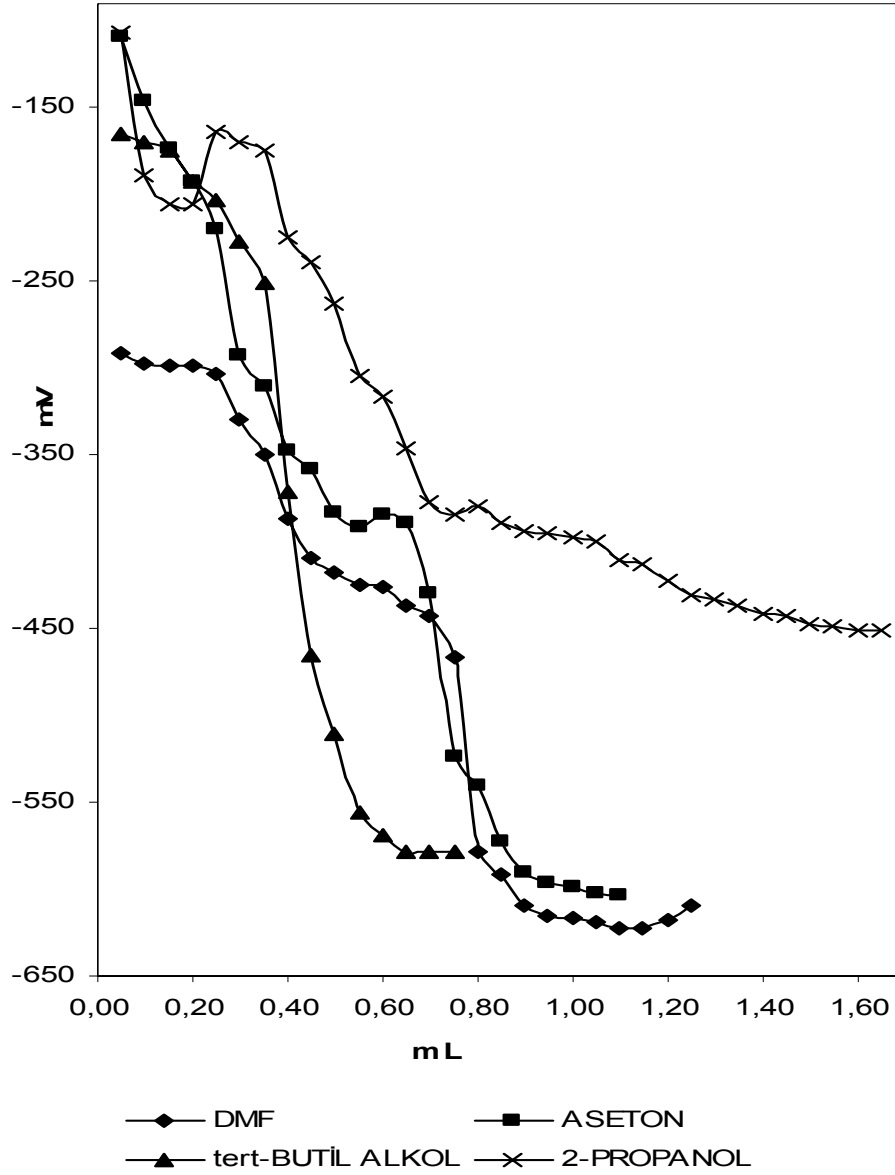
138	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,55	-260	12,71	-271	14,85	-376	13,81	-295
0.10	13,47	-304	14,08	-346	18,28	-536	14,96	-376
0.15	16,27	-438	18,24	-539	19,56	-595	15,13	-383
0.20	16,78	-462	18,85	-559	-	-632	15,12	-384
0.25	17,26	-482	18,99	-571		-639	15,02	-378
0.30	17,67	-505	19,11	-574		-634	14,95	-376
0.35	18,33	-535	19,20	-577		-630	14,94	-375
0.40	18,58	-549	19,27	-579		-631	14,89	-372
0.45	18,75	-555	19,37	-584		-627	14,83	-370
0.50	18,91	-563	19,34	-585		-626	14,80	-368
0.55	18,81	-564	19,38	-586		-620	14,74	-365
0.60	18,92	-565	19,38	-587			14,71	-365
0.65	18,87	-566					14,71	-365
0.70							14,70	-364
0.75								
0.80								
0.85								
0.90								
0,95								
1,00								
1,05								
1,10								
1,15								
1,20								
1,25								
1,30								
1,35								
1,40								
1,45								
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.7. 3-p-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.23. 3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

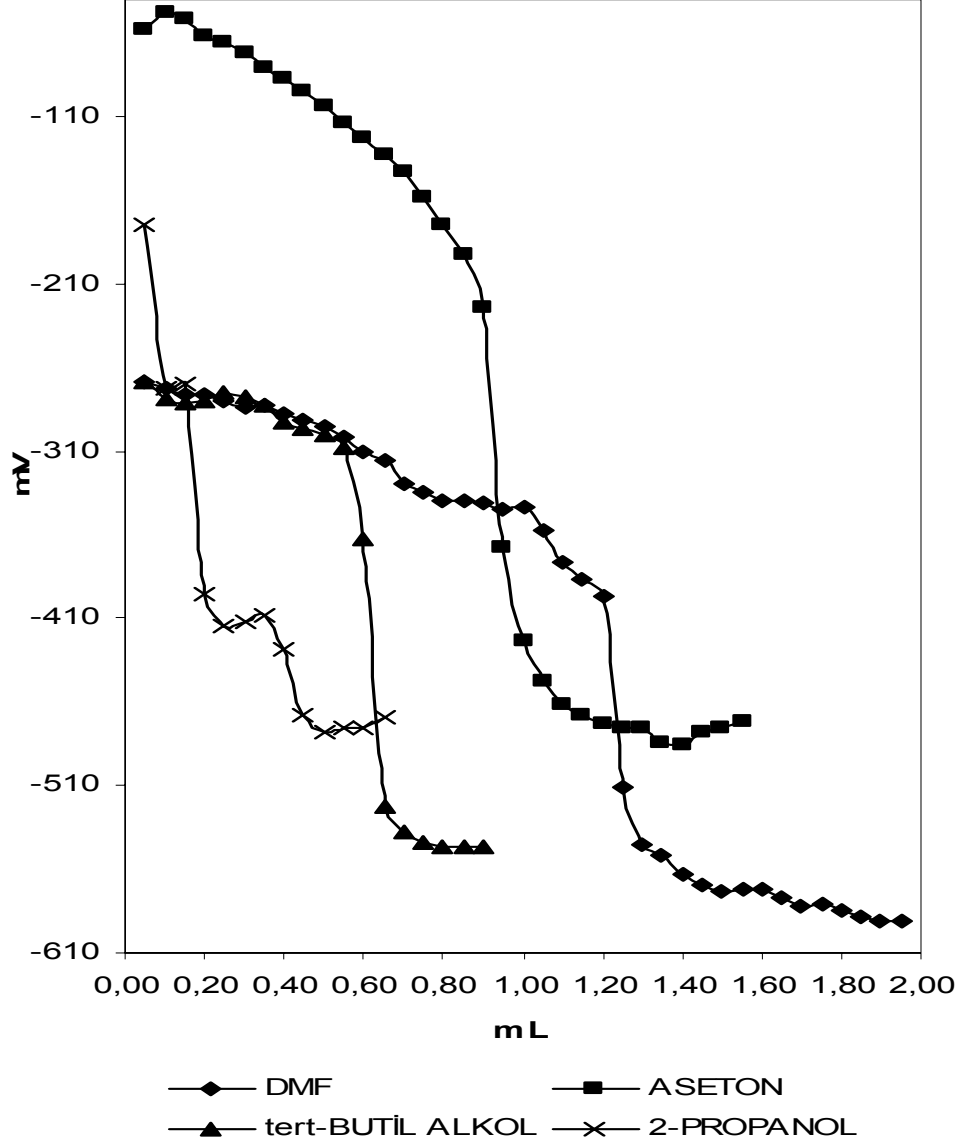
139	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,09	-291	9,20	-109	10,31	-165	9,04	-107
0.10	13,21	-297	10,16	-146	10,63	-170	10,84	-189
0.15	13,21	-298	10,73	-173	10,63	-175	11,19	-205
0.20	13,23	-299	11,23	-193	11,01	-192	11,18	-206
0.25	13,32	-303	11,82	-220	11,22	-203	10,40	-164
0.30	13,90	-329	12,89	-292	11,73	-227	10,54	-170
0.35	14,32	-350	13,80	-311	12,08	-251	11,11	-174
0.40	15,08	-387	14,19	-347	14,87	-371	11,53	-225
0.45	15,55	-409	14,49	-358	16,68	-465	11,95	-239
0.50	15,74	-418	14,74	-383	17,63	-510	12,45	-263
0.55	15,92	-425	15,32	-392	18,63	-556	13,18	-305
0.60	15,90	-426	14,22	-384	18,91	-569	13,57	-316
0.65	16,08	-437	15,00	-389	19,08	-578	14,25	-346
0.70	16,27	-443	15,93	-429	19,15	-578	14,85	-377
0.75	16,72	-466	17,83	-524	19,17	-578	15,05	-384
0.80	19,13	-579	18,10	-540			15,00	-380
0.85	19,42	-592	18,97	-573			15,12	-389
0.90	19,78	-609	19,35	-590			15,25	-394
0,95	19,89	-615	19,50	-596			15,28	-395
1,00	19,94	-617	19,54	-599			15,30	-397
1,05	19,98	-619	19,59	-602			15,23	-400
1,10	-	-623	19,62	-603			15,55	-411
1,15		-622					15,73	-413
1,20		-618					15,85	-423
1,25		-609					15,90	-431
1,30							16,06	-433
1,35							16,17	-437
1,40							16,23	-441
1,45							16,31	-443
1,50							16,37	-447
1,55							16,41	-449
1,60							16,44	-451
1,65							16,47	-451
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.8. 3-m-Klorobenzil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (139) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.24. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

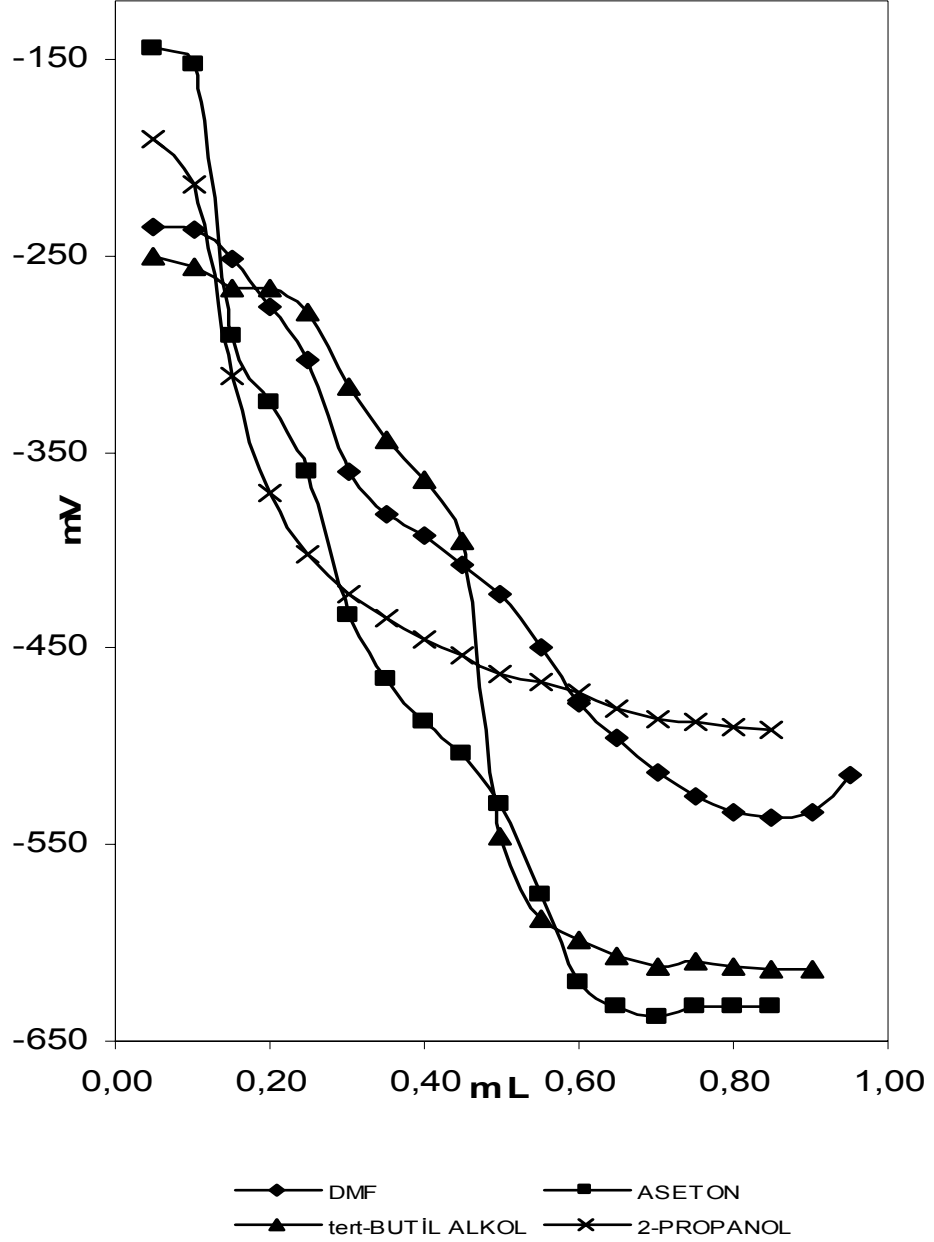
140	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,68	-269	8,28	-58	12,71	-268	10,27	-175
0.10	12,77	-272	8,02	-48	12,89	-279	11,62	-272
0.15	12,84	-276	8,20	-51	12,96	-281	12,84	-270
0.20	12,83	-276	8,33	-61	12,99	-280	14,29	396
0.25	12,93	-280	8,40	-65	12,86	-275	14,37	-415
0.30	13,00	-284	8,53	-72	12,85	-277	14,92	-412
0.35	12,97	-283	8,73	-81	12,92	-282	14,90	-408
0.40	13,09	-287	8,86	-87	13,19	-293	14,94	-429
0.45	13,24	-291	9,02	-95	13,24	-296	15,79	-468
0.50	13,25	-295	9,20	-103	13,35	-300	16,08	-478
0.55	13,39	-301	9,41	-113	13,51	-308	16,10	-476
0.60	13,74	-310	9,60	-123	14,65	-363	16,15	-476
0.65	13,81	-316	9,81	-133	18,01	-523	16,13	-469
0.70	14,28	-330	10,01	-143	18,33	-538		
0.75	14,33	-335	10,30	-158	18,46	-544		
0.80	14,36	-339	10,67	-174	18,50	-546		
0.85	14,28	-339	11,05	-192	18,56	-547		
0.90	14,22	-341	11,71	-224	18,56	-547		
0,95	14,30	-345	14,71	-367				
1,00	14,35	-344	15,86	-423				
1,05	14,53	-357	16,40	-447				
1,10	14,94	-376	16,75	-462				
1,15	15,15	-386	16,88	-468				
1,20	15,37	-397	16,96	-473				
1,25	17,76	-511	16,98	-475				
1,30	18,42	-545	16,99	-475				
1,35	18,62	-552	17,20	-484				
1,40	18,85	-563	17,28	-486				
1,45	18,98	-569	17,02	-478				
1,50	19,06	-573	17,02	-475				
1,55	19,04	-572	16,95	-471				
1,60	19,04	-572						
1,65	19,16	-577						
1,70	19,25	-582						
1,75	19,18	-581						



Şekil 3.9. 3-Fenil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (140) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 3.25. 3-Siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamid 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

141	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11,91	-235	10,06	-145	12,10	-250	10,99	-191
0.10	11,92	-236	10,19	-152	12,39	-255	11,52	-213
0.15	12,22	-251	13,08	-291	12,40	-266	13,50	-311
0.20	12,75	-276	13,79	-325	12,66	-267	14,74	-371
0.25	13,33	-303	14,52	-360	12,73	-278	15,42	-402
0.30	14,52	-360	16,03	-433	13,67	-317	15,85	-422
0.35	14,99	-382	16,74	-466	14,43	-344	16,09	-434
0.40	15,18	-392	17,20	-488	14,68	-364	16,32	-445
0.45	15,53	-408	17,54	-504	14,98	-395	16,46	-454
0.50	15,83	-422	18,08	-529	18,40	-545	16,68	-463
0.55	16,42	-450	19,05	-576	19,38	-588	16,75	-467
0.60	16,98	-478	19,96	-620	19,57	-598	16,89	-473
0.65	17,38	-496	-	-633	19,75	-606	17,03	-480
0.70	17,73	-513		-638	19,73	-612	17,16	-486
0.75	17,98	-525		-633	19,81	-610	17,20	-488
0.80	18,15	-533		-633	19,82	-612	17,27	-490
0.85	18,23	-536		-633	19,88	-614	17,31	-492
0.90	18,20	-533			19,88	-614		
0,95	17,90	-515						
1,00								
1,05								
1,10								
1,15								
1,20								
1,25								
1,30								
1,35								
1,40								
1,45								
1,50								
1,55								
1,60								
1,65								
1,70								
1,75								
1,80								



Şekil 3.10. 3-Siklopropil-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (141) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton ve N,N-Dimetilformamiddeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

3.3. Antioksidan İncelemeleri

3.3.1. İndirgeme Gücü

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

Tablo 3.26. 132-141 Bileşiklerinin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
132	0,183	0,382	0,437
133	0,224	0,401	0,483
134	0,380	0,379	0,505
135	0,330	0,308	0,308
136	0,328	0,340	0,323
137	0,164	0,199	0,103
138	0,323	0,395	0,482
139	0,189	0,228	0,200
140	0,310	0,381	0,399
141	0,203	0,297	0,319
α -Tokoferol	1,011	4,161	5,036
BHA	0,405	0,699	1,351

Tablo 3.27. 143-147 Bileşiklerinin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
143	0,364	0,215	0,256
144	0,232	0,282	0,271
145	0,274	0,259	0,229
146	0,282	0,249	0,225
147	0,386	0,291	0,334
α -Tokoferol	0,363	0,463	1,309
BHA	0,401	0,540	1,200
BHT	0,476	0,514	0,968

3.3.2. 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 tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 132-141 bileşikleri için 0,088; 143-147 bileşikleri için 0,129’dur.

Tablo 3.28. 132-141 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
132	0,077	12,5	0,058	34,1	0,055	37,5
133	0,066	25,0	0,058	34,1	0,050	43,2
134	0,063	28,4	0,057	35,2	0,046	47,7
135	0,072	18,2	0,061	30,7	0,055	37,5
136	0,077	12,5	0,062	29,5	0,068	22,7
137	0,068	22,7	0,060	31,8	0,053	39,8
138	0,048	45,5	0,045	48,9	0,039	55,7
139	0,065	26,1	0,062	29,5	0,045	48,9
140	0,068	22,7	0,064	27,3	0,059	33,0
141	0,069	21,6	0,049	44,3	0,052	40,9
BHT	0,060	31,8	0,046	47,7	0,045	48,9
BHA	0,043	51,1	0,042	52,3	0,039	55,7

Tablo 3.29. 143-147 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
143	0,150	NEGATİF	0,131	NEGATİF	0,118	NEGATİF
144	0,143	NEGATİF	0,111	14,0	0,116	10,1
145	0,124	3,9	0,114	11,6	0,108	16,3
146	0,122	5,4	0,102	20,9	0,111	14,0
147	0,131	NEGATİF	0,108	16,3	0,111	14,0
BHT	0,089	31,0	0,072	44,2	0,061	52,7
BHA	0,042	67,4	0,042	67,4	0,039	69,8

3.3.3. 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 tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunu absorbansı 0,144’dür.

Tablo 3.30. 132-141 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
132	0,051	64,6	0,129	10,4	0,102	29,2
133	0,120	2,8	0,078	45,8	0,132	8,3
134	0,073	49,3	0,079	45,1	0,071	50,7
135	0,128	11,1	0,120	2,8	0,067	53,5
136	0,060	58,3	0,115	20,1	0,067	53,5
137	0,057	60,4	0,125	13,2	0,081	43,8
138	0,158	NEGATİF	0,256	NEGATİF	0,137	NEGATİF
139	0,095	34,0	0,058	59,7	0,064	55,6
140	0,056	61,1	0,062	56,9	0,120	16,7
141	0,086	40,3	0,081	43,8	0,133	7,6
α -Tokoferol	0,070	51,4	0,072	50,0	0,076	47,2
BHT	0,101	29,9	0,051	64,6	0,067	53,5
BHA	0,067	53,5	0,067	53,5	0,056	61,1

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu tez çalışmasında bilinen 10 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra bu bileşiklerin (3-etoksi-4-hidroksi)benzaldehyd ile muamelesinden Heterosiklik Schiff Bazları olan 10 adet 131 tipi yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiş ve yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrum verileri aşağıda yorumlanmıştır:

Tez kapsamında sentezlenen 131 tipi yeni 132-141 bileşiklerinin IR spektrum verileri incelendiğinde 3100-3300 cm⁻¹ bölgesinde O-H ve N-H gerilme titreşimlerine ait pikler, 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. 142 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında ise OH ve NH pikleri 3100-3300 cm⁻¹ bölgesinde görülmemiş, buna karşın 1700 cm⁻¹ ikinci bir karbonil piki gözlenmiştir.

132-141 Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında, N-H protonları 132-139 ve 141 bileşiklerinde δ 11.64-11.95 ppm arasında görülmüş, ancak 140 bileşiğinde (R= C₆H₅) ise N-H protonu δ 12.23 ppm'de görülmüştür, ki bu sonuç literatürdeki verilerle uyumludur [88, 118]. Fenolik O-H protonları δ 9.65-9.77 ppm aralığında gözlenmiş, ancak 138 bileşiğinde δ 11.16 ppm de ortaya çıkmıştır. N=CH protonları ise δ 9.38-9.49 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 6.80-7.93 ppm aralığında aromatik H'ler, δ 4 ppm civarında benzilik CH₂ protonları, δ 3.80 ppm civarında OCH₃ protonları ve δ 0.87-2.63 ppm aralığında diğer alifatik H'ler gözlemlenmiştir. 143-147 Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında, N-H ve O-H protonları beklendiği üzere kaybolmuş, bunların yerine 143 bileşiğinde δ 2.33 ppm, 144, 146 ve 147 bileşiklerinde δ 2.27 ppm ve 145 bileşiğinde δ 2.26 ppm'de OCOCH₃ protonları; 143, 144, 145, 146 ve 147 bileşiklerinde sırasıyla δ 2.46, 2.48, 2.50, 2.49 ve 2.57 ppm'de NCOCH₃ protonları ortaya çıkmıştır, ki bu değerler literatürdeki verilerle uyumludur [118]. Bu bileşiklerde δ

3.83 ppm civarında OCH₃ ve δ 9.51-9.56 ppm aralığında N=CH protonları da görülmüştür.

132-141 Bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumlarında beklendiği üzere δ 149.63-152.23 ppm arasında triazol C-5 karbonları, δ 149.34-151.13 ppm arasında N=CH karbonları, δ 144.10-148.65 ppm aralığında triazol C-3 karbonları, δ 110-158 ppm arasında aromatik halka karbonları, δ 56.20 ppm civarında OCH₃ karbonu ve δ 39.12 ppm'in altında diğer alifatik karbonlar ortaya çıkmıştır. 143, 145-147 Bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumlarında ise OCOCH₃ karbonları δ 21.05 (143 ve 145 bileşikleri) ve δ 21.06 (146 ve 147 bileşikleri) ppm'de ortaya çıkmasına karşın NCOCH₃ karbonları sırasıyla δ 24.08, 24.18, 24.20 ve 24.10 ppm'de görülmüş olup, bu değerler literatürle uyumlu bulunmuştur [118]. OCH₃ karbonları ise δ 56.63-56.65 ppm aralığında gözlenmiştir. Aromatik karbonlar beklendiği üzere δ 111.45-158.02 ppm aralığında, triazol C-5 karbonları δ 152.00-152.05 aralığında, N=CH karbonları δ 148.52-149.06 ppm aralığında ve triazol C-3 karbonları 146.67-148.71 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Ayrıca, 143 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda δ 166.66 ve 168.95 ppm, 145 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda δ 166.85 ve 168.96 ppm, 146 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda δ 166.87 ve 168.97 ppm ve 147 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda δ 166.87 ve 168.95 ppm değerlerinde OCOCH₃ ve NCOCH₃ gruplarına ait karbonil karbonlarına ait pikler ortaya çıkmış olup, bu piklerin görünmesi ve diğer taraftan proton NMR spektrumlarında O-H ve N-H protonlarına ait piklerin gözlenmemesi asetillendirme reaksiyonlarının başarı ile gerçekleştirildiğine kanıt teşkil etmektedir. 131 ve 142 Tipi bileşiklerin UV spektrumlarının herbirinde ise dört veya 5 bant (135 bileşiğinde 3 bant) görülmüş olup, ε değerleri 8000– 15000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında bulunmuştur.

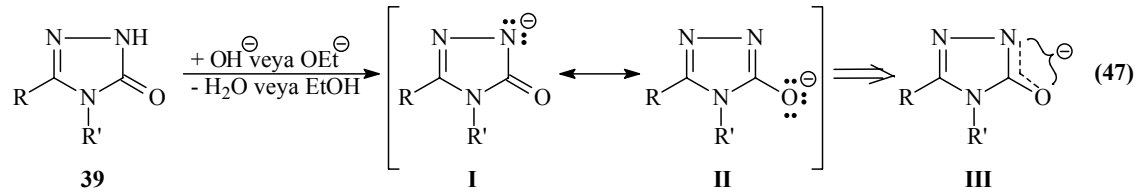
4.2. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın ikinci bölümünde tez kapsamında sentezlenen 131 tipi 10 adet yeni bileşiğin asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon değerleri tayin edilmiştir. Çalışma potansiyometrik titrasyon kullanılarak 25°C'de susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücüleri tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücüler olan

2-propanol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid; titrant olarak ise yaygın kullanıma sahip tetrabutilamonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır.

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sisteminde N-H protonunun zayıf asidik özellik gösterdiği bilinmektedir [15, 88, 114-117]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni Denklem 47 uyarınca proton halinde ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delokalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.



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

132-141 Bileşiklerinin izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton ve N,N-dimetilformamid çözücülerindeki yarı nötralizasyon potansiyelleri ve asitlik sabitleri aşağıda Tablo 4.1-4'de verilmiştir:

Tablo 4.1. 132-141 Bileşiklerinin İzopropil Alkoldeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

Bileşik No	HNP ₁ (mV)	pK_{a1}	HNP ₂ (mV)	pK_{a2}
132	-158	10,48	-	-
133	-144	10,12	-	-
134	-174	10,88	-247	12,36
135	-200	11,26	-	-
136	-	-	-	-
137	-140	10,01	-	-
138	-	-	-	-
139	-205	11,18	-	-
140	-223	10,44	-413	14,64
141	-191	10,99	-	-

Tablo 4.2. 132-141 Bileşiklerinin *tert*-Butil Alkoldeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

Bileşik No	HNP ₁ (mV)	pK_{a1}	HNP ₂ (mV)	pK_{a2}
132	-283	12,97	-	-
133	-308	13,54	-	-
134	-283	13,03	-379	15,08
135	-385	15,31	-	-
136	-396	14,89	-	-
137	-259	12,59	-388	14,97
138	-	-	-	-
139	-183	10,82	-	-
140	-277	12,85	-	-
141	-272	12,70	-	-

Tablo 4.3. 132-141 Bileşiklerinin asetondaki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

Bileşik No	HNP ₁ (mV)	pK_{a1}	HNP ₂ (mV)	pK_{a2}
132	-346	14,29	-	-
133	-117	9,48	-327	13,79
134	-105	9,27	-174	10,67
135	-204	11,13	-	-
136	-277	12,08	-	-
137	-177	10,65	-	-
138	-271	12,71	-	-
139	-159	10,44	-370	14,61
140	-277	12,85	-	-
141	-221	11,64	-477	16,97

Tablo 4.4. 132-141 Bileşiklerinin *N,N*-Dimetilformamiddeki Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

Bileşik No	HNP ₁ (mV)	pK_{a1}	HNP ₂ (mV)	pK_{a2}
132	-290	13.14	-	-
133	-268	12,63	-	-
134	-245	12.22	-314	13,64
135	-203	11,28	-	-
136	-265	12,56	-	-
137	-220	11,64	-	-
138	-260	12,55	-	-
139	-298	13.22	-425	15,92
140	-310	13,74	-	-
141	-242	12.07	-392	15,18

Tablo 4.1-4 incelendiğinde, 136 bileşiğinin izopropil alkolde, 138 bileşiğinin ise izopropil alkol ve tert-butil alkolde dönüm noktaları tayin edilemediğinden yarı-nötralizasyon değerleri ve karşın olan pK_a değerleri belirlenememiştir. Buna karşın, 134 bileşiği her 4 çöçücüde, 133 bileşiği asetonda, 137 bileşiği tert-butil alkolde, 139 ve 141 bileşikleri aseton ve *N,N*-dimetilformamidde ve 140 bileşiği izopropil alkolde çift dönüm noktası gösterdiğinden çift yarı-nötralizasyon değerlerine ve dolayısıyla da çift pK_a değerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum bu bileşiklerin diprotik asit karakterine sahip olduğunu göstermektedir. Nitekim, 132-141 bileşikleri 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H ve yapıdaki fenolik O-H protonları nedeniyle diprotik asit karakteri taşımaktadır.

Sonuçlar çöçücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak dielektrik sabitinin artmasıyla asitlik sabitinin de artması beklenir. Bu sonuca göre asitlik sabiti sıralaması tert-butil alkol ($\epsilon=12.0$) < izopropil alkol ($\epsilon=19.4$) < aseton ($\epsilon=20.6$) < *N,N*-dimetil formamid ($\epsilon=36.7$) şeklinde olmalıdır.

Tablo 4.1-4 incelendiğinde her bir bileşik için kullanılan 4 farklı susuz çözücüdeki asitlik sıralamasının aşağıdaki şekilde olduğu görülmüştür:

132 Bileşiği için	aseton < <i>N,N</i> -dimetilformamid < <i>tert</i> -butil alkol < izopropil alkol
133 Bileşiği için	<i>tert</i> -butil alkol < <i>N,N</i> -dimetilformamid < izopropil alkol < aseton
134 Bileşiği için	<i>tert</i> -butil alkol < <i>N,N</i> -dimetilformamid < izopropil alkol < aseton
135 Bileşiği için	<i>tert</i> -butil alkol < <i>N,N</i> -dimetilformamid < izopropil alkol < aseton
136 Bileşiği için	<i>tert</i> -butil alkol < <i>N,N</i> -dimetilformamid < aseton
137 Bileşiği için	<i>tert</i> -butil alkol < <i>N,N</i> -dimetilformamid < aseton < izopropil alkol
138 Bileşiği için	aseton < <i>N,N</i> -dimetilformamid
139 Bileşiği için	<i>N,N</i> -dimetilformamid < izopropil alkol < <i>tert</i> -butil alkol < aseton
140 Bileşiği için	<i>N,N</i> -dimetilformamid < aseton = <i>tert</i> -butil alkol < izopropil alkol
141 Bileşiği için	<i>tert</i> -butil alkol < <i>N,N</i> -dimetilformamid < aseton < izopropil alkol

Susuz ortam olarak çalışmada kullanılan her bir çözücüde bileşiklerin asitlik sıralaması aşağıdaki gibidir:

İzopropil alkol : 137 > 133 > 140 > 132 > 134 > 141 > 139 > 135

tert-Butil alkol : 139 > 137 > 141 > 140 > 132 > 134 > 133 > 136 > 135

Aseton : 134 > 133 > 139 > 137 > 135 > 141 > 136 > 138 > 140 > 132

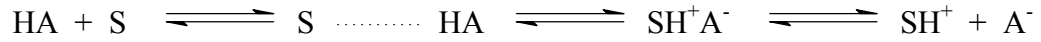
N,N-dimetilformamid: 135 > 137 > 141 > 134 > 138 > 136 > 133 > 132 > 139 > 140

Tez kapsamında asitlikleri incelenen 132-141 bileşiklerinin izopropil alkol ve *tert*-butil alkol'deki asitlikleri mukayese edildiklerinde dielektrik sabiti daha yüksek olan izopropil alkolde daha asidik olmaları beklenir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde 132-135, 137, 140 ve 141 bileşiklerinin bu sıralamaya uyduğu görülürken, 136 bileşiğinde izopropil alkoldeki ve 138 bileşiğinde ise izopropil alkol ve *tert*-butil alkol'deki asitlik sabitleri belirlenemediğinden kıyaslama yapılamamıştır. 139 bileşiğinde ise sıralama tam ters olarak bulunmuştur. Ayrıca, yukarıdaki sıralamadan da görüldüğü gibi 132, 137, 140 ve 141 bileşikleri izopropil alkolde, 133-136 ve 139 bileşikleri asetonda ve 138 bileşiği *N,N*-dimetilformamidde (iki çözücüde asitlik sabiti tayin edilebilmiştir) en yüksek asitliği göstermiştir. Buna karşın

132 ve 138 bileşikleri asetonda, 133-137 ve 141 bileşikleri *tert*-butil alkolde, 139 ve 140 bileşikleri ise *N,N*-dimetilformamidde en düşük asitlik sabitine sahip olduğu görülmüştür.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artışın aseton < *N,N*-dimetilformamid sıralamasında olması beklenirken 132 ve 138 bileşiklerinin bu sıralamaya uyarken 133-137, 139-141 bileşiklerinin ise bu sıralamaya uymadığı görülmüştür.

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



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

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde:

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya C₃'e bağlı farklı grupların etkisinin yanında literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri, çözünürlük gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

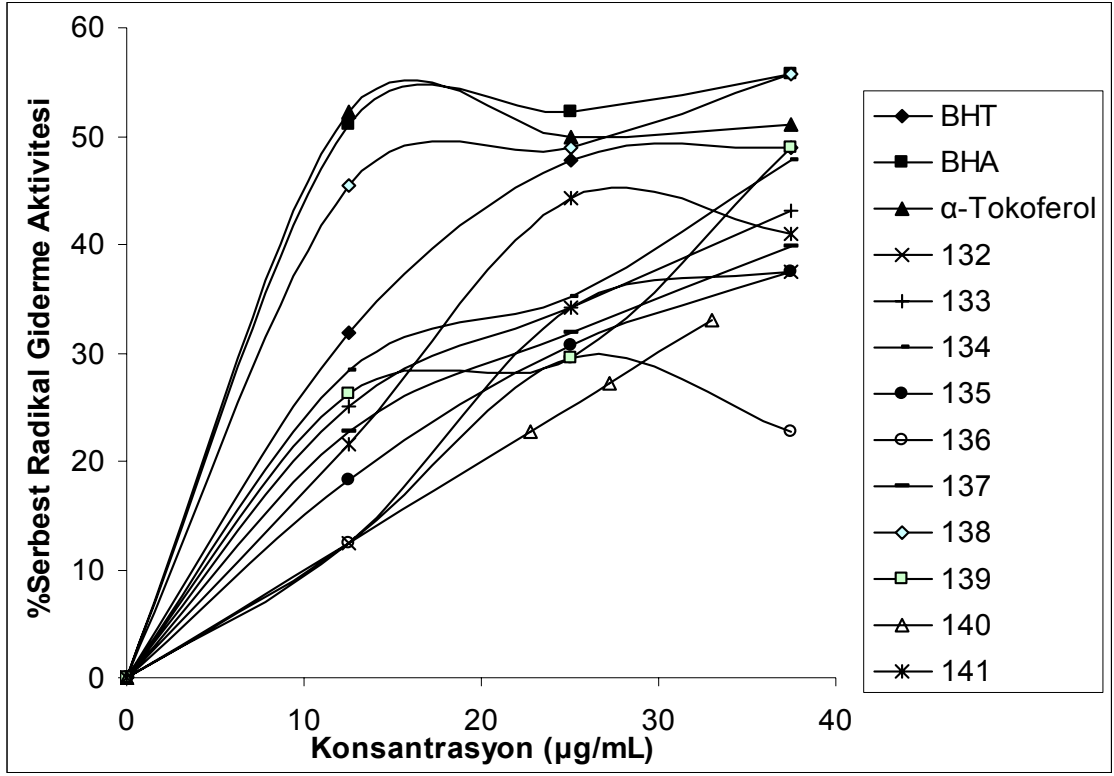
4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.3.1. İndirgeme Gücü

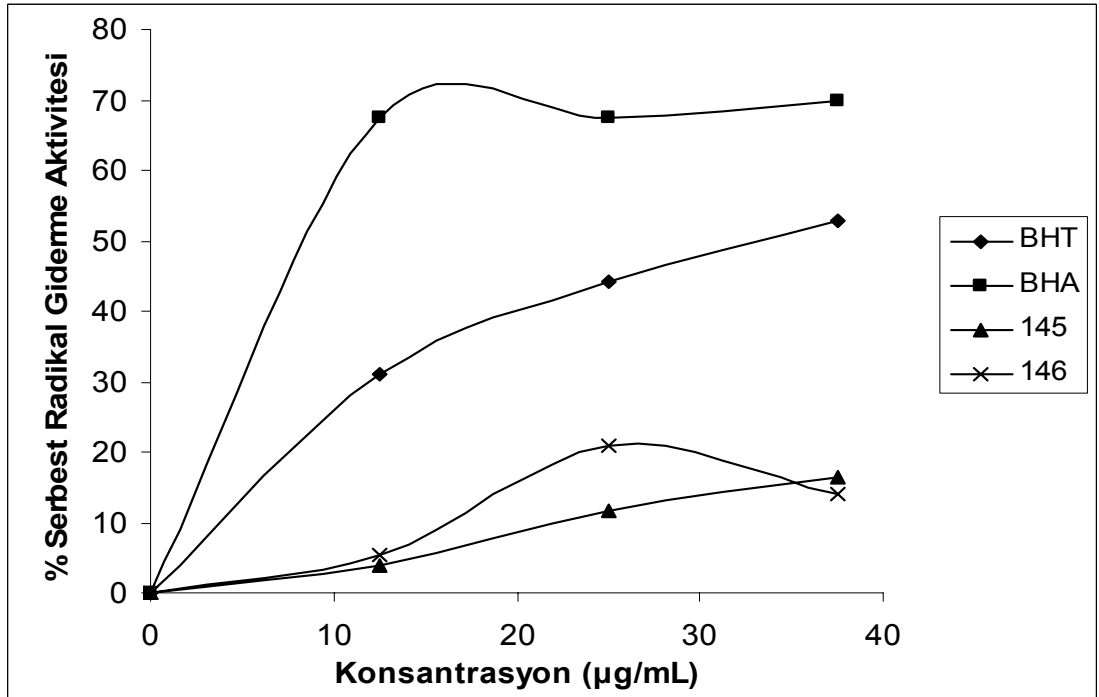
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.26-27’de verilmiştir. 700 nm’de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanslarının, standartlara göre oldukça düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

4.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1-4.2’deki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. 132-141 bileşiklerinden özellikle 138’in, Tablo 3.26’da görüleceği üzere; standart antioksidanlardan BHA’ya yakın değerde absorbans göstermesi, serbest radikal giderme aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca BHT antioksidanına yakın değerde absorbans gösteren 133, 134, 139 ve 141 bileşiklerinin de yüksek serbest radikal giderme aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. 143-147 Bileşiklerinden 143, 144 ve 147 bileşikleri negatif sonuçlar verirken 145 ve 146 bileşikleri oldukça düşük aktivite göstermişlerdir.



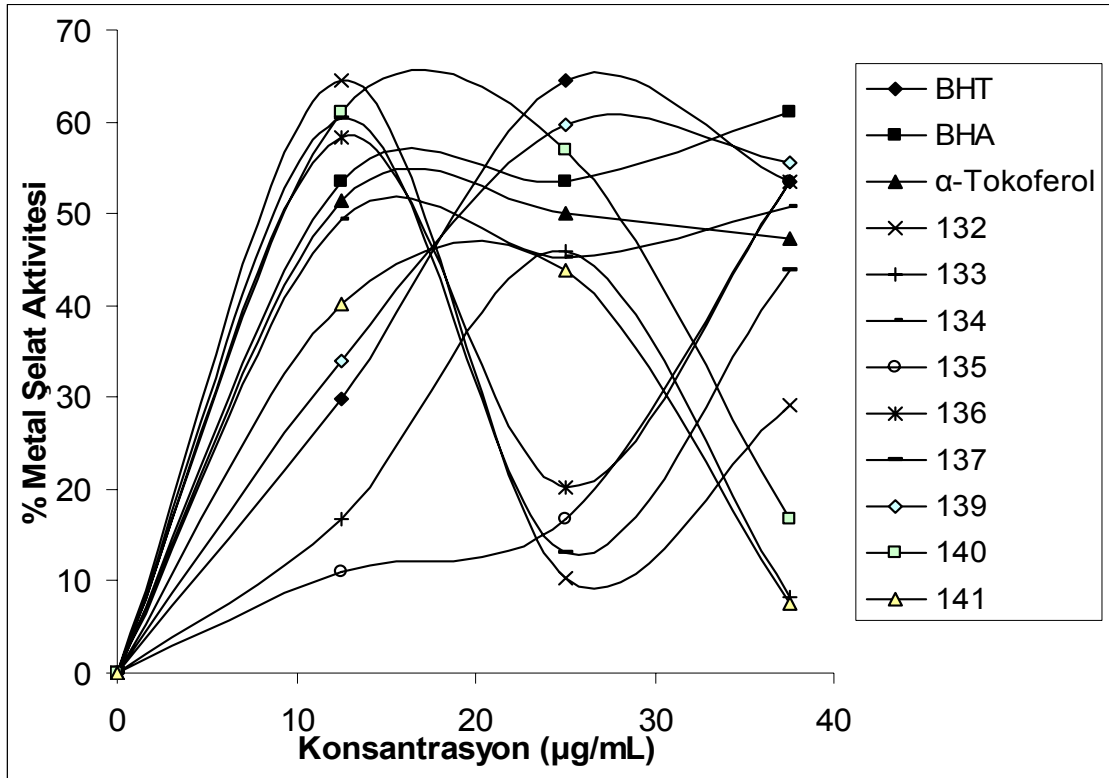
Şekil 4.1. 132-141 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



Şekil 4.2. 145 ve 146 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen 132-142 bileşiklerinin yapılan metal şelat aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda Şekil 4.3’de verilmiştir.

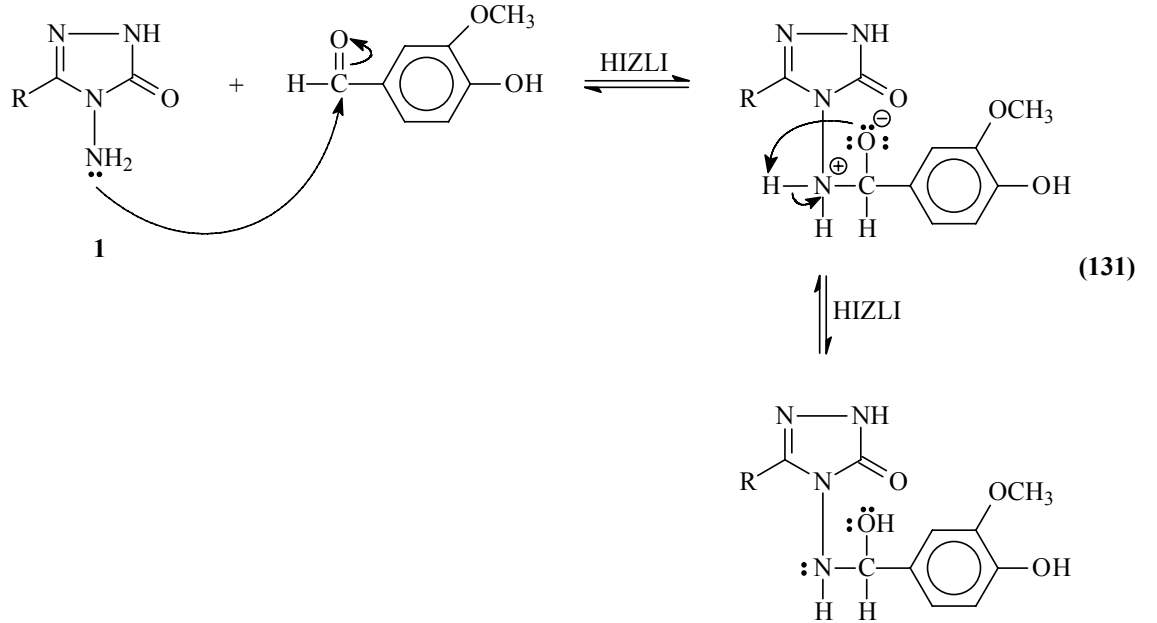


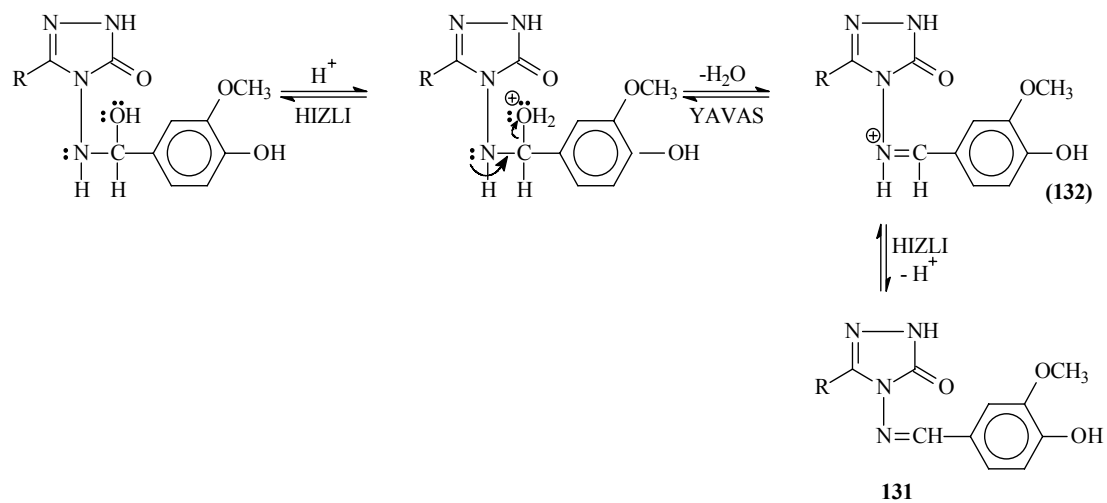
Şekil 4.3. 132-141 Bileşiklerinin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

Şekil 4.3’de bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.30’da görüldüğü üzere, 138 bileşiği 562 nm’de, standart antioksidanlar olan BHT, BHA ve α-tokoferol’e göre “Negatif” sonuç vermiştir. Antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında 132, 137 ve 140 bileşikleri düşük konsantrasyonlarda daha düşük absorbans vermişlerdir ve etkin metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. 133 ve 141 bileşikleri düşük konsantrasyonlarda daha iyi şelatör özelliği gösterirken, 134, 135 ve 139 bileşikleri yüksek konsantrasyonlarda daha etkin şelatlama aktivitesine sahiptirler.

4.4. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (1) bileşiklerinin bazı homoaromatik veya heteroaromatik aldehidlerle 78 tipi Schiff bazları olarak da adlandırılan iminleri verdiği bilinmektedir [90, 91, 142, 143]. Tez kapsamında 1 tipi bileşiklerin Denklem 121 uyarınca 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile asetik asitte muamelesinden birer Schiff bazı olan sırasıyla 131 tipi bileşikler elde edilmiştir. Asidik ortamda daha kolay olduğu bilinen [225, 226] bu reaksiyonun muhtemel mekanizması iki basamağı kapsar. Birinci basamakta 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasına bağlı amino grubunun azotunun aromatik aldehid karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı, ikinci basamakta ise oluşan katılma ürününden H₂O eliminasyonu ile Schiff bazının oluşumu gerçekleşir (Denklem 131 ve 132).





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 naphthyl 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] Gümrukçüoğlu, 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 an 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., Johannson, 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., Kolayli, 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-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-acetylthiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives and their pharmacological properties", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 70 (1): 51-62 (2005).
- [49] Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinci, 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", *Il 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, *Il 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., McMahan, 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., Waissner, 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-substitued-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, *II 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, *II 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., Bahceci, 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-dimetyoxytetrahydrofuran", *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] İkişler, 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] İkişler, A., Bahçeci, Ş., İkişler, 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] İkişler, A., Bahçeci, Ş., İkişler, 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] İkişler, 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 ^{13}C 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] Yuksek, H., Cakmak, I., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts", *Int. J. Mol. Sci.*, 6 (6-8): 219-229 (2005).
- [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., Yuksek, H., Alkan, M., Cakmak, I., "B3LYP density functional calculations of ^1H and ^{13}C nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *2nd International Aegean Physical Chemistry Days*, Balıkesir, 67 (2004).
- [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-dihydro-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] Gündüz, T., “Susuz ortam titrasyonları”, *Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti*, Ankara, (1998).

- [185] Gündüz, T., “Susuz ortam reaksiyonları ve önemi”, *XI. Ulusal Kimya Kongresi*, Van, 117 (1997).
- [186] Tunalı, N. K., Özkar, S., “Anorganik kimya”, İkinci Baskı, *Gazi Üniv. Yayınları*, Ankara (1993).
- [187] Huber, W., “Titrations in nonaqueous solvents”, Express Translation Service, *Academic Press Inc.*, New York (1967).
- [188] Ocak, Z., “Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri”, Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2003).
- [189] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini”, *XVI. Ulusal Kimya Kongresi*, Konya, 684 (2002).
- [190] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., “Determination of pK_a values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media”, *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 337-344 (1991).
- [191] İkizler, A. A., Şentürk, H. B., İkizler, A., “pK_a Values of some 1,2,4-triazole derivatives in non-aqueous media”, *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 345-354 (1991).
- [192] Erdogan, Y., Aslan, A., Demirbas, A., Yaylı, N., “Potentiometric titration of two carboxylic acids and two triazol derivatives in non-aqueous media”, *Modelling, Measurement & Control, C, AMSE Press*, 46 (3): 49-54 (2006).
- [193] Karaböcek, S., Dalman, Ö., Nohut, S., Tüfekçi, M., Sancak, K., Güner, S., “Determination of relative acidities of some α,ω -bis(3-alkyl(aryl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl) alkanes”, *J. Pharm. Biom. Analysis*, 17: 375-378 (1998).
- [194] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., “Synthesis and acidic properties of novel 3-methyl-4-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-il)-thioacetylamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one”, *Molbank*, M462 (2006).
- [195] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., “Synthesis and acidic properties of new 1-phenylacetyl-3-ethyl-4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one”, *Molbank*, M463 (2006).
- [196] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., “Synthesis and potentiometric titration of some new 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-Aqueous Media”, *Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting*, Hatay, 66 (2002).

- [197] Bahçeci, Ş., Alkan, M., Yüksek, H., Ocak, Z., Ocak, M., "Synthesis and determination of pKa values of some new 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting*, Hatay, 67 (2002).
- [198] Ocak, Z., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, M., Özdemir, M., "Determination of pKa values of some 4-benzylidenlamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents", *2nd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (2nd BBCAC)*, İstanbul, 268 (2003).
- [199] Yüksek, H., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Ocak, M., "Non-aqueous media titrations of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *2nd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (2nd BBCAC)*, İstanbul, 202 (2003).
- [200] Yüksek, H., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Akyıldırım, O., Alkan, M., Baykara, H., "Determination of pKa values of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *5th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD)*, Greece, 172 (2006).
- [201] Hussain, H. H., Babic, G., Durst, T., Wright, J. S., Fluerau, M., Chichirau, A., Chepelev, L.L., "Development of novel antioxidants: Design, synthesis and reactivity", *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7023-7032 (2003).
- [202] 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).
- [203] Joseph, A., Knight, M. D., "Free radicals, antioxidants, aging and disease", Washington, 21-304 (1999).
- [204] Winston, G. W., "Oxidants and antioxidants, in aquatic animals", *Comp. Biochem. Physiol Part C: Comp. Pharma.*, 100 (1-2): 173-176 (1991).
- [205] 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)
- [206] McCord, J.M., "The superoxid free radical – Its biochemistry and pathophysiology", *Surgery*, 94 (3): 412-414 (1983).
- [207] Akkuş, İ., "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", Birinci baskı, *Mimoza Yayınları*, Konya, 1-73 (1996).
- [208] 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).

- [209] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., "Free radicals in biology and medicine", *Oxford Medicine Press*, London, 246-351 (1999).
- [210] 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).
- [211] Kırkali, G., Yalçın, S., "Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu", *Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı*, 5: 305-312 (1998).
- [212] Miller, H. M., "A simplified method for the evaluation of antioxidants", *Journal American Oil Chemists' Society*, 45: 91 (1971).
- [213] Blois, M. S., "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical", *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).
- [214] 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).
- [215] 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).
- [216] 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).
- [217] 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).
- [218] Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., Almeida, L. M., "Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*", *Free Radical Res.*, 26 (5): 469-478 (1997).
- [219] Oyaizu, M., "Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine", *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [220] Von Julius Springer, Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 182 (1920).
- [221] Von Julius Springer, Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 245 (1920).

- [222] Von Julius Springer, Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 440 (1920).
- [223] Kemp, W., "Organic Spectroscopy", Third Edition, *W. H. Freeman and Company*, New York (1991).
- [224] Morrison, R. T., Boyd, R. N., "Organic Chemistry", Sixth Edition, *Prentice Hall*, New Jersey (1992).
- [225] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., "Organic Chemistry", Third Edition, *Brooks, Cole Publishing Company*, California (1986).
- [226] Ternary, A. L., "Contemporary Organic Chemistry", Second Edition, *W. B. Saunders Company*, Philadelphia (1979).

6. EKLER