

**BAZI YENİ HETEROSİKLİK SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, pK_a
DEĞERLERİNİN TAYİNİ VE DNA İLE ETKİLEŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Zeynep TOMRUK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ali ARSLANTAŞ

MAYIS – 2008




KARS

ÖZGEÇMİŞ

1982 Yılında İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2006 yılında Kimyager unvanıyla mezun oldu. 2006 yılında Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.

çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

30 / 05 / 2008

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

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 03 / 07 / 2008 gün ve .
... 18 / 120 . sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Vahit ALIŞOĞLU

Lisans Programında yapılmıştır.

Bu çalışmada, öncelikle nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanması ile bilinen bileşikler olan 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği üç basamakta elde edilmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehidin benzensulfonyl klorür ile muamelesinden elde edilen 4-(benzensulfonyloksi)benzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek heterosiklik Schiff Bazları olan 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfonyloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen ve zayıf asidik özelliğe sahip 7 adet yeni bileşiğin 5 farklı susuz çözücünde tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile asitlik özellikleri incelenmiş ve her bir çözücüdeki pKa değerleri bulunmuştur. Ayrıca, tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin DNA ile etkileşimleri incelenmiştir.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Ali ARSLANTAŞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Ayrıca çalışmamda desteklerini esirgemeyen ve bu tezin hazırlanmasında büyük katkıda bulunan Sayın Hocam Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Muzaffer ALKAN ve asitlik çalışmalarının düzenlenmesinde yardımcı olan sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a teşekkürlerimi sunarım. DNA sentezi ve maddelerin DNA ile etkileşiminin incelenmesinde yardımcı olan Kafkas Üniversitesi Veteriner fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mahmut SÖZMEN'e ve ayrıca maddelerimin IR'sini almamda yardımlarını benden esirgemeyen KTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü hocası Prof. Dr. Mehmet TÜFEKÇİ'ye, Uzm. Muammer ERDÖL'e ve Arş.Gör. Osman ÜÇÜNCÜ' ve

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

Mayıs 2008

Zeynep TOMRUK

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	xiii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Heterosiklik Bileşikler ve Önemleri	8
1.3. 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları	14
1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi	27
1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK _a Tayini	29
1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları	31
1.5.2. Organik Çözücüler	32
1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi	33
1.5.4. Potansiyometri.....	34
1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar.....	34
1.5.3.2. Potansiyometrik Titrasyonlar.....	34
1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK _a Tayini	35
1.5.6. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları	35
1.6. DNA ile Etkileşimin İncelenmesi	36
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	37
2.1. Sentez.....	37
2.1.1. 4-Benzensulfoniloksibenzaldehid (82)	39
2.1.2. 3-Metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84)	40
2.1.3. 3-Etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85)	41
2.1.4. 3-Benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86)	42
2.1.5. 3-p-Metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87)	43
2.1.6. 3-p-Klorobenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88)	44

2.3.1.	DNA İzolasyonu	51
2.3.2.	DNA-Schiff Bazı Etkileşim Deneyi	51
3.	BULGULAR.....	52
3.1.	Potansiyometrik Titrasyon Bulguları	52
3.2.	Sentezlenen Schiff Bazlarının DNA Etkileşiminin Jel Elektroforez Metodu ile İncelenmesi	67
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	69
5.	KAYNAKLAR	75
6.	EKLER.....	82
	ÖZGEÇMİŞ	113

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın orjinal bölümünde ilk olarak bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehidin benzensulfonil klorür ile muamelesinden elde edilen 4-(benzensulfoniloksi)benzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orijinal bölümünde, ikinci olarak sentezlenen 7 yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin beş farklı susuz çözücünde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton, dimetil sulfoksit ve N,N-dimetilformamid) TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile her bir çözücündeki HNP ve pK_a değerleri bulunmuştur.

Çalışmada son olarak sentezlenen 7 yeni bileşiğin DNA ile etkileşimleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, DNA, pK_a, potansiyometrik titrasyon, agarose, EDTA, tris-HCl

In this study, first of all seven item of 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on compound has been synthesized. In the original part of the study, first of all reactions of these compounds with 4-benzensulfonyloxybenzaldehyde compound which was obtained from treatment of 4-hydroxybenzaldehyde with benzensulfonyl chloride were examined. New seven item compounds of 3-alkyl(aryl)-4-(4-benzensulfonyloxybenzylidiamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on were synthesized. The structures of synthesized new compounds were determined by using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and UV spectral data. In the original section of this study, as of second part synthesized new seven 3-alkyl(aryl)-4-(4-benzensulfonyloxybenzylidiamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on compound had been carried out with potentiometric titration in the different neat solvents ((isopropyl alcohol, tert-butyl alcohol, acetone, dimethyl sulfoxide and N,N-dimethylformamide) TBAH and HNP and pK_a values had been found with semi-neutralization method in each solvent. In this study, finally the interaction of synthesized seven new compound with cat genomic DNA had been examined using Gel electrophoresis method.

Key Words: 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on, Schiff base, DNA, pK_a, potentiometric titration, agarose, EDTA, tris-HCl

Şekil 1.	91 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile Aseton Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen Eğriler.....	50
Şekil 2.	3-Metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	54
Şekil 3.	3-Etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	56
Şekil 4.	3-Benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	58
Şekil 5.	3-p-Metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	60
Şekil 6.	3-(p-Klorobenzil)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	62
Şekil 7.	3-Fenil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	64
Şekil 8.	3-Siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	66
Şekil 9.	Schiff bazlarının Kedi Genomik DNA üzerine etkisi ve 3 saat inkübasyon 150 V 45 dakika DNA-Schiffbazı agarose jel elektroforez diyagramı. C: control genomik DNA, 84-90 Bileşikleri: DNA + Schiff Bazı	67
Şekil 10.	Schiff bazlarının Kedi Genomik DNA üzerine etkisi ve 6 saat inkübasyon 150 V 45 dakika DNA-Schiffbazı agarose jel elektroforez diyagramı. C: control genomik DNA, 84-90 Bileşikleri: DNA + Schiff Bazı	68
Şekil 11.	Schiff bazlarının Kedi Genomik DNA üzerine etkisi ve 24 saat	

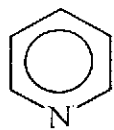
Ek Şekil 8.	85 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	90
Ek Şekil 9.	85 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	91
Ek Şekil 10.	85 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	92
Ek Şekil 11.	86 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	93
Ek Şekil 12.	86 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	94
Ek Şekil 13.	86 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	95
Ek Şekil 14.	86 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	96
Ek Şekil 15.	87 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	97
Ek Şekil 16.	87 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	98
Ek Şekil 17.	87 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	99
Ek Şekil 18.	87 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	100
Ek Şekil 19.	88 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	101
Ek Şekil 20.	88 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	102
Ek Şekil 21.	88 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	103
Ek Şekil 22.	88 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	104
Ek Şekil 23.	89 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	105
Ek Şekil 24.	89 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	106
Ek Şekil 25.	89 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	107
Ek Şekil 26.	89 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	108
Ek Şekil 27.	90 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	109
Ek Şekil 28.	90 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	110
Ek Şekil 29.	90 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu.....	111
Ek Şekil 30.	90 Bileşiğinin UV Spektrumu.....	112

Tablo 1.	Formül Tablosu	2
Tablo 2.	60 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri	19
Tablo 3.	62 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri	19
Tablo 4.	91 Bileşiğinin Asetondaki Deney Sonuçları	48
Tablo 5.	91 Bileşiğinin Asetondaki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri	49
Tablo 6.	3-Metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	53
Tablo 7.	3-Etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	55
Tablo 8.	3-Benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	57
Tablo 9.	3-p-Metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	59
Tablo 10.	3-(p-Klorobenzil)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	61
Tablo 11.	3-Fenil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	63
Tablo 12.	3-Siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları	65
Tablo 13.	84-90 Bileşiklerinin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri	71

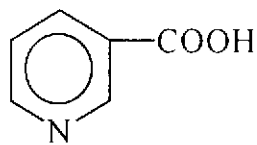
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit
EDTA	: Etilendiamin-tetra asetikasit

“Bazı Yeni Heterosiklik Schiff Bazlarının Sentezi, pKa Değerlerinin Tayini ve DNA ile Etkileşimlerinin İncelenmesi” başlıklı bu tez çalışmasında öncelikle, literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanması ile 7 adet iminoester hidroklorür bileşiği elde edilmiş bu bileşiklerin soğukta mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelelerinden karşın olan 7 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği ve bileşiklerin de kaynar hidrazin hidrat ile reaksiyonundan çalışma için gerekli 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmanın orjinal bölümünde bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehydin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile muamelesinden sentezlenen ve bir benzaldehyd türevi olan 4-benzensulfoniloksibenzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek Heterosiklik Schiff Bazları olan 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiş ve yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen ve zayıf asidik özelliğe sahip 7 adet yeni bileşiğin 5 farklı susuz çözücünde (izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton, dimetil sulfoksit ve N,N-dimetilformamid) tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile asitlik özellikleri incelenmiş ve her bir çözücündeki pKa değerleri bulunmuş ve asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri incelenmiştir. Ayrıca, tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin DNA ile etkileşimleri incelenmiştir.

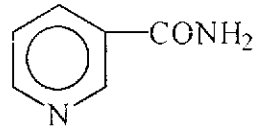
Çalışma ile literatürde kayıtlı bazı bileşiklerin ve çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri Tablo 1’de **“Formüller Tablosu”** başlığı altında verilmiştir.



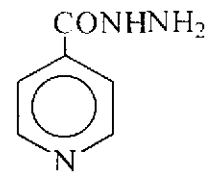
1



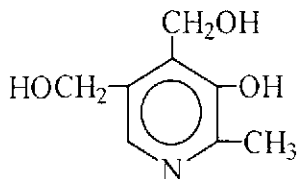
2



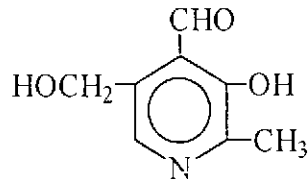
3



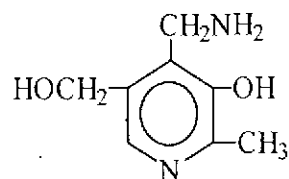
4



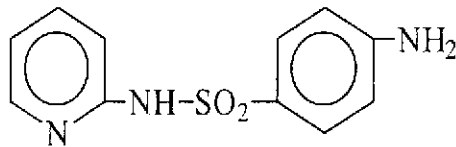
5



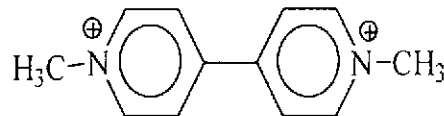
6



7



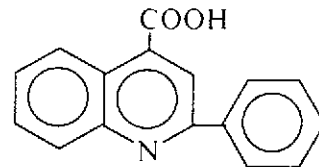
8



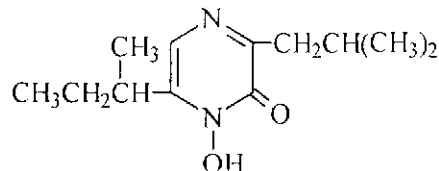
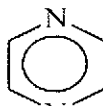
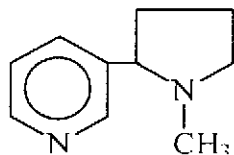
9



10



11

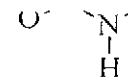


N

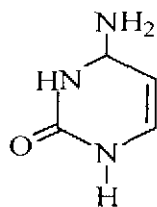
15



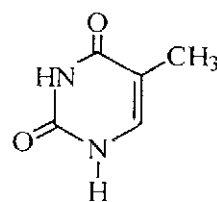
16



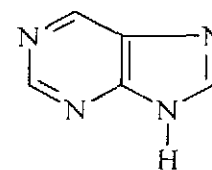
17



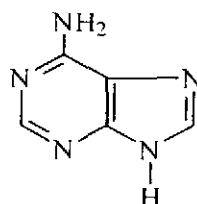
18



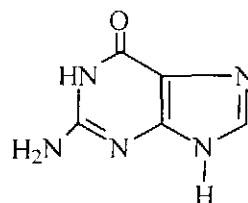
19



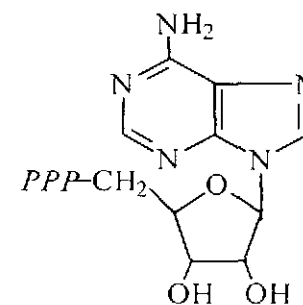
20



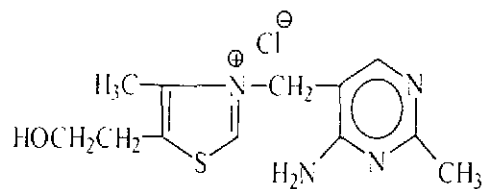
21



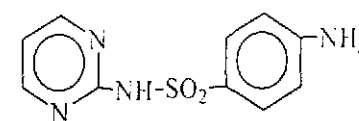
22



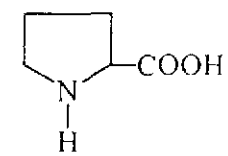
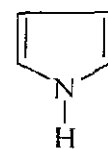
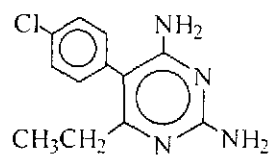
23

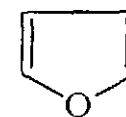
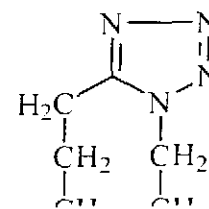
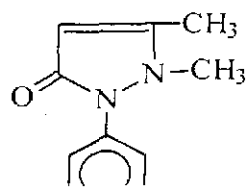
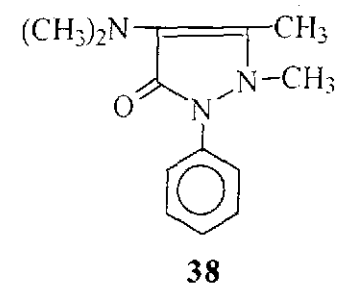
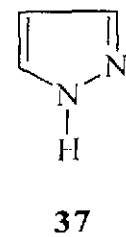
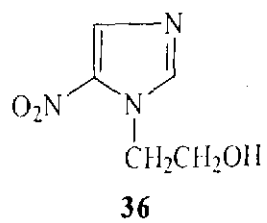
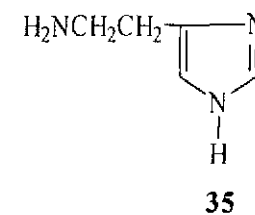
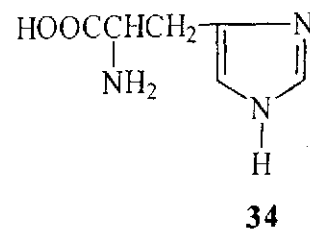
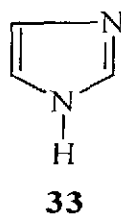
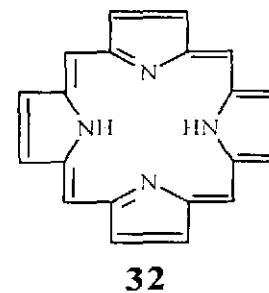
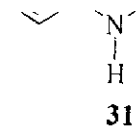
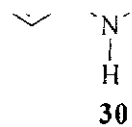
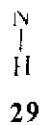


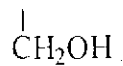
24



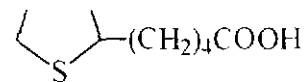
25







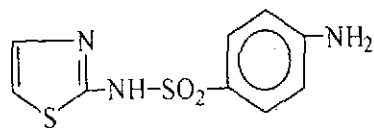
42



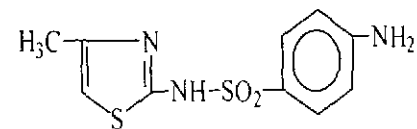
43



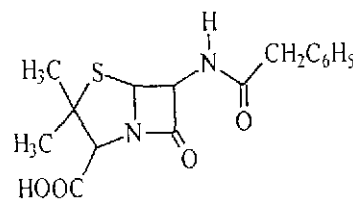
44



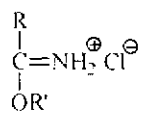
45



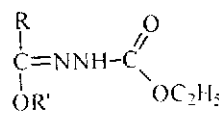
46



47

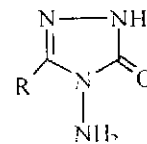


48



49

R' = C₂H₅

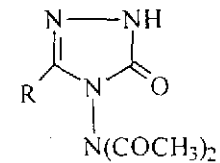
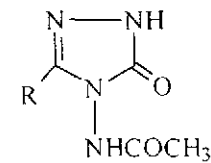
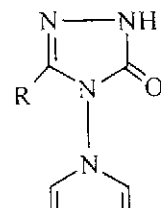
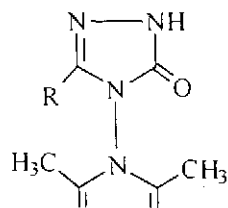


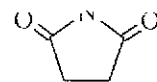
50

48-50

R

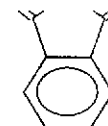
- | | |
|---|--|
| a | CH ₃ |
| b | CH ₂ CH ₃ |
| c | CH ₂ Cl ₂ CH ₃ |
| d | Cl ₂ C ₆ H ₅ |
| e | CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -) |
| f | CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -) |
| g | Cl ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>m</i> -) |
| h | Cl ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -) |
| i | Cl ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (<i>p</i> -) |
| j | C ₆ H ₅ |
|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



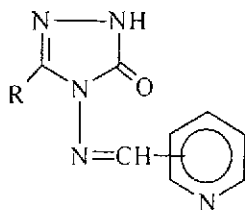


55

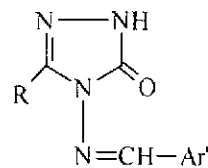
56



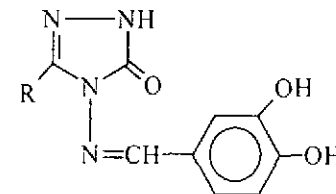
57



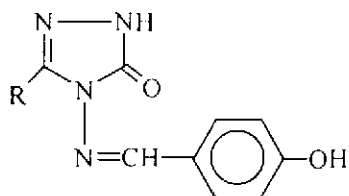
58



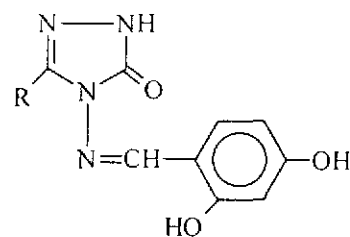
59



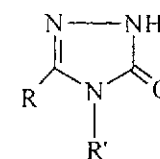
60



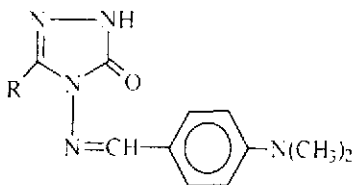
61



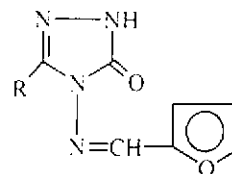
62



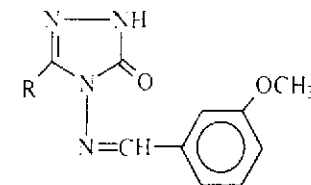
63



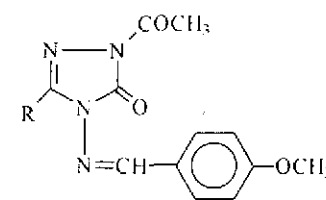
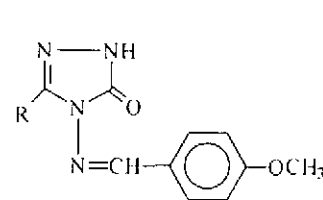
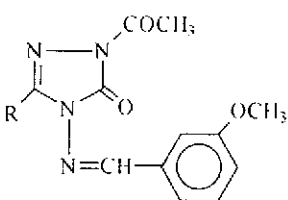
64



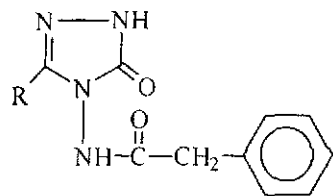
65



66

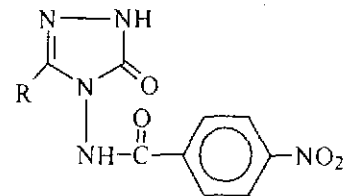


70



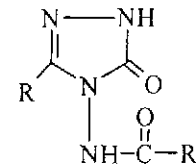
73

71

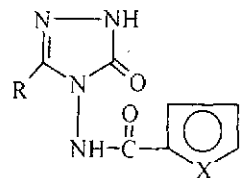


74

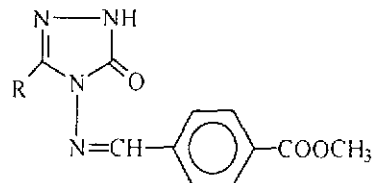
72



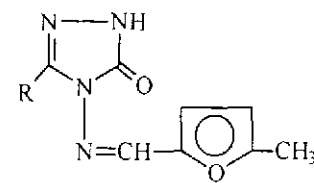
75



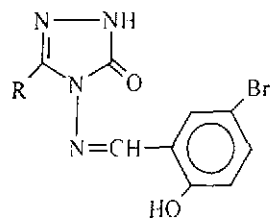
76



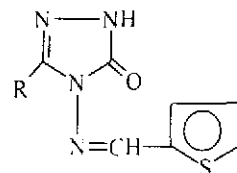
77



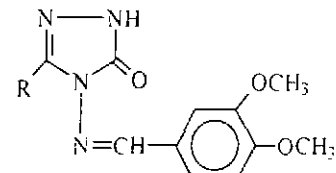
78



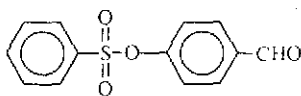
79



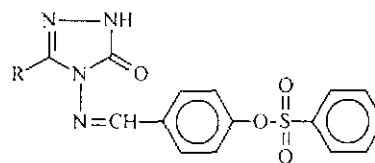
80



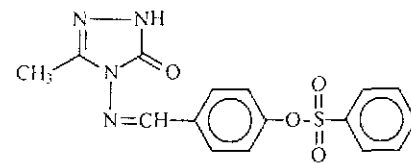
81



82

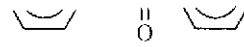


83

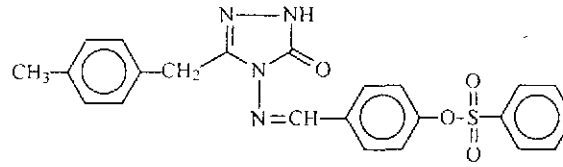
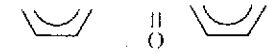


84

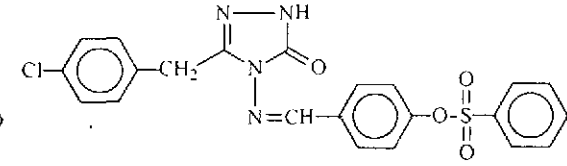
85



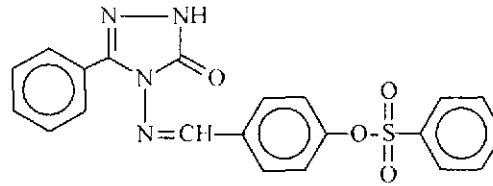
86



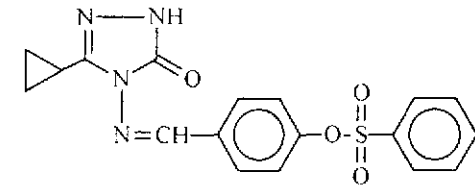
87



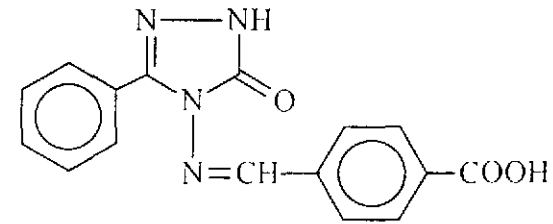
88



89



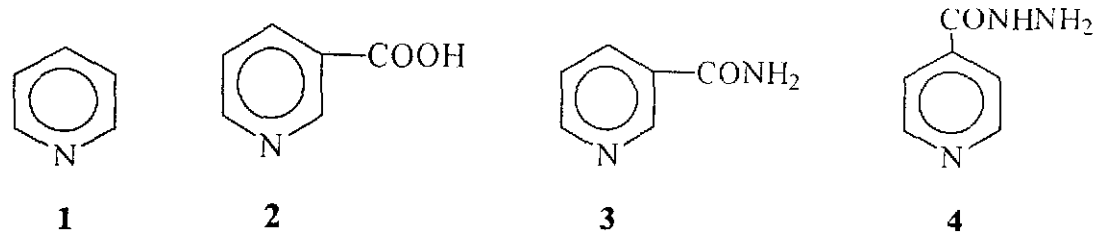
90



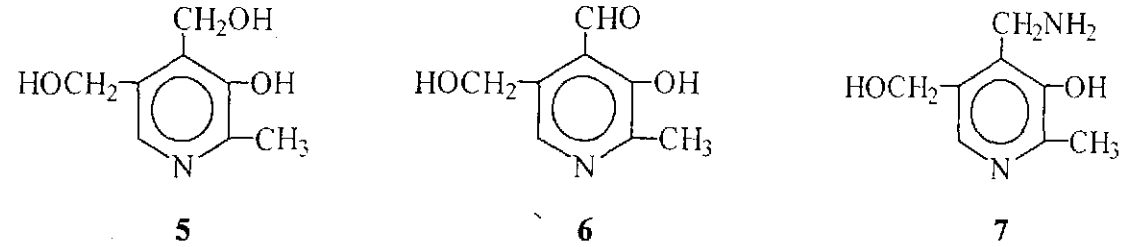
91

1.2. Heterosiklik Bileşikler ve Önemleri

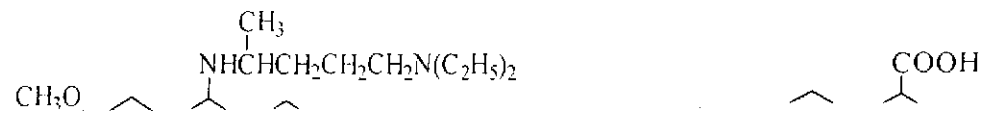
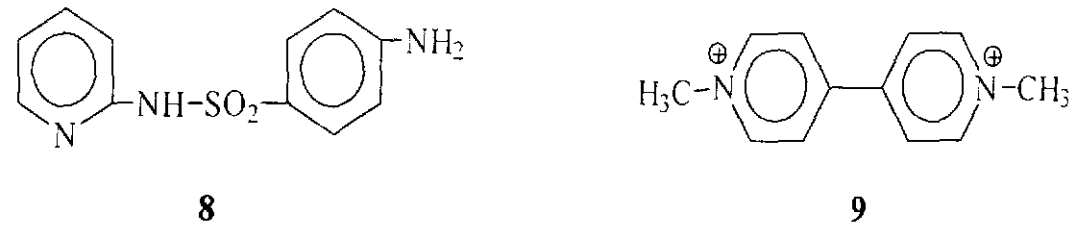
Bugüne kadar pek çok sayıda heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin



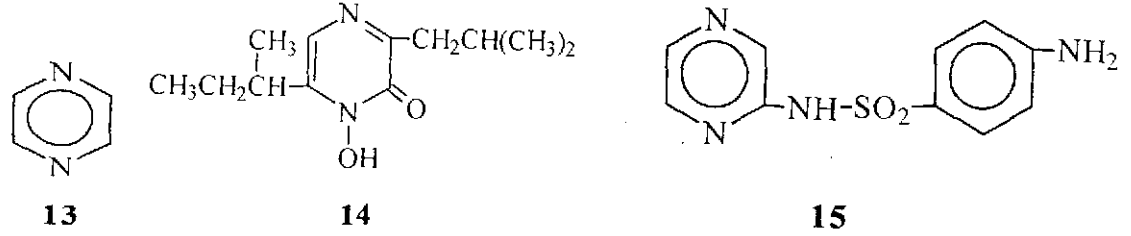
vitamin B₆ olarak tek başına ya da karışım halinde etkili olan piridoksin (**5**), piridoksal (piridoksal fosfat halinde transaminasyon reaksiyonlarında rol oynar) (**6**) ve piridoksamin (**7**);



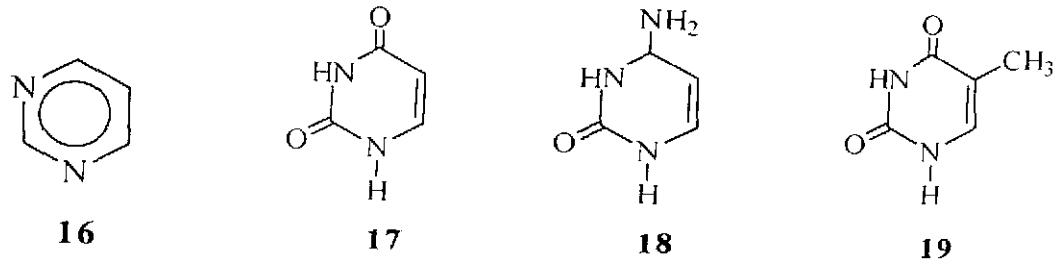
antibakteriyal bir bileşik olan sulfapiridin (**8**); tarımsal ilaç olarak kullanılan paraquat (**9**); sıtma ilacı olan atebrin (**10**); romatizma tedavisinde kullanılan atofan (**11**) ve tütünde bulunan nikotin (**12**) örnek olarak verilebilir [1-4]. Nikotinamid, ayrıca NAD (nikotinamid dinükleotid) nin yapısında yer almaktadır.



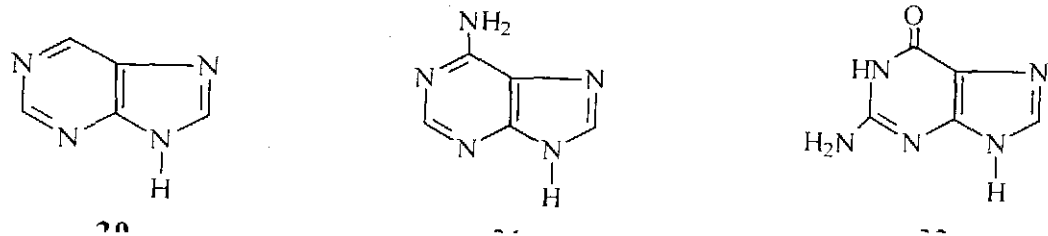
Bir antibiyotik olan aspergillik asid (14) ve antibakteriyal etkisi olan sentetik sulfapirazin (15) bir diazin olan pirazin (13) türevidirler [1-4].

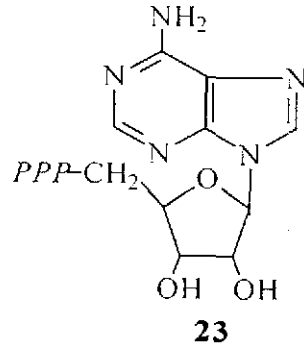


Yine bir diazin türevi olan pirimidin (16) halkası ise birçok doğal ve önemli bileşiğin yapısında bulunur. Ribonükleik asid (RNA) ile deoksiribonükleik asid (DNA) yapısında bulunan urasil (17), sitozin (18) ve timin (19) pirimidin türevi;

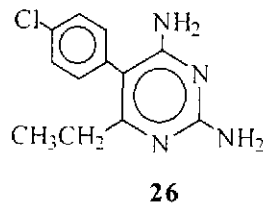
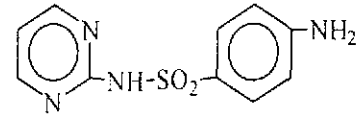
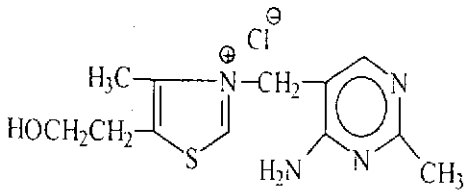


adenin (21), guanin (22) ve ATP (23) ise birleşmiş pirimidin-imidazol halka sistemi olan purin (20) türevidirler.

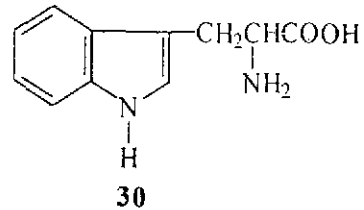
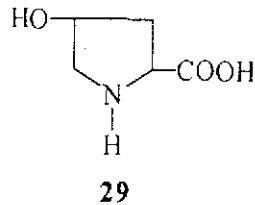
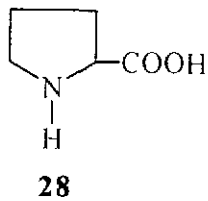
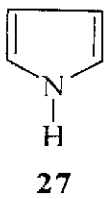




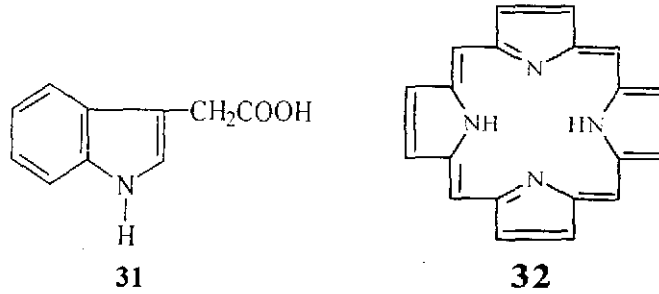
Ayrıca, vitamin B₁ (aneurin) (tiamin) (**24**), antibakteriyal etkisi olan sulfadiazin (**25**) ve sıtmaya karşı kullanılan primetamin (**26**) de pirimidin türevidirler [1-4].



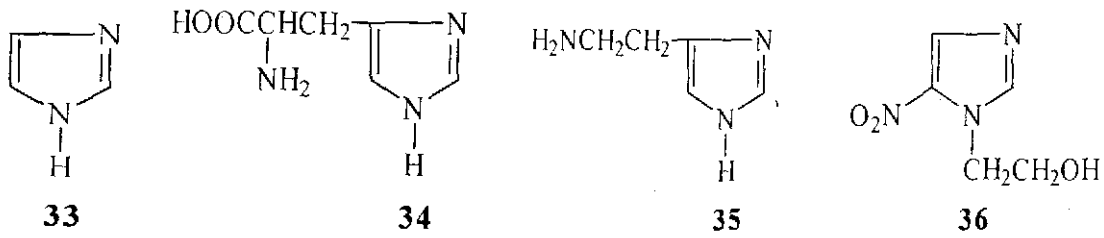
Beş üyeli N içeren heterosiklik bir bileşik olan pirrol (**27**) de türevleri halinde proteinlerin yapıtaşı olan 20 amino asitten üçü olan prolin (**28**), hidroksiprolin (**29**) ve triptofan (**30**) in temel yapısını oluşturur [1-4].



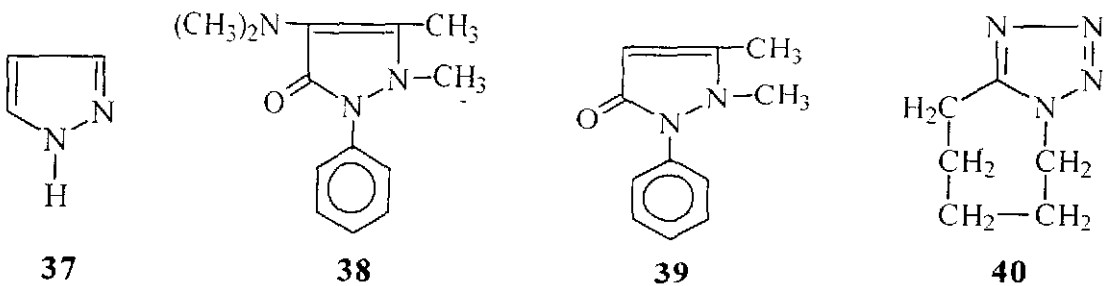
Pirrol halkası ayrıca, bir bitki yetiştirme hormonu olan β -indolilasetik asid (**31**) ile kana kırmızı rengi veren haemin ve bitkilerin yeşil renkli pigmenti olan klorofilin porfin çekirdeği (**32**) yapısında da bulunur [1-4].



Protein yapısında bulunan 20 amino asitten biri olan histidin (**34**), bir hormon olan histamin (**35**), mikroorganizmalara karşı bir ilaç olan metromidazol (**36**) iki N içeren bir beş üyeli diazol olan imidazol (**33**) türevidirler [1-4].

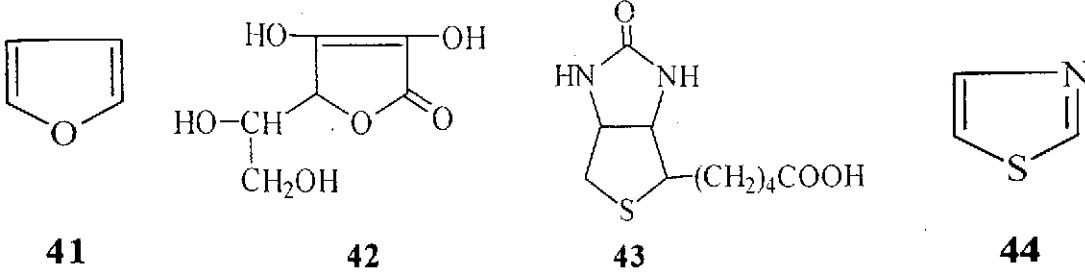


Yine bir diazol olan pirazol (**37**) ise ağrı kesici olarak kullanılan piramidon (**38**) ve ateş düşürücü etkisi olan antipirin (**39**) yapısında bulunur. Tıpta kalp ilacı olarak kullanılan kardiazol (pentameten-1,5-tetrazol) (**40**) ise bir tetrazol türevidir.

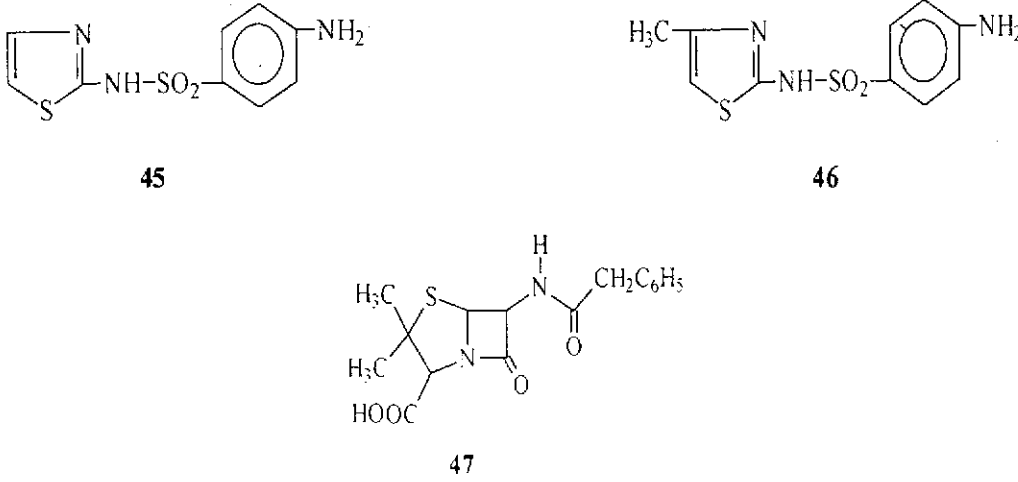


Bir başka beş üyeli heterosiklik halka olan furan halkası (**41**) L-askorbik asid (C vitamini) (**42**) yapısında bulunması yanında DNA, RNA, ATP gibi birçok önemli yapıda indirgenmiş riboz halkası halinde bulunur.

Bunlara ilaveten bir vitamin olan biyotin (43), bir kaynaşmış tetrahidrotiyofen ve indirgenmiş imidazol halka sistemini. antibakteriyal etkileri olan sulfatiazol (45), ultraseptil (46) ve tiamin (24) ise tiyazol (44) halkasını taşır.



Diğer taraftan, birçok vitamin yapısında, karbohidratların halkalı yapılarında, pekçok antibiyotik yapısında O atomu içeren altı üyeli heterosiklik halka bulunmaktadır. Çok önemli bir antibiyotik olan penisilin (47) ise birleşmiş dört ve beş üyeli iki heterosiklik halkadan oluşmaktadır [1-4].

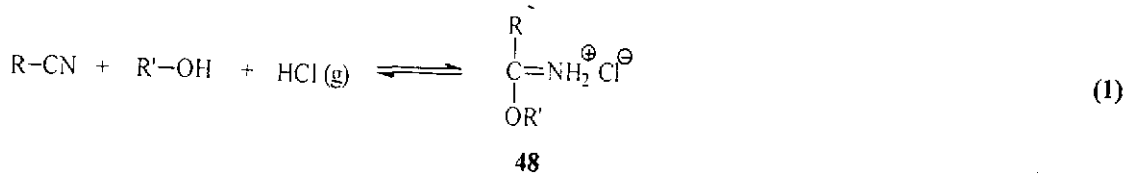


1,2,4-Triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bileşiklerle ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı bilinmektedir. Bu bileşiklerin çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojide geniş bir kullanım alanı bulduğu bilinmektedir. Heterosiklik bileşikler olan 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin son yıllarda antimikrobal, antibakteriyal, antifungal, antitumor, anti-HIV, antiviral, antidepresant, tuberkülostatik, iltihap önleyici, yağ miktarını düşürücü, idrar söktürücü, tansiyon düşürücü, ateş düşürücü, bitki büyüme düzenleyicisi, kan damarı genişletici, kan şekeri düşürücü ve

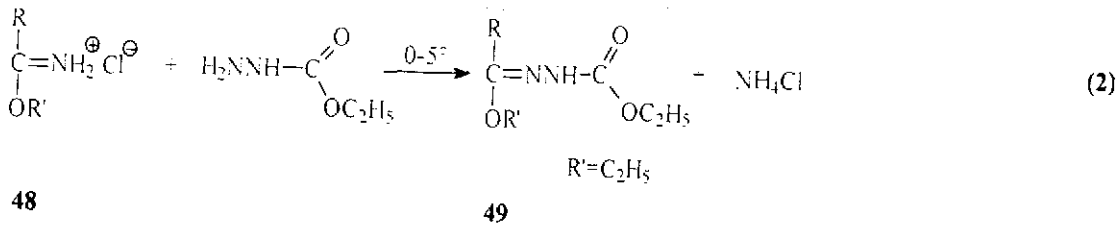
ağrı kesici v.b. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik özelliklere sahip oldukları ortaya konmuştur [5-9].

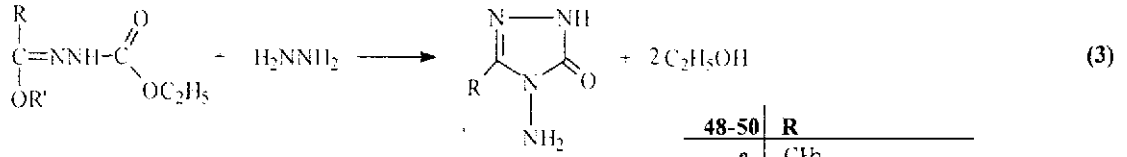
1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bazı Reaksiyonları

Son yıllarda potansiyel biyolojik aktif birçok türevi elde edilen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler bilinmekle beraber en uygun ve kullanışlı yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, Pinner Metodu'na [10] göre nitrillerin bir susuz alkol ile eter gibi susuz bir çözücü içinde HCl gazı ile soğukta muamelesinden iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) (48) elde edilir (Denklem 1).



İminoester hidroklorürlerin (48) soğukta mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonların (49) kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (50) sentezlenmiştir (Denklem 2 ve 3) [11-14].





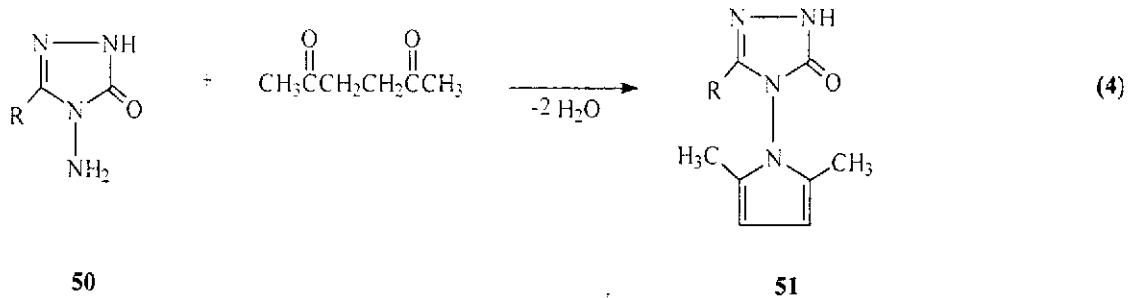
49

50

48-50	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
d	CH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
f	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -)
g	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>m</i> -)
h	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -)
i	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (<i>p</i> -)
j	C ₆ H ₅
k	C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
l	Siklopropil

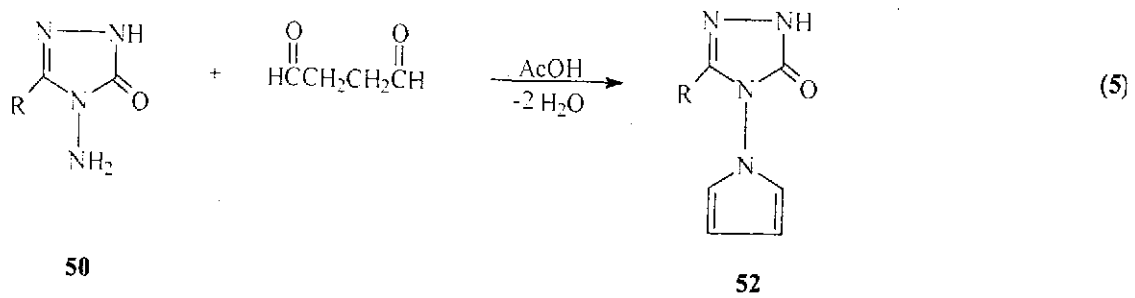
50 Tipi bileşiklerin 1990 yılına kadar çok az reaksiyonu incelenmekle beraber son 15 yılda birçok ilginç reaksiyonu denenmiş ve elde edilen bileşiklerin bazı özellikleri incelenmiştir.

50 Bileşiklerinin asetonilaseton ile suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile kaynar asetik asid içinde reaksiyonundan *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan 3-alkil(aril)-4-(2',5'-dimetilpirrol-1'-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onlar (**51**) ve 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1'-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (**52**) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerinin yanında kütle spektrumları ile N-asetillendirme ve N-alkillendirme reaksiyonları incelenmiştir (Denklem 4 ve 5) [15-18].

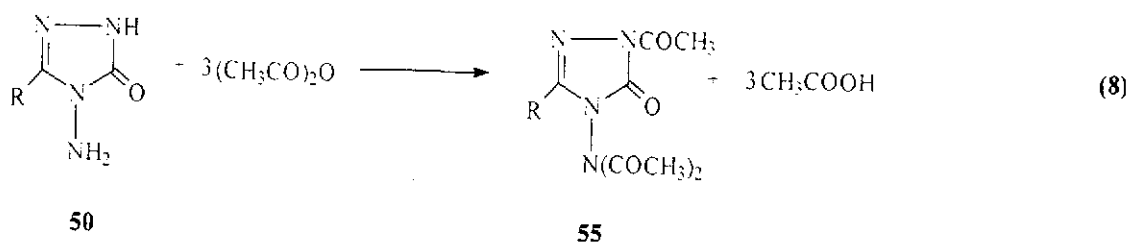
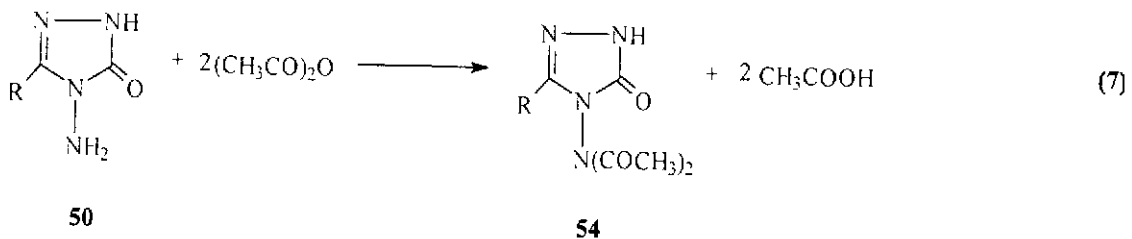
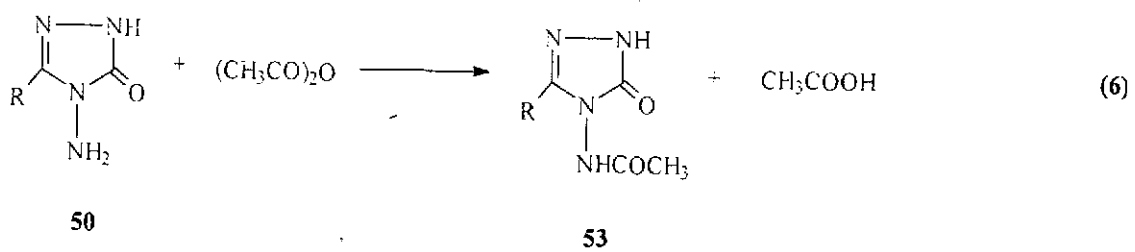


50

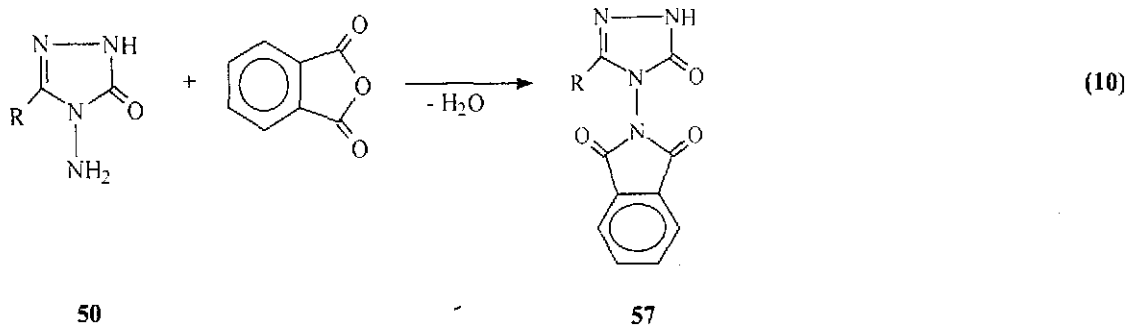
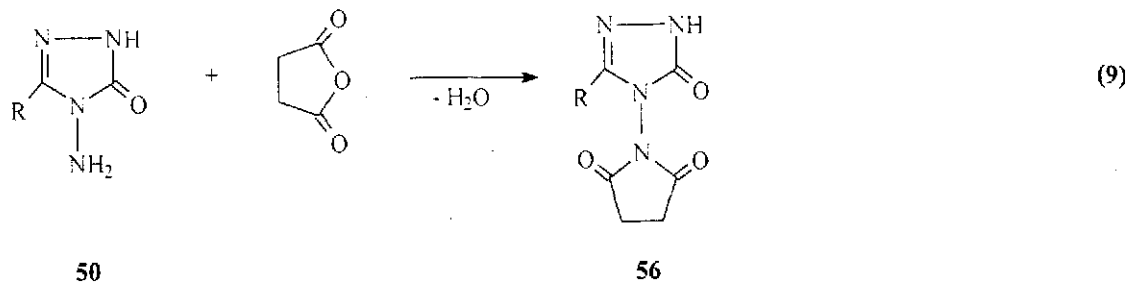
51



Bir başka reaksiyonda **50** tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile farklı sıcaklık koşullarındaki reaksiyonu mono- (**53**), di- (**54**) ve triasetil (**55**) türevlerini vermiştir (Denklem 6-8) [14].

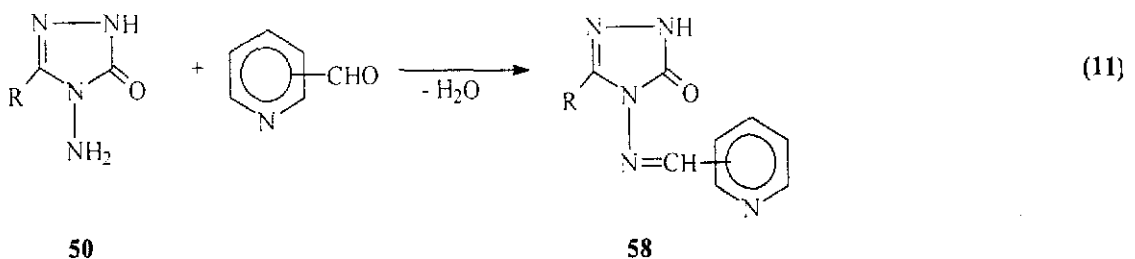


50 Tipi bileşiklerin diğer bir ilginç reaksiyonlar serisi birer dikarboksilli asid anhidridleri olan suksinik anhidrid, ftalik anhidrid gibi bazı anhidridler ile reaksiyonları olup. **56** ve **57** tipi *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler elde edilmiştir (Denklem 9 ve 10) [19-22].

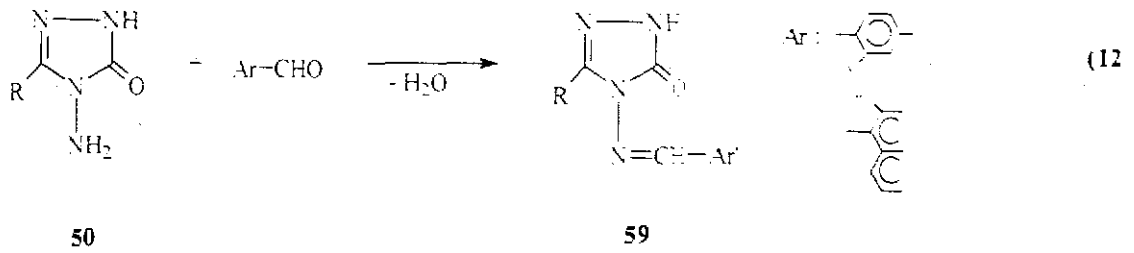


Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff Bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren **50** tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle muamelesinden karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiştir [23,24].

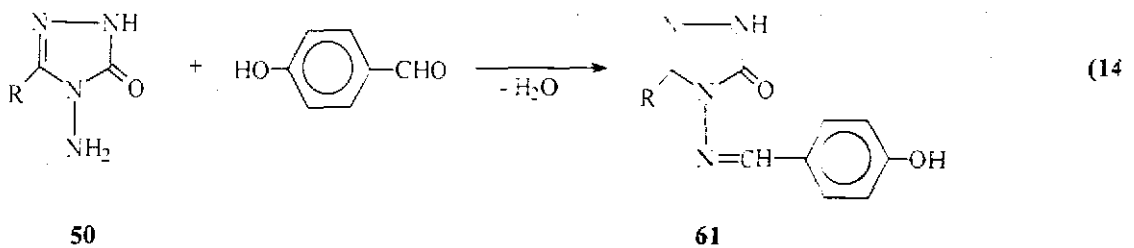
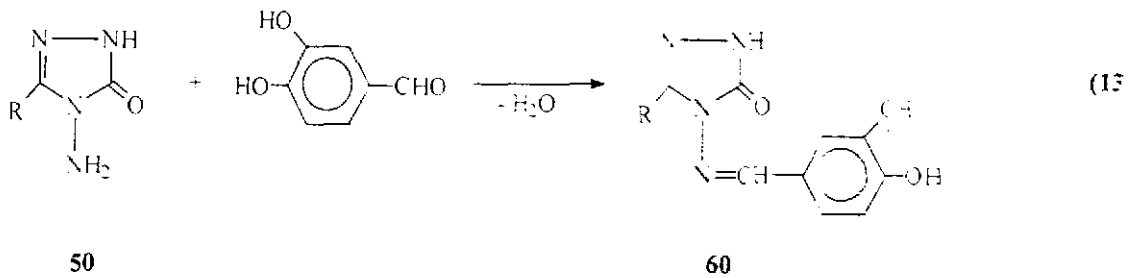
Nitekim, **50** tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden **58** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 11) [25].

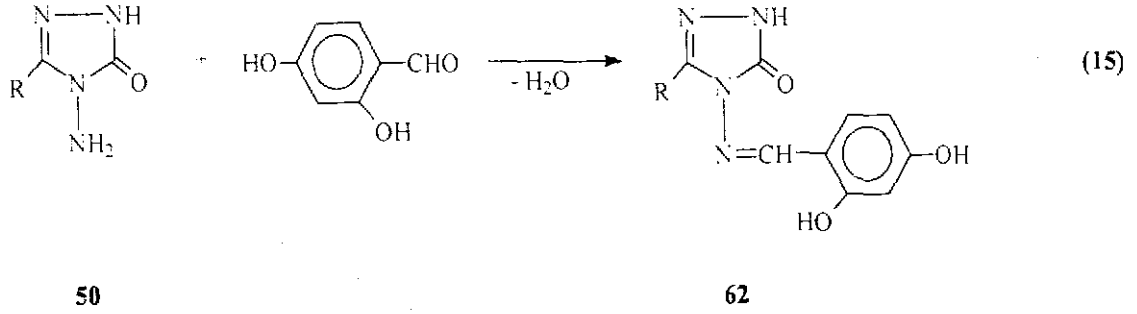


Bir başka çalışmada, **50** bileşiklerinin bazı aromatik aldehidler ile reaksiyonundan **59** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin Anti-kanser ve Anti-HIV aktiviteleri



Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği yada dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda **50** tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmada birinde **50** bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden **60** tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik yöntemle pK_a değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir; diğerinde 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan **61** tipi bileşiklerin TBAH ile potansiyometrik olarak susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiş ve son olarak **50** tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **62** tipi bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 13-15) [27-30].





60 Bileşiklerinin asetik asitte belli konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinde iki farklı yöntemle antioksidan özellikleri belirlenmiştir. Daha kaba bilgi veren ilk yöntemde TLC tabaka üzerinde floresan sönme zamanları takip edildi. Sönme zamanının uzun olması antioksidan karakterinin yüksek olduğunu göstermektedir. İkinci ve daha duyarlı sonuç veren yöntemde ise DPPH radikal temizleme aktivitesi ölçülmüştür. Daha düşük konsantrasyondaki nümunenin % 50 inhibisyon sağlaması aktivitenin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. **60** Bileşikleri için bulunan test sonuçları aşağıda tablo halinde verilmiş olup R= CH₃, CH₂C₆H₄OCH₃ (*p*-) ve C₆H₅ bileşiklerinin yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 2. **60** Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri

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

IC₅₀: Radikal oluşumunu ya da mevcut radikali %50 oranda azaltan mg/mL cinsinden nümune konsantrasyonu

Tablo 3. **62** Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri

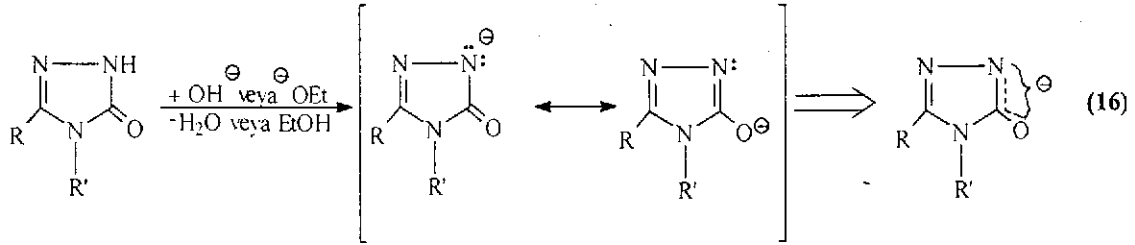
R	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	C ₆ H ₅
DPPH (IC ₅₀ ,mg/mL)	0.025	0.026	-	0.026	0.05	0.499
TLC (dakika)	540	265	315	300	1140	960

IC₅₀: Radikal oluşumunu ya da mevcut radikali %50 oranda azaltan mg/mL cinsinden nümune konsantrasyonu.

62 Bileşiklerinden de R= CH₂CH₂CH₃ ve CH₂C₆H₄Cl (*p*-) bileşikleri yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

Bilindiği üzere, protonasyon sabitlerinin bilinmesi biyolojik sistemlerdeki çeşitli olayların aydınlatılabilmesi için gerekli olması yanında organik, fizyokimya ve özellikle analitik kimya yönünden oldukça önem arz etmektedir. Bir maddenin protonasyon sabitinden yararlanarak herhangi bir pH değeri için iyonlaşma yüzdesi hesaplanabilir. Ayrıca, protonasyon sabitlerinden yapı aydınlatılmasında yararlanılabilir. Bu amaçla deneysel ve teorik pK_a değerleri mukayese edilir. Ayrıca, metal-kompleks dengesi yönünden de önemlidir [31].

50 Tipi bileşiklerin türevlerindeki 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik karakter taşıdığı bilinmektedir (Denklem 16) [17].



63

XX. Yüzyılın başından itibaren potansiyometrik teknikler titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Titrimetri, yüksek hassasiyeti, kolay ve kullanışlı bir yöntem olması nedeniyle büyük ölçüde tercih edilmektedir [32].

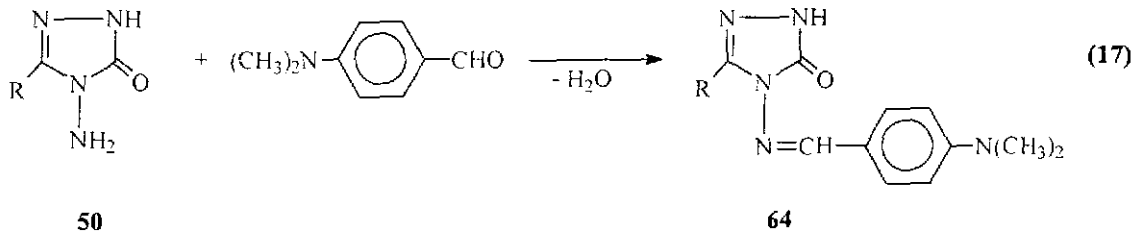
Genelde ideal bir çözücü yoktur. Fakat, su ideal çözücü özelliklerine oldukça yakındır. Suda çözünürlüğü çok az olan veya suda titre edilemeyecek kadar zayıf asidik veya bazik bileşiklerin susuz ortamda asidik ve bazik özellikleri tespit edilebilir [33]. Susuz ortam titrasyonlarında uygun çözücü seçimi önemlidir [34].

Bazı 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz çözücülerde potansiyometrik titrasyonları incelenerek pK_a değerleri tayin edilmiştir [35,36]. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada **50** bileşiklerinin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **64** tipi yeni bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum

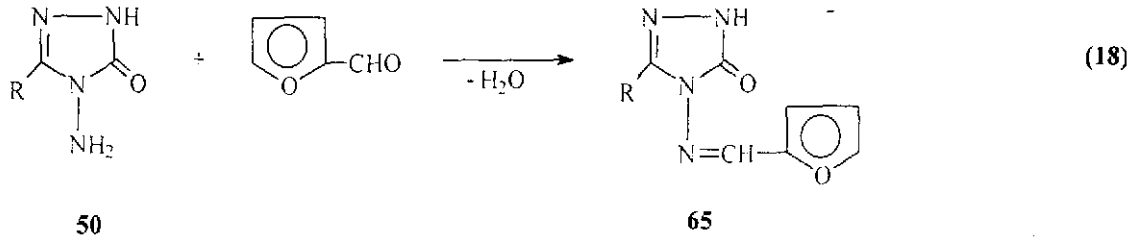
hidroksit (TBAH) ile titrasyonları yapılarak titrasyon grafikleri (mV-TBAH'ın mL hacmi) çizilerek yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmıştır (Denklem 17) [37].

Bilindiği üzere zayıf asitlerin pH 'ı :

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

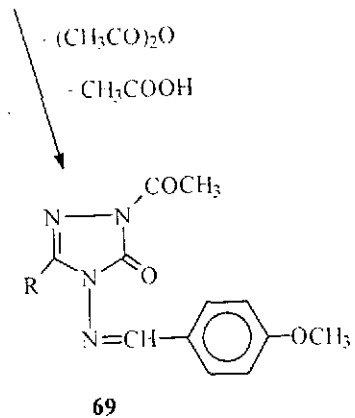
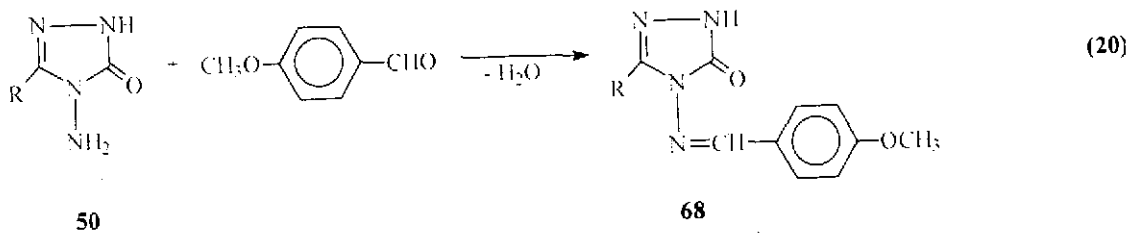
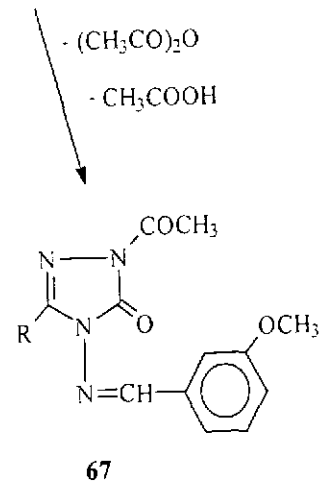
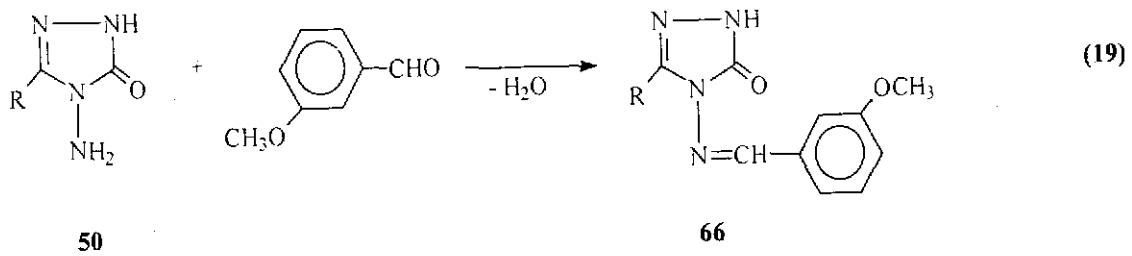


Benzer nitelikteki bir çalışmada **50** bileşiklerinin furfural ile reaksiyonu incelenmiş ve elde edilen **65** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (asetonitril, metil alkol, izopropil alkol ve *tert*-butil alkol) potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmış (yapı ve çözücüye bağlı olarak $pK_a=13.17-15.82$ arasında bulunmuştur) ve ayrıca, **65** bileşiklerinin N-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 18) [38].

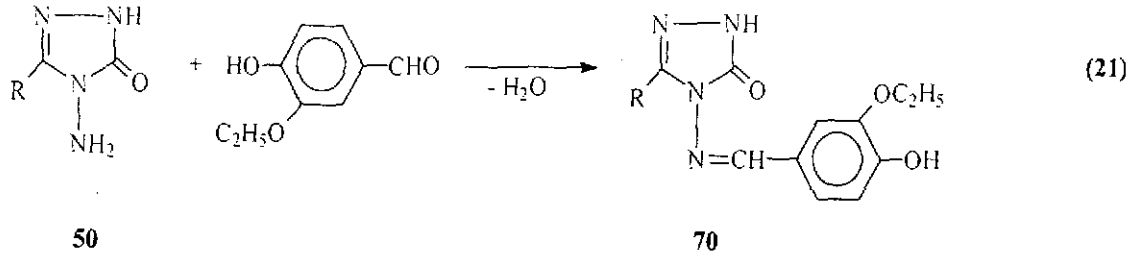


Schiff bazı tipinden **66** ve **68** bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan biri [39] yeni gerçekleştirilmiş ve elde edilen yeni **66** tipi bileşiklerin metil alkol, izopropil alkol, *tert*-butil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri 9.04-15.44 arasında bulunmuş, ayrıca **66** bileşiklerinin N-asetil türevleri (**67**) elde edilmiştir. Diğerinde [40] ise sentezlenen **68** tipi yeni bileşiklerin aynı çözücülerde benzer yöntemle pK_a değerleri hesaplanmış ve $pK_a=9.04-15.87$ arasında bulunmuştur. Ayrıca, **68** bileşiklerinin N-asetil türevleri **69** elde edilmiştir. Beklendiği üzere çözücülerin dielektrik sabitlerine göre asitlik sıralaması *N,N*-dimetilformamid ($\epsilon=37$) > metil alkol ($\epsilon=33$) > izopropil alkol

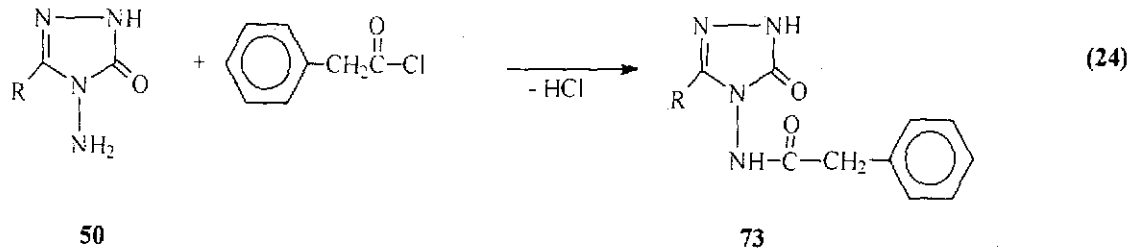
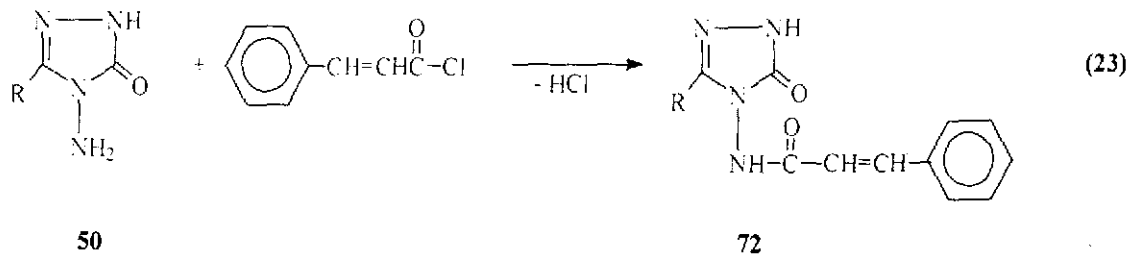
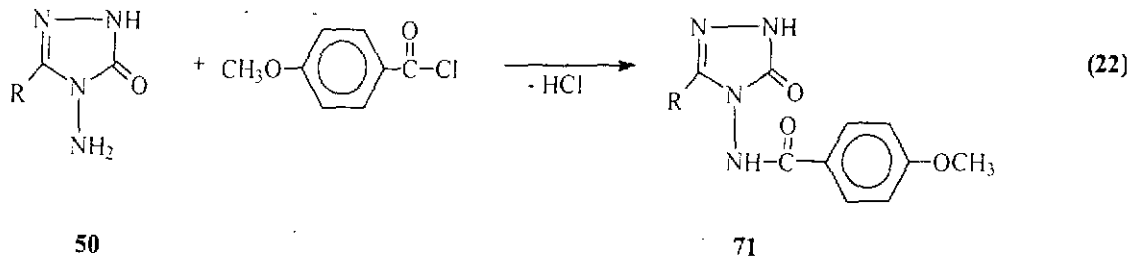
($\epsilon=19.4$) > *tert*-butil alkol ($\epsilon=12$) şeklinde çıkmamış. en düşük asitlik *N,N*-dimetilformamidde, en yüksek asitlik metil alkolde ortaya çıkmıştır. Bu da proton verdikten sonra oluşan anyonun çözücü ile H köprüsü oluşturarak stabil olması ile açıklanabilir (Denklem 19 ve 20).



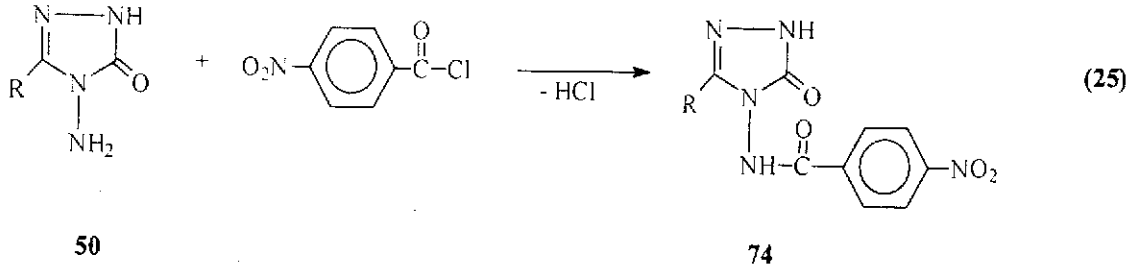
Yine son birkaç yılda yapılmış bir çalışmada **70** tipi bileşikler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılarak susuz ortamda potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 21) [41].



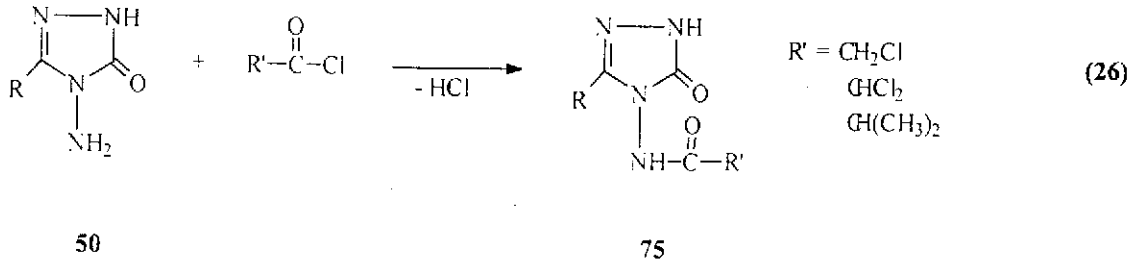
50 Tipi bileşiklerin bir başka ilginç reaksiyon serisinde ise açillendirme reaksiyonları incelenmiştir. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen üç çalışmadan birinde **50** bileşiklerinin p-metoksibenzoil klorür ile, diğerinde sintroil klorür ve üçüncüsünde fenilasetil klorür ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni **71-73** bileşikleri elde edilmiş (Denklem 22-24) [42-44].



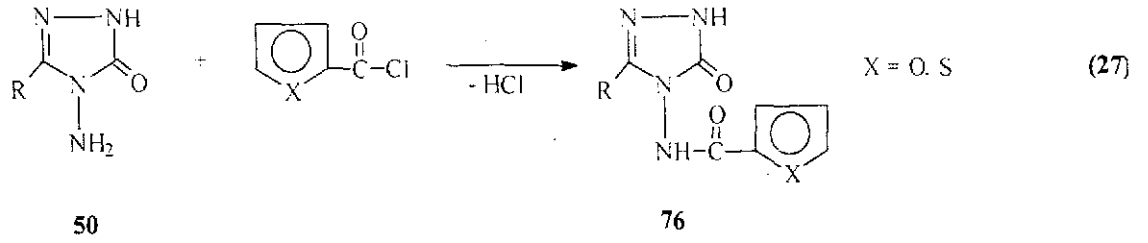
50 Tipi bileşiklerin p-nitrobenzoil klorür ile de reaksiyonları incelenerek **74** bileşikleri elde edilmiş ve susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak incelenmiş. yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri bulunmuş ve asitlik üzerine strüktür ve çözücü etkileri incelenmiştir (Denklem 25) [45].



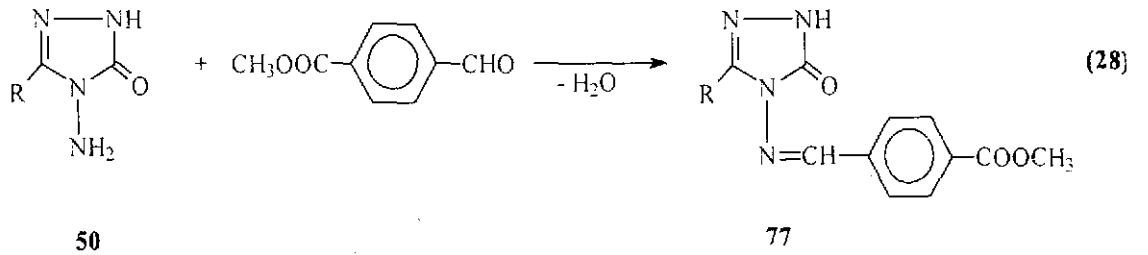
50 Tipi bileşiklerin alifatik asid klorürleri ile de açillendirme reaksiyonları incelenerek **75** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak her bileşik için her bir çözücüdeki pK_a değerleri (8.69-16.75 arasında) yarı-nötralizasyon metodu ile bulunmuştur (Denklem 26) [46].



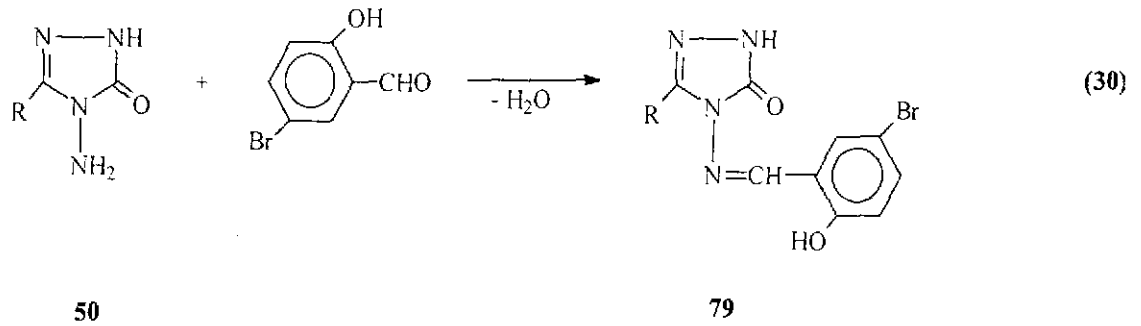
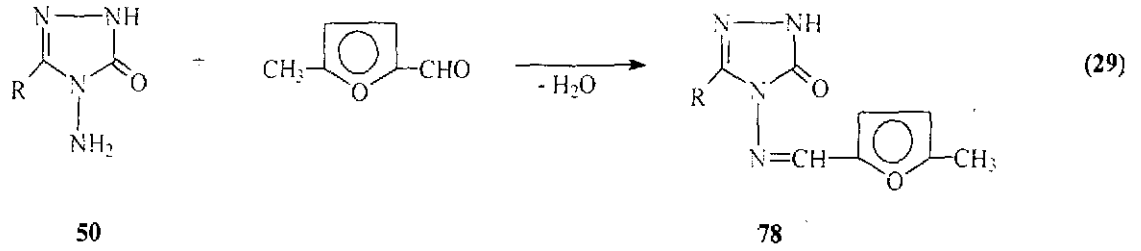
Sentezlenen yeni bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve asetonitril çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonlarının yapıldığı bir diğer çalışmada ise, **50** bileşiklerinin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furoil(2-tiyenilkarbonil)amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**76**) bileşikleri elde edilmiştir. Titrasyonda elde edilen değerler mV-TBAH hacmi (mL) ne karşı grafiğe geçirilerek titrasyon eğrileri elde edilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri (8.48-14.57) tayin edilmiştir. (Denklem 27) [47].



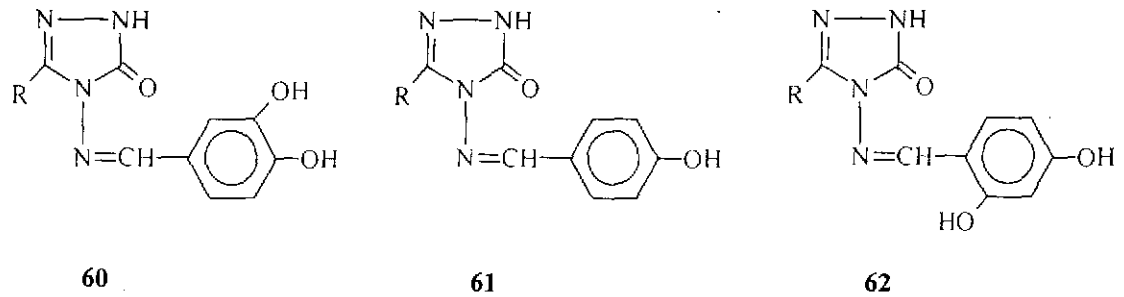
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların (**50**) bazı yeni türevleri ile ilgili bazı teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde **3** bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden **77** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve bu bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Bu amaçla bileşikler önce B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G, HF/6-31G(d,p), HF/6-311G, B3PW/6-31G(d,p) ve B3PW/6-311G temel fonksiyonelleri kullanılarak optimize edildi [48]. Optimizasyondan sonra ^1H ve ^{13}C kayma değerleri GIAO [49] metoduna göre Gaussian98 [48] programı kullanılarak hesaplandı. Bulunan değerler aynı temel fonksiyoneller kullanılarak TMS için bulunan değerlerden çıkarıldı ve bulunan değerlerin deneysel verilerle uyumlu olduğu görüldü (Denklem 28) [50].



Yine ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki yeni seri madde iki farklı çalışmada elde edilmiştir. Çalışmalardan birinde **78** tipi bileşikler **50** bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden, diğerinde ise **79** tipi bileşikler **50** bileşiklerinin 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve ^1H ve ^{13}C NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 29 ve 30) [51,52].

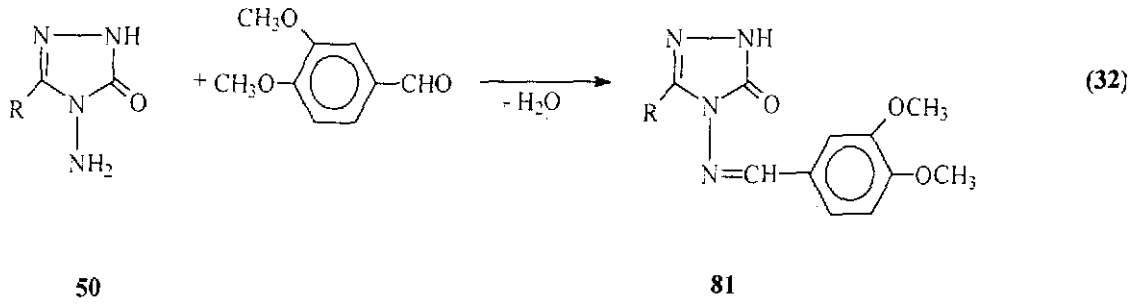
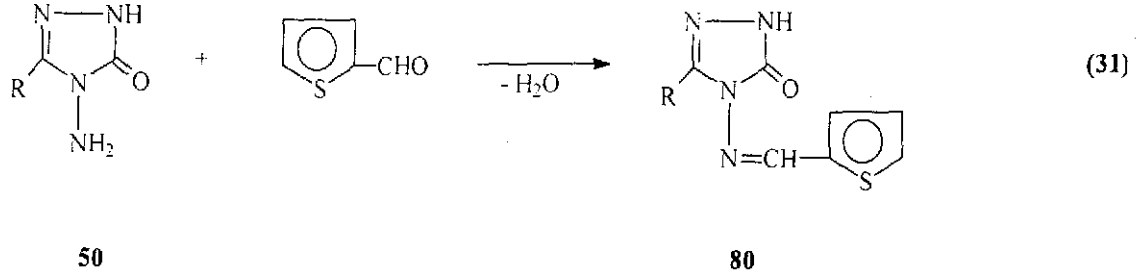


50 Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili bir başka teorik çalışma IR spektrumları ile yapılmıştır. **60-62** Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0.8929 ve B3LYP (6-31) için 0.9613 uyum faktörleri ile çarpıldı. Sonuçlar deneysel verilerle karşılaştırıldı ve sonuçların uyumlu oldukları görüldü [53].



50 Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmeye başlanmıştır. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen **68** ve **79** bileşikleri ile aşağıda sentezi verilen **80** ve **81** bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutilamonyum tetrafloroboratın (TBATFB) dimetilsülfositteki çözeltisinde ve camı-karbon elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları

teknigi ile. tüm moleküllerin bu ortamda ve camsi-karbon elektrot yüzeyinde (Ag/Ag^+ referans elektroda karşı). birer elektronlu iki indirgenme pikine sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca indirgenmenin tersinmez ve EC mekanizmasına sahip olduğu ve difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Denklem 31 ve 32) [54-56].



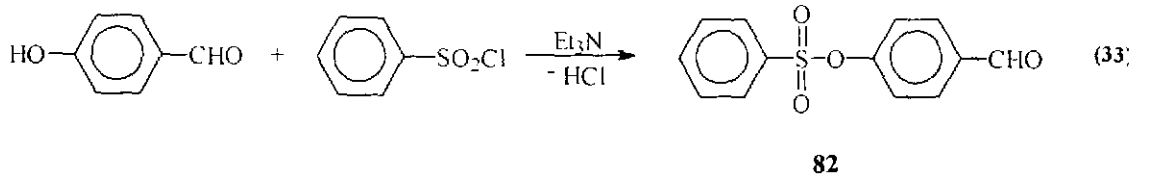
1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi

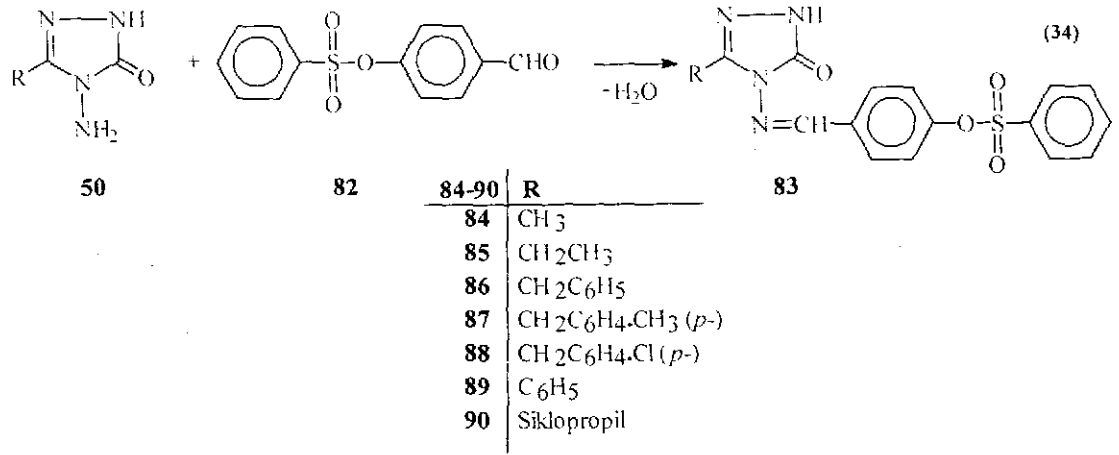
Çalışmanın orjinal bölümünde reaksiyonları incelenen 50 bileşiklerinin sentezi amacıyla önce karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metodu'na [10] göre Denklem 1 uyarınca 48 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (48a), etil imidopropiyonat hidroklorür (48b), etil imidofenilasetat hidroklorür (48c), etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (48d), etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (48e), etil imidobenzoat hidroklorür (48f) ve etil imidosiklopropilformat hidroklorür (48g) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde 48a-48g bileşiklerinin Denklem 2 uyarınca ayrı ayrı etil karbazat ile muamelesinden sırasıyla 49 tipi. etil asetat etoksikarbonilhidrazon (49a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (49b), etil fenil asetat etoksikarbonilhidrazon (49c), etil p-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (49d), etil p-klorofenilasetat

etoksikarbonilhidrazon (49e). etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (49f) ve etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (49g) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 3 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelerinden çalışma için gerekli 50 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50b), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50c), 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50d), 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50e), 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50f) ve 3-siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50g) bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde ise 50 tipi 50a-50g bileşiklerinin ayrı ayrı 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile Denklem 33 uyarınca muamelesinden sentezlenen 4-(benzensulfoniloksi)-benzaldehyd (82) ile reaksiyonları incelenerek 83 tipi 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği olan 3-metil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84), 3-etil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85), 3-benzil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86), 3-p-metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87), 3-p-klorobenzil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88), 3-fenil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) ve 3-siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 34).





1.5. Susuz Ortam Titrasyonları ve pK_a Tayini

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

Bir reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü çok önemli bir rol oynar. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıttır. Her maddeyi çözen ve adına 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 çözmemesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [34, 57].

Çok sayıda susuz çözücü olduğundan, suda çözünmeyen on binlerce organik madde bu çözücülerde çözülebilmiş ve titrasyonları mümkün olmuştur. Böylece organik maddeler

hakkında çok yararlı bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgiler arasında analitik bilgiler önemli bir yer tutar. Çünkü susuz ortamda gerçekleştirilen pek çok reaksiyon, sulu ortama benzer özellikler gösterir. Bu özelliklerin başlıcaları:

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

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

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

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

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

Özellikle çok saf moleküllere ihtiyaç duyulması, bilim adamlarını susuz ortam çalışmalarına yöneltmiştir. Metal katyonları önce koordinasyon bileşikleri halinde çöktürülmüş, susuz çözücülerde kristallendirilerek saflaştırılmış, sonuçta atom pilleri ve roket yapımında kullanılacak saflıkta metaller elde edilmiştir. Böylece, koordinasyon

kimyası ve susuz ortam reaksiyonları birlikte gelişmeye ve önem kazanmaya başlamıştır. Uzay çalışmaları nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [34].

1.5.1. Susuz Çözücülerin Yararları

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

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

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

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

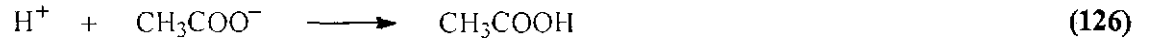
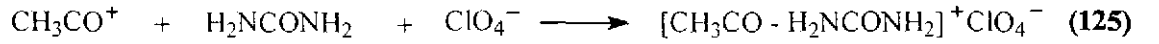
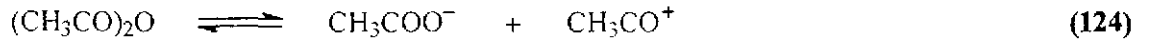
d) Su ortamında titrasyonları mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve kuaterner amonyum halojenürler susuz ortamda titre edilebilirler.

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 çözünen zayıf bir asidi; seçimi iyi yapılan bir asidik çözücü de içinde çözünen zayıf bir bazı kuvvetlendirir ve onu titre edilebilecek hale getirir. Örneğin, su ortamında yeterince bazik olmayan üre, asetik anhidritli ortamda perklorik asitle titre edilebilecek kuvvete yükselir.



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

Sonuç olarak, susuz ortam reaksiyonları doğruluk derecesi yüksek, hızlı, basit ve uygulama alanı geniş reaksiyonlardır [34].

1.5.2. Organik Çözücüler

Organik çözücüler, hidrojen bağı akseptörü veya donörü olmalarına, ortaklanmamış elektron çifti akseptörü veya donörü olmalarına, dipol momentlerine ve dielektrik sabitlerine göre çeşitli gruplara ayrılabilir. Şöyle ki; elektron çifti donörü veya akseptörü olan çözücüler, hidrojen bağı donörü veya akseptörü olan çözücülerden farklı yapı ve özelliklerde çözücüler değildirler. Elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, piridin, dioksan gibi çözücüler aynı zamanda hidrojen bağı akseptörüdürler. Elektron çifti akseptörü olan asetik asit, alkol gibi çözücüler de hidrojen bağı donörü çözücülerdir. Hatta elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, dioksan, heksametilformamid 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 [34].

1.5.3. Uygun Çözücünün Seçilmesi

Susuz çözücülerin sayısı çok fazla olduğundan uygun bir çözücünün seçimi çoğu kez çok zordur. Bilinen genel bir kurala göre, bir asit titre edilecekse bazik, bir baz titre edilecekse asidik bir çözücü seçilir. Ancak, bu sadece bir ilk adımdır. Bu nedenle bir maddenin titrasyonu için uygun çözücü ancak denenerek bulunur. Çünkü bir asidin titrasyonu için seçilecek çözücünün bazikliği gereğinden az veya çok olmamalıdır [219]. 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 [34].

1.5.4. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [34]. 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 [58]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

1.5.4.1. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar

Direkt potansiyometrik tayinler hızla gerçekleştirilen basit bir analiz şeklidir. Herhangi bir ön ayırmayı gerektirmez. Direkt potansiyometrik metotla, dengede bulunan çözeltilerde iyon aktiviteleri tayin edilir. Bu amaçla tayini yapılacak çözeltiliye 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 çözeltilisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir. E_r , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir. E_i ise indikatör elektrodun potansiyelidir [59].

1.5.4.2 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. ayrıca 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 [59].

1.5.5. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK_a Tayini

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

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda, [A⁻] = [HA] olduğundan pH = pK_a elde edilir [60, 61].

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

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve pK_a değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [35, 36].

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 [62].

Bir diğer çalışmada ise α,ω-bis(3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il) alkanların metanolde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon değerleri tayin edilmiştir [63].

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 [27, 28, 36-41, 46, 47, 64-71].

1.6. DNA ile Etkileşimin İncelenmesi

İnsanın var olması ve soyunu devam ettirebilmesi, hücrenin içinde, nükleusunda bulunan genetik materyalin çalışması ile gerçekleşir. Genetik bilgiler nükleik asitler içinde saklanır. İki çeşit nükleik asit vardır: DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit). Organizmanın gelişmesi için gerekli bilgiler DNA içerisinde bulunurlar ve burada kodlanırlar. Burada kodlanan bilgilerle hücre iki fonksiyonunu yerine getirir: Çoğalma (replikasyon) ve protein sentezi. Çoğalan yani bölünen hücrenini ise özelliğine göre seçici olarak belirli bilgileri ifade edebilmesi gerekir. Hücrenin görevini yapabilmesi, sentezlediği proteinler ile diğer hücreleri veya aracı maddeleri kontrol ederek gerçekleşir [72]. Geçen yüzyılda biyolojik aktivite çerçevesinde en çok çalışılan konu DNA molekülüydü [73]. Metaller, ilaçlar, organik boyalar gibi küçük moleküllerin DNA ile etkileşimi üzerindeki çalışmalar ilgi çekmektedir. Çünkü DNA'yı hedefleyen yeni ve daha etkili ilaçların üretimi önemlidir. Klinik olarak başarılı pek çok anti-kanser ilacı ya doğal yollardan elde edilen moleküllerdir veya sentetik analoglarından geliştirilmiştir. Doğal ürünlere duyulan ilginin en büyük nedeni sahip oldukları ilginç anti-kanser aktiviteleridir. Bu doğal ürünler potansiyel anti-bakteriyel, anti-kanser, anti-oksidan, iltihap önleyici ve anti-allerjenik ajanlardır. Bunlar biyolojik aktiviteyi stimule veya inhibe edebilirler. Bu çalışmada bir ligand olan 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Schiff bazının DNA ile etkileşimi incelenmiştir [74].

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 TUBİTAK ATAL'da DMSO-d₆ çözücüsünde 400 MHz'lik Bruker DPX-400 FT-NMR Spectrometre cihazında kaydedilmiştir. UV absorpsiyon spektrumları çalışmanın yapıldığı laboratuvarında PG Instruments Ltd T80 UV / Vis Spectrometer cihazında %95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M çözeltileri halinde 10mm kuartz hücreleri kullanılarak alınmıştır. DNA etkileşim deneyleri Kafkas Üniversitesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiş ve EC Apparatus Corporation Minicell Primo EC320 Electrophoretic Gel System elektroforez cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları çalışmanın yapıldığı laboratuvarında Jenco model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 1 uyarınca Pinner metoduna göre [10] 48 tipi 7 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil imidoasetat hidroklorür (48a): e.n. 99 °C (boz) Kaynak [75] de e.n. 98-100 °C (boz)
Etil imidopropionat hidroklorür (48b): e.n. 92 °C (boz) Kaynak [76] da e.n. 92 °C (boz)
Etil imidofenilasetat hidroklorür (48c): e.n. 84 °C (boz) Kaynak [77] da e.n. 85 °C (boz)
Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (48d): e.n. 180 °C (boz) Kaynak [78] de e.n. 181 °C (boz)
Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (48e): e.n. 178 °C (boz) Kaynak [78] de e.n. 179 °C (boz)
Etil imidobenzoat hidroklorür (48f): e.n. 125 °C (boz) Kaynak [78] de e.n. 126 °C (boz)
Etil imidosiklopropilformat hidroklorür (48g): e.n. 100 °C (boz) Kaynak [79] de e.n. 100 °C (boz)

Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin [12, 13, 78, 49] uygulanması sonucu 48 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 2 uyarınca muamelesinden 49 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 (49a): e.n. 67 °C Kaynak [12] de e.n. 68 °C
Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (49b): e.n. 57 °C Kaynak [13] da e.n. 57-58 °C
Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (49c): e.n. 89 °C Kaynak [12] de e.n. 90 °C
Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (49d): e.n. 77 °C Kaynak [78] de e.n. 77 °C
Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (49e): e.n. 78 °C Kaynak [78] de e.n. 78 °C
Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (49f): e.n. 79 °C Kaynak [12] de e.n. 80 °C
Etil siklopropilformat etoksikarbonilhidrazon (49g): e.n. 83 °C Kaynak [79] de e.n. 83-84 °C

49 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 3 uyarınca muamelesinden [78-80] çalışma için gerekli olan 50 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 (50a): e.n. 227 °C Kaynak [80] de e.n. 227 °C
3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50b): e.n. 167 °C Kaynak [80] de e.n. 167 °C
3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50c): e.n. 166 °C Kaynak [80] de e.n. 167 °C
3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50d): e.n. 185 °C Kaynak [78] de e.n. 185 °C
3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50e): e.n. 181 °C Kaynak [78] de e.n. 181 °C
3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50f): e.n. 260 °C Kaynak [80] de e.n. 260,5 °C
3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50g): e.n. 180 °C Kaynak [79] de e.n. 180 °C

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

2.1.1. 4-Benzensulfoniloksibenzaldehid (82)

1,22 g (0,01 mol) 4-hidroksibenzaldehid dibi yuvarlak bir balonda 30 ml etil asetatta çözüldü ve buz banyosunda magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırarak 1.766 g benzensulfonil klorürün 10 ml etil asetatteki çözeltisi ilave edildi. Sonra bu karışıma 1.4 ml trietilaminin 10 ml etil asetat içindeki çözeltisi karıştırarak yavaş yavaş ilave edildi ve buz banyosunda 30 dakika ve oda sıcaklığında 30 dakika daha karıştırıldı. Sonra karışım 3 saat reflaks edildi ve sıcak halde süzülerek tuz uzaklaştırıldı. Daha sonra çözücü uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün (2.25 g, % 85,88 verim) etanolden kristallendirildi.

E.n: 85 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 1)	2854 ve 2746 (CHO) cm^{-1} 1701 (C=O) cm^{-1} 1374 ve 1175 (SO ₂) cm^{-1} 852 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 761 ve 694 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
UV (Etanol % 95 λ_{max} (ϵ)) (Ek Şekil 2)	λ_1 : 274 (902) nm λ_2 : 248 (4.462) nm λ_3 : 220 (3.210) nm

2.1.2. 3-Metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84):

1,14 g (0,01 mol) 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50a) bileşiğinin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,24 g, % 90,50 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **84** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n: 218 °C

IR (KBr)
(Ek Şekil 3)

3190 (NH) cm⁻¹
1700 (C=O) cm⁻¹
1600 (C=N) cm⁻¹
1375 ve 1176 (SO₂) cm⁻¹
845 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
750 ve 694 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 4)

δ: 2.25 (s, 3H, CH₃)
δ: 7.15 (d, 2H, ArH, J= 8.73 Hz)
δ: 7.67-7.70 (m, 2H, ArH)
δ: 7.82-7.90 (m, 5H, ArH)
δ: 9.70 (s, 1H, N=CH)
δ: 11.84 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 5)

δ: 11.52 (CH₃)
δ: 123.16 (2C), 128.72 (2C), 129.22 (2C), 130.36 (2C), 133.25, 134.53, 135.68, 144.75 (Aromatik C)
δ: 151.23 (Triazol C-3)
δ: 151.60 (N=CH)
δ: 152.67 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε))
(Ek Şekil 6)

λ₁ : 224 (17672) nm
λ₂ : 256 (24664) nm
λ₃ : 296 (21826) nm

2.1.3. 3-Etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85):

1,28 g (0.01 mol) 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50b) bileşğinin 20 ml asetik asitteki çözeltilisine 2,62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğı soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı, desikatörde CaCl_2 üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,32 g, % 89,25 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **85** bileşğii olarak tanımlandı.

E.n.: 194 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 7)	3190 (NH) cm^{-1} 1700 (C=O) cm^{-1} 1600 (C=N) cm^{-1} 1375 ve 1176 (SO_2) cm^{-1} 845 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 750 ve 694 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 8)	δ : 1.18 (t, 3H, CH_3 , $J= 7.50$ Hz) δ : 2.65 (q, 2H, CH_2 , $J= 7.50$ Hz) δ : 7.15 (d, 2H, ArH, $J= 8.62$ Hz) δ : 7.68 (t, 2H, ArH, $J= 7.53$ Hz) δ : 7.81-7.85 (m, 3H, ArH) δ : 7.89 (d, 2H, ArH, $J= 7.58$ Hz) δ : 9.70 (s, 1H, N=CH) δ : 11.87 (s, 1H, NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 9)	δ : 10.48 (CH_3) δ : 18.92 (CH_2) δ : 123.18 (2C), 128.71 (2C), 129.78 (2C), 130.36 (2C), 133.27, 134.56, 135.67, 148.49 (Aromatik C) δ : 151.23 (Triazol C-3) δ : 151.74 (N=CH) δ : 152.40 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ_{max} (ϵ)) (Ek Şekil 10)	λ_1 : 224 (13488) nm λ_2 : 260 (17005) nm λ_3 : 296 (13860) nm

2.1.4. 3-Benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86):

1,90 g (0,01 mol) 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50c) bileşğinin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2,62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğı soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,25 g, % 97,93 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **86** bileşğii olarak tanımlandı.

E.n.: 199 °C

IR (KBr) 3212 (NH) cm⁻¹
(Ek Şekil 11) 1704 (C=O) cm⁻¹
1600, 1589 (C=N) cm⁻¹
1371 ve 1181 (SO₂) cm⁻¹
820 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
753 ve 702, 750 ve 683 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.99 (s, 2H, CH₂)
(Ek Şekil 12) δ: 7.15 (d, 2H, ArH, J= 8.72 Hz)
δ: 7.20-7.23 (m, 1H, ArH)
δ: 7.27-7.33 (m, 4H, ArH)
δ: 7.66-7.70 (m, 2H, ArH)
δ: 7.79-7.85 (m, 3H, ArH)
δ: 7.89-7.91 (m, 2H, ArH)
δ: 9.68 (s, 1H, N=CH)
δ: 12.02 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 31.47 (CH₂)
(Ek Şekil 13) δ: 123.17 (2C), 127.19, 128.71 (2C), 128.91 (2C),
129.26 (2C), 129.82 (2C), 130.34 (2C), 133.22,
134.58, 135.65, 136.19, 146.68 (Aromatik C)
δ: 151.24 (Triazol C-3)
δ: 151.60 (N=CH)
δ: 152.20 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)) λ₁ : 226 (14552) nm
(Ek Şekil 14) λ₂ : 260 (15919) nm
λ₃ : 300 (12896) nm

2.1.5. 3-p-Metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87):

2.04 g (0,01 mol) 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50d) bileşğinin 20 ml asetik asitteki çözeltilisine 2.62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğı soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,35 g, % 97,10 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **87** bileşğii olarak tanımlandı.

E.n.: 152 °C

IR (KBr) (Ek Şekil 15) 3191 (NH) cm⁻¹
1710 (C=O) cm⁻¹
1591 (C=N) cm⁻¹
1376 ve 1176 (SO₂) cm⁻¹
844, 820 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
744 ve 686 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 16) δ: 2.24 (s, 3H, CH₃)
δ: 3.98 (s, 2H, CH₂)
δ: 7.10 (d, 2H, ArH, J= 7.92 Hz)
δ: 7.15-7.20 (m, 4H, ArH)
δ: 7.67-7.71 (m, 2H, ArH)
δ: 7.80-7.85 (m, 3H, ArH)
δ: 7.89-7.91 (m, 2H, ArH)
δ: 9.66 (s, 1H, N=CH)
δ: 11.98 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 17) δ: 21.07 (CH₃)
δ: 31.06 (CH₂)
δ: 123.19 (2C), 128.73 (2C), 129.12 (2C), 129.48 (2C), 129.85 (2C), 130.37 (2C), 133.08, 133.23, 134.56, 135.69, 136.25, 146.83 (Aromatik C)
δ: 151.23 (Triazol C-3)
δ: 151.58 (N=CH)
δ: 152.21 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)) (Ek Şekil 18) λ₁ : 224 (16267) nm
λ₂ : 260 (14339) nm
λ₃ : 300 (11558) nm

2.1.6. 3-p-Klorobenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88):

2,25 g (0,01 mol) 3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50e) bileşiminin 20 ml asetik asitteki çözeltisine 2.62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı. desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,55 g, % 97,04 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **88** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n.: 151 °C

IR (KBr) 3187 (NH) cm⁻¹
(Ek Şekil 19) 1716 (C=O) cm⁻¹
1595, 1590 (C=N) cm⁻¹
1376 ve 1177 (SO₂) cm⁻¹
847, 820 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
790 ve 691 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.06 (s, 2H, CH₂)
(Ek Şekil 20) δ: 7.16 (d, 2H, ArH, J= 8.71 Hz)
δ: 7.32-7.38 (m, 4H, ArH)
δ: 7.69 (t, 2H, ArH, J= 7.76 Hz)
δ: 7.80-7.89 (m, 3H, ArH)
δ: 7.90 (d, 2H, ArH, J= 7.31 Hz)
δ: 9.67 (s, 1H, N=CH)
δ: 12.02 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 30.78 (CH₂)
(Ek Şekil 21) δ: 123.19 (2C), 128.73 (2C), 128.85 (2C), 129.98
(2C), 130.37 (2C), 131.21 (2C), 131.90, 133.17,
134.54, 135.17, 135.69, 146.36 (Aromatik C)
δ: 151.26 (Triazol C-3)
δ: 151.56 (N=CH)
δ: 152.33 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)) λ₁ : 226 (19414) nm
(Ek Şekil 22) λ₂ : 260 (15076) nm
λ₃ : 300 (12567) nm

2.1.7. 3-Fenil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89):

1,76 g (0,01 mol) 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50f) bileşğinin 20 ml asetik asitteki çözültüsüne 2,62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğı soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (4,10 g, % 97,62 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **89** bileşğı olarak tanımlandı.

E.n.: 184 °C

IR (KBr) 3181 (NH) cm⁻¹
(Ek Şekil 23) 1720 (C=O) cm⁻¹
1599 (C=N) cm⁻¹
1381 ve 1180 (SO₂) cm⁻¹
809 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
745 ve 688 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.18 (d, 2H, ArH, J= 8.72 Hz)
(Ek Şekil 24) δ: 7.51-7.54 (m, 3H, ArH)
δ: 7.67-7.71 (m, 2H, ArH)
δ: 7.81-7.84 (m, 3H, ArH)
δ: 7.85-7.92 (m, 4H, ArH)
δ: 9.67 (s, 1H, N=CH)
δ: 12.41 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 123.29 (2C), 127.00, 128.45 (2C), 128.70 (2C),
(Ek Şekil 25) 129.02 (2C), 130.07 (2C), 130.39 (2C), 130.60,
133.04, 134.57, 135.70, 145.07 (Aromatik C)
δ: 151.40 (Triazol C-3)
δ: 151.74 (N=CH)
δ: 155.26 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max}(ε)) λ₁ : 224 (13430) nm
(Ek Şekil 26) λ₂ : 266 (17424) nm

2.1.8. 3-Siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90):

1,40 g (0,01 mol) 3-siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50g) bileşğinin 20 ml asetik asitteki çözeltilisine 2,62 g 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ilave edilerek geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğİ soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çöktürüldü. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkandı, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,60 g, % 67,71 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **90** bileşğİ olarak tanımlandı.

E.n.: 182 °C

IR (KBr)
(Ek Şekil 27)

3176 (NH) cm⁻¹
1701 (C=O) cm⁻¹
1627, 1588 (C=N) cm⁻¹
1366 ve 1195 (SO₂) cm⁻¹
831 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
760 ve 697 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 28)

δ: 0.87-0.95 (m, 4H, CH₂CH₂)
δ: 2.08-2.15 (m, 1H, CH)
δ: 7.69 (t, 2H, ArH, J= 7.81 Hz)
δ: 7.82-7.91 (m, 5H, ArH)
δ: 9.70 (s, 1H, N=CH)
δ: 11.81 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 29)

δ: 5.97 (CH)
δ: 6.96 (CH₂CH₂)
δ: 123.14, 123.18, 128.72, 129.85, 130.36 (2C),
130.52, 133.27, 134.54, 134.56, 135.68, 148.68
(Aromatik C)
δ: 151.25 (Triazol C-3)
δ: 151.71 (N=CH)
δ: 152.78 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε))
(Ek Şekil 30)

λ₁ : 226 (12683) nm
λ₂ : 260 (15437) nm
λ₃ : 300 (11481) nm

2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.2.1. Çözücüler

Tez kapsamında sentezlenen ve yeni bileşikler olan 84-90 bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayininde susuz ortam çözücülerinden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve dimetil sulfoksit 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, aseton ve dimetil sulfoksit 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'ın 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'lık 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'ın 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 (91) bileşiğinin aseton ortamındaki potansiyometrik metotla yapılan titrasyon sonuçları verilmiştir [81].

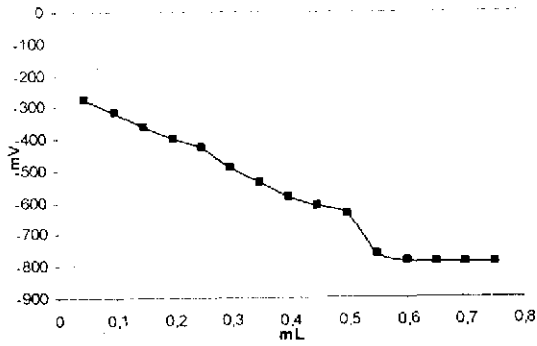
Tablo 4. 91 Bileşiğinin Asetondaki Deneysel Sonuçları

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

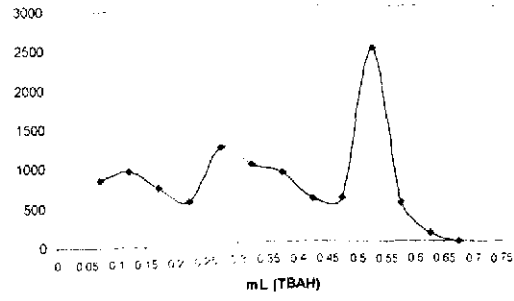
Bu değerlerden dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan birinci türev ve ikinci türev eğrisi çizilmiştir (Şekil 1). Bunun için $\Delta E/\Delta V$ ve $\Delta^2 E/\Delta V^2$ değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir. $\Delta E/\Delta V$ değerleri titrant hacmine karşı hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. 91 Bileşiminin Asetondaki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri

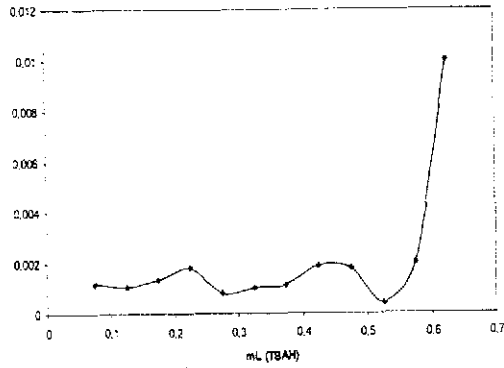
TBAH (mL)	mV	$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0,05	-274	-840	-2400
0,10	-316	-960	4400
0,15	-364	-740	3600
0,20	-401	-560	-13200
0,25	-429	-1220	4800
0,30	-490	-980	2000
0,35	-539	-880	6800
0,40	-583	-540	-400
0,45	-610	-560	-3800
0,50	-638	-2460	39200
0,55	-761	-500	8000
0,60	-786	-100	2000
0,65	-791	0	
0,70	-791		



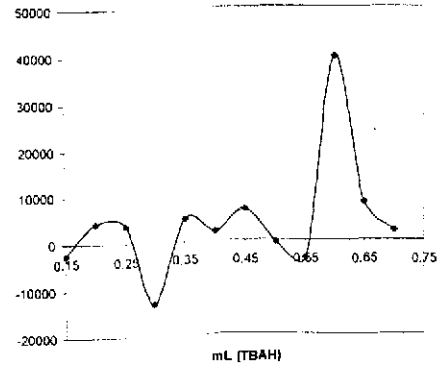
a



b



c



d

Şekil 1. 91 Bileşiğinin 0.05 N TBAH ile Aseton Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen; **a.** mL-mV Grafiği, **b.** $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, **c.** $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Grafiği. **d.** $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi

Birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanarak, titrasyonun dönüm noktası belirlenmiştir. Tablo 5'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 91 bileşiğinin asetondaki pK_a değeri 12,38 yarı nötralizasyon potansiyeli -340 olarak hesaplanmıştır.

Benzer şekilde ikinci dönüm noktası da Tablo 5'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 91 bileşiğinin asetondaki ikinci pK_a değeri 16,94 yarı nötralizasyon potansiyeli -561 olarak hesaplanmıştır.

2.3. Yeni Sentezlenen Schiff Bazlarının DNA İle Etkileşiminin İncelenmesi

2.3.1. DNA İzolasyonu

6-10 mL kan numunesi kediden alındı ve MBI Fermantas-Genomic DNA saflaştırma Kiti yardımı ile Kafkas üniversitesi Veteriner Fakültesi labrotuvarında DNA saflaştırıldı.

2.3.2. DNA-Schiff bazı Etkileşim Deneyi

Bu deneyde sentezlenen schiff bazları ana reaktif olarak kullanıldı. Schiff bazların çözeltileri etil alkol kullanılarak hazırlandı ve elde edilen çözeltilerin pH sı 7.1 ayarlandı. Kedi genomik DNA, EDTA tampon çözeltisi içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan schiff bazları ile birleştirilip 37°C de karanlıkta inkube edildi. Daha sonra klorür iyonu konsantrasyonu 0.2 M olacak şekilde 1M NaCl çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Soğukta bekletilen numuneler yükleme tamponu ilave edilerek %1-1.5 lik gel de (TAE) yürütüldü (150 V, 6 saat). Jel, etidium bromür ile boyandıktan sonra. DNA bantları Jel görüntüleme ve dökümantasyon sistemi ile belirlendi. Testler en az üç defa tekrarlandı.

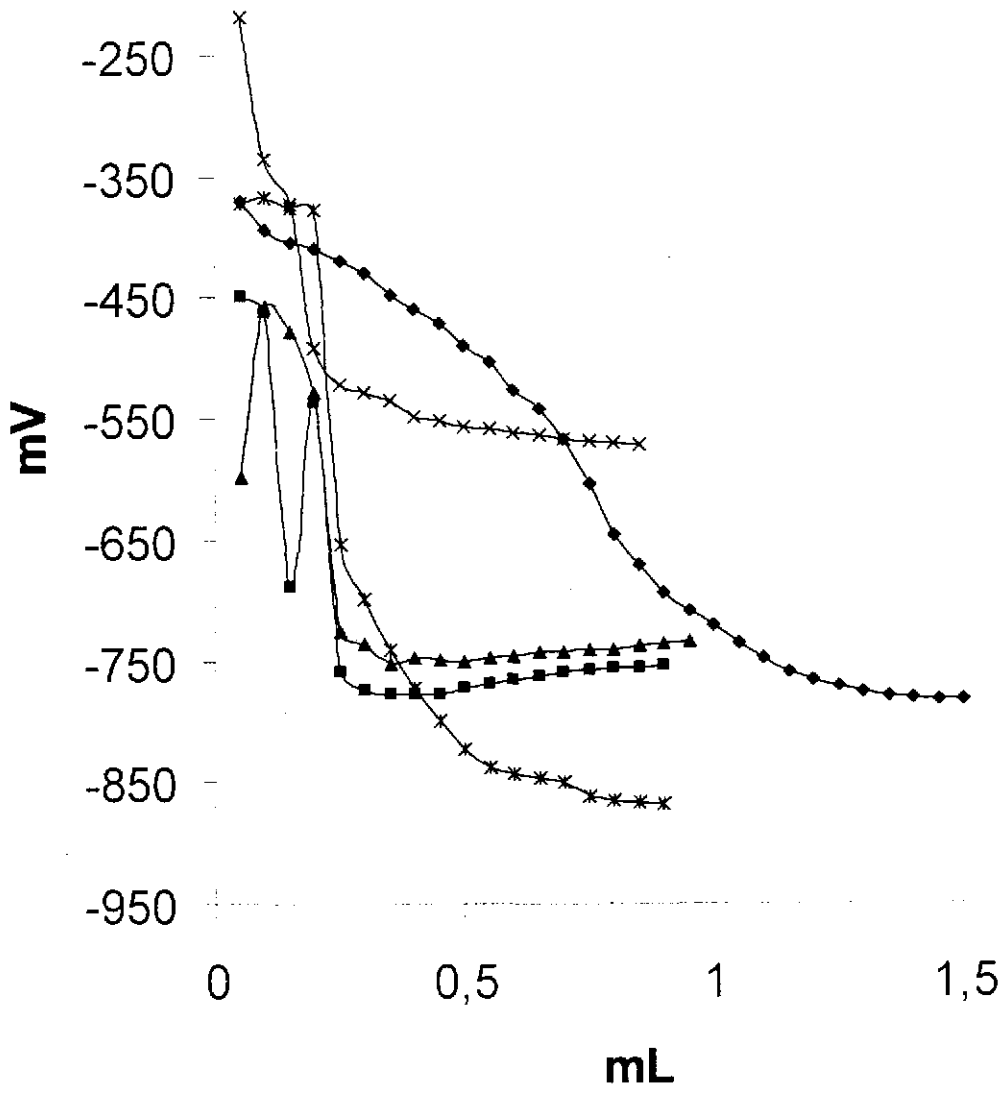
3. BULGULAR

3.1. Potansiyometrik Titrasyon Bulguları

Bu çalışmada sentezlenen 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiminin izopropil alkol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid ve dimetil sulfoksit çözücülerindeki 10^{-3} M'lık çözeltilisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 6-12'de verilmiştir. Ayrıca asitlerin mL-mV titrasyon grafikleri de Şekil 2-8'de 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 6. 3-Metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4.5-dihidro-1H-1.2.4-triazol-5-on (84) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

84 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0,05	14,05	-371	14,44	-449	17,46	-599	12,35	-218	14,13	-373
0,10	14,50	-395	15,71	-463	15,17	-458	13,25	-336	14,14	-367
0,15	14,65	-405	16,19	-689	15,50	-478	13,90	-372	14,32	-376
0,20	14,74	-410	17,08	-537	16,84	-529	16,18	-491	14,37	-377
0,25	14,95	-420	-	-759	-	-725	16,86	-521	19,76	-653
0,30	15,05	-430		-775		-735	16,97	-529	-	-699
0,35	15,46	-448		-778		-753	16,17	-535		-740
0,40	15,66	-460		-778		-748	17,27	-548		-773
0,45	15,88	-471		-778		-749	17,33	-551		-800
0,50	16,24	-490		-773		-751	17,42	-556		-822
0,55	16,67	-503		-770		-748	17,48	-559		-838
0,60	16,79	-527		-766		-746	17,54	-561		-843
0,65	17,21	-542		-763		-743	17,59	-564		-847
0,70	17,64	-566		-760		-742	17,63	-566		-850
0,75	18,36	-604		-758		-741	17,65	-568		-862
0,80	19,12	-645		-756		-741	17,69	-570		-864
0,85	19,61	-671		-755		-737	17,71	-571		-866
0,90	19,98	-694		-754		-736				-868
0,95	-	-709				-734				
1,00		-721								
1,05		-735								
1,10		-747								
1,15		-759								
1,20		-766								
1,25		-771								
1,30		-776								
1,35		-779								
1,40		-781								
1,45		-782								
1,50		-783								
1,55										
1,60										
1,65										
1,70										

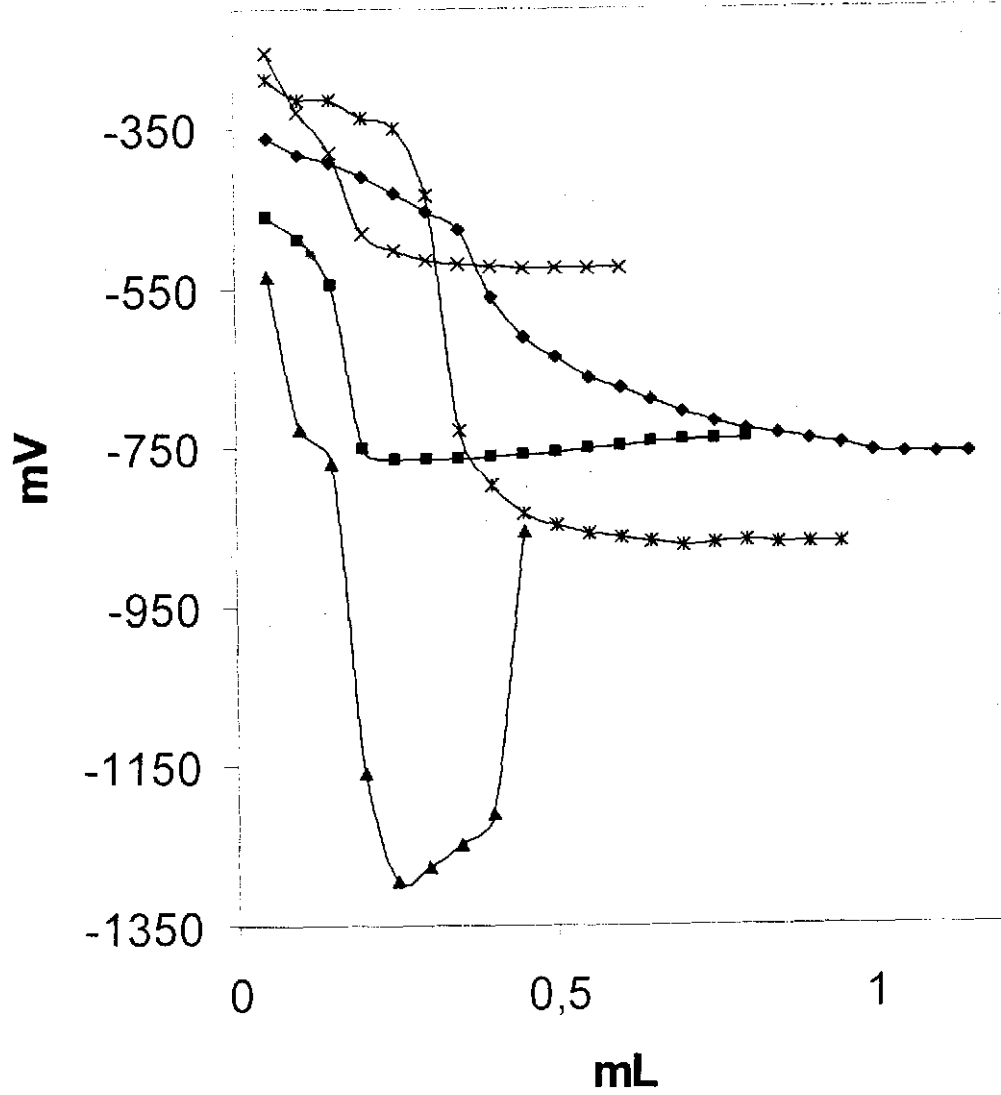


—◆— DMF —■— ASETON —▲— tert-BUTİL ALKOL —×— İZOPROPİL ALKOL —*— DMSO

Şekil 2. 3-Metil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 7. 3-Etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4.5-dihidro-1H-1.2.4-triazol-5-on (85) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

85 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0,05	14,08	-364	15,93	-463	13,85	-537	11,88	-256	12,45	-290
0,10	14,39	-382	16,48	-489	15,17	-726	13,42	-331	12,87	-314
0,15	14,62	-394	17,56	-545	17,91	-771	14,38	-380	12,93	-314
0,20	14,90	-410	-	-751	-	-1159	16,34	-483	13,33	-337
0,25	15,34	-432		-764	-	-1294	16,75	-503	13,59	-351
0,30	15,80	-454		-766	-	-1275	16,97	-515	15,11	-434
0,35	16,25	-477		-765	-	-1247	17,07	-520	-	-730
0,40	17,87	-562		-762	-	-1211	17,14	-523		-797
0,45	18,89	-613		-759	-	-857	17,17	-525		-833
0,50	19,37	-637		-756			17,17	-525		-849
0,55	19,86	-663		-752			17,18	-526		-860
0,60	-	-676		-749			17,21	-526		-865
0,65		-691		-745						-870
0,70		-706		-743						-873
0,75		-718		-741						-872
0,80		-728		-739						-870
0,85		-735								-872
0,90		-742								-872
0,95		-746								-872
1,00		-758								
1,05		-759								
1,10		-760								
1,15		-761								
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										

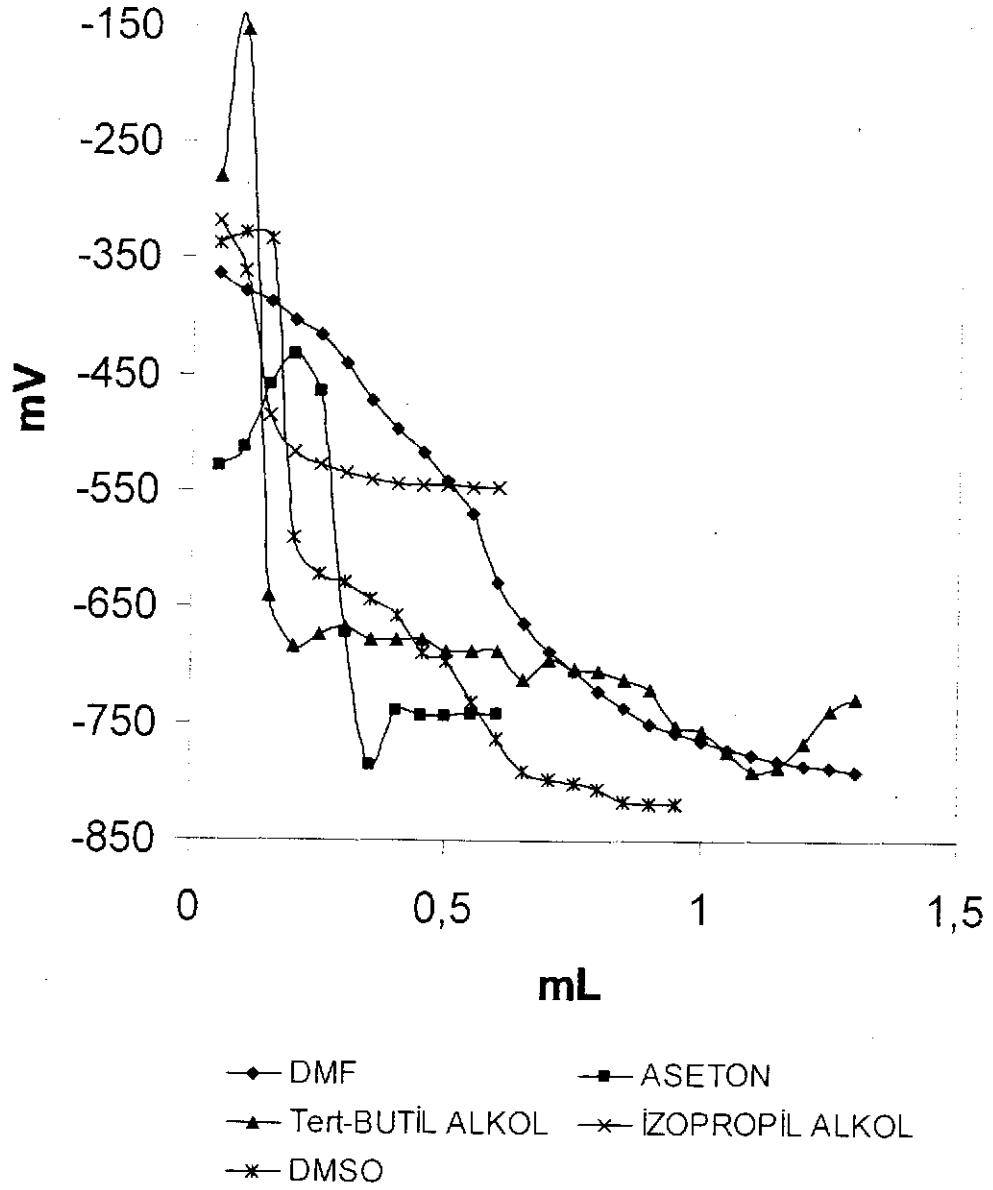


◆ DMF
 ▲ Tert-BUTİL ALKOL
 * DMSO
 ■ ASETON
 ✖ İZOPROPİL ALKOL

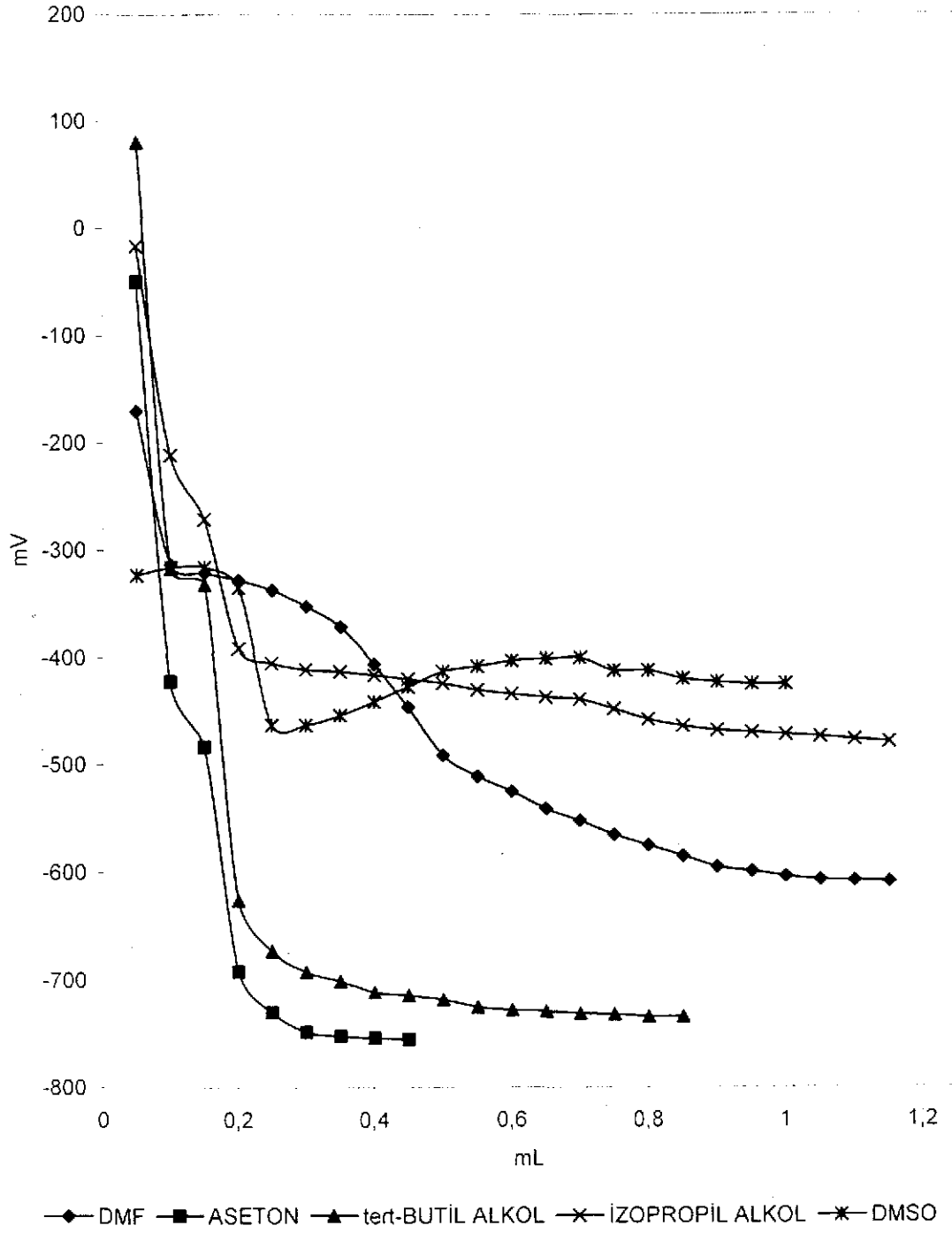
Şekil 3. 3-Etil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85) Bileşiminin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 8. 3-Benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

86 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0,05	13,91	-364	13,69	-529	14,76	-279	13,00	-318	13,59	-337
0,10	14,17	-379	14,94	-513	13,94	-154	13,82	-362	13,36	-329
0,15	14,35	-388	14,21	-459	-	-640	16,13	-486	13,49	-333
0,20	14,62	-403	15,33	-433	-	-685	16,71	-517	18,54	-590
0,25	14,85	-416	15,77	-465	-	-674	16,92	-528	19,16	-621
0,30	15,31	-440	19,61	-672	-	-667	17,04	-535	19,32	-629
0,35	15,90	-472	-	-786	-	-677	17,13	-540	19,58	-643
0,40	16,35	-496	-	-739	-	-677	17,18	-543	19,83	-656
0,45	16,75	-517	-	-744	-	-678	17,21	-544	-	-690
0,50	17,22	-542	-	-744	-	-687	17,24	-545	-	-696
0,55	17,72	-569	-	-742	-	-688	17,26	-546	-	-732
0,60	18,85	-629	-	-741	-	-688	17,29	-547	-	-762
0,65	19,48	-664	-	-	-	-713	-	-	-	-790
0,70	19,92	-688	-	-	-	-694	-	-	-	-798
0,75	-	-706	-	-	-	-703	-	-	-	-801
0,80	-	-722	-	-	-	-706	-	-	-	-807
0,85	-	-737	-	-	-	-712	-	-	-	-816
0,90	-	-750	-	-	-	-721	-	-	-	-818
0,95	-	-758	-	-	-	-752	-	-	-	-818
1,00	-	-764	-	-	-	-755	-	-	-	-
1,05	-	-771	-	-	-	-774	-	-	-	-
1,10	-	-777	-	-	-	-791	-	-	-	-
1,15	-	-782	-	-	-	-788	-	-	-	-
1,20	-	-785	-	-	-	-767	-	-	-	-
1,25	-	-788	-	-	-	-739	-	-	-	-
1,30	-	-790	-	-	-	-728	-	-	-	-
1,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



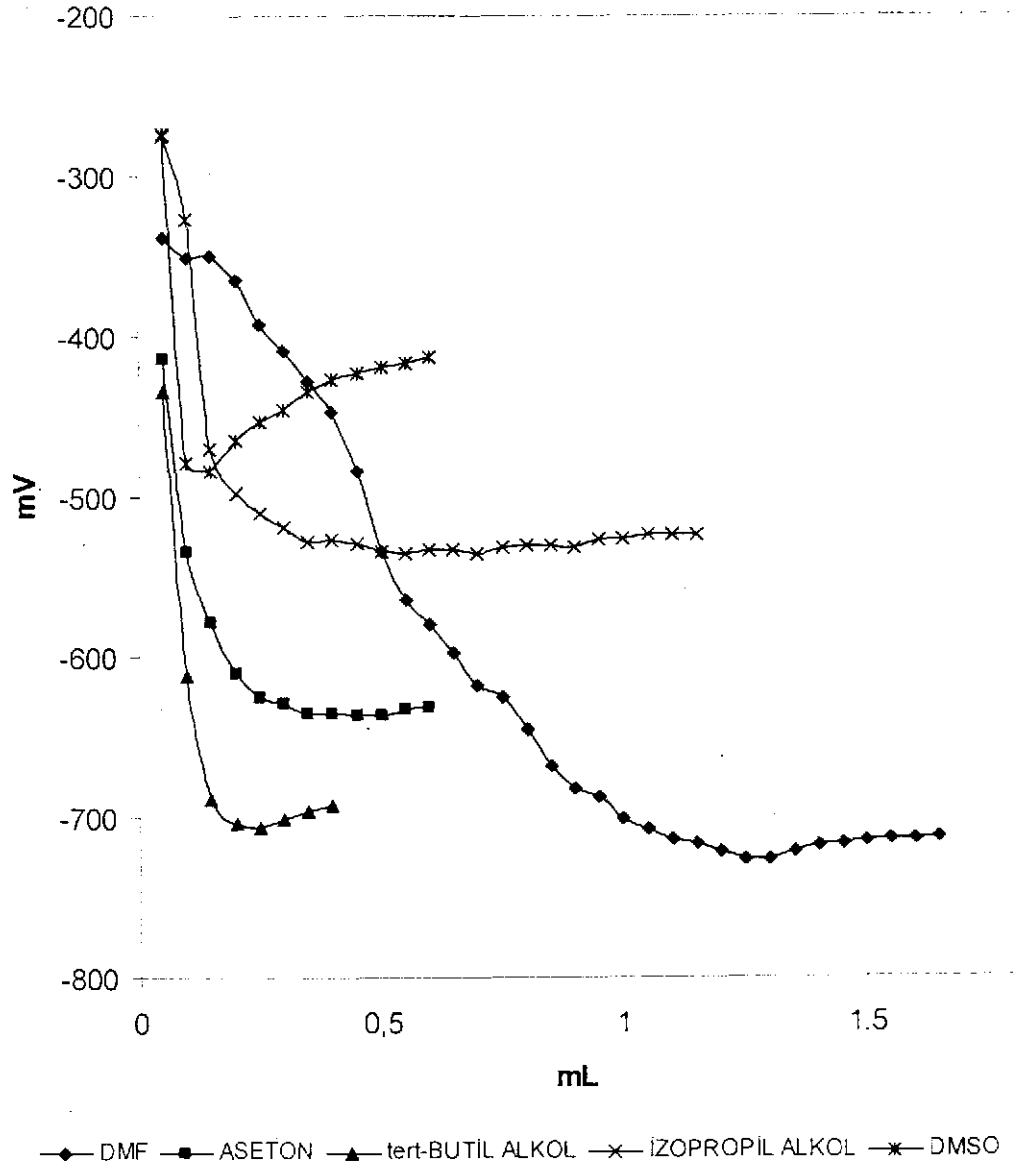
Şekil 4. 3-Benzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86 Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



Şekil 5. 3-p-Metilbenzil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 10. 3-(p-Klorobenzil)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4.5-dihidro-1H-1.2.4-triazol-5-on (88) Bileşiminin İzopropil Alkol. tert-Butil Alkol. Aseton. N.N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

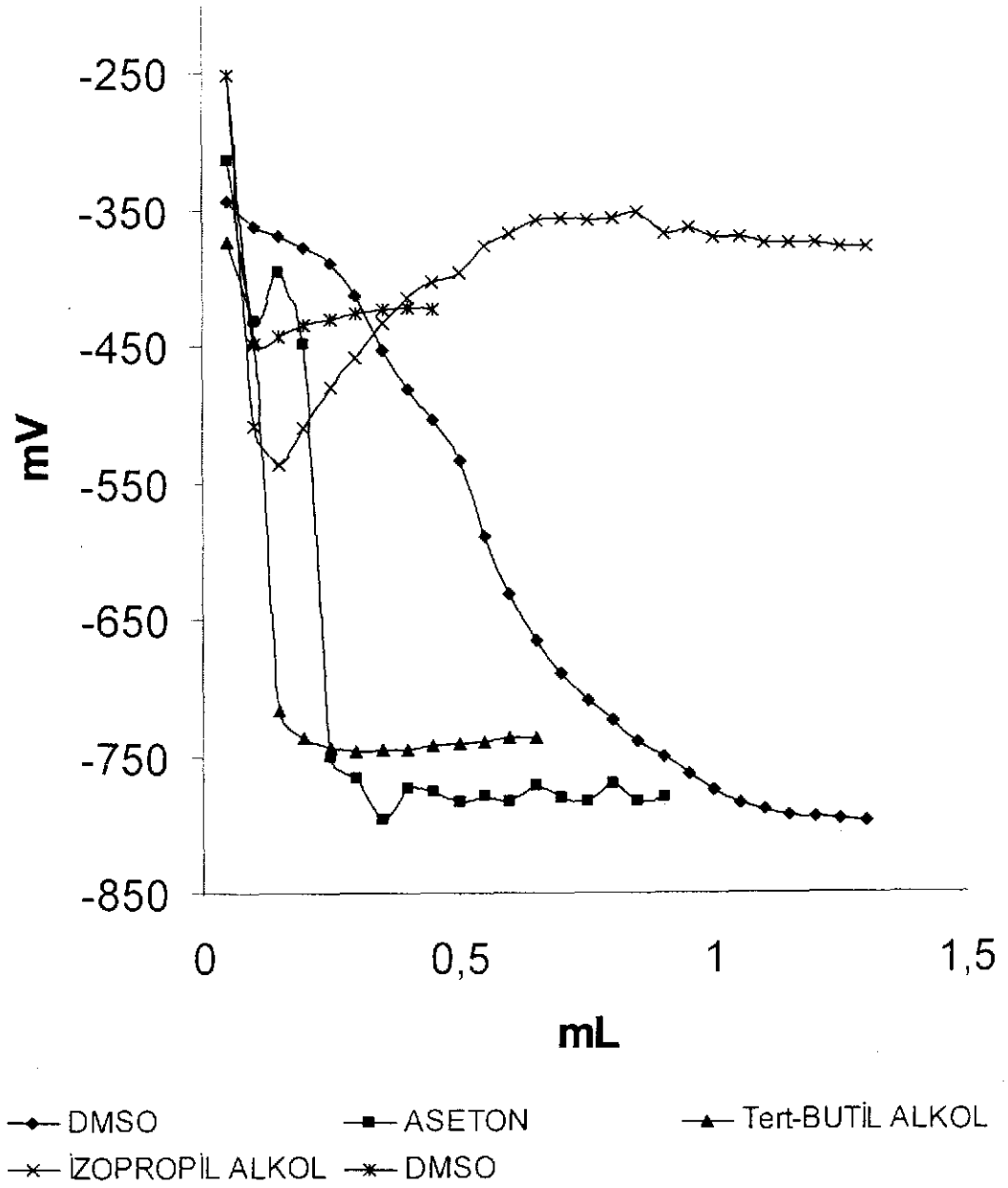
88 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL L ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
1,55	13,62	-338	15,47	-414	18,78	-434	12,34	-275	12,63	-274
1,60	13,82	-351	17,91	-534	-	-611	13,43	-327	16,79	-479
1,65	13,75	-349	18,88	-579	-	-688	16,01	-469	16,91	-483
1,70	13,97	-365	19,51	-610	-	-704	16,64	-497	16,53	-465
1,75	14,58	-392	19,85	-625	-	-706	16,88	-510	16,31	-453
1,80	14,92	-409	19,93	-629	-	-701	17,06	-519	16,06	-446
1,55	15,27	-428	-	-635	-	-696	17,18	-528	15,88	-434
1,60	15,66	-447	-	-636	-	-693	17,19	-526	15,76	-427
1,65	16,37	-483	-	-637			17,23	-529	15,67	-423
1,70	17,34	-534	-	-637			17,31	-534	15,61	-419
1,75	17,96	-565	-	-633			17,36	-536	15,52	-416
1,80	18,25	-580	-	-632			17,35	-533	15,46	-413
1,55	18,52	-598					17,31	-533		
1,60	18,99	-618					17,43	-535		
1,65	19,10	-625					17,33	-532		
1,70	19,44	-645					17,26	-530		
1,75	19,90	-668					17,28	-531		
1,80	-	-682					17,30	-532		
1,55		-687					17,20	-527		
1,60		-701					17,19	-526		
1,65		-707					17,19	-524		
1,70		-714					17,14	-524		
1,75		-716					17,13	-524		
1,80		-722								
1,55		-726								
1,60		-727								
1,65		-722								
1,70		-718								
1,75		-717								
1,80		-715								
1,55		-714								
1,60		-714								
1,65		-713								
1,70										
1,75										
1,80										



Şekil 6. 3-(p-Klorobenzil)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N.N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 11. 3-Fenil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

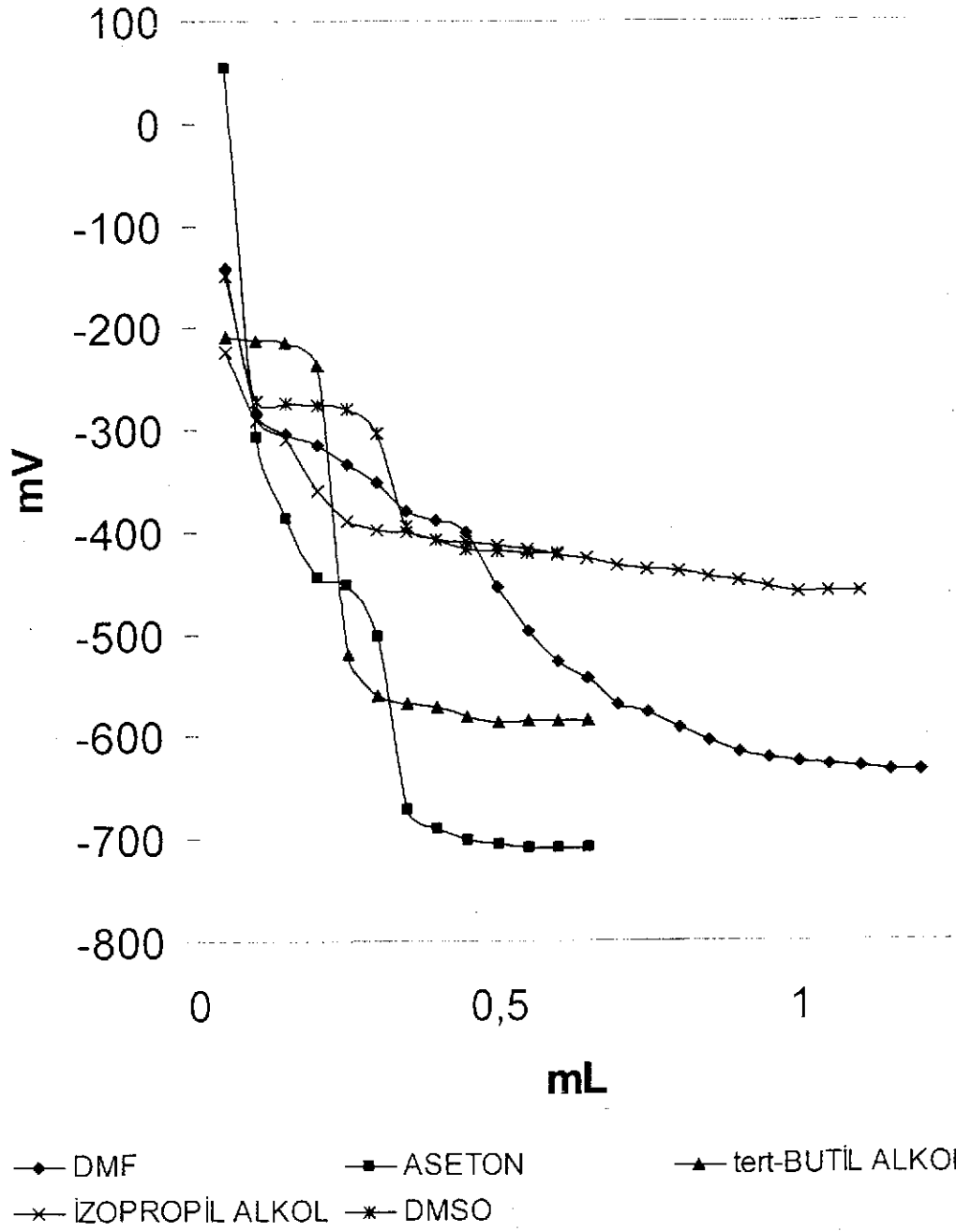
89 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPI L ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
1,55	13,49	-343	13,33	-314	14,00	-373	12,22	-251	12,20	-251
1,60	13,84	-362	14,65	-431	15,32	-446	17,20	-508	16,20	-449
1,65	13,96	-369	14,79	-396	-	-717	17,95	-536	16,05	-442
1,70	14,14	-377	15,97	-448		-736	17,55	-509	15,85	-434
1,75	14,35	-389	-	-750		-743	16,82	-479	15,79	-430
1,80	14,77	-413		-766		-746	16,29	-459	15,73	-426
1,55	15,52	-452		-796		-745	15,78	-433	15,63	-423
1,60	16,06	-481		-773		-745	15,41	-414	15,63	-422
1,65	16,50	-504		-776		-742	15,21	-403	15,67	-423
1,70	17,04	-533		-783		-741	14,85	-396		
1,75	18,09	-589		-779		-739	14,57	-376		
1,80	18,90	-632		-783		-737	14,42	-367		
1,55	19,50	-665		-772		-736	14,20	-358		
1,60	19,97	-690		-781			14,18	-356		
1,65	-	-709		-783			14,20	-357		
1,70		-724		-771			14,15	-356		
1,75		-740		-783			14,13	-352		
1,80		-751		-781			14,40	-368		
1,55		-764					14,21	-363		
1,60		-775					14,45	-370		
1,65		-785					14,43	-370		
1,70		-789					14,53	-374		
1,75		-793					14,60	-375		
1,80		-795					14,61	-377		
1,55		-796					14,61	-377		
1,60		-797					14,68	-380		
1,65										
1,70										
1,75										
1,80										
1,55										
1,60										
1,65										
1,70										
1,75										
1,80										



Şekil 7. 3-Fenil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sülfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

Tablo 12. 3-Siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N.N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu Sonuçları

90 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL		DMSO	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	9,98	-142	6,02	+53	11,33	-208	11,45	-224	10,24	-150
0.10	12,82	-283	13,29	-307	11,49	-212	12,65	-290	12,57	-271
0.15	13,23	-303	14,93	-388	11,46	-215	13,66	-310	12,65	-274
0.20	13,45	-314	16,10	-445	11,90	-237	14,23	-360	12,69	-276
0.25	13,81	-333	16,25	-453	17,57	-520	15,02	-389	12,74	-280
0.30	14,20	-351	17,23	-502	18,40	-560	15,23	-399	13,25	-304
0.35	14,80	-380		-671	18,52	-567	15,33	-400	15,10	-395
0.40	14,96	-389		-690	18,63	-571	15,43	-407	15,34	-408
0.45	15,22	-401		-702	18,89	-581	15,43	-409	15,53	-417
0.50	16,30	-455		-705	18,88	-586	15,56	-413	15,58	-419
0.55	17,15	-497		-708	18,90	-584	15,63	-417	15,61	-421
0.60	17,74	-526		-708	18,94	-585	15,66	-423	15,61	-421
0.65	18,08	-544		-708	18,88	-584	15,73	-427		
0.70	18,49	-569					15,85	-434		
0.75	18,75	-577					15,90	-438		
0.80	19,04	-591					15,98	-439		
0.85	19,33	-605					16,07	-445		
0.90	19,53	-615					16,18	-448		
0.95	19,67	-622					16,30	-455		
1.00	19,73	-625					16,39	-460		
1.05	19,80	-628					16,41	-460		
1.10	19,87	-631					16,41	-460		
1.15	19,91	-634								
1.20	19,95	-635								
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 8. 3-Siklopropil-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90) Bileşiğinin İzopropil Alkol, tert-Butil Alkol, Aseton, N,N-Dimetilformamid ve Dimetil Sulfoksitteki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

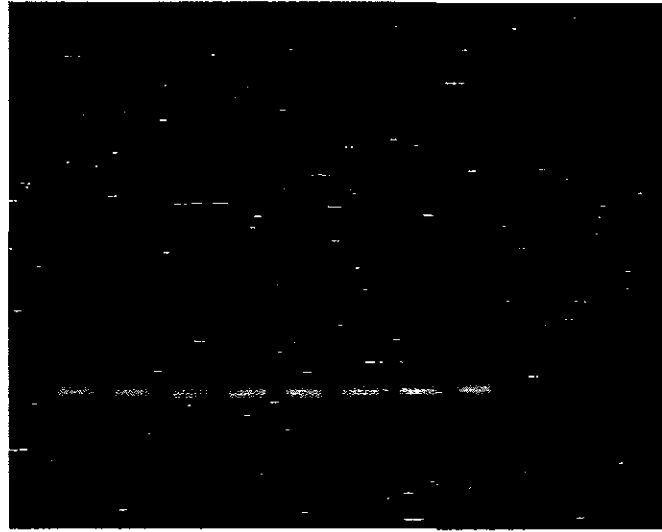
3.2. Sentezlenen Schiff Bazlarının DNA Etkileşiminin Jel Elektroforez Metodu ile İncelenmesi

Sentezlenen Schiff bazları kedi genomik DNA'sı ile etkileştirildi ve numunelerin jel elektroforezleri icra edildi. Elde edilen jel resimleri Şekil 9-11'de gösterilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının pH=7,0'da DNA üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Agarose jel elektroforez yardımı ile Schiff bazlarının DNA batlarının hareketliliği üzerindeki etkileri gözlemlendi. Normalde kontrol (c) DNA bandının oldukça parlak olduğu görülmektedir (Şekil 9). pH=7,0'da 3 saat inkübasyon kedi genomik DNA sentezlenen Schiff bazları ile belli konsantrasyonda etkileştirildiğinde DNA bantları üzerinde kayda değer bir renk solması ve bantlarda bir bozulma meydana gelmediği görülmüştür (Şekil 9 ve Şekil 11) ve DNA bantlarının mobilitelerinde az da olsa yavaşlama olduğu gözlenmiştir. pH=7,0'da ve 6 saat inkübasyon sonucu elde edilen DNA bantlarının jel elektroforezi yapılmıştır. İnkübasyon süresinin azaltılması DNA+Schiff bazlarının etkileşimini DNA bantları üzerine fazla bir etki etmediği görülmüştür (Şekil 10). DNA batlarında herhangi bir bozulma ve kopma meydana gelmediği fakat bant mobilitelerinde çok az bir yavaşlama olduğu gözlenmiştir (Şekil 10). Aynı şekilde inkübasyon süresi 24 saat artırıldığında sentezlenen Schiff bazlarının DNA bantları üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır (Şekil 10). Yapılan deneyde inkübasyon süresinin DNA bantları üzerinden herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Bununla beraber DNA bantlarının mobilitelerinin çok az da olsa azaldığı gözlenmiştir (Şekil 10).



C 84 85 86 87 88 89 90

Şekil 9. Schiff bazlarının Kedi Genomik DNA üzerine etkisi ve 3 saat inkübasyon 150 V 45 dakika DNA-Schiffbazı agarose jel elektroforez diyagramı. C: kontrol genomik DNA. 84-90 Bileşikleri: DNA + Schiff bazı



C 84 85 86 87 88 89 90

Şekil 10. Schiff bazlarının Kedi Genomik DNA üzerine etkisi ve 6 saat inkübasyon 150 V 45 dakika DNA-Schiffbazı agarose jel elektroforez diyagramı. C: control genomik DNA, 84-90 Bileşikleri: DNA + Schiff bazı



C 84 85 86 87 88 89 90

Şekil 3.11. Schiff bazlarının Kedi Genomik DNA üzerine etkisi ve 24 saat inkübasyon 150 V 45 dakika DNA-Schiff bazı agarose jel elektroforez diyagramı. C: control genomik DNA, 84-90 Bileşikleri: DNA + Schiff bazı

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında bilinen 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile muamelesinden sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 4-benzensulfoniloksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek Heterosiklik Schiff Bazları olan 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-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. Çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve bu değerler Materyal ve Yöntem bölümünde verilmiştir.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir. 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 gözlenmiştir.

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 Materyal ve Yöntem bölümünde verilmiştir. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle [78] uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrum verileri aşağıda yorumlanmıştır:

Çalışma kapsamında 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50) bileşikleri ile reaksiyonları incelenen ve bir benzaldehid türevi olan 4-benzensulfoniloksi-benzaldehid (82) bileşiğinin IR spektrumunda formil grubuna ait gerilme titreşimleri

beklendiği üzere 3000 cm^{-1} 'in altında 2854 ve 2746 cm^{-1} de dublet halinde görülmüştür. Buna ilaveten, 1701 cm^{-1} 'de C=O gerilme titreşimine ait band ile 1374 ve 1175 cm^{-1} 'de SO_2 grubuna ait titreşim bantları gözlemlenmiştir. Ayrıca, 852 cm^{-1} 'de 1,4-disubstitue benzen halkasına, 761 ve 694 cm^{-1} 'de monosubstitue benzen halkasına ait bantlar görülmüştür. Bu bileşiğin UV spektrumunda λ 274 , 245 ve 220 nm 'de absorpsiyon bantları gözlenmiş olup, bu bantlara ait ϵ değerleri sırasıyla 902 , 4462 ve $3220\text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen yeni 84-90 bileşiklerinin IR spektrum verileri incelendiğinde 3200 cm^{-1} civarında N-H gerilme titreşimlerine ait pikler, 1700 cm^{-1} civarında C=O pikleri, 1600 cm^{-1} civarında C=N pikleri, 1366 - 1381 cm^{-1} ve 1176 - 1195 cm^{-1} aralığında SO_2 grubuna ait ikişer pik ve 700 - 800 cm^{-1} bölgesinde substitue benzen halkasına ait pikler gözlemlenmiştir. 84-90 Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında ise, 84-88 ve 90 bileşiklerinde N-H protonlar δ 11.87 - 12.02 ppm arasında görülmüş, ancak 89 bileşiğinde (R= C_6H_5) ise N-H protonu δ 12.41 ppm'de görülmüştür. ki bu sonuç literatürdeki verilerle uyumludur [78]. N=CH protonları ise R grubunun alifatik olduğu 84, 85 ve 90 bileşiklerinde δ 9.70 ppm'de görülürken, 86, 87, 88 ve 89 bileşiklerinde sırasıyla δ 9.68 , 9.66 , 9.67 ve 9.67 ppm'de ortaya çıkmıştır. Ayrıca, δ 7.10 - 7.92 ppm aralığında aromatik H'ler, δ 4 ppm civarında benzilik CH_2 protonları ve δ 0.87 - 2.65 ppm aralığında diğer alifatik H'ler gözlemlenmiştir. Aynı bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında ise beklendiği üzere δ 152.20 - 155.26 ppm arasında triazol C-5 karbonları, δ 151.56 - 151.74 ppm arasında N=CH karbonları, δ 151.23 - 151.40 ppm aralığında triazol C-3 karbonları, δ 123 - 149 ppm arasında aromatik halka karbonları ve δ 32 ppm'in altında alifatik karbonlar ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklerin UV spektrumlarının herbirinde ise üç bant (89 bileşiğinde 2 bant) görülmüş olup, ϵ değerleri 11481 - $26664\text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ aralığında bulunmuştur.

Çalışmanın ikinci bölümünde tez kapsamında sentezlenen 7 adet yeni bileşiğin asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon değerleri tayin edilmiştir. Çalışma potansiyometrik titrasyon kullanılarak 25°C 'de susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. 4,5-Dhidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücüleri tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücüler olan 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid ve dimetil sulfoksit; titrant

olarak ise yaygın kullanıma sahip tetrabutylamonyum 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 [78]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi şu şekilde açıklanabilir: 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni proton halinde ayrıldığına oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığına 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.

84-90 Bileşiklerinin 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid ve dimetil sulfoksit çözücülerindeki asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon potansiyelleri aşağıda Tablo 13'de verilmiştir:

Tablo 13. 84-90 Bileşiklerinin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan pK_a Değerleri

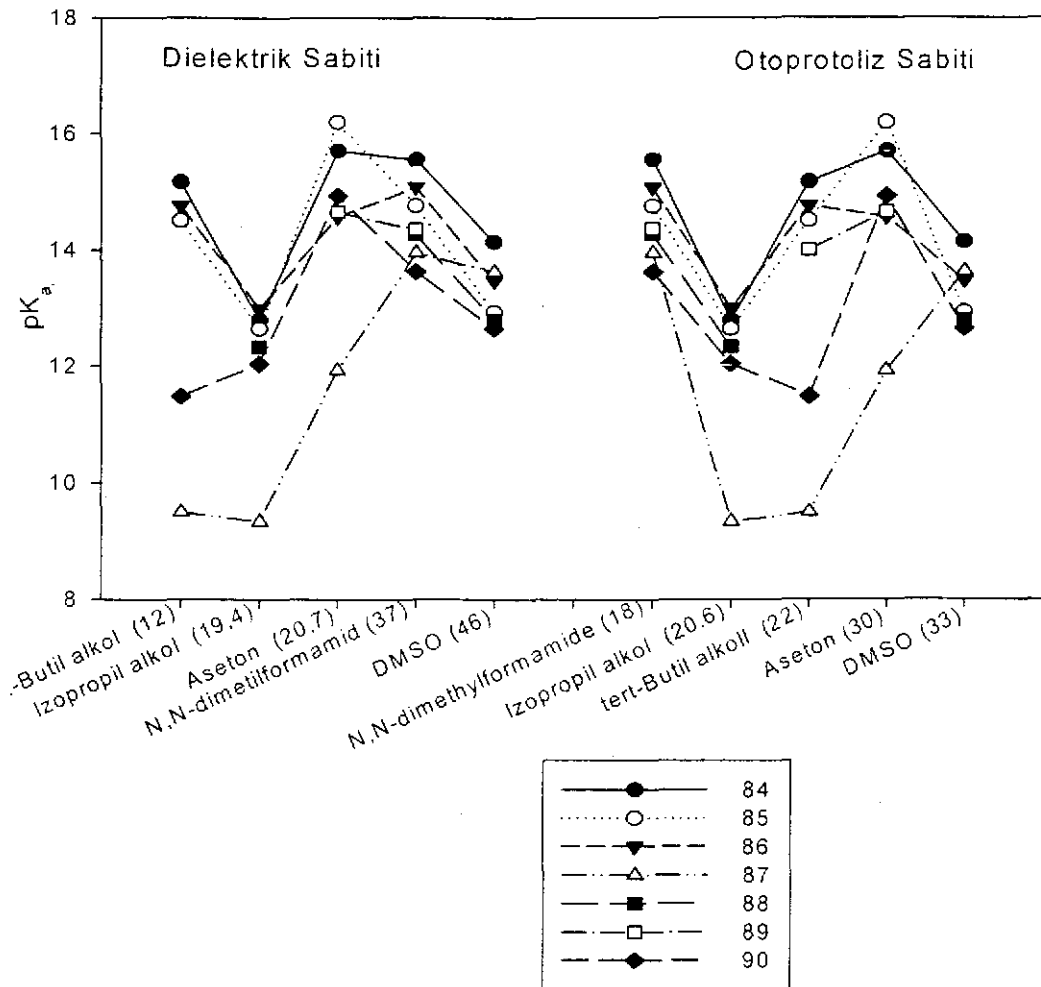
Bileşik No	DMF		ASETON		t-BUTANOL		2-PROPANOL		DMSO	
	pK_a	Hnp	pK_a	Hnp	pK_a	Hnp	pK_a	Hnp	pK_a	Hnp
84	15,56	-454	15,71	-463	15,17	-458	12,80	-277	14,14	-367
85	14,76	-402	16,20	-476	14,51	-631	12,65	-293	12,93	-314
86	15,08	-428	14,57	-486	14,76	-279	13,00	-318	13,47	-341
87	13,95	-332	11,93	-235	9,50	-118	9,34	-113	13,63	-316
88	14,27	-378	-	-	-	-	12,34	-275	12,80	-276
89	14,35	-389	14,65	-431	14,00	-373	-	-	-	-
90	13,63	-323	14,93	-388	11,49	-212	12,05	-257	12,65	-274

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

Çalışmada sentezlenen 84-90 bileşiklerinin dielektrik ve otoprotoliz sabitlerine göre her bir çözücüdeki pK_a değerlerinin değişimi Şekil 12'de verilmiştir. Tablo 12 ve Şekil 12

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

84 Bileşiği için	aseton < t-butanol < N,N-dimetilformamid < DMSO < 2-propanol
85 Bileşiği için	t-butanol < aseton < N,N-dimetilformamid < DMSO < 2-propanol
86 Bileşiği için	aseton < N,N-dimetilformamid < DMSO < 2-propanol < t-butil alkol
87 Bileşiği için	N,N-dimetilformamid < DMSO < aseton < t-butanol < 2-propanol
88 Bileşiği için	N,N-dimetilformamid < DMSO < 2-propanol
89 Bileşiği için	aseton < N,N-dimetilformamid < t-butanol
90 Bileşiği için	aseton < N,N-dimetilformamid < DMSO < 2-propanol < t-butanol



Şekil 12. 84-90 Bileşiklerinin pK_a Değerlerinin Dielektrik ve Otoprotoliz Sabitlerine Göre Değişim Grafikleri

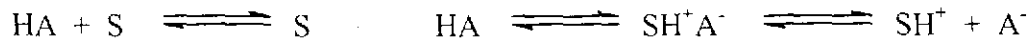
Susuz ortam olarak çalışmada kullanılan her bir çözücüde bileşiklerin asitlik sıralaması aşağıdaki gibidir:

N,N-dimetilformamid	: 90 > 87 > 88 > 89 > 85 > 86 > 84
Aseton	: 87 > 86 > 89 > 90 > 84 > 85
tert-Butil alkol	: 87 > 90 > 89 > 85 > 86 > 84
2-Propanol	: 87 > 90 > 88 > 85 > 84 > 86
DMSO	: 90 > 88 > 85 > 86 > 87 > 84

Tez kapsamında asitlikleri incelenen 84-90 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, 84, 85 ve 87 bileşiği bu sıralamaya uygun olduğu görülürken, 88 bileşiğinde t-butil alkoldeki ve 89 bileşiğinde izopropil alkoldeki asitlik sabiti belirlenemediğinden kıyaslama yapılamamıştır. 86 ve 90 bileşiğinde ise sıralama tam ters olarak bulunmuştur. Ayrıca, yukarıdaki sıralamadan da görüldüğü gibi 87 bileşiği aseton, 2-propanol ve tert-butil alkolde en yüksek asitliğe sahipken, DMF ve DMSO'da 90 bileşiği en yüksek asitliği göstermiştir. Buna karşın DMF, tert-butil alkol ve DMSO'da 84 bileşiği en düşük asitliği gösterirken, asetonda 85 ve 2-propanolde 86 bileşiği en düşük asitlik sabitine sahip olmuştur.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış aseton < N,N-dimetilformamid < DMSO sıralamasında olması beklenirken 84, 85, 86 ve 90 bileşikleri bu sıralamaya uyarken 87 bileşiğinin bu sıralamaya uymadığı görülür.

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 protofobik (asetonitril gibi) ise denge çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle

protobik çözücünde meydana gelen SH^+ iyonu, protofilik çözücünde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda asetonitril ortamında N,N-dimetilformamiddekenden daha asidik olması açıklanabilir.

88 Bileşğinde asetonda ve 89 bileşğinde DMSO çözücülerinde S şeklinde titrasyon eğrileri elde edilemediğinden asitlik kuvvetleri hesaplanamamıştır.

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde:

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya C_3 'e bağlı farklı grupların etkisinin yanında literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri, çözünürlük gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada son olarak sentezlenen 7 yeni Schiff bazı kedi genomik DNA'sı ile etkileştirildi ve numunelerin jel elektroforezleri icra edilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının $\text{pH}=7,0$ 'da DNA üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Agarose jel elektroforez yardımı ile Schiff bazlarının DNA bantlarının hareketliliği üzerindeki etkileri gözlenmiştir. Yapılan deneyde inkübasyon süresinin DNA bantları üzerinden herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Bununla beraber DNA bantlarının mobilitesinin çok az da olsa azaldığı gözlenmiştir. Bu da gösteriyor ki sentezlenen yeni bileşiklerin DNA'ya kayda değer bir etkide bulunmamaktadır.

5. KAYNAKLAR

- [1] İkizler, A.A., "Heterohalkalı Bileşikler", İkinci Baskı, **KTÜ Basımevi**, Trabzon (1996).
- [2] Tüzün, C., "Biyokimya", 2. Baskı, **Palme Yayınları**, Ankara (1992).
- [3] Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Çeviri: Menteş, G., Ersöz, B., "Harper'in Biyokimyası", **Barış Kitabevi**, İstanbul (1993).
- [4] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., "Organic Chemistry", Third Edition, **Brooks, Cole Publishing Company**, California (1986).
- [5] Bhat, A.R., Bhat, G.V., Shenoy, G.G., Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles, **J. Pharm. Pharmacol.**, 53: 267-272 (2001).
- [6] 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).
- [7] Katica, C.R., Vesna, D., Vlado, K., Dora, G.M., Aleksandra, B., "Synthesis antibacterial and antifungal activity of 4-substitued-5-aryl-1,2,4-triazoles", **Molecules**, 6: 815-824 (2001).
- [8] Witkowski, J.T., Robins, R.K., Khare, G.P., Sidwell, R.W., "Synthesis and antiviral activity of 1,2,4-triazole-3-thiocarboxamide and 1,2,4-triazole-3-carboxamide ribonucleosides", **J. Med. Chem.**, 16: 935-937 (1973).
- [9] Wang, Z., You, T., Xu, Y., Shi, H., "Synthesis and biological activities of 2-substitued-5-(β -pyridyl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazole [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles", **Molecules**, 1: 68-71 (1996).
- [10] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate". 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [11] 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).
- [12] 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).
- [13] 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).
- [14] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones". **Org. Prep. Proced. Int.**, 25: 99-105 (1993).

- [15] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryles", *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [16] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetoxytetrahydrofuran", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [17] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İkizler, A. A., "Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409 (1997).
- [18] İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., "Mass spectra of some new N,N'-linked biheteroaryls", *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17: 215-217 (1993).
- [19] Yüksek, H., İkizler, A. A., "Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. Chem.*, 18: 57-61 (1994).
- [20] Bahçeci, Ş., "Bazı biheteroaril bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1994).
- [21] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., "Synthesis of new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Chem. Sect. B*, 35 (2): 137-140 (1996).
- [22] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., "Synthesis of some new N,N'-linked biheteroaryls", *Polish J. Chem.*, 69 (11): 1497-1502 (1995).
- [23] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., "Synthesis of some benzylidenamino compounds", *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [24] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., "Synthesis of some arylidenamino compounds", *Modelling, Measurement & Control C*, 54: 21-30 (1996).
- [25] İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., "Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds", *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [26] 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).
- [27] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [28] 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).

- [29] 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).
- [30] Yüksek. H., Bahçeci. Ş., Alkan. M., "Bazı 4-(4-hidroksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve asetil türevlerinin sentezi" *XV. Ulusal Kimya Kongresi*, İstanbul, OK-P13 (2001).
- [31] Doğan, A., "Amino Asitlerin Mikroskopik Denge Sabitleri ile İlgili Çalışmalar" *G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21: 121-130 (2001).
- [32] Dasgupta, P.K., Tanaka, H. and Jo, K.D., "Application of to Potentiometric Acid-Base Titration" *Analytica Chim. Acta*, 435: 289 (2001).
- [33] Hargis, L.G., "Analytical chemistry principles and techniques", *Prentice-Hall. Inch.*, New Jersey (1988).
- [34] Gündüz, T., "Susuz ortam titrasyonları", *Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti.* Ankara, (1998).
- [35] 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).
- [36] 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).
- [37] 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).
- [38] 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).
- [39] 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).
- [40] 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).
- [41] Yuksek, H., Ucuncu, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S., Ozdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Molecules*, 10 (8): 961-970 (2005).

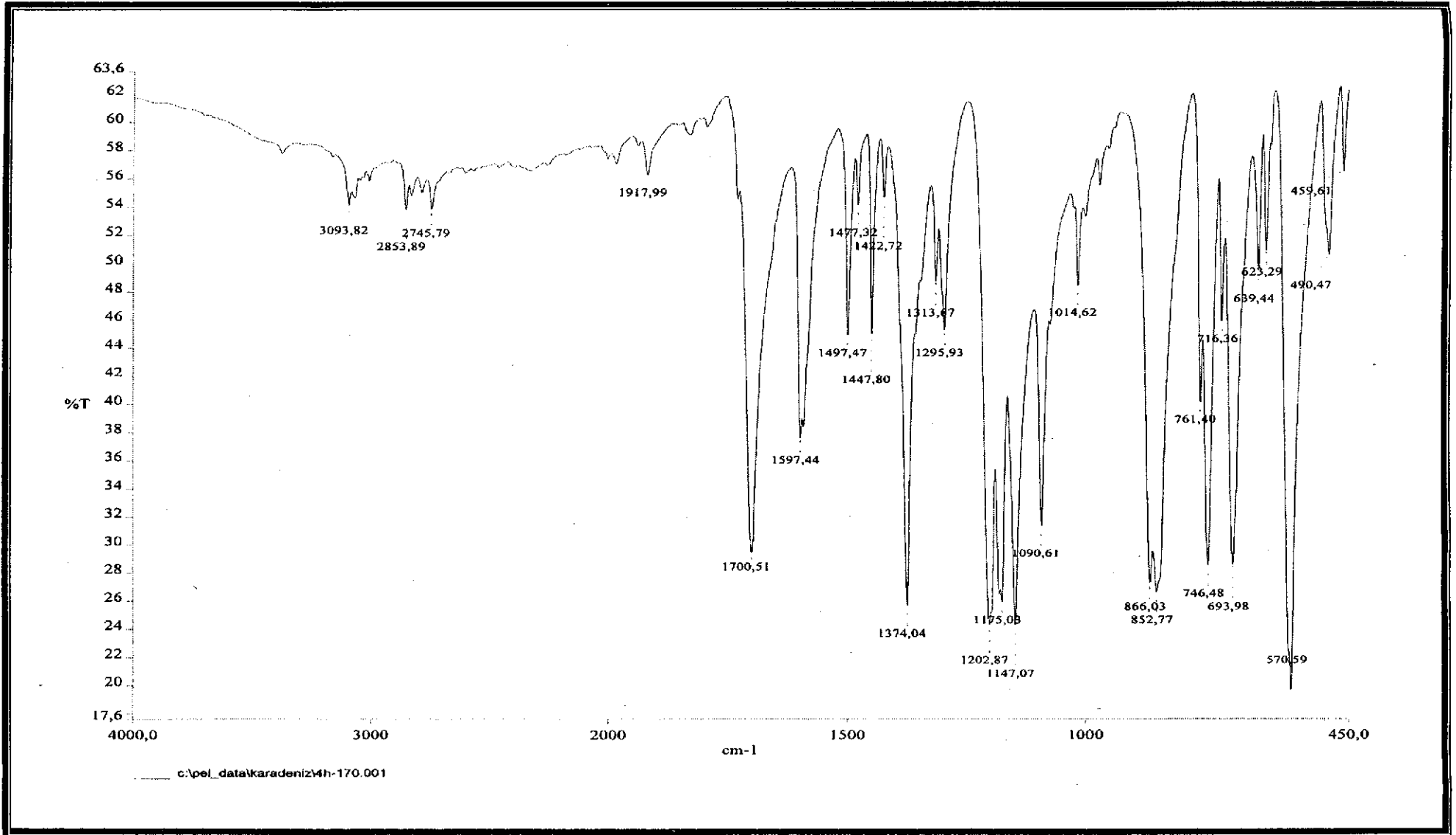
- [42] Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Alkan, M., 2003, 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin N-Açil Türevlerinin Sentezi, **XVII. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitabı, 603.
- [43] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., 2004, Bazı 3-Alkil(Aril)-4-Aroilamino-4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-On'ların Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, **XVIII. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitabı, 898.
- [44] Alkan, M., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., 2004, Bazı 3-Alkil(Aril)-4-sinnoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentezi, **XVIII. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitabı, 1052.
- [45] Yüksek, H., Kolomuç, A., Bahçeci, Ş., 2002, Bazı 3-Alkil(Aril)-4-(p-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, **XVI. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitabı, 765.
- [46] 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).
- [47] 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).
- [48] Frish, M.J. ve diğerleri, Gaussian 98 Rev. A, 11, **Gaussian**, Pittsburgh, PA (2001).
- [49] Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P., **J. Am. Chem. Soc.**, 112: 512 (1990).
- [50] Yuksek, H., Gursoy, O., Cakmak, I., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts". **Magn. Reson. Chem.** 43 (7): 585-587 (2005).
- [51] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., 2004, B3LYP Density Functional Calculations of ¹H and ¹³C Nuclear Shielding Constants of Some Novel 4-(5-Bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, **2nd Inter. Aegean Physical Chemistry Days**, Balıkesir, Book of Abstracts, 67.
- [52] 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 ¹³C chemical shifts", **Int. J. Mol. Sci.**, 6 (6-8): 219-229 (2005).
- [53] Yüksek, H., Atalay, Y., Ocak, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., 2004, DFT ve HF Yöntemi Kullanarak Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on Türevlerinin Molekül Titreşim Frekanslarının Hesaplanması, **XVIII. Ulusal Kimya Kongresi**, Bildiri Özetleri Kitabı, 950.

- [54] Yüksek, H., Gökçe, G., Zeybek, B., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., 2005, 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.
- [55] Gökçe, G., Durmuş, Z., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Kılıç, E., 2005, Electrochemical Behaviour of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, **3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC)**, Constanta, Romania.
- [56] Gökçe, G., Yüksek, H., Demirel, A., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., 2005, 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.
- [57] Gündüz, T., "Susuz ortam reaksiyonları ve önemi", **XI. Ulusal Kimya Kongresi**, Van, 117 (1997).
- [58] Tunalı, N. K., Özkar, S., "Anorganik kimya", İkinci Baskı, **Gazi Üniv. Yayınları**, Ankara (1993).
- [59] Huber, W., "Titrations in nonaqueous solvents", Express Translation Service, **Academic Press Inc.**, New York (1967).
- [60] Ocak, Z., "Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri", Doktora Tezi, **KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü**, Trabzon (2003).
- [61] 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).
- [62] 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).
- [63] 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-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl) alkanes", **J. Pharm. Biom. Analysis**, 17: 375-378 (1998).
- [64] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., "Synthesis and acidic properties of novel 3-methyl-4-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-il)-thioacetyl-amino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one", **Molbank**, M462 (2006).
- [65] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., "Synthesis and acidic properties of new 1-phenylacetyl-3-ethyl-4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one", **Molbank**, M463 (2006).

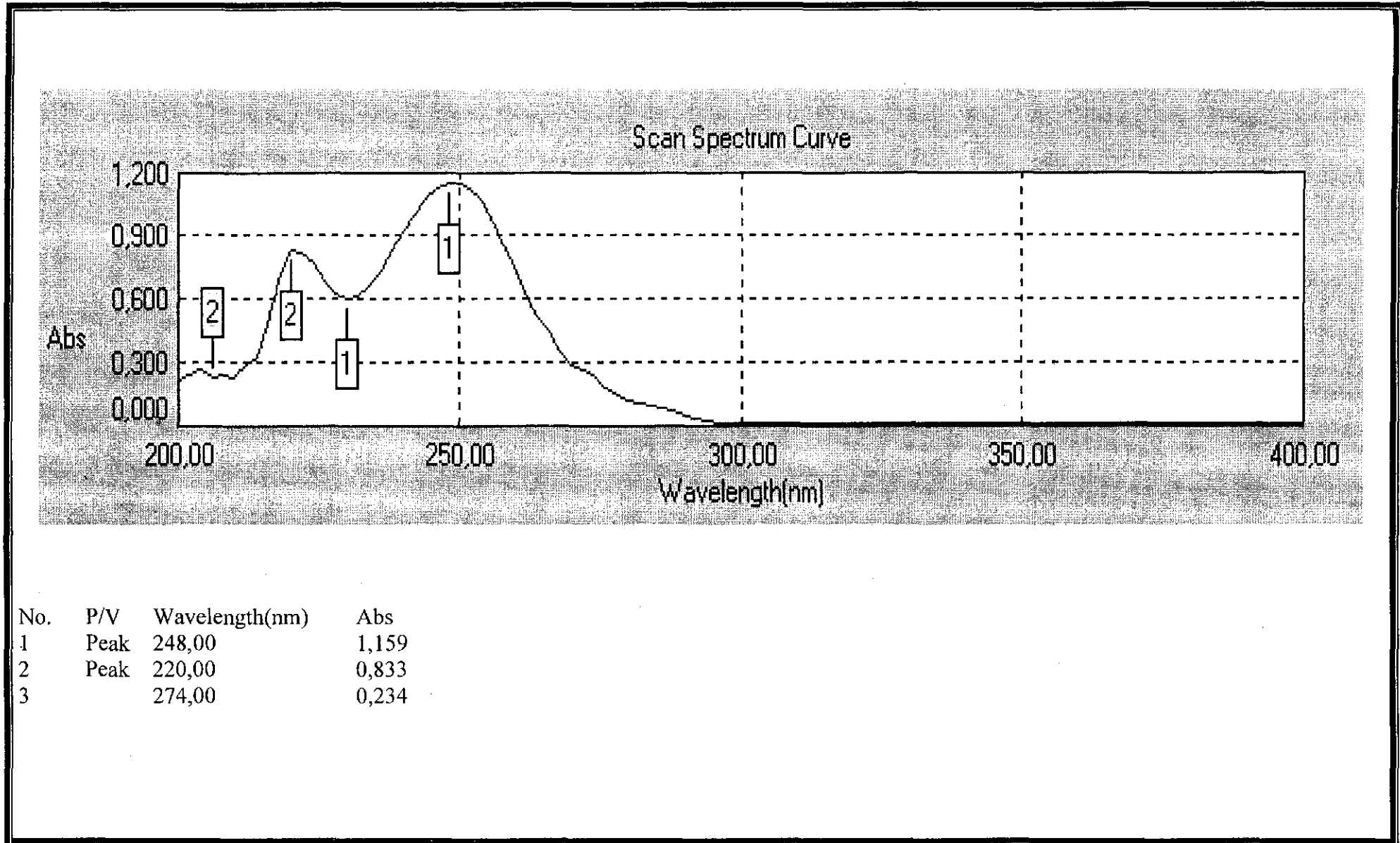
- [66] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "Synthesis and potentiometric titration of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-Aqueous Media", *Mustafa Kemal University-International Organic Chemistry Meeting*, Hatay, 66 (2002).
- [67] Bahçeci, Ş., Alkan, 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).
- [68] 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).
- [69] 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).
- [70] 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 Chem. Days (AACD)*, Greece, 172 (2006).
- [71] Yüksek, H., Aktaş, Ö., Ocak, Z., "Potentiometric titrations of some 4-arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *5th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD)*, Greece, 171 (2006).
- [72] <http://www.androloji.org.tr/images/image/GUVSB/DNA07.JPG>
- [73] Revenga-Perra, M., Garcia, T., Lorenzo, E., Pariente, F., "Comprehensive study of interactions between DNA and new electroactive Schiff base ligands: Application to the detection of singly mismatched *Helicobacter pylori* sequences". *Biosensors and Bioelectronics*. 22: 2675-2681 (2007).
- [74] Wang, B., Yang, Z.Y., Qin, D.D., Chen, Z.N., *J. Photochem. and Photobiology A: Chem.* 194: 49-58 (2008).
- [75] Von Julius Springer, Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 182 (1920).
- [76] Von Julius Springer, Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 245 (1920).
- [77] Von Julius Springer, Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4. Auflage, Berlin, 2: 440 (1920).
- [78] 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).

- [79] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiminin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2000).
- [80] 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).
- [81] Akyıldırım, O., "3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenmino)-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).

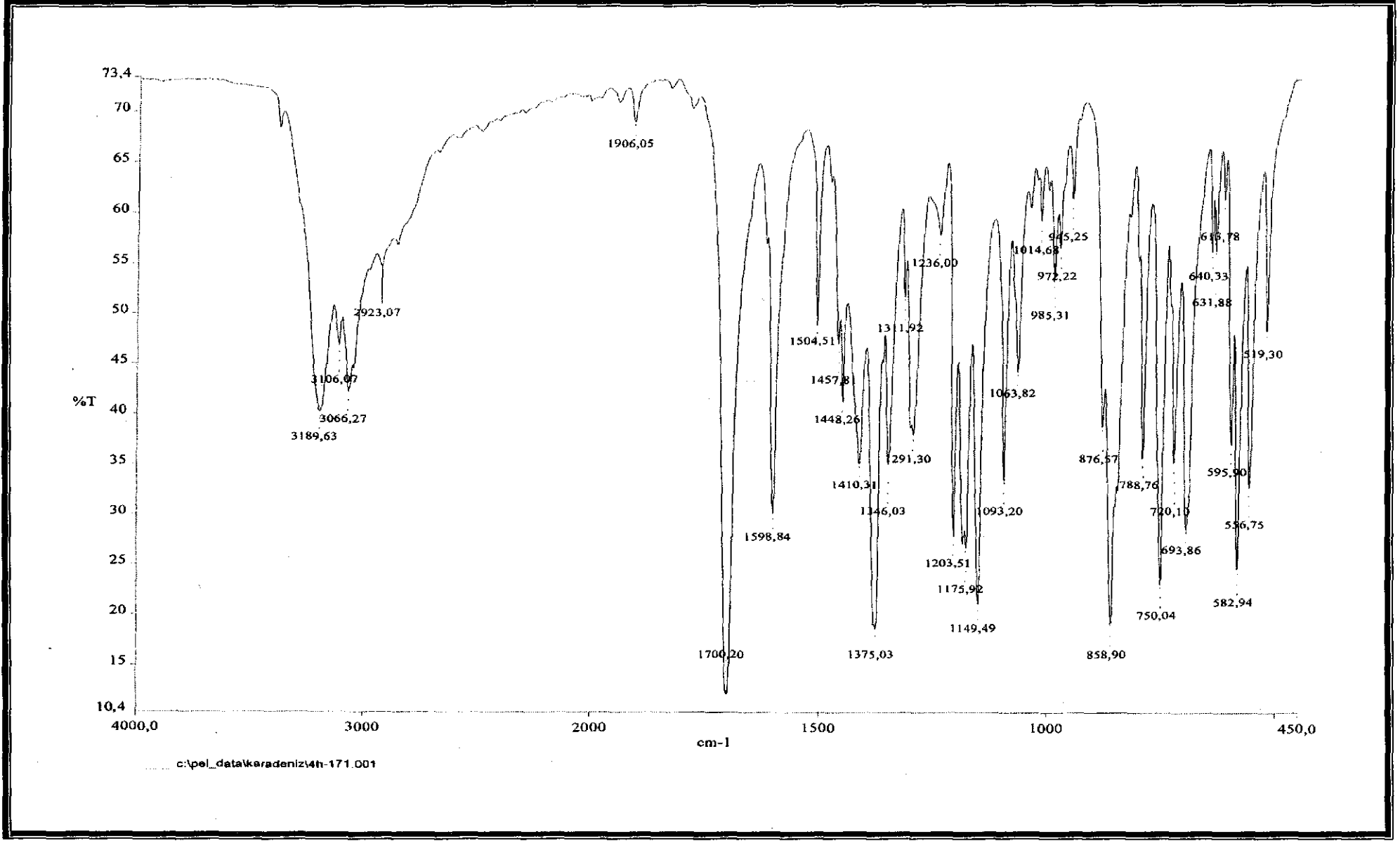
6. EKLER



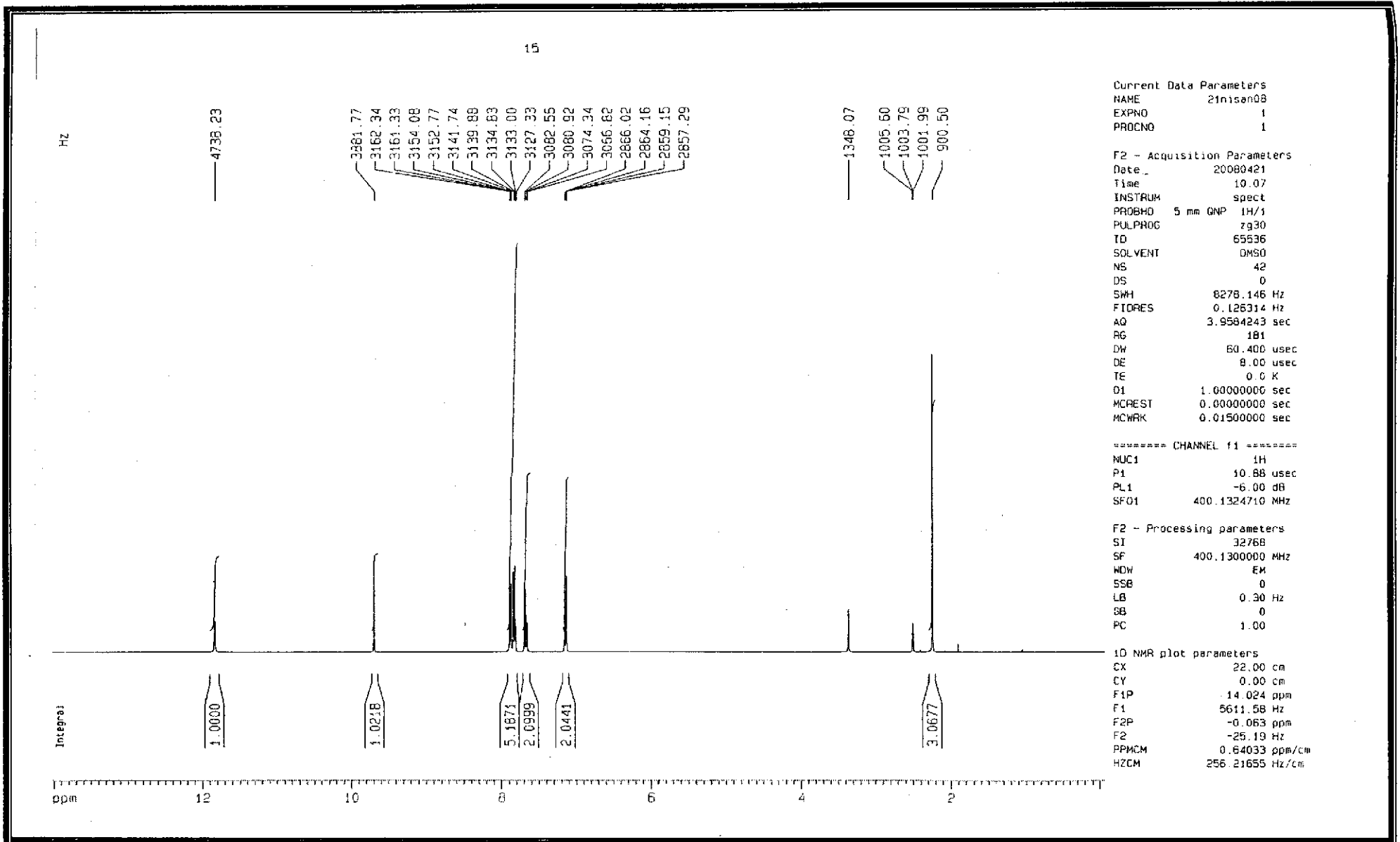
Ek Şekil 1. 82 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu



Ek Şekil 2. 82 Bileşiminin UV (Etanol % 95) Spektrumu



Ek Şekil 3. 84 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu

Ek Şekil 4. 84 Bileşiğinin ^1H NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

Current Data Parameters
 NAME Zinisan08
 EXPNO 2
 PROCNO 1

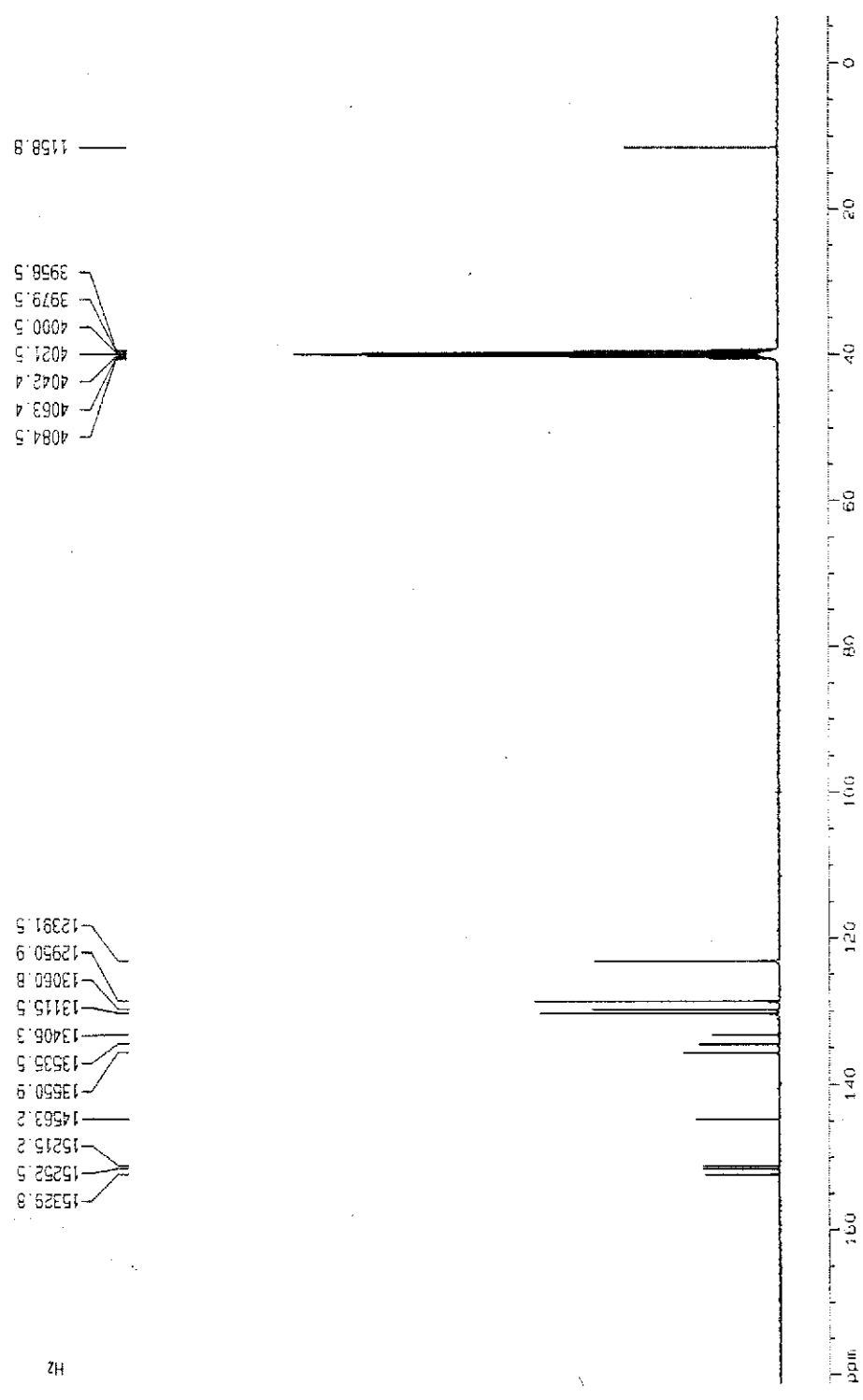
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080421
 Time 10.11
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 31P/1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 3164
 DS 4
 SWH 23980.814 Hz
 FIDRES 0.365818 Hz
 AQ 1.3564756 sec
 RG 4096
 DM 20.850 usec
 DE 8.00 usec
 TE 0.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.00000000 sec
 DELTA 1.8295838 sec
 ACQRES 0.00000000 sec
 PCPRG2 0.01500000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 7.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

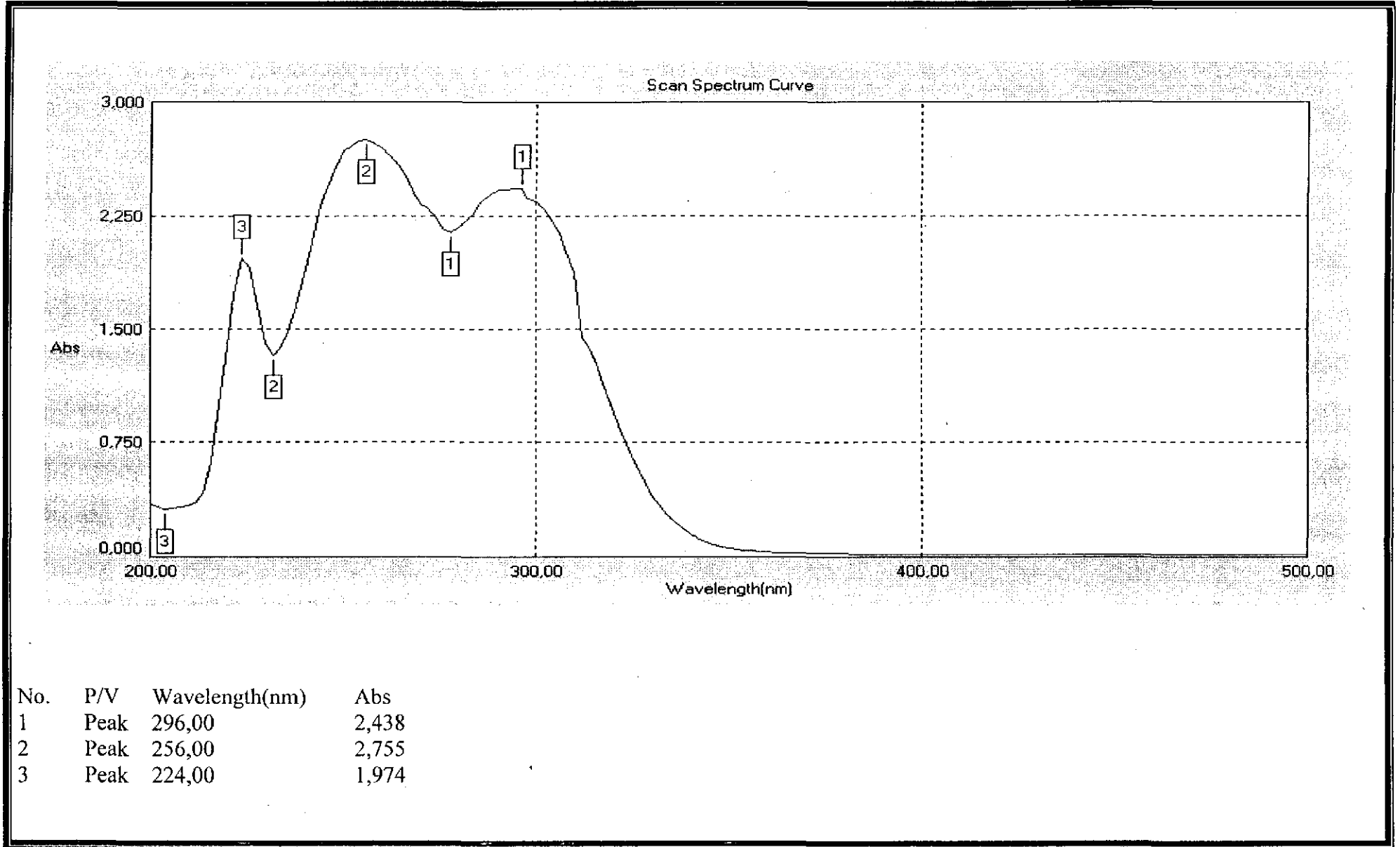
***** CHANNEL f2 *****
 NUC2 1H
 P2 110.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 19.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127650 MHz
 MD 0
 EM 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

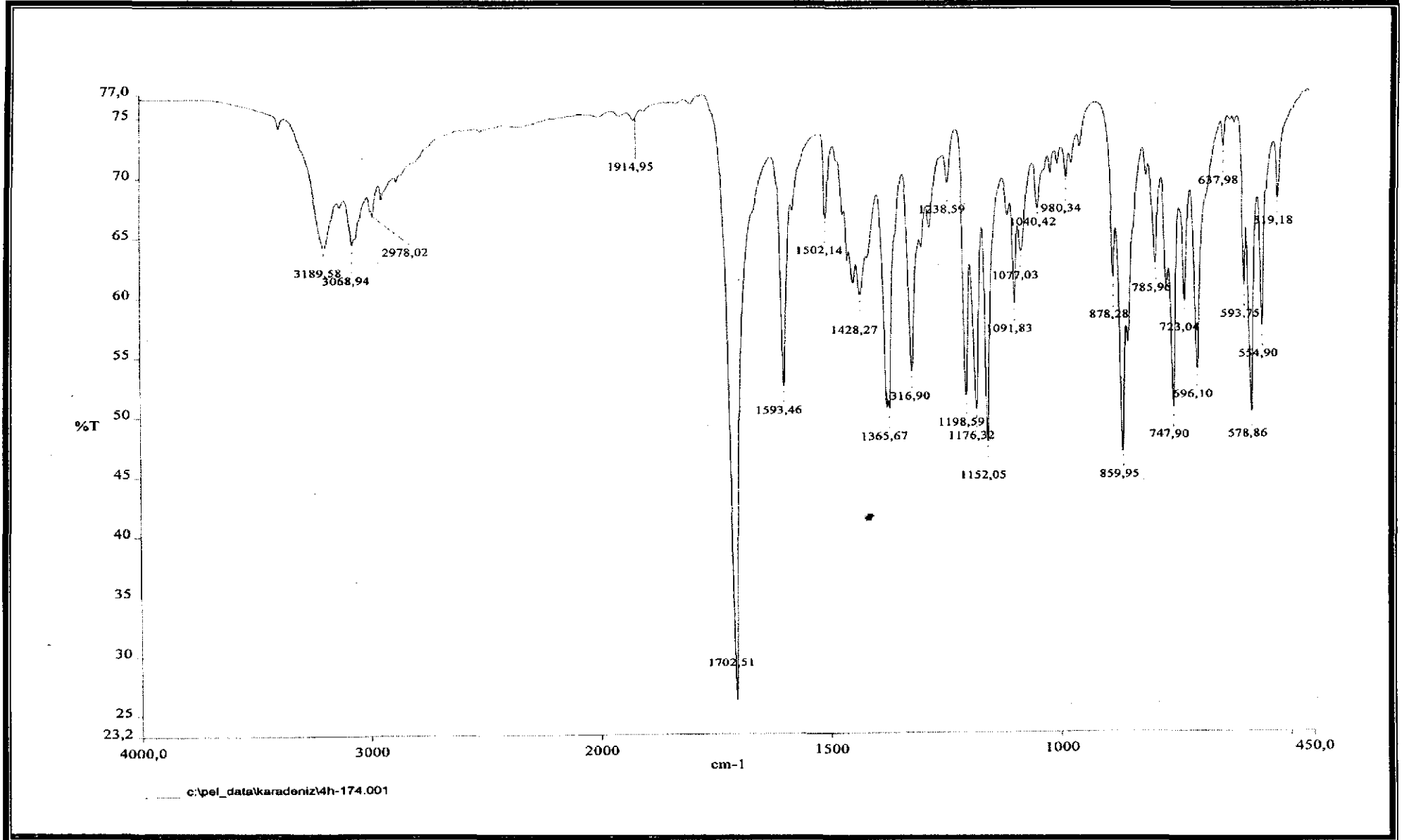
1D NMR plot parameters
 CK 20.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1 181.274 ppm
 F2 18239.47 Hz
 ZP -6.373 ppm
 F2 -641.16 Hz
 PPMCM 9.38233 ppm/cm
 HZCM 943.98175 Hz/cm



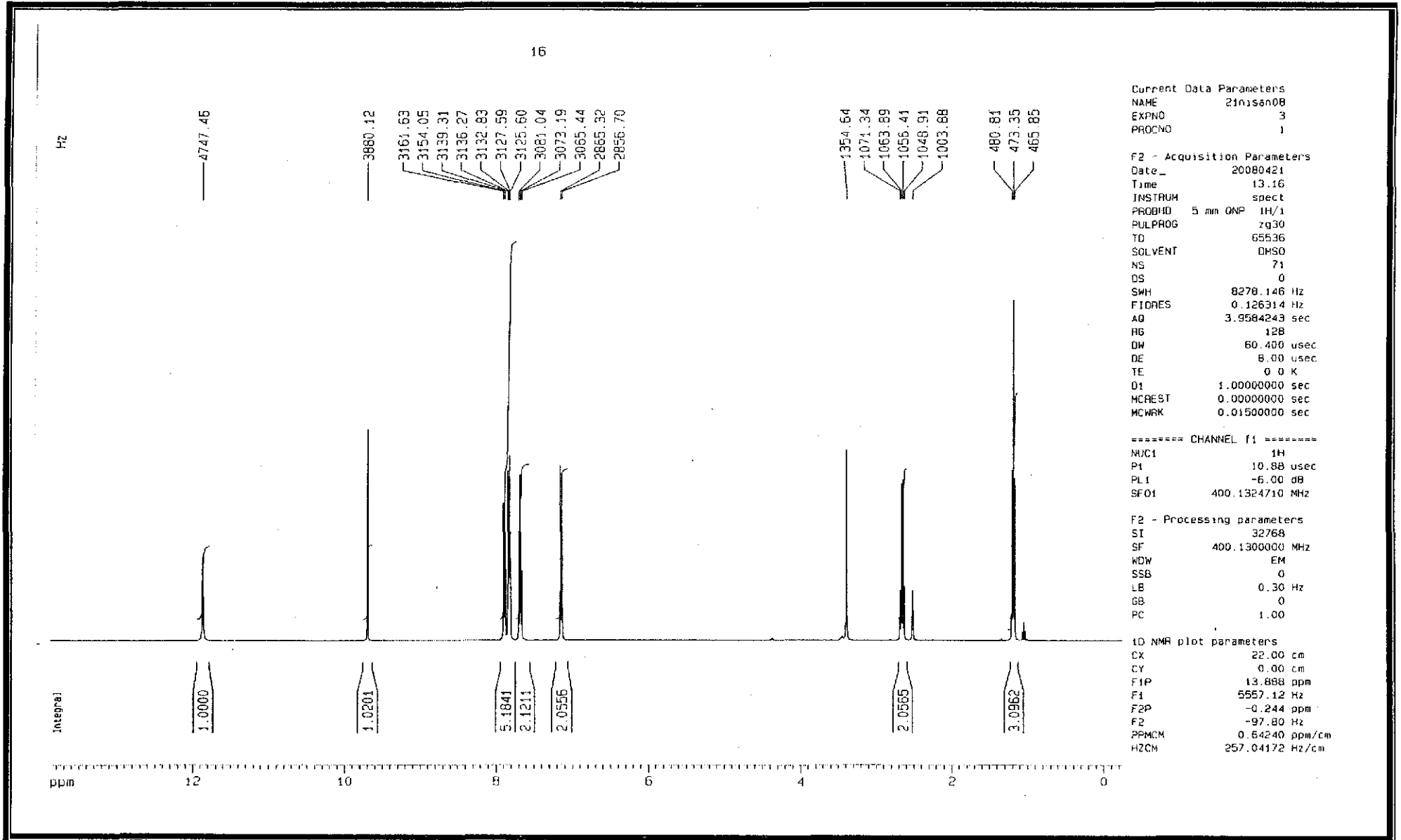
Ek Şekil 5. 84 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



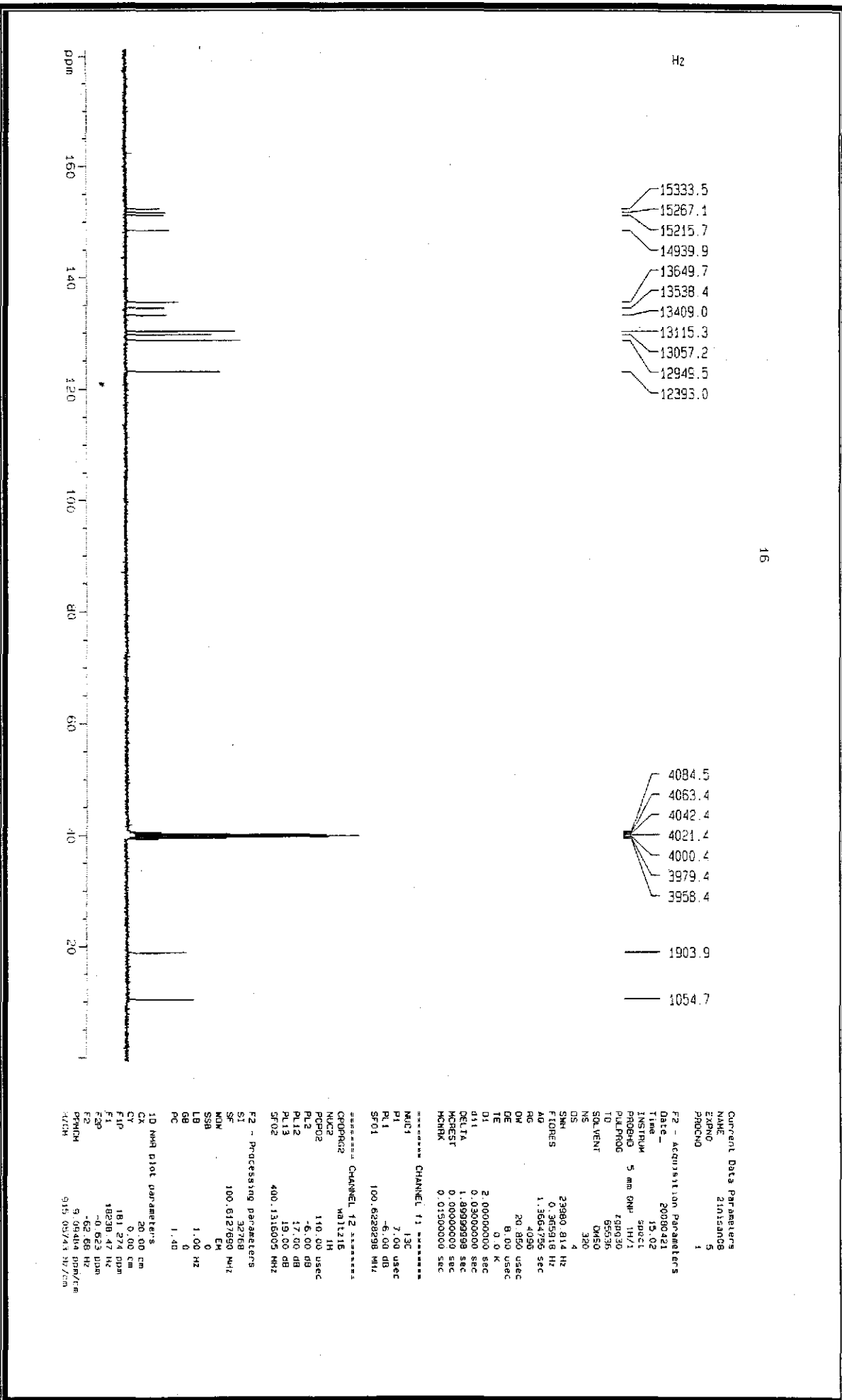
Ek Şekil 6. 84 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu

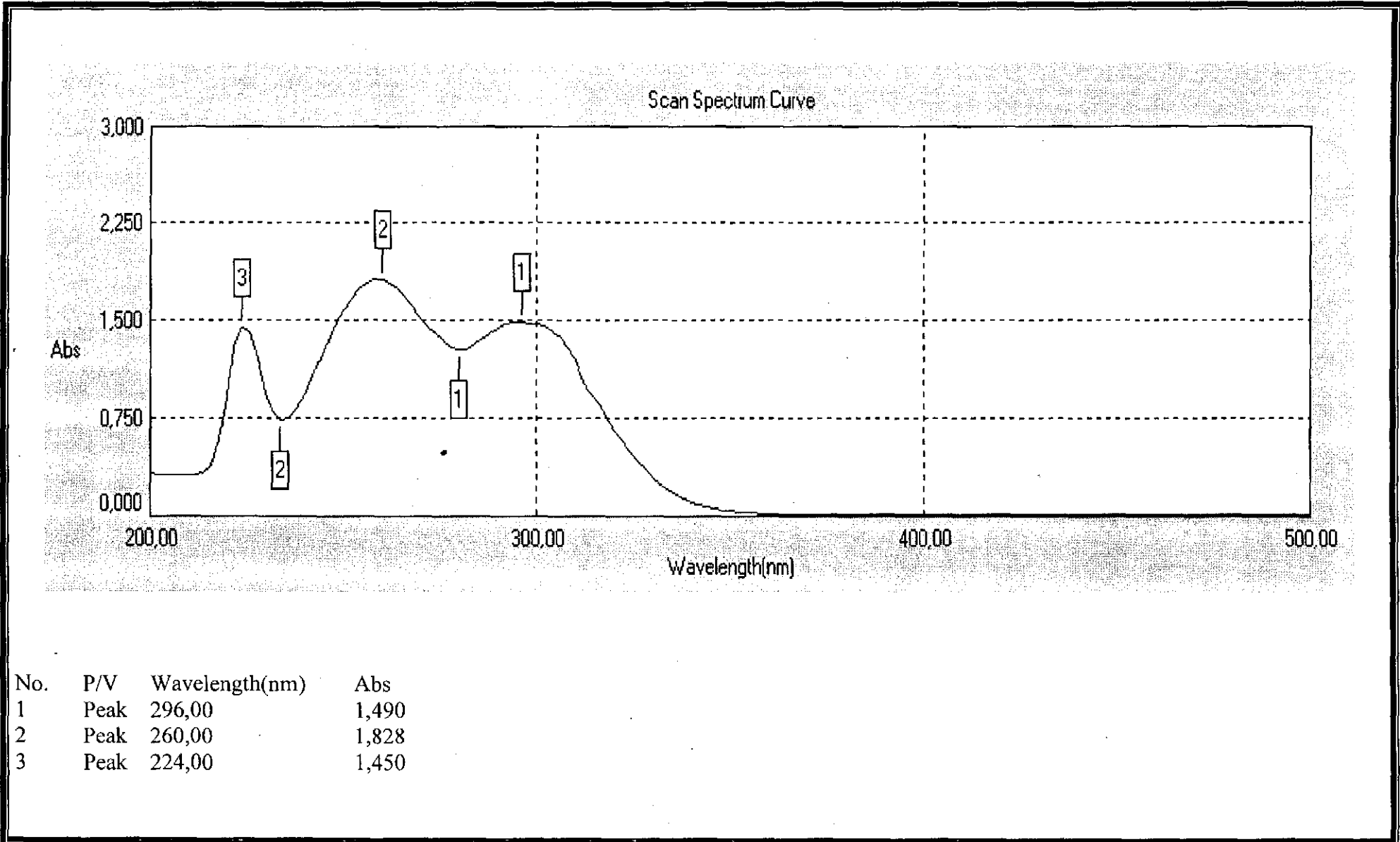


Ek Şekil 7. 85 Bileşiminin IR (KBr) Spektrumu

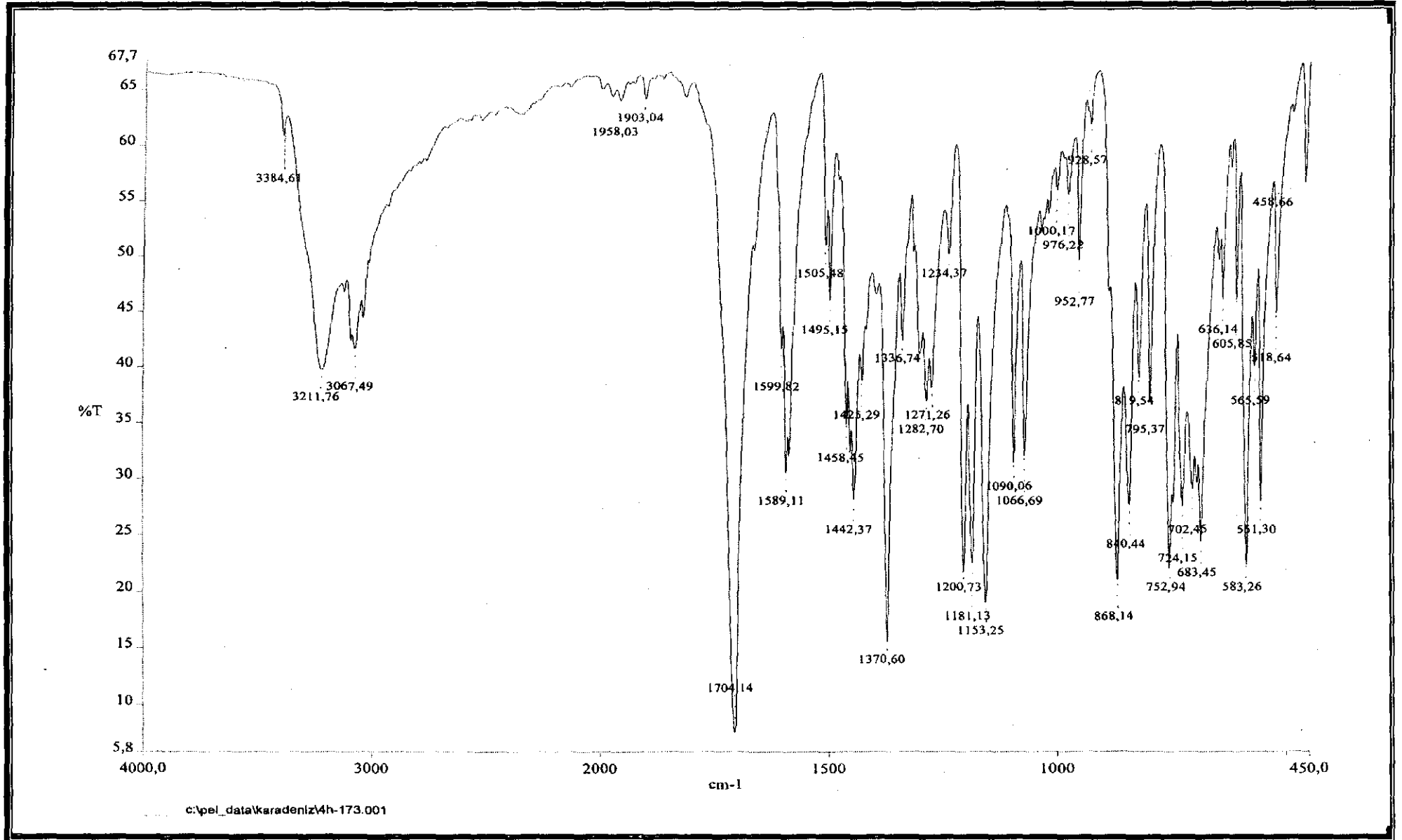
Ek Şekil 8. 85 Bileşiğinin ^1H NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

EK Şekil 9. 85 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

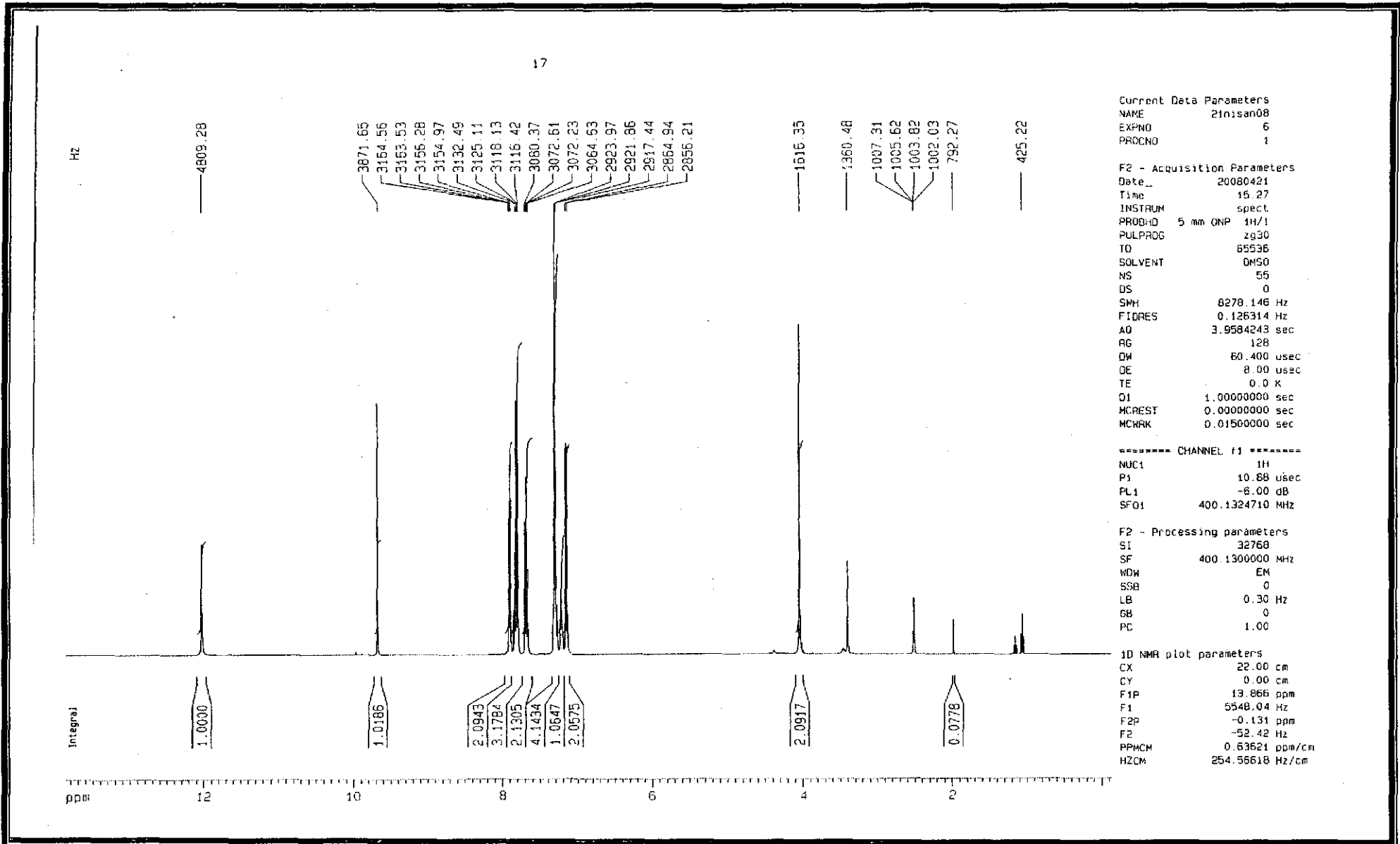




Ek Şekil 10. 85 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu



Ek Şekil 11. 86 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu



Ek Şkil 12. 86 Bileşğinin ^1H NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

```

Current Data Parameters
NAME      Zinisan08
EXPNO     7
PROCNO    1
Date_     20080421
Time      15.30
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/1
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         1267
DS         4
SMH        29960.814 Hz
FIDRES     0.365918 Hz
AQ         1.3664756 sec
RG         4095
DM         20.850 usec
DE         8.00 usec
TE         0.0 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.8999999 sec
ADRESST   0.0000000 sec
ADPRK     0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1       13C
P1         1.00 usec
PL1        -5.00 dB
SFO1       100.6282698 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CHRG2      null216
NUC2
PCPD2      110.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       17.00 dB
PL13       19.00 dB
SFO2       400.1316005 MHz

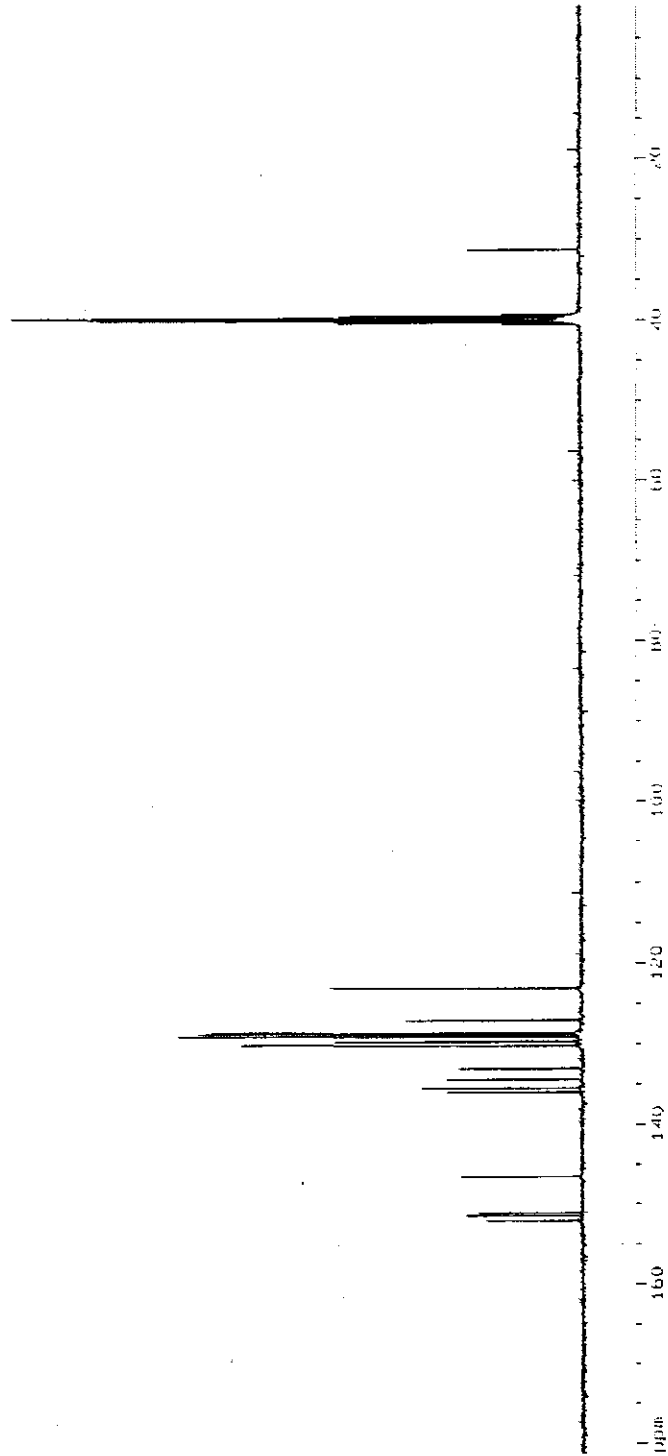
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127196 MHz
MNM        EM
SGB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

10 NMR plot parameters
CX         20.00 cm
CY         181.274 ppm
F1         16230.47 Hz
F2P        0.945 ppm
F2         95.09 Hz
HYPERM    4.00164 ppm/Hz
INCLM     90.7.10105.1021m
    
```

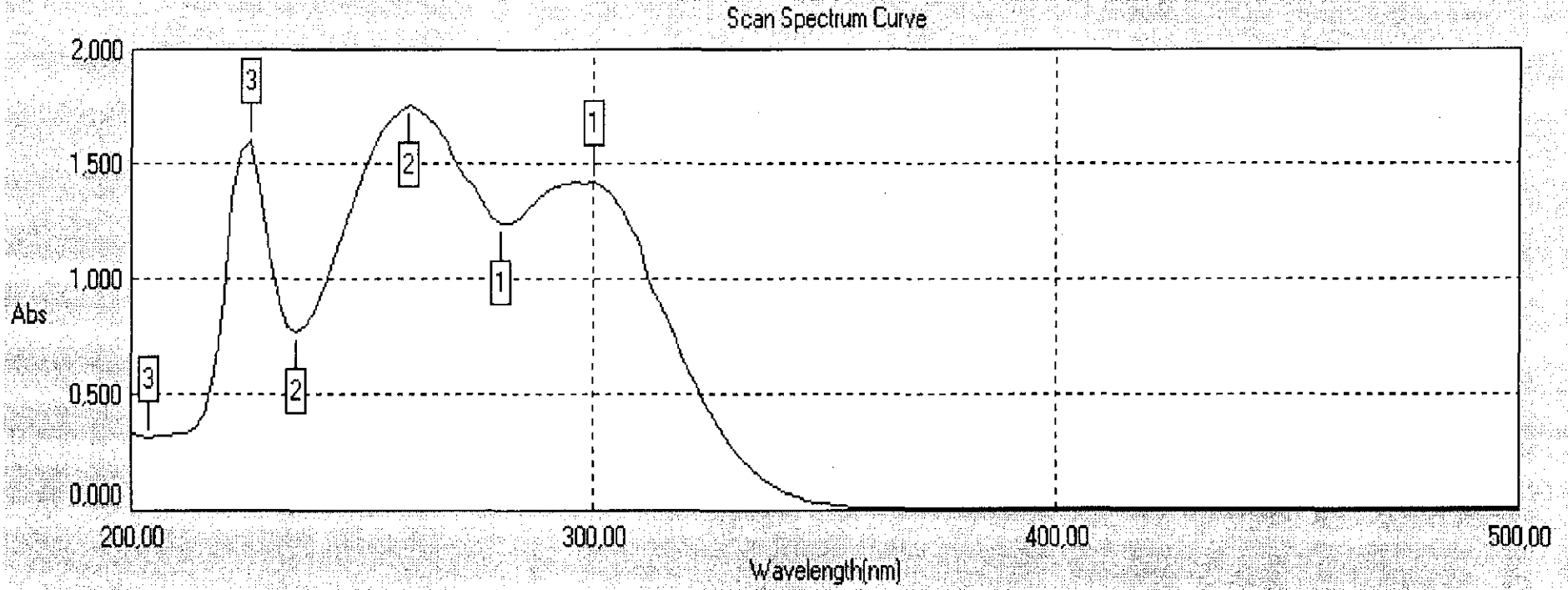
3165.8
3959.2
3980.2
4001.2
4022.2
4043.2
4064.2
4085.2

12392.3
12796.5
12950.0
12969.6
13004.8
13061.5
13113.4
13403.1
13540.0
13547.7
13702.2
14757.5
15216.3
15253.2
15313.0

Hz

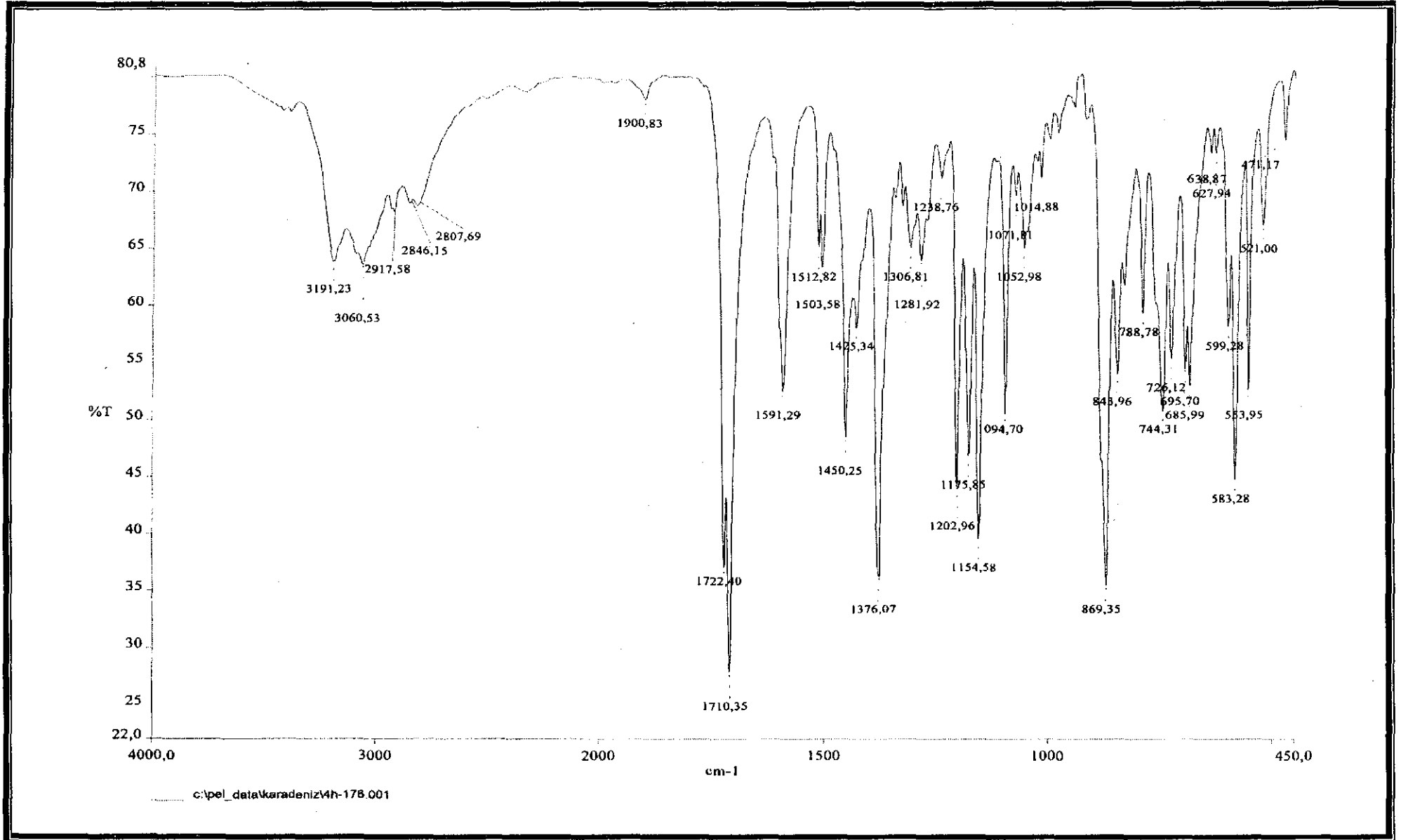


Ek Şekil 13. 86 Bileşiginin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

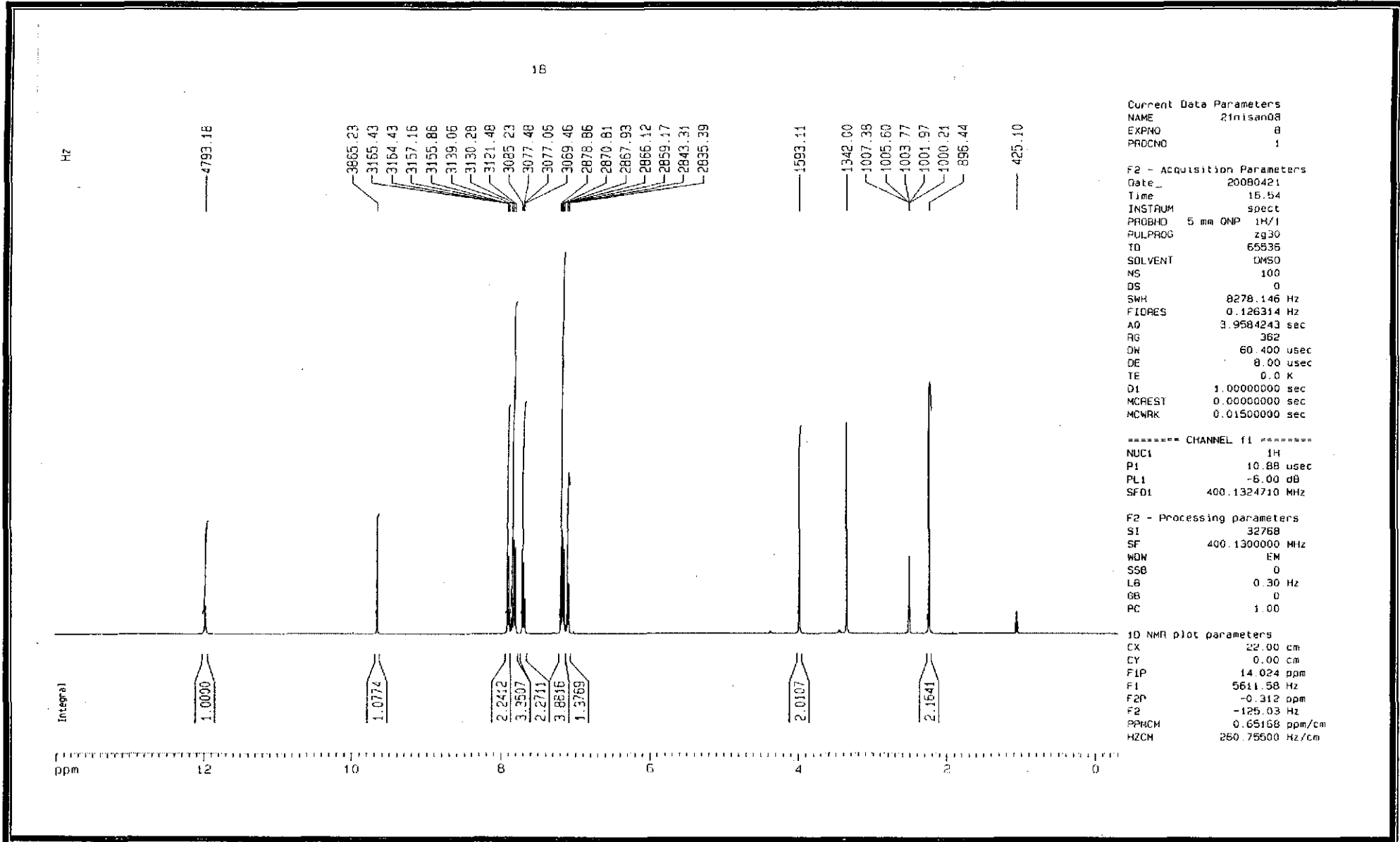


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	300,00	1,425
2	Peak	260,00	1,759
3	Peak	226,00	1,608

Ek Şekil 14. 86 Bileşiminin UV (Etanol % 95) Spektrumu

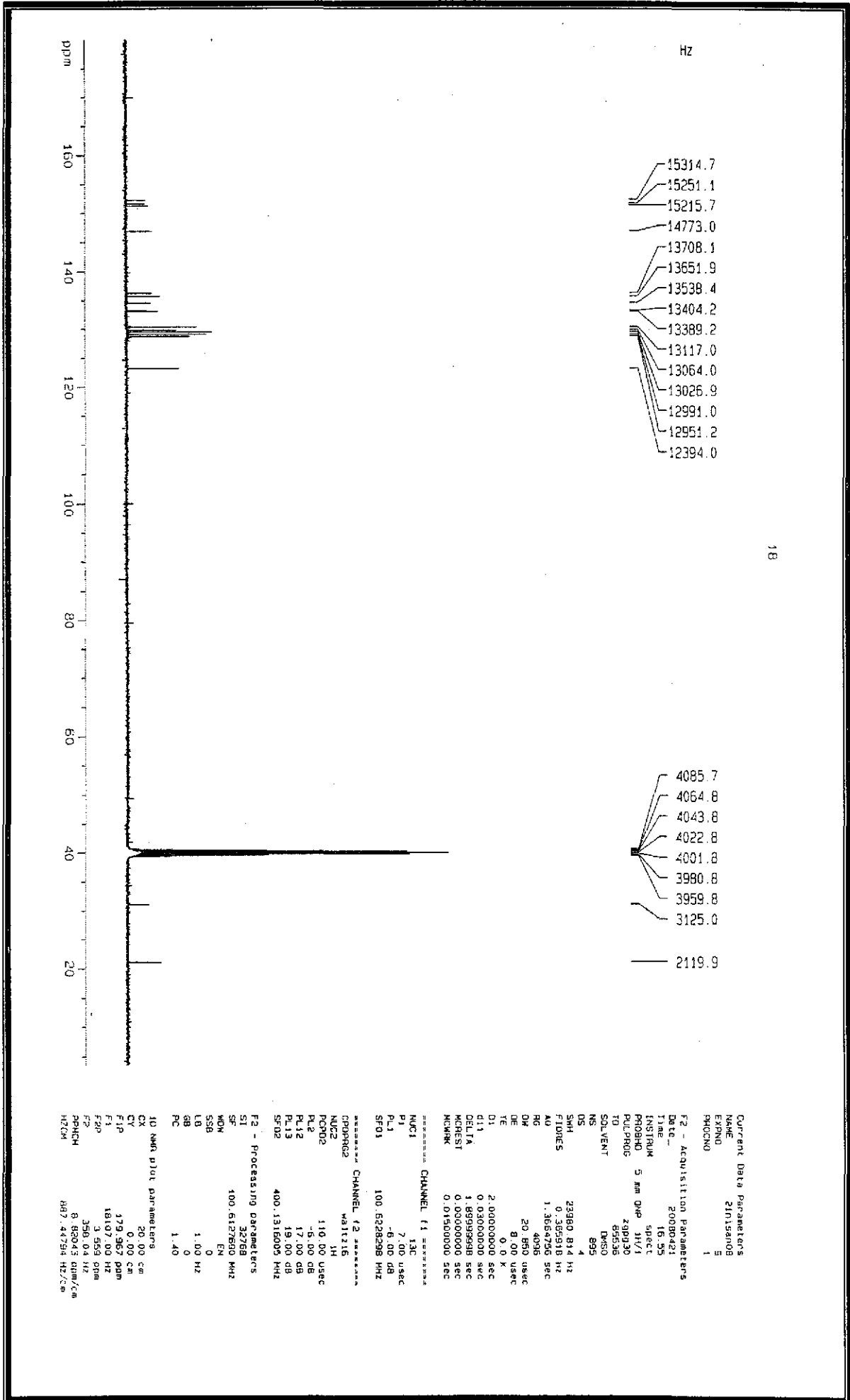


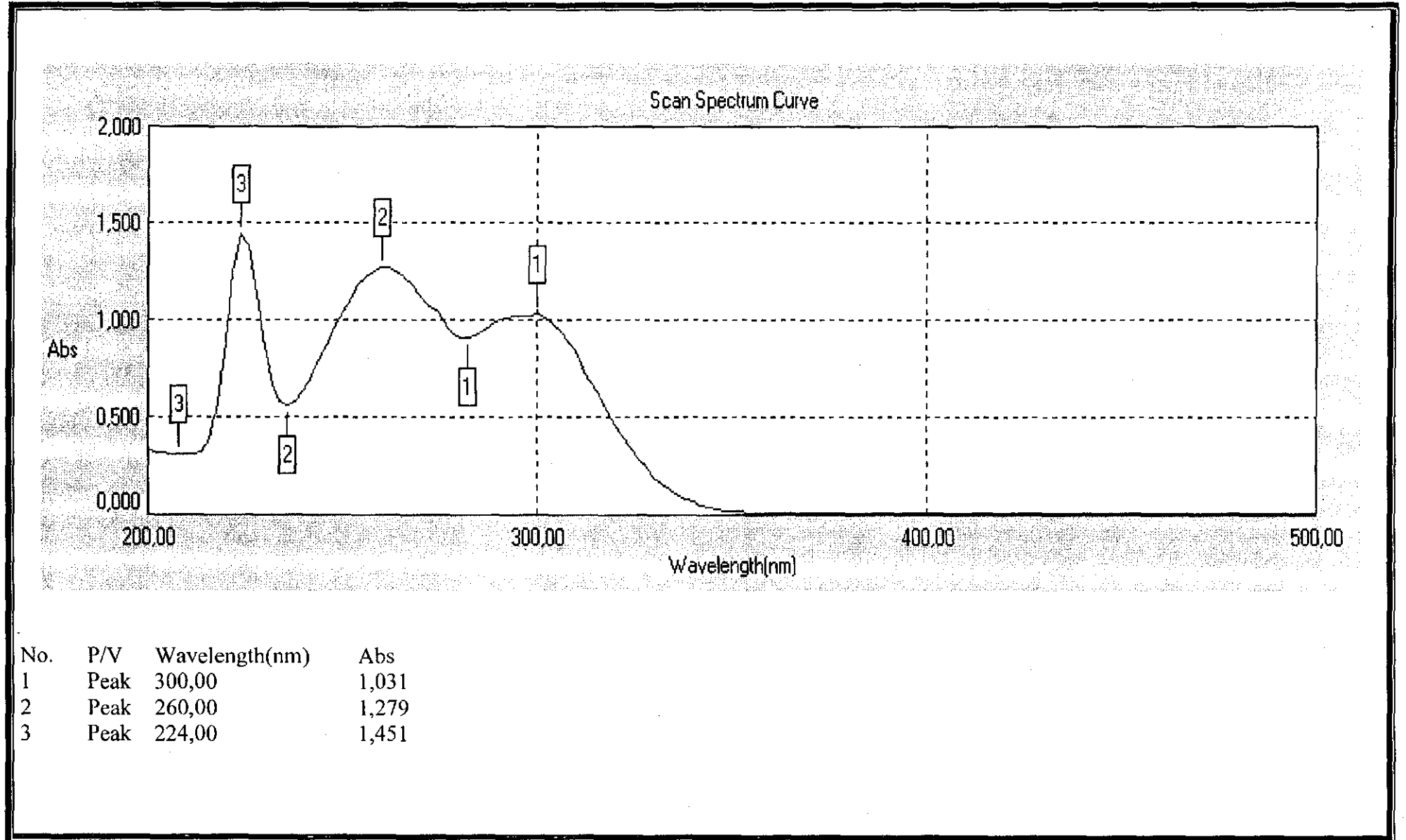
Ek Şekil 15. 87 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu



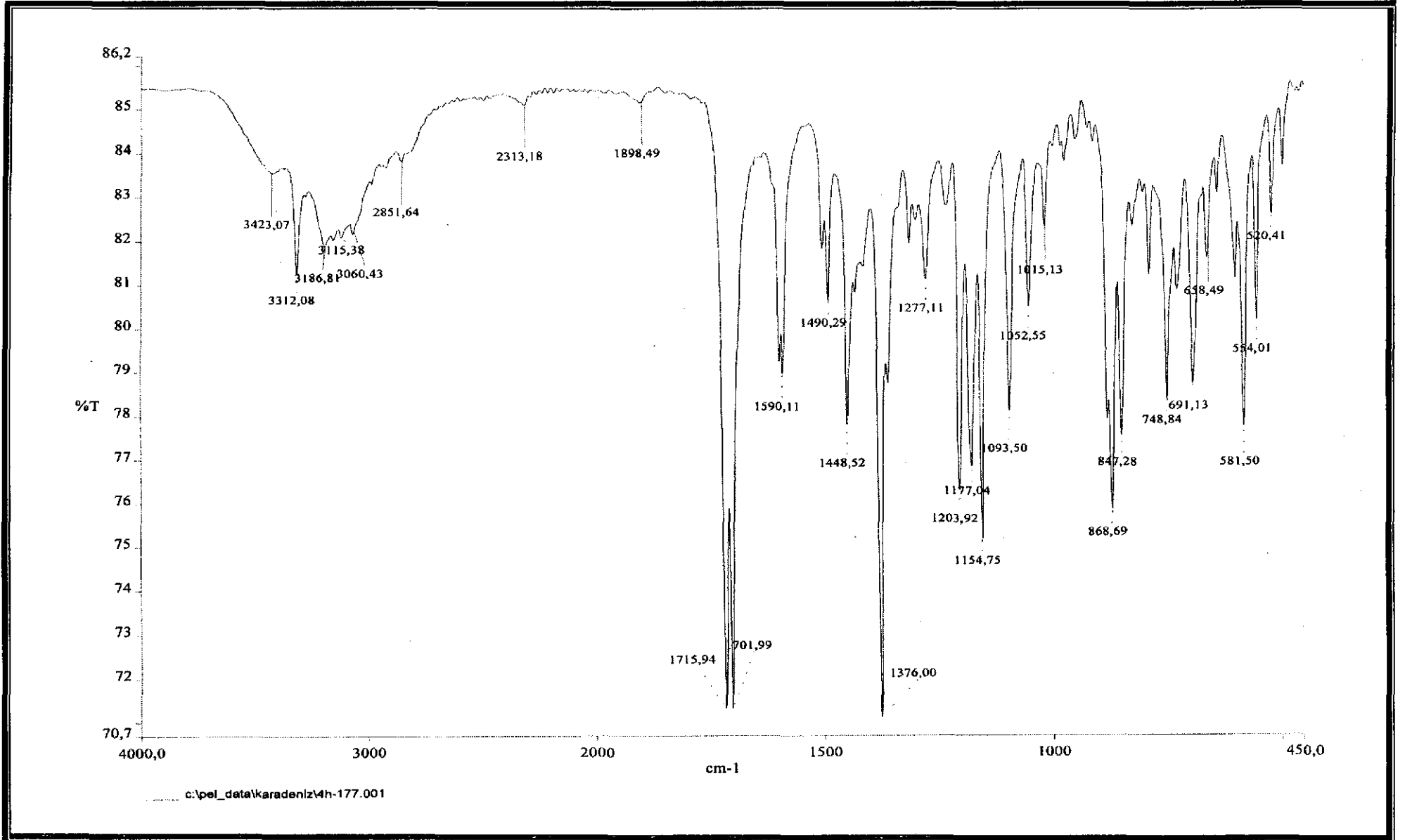
Ek Şekil 16. 87 Bileşiğinin ^1H NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

Ek Şekil 17. 87 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu





Ek Şekil 18. 87 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu



Ek Şekil 19. 88 Bileşinin IR (KBr) Spektrumu

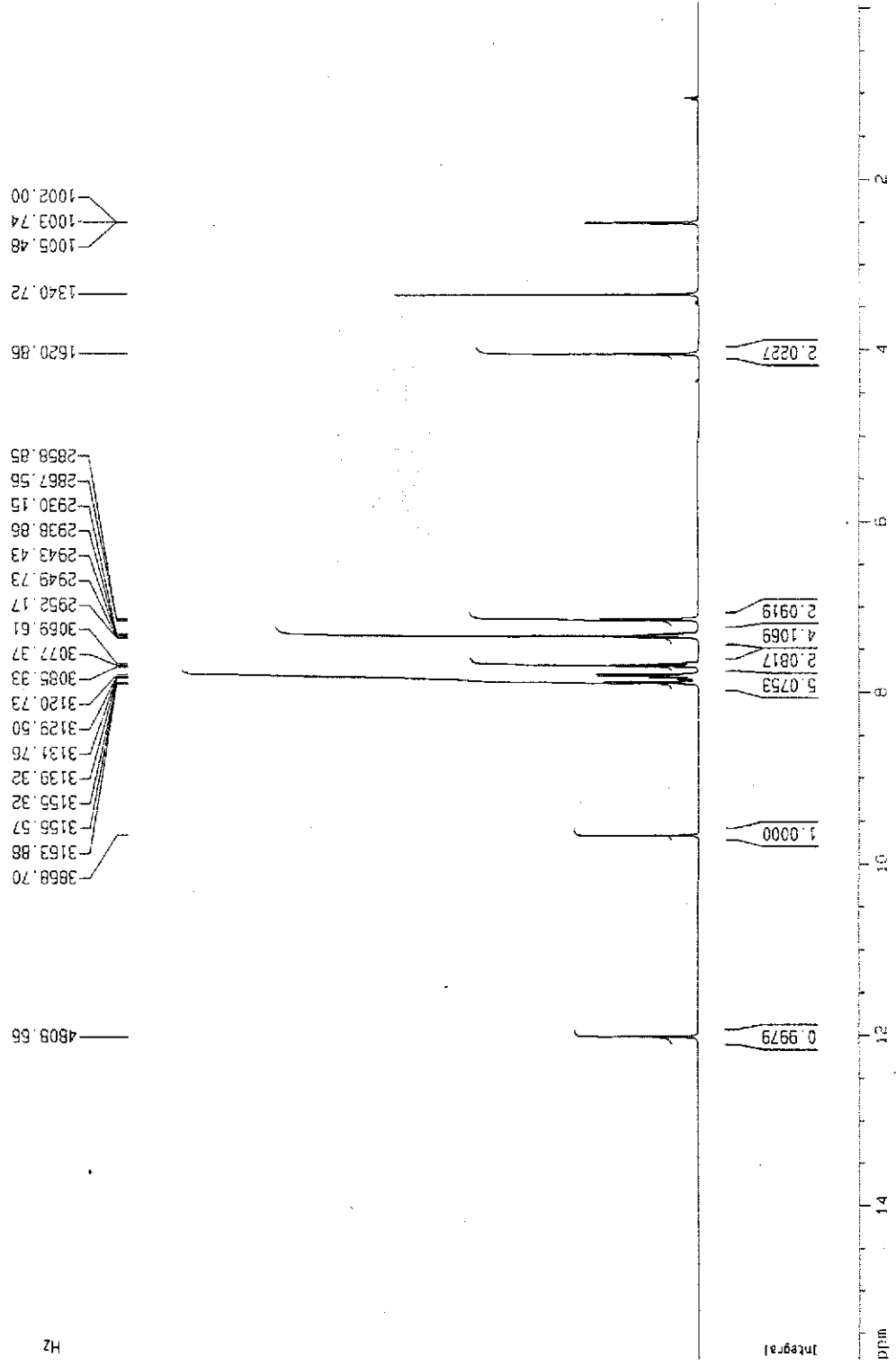
Current Data Parameters
 NAME 17nisan08
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080417
 Time 13.47
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 14
 DS 0
 SWH 8278.148 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 405.4
 DM 60.400 usec
 DE 8.00 usec
 TE 0.0 K
 O1 1.00000000 sec
 MCHST 0.00000000 sec
 MCNRK 0.01500000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 10.88 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 S1 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ID NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 CY 0.00 cm
 F1P 15.816 ppm
 F1 6328.65 Hz
 F2P -0.063 ppm
 F2 -25.19 Hz
 PPNCH 0.72179 ppm/cm
 HZCM 208.181051 Hz/cm



Ek Şekil 20. 88 Bileşinin ¹H NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

Current Date Parameters
 NAME 17hisen08
 EXPNO 2
 PROCNO 1

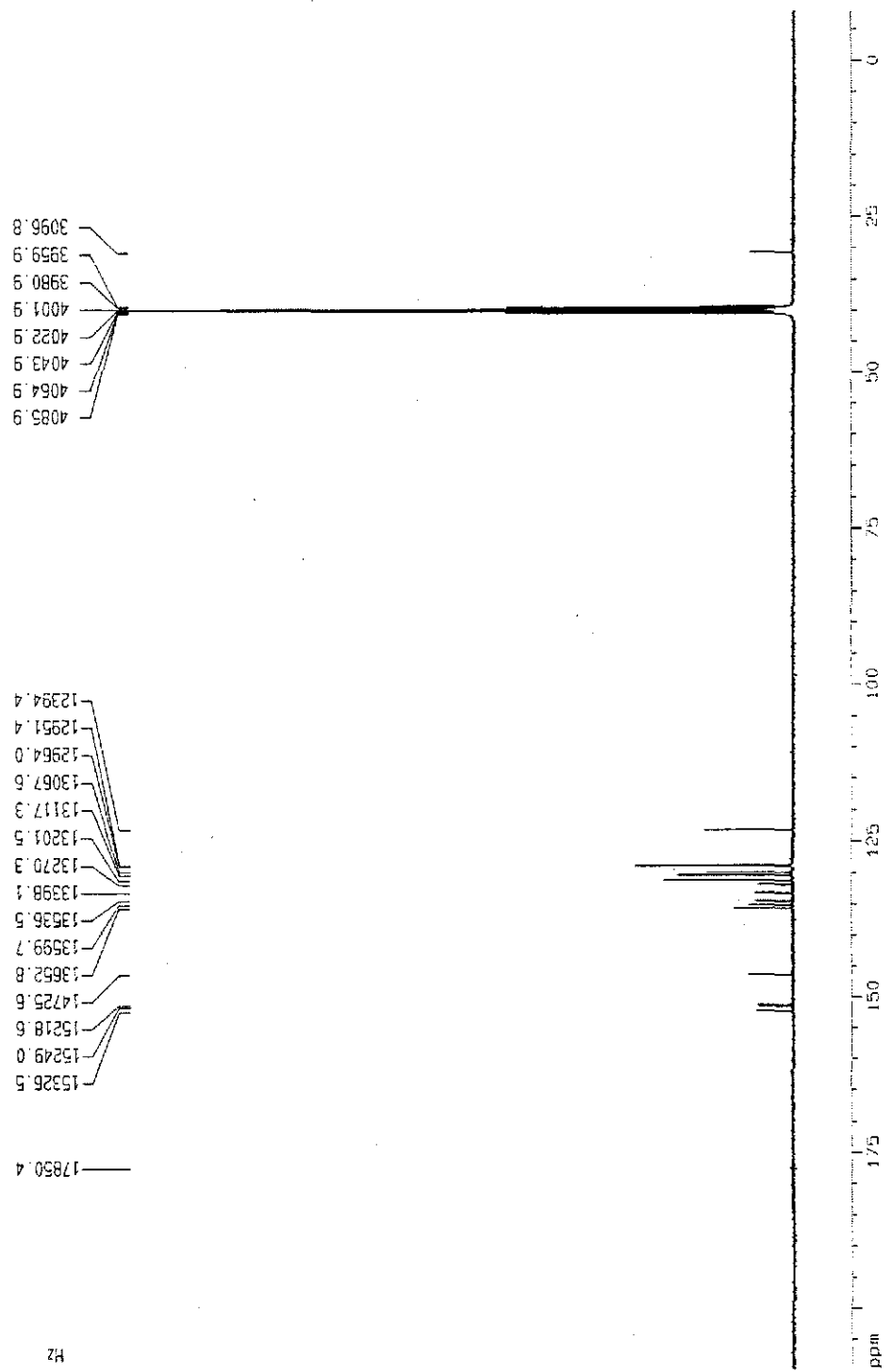
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080417
 Time 13.48
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 3657
 DS 4
 SWH 23980.814 Hz
 FIDRES 0.365918 Hz
 AQ 1.3664756 sec
 RG 4096
 DM 20.950 usec
 DE 8.00 usec
 TE 0.0 K
 O1 2.0000000 sec
 O11 0.0300000 sec
 DELTA 1.8998998 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCHRG 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 7.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 100.6228258 MHz

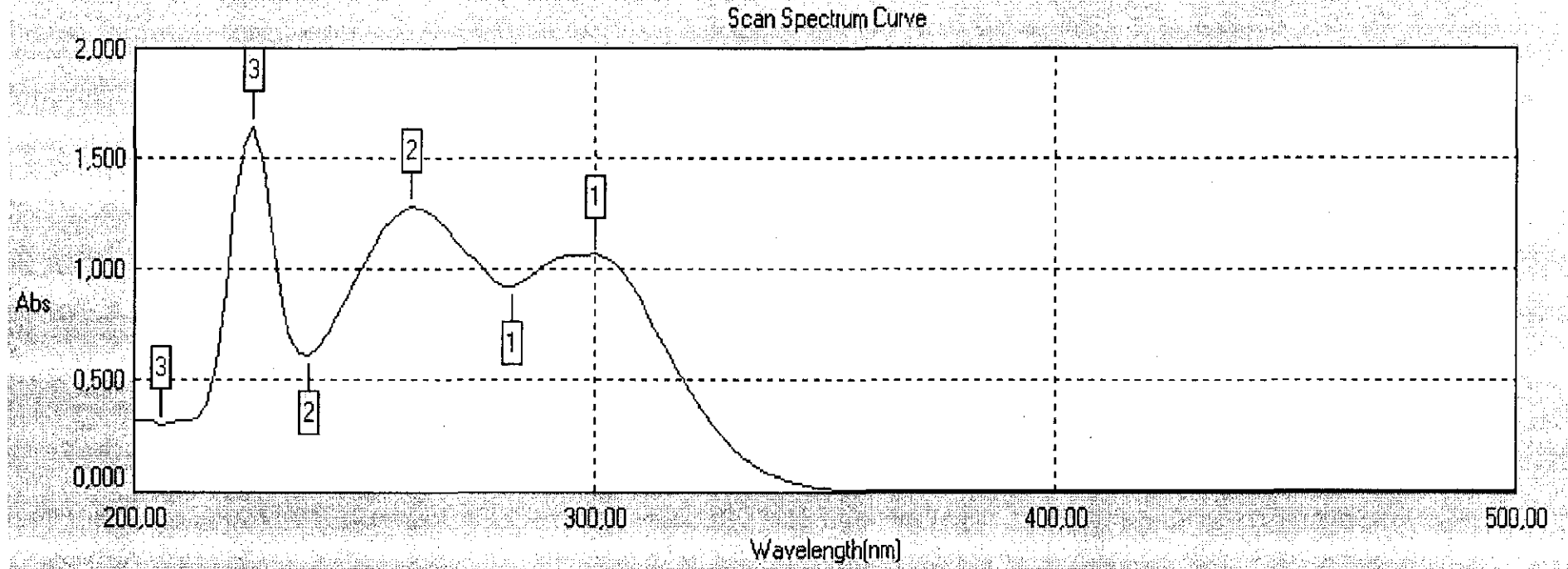
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 110.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 19.00 dB
 SFO2 400.1318005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127650 MHz
 KDW 0
 EM 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

10 NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 0.00 cm
 FIP 209.761 ppm
 F1 21104.60 Hz
 F2 -7.941 ppm
 F2 10.64906 ppm/cm
 PPMCH 1095.17651 Hz/cm

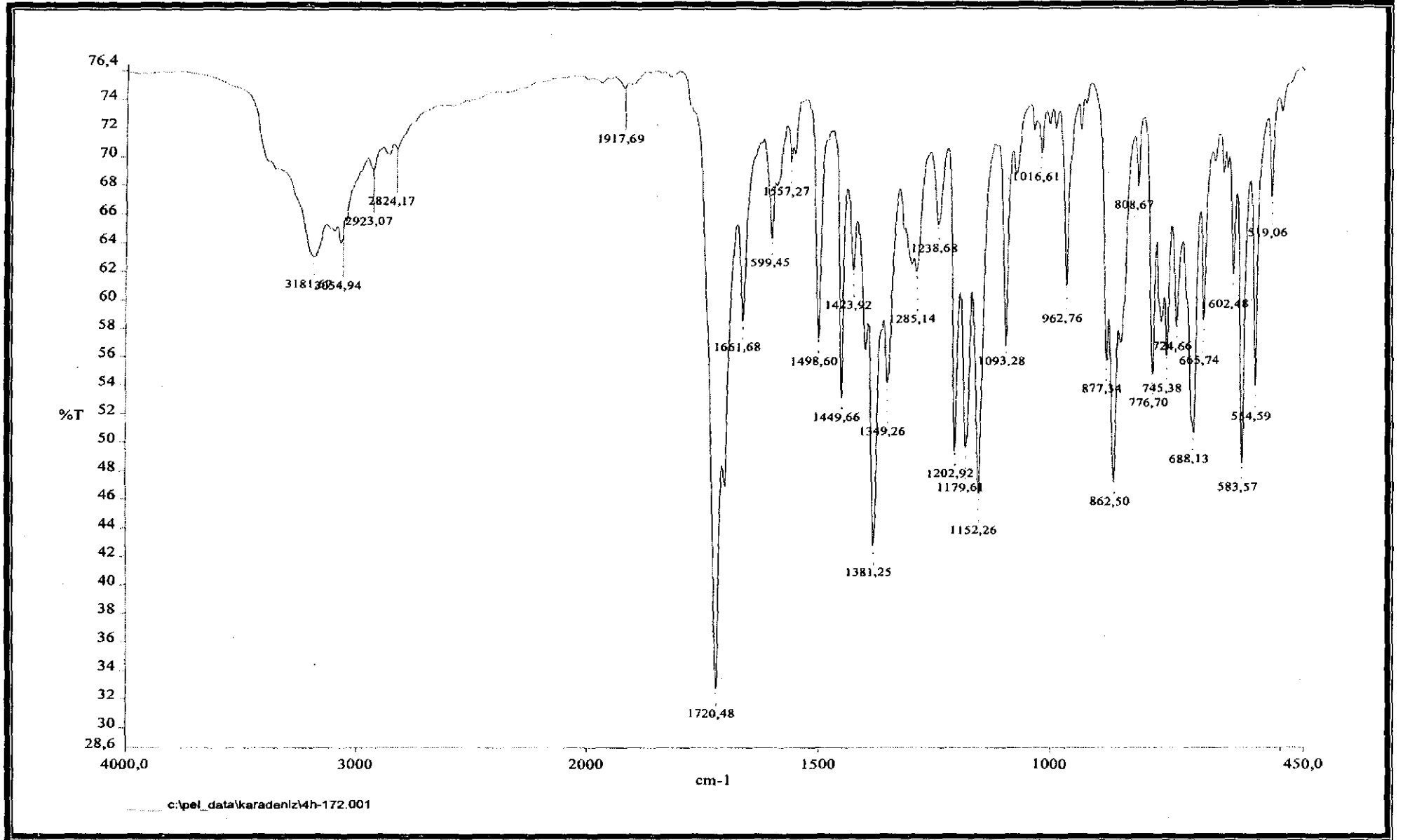


Ek Şekil 21. 88 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

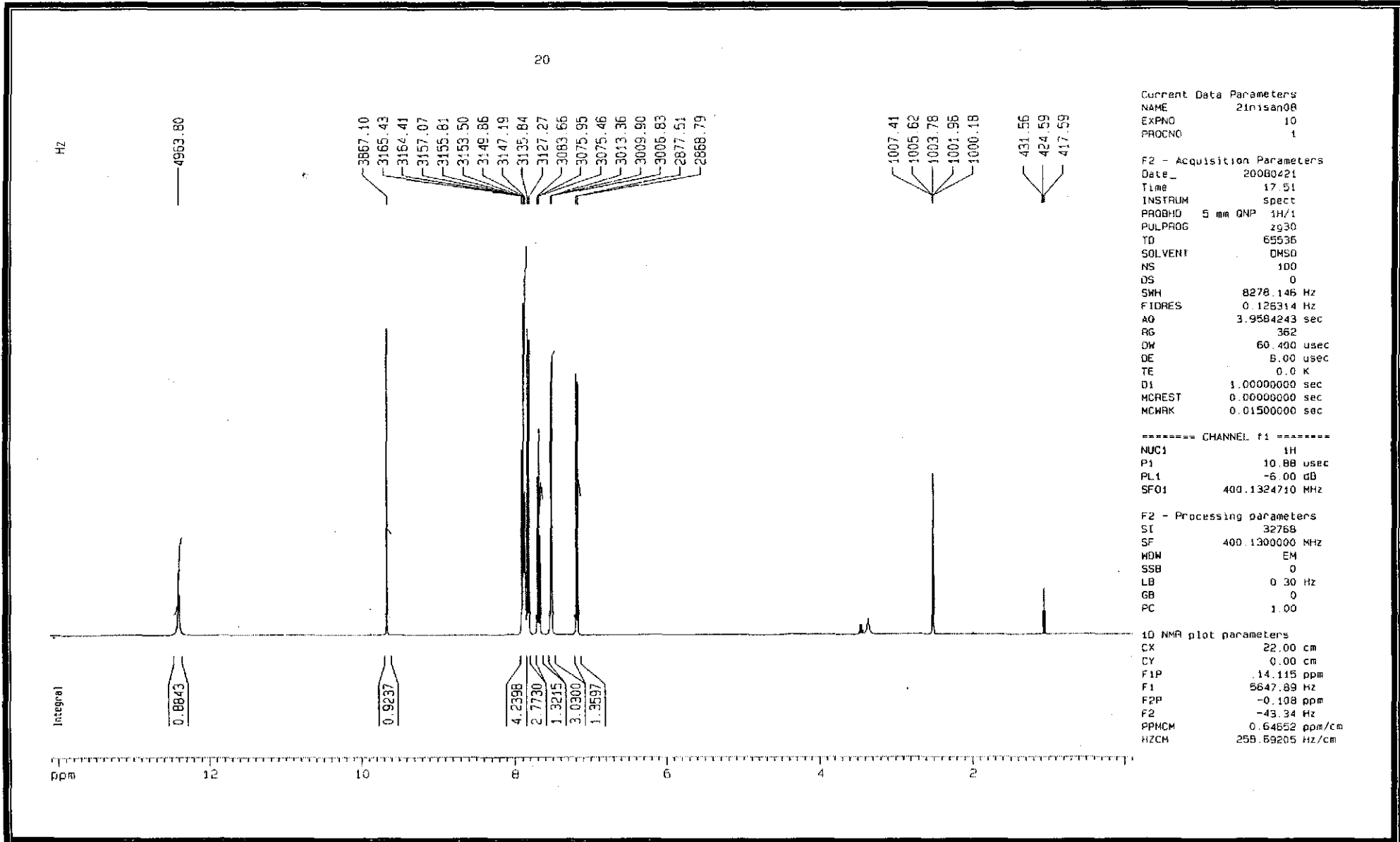


No.	P/V	Wavelength(nm)	Abs
1	Peak	300,00	1,072
2	Peak	260,00	1,286
3	Peak	226,00	1,656

Ek Şekil 22. 88 Bileşiminin UV (Etanol % 95) Spektrumu



Ek Şekil 23. 89 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu



Ek Şekil 24. 89 Bileşiminin ¹H NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

Current Data Parameters
 NAME 2inisan08
 EXPNO 11
 PROCNO 1

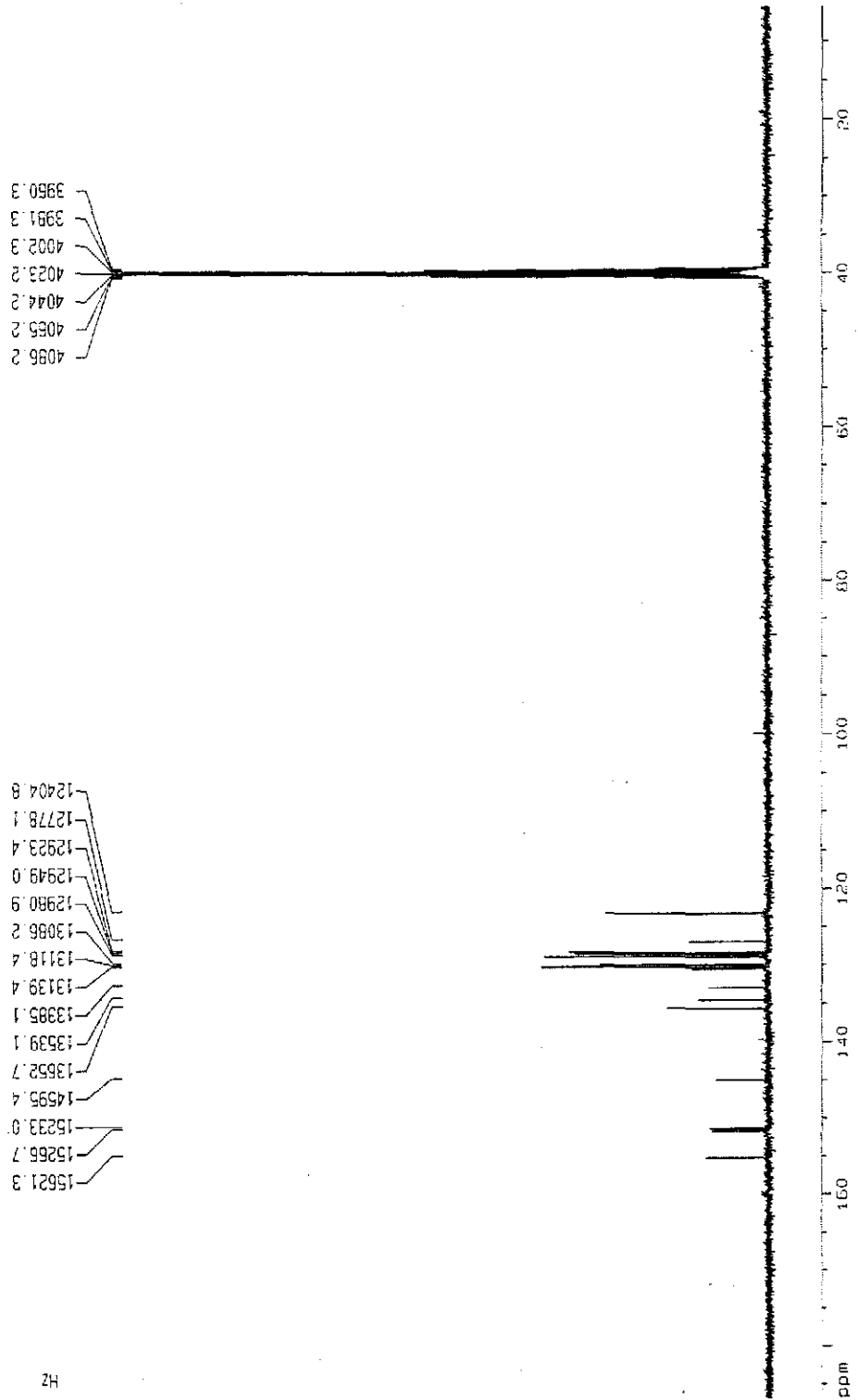
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080421
 Time 18.01
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 15077
 DS 4
 SMH 23980.814 Hz
 FIDRES 0.365918 Hz
 AQ 1.3664756 sec
 RG 4096
 DM 20.850 usec
 DE 8.00 usec
 TE 0.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.8999998 sec
 MCHST 0.0000000 sec
 MCMRK 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 7.00 usec
 PL1 5.00 dB
 SF01 100.628258 MHz

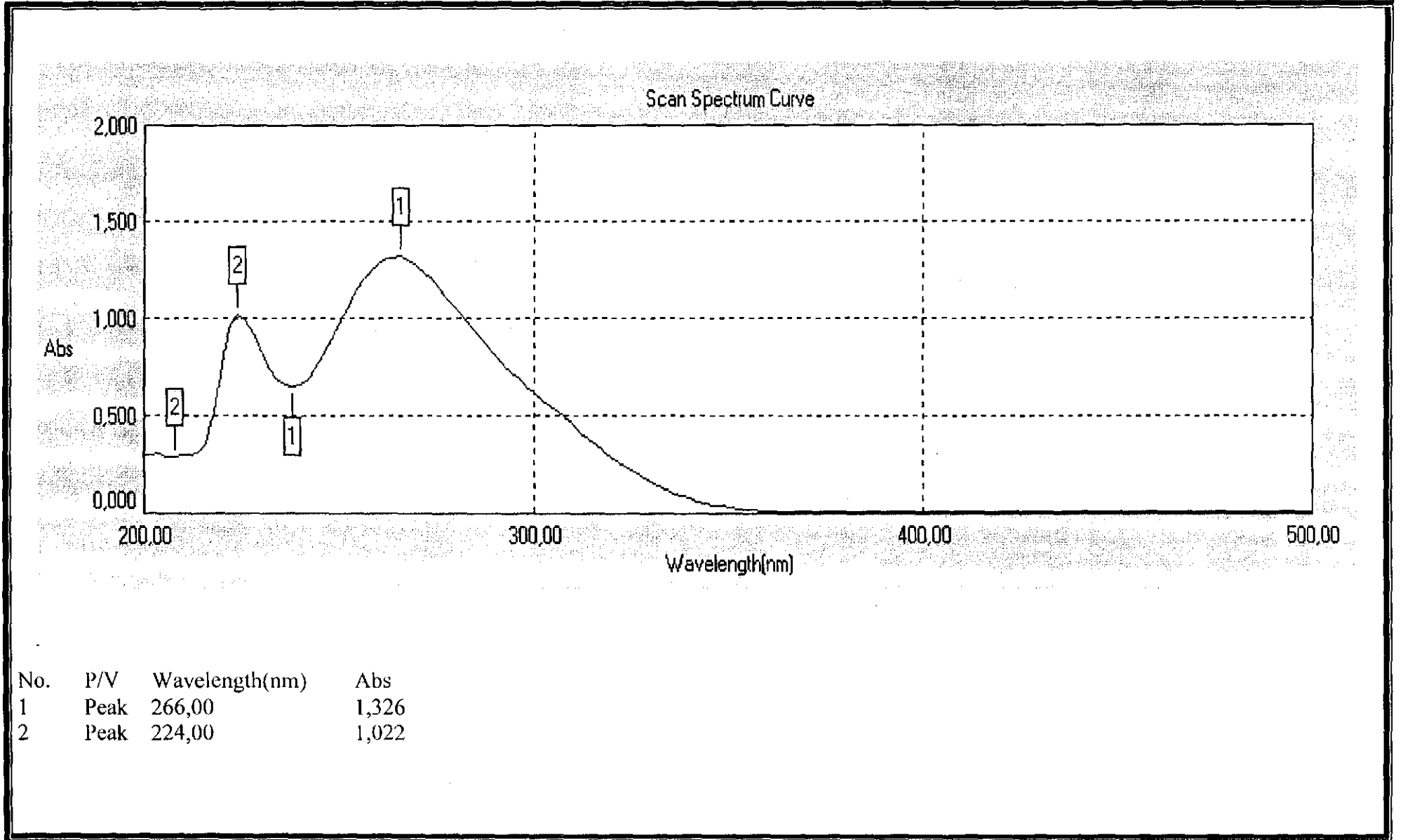
***** CHANNEL f2 *****
 CDPFRG2 MOLTZ16
 NUC2 1H
 P2 110.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 19.00 dB
 SF02 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 100.6127690 MHz
 SFO 32788
 EQ
 SSB 0
 B 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

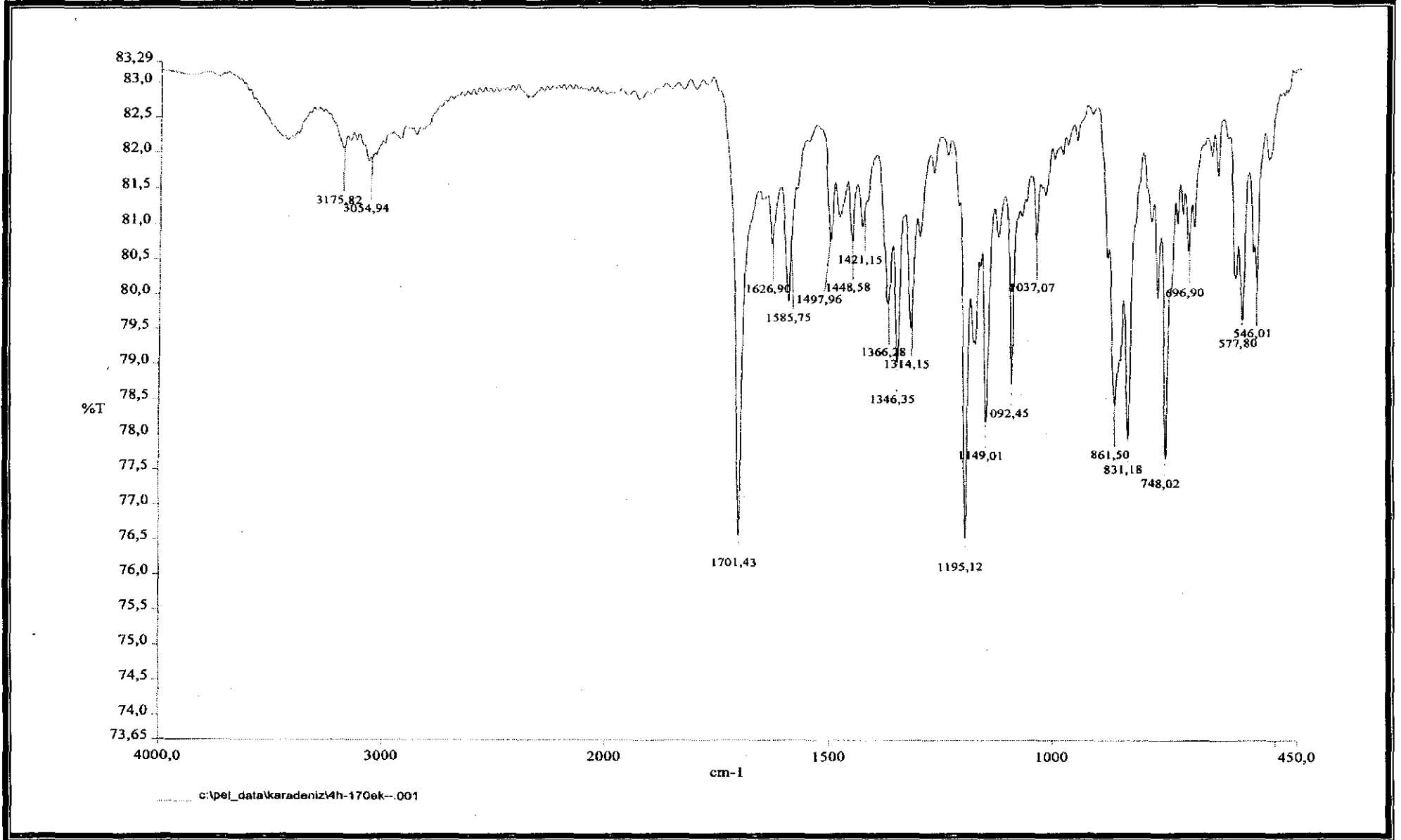
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 0.00 cm
 FIP 186.762 ppm
 F1 18790.665 Hz
 F2 5.388 ppm
 F3 9.42 10 Hz
 PPMCH 9.06871 ppm/cm
 HZCM 112.42865 Hz/cm



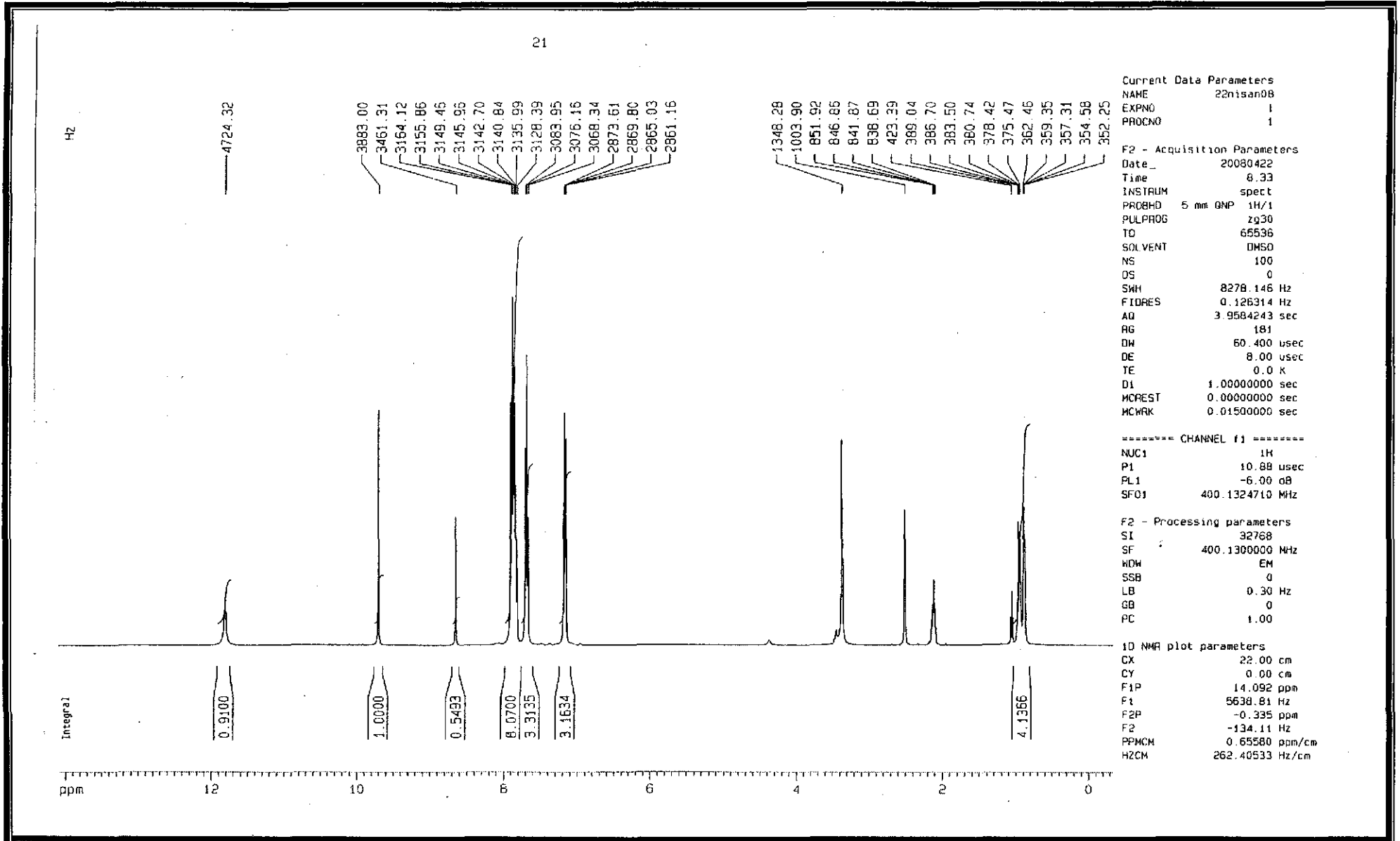
Ek Şekil 25. 89 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 26. 89 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu



Ek Şekil 27. 90 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu

Ek Şekil 28. 90 Bileşiminin ^1H NMR (DMSO-d_6) Spektrumu

Current Data Parameters
 NAME 2n1san08
 EXPNO 2
 PROCNO 1

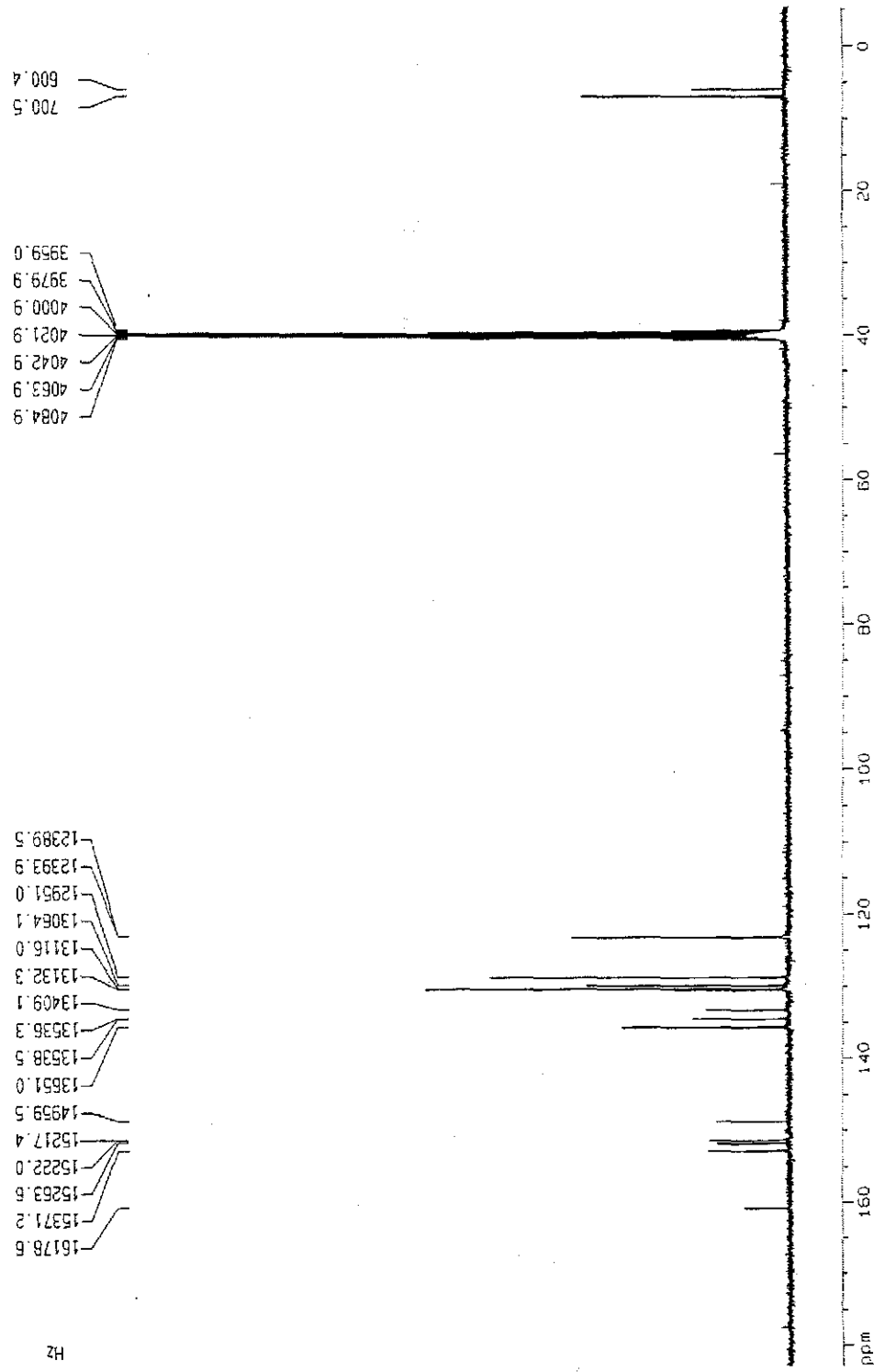
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080422
 Time 8.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/1
 PULPROG zgpg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1969
 DS 4
 SMH 23980.814 Hz
 FIDRES 0.365918 Hz
 AQ 1.3664756 sec
 RG 4096
 DM 20.850 usec
 DE 8.00 usec
 TE 0.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 DELTA 1.8959598 sec
 HOREST 0.0000000 sec
 MCWK 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 7.00 usec
 PL1 -5.00 dB
 SFO1 100.6228268 MHz

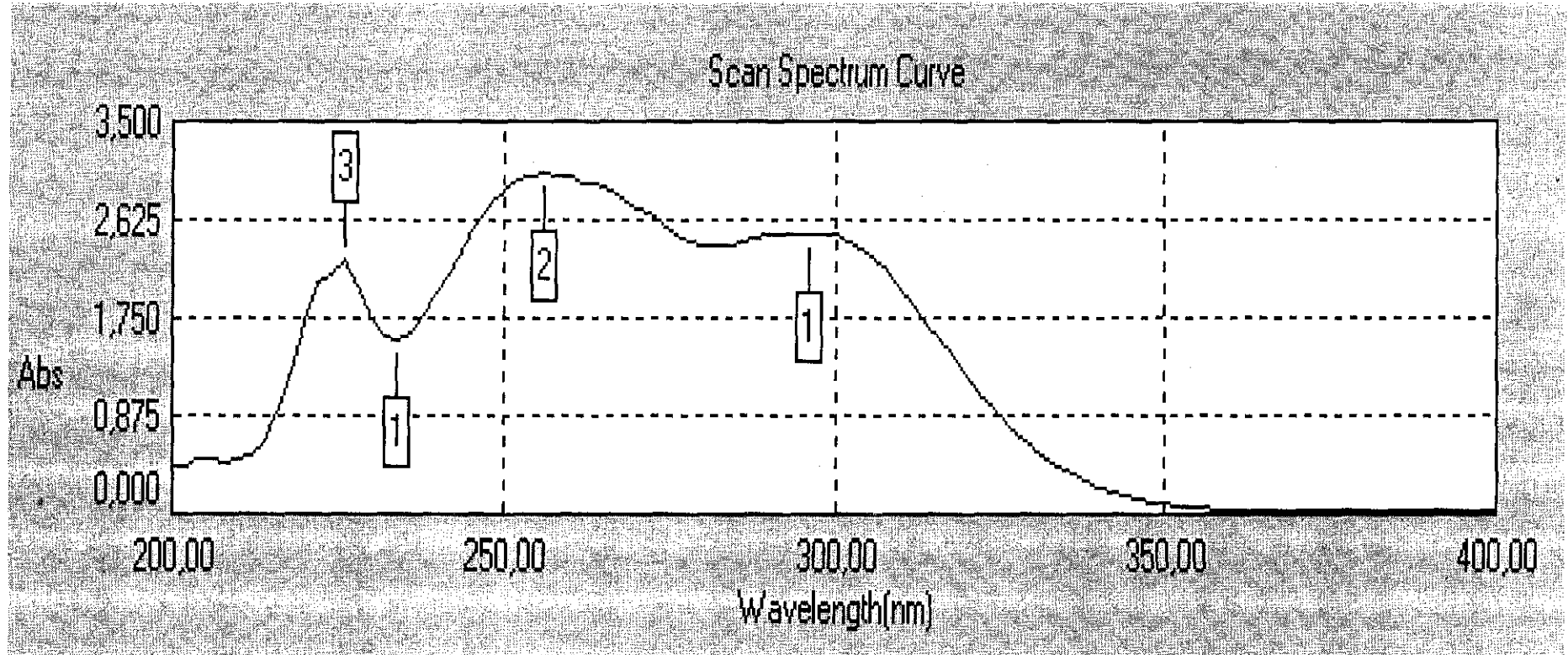
***** CHANNEL f2 *****
 CPROG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 110.00 usec
 PL2 -5.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 15.00 dB
 SFO2 400.1316003 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127690 MHz
 EN 0
 MDM 0
 SSB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

40 NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 0.00 cm
 FIP 182.842 ppm
 F1 18596.24 Hz
 F2 -5.327 ppm
 F3 5.35.99 Hz
 FFOH 9.40846 num/cm
 HZOH 946.61115 Hz/cm



Ek Şekil 29. 90 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 30. 90 Bileşiminin UV (Etenol % 95) Spektrumu