

## ÖZET

Bu çalışmada 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 4-etoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde (izopropil alkol, *N,N*-dimetilformamid, *tert*-butil alkol, aseton) tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak pKa değerleri tayin edilmiştir. Ayrıca sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir.

Çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler :** 3-Alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, potansiyometrik titrasyon, asitlik, Schiff Bazı, antioksidan.

## SUMMARY

In this study, the reactions of six 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds with 4-ethoxybenzaldehyde were investigated and six new 3-alkyl(aryl)-4-(4-ethoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. Potentiometric titrations of synthesized new compounds in the four different non-aqueous solvents (acetone, 2-propanol, tert-butyl alcohol, N,N-dimethylformamide) were done with TBAH as a titrant to yield pKa values. In addition anti-oxidant properties of synthesized new compounds were investigated.

In order to identify the new compounds synthesized in the study, combustion analyses and spectroscopic methods including IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and UV were used.

**Key Words:** 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, potentiometric titration, acidity, Schiff base, anti-oxidant.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Giriş

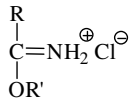
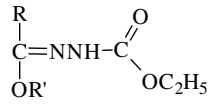
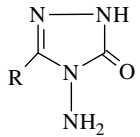
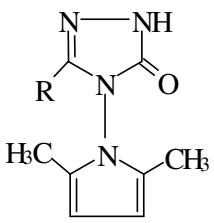
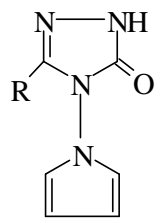
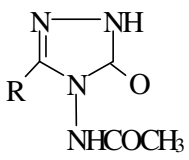
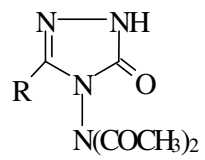
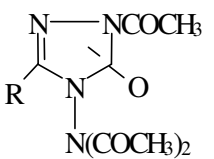
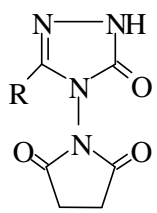
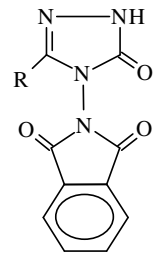
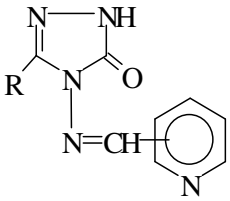
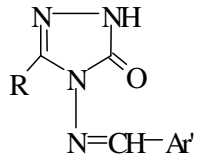
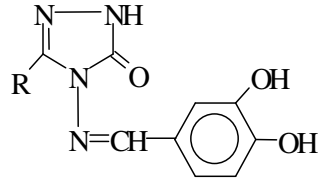
“**Bazı Yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi**” başlıklı bu tez çalışmasında öncelikle, 6 adet iminoester hidroklorür bileşiği elde edilmiş bu bileşiklerin soğukta mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelerinden karşın olan 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği ve bileşiklerin de kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan çalışma için gerekli 6 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-etoksibenzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek Schiff Bazı tipinden 6 yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiş ve yapıları, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

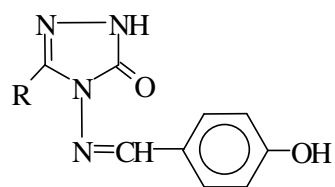
Çalışmanın orjinal bölümünde ikinci olarak, sentezlenen 6 adet 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol, aseton) tetrabutyl amonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu kullanılarak yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan pK<sub>a</sub> değerleri her bir bileşik için her bir çözücüde tayin edilmiş ve sonuçlar tartışılmıştır.

Çalışmada son olarak, sentezlenen 6 yeni bileşiğin antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

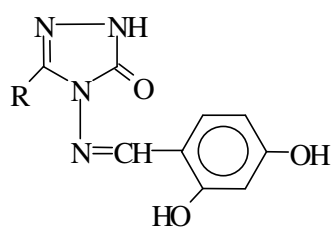
Çalışma ile literatürde kayıtlı bazı bileşiklerin ve çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri Tablo 1.1’de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

**Tablo 1.1** Formüller Tablosu

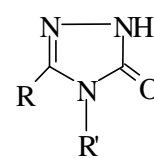
			<b>1-3</b>	<b>R</b>
				
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		
				<b>a</b> CH <sub>3</sub>
				<b>b</b> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
				<b>c</b> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
				<b>d</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				<b>e</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
				<b>f</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
				<b>g</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <i>m</i> -)
				<b>h</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <i>p</i> -)
				<b>i</b> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ( <i>p</i> -)
				<b>j</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				<b>k</b> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
				<b>l</b> Siklopropil
				
<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	
				
<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>		
				
<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>		



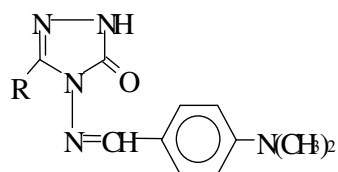
14



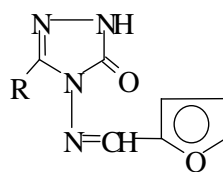
15



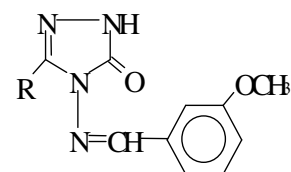
16



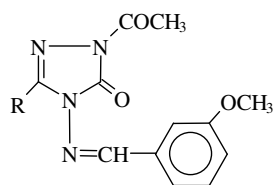
17



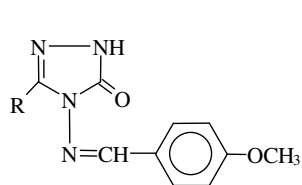
18



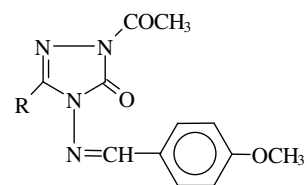
19



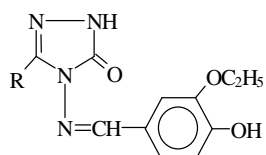
20



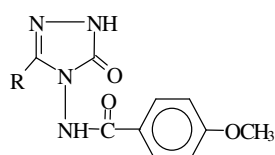
21



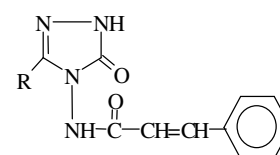
22



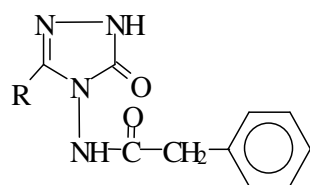
23



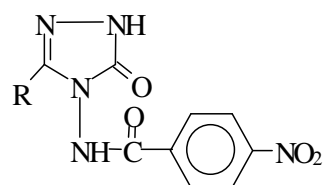
24



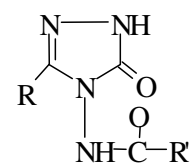
25



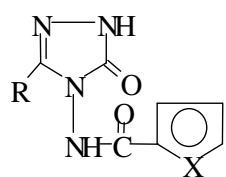
26



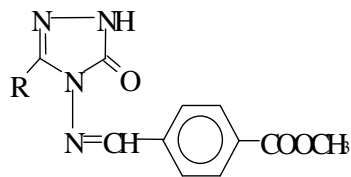
27



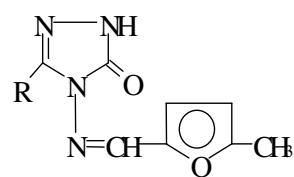
28



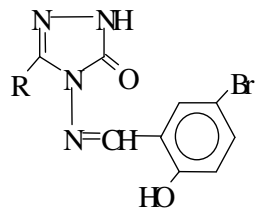
29



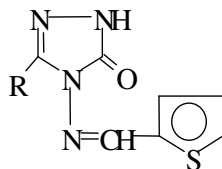
30



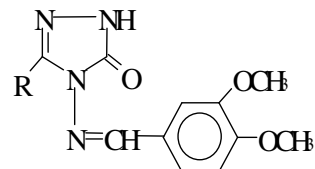
31



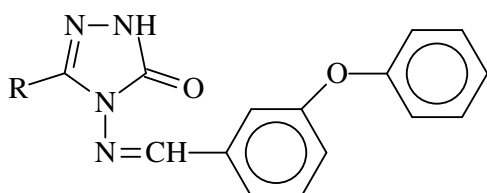
32



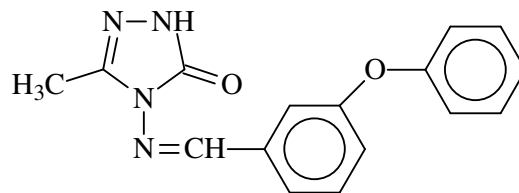
33



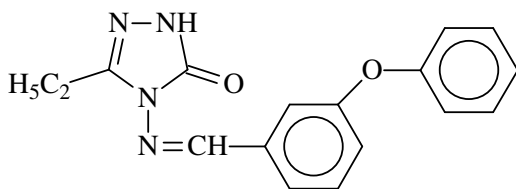
34



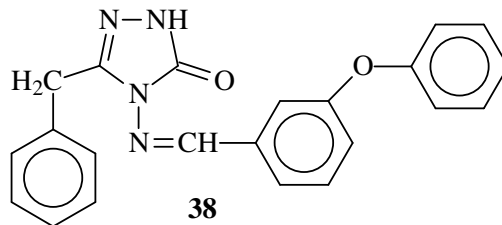
35



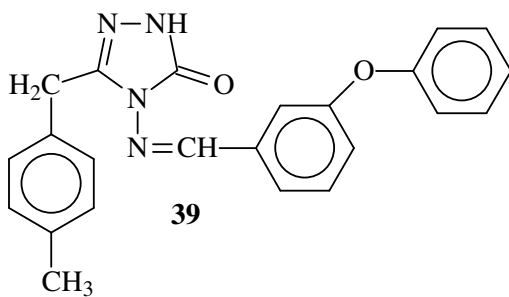
36



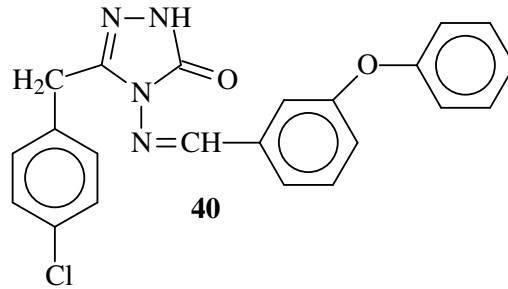
37



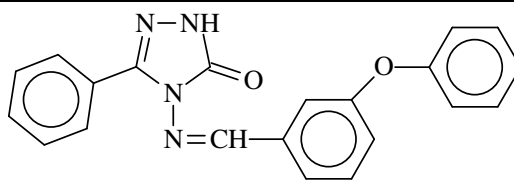
38



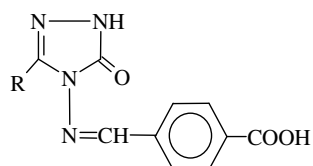
39



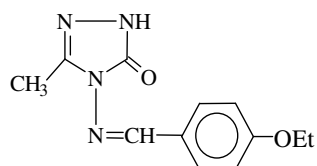
40



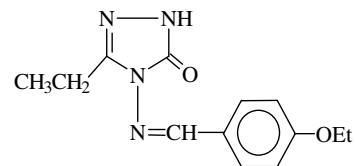
41



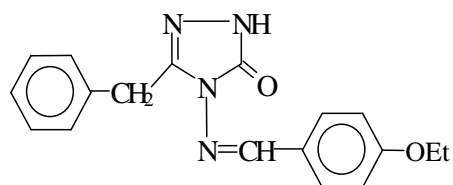
42



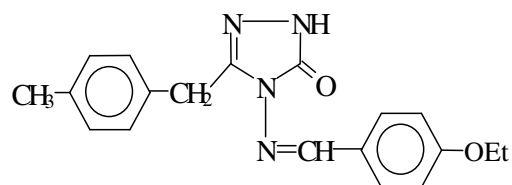
43



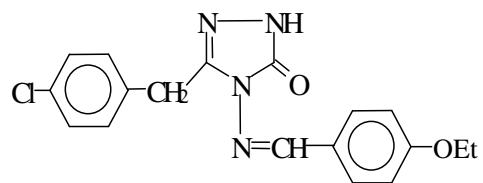
44



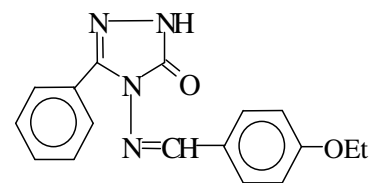
45



46



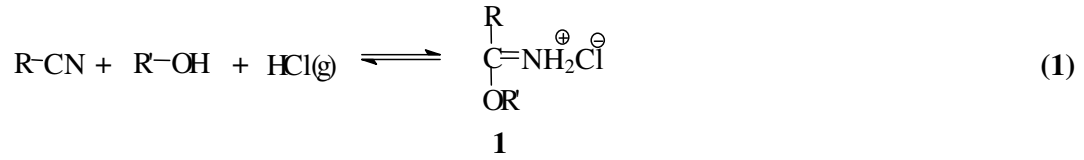
47



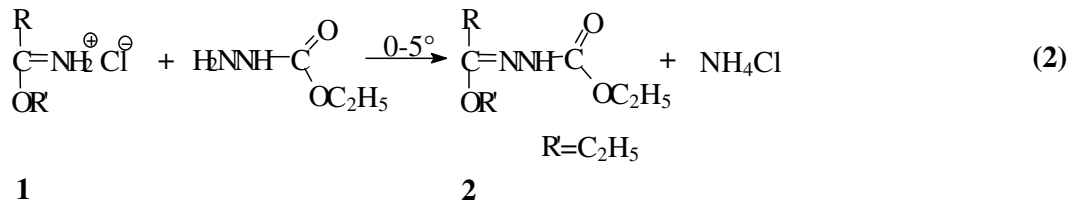
48

Heterosiklik bileşikler olan 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin son yıllarda antimikrobial, 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 vb. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik özelliklere sahip oldukları ortaya konmuştur [1-5].

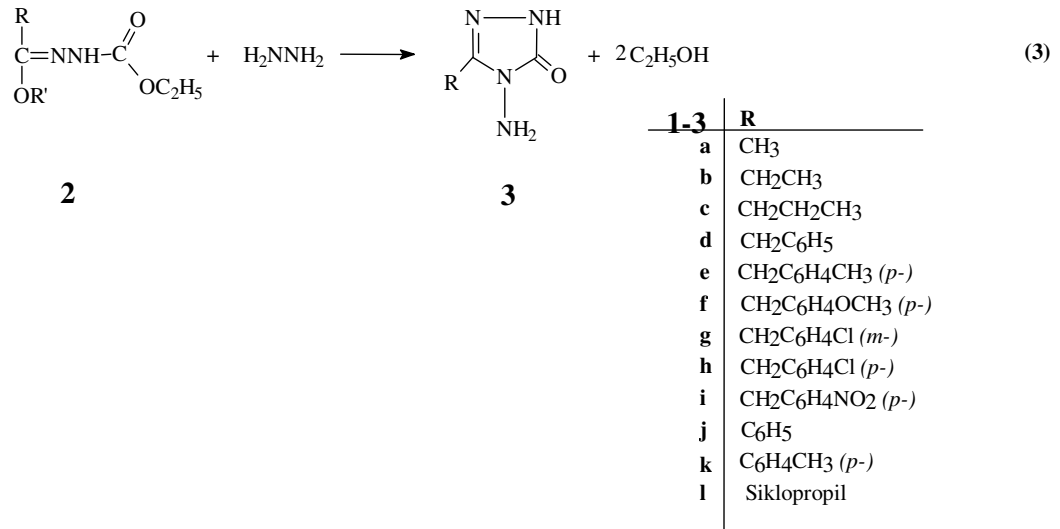
Son yıllarda potansiyel biyolojik aktif birçok türevi elde edilen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3**) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler bilinmekle beraber en uygun ve kullanışlı yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, Pinner Metodu'na [6] göre nitrillerin bir susuz alkol ile eter gibi susuz bir çözücü içinde HCl gazı ile soğukta muamelesinden iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) (**1**) elde edilir (Denklem 1).



İminoester hidroklorürlerin (**1**) soğukta mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonların (**2**) kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (**3**) sentezlenmiştir (Denklem 2 ve 3) [7-10].

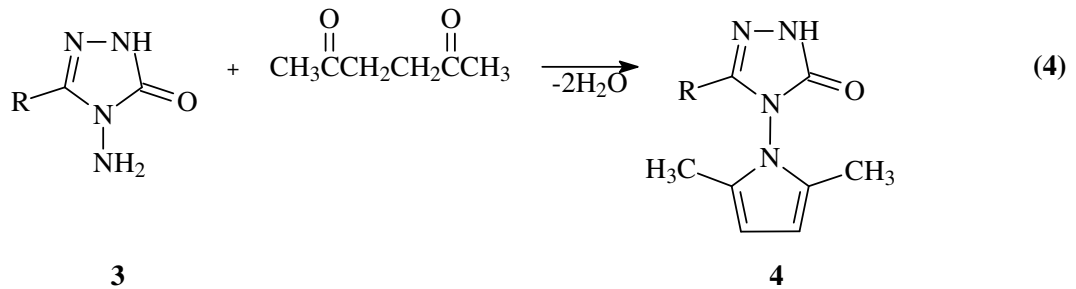


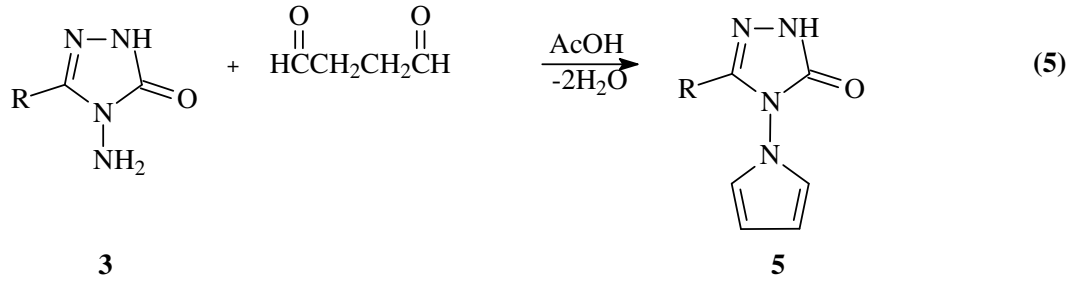




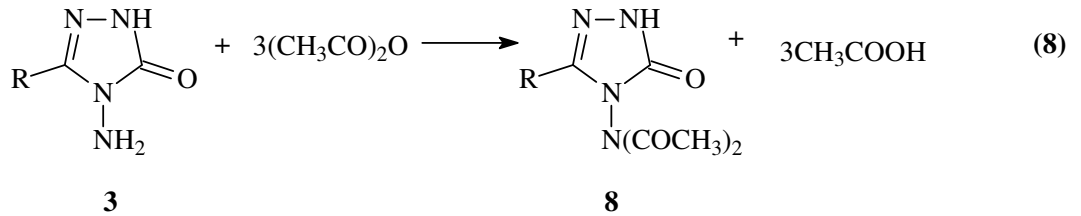
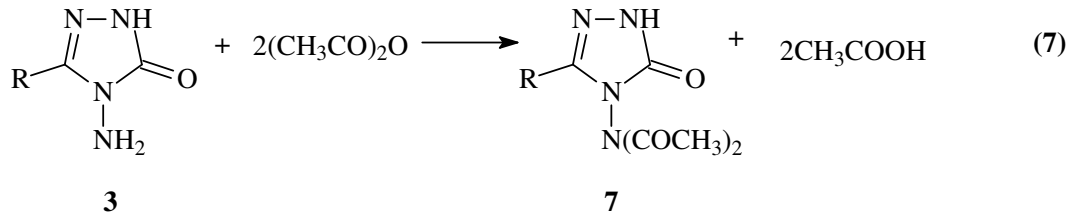
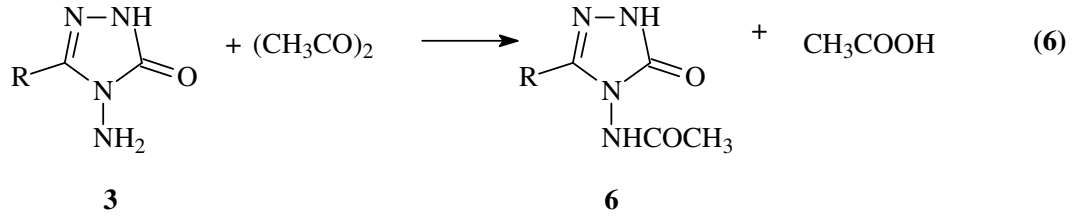
**3** Tipi bileşiklerin 1990 yılına kadar çok az reaksiyonu incelenmekle beraber son 15 yılda birçok ilginç reaksiyonu denenmiş ve elde edilen bileşiklerin bazı özellikleri incelenmiştir.

**3** Bileşiklerinin asetonilaseton ile suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetra-hidrofuran 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-on'lar (**4**) ve 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1'-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (**5**) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerinin yanında kütle spektrumları ile N-alkillendirme reaksiyonları incelenmiştir (Denklem 4 ve 5) [11-14].

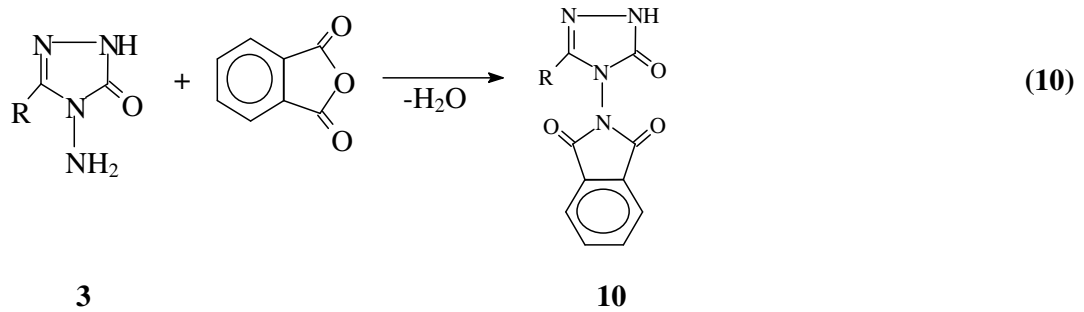
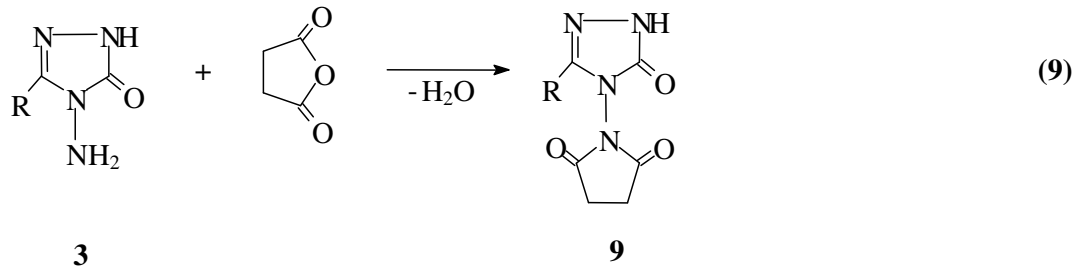




Bir başka reaksiyonda **3** tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile farklı sıcaklık koşullarındaki reaksiyonu mono- (**6**), di- (**7**) ve triasetil (**8**) türevlerini vermiştir (Denklemler 6-8) [10].

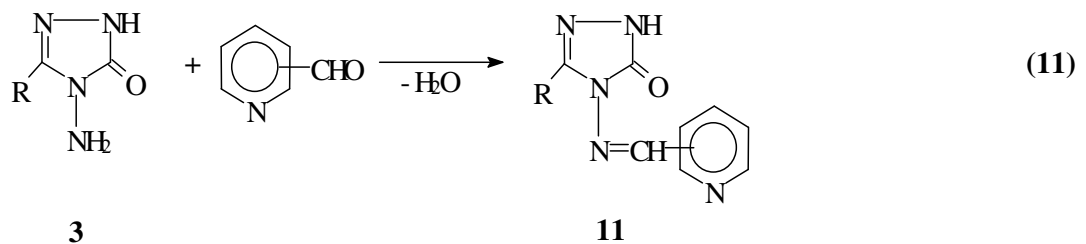


**3** Tipi bileşiklerin diğer bir ilginç reaksiyonlar serisi birer dikarboksilli asit anhidridleri olan suksinik anhidrid, ftalik anhidrid gibi bazı anhidridler ile reaksiyonları olup, **9** ve **11** tipi *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler elde edilmiştir (Denklemler 9 ve 10) [15-18].

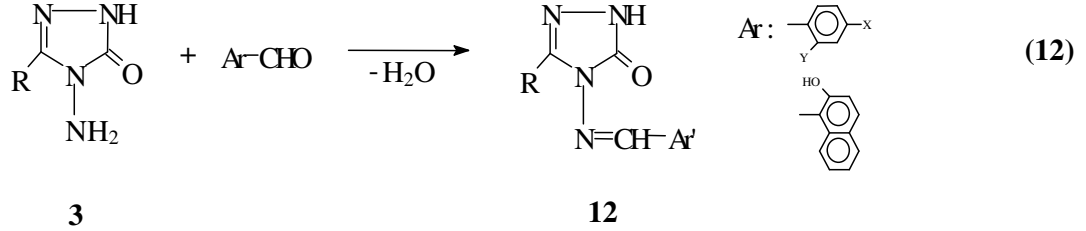


Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff Bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojide geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH<sub>2</sub> grubu içeren **3** tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle muamelesinden karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiştir [19,20].

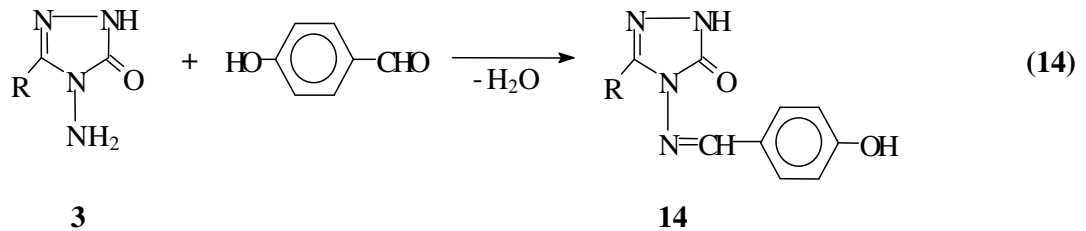
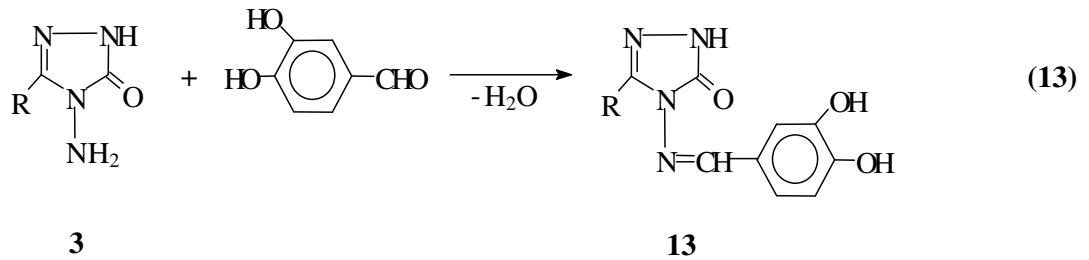
Nitekim, **3** tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden **11** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 11) [21].

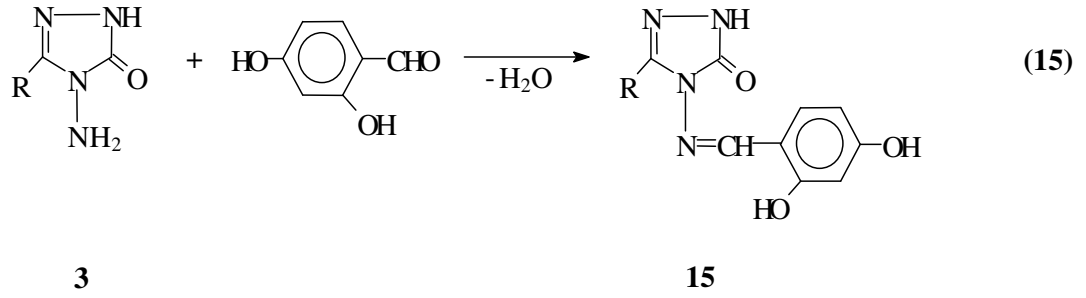


Bir başka çalışmada, **3** bileşiklerinin bazı aromatik aldehidler ile reaksiyonundan **12** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin Anti-kanser ve Anti-HIV aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 12) [22].



Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda **3** tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden **13** tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik yöntemle pK<sub>a</sub> değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiş; diğerinde 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan **14** tipi bileşiklerin TBAH ile potansiyometrik olarak susuz ortam titrasyonları incelenerek pK<sub>a</sub> değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiş ve son olarak **3** tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **15** tipi bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 13-15) [23-26].

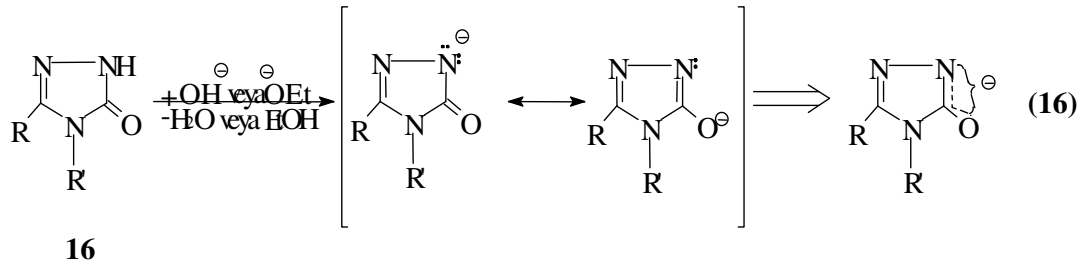




**16** Bileşiklerinden de R= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (*p*-) bileşikleri yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

Bilindiği üzere, protonasyon sabitlerinin bilinmesi biyolojik sistemlerdeki çeşitli olayların aydınlatılabilmesi için gerekli olması yanında organik, fizikokimya ve özellikle analitik kimya yönünden oldukça önem arz etmektedir. Bir maddenin protonasyon sabitinden yararlanarak herhangi bir pH değeri için iyonlaşma yüzdesi hesaplanabilir. Ayrıca, protonasyon sabitlerinden yapı aydınlatılmasında yararlanılabilir. Bu amaçla deneysel ve teorik pK<sub>a</sub> değerleri mukayese edilir. Ayrıca, metal-kompleks dengesi yönünden de önemlidir [27].

**3** Tipi bileşiklerin türevlerindeki 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik karakter taşıdığı bilinmektedir (Denklemler 15 ve 16) [13].



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 [28].

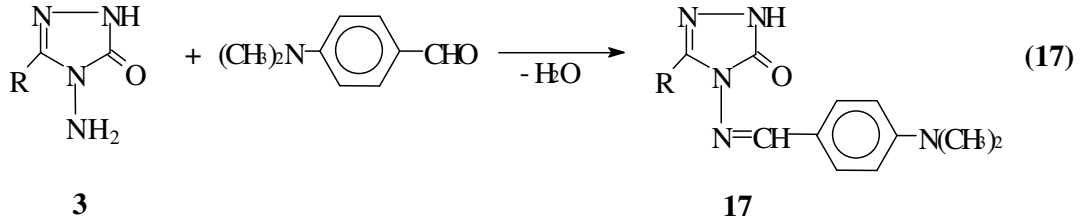
Genelde ideal bir çözücü yoktur. Fakat, su ideal çözücü özelliklerine oldukça yakındır. Suda çözünürlüğü çok az olan veya suda titre edilemeyecek kadar zayıf asidik

veya bazik bileşiklerin susuz ortamda asidik ve bazik özellikleri tespit edilebilir [29]. Susuz ortam titrasyonlarında uygun çözücü seçimi önemlidir [30].

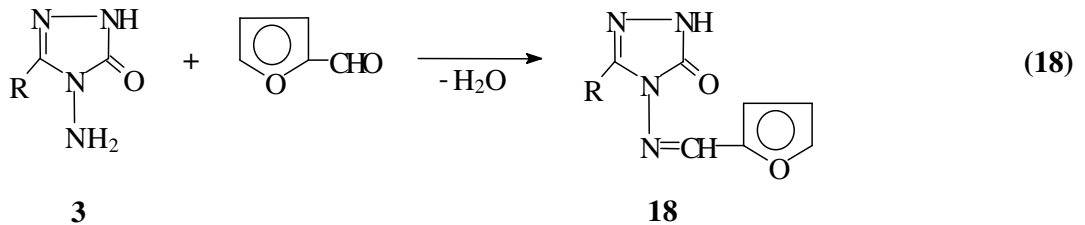
Bazı 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz çözücülerde potansiyometrik titrasyonları incelenerek  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir [31,32]. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada **3** bileşiklerinin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **17** tipi yeni bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit (TBAH) ile titrasyonları yapılarak titrasyon grafikleri (mV-TBAH'ın mL hacmi) çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri hesaplanmıştır (Denklem 17) [33].

Bilindiği üzere zayıf asitlerin pH'ı :

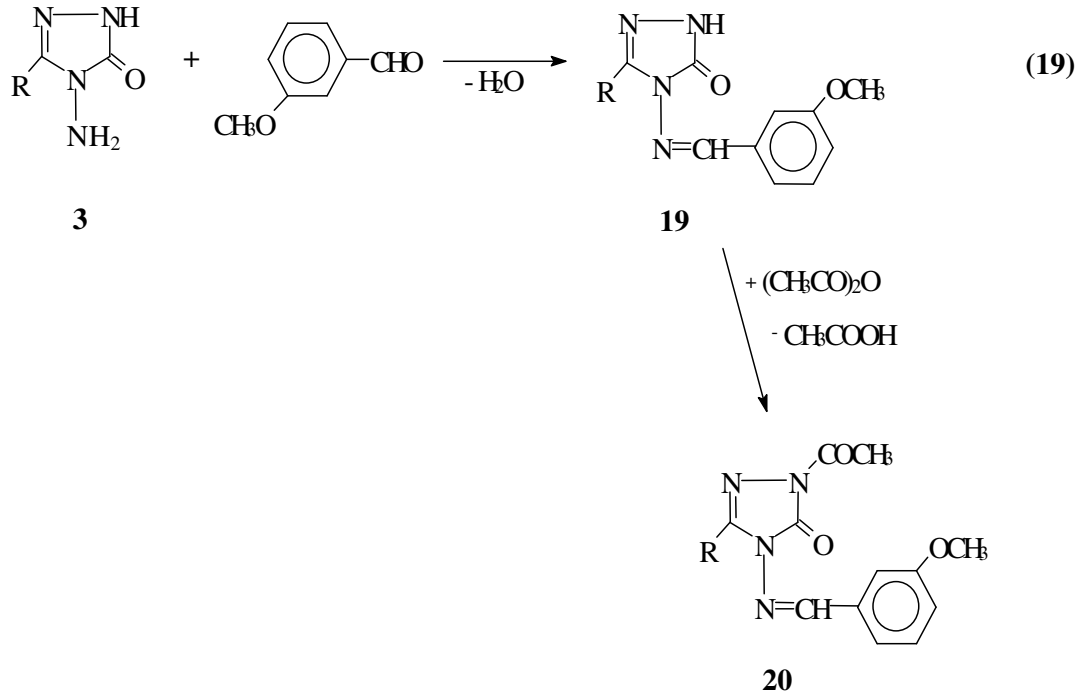
$pH = pK_a + \log [A^-] / [HA]$  formülü ile bulunabilir. Yarı nötralizasyon noktasında  $[A^-] = [HA]$  olacağından  $pH = pK_a$  olur. Çalışmada bileşiklerin  $pK_a$  değerleri çözücü ve yapıya bağlı olarak 12,44-17,63 arasında bulunmuştur.

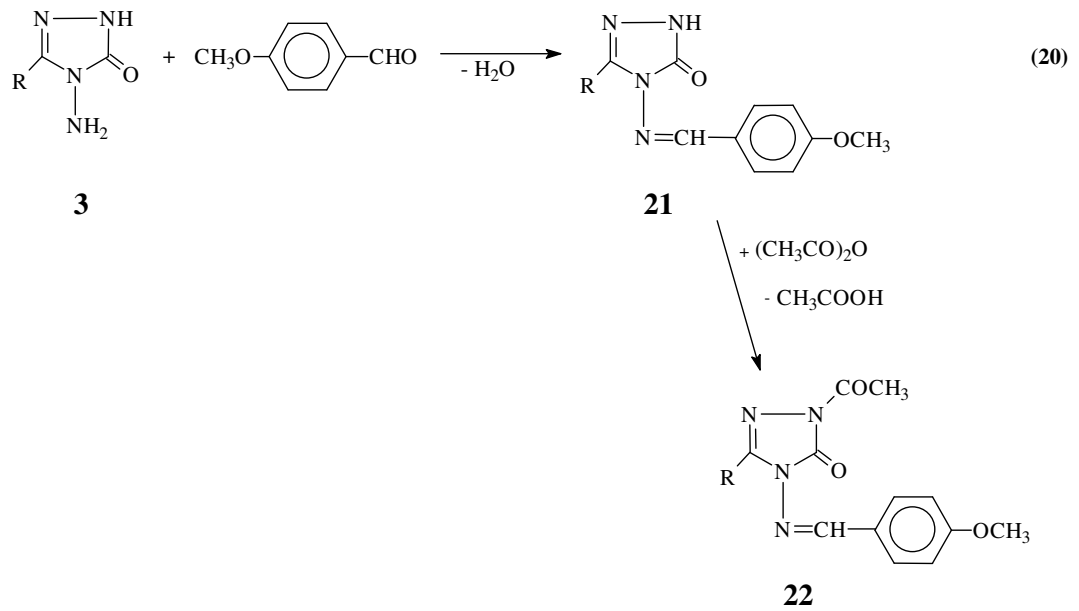


Benzer nitelikteki bir çalışmada **3** bileşiklerinin furfural ile reaksiyonu incelenmiş ve elde edilen **18** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (asetonitril, metil alkol, izopropil alkol ve *tert*-butil alkol) potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri hesaplanmış (yapı ve çözücüye bağlı olarak  $pK_a=13,17-15,82$  arasında bulunmuştur) ve ayrıca, **18** bileşiklerinin *N*-asetil türevleri elde edilmiştir (Denklem 18) [34].

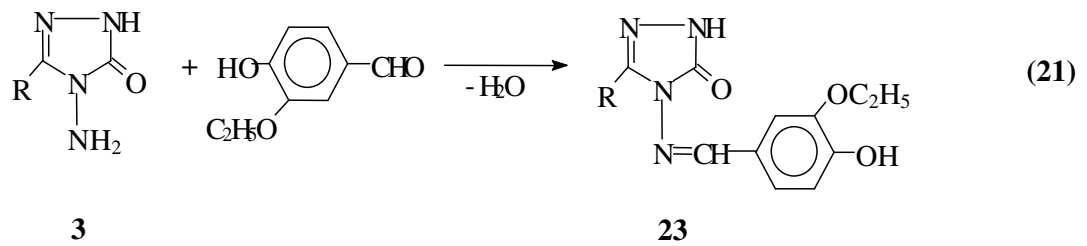


Schiff bazı tipinden **19** ve **21** bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan biri [35] yeni gerçekleştirilmiş ve elde edilen yeni **19** tipi bileşiklerin metil alkol, izopropil alkol, *tert*-butil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri 9,04-15,44 arasında bulunmuş, ayrıca **19** bileşiklerinin *N*-asetil türevleri (**20**) elde edilmiştir. Diğerinde [36] ise sentezlenen **21** tipi yeni bileşiklerin aynı çözücülerde benzer yöntemle  $pK_a$  değerleri hesaplanmış ve  $pK_a=9,04-15,87$  arasında bulunmuştur. Ayrıca, **21** bileşiklerinin *N*-asetil türevleri **22** elde edilmiştir. Beklendiği üzere çözücülerin dielektrik sabitlerine göre asitlik sıralaması *N,N*-dimetilformamid ( $\epsilon=37$ ) > metil alkol ( $\epsilon=33$ ) > izopropil alkol ( $\epsilon=19.4$ ) > *tert*-butil alkol ( $\epsilon=12$ ) şeklinde çıkmamış, en düşük asitlik *N,N*-dimetilformamidde, en yüksek asitlik metil alkolde ortaya çıkmıştır. Bu da proton verdikten sonra oluşan anyonun çözücü ile H köprüsü oluşturarak stabil olması ile açıklanabilir (Denklem 19 ve 20).



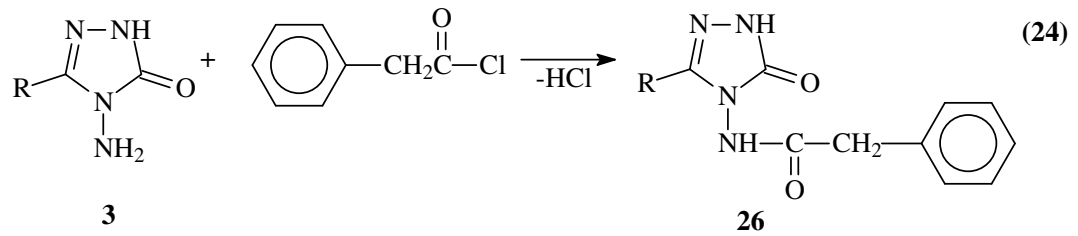
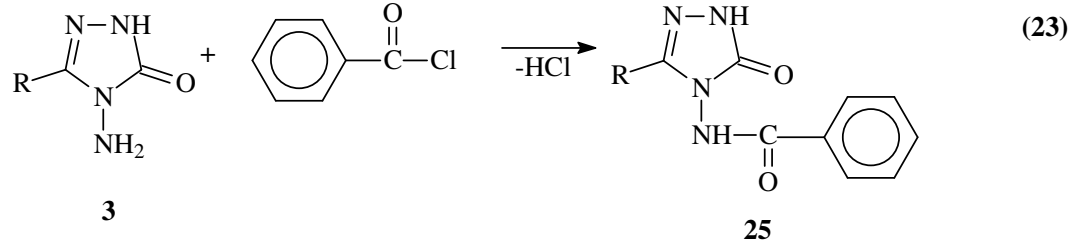
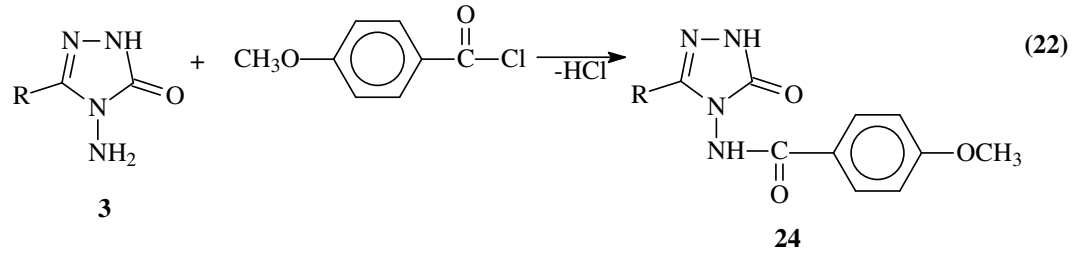


Yine son birkaç yılda yapılmış bir çalışmada **23** tipi bileşikler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılarak susuz ortamda potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklemler 21-24) [37].

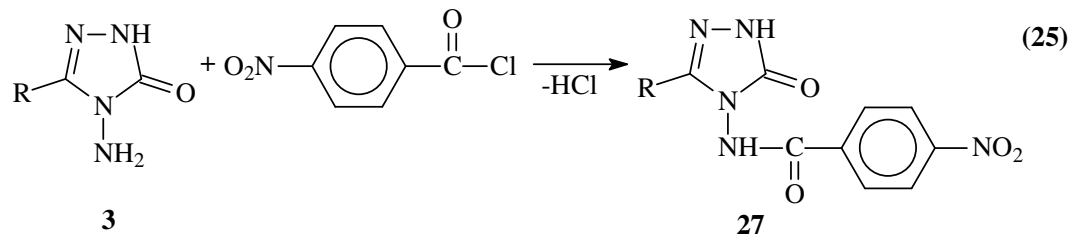


**3** Tipi bileşiklerin bir başka ilginç reaksiyon serisinde ise açillendirme reaksiyonları incelenmiştir. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin p-metoksibenzoil klorür ile, diğerinde sinnamoil klorür ve üçüncüsünde fenilasetil klorür ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni **24-26** bileşikleri elde edilmiş (Denklemler 22-24) [38-40].



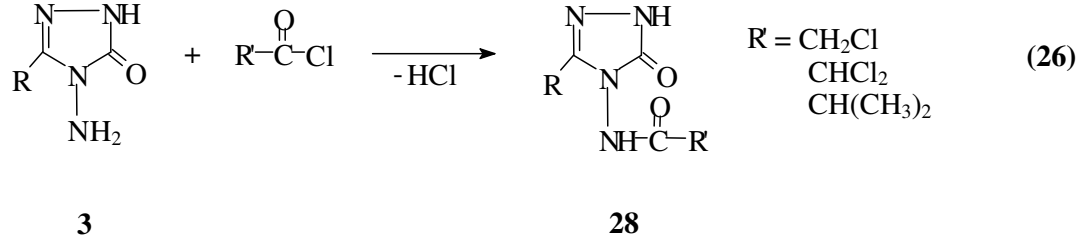


3 Tipi bileşiklerin p-nitrobenzoil klorür ile de reaksiyonları incelenerek **27** bileşikleri elde edilmiş ve susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak incelenmiş, yarı nötralizasyon metodu ile  $\text{pK}_a$  değerleri bulunmuş ve asitlik üzerine strüktür ve çözücü etkileri incelenmiştir (Denklem 25) [41].

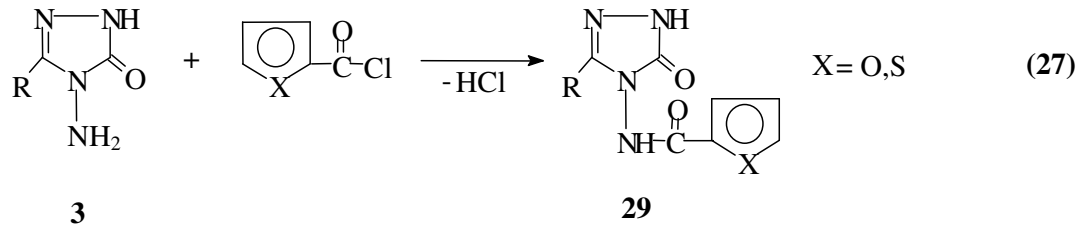


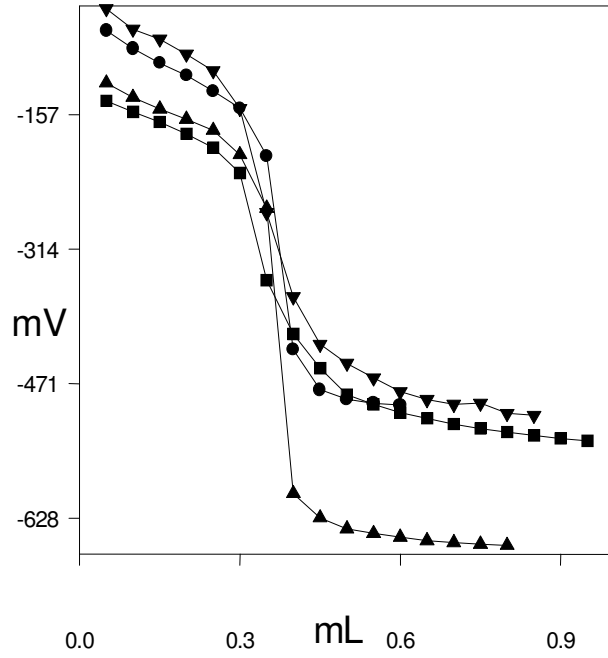
3 Tipi bileşiklerin alifatik asid klorürleri ile de açillendirme reaksiyonları incelenerek **28** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve izopropil alkol, *tert*-

butil alkol, asetonitril ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak her bileşik için her bir çözücüdeki pK<sub>a</sub> değerleri (8,69-16,75 arasında) yarı nötralizasyon metodu ile bulunmuştur (Denklem 26) [42].



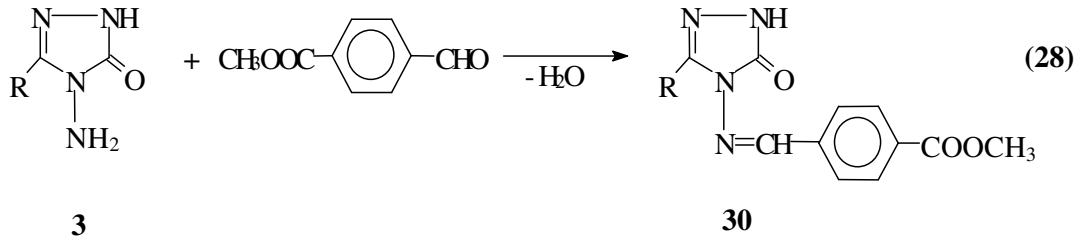
Sentezlenen yeni bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve asetonitril çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonlarının yapıldığı bir diğer çalışmada ise, **3** bileşiklerinin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furoil(2-tiyenilkarbonil)amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**29**) bileşikleri elde edilmiştir. Titrasyonda elde edilen değerler mV-TBAH hacmi (ml) ne karşı grafiğe geçirilerek titrasyon eğrileri elde edilmiş ve yarı nötralizasyon metodu ile pK<sub>a</sub> değerleri (8,48-14,57) tayin edilmiştir. 3-Benzil-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği için her bir çözücüdeki potansiyometrik titrasyon eğrileri örnek olarak aşağıda verilmiştir (Denklem 27) [43].



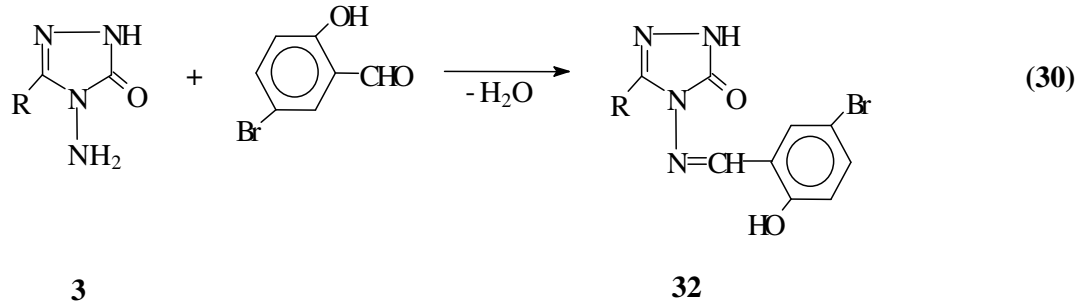
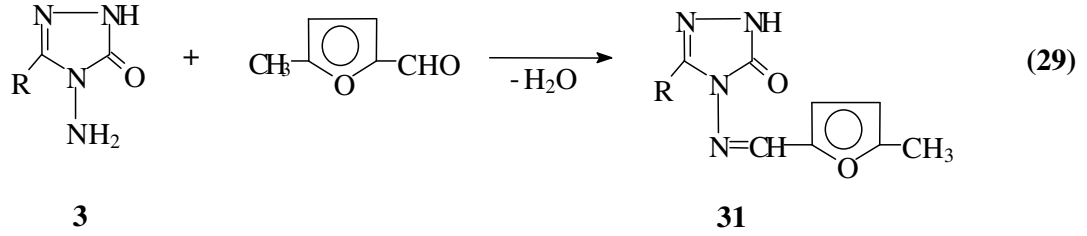


**Şekil 1.1** 3-Benzil-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin izopropil alkol (●), *tert*-butil alkol (▲), *N,N*-dimetilformamid (■) ve asetonitril (▼) Susuz Çözücülerindeki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

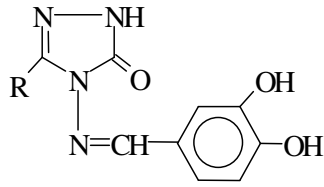
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların (**3**) bazı yeni türevleri ile ilgili bazı teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde nikotinamid bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden **30** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Bu amaçla bileşikler önce B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G, HF/6-31G(d,p), HF/6-311G, B3PW/6-31G(d,p) ve B3PW/6-311G temel fonksiyonelleri kullanılarak optimize edildi [44]. Optimizasyondan sonra  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  kayma değerleri GIAO [45] metoduna göre Gaussian98 [44] programı kullanılarak hesaplandı. Bulunan değerler aynı temel fonksiyoneller kullanılarak TMS için bulunan değerlerden çıkarıldı ve bulunan değerlerin deneysel verilerle uyumlu olduğu görüldü (Denklem 28) [46].



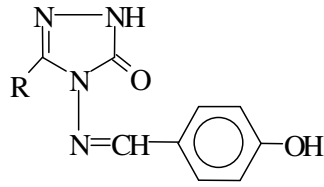
Yine  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki yeni seri madde iki farklı çalışmada elde edilmiştir. Çalışmalardan birinde **31** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden, diğerinde ise **32** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 29 ve 30) [47-51].



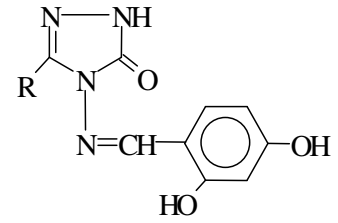
**3** Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili bir başka teorik çalışma IR spektrumları ile yapılmıştır. **13-15** Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0,8929 ve B3LYP (6-31) için 0,9613 uyum faktörleri ile çarpıldı. Sonuçlar deneysel verilerle karşılaştırıldı ve sonuçların uyumlu oldukları görüldü [52].



**13**

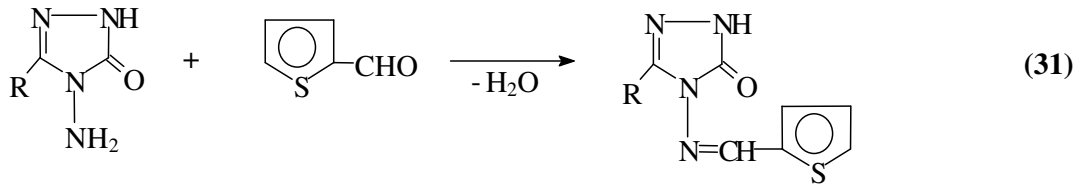


**15**



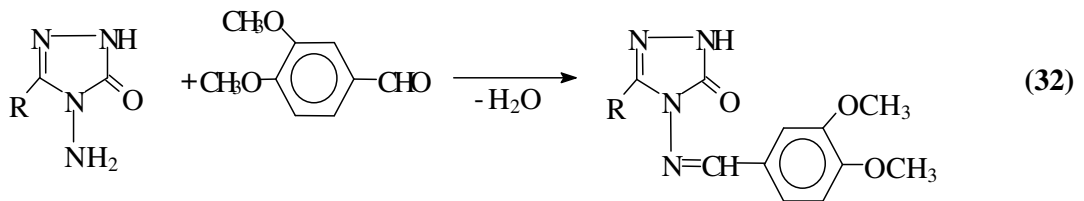
**16**

3 Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmeye başlanmıştır. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen **31** ve **32** bileşikleri ile aşağıda sentezi verilen **33** ve **34** bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutylamonyum tetrafloroboratin (TBATFB) dimetilsülfoksitteki çözeltisinde ve camısı-karbon elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları ultramikro camısı-karbon elektrot kullanılarak hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri tekniği ile, tüm moleküllerin bu ortamda ve camısı-karbon elektrot yüzeyinde ( $Ag/Ag^+$  referans elektroda karşı), birer elektronlu iki indirgenme pikine sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca indirgenmenin tersinmez ve EC mekanizmasına sahip olduğu ve difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Denklem 31 ve 32) [53-55].



**3**

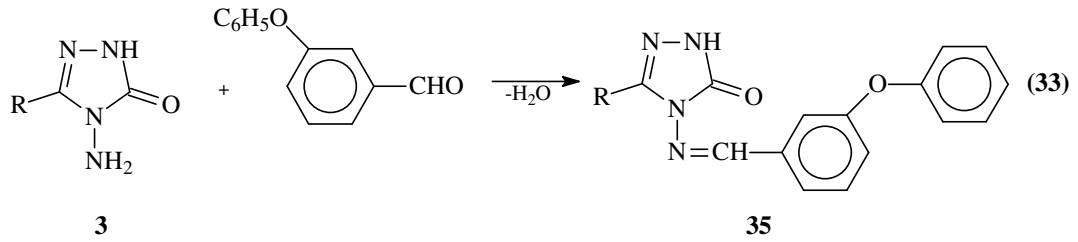
**33**



**3**

**34**

**3** tipi **3a-3f** bileşiklerinin ayrı ayrı 3-fenoksibenzaldehid ile muamelelerinden **35** tipi 3-metil-4-(3-fenoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**36**), 3-etil-4-(3-fenoksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**37**), 3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**38**), 3-p-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**39**), 3-p-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**40**), 3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**41**) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 33) [56].



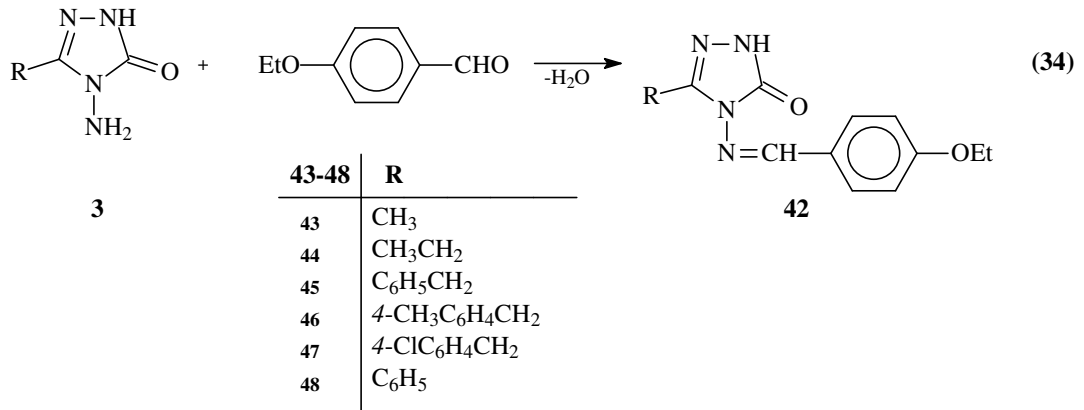
36 - 41	R
36	CH <sub>3</sub>
37	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
38	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
39	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>
40	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>
41	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Çalışmanın orjinal bölümünde 4-etoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenen **3** bileşikleri sentez edilmiştir. Öncelikle, Pinner Metodu'na [6] göre Denklem 1 uyarınca **1** tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (**1a**), etil imidopropiyonat hidroklorür (**1b**), etil imidofenilasetat hidroklorür (**1c**), etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (**1d**), etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (**1e**) ve etil imidobenzoat hidroklorür (**1f**) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde **1a-1f** bileşiklerinin Denklem 2 uyarınca ayrı ayrı etil karbazat ile muamelesinden sırasıyla **2** tipi, etil asetat etoksikarbonilhidrazon (**2a**), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (**2b**), etil fenil asetat etoksikarbonilhidrazon (**2c**), etil p-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2d**), etil p-klorofenilasetat

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

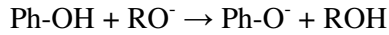
Çalışmanın orjinal bölümünde ise **3** tipi **3a-3f** bileşiklerinin ayrı ayrı 4-etoksibenzaldehid ile muamelerinden sırayla **42** tipi 3-metil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**43**), 3-etil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**44**), 3-benzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**45**), 3-p-metilbenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**46**), 3-p-klorobenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**47**), 3-fenil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**48**) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 34).



## 1.2. Susuz Ortam Titrasyonları

Su, çok iyi bir çözücü olmasına rağmen tüm maddeler için uygun bir çözücü değildir. Organik asitlerin ve bazların bir çoğunu çözemez. Bundan dolayı, böyle maddelerin titrasyonları su ortamında yapılamaz. Sulu ortamda titre edilemeyen çok zayıf asit ve bazlar, susuz ortamlarda titre edilirler. Örneğin, fenol çok zayıf bir asit olduğundan, sulu ortamda titre edilemez. Çünkü, su fenol için oldukça asidik bir çözücüdür. Sulu ortamda fenolden oluşacak hidrojen iyonlarını hidroksil iyonu kadar fenolat iyonu da tutar. Başka bir deyişle sulu ortamda fenolat iyonu hidroksil iyonu kadar baziktir. Yani; herhangi bir anda ortamda N tane hidrojen iyonu varsa bunun yaklaşık yarısı fenolat iyonları, yarısı da hidroksil iyonları tarafından bağlanır.

Bu nedenle titrasyonun sudan daha bazik bir ortamda ve hidroksil iyonundan daha bazik bir iyonla yapılması gerekir. Bunun için fenol sudan daha bazik olan dimetilformamidde (veya piridinde) çözülür ve hidroksil iyonundan daha bazik olan sodyum alkoksidin dimetilformamiddeki ayarlı çözücüyle titre edilir [57].



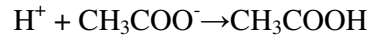
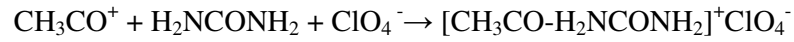
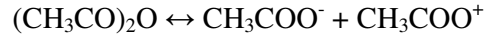
Susuz ortam titrasyonları çeşitli asit ve bazların kuvvetlilik derecelerinin belirtilmesinde de kullanılabilir. Ancak, bu gibi hallerde çözücü seçiminde çok dikkatli olunması gerekir. Örneğin, bir sülfonik asitle bir karboksilik asidin kuvvetlilikleri söz konusu olduğunda, çözücü olarak etilendiamin alınmışsa bir sonuca varılamaz. Çünkü, etilendiamin kuvvetli bir baz olduğundan, içinde hem sülfonik hem de karboksilik asit sonuna kadar iyonlaşır. Etilendiaminin dengelenme etkisi sonucu sülfonik asit ve karboksilik asit arasında bir fark kalmaz.

Böyle titrasyonlarda, bir cam elektrot ve standart kalomel elektrot kullanılır. Ölçme işlemlerinde bir pH metre kullanılırsa, pH metrenin potansiyel değerleri esas alınır. Bu tip titrasyonlarda, pH değerleri sulu ortamdaki değerlerden çok farklıdır [30].



### 1.2.1. Susuz Ortam Titrasyonlarının Avantajları

- Su ortamında titrasyonu mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve amonyum (kuvartener) halojenürler susuz ortamda titre edilebilirler.
- Anhidridlerde ve alçillerde serbest kalan asitleri su ortamında tayin etmek mümkün olmadığı halde, susuz ortamlarda mümkün olmaktadır.
- Su ortamında çözünmeyen ve dolayısıyla titrasyonu mümkün olmayan ilaç aktif maddelerini de susuz ortamlarda tayin etmek mümkündür.
- Susuz çözücülerin sayısının çok olması ve çeşitli oranlarda karıştırılmalarının mümkün olmasından dolayı bir maddenin titrasyonu için dielektrik sabiti değişik olan çözücülerini deneme imkanı vardır.
- Bir maddenin asitlik ve bazlık özelliği çözücüye bağlı olarak değişir. Diğer bir deyişle, seçimi iyi yapılan bazik bir çözücü içinde çözülen zayıf asidi, seçimi iyi yapılan bir asidik çözücü içinde çözülen zayıf bir bazı kuvvetlendirir ve onu titre edilebilecek bir hale getirir. Örneğin, su ortamında yeterince bazik olmayan üre, aset anhidridi ortamında perklorik asitle titre edilebilecek kuvvete yükselir.



İki asidin dissosiyasyon sabitleri sulu ortamda 2 pK<sub>a</sub> birimi kadar fark varsa bu fark susuz ortamlarda 5 pK<sub>a</sub> birimine kadar çıkabilir. Bu da yan yana titrasyonları kolaylaştırır. Kısaca, susuz ortam reaksiyonlarının doğruluk derecesi yüksektir. Bu reaksiyonlar hızlıdır, basittir ve uygulama alanları geniştir [30].

## 1.2.2. Susuz Çözücülerin Sınıflandırılması

### 1.2.2.1. 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 çözücülerde hidrojen bağı donörü çözücülerdir. Hatta elektron çifti donörü olan dimetil sülfoksit, dioksan, heksametil formamid 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 [58].

### 1.2.2.2. İnorganik Çözücüler

İnorganik çözücülere, Brönsted asit-baz reaksiyonlarından çok Lewis asit-baz reaksiyonlarında rastlanır. Analitik amaçlı kullanımları çok sınırlıdır, çünkü bunlar çoğunlukla çok aşındırıcı, toksik ve hava nemine, oksijene karşı çok duyarlıdırlar. Asit-baz titrasyonları açısından önemli çözücülere fosforoksi klorür, arsenik triklorür, sıvı kükürtdioksit gibi örnekler verilebilir [58].

### 1.2.3. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazende asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [30]. 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 [57].

Potansiyometrik metodlarla yapılan titrasyonlar genellikle iki gruba ayrılır:

- Direkt potansiyometrik titrasyonlar
- Potansiyometrik titrasyonlar

#### 1.2.3.1. 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 çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir.  $E_r$ , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir.  $E_i$  ise indikatör elektrodun potansiyelidir [58].

#### 1.2.3.2. 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 [58].

#### **1.2.4. Asitlik Sabitlerinin Tayini**

##### **1.2.4.1. Yarı Nötralizasyon Metodu**

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

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda,

$$[A^-] = [HA]$$

olduğundan  $pH = pK_a$  elde edilir [59-60].

#### 1.2.4.2. Dönüm Noktası Tayini

Aşağıda örnek olarak 3-etil-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin izopropil alkol ortamındaki potansiyometrik metodla titrasyon sonuçları verilmiştir [59-60].

**Tablo 1.2** 3-Etil-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçları

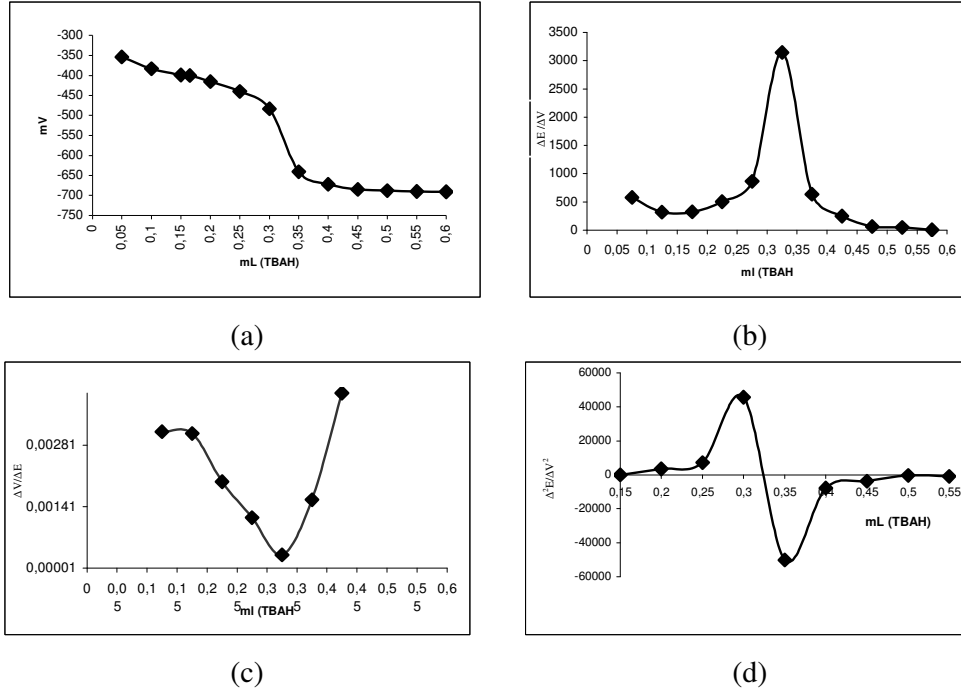
TBAH (ml)	pH	mV
0.05	9.72	-152
0.10	10.20	-161
0.15	10.09	-166
0.20	10.22	-174
0.25	10.70	-198
0.30	13.61	-347
0.35	14.66	-400
0.40	15.13	-421
0.45	15.41	-435
0.50	15.64	-446
0.55	15.82	-454
0.60	16.01	-464

Bu değerlerden dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan birinci ve ikinci türev eğrisi çizilmiştir (Şekil 1.2). Bunun için  $\Delta E/\Delta V$  değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir.  $\Delta E/\Delta V$  değerleri titrant hacmine karşılık hesaplanmıştır (Tablo 1.3) [59-60].

**Tablo 1.3** 3-Etil-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri

TBAH (ml)	mV	$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0.15	-166	160	6400
0.20	-174		
0.25	-198	480	50000
0.30	-347	2980	-38400
0.35	-400	1060	-12800
0.40	-421	420	-2800
0.45	-435	280	-1200
0.50	-446	220	
0.55			

Birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanılarak, titrasyonun dönüm noktası belirlenmiştir. Tablo 1.2'deki değerlerden dönüm noktasının 0.25-0.30 ml arasında olduğu görülür. Dönüm noktası 0.27 ml titrant hacmine karşın olan  $-272.5$  mV dur. Yarı nötralizasyondaki TBAH değeri 0.13 ml olup pH değeri ise 10.15 dir. Yarı nötralizasyondaki  $pH = pK_a$  olduğundan 3-etil-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin tert-butil alkoldeki  $pK_a$  değeri 10.15, yarı nötralizasyon potansiyeli  $-163.5$  olarak hesaplanmıştır [59-60].



**Şekil 1.2**  $10^{-3}$  M 3-Etil-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin 0,005 N TBAH ile tert-Butil Alkol Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen;

- a) ml-mV grafiği
- b)  $\Delta E/\Delta V$  eğrisi
- c)  $\Delta V/\Delta E$  grafiği
- d)  $\Delta^2 E/\Delta V^2$  eğrisi

Beş deneyde elde edilen  $pK_a$  ve HNP değerleri için, ortalama değerler hesaplanmıştır ve ortalama değerler kullanılarak:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N-1}}$$

formülü ile standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu

değerler kullanılarak bağıl standart sapmaları  $\frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$  formülünden hesaplanmıştır.

Ayrıca:

$$\mu = \bar{x} \pm \frac{ts}{\sqrt{N}}$$

formülü kullanılarak % 90 güven sınırları belirlenmiştir [59-60].

### **1.3. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler**

Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilerler. Fizyolojik koşullarda, oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Fizyopatolojik şartlarda biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen endojen ve eksojen antioksidanlara ilgi giderek artmakta ve organizmaya zarar vermeyen antioksidan özellikteki sentetik bileşiklerin üretimi ve biyolojik sistemlerde oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Eksojen ve metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan endojen kimyasallar oldukça reaktif olan serbest radikalleri oluşturabilmektedirler. Özellikle oksijen orjinli radikaller, biyomolekülleri hücre hasarı ve hücre ölümüne sebep olabilecek kadar, okside edebilme özelliğine sahiptirler. Oksidatif stres, hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ve aynı zamanda antioksidan kapasitenin yetersiz olması organizmalarda enflamasyon, diabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [61-62].

#### **1.3.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri**

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

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



miktarlarda reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. İn vivo serbest radikal üretiminde oksijen gerektiren biyokimyasal reaksiyonlar (özellikle mitokondrial elektron transport zinciri), hiperoksia, aşırı egzersiz, iskemi, radyasyon, ultraviyole ışık ve çevresel kirleticiler etkili olmaktadır. Serbest radikaller antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynarlar. Canlıların, serbest radikallerin oksidasyonundan korunmasında çeşitli antioksidan sistemler görev alır [63].

### **1.3.2. Oksijen Radikalleri**

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrilerde indirgenmiş karbon birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir ( $O_2^{\cdot-}$ ). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ) radikalini meydana getirir. Oksijen biyolojik sistemlerde önemli indirgenme reaksiyonlarını indükleyebilir. Örneğin ferritin gibi metaloproteinlerdeki  $Fe^{+3}$ 'i indirgeyebilir. Demir bağlı proteinlerin indirgenmesi, biyolojik sistemlerde önemli bir reaksiyondur. İndirgenmiş demir oldukça reaktif bir radikal olan hidroksil radikallerinin ( $OH^{\cdot}$ ) üretimine sebep olur [64].

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

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

### **1.3.2.1. Singlet Oksijen ( $O_2$ )**

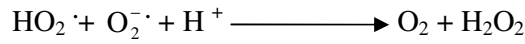
Singlet oksijen molekülü, temel haldeki oksijenin elektronlarından birinin enerjisi alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesi ile meydana gelir. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen moleküllerindedir. Serbest radikaller, reaksiyonları sonucu meydana gelebildiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabilirler. Singlet oksijen oluşumu daha çok ışığa maruz kalmış pigment sistemlerinde meydana gelir (Örneğin, göz lenslerinde ve kloroplastlarda). Singlet oksijen çift bağları içeren lipitleri oksitleyip lipit hidroperoksitlerinin oluşmasına yol açabilir. En iyi singlet oksijen tutucusu beta-karotendir [65].

### **1.3.2.2. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )**

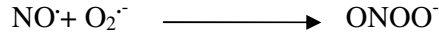
Süperoksit radikali, moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Süperoksit radikalleri hücrede enerji metabolizmasında oksidasyon sırasında ya

da oksidazlar gibi bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşur. Süperoksit radikalleri hidrokinnonların, lokoflavinlerin, ketakolaminlerin, tiollerin, indirgen boyaların, tetrahidroksi-pteridinlerin, ferrodoksinlerin, hemoproteinlerin oksidasyonunda ortaya çıkabilirler .

Süperoksit radikali serbest bir radikal olmakla birlikte diğer radikallere nazaran daha az toksik etkiye sahiptir, çünkü bu radikal hücre membranından, yüklü olduğu için direk olarak geçemez. Süperoksit radikalının esas zararlı etkisi onun protonlanması ile meydana gelmektedir. Protonlanmayla çok daha aktif bir radikal olan perhidroksil radikali ( $\text{HO}_2\cdot$ ) meydana gelir. Süperoksit radikali ile perhidroksil radikali birbiriyle reaksiyona girince biri oldukça okside olurken, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu ise, oksijen molekülü ve hidrojen peroksit meydana gelir.



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



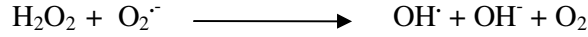
Peroksi nitritler proteinlere direk olarak etki ederek, azot dioksit radikali ( $\text{NO}_2\cdot$ ), hidroksil radikali ve nitronyum ( $\text{NO}_2^+$ ) iyonu gibi daha zararlı oksijen türevleri meydana getirirken, proteinlerin yapısı bozulabilir [66].

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

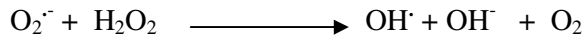
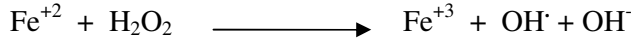
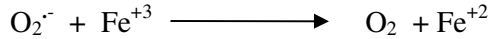
Moleküler oksijenin iki ve süperoksit radikalının bir elektron ile indirgemesiyle peroksit meydana gelir. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir.

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

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çiftleşmemiş elektrona sahip olmadığı için radikal olarak değerlendirilemez. Biyolojik membranlardan kolay geçebilir ve kendinden daha zararlı olan süperoksit ve hidroksi radikallerinin oluşumuna sebep olur. Ayrıca hidrojen peroksit metal katalizli dismutasyonu sonucu, çok reaktif hidroksil radikalini oluşturur.



Bu reaksiyon “Haber-Weiss” reaksiyonu olarak adlandırılır. Haber-Weiss reaksiyonu katalizörlü ya da katalizörsüz olarak meydana gelebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş olmasına rağmen demir katalizörlüğünde reaksiyon oldukça hızlı ilerler. Bu reaksiyonda önce ferik demir süperoksit anyonu tarafından ferroz demire indirgenir. Oluşan bu ferro demir “Fenton” reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’in dismutasyonuna neden olarak hidroksil radikali oluşturur [67]. Reaksiyon mekanizması şöyledir:



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

Süperoksit radikalının protonlanması ile perhidroksil radikali meydana gelir. Süperoksit radikali gibi peroksit radikali de yağ asitlerine direk olarak etki edebilir ve lipit peroksitler meydana gelebilir. Hidroksil radikali daha çok yüksek enerjili, iyonize edici radyasyona maruz kalma sonucu meydana gelir. Hidroksil radikali ayrıca metal katalizli H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’nin dismutasyonu sonucu da oluşabilir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olup diğer radikallere göre ömrü en kısa olan radikaldir [68].

#### 1.3.2.4.1. Fenton Reaksiyonları

Çeşitli metal tuzlarının  $H_2O_2$  ile etkileşmesi ile hidroksil radikali oluşur. Çoğu zaman bu metal iyonu demirdir, fakat demirin yanı sıra aynı reaksiyonu bakır da verebilir.  $Fe^{+2}$  tuzlarının  $H_2O_2$  ile etkileşerek hidroksil radikalini oluşturmasına Fenton Reaksiyonu adı verilir. Fenton Reaksiyonu'nun stokiyometrisi aşağıdaki gibidir:



Oksidatif stres sonucu intaselüler serbest  $Ca^{+2}$ 'nin ve  $Fe(III)$ 'ün konsantrasyonunun arttığı ispatlanmıştır. Ayrıca oksidatif stres sonucu ferritinden  $Fe(III)$ 'ün mobilizasyonu artar. Dolayısıyla bir Haber-Weiss ya da Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikalinin oluşumu oksidatif strese bağlı olarak artar [68].

#### 1.3.3. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi fonksiyonel bileşiklerine etki ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiler permeabiliteyi bozar, hücrenin elektrolit kaybına ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Ayrıca proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi hidrolitik enzimleri aktifleştirirken alfa 1-antitripsin gibi antiproteolitik enzimleri inaktif hale getirirler.

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [67].

#### 1.3.3.1. Lipit Peroksidasyonu

Bütün membran lipitleri poliansatüre yağ asitleri içerirler ve serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. PUFA (poliansatüre yağ asitleri),  $C=C$  yapısında

karakteristik çift bağı sahiptir. Hassas olan bu yapıdan H atomlarının hidroksil radikalleri tarafından koparılması sonucu dien konjugatlar olarak bilinen peroksit ürünler oluşur. Molekül içi çift bağlarının değişmesiyle dien konjugatlarının daha sonra oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikalleri oluşur. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşürler [67].

### **1.3.3.2. Protein Oksidasyonu**

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

Serbest radikaller proteinleri yükseltgeyebilirler. Amino asitlere ve disülfid (S-S) bağlarına saldırırlar ve özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana getirirler. Bu reaksiyonlar sonucunda immunglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozularak fonksiyon kaybına uğrarlar ve proteolitik yıkım gösterirler [67].

### **1.3.3.3. DNA Oksidasyonu**

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

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

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, bazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde  $10^4$  kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [63,69,70].

#### **1.3.3.4. Karbonhidrat Oksidasyonu**

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

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

Oksijen radikalleri, yüksek viskoziteli sinoval sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbonhidrat polimerlerinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romatoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [67].

#### **1.3.4. Antioksidan Savunma Sistemi**

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

oksidan lehine değişmesi ile oksidatif stres olarak adlandırılan ileri doku hasarı oluşmaktadır.

Tüm aerobiklerde iki çeşit antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıdır. Biyolojik sistemlerde bulunan tüm antioksidanlar Tablo 1.5’de gösterilmiştir.

Enzimatik olan ve enzimatik olmayan tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak
2. OH<sup>•</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup> gibi anahtar reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırmak yoluyla zincir reaksiyonunun başlamasını engellemek
3. Peroksitleri parçalayarak onların zincir reaksiyonunu oluşturan radikallere dönüşümünü engellemek
4. Katalitik metal iyonlarını bağlayarak, radikal oluşumunun başlamasını engellemek
5. Başlamış olan bir zincir reaksiyonunu kırmak

Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [71].



**Tablo 1.5** Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar

<b>Enzimatikler</b>	
Speroksit dismutaz	
GSH-peroksidaz	
Katalaz	
<b>Yardımcı enzimler</b>	
NADP-kinon	
Oksidoredüktaz	
Epoksi hidrolaz	
<b>Konjugasyon enzimleri:</b>	
	GSH-S-transferaz
	UDP-glukronil transferaz
	Sülfonil transferaz
	GSH-redüktaz
<b>NADPH sağlayıcı enzimler:</b>	
	Glukoz-6-fosfotaz
	6-fosfoglukona dehidrogenaz
	İzositrat dehidrogenaz
	Malik enzim
<b>Enzimatik olmayanlar</b>	
Alfa-takoferoller (vit E)	
Askorbikasit (vitC)	
Glutasyon (GSH)	
Flavanoidler	
Beta-karoten (vitA)	
Ürat	
Bilirubin	
Mannitol	
Sistein	
Metiyonin	
Melatonin	
Sitokrom P-450	
Hemoglobin	
Miyogloblin	
<b>Plazma proteinleri:</b>	
	Seruloplazmin
	Ferritin
	Albümin
	Transferin
	Laktoferrin

## 2. MATERYAL ve YÖNTEM

### 2.1. Sentez

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

Tez kapsamında gerçekleştirilen tüm çalışmalar Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin erime noktaları çalışmanın yapıldığı laboratuvarında tayin edilmiştir. Yeni maddelerin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR ve UV spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Laboratuvarında alınmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin erime noktaları bir Electrothermal marka dijital erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Sentezlenen yeni maddelerin yapılarının aydınlatılması için gerekli olan <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz) ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub> çözücüsünde Varian NMR cihazında, IR spektrumları Perkin Elmer Instruments Spectrum One FT-IR Spectrometer cihazında ve UV spektrumları da Unicam UV/Vis Spectrometer cihazında alınmıştır.

Çalışmada 4-etoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenen **3** tipi bileşiklerin sentezinin gerçekleştirilmesi için, öncelikle nitrillerden başlanarak susuz etil eter içinde 0-5 °C de mutlak etanol ilavesi ve kuru HCl gazı ile doyurulmak suretiyle **1** tipi alkil imidat hidroklorürler Pinner metodu [6] uyarınca ve literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 6 adet **1** tipi bileşiğin erime noktaları, literatürdeki değerlerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil imidoasetat hidroklorür (**1a**) : 99 °C (boz) (Kaynak [72] e.n. 98-100 °C (boz))

Etil imidopropionat hidroklorür (**1b**) : 91 °C (boz) (Kaynak [72] e.n. 92 °C (boz))

Etil imidofenilasetat hidroklorür (**1c**): 84 °C (boz) (Kaynak [72] e.n. 85 °C (boz))

Etil imido-p-metilfenilasetat hidroklorür (**1d**) : 181 °C (boz) (Kaynak [72] de e.n. 181 °C (boz))

Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (**1e**) : 179 °C (boz) (Kaynak [72] de e.n. 179 °C (boz))

Etil imidobenzoat hidroklorür (**1f**) : 125 °C (boz) (Kaynak [72] e.n. 126 °C (boz))

Çalışmanın ikinci bölümünde **1** tipi 6 bileşiğin literatürdeki yöntemler kullanılarak ayrı ayrı mutlak etanollü ortamda ve 0-5 °C de ağzı kapalı bir balonda magnetic karıştırıcı üzerinde karıştırılmak suretiyle etil karbazat ile muamelesi sonucu **2** tipi 6 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen **2** tipi bileşiklerin erime noktaları, literatürdeki değerlerle karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (**2a**) : e.n. 68 °C (Kaynak [72] e.n. 68 °C)

Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (**2b**) : e.n. 57 °C (Kaynak [73] e.n. 57-58 °C)

Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2c**) : e.n. 89 °C (Kaynak [73] e.n. 90 °C)

Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2d**) : e.n. 77 °C (Kaynak [73] de e.n. 77 °C)

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**2e**) : e.n. 78 °C (Kaynak [73] de e.n. 78 °C)

Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (**2f**) : e.n. 79 °C (Kaynak [74] e.n. 80 °C)

Literatürdeki yöntemlerin [13,52,74] uygulanması ile **2** bileşiklerinin ayrı ayrı kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile muamelesinden de çalışma için gerekli 6 adet **3** tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen **3** tipi bileşiklerin erime noktaları, literatürdeki değerler ile aşağıda verilmiştir.

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3a**) : e.n. 226 °C (Kaynak [72] e.n. 227 °C)

3-Etil -4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3b**): e.n. 167 °C (Kaynak [72] e.n. 167 °C)

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3c**): e.n. 166 °C (Kaynak [72] e.n. 167 °C)

3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3d**): e.n. 185 °C (Kaynak [72] de e.n. 185 °C)

3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3e**): e.n. 180 °C (Kaynak [72] de e.n. 181 °C)

3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3f**) : e.n. 236 °C (Kaynak [72] e.n. 236.5 °C)

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

**2.1.1. 3-Metil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43):**

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3a**) bileşiminin (1,14 g, 0,01 mol) 4-etoksibenzaldehid (1.39 ml) bileşiği ile yuvarlak dipli bir balonda 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlandı. Çöken ham ürün süzülde, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutuldu ve etanol (%95) de kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,32 g, %94,31 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra **43** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 213 °C

IR (KBr) Tablo 3.10  
(Ek Şekil 1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.10  
(Ek Şekil 2)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.10  
(Ek Şekil 3)

UV (Etanol %95) λ<sub>max</sub> (ε) Tablo 3.10  
(Ek Şekil 4)

**2.1.2. 3-Etil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44):**

3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3b**) bileşğinin (1.28 g, 0,01 mol) 4-etoksibenzaldehid (1.39 ml) bileşğii ile yuvarlak dipli bir balonda 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğii soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlandı. Çöken ham ürün süzöldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutuldu ve etanol (%95) de kristallendirildi. Ele geçen kristaller (2,55 g, %98,08 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra **44** bileşğii olarak tanımlandı.

E.n. : 176 °C

IR (KBr) Tablo 3.11  
(Ek Şekil 5)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.11  
(Ek Şekil 6)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.11  
(Ek Şekil 7)

UV (Etanol %95) λ<sub>max</sub> (ε) Tablo 3.11  
(Ek Şekil 8)

**2.1.3. 3-Benzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45):**

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3c**) bileşiminin (1,90 g, 0,01 mol) 4-etoksibenzaldehid (1.39 ml) bileşiği ile yuvarlak dipli bir balonda 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlandı. Çöken ham ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutuldu ve etanol (%95) de kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,02 g, %93,79 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra **45** bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 207 °C

IR (KBr) Tablo 3.12  
(Ek Şekil 9)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.12  
(Ek Şekil 10)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.12  
(Ek Şekil 11)

UV (Etanol %95) λ<sub>max</sub> (ε) Tablo 3.12  
(Ek Şekil 12)

#### 2.1.4. 3-p-Metilbenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46)

3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3d**) bileşığının (2,04 g, 0,01 mol) 4-etoksibenzaldehid (1,36 ml) bileşığı ile yuvarlak dipli bir balonda 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriğı soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlandı. Çöken ham ürün süzöldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutuldu ve etanol (%95) de kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,22 g, %95,83 verim) aynı çözücöden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra **46** bileşığı olarak tanımlandı.

E.n. : 176-177 °C

IR (KBr) Tablo 3.13  
(Ek Şekil 13)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.13  
(Ek Şekil 14)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.13  
(Ek Şekil 15)

UV (Etanol %95) λ<sub>max</sub> (ε) Tablo 3.13  
(Ek Şekil 16)

**2.1.5. 3-p-Klorobenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47)**

3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (4e) bileşiminin (2,246 g, 0,01 mol) 4-etoksibenzaldehyd (1,39 ml) bileşimi ile yuvarlak dipli bir balonda 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlandı. Çöken ham ürün süzöldü, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutuldu ve etanol (%95) de kristallendirildi. Ele geçen kristaller (3,46 g, %96,97 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra **47** bileşimi olarak tanımlandı.

E.n. : 193-194 °C

IR (KBr) Tablo 3.14  
(Ek Şekil 17)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.14  
(Ek Şekil 18)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.14  
(Ek Şekil 19)

UV (Etanol %95) λ<sub>max</sub> (ε) Tablo 3.14  
(Ek Şekil 20)



**2.1.6. 3-Fenil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48):**

3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3f**) bileşiminin (1,76 g, 0,01 mol) 4-etoksibenzaldehid (1,39 ml) bileşimi ile yuvarlak dipli bir balonda 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlandı. Çöken ham ürün süzülde, soğuk su ile yıkandı, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutuldu ve etanol (%95) de kristallendirildi. Ele geçen kristaller (12,8 g, %90,91 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra **48** bileşimi olarak tanımlandı.

E.n. : 208 °C

IR (KBr) Tablo 3.15  
(Ek Şekil 21)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.15  
(Ek Şekil 22)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) Tablo 3.15  
(Ek Şekil 23)

UV (Etanol %95) λ<sub>max</sub> (ε) Tablo 3.15  
(Ek Şekil 24)

## 2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

### 2.2.1. Çalışılan Maddeler

Bazı potansiyel biyolojik aktif 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitleri susuz ortamda potansiyometrik yöntem kullanılarak tayin edildi. Asitliklerine bakılan maddeler:

- 3-Metil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43),  
3-Etil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44),  
3-Benzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45),  
3-p-Metilbenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46),  
3-p-Klorobenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47),  
3-Fenil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48).

### 2.2.2. Çözücüler

3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayininde susuz ortam çözücülerinden 2-propanol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid (DMF) tercih edilmiştir. Yapılan tercihte titrant ve asitlerin çözücü içerisinde iyi çözünmeleri, çözücülerin sağladığı geniş potansiyel aralığı, atmosfer şartlarında çalışma imkânı etkili olmuştur. Titrant olarak (TBAH) tetrabutilamonyum hidroksit'in 2-propanoldeki çözeltisi kullanılmıştır. Çözücüler 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve *tert*-butil alkol Merck firmasından temin edilmiştir.

### 2.2.3. Titrantlar

Asitlerin titrasyonunda geniş ölçüde kullanılan bazik bir titrant olan TBAH kullanıldı. Asitlerin titrasyonunda titrant olarak tetrabutilamonyum hidroksit'in (TBAH) 2-propanoldeki standart 0,1 N'lik çözeltisi seyreltilerek 0,05 N'lik çözeltisi kullanıldı. Çözelti Merck firmasından alındı.

#### 2.2.4. Cihazlar

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

#### 2.2.5. Hazırlanan Çözeltiler

3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 2-propanol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid'deki  $10^{-3}$  M 100 ml'lik çözeltileri hazırlandı. Titrant olarak kullanılan TBAH'ın 2-propanoldeki 0,1 N'lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0,05 N 250 ml'lik çözeltisi hazırlandı.

#### 2.2.6. Deneyin Yapılışı

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kuruldu. Tampon tabletler yardımıyla pH'sı  $7,00 \pm 0,02$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ) ve  $10,00 \pm 0,05$  ( $25^{\circ}\text{C}$ ) olan iki adet tampon çözelti hazırlandı. pH metre tamponlar yardımıyla kalibre edildi. Bütün çalışmalar  $25^{\circ}\text{C}$ 'de yapıldı. 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin hazırlanan  $10^{-3}$  M'lık çözeltisinden 17 ml beher içine alındı. Çözelti mağnetik karıştırıcıyla karıştırılarak homojen hale getirildi. 1 ml'lik pipetten karışmakta olan asit çözeltisine her defasında 0,05 ml 0,05 N'lik TBAH'ın 2-propanoldeki çözeltisi ilâve edildi. İlâveden sonra sabitleşen pH ve mV değerleri pH metreden okundu titrant hacmine (ml) karşı grafiğe geçirildi.

## 2.3. Asitlik Sabitlerinin Tayini

### 2.3.1. Yarı Nötralizasyon Metodu

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:

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda,

$[A^-] = [HA]$   
olduğundan  $pH = pK_a$  elde edilir [23,33-36].

## 2.4. Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

### 2.4.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [75]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin  $K_3Fe(CN)_6$ , TCA ve  $FeCl_3$  ile oluşturduğu renkli komplekslerin 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır.

#### Reaktifler:

1. Fosfat tamponu (0.2 M, pH = 6.6)
2.  $K_3Fe(CN)_6$  (% 1)
3. TCA çözeltisi (% 10)
4.  $FeCl_3$  (% 0,01)
5.  $\alpha$ -tokoferol (1mg/ml)
6. BHT (1mg/ml)

Çalışmada sentezi yapılan, her bir bileşikten 10 mg tartılarak bir miktar DMSO’da çözülmüştür. Son hacim yine DMSO ilave edilerek 10 ml’ye tamamlanmış ve 10 ml’lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapılmıştır.

**Tablo 2.6** İndirgenme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör
Fosfat tamponu	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml
$K_3Fe(CN)_6$	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml	2.5 ml
Bileşik	-	-	50µl	100µl	250µl	-
Standart	50µl	100µl	-	-	-	-
ddH <sub>2</sub> O	200µl	150µl	200µl	150µl	-	250µl

S<sub>1</sub>: Standart ( $\alpha$ -Tokoferol)

S<sub>2</sub>: Standart (BHT)

N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>: Numunenin 50 µl, 100 µl ve 250 µl’lik konsantrasyonları

Kör: TCA,  $FeCl_3$  ve deiyonize su

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50°C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından her bir deney tüpüne %10’luk TCA çözeltisinden 2,5 ml ilave edilerek 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatan kısmından 2,5 ml alınarak deney tüplerine aktarılmıştır. Üzerlerine % 0,1’lik FeCl<sub>3</sub> çözeltisinden 0,5 ml ilave edilmiş ve oluşan koyu lacivert rengin absorbansı 700 nm’de spektrofotometrede ölçülmüştür.

#### **2.4.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi**

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini DPPH’ın kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [76]. Metodun prensibi, serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH’ı indirgemesine dayanır. 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm’deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır.

##### **Reaktifler:**

1. 0,1 mM DPPH (etil alkolde hazırlanmıştır)
2.  $\alpha$ -tokoferol (1mg/ml)
3. BHT (1mg/ml)

Çalışmada sentezi yapılan bileşikler 1mg/ml olacak şekilde DMSO’da çözülmüştür. Standartlar ise yine 1 mg/ml olacak şekilde etil alkolde çözülmüş ve 10 ml’lik deney tüplerine Tablo 2.7’e göre pipetlemeleri yapılmıştır.

**Tablo 2.7** Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör	Kontrol	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>
DPPH	1 ml	1 ml	1 ml	-	1 ml	1 ml	1 ml
Standart	-	-	-	-	-	50µl	100µl
Bileşik	50µl	100µl	250µl	-	-	-	-
Etil alkol	2.950 ml	2.900 ml	2.750 ml	4ml	3 ml	2.950 ml	2.900 ml

S<sub>1</sub>: Standart ( $\alpha$ -Tokoferol)

S<sub>2</sub>: Standart (BHT)

N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>: Numunenin 50 µl, 100 µl ve 250 µl'lik konsantrasyonları

Kör: Etil alkol

Kontrol: DPPH

Reaksiyon tüpleri vortekslenmiş ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansları spektrofotometrede ölçülmüştür. Reaksiyon ortamındaki DPPH konsantrasyonu (mM) için aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapılarak kalibrasyon grafiği elde edilmiş ve hesaplamalar aşağıdaki eşitliğe göre yapılmıştır.

**Tablo 2.8** Kalibrasyon Grafiği İçin İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>3</sub>	K <sub>4</sub>	K <sub>5</sub>	K <sub>6</sub>	kör
DPPH	20µl	40µl	80µl	120µl	240µl	480µl	-
Etanol	3980µl	3960µl	3920µl	3880µl	3760µl	3520µL	4000µl

Kalibrasyon grafiği için yukarıdaki tabloya göre hazırlanan reaksiyon tüpleri karıştırılarak oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiş ve 517 nm'de köre karşı absorbansları spektrofotometrede ölçülmüştür.

$$A = 0.0003 \times \text{DPPH} - 0.0174$$

DPPH radikalinin toplam kapasitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\% \text{ DPPH toplama etkisi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

A<sub>0</sub>: kontrol reaksiyonunun absorbansı

A<sub>1</sub>: numune veya standardın absorbansı

### 2.4.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [77]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır.

#### Reaktifler:

1. 2 mM FeCl<sub>2</sub>
2. 5 mM ferrozin
3. α-tokoferol (1mg/ml)
4. BHT (1mg/ml)

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin (DMSO'da) ve standartlar (etil alkolde) 1 mg/ml olacak şekilde hazırlanarak 10 ml'lik deney tüplerine Tablo 2.9'a göre pipetlemeleri yapılmıştır.

**Tablo 2.9** Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kontrol
Bileşik	-	-	50µl	100µl	250µl	-
FeCl <sub>2</sub>	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl	50µl
Standart	50µl	100µl	-	-	-	-
Ferrozin	200µl	200µl	200µl	200µl	200µl	200µl
Etanol	3700µl	3650µl	3700µl	3650µl	3500µl	3750µl

S<sub>1</sub>: Standart (α-Tokoferol)

S<sub>2</sub>: Standart (BHT)

N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>: Numunenin 50 µl, 100 µl ve 250 µl'lik konsantrasyonları

Kör: FeCl<sub>2</sub>, Ferrozin ve etil alkol

Kontrol: FeCl<sub>2</sub>, Ferrozin, etil alkol

Reaksiyon ferrozin ilavesiyle başlatılmış ve tüpler iyice karıştırılarak oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir. Oluşan renk 562 nm'de spektrofotometrede köre (ferrozin dışındakiler) karşı okunmuştur.



Ferrozin- Fe<sup>+2</sup> kompleks oluşununun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

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

A<sub>0</sub>: kontrol reaksiyonunun absorbanřı

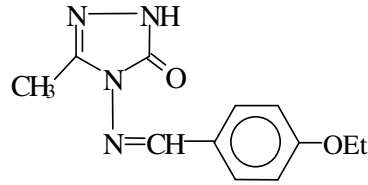
A<sub>1</sub>: numune veya standardın absorbanşı

### 3. BULGULAR

Bu bölümde 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin aseton, *N,N*-dimetilformamid, tert-butil alkol, 2-propanol çözücülerindeki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilisinin 0,05 N TBAH ile titrasyonu sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 3.16-3.21'de verilmiştir. Ayrıca asitlerin ml-mV titrasyon grafikleri de Şekil 3.3-3.8'de verilmiştir. Deneyle beşer kez tekrarlanmıştır. Bu grafikler Sigma Plot 8.0 programında, maddelerin formülleri Chemwindow 6.0 programında çizilmiştir. Asitlerin formülleri, okunan pH ve mV değerleri ve çizilen grafikler Tablo 3.16-3.21'de verilmiştir.

Çalışmada sentezlenen 6 adet 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve UV spektroskopik verileri aşağıda verilmiştir.

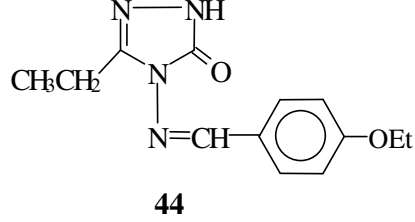
**Tablo 3.10** 43 Bileşiğine ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri



**43**

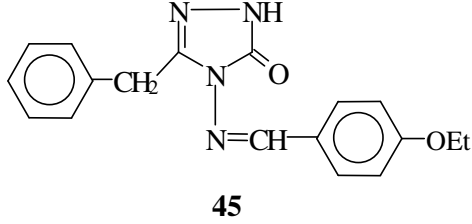
IR (KBr) (Ek Şekil 1)	3159 cm <sup>-1</sup> (NH) 1707 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1605 cm <sup>-1</sup> (C=N) 823 cm <sup>-1</sup> (1,4-disubstitue benzenoid halkası)
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 2)	: δ 1,32 (t, 3H, CH, J=6.95Hz) δ 2,23 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 4,07 (q, 2H, ArH, J= 6.95 Hz) δ 7, 01 (d, 2H, ArH, J=8,78 Hz) δ 7,74 (d, 2H, ArH, J=8,78 Hz) δ 9, 57 (s, 1H, N=CH) δ 11,74 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 3)	: δ 11,83 (CH <sub>3</sub> ) δ 15,21 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 64,06 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 115,52 (2C); 126,51; 130,16 (2C); 161,85; (Aromatik karbon) δ 144,89 (N=CH) δ 152,01 (Triazol C-3) δ 154,59 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 4)	λ <sub>1</sub> = 204 (17011) nm λ <sub>2</sub> = 224 (15658) nm λ <sub>3</sub> = 308 (22140) nm

**Tablo 3.11** 44 Bileşiğine ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri



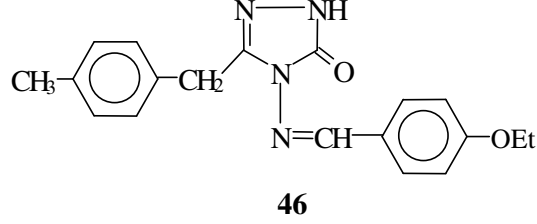
IR (KBr) (Ek Şekil 5)	3174 cm <sup>-1</sup> (NH) 1710 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1606,1590 cm <sup>-1</sup> (C=N) 827 cm <sup>-1</sup> (1,4-disubstitue benzenoid halkası)
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 6)	: δ 1,17 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J=7,68 Hz) δ 1,32 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J=6.95 Hz) δ 2,63 (q, 2H, ArH, J=7.32 Hz) δ 4,06 (q, 2H, ArH, J=6.95 Hz) δ 7,00 (d, 2H, ArH, J=8.78 Hz) δ 7,72 (d, 2H, ArH, J=8.42 Hz) δ 9,57 (s, 1H, N=CH) δ 11,76 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 7)	: δ 10,75 (C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) δ 15,18 (O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) δ 19,25 (C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) δ 64,05 (O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) δ 115,51 (2C); 126,56; 130,09 (2C); 161,84 (Aromatik karbon) δ 148,66 (N=CH) δ 152,16 (Triazol C-3) δ 154,53 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 8)	λ <sub>1</sub> = 205 (34296) nm λ <sub>2</sub> = 223 (29921) nm λ <sub>3</sub> = 308 (37343) nm

**Tablo 3.12** 45 Bileşiğine ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri



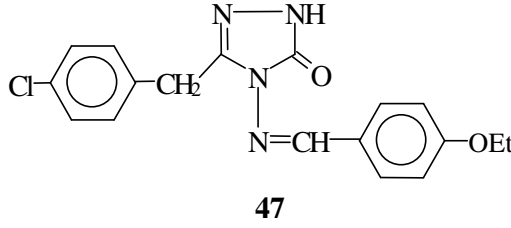
IR (KBr) (Ek Şekil 9)	3175 cm <sup>-1</sup> (NH) 1695 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1601,1589 cm <sup>-1</sup> (C=N) 814 cm <sup>-1</sup> (1,4-disubstitue benzenoid halkası) 772 ve 711 cm <sup>-1</sup> (monosubstitue benzenoid halkası)
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 10)	: δ 1,91 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J=6.95 Hz) δ 4,01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 4,04 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , J=7.42 Hz) δ 6,98 (d, 2H, ArH, J=8,42 Hz) δ 7,17-7,22 (m, 1H, ArH) δ 7,26-7,36 (m, 4H, ArH) δ 7,69 (d, 2H, ArH, J=8.42 Hz) δ 9,55 (s, 1H, N=CH) δ 11,92 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 11)	: δ 15,19 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 31,78 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 115,51 (2C); 126,50; 127,37; 129,10 (2C); 129,47 (2C); 130,14 (2C); 136,55; 161,86 (Aromatik karbon) δ 146,85 (N=CH) δ 152,02 (Triazol C-3) δ 154,29 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 12)	λ <sub>1</sub> = 210 (31932) nm λ <sub>2</sub> = 225 (25764) nm λ <sub>3</sub> = 309 (29694) nm

**Tablo 3.13** 46 Bileşiğine ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri



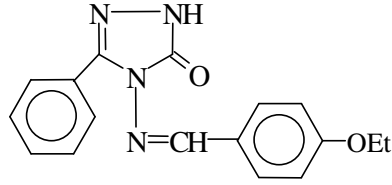
IR (KBr) (Ek Şekil 13)	3130 cm <sup>-1</sup> (NH) 1707 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1602,1592 cm <sup>-1</sup> (C=N) 829,800 cm <sup>-1</sup> (1,4-disubstitue benzenoid halkası)
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 14)	: δ 1,32 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J=6.95 Hz) δ 2,22 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 3,95 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 4,07 (q, 2H, ArH, J=6.95 Hz) δ 7,01 (d, 2H, ArH, J=8,78 Hz) δ 7,08 (d, 2H, ArH, J=8,05 Hz) δ 7,17 (d, 2H, ArH, J=7.68 Hz) δ 7,71 (d, 2H, ArH, J=8.42 Hz) δ 9,53 (s, 1H, N=CH) δ 11,88 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 15)	: δ 15,22 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 21,29 (CH <sub>3</sub> ) δ 31,38 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 64,08 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 115,56 (2C); 126,50; 129,34 (2C); 129,68 (2C); 130,17 (2C); 133,44; 136,42; 161,86 (Aromatik karbon) δ 147,01 (N=CH) δ 152,00 (Triazol C-3) δ 154,36 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 16)	λ <sub>1</sub> = 211 (24718) nm λ <sub>2</sub> = 224 (24494) nm λ <sub>3</sub> = 308 (22910) nm

**Tablo 3.14** 47 Bileşiğine ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri



IR (KBr) (Ek Şekil 17)	3168 cm <sup>-1</sup> (NH) 1697 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1606,1583 cm <sup>-1</sup> (C=N) 835,821 cm <sup>-1</sup> (1,4-disubstitue benzenoid halkası)
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 18)	: δ 1,31(t, 3H, CH <sub>3</sub> , J=6.95 Hz) δ 4,01 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 4,05 (q, 2H, ArH, J=6.95 Hz) δ 6,99 (q, 2H, ArH, J=8,78 Hz) δ 7,32 (q, 4H, ArH) δ 7,69 (d, 2H, ArH, J=8.42 Hz) δ 9,53 (s, 1H, N=CH) δ 11,94 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 19)	: δ 15,19 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 31,11 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 64,07 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 115,54 (2C); 126,41; 129,04 (2C); 130,19 (2C); 131,40 (2C);132,09; 135,49; 161,89 (Aromatik karbon) δ 146,53 (N=CH) δ 151,62 (Triazol C-3) δ 154,47 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 20)	λ <sub>1</sub> = 211 (20856) nm λ <sub>2</sub> = 223 (22242) nm λ <sub>3</sub> = 309 (17356) nm

**Tablo 3.15** 48 Bileşiğine ait IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV verileri



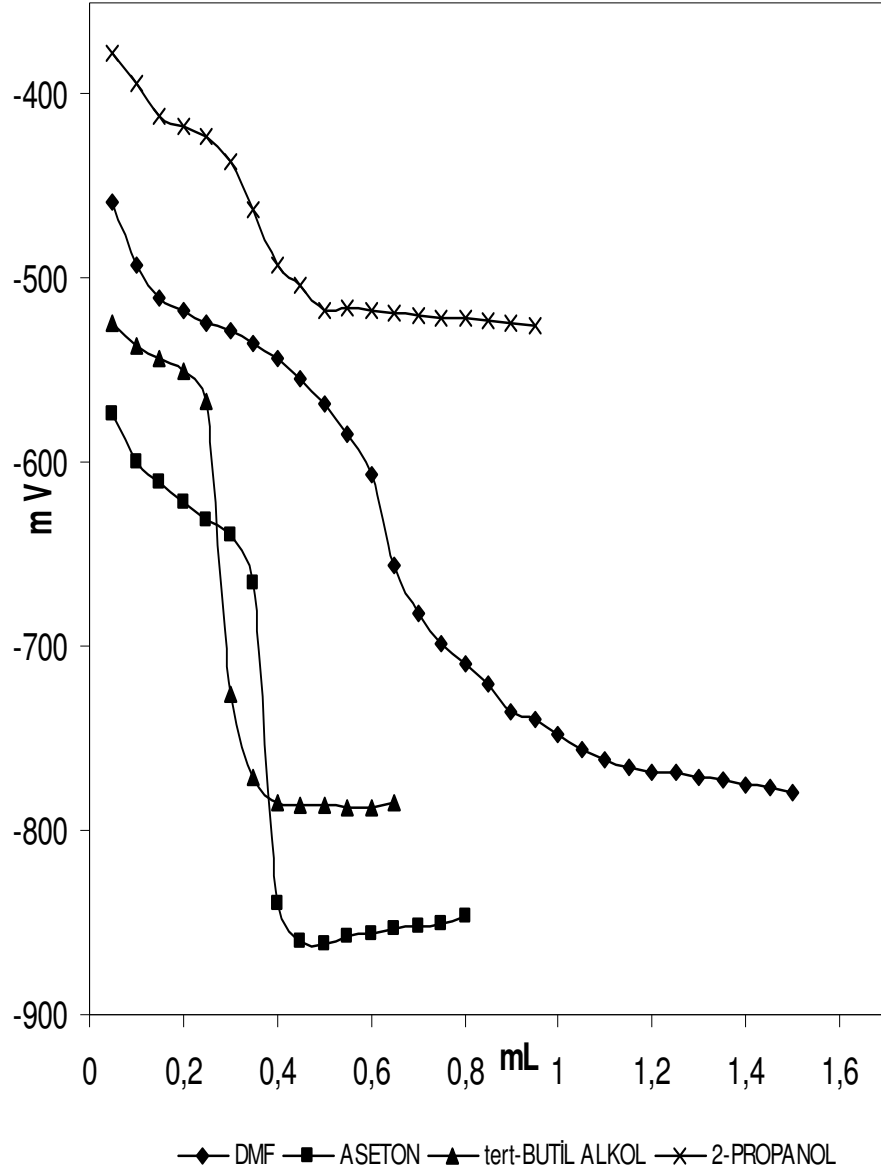
IR (KBr) (Ek Şekil 21)	3157 cm <sup>-1</sup> (NH) 1698 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1608 cm <sup>-1</sup> (C=N) 826 cm <sup>-1</sup> (1,4-disubstitue benzenoid halkası) 751 ve 688 cm <sup>-1</sup> (monosubstitue benzenoid halkası)
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 22)	: δ 1,32 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J=6.95 Hz) δ 4,07 (q, 2H, ArH, J=6.95 Hz) δ 7,02 (q, 2H, ArH, J=8.78 Hz) δ 7,49-7,52 (m, 3H, ArH) δ 7,72 (d, 2H, ArH, J=8.78 Hz) δ 7,87-7,89 (m, 2H, ArH) δ 9,49 (s, 1H, N=CH) δ 12,29 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 23)	: δ 15,18 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 64,10 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 115,64 (2C); 126,30; 127,48; 128,52 (2C); 129,18 (2C); 130,41 (2C); 130,69; 162,08 (Aromatik karbon) δ 145,17 (N=CH) δ 152,15 (Triazol C-3) δ 157,64 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ <sub>max</sub> (ε ) (Ek Şekil 24)	λ <sub>1</sub> = 211 (38235) nm λ <sub>2</sub> = 225 (38949) nm λ <sub>3</sub> = 282 (35994) nm λ <sub>4</sub> = 310 (35694) nm



**3.1. 3-Metil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43 bileşiği)**

**Tablo 3.16** 43 bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon sonuçları

43 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,90	-458	15,70	-574	14,88	-524	12,51	-377
0.10	14,41	-493	16,14	-600	15,13	-537	12,77	-394
0.15	14,67	-510	16,34	-611	15,23	-543	13,09	-412
0.20	14,81	-518	16,49	-621	15,34	-550	13,18	-417
0.25	14,95	-524	16,66	-631	15,60	-567	13,27	-423
0.30	14,98	-528	16,82	-640	18,18	-726	13,50	-436
0.35	15,08	-535	17,25	-666	18,91	-771	19,92	-463
0.40	15,21	-543	-	-840	19,19	-785	14,41	-493
0.45	15,40	-554		-860	19,20	-786	14,58	-503
0.50	15,62	-568		-861	19,21	-786	14,82	-517
0.55	15,90	-584		-858	19,22	-787	14,79	-516
0.60	16,28	-607		-856	19,21	-787	14,81	-517
0.65	17,06	-656		-854	19,20	-785	14,83	-519
0.70	17,48	-682		-852			14,86	-520
0.75	17,76	-699		-850			14,88	-521
0.80	17,94	-709		-847			14,89	-522
0.85	18,12	-721					14,91	-523
0.90	18,35	-735					14,93	-524
0,95	18,44	-739					14,94	-525
1,00	18,56	-748						
1,05	18,71	-756						
1,10	18,80	-762						
1,15	18,87	-766						
1,20	18,92	-768						
1,25	18,92	-769						
1,30	18,94	-771						
1,35	18,98	-773						
1,40	19,01	-775						
1,45	19,04	-777						
1,50	19,06	-779						
1,70								

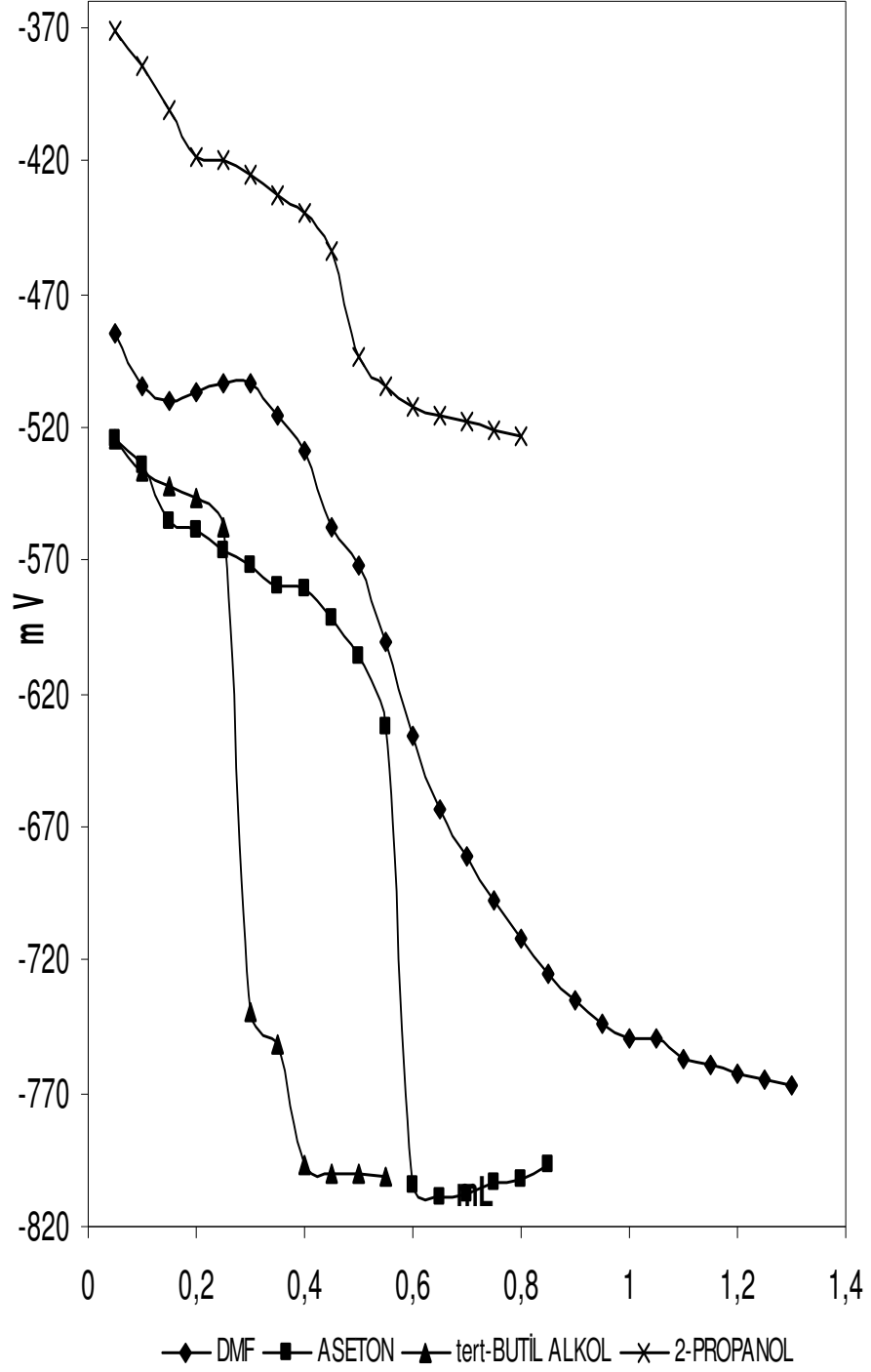


**Şekil 3.3** 3-Metil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**43**) bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon grafikleri

**3.2.** 3-Etil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**44** bileşiği)

**Tablo 3.17** 44 bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon sonuçları

44 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,32	-485	14,92	-524	14,92	-524	12,43	-371
0.10	14,64	-505	15,14	-534	15,13	-536	12,65	-384
0.15	14,72	-510	15,44	-555	15,27	-542	12,89	-401
0.20	14,69	-507	15,51	-559	15,44	-546	13,20	-418
0.25	14,62	-503	15,61	-566	15,47	-557	13,27	-420
0.30	14,58	-503	15,74	-572	18,47	-739	13,33	-425
0.35	14,78	-515	15,85	-579	18,72	-752	13,46	-433
0.40	15,01	-529	15,87	-581	19,43	-797	13,55	-439
0.45	15,48	-558	16,06	-592	19,49	-800	13,76	-454
0.50	15,73	-572	16,30	-606	19,50	-800	14,44	-494
0.55	16,18	-600	17,01	-633	19,50	-801	14,64	-505
0.60	16,76	-636	19,49	-805			14,74	-512
0.65	17,21	-663	19,64	-809			14,80	-515
0.70	17,50	-681	19,62	-808			14,86	-518
0.75	17,79	-698	19,54	-804			14,91	-521
0.80	18,03	-712	19,51	-802			14,94	-523
0.85	18,24	-725	19,44	-797				
0.90	18,40	-735						
0,95	18,55	-744						
1,00	18,65	-749						
1,05	18,64	-749						
1,10	18,76	-757						
1,15	18,80	-759						
1,20	18,86	-763						
1,25	18,90	-765						
1,30	18,94	-767						
1,35								

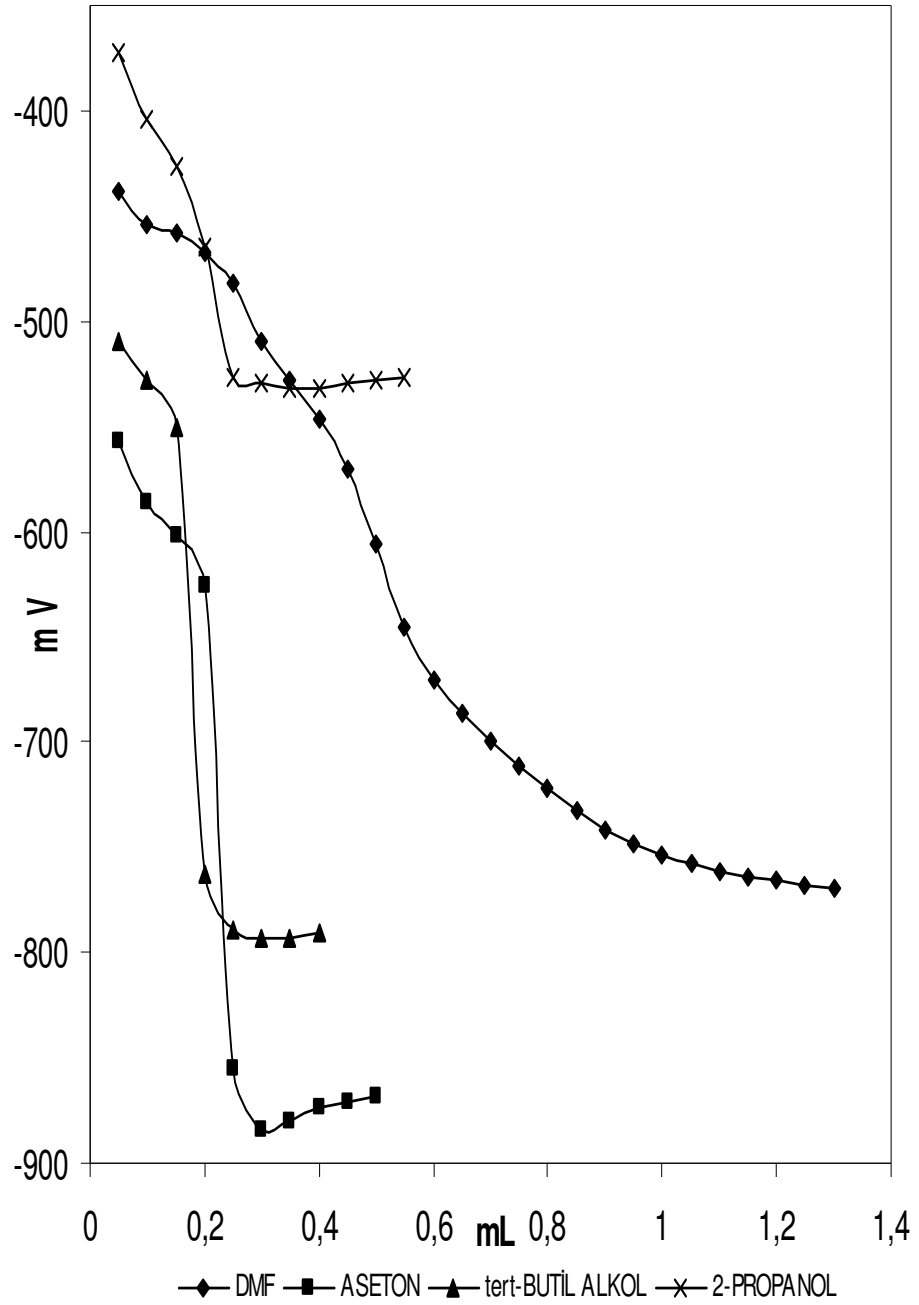


**Şekil 3.4** 3-Etil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44) bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon grafikleri

**3.3. 3-Benzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45 bileşiği)**

**Tablo 3.18** 45 bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon sonuçları

45 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,60	-439	15,50	-557	14,72	-510	12,44	-372
0.10	13,78	-454	15,98	-586	15,00	-528	12,97	-404
0.15	13,86	-458	16,25	-602	15,38	-550	13,36	-427
0.20	13,99	-467	16,63	-625	18,86	-763	14,00	-465
0.25	14,24	-482	-	-855	19,30	-789	15,04	-527
0.30	14,57	-509		-884	19,36	-793	15,14	-530
0.35	14,98	-528		-880	19,39	-793	15,09	-532
0.40	15,31	-547		-874	19,34	-790	15,09	-532
0.45	15,69	-570		-871			15,06	-530
0.50	16,28	-606		-869			15,02	-528
0.55	16,95	-646					15,01	-527
0.60	17,33	-670						
0.65	17,58	-686						
0.70	17,80	-699						
0.75	18,00	-711						
0.80	18,19	-722						
0.85	18,38	-733						
0.90	18,53	-742						
0,95	18,63	-748						
1,00	18,71	-753						
1,05	18,76	-757						
1,10	18,83	-761						
1,15	18,88	-764						
1,20	18,91	-766						
1,25	18,95	-768						
1,30	18,96	-769						
1,70								

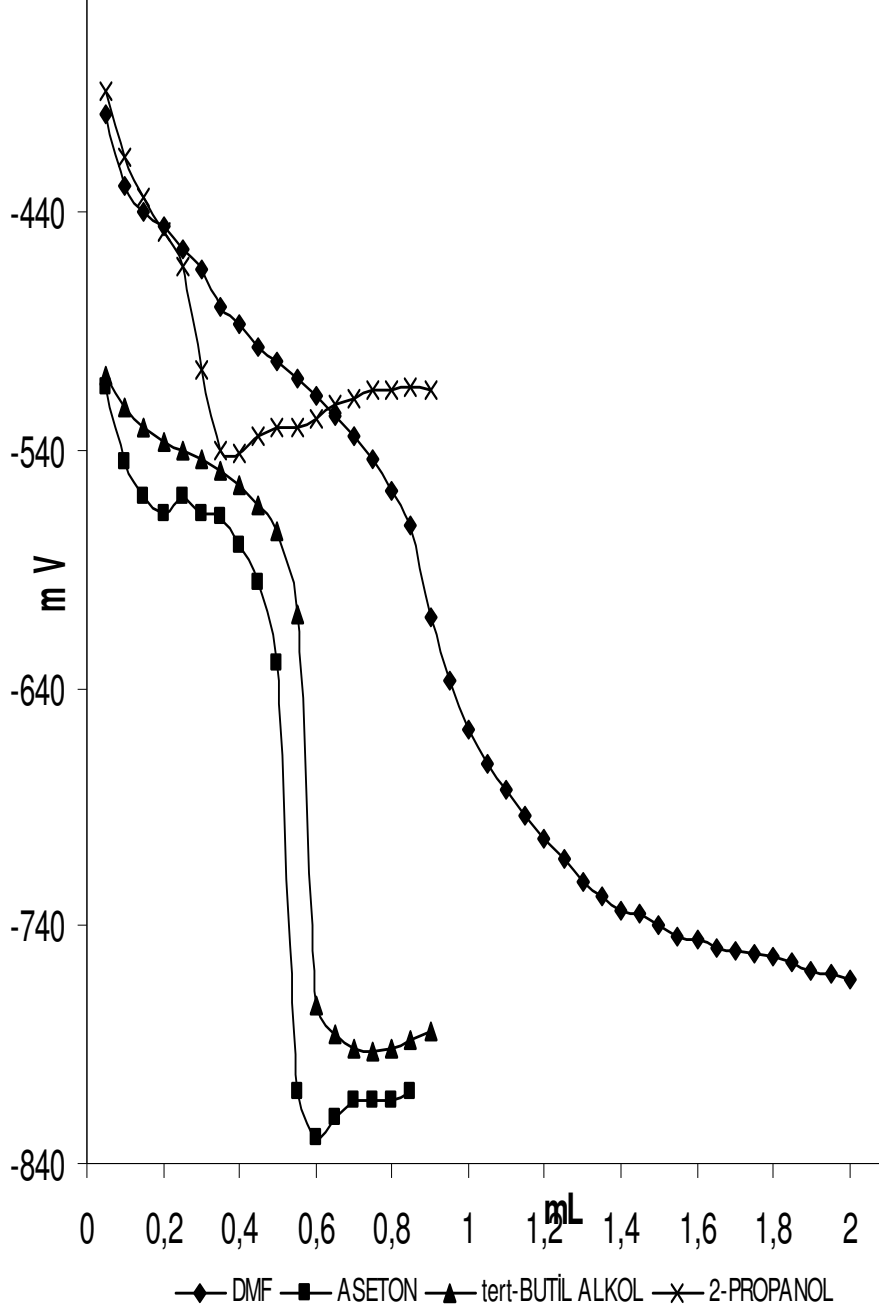


**Şekil 3.5** 3-Benzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45) bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon grafikleri

**3.4. 3-p-metilbenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46 bileşiği)**

**Tablo 3.19** 46 bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon sonuçları

46 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,51	-398	15,35	-513	14,20	-508	12,36	-389
0.10	13,02	-429	15,98	-545	14,43	-522	12,78	-416
0.15	13,15	-439	16,23	-559	14,57	-530	13,10	-434
0.20	13,26	-446	16,36	-567	14,66	-536	13,32	-448
0.25	13,38	-455	16,42	-559	14,72	-540	13,52	-462
0.30	13,53	-464	16,67	-567	14,76	-544	14,22	-506
0.35	13,77	-479	17,01	-568	14,83	-548	14,75	-540
0.40	13,88	-487	17,70	-580	14,95	-555	14,78	-541
0.45	14,02	-496	-	-596	15,06	-563	14,67	-534
0.50	14,14	-503		-630	15,26	-574	14,57	-530
0.55	14,24	-510		-810	15,80	-609	14,51	-530
0.60	14,35	-517		-829	18,36	-773	15,53	-527
0.65	14,49	-526		-821	18,55	-786	14,43	-521
0.70	14,63	-534		-813	18,63	-791	14,38	-518
0.75	14,78	-544		-813	18,64	-793	14,33	-515
0.80	14,99	-557		-813	18,62	-792	14,32	-515
0.85	15,22	-572		-810	18,62	-788	14,31	-513
0.90	15,82	-610			18,51	-784	14,31	-515
0,95	16,24	-637						
1,00	16,54	-657						
1,05	16,78	-672						
1,10	16,95	-683						
1,15	17,13	-694						
1,20	17,28	-703						
1,25	17,41	-712						
1,30	17,58	-722						
1,35	17,67	-727						
1,40	17,74	-733						
1,45	17,80	-735						
1,50	17,86	-740						



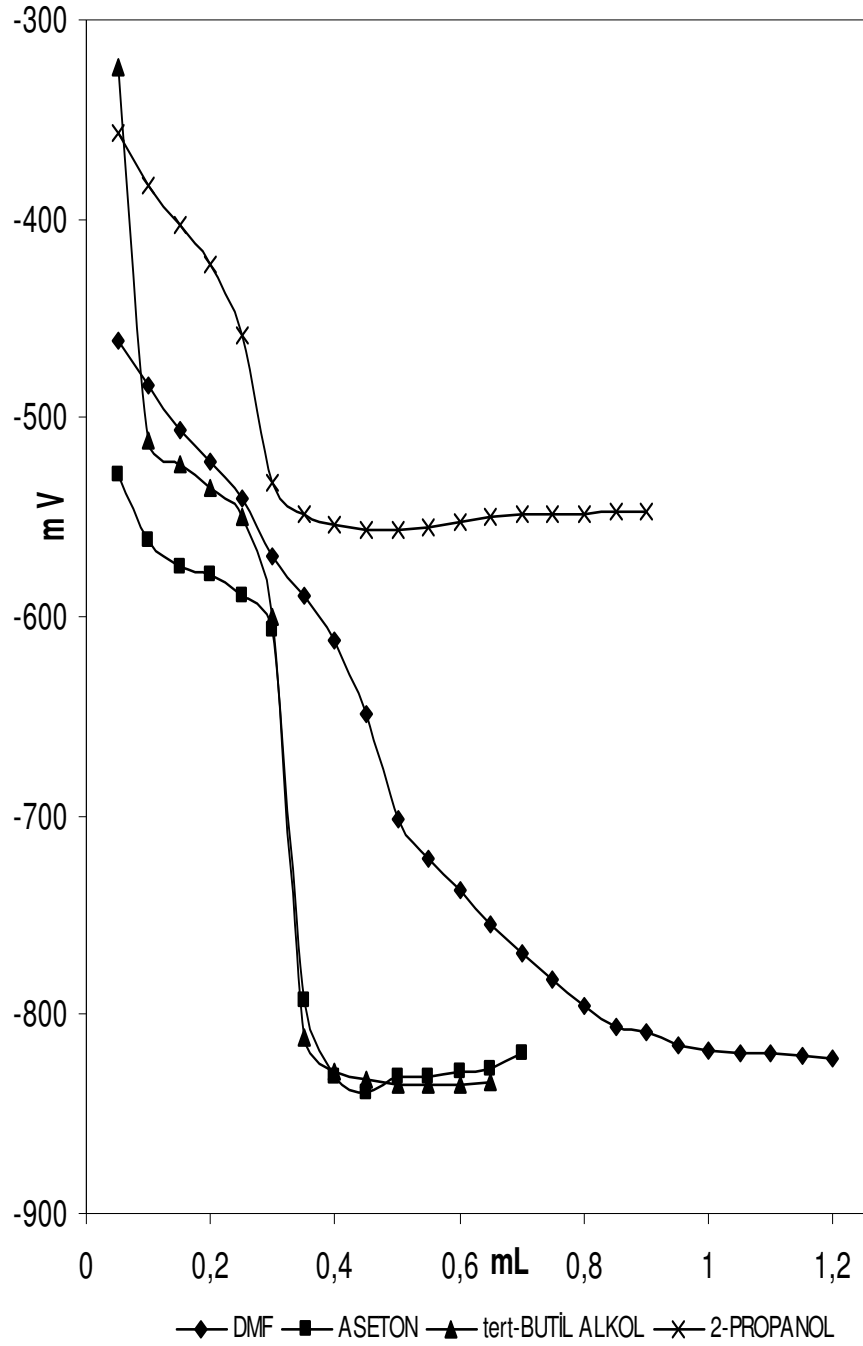
**Şekil 3.6** 3-p-metilbenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46) bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon grafikleri



**3.5. 3-p-klorobenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47 bileşiği)**

**Tablo 3.20** 47 bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon sonuçları

47 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,54	-461	14,61	-529	9,83	-324	11,90	-357
0.10	13,88	-484	15,14	-562	14,29	-512	12,30	-383
0.15	14,23	-506	15,35	-575	14,53	-524	12,60	-403
0.20	14,49	-522	15,44	-579	14,67	-535	12,92	-423
0.25	14,77	-540	15,59	-590	14,95	-550	13,48	-459
0.30	15,25	-569	15,88	-607	15,77	-600	14,65	-533
0.35	15,59	-590	18,71	-793	18,98	-812	14,90	-549
0.40	15,96	-612	19,43	-831	19,27	-828	15,00	-554
0.45	16,50	-649	19,47	-839	19,35	-833	15,03	-557
0.50	17,34	-702	19,41	-831	19,40	-835	15,03	-556
0.55	17,65	-722	19,39	-831	19,40	-835	15,02	-555
0.60	17,86	-737	19,34	-829	19,40	-835	14,98	-552
0.65	18,14	-754	19,26	-827	19,38	-834	14,94	-550
0.70	18,37	-769	19,23	-819			14,91	-548
0.75	18,59	-782					14,90	-548
0.80	18,78	-795					14,89	-548
0.85	18,98	-806					14,89	-547
0.90	19,02	-809					14,88	-547
0,95	19,13	-815						
1,00	19,18	-818						
1,05	19,20	-819						
1,10	19,21	-820						
1,15	19,22	-821						
1,20	19,23	-822						
1,25								
1,30								
1,35								
1,40								

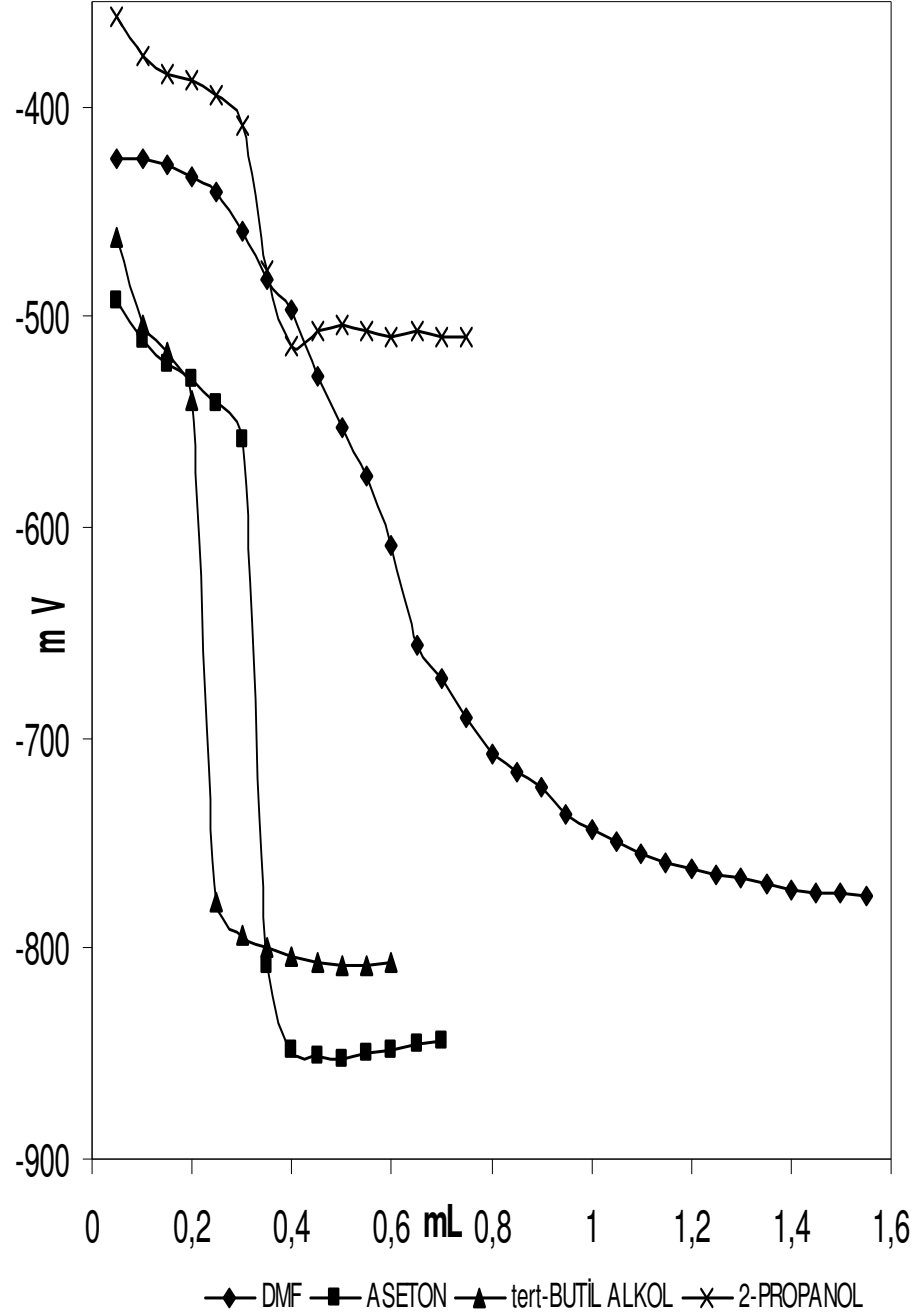


**Şekil 3.7** 3-p-klorobenzil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47) bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon grafikleri

**3.6. 3-Fenil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48 bileşiği)**

**Tablo 3.21** 48 bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon sonuçları

48 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,35	-424	14,40	-492	13,91	-462	12,22	-357
0.10	13,31	-425	14,72	-511	14,59	-503	12,51	-376
0.15	13,34	-427	14,89	-522	15,04	-516	12,68	-384
0.20	13,43	-433	15,05	-530	15,36	-540	12,73	-388
0.25	13,56	-441	15,22	-541	19,11	-778	12,85	-395
0.30	13,83	-459	15,49	-558	19,35	-794	13,09	-409
0.35	14,22	-482	19,58	-808	19,44	-800	14,20	-478
0.40	14,47	-497	-	848	19,53	-804	14,93	-513
0.45	14,99	-528		-851	19,57	-806	14,74	-507
0.50	15,35	-553		-852	19,60	-808	14,60	-504
0.55	15,74	-575		-850	19,61	-808	14,70	-507
0.60	16,31	-609		-849	19,60	-807	14,75	-510
0.65	17,09	-656		-846			14,67	-506
0.70	17,32	-671		-844			14,69	-509
0.75	17,65	-691					14,71	-509
0.80	17,92	-707						
0.85	18,05	-716						
0.90	18,20	-724						
0.95	18,41	-737						
1,00	18,52	-744						
1,05	18,62	-749						
1,10	18,72	-755						
1,15	18,78	-759						
1,20	18,83	-762						
1,25	18,87	-765						
1,30	18,91	-767						
1,35	18,96	-770						
1,40	18,98	-772						
1,45	19,01	-773						
1,50	19,03	-774						
1,55	19,05	-775						



**Şekil 3.8** 3-Fenil-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**48**) bileşiğinin 2-propanol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkol'deki  $10^{-3}$  M'lık çözeltilerinin 0,05 TBAH ile titrasyon grafikleri

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

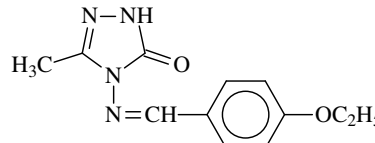
Yapılan çalışmada 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinden 43, 44, 45, 46, 47 ve 48 bileşiklerinin asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon değerleri tayin edildi. Çalışma potansiyometrik metod kullanılarak 25°C'de susuz ortamda gerçekleştirildi. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücüler olan 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, *N,N*-dimetilformamid tercih edildi. Kullanılan çözücülerdeki elde edilen sonuçlar Tablo 3.16-3.21'de verildi. Elde edilen verilerden pK<sub>a</sub> değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplamalar yapıldı.

Bileşiklerin 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, *N,N*-dimetilformamid çözücülerindeki asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon potansiyelleri Tablo 4.22'de verilmiştir.

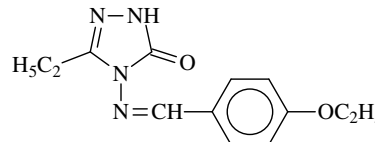
Çalışmada son olarak, sentezlenen 6 adet bileşiğin antioksidan aktiviteleri, serbest radikal giderme, indirgeme gücü ve metal-şelat oluşturma aktiviteleri; analizleri yapılarak değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.23, 4.24 ve 4.25'de verilmiştir.

**Tablo 4.22** Sentezlenen Bileşiklerin İzopropil Alkol, *N,N*-Dimetilforamid, *tert*-Butil Alkol ve Aseton Çözücülerindeki PK<sub>a</sub> ve HNP Değerleri

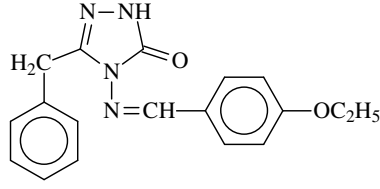
3-metil-4-(*p*-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43 bileşiği) için

	Çözücü	pK <sub>a</sub>	HNP (mV)
	<i>N,N</i> -Dimetilformamid	14,98	-528
	Aseton	16,41	-616
	<i>t</i> -Butil Alkol	15,18	-540
	2-propanol	13,09	-412

3-etil-4-(*p*-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44 bileşiği) için

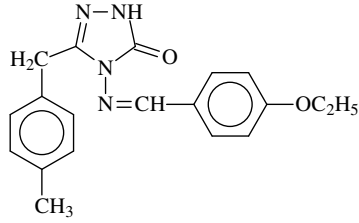
	Çözücü	pK <sub>a</sub>	HNP (mV)
	<i>N,N</i> -Dimetilformamid	14,60	-503
	Aseton	15,66	-569
	<i>t</i> -Butil Alkol	15,20	-539
	2-propanol	13,23	-419

3-benzil-4-(p-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45 bileşiği) için



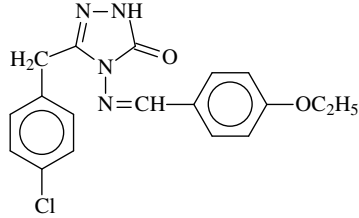
Çözücü	pK <sub>a</sub>	HNP (mV)
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	13,82	-456
Aseton	15,98	-586
<i>t</i> -Butil Alkol	14,86	-519
2-propanol	12,97	-404

3-p-metilbenzil-4-(p-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46 bileşiği) için



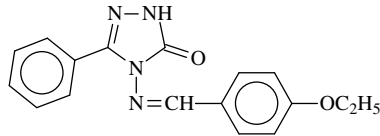
Çözücü	pK <sub>a</sub>	HNP (mV)
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	13,95	-491
Aseton	16,42	-559
<i>t</i> -Butil Alkol	14,74	-542
2-propanol	12,94	-425

3-p-klorobenzil-4-(p-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47 bileşiği) için



Çözücü	pK <sub>a</sub>	HNP (mV)
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	14,63	-531
Aseton	15,35	-575
<i>t</i> -Butil Alkol	14,53	-524
2-propanol	12,45	-393

3-fenil-4-(p-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48 bileşiği) için



Çözücü	pK <sub>a</sub>	HNP (mV)
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	13,83	-459
Aseton	14,89	-522
<i>t</i> -Butil Alkol	14,59	-503
2-propanol	12,68	-384

**Tablo 4.23** Sentezlenen bileşiklerin total indirgeme gücü

Bileşikler	Total İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/ml}$ , A: 700 nm)		
	50	100	150
43	0,0316	0,0314	0,0299
44	0,0071	0,0195	0,0297
45	0,0254	0,0189	0,0134
46	0,0268	0,0089	0,0236
47	0,0036	0,0127	0,0189
48	0,0289	0,0315	0,0423
BHT	0,3778	0,9001	1,4403
BHA	0,8114	1,2405	1,8375
$\alpha$ -Tokoferol	0,3113	0,4949	1,0185

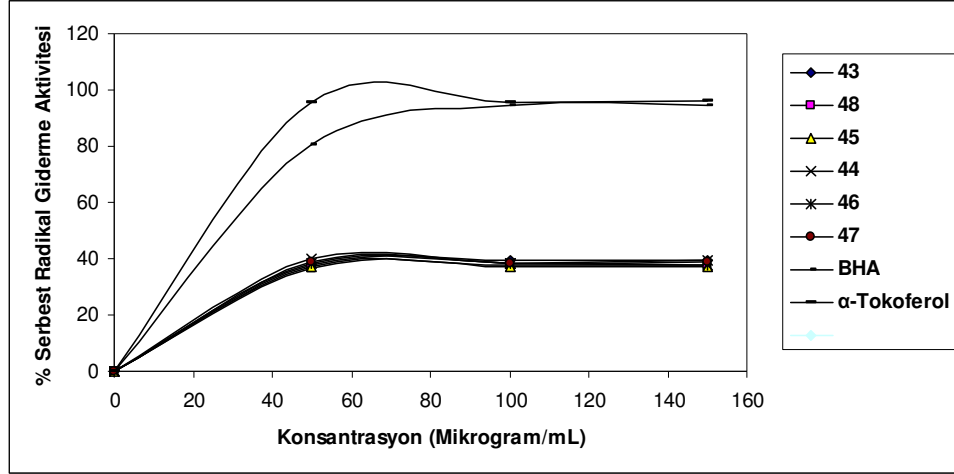
700 nm’de absorbanstaki artış aktivite ile doğru orantılıdır. 700 nm’de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanları kontrol ve standartlara göre düşük çıkması sentezlenen bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.24** Serbest radikal giderme aktivitesi (DPPH testi)

Bileşikler	Serbest Radikal giderme aktivitesi ( $\mu\text{g/ml}$ , %inh, 517 nm)		
	50	100	150
43	37,5	39,3	39,5
44	40,0	38,2	39,4
45	37,4	37,3	37,5
46	38,4	38,6	37,7
47	38,8	38,4	38,7
48	36,5	37,9	38,0
BHA	80,5	94,6	94,7
$\alpha$ -Tokoferol	95,5	95,8	95,9

Tablo 4.24 ve Şekil 4.9’deki grafikte sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktiviteleri görülmektedir. 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin standart antioksidanlardan daha yüksek absorban vermeleri fakat kontrolden daha düşük absorban değerlerine sahip olmaları bu bileşiklerin çok iyi olmasa da serbest radikal giderme aktivitelerine sahip olduğunu

göstermektedir. Tablo 4.24 ve Şekil 4.9’da değişen konsantrasyonlardaki bileşiklerin ve standartların serbest radikal giderme aktiviteleri % olarak ifade edilmiştir.



**Şekil 4.9** Sentezlenen bileşiklerin, BHA ve  $\alpha$ -tokoferol'un DPPH' radikallerini toplama (%) etkisi.

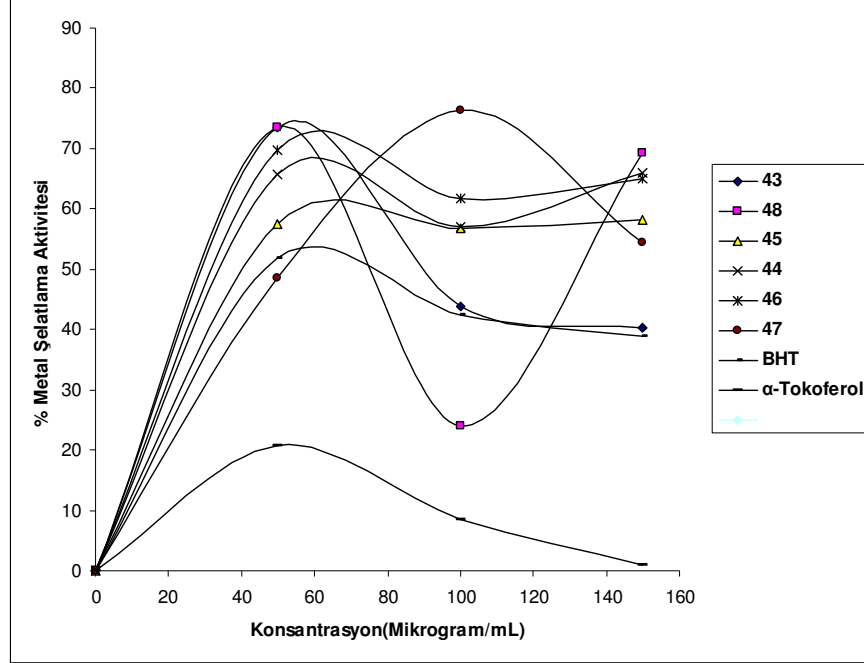
**Tablo 4.25** Sentezlenen bileşiklerin metal şelatlama aktiviteleri

Bileşikler	Metal şelatlama aktivitesi ( $\mu\text{g/ml}$ , %inh, 562 nm)		
	50	100	150
43	73,5	43,9	40,3
44	65,7	57,0	66,0
45	57,5	56,7	58,2
46	69,7	61,6	65,1
47	48,6	76,3	54,5
48	73,5	24,0	69,3
BHT	51,8	42,5	38,8
$\alpha$ -Tokoferol	20,8	8,5	1,0

Tablo 4.25 ve Şekil 4.10’da sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. 562 nm’deki absorbansta artış metal şelatlama aktivitesi ile ters orantılıdır. Sentezlenen bileşiklerin 562 nm’deki absorbanları standart antoksidant olan BHT ve  $\alpha$ -Tokoferol’le göre tamamı daha düşük absorban vermişlerdir. Sentezlenen bileşikler Tablo 4.25 ve Şekil 4.10 görüldüğü gibi



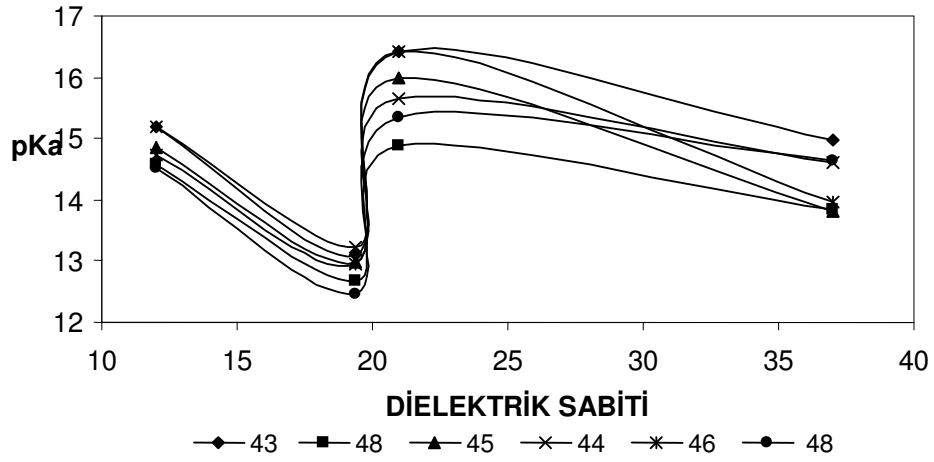
antioksidant standartlarla karşılaştırıldığında etkin metal şelatlama aktivitelerine sahip oldukları görülmektedir.



**Şekil 4.10** Sentezlenen bileşiklerin ve standartların ferroz iyon şelatlama kapasiteleri

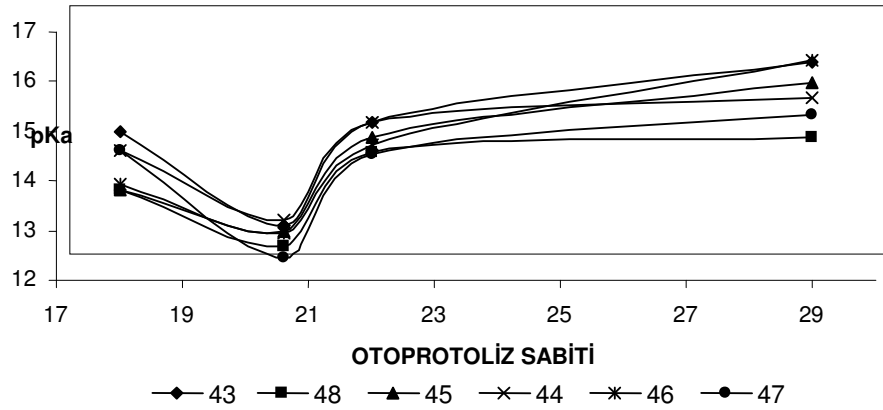
4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri farklı R grupları kullanılarak değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelendi. Yapılan çalışmalarda 6 farklı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin  $pK_a$  ve HNP değerleri tayin edildi. 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücülerini tercih edildi. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden 2-propanol, tert-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid kullanıldı. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutyl amonyum hidroksidin (TBAH) 2-propanol'deki çözeltisi kullanıldı.

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak asitlik sıralaması dielektrik sabitinin artmasıyla asitlik sabiti artar. Bu sonuca göre asitlik sabiti artışı tert-butil alkol < 2-propanol < aseton < *N,N*-dimetilformamid şeklindedir.



Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde 2-propanol ve tert-butil alkol'ün dielektrik sabitleri sırasıyla 19,4 ve 12,0 olan çözücülerdeki 4,5-dihidro-1H - 1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (2-propanol'de) daha asidik olması beklenir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde tüm bileşiklerin bu sıralamaya uygun olduğu görülür.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış aseton < N,N-dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. Tüm bileşiklerin bu sıralamaya uygun olduğu görülmüştür.



Otoprotoliz sabitine göre incelendiğinde 2-propanol ortamında **48** bileşiği N,N-dimetilformamid ortamında **45** bileşiği aseton ortamında **48** bileşiği tert-butil alkol ortamında **48** bileşiği en kuvvetli asittir.

Çözücülerin farklılaştırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde bileşiklerin kullanılan 4 çözücüde farklılaştırıldığı gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin invitro potansiyel antioksidan aktiviteleri, 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal giderme aktivitesi, indirgeme gücü ve ferroz metal ( $Fe^{+2}$ ) şelat aktivitesi testleriyle ortaya koyuldu. Sonuçlar, standart olarak kullanılan butillenmiş hidroksi tolien (BHT), butillenmiş hidroksi anisol (BHA) ve  $\alpha$ -tokoferol sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bileşiklerin indirgeyici özellikleri Oyaizu metoduna göre yapıldı [75]. Bileşiklerin indirgeme kapasiteleri potansiyel antioksidan aktivitelerinin anlamlı bir belirleyicisi olarak kullanılabilir[78]. Antioksidan aktivite gösteren bileşikler çeşitli oksidan mekanizmalar üzerinde etkili olabilir. Bunlar arasında geçiş metal iyon katalistinin bağlanması, radikal toplama ve oksidan maddelerin indirgenmesi gibi mekanizmalar sayılabilir[77]. Bu çalışmada indirgeyici özellikleri araştırılan bileşiklerin absorbanları görün absorbanından daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla bu bileşikler indirgeyici özelliğe sahip değildirler ve serbest radikallerin temizlenmesinde elektron vericisi olarak görev yapamazlar.

Serbest DPPH $\cdot$  radikallerini toplama metodu antioksidan aktivitenin değerlendirmesinde kullanılan en yaygın metotlardan biridir. DPPH $\cdot$  kararlı bir serbest radikaldır ve bir elektron veya hidrojen radikali alarak kararlı bir diamagnetik moleküle dönüşür[79].

Antioksidanlar vasıtasıyla DPPH $\cdot$  radikallerinin indirgenmesi 517 nm'de absorbanstaki azalmayla değerlendirilir. DPPH $\cdot$  serbest radikali etanolde 517 nm'de maksimum absorban verir. Antioksidan ve oksidan molekülleri arasındaki reaksiyonlar esnasında hidrojen vermesi vasıtasıyla radikaller giderildiğinden antioksidan moleküller DPPH $\cdot$  radikalinin absorbanında azalmaya sebep olurlar. DPPH $\cdot$ 'ın kararlı serbest bir radikal olmasından dolayı antioksidan maddelerin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesinde substrat olarak kullanılırlar [80].

Çalışmada standart antioksidanlar olarak BHA ve  $\alpha$ -tokoferol kullanıldı. Antioksidan özellikleri araştırılan bileşikler kontrol reaksiyonundan daha düşük absorban standart antioksidan olan BHA ve  $\alpha$ -tokoferol'den daha yüksek absorban vermişlerdir. Bu sonuçlar çalışmadaki yeni sentez bileşiklerinin serbest radikal giderme aktivitelerine sahip olduğunu fakat bu özelliklerinin bu çalışmada standart antioksidan

olarak kullanılan bileşiklerden daha düşük olduğunu göstermektedir. Radikal toplayıcı olarak, antioksidan standartlar kadar belirgin bir aktiviteye sahip olmamaları bu bileşiklerin hidrojen vericileri olarak orta derecede aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir.

Bileşiklerin ve standartların ferroz iyonlarını şelatlama etkileri Dinis metoduna göre belirlendi. Ferrozin  $Fe^{+2}$  ile kompleks oluşturur. Şelat oluşturan ajanların varlığında ise Ferrozin- $Fe^{+2}$  kompleks oluşumu bu bileşikler tarafından inhibe edilir. Şelatör maddelerin inhibisyonuna bağlı olarak renkteki azalmanın ölçülmesi bileşiklerin şelatlama aktivitelerini ortaya koyar [81].

Geçiş metalleri canlı organizmalarda oksijen serbest radikallerinin üretiminde önemli rol oynar.  $Fe^{+3}$ , Haber-Weiss reaksiyonları ile  $Fe^{+2}$ 'ye indirgenerek aktif hale ve dolayısıyla süperoksit iyonlarının oluşumuna, Fenton reaksiyonları ile de tekrar okside olarak hidroksil radikallerinin üretimine sebep olur. Canlı sistemlerde bu radikallerin üretimi lipid peroksidasyonuna, protein modifikasyonuna ve DNA hasarına sebep olur. Şelatör ajanlar, metal iyonlarının inaktivasyonuna ve potansiyel olarak metal-bağımlı olaylarının inhibisyonuna sebep olur. Aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimini de engellerler.

Bileşiklerin, BHA, BHT ve  $\alpha$ -tokoferol'un ferroz iyon şelatlama aktiviteleri Tablo 4.23, 4.24 ve 4.25'de gösterilmiştir. Bu çalışmada, bileşiklerin metal şelatlama kapasiteleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Şelat oluşturan ajanlar metaller ile  $\sigma$ -bağları oluşturarak sekonder antioksidan özellik gösterirler. Çünkü şelatlayıcı bileşikler metal iyonlarının okside formunu stabilize ederek redoks potansiyellerini düşürürler. Çalışmadaki bileşiklerin demir bağlama kapasitelerinin yüksek olması peroksidasyon engelleyicisi olarak görev yapabileceklerini göstermektedir. Diğer taraftan, çözelti içerisinde serbest demir düşük çözünürlüğe şelatlanmış demir kompleksinin ise daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bileşik-demir kompleksi aynı zamanda aktif de olabilir ve bu kompleksin daha yüksek çözünürlüğe sahip olması demir katalizli reaksiyonlara katılmasını artırabilir.

Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmasını serbest radikal toplama ve geçiş metal iyonlarının şelatlanmasını oluşturmaktadır. Dolayısıyla sentez bileşikleri oksidatif strese sebep olabilecek oksidazları inhibe edebilme özelliğine sahiptirler. Yeni sentezlenen bileşiklerin oksidatif stresin letal etkilerine karşı potansiyel ajan olmaları,

topikal veya besin endüstrisindeki uygulamalarında redoks-aktif geçiş metal iyonlarını şelatlaması vasıtasıyla besin maddelerinin oksidasyonundan ayrıca DNA ve diğer biyomoleküllerin korunmasında alternatif bir antioksidan olarak rol oynayabileceğini göstermektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Bhat, A.R., Bhat, G.V., Shenoy, G. G., 2001, Synthesis and In Vitro Antimicrobial Activity of New 1,2,4-Triazoles, *J. Pharm. Pharmacol.*, 53 267-272.
2. Ulusoy, N., Gursoy, A., Otuk, G., 2001, Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 1,2,4-Triazole-3-mercaptoacetic Acid Derivatives, *Pharmaco*, 56 947-952.
3. Katica, C.-R., Vesna, D., Vlado, K., Dora, G. M., Aleksandra, B., 2001, Synthesis Antibacterial and Antifungal Activity of 4-Substitued-5-aryl-1,2,4-triazoles, *Molecules*, 6 815-824.
4. Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Khare, G. P., Sidwell, R. W., 1973, Synthesis and Antiviral Activity of 1,2,4-Triazole-3-thiocarboxamide and 1,2,4-Triazole-3-carboxamidine Ribonucleosides, *J. Med. Chem.*, 16 935-937.
5. Wang, Z., You, T., Xu, Y., Shi, H., 1996, Synthesis and Biological Activities of 2-Substitued-5-( $\beta$ -pyridyl)-2,3-dihydro-1,2,4-Triazole[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles, *Molecules*, 1 68-71.
6. Pinner, A., 1892, Die Imidoather und Ihre Derivate, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Çeviri: Menteş, G., Ersöz, B., 1993, Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul
7. Milcent, R., Redeuilh, C., 1979, Synthese D' amino-4-aryl-3-triazol-1,2,4 ones-5, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 403-407.
8. Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., 1962, Emploi de l'hydrazinocarbonate D' ethyle Pour la Synthèse des Hydroxy-3 Triazoles-1,2,4, *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371.
9. Ün, R., İkizler, A., 1975, Preparations of Aliphatic Amide Carbethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carbethoxyhydrazones and Corresponding 3-Alkyl-and 3,4-Dialkyl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones, *Chim. Acta Turc.*, 3 113-132.
10. İkizler, A.A., Yüksek, H., 1993, Acetylation of 4-Amino-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones, *Org. Prep. Proced. Int.*, 25 99-104.
11. İkizler, A.A., Yüksek, H., 1993, Synthesis of Some N, N'-Linked Biheteroaryles, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 150-153.
12. İkizler, A.A., Yüksek, H., 1994, Reaction of 4-Amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-Dimetoxytetrahydrofuran, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 731-735.

13. Yüksek, H., Demibaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İkizler, A. A., 1997, Synthesis and Antibacterial Activities of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 47 405-409.
14. İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., 1993, Mass Spectra of Some New N,N'-Linked Biheteroaryls, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 215-217.
15. İkizler, A.A., Yüksek, H., 1994, Synthesis of 4-Succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones, *Tr. J. of Chemistry, Rev. Roum. Chim.*, 18 57-61.
16. Bahçeci, Ş., 1994, Bazı Biheteroaril Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ, Fen bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
17. İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A.A., 1996, Synthesis of New 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *Indian J. Chem. Sect. B*, 35 137-140.
18. İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A.A., 1995, Synthesis of New N,N'-Linked Biheteroaryls, *Polish J. Chem.*, 69 1492-1502.
19. İkizler, A.A., İkizler, A., Yıldırım, N., 1991, Synthesis of Some Benzylidenamino Compounds, *Monatsh. Chem.*, 122 557-563. İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A.A., 1995, Synthesis of New N,N'-Linked Biheteroaryls, *Polish J. Chem.*, 69 1492-1502.
20. İkizler, A.A., Yıldırım, N., Yüksek, H., 1996, Synthesis of Some Arylidenamino Compounds, *Model. Measur. Cont. C*, 54 21-30.
21. İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., 1997, Synthesis and Antifungal Activity of Some New arylidenamino Compounds, *Acta Pol. Pharm-Drug Res.*, 54 135-140.
22. İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., 1998, Antitumor Activities of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *Model. Measur. Cont. C, AMSE* 57 25-33.
23. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Ozdemir, M., 2002, Synthesis and Non-aqueous Medium Titrations of Some New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, *Acta Chim. Slov.*, 49 783-794.
24. Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., "Synthesis and Antioxidant Activities of Some New 4-(4-Hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivates with Their Acidic Properties", *Asian J. Chem.*, 18, 539-550 (2006).
25. Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M.Ö., Ocak, U., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., Ocak M., "Synthesis and Antioxidant Activities of Some 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivates", *Indian J. of Chem. Sect. B*, 45B, 715-718 (2006).

26. 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” 2001, XV. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OK-P13.
27. Doğan, A., 2001, *G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21 121-130.
28. Dasgupta, P.K., Tanaka, H. and Jo, K.D., 2001, *Analytica Chim. Acta*, 435 289.
29. Hargis, L.G., 1988, *Analytical Chemistry Principles and Techniques*, Prentice-Hall. Inch., New Jersey.
30. Gündüz, T., 1988, *Susuz Ortam Titrasyonları*, 1. Baskı, Gazi Büro Kitabevi, Tic. Ltd. Şti, Ankara.
31. İkizler, A.A., Şentürk, H.B., İkizler, A., 1991, pK<sub>a</sub> Values of Some 1,2,4-Triazole Derivatives in Non-Aqueous Media, *Doğa-Tr. J. of Chem.*, 15 345-354.
32. İkizler, A.A., Erdoğan, Y., 1991, Determination of pK<sub>a</sub> Values of Some Benzylidenamino Compounds in Non-Aqueous Media, *Doğa-Tr. J. of Chem.*, 15 337-344.
33. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, A., Alkan, M., Özdemir, M., 2002, Synthesis and Potentiometric Titrations of Some New 4-(Benzylidenamino)-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non aqueous Media, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 1215-1222.
34. Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., 2003, A Study on Novel 4-Heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.*, 13 49-52.
35. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., Mutlu, T., 2005, Synthesis and Determination of Acid Dissociation Constants of Some New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-one Derivatives” *Asian J. Chem.*, 17 195-201.
36. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Özdemir, M., 2004, Synthesis of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Indian J. Heterocy. Ch.*, 13 369-372.
37. Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., 2005, Non-Aqueous Medium Titrations of Some New 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, *Molecules*, 10 961-970.
38. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Alkan, M., “3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin N-Açil Türevlerinin Sentezi” 2003, XVII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, 603.



39. Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-Aroilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’ların Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması” 2004, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, 898.
40. Alkan, M., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., “Bazı 3-Alkil(Aril)-4-sinnanamoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on’ların Sentezi” 2004, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, 1052.
41. 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.
42. Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Ocak, M., Özdemir, M., 2004, 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. of Chem., Sect. B*, 43 1527-1531
43. Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., 2004, Synthesis and Determination of pK<sub>a</sub> Values of Some New 3,4-Disubstitued-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non-aqueous solvents”, *Molecules*, 9 232-240.
44. Frish, M.J. ve diğerleri, 2001, Gaussian 98 Rev. A,11,Gaussian, Pittsburgh, PA.
45. Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P., Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations 1990, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 512.
46. Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, İ., Alkan, M., 2005, Synthesis and GIAO NMR Calculation for Some New 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts, *Magn. Res. Chem.*, 43 585-587.
47. İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, İ., “B3LYP Density Functional Calculations of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Nuclear Shielding Constants of Some Novel 4-(5-bromo-2-hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivates” 2004, 2<sup>nd</sup> International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, Book of Abstracts, 67.
48. Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., 2005, Synthesis and GIAO NMR Calculations for Some Novel 4-Heteroarylidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Chemical Shifts, *Int. J. Mol. Sci.* 6 219-229.
49. Çakmak, İ., Yüksek, H., Alkan M., Gürsoy Ö. Ve Kara, E., “bazı 1,2,4-Triazol Türevinin NMR Spektrumlarının Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi,” *Kimya 2004, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, Bildiri Özetler Kitabı*, 587, 2004

50. Yüksek, H., Gürsoy Ö., Çakmak, İ., Baykara, H., Alkan, M., 2007, Synthesis and GIAO NMR Calculations for Some Novel 1-acetyl-4-arylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivates: Comparison of Theoretical and Experimental  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts, *Asian J. Spect.* 11 43-50.
51. Yüksek, H., Cakmak, I., Sadi, S., Alkan, M. and Baykara, H., 2007, Synthesis, Determination of pKa Values and GIAO NMR Calculations of Some New 3-Alkyl-4-(p-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *J. Mol. Struc.* (In press).
52. Yüksek, H., Atalay, Y., Ocak, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., "DFT ve HF Yöntemi Kullanarak Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol 5-on Türevlerinin Molekül Titreşim Frekanslarının Hesaplanması" 2004, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, 950.
53. 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, *3<sup>rd</sup> Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3<sup>rd</sup> BBCAC)*, Constanta, Romania.
54. 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, *3<sup>rd</sup> Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3<sup>rd</sup> BBCAC)*, Constanta, Romania.
55. 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, *3<sup>rd</sup> Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3<sup>rd</sup> BBCAC)*, Constanta, Romania.
56. Aktaş, Ö., "Bazı Yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asidik Özelliklerinin İncelenmesi" (Yüksek Lisans Tezi), Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 42 2006
57. Tunalı, N.K. ve Özkar, S., 1993, Anorganik Kimya, İkinci Baskı, Gazi Üniversitesi Yayınları, Ankara.
58. Huber, W., 1967, Titrations in Nonaqueous Solvents, Express Translation Service, Academic Press Inc., New York.
59. Ocak, Z., 2003, Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Potansiyometrik Özellikleri, Doktora Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
60. Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., 2002, 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, Bildiri Özetleri Kitabı, 684.

61. Hussain, H.H., Babic, G., Durst, T., Wright, J., Flueraru, M., Chichirau, A., And Chepelev, L.L., 2003, Development Of Novel Antioxidants: Design, Synthesis, And Reactivity. *J. Org. Chem.*, 68 7023.
62. McClements, J., and Decker, E.A., 2000, Lipid Oxidation In Oil Water Emulsions: Impact Of Molecular Environment On Chemical Reactions In Heterogeneous Food System. *J.Food Sci.*, 65 1270.
63. Josept, A., and Knight, M.D., 1999, Free Radicals. Their Presence In Biological System. In. *Free Radicals, Antioxidants, Aging&Disease*. Washington. pp. 21-44.
64. Winston, G.V., 1991, Oksidants And Antioxidants, In *Aquatic Animals*. *Comp. Biochem. Physiol*, 100C:. pp. 173-176.
65. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C., 1990, Role Of Free Radicals And Catalytic Metal Ions In Human Disease. *Methods in Enzymology*, 186:. pp. 1-80.
66. McCord, J.M., and Mobile A., 1983, The Superoxid Free Radicals: Its Bioc hemistry And Pathophysiology. *Surgery*, 94 (3):. pp. 412-414.
67. Akkuş, İ., 1995, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Birinci Baskı, Mimoza Yayınları, Konya, s. 1-73.
68. Kolaylı, S., 1996, Tatlı Su ve Deniz Suyunda Yetişen Kökkuşağı (*Salmo Gairdneri*) Türü Alabalıklarda Bazı Antioksidan Enzim Aktiviteleriyle Lipid Peroksidasyon Seviyeleri, Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
69. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C., 1999, *Free Radicals In Biology And Medicine*. 3. ed. Oxford University Pres. Inc, London.
70. Joseph, A., and Knight, M.D., 1999, Free Radicals. Oxidative Stres And Cancer. In. *Free Radicals, Antioxidants, Aging&Disease*. Washington., p. 304.
71. Kırkalı, G., ve Yalçın, S., 2001, Oksidatif Stresin Ölçülmesi ve Standardizasyonu. In: Taga, Y., Aslan, D., Güner, G., ve Kutay, F.Z., (Eds). *Tıbbi Laboratuvarlarda Standartizasyon ve Kalite Yönetimi, Türk Biyokimya Derneği Yayınları*, pp. 319-327
72. Yüksek, H., 1992, 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
73. İkizler, A.A., 1975, 3-Substitue- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-on'ların Ester Karbetoksi Hidrazon'lardan Elde Edilmeleri ve Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi, İstanbul.
74. İkizler, A.A., Ün, R., 1979, Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazonen with some Amine Type Compounds, *Chim. Acta Turc.*, 7 269-290.

75. Oyaizu, M., 1986, Studies On Product Of Browning Reaction Prepared From Glucosamine, Japan, Nutri., 44 307.
76. Blois, M.S., 1958, Antioxidant Determinations By The Use Of A Stable Free Radical, Nature, 26 1199.
77. Soares, J.R., Dinis, T.C.P., Cunha, A.P., and Amedia, L.M., 1997, Antioxidant Activities Of Some Extracts Of Thymus Zygis, Free Radical Res., 26 469.
78. S.Meir, J. Kanner, B. Akiri and S.P. Hadas, Determination and Involvement of Aqueous Reducing Compounds in Oxidative Defense Systems of Various Senescing Leaves. J. Agri. Food. Chem., 43, 1813 (1995).
79. A. Yildirim, A. Mavi and A.A.Kara. Determination of antioxidant and antimicrobial activities of Rumex crispus L. extracts.J. Agri. Food. Chem., 4083 (2001).
80. J.R. Soares, T.C.P. Dinis, A.P. Cunha and L.M. Amedia, Antioxidant activities of some extracts of Thymus zygis. Free Raical Res., 26, 469 (1997).
81. P.D. Duh, Y.Y. Tu and G.C. Yen, Antioxidant activity of water extract of Harnng Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat).Lebn. Wissen. Techno., 32, 269 (1999).
82. F. Yamaguchi. T. ariga. Y. Yoshimira and H. Nakazawa. Antioxidative and anti-glycation activity of garcinol from Garcinia indica fruit rind. J. Agri. Food. Chem., 48, 180 (2000).