

Bu tez çalışması 107T247 no' lu proje ile TUBİTAK tarafından desteklenmiştir.

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

**BAZI YENİ 1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ANTİOKSİDAN VE ASİTLİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Gül KEMER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN:
Prof.Dr.Haydar YÜKSEK**

**HAZİRAN-2007
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Gül KEMER'in Prof.Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı **Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi**" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından lisansüstü eğitim yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

...../...../ 2007

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan (Danışman)	Prof.Dr.Haydar YÜKSEK.....
Üye	Doç.Dr.Babir TAĞIYEV.....
Üye	Yrd.Doç.Dr.Muzaffer ALKAN.....

Bu tezin kabulü Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../2007 gün ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Vahit ALIŞOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-etilbenzaldehit ile reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orijinal bölümünde ikinci olarak sentezlenen 6 yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı çözücüde (izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-bütül alkol, aseton) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu ile HNP ve pKa değerleri tayin edilmiştir.

Çalışmada son olarak sentezlenen bu 6 yeni bileşiğin antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 4-etilbenzaldehit, pKa, potansiyometrik titrasyon, antioksidan.

SUMMARY

In this study, firstly six 3-alkyl-(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, reaction of these compounds with 4-ethylbenzaldehyde were investigated and six new 3-alkyl-(aryl)-4-(4-ethylbenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In order to identify the six new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, ¹HNMR, ¹³CNMR, UV were used.

The second original part of this study, synthesized six new 3-alkyl-(aryl)-4-(4-ethylbenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds of potentiometric titration with TBAH and HNP and pKa values were determined by main of half neutralization method.

Finally anti-oxidant properties of synthesized six new compounds were investigated and conclusions of this study were discussed.

Key Words: 3-alkyl-(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, 4-ethylbenzaldehyde, pKa, potentiometric titration, antioxidant.

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, öncelikle nitrillerden başlanarak çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-etilbenzaldehit ile reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci orijinal bölümünde sentezlenen 6 yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı çözücüde (izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-bütül alkol, aseton) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu ile HNP ve pKa değerleri tayin edilmiştir. Çalışmada son olarak sentezlenen bu 6 yeni bileşiğin antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Tez çalışmamı planlayan ve tez çalışmam süresince ilgi ve desteğini gördüğüm, tez danışmanım, Değerli hocam, Prof. Dr. Haydar YÜKSEK 'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tez çalışmasında emeği geçen , Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr.Hasan SEÇEN'e, Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Araştırma Görevlisi Sayın Hacı BAYKARA'ya ve Araştırma Görevlisi Sayın Onur AKYILDIRIM'a, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Yüksek Lisans Öğrencisi Değerli arkadaşım Yüksel CÜCE'ye teşekkürlerimi sunarım. KTÜ Organik Kimya Laboratuar çalışanlarına, antioksidan özelliklerinin incelenmesi hususundaki yardımlarından dolayı Gazi Osman Paşa Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mahfuz ELMASTAŞ 'a ve Biyokimya Laboratuar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamda ayrıca, her zaman olduğu gibi çalışmam süresince de sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması 107T247 no' lu proje ile TUBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Kars-Mayıs-2007

Gül KEMER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	iii
SUMMARY	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler	6
1.2.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri	6
1.2.2. Oksijen Radikalleri	7
1.2.2.1 Siglet Oksijen	8
1.2.2.2 Süperoksit Radikali	9
1.2.2.3 Hidrojen Peroksit	10
1.2.2.4 Hidroksil ve Perhidroksil Radikali	11
1.2.2.4.1 Fenton Reaksiyonları	11
1.2.3 Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	11
1.2.3.1 Lipit Peroksidasyonu	12
1.2.3.2 Protein Oksidasyonu	12
1.2.3.3 DNA Oksidasyonu	13

1.2.4	Antioksidan Savunma Sistemi.....	14
1.3	Susuz Ortam Titrasyonu.....	17
1.3.1.	Susuz Ortam Titrasyonunun Avantajları	18
1.3.2.	Susuz Çözücülerin Sınıflandırılması.....	19
1.3.2.1	Organik Çözücüler	19
1.3.2.2.	İnorganik Çözücüler.....	20
1.3.3	Potansiyometri.....	20
1.3.3.1	Direkt Potansiyometrik Titrasyon.....	21
1.3.3.2	Potansiyometrik Titrasyon.....	21
1.3.4.	Asitlik Sabitlerinin Tayini.....	22
1.3.4.1	Yarı Nötralizasyon Metodu.....	22
1.3.4.2	Dönüm Noktası Tayini.....	23
1.4.	3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin Sentez Yöntemleri ve Bu Bileşiğin Bazı Reaksiyonları	26
1.5	Çalışma İçin Gerekli Orijinal Bileşiklerin Sentezi.....	41
2.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	43
2.1.	Sentez.....	43
2.1.1.	3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36).....	46
2.1.2.	3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37)	47
2.1.3.	3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38)	48
2.1.4.	3-p-Metilbenzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39)	49
2.1.5.	3-p-Klorobenzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40)	50

2.1.6.	3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41)	51
2.2.	Potansiyometrik Titrasyonlar.....	52
2.2.1.	Çalışılan Maddeler.....	52
2.2.2.	Çözücüler.....	52
2.2.3.	Titranlar.....	53
2.2.4.	Cihazlar.....	53
2.2.5.	Hazırlanan Çözeltiler.....	53
2.2.6.	Deneyin Yapılışı.....	53
2.3.	Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi.....	54
2.3.1.	İndirgeme Gücü.....	54
2.3.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	55
2.3.3.	Metal Şelat Aktivitesi.....	57
3.	BULGULAR.....	59
3.1.	3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36)	60
3.2.	3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37)	62
3.3.	3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38)	64
3.4.	3-p-Metilbenzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39).....	66
3.5.	3-p-Klorobenzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40)	68
3.6.	3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41)	70
4.	SONUÇLAR.....	72
5.	TARTIŞMA.....	77
6.	KAYNAKLAR.....	83
7.	ÖZGEÇMİŞ.....	90
8.	EKLER.....	91

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
IR	: Infrared
UV	: Ultraviyole
HNP	: Yarı Nötralizasyon Potansiyeli
pH	: Hidrojen İyonları Konsantrasyonunun Eksi Logaritması
pKa	: Asitlik Sabitinin Eksi Logaritması
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril hidrazil
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit
DMF	: N,N-Dimetilformamid
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
ETS	: Elektron Transfer Sistemi
BHT	: Butillendirilmiş Hidroksi Toluen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	10^{-3} M 3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin 0,05 N TBAH İle tert-Butil Alkol Ortamındaki Titrasyonundan Elde Edilen Grafiği	25
Şekil 2.	36 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafiği.....	61
Şekil 3.	37 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafiği.....	63
Şekil 4.	38 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafiği.....	65
Şekil 5.	39 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafiği.....	67
Şekil 6.	40 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafiği.....	69
Şekil 7.	41 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafiği.....	71
Şekil 8	Sentezlenen bileşiklerinin, BHA ve alfa-tokoferol'un DPPH radikallerini toplama (%) etkisi.....	75
Şekil 9	Sentezlenen bileşiklerin ve standartların ferroz iyon şelatlama kapasiteleri.....	76
Ek Şekil 1.	36 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu.....	92
Ek Şekil 2.	36 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu.....	93
Ek Şekil 3.	36 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu.....	94
Ek Şekil 4.	36 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu.....	95
Ek Şekil 5.	37 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu.....	96
Ek Şekil 6.	37 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu.....	97
Ek Şekil 7.	37 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu.....	98

Ek Şekil 8.	37 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu.....	99
Ek Şekil 9.	38 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu.....	100
Ek Şekil 10.	38 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	101
Ek Şekil 11.	38 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	102
Ek Şekil 12.	38 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu.....	103
Ek Şekil 13.	39 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu.....	104
Ek Şekil 14.	39 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	105
Ek Şekil 15.	39 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	106
Ek Şekil 16.	39 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu.....	107
Ek Şekil 17.	40 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu.....	108
Ek Şekil 18.	40 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	109
Ek Şekil 19.	40 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	110
Ek Şekil 20.	40 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu.....	111
Ek Şekil 21.	41 Bileşiğinin IR (KBr) Spektrumu.....	112
Ek Şekil 22.	41 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	113
Ek Şekil 23.	41 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu.....	114
Ek Şekil 24.	41 Bileşiğinin UV (Etanol % 95) Spektrumu.....	115

TABLolar DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.	Formüller Tablosu.....	2
Tablo 2.	Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar.....	8
Tablo 3.	Biyolojik Sistemlerdeki Mevcut Antioksidan Sistemler.....	16
Tablo 4.	3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçlar	23
Tablo 5.	3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri	24
Tablo 6.	11 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri.....	32
Tablo 7.	13 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri.....	32
Tablo 8.	İndirgenme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	54
Tablo 9.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	56
Tablo 10.	Kalibrasyon Grafiği İçin İlave Edilen Reaktif Miktarları.....	56
Tablo 11.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları...	57
Tablo 12.	36 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları.....	60
Tablo 13.	37 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları.....	62
Tablo 14.	38 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları.....	64
Tablo 15.	39 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları.....	66

Tablo 16.	40 Bileşiminin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları.....	68
Tablo 17.	41 Bileşiminin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları.....	70
Tablo 18.	Sentezlenen Bileşiklerin Total İndirgeme Gücü.....	74
Tablo 19.	Sentezlenen Bileşiklerin Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (DPPH Testi).....	74
Tablo 20.	Sentezlenen Bileşiklerin Metal Şelatlama Aktiviteleri.....	75

SUMMARY

In this study, firstly six 3-alkyl-(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, reaction of these compounds with 4-ethylbenzaldehyde were investigated and six new 3-alkyl-(aryl)-4-(4-ethylbenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In order to identify the six new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, ¹HNMR, ¹³CNMR, UV were used.

The second original part of this study, synthesized six new 3-alkyl-(aryl)-4-(4-ethylbenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds of potentiometric titration with TBAH and HNP and pKa values were determined by main of half neutralization method.

Finally anti-oxidant properties of synthesized six new compounds were investigated and conclusions of this study were discussed.

Key Words: 3-alkyl-(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, 4-ethylbenzaldehyde, pKa, potentiometric titration, antioxidant.

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-etilbenzaldehit ile reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orijinal bölümünde ikinci olarak sentezlenen 6 yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı çözücüde (izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-bütül alkol, aseton) tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu ile HNP ve pKa değerleri tayin edilmiştir.

Çalışmada son olarak sentezlenen bu 6 yeni bileşiğin antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4-5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 4-etilbenzaldehit, pKa, potansiyometrik titrasyon, antioksidan.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

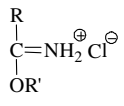
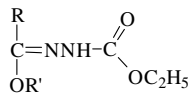
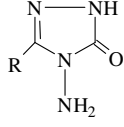
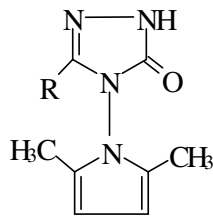
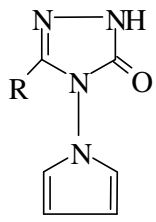
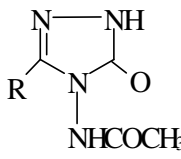
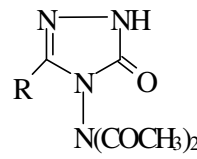
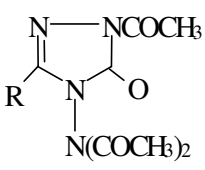
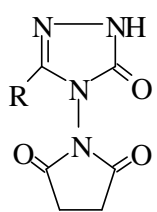
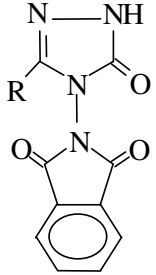
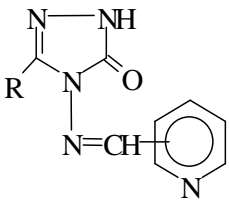
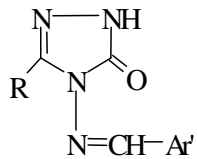
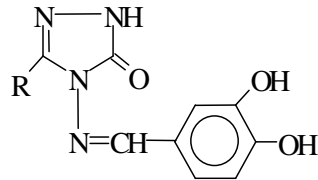
“Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tez kapsamında öncelikle, çalışmanın orjinal bölümündeki yeni bileşiklerin sentezi için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

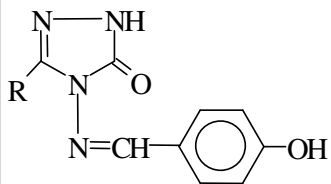
Bu amaçla, ilk olarak literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanmasıyla 6 adet imino ester hidroklorür bileşiği elde edilmiş ve bunların etil karbazat ile soğukta mutlak etanollü ortamda muamelesinden 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği sentezlenmiştir. Bu bölümde son olarak bu bileşiklerin kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde sentezlenen 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4-etilbenzalhid ile reaksiyonları incelenerek 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

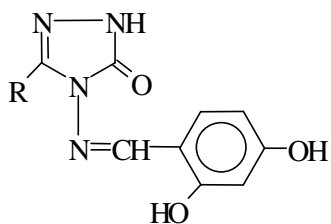
Çalışmanın orjinal bölümünde ikinci olarak, sentezlenen 6 adet 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, N-dimetilformamid ve aseton), tetrabutil amonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu kullanılarak yarı nötralizasyon potansiyelleri ve buna karşın olan pK_a 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 ilgili literatürde kayıtlı bazı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri “Formüller Tablosu” başlığı altında aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Formüller Tablosu

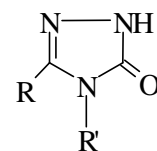
			1-3	R
			a	CH ₃
1	2	3	b	CH ₂ CH ₃
	R'=C ₂ H ₅		c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
			d	CH ₂ C ₆ H ₅
			e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
			f	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i> -)
			g	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>m</i> -)
			h	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (<i>p</i> -)
			i	CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (<i>p</i> -)
			j	C ₆ H ₅
			k	C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)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



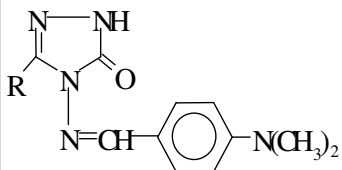
14



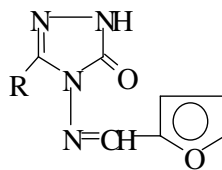
15



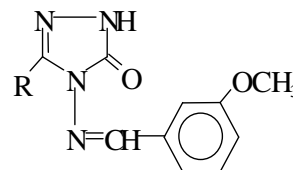
16



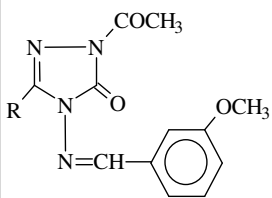
17



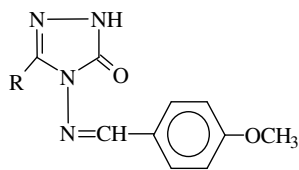
18



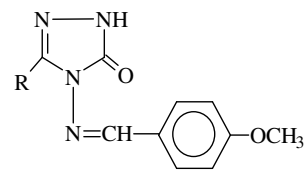
19



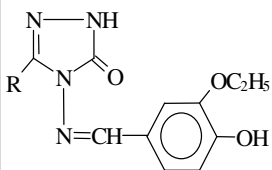
20



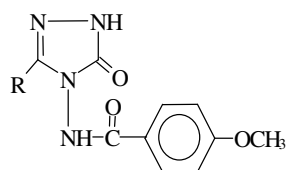
21



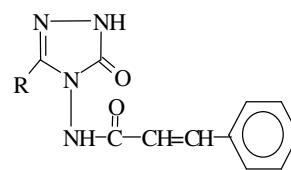
22



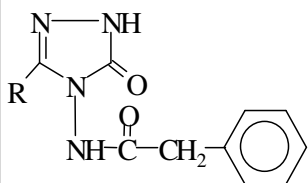
23



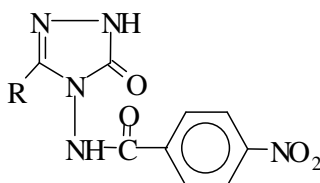
24



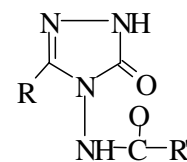
25



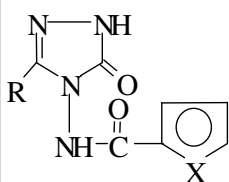
26



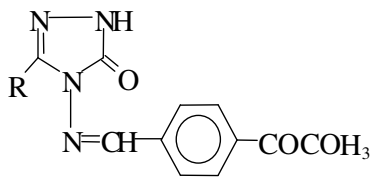
27



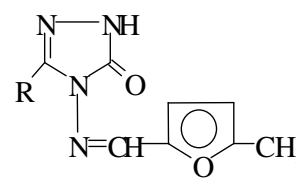
28



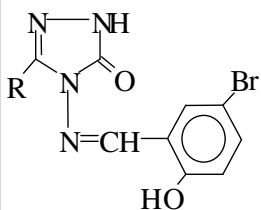
29



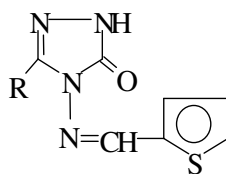
30



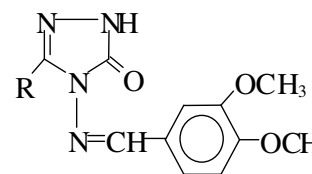
31



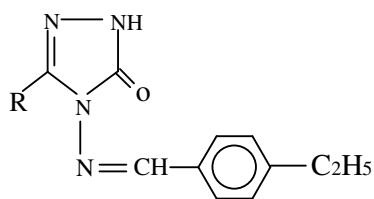
32



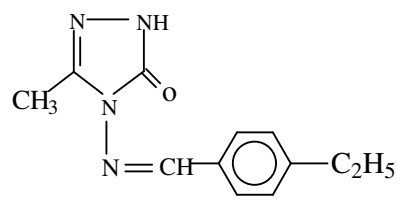
33



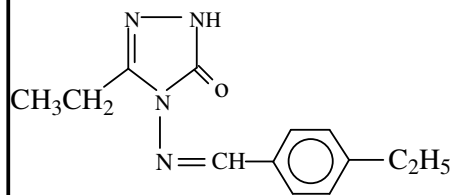
34



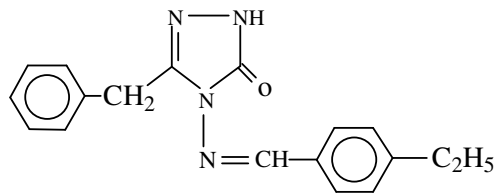
35



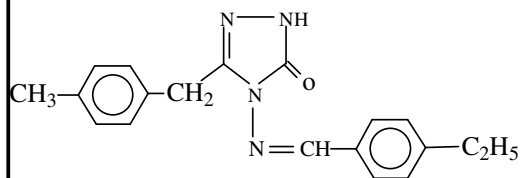
36



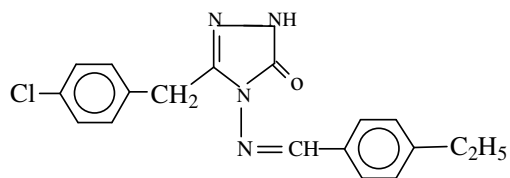
37



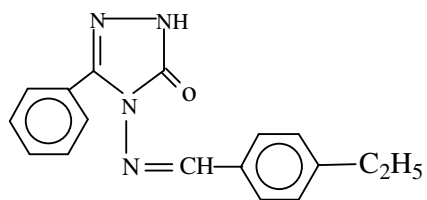
38



39



40



41

1.2. 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 [1,2].

1.2.1. 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 özellikte olabilirler. Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek, daha kararlı yapılar oluştururlar. Oksijenin bu toksik özelliği, eşlenmemiş elektronu ile diradikal yapabilmesinden kaynaklanmaktadır. Moleküler oksijen organizmalar için indirgenmiş karbon bileşiklerinin oksidasyonunda enerji oluşturmak üzere kullanılan en son elektron alıcısıdır.

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların yapısının büyük çoğunluğunu karbon ve hidrojen havuzu oluşturur. Bu havuz stabil olmayıp, sürekli moleküler oksijen ile

temas halindedir. Canlı sistemlerde birçok fizyolojik olay sırasında az miktarlarda 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 [3].

1.2.2. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrilerde indirgenmiş karbon birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir (O_2^-). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti (H_2O_2) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil ($OH\cdot$) radikalini meydana getirir Oksijen biyolojik sistemlerde önemli indirgenme reaksiyonlarını indükleyebilir. Örneğin ferritin gibi metal proteinlerdeki 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 [4].

Tablo 2. Reaktif Oksijen Türleri ve Diğer Serbest Radikallerin Oluşumuna Yol Açan Kaynaklar.

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

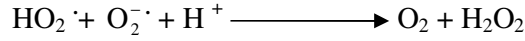
1.2.2.1. Singlet Oksijen (O_2)

Singlet oksijen molekülü, temel haldeki oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesi ile meydana gelir. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen moleküllerindedir. Serbest 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 lipidleri oksitleyip lipid hidroperoksitlerinin oluşmasına yol açabilir. En iyi singlet oksijen tutucusu beta-karotendir [5].

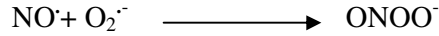
1.2.2.2. Süperoksit Radikali (O_2^-)

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 (HO_2^-) 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 (Fe^{+3})'i ferroz (Fe^{+2})'a indirgeyerek onu daha reaktif hale getirebilir. Süperoksit radikalının nitrik oksit radikali ile birleşmesi sonucu başka bir reaktif oksijen türevi olan peroksinitrit radikali meydana getirebilir.



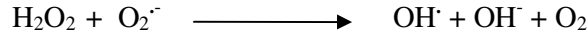
Peroksi nitritler proteinlere direk olarak etki ederek, azot dioksit radikali (NO_2^-), hidroksil radikali ve nitronyum (NO_2^+) iyonu gibi daha zararlı oksijen türevleri meydana getirirken, proteinlerin yapısı bozulabilir [6].

1.2.2.3 Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

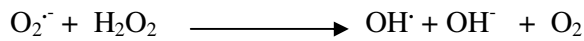
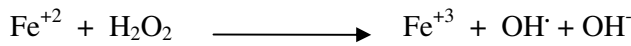
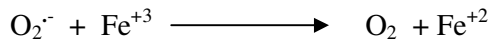
Moleküler oksijenin iki ve süperoksit radikalının bir elektron ile indirgenmesiyle peroksit meydana gelir. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir.

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

H₂O₂ 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 H₂O₂’in dismutasyonuna neden olarak hidroksil radikali oluşturur [7]. Reaksiyon mekanizması şöyledir:



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

Süperoksit radikalinin 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 H₂O₂'nin dismutasyonu sonucu da oluşabilir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olup diğer radikallere göre ömrü en kısa olan radikaldir [8].

1.2.2.4.1. Fenton Reaksiyonları

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



Oksidatif stres sonucu 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 [8].

1.2.3. 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 [7].

1.2.3.1. Lipit Peroksidasyonu

Bütün membran lipitleri poliansatüre yağ asitleri içerirler ve serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. PUFA (poliansatüre yağ asitleri), C=C yapısında karakteristik çift bağa sahiptir. Hassas olan bu yapıdan H atomlarının hidroksil radikalleri tarafından koparılması sonucu dien konjugatlar olarak bilinen peroksit ürünler oluşur. Molekül içi çift bağlarının değişmesiyle dien konjugatlarının daha sonra oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikalleri oluşur. Lipit peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine dönüşürler [7].

1.2.3.2. 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 [7].

1.2.3.3. DNA Oksidasyonu

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

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

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde 10^4 kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [3,9,10].

1.2.3.4. Karbonhidrat Oksidasyonu

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

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

Oksijen radikalleri, yüksek viskoziteli sinovial sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbonhidrat polimerlerinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romatoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [7].

1.2.4. 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 süstrata 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 3’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[•], O₂⁻ 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 u mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [11].

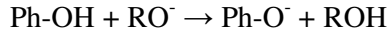
Tablo 3. Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar [7]

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

1.3. 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 çözeltisiyle titre edilir [12].

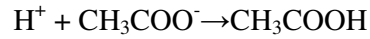
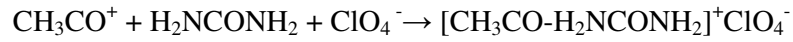
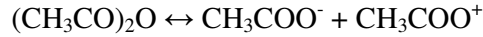


Susuz ortam titrasyonları çeşitli asit ve bazların kuvvetlilik derecelerinin belirtilmesinde de kullanılabilir. Ancak, bu gibi hallerde çözücü seçiminde çok dikkatli olunması gerekir. Örneğin, bir sülfonik asitle bir karboksilik asit asidin kuvvetlilikleri söz konusu olduğunda, çözücü olarak etilendiamin 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 [13].

1.3.1. Susuz Ortam Titrasyonlarının Avantajları

- Su ortamında titrasyonu mümkün olmayan bazı metal asetatlar ve amonyum (kuvartener) halejenürler 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_a birimi kadar fark varsa bu fark susuz ortamlarda 5 pK_a birimine kadar çıkabilir. Bu da yan yana titrasyonları kolaylaştırır. Kısaca, susuz ortam reaksiyonlarının doğruluk derecesi yüksektir. Bu reaksiyonlar hızlıdır, basittir ve uygulama alanları geniştir [13].

1.3.2. Susuz Çözücülerin Sınıflandırılması

1.3.2.1. 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, hekza metil 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 protofobik çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır.

Hidrojen donörü veya akseptörü olmayan çözücülere ise inert çözücüler denir [14].

1.3.3.2. 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 [14].

1.3.3. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazende asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [9]. 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 [12].

Potansiyometrik metodlarla yapılan titrasyonlar genellikle iki gruba ayrılır:

- Direkt potansiyometrik titrasyonlar
- Potansiyometrik titrasyonlar

1.3.3.1. 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 çözeltilere bir referans elektrot, bir de indikatör elektrot daldırılır. Bu elektrotlar arasındaki E_g , gözetlenen potansiyel farkı,

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

E_s , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltilisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir. E_r , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir. E_i ise indikatör elektrodun potansiyelidir [14].

1.3.3.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltilere prensip olarak ayıraç başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayıraç özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayıracın sarf edilen ml sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [14].

1.3.4. Asitlik Sabitlerinin Tayini

1.3.4.1. 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:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{eşitliğinden yarı nötralizasyonda,}$$

$$[A^-] = [HA] \quad \text{olduğundan } pH = pK_a \text{ elde edilir [15-16].}$$

1.3.4.2. Dönüm Noktası Tayini

Aşağıda örnek olarak 3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin izopropil alkol ortamındaki potansiyometrik metodla titrasyon sonuçları verilmiştir [15,16].

Tablo 4. 3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçları.

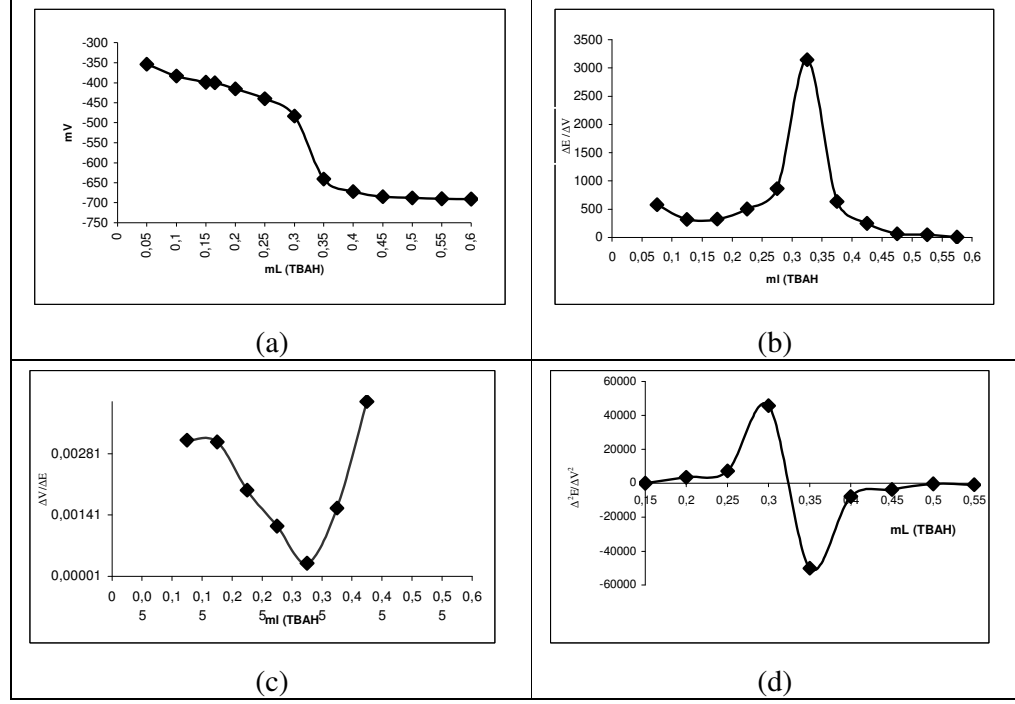
TBAH (ml)	pH	mV
0.05	14.55	-446
0.10	14.79	-457
0.15	15.02	-471
0.20	15.34	-485
0.25	15.88	-515
0.30		-739
0.35		-764
0.40		-770
0.45		-772
0.50		-773
0.55		-771
0.60		-769

Bu değerlerden dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan birinci ve ikinci türev eğrisi çizilmiştir (Şekil 9). Bunun için $\Delta E/\Delta V$ değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir. $\Delta E/\Delta V$ değerleri titrant hacmine karşılık hesaplanmıştır (Tablo 5) [15,16].

Tablo 5. 3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deneysel Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri

TBAH (ml)	mV	$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0.15	-471	280	6400
0.20	-485		
0.25	-515	600	77600
0.30	-739	4480	-79600
0.35	-764	500	-7600
0.40	-770	120	-1600
0.45	-772	40	-400
0.50	-773	20	
0.55			

Birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanılarak, titrasyonun dönüm noktası belirlenmiştir. Tablo 4'deki değerlerden dönüm noktasının 0.25-0.30 ml arasında olduğu görülür. Dönüm noktası 0.27 ml titrant hacmine karşın olan -627 mV dur. Yarı nötralizasyondaki TBAH değeri 0.13 ml olup pH değeri ise 14.90 dir. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin tert-butil alkoldeki pK_a değeri 14.90, yarı nötralizasyon potansiyeli -464.0 olarak hesaplanmıştır [15,16].



Şekil 1. 10^{-3} M 3-Benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-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

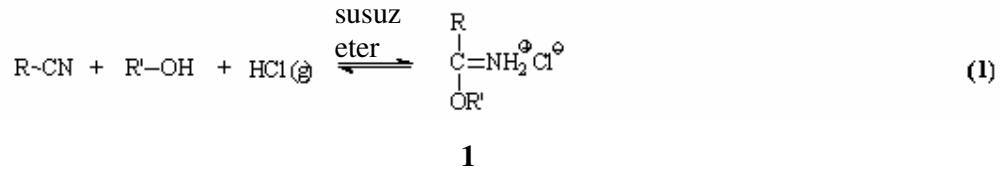
kullanılarak bağıl standart sapmaları $\frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$ formülünden hesaplanmıştır. Ayrıca: $\mu =$

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

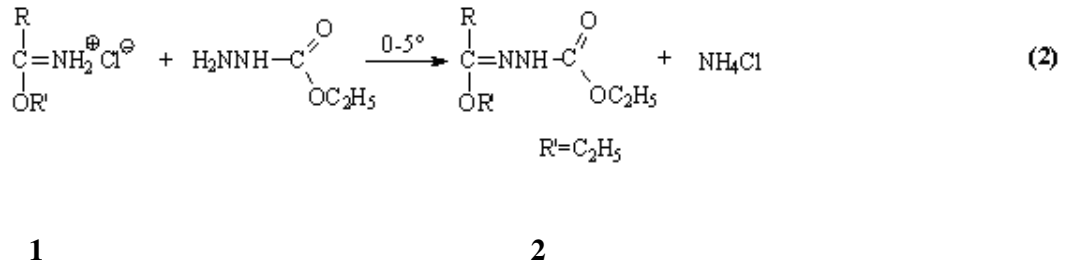
formülü kullanılarak % 90 güven sınırları belirlenmiştir [15,16].

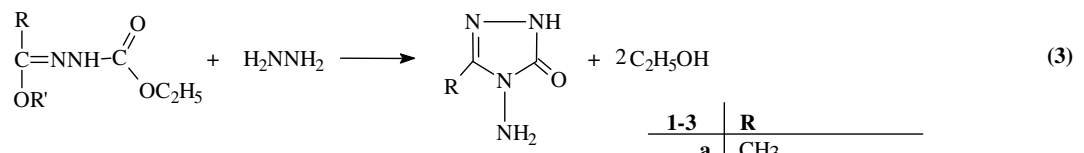
1.4. 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bu Bileşiklerin Bazı Reaksiyonları

Son yıllarda potansiyel biyolojik aktif birçok türevi elde edilen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler bilinmekle beraber en uygun ve kullanışlı yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, Pinner Metodu'na [17] 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 hidroklorürlerinin (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) [17-21].





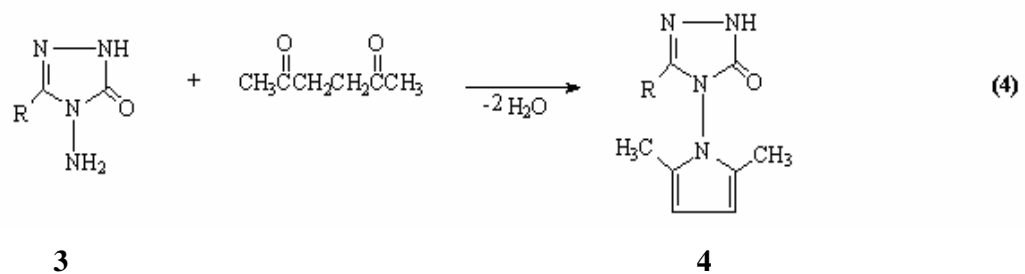
2

3

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

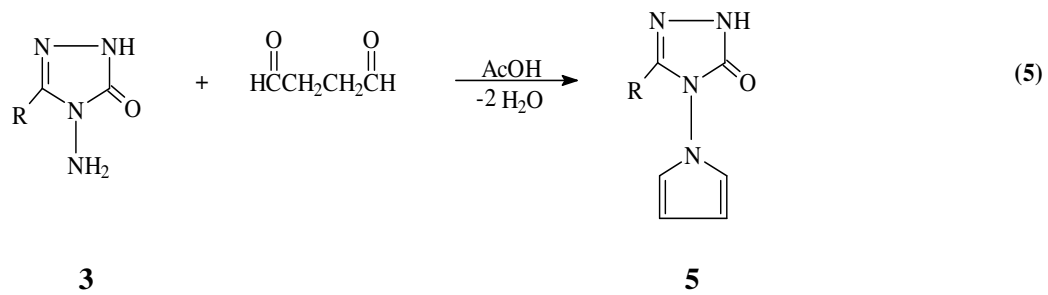
3 Tipi bileşiklerin 1990 yılına kadar çok az reaksiyonu incelenmekle beraber son 15 yılda birçok ilginç reaksiyonu denenmiş ve elde edilen bileşiklerin bazı özellikleri incelenmiştir.

3 Bileşiklerinin asetonil aseton ile suksindialdehid eşdeğeri olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile kaynar asetik asid içindeki reaksiyonundan N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan 3-alkil(aryl)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onlar (**4**) ve 3-alkil(aryl)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onlar (**5**) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyal aktivitelerinin yanında kütle spektrumları ile N-asetillendirme ve N-alkillendirme reaksiyonları incelenmiştir (Denklemler 4 ve 5) [22-25].

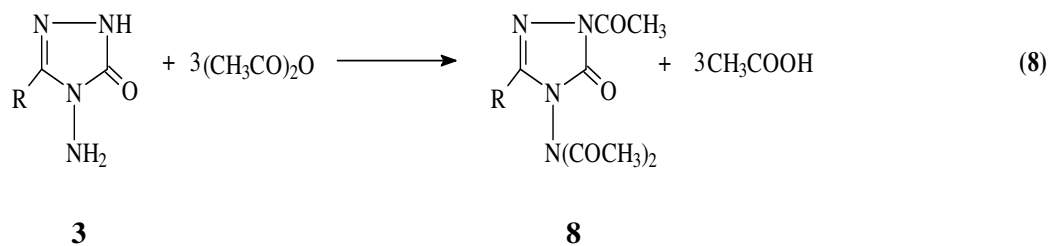
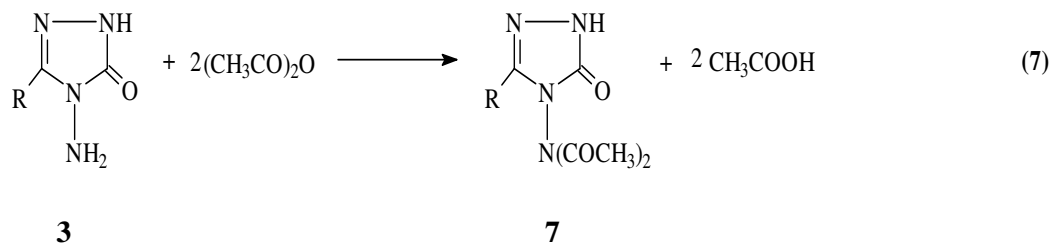
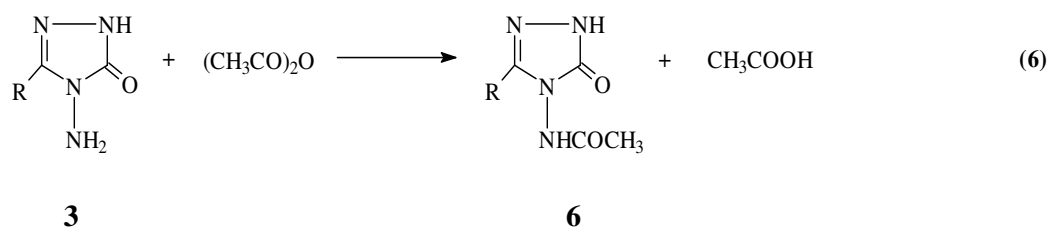


3

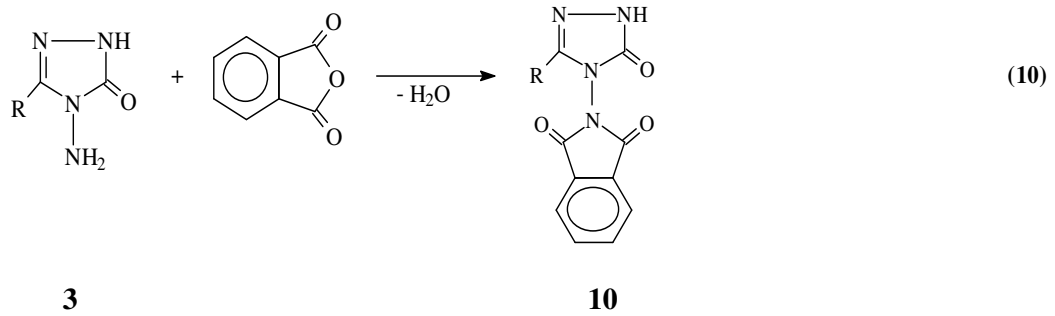
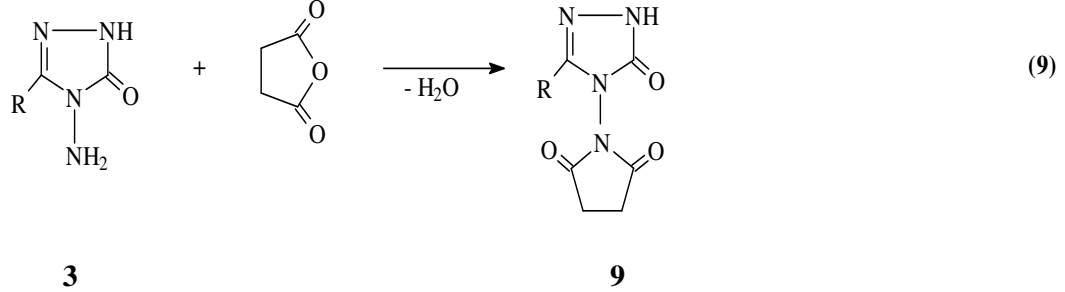
4



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) [21].

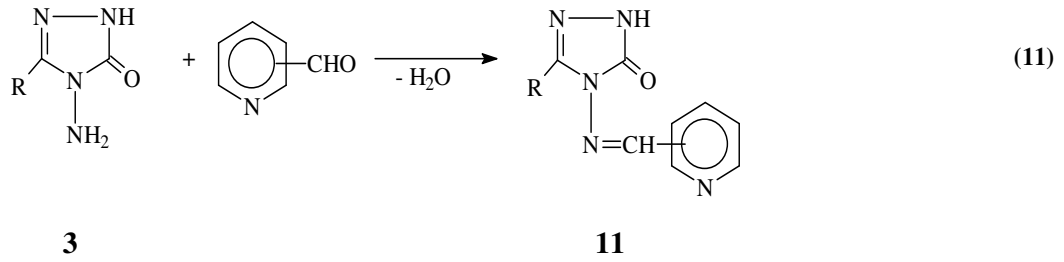


3 Tipi bileşiklerin diğer bir ilginç reaksiyonlar serisi birer dikarboksilli asid anhidridleri olan suksinik anhidrid, fitalik anhidrid gibi bazı anhidridler ile reaksiyonları olup, **9** ve **10** tipi N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler elde edilmiştir (Denklem 9 ve 10) [26-29].

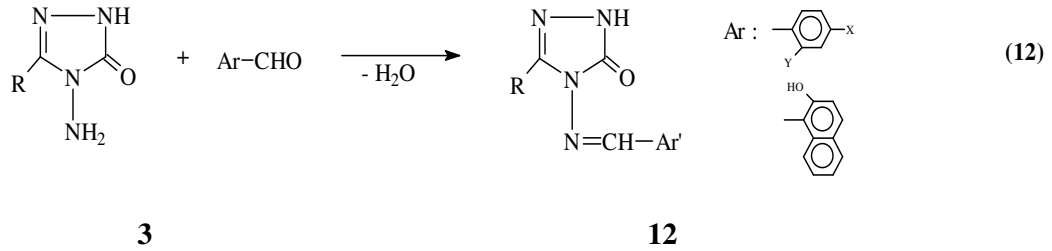


Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff Bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren **3** tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle muamelesinden karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiştir [30,31].

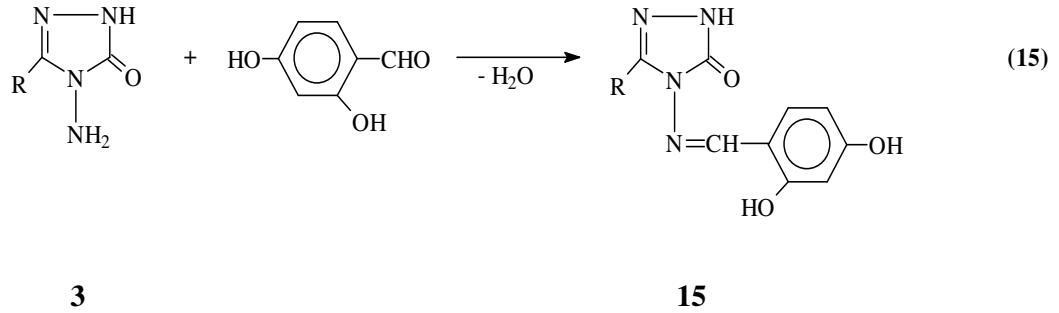
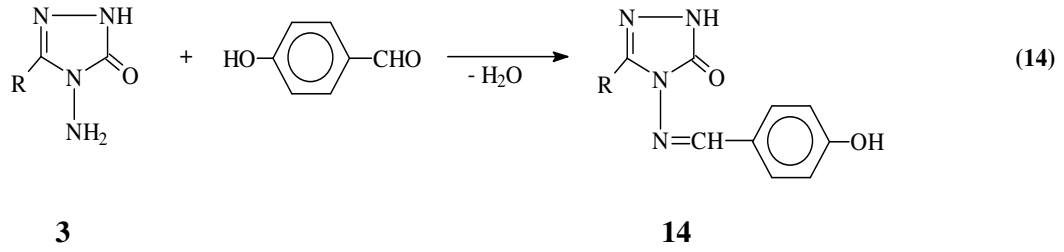
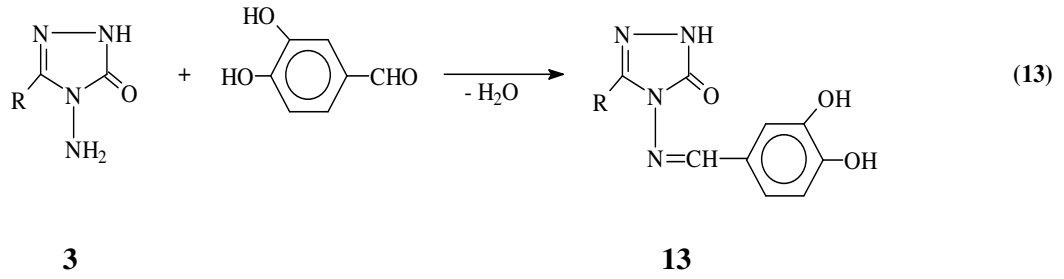
Nitekim, **3** tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden **11** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 11) [32].



Bir başka çalışmada, **3** bileşiklerinin bazı aromatik aldehydler ile reaksiyonundan **12** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin Anti-kanser ve Anti-HIV aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 12) [33].



Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son birkaç yılda **3** tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden **13** tipi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik yöntemle pK_a değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiş; diğerinde 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan **14** tipi bileşiklerin TBAH ile potansiyometrik olarak susuz ortam titrasyonları incelenerek pK_a değerleri belirlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Son olarak **3** tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **15** tipi bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 13-15) [34-37].



13 Bileşiklerinin asetik asitte belli konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinde iki farklı yöntemle antioksidan özellikleri belirlenmiştir. Daha kaba bilgi veren ilk yöntemde TLC tabaka üzerinde floresan sönme zamanları takip edilmiştir. Sönme zamanının uzun olması antioksidan karakterinin yüksek olduğunu göstermektedir. İkinci ve daha duyarlı sonuç veren yöntemde ise DPPH radikal temizleme aktivitesi ölçülmüştür. Daha düşük konsantrasyondaki nümunenin % 50 inhibisyon sağlaması aktivitenin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. **13** Bileşikleri için bulunan test sonuçları aşağıda tablo halinde verilmiş olup R=CH₃, CH₂C₆H₄OCH₃ (*p*-) ve C₆H₅ bileşiklerinin yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir [35].

Tablo 6. 11 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri

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

IC₅₀. Radikal oluşumunu ya da mevcut radikali % 50 oranında azaltan mg/ml cinsinden numune konsantrasyonu.

Tablo 7. 13 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri

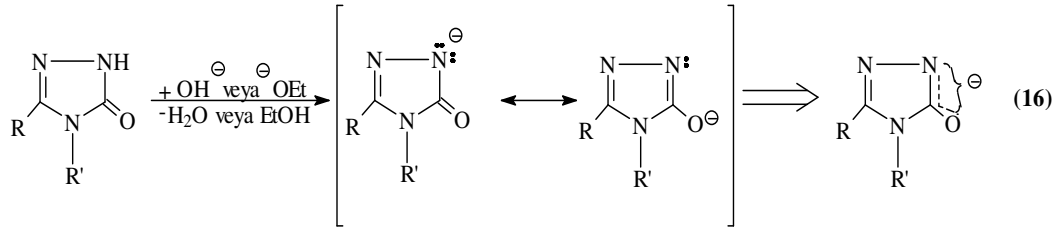
R	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	C ₆ H ₅
DPPH (IC ₅₀ ,mg/mL)	0.025	0.026	-	0.026	0.05	0.499
TLC (dakika)	540	265	315	300	1140	960

IC₅₀. Radikal oluşumunu ya da mevcut radikali % 50 oranında azaltan mg/ml cinsinden numune konsantrasyonu

15 Bileşiklerinden de R=CH₂CH₂CH₃ ve CH₂C₆H₄Cl (*p*-) bileşikleri yüksek antioksidan aktivite göstermiştir [36].

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_a değerleri mukayese edilir. Ayrıca, metal-kompleks dengesi yönünden de önemlidir [38].

3 Tipi bileşiklerin türevlerindeki 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik karakter taşıdığı bilinmektedir (Denklem 16) [24].



16

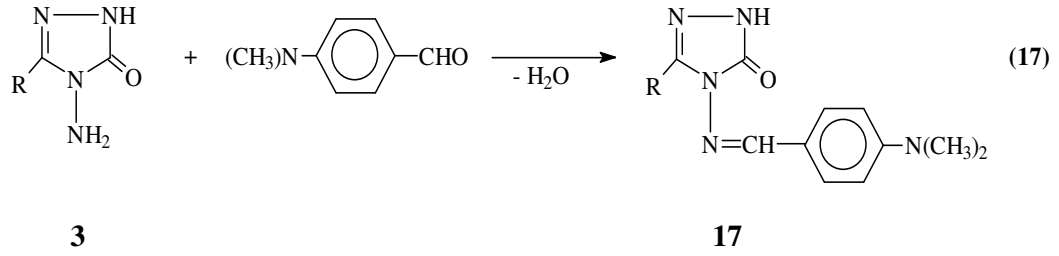
XX. Yüzyılın başından itibaren potansiyometrik teknikler titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Titrimetri, yüksek hassasiyeti, kolay ve kullanışlı bir yöntem olması nedeniyle büyük ölçüde tercih edilmektedir [39].

Genelde ideal bir çözücü yoktur. Ancak, su ideal çözücü özelliklerine oldukça yakındır. Suda çözünürlüğü çok az olan veya suda titre edilemeyecek kadar zayıf asidik veya bazik bileşiklerin susuz ortamda asidik ve bazik özellikleri tespit edilebilir [40]. Susuz ortam titrasyonlarında uygun çözücü seçimi önemlidir [41].

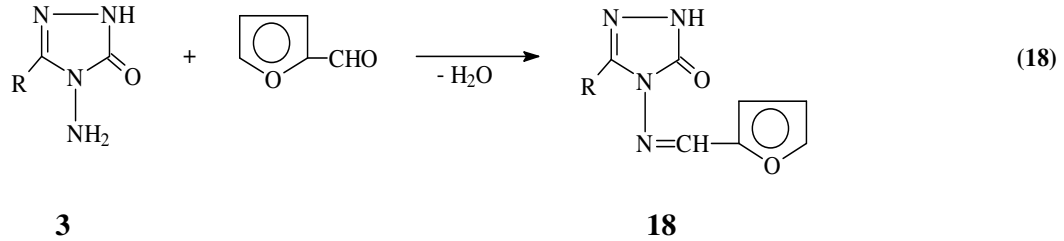
Bazı 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz çözücülerde potansiyometrik titrasyonları incelenerek pK_a değerleri tayin edilmiştir [42,43]. Yakın zamanda, yapılan bir çalışmada **3** bileşiklerinin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **17** tipi yeni bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak tetrabutylamonyum hidroksit ile titrasyonları yapılarak titrasyon grafikleri (mV-TBAH'ın ml hacmi) çizilerek yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmıştır (Denklem 17) [44].

Bilindiği üzere zayıf asitlerin pH'ı :

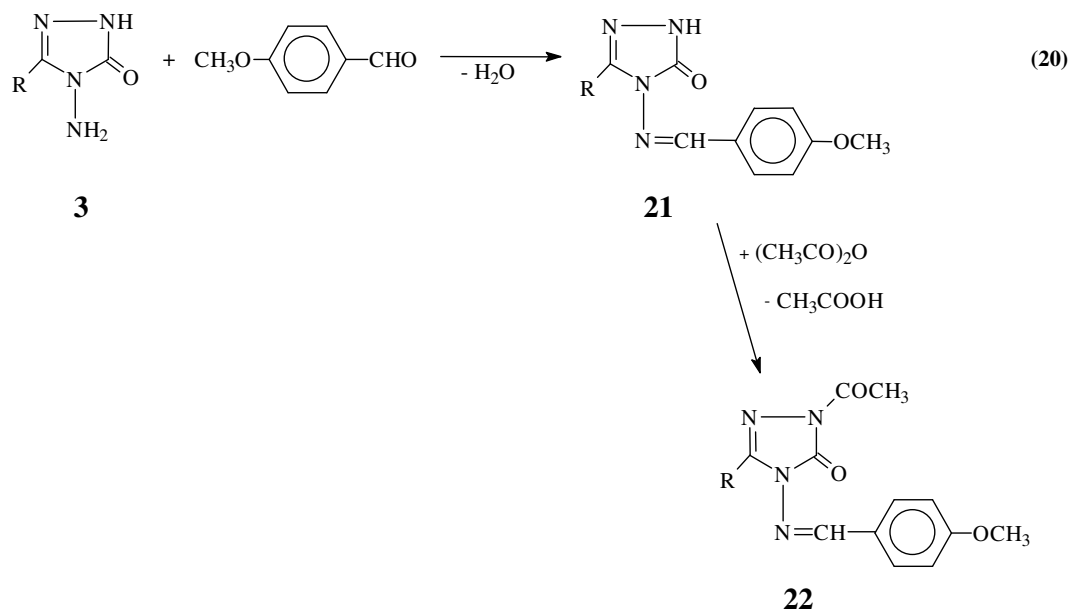
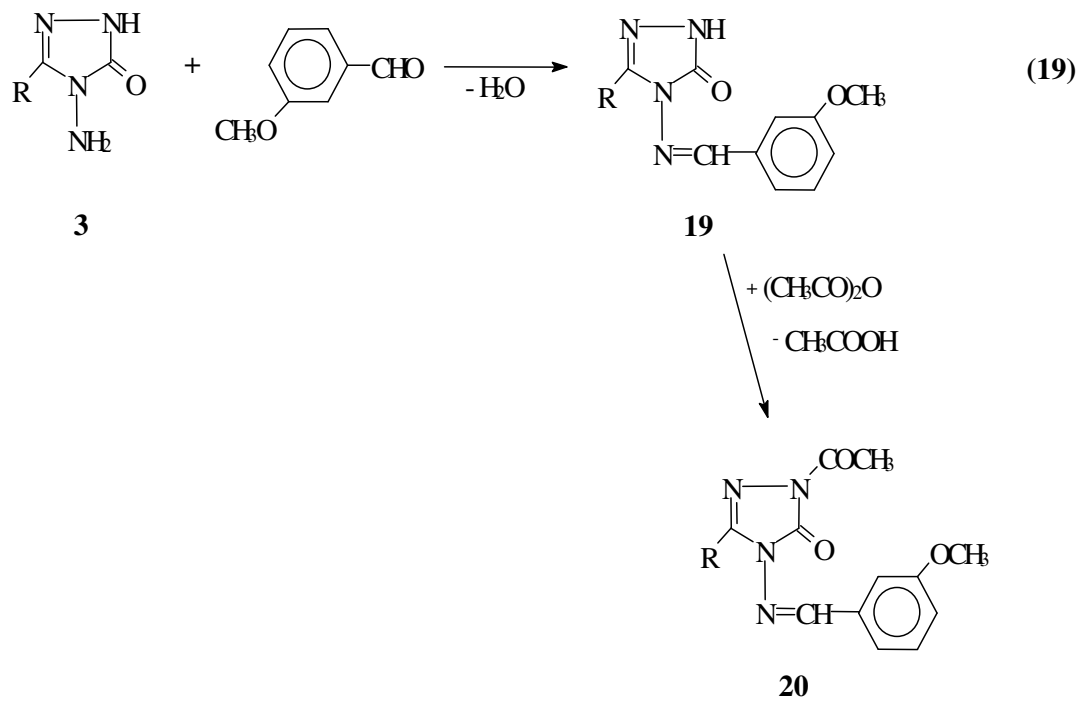
$pH = pK_a + \log [A^-] / [HA]$ formülü ile bulunabilir. Yarı-nötralizasyon noktasında $[A^-] = [HA]$ olacağından $pH = pK_a$ olur. Çalışmada bileşiklerin pK_a değerleri çözücü ve yapıya bağlı olarak 12.44-17.63 arasında bulunmuştur.



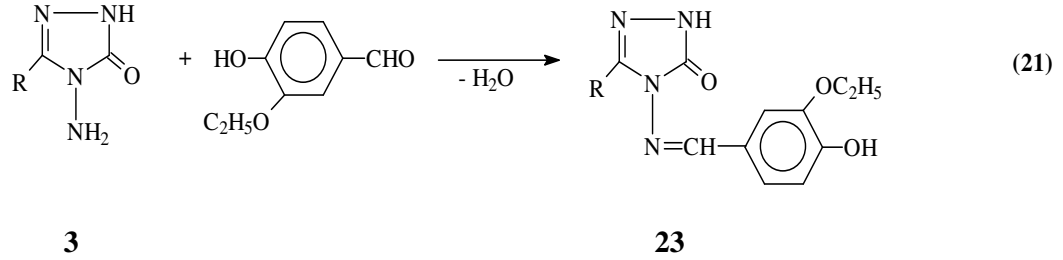
Benzer nitelikteki bir çalışmada, **3** bileşiklerinin furfural ile reaksiyonu incelenmiş ve elde edilen **18** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde (asetonitril, metil alkol, izopropil alkol ve tert-butil alkol) potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu 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) [45].



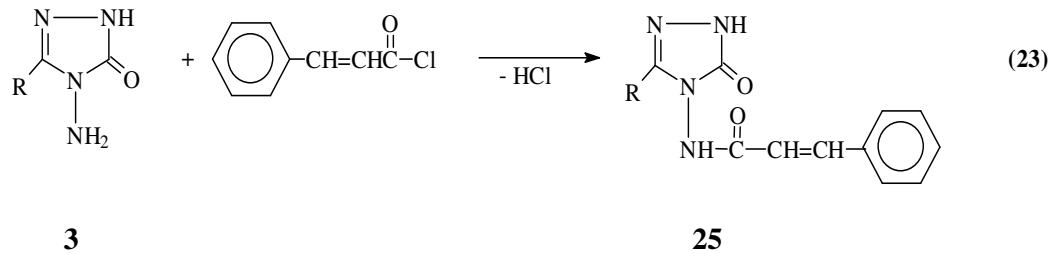
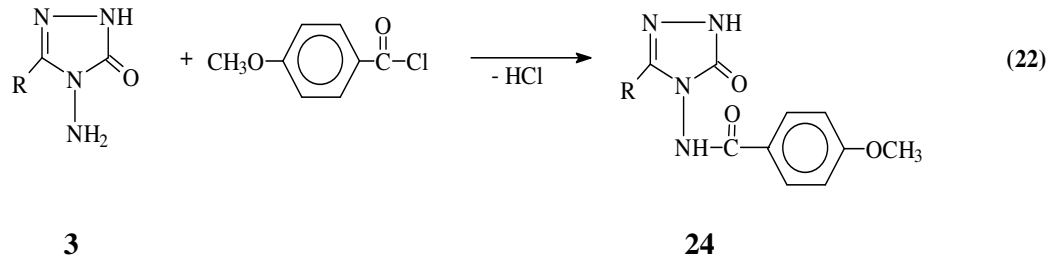
Schiff bazı tipinden **19** ve **21** bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan biri [46] yeni gerçekleştirilmiş ve elde edilen yeni **19** tipi bileşiklerin metil alkol, izopropil alkol, tert-butil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri 9.04-15.44 arasında bulunmuş, ayrıca **19** bileşiklerinin N-asetil türevleri (**20**) elde edilmiştir. Diğerinde [47] 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).

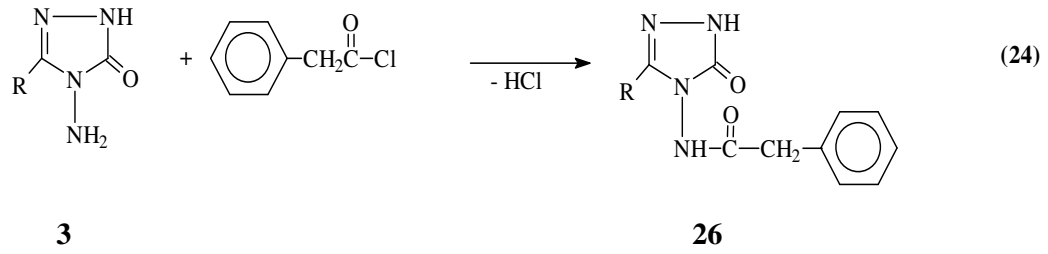


Yine son birkaç yılda yapılmış bir çalışmada **23** tipi bileşikler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılarak susuz ortamda potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 21) [48].

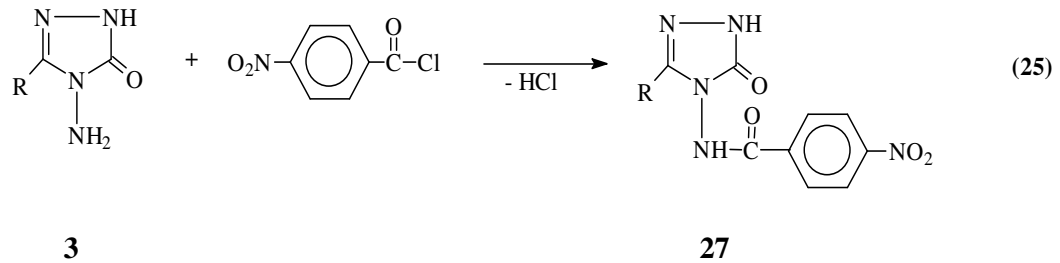


3 Tipi bileşiklerin bir başka ilginç reaksiyon serisinde ise, açillendirme reaksiyonları incelenmiştir. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin p-metoksibenzoil klorür ile, diğerinde sinnamoil klorür ve üçüncüsünde fenilasetil klorür ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni **24-26** bileşikleri elde edilmiş (Denklem 22-24) [49-51].

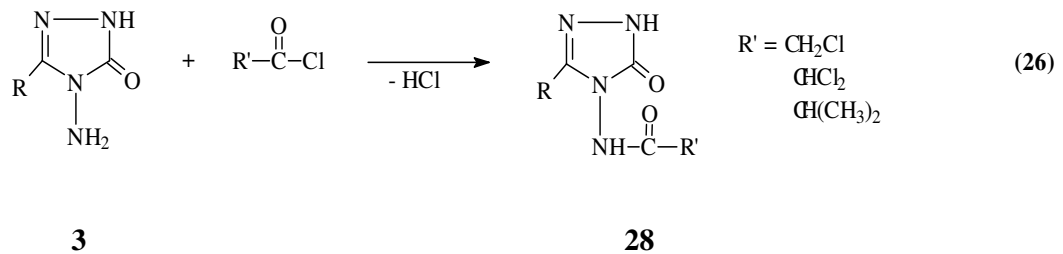




3 Tipi bileşiklerin p-nitrobenzoil klorür ile de reaksiyonları incelenerek **27** bileşikleri elde edilmiş ve susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak incelenmiş, yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri bulunmuş ve asitlik üzerine strüktür ve çözücü etkileri incelenmiştir (Denklem 25) [52,54].

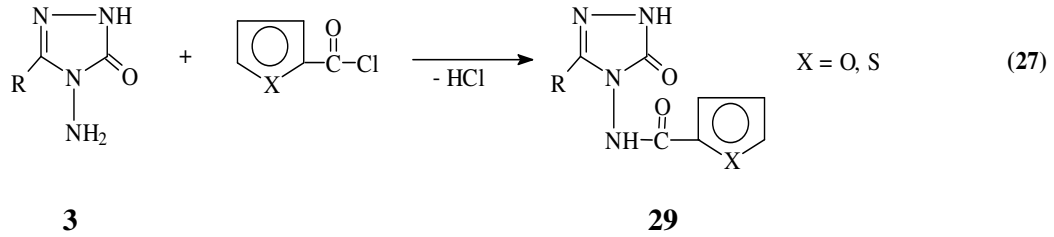


3 Tipi bileşiklerin alifatik asit klorürleri ile de açillendirme reaksiyonları incelenerek **28** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve izopropil alkol, tert-butil alkol, asetonitril ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak her bileşik için her bir çözücüdeki pK_a değerleri (8.69-16.75 arasında) yarı-nötralizasyon metodu ile bulunmuştur (Denklem 26) [55].

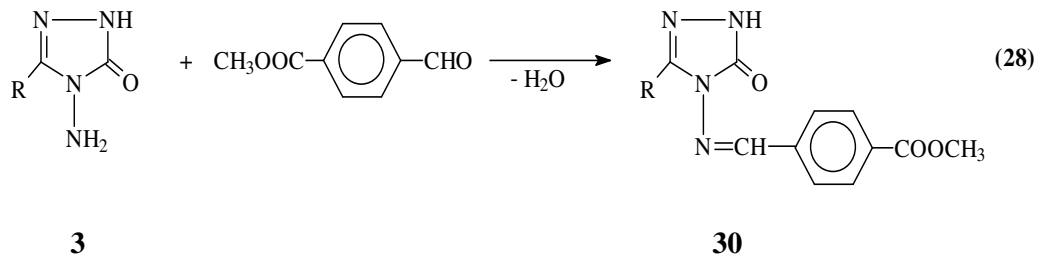


Sentezlenen yeni bileşiklerin izopropil alkol, tert-butil alkol, N,N-dimetilformamid ve asetonitril çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonlarının yapıldığı bir

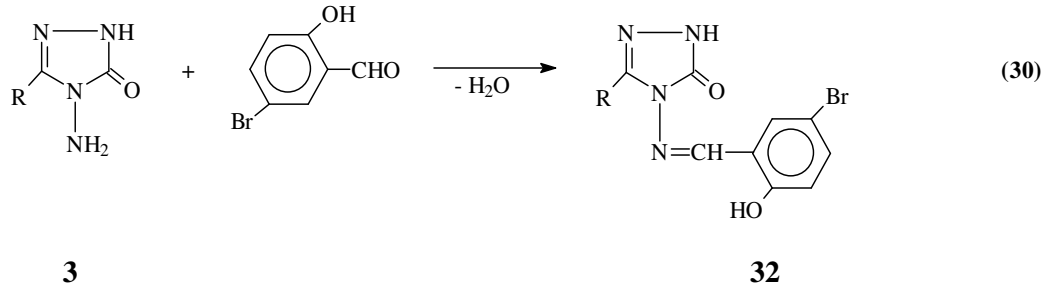
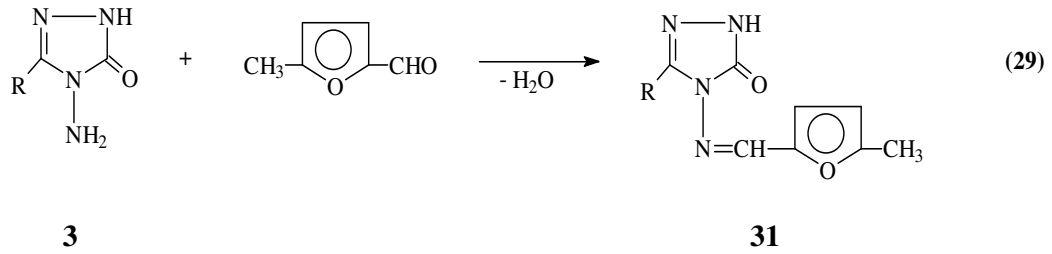
diğer çalışmada ise, **3** bileşiklerinin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furoil(2-tiyenilkarbonil)amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**29**) bileşikleri elde edilmiştir. Titrasyonda elde edilen değerler mV-TBAH hacmi (ml) ne karşı grafiğe geçirilerek titrasyon eğrileri elde edilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri (8.48-14.57) tayin edilmiştir. 3-Benzil-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği için her bir çözücüdeki potansiyometrik titrasyon eğrileri örnek olarak aşağıda verilmiştir (Denklem 27) [56].



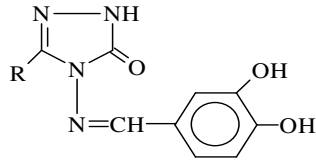
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların (**1**) bazı yeni türevleri ile ilgili bazı teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde **3** bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden **30** tipi bileşikler elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir. Bu amaçla bileşikler önce B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G , HF/6-31G(d,p), HF/6-311G, B3PW/6-31G(d,p) ve B3PW/6-311G temel fonksiyonelleri kullanılarak optimize edilmiştir [57]. Optimizasyondan sonra ^1H ve ^{13}C kayma değerleri GIAO [58] metoduna göre Gaussian98 [57] programı kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan değerler aynı temel fonksiyoneller kullanılarak TMS için bulunan değerlerden çıkarılmış ve bulunan değerlerin deneysel verilerle uyumlu olduğu görülmüştür (Denklem 28) [59,60].



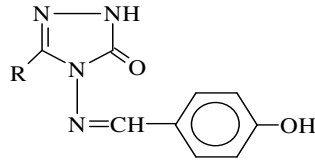
Yine $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki yeni seri madde iki farklı çalışmada elde edilmiştir. Çalışmalardan birinde **31** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden, diğerinde ise **32** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 29 ve 30) [61-63].



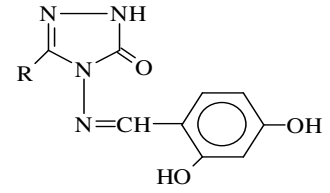
3 Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili bir başka teorik çalışma IR spektrumları ile yapılmıştır. **13-15** Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0.8929 ve B3LYP (6-31) için 0.9613 uyum faktörleri ile çarpılmıştır. Sonuçlar deneysel verilerle karşılaştırılmış ve sonuçların uyumlu oldukları görülmüştür [64-66].



13

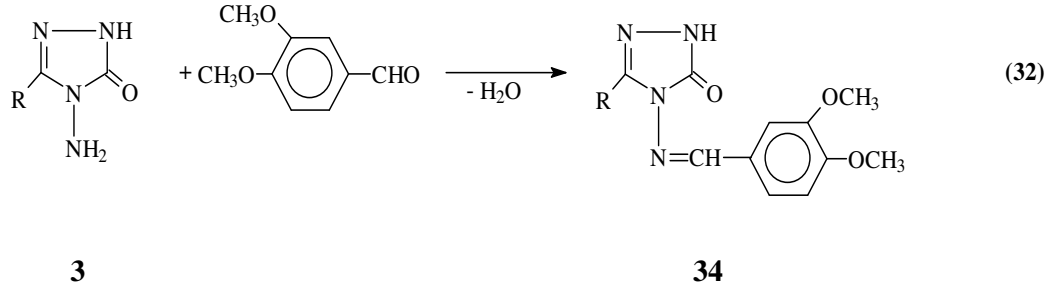
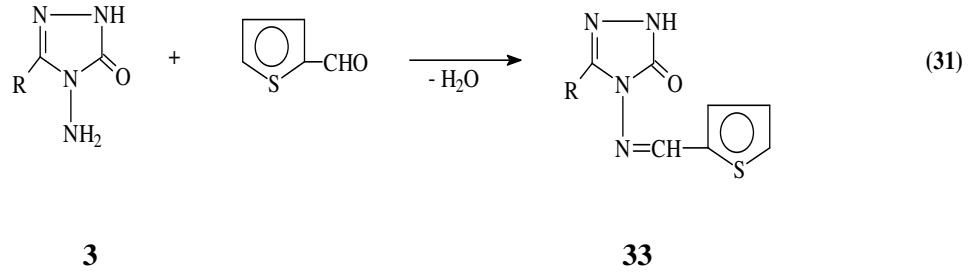


14



15

3 Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmeye başlanmıştır. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen **21** ve **32** bileşikleri ile aşağıda sentezi verilen **33** ve **34** bileşiklerinin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutylamonyum tetrafloroboratın (TBATFB) dimetilsülfositteki 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) [67-70].



1.5. Çalışma İçin Gerekli Orjinal Bileşiklerin Sentezi

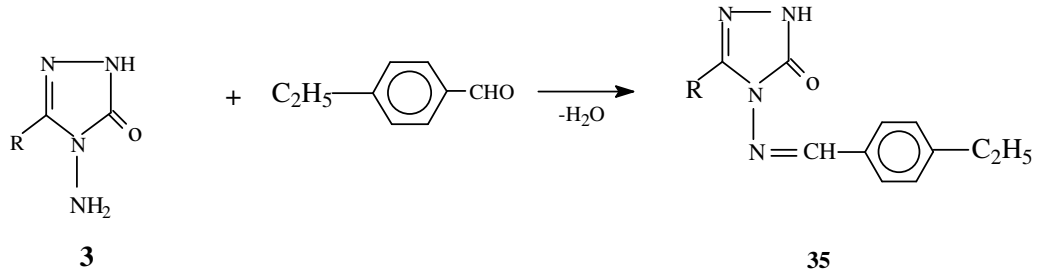
Çalışmanın orjinal bölümünde 3-etilbenzaldehyd ile reaksiyonları incelenen 3 bileşiklerinin sentezi, karşın olan nitrillerden başlanarak, öncelikle, Pinner Metodu'na [17] göre Denklem 1 uyarınca 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (1a), etil 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 muamelesinden çalışma

için gerekli 3 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b), 3-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-etilbenzaldehyd ile muamelelerinden 35 tipi 3-metil-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36), 3-etil-4-(4-etilbenziliden-amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37), 3-benzil-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38), 3-p-metilbenzil-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39), 3-p-klorobenzil-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40), 3-fenil-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşikleri sentezlenmiştir.

(33)



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

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Sentez

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

Tez kapsamında gerçekleştirilen tüm çalışmalar Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin erime noktaları çalışmanın yapıldığı laboratuvarında tayin edilmiştir. Yeni maddelerin yapı aydınlatılmasında kullanılan ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarının analizleri Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarında alınmıştır. IR ve UV spektrumlarının analizleri ise KTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarında alınmıştır. Çalışma kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin erime noktaları bir Electrothermal marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Sentezlenen yeni maddelerin yapılarının aydınlatılması için gerekli olan ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆ çözücüsünde 400 MHz'lik Varian NMR cihazında alınmıştır. IR spektrumları, Perkin Elmer Instruments Spectrum One FT-IR Spectrometer cihazında alınmıştır. UV spektrumları ise, Unicam UV / Vis Spectrometer UV 2 cihazında alınmıştır.

Çalışmada 4-etilbenzaldehyd 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 [17] uyarınca ve literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 6 adet 1 tipi bileşiğin erime noktaları, literatürdeki değerlerle karşılaştırmalı olarak sayfa 44'de verilmiştir.

Etil imidoasetat hidroklorür (1a) : 99 °C (boz) (Kaynak [71] 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 [73] e.n. 85 °C (boz))

Etil imidometilfenilasetat hidroklorür (1d) : 181 °C (boz) (Kaynak [21,74] de e.n. 181 °C (boz))

Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1e): 179 °C (boz) (Kaynak [21,74] de e.n. 179 °C (boz))

Etil imidobenzoat hidroklorür (1f) : 125 °C (boz) (Kaynak [74] 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 muameleleri 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 [19] e.n. 68 °C)

Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (2b) : e.n. 57 °C (Kaynak [20] e.n. 57-58 °C)

Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2c) : e.n. 89 °C (Kaynak [19] e.n. 90 °C)

Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2d) : e.n. 77 °C (Kaynak [21,72] de e.n. 77 °C)

Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2e) : e.n. 78 °C (Kaynak [21,74] de e.n. 78 °C)

Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (2f) : e.n. 79 °C (Kaynak [19] e.n. 80 °C)

Literatürdeki yöntemlerin [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 karşılaştırmalı olarak sayfa 44' de verilmiştir.

3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a): e.n. 168 °C (Kaynak [74,75] e.n. 227 °C)

3-Etil -4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b): e.n. 136 °C (Kaynak [74,75] e.n. 167 °C)

3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3c): e.n.180°C
(Kaynak [74,75] e.n.167 °C)

3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on(3d): e.n.
156 °C (Kaynak [74] e.n. 185 °C)

3-(p-Kloroben zil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3e): e.n.
172 °C (Kaynak [74] e.n. 181 °C)

3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3f): e.n. 168 °C
(Kaynak [74,75] e.n. 236,5 °C)

Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin sentezine ilişkin yöntem ve veriler sayfa
44-49'da verilmiştir.

2.1.1. 3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36)

1,14 g (0,01 mol) 3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) bileşiği ile 2,74 ml 4-etilbenzaldehyd bileşiği yuvarlak dipli bir balona konarak üzerine 20 ml asetik asit eklenmiş, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolden (%95) kristallendirilmiştir. Elde edilen 2,24 g kristallerin (% 97,39 verim) saflaştırılması için aynı çözücüde birkaç kez daha kristallendirilmiş ve 36 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 168°C

IR (KBr) (Ek Şekil 1)	3177 (NH) cm ⁻¹ 1702 (C=O) cm ⁻¹ 1605 (C=N) cm ⁻¹ 825 (1,4-Disubstitue benzanoid halka) cm ⁻¹
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 2)	δ: 1,16 (t, 3H, CH ₃ , J=7,69Hz) δ: 2,23 (s, 3H, CH ₃) δ: 2,62 (q, 2H, CH ₂ J=7,69Hz) δ: 7,29 (d, 2H, ArH J=7,68Hz) δ: 7,70 (d, 2H, ArH J=8,05Hz) δ: 9,65 (s, 1H, N=H) δ: 11,78 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 3)	δ: 11,78 (CH ₃) δ: 15,91 (CH ₂ CH ₃) δ: 28,84 (CH ₂ CH ₃) δ: 128,40 (2C); 129,03 (2C); 131,78; 144,90 (Aromatik Karbon) δ: 148,28 (N=CH) δ: 151,98 (Triazol C-3) δ: 154,40 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95 λ _{max} (ε) (Ek Şekil 4)	λ ₁ : 212 (15141) nm λ ₂ : 219 (15564) nm λ ₃ : 266 (12525) nm λ ₄ : 293 (15179) nm

2.1.2 3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37)

1,28 g (0,01 mol) 3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b) bileşiği ile 2,74 ml 4-etilbenzaldehyd bileşiğinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balona konarak, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Elde edilen 2,32 g kristallerin (% 95,08 verim) saflaştırılması için aynı çözücüde birkaç kez daha kristallendirilmiş ve 37 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 136 °C

IR (KBr)
(Ek Şekil 5)

3180 (NH) cm⁻¹
1698 (C=O) cm⁻¹
1602 -1592 (C=N) cm⁻¹
834 (1,4-Disubstitue benzanoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 6)

δ: 1,16 (t, 3H, CH₃, J=7,32Hz)
δ: 1,18 (t, 3H, CH₃, J=7,68Hz)
δ: 2,61 (q, 2H, CH₂, J=7,32Hz)
δ: 2,63 (q, 2H, CH₂, J=7,32Hz)
δ: 7,29 (d, 2H, ArH, J=8,05Hz)
δ: 7,69 (d, 2H, ArH, J=7,69Hz)
δ: 9,64 (s, 1H, N=H)
δ: 11,86 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 7)

δ: 10,71 (C-CH₂CH₃)
δ: 15,91 (Ph-CH₂CH₃)
δ: 19,23 (C-CH₂CH₃)
δ: 28,85 (Ph-CH₂CH₃)
δ: 128,36 (2C); 129,04 (2C); 131,82; 148,27
(Aromatik Karbon)
δ: 148,67 (N=CH)
δ: 152,12 (Triazol C-3)
δ: 154,37 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε))
(Ek Şekil 8)

λ₁ : 212 (15926) nm
λ₂ : 219 (16426) nm
λ₃ : 265 (13524) nm
λ₄ : 293 (15878) nm

2.1.3. 3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38)

1,89 g (0,01 mol) 3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3c) bileşiği ile 2,74 ml 4-etilbenzaldehyd bileşiğinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balona konarak, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Elde edilen 3,00 g kristallerin (% 98,04 verim) saflaştırılması için aynı çözücüde birkaç kez daha kristallendirilmiş ve 38 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 180 °C

IR (KBr)
(Ek Şekil 9)

3172 (NH) cm⁻¹
1699 (C=O) cm⁻¹
1604, 1581 (C=N) cm⁻¹
830 (1,4-Disubstitue benzanoid halka) cm⁻¹
772, 701 (Monosubstitue benzanoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 10)

δ: 1,17 (t, 3H, CH₃, J=7,32Hz)
δ: 2,62 (q, 2H, CH₂ J=7,68Hz)
δ: 4,02 (s, 2H, CH₂Ph)
δ: 7,18-7,28 (m, 5H, ArH,)
δ: 7,30 (d, 2H, ArH J=7,68Hz)
δ: 7,67 (d, H, ArH, J=8,05Hz)
δ: 9,62 (s, 1H, N=CH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 11)

δ: 11,95 (s, 1H, NH)
δ: 15,94 (CH₂CH₃)
δ: 28,85 (CH₂CH₃)
δ: 31,78 (CH₂Ph)
δ: 127,39; 128,45 (2C); 129,10 (2C); 129,12 (2C);
129,46 (2C); 131,76; 136,51; 146,90 (Aromatik
Karbon)
δ: 148,36 (N=CH)
δ: 151,98 (Triazol C-3)
δ: 154,26 (Triazol C-5)

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

λ₁ : 212 (27653) nm
λ₂ : 219 (24980) nm
λ₃ : 267 (16807) nm
λ₄ : 294 (19634) nm

2.1.4. 3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39)

0,51 g (0,01 mol) 3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3d**) bileşiği ile 0,68 ml 4-etilbenzaldehyd bileşiğinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balona konarak, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzülerek, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Elde edilen 3,08 g kristallerin (% 96,25 verim) saflaştırılması için aynı çözücüde birkaç kez daha kristallendirilmiş ve **39** bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 156 °C

IR (KBr) 3162 (NH) cm⁻¹
(Ek Şekil 13) 1702 (C=O) cm⁻¹
1603 -1590 (C=N) cm⁻¹
832 (1,4-Disubstitue benzanoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,17 (t, 3H, CH₃, J=7,69Hz)
(Ek Şekil 14) δ: 2,21 (s, 3H, CH₃)
δ: 2,63 (q, 2H, CH₂, J=7,32Hz)
δ: 3,96 (s, 2H, CH₂Ph)
δ: 7,07 (d, 2H, ArH, J=7,68Hz)
δ: 7,18 (d, 2H, ArH, J=7,68Hz)
δ: 7,31 (d, 2H, ArH, J=8,05Hz)
δ: 7,68 (d, 2H, ArH, J=8,05Hz)
δ: 9,61 (s, 1H, N=CH)
δ: 11,91(s,1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ: 15,95(CH₂CH₃)
(Ek Şekil 15) δ: 21,28 (CH₃)
δ: 28,85 (CH₂CH₃)
δ: 31,39 (CH₂Ph)
δ: 128,45 (2C); 129,11 (2C); 129,33 (2C); 129,68 (2C); 131,76; 133,40; 136,44; 147,05 (Ar-C)
δ: 148,36 ((N=CH)
δ: 151,97 (Triazol C-3)
δ: 154,23 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)) λ₁ : 214 (15016) nm
(Ek Şekil 16) λ₂ : 220 (15446) nm
λ₃ : 266 (9033) nm
λ₄ : 294 (10200) nm

2.1.5. 3-(p-Klorobenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40)

1,123 g (0,01 mol) 3-(p-Klorobenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3e) ile 1,38 ml 4-etilbenzaldehyd bileşiminin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balona konarak, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzölmüş, soğuk su yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Elde edilen 3,20 g kristallerin (% 94,12 verim) saflaştırılması için aynı çözücüde birkaç kez daha kristallendirilmiş ve 40 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 172 °C

IR (KBr)
(Ek Şekil 17)

3158 (NH) cm⁻¹
1704 (C=O) cm⁻¹
1602 -1589 (C=N) cm⁻¹
835 (1,4-Disubstitue benzanoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 18)

δ: 1,15 (t, 3H, CH₃, J=7,32Hz)
δ: 2,61(q, 2H, CH₂, J=7,68Hz)
δ: 4,01(s, 2H, CH₂)
δ: 7,29 (d, 2H, ArH, J=8,05Hz)
δ: 7,31-7,34 (m, 4H, ArH)
δ: 7,65(d, 2H, ArH, J=7,68Hz)
δ: 9,59(s,1H, N=CH)
δ: 11,99 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 19)

δ: 15,91 (CH₂CH₃)
δ: 28,83 (CH₂CH₃)
δ: 31,11 (CH₂Ph)
δ: 128,47 (2C), 129,05 (2C); 129,11 (2C); 131,38 (2C); 131,63; 132,11; 135,43; 146,59 (Aromatik Karbon)
δ: 148,46 (N=CH)
δ: 151,94 (Triazol C-3)
δ: 154,47 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)
(Ek Şekil 20)

λ₁ : 213 (13646) nm
λ₂ : 220 (15298) nm
λ₃ : 267 (7803) nm
λ₄ : 294 (9179) nm

2.1.6. 3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41)

0,88 g (0,01 mol) 3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3f) ile 1,38 ml 4-etilbenzaldehyd bileşiminin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balona konarak, geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzölmüş, soğuk su ile yıkanarak, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Elde edilen 2,80 g kristallerin (% 95,89 verim) saflaştırılması için aynı çözücüde birkaç kez daha kristallendirilmiş ve 41 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 168 °C

IR (KBr)
(Ek Şekil 21)

3158 (NH) cm⁻¹
1693 (N=O) cm⁻¹
1601 (C=N) cm⁻¹
828 (1,4-Disubstitue benzanoid halka) cm⁻¹
766-690 (Monosubstitue benzanoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 22)

δ: 1,17 (t, 3H, CH₃, J=7,68 Hz)
δ: 2,64 (q, 2H, CH₂, J=7,68 Hz)
δ: 7,33 (d, 2H, ArH, J=7,68 Hz)
δ: 7,49– 7,51 (m, 3H, ArH)
δ: 7,70 (d, 2H, ArH, J=8,05Hz)
δ: 7,87-7,89 (m, 2H, ArH)
δ: 9,57 (s, 1H, N=CH)
δ: 12,35 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆)
(Ek Şekil 23)

δ: 15,97 (CH₂CH₃)
δ: 28,88 (CH₂CH₃)
δ: 127,39; 128,58 (2C); 128,67 (2C); 129,21 (2C);
130,76 (2C); 131,58; 145,22 (Aromatik-C)
δ: 148,68 (N=CH)
δ: 152,08 (Triazol C-3)
δ: 157,52 (Triazol C-5)

UV (Etanol % 95 λ_{max} (ε)
(Ek Şekil 24)

λ₁ : 212 (22473) nm
λ₂ : 220 (22136) nm
λ₃ : 266 (21242) nm

2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.2.1. Çalışılan Maddeler

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

Çalışmalarda sentezlenen ve asitlikleri incelenen 35 tipi 6 adet yeni bileşik aşağıda verilmiştir:

3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36)

3-Etil -4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37)

3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38)

3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39)

3-(p-Klorobenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40)

3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41)

2.2.2. Çözücüler

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

2.2.3. Titrantlar

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

2.2.4. Cihazlar

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde ± 0.01 kesinlikte, mV ölçümünde ± 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-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin izopropil alkol, N,N- dimetilformamid, tert-butil alkol ve asetonitrildeki 10^{-3} M 100 ml'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Titrant olarak TBAH'ın izopropil alkoldeki 0,1 N'lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0,05 N 250 ml'lik çözeltisi hazırlanmıştır.

2.2.6. Deneyin Yapılışı

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

2.3. Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.3.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [76]. 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. α -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 8. İndirgenme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	N ₁	N ₂	N ₃	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 ₂ O	200µl	150µl	200µl	150µl	-	250µl

S₁: Standart (α -Tokoferol)

S₂: Standart (BHT)

N₁-N₂-N₃: Numunenin 50 μ l, 100 μ l ve 250 μ l'lik konsantrasyonları

Kör: TCA, FeCl₃ 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 pm'de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatan kısmından 2.5 ml alınarak deney tüplerine aktarılmıştır. Üzerlerine % 0.1'lik FeCl₃ çözeltisinden 0.5 ml ilave edilmiş ve oluşan koyu lacivert rengin absorbanı 700 nm'de spektrofotometrede ölçülmüştür.

2.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini DPPH'ın kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [77]. 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 absorbanındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Reaktifler:

1. 0.1 mM DPPH (etil alkolde hazırlanmıştır)
2. α -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 9'a göre pipetlemeleri yapılmıştır.

Tablo 9. Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol	S ₁	S ₂
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

S₁: Standart (α-Tokoferol)

S₂: Standart (BHT)

N₁-N₂-N₃: 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 10. Kalibrasyon Grafiği İçin İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	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.

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

DPPH radikalini toplama kapasitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır:

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

A₀: kontrol reaksiyonunun absorbansı

A₁: numune veya standardın absorbansı

2.3.3. Metal şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [78]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır.

Reaktifler:

1. 2 mM FeCl₂
2. 5 mM ferrozin
3. α-tokoferol (1mg/ml)
4. BHT (1mg/ml)

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin (DMSO'da) ve standartlar (etil alkolde) 1mg/ml olacak şekilde hazırlanarak 10 ml'lik deney tüplerine Tablo 11'e göre pipetlemeleri yapılmıştır.

Tablo 11. Metal şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

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

S₁: Standart (α -Tokoferol)

S₂: Standart (BHT)

N₁-N₂-N₃: Numunenin 50 μ l, 100 μ l ve 250 μ l'lik konsantrasyonları

Kör: FeCl₂, Ferrozin, etil alkol

Kontrol: FeCl₂, 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.

Ferozin- Fe²⁺ kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

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

A₀: kontrol reaksiyonunun absorbansı

A₁: numune veya standardın absorbansı

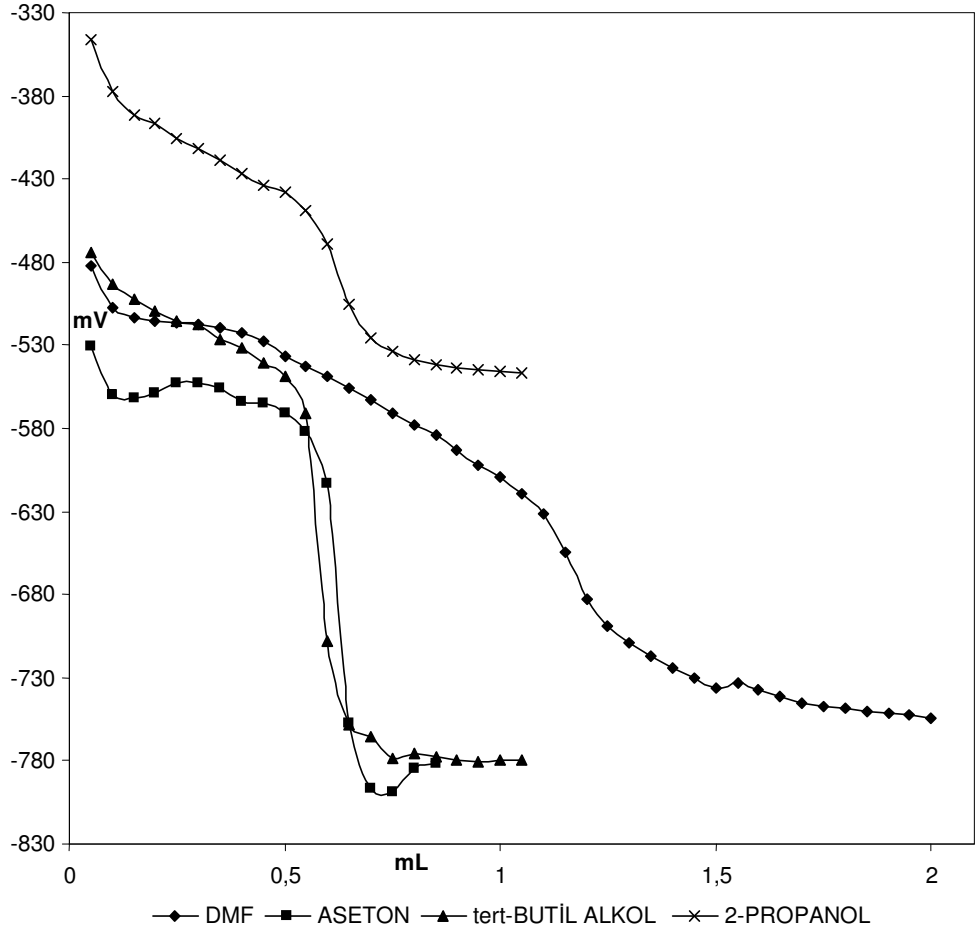
3. BULGULAR

Bu çalışmanın devamında 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 12-17'de verilmiştir. Ayrıca asitlerin mL-mV titrasyon grafikleri de Şekil 2-7 'de verilmiştir. Deneyler 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 aşağıda verilmiştir.

3.1. 3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on(36 bileşiği)

Tablo 12. 3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

36 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,90	-482	15,71	-531	14,68	-474	12,22	-346
0.10	15,35	-507	16,31	-560	15,04	-493	12,84	-377
0.15	15,51	-513	16,38	-562	15,21	-502	13,06	-391
0.20	15,51	-515	16,27	-559	15,34	-509	13,22	-397
0.25	15,52	-516	16,17	-553	15,44	-515	13,39	-406
0.30	15,53	-517	16,23	-553	15,49	-518	13,49	-412
0.35	15,59	-520	16,24	-556	15,66	-527	13,62	-419
0.40	15,65	-523	16,29	-564	15,76	-532	13,73	-427
0.45	15,73	-528	16,43	-565	15,93	-541	13,91	-434
0.50	15,91	-537	16,49	-571	16,03	-549	13,98	-438
0.55	15,99	-543	16,76	-582	16,47	-571	14,12	-449
0.60	16,11	-549	17,31	-613	18,99	-708	14,53	-469
0.65	16,25	-556	-	-757	19,92	-758	15,23	-505
0.70	16,37	-563		-797	-	-765	15,61	-526
0.75	16,53	-571		-799		-779	15,77	-534
0.80	16,65	-578		-785		-776	15,85	-539
0.85	16,77	-584		-782		-778	15,92	-542
0.90	16,94	-593				-780	15,95	-544
0.95	17,09	-602				-781	15,97	-545
1,00	17,24	-609				-780	16,00	-546
1,05	17,42	-619				-780	16,01	-547
1,10	17,65	-631						
1,15	18,10	-655						
1,20	18,60	-683						
1,25	18,91	-699						
1,30	19,10	-709						
1,35	19,26	-717						
1,40	19,37	-724						
1,45	19,50	-730						
1,50	19,60	-736						

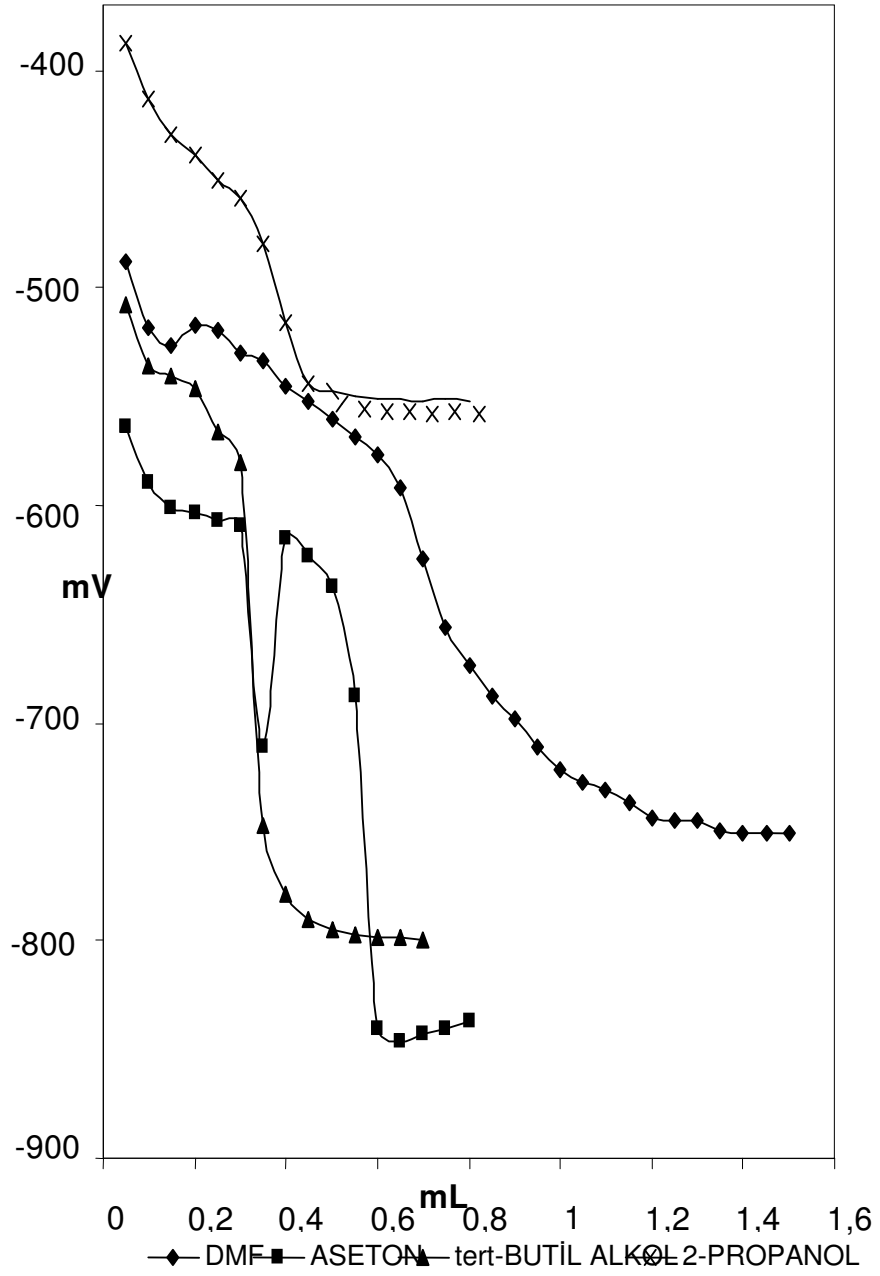


Şekil 2. 3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

3.2. 3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37 Bileşiği)

Tablo 13. 3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M 'lık çözeltilsinin 0,05 N TBAH ile titrasyon sonuçları.

37 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,83	-488	16,18	-564	15,13	-508	12,98	-388
0.10	15,38	-518	16,75	-590	15,67	-536	13,43	-413
0.15	15,54	-527	16,87	-601	15,77	-541	13,72	-429
0.20	15,48	-517	16,93	-604	15,86	-546	13,91	-439
0.25	15,40	-520	16,98	-607	16,54	-566	14,11	-450
0.30	15,59	-530	17,03	-609	16,58	-580	14,27	-459
0.35	15,66	-534	17,06	-711	19,49	-747	14,64	-480
0.40	15,83	-545	18,18	-615	19,86	-779	15,31	-516
0.45	15,99	-552	17,30	-623	-	-790	15,85	-544
0.50	16,12	-560	17,73	-637		-795	15,91	-548
0.55	16,32	-569	18,48	-688		-797	15,93	-550
0.60	16,42	-577	-	-841		-799	15,96	-551
0.65	16,72	-592		-846		-799	15,97	-551
0.70	17,33	-625		-843		-800	15,99	-552
0.75	17,90	-656		-841			15,97	-551
0.80	18,22	-674		-837			15,98	-552
0.85	18,46	-688						
0.90	18,64	-698						
0,95	18,88	-711						
1,00	19,09	-721						
1,05	19,17	-727						
1,10	19,33	-731						
1,15	19,41	-737						
1,20	19,46	-743						
1,25	19,50	-745						
1,30	19,50	-745						
1,35	19,56	-749						
1,40	19,59	-750						
1,45	19,59	-750						
1,50	19,59	-751						

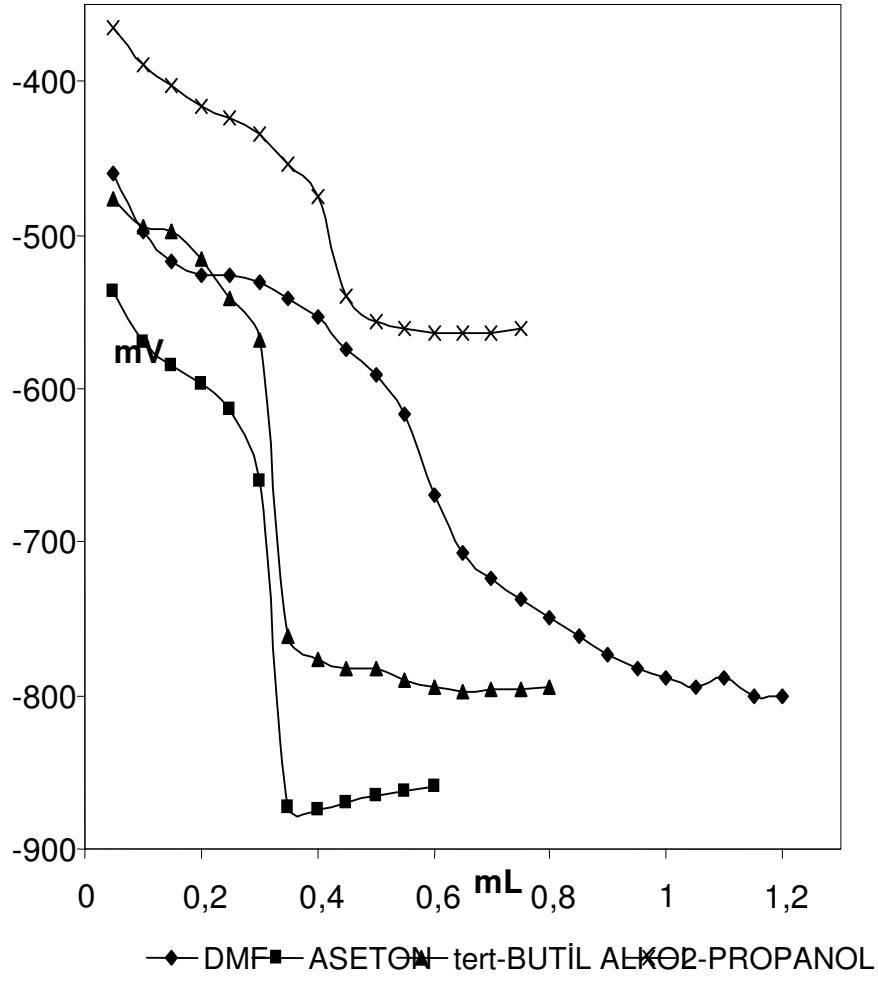


Şekil 3. 3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton, tert-butilalkoldeki $10^{-3}M$ 'lık çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile titrasyon grafiği

3.3. 3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38 bileşiği)

Tablo 14. 3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro -1H-1,2,4-triazol-5on (38) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

38 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,33	-460	15,72	-537	14,59	-477	12,57	-365
0.10	15,05	-498	16,33	-570	14,89	-494	12,99	-389
0.15	15,33	-517	16,61	-585	14,99	-497	13,23	-402
0.20	15,55	-527	16,83	-597	15,31	-516	13,52	-417
0.25	15,56	-527	17,14	-613	15,76	-541	13,62	-424
0.30	15,65	-531	18,02	-661	16,25	-568	13,81	-434
0.35	15,79	-541	-	-873	19,77	-761	14,20	-454
0.40	16,05	-554		-874	19,91	-777	14,54	-475
0.45	16,43	-574		-870	-	-782	15,76	-540
0.50	16,73	-591		-866		-783	16,04	-556
0.55	17,21	-617		-863		-790	16,16	-561
0.60	18,19	-670		-859		-795	16,20	-564
0.65	18,87	-707				-797	16,22	-564
0.70	19,18	-724				-796	16,21	-564
0.75	19,41	-738				-796	16,18	-561
0.80	18,63	-749				-795		
0.85	19,87	-762						
0.90	-	-773						
0,95		-782						
1,00		-788						
1,05		-795						
1,10		-789						
1,15		-800						
1,20		-800						

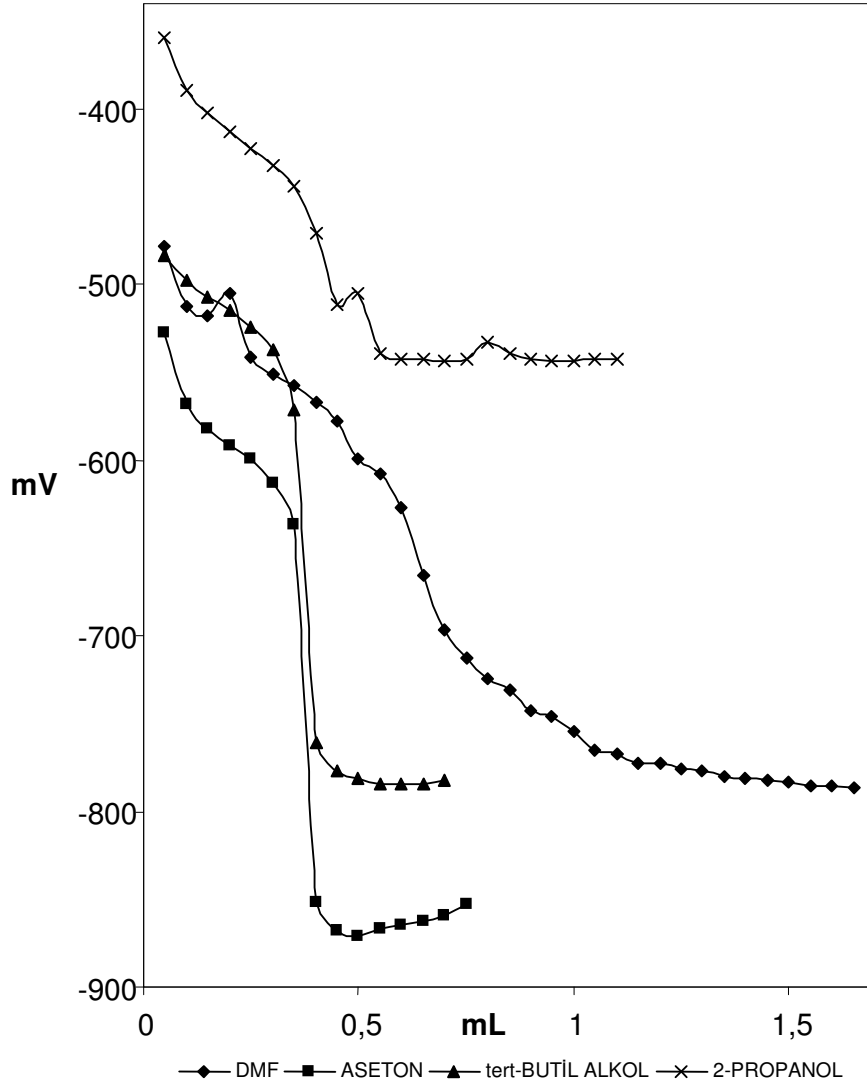


Şekil 4. 3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

3.4. 3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4- triazol-5-on (39 bileşiği)

Tablo 15. 3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

39 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,57	-478	15,49	-527	14,65	-483	12,46	-359
0.10	15,23	-512	16,26	-568	14,98	-497	13,01	-389
0.15	15,54	-518	16,52	-582	15,15	-507	13,23	-402
0.20	15,65	-505	16,69	-592	15,31	-515	13,44	-413
0.25	15,76	-541	16,83	-599	15,45	-524	13,62	-422
0.30	15,91	-551	17,08	-613	15,71	-537	13,79	-432
0.35	16,03	-557	17,53	-637	16,35	-571	14,02	-444
0.40	16,25	-567	-	-852	19,79	-761	14,52	-471
0.45	16,42	-578		-868	-	-777	15,25	-511
0.50	16,81	-599		-871		-781	15,69	-505
0.55	16,98	-608		-867		-784	15,76	-539
0.60	17,36	-627		-865		-784	15,82	-542
0.65	18,05	-665		-862		-784	15,82	-542
0.70	18,62	-697		-859		-782	15,84	-543
0.75	18,86	-713		-853			15,82	-542
0.80	19,11	-724					15,64	-533
0.85	19,21	-731					15,74	-539
0.90	19,47	-743					15,79	-542
0,95	19,48	-746					15,82	-543
1,00	19,63	-754					15,82	-543
1,05	19,86	-765					15,82	-542
1,10	19,88	-767					15,81	-542
1,15	-	-773						
1,20		-773						
1,25		-776						
1,30		-777						
1,35		-780						
1,40		-781						
1,45		-782						
1,50		-783						

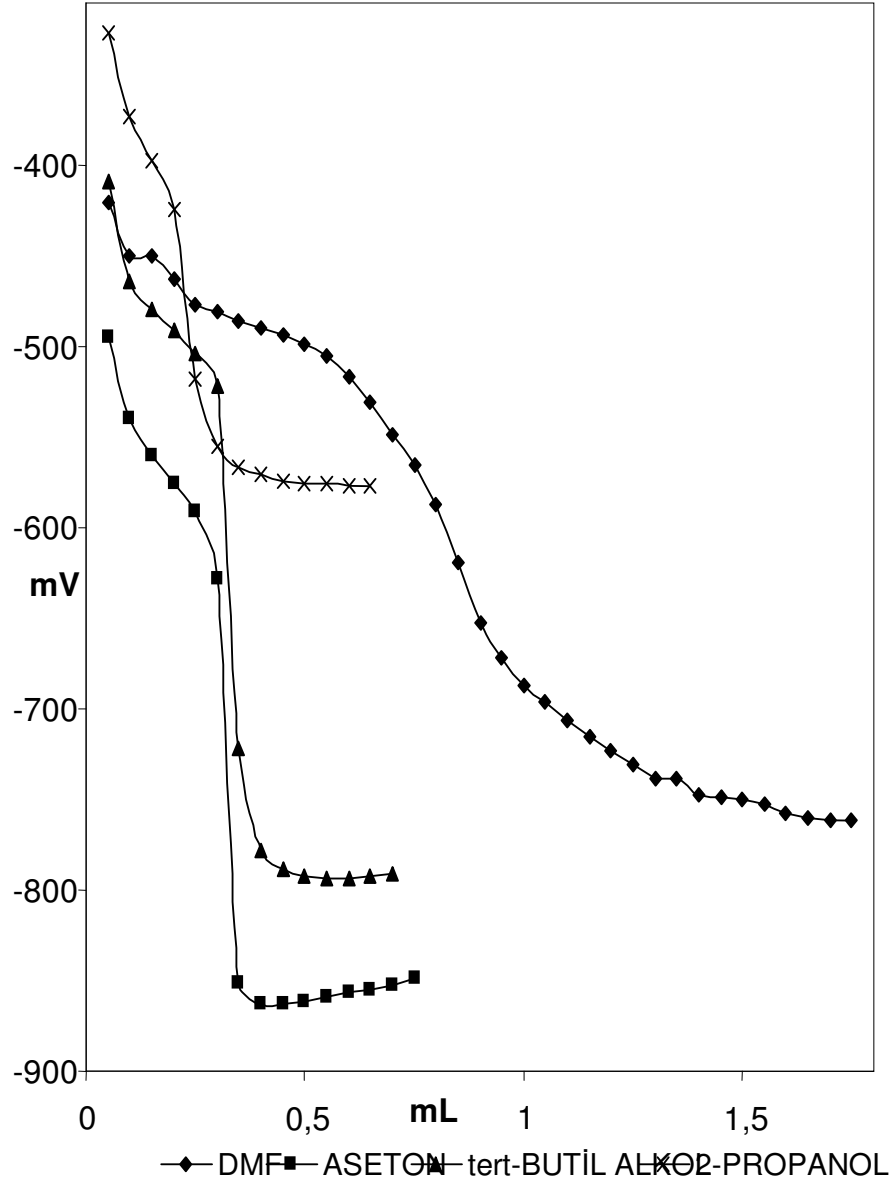


Şekil 5. 3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

3.5. 3-(p-Klorobenzil)-4-(p-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40 bileşiği)

Tablo 16. 3-(p-Klorobenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10⁻³ M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

40 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,57	-420	14,96	-495	13,41	-409	11,92	-327
0.10	14,07	-450	15,81	-540	14,42	-464	12,76	-373
0.15	14,17	-450	16,19	-560	14,71	-479	13,19	-397
0.20	14,38	-463	16,45	-575	14,92	-491	13,72	-424
0.25	14,64	-477	16,75	-591	15,15	-504	15,44	-518
0.30	14,71	-481	17,44	-628	15,48	-522	16,12	-555
0.35	14,82	-486	-	-851	19,18	-722	16,33	-566
0.40	14,86	-490		-863	-	-778	16,43	-571
0.45	14,96	-494		-863		-788	16,49	-574
0.50	15,04	-498		-862		-792	16,50	-575
0.55	15,14	-505		-859		-794	16,51	-576
0.60	15,36	-517		-857		-793	16,53	-577
0.65	15,61	-530		-855		-792	16,53	-577
0.70	15,97	-549		-852		-791		
0.75	16,24	-565		-849				
0.80	16,66	-587						
0.85	17,23	-619						
0.90	17,86	-653						
0,95	18,23	-672						
1,00	18,48	-687						
1,05	18,64	-696						
1,10	18,83	-706						
1,15	19,00	-715						
1,20	19,16	-723						
1,25	19,31	-731						
1,30	19,44	-738						
1,35	19,46	-739						
1,40	19,60	-747						
1,45	19,65	-749						
1,50	19,65	-750						

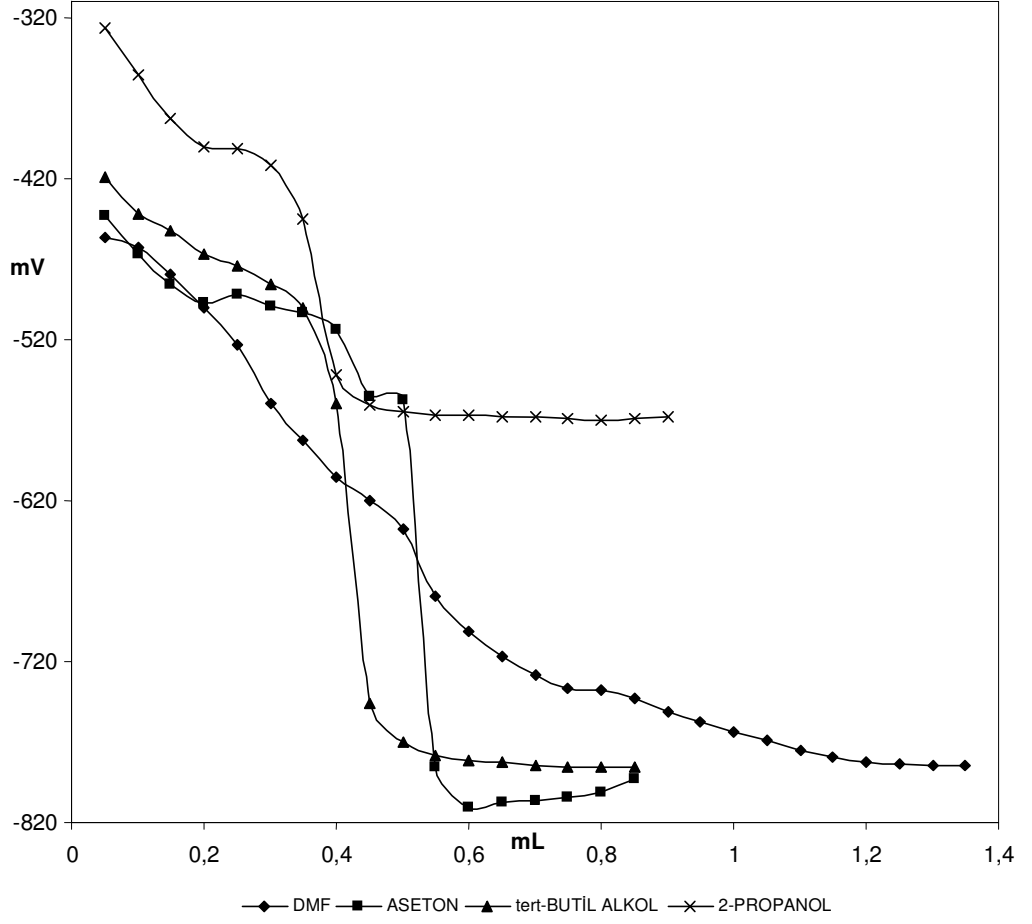


Şekil 6. 3-(p-Klorobenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

**3.6. 3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on
(41 bileşiği)**

Tablo 17. 3-Fenil-4-(p-Benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltisinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonuçları

41 Bileşiği	DMF		ASETON		tert-BUTİL ALKOL		İZOPROPİL ALKOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,35	-457	14,08	-443	13,54	-419	11,87	-327
0.10	14,43	-463	14,58	-467	13,98	-442	12,16	-356
0.15	14,73	-480	14,95	-486	14,22	-453	12,91	-383
0.20	15,13	-500	15,06	-497	14,46	-467	13,27	-401
0.25	15,56	-523	14,98	-492	14,60	-474	13,31	-402
0.30	16,23	-560	15,14	-499	14,90	-486	13,45	-412
0.35	16,71	-583	15,17	-504	15,48	-500	13,95	-445
0.40	17,09	-606	15,36	-514	16,42	-560	15,87	-542
0.45	17,39	-620	15,54	-556	19,61	-746	16,23	-561
0.50	17,73	-638	16,22	-558	-	-770	16,30	-565
0.55	18,45	-679	-	-786		-778	16,34	-567
0.60	18,84	-701		-811		-782	16,33	-567
0.65	19,13	-717		-807		-783	16,35	-568
0.70	19,36	-728		-806		-785	16,37	-568
0.75	19,52	-737		-804		-786	16,38	-569
0.80	19,53	-738		-801		-786	16,38	-570
0.85	19,62	-743		-793		-786	16,37	-569
0.90	19,79	-751					16,37	-568
0,95	19,91	-758						
1,00	-	-764						
1,05		-769						
1,10		-775						
1,15		-779						
1,20		-783						
1,25		-784						
1,30		-785						
1,35		-785						

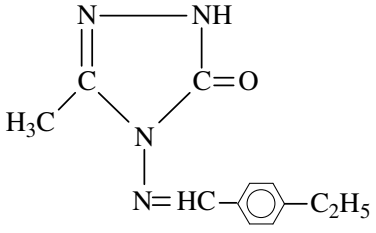


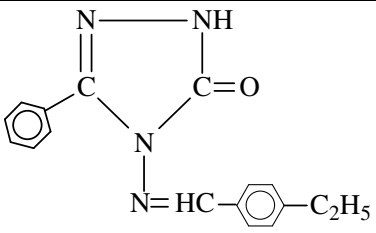
Şekil 7. 3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşiğinin 2-propanol, N,N-dimetilformamid, aseton ve tert-butil alkoldeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyon grafikleri

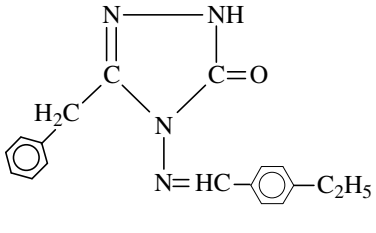
4. SONUÇLAR

Yapılan çalışmada 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinden 36, 37, 38, 39, 40 ve 41 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 12-17’de verildi. Elde edilen verilerden pK_a değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplamalar yapıldı.

Bileşiklerin 2-propanol, tert-butil alkol, aseton, N,N-dimetilformamid çözücülerindeki asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon potansiyelleri aşağıdaki gibidir:

3-Metil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36.bileşik)			
	Çözücü	pK _a	HNP (mV)
	N,N-Dimetilformamid	16,05	-596
	Aseton	16,23	-553
	Tert-Butil Alkol	15,46	-516
	2-propanol	13,49	-412

3-Fenil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37.bileşik)			
	Çözücü	pK _a	HNP (mV)
	N,N-Dimetilformamid	15,56	-523
	Aseton	14,98	-492
	Tert-Butil Alkol	14,46	-467
	2-propanol	13,09	-392

3-Benzil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38.bileşik)			
	Çözücü	pK _a	HNP (mV)
	N,N-Dimetilformamid	15,60	-529
	Aseton	16,61	-585
	Tert-Butil Alkol	14,99	-497
	2-propanol	13,52	-417

3-Etil-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39.bileşik)			
	Çözücü	pK _a	HNP (mV)
	N,N-Dimetilformamid	15,63	-532
	Aseton	17,00	-608
	Tert-Butil Alkol	15,77	-541
	2-propanol	13,81	-434

3-(p-Metilbenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40.bileşik)			
	Çözücü	pK _a	HNP (mV)
	N,N-Dimetilformamid	15,91	-551
	Aseton	16,60	-587
	Tert-Butil Alkol	15,23	-511
	2-propanol	13,44	-413

3-(p-Klorobenzil)-4-(p-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41.bileşik)			
	Çözücü	pK _a	HNP (mV)
	N,N-Dimetilformamid	14,91	-492
	Aseton	16,19	-560
	Tert-Butil Alkol	14,71	-479
	2-propanol	12,76	-373

Tablo 18. Sentezlenen Bileşiklerin Total İndirgenme Gücü

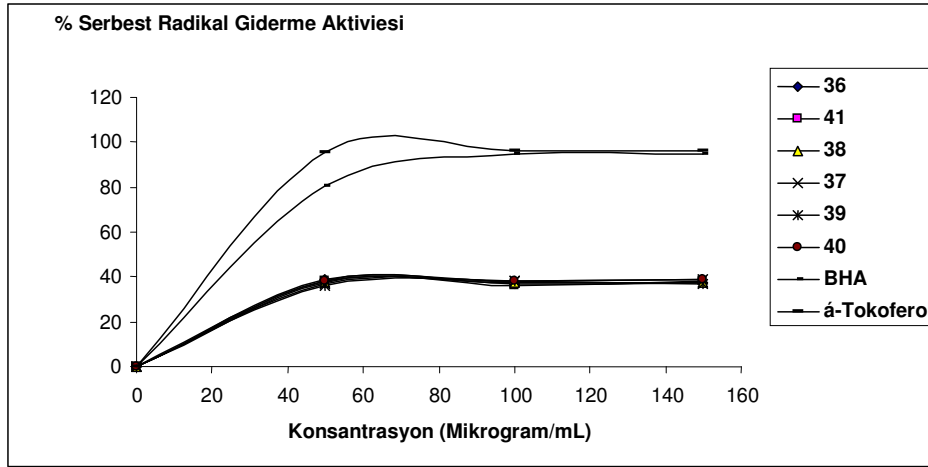
Bileşikler	Total İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/ml}$, A: 700 nm)		
	50	100	150
36	0,0118	0,0153	0,0185
37	0,0327	0,0304	0,0252
38	0,0222	0,0084	0,0122
39	0,0291	0,021	0,0243
40	0,0263	0,0258	0,0239
41	0,0175	0,0114	0,0187
BHT	0,3778	0,9001	1,4403
BHA	0,8114	1,2405	1,8375
α-Tokoferol	0,3113	0,4949	1,0185

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 19. Serbest radikal giderme aktivitesi (DPPH testi)

Bileşikler	Serbest Radikal giderme aktivitesi ($\mu\text{g/ml}$, %inh, 517 nm)		
	50	100	150
36	38,6	36,6	37,6
37	36,8	38,2	38,6
38	37,8	37,7	37,6
39	35,8	37,9	37,2
40	38,4	38,5	38,7
41	37,9	36,2	38,1
BHA	80,5	94,6	94,7
α-Tokoferol	95,5	95,8	95,9

Tablo 19 ve şekil 8’deki grafikte sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktiviteleri görülmektedir. 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin standart antioksidanlardan daha yüksek absorbans vermeleri fakat kontrolden daha düşük absorbans değerlerine sahip olmaları bu bileşiklerin çok iyi olmasa da serbest radikal giderme aktivitelerine sahip olduğunu göstermektedir. Tablo 19 ve Şekil 8 de değişen konsantrasyonlardaki bileşiklerin ve standartların serbest radikal giderme aktiviteleri % olarak ifade edilmiştir.

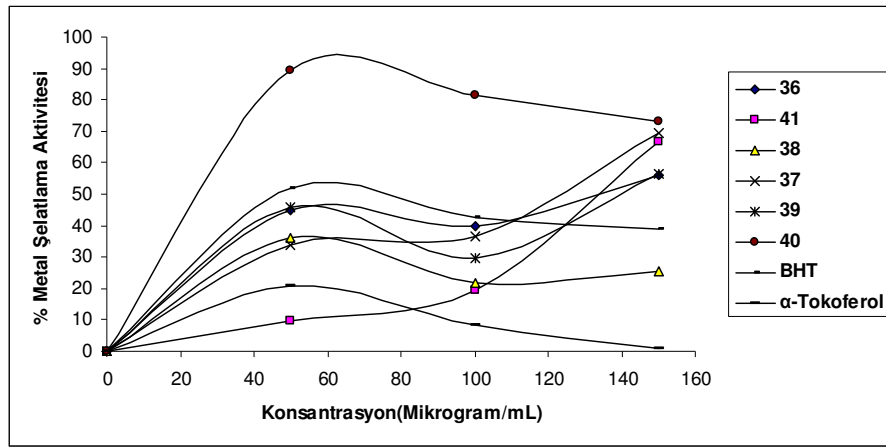


Şekil 8. Sentezlenen bileşiklerinin, BHA ve alfa-tokoferol’un DPPH radikallerini toplama (%) etkisi.

Tablo 20. Sentezlenen bileşiklerin metal şelatlama aktiviteleri

Bileşikler	Metal şelatlama aktivitesi (µg/ml, %inh, 562 nm)		
	50	100	150
36	44,8	39,9	56,1
37	33,9	36,8	69,3
38	36,2	21,9	25,5
39	45,9	29,4	56,6
40	89,6	81,3	73,3
41	9,5	19,3	66,5
BHT	51,8	42,5	38,8
α-Tokoferol	20,8	8,5	1,0

Tablo 20 ve Şekil 9'de 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 antioksidant olan BHT'ye göre 38. bileşik hariç ve α -Tokoferol'le göre tamamı daha düşük absorban vermişlerdir. Sentezlenen bileşikler Tablo 20 ve Şekil 9 görüldüğü gibi sentezlenen bileşikler antioksidant standartlarla karşılaştırıldığında etkin metal şelatlama aktivitelerine sahip oldukları görülmektedir.

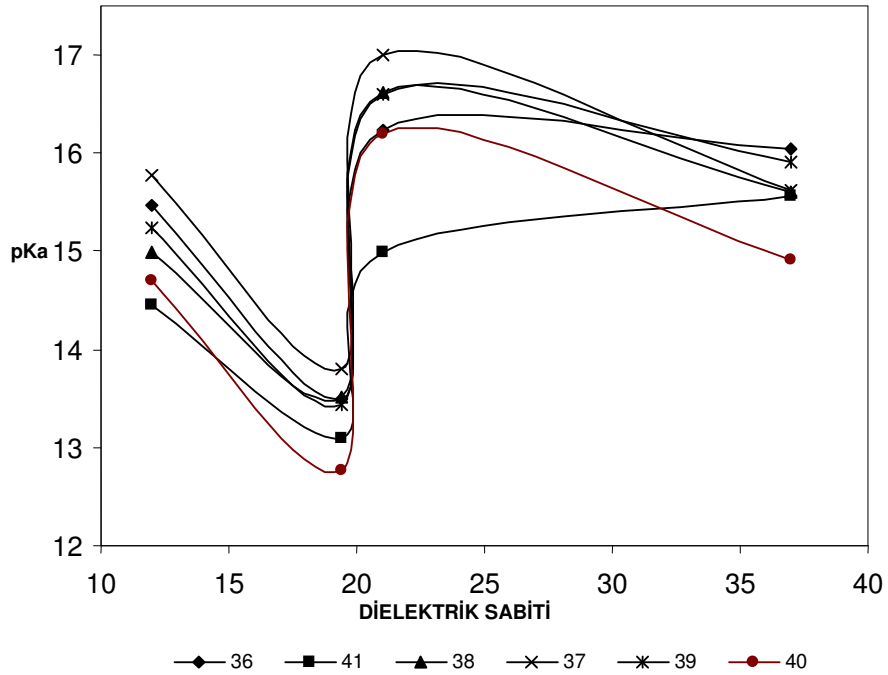


Şekil 9. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların ferroz (Fe^{+2}) iyon şelatlama kapasiteleri.

5. TARTIŞMA

3-alkil-(p-etilbenzildenamino)-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R' grubu için 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 tetrabutil amonyum hidroksidin (TBAH) 2-propanoldeki çözeltisi kullanıldı.

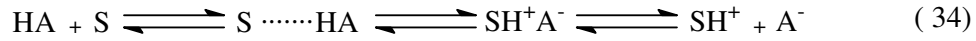
Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak asitlik sıralaması dielektrik sabitinin artmasıyla asitlik sabiti artar.



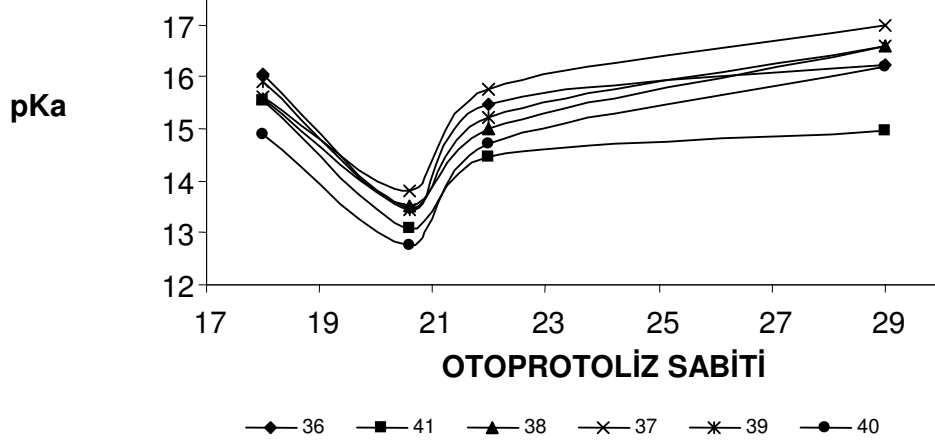
Bu sonuca göre asitlik sabiti artışı tert-butil alkol<2-propanol<aseton<N,N-dimetil formamid şeklindedir. Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde 2-propanol ve t-butanol'ün dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olan çözücülerdeki 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini asitliklerinin dielektrik sabiti büyük olan çözücüde (2-propanolde) daha asidik olması beklenir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde tüm bileşikler bu sıralamaya uygun olduğu görülür.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış Aseton < N,N-dimetilformamid sıralamasında olması beklenirken 36. ve 37. bileşikleri dışındaki bileşiklerin bu sıralamaya uyduğu görülmüştür.

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



şeklindedir. (34) numaralı dengelerde protofilik çözücülerde birinci ve ikinci dengeler büyük oranda gerçekleşirken üçüncü denge çok düşük oranda sağa kayar. Üçüncü dengedeki serbest SH⁺ ortamda bulunabilecek en kuvvetli asittir ve titrantla doğrudan reaksiyona girebilir. Ancak çözücü protofobik (aseton gibi) ise (34) dengesi çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle protofobik çözücüde meydana gelen SH⁺ iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda aseton ortamında N,N-dimetilformamiddekenden daha asidik olması açıklanabilir.



Otoprotoliz sabitine göre incelendiğinde 2-propanol ortamında 41 bileşiği, N,N-dimetilformamid ortamında 41 bileşiği, Aseton ortamında 37 bileşiği, tert-butil alkol ortamında 37 bileşiği en kuvvetli asit olarak belirlenmiştir.

Asitliği incelenen tüm bileşiklerin geneli değerlendirildiğinde 41 bileşiği asitlik olarak diğerlerinden daha kuvvetli asidiktir. 38 bileşiği 2-propanol ve tert-butil alkolde, 4 bileşiği asetonda ve 36 bileşiği N,N-dimetilformamid ortamında en zayıf asidik özellik göstermektedir.

Çözücülerin farklandırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde 36-39 bileşikleri için 2-propanol ve t-butanol seviyelendiği, N,N-dimetilformamitte ve asetonda farklandırıldığı görüldü. 40-41 bileşiklerinin ise çalışılan çözücülerde seviyelendiği sonucu elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin in-vitro potansiyel antioksidan aktiviteleri, 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) serbest radikal giderme aktivitesi, indirgeme gücü ve ferroz metal (Fe^{2+}) şelat aktivitesi testleriyle ortaya koyuldu. Sonuçlar, standart olarak kullanılan bütillenmiş hidroksi tolien (BHT), bütillenmiş hidroksi anisol (BHA) ve α -tokoferol sonuçları ile karşılaştırıldı.

İndirgeme gücüne sahip olan bileşikler hem serbet radikallerin daha kararlı ürünlere dönüştürülmesinde hem de radikal zincir reaksiyonlarının sonlandırılmasında rol oynarlar [79].

Bileşiklerin indirgeyici özellikleri Oyaizu metoduna göre yapıldı [76]. Bileşiklerin indirgeme kapasiteleri potansiyel antioksidan aktivitelerinin anlamlı bir belirleyicisi olarak kullanılabilir [81]. 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 [82]. Bu çalışmada indirgeyici özellikleri araştırılan bileşiklerin absorbansları körün absorbansından daha düşük bulunmuştur (Tablo 18). Dolayısıyla bu bileşikler indirgeyici özelliğe sahip değildirler.

Serbest DPPH radikallerini toplama metodu antioksidan aktivitenin değerlendirmesinde kullanılan en yaygın metotlardan biridir. DPPH kararlı bir serbest radikaldir ve bir elektron veya hidrojen radikali alarak kararlı bir diamagnetik moleküle dönüşür [83]. Antioksidanlar vasıtasıyla DPPH radikallerinin indirgenmesi 517 nm'de absorbanstaki azalmayla değerlendirilir. DPPH serbest radikali etanolde 517 nm'de maksimum absorbans verir. Antioksidan ve oksidan molekülleri arasındaki reaksiyonlar esnasında hidrojen vermesi vasıtasıyla radikaller giderildiğinden antioksidan moleküller DPPH radikalinin absorbansında azalmaya sebep olurlar. DPPH'ın kararlı serbest bir radikal olmasından dolayı antioksidan maddelerin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesinde substrat olarak kullanılırlar [84]. Çalışmada standart antioksidanlar olarak BHA, ve α -tokoferol kullanıldı. Antioksidan özellikleri araştırılan bileşikler kontrol reaksiyonundan daha düşük absorbans standart antioksidan olan BHA, ve α -tokoferolden daha yüksek absorbans 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.

Demir şelasyonu, demir fazlalığına ve buna bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların korunması ve tedavisinde önemlidir. Klinik olarak demir fazlalığı patolojilerinin tedavisinde yaklaşık elli yıldır şelatör olarak yaygın olarak deforoksamın B mesilat kullanılmaktadır. Son yıllarda koruma ve tedavi amaçlı daha etkin ve daha az zararlı bileşiklerin kullanıma girmesi amacıyla bu yöndeki çalışmalar artırılmıştır ve 1,2,4-triazol türevleri metal şelatörleri olarak kullanım alanına girmiştir [80].

Bileşiklerin ve standartların ferroz iyonlarını şelatlama etkileri Dinis metoduna göre belirlendi [78]. 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 [85]. 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 α -tokoferol'un ferroz iyon şelatlama aktiviteleri Tablo 20' de gösterilmiştir. Bu çalışmada, bileşiklerin metal şelatlama kapasiteleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Şelat oluşturan ajanlar metaller ile σ -bağları oluşturarak sekonder antioksidan özellik gösterirler. Çünkü şelatlayıcı bileşikler metal iyonlarının okside formunu stabilize ederek redoks potansiyellerine döndürürler. 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 özelliğin 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.

6. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Mc. Celements, 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.
3. Josept, A., and Knight, M.D., 1999, Free Radicals. Their Presence in Biological System. In. Free Radicals, Antioxidants, Aging & Disease. *Washington. pp.* 21-44.
4. Winston, G.V., 1991, Oksidants and Antioxidants, in Aquatic Animals. *Comp. Biochem. Physiol, 100C.*: pp. 173-176.
5. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C., 1990, Role of Free Radicals and Catalytic Metal İrons in Human Disease. *Methods in Enzymology, 186.*: pp. 1-80.
6. Mc. Cord, J.M., and Mobile A., 1983, The Superoxid Free Radicals.: Its Bioc hemistry and Pathophysiology. *Surgery, 94 (3).*: pp. 412-414.
7. Akkuş, İ., 1995, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, *Birinci Baskı, Mimoza Yayınları, Konya, s. 1-73.*
8. Kolaylı, S., 1996, Tatlı Su ve Deniz Suyunda Yetişen Kökkuşığı (Salmo Gairdneri) Türü Alabalıklarda Bazı Antioksidan Enzim Aktiviteleriyle Lipid Peroksidasyon Seviyeleri, Doktora Tezi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.*
9. Halliwell, B., and Gutteridge, JMC., 1999, Free Radicals in Biology and Medicine. 3. ed. *Oxford University Pres. Inc, London.*
10. Joseph, A., and Knight, M.D., 1999, Free Radicals. Oxidative Stres and Cancer. In. Free Radicals, Antioxidants, Aging & Disease. *Washington., p.* 304.
11. Kırkalı, G., ve Yalçın, S., 2001, Oksidatif Stresin Ölçülmesi ve Standardizasyonu. In.: Taga, Y., Aslan, D., Güner, G., ve Kutay, F.Z., (Eds). *Tıbbi Laboratuarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi, Türk Biyokimya Derneği Yayınları, pp.* 319-327
12. Tunalı, N.K., ve Özkar, S., 1993, Anorganik Kimya, İkinci Baskı, Gazi Üniversitesi Yayınları, *Ankara.*
13. Gündüz, T., 1988, Susuz Ortam Reaksiyonları, Birinci Baskı, *Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti., Ankara.*

14. Huber, W., 1967, Titrations in Nonaqueous Solvents, Express Translation Service, Academic Press Inc., *New York*.
15. Ocak, Z., 2003, Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Potansiyometrik Özellikleri, Doktora Tezi, *KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon*.
16. 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.
17. Pinner, A., 1892, Die Imidoather and Ihre Derivate, 1. Auflage, Oppenheim, *Berlin*.
18. Milcent, R., and Redeuilh, C., 1979, Synthèse D' amino-4-aryl-3-triazol-1,2,4 ones-5, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 403-407.
19. Pesson, M., Dupin, S., and Antoine, M., 1962, Emploide l'hydrazinocarbonate D' ethyle Pour la Synthèsedes Hydroxy-3-triazoles-1,2,4, *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371.
20. Ün, R., and İkizler, A., 1975, Preparations of Aliphatic Amide Carbethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carbethoxyhydrazones and Corresponding 3-Alkyl-and 3,4-Dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, *Chim. Acta Turc.*, 3 113-132.
21. İkizler, A.A., and Yüksek, H., 1993, Acetylation of 4-Amino-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones, *Org. Prep. Proced. Int.*, 25 99-104.
22. İkizler, A.A., and Yüksek, H., 1993, Synthesis of Some N, N'-Linked Biheteroaryles, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 150-153.
23. İkizler, A.A., and 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.
24. Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., and 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.
25. İkizler, A.A., İkizler, A., and Yüksek, H., 1993, Mass Spectra of Some New N,N'-Linked Biheteroaryls, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 215-217.
26. İkizler, A.A., and Yüksek, H., 1994, Synthesis of 4-Succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones, *Rev. Roum. Chim.*, 18 57-6.
27. Bahçeci, Ş., 1994, Bazı Biheteroaril Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, *KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon*.

28. İkizler, A., Bahçeci, Ş., and 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.
29. İkizler, A., Bahçeci, Ş., and İkizler, A.A., 1995, Synthesis of New N,N'-Linked Biheteroaryls, *Polish J. Chem.*, 69 1492-1502.
30. İkizler, A.A., İkizler, A., and Yıldırım, N., 1991, Synthesis of Some Benzylidenamino Compounds, *Monatsh. Chem.*, 122 557-563.
31. İkizler, A.A., Yıldırım, N., and Yüksek, H., 1996, Synthesis of Some Arylidenamino Compounds, *Model. Measur. Cont.. C*, 54 21-30.
32. İkizler, A.A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., and Gezer, T., 1997, Synthesis and Antifungal Activity of Some New Arylidenamino Compounds, *Acta Pol. Pharm-Drug Res.*, 54 135-140.
33. İkizler, A.A., İkizler, A., Yüksek, H., and 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.
34. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., and Özdemir, 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.
35. Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Yüksek, M.Ö., Ocak, Ü., Şahinbaş, E., Sivrikaya, E., and Ocak, M., 2006, Synthesis and Antioxidant Activities of Some 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, *Indian J. Chem.*, 45B 715-718.
36. Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E., ve Yıldırım, N., 2004, Triazol Halkası İçeren Bazı Schiff Bazlarının Antioksidan Özellikleri, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 556.
37. Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, Ü., Şahinbaş, E., and Ocak, M., 2006, Synthesis and Antioxidant Activities of Some New 4-(4-Hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Acidic Properties, *Acian J. Chem.* 18 539-550.
38. Doğan, A., 2001, Amino Asitlerin Mikroskopik Denge Sabitleri ile İlgili Çalışmalar, *G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21 121-130.
39. Dasgupta, P.K., Tanaka, H., and Jo, K.D., 2001, Application of to Potentiometric Acid-Base Titration, *Analytica Chim. Acta*, 435 289
40. Hargis, L.G., 1988, Analytical Chemistry Principles and Techniques, Prentice-Hall. Inch., *New Jersey*.

41. Gündüz, T., 1996, Kantitatif Analiz Ders Kitabı, 5. Baskı, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, Ankara.
42. İkizler, A.A., Şentürk, H.B., and İkizler, A., 1991, pK_a Values of Some 1,2,4-Triazole Derivatives in Non-Aqueous Media, *Doğa-Tr. J. of Chem.*, 15 345-354.
43. İkizler, A.A., and Erdoğan, Y., 1991, Determination of pK_a Values of Some Benzylidenamino Compounds in Non-Aqueous Media, *Doğa-Tr. J. of Chem.*, 15 337-344.
44. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, A., Alkan, M., Özdemir, M., 2004, Synthesis and Potentiometric Titration of Some New 4-(Benzylidenamino)-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives in Non Aqueous Media, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 1215-1222.
45. Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., and 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.
46. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., and 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.
47. Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., and Özdemir, M., 2004, "Synthesis of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocy. Ch.*, 13 (4), 369-372.
48. Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., and 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 (in press).
49. Bahçeci, Ş., Yüksek, H., ve Alkan, M., 2003, 3-Alkil(aril)-4-aroilamino-4,4-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin N-açıl Türevlerinin Sentezi, *XVII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 603.
50. Alkan, M., Bahçeci, Ş., ve Yüksek, H., 2004, Bazı 3-Alkil(aril)-4-aroilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 898.
51. Alkan, M., Yüksek, H., ve Bahçeci, Ş., 2004, Bazı 3-Alkil(aril)-4-sinnamoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentezi, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 1052.

52. Yüksek, H., Kolomuç, A., ve 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.
53. Yüksek, H., Ocak, Z., Aksu, H., Akyıldırım, O., ve Bahçeci Ş., 2005, Bazı 4-Aroilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Susuz Ortam Çözücülerindeki Asitlik Kuvvetleri, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 848.
54. Aksu, H., 2005, Bazı 3-Substitue-4-(p-nitrobenzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Asitlik Kuvvetlerinin Tayini, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars*.
55. Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Ocak, M., and 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. Chem., Sect. B*, 43 1527-1531.
56. Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., and Özdemir, M., 2004, "Synthesis and Determination of pK_a 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.
57. Frish, M.J., ve diğerleri, 2001, Gaussian 98 Rev. A,11, *Gaussian, Pittsburgh, PA*.
58. Wolinski, K., Hinton, J.F., and Pulay, P., 1990, Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculation, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 512.
59. 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 ¹H and ¹³C Chemical Shifts, *Magn. Res. Chem.*, 43 585-587.
60. 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 ¹H and ¹³C Chemical Shifts, *Asian J. Spect.* 11 43-50.
61. İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., and Çakmak, İ., 2004, 2nd *International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, Book of Abstracts*, 67.
62. Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., and Alkan, M., 2005, Synthesis and GIAO NMR Calculation for Some Novel 4-Heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental ¹H and ¹³C Chemical Shifts, *Int. J. Mol. Sci.*, 6 219-229.

63. Yüksek, H., Gürsoy, Ö., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., 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. Struct.* (in pres)
64. Yüksek, H., Atalay, Y., Ocak, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., ve Yıldırım, N., 2004, DFT ve HF Yöntemi Kullanarak Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Molekül Titreşim Frekanslarının Hesaplanması, *XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 950.
65. Yüksek, H., Atalay, Y., ve Bahçeci, Ş., 2005, DFT ve HF Yöntemi Kullanılarak Bazı 3-Substitue-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Titreşim Frekanslarının Hesaplanması, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 929.
66. Atalay, Y., Alkan, M., Bahçeci, Ş., ve Yüksek, H., 2005, 3-Metil(Benzil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Molekül Titreşim Frekanslarının DFT ve HF Yöntemleriyle Hesaplanması, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 730.
67. Gökçe, G., Durmuş, Z., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., and Kılıç, E., 2005, Electrochemical Behaviour of Some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, *3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC), Constanta, Romania, Book of Abstracts*, 127-128.
68. Gökçe, G., Yüksek, H., İnce, S., Demirel, A., ve Kılıç, E., 2005, Bazı 4-(2-Hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi, *XIX. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı*, 140.
69. Yüksek, H., Gökçe, G., Zeybek, B., Bahçeci, Ş., and Kılıç, E., 2005, Electrochemical Behaviour of Some 3,4-Disubstitue-4,5-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, *3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC), Constanta, Romania, Book of Abstracts*, 121-122.
70. Gökçe, G., Yüksek, H., Demirel, A., Bahçeci, Ş., and Kılıç, E., 2005, Electrochemical Behaviour of Some 4-(4-Metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, *3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC), Constanta, Romania, Book of Abstracts*, 129-130.
71. Beilstein's Hanbuch der Organischen Chemie, 1920, 4. Auflage, Van Julius Springer, Berlin, 2 182.
72. Beilstein's Hanbuch der Organischen Chemie, 1920, 4. Auflage, Van Julius Springer, Berlin, 2 245.

73. Beilstein's Hanbuch der Organischen Chemie, 1920, 4. Auflage, Van Julius Springer, Berlin, 2 240.
74. 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.
75. İkizler, A.A., 1975, 3-Substitue- Δ 2-1,2,4-triazolin-5-on'ların Ester Karbetoksi Hidrazon'lardan Elde Edilmeleri ve Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi, İstanbul.
76. Oyaizu, M., 1986, Studies on Product of Browning Reaction Prepared From Glucosamine, *Japan, Nutri.*, 44 307.
77. Blois, M.S., 1958, Antioxidant Determinations By The Use of a Stable Free Radical, *Nature*, 26 1199.
78. Dinis, T.C.P., Madeira V.M.C., and Almeida, L.M Action of Phenolic Derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as Inhibitors of Membrane Lipid Peroxidation and as Peroxyl Radical Scavengers. *Arch. Biochem. Biophys.*, 315, 161 (1994).
79. Bae. S.H., Suh. H.J., Antioxidant Activities of Five Different Mulberry Cultivars in Korea. *LWT - Food Science and Technology, Volume 40, Issue 6, August 2007, Pages 955-962*
80. Gary, M., Brittenham., Iron Chelators and Iron Toxicity Volume 30, Issue 2, June 2003, Pages 151-158
81. Meir, S., Kanner, J., Akiri B., and Hadas, S.P., Determination and Involvement of Aqueous Reducing Compounds in Oxidative Defense Systems of Various Senescing Leaves. *J. Agri. Food. Chem.*, 43, 1813 (1995).
82. Yildirim, A., Mavi, A., and Kara, A.A., Determination of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Rumex Crispus L. Extracts. *J. Agri. Food. Chem.*, 4083 (2001).
83. Soares, J.R., Dinis, T.C.P., Cunha A.P., and Ameida, L.M., Antioxidant Activities of Some Extracts of Thymus Zygis. *Free Raical Res.*, 26, 469 (1997).
84. Duh, P.D., Tu Y.Y., and Yen, G.C., Antioxidant Activity of Water Extract of Harg Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat). *Lebn. Wissen. Techno.*, 32, 269 (1999).
85. Yamaguchi, F., Ariga, T., Yoshimira Y., and Nakazawa, H., Antioxidative and Anti-glycation Activity of Garcinol From Garcinia Indica Fruit Rind. *J. Agri. Food. Chem.*, 48, 180 (2000).

ÖZGEÇMİŞ

06.03.1983 yılında Kars'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kars'ta tamamladı. 2001 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2005 yılında kimyager ünvanıyla mezun oldu. 2005 yılı ekim ayında Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Dalı'nda tezli yüksek lisans öğrenimine başladı. Halen Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde yüksek lisans öğrenimine devam etmektedir.

7. EKLER