

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 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenmiş ve 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. İlave olarak bu yeni bileşiklerden 5 tanesi asetik anhidrid ile muamele edilerek N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen 11 yeni bileşiğin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

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

Çalışmada son olarak, sentezlenen 11 yeni bileşiğin antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 3-fenoksibenzaldehid, pK_a, 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 3-phenoxybenzaldehyd were investigated and six new 3-alkyl(aryl)-4-(3-phenoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In addition, five new compounds were treated with acetic anhydride and N-acetyl derivatives were obtained. In order to identify the eleven new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, ¹HNMR, ¹³CNMR and UV were used.

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

Finally anti-oxidant properties of synthesized eleven 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, 3-phenoxybenzaldehyd, pK_a, potentiometric titration, antioxidant.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

“Bazı Yeni 4-(3-Fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Asidik 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.

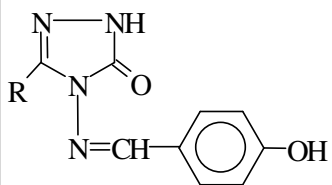
Bu amaçla ilk olarak literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanmasıyla 6 adet imino ester hidroklorür bileşiği elde edilmiştir. Bunların etil karbazat ile muamelesinden 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon sentezlenmiş ve son olarak bu bileşiklerin kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan çalışma 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 öncelikle sentezlenen 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmanın devamında, sentezlenen bu yeni bileşiklerden beşinin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 5 adet N-asetil türevi elde edilmiştir. Tez kapsamında sentezi yapılan 11 yeni bileşiğin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

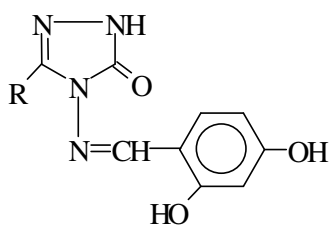
Çalışmanın orjinal bölümünde ikinci olarak, sentezlenen 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin üç farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol, asetonitril), tetrabutil amonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı nötralizasyon metodu kullanılarak yarı nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan pK_a değerleri her bir bileşik için her bir çözücüde tayin edilmiş ve sonuçlar tartışılmıştır.

Çalışmada son olarak, sentezlenen 11 yeni bileşiğin antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

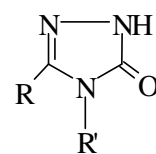
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bazı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri “Formüller Tablosu” başlığı altında aşağıda verilmiştir.



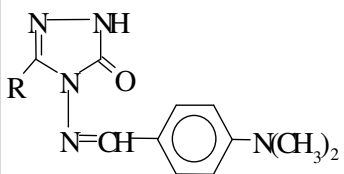
14



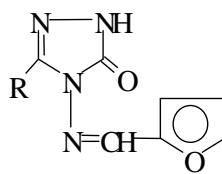
15



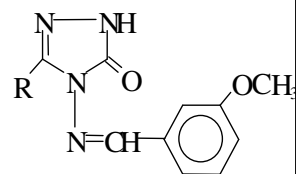
16



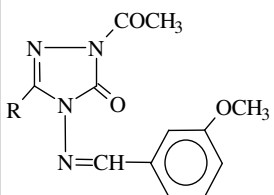
17



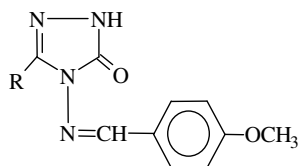
18



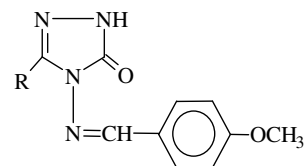
19



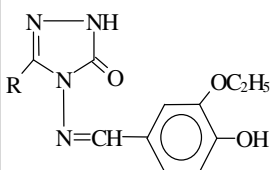
20



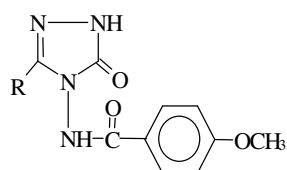
21



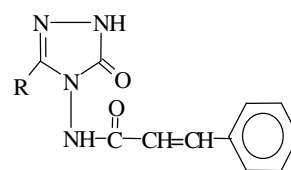
22



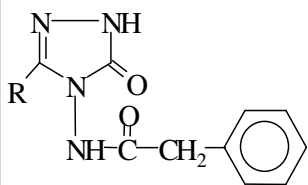
23



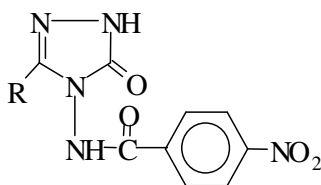
24



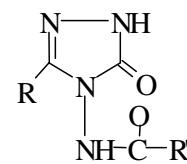
25



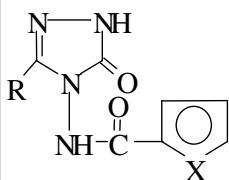
26



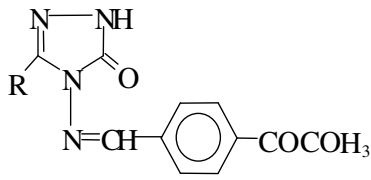
27



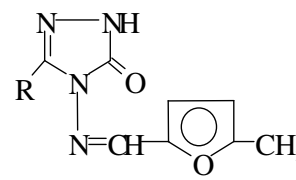
28



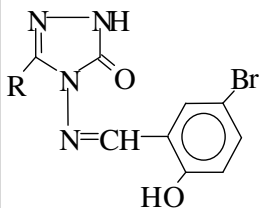
29



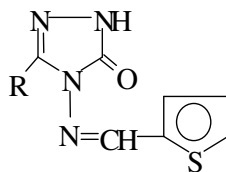
30



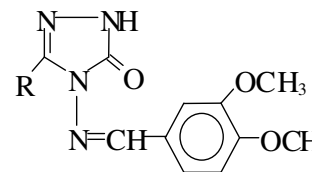
31



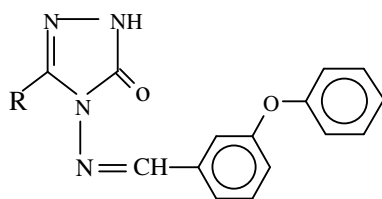
32



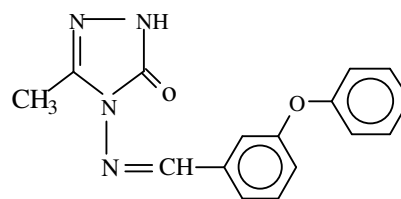
33



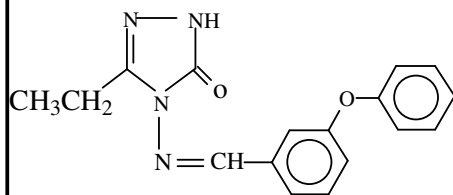
34



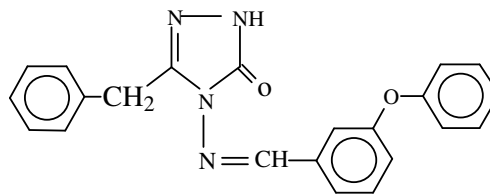
35



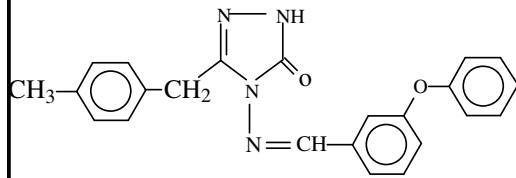
36



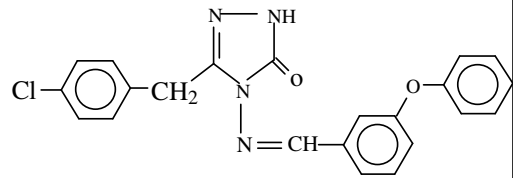
37



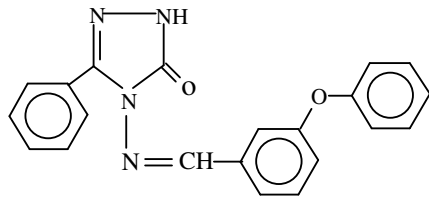
38



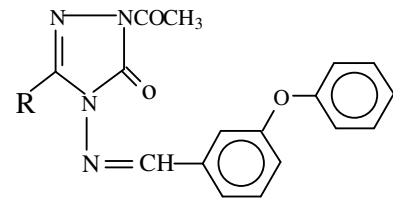
39



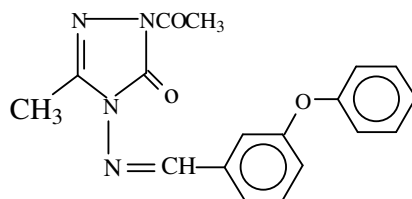
40



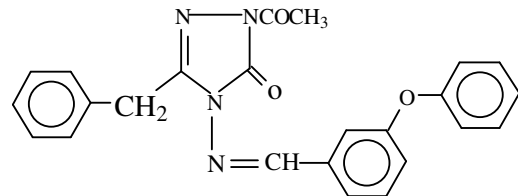
41



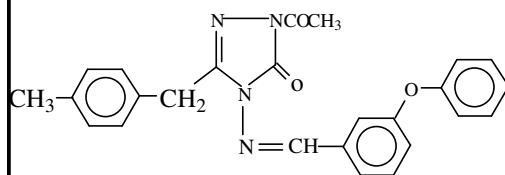
42



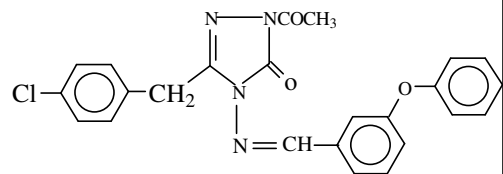
43



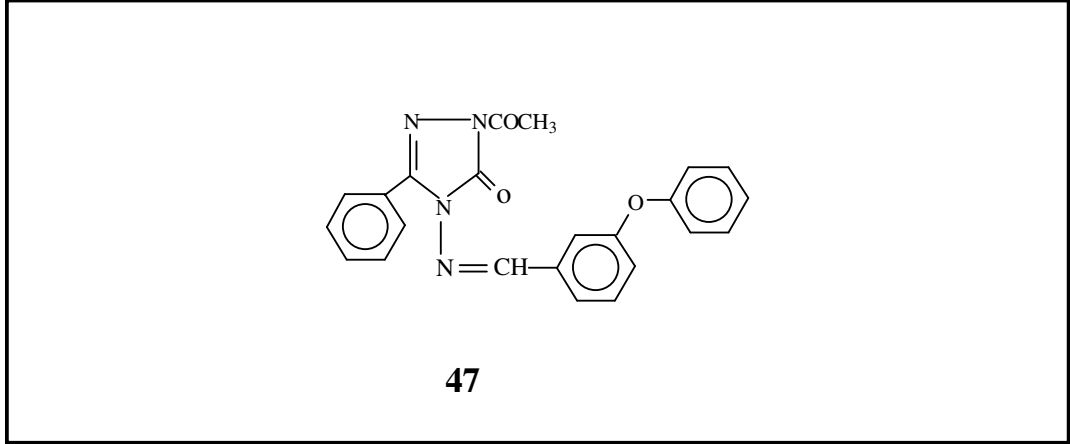
44



45

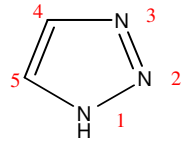


46

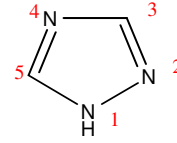


1.2. Triazoller

Triazoller beşli halkada üç azot atomu içeren bileşiklerdir. 1,2,3 triazol ve 1,2,4 triazol olmak üzere birbiri ile izomer iki triazol halkası vardır.



1,2,3-Triazol
(v-Triazol)



1,2,4-Triazol
(sim-Triazol)

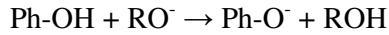
Her ikisi de aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu, pirroldeki azot atomunun elektronik durumunun aynıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise, diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının elektronik durumu gibidir.

Triazoller, diazollerden daha zayıf bazik özellik gösteren bileşiklerdir. Buna karşın tetrazoller üç tersiyer azot atomunun indüktif etkileri sonucu, hemen hemen bir alifatik karboksilli asit kadar kuvvetli bir asitlik gösterirler [1,2].

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 bazıktır. 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 dimetilformamitte (veya piridinde) çözülür ve hidroksil iyonundan daha bazik olan sodyum alkoksidin dimetilformamitteki ayarlı çözeltisiyle titre edilir [3].

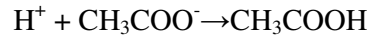
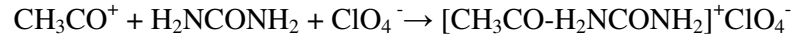
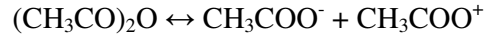


Susuz ortam titrasyonları çeşitli asit ve bazların kuvvetlilik derecelerinin belirtilmesinde de kullanılabilir. Ancak, bu gibi hallerde çözücü seçiminde çok dikkatli olunması gerekir. Örneğin, bir sülfonik asitle bir karboksilik asit asidin kuvvetlilikleri söz konusu olduğunda, çözücü olarak etilendiamin 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 [4].

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 [4].

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 [5].

1.3.2.2. İnorganik Çözücüler

İnorganik çözücülere, Brönsted asit-baz reaksiyonlarından çok Lewis asit-baz reaksiyonlarında rastlanır. Analitik amaçlı kullanımları çok sınırlıdır. Çünkü, bunlar çoğunlukla çok aşındırıcı, toksik ve hava nemine, oksijene karşı çok duyarlıdırlar. Asit-baz titrasyonları açısından önemli çözücülere fosforoksi klorür, arsenik triklorür, sıvı kükürtdioksit gibi örnekler verilebilir [5].

1.3.3. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazende asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [4]. 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 [3].

- 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 çözeltiliye bir referans elektrot, bir de indikatör elektrot daldırılır. Bu elektrotlar arasındaki E_g , gözetlenen potansiyel farkı,

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

E_s , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir. E_r , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir. E_i ise indikatör elektrodun potansiyelidir [5].

1.3.3.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

Potansiyometrik titrasyon, ayıracın her ilavesinden sonra potansiyel ölçülmesi üzerine kurulmuştur. Mekanik bir karıştırıcıyla iyice karıştırılan çözeltiliye prensip olarak ayıraç başlangıçta fazla fazla ilave edilir ve dönüm noktasına doğru yavaş yavaş

azaltılır. Dönüm noktasına yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayrıca özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayıracın sarf edilen ml sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [5].

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 çözeltilerde:

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

eşitliğinden yarı nötralizasyonda,

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

olduğundan $pH = pK_a$ elde edilir [6-7].

1.3.4.2. Dönüm Noktası Tayini

Aşağıda örnek olarak 3-metil-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin izopropil alkol ortamındaki potansiyometrik metodla titrasyon sonuçları verilmiştir [6,7].

Tablo 2. 3-Metil-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçları

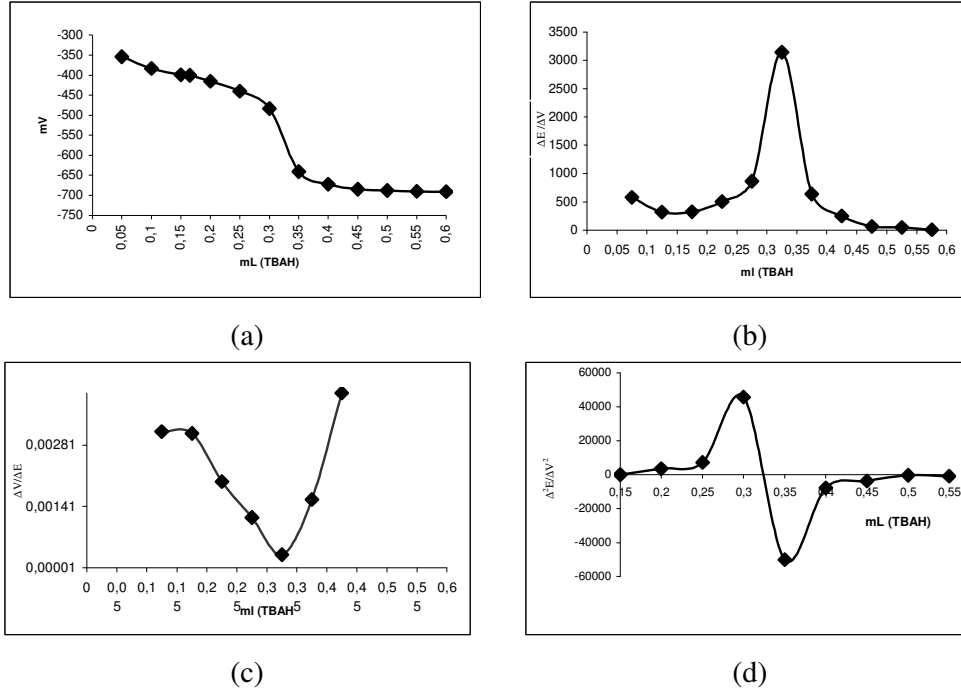
TBAH (ml)	pH	mV
0.05	13.130	-354.0
0.10	13.684	-382.8
0.15	14.004	-398.8
0.20	14.311	-415.0
0.25	14.791	-440.2
0.30	15.598	-483.3
0.35		-640.6
0.40		-672.4
0.45		-684.9
0.50		-688.0
0.55		-690.4
0.60		-690.6

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 3) [6,7].

Tablo 3. 3-Metil-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin tert-Butil Alkoldeki Deney Sonuçlarının Birinci ve İkinci Türevleri

TBAH (ml)	mV	$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0.15	-398.8	324	3600
0.20	-415.0		
0.25	-440.2	504	7160
0.30	-483.3	862	45680
0.35	-640.6	3146	-50200
0.40	-672.4	636	-7720
0.45	-684.9	250	-3760
0.50	-688.0	62	
0.55			

Birinci ve ikinci türev eğrisinden yararlanılarak, titrasyonun dönüm noktası belirlenmiştir. Tablo 2'deki değerlerden dönüm noktasının 0.30-0.35 ml arasında olduğu görülür. Dönüm noktası 0.32 ml titrant hacmine karşın olan -561.9 mV dur. Yarı nötralizasyondaki TBAH değeri 0.16 ml olup pH değeri ise 14.070 dir. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 3-metil-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin tert-butil alkoldeki pK_a değeri 14.070, yarı nötralizasyon potansiyeli -402.0 olarak hesaplanmıştır [6,7].



Şekil 1. 10^{-3} M 3-Metil-4-izobutirilamino-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 [6,7].

1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler

Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilerler. Fizyolojik koşullarda, oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Fizyopatolojik şartlarda biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen endojen ve eksojen antioksidanlara ilgi giderek artmakta ve organizmaya zarar vermeyen antioksidan özellikteki sentetik bileşiklerin üretimi ve biyolojik sistemlerde oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Eksojen ve metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan endojen kimyasallar oldukça reaktif olan serbest radikalleri oluşturabilmektedirler. Özellikle oksijen orjinli radikaller hücre hasarı ve hücre ölümüne sebep olabilecek kadar, biyomolekülleri okside edebilme özelliklerine sahiptirler. Oksidatif stres, hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ve aynı zamanda antioksidan kapasitenin yetersiz olması organizmalarda enflamasyon, diabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [8,9].

1.4.1. Serbest Radikaller ve Genel Özellikleri

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

İnsan vücudu ve diğer tüm canlı organizmaların 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 [10].

1.4.2. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin çoğunluğunu oksijen radikalleri oluşturur. Serbest oksijen radikallerinin büyük kısmı mitokondrilerde indirgenmiş karbon birimlerinden alınan elektronların çeşitli elektron taşıyıcılarından geçerek en son elektron alıcısı olan moleküler oksijene transferi sonucunda oluşur. Oksijenin kısmi indirgenmesi sonucu çeşitli oksijen radikalleri meydana gelir. Oksijenin bir elektron indirgenmesiyle süperoksit anyonu serbest radikalini üretir ($O_2^{\cdot-}$). Bütün sulu sistemlerde oluşan süperoksit iyonu, sonuçta bir dismutasyon reaksiyonu ile iki elektron indirgenmesi sonucu hidrojen peroksiti (H_2O_2) ve üç elektron indirgenmesiyle hidroksil (OH^{\cdot}) radikalini meydana getirir. Oksijen biyolojik sistemlerde önemli indirgenme reaksiyonlarını indükleyebilir. Örneğin ferritin gibi metaloproteinlerdeki Fe^{+3} 'i indirgeyebilir. Demir bağlı proteinlerin indirgenmesi, biyolojik sistemlerde önemli bir reaksiyondur. İndirgenmiş demir oldukça reaktif bir radikal olan hidroksil radikallerinin (OH^{\cdot}) üretimine sebep olur [11].

Tablo 4. 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 endotelden, düzenleyici moleküller olarak salınma
6. Hava kirliliği	6. Diğer oksidanlar
7. Sigara	7. Enzimatik olmayan reaksiyonlar

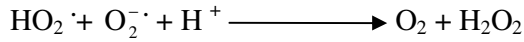
1.4.2.1. Singlet Oksijen (O₂)

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 lipitleri oksitleyip lipit hidroperoksitlerinin oluşmasına yol açabilir. En iyi singlet oksijen tutucusu beta-karotendir [12].

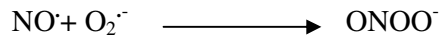
1.4.2.2. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

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 oluşurlar. Süperoksit radikalleri hidrokinonların, 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 (HO₂[·]) 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 türev olan peroksinitrit radikali meydana getirebilir.



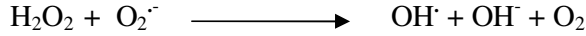
Peroksi nitritler proteinlere direk olarak etki ederek, azot dioksit radikali (NO₂[·]), hidroksil radikali ve nitronyum (NO₂⁺) iyonu gibi daha zararlı oksijen türevleri meydana getirirken, proteinlerin yapısı bozulabilir [13].

1.4.2.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

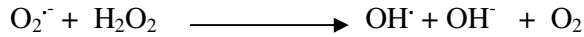
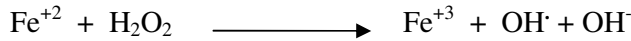
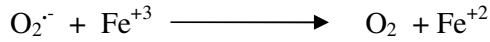
Moleküler oksijenin iki ve süperoksit radikalının bir elektron ile indirgemesiyle peroksit meydana gelir. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peoksiti meydana getirir.

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 [14]. Reaksiyon mekanizması şöyledir:



1.4.2.4. 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 lipid 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 [15].

1.4.2.4.1. 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 [15].

1.4.3. 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, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, lipooksigenaz, triptofan dioksigenaz ve galaktoz oksidaz gibi hidrolitik enzimleri aktifleştirirken alfa 1-antitripsin gibi antiproteolitik enzimleri inaktif hale getirirler.

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [14].

1.4.3.1. 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 [14].

1.4.3.2. Protein Oksidasyonu

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

Serbest radikaller proteinleri yükseltgeyebilirler. Amino asitlere ve disülfid (S-S) bağlarına saldırırlar ve özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana 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 [14].

1.4.3.3. DNA Oksidasyonu

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

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş 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 hedeftir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde 10^4 kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır [10,16,17].

1.4.3.4. Karbonhidrat Oksidasyonu

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

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

Oksijen radikalleri, yüksek viskoziteli sinovyal sıvıda bulunan hiyaluronik asit gibi karbonhidrat polimleinin fragmentasyonuna sebep olabilirler. Romtoid artritte oksijen radikalleri tarafından stimule edilmesinin bir etkisi olarak depolimerize olurlar [14].

1.4.4. 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 5’de gösterilmiştir.

Enzimatik olsun, ya da olmasın 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

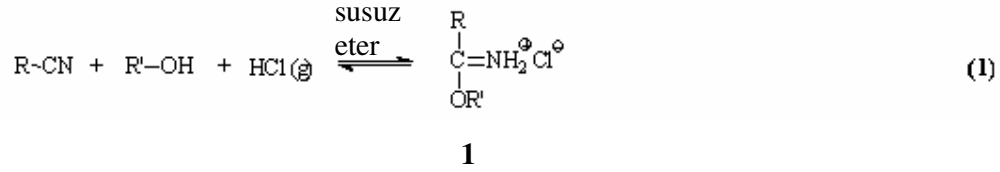
Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [18].

Tablo 5. Biyolojik Sistemlerde Bulunan Antioksidanlar [14]

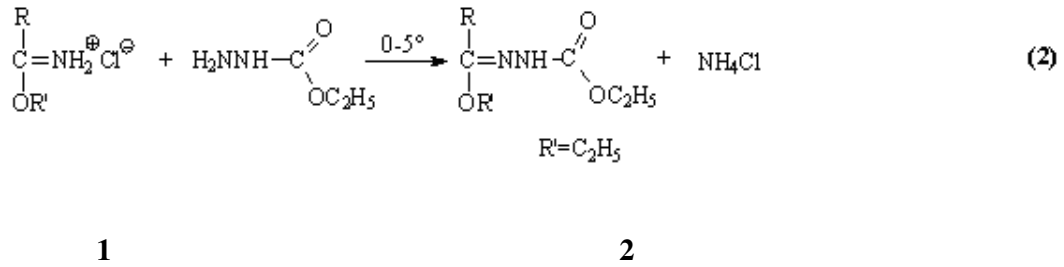
Enzimatikler	
Speroksit dismutaz	
GSH-peroksidaz	
Katalaz	
Yardımcı enzimler	
NADP-kinon	
Oksidoredüktaz	
Epoksi hidrolaz	
Konjugasyon enzimleri:	GSH-S-transferaz
	UDP-glukronil transferaz
	Sülfonil transferaz
	GSH-redüktaz
NADPH sağlayıcı enzimler:	
	Glukoz-6-fosfotaz
	6-fosfoglukona dehidrogenaz
	İzositrat 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

1.5. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Bu Bileşiklerin Bazı Reaksiyonları

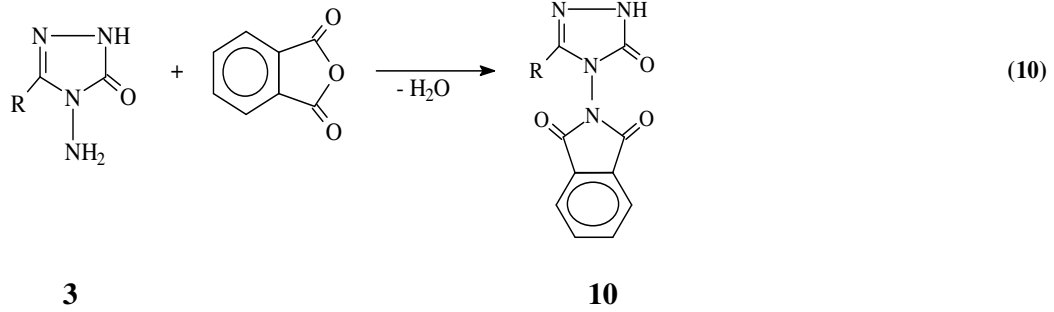
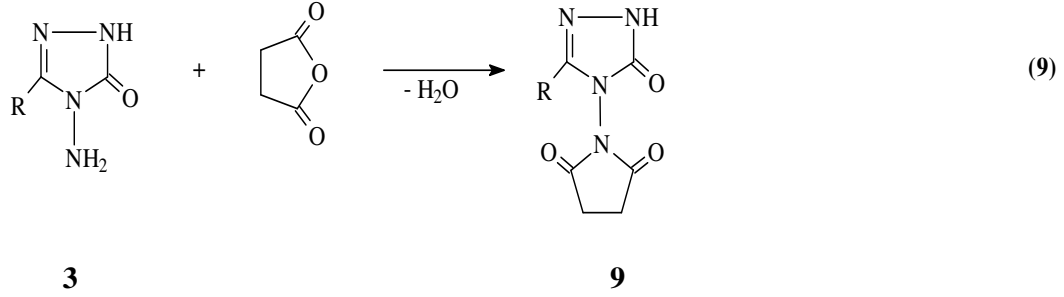
Son yıllarda potansiyel biyolojik aktif birçok türevi elde edilen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3**) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler bilinmekle beraber en uygun ve kullanışlı yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, Pinner Metodu'na [19] göre nitrillerin bir susuz alkol ile eter gibi susuz bir çözücü içinde HCl gazı ile soğukta muamelesinden iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) (**1**) elde edilir (Denklem 1).



İminoester hidroklorürlerin (**1**) soğukta mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonların (**2**) kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (**3**) sentezlenmiştir (Denklem 2 ve 3) [19-23].

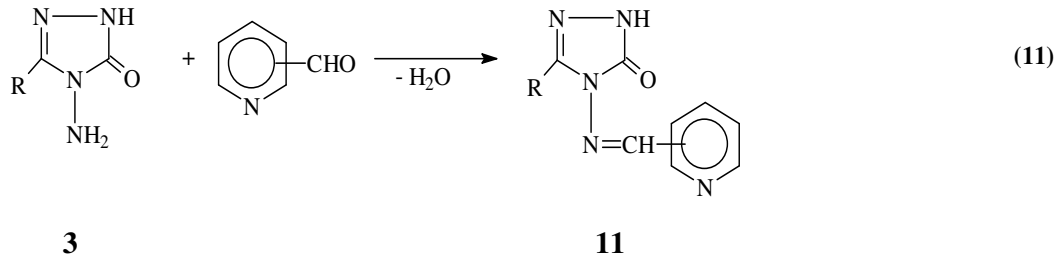


3 Tipi bileşiklerin diğer bir ilginç reaksiyonlar serisi birer dikarboksilli asid anhidridleri olan suksinik anhidrid, ftalik anhidrid gibi bazı anhidridler ile reaksiyonları olup, **9** ve **10** tipi N,N'-bağlı biheterohalkalı bileşikler elde edilmiştir (Denklem 9 ve 10) [28-31].

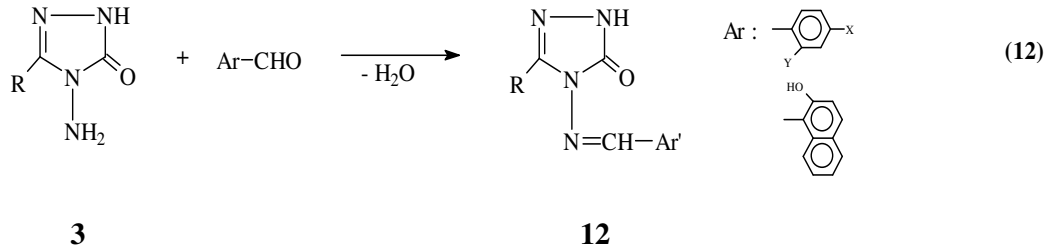


Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff Bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojide geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH₂ grubu içeren **3** tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle muamelesinden karşın olan heterosiklik bileşikler elde edilmiştir [32,33].

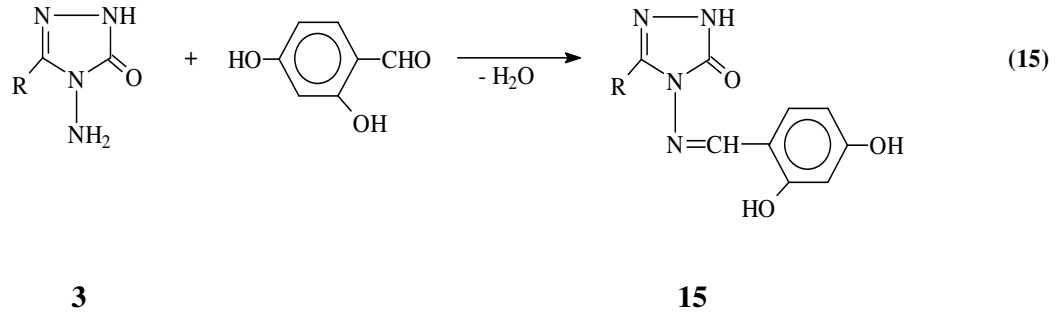
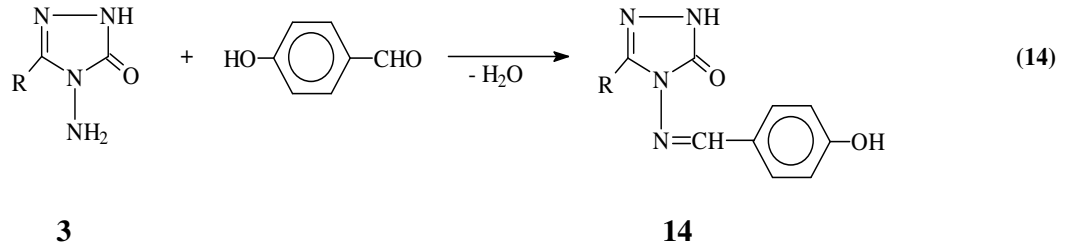
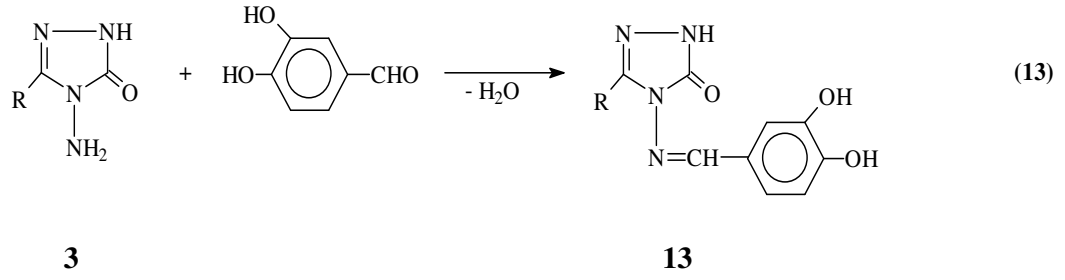
Nitekim, **3** tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden **11** tipi Schiff Bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 11) [34].



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) [35].



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) [36-39].



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 [37].

Tablo 6. 13 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. 15 Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri

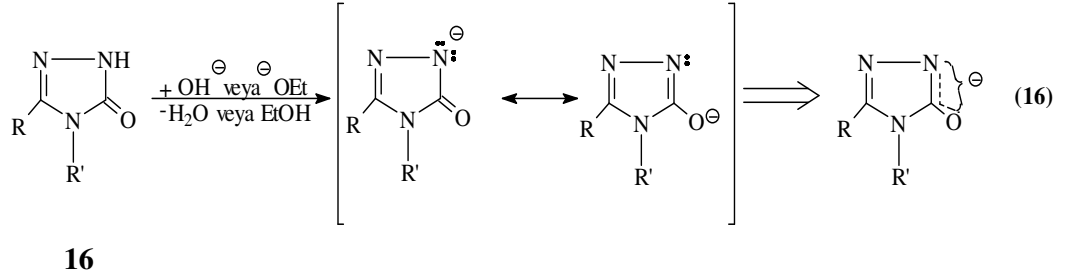
R	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	C ₆ H ₅
DPPH (IC ₅₀ ,mg/mL)	0.025	0.026	-	0.026	0.05	0.499
TLC (dakika)	540	265	315	300	1140	960

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 [38].

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 [40].

3 Tipi bileşiklerin türevlerindeki 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik karakter taşıdığı bilinmektedir (Denklemler 16) [26].



16

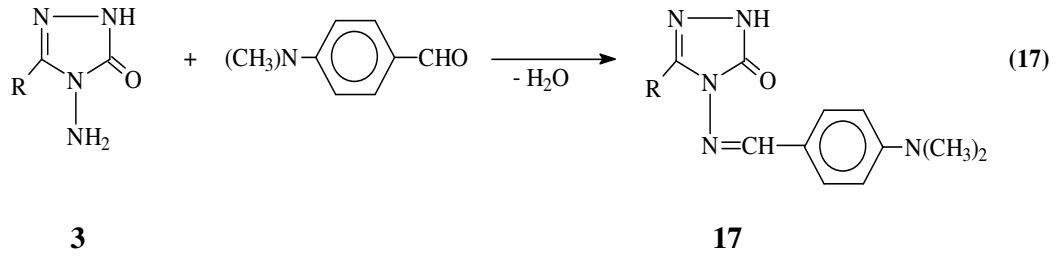
XX. Yüzyılın başından itibaren potansiyometrik teknikler titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Titrimetri, yüksek hassasiyeti, kolay ve kullanışlı bir yöntem olması nedeniyle büyük ölçüde tercih edilmektedir [41].

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 [42]. Susuz ortam titrasyonlarında uygun çözücü seçimi önemlidir [43].

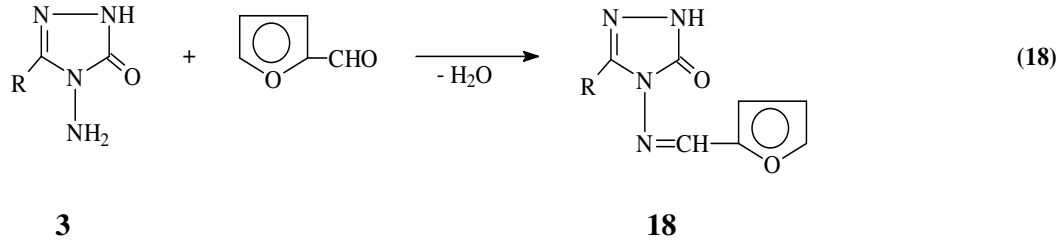
Bazı 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz çözücülerde potansiyometrik titrasyonları incelenerek pK_a değerleri tayin edilmiştir [44,45]. Yakın zamanda, yapılan bir çalışmada **3** bileşiklerinin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **17** tipi yeni bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak tetrabutilamoniyum hidroksit ile titrasyonları yapılarak titrasyon grafikleri (mV-TBAH'ın ml hacmi) çizilerek yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri hesaplanmıştır (Denklemler 17) [46].

Bilindiği üzere zayıf asitlerin pH'ı :

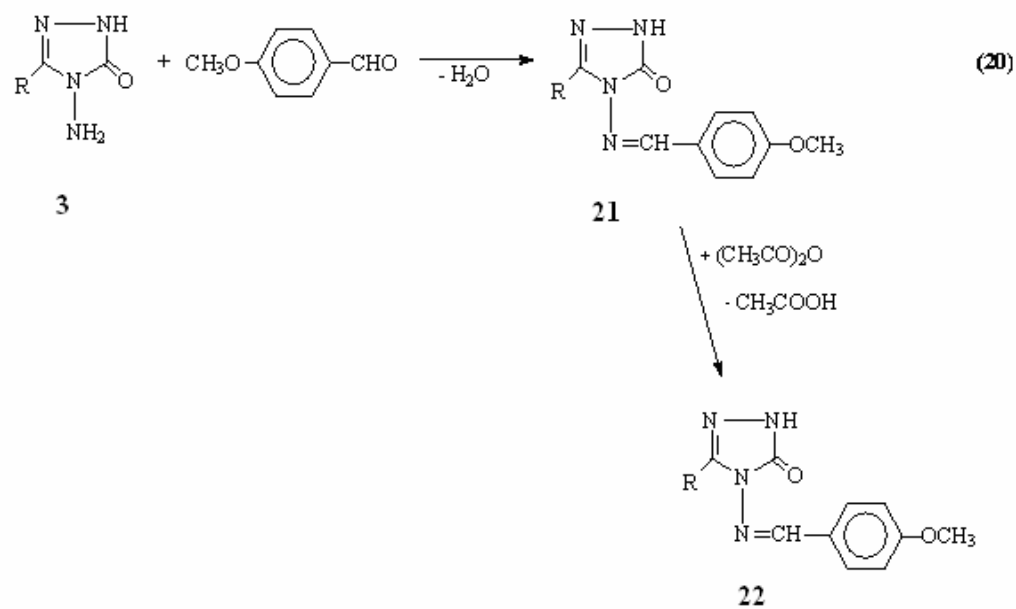
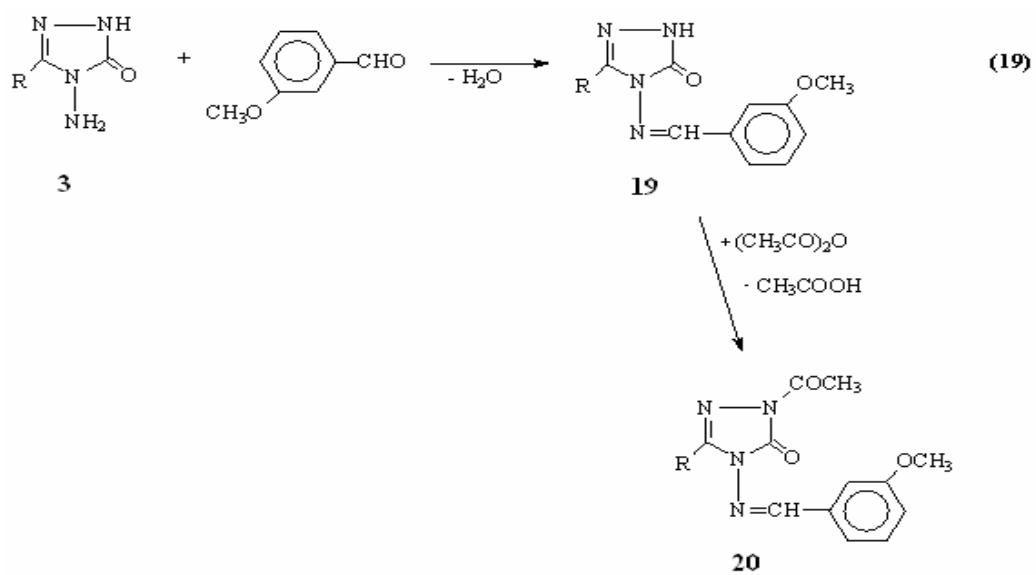
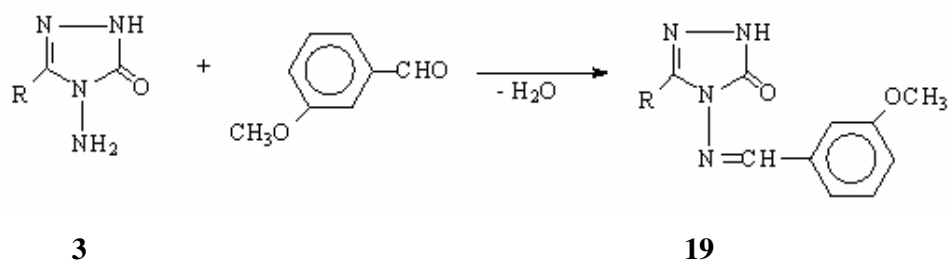
$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ formülü ile bulunabilir. Yarı-nötralizasyon noktasında $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$ olacağından $\text{pH} = \text{p}K_a$ olur. Çalışmada bileşiklerin pK_a değerleri çözücü ve yapıya bağlı olarak 12.44-17.63 arasında bulunmuştur.



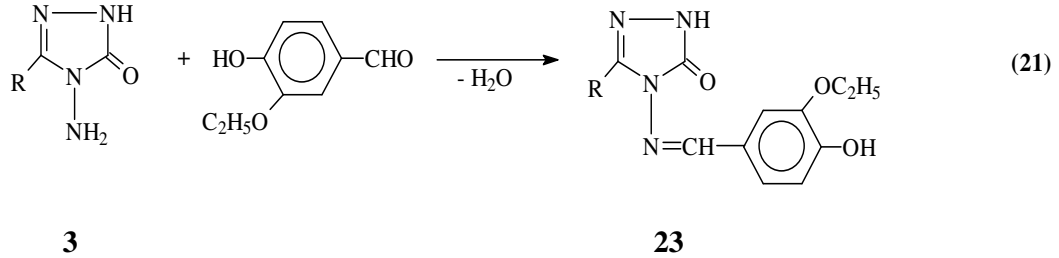
Benzer nitelikteki bir çalışmada, **3** bileşiklerinin furfural ile reaksiyonu incelenmiş ve elde edilen **18** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde (asetonitril, metil alkol, izopropil alkol ve tert-butil alkol) potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu 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) [47].



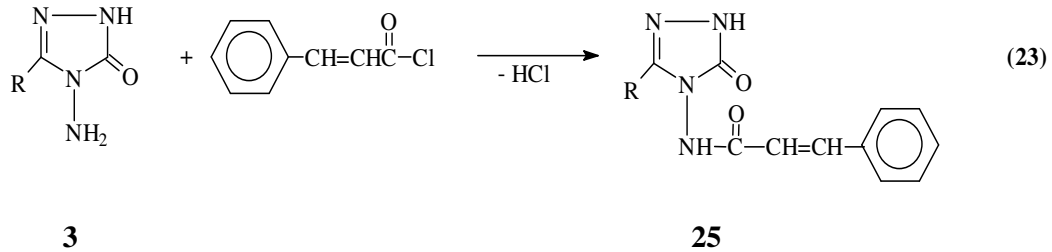
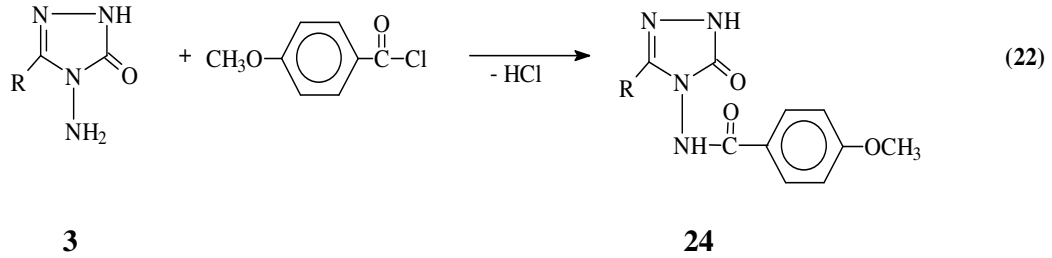
Schiff bazı tipinden **19** ve **21** bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan biri [48] yeni gerçekleştirilmiş ve elde edilen yeni **19** tipi bileşiklerin metil alkol, izopropil alkol, tert-butil alkol ve N,N-dimetilformamid susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri 9.04-15.44 arasında bulunmuş, ayrıca **19** bileşiklerinin N-asetil türevleri (**20**) elde edilmiştir. Diğerinde [49] 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).

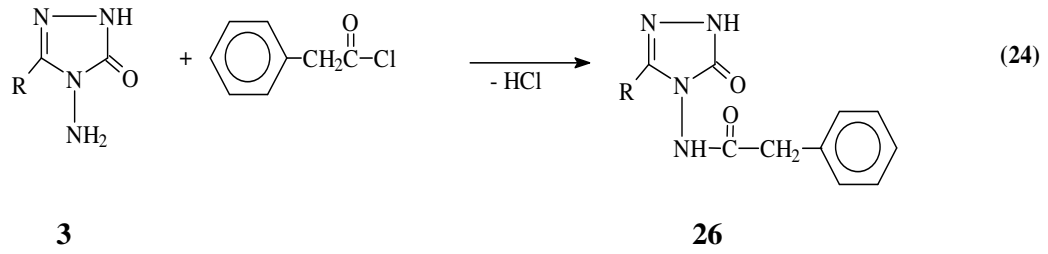


Yine son birkaç yılda yapılmış bir çalışmada **23** tipi bileşikler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılarak susuz ortamda potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 21) [50].

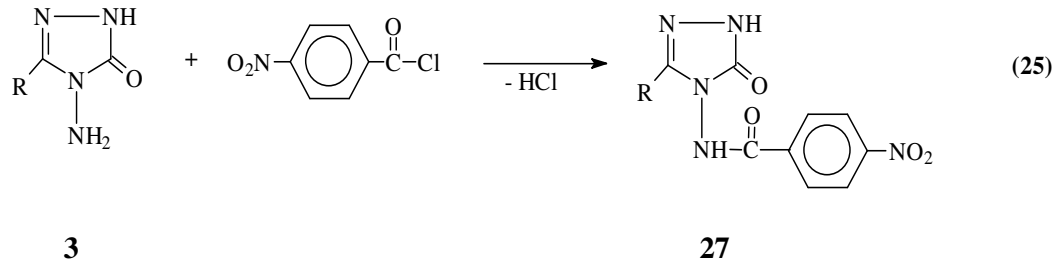


3 Tipi bileşiklerin bir başka ilginç reaksiyon serisinde ise, açillendirme reaksiyonları incelenmiştir. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen üç çalışmadan birinde **3** bileşiklerinin p-metoksibenzoil klorür ile, diğerinde sinnamoil klorür ve üçüncüsünde fenilasetil klorür ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni **24-26** bileşikleri elde edilmiş (Denklem 22-24) [51-53].

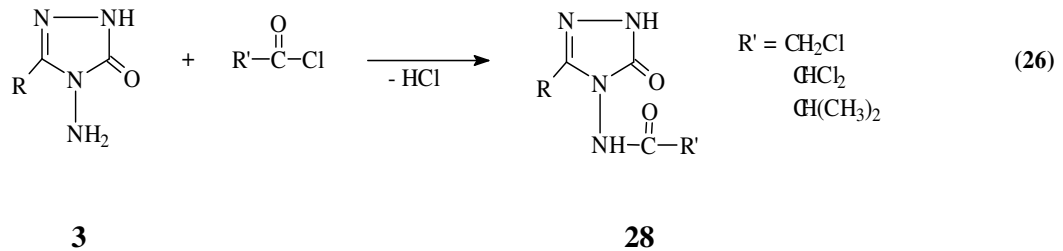




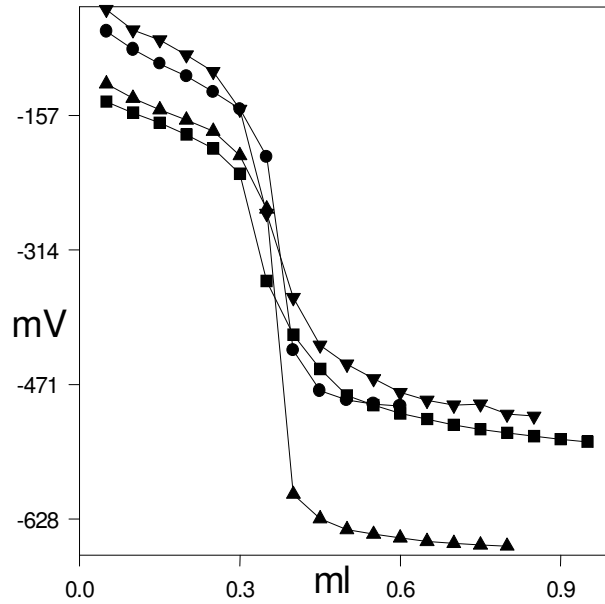
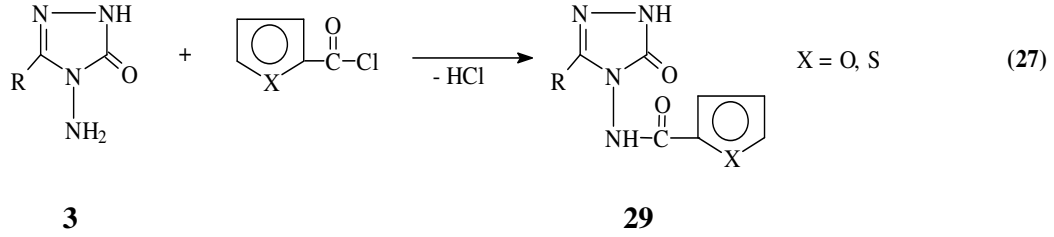
3 Tipi bileşiklerin p-nitrobenzoil klorür ile de reaksiyonları incelenerek **27** bileşikleri elde edilmiş ve susuz ortam titrasyonları potansiyometrik olarak incelenmiş, yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri bulunmuş ve asitlik üzerine strüktür ve çözücü etkileri incelenmiştir (Denklem 25) [54,71,72].



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].

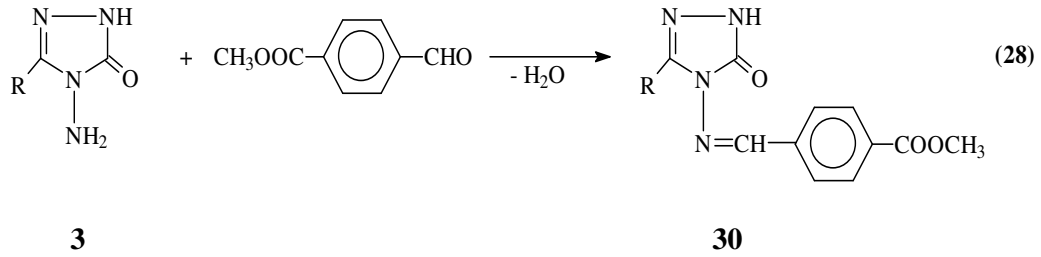


Sentezlenen yeni bileşiklerin izopropil alkol, tert-butil alkol, N,N-dimetilformamid ve asetonitril çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonlarının yapıldığı bir diğer çalışmada ise, **3** bileşiklerinin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furoil(2-tiyenilkarbonil)amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-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].

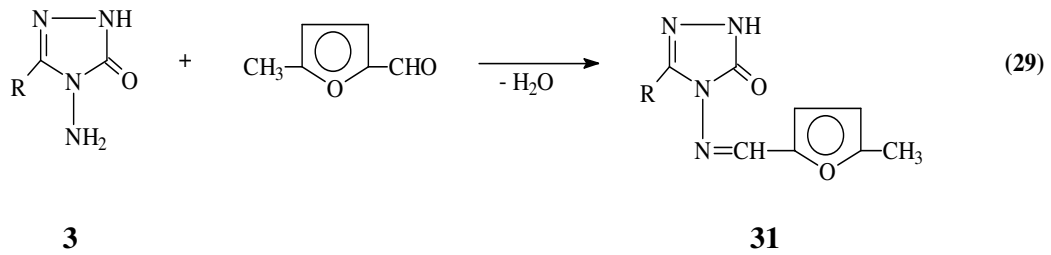


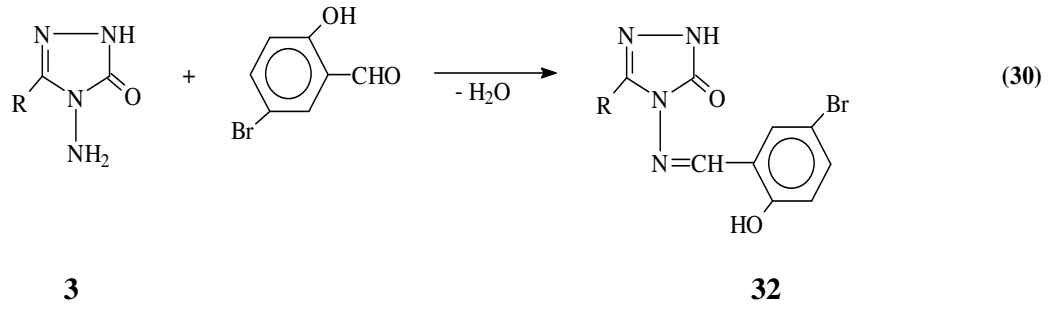
Şekil 2. 3-Benzil-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin İzopropil alkol (●), tert-Butil alkol (▲), N,N-Dimetilformamid (■) ve Asetonitril (▼) Susuz Çözücülerindeki Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri

3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların (**3**) bazı yeni türevleri ile ilgili bazı teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde **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].

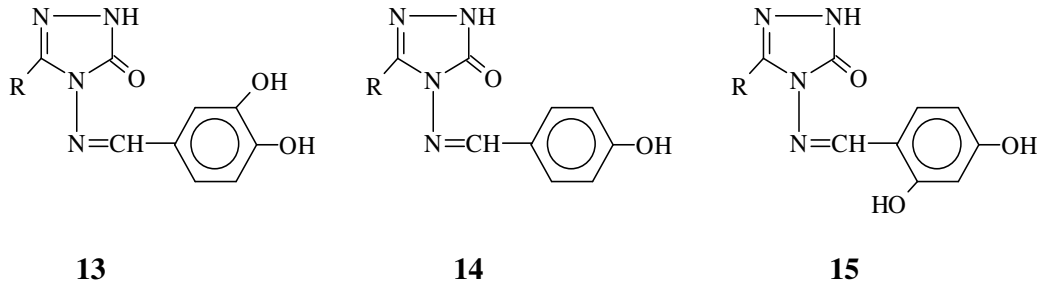


Yine $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki yeni seri madde iki farklı çalışmada elde edilmiştir. Çalışmalardan birinde **31** tipi bileşikler **3** bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden, diğesinde ise **32** tipi bileşikler **3** 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) [60,61].



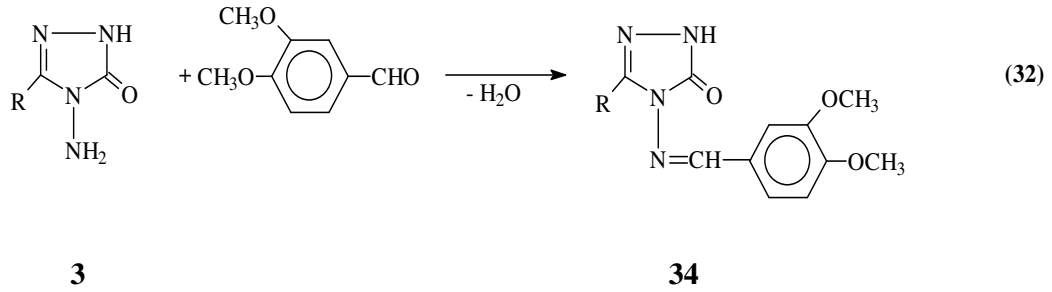
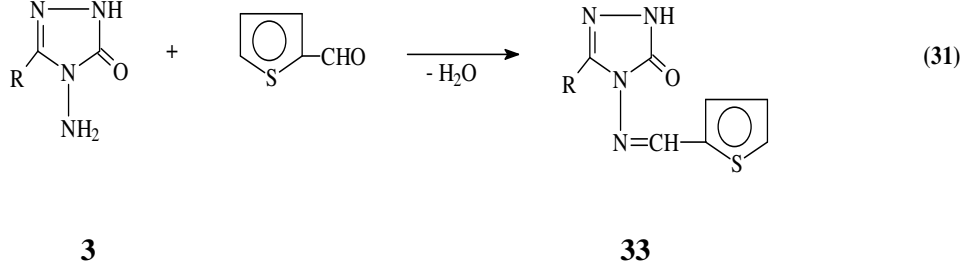


3 Tipi bileşiklerin türevleri ile ilgili bir başka teorik çalışma IR spektrumları ile yapılmıştır. **13-15** Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla 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 [62,66,67].



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 tetrabutilamonyum tetrafloroboratin (TBATFB) dimetilsülfoksitteki çözeltisinde ve camısı-karbon elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları ultramikro camısı-karbon elektrot kullanılarak hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri tekniği ile, tüm moleküllerin bu ortamda ve camısı-karbon elektrot yüzeyinde (Ag/Ag^+ referans elektroda karşı), birer elektronlu iki indirgenme pikine sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca indirgenmenin tersinmez ve

EC mekanizmasına sahip olduğu ve difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Denklem 31 ve 32) [68-70].



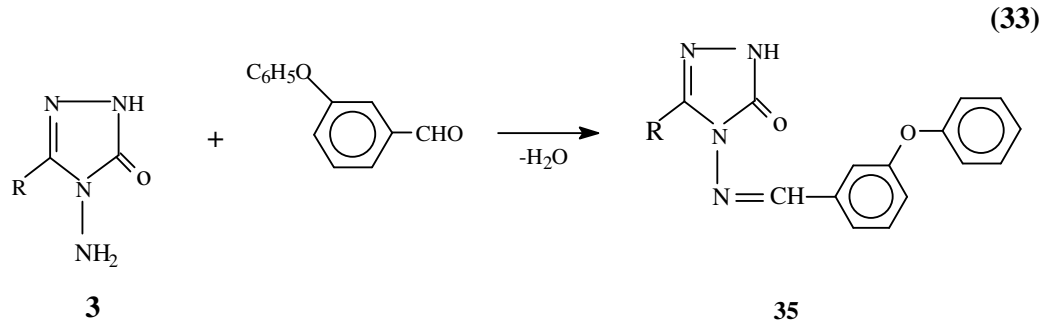
1.6. Çalışma İçin Gerekli Orjinal Bileşiklerin Sentezi

Çalışmanın orjinal bölümünde 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonları incelenen 3 bileşiklerinin sentezi, karşın olan nitrillerden başlanarak, öncelikle, Pinner Metodu'na [19] 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

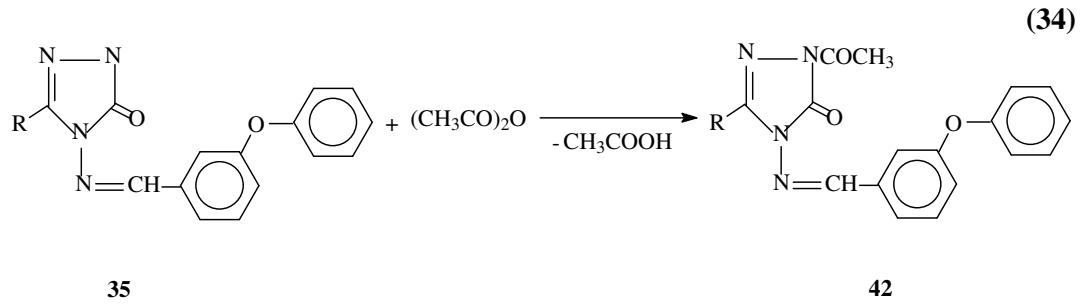
bu bileşiklerin de denklem 3 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelesinden çalışma için gerekli 3 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3c), 3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (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 3-fenoksibenzaldehid ile muamelelerinden 35 tipi 3-metil-4-(3-fenoksi-benzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36), 3-etil-4-(3-fenoksibenziliden-amino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37), 3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38), 3-p-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzili-denamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39), 3-p-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzili-denamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40), 3-fenil-4-(3-fenoksibenzili-denamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 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

Çalışmanın ikinci orjinal kısmında, elde edilen 36, 38, 39, 40, 41 bileşiklerinin ayrı ayrı asetik anhidrid ile reaksiyonlarından 42 tipi potansiyel biyolojik aktif yeni bileşikler olan 1-asetil-3-metil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43), 1-asetil-3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44), 1-asetil-3-p-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45), 1-asetil-3-p-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46), 1-asetil-3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 34).



43 - 47	R
43	CH ₃
44	C ₆ H ₅ CH ₂
45	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂
46	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂
47	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 analizleri, Ortadoğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarında ve UV analizleri ise Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Laboratuvarında yapılmıştır.

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 Bruker Spectrospin Adance DPX 400 Ultrashield NMR cihazında alınmıştır. Ultraviyole absorpsiyon spektrumları Shimadzu-160-A UV-VIS-NIR spektrofotometresinde 10 mm kuartz hücreleri kullanılarak etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ M'lık çözeltileri halinde alınmış ve 200-400 nm bölgesinde çalışılmıştır.

Çalışmada 3-fenoksibenzaldehid 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 [19] uyarınca ve literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 6 adet 1 tipi bileşiğin erime noktaları, literatürdeki değerlerle karşılaştırmalı olarak sayfa 45'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 [23,74] de e.n. 181 °C (boz))
Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1e): 179 °C (boz) (Kaynak [23,74] 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 [21] e.n. 68 °C)
Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (2b) : e.n. 57 °C (Kaynak [22] e.n. 57-58 °C)
Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2c) : e.n. 89 °C (Kaynak [21] e.n. 90 °C)
Etil p-metilfenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2d) : e.n. 77 °C (Kaynak [23,74] de e.n. 77 °C)
Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2e) : e.n. 78 °C (Kaynak [23,74] de e.n. 78 °C)
Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (2f) : e.n. 79 °C (Kaynak [21] e.n. 80 °C)

Literatürdeki yöntemlerin [56,59] 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 46'da verilmiştir.

3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a): e.n. 226 °C (Kaynak [75] e.n. 227 °C)

3-etil -4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3b): e.n. 167 °C (Kaynak [75] e.n. 167 °C)

3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3c): e.n.166°C (Kaynak [75] e.n. 167 °C)

3-p-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3d): e.n. 185 °C (Kaynak [23,74] e.n. 185 °C)

3-p-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3e): e.n. 180 °C (Kaynak [23,74] e.n. 181 °C)

3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3f): e.n. 236 °C (Kaynak [75] e.n. 236.5 °C)

Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin sentezine ilişkin yöntem ve veriler sayfa 47-59'da verilmiştir.

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

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) ve 3-fenoksibenzaldehid bileşiklerinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balonda 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 yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 88,50 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 36 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 151 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 12
(Ek Şekil 1)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 12
(Ek Şekil 2)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 12
(Ek Şekil 3)

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

3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) ve 3-fenoksibenzaldehid bileşiklerinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balonda 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 yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 86,90 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 37 bileşiği olarak tanımlanmıştır

E.n: 171 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 13
(Ek Şekil 4)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 13
(Ek Şekil 5)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 13
(Ek Şekil 6)

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

3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) ve 3-fenoksibenzaldehyd bileşiklerinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balonda 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 yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 92,50 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 38 bileşiği olarak tanımlanmıştır

E.n: 167 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 14
(Ek Şekil 7)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 14
(Ek Şekil 8)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 14
(Ek Şekil 9)

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

3-p-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) ve 3-fenoksibenilaldehyd bileşiklerinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balonda 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 yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 91,25 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 39 bileşiği olarak tanımlanmıştır

E.n: 166 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 15
(Ek Şekil 10)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 15
(Ek Şekil 11)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 15
(Ek Şekil 12)

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

3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) ve 3-fenoksibenzaldehid bileşiklerinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balonda geri soğutucu altında 1 saat kaynatılmıştır. Balon içeriği soğutulduktan sonra saf su ilavesi ile çökme tamamlanmıştır. Daha sonra, çöken ham ürün süzülüş, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 90,80 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 40 bileşiği olarak tanımlanmıştır

E.n: 196 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 16
(Ek Şekil 13)

¹³C NMR (DMSO-d₆) Tablo 16
(Ek Şekil 14)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 16
(Ek Şekil 15)

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

3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (3a) ve 3-fenoksibenzaldehid bileşiklerinin 20 ml asetik asit içindeki çözeltisi, yuvarlak dipli bir balonda 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 yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolde (%95) kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 85,40 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra 41 bileşiği olarak tanımlanmıştır

E.n: 171 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 17
(Ek Şekil 16)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 17
(Ek Şekil 17)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 17
(Ek Şekil 18)

2.1.7. 1-Asetil-3-metil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği 10 ml asetik anhidrid ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 60 dakika kaynatıldıktan sonra 100 ml mutlak etanol ilave edilmiş ve 45 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai özelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geen kristaller (% 92,60 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra 43 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 121 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 18
(Ek Şekil 19)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 18
(Ek Şekil 20)

UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) Tablo 18
(Ek Şekil 21)

2.1.8. 1-Asetil-3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği 10 ml asetik anhidrid ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 60 dakika kaynatıldıktan sonra 100 ml mutlak etanol ilave edilmiş ve 45 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai özelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geen kristaller (% 94,70 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra 44 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 160 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 19
(Ek şekil 22)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 19
(Ek şekil 23)

UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) Tablo 19
(Ek şekil 24)

2.1.9. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği 10 ml asetik anhidrid ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 60 dakika kaynatıldıktan sonra 100 ml mutlak etanol ilave edilmiş ve 45 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai zlti 40-45 °C de ve düşük basınc altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geen kristaller (% 91,70 verim) aynı zcden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra 45 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 182 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 20
(Ek şekil 25)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 20
(Ek şekil 26)

UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) Tablo 20
(Ek şekil 27)

2.1.10. 1-Asetil-3-p-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-p-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği 10 ml asetik anhidrid ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 60 dakika kaynatıldıktan sonra 100 ml mutlak etanol ilave edilmiş ve 45 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai zlti 40-45 °C de ve düşük basınc altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geen kristaller (% 88,90 verim) aynı zcden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra 46 bileşiği olarak tanımlanmıştır.

E.n: 155 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 21
(Ek Şekil 28)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 21
(Ek Şekil 29)

UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) Tablo 21
(Ek Şekil 30)

2.1.11. 1-Asetil-3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47)

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşigi 10 ml asetik anhidrid ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 60 dakika kaynatıldıktan sonra 100 ml mutlak etanol ilave edilmiş ve 45 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 93,90 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra 47 bileşigi olarak tanımlanmıştır.

E.n: 163 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) Tablo 22
(Ek Şekil 31)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) Tablo 22
(Ek Şekil 32)

UV (Etanol % 95) λ_{max} (ε) Tablo 22
(Ek Şekil 33)

2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.2.1. Çalışılan Maddeler

Bazı potansiyel biyolojik aktif 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-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 3 tipi 6 adet yeni bileşik aşağıda verilmiştir:

3-metil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36)

3-etil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37)

3-benzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38)

3-p-metilbenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (39)

3-p-klorobenzil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40)

3-fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41)

2.2.2. Çözücüler

3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-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 asetonitril 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 tetrabutilamonyum hidroksitin izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır. Çözücüler; izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol ve asetonitril 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-(3-fenoksibenzilidenamino)-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-(3-fenoksibenzilidenamino)-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]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA ve $FeCl_3$ ile oluşturduğu renkli komplekslerin 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır.

Reaktifler:

1. Fosfat tamponu (0.2 M, pH = 6.6)
2. $K_3Fe(CN)_6$ (% 1)
3. TCA çözeltisi (% 10)
4. $FeCl_3$ (% 0,01)
5. 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	-	-	50 μ l	100 μ l	250 μ l	-
Standart	50 μ l	100 μ l	-	-	-	-
ddH ₂ O	200 μ l	150 μ l	200 μ l	150 μ l	-	250 μ l

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, $FeCl_3$ ve deiyonize su

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50 °C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından her bir deney tüpüne % 10’luk TCA çözeltisinden 2.5 ml ilave edilerek 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatan kısmından 2.5 ml alınarak deney tüplerine aktarılmıştır. Üzerlerine % 0.1’lik FeCl₃ çözeltisinden 0.5 ml ilave edilmiş ve oluşan koyu lacivert rengin absorbansı 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 absorbansındaki 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	-	-	-	-	-	50 μ l	100 μ l
Bileşik	50 μ l	100 μ l	250 μ l	-	-	-	-
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 μ l, 100 μ l ve 250 μ l'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	20 μ l	40 μ l	80 μ l	120 μ l	240 μ l	480 μ l	-
Etanol	3980 μ l	3960 μ l	3920 μ l	3880 μ l	3760 μ l	3520 μ L	4000 μ l

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

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

DPPH radikalini toplama kapasitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır:

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

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 µl, 100 µl ve 250 µl'lik konsantrasyonları

Kör: FeCl₂, Ferrozin ve 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.

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

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

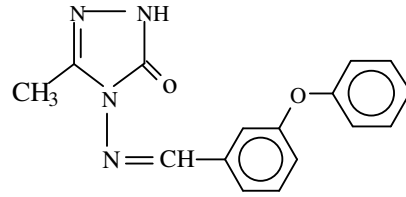
A₀: kontrol reaksiyonunun absorbansı

A₁: numune veya standardın absorbansı

3. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında, sentezlenen 11 adet yeni bileşiğin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektroskopik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV spektroskopik bulguları sayfa 64-74'de spektrumlar ise ekler bölümünde verilmiştir.

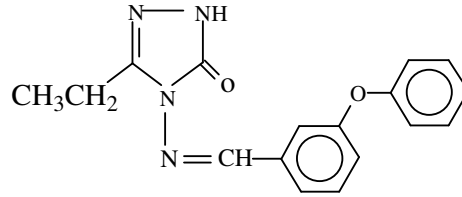
Tablo 12. 36 Bileşiğinin, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV Verileri



36

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 1)	δ : 2,22 (s, 3H, CH_3) δ : 7,03 – 7,22 (m, 4H, ArH) δ : 7,37 – 7,61 (m, 5H, ArH) δ : 9,69 (s, 1H, N=CH) δ : 11,83 (s, 1H, NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 2)	δ : 11,55 (CH_3) δ : 117,04; 119,48 (2C) 121,84; 123,54; 124,41; 130,85 (2C); 131,36; 136,02; 156,78; 157,80 (Ar-C) δ : 144,85 (Triazol C-3) δ : 151,62 (N=CH) δ : 153,30 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95) λ_{max} (ϵ) (Ek Şekil 3)	$\lambda_1 = 294$ (12880) nm $\lambda_2 = 224,6$ (20830) nm $\lambda_3 = 258,8$ (1650) nm

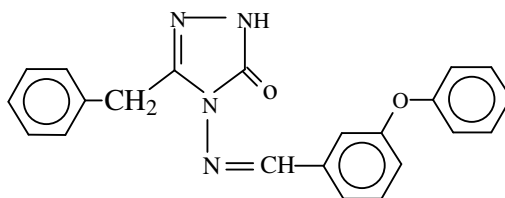
Tablo 13. 37 Bileşinin, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



37

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 4)	δ : 1,17 (t, 3H, CH ₃) δ : 2,63 (q, 2H, CH ₂) δ : 7,04 – 7,21 (m, 4H, ArH) δ : 7,37 – 7,59 (m, 5H, ArH) δ : 9,68 (N=CH) δ : 11,85 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 5)	δ : 10,50 (CH ₃) δ : 19,00 (CH ₂) δ : 116,90; 119,50 (2C); 121,80; 123,60; 124,40; 130,70 (2C); 131,25, 136,10, 156,45, 157,82 (Ar-H) δ : 148,45 (Triazol C-3) δ : 151,80 (N=CH) δ : 153,15 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 6)	$\lambda_1 = 294,4$ (13170) nm $\lambda_2 = 225,2$ (20450) nm $\lambda_3 = 258,6$ (1490) nm

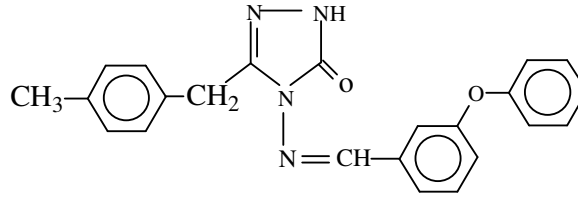
Tablo 14. 38 Bileşinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



38

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 7)	δ: 3,96 (s, 2H, CH ₂) δ: 7,06 – 7,26 (m, 9H, ArH) δ: 7,37 – 7,52 (m, 5H, ArH) δ: 9,66 (N=CH) δ: 12,03 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 8)	δ: 31,60 (CH ₂) δ: 116,08; 119,65 (2C); 121,90; 124,00; 124,45; 127,20; 128,90 (2C); 129,20 (2C); 130,65 (2C); 131,18; 135,95; 136,18; 156,60; 157,20 (Ar-C) δ: 146,65 (Triazol C-3) δ: 151,75 (N=CH) δ: 152,95 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95) λ _{max} (ε) (Ek Şekil 9)	λ ₁ = 296,8 (10030) nm λ ₂ = 223,6 (17510) nm λ ₃ = 258,2 (1490) nm

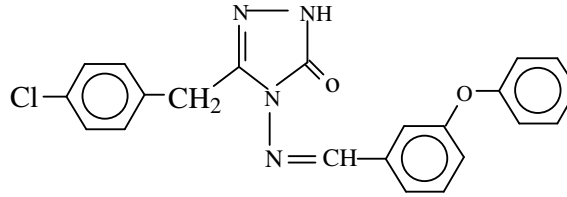
Tablo 15. 39 Bileşinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



39

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 10)	δ : 2,22 (s, 3H, CH ₃) δ : 3,88 (s, 2H, CH ₂) δ : 6,97 – 7,24 (m, 8H, ArH) δ : 7,36 – 7,53 (m, 5H, ArH) δ : 9,65 (s, 1H, N=CH) δ : 11,98 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 11)	δ : 21,00 (CH ₃) δ : 31,20 (CH ₂) δ : 116,10; 119,60 (2C); 121,98; 124,10; 124,45; 129,05 (2C); 129,50 (2C); 130,70 (2C); 131,20; 133,00; 135,95; 136,25; 156,60; 157,90 (Ar-C) δ : 146,75 (Triazol C-3) δ : 151,60 (N=CH) δ : 152,80 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 12)	$\lambda_1 = 297,2$ (8250) nm $\lambda_2 = 223,2$ (18100) nm $\lambda_3 = 258,6$ (1270) nm

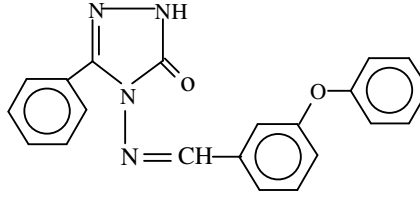
Tablo 16. 40 Bileşinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



40

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 13)	δ : 3,97 (s, 2H, CH ₂) δ : 7,04 – 7,28 (m, 8H, ArH) δ : 7,34 – 7,52 (m, 5H, ArH) δ : 9,68 (N=CH) δ : 12,02 (NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 14)	δ : 30,93 (CH ₂) δ : 116,31; 119,55 (2C), 121,93; 123,90; 124,45; 128,79 (2C); 130,60 (2C); 131,00 (2C); 131,14; 131,93; 135,07; 135,89; 156,59; 157,87; (Ar-C) δ : 146,24 (Triazol C-3) δ : 151,62 (N=CH) δ : 153,01 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 15)	$\lambda_1 = 294,4$ (10230) nm $\lambda_2 = 224,2$ (21100) nm $\lambda_3 = 258,6$ (1450) nm

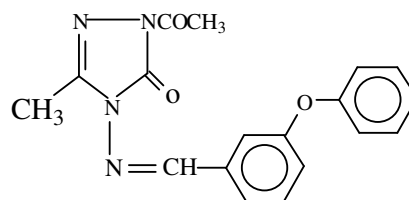
Tablo 17. 41 Bileşinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



41

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 16)	δ : 7,06 (d, 2H, ArH, J=8,36 Hz) δ : 7,13 – 7,22 (m, 2H, ArH) δ : 7,33 – 7,54 (m, 8H, ArH) δ : 7,82 (d, 2H, ArH; J=7,98 Hz) δ : 9,67 (N=CH) δ : 12,40 (NH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 17)	δ : 116,00; 119,90 (2C); 121,85; 123,80; 124,65; 126,97; 128,40 (2C); 128,95 (2C); 130,45; 130,65 (2C); 131,20; 135,80; 156,40; 158,30 (Ar-C) δ : 145,00 (Triazol C-3) δ : 151,85 (N=CH) δ : 155,55 (Triazol C-5)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 18)	$\lambda_1 = 278,6$ (15060) nm $\lambda_2 = 224,8$ (22200) nm $\lambda_3 = 258,8$ (1670) nm

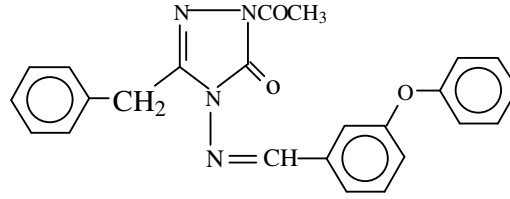
Tablo 18. 43 Bileşinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



43

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 19)	δ : 2,40 (s, 3H, CH ₃) δ : 2,62 (s, 3H, COCH ₃) δ : 7,02 – 7,52 (m, 9H, ArH) δ . 9,69 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 20)	δ : 11,80 (CH ₃) δ : 23,70 (COCH ₃) δ : 117,40; 119,35 (2C); 121,95; 123,25; 124,05; 130,00 (2C); 130,45; 135,10; 156,65; 158,10 (Ar-C) δ : 147,65 (Triazol C-3) δ : 148,70 (N=CH) δ : 154,80 (Triazol C-5) δ : 166,40 (C=O)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 21)	$\lambda_1 = 294,0$ (12440) nm $\lambda_2 = 224,4$ (20220) nm $\lambda_3 = 259,0$ (1420) nm

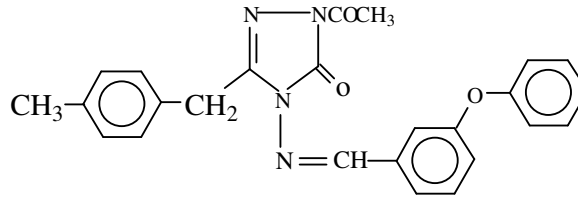
Tablo 19. 44 Bileşinin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV Verileri



44

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 22)	δ : 2,63 (s, 3H, COCH ₃) δ : 4,07 (s, 2H, CH ₂) δ : 7,06 – 7,44 (m, 14H, ArH) δ : 9,62 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 23)	δ : 23,75 (COCH ₃) δ : 32,10 (CH ₂) δ : 116,50; 119,45 (2C); 122,15; 123,60; 124,00; 127,45; 128,70 (2C); 129,10 (2C); 130,05 (2C); 130,45; 134,05; 135,00; 156,55; 158,25 (Ar-C) δ : 148,70 (Triazol C-3) δ : 149,35 (N=CH) δ : 154,70 (Triazol C-5) δ : 166,45 (C=O)
UV (Etanol % 95) λ_{max} (ϵ) (Ek Şekil 24)	$\lambda_1 = 289,8$ (9300) nm $\lambda_2 = 223,2$ (16650) nm $\lambda_3 = 259,2$ (1290) nm

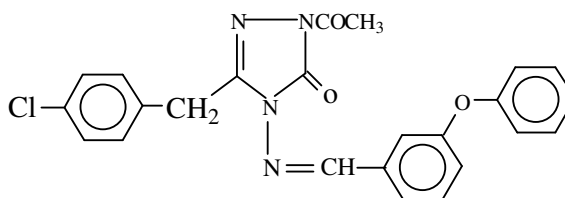
Tablo 20. 45 Bileşinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



45

¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 25)	δ : 2,28 (s, 3H, CH ₃) δ : 2,63 (s, 3H, COCH ₃) δ : 4,04 (s, 2H, CH ₂) δ : 7,02 – 7,23 (m, 8H, ArH) δ : 7,36 – 7,47 (m, 5H, ArH) δ : 9,60 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 26)	δ : 21,10 (CH ₃) δ : 23,95 (COCH ₃) δ : 31,90 (CH ₂) δ : 116,55; 119,45 (2C); 122,15; 123,65; 124,10; 129,00 (2C); 129,50 (2C); 130,05 (2C); 130,45; 130,95; 135,05; 137,10; 156,60; 158,10 (Ar-C) δ : 148,75 (Triazol C-3) δ : 159,50 (N=CH) δ : 154,70 (Triazol C-5) δ : 166,50 (C=O)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 27)	$\lambda_1 = 292,6$ (9980) nm $\lambda_2 = 223,6$ (19520) nm $\lambda_3 = 259,2$ (1350) nm

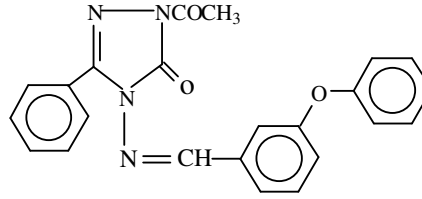
Tablo 21. 46 Bileşinin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve UV Verileri



46

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 28)	δ : 2,63 (s, 3H, COCH ₃) δ : 4,03 (s, 2H, CH ₂) δ : 7,04 – 7,24 (m, 8H, ArH) δ : 7,33 – 7,47 (m, 5H, ArH) δ : 9,62 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 29)	δ : 23,80 (COCH ₃) δ : 31,70 (CH ₂) δ : 116,35; 119,50 (2C); 122,35; 123,75; 124,25; 128,98 (2C); 130,10 (2C); 130,45 (2C); 130,55; 132,48; 133,45; 134,90; 156,40; 158,15 (Ar-C) δ : 148,55 (Triazol C-3) δ : 148,75 (N=CH) δ : 154,70 (Triazol C-5) δ : 166,25 (C=O)
UV (Etanol % 95) λ_{max} (ϵ) (Ek Şekil 30)	$\lambda_1 = 294$ (9040) nm $\lambda_2 = 224$ (19840) nm $\lambda_3 = 258,6$ (1260) nm

Tablo 22. 47 Bileşğinin, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Verileri



47

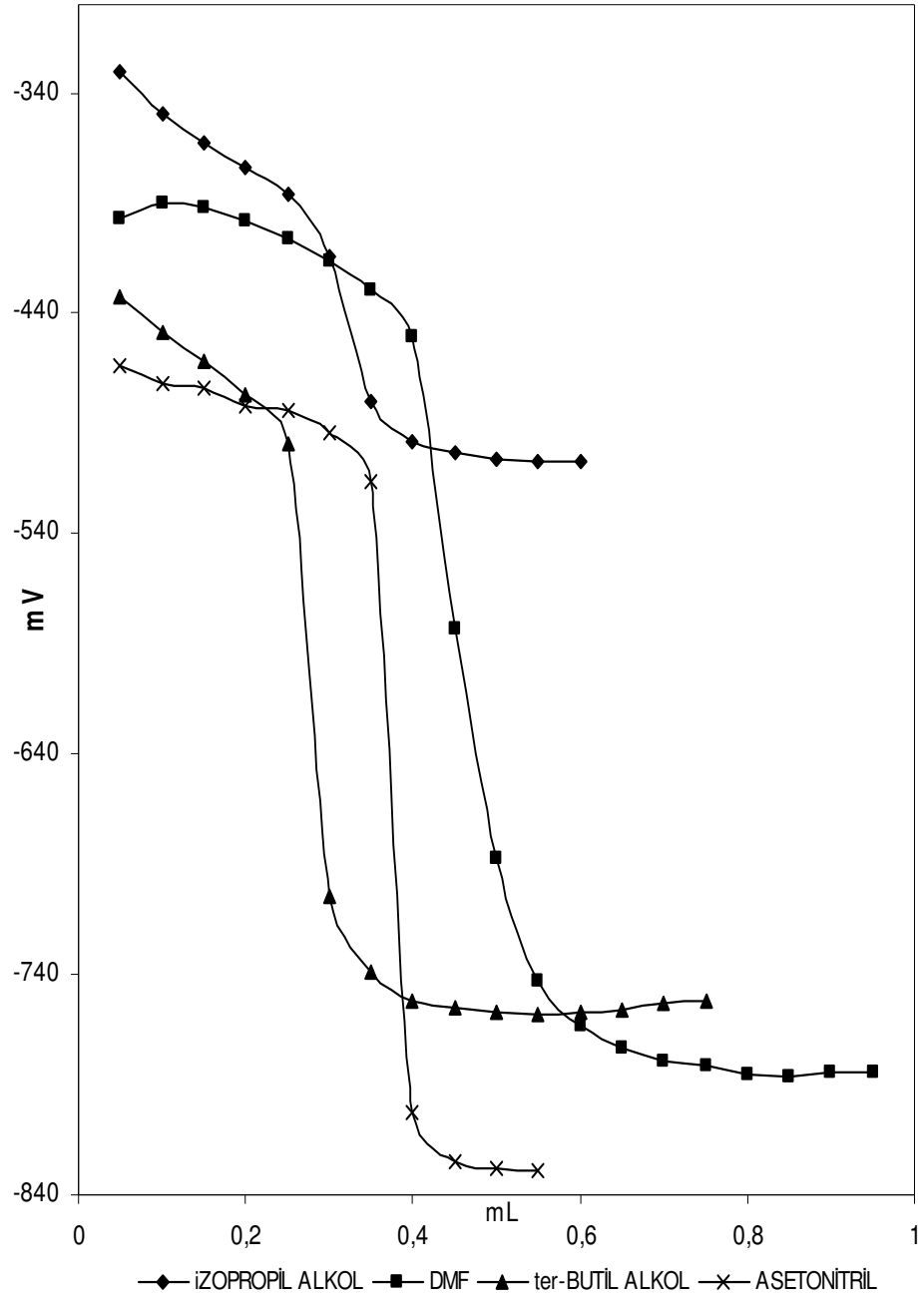
¹ H-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 31)	δ : 2,68 (s, 1H, COCH ₃) δ : 7,02 – 7,56 (m, 12H, ArH) δ : 7,98 (d, 2H, ArH, J=7,72 Hz) δ : 9,67 (s, 1H, N=CH)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) (Ek Şekil 32)	δ : 23,95 (COCH ₃) δ : 116,90; 119,50 (2C); 122,10; 123,50; 124,15; 128,50 (2C); 129,10 (2C); 130,03 (2C); 130,45; 131,48; 135,00; 156,35; 158,10 (Ar-C) δ : 147,15 (Triazol C-3) δ : 148,90 (N=CH) δ : 156,30 (Triazol C-5) δ : 166,90 (C=O)
UV (Etanol % 95) λ_{\max} (ϵ) (Ek Şekil 33)	$\lambda_1 = 278,0$ (11460) nm $\lambda_2 = 224,8$ (19590) nm $\lambda_3 = 258,6$ (1440) nm

Çalışmanın devamında, 35 tipi 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşğinin izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol ve asetonitril çözücülerindeki 10⁻³ M'lık çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile titrasyonları sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 23-28'de verilmiştir. Ayrıca asitlerin ml-mV titrasyon grafikleri de Şekil 3-8'de verilmiştir. Deneyler beşer kez tekrarlanmış ve bu grafikler Excel programında çizilmiştir. Asitlerin formülleri, okunan pH - mV değerleri ve çizilen grafikler sayfa 75-87'de verilmiştir.

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

Tablo 23. 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

36 Bileşiği	İZOPROPİL ALKOL		DMF		tert-BUTİL ALKOL		ASETONİTRİL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,10	-320	13,35	-384	13,95	-421	13,91	-413
0.10	12,55	-343	13,24	-376	14,33	-456	14,08	-423
0.15	12,97	-364	13,03	-366	15,05	-477	14,39	-440
0.20	13,95	-418	13,09	-372	15,54	-503	14,81	-461
0.25	15,45	-498	13,59	-400	-	-750	19,19	-630
0.30	15,78	-515	14,49	-447	-	-758	-	-841
0.35	15,83	-519	17,31	-597	-	-763	-	-849
0.40	15,91	-521	19,00	-688	-	-764	-	-848
0.45	15,87	-520	19,63	-723	-	-766	-	-840
0.50	15,84	-519	19,92	-738	-	-767	-	-832
0.55	15,83	-518	-	-746	-	-768	-	-822
0.60	15,83	-518	-	-750	-	-768	-	-810
0.65			-	-751	-	-768	-	-805
0.70			-	-751	-	-767		
0.75			-	-751				
0.80			-	-750				

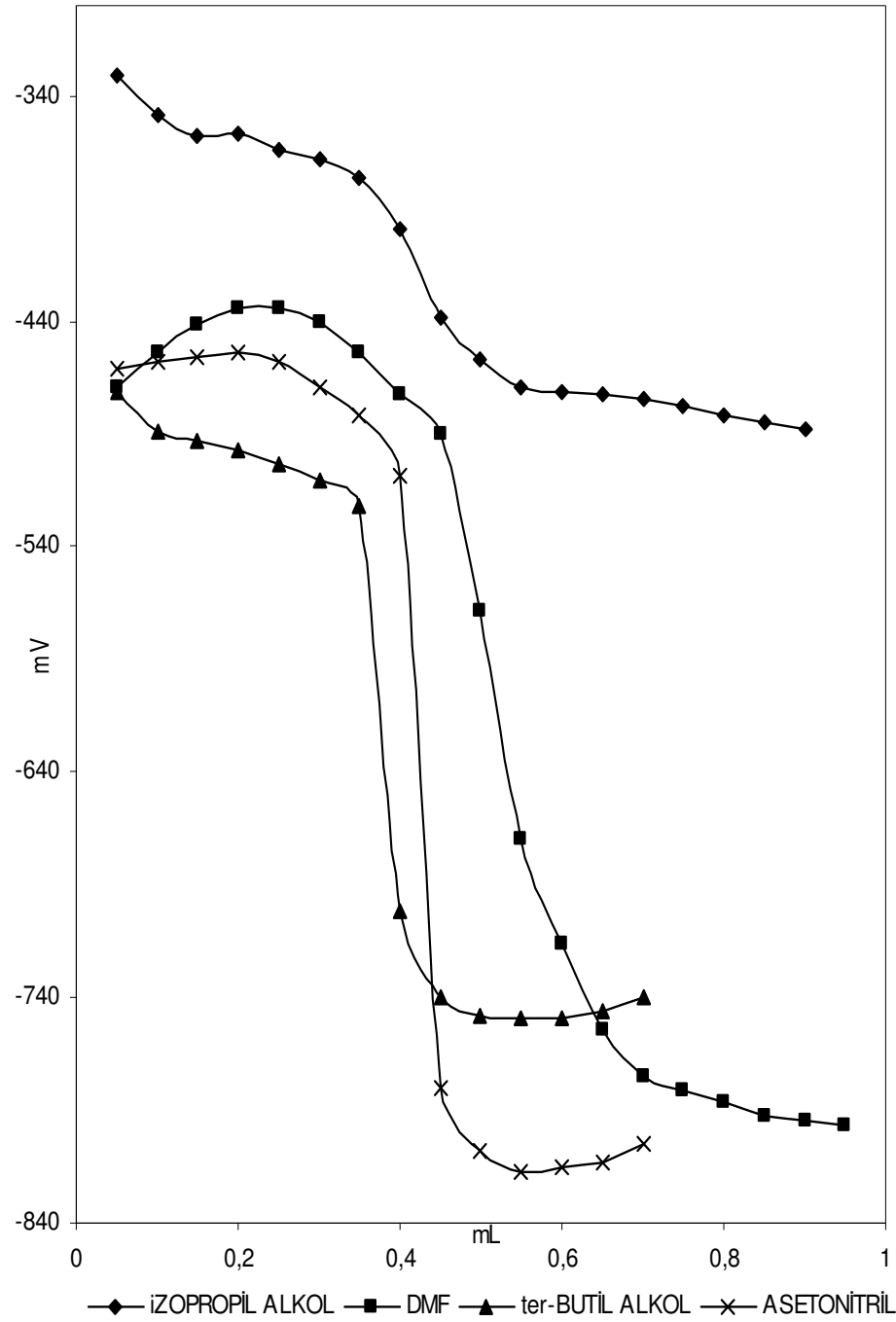


Şekil 3. 36 Bileşiğinin İzopropil alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafikleri

**3.2. 3-Etil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on
(37)**

Tablo 24. 37 Bileşğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları

37 Bileşğİ	İZOPROPİL ALKOL		DMF		tert-BUTİL ALKOL		ASETONİTRİL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,42	-331	15,1	-469	14,93	-471	14,77	-461
0.10	12,78	-349	14,78	-454	15,30	-489	14,78	-458
0.15	12,95	-358	14,6	-441	15,38	-493	14,75	-456
0.20	12,95	-357	14,37	-434	15,46	-497	14,67	-454
0.25	13,05	-364	14,38	-434	15,59	-503	14,7	-458
0.30	13,13	-368	14,44	-440	15,74	-511	14,9	-469
0.35	13,29	-376	14,74	-454	15,97	-522	15,16	-482
0.40	13,71	-399	15,10	-472	19,37	-702	15,71	-509
0.45	14,48	-438	15,38	-490	-	-740	-	-780
0.50	14,82	-457	16,68	-568	-	-748	-	-808
0.55	15,04	-469	18,92	-670	-	-749	-	-817
0.60	15,10	-471	19,71	-716	-	-749	-	-815
0.65	15,10	-472	-	-754	-	-746	-	-813
0.70	15,16	-475	-	-775	-	-740	-	-805
0.75	15,21	-478	-	-781			-	-801
0.80	15,28	-482	-	-786				
0.85	15,33	-485	-	-792				
0.90	15,37	-488	-	-795				
0.95	15,43	-490	-	-797				
0.100	15,49	-493						
0.105	15,56	-497						
0.110	15,61	-500						
0.115	15,67	-503						
0.120	15,71	-505						
0.125	15,74	-506						

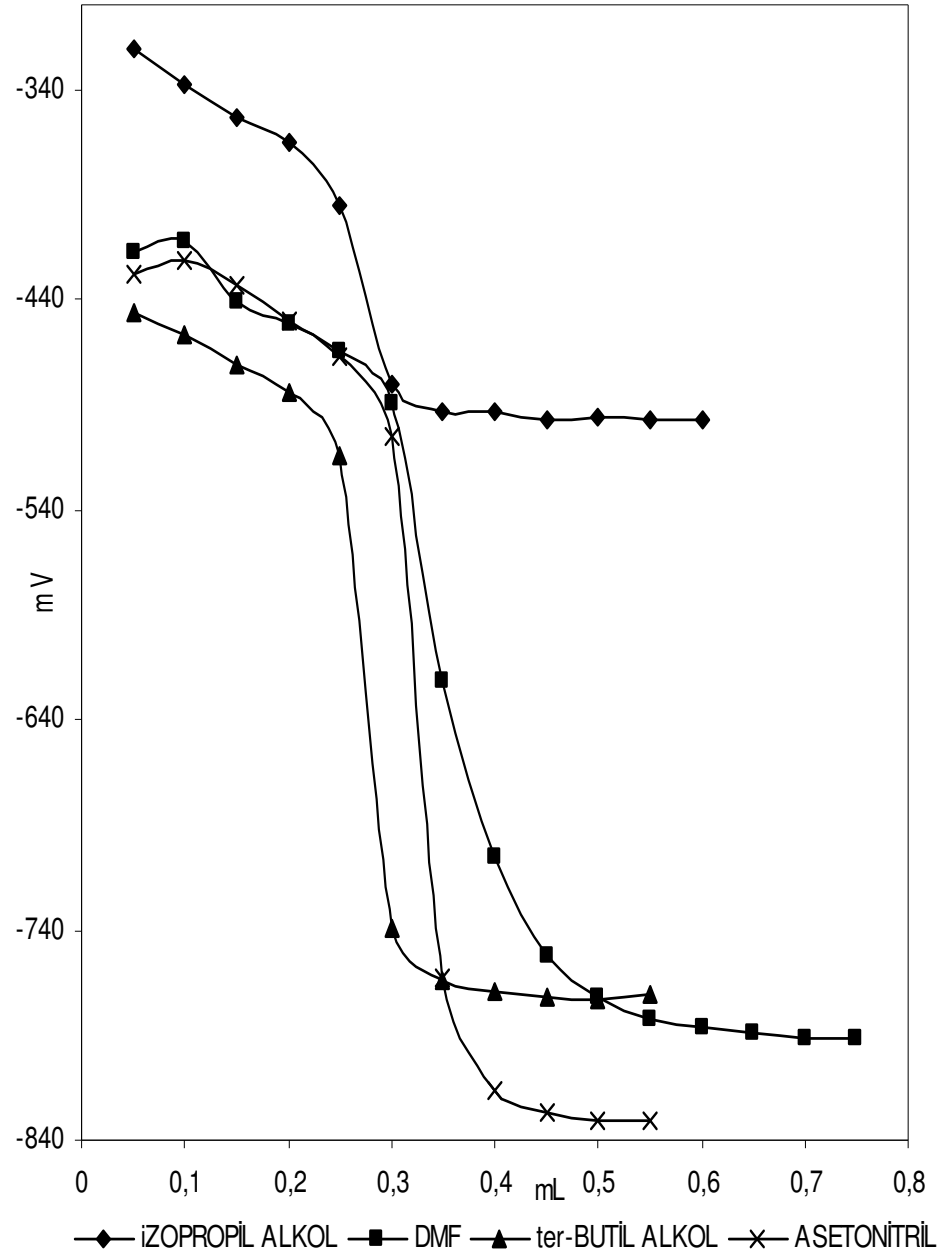


Şekil 4. 37 Bileşiğinin İzopropil alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafikleri

**3.3. 3-Benzil-4-(3-feoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on
(38)**

Tablo 25. 38 Bileşğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları

38 Bileşğii	İZOPROPİL ALKOL		DMF		tert-BUTİL ALKOL		ASETONİTRİL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,23	-321	14,05	-418	14,55	-446	14,29	-428
0.10	12,56	-338	13,97	-413	14,79	-457	14,17	-422
0.15	12,81	-353	14,46	-441	15,02	-471	14,32	-433
0.20	13,08	-366	14,68	-452	15,34	-485	14,64	-450
0.25	13,66	-396	14,91	-465	15,88	-515	14,96	-468
0.30	15,28	-481	15,37	-489	-	-739	15,75	-505
0.35	15,54	-494	17,99	-622	-	-764	-	-763
0.40	15,54	-494	19,52	-705	-	-770	-	-817
0.45	15,56	-497	-	-753	-	-772	-	-827
0.50	15,56	-496	-	-772	-	-773	-	-831
0.55	15,58	-498	-	-783	-	-771	-	-831
0.60	15,59	-498	-	-786	-	-769	-	-830
0.65	15,58	-498	-	-789	-	-766	-	-828
0.70	15,57	-498	-	-791			-	-824
0.75	15,57	-498	-	-792				
0.80	15,56	-497	-	-793				
0.85	15,58	-498	-	-792				
0.90			-	-791				
0.95			-	-790				

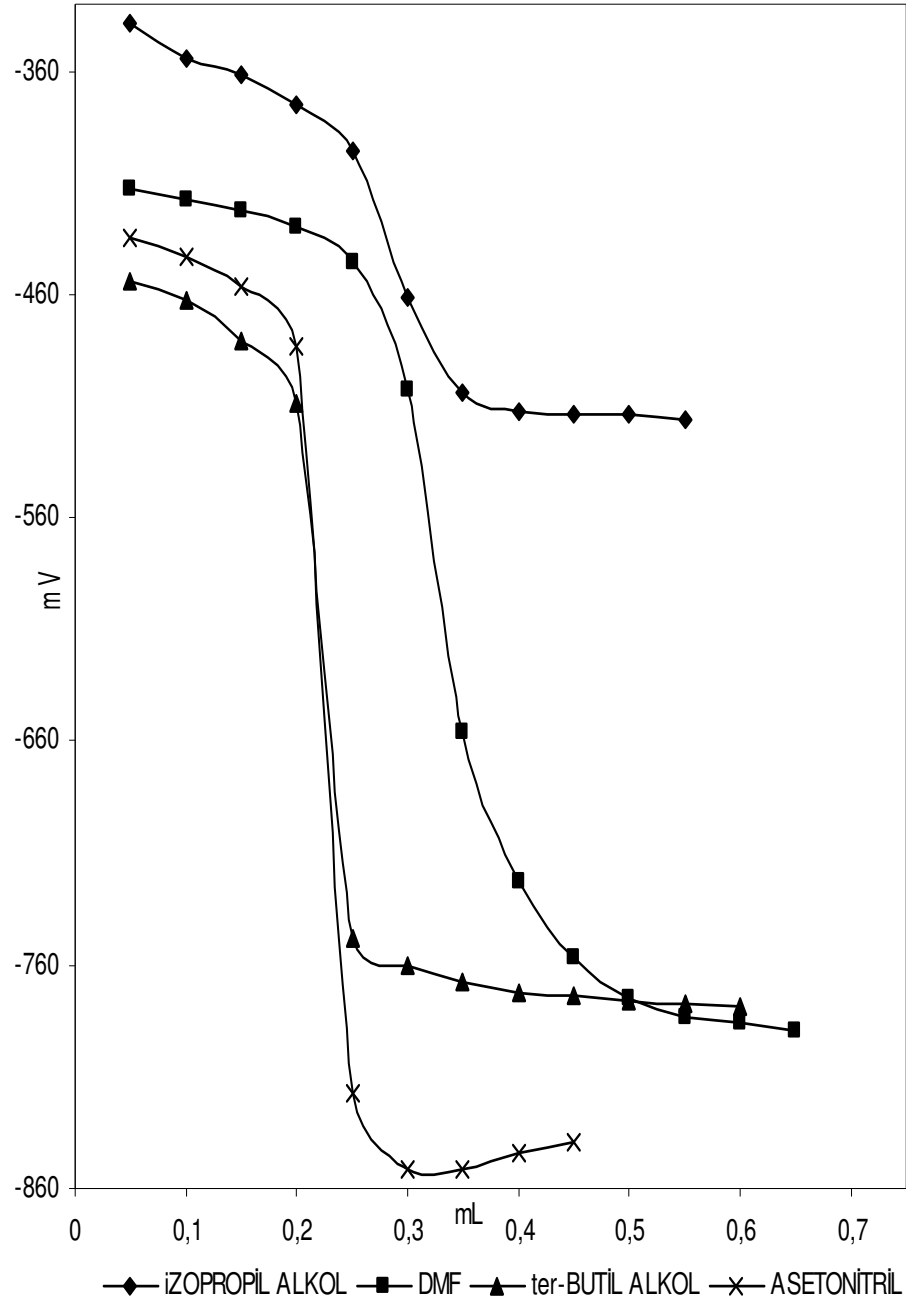


Şekil 5. 38 Bileşiğinin İzopropil alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafikleri

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

Tablo 26. 39 Bileşğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları

39 Bileşğİ	İZOPROPİL ALKOL		DMF		tert-BUTİL ALKOL		ASETONİTRİL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,52	-338	13,97	-413	14,61	-454	14,23	-435
0.10	12,87	-354	14,03	-417	14,80	-463	14,47	-443
0.15	13,25	-362	14,13	-422	15,09	-481	14,67	-456
0.20	13,64	-375	14,30	-430	15,46	-509	15,12	-483
0.25	14,86	-396	14,56	-445	-	-748	-	-817
0.30	15,67	-461	15,65	-503	-	-760	-	-852
0.35	15,81	-504	18,54	-656	-	-768	-	-852
0.40	15,86	-512	19,88	-723	-	-772	-	-844
0.45	15,86	-514	-	-757	-	-774	-	-839
0.50	15,86	-514	-	-775	-	-776	-	-820
0.55	15,89	-516	-	-783	-	-777		
0.60	15,89	-517	-	-786	-	-778		
0.65	15,89	-517	-	-789	-	-778		
0.70	15,88	-516	-	-789	-	-777		
0.75	15,86	-515	-	-788				
0.80	15,86	-515	-	-787				
0.85	15,85	--485	-	-785				
0.90			-	-783				
0.95			-	-781				

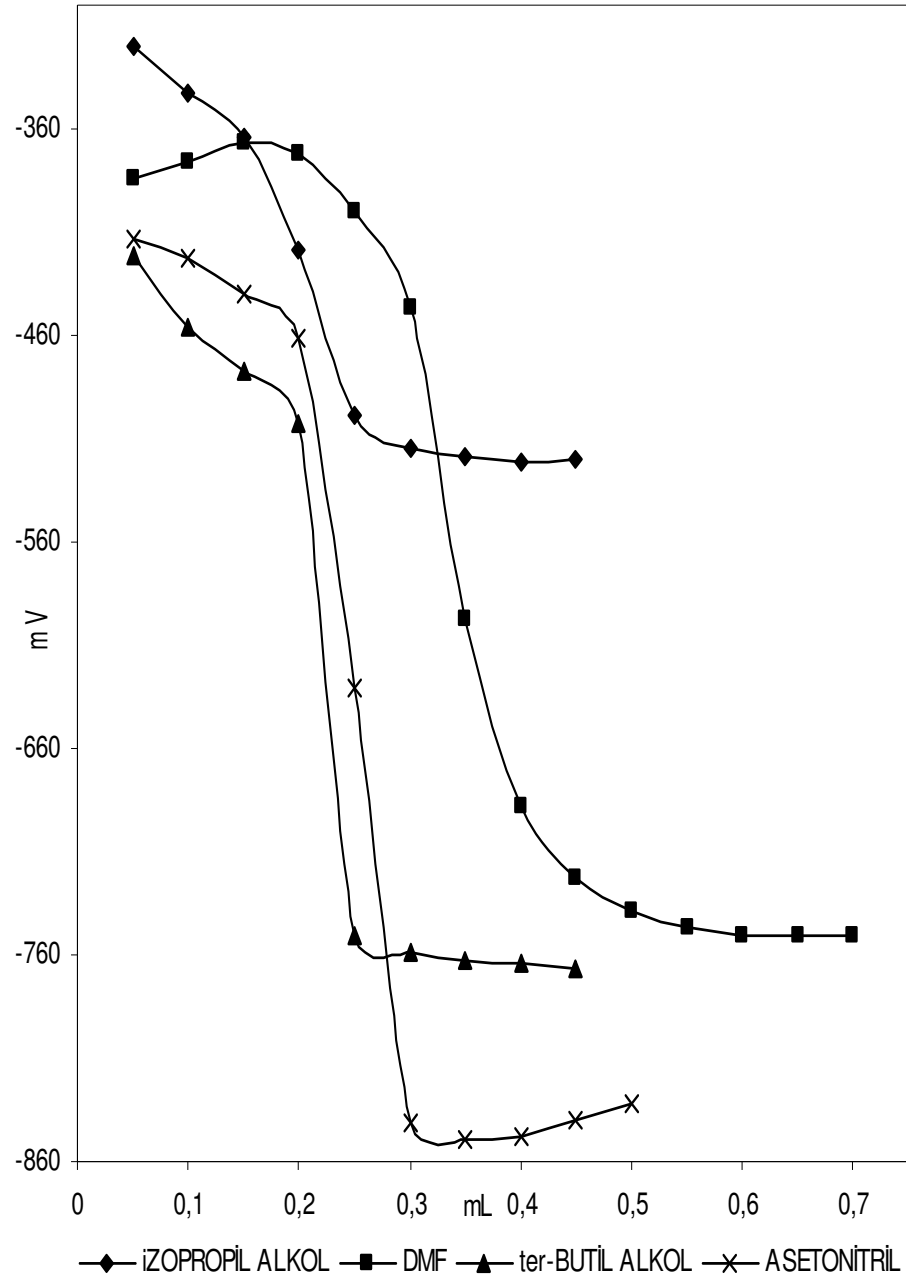


Şekil 6. 39 Bileşiğinin İzopropil alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafikleri

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

Tablo 27 40 Bileşiğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları

40 Bileşiği	İZOPROPİL ALKOL		DMF		tert-BUTİL ALKOL		ASETONİTRİL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,10	-320	13,35	-384	13,95	-421	13,91	-413
0.10	12,55	-343	13,24	-376	14,33	-456	14,08	-423
0.15	12,97	-364	13,03	-366	15,05	-477	14,39	-440
0.20	13,95	-418	13,09	-372	15,54	-503	14,81	-461
0.25	15,45	-498	13,59	-400	-	-750	19,19	-630
0.30	15,78	-515	14,49	-447	-	-758	-	-841
0.35	15,83	-519	17,31	-597	-	-763	-	-849
0.40	15,91	-521	19,00	-688	-	-764	-	-848
0.45	15,87	-520	19,63	-723	-	-766	-	-840
0.50	15,84	-519	19,92	-738	-	-767	-	-832
0.55	15,83	-518	-	-746	-	-768	-	-822
0.60	15,83	-518	-	-750	-	-768	-	-810
0.65			-	-751	-	-768	-	-805
0.70			-	-751	-	-767		
0.75			-	-751				
0.80			-	-750				

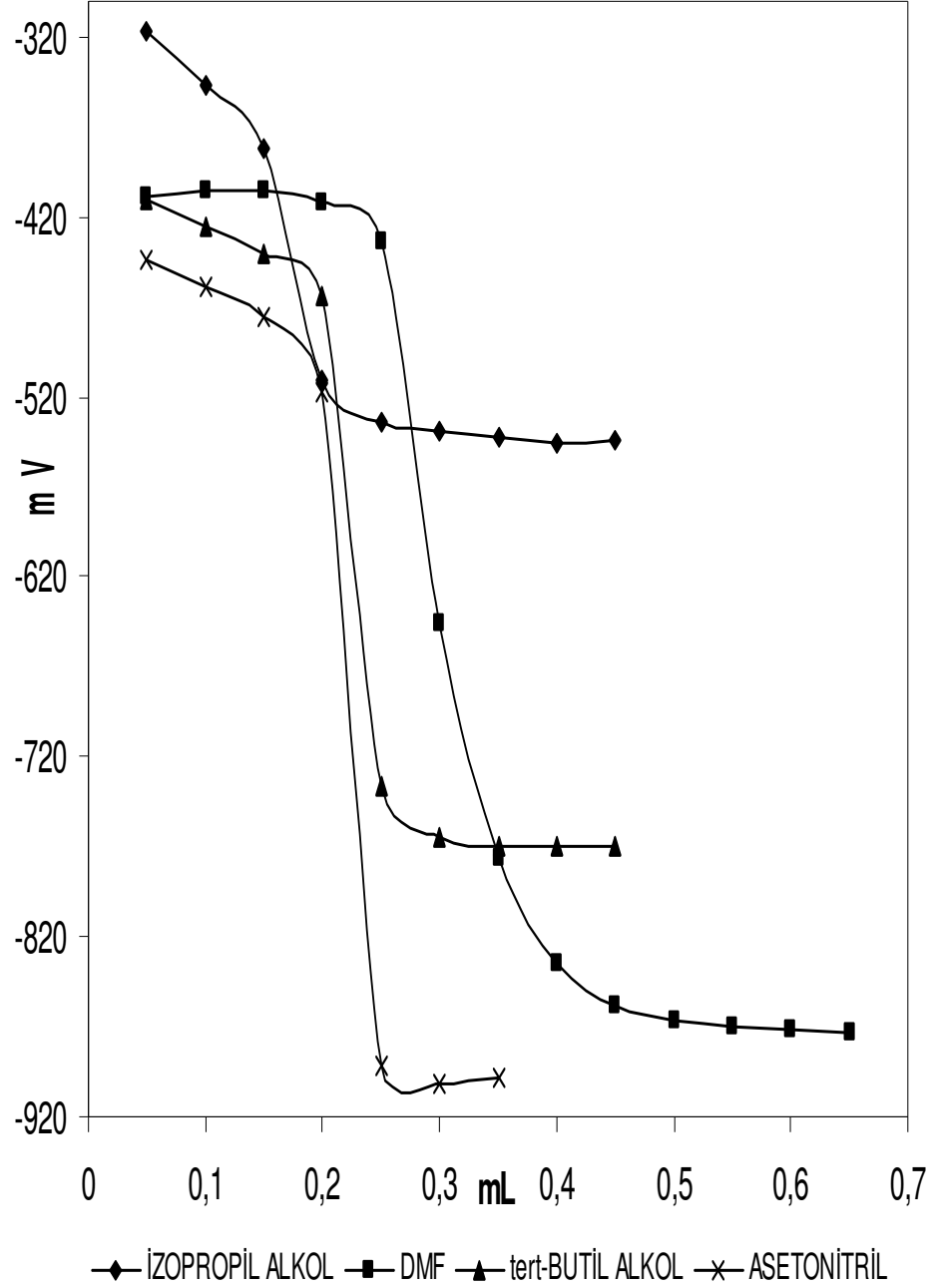


Şekil 7. 40 Bileşiğinin İzopropil alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafikleri

3.6. 3-Fenil-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41)

Tablo 28. 41 Bileşğinin İzopropil Alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Sonuçları

41 Bileşğİ	İZOPROPİL ALKOL		DMF		tert-BUTİL ALKOL		ASETONİTRİL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12,17	-317	13,94	-408	13,93	-410	14,57	-443
0.10	12,73	-346	13,87	-405	14,25	-426	14,89	-459
0.15	13,42	-382	13,82	-405	14,52	-440	15,18	-475
0.20	15,84	-510	13,94	-412	14,97	-464	16,10	-518
0.25	16,31	-534	14,36	-433	-	-736	-	-891
0.30	16,41	-539	18,53	-646	-	-764	-	-901
0.35	16,48	-543	-	-776	-	-770	-	-898
0.40	16,52	-545	-	-834	-	-770	-	-889
0.45	16,51	-544	-	-858	-	-770	-	-879
0.50	16,49	-543	-	-867	-	-768	-	-870
0.55	16,46	-542	-	-870	-	-768	-	
0.60	16,45	-542	-	-872	-	767	-	
0.65	16,43	-540	-	-873	-	-761	-	
0.70	16,39	-539	-	-872				
0.75			-	-870				
0.80			-	-869				



Şekil 8. 41 Bileşiğinin İzopropil alkol, N,N-Dimetilformamid, tert-Butil alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.005 N TBAH İle Titrasyon Grafikleri

4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, öncelikle 6 adet yeni 35 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelelerinden yüksek verimlerle 42 tipi 5 adet 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen 11 adet yeni potansiyel biyolojik aktif bileşiğin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektroskopik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Yapılan çalışmada, yeni sentezlenen 35 tipi 36-41 bileşiklerinin asitlik sabitleri, yarı nötralizasyon metodu ile tayin edilmiştir. Çalışma potansiyometrik metod kullanılarak 25 °C 'de susuz ortamda gerçekleştirilmiş olup, çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücüler olan izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol ve asetonitril tercih edilmiştir. Elde edilen verilerden pK_a değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır. Bileşiklerin izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol ve asetonitril çözücülerindeki asitlik sabitleri ve yarı nötralizasyon potansiyelleri Tablo 29' da verilmiştir.

Çalışmada son olarak, sentezlenen 11 adet bileşiğin antioksidan aktiviteleri, serbest radikal giderme , indirgeme gücü ve metal-şelat oluşturma aktiviteleri; analizleri yapılarak değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 29. Sentezlenen Bileşiklerin İzopropil Alkol, N,N–Dimetilforamid, tert-Butil Alkol ve Asetonitril Çözücülerindeki PK_a ve HNP Değerleri

<i>BİLEŞİK</i>	36			
ÇÖZÜCÜ	İZOPROPİL ALKOL	DMF	<i>tert</i> -BUTIL ALKOL	ASETONİTRİL
HNP (mV)	-363	-398	-455	-478
pK _a	13,04	13,70	14,78	15,22

<i>BİLEŞİK</i>	37			
ÇÖZÜCÜ	İZOPROPİL ALKOL	DMF	<i>tert</i> -BUTIL ALKOL	ASETONİTRİL
HNP (mV)	-357	-434	-495	-454
pK _a	12,95	14,38	15,42	14,67

<i>BİLEŞİK</i>	38			
ÇÖZÜCÜ	İZOPROPİL ALKOL	DMF	<i>tert</i> -BUTIL ALKOL	ASETONİTRİL
HNP (mV)	-345	-441	-464	-433
pK _a	12,68	14,46	14,90	14,32

<i>BİLEŞİK</i>	39			
ÇÖZÜCÜ	İZOPROPİL ALKOL	DMF	<i>tert</i> -BUTIL ALKOL	ASETONİTRİL
HNP (mV)	-358	-422	-463	-443
pK _a	12,93	14,13	14,80	14,47

<i>BİLEŞİK</i>	40			
ÇÖZÜCÜ	İZOPROPİL ALKOL	DMF	<i>tert</i> -BUTIL ALKOL	ASETONİTRİL
HNP (mV)	-343	-366	-456	-431
pK _a	12,55	13,03	14,33	14,23

<i>BİLEŞİK</i>	41			
ÇÖZÜCÜ	İZOPROPİL ALKOL	DMF	<i>tert</i> -BUTIL ALKOL	ASETONİTRİL
HNP (mV)	-331	-405	-426	-459
pK _a	12,45	13,84	14,25	14,89

Tablo 30. Sentezlenen Bileşiklerin İndirgeme, Serbest Radikal Giderme ve Metal Şelat Oluşturma Aktiviteleri Analiz Sonuçları

Bileşikler	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	Metal Şelat Oluşturma Aktivitesi	İndirgeme Gücü Aktivitesi		
	($\mu\text{g/ml}$, % inh)	($\mu\text{g/ml}$, % inh)	($\mu\text{g/ml}$)		
	100	60	50	100	150
BHT	80,63	69,91	0,5977	0,8362	1,2081
α - tokoferol	84,07	65,09	0,4058	0,5191	0,7200
36	75,71	66,32	0,3440	0,3458	0,3394
37	75,83	48,32	0,3541	0,3452	0,3369
38	85,81	74,04	0,3329	0,3630	0,3462
39	75,88	72,08	0,3495	0,3563	0,3551
40	76,40	58,16	0,3477	0,3734	0,3200
41	75,96	70,69	0,3309	0,3455	0,2763
43	71,14	66,37	0,3463	0,3457	0,3573
44	74,51	56,43	0,3452	0,3031	0,3304
45	75,69	56,80	0,3549	0,3497	0,3123
46	80,79	64,80	0,3574	0,3517	0,3689
47	76,55	55,10	0,3299	0,3678	0,3254

5. TARTIŞMA

3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri farklı R grupları kullanılarak değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 6 farklı 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin pK_a ve HNP değerleri tayin edilmiştir. 3-alkil(aril)-4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücüleri tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izopropil alkol, N,N-dimetilformamid, tert-butil alkol ve asetonitril kullanılmıştır. Titrasyonda titrant olarak yaygın kullanılan tetrabutil amonyum hidroksidin (TBAH), izopropil alkoldeki çözeltisi kullanılmıştır.

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde, teorik olarak asitlik sıralamasının dielektrik sabitine bağlı olarak artması beklenir. Bu sonuca göre asitlik sabiti artışı tert-butil alkol<izopropil alkol<asetonitril<N,N-dimetil formamid şeklindedir. Bileşiklerin çözücülerdeki asitlik kuvveti artışı aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

İzopropil Alkol : 41>40>38>37>39>36

N,N-Dimetil Formamid :40>36>41>39>37>38

tert-Butil Alkol :41>36>40>39>38>37

Asetonitril :40>38>39>37>41>36

Elde edilen sonuçlar asitlik kuvvetinin azalışına göre incelendiğinde 37, 39 ve 40 bileşiklerinde sıralama izopropil alkol > N,N-dimetilformamid >asetonitril > tert-butil alkol şeklindedir. 36 ve 41 bileşiklerinde sıralama izopropil alkol>N,N-dimetilformamid>tert-butil alkol >asetonitril sırasındadır, 38 bileşiğinde ise izopropil alkol>asetonitril>N,N-dimetilformamid>tert-butil alkol sıralaması elde edilmiştir.

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri incelendiğinde izopropil alkol ve tert-butil alkolün 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 (izopropil alkolde) daha asidik olması beklenir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde tüm bileşiklerin bu sıralamaya uygun olduğu görülür.

Dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetindeki artış AN < N,N-dimetilformamid sıralamasında olması beklenir. Analizler incelendiğinde 38 bileşiği dışındaki bileşiklerin bu sıralamaya uyduğu görülmüştür.

38 bileşiminin uymaması şöyle açıklanabilir: 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. (35) 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 protobik (asetonitril gibi) ise [79] dengesi çok daha düşük oranda sağa kayar. Üçüncü denge ise eser oranda meydana gelir. Böyle protobik çözücüde meydana gelen SH⁺ iyonu, protofilik çözücüde meydana gelenden çok daha kuvvetli asittir. Bu teorik açıklamaya dayanarak çalışılan asitlerin çoğunluğunda asetonitril ortamında N,N-dimetilformamiddekinden daha asidik olması ile açıklanabilir.

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

Çözücülerin farklılaştırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde tüm bileşiklerin kullanılan çözücülerde farklılaştırıldığı görülmüştür.

Çalışmada son olarak, sentezlenen bileşiklerin invitro potansiyel antioksidan aktiviteleri, 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal giderme aktivitesi, indirgeme gücü ve ferroz metal (Fe²⁺) şelat aktivitesi testleriyle ortaya koyulmuştur. Sonuçlar, standart olarak kullanılan bütillenmiş hidroksi tolien (BHT) ve α-tokoferol sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Antioksidan aktivite gösteren bileşikler çeşitli oksidan mekanizmalar üzerinde etkili olabilir. Bunlar arasında geçiş metal iyon katalistinın bağlanması, radikal toplama ve oksidan maddelerin indirgenmesi gibi mekanizmalar sayılabilir [80]. Bileşiklerin indirgeme kapasiteleri potansiyel antioksidan aktivitelerinin anlamlı bir belirleyicisi olarak kullanılabilir [81]. Bu çalışmada indirgeyici özellikleri araştırılan bileşiklerin absorpsanlarının görün absorpsanından yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 30). Bu

sonuca dayanılarak, sentezlenen bileşiklerin indirgeyici özelliğe sahip oldukları söylenebilir.

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. Antioksidanlar vasıtasıyla DPPH radikallerinin indirgenmesi 517 nm’de absorbanstaki azalmayla değerlendirilir. DPPH serbest radikali etil alkolde 517 nm’de maksimum absorban verir. Antioksidan ve oksidan molekülleri arasındaki reaksiyonlar esnasında hidrojen donasyonu vasıtasıyla radikaller giderildiğinden antioksidan moleküller DPPH radikalinin absorbanında azalmaya sebep olurlar [82]. DPPH’ın kararlı serbest bir radikal olmasından dolayı antioksidan maddelerin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesinde substrat olarak kullanılırlar [83]. Çalışmada standart antioksidanlar olarak BHT ve α -tokoferol kullanılmıştır. Antioksidan özellikleri araştırılan bileşiklerin, kontrol reaksiyonundan daha düşük absorban verdikleri görülmüştür. Bu sonuçlar, çalışmadaki yeni sentezlenen bileşiklerinin antioksidan aktivite üzerine etkilerinin olduğunu göstermektedir (Tablo 30). Artan konsantrasyonla daha düşük absorban vermeleri bu bileşiklerin antioksidan özellikte olduğunu göstermektedir.

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 [84]. 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 [85,86].

Bileşiklerin, BHT ve α -tokoferol’un ferroz iyon şelatlama aktiviteleri Tablo 30’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 potansiyellerini düşürürler. Çalışmadaki bileşiklerin demir bağlama kapasitelerinin yüksek olması peroksidasyon engelleyicisi olarak görev yapabileceklerini göstermektedir. Diğer taraftan, çözelti çerçevesinde serbest demirin düşük çözünürlüğe, şelatlanmış demir kompleksinin ise daha yüksek çözünürlüğe sahip olduğu görülmüştür. Bileşik-demir kompleksi aynı zamanda aktif de olabilir ve bu kompleksin daha yüksek çözünürlüğe sahip olması demir katalizli reaksiyonlara katılmasını artırabilir [87,88].

6. KAYNAKLAR

1. İkizler, A., 1996, Heterohalkalı Bileşikler, II. Baskı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Yayınları, Trabzon.
2. Katritzky, A.R., and Pozharskii, A.F., 2000, Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition, Pergamon, Amsterdam.
3. Tunalı, N.K. ve Özkar, S., 1993, Anorganik Kimya, İkinci Baskı, Gazi Üniversitesi Yayınları, Ankara.
4. Gündüz, T., 1988, Susuz Ortam Reaksiyonları, Birinci Baskı, Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti., Ankara.
5. Huber, W., 1967, Titrations in Nonaqueous Solvents, Express Translation Service, Academic Press Inc., New York.
6. Ocak, Z., 2003, Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Potansiyometrik Özellikleri, Doktora Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
7. 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.
8. Hussain, H.H., Babic, G., Durst, T., Wright, J., Fluerau, M., Chichirau, A., And Chepelev, L.L., 2003, Development Of Novel Antioxidants: Design, Synthesis, And Reactivity. J. Org. Chem., 68 7023.
9. McClements, J., and Decker, E.A., 2000, Lipid Oxidation In Oil Water Emulsions: Impact Of Molecular Environment On Chemical Reactions In Heterogeneous Food System. J.Food Sci., 65 1270.
10. Josept, A., and Knight, M.D., 1999, Free Radicals. Their Presence In Biological System. In. Free Radicals, Antioxidants, Aging&Disease. Washington. pp. 21-44.
11. Winston, G.V., 1991, Oksidants And Antioxidants, In Aquatic Animals. Comp. Biochem. Physiol, 100C:. pp. 173-176.
12. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C., 1990, Role Of Free Radicals And Catalytic Metal Ions In Human Disease. Methods in Enzymology, 186:. pp. 1-80.
13. McCord, J.M., and Mobile A., 1983, The Superoxid Free Radicals: Its Bioc hemistry And Pathophysiology. Surgery, 94 (3):. pp. 412-414.
14. Akkuş, İ., 1995, Serbest Radikaller ve Fیزیopatolojik Etkileri, Birinci Baskı, Mimoza Yayınları, Konya, s. 1-73.

15. 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.
16. Halliwell, B., and Gutteridge, JMC., 1999, Free Radicals In Biology And Medicine. 3. ed. Oxford University Pres. Inc, London.
17. Joseph, A., and Knight, M.D., 1999, Free Radicals. Oxidative Stres And Cancer. In. Free Radicals, Antioxidants, Aging&Disease. Washington., p. 304.
18. Kırkalı, G., ve Yalçın, S., 2001, Oksidatif Stresin Ölçülmesi ve Standardizasyonu. In: Tağa, Y., Aslan, D., Güner, G., ve Kutay, F.Z., (Eds). Tıbbi Laboratuvarlarda Standartizasyon ve Kalite Yönetimi, Türk Biyokimya Derneği Yayınları, pp. 319-327
19. Pinner, A., 1892, Die Imidoather und Ihre Derivate, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin.
20. Milcent, R., and Redeuilh, C., 1979, Synthèse D' amino-4-aryl-3-triazol-1,2,4 ones-5, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 403-407.
21. Pesson, M., Dupin, S., and Antoine, M., 1962, Emploi de l'hydrazinocarbonate D' ethyle Pour la Synthèse des Hydroxy-3 Triazoles-1,2,4, *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371.
22. 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.
23. 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.
24. İkizler, A.A., and Yüksek, H., 1993, Synthesis of Some N, N'-Linked Biheteroaryles, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 17 150-153.
25. 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.
26. Yüksek, H., Demibaş, 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.
27. 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.
28. 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.

29. Bahçeci, Ş., 1994, Bazı Biheteroaril Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
30. 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.
31. İkizler, A., Bahçeci, Ş., and İkizler, A.A., 1995, Synthesis of New N,N'-Linked Biheteroaryls, *Polish J. Chem.*, 69 1492-1502.
32. İkizler, A.A., İkizler, A., and Yıldırım, N., 1991, Synthesis of Some Benzyliden-amino Compounds, *Monatsh. Chem.*, 122 557-563.
33. İkizler, A.A., Yıldırım, N., and Yüksek, H., 1996, Synthesis of Some Arylidenamino Compounds, *Model. Measur. Cont. C*, 54 21-30.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Doğan, A., 2001, Amino Asitlerin Mikroskopik Denge Sabitleri İle İlgili Çalışmalar, *G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21 121-130.
41. Dasgupta, P.K., Tanaka, H., and Jo, K.D., 2001, Application of to Potentiometric

Acid-Base Titration, *Analytica Chim. Acta*, 435 289.

42. Hargis, L.G., 1988, *Analytical Chemistry Principles and Techniques*, Prentice-Hall. Inch., New Jersey.
43. Gündüz, T., 1996, *Kantitatif Analiz Ders Kitabı*, 5. Baskı, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, Ankara.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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).
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
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-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives" *Indian J. of 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-dihidro-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-Dihidro-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. İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., and Çakmak, İ., 2004, 2nd International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, Book of Abstracts, 67.
61. Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., and Alkan, M., 2005, Synthesis and GIAO NMR Calculation for Some Novel 4-Heteroarylidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives: Comparison of Theoretical and Experimental ¹H and ¹³C Chemical Shifts, *İnt. J. Mol. Sci.*, 6 219-229.
62. 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.
63. Gökçe, G., Durmuş, Z., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., and Kılıç, E., 2005, Electrochemical Behaviour of Some 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, 127-128.
64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. 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.
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, Elektrochemical 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, Elektrochemical Behaviour of Some 4-(4-Metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one Deivatives, 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. İkişler, 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. Soares, J.R., Dinis, T.C.P., Cunha, A.P., and Amedia, L.M., 1997, Antioxidant Activities Of Some Extracts Of *Thymus Zygis*, *Free Radical Res.*, 26 469.
79. Covington, A.K., Bates, R.G. ve Durst, R.A., 1985, Definition of pH Scales, Standart Reference Values, Measurement of pH And Related Terminology, International Union Of Pure And Applied Chemistry, 57 531 542.
80. Meir, S., Kanner, J., Akiri, B., and Hadas, S.P., 1995, Determination And Involvement Of Aqueous Reducing Compounds In Oxidative Defense Systems Of Various Senescing Leaves. *J. Agri. Food. Chem.*, 43 1813.
81. Yildirim, A., Mavi, A., and Kara, A.A., 2001, Determination Of Antioxidant And Antimicrobial Activities Of *Rumex Crispus L.* Extracts. *J. Agri. Food. Chem.*, 4083.
82. Dinis, T.C.P., Maderia, V.M.C., and Almeida, L.M., 1994, Action Of Phenolic Derivates (Acetaminophen, Salicylate And 5-aminosalicylate) As Inhibitors Of Membrane Lipid Peroxidation And As Peroxyl Radical Scavengers. *Arch. Biochem. Biophys.*, 315, 161.
83. Baumann, J., Wurn, G., and Bruchlausen, V., 1979, Prostaglandin Synthetase Inhibiting O_2^- Radical Scavenging Properties of Some Flavonoids And Related Phenolic Compounds. *Arch. Pharmacol.*, 308 R27.
84. Duh, P.D., Tu Y.Y., and Yen, G.C., 1999, Antioxidant Activity Of Water Extract Of Harnng Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat). *Lebn. Wissen. Techno.*, 32 269.
85. Yamaguchi, F., Ariga, T., Yoshimira, Y., and Nakazawa, H., 2000, Antioxidative And Anti-Glycation Activity Of Garcinol From *Garcinia Indica* Fruit Ring. *J. Agri. Food. Chem.*, 48 180.
86. Strlic, M., Radovic, T., Kolar, J., and Pihlar, B., 2002, Anti- And Prooxidative Properties Of Gallic Acid In Fenton-Typ Systems. *J. Agri. Food. Chem.*, 50 63.
87. Finefrock, A.E., Bush, A.I., and Doraiswamy, P.M., 2003, Current Status Of Metals As Therapeutic Targets In Alzheimer's Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51 11.
88. Gordon, M.H., 1990, *Food Antioxidants*, Elsevier, London-New York, pp, 1-18.

ÖZGEÇMİŞ

08.05.1980 yılında Kars'ta doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kars'ta tamamladı. 1999 yılında Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2004 yılında kimyager ünvanıyla mezun oldu. 2004 yılının ekim ayında Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 15.12.2005 tarihinde Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Ortaöğretim kimya bölümüne Araştırma Görevlisi olarak atandı. Halen Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesinde görev yapmaktadır.