

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

**3-ALKİL/ARİL-4-AMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARIN2-
ETOKSİ-4-FORMİLFENİL BENZOAT İLE REAKSİYONLARININ
İNCELENMESİ**

Elif TARMAŞİR
Yüksek Lisans TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR

ŞUBAT-2019
KARS



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



**3-ALKİL/ARİL-4-AMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARIN 2-
ETOKSİ-4-FORMİLFENİL BENZOAT İLE REAKSİYONLARININ
İNCELENMESİ**

Elif TARMAŞIR
Yüksek Lisans TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR

ŞUBAT-2019
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Elif TARMAŞIR'ın Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR danışmanlığında Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı "3-Alkil/Aril-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların 2-Etoksi-4-formilfenil Benzoat İle Reaksiyonlarının İncelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy .. birliği ile kabul edilmiştir.

08/02/2019

Adı ve Soyadı

İmza

Başkan: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Faruk KARDAŞ



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR (Danışman)



Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .. / .. / 20.. gün ve ...
... / sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Fikret AKDENİZ

Enstitü Müdür V.

ETİK BEYAN

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Elif TARMAŞİR

08.02.2019

ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

3-ALKİL/ARİL-4-AMİNO-4,5-DİHİDRO-1*H*-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARIN 2-ETOKSİ-4-FORMİLFENİL BENZOAT İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Elif TARMAŞIR

Kafkas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin ile 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 2-etoksi-4-formilfenil benzoat ile reaksiyonları incelenmiş ve 8 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 8 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orijinal bölümünde, ikinci olarak sentezlenen 8 yeni 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4 farklı susuz çözücünde (izopropanol, *tert*-butanol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile her bir çözücündeki HNP ve p*K*_a değerleri bulunmuştur.

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, Schiff bazı, antioksidan, pK_a , potansiyometrik titrasyon, yarı nötralizasyon metodu.

2019, 117 Sayfa



ABSTRACT

(M. Sc. Thesis)

INVESTIGATION OF 3-ALKYL/ARYL-4-AMINO-4,5-DIHYDRO-1*H*-1,2,4- TRIAZOL-5-ONES WITH 2-ETHOXY-4-FORMYLPHENYL BENZOATE

Elif TARMAŞIR

Kafkas University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Murat BEYTUR

In this study, firstly nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, the reactions of these compounds with 2-ethoxy-4-formylphenyl benzoate, which was synthesized by the reaction of 3-ethoxy-4-hydroxy benzaldehyde with benzoyl chloride by using triethylamine, were investigated and nine novel 3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In order to identify the new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR were used.

In the originally section of the study, secondly synthesized nine new 3-alkyl(aryl)-4-[4-(4-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were titrated potentiometrically with TBAH in four non-aqueous solvents (isopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, acetone and N,N-dimethylformamide) and HNP and p*K*_a values were determined by main of half neutralization method.

In the finally section of the study, antioxidant properties of synthesized new compounds were investigated and conclusions obtained were discussed.

Key Words:4,5-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, Schiff base, antioxidant, pK_a , potentiometric titration, half neutralization method.

2019, 117 pages



ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında yapılmıştır. Çalışmada, nitrillerden başlanarak sentezlenen 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 3-etoksi-4-hidroksi benzaldehidin trietilamin varlığında benzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve yeni bir benzaldehid türevi olan 2-etoksi-4-formilfenil benzoat ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni 8 adet yeni 3-alkil/aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen yeni bileşiklerin dört farklı susuz çözücünde tetrabutylamonyum hidroksit ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile pK_a değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır. Son olarak, 8 adet 3-alkil/aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin üç farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

Tezimin her aşamasında bana zaman ayırarak yardımcı olan değerli hocam Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı ve Kimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamı planlayan, yöneten ve her aşamasını destekleyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı takip eden bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, çok değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Murat BEYTUR'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamın antioksidan çalışmaları yorumlayan değerli hocam Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a, tezimin sentez aşamasında ve antioksidan çalışmalarında yardımcı olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Sevda MANAP'a tezimin son aşamalarında bana yardımını esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na teşekkür ederim.

Son olarak, maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan annem Gülhanım ÇAKICI'ya, babam Tahsin ÇAKICI'ya, kardeşim Esengöl AVCI'ya ve beni anlayışla karşılayan sevgili eşim Vedat TARMAŞİR'a teşekkür ederim.

Elif TARMAŞİR



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VI
ÖNSÖZ.....	VIII
İÇİNDEKİLER.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	XVI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Elde Edilişleri ve Bazı Reaksiyonları.....	1
1.3. Potansiyometrik Titrasyonlarda Susuz Çözücüler için p <i>K</i> _a	35
1.3.1. Potansiyometri	36
1.3.2. Yarı Nötralizasyon Metodu ile p <i>K</i> _a Tayini	37
1.3.3. 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Susuz Ortam Titrasyonları	37
1.4. Antioksidanlar ve Serbest Radikaller	38
1.4.1. Oksidatif Stres.....	39
1.4.2. Antioksidanlar	40
1.4.4. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Yöntemleri.....	41
1.5. Yeni Bileşiklerin Sentezi	42
2. MATERYAL VE YÖNTEM	45
2.1. Sentez.....	45
2.1.1. 2-Etoksi-4-Formilfenil Benzoat (108):.....	46
2.1.2. 3-Alkil/Aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem (110-117):	46
2.1.3. 3-Metil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (110):.....	47
2.1.4. 3-Etil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (111):.....	48
2.1.5. 3- <i>n</i> -Propil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (112):.....	49
2.1.6. 3-Benzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (113):.....	50
2.1.7. 3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (114):.....	51
2.1.8. 3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (115):.....	52
2.1.9. 3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (116):.....	53

2.1.10. 3-Fenil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (117):.....	54
2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar	54
2.2.1. Cihazlar.....	54
2.2.2. Kimyasallar.....	55
2.2.3. Hazırlanan Çözeltiler.....	55
2.2.4. Yöntem	55
2.3. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	57
2.3.1. İndirgeme Gücü Tayini	57
2.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini	58
2.3.3. Metal Şelat Aktivite Tayini	59
3. BULGULAR.....	61
3.1. IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verilerinin Genel Değerlendirilmesi	61
3.2. Potansiyometrik Titrasyon	62
3.3 Antioksidan İncelemeleri.....	66
3.3.1. İndirgeme Gücü	66
3.3.2. Radikal Giderme Aktivitesi.....	67
3.3.3. Metal Şelat Aktivitesi.....	68
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	70
4.2. Asitlik Sabiti Değerlerinin Tayini	72
4.2.1. Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri.....	72
4.2.2. Potansiyometrik Metotla Asitlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	76
4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	79
4.3.1. İndirgeme Gücü	79
4.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi.....	80
4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi.....	80
5.KAYNAKLAR.....	82
6.EKLER.....	91
7. ÖZGEÇMİŞ.....	117

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	112 Molekülünün 0.05 N TBAH ile Aseton Çözücüsündeki Titrasyonundan Elde Edilen; a. mL-mV Grafiği, b. $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, c. $\Delta 2E/\Delta V^2$ Eğrisi	58
Şekil 4.1.	110 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (10^{-3} M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH İle Titrasyonu)	73
Şekil 4.2	111 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	74
Şekil 4.3.	112 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	75
Şekil 4.4.	113 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	76
Şekil 4.5.	114 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	77
Şekil 4.6.	115 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	78
Şekil 4.7.	116 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	79
Şekil 4.8.	117 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)	80
Ek Şekil 1.	108 Bileşiğinin IR Spektrumu	92
Ek Şekil 2.	110 Bileşiğinin IR Spektrumu	93
Ek Şekil 3.	110 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu	94

Ek Şekil 4.	110 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	95
Ek Şekil 5.	111 Bileşiğinin IR Spektrumu	96
Ek Şekil 6.	111 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	97
Ek Şekil 7.	111 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	98
Ek Şekil 8.	112 Bileşiğinin IR Spektrumu	99
Ek Şekil 9.	112 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	100
Ek Şekil 10.	112 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	101
Ek Şekil 11.	113 Bileşiğinin IR Spektrumu	102
Ek Şekil 12.	113 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	103
Ek Şekil 13.	113 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	104
Ek Şekil 14.	114 Bileşiğinin IR Spektrumu	105
Ek Şekil 15.	114 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	106
Ek Şekil 16.	114 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	107
Ek Şekil 17.	115 Bileşiğinin IR Spektrumu	108
Ek Şekil 18.	115 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	109
Ek Şekil 19.	115 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	110
Ek Şekil 20.	116 Bileşiğinin IR Spektrumu	111
Ek Şekil 21.	116 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	112
Ek Şekil 22.	116 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	113
Ek Şekil 23.	117 Bileşiğinin IR Spektrumu	114
Ek Şekil 24.	117 Bileşiğinin ^1H-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	115
Ek Şekil 25.	117 Bileşiğinin ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) Spektrumu	116

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1	Reaktif Oksijen ve Azot Türleri	40
Tablo2.1.	112 Bileşiğinin Aseton Çözücüsündeki 0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyon Sonuçları	57
Tablo 2.2.	3- <i>n</i> -propil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (138) Molekülünün Aseton Çözücüsündeki Titrasyon Sonucu Elde Edilen Değerlerin Birinci ve İkinci Türevleri	57
Tablo 2.3.	İndirgeme Gücü Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları	59
Tablo 2.4.	Serbest Radikal Giderme Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları	60
Tablo 2.5.	Metal Şelat Aktivite Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları	61
Tablo 3.1.	110 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık konsantrasyondaki titrasyon verileri	63
Tablo 3.2.	111 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri	64
Tablo3.3.	112 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -Butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri	64
Tablo 3.4.	113 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri	65
Tablo 3.5.	114 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri	65
Tablo 3.6.	115 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri	66
Tablo 3.7.	116 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri	66
Tablo 3.8.	117 Molekülünün 0.05 N TBAH ile <i>tert</i> -butanol, <i>N,N</i> -dimetilformamid, izopropanol ve asetondaki 10^{-3} M'lık	

	Konsantrasyondadaki Titrasyon Verileri	67
Tablo 3.9.	109 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	68
Tablo 3.10.	109 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	69
Tablo 3.11.	109 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve % Metal Şelat Aktiviteleri	70
Tablo 4.1	109 Tipi moleküllerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (mV) ve pK_a Değerleri	82



SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
BHT	: Butillenmiş hidroksi toluen
BHA	: Butillenmiş hidroksi anisol
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Giriş

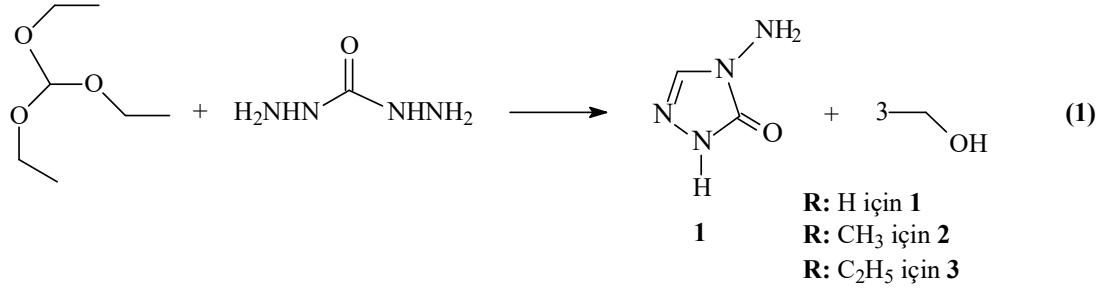
Triazoller, aynı sayıda karbon ve azot atomuna sahip olması ve aynı zamanda değişken yapısal varyasyonlara bağlı olarak farklı biyolojik aktivite göstermeleri yeni triazol türevi ilaçların hazırlanmasında oldukça önem arzeden beş üyeli heterosiklik bileşikler sınıfını temsil etmektedir. Triazol bileşikleri sınıfından biri olan 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevleri son yıllarda antimikrobial, antibakteriyal, antifungal, antitumor, anti-HIV, antiviral, antidepresant, tuberkülostatik, iltihap önleyici, yağ miktarını düşürücü, idrar söktürücü, tansiyon düşürücü, ateş düşürücü, bitki büyüme düzenleyicisi, kan damarı genişletici, kan şekeri düşürücü ve ağrı kesici v.b. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik özelliklere sahip oldukları ortaya konmuştur.

1*H*-1,2,3 -, 2*H*-1,2,3 -, 1*H*-1, 2,4 - ve 4*H*-1,2,4-triazol türevleri farmakolojik hedefe yönelik olarak sentez ve biyolojik aktivite çalışmalar gittikçe artmaktadır. Triazoller türevi etkin daha verimli yeni preparasyonların elde edilmesi farmakolojik, yeşil kimya, sürdürülebilirlik ve ekonomiklik açısından önemlidir. Sürekli olarak yeni hastalıklar, yeni virüsler ve yeni bakteriler veya kendileri için spesifik ajanlara direnç kazanmış mikroorganizmalar için prototip etkin kimyasallar bulmak zorunluluğu vardır. Triazol grubu bileşiklerin çok değişken olan yapısal türevleri farklı farmakolojik özellikler sergileyebildiğinden farmakolojik pazarı olan ve bu pazarda gelecek vadeden farmasötik ajanlardır.

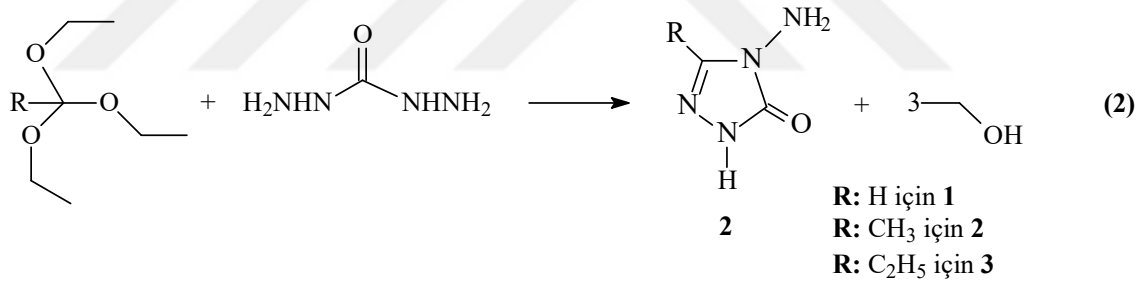
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Elde Edilişleri ve Bazı Reaksiyonları

Yapısında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on veya 1,2,4-triazol halkası bulunduran 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezine yönelik bir çok çalışma literatürde verilmiş olup, ayrıca tez kapsamında da reaksiyonları incelenen bu türevlerle ilgili literatürlerin bazıları aşağıda incelenmiştir.

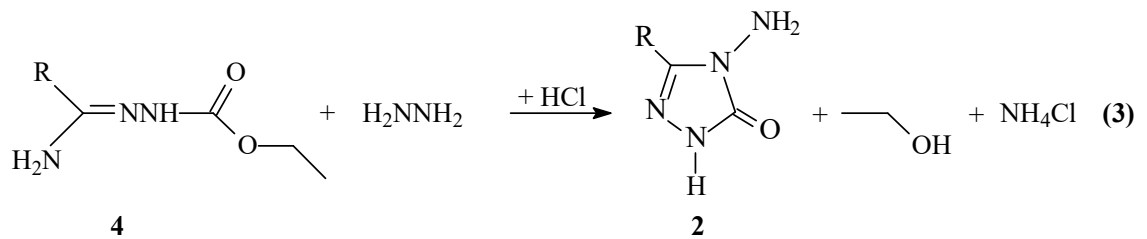
4-Amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (1), 3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on'ların (2) literatürdeki en basit üyelerinden birisidir ve karbohidrazid ile etil ortoformatın reaksiyonu ile sentezi gerçekleştirilmiştir (Denklem 1) [1].



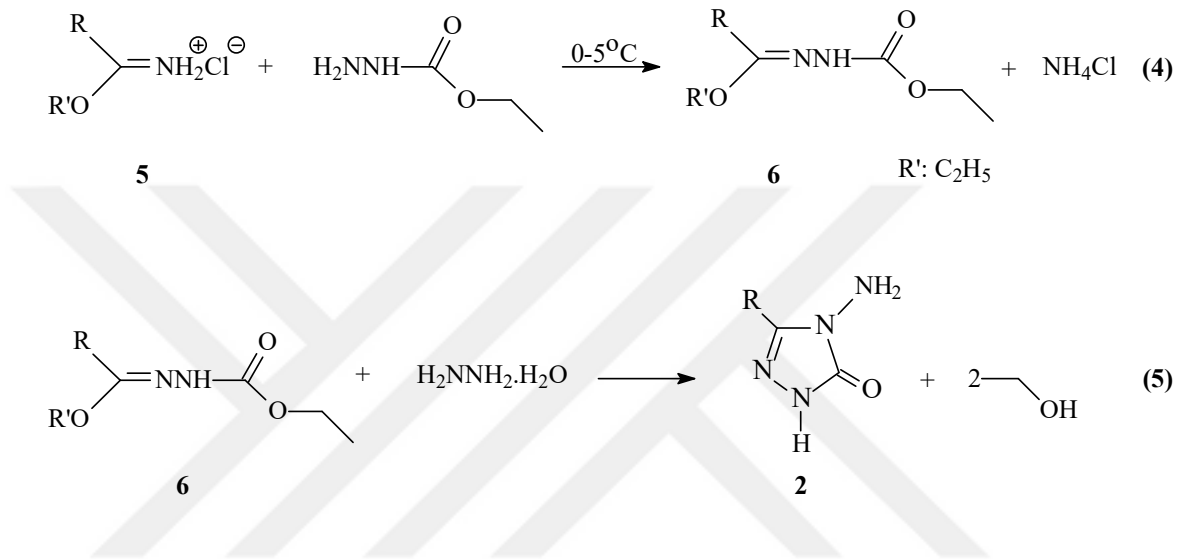
Başka bir çalışmada ise etil ortoasetat ve etil ortopropionat, etil ortoformat yerine reaksiyonda kullanılarak 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (3) molekülleri 1 bileşiğiyle aynı yöntemde elde edilmiştir (Denklem 2) [2].



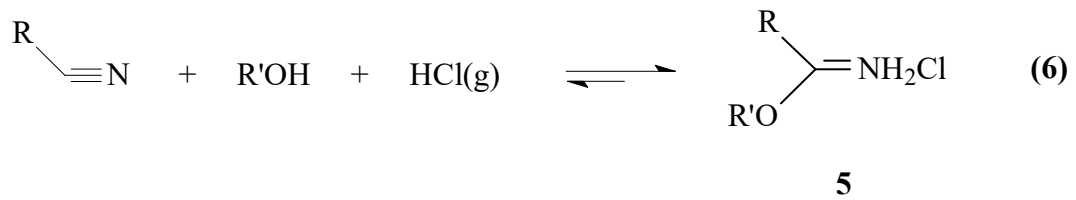
Tez kapsamında reaksiyonları incelenen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) moleküllerinin sentezinde çok sayıda metot kullanılmıştır. Bu metotlardan amid etoksikarbonilhidrazonların (4) hidrazin ile muamelesi sonucu 2 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 3) [3].



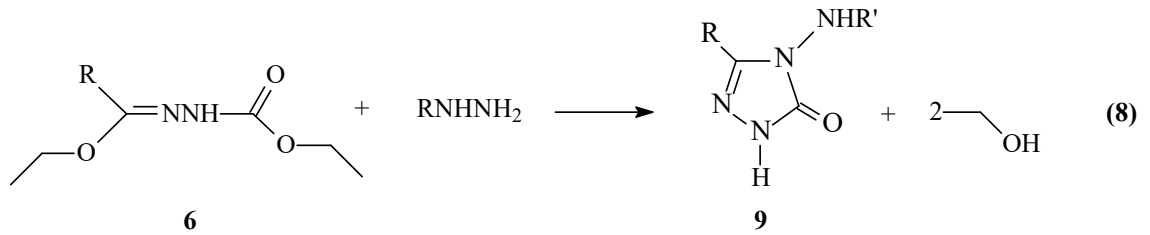
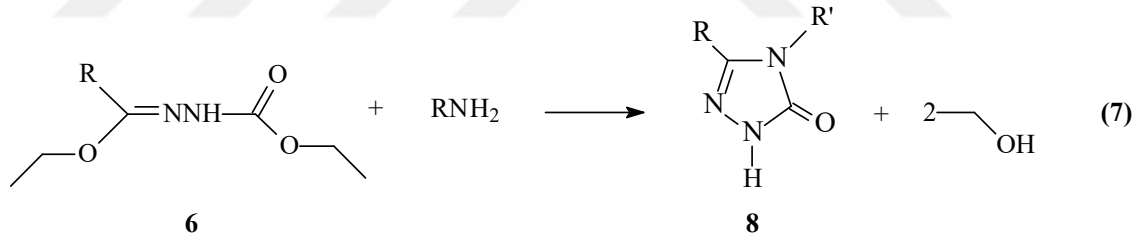
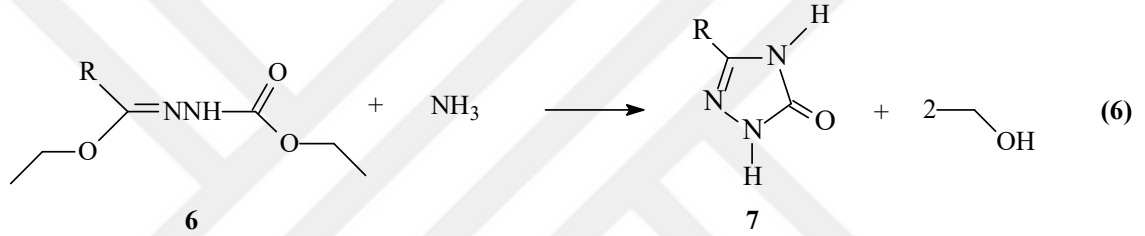
Yüksek lisans tez çalışmasında kullanılan ve 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların (2) sentezinde yaygın olarak kullanılan ve en uygun yöntemreaksiyonda, alkil imidat hidroklorürlerin (5) soğukmutlak etanollüortamda soğukta etil karbazat ile reaksiyonundan sentezlenen [3, 4-9] 6 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlarınsulu ortamda hidrazin hidrat ile yüksek sıcaklıktaki reaksiyonundansentezlenmişlerdir (Denklem 4 ve Denklem 5) [5-11].

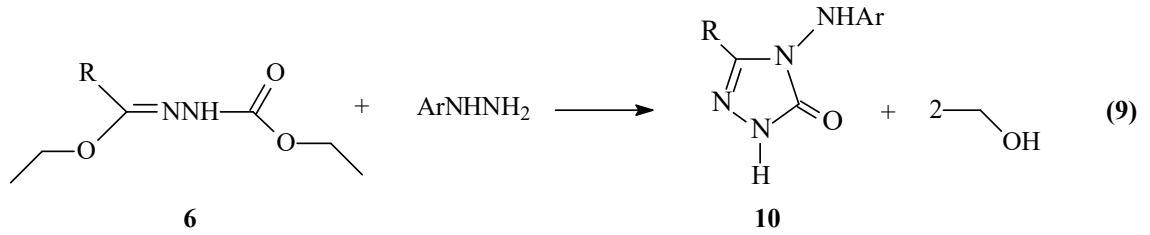


İminoesterler kararsız bileşiklerdir ve sentezlerde iminoesterler hidroklorürler (5) şeklinde kullanılmaktadır. Bu yöntemlereörnek olarak, ortoesterlerden, amidlerden, iminoklorürlerden, karbonil bileşiklerinden ve bazı doymamış yapılardan başlayan çalışmalar verilebilir [12]. Ancak, iminoesterler hidroklorürler (5) sentezi için en uygun kullanılan yöntem Pinner Yöntemidir [13] ve bu yöntem tez çalışmasında da kullanılmıştır. Pinner Yönteminde genel olarak etil alkolün kullanıldığı bir mutlak alkol bir nitril ile susuz bir çözücü (dietil eter) içindensoğukta HCl gazı ile muamele edilmesiyle senteznir (Denklem 6).

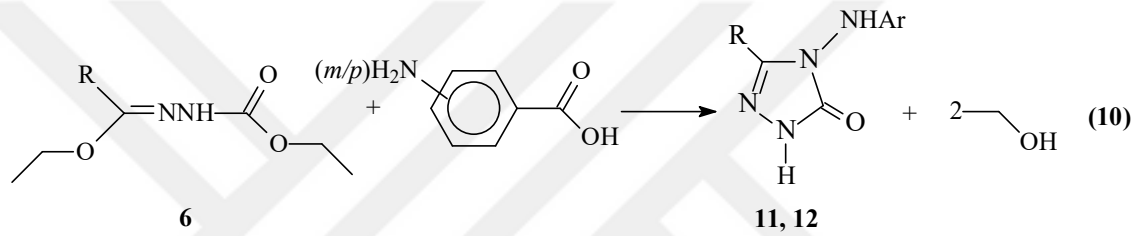


Denklem 4'e göre etil karbazat ile **5** tipi bileşiklerin muamelesinden sentezlenen ve bu tez çalışmasında da kullanılan ester etoksikarbonilhidrazonların (**6**) Denklem 5'de belirtildiği şekilde yapısında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası bulunduran birçok molekül sentezlenmiştir. Bu çalışmalara örnek olarak, ester etoksikarbonilhidrazonlar amonyak ile muamale edilerek **7** tipi 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 1° aminler ile muamale edilerek **8** tipi 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, alkil hidrazinler ile muamale edilerek **9** tipi 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve aril hidrazinler ile muamale edilerek **10** tipi 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerin sentezlendiği gözlemlenmiştir (Denklem 7-10) [3, 5, 10, 11, 14-19].

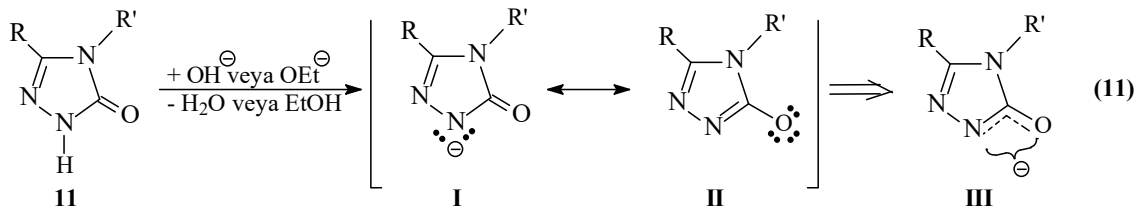


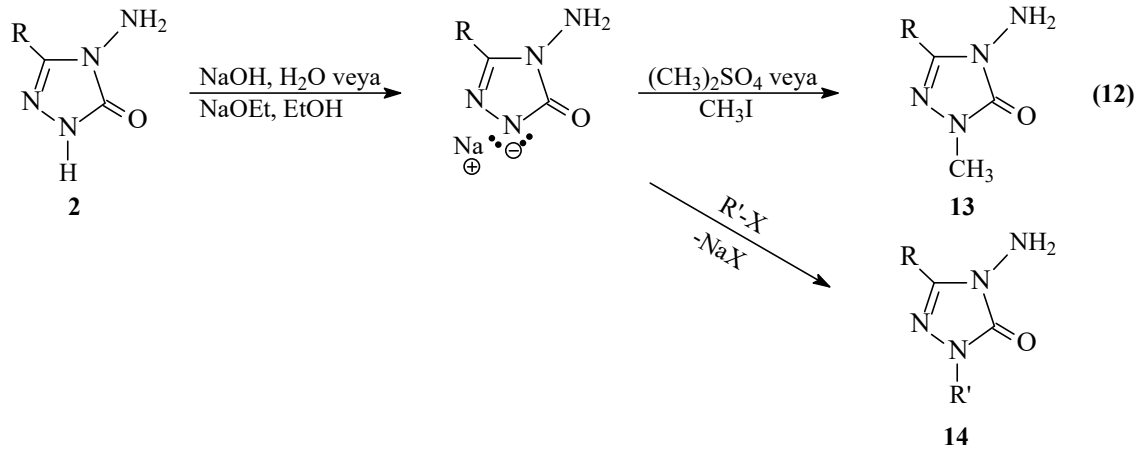


Ester etoksikarbonilhidrazonların (**6**) elde edilişlerinin incelendiği farklı bir çalışmada ise, **6** tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar *m*-aminobenzoik asid ve *p*-aminobenzoik asid reaksiyona sokulmuş 3-alkil(aril)-4-(*m/p*-karboksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**11**, **12**) molekülleri elde edilmiştir (Denklem 10) [20, 21].

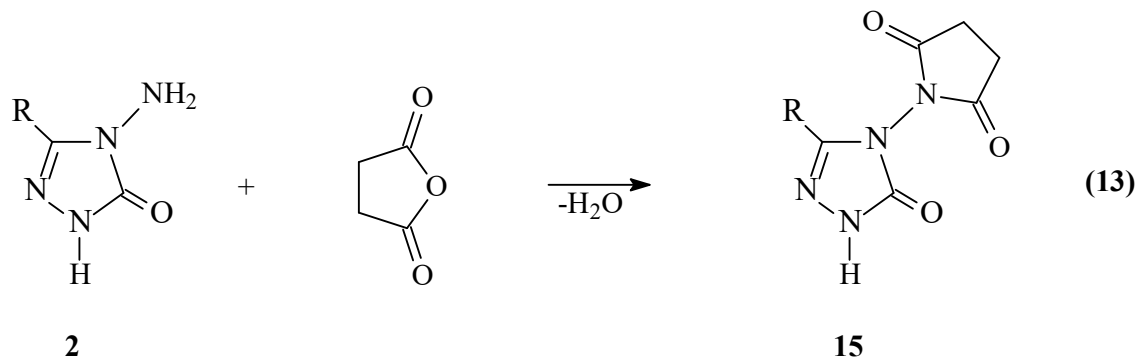


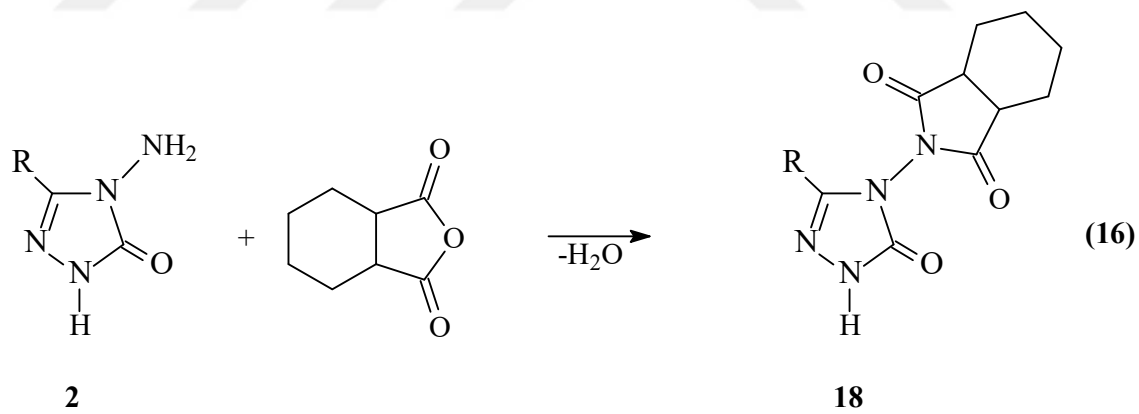
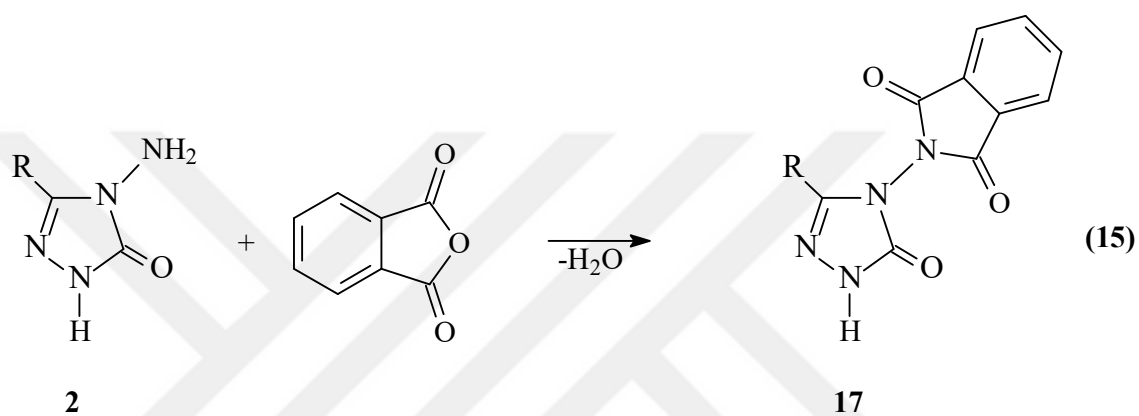
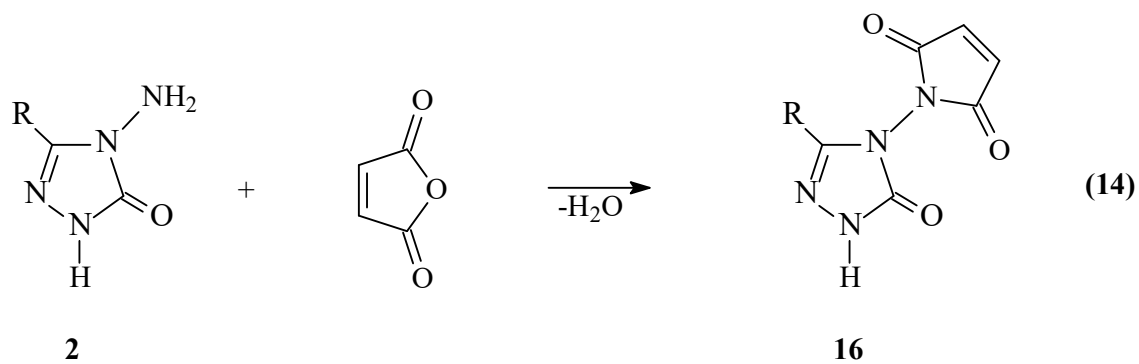
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında bulunan *N*-H protonu ayrıldıktan sonra oluşan anyon rezonansla kararlılık kazanır. Bu durum halkada bulunan *N*-H protonuna zayıf asidik özelliğe sahip olması nedeniyle (Denklem 11) moleküllerin *N*-1'den alkilendirilebilme yeteneğine sahip olduğundan ve buna karşılık gelen *N*-metil (**13**) veya *N*-alkil (**14**) türevlerinin sentezlendiği çok sayıda çalışmalarda edilmiştir (Denklem 12) [5, 7, 8, 16, 22-29].

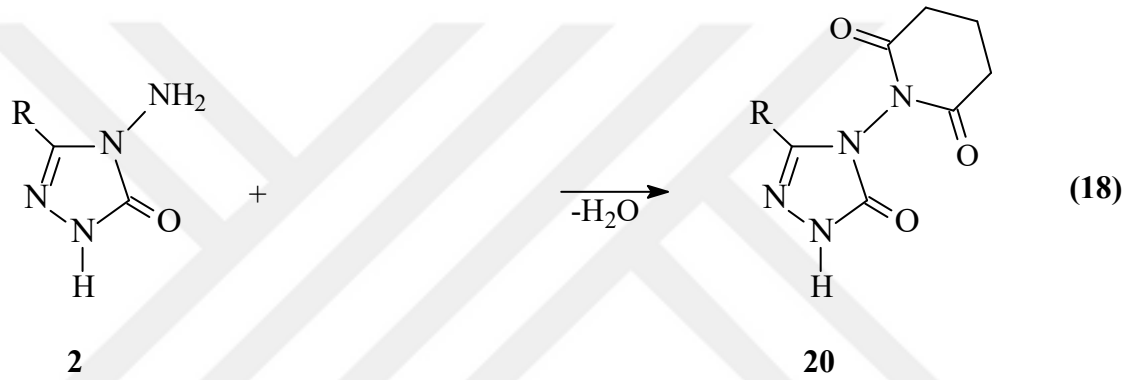
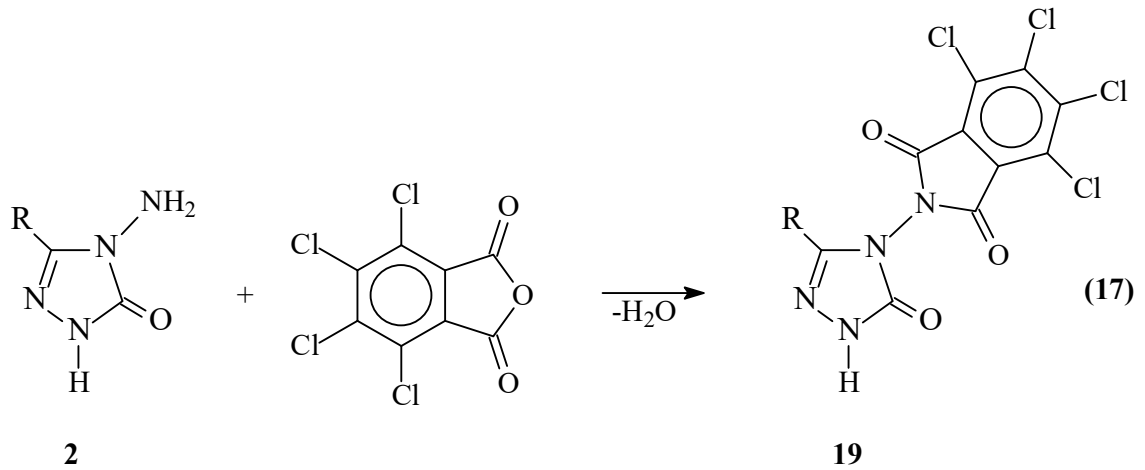




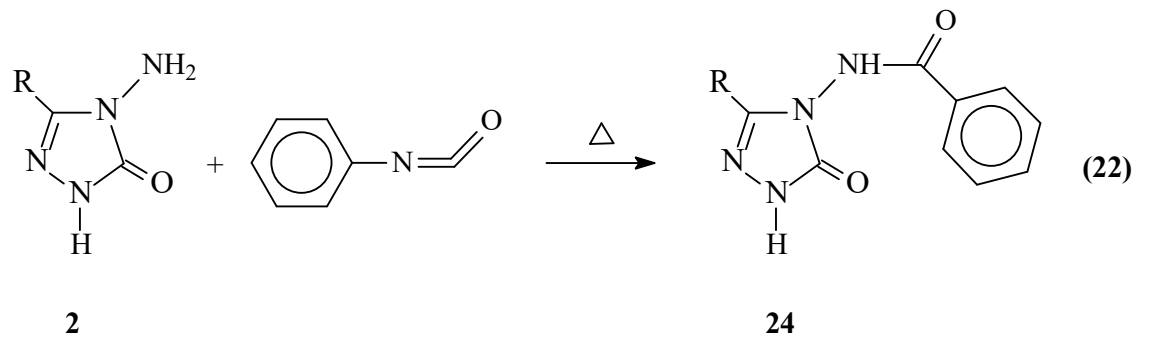
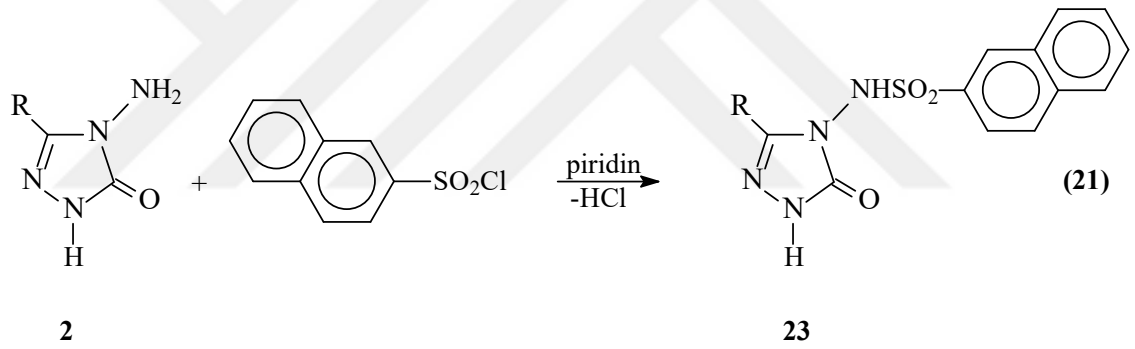
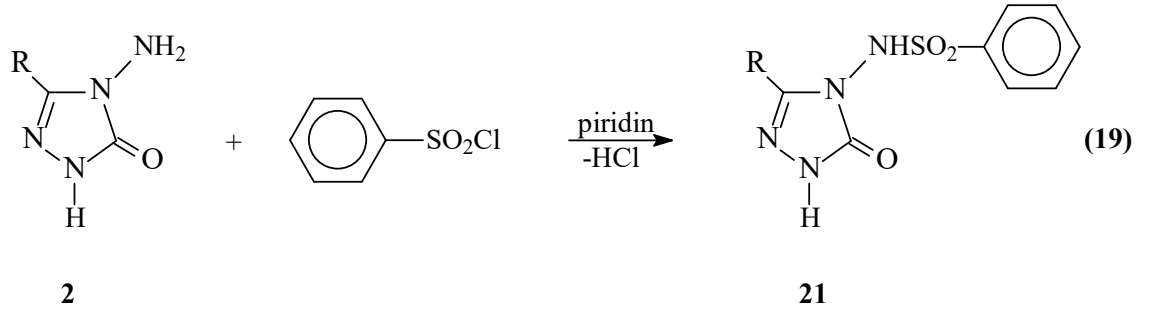
Dikarboksilli asit anhidridler ile **2** tipi bileşiklerin reaksiyonları ile yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezlendiği birçok çalışma literatürde yayınlanmıştır. 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin suksinikanhidrid, maleikanhidrid, ftalikanhidrid, *cis*-hekzahidroftalikanhidrid, tetrakloroftalikanhidrid ve glutarikanhidrid ile reaksiyonu sonucu *N,N'*-substitue biheterosiklik bileşikler elde edilmiştir. Bunlar sırasıyla; **15** tipi 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, **16** tipi 3-alkil(aril)-4-(2,5-dihidropirrol-2,5-dion-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, **17** tipi 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, **18** tipi 3-alkil(aril)-4-(*cis*-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, **19** tipi 3-alkil(aril)-4-tetrakloroftalimido-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve **20** tipi 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on molekülleri sentezlenmiştir (Denklem 13-18) [5, 8, 30-35].





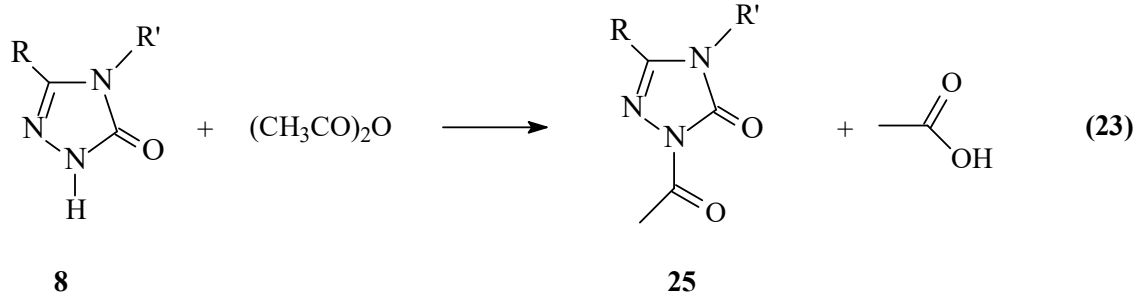


Sulfonilamino türevleri, heterosiklikamino moleküllerinin sulfonik asit klorürlerle reaksiyonundan elde edildikleri bilinmektedir [36-38]. Bu çalışmalarla ilgili son yıllarda çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların birinde benzen sulfonilklorür, naftalen-2-sulfonil klorür ve 4-toluen sulfonil klorür ile **2** tipi bileşiklerin muamelesi sonucu sırayla **21** tipi 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, **22** tipi 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve **23** tipi 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on molekülleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri değerlendirilmiştir (Denklem 19-21) [39, 40]. Başka bir çalışmada ise fenilizosyanat ile **2** tipi bileşiklerin de reaksiyonları sonucu **24** tipi üre türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 22) [40].

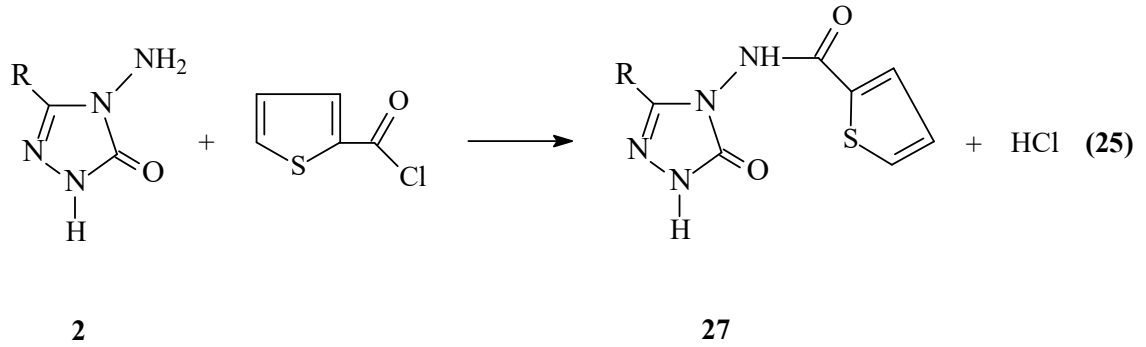
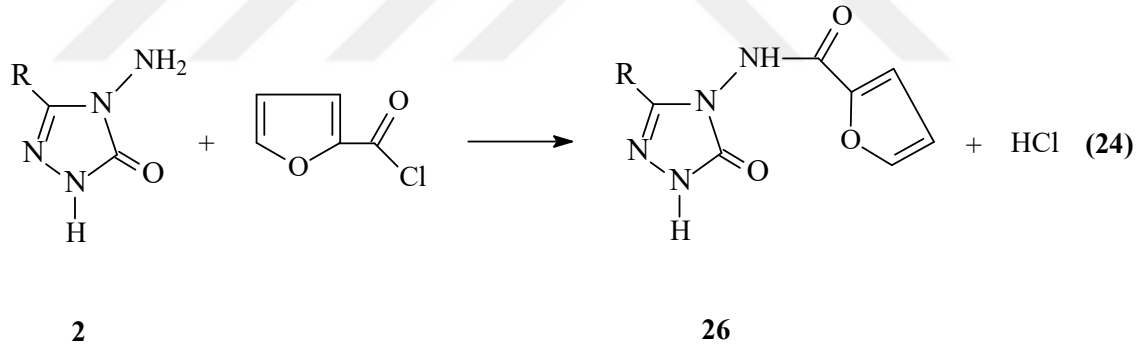


8 tipi 3,4-disubstitue-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidridle muamelesi sonucu gerçekleşen asetillendirme reaksiyonları son yıllarda birçok literatürde

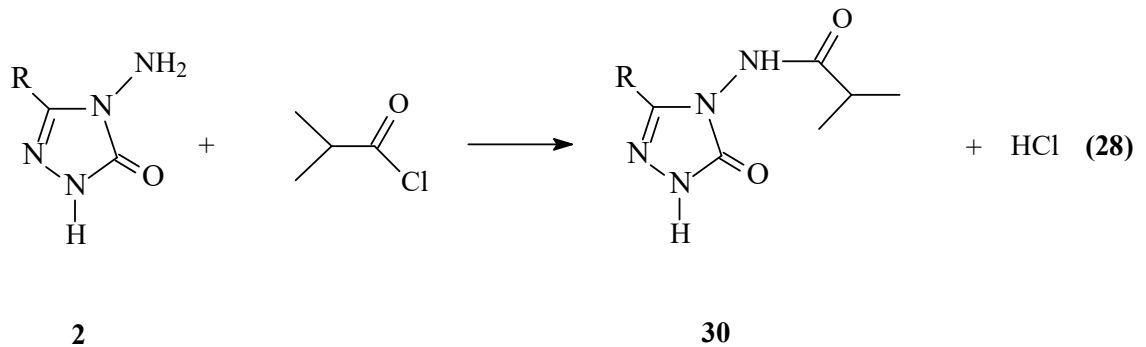
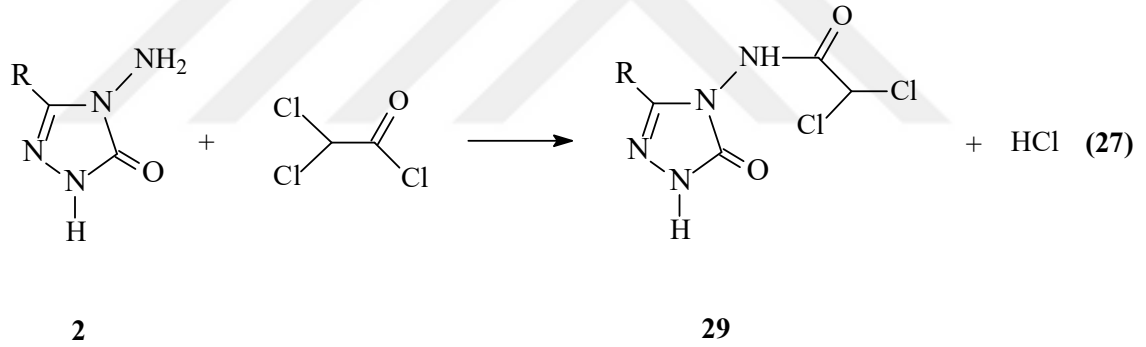
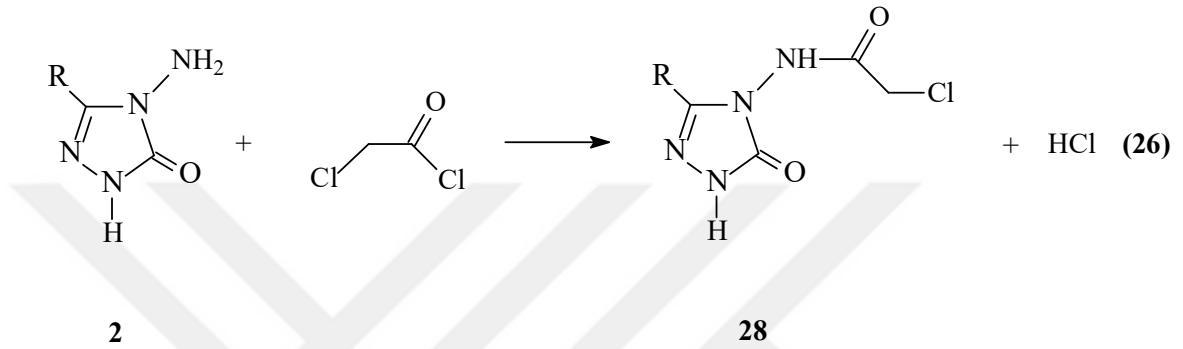
incelenmiştir. Asetik anhidrit ile **8** tipi bileşiklerin reaksiyonuyla **25** tipi asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 23) [24, 28, 29, 41-45].



2 Tipi moleküllerin tiyofen-2-karbonil klorür ve 2-furoil klorür ile sentezi son zamanlarda gerçekleştirilmiş ve bu reaksiyonlar sonucu 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**26**) ile 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**27**) moleküllerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 24 ve Denklem 25) [26, 46].

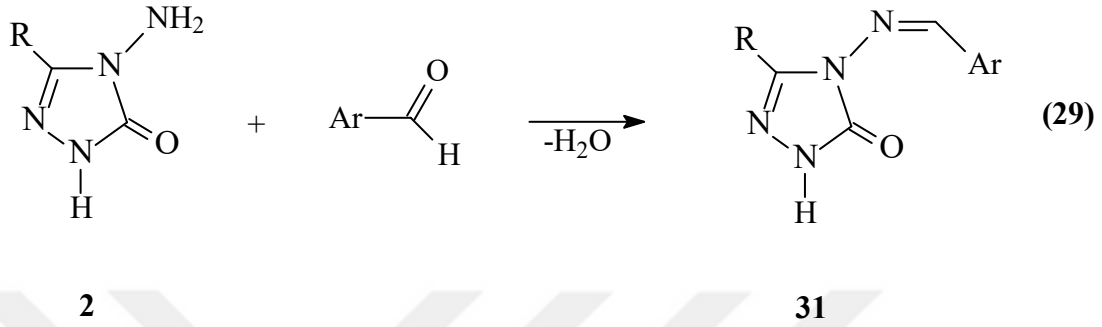


Açıl Halojenür türevleri olan dikloroasetil-klorür, kloroasetil-klorür ve izobutiril-klorür molekülleriyle 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların (2) muamelesinden elde edilen **28** tipi 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, **29** tipi 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve **30** tipi 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on moleküllerinin sentezlendiği rapor edilmiştir (Denklem 26-28) [26, 59].

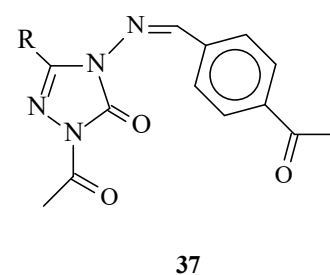
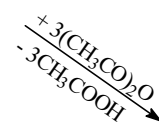
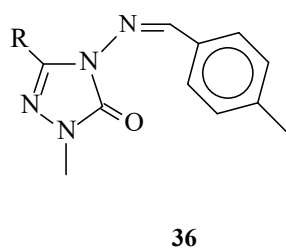
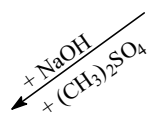
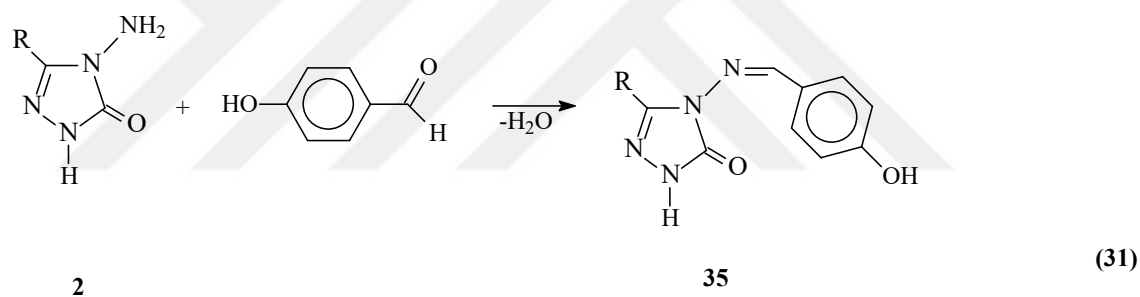
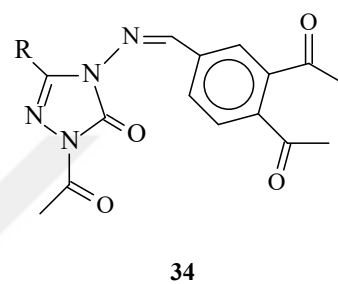
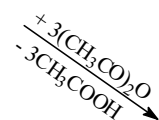
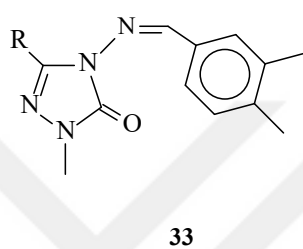
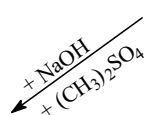
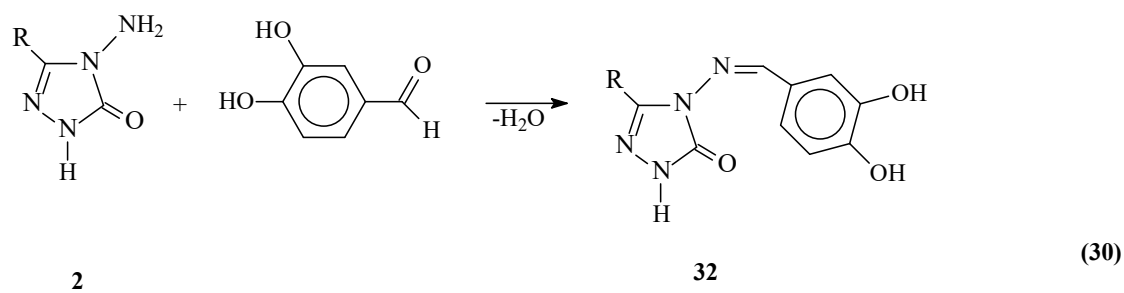


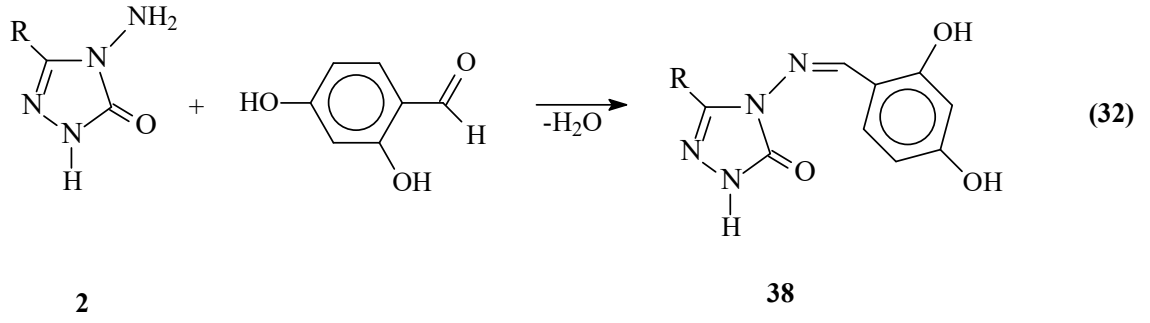
Aldehid ve ketonlar ile Primer aminlerin reaksiyonları sonucunda edilen iminler kimyada birçok uygulama alanına sahip, sanayide, tıpta, teknolojide yaygın olduğu

görülmüştür. Yapısında N-NH₂ grububulunduran moleküller 1° amin türevli **2** tipi bileşik birçok heteroaromatik veya aromatik aldehydler bileşikleriyle reaksiyonlarından yapısında heteroaromatik gruplar bulunduran iminler (**31**) sentezlenmiştir (Denklem 29) [7, 8, 48, 49].

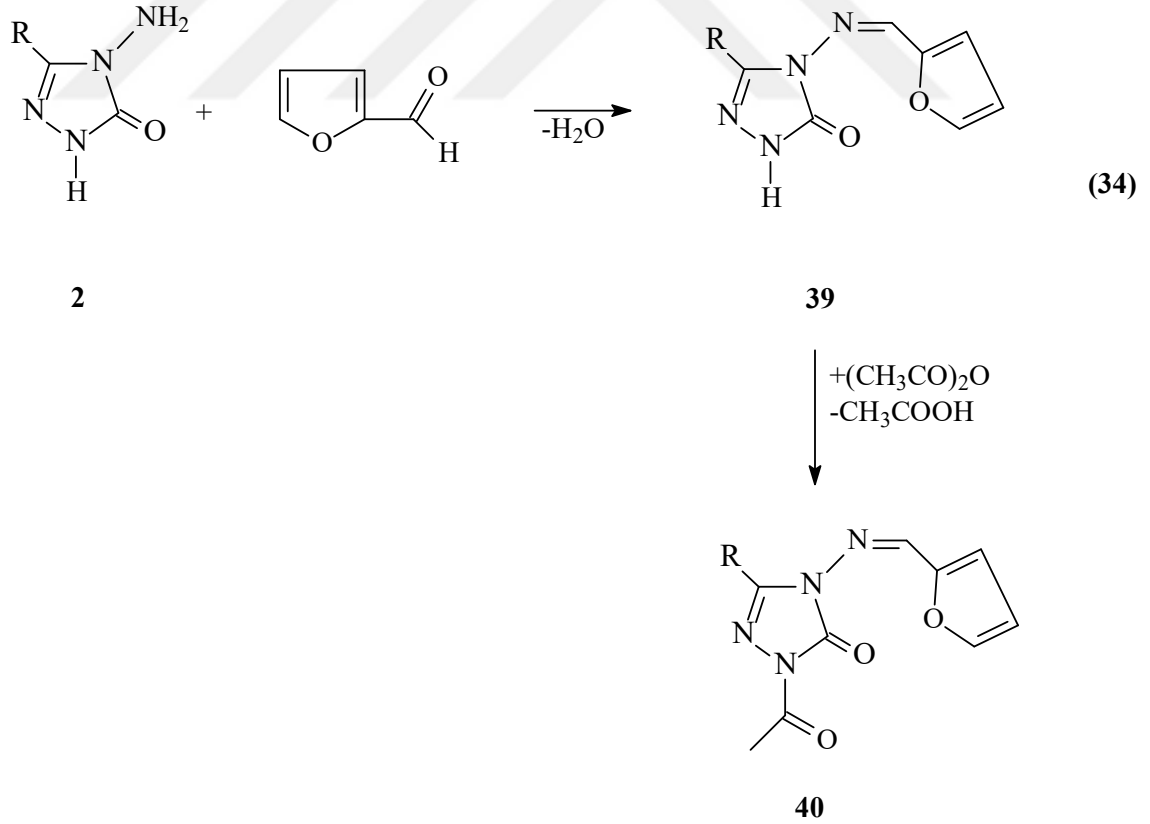


Son yıllarda antioksidan etkinliğe sahip olan bileşiklerin sentezlenmesi için çok yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalara örnek olarak 3,4-dihidroksibenzaldehidin **2** tipi bileşiklerle reaksiyonu sonucu Schiff bazı türevi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**32**) molekülleri sentezlenmiştir. Ayrıca, **32** tipi moleküllerin metillendirilmesi ve astillendirilmesi sonucu *N*- ve *O*-metil türevleri (**33**) ile asetil türevleri (**34**) oluşturulmuştur (Denklem 30). Sentezlenen bu moleküllerin potansiyometrik titrasyonları yapılmış yarı nötralizasyon yöntemi asidik aktivitesi değerlendirilmiş ve 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır [50, 51]. Başka çalışmada, 4-hidroksibenzaldehidin **2** tipi moleküller ile reaksiyonu sonucu 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**35**) molekülleri sentezlenmiştir. Yine bu moleküllerin *N*- ve *O*-metil (**36**) ve asetil türevleri (**37**) elde edilmiştir. Sentezlenen moleküllerin antioksidan aktiviteleri *in-vitro* olarak ve **35** tipi moleküllerin ayrıca susuz ortam çözümlerinde asitlik değerleri incelenmiştir (Denklem 31) [24, 26, 52]. Başka bir literatürde ise 2,4-dihidroksibenzaldehidin **2** tipi bileşiklerle muamalesinden 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**38**) moleküllerinin *in-vitro* antioksidan parametreleri değerlendirilmiştir (Denklem 32) [53].

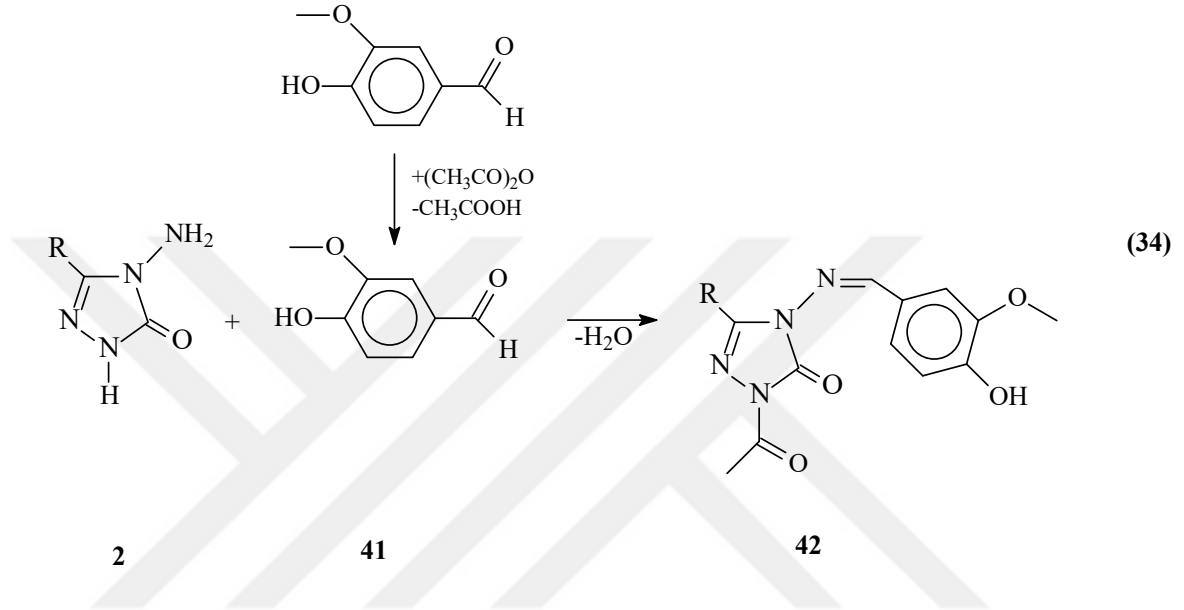




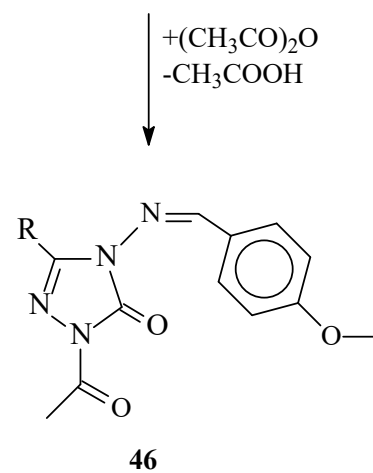
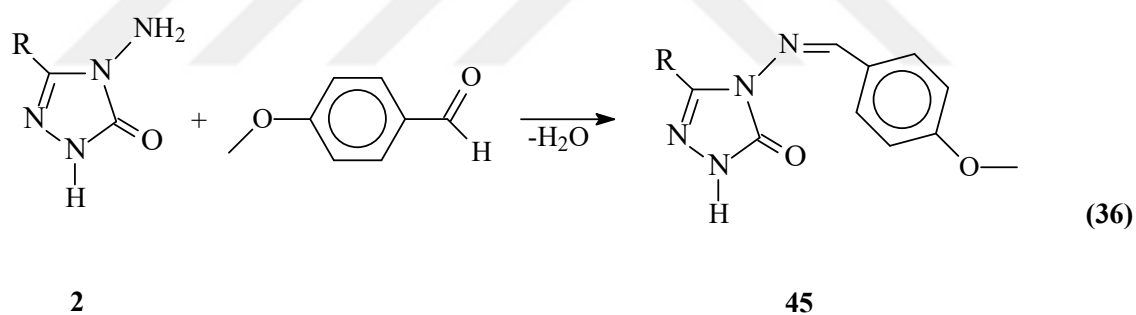
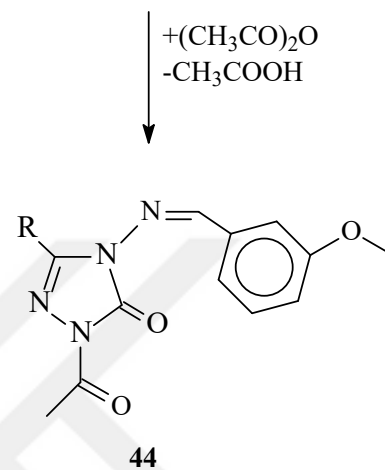
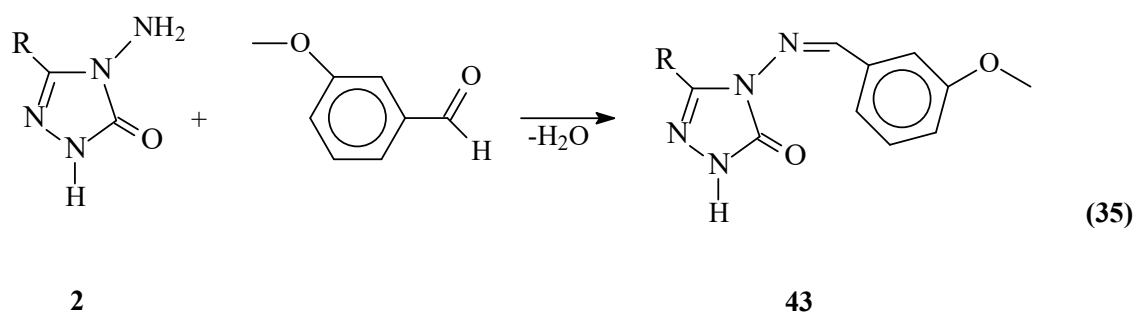
Heterohakalı aldehitler organik kimyada en önemli bileşiklerdir. Heterohakalı aldehitler olan furan-2-karboksialdehidin **2** tipi moleküller ile muamalesi sonucu **39** tipi (3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on) moleküller elde edilmiş ve bu moleküllerin asetik anhidrid ile reaksiyonlarından *N*-asetil türevi olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on molekülleri sentezlenmiştir. Bu moleküllerin asitlik sabitleri potansiyometrik olarak belirlenmiştir. (Denklem 34) [31, 54].



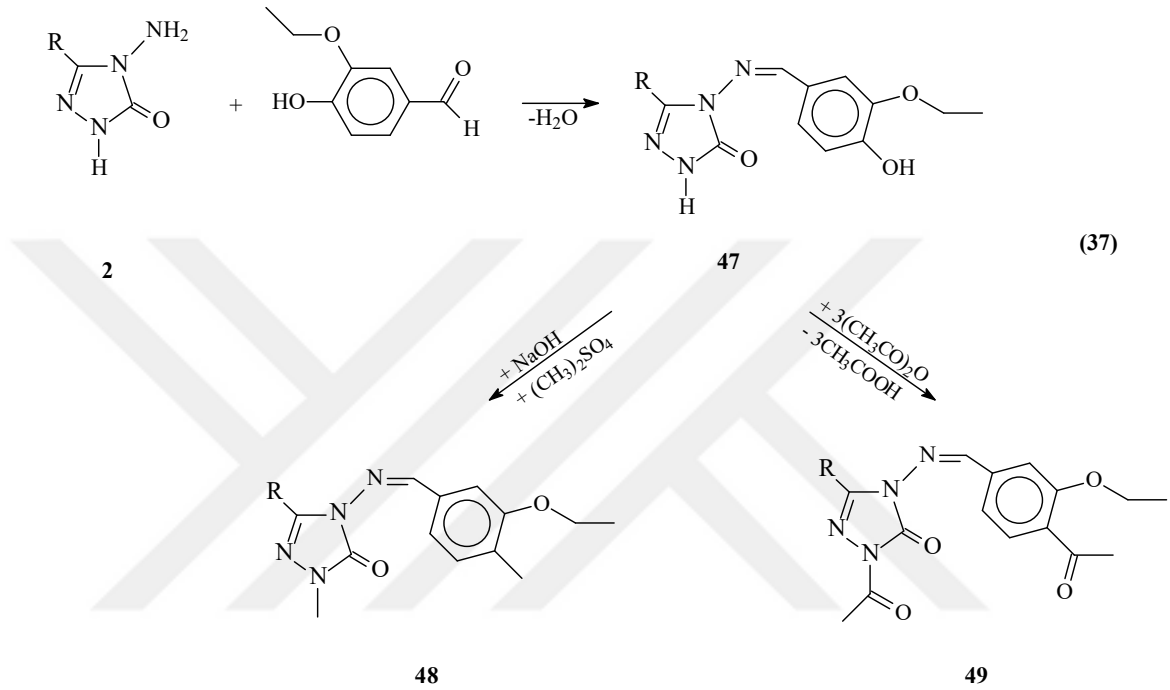
Asetik anhidridin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamalesi ile **41** tipi 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid molekülü sentezlenmiş ve bu molekülün 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (**2**) ile reaksiyona sokulmuş **42** tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar elde edilmiştir (Denklem 34) [55].



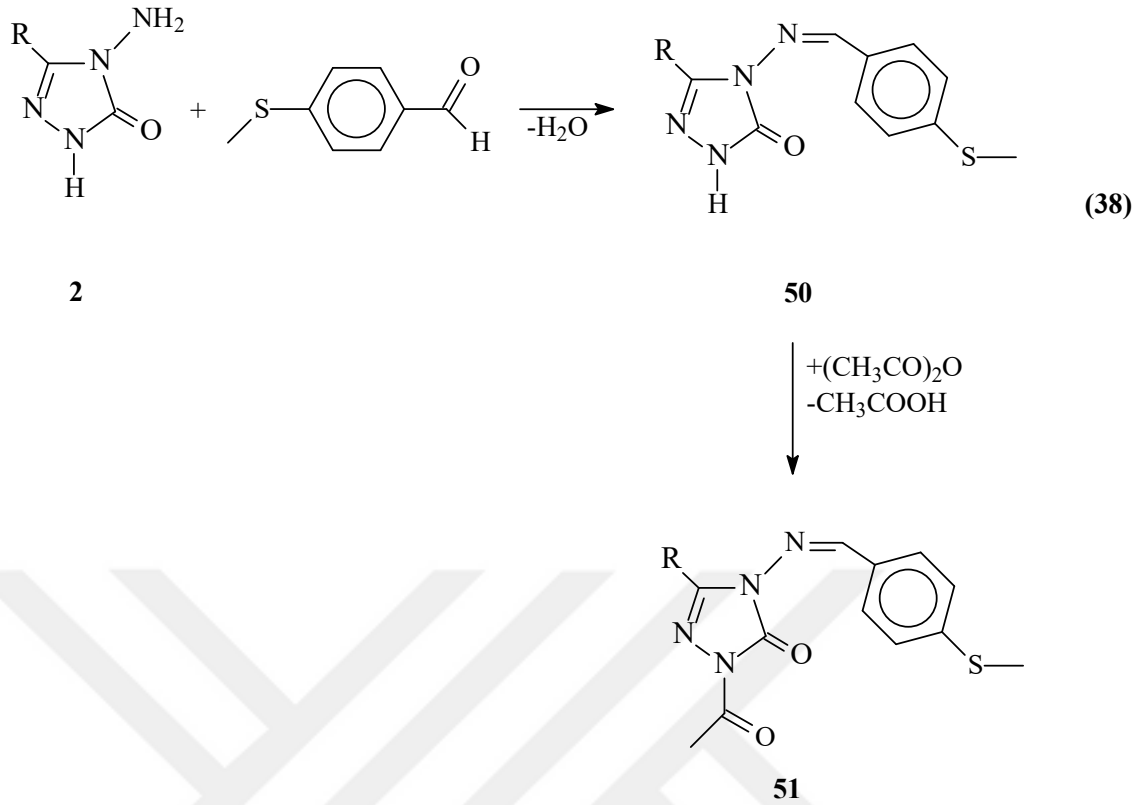
2 Tipi moleküllerin metoksi benzaldahitlerle çalışmaları yapılmış olup bu çalışmalarda **2** tipi moleküllerle; 3-metoksibenzaldehid [43, 57, 58] ve 4-metoksibenzaldehidlerle [44, 57, 58] reaksiyona sokulmuş, **43** ve **45** tipi moleküller sentezlenmiştir. Bu moleküllerin potansiyometrik olarak susuz çözücülerde titrasyonları yapılmış asitlik değerleri belirlenmiştir. Son olarak bu moleküllerin asetik anhidrit ile reaksiyonundan *N*-asetil molekülleri (**44**, **46**) sentezlenmiştir (Denklem 35 ve Denklem 36) [43].



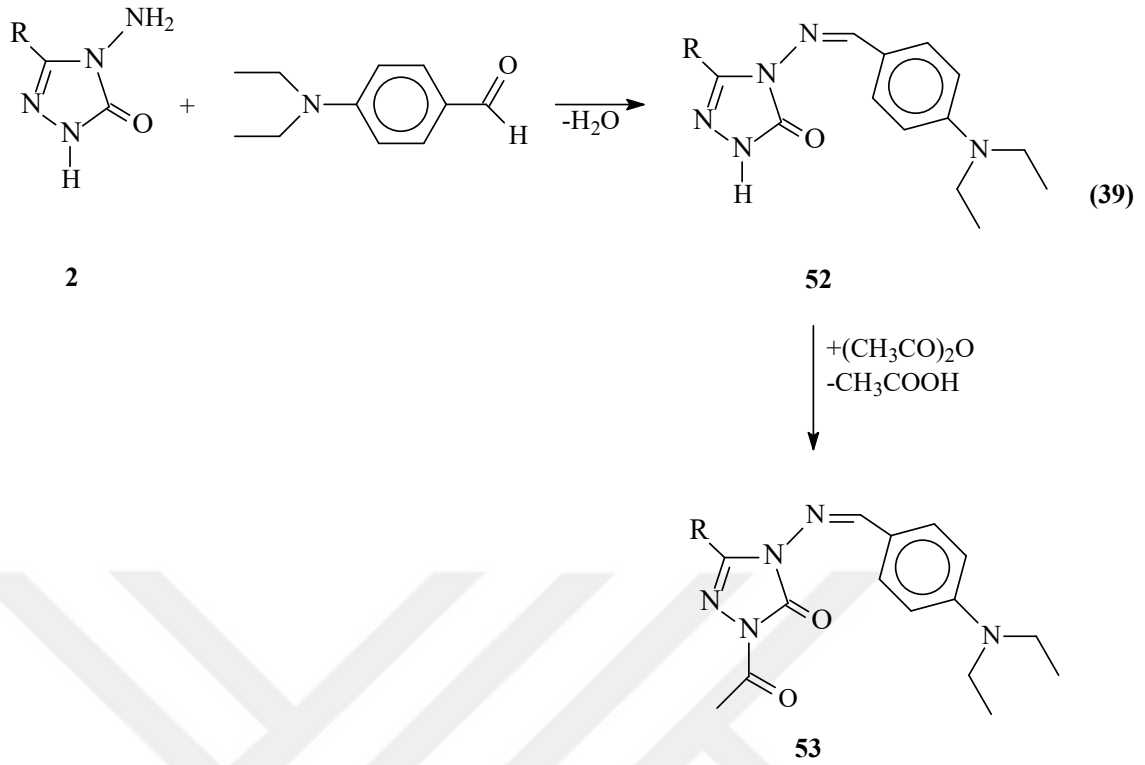
Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (47) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde pK_a değerleri tayin edilmiş, *N*- ve *O*-metil (48) ile *N*- ve *O*-asetil (49) türevleri elde edilmiştir (Denklem 37) [20, 59].



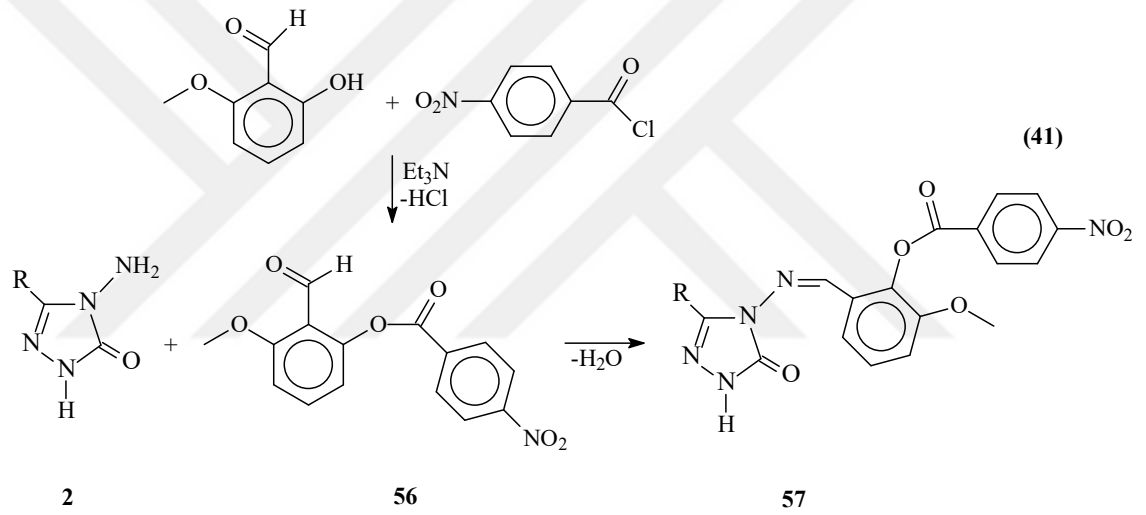
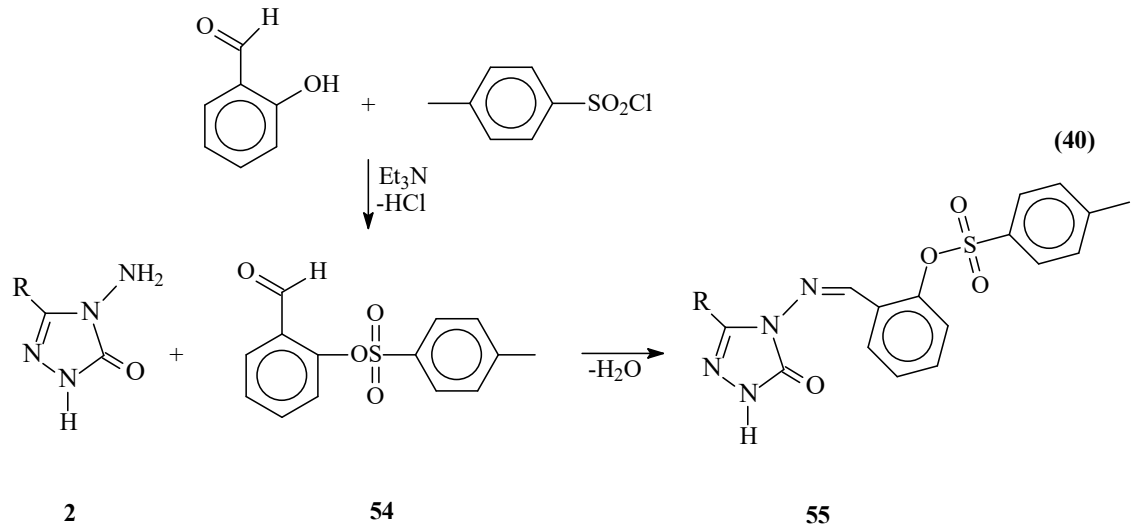
Schiff bazı bileşiklerinin sentezlendiği çalışmaların birinde 4-metiltiyobenzaldehidin 2 tipi bileşikler ile muamalesi sonucu 50 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin asetik anhidridle reaksiyonu sonucu *N*-asetil türevi (51) oluşturulmuştur. 50 Tipi Schiff bazlarının asidik parametrelerinin yanı sıra 50 ve 51 tipi bileşiklerin *in-vitro* olarak antioksidan aktiviteleri belirlenmiştir (Denklem 38) [60].



Yeni Schiff bazlarının sentezlendiği farklı bir çalışmada ise 4-dietilaminobenzaldehidin 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (**2**) tipi bileşiklerinin ile reaksiyonu sonucu 3-alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (**52**) sentezlenmiştir. İlaven, **52** tipi bileşikler ile asetik anhidrit ile muamale edilerek **53** tipi *N*-asetil türevli bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in-vitro* olarak 3 farklı yöntem kullanılarak antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, **52** tipi Schiff bazlarının titrasyonları susuz ortamda yapılmış asitlik sabitleri belirlenmiştir (Denklem 39) [61].

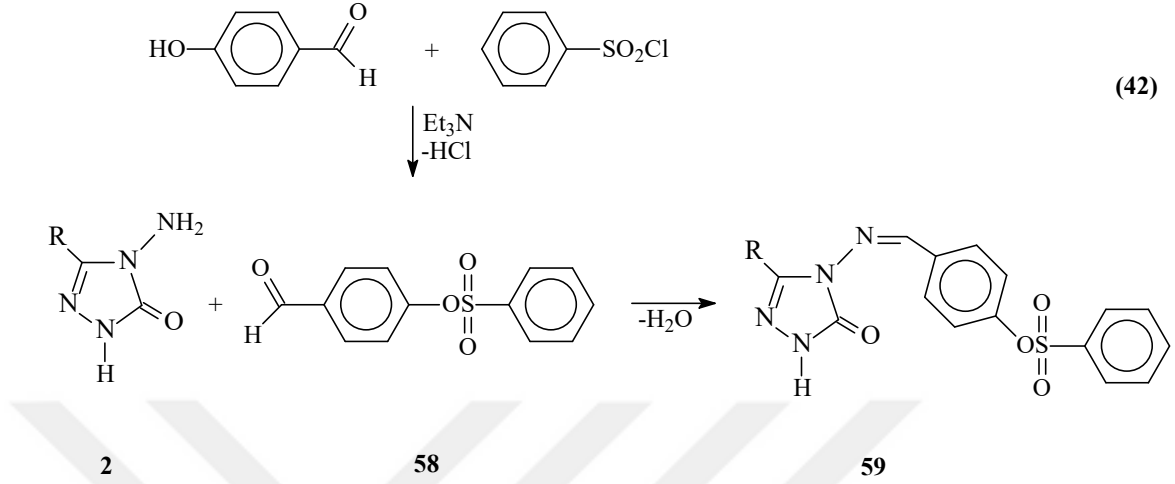


Schiff Bazlarının sentezi son yıllarda hidroksibenzaldehidlerin bazı açıl klorürler veya sulfonil klorürler ile reaksiyonundan elde edilen yeni benzaldehid türevlerinin **2** tipi bileşiklerle muamelesi ile de başarılmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen iki ayrı çalışmadan birincisinde, **2** tipi bileşiklerin salisilaldehidin trietilamin varlığında soğukta *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonundan elde edilen **54** tipi benzaldehid türevi olan 2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehyd ile, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin aynı şartlarda *p*-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen **56** tipi benzaldehid türevi olan 2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzaldehid ile muamelenmesi sonucu 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**55**) ve 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**57**) bileşiklerinin oluştuğu iki ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 40 ve 41) [62, 63]. Bu çalışmalarda ayrıca, **55** ve **77** tipi bileşiklerin asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Ek olarak, **55** tipi bileşiklerin yakın bir zamanda biyolojik aktivite incelemeleri yapılmıştır [64].

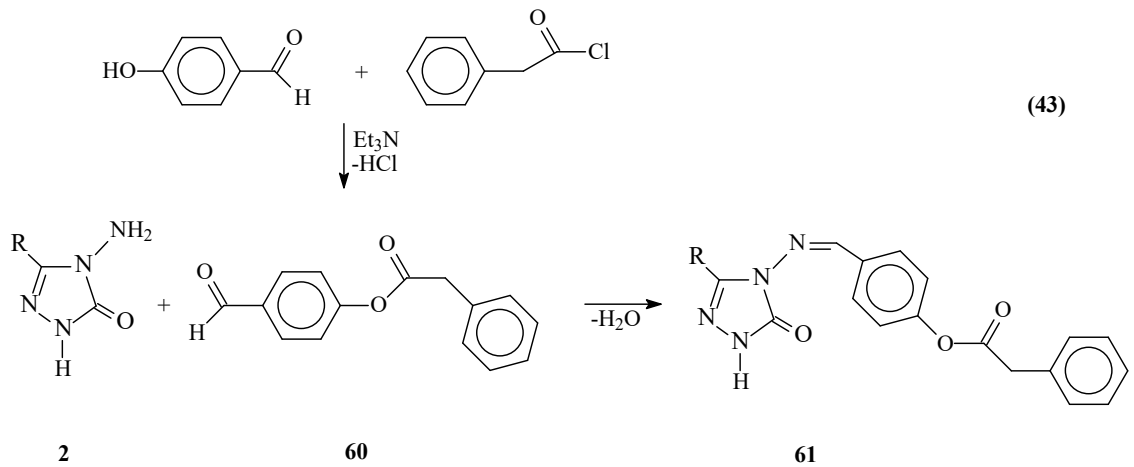


Trietilaminli ortamda 4-hidroksibenzaldehidin benzensülfonil klorürle soğukta reaksiyonu sonucu sentezlenen **58** tipi molekül olan benzaldehid türeviyle 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların (**2**) muamelesinden 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfonyloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol 5-on (**59**) molekülleri sentezlenmiştir (Denklem 42). İlaveten **58** tipi moleküllerin potansiyometrik metotla susuz çözücüler kullanılarak asitlik sabiti değerleri tayin edilmiştir. Bunun yanı sıra antioksidan özellikleri *in-vitro* ortamda 3 farklı metotla araştırılmış ve DNA'nın eşleşme parametreleri değerlendirilmiştir. Bu bileşikler ile ilgili biyolojik aktiviteleri *in-vitro* ortamda yakın zamanda değerlendirilmiştir [64-67]. Son olarak, **59** tipi moleküllerin deneysel olarak elde edilen spektroskopik değerler teorik olarakda incelenmiş bu değerler karşılaştırılarak son derece uyumlu oldukları gözlemlenmiştir.

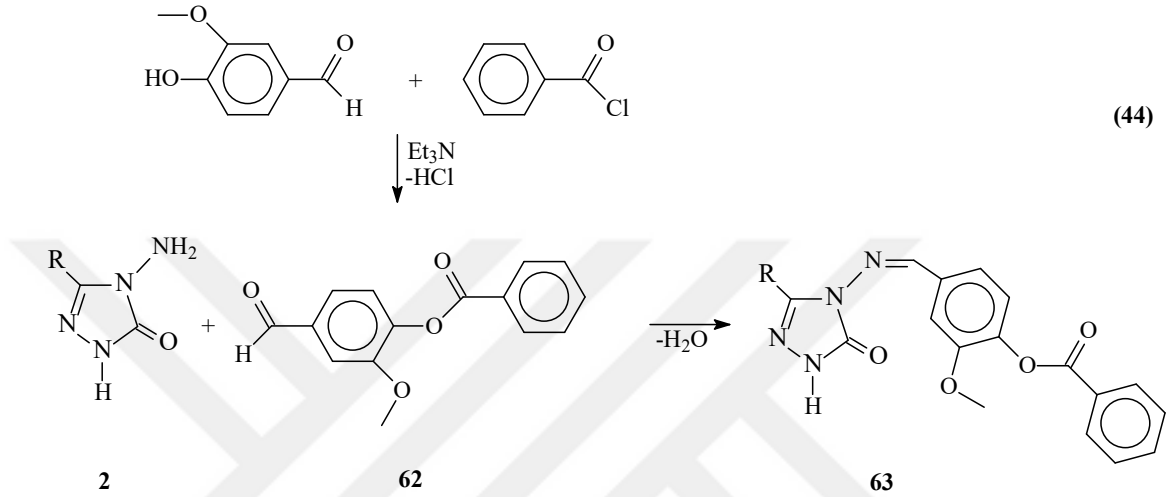
Teorik olarak bağ uzunlukları, bağ açıları, HOMO-LUMO enerjileri, formal yükleri ve dipol momentleri bilgisayar ortamında DFT ve HF temel setleriyle hesaplanmıştır [68].



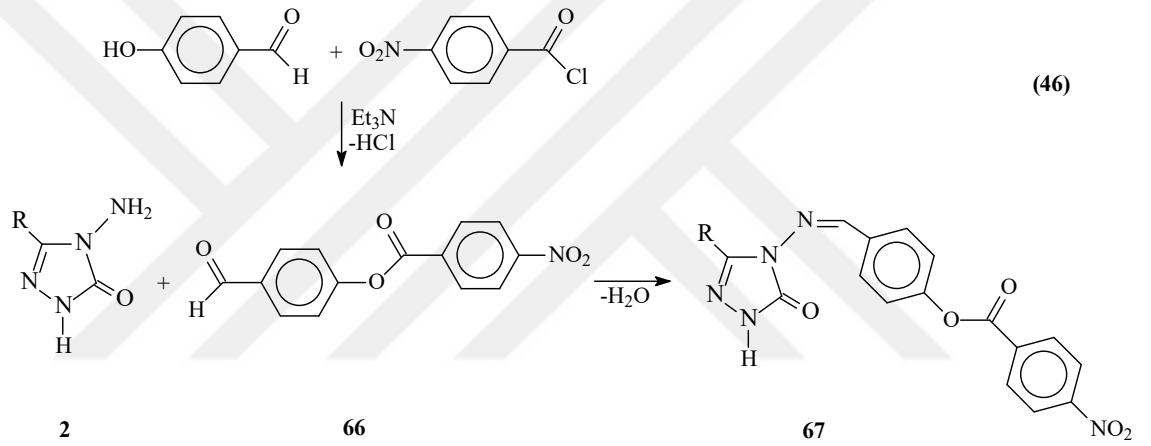
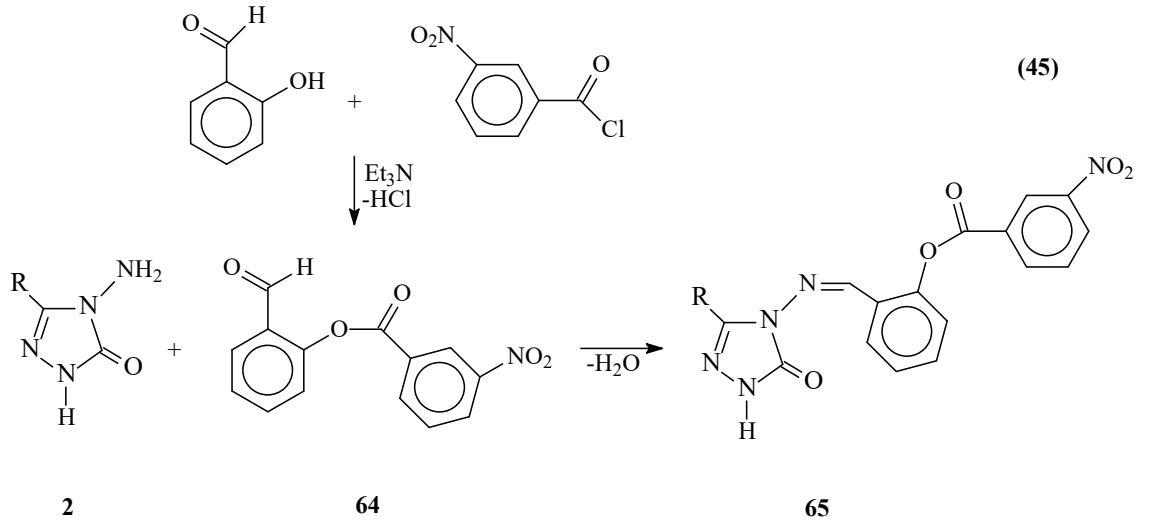
Bu teorik çalışmaya benzer bir literatürde de, fenilasetil klorürün trietilamin varlığında ve soğukta 4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen **60** tipi molekülün 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar **2** tipi bileşikler ile muamelesinden **61** tipi moleküller sentezlenmiş, bu moleküllerin antioksidan özellikleri *in-vitro* olarak ve asitlik sabitleri ise susuz çözücüler kullanılarak titre edilmiştir (Denklem 43) [69-71]. Bunlardan başka, **60** tipi moleküllerin spektroskopik özellikleri deneysel ve teorik olarak karşılaştırılmış, molekülün moleküler ve elektronik özellikleri de bilgisayar ortamında teorik olarak son yıllarda değerlendirilmiştir [68].



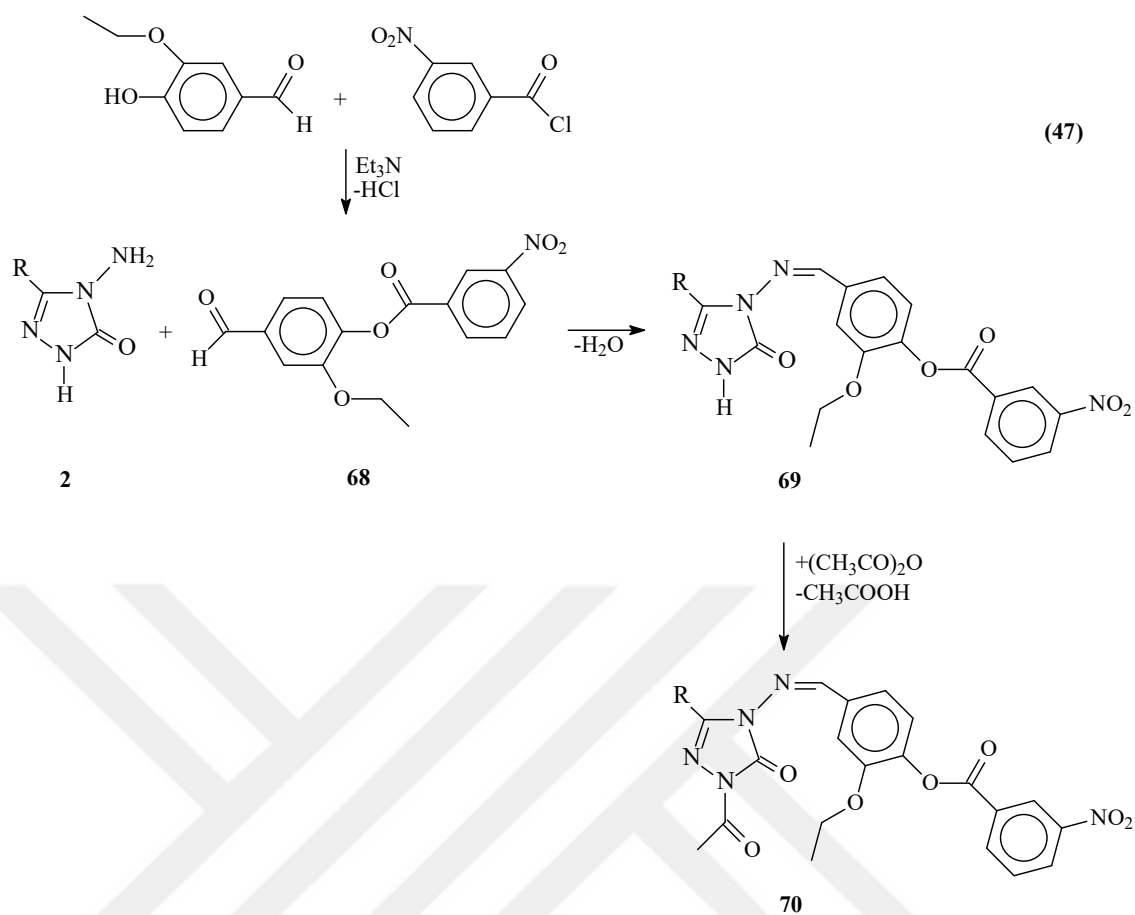
Son yıllarda yapılan deneysel bir çalışmada trietilamin varlığında soğukta 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehidin benzoil klorür ile reaksiyonundan benzaldehid türevi (**62**) sentezlenmiş ve bu molekülün de 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2**) ile muamelesi sonucu 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (**63**) elde edilmiştir (Denklem 44) [72].

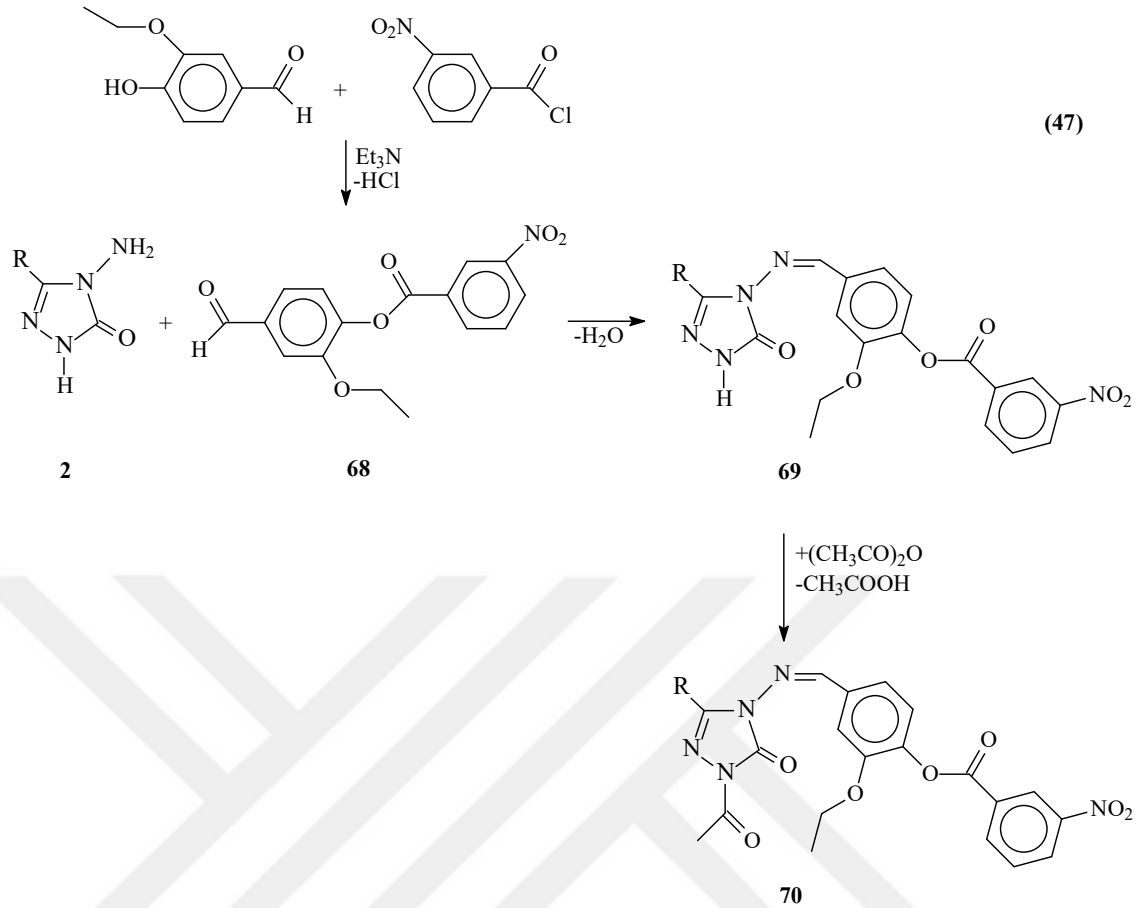


Son yıllarda *m*-nitrobenzoil klorür soğukta trietilamin varlığında salisilaldehidle reaksiyona sokularak 2-(*m*-nitrobenzoksi) benzaldehid (**64**) molekülü sentezlenmiş ve **64** tipi bileşiğin de **2** tipi bileşiklerle muamele edilerek 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (**120**) sentezlenmiştir. Bu çalışmaya benzer olarak trietilamin varlığında buz banyosunda 4-hidroksibenzaldehidin *p*-nitrobenzoil klorürle reaksiyonundan 4-(*p*-nitrobenzoksi) benzaldehid (**66**) sentezlenmiş, bu benzaldehit molekülünde **2** tipi moleküllerle muamelesi sonucu **67** tipi moleküller oluşturulmuştur (Denklem 45 ve Denklem 46) [73, 74].

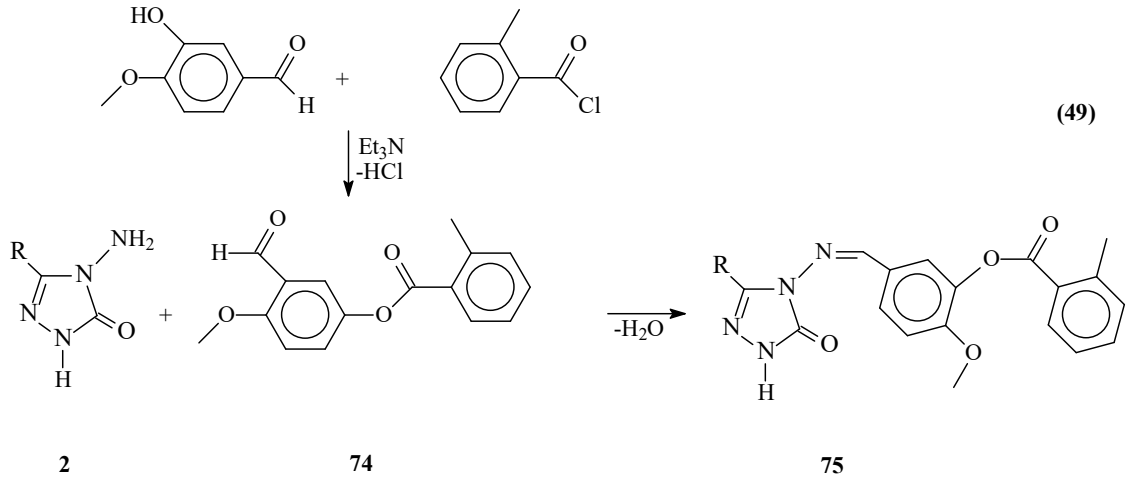


3-Nitrobenzoil klorür ve 3,5-dinitrobenzoil klorür ile 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid molekülüyle muamelesinden birer benzaldehid türevleri olan 3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)-benzaldehyd (**68**) ve 3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd (**71**) bileşiklerinin **2** tipi bileşiklerle reaksiyonundan karşın olan 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**69**) ve 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**72**) bileşikleri elde edilmiş; **69** ve **72** bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan **70** ve **73** bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 47 ve 48) [75]. Çalışmada ayrıca, **69** ve **72** tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri belirlenmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen **69**, **70**, **72** ve **73** tipi bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri 3 farklı yöntemle değerlendirilmiştir.

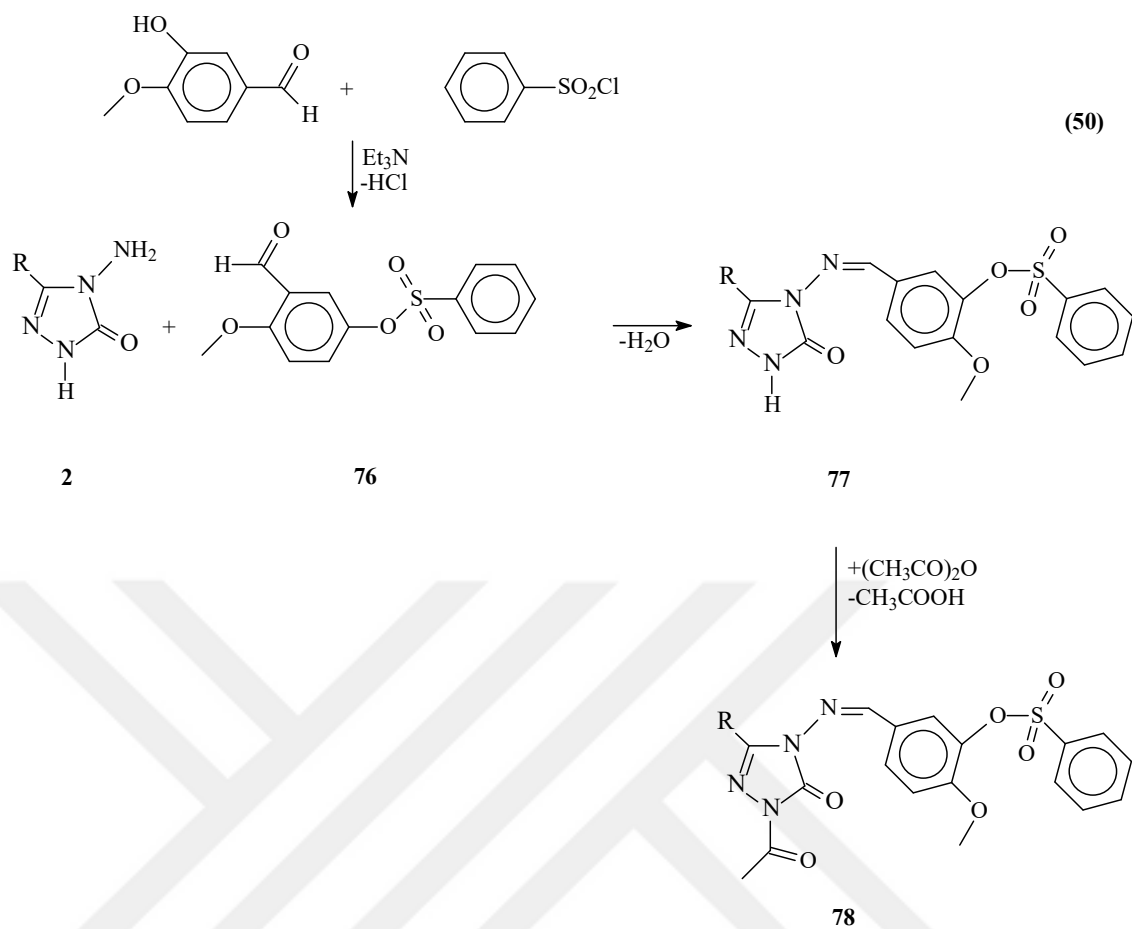


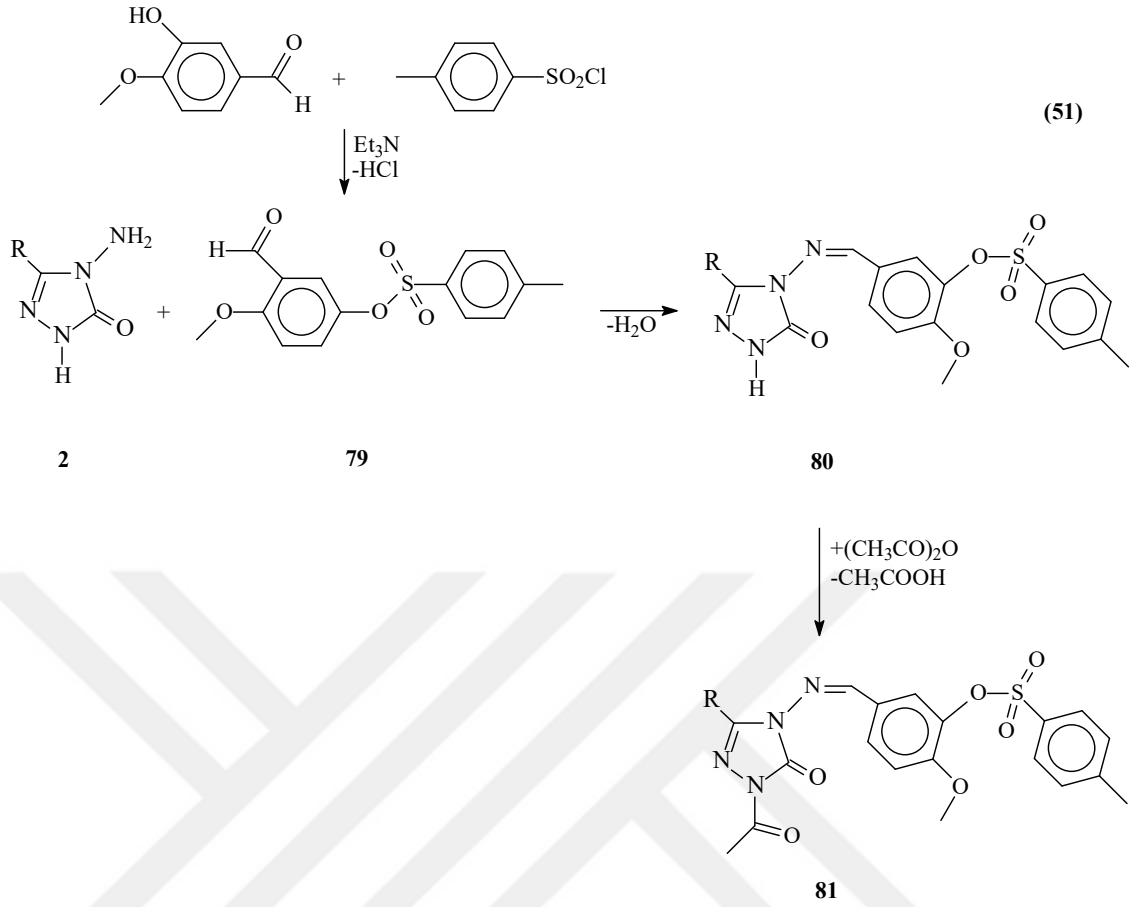


o-Toluoil klorürün 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid ile muamlesi sonucu elde edilen 3-(*o*-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (**74**) molekülünün 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2**) ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-[3-(*o*-metilbenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (**75**) elde edilmiştir (Denklem 49) [76]. Çalışmada elde edilen **75** tipi moleküllerin antioksidan özelliklerinin *in-vitro* ortamda 3 farklı metotla incelenmiştir. Ayrıca, **75** tipi moleküllerin TBAH kullanılarak potansiyometrik titrasyonları susuz ortamda yapılmış olup yarı-nötralizasyon potansiyeli değerleri belirlenmiş ve bu değerlere karşılık gelen asitlik sabitleri belirlenmiştir.

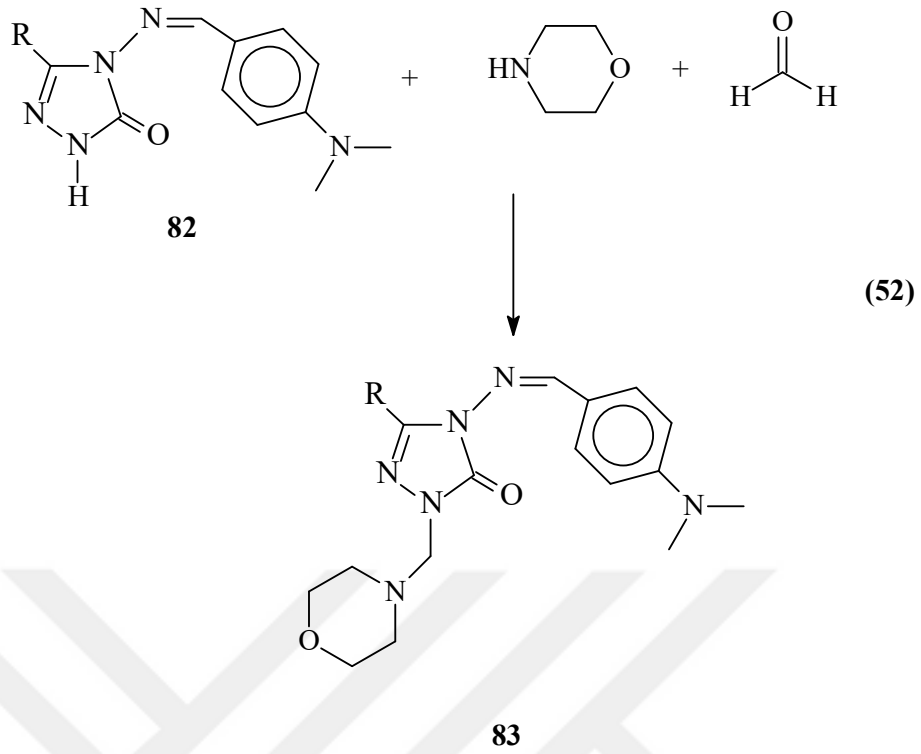


3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehid molekülünün trietilaminli ortamda benzensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzaldehidin (**76**) **2** tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden **77** tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfoniloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan **78** bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 50). Çalışmada ikinci olarak, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (**79**) **2** tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden **80** tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden karşın olan **81** bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 51) [64]. Bu çalışmada sentezlenen **76**, **77**, **79** ve **80** tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında bu bileşiklerin *in-vitro* biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir. Ayrıca, 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik *N*-H içeren **77** ve **80** tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyeli ve karşılık gelen asitlik değerleri de belirlenmiştir [64].

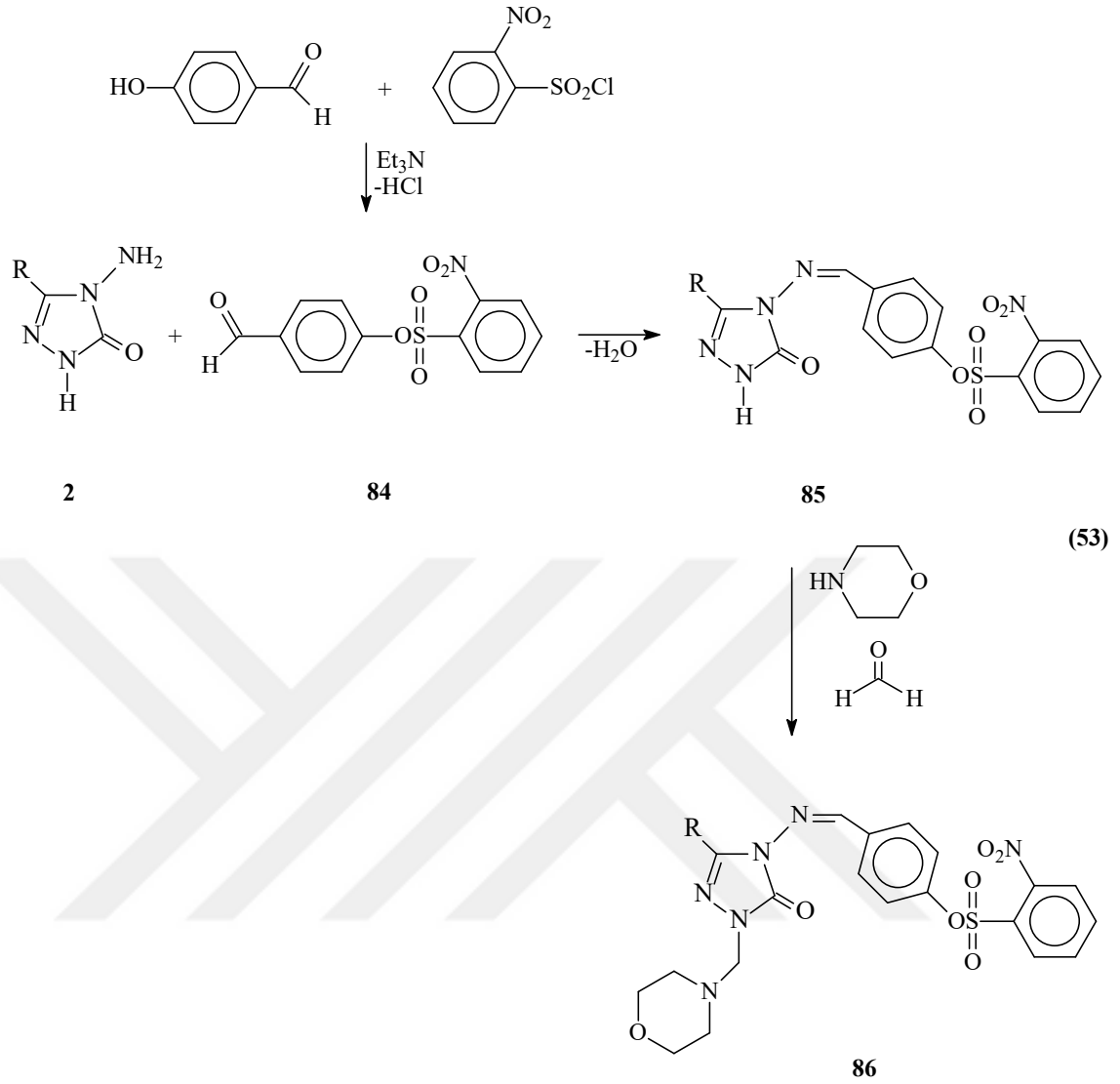




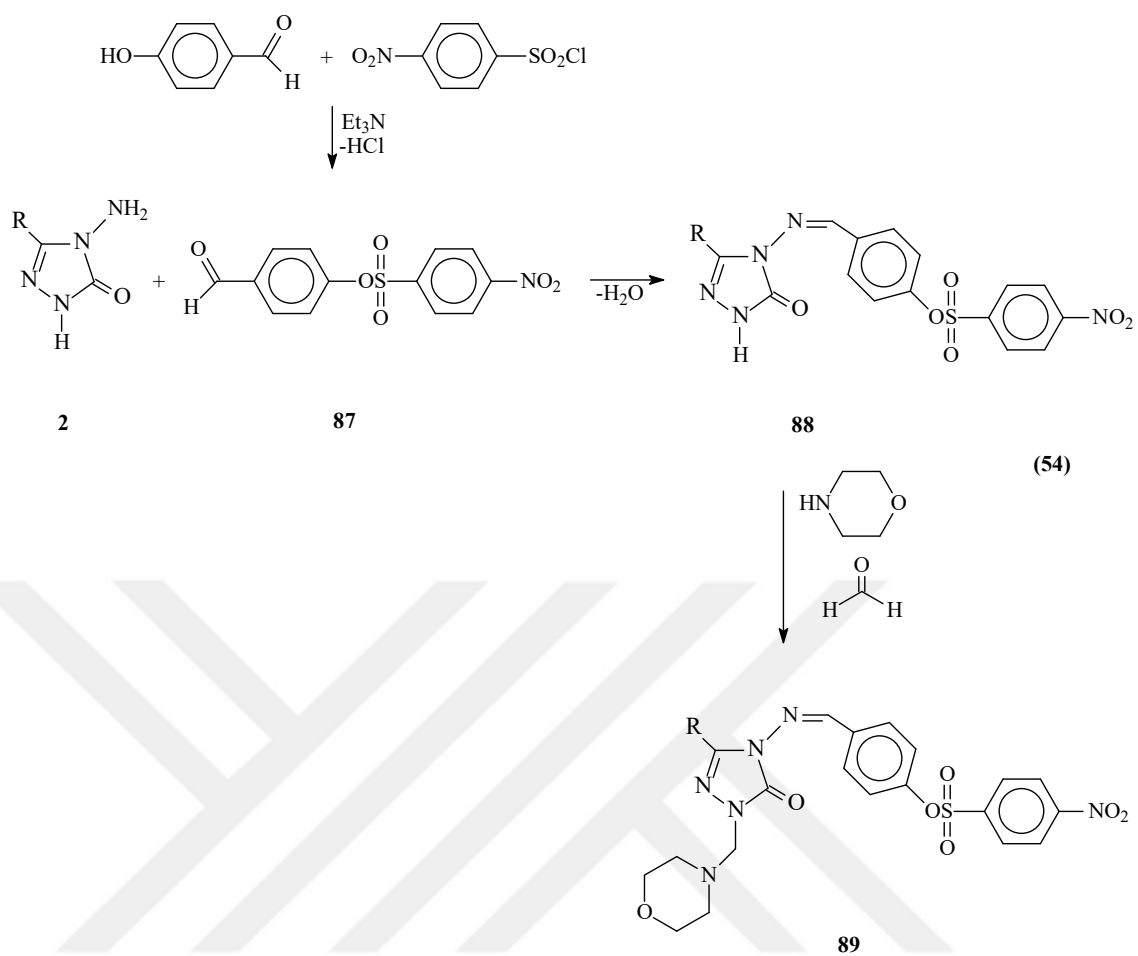
Mannich bazlarının sentezlendiği bir çalışmada; **82** tipi moleküllerin morfolin ve formaldehitle reaksiyonu sonucu **83** tipi moleküller sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin *in-vitro* olarak 3 farklı yöntem ile antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. İnceleme sonucunda bileşiklerin metal şelat aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Denklem 52) [77].

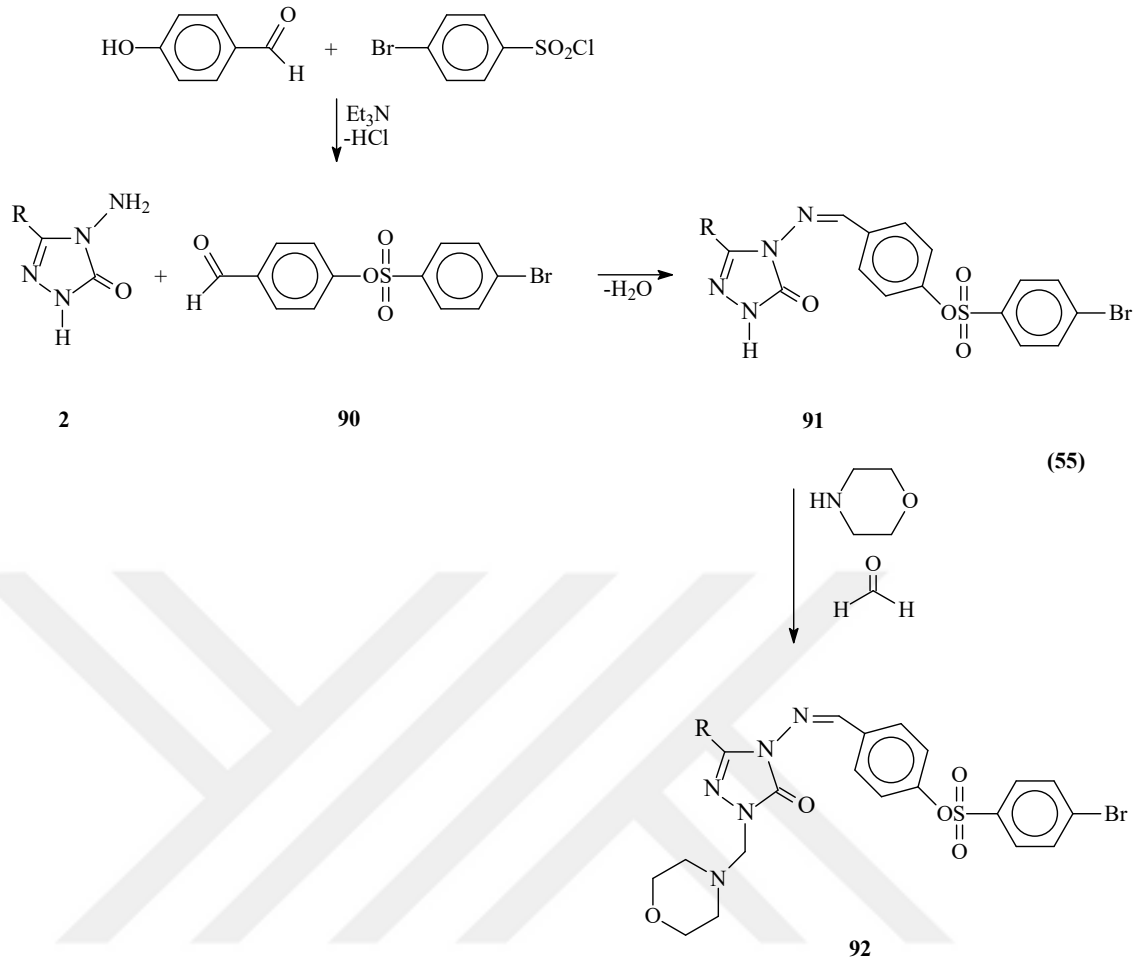


Yapılan başka çalışmada, 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2**) molekülleri trietilamin varlığında *o*-nitrobenzensulfonyl klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonuyla elde edilen **84** tipi 4-(2-nitrobenzensulfonyloksi)-benzaldehit molekülüyle muamele edilerek **85** tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(2-nitrobenzensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında sentezlenen **84** tipi moleküller formaldehit ve morfolin ile muamele edilerek **86** tipi Mannich bazları sentezlenmiştir (Denklem 53) [78].

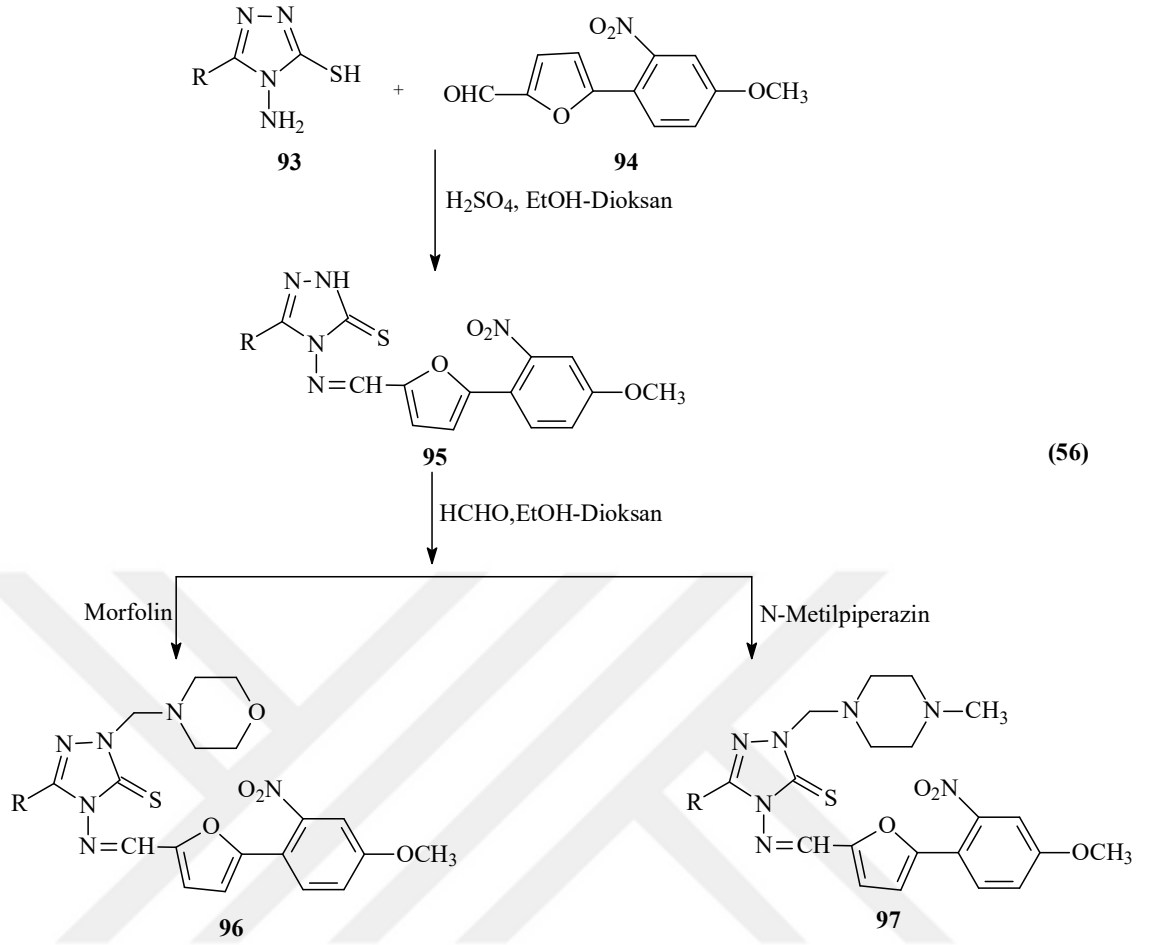


2 Tipi moleküllerin kullanıldığı başka bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehidin türevleri olan 4-(4-nitrobenzensülfoniloksi)-benzaldehit (**87**) ve 4-(4-bromobenzenesülfoniloksi)-benzaldehit (**90**) ile ayrı ayrı muamelesiyle 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzensülfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**88**) ve 3-alkil(aril)-4-[4-(4-bromobenzenesülfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**91**) molekülleri elde edilmiştir. Çalışmanın devamında elde edilen **87** ve **89** tipi bileşikler formaldehit varlığında morfolin ile reaksiyona sokularak Mannich bazları **88** ve **90** tipi bileşikler sentezlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan, antimikrobiyal ve asitlik özelliklerinin incelendiği bildirilmiştir (Denklem 54 ve Denklem 55) [78].

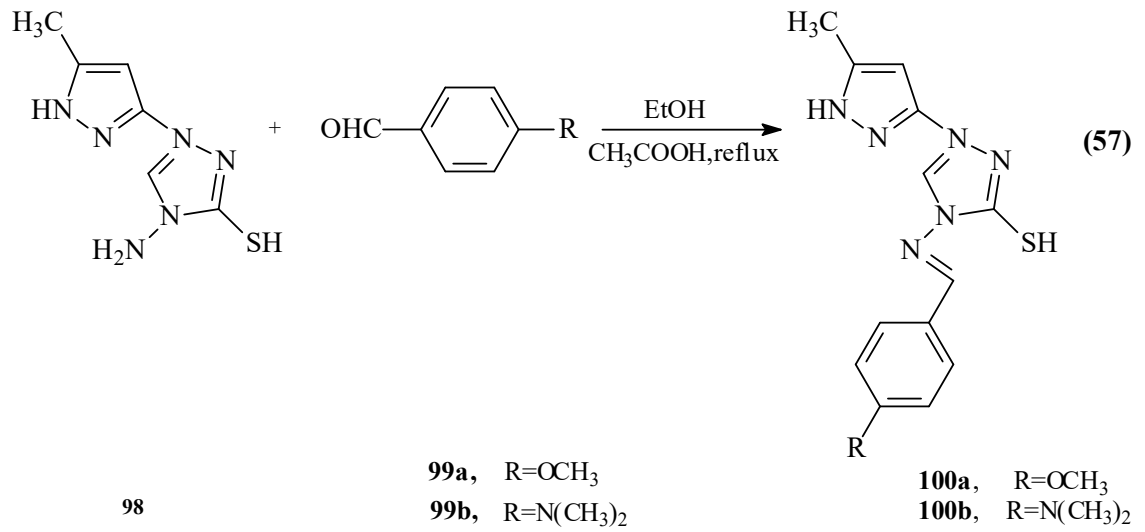




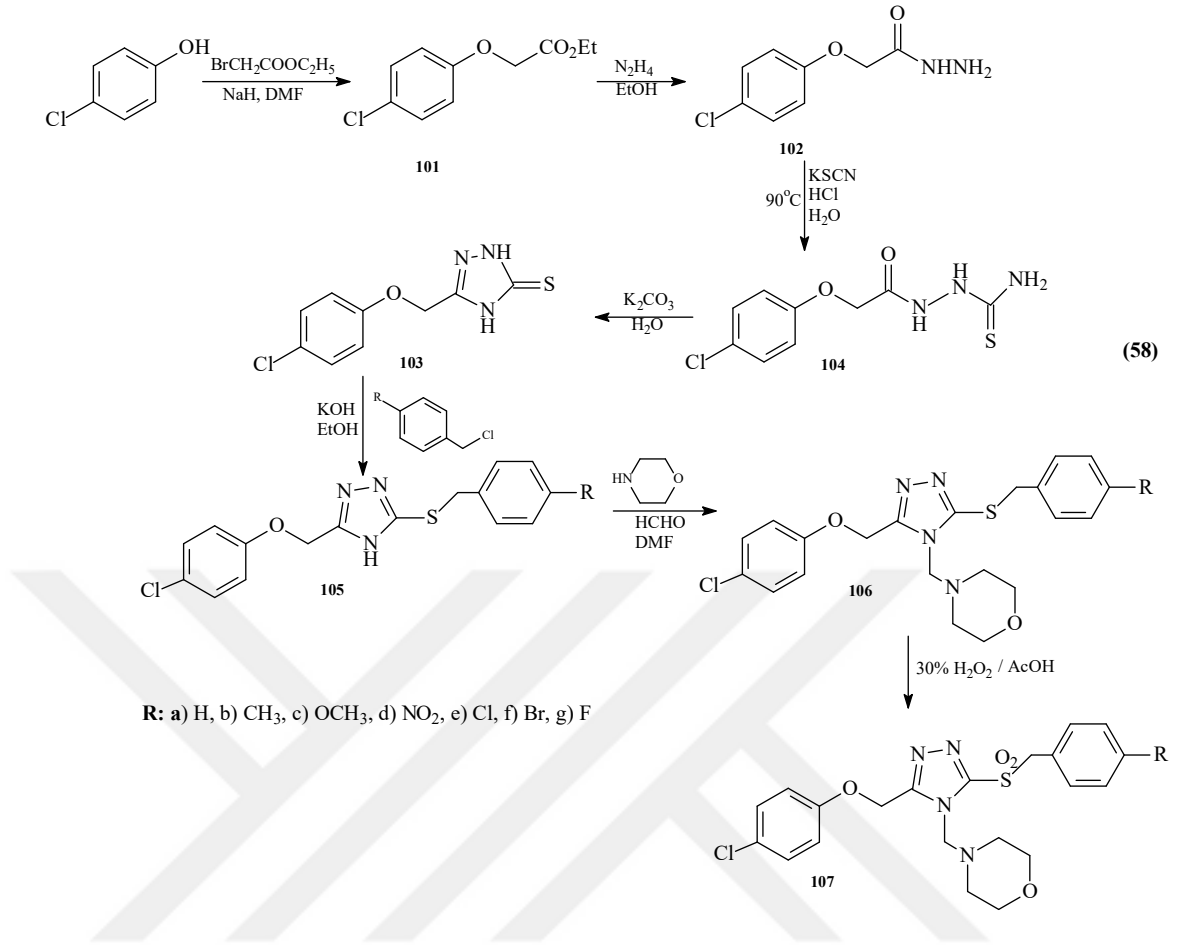
3-Substitue-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol (**95**) bileşikleri sentezlenmiştir. **95** Tipi bileşiğin formaldehit ve çeşitli ikincil aminler ile aminometilasyonu sonucu **96** ve **97** tipi Mannich bazları elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları IR, ^1H -NMR, kütle spektral verileri ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler, antikanser aktiviteleri açısından, akciğer, kolon, melanom, renal, yumurtalık, CNS ve lösemi gibi yedi kanser türünden türetilen 60 hücre çizgisinden oluşan bir panele karşı taranmıştır. Bileşiklerin bazıları biraz daha etkili sonuç göstermiştir (Denklemler 56) [79].



1,2,4-triazol ve pirazol halkaları içeren iki Schiff bazının antioksidan ve aglukosidaz önleyici faaliyetlerinin sentezi, spektroskopik karakterizasyonu, reaktivite çalışması ve değerlendirilmesi ile ilgili çalışmada, **100a** ve **100b** molekülleri sentezlenmiştir. Daha sonra moleküllerin antioksidan aktiviteleri *in-vitro* ortamında DPPH, ABTS ve FRAP yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir (Denklem 57) [80].



4-Klorofenol ve Etilbromoasetattan başlayarak yedi yeni kükürt içeren 1,2,4-triazol türevleri yani 4-[(3-(4-Kloro-fenoksimetil)-5-(4-substitue-benzilsülfonil)-1,2,4-triazol-4-il) metil]-morfolin bileşikleri sentezlenmiştir ve bunların farmakolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak (IR, ¹H-NMR, elementel analiz ve kütle) karakterize edilmiştir. Bütün bileşikler, seçilen bakterilere ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktivite açısından literatürde bildirilen metotlarla değerlendirildi. Bütün bileşikler iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteler göstermiştir (Denklem 58) [81].



1.3. Potansiyometrik Titrasyonlarda Susuz Çözücüler için pK_a

Kullanılan çözücü reaksiyonların gerçekleşmesindeki önemli bir parametredir. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıtaadır. Her maddeyi çözen ve adına universal çözücü denen bir çözücü yıllardır aranmıştır. Hidrojen bağlarının çözücülerin universal olmasında donörlüğü ya da akseptörlüğü, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğü veya akseptörlüğü, dielektrik sabiti, dipol moment, donma ve kaynama noktası, atmosfere karşı inertliği üzerinde son derece önemli parametrelerdir. Belirtilen kriterler refereans alındığında en uygun universal çözücü sudur. Fakat su çözücüsü universal değildir. Suyun çözücü olarak en büyük dezavantajı organik maddeler çoğunlukla çözememe

özelliğidir. Bu yüzden, organik çözücüler suyun çözemediği organik moleküler için en ideal çözücülerdir.

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

- Tekrarlanabilmesi,
- Hızlı gerçekleşmesi,
- Kantitatif denecek oranda sağa (ürünler tarafına) yönelmesi,
- Stokiyometrik olarak gerçekleşmesi,
- Dönüm noktasının belirlenebilmesidir.

Susuz çözücü ortamlarında kantitatif analizlerde, sulu çözücü ortamlarında belirtilen maddelerin indirgenmesi, yükseltgenmesi, asitliği, bazlılığı, çökmesi gibi özelliklerinden faydalanılabilir [82, 83].

1.3.1. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [82]. Potansiyometrik tayin metotları, 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 [84]. Potansiyometrik yöntemler ile gerçekleştirilen analizler ikiye ayrılır: Potansiyometrik titrasyonlar ve direkt potansiyometrik titrasyonlar.

1.3.2. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK_a Tayini

Potansiyometrik titrasyon analizlerinde titrant olarak harcanan hacme karşın gelen mV ve pH verileri grafiğe geçirilerek elde edilen verilere göre moleküllerin titrasyon grafiği belirlenmiştir. Belirlenen grafikler yardımıyla dönüm noktası hesaplanmıştır. Dönüm noktaları ilâve edilen titrant hacmine (mL) karşılık mV değerindeki en büyük sıçramanın olduğu noktalardır. Bu değerlerden de yarı nötralizasyon noktaları belirlenmiştir. Zayıf asit ve bazların yarı nötralizasyon noktalarındaki pK_a değerleri pH değerlerine eşit olduğu için pH değerleri pK_a değerleri olarak alınmıştır. Zayıf asitler ve onun tuzları yardımıyla tampon çözelti elde edilir. Tampon çözeltilerde:

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

Denklemden yarı nötralizasyonun belirlendiği noktada, $[A^-]=[HA]$ elde edildiğinden $pH = pK_a$ şeklinde belirlenir [85, 86].

1.3.3. 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Susuz Ortam Titrasyonları

Potansiyometrik olarak 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz çözücü ortamında tetrabutylamonyum hidroksid ile titrasyonu sonucu ve asitlik sabiti analizleriyle ilişkili çalışmalar 1990'lı yıllarda elde edilmiş iki ayrı literatürde izopropil alkol'ün susuz çözücü olarak kullanıldığı çalışma yapılmıştır [87, 88]. Başka bir çalışmada da iki farklı 1,2,4-triazol-5-on molekülünün beş ayrı susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonlarının araştırıldığı rapor edilmiştir [89].

1.4. Antioksidanlar ve Serbest Radikaller

Molekül ya da atomların çekirdeklerinin çevresinde bulunan elektronların bulunduğu bölgeler orbital olarak tanımlanmaktadır ve elektronlar çekirdek etrafında hareket eder. Radikaller son yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron bulunduran atom veya moleküllerdir ve (SR) olarak tanımlanırlar. Bu tür moleküller, ortaklanmamış elektrona sahip olduğu için oldukça reaktiftirler [90, 91].

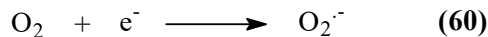
Bulunduğumuz ortam ve koşullar nedeniyle sürekli radikallerin oluşumundan bahsedilebilir. Serbest radikaller üç durumda oluşmaktadır [90, 92].

a) Nötr Molekülün bir Elektron Kaybetmesiyle: Radikalik özellik göstermeyen nötr bir molekülden bir elektron çıkarıldığında dış yörüngede eşleşmemiş bir elektron kalarak molekül radikalik özellik kazanır. Örnek olarak, glutatyon (GSH) serbest radikalleri indirgerken kendisi tiyol radikali oluşturur [93].

b) Homolitik Bölünme Sonucu Kovalent Bağların Ayrılması: Kovalent bağların kırılması sonucu bağın yapısında bulunan elektronlar bağ oluşturan atomların eşit şekilde paylaşılmasıyla radikaller oluşur (Denklem 59) [92].



c) Nötr Moleküle Tek Elektron Transferiyle: Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek bir elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron meydana geliyorsa bu tür bir indirgenme radikal oluşumuna sebep olabilir. Örnek olarak; moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksitin oluşumuna neden olur. (Denklem 60).



Serbest radikallerin biyolojik sistemlerdeki oluşumu en çok elektron transferiyle gerçekleşir. Serbest radikaller nötral, negatif veya pozitif yükü bulundurduğu şekillerde

de olabilmektedir. Serbest oksijen yapısındaki radikaller, biyolojik yapılardaki en belirginleridir. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Mo^{5+} gibi geçiş metalleri yapılarında ortaklanmamış elektronlar bulundurmalarına rağmen bu geçiş metalleri serbest radikal değildir. Ancak, bu metalik iyonlar reaksiyon esnasında katalizör görevi üstlendiklerinden serbest radikallerin oluşmasında önemli rolleri bulunmaktadır [90,92].

Serbest radikaller yapılarında ortaklanmamış elektron bulundurmalarından dolayı yüksek kimyasal reaktiviteye sahiplerdir [93].

Tablo 1.3. Reaktif Oksijen ve Azot Türleri

Radikaller	Non Radikaller
Oksijen Türleri (ROT)	
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)	Hipokloröz asit
Süperoksit ($\text{O}_2\cdot^-$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($\text{RO}\cdot$)	Ozon
Hidroperoksil	Hipobromöz asit
Peroksil ($\text{ROO}\cdot$)	Singlet oksijen
Azot Türleri (RNS)	
Azotdioksit	Diazot tetoksit
Nitrik asit	Diazot tetroksit
	Nitröz asit
	Peroksi nitrit

1.4.1. Oksidatif Stres

Hücrel metabolizma esnasında oluşan hidroksil ve süperoksit radikalleri ile hidrojen peroksit v.b. reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışı ve bu artıştan dolayı oluşan toksik etkileri gideren antioksidan maddelerin yetersiz olması neticesinde var olan oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stresin artmasıyla oluşan ROT'lar, bir hidrojen atomu koparmak maksadıyla, hücre içi protein ve lipid yapılarındaki çift bağ içeren gruplara ve DNA'da bulunan bazların çift

bağ kısımlarına saldırarak zincirleme yükseltgenme reaksiyonlarını başlatırlar. Böylece hücre içi protein, lipit ve DNA gibi makromoleküller hasara uğrarlar ve bu durum hücre zedelenmesi ve hatta hücre ölümü ile sonuçlanır. Serbest radikallerin meydana getirdiği bu etkiler ile makromoleküllerin oksidatif hasara uğraması neticesinde oluşan malondi-aldehit, protein karbonil ve 8-hidroksiguanin gibi ürünlerin dokularda ve vücut sıvılarında biyokimyasal metodlarla ölçülmesi ile oksidatif hasarın varlığı belirlenebilir [92].

Oksidatif stres, eğer kontrol edilemezse; kalp damar hastalıkları, diyabet, kanser, merkezi sinir sistemi ile ilgili hastalıklar, aniden ortaya çıkan böbrek yetmezliği, akciğer hastalıkları ve alkole bağlı gelişen karaciğer hastalıkları gibi pek çok hastalığa yol açabilir [93].

1.4.2. Antioksidanlar

Antioksidan terimi, başlangıçta, özellikle oksijen tüketimini önleyen bir kimyasal maddeye atıfta bulunmak için kullanılmıştır. 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarında, antioksidanların, metal korozyonunun önlenmesi, kauçuğun vulkanizasyonu ve içten yanmalı motorların tıkanmasında yakıtların polimerizasyonu gibi önemli endüstriyel işlemlerde kullanımı üzerine kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. Antioksidanların biyolojideki rolü üzerine yapılan erken araştırmalar, doymamış yağların oksidasyonun önlenmesindeki kullanımlarına odaklanmıştır [94-96].

Antioksidanlar, nispeten düşük konsantrasyonlarda, oksidasyon işleminin başında serbest bir radikalle reaksiyona girerek oksitlenebilir bir substratın oksijenle reaksiyon hızını inhibe eden maddelerdir [97]. Bu bakımdan antioksidanlar oksidatif stresin azaltılmasında büyük rol oynamaktadırlar. Organizmada serbest radikallerin sebep olduğu zararlara karşı savunma sistemini oluşturan antioksidanların önemi büyüktür ve son yıllarda antioksidanlar ile ilgili yapılan çalışmaların artması tam da bu nedenledir.

Antioksidanların sınıflandırılması aşağıda gösterilmektedir [98].

- 1) Endojen kaynaklı antioksidanlar
 - a) Enzimatik olmayan antioksidanlar
- 2) Eksojen kaynaklı antioksidanlar
 - a) Vitamin olan antioksidanlar
 - b) İlaç olan antioksidanlar

1.4.4. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Yöntemleri

Antioksidan aktivitesi belirleme yöntemleri aşağıda verilmiştir.

1. Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) metodu: Bu yöntemde peroksil radikallerine karşı antioksidanların aktiviteleri ölçülmektedir [99].
2. Toplam radikal yakalayıcı parametre (TRAP) metodu: Bu yöntem ilk kez Wayner ve arkadaşları tarafından 1985 senesinde kullanılmış olup sonraki senelerde Ghiselli ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [100].
3. Krosin beyazlatma metodu: Bu yöntem Lussignoli ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan klorometrik bir metottur [101].
4. Toplam oksiradikal giderme kapasitesi (TOSC) metodu: Bu yöntem ilk kez Winston ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [102].
5. Diklorofloresin-diasetat (DCFH-DA) metodu: TRAP yöntemini temel alan bu yöntem ilk kez Valkonen ve Kuusi tarafından geliştirilmiştir [103].
6. Troloks eşiti antioksidan kapasite (TEAC veya ABTS) metodu: Bu yöntem ilk kez Miller ve arkadaşları tarafından raporlanmış [104] olup sonraki senelerde Re ve arkadaşları tarafından da geliştirilmiştir [105].

7. 2.2.-Difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) radikal giderici kapasite metodu: Bu yöntem ilk kez 1995 senesinde Brand-Williams ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup 1998 senesinde Sanchez ve arkadaşları tarafından değiştirilerek kullanılmaya başlanmıştır [100].
8. Cu (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite (CUPRAC) metodu: Bu yöntem ilk kez Apak ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [106].
9. Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) metodu: Bu yöntem Benzei ve Strain tarafından geliştirilmiştir [101].
10. Folin-Ciocalteu ayırıcı (FCR) ile toplam fenolik metodu: Bu yöntem; Singleton ve arkadaşları tarafından antioksidanların toplam fenol miktarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir [107].

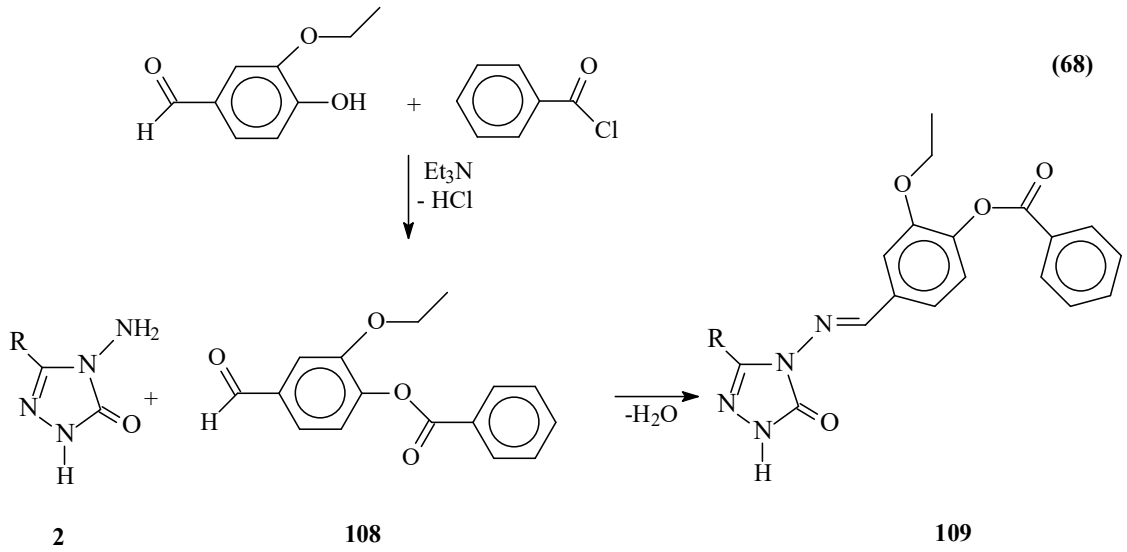
1.5. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Pinner Yöntemine göre [13] literatürde kayıtlı 4 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (**4a**), etil imidopropiyonat hidroklorür (**4b**), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (**4c**), etil imidofenilasetat hidroklorür (**4d**), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (**4e**), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (**4f**), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (**4g**) ve etil imidobenzoat hidroklorür (**4h**) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmada bundan sonra 4 bileşiklerinin etil karbazat ile muamelesinden yine literatürde kayıtlı 5 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar [etil asetat etoksikarbonilhidrazon (**5a**), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (**5b**), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (**5c**), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**5d**), etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (**5e**), etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**5f**), etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (**5g**) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (**5h**)] sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de denklem 6 uyarınca hidrazin hidrat ile reaksiyonundan ise çalışma

için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan **2** tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2a**), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2b**), 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2c**), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2d**), 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2e**), 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2f**), 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2g**) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**2h**) bileşikleri sentezlenmiştir.

Tez çalışmasında öncelikle, 2-etoksi-4-formilfenil benzoat (**108**), benzoil klorürün soğukta trietilaminli ortamda 3etoksi-4-hidroksi benzaldehit ile sentezlenmiş ve elde edilen bu benzaldehid türevinin ayrı ayrı **2** tipi bileşiklerle reaksiyonundan 8 farklı yeni **109** tipi 3-Alkil/Aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği 3-metil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**110**), 3-etil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**111**), 3-*n*-propil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**112**), 3-benzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**113**), 3-*p*-metilbenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**114**), 3-*p*-metoksibenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**115**), 3-*p*-klorobenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**116**) ve 3-fenil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**117**) molekülleri elde edilmiştir (Denklem 68).



	R
a	CH ₃
b	CH ₂ CH ₃
c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
d	CH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₂ C ₆ H ₅
f	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
g	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>p</i> -)
h	C ₆ H ₅

Çalışma kapsamında sentezlenen biri benzaldehid türevi toplam 9 yeni bileşiğin yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca, **109** tipi 8 farklı yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücünde (izopropanol, *tert*-butanol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton) potansiyometrik titrasyonları tetrabutilamonyum hidroksitle yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiş, titrasyon grafikleri çizilmiş ve her bir çözücündeki asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri incelenmiştir. Tez kapsamında son olarak, sentezlenen 8 yeni bileşiğin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

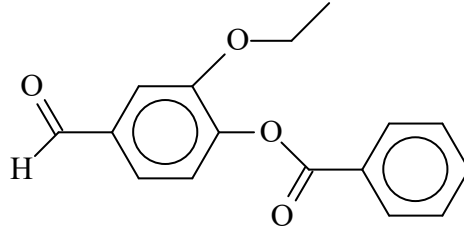
Bu Yüksek Lisans tez çalışması, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmıştır. Gerekli çözücüler ise yurt içi veya yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Çalışma kapsamında elde edilen moleküllerin erime noktaları Stuart SMP30 marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü, Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Merkez Laboratuvarında Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen ve *N*-H grubu içeren asidik bileşiklerin dört farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında METTLER TOLEDO marka SevenCompact model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir. PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spektrometresi kullanılmıştır.

2.1.1. 2-Etoksi-4-Formilfenil Benzoat (108):

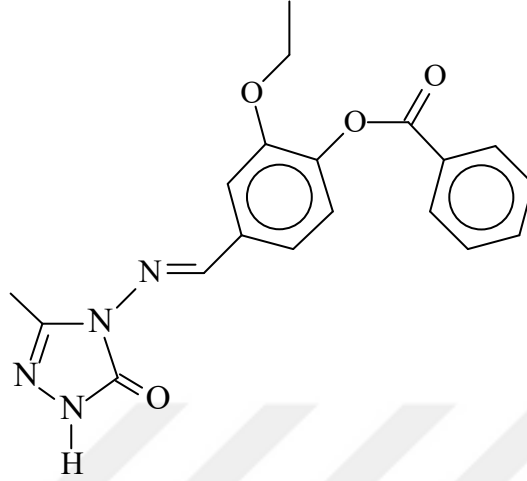


Yuvarlak dipli bir balonda 3-etoksi-4-hidroksi-benzaldehitin (1.68 g, 10 mmol) 100 mL etil asetatteki çözeltisine benzoil klorür (1.405 g, 10 mmol) buz banyosunda karıştırılarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiye trietilaminin (1.5 mL, 10 mmol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırılmış, süzöntü evaporatörde buharlaştırılmış ve kalıntı su ile yıkanarak, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2.57 g, % 94.53 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **108** bileşiği olarak tanımlanmıştır. Verim: 89.76 %. Erime Noktası: 71 °C. IR (**Ek Şekil 1**): CHO 2869 ve 2734; C=O 1728, 1696; C=N 1585; COO 1257; Monosubstitute aromatik halka 782 and 700 cm⁻¹.

2.1.2. 3-Alkil/Aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem (110-117):

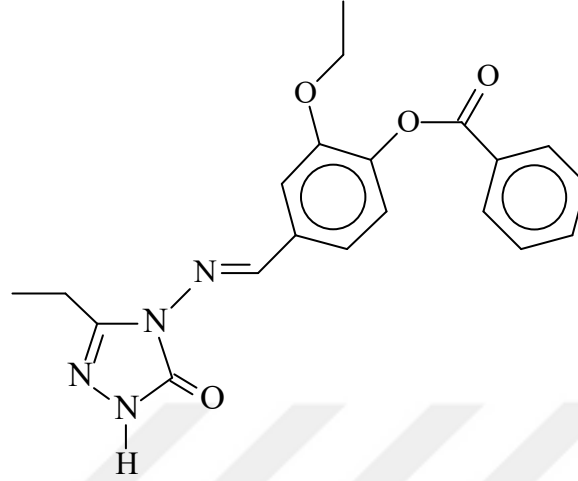
Bir balonda 3-alkil/aril-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri (2a-h) (10 mmol) ile 3-etoksi-4-benzoksibenzaldehid (108) (10 mmol) 30 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile 2 saat reflux edilmiştir. Soğutulduktan sonra çözeltiye saf su ilave edilerek çöktürülmüş ve çöken ham ürün süzümüştür. Daha sonra, soğuk su ile yıkanmış, desikatörde CaCl₂ üzerinde kurutulmuş ve etanol ile kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulmuştur.

2.1.3. 3-Metil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (110):



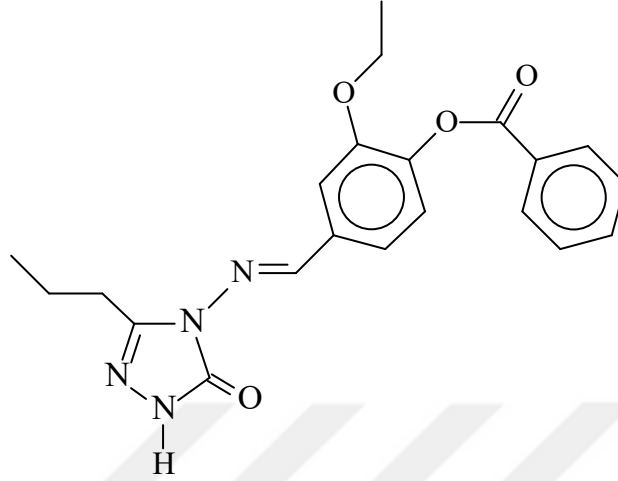
Verim: 98.36 %. Erime Noktası: 118 °C. IR (**Ek Şekil 2**): NH 3181; C=O 1738, 1693; C=N 1607, 1583; COO 1258; Monosubstitue aromatik halka 787 ve 701 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (**Ek Şekil 3**): δ 1.21 (t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.20$ Hz), 2.30 (s, 3H, CH_3), 4.13 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $J=7.20$ Hz), 7.39 (d, 1H, Ar-H, $J=8.00$ Hz), 7.50 (dd, 1H, ArH; $J=8.00$ Hz, 1.60 Hz), 7.61-7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.75-7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.13-8.15 (m, 2H, Ar-H), 9.74 (s, 1H, N=CH), 11.86 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (**Ek Şekil 4**): δ 11.57 (CH_3), 14.89 (OCH_2CH_3), 64.72 (OCH_2CH_3), 112.99, 120.99, 124.05, 129.02, 129.52 (2C), 130.25 (2C), 133.06, 134.59, 142.60, 151.69 (Ar-C), 144.78 (triazol C_3), 151.05 (triazol C_5), 153.39 (N=CH), 164.34 (COO).

2.1.4. 3-Etil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111):



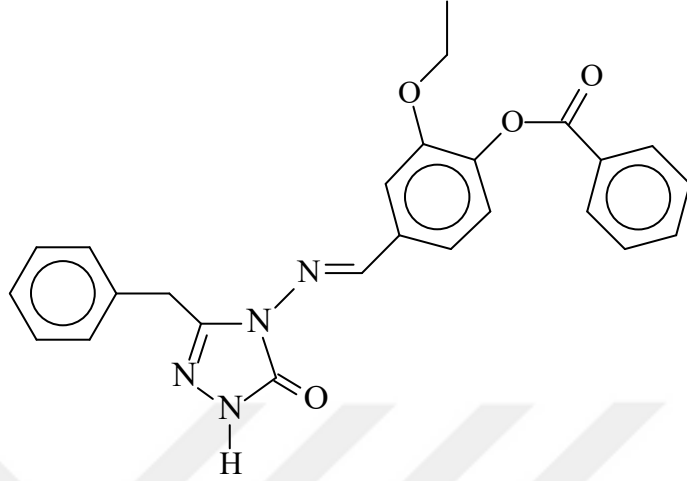
Verim: 98.11 %. Erime Noktası: 172 °C. IR (**Ek Şekil 5**): NH 3162; C=O 1727, 1691; C=N 1597, 1578; COO 1247; Monosubstitute aromatik halka 794 ve 702 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 6**): δ 1.21 (t, 3H, CH₂CH₃, J=7.20 Hz), 1.23 (t, 3H, OCH₂CH₃, J=7.20 Hz), 2.73 (q, 2H, CH₂CH₃, J=7.20 Hz), 4.13 (q, 2H, OCH₂CH₃, J=7.20 Hz), 7.39 (d, 1H, Ar-H, J=8.00 Hz), 7.50 (dd, 1H, ArH; J=8.40 Hz, 1.20 Hz), 7.61-7.65 (m, 3H, Ar-H), 7.75-7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.13-8.15 (m, 2H, Ar-H), 9.74 (s, 1H, N=CH), 11.89 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 7**): δ 10.47 (CH₂CH₃), 14.89 (OCH₂CH₃), 18.98 (CH₂CH₃), 64.79 (OCH₂CH₃), 113.01, 120.87, 124.09, 129.00, 129.53 (2C), 130.26 (2C), 133.10, 134.60, 142.58, 151.83 (Ar-C), 148.53 (triazol C₃), 151.04 (triazol C₅), 153.38 (N=CH), 164.34 (COO).

2.1.5. 3-*n*-Propil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (112):



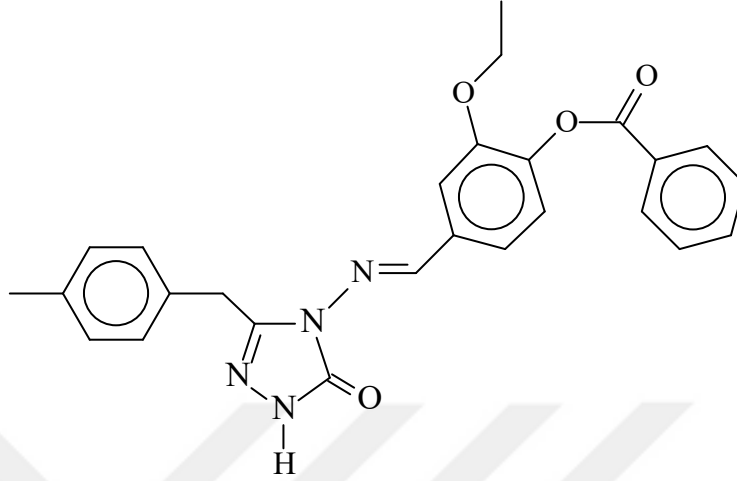
Verim: 97.56 %. Erime Noktası:143 °C. IR (**Ek Şekil 8**): NH 3164; C=O 1732, 1691; C=N 1590; COO 1289; Monosubstitute aromatik halka 765 ve 707 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 9**): δ 0.96 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃, *J*=7.20 Hz), 1.21 (t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=7.20 Hz), 1.70 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃, *J*=7.20 Hz), 2.66 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃, *J*=7.20 Hz), 4.12 (q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=6.80 Hz), 7.39 (d, 1H, Ar-H, *J*=8.40 Hz), 7.50 (dd, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz, 1.20 Hz), 7.60-7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.77 (t, 1H, Ar-H, *J*=7.60 Hz), 8.13-8.15 (m, 2H, Ar-H), 9.74 (s, 1H, N=CH), 11.90 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 10**): δ 13.90 (CH₂CH₂CH₃), 14.87 (OCH₂CH₃), 19.44 (CH₂CH₂CH₃), 27.18 (CH₂CH₂CH₃), 64.64 (OCH₂CH₃), 113.03, 120.77, 124.10, 128.99, 129.52 (2C), 130.26 (2C), 133.10, 134.59, 142.56, 151.76 (Ar-C), 147.41 (triazol C₃), 151.02 (triazol C₅), 153.33 (N=CH), 164.33 (COO).

2.1.6. 3-Benzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (113):



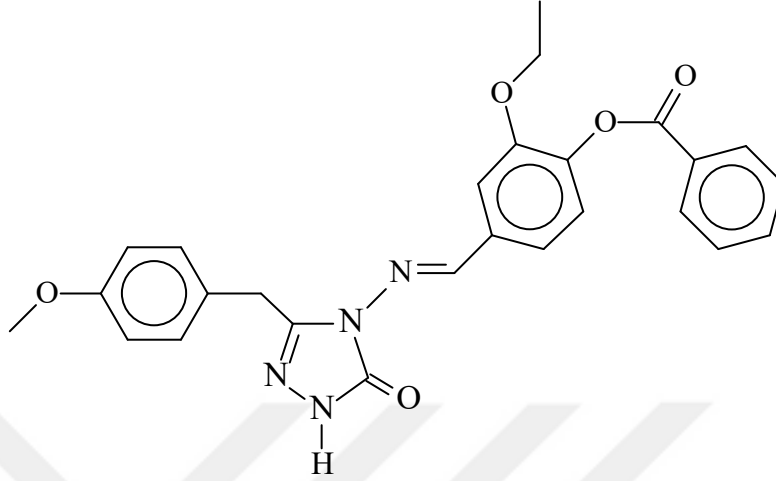
Verim: 96.22 %. Erime Noktası: 205 °C. IR (**Ek Şekil 11**): NH 3165; C=O 1737, 1702; C=N 1597; COO 1256; Monosubstitute aromatik halka 765 ve 698 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 12**): δ 1.24 (t, 3H, OCH₂CH₃, J=6.80 Hz), 4.09 (t, 2H, CH₂Ph), 4.11 (q, 2H, OCH₂CH₃, J=6.80 Hz), 7.22-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.43 (dd, 1H, ArH; J=8.40 Hz, 1.20 Hz), 7.53 (d, 1H, Ar-H, J=1.20 Hz), 7.53 (t, 2H, Ar-H, J=7.60 Hz), 7.77 (t, 1H, Ar-H, J=7.60 Hz), 8.14 (d, 1H, Ar-H, J=7.20 Hz), 9.70 (s, 1H, N=CH), 12.03 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 13**): δ 14.87 (OCH₂CH₃), 31.70 (CH₂Ph), 64.64 (OCH₂CH₃), 112.14, 121.55, 124.04, 128.93 (2C), 129.00, 129.17 (2C), 129.52 (2C), 130.26 (2C), 133.03, 134.60, 136.37, 142.62, 151.69 (Ar-C), 146.69 (triazol C₃), 150.99 (triazol C₅), 152.82 (N=CH), 164.34 (COO).

2.1.7. 3-*p*-Metilbenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (114):



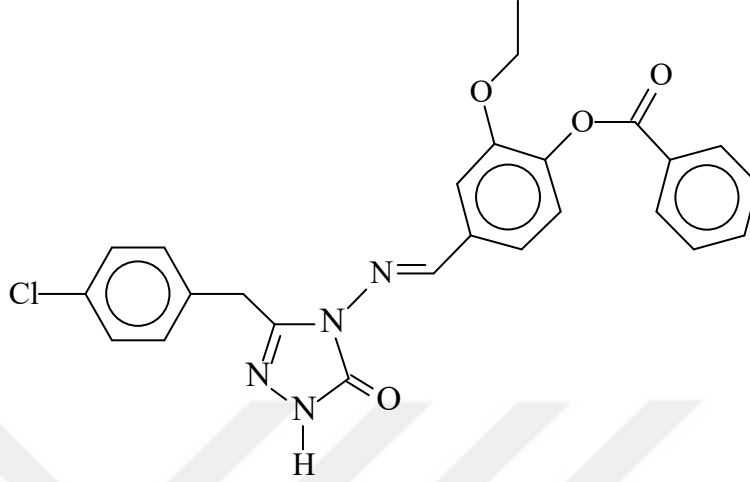
Verim: 96.51 %. Erime Noktası: 224 °C. IR (**Ek Şekil 14**): NH 3123; C=O 1740, 1703; C=N 1598; COO 1255; Monosubstitute aromatik halka 757 ve 700 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 15**): δ 1.24 (t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=7.20 Hz), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 4.03 (t, 2H, CH₂Ph), 4.11 (q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=8.00 Hz), 7.12 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.00 Hz), 7.22 (d, 2H, Ar-H, *J*=7.60 Hz), 7.37 (d, 1H, Ar-H, *J*=8.00 Hz), 7.44 (d, 1H, Ar-H, *J*=8.00 Hz), 7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (t, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.70 (t, 1H, Ar-H, *J*=7.60 Hz), 8.14 (d, 2H, Ar-H, *J*=7.20 Hz), 9.69 (s, 1H, N=CH), 12.02 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 16**): δ 14.88 (OCH₂CH₃), 21.16 (PhCH₃), 31.32 (CH₂Ph), 64.63 (OCH₂CH₃), 112.11, 121.57, 124.04, 129.03 (3C), 129.49 (2C), 129.52 (2C), 130.26 (2C), 133.06, 133.25, 134.60, 136.24, 142.62, 151.69 (Ar-C), 146.83 (triazol C₃), 150.99 (triazol C₅), 152.76 (N=CH), 164.34 (COO).

2.1.8. 3-*p*-Metoksibenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (115):



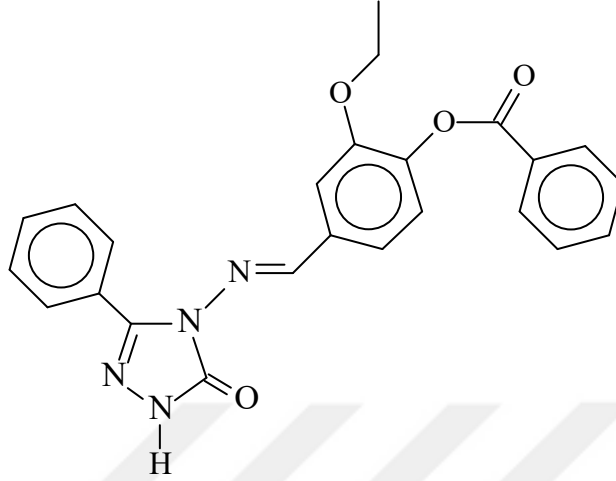
Verim: 92.85 %. Erime Noktası: 188 °C. IR (**Ek Şekil 17**): NH 3124; C=O 1739, 1703; C=N 1611, 1597; COO 1246; Monosubstitute aromatik halka 764 ve 702 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 18**): δ 1.24 (t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=7.20 Hz), 3.75 (s, 3H, PhOCH₃), 4.04 (t, 2H, CH₂Ph), 4.12 (q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=6.80 Hz), 6.87 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.80 Hz), 7.26 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.80 Hz), 7.38 (d, 1H, Ar-H, *J*=8.40 Hz), 7.45 (dd, 1H, Ar-H, *J*=8.00 Hz, 1.60 Hz), 7.55 (d, 1H, Ar-H, *J*=1.60 Hz), 7.63 (t, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.75-7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.14 (d, 2H, Ar-H, *J*=8.40 Hz), 9.70 (s, 1H, N=CH), 12.00 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 19**): δ 14.88 (OCH₂CH₃), 30.83 (CH₂Ph), 55.46 (PhOCH₃), 64.65 (OCH₂CH₃), 112.24, 114.33 (2C), 121.50, 124.06, 128.11, 129.01, 129.52 (2C), 130.24 (4C), 133.07, 134.60, 142.62, 151.71, 158.53 (Ar-C), 146.99 (triazole C₃), 151.01 (triazole C₅), 152.38 (N=CH), 164.35 (COO).

2.1.9. 3-*p*-Klorobenzil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (116):



Verim: 97.45 %. Erime Noktası: 200 °C. IR (**Ek Şekil 20**): NH 3124; C=O 1740, 1701; C=N 1598, 1576; COO 1252; Monosubstitute aromatik halka 752 ve 701 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 21**): δ 1.23 (t, 3H, OCH₂CH₃, *J*=6.80 Hz), 4.08 (t, 2H, CH₂Ph), 4.12 (q, 2H, OCH₂CH₃, *J*=6.80 Hz), 7.35-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.43 (d, 1H, Ar-H, *J*=8.00 Hz), 7.50 (m, 1H, Ar-H), 7.62 (t, 2H, ArH; *J*=7.60 Hz), 7.76 (t, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz), 8.13 (d, 2H, Ar-H, *J*=7.60 Hz), 9.70 (s, 1H, N=CH), 12.06 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 22**): δ 14.88 (OCH₂CH₃), 31.01 (CH₂Ph), 64.65 (OCH₂CH₃), 112.17, 121.57, 124.05, 128.87 (2C), 129.00, 129.52 (2C), 130.26 (2C), 131.09 (2C), 131.86, 132.98, 134.60, 135.37, 142.65, 151.68 (Ar-C), 146.34 (triazol C₃), 151.01 (triazol C₅), 152.98 (N=CH), 164.34 (COO).

2.1.10. 3-Fenil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (117):



Verim: 97.22 %. Erime Noktası: 183 °C. IR (**Ek Şekil 23**): NH 3208; C=O 1731, 1712; C=N 1582; COO 1260; Monosubstitute aromatik halka 767 ve 700 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 24**): δ 1.21 (t, 3H, OCH₂CH₃, J=7.20 Hz), 4.10 (q, 2H, OCH₂CH₃, J=8.40 Hz), 7.40 (d, 1H, Ar-H, J=8.40 Hz), 7.48 (dd, 1H, Ar-H, J=8.40 Hz, 2.00 Hz), 7.51-7.56 (m, 3H, Ar-H), 7.60-7.64 (m, 3H, ArH), 7.75-7.79 (m, 1H, ArH), 7.91-7.95 (m, 2H, ArH), 8.12-8.15 (m, 2H, Ar-H), 10.00 (s, 1H, N=CH), 12.43 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (**Ek Şekil 25**): δ 14.84 (OCH₂CH₃), 64.60 (OCH₂CH₃), 112.83, 121.33, 124.19, 127.07, 128.46 (2C), 128.96 (3C), 129.52 (2C), 130.27 (2C), 130.62, 132.91, 134.60, 142.79, 151.79 (Ar-C), 145.03 (triazole C₃), 151.03 (triazole C₅), 155.85 (N=CH), 164.34 (COO).

2.2. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.2.1. Cihazlar

Asidik parametrelerin belirlenmesinde 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 ingold kombine pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 50 µL’lik mikro pipet kullanılmıştır.

2.2.2. Kimyasallar

Kullanılan çözücüler izopropanol, *tert*-butanol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid (DMF) ve tetrabutylamonyum hidroksit’in (TBAH) izopropil alkol’deki çözeltisi titrant olarak kullanılmıştır. Çözücüler izopropil alkol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve *tert*-butil alkol Merck firmasından temin edilmiştir.

2.2.3. Hazırlanan Çözeltiler

Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin izopropanol, *tert*-butanol, *N,N*-dimetilformamid ve asetondaki 10^{-3} M 100 mL’lik çözeltileri hazırlanmıştır. Titrant olarak kullanılan TBAH’ın izopropil alkoldeki 0.1 N’lik standart çözeltisinden seyreltilerek 0.05 N 250 mL’lik çözeltisi hazırlanmıştır.

2.2.4. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kurulmuş ve tampon tabletler yardımıyla kalibrasyonu yapılmıştır. Asitlik özellikleri incelenen bileşiklerin hazırlanan 10^{-3} M’lik çözeltisinden 20 mL beher içine alınmış ve çözelti magnetik karıştırıcıyla karıştırılarak otomatik pipet yardımıyla karışmakta olan asit çözeltisine 0.05 mL 0.05 N’lik TBAH’ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edilmiştir. Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak pK_a ve HNP değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır (Tablo 2.1).

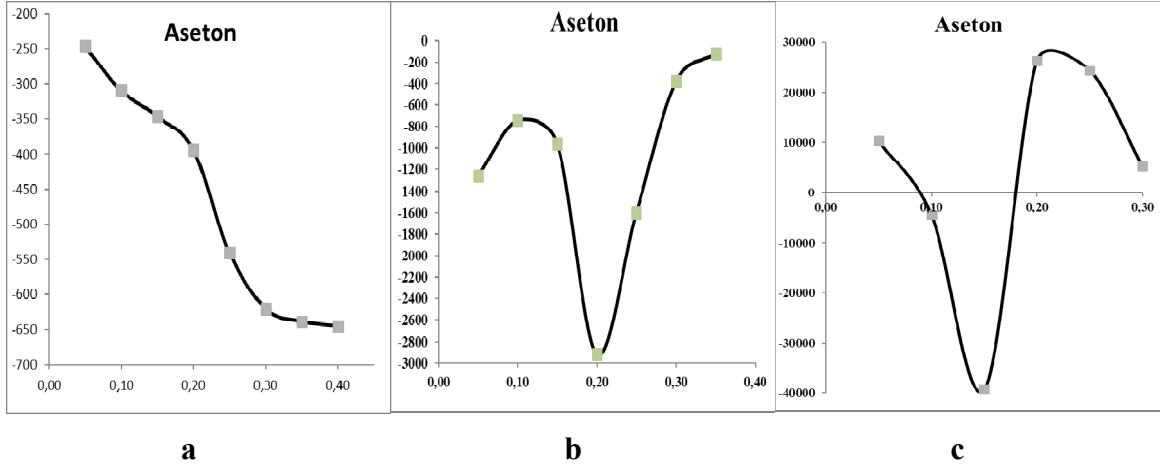
Tablo 2.1. 112 Bileşiminin Aseton Çözücüsündeki 0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyon Sonuçları

TBAH (mL)	pH	mV
0.05	11.37	-246
0.10	12.51	-309
0.15	13.05	-346
0.20	14.10	-394
0.25	16.53	-540
0.30	17.93	-620
0.35	18.26	-639
0.40	18.43	-645

Dönüm noktasını belirlemek güç olduğundan elde edilen değerler $\Delta E/\Delta V$ ve $\Delta^2 E/\Delta V^2$ değeri hesaplanarak titrant hacmine karşılık grafiğe geçirilmiştir (Şekil a). $\Delta E/\Delta V$ değerleri titrant hacmine karşı hesaplanmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. 3-*n*-Propil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (112) Molekülünün Aseton Çözücüsündeki Titrasyon Sonucu Elde Edilen Değerlerin Birinci ve İkinci Türevleri

TBAH (mL)	mV	$\Delta E/\Delta V$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0,05	-246	-1260	10400
0,10	-309		
0,15	-346	-740	4400
0,20	-394	-960	39200
0,25	-540	-2920	26400
0,30	-620	-1600	24400
0,35	-639	-380	800
		-120	



Şekil 2.1. 112 Molekülünün 0.05 N TBAH ile AsetonÇözücüsündekiTitrasyonundan Elde Edilen; **a.** mL-mV Grafiği, **b.** $\Delta E/\Delta V$ Eğrisi, **c.** $\Delta^2 E/\Delta V^2$ Eğrisi

Titrasyon sonucu elde edilen verilerin birinci ve ikinci türevlerinden yararlanarak bileşiklerin titrasyonda dönüm noktaları oluşturulmuştur. Tablo 2.1'deki belirtilen verilerden ilgili bileşiğin dönüm noktası 0.25 mL olduğu gözlemlenmiştir. Yarı nötralizasyon potansiyeli 0,25 mL titrant hacmine karşılık gelen değer olan -540 mV olarak ortaya çıkmıştır. Yarı nötralizasyondaki $pH = pK_a$ olduğundan 3-n-Propil-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (138) bileşiğinin asetondaki yarı nötralizasyon potansiyeli -328 mV ve pK_a değeri 13.58 olarak bulunmuştur.

2.3. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.3.1. İndirgeme Gücü Tayini

Oyaizu metoduuyarınca [108] indirgeme gücü testleri yapılmış olup, bu yöntemde antioksidan özellik gösteren bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA, $FeCl_3$ ile oluşturdukları renkli kompleksler UV spektrofotometresi kullanılarak 700 nm'de ölçülmektedir. Reaksiyon karışımının absorbensında meydana gelen artış ile indirgeme gücü arasındaki ilişki doğru orantılıdır. Test için kullanılmış olan reaktifler: $K_3Fe(CN)_6$ (%1); fosfat tamponu (0,2 M, $pH = 6,6$); $FeCl_3$ (%0,1); TCA çözeltisi (%10); BHT (1mg/mL); α -tokoferol (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Tez çalışmasında yeni sentezlenmiş olan her bileşikten 10 mg tartılmış ve etil alkol içerisinde çözülmüştür. Aynı çözücüler kullanılarak son hacim 10 mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Standart antioksidanlar 1 mg/mL şeklinde etil alkol içerisinde çözülmüş olup 10 mL'lik deney tüplerinde Tablo 2.3'de gösterildiği şekliyle pipetleme işlemleri yapılmıştır.

Tablo 2.3. İndirgeme Gücü Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100µL	250µL	500µL	-
Standart	100µL	250µL	500µL	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 Ml	-
K ₃ Fe(CN) ₆	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 Ml	-

Deney tüpleri güzelce karıştırılarak 20 dk 50 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenen her bir deney tüpü içine % 10'luk TCA çözeltisinden 2,5 mL eklenmiş ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Supernatant kısımdan 2,5 mL alınmış ve deney tüplerine aktarılmış, çözeltiye 2,5 mL su ve sonra 0,5 mL FeCl₃ çözeltisieklenmiştir. Kör çözelti hazırlanırken 2,5 mL TCA, 2,5 mL deiyonize su, 0,5 mL FeCl₃ çözeltisi kullanılmıştır. En son kısımda ise UV spektrofotometresi kullanılarak meydana gelen koyu lacivert rengin absorbansının 700 nm'de ölçümü yapılmıştır.

2.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivite Tayini

Blois metodu [109] uyarıncasentezlenen yeni maddelerin serbest radikalleri giderme aktivite tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil radikali (DPPH[•]) kullanılarak yapılmış olup, bu yöntemin amacı serbest radikal toplayıcılarının, kırmızı renkli ve kararlı bir serbest radikal olan DPPH radikali indirgemesi prensibine dayanır. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiği zaman kırmızı olan renk sarı renge döner. Reaksiyon karışımının absorbansında meydana gelen düşüş 517 nm'deki serbest radikal giderme aktivite miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Test için kullanılmış olan reaktifler: 0,1 mM DPPH[•] (etanolde); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Tez çalışmasında yeni sentezlenmiş olan her bir bileşik 1 mg/mL olacak şekilde ayarlanarak etil alkol içerisinde çözülmüştür. Standart antioksidanlar daaynı şekilde ayarlanmıştır. Son olarakTablo 2.4’de gösterildiği şekliyle pipetleme işlemleri yapılmıştır.

Tablo 2.4. Serbest Radikal Giderme Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 Ml	1 mL

Deney tüpleri güzelce karıştırılmış olup, 30 dk oda sıcaklığında bekletilmişlerdir. Son olarak UV spektrofotometresi kullanılarak 517 nm’de absorbans ölçümleri yapılmıştır. Ortamda bulunan DPPH radikallerini giderme aktivite tayini için aşağıdaki formül uyarınca hesaplamalar yapılmıştır. Formülde A₀, kontrol reaksiyonu için absorbans değerini gösterirken; A₁, nümune ya da standart antioksidanın absorbans değerini göstermektedir.

$$\% \text{ Serbest Radikal Giderme Aktivitesi} = (A_0 - A_1/A_0) \times 100$$

2.3.3. Metal Şelat Aktivite Tayini

Dinis metodu [110] uyarıncasentezlenen yeni maddelerinmetal şelat aktivite tayini yapılmış olup, bu yöntemin amacı Fe⁺²-ferrozin kompleks oluşumunun inhibisyonu prensibine dayanmaktadır. Test için kullanılmış olan reaktifler:5 mM Ferrozin; 2 mM FeCl₂; BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Tez çalışmasında yeni sentezlenmiş olan her bileşiğin ve standart antioksidanın 1mg/mL olacak şekilde etil alkol içerisinde çözeltileri hazırlanmış olup, Tablo 2.5’te gösterildiği şekliyle pipetleme işlemleri yapılmıştır.

Tablo 2.5. Metal Şelat Aktivite Tayini için Eklenen Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl ₂	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL
Ferrozin	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	-	0,2 mL

Deney tüplerinde bulunan nünunelerin ve standart antioksidanların çözeltileri üzerine etanol eklenerek güzelce karıştırılmış olup, sonrasında FeCl₂ ilave edilip yine karıştırılmış ve 10 dk oda sıcaklığında bekletilmesi sağlanmıştır. Daha sonra ferrozin eklenmesiyle 20-25 dakika kadar bekletilmiştir. UV spektrofotometresi kullanılarak oluşmuş olan rengin absorbansı 562 nm’de köre (ferrozin dışında kalanlar) karşı okutulmuştur.

Fe⁺²-Ferrozin kompleks oluşumu inhibisyon yüzdesinintayini için aşağıdaki formül uyarınca hesaplamalar yapılmıştır. Formülde A₀, kontrol reaksiyonu için absorbans değerini gösterirken; A₁, nümune ya da standart antioksidanın absorbans değerini göstermektedir.

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

3. BULGULAR

Tez kapsamında; bir yeni bezaldehid türevi 2-etoksi-4-formilfenil benzoat ve 8 adet yeni 3-alkil/aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**109**) bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları IR ve NMR spektroskopik yöntemlerinden elde edilen veriler kullanılarak aydınlatılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen ve triazole halkasında *NH* grubu taşıyan 8 farklı yeni bileşiğin izopropanol, *tert*-butanol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid (DMF) gibi susuz çözücülerde tetrabutylamonyumhidroksid ile yarı nötralizasyon metodu ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak elde edilen verilerle titrasyon grafikleri çizilmiş ve kullanılan çözücülerdeki pK_a değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen yarı nötralizasyon potansiyelleri (mV) ve bu değerle karşılık gelen asitlik sabitleri verileri Tablo 3.1-3.8’de verilmiştir. Çalışmada son olarak sentezlenen 8 yeni bileşiğin antioksidan aktiviteleri; serbest radikal giderme aktivitesi, indirgeme gücü ve metal şelat aktivitesi yöntemleri uygulanarak değerlendirilmiş ve değerlendirme sonucundaki veriler Tablo 3.1-8’de belirtilmiştir.

3.1. IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verilerinin Genel Değerlendirilmesi

Tez kapsamında elde edilen yeni heterosiklik bileşiklerin IR spektrumları ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmış ve bu spektrumlardaki karakteristik pikler değerlendirilmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ise BRUKER ULTRASHIELD PLUS BIOSPIN marka 400 MHz’lik NMR cihazında DMSO- d_6 ’da alınmış olup, bu spektrumlardaki piklerin kimyasal kayma değerleri yorumlanarak yeni heterosiklik Schiff bazlarının yapılarının aydınlatılmasında kullanılmıştır.

^1H -NMR spektrumları alınırken tetrametilsilan (TMS) spektrumlarda sıfır noktasını belirlemek için standartmadde olarak kullanılmıştır. ^1H -NMR spektrumları yorumlanmasında DMSO- d_6 ’nın %100 saflıkta olmadığından az miktarda H_2O molekülü içerdiğinden dolayı yaklaşık δ 3,30-3,40 ppm’de su protonları gözlemlenmiştir. DMSO- d_6 ’nın yapısında bulunan CH_3 protonları ise yaklaşık δ 2,50-

2,60 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Elde edilen bu değerler literatürde gözlemlenen değerler ile uyumludur.

^{13}C -NMR spektrumlarında da çözücü DMSO- d_6 kullanılmıştır. DMSO- d_6 'nın yapısında bulunan karbonlardan elde edilen pikler yaklaşık δ 40 ppm'de gözlenmiştir. Elde edilen bütün spektral veriler "Materyal ve Yöntem" kısmında ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

3.2. Potansiyometrik Titrasyon

Tez çalışması kapsamında sentezlenen **109** tipi 8 adet yeni 3-alkil/aryl-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin izopropanol, *tert*-butanol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid çözücülerindeki 10^{-3} M'lık çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile titrasyonu sonucu elde edilen değerler titrant hacmine (TBAH) karşı mV olarak Tablo 3.1-8'de verilmiştir.

Tablo 3.1. 110 Molekülünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10^{-3} M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

110	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12.61	-328	12.33	-343	11.84	-282	11.37	-247
0.10	14.65	-434	13.79	-386	14.18	-410	13.04	-342
0.15	14.93	-444	15.22	-466	18.17	-632	14.37	-416
0.20	15.10	-453	16.50	-539	19.23	-686	15.16	-496
0.25	15.94	-504	17.44	-592	19.77	-718	15.70	-521
0.30	16.99	-561	17.95	-616		-734	16.25	-536
0.35	17.65	-600	18.58	-651		-740	16.60	-540
0.40	18.47	-648	19.07	-682		-744	16.75	-544
0.45	18.84	-660	19.34	-698		-746	16.84	-546
0.50	18.94	-669	19.41	-703		-747	16.92	-547
0.55	19.12	-673	19.45	-705				
0.60	19.51	-675	19.50	-706				

Tablo 3.2. 111 Molekülünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

111	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12.86	-335	11.15	-235	12.38	-315	10.29	-202
0.10	13.25	-357	13.86	-393	14.56	-351	12.92	-333
0.15	14.95	-452	15.76	-496	17.60	-585	13.61	-374
0.20	16.52	-533	16.54	-533	18.92	-657	14.24	-403
0.25	17.13	-570	17.35	-583	19.62	-685	14.83	-438
0.30	17.25	-575	17.66	-603		-701	15.20	-459
0.35	17.60	-595	17.90	-616		-707	15.60	-481
0.40	17.67	-597	18.01	-620		-712	15.79	-488
0.45	17.73	-599	18.06	-623		-716	15.85	-492
0.50	17.83	-600	18.10	-625		-718	16.00	-496
0.55			18.14	-626		-719	16.14	-498

Tablo 3.3. 112 Molekülünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

112	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.83	-262	11.37	-246	11.60	-292	10.57	-200
0.10	12.98	-302	12.51	-309	13.57	-374	11.53	-254
0.15	13.15	-349	13.05	-346	17.33	-587	12.59	-316
0.20	14.35	-411	14.10	-394	18.93	-676	14.21	-411
0.25	15.01	-449	16.53	-540	19.37	-704	14.94	-446
0.30	16.02	-503	17.93	-620	19.85	-721	15.37	-466
0.35	16.60	-542	18.26	-639		-730	15.55	-499
0.40	16.99	-565	18.43	-645		-738	16.10	-512
0.45	17.14	-573	18.59	-649		-743	16.17	-517
0.50	17.29	-583	18.67	-652		-747	16.25	-521
0.55	17.39	-587	18.78	-654		-749	16.35	-524
0.60	17.51	-593	18.89	-655		-751	16.46	-527
0.65	17.61	-595				-752	16.52	-529

Tablo 3.4. 113 Molekölünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

113	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.44	-253	12.15	-293	11.22	-245	10.70	-200
0.10	12.07	-292	13.50	-396	16.19	-532	12.53	-312
0.15	12.93	-331	15.85	-501	17.73	-609	13.25	-353
0.20	13.52	-370	16.95	-565	18.35	-645	14.06	-399
0.25	14.50	-412	17.59	-590	18.73	-662	14.91	-443
0.30	15.15	-455	17.89	-621	19.06	-693	15.31	-468
0.35	16.14	-517	18.22	-639	19.36	-701	15.64	-483
0.40	16.75	-546	18.45	-645	19.44	-705	15.94	-501
0.45	16.87	-555	18.53	-648	19.51	-708	16.15	-519
0.50	17.20	-560	18.60	-650	19.58	-710	16.28	-524
0.55	17.28	-570	18.72	-651	19.67	-711	16.36	-528
0.60	17.42	-587					16.40	-530
0.65	14.47	-590					16.44	-532

Tablo 3.5. 114 Molekölünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

114	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	11.51	-253	12.79	-310	12.14	-286	10.19	-175
0.10	12.08	-374	13.06	-348	14.49	-441	12.09	-286
0.15	12.47	-301	14.06	-388	16.77	-558	13.73	-380
0.20	13.70	-383	14.44	-438	18.32	-641	14.31	-412
0.25	14.27	-435	15.27	-496	18.53	-652	14.74	-435
0.30	15.11	-485	17.06	-570	18.75	-679	15.04	-446
0.35	15.76	-498	17.47	-597	18.91	-684	15.28	-466
0.40	16.28	-521	17.78	-610	19.08	-690	15.40	-477
0.45	16.47	-536	17.95	-622	19.14	-693	15.55	-488
0.50	16.59	-541	18.21	-632	19.23	-695	15.78	-198
0.55	16.69	-547	18.39	-638	19.32	-697	15.90	-506
0.60	16.83	-551	18.57	-642	19.40	-698	15.99	-510
0.65	17.02	-554	18.64	-644			16.13	-514
0.70	17.13	-556	18.69	-645			16.21	-516

Tablo 3.6. 115 Molekülünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

115	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	10.73	-210	11.74	-298	12.69	-430	11.40	-263
0.10	11.96	-275	16.22	-544	17.10	-587	13.75	-372
0.15	12.76	-324	17.56	-610	19.71	-701	14.40	-420
0.20	13.75	-381	18.44	-670	-	-765	14.92	-440
0.25	14.97	-446	19.00	-709	-	-791	15.34	-467
0.30	16.11	-515	19.63	-733	-	-803	15.71	-490
0.35	16.85	-553	-	-738	-	-808	15.86	-498
0.40	17.30	-584	-	-741	-	-810	15.94	-502
0.45	17.50	-593	-	-743	-	-811	16.05	-509
0.50	17.60	-600	-	-744			16.30	-512
0.55	17.66	-603					16.41	-513

Tablo 3.7. 116 Molekülünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondaki Titrasyon Verileri

116	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14.30	-368	11.72	-260	10.04	-167	9.16	-125
0.10	14.83	-440	12.54	-311	10.68	-214	10.78	-216
0.15	16.17	-517	13.54	-368	12.10	-326	12.03	-265
0.20	17.02	-563	16.06	-517	17.95	-641	12.55	-313
0.25	17.32	-585	17.10	-570	18.37	-660	13.08	-347
0.30	17.65	-602	17.83	-608	18.77	-682	13.69	-380
0.35	17.76	-609	18.03	-625	19.70	-686	14.28	-423
0.40	17.87	-619	18.22	-634		-688	14.62	-436
0.45	17.99	-623	18.35	-641		-689	15.12	-448
0.50	18.14	-627	18.44	-644			15.22	-467
0.55	18.25	-629	18.52	-646			15.47	-479

Tablo 3.8. 117 Molekülünün 0.05 N TBAH ile *tert*-Butanol, *N,N*-Dimetilformamid, İzopropanol ve Asetondaki 10⁻³ M'lık Konsantrasyondadaki Titrasyon Verileri

117	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	12.21	-295	9.50	-147	12.36	-218	12.48	-299
0.10	13.47	-362	10.57	-204	16.41	-498	14.15	-405
0.15	15.91	-494	14.29	-417	17.86	-566	14.47	-438
0.20	16.76	-554	17.00	-570	19.02	-590	14.79	-467
0.25	17.60	-584	17.72	-607	19.37	-613	14.93	-486
0.30	18.04	-615	18.31	-641	19.88	-621	15.43	-494
0.35	18.51	-645	18.58	-653		-628	15.67	-502
0.40	18.61	-653	18.83	-665		-634	15.88	-506
0.45	18.70	-657	19.00	-679		-637	16.07	-509
0.50	18.80	-660	19.11	-683		-639	16.20	-511
0.55	18.93	-662	19.25	-685		-640	16.29	-512

3.3 Antioksidan İncelemeleri

3.3.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin 100 µg/mL, 250 µg/mL, 500 µg/mL konsantrasyonda indirgeme gücü analizleri 700 nm'de UV spektrofotometresinde yapılmış, elde edilen absorbans değerleri aşağıda Tablo 3.9'da verilmiştir. Kontrolün absorbans değeri 0.206'dır.

Tablo 3.9.109 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
110	0,277	0,268	0,273
111	0,3	0,27	0,287
112	0,283	0,257	0,282
113	0,283	0,278	0,284
114	0,25	0,257	0,275
115	0,277	0,237	0,277
116	0,25	0,257	0,24
117	0,268	0,276	0,277
BHT	0,509	1,138	1,99
BHA	0,987	1,893	2,973
α-Tokoferol	0,4	0,785	1,457

3.3.2. Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen yeni bileşiklerin 50µg/mL, 100 µg/mL ve 250 µg/mL konsantrasyonlarında radikal giderme aktiviteleri 517 nm’de UV spektrofotometresinde yapılmış olup, elde edilen absorbans değerleri ve bu değerlere karşın gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri aşağıda tablo halinde verilmiştir. Kontrolün absorbansı 0.199’dur.

Tablo 3.10. 109 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	50		100		250	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
110	0,196	1,5	0,2	NEGATİF	0,199	0,0
111	0,197	1,0	0,202	NEGATİF	0,207	NEGATİF
112	0,204	NEGATİF	0,204	NEGATİF	0,2	NEGATİF
113	0,197	1,0	0,197	1,0	0,193	3,0
114	0,194	2,5	0,19	4,5	0,197	1,0
115	0,196	1,5	0,2	NEGATİF	0,196	1,5
116	0,206	NEGATİF	0,198	0,5	0,195	2,0
117	0,197	1,0	0,199	0,0	0,197	1,0
BHT	0,134	32,7	0,098	50,8	0,091	54,3
BHA	0,06	69,8	0,059	70,4	0,054	72,9
α-Tokoferol	0,059	70,4	0,06	69,8	0,051	74,4

3.3.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Metal Şelat Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.666’dır.

Tablo 3.11. 109 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	50		100		150	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
110	0,335	49,7	0,371	44,3	0,424	36,3
111	0,305	54,2	0,316	52,6	0,31	53,5
112	0,336	49,5	0,292	56,2	0,333	50,0
113	0,338	49,2	0,335	49,7	0,335	49,7
114	0,298	55,3	0,322	51,7	0,347	47,9
115	0,338	49,2	0,346	48,0	0,323	51,5
116	0,36	45,9	0,328	50,8	0,342	48,6
117	0,332	50,2	0,341	48,8	0,372	44,1
BHT	0,372	44,1	0,335	49,7	0,296	55,6
BHA	0,39	41,4	0,379	43,1	0,287	56,9
α-Tokoferol	0,378	43,2	0,357	46,4	0,289	56,6

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu Yüksek Lisans tez çalışmasında öncelikle literatürde kayıtlı olan 8 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'larede edilmiştir. Benzoil klorür ile 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehidintrietilaminli ortamda soğukta reaksiyonuyla 4-formil-2-etoksifenil benzoat (**108**) sentezlenmiştir. Daha sonra 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar ile bu benzaldehid türevi ile reaksiyonlarından 8 adet yeni 3-alkil/aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**109**) bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bir yeni benzaldehid türevi ve 8 heterosiklik bileşik toplam 9 adet yeni bileşik IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri elde edilen verilerle yapıları aydınlatılmıştır.

Yapısında ester fonksiyonel grubu bulunduran 2-etoksi-4-formilfenil benzoat bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde; bileşik yapısındaaldehit grubu bulundurduğundan 2869 ve 2734 cm⁻¹ de aldehit protonuna ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, karbonil grubundan dolayı 1728 ve 1696 cm⁻¹ de iki adet karbonil piki ve ester yapından gelen pikler ise 1257 cm⁻¹ de gözlemlenmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen yeni **109** tipi bileşiklerin IR spektrumdan elde edilen veriler incelendiğinde; ester grubu (COO) gerilme titreşimleri 1289-1246 cm⁻¹ civarında, imin grubu (C=N) gerilme titreşimleri 1611-1576 cm⁻¹ civarında, bileşiklerin yapısında bulunan iki adet karbonil grubu (C=O) pikleri 1740-1727 ve 1703-1691 cm⁻¹ civarlarında son olarak triazol yapısında bulunan *N*-H grubu gerilme titreşimleri 3208-3123 cm⁻¹ civarında gözlemlenmiştir.

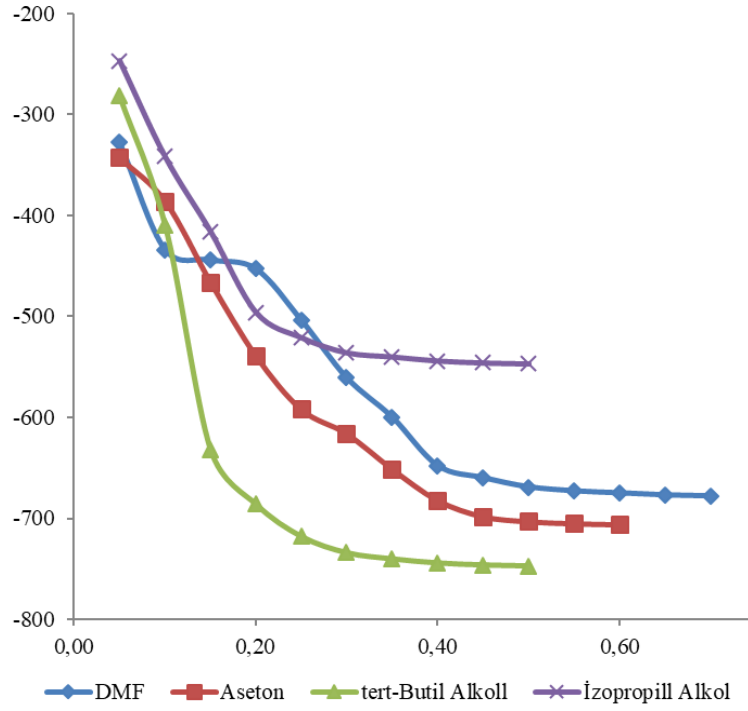
Sentezlenen yeni moleküllerin (**109**) ¹H-NMR spektrumlarında elde edilen değerler değerlendirildiğinde; *N*-H protonları δ 12.06-11.86 ppm civarında gözlemlenmiştir. Ancak, **117** bileşiğinde δ 12.43 ppm'de *N*-H protonu ortaya çıkmıştır. Gözlemlenen bu değer 1,2,4-triazol-5-on yapısında bulunan C-3'e bağlı fenil substituenti içinkarakteristiktir ve daha önceki literatürdeki değerler ile uyumludur. İlaveten, N=CH

protonları δ 10.00-9.74 ppm civarında, aromatik protonlar δ 8.15-7.38 ppm civarında triazole halkasındaki C₃ karbonuna bağlı aromatik protonlar δ 7.95-7.22 ppm civarında, OCH₂CH₃ protonları 4.13-4.10 ppm civarında ve OCH₂CH₃ protonları 1.24-1.21 ppm civarında olduğu ¹H-NMR spektrumlarından elde edilen değerler sayesinde ortaya çıkmıştır. Son olarak, triazol halkasındaki C₃ karbonuna bağlı farklı substituentlerden elde edilen piklere göre, **110** bileşiğinde CH₃ protonlarına δ 2.30 ppm'de, **111** bileşiğinde CH₂CH₃ protonları δ 1.24 ppm'de ve CH₂CH₃ protonları δ 2.73 ppm'de, **112** bileşiğinde CH₂CH₂CH₃ protonları δ 0.96 ppm'de, CH₂CH₂CH₃ protonları δ 1.70 ppm'de ve CH₂CH₂CH₃ protonları δ 2.66 ppm'de, **113** bileşiğinde benzilik CH₂ protonları δ 4.11 ppm'de; **114** bileşiğinde PhCH₃ protonları δ 2.25 ppm'de ve benzilik CH₂ protonları δ 4.03 ppm'de, **115** bileşiğinde *p*-PhOCH₃ protonları δ 3.75 ppm'de ve benzilik CH₂ protonları δ 4.04 ppm'de, **116** bileşiğinde benzilik CH₂ protonları δ 4.08 ppm'de gözlemlenmiştir.

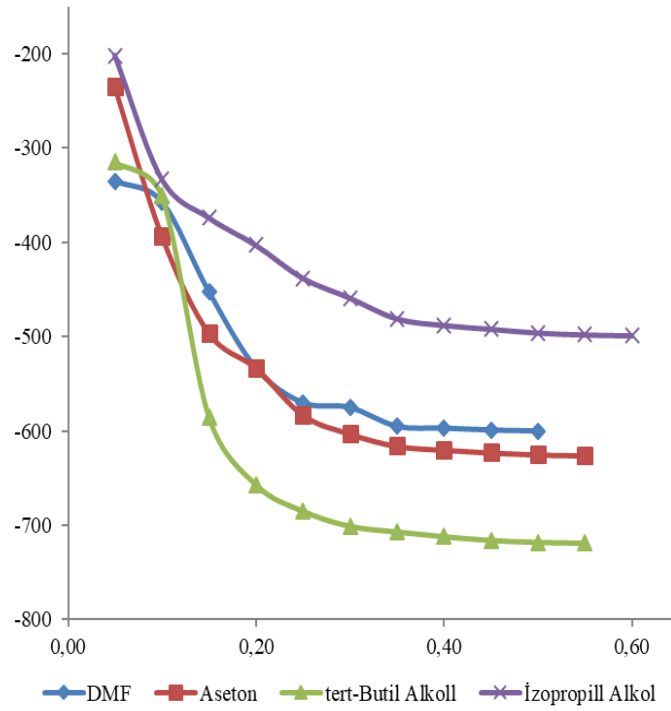
Son olarak sentezlenen yeni heterosiklik Schiff bazlarının ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde; ester C=O karbonları δ 165.35-165.33 ppm civarında, N=CH karbonları δ 155.85-152.76 ppm civarında, triazol C₅ karbonları δ 151.05-150.99 ppm civarında ve triazol C₃ karbonları δ 148.53-144.73 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Ayrıca, aromatik karbonlar δ 158.53-112.14 civarlarında, OCH₂CH₃ karbonları 64.79-64.60 ppm civarında ve OCH₂CH₃ karbonları 14.89-14.80 ppm civarında olduğu ¹³C-NMR spektrumlarından elde edilen değerlerden gözlemlenmiştir. Ayrıca, triazol halkasındaki C₃ karbonuna bağlı farklı substituentlerde bulunan karbonlar; **110** bileşiğinde CH₃ karbonuna δ 11.57 ppm'de, **111** bileşiğinde CH₂CH₃ karbonu δ 18.93 ppm'de ve CH₂CH₃ karbonu δ 10.47 ppm'de, **112** bileşiğinde CH₂CH₂CH₃ karbonu δ 27.18 ppm'de, CH₂CH₂CH₃ karbonu δ 19.44 ppm'de ve CH₂CH₂CH₃ karbonu δ 13.90 ppm'de, **113** bileşiğinde CH₂Ph karbonu δ 31.70 ppm'de, **114** bileşiğinde PhCH₃ karbonu δ 21.16 ppm'de ve CH₂Ph karbonu δ 31.32 ppm'de, **115** bileşiğinde CH₂Ph karbonu δ 30.83 ppm'de ve PhOCH₃ karbonu δ 55.46 ppm'de, **116** bileşiğinde CH₂Ph karbonu δ 31.01 ppm'de gözlemlenmiştir. Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik karbonların spectral değerleri literatürdeki benzer bileşiklerdeki değerler ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

4.2. Asitlik Sabiti Değerlerinin Tayini

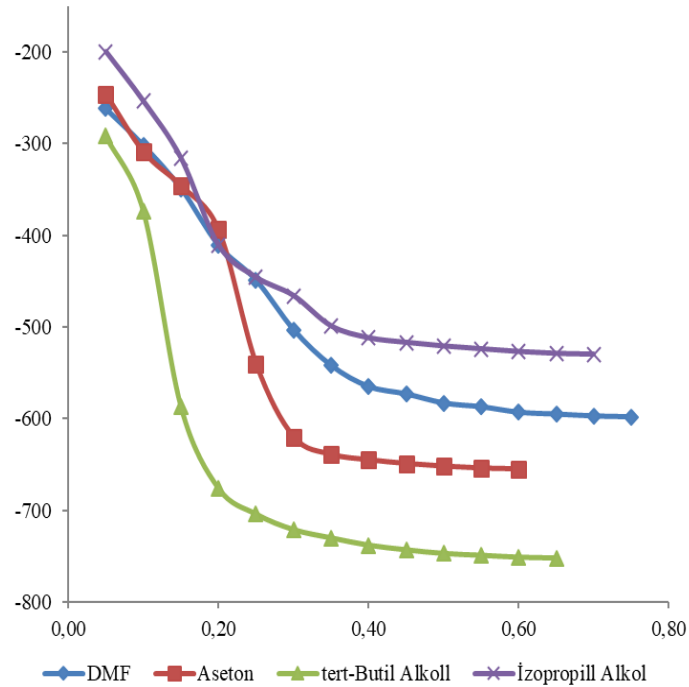
4.2.1. Potansiyometrik Titrasyon Grafikleri



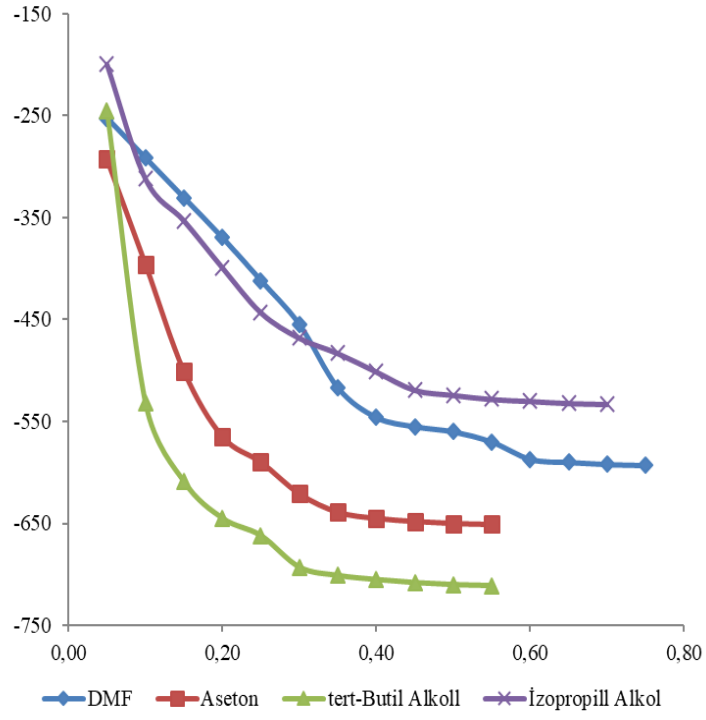
Şekil 4.1. 110 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (10⁻³ M'lık Çözeltilerinin 0.05 N TBAH ile Titrasyonu)



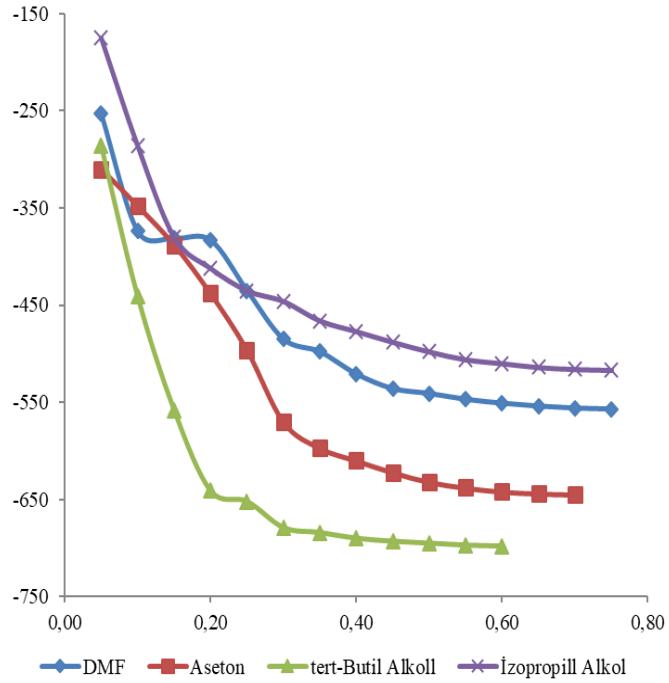
Şekil 4.2. 111 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)



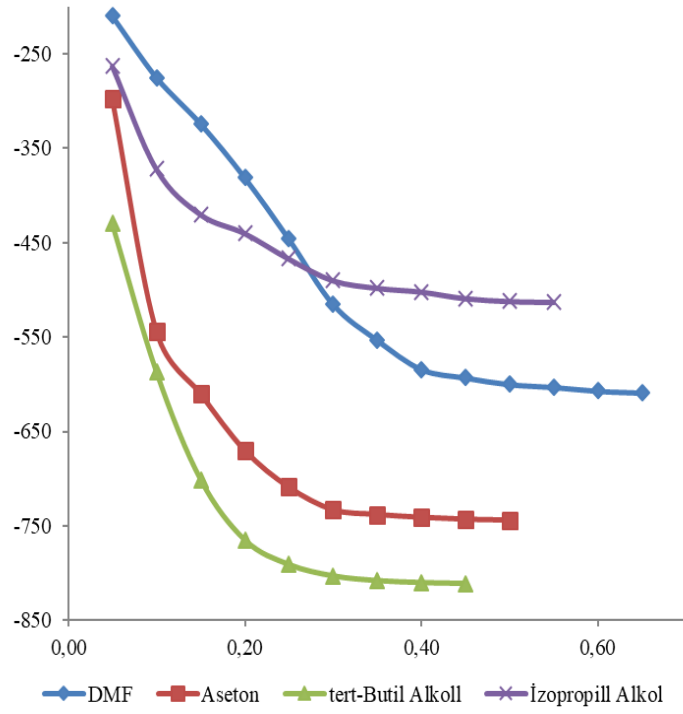
Şekil 4.3. 112 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)



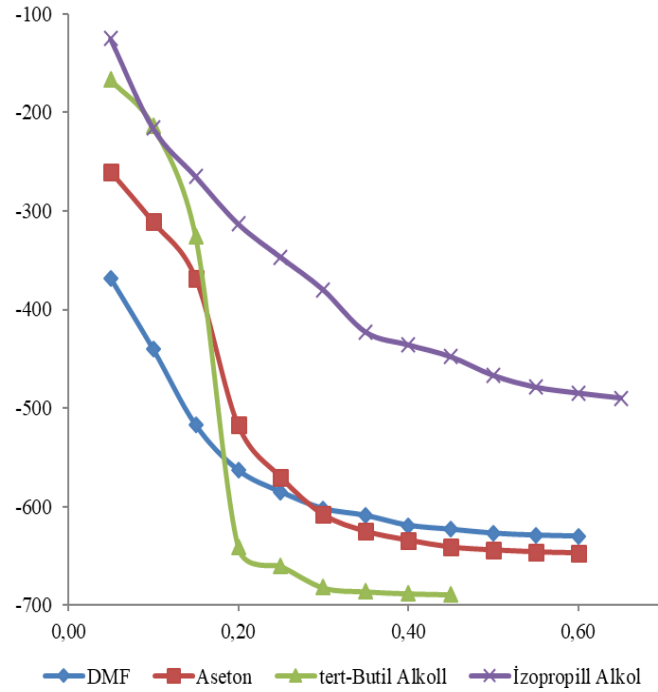
Şekil 4.4. 113 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)



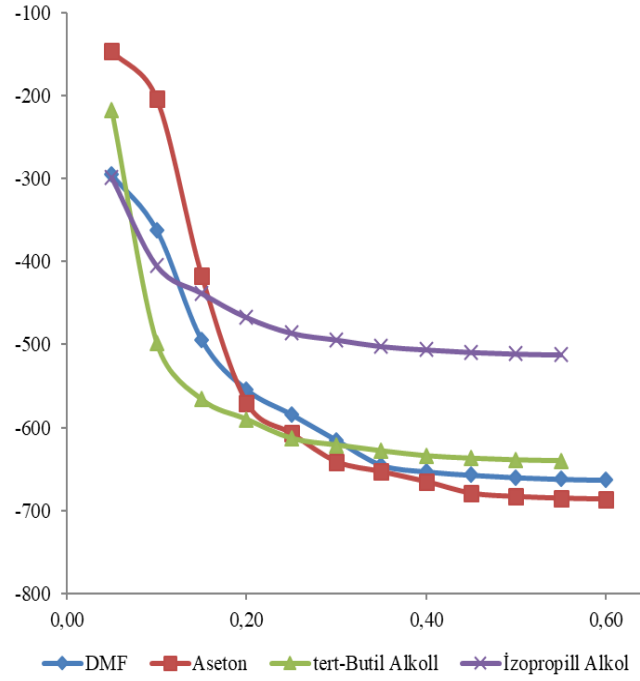
Şekil 4.5. 114 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)



Şekil 4.6. 115 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)



Şekil 4.7. 116 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10^{-3} M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)

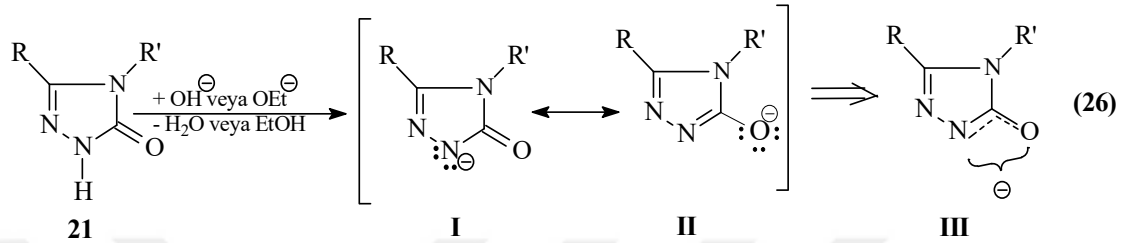


Şekil 4.8. 117 Molekülünün Susuz Ortam Çözücülerindeki Titrasyon Grafikleri (0.05 N TBAH ile 10⁻³ M'lık Çözeltilerinin Titrasyonu)

4.2.2. Potansiyometrik Metotla Asitlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

1.2.4-triazol-5-on türevlerinin sentezlenen her bir substituent için 4 farklı dipolar aprotik ve amfiprotik çözücüler kullanılarak (susuz ortam) asitlik özellikleri potansiyometrik yöntemle incelenmiştir. 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların da çözünürlüğünün çok az olduğundan dolayı asidik parametrelerde susuz ortam çözücülerini kullanılmıştır. Kullanılan bu çözücüler dipolar aprotik ve amfiprotik çözücüler olan asetona, *N,N*-dimetilformamid, izo-propil alkol ve *tert*-butil alkol çözücüleridir. Yapılan Yüksek lisans tez çalışmasında 8 farklı yeni 3-alkil/aryl-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**109**) moleküllerinin HNP ve pK_a değerleri belirlenmiştir. Potansiyometrik titrasyonda tetrabutilamonyum hidroksidin (TBAH) izopropil alkoldeki çözeltisi titrant olarak kullanılmıştır.

1,2,4-Triazol-5-on halkasında 1 konumunda bulunan NH protonu ayrıldığında geride kalan elektron çifti elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde halka içinde rezonansla kararlılık kazandığından dolayı asitlik özelliği artar (III strüktürü, I ve II' rezonans hibridi olup, eksi yük elektronegatif atomlar olan azot ve oksijeni içine alacak şekilde delocalize olmuştur).



Sentezlenen yeni moleküllerin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol gibi dipolar aprotik ve amfiprotik çözücülerdeki yarı nötralizasyon potansiyelleri ve bu değerle karşılık gelen asitlik sabitleri Tablo 4.1’de verilmiştir:

Tablo 4.1. 109 Tipi moleküllerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri (mV) ve pK_a Değerleri

	DMF		Aseton		<i>tert</i> -Butanol		İzopropanol	
	pK_a	HNP	pK_a	HNP	pK_a	HNP	pK_a	HNP
110	14.65	-434	13.79	-386	13.01	-346	12.20	-294
111	13.06	-346	12.50	-344	13.47	-333	-	-
112	13.15	-349	13.15	-346	12.58	-333	-	-
113	13.22	-350	12.82	-344	-	-	-	-
114	13.08	-377	13.56	-368	-	-	-	-
115	12.76	-324	-	-	-	-	-	-
116	14.30	-368	12.54	-311	10.68	-214	-	-
117	12.84	-328	10.57	-204	-	-	-	-

Yüksek lisans tez çalışmasında, 8 farklı yeni 3-alkil/aril-4-(3-etoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**109**) 4 farklı çözücüde yarı-nötralizasyon yöntemi ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak sentezlenen

moleküllerin bu çözülerdeki HNP değerleri ve bu değerlere karşılık gelen asitlik sabitleri tayin edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, kullanılan çözücülerin dielektrik sabitine göre, dielektrik sabitinin artmasıyla teorik olarak asitliğin de artması gerekmektedir. Asitlik artışı büyükten küçüğe sıralandığında, *N,N*-dimetilformamid ($\epsilon=37$) > aseton ($\epsilon=36$) > izopropil alkol ($\epsilon=19.4$) > *tert*-butil alkol ($\epsilon=12$) şeklindedir. Tablo 4.1'deki moleküllerin yarı nötralizasyon potansiyelleri (mV) ve pK_a değerlerinin incelenmesiyle elde edilen sonuçlara göre her bir bileşik için kullanılan *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol gibi dipolar aprotik ve amfiprotik gibi susuz ortam çözücülerindeki asitlik sıralaması aşağıda belirtilen şekildedir:

- 110:** *izo*-Propanol > *tert*-butanol > Aseton > *N,N*-dimetilformamid
- 111 :** Aseton > *N,N*-dimetilformamid > *tert*-butanol
- 112 :** *tert*-butanol > Aseton = *N,N*-dimetilformamid
- 113 :** Aseton > *N,N*-dimetilformamid
- 114 :** *N,N*-dimetilformamid > Aseton
- 115 :** *N,N*-dimetilformamid
- 116 :** *tert*-butanol > Aseton > *N,N*-dimetilformamid
- 117 :** Aseton > *N,N*-dimetilformamid

Moleküllerin diğer çözücülerde dönüm noktaları belirlenemediğinden yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve buna karşılık gelen pK_a değerleri elde edilememiştir.

Yeni moleküllerin asitlik kuvvetleri amfiprotik çözücülerde dielektrik sabitine göre irdelendiğinde, izopropanol'ün dielektrik sabit 19.4 ve *tert*-butanol'ün dielektrik sabiti 12.0 olduğundan 1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asitliklerinin izopropanolde daha asidik olması beklenir. Moleküllerden sadece **110** bileşiğinde izopropanolde yüksek olduğu belirlenmiş ve bu sıralamaya uygun olduğu tespit edilmiştir. Diğer moleküllerde izopropanolde dönüm noktası belirlenemediğinden dolayı değerlendirme yapılamamıştır.

Moleküllerin asitlik kuvvetleri dipolar aprotik çözücüler incelendiğinde asitlik kuvvetleri teorik olarak yukarıda belirtildiği gibi *N,N*-dimetilformamid>Aseton şeklindedir. Elde edilen verilere göre yalnızca **112** bileğinin sıralamaya uyduğu, **110**, **111**, **113**, **116** ve **117** moleküllerinin ise bu sıralamaya tam tersi değerler verdiği gözlemlenmiştir. **115** molekülünün ise asetonda grafikte dömüm noktası hesaplanamadığından HNP değerleri ve bu değerlere karşılık gelen asitlik sabitleri verilememiştir.

Sentezlenen 8 farklı yeni moleküllerin C₃'e bağlı farklı substituentlere göre incelendiğinde: C₃ substituentleri asidik protona uzak olduğundan dolayiasitliğe etkisi düşüktür. Dipolar aprotik ve amfiprotik çözücülerdeki asitlikleri incelendiğinde

<i>N,N</i>-dimetilformamid için	13> 15>9 > 12 >10>11 > 14 > 8
Aseton için	117>111> 116>113> 112> 114>110
İzopropanol için	116> 112>110>111
<i>tert</i>-Butanol için	110 şeklinde olduğu belirlenmiştir.

Yukarıda verilen sıralamaya göre C₃'e bağlı farklı grupların asitlik değerlerine etkisi literatürde de belirtildiği şekildeçözünürlük ve London çekim kuvvetleri gibi faktörleri etkilidir.

4.3. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.3.1. İndirgeme Gücü

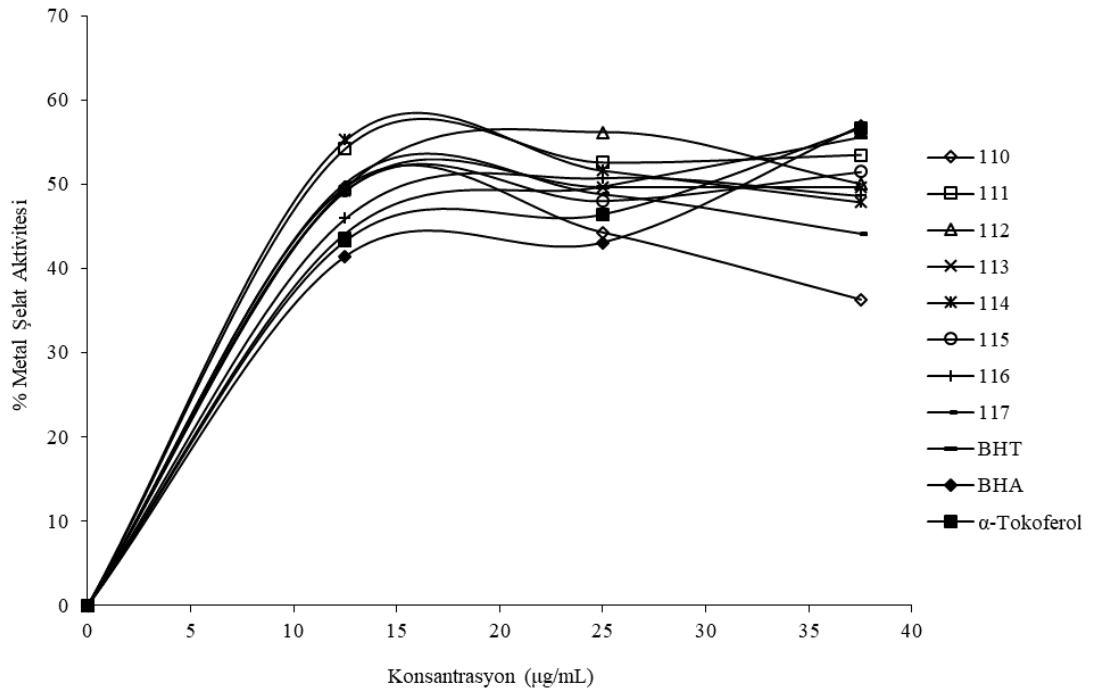
Sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin indirgeme gücü testleri yapıldığında elde edilen bulgular **Tablo 3.9**'da verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde yeni elde edilen bileşiklerin absorbanlarının, standart antioksidanlara göre çok düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını ortaya koymaktadır.

4.3.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri yapıldığında elde edilen veriler **Tablo 3.10**'da verilmiştir. 517 nm'de yapılan ölçümlerde yeni elde edilen bileşiklerin absorbanslarının, standart antioksidanlara göre çok yüksek çıkması bileşiklerin radikal giderme aktivitesine sahip olmadıklarını ortaya koymaktadır.

4.3.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.9'daki grafik, sentezi gerçekleştirilen **109** tipi bileşiklerin ve standart antioksidanların metal şelatlama aktivitelerini % inhibisyon olarak göstermektedir. **Tablo 3.3**'te ve aşağıdaki grafikte sentezlenen bileşiklerden tamamının düşük konsantrasyonda çok iyi derecede metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Ancak artan konsantrasyonla birlikte anlamlı olarak metal şelat aktivitesinde de artış meydana gelmemiştir. En düşük konsantrasyon için aktivite sıralaması yapmak gerekirse, 114(55.3) >111 (54.2) >117 (50.2) >110 (49.7) >112 (49.5) >113 = O-347 (49.2) >115 (45.9) > BHT (44.1) > α -tokoferol (43.2) > BHA (41.4) şeklinde yazılabilir.



Şekil 4.9.109 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

5. KAYNAKLAR

- [1] Stollé, R., (1907). Über Führung von hydrazinabkömmlingen. Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung, 75 (2): 416-432
- [2] Kröger, C. F., Hummel, L., Mutscher, M. and Beyer, H., (1965). Synthesen und reaktionen von 4-amino-1,2,4-triazolonen-(5).Chemische Berichte, 98: 3025-3033
- [3] Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., (1962). Emploi de l'hydrazinocarbonate d'ethyle pour la synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4.Bulletin de la Société chimique de France, 1364-1371
- [4] Ün, R. and İkizler, A., (1975). Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones.Chimica Acta Turcia., 3: 113-132.
- [5] Yüksek, H., (1992). 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [6] İkizler, A. A. and Yüksek, H., (1993). Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones. Organic Preparations and Procedures International, 25: 99-105
- [7] Karabacak, E., (1998). 3-*m*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve Bazı Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [8] Karabacak, M., (1998). 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Üzerine Bir Çalışma.Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [9] Kara, E., (2000). 3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [10] İkizler, A. A., (1975). 3-Substitue-4-amino- 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.
- [11] İkizler, A. A. and Ün, R., (1979). Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with Some amine type Compounds.Chimica Acta Turcia., 7: 269-290
- [12] Roger, R. and Neilson, O. G., (1961). The chemistry of imidates.ChemistryReviews, 61: 179-211
- [13] Pinner, A.,(1892). Die imidoäther und ihre derivate. 1.Auflage, Oppenheim, Berlin
- [14] Milcent, R. and Redeuilh, C., (1979). Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones.Journal of Heterocyclic Chemistry,16 (2): 403-407
- [15] Ayça, E. , İkizler, A. A. and Serdar, M., (1981). Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl-

Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones.Chimica Acta Turcia., 9: 99-108

- [16] İkizler, A. A., Serdar, M. ve Uzunismail, N., (1988). Bazı 1,2,4-triazolin-5-on Türevlerinin Elde Edilmesi.Doğa TU Kim. D. C., 12: 271-275
- [17] Ayça, E., İkizler, A. A. and Serdar, M., (1981). Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-alkylamino(arylamino)- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones.Chimica Acta Turcia., 9: 381-388.
- [18] İkizler, A. A.,İkizler, A. and Yüksek, H., (1993). ^1H -NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones.Magnetic Resonance in Chemistry, 31 (12): 1088-1090.
- [19] Yavuz, E., (1997). Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi.Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [20] Gürsoy-,Kol. Ö., (2008). Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi.Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [21] Gürsoy-,Kol. Ö. and Yüksek, H., (2010). A study on 4-(3/4-carboxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones.Oriental Journal of Chemistry., 26(2): 379-388.
- [22] Ün, R. and İkizler, A. A., (1975). Preparations of aromatic amide carbethoxyhydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones.Chimica Acta Turcia., 3: 1-22
- [23] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C. and İkizler, A. A., (1997). Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones.Arzneimittel Forschung - Drug Research, 47 (4): 405-409.
- [24] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E. and Ocak, M., (2006).Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties. Asian Journal of Chemistry., 18 (1): 539-550.
- [25] İkizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M. and Yuksek, H., (1998). Synthesis and biological activity of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives. Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research,55 (2): 117-123.
- [26] Alkan,M.,(2001). Bazı 3-alkil(aryl)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Reaksiyonlarının İncelenmesi.Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [27] Yüksek, H. and Bahçeci, Ş., (1998). Synthesis of Some N-alkyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Derivatives, Celal Bayar Üniversitesi. Fen-Edebiyat Fakültesi, Fen Bilimleri Dergisi, 20: 73-78.
- [28] Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C. and Özdemir, M., (2002). Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives.Acta Chimica Slovenica, 49 (4): 783-794.
- [29] Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S. and Özdemir, M., (2005).

Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives. *Molecules*, 10 (8): 961-970.

- [30] Yüksek, H. and İkizler, A. A., (1994). Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Tr. Journal. Chemistry.*, 18: 57-61.
- [31] İkizler, A. A. and Yüksek, H., (1996). A study on 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Revue Roumaine de Chimie*. 41 (7-8): 585-590.
- [32] Bahçeci, Ş., (1994). Bazı biheteroaril Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [33] İkizler, A., Bahçeci, Ş. and İkizler, A. A., (1996). Synthesis of new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Indian Journal of Chemistry - Section B*, 35 (2): 137-140.
- [34] İkizler, A., Bahçeci, Ş. and İkizler, A. A., (1995). Synthesis of some new *N,N'*-linked biheteroaryls. *Polish Journal of Chemistry*, 69 (11): 1497-1502.
- [35] İnce, N., (1995). 3-Alkil(Aril)-4-Amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı karboksilli asit anhidritleri ile reaksiyonlarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [36] İkizler, A.A., (1996). Heterohalkalı Bileşikler. İkinci Baskı, KTÜ Basımevi, Trabzon.
- [37] Becker, H. G. O. and Timpe, H. J., (1970). Synthesis and reactions of 1-alkyl-4-sulfonylimino-1,2,4-triazolium ylides. *Journal für praktische Chemie*, 312 (6): 1112-1120.
- [38] Kim, H. R., Song, J. H. and Ryu, E. K., (1994). Study on the alkylation and sulfonylation of 3-aryl-1-methyl-1,2,4-triazolin-5-ones. *Synthetic Communications*, 24 (21): 3065-3071.
- [39] Doğan, N., İkizler, A., Johansson, C. B. and İkizler, A. A., (1996). Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 53 (4): 277-281.
- [40] Doğan, N., (1995). Bazı 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [41] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M. and Özdemir, M., (2002). Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 67 (8): 1215-1222.
- [42] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M. and Aksoy, M., (2003). A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 13 (1): 49-52.
- [43] Yüksek, H., Bahçeci, S., 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-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives. Asian Journal Chemistry., 17 (1): 195-201.

- [44] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M. and Özdemir, M., (2004). Synthesis of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 13 (4): 369-372.
- [45] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Baykara, H. and Alkan, M., (2007). Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts. Asian Journal of Spectroscopy, 11: 43-50.
- [46] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş. and Özdemir, M., (2004). Synthesis and determination of p*K*_a values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents. Molecules, 9: 232-240.
- [47] Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Ocak, M. and Özdemir, M., (2004). Synthesis and acidic properties of some new potential biologically active 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives. Indian Journal. Chemistry., 43 (7): 1527-1531.
- [48] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, Ş., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Aksit, H. and Özdemir, M., (2007). A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. Molecules, 12 (8): 1805-1816.
- [49] İkizler, A. A., İkizler A. and Yıldırım, N., (1991). Synthesis of some benzyldienamino compounds. Monatshefte für Chemie, 122 (6-7): 557-563.
- [50] Köksal, C., (2001). Bazı 3-alkil(aril)-4-(3',4'-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [51] Yüksek, M. Ö., Sivrikaya, E., Alkan, A. H., Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü. ve Şahinbaş, E., (2004) Bazı 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 541.
- [52] Yüksek, H., Bahçeci, Ş. ve Alkan, M., (2001). Bazı 4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve asetil türevlerinin sentezi, XV. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul, OK-P13
- [53] 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, Kars, 556.
- [54] Bekar, M., (1996). Bazı 4-arilidenamino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [55] İkizler, A. A., Yüksek, H. and Bahçeci, S., (1992). ¹H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes. Monatsh. Chem., 123 (1-2): 191-198.

- [56] Aksoy, M., (1997). Bazı 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin N-asetil Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [57] Ermiş, B.,(1996). Bazı amino triazollerden arilidenamino türevlerinin sentezi.Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [58] Mutlu, T., (1998). Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Asetik Anhidrid İle Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [59] Üçüncü, O., (2003). Bazı Potansiyel Biyolojik Aktif Schiff Bazlarının Sentezi ve Susuz Ortamda Potansiyometrik Titrasyonları.Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [60] Kardaş, F.,(2006). Bazı Yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Potansiyometrik Titrasyonları ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi.Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [61] Alkan, M., Yüksek, H., Kol, Ö. G. and Calapoğlu, M., (2008). Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstitued-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-derivatives. *Molecules*, 13: 107-121.
- [62] Albayrak, Ö., (2008). Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Susuz Ortam Titrasyonları.Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [63] Medetalibeyoğlu, H., (2008). Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Asitlik Sabitlerinin Tayini.Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [64] Yokuş, Ö. A.,(2012). Bazı Yeni 1,2,4-triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi.Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [65] Tomruk, Z., (2008). Bazı Yeni Heterosiklik Schiff Bazlarının Sentezi, pK_a Değerlerinin Tayini ve DNA ile Etkileşimlerinin İncelenmesi.Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [66] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A. and Ocak, Z., (2009). Non-aqueus medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives.7th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-5, page 118.
- [67] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö. and Manap, S., (2010).Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfonyloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve *in-vitro* Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 301, Zonguldak.

- [68] Kayalar, M. T.,(2012). Bazı 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Spektroskopik Özelliklerinin Deneysel ve Bilgisayar Destekli Teorik İncelenmesi.Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [69] Gül, H.,(2010). Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi.Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [70] Yüksek, H., Gül, H., Manap, S., Ocak, Z.ve Şen, H., (2009). Bazı Yeni Heterosiklik Schiff Bazlarının Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Susuz Ortam Titrasyonları. XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 083, Sivas.
- [71] Yüksek, H., Gül, H., Şen, H., Gürsoy-Kol, Ö.ve Koca, E., (2010). Bazı 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 289, Zonguldak.
- [72] Yüksek, H., Koca, E., Köçek, N., Yıldız, Ç., Manap, S.ve Berkyürek, A., (2010).Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Susuz Ortam Titrasyonları, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 283, Zonguldak.
- [73] Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., Manap, S.ve Tokalı, F. S., (2010).Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 287, Zonguldak.
- [74] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö.ve Manap, S., (2010).Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 300,Zonguldak.
- [75] Demirci, S., (2011). Beş Üyeli Heterosiklik Bileşikler Üzerine Bir Çalışma.Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [76] Kutanis, O., (2012). Bazı Yeni 4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi.Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [77] Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., Manap, S. and Tokalı, F.S., (2016).Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activities of Novel 1(Morpholine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[4-(dimethylamino)benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. JOTCSA. 3(3), 105-120.
- [78] Tokalı, F. S. (2017)., 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Halkası İçeren Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi.Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- [79] Shivarama Holla B., Veerendra, B., Shivananda, M.K. and PoojaryB., (2003).Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich

bases derived from 1,2,4-triazoles. European Journal of Medicinal Chemistry. 38, 759-767.

- [80] Renjith R. P., Khalid K., Saad F., Stevan A., Sanja J. A., Younes B., Jamal T., Smaail R., My El Abbes F. and M'hammed A. (2019). Synthesis, spectroscopic characterization, reactive properties by DFT calculations, molecular dynamics simulations and biological evaluation of Schiff bases tethered 1,2,4-triazole and pyrazole rings. Journal of Molecular Structure. 1177, 47-54.
- [81] Narayana Rao, D. V., Raghavendra Guru Prasad, A., Spoorthy, Y. N., Raghunatha Rao, D. and Ravindranath, L. K. (2003). Synthesis, characterization and pharmacological studies of sulphur containing 1,2,4-triazole derivatives. Journal of Taibah University Medical Sciences. 9 (4), 293-300.
- [82] Gündüz, T., (1998) Susuz ortam titrasyonları. Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara.
- [83] Gündüz, T., (1997). Susuz Ortam Reaksiyonları ve Önemi, XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117.
- [84] Huber, W., (1967). Titrations in nonaqueous solvents. Express Translation Service, Academic Press Inc., New York.
- [85] Ocak, Z., (2003). Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Potansiyometrik Özellikleri. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- [86] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z. ve Özdemir, M., (2002) Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pK_a değerlerinin tayini. XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684
- [87] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, İ., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O. and Ağyel, E., (2008). Synthesis, determination of pK_a values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. J. Mol. Struc., 873: 142-148.
- [88] 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. Chemistry, 15: 345-354.
- [89] Erdoğan, Y., Aslan, A., Demirbaş, A. and Yaylı, N., (2006). Potentiometric titration of two carboxylic acids and two triazol derivatives in non-aqueous media. Modelling, Measurement & Control, C, AMSE Press, 46 (3): 49-54.
- [90] Onat, T., Emerk, K. ve Sözmen E. Y., (Ed.), (2002). İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara.
- [91] <http://www.mustafaaltinisik.org> (2007).
- [92] Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. and Yönden, Z., (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 6 (3): 331-336.
- [93] Süleyman, H., Gül, V. ve Erhan, E., (2018). Oksidatif Stres ve Doku Hasarı Erzincan Tıp Dergisi, 1(1).

- [94] Lobo.,V, Patil.,A, A. and Phatak., N, Chandra., (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.*, 4(8): 118–126.
- [95] Matill, H, A., (1947). Antioxidants. *Annu Rev. Biochem.*, 16: 177–92.
- [96] German, J., (1999). Food processing and lipid oxidation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 459: 23–50.
- [97] Caballero, B., (2003). *Encyclopedia of Food Science and Nutrition* 2nd, Acedemic Press Elsevier.
- [98] Karabulut, H. ve Gülay, M, Ş., (2016). Antioksidanlar. Mehmet Akif. Ersoy Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 1: (1).65-76.
- [99] Ou, B., Woodill-Hampsch, M. and Prior, R. L., (2001). Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *J. Agric Food Chem.*, 49: 4619.
- [100] Ali S.S., Kasoju N., Luthra A., Singh A., Sharanabasava H., Sahu A. and Bora U., (2008). Indian Medicinal herbs as sources of antioxidants. *Science Direct, Food Research*, 41: 1-15.
- [101] Albayrak S., Sağdıç O. ve Aksoy A., (2010). Bitkisel Ürünlerin ve Gıdaların Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26 (4): 401-409.
- [102] Winston G.W., Regoli F., Dugas A.J., Fong J. H. and Blanchard K.A., (1998). A rapid gas chromatographic assay for determining oxiradical scavenging capacity of antioxidants anf biological fluids. *Free Radical Biology Medecinal*, 24: 480-493.
- [103] Valkonen M. and Kuusi T., (1997). Spectrophometric assay for total radical-trapping antioxidant potential in human serum. *Journal of Lipid Research*, 38: 823-833.
- [104] Miller N.J., Rice E.C., Davies M.J., Gopinathan V. and Milner A., (1993). A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Cilinical Science*, 84: 407- 412.
- [105] Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M. and Rice E.C., (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radicale Biology and Medicine*, 26: 1231-1237.
- [106] Apak R., Güçlü K., Özyürek M. and Karademir S.E., (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52: (26) 7970-7981.
- [107] Lussignoli S., Fraccarolli M., Andriolli G., Brocco G. and Bellavite P., (1999). A microplatebased colorimetric assay of the total peroxy radical trapping capability of human plasma. *Analytic Biochemistry*, 269: 38-44.
- [108] Oyaizu, M., (1986). Antioxidative activities of browning reaction prepared from

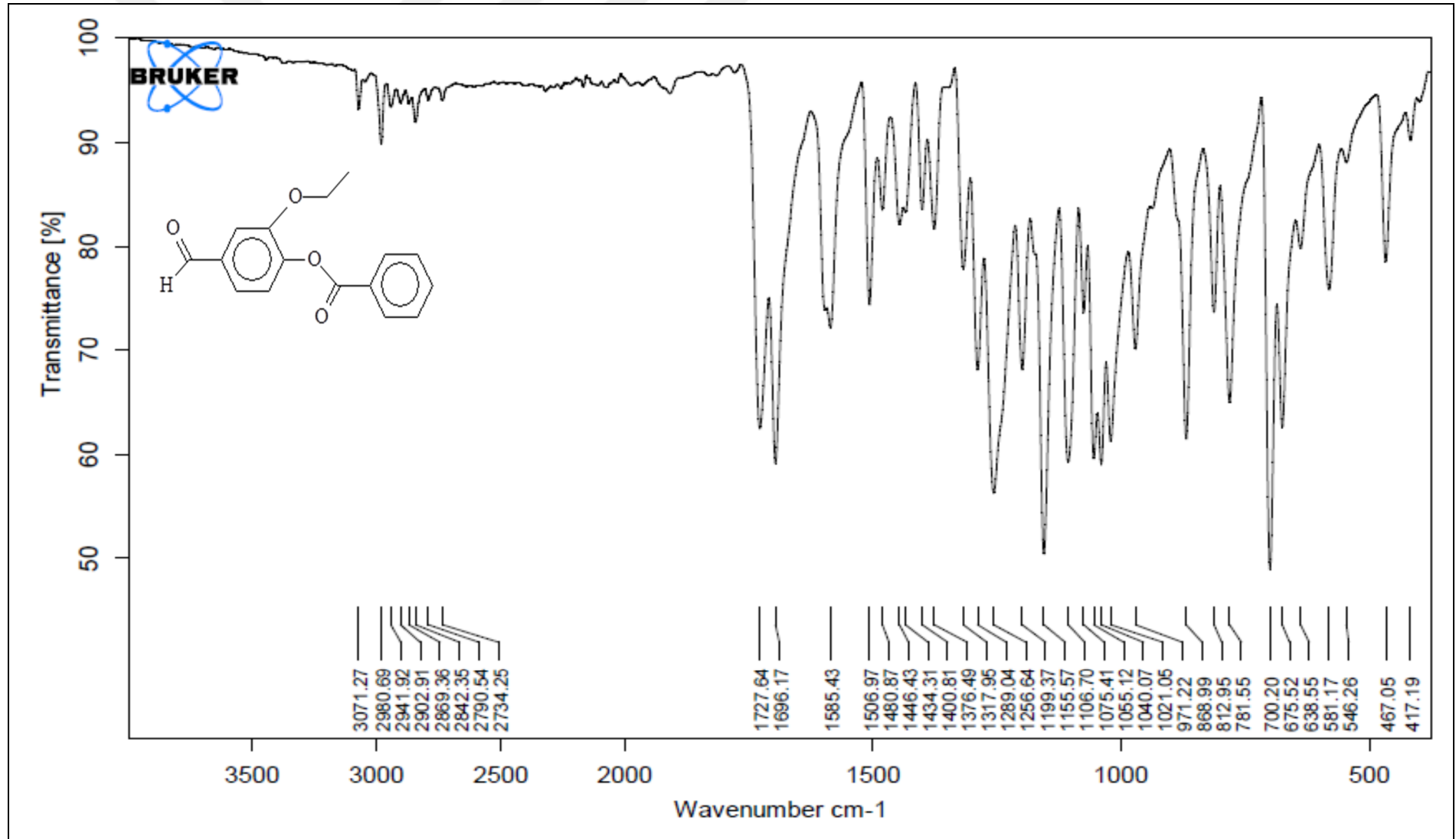
glucosamine. Japanese Journal of Nutrition, (44), 307-315.

- [109] Blois, M. S., (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature, (181), 1199-1200.
- [110] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C. and Almeida, L. M., (1994). Action of phenolic derivatives (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxyl radical scavengers Archives of Biochemistry and Biophysics, (315), 161-169.

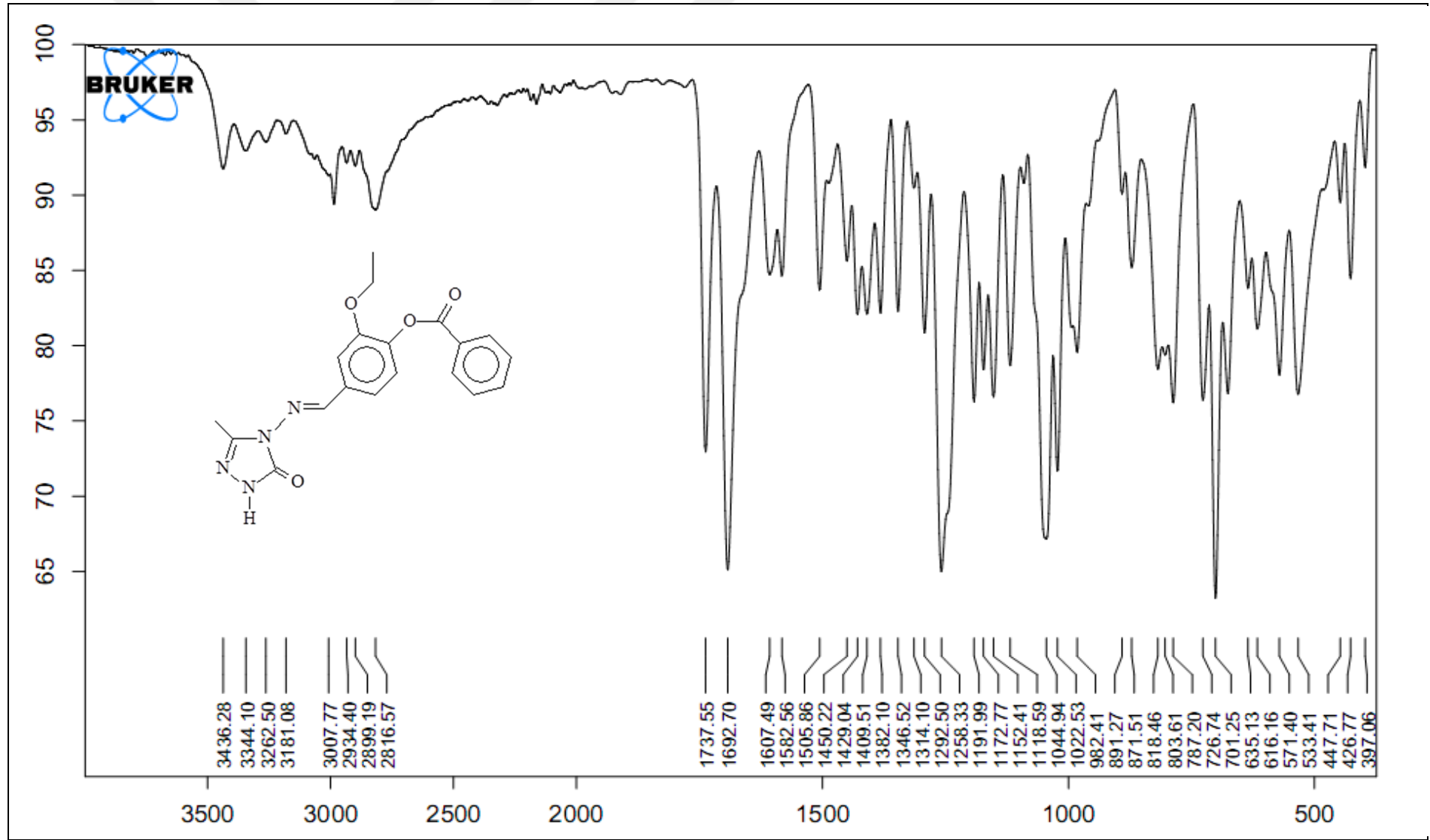




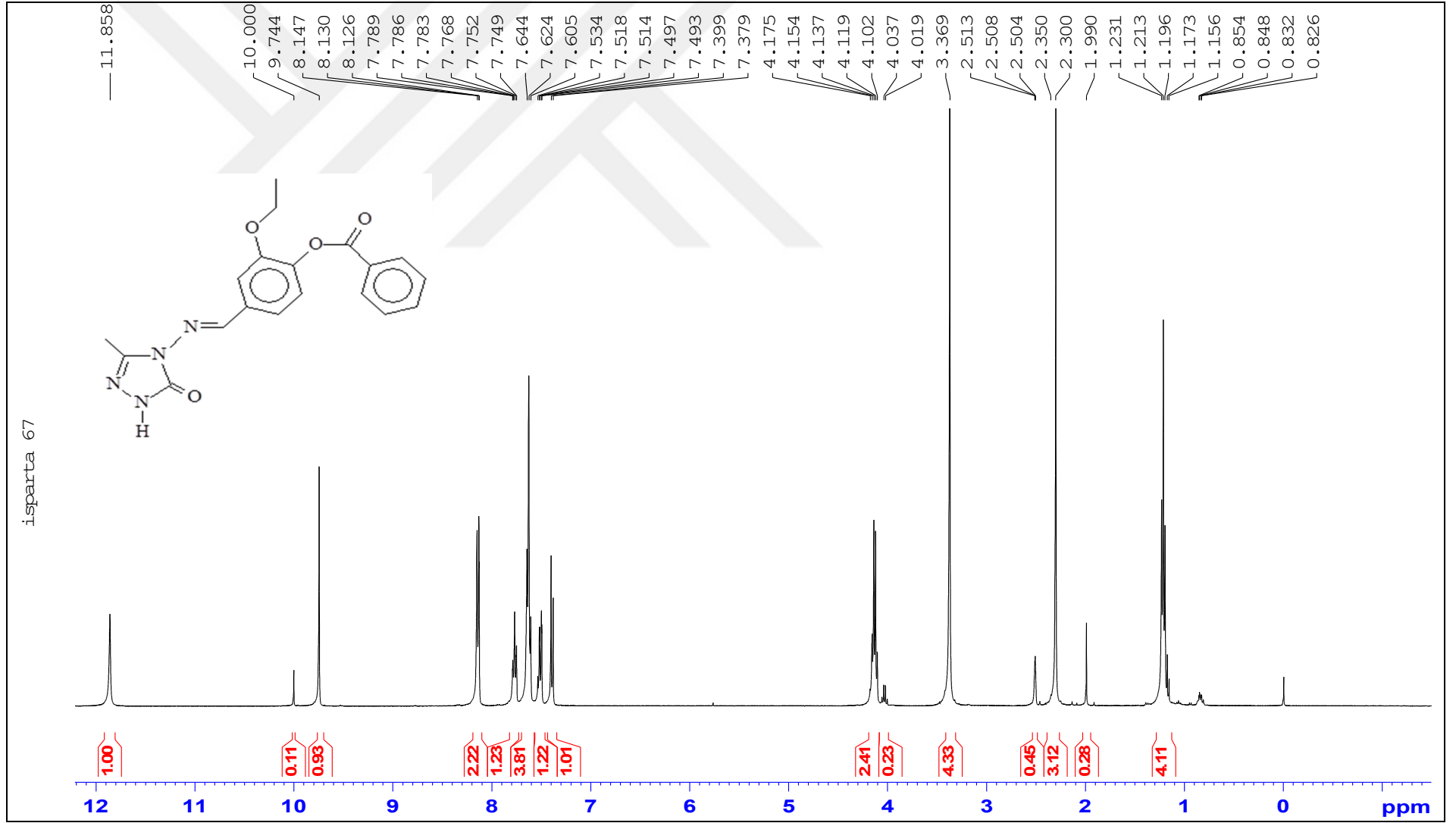
6. EKLER



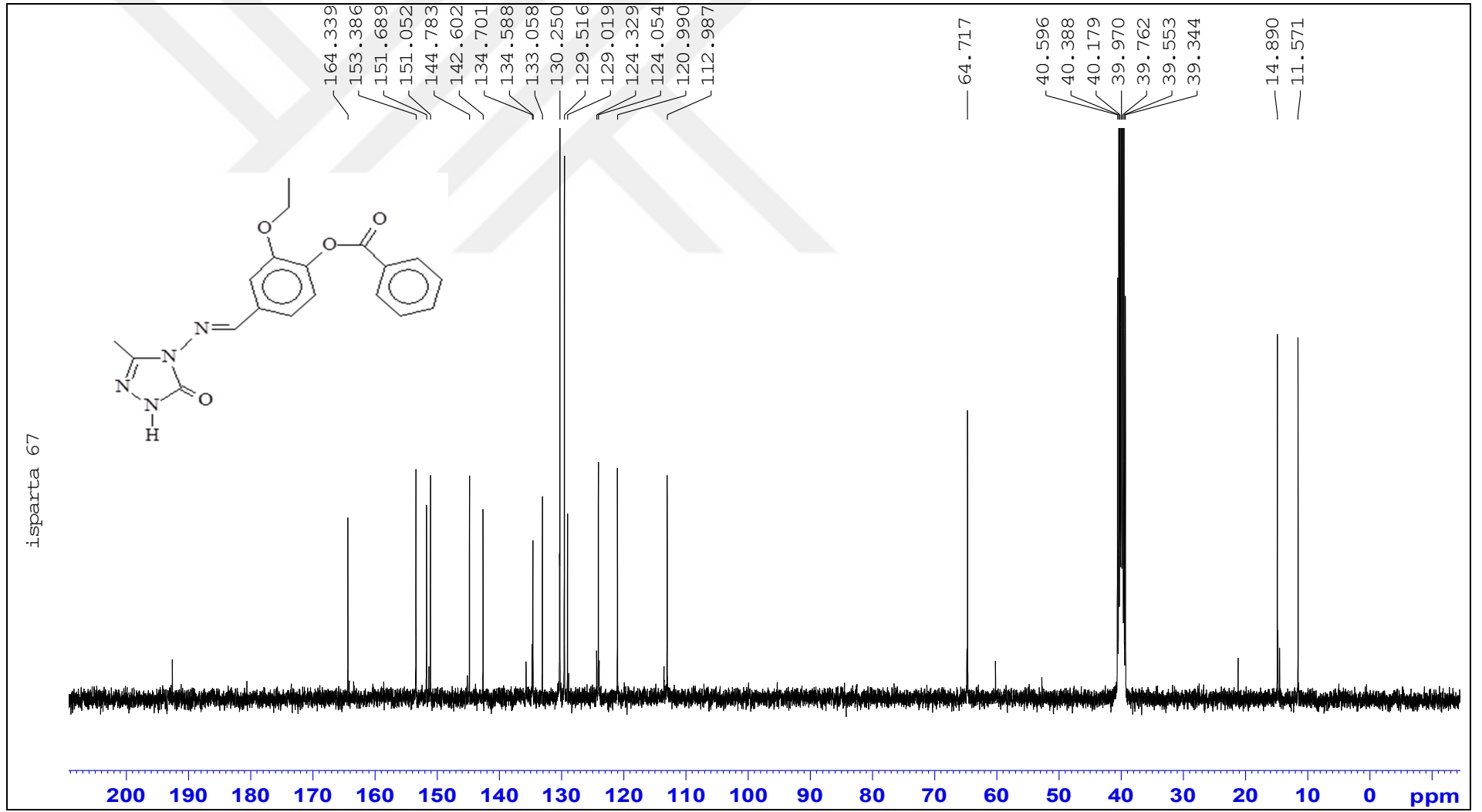
Ek Şekil 1.108 Bileşiğinin IR spektrumu



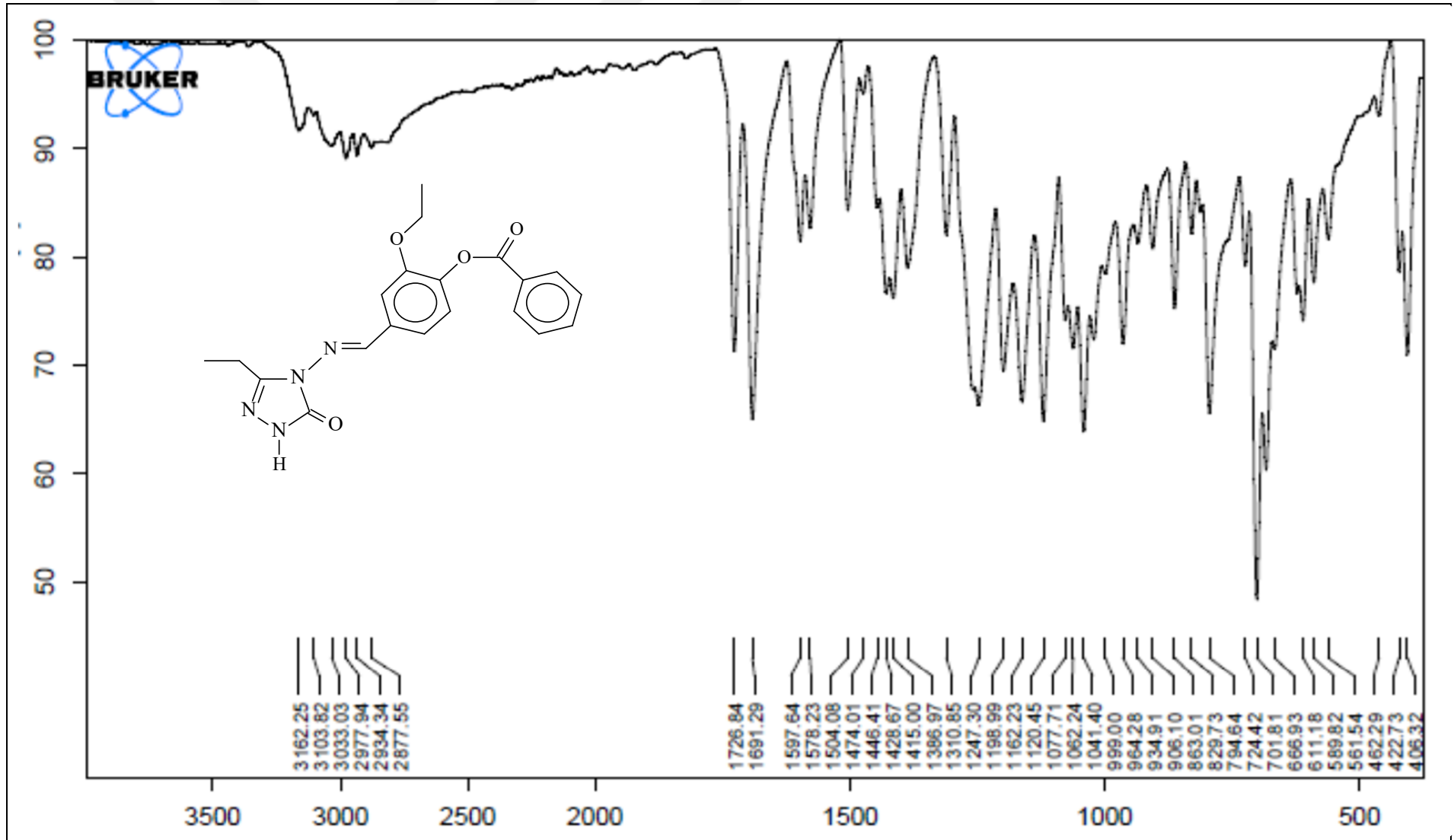
Ek Şekil 2.110 Bileşiğinin IR spektrumu



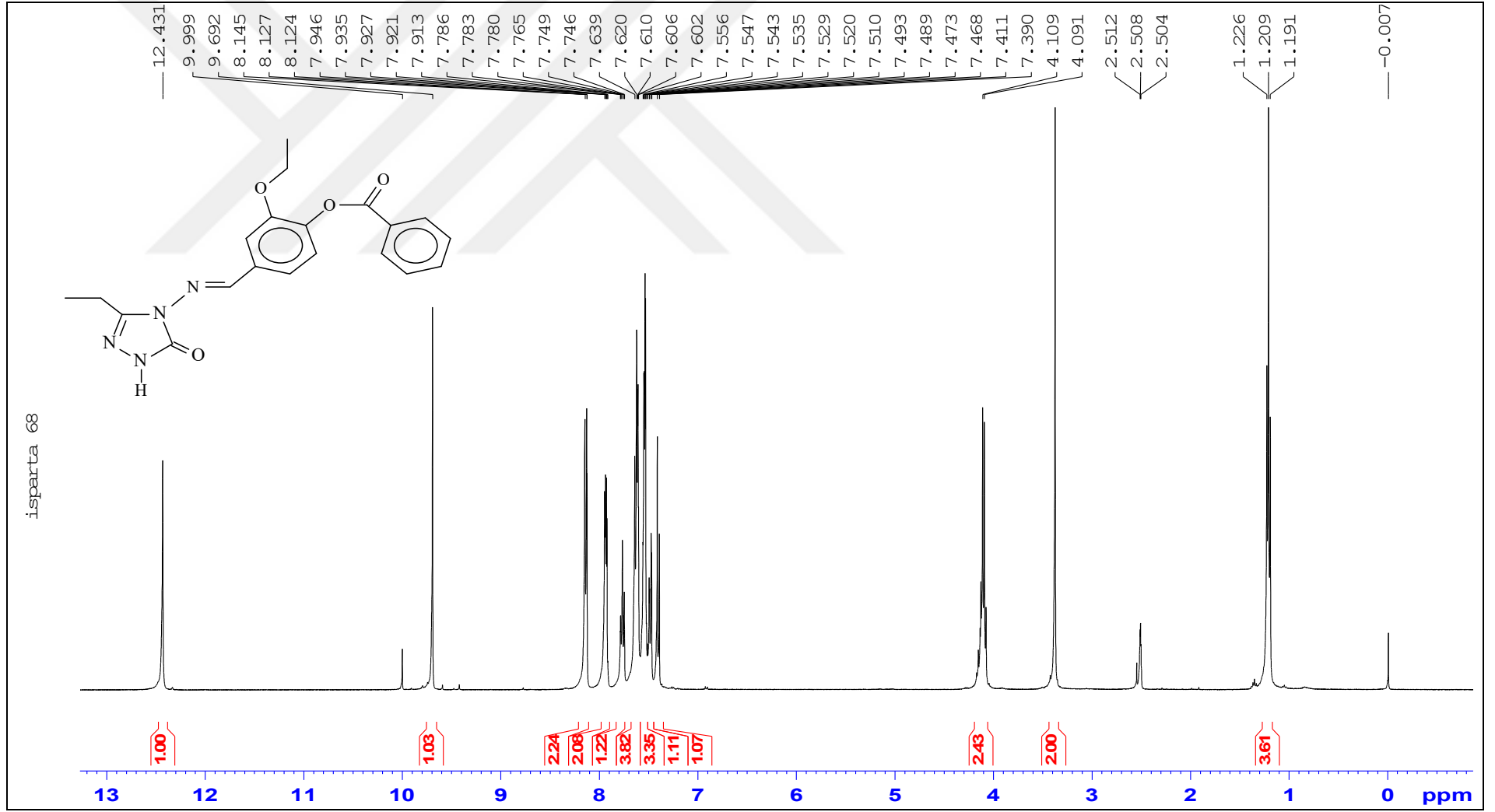
Ek Şekil 3.110 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



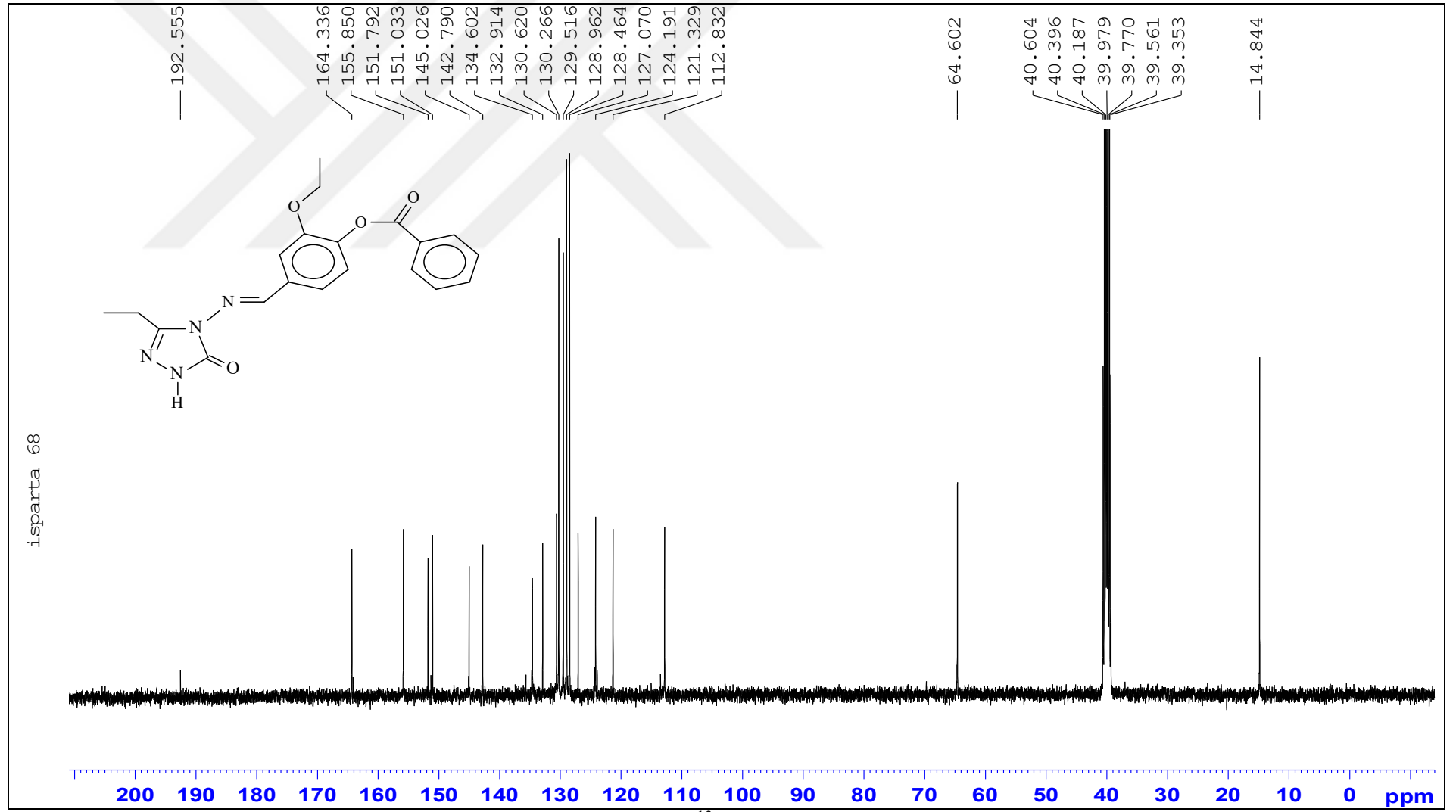
Ek Şekil 4.110 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



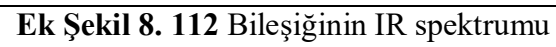
Ek Şekil 5. 111 Bileşiğinin IR spektrumu

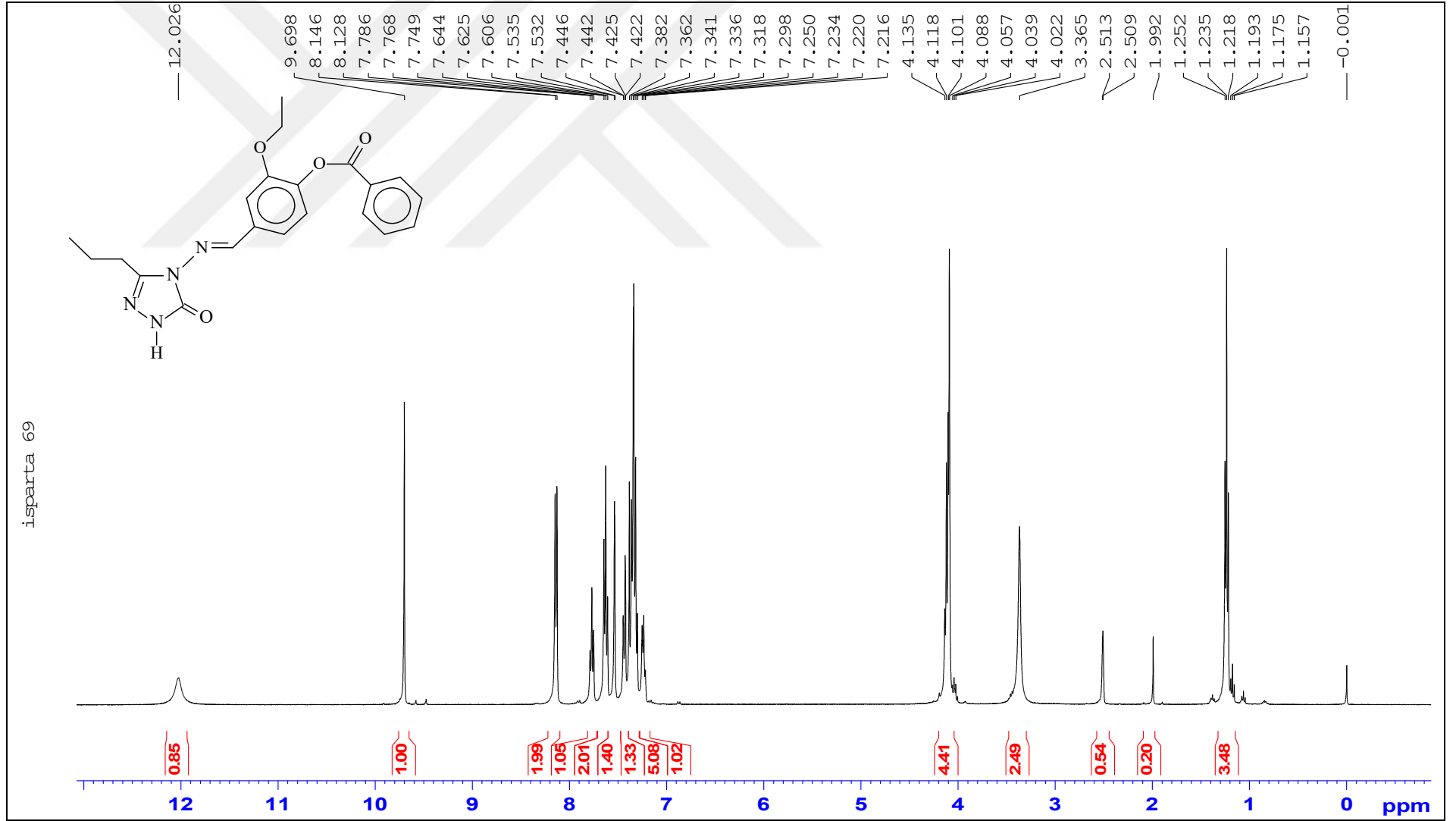


Ek Şekil 6. 111 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

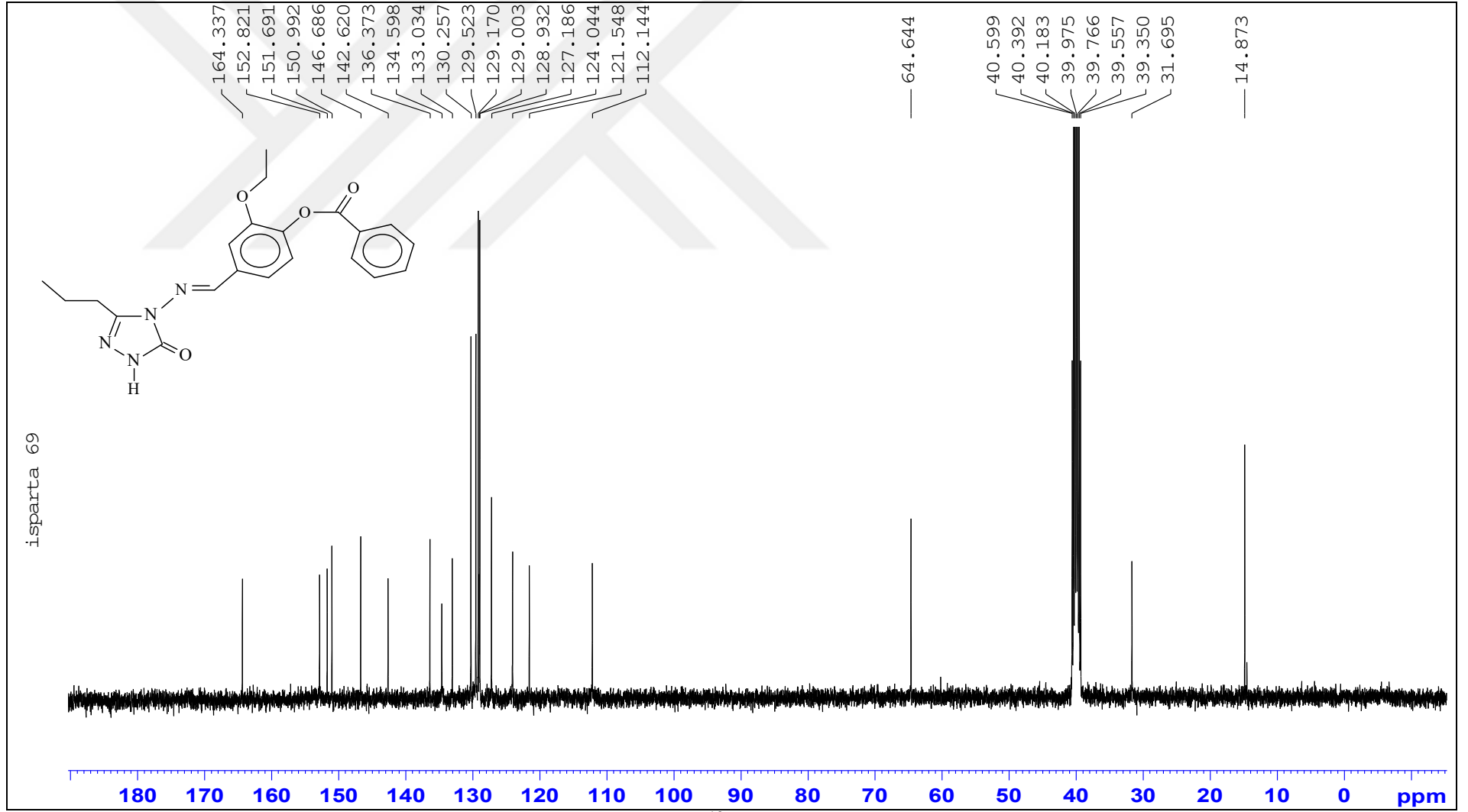


Ek Şekil 7.111 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu

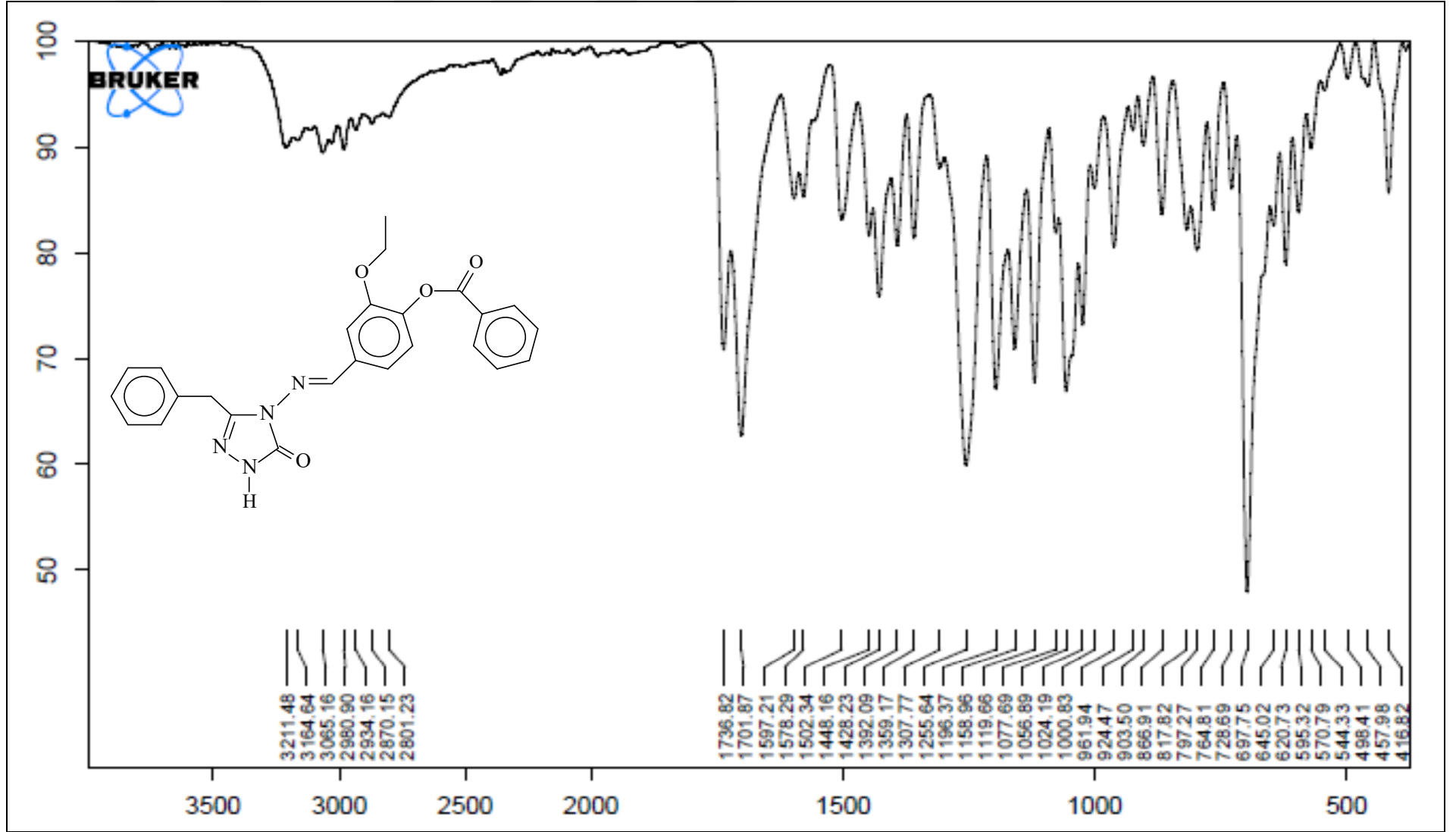




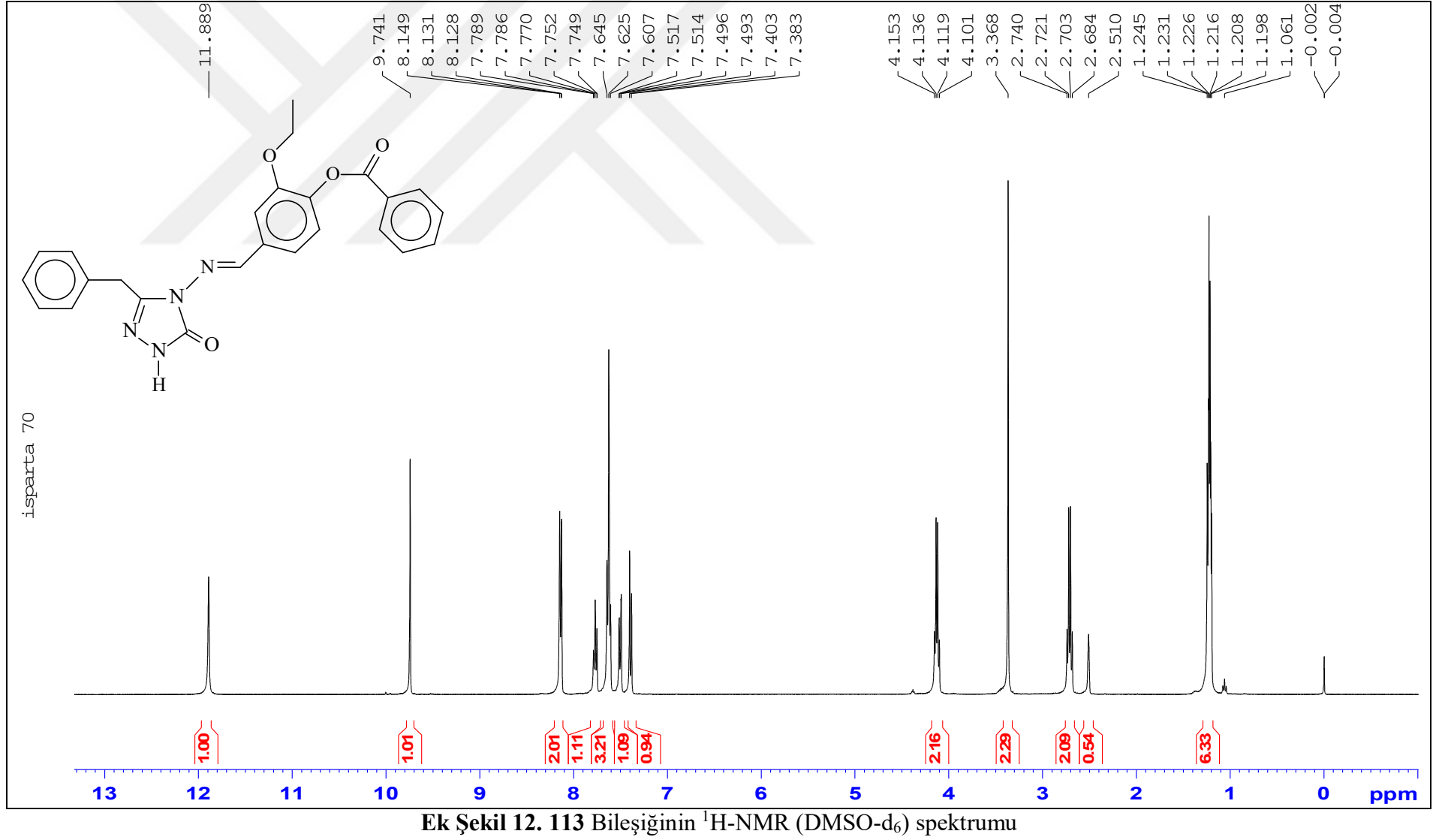
Ek Şekil 9. 112 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

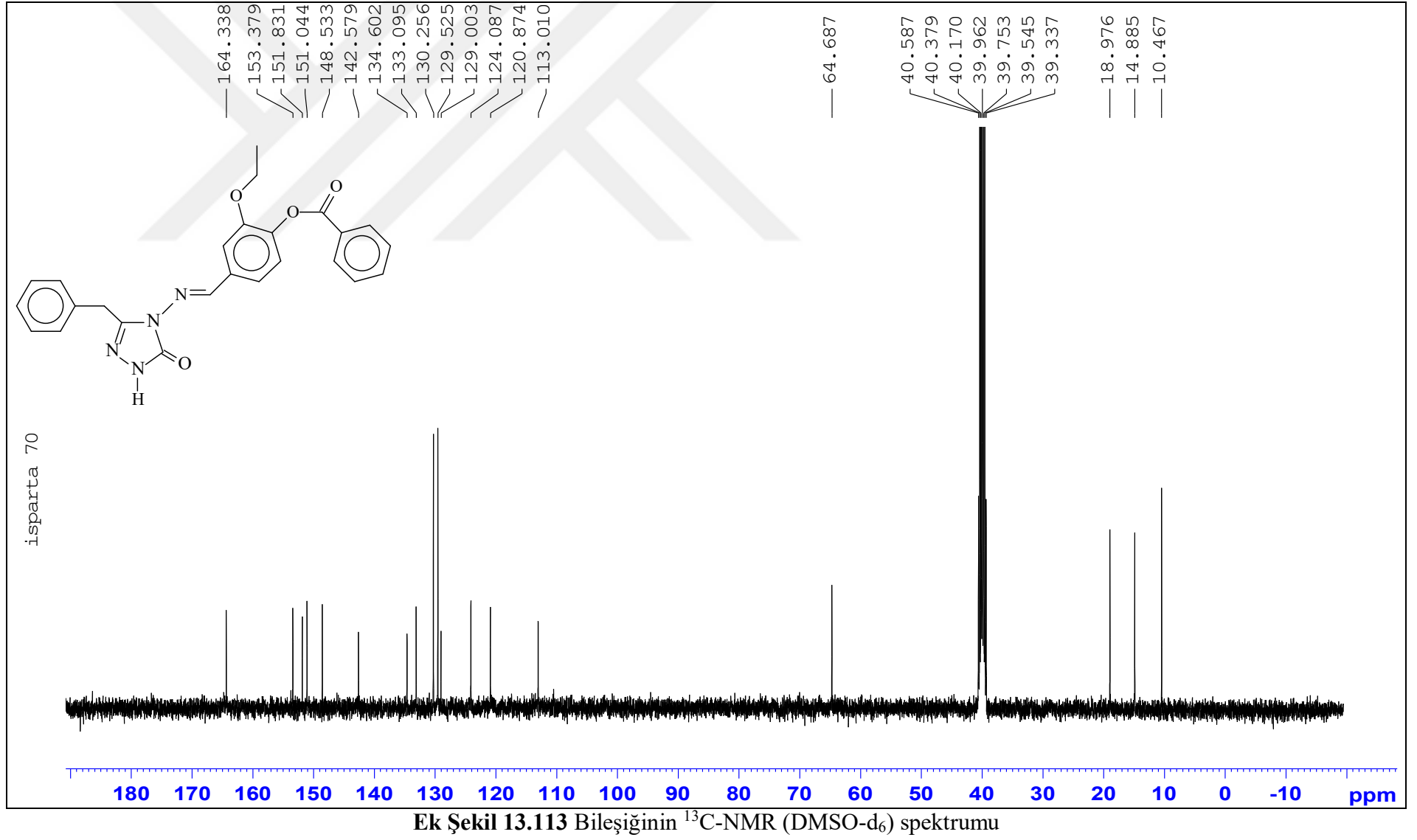


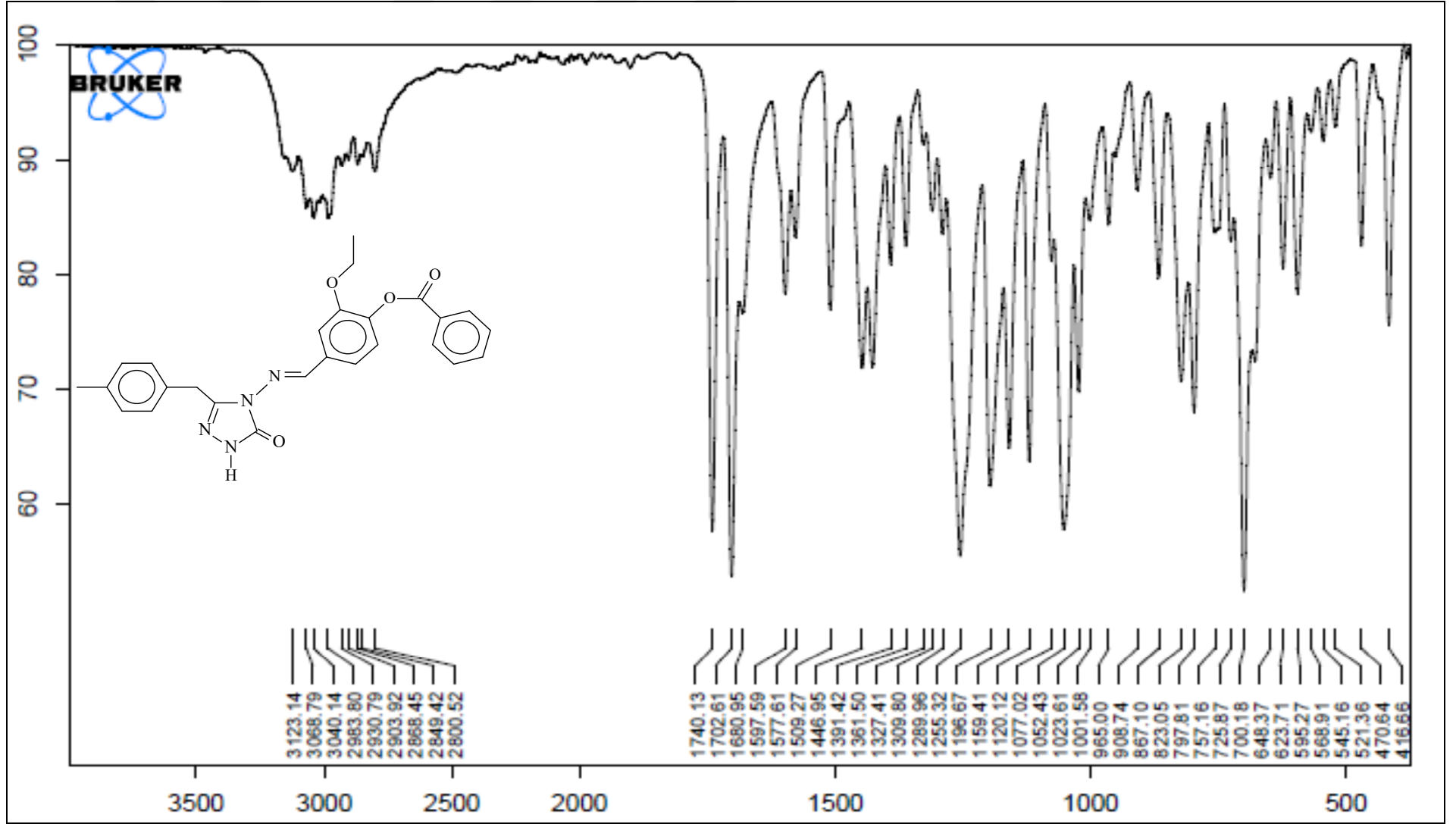
Ek Şekil 10.112 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrumu



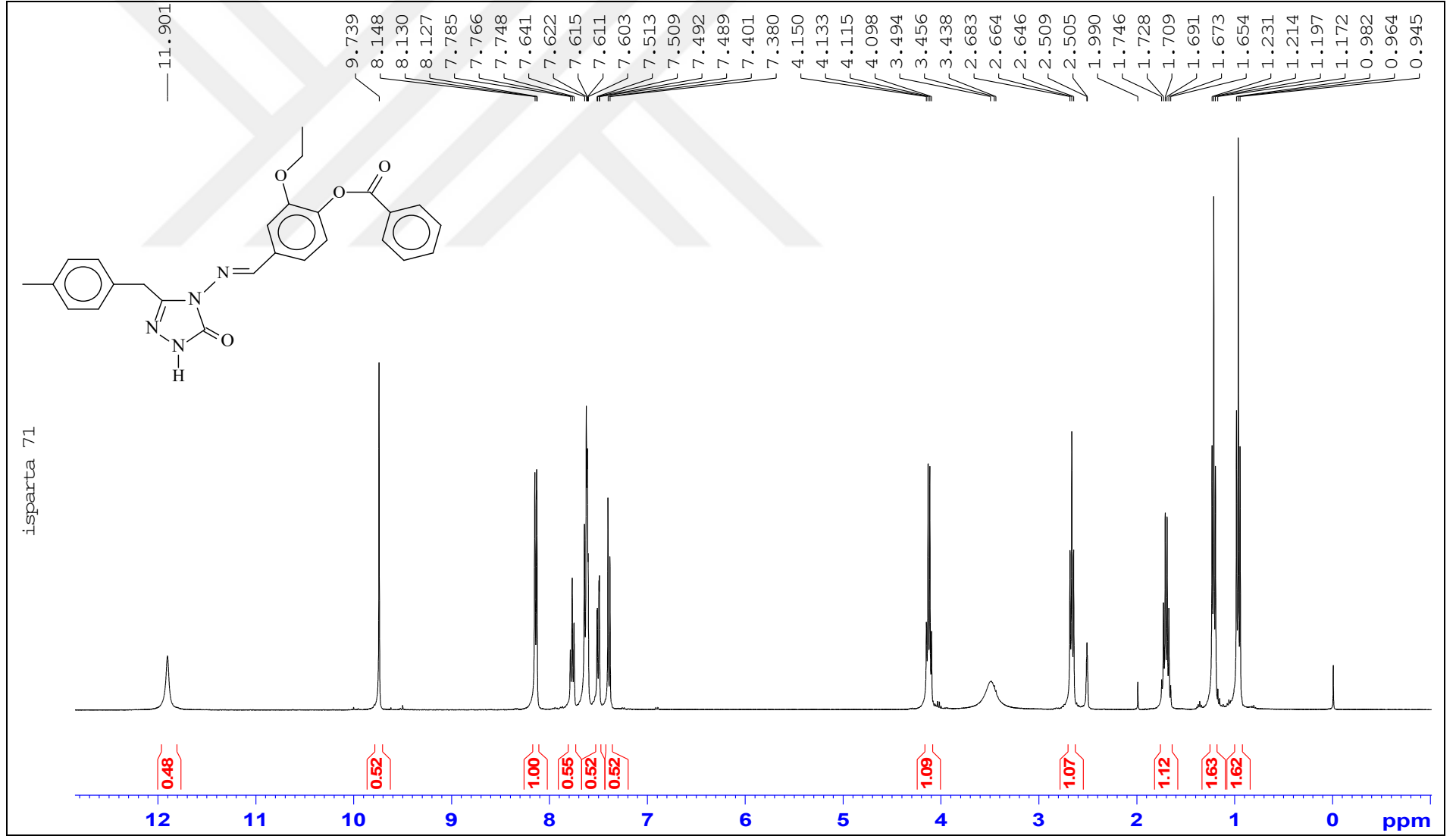
Ek Şekil 11. 113 Bileşiğinin IR spektrumu



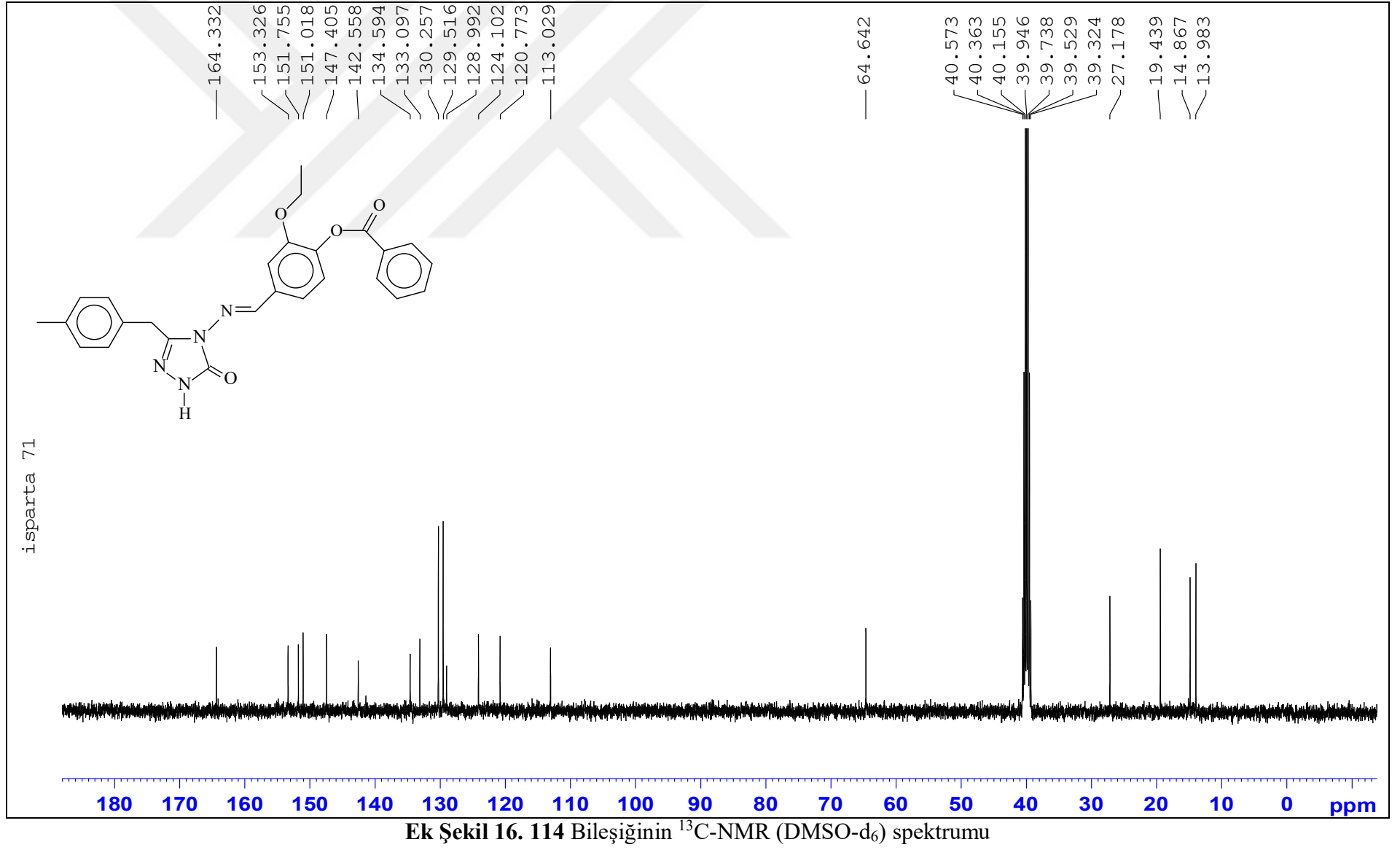


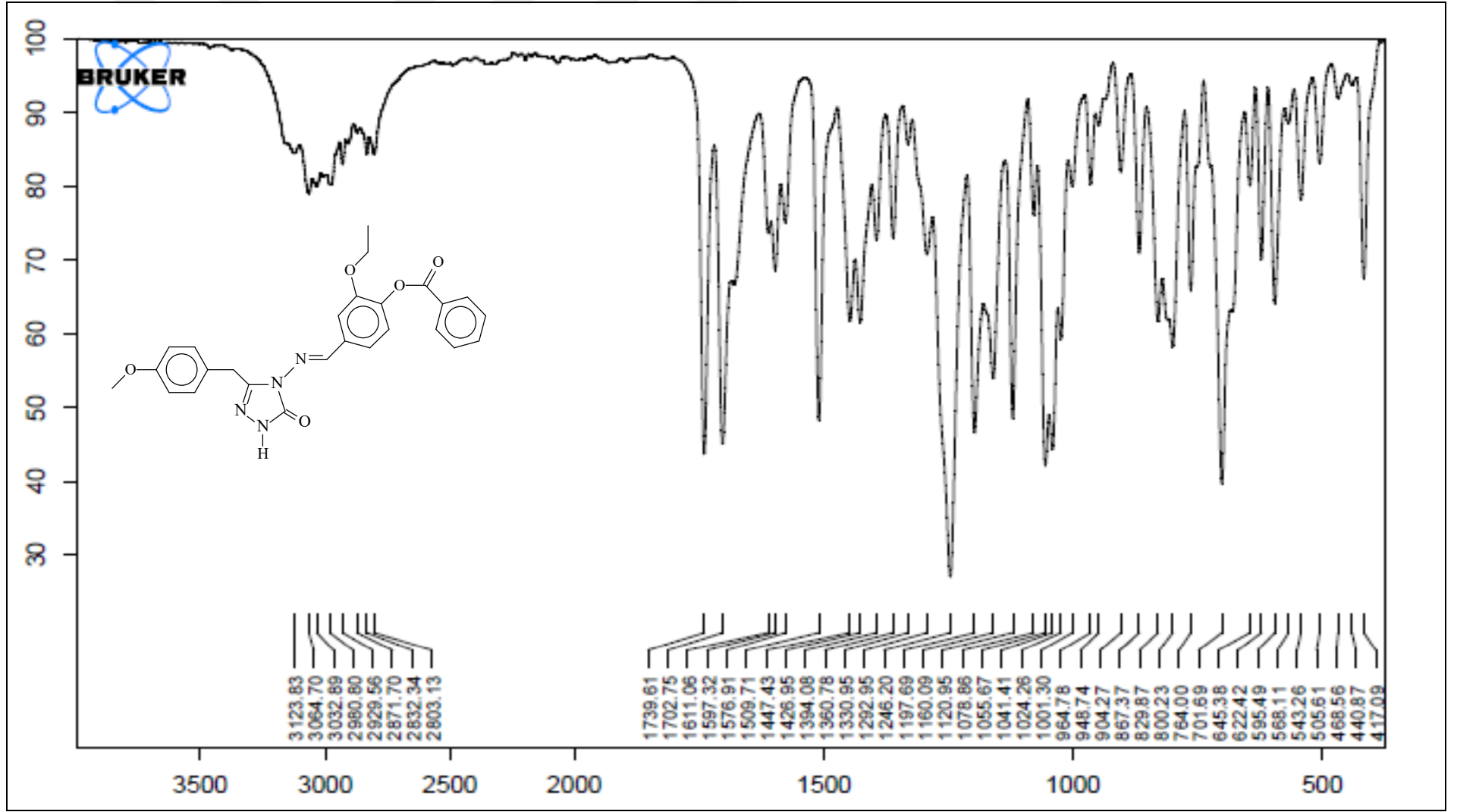


Ek Şekil 14. 114 Bileşiğinin IR spektrumu

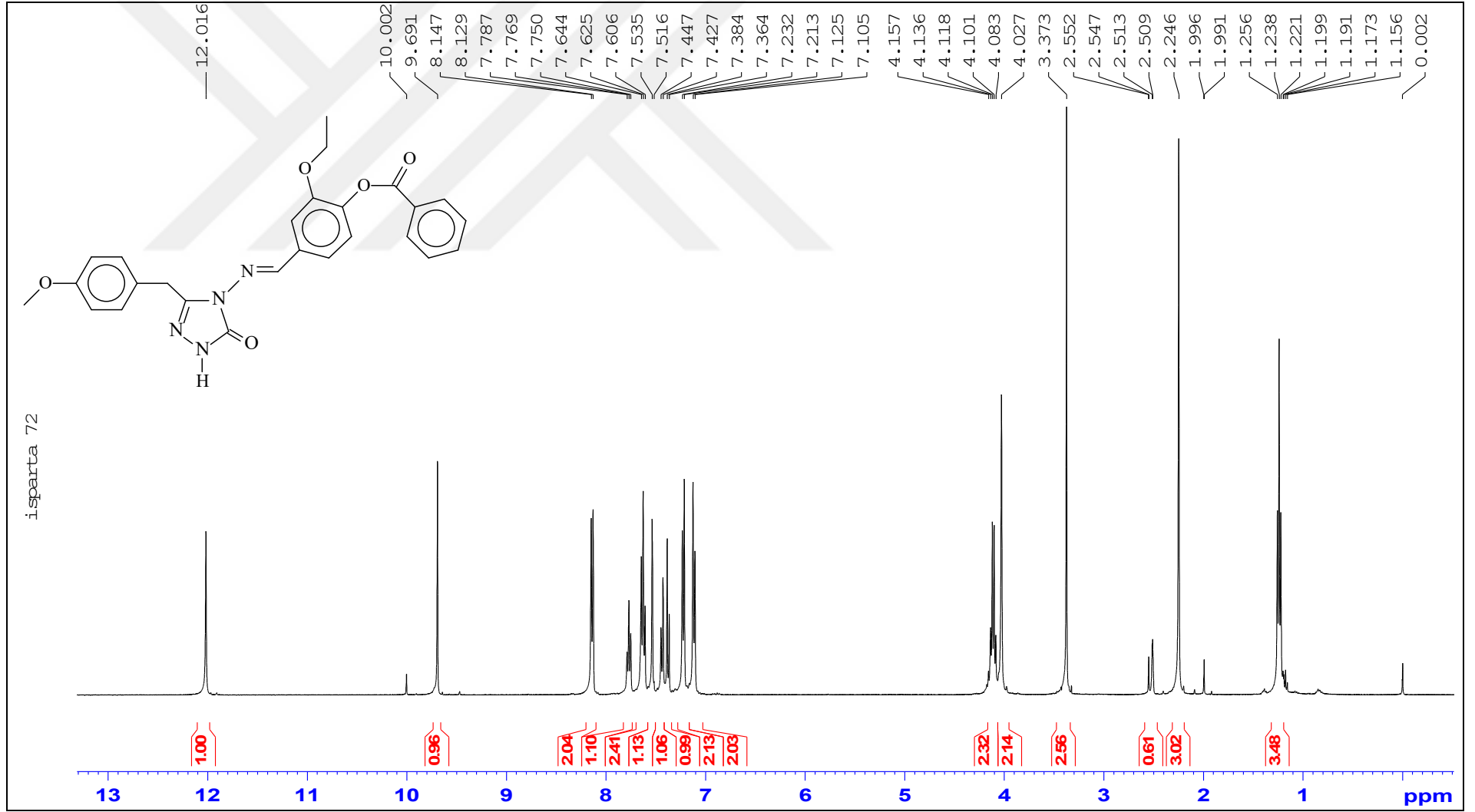


Ek Şekil 15. 114 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) spektrumu

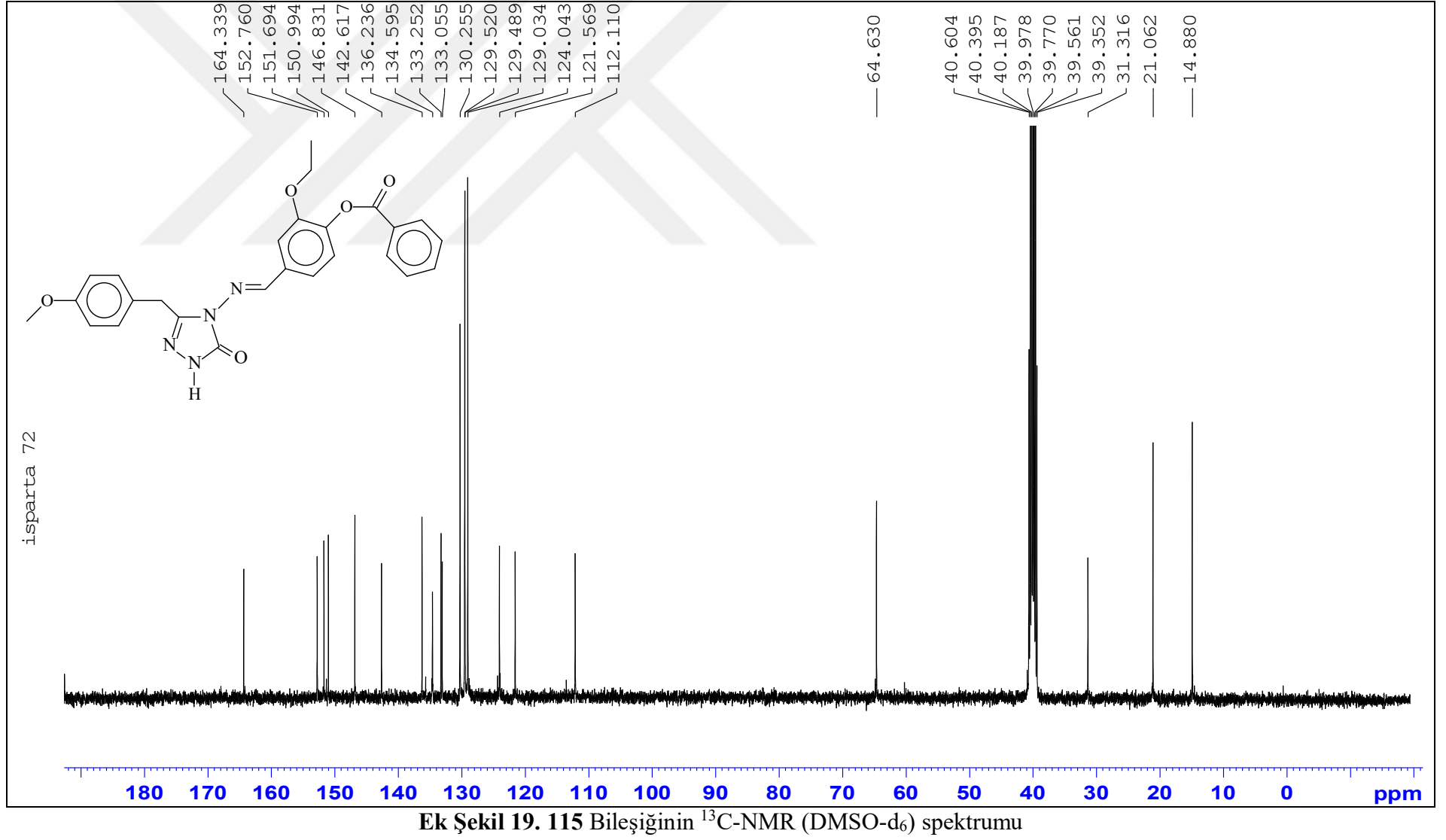


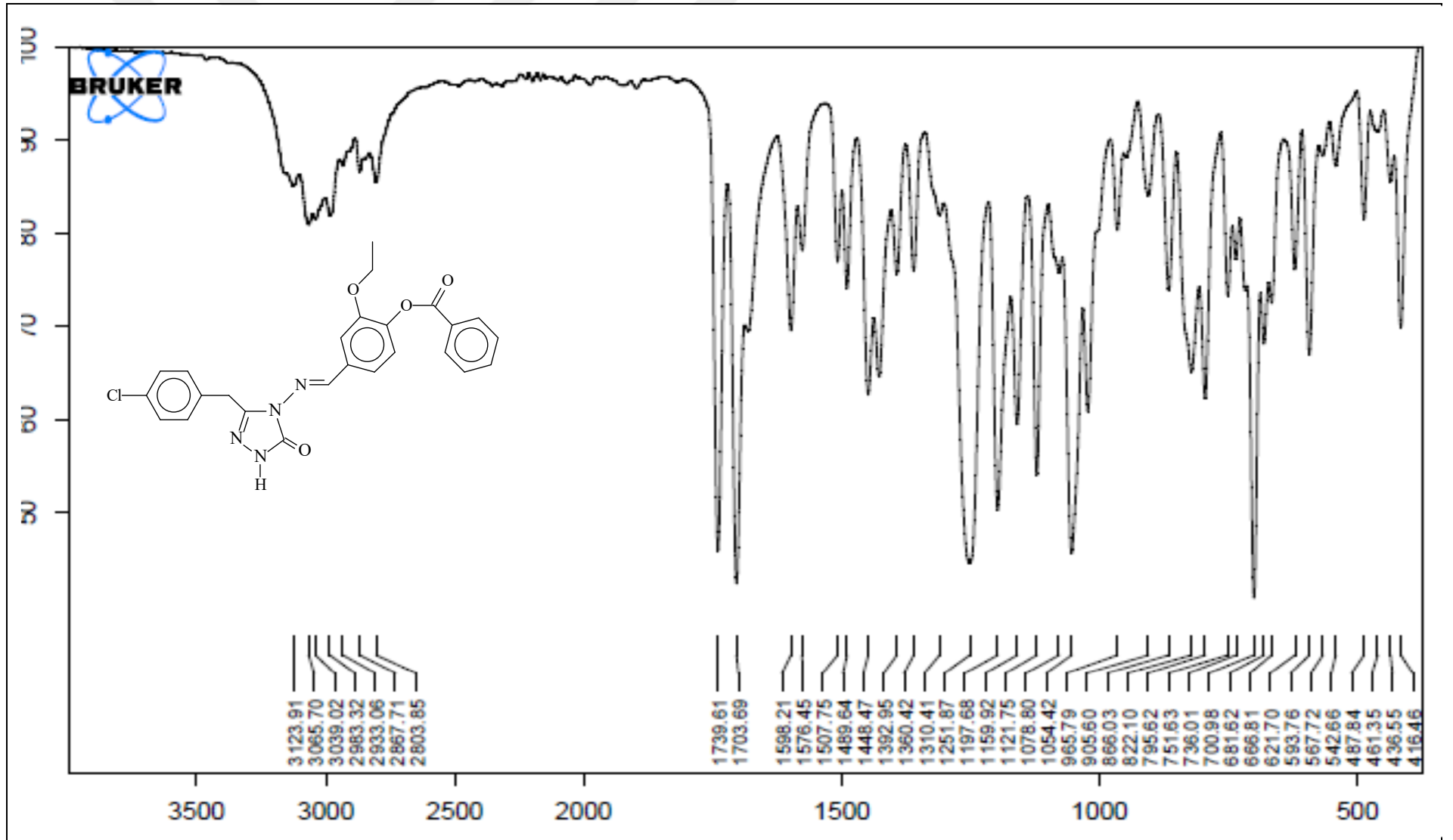


Ek Şekil 17. 115 Bileşiğinin IR spektrumu

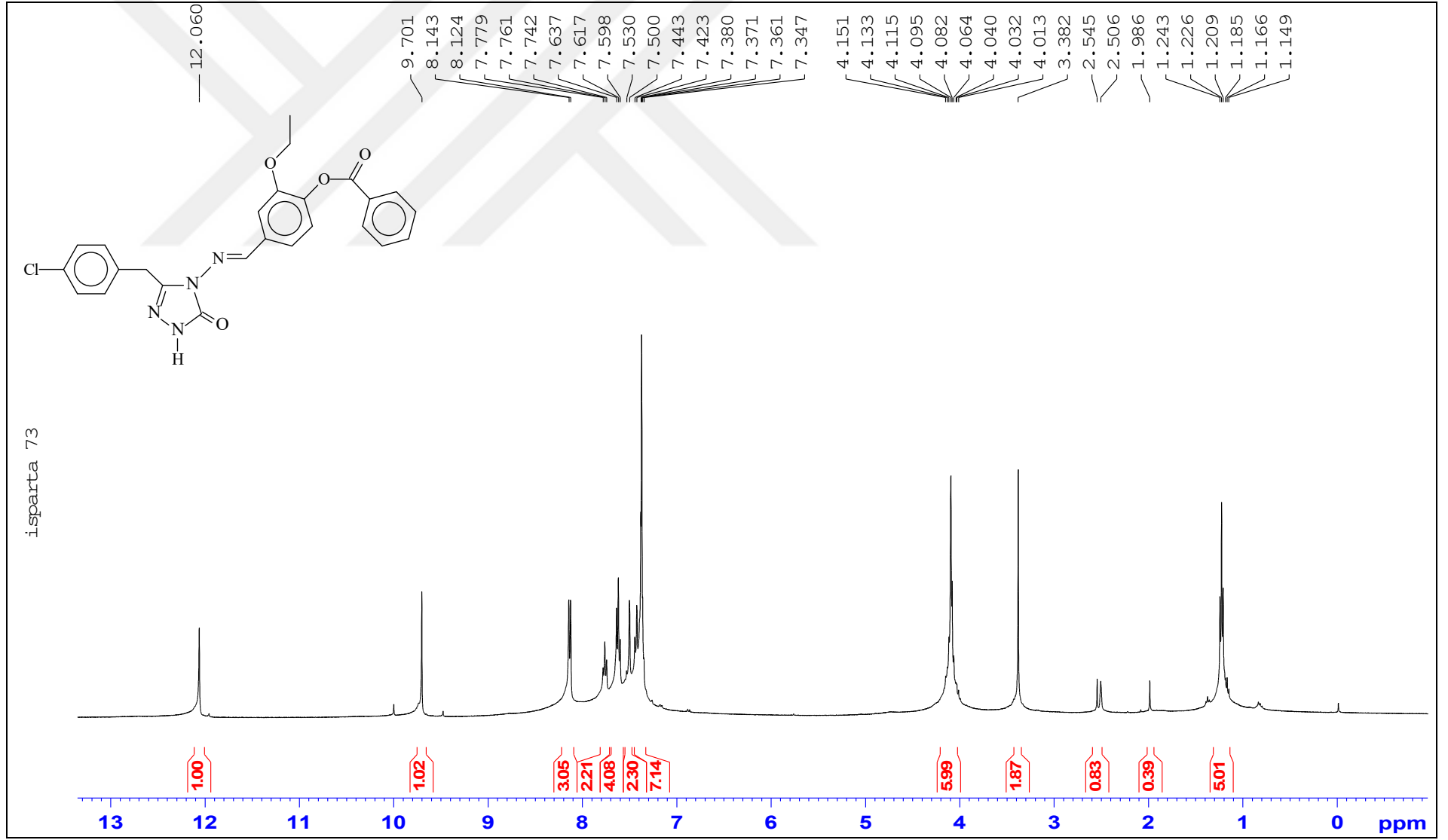


Ek Şekil 18. 115 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu

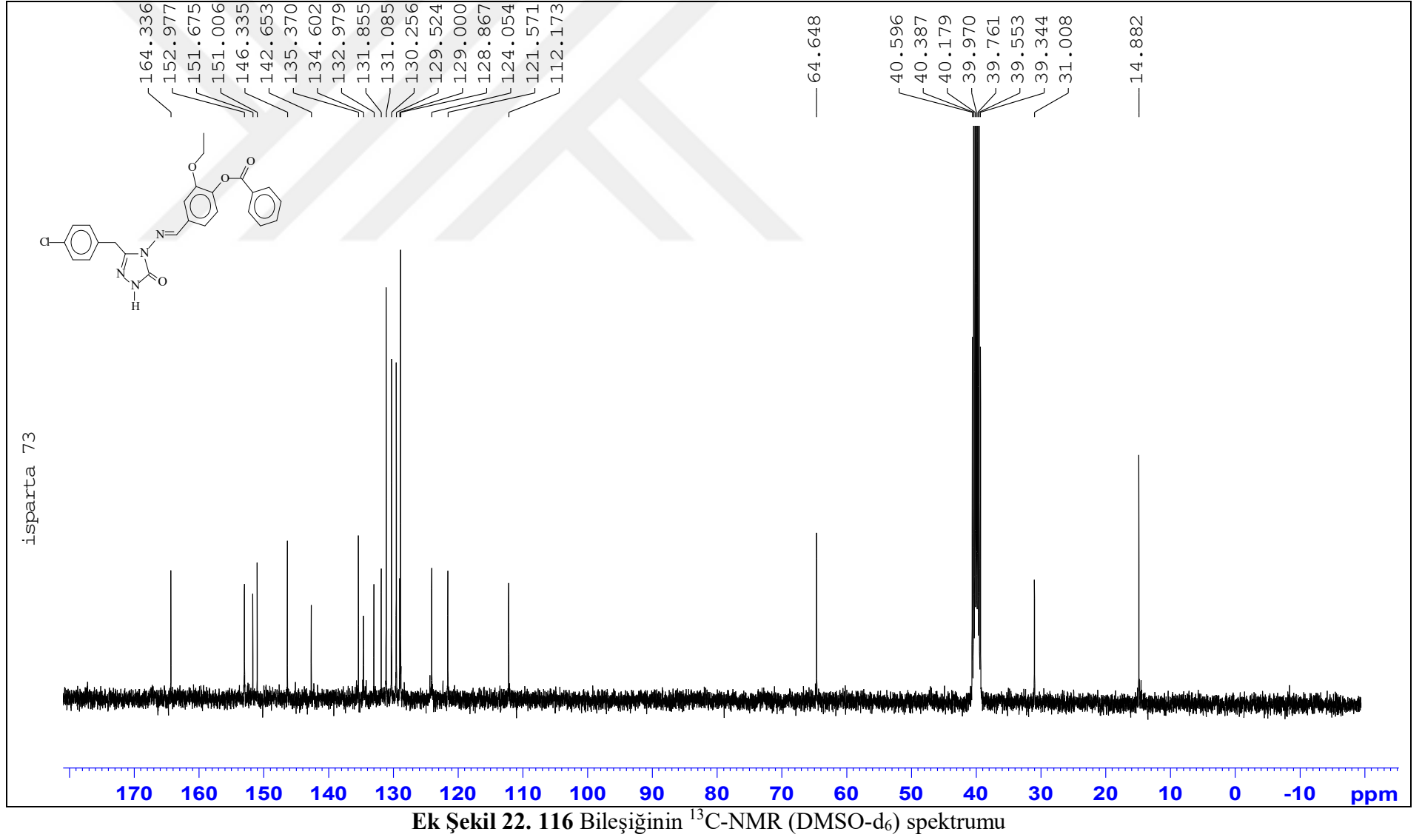


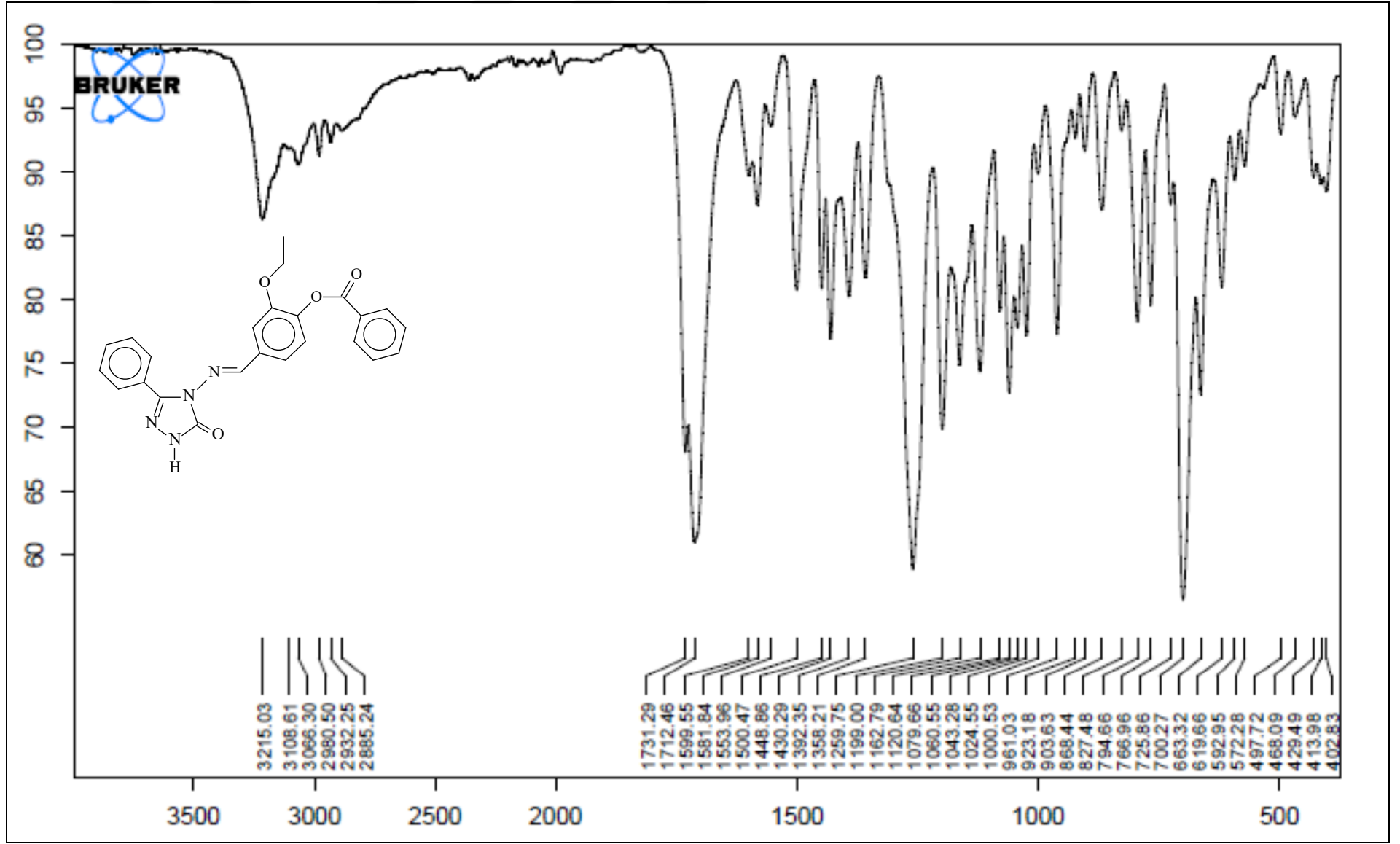


Ek Şekil 20. 116 Bileşiğinin IR spektrumu

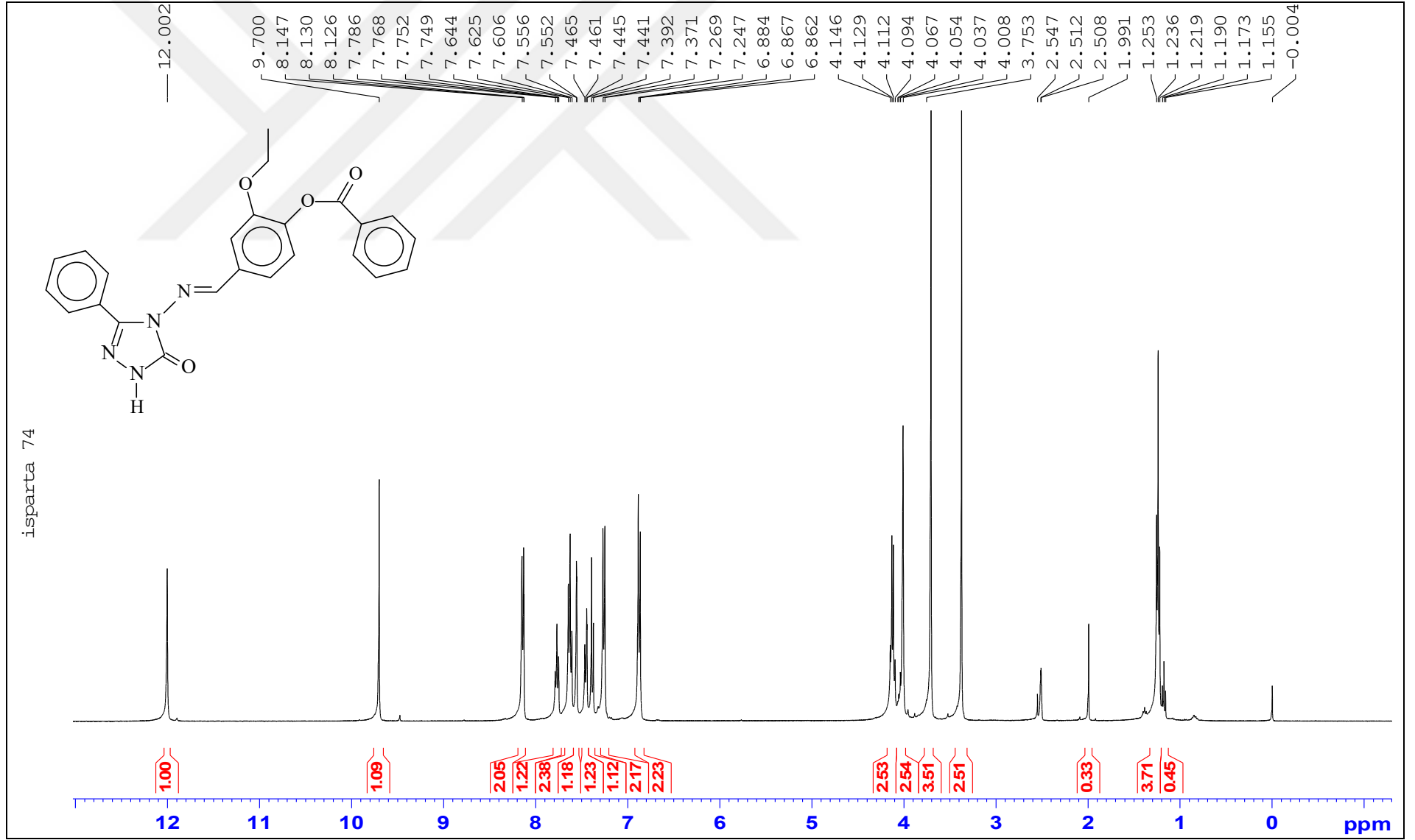


Ek Şekil 21. 116 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrumu

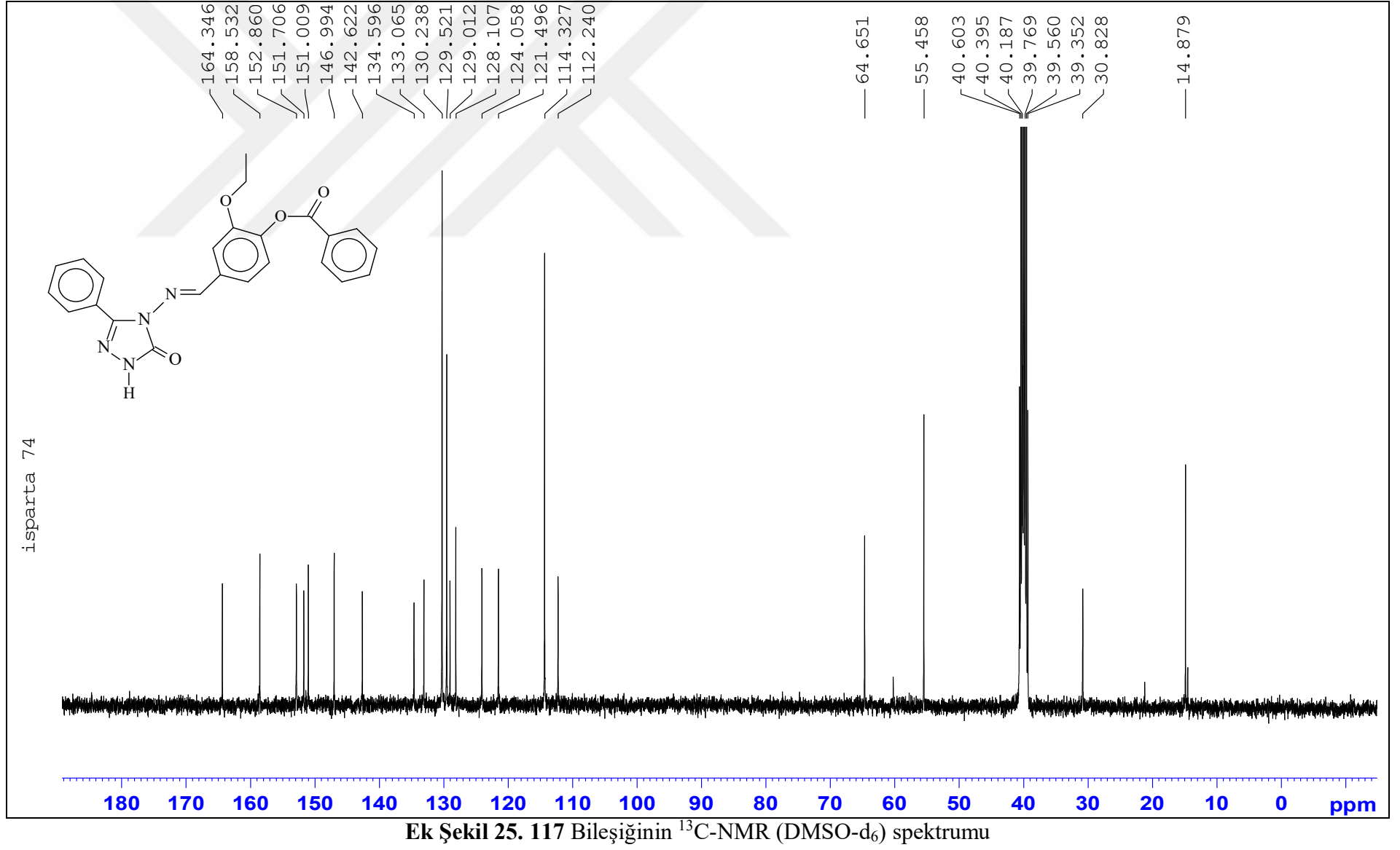




Ek Şekil 23. 117 Bileşiğinin IR spektrumu



Ek Şekil 24. 117 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elif TARMAŞIR
Adres : Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
E-posta : eliftarmasir@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Lisans :Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
(2009-2013)
Yüksek Lisans :Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim
Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2015-2019)
Tez Konusu : 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların 2-
Etoksi-4-formilfenil Benzoat ile Reaksiyonlarının İncelenmesi

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler :

1. Beytur, M., **Tarmaşir, E.**, Yüksek, H., “Synthesis and *In-Vitro* Antioxidant Activities of Some New 2-ethoxy-4-[(3-alkyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl)iminomethyl]phenyl benzenesulfonates and N-Acetyl Derivatives”, Eurasian Biochem, *International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences*, Ankara, Turkey, Abstract Book, Poster, S: 898, April 26-27, 2018.