

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

3-ALKİL(ARİL)-4-(3-ETOKSİ-4-HİDROKSİ)-BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARDAN BAZI YENİ N-MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

**Bahar BANKOĞLU YOLA
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**EYLÜL-2021
KARS**



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



3-ALKİL(ARİL)-4-(3-ETOKSİ-4-HİDROKSİ)-BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARDAN BAZI YENİ N-MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bahar BANKOĞLU YOLA
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

EYLÜL-2021
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Bahar BANKOĞLU YOLA'nın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK danışmanlığında Doktora tezi olarak hazırladığı “3-Alkil(Aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lardan Bazı Yeni N-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

16/09/2021

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK	
Üye	: Prof. Dr. Muzaffer ALKAN	
Üye	: Doç. Dr. Murat BEYTUR	
Üye	: Prof. Dr. Şule BAHÇECİ	
Üye	: Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU	

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

Prof. Dr. Fikret AKDENİZ
Enstitü Müdürü

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.

İmza

Bahar BANKOĞLU YOLA

Tarih

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Doktora Programında yapılmıştır.

“3-Alkil(Aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’lardan Bazı Yeni N-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” konulu bu tez çalışması dört başlıkta planlanmıştır. İlk aşamada tez için gerekli ve literatürde kayıtlı 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan bilinen 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Akabinde elde edilen ve Schiff bazları olan bu bileşiklerin Mannich reaksiyonuna göre formaldehit varlığında değişik altı adet halkalı sekunder aminle (morfolin, 2,6-dimetilmorfolin, N-metilpiperazin, piperazin, 4-piperidinkarboksamid ve 3-metilpiperidin) muamelesinden 38 adet yeni N-Mannich bazı sentezlenmiştir. Sentez bölümünün ilk aşaması olan bu bölümde; 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin, morfolin ile reaksiyonundan 8 adet yeni 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 2,6-dimetilmorfolin ile reaksiyonundan 8 adet yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 3-metilpiperidin ile reaksiyonundan 3 adet yeni 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 4-piperidin karboksamid ile reaksiyonundan 9 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 1-metilpiperazin ile reaksiyonundan 3 adet yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve piperazin ile reaksiyonundan 7 adet yeni bis-[3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin bileşikleri sentezlenmiştir. Tez çalışmasının sentez bölümünün devamında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid’in asetik anhidrit ile reaksiyonu sonucunda oluşan 3-etoksi-4-asetoksibenzaldehitin, 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonundan literatürde kayıtlı 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-

1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Devamında sentezi yapılan bu bileşikler Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında üç farklı halkalı sekonder aminle (morfolin, N-metilpiperazin ve 4-piperidinkarboksamid) muamele edilerek 18 adet yeni N-Mannich bazı sentezlenmiştir. Bu bölümde, 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin morfolin ile muamelesinden 6 adet yeni 1-(morfolin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 4-piperidinkarboksamid ile muamelesinden 6 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve 1-metilpiperazin ile reaksiyonundan 6 adet yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen toplam 56 yeni heterosiklik bileşiğin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanılarak açıklanmıştır.

İkinci aşamada, sentezlenen yeni heterosiklik bileşiklerin *in-vitro* antimikrobiyal etkileri agar kuyucuk yöntemi kullanılarak 6 farklı mikroorganizmaya (*Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 4352), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880) ve *Candida albicans* (ATCC 10231)) karşı incelenmiş olup, elde edilen yüksek veriler değerlendirilmiştir.

Çalışmanın son bölümünde sentezlenen yeni bileşiklerin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) *in-vitro* antioksidan değerlendirmeleri yapılmış ve elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

Çalışma disiplinine, hocalığına, akademik vizyonuna, danışmanlığına tamamiyle hayran olduğum çok kıymetli danışman hocam Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e öncelikle bana Organik Kimya ailesinin bir üyesi olma ve kendisiyle çalışma fırsatı verdiği için, sonrasında 12 yıl boyunca gösterdiği tüm emekler, destekler, özveriler ve yönlendirmeler için ve en önemlisi çalışmamın son aşaması olan tez yazım sürecinde gösterdiği sabır için sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmanın antimikrobiyal aktivite tayini başta olmak üzere birçok alanda desteğini esirgemeyen Eğitim Fakültesi Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Muzaffer ALKAN'a, bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesinde ve yorumlanmasındaki desteklerinden dolayı sayın hocam Prof. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tezin laboratuvar aşamasındaki tüm çalışmalarda fedakârlık, sabır göstererek yanımda olan, her sıkıştığım da yardımına koşan, değerli zamanını ayırarak büyük fedakârlık ve sabır gösteren çok değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Sevdâ MANAP'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezin laboratuvar aşamasından yazım aşamasına her alanda bilgilerinden faydalandığım değerli hocam Doc. Dr. Murat BEYTUR'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yine birçok alanda desteklerini ve yardımlarını gördüğüm sayın hocamlarım Doc. Dr. Onur AKYILDIRIM'a, Dr. Öğr. Üyesi Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na ve Dr. Öğr. Üyesi Gül KOTAN'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Lisans birinci sınıftan itibaren kahrımı çeken ama en çokta Chemwindow ile olan sınavımda bana destek olan değerli arkadaşım, meslektaşım Dr. Öğr. Gör. Fevzi AYTEMİZ'e herşey için teşekkür ederim. Değerli meslektaşlarım Öğr. Gör. Songül ULUFER'e ve Öğr. Gör. Gül ÖZDEMİR'e de destekleri için teşekkür ederim.

Şimdi yanımda olamayan ama yanımda olmasını en çok istediğim kişi, ilk nefesimden son nefesine kadar beni yalnız bırakmayan, her zaman en büyük destekçim canım babam namı değer Çanti'nin Ahmet'e ve canım dedeme, bana güveni sonsuz olan ve hayatla mücadelede en büyük yardımcım canım anneme, kardeşlerime ve eşim Prof. Dr. Mehmet Lütfi YOLA'ya teşekkürlerimi sunarım.

İmza

Bahar BANKOĞLU YOLA

Tarih

ÖZET

(Doktora Tezi)

3-ALKİL(ARİL)-4-(3-ETOKSİ-4-HİDROKSİ)-BENZİLİDENAMİNO-4,5-DİHİDRO-1*H*-1,2,4-TRİAZOL-5-ON'LARDAN BAZI YENİ N-MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bahar BANKOĞLU YOLA

Kafkas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

Bu tez çalışmasında, ilk olarak literatürde kayıtlı 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilerek 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan bilinen 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Akabinde elde edilen ve Schiff bazları olan bu bileşiklerin Mannich reaksiyonuna göre formaldehit varlığında değişik 6 adet halkalı sekonder aminle (morfolin, 2,6-dimetilmorfolin, 3-metilpiperidin, 4-piperidinkarboksamid, 1-metilpiperazin ve piperazin) muamelesinden 38 adet yeni N-Mannich bazı sentezlenmiştir. Sentez bölümünün ilk aşaması olan bu bölümde; 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin, sırasıyla morfolin ile reaksiyonundan 8 adet yeni 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 2,6-dimetilmorfolin ile reaksiyonundan 8 adet yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 3-metilpiperidin ile reaksiyonundan 3 adet yeni 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 4-piperidin karboksamid ile reaksiyonundan 9

adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 1-metilpiperazin ile reaksiyonundan 3 adet yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve piperazin ile reaksiyonundan 7 adet yeni bis-[3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin bileşikleri sentezlenmiştir.

Tez çalışmasının sentez bölümünün devamında 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid'in asetik anhidrit ile reaksiyonu sonucunda oluşan 3-etoksi-4-asetoksibenzaldehitin, 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonundan literatürde kayıtlı 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ardından sentezi yapılan bu bileşikler Mannich reaksiyonuna göre formaldehit varlığında üç farklı halkalı sekonder aminle (morfolin, 4-piperidinkarboksamid ve 1-metilpiperazin) muamele edilerek 18 adet yeni N-Mannich bazı sentezlenmiştir. Şöyle ki; 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin morfolin ile muamelesinden 6 adet yeni 1-(morfolin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri, 4-piperidinkarboksamid ile muamelesinden 6 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve 1-metilpiperazin ile reaksiyonundan 6 adet yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen toplam 56 yeni heterosiklik bileşiğin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanılarak açıklanmıştır.

Çalışmanın devamında ikinci olarak, sentezlenen yeni heterosiklik bileşiklerin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) *in-vitro* antioksidan değerlendirmeleri yapılmış ve elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde sentezlenen yeni bileşiklerin *in-vitro* antimikrobiyal etkileri agar kuyucuk yöntemi kullanılarak 5 farklı mikroorganizmaya (*Bacillus cereus* (ATCC

11778), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 4352), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880) ve *Candida albicans* (ATCC 10231)) karşı incelenmiş olup, elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: 1,2,4-Triazol-5-on, Schiff bazı, Mannich bazı, Antioksidan, Antimikrobiyal

2021, 371 Sayfa



ABSTRACT

Bahar BANKOĞLU YOLA

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SOME PROPERTIES
OF NEW N-MANNICH BASES FROM 3-ALKYL(ARYL)-4-(3-ETOXY-4-
HYDROXY)-BENZYLIDENAMINO-4,5-DIHYDRO-1*H*-1,2,4-TRIAZOL-5-ONES

Kafkas University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

In this thesis, firstly, nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones registered in the literature were obtained and nine 3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-ones have been synthesized from the reactions of the obtained compounds with 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde. Afterward, according to the Mannich reaction of these compounds which were Schiff bases, were treated with 6 different cyclic secondary amines (morpholine, 2,6-dimethylmorpholine, 3-methylpiperidine, 4-piperidinecarboxamide, 1-methylpiperazine, and piperazine) in the presence of formaldehyde, and 38 new N-Mannich bases were synthesized. Namely, in this section which is the first stage of the synthesis section; 3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones; by reacting with morpholine 8 new 1-(morpholin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones, by reacting with 2,6-dimethylmorpholine 8 new 1-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones, by reacting with 3-methylpiperidine 3 new 1-(3-methylpiperidin-1-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones, by reacting with 4-aminocarbonylpiperidine 9 new 1-(4-aminocarbonylpiperidin-1-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzyliden-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-

ones, by reacting with 1-methylpiperazine 3 new 1-(1-methylpiperazine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzyliden-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and by reacting with piperazine 7 new bis-[3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-hydroxy)-benzylideneamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-yl-methyl]-piperazines were synthesized, respectively.

In the continuation of the synthesis part of the thesis, six 3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-acetoxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds registered in the literature were synthesized by the reactions with 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-one and 3-ethoxy-4-acetoxybenzaldehyde which formed with the reaction of 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde and acetic anhydride. Then, these synthesized compounds were treated with three different cyclic secondary amines (morpholine, 4-piperidinecarboxamide and 1-methylpiperazine) in the presence of formaldehyde according to the Mannich reaction, and 18 new N-Mannich bases were synthesized. So 3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-acetoxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds; by reacting with morpholine 6 new 1-(morpholin-1-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-acetoxy)-benzylideneamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones, by reacting with 4-piperidinecarboxamide 6 new 1-(4-aminocarbonylpiperidin-1-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-acetoxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and by reacting with 1-methylpiperazine 6 new 1-(1-methylpiperazine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-acetoxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were synthesized, respectively.

The structures of a total of 56 new heterocyclic compounds synthesized were elucidated using FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR techniques.

In the continuation of the study, *in-vitro* antioxidant evaluations of the synthesized new compounds with three different methods (reducing power, free radical scavenging activity, and metal chelating activity) were made and the obtained results were discussed.

In the final section, the *in-vitro* antimicrobial effects of the newly synthesized heterocyclic compounds were screened to 5 different microorganisms (Bacillus cereus (ATCC 11778), Klebsiella pneumonia (ATCC 4352), Staphylococcus aureus (ATCC 6538), Serratia marcescens (ATCC 13880) and Candida albicans (ATCC 10231)) and the data obtained were evaluated.

Key Words: 1,2,4-Triazol-5-one, Schiff base, Mannich base, Antioxidant, Antimicrobial

2021, 371 pages

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	IV
ÖZET	VII
ABSTRACT	X
İÇİNDEKİLER	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIX
TABLOLAR DİZİNİ	XXIV
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XXV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Triazoller ve Türevleri	25
1.2.1. Triazollerin Asitlik-Bazlık Özellikleri.....	26
1.3. 1,2,4-Triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Reaksiyonları	27
1.3.1. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri.....	27
1.3.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi.....	28
1.3.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi	30
1.3.4. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Bazı Reaksiyonları	39
1.4. Schiff Bazları	43
1.4.1. Schiff Bazlarının Sentezi	44
1.4.2. Schiff Bazlarının Kimyasal Özellikleri	44
1.4.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (4) Bileşiklerinin Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi	46
1.4.4. 4 Tipi Bileşiklerin Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi	46
1.5. Mannich Bazları.....	54
1.5.1. Mannich Bazlarının Sentezi	54
1.6. Antioksidan Aktivite İncelemeleri	82
1.6.1. Serbest Radikaller.....	82
1.6.2. Serbest Radikal Kaynakları	87
1.6.3. Serbest Radikallerin Etkileri.....	88
1.6.4. Antioksidanlar	89
1.7. Antimikrobiyal Aktivite İncelemeleri	95
1.7.1. Antimikrobiyaller	95

1.7.2.	Antimikrobiyallerin Sınıflandırılması	97
1.7.3.	Antimikrobiyallerin Etki Mekanizmaları	101
1.7.4.	Antimikrobiyal Direnç	103
1.7.5.	Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	104
1.7.6.	Antimikrobiyallerin ve Direnç Sorunun Geleceği	105
1.7.7.	Antimikrobiyal Aktivite Seviyesinin Tespiti	106
1.7.8.	Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteyle İlgili Çalışmalar	109
1.8.	4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Antiosidan ve Antimikrobiyal Aktivite İncelemeleri	111
2.	MATERYAL VE YÖNTEM	122
2.1.	Sentez	123
2.1.1.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (15):	123
2.1.2.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (16):	124
2.1.3.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(<i>n</i> -propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (17):	125
2.1.4.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (18):	126
2.1.5.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi) benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (19):	127
2.1.6.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (20):	128
2.1.7.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (21):	129
2.1.8.	1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(<i>m</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (22):	130
2.1.9.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (24):	131
2.1.10.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (25):	132
2.1.11.	1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(<i>n</i> -propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (26):	133

2.1.12. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (27):	134
2.1.13. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (28):	135
2.1.14. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (29):	136
2.1.15. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(<i>m</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (30):	137
2.1.16. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (31):	138
2.1.17. 1-(3-Metilpiperidin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (33):	139
2.1.18. 1-(3-Metilpiperidin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (34):	140
2.1.19. 1-(3-Metilpiperidin-4-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (35):	141
2.1.20. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (37):	142
2.1.21. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (38):	143
2.1.22. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(<i>n</i> -propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (39):	144
2.1.23. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (40):	145
2.1.24. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(<i>p</i> -metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (41):	146
2.1.25. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(<i>p</i> -metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (42):	147
2.1.26. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (43):	148
2.1.27. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(<i>m</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (44):	149
2.1.28. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (45):	150

2.1.29. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (47):	151
2.1.30. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (48):	152
2.1.31. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (49):	153
2.1.32. N,N'-Bis-[3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (51):	154
2.1.33. N,N'-Bis-[3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (52):	155
2.1.34. N,N'-Bis-[3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (53):	156
2.1.35. N,N'-Bis-[3-(<i>p</i> -metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (54):	157
2.1.36. N,N'-Bis-[3-(<i>p</i> -metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (55):	158
2.1.37. N,N'-Bis-[3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (56):	159
2.1.38. N,N'-Bis-[3-(<i>m</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (57):	160
2.1.39. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (59):	161
2.1.40. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (60):	162
2.1.41. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (61):	163
2.1.42. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-(<i>p</i> -metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (62):	164
2.1.43. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (63):	165
2.1.44. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (64):	166
2.1.45. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (66):	167

2.1.46. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (67):	168
2.1.47. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (68):	169
2.1.49. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (70):	171
2.1.50. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (71):	172
2.1.51. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (73):	173
2.1.52. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (74):	174
2.1.53. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (75):	175
2.1.54. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -metilbenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (76):	176
2.1.55. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-(<i>p</i> -klorobenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (77):	177
2.1.56. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-fenil-4-(4-asetoksi-3-etoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on'lar (78):	178
2.2. Sentezlenen Yeni Maddelerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi	179
2.2.1. İndirgeme Gücü	179
2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	180
2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	181
2.3. Yeni Bileşiklerin Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi.....	182
2.3.1. Kullanılan Mikroorganizmalar	182
2.3.2.Kullanılan Yöntem	184
3. BULGULAR	185
3.1. Yeni Bileşiklerin Antioksidan Özelliklerinin İncelemeleri.....	185
3.1.1. İndirgeme Gücü Aktivitesi	185
3.1.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	189
3.1.3. Metal Şelat Aktivitesi	193
3.2. Yeni Bileşiklerin Antimikrobiyal İncelemeleri	197

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	199
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması.....	199
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	207
4.2.1. İndirgeme Gücü Aktivitesi	207
4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	213
4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	219
4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Etkinlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	225
4.4. İncelenen Reaksiyonların Muhtemel Mekanizması	235
5. KAYNAKLAR.....	237
6. EK ŞEKİLLER.....	258
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol Yapıları	25
Şekil 1.2.	1,2,4-Triazolün Tautomerik Formları	26
Şekil 1.3.	1,2,4-Triazollerin Proton Alma ve Proton Verme Eğilimi	26
Şekil 1.4.	Schiff bazlarının tautomerik şekilleri	45
Şekil 4.1.	14 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	208
Şekil 4.2.	23 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	209
Şekil 4.3.	32 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	209
Şekil 4.4.	36 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	210
Şekil 4.5.	46 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	210
Şekil 4.6.	50 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	211
Şekil 4.7.	58 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	211
Şekil 4.8.	65 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	212
Şekil 4.9.	72 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	212
Şekil 4.10.	14 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	213
Şekil 4.11.	23 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	214
Şekil 4.12.	32 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	215
Şekil 4.13.	36 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	216
Şekil 4.14.	46 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	216
Şekil 4.15.	50 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	217
Şekil 4.16.	58 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	218
Şekil 4.17.	65 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	218
Şekil 4.18.	72 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteler	219
Şekil 4.19.	14 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	220
Şekil 4.20.	23 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	221
Şekil 4.21.	32 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	221
Şekil 4.22.	36 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	222
Şekil 4.23.	46 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	222
Şekil 4.24.	50 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	223
Şekil 4.25.	58 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	223
Şekil 4.26.	65 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	224
Şekil 4.27.	72 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri	224
Şekil 4.28.	14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin <i>Bacillus cereus</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	226
Şekil 4.29.	14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin <i>Klebsiella pneumonia</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	228
Şekil 4.30.	14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	229
Şekil 4.31.	14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin <i>Serratia marcescens</i> 'e karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	231
Şekil 4.32.	14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin <i>Candida albicans</i> 'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları	232
Ek Şekil 1.	15 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	259
Ek Şekil 2.	15 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	259
Ek Şekil 3.	15 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	260
Ek Şekil 4.	16 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	260

Ek Şekil 5.	16 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	261
Ek Şekil 6.	16 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	261
Ek Şekil 7.	17 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	262
Ek Şekil 8.	17 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	262
Ek Şekil 9.	17 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	263
Ek Şekil 10.	18 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	263
Ek Şekil 11.	18 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	264
Ek Şekil 12.	18 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	264
Ek Şekil 13.	19 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	265
Ek Şekil 14.	19 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	265
Ek Şekil 15.	19 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	266
Ek Şekil 16.	20 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	266
Ek Şekil 17.	20 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	267
Ek Şekil 18.	20 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	267
Ek Şekil 19.	21 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	268
Ek Şekil 20.	21 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	268
Ek Şekil 21.	21 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	269
Ek Şekil 22.	22 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	269
Ek Şekil 23.	22 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	270
Ek Şekil 24.	22 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	270
Ek Şekil 25.	24 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	271
Ek Şekil 26.	24 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	271
Ek Şekil 27.	24 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	272
Ek Şekil 28.	25 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	272
Ek Şekil 29.	25 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	273
Ek Şekil 30.	25 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	273
Ek Şekil 31.	26 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	274
Ek Şekil 32.	26 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	274
Ek Şekil 33.	26 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	275
Ek Şekil 34.	27 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	275
Ek Şekil 35.	27 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	276
Ek Şekil 36.	27 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	276
Ek Şekil 37.	28 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	277
Ek Şekil 38.	28 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	277
Ek Şekil 39.	28 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	278
Ek Şekil 40.	29 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	278
Ek Şekil 41.	29 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	279
Ek Şekil 42.	29 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	279
Ek Şekil 43.	30 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	280
Ek Şekil 44.	30 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	280
Ek Şekil 45.	30 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	281
Ek Şekil 46.	31 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	281
Ek Şekil 47.	31 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	282
Ek Şekil 48.	31 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	282
Ek Şekil 49.	33 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	283
Ek Şekil 50.	33 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	283
Ek Şekil 51.	33 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	284
Ek Şekil 52.	34 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	284
Ek Şekil 53.	34 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	285
Ek Şekil 54.	34 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	285
Ek Şekil 55.	35 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	286

Ek Şekil 56.	35 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	286
Ek Şekil 57.	35 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	287
Ek Şekil 58.	37 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	287
Ek Şekil 59.	37 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	288
Ek Şekil 60.	37 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	288
Ek Şekil 61.	38 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	289
Ek Şekil 62.	38 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	289
Ek Şekil 63.	38 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	290
Ek Şekil 64.	39 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	290
Ek Şekil 65.	39 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	291
Ek Şekil 66.	39 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	291
Ek Şekil 67.	40 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	292
Ek Şekil 68.	40 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	292
Ek Şekil 69.	40 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	293
Ek Şekil 70.	41 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	293
Ek Şekil 71.	41 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	294
Ek Şekil 72.	41 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	294
Ek Şekil 73.	42 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	295
Ek Şekil 74.	42 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	295
Ek Şekil 75.	42 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	296
Ek Şekil 76.	43 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	296
Ek Şekil 77.	43 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	297
Ek Şekil 78.	43 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	297
Ek Şekil 79.	44 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	298
Ek Şekil 80.	44 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	298
Ek Şekil 81.	44 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	299
Ek Şekil 82.	45 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	299
Ek Şekil 83.	45 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	300
Ek Şekil 84.	45 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	300
Ek Şekil 85.	47 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	301
Ek Şekil 86.	47 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	301
Ek Şekil 87.	47 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	302
Ek Şekil 88.	48 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	302
Ek Şekil 89.	48 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	303
Ek Şekil 90.	48 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	303
Ek Şekil 91.	49 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	304
Ek Şekil 92.	49 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	304
Ek Şekil 93.	49 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	305
Ek Şekil 94.	51 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	305
Ek Şekil 95.	51 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	306
Ek Şekil 96.	51 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	306
Ek Şekil 97.	52 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	307
Ek Şekil 98.	52 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	307
Ek Şekil 99.	52 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	308
Ek Şekil 100.	53 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	308
Ek Şekil 101.	53 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	309
Ek Şekil 102.	53 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	309
Ek Şekil 103.	54 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	310
Ek Şekil 104.	54 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	310
Ek Şekil 105.	54 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	311
Ek Şekil 106.	55 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	311

Ek Şekil 107.	55 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	312
Ek Şekil 108.	55 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	312
Ek Şekil 109.	56 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	313
Ek Şekil 110.	56 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	313
Ek Şekil 111.	56 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	314
Ek Şekil 112.	57 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	314
Ek Şekil 113.	57 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	315
Ek Şekil 114.	57 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	315
Ek Şekil 115.	59 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	316
Ek Şekil 116.	59 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	316
Ek Şekil 117.	59 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	317
Ek Şekil 118.	60 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	317
Ek Şekil 119.	60 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	318
Ek Şekil 120.	60 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	318
Ek Şekil 121.	61 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	319
Ek Şekil 122.	61 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	319
Ek Şekil 123.	61 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	320
Ek Şekil 124.	62 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	320
Ek Şekil 125.	62 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	321
Ek Şekil 126.	62 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	321
Ek Şekil 127.	63 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	322
Ek Şekil 128.	63 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	322
Ek Şekil 129.	63 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	323
Ek Şekil 130.	64 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	323
Ek Şekil 131.	64 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	324
Ek Şekil 132.	64 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	324
Ek Şekil 133.	66 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	325
Ek Şekil 134.	66 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	325
Ek Şekil 135.	66 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	326
Ek Şekil 136.	67 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	326
Ek Şekil 137.	67 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	327
Ek Şekil 138.	67 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	327
Ek Şekil 139.	68 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	328
Ek Şekil 140.	68 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	328
Ek Şekil 141.	68 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	329
Ek Şekil 142.	69 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	329
Ek Şekil 143.	69 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	330
Ek Şekil 144.	69 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	330
Ek Şekil 145.	70 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	331
Ek Şekil 146.	70 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	331
Ek Şekil 147.	70 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	332
Ek Şekil 148.	71 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	332
Ek Şekil 149.	71 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	333
Ek Şekil 150.	71 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	333
Ek Şekil 151.	73 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	334
Ek Şekil 152.	73 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	334
Ek Şekil 153.	73 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	335
Ek Şekil 154.	74 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	335
Ek Şekil 155.	74 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	336
Ek Şekil 156.	74 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	336
Ek Şekil 157.	75 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	337

Ek Şekil 158.	75 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	337
Ek Şekil 159.	75 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	338
Ek Şekil 160.	76 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	338
Ek Şekil 161.	76 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	339
Ek Şekil 162.	76 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	339
Ek Şekil 163.	77 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	340
Ek Şekil 164.	77 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	340
Ek Şekil 165.	77 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	341
Ek Şekil 166.	78 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	341
Ek Şekil 167.	78 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	342
Ek Şekil 168.	78 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d6) Spektrumu	342



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Serbest Radikal Kaynakları	88
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Reaktifler ve Miktarları	179
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Reaktifler ve Miktarları	180
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Reaktifler ve Miktarları	181
Tablo 3.1.	14 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	185
Tablo 3.2.	23 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi	186
Tablo 3.3.	32 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi	186
Tablo 3.4.	36 ve 46 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi	187
Tablo 3.5.	50 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi	187
Tablo 3.6.	58, 65 ve 72 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi	188
Tablo 3.7.	14 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	189
Tablo 3.8.	23 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	190
Tablo 3.9.	32 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	190
Tablo 3.10.	36 ve 46 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	191
Tablo 3.11.	50 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	191
Tablo 3.12.	58, 65 ve 72 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	192
Tablo 3.13.	14 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	193
Tablo 3.14.	23 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	194
Tablo 3.15.	32 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	194
Tablo 3.16.	36 ve 46 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	195
Tablo 3.17.	50 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	195
Tablo 3.18.	58, 65 ve 72 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	196
Tablo 3.19.	14, 23, 32, 36, 46 ve 50 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri	197
Tablo 3.20.	58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri	198
Tablo 4.1.	14, 23, 32, 36, 46 ve 50 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri	233
Tablo 4.2.	58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri	234

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ϵ	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
FT-IR	: Fourier dönüşümlü infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
ABTS	: 2,2'-Azino-bis-(3-etilbenztiyazolin-6-sulfonik asit)
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
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyonu
MLK	: Minimal letal konsantrasyonu

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

“3-Alkil(Aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on’lardan Bazı Yeni N-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi” konulu tez çalışmasının ilk aşamasında literatürde kayıtlı 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan bilinen 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Akabinde elde edilen ve Schiff bazları olan bu bileşiklerin Mannich reaksiyonuna göre formaldehit varlığında değişik altı adet halkalı sekonder aminle (morfolin, 2,6-dimetilmorfolin, 3-metilpiperidin, 4-piperidinkarboksamid, N-metilpiperazin ve piperazin) muamelesinden 38 adet yeni N-Mannich bazı sentezlenmiştir.

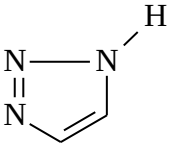
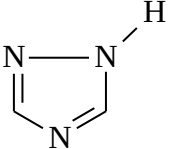
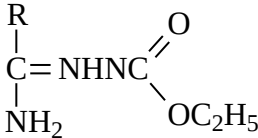
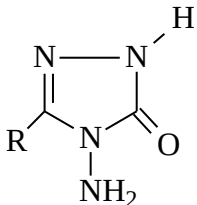
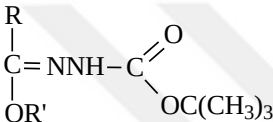
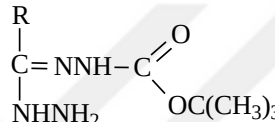
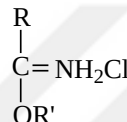
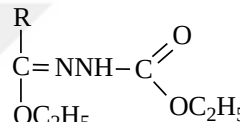
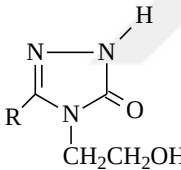
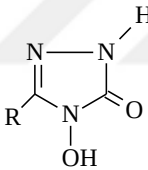
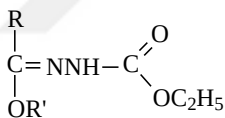
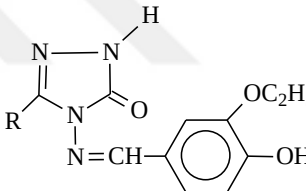
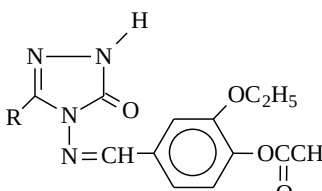
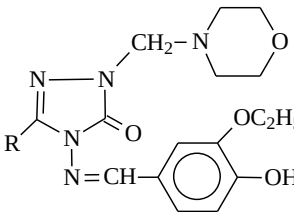
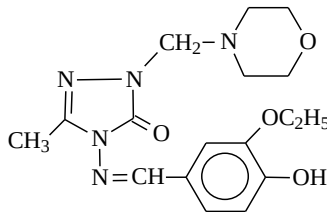
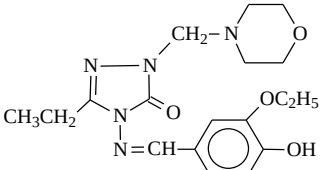
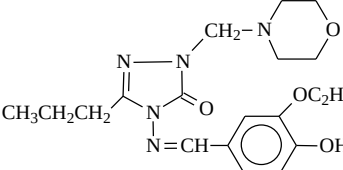
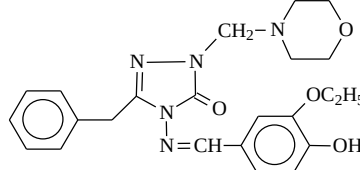
Çalışmanın sentez bölümünde bundan sonra 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid’in asetik anhidrit ile reaksiyonu sonucunda oluşan 3-etoksi-4-asetoksibenzaldehitin, 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonundan literatürde kayıtlı 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Devamında sentezi yapılan bu bileşikler Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında üç farklı halkalı sekonder aminle (morfolin, 4-piperidinkarboksamid ve N-metilpiperazin) muamele edilerek 18 adet yeni N-Mannich bazı sentezlenmiştir. Sentezlenen 56 yeni heterosiklik bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanılarak açıklanmıştır.

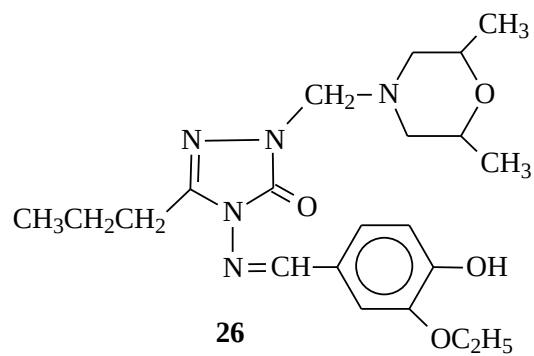
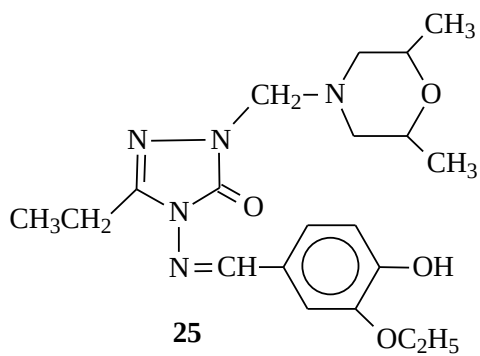
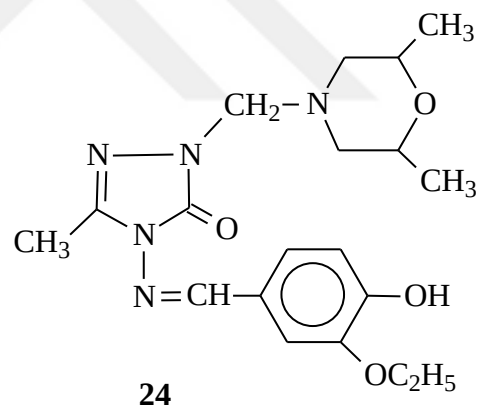
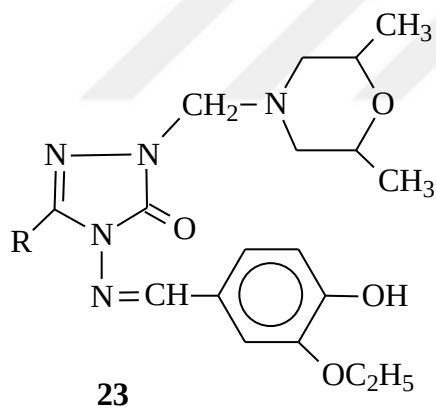
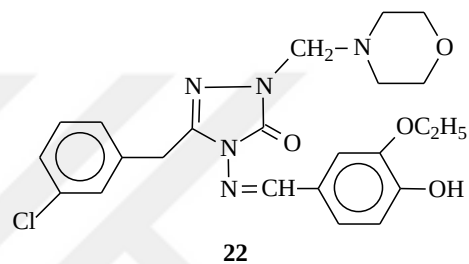
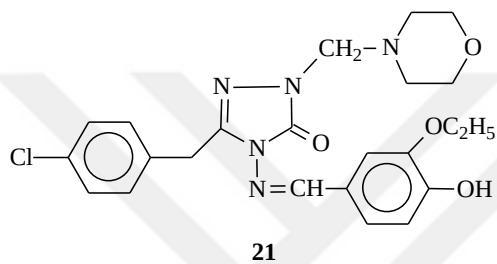
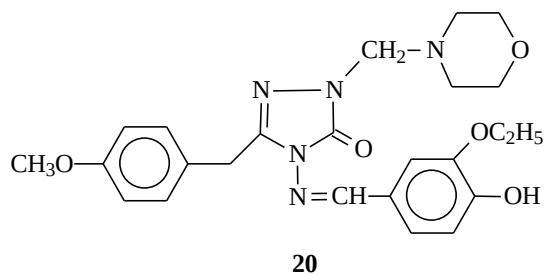
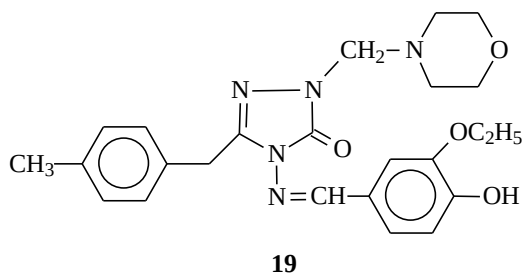
Çalışmanın devamında, sentezlenen yeni heterosiklik bileşiklerin *in-vitro* antimikrobiyal etkileri agar kuyucuk yöntemi kullanılarak 6 farklı mikroorganizmaya karşı incelenmiş, elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

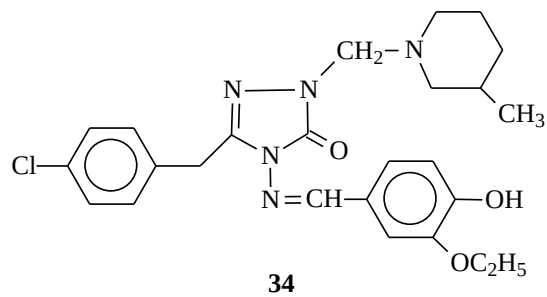
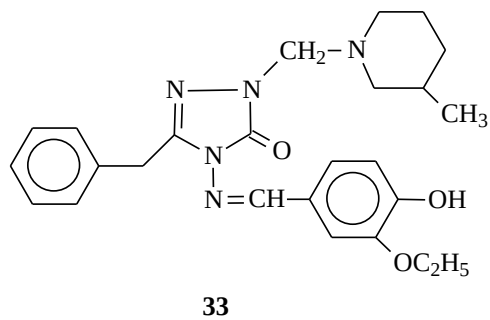
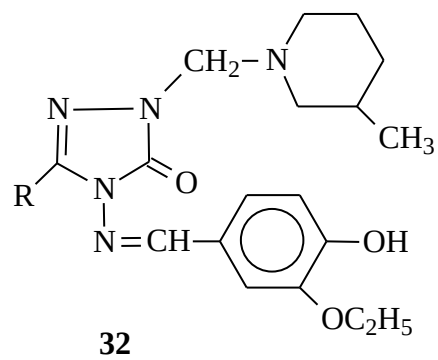
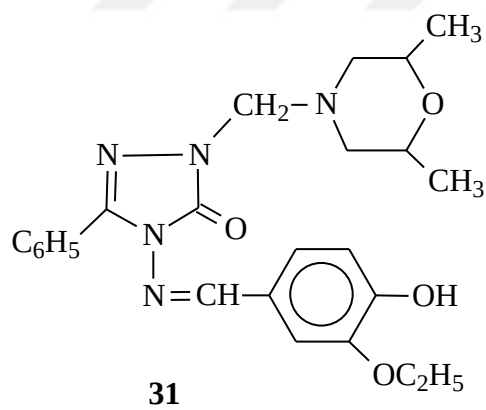
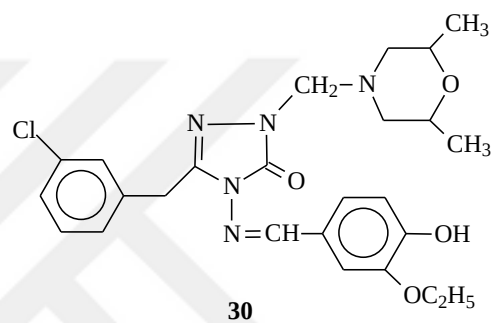
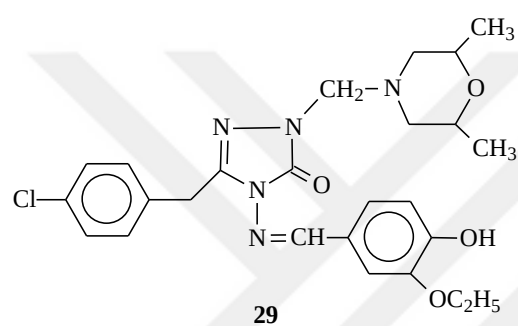
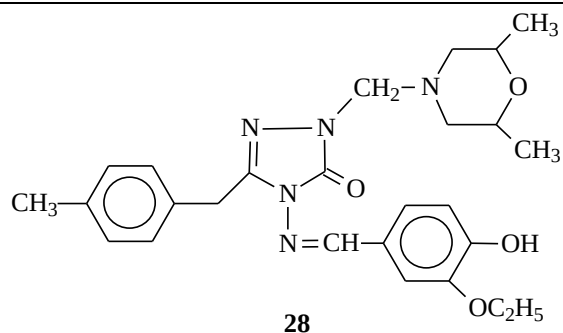
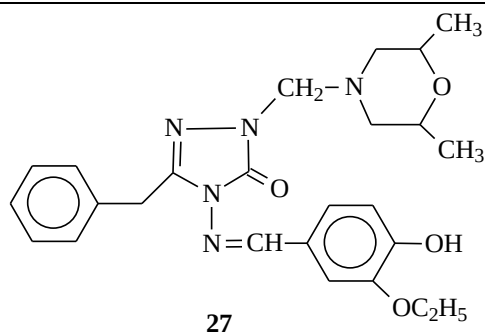
Çalışmada son olarak, sentezlenen yeni N-Mannich bazlarının antioksidan özellikleri indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi şeklinde üç farklı yöntem kullanılarak incelenmiş ve edinilen sonuçlar standart antioksidan bileşiklerinin gösterdikleri değerler ile karşılaştırılmıştır.

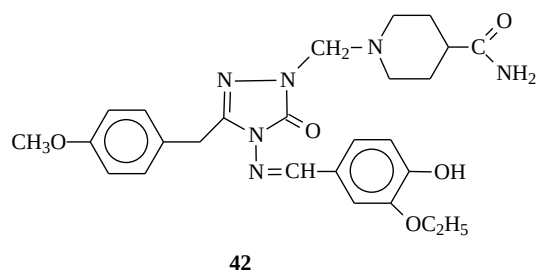
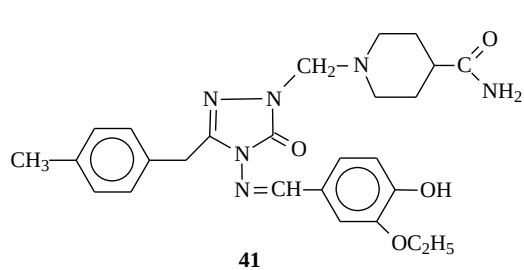
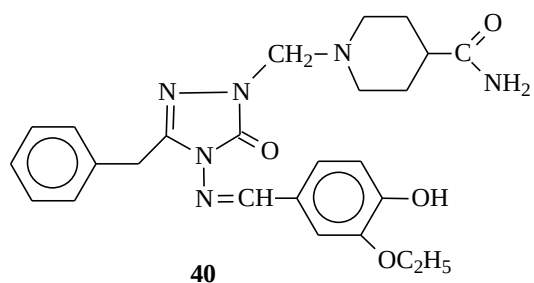
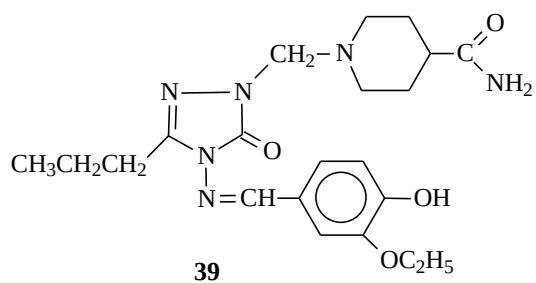
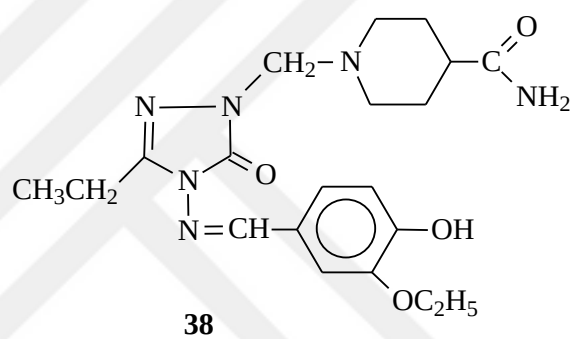
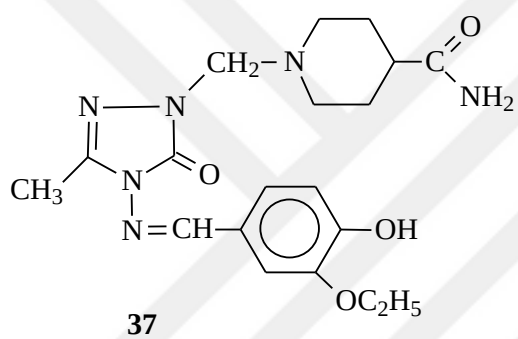
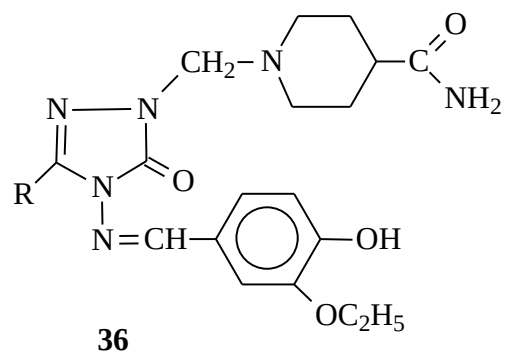
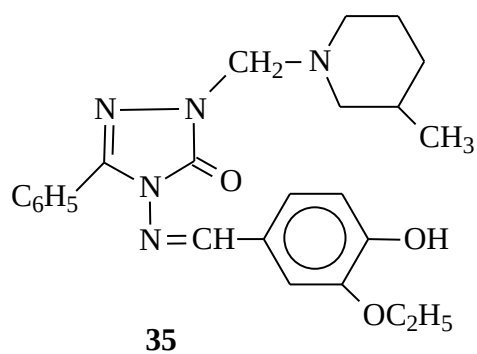
Çalışmada sentezlenen ve literatürde kayıtlı tüm bileşiklerin formülleri Tablo 1.1.’de **“Formüller Tablosu”** başlığı altında verilmiştir.

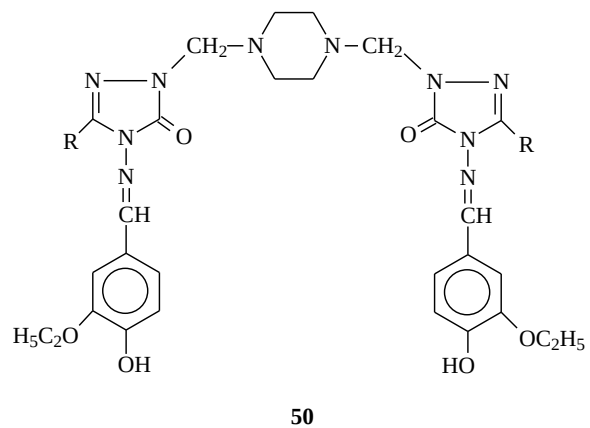
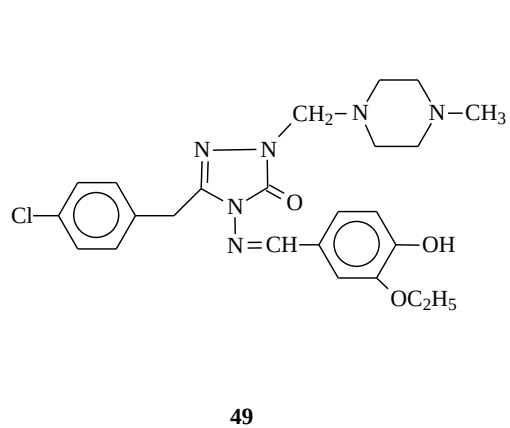
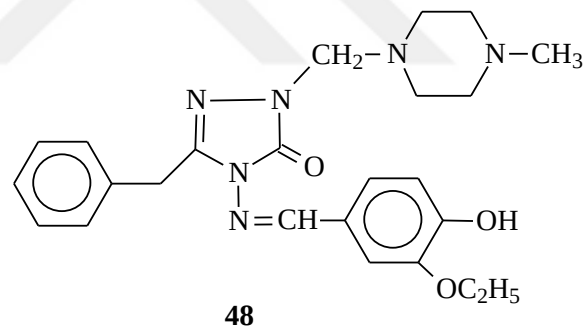
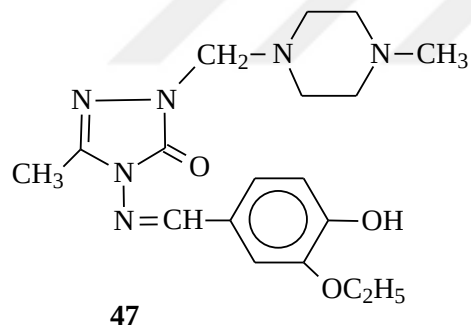
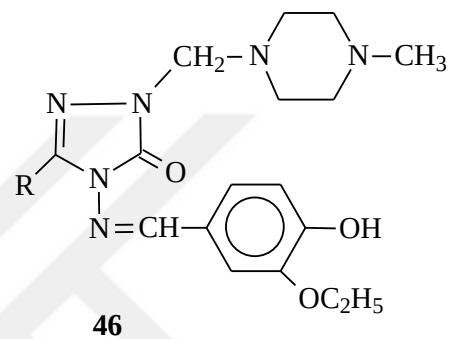
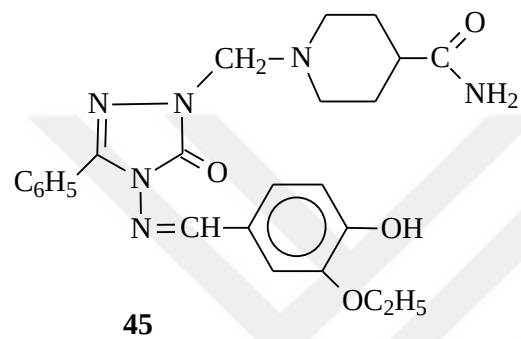
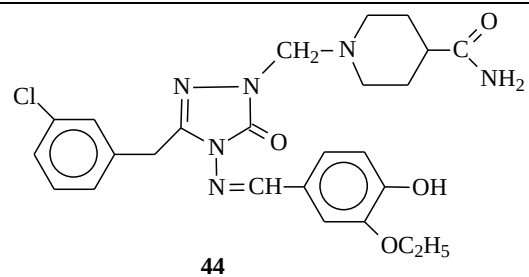
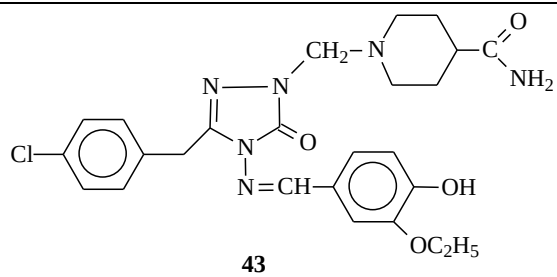
Table 1.1. Formüller Tablosu

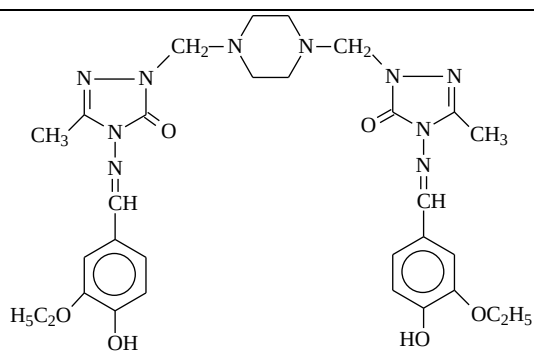
			
1	2	3	4
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	
			
16		18	



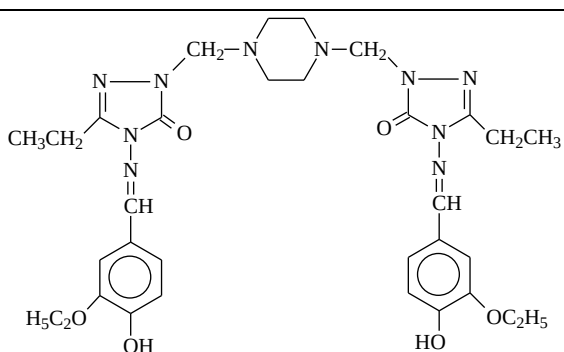




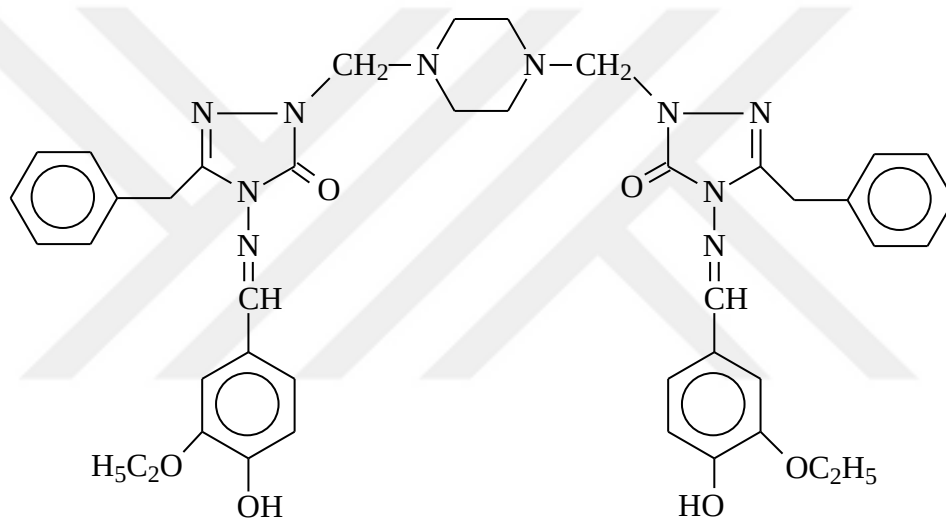




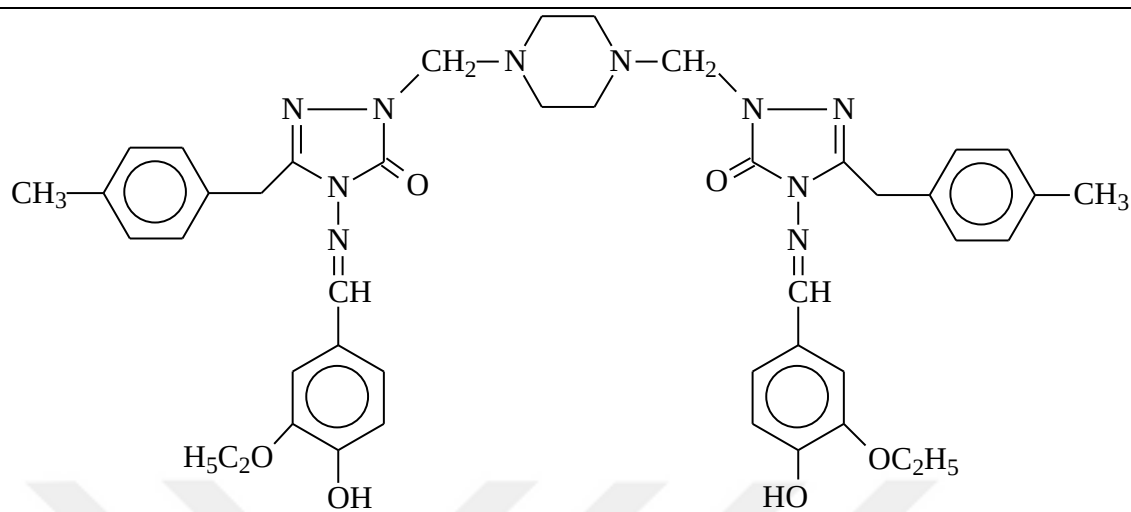
51



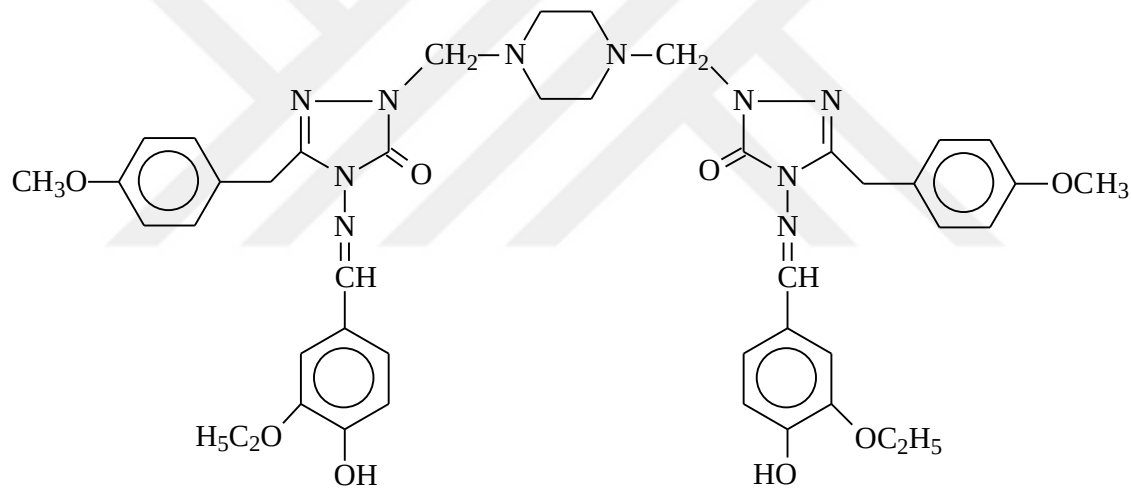
52



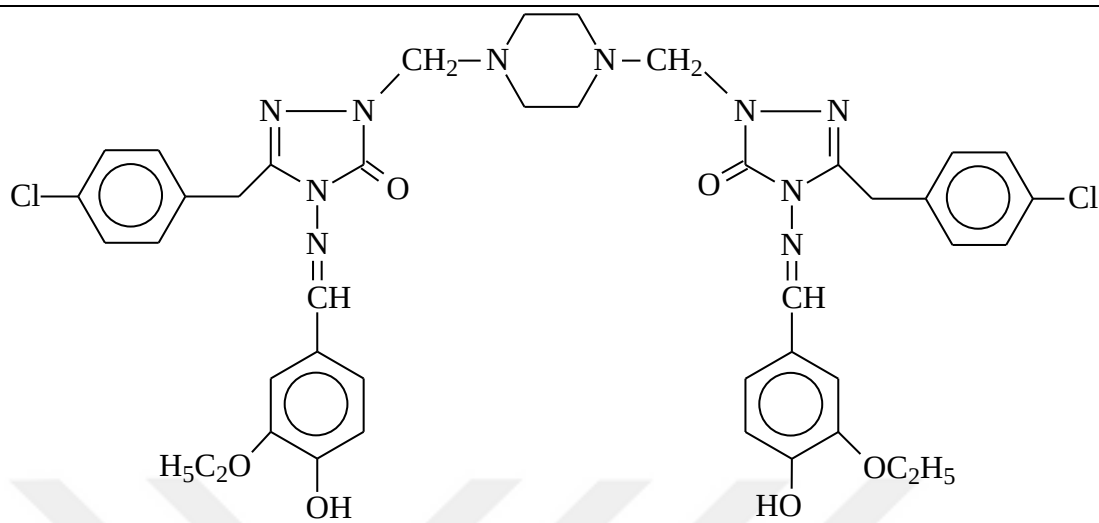
53



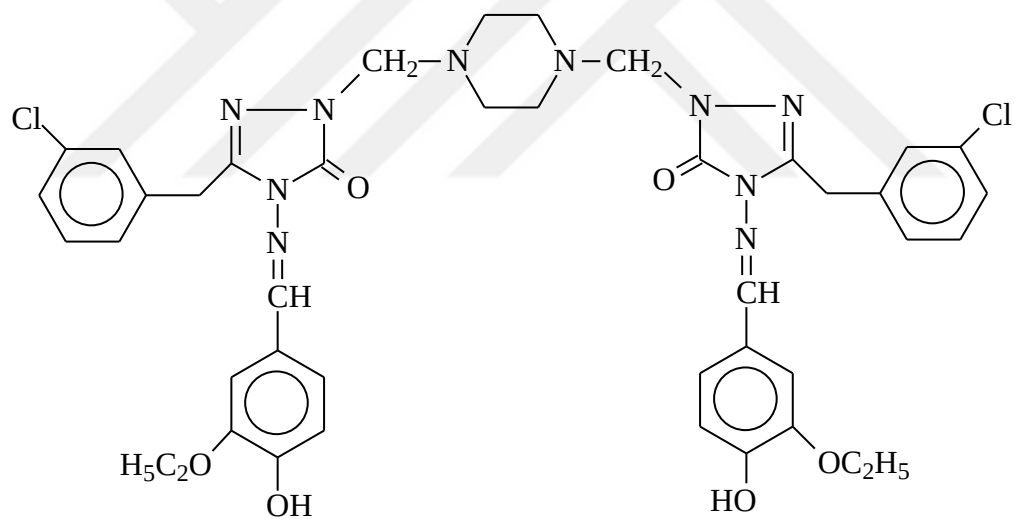
54



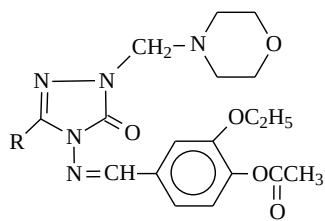
55



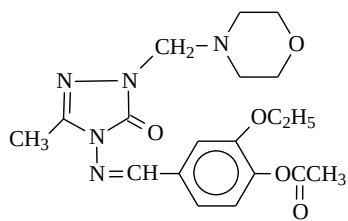
56



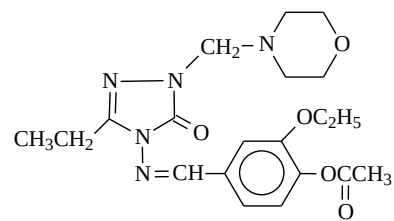
57



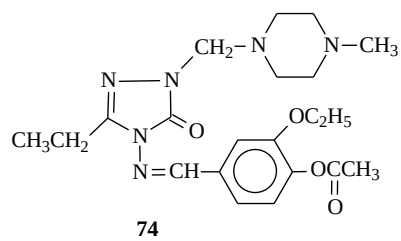
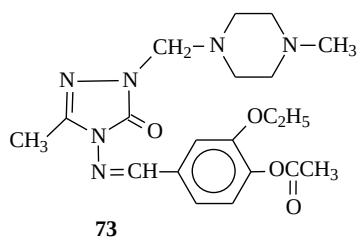
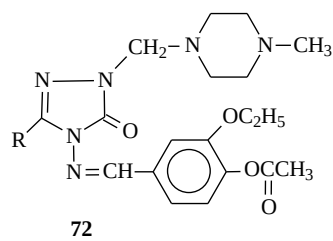
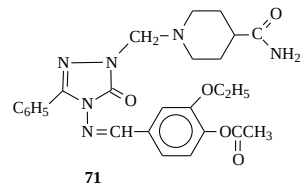
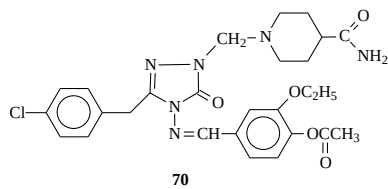
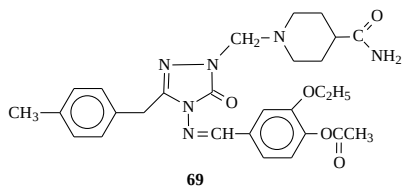
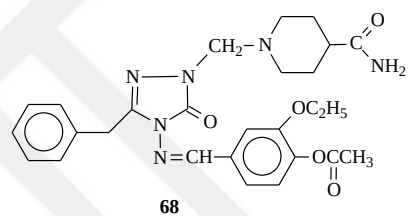
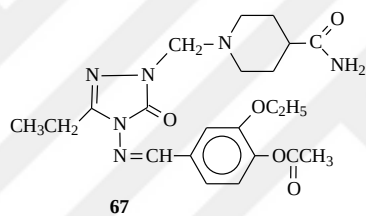
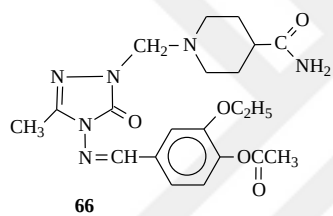
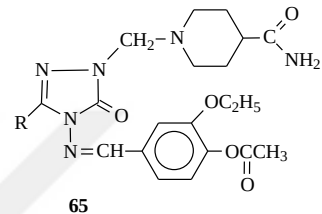
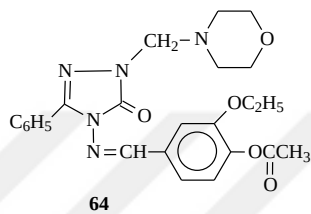
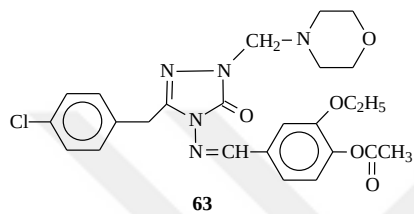
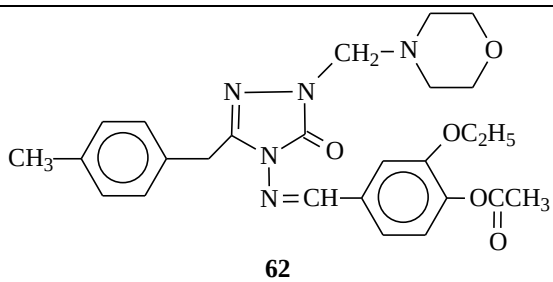
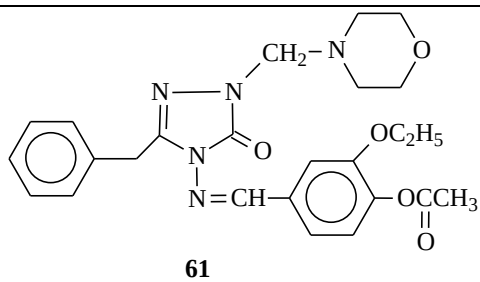
58

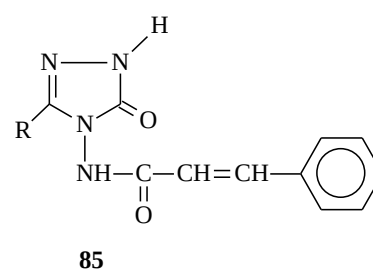
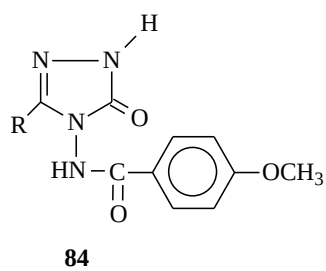
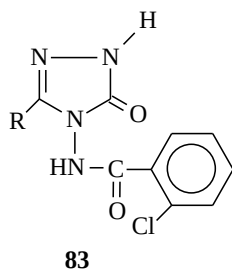
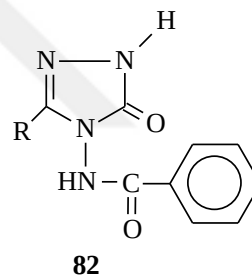
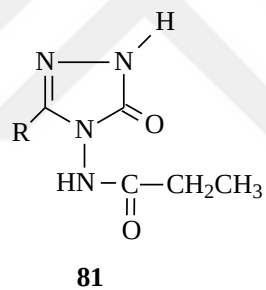
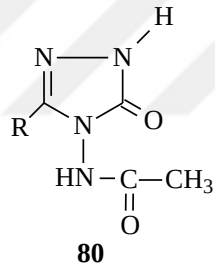
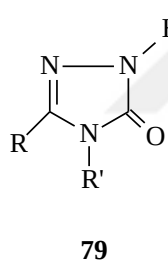
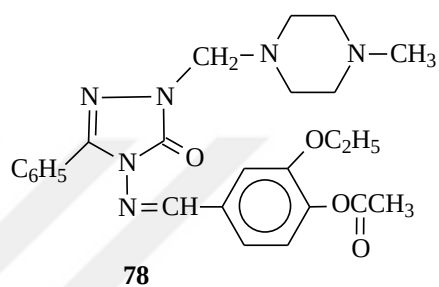
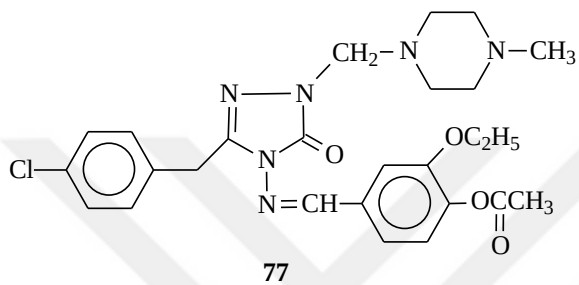
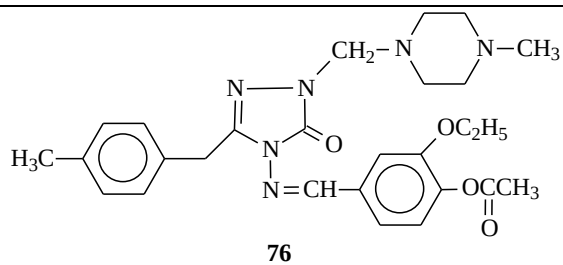
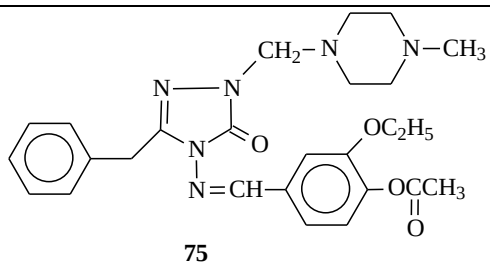


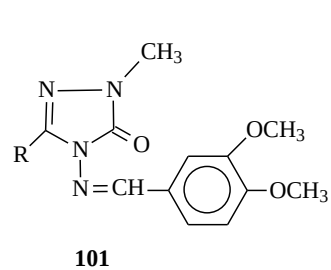
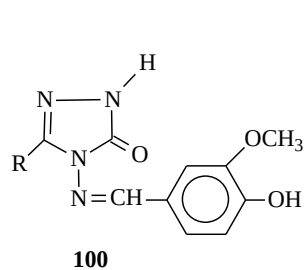
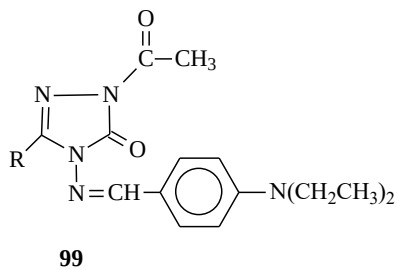
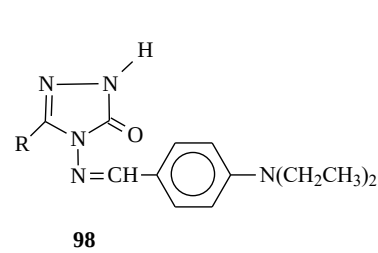
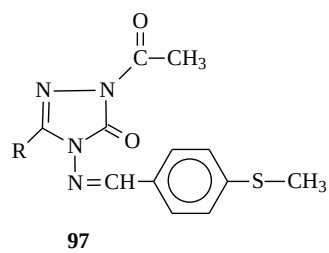
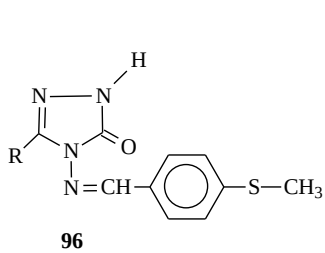
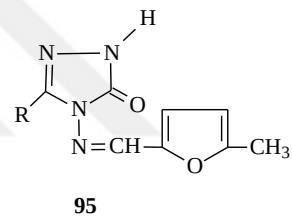
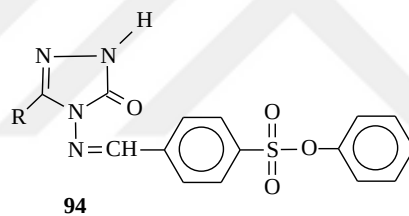
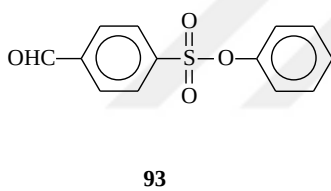
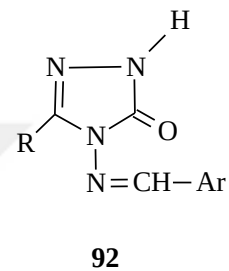
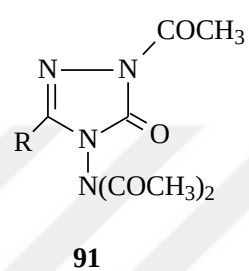
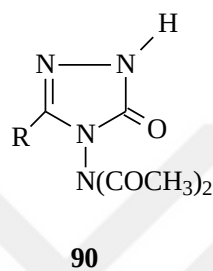
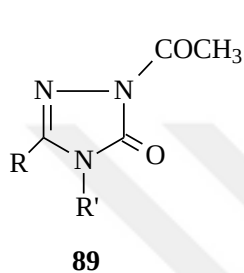
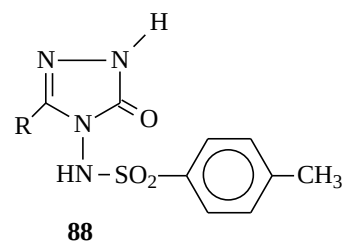
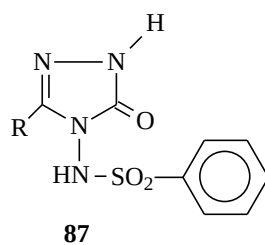
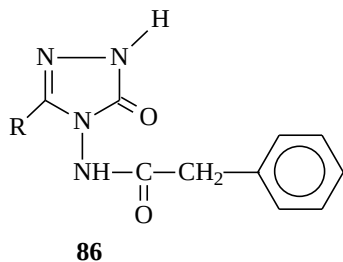
59

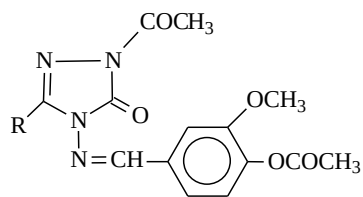


60

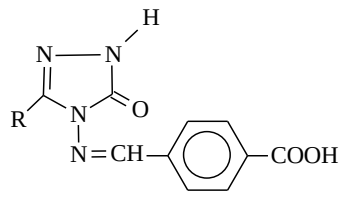




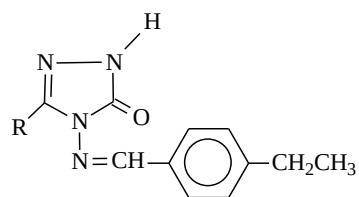




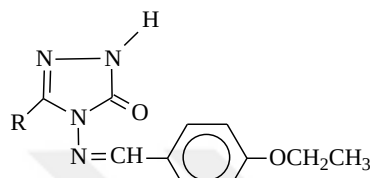
102



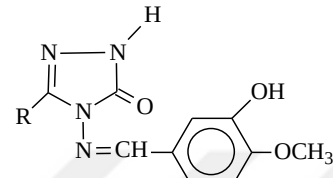
103



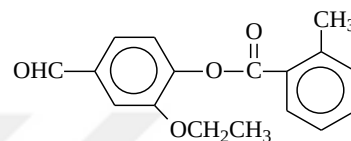
104



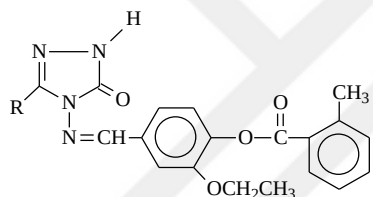
105



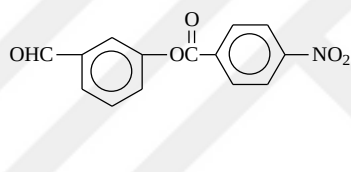
106



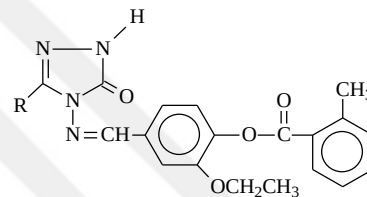
107



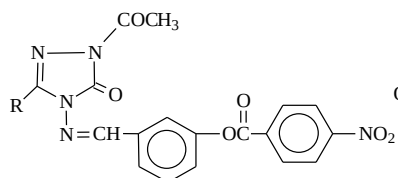
108



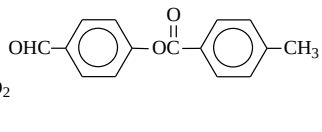
109



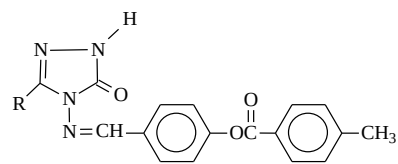
110



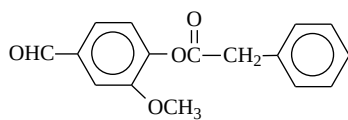
111



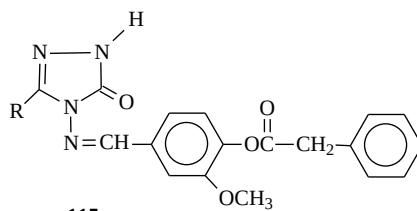
112



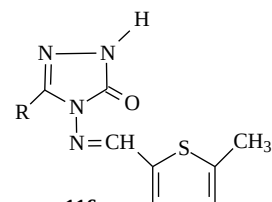
113



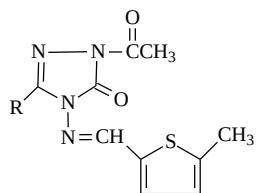
114



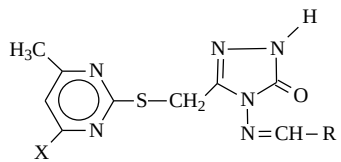
115



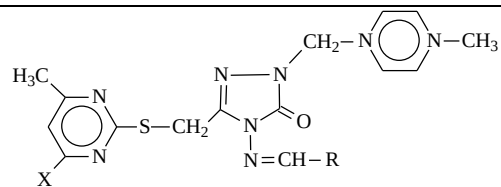
116



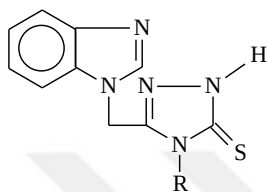
117



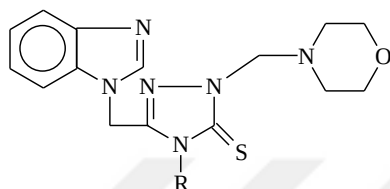
118



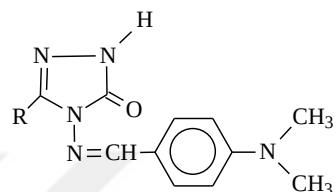
119



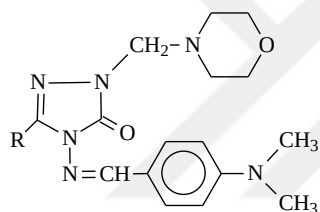
120



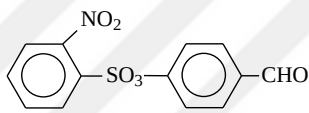
121



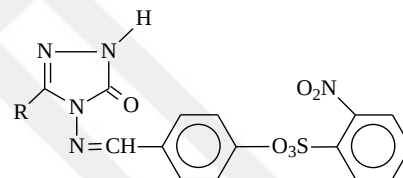
122



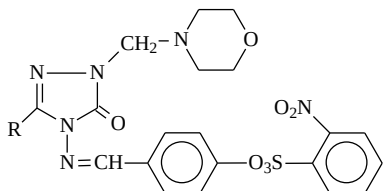
123



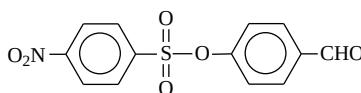
124



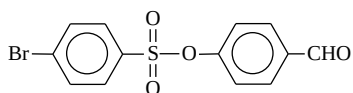
125



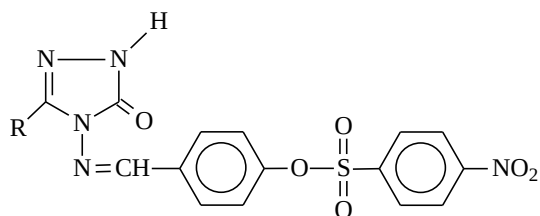
126



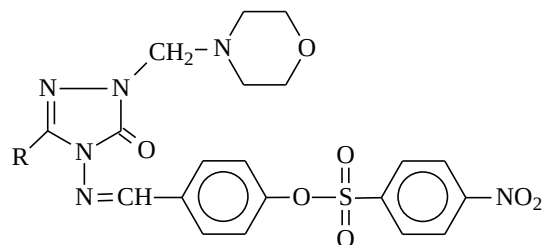
127



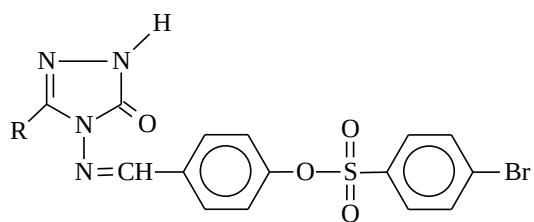
128



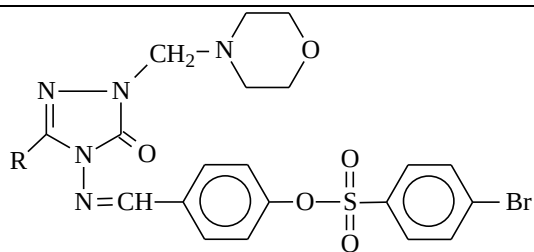
129



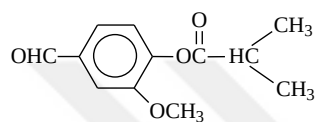
130



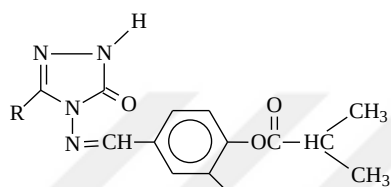
131



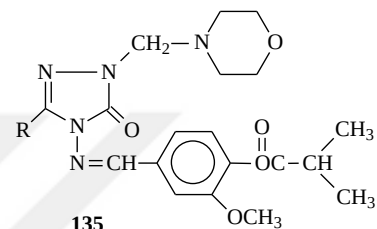
132



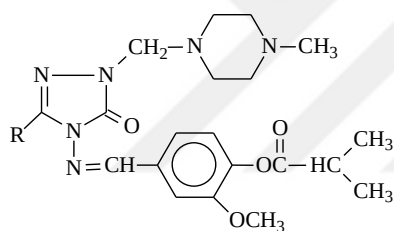
133



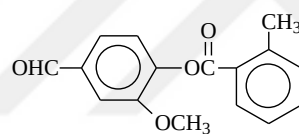
134



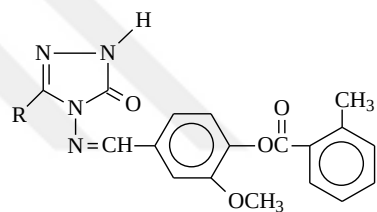
135



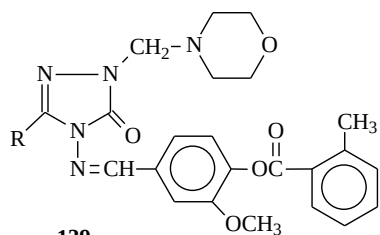
136



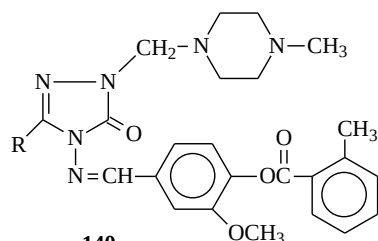
137



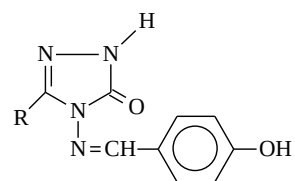
138



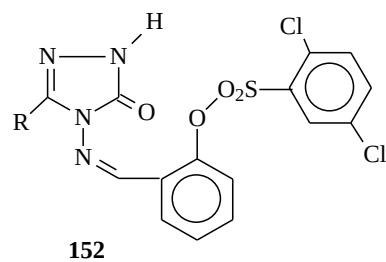
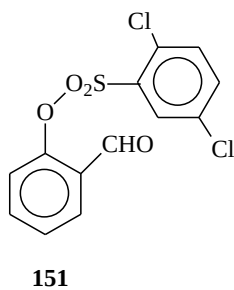
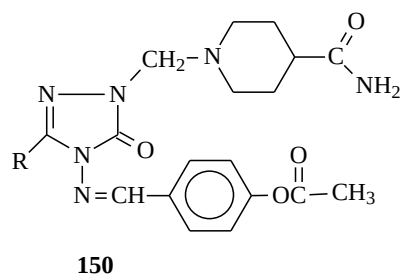
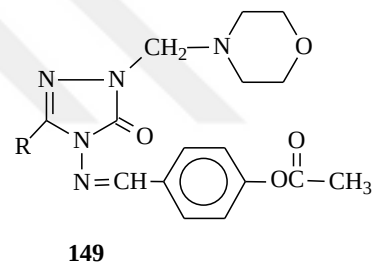
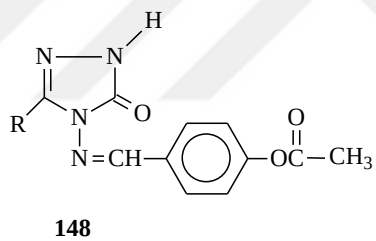
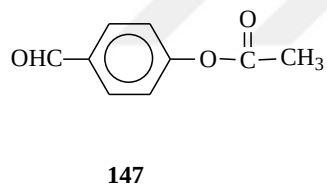
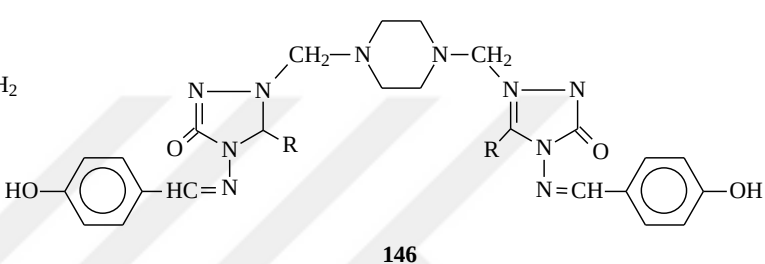
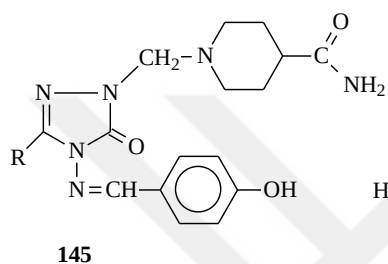
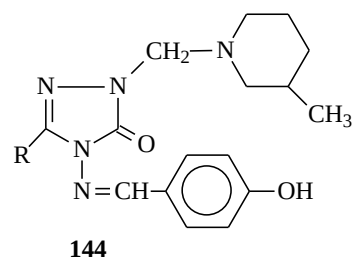
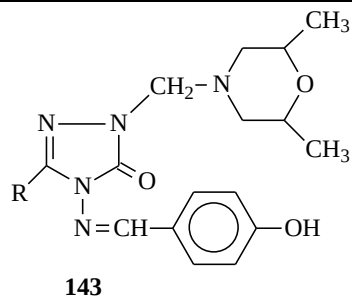
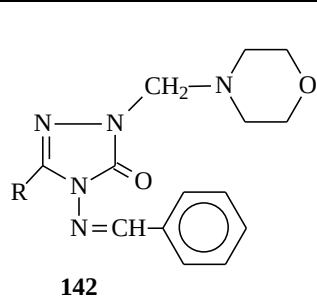
139

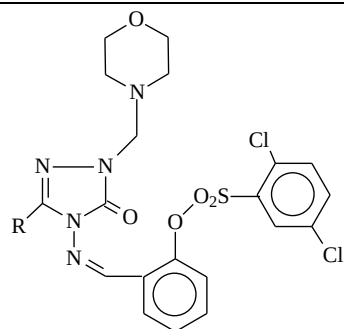


140

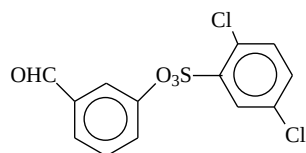


141

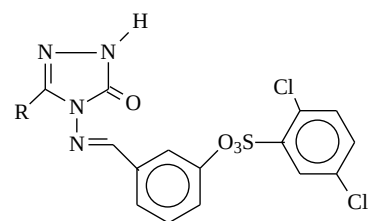




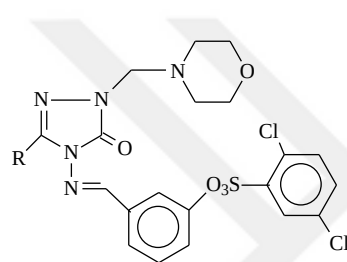
153



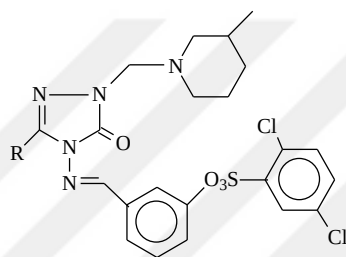
154



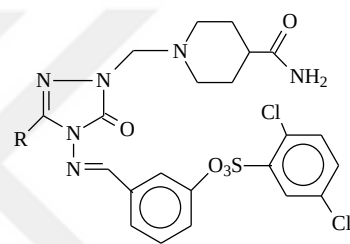
155



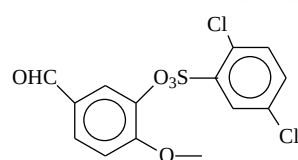
156



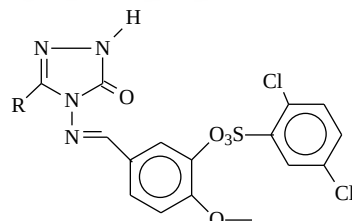
157



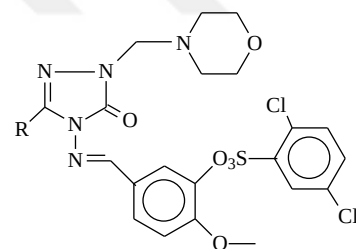
158



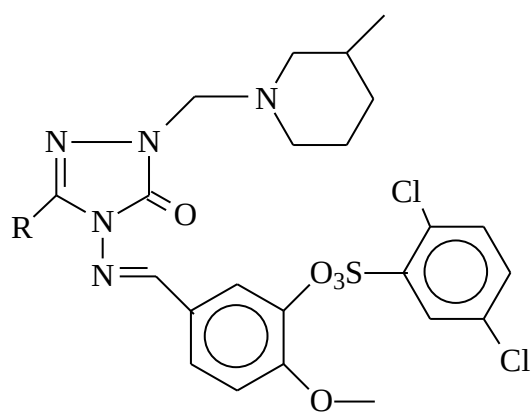
159



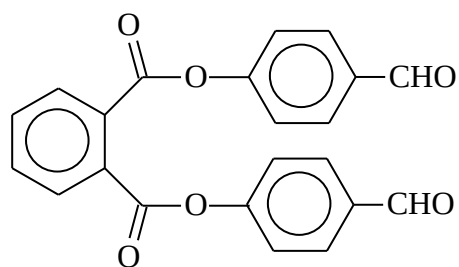
160



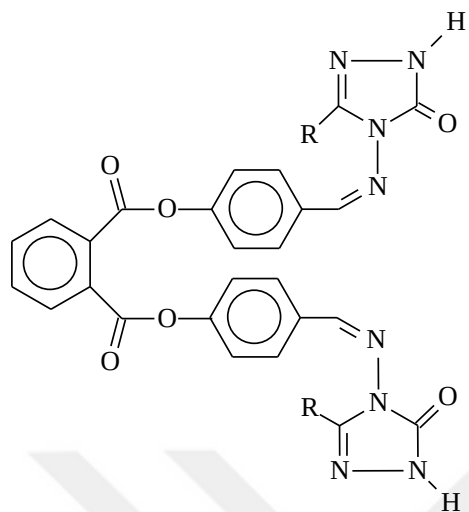
161



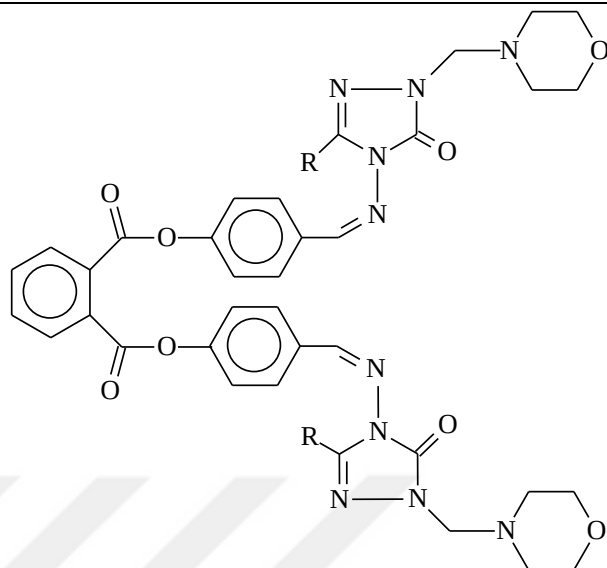
162



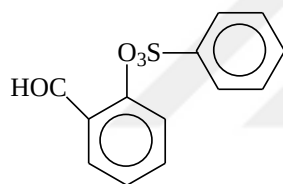
163



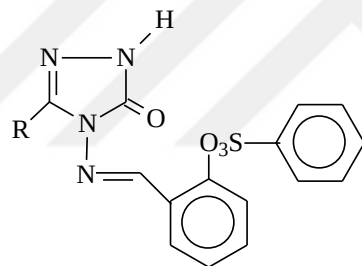
164



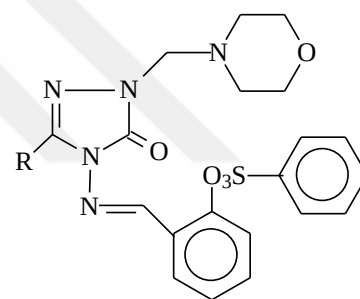
165



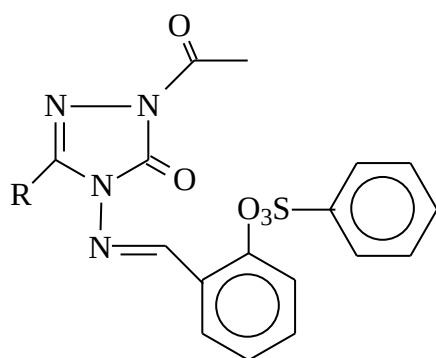
166



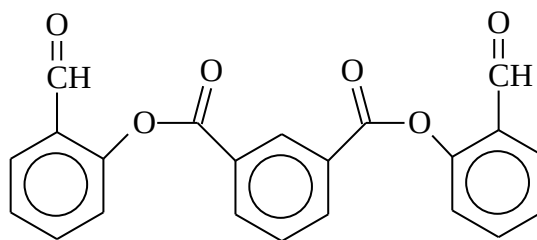
167



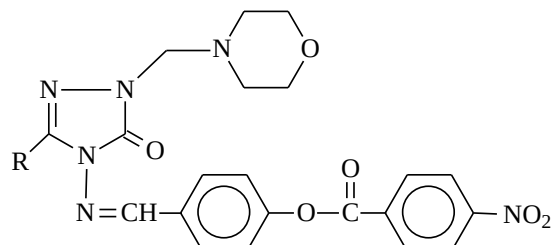
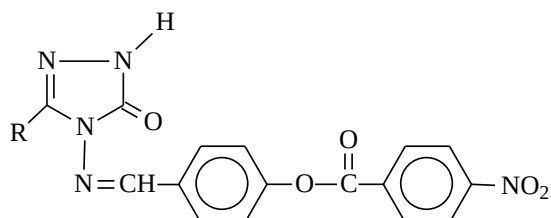
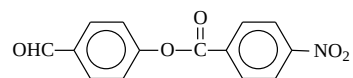
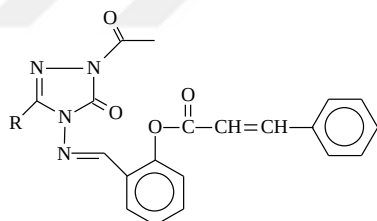
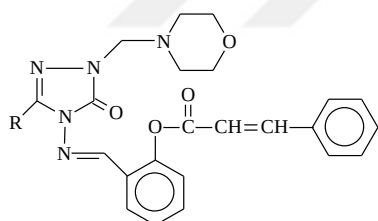
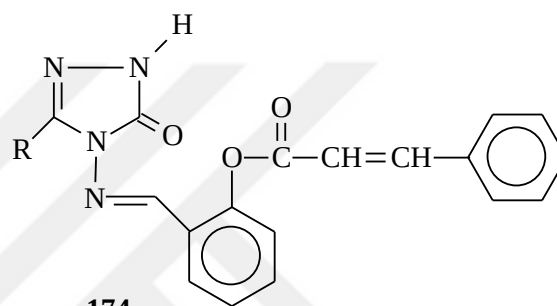
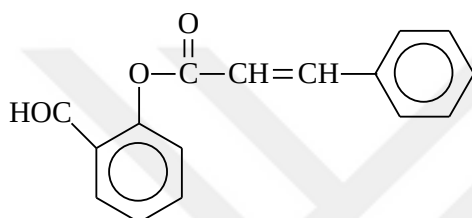
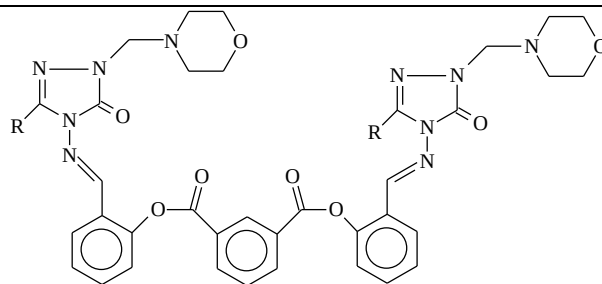
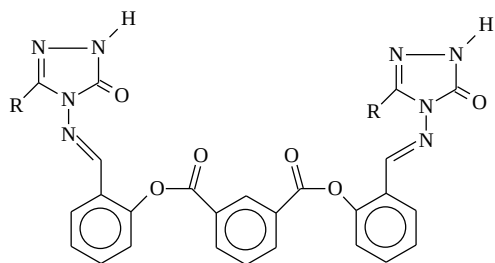
168

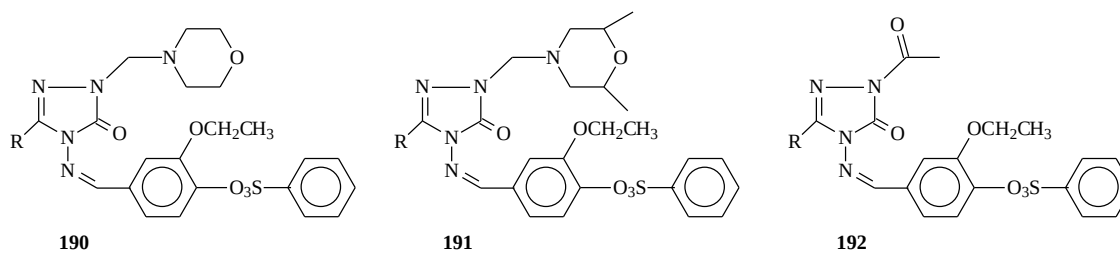
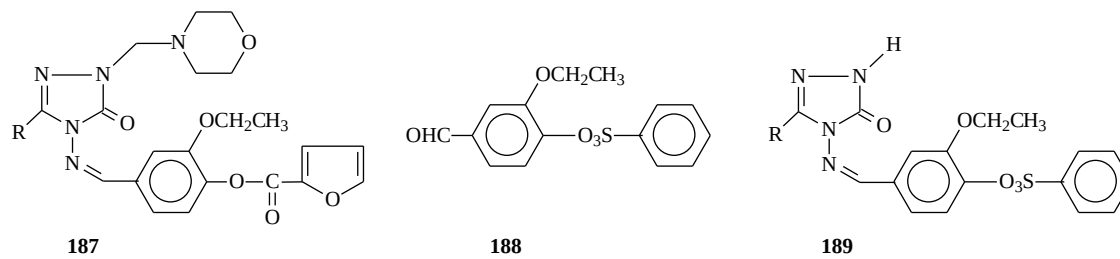
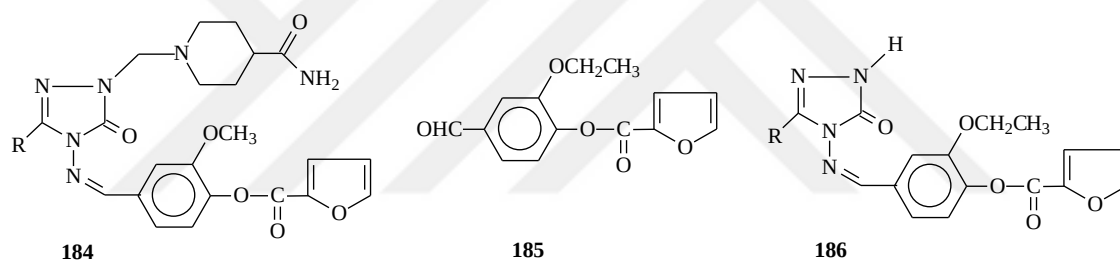
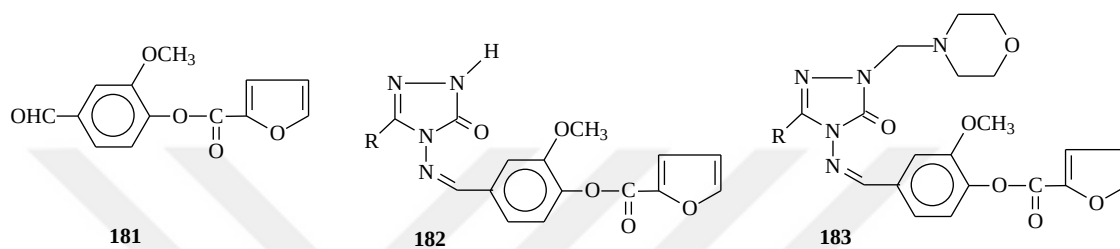
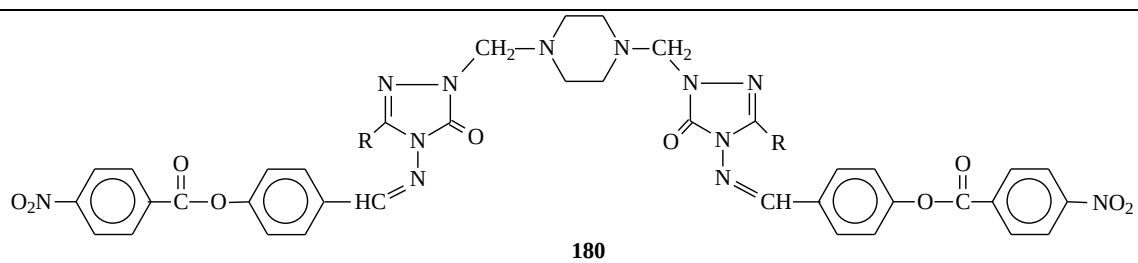


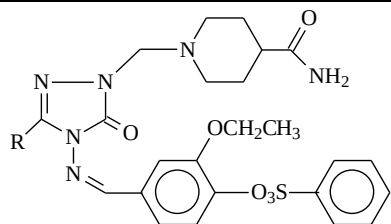
169



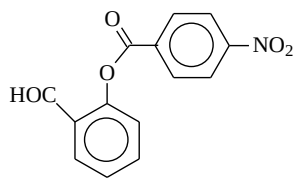
170



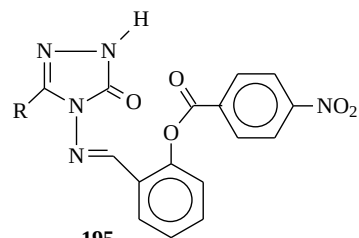




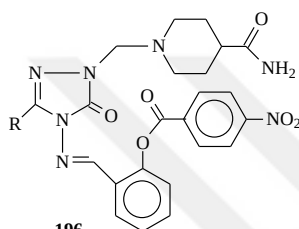
193



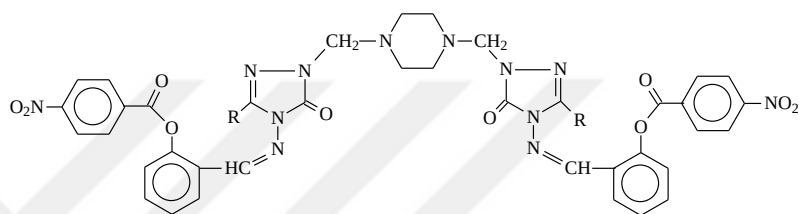
194



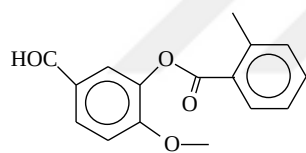
195



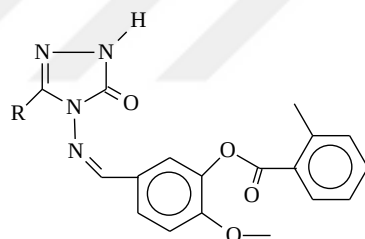
196



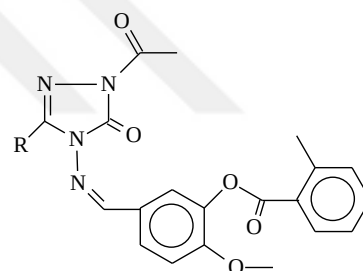
197



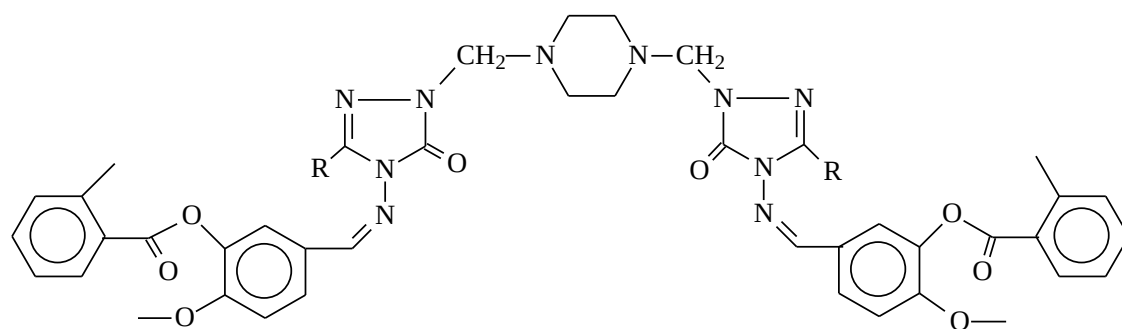
198



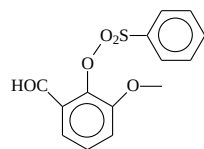
199



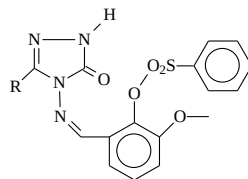
200



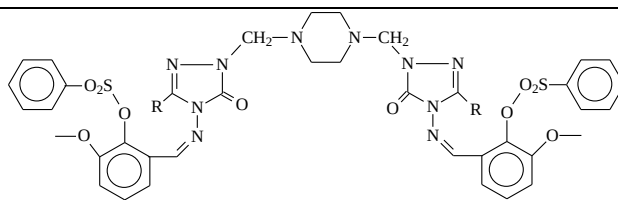
201



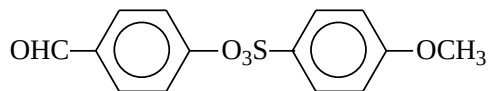
202



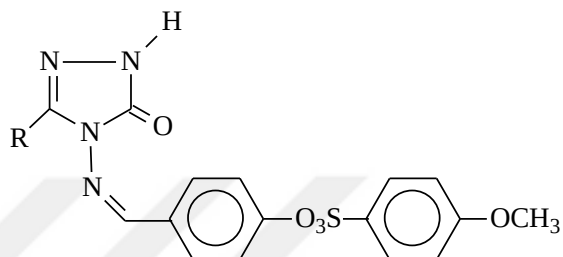
203



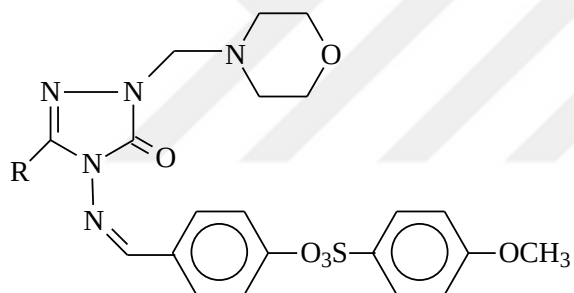
204



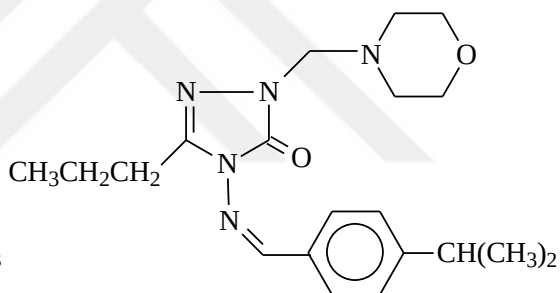
205



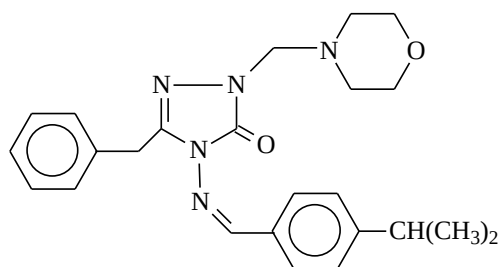
206



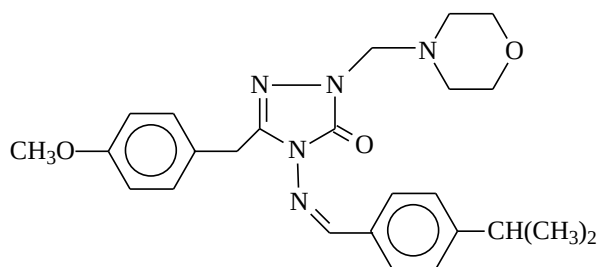
207



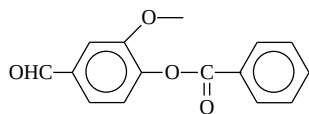
208



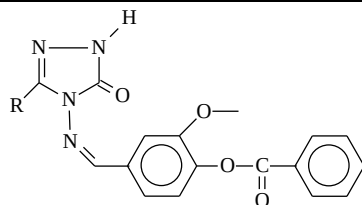
209



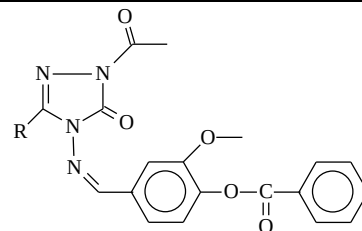
210



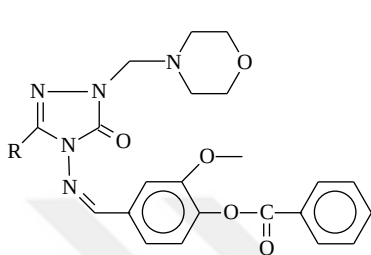
211



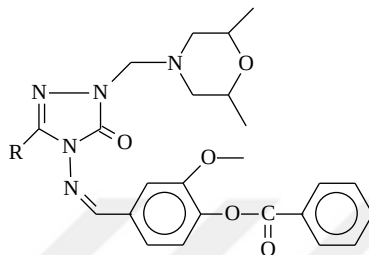
212



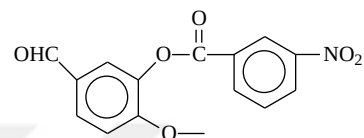
213



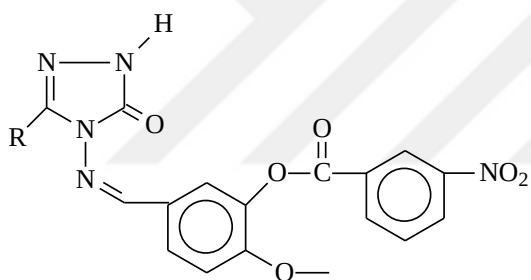
214



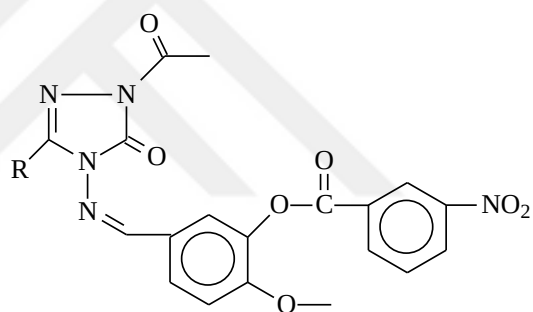
215



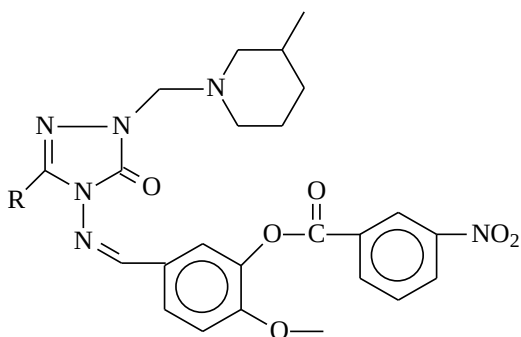
216



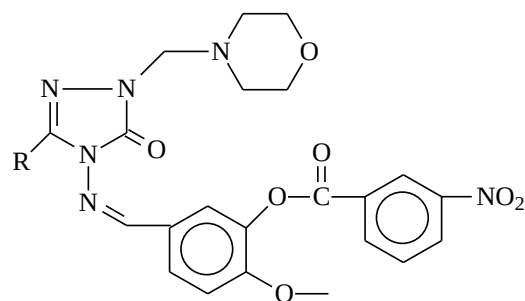
217



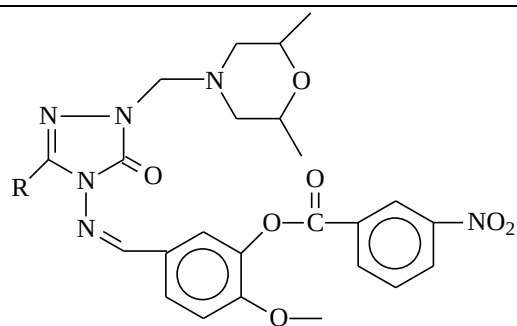
218



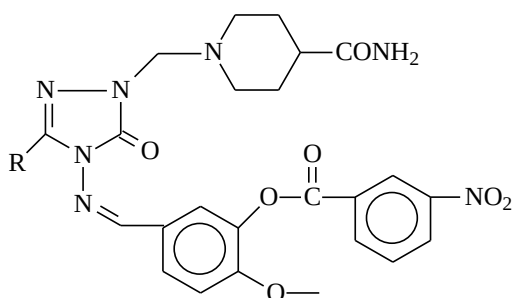
219



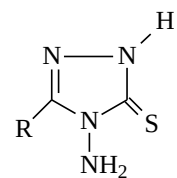
220



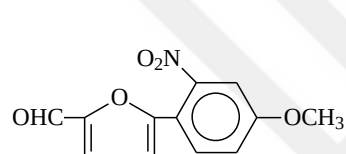
221



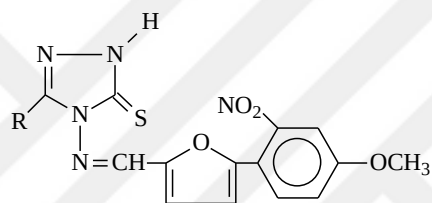
222



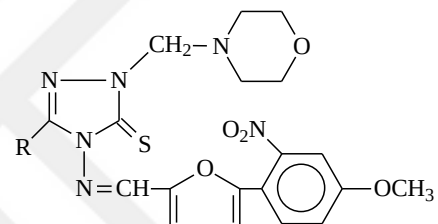
223



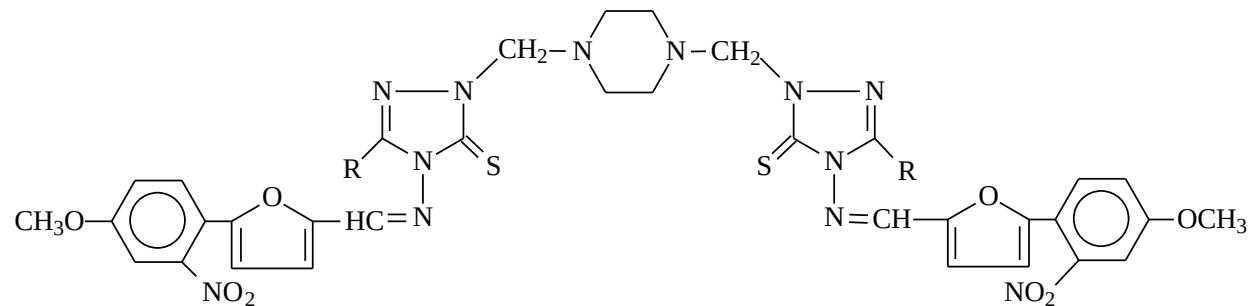
224



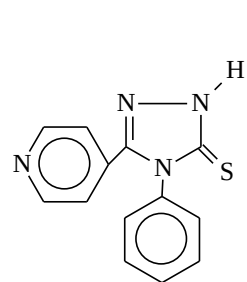
225



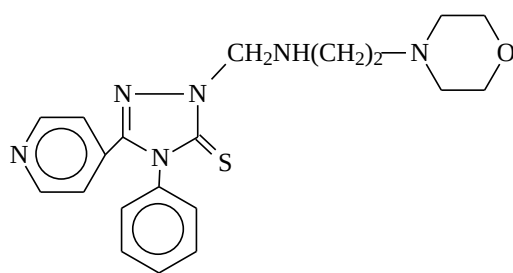
226



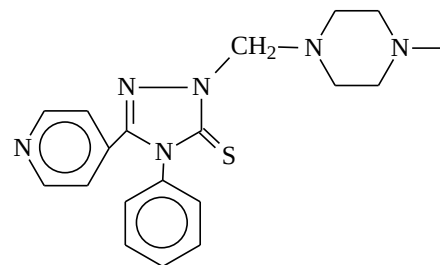
227



228



229

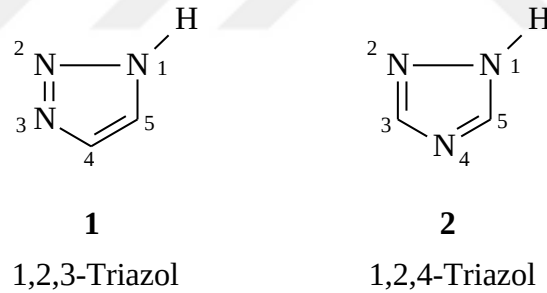


230

1.2. Triazoller ve Türevleri

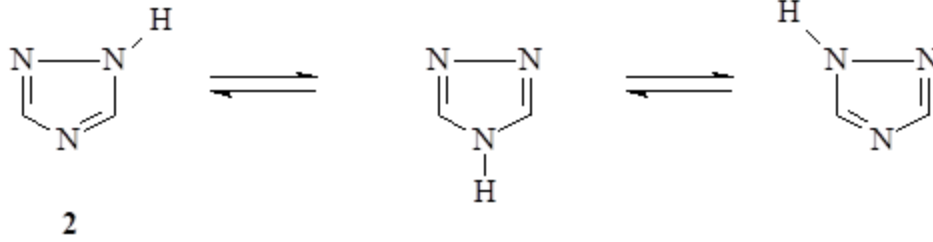
Heterosiklik bileşik grubu üyesi olan triazoller ve türevleri farklı biyolojik aktiviteleri sayesinde literatürde önemli bir yere sahip olmakla birlikte önemli çalışmalara ışık tutmaktadır. Şöyle ki; 1,2,4-triazol türevleri antibakteriyel, antifungan, antikanser ve antioksidan... gibi biyolojik aktivitelere sahiptir. Bunların yanında; bazı hastalık türlerine karşı kullanılan ilaçların yapısında triazol halkası bulunur [1-10]. Özellikle son yıllarda çok sayıda insanın ölümüne sebep olan virüsler arasında yer alan HIV (human immunodeficiency virus) ve HPV (human papilloma virus) tipi virüslere karşı dayanıklı antimikrobiyallerin yapısında triazoller bulunmaktadır. Metal içeren triazol kompleksleri, birçok kanser türünün tedavisinde olumlu sonuçlar gösterir. Ayrıca triazoller, kemoterapi ilaçlarının ve birçok zirai ilaçların yapısında yer alır [11-14].

Triazoller, 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol şeklinde iki izomere sahiptir (Şekil 1.1) [15]. İki izomer aromatik halka yapısını banırdırmakla birlikte halkalarda hidrojen ihtiva eden azot atomlarının elektronik yapısı ile pirroldeki azot atomlarının elektronik yapısı aynıdır. Bunun yanında diğer azot atomlarının durumu diazollerdeki azot atomları ile aynıdır [16].



Şekil 1.1. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol Yapıları

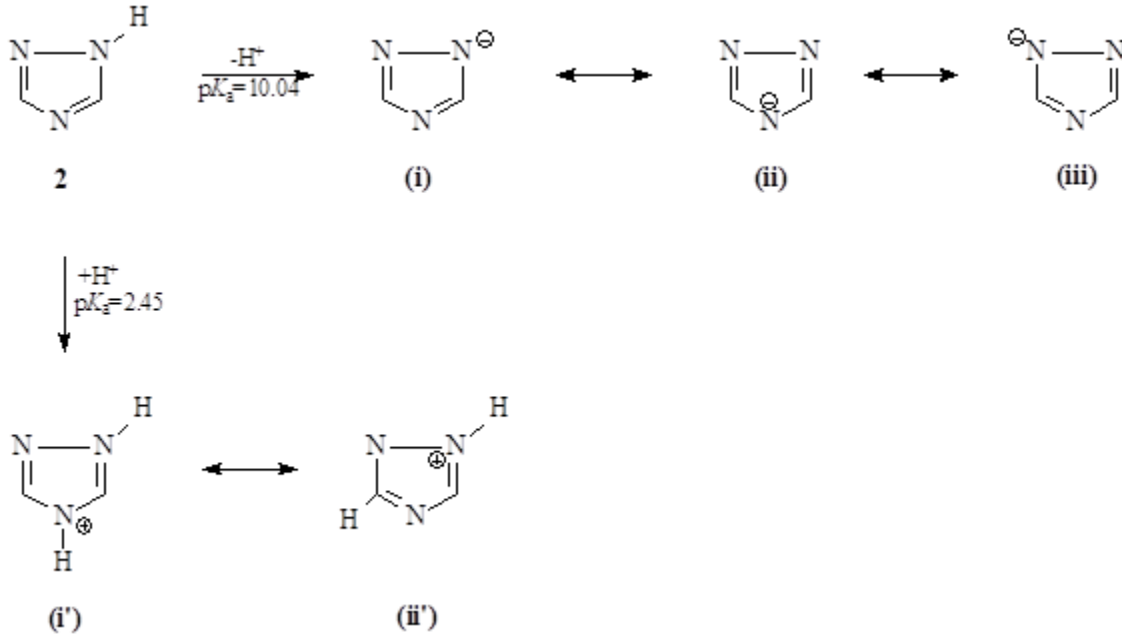
Zayıf baz özelliği gösteren 1,2,4-triazol bileşikleri renksiz, kokusuz ve kristal yapıya sahiptir. Erime noktası 120 °C ve kaynama noktası 260 °C olarak bilinmektedir. 1,2,4-triazoller aromatik karaktere sahiptir ve kararlı bileşiklerdir. Bu yönleriyle 1,2,3-triazollerle benzerlik göstermektedirler. Azot atomunun bağlı olduğu hidrojen atomları metaller ile substitusyon (yer değiştirme) yapabilirler [17]. 1,2,4-Triazoller tautomerik karışım şeklinde bulunmaktadır. Triazollere ait tautomerik yapı şekil 1.2’de verildiği gibidir [18].



Şekil 1.2. 1,2,4-Triazolün Tautomerik Formları

1.2.1. Triazollerin Asitlik-Bazlık Özellikleri

1,2,4-Triazoller zayıf asidik özellik gösteren (proton verme için $pK_a=10,04$) hatta 1,2,3-triazollerden daha bazik (proton alma için $pK_b=2,45$) olan bileşiklerdir (Şekil 1.3). Tetrazoller yapısında bulunan üç tersiyer azot atomunun indüktif etkilerinin sonucu olarak neredeyse bir alifatik karboksilli asit kadar asitlik özellik gösterir. Triazollerde ise, diazollerden daha zayıf bazik özellik görülür. 1,2,4-Triazollerin asitliğini belirlemek amacıyla birçok yöntem geliştirilmiştir. Prensip olarak, yapısında triazol halkası ihtiva eden bileşiklerin farklı susuz ortam çözücülerindeki asitlikleri tespit edilip asitlik ile çözücü arasındaki bağlantı açıklanmıştır [15].

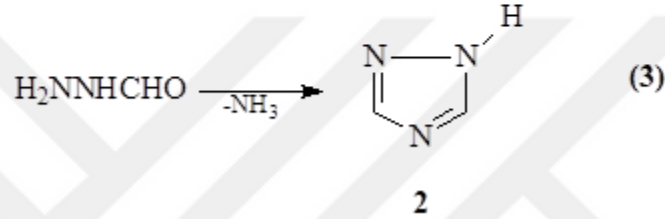
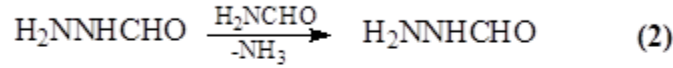
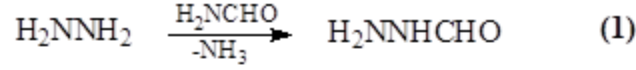


Şekil 1.3. 1,2,4-Triazollerin Proton Alma ve Proton Verme Eğilimi

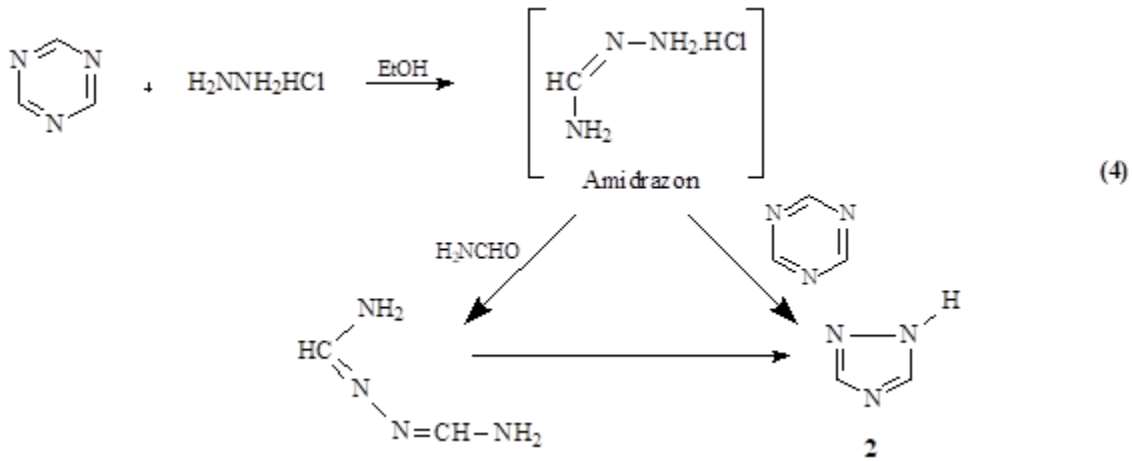
1.3. 1,2,4-Triazol-5-on Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri ve Reaksiyonları

1.3.1. 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

1885 yılında Bladin ve Pelizzari tarafından hidrazin ve formamidin reaksiyona sokulmasıyla 1,2,4-triazol halkası üzerine ilk çalışmalar başlatılmıştır (Denklem 1-3) [19].

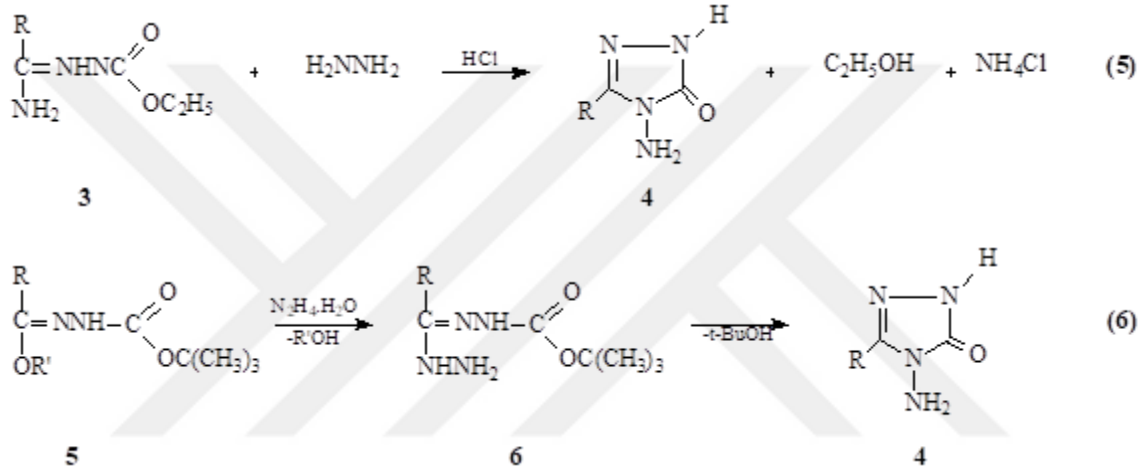


Gerçekleştirilen reaksiyonlardan istenilen verim alınamadığı için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Verimi %53'e ulaştıran bir yöntemde formamidin ile formamidin reaksiyonu incelenmiştir [20]. Bunun yanında Grundman ve Ratz [21] triazin ve hidrazin hidroklorürün reaksiyonundan iki farklı yöntemle reaksiyon verimini % 95'e ulaştırmayı başarmıştır. Grundman ve Ratz kullandığı ilk yöntemde oluşan ara ürünün (amidrazon) bir mol s-triazin ile reaksiyonundan s-triazol oluşurken, ikinci yolla amidrazonun formamid ile reaksiyonundan oluşan üründen bir mol amonyağın uzaklaştırılmasıyla 1,2,4-triazol bileşiği elde edilmiştir (Denklem 4).

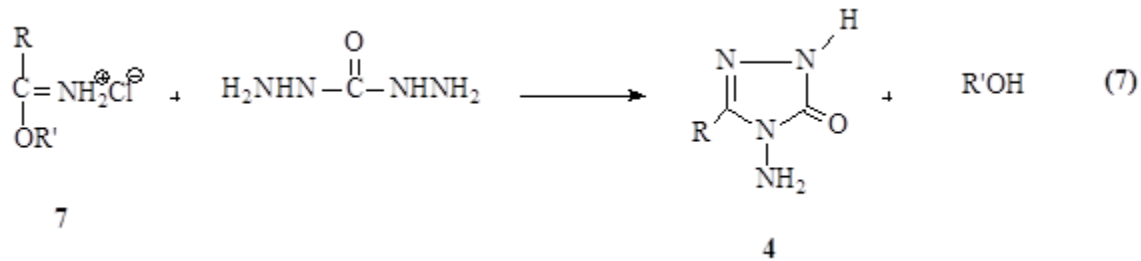


1.3.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi

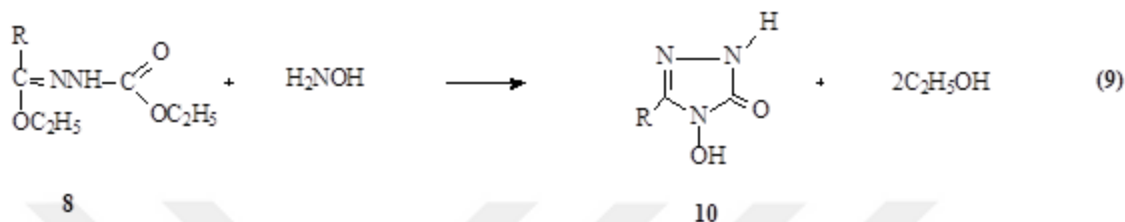
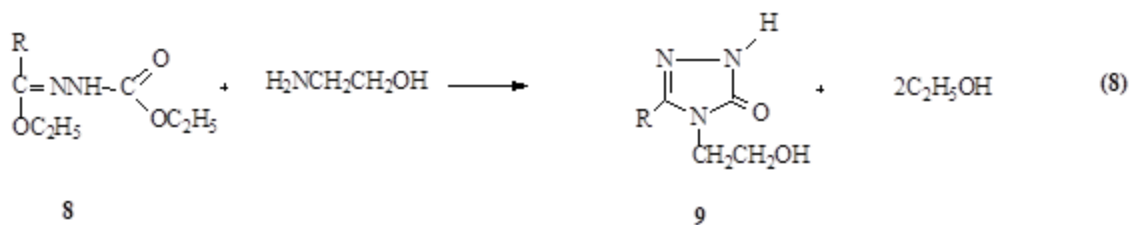
Triazol halkası barındıran 4 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde amit etoksikarbonilhidrazonların (3) hidrazin hidrat ile muamelesinden elde edilmiştir (Denklem 5) [22]. Farklı bir çalışmada, 4 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ester tert-butoksikarbonilhidrazonların (5) hidrazin hidrat ile reaksiyonundan sentezlenmiştir (Denklem 6) [23].



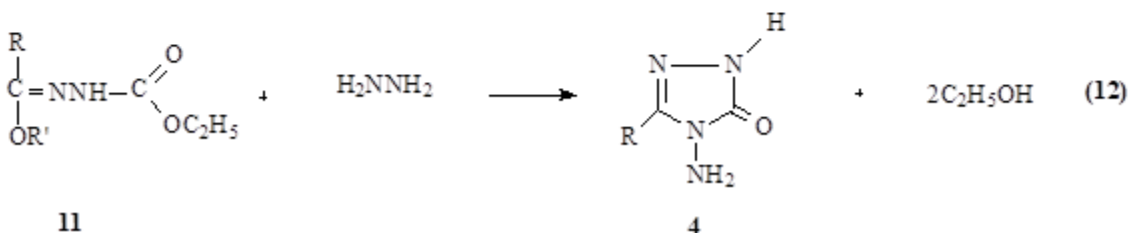
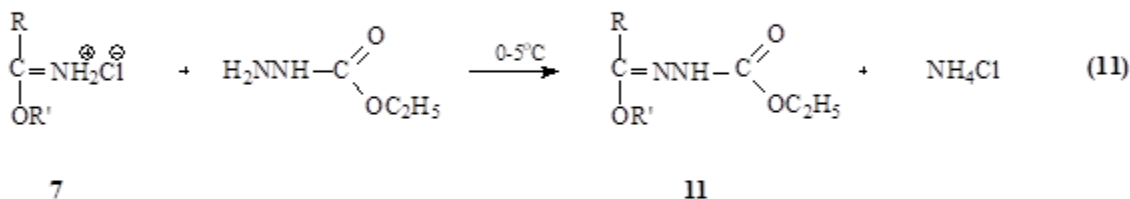
4 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerin eldesi için kullanılan bir diğer çalışma, nitrillerden elde edilen iminoester hidroklorürlerin (7) karbohidrazid ile reaksiyonunu içerir (Denklem 7) [24].



Son olarak yapılan iki ayrı çalışmada 8 tipi bileşiklerin tek tek etanolamin ve hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu sırasıyla 4 tipi bileşiklerin türevleri olan 9 ve 10 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 8 ve 9) [25, 26].

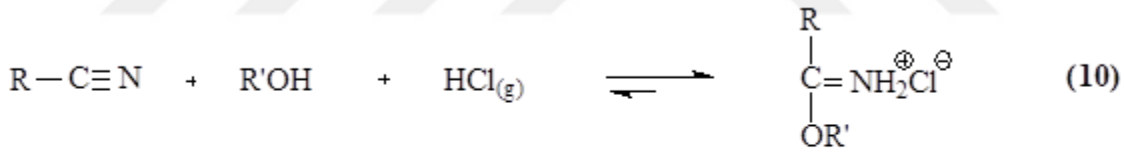


4 Tipi bileşiklerin sentezi için bahsedildiği gibi birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemler arasında en ideal olan ve çalışmada da kullanılan yöntem nitrillerden başlanarak geliştirilen Pinner yöntemi ile elde edilen 7 tipi iminoester hidroklorürlerden başlanarak 3 basamakta gerçekleştirilen yöntemdir (Denklem 10-12) [22, 27-34].



1.3.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

Çalışmada yer alan ve hidroklorürleri (7) halinde sentezlenen iminoester bileşiklerinin elde edilmesi için bugüne kadar çok sayıda metot geliştirilmiştir. Bu yöntemleri birbirinden ayıran özellik başlangıç bileşiklerinin farklı olmalarıdır. Örneğin; amidlerden, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden [22, 28-29]. Örnekler artırılacağı gibi 7 tipi bileşiklerin eldesi için en ideal ve çoğunlukla tercih edilen yöntem Pinner Yöntemidir [29-34]. Bu yöntemle göre bir nitril, bir mutlak alkol (çoğunlukla etanol) ile susuz bir çözücü (çoğunlukla dietil eter) içinde HCl gazı ile soğukta reaksiyona sokulur (Denklem 10). Bu yöntemle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde yer alan 7 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (7a), etil imidopropiyonat hidroklorür (7b), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (7c), etil imidofenilasetat hidroklorür (7d), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (7e), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (7f), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (7g), etil imido-*m*-klorofenilasetat hidroklorür (7h) ve etil imidobenzoat hidroklorür (7i) bileşiklerinin sentezi yapılmıştır.

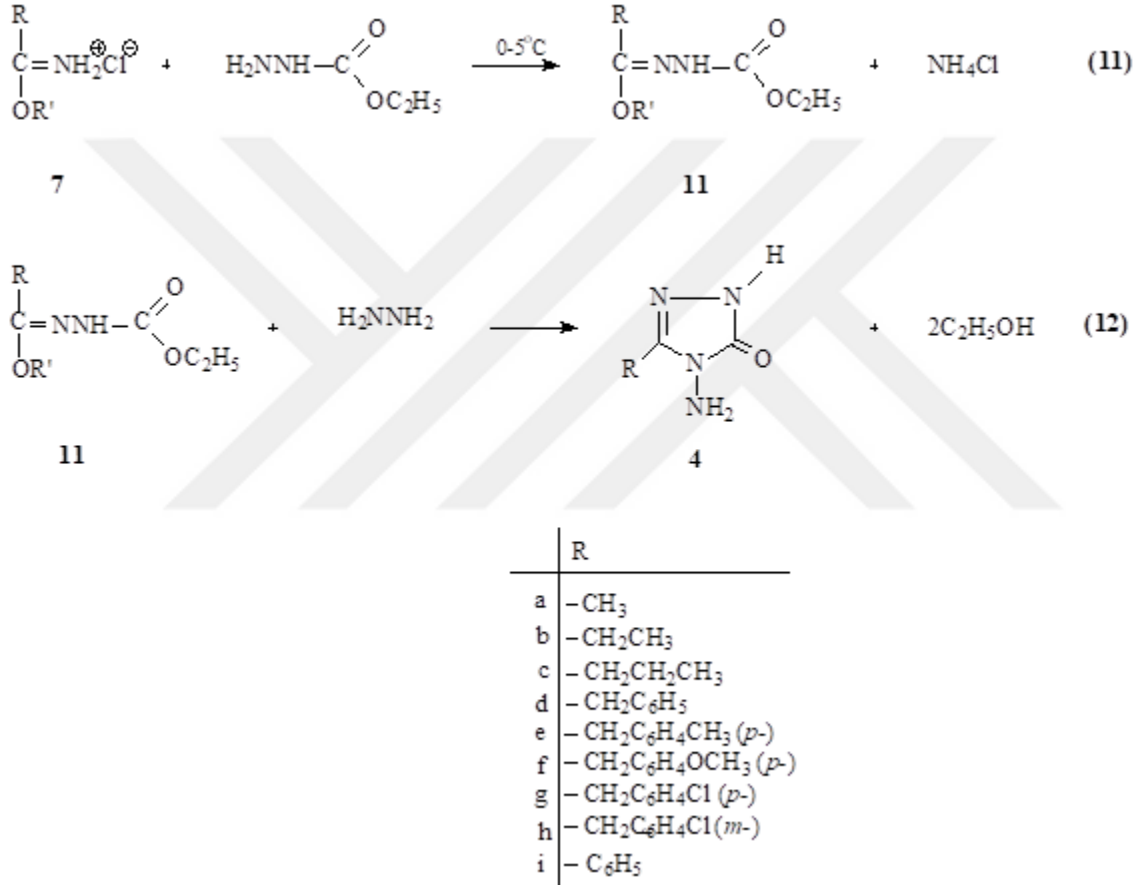


7

4 Tipi bileşiklerin sentezinde bundan sonra, 7 tipi alkil imidat hidroklorürler (iminoester hidroklorürler)'in soğuk susuz etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan ester etoksikarbonilhidrazonlar (11) [etil asetat etoksikarbonilhidrazon (11a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (11b), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (11c), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11d), etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (11e), etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11f), etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11g), etil *m*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (11h) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (11i)] sentezlenmiştir (Denklem 11) [28-34].

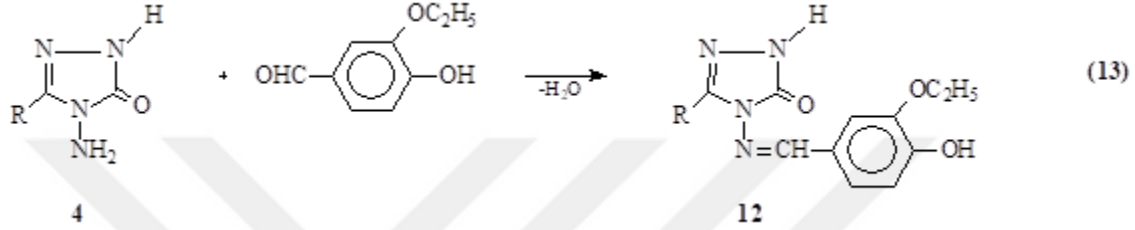
Son olarak 11 tipi bu bileşikler hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda reaksiyona sokularak çalışma gerekli olan 4 tipi bileşikler [3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4b), 3-(*n*-propil)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-

triazol-5-on (4c), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4d), 3-(*p*-metilbenzil)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4e), 3-(*p*-metoksibenzil)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4f), 3-(*p*-klorobenzil)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4g), 3-(*m*-klorobenzil)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4h) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4i)] oluşturulmuştur (Denklem 12) [28-34].

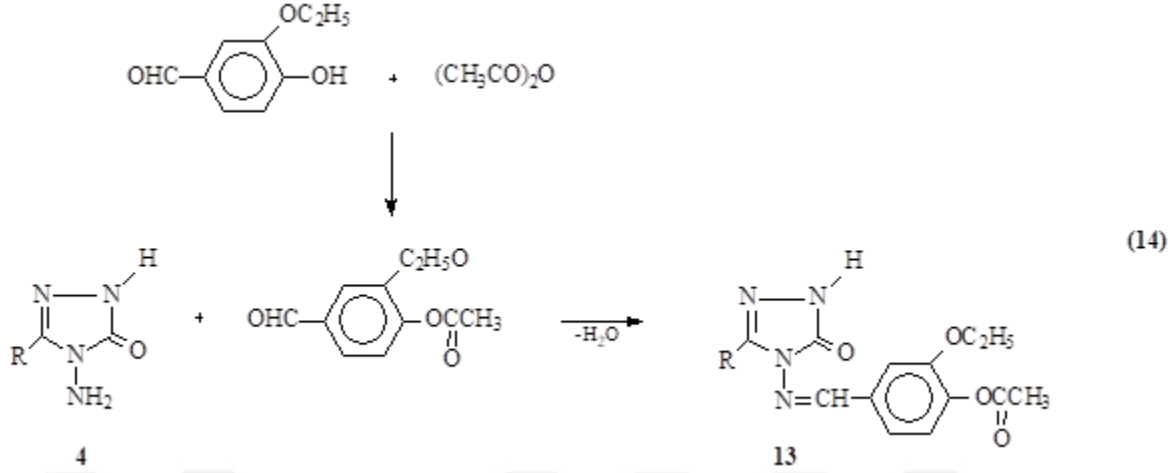


Çalışmada yeni bileşiklerin sentezi için gerekli olan 12 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12a), 3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12b), 3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12c), 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12d), 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e), 3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f), 3-(*p*-klorobenzil)-4-

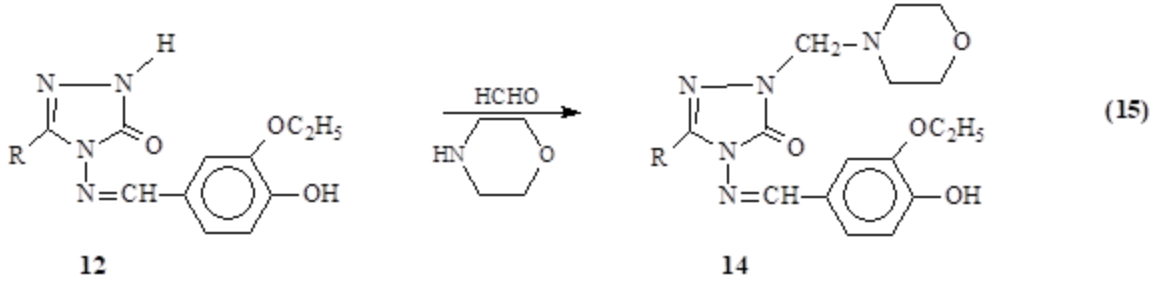
(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g), 3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) ve 3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12i)] ise, 4 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilmiştir (Denklem 13) [35].



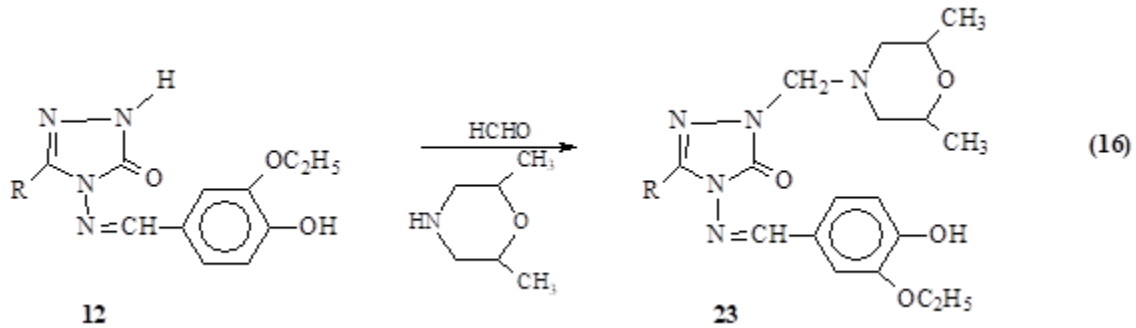
3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile reaksiyona girmesiyle elde edilen benzaldehid türevi 3-etoksi-4-asetoksibenzaldehidin 4 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 13 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan sırasıyla 3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13a), 3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13b), 3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13d), 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13e), 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13g), ve 3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13i) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 14) [36].



Çalışmanın ilk orijinal bölümünde, 12 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin formaldehid varlığında altı farklı halkalı sekunder aminle reaksiyonundan potansiyel biyolojik aktif yeni heterosiklik Mannich Bazları elde edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak, 12 tipi bileşiklerin formaldehit ilavesiyle morfolin ile reaksiyonundan 8 adet 14 tipi yeni 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (15), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (16), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (17), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (18), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (19), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (20), 1-(morfolin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (21) ve 1-(morfolin-4-il-metil)-3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (22) elde edilmiştir (Denklem 15).

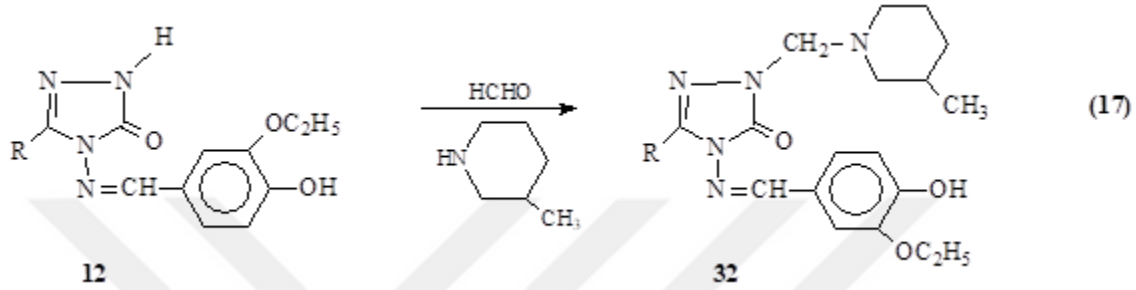


İlk orijinal bölümde ikinci olarak 12 tipi bileşiklerinin formaldehit ilavesiyle 2,6-dimetilmorfolin ile reaksiyonundan 8 adet 23 tipi yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (24), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (25), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (26), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (27), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (28), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (29), 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (30) ve 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (31) bileşikleri elde edilmiştir (Denklemler 15-22).

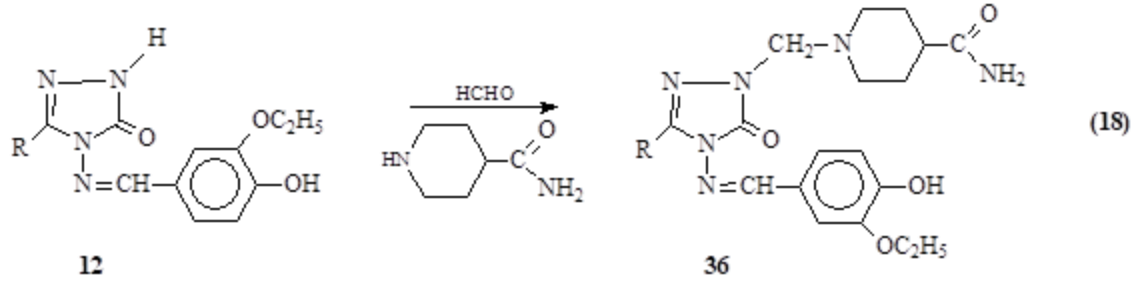


Üçüncü olarak 12 tipi bileşiklerin formaldehit ilavesiyle 3-metilpiperidin ile reaksiyonundan 3 adet 32 tipi yeni 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(3-metilpiperidin-1-il-

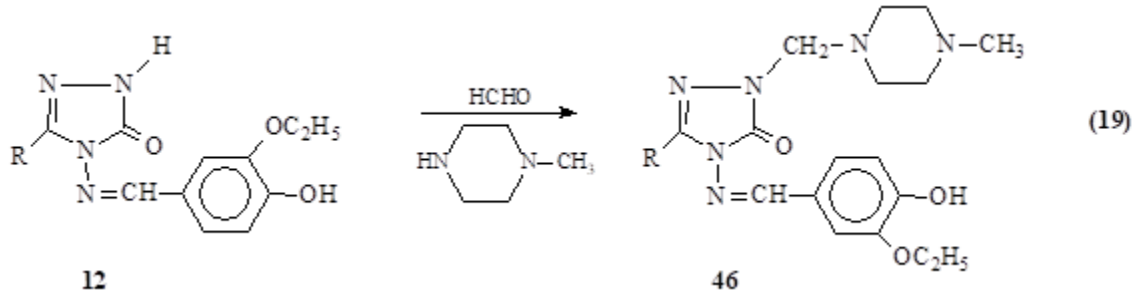
metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (33), 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (34), 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (35) elde edilmiştir (Denklem 17).



İlk orijinal sentez bölümünde dördünü olarak 12 tipi bileşikler, Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit ilavesiyle 4-piperidin karboksamid ile muamele edilerek karşın olan 9 adet 36 tipi yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikler olan 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (37), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (38), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (39), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (40), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (41), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (42), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (43), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (44) ve 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (45) bileşikler elde edilmiştir (Denklem 18).

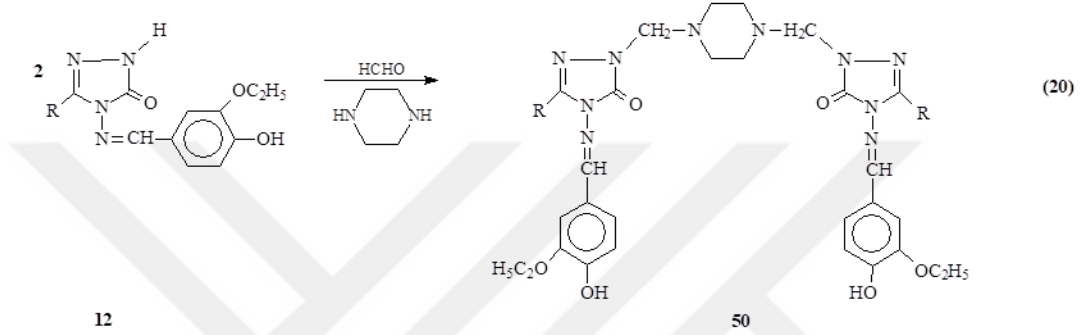


Tez kapsamında beşinci olarak 12 tipi bileşiklerinin formaldehit ilavesiyle 1-metilpiperazin ile reaksiyonundan 3 adet 46 tipi yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (47), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (48), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (49) elde edilmiştir (Denklem 19).

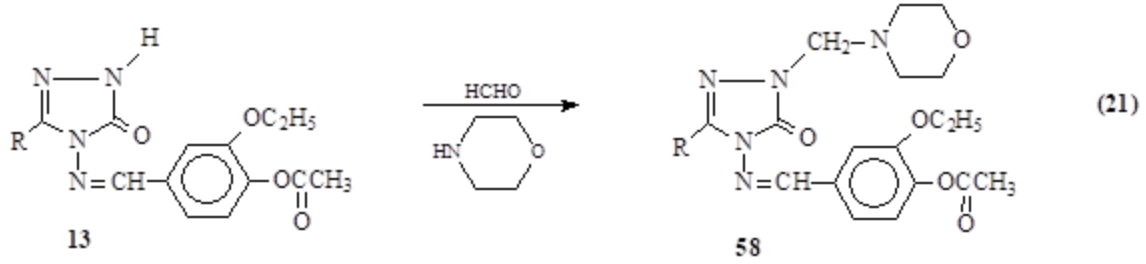


İlk orijinal sentez bölümünde son olarak 12 tipi bileşikler Mannich reaksiyonuna göre formaldehit ilavesiyle piperazin ile reaksiyona sokularak karşın olan 7 adet 50 tipi yeni bis-[3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin bileşikleri olan bis-[3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (51), bis-[3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (52), bis-[3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (53), bis-[3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-

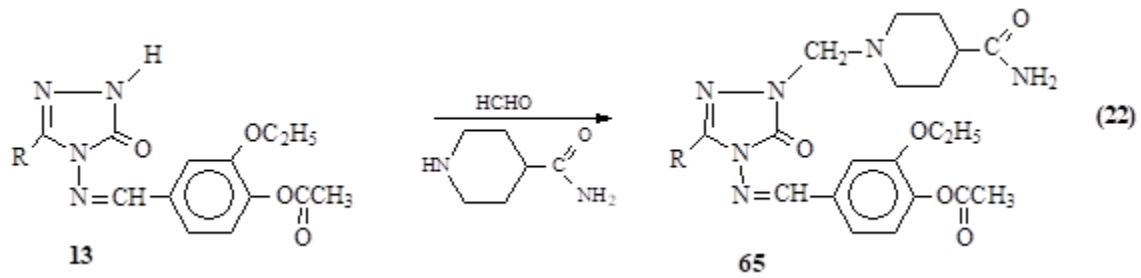
metil]-piperazin (54), bis-[3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (55), bis-[3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (56) ve bis-[3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin'ler (57) elde edilmiştir (Denklem 20).



Tez kapsamında yeni bileşiklerin sentezi için ikinci bölümde bilinen 13 tipi bileşiklerin formaldehid varlığında üç farklı halkalı sekonder aminle reaksiyonları incelenek karşın olan yeni Mannich bazları sentezlenmiştir. Bu bölümde ilk olarak Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit ilavesiyle morfolin ile muamele edilerek karşın olan 6 adet 58 tipi yeni 1-(morfolin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(morfolin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (59), 1-(morfolin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (60), 1-(morfolin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (61), 1-(morfolin-1-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (62), 1-(morfolin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (63) ve 1-(morfolin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (64) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 21).

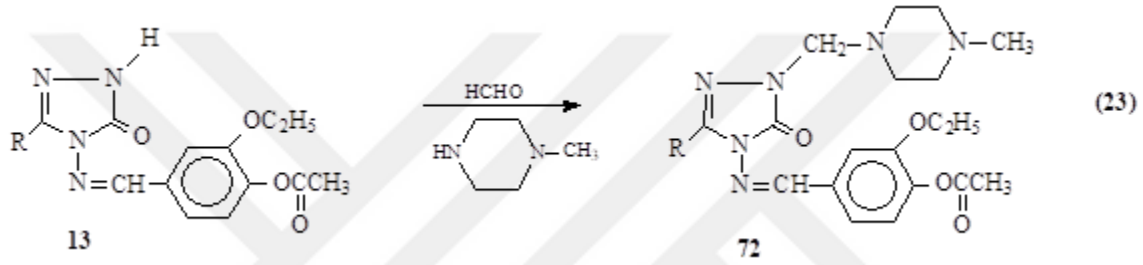


İkinci sentez bölümünde bundan sonra 13 tipi bileşikler, Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında 4-piperidinkarboksamid ile muamele edilerek karşın olan 6 adet 65 tipi yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-akıl(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (66), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (67), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (68), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (69), 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (70) ve 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (71) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 22).



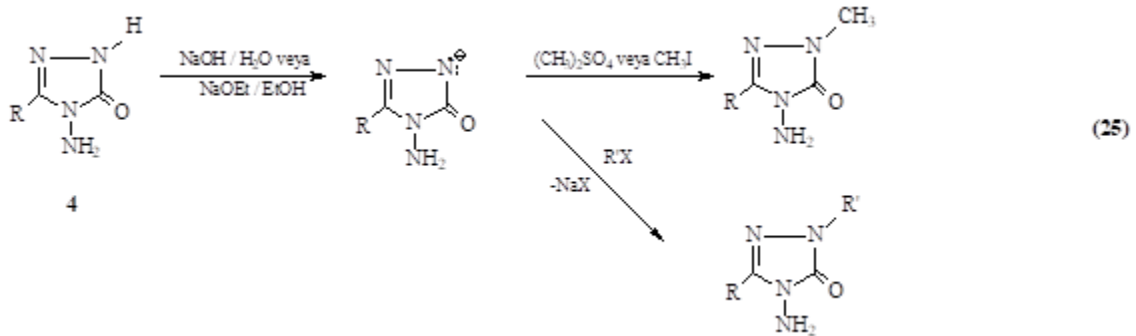
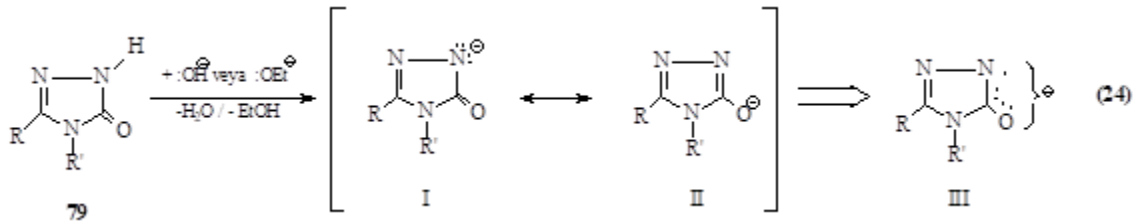
Tez kapsamında yeni bileşiklerin sentezi için ikinci bölümde bilinen 3-alkıl(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13) bileşiklerinin formaldehit ilavesiyle 1-metilpiperazin ile reaksiyonundan 6 adet 72 tipi yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkıl(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-

4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (73), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (74), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (75), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (76), 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (77) ve 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar (78) elde edilmiştir (Denklem 23).



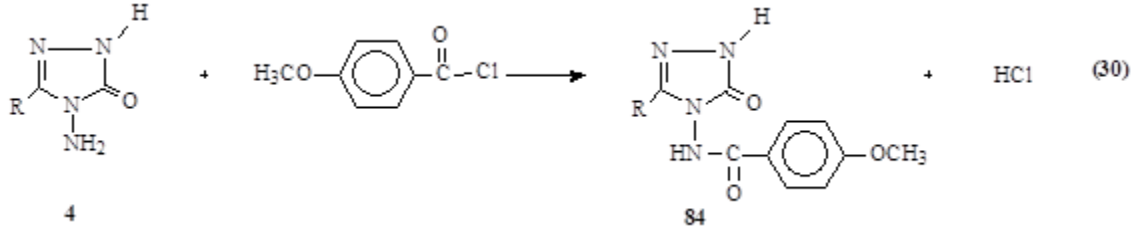
1.3.4. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Bazı Reaksiyonları

4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkasının N-H grubundan kayanaklanan zayıf asidik özelliği sayesinde 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4) bileşikleri N-1'de alkillendirme reaksiyonu ile N-metil yada N-alkil türevlerinin sentezlendiği birçok çalışma literatürde yer almaktadır (Denklem 24 ve 25) [32, 34, 35, 37-42].

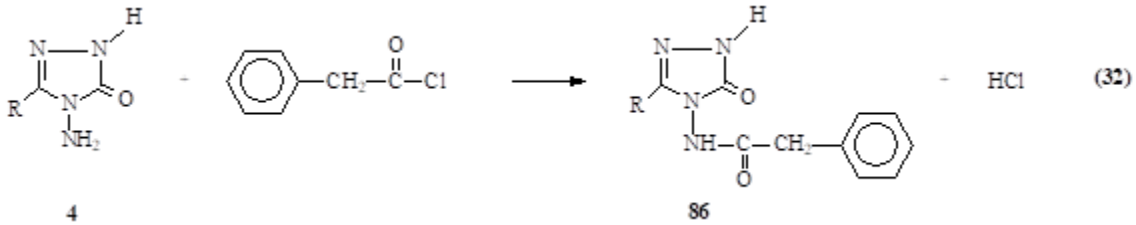
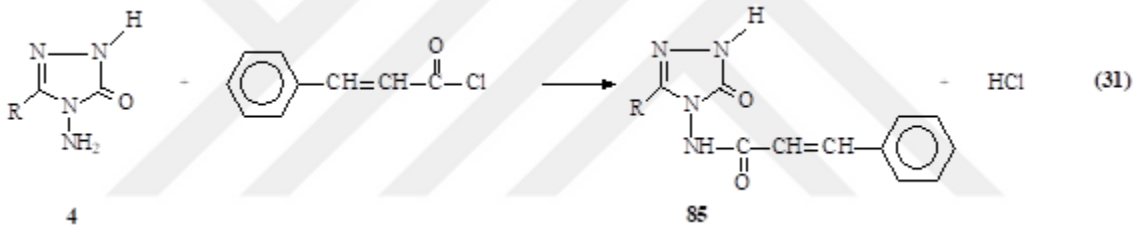




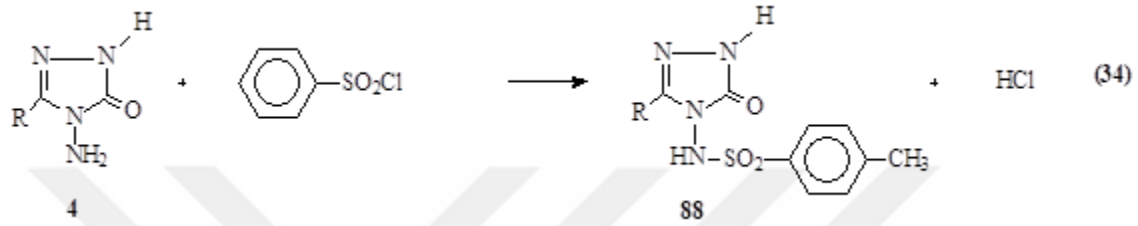
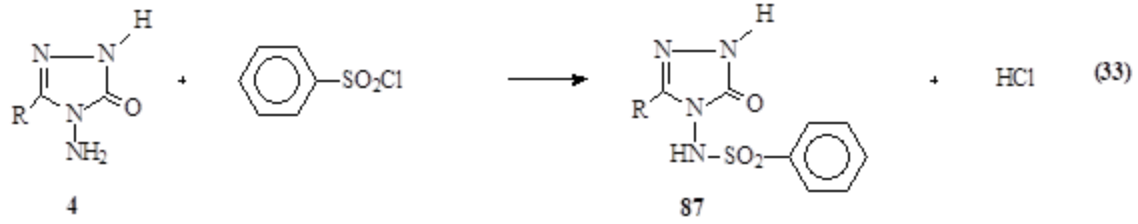
4 Tipi bileşiklerin kullanıldığı bir diğer çalışmada 4 tipi bileşiklerin *p*-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonundan 84 tipi bileşiklerin sentezi yapılmıştır (Denklem 30) [37, 45].



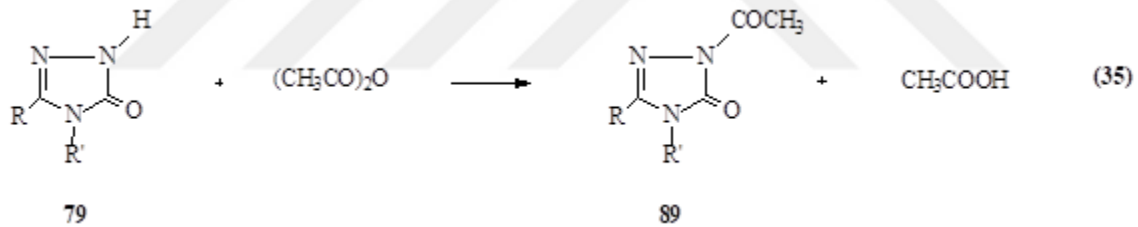
4 Tipi bileşiklerin sırasıyla sinamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonundan 85 ve 86 tipi bileşiklerin sentezi yapılmıştır (Denklem 31 ve 32) [37, 46].



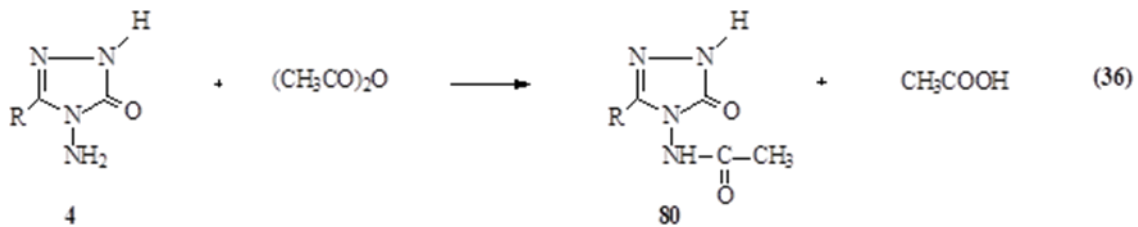
4 Tipi bileşiklerin açıl halojenürler yerine benzensulfonil klorür ve *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonlarının incelendiği bir başka çalışmada sırasıyla 87 ve 88 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 33 ve 34). Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir [43, 47].

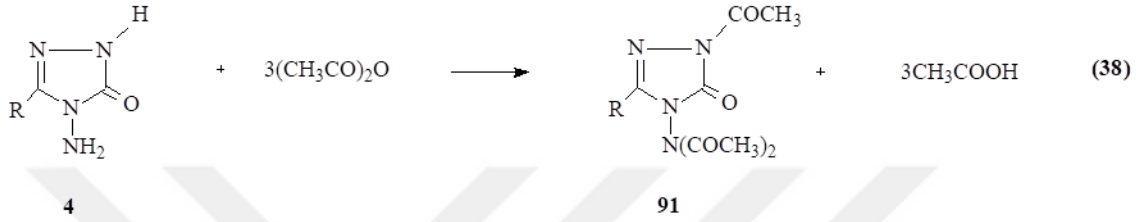
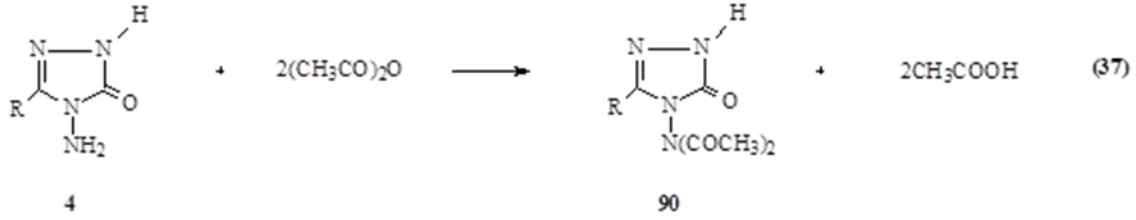


79 Tipi bileşiklerin asetil türevleri olan 89 tipi bileşikler; 79 tipi bileşiklerin asetik anhidrit ile muamelesinden sentezlenmiştir (Denklem 35) [39, 42, 48-53].



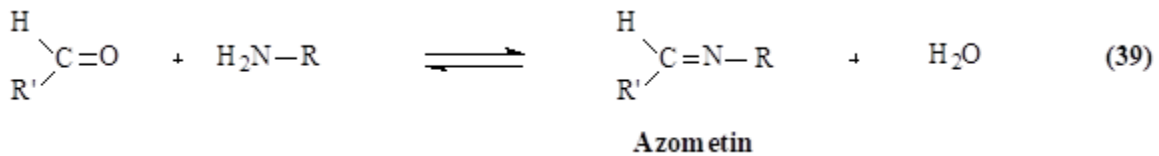
4 Tipi bileşiklerin asetik anhidrit ile farklı koşullarda muamelesinin incelendiği bir diğer çalışmada sırasıyla monoasetil türevleri 80 tipi, diasetil türevleri 90 tipi ve triasetil türevleri 91 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 36-38) [28, 32].





1.4. Schiff Bazları

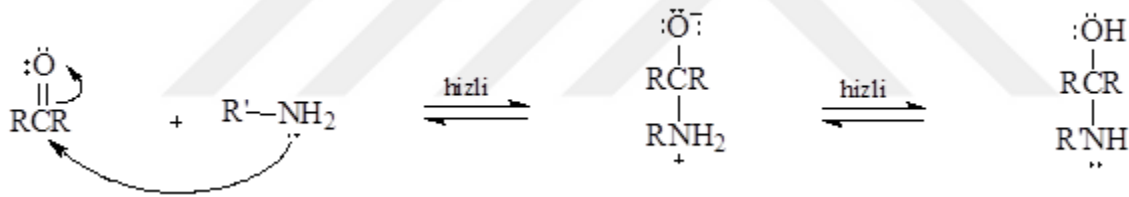
İlk defa 1869 yılında sentezlenen Schiff bazları birçok alanda kullanım alanı bulduğu gibi koordinasyon kimyasında ligand olarak da kullanılmaktadır. Genel formülü $\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{R}'$ olan Schiff bazları primer (1°) aminler ile özellikle aromatik aldehytler olmak üzere aldehyt yada ketonların muamelesinden oluşan kondenzasyon ürünleridir [54]. Oluşan $-\text{CH}=\text{N}-$ bağına azometin yada imin adı verilir. Reaksiyon sonucunda oluşan ürünün kararlılığını R, R' ve R'' (Ar) grupları belirler. Şöyle ki; R, R' ve R'' (Ar) gruplarının elektron çekme yönelimi arttıkça kararlılıkları da artar. Aldehytler primer aminlerle kolaylıkla reaksiyona girerek Schiff bazı oluştururlar. Hatta aromatik aminlerle muamelesinden oluşan ürünler yüksek kararlılığa sahiptir. Aromatik aldehytlerin aminler ile reaksiyonu düşük sıcaklık ve ideal bir solvent yardımıyla vukubulur. Aromatik bir amin söz konusu olduğunda; aldehytin *p*-pozisyonunda elektron çekici bir grubun varlığıyla reaksiyon hızının arttığı, aynı grubun aminde bulunması durumunda ise reaksiyon hızının azaldığı görülmüştür. Bunların yanında ketonlardan Schiff bazı eldesi; katalizör, pH değeri, solvent türü ve sıcaklık gibi birçok parametreye bağlıdır (Denklem 39) [55].



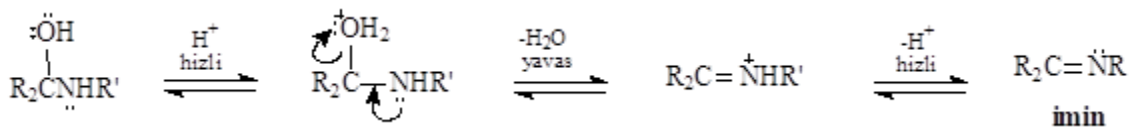
1.4.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Schiff bazlarının sentezi için primer aminlerin aldehit ya da ketonlarla reaksiyona girdiği yukarıda belirtilmiştir. Reaksiyon; birinci basamağı katılma, ikinci basamağı ayrılma olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamak nükleofilik amin grubunun kısmi pozitif yük ile yüklenmiş karbonil karbonuna nükleofilik katılması ve bir proton kaybetmesi ile sonuçlanır. Böylelikle oksijene bir proton bağlanmasıyla “karbonilamin” ara ürünü oluşur. İlk basamak hızlı basamaktır. Ancak çözelti fazla asidik olduğunda amin de protonlanacağı için nükleofilik karakteri ortadan kalkar ve derişimi çok azalır. Bunun bir sonucu olarak hızlı gerçekleşen katılma basamağı yavaşlar ve reaksiyon hızını belirleyici özelliğe sahip basamak haline gelir. İkinci basamak ise ara üründeki -OH grubunun protonlanması ve H₂O olarak ayrılmasıyla sonuçlanır. Bu basamakta ilk basamağın aksine asit derişiminin artması reaksiyon hızının artmasına sebep olur [56, 57].

1. Basamak: Katılma



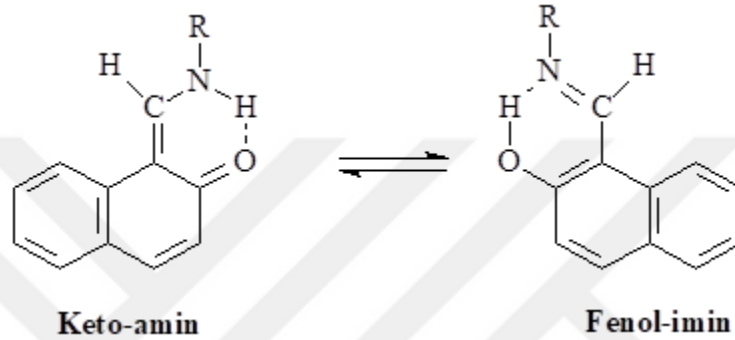
2. Basamak: Ayrılma



1.4.2. Schiff Bazlarının Kimyasal Özellikleri

Schiff bazlarının sentez reaksiyonu çift yönlü bir tepkimedir. Şöyle ki; tepkime sonucu oluşan ve ortamda bulunan 1 mol H₂O Schiff bazlarının hidrolize uğramasına neden olur. Böylelikle Schiff bazları karbonil ve amin bileşiklerine ayrılır. Ortamın susuz olması ve dengenin sağa kayması gerekir. Bu amaçla Na₂CO₃ gibi nem alıcı bileşikler veya etilalkol gibi su ile azeotropik karışım yapan çözücüler kullanılmalıdır. İndüktif etki Schiff bazlarının yapısında önemli bir etken olarak bilinmektedir. Schiff bazlarının yapısında bulunan karbon ve azot atomları substitue

olabileceğinden karbonil bileşiklerinde bir tautomeri oluşabilmektedir. Orto pozisyonunda OH grubu barındıran aldehyitlerden oluşan Schiff bazlarında bilinen fenol-imin ve keto-amin olmak üzere iki tip tautomerik şekil mümkündür. Tautomerik şekiller ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, UV-VIS gibi spektroskopik yöntemler ve X-ışınları kristallografisi çalışmaları ile açıklanmıştır [58-60]. Orto konumunda $-\text{OH}$ grubu içeren aromatic aldehyitlerin oluşturduğu Schiff bazlarındaki tautomeri aşağıda verilmiştir [55, 61].



Şekil 1.4. Schiff bazlarının tautomerik şekilleri

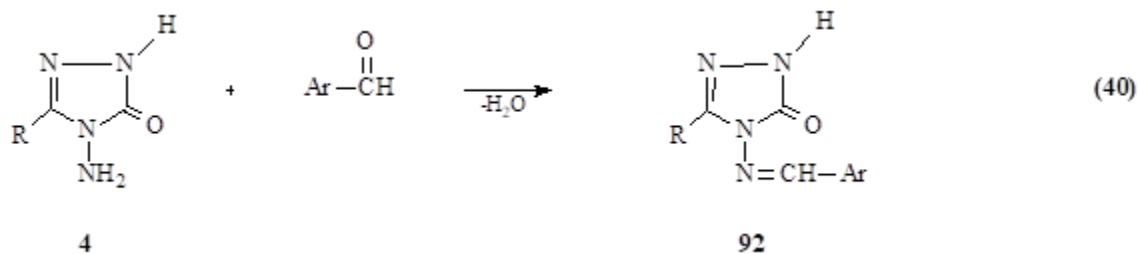
Orto konumunda $-\text{OH}$ grubu içeren bir aromatic aldehyitten elde edilen bir Schiff bazında iki tip molekül içi hidrojen bağı ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ veya $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$) meydana gelmektedir. Hidrojen bağının yapısı molekülün stereokimyasına ve aminin olduğu gruptan bağımsız sadece aldehyidin türüne bağlıdır. X-ışınları kristallografisi yöntemi uygulanarak 2-hidroksi-1-naftaldehit'ten elde edilen Schiff bazlarında yapılan çalışmalarda oldukça kuvvetli $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ şeklinde hidrojen bağının varlığı görülmüştür [60, 62, 63]. Bu tür hidrojen bağının varlığı bileşiğin keto şekline yönelmesine sebep olmaktadır. Fenol-imin formunda $\text{C}-\text{O}$ arasındaki bağın uzunluğu $1,262 \text{ \AA}$ olmasına karşın $\text{C}=\text{O}$ arasındaki bağın uzunluğu $1,222 \text{ \AA}$ olarak belirtilmiştir [64]. Oksijenin bağlı olduğu karbon atomuna komşu $\text{C}=\text{C}$ arasındaki bağ uzunluğunun da bu etkiden dolayı kısa olduğu belirtilmiştir. Hidrojen bağının varlığı FT-IR, ^1H -NMR spektroskopik yöntemler ile açıklanmıştır. FT-IR spektrumlarında hidrojen bağı yapmamış bileşiklerin OH gerilme titreşimi 3600 cm^{-1} 'de görülürken, hidrojen bağı yapmış bileşiklerde $2300-3300 \text{ cm}^{-1}$ arasında genişçe bir bölgeyi kaplayan yayvan bir pik gözlenir [65].

1.4.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (4) Bileşiklerinin Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi

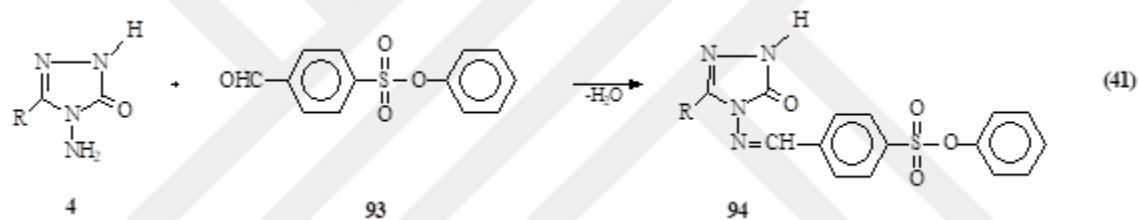
Schiff bazları ve türevleri sadece kimya alanında değil endüstri alanında da giderek önem kazanan bileşiklerdir. Özellikle tıp alanındaki araştırmalarda, ilaç sanayisinde, boya ve polimer teknolojisinde Schiff bazlarından yararlanılmaktadır. Son yıllarda Schiff bazları farklı amaçlar için kullanılmak üzere sentezlenmektedir. Örneğin; sıvı kristal teknolojisi ve gaz algılayıcısı gibi [66, 67]. Analitik kimyada schiff bazları, metallerin tanınmasını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Schiff bazı ligandları floresans özellik gösterir ve bu özellik kompleksleşerek metalin konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Böylelikle metallerin tanınması sağlanır [68, 69]. Ayrıca, Schiff baz kompleksleri oksijen taşıma özelliğine sahip yapıları sayesinde, biyolojik oksidaz ve oksidasyon reaksiyonlarının incelenmesine olanak sağlar [70]. Schiff bazları ve türevleri; polimerizasyon reaksiyonlarında katalizör olarak, tekstil endüstrisinde boyar madde olarak, kozmetik ve ilaç endüstrisinde dezenfektan ve stabilizatör olarak kullanılmaktadır [71, 72]. Schiff bazı kompleksleri biyolojik aktivasyonlar konusunda da oldukça önemli kullanım alanlarına sahiptir. Platin komplekslerinin anti-tümör özellik göstermesi, bakır komplekslerinin anti bakteriyel aktivitelerinin yüksekliği, demir komplekslerinin katodik oksijenin redüksiyon mekanizmasında katalizör olarak kullanılması, kobalt komplekslerinin oksijen eliminasyon ve taşınma reaksiyonları için rol-model teşkil etmesi, mangan ve rutenyum komplekslerinin suyun fotolizini hızlandırması, çinko ve krom komplekslerinin polistiren reçinelerin boyanma işleminde ısı ve ışığa duyarlı boyar madde olması, nikel komplekslerinin termoplastik reçineler için ışığı sabitleyici olarak kullanılması gibi örnekler uygulama alanlarının önemini gösteren niteliklerden bir kısmıdır [63, 73-77].

1.4.4. 4 Tipi Bileşiklerin Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi

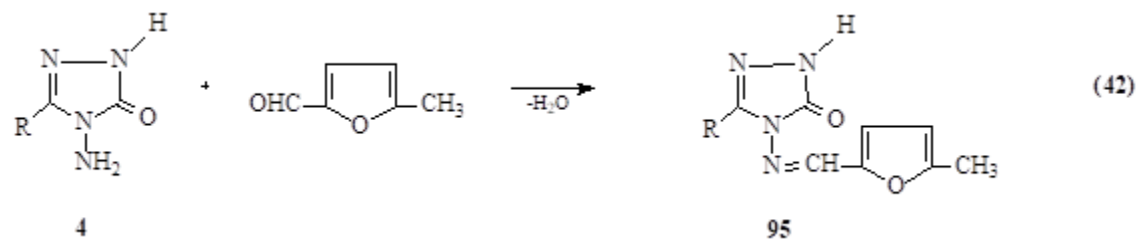
4 Tipi bileşikler yapılarındaki N-NH₂ grubu sayesinde primer amin gibi davranırlar. 4 Tipi bileşikler aromatik/heteroaromatik aldehitlerle muamele edildiğinde aromatik/heteroaromatik Schiff bazlarının sentezlendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmı aşağıda verilmiştir (Denklemler 40) [33, 34, 78, 79].



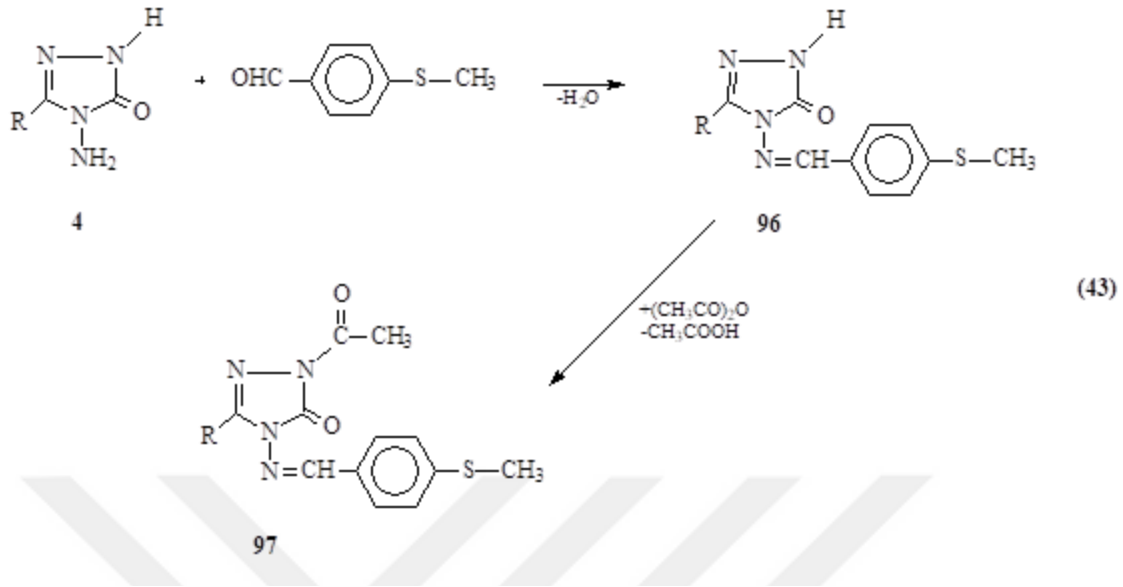
4 Tipi bileşiklerin 4-benzensulfoniloksibenzaldehit (93) ile reaksiyonundan 94 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezlendiği ve sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri üç farklı yöntemle incelendiği bildirilmiştir (Denklem 41) [80].



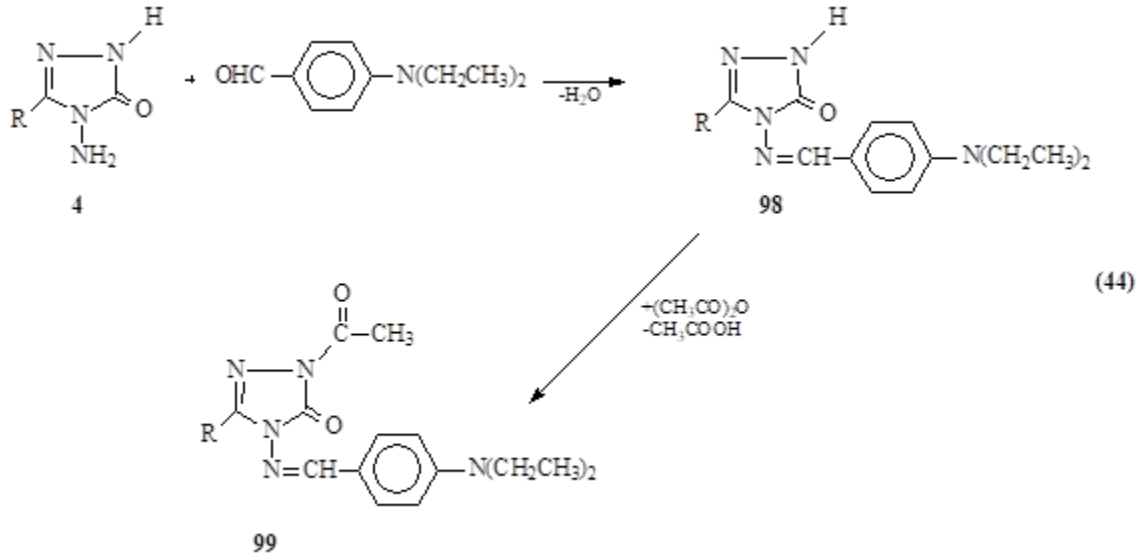
4 Tipi bileşiklerin Schiff bazlarını oluşturduğu bir başka çalışmada 5-metil-2-furfural ile reaksiyonundan 95 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen 95 tipi bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış ve spectral veriler teorik olarak incelenmiştir (Denklem 42) [81, 82].



4 Tipi bileşiklerle yapılan bir diğer çalışmada, 4 tipi bileşikler 4-metiltiyobenzaldehit ile reaksiyona sokulmuş ve 96 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile N-asetil türevleri (97) sentezlenmiştir. Sentezlenen 96 ve 97 tipi bileşiklerin asitlik ve antioksan özellikleri de incelenmiştir (Denklem 43) [83-85].

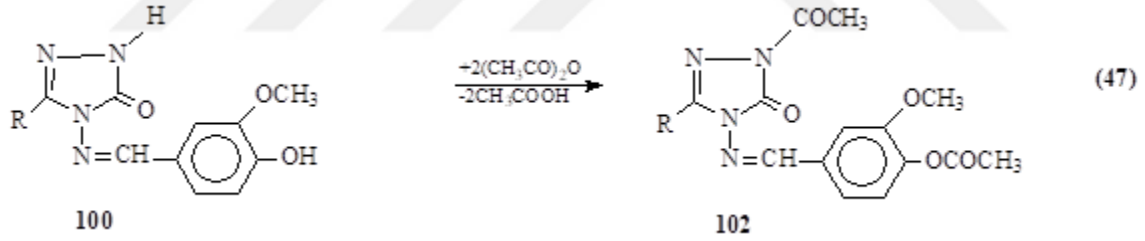
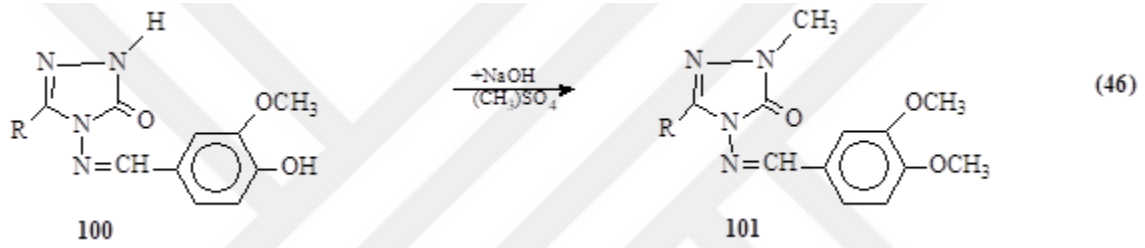
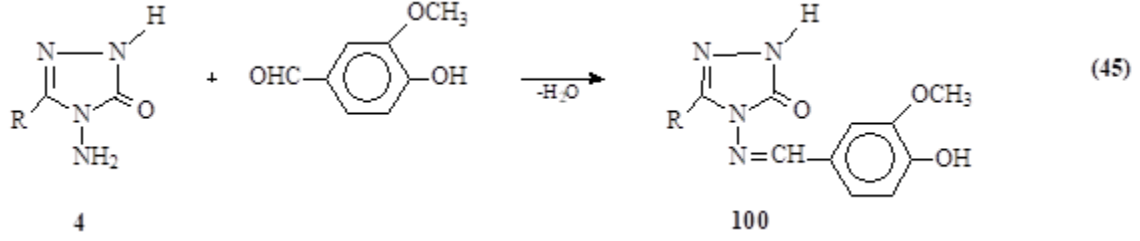


4 Tipi bileşiklerin 4-dietilaminobenzaldehyt ile muamelesinden 98 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin asetik anhidrit ile muamelesiyle *N*-asetil türevleri olan 99 tipi bileşikler elde edilmiştir. 98 Tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik titrasyonları ve 98 ve 99 tipi bileşiklerin üç farklı yöntemle antioksidan özellikleri de belirlenmiştir (Denklem 44) [86].

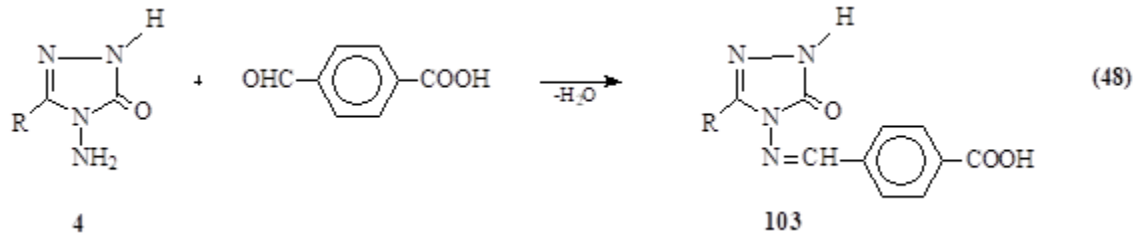


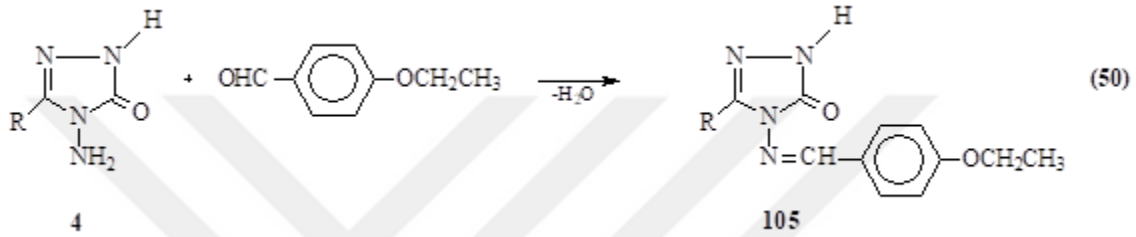
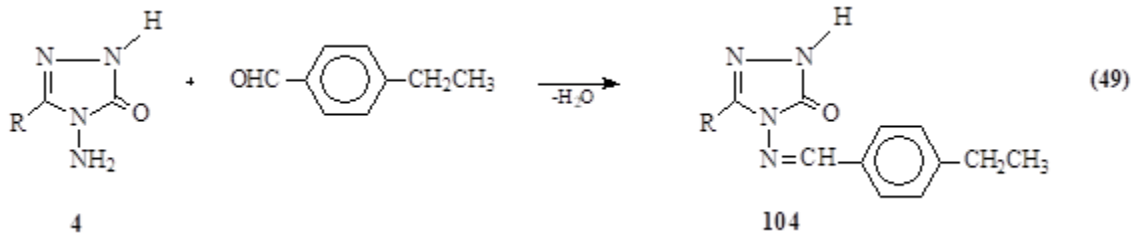
4 Tipi bileşiklerin 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehyt ile muamelesinden 100 tipi bileşiklerin sentezlendiği bir çalışmada, 100 tipi bileşiklerden 101 tipi N- ve O- metil ile 102 tipi N- ve O-

asetil türevlerinin de sentezi yapılmıştır. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 45-47) [87, 88].

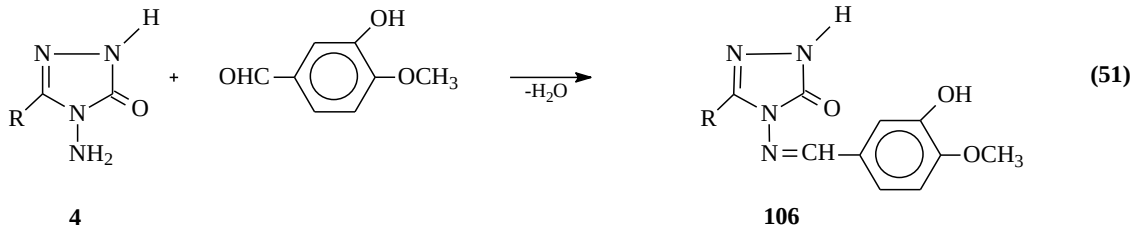


4 Tipi bileşiklerin sırasıyla 4-karboksibenzaldehit [89], 4-etilbenzaldehyit [90, 91] ve 4-etoksibenzaldehit [92] ile muamelesinden sırasıyla 103, 104 ve 105 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden ilki olan 103 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri incelenirken, 104 ve 105 tipi bileşiklerin asitlik özelliklerine ek olarak antioksidan özellikleri de incelenmiştir (Denklem 48-50) [93, 94].

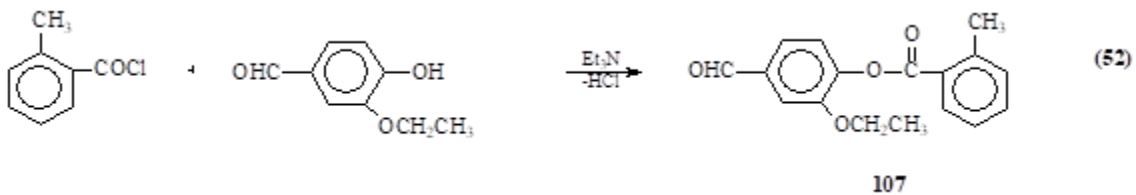


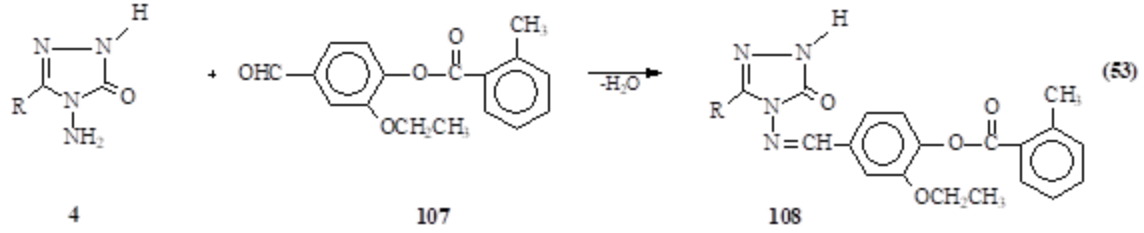


4 Tipi bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit ile reaksiyonundan 106 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri incelendiğinde demir şelat aktivitelerinin ve radikal giderme aktivitelerinin çok iyi olduğu görülmüştür (Denklem 51) [95].

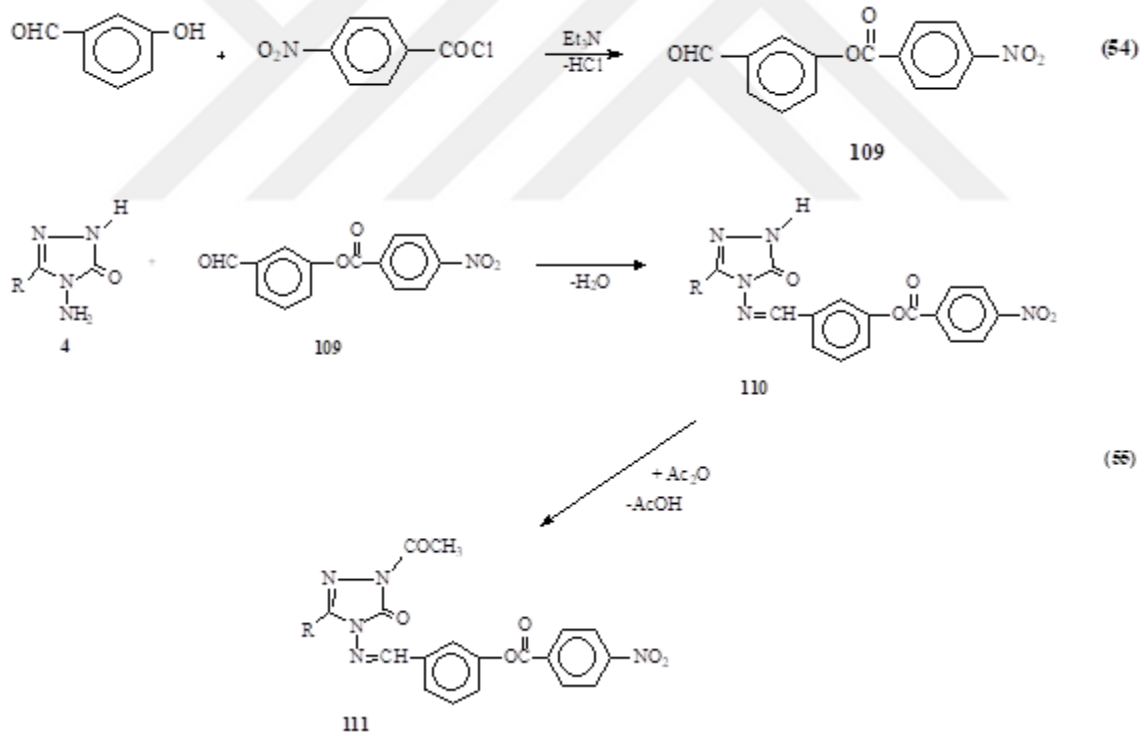


4 Tipi bileşiklerin yer aldığı bir diğer çalışmada o-toluoil klorürün trietilamin varlığında etil asetat içinde soğukta 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehit ile reaksiyonundan oluşan 107 tipi 3-etoksi-4-(2-metilbenzoksibenzaldehidin 4 tipi bileşikler ile muamelesinden 108 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş, asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 52 ve 53) [96].



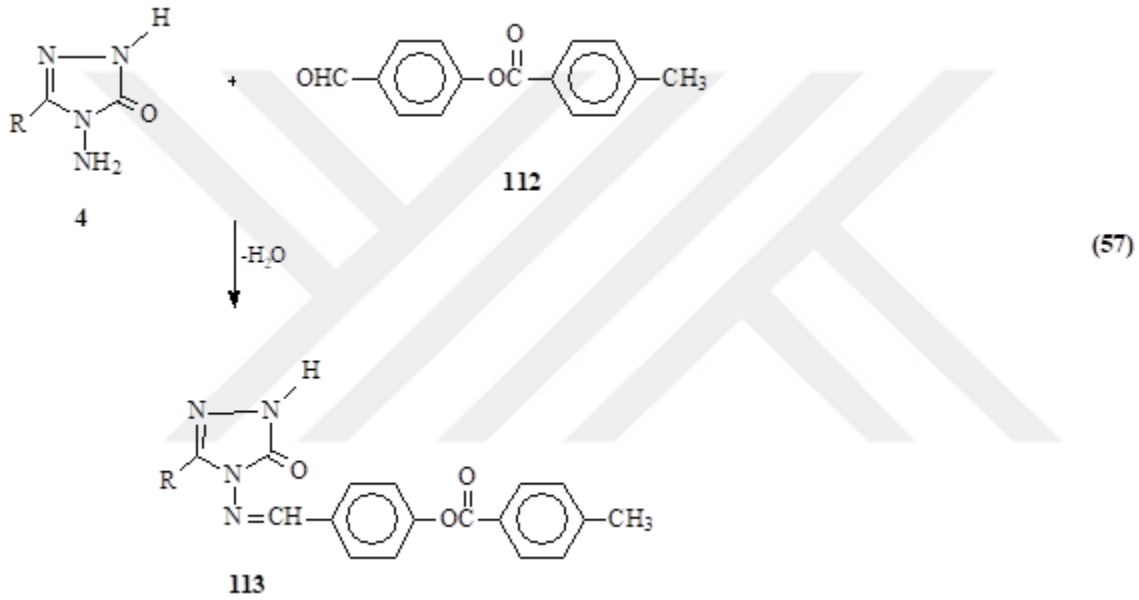
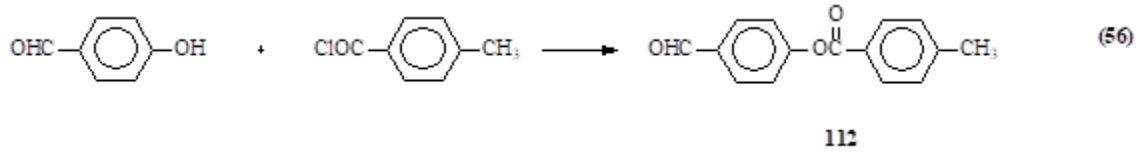


4 Tipi bileşiklerin yer aldığı bir diğer çalışmada 3-hidroksibenzaldehydin trietilamin varlığında 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan oluşan 109 tipi benzaldehid türevinin 4 tipi bileşikler ile muamelesinden 110 tipi bileşikler ve N-asetil türevleri olan 111 tipi bileşikler sentezlenmiş, 110 ve 111 tipi bileşiklerin antioksidan incelemelerinin yapılmasına ilaveten 110 tipi bileşiklerin asitlik sabitleri susuz çözücülerde tayin edilmiştir (Denklem 54 ve 55) [97, 98].

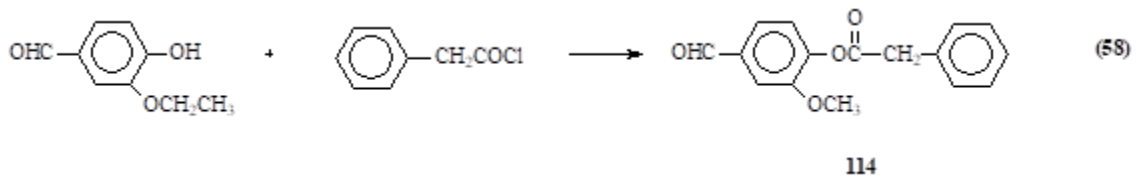


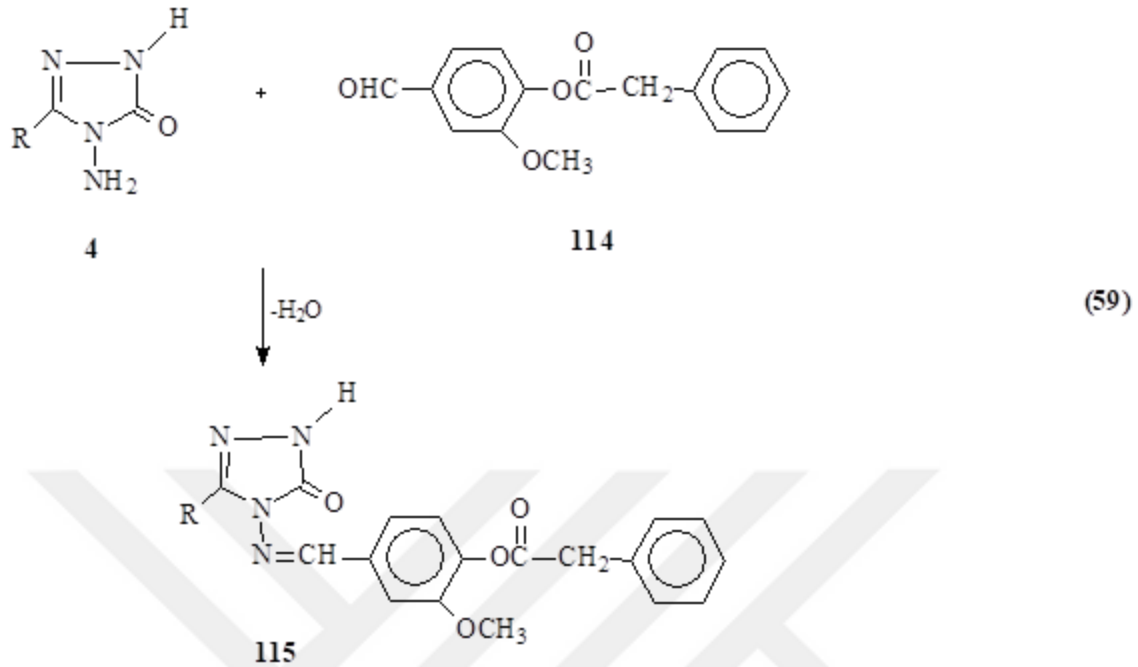
Schiff bazlarının sentezi ve antioksidan özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, 4-hidroksibenzaldehit ile 4-metilbenzoilchlorürün reaksiyonundan oluşan 4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyt (112) bileşiği ile 4 tipi bileşiklerin reaksiyonu sonucunda 113 tipi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in-vitro* antioksidan aktiviteleri 3 farklı yöntem; indirgeme

gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi kullanılarak belirlenmiştir. Ardından alınan veriler standart antioksidan olan EDTA, BHA, BHT ve α -tokoferol değerleriyle karşılaştırılmıştır (Denklem 56 ve 57) [99].

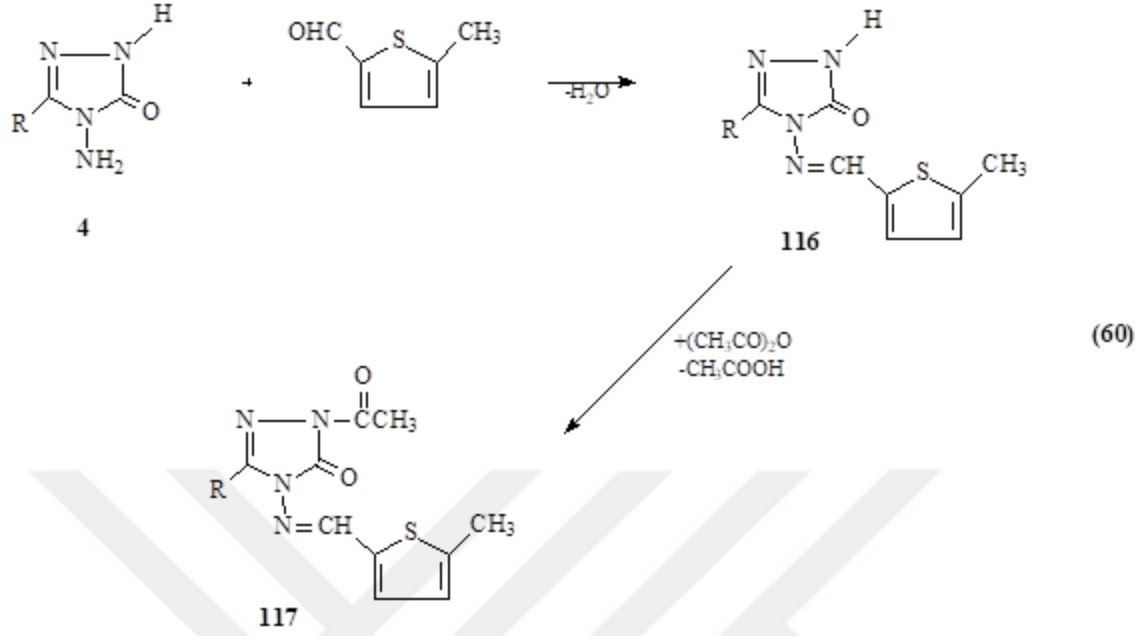


Benzer bir çalışmada, fenilasetil klorürün 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehit ile reaksiyonundan elde edilen 3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehit (114) bileşiğinin 4 tipi bileşiklerle muamelesinden 115 tipi bileşikler sentezlenmiş, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 58 ve 59) [100].





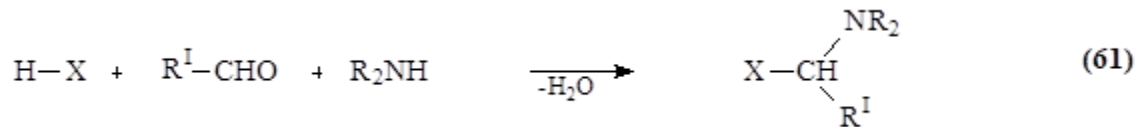
Bir başka çalışmada, 4 tipi bileşiklerinin 5-metiltiyofen-2-karboksialdehit ile muamelesinden 116 tipi 3-alkil(aril)4-(5-metil-2-tienilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, 116 tipi bileşiklerin asetik anhidrit ile reaksiyonundan *N*-asetil türevleri olan 117 tipi bileşiklerde sentezlenerek elde edilen bileşiklerin üç farklı yöntem kullanılarak (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan özelliklerinin incelendiği belirtilmiştir. Zayıf asidik özellik gösteren triazol bileşiklerinin türevi olan 116 tipi bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik titrasyonları yapılarak asitlikleri incelenmiştir (Denklem 60) [101].



1.5. Mannich Bazları

1.5.1. Mannich Bazlarının Sentezi

Mannich reaksiyonu ilk kez, 1912 yılında Mannich ve Krosche tarafından Almanya’da gerçekleştirildi. Günümüzde halen tercih edilmekte olan bu yöntemin birçok bileşiğin sentezinde kullanıldığı bilinmektedir [102, 103]. Reaksiyon; aktif hidrojen atomu taşıyan bir bileşi ile aldehit ya da keton ve primer ya da sekunder amin içeren üç bileşenli kondenzasyon reaksiyonu olarak bilinmektedir (Denklem 61) [104-106]. Reaksiyon üç kademede tamamlanır. İlk aşama aldehit ya da keton bileşiklerinin bir amin ile Schiff bazı oluşumunu kapsar. İkinci aşama karbonil bileşiğinin enolizasyonu ile sonuçlanır. Ardından enolün Schiff bazına nükleofilik katılması takip eder.

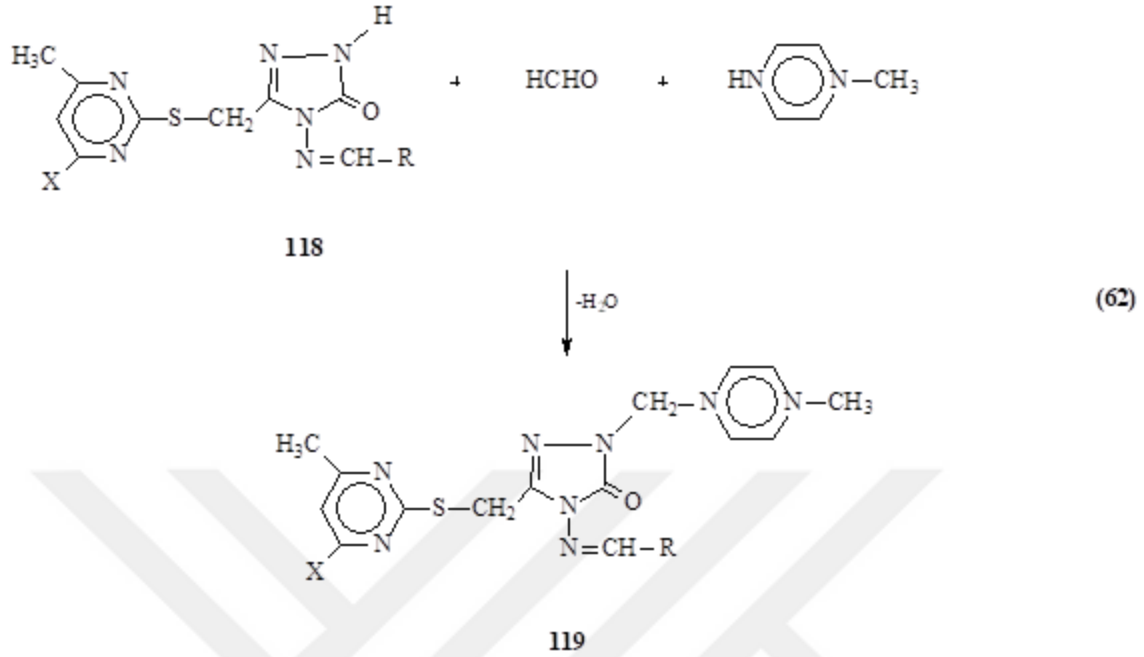


Mannich reaksiyonu; aromatik substratların aminoalkilasyonu ile biyolojik olarak aktif bileşiklerin modifikasyonlarını hazırlamada önemli bir yer edinmiştir. Mannich reaksiyonunda

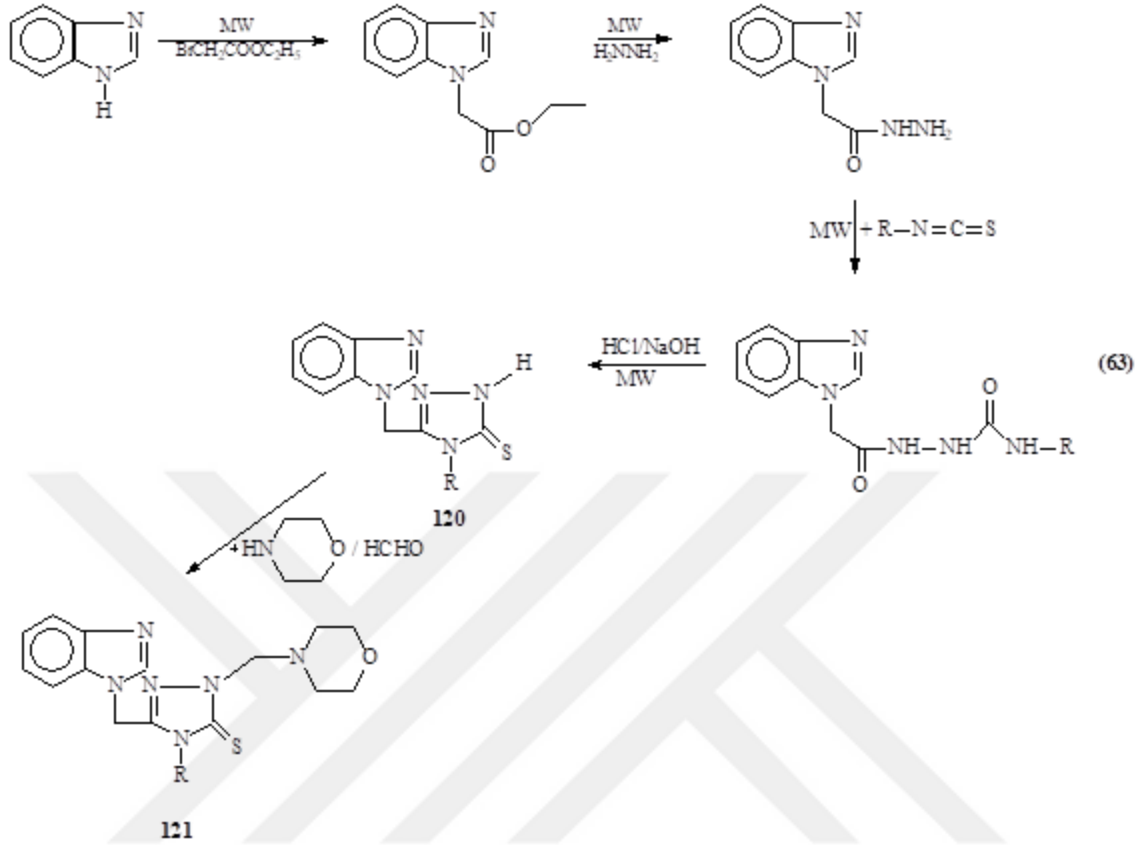
daha yaygın olarak kullanılan reaktif sekonder alifatik aminler (R_2NH) iken aldehit olarak formaldehit kullanılmaktadır. Bu nedenle, Mannich bazlarındaki çeşitlilik aminometilasyon sırasında kullanılan substrat ve amin bileşiklerinin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Burda önemli olan yapısal farklılıklar değil Mannich reaksiyonunda kullanılan maddelerin tamamının aktif fonksiyonel gruplar içermesidir. Yaygın olarak bilinen Mannich bazlarının genel sınıflandırılması, aminometil ile yer değiştirmiş atomun yapısı ve nasıl türetildiği ile ilişkilidir [107].

Mannich bazları, petrol endüstrisinden kozmetik ürünlerin üretimine kadar birçok alanda kendisine yer bulmakla birlikte, son zamanlarda, farmasötik kimya alanındaki önemini de giderek artırmaktadır [108-112]. Oldukça geniş bir kullanım alanına sahip Mannich bazları, farmakoloji bilimine, polimer endüstrisine ve diğer endüstriyel çalışmalara ışık tutmaktadır. Bu nedenle Mannich bazları hakkında literatürde çok sayıda çalışma bulmak mümkündür [113].

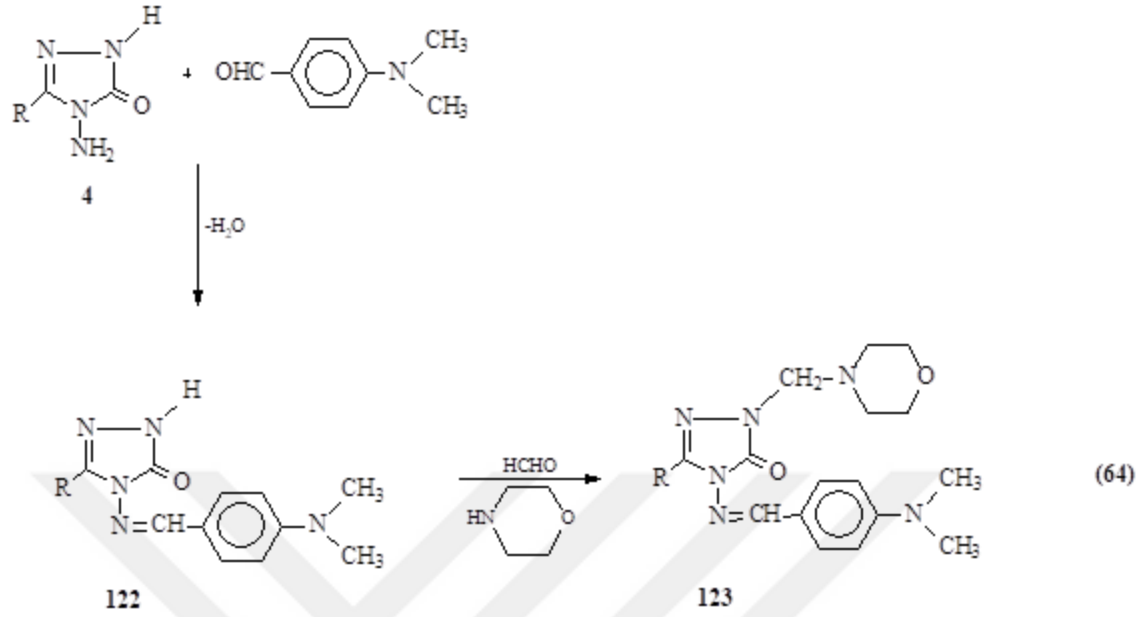
Bu kapsamda; yapısında 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-iyon içeren 118 tipi Schiff bazlarının antifungal aktivitesinin incelendiği bir çalışmada bileşikler 1-metilpiperazinle muamele edilerek aminometillendirilmiş ve elde edilen 119 tipi Mannich bazlarının antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir (Denklem 62) [114].



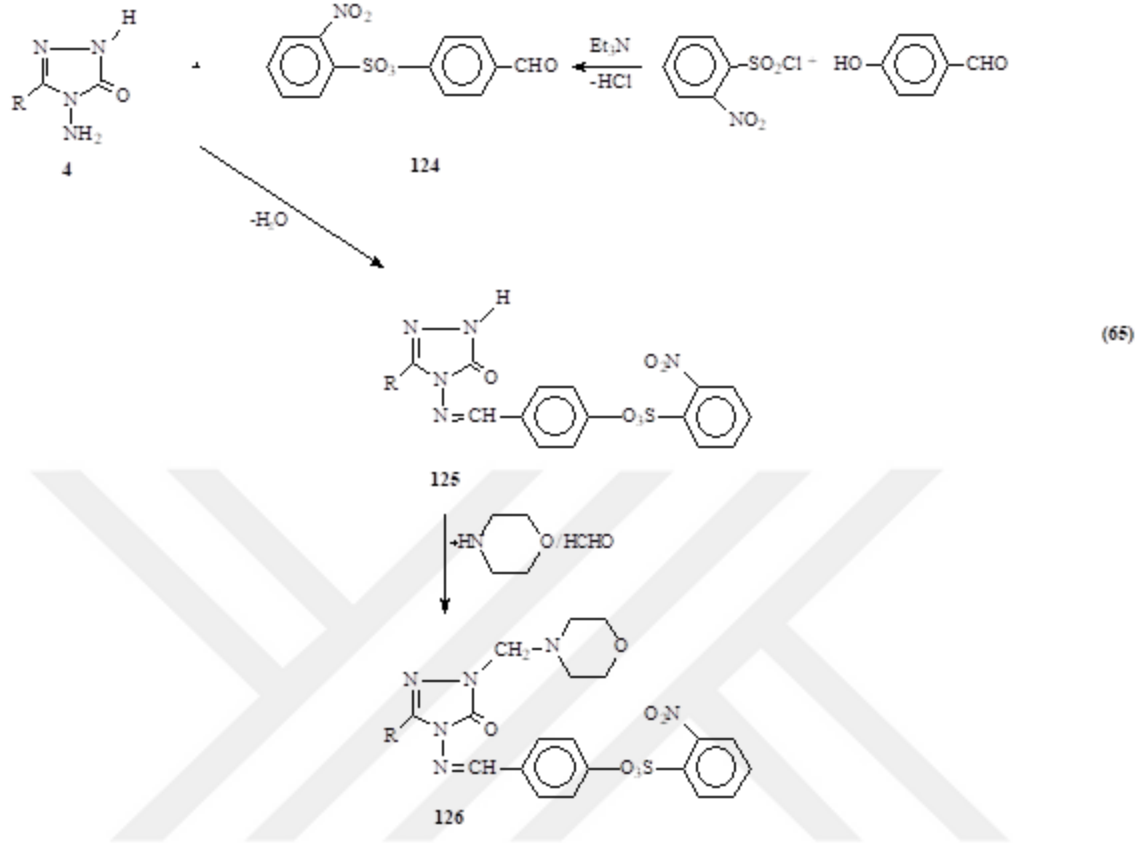
Bir diğer çalışma farmakoloji biliminde ciddi bir öneme sahip benzimidazol bileşiğini başlangıç maddesi olarak ele almış ve bir seri reaksiyon ardından 120 tipi benzimidazol substitue triazol türevleri sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında 120 tipi bileşiklerin Mannich reaksiyonu uyarınca formaldehit varlığında morfolin ile muamelesinden 121 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 63) [115].



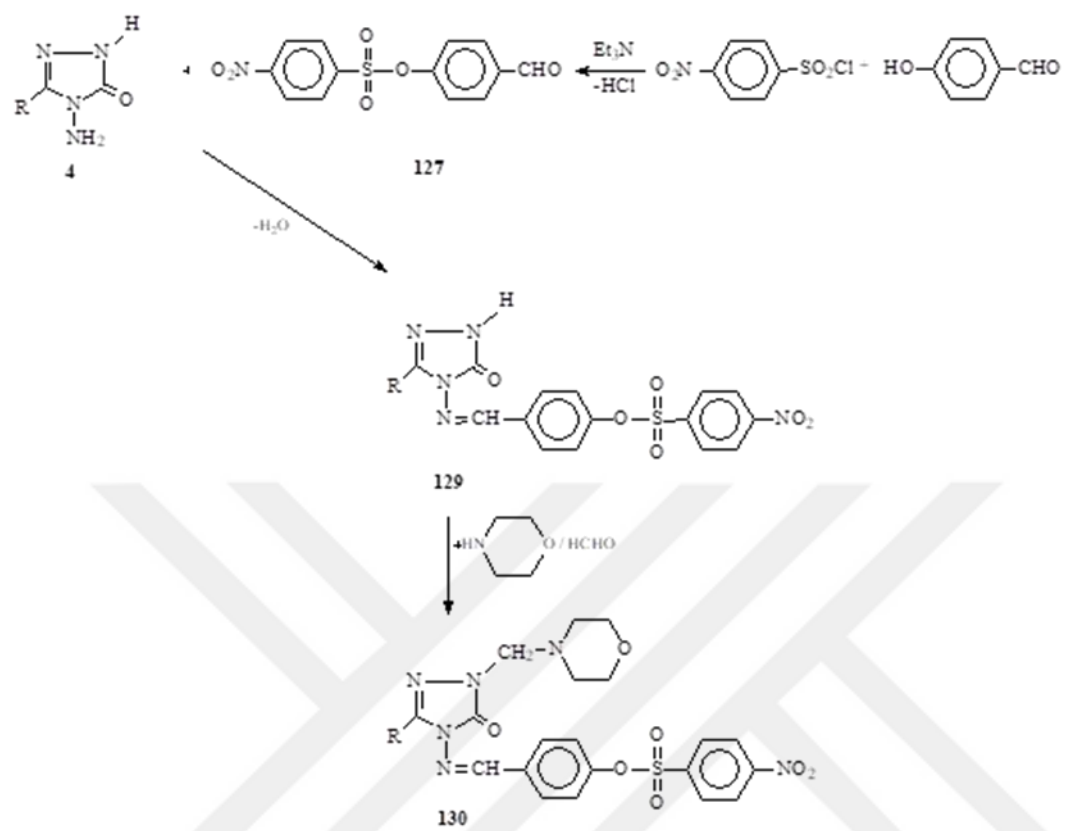
Mannich bazlarının sentezlendiği bir diğer çalışmada; 4 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile muamelesinden elde edilen [48] 122 tipi 1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin formaldehit varlığında morfolin ile muamelesinden 123 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerinin antioksidan özellikleri üç farklı yöntemle aydınlatılmış ve melat şelat aktivitelerinin iyi olduğu gözlenmiştir (Denklem 64) [116].

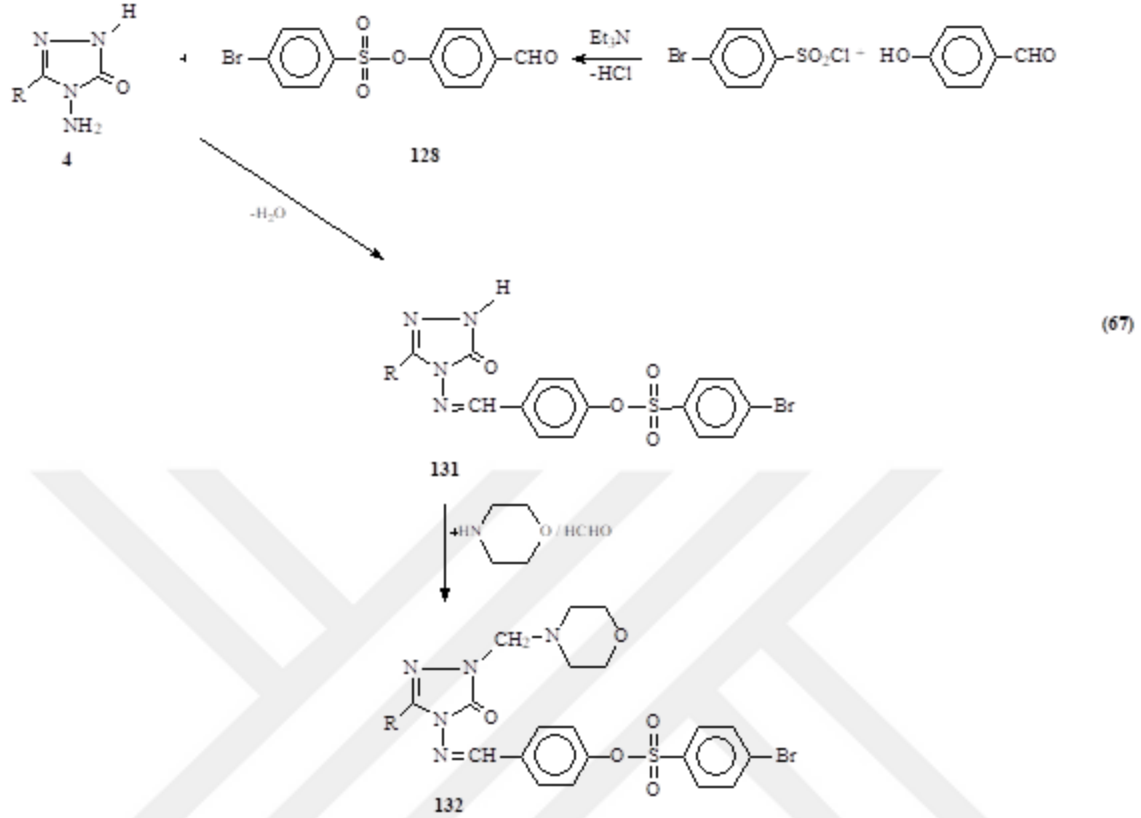


Son yıllarda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada 4 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehydin trietilamin varlığında 2-nitrobenzensulfonil klorür ile muamelesinden elde edilen 124 tipi bileşik ile reaksiyonundan 125 tipi triazol bileşikleri sentezlenmiştir. Ardından 125 tipi bileşikler formaldehit varlığında morfolin ile reaksiyona sokularak 126 tipi Mannich bazlarını vermiştir (Denklem 65) [117].

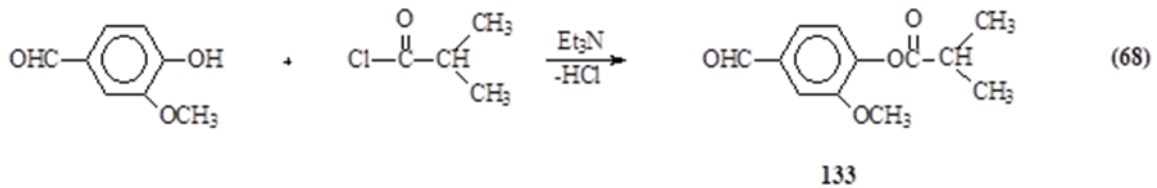


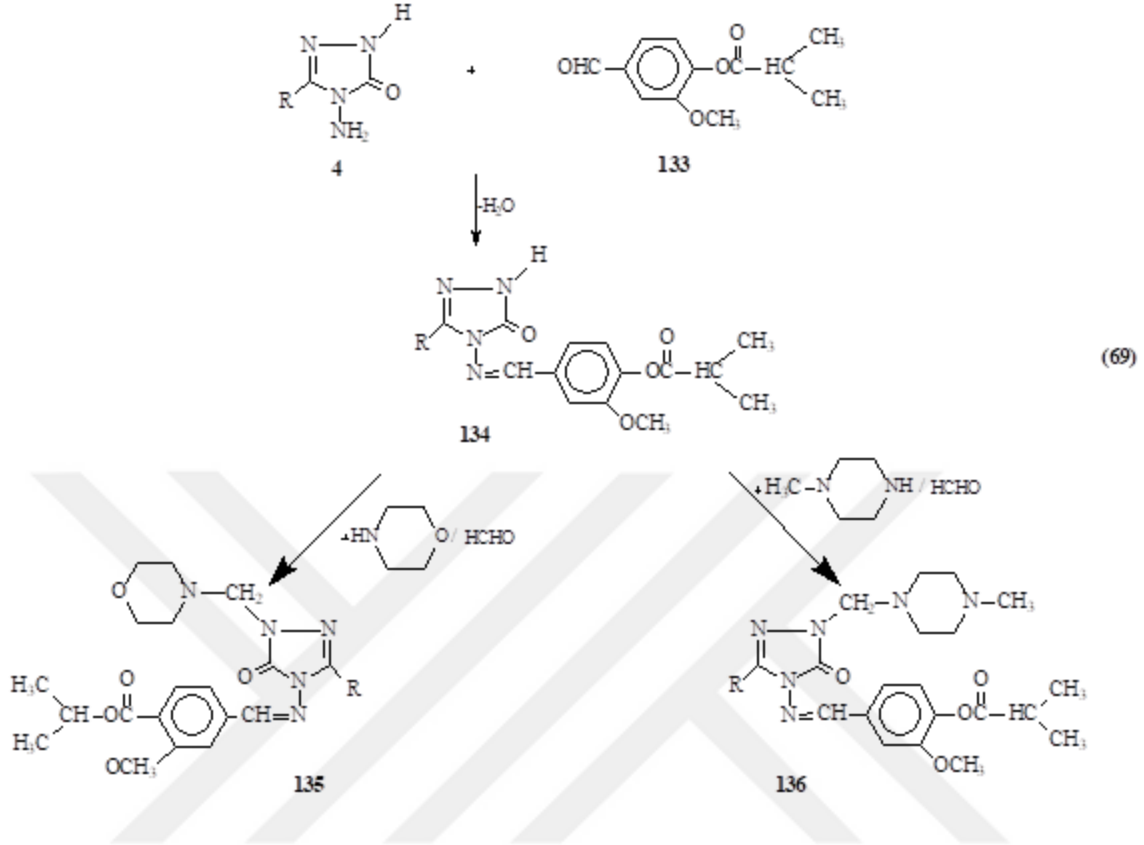
Çalışmanın devamında 4 tipi bileşiklerin sırasıyla 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında 4-nitrobenzensulfonil klorür ile muamelesiyle oluşturulan 4-(4-nitrobenzensulfoniloksi)-benzaldehit (127) ve 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında 4-bromobenzensulfonil klorür ile muamelesiyle oluşturulan 4-(4-bromobenzensulfoniloksi)-benzaldehit (128) ile reaksiyonundan 129 tipi 3-alkil(aril)-4-4-(4-nitrobenzensulfoniloksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 131 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-bromobenzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezmiştir. Çalışmanın devamında; 129 ve 131 tipi bileşikler formaldehit varlığında morfolin ile muamele edilmesi sonucunda 130 ve 132 tipi Mannich bazları sentezlenmiştir (Denklemler 66 ve 67) [117].



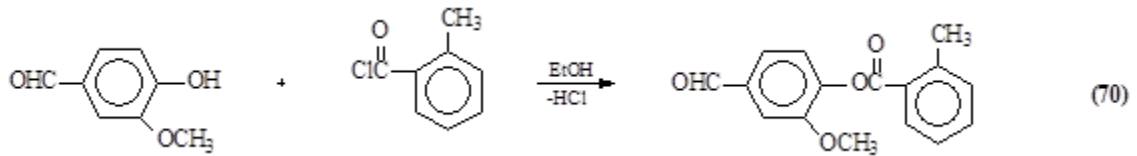


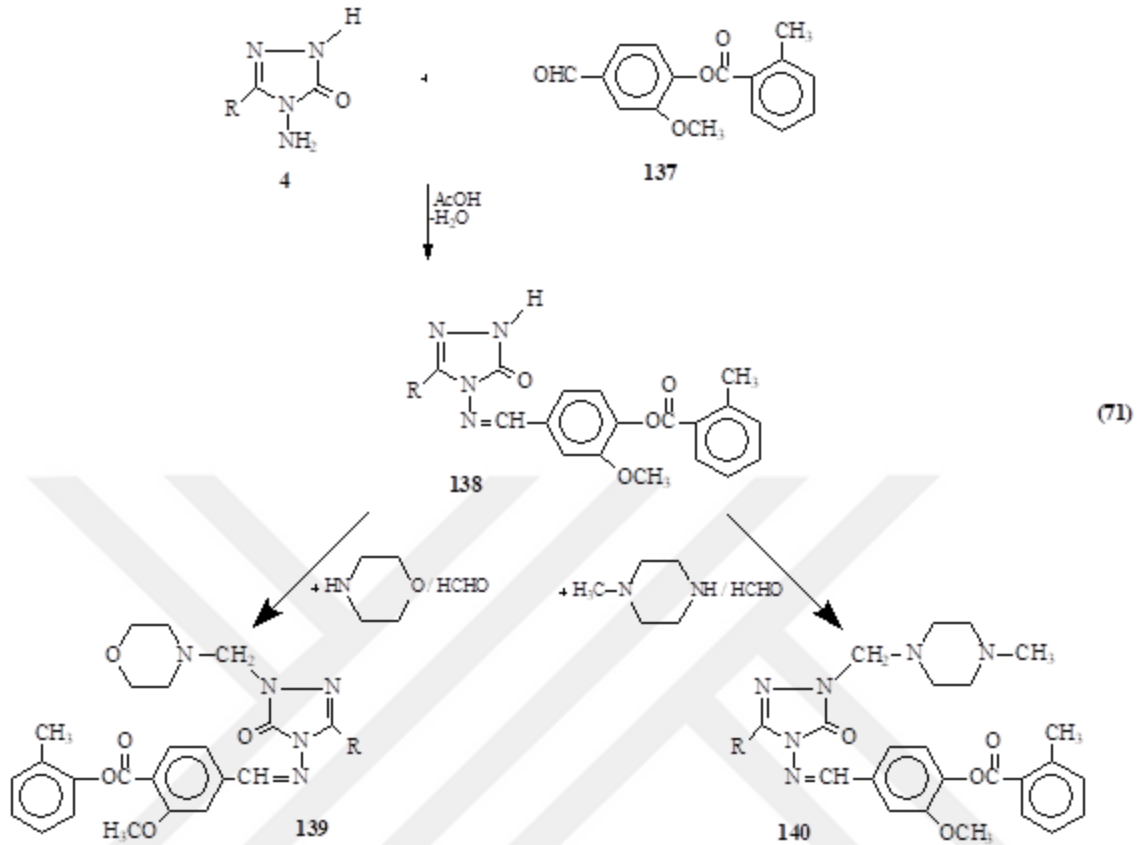
Bir diğer çalışmada, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında izobutiroil klorür ile reaksiyonundan elde edilen 3-metoksi-4-izobutiroiloksibenzaldehit (133) bileşiğinin 4 tipi bileşikler ile muamelesinden 134 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Ardından 134 tipi bileşiklerin formaldehit varlığında morfolin ve 1-metilpiperazin ile muamelesinden 135 ve 136 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin; antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi yanında 134 tipi bileşiklerin asitlik sabitleri de belirlenmiştir (Denklem 68 ve 69) [118].



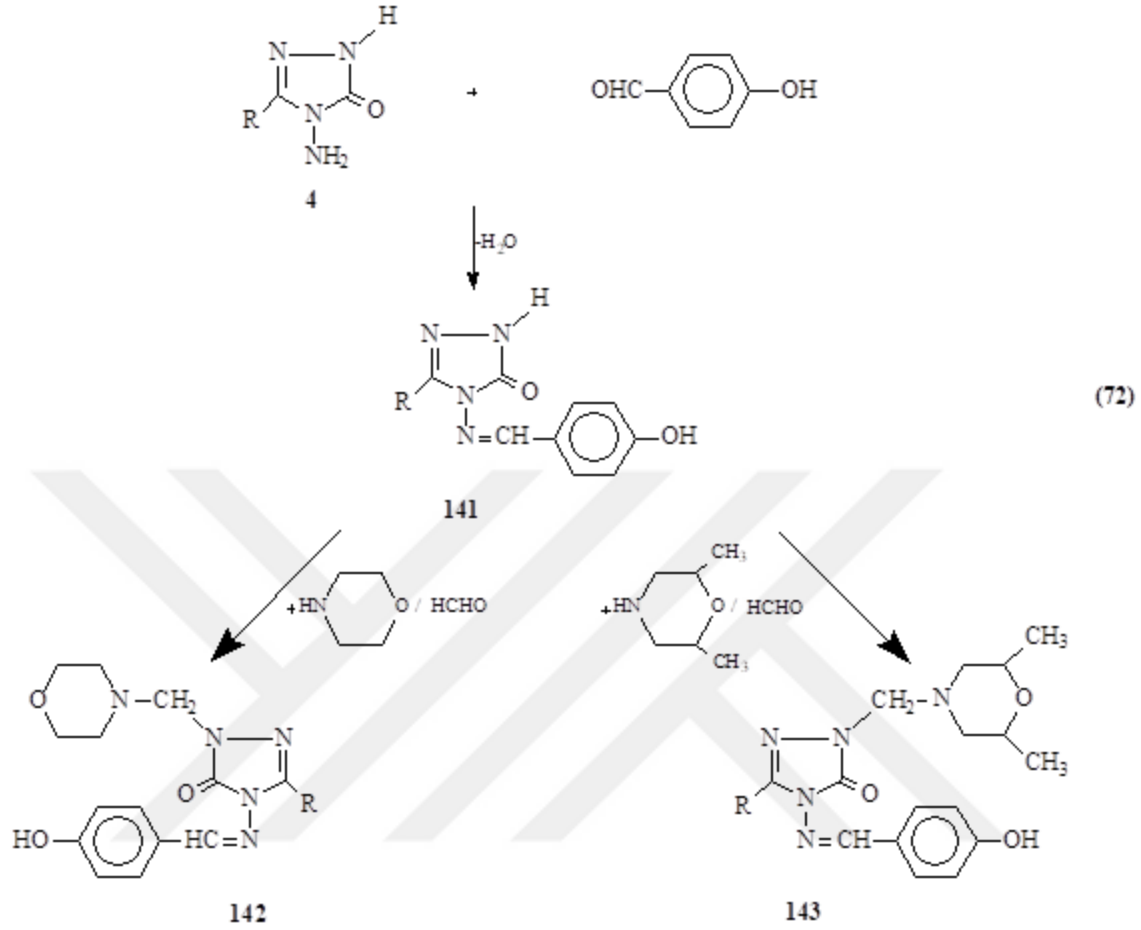


Aynı çalışmada, 4 tipi bileşiklerin 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında *o*-toluoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-metoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd (137) ile reaksiyonundan 138 tipi bileşikler sentezlenmiş, sentezlenen bu bileşiklerin formaldehit ilavesiyle morfolin ve 1-metilpiperazin ile ayrı ayrı reaksiyonları incelenerek 139 ve 140 tipi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin; antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi yanında 138 tipi bileşiklerin asitlik sabitleri de susuz ortamda tayin edilmiştir (Denklem 70 ve 71) [118].

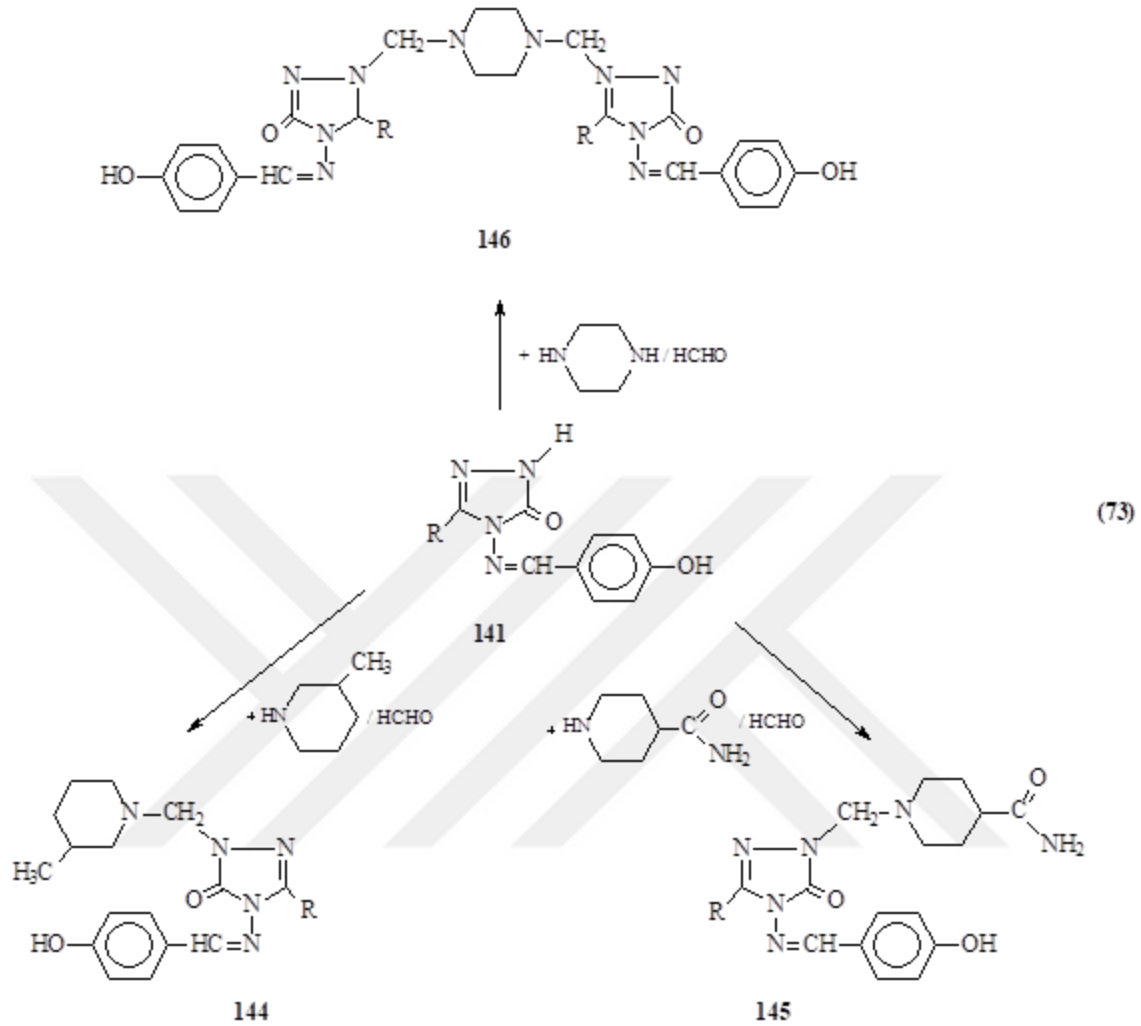




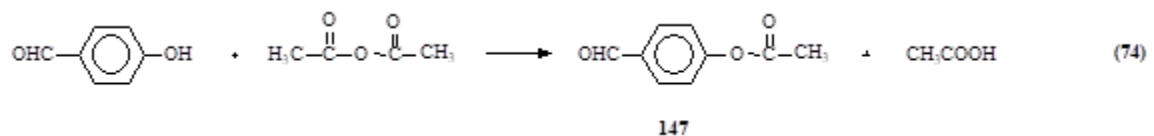
Yakın zamanlarda yapılan farklı bir çalışmada, 4 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehit ile asetik asitli ortamda muamelesinden sentezlenen [37] ve literatürde kayıtlı olan 141 tipi bileşikler formaldehit varlığında sırasıyla morfolin ve 2,6-dimetilmorfolin ile reaksiyona sokularak 142 ve 143 tipi Mannich bazları sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 72) [119].

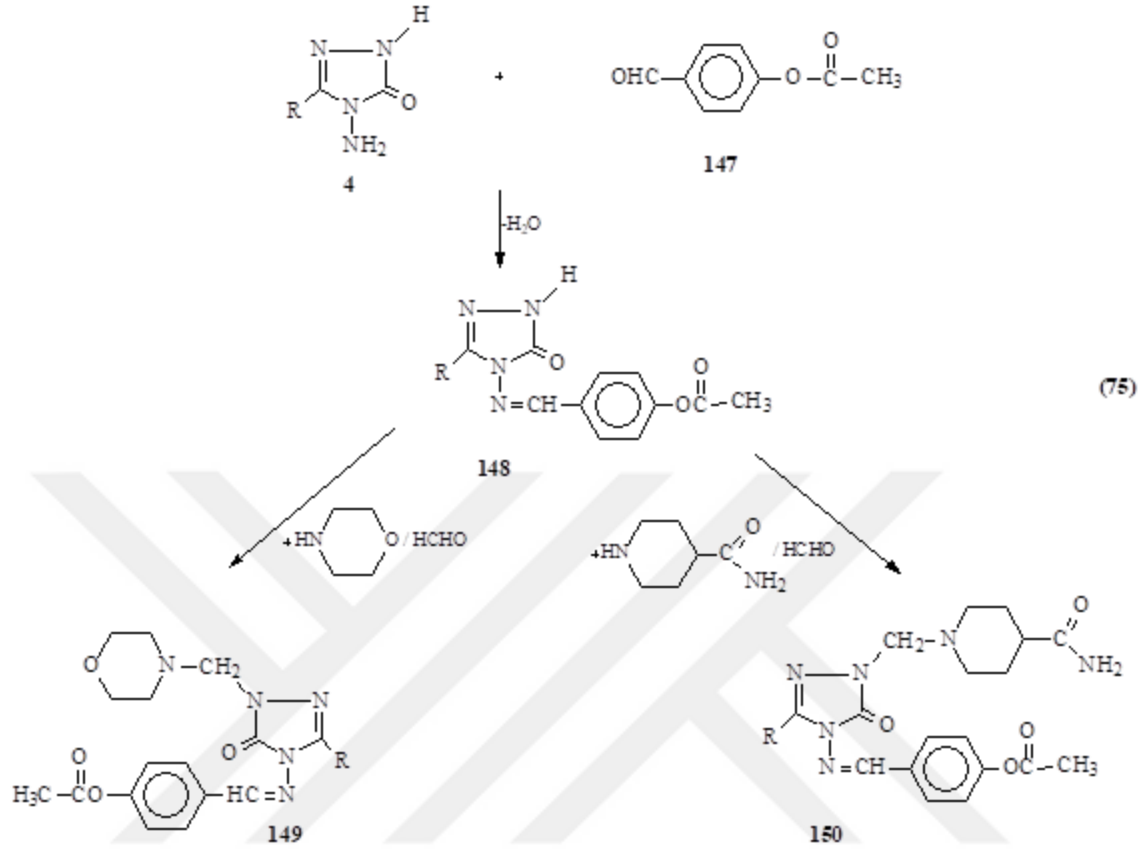


Aynı çalışmanın devamında 141 tipi bileşiklerin formaldehit varlığında sırasıyla 3-metilpiperidin, 4-piperidinkarboksamid ve piperazin ile muamelesinden sırasıyla 144, 145 ve 146 tipi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapısal analizleri FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik yöntemlerden yararlanılarak aydınlatılmıştır. Buna ek olarak 144-146 Tipi bileşiklerin çalışma kapsamında biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir (Denklem 73) [119].

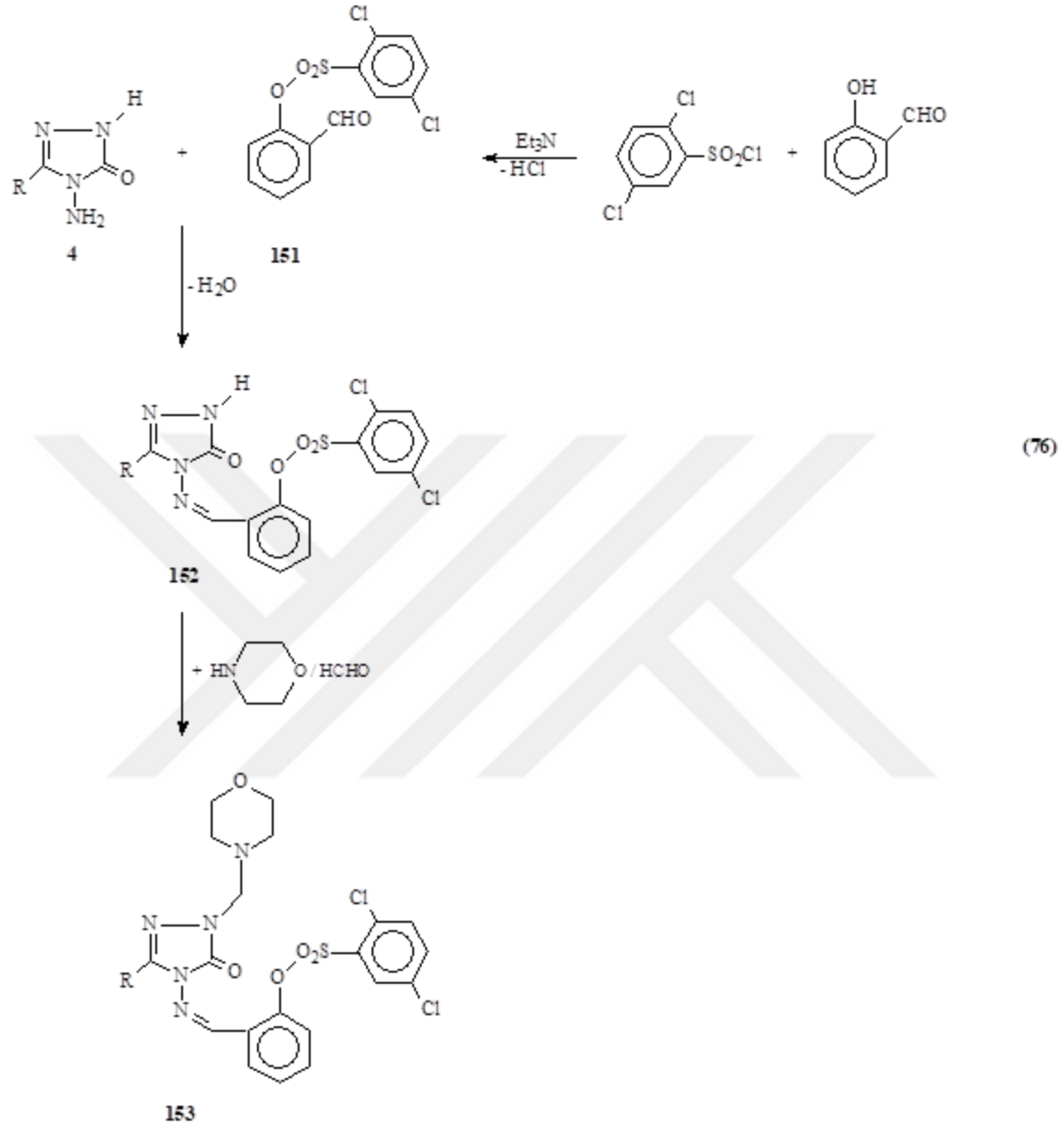


Çalışmanın devamında 4-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrit ile reaksiyonundan 4-asetoksibenzaldehit (147) elde edilmiştir. 4-Asetoksibenzaldehit bileşiğinin 4 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 148 tipi bileşikler sentezlenmiştir. 148 tipi bileşiklerin formaldehit varlığında sırasıyla morfolin ve 4-piperidinkarboksamid ile ayrı ayrı muamelesinden 149 ve 150 tipi Mannich bazları edilmiş, yapıları aydınlatılmış ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 74 ve 75) [119].



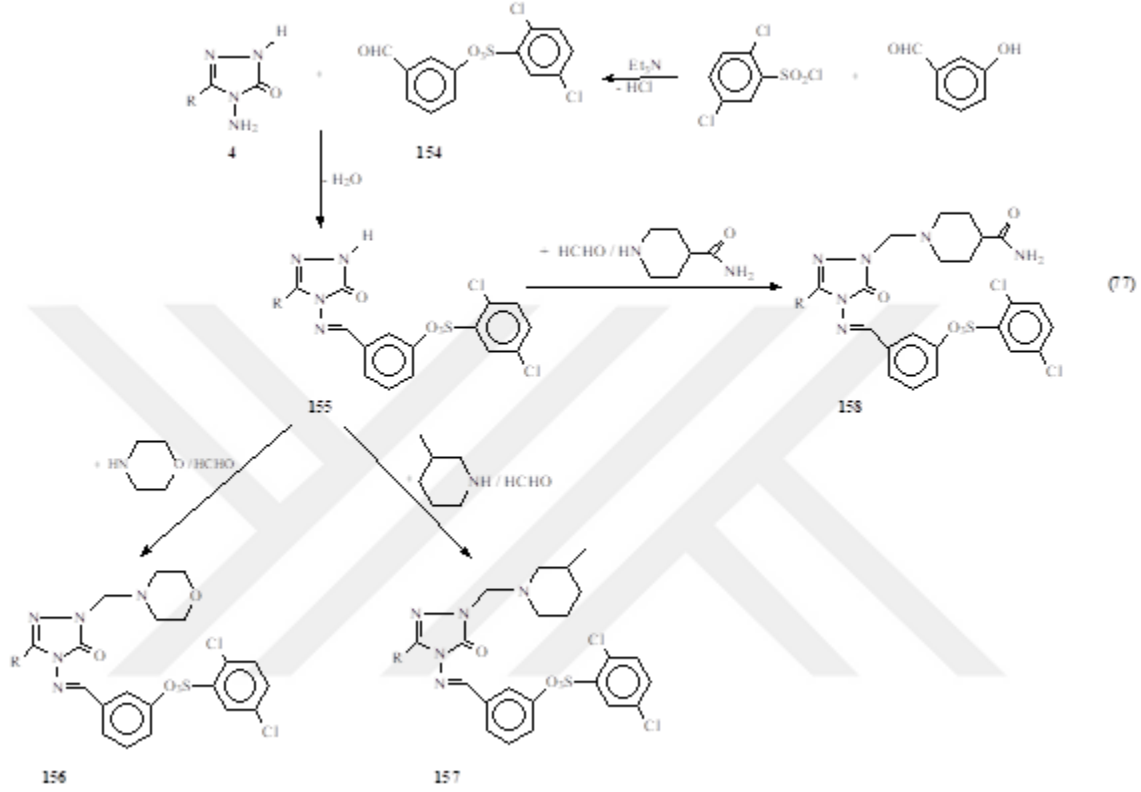


Bir diğer çalışmada, 2-hidroksibenzaldehid ile 2,5-diklorobenzenesulfonil klorürün trietilamin varlığın muamelesinden 151 tipi 2-(2,5-diklorobenzenesulfonoksi)-benzaldehyt elde edilmiştir. 4 Tipi bileşiklerin 151 tipi bileşik ile muamelesinden 152 tipi 3-alkil(aril)-4-[2-(2,5-diklorobenzenesulfonoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. 152 tipi bileşiklerinin formaldehit varlığında morfolin ile reaksiyonları da incelenerek elde edilen 153 tipi bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca, sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan (üç farklı yöntemle) ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi yanı sıra N-H grubu içeren 152 tipi bileşiklerin pK_a değerleri de tayin edilmiştir (Denklem 76) [120].



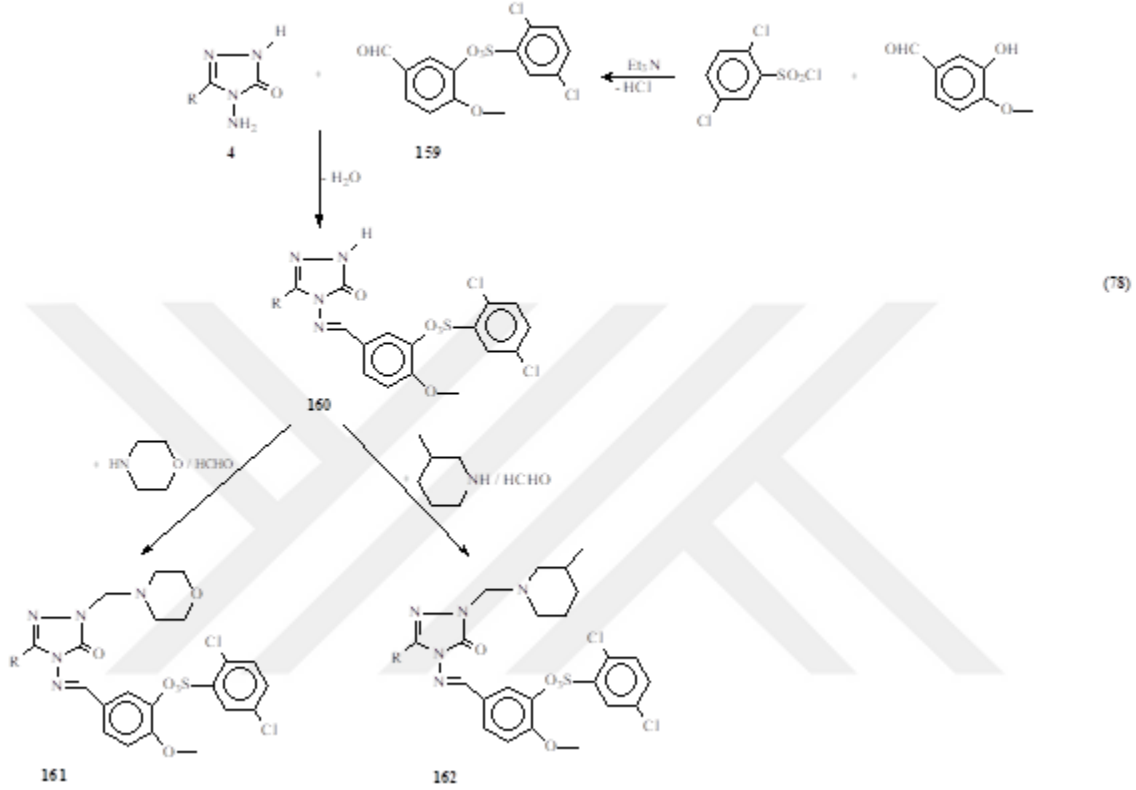
Çalışmanın devamında 3-hidroksibenzaldehyt ile 2,5-diklorobenzensulfonil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda muamelesi ile 154 tipi 3-formilfenil 2,5-diklorobenzensulfonat elde edilmiştir. 4 Tipi bileşiklerin 154 tipi 3-formilfenil 2,5-diklorobenzensulfonat ile reaksiyonundan 155 tipi 3-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat bileşikleri sentezlenmiştir. 155 Tipi bileşiklerin formaldehit varlığında sırasıyla morfolin, 3-metilpiperidin ve 4-piperidinkarboksamid ile muamelesinden sırasıyla 156 tipi 2-[[1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin}-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat, 157 tipi 2-[[1-(3-metilpiperidin-4-il-metil)-3-alkil/aril-4,5-

dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin}-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat ve 158 tipi 2-[[1-(Piperidin-4-karboksamid-4-il-metil)-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin]-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat Mannich bazları sentezlenmiştir (Denklem 77) [120].

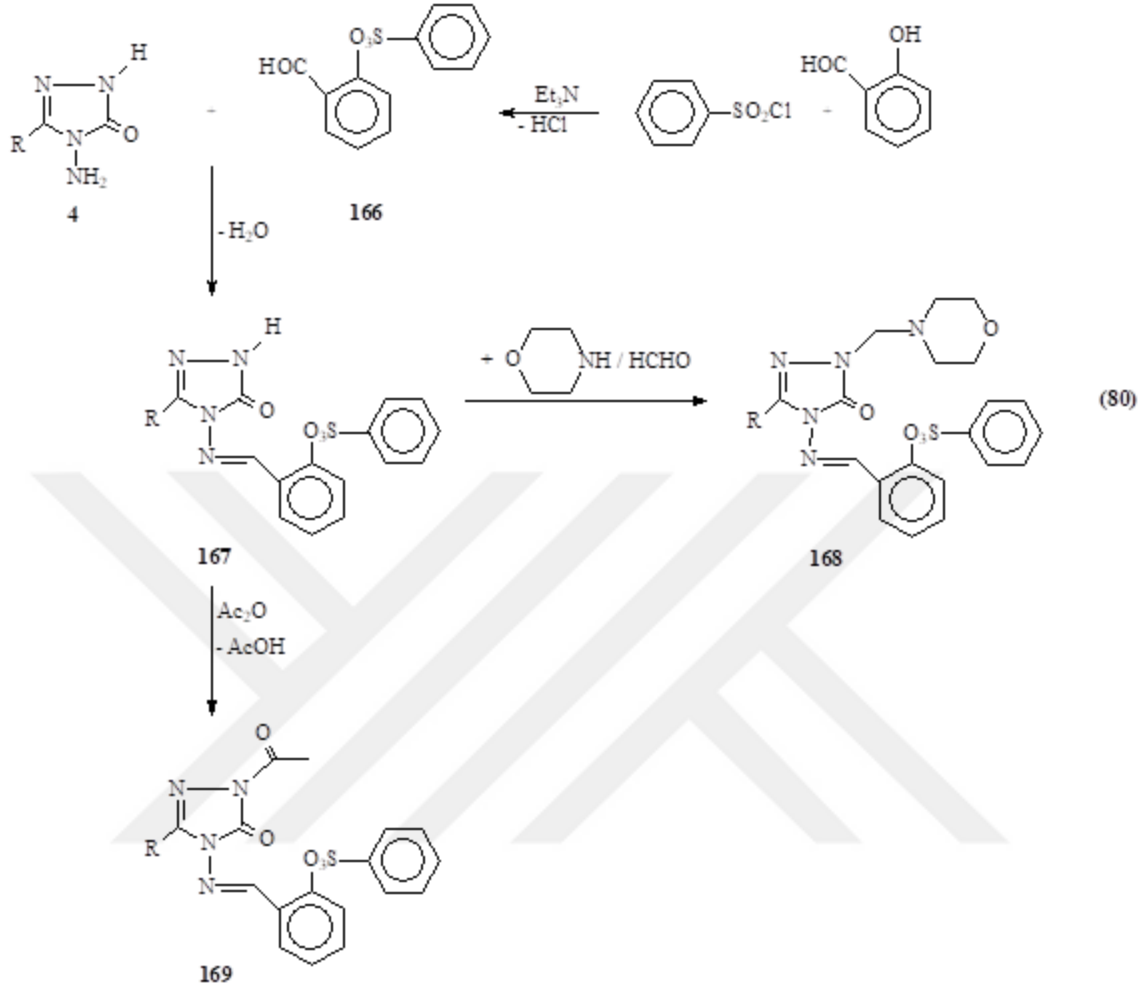


Aynı çalışmada son olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid ile 2,5-diklorobenzensulfonil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda muamele edilmesiyle 159 tipi 2-metoksi-5-formilfenil 2,5-diklorobenzensulfonat bileşiği elde edilmiştir. 4 Tipi bileşiklerin 159 tipi 2-metoksi-5-formilfenil 2,5-diklorobenzensulfonat ile reaksiyonundan 160 tipi 2-metoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat bileşikler sentezlenmiştir. 160 Tipi bileşiklerin formaldehit varlığında morfolin ve 3-metil piperidin ile ayrı ayrı muamelesinden sırasıyla 161 tipi 3-[[1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin}-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat bileşikler ve 162 tipi 3-[[1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin}-fenil 2,5-diklorobenzensulfonat Mannich bazları sentezlenmiştir. Bu çalışmada [120] sentezlenen tüm Mannich bazlarının yapısal analizleri IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ardından antioksidan (üç farklı yöntemle) ve antimikrobiyal

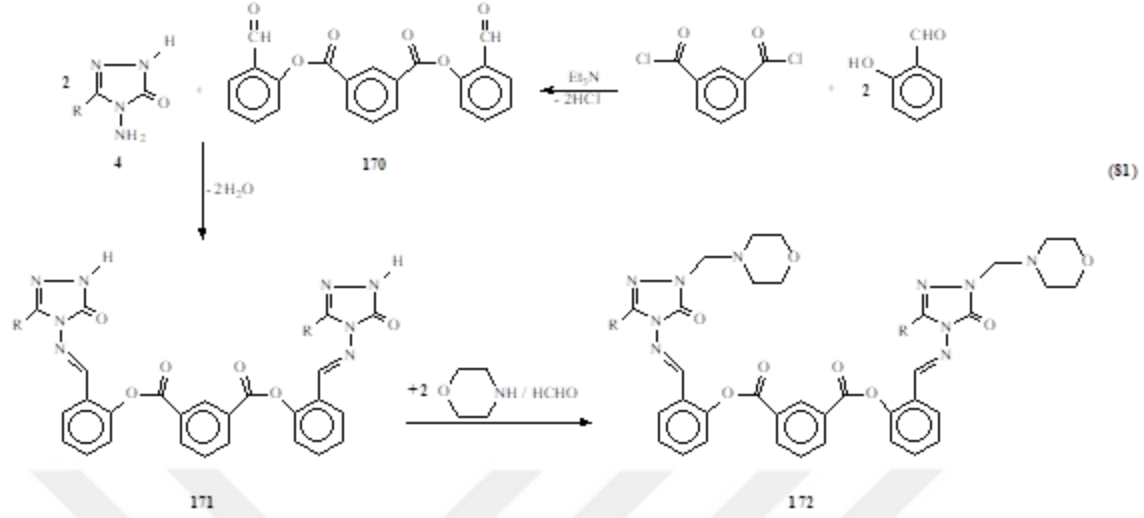
özelliklerinin incelenmesi yanı sıra N-H grubu içeren 155 tipi bileşiklerin pK_a değerleri de tayin edilmiştir (Denklem 78) [120].



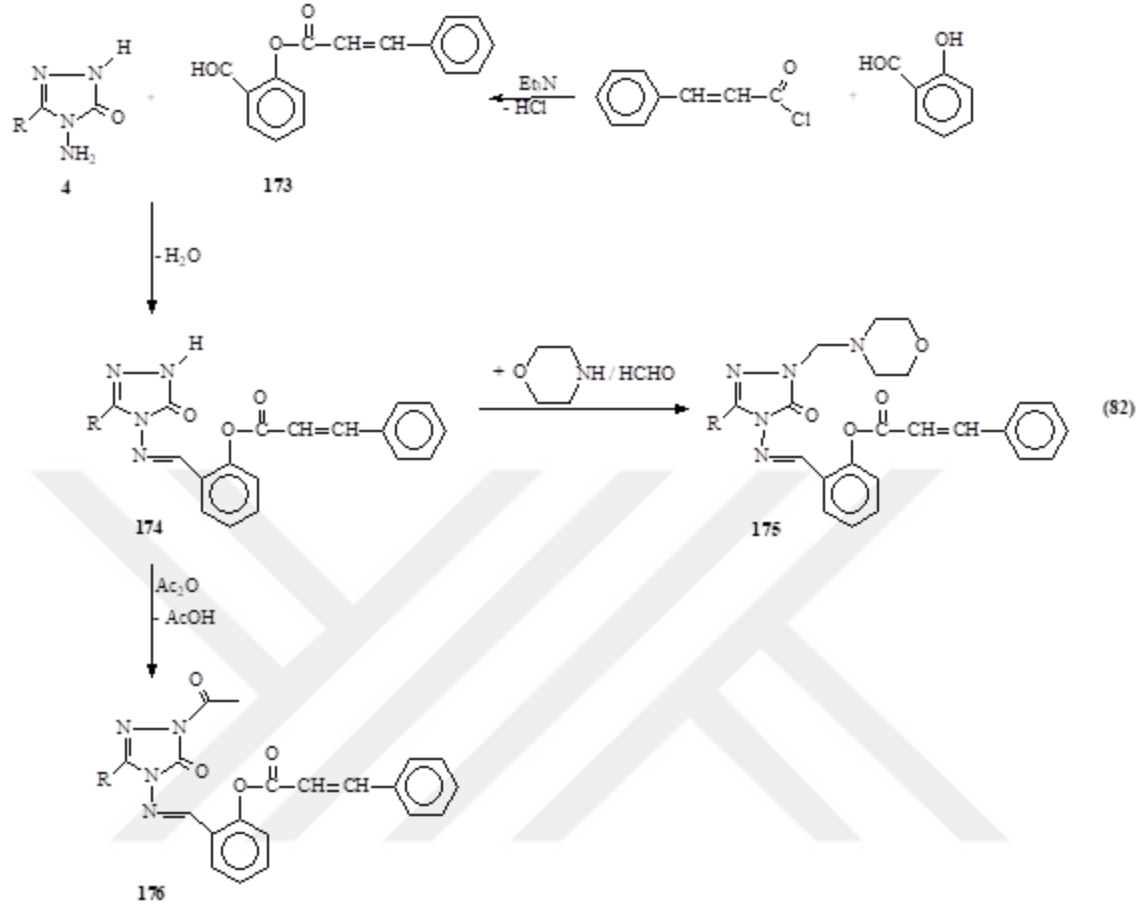
Birkaç yıl önce yapılan iki farklı çalışmadan birinde ftaloil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen bis-(4-formilfenil) ftalat (163) ın 4 tipi bileşiklerle reaksiyonundan bis-[4-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-fenil] ftalat'lar (164) elde edilmiştir. Çalışmanın devamında 164 tipi bileşiklerin formaldehid ve morfolin ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 165 tipi Mannich bazları olan bis-{4-[1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin-fenil} ftalat'lar sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen 164 ve 165 tipi yeni bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 79) [121]. Diğerinde ise çalışma kapsamında sentezlenen benzaldehid türevinin (166) 4 tipi bileşiklerle muamelesinden elde edilen 167 tipi Schiff bazlarının N-Mannich bazı (168) ve N-asetil (169) türevleri sentezlenmiş ve elde edilen yeni bileşiklerin *in-vitro* biyolojik aktivite incelemeler yapılmıştır (Denklem 80) [122].



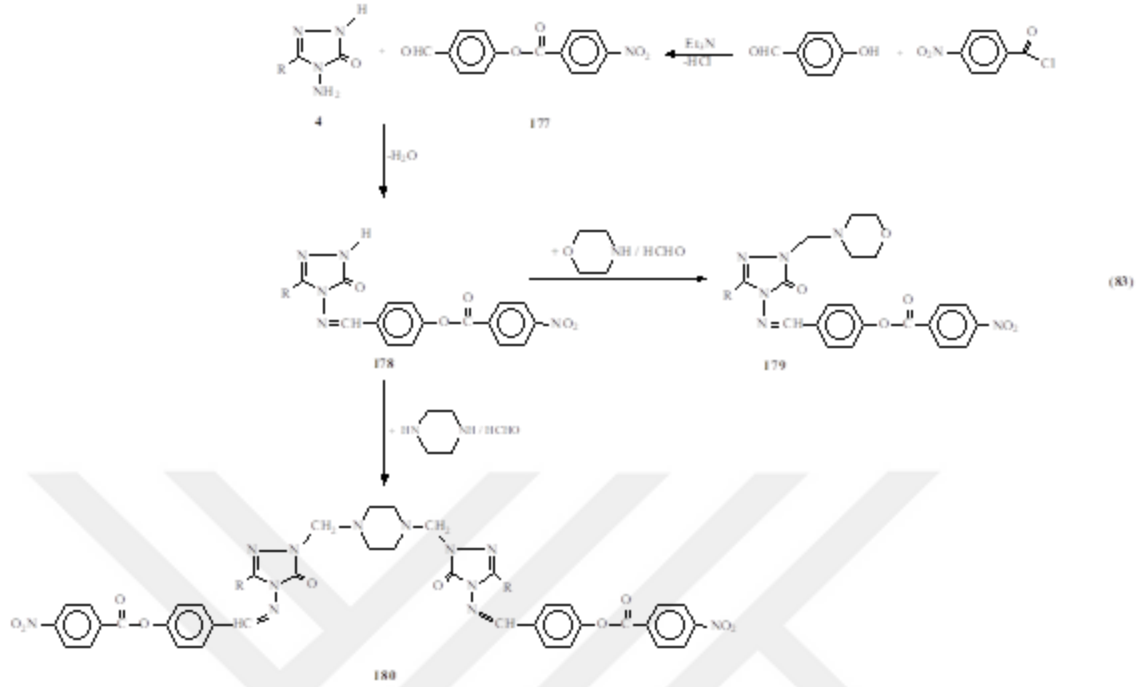
Yine son birkaç yılda yapılan bir çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (4) bileşiklerinin di-(2-formilfenil) izoftalat (170) ile reaksiyonundan 171 tipi Sciihh bazıları ve bunların N-Mannich bazı türevleri olan 172 tipi bileşikler elde edilerek antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir (Denklem 81) [123].



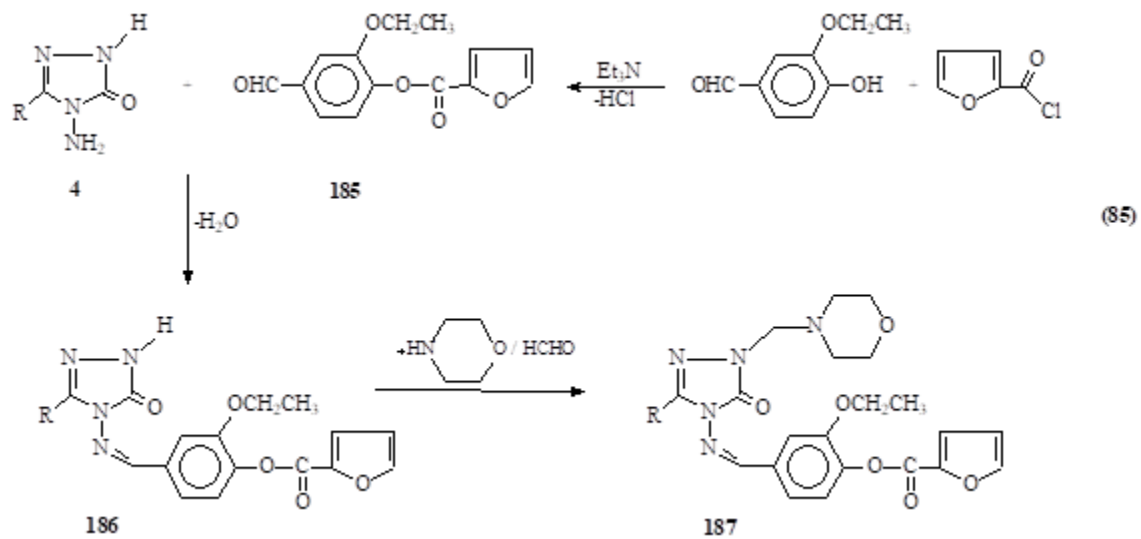
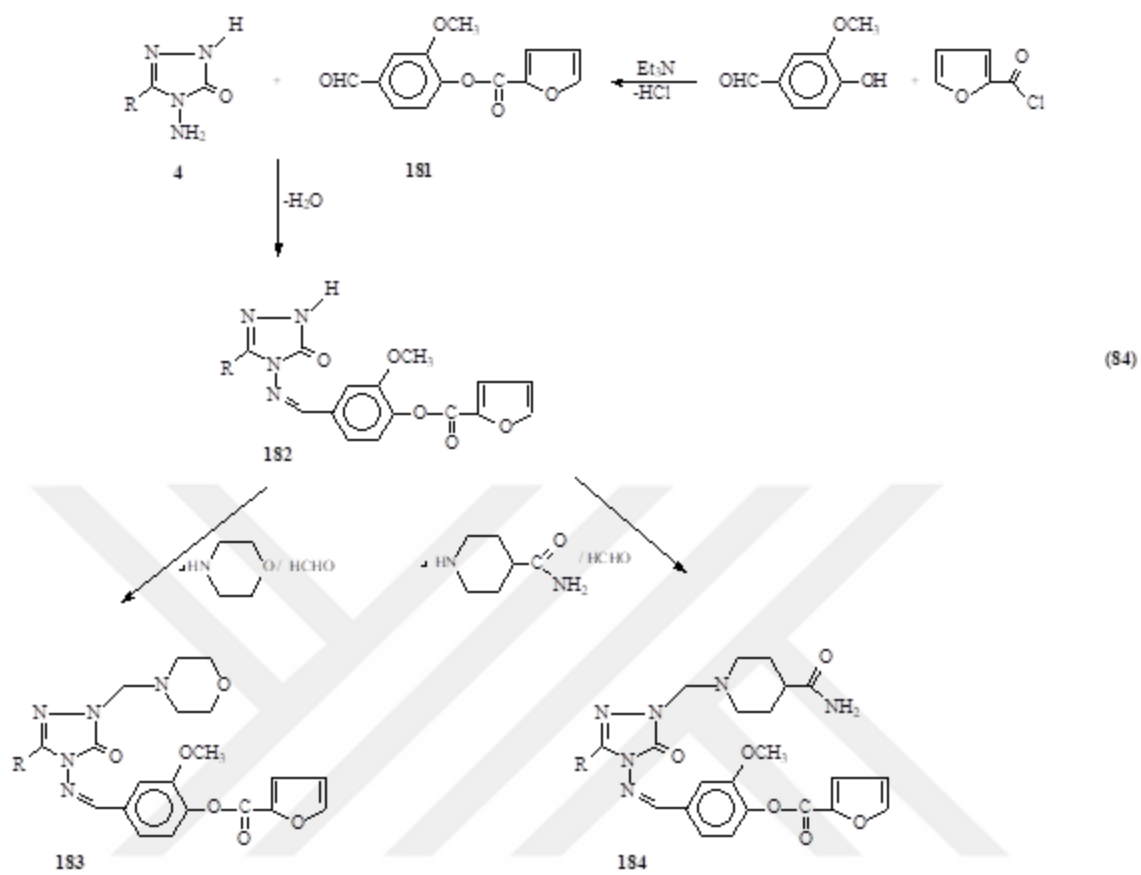
Bir başka çalışmada 4 tipi bileşiklerin çalışma kasamında sentezlenen 173 tipi benzaldehid türevi muamelesinden sentezlenen 174 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-sinnamoiloksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile bu bileşiklerin N-Mannich bazı türevleri olan 175 tipi 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(2-sinnamoiloksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve N-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(2-sinnamoiloksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilerek antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir (Denklem 82) [124].



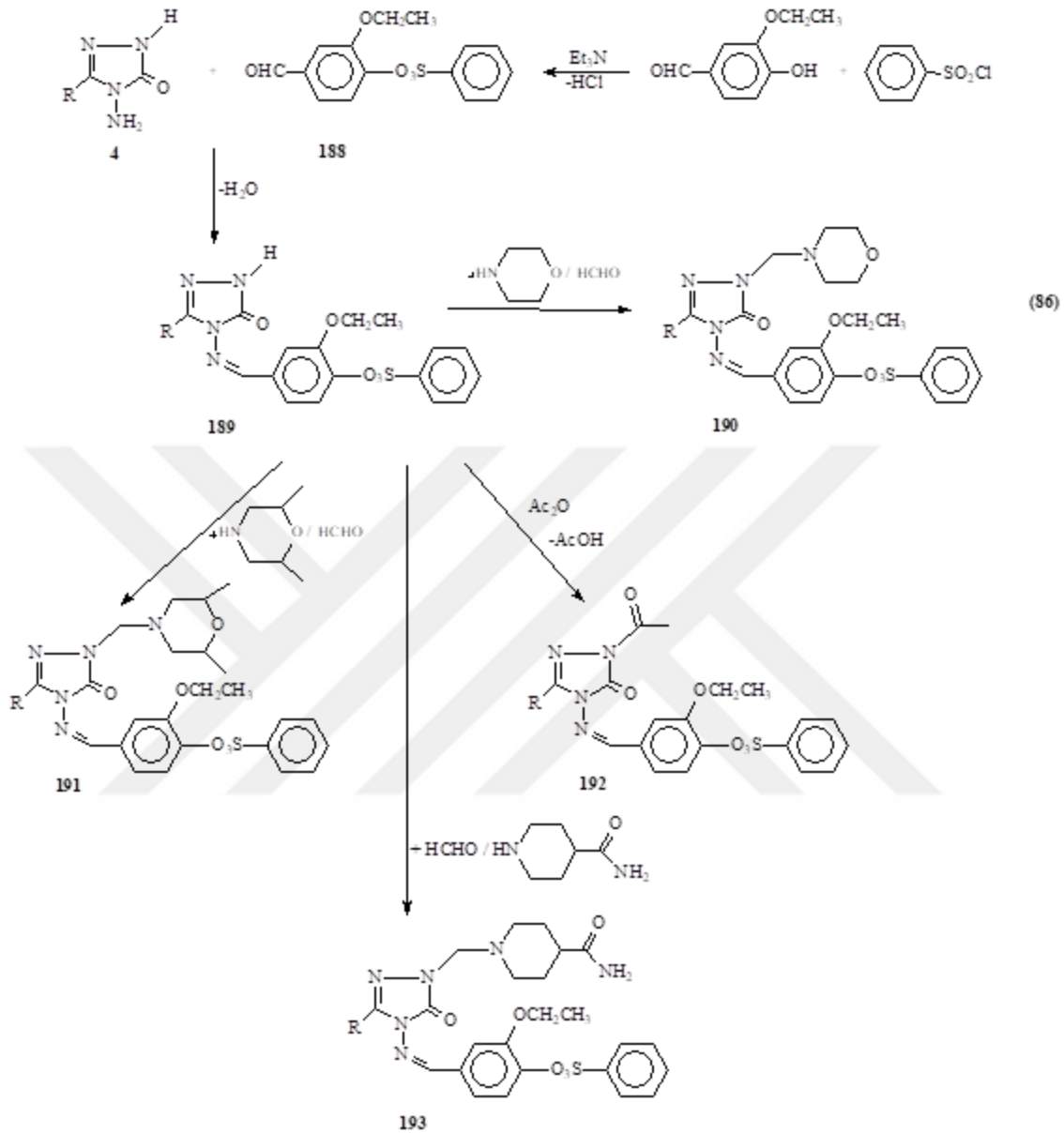
4 Tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin ilavesiyle 4-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 177 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan karşın olan 178 tipi Schiff bazları elde edildiği bir çalışmada, ayrıca 178 tipi bileşiklerin N-Mannich bazı türevleri olan 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil-4-[4-(4-nitrobenzoksi)]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (179) ve *N,N'*-bis-{3-alkil-4-[4-(4-nitrobenzoksi)]-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil}-piperazine (180) bileşikleri sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin in-vitro antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri de incelenmiştir (Denklem 83) [125-127].



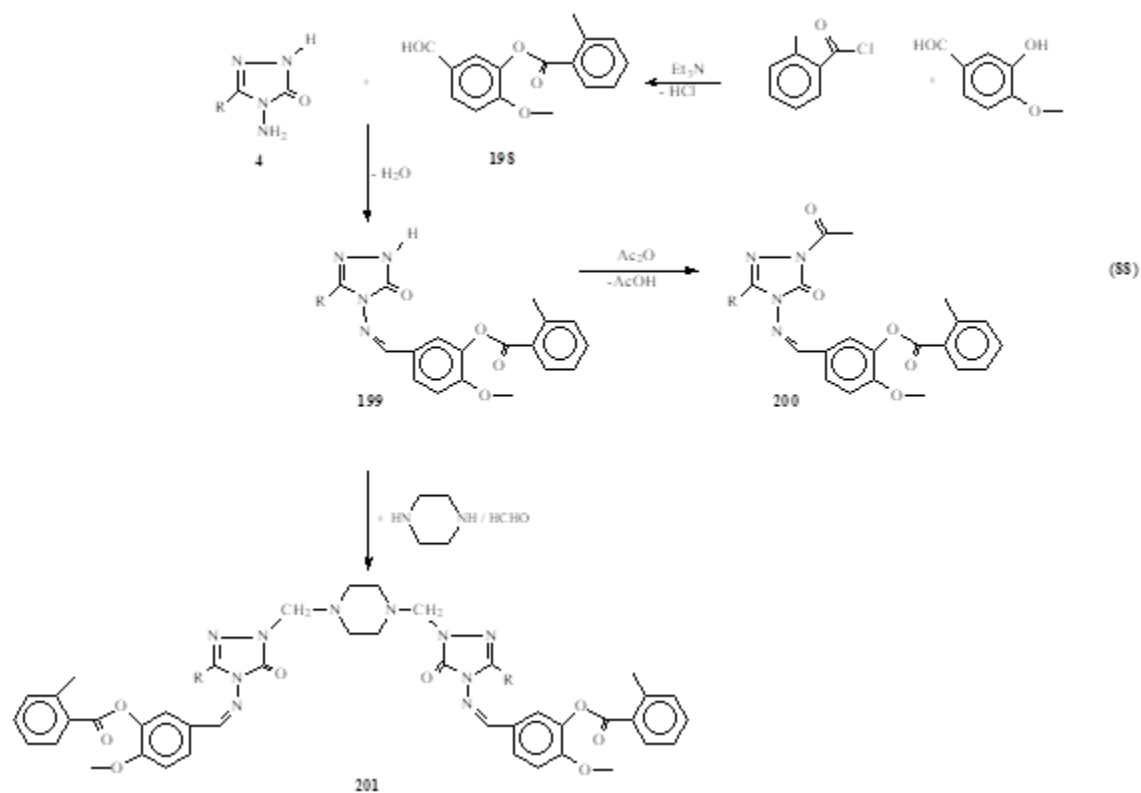
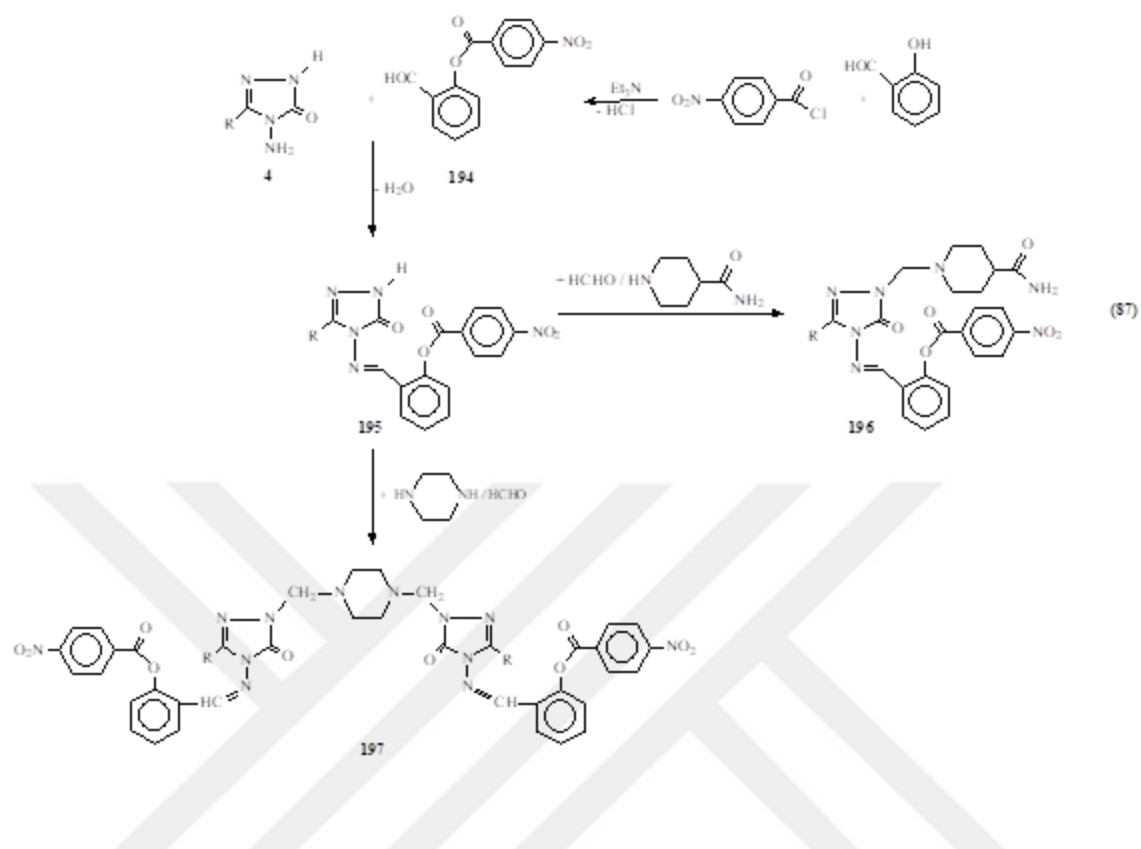
2-Furoil klorür ve vanilinin reaksiyonundan ele geçen ve bir benzaldehid türevi olan 181 tipi bileşiklerin 4 tipi bileşiklerle muamelesinden sentezlenen 182 tipi Schiff bazlarından başlanarak 183 ve 184 tipi Mannich bazları elde edilmiş ve sentezlenen yeni bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır (Denklem 84) [128-130]. Farklı bir çalışmada ise 2-furoil klorürün 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşturulan 185 tipi benzaldehid türevinin 4 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenerek karşın olan 186 tipi Schiff bazları ile bu bileşiklerin formaldehid ve morfolin ile reaksiyonundan 187 tipi Mannich bazlarının sentezi yapılmıştır (Denklem 85) [131, 132].



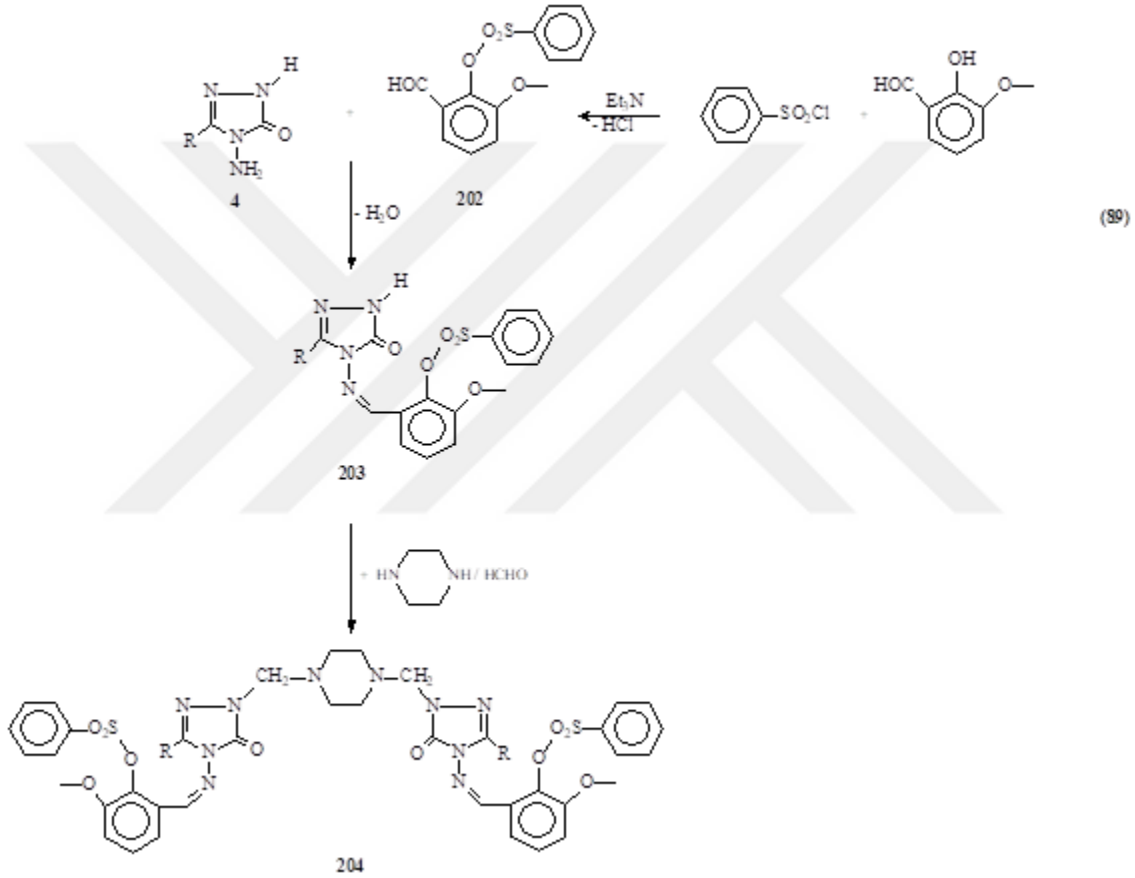
3-Etoksibenzaldehidin trietilamin varlığında benzensulfonil klorür ile muamelesiyle elde edilen 3-etoksi-4-benzensulfoniloksibenzaldehid (188) ile 4 tipi bileşiklerin reaksiyonundan elde edilen 189 tipi 4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinden başlanarak 190-193 tipi heterosiklik bileşikler elde edilmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu amaçla 189 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden N-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-benzenesulfoniloksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (192) bileşiklerinin sentezi yanında, formaldehid varlığında morfolin, 2,6-dimetilmorfolin ve 4-piperidinkarboksamid ile reaksiyonlarından karşın olan 190 tipi 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 191 tipi 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 193 tipi 1-(4-piperidinkarboksamid-1-il-metil)-3-alkil/aril-4-(3-etoksi-4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 86) [133-141].



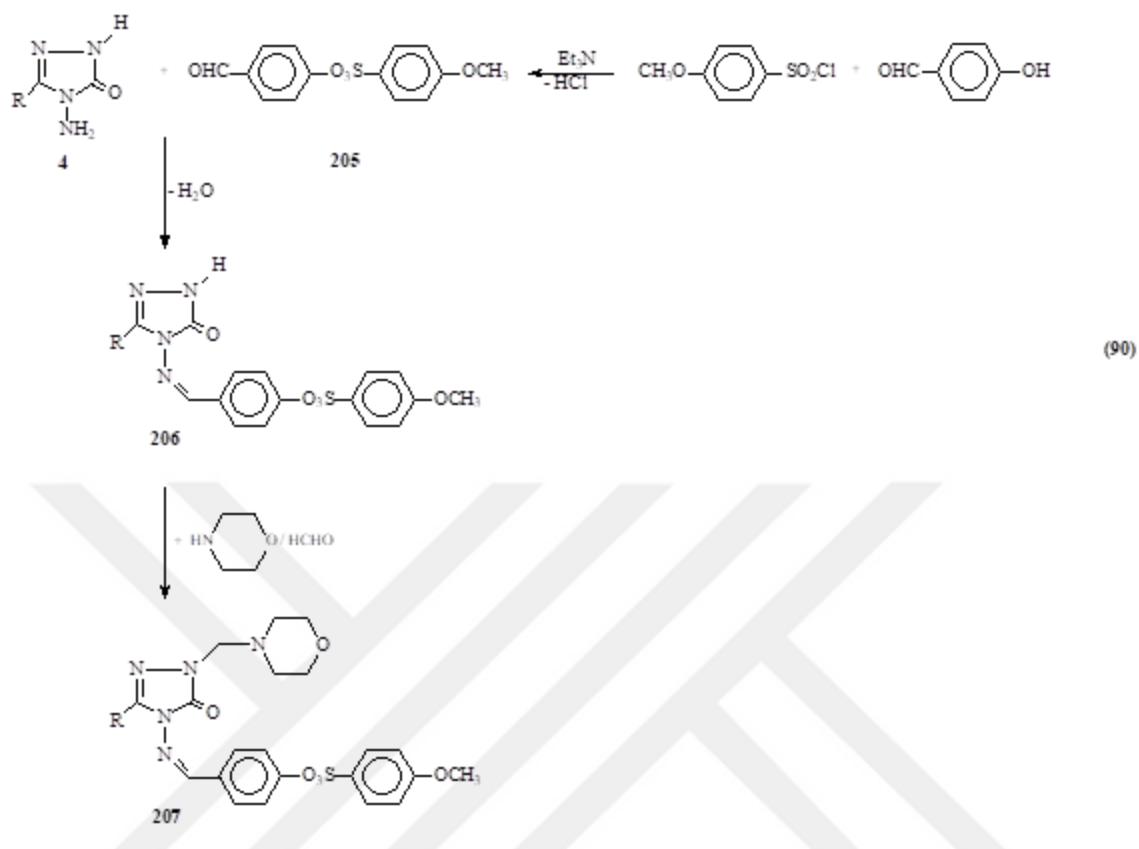
195 ve 199 Tipi Schiff bazlarının sentezlendiği iki ayrı çalışmadan birinde 195 tipi bileşiklerin N-Mannich bazı türevleri olan 196 ve 197 tipi bileşikler elde edilmiş, 195 tipi bileşiklerin asitlik sabitlerinin tayini yanında 195-197 tipi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiş (Denklem 87) [142-146]; diğerinde ise 199 tipi bileşiklerin 200 tipi N-asetil türevleri ile 201 tipi N-Mannich bazı türevleri sentezlenerek biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 88) [147, 148].



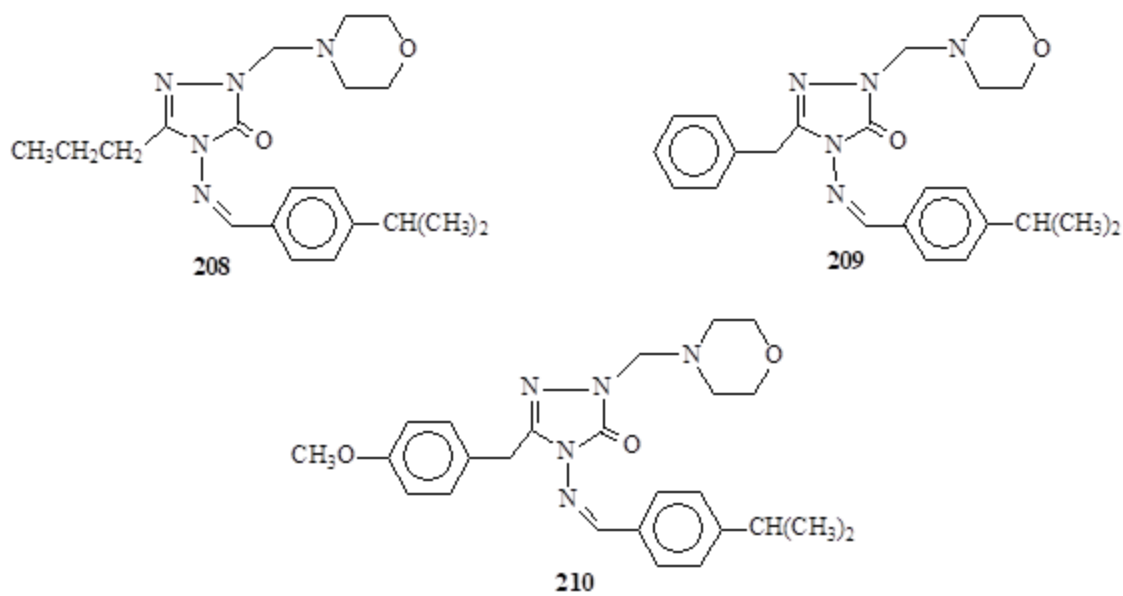
203 Tipi Schiff bazları ile 204 tipi N-Mannich bazı türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada o-vanillinin benzensulfonil klorür ile muamelesiyle oluşturulan 202 tipi benzaldehid türevi ile 4 tipi bileşiklerin reaksiyonuna başvurulmuştur. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan ve antibakteriyal özellikleri de çalışılmıştır (Denklem 89) [149].



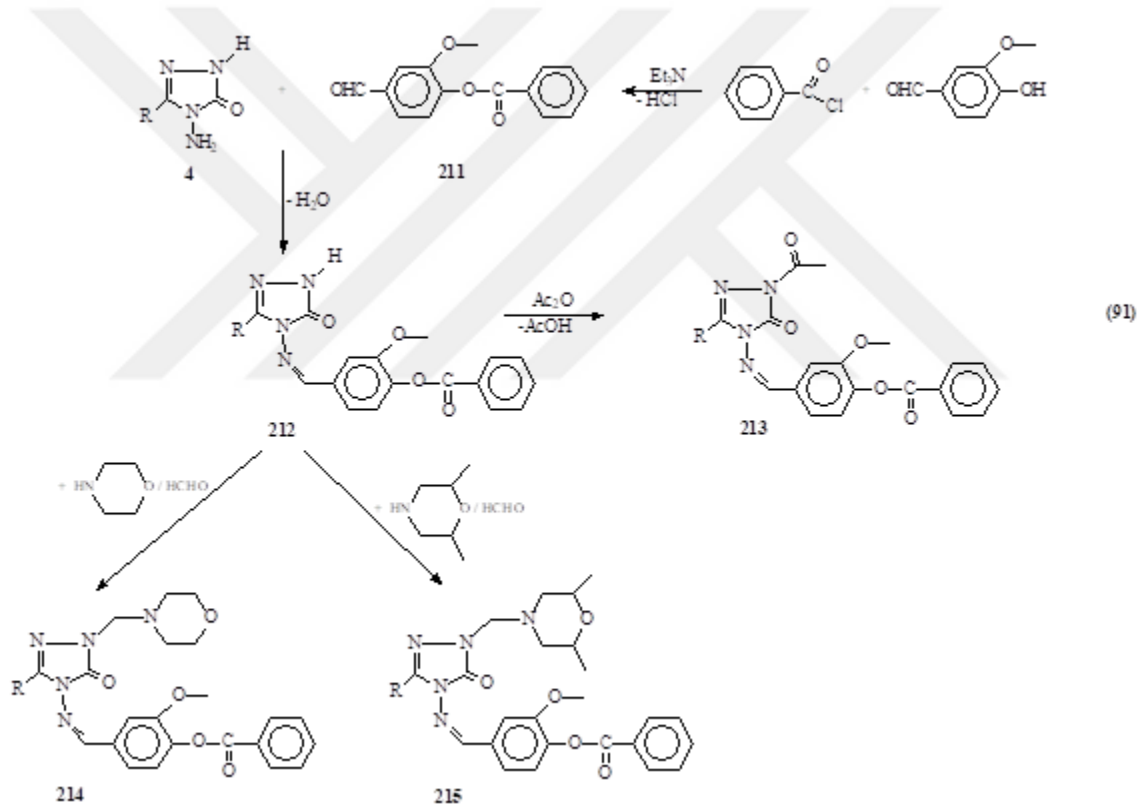
4-Metoksibenzensulfonil klorür ve 4-hidroksibenzaldehid reaksiyonundan ele geçen 205 tipi benzaldehid türevinin 4 tipi bileşiklerle muamelesinden sentezlenen 206 tipi Schiff bazlarından başlanarak 207 tipi Mannich bazlarının elde edildiği bir çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 90) [150].



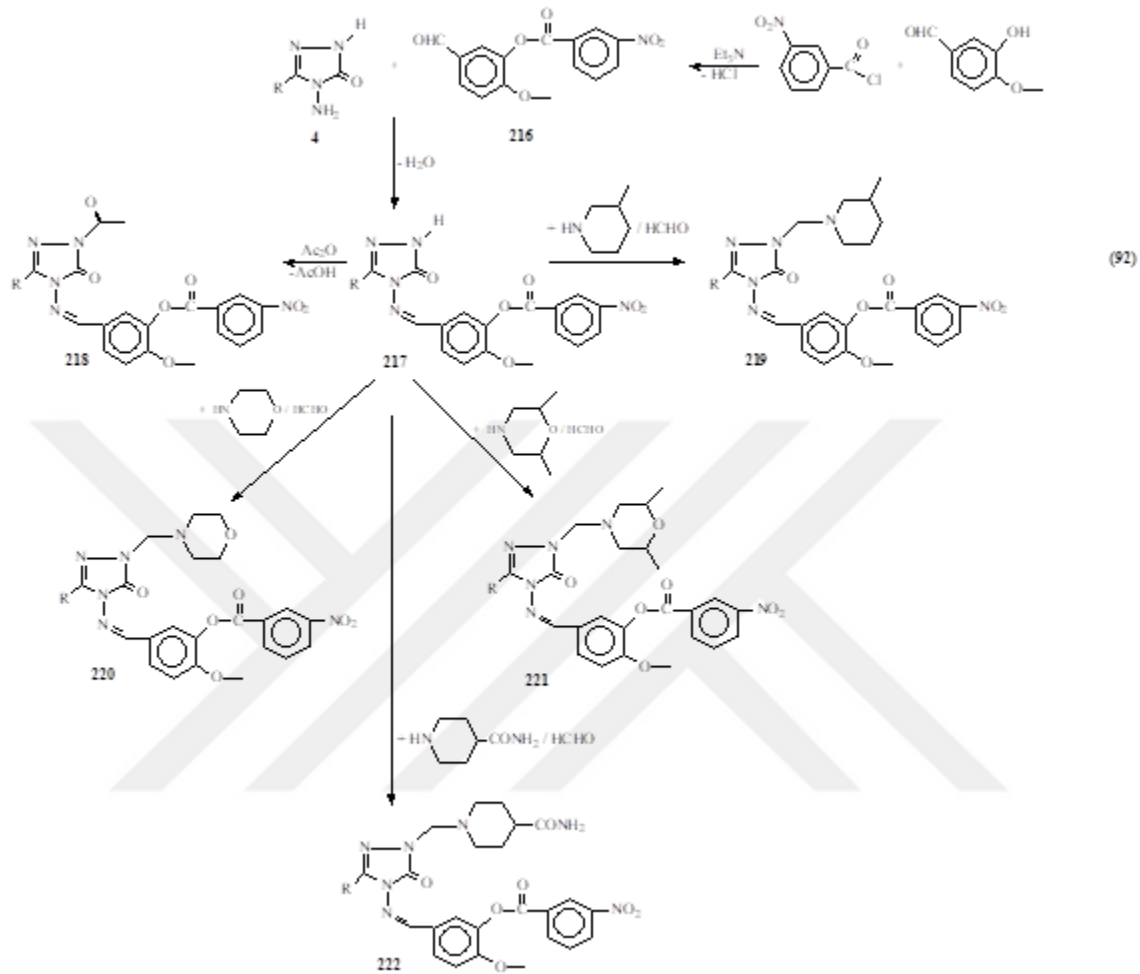
İlginç bir çalışmada 208-210 tipi Mannich bazlarının deneysel ve teorik spektroskopik özellikleri incelenmiştir [151-154].



4 Tipi bileşiklerin vanilinin trietilamin ilavesiyle benzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 211 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan karşın olan 212 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bir çalışmada bu bileşiklerin susuz ortam titrasyonlar yapılmıştı. Ayrıca 212 tipi bileşiklerin N-Mannich bazı türevleri olan 214 ve 215 tipi bileşikler ile 213 tipi N-asetil türevleri sentezlenmiştir (Denklem 91) [125-127].



4 Tipi bileşiklerin 216 tipi benzaldehid türevi muamelesinin incelendiği bir çalışmada 217 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 217 tipi bileşiklerin N-asetil türevi olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (218) bileşiklerin sentezlenmesi yanında; 219-222 tipi Mannich bazı türevleri sentezlenmiş ve in-vitro antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 92) [158-169].



1.6. Antioksidan Aktivite İncelemeleri

1.6.1. Serbest Radikaller

Atom ya da moleküllerin çekirdeğini çevreleyen orbitaller elektronları taşır ve orbitallerin her birinde birbirlerine ters yönde hareket eden maksimum iki elektron bulunmaktadır. Son yörüngelerinde ortaklaşmamış elektron bulunduran atom ya da moleküllere radikaller adı verilir. Radikaller, serbest radikaller yani kısaca SR olarak bilinir ve yapılarında çiftleşmemiş elektron

barındırdıkları için oldukça reaktiftirler [170, 171]. Söz konusu atom ya da molekülün üst kısmına konulan tek bir nokta serbest radikalleri belirtmek amacıyla kullanılır [171].

Serbest radikaller reaktivitelerinden dolayı bulunduğumuz tüm ortam ve koşullarda devamlı olarak oluşum gösterebilirler. Radikallerin üç temel yolla oluştuğu bilinmektedir [119, 170, 172].

a. Molekülün Elektron Kaybetmesi Sonucu Radikal Oluşumu

Radikal özelliği göstermeyen ancak elektron kaybı ile son yörüngesinde ortaklanmamış elektron kalan radikal oluşumuna karşılık gelmektedir. Glutasyon (GSH) molekülünün serbest radikal redüksiyonu sırasında tiyol radikaline dönüşümü bu oluşuma örnek olarak gösterilebilir [173].

b. Kovalent Bağların Homolitik Bölünmesi İle Radikal Oluşumu

Kovalent bağın kırılmasıyla bağ yapısında bulunan iki elektronun ayrı atomlar üzerinde kalması sonucu ortaya çıkar (Denklem 93) [172].



c. Moleküle Tek Bir Elektron Verilmesi Sonucu Radikal Oluşumu

Radikal özelliği göstermeyen bir moleküle tek elektron transferi ile son orbitalinde ortaklanmamış elektron oluşumuna neden olur. Böyle bir indirgenme olayı radikal oluşumu süperoksidin oluşumu örnek olarak verilebilir (Denklem 94).



Biyolojik mekanizmalarda serbest radikallerin elektron transferi sonucu oluştuğu gözlenir. Serbest radikallerin yükleri pozitif, negatif ya da nötral olabilir. Biyolojik mekanizmalarda diğerlerine göre daha fazla önem arz eden radikaller, serbest oksijen radikalleridir. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Mo^{5+} gibi geçiş metalleri son yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron bulunmasına rağmen

serbest radikal olarak nitelendirilmezler. Bunun yanında, bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için radikallerin oluşumunda dikkate değer bir rol oynarlar [119, 170, 172].

1.6.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Moleküler oksijen (O_2), paramanyetik özellik gösterdiği için iki kovalent bağ yapmasına rağmen eşleşmemiş elektrona sahiptir. Bu durum moleküler oksijenin “diradikal” olarak değerlendirilmesini sağlar. Dış yörüngesinde spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iki elektronun varlığı molekülün minimum enerji seviyesinde olduğunu gösterir [170, 174]. Diradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş, diğer radikallerle rahatlıkla reaksiyona girer. Bunun nedeni spin kısıtlaması ile açıklanmaktadır [170, 172, 175].

Oksijen molekülünün bulunduğu bir alanda farklı çevresel etkenlerin sebep olduğu metabolik reaksiyonlardan dolayı oksijen radikalleri oluşur. Biyolojik sistemlerde yeralan ve en önemli oksijen radikalleri olarak bilinen türler; süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) ve hidroksil ($\cdot OH$) radikalleri ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) şeklinde sıralanabilir [170].

Reaktif oksijen çeşitleri bazı önemli serbest radikallerin oluşumuna ve serbest radikal zincir reaksiyonlarının oluşumuna neden olurlar. Bu tür zincir reaksiyonlarına karbon merkezli organik radikaller ($R\cdot$), peroksil (peroksi) radikalleri ($ROO\cdot$), alkoksil (alkoksi) radikalleri ($RO\cdot$) ve tiyil radikalleri ($RS\cdot$) örnek olarak verilebilir [119, 170, 172, 175].

Serbest radikaller radikal özellik göstermeyen bir maddeyle etkileşerek yeni bir radikalın oluşumuna neden olabilirler. Bunun yanında iki radikal kovalent bağ yaparak yeni reaktif türler oluşturabilir. $NO\cdot$ ve $O_2^{\cdot-}$ radikalleri hızlı bir şekilde tepkimeye girerek nonradikal peroksinitritinin oluşumuna neden olurlar (Denklemler 95) [170, 176].



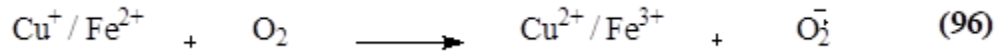
1.6.1.2.Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Moleküler oksijen, enerji alarak yapısındaki elektronlardan birini kendi spinine zıt yönde olan diğer bir orbitalle yer değiştirerek singlet oksijeni oluşturur. Singlet oksijen eşleşmemiş elektronu bulunmadığı için radikal olarak değerlendirilmez. Oksijenin eşleşmemiş elektronları birbirine paralel spinli olduğu için oksijende görülen spin kısıtlaması singlet oksijende görülmez [172, 177, 178]. Oldukça reaktif olan singlet oksijen bileşiği; delta ve sigma formları olmak üzere iki farklı şekle sahiptir. Delta formu (92 kJ), sigma formuna göre daha düşük enerjilidir (155 kJ). Bununla beraber delta formu, sigma formuna göre daha uzun yarı ömüre sahiptir [170, 179].

1.6.1.3. Süper Oksit Radikali (O_2^-)

Aerobik sistemlerde oksijenin bir elektron alarak redüklenmesiyle süperoksit radikali meydana gelir. Süperoksit radikali farklı yöntemlerle oluşturulabilmektedir [170, 172, 180].

- Nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller gibi aktif hücreler, virüsleri ya da bakterileri inaktif forma dönüştürmek için yüksek oranda süperoksit üretirler.
- Biyolojik moleküllerin aerobik ortamda otooksidasyonu ile katekolaminler, hidrokinonlar, indirgen flavinler, tiyoller, tetrahidrofolatlar gibi süperoksitler oluşur.
- Redüklenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu sırasında süperoksit oluşumu gözlenebilir (Denklem 96).



- Mitokondriyal enerji metabolizması esnasında elektron sızıntısı oluşur. Bu aşamada kullanılan oksijenin bir kısmı (%1-3) süperoksit radikalinin oluşumuna sebep olur.

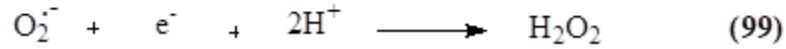
Süperoksit, epinefrin oksidasyonunda oksidan olarak davranır ve H_2O_2 'e dönüşür. Yine süperoksit, ferrisitokrom c ile girdiği reaksiyonda indirgeyici olarak davranır ve oksijene dönüşür. Bu durum; hücresel sistemlerde meydana gelen süperoksitlerin hem indirgen hem de

yükseltgen olarak davranabildiklerinin kanıtıdır [170, 172]. Süperoksitler yüksek asidik koşullarda (düşük pH) daha reaktiftirler. Süperoksitler, yükseltgen özellik gösteren perhidroksi radikalini (HO₂.) oluşturmak için artı yükle yüklenirler. Süperoksit ve perhidroksi radikallerinin etkileşimi sırasında bir radikal yükseltgenirken diğer radikal indirgenir ve sonuç olarak H₂O₂ oluşur. Bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir (Denklem 97) [170].



1.6.1.4. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

H₂O₂; süperoksidin yapısına bir elektron katılmasıyla ya da moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron transfer edilmesiyle oluşmaktadır (Denklem 98 ve 99) [170].



H₂O₂'in yapısında ortaklanmamış elektron bulunmadığı için radikal olarak tanımlanmamaktadır. Buna karşın biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına ya da içine rahatça difüzyon yöntemiyle yayılabildiği için serbest radikal biyokimya alanında önemli bir yer edinmiştir.

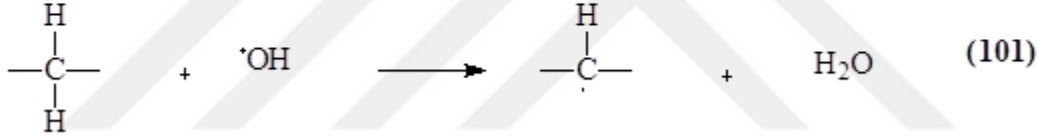
1.6.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Güçlü bir antioksidan olan HOCl, miyeloperoksidaz isimli enzimi tarafından H₂O₂ ve Cl⁻ iyonlarının birleşmesi sonucu oluşur. Güçlü bir antioksidan olan hipoklorik asit dokularda hasara neden olur. Granülositler (nötrofil, eozinofil gibi) mikroorganizmaları ve fagositik hücreleri yok etmek için klorlu oksidanlar üretebilir [170, 180, 181].

1.6.1.6. Hidroksil Radikali (.OH)

Hidroksil radikali biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve en yıkıcı radikal olarak bilinir. Yarı ömrü çok kısa olmasına karşın bulunduğu ortamda her biyomolekülle reaksiyona girerek büyük hasarlara sebep olur [170-172]. $\cdot\text{OH}$ radikali, ağır metallerin varlığında H_2O_2 'nin redüklenmesi sonucu oluşabileceği gibi suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakılması durumunda da oluşabilir [170].

Hidroksil radikalleri, tiyoller ve yağ asitleri gibi moleküllerden aldıkları proton yapılarına katarak yeni radikallerin oluşmasına sebep olurlar. Bu şekilde, tiyil radikalleri ($\text{RS}\cdot$), karbon merkezli organik radikaller ($\text{R}\cdot$), organik peroksitler ($\text{RCOO}\cdot$) gibi yeni radikaller oluşur ve radikal zincir reaksiyonları meydana gelir (Denklem 100 ve 101) [170].



1.6.1.7. Nitrik Oksit ($\text{NO}\cdot$)

Nitrik oksit radikali, birçok reseptörlerin aktive olmasıyla L-arginin ve oksijenden nitrik oksit sentaz (NOS) etkisiyle oluşan bir radikaldir. Nitrik oksit radikali fizyolojik ve patofizyolojik işlemlerde önemli bir rol oynar. Enfeksiyon koşullarında sitokinler ve endotoksinler tarafından redüklenerek fazlaca üretilirler ve parazitlerin öldürülmesine neden olurlar [170, 176, 177].

1.6.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller, endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı olabilir. Serbest radikal kaynaklarının sınıflandırılması Tablo 1.2. de verilmektedir.

Tablo 1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mikrozomal E-Transport Zinciri	Anestezikler
Kloroplast E-Transport Zinciri	İlaçlar
Mitokondriyal E- Transport Zinciri	Çözücüler
Proteinler	X-Işını
Peroksizomlar	Ozon
Oksidatif Stres	Isı Şoku
Oksidan Enzim	İyonize Radyasyon
Araşidonik Asit Döngüsü	Güneş Işığı
Plazma Membranı	Sigara Dumanı
Transizyon Metaller	Kirleticiler
Egzersiz	Metal İyonlar
Fagositik Hücreler	Egzoz Gazları
Endojenik Bileşiklerin Otooksidasyon Reaksiyonları	Asetaminofen, Kokain

1.6.3. Serbest Radikallerin Etkileri

- Serbest radikaller DNA hasarına yol açabilir [182-184].
 - İyonlaştırıcı radyasyonla oluştuğu bilinen radikaller DNA'yı etkileyerek hücre hasarına (mutasyonuna), hatta hücre ölümüne neden olabilirler. Örneğin; H_2O_2 hücre çekirdeğine rahatlıkla ulaşabilir ve hidroksil radikalının oluşumuna sebep olur. Oluşan hidroksil radikali ise DNA bazlarıyla reaksiyona girerek baz modifikasyonlarına neden olur [170, 177]. DNA'da meydana gelen hasar onarılmadığı takdirde hücrenin disfonksiyonuna ve hücre ölümüne neden olabilir [170, 172].
- Serbest radikaller; proteinlerin tersiyer yapısının bozulmasına neden olabilir [182, 184].
 - Yapısında triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi çifte bağ ve kükürt ihtiva eden metiyonin ve sistein gibi aminoasitler içeren proteinler serbest radikallere karşı fazlasıyla savunmasızdır. Dolayısıyla karbon odaklı organik radikaller ve sülfür radikalının oluşumu kaçınılmazdır. Bu reaksiyon sonuç olarak albümin ve IgG yani

immunoglobulin G gibi disülfid bağları içeren proteinlerin tersiyer yapısının bozulmasına neden olur [170, 185].

➤ Serbest radikaller bunlara ek olarak;

- Proteinlerde oluşan hasar sonucunda protein turnoverinde artış
- Membran proteinlerde oluşan hasar nedeniyle membran transportunu bozması,
- Enzimlerdeki tiyol bağlı yapılarda açığa çıkan karmaşa,
- Lipit metabolizmasında ve enzim aktivitesinde meydana gelen değişiklikler,

gibi farklı nedenlerle sağlıklı hücrelerde kontrolsüz hücre bölünmelerinin, inflamasyonun, hücre de işlevsel aksaklıkların neden olacağı birçok hastalıkların oluşmasına yol açarlar. Bu hastalıklar arasında Alzheimer, Ateroskleroz, Parkinson gibi hastalıklar yer almaktadır [182, 184].

1.6.4. Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu engelleyen ya da hali hazırda var olan radikalleri inhibe ederek sağlıklı hücrelerin hasara uğramasına engel olan bileşiklerdir. Antioksidan bileşikler yapılarındaki elektronu vererek serbest radikalleri nötralize eder ve aynı zamanda radikal özellik kazanırlar [184, 185]. Antioksidanlar dokularda bulunur ve dokularda meydana gelen oksidasyon reaksiyonlarını düzenlerler [119, 184].

1.6.4.1. Antioksidanların Etkileri

Antioksidanların etki şekilleri aşağıda gösterildiği gibidir:

1. **Toplayıcı etki:** Serbest oksijen radikallerinin etkilenecek tutulması ya da yeni molekülleri zayıflştırma işlemidir.
2. **Bastırıcı etki:** Serbest radikallerle etkileşip yapılarına hidrojen katılmasını sağlayarak aktivitelerini yok etme işlemidir.
3. **Onarıcı etki:** Serbest radikallerin meydana getirdiği kusurları onarma işlemidir.
4. **Zincir kırıcı etki:** Serbest radikalleri kendine bağlayarak zincirleri kırıp tepkimeyi engelleme işlemidir.

Antioksidanın vücut içerisindeki yetkinliği ortam sıcaklığı, substrat çeşitleri, oksijen miktarı ve konsantrasyon miktarı gibi birçok parametreye göre farklılık göstermektedir [186].

1.6.4.2. Antioksidan Çeşitleri

1. **Doğal Enzimatik Antioksidanlar;** gıdalarda bulunan bu tür enzimlerden bazıları ve görevleri şu şekildedir,

- Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, oksijen radikalının hidrojen peroksit'e dönüşümünde katalizör olarak rol oynar.
- Glutasyon redüktaz enzimi (GSH), metabolik tepkimelerde electron verici olarak yer alır.
- Katalaz (CAT) enzimi, hücre içerisinde var olan hidrojen peroksidi suya dönüştürerek hücrede hidrojen peroksidin birikmesini engelleme görevini üstlenir.

2. **Enzimatik Olmayan Doğal Antioksidanlar;** vücudun savunmasında görev alan vitaminler olarak tanımlamak mümkündür. Bu vitaminlere; dokularda, plazma ve kırmızı hücrelerde rastlanmaktadır. Zincir yıkıcı özellik gösteren E vitamini, A vitamini, doku yapımında ve onarımında görevli, güçlü bir indirgen olan C vitamini, güçlü reaktif oksijenleri süpürücü özelliğe sahip karotenoidler, polifenolik bileşikler bu türe örnek olarak gösterilebilir.

3. **Enzimatik Olmayan Yapay Antioksidanlar;** 2,6-di-tert-butil-p-kresol (DBPC) olarak adlandırılan butillenmişhidroksitoluen (BHT), butillenmişhidroksianisol (BHA) ve tersiyerbutilhidrokinon (TBHQ) bu tür antioksidanlara örnek verilebilir. Bunların yanında; çinko, demir, bakır ve selenyum, SOD, katalaz ve GSH-Px gibi enzimlerin yapısında bulunduğu antioksidan özellik gösterirler [187].

1.6.4.3. Antioksidanların Analizi ve Yöntemleri

Antioksidanların potansiyelini belirlemek amacıyla günümüze kadar birçok yöntem denenmiş ve geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin geneline bakıldığında antioksidan potansiyel (AOP)'inin reaksiyon kinetiğine oranı ile ilişkilendirip ölçüm alındığı gözlenmektedir. Ancak; antioksidan potansiyel (AOP)'inin; reaksiyonun termo-dinamik özelliklerinden faydalanılarak ölçülmesi de mümkündür. Bu yöntemleri farklı kaynaklarda farklı şekillerde incelemektedir. Örneğin;

enzimatik olan ve enzimatik olmayan, doğrudan ve doğrudan olmayan ya da canlı dışı ve içi olarak sınıflandırılmakta olup en yaygın şekilde kabul edilmiş sınıflandırma yöntemleri; temelinde bir hidrojen atomunun transfer (HAT) edildiği HAT temelli ve temelinde bir elektronun transfer (ET) edildiği ET temelli ölçüm yöntemleridir [188]. Azo bileşiklerinin dekompozisyonu sonucu peroksil radikalleri oluşur. Peroksil radikalleri için antioksidan ve substrat arasında rekabete dayalı yarışmacı reaksiyonlar gelişir ve bunlar HAT temelli yöntemlerin büyük bir kısmını oluşturur. ET temelli yöntemlerde ise oksitleyici madde, antioksidan tarafından indirgenir ve bu esnada bir renk değişimi gözlenir. Ölçülen bu renk değişimi antioksidan yeteneğinin ölçülmesini sağlar [189]. HAT reaksiyonları genel olarak; çözücü ve pH etkisinden kısmen bağımsızdır ve oldukça kısa bir zamanda tamamlanır. ET reaksiyonları ise; çözücü ve pH faktörlerine bağımlı olmakla birlikte HAT temelli yöntemlere kıyasla uzun bir sürede sonuçlanır [190].

1.6.4.3.1. ET Temelli Metotlar

ET temelli yöntemler antioksidanın, Fe^{3+} , $ABTS^{+}$ gibi bir oksitleyici özelliği taşıyan bir yükseltgen tarafından yükseltgenmesi sonucunda, oksidanda renk değişiminin gözlenmesi esasına dayanır. Yükseltgenme, antioksidanın bir elektronunun oksidana transfer edilmesi şeklinde gerçekleşir. Bu yöntemle göre antioksidan kapasitesi ultraviyole/görünür ışık spektrofotometresi ile ölçülür. Spektrofotometrede okunan absorbans değerindeki değişimin derecesi antioksidanın konsantrasyonuyla doğrudan orantılıdır. Spektrofotometre bu sayede antioksidanların indirgeyici özelliğini belirlemek amacıyla kullanılır. Bu yöntemle verilebilecek diğer örnekler; [170]

Toplam Fenolik Bileşik Tayini (FCR) :

Bu yöntemin amacı, standart bir bileşik yardımıyla antioksidan bileşiklerin toplam fenol miktarını ölçmektir [191]. Standart bileşik olarak çoğunlukla fenolik bir asit olan trihidroksibenzoik asit (gallik asit) tercih edilir ve sonuçlar trihidroksibenzoik asit eşiti olarak verilir. Ancak son zamanlarda trihidroksibenzoik asite alternatif olarak tannik asit, klorojenik asit, kaffeik asit, protokateşik asit, vanilik asit ve ferrulik asit de tercih edildiği yeni çalışmalar yapılmıştır [192]. Yöntemin prensibi ise fenolik bileşiklerden ve bir başka indirgeyici ajanlardan molibdenyum'a elektron transferidir. Bu esnada oluşan mavi renkli kompleks, UV/VIS spektrofotometre cihazı ile 750-765 nm dalga boylarında gözlenir [189].

FCR yöntemi, gıda ürünlerinin ve bitkisel ekstraktların antioksidan yeteneğinin tespitinde kolay, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntemdir. Buna karşın yöntemin; zaman israfı, sulu fazda gerçekleşme zorunluluğu nedeniyle lipofilik bileşiklerde inaktif oluşu ve fenolik bileşenlerin sadece bazik ortamda reaksiyon vermesi gibi birçok dezavantajı da mevcuttur [189, 192-194].

Radikal Söndürücü Kapasite Metodu (DPPH):

Bu yöntem 1995 yılında ilk olarak Brand-Williams ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 1998 yılında Sanchez ve arkadaşları tarafından mevcut metot üzerinde bazı değişiklikler yapılarak kullanılmaya başlanmıştır [195]. Ticari olarak da elde edilebilen DPPH'nin (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) stabil organik azot radikali olduğu bilinmektedir [196]. Bu yöntem doğal doğal ekstraktların antioksidan kapasitesini analizleme de sıklıkla tercih edilir [197].

DPPH radikali kararlı organik azot radikallerinden bir tanesidir, organik çözücü olan etanol ve metanolde 517 nm'de maksimum absorbans verir. DPPH'nin mor renkli çözeltisi ile antioksidan birleştirildiğinde proton transferi yani indirgenme başlar. Böylelikle mor renk açılır ve 517 nm'deki absorbans değeri azalır. Bu süreç görünür bölge spektrofotometre ile absorbans değeri sabitlenene kadar takip edilir [189]. Süreç bittiğinde DPPH'nin mor rengi sarı renge dönüşür. Bu metot kolay, çabuk ve farklı örneklerin radikal süpürme aktivitesini belirlemek için ideal bir yöntem olarak görülmektedir. Ancak her yöntemde olduğu gibi bu yönteminde dezavantajları mevcuttur. Şöyle ki; ışığa, oksijene ve kirliliğe yüksek hassasiyet göstermesi uygulama alanının kısıtlı olmasına sebep olur [197].

Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü (FRAP) Metodu:

Bu metot Benzei ve Strain tarafından geliştirilmiş ve demir (III)'ün indirgenme özelliği sayesinde antioksidan bileşiklerin toplam miktar tayininde faydalanılan bir yöntem haline gelmiştir. Sınırlı miktarlarda oluşan Fe(III)'ün, TPTZ (tripiridiltriazin) ile tepkimesi ile oluşan [Fe(III)-TPTZ] kompleksi indirgeyici bileşik olan antioksidanların etkisiyle Fe(II)-tripiridiltriazin [Fe(II)-TPTZ] kompleksine indirgenmektedir. Oluşan Fe(II)-TPTZ kompleksi koyu tonlu mavi bir renktedir ve maksimum absorbansı 593 nm'dir [193]. Elde edilen bilgiler troloks eşiti olarak verilir. 4 Dakika süreyle absorbans değerleri takip edilir. Fakat, bu sürede reaksiyonun bitmeme ihtimaline karşın sürenin 30 dakikaya kadar uzatılabileceği bildirilmektedir [189]. Kafeik asit, ferulik asit, kesretin ve tannik asit gibi bazı polifenollerin

reaksiyon süreleri diğerlerinden uzun olduğu bilinmektedir. Bunun bir sonucu olarak bu tür polifenollerin FRAP sonuçlarının tespit edilmesi daha uzun zaman gerektirir. Metot yalnızca demir (III) iyonunu esas aldığı için mekanik ve fizyolojik antioksidan aktivitelerini de belirlemede ideal bir yöntem değildir. Buna karşın, diğer metotlara göre daha kolay, çabuk ve tasarrufludur [192].

Cu (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Metodu:

Apak ve arkadaşları tarafından ilk olarak geliştirilen bu metot esas olarak 2,9-dimetil-1, 10-fenantrolin (Neokuproin ya da Nc)'in Cu (II) ile oluşturduğu bakır (II)-neokuproin kompleksinin (Cu(II)-Nc), maksimum absorbansını 450 nm' de verdiği bilinen bakır (I) neokuproin (Cu(I)-Nc) şelatına indirgenme özelliği sayesinde antioksidan yeteneğinin hesaplanmasını kapsar [190]. CUPRAC metodunu diğer metotlardan üstün kılan bazı özellikleri arasında; pH değerinin kolay ayarlanabilmesi, rejanların rahatlıkla kullanılabilmesi, stabil olması, kolay, tasarruflu ve hidrofilik antioksidanlara ek olarak lipofilik antioksidanlara da uygulanabilir olması yer almaktadır [188].

Trolox Ekvivalenti Antioksidan Kapasite (TEAC) Metodu:

Trolox ekvivalenti antioksidan kapasite yöntemi ilk defa Miller ve arkadaşları tarafından tasarlanmış olup sonrasında Re ve arkadaşları tarafından da geliştirilmiştir [198]. TEAC analizi ABTS (2,2'-azinobis-(3-etil-bezotiazolin-6-sulfonat)) radikal katyonunun antioksidanlar tarafından indirgenmesi esasını kapsar. TEAC'ın maksimum absorpsiyonu 660, 734 ve 820 nm karakteristik dalga boylarında gözlenir [192]. Bahsedildiği gibi ABTS radikali pozitif yüklü bir iyon yani katyondur ve spektrofotometrik açıdan birçok bileşiğin/maddenin toplam antioksidan kapasitesini ölçmek amacıyla kullanılır. Analizde; renksiz sıvı potasyum persülfid ile ABTS'nin oksidasyonu sonucunda ABTS'de renk oluşumu gözlenir. Metot lipofilik bileşenlere ve hidrofilik bileşenlere uygulanabilmektedir. Metodun uygulaması şu şekildedir; öncelikle ABTS çözeltisi seyreltilir ve 10 dakika gibi kısa bir süreyle absorbans ölçümü yapılır. Ardından 1 ml çözelti halinde farklı konsantrasyonlara sahip ekstraktların ilk karışımları ölçülür. Referans standart olarak vitamin E'nin eşdeğeri olan suda çözünmüş Trolox tercih edilir. Bu analiz çoğunlukla bitkilerin antioksidan özelliklerini belirlemek amacıyla kullanılır [195].

1.6.4.3.2. HAT-Temelli Metodlar

HAT-Temelli metotlarda ORAC, TRAP gibi peroksil radikali (ROO[•]) oluşturmak amacıyla bir radikal başlatıcı kullanılır. Ortama dahil edilen antioksidan, radikaller oluşturmak için mevcut substrat ile yarışır. Peroksil radikali tercihen antioksidandan bir hidrojen atomu alır ve peroksil radikali ve hedef molekül arasında var olan reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir [170, 196, 197, 199].

Toplam Radikal Tuzaklayıcı Antioksidan Parametre (TRAP) Metodu:

Toplam Radikal Yakalayıcı Parametre (TRAP) metodu ilk olarak Wayner ve arkadaşları tarafından 1985 yılında denenmiş ve takip eden yıllarda Ghiselli ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu analiz metodu son yıllarda çoğunlukla serum ve plazmalardaki antioksidan kapasitesinin ölçümünde tercih edilmiştir. TRAP analizinde ilk olarak APPH (2,2'-azobis (2-aminopropan) diklorit'den peroksi radikali üretilir. Plazmaya APPH ilave edilir ve materyalin oksidasyon derecesi tepkime boyunca oksijenin azalan miktarının ölçülmesi ile tespit edilir. İndüksiyon (başlatma) süresince plazmada var olan antioksidanlar oksidasyon işleminin yavaşlamasını sağlar. Duraklama süreci olarak isimlendirilen başlama sürecinin uzunluğu iç standart olarak kullanılan 6-hidroksil-5,7,8-tetramethtilokroman-2-karboksilik asit (Trolox) ile mukayese edilir ve plazmadaki antioksidant miktarıyla ilişkilendirilir [195]. Bu metotta Flörsan ölçüm belirteci olarak R-fikokseritrin (R-PE) kullanılır. APPH'ın ürettiği peroksil radikallerinden R-PE'nin korunabilme özelliği ölçülmektedir. Antioksidanlar bozulmayı önleyip flüoresansı geciktirir. Bu olumlu bir özellik olmasına karşın bu metodun en olumsuz görülen özelliği oksijen elektrodunun uç kısımlarının istenilen zamanda sabitlenmesinin sağlanamaması ve belirli aralıklarla bakım-onarım ihtiyacının olmasıdır [200, 201]. Ayrıca metot fazla zaman harcanan karmaşık bir yapıda olup, çokca deneyim gerektirmektedir [192].

Oksijen Radikalini Absorblama Kapasitesi (ORAC) Metodu:

ORAC bitkisel içerikli antioksidan çalışmalarında antioksidan aktivitenin ölçülmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu metot ilk kez Cao, Alessio, ve Cutler tarafından denenmiştir. Cao ve arkadaşları ilk denemelerde fikokseritrin protein hedef molekül olarak belirlemişlerdir. Günümüzde gelindiğinde bu metot için çoğunlukla fluorescein kullanılmaktadır [202]. Bu yöntem oksijen

radikalinin absorblama aktivitesinin tespitinde beta-fikoeritrin protein ve peroksi radikalini oluşturmak için 2,2-azobis (2-aminopropan) diklorit (AAPH) veya $\text{Cu}_2+\text{H}_2\text{O}_2$ hidroksi radikal sağlayıcısı olarak kullanılır [195]. Metotta temel olarak 37 °C’de bulunan AAPH’ın uyarılarak peroksi radikallerine karşı antioksidan temizleme fonksiyonunun ölçümüne dayanmaktadır. Yöntemde ışımaya (florosan) probu olarak fluoresein kullanılmakta olup bu ışımadaki azalma peroksi radikalleri ile reaksiyon vererek fluoresein’in bozulma derecesi hakkında bilgi verir. Bu yöntem tek bir antioksidanın ölçülmesi için yeterli değildir [200, 203].

Crocin Beyazlatma Metodu:

Crocin beyazlatma metodu ilk olarak Lussignoli ve arkadaşları tarafından geliştirilen klorometrik bir yöntemdir [189]. Bunun yanında tekli bileşenleri analiz ve kompleks yapıları analiz etmekte kullanılabilir. Çok tercih edilmeyen bu metot temel olarak, diazo bileşenlerinin sıcakta bozunması ile meydana gelen peroksi radikallerinin karotenoid krosini aracılığıyla beyazlatma derecesini paralel reaksiyonlarla kıyaslayarak belirlenmesini sağlar. Bu metotta esas olan kullanılan çözücülerdir. Öyle ki çözücüler değiştirilerek lipofilik bileşenlerin yanında hidrofilik bileşenlerde de uygulanabilmesi mümkün kılınır ve antioksidan kapasiteleri α -tokoferol veya Trolox C ile hesaplanır [204].

1.7. Antimikrobiyal Aktivite İncelemeleri

1.7.1. Antimikrobiyaller

Antimikrobiyaller, mikroorganizmlara zarar veren hatta çoğu zaman ölmelerine yol açan enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaç türüdür. Her ilaç gibi çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Hatta bazı mikroorganizmalar bu tür ilaçlara karşı bağışıklık kazanabilmektedir. Bu nedenle gerekli durumlarda ve koşullar dikkate alınarak tüketilmeleri oldukça önemlidir. Antibiyotikler ise bir kısım bakteri ve mantar türlerince üretilen ve diğer bakterilerin üremesine engel olan ya da tamamen ölmelerine yol açan doğal maddeler olarak tanımlanabilir. Örnek olarak; penisilin, sefalosporinler ve makrolidler verilebilir. Sıklıkla duyulan sulfonamidler, kinolonlar, imidazoller gibi sentetik kimyasallar antibiyotiklerle aynı etkiye sahip kemoterapötik ajanlardır.

Mikrobiosidal; antimikrobiyallerin, bakteri, maya veya protozoon gibi mikrobiyal maddeleri öldürücü özelliğine, mikrobiostatik; antimikrobiyallerin, mikroorganizmaların üremelerini engelleyici özelliğine verilen addır. Vücudun dış yüzeyi ya da canlı olmayan bir objenin temizlenmesi amacıyla kullanılan dezenfektanlar da antimikrobiyal maddeler olarak bilinirler [205, 206].

Antimikrobiyaller, etki mekanizmalarına göre beş grupta incelenmektedir.

1. Hücre duvarı sentezini inhibe edici antimikrobiyaller;
 - Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları; Beta laktamlar.
 - Vankomisin, teikoplanin; Glikopeptitler.
 - Diğerleri; fosfomisin, sikloserin, basitrasin, ristosetin, ramoplanin, mersasidin, moenomisin.
2. Protein sentezini inhibe edici antimikrobiyaller;
 - Makrolidlerketolidler, linkozamidler, streptograminler, kloramfenikol, oksazolidinonlar; 50S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar.
 - Aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler; 30S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar.
 - Diğerleri; mupirosin, nitrofurantoin.
3. Nükleik asit sentezini inhibe edici antimikrobiyaller; kinolonlar, rifamisinler, metronidazol.
 - Trimetoprim-sülfametoksazol, paraamino salisilik asit; Anti-metabolitler.
4. Membran bütünlüğünü bozan antimikrobiyaller.
5. Peptid antibiyotikler (polipeptit antibiyotikler {basitrasin, gramisidin S, polimiksinler}, lineer katyonik peptitler {defensinler, maganinler}, ribozomal peptitler {lantibiyotikler}, diğerleri {pirokorisin, drosodoin, apiadesin});
 - Daptomisin; Siklik lipopeptitler [205, 206].

1.7.2. Antimikrobiyallerin Sınıflandırılması

Antimikrobiyaller; yapısal özelliklerine, etki mekanizmalarına ve spektrumuna, hedef mikroorganizmaya göre beş ayrı grupta incelenmektedir.

1.7.2.1. Yapılarına Göre Antimikrobiyaller

Doğal, Yarı Sentetik ve Sentetik olmak üzere üç ayrı sınıfta incelenir.

Doğal Antimikrobiyaller

Antimikrobiyaller; mikrobiyal gelişmeleri kontrol altında tutmak amacıyla kullanılan katkı maddeleri olarak isimlendirilmektedir. Katkı maddeleri, ürünleri korumak, kalitesini ve raf ömrünü artırmak gibi avantajlara sahip maddelerdir. Ayrıca; laboratuvar şartlarında üretilen yapay ve biyolojik yapılarda yer alan doğal antimikrobiyaller olarak iki grupta incelenirler. Yasal olarak gıdalarda kullanımına izin verilen asetik asitin yanında asetat, benzoik asitin yanında benzoat, laktik asitin yanında laktat, nitritin yanında nitrat, sorbik asitin yanında sorbat ve sülfite gibi antimikrobiyaller yapay antimikrobiyal grubunda yer alır. Hayvansal, bitkisel ya da mikrobiyal kaynakların herhangi birine sahip antimikrobiyaller doğal antimikrobiyaller grubunda yer almaktadır [207]. Hayvansal kaynaklı doğal antimikrobiyallere örnek olarak; yumurtadaki lizozim, ovotransferrin ile “avidin”, sütteki “laktoperoksidaz ile laktoferrin”, kan serumundaki “transferrinler” gösterilebilir. Doğal bitkisel antimikrobiyallere ise örnek olarak; fitoaleksinler, baharat ve şifalı bitkilerden elde edilen düşük molekül ağırlığına sahip “karvakrol”, “eugenol”, “timol”, “sinnamik aldehid”, “allikin” gibi fenolik bileşenler, esansiyel yağlar, ekstraktlar gösterilebilir. Mikroorganizmalardan da antimikrobiyaller oluşturulabilir. Bunlara “nisin” ve “pediosin” gibi bakteriyosinler örnek olarak verilebilir [207-209].

Tüketici kesim tercihini sentetik katkı maddelerindenise doğal antimikrobiyallerden yana kullanmaktadır. Doğal antimikrobiyallerin bir bölümü gıdanın saklanması, depolanması amacıyla kullanılmakta olup, bir bölümü ise hala araştırma aşamasındadır [207-209].

Yarı Sentetik Antimikrobiyaller

Kimyasal maddelere maruz kalmış doğal bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Ampisilin ve amikasin yarı sentetik antimikrobiyallere verilebilecek örneklerdendir. Bu tür ilaçlar toksik etkiyi azaltarak etkinliği artırmak amacıyla geliştirilmektedir [206, 210]

Sentetik Antimikrobiyaller

Laboratuar ortamında kimyasal proses ile sentezlenmiş bileşiklerdir. Bu şekilde üretilen ilaçlar oldukça etkili olmalarının yanında düşük oranda toksik özellik gösterirler. Bir diğer avantajları ise bu tür ilaçların emilimi tamamlanana kadar herhangi bir bakteriyle karşılaşmamasıdır. Moxifloxacin ve Norfloxacin gibi sentetik antibiyotikler örnek olarak gösterilebilir [206, 210].

1.7.2.2. Etki Spektrumuna Göre Antimikrobiyaller

Mikrobiostatik

Mikroorganizmanın üremesini durdurucu etkiye sahip biyolojik ve kimyasal ajanlar olarak tanımlır. Antibiyotik, dezenfektan ve antiseptik olarak uygulanma alanlarına göre çeşitlenirler. Ortamdaki varlıklarında bakteri üremesi dururken, ortamdan uzaklaştıklarında bakteri üremesi yeniden başlar. Çoğunlukla laboratuarda kullanılan bakteriyostatiklere sodyum azid ve tiomersal örnek gösterilebilir. Bakteriyostatik antibiyotiklerin etkileri; bakteriyel protein sentezi, DNA replikasyonu ya da diğer bakteriyel hücre metabolizmalarının engellenmesi şeklinde gerçekleşir. Bu tür antibiyotiklere tetrasiklinler, sulfonamidler, spektinomisin, trimetoprim, kloramfenikol, makrolidler, lincosamidler gibi bileşikler örnek verilebilir [206].

Mikrobiosidal

Mikroorganizmaları ölümüne yol açan bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Bu tür antimikrobiyaller dezenfektan, antiseptik ve antibiyotik olarak gruplandırılırlar [206].

1.7.2.3. Hedef Mikroorganizmaya Göre Antimikrobiyaller Antibakteriyal

Bakteriyel kaynaklı enfeksiyonların iyileştirilmesinde kullanılan antibiyotiklerin insanlar ve hayvanlar için toksik oranı düşüktür. Bununla birlikte bir kısım antibiyotiklerin fazla kullanımı bağırsak florasında bakteri popülasyonunu artırarak olumsuz sonuçlara neden olur. Bu durumda tedavi ile birlikte ya da sonrasında probiyotik takviyesi önerilir. Antibiyotik kelimesi gerçek anlamıyla canlı organizmalardan elde edilen bileşik olarak bilinmektedir. Ancak sulfonamidler gibi bazı sentetik antibiyotikler de mevcuttur. 20. Yüzyılda antibiyotiklerin keşfedilmesi, geliştirilmesi ve nihayet klinik kullanımı sayesinde bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu ölümlerde azalma görülmüştür. Antibiyotik dönemine nitrogliserin ilaçların zatüre tedavisi ile başlangıç yapılmış olup sonrasında 1945-1970 yılları arasında farklı ve etkili yeni bileşiklerin keşfi ile zirveye ulaşmıştır. 1980'lerden sonra çok sayıda yeni ilaçların kullanımıyla birlikte bakteriye karşı direnç sorunu ortaya çıkmaya başlamıştır [206].

Antibiyotikler ilaçlar arasında en çok tüketilen türlerden biridir. Öyle ki yatarak tedavi edilen hastaların %30' u hatta belki daha fazlası antibiyotik tedavisi almaktadır. Antibiyotiğe karşı dirençli patojen bakterilerin direncini kırmak amacıyla yeni ajanların araştırılmasının ve geliştirilmesinin önem arz ettiği fark edilmiştir. Direnç sorununun çözüme ulaşması için farklı stratejiler geliştirilmiştir. Bunlara; bilinmeyen ya da kültürlenmemiş mikroorganizmalar sayesinde üreyen biyolojik olarak aktif bileşiklerin tanınması amacıyla değişik çevresel numunelerin ve metagenomik çalışmaların sayısının çoğaltılmasının yanında bakteriyel hedefleri olan küçük çaplı moleküler laboratuvarların geliştirilmesi örnek olarak verilebilir [206].

Antiviral

Antiviral ilaçlar spesifik olarak viral enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Tıpkı antibiyotiklerde olduğu gibi belirli virüslerle belirli antiviraller özdeşleşmiştir. Konağa zararı olduğundan enfeksiyon tedavisinde rahatlıkla kullanılabilirler. Antiviraller, vücut dışında bulunan virüsleri deaktive eden virüslerle karıştırılmamalıdır. Mevcut antivirallerin birçoğunun retrovirus enfeksiyonlarının, bilhassa da HIV'in tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Antiretroviral ilaçlardan önemli bir kısmı proteaz inhibitörleri olarak görev alır. Uçuk ve genital yaralara, herpes virus enfeksiyonlarının sebep olduğu ve nükleosid analogu olan "asilovir" ile tedavi edildiği bilinmektedir. Viral hepatitis (A-E) enfeksiyonu, beş çeşit hepatotropik virüsten

kaynaklanmaktadır. Etken virüs çeşidinee göre uygun antiviral ilaçlarla iyileştirilmektedir. İnfluenza A ve B virusları yeni influenza tedavilerin geliştirilmesinde ve oseltamivir gibi nöroaminidaz inhibitörlerine karşı direncin ortadan kaldırılmasında oldukça önemli hedeflerdir. Antiviral ilaçlar etkilerini, virus hücreye geçmeden önce, üreme sırasında ya da bazı koşullarda hücreden salınması sırasında baskılayarak göstermektedirler. ancak tıpkı antibiyotiklerde de görüldüğü gibi bazı durumlarda antiviral ilaçlara karşı da direnç oluşabilir [206].

Antifungal

Antifungal ilaçlar, “mantar”, “kandidia”, “kriptokokokal”, “menenjit” gibi çeşitli mantar-maya hastalıklarının giderilmesi için kullanılan ilaçlardır. Mantar ve insanlar ökaryotik hücre yapısına sahip canlılardır. Mantarlar ve insanlara ait hücreler moleküler seviyede birbirlerine yakın özellikler gösterdiği için antifungal bir ilacın infekte olan bir organizmada etki edeceği hedef alanı bulması meşakkatli bir işlemdir. Ayrıca bu ilaçların bir kısmı ciddi yan etkiler göstermektedir [206].

Antiparaziterler

Antiparaziterler “nematod”, “cestod”, “trematod”, “infeksiyöz”, “protozoa” ve “amoeba” gibi parazitlerle mücadelede tercih edilen ilaçlardır. Antifungaller gibi enfeksiyon ajanlarını konağa ciddi zararlar vermeden ölmelerini sağlarlar [206].

Farmasötik Olmayan Antimikrobiyaller

Çok sayıda kimyasal ve doğal bileşikler antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. Organik asitler (laktik asit, sitrik asit, asetik asit gibi) ve tuzları ingredient ve dezenfektan formunda gıdalarda antimikrobiyal olarak tercih edilirler. Hali hazırda enfeksiyonların engellenmesi ve tedavi edilmeleri amacıyla mevcut birçok bitki uzun süredir kullanılmaktadır. Bu tür bitkilerin büyük bir kısmının antimikrobiyal kapasitesi bilimsel olarak araştırılmış ve çok sayıda bitkisel ürünün patojen mikroorganizmaların çoğalmasını baskılayıcı özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Bunların bir kısmının yapısı ve etki mekanizmaları kullanılan güncel antibiyotiklerden çeşitli farklılıkları bulunduğu için çapraz direnç engellenmesinde önem taşımaktadır.

Esansiyel Yağlar

21 bitkisel esansiyel yağ ve iki esans *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteriditis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Listeria monocytogenes* gibi gıda kaynaklı patojenlere karşı etkinlikleri araştırılmıştır. Defne, tarçın, karanfil, kekik yağlarının yarısından fazlası bakterilere karşı baskılayıcı etkisi gösterdiği belirlenmiştir [206].

Kasyon ve Elementler

Hg^{2+} , Cu^{2+} ve Pb^{2+} gibi birçok ağır metal kasyonlarının antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu bilinmektedir, fakat başka canlı organizmalar için çok zehirli olduklarından infeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılması ideal görülmemektedirler. Koloidal gümüş etken maddesinin, bilimsel niteliği tam olarak bilmediği halde alternatif tıpta yaygın olarak kullanılan bir antimikrobiyal türüdür [206].

1.7.3. Antimikrobiyallerin Etki Mekanizmaları

Antimikrobiyal maddeler etkilerini başlıca beş mekanizma ile gösterirler [211-213].

Hücre Zarı Sentezini Engelleme Yolu

Hücre zarı bakterinin bütünlüğünü koruyan, büyüme ve çoğalmasını sağlayan kısımdır. Mukopolisakkarit olan lineer peptidoglikan zincirlerinin yan dallarla birbirine bağlanmasıyla “murein” adı verilen polimer bileşikler meydana gelir. Hücre zarı bu bileşiklerden oluşmaktadır. Bu tabaka “gram-pozitif” bakterilerde kalın olup 50-100 peptidoglikan molekül tabakasından oluşur. “Gram-negatif” bakterilerde ise peptidoglikan tabaka daha ince ve esnek olup 1-2 molekül peptidoglikan tabakasından oluşmaktadır. Bu tabakanın dışındada bir “lipopolisakkarit-lipoprotein” yapıli ikinci bir dış zar tabakası bulunmaktadır. Hücre zarı, hücre içi osmotik basınca karşı savaşp bakterinin bütünlüğünü koruyarak parçalanmasına engel olur.

Bakteriler sahip oldukları bu sağlam zar sayesinde hipotonik çözeltinin içerisinde bile şişme, patlama gibi olumsuz durumlarla karşılaşmadan yaşamlarını sürdürebilirler [214, 215].

Hücre Zarının Geçirgenliğini Değiştirme Yolu

Hücre zarı, mikroorganizmanın ihtiyacı olan maddeleri dış ortamdan difüzyon ya da aktif transport yoluyla tedarik edilmesini sağlayan bir yapıdır. Bu noktada etkili antimikrobiyal maddeler, hücre zarının geçirgenliğini artırarak sitoplazma içinde bulunan ve çoğunlukla aminoasitler, nükleotitler, potasyum gibi küçük moleküllerin dışarı çıkmasına neden olurlar [214, 215].

Protein Sentezini Engelleme Yolu

Bu tür antimikrobiyaller etkilerini bakteri ribozomlarında gerçekleşen protein sentezini engelleyerek gösterirler. Bu türlerin bazıları bakterilerin ribozomları ile birleşerek m-RNA'da yürütülen protein sentezine engel olurlar. Aynı antimikrobiyaller memelilerin hücrelerinde bulunan ribozomlarda gerçekleşen protein sentezini engelleyemez. Çünkü, bakterilerin ve memelilerin ribozamları birbirinden farklıdır. [214, 215].

Nükleik Asit Sentezini Önleme Yolu

Bu tür antimikrobiyaller etkilerini, DNA sentezini ya da DNA sentezi altında yapılan m-RNA sentezini engelleyerek ortaya koyarlar. Bu özelliğe sahip sitotoksik ilaçlar vardır ve bir kısmı tümör tedavisinde kullanılmaktadır [214, 215].

Ara Metabolizmayı Bozma Yolu

Bu grupta sulfonamidler, izoniazit, etanbutol, dihidrofolat redüktaz inhibitörleri bulunmaktadır. Antimetabolitler yapısal olarak normal substratlara benzer ve enzimlerin üzerindeki etkin yerler için onlarla yarışır. Bunlar bakterilerin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezine engel olurlar [214, 215].

1.7.4. Antimikrobiyal Direnç

Bakterilerin, antibiyotik varlığına rağmen üreyebilme ve hastalık oluşturabilme durumu “antibiyotik direnç” oldukları anlamına gelir. Bazı antibiyotiklere karşı doğal bir direnç mevcut iken bazılarına karşı bakterilerde meydana gelen mutasyon sonucunda sonradan kazanılır. Bu koşullarda antibiyotik tedavisi duyarlı bakterilerin çoğalmasını engeller ya da ölümüne yolaçar, dirençli bakteriler ise seleksiyona uğrar ve popülasyon olarak üstünlük kazanır. Antibiyotik tüketiminin fazlası direnç sorunun artmasına neden olur. Bu durum beraberinde korkunç sonuçlar getirebilir. Şöyle ki; antibiyotik tüketimi hızla devam ettiği ve tedbir alınmadığı takdirde direnç sorunundan dolayı basit bir enfeksiyon dahi öldürücü olabilir. Bu durum bizim antibiyotik öncesi dönmelere yani yolun başına dönmemiz anlamına gelebilir [216].

Antibiyotiklere karşı direnç gösteren bakteriler tüm dünya ülkelerinin ve tabiki ülkemizde hayati bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Antibiyotikleri yanlış kullanımı sonucunda hastalar metisiline dirençli “Staphylococcus aureus (MRSA)”, “vankomisine dirençli Enterokok (VRE)” ve çoklu dirençli gram negatif çomaklar gibi bakterilerle kolonize ya da enfekte olabilmektedir. Yine uyumsuz antibiyotik kullanımı “Clostridium difficile” enfeksiyonlarının insidansında artışa neden olmaktadır. Dirençli bakterilerin varlığı seleksiyonu ve yayılması hastane ortamında hasta sağlığı için de ciddi bir tehdit haline gelmiştir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar ampirik antibiyotik tedavisinin uygulanma ihtimalini düşürmekte birlikte ideal tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. Bu durum ağır enfeksiyon geçiren hastaların tedavisini daha da zorlaştırabilir, hastalığın seyrini kötüleştirebilir hatta hastanın ölümüne dahi neden olabilir [216].

Hastanede yatarak tedavi edilen hastalara antibiyotik tedavisi uygulanma olasılığı ayaktan hastalara göre çok fazla olup, hastanelerde verilen antibiyotiklerin % 50’si yanlış kullanılmaktadır. Hastanelerde ki bu yanlış uygulama antibiyotiklere direnç gelişmesini destekleyen temel nedenlerden biridir [216].

1.7.5. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç göstermesi sonradan oluşabileceği gibi doğal yoldan da var olmuş olabilir. Doğal yoldan direnç gösteren bakteriler bu yönlerini, hedef alanların olmamasına ve antibiyotiklere karşı geçirgen olmamalarına borçludur. Bu iki özelliği taşımayan bakteriler ise çeşitli yollarla sonradan direnç kazanabilmektedirler. Sonradan kazanılan direnç başlıca biyokimyasal ve genetik faktörlere göre incelenir. Biyokimyasal mekanizmalar 4 farklı grupta sınıflandırılır. Yapılan araştırmalara göre antibiyotikler bu gruplardan herhangi bir ya da birkaçı ile birlikte direnç kazanabilmektedir. Bu gruplar şu şekilde açıklanmaktadır [217].

1. **Hedef Alanın Değişmesi Sonucu Oluşan Direnç:** Antibiyotiğe affinitede azalma ya da ilacı inaktif hedef enzimlerin üretilmesi gibi etkenler neden olmaktadır.
2. **Antibiyotiğin Aktivasyonunun Ortadan Kalkması ile Oluşan Direnç:** Savunma mekanizması tarafından üretilen enzimlerin antibiyotiklerin yapısını değiştirerek ya da bozarak etki mekanizmalarının ortadan kalkmasına neden olur. Böylelikle direnç gelişir.
3. **Hücre içine Giren ve Çıkan İlaç Miktarının Değişmesi Sonucu Oluşan Direnç:** hücrede aktif bir pompalama sistemi vardır. Bu sistem hücreiçinde antibiyotik miktarını minimal düzeyde tutmakla görevlidir. Bu sistem bozulduğunda antibiyotiğin hücreye girişi ve atılımı zorlaşır. Böylelikle direnç gelişmiş olur.
4. **Farklı Mekanizmalar Sonucu Oluşan Direnç:** Bu tür bir direnç çeşitli şekillerde oluşabilir. Örneğin; bakterilerde bulunan enzimlerin engellenmesi sonucu oluşur.

Tüm canlılarda olduğu gibi mikroorganizmalarda da genler tüm özellikleri ve işlevleri yöneten yapılardır. Bakterilerde direnç kazanan genler kromozomlarda ve plazmidlerde bulunur. Genetik faktörler sonucu gelişen direnç 3 başlıkta incelenmektedir.

1. **Kromozomal Değişiklik Sonucu Gelişen Direnç:** Bakterilerin kromozomları mutasyon geçirerek yapısal değişikliğe uğrayabilir. Bu durumda hücrede yeralan genlerin işlevleri değişir ve antimikrobiyal direnç oluşur. Bu direnç türü başka bakterilere aktarılamaz.
2. **Kromozom Dışı Gelişen Direnç:** Bu direnç mekanizması plazmidlerde gerçekleşir. Plazmidler bakterilerin yaşamı için gerekli olmayan yapısında belirli genleri bulunduran DNA molekülleri olarak tanımlanırlar. Yapılarında bulundurdıkları bu genler ilaçlara karşı direnç gösterme özelliğine sahiptirler ve bu özelliklerini farklı bakterilere transdüksiyon, konjugasyon ve transpozon yoluyla taşıyabilirler.

3. **Çapraz Direnç:** Belirli bir ilaca direnç kazanmış bir mikrobiyalın bu ilaç ile aynı ya da benzer etki mekanizmasına sahip bir diğer ilaca karşı geliştirdiği direnç olarak tanımlanır [218, 219].

1.7.6. Antimikrobiyallerin ve Direnç Sorunun Geleceği

Keşfedilen yeni antibiyotik grupların, direnç sorununun çözüme kavuşması için umut aşılamaktadır. Buna rağmen yakın geçmişte linezolidde karşı “Gram pozitif” direnç geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca Telitromisine karşı “pnömokok” direnci tıp-bilim dünyasını alarma geçirmiştir. Bunların yanında yeni antibiyotik gruplar istenmeyen etkilerin ortadan kaldırılması ve ilaç etkileşimlerinin daha az oluşması gibi avantajları sayesinde tedavi için güvenilir bir profil çizmektedir. Ancak piyasaya çıkarılmasının ardından kısa bir süre içinde istenmeyen bir çok ciddi etkileri görülen ve piyasadan çekilen çok sayıda yeni antibiyotik gruplar mevcuttur. Bu durum çoğunluğu yüksek maliyetli olan yeni ilaç gruplarının daha detaylı incelenmesinin hayati bir önem arz ettiğini açıkça göstermektedir [219].

Son yıllarda adını sıkça duyduğumuz “direnç sorunu” günümüz antibiyotik tedavisinin önünde ciddi bir engel olarak görülmektedir. Ayrıca yeni geliştirilen antibiyotik sayısının giderek azalması bu durumu daha da dramatik hale getirmektedir. Yeni geliştirilen antibiyotik sayısının bu kadar düşük olmasının başlıca sebeplerinden biri, ilaç şirketlerinin kâr kaygısı güderek finans kaynaklarını ve laboratuvarlarını, antibiyotikler gibi kısıtlı sürelerle kullanılan ilaçlar yerine kronik hastalıkların tedavilerinde kullanılan ve uzun süreli kullanımı zorlu olan ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi için rezerve etmiş olmalarıdır.

Direnç sorunu, istenmeyen etkiler ve ilaç etkileşimlerin minimal düzeye indirilmesi için yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinden önce bakış açısının tamamen değiştirilmesi daha önemlidir. Öyle ki tamamen yeni hedefler edinilmeli, sıfırdan mekanizmalar belirlenmeli ve bunların ışığında orjinal antibiyotikler geliştirilmelidir. Bunun için farklı bilim dalları işbirliği içinde olmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilemelidir. Bu hussusta belirgin hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda tek bakteri türüne etki eden (dar spektrumlu) antibiyotiklerin geliştirilmesi, birçok

bakteri türüne etki eden (geniş spektrumlu) antibiyotiklerin kullanımının sebep olduğu olumsuzlukların giderilmesine olanak tanır [219, 220].

1.7.7. Antimikrobiyal Aktivite Seviyesinin Tespiti

Mikroorganizmalar antibiyotiklere karşı farklı şekillerde hassasiyet göstermektedir. Bu durumun belirleyicisi olarak antibiyotiklerin yapısal özelliklerinin yanında mikroorganizmaların hangi türe ait oldukları da önemli bir faktördür. Bu nedenle hangi amaçla kullanılırsa kullanılsın antimikrobiyal ilaçların belirli hastalık etkenine göre üreme inhibe edilir (static etki) ve/veya sidal etkisinin (etkenin öldürülmesi) tespitinin oldukça detaylı yapılması gerekir. Antimikrobiyal bileşikler mikroorganizmalara karşı toksik etki göstermektedir. Toksik etkiyi belirlemek amacıyla kullanılan yöntemlerden ilki, sürenin sabit tutulduğu ve beklenen inhibitör etkiyi sağlayacak konsantrasyonun belirlendiği yöntemdir. İkinci bir yöntem ise, ilk yöntemin tam zıttı olarak konsantrasyonun sabit tutulduğu beklenen mikrobiyal seviyeye ulaşılan sürenin tespit edildiği yöntemdir [221, 222].

İlaç keşfi, epidemiyoloji ve terepatik sonuçların tahmini gibi önemli faaliyetleri gerçekleştirmek amacıyla antimikrobiyal duyarlılık testi kullanılabilir. Tetrasiklinler, sefalosporinler, aminoglikozidler ve makrolidler gibi önemli antibiyotiklerin neredeyse tamamı altın çağ olarak bilinen dönemin ardından keşfedildi ve 1960'lı yıllarda kemoterapinin esas sorunu çözüldü [223, 224]. Bu olumlu gelişmelerin yanında ilaca dirençli antibiyotiklerin varlığı küresel anlamda büyük tedirginlik yaratmıştır [225, 226]. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin keşfi ciddi önem taşımaktadır. Prokaryotik bakteriler, ökaryotik mikroorganizmalar, bitki ve çeşitli hayvan organizmalarından elde edilen doğal ürünler yeni ilaç keşfinde kullanılan ana kaynaklardır. Şimdiye kadar keşfedilmiş antimikrobiyal bileşiklerin büyük bir kısmı mikrobiyal ve bitkisel ürünleri kapsar [227].

Son dönemlerde yapılan araştırmaların birçoğu, potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak bitkisel ve esansiyel yağlar, mikrobiyal ekstraktlar, saf ikincil metabolitler ve yeni sentezlenmiş moleküller üzerine odaklanmıştır [228-230]. Bunun yanında, aşı hazırlama yöntemleri, aşı miktarı, yetiştirilme ortamı, inkübasyon şartları ve sonuçlandırma noktalarının ayarlanması gibi

birçok nonstandardize yaklaşımların tercih edilmesi ile doğal bileşiklerin antimikrobiyal etkisi ile yayınlanan yayınlarda sonuçların değerlendirilmesinin genel olarak meşakkatli bir işlem olduğu görülmüştür.

Son yıllarda, mikrobiyal direnç ile savaşılabilecek yeni antimikrobiyal ajanların araştırılmasına ve detaylandırılmasına olan talep giderek artış göstermektedir. Bunun beraberinde antimikrobiyal aktivite tarama ve değerlendirme yöntemlerine verilen önemde artış göstermiştir. Bu amaçla kullanılan “Disk difüzyon”, “kuyucuk difüzyon” ve “sıvı besi yeri” veya “agar difüzyonu” gibi farklı türlerde biyoanalizler iyi tanınır ve sıklıkla tercih edilir. Buna karşın, “akım sytofluorometrik” ve “biyoluminesans” yöntemler daha çok tercih edilir. Çünkü diğer metodlar antimikrobial ajanlar üzerinde, canlı hücreler üzerinde ve testte tabi tutulan mikroorganizmanın sebep olduğu hücre yıkımını açıklamada daha olumlu etki gösterdikleri halde belirli ekipman, tekrarlanabilirlik gibi önemli noktalarda daha çok uygulama ve standart veriler gerektirir.

1.7.7.1. Disk Difüzyon Metodu

Agar disk difüzyon testi [231], 1940 yılında geliştirilen ve antimikrobiyal duyarlılığı belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılan bir metoddur. Bu metoda ait olup Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından onaylanmış ve yayınlanmış çok sayıda bakteri ve maya testleri bilinmektedir [232, 233]. Bu metodun uygulanması şu şekildedir; Testi yapılan mikroorganizma ile aşılınmış katı agar üzerinde var olan ya da açılan çukura antimikrobiyal eklenir ve antimikrobiyalın difüzlenme kapasitesine göre inhibisyon zonları oluşur. Oluşan bu zonların çapları ölçülerek testi yapılan mikroorganizmanın antimikrobiyal etkisi hakkında fikir sahibi olunur [234, 235].

Yöntem Kirby-Bauer tarafından keşfedildiği için bu isimle de adlandırılmaktadır. Uygulama şekli mikroorganizmalar 6-8 saatlik bir süre boyunca buyyon besi ortamında (çok az bulanık olacak şekilde) tercihen koyu renkli “Mueller-Hinton agar plakları” kullanılır. Besiyer 0,1-0,2 ml kadar ekilir ve bir cam baget yardımıyla dikatlice yayılır. Agar normal ortam koşullarında kurutulduktan sonra, agarın yüzeyine farklı konsantrasyonlarda farklı farklı antibiyotikleri barındıran diskler ilave edilir. 1-2 günlük bir süre ile inkubasyona bırakılır. Bu süre tamamlandıktan sonra disklerin çevresindeki inhibisyon zonları kompas ya da bir cetvel

yardımıyla ölçülür. Standart zon tablosundaki değerler ile kıyaslanır. Sonuçlar; duyarlı (S), indermediate (İ) ve duyarsız (R) olarak yorumlanır. Kirby-Bauer tekniği, MİK değerinin hesaplanmasına da olanak tanır. MİK (minimal inhibitör konsantrasyonu) değeri bir organizmanın çoğalmasını engelleyen en düşük ilaç dozu olatak tanımlanır. MİK değerinin birimi mg/mL'dir. MİK değeri ile agar üzerindeki zon çapı (mm) kıyaslanarak duyarlı intermedier ve dirençli bölgeler grafik yardıyla tespit edilir ve zon çapını baz alarak MİK değeri bulunabilir. Böylelikle, kandaki konsantrasyon değeri tespit edilir. Disk difüzyon yöntemi daha az maliyetli ve daha kolay uygulanabilir olduğu için ve bir petri kabıyla 5/6 antibiyotığın çalışılmasına olanak sağladığı için diğer yöntemlere göre daha çok tercih edilir [236, 237].

1.7.7.2. Antimikrobiyal Gradyan Metodu (E-test)

Bu yöntem, dilüsyon seyreltme yöntemi ile difüzyon yönteminin prensiplerini harmanlayarak MİK değerini tespit etmeyi hedeflemektedir. Antimikrobiyal gradyan yöntemi, agar ortamında test edilen antimikrobiyal bileşiğin bir konsantrasyon gradyanını oluşturma olasılığını esas alır. E- testler ticari uygulama olup antibiyotik, antifungal ve antimikrobakterilerin MİK tayinlerini belirlemek amacıyla kullanılır. Pratikte, mikrobiyal maddenin yükselen miktar gradyanı ile emprenye edilmiş bir şerit ve bilinen mikroorganizma ile inoküle edilen agar üzerine bırakılması şeklinde gerçekleştirilir.

Yöntemde MİK değeri şeridin çevresinde meydana gelen inhibisyon elipsinin çakıştığı nokta olarak belirlenmiştir ve uygulaması oldukça kolaydır. Bu sebeple antimikrobiyal gradyan yöntemi klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilir.

1.7.7.3. Tüp Dilüsyon Metodu

Metod ile antimikrobiyal ilaçların, MİK değeri ve minimal letal konsantrasyonu (MLK) değerlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda Mueller-Hinton buyyonunda antimikrobiyal ilacın 2/10 kat dilusyonları hazırlanılarak yoğunluğunun azalan bir grafik çizmesi sağlanmıştır. Örneğin, seçilen ilacın 1ml'sinde 256 µg'dan başlanılarak, 256/128/64/32/16/8/4/2/1 µg/ml iki katlı olacak şekilde seyreltme işlemi yapılır. Ardından izole edilmiş mikroorganizmaların 1-2 gün sıvı besiyerden 0.1 ml alınır, ekim yapılır ve dikkatlice karıştırıldıktan sonra 1-2 gün saat 37 °C' de inkubasyona bırakılır. Tüplerde meydana gelen çoğalma gözlem yoluyla değerlendirilir. Çoğalmanın görülmediği son dilüe değeri MİK değeri

olarak alınır. Son dilüsyon değerinden 0.1 ml alınır ve inokulum 10 ml sıvı besin ortamına ya da agara ekilerek gerekli süre boyunca inkube edilir. Bu esnada beklenti agarda bir kolonin oluşması ya da hiç bir koloninin oluşmaması yönündedir. Tüpte üremenin gerçekleşmesi bu değerın MLK değeri olduğunu, gerçekleşmemesi ise bu değerin MİK değeri olduğunu gösterir [237].

1.7.7.4. Türbidimetrik Metot

Türbidimetrik yöntem, düşük maliyetli, hızlı, zararsız fakat düşük hassasiyette bir yöntemdir. Besi ortamındaki canlı mikroorganizmaların sayılması ve sonuçların karşılaştırılarak kalibrasyon eğrisine dönüştürülmesi esasına dayanır. Hücrelerin farklı gelişim evrelerindeki sayılarına göre absorbans değışikliğı ölçölür ve mikrobiyal popölasyon tahmin edilir [224, 237].

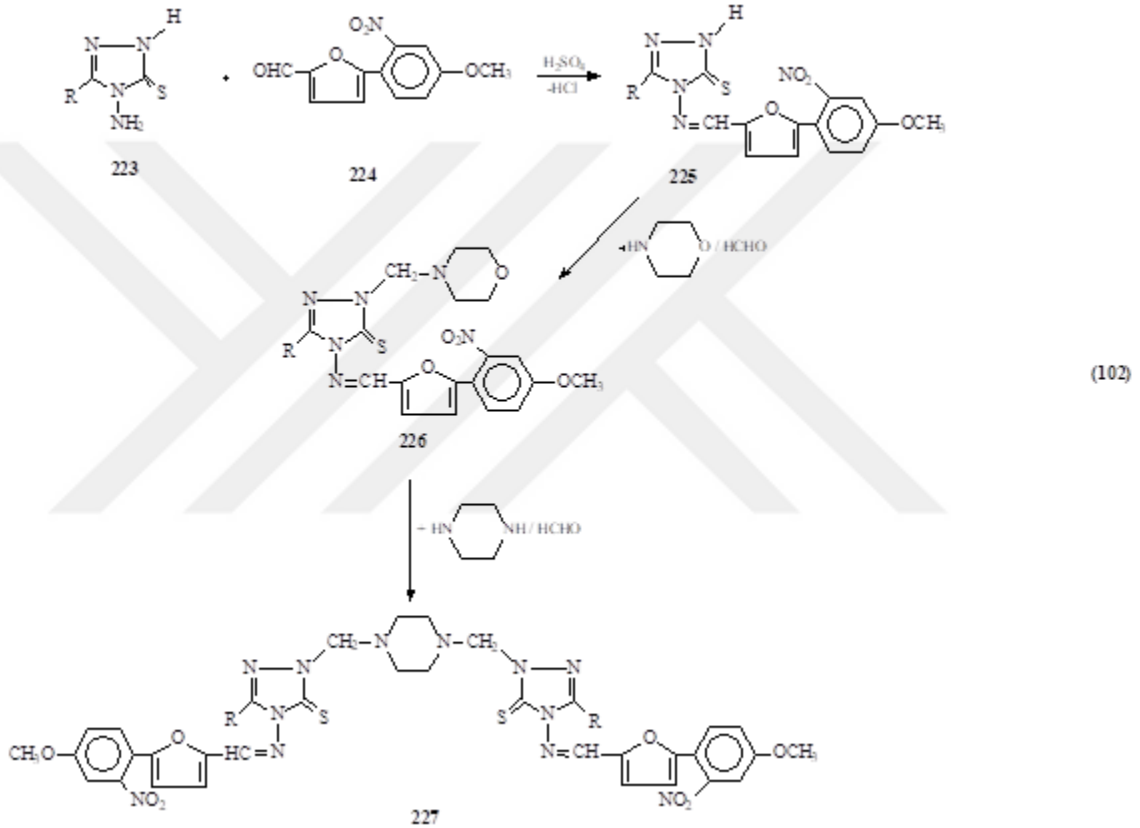
Spektrofotometrede alınan sonuçların anlamlı görölmesi için 106-107 kob/ml seviyelerinde mikrobiyal yüke ihtiyaç duyulmaktadır. Üreme evresinde olan ve <105 kob/ml yüke sahip bir mikroorganizmanın absorbansında herhangi bir değır görölmez. Dolayısıyla bu yöntem için uygun değildir. Ancak bu dezavantajı ortadan kaldırmak için belirli aralıklarla numune alınarak bakteriyel gelişimin takip edilmesi faydalı olabilir [235, 237].

1.7.8. Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteyle İlgili Çalışmalar

Son yıllarda dünya nüfusunun hızla artmasıyla; sanayileşme, teknolojik faaliyetler, kimyasal tüketimi, fosil yakıtların kullanımında da artış gözlemlendi. Bunların bir sonucu olarak yeni hastalıklar ve virüsler ortaya çıktı. Bilim insanları tarafından dünyanın olumsuz gidişatı hakkında özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşın yeni antimikrobiyal bileşiklerin sentezlenmesinin önemini dile getirildi. Yapısında 1,2,4-triazol halkası bulunduran bileşiklerin iyileştirici özelliğe sahip olmaları, bilim insanlarının dikkatini çekmekle birlikte bu bileşiklerin birçok çalışmaya konu olmasını sağladı. Bu bileşiklerin arasında 1,2,4-triazol türevi olan Mannich bazları önemli yer almaktadır. Bu çalışmaların başlıcaları şunlardır.

Yapılan bir çalışmada 3-alkil(aril)-4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol bileşiklerinin pH'ı düşük yani asidik bir ortamda 4-metoksi-2-nitrofenilfurfural (223) ile muamelesinden sentezlenen 224 tipi 3-alkil(aril)-4-5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfurilidinamino-1,2,4-triazol-5-tion

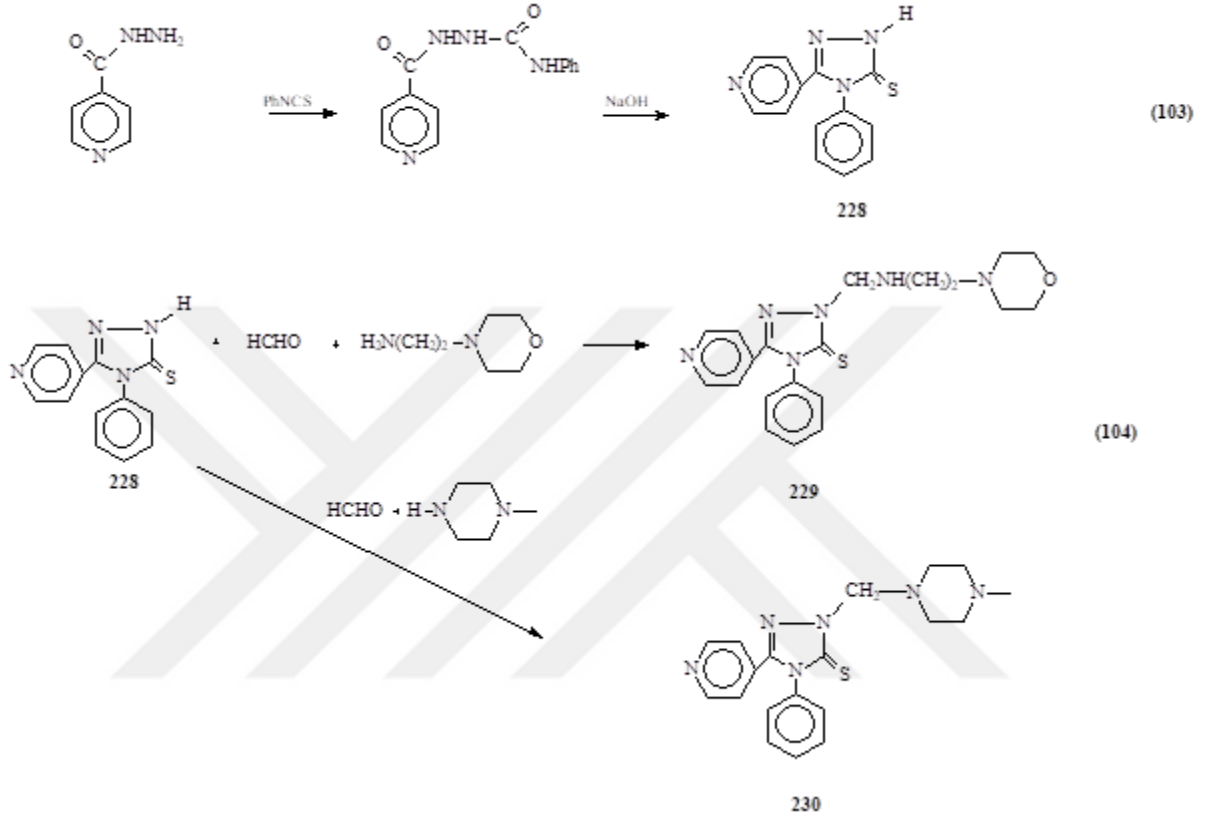
bileşiklerinin formaldehit varlığında sırasıyla morfolin ve piperazin ile muamelesinden 225 ve 226 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmada ilk olarak sentezi yapılan yeni bileşiklerin antikanser aktivitesi yedi farklı kanser türünden alınan 60 hücreye karşı incelenmiştir (Denklem 102). Çalışmanın devamında, 1,2,4-triazol bileşiklerinin agar kuyucuk yöntemi kullanılarak 6 farklı mikroorganizmaya karşı *in-vitro* antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir [8].



Mannich bazlarının sentezlendiği bir diğer çalışmada; izonikotinik asit hidrazid ile fenilizotiyosiyatın muamelesinden elde edilen 1-izonikotinoil-4-fenil-tiosemikarbazid sodyum hidroksit ile reaksiyona sokularak 228 tipi 4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 103). 228 Tipi bileşiklerin formaldehit varlığında iki farklı sekonder aminle muamelesinden sırasıyla 229 ve 230 tipi bileşiklerin elde edildiği ve bu yeni bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin aydınlatıldığı bildirilmiştir (Denklem 103 ve 104) [239].

Çalışmanın üçüncü ve son bölümünde yapısında 1,2,4-triazol halkası barındıran yeni Mannich bazlarının *in-vitro* antioksidan özellikleri yaygın olarak tecih edilen indirgeme gücü, serbest

radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri ile değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar kullanılan standart antioksidan bileşiklerle göre mukayese edilerek açıklanmıştır [239].

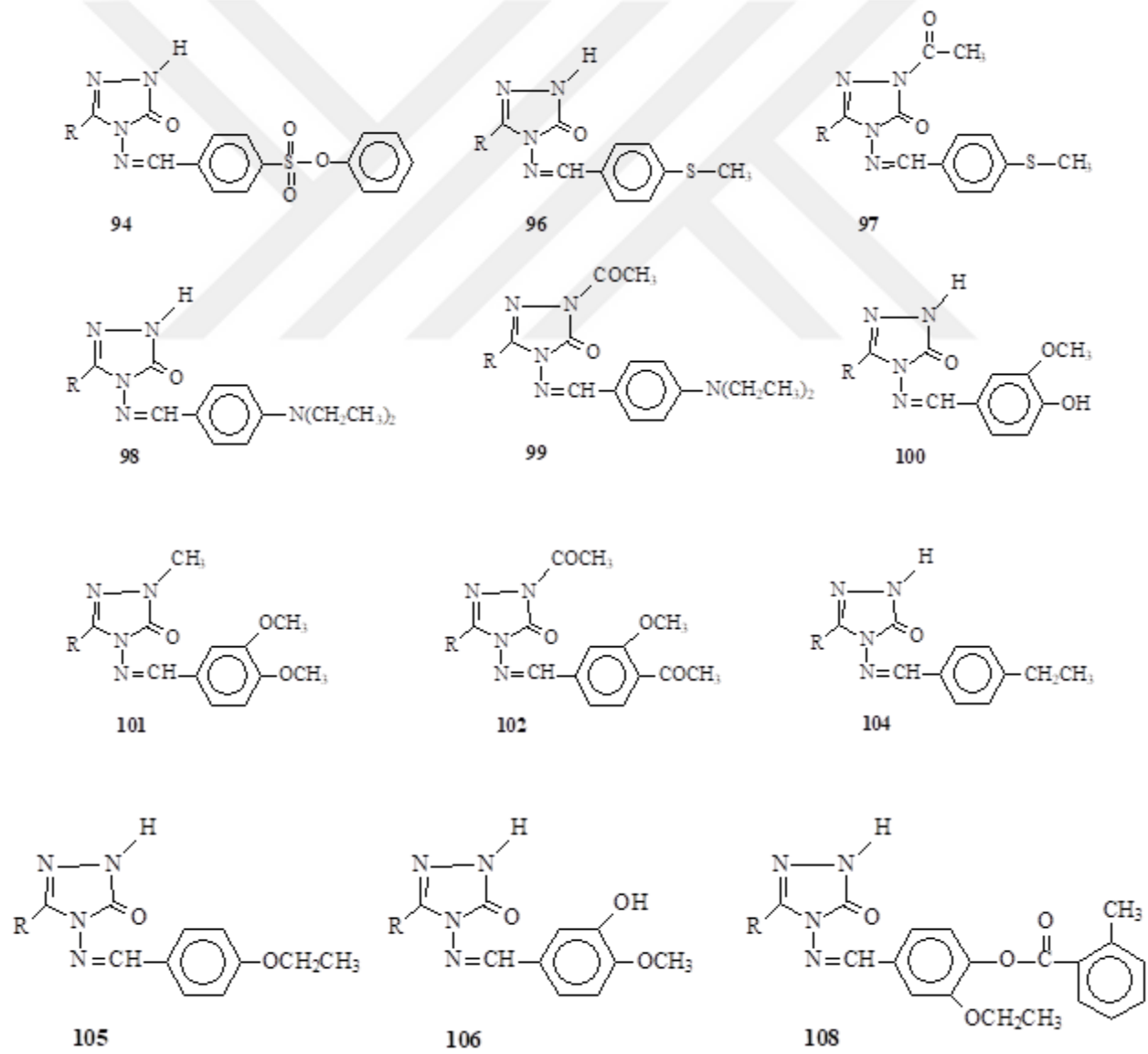


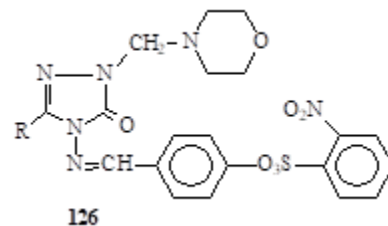
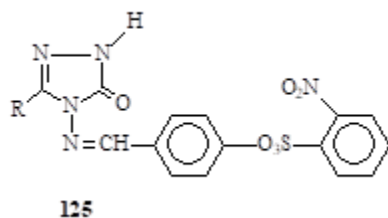
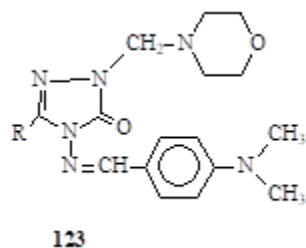
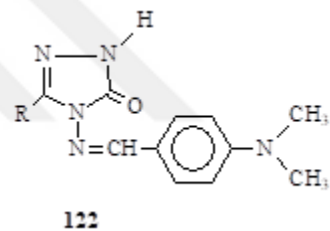
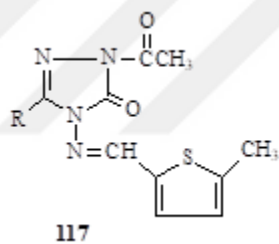
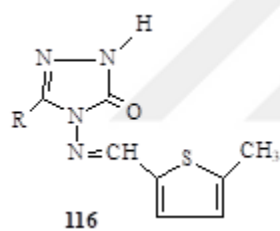
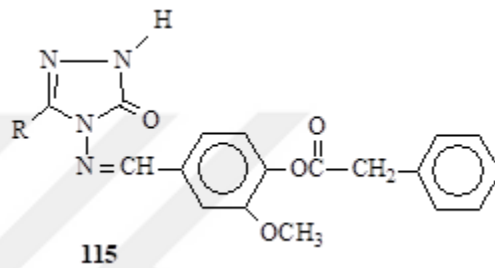
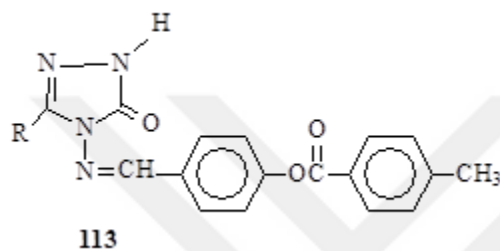
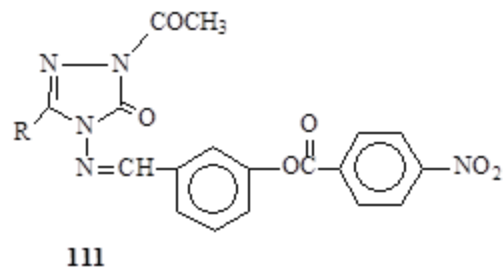
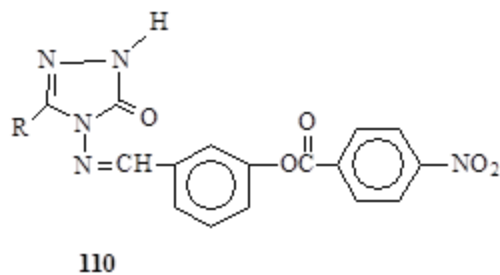
1.8. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Antiosidan ve Antimikrobiyal Aktivite İncelemeleri

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren birçok heterosiklik bileşik son yıllarda sentezlenmiş ve *in-vitro* antioksidan ve/veya antibakteriyal aktiviteleri incelenerek, elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır. Tez kapsamında da verilen bu çalışmalardan bazıları aşağıda özetlenmiştir:

Denklem 41 uyarınca sentezlenen [80] 94 bileşiğinin, Denklem 43 uyarınca sentezlenen [83-85] 96 ve 97 bileşiklerinin, Denklem 44 uyarınca sentezlenen [86] 98 ve 99 bileşiklerinin, Denklem 45-47 uyarınca sentezlenen [87, 88] 100-102 bileşiklerinin, Denklem 49 ve 50 uyarınca

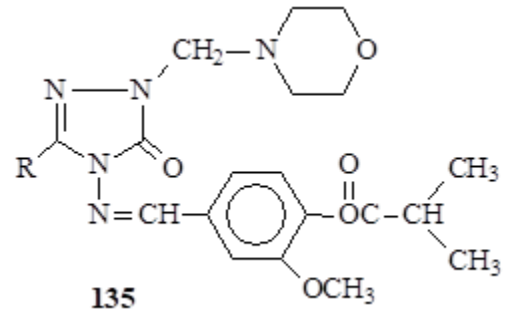
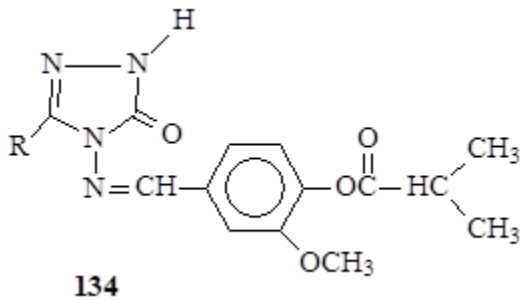
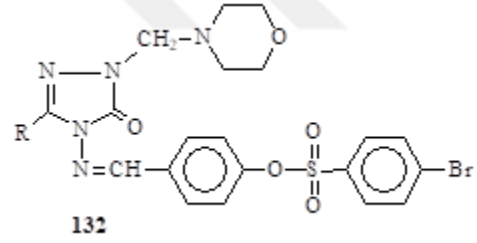
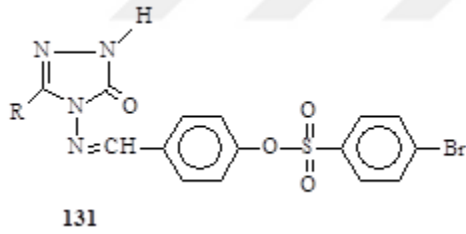
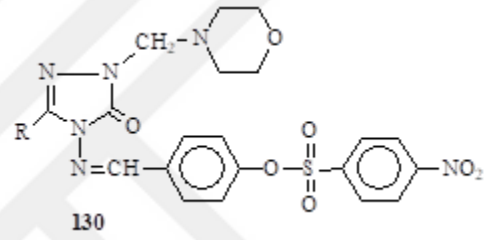
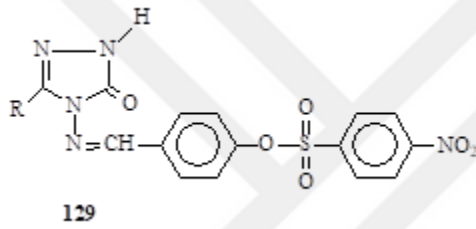
sentezlenen [90-94] 104 ve 105 bileşiklerinin, Denklem 51 uyarınca sentezlenen [95] 106 bileşiğinin, Denklem 52 ve 53 uyarınca sentezlenen [96] 108 bileşiğinin, Denklem 54 ve 55 uyarınca sentezlenen [97, 98] 110 ve 111 bileşiklerinin, Denklem 56 ve 57 uyarınca sentezlenen [99] 113 bileşiğinin, Denklem 58 ve 59 uyarınca sentezlenen [100] 115 bileşiğinin, Denklem 60 uyarınca sentezlenen [101] 116 ve 117 bileşiklerinin, Denklem 64 uyarınca sentezlenen [116] 122 ve 123 bileşiklerinin ve Denklem 65 uyarınca sentezlenen [117] 125 ve 126 bileşiklerinin antioksidan özellikleri ile buna ilaveten 115, 125 ve 126 bileşiklerinin antimikrobiyal özellikleri de incelenmiştir.

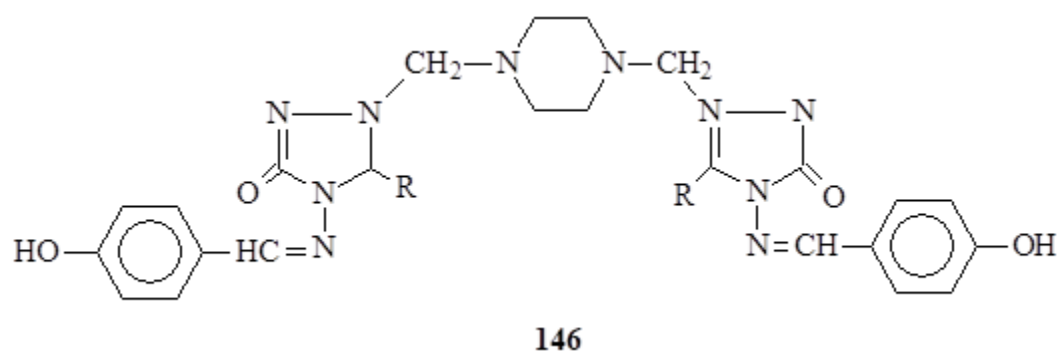
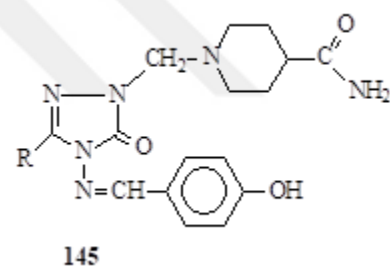
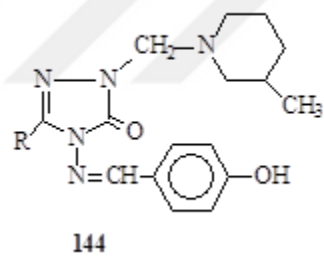
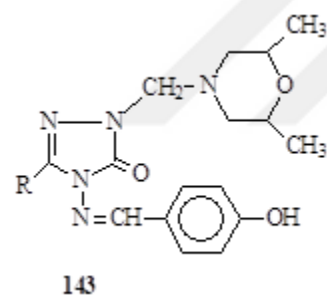
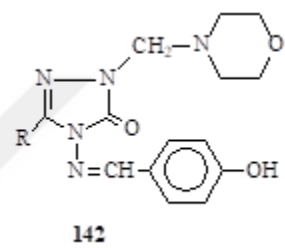
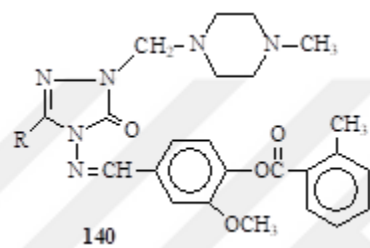
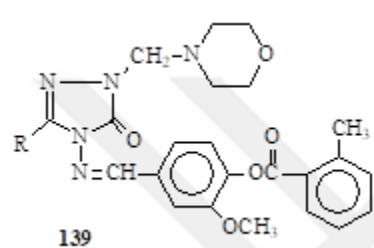
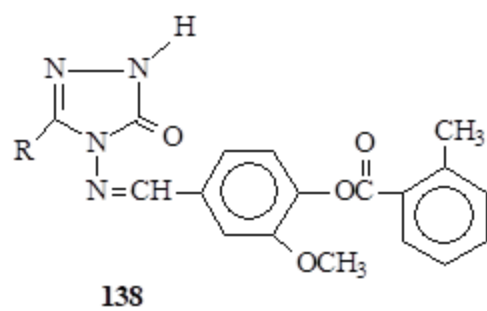
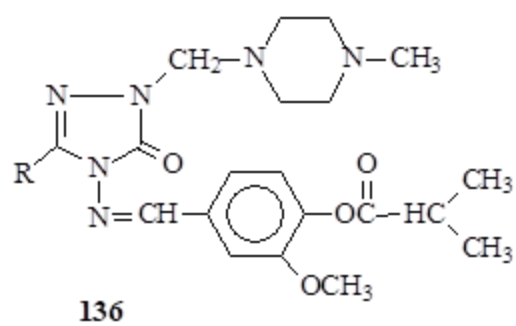


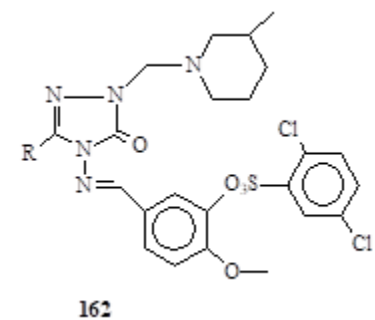
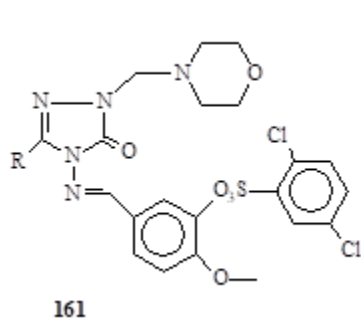
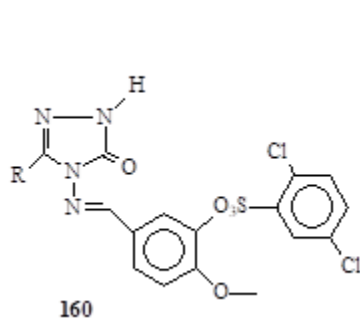
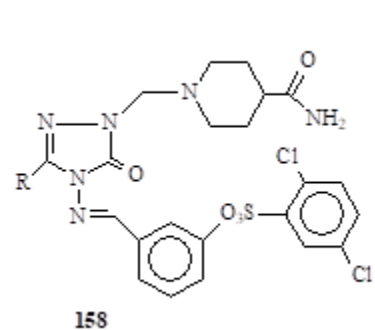
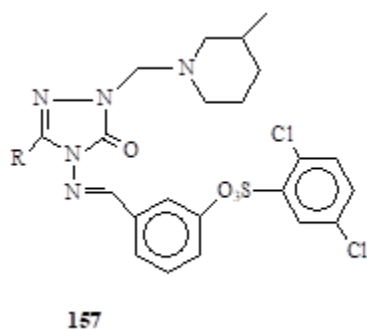
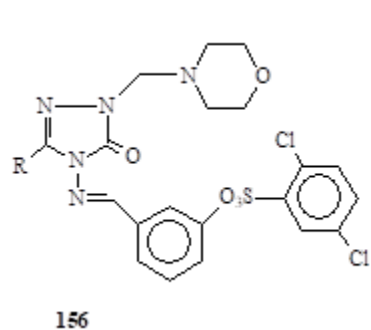
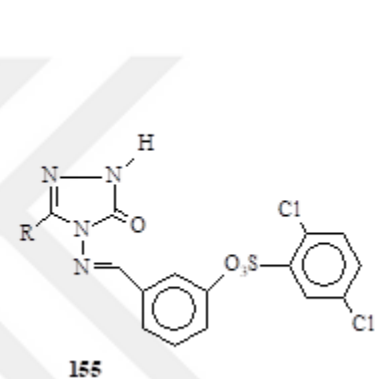
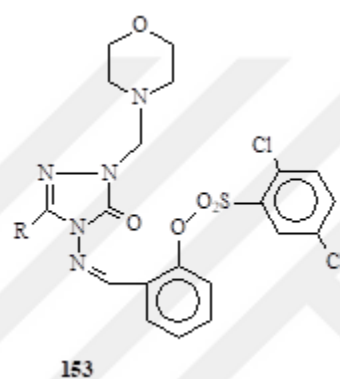
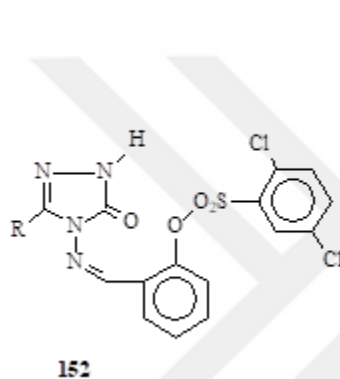
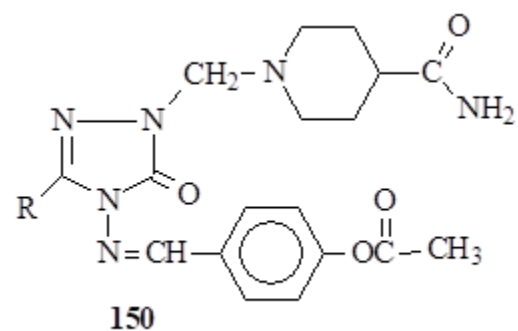
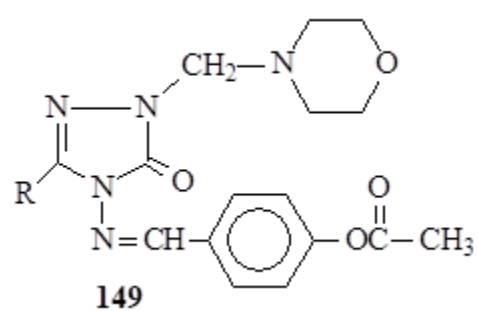


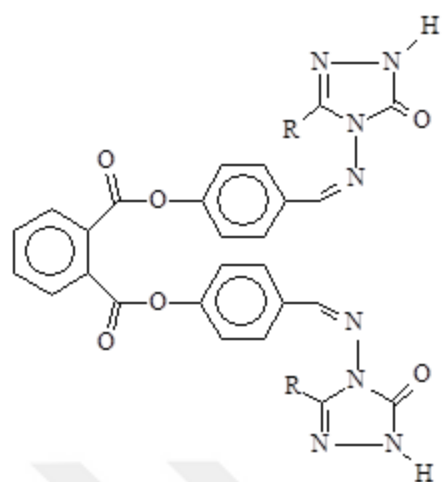
Ayrıca, Denklem 66 ve 67 uyarınca sentezlenen [117] 129-132 bileşiklerinin, Denklem 68-71 uyarınca sentezlenen [118] 134-136 ve 138-140 bileşiklerinin, Denklem 72-75 uyarınca sentezlenen [119] 142-146 ve 149, 150 bileşiklerinin, Denklem 76-78 uyarınca sentezlenen [120] 152, 153, 155-158 ve 160-162 bileşiklerinin, Denklem 79 ve 80 uyarınca sentezlenen [121, 122] 164, 165 ve 167-169 bileşiklerinin, Denklem 81 uyarınca sentezlenen [123] 171 ve 172 bileşiklerinin, Denklem 82 uyarınca sentezlenen [124] 174-176 bileşiklerinin, Denklem 83

uyarınca sentezlenen [125-127] 178-180 bileşiklerinin, Denklem 84 uyarınca sentezlenen [128-130] 182-184 bileşiklerinin, Denklem 86 uyarınca sentezlenen [133-141] 189-193 bileşiklerinin, Denklem 87 ve 88 uyarınca sentezlenen [142-148] 195-197 ve 199-201 bileşiklerinin, Denklem 89 uyarınca sentezlenen [149] 203 ve 204 bileşiklerinin, Denklem 90 uyarınca sentezlenen [150] 206 ve 207 bileşiklerinin, Denklem 91 uyarınca sentezlenen [155-157] 212-215 bileşiklerinin ve Denklem 92 uyarınca sentezlenen [158-169] 217-222 bileşiklerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş özellikle Mannich bazı türevlerinin genellikle çok iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

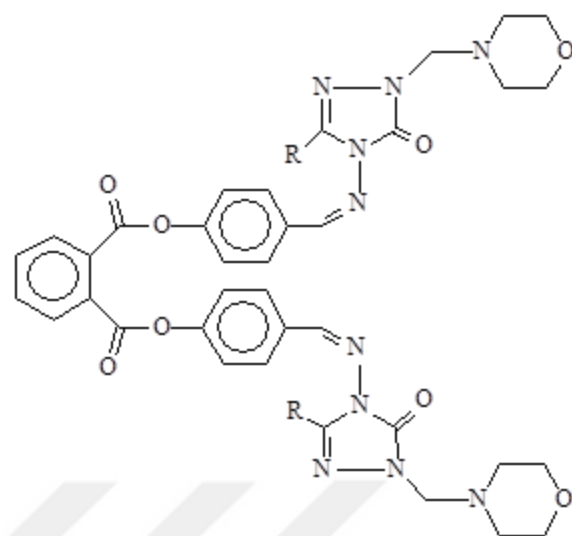




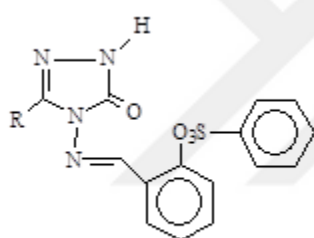




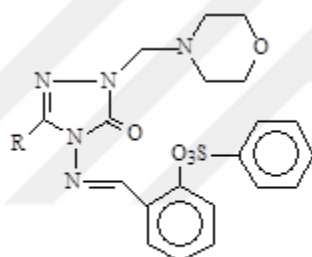
164



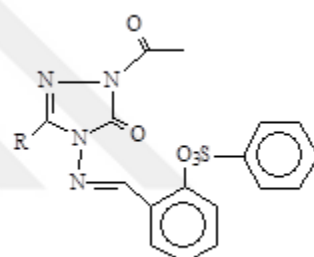
165



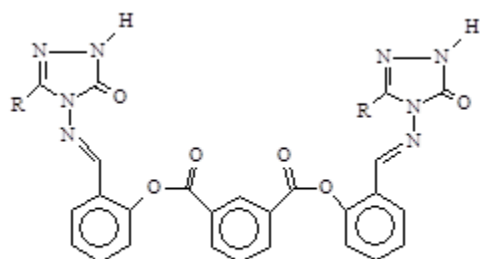
167



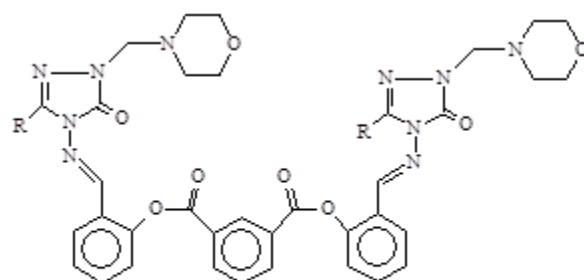
168



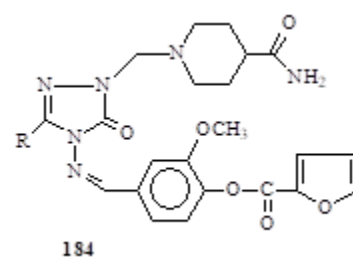
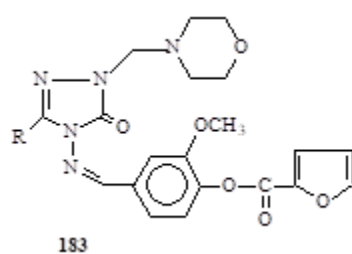
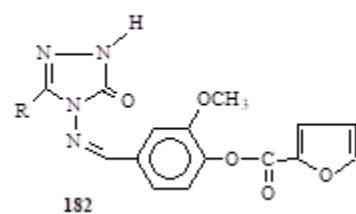
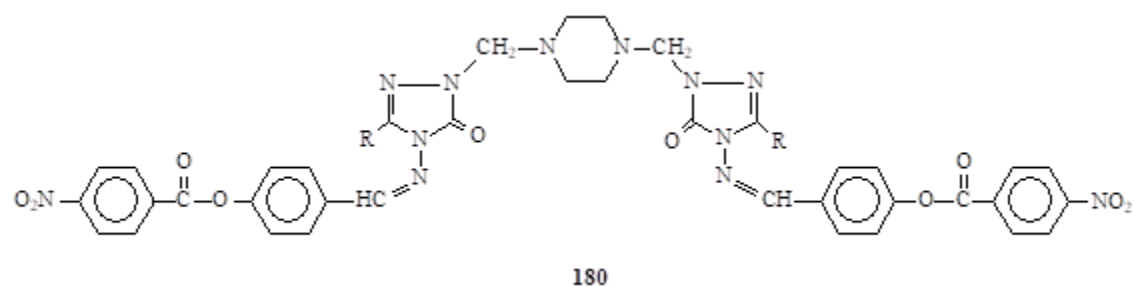
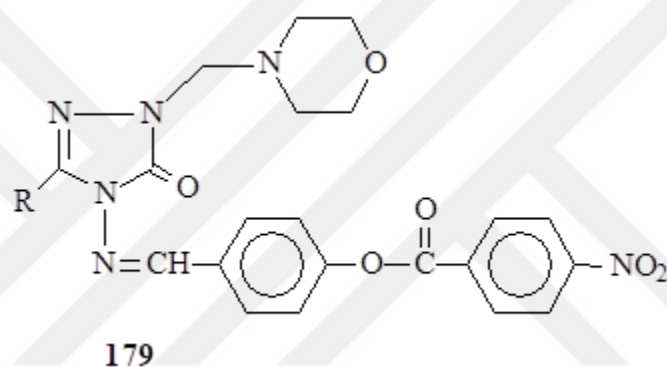
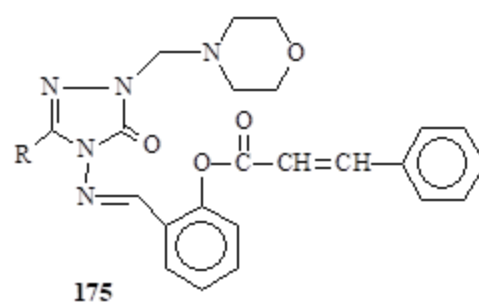
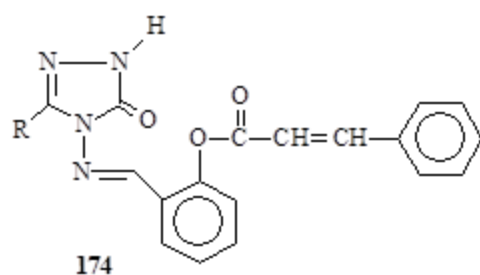
169

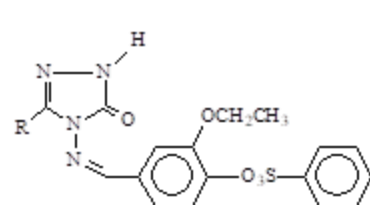


171

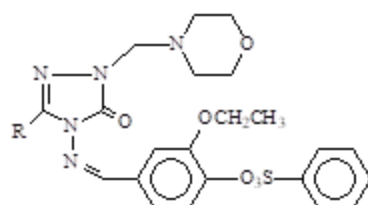


172

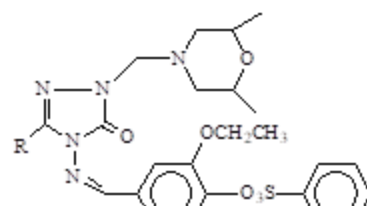




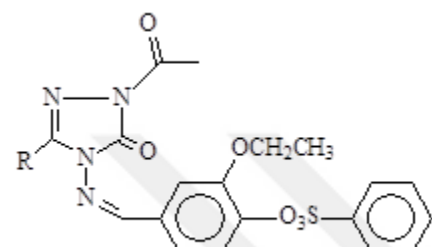
189



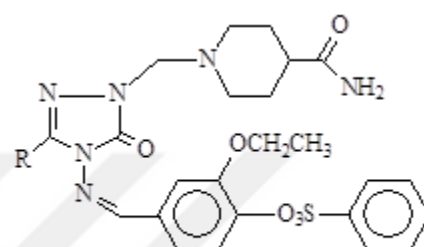
190



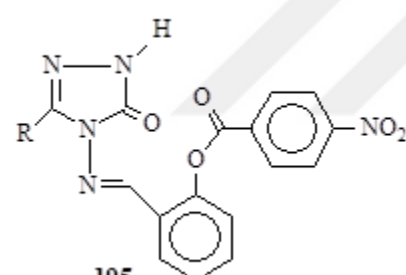
191



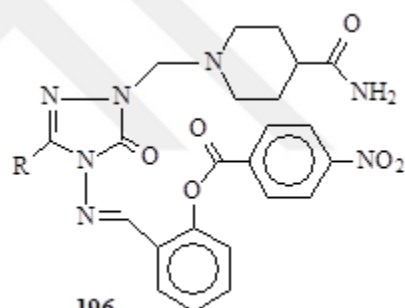
192



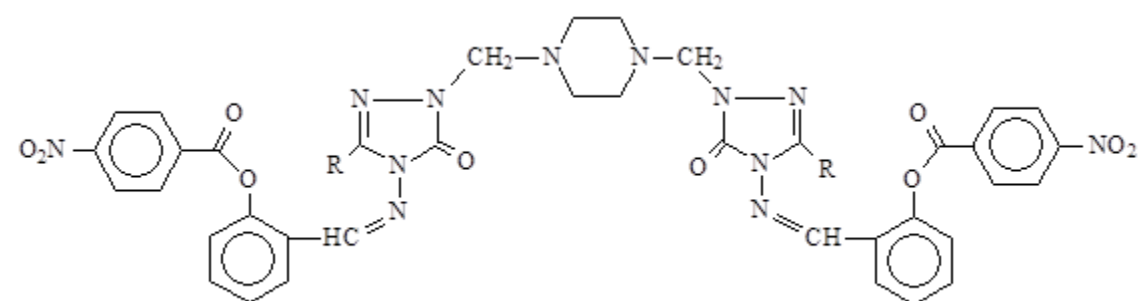
193



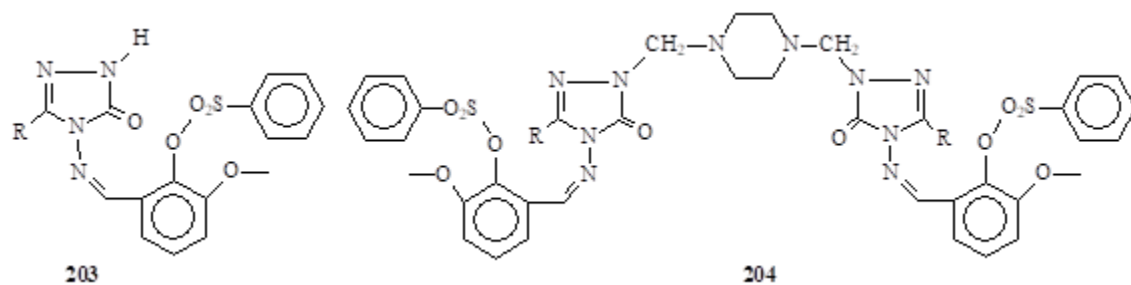
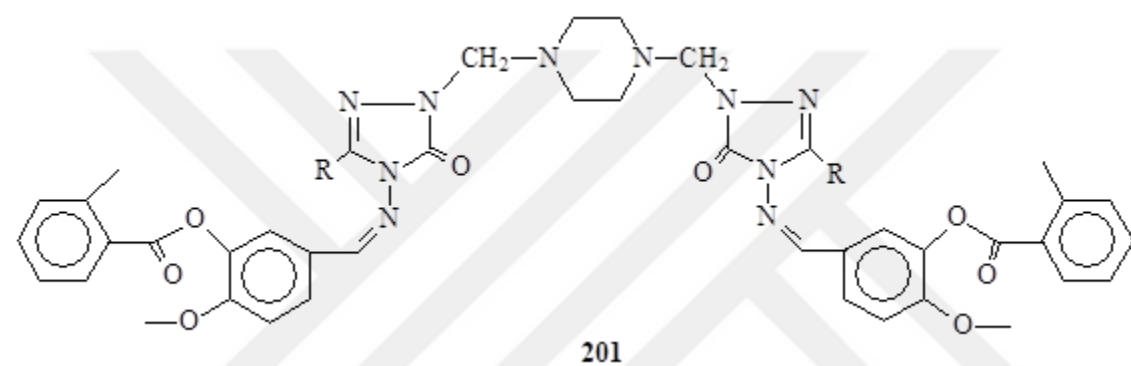
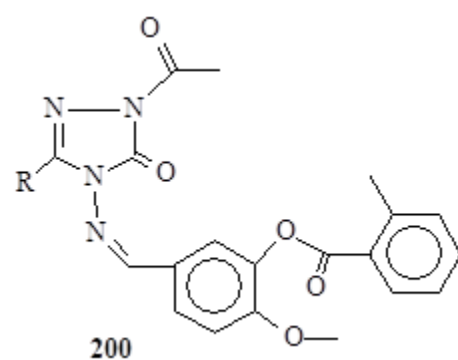
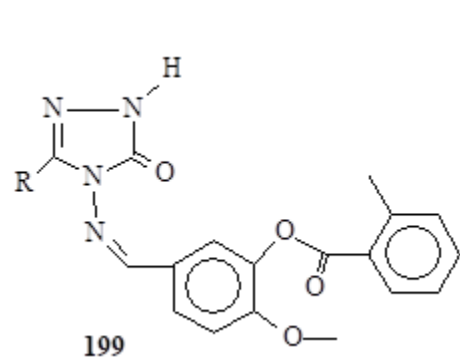
195



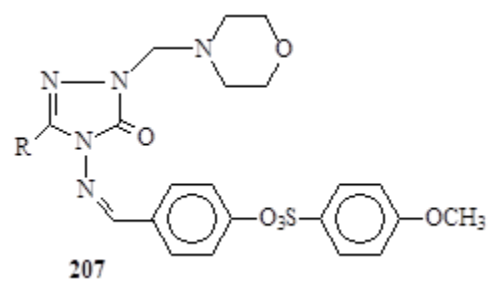
196



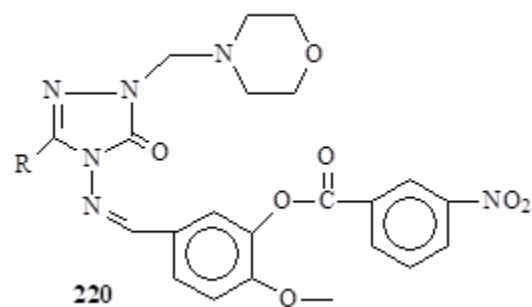
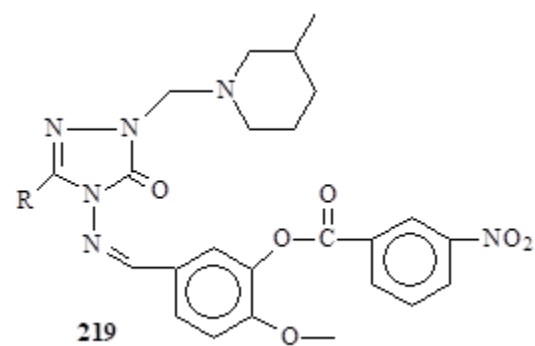
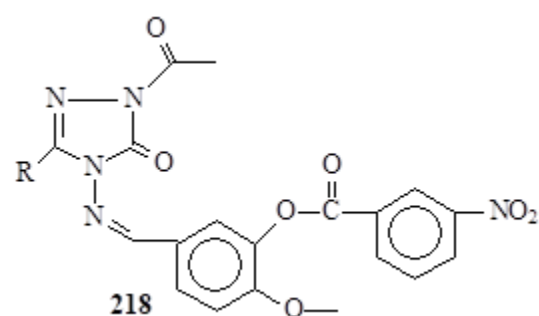
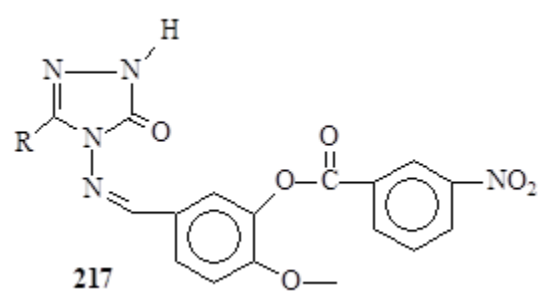
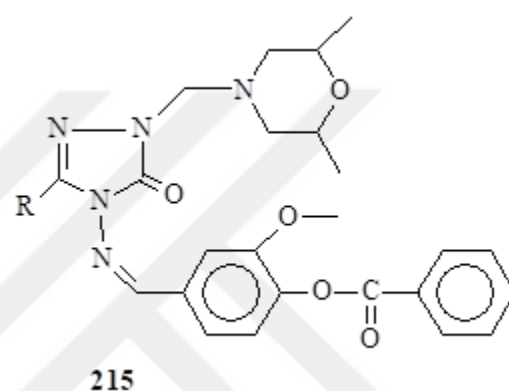
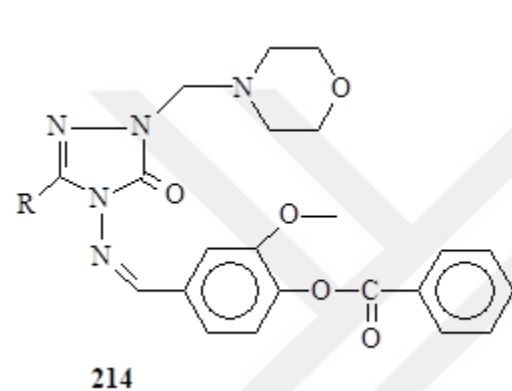
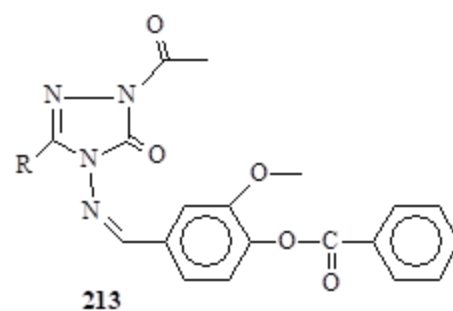
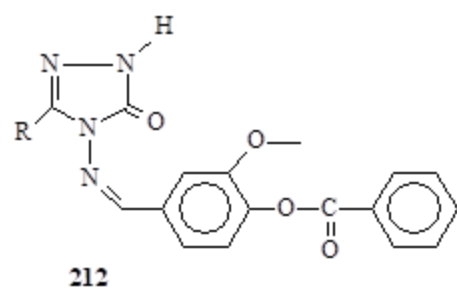
197



204



207



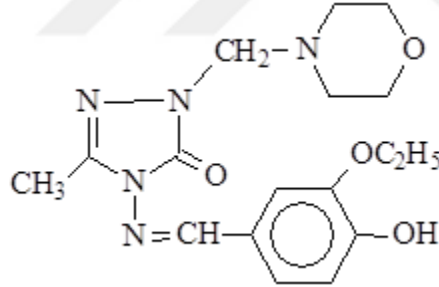
Araştırma ve Uygulama Merkezinde, BRUKER marka ULTRASHIELD PLUS BIOSPIN model 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır.

Çalışmanın üçüncü aşaması olan antimikrobiyal aktivitenin incelenmesi Kafkas Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada son olarak sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spektrometre cihazıyla üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir.

2.1. Sentez

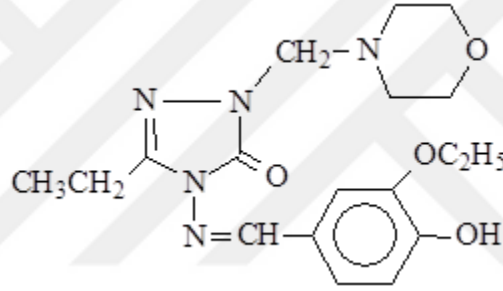
2.1.1. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (15):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12a) (2.92 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,5 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 15 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 172 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 1): 3383 (OH), 1694 (C=O), 1591 (C=N), 837 ve 831 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 2): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 7,20 Hz), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; J =

4,40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4,40 Hz), 4.10 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), 4.53 (s, 2H, NCH₂N), 6.92 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.27 (dd, 1H, ArH; *J* = 8,00, 2,00 Hz), 7.41 (d, 1H, ArH; *J* = 1,60 Hz), 9.49 (s, 1H, N=CH), 9.73 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 3): δ 10.98 (CH₃), 14.63 (OCH₂CH₃), 49.99 (CH₂NCH₂), 63.97 (OCH₂CH₃), 65.88 (NCH₂N), 66.03 (CH₂OCH₂), [111.64 (CH), 115.75 (CH), 122.71 (CH), 124.56 (C), 142.99 (C), 150.62 (C)] (ArC), 147.18 (Triazol C₃), 150.37 (Triazol C₅), 155.46 (N=CH).

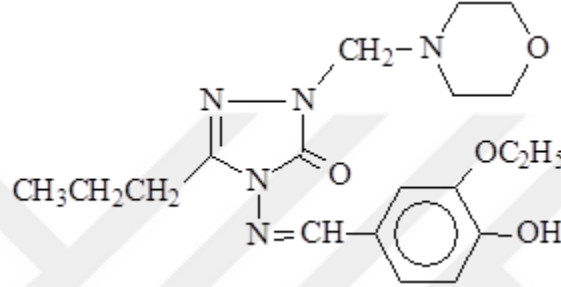
2.1.2. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (16):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12b) (3.08 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzülde, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,50 g % 81 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 16 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 117 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 4): 3130 (OH), 1705 (C=O), 1587 cm⁻¹ (C=N), 894 ve 809 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 5): δ 1.22 (t, 3H, CH₂CH₃; *J* = 7,40 Hz), 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 2.57 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4,40 Hz), 2.70 (q, 2H, CH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), 3.56 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4,40 Hz), 4.07 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), 4.53 (s, 2H, NCH₂N), 6.90 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.25 (dd, 1H, ArH; *J* = 8,00, 1,60 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; *J* = 1,60 Hz), 9.47 (s, 1H, N=CH), 9.72 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 6): δ 9.97 (CH₂CH₃), 14.62 (OCH₂CH₃),

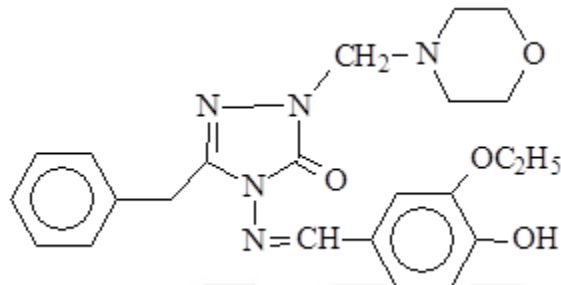
18.43 (CH_2CH_3), 50.00 (CH_2NCH_2), 63.94 (OCH_2CH_3), 65.91 (NCH_2N), 66.03 (CH_2OCH_2), [111.63 (CH), 115.76 (CH), 122.62 (CH), 124.59 (C), 146.75 (C), 150.62 (C)] (ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.51 (Triazol C₅), 155.44 (N=CH).

2.1.3. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (17):



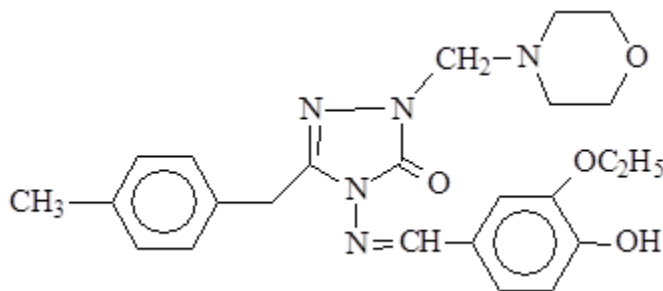
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*n*-propil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12d) (3.13 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etanolde çözüldü. Bu çözeltiyeye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzülde, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,43 g % 81 verim) etanolde birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra 18 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 129 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 7): 3192 (OH), 1697 (C=O), 1589 (C=N), 888 ve 771 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 8): δ 0.96 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.37 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 1.71 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.58 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4,40 Hz), 2.66 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), 3.56 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4,40 Hz), 4.10 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.55 (s, 2H, NCH₂N), 6.91 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.26 (dd, 1H, ArH; *J* = 8,00, 2.00 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; *J* = 2.00 Hz), 9.48 (s, 1H, N=CH), 9.60 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 9): δ 13.39 (CH₂CH₂CH₃), 14.60 (OCH₂CH₃), 18.89 (CH₂CH₂CH₃), 26.57 (CH₂CH₂CH₃), 44.99 (CH₂NCH₂), 63.90 (OCH₂CH₃), 65.85 (NCH₂N), 66.04 (CH₂OCH₂), [111.64 (CH), 115.77 (CH), 122.53 (CH), 124.60 (C), 145.55 (C), 150.60 (C)] (ArC), 147.14 (Triazol C₃), 150.43 (Triazol C₅), 155.32 (N=CH).

2.1.4. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (18):



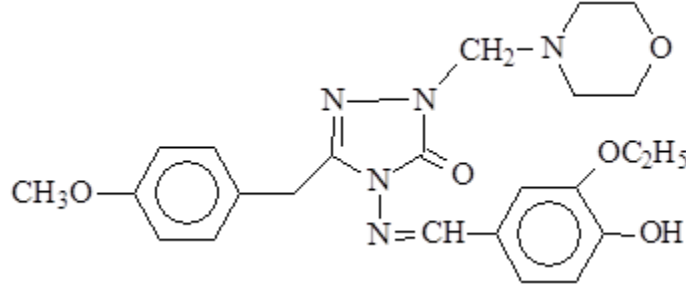
Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12c) (3.56 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzülde, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,48 g % 82 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 17 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 144 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 10): 3140 (OH), 1704 (C=O), 1588 (C=N), 894 ve 812 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 774 ve 701 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 11): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6,80 Hz), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; J = 4,40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; J = 4,40 Hz), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6,80 Hz), 4.07 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 6.87 (d, 1H, ArH J = 8,80 Hz) (CH-5), 7.17 (dd, 1H, ArH; J = 8,40, 2,00 Hz), 7.23-7.25 (m, 1H, ArH), 7.29-7.34 (m, 5H, ArH), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 12): δ 14.61 (OCH₂CH₃), 31.11 (CH₂Ph), 50.02 (CH₂NCH₂), 63.84 (OCH₂CH₃), 66.00 (NCH₂N), 66.04 (CH₂OCH₂), [110.78 (CH), 115.62 (CH), 123.10 (CH), 124.57 (C), 144.83 (C), 150.59 (C)] (ArC), [126.72 (CH), 128.45 (2CH), 128.64 (2CH), 135.80 (C)] (C₃-ArC), 147.18 (Triazol C₃), 150.40 (Triazol C₃), 154.64 (N=CH).

2.1.5. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi) benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (19):



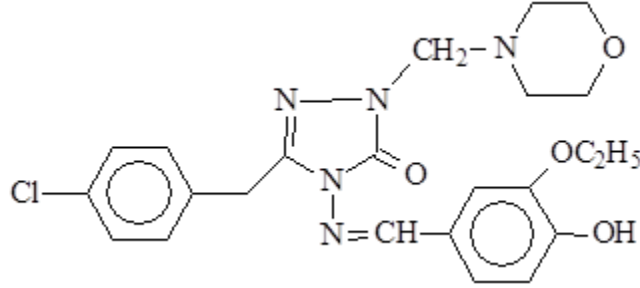
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e) (3.54 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,45 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 19 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 134 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 13): 3138 (OH), 1698 (C=O), 1587 (C=N), 893 ve 809 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 809 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 14): δ 1.41 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 2.60 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4,40 Hz), 3.58 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4,40 Hz), 4.02 (s, 2H, CH₂Ph), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 6.91 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.11 (d, 2H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.19 (dd, 1H, ArH; *J* = 8,00, 1,60 Hz), 7.23 (d, 2H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.33 (d, 1H, ArH; *J* = 1,60 Hz), 9.48 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 15): δ 14.61 (OCH₂CH₃), 20.53 (PhCH₃), 30.73 (CH₂Ph), 50.03 (CH₂NCH₂), 63.83 (OCH₂CH₃), 65.98 (NCH₂N), 66.06 (CH₂OCH₂), [110.76 (CH), 115.62 (CH), 123.08 (CH), 124.63 (C), 144.98 (C), 150.61 (C)] (ArC), [128.52 (2CH), 128.99 (2CH), 132.65 (C), 135.79 (C)] (C₃-ArC), 147.20 (Triazol C₃), 150.41 (Triazol C₅), 154.47 (N=CH).

2.1.6. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (20):



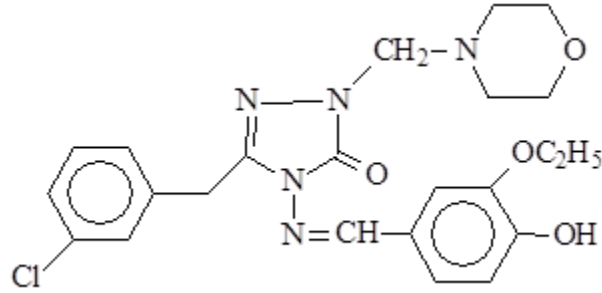
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f) (3.70 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,40 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 20 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 95 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 16): 3131 (OH), 1700 (C=O), 1588 (C=N), 860 ve 773 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 817 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 17): δ 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 2.58 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4,40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4,40 Hz), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 2H, CH₂Ph), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.56 (s, 2H, NCH₂N), 6.87 (d, 2H, ArH; *J* = 8,80 Hz), 6.89 (d, 1H, ArH; *J* = 8,40 Hz), 7.19 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.40, 2.00 Hz), 7.25 (d, 2H, ArH; *J* = 8,80 Hz), 7.33 (d, 1H, ArH; *J* = 1,60 Hz), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.60 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 18): δ 14.62 (OCH₂CH₃), 30.24 (CH₂Ph), 50.01 (CH₂NCH₂), 55.99 (OCH₃), 63.83 (OCH₂CH₃), 65.97 (NCH₂N), 66.04 (CH₂OCH₂), [110.83 (CH), 115.62 (CH), 123.06 (CH), 124.59 (C), 145.13 (C), 150.58 (C)] (ArC), [113.88 (2CH), 127.53 (C), 129.71 (2CH), 158.10 (C)] (C₃-ArC), 147.19 (Triazol C₃), 150.40 (Triazol C₅), 154.65 (N=CH).

2.1.7. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (21):



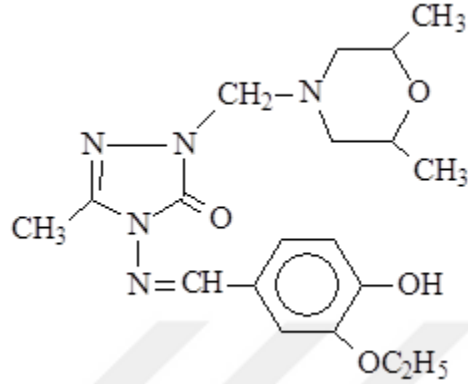
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (3.75 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,45 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 21 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 137 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 19): 3175 (OH), 1708 (C=O), 1584 (C=N), 901 ve 803 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 803 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 20): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 2.58 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4.40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4.40 Hz), 4.04 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.09 (s, 2H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 7.18 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.40, 2.00 Hz), 7.27 (d, 1H, ArH; *J* = 1,60 Hz), 7.33-7.40 (m, 4H, ArH), 9.44 (s, 1H, N=CH), 9.72 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 21): δ 14.62 (OCH₂CH₃), 30.46 (CH₂Ph), 50.00 (CH₂NCH₂), 63.84 (OCH₂CH₃), 66.04 (NCH₂N + CH₂OCH₂), [110.81 (CH), 115.63 (CH), 123.12 (CH), 124.51 (C), 144.49 (C), 150.63 (C)] (ArC), [128.39 (2CH), 130.54 (2CH), 131.42 (C), 134.79 (C)] (C₃-ArC), 147.19 (Triazol C₃), 150.39 (Triazol C₅), 154.79 (N=CH).

2.1.8. 1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (22):



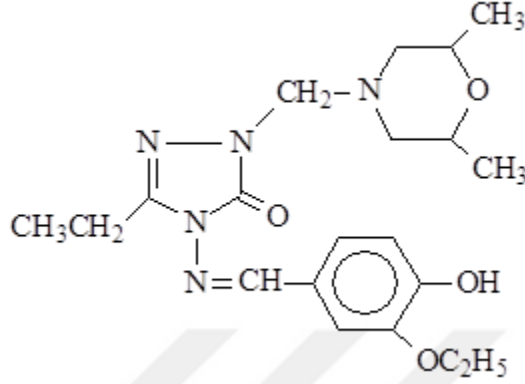
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) (3.83 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.57 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,41 g % 81 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 22 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 166 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 22): 3140 cm⁻¹ (OH), 1697 (C=O), 1587 (C=N), 894 ve 790 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 894, 790 ve 705 (1,3-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 23): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4,40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4,40 Hz), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 7.18 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.40, 2.00 Hz), 7.27-7.36 (m, 4H, ArH), 7.45 (m, 1H, ArH), 9.46 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 24): δ 14.61 (OCH₂CH₃), 30.65 (CH₂Ph), 50.00 (CH₂NCH₂), 63.85 (OCH₂CH₃), 66.04 (NCH₂N + CH₂OCH₂), [110.65 (CH), 115.59 (CH), 123.25 (CH), 124.50 (C), 144.31 (C), 150.63 (C)] (ArC), [126.77 (CH), 127.34 (CH), 128.73 (CH), 130.28 (CH), 132.99 (C), 138.25 (C)] (C₃-ArC), 147.23 (Triazol C₃), 150.37 (Triazol C₅), 154.74 (N=CH).

2.1.9. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (24):



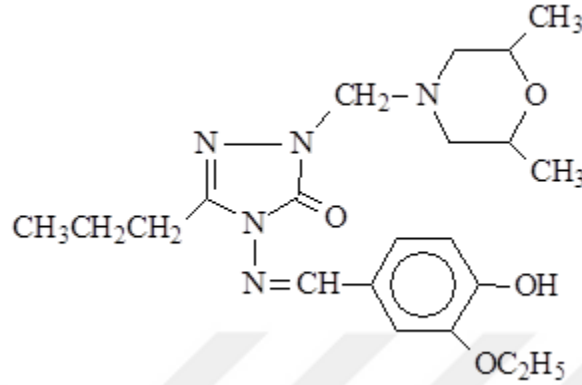
Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12a) (2.98 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,51 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 24 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 139 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 25): 3150 cm⁻¹ (OH), 1697 (C=O), 1593 (C=N), 900 ve 831 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 26): δ [1.02 (d; *J* = 6,00 Hz), 1.11 (d; *J* = 5,60 Hz)] (6H, 2CH₃), 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), [1.99-2.02 (m), 2.25-2.29 (m), 2.61-2.66 (m), 2.75 (d; *J* = 11,20 Hz), 3.52 (m), 3.88 (m)] (morfolin H), 2.29 (s, 3H, CH₃), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), 4.53 (s, 2H, NCH₂N), 6.90 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.23-7.27 (m, 1H, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 9.48 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 27): δ 11.00 (CH₃), 14.64 (OCH₂CH₃), (17.89, 18.92) (2CH₃), [(55.02, 55.61) (2CH₂), 71.02 (2CH)] (morfolin C), 63.95 (OCH₂CH₃), (65.40, 65.55, 66.17) (NCH₂N), [111.65 (CH), 115.74 (CH), 122.67 (CH), 124.55 (C), 142.99 (C), 150.63 (C)] (ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.38 (Triazol C₅), 155.35 (N=CH).

2.1.10. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (25):



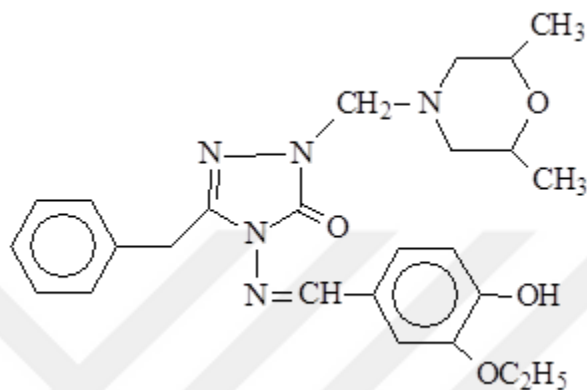
Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12b) (3.20 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C 'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,52 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 25 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 163°C . IR (ATR) (cm^{-1}) (Ek Şekil 28): 3134 (OH), 1700 (C=O), 1590 (C=N), 866 ve 837 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) (Ek Şekil 29): δ [1.03 (d; $J = 6,40$ Hz), 1.12 (d; $J = 5,60$ Hz)] (6H, 2CH_3), 1.22 (t, 3H, CH_2CH_3 ; $J = 7,60$ Hz), 1.36 (t, 3H, OCH_2CH_3 ; $J = 6,80$ Hz), [2.00 (t; $J = 10,80$ Hz), 2.23-2.26 (m), 2.60-2.64 (m), 2.76 (d; $J = 10,80$ Hz), 3.50-3.55 (m), 3.87-3.92 (m)] (morfolin H), 2.68 (q, 2H, CH_2CH_3 ; $J = 7,60$ Hz), 4.08 (q, 2H, OCH_2CH_3 ; $J = 6,80$ Hz), 4.54 (s, 2H, NCH_2N), 6.90 (d, 1H, ArH; $J = 8,00$ Hz), 7.26 (dd, 1H, ArH $J = 8,40$, 1,60 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; $J = 1,60$ Hz), 9.48 (s, 1H, N=CH), 9.71 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) (Ek Şekil 30): δ 10.03 (CH_2CH_3), 14.63 (OCH_2CH_3), (17.89, 18.93) (2CH_3), 18.44 (CH_2CH_3), [(55.04, 55.65) (2CH_2), 71.02 (2CH)] (morfolin C), 63.95 (OCH_2CH_3), (65.41, 65.62, 65.90) (NCH_2N), [111.71 (CH), 115.7 (CH), 122.57 (CH), 124.62 (C), 146.75 (C), 150.60 (C)] (ArC), 147.16 (Triazol C_3), 150.51 (Triazol C_5), 155.35 (N=CH).

2.1.11. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (26):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12d) (4.1 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,51 g % 79 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 27 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 147 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 31): 3132 (OH), 1697 (C=O), 1587 (C=N), 866 ve 836 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 32): δ 0.96 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), [1.02 (d; *J* = 6,40 Hz), 1.11 (d; *J* = 6,40 Hz)] (6H, 2CH₃), 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 1.70 (sext, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), [1.99 (t; *J* = 10,40 Hz), 1.25-2.30 (m), 2.58-2.62 (m), 2.78 (d; *J* = 10,00 Hz), 3.50-3.55 (m), 3.86-3.90 (m)] (morfolin H), 2.66 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J* = 7,20 Hz), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 4.55 (s, 2H, NCH₂N), 6.90 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.26 (dd, 1H, ArH; *J* = 8,00, 1,60 Hz), 7.38 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.48 (s, 1H, N=CH), 9.76 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 33): δ 13.35 (CH₂CH₂CH₃), 14.62 (OCH₂CH₃), (17.87, 18.92) (2CH₃), 18.70 (CH₂CH₂CH₃), 26.57 (CH₂CH₂CH₃), [(55.05, 55.65) (2CH₂), 71.01 (2CH)] (morfolin C), 63.91 (OCH₂CH₃), (65.40, 65.55, 65.75) (NCH₂N), [111.73 (CH), 115.79 (CH), 122.50 (CH), 124.61 (C), 145.53 (C), 150.60 (C)] (ArC), 147.14 (Triazol C₃), 150.44 (Triazol C₅), 155.30 (N=CH).

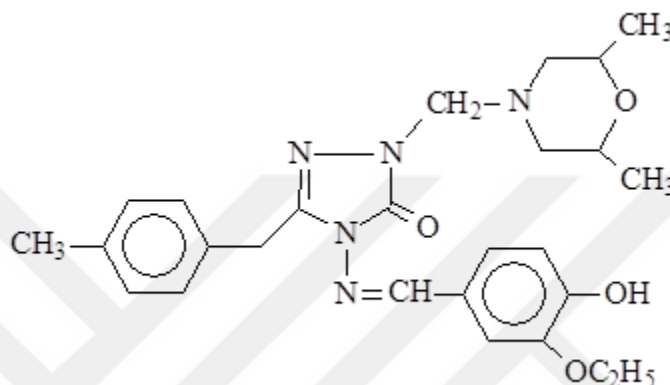
2.1.12. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (27):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12c) (4.69 g, 0.01 mol) bileşigi 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin ve (1. 38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.49 g % 79 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 26 bileşigi olarak tanımlandı. E.n: 134 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 34): 3175 (OH), 1693 (C=O), 1589 (C=N), 866 ve 830 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 754 ve 695 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 35): δ [1.03 (d; J = 6,40 Hz), 1.10 (d)] (6H, 2CH₃), 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6,80 Hz), [2.01 (t; J = 10,80 Hz), 2.25 (m), 2.55-2.60 (m), 2.77 (m), 3.51-3.54 (m), 3.90 (m)] (morfolin H), 4.05-4.09 (m, 4H, CH₂Ph + OCH₂CH₃), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; J = 8,00 Hz), 7.18 (dd, 1H, ArH; J = 8,00, 2,00 Hz), 7.22-7.25 (m, 1H, ArH), 7.29-7.34 (m, 4H, ArH), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.76 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 36): δ 14.62 (OCH₂CH₃), (17.90, 18.92) (2CH₃), 31.07 (CH₂Ph), [(55.10, 55.68) (2CH₂), 71.01 (2CH)] (morfolin C), 63.83 (OCH₂CH₃), (65.41, 65.69) (NCH₂N), [110.82 (CH), 115.62 (CH), 123.06 (CH), 124.58 (C), 144.82 (C), 150.57 (C)] (ArC),

[126.73 (CH), 128.43 (2CH), 128.66 (2CH), 135.84 (C)] (C3-ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.40 (Triazol C₅), 154.56 (N=CH).

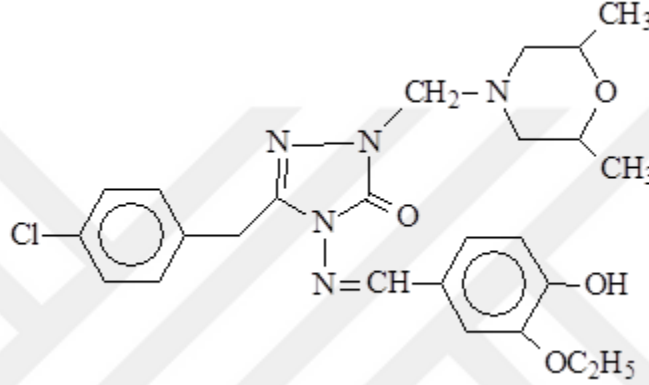
2.1.13. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (28):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e) (3.70 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,47 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 28 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 99 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 37): 3262 (OH), 1699 (C=O), 1586 (C=N), 864 ve 817 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 817 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 38): δ 1.03-1.13 (m, 6H, 2CH₃), 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), [1.98-2.04 (m), 2.25-2.29 (m), 2.62-2.66 (m), 2.74-2.79 (m), 3.51-3.59 (m), 3.89-3.93 (m)] (morfolin H), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 4.01 (s, 2H, CH₂Ph), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), 6.89 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.11 (d, 2H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.20-7.26 (m, 3H, ArH), 7.32 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.44 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 39): δ 14.62 (OCH₂CH₃), (17.87, 18.92) (2CH₃), 20.55 (PhCH₃), 30.69 (CH₂Ph), [(55.08, 55.69) (2CH₂), 71.01 (2CH)] (morfolin C), 63.81 (OCH₂CH₃), (65.41, 65.66) (NCH₂N), [110.77 (CH), 115.60 (CH), 123.07 (CH),

124.61 (C), 144.96 (C), 150.55 (C)] (ArC), [128.53 (2CH), 128.99 (2CH), 132.70 (C), 135.81 (C)] (C₃-ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.40 (Triazol C₅), 154.44 (N=CH).

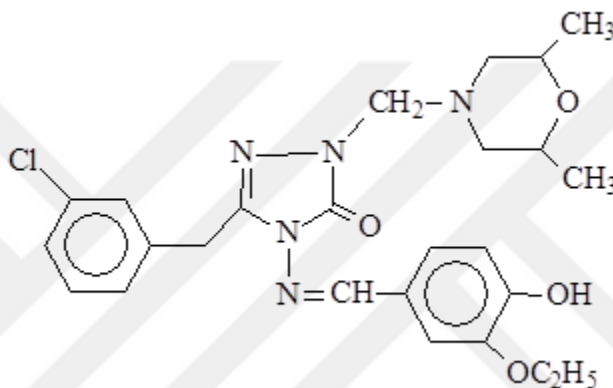
2.1.14. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (29):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (3.73 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,40 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 29 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 86 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 40): 3360 (OH), 1697 (C=O), 1586 (C=N), 860 ve 806 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 806 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 41): δ [1.04 (d; *J* = 6,40 Hz), 1.12 (d; *J* = 6,40 Hz)] (6H, 2CH₃), 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), [2.01 (t; *J* = 10.80 Hz), 2.27-2.32 (m), 2.63-2.66 (m), 2.77 (d; *J* = 10.40 Hz), 3.51-3.55 (m), 3.87-3.92 (m)] (morfolin H), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.09 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), 6.89 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.18-7.21 (m, 1H, ArH), 7.28 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 7.34-7.39 (m, 4H, ArH), 9.47 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 42): δ 14.62 (OCH₂CH₃), (17.87, 18.91) (2CH₃), 30.43 (CH₂Ph), [(55.05, 55.66) (2CH₂), 71.01 (2CH)]

(morfolin C), 63.82 (OCH₂CH₃), (65.41, 65.72) (NCH₂N), [110.81 (CH), 115.62 (CH), 123.08 (CH), 124.52 (C), 144.47 (C), 150.60 (C)] (ArC), [128.36 (2CH), 130.56 (2CH), 131.43 (C), 134.83 (C)] (C₃-ArC), 147.18 (Triazol C₃), 150.39 (Triazol C₅), 154.66 (N=CH).

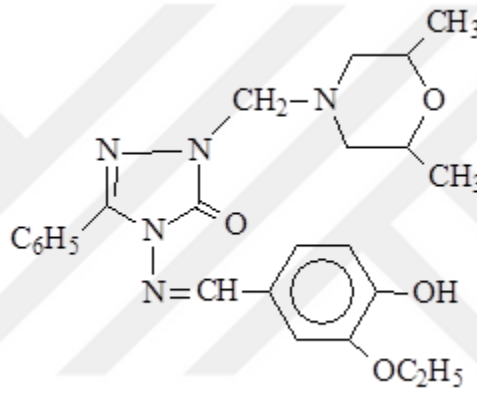
2.1.15. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (30):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) (3.72 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,40 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 30 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 161 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 43): 3123 (OH), 1695 (C=O), 1588 (C=N), 864 ve 789 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 864, 789 ve 690 (1,3-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 44): δ [1.03 (d; *J* = 6,00 Hz), 1.12 (d; *J* = 6,40 Hz)] (6H, 2CH₃), 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6,80 Hz), [2.01 (t; *J* = 10.80 Hz), 2.28-2.32 (m), 2.62-2.66 (m), 2.78 (d; *J* = 10.40 Hz), 3.51-3.55 (m), 3.88-3.92 (m)] (morfolin H), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8,00 Hz), 7.19 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 2.00 Hz), 7.28-7.37 (m, 4H, ArH), 7.44 (m, 1H, ArH), 9.47 (s, 1H, N=CH), 9.74 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 45): δ 14.62 (OCH₂CH₃), (17.88, 18.92) (2CH₃), 30.59 (CH₂Ph), [55.67 (2CH₂), 71.00 (2CH)]

(morfolin C), 63.84 (OCH₃), (65.40, 65.68) (NCH₂N), [110.71 (CH), 115.59 (CH), 123.20 (CH), 124.51 (C), 144.28 (C), 150.61 (C)] (ArC), [126.78 (CH), 127.40 (CH), 128.70 (CH), 130.25 (CH), 132.99 (C), 138.28 (C)] (C₃-ArC), 147.22 (Triazol C₃), 150.35 (Triazol C₅), 154.67 (N=CH).

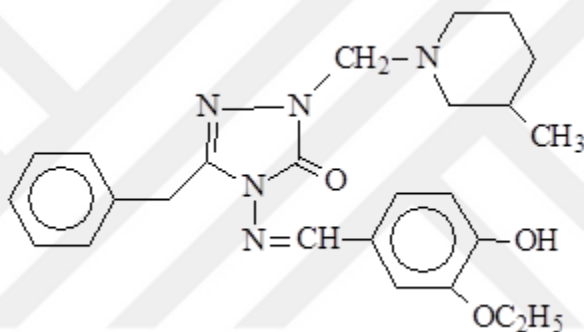
2.1.16. 1-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (31):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12i) (3.4 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 2,6-dimetilmorfolin (1.38 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,48 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 31 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 77 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 46): 3250 (OH), 1700 (C=O), 1583 (C=N), 865 ve 825 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 867 ve 794 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 47): δ [1.04 (d; J = 6,40 Hz), 1.13 (d; J = 6,40 Hz)] (6H, 2CH₃), 1.35 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6,80 Hz), [2.08 (t; J = 10,80 Hz), 2.34-2.38 (m), 2.68-2.73 (m), 2.83 (d; J = 10,40 Hz), 3.53-3.57 (m), 3.89-3.92 (m)] (morfolin H), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6,80 Hz), 4.69 (s, 2H, NCH₂N), 6.91 (d, 1H, ArH; J = 8,00 Hz), 7.27 (dd, 1H, ArH; J = 8,40, 1,60 Hz), 7.38 (d, 1H, ArH; J = 2,00 Hz), 7.53-7.55 (m, 3H, ArH), 7.90-

7.93 (m, 2H, ArH), 9.40 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 48): δ 14.60 (OCH₂CH₃), (17.89, 18.93) (2CH₃), [(55.10, 55.59) (2CH₂), 71.07 (2CH)] (morfolin C), 63.84 (OCH₂CH₃), (65.11, 65.43) (NCH₂N), [111.64 (CH), 115.82 (CH), 122.96 (CH), 124.41 (C), 143.09 (C), 150.86 (C)] (ArC), [126.33 (C), 128.03 (2CH), 128.51 (2CH), 130.25 (CH)] (C₃-ArC), 147.18 (Triazol C₃), 150.60 (Triazol C₅), 158.03 (N=CH).

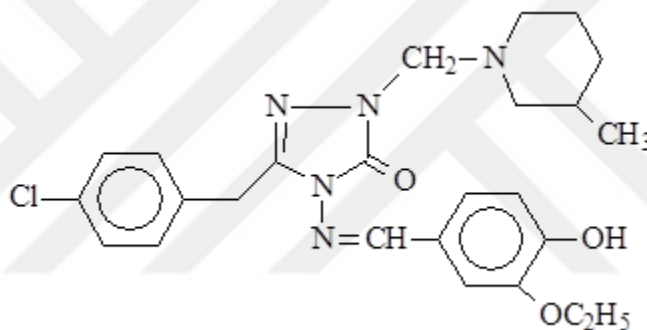
2.1.17. 1-(3-Metilpiperidin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (33):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12c) (3.4 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 3-metilpiperidin (1.4 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (3.0 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,45 g % 76 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 33 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 114 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 49): 3140 (OH), 1699 (C=O), 1585 (C=N), 900 ve 821 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 765 ve 695 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 50): δ 0.81 (d, 3H, CHCH₃; *J* = 6.40 Hz), [0.74-0.84 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 3H), 1.91 (t, 1H; *J* = 10.80 Hz), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.83-2.86 (m, 2H)] (piperidin H), 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.02-4.06 (m, 4H, CH₂Ph + OCH₂CH₃), 4.56 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.18 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.21-7.25 (m, 1H, ArH), 7.28-7.34 (m, 5H, ArH), 9.46 (s, 1H,

N=CH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 51): δ 14.61 (OCH $_2$ CH $_3$), 19.45 (CH-CH $_3$), [24.91 (CH $_2$), 30.67 (CH), 32.07 (CH $_2$), 50.38 (CH $_2$), 58.19 (CH $_2$)] (piperidin C), 31.07 (CH $_2$ Ph), 63.83 (OCH $_2$ CH $_3$), 66.65 (NCH $_2$ N), [110.82 (CH), 115.62 (CH), 123.02 (CH), 124.59 (C), 144.57 (C), 150.60 (C)] (ArC), [126.70 (CH), 128.41 (2CH), 128.62 (2CH), 135.88 (C)] (C $_3$ -ArC), 147.18 (Triazol C $_3$), 150.41 (Triazol C $_5$), 154.37 (N=CH).

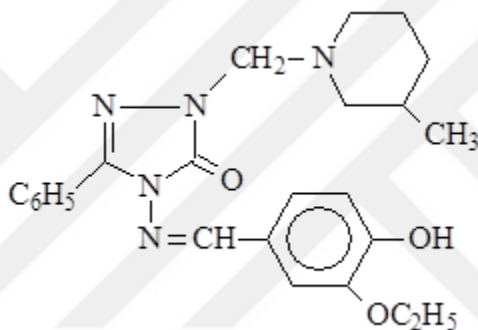
2.1.18. 1-(3-Metilpiperidin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (34):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (3.9 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 3-metilpiperidin (1.4 mL g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.47 g % 81verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 34 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: °C. IR (ATR) (cm $^{-1}$) (Ek Şekil 52): 3186 (OH), 1700 (C=O), 1587 (C=N), 898 ve 807 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 807 (1,4-disubstitue benzen halkası). ^1H -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 53): δ 0.81 (d, 3H, CHCH $_3$; J = 6.40 Hz), [0.80-0.84 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 2H)] (piperin H), 1.37 (t, 3H, OCH $_2$ CH $_3$; J = 6.80 Hz), 4.02-4.08 (m, 4H, CH $_2$ Ph + OCH $_2$ CH $_3$), 4.56 (s, 2H, NCH $_2$ N), 6.88 (d, 1H, ArH; J = 8.00 Hz), 7.27-7.37 (m, 7H, ArH), 9.43

(s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 54): δ 14.60 (OCH_2CH_3), 20.10 ($\text{CH}-\text{CH}_3$), [24.90 (CH_2), 30.48 (CH), 32.04 (CH_2), 50.35 (CH_2), 58.18 (CH_2)] (piperidin C), 30.43 (CH_2Ph), 63.83 (OCH_2CH_3), 66.69 (NCH_2N), [111.21 (CH), 115.54 (CH), 122.91 (CH), 124.68 (C), 144.22 (C), 150.66 (C)] (ArC), [125.86 (CH), 128.07 (2CH), 130.88 (2CH), 134.96 (C)] (C_3 -ArC), 146.95 (Triazol C_3), 150.53 (Triazol C_5), 154.14 (N=CH).

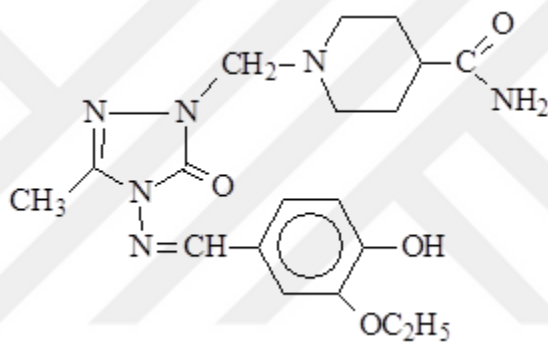
2.1.19. 1-(3-Metilpiperidin-4-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (35):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12i) (3.6 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 3-metilpiperidin (1.4 mL, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C 'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,50 g % 83 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 35 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 154°C . IR (ATR) (cm^{-1}) (Ek Şekil 55): 3140 (OH), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1587 ($\text{C}=\text{N}$), 901 ve 826 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 767 ve 686 (monosubstitue benzen halkası). ^1H -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 56): δ 0.82 (d, 3H, CHCH_3 ; $J = 6.40$ Hz), [0.80-0.84 (m, 1H), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 2.88 (m, 2H)] (piperin H), 1.35-1.38 (m, 3H, OCH_2CH_3), 4.06 (q, 2H, OCH_2CH_3 ; $J = 6.80$ Hz), 4.68 (s, 2H, NCH_2N), 6.92 (d, 1H, ArH; $J = 8.40$ Hz), 7.27 (dd, 1H, ArH; $J = 8.40, 2.00$ Hz), 7.38 (d, 1H, ArH; $J = 2.00$), 7.51-7.54 (m, 3H, ArH), 7.92-7.94 (m, 2H, ArH), 9.42 (s, 1H,

N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 57): δ 14.59 (OCH₂CH₃), 19.43 (CH-CH₃), [24.94 (CH₂), 30.61 (CH), 31.98 (CH₂), 50.36 (CH₂), 58.10 (CH₂)] (piperidin C), 63.82 (OCH₂CH₃), 67.09 (NCH₂N), [111.60 (CH), 115.81 (CH), 122.93 (CH), 124.57 (C), 142.81 (C), 150.77 (C)] (ArC), [126.40 (CH), 127.94 (2CH), 128.45 (2CH), 130.14 (C)] (C₃-ArC), 147.18 (Triazol C₃), 150.55 (Triazol C₅), 157.74 (N=CH).

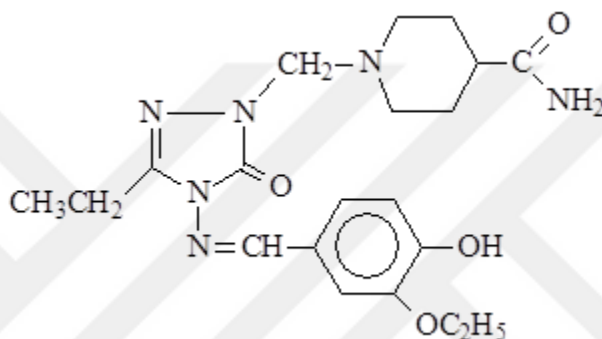
2.1.20. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (37):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12a) (3.2 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.39 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,55 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 37 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 153 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 58): 3417 ve 3307 (NH₂), 3200 (OH), 1700, 1659 (C=O), 1594 (C=N), 862 ve 816 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ^1H -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 59): δ 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), [1.48-1.54 (m, 2H), 1.67 (d, 2H; J = 10.80 Hz), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.24-2.27 (m, 2H), 2.89 (d, 2H; J = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.28 (s, 3H, CH₃), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.51 (s, 2H, NCH₂N), [6.71 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.90 (d, 1H, ArH; J = 8.40 Hz), 7.26 (dd, 1H, ArH; J = 8.00, 1.60 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; J = 1.60 Hz), 9.48 (s, 1H,

N=CH), 9.70 (s, 1H, OH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 60): δ 10.98 (CH₃), 14.64 (OCH₂CH₃), [28.41 (2CH₂), 41.10 (CH), 49.73 (2CH₂)] (piperidin C), 63.97 (OCH₂CH₃), 66.27 (NCH₂N), [111.66 (CH), 115.75 (CH), 122.68 (CH), 124.58 (C), 142.79 (C), 150.60 (C)] (ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.36 (Triazol C₅), 155.36 (N=CH), 176.39 (CONH₂).

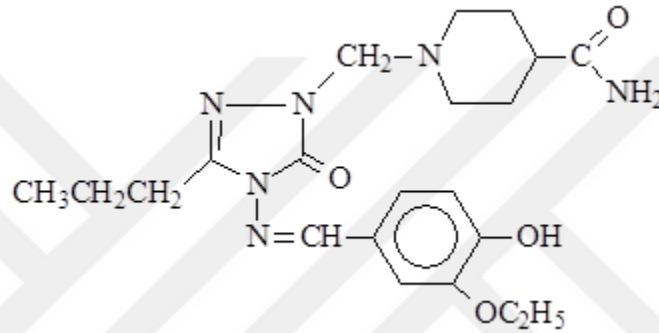
2.1.21. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (38):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12b) (3.39 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzülde, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,55 g % 82 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 38 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 197 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 61): 3393 ve 3347 (NH₂), 3217 (OH), 1696, 1664 (C=O), 1590 (C=N), 867 ve 814 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ^1H -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 62): δ 1.22 (t, 3H, CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), [1.50 (qd, 2H; J = 12.00, 3.20 Hz), 1.67 (d, 2H; J = 10.80 Hz), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.91 (d, 2H; J = 11.20 Hz)] (piperidin H), 2.70 (q, 2H, CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.53 (s, 2H, NCH₂N), [6.71(s, 1H, NH) 7.15 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.90 (d, 1H, ArH; J = 8.00 Hz), 7.26 (dd, 1H, ArH; J = 8.00, 1.60 Hz), 7.39 (d, 1H, ArH; J = 1.60), 9.48 (s, 1H, N=CH), 9.70 (s, 1H, OH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 63): δ 10.01 (CH₂CH₃), 14.63 (OCH₂CH₃), [28.41 (2CH₂), 41.11 (CH),

49.75 (2CH₂) (piperidin C), 63.95 (OCH₂CH₃), 66.31 (NCH₂N), [111.67 (CH), 115.77 (CH), 122.58 (CH), 124.62 (C), 146.56 (C), 150.60 (C)] (ArC), 147.16 (Triazol C₃), 150.50 (Triazol C₅), 155.31 (N=CH), 176.40 (CONH₂).

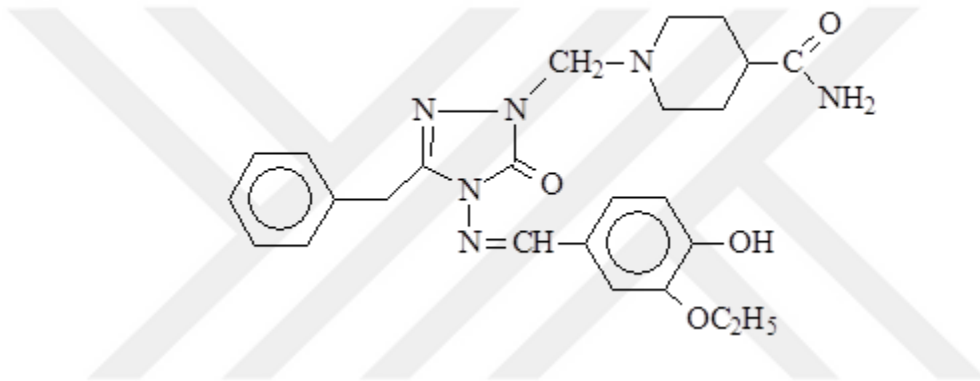
2.1.22. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (39):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*n*-propil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12d) (3.28 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,45 g % 76 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 40 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 167 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 64): 3371 ve 3188 (NH₂), 3188 (OH), 1701, 1643 (C=O), 1591 (C=N), 927 ve 819 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 65): δ 0.96 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.49 (qd, 2H; *J* = 12.40, 3.60 Hz), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.91 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 1.65-1.70 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.65 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃ *J* = 6.80 Hz), 4.54 (s, 2H, NCH₂N), [6.73 (s, 1H, NH), 7.17 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.90 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.26 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.38 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.47 (s, 1H, N=CH), 9.74 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 66): δ 13.40 (CH₂CH₂CH₃), 14.62

(OCH₂CH₃), 18.93 (CH₂CH₂CH₃), 26.57 (CH₂CH₂CH₃), [28.42 (2CH₂), 41.12 (CH), 49.74 (2CH₂)] (piperidin C), 63.90 (OCH₂CH₃), 66.25 (NCH₂N), [111.68 (CH), 115.78 (CH), 122.50 (CH), 124.62 (C), 145.35 (C), 150.57 (C)] (ArC), 147.14 (Triazol C₃), 150.42 (Triazol C₅), 155.27 (N=CH), 176.39 (CONH₂).

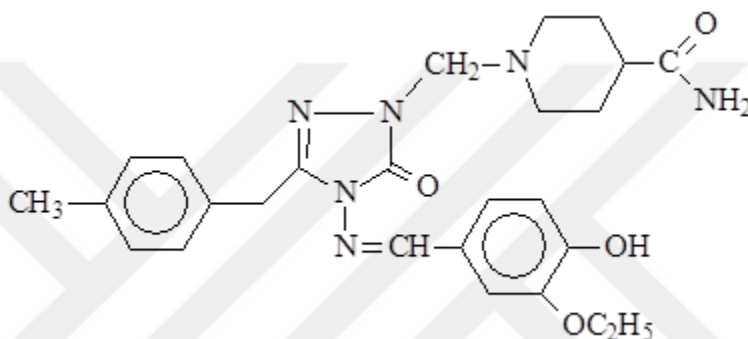
2.1.23. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (40):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12c) (4.0 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,53 g % 84 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 39 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 157 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 67): 3302 ve 3081 (NH₂), 3032 (OH), 1686 (C=O), 1586 (C=N), 881 ve 836 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 759 ve 699 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 68): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.50-1.54 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.91 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 4.03-4.09 (m, 4H, CH₂Ph + OCH₂CH₃), 4.56 (s, 2H, NCH₂N), [6.72 (s, 1H, NH), 7.18 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.87 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.17 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.21-7.25 (m, 1H, ArH), 7.30-7.33 (m, 5H, ArH), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 69): δ 14.62

(OCH₂CH₃), [28.42 (2CH₂), 41.11 (CH), 49.76 (2CH₂)] (piperidin C), 31.10 (CH₂Ph), 63.83 (OCH₂CH₃), 66.39 (NCH₂N), [110.78 (CH), 115.61 (CH), 123.07 (CH), 124.60 (C), 144.64 (C), 150.56 (C)] (ArC), [126.71 (CH), 128.55 (2CH), 128.70 (2CH), 135.85 (C)] (C₃-ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.39 (Triazol C₅), 154.49 (N=CH), 176.38 (CONH₂).

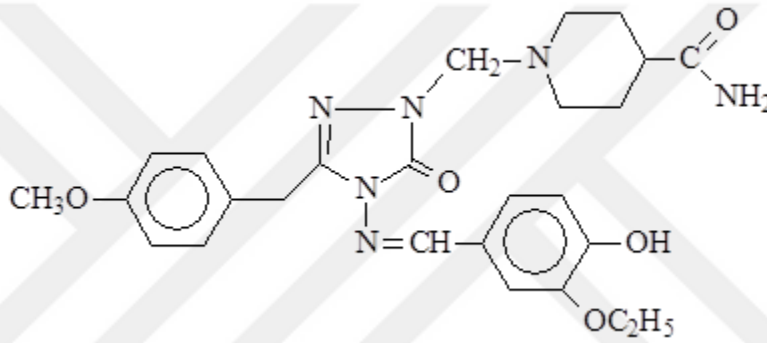
2.1.24. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (41):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e) (3.78 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,48 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 41 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 195 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 70): 3352 ve 3185 (NH₂), 3185 (OH), 1702, 1645 (C=O), 1581 (C=N), 900 ve 814 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 814 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 71): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.48 (qd, 2H; *J* = 12.00, 3.20 Hz), 1.67 (d, 2H; *J* = 10.80 Hz), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.91 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 4.02 (m, 2H, CH₂Ph), 4.06 (s, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.56 (s, 2H, NCH₂N), [6.71 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.87 (d, 1H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 7.11 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.16-7.19 (m, 1H, ArH), 7.20 (d, 2H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 7.30 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.44 (s, 1H, N=CH), 9.70 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 72): δ 14.62 (OCH₂CH₃), 20.57 (PhCH₃), [28.42 (2CH), 41.75 (CH), 49.76 (2CH₂)]

(piperidin C), 30.71 (CH₂Ph), 63.82 (OCH₂CH₃), 66.37 (NCH₂N), [110.78 (CH), 115.61 (CH), 123.08 (CH), 124.61 (C), 144.78 (C), 150.55 (C)] (ArC), [128.50 (2CH), 129.02 (2CH), 132.72 (C), 135.77 (C)] (C₃-ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.39 (Triazol C₅), 154.44 (N=CH), 176.36 (CONH₂).

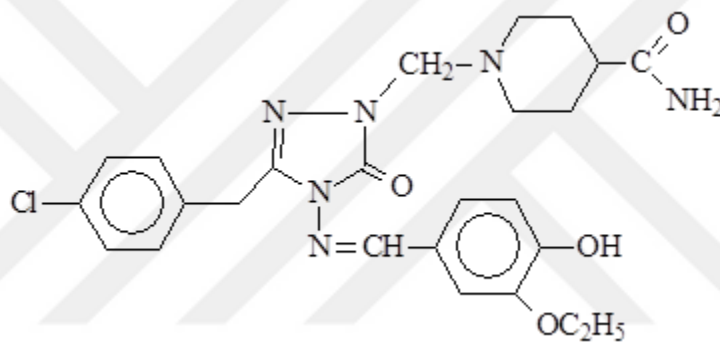
2.1.25. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (42):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f) (5.08 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,48 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 42 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 183 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 73): 3298 ve 3155 (NH₂), 3076 (OH), 1711, 1677 (C=O), 1583 (C=N), 894 ve 811 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 811 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 74): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.50 (qd, 2H; *J* = 12.00, 3.20 Hz), 1.67 (d, 2H; *J* = 10.80 Hz), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.92 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂Ph), 4.07 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.55 (s, 2H, NCH₂N), [6.73 (s, 1H, NH), 7.17 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.86 (d, 2H, ArH; *J* = 8.80 Hz), 6.87 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.19 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.24 (d, 2H,

ArH; $J = 8.80$ Hz), 7.32 (d, 1H, ArH; $J = 1.60$ Hz), 9.44 (s, 1H, N=CH), 9.74 (s, 1H, OH). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 75): δ 14.62 (OCH_2CH_3), [28.41 (2CH_2), 41.11 (CH), 49.76 (2CH_2)] (piperidin C), 30.24 (CH_2Ph), 55.01 (OCH_3), 63.82 (OCH_2CH_3), 66.36 (NCH_2N), [110.84 (CH), 115.63 (CH), 123.04 (CH), 124.61 (C), 144.93 (C), 150.55 (C)] (ArC), [113.89 (2CH), 127.59 (C), 129.69 (2CH), 158.08 (C)] (C_3 -ArC), 147.18 (Triazol C_3), 150.39 (Triazol C_5), 154.54 (N=CH), 176.38 (CONH_2).

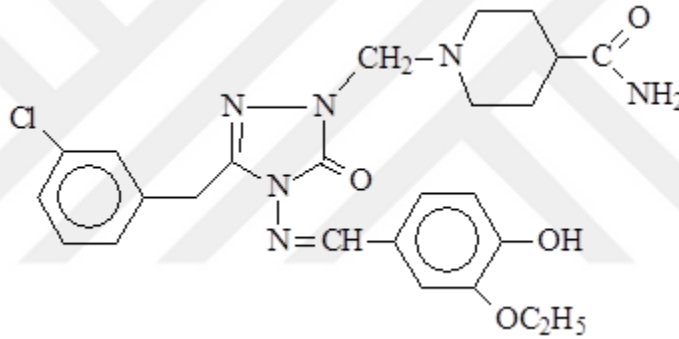
2.1.26. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (43):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (3.83 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C 'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,46 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 43 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 185°C . IR (ATR) (cm^{-1}) (Ek Şekil 76): 3351 ve 3181 (NH_2), 3181 (OH), 1706, 1643 ($\text{C}=\text{O}$), 1576 ($\text{C}=\text{N}$), 927 ve 807 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 807 (1,4-disubstitue benzen halkası). ^1H -NMR (DMSO- d_6) (Ek Şekil 77): δ 1.38 (t, 3H, OCH_2CH_3 ; $J = 7.20$ Hz), [1.49 (qd, 2H; $J = 12.00$, 3.60 Hz), 1.68 (d, 2H; $J = 10.40$ Hz), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.92 (d, 2H; $J = 11.60$ Hz)] (piperidin H), 4.05 (q, 2H, OCH_2CH_3 ; $J = 7.20$ Hz), 4.08 (s, 2H, CH_2Ph), 4.56 (s, 2H, NCH_2N), [6.74 (s, 2H, NH), 7.17 (s, 1H, NH)] (NH_2), 6.88 (d, 1H, ArH; $J = 8.00$ Hz), 7.18 (dd,

¹H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.27 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 7.33-7.40 (m, 4H, ArH), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.73 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 78): δ 14.62 (OCH₂CH₃), [28.40 (2CH₂), 41.07 (CH), 49.73 (2CH₂)] (piperidin C), 30.44 (CH₂Ph), 63.81 (OCH₂CH₃), 66.41 (NCH₂N), [110.75 (CH), 115.61 (CH), 124.52 (C), 144.28 (C), 150.58 (C)] (ArC), [128.40 (C), 130.50 (2CH), 131.40 (C), 131.40 (C), 134.86 (C)] (C₃-ArC), 147.17 (Triazol C₃), 150.37 (Triazol C₅), 154.62 (N=CH), 176.39 (CONH₂).

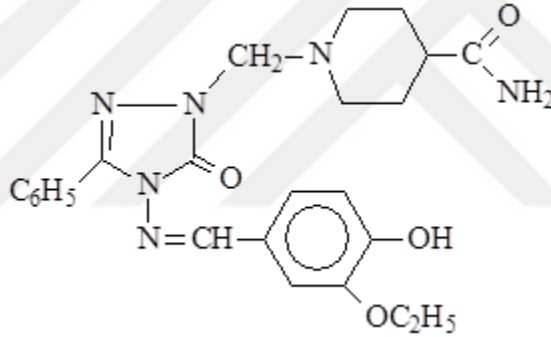
2.1.27. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (44):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) (4.0 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,48 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 44 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 184 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 79): 3294 ve 3161 (NH₂), 3161 (OH), 1696, 1663 (C=O), 1582 (C=N), 928 ve 832 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 870 ve 800 (1,3-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 80): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), [1.52 (qd, 2H; *J* = 8.00, 3.20 Hz), 1.68 (d, 2H; *J* = 10.40 Hz), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.93 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 4.07 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H,

NCH₂N), [6.74 (s, 1H, NH), 7.19 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 7.18 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.40, 2.00 Hz), 7.26-7.38 (m, 4H, ArH), 7.45 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.46 (s, 1H, N=CH), 9.76 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 81): δ 14.62 (OCH₂CCH₃), [28.42 (2CH₂), 41.13 (CH), 49.76 (2CH₂)] (piperidin C), 30.64 (CH₂Ph), 63.83 (OCH₂CH₃), 66.42 (NCH₂N), [110.62 (CH), 115.58 (CH), 123.23 (C), 124.52 (C), 144.11 (C), 150.61 (C)] (ArC), [126.76 (C), 127.30 (CH), 128.71 (CH), 130.29 (CH), 132.99 (C), 138.31 (C)] (C₃-ArC), 147.22 (Triazol C₃), 150.36 (Triazol C₅), 154.60 (N=CH), 176.38 (CONH₂).

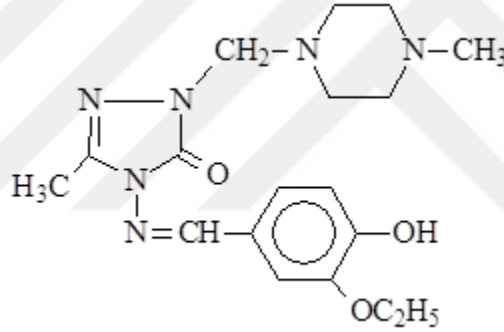
2.1.28. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (45):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-fenil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12i) (3.62 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,50 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 45 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 189 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 82): 3388 ve 3162 (NH₂), 3162 (OH), 1706, 1666 (C=O), 1587 (C=N), 880 ve 815 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 767 ve 725 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 83): δ 1.35 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.53 (qd, 2H; *J* = 12.00, 3.20 Hz), 1.69 (d, 2H; *J* = 10.80 Hz), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.98 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin

H), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃; $J = 6.80$ Hz), 4.68 (s, 2H, NCH₂N), [6.72 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, NH)] (NH₂), 6.91 (d, 1H, ArH; $J = 8.00$ Hz), 7.27 (dd, 1H, ArH; $J = 8.00$, 1.60 Hz), 7.38 (d, 1H, ArH; $J = 1.60$ Hz), 7.53-7.54 (m, 3H, ArH), 7.91-7.94 (m, 2H, ArH), 9.40 (s, 1H, N=CH), 9.76 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 84): δ 14.60 (OCH₂CH₃), [28.44 (2CH₂), 41.07 (CH), 49.75 (2CH₂)] (piperidin C), 63.84 (OCH₂CH₃), 66.81 (NCH₂N), [111.59 (CH), 115.81 (CH), 122.98 (CH), 124.41 (C), 142.87 (C), 150.85 (C)] (ArC), [126.36 (C), 127.94 (2CH), 128.50 (2CH), 130.22 (C)] (C₃-ArC), 147.18 (Triazol C₃), 150.58 (Triazol C₅), 158.00 (N=CH), 176.39 (CONH₂).

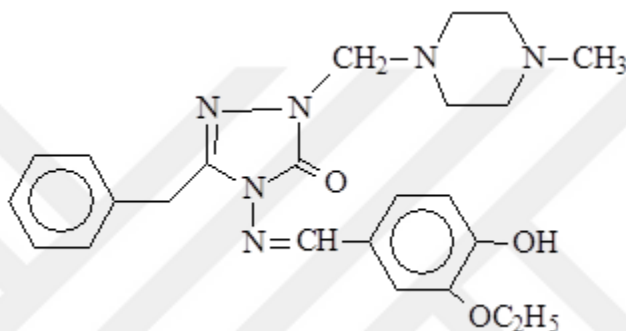
2.1.29. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12a) (2.98 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.32 g, 0.01 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,51 g % 79 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 47 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 163 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 85): 3065 (OH), 1699 (C=O), 1589 (C=N), 868 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 86): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; $J = 6.80$ Hz), 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.35 (m, 4H, 2CH₂), 2.59 (m, 4H, 2CH₂), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; $J = 6.80$ Hz), 4.52 (s, 2H, NCH₂N), 6.91 (d, 1H, ArH; $J = 8.00$ Hz), 7.25 (dd, 1H, ArH, $J = 8.00$, 2.00 Hz), 7.40 (d, 1H, ArH; $J =$

2.00 Hz), 9.49 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 87): δ 10.95 (CH₃), 14.63 (OCH₂CH₃), 45.54 (NCH₃), 49.43 (2CH₂), 54.02 (2CH₂), 63.95 (OCH₂CH₃), 65.69 (NCH₂N), [111.61 (CH), 115.75 (CH), 122.69 (CH), 124.53 (C), 142.82 (C), 150.67 (C)] (ArC), 147.19 (Triazol C₃), 150.50 (Triazol C₅), 155.34 (N=CH).

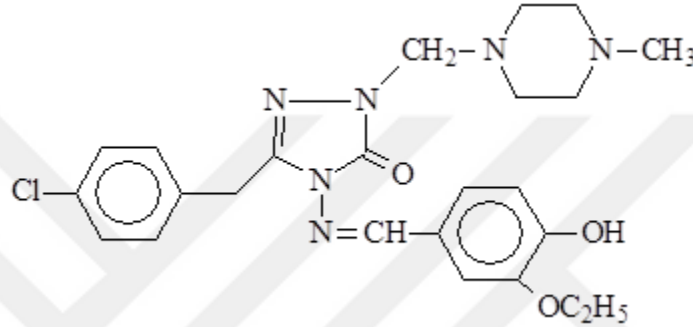
2.1.30. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (48):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12c) (3.71 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.32 g, 0.01 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,49 g % 83 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 48 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 136 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 88): 3029 (OH), 1701 (C=O), 1584 (C=N), 864 ve 802 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 752 ve 702 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 89): δ 1.39 (s, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.60 (m, 4H, 2CH₂), 4.03-4.08 (m, 4H, CH₂Ph + OCH₂CH₃), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.17 (dd, 1H, ArH, *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.20-7.25 (m, 1H, ArH), 7.29-7.34 (m, 4H, ArH), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 90): δ 14.66 (OCH₂CH₃), 31.11 (CH₂Ph) 45.71 (NCH₃), 49.45 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 63.83 (OCH₂CH₃), 65.83 (NCH₂N), [110.77 (CH), 115.62 (CH),

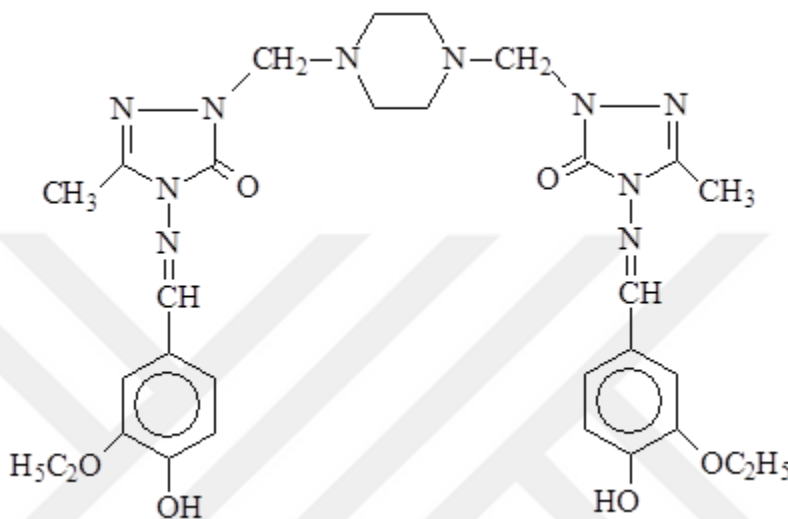
123.08 (CH), 124.57 (C), 144.68 (C), 150.62 (C)] (ArC), [126.70 (CH), 128.44 (2CH), 128.64 (2CH), 135.82 (C)] (C₃-ArC), 147.19 (Triazol C₃), 150.35 (Triazol C₅), 154.52 (N=CH).

2.1.31. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (49):



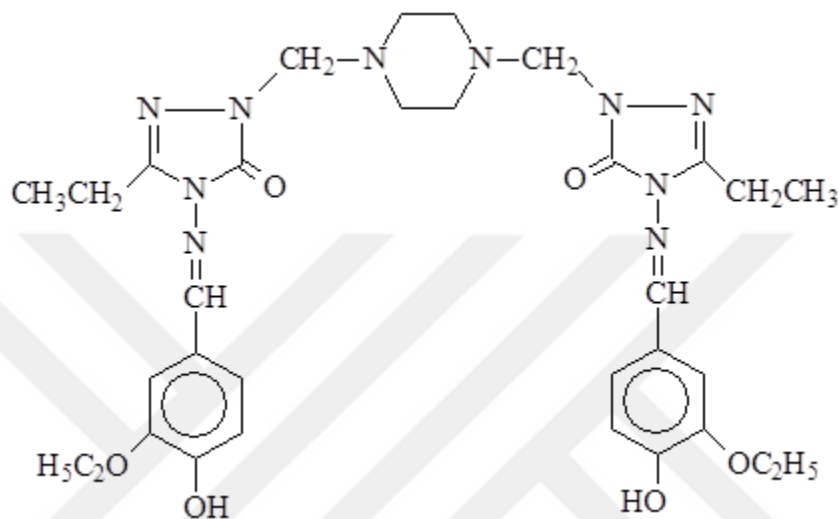
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12g) (3.91 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.7 g, 0.01 mol) ve formaldehit çözeltisi (3.8 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,38 g % verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 49 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 152 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 91): 3064 (OH), 1698 (C=O), 1584 (C=N), 903 ve 800 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 800 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 92): δ 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.29 (m, 4H, ArH), 2.59 (m, 4H, ArH), 4.05 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.08 (s, 2H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, NCH₂N), 6.88 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.18 (dd, 1H, ArH, *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.27 (d, 1H, ArH, *J* = 1.60 Hz), 7.33-7.39 (m, 4H, ArH), 9.45 (s, 1H, N=CH), 9.75 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 93): δ 14.62 (OCH₂CH₃), 30.45 (CH₂Ph), 45.71 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 63.83 (OCH₂CH₃), 65.87 (NCH₂N), [110.82 (CH), 115.64 (CH), 123.10 (CH), 124.51 (C), 144.33 (C), 150.64 (C)] (ArC), [128.39 (2CH), 130.52 (2CH), 131.41 (C), 134.82 (C)] (C₃-ArC), 147.20 (Triazol C₃), 150.35 (Triazol C₅), 154.70 (N=CH).

2.1.32. N,N'-Bis-[3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (51):



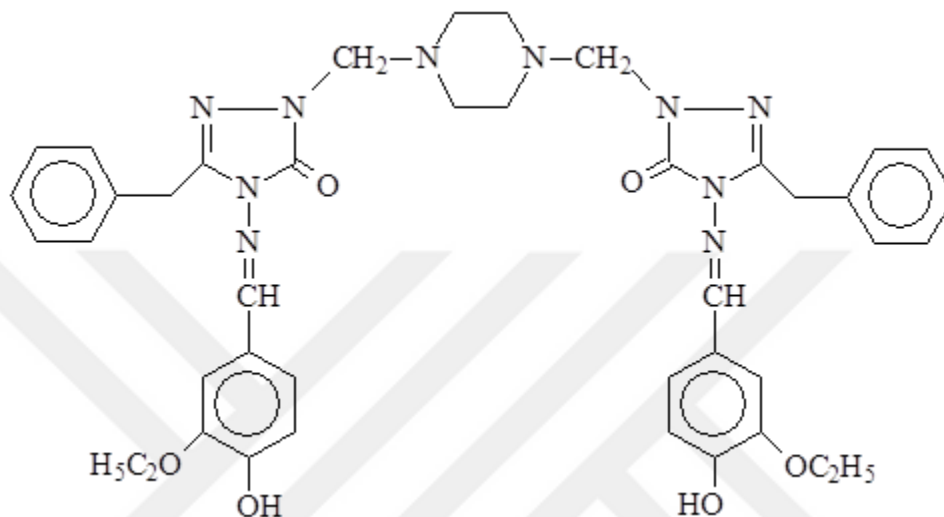
Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12a) (4.79 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (2.04 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.93 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,82 g % 76 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 51 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 234 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 94): 3134 (OH), 1698 (C=O), 1596 (C=N), 893 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 95): δ 1.36 (t, 6H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.30 (s, 6H, 2CH₃), 2.58 (s, 8H, 4CH₂), 4.08 (q, 4H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.50 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.89 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.25 (dd, 2H, ArH, *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.38 (d, 2H, ArH, *J* = 1.60 Hz), 9.47 (s, 2H, 2N=CH), 9.75 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 96): δ 10.95 (2CH₃), 14.64 (2OCH₂CH₃), 49.39 (4CH₂), 63.96 (2OCH₂CH₃), 65.70 (2NCH₂N), [111.64 (2CH), 115.75 (2CH), 122.70 (2CH), 124.57 (2C), 142.85 (2C), 150.60 (2C)] (ArC), 147.18 (2Triazol C₃), 150.31 (2Triazol C₅), 155.42 (2N=CH).

2.1.33. N,N'-Bis-[3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (52):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12b) (5.1 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (0.21 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,84 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 52 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 223 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 97): 3300 (OH), 1692 (C=O), 1593 (C=N), 866 ve 797 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 98): δ 1.21 (t, 6H, 2CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 1.36 (t, 6H, 2OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.58 (s, 8H, 4CH₂), 2.69 (q, 4H, 2CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 4.08 (q, 4H, 2OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.51 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.90 (d, 2H, ArH; J = 8.40 Hz), 7.25 (dd, 2H, ArH, J = 8.40, 2.00 Hz), 7.38 (d, 2H, ArH, J = 1.60 Hz), 9.47 (s, 2H, 2N=CH), 9.71 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 99): δ 10.00 (2CH₂C_{CH₃}), 14.63 (2OCH₂C_{CH₃}), 18.42 (2C_{CH₂CH₃}), 49.42 (4CH₂), 63.94 (2OCH₂CH₃), 65.74 (2NCH₂N), [111.66 (2CH), 115.77 (2CH), 122.60 (2CH), 124.60 (2C), 146.63 (2C), 150.60 (2C)] (ArC), 147.16 (2Triazol C₃), 150.43 (2Triazol C₅), 155.39 (2N=CH).

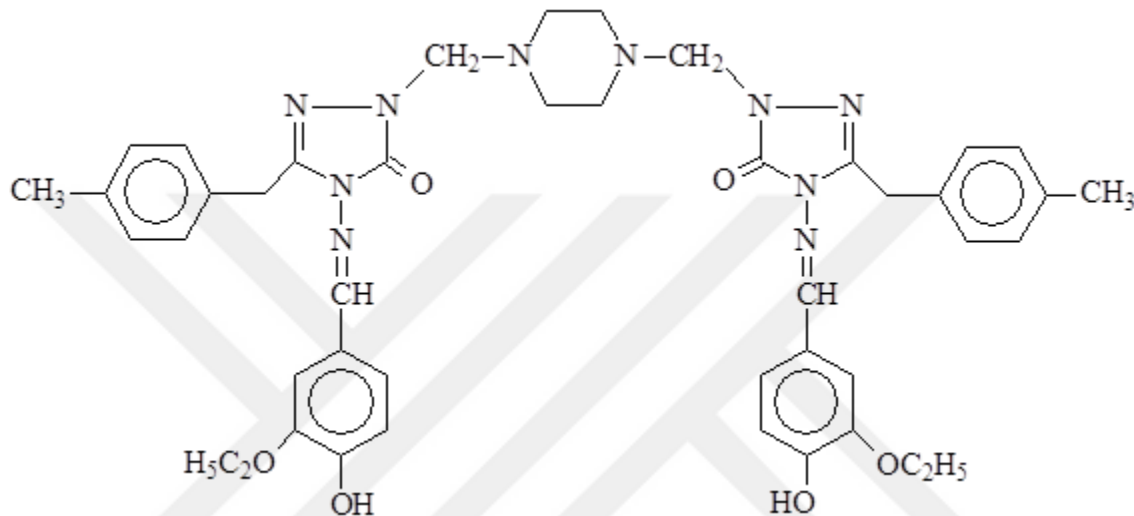
2.1.34. N,N'-Bis-[3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (53):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12c) (6.0 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (0.18 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.53 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,93 g % 76 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 53 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 202 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 100): 3128 (OH), 1702 (C=O), 1585 (C=N), 905 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 770 ve 703 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 101): δ 1.38 (t, 6H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.61 (s, 8H, 4CH₂), 4.03-4.09 (m, 8H, CH₂Ph + 2OCH₂CH₃), 4.56 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.87 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.17 (dd, 2H, ArH, *J* = 8.00, 2.00 Hz), 7.21-7.24 (m, 2H, ArH), 7.28-7.32 (m, 10H, ArH), 9.44 (s, 2H, 2N=CH), 9.71 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 102): δ 14.62 (2OCH₂CH₃), 31.10 (2CH₂Ph), 49.45 (4CH₂), 63.83 (2OCH₂CH₃), 65.86 (2NCH₂N), [110.77 (2CH), 115.61 (2CH), 123.09 (2CH), 124.58 (2C), 144.73 (2C), 150.57 (2C)] (ArC),

[126. 71 (2CH), 128.45 (4CH), 128.63 (4CH), 135.82 (2C)] (C₃-ArC), 147.17 (2Triazol C₃), 150.35 (2Triazol C₅), 154.60 (2N=CH).

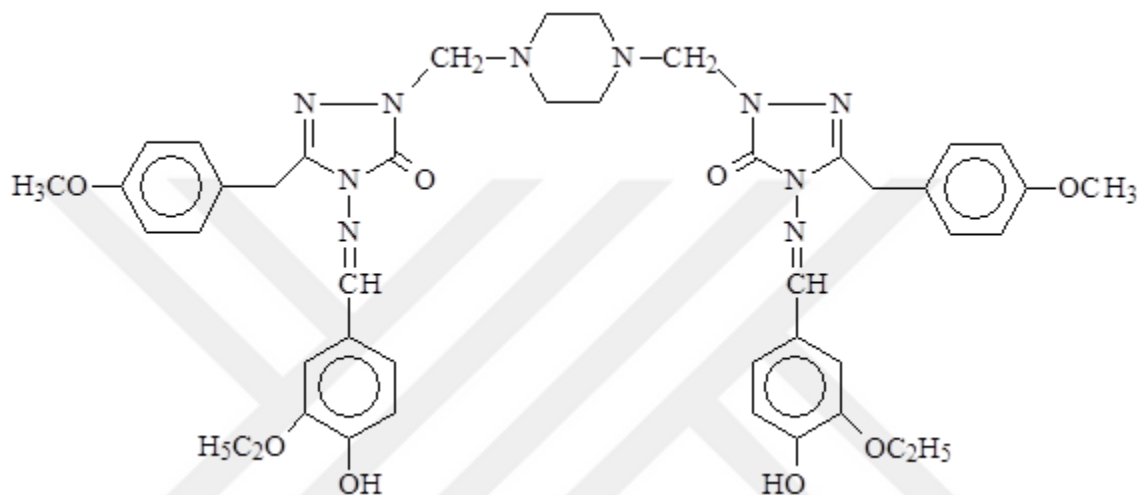
2.1.35. N,N'-Bis-[3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin (54):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12e) (6.37 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (0.21 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.91 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,81 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 54 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 198 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 103): 3130 (OH), 1701 (C=O), 1588 (C=N), 897 ve 799 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 799 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 104): δ 1.38 (t, 6H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.24 (s, 6H, 2PhCH₃), 2.60 (s, 8H, 4CH₂), 4.00 (s, 4H, 2CH₂Ph), 4.06 (q, 4H, 2OCH₂CH₃ *J* = 6.80 Hz), 4.55 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.87 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.10 (d, 4H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.15-7.19 (m, 2H, ArH), 7.20 (d, 4H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.30 (d, 2H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.44 (s, 2H, 2N=CH), 9.70 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 105): δ 14.62 (2OCH₂CH₃), 20.56 (2PhCH₃), 30.72 (2CH₂Ph), 49.45 (4CH₂), 63.82 (2OCH₂CH₃), 65.85 (2NCH₂N), [110.78 (2CH), 115.61 (2CH), 123.09 (2CH), 124.61 (2C),

144.87 (2C), 150.56 (2C)] (ArC), [128. 51 (4CH), 129.01 (4CH), 132.68 (2C), 135.78 (2C)] (C₃-ArC), 147.18 (2Triazol C₃), 150.35 (2Triazol C₅), 154.53 (2N=CH).

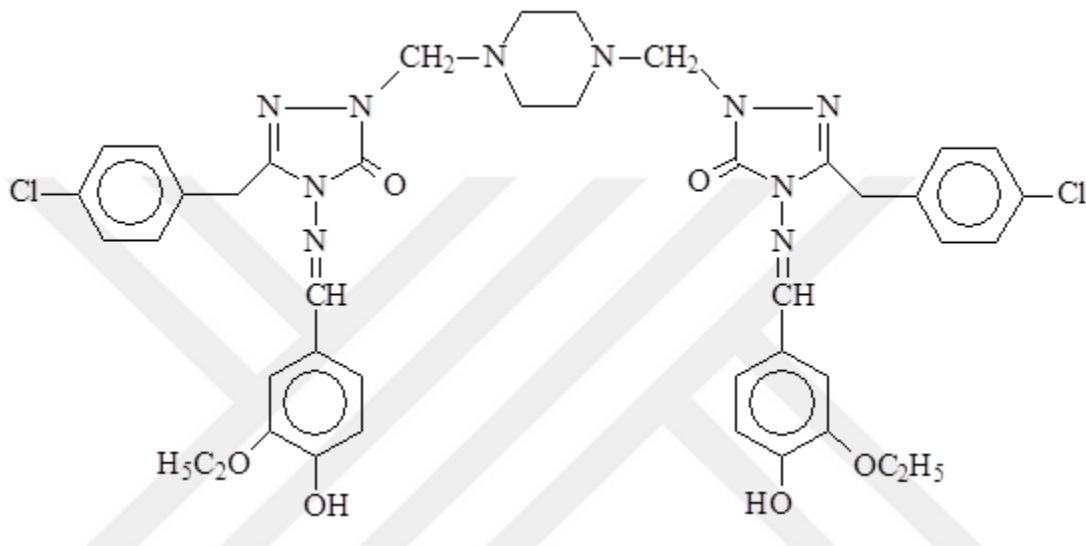
2.1.36. N,N'-Bis-[3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-ilmetil]-piperazin (55):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metoksibenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12f) (6.39 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (0.21 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,78 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 55 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 202 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 106): 3063 (OH), 1705 (C=O), 1591 (C=N), 879 ve 804 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 804 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 107): δ 1.39 (t, 6H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.61 (s, 8H, 4CH₂), 3.70 (s, 6H, 2OCH₃), 3.99 (s, 4H, 2CH₂Ph), 4.08 (q, 4H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.55 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.87 (d, 4H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 6.89 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.19 (dd, 2H, ArH; *J* = 8.40, 1.60 Hz), 7.24 (d, 4H, ArH; *J* = 8.80 Hz), 7.32 (d, 2H, ArH; *J* = 1.20 Hz), 9.45 (s, 2H, 2N=CH), 9.73 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 108): δ 14.62 (2OCH₂CH₃), 30.25 (2CH₂Ph), 49.44 (4CH₂), 54.99 (2OCH₃), 63.82 (2OCH₂CH₃), 65.84 (2NCH₂N), [110.84 (2CH), 115.62 (2CH), 123.04 (2CH),

124.62 (2C), 145.02 (2C), 150.54 (2C)] (ArC), [113.88 (4CH), 127.54 (2CH), 129.70 (4CH), 158.08 (2C)] (C₃-ArC), 147.18 (2Triazol C₃), 150.35 (2Triazol C₅), 154.59 (2N=CH).

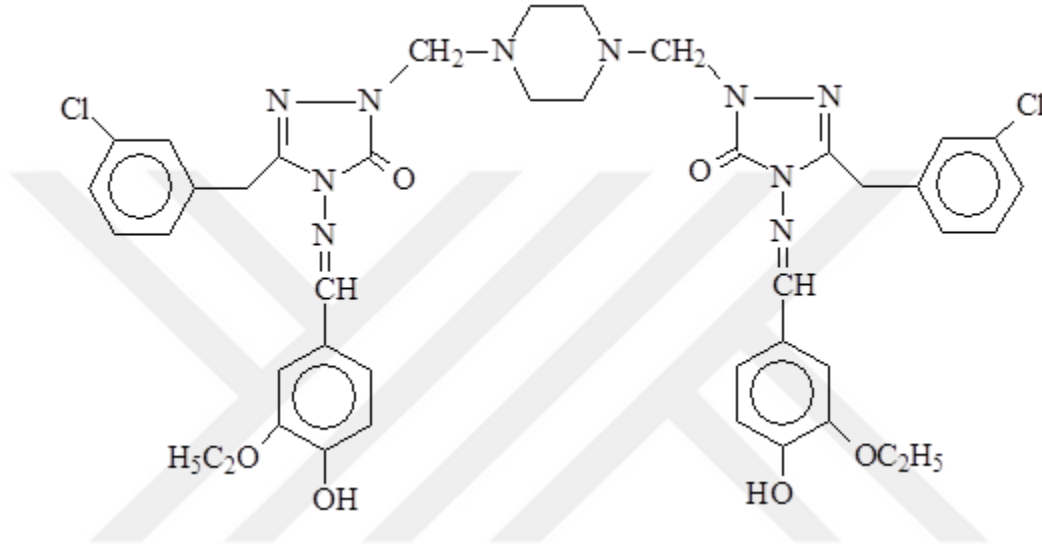
2.1.37. N,N'-Bis-[3-(p-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-1-ilmetil]-piperazin (56):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(p-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (12g) (6.41 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (0.21 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,77 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 56 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 193 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 109): 3187 (OH), 1705 (C=O), 1587 (C=N), 852 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 798 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 110): δ 1.38 (s, 6H, 2OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.60 (s, 8H, 4CH₂), 4.04 (s, 4H, 2OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.08 (s, 4H, 2CH₂Ph), 4.55 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.87 (d, 2H, ArH; J = 8.00 Hz), 7.17 (dd, 2H, ArH; J = 8.00, 2.00 Hz), 7.26 (d, 2H, ArH; J = 2.00 Hz), 7.33-7.39 (m, 8H, ArH), 9.44 (s, 2H, 2N=CH), 9.72 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 111): δ 14.62 (2OCH₂CH₃), 30.45 (2CH₂Ph), 49.42 (4CH₂), 63.83 (2OCH₂CH₃), 65.89 (2NCH₂N), [110.80 (2CH), 115.62 (2CH), 123.11

(2CH), 124.51 (2C), 144.38 (2C), 150.61 (2C)] (ArC), [128.40 (4CH), 130.53 (4CH), 131.40 (2C), 134.82 (2C)] (C₃-ArC), 147.18 (2Triazol C₃), 150.34 (2Triazol C₅), 154.75 (2N=CH).

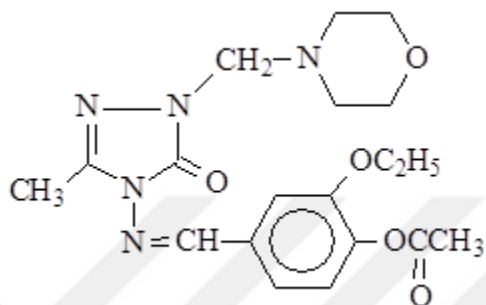
2.1.38. N,N'-Bis-[3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-ilmetil]-piperazin (57):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*m*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12h) (6.58 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye piperazin (0.21 g, 0.005 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,79 g % 76 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 57 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 208 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 112): 3200 (OH), 1673 (C=O), 1581 (C=N), 900 ve 825 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 867, 790 ve 703 (1,3-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 113): δ 1.38 (t, 6H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.61 (s, 8H, 4CH₂), 4.07 (q, 4H, 2OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.10 (s, 4H, 2CH₂Ph), 4.56 (s, 4H, 2NCH₂N), 6.87 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.17 (dd, 2H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.26-7.34 (m, 8H, ArH), 7.44 (s, 2H, ArH), 9.44 (s, 2H, 2N=CH), 9.75 (s, 2H, 2OH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 114): δ 14.62 (2OCH₂CH₃), 30.64 (2CH₂Ph), 49.45 (4CH₂), 63.86 (2OCH₂CH₃), 65.90 (2NCH₂N), [110.64 (2CH), 115.60 (2CH), 123.23 (2CH), 124.51 (2C), 144.20 (2C), 150.63 (2C)] (ArC), [126.76 (2CH), 127.33 (2CH), 128.72 (2CH),

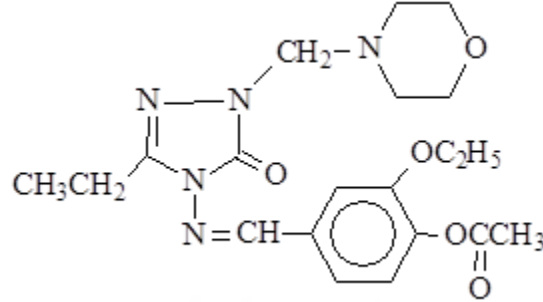
130.28 (2CH), 132.99 (2C), 138.27 (2C)] (C₃-ArC), 147.23 (2Triazol C₃), 150.32 (2Triazol C₅), 154.72 (2N=CH).

2.1.39. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (59):



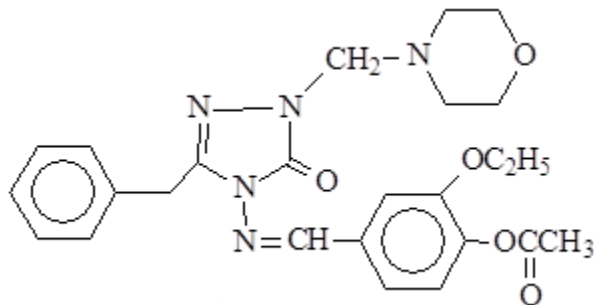
Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13a) (3.06 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.3 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.48 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.45 g, % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 59 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 139 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 115): 1763, 1698 (C=O), 1602, 1583 cm⁻¹ (C=N), 1273 (COO), 901 ve 810 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 116): δ 1.34 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.30 (s, 3H, COCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.60 (t, 4H, CH₂NCH₂; J = 4.40 Hz), 3.58 (t, 4H, (CH₂OCH₂; J = 4.40 Hz), 4.14 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz) 4.55 (s, 2H, NCH₂N), 7.25 (d, 1H, ArH; J = 8.00 Hz), 7.47 (d, 1H, ArH; J = 8.00, 1.60 Hz), 7.59 (d, 1H, ArH; J = 1.60 Hz), 9.70 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 117): δ 10.92 (CH₃), 14.43 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 49.97 (CH₂NCH₂), 64.20 (OCH₂CH₃), 65.93 (NCH₂N), 66.03 (CH₂OCH₂), [112.47 (CH), 120.61 (CH), 123.42 (CH), 132.15 (C), 142.26 (C), 150.53 (C)] (ArC), 143.11 (Triazol C₃), 150.21 (Triazol C₅), 153.69 (N=CH), 168.24 (COCH₃).

2.1.40. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (60):



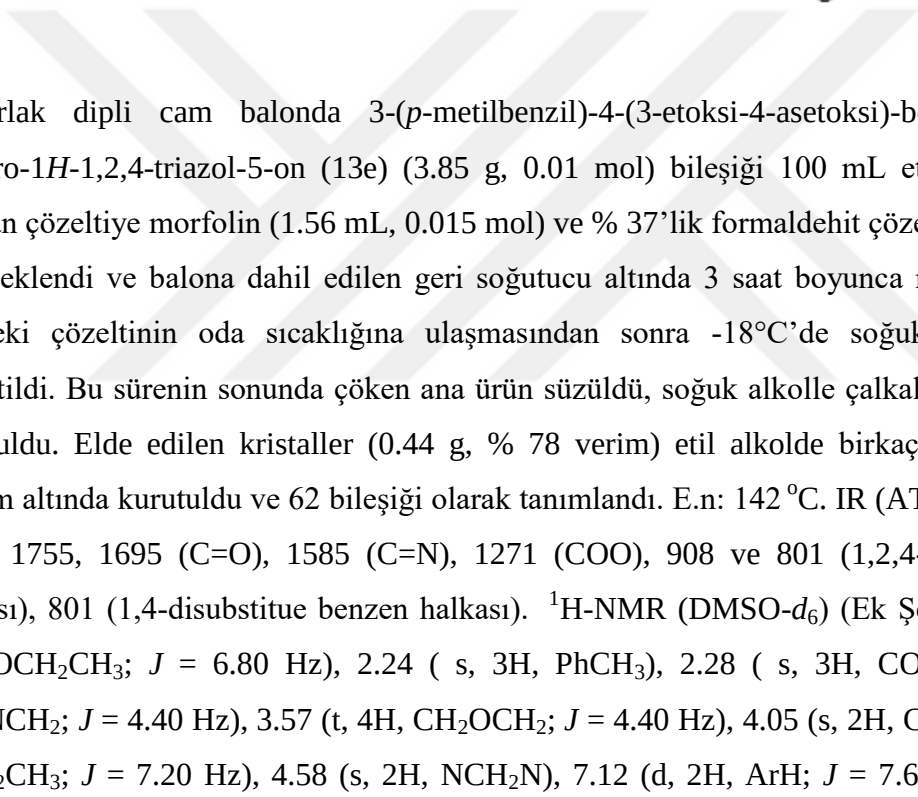
Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13b) (3.40 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.56 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.48 g, % 81 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 60 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 141 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 118): 1763, 1700 (C=O), 1582, (C=N), 1273 (COO), 906 ve 811 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 119): δ 1.22 (t, 3H, CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 1.32 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; J = 4.40 Hz), 2.73 (q, 2H, CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 3.56 (t, 4H, CH₂OCH₂; J = 4.40 Hz), 4.13 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.53 (s, 2H, NCH₂N), 7.23 (d, 1H, ArH; J = 8.40 Hz), 7.44 (dd, 1H, ArH; J = 8.40, 1.60 Hz), 7.57 (d, 1H, ArH; J = 2.00 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 120): δ 9.96 (CH₂CH₃), 14.62 (OCH₂CH₃), 18.38 (CH₂CH₃), 20.29 (COCH₃), 49.99 (CH₂NCH₂), 64.17 (OCH₂CH₃), 65.96 (NCH₂N), 66.04 (CH₂OCH₂), [112.47 (CH), 120.51 (CH), 123.44 (CH), 132.18 (C), 142.25 (C), 150.53 (C)] (ArC), 146.83 (Triazol C₃), 150.35 (Triazol C₅), 153.66 (N=CH), 168.23 (COCH₃).

2.1.41. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (61):



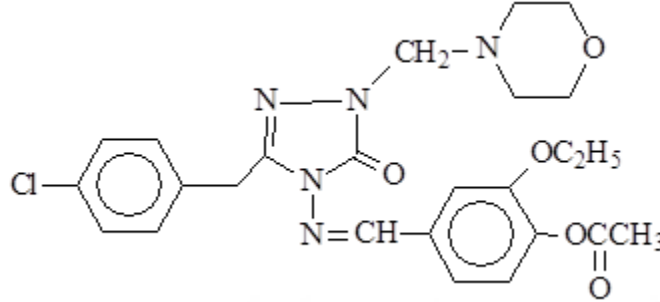
Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13c) (3.64 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.56 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.43 g, % 76 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 61 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 103 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 121): 1762, 1696 (C=O), 1578 (C=N), 1270 (COO), 904 ve 810 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 754 ve 698 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 122): δ 1.33 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.60 (t, 4H, NCH₂N; J = 4.40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; J = 4.40 Hz), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.11 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), 7.21 (d, 1H, ArH; J = 8.00 Hz), 7.23-7.25 (m, 1H, ArH), 7.30-7.34 (m, 4H, ArH), 7.36 (dd, 1H, ArH; J = 8.40, 1.60 Hz), 7.47 (d, 1H, ArH; J = 1.60 Hz), 9.63 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 123): δ 14.41 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 31.03 (CH₂Ph), 50.00 (CH₂NCH₂), 64.12 (OCH₂CH₃), 66.04 (NCH₂N + CH₂OCH₂), [111.62 (CH), 121.17 (CH), 123.41 (CH), 132.11 (C), 142.28 (C), 150.48 (C)] (ArC), [126.77 (CH), 128.50 (2CH), 128.61 (2CH), 135.73 (C)] (C₃-ArC), 144.90 (Triazol C₃), 150.24 (Triazol C₅), 153.11 (N=CH), 168.25 (COCH₃).

4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (62):



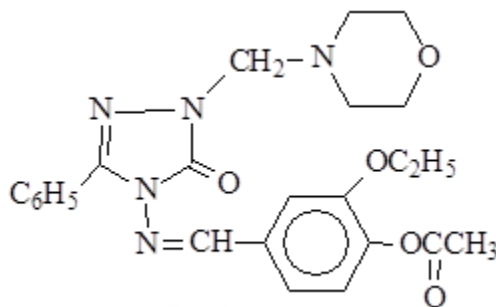
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13e) (3.85 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.56 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.44 g, % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 62 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 142 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 124): 1755, 1695 (C=O), 1585 (C=N), 1271 (COO), 908 ve 801 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 801 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 125): δ 1.34 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4.40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4.40 Hz), 4.05 (s, 2H, CH₂Ph), 4.10 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), 7.12 (d, 2H, ArH; *J* = 7.60 Hz), 7.21 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.22 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.37 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 2.00 Hz), 7.48 (d, 1H, ArH; *J* = 2.00 Hz), 9.63 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 126): δ 14.42 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 20.56 (PhCH₃), 30.64 (CH₂Ph), 50.00 (CH₂NCH₂), 64.10 (OCH₂CH₃), 65.95 (NCH₂N), 66.04 (CH₂OCH₂), [111.60 (CH), 121.18 (CH), 123.40 (CH), 132.13 (C), 142.27 (C), 150.47 (C)] (ArC), [128.48 (2CH), 129.06 (2CH), 132.66 (C), 135.85 (C)] (C₃-ArC), 145.04 (Triazol C₃), 150.24 (Triazol C₅), 153.04 (N=CH), 168.25 (COCH₃).

2.1.43. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (63):



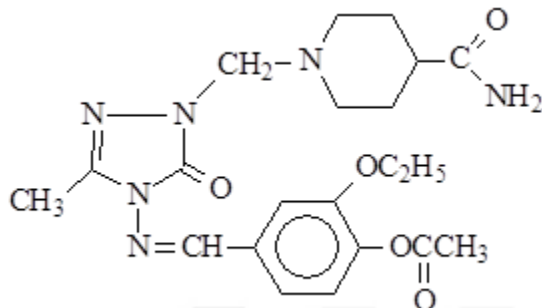
Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13g) (4.16 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.56 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.45 g, % 81 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 63 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 147 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 127): 1762, 1710 (C=O), 1581 (C=N), 1298 (COO), 907 ve 807 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 807 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 128): δ 1.33 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.59 (t, 4H, CH₂NCH₂; *J* = 4.40 Hz), 3.57 (t, 4H, CH₂OCH₂; *J* = 4.40 Hz), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 4.40 Hz), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 7.21 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.35 (m, 5H, ArH), 7.44 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.64 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 129): δ 14.42 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 30.62 (CH₂Ph), 49.98 (CH₂NCH₂), 64.12 (OCH₂CH₃), 66.04 (NCH₂N), 66.10 (CH₂OCH₂), [111.65 (CH), 121.18 (CH), 123.42 (CH), 132.06 (C), 142.31 (C), 150.49 (C)] (ArC), [128.48 (2CH), 130.53 (2CH), 131.47 (C), 134.72 (C)] (C₃-ArC), 144.56 (Triazol C₃), 150.24 (Triazol C₅), 153.25 (N=CH), 168.25 (COCH₃).

2.1.44. 1-(Morfolin-1-il-metil)-3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (64):



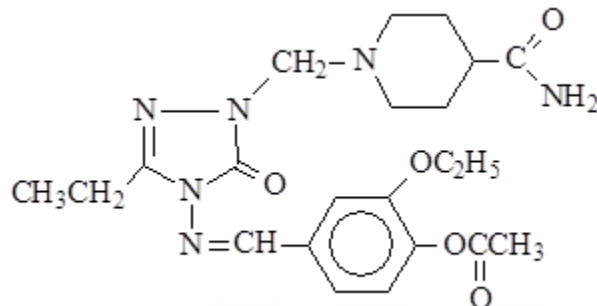
Yuvarlak dipli cam balonda 3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13i) (3.52 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye morfolin (1.56 mL, 0.015 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.43 g, % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 64 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 169 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 130): 1759, 1693 (C=O), 1584 (C=N), 1273 (COO), 866 ve 767 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 767 ve 688 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 131): δ 1.31 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.66 (t, 4H, CH₂NCH₂; J = 4.40 Hz), 3.59 (t, 4H, CH₂OCH₂; J = 4.40 Hz), 4.09 (q, 2H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 4.70 (s, 2H, NCH₂N), 7.24 (d, 1H, ArH; J = 8.40 Hz), 7.43 (dd, 1H, ArH; J = 8.40, 2.00 Hz), 7.53-7.56 (m, 4H, ArH), 7.92-7.94 (m, 2H, ArH), 9.63 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 132): δ 14.39 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 49.97 (CH₂NCH₂), 63.84 (OCH₂CH₃), 66.07 (CH₂OCH₂), 66.45 (NCH₂N), [112.33 (CH), 120.94 (CH), 123.56 (CH), 132.00 (C), 142.44 (C), 150.52 (C)] (ArC), [126.13 (C), 127.99 (2CH), 128.52 (2CH), 130.35 (CH)] (C₃-ArC), 143.20 (Triazol C₃), 150.40 (Triazol C₅), 156.20 (N=CH), 168.25 (COCH₃).

2.1.45. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-metil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (66):



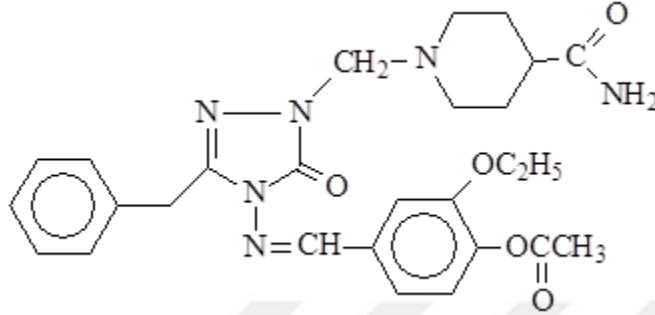
Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13a) (3.46 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.25 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.97 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,51 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 66 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 199 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 133): 3405 ve 3198 (NH₂), 1763, 1694, 1641 (C=O), 1590 (C=N), 1274 (COO), 905 ve 810 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 134): δ 1.32 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.50 (qd, 2H; *J* = 12.00, 3.20 Hz), 1.66 (d, 2H; *J* = 10.40 Hz), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.90 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.31 (m, 3H, CH₃), 4.12 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.53 (s, 2H, NCH₂N), [6.72 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, NH)] (NH₂), 7.23 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.45 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.58 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.68 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 135): δ 10.93 (CH₃), 14.44 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), [28.40 (2CH₂), 41.10 (CH), 49.72 (2CH₂)] (piperidin C), 64.19 (OCH₂CH₃), 66.33 (NCH₂N), [112.56 (CH), 120.58 (CH), 123.43 (CH), 132.17 (C), 142.24 (C), 150.52 (C)] (ArC), 142.91 (Triazol C₃), 150.20 (Triazol C₅), 153.61 (N=CH), 168.26 (COCH₃), 176.37 (CONH₂).

2.1.46. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-etil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (67):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13b) (3.68 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.99 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,46 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 67 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 193 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 136): 3411 ve 3183 (NH₂), 1761, 1693, 1651 (C=O), 1583 (C=N), 1272 (COO), 915 ve 840 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 137): δ 1.21 (t, 3H, CH₂CH₃; *J* = 7.60 Hz), 1.31 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.50 (qd, 2H; *J* = 12.00, 3.20 Hz), 1.66 (d, 2H; *J* = 10.40 Hz), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.91 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.74 (q, 2H, CH₂CH₃; *J* = 7.60 Hz), 4.12 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.54 (s, 2H, NCH₂N), [6.71 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, NH)] (NH₂), 7.23 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.45 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.57 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.68 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 138): δ 10.03 (CH₂CH₃), 14.43 (OCH₂CH₃), 18.38 (CH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), [28.40 (2CH₂), 41.08 (CH), 49.73 (2CH₂)] (piperidin C), 64.17 (OCH₂CH₃), 66.36 (NCH₂N), [112.52 (CH), 120.49 (CH), 123.46 (CH), 132.21 (C), 142.23 (C), 150.52 (C)] (ArC), 146.65 (Triazol C₃), 150.34 (Triazol C₅), 153.63 (N=CH), 168.27 (COCH₃), 176.39 (CONH₂).

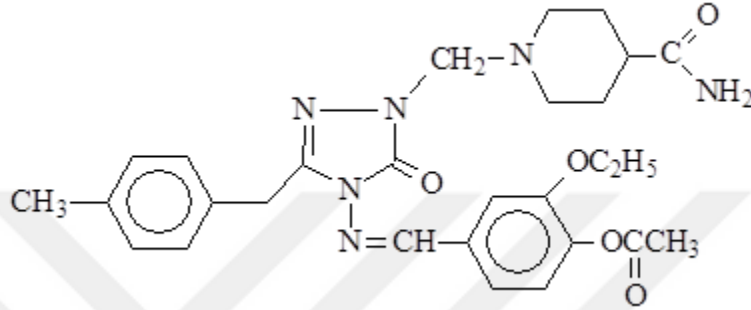
2.1.47. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-benzil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (68):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13c) (3.81 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.27 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.45 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 68 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 185 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 139): 3367 ve 3188 (NH₂), 1763, 1712, 1646 (C=O), 1582 (C=N), 1291 (COO), 909 ve 827 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 766 ve 704 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 140): δ 1.33 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.47-1.54 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.93 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 4.07 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), [6.72 (s, 1H, NH), 7.17 (s, 1H, NH)] (NH₂), 7.20 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.22-7.26 (m, 1H, ArH), 7.29-7.33 (m, 4H, ArH), 7.36 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.47 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.63 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 141): δ 14.21 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 20.30 (COCH₃), [28.42 (2CH₂), 40.21 (CH), 49.74 (2CH₂)] (piperidin C), 31.03 (CH₂Ph), 64.11 (OCH₂CH₃), 66.46 (NCH₂N), [111.62 (CH), 121.14 (CH), 123.40 (CH), 132.13 (C), 142.25 (C), 150.46 (C)] (ArC), [126.76 (CH), 128.51 (2CH), 128.62 (2CH), 135.77 (C)]

(C₃-ArC), 144.70 (Triazol C₃), 150.23 (Triazol C₅), 152.97 (N=CH), 168.26 (COCH₃), 176.36 (CONH₂).

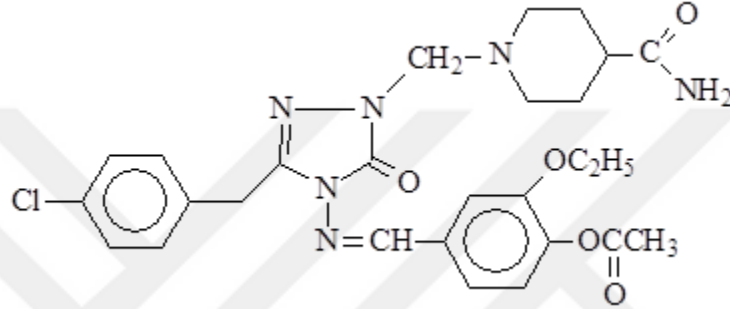
2.1.48. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (69):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13e) (4.03 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.28 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,37 g % verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 69 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 198 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 142): 3386 ve 3187 (NH₂), 1762, 1710, 1645 (C=O), 1581 (C=N), 1290 (COO), 907 ve 814 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 814 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 143): δ 1.35 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.46-1.53 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.93 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂Ph), 4.06-4.09 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.58 (s, 2H, NCH₂N), [6.72 (s, 1H, NH), 7.17 (s, 1H, NH)] (NH₂), 7.12 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.19-7.22 (m, 3H, ArH), 7.37 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.40, 1.60 Hz), 7.47 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.63 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 144): δ 14.42 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 20.57 (PhCH₃), [28.42 (2CH₂), 41.10 (CH), 49.75 (2CH₂)] (piperidin C), 30.64 (CH₂Ph), 64.10 (OCH₂CH₃), 66.44 (NCH₂N), [111.61 (CH), 121.15 (CH), 123.40 (CH), 132.16 (C), 142.25 (C), 150.55 (C)] (ArC), [128.50 (2CH), 129.07 (2CH), 132.64 (C), 135.83 (C)] (C₃-

ArC), 144.84 (Triazol C₃), 150.39 (Triazol C₅), 152.92 (N=CH), 168.26 (C=O), 176.36 (CONH₂).

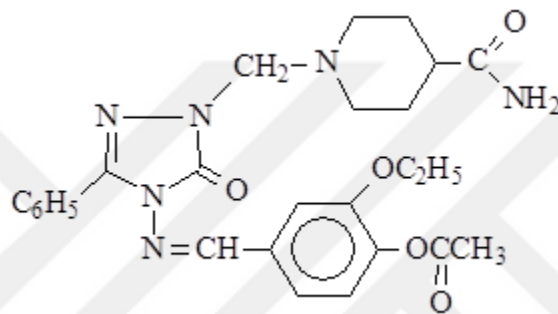
2.1.49. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (70):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13g) (4.35 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.42 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (3.31 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,47 g % 78 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 70 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 206 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 145): 3362 ve 3185 (NH₂), 1763, 1716, 1643 (C=O), 1584 (C=N), 1296 (COO), 911 ve 809 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 809 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 146): δ 1.33 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.45-1.52 (m, 2H), 1.66 (d, 2H; *J* = 12.40 Hz), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.92 (d, 2H; *J* = 11.60 Hz)] (piperidin H), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), [6.72 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 1H, NH)] (NH₂), 7.21 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.35 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.38-7.41 (m, 4H, ArH), 7.44 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.64 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 147): δ 14.42 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), [28.40 (2CH₂), 41.04 (CH), 49.71 (2CH₂)] (piperidin C), 30.65 (CH₂Ph), 64.11

(OCH₂CH₃), 66.49 (NCH₂N), [111.66 (CH), 121.16 (CH), 123.42 (CH), 132.08 (C), 142.28 (C), 150.48 (C)] (ArC), [128.46 (2CH), 130.49 (2CH), 131.45 (C), 134.79 (C)] (C₃-ArC), 144.35 (Triazol C₃), 150.22 (Triazol C₅), 153.14 (N=CH), 168.26 (COCH₃), 176.36 (CONH₂).

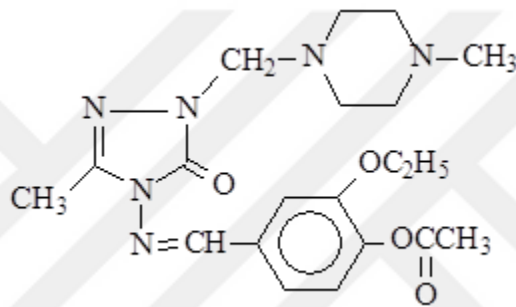
2.1.50. 1-(4-Aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-fenil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (71):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13i) (3.93 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 4-aminokarbonilpiperidin (1.30 g, 0.01 mol) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi (3.01 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,48 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 71 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 189 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 148): 3410 ve 3189 (NH₂), 1763, 1693, 1645 (C=O), 1585 (C=N), 1271 (COO), 873 ve 841 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 764 ve 683 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 149): δ 1.35 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), [1.52-1.57 (m, 2H), 1.69 (d, 2H; *J* = 11.20 Hz), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.98 (d, 2H; *J* = 10.80 Hz)] (piperidin H), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 7.20 Hz), 4.70 (s, 2H, NCH₂N), [6.71 (s, 1H, NH), 7.14 (s, 1H, NH)] (NH₂), 7.24 (d, 1H, ArH; *J* = 8.40 Hz), 7.43 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.54-7.56 (m, 4H, ArH), 7.92 (m, 2H, ArH), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 150): δ 14.40 (OCH₂CH₃), 20.32 (COCH₃), [28.45 (2CH₂), 41.05 (CH), 49.73 (2CH₂)]

(piperidin C), 64.09 (OCH₂CH₃), 66.87 (NCH₂N), [111.39 (CH), 120.91 (CH), 123.57 (CH), 132.02 (C), 142.42 (C), 150.51 (C)] (ArC), 126.15 (C), 128.10 (2CH), 128.55 (2CH), 130.33 (CH)] (C₃-ArC), 143.01 (Triazol C₃), 150.40 (Triazol C₅), 156.15 (N=CH), 168.26 (COCH₃), 176.37 (CONH₂).

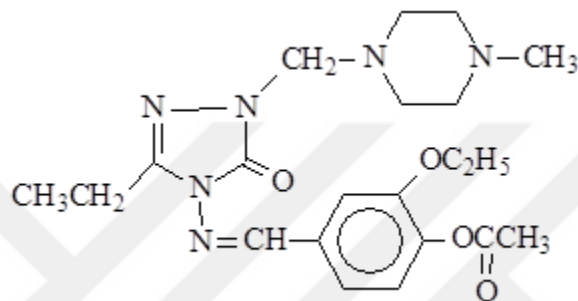
2.1.51. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-metil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (73):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-metil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13a) (3.33 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.96 mL, 0.015 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0,02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,49 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 73 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 138 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 151): 1762, 1696 (C=O), 1598 (C=N), 1276 (COO), 858 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 152): δ 1.35 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (s, 3H, COCH₃), 2.32 (m, 4H, 2CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 4H, 2CH₂), 4.14 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.55 (s, 2H, NCH₂N), 7.24 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.46 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00, 1.60 Hz), 7.59 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.70 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 153): δ 10.90 (CH₃), 14.43 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 45.74 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 64.19 (OCH₂CH₃), 65.74 (NCH₂N), [112.43 (CH), 120.56 (CH), 123.41 (CH), 132.16 (C),

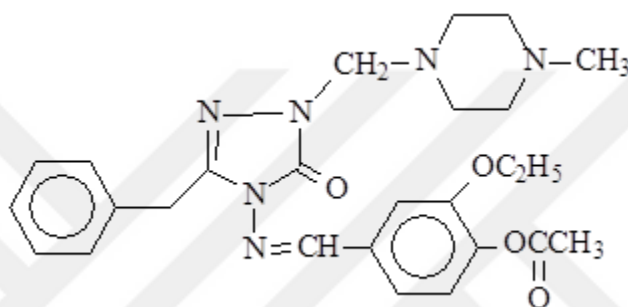
142.25 (C), 150.53 (C)] (ArC), 142.95 (Triazol C₃), 150.17 (Triazol C₅), 153.61 (N=CH), 168.23 (COCH₃).

2.1.52. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-etil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (74):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-etil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13b) (3.54 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.97 mL, 0.015 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,50 g % 82 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 74 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 149 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 154): 1767, 1705 (C=O), 1587 (C=N), 1264 (COO), 867 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 155): δ 1.23 (t, 3H, CH₂CH₃; J = 7.60 Hz), 1.31 (t, 3H, OCH₂CH₃; J = 6.80 Hz), 2.12 (s, 3H, NCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.59 (m, 4H, 2CH₂), 2.73 (q, 2H, CH₂CH₃; J = 7.60), 4.11 (q, 2H, CH₂CH₃; J = 6.80), 4.54 (s, 2H, NCH₂N), 7.23 (d, 1H, ArH; J = 8.00 Hz), 7.44 (dd, 1H, ArH; J = 8.00, 1.60 Hz), 7.57 (s, 1H, ArH; J = 1.60 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) (Ek Şekil 156): δ 10.02 (CH₂CH₃), 14.42 (OCH₂CH₃), 18.37 (CH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 45.73 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 64.18 (OCH₂CH₃), 65.77 (NCH₂N), [112.50 (CH), 120.52 (CH), 123.45 (CH), 132.19 (C), 142.25 (C), 150.53 (C)] (ArC), 146.70 (Triazol C₃), 150.31 (Triazol C₅), 153.67 (N=CH), 168.25 (COCH₃).

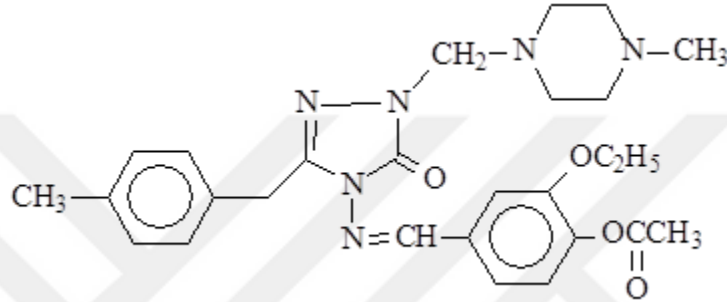
2.1.53. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-benzil-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (75):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-benzil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13c) (3.72 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.98 mL, 0.015 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C 'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0.44 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 75 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 127°C . IR (ATR) (cm^{-1}) (Ek Şekil 157): 1760, 1695 (C=O), 1580 (C=N), 1274 (COO), 860 ve 798 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 742 ve 699 cm^{-1} (monosubstitue benzen halkası). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 158): δ 1.33 (t, 3H, OCH_2CH_3 ; $J = 6.80\text{ Hz}$), 2.13 (s, 3H, NCH_3), 2.28 (m, 7H, $2\text{CH}_2 + \text{COCH}_3$), 2.61 (m, 4H, 2CH_2), 4.07-4.12 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.58 (s, 2H, NCH_2N), 7.20 (d, 1H, ArH; $J = 8.00\text{ Hz}$), 7.22-7.24 (m, 1H, ArH), 7.29-7.38 (m, 5H, ArH), 7.47 (d, 1H, ArH; $J = 1.60\text{ Hz}$), 9.63 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 159): δ 14.41 (OCH_2CH_3), 20.30 (COCH_3), 31.30 (CH_2Ph), 45.73 (NCH_3), 49.46 (2CH_2), 54.53 (2CH_2), 64.12 (OCH_2CH_3), 65.90 (NCH_2N), [111.62 (CH), 121.15 (CH), 123.39 (CH), 132.12 (C), 142.27 (C), 150.47 (C)] (ArC), [126.76 (CH), 128.50

(2CH), 128.58 (2CH), 135.75 (C)] (C₃-ArC), 144.75 (Triazol C₃), 150.20 (Triazol C₅), 153.03 (N=CH), 168.24 (COCH₃).

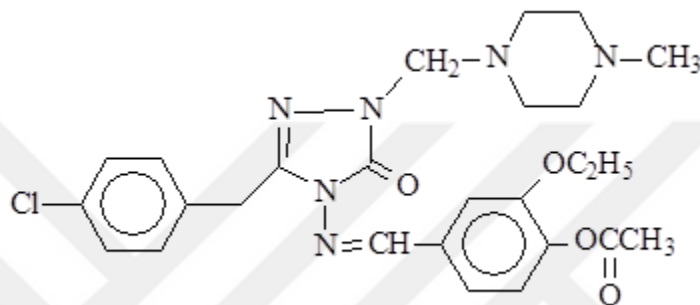
2.1.54. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-(*p*-metilbenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (76):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-metilbenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13e) (4.03 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.39 mL, 0.015 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.96 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C’de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,46 g % 80 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 76 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 147 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 160): 1765, 1696 (C=O), 1581 (C=N), 1276 (COO), 860 ve 800 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 800 (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 161): δ 1.34 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.60 (m, 4H, 2CH₂), 4.04 (s, 2H, CH₂Ph), 4.09 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 7.11 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.20 (d, 2H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.21 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.37 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.47 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 162): δ 14.42 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 20.63 (PhCH₃), 30.63 (CH₂Ph), 45.73 (NCH₃), 49.46 (2CH₂), 54.53 (2CH₂), 64.10 (OCH₂CH₃), 65.88 (NCH₂N), [111.61 (CH), 121.16 (CH), 123.40 (CH), 132.15 (C), 142.26 (C),

150.47 (C)] (ArC), [128.46 (2CH), 129.06 (2CH), 132.62 (C), 135.84 (C)] (C₃-ArC), 144.90 (Triazol C₃), 150.20 (Triazol C₅), 152.98 (N=CH), 168.24 (COCH₃).

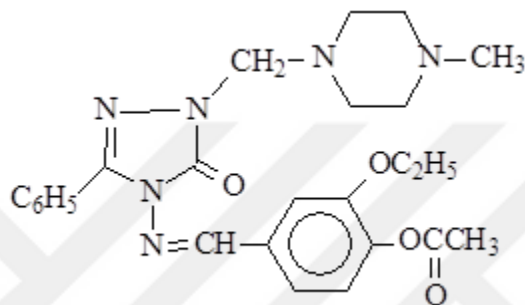
2.1.55. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-(*p*-klorobenzil)-4-(4-etoksi-3-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (77):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-(*p*-klorobenzil)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13g) (3.98 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.98 mL, 0.015 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C’de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzülde, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,43 g % 75 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 77 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 127 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 163): 1765, 1697 (C=O), 1581 (C=N), 1275 (COO), 904 ve 831 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 799 cm⁻¹ (1,4-disubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 164): δ 1.33 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.60 (m, 4H, 2CH₂), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.12 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2H, NCH₂N), 7.21 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.34-7.36 (m, 3H, ArH), 7.38-7.40 (m, 2H, ArH), 7.44 (d, 1H, ArH; *J* = 1.60 Hz), 9.64 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 165): δ 14.42 (OCH₂CH₃), 20.30 (COCH₃), 30.35 (CH₂Ph), 45.72 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.52 (2CH₂), 64.12 (OCH₂CH₃), 65.93 (NCH₂N), [111.66 (CH), 121.17 (CH), 123.41 (CH), 132.08 (C), 142.30 (C),

150.48 (C)] (ArC), [128.44 (2CH), 130.50 (2CH), 131.46 (C), 134.75 (C)] (C₃-ArC), 144.41 (Triazol C₃), 150.19 (Triazol C₅), 153.19 (N=CH), 168.24 (COCH₃).

2.1.56. 1-(1-Metilpiperazin-4-il-metil)-3-fenil-4-(4-asetoksi-3-etoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'lar (78):



Yuvarlak dipli cam balonda 3-fenil-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13i) (3.68 g, 0.01 mol) bileşiği 100 mL etil alkolde çözüldü. Oluşan çözeltiye 1-metilpiperazin (1.99 mL, 0.015 mol) ve formaldehit çözeltisi (2.98 mL, 0.02 mol) eklendi ve balona dahil edilen geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edildi. Balon içindeki çözeltinin oda sıcaklığına ulaşmasından sonra -18°C'de soğuk havada bir gece bekletildi. Bu sürenin sonunda çöken ana ürün süzüldü, soğuk alkolle çalkalandı ve desikatörde kurutuldu. Elde edilen kristaller (0,45 g % 77 verim) etil alkolde birkaç kez kristallendirilip vakum altında kurutuldu ve 78 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 138 °C. IR (ATR) (cm⁻¹) (Ek Şekil 166): 1760, 1692 (C=O), 1583 (C=N), 1275 (COO), 873 ve 800 (1,2,4-trisubstitue benzen halkası), 766 ve 690 (monosubstitue benzen halkası). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 167): δ 1.31 (t, 3H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 2.32 (m, 4H, 2CH₂), 2.67 (m, 4H, 2CH₂), 4.09 (q, 2H, OCH₂CH₃; *J* = 6.80 Hz), 4.69 (s, 2H, NCH₂N), 7.24 (d, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.42 (dd, 1H, ArH; *J* = 8.00 Hz), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.91-7.93 (m, 2H, ArH), 9.62 (s, 1H, N=CH). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) (Ek Şekil 168): δ 14.39 (OCH₂CH₃), 20.31 (COCH₃), 45.74 (NCH₃), 49.44 (2CH₂), 54.54 (2CH₂), 64.02 (OCH₂CH₃), 66.27 (NCH₂N), [112.36 (CH), 120.93 (CH), 123.53 (CH), 132.01 (C), 142.43 (C), 150.51 (C)] (ArC), [126.14 (CH), 128.12 (2CH),

128.54 (2CH), 130.33 (CH)] (C_3 -ArC), 143.09 (Triazol C_3), 150.37 (Triazol C_5), 156.21 (N=CH), 168.25 ($\underline{COCH}_3$).

2.2. Sentezlenen Yeni Maddelerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

Yeni bileşiklerin indirgeme gücü tayini Oyaizu metodu kullanılarak çalışılmıştır [238]. Metot; antioksidan bileşiklerin $K_3Fe(CN)_6$, TCA ve $FeCl_3$ ile oluşturduğu renkli kompleks-bileşiklerin Ultraviyole spektrofotometre cihazıyla 700 nm’de ölçülmesi esasına göre çalışmaktadır. İşlem sırasında reaksiyonu oluşturan karışımın absorbansında artış gözlenir ve bu artış örneklerin indirgeme gücü ile doğrudan ilişkilidir. Bu yöntem de tercih edilen reaktifler şöyledir: Fosfat tamponu (0.2 M ve pH = 6.6); $K_3Fe(CN)_6$ (%1); TCA çözeltisi (%10); $FeCl_3$ (% 0.1); α -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Yöntemin uygulaması şu şekildedir: Sentezlen her bileşikten belirli miktarda (10 mg) tartılır ve 10 mL etil alkol ile çözülür. Son hacmi 10 mL olacak şekilde etil alkol ile tamamlanır. Standartlar etil alkol ile 1 mg/mL olarak hazırlanmış ve hacimce 10 mL kapasiteli cam deney tüplerinde Tablo 2.1’de verildiği gibi pipetlenerek hazırlanmıştır.

Tablo 2.1. İndirgeme Gücü Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan Reaktifler ve Miktarları

Reaktifler	S ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-
Standart	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2400 μ L	2250 μ L	2000 μ L	2400 μ L	2250 μ L	2,0 Ml	-
$K_3Fe(CN)_6$	2500 μ L	2500 μ L	2500 μ L	2500 μ L	2500 μ L	2,5 Ml	-

Deney tüplerinin yeteri kadar karıştırıldığından emin olunur. Ardından örnekler 50 °C sıcaklıkta 20 dakika boyunca inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi bittiğinde her bir deney tüpünün

sıcaklığının oda sıcaklığına düşmesi sağlanır. Deney tüplerine sırayla 2500 µL % 10'luk TCA çözeltisi ilave edilir ve 3000 rpm'de 10 dk santrifüjlenir. Tüm örneklerin supernatant fazından 2500 µL alınarak cam deney tüplerine dahil edilir ve üzerlerine sırasıyla 2500 µL su, 500 µL FeCl₃ çözeltileri ilave edilir. Kör çözeltisi örneklere eklenen bileşikler ve miktarları aynı olacak şekilde hazırlanır. Şöyle ki; 2500 µL TCA, 2500 µL distile su ve 500 µL FeCl₃ çözeltileri karıştırılır. Son aşamada meydana gelen koyu lacivert renkli çözeltinin absorbansı 700 nm'de Ultraviyole spektrofotometresi ile belirlenmiştir.

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezi tamamlanan yeni bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi Blois metodu kullanılarak tayin edildi [240]. Metot temel olarak serbest radikal toplayıcılar tarafından renkli serbest radikal olan DPPH radikalinin (1,1-difenil-2-pikril-hidrazil) indirilmesi esasına dayanır. DPPH radikali kırmızı renge sahip kararlı serbest bir radikaldır. Antioksidan bileşikler sayesinde serbest radikaller ortamdaki uzaklaştırılır ve bu sırada kırmızı renkli çözelti sarıya dönüşür. Reaksiyon çözeltisinin 517 nm'deki ölçülen absorbans değeri düşer. Bu değer serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Bu yöntemde 0.1 mM DPPH radikali (etil alkol ile hazırlanır); α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL) ve BHA (1mg/mL) reaktifleri kullanılmaktadır.

Örnekler, yeni bileşiklerin her birinden 1 mg/mL olacak şekilde etil alkolde çözülerek hazırlanır. Standartlar ise yine 1 mg/mL olacak şekilde etil alkolde çözülür ve 10 mL kapasiteli deney tüplerine Tablo 2.2'de gösterildiği gibi pipetlenir.

Tablo 2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan 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	2950 µL	2900 µL	2850 µL	2950 µL	2900 µL	2850 µL	-	3000 µL
DPPH	1000 µL	1000 µL	1000 µL	1000 µL	1000 µL	1000 µL	4 Ml	1000 µL

Deney tüplerinin yeteri kadar karıştırıldığından emin olunur ve örnekler 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilir. Ardından absorbens değeri 517 nm’de UV(ultraviyole) spektrofotometre cihazıyla ölçülür. Reaksiyon ortamındaki DPPH radikalini giderme aktivitesi yüzde cinsinden: % Serbest Radikal Giderme Aktivitesi = $(A_0 - A_1/A_0) \times 100$ eşitliği kullanılarak hesaplandı.

A_0 : Kontrol çözeltinin absorbensı, A_1 : Numune ya da standardın absorbensı

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Yeni bileşiklerin metal şelat aktivitesi Dinis metodu kullanılarak tayin edildi [241]. Metal şelat aktivitesi temel olarak, Fe^{+2} (ferrozin) kompleks bileşiklerin inhibisyonuna dayanır. Bu metotta, 2 mM $FeCl_2.4H_2O$; 5 mM ferrozin; α -tokoferol (1mg/mL) ve EDTA (1mg/mL) reaktifleri kullanıldı.

Çalışmada sentezi yapılan yeni bileşikler DMSO ile ve standartlar ise etanol ile 1mg/mL olacak şekilde çözelti haline getirildi. Örnekler 10 mL kapasiteli deney tüplerine Tablo 2.3’de gösterildiği gibi pipetleme işlemi yapıldı.

Tablo 2.3. Metal Şelat Aktivitesi Aktivitesinin Belirlenmesinde Kullanılan 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	3700 µL	3650 µL	3600 µL	3700 µL	3650 µL	3600 µL	3750 µL	3750 µL
$FeCl_2.4H_2O$	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Ferrozin	2000 µL	2000 µL	2000 µL	2000 µL	2000 µL	2000 µL	-	2000 µL

Deney tüplerine alınan örnekler ve standartlar nihai hacimleri 200 µL olmak koşuluyla farklı konsantrasyonlarda (30, 60 ve 120 µg/mL) distile su ilave edilerek seyreltildi. Ardından sırasıyla $FeCl_2.4H_2O$, etanol ve ferrozin ilave edilerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika boyunca bekletildi. Diğer mototlarda olduğu gibi gerçekleşen renk değişimi UV spektrofotometresinde 562 nm’de kör ($FeCl_2.4H_2O$ ve etanol) çözeltisine karşı ölçüldü.

Ferrozin -Fe⁺²kompleks çözeltisinin inhibisyonu aşağıdaki formüle göre yüzde türünden hesaplandı: Şelat yüzdesi = $(A_0 - A_1/A_0) \times 100$

A₀: Kontrol çözeltisinin absorbansı, A₁: Numune ya da standardın absorbansı

2.3. Yeni Bileşiklerin Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi

Sentezlenen yeni bileşiklerin *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 4352), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880) ve *Candida albicans* (ATCC 10231) mikroorganizmalarına karşı olan etkinlikleri değerlendirilmiştir. Referans standart maddeler olarak Ampisilin (X3261), Neomisin (X3360), Streptomisin (X3385) ve Fluconazole (FCA-25) kullanılmıştır.

2.3.1. Kullanılan Mikroorganizmalar

Bacillus Cereus: Gram-pozitif bakteri türlerinden bir diğeri olan *Bacillus cereus* yapısal olarak büyük çubuk şeklinde hücrelere sahiptir. Solunum şekilleri fakültatif aerobik olmakla birlikte yapılarında var olan sporlar spor keselerini şişirmek için yeterli değildir. B. cereus bakterilerinin varlığını tespit etmek ve kanıtlamak maksadıyla çeşitli biyokimyasal özelliklerden yararlanılmaktadır. Bu tür bakteriler iki ayrı metabolitin neden olduğu iki ayrı hastalığa sebep olurlar. Şöyle ki ishal tipi hastalığa, yüksek molekül ağırlığına sahip proteinler neden olurken, kusma (emetik) tipi hastalığa, düşük molekül ağırlığına sahip, ısıya dayanıklı peptitler neden olmaktadır [242].

Klebsiella Pneumonia: Gram-negatif bir bakteri olan *Klebsiella Pneumonia* kendiliğinden hareket yapamayan, hücre duvarının dışında kapsül tabakası olan, fermantasyon yapabilen bir bakteri çeşitidir. Normal koşullarda yaşam ortamı, ağız, cilt ve bağırsakten, aspire edilmesi halinde, akciğere geçerek yıkıcı hasarlara sebep olur [243]. Klinik olarak incelendiğinde *Klebsiella* sınıfının Enterobacteriaceae şubesinin bir türüdür. Yapılan son çalışmalar ışığında *K. Pneumoniae* hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak bilinmektedir. K.

Pneumonia bakterileri toprakta bulunur ve familyasının yarısından daha az bir kısmı azot fiksasyonu ile aneorob olarak yaşar [244].

***Staphylococcus aureus*:** *Staphylococcaceae* familyasına ait gram-pozitif bakteri türlerinden biridir ve yaklaşık olarak 20 farklı türü mevcuttur. *Staphylococcus aureus* bakterisinin tanımlanmasında bir antibiyotik türü olan oksasiline karşı gösterdiği tepki dikkate alınır. Çoğunlukla aerob bakterilerde bulunan katalaz enzimi testi bu bakteri için de olumlu sonuç vermiştir [244]. Bazı yüzeylerde hücre zarında bulunan ve şeker oranı yüksek glikokalis adı verilen yapıların oluşuma neden olurlar. Bir diğer etkisi immün sistemi zayıflamış kişilerde, enfeksiyonun kaynağı ile birlikte işlev göremesi immün sistemin enfeksiyonu atma süresinin uzamasına neden olur. Cisimlerin üzerinde, ciltte, burun içi sıvısı, tozda ve toprak gibi yapılarda karşılaşılan bu bakteriler insan cilt florasına zarar vermeden de yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Girdikleri ortamın şartlarına kolaylıkla uyum sağlarlar. Bu nedenle bu tür bakterilere sıklıkla rastlanmaktadır [245, 246].

***Serratia Marcescens*:** Gram negatif bakteri türlerinden biri olan bu organizmalar çubuk şeklinde fakültatif anaerobik patojenlerdir. *S. Marcescens* genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların görülmesine neden olur. Bu bakteri türü hastanede tedavi edilen yetişkinlerin solunum ve idrar yollarında çocukların ise gastrointestinal sistemlerinde yaygın şekilde gözlenir [247]. Bu mikroorganizma kırmızı renkli pigment üretimiyle kan şeklinde algılanabilir ve ilaç tedavisi üzerine çoklu antibiyotik direnci göstermektedir [248]. Bunun yanında pigment üretme özelliği sayesinde teşhisi kolaylaşır. *Enterobacteriaceae* familyasından olan *S. Marcescens*, biyokimyasal açıdan bu ailenin karakteristik tüm özelliklerini taşır, yani glikozu fermente eder, nitratları nitritlere indirger ve oksidaz negatiftir [247, 248].

***Candida Albicans*:** *Candida albicans*, eşeyli çoğalan, diploit, maya tipi bir mantar türüdür. İnsanlarda oral ve vajinal enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir. *Candida* cinsine ait 200 farklı tür mantar bulunmaktadır. Bunlar arasından % 75 gibi büyük bir oranla en fazla enfeksiyona neden olan tür *C. Albicans*'tır. *C. Albicans*, sağlıklı erişkin bireylerin % 40'ının ağız kısmında, sağlıklı kadınların ise % 20-25 oranında vajinal bölgede bulunabilmektedir. Sindirim sisteminde bulunan *C. Albicans* farklı patojen bakterilerin üremesini baskılar. Vücudun bağışıklık sistemi ve

diğer zararsız bakteriler sayesinde normal koşullarda *Candida* kontrol altında tutulur. Ancak bağışıklık sisteminin zayıflaması durumunda zararsız olan *Candida*'lar zararlı forma dönüşür.

C. Albicans, insan vücudunun ağız, vajina gibi bölgelerinde aşırı üremesi sonucunda ve günümüzde giderek yaygınlaşan antibiyotiğin bilinçsiz kullanımı sayesinde kandidaz adı verilen bir mantar enfeksiyonu görülür. Bu enfeksiyona maruz kalan yetişkinlerin ölüm oranı % 15-54 arasında değişiklik gösterirken bebeklerin ve çocukların ölüm oranı % 10-15 arasındadır [249, 250].

2.3.2.Kullanılan Yöntem

Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Çalışmada sentezi yapılan 14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 tipi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesinde agar kuyucuk difüzyon metodundan yararlanılmıştır [243, 251-253]. Metotta kullanılan bakteriler Mueller Hinton besi ortamında 18-24 saat boyunca bekletildi. Kültürlerden yaklaşık olarak 10^6 cfu/ml olacak şekilde seyreltme işlemi ayarlanır ve Muller Hinton agar kültür ortamına ekimi yapılır. Kültürlerin ekiminin tamamlanmasıyla besi ortamı üzerinde, steril edilmiş ortası boş cam bir çubuk yardımıyla çap uzunluğu 5 mm olan ve birbirleri arasında 2 cm uzaklık bulunan delikler oluşturulmuştur. Sentezlenen yeni bileşiklerin her biri için kimyasal stok çözeltileri hazırlanır. Şöyle ki; her bir bileşikten 0,1 g tartılır ve 5 mL DMSO ile çözülür. Besiye üzerinde oluşturulan deliklere kimyasal stok çözeltilerinden 50 µL ilave edilir. İçerisinde bakteri bulunan petri kapları 24 saat, maya ve benzeri mantar türü içeren petri kapları ise 48 saat boyunca 35 °C'de bekletilir. Bu süre inkübasyon süresi olarak tanımlanır. Sürenin bitiminde her bir petri kabına ait inhibasyon alanları yani bakteri büyümesinin görülmediği alanlar bir cetvel yardımıyla ölçülür. Kontrol ilaç türleri, bakteriler için ampicillin (10 µg), mayalar için Streptomisin ya da Fluconazole (5 µg) olmakla birlikte solvent kontrolü için DMSO kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Yeni Bileşiklerin Antioksidan Özelliklerinin İncelemeleri

3.1.1. İndirgeme Gücü Aktivitesi

Sentezlenen yeni bileşiklerin indirgeme gücü aktivitesi farklı konsantrasyonlar (50, 100, 150 µg/mL) kullanılarak incelenmiştir. Testler UV Spektrofotometre cihazında 700 nm dalgaboyunda ölçülmüş ve absorbans değerleri tablo şeklinde verilmiştir:

Tablo 3.1. 14 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü Aktivitesi (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
15	0,254	0,331	0,332
16	0,312	0,380	0,381
17	0,323	0,387	0,387
18	0,261	0,310	0,320
19	0,173	0,192	0,264
20	0,236	0,280	0,287
21	0,142	0,131	0,131
22	0,134	0,134	0,163
BHT	0,703	1,301	2,216
BHA	1,572	1,489	1,524
α-Tokoferol	0,927	1,301	1,725

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.134'tür.

Tablo 3.2. 23 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi

Bileşikler	İndirgeme Gücü Aktivitesi (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
24	0,310	0,351	0,356
25	0,340	0,400	0,402
26	0,294	0,351	0,352
27	0,255	0,315	0,332
28	0,264	0,300	0,304
29	0,217	0,253	0,254
30	0,193	0,195	0,200
31	0,276	0,320	0,321
BHT	0,748	1,346	2,257
BHA	1,612	1,537	1,561
α-Tokoferol	0,974	1,345	1,769

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.168'dir.

Tablo 3.3. 32 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi

Bileşikler	İndirgeme Gücü Aktivitesi (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
33	0,265	0,301	0,325
34	0,209	0,209	0,207
35	0,261	0,303	0,304
BHT	0,703	1,301	2,216
BHA	1,572	1,489	1,524
α-Tokoferol	0,927	1,301	1,725

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.134'tür.

Tablo 3.4. 36 ve 46 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi

Bileşikler	İndirgeme Gücü Aktivitesi (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
37	0,243	0,328	0,329
38	0,268	0,332	0,332
39	0,251	0,330	0,323
40	0,203	0,249	0,265
41	0,123	0,143	0,206
42	0,222	0,273	0,267
43	0,132	0,125	0,139
44	0,142	0,129	0,155
45	0,222	0,284	0,297
47	0,334	0,387	0,387
48	0,254	0,302	0,323
49	0,146	0,146	0,148
BHT	0,684	1,281	2,196
BHA	1,532	1,448	1,452
α-Tokoferol	0,898	1,251	1,690

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.126'dır.

Tablo 3.5. 50 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi

Bileşikler	İndirgeme Gücü Aktivitesi (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
51	0,263	0,337	0,339
52	0,300	0,359	0,359
53	0,218	0,256	0,302
54	0,208	0,228	0,240
55	0,213	0,247	0,278
56	0,206	0,217	0,218
57	0,207	0,216	0,216
BHT	0,748	1,346	2,257
BHA	1,612	1,537	1,561
α-Tokoferol	0,974	1,345	1,769

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.168'dir.

Tablo 3.6. 58, 65 ve 72 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktivitesi

Bileşikler	İndirgeme Gücü Aktivitesi (µg/mL, 700 nm)		
	50	100	150
59	0,133	0,133	0,132
60	0,127	0,134	0,138
61	0,123	0,127	0,144
62	0,127	0,133	0,133
63	0,123	0,124	0,132
64	0,133	0,123	0,124
66	0,174	0,174	0,196
67	0,194	0,194	0,198
68	0,171	0,213	0,232
69	0,173	0,195	0,197
70	0,166	0,172	0,173
71	0,146	0,182	0,214
73	0,136	0,154	0,158
74	0,157	0,157	0,166
75	0,149	0,166	0,170
76	0,167	0,170	0,178
77	0,177	0,165	0,165
78	0,138	0,157	0,163
BHT	0,678	1,092	1,389
BHA	0,965	1,385	1,503
α-Tokoferol	0,769	1,212	1,543

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.195'tir.

3.1.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen yeni bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi üç farklı konsantrasyon kullanılarak incelenmiştir. UV Spektrofotometre cihazında 517 nm dalgaboyunda ölçülen absorbens değerleri ve karşın olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablo şeklinde verilmiştir:

Tablo 3.7. 14 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
15	0,204	3,3	0,187	11,4	0,169	19,9
16	0,201	4,7	0,186	11,8	0,174	17,5
17	0,209	0,9	0,203	3,8	0,198	6,2
18	0,208	1,4	0,205	2,8	0,196	7,1
19	0,202	4,3	0,197	6,6	0,170	19,4
20	0,203	3,8	0,201	4,7	0,195	7,6
21	0,210	0,5	0,202	4,3	0,191	9,5
22	0,205	2,8	0,203	3,8	0,201	4,7
BHA	0,056	73,5	0,055	73,9	0,052	75,4
α-Tokoferol	0,053	74,9	0,048	77,3	0,045	78,7

Kontrol reaksiyonunun absorbensı 0.211'dir.

Tablo 3.8. 23 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
24	0,152	22,4	0,139	29,1	0,124	36,7
25	0,165	15,8	0,159	18,9	0,145	26,0
26	0,169	13,8	0,160	18,4	0,147	25,0
27	0,170	13,3	0,166	15,3	0,163	16,8
28	0,161	17,9	0,147	25,0	0,136	30,6
29	0,169	13,8	0,157	19,9	0,152	22,4
30	0,172	12,2	0,158	19,4	0,149	24,0
31	0,158	19,4	0,146	25,5	0,137	30,1
BHA	0,055	71,9	0,055	71,9	0,052	73,5
α-Tokoferol	0,052	73,5	0,048	75,5	0,046	76,5

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.196'dır.

Tablo 3.9. 32 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
33	0,210	0,5	0,204	3,3	0,200	5,2
34	0,175	17,1	0,168	20,4	0,167	20,9
35	0,201	4,7	0,201	4,7	0,190	10,0
BHA	0,056	73,5	0,055	73,9	0,052	75,4
α-Tokoferol	0,053	74,9	0,048	77,3	0,045	78,7

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.211'dir.

Tablo 3.10. 36 ve 46 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
37	0,190	16,3	0,173	23,8	0,160	29,5
38	0,218	4,0	0,202	11,0	0,190	16,3
39	0,196	13,7	0,184	18,9	0,164	27,8
40	0,204	10,1	0,186	18,1	0,176	22,5
41	0,199	12,3	0,189	16,7	0,177	22,0
42	0,196	13,7	0,178	21,6	0,166	26,9
43	0,217	4,4	0,204	10,1	0,194	14,5
44	0,205	9,7	0,184	18,9	0,176	22,5
45	0,193	15,0	0,187	17,6	0,187	17,6
47	0,210	7,5	0,198	12,8	0,186	18,1
48	0,221	2,6	0,218	4,0	0,213	6,2
49	0,224	1,3	0,213	6,2	0,202	11,0
BHA	0,045	80,2	0,043	81,1	0,043	81,1
α-Tokoferol	0,043	81,1	0,042	81,5	0,041	81,9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.227'dir.

Tablo 3.11. 50 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
51	0,157	19,9	0,136	30,6	0,125	36,2
52	0,148	24,5	0,134	31,6	0,125	36,2
53	0,153	21,9	0,139	29,1	0,131	33,2
54	0,160	18,4	0,147	25,0	0,137	30,1
55	0,156	20,4	0,140	28,6	0,133	32,1
56	0,179	8,7	0,179	8,7	0,176	10,2
57	0,157	19,9	0,145	26,0	0,132	32,7
BHA	0,055	71,9	0,055	71,9	0,052	73,5
α-Tokoferol	0,052	73,5	0,048	75,5	0,046	76,5

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.196'dır.

Tablo 3.12. 58, 65 ve 72 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi (µg/mL, %inh, 517 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
59	0,189	8,3	0,192	6,8	0,194	5,8
60	0,179	13,1	0,177	14,1	0,175	15,0
61	0,179	13,1	0,180	12,6	0,181	12,1
62	0,178	13,6	0,175	15,0	0,174	15,5
63	0,178	13,6	0,171	17,0	0,167	18,9
64	0,177	14,1	0,174	15,5	0,169	18,0
66	0,173	16,0	0,177	14,1	0,177	14,1
67	0,181	12,1	0,174	15,5	0,173	16,0
68	0,182	11,7	0,169	18,0	0,165	19,9
69	0,177	14,1	0,184	10,7	0,184	10,7
70	0,184	10,7	0,173	16,0	0,169	18,0
71	0,18	12,6	0,182	11,7	0,184	10,7
73	0,176	14,6	0,175	15,0	0,167	18,9
74	0,178	13,6	0,178	13,6	0,173	16,0
75	0,182	11,7	0,180	12,6	0,173	16,0
76	0,177	14,1	0,172	16,5	0,171	17,0
77	0,177	14,1	0,172	16,5	0,169	18,0
78	0,178	13,6	0,173	16,0	0,170	17,5
BHA	0,047	77,2	0,042	79,6	0,042	79,6
α-Tokoferol	0,041	80,1	0,041	80,1	0,040	80,6

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.206'dır.

3.1.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen yeni bileşiklerin farklı (12.5, 25, 37.5 µg/mL) konsantrasyonlarda metal şelat aktiviteleri incelenmiştir. UV Spektrofotometre cihazında 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve karşın gelen % Metal Şelat Aktivlikleri tablo şeklinde verilmiştir:

Tablo 3.13. 14 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
15	0,052	79,8	0,044	82,9	0,044	82,9
16	0,043	83,3	0,042	83,7	0,042	83,7
17	0,046	82,2	0,045	82,6	0,044	82,9
18	0,045	82,6	0,042	83,7	0,042	83,7
19	0,047	81,8	0,042	83,7	0,042	83,7
20	0,046	82,2	0,043	83,3	0,043	83,3
21	0,047	81,8	0,045	82,6	0,044	82,9
22	0,046	82,2	0,045	82,6	0,044	82,9
EDTA	0,034	86,8	0,033	87,2	0,032	87,6
α-Tokoferol	0,124	51,9	0,120	53,5	0,114	55,8

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.258’dir.

Tablo 3.14. 23 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
24	0,039	80,1	0,039	80,1	0,038	80,6
25	0,044	77,6	0,043	78,1	0,039	80,1
26	0,041	79,1	0,037	81,1	0,036	81,6
27	0,043	78,1	0,040	79,6	0,039	80,1
28	0,042	78,6	0,042	78,6	0,041	79,1
29	0,057	70,9	0,045	77,0	0,045	77,0
30	0,054	72,4	0,043	78,1	0,041	79,1
31	0,040	79,6	0,039	80,1	0,038	80,6
EDTA	0,035	82,1	0,033	83,2	0,032	83,7
α-Tokoferol	0,126	35,7	0,119	39,3	0,110	43,9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.265'tir.

Tablo 3.15. 32 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
33	0,042	83,7	0,041	84,1	0,040	84,5
34	0,058	77,5	0,054	79,1	0,044	82,9
35	0,043	83,3	0,042	83,7	0,040	84,5
EDTA	0,034	86,8	0,033	87,2	0,032	87,6
α-Tokoferol	0,124	51,9	0,120	53,5	0,114	55,8

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.258'dir.

Tablo 3.16. 36 ve 46 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
37	0,047	78,1	0,040	81,4	0,041	80,9
38	0,074	65,6	0,045	79,1	0,041	80,9
39	0,049	77,2	0,044	79,5	0,038	82,3
40	0,072	66,5	0,043	80,0	0,043	80,0
41	0,052	75,8	0,042	80,5	0,040	81,4
42	0,043	80,0	0,041	80,9	0,041	80,9
43	0,075	65,1	0,046	78,6	0,046	78,6
44	0,054	74,9	0,047	78,1	0,046	78,6
45	0,045	79,1	0,041	80,9	0,040	81,4
47	0,043	80,0	0,039	81,9	0,038	82,3
48	0,051	76,3	0,048	77,7	0,042	80,5
49	0,067	68,8	0,044	79,5	0,041	80,9
EDTA	0,036	83,3	0,034	84,2	0,033	84,7
α-Tokoferol	0,092	57,2	0,085	60,5	0,080	62,8

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.215'tir.

Tablo 3.17. 50 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
51	0,086	56,1	0,086	56,1	0,083	57,7
52	0,058	70,4	0,055	71,9	0,050	74,5
53	0,092	53,1	0,049	75,0	0,047	76,0
54	0,085	56,6	0,052	73,5	0,047	76,0
55	0,053	73,0	0,052	73,5	0,042	78,6
56	0,086	56,1	0,079	59,7	0,079	59,7
57	0,043	78,1	0,043	78,1	0,041	79,1
EDTA	0,035	82,1	0,033	83,2	0,032	83,7
α-Tokoferol	0,126	35,7	0,119	39,3	0,110	43,9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.265'tir.

Tablo 3.18. 58, 65 ve 72 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi (µg/mL, %inh, 562 nm)					
	12.5		25		37.5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
59	0,042	81,4	0,041	81,9	0,040	82,3
60	0,045	80,1	0,041	81,9	0,039	82,7
61	0,040	82,3	0,040	82,3	0,040	82,3
62	0,041	81,9	0,040	82,3	0,040	82,3
63	0,057	74,8	0,044	80,5	0,042	81,4
64	0,047	79,2	0,041	81,9	0,039	82,7
66	0,048	78,8	0,041	81,9	0,041	81,9
67	0,043	81,0	0,042	81,4	0,04	82,3
68	0,063	72,1	0,043	81,0	0,041	81,9
69	0,049	78,3	0,044	80,5	0,041	81,9
70	0,049	78,3	0,042	81,4	0,042	81,4
71	0,103	54,4	0,045	80,1	0,041	81,9
73	0,045	80,1	0,041	81,9	0,040	82,3
74	0,043	81,0	0,043	81,0	0,041	81,9
75	0,050	77,9	0,044	80,5	0,042	81,4
76	0,043	81,0	0,040	82,3	0,039	82,7
77	0,044	80,5	0,040	82,3	0,040	82,3
78	0,052	77,0	0,043	81,0	0,042	81,4
EDTA	0,038	83,2	0,037	83,6	0,036	84,1
α-Tokoferol	0,104	54,0	0,069	69,5	0,067	70,4

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0.226'dır.

3.2.Yeni Bileşiklerin Antimikrobiyal İncelemeleri

Bu tez çalışmasında elde edilen 56 yeni bileşiğin beş farklı mikroorganizma ile testleri yapılmıştır. Tablo 3.19. ve Tablo 3.20.'de antimikrobiyal aktivitelerine ilişkin zon çapları verilmiştir.

Tablo 3.19. 14, 23, 32, 36, 46 ve 50, Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri.

Petri kabı kodu	Bileşik no	ZON çap değerleri (mm)				
		<i>Bacillus cereus</i> (B)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (D)	<i>Staphylococcus aureus</i> (E)	<i>Serratia marcescens</i> (S)	<i>Candida albicans</i> (ALB)
1	15	17	36	29	27	24
20	16	25	21	32	40	36
28	17	31	41	37	34	29
10	18	18	19	26	21	15
32	19	14	23	27	23	16
25	20	29	37	28	17	19
37	21	12	13	14	11	12
16	22	13	14	13	12	18
5	24	18	35	32	28	21
23	25	16	18	30	28	31
31	26	26	32	29	29	35
14	27	11	16	24	14	17
35	28	14	12	16	12	-
41	29	12	13	27	17	-
18	30	11	11	12	11	12
9	31	36	24	27	17	14
12	33	19	29	29	37	23
39	34	13	11	20	17	13
7	35	27	33	26	27	30
4	37	18	12	28	19	23
22	38	26	21	26	34	36
30	39	28	46	33	31	35
13	40	12	20	30	38	17
34	41	14	12	17	-	-
26	42	13	11	24	13	13
40	43	-	-	22	12	11
17	44	22	40	27	20	19
8	45	34	31	31	28	34
2	47	21	39	32	33	26

11	48	23	28	23	33	22
38	49	-	13	26	13	13
6	51	-	-	-	-	-
24	52	12	13	13	19	16
15	53	-	-	14	-	-
36	54	11	11	14	-	-
27	55	-	-	-	-	-
42	56	-	-	-	14	-
19	57	-	-	-	-	-
Ampicillin		36	35	37	15	
Neomycin		17	16	13	13	
Streptomycin		12	11	21	12	
Fluconazole						25
İnhibisyon zonu: (-): <5.5 mm; (+): 5.5-10 mm; (++) : 11-16 mm; (+++): ≥17 mm						

Tablo 3. 20. 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri.

Petri kabı kodu	Bileşik no	ZON çap değerleri (mm)				
		<i>Bacillus cereus</i> (B)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (D)	<i>Staphylococcus aureus</i> (E)	<i>Serratia marcescens</i> (S)	<i>Candida albicans</i> (ALB)
43	59	27	18	27	26	26
52	60	30	16	25	26	32
49	61	21	29	31	28	27
55	62	15	12	23	20	18
58	63	17	16	32	23	13
46	64	30	19	23	26	21
45	66	19	20	26	18	-
54	67	27	21	28	29	21
51	68	27	18	24	33	30
57	69	19	17	28	17	12
60	70	18	15	35	21	18
48	71	38	31	27	28	28
44	73	21	24	29	28	23
53	74	32	25	29	34	34
50	75	26	26	18	24	23
56	76	24	14	27	18	17
59	77	16	16	36	29	22
47	78	17	13	22	21	22
Ampicillin		36	35	37	15	
Neomycin		17	16	13	13	
Streptomycin		12	11	21	12	

Fluconazole					25
İnhibisyon zonu: (-): <5.5 mm; (+): 5.5-10 mm; (++) : 11-16 mm; (+++) : ≥17 mm					

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Bu tez çalışmasında öncelikle bilinen 9 adet 4 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sonra 4 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ve 3-etoksi-4-asetoksibenzaldehid ile reaksiyonlarından sırasıyla bilinen 12 tipi 9 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 13 tipi 6 adet 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini sentezlenmiştir.

Çalışmanın orijinal sentez bölümünün ilk kısmında ise 12 tipi bileşiklerin Mannich reaksiyonuna göre formaldehit varlığında 6 adet halkalı sekonder aminle (morfolin, 2,6-dimetilmorfolin, 3-metilpiperidin, 4-piperidinkarboksamid, 1-metilpiperazin ve piperazin) muamelesinden sırasıyla 14 tipi 8 adet yeni 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 23 tipi 8 adet yeni 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 32 tipi 3 adet yeni 1-(3-metilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 36 tipi 9 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 46 tipi 3 adet yeni 1-(1-metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 50 adet 7 adet yeni bis-[3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-il-metil]-piperazin bileşiklerini sentezlenmiştir.

Tez çalışmasının orijinal sentez bölümünün devamında literatürde kayıtlı 13 tipi bileşikler Mannich reaksiyonuna göre formaldehit varlığında üç halkalı sekonder aminle (morfolin, 4-piperidinkarboksamid ve 1-metilpiperazin) muamele edilerek karşın olan sırasıyla 58 tipi 6 adet yeni 1-(morfolin-1-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 65 tipi 6 adet yeni 1-(4-aminokarbonilpiperidin-1-il-metil)-3-akıl(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 72 tipi 6 adet yeni 1-(1-

metilpiperazin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ele geçmiştir.

Sentezlenen toplam 56 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektral verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.

14 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 3383-3131 cm⁻¹ aralığında O-H gerilme titreşimlerine ait, 1708-1694 cm⁻¹ aralığında C=O gerilme titreşimlerine ait ve 1591-1584 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

14 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri incelendiğinde δ 9.75-9.60 ppm aralığında O-H protonlarına ait, δ 9.49-9.44 ppm aralığında N=CH protonlarına ait pikler ve δ 7.45-6.87 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 14 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH₂N protonlarına ait pikler δ 4.57-4.53 ppm aralığında, CH₂OCH₂ protonlarına ait pikler δ 3.58-3.56 ppm aralığında ve CH₂NCH₂ protonlarına ait pikler δ 2.60-2.57 ppm aralığında gözlemlenmiştir. OCH₂CH₃ Grubuna ait OCH₂ protonları δ 4.10-4.04 ppm aralığında ortaya çıkarken CH₃ protonları δ 1.41-1.36 ppm aralığında görülmüştür. Ayrıca, 15 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda C-3' e bağlı CH₃ grubuna ait protonlar δ 2.31 ppm'de, 16 bileşiğinin C-3'e bağlı CH₂CH₃ grubuna ait CH₂ protonları δ 2.70 ppm'de, CH₃ protonları δ 1.22 ppm'de, 17 bileşiğinin C-3'e bağlı CH₂CH₂CH₃ protonları δ 2.66 ppm'de, CH₂CH₂CH₃ protonları δ 1.71 ppm'de ve CH₂CH₂CH₃ protonları δ 2.66 ppm'de, C-3' e bağlı CH₂Ph protonları 18 bileşiğinde δ 4.07 ppm'de, 19 bileşiğinde δ 4.02 ppm'de, 20 bileşiğinde δ 4.00 ppm'de, 21 bileşiğinde δ 4.04 ppm'de ve 22 bileşiğinde δ 4.11 ppm'de ortaya çıkarken, 19 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda C-3' e bağlı PhCH₃ grubuna ait protonlar δ 2.25 ppm'de ve 20 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda C-3' e bağlı PhOCH₃ grubuna ait protonlar δ 3.71 ppm'de görülmüştür.

14 Tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektral verileri incelendiğinde δ 155.46-154.47 ppm aralığında N=CH grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.79-150.35 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 147.23-147.14 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.63-110.65 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Yine C-3'e bağlı aromatik halka karbonları δ 158.10-113.88 ppm aralığında görülmüştür. Ayrıca, δ 66.06-66.03 ppm aralığında CH₂OCH₂, δ 66.04-65.85 ppm aralığında NCH₂N ve δ 50.03-49.99 ppm aralığında CH₂NCH₂ karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH₂CH₃

Grubuna ait OCH₂ karbonları δ 63.97-63.83 ppm aralığında ortaya çıkarken CH₃ karbonları δ 14.63-14.60 ppm aralığında görülmüştür. 14 Tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında 15 bileşiğinde δ 10.98 ppm'de CH₃; 16 bileşiğinde δ 18.43 ppm'de CH₂ ve δ 9.97 ppm'de CH₃; 17 bileşiğinde 26.57 ppm'de (CH₂CH₂CH₃), δ 18.89 ppm'de (CH₂CH₂CH₃) ve 13.39 ppm'de (CH₂CH₂CH₃); 18 bileşiğinde δ 31.11 ppm'de CH₂Ph; 19 bileşiğinde δ 30.73 ppm'de CH₂Ph ve δ 20.53 ppm'de PhCH₃; 20 bileşiğinde δ 55.98 ppm'de OCH₃ ve δ 30.24 ppm'de CH₂Ph; 21 bileşiğinde δ 30.46 ppm'de CH₂Ph ve 22 bileşiğinde δ 30.65 ppm'de CH₂Ph karbonlarına ait pikler gözlemlenmiştir.

23 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 3360-3123 cm⁻¹ aralığında O-H gerilme titreşimlerine ait, 1700-1695 cm⁻¹ aralığında C=O gerilme titreşimlerine ait ve 1593-1586 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

23 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri incelendiğinde δ 9.76-9.71 ppm aralığında O-H protonlarına ait, δ 9.48-9.40 ppm aralığında N=CH protonlarına ait pikler ve δ 7.93-6.88 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 23 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH₂N protonlarına ait pikler δ 4.69-4.53 ppm aralığında, morfolin halkası protonlarına ait pikler δ 3.93-1.98 ppm aralığında ve 2CH₃ protonlarına ait pikler ise δ 1.13-1.02 ppm aralığında gözlemlenmiştir. OCH₂CH₃ Grubuna ait OCH₂ protonları δ 4.08-4.06 ppm aralığında ortaya çıkarken CH₃ protonları δ 1.39-1.35 ppm aralığında görülmüştür.

23 Tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektral verileri incelendiğinde δ 158.03-154.44 ppm aralığında N=CH grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.60-150.35 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 147.22-147.14 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.63-110.71 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 66.17-65.43 ppm ve 65.41-65.11 ppm aralıklarında NCH₂N, δ 71.07-55.02 ppm aralığında morfolin halkası ve 18.93-18.91 ppm ve 17.89-17.87 ppm aralıklarında 2CH₃ karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH₂CH₃ Grubuna ait OCH₂ karbonlar δ 63.95-63.81 ppm aralığında ortaya çıkarken CH₃ protonları δ 14.64-14.60 ppm aralığında görülmüştür.

Ayrıca, 23 tipi bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

32 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $3186-3140\text{ cm}^{-1}$ aralığında O-H gerilme titreşimlerine ait, $1700-1699\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O gerilme titreşimlerine ait ve $1587-1585\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=N gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

32 Tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde $\delta\ 9.75\text{ ppm}$ 'de O-H protonlarına ait, $\delta\ 9.46-9.42\text{ ppm}$ aralığında N=CH protonlarına ait pikler ve $\delta\ 7.94-6.88\text{ ppm}$ aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 32 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH_2N protonlarına ait pikler $\delta\ 4.68-4.56\text{ ppm}$ aralığında, piperidin halkası protonlarına ait pikler $\delta\ 2.88-0.74\text{ ppm}$ aralığında ve CHCH_3 protonlarına ait pikler ise $\delta\ 0.82-0.81\text{ ppm}$ aralığında gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları $\delta\ 4.06-4.04\text{ ppm}$ aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları $\delta\ 1.39-1.36\text{ ppm}$ aralığında görülmüştür. 33 Bileşiğinin IR spektrumunda O-H gerilme titreşimi 3140 cm^{-1} de görülürken $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda OH protonuna ait pik gözlemlenememiştir.

32 Tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde $\delta\ 157.74-154.14\text{ ppm}$ aralığında N=CH grubuna ait karbon pikleri gözlenirken $\delta\ 150.55-150.41\text{ ppm}$ aralığında triazol halkasının C-5, $\delta\ 147.18-146.95\text{ ppm}$ aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise $\delta\ 150.77-110.82\text{ ppm}$ aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, $\delta\ 67.09-66.65\text{ ppm}$ aralığında NCH_2N , $\delta\ 58.19-24.90\text{ ppm}$ aralığında piperidin halkası ve $20.10-19.43\text{ ppm}$ aralığında CHCH_3 karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları $\delta\ 63.83-63.82\text{ ppm}$ aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları $\delta\ 14.61-14.59\text{ ppm}$ aralığında görülmüştür.

Ayrıca, 32 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

36 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $3417-3294\text{ cm}^{-1}$ ve $3347-3081\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında NH_2 gerilme titreşimlerine ait, $3217-3032\text{ cm}^{-1}$ aralığında O-H gerilme titreşimlerine ait, $1711-1686\text{ cm}^{-1}$, $1677-1643\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında C=O gerilme titreşimlerine ait ve $1591-1576\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=N gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür. $1677-1643\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkan C=O gerilme titreşimleri amit C=O grubunun varlığını ortaya koyduğundan Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlamaktadır.

36 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 9.76-9.70 ppm aralığında O-H protonlarına ait, δ 9.48-9.40 ppm aralığında N=CH protonlarına ait pikler ve δ 7.94-6.73 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 36 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki CONH_2 protonlarına ait pikler δ 7.19-7.15 ve 6.74-6.71 ppm aralıklarında, NCH_2N protonlarına ait pikler δ 4.68-4.51 ppm aralığında ve piperidin halkası protonlarına ait pikler δ 2.98-1.48 ppm aralığında gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları δ 4.08-4.05 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları δ 1.38-1.35 ppm aralığında görülmüştür.

36 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 158.00-154.44 ppm aralığında N=CH grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.58-150.36 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 147.22-147.14 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.85-110.62 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 176.40-176.36 ppm aralığında CONH_2 , δ 66.81-66.25 ppm aralığında NCH_2N ve δ 49.76-28.40 ppm aralığında piperidin halkası karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları δ 63.97-63.81 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları δ 14.64-14.60 ppm aralığında görülmüştür.

Ayrıca, 36 tipi bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

46 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $3065\text{-}3029\text{ cm}^{-1}$ aralığında O-H gerilme titreşimlerine ait, $1701\text{-}1698\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O gerilme titreşimlerine ait ve $1589\text{-}1584\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=N gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

46 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 9.75 ppm'de O-H protonlarına ait, δ 9.49-9.45 ppm aralığında N=CH protonlarına ait pikler ve δ 7.40-6.88 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 46 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH_2N protonlarına ait pikler δ 4.57-4.52 ppm aralığında, piperazin halkası protonlarına ait pikler δ 2.60-2.59 ppm ve δ 2.35-2.29 ppm aralıklarında ve NCH_3 protonlarına ait pikler δ 2.14-2.13 ppm aralığında gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları δ 4.08-4.05 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları δ 1.39-1.38 ppm aralığında görülmüştür. 47 Bileşiğinin IR spektrumunda O-H gerilme

titreşimi 3065 cm^{-1} de görülürken $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda OH protonuna ait pik gözlemlenememiştir.

46 Tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde δ 155.34-154.52 ppm aralığında N=CH grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.50-150.35 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 147.20-147.19 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.67-110.77 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 65.87-65.69 ppm aralığında NCH_2N , δ 54.52-54.02 ppm ve δ 49.45-49.43 ppm aralıklarında piperazin halkası ve δ 45.71-45.54 ppm aralığında NCH_3 karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları δ 63.95-63.83 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları δ 14.66-14.62 ppm aralığında görülmüştür.

Ayrıca, 46 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

50 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $3300\text{-}3063\text{ cm}^{-1}$ aralığında O-H gerilme titreşimlerine ait, $1705\text{-}1673\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O gerilme titreşimlerine ait ve $1596\text{-}1581\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=N gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

50 Tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde δ 9.75-9.70 ppm aralığında O-H protonlarına ait, δ 9.47-9.44 ppm aralığında N=CH protonlarına ait pikler ve δ 7.39-6.87 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 50 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH_2N protonlarına ait pikler δ 4.56-4.50 ppm aralığında ve piperazin halkası protonlarına ait pikler δ 2.61-2.58 ppm aralığında gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları δ 4.08-4.04 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları δ 1.39-1.36 ppm aralığında görülmüştür.

50 Tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde δ 155.42-154.59 ppm aralığında N=CH grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.43-150.31 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 147.23-147.16 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.63-110.64 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 65.90-65.70 ppm aralığında NCH_2N ve δ 49.45-49.39 ppm aralığında piperazin halkası karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki

değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları δ 63.96-63.82 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları δ 14.64-14.62 ppm aralığında görülmüştür.

Ayrıca, 50 tipi bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

58 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $1763\text{-}1755\text{ cm}^{-1}$, $1710\text{-}1693\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimlerine ait, $1585\text{-}1581\text{ cm}^{-1}$ aralığında $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerine ait ve $1298\text{-}1270\text{ cm}^{-1}$ aralığında COO gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

58 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 9.70-9.63 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ protonlarına ait pikler ve δ 7.94-7.44 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 58 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH_2N protonlarına ait pikler δ 4.70-4.53 ppm aralığında, CH_2OCH_2 protonlarına ait pikler δ 3.59-3.56 ppm aralığında ve CH_2NCH_2 protonlarına ait pikler δ 2.66-2.59 ppm aralığında gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları δ 4.14-4.06 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları δ 1.34-1.31 ppm aralığında görülmüştür. Ayrıca, COCH_3 protonlarının δ 2.30-2.28 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

58 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 168.25-168.23 ppm aralığında COCH_3 grubuna ait karbonil karbon pikleri ve δ 156.20-153.04 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.40-150.21 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 146.83-143.11 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.53-111.47 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 66.10-66.03 ppm aralığında CH_2OCH_2 , δ 66.04-65.93 ppm aralığında NCH_2N ve δ 50.00-49.97 ppm aralığında CH_2NCH_2 karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları δ 64.20-63.84 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları δ 14.62-14.41 ppm aralığında görülmüştür. COCH_3 metil karbonlarının δ 20.33-20.29 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

Ayrıca, 58 tipi bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

65 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $3411-3367\text{ cm}^{-1}$ ve $3198-3183\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında NH_2 gerilme titreşimlerine ait, $1763-1761\text{ cm}^{-1}$, $1716-1693\text{ cm}^{-1}$, $1646-1641\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimlerine ait, $1590-1581\text{ cm}^{-1}$ aralığında $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerine ait ve $1296-1271\text{ cm}^{-1}$ aralığında COO gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür. $1651-1641\text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkan $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimleri amit $\text{C}=\text{O}$ grubunun varlığını ortaya koyduğundan Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlamaktadır.

65 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri incelendiğinde $\delta\ 9.68-9.62\text{ ppm}$ aralığında $\text{N}=\text{CH}$ protonlarına ait pikler ve $\delta\ 7.92-7.12\text{ ppm}$ aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 65 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki CONH_2 protonlarına ait pikler $\delta\ 7.17-7.14$ ve $6.72-6.71\text{ ppm}$ aralıklarında, NCH_2N protonlarına ait pikler $\delta\ 4.70-4.53\text{ ppm}$ aralığında ve piperidin halkası protonlarına ait pikler $\delta\ 2.98-1.45\text{ ppm}$ aralığında gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları $\delta\ 4.12-4.07\text{ ppm}$ aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları $\delta\ 1.35-1.31\text{ ppm}$ aralığında görülmüştür. Ayrıca, COCH_3 protonlarının $\delta\ 2.28\text{ ppm}$ 'de ortaya çıktığı görülmüştür.

65 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde $\delta\ 168.27-168.26\text{ ppm}$ aralığında COCH_3 grubuna ait karbonil karbon pikleri ve $\delta\ 156.15-152.92\text{ ppm}$ aralığında $\text{N}=\text{CH}$ grubuna ait karbon pikleri gözlenirken $\delta\ 150.40-150.20\text{ ppm}$ aralığında triazol halkasının C-5, $\delta\ 146.65-142.91\text{ ppm}$ aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise $\delta\ 150.55-111.39\text{ ppm}$ aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, $\delta\ 176.39-176.36\text{ ppm}$ aralığında CONH_2 , $\delta\ 66.87-66.33\text{ ppm}$ aralığında NCH_2N ve $\delta\ 49.75-28.40\text{ ppm}$ aralığında piperidin halkası karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları $\delta\ 64.19-64.09\text{ ppm}$ aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları $\delta\ 14.44-14.21\text{ ppm}$ aralığında görülmüştür. COCH_3 metil karbonlarının $\delta\ 20.32-20.30\text{ ppm}$ aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

Ayrıca, 65 tipi bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

72 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında $1767-1760\text{ cm}^{-1}$, $1705-1692\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimlerine ait, $1598-1581\text{ cm}^{-1}$ aralığında $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerine ait ve $1276-1264\text{ cm}^{-1}$ aralığında COO gerilme titreşimlerine ait karakteristik pikler görülmüştür.

72 Tipi bileşiklerin ^1H -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 9.70-9.62 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ protonlarına ait pikler ve δ 7.93-7.11 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler ortaya çıkmıştır. Mannich reaksiyonunun başarıyla gerçekleşmesi ile 72 tipi Mannich bazlarının oluştuğunun kanıtı niteliğindeki NCH_2N protonlarına ait pikler δ 4.69-4.54 ppm aralığında, piperazin halkası protonlarına ait pikler δ 2.67-2.59 ppm ve δ 2.32-2.28 ppm aralıklarında ve δ 2.14-2.12 ppm aralığında NCH_3 protonlarına ait pikler gözlemlenmiştir. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 protonları δ 4.14-4.08 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 protonları δ 1.35-1.31 ppm aralığında görülmüştür. Ayrıca, COCH_3 protonlarının δ 2.30-2.28 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

72 Tipi bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral verileri incelendiğinde δ 168.25-168.23 ppm aralığında COCH_3 grubuna ait karbonil karbon pikleri ve δ 156.21-152.98 ppm aralığında $\text{N}=\text{CH}$ grubuna ait karbon pikleri gözlenirken δ 150.37-150.17 ppm aralığında triazol halkasının C-5, δ 146.70-142.95 ppm aralığında C-3 e ait pikler ortaya çıkmıştır. Aromatik halkalara ait karbonların pikleri ise δ 150.53-111.61 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, δ 66.27-65.74 ppm aralığında NCH_2N , δ 54.54-54.52 ppm ve δ 49.46-49.44 ppm aralıklarında piperazin halkası ve δ 45.74-45.72 ppm aralığında NCH_3 karbonlarına ait pikler görülmüş olup, Mannich bazlarının oluştuğunu kanıtlayan spektral değerler olarak literatürdeki değerler ile uyumlu bulunmuştur. OCH_2CH_3 Grubuna ait OCH_2 karbonları δ 64.19-64.02 ppm aralığında ortaya çıkarken CH_3 karbonları δ 14.43-14.39 ppm aralığında görülmüştür. COCH_3 metil karbonlarının δ 20.31-20.30 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

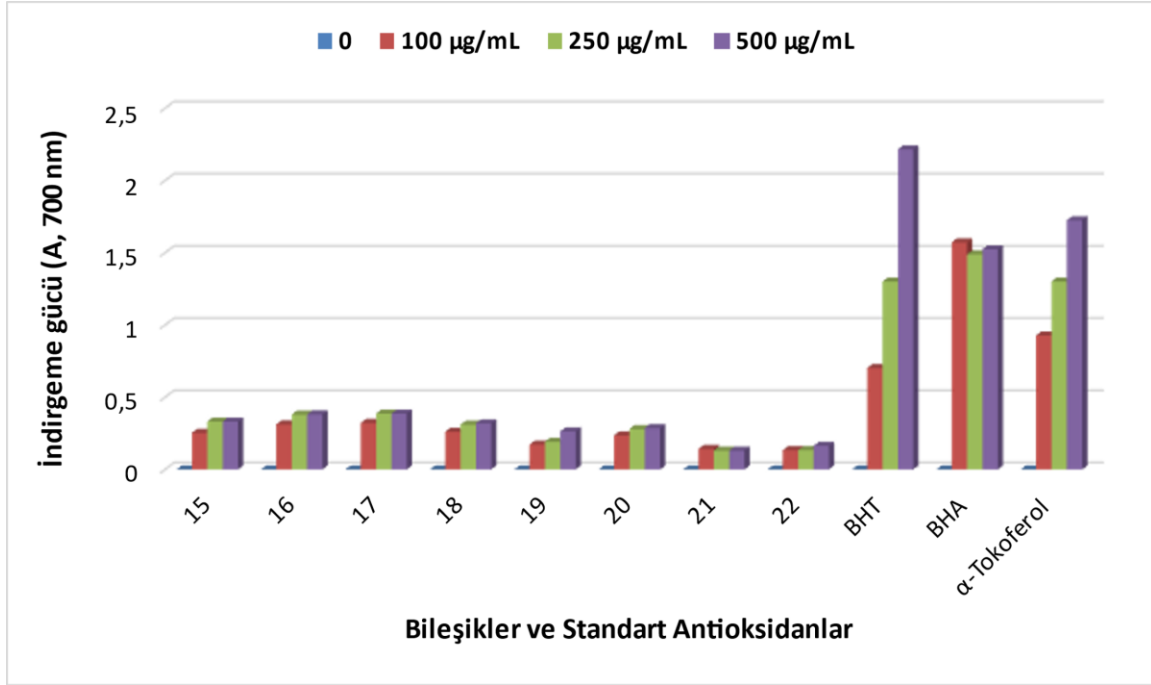
Ayrıca, 72 tipi bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında 1,2,4-triazol halkasında C3'e bağlı alkil ve aril gruplarına ait spektral verilerin Kaynak [35] ve literatürdeki verilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

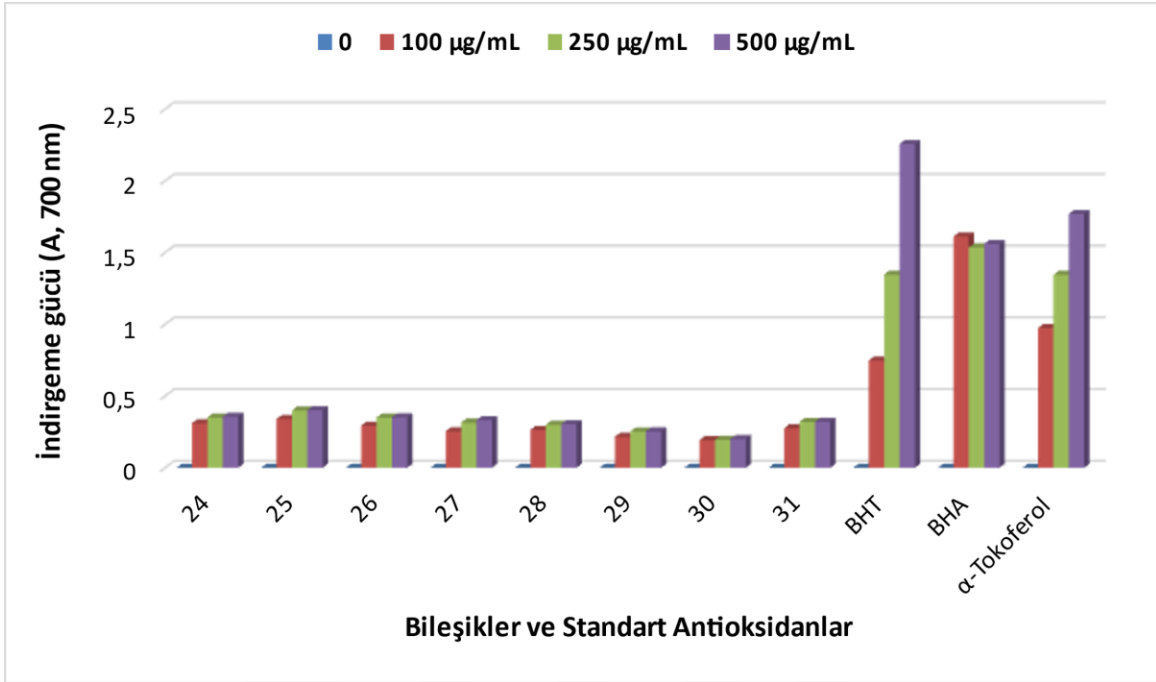
4.2.1. İndirgeme Gücü Aktivitesi

Sentezi yapılan bileşiklerin indirgeme gücü testleri sonucunda elde edilen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda Şekil 4.1-9'da verilmiştir. 700 nm dalga boyunda yapılan ölçümlerde bileşiklerin hemen hemen tamamının absorbands değerleri, beklendiği gibi konsantrasyonla

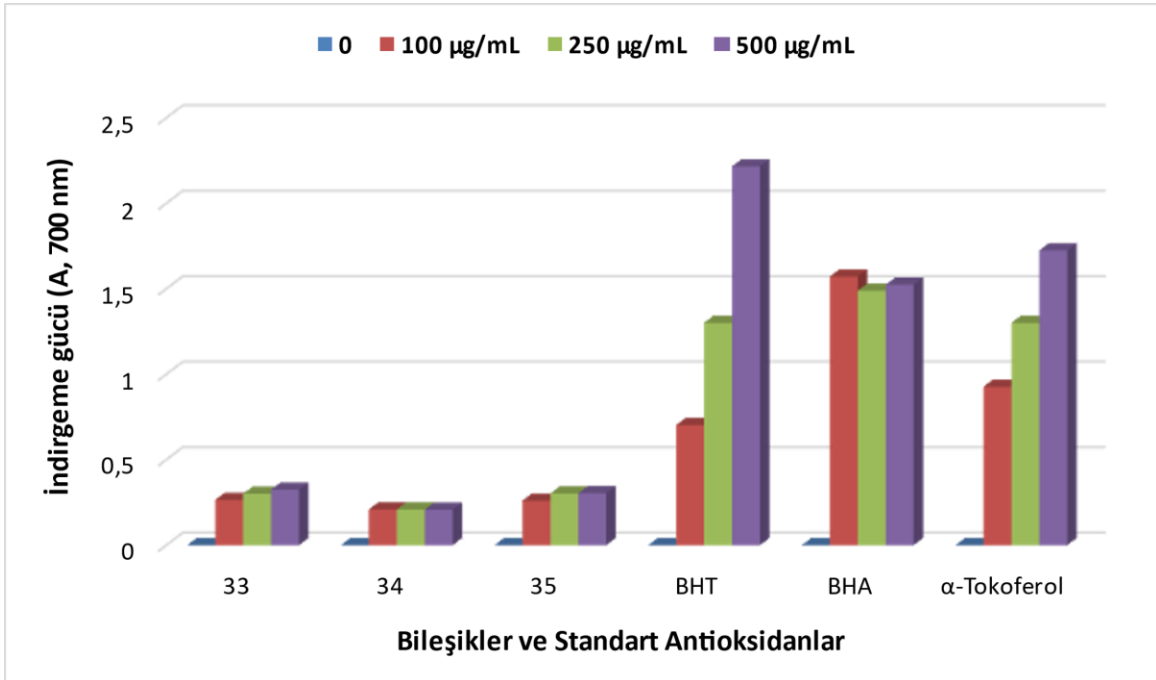
birlikte artış gösterse de, standartlara göre düşük çıkması nedeniyle bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin bulunmadığı söylenebilir.



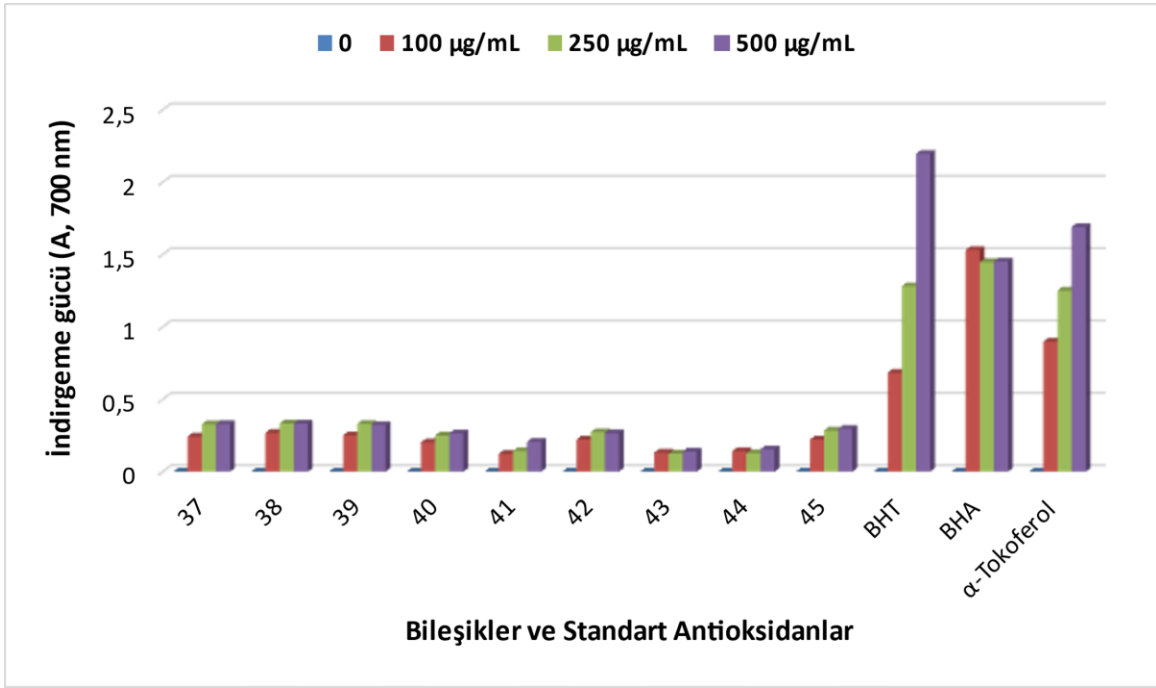
Şekil 4.1. 14 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



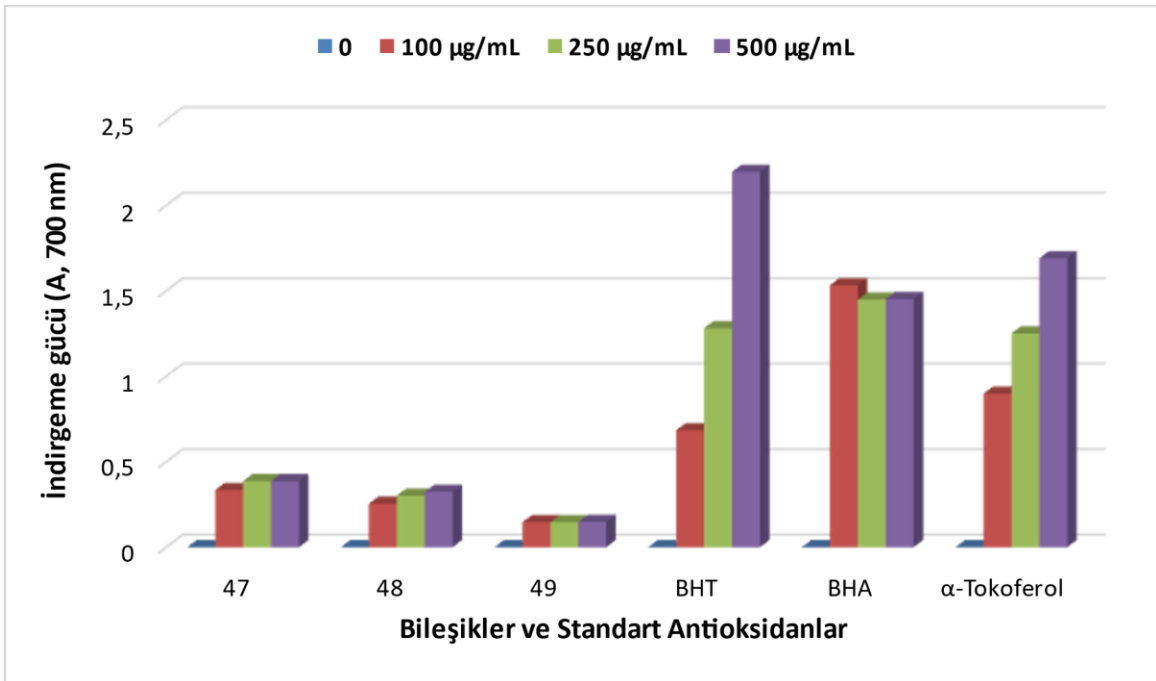
Şekil 4.2. 23 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



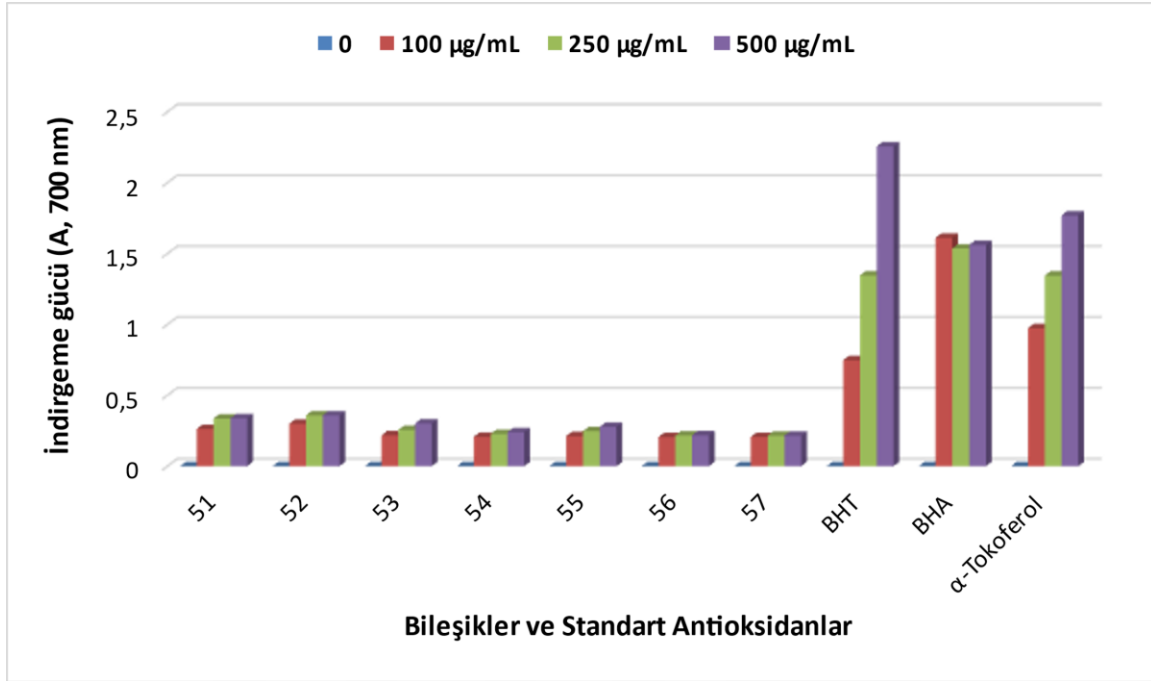
Şekil 4.3. 32 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



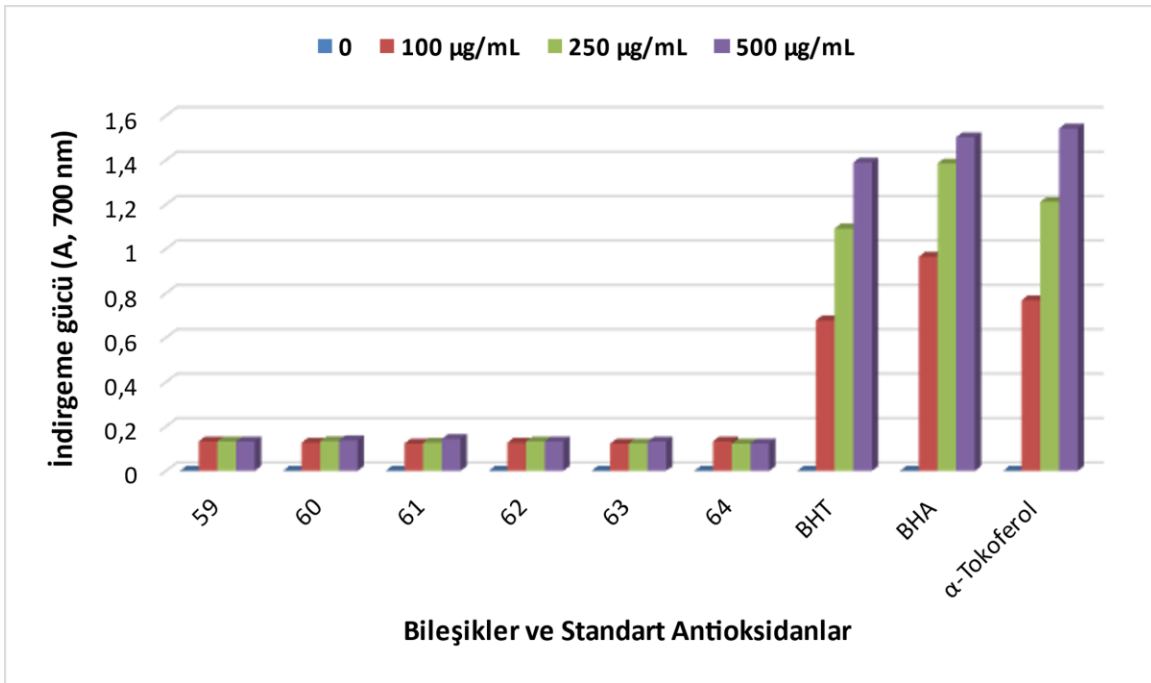
Şekil 4.4. 36 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



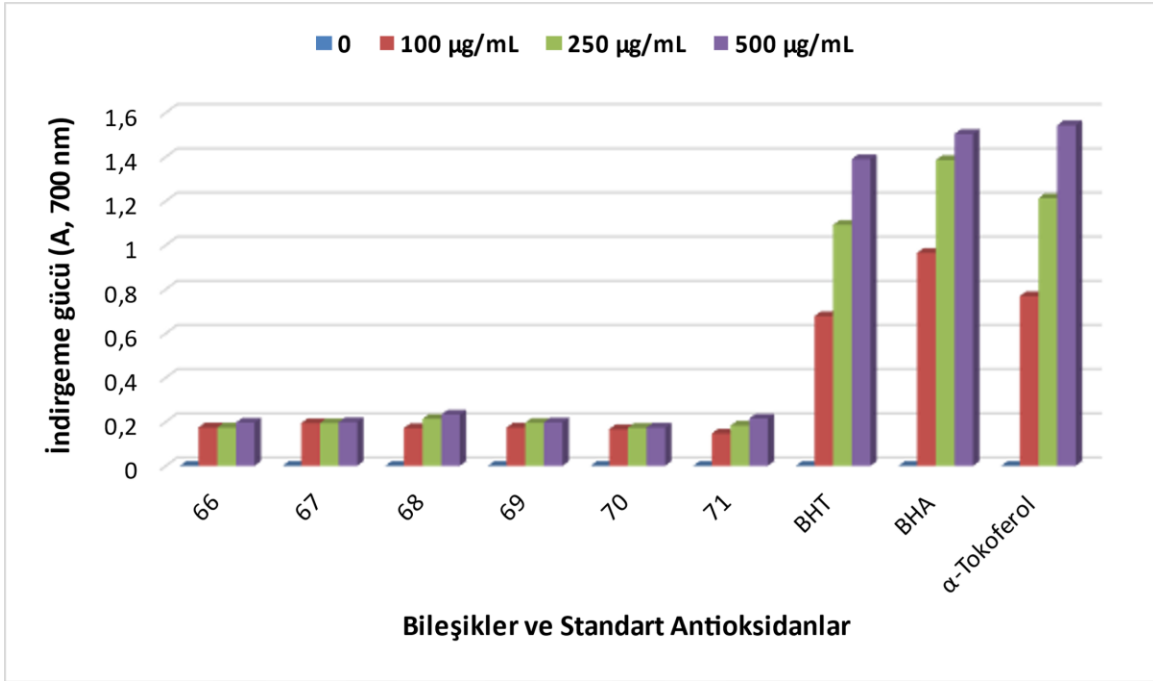
Şekil 4.5. 46 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



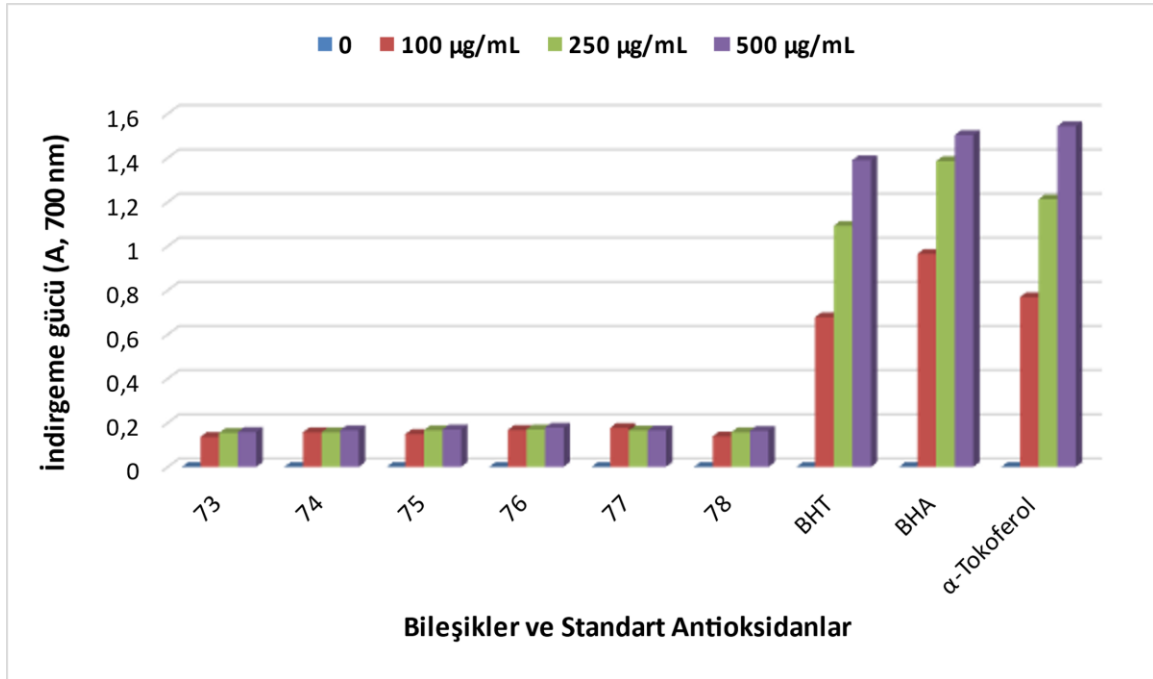
Şekil 4.6. 50 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



Şekil 4.7. 58 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



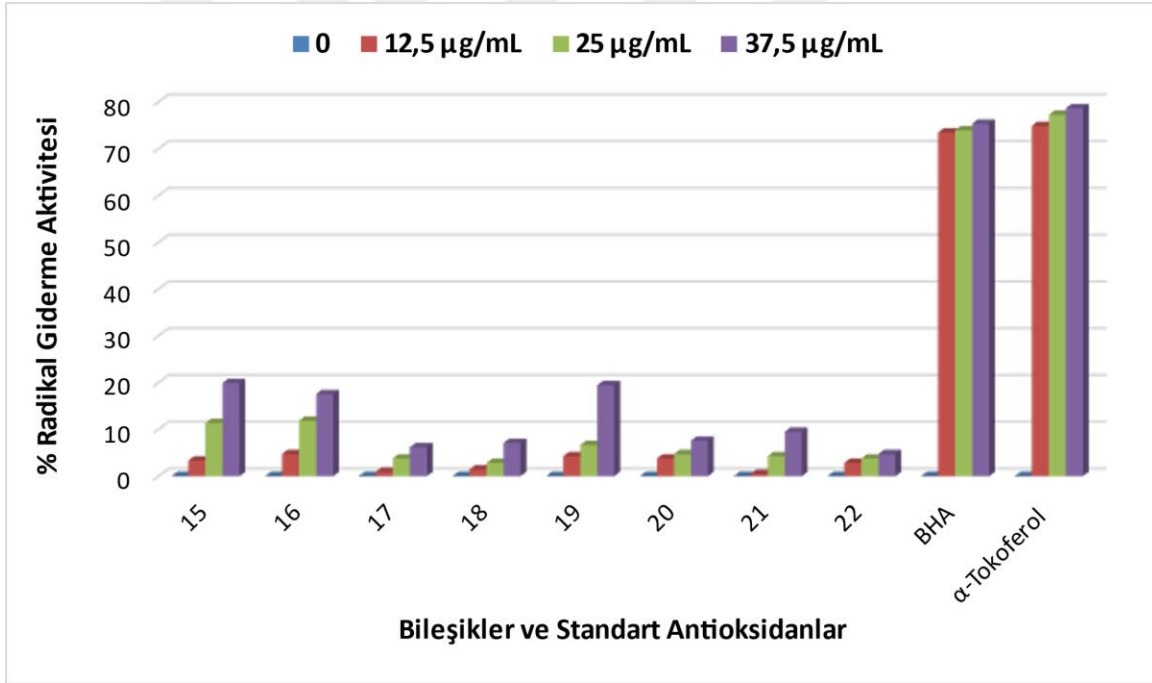
Şekil 4.8. 65 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri



Şekil 4.9. 72 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü Aktiviteleri

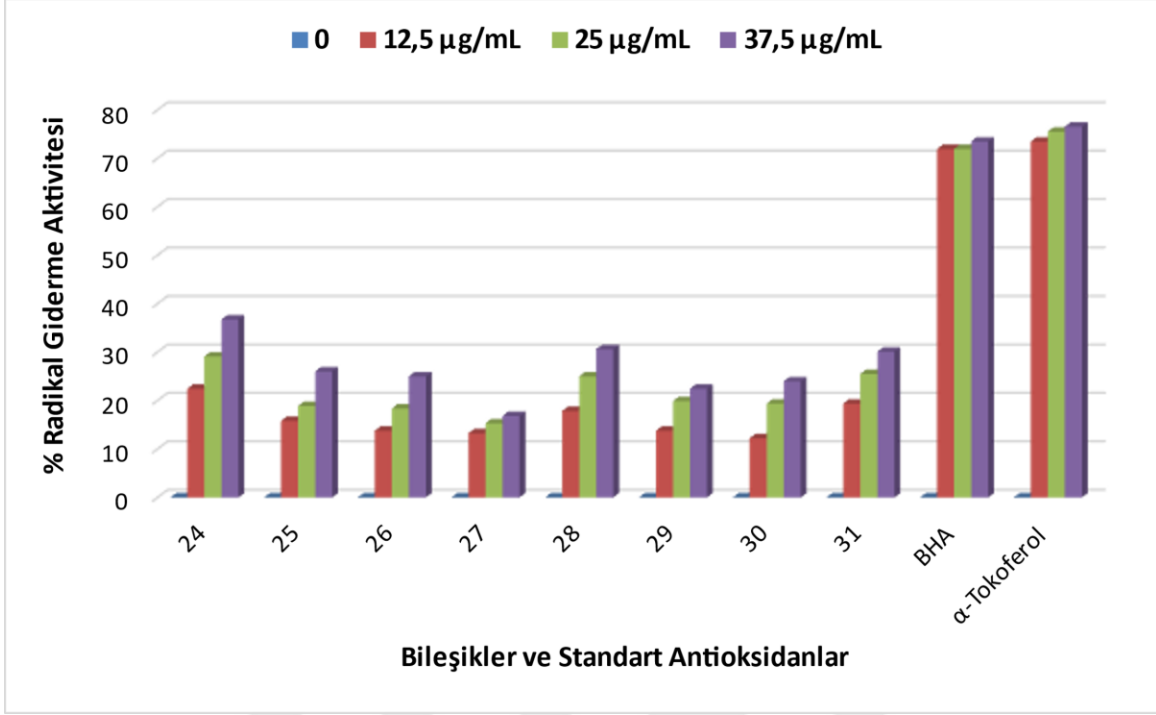
4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezi yapılan bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda elde edilen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıdaki gibi gösterilmiştir. Şekil 4.10-18 arasındaki tüm grafikler sentezlenen bileşiklerin 517 nm dalga boyunda değişen konsantrasyonlara göre yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktivitelerini % inhibisyon olarak vermektedir. 58 ve 65 Tipi bileşikler hariç diğer tüm bileşik sınıflarında, standart antioksidanlarda olduğu gibi konsantrasyonla birlikte artan düzeyde radikal giderme aktivitelerinin olduğu görülmektedir.



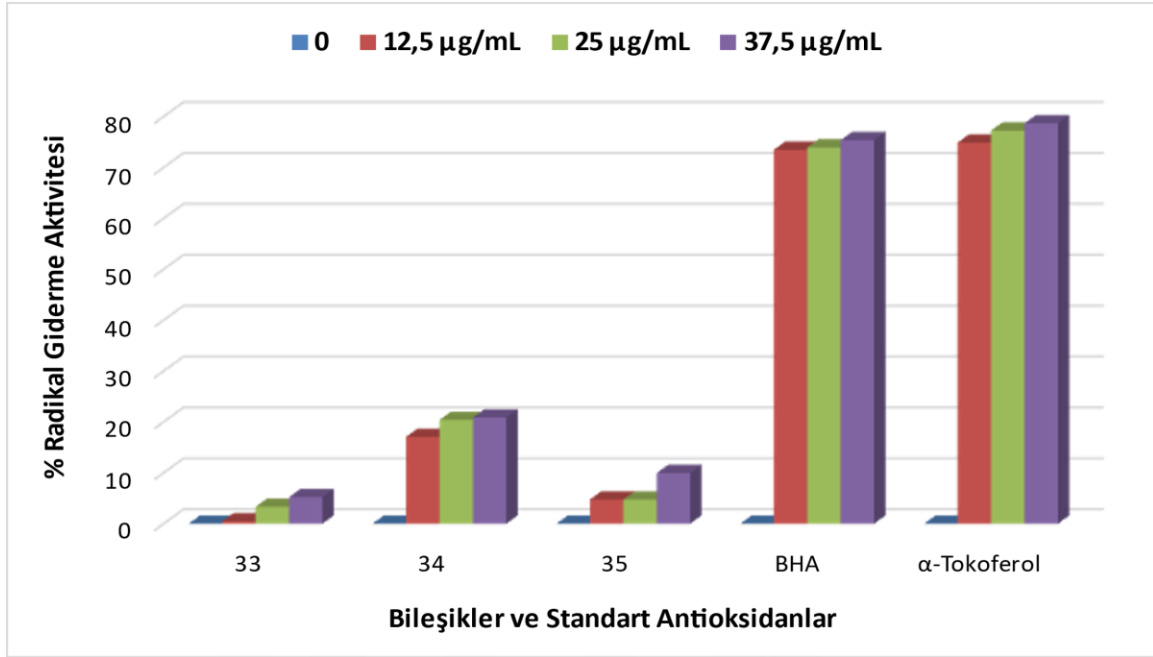
Şekil 4.10. 14 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

14 Tipi bileşiklerin aktivite düzeyleri arasında bir kıyaslama yapmak gerekirse, genel olarak düşük düzeyde aktivite göstermektedirler, en iyi düzeyde radikal giderme aktivitesine sahip olan bileşik 15'tir.



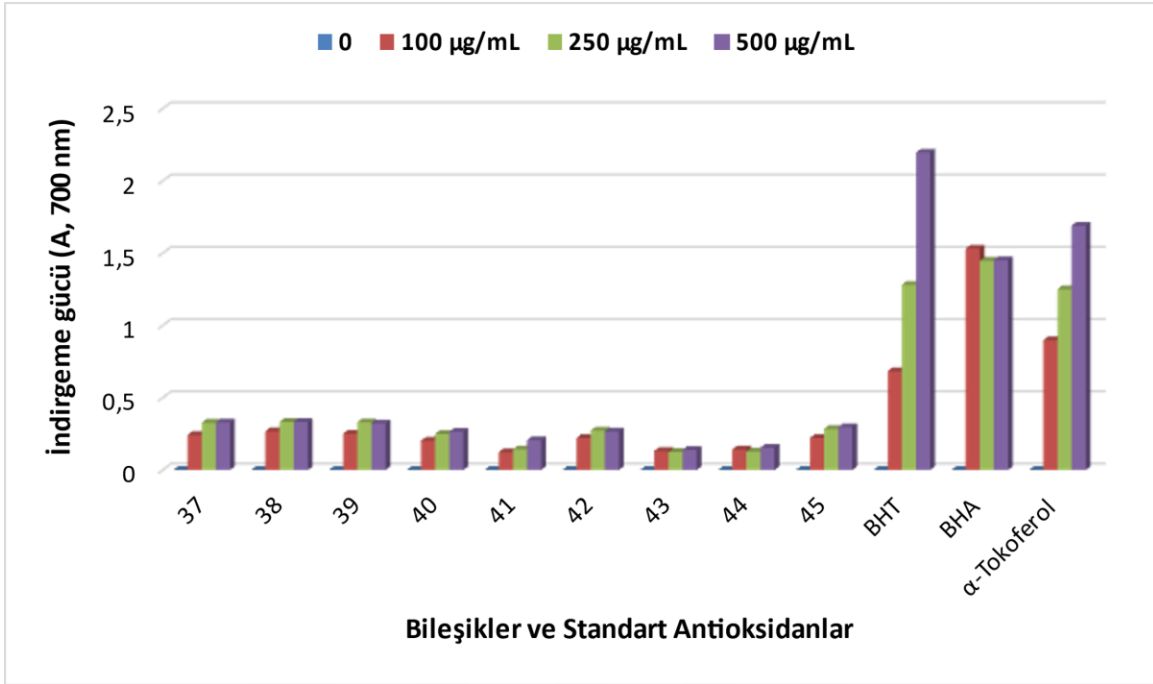
Şekil 4.11. 23 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

23 Tipi bileşikler, Şekil 4.11’de de görüldüğü üzere, genel olarak orta düzeyde aktivite göstermektedirler, aralarında en iyi düzeyde radikal giderme aktivitesine sahip olan bileşik 24’tür.

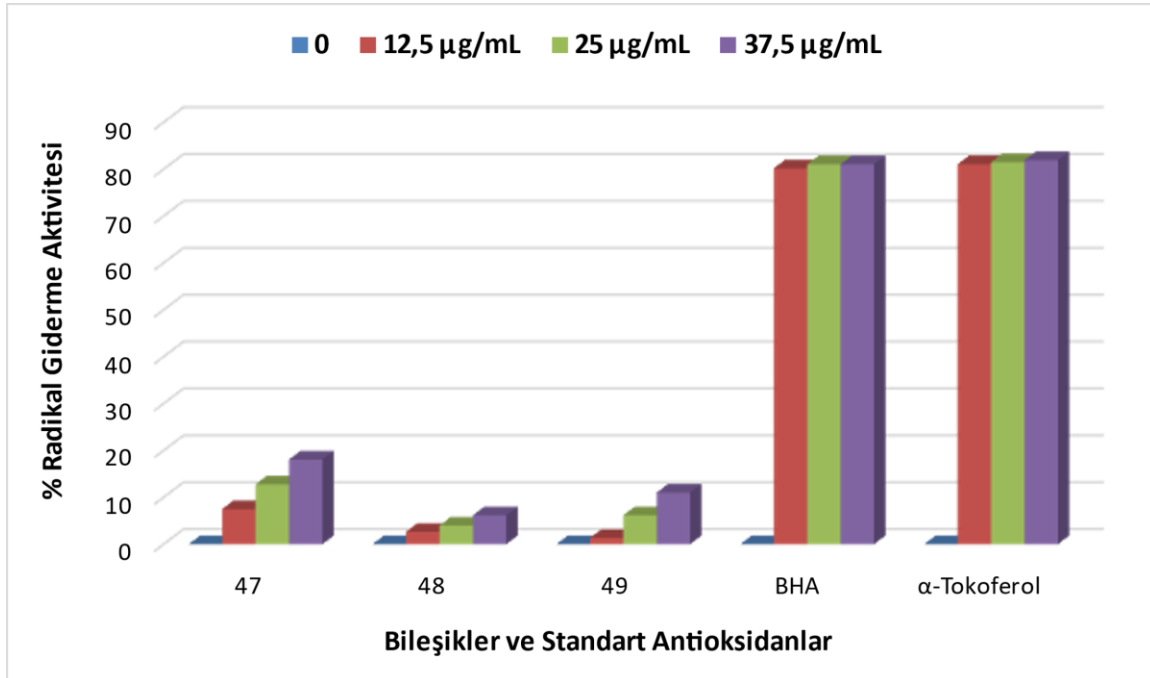


Şekil 4.12. 32 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

32 Tipi bileşiklerde düşük düzeyde de olsa en iyi radikal giderme aktivitesine sahip olan bileşik 34'tür.

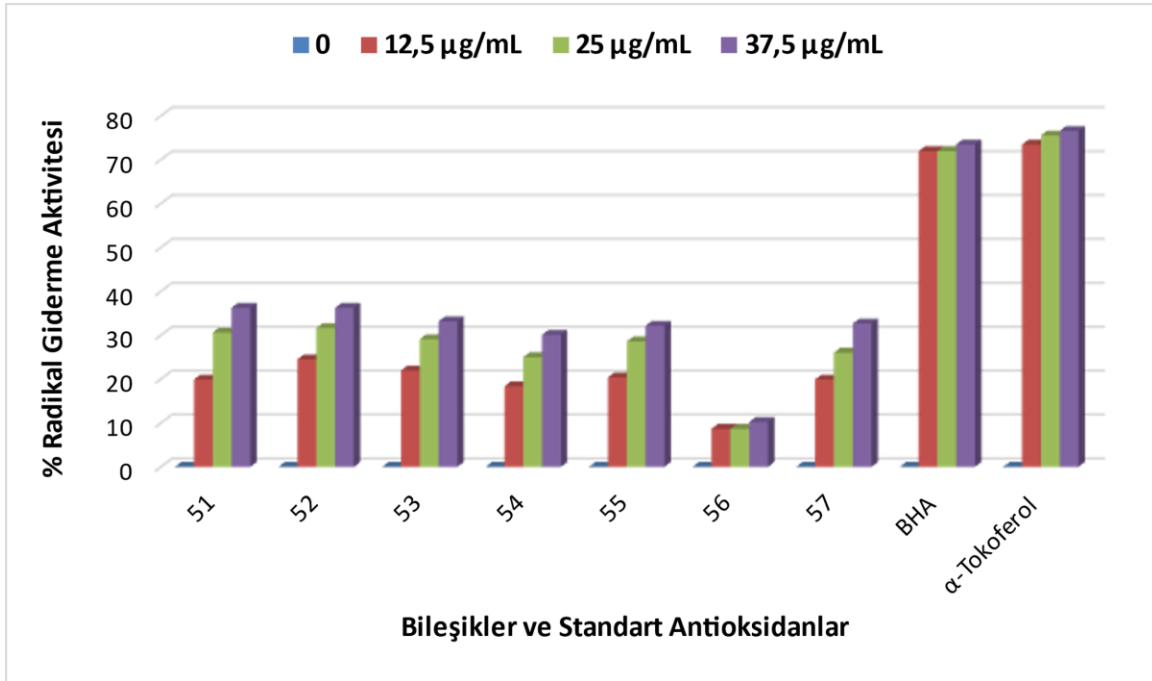


Şekil 4.13. 36 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



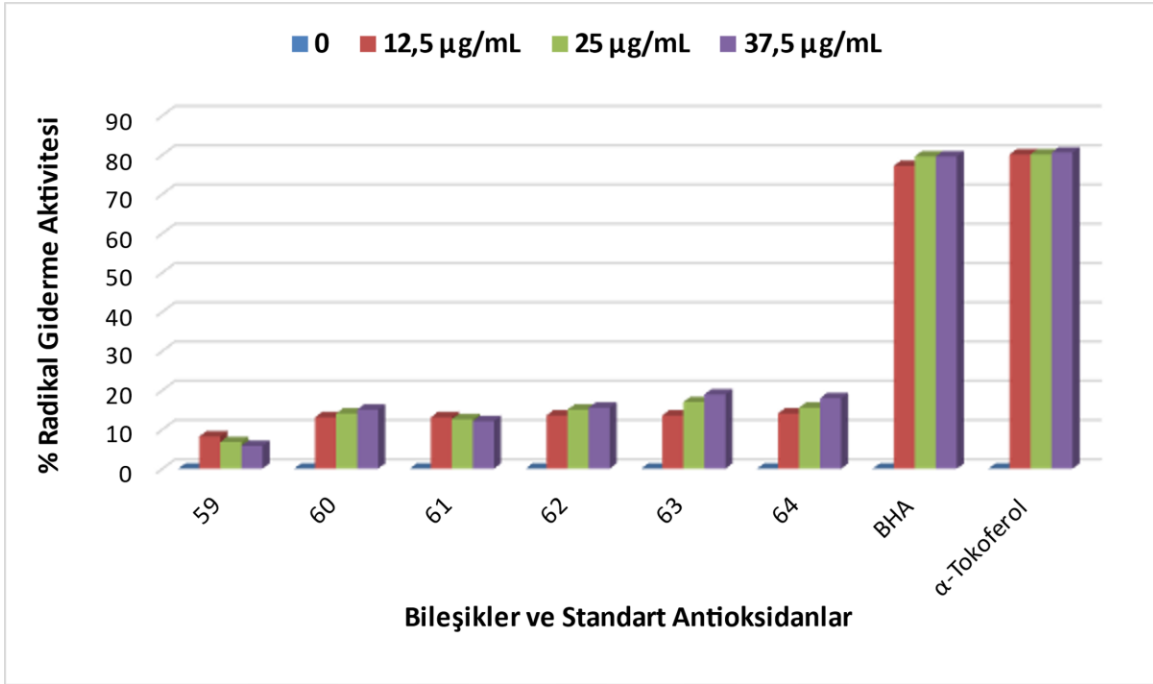
Şekil 4.14. 46 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

36 ve 46 Tipi bileşiklerin aynı şartlar altında serbest radikal giderme aktivite testleri gerçekleştirilmiş olup, 36 tipi bileşiklerin orta düzeyde aktivite gösterdikleri, buna karşın 46 tipi bileşiklerin aktivite düzeylerinin çok daha düşük olduğu görülmektedir. 37 ve 47 nolu bileşikler, bu grupta nispeten en yüksek aktiviteye sahip olan bileşiklerdir.

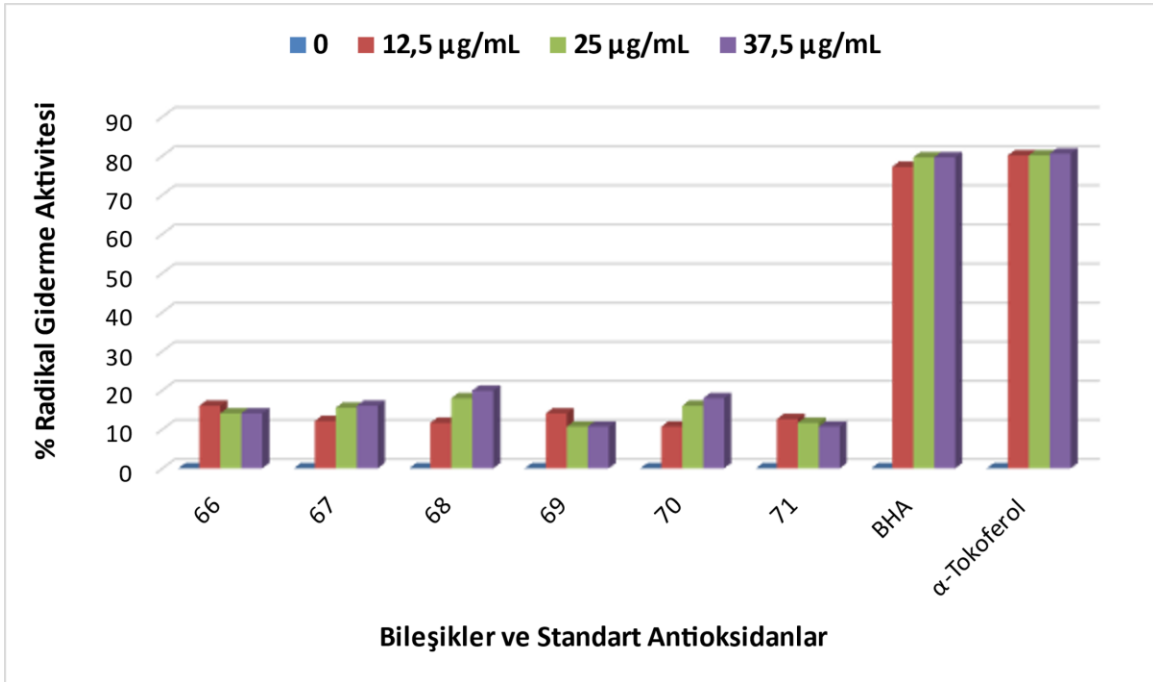


Şekil 4.15. 50 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

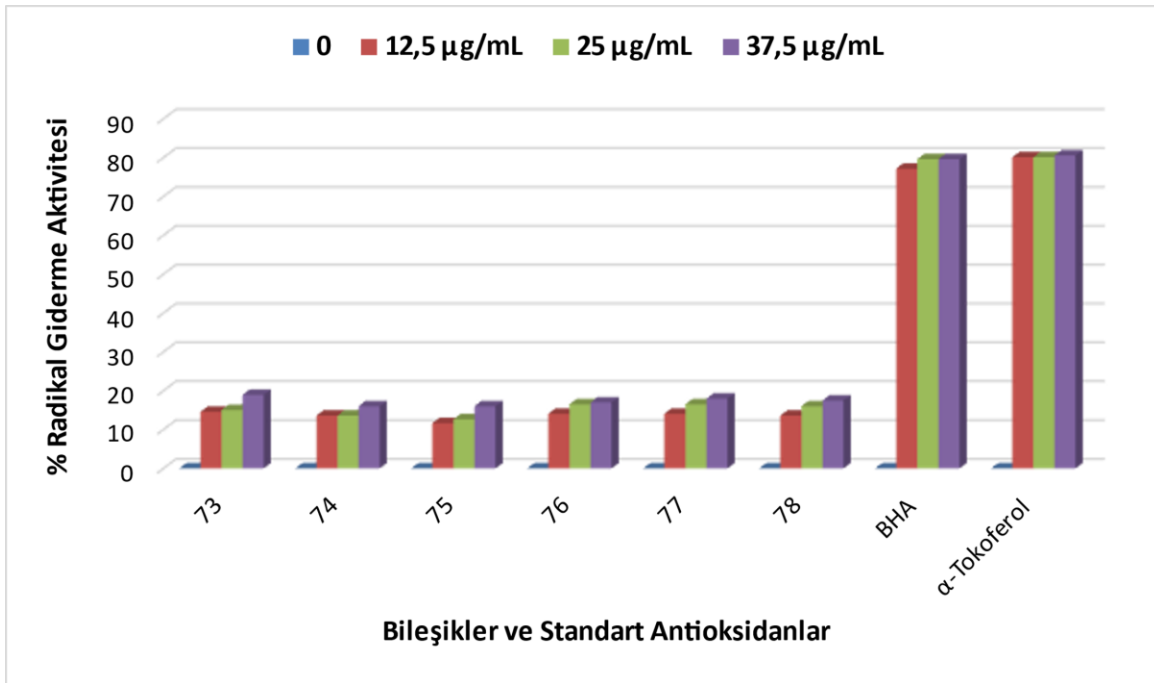
50 Tipi bileşikler ise bu tez çalışmasında sentezlenen tüm bileşik grupları arasında, 56 nolu bileşik hariç, en yüksek radikal giderme aktivitesine sahip olan bileşiklerdir.



Şekil 4.16. 58 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



Şekil 4.17. 65 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



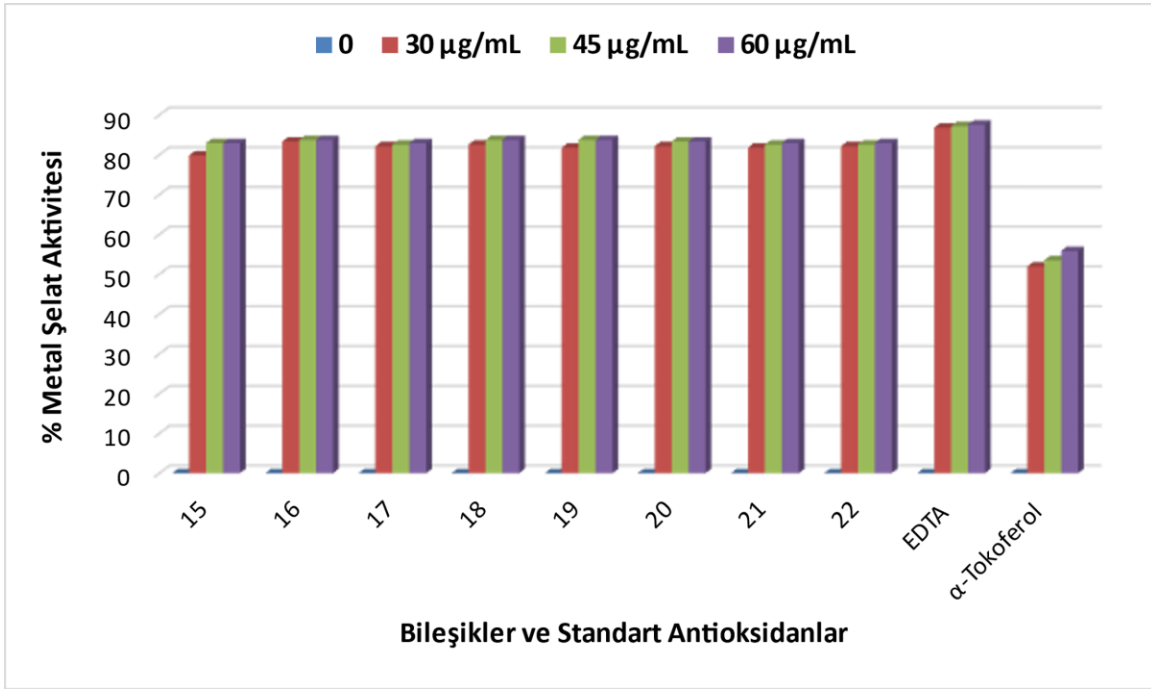
Şekil 4.18. 72 Tipi Bileşiklerin % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin de yine aynı şartlar altında serbest radikal giderme aktivite testleri gerçekleştirilmiştir. 58 ve 65 Tipi bileşiklerden 59, 61, 66, 69 ve 71 bileşikleri hariç diğer tüm bileşikler, standart antioksidanlarda olduğu gibi konsantrasyonla birlikte artan düzeyde radikal giderme aktiviteleri göstermiştir ve aktiviteleri düşük düzeydedir. Gruplar arasında kıyaslama yapıldığında 63, 68 ve 73 nolu bileşiklerin nispeten en yüksek aktiviteye sahip oldukları görülmektedir.

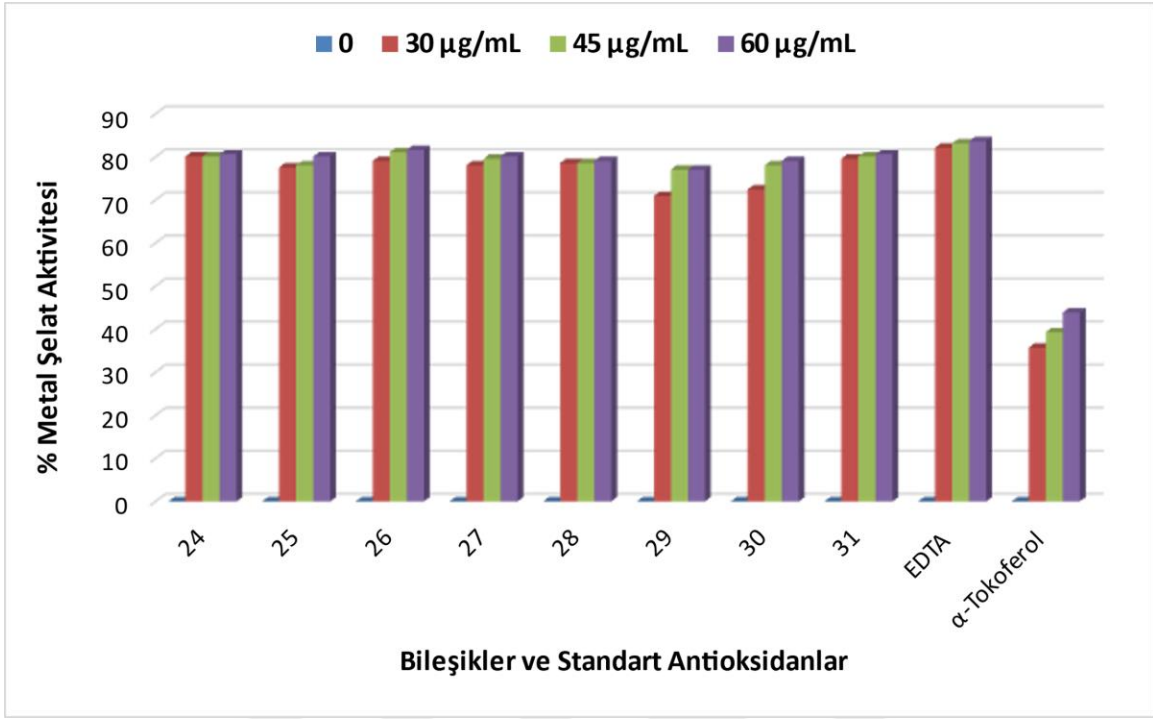
4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.19-27 arasındaki tüm grafikler sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktivitelerini % inhibisyon olarak göstermektedir. Aşağıda yer alan grafikler incelendiğinde tüm bileşik gruplarının konsantrasyonla birlikte artan ve standart antioksidan olan α -tokoferolden çok daha iyi düzeyde şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Hatta 50 tipi bileşiklerden

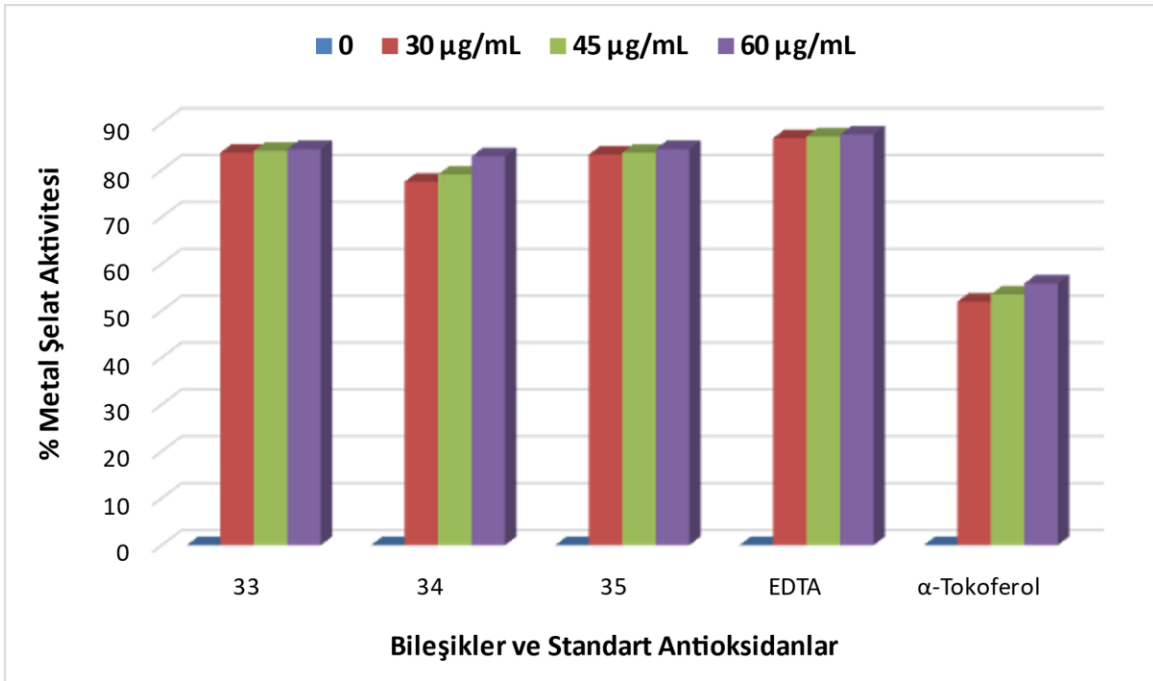
51 ve 56 nolu bileşikler hariç diğer tüm bileşikler özellikle en yüksek konsantrasyonda standart antioksidan olan EDTA'ya yakın değerlerde şelatlama aktivitesine sahiptir.



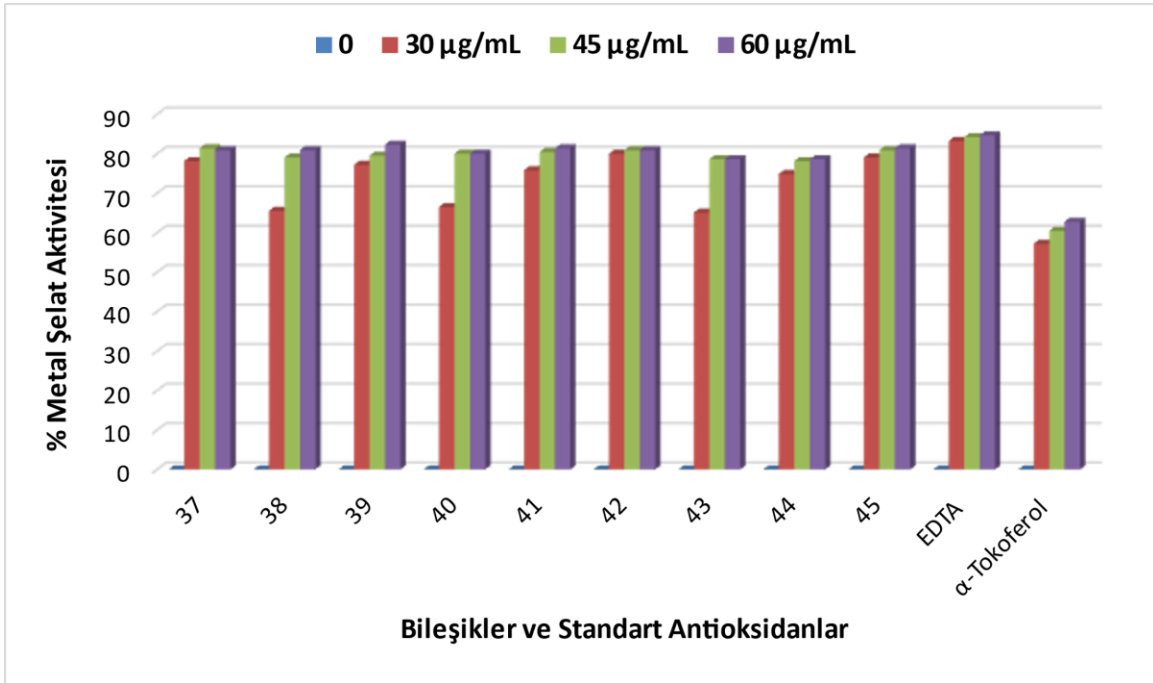
Şekil 4.19. 14 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



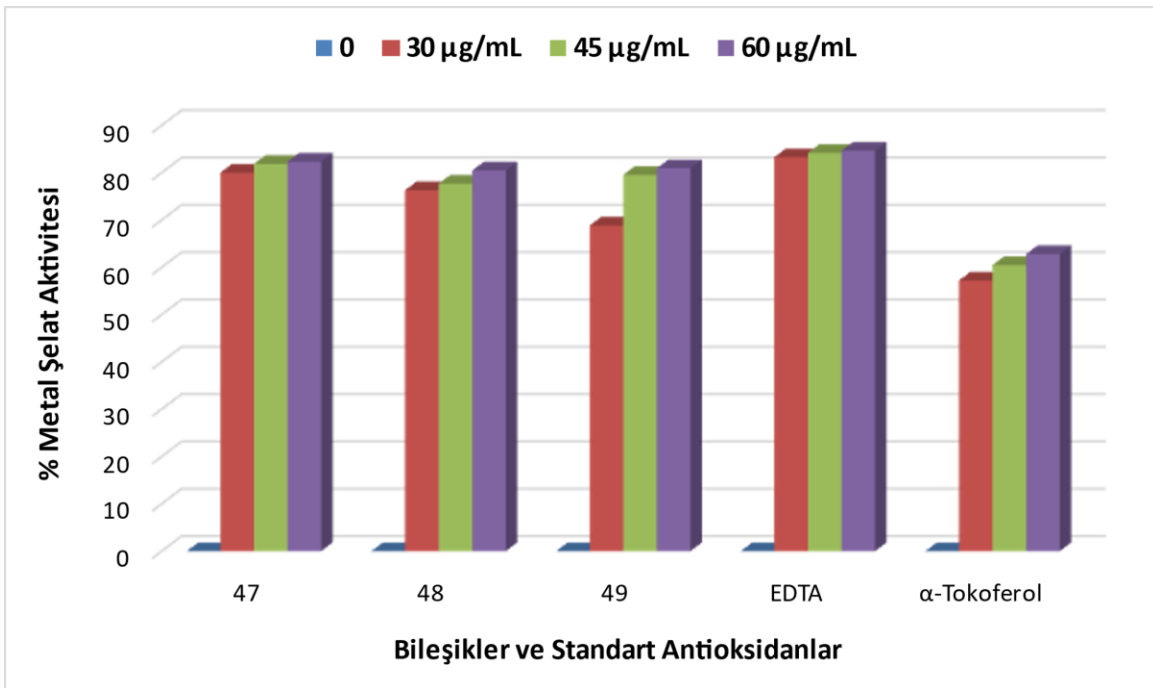
Şekil 4.20. 23 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



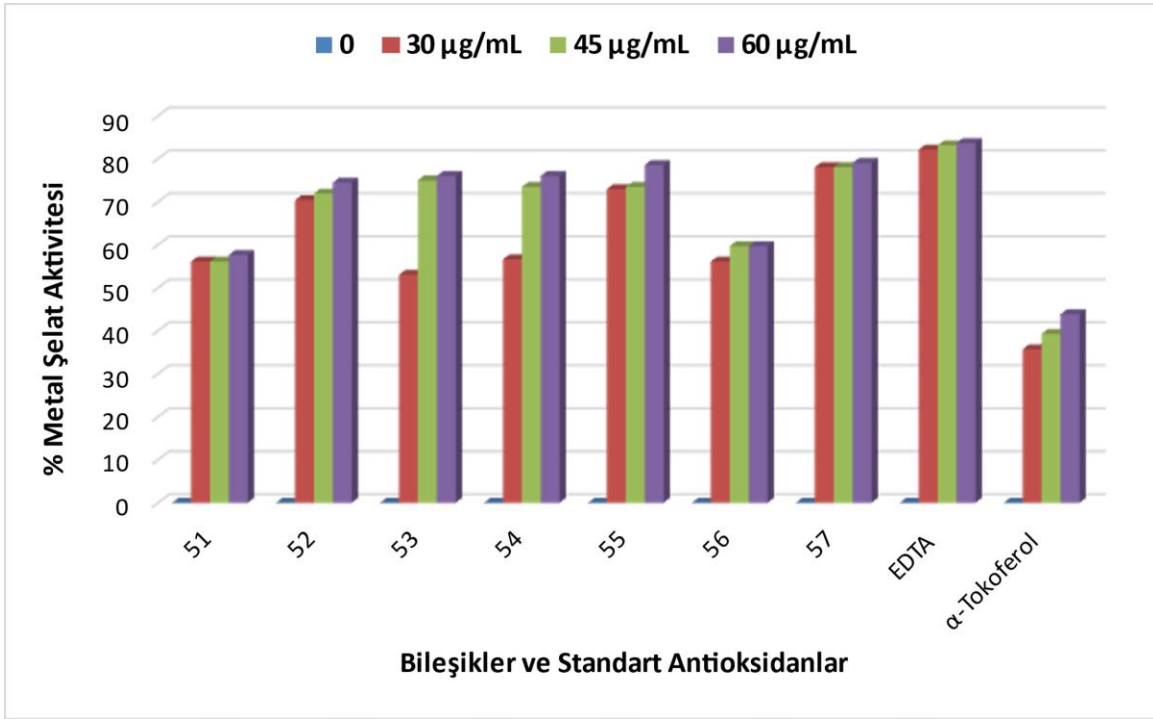
Şekil 4.21. 32 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



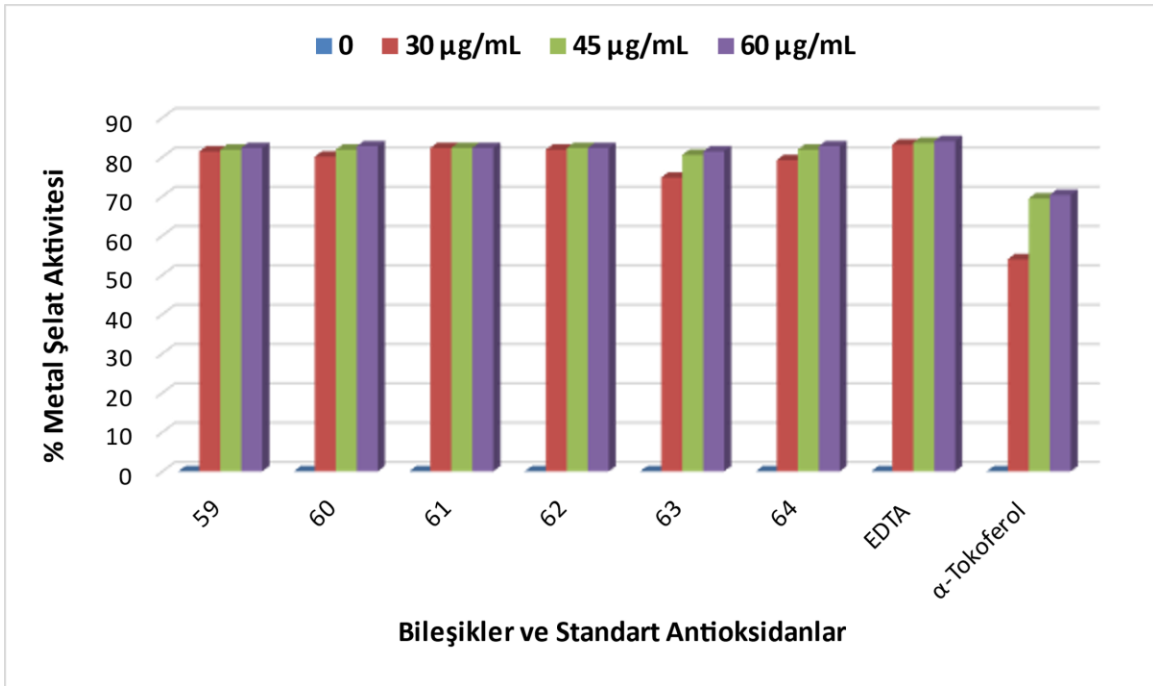
Şekil 4.22. 36 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



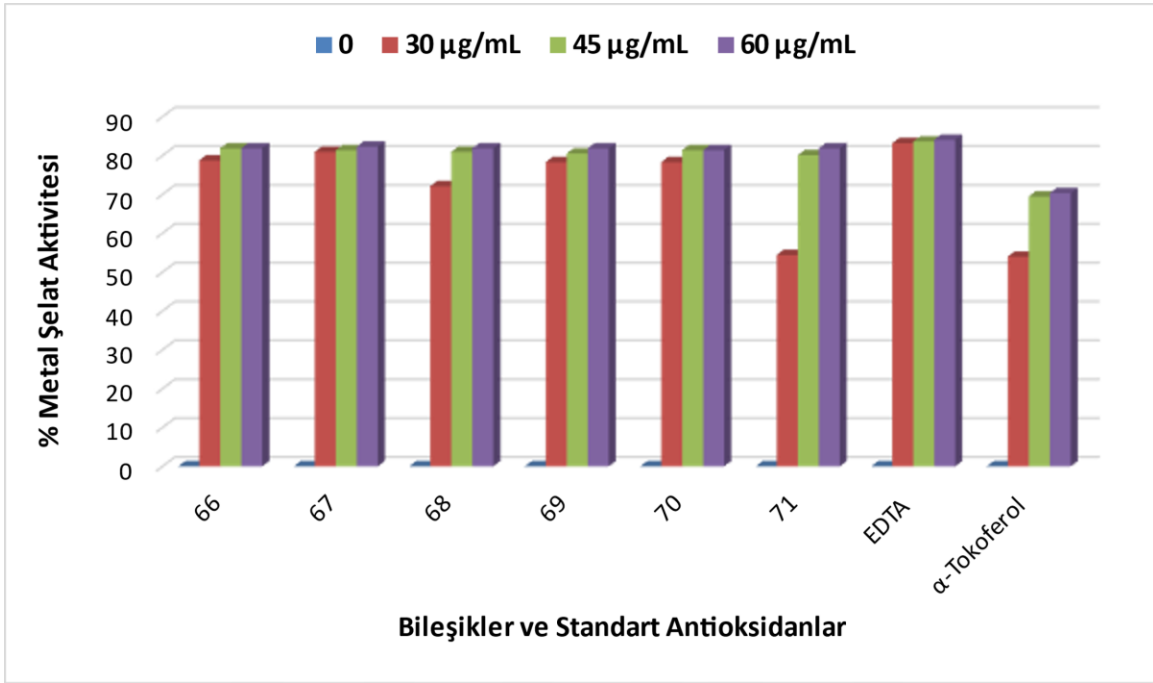
Şekil 4.23. 46 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



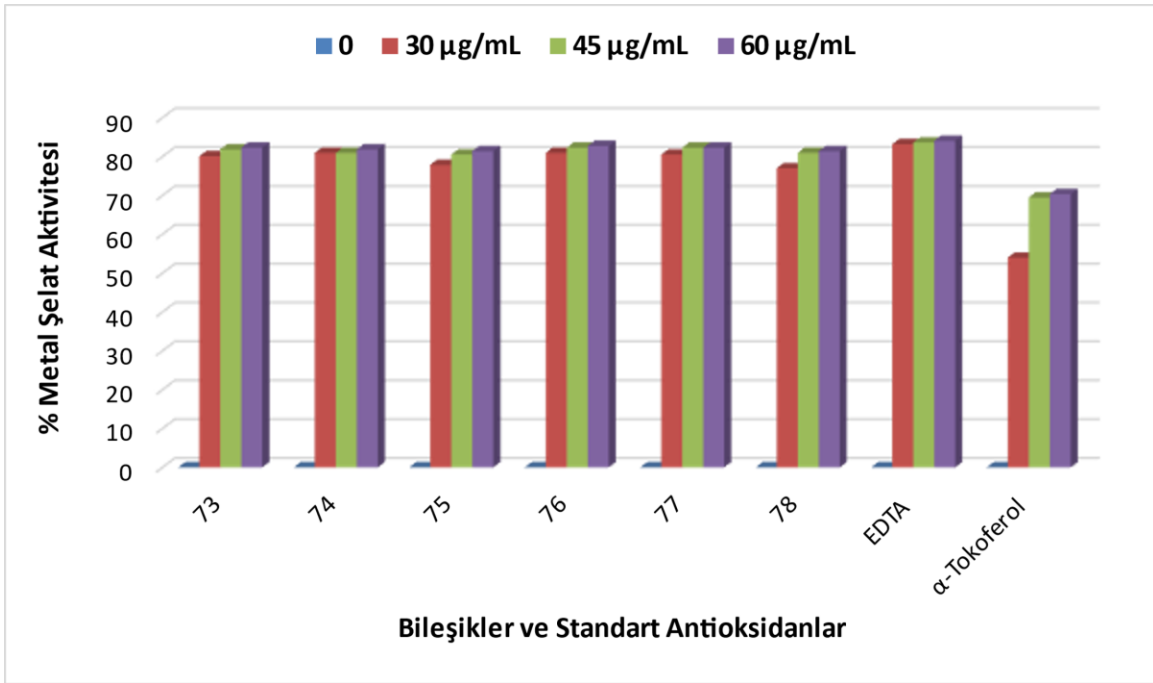
Şekil 4.24. 50 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



Şekil 4.25. 58 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri



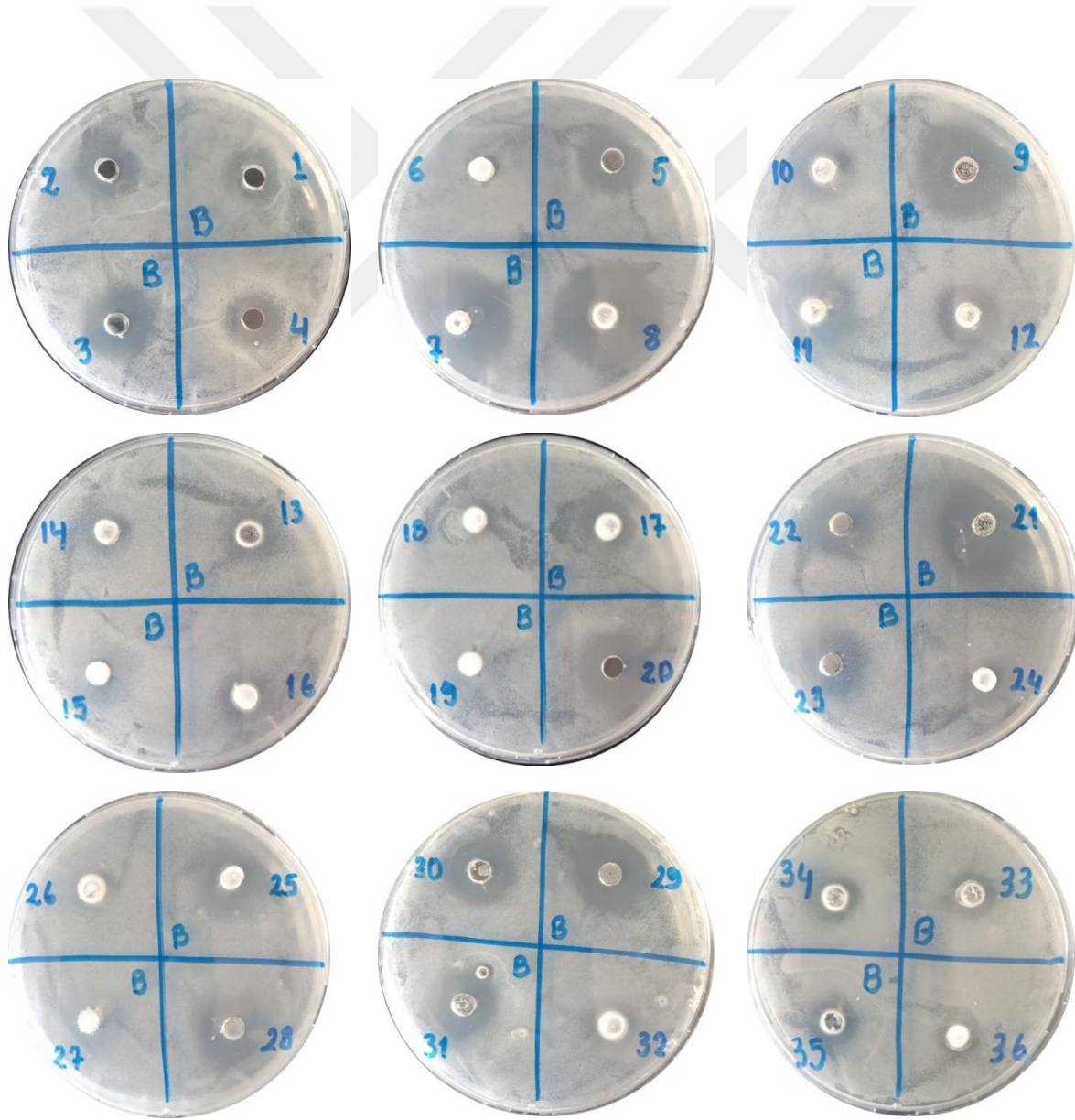
Şekil 4.26. 65 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri

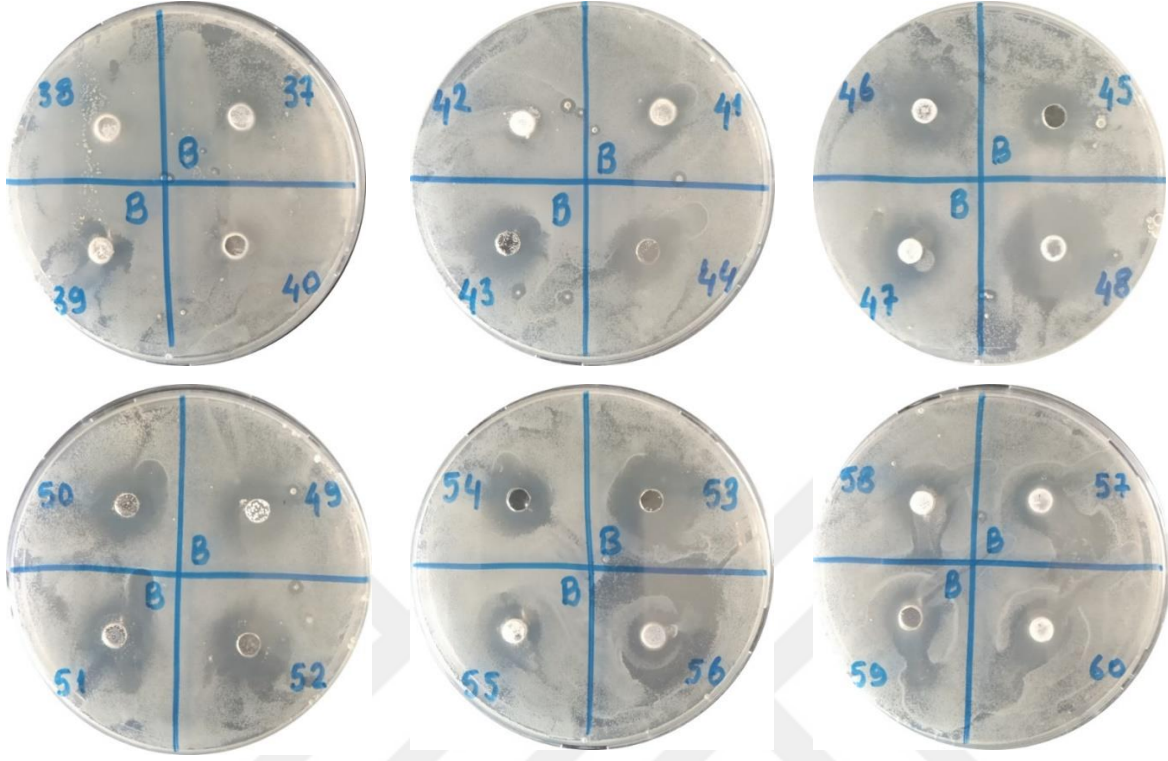


Şekil 4.27. 72 Tipi Bileşiklerin % Metal Şelat Aktiviteleri

4.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Etkinlik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

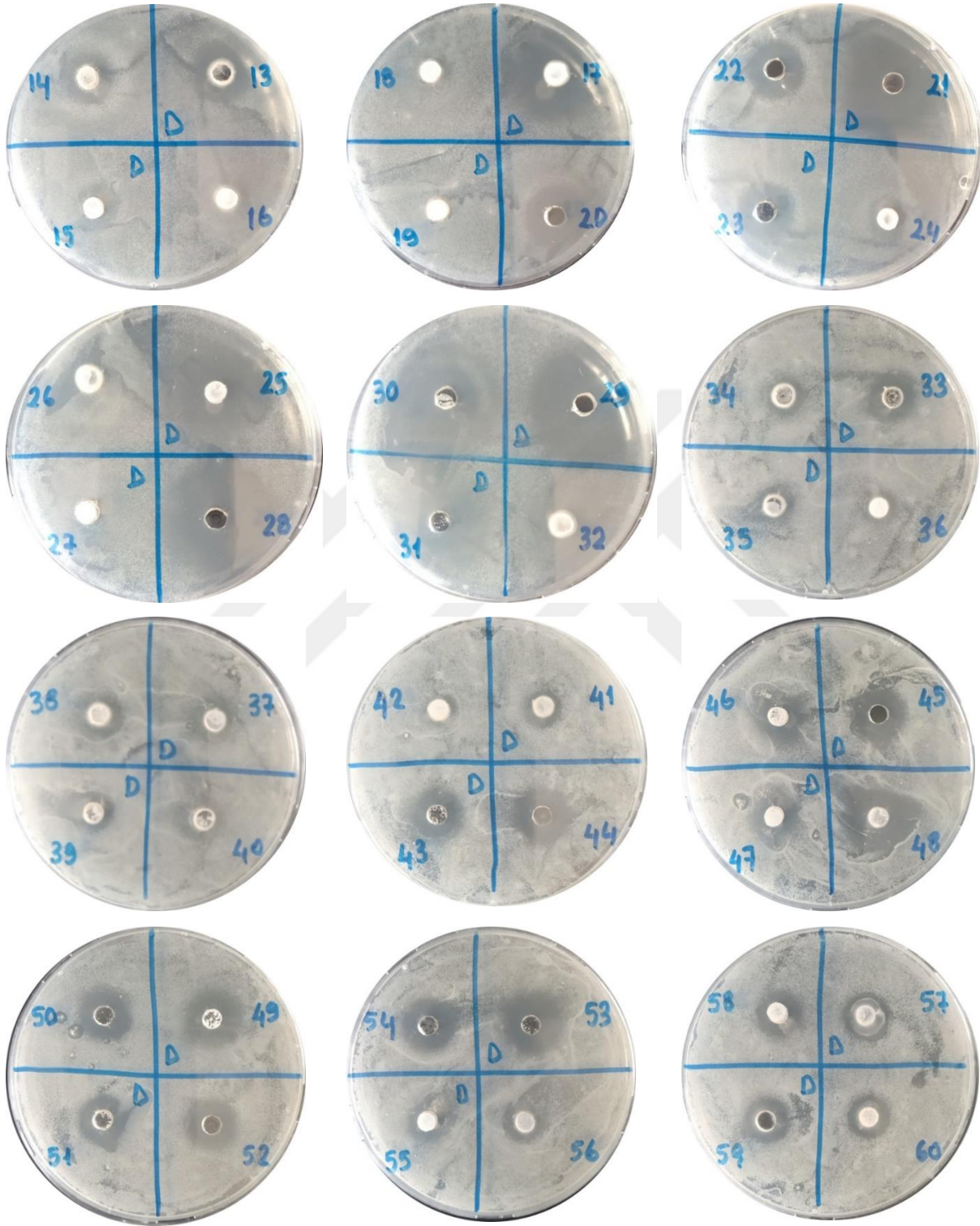
Tez kapsamında ele geçen 56 adet yeni bileşiğin antimikrobiyal özellikleri ağar kuyucuk yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 4352), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Serratia marcescens* (ATCC 13880) ve *Candida albicans* (ATCC 10231) mikroorganizmalarına karşı olan etkinlikleri değerlendirilmiştir. Referans standart maddeler olarak Ampisilin (X3261), Neomisin (X3360), Streptomisin (X3385) ve Fluconazole (FCA-25) kullanılmıştır.



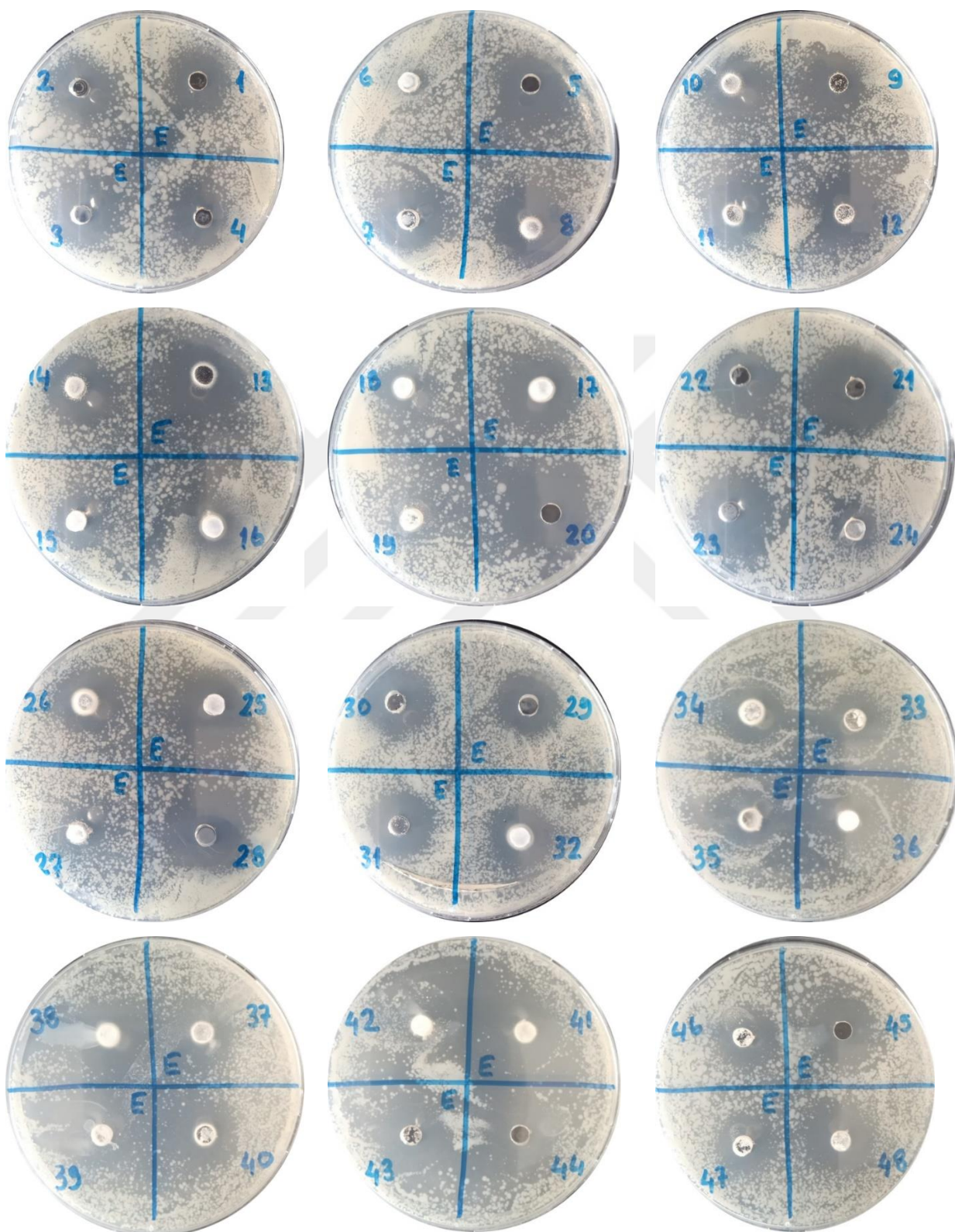


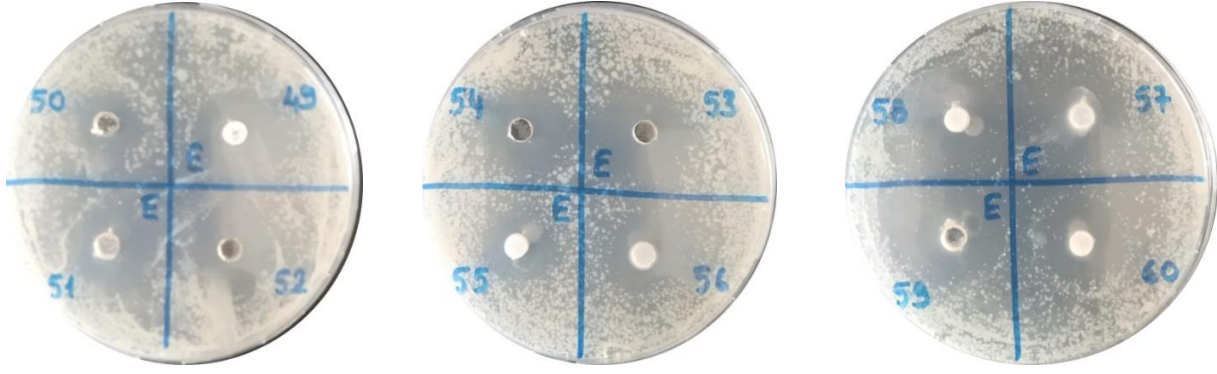
Şekil 4.28. 14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin *Bacillus cereus*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



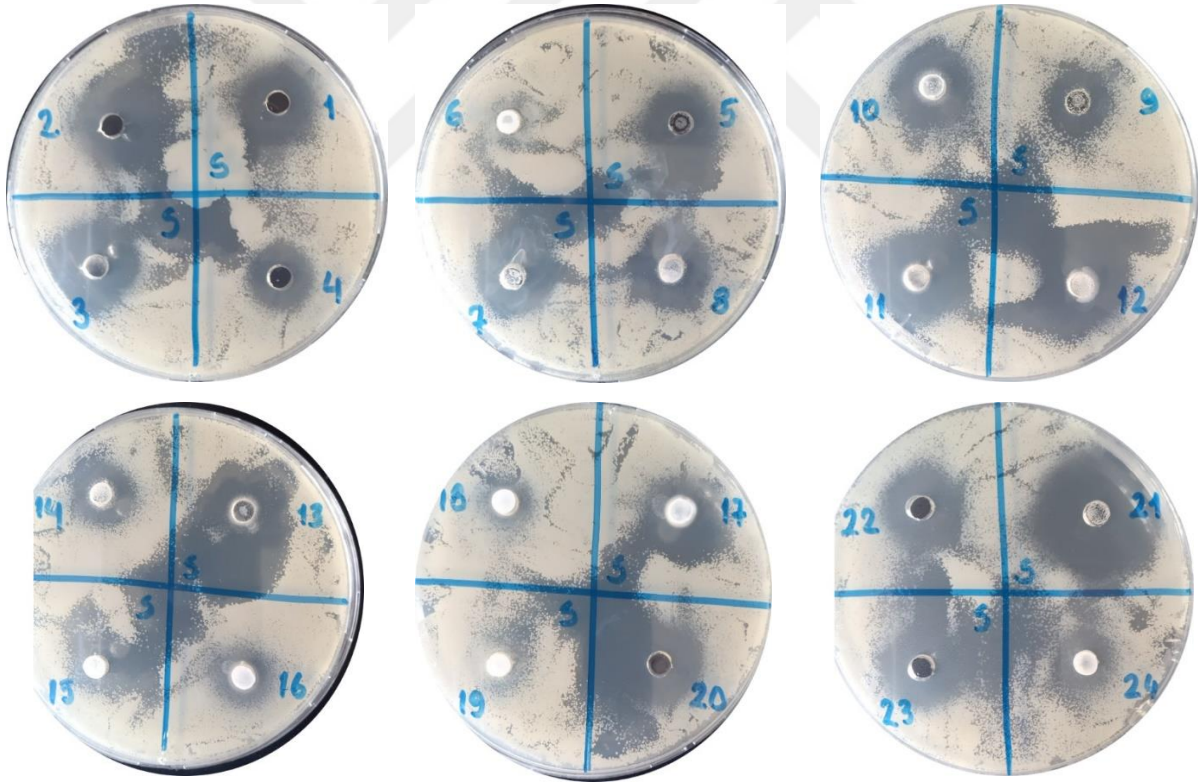


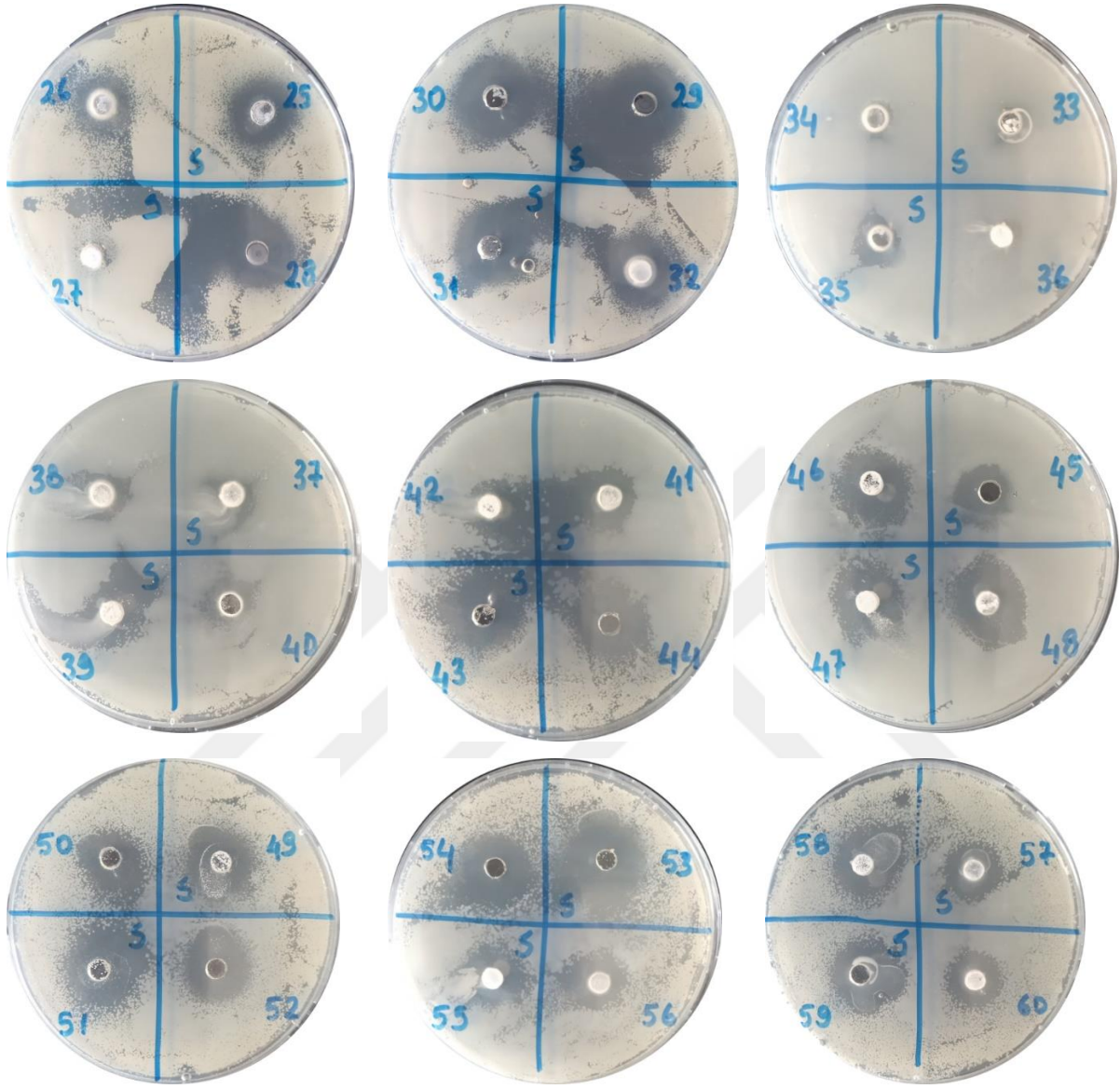
Şekil 4.29. 14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin *Klebsiella pneumoniae*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları



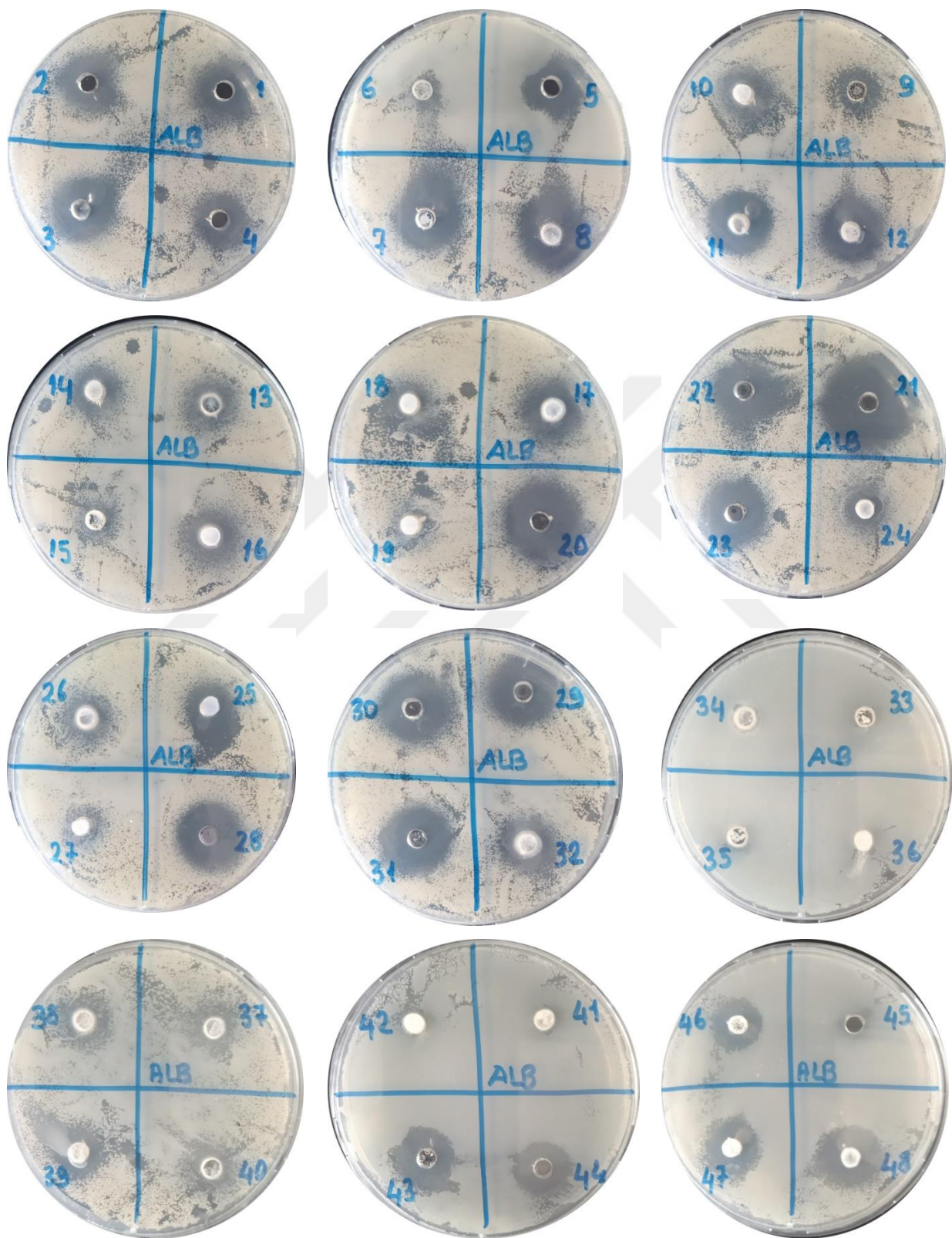


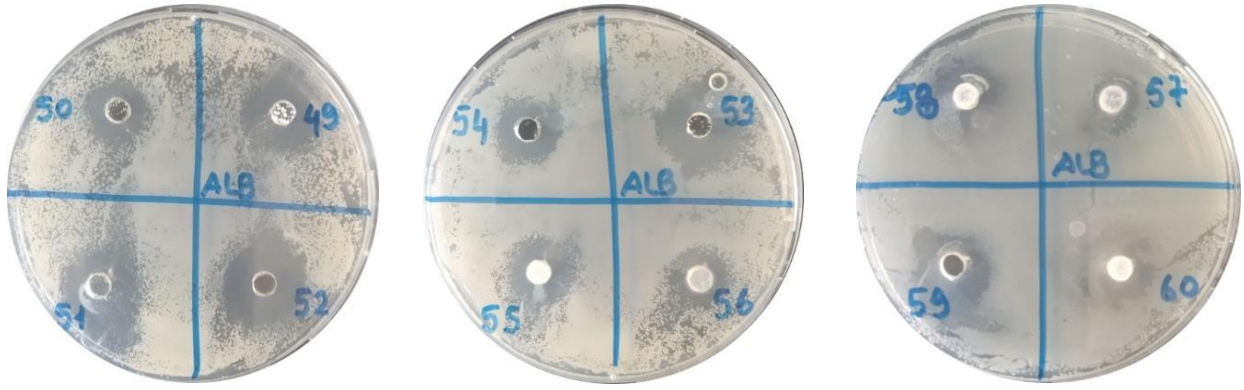
Şekil 4.30. 14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin *Staphylococcus aureus*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları





Şekil 4.31. 14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin *Serratia marcescens*'e karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları





Şekil 4.32. 14, 23, 32, 36, 46, 50, 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin *Candida albicans*'a karşı agar kuyucuk difüzyon metodu ile elde edilen ZON çapları

Tablo 4.1. 14, 23, 32, 36, 46 ve 50 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri.

Petri kabı kodu	Bileşik no	ZON çap değerleri (mm)				
		<i>Bacillus cereus</i> (B)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (D)	<i>Staphylococcus aureus</i> (E)	<i>Serratia marcescens</i> (S)	<i>Candida albicans</i> (ALB)
1	15	+++	+++	+++	+++	+++
20	16	+++	+++	+++	+++	+++
28	17	+++	+++	+++	+++	+++
10	18	+++	+++	+++	+++	++
32	19	++	+++	+++	+++	++
25	20	+++	+++	+++	+++	+++
37	21	++	++	++	++	++
16	22	++	++	++	++	+++
5	24	+++	+++	+++	+++	+++
23	25	++	+++	+++	+++	+++
31	26	+++	+++	+++	+++	+++
14	27	++	++	+++	++	+++
35	28	++	++	++	++	-
41	29	++	++	+++	+++	-

18	30	++	++	++	++	++
9	31	+++	+++	+++	+++	++
12	33	+++	+++	+++	+++	+++
39	34	+++	+++	+++	+++	++
7	35	+++	+++	+++	+++	+++
4	37	+++	+++	+++	+++	+++
22	38	+++	+++	+++	+++	+++
30	39	+++	+++	+++	+++	+++
13	40	+++	+++	+++	+++	+++
34	41	++	++	+++	-	-
26	42	++	++	+++	++	++
40	43	-	-	+++	++	++
17	44	+++	+++	+++	+++	+++
8	45	+++	+++	+++	+++	+++
2	47	+++	+++	+++	+++	+++
11	48	+++	+++	+++	+++	+++
38	49	-	++	+++	++	++
6	51	-	-	-	-	-
24	52	++	++	++	+++	++
15	53	-	-	++	-	-
36	54	++	++	++	-	-
27	55	-	-	-	-	-
42	56	-	-	-	++	-
19	57	-	-	-	-	-
Ampicillin		+++	+++	+++	++	-
Neomycin		+++	++	++	++	-
Streptomycin		++	++	+++	++	-
Fluconazole		-	-	-	-	+++
İnhibisyon zonu: (-): <5.5 mm; (+): 5.5-10 mm; (++) : 11-16 mm; (+++): ≥17 mm						

Tablo 4. 2. 58, 65 ve 72 Tipi bileşiklerin bakterilere karşılık gelen ZON çap değerleri.

Petri kabı kodu	Bileşik no	ZON çap değerleri (mm)				
		<i>Bacillus cereus</i> (B)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (D)	<i>Staphylococcus aureus</i> (E)	<i>Serratia marcescens</i> (S)	<i>Candida albicans</i> (ALB)
43	59	+++	+++	+++	+++	+++
52	60	+++	++	+++	+++	+++
49	61	+++	+++	+++	+++	+++
55	62	+++	++	+++	+++	+++
58	63	+++	++	+++	+++	++
46	64	+++	+++	+++	+++	+++

45	66	+++	+++	+++	+++	-
54	67	+++	+++	+++	+++	+++
51	68	+++	+++	+++	+++	+++
57	69	+++	+++	+++	+++	++
60	70	+++	++	+++	+++	+++
48	71	+++	+++	+++	+++	+++
44	73	+++	+++	+++	+++	+++
53	74	+++	+++	+++	+++	+++
50	75	+++	+++	+++	+++	+++
56	76	+++	++	+++	+++	+++
59	77	+++	++	+++	+++	+++
47	78	+++	++	+++	+++	+++
Ampicillin		+++	+++	+++	++	-
Neomycin		+++	++	++	++	-
Streptomycin		++	++	+++	++	-
Fluconazole		-	-	-	-	+++
İnhibisyon zonu: (-): <5.5 mm; (+): 5.5-10 mm; (++) : 11-16 mm; (+++): ≥17 mm						

Sporlu bir bakteri olan *Bacillus cereus* suşu dikkate alındığında 31 ve 71 numaralı bileşiklerin üst düzey antimikrobiyal etki gösterdikleri görülmektedir. Bu sonuç, Ampicillin'den daha üst düzeyde bir etkiyi işaret etmektedir ve Tablo 3.19. ve Tablo 3.20 'de kalın ve italik karakterle gösterilmiştir. Yine güçlü etki gösteren diğer bileşikler de vardır ve aynı tablolarda kalın karakterle gösterilmişlerdir. *Bacillus cereus* suşu için bakıldığında en etkin grup 65 tipi bileşiklerdir ve bu gruptaki her bir bileşik çok güçlü etki göstermiştir. İyi ve hatta güçlü etki gruplar 14, 23, 32, 58 ve 72 tipi bileşiklerdir.

Gram negatif bir bakteri olan *Klebsiella pneumonia* suşu için değerlendirme yapıldığında, Ampicillin'den daha üst düzeyde bir etki gösteren bileşik sayısı oldukça fazladır. 15, 17, 20, 24, 39, 44 ve 47 Bileşiklerinin gösterdiği bu sonuçlar oldukça kayda değerdir ve yine Tablo 4.1.'de kalın ve italik karakterle gösterilmiştir. Güçlü etki gösteren diğer bileşikler de vardır ve aynı tabloda kalın karakterle gösterilmişlerdir. *Klebsiella pneumonia*'a karşı iyi ve güçlü etki gösteren gruplar 14, 23, 32, 46, 58, 65 ve 72 tipi bileşiklerdir.

Gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus*'a suşuna karşı bileşiklerin etkileri incelendiğinde, Ampicillin'den daha üst düzeyde etki gösteren tek bileşik 17'dir. Güçlü etki

gösteren diğer bileşikler de fazladır ve Tablo 3.19. ve Tablo 3.20 'de kalın karakterle gösterilmişlerdir. Bu bileşik grupları; 14, 23, 32, 36 46, 58, 65 ve 72 tipi bileşiklerdir.

Gram negatif bir bakteri olan *Serratia marcescens* suşu dikkate alındığında, Ampicillin'den daha üst düzeyde bir etki gösteren bileşik sayısı çok fazladır. 15-20, 24-26, 29, 31, 33-35, 37-40, 44, 45, 47, 48, 52, 59-64, 66-71 ve 73-78 Bileşiklerinin gösterdiği bu sonuçlar üst düzeyde bir etkiyi ifade eder ve yine Tablo 3.19. ve Tablo 3.20 'de kalın ve italik karakterle gösterilmiştir. *Serratia marcescens*'a karşı genel olarak etki göstermeyen bileşiklerin bulunduğu grup 50 tipi bileşiklerdir.

Maya tipi bir mantar türü olan *Candida albicans* suşu için değerlendirme yapıldığında, Fluconazole'den daha üst düzeyde bir etki gösteren bileşik sayısı oldukça fazladır. 16, 17, 25, 26, 35, 38, 39, 45, 47, 59-61, 68, 71 ve 74 Bileşiklerinin gösterdiği bu sonuçlar oldukça kayda değerdir ve Tablo 3.19. ve Tablo 3.20 'de kalın ve italik karakterle gösterilmiştir. Güçlü etki gösteren diğer bileşikler de vardır ve aynı tabloda kalın karakterle gösterilmişlerdir. *Candida albicans*'a karşı iyi ve güçlü etki gösteren gruplar 14, 32, 46, 58 ve 72 tipi bileşiklerdir.

Tablo 4.1. ve Tablo 4.2 'de zon çapı <5.5 mm olan bileşiklerin antimikrobiyal etkileri (-); 5.5-10 mm olan bileşiklerin antimikrobiyal etkileri (+); 11-16 mm olan bileşiklerin antimikrobiyal etkileri (++) ve ≥17 mm olan bileşiklerin antimikrobiyal etkileri (+++) olarak verilmiştir.

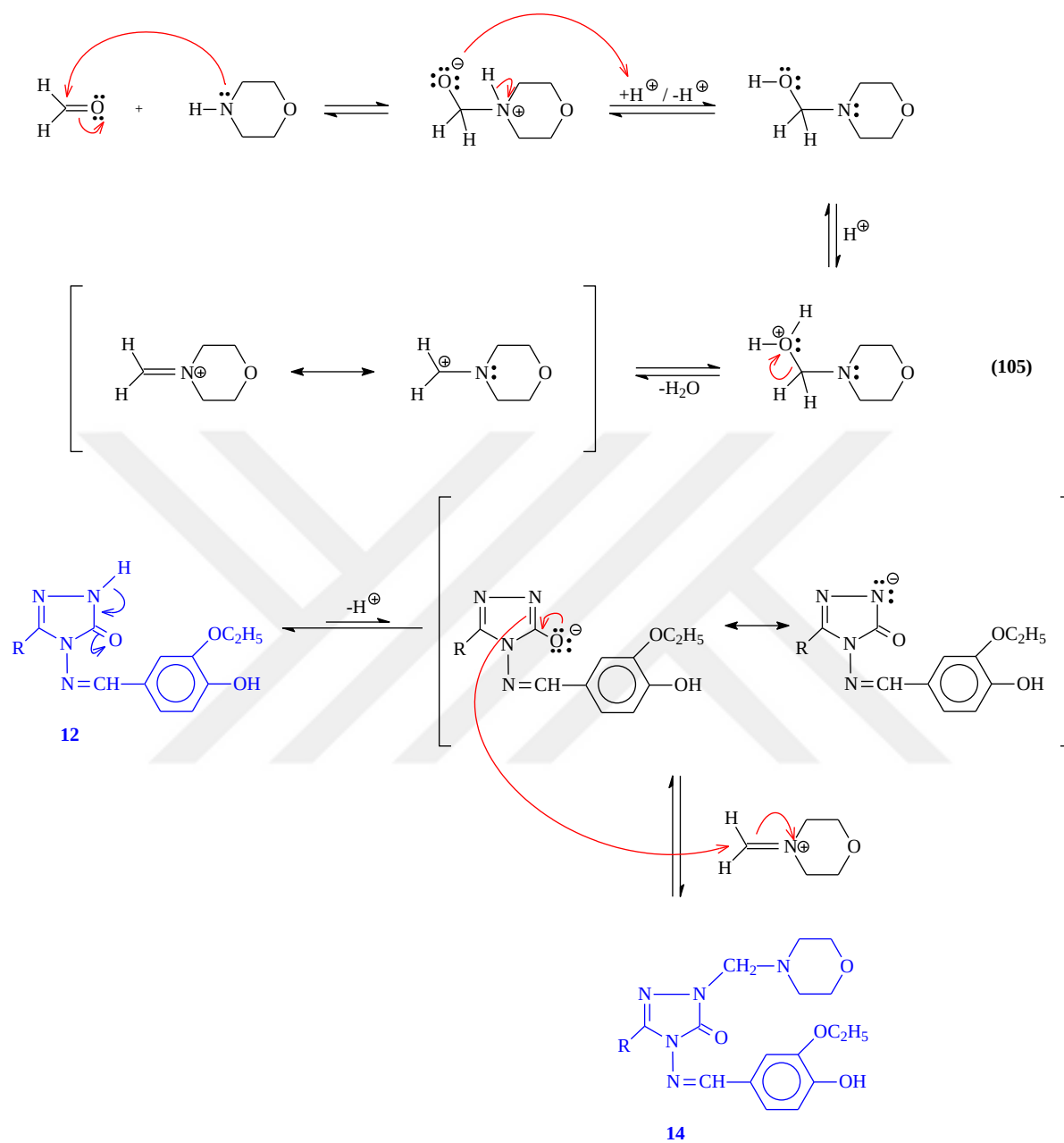
4.4. İncelenen Reaksiyonların Muhtemel Mekanizması

Tez kapsamında 12 ve 14 tipi Schiff bazlarından Mannich reaksiyonu uyarınca yeni heterosiklik Mannich bazları sentezlenmiştir. Bu kapsamda 12 tipi bileşikler formaldehid varlığında halkalı sekonder aminler olan morfolin ile Denklem 15 uyarınca 14 tipi, 2,6-dimetilmorfolin ile Denklem 16 uyarınca 23 tipi, 3-metilpiperidin ile Denklem 17 uyarınca 32 tipi, 4-piperidinkarboksamid ile Denklem 18 uyarınca 36 tipi, N-metilpiperazin ile Denklem 19 uyarınca 46 tipi, piperazin ile Denklem 20 uyarınca 50 tipi ve 13 tipi bileşikler formaldehid varlığında halkalı sekonder aminler olan morfolin ile Denklem 21 uyarınca 58 tipi, 4-piperidinkarboksamid

ile Denklem 22 uyarınca 65 tipi, N-metilpiperazin ile Denklem 23 uyarınca 72 tipi Mannich bazları elde edilmiştir.

Bu reaksiyonun muhtemel mekanizması 12 tipi bileşiklerin morfolin ve formaldehid ile reaksiyonundan Denklem 15 uyarınca 14 tipi 1-(morfolin-4-il-metil)-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezlendiği reaksiyon için örnek olarak aşağıda verilmiştir (Denklem105) [254].





5. KAYNAKLAR

- [1] Padmavathi, V., Thriveni, P., Sudhakar, R. G., et al., "Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfone-linked bis heterocycles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5): 917-

924, 2008.

- [2] Amir, M., Kumar, H., Javed, S. A., "Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (10): 2056-2066, 2008.
- [3] Malbec, F., Milcent, R., Vicart, P., et al, "Synthesis of new derivatives of 4-amino-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one as potential antibacterial agents", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (6): 1769-1774, 1984.
- [4] El-masry, A. H., Fahmy, H. H., Abdelwahed, S. H. A., "Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives", *Molecules* 5 (12): 1429-1438, (2000).
- [5] Shaker, R. M., Mahmoud, A. F., Abdel-Latif, F.F., "Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180 (2): 397-406, 2005.
- [6] Salgin-Goksen, U., Gokhan-Kelekci, N., Goktas, O., et al., "1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (17): 5738-5751, 2007.
- [7] Sadana, A. K., Mirza, Y., Aneja, K. R., et al., "Hypervalent iodine mediated synthesis of 1-aryl/heteryl-1,2,4-triazolo[4,3-a] pyridines and 1-aryl/heteryl 5-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines as antibacterial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (5): 533-536, 2003.
- [8] Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K., et al., "Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (7-8): 759-767, (2003).
- [9] Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., et al., "Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2): 404-419, (2003).
- [10] Kus, C., Ayhan-Kilcigil, G., Ozbey, S., et al., "Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (8): 4294-4303, 2008.
- [11] Khali, N.S.A.M., "Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and / or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2): 5265-5277, 2010.
- [12] Atteya, B.G., Abou El-Khair, B.M., Al-Qassimi, R., "Inhibition of the acid corrosion of iron with triphenyl tetrazolium chloride", *Corros Science*, 22: 717-721, 1982
- [13] El-Tamany E.H., Abd el-Fattah M. E., Ibrahim I.A., Salem E.M., "Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazoles", *Journal of Indian Chemical Society*, 74: 772-776, 1997.

- [14] Lazar, F., Keita, A., Ramli, Y., Karrouchi, K., Zaoui, Y., et al., "Synthesis of some 1,2,4-triazole derivatives", Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 6(12): 754-759, 2014.
- [15] Gupta, R.R., Kumar, M. ve Gupta, V., Heterocyclic Chemistry, Cilt II, 416-420, 1998.
- [16] Fessenden and Fessenden, Organic Chemistry. Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California, 892, 1992
- [17] İkizler, A., "Heterohalkalı bileşikler", K.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları (38), 236-241, Trabzon, 1984.
- [18] Kathari, P.J., Sigh, S. P., Parmar, S.S., Stenberg, V.J., Heter. Chem. (17): 1393-1398, 1980
- [19] Gadhave, P. P., Dighe, N. S., Pattan, S. R., Deotarse, P., Musmade, D. S., Shete, R. V., "Current biological and synthetic profile of triazoles: A Review", Annals of Biological Research, 1 (1): 82-89, 2010.
- [20] Namratha, B., Gaonkar, S. L., "1,2,4-Triazoles: Synthetic strategies and pharmacological profiles", International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6 (8): 73-79, 2014.
- [21] Grundmann, C., Ratz, R., "Triazines. XVI. A new synthesis for 1,2,4-Triazoles", J. Org. Chem. 21: 1037, 1956.
- [22] Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., "Emploi de l'hydrazinocarbonate d'éthyle pour la synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4", Bull. Soc. Chim. France, 1364-1371, 1962.
- [23] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some *tert*-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Tr. J. Some Chem., 18 (9): 51-56, 1994.
- [24] Milcent, R., Redeuilh, C., "Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ones", J. Heterocycl. Chem., 16 (2): 403-407, 1979.
- [25] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Doğa-Tr. J. Chem., 16: 284-288, 1994.
- [26] İkizler, A. A., Sancak, K., "Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", Monatsh. Chem., 123 (3): 257-263, 1992.
- [27] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892.
- [28] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Org. Prep. Proced. Int., 25: 99-105, 1993.
- [29] Ün, R., İkizler, A. A., "Preparations of aromatic amide carbethoxy-hydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl-Δ²-1,2,4-triazolin-5-ones", Chim. Acta Turc., 3: 1-22,

1975.

- [30] Ün, R., İkizler, A., "Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 3: 113-132, 1975.
- [31] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds", *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290, 1979.
- [32] Yüksek, H., "3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi", Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1992.
- [33] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiğinin Sentezi ve Bazı Reaksiyonlarının İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2000.
- [34] Karabacak, M., "3-*p*-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma", Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1998.
- [35] Yüksek, H., Üçüncü, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4-benzylidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Molecules*, 10 (8): 961-970, 2005.
- [36] İslamoğlu, F., Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., "Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevi bileşiklerin asidik özelliklerinin susuz ortamda incelenmesi", IV. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Elazığ, Kongre Özet Kitabı, S: 190, P-148, 2008.
- [37] Alkan, M., "Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi ve Reaksiyonlarının İncelenmesi", Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2001.
- [38] Kol, Ö. G., "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, 2008.
- [39] Yüksek, H., Küçük, M., Alkan, M., Bahçeci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Şahinbaş, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some new 4-(4-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", *Asian Journal of Chemistry*, 18 (1): 539-550, 2006.
- [40] İkizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M., Yüksek, H., "Synthesis and biological activity of some 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives," *Acta Poloniae Pharmaceutica/Drug Research*, 55 (2): 117-123, 1998.
- [41] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Synthesis of some N-alkyl-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on derivatives, *C. Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 20: 73-78, 1998.

- [42] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "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, 2002.
- [43] Doğan, N., "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, 1995.
- [44] İkizler, A., Dogan, N., İkizler, A. A., "The acylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Rev. Roum. Chim., 43 (8): 741-746, 1998.
- [45] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., "Synthesis, determination of pK_a values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(*p*-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Journal of Molecular Structure, 873: 142-148, (2008).
- [46] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Aksit, H., Ozdemir, M., "A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Molecules, 12 (8): 1805-1816, 2007.
- [47] Doğan, N., İkizler, A., Johansson, C. B., İkizler, A.A., "Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives, Acta Poloniae Pharmaceutica, 53 (4): 277-281, 1996.
- [48] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., "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, 2002.
- [49] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., "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, 2003.
- [50] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Ermiş, B., Mutlu, T., "Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", Asian Journal of Chemistry, 17 (1): 195-201, 2005.
- [51] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., "Synthesis of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 13 (4): 369-372, 2004.
- [52] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylideneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ^1H and ^{13}C chemical shifts", Asian Journal of Chemistry, 11: 43-50, 2007.
- [53] Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Calapoğlu, M., Baykara, H., "Synthesis, antioxidant activities, GIAO NMR calculations and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1*H*-

1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Trends Heterocycl Chem., 13: 85-99, 2008.

- [54] Schiff H., Über die aldehyd und amin reaktionen. liebig's annalen der chemie, 150–197, 1869.
- [55] Layer, R. W., The chemistry of imins. b.f. goodrich co. research center, brecksville, ohio, 1962.
- [56] Nimitz, J., Experiment in organic chemistry, from microscale to macroscale. prentice hall press. 512, 1991.
- [57] Ralph J. Fessenden, Joan S. Fessenden, Organic Chemistry. Third edition, brooks/cole publishing company, Monterey, California. 542, 1986.
- [58] Yıldız M., Kılıç Z. ve Hökelek T., “Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in schiff bases. Part I. structure of 1,8-di[N-2-oxyphenylsalicylidene]-3,6-dioxaoctane”, J. Mol. Struct., 441 (1): 1–10, 1998.
- [59] Nazır H., Yıldız M., Yılmaz H., Tahir M. N. ve Ülkü D., “Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in schiff bases. Structure of N-(2-pyridyl)-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine”, J. Mol. Struct., 524: 241–250, 2000.
- [60] Ünver H., Yıldız M., Zengin D. M., Özbey S. ve Kendi E., “Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in N-(3-pyridyl)-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine”, J. Chem. Crystallogr., 31 (4): 211, 2001.
- [61] Smith P. A. S. and Benjamin W. A., “The chemistry of open chain organic nitrogen compounds”. New York. 278, 1965.
- [62] Yıldız M., Ünver H., Erdener D., Ocak N., Erdönmez A. ve Durlu T. N., “Tautomeric properties and crystal structure of N-[2-hydroxy-1-naphthylidene]2,5-dichloroaniline”, Cryst. Res. Technol., 41 (6): 600-606, 2006.
- [63] Yıldız M., Kiraz A. ve Dülger B., “Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of schiff base type”, J. Serb. Chem., 72 (3): 215-224, 2007.
- [64] Gavranic M., Kaitner B. and Mestrovic E., “Intramolecular N-H...O hydrogen bonding, quinoid effect, and partial π -electron delocalization in N-Aryl schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde: The crystal structures of planar N-(α -naphthyl)- and N-(β -naphthyl)-2-oxy-1-naphthalimine”, J. Chem. Cryst., 26 (1): 23-28, 1996.
- [65] Kayan C., “Bazı Yeni Schiff Bazı Ligandların Hazırlanması ve Özelliklerinin Spektroskopik Yöntemlerle İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 2004.
- [66] Zhou Y., Zhang L., Zeng X., Vital J. J., You X., “A new structurally characterized organotin/schiff base complex with approximately rectangular molecular boxes formed through hydrogen bonds”, J. Mol. Struct., 553 (1-3): 25-30, 2000.
- [67] Khuawar M. Y., Mughal M. A., Channar A. H., “Synthesis and characterization of some new

schiff base polymers”, Eur. Polymer Jour., 40 (4); 805-809, 2004.

- [68] Raman N.,Thangaraja C., “Synthesis, structural characterization, cyclic voltammetric and antibacterial studies of tetraaza 13-membered macrocyclic copper, nickel, cobalt and zinc complexes derived from the schiff base 3-salicylidene-2,4-di(imino-4-antipyrinyl)pentane and o-phenylenediamine”, Polish J. Chem., 79 (7): 1123-1134, 2005.
- [69] Yang D. L., Fokas D., Li J. Z., Yu L., Baldino C. M., “A versatile method for the synthesis of benzimidazoles from o-nitroanilines and aldehydes in one step via a reductive”, Synthesis, 1: 47-56, 2005.
- [70] Moskowitz M., Calvin M., “On the components and structure of the human red cell membrane”, Experimental Cell Research, 3 (1): 33-46, 1952.
- [71] Clarke E. G. C., “Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, Body Fluids and Post Modern Material”, The Pharmaceutical Press, London. 452, 1974.
- [72] Bradshaw L., J., “Laboratory Microbiology”, Newyork. 436, 1992.
- [73] Syamal A., Singhal O. P., Syntheses and characterisation of new dioxouranium complexes with tridentate sulfur donor ligands”, J. Inorg. Nucl. Chem., 43 (11): 2821-2825, 1981.
- [74] Zeishen W., Zigi G., Zhenhuan Y., “Synthesis, characterization and anticancer activity of l-alanin schiff base complexes of copper , zinc and cobalt”, React. Inorg. Met. Org. Chem. 20 (3): 335-344, 1990.
- [75] Kelland L. R., “New platinum antitumor complexes”, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 15 (3): 191-219, 1993.
- [76] Sharma P. K., Dubey S. N., “Synthesis and structural studies of iron complexes with N-salicylidene and N-(2-hidroxy-1-naphthylidene) Aminoacids”, J. Chem. 33A: 1113-1115, 2002.
- [77] Gaballa A. S., Asker M. S., Barakat A. S., Teleb S. M., “Synthesis, characterization and biological activity of some platinum complexes with schiff bases derived from salicylaldehyde, 2-furaldehyde and phenylenediamine”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 67 (1): 114-121, 2007.
- [78] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzytidenamino compounds”, Monatsh. Chem., 122 (6-7): 557-563, 1991.
- [79] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., “Synthesis of some arylidenamino compounds”, Modelling, Measurement & Control C, 54: 21-30, 1996.
- [80] Arslantaş, A.,Yüksek, H., Gursoy Kol, Ö., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoğlu, M., “Study of andioxidant properties and DNA interaction of some novel 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Asian Journal of Chemistry, 24 (8): 3327-3334, 2012.
- [81] Sadi, S., “Bazı Yeni 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2003.

- [82] Yüksek, H., Çakmak, I., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ¹H and ¹³C chemical shifts", International Journal of Molecular Sciences, 6(6-8): 219-229, 2005.
- [83] Yüksek, H., Kardaş, F., Alkan, M., Calapoğlu, M., "Antioxidant activities of some novel 1-acetyl-3-alkyl-4-(4-methylthiobenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", 3rd BBBB-Bosphorus International Conference on Pharmaceutical Sciences, Antalya, Turkey, Book of Abstracts, 186-187; European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38 (1S): 186-187, 2009.
- [84] Yüksek, H., Kardaş, F., Alkan, M., Calapoğlu, M., "Antioxidant activities of some novel 1-acetyl-3-alkyl-4-(4-methylthiobenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", 3rd BBBB-Bosphorus International Conference on Pharmaceutical Sciences, Antalya, Turkey, 38 (1S): 186-187, 2009.
- [85] Kardaş, F., "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, 2006.
- [86] Alkan, M., Yüksek, H., Kol, Ö. G., and Calapoğlu, M., "Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstitued-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-derivatives", Molecules, (13): 107-121, 2008.
- [87] Manap, S., "Bazı Yeni 3-Alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan Ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2009.
- [88] Üre, S., "Bazı 1-Metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2010.
- [89] Akyıldırım, O., "3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-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, 2005.
- [90] Kemer, G., "Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi, Antioksidan Ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2007.
- [91] Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., "Synthesis and *in-vitro* antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substituted) benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, (20): 325-330, 2011.
- [92] Cüce, Y., "Bazı Yeni 4-(4-Etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2007.

- [93] Kayalar, M.T., “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, 2012.
- [94] Kemer, G., Yüksek, H., Kayalar, M. T., “B3LYP density functional calculations of ¹H and ¹³C nuclear shielding constants of some 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 2-nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry", GeoHet-2011, Tbilisi, Georgia, 65, 2011.
- [95] Ş. Bahçeci, N. Yıldırım, Ö. Gürsoy-Kol, S. Manap, M. Beytur, Yüksek H., “Synthesis, characterization and antioxidant properties of new 3-alkyl(aryl)-4-(3-hydroxy-4-methoxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones” *Rasayan J. Chem.* (3): 494-501, 2016.
- [96] Bankoğlu, B., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’ların 3-Etoksi-4-(2-metilbenzoksi)-benzaldehyd ile Reaksiyonlarının İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2014.
- [97] Gürsoy-Kol, Ö., “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, 2008.
- [98] Kol, Ö. G., Yüksek, H., “Synthesis and *in-vitro* antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *E-Journal Chemistry*, 7 (1): 123-136, 2010.
- [99] Yüksek, H., Koca, E., Kol, Ö. G., Akyıldırım, O., Çelebier, M., “Synthesis, *in-vitro* antioxidant activity and physicochemical properties of novel 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Journal of Molecular Liquids Chemistry*, (206): 359-366, 2015.
- [100] Yüksek, H., Akyıldırım, O., Yola, M.L., Gürsoy-Kol, Ö., Çelebier, M., Kart, D., “Synthesis, *in-vitro* antimicrobial and antioxidant activities of some new 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, *Archiv Der Pharmazie*, 346 (6): 470-480, 2013.
- [101] Kol, Ö. G., Yüksek, H., İslamoğlu, F., “*In-vitro* antioxidant and acidic properties of novel 4-(5-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one Derivatives, Synthesis and Characterization”, *Rev. Chim. Bucharest*, 63(11), 2012.
- [102] Mannich, C., Krösche, W., “Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin”, *Archiv der Pharmazie*, 250: 647–667, 1912.
- [103] Hellmann, H., Opitz, G., “ α -Aminoalkylierung”, Verlag Chemie, Weinheim, 289, 1960.
- [104] Furnis, B. S., Anthony, J. H., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., “Vogels textbook of practical organic chemistry”, 651, 1989.
- [105] Pine, S.H., Hendrickson, J. B., Cram, D. J., Hammond, G. S., “Organic Chemistry”, 292-294, 1980.
- [106] March, J., “Advanced organic chemistry”, 900-902, 1992,

- [107] Roman, G., "Mannich bases in medicinal chemistry and drug design", Eur. J. Med. Chem. 89: 743-816, 2015.
- [108] Tramontini, M. A. L., "Mannich Bases: Chemistry and Uses", Boca Raton, 1194.
- [109] Ashok, M., Holla, B. S., Poojary, B., "Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety", European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (8): 1095-1101, 2007.
- [110] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., "New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents", 37: 511-517, 2001.
- [111] Walczak, K., Gondela, A., Suwinski, J., "Synthesis and anti-tuberculosis activity of N-aryl-C-nitroazoles", European Journal of Medicinal Chemistry, 39 (10): 849-853, 2004.
- [112] Amir, M., Shikha, K., "Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives" European Journal of Medicinal Chemistry, 39 (6): 535-545, 2004.
- [113] Kumar, A., Gupta, M.K., Kumar, M., "Non-ionic surfactant catalyzed synthesis of betti base in water", Tetrahedron Letters, (51): 1582-1584, 2010.
- [114] Lingappa, B., Girisha, K.S., Kalluraya, B., Rai, N.S., Kumari, N.S., "Regioselective reaction: synthesis of novel mannich bases derived from 3-(4,6-disubstituted-2-thiomethylpyrimidyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their antimicrobial properties", Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. (47): 1858-1864, 2008.
- [115] Çapana, İ., Servia, S., Yıldırım, İ., Mikrodalga destekli benzimidazol Substitue 1,2,4-triazol türevlerinin ve mannich reaksiyonu ürünlerinin sentezi" 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29 Haziran-2 Temmuz Zonguldak, 2010.
- [116] Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., Manap, S., Tokalı, F.S., "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, 2016.
- [117] Tokalı, F. S., "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, 2017.
- [118] Manap, S., "Bazı Vanilin Türevlerinin 3-Alkil(aryl)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lar ile Reaksiyonlarının İncelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2017.
- [119] Boy, S., "Bazı 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinden Potansiyel Biyolojik Aktif Yeni Heterosiklik Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2018,
- [120] Aytemiz, F., "4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-on Halkası İçeren Bazı Yeni Heterosiklik Mannich Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi", Doktora

Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2020.

- [121] Beytur, M., Manap, S., Özdemir, G., Gürsoy Kol, Ö., Aytemiz, F., Alkan, M., Yüksek, H., "Preparation of some new bis-[4-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-azomethinphenyl] phthalate derivatives with their antioxidant and antimicrobial activities", *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 10(1): 426-436, 2019.
- [122] Yüksek, H., Özdemir, G., Gürsoy Kol, Ö., Manap, S., Buluttek, S., Gökçe, S., Alkan, M., "Synthesis, *in-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of some new 2-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-azomethine)-phenyl benzenesulfonate derivatives", *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 42(04): 624-633, 2020.
- [123] Yüksek, H., Özdemir, G., Manap, S., Yılmaz, Y., Kotan, G., Gürsoy-Kol, Ö., Alkan, M., "Synthesis and investigations of antimicrobial, antioxidant activities of novel di-[2-(3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinephenyl] isophthalates and mannich base derivatives", *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 58(1): 49-68, 2020.
- [124] Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., Ozdemir, G., Beytur, M., Agdaş, E., Azap, F., Yuca, S., Alkan, M., Yüksek, H., "Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of novel 4-(2-cinnamoyloxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Heterocyclic letters*, 10(4): 575-587, 2020.
- [125] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., "Bazı 3-Alkil(aryl)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzylidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on" bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi", 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP: 300, 2010.
- [126] Yüksek, H., Manap, S., Özdemir, G., Gürsoy Kol, Ö., Beytur, M., Aytemiz, F., Alkan, M., "Synthesis and *in-vitro* biological activities of 1-(morpholine-4-ylmethyl)-3-alkyl-4-[4-(4-nitrobenzoxy)]-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", 4th Organic Chemistry Congress (Uluslararası Katılımlı 4. Organik Kimya Kongresi), Antalya, Kongre Özet Kitabı, ID-35, PP91, S: 325, 2018.
- [127] Yüksek, H., Özdemir, G., Manap, S., Alkan, M., Gürsoy-Kol, Ö., "Synthesis, antioxidant and biological properties of novel *N,N'*-bis-{3-alkyl(aryl)-4-[4-(4-nitrobenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-yl-methyl}-piperazines", IV. International Scientific and Vocational Studies Congress – Science and Health (BILMES SH 2019), Ankara, Turkey, Abstract Book, S: 56, 2019.
- [128] Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., Aytemiz, F., Yüksek, H., "Synthesis, *in-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of novel 1-(4-piperidinecarboxamide-1-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[4-(2-furylcarbonyloxy)-3-methoxy]-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", UMTEB –International Turkic World Congress on Science and Engineering, Niğde, Turkey, Book of Proceedings, S: 69, Proceeding Book, S: 266-274, 2019.
- [129] Manap, S., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Alkan, M., Aytemiz, F., "Synthesis, *in-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of new 1-(morpholin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[4-(2-furylcarbonyloxy)-3-methoxy]-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", UMTEB - 4. Uluslararası Mesleki ve Teknik Bilimler Kongresi, Erzurum, Türkiye, Book of Abstracts, S:

- [130] Manap, S., Beytur, M., Yüksek, H., “Synthesis and potentiometric titrations of some novel 3-alkyl(aryl)-4-[4-(2-furylcarbonyloxy)-3-methoxy]-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, 4th Organic Chemistry Congress (Uluslararası Katılımlı 4. Organik Kimya Kongresi), Antalya, Kongre Özet Kitabı, ID-34, PP90, S: 324, 2018.
- [131] Akyıldırım, O., Yüksek, H., Manap, S., “Synthesis and characterization of novel 1-(morpholine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-4-(2-furylcarbonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2019, Çeşme, Turkey, Abstract Book, S: 56, Proceeding Book, Volume II, S: 96-100, 2019.
- [132] Akyıldırım, O., Yüksek, H., Manap, S., “Synthesis and characterization of new 3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-4-(2-furylcarbonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, UMTEB –International Turkic World Congress on Science and Engineering, Niğde, Turkey, Book of Abstracts, S: 64, Book of Proceedings, S: 230-236, 2019.
- [133] Özdemir, G., “Bazı Yeni 4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2016.
- [134] Yüksek, H., Özdemir, G., Gürsoy-Kol, Ö., “Synthesis and *in-vitro* antioxidant properties of new 3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-benzenesulfonyloxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, 3rd International Conference on New Trends in Chemistry, ICNTC 2017, Helsinki, Finlandiya, Book of Abstracts, S: 115-116, 2017.
- [135] Özdemir, G., Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., “Synthesis and antioxidant activities of new 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-(3-ethoxy-4-benzenesulfonyloxy)-benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2017, Kuşadası, Turkey, Abstract Book, S: 105; Proceeding Book, S: 507-512, 2017.
- [136] Yüksek, H., Özdemir, G., Gürsoy-Kol, Ö., “Synthesis of new 1-(morpholine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-4-(benzenesulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2017, Kuşadası, Turkey, Abstract Book, S: 109; Proceeding Book, S: 417-420, 2017.
- [137] Özdemir, G., Alkan, M., Yüksek, H., “Investigation of biological properties of new 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-yl-metil)-3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-(4-benzene-sulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2018, Marmaris, Turkey, Abstract Book, S: 186, Proceeding Book, S: 128-134, 2018.
- [138] Yüksek, H., Özdemir, G., Gürsoy-Kol, Ö., Aytemiz, F., “*In-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of some 1-(morpholine-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-4-(benzenesulfonyloxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, 4th International Turkic Conference on Chemical Sciences and Technologies, Sakarya University, Kiev, Ukraine, Book of Abstracts, S: 110, 2018.

- [139] Özdemir, G., Alkan, M., Yüksek, H., “Investigation of biological properties of 3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-(4-benzenesulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and *N*-Acetyl Derivatives”, 4th International Turkic Conference on Chemical Sciences and Technologies, Sakarya University, Kiev, Ukraine, Book of Abstracts, S: 103, 2018.
- [140] Yüksek, H., Özdemir, G., “Synthesis and characterization of some novel 1-(4-piperidinecarboxamide-1-yl-methyl)-3-alkyl/aryl-4-(3-ethoxy-4-benzensulfonyloxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, UMTEB –International Turkic World Congress on Science and Engineering, Niğde, Turkey, Book of Abstracts, S: 63, Book of Proceedings, S: 225-229, 2019.
- [141] Özdemir, G., Alkan, M.,Yüksek, H., “Investigation of biological properties of new 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-yl-metil)-3-alkyl(aryl)-4-[3-ethoxy-(4-benzenesulfonyloxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, The Eurasia Proceedings of Science, Technology, Engineering & Mathematics (EPSTEM), (2): 128-134, 2018.
- [142] Yüksek, H., Berkyürek, A., Balseven, H., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, OP: 284, 2010.
- [143] Yüksek, H., Berkyürek, A., Ocak, Z., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik titrasyonları”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, OP: 030, 2011.
- [144] Yüksek, H., Berkyürek, A., Balseven, H., Manap, S., Alkan, M., “*In-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of 3-alkyl(aryl)-4-(2-(4-nitrobenzoxy)-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, Eurasian Biochem, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara, Turkey, Abstract Book, S: 261, 2018.
- [145] Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., Özdemir, G., Beytur, M., Alkan, M., Aytemiz, F., “Synthesis, characterization and investigation of antimicrobial and antioxidant activities of some new *N,N'*-bis-{3-alkyl(aryl)-4-[2-(4-nitrobenzoxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro- 1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-yl-methyl}-piperazines”, UMTEB - 4. Uluslararası Mesleki ve Teknik Bilimler Kongresi, Erzurum, Türkiye, Book of Abstracts, Poster, S: 326, 2018.
- [146] Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., Alkan, M., Beytur, M., Aytemiz, F., Özdemir, G., Yüksek, H., “Synthesis, *In-vitro* antimicrobial and antioxidant activities of some novel 2-[[1-(4-piperidine-carboxamide-1-yl-methyl)-3-alkyl/aryl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl]azomethine}-phenyl 4-nitrobenzoate derivatives”, UMTEB – 5th International Congress on Vocational and Technical Sciences, Cairo, Mısır, Poster, Congress Proceeding Book, S: 399-400, 2019.
- [147] Yüksek, H., Alkan, M., Özdemir, G., Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., “Synthesis, characterization and investigation of antimicrobial and antioxidant activities of some new *N,N'*-bis-{3-alkyl(aryl)-4-[3-(2-methylbenzoxy)-4-methoxybenzylidene-amino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-1-yl-methyl}-piperazine derivatives”, UMTEB – 5th International Congress on Vocational and Technical Sciences, Cairo, Mısır, Congress Proceeding Book, S: 394, 2019.

- [148] Yüksek, H., Kutanis, O., Özdemir, G., Beytur, M., Kara, S., Gürsoy Kol, Ö., Alkan, M., "Synthesis, *in-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of some novel 2-methoxy-4-[(3-substitue-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)azomethine]phenyl 2-methylbenzoate derivatives", Res J Pharm Biol Chem Sci, 9(4): 501-512, 2018.
- [149] Yüksek, H., Yıldız, Ç., Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., Beytur, M., Alkan, M., Aytemiz, F., "Synthesis, *in-vitro* antioxidant and antimicrobial activities of some 3-alkyl(aryl)-4-(2-benzenesulfonyloxy-3-methoxy)-benzylideneamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and newly mannich base derivatives", 4th International Turkic Conference on Chemical Sciences and Technologies, Sakarya University, Kiev, Ukraine, Book of Abstracts, S: 108, 2018.
- [150] Aktaş-Yokuş, Ö., Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., Aytemiz, F., Beytur, M., Alkan, M., Yüksek, H., "Synthesis, antioxidant and antimicrobial properties of new schiff and mannich bases containing 1,2,4-triazole moiety", 4th International Turkic Conference on Chemical Sciences and Technologies, Sakarya University, Kiev, Ukraine, Book of Abstracts, S: 111, 2018.
- [151] Kotan, G., Yüksek, H., "1-(Morfolin-4-il-metil)-3-(*n*-propil)-4-(4- izopropilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi, deneysel ve teorik analizi", Hoca Ahmet Yesevi Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi, Erzurum, Turkey, Abstract Book, S: 383-384, Proceeding Book, S: 484-493, 2019.
- [152] Kotan, G., Yüksek, H., "Compared of theoretical properties of novel 1-(morpholine-4-yl-methyl)-3-(*p*-methoxybenzyl)-4-(4-isopropylbenzylidenamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one according to two methods", The Pharmaceutical and Chemical Journal, 5(6): 126-140, 2018.
- [153] Kotan, G., Yüksek, H., "Theoretical and spectroscopic studies of (*E*)-3-benzyl-4-((4-isopropylbenzylidene)-amino)-1-(morpholinomethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one molecule," JOTCSA, Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry, 3 (3): 381-392, 2016.
- [154] Kemer, G., "Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi Üzerine Bir Çalışma", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2015.
- [155] Koca, E., Yıldız, Ç., Köçek, N., "Bazı Yeni 3-Alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi", Bitirme Tezi, Kafkas Üniversitesi Kimya Bölümü, Kars, 2010.
- [156] Yüksek, H., Koca, E., Köçek, N., Yıldız, Ç., Manap, S., Berkyürek, A., "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, Zonguldak, OP: 283, 2010.
- [157] Yüksek, H., Koca, E., Manap, S., Gürsoy-Kol, Ö., "Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi", 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, OP: 086, 2011.
- [158] Yılmaz, Y., Harmankaya, A., Manap, S., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Alkan, M., "Antioxidant and antimicrobial activities of some newly synthesized 4-[1-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl-

methyl)-3-alkyl(aryl)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-yl-azomethine]-2-methoxyphenyl benzoates”, The Eurasia Proceedings of Science, Technology, Engineering & Mathematics (EPSTEM), 2: 72-80, 2018.

- [159] Yılmaz, Y., Harmankaya, A., Beytur, M., Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Aytemiz, F., “The biological activities of some newly synthesized heterocyclic compounds”, Eurasian Biochem, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara, Turkey, Abstract Book, S: 260, 2018.
- [160] Yılmaz, Y., Harmankaya, A., Manap, S., Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Alkan, M., “Antioxidant and antimicrobial activities of some newly synthesized 4-[1-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl-methyl)-3-alkyl(aryl)-4,5-dihydro-triazol-5-on-4-yl-azomethyl]-2-methoxyphenyl benzoates”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2018, Marmaris, Turkey, Abstract Book, S: 135, Proceeding Book, S: 72-80, 2018.
- [161] Yüksek, H., Özdemir, G., Manap, S., Gürsoy Kol, Ö., “Synthesis and antioxidant activities of new 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-(3-methoxy-4-benzoxo) benzylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES 2018, Marmaris, Turkey, Abstract Book, S: 143, 2018.
- [162] Yılmaz, Y., “Heterohalkalı Bazı Yeni Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2018.
- [163] Aytemiz, F., “3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2013.
- [164] Göker, E. G., “Bazı Yeni 1-(Morfolin-4-il/3-metilpiperidin-1-il)-metil-3-alkil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on’ların Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2016.
- [165] Demirci, S., “3-Alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Yeni *N*-Mannich Bazılarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2016.
- [166] Aytemiz, F., Yüksek, H., Albayrak, Ö., Alkan, M., “Synthesis and antimicrobial properties of some novel 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones”, ITWCCST 2015, 1. International Turkikic Conference on Chemical Sciences and Technologies, Sakarya University, Sarajevo, Bosna-Herzegovina, Book of Abstracts, P0-20, S: 150, 2015.
- [167] Yüksek, H., Aytemiz, F., Gürsoy-Kol, Ö., “Potentiometric titrations of some 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one derivatives with antioxidant activities”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2016, Bodrum, Turkey, Abstract Book, S: 135, Proceeding Book, S: 1595-1599, 2016.
- [168] Yüksek, H., Göker, E.G., Aytemiz, F., “Synthesis, *in-vitro* antioxidant and antimicrobial

activities of some new 1-(morpholino-4-yl)-methyl-3-alkyl(aryl)-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES 2018, Marmaris, Turkey, Abstract Book, S: 151, 2018.

- [169] Aytemiz, F., Medetalibeyoğlu, H., Yüksek, H., “Investigation of experimental and theoretical spectroscopic properties using density functional theory (Dft/B3lyp) and Hatre Fock (Hf) Methods With 6-31g (D) Basis Set of 1-acetyl-3-*p*-methylbenzyl-4-[3-(3-nitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one”, International Conference on Research in Education & Science, ICRES2018, Marmaris, Turkey, Abstract Book, S: 152, 2018.
- [170] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları Salata-Baharat Olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2008.
- [171] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., “Role of free-radicals and catalytic metal-ions in human disease-an overview”, *Methods in Enzymology*, (186): 1-85, 1990.
- [172] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
- [173] Kılınç, K., Kılınç, A., “Oksijen toksitesinin aracı molekülleri, ortak oksijen radikalleri”, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2): 110-118, 2002.
- [174] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, Chapman&Hall, 4th Ed., New York, 1991.
- [175] <http://www.mustafaaltinisik.org>, 2018.
- [176] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., “Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin *in-vitro* koşullarda saptanması”, TÜBİTAK Projesi, No: TOGTAG-1698, İzmir, 1999.
- [177] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants: A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265, 1994.
- [178] Becker, E. M., Nissen, L. S., Skibsted, L. H., “Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects”, *European Food Research and Techonology*, 219: 561–571, 2004.
- [179] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA, 1988.
- [180] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., “Harper’ın biyokimyası”, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), Barış Kitabevi, 24. baskı, İstanbul, 1996.
- [181] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, *Arşiv*, 11: 299-304, 2002.
- [182] Golden, T., Hinerfeld. D.A., Melov, S., “Oksitativ stress and anging: beyoncorrelation”,

Aging cell.(1): 117-123, 2002.

- [183] Dizdaroğlu, M., Jaruga, P., Birincioğlu, M., Rodrigues, H., “Free radical induced damage to DNA: mechanisms and measurement.” Free Radical and Medicine, (32): 1102-1115, 2002.
- [184] Staller, T.F., Chesmann, K.H., Davies, M.J., Proudfoot, K., Xin, W., “Free radical mechanism in relation to tissue injury”, Proceeding of the Nutrition Society, (46): 1-12, 1987.
- [185] Van Der Vliet, A., O’neill, C.A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H., “Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite”, FEBS Letters, (339): 89-92, 1994.
- [186] Kahkonen, M.P., Hopia, A.I., Heikki, J.V., Rouha, J.P., Pihlaja, K., Kujala, T.S., Heinonen, M., “Antioxidant activities of plant extracts containing phenolic compounds”, Journal of Agricultural and food chemistry, (47): 3954-3962, 1991.
- [187] Hughes, K., Choon, N.O., “Vitamins, selenium, iron and coronary heart disease risk in Indians, Malays and Chinese in Singapore”, J. Epidemiol, Commun H. 52(3): 181-185, 1998.
- [188] Özyürek M., Güçlü K., Apak R., “The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement”, Trends in Analy. Chem., 30 (4): 652-664, 2011.
- [189] Albayrak S., Sağdıç O., Aksoy A., “Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler”, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 26(4): 401-409, 2010.
- [190] Apak R., Güçlü K., Özyürek M., Karademir S.E., “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, 2004.
- [191] Lussignoli S., Fraccaroli M., Andrioli G., Brocco G., Bellavite P., “A microplatebased colorimetric assay of the total peroxyl radical trapping capability of human plasma”, Analytic Biochemistry, 269: 38-44, 1999.
- [192] Prior R.L., Wu X., Karen S., “Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in food and dietary supplements”, Journal of Agriculture. Food Chemistry, (53): 4290-4302, 2005.
- [193] Yıldız L., “Bazı Bitki Örneklerinde Antioksidan Kapasitenin Spektrofotometrik ve Kromatografik Tayini”, Yüksek , Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2007.
- [194] Magalhaes L.M., Segundo M.A., Reis S., “Lima J.L.F.C., Methodological aspects about *in-vitro* evaluation of antioxidant properties”, Anal. Chim. Acta., (613): 1-19, 2008.
- [195] Ali S.S., Kasoju N., Luthra A., Singh A., Sharanabasava H., Sahu A., Bora U., “Indian medicinal herbs as sources of antioxidants”, Science Direct, Food Research, (41): 1-15, 2008.
- [196] Huang D., Ou B., Prior R.L., “The chemistry behind antioxidant capacity assays”, Journal of

Agriculture Food Chemistry (53): 4303-4310, 2005.

- [197] Mot C.A., Dumitrescu S.R., Sarbu C., “Rapid and effective evaluation of the antioxidant capacity of propolis extracts using DPPH bleaching kinetic profiles, FT-IR and UV-VIS spectroscopic data”, *Journal of Food Composite and Analysis*, (24): 516-522, 2011.
- [198] Re, R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., ve Rice E.C., “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay”, *Free Radicale Biology and Medicine*. (26): 1231-1237, 1999.
- [199] Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A., Deemer, E.K., “Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxydant power (FRAP) assays: A comparative study”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, (50): 3122-3128, 2002.
- [200] Somogyi A., Rosta K., Pusztai P., Tulassay Z., ve Nagy G., “Antioxidant measurements”, *Physiol. Meas.*, (28): 41-55, 2007.
- [201] Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik E.S., Bektaşoğlu B., Berker I.K., Özyurt D., “Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC Assay. *Molecules*”, (12): 1496-1547, 2007.
- [202] Alarcón E., Campos A.M., Edwards E.L., Alarcón C., “Antioxidant capacity of herbal infusions and tea extracts: A comparison of ORAC-fluorescein and ORAC-pyrogallol red methodologies”, *Food Chemistry*, (107): 1114-1119, 2008.
- [203] Cız M., Cızova H., Denev P., Kratchanova M., Slavov A., Lojek A., “Different methods for control and comparison of the antioxidant properties of vegetables”, *Food Cont.* (21): 518-523, 2010.
- [204] Bortolomeazzi R., Sebastianutto N., Toniolo R., Pizzariello A., “Comparative evaluation of the antioxidant capacity of smoke flavouring phenols by crocin bleaching inhibition, DPPH radical scavenging and oxidaton potential”, *Food Chem.* (100): 1481-1489, 2007.
- [205] Jesus A. Beltran, Gabriel Del Rio, Carlos A. Brizuela, “An automatic representation of peptides for effective antimicrobial activity classification”, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 455–463, 2020.
- [206] Firth A., Prathapan P., “Broad-spectrum therapeutics: A new antimicrobial class”, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery* 2: 100011, 2021.
- [207] Davidson, P. M. and Harrison, M. A., “Microbial adaptation to stresses by food preservatives in microbial stress adaptation and food safety”, Ch 3, Eds. P. Davidson, M. and Harrison, M.A., CRC Press, (<http://www.foodnetbase.com/journals/books>), 2008.
- [208] Gould, G.W., “Industry perspectives on the use of natural antimicrobials and inhibitors for food applications”, *Journal of Food Protection*, supplement, 82-86, 1996.
- [209] Lemay, M.J., Choquette, J., Delaquis, P.J., Gariepy, C., Rodrigue, N. and Saucier, L.,

- “Antimicrobial effect of natural preservatives in a cooked and acidified chicken meat model”, *International Journal of Food Microbiology*, (78): 217-226, 2002.
- [210] Saran, B., Karahan, Z. C., “Antimikrobiyal ajanlara genel bakış”, *Türk. Ürol. Sem.* 1: 216-20, (2010).
- [211] Kayaalp O., “Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji”, 6. Baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara, 826, 2009.
- [212] Sanlı Y., Kaya S., “Veteriner farmakoloji ve ilaçla sagıtım seçenekleri”, MedisanYayınevi, Ankara, 571-650, 1994.
- [213] Dökmeci I., Akçasu A., Banoglu N., Berkarda S., “İlaç uygulamalarında temel kavramlar”, *Farmakoloji*, Editör, İsmet Dökmeci. Nobel Tıp Kitabevleri, 705-785, 1992.
- [214] Güler. D., “Bazı Yeni Sentezlenen Kaliks Aren ve Türevlerinin Antioksidan, Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 2013.
- [215] Öztürk R., “Pratikte antibiyotik kullanımı sempozyumu”, I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, 27-51, 1997.
- [216] Alcantara, G.L.C., Pinello, K.C., Severo, M., Niza-Ribeiro, J., “Antimicrobial resistance in companion animals–Veterinarians’ attitudes and prescription drivers in Portugal”, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 76: 101640, 2021.
- [217] Çiftci, A., Aksoy A., “Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları”, *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 1 (2): 1-10, 2015.
- [218] Çevikbaş, A., “Antimikrobiklere karşı direnç gelişmesi”, M. Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, (164-174), 2009.
- [219] [http://www.kocaelidh.gov.tr/antibiyotik kullanımı](http://www.kocaelidh.gov.tr/antibiyotik_kullanimi), 2018.
- [220] Akalın, H. E., “Antimikrobiyal direnç: bu günü ve yarını”, *Ankem Derg.* , 9 (3): 205-208, 1995.
- [221] Tassaou, C. C., Nycas, J. E., Scandamis, P. N., “Herbs and spices, in handbook of herbs and spices”, ch 3, Eds. Peter, K. V., Woodhead Publishing Ltd., England, 2004.
- [222] Marwan, A. G., Nagel, C. W., “Quantitative determination of infinite inhibition concentration of antimicrobial agents”, *Applied and Environmental Microbiology*, 51 (3): 559-561, 1986.
- [223] Mayers, D. L., S. A., Ouelette, M., et al., “Antimicrobial drug resistance C: clinical and epidemiological aspects”, vol. 2, Springer Dordrecht Heidelberg, 681–1347, London, 2009.
- [224] Guschin, A., Ryzhikh, P., Rumyantseva, T., et al., “Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with Josamycin”, *BMC Infectious Diseases*, (15): 1-7, 2015.
- [225] Martin, I., Sawatzky, P., Liu, G., et al., “Antimicrobial resistance to *Neisseria gonorrhoeae* in

Canada: 2009–2013”, Canada Communicable Disease Report, (41): 40-41, 2015.

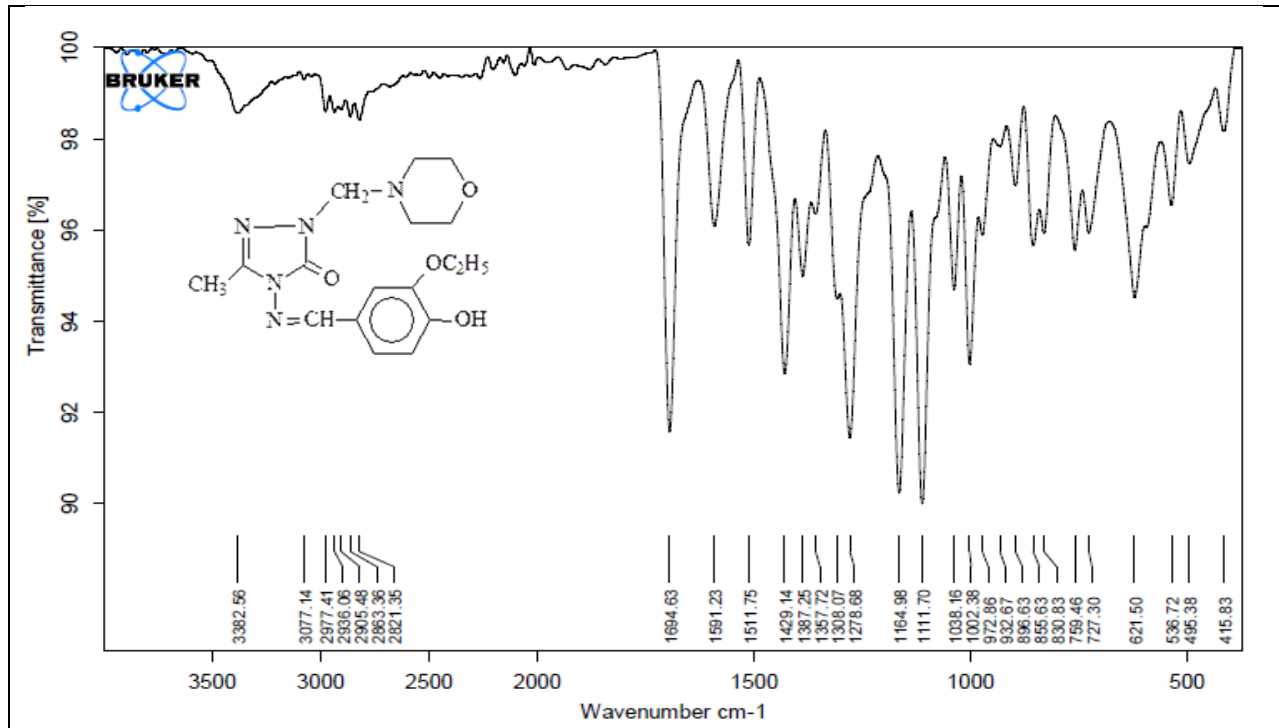
- [226] Berdy, J., “Bioactive microbial metabolites”, The Journal of Antibiotics, (58): 1-26, 2005.
- [227] Runyoro, D. K., Matee, M.I., Ngassapa, O.D., et al., “Screening of Tanzanian medicinal plants for anti-candida activity”, BMC Complementary and Alternative Medicine, (6): 11, 2006.
- [228] Mabona, U., Viljoen, A., Shikanga, E., et al., “Antimicrobial activity of Southern African medicinal plants with dermatological relevance: from an ethnopharmacological screening approach, to combination studies and the isolation of a bioactive compound”, Journal of Ethnopharmacology, (148): 45–55, 2013.
- [229] Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., “Effect of essential oils on pathogenic bacteria”, Pharmaceuticals (6): 1451–1474, 2013.
- [230] Heatley, N. G., “A method for the assay of penicillin”, Biochemical Journal, (38): 61-65, 1944.
- [231] CLSI, “Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard, 7th ed., CLSI document M02-A11”, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, 19087, USA, 2012.
- [232] CLSI, “Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Guideline”, CLSI document M44-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, 19087-1898, USA, 2004.
- [233] Davidson, P. M., Parish, M. E., “Methods of testing the efficacy of food antimicrobials”, Food Technology, 148-155, 1989.
- [234] Şahin, E., “Bitkisel Kaynaklı Antimikrobiyallerin Gıda Kaynaklı Bazı Patojen Mikroorganizmalar Üzerinde Etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2006.
- [235] Kim, H. O., Park, S. W., Park, H. D., “Inactivation of *escherichia coli* 0157:H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot”, Food Microbiology, (21): 105-110, 2004.
- [236] Mann, C. M., Markham, J. L., “A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils”, Journal of Applied Microbiology, (84): 538-544, 1998.
- [237] Baker, C. N., Stocker, S. A., Culver, D.H., et al., “Comparison of the e-test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria”, Journal of Clinical Microbiology, (29): 533-538, 1991.
- [238] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese Journal of Nutrition, (44): 307-315, 1986.
- [239] Bayrak, H., Demirbaş, A., Alpay Karacaoğlu, Ş., Demirbaş, N., “Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities”, European Journal of Medicinal Chemistry (44): 1057-1066, 2009.

- [240] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, *Nature*, (181): 1199-1200, 1958.
- [241] Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., Almeida, L. M., “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, 1994.
- [242] G. Qi, C. Weiping, Z. Feifei, Y. Yi, C. Liang, X. Jia, L. Jun, C. Han, M. Shangshang, S. Lindan, P. Huiwen, T. H. Rehab, Y. Qin, C. Keping., “Genomics and proteomics combined analysis revealed the toxicity respons of silkworm *Bombyx mori* to the environmental pathogen *Bacillus cereus* ZJ-4”, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 222: 112467, 2021.
- [243] Ryan, K. J., Ray, C.G., ed.. “*Sherrie Medical Microbiology*” (4th bas.). McGraw Hill, ISBN 0-8385-8529-9, 2004.
- [244] Y. Zhongqiang, Z. Yu, D. Mingmei, B. Yanling, L. Bowei, G. Meiliang, S. Hongbin, T. Yigang, L. Yunxi., “Prospective investigation of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia* transmission among the staff, environment and patients in five major intensive care units, Beijing”, *Journal of Hospital Infection* 101: 150-157, 2019.
- [245] Tansel, C., Kapucu, A., Öztay, F., Üstünova, S., Balci, H. Caner, M., Engin, B., “Effects of co-enzyme Q10 on the heart ultrastructure and nitric oxide synthase during hyperthyroidism”, *Chinese journal of physiology*, 50: 217-224, 2007.
- [246] <http://www.food-info.net/tr/bact/bacer.htm>, 2018.
- [247] Tilanusa, A., Rinconb, F. M., Riverab, A. M., “Native mitral valve endocarditis associated with KPC producing *Serratia marcescens* bacteremia successfully treated with mitral valve replacement and ceftazidime-avibactam”, 24: 01137, 2021.
- [248] Horng, Y., Chang, K., Liu, Y., Lai, H., Soo, P., “The RssB/RssA two-component system regulates biosynthesis of the tripyrrole antibiotic, prodigiosin, in *Serratia marcescens*”, *International Journal of Medical Microbiology*, (300): 304–312, 2010.
- [249] Lu, L., Li, Z., Shan, C., Ma, S., Nie, W., Wang, H., Chen, G., Li, S., Shu, C., “Whole transcriptome analysis of schinifoline treatment in *Caenorhabditis elegans* infected with *Candida albicans*”, *Molecular Immunology*, (135): 312-319, 2021.
- [250] Zhao, W., Wang, X., Zhao, C., Yan, Z., “Immunomodulatory mechanism of *Bacillus subtilis* R0179 in RAW 264.7 cells against *Candida albicans* challenge”, *Microbial Pathogenesis*, (157): 104988, 2021.
- [251] Çakar, A., M., Bazerque, P., “An antibiotic assay by the well agar method”, *Acta Biologia et Medicine Experimentalis*, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde ayrıştırılan *Pseudomonas aureginosa* izolatlarında metalloauli, 15: 113-115, 1990.
- [252] Perez, C., Pauli, M., Bazerque, P., “An antibiotic assay by the well agar method”, *Acta Biologia et Medicine Experimentalis*, 15 :113-115, 1990.

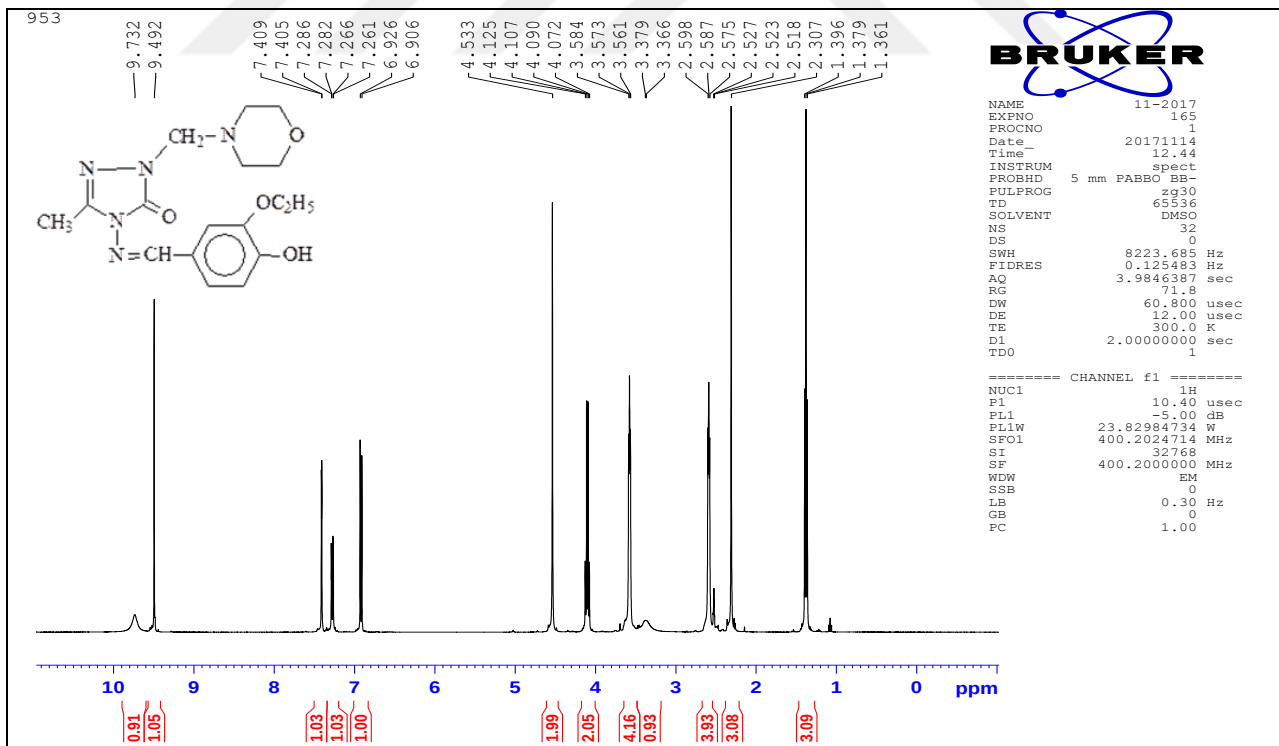
- [253] Ahmad, I., Mehmood, Z., Mohammed, F., “Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties”, Journal of Ethnopharmacology, 62: 183-193, 1998.
- [254] <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/>



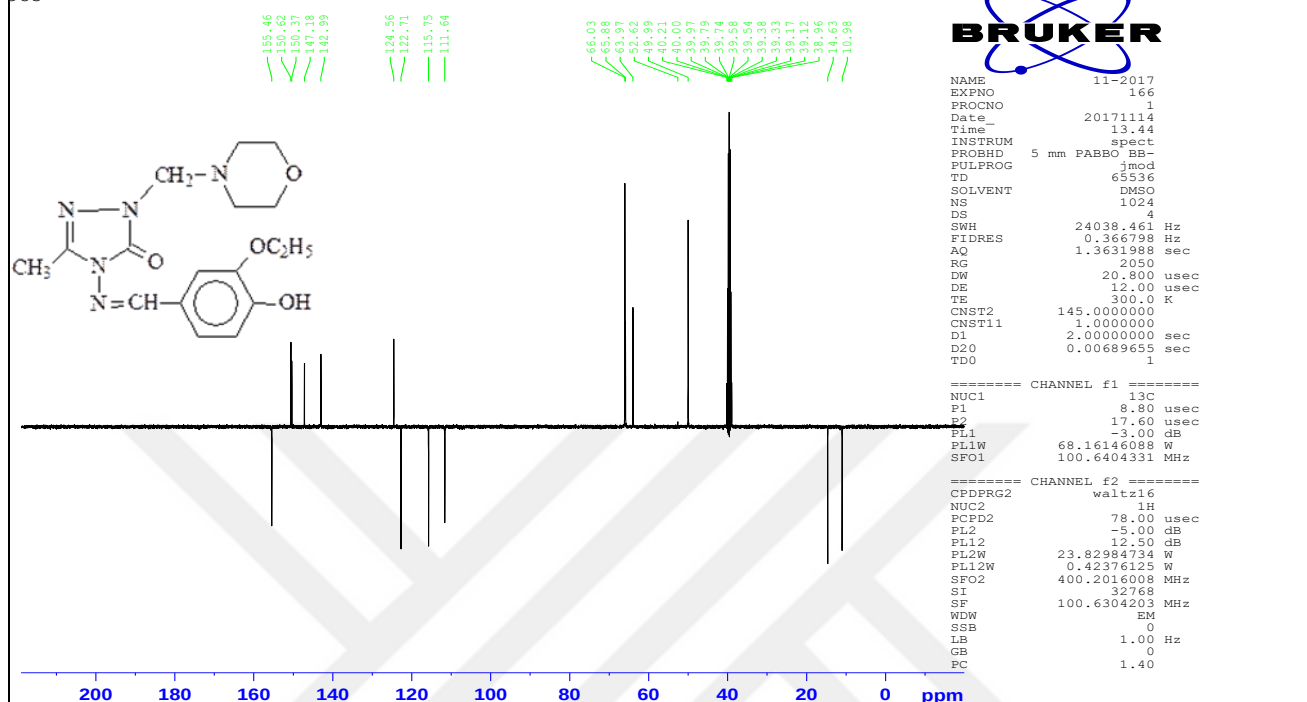
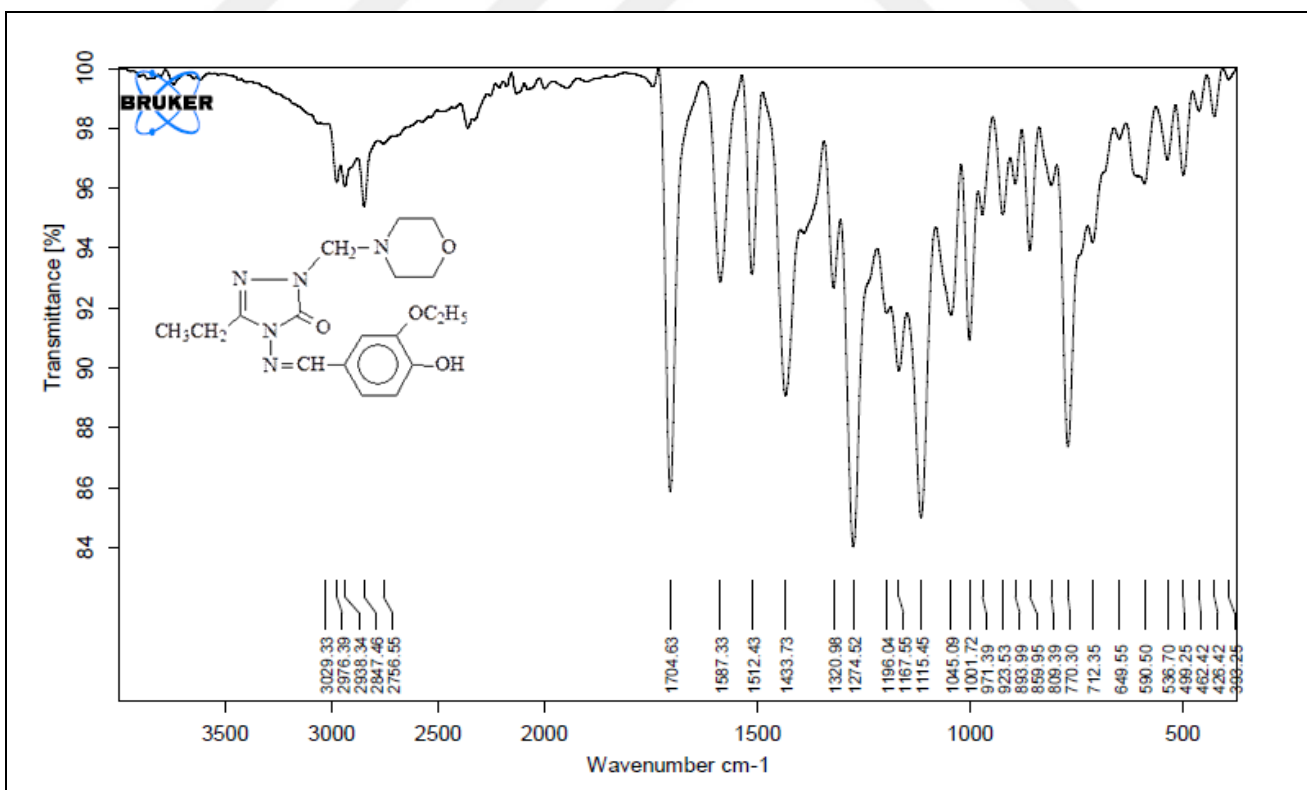
6. EK ŞEKİLLER



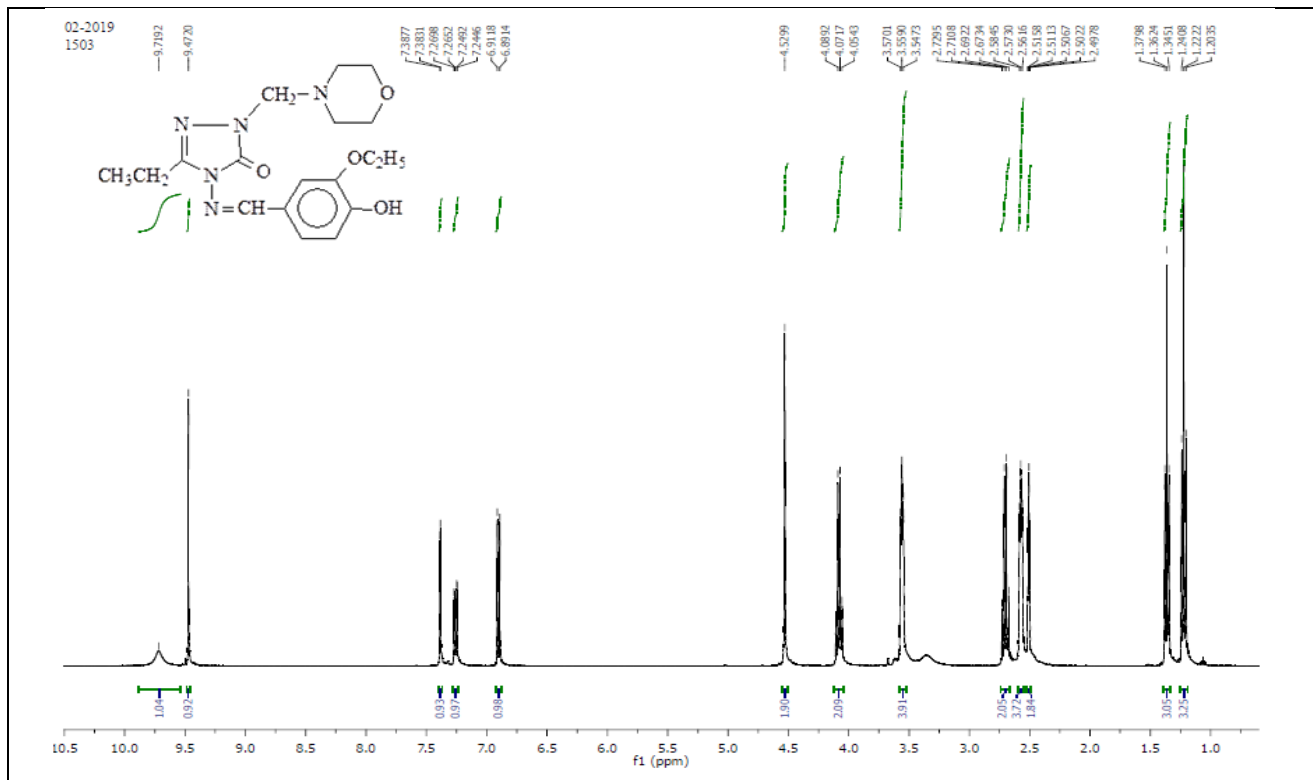
Ek Şekil 1. 15 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



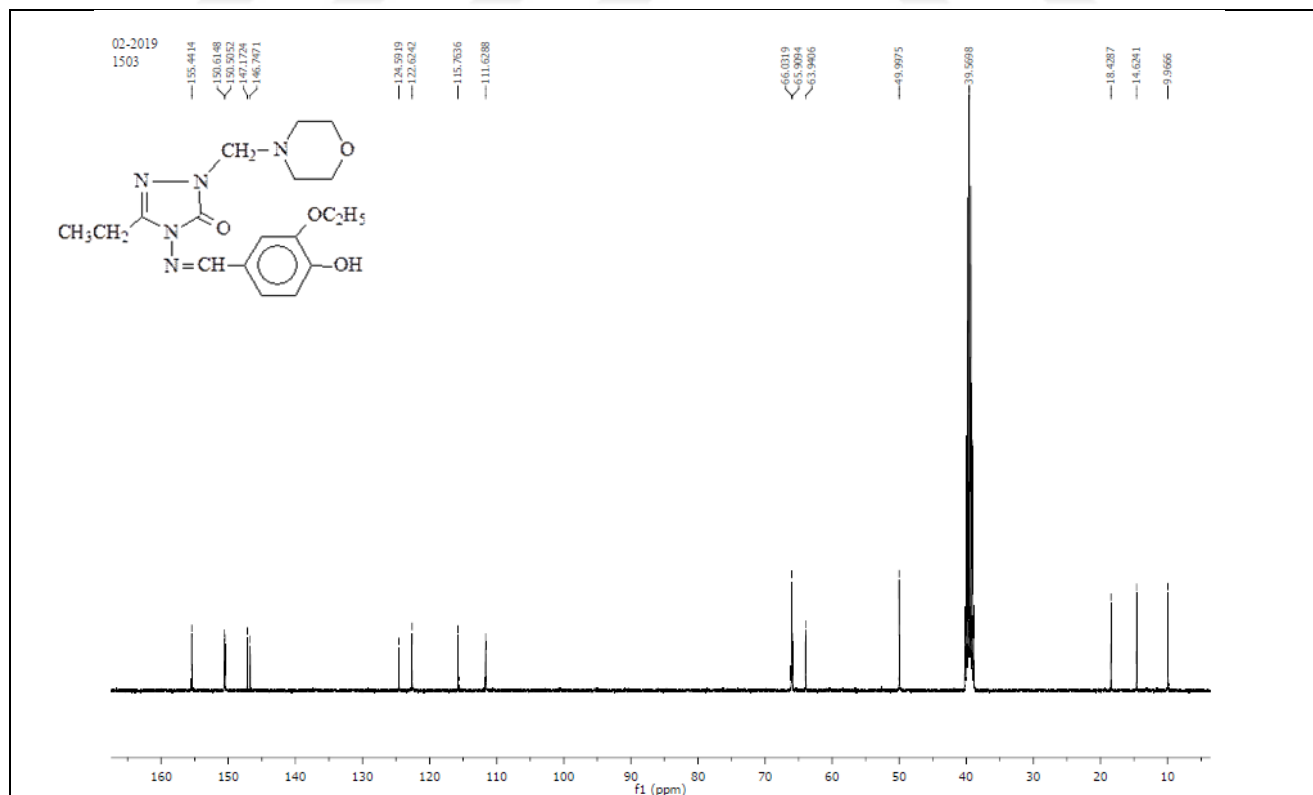
Ek Şekil 2. 15 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

Ek Şekil 3. 15 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

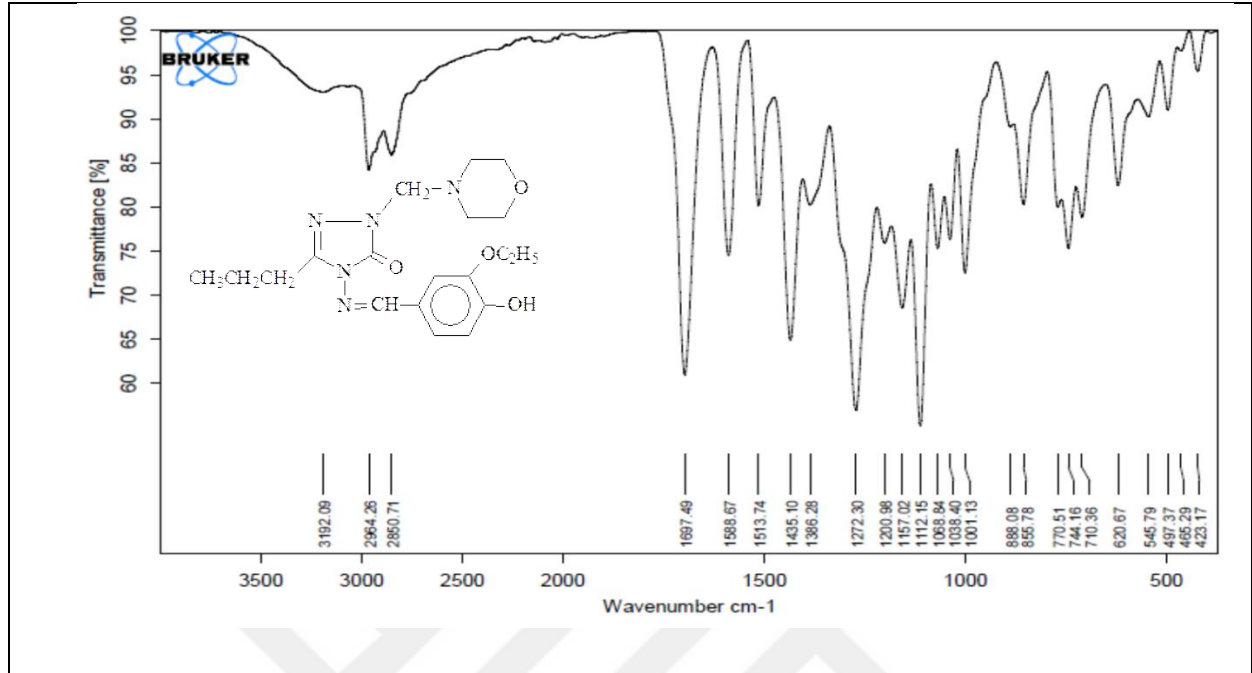
Ek Şekil 4. 16 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



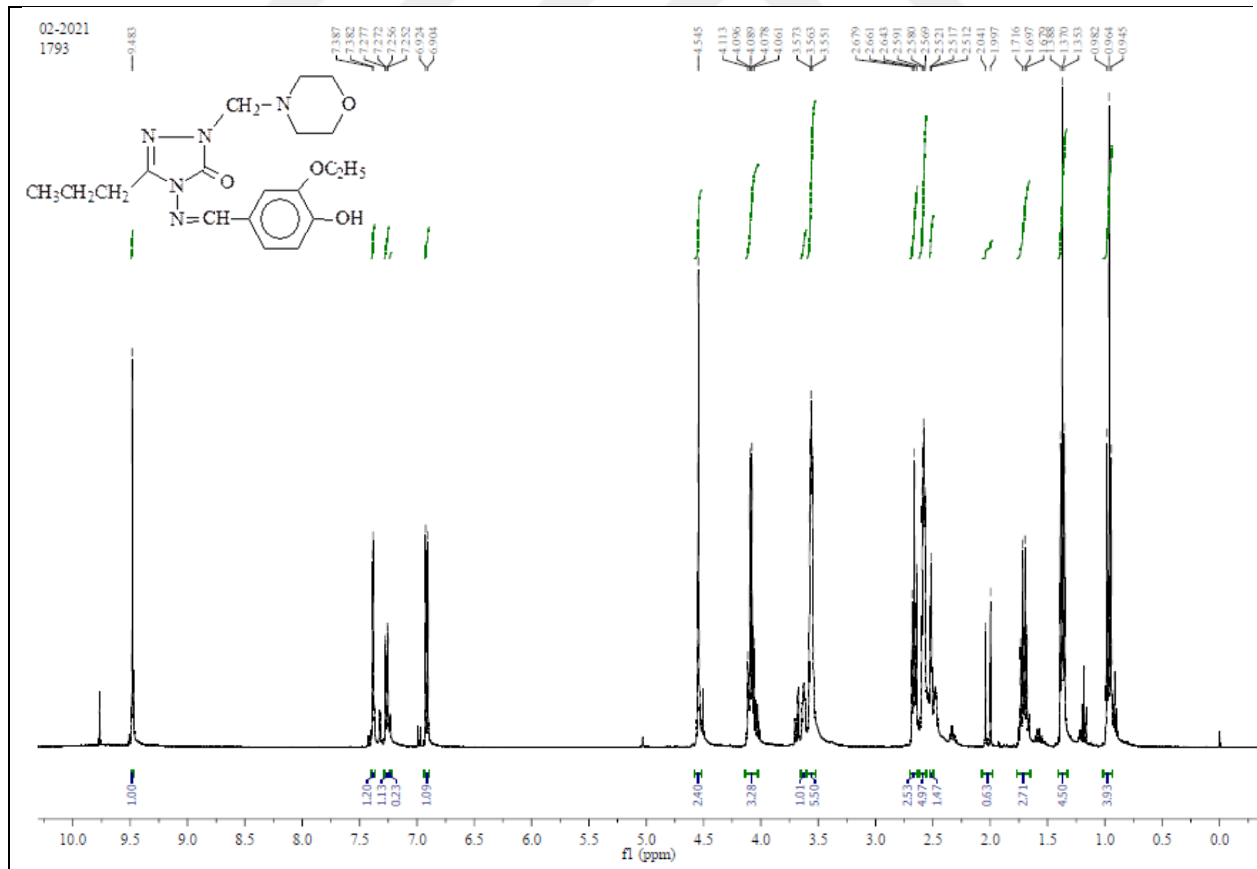
Ek Şekil 5. 16 Bileşiğinin ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumu



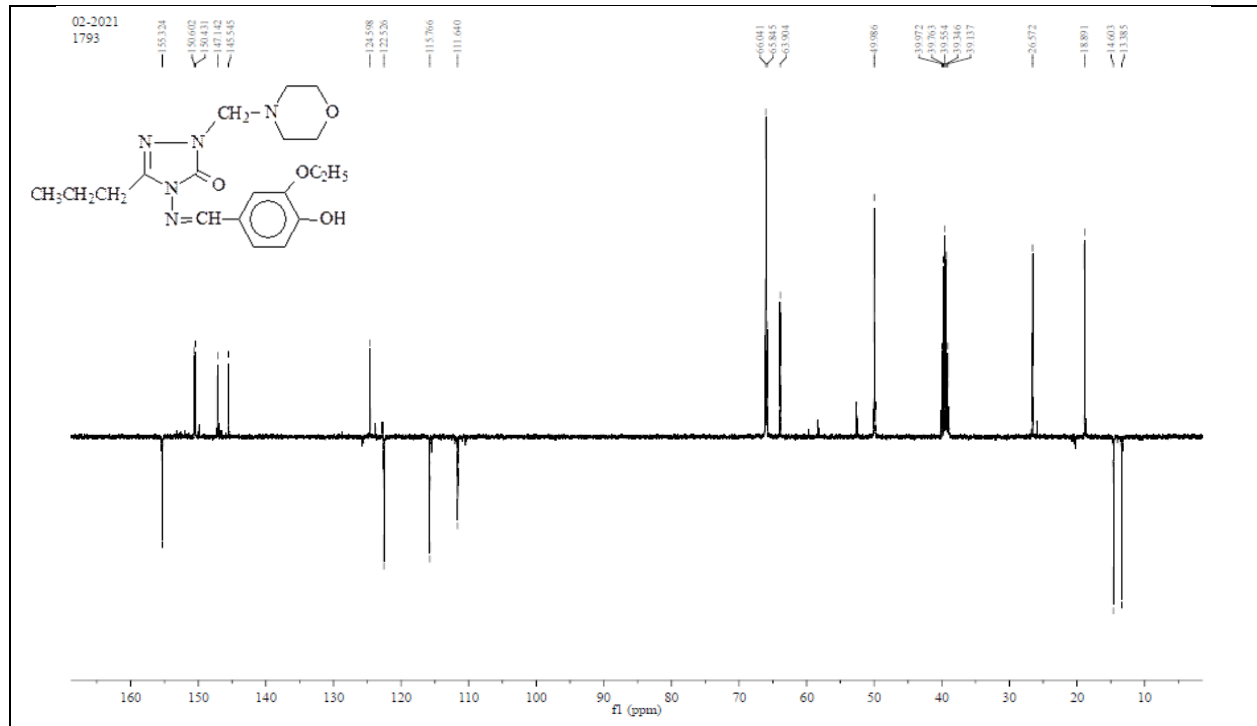
Ek Şekil 6. 16 Bileşiğinin ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumu



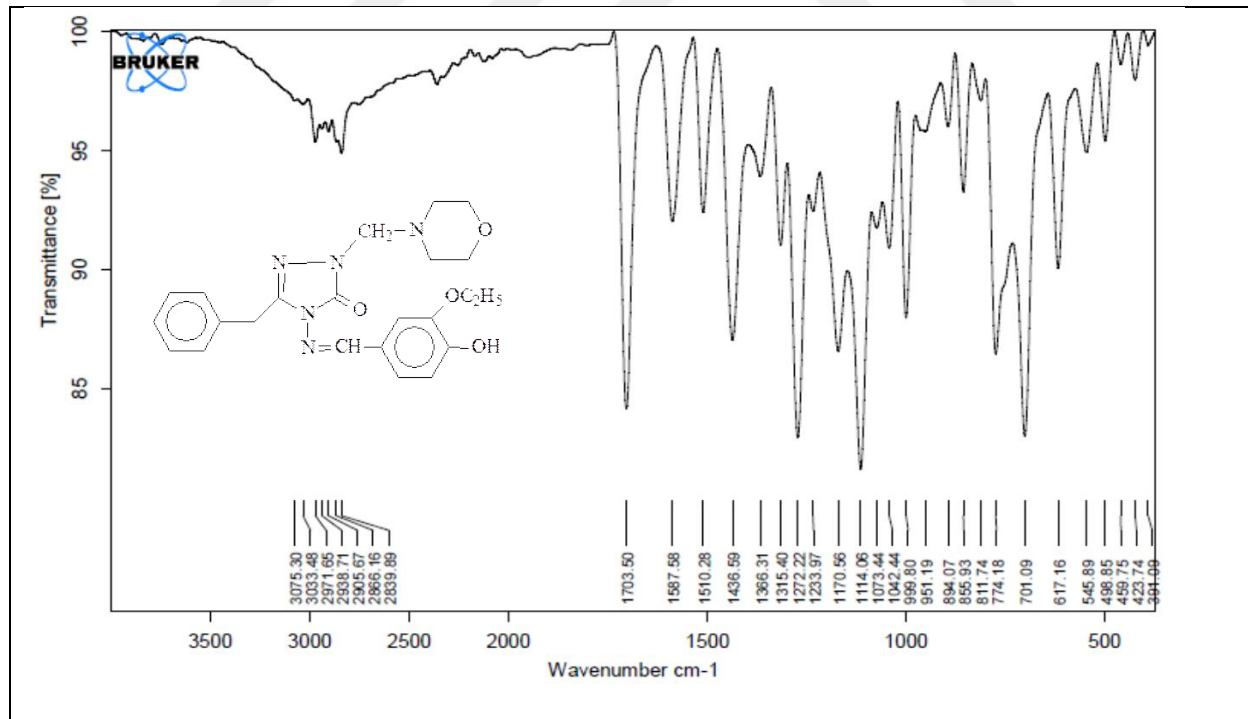
Ek Şekil 7. 17 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



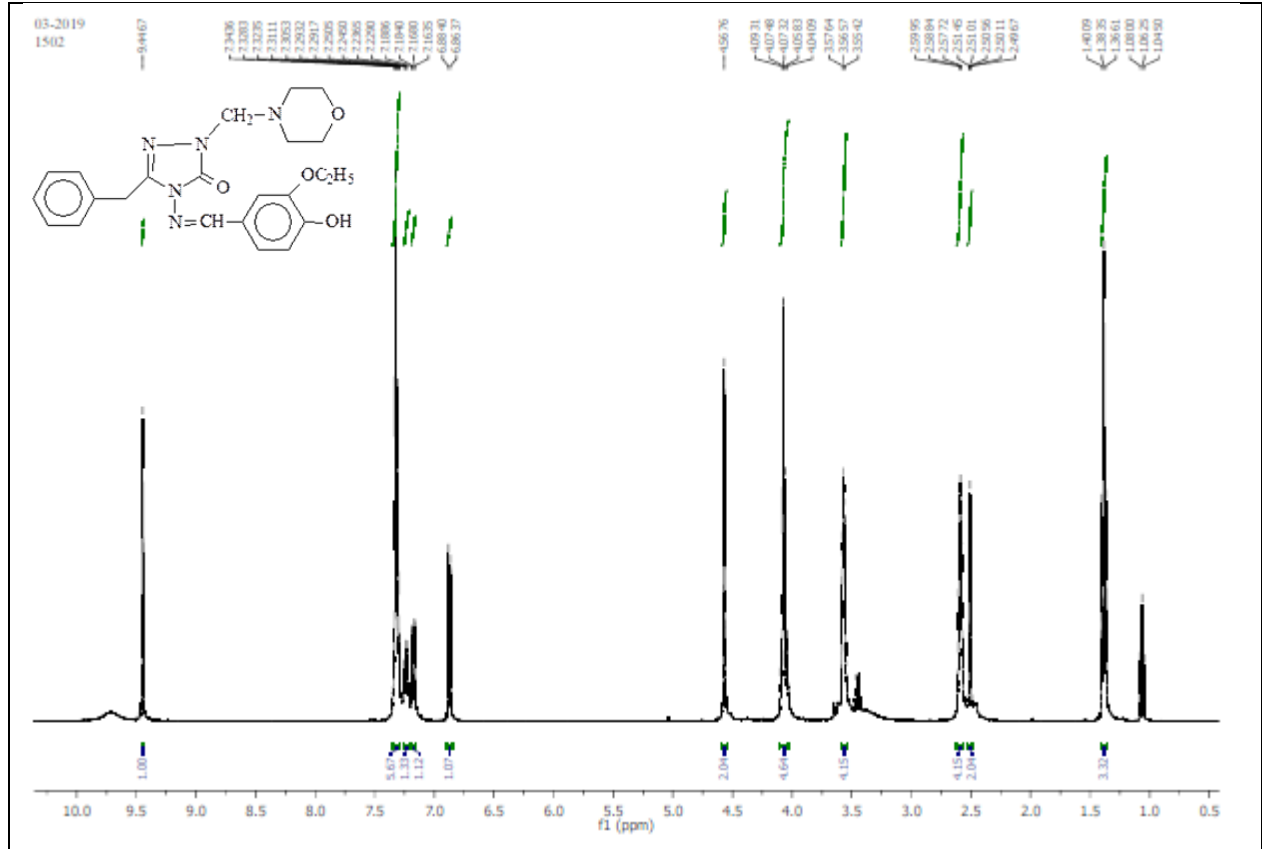
Ek Şekil 8. 17 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



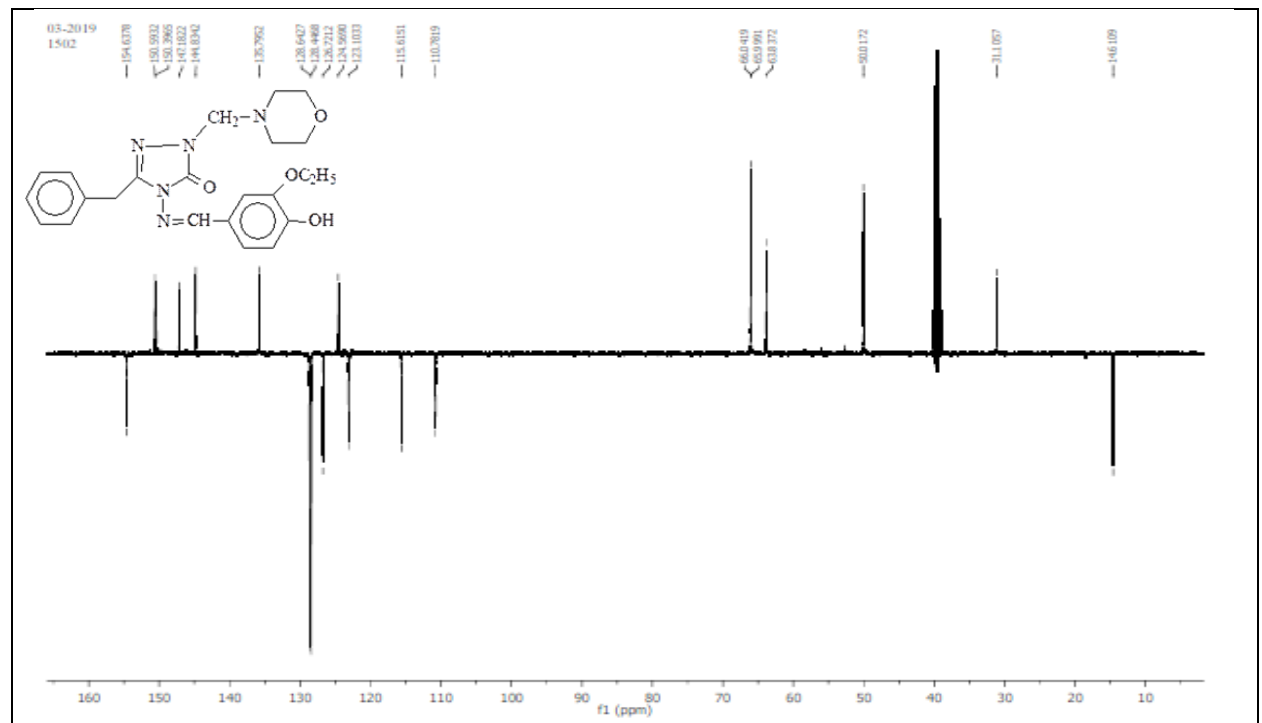
Ek Şekil 9. 17 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



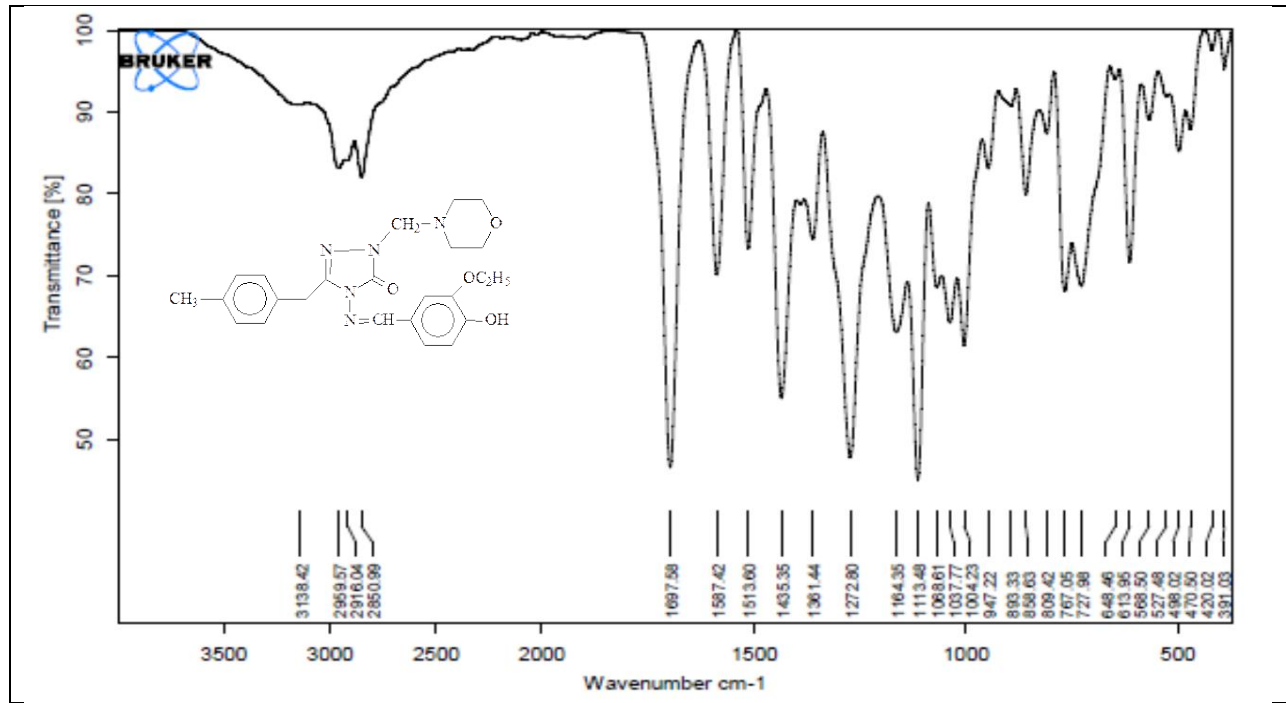
Ek Şekil 10. 18 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



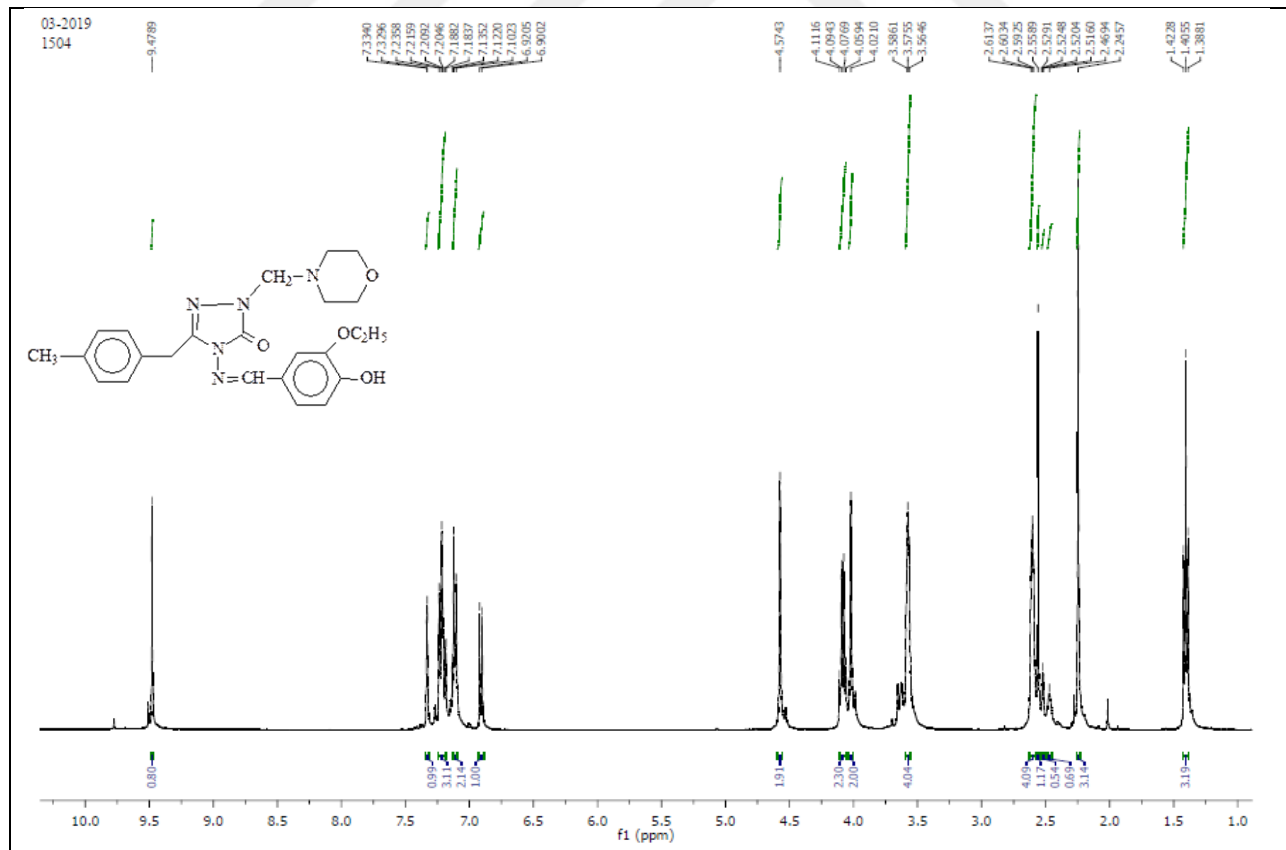
Ek Şekil 11. 18 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



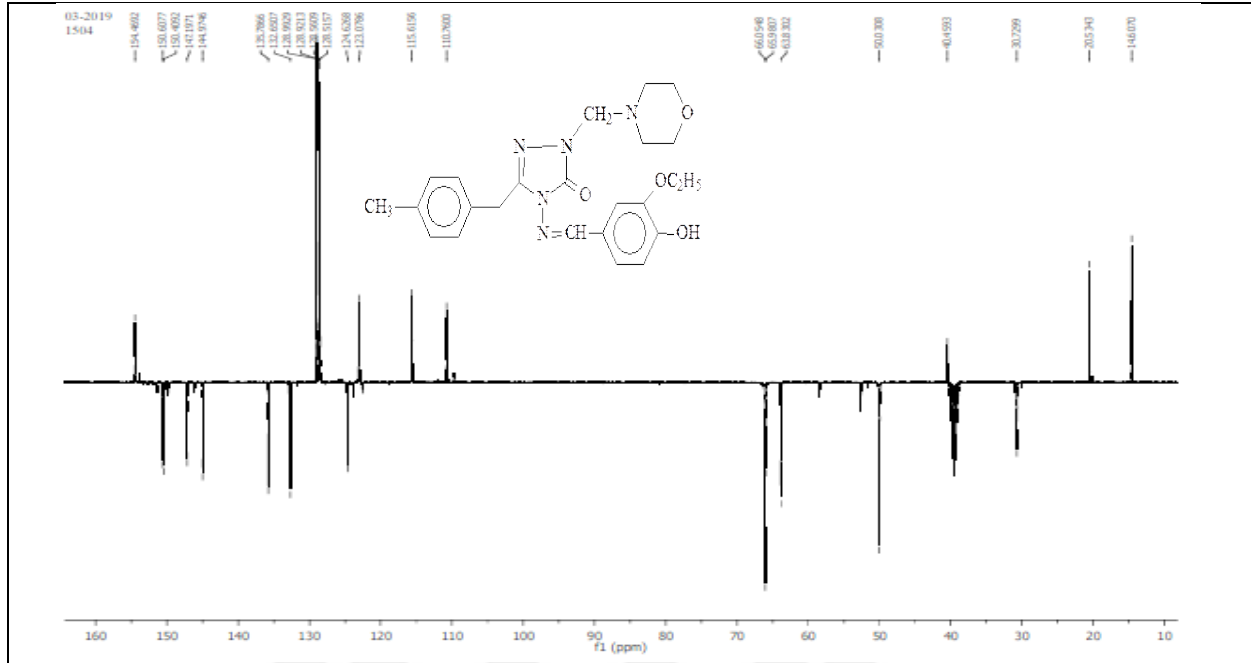
Ek Şekil 12. 18 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



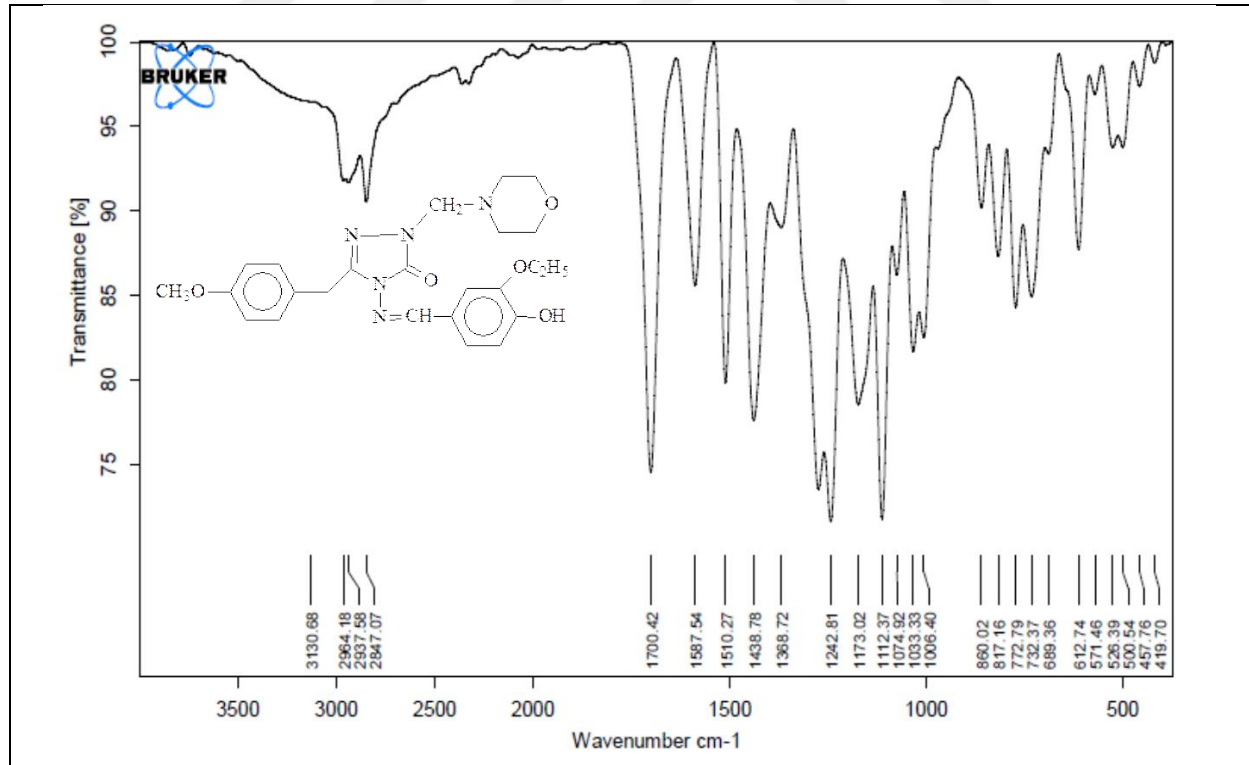
Ek Şekil 13. 19 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



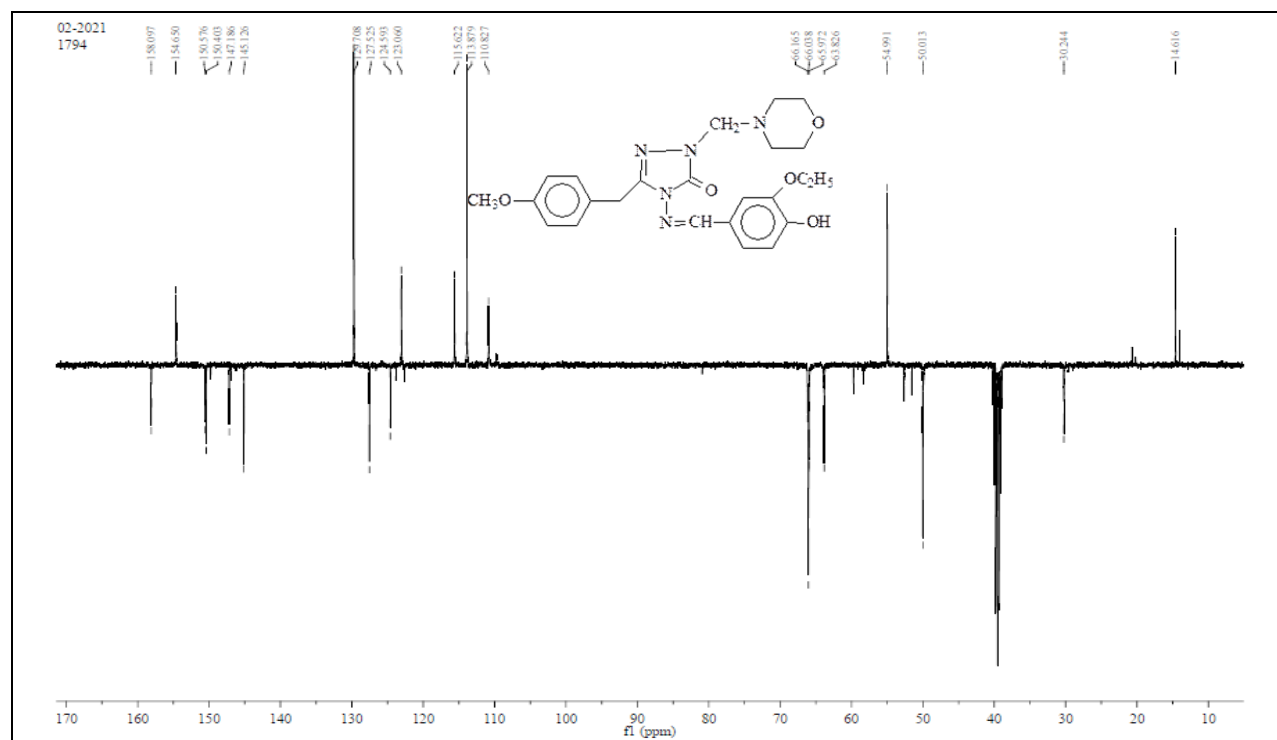
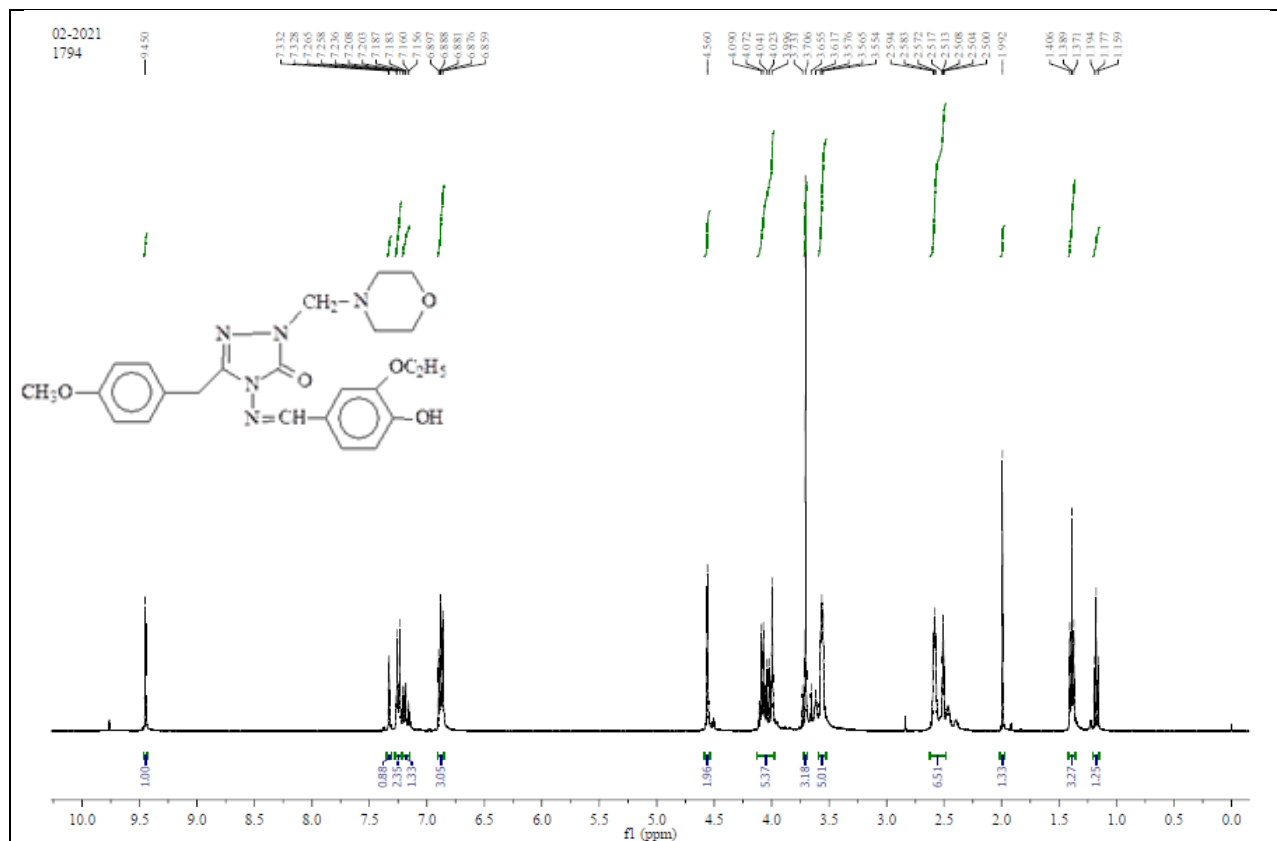
Ek Şekil 14. 19 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

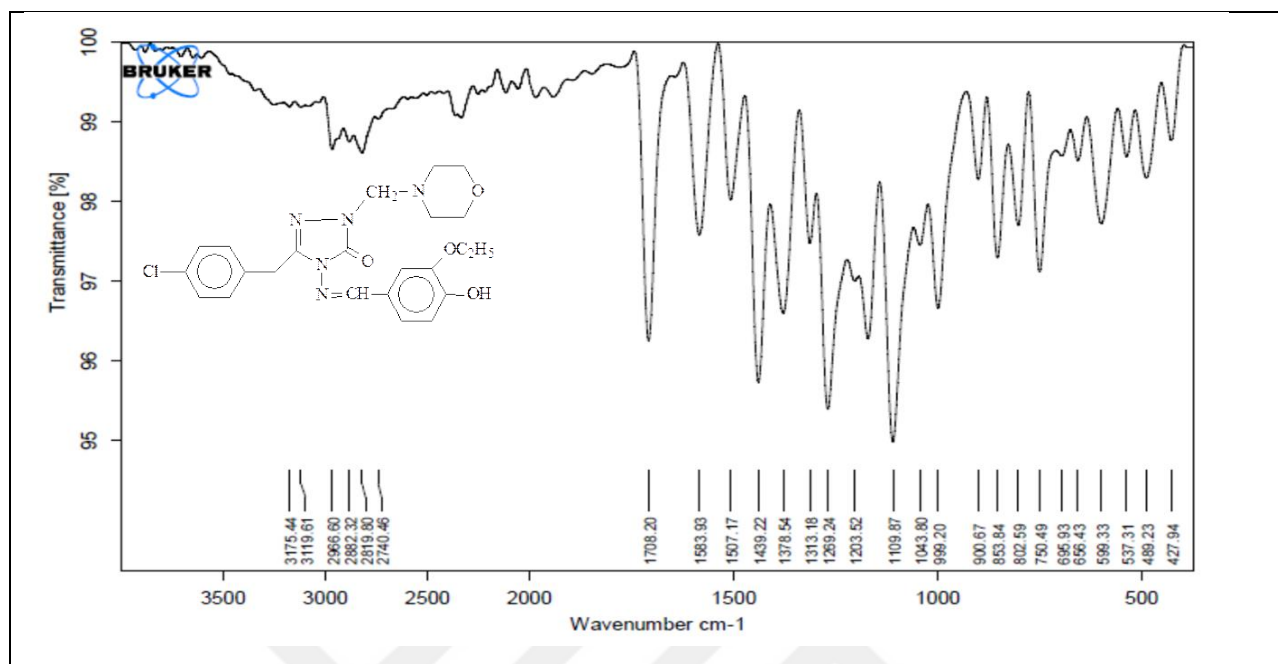


Ek Şekil 15. 19 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

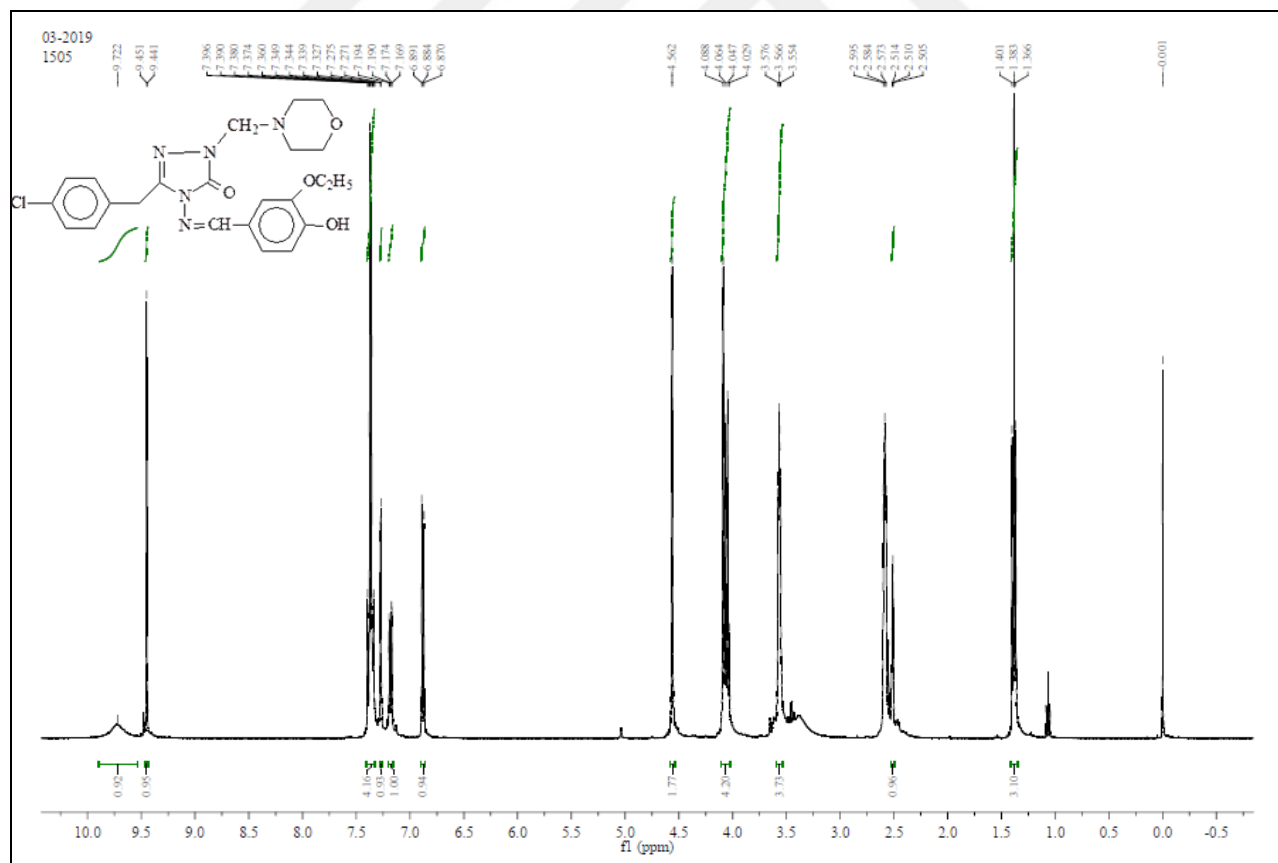


Ek Şekil 16. 20 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

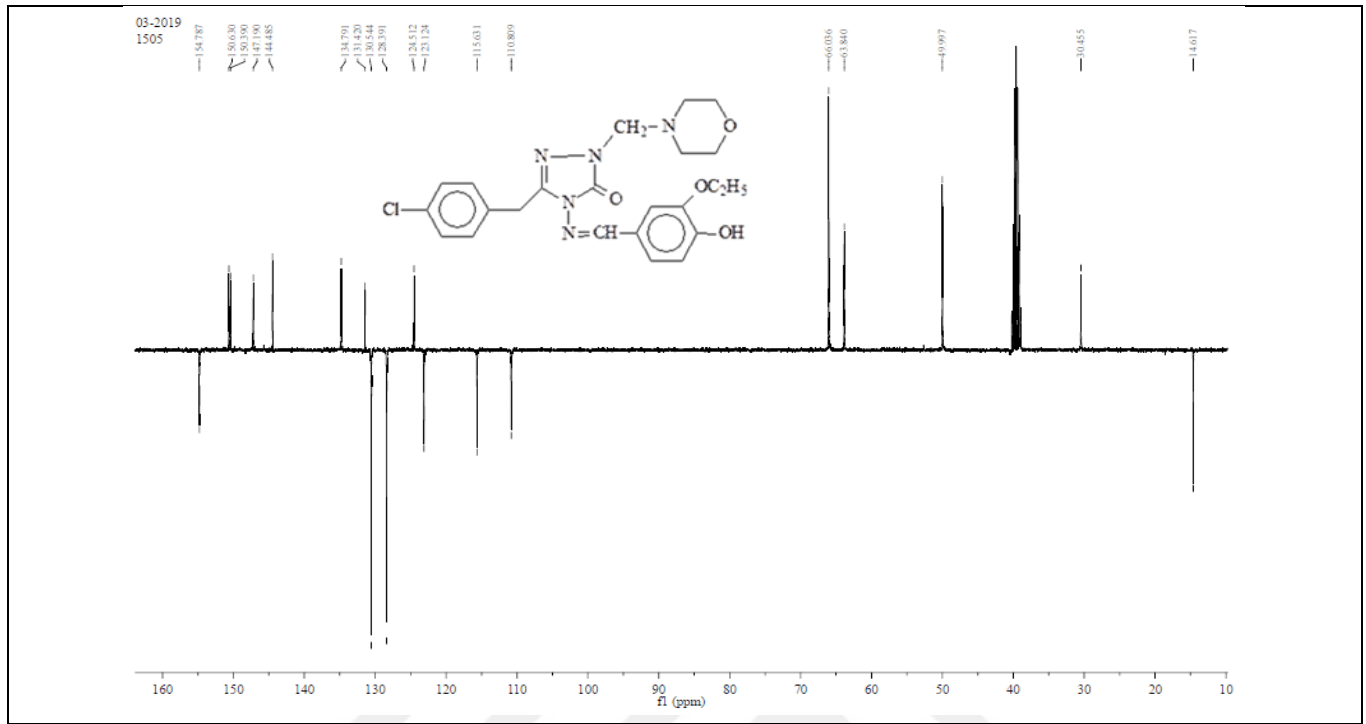




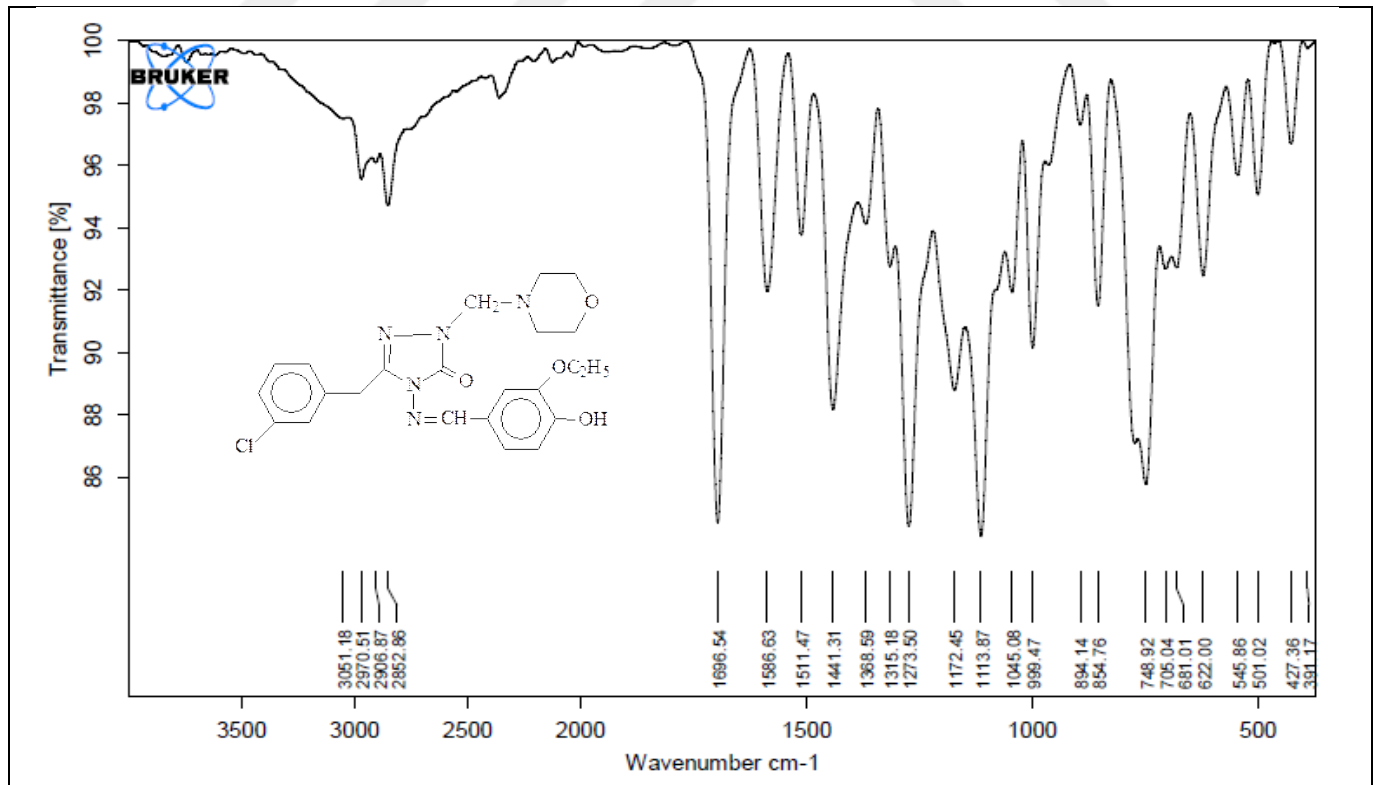
Ek Şekil 19. 21 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



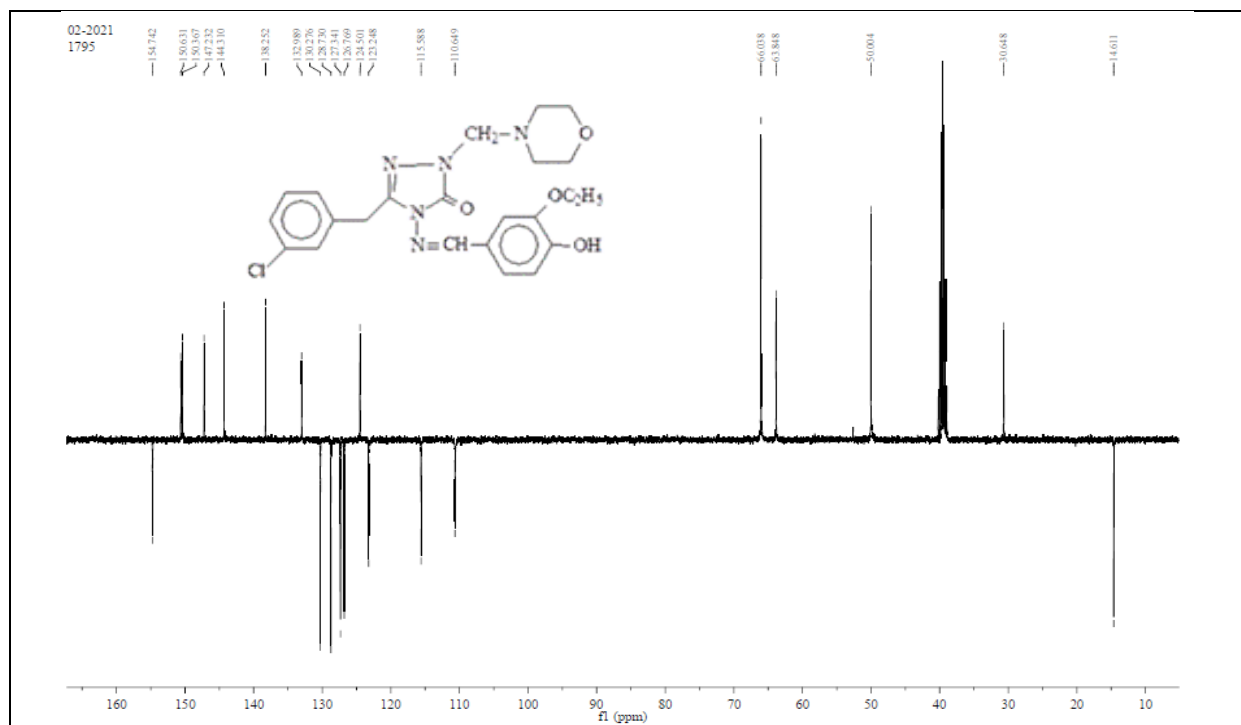
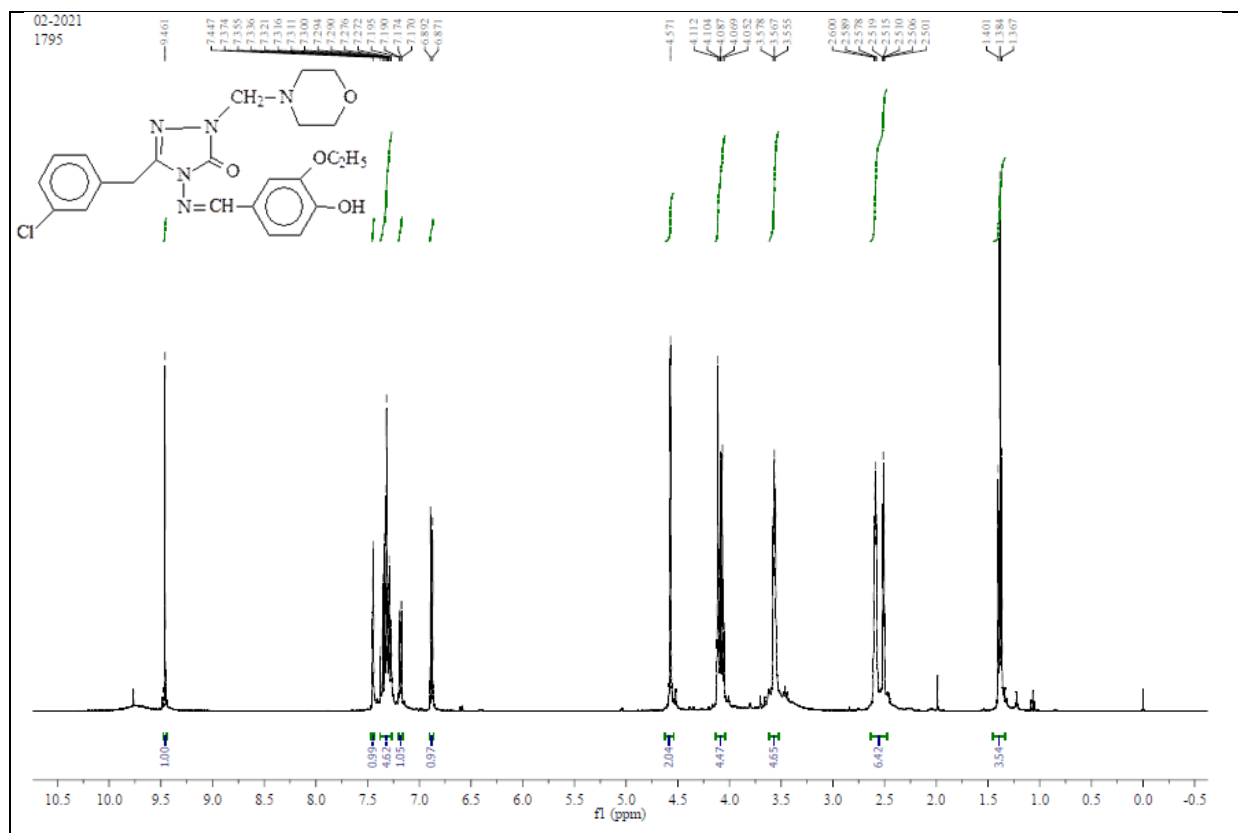
Ek Şekil 20. 21 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

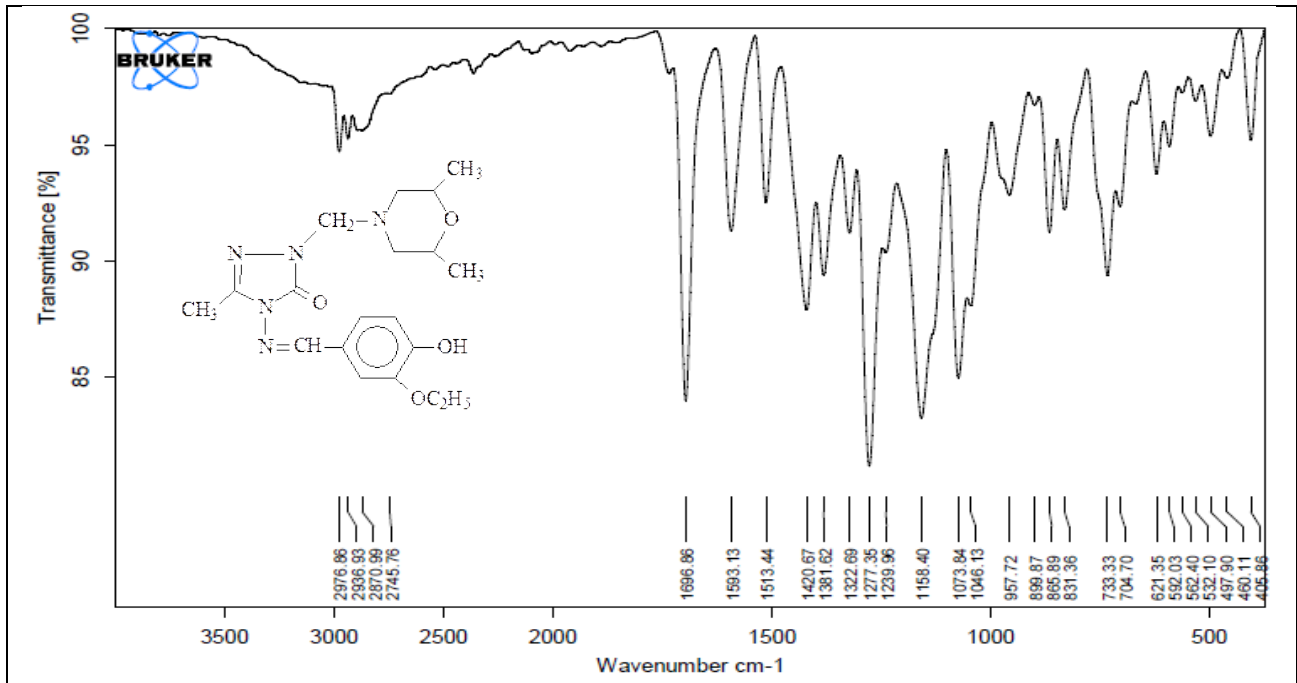


Ek Şekil 21. 21 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

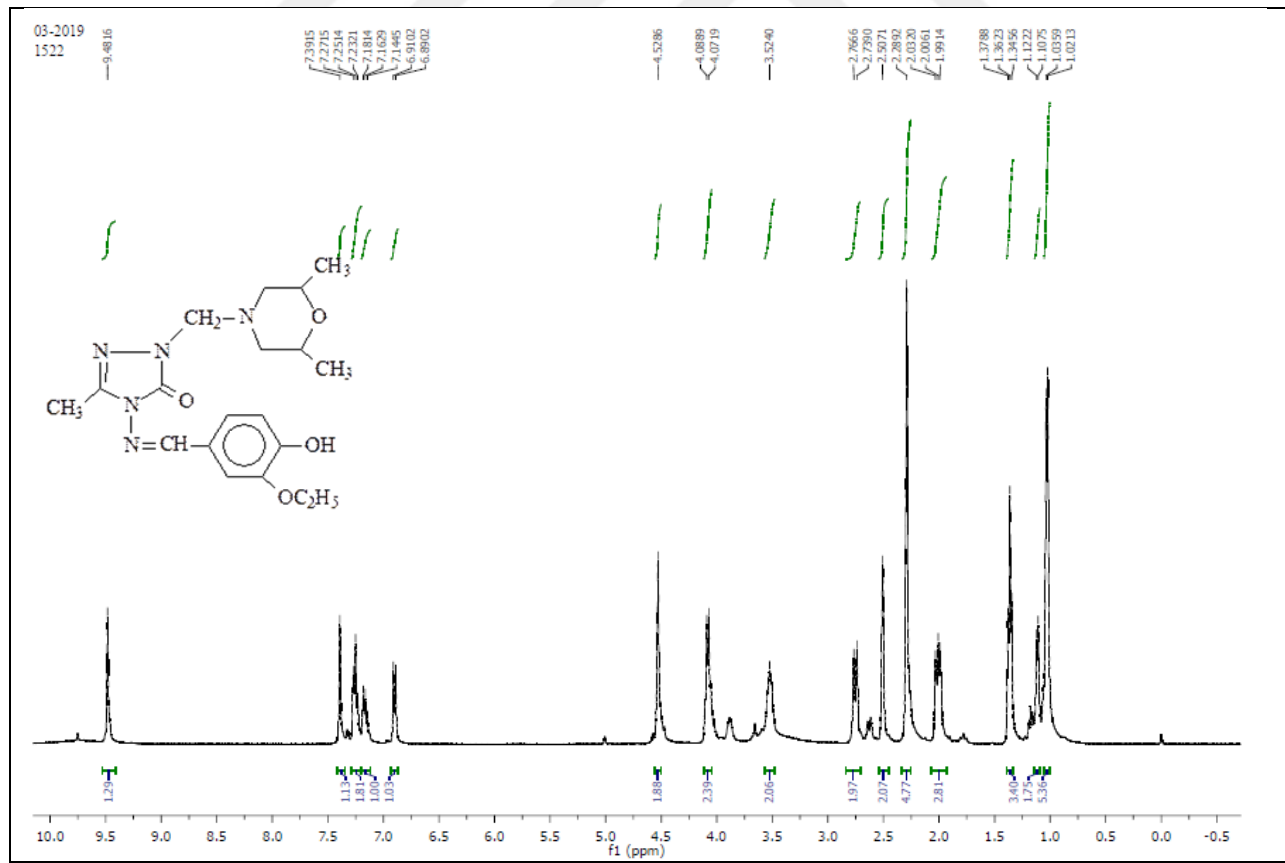


Ek Şekil 22. 22 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

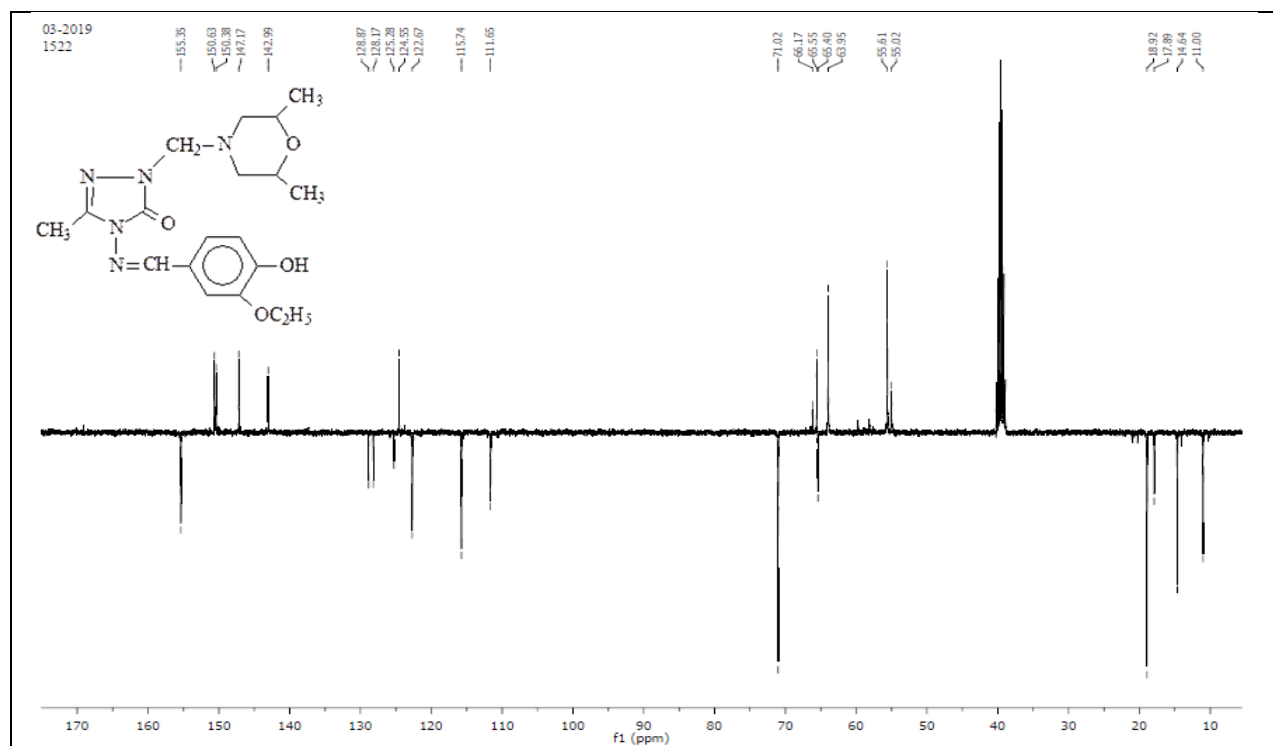




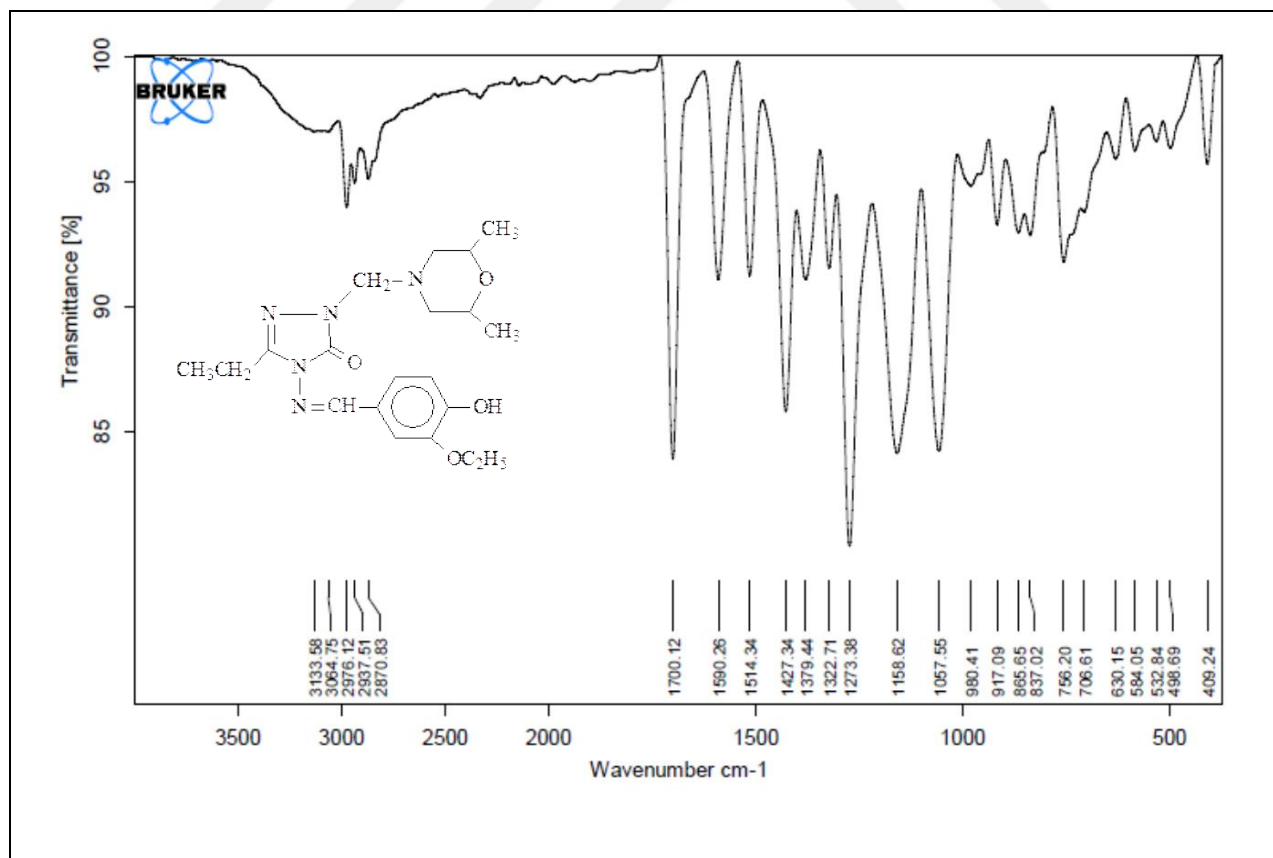
Ek Şekil 25. 24 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



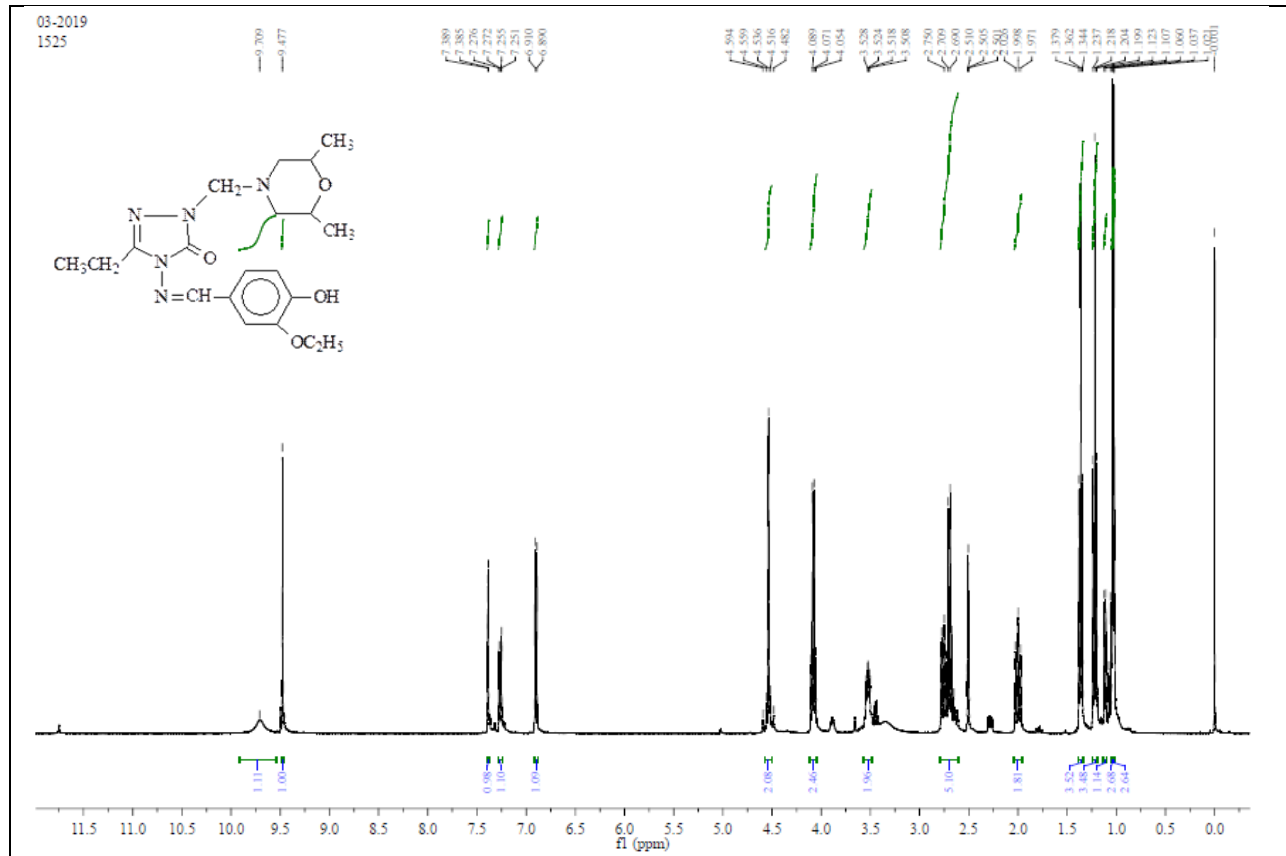
Ek Şekil 26. 24 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



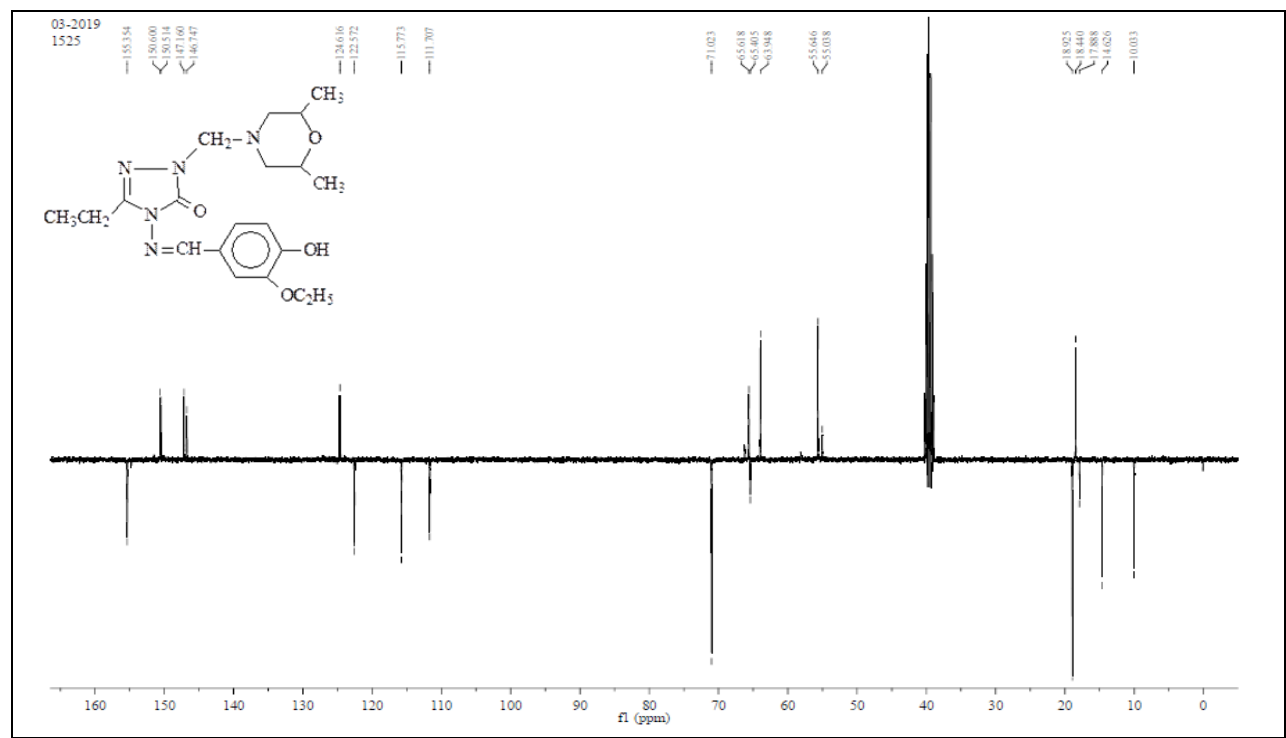
Ek Şekil 27. 24 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



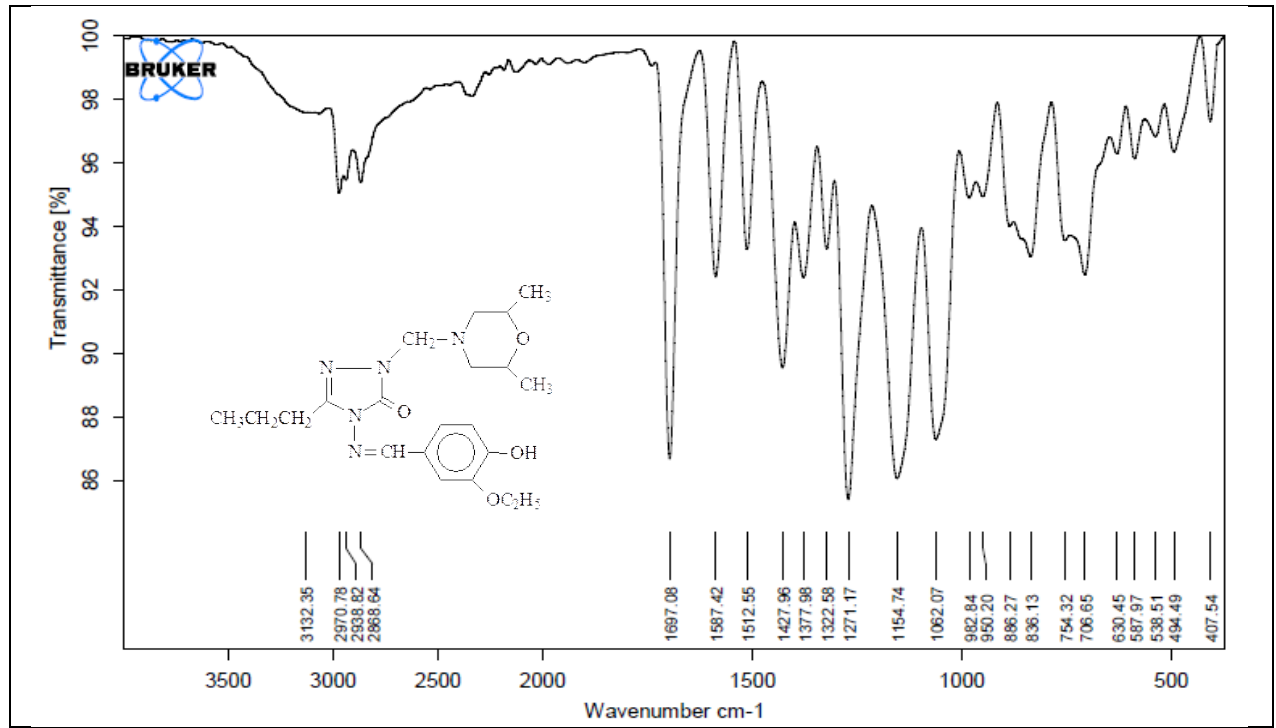
Ek Şekil 28. 25 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



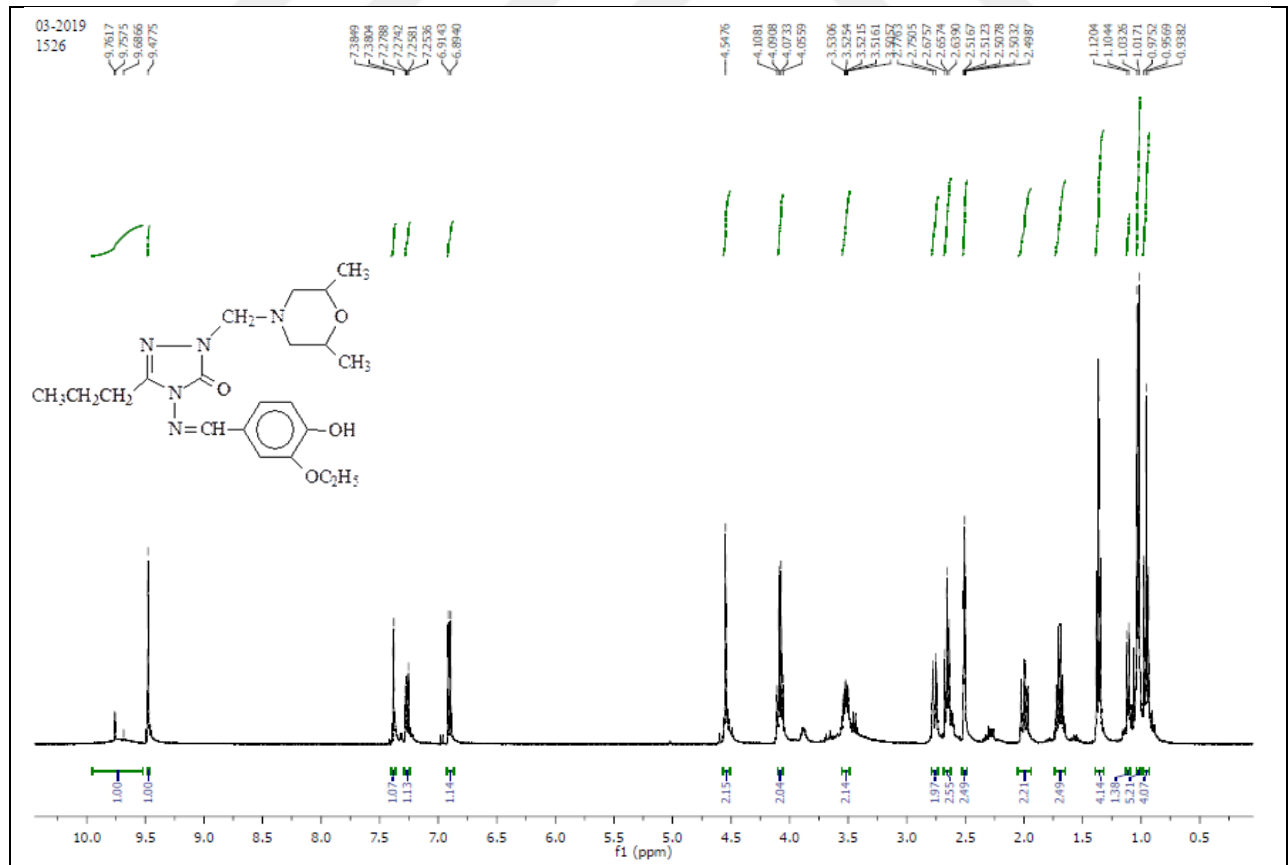
Ek Şekil 29. 25 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



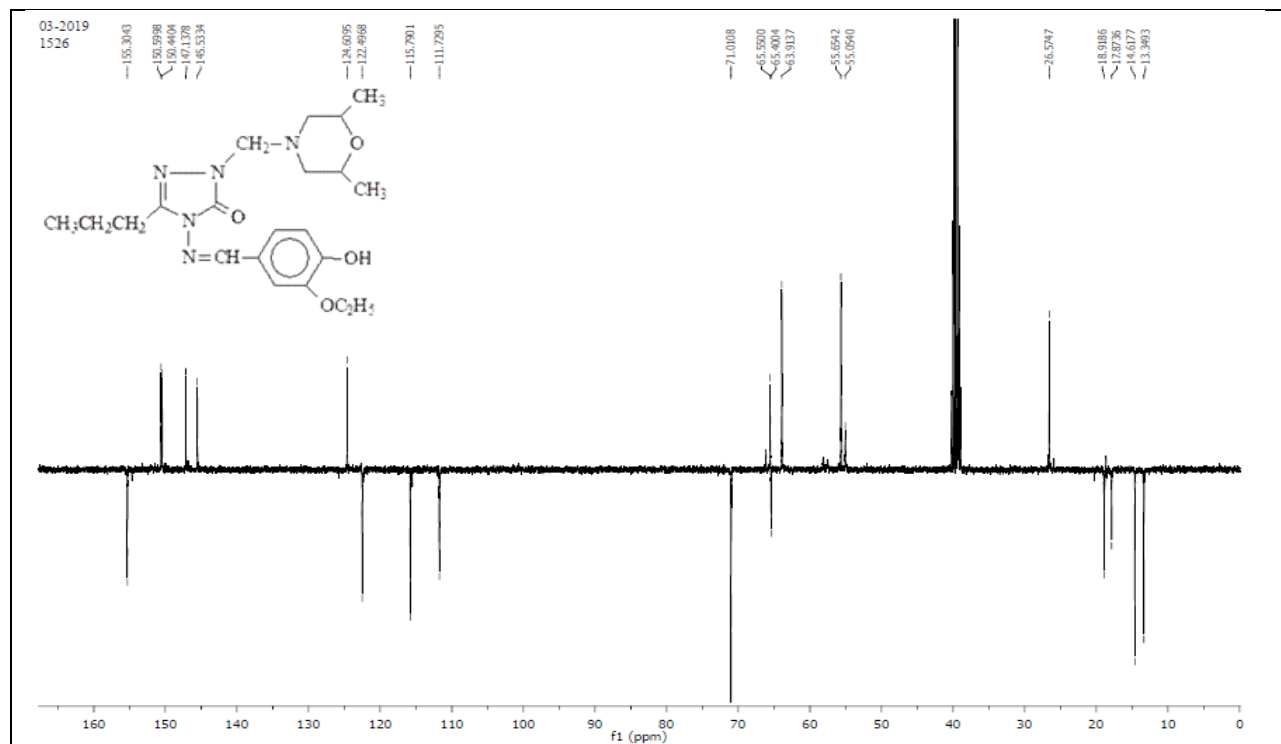
Ek Şekil 30. 25 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



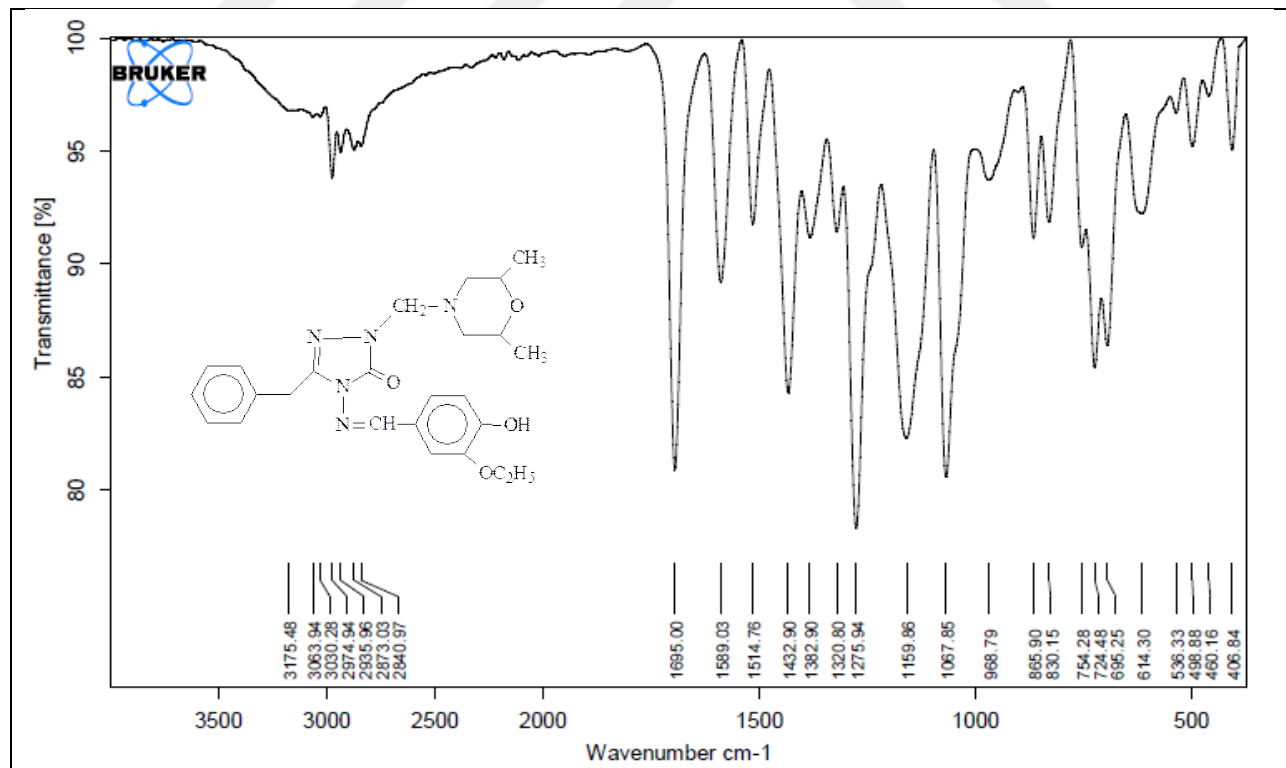
Ek Şekil 31. 26 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



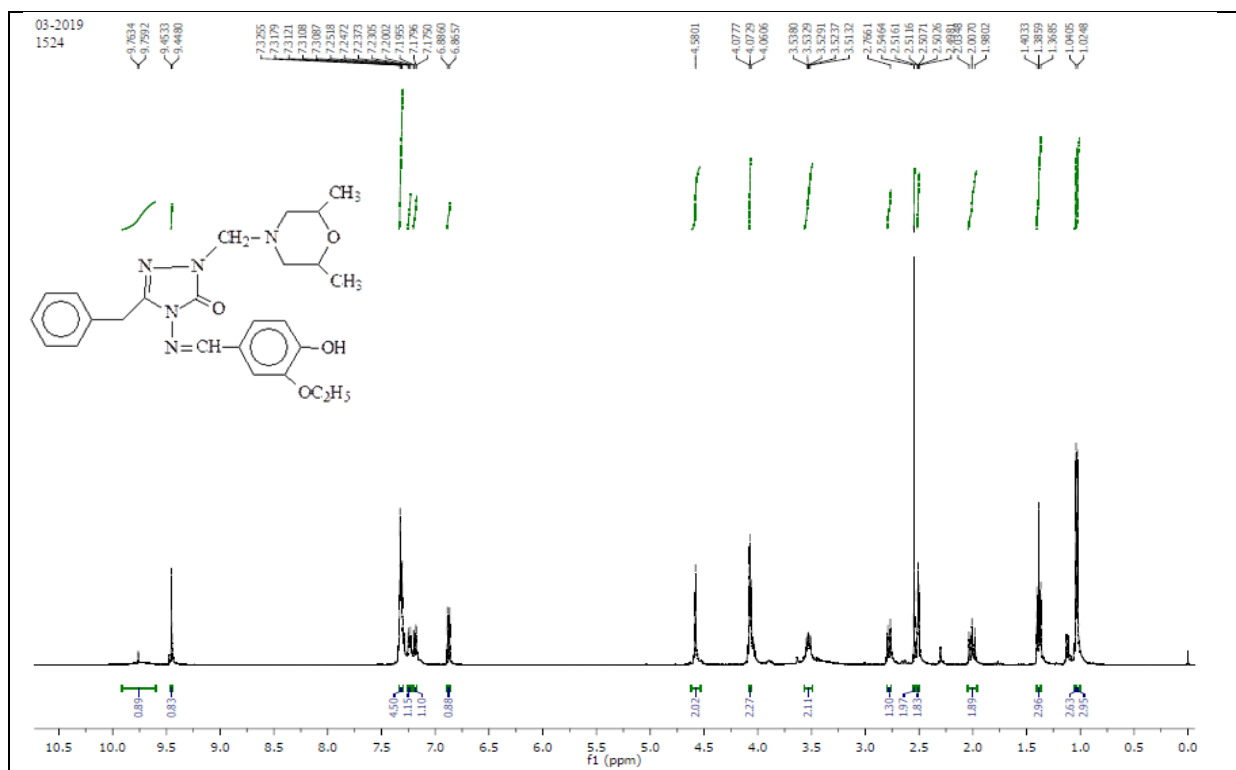
Ek Şekil 32. 26 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



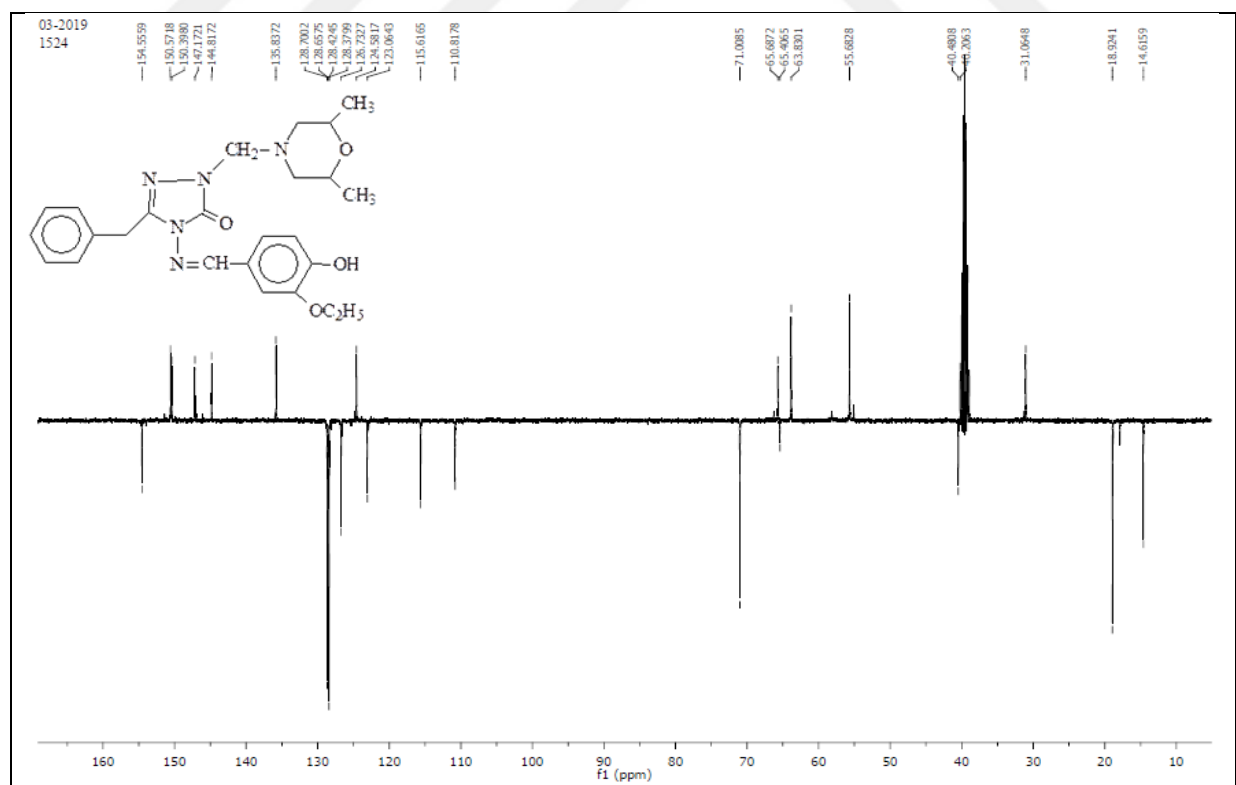
Ek Şekil 33. 26 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



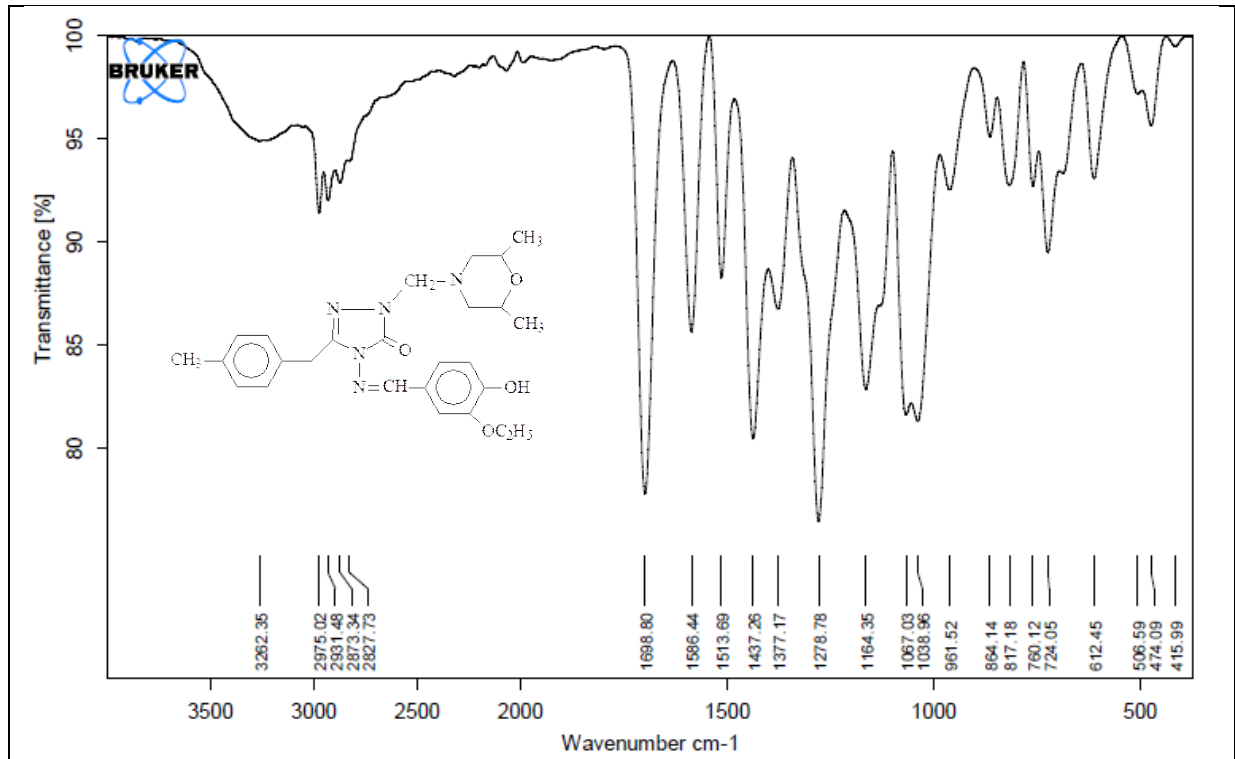
Ek Şekil 34. 27 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



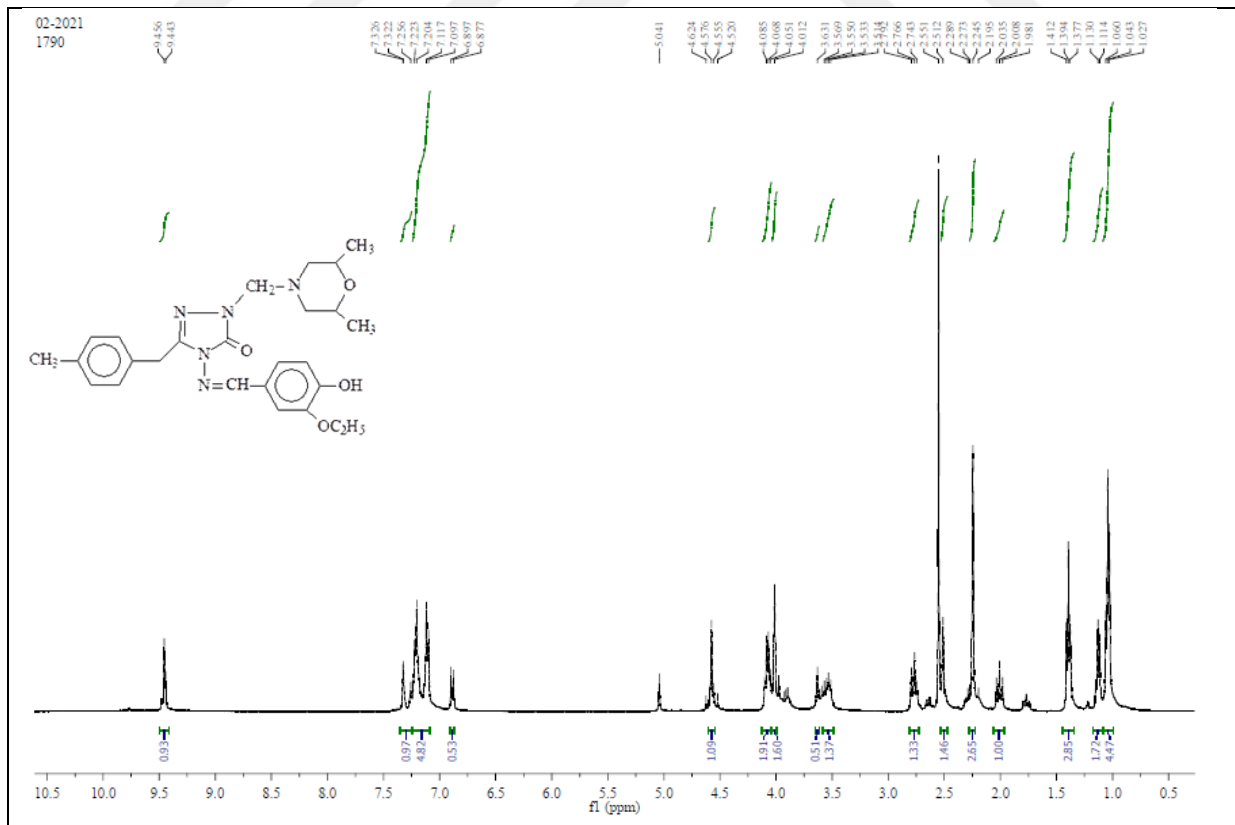
Ek Şekil 35. 27 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



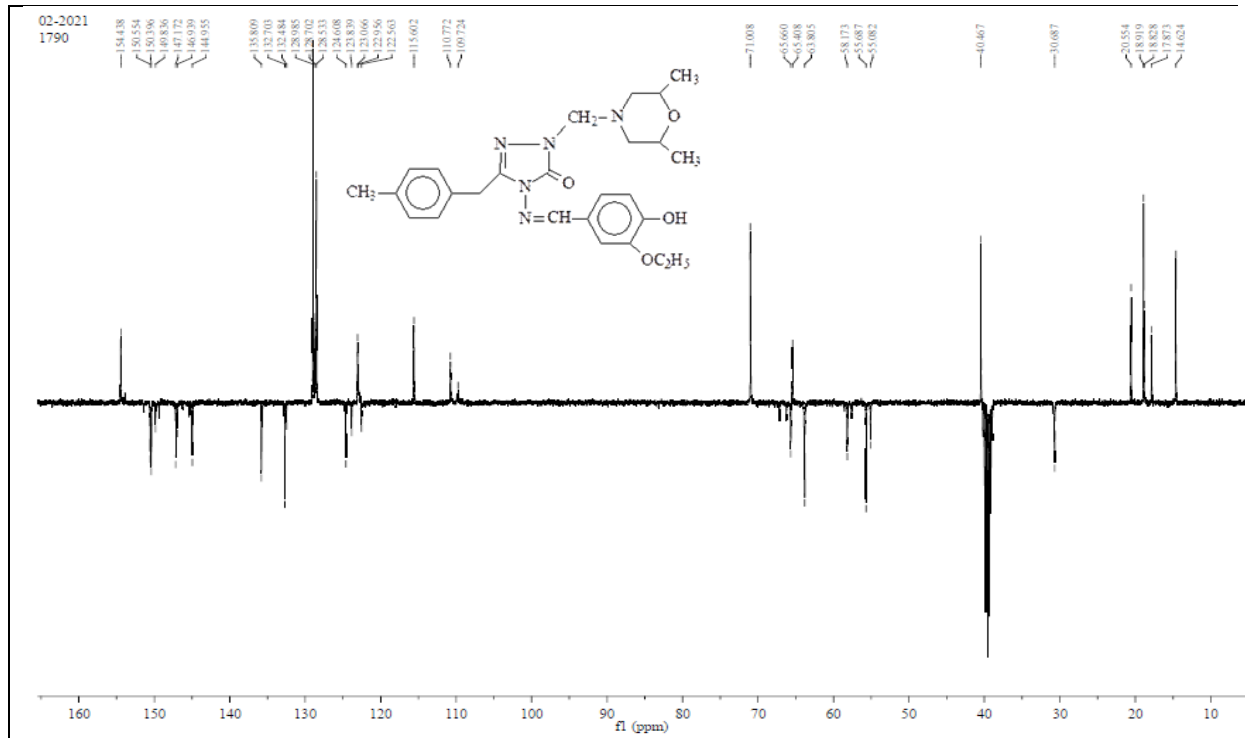
Ek Şekil 36. 27 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



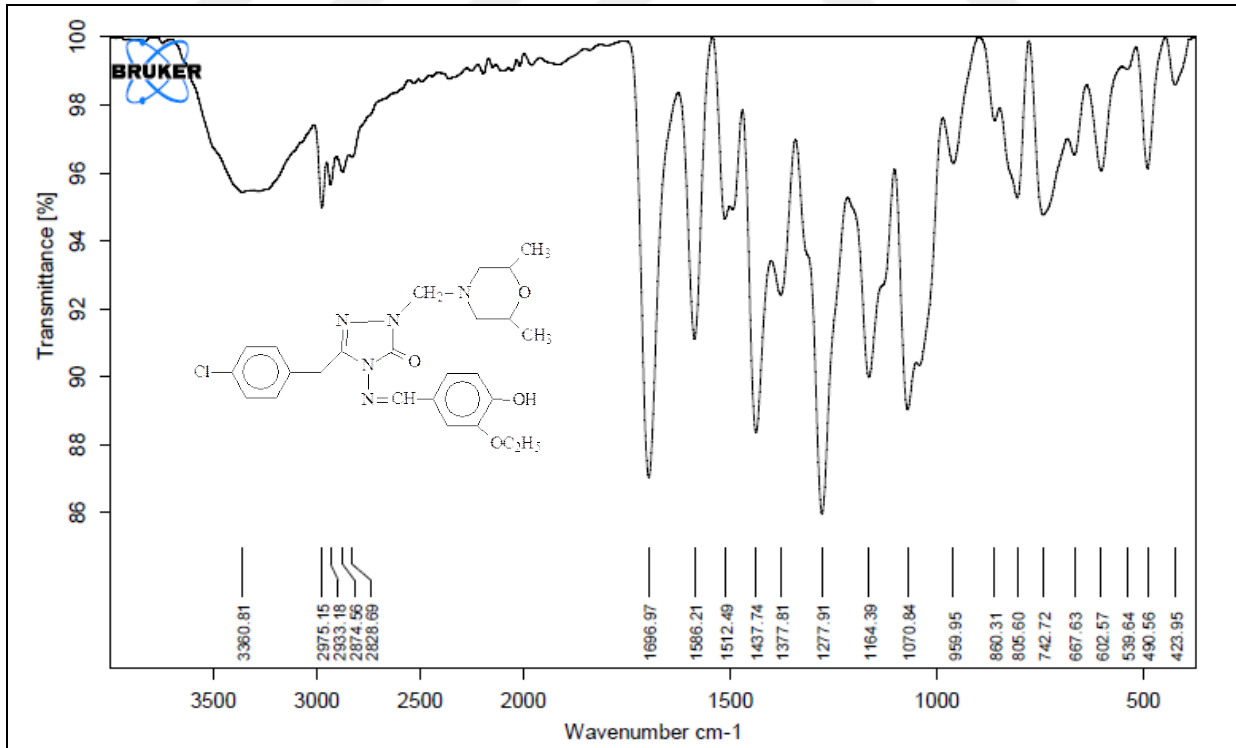
Ek Şekil 37. 28 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



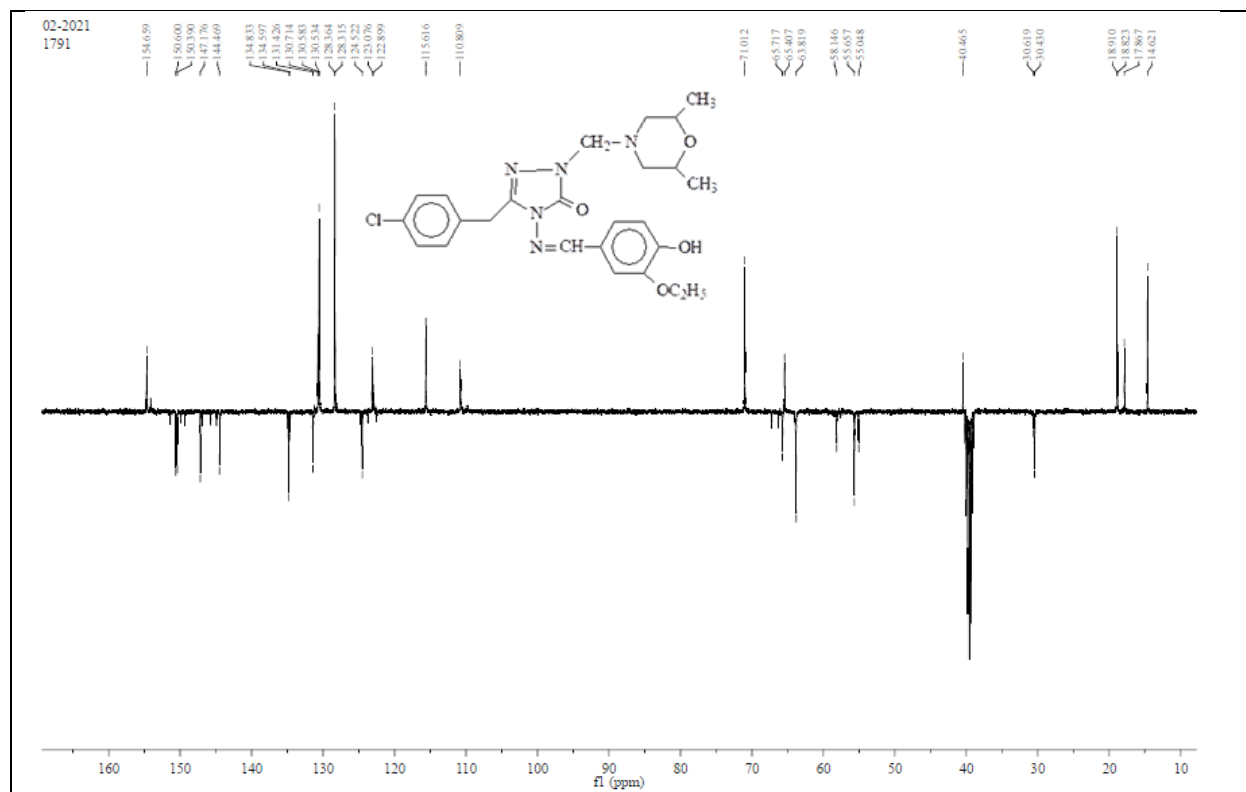
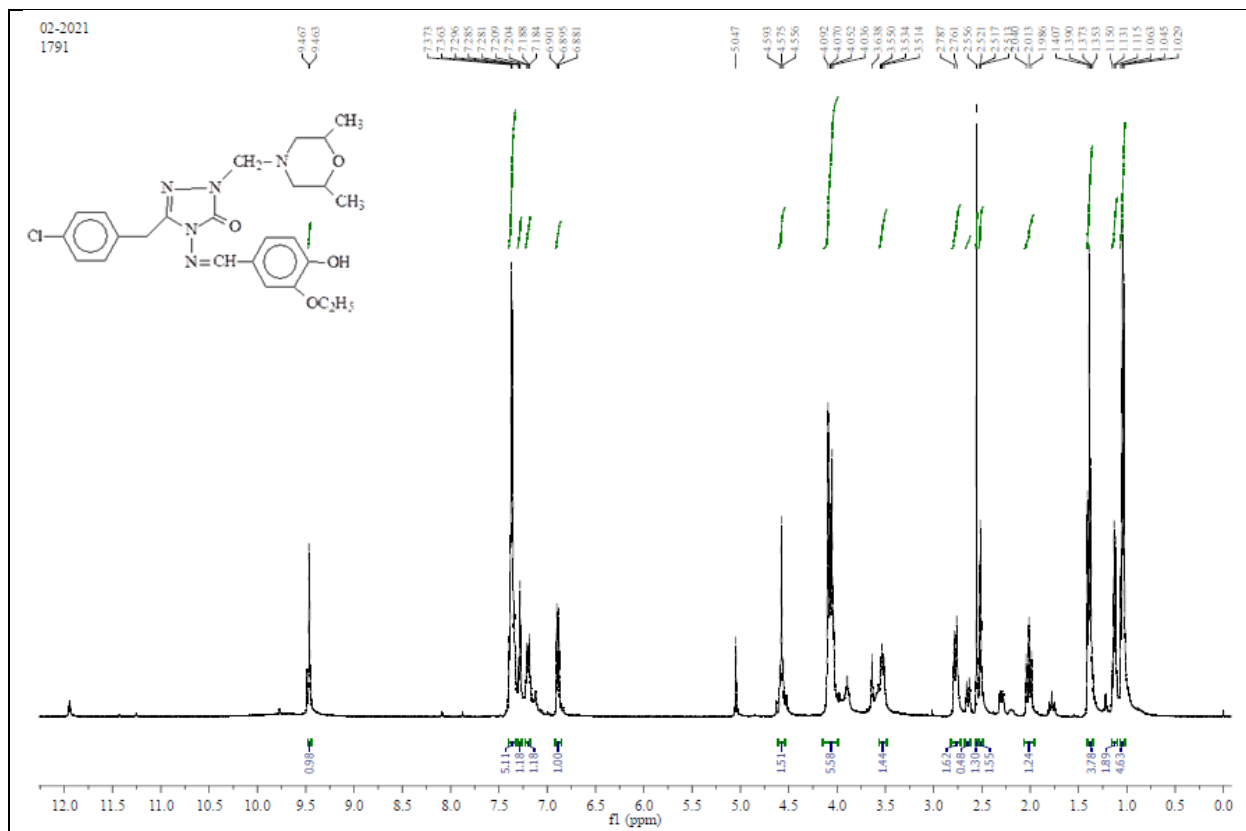
Ek Şekil 38. 28 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

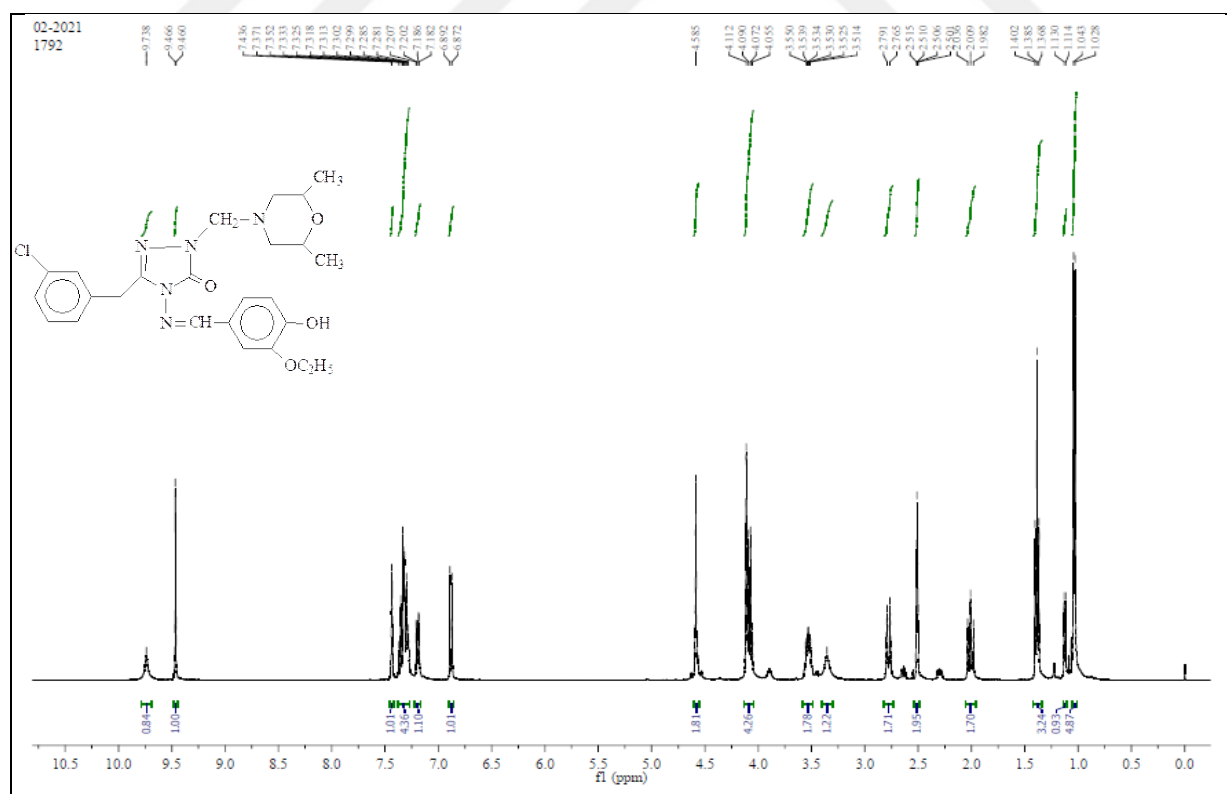
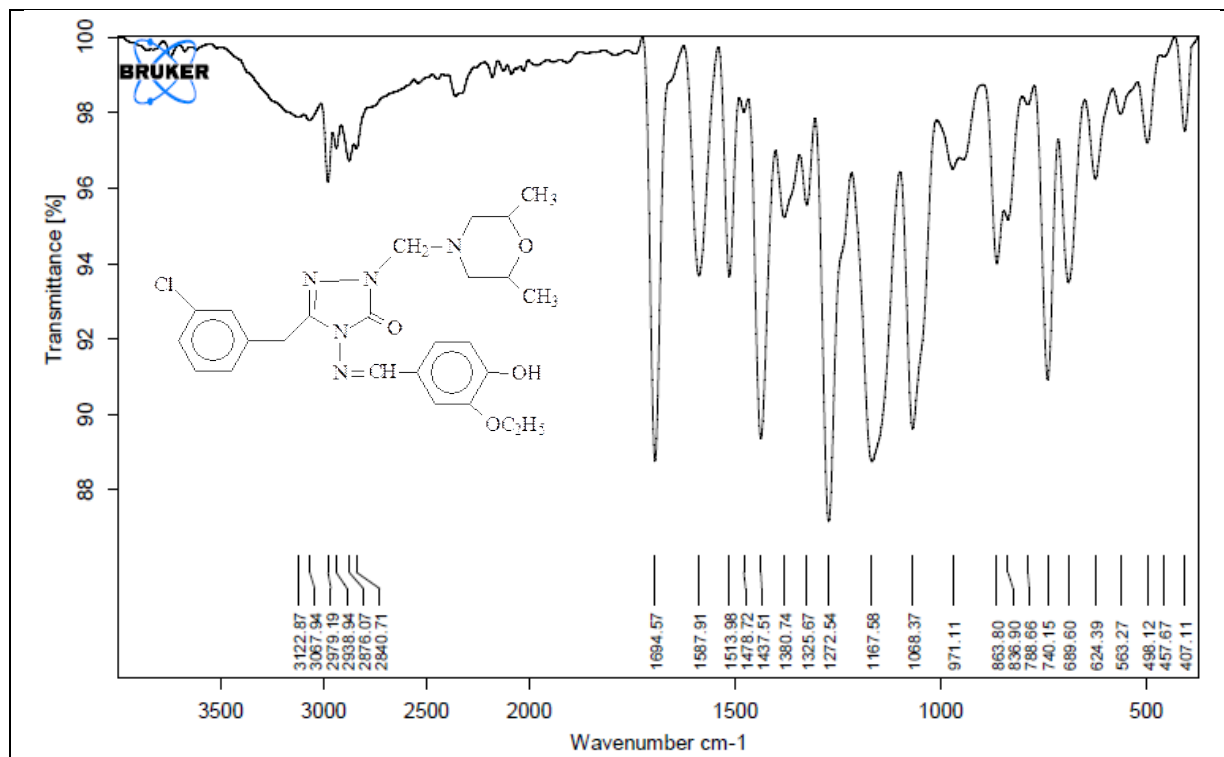


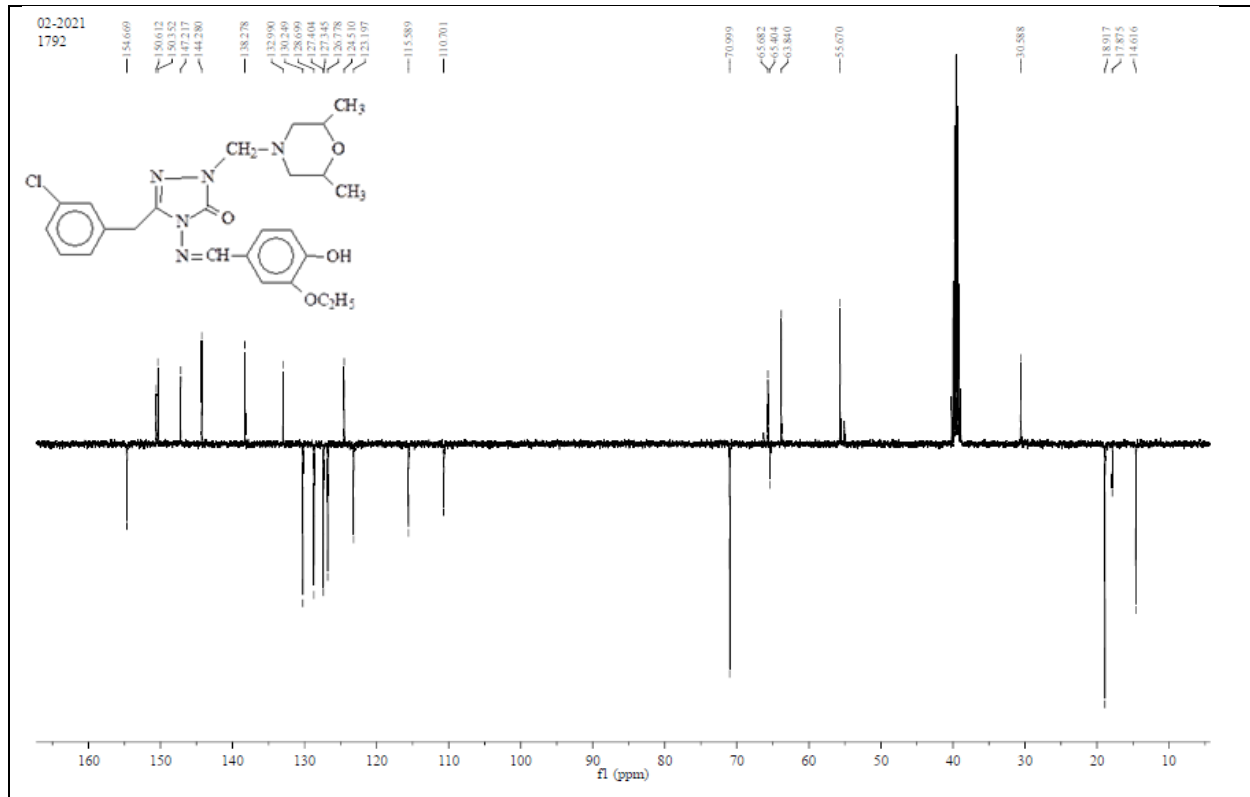
Ek Şekil 39. 28 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



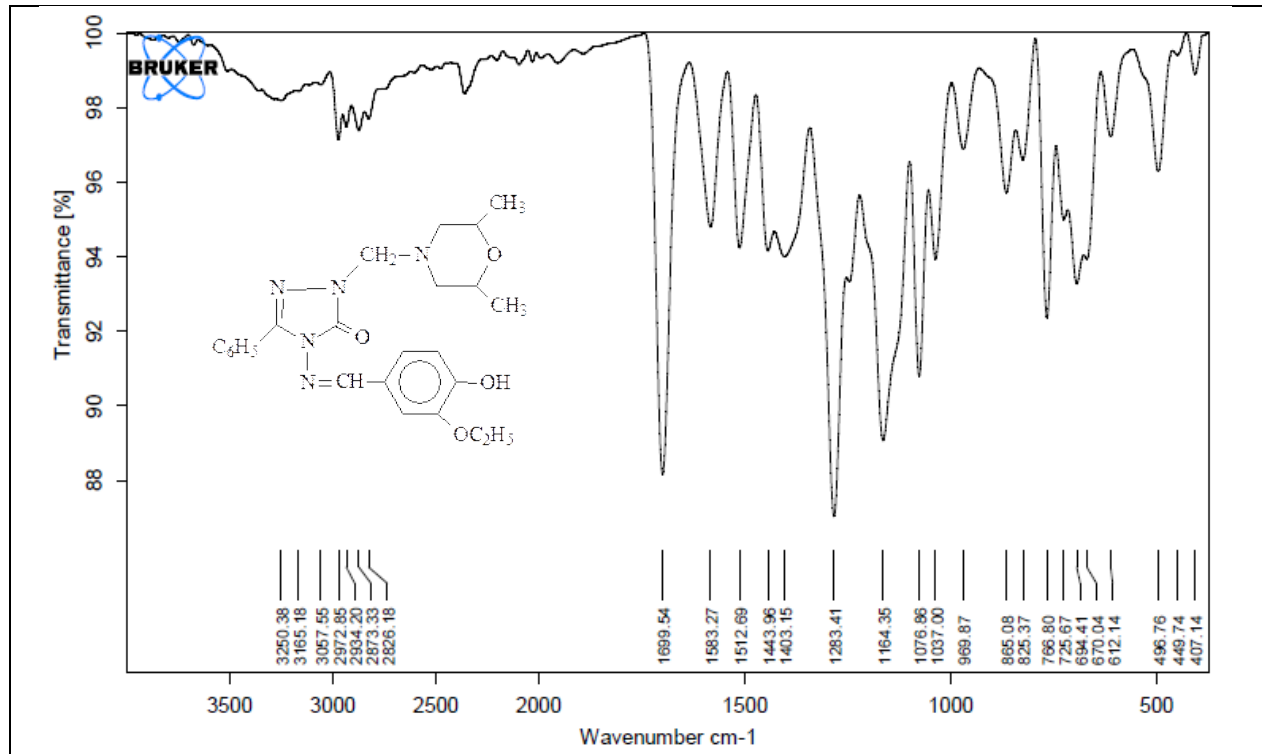
Ek Şekil 40. 29 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



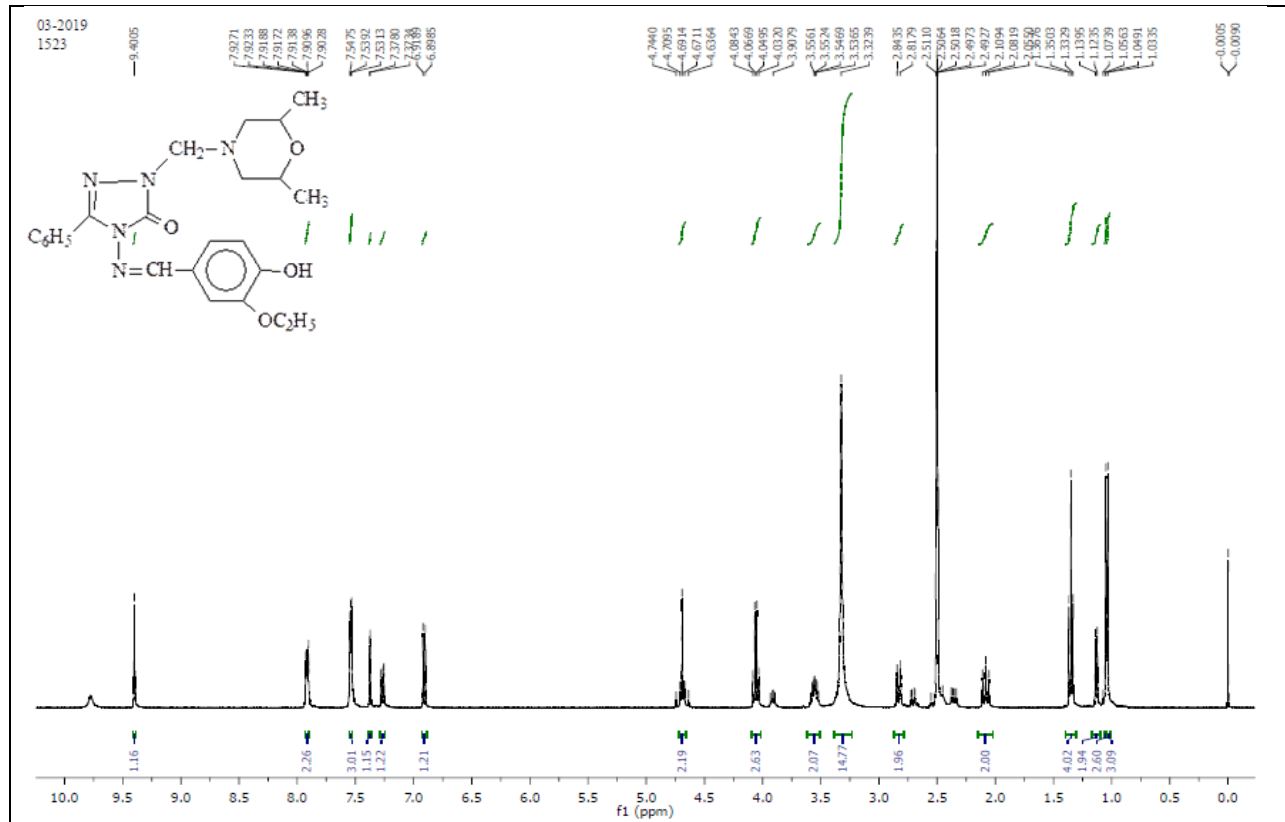




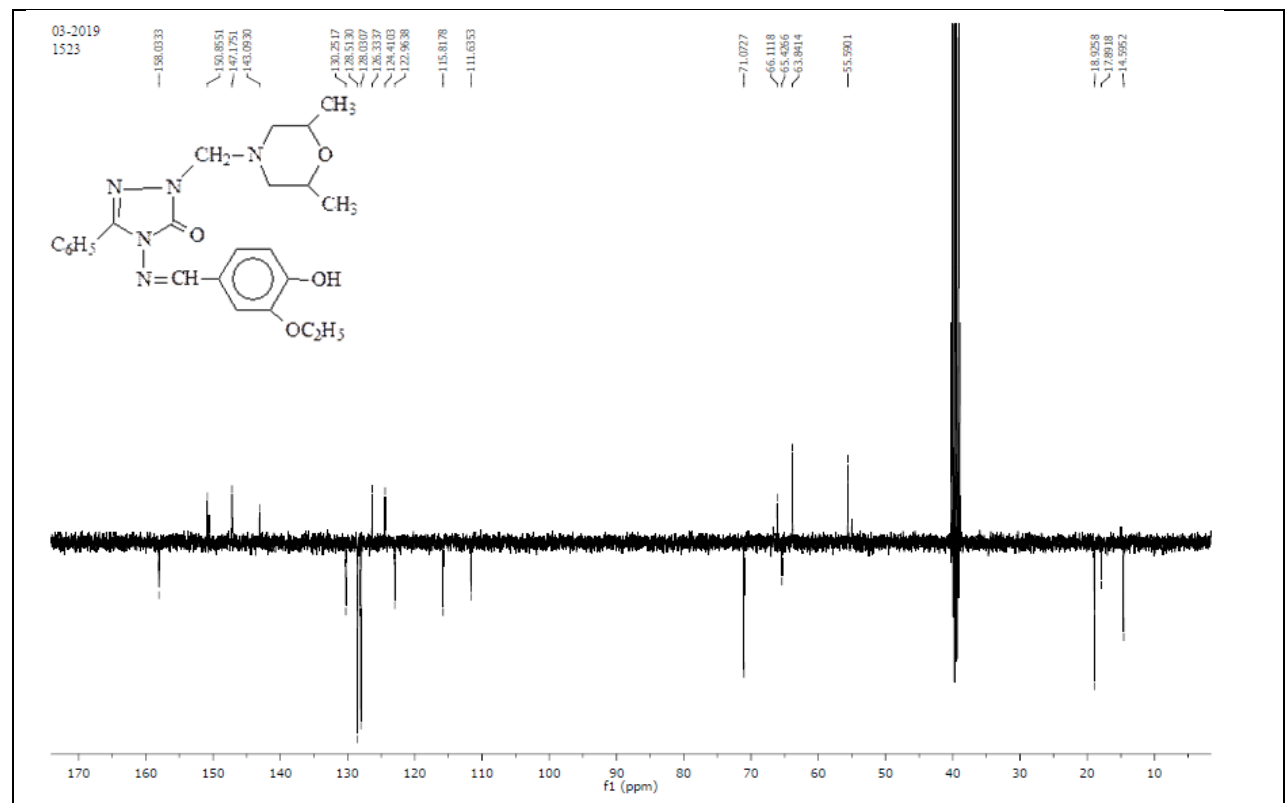
Ek Şekil 45. 30 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



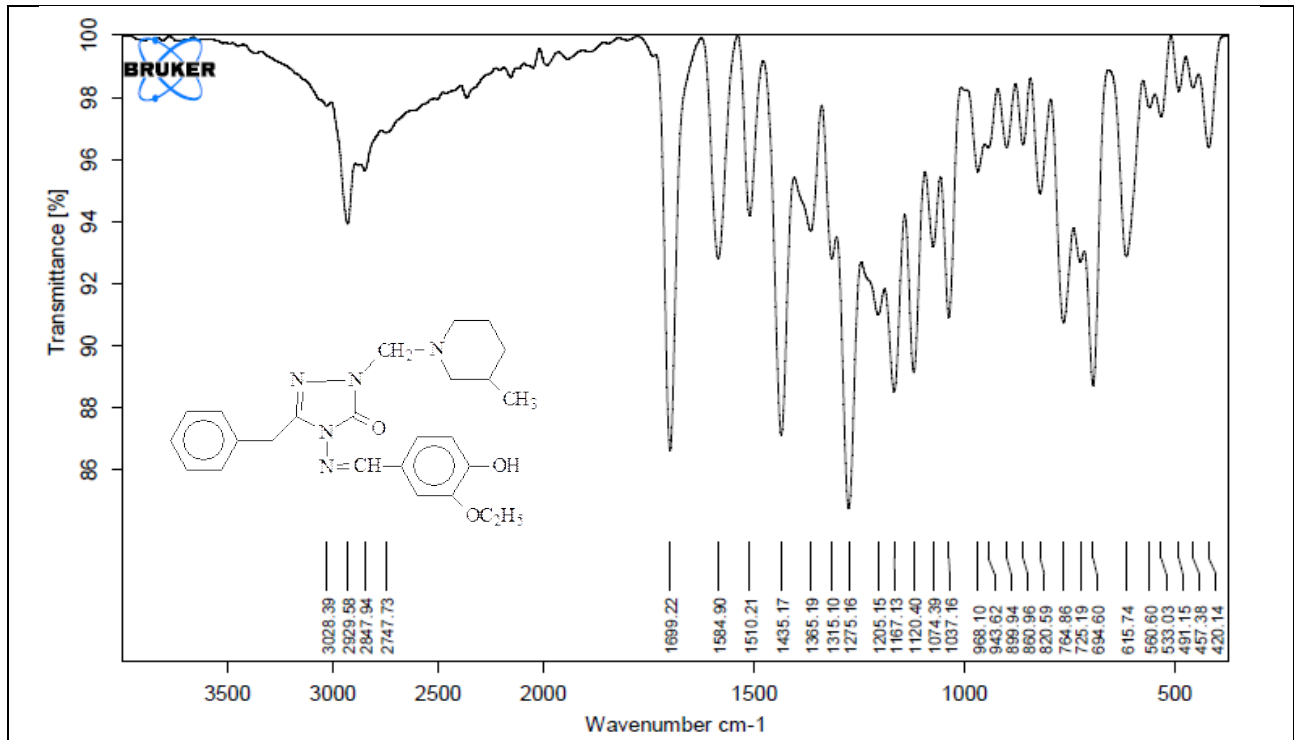
Ek Şekil 46. 31 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



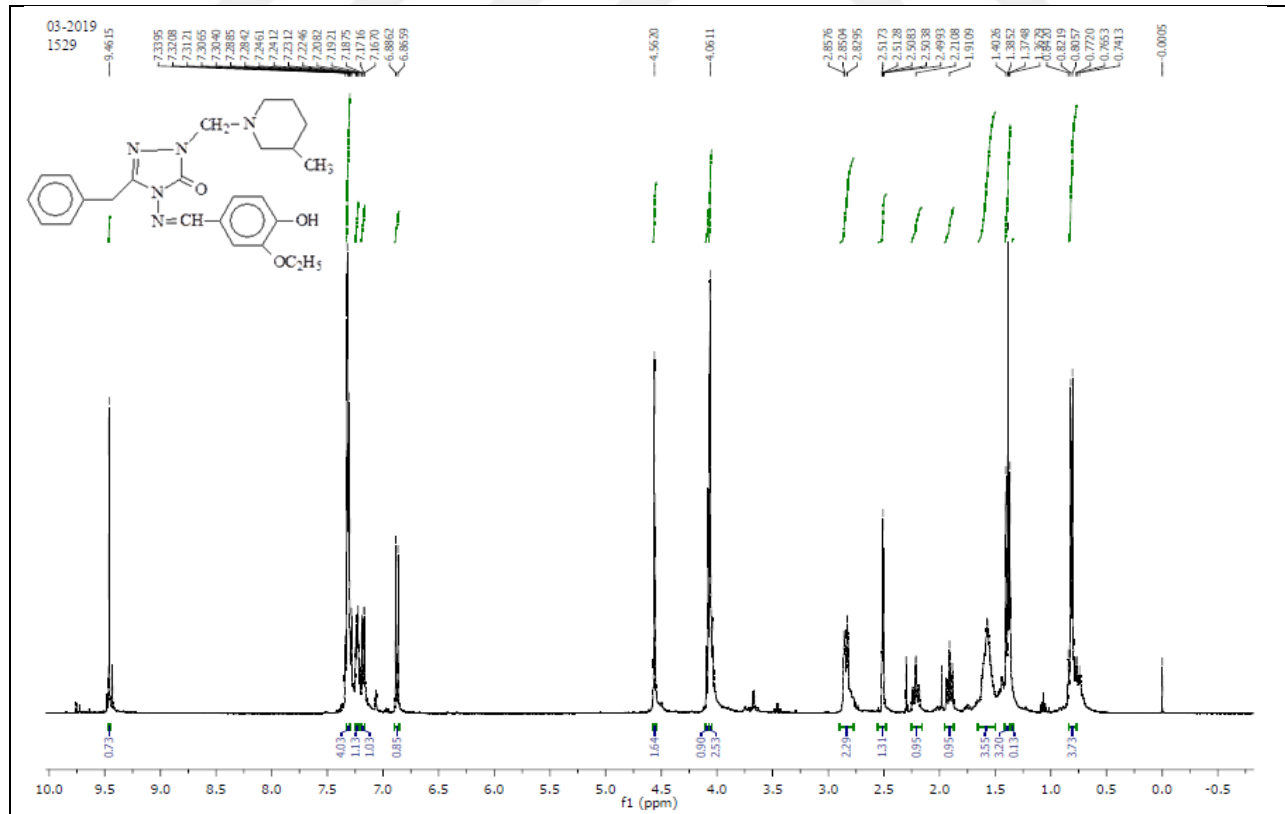
Ek Şekil 47. 31 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



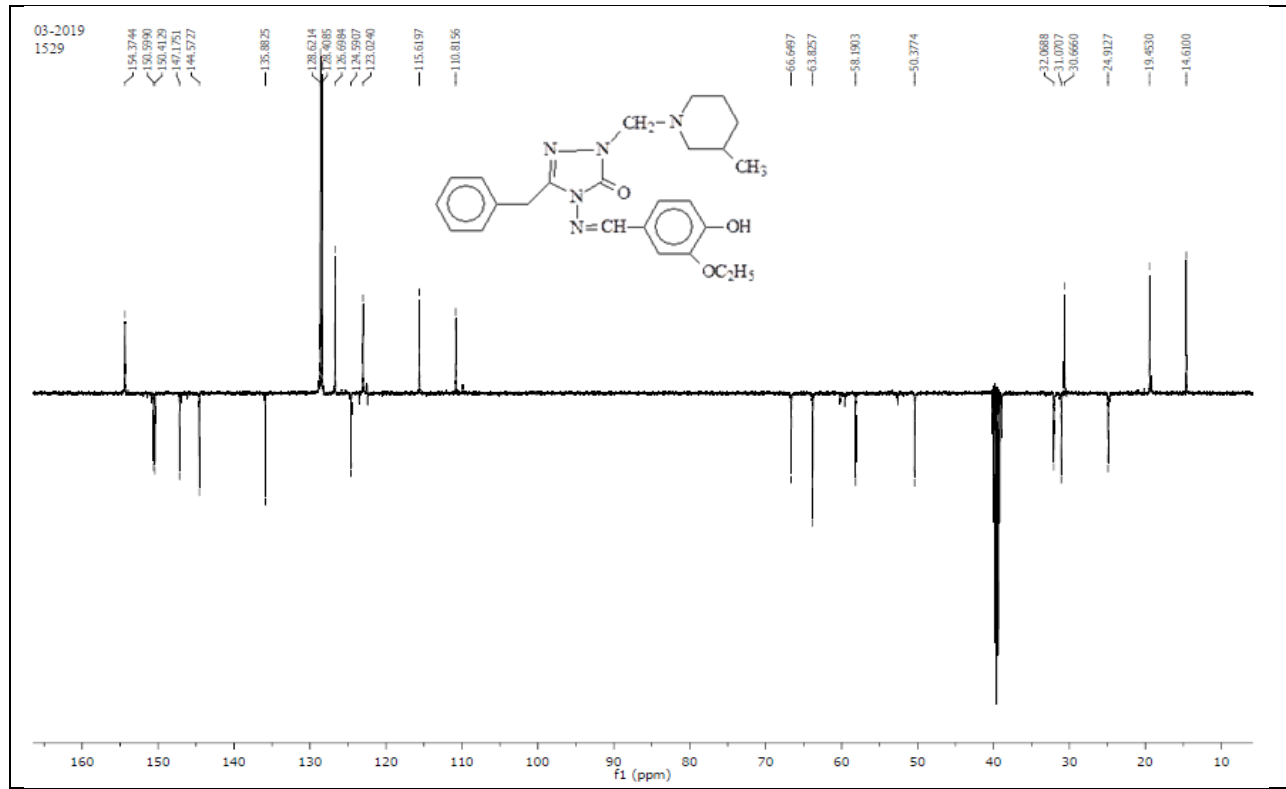
Ek Şekil 48. 31 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



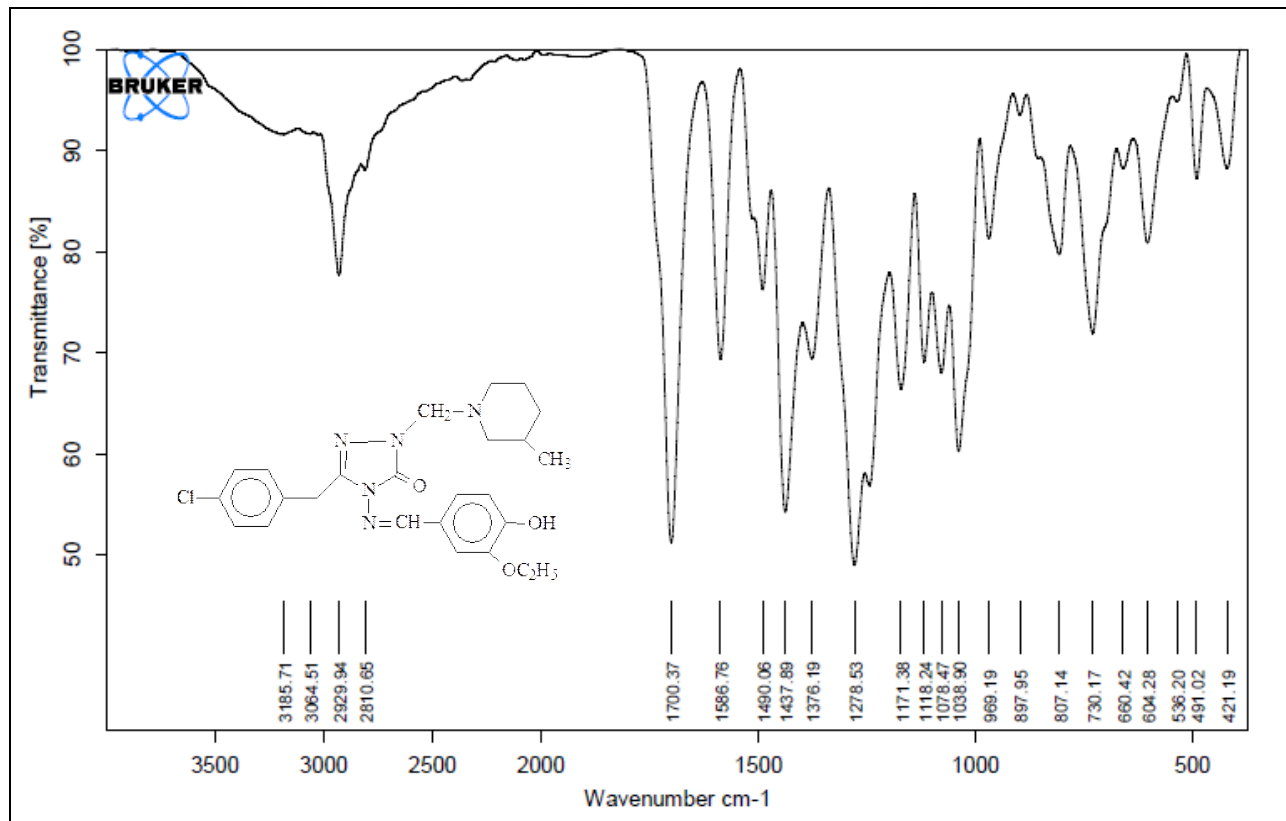
Ek Şekil 49. 33 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



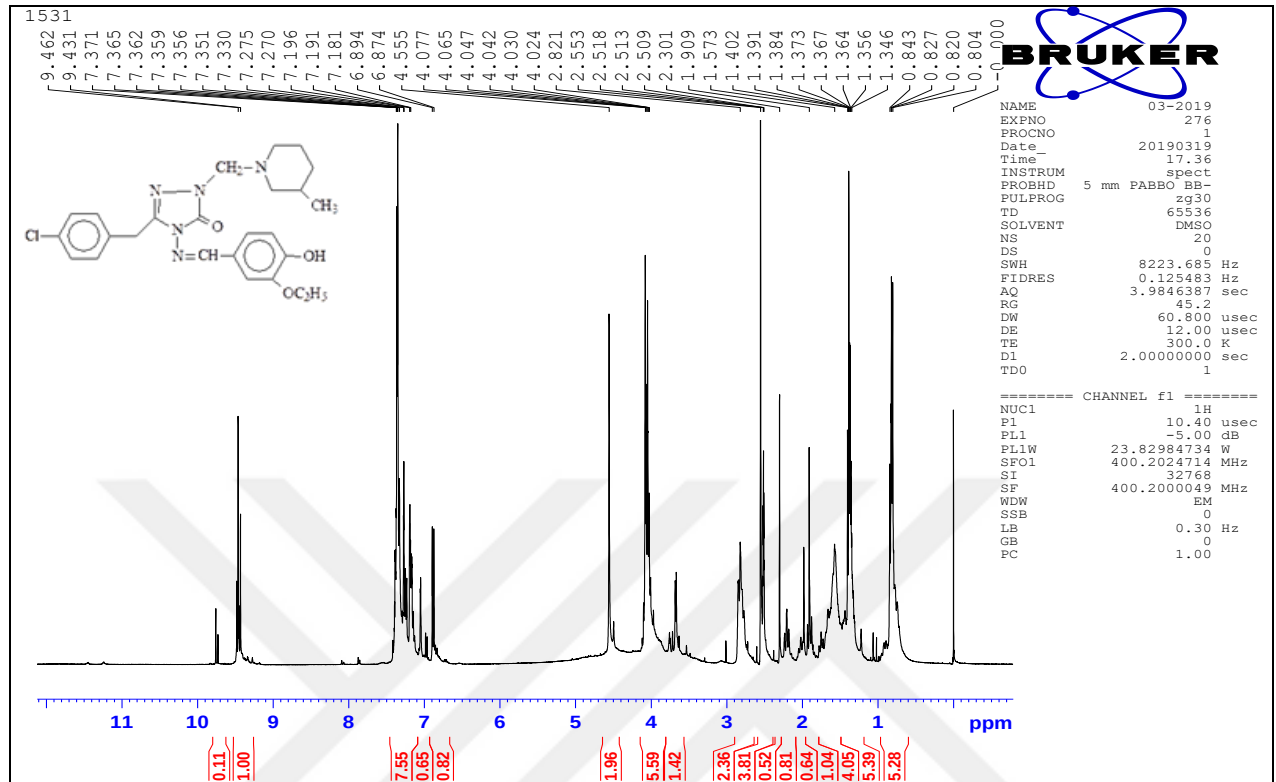
Ek Şekil 50. 33 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



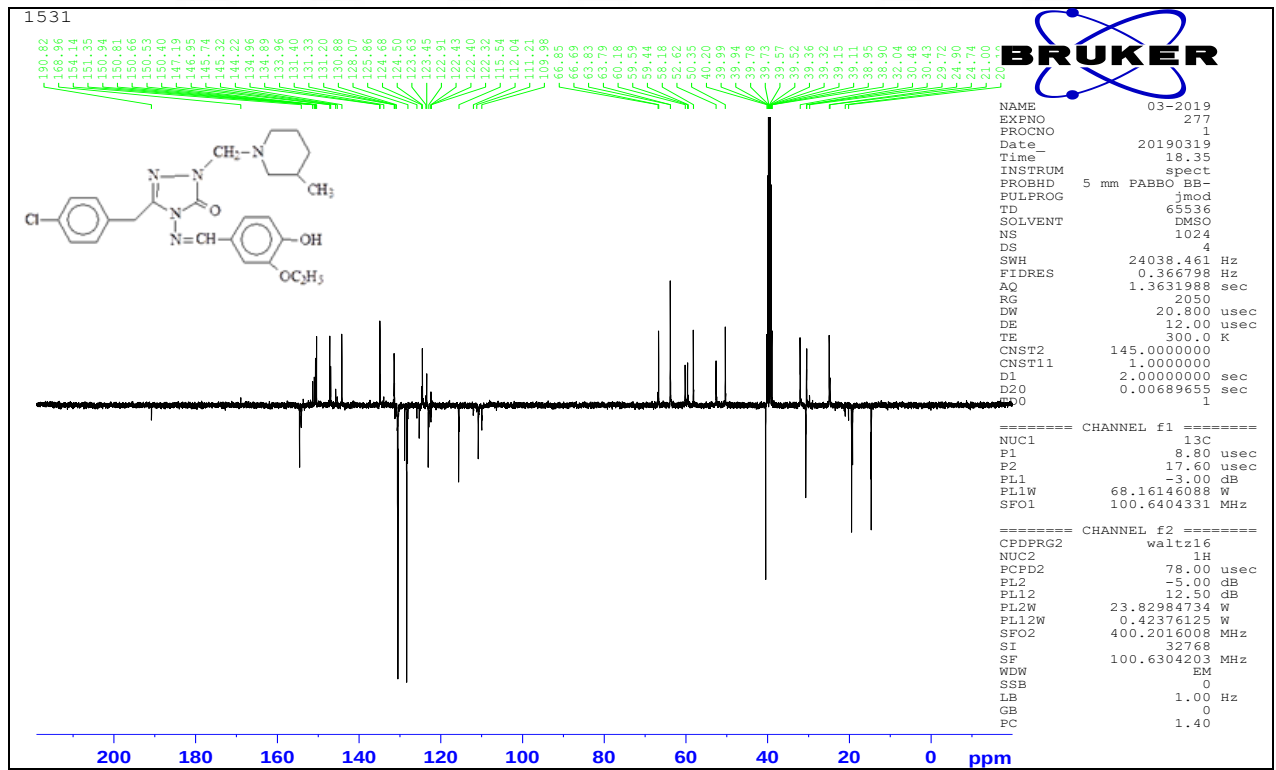
Ek Şekil 51. 33 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



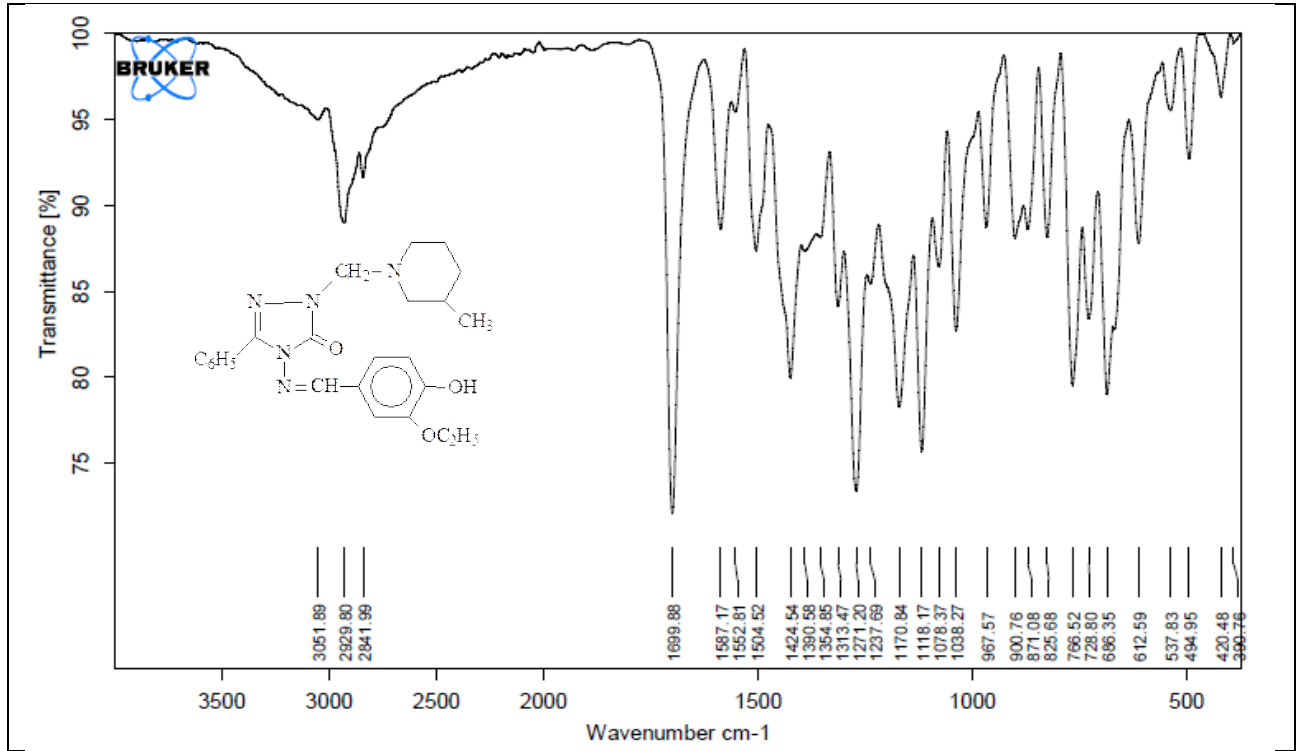
Ek Şekil 52. 34 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



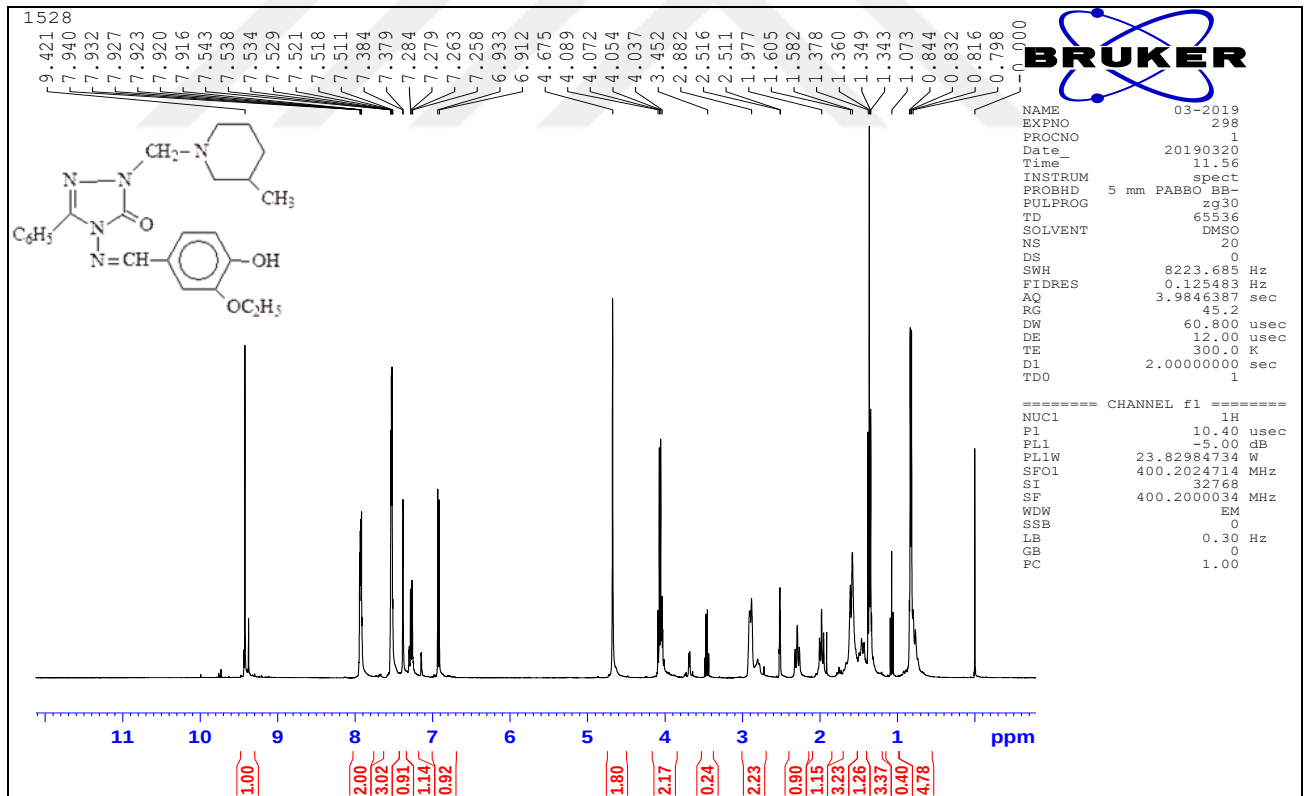
Ek Şekil 53. 34 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



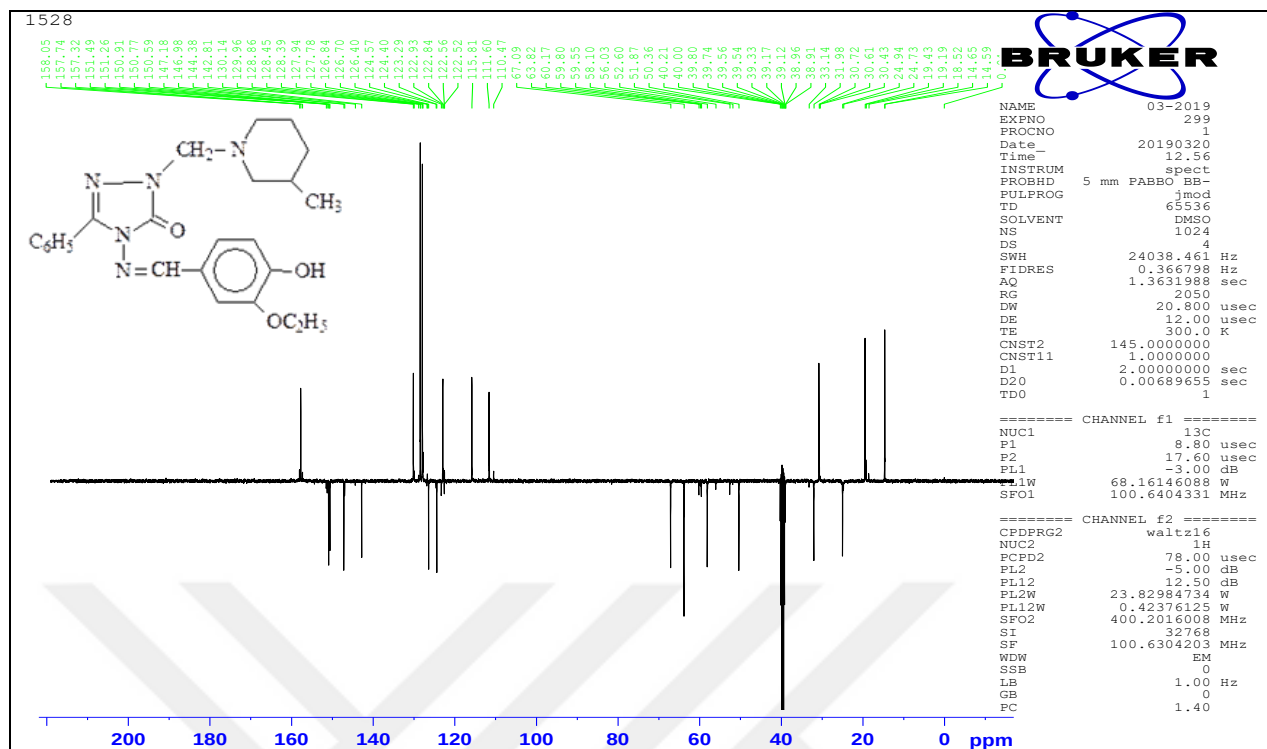
Ek Şekil 54. 34 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



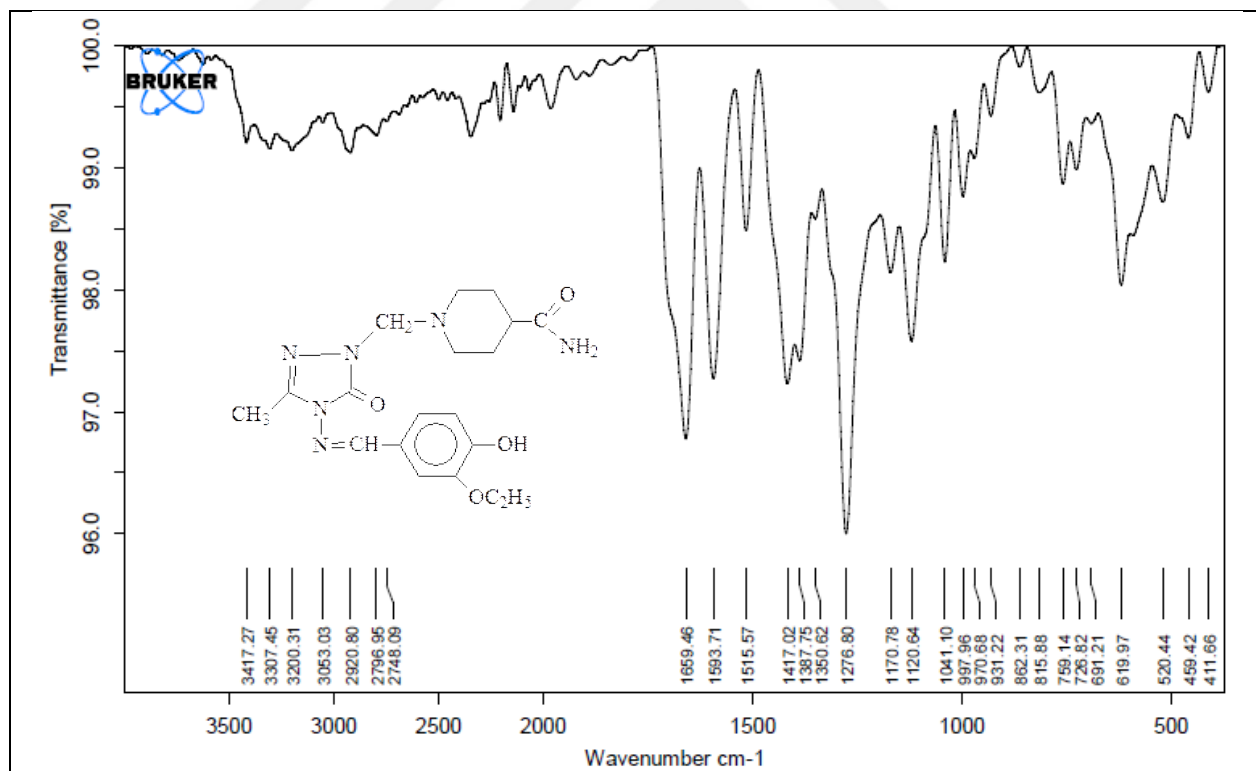
Ek Şekil 55. 35 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



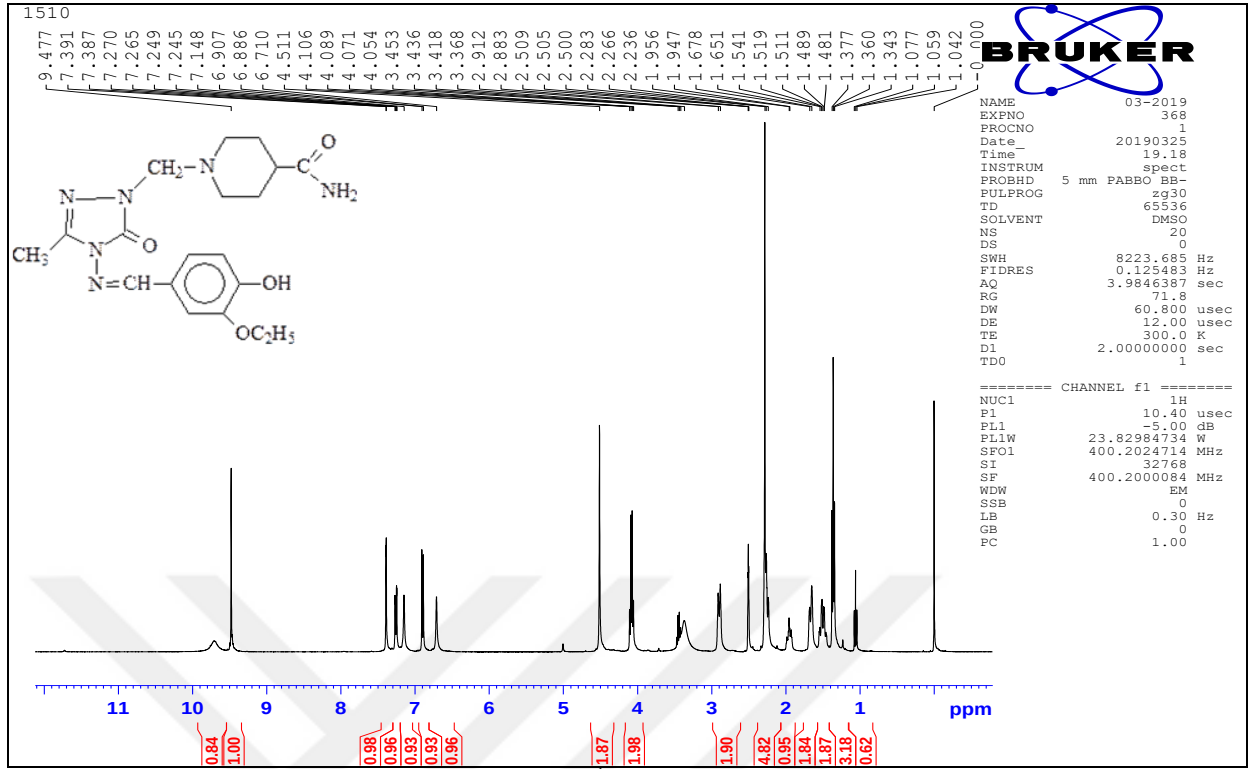
Ek Şekil 56. 35 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



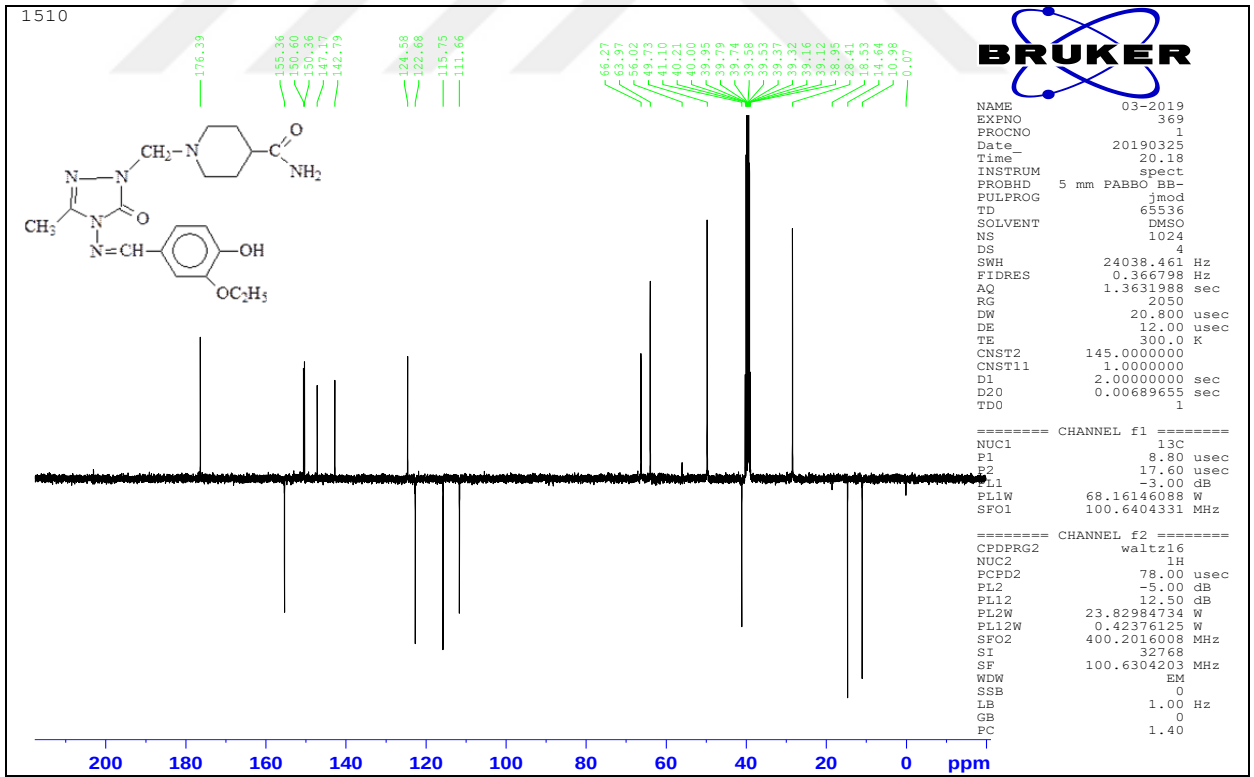
Ek Şekil 57. 35 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



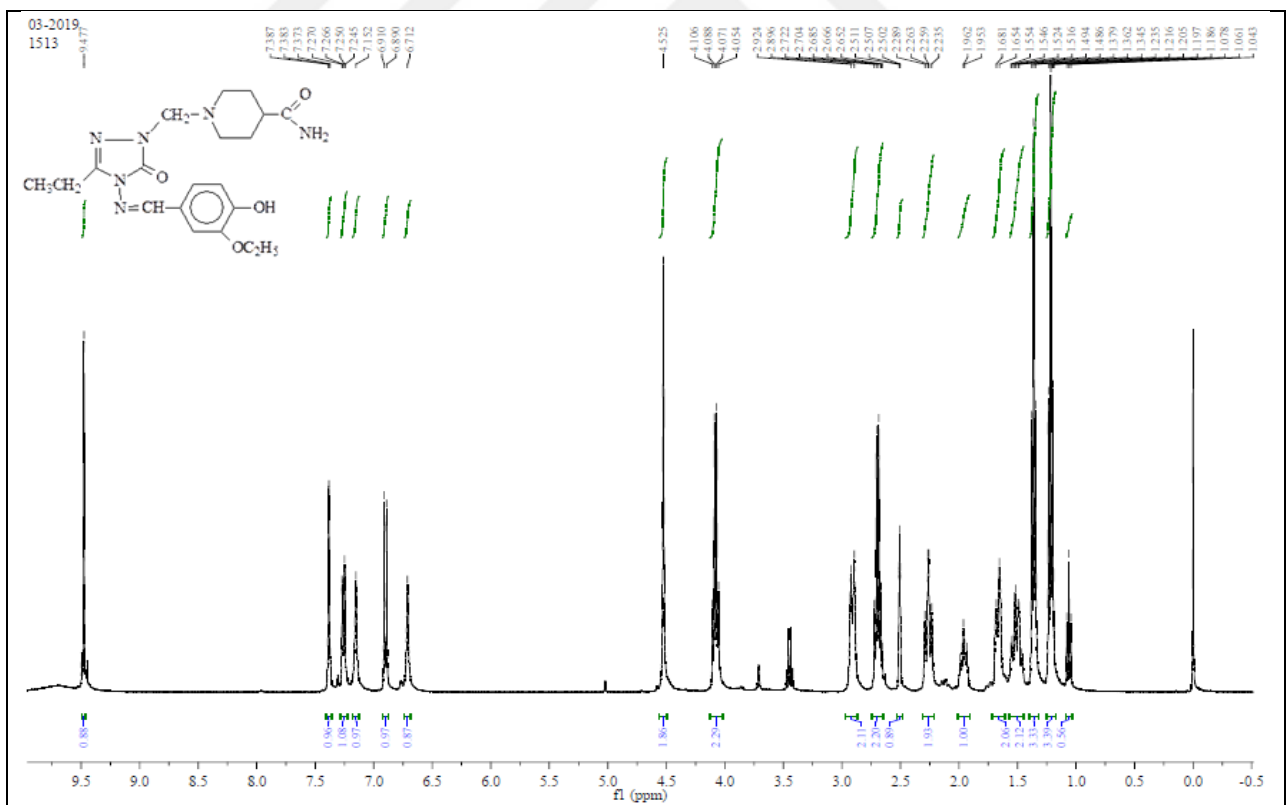
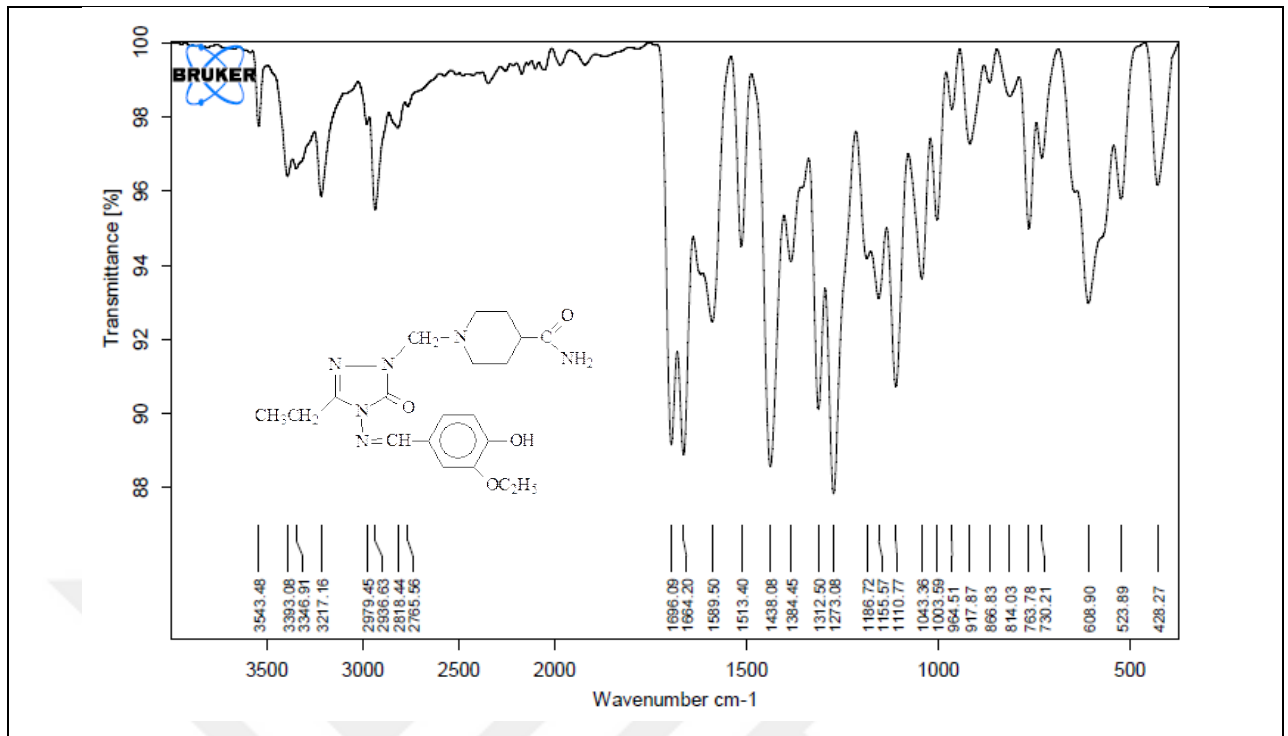
Ek Şekil 58. 37 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

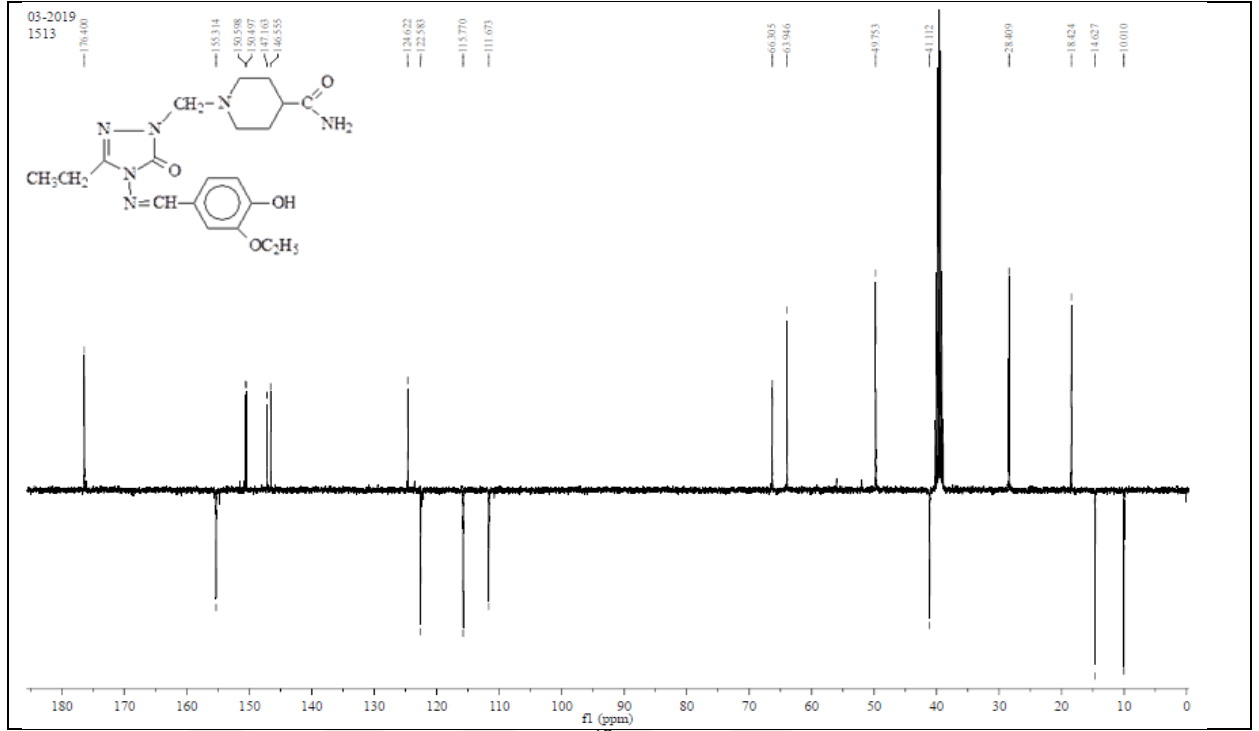


Ek Şekil 59. 37 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

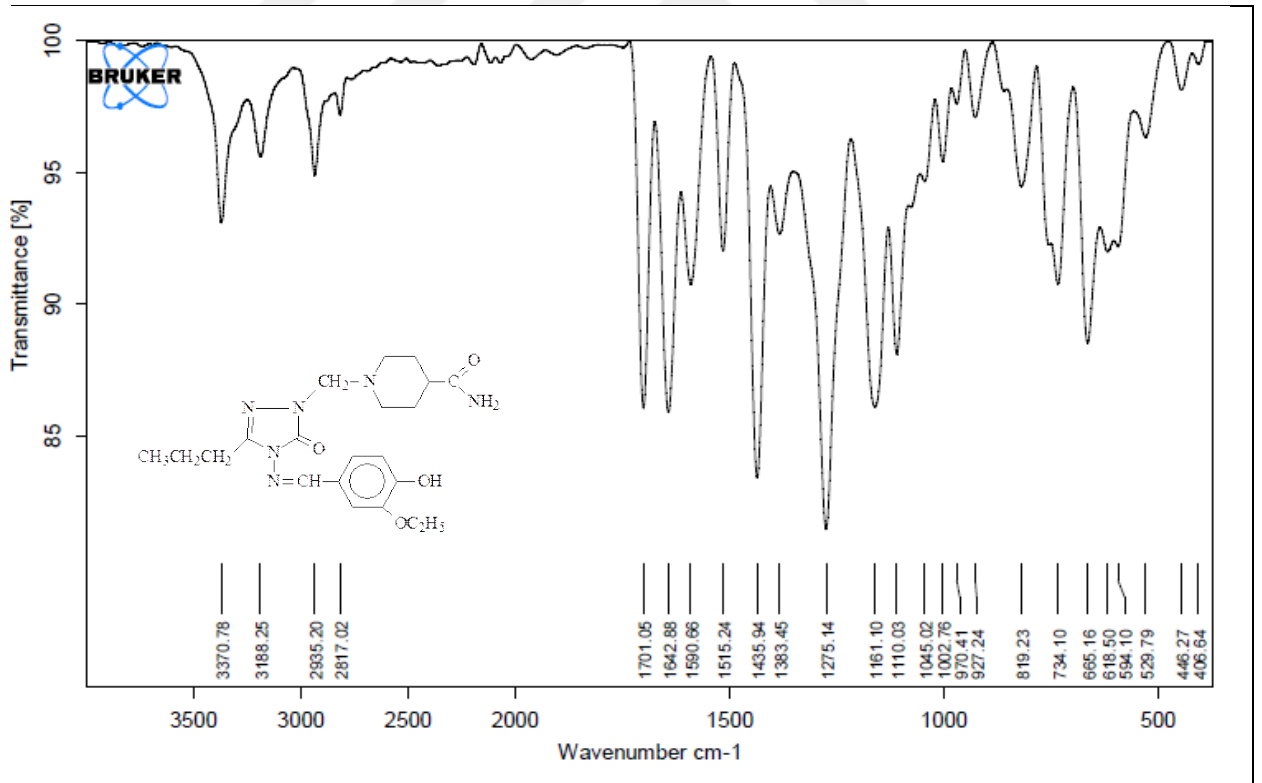


Ek Şekil 60. 37 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

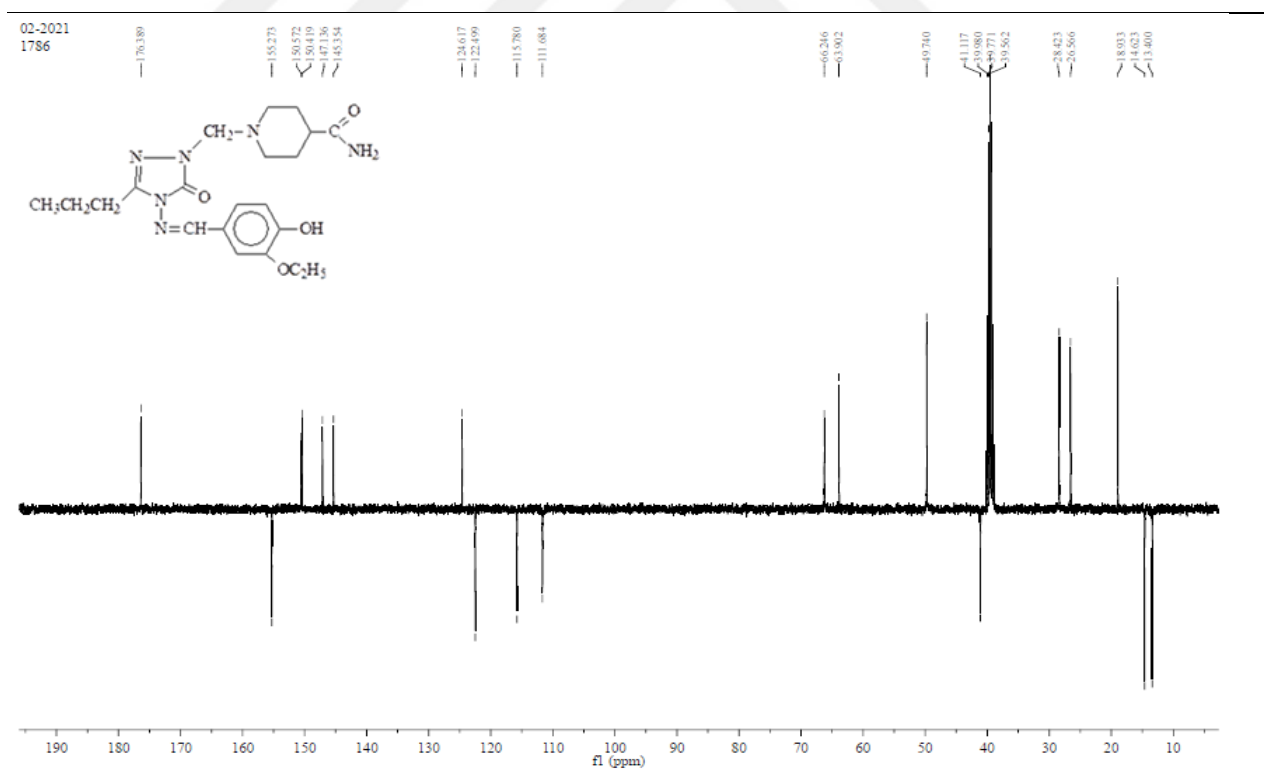
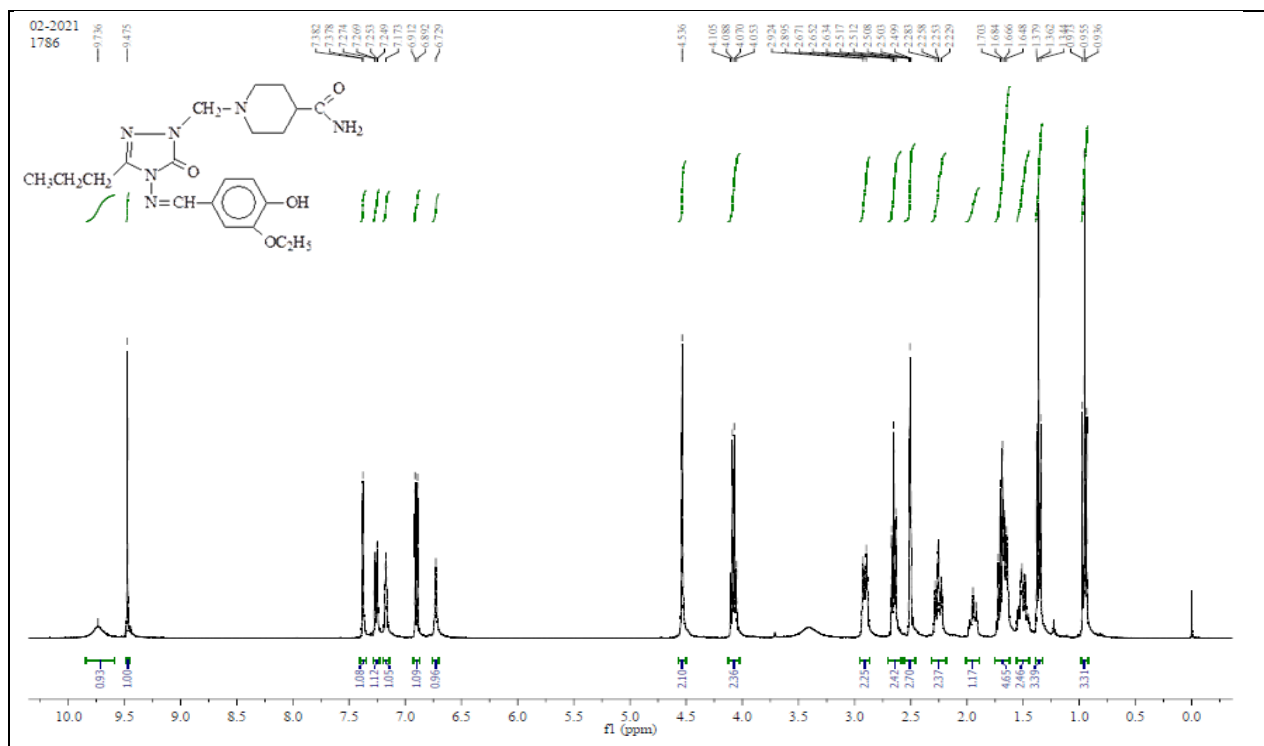


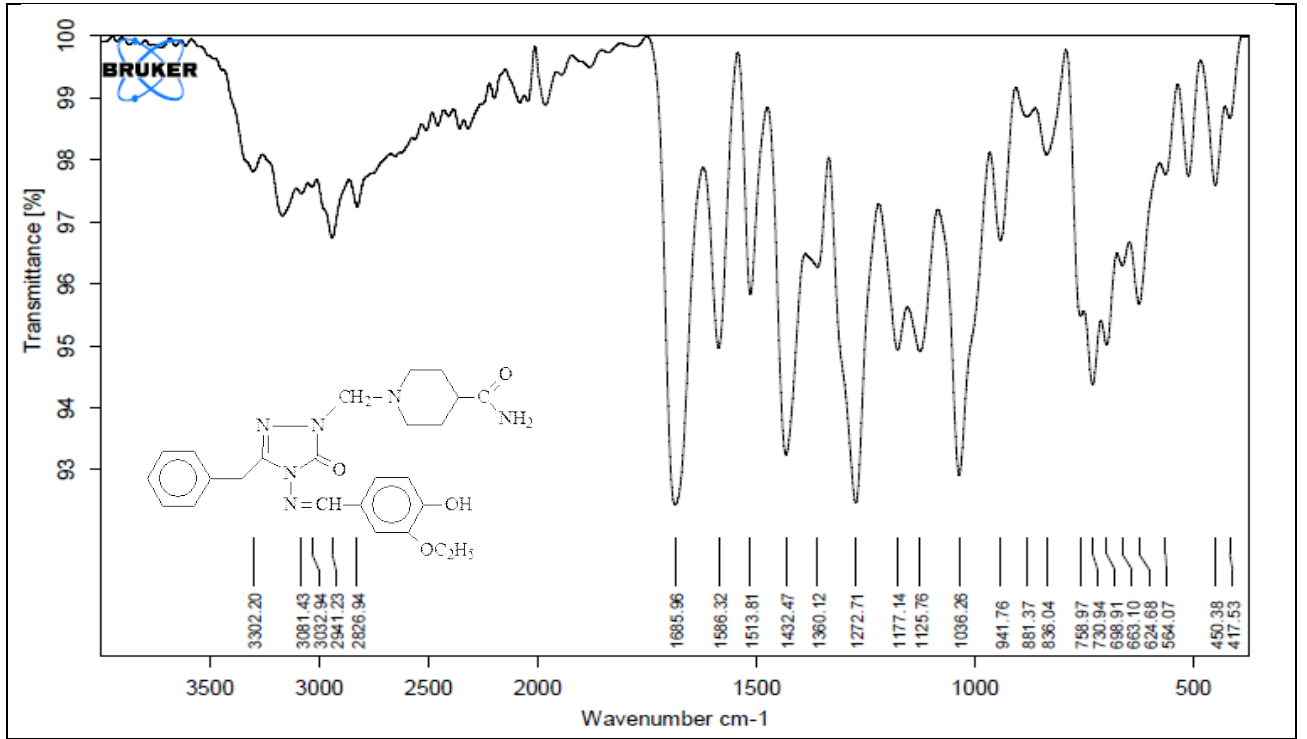


Ek Şekil 63. 38 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

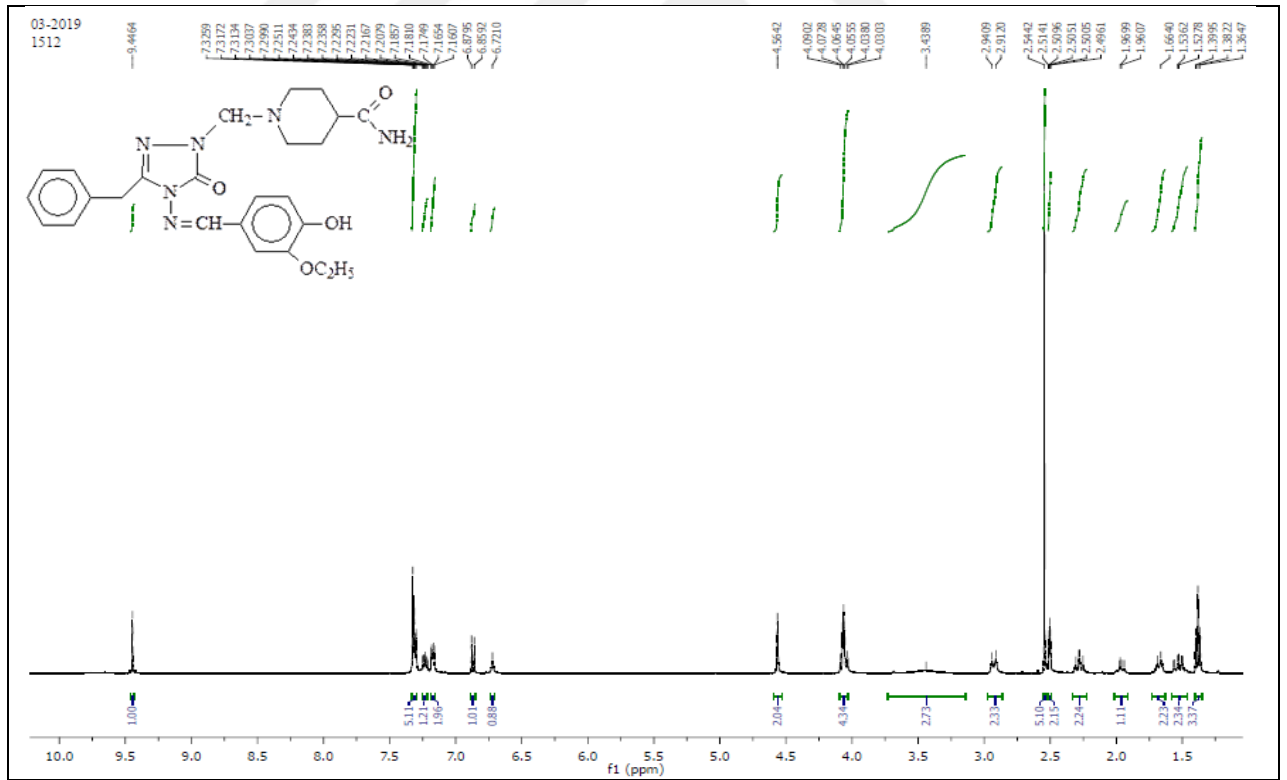


Ek Şekil 64. 39 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

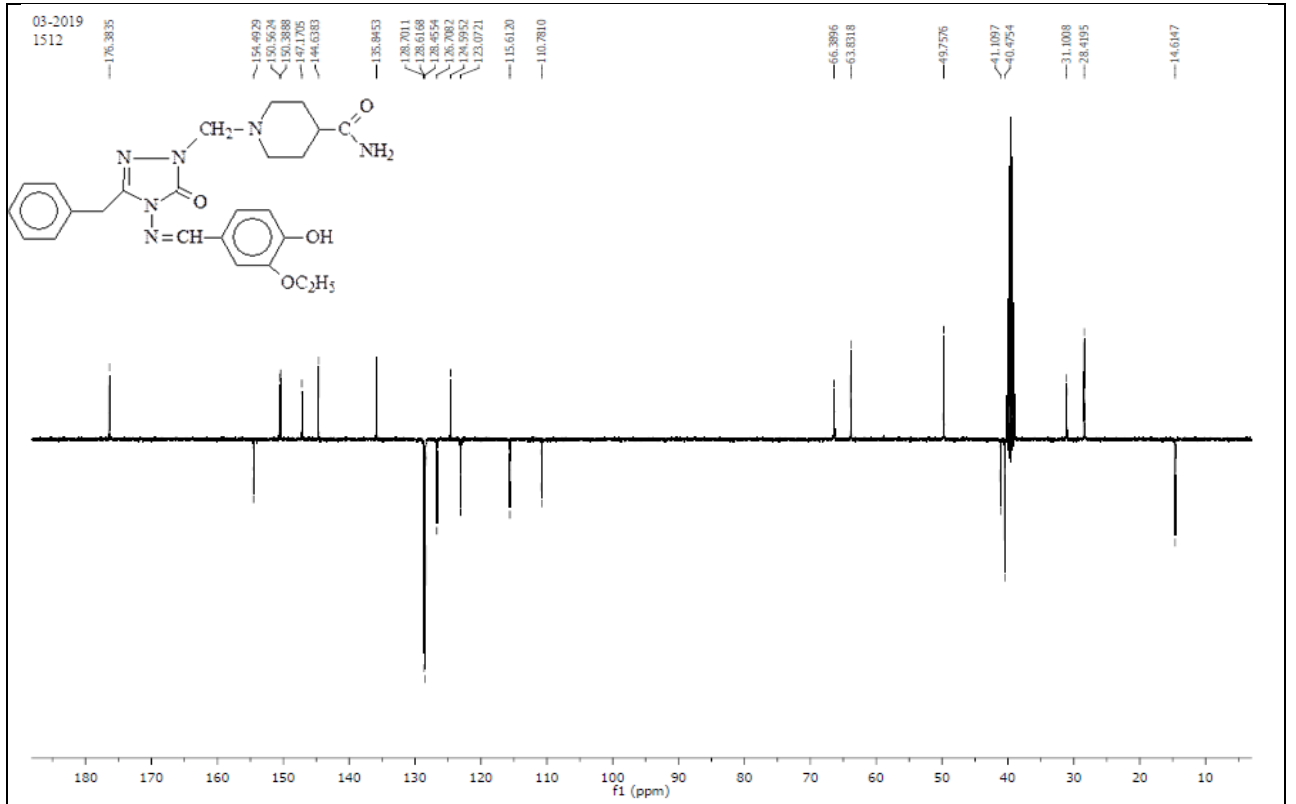




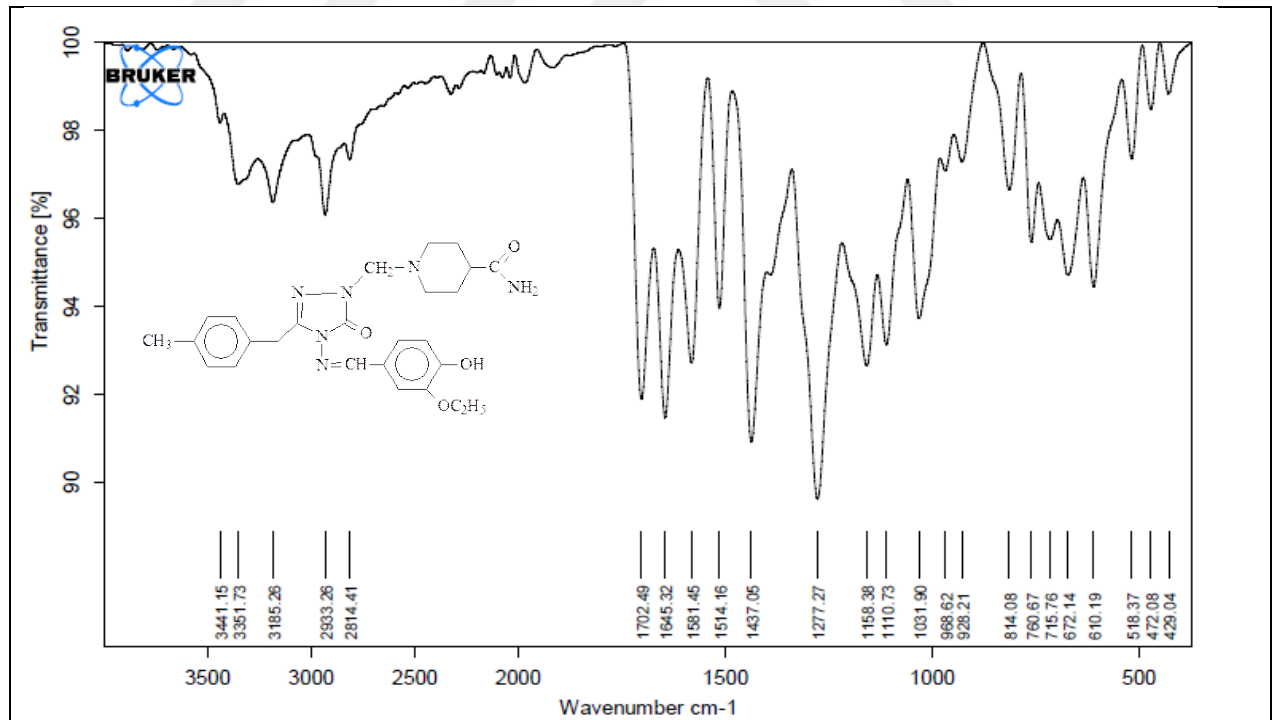
Ek Şekil 67. 40 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



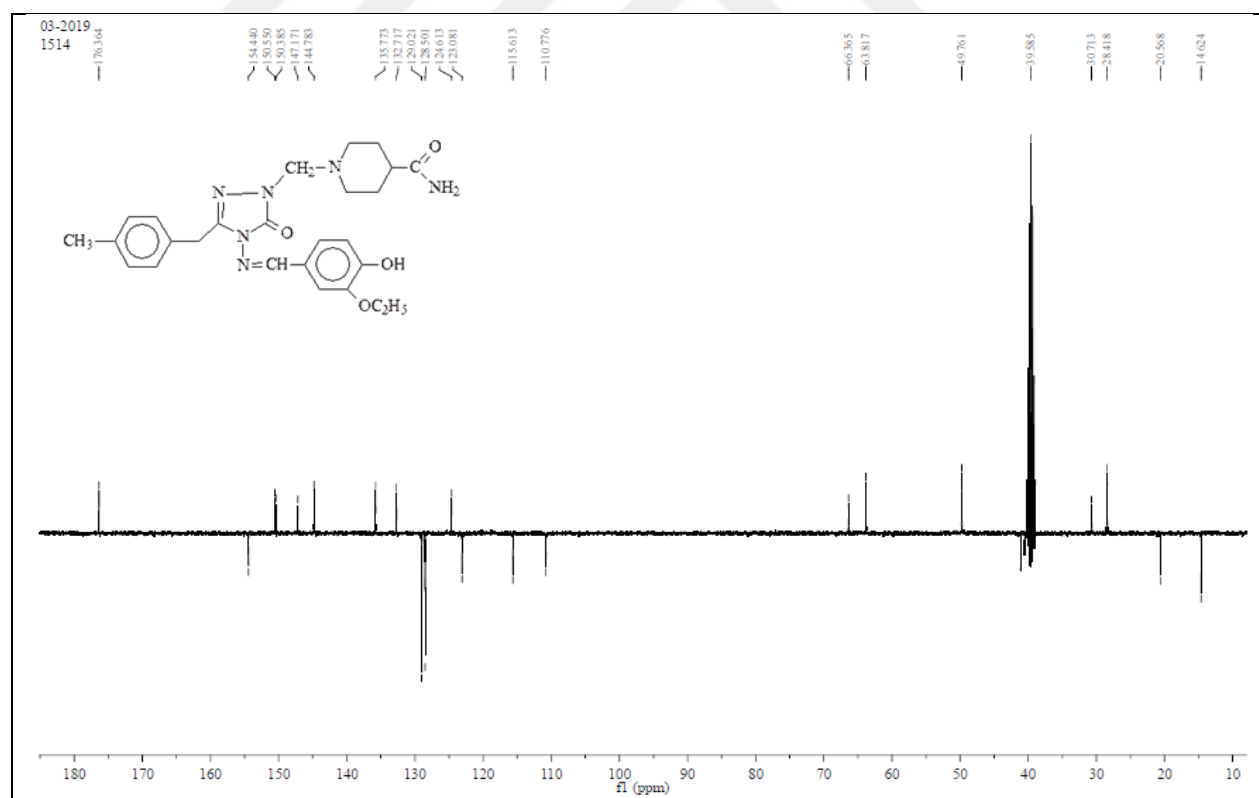
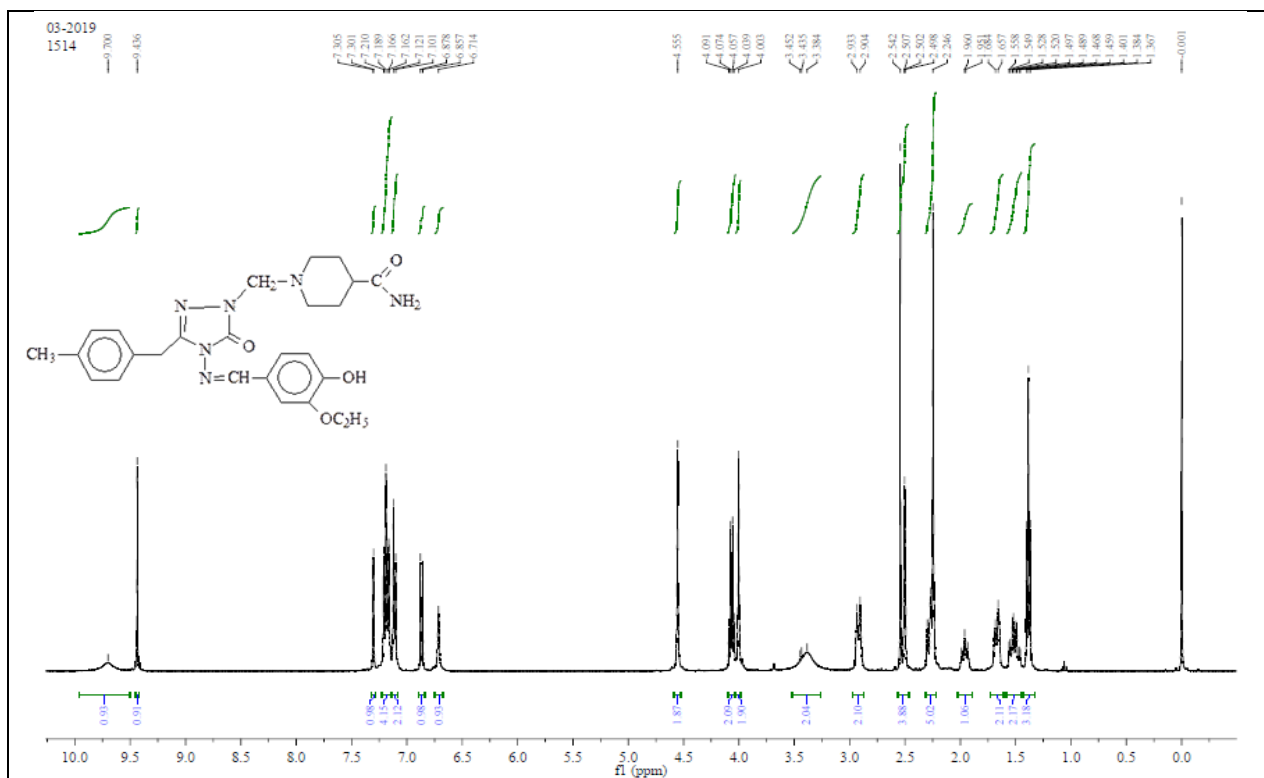
Ek Şekil 68. 40 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

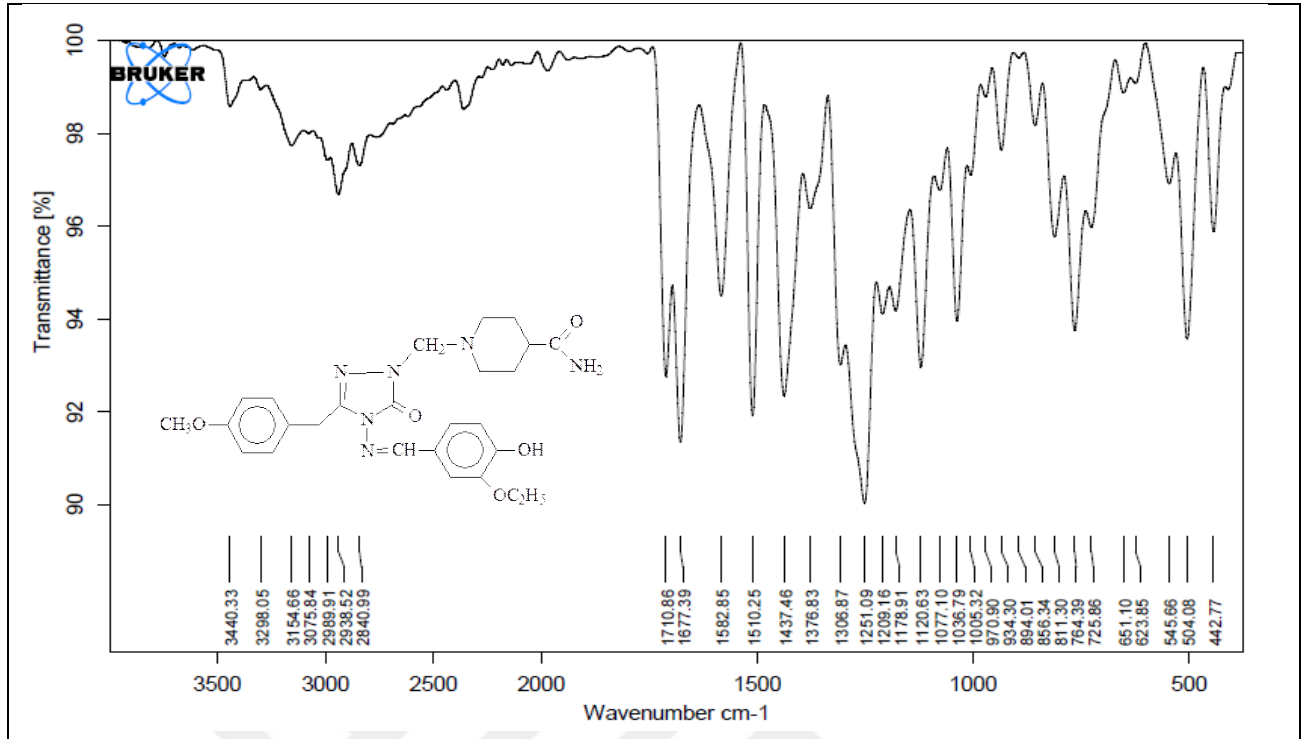


Ek Şekil 69. 40 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

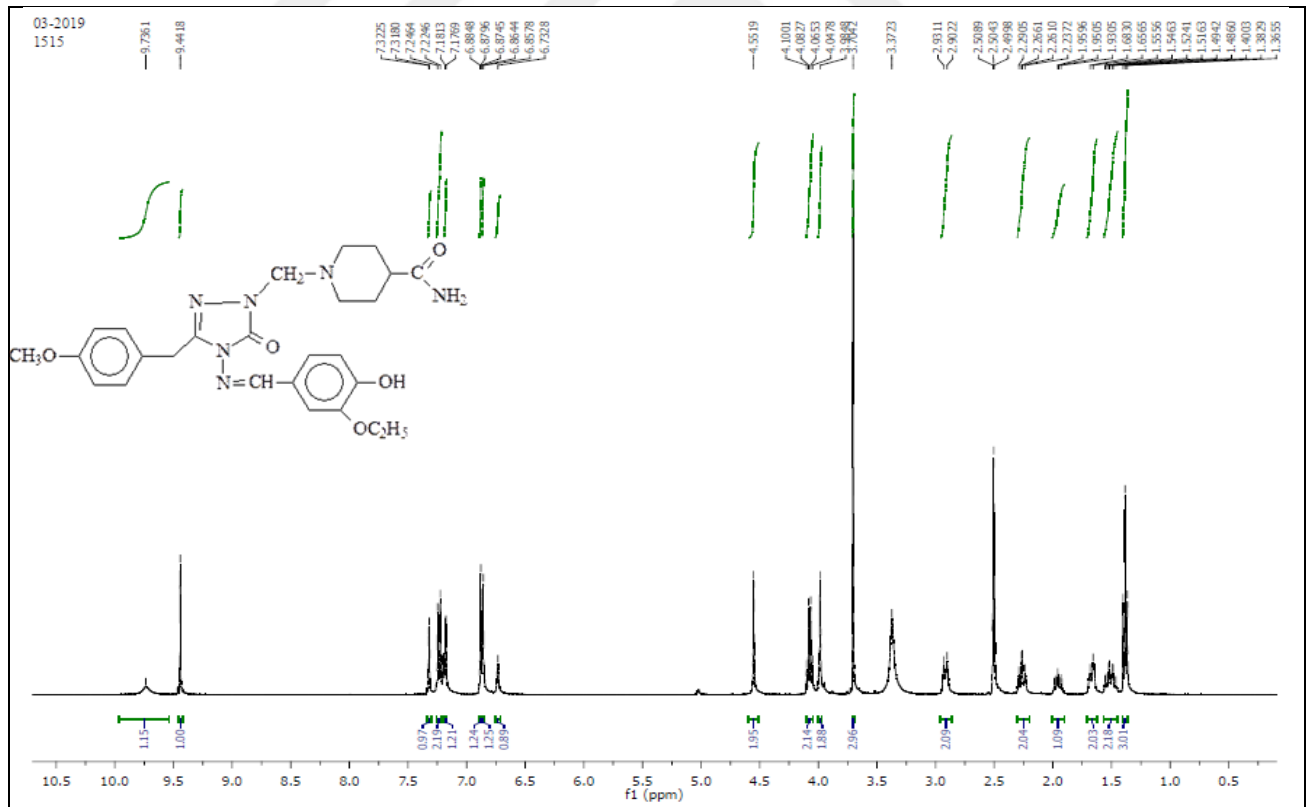


Ek Şekil 70. 41 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

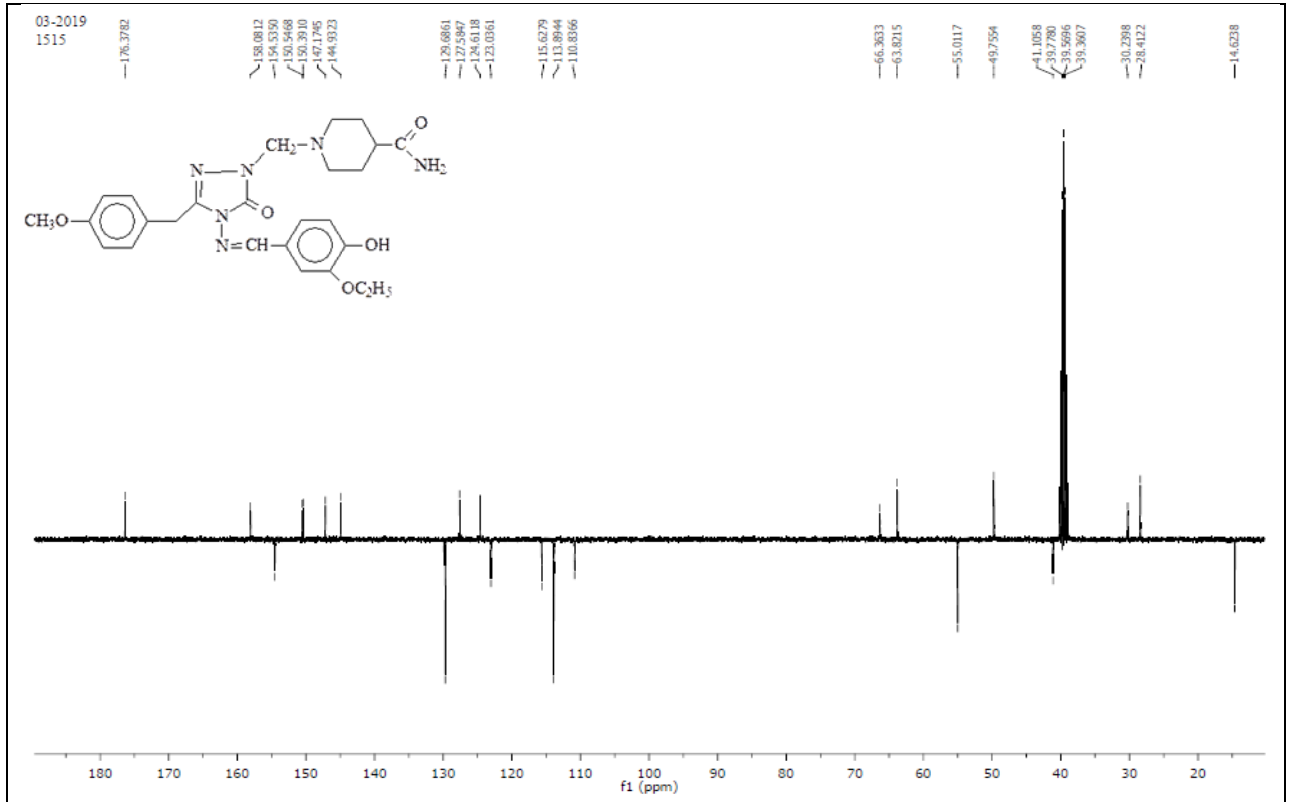




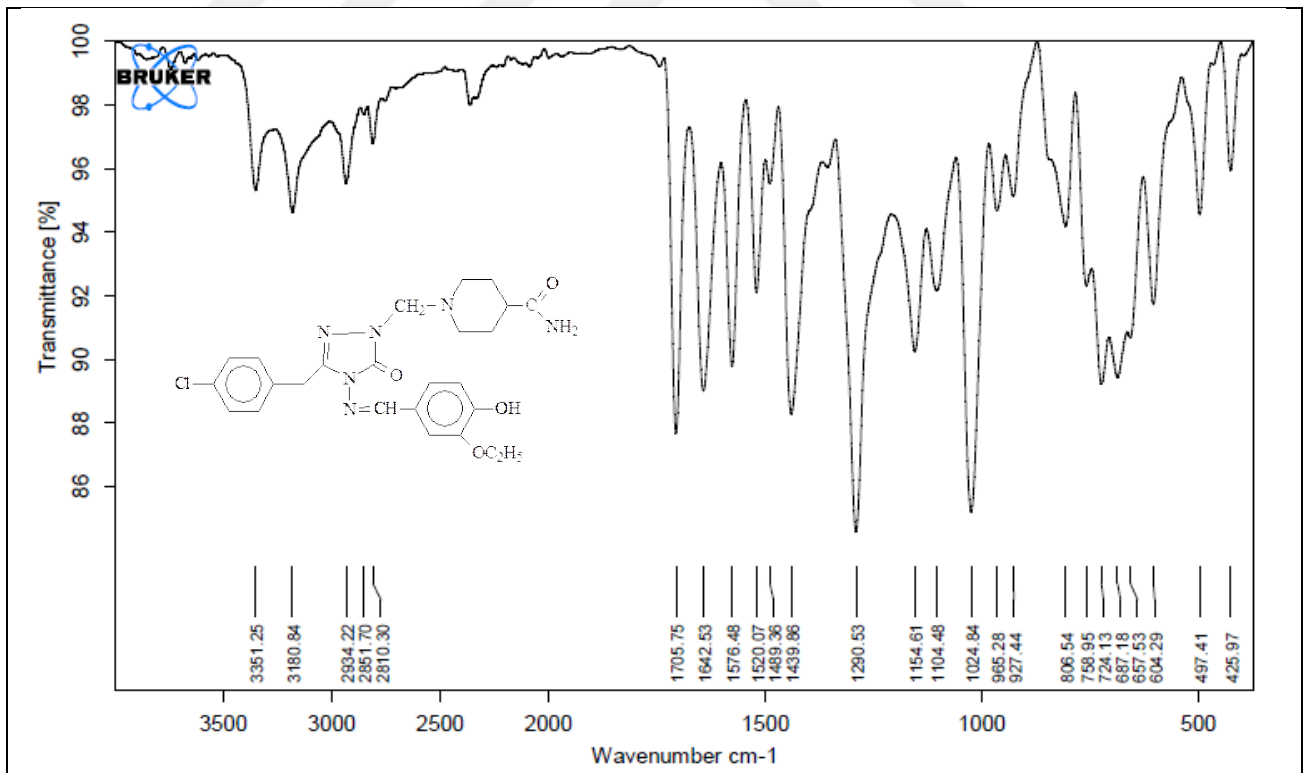
Ek Şekil 73. 42 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



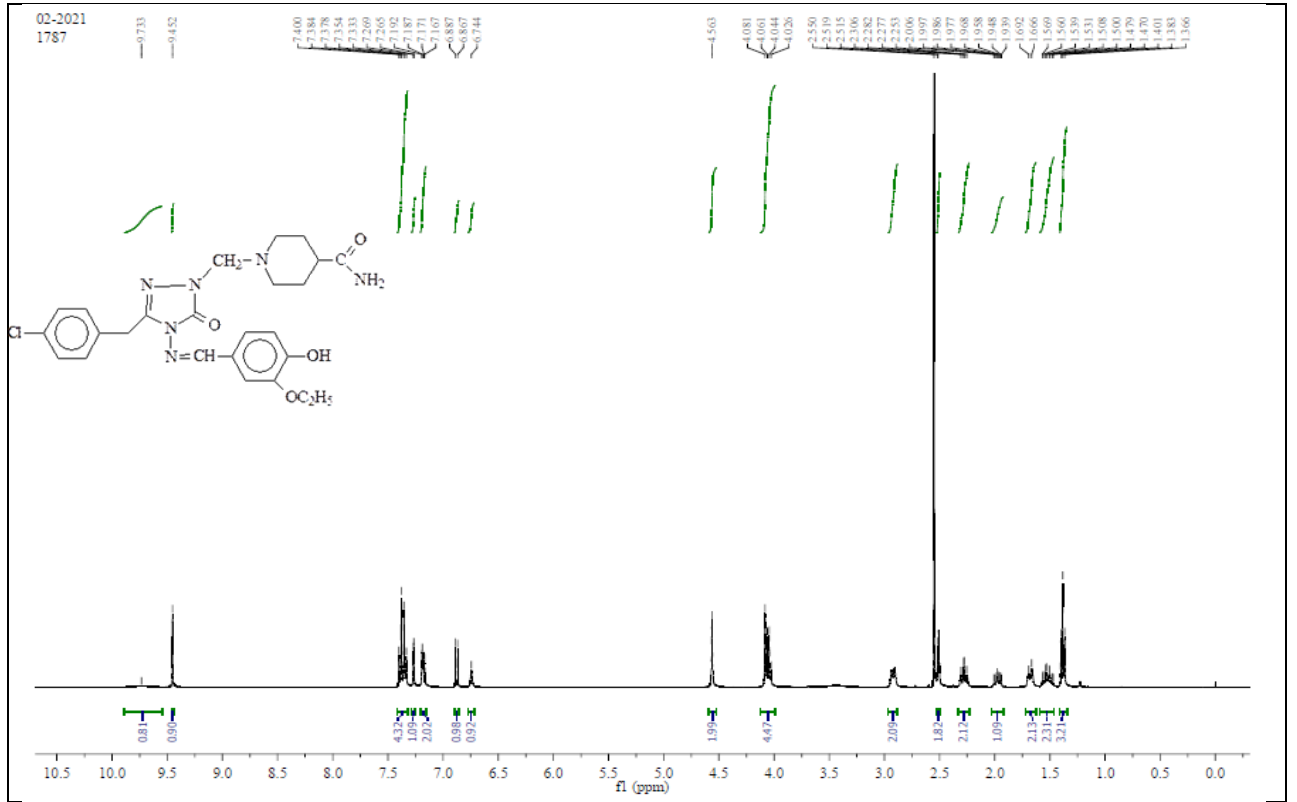
Ek Şekil 74. 42 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



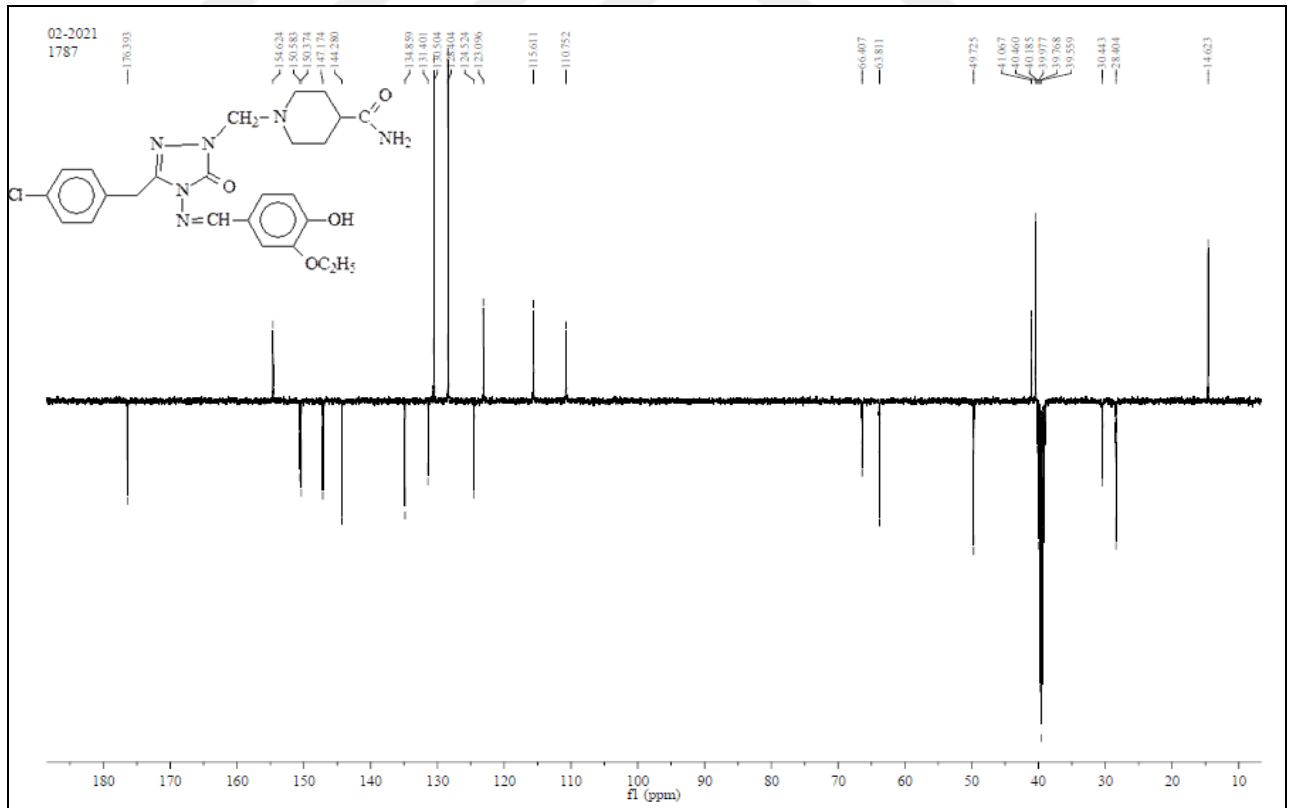
Ek Şekil 75. 42 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



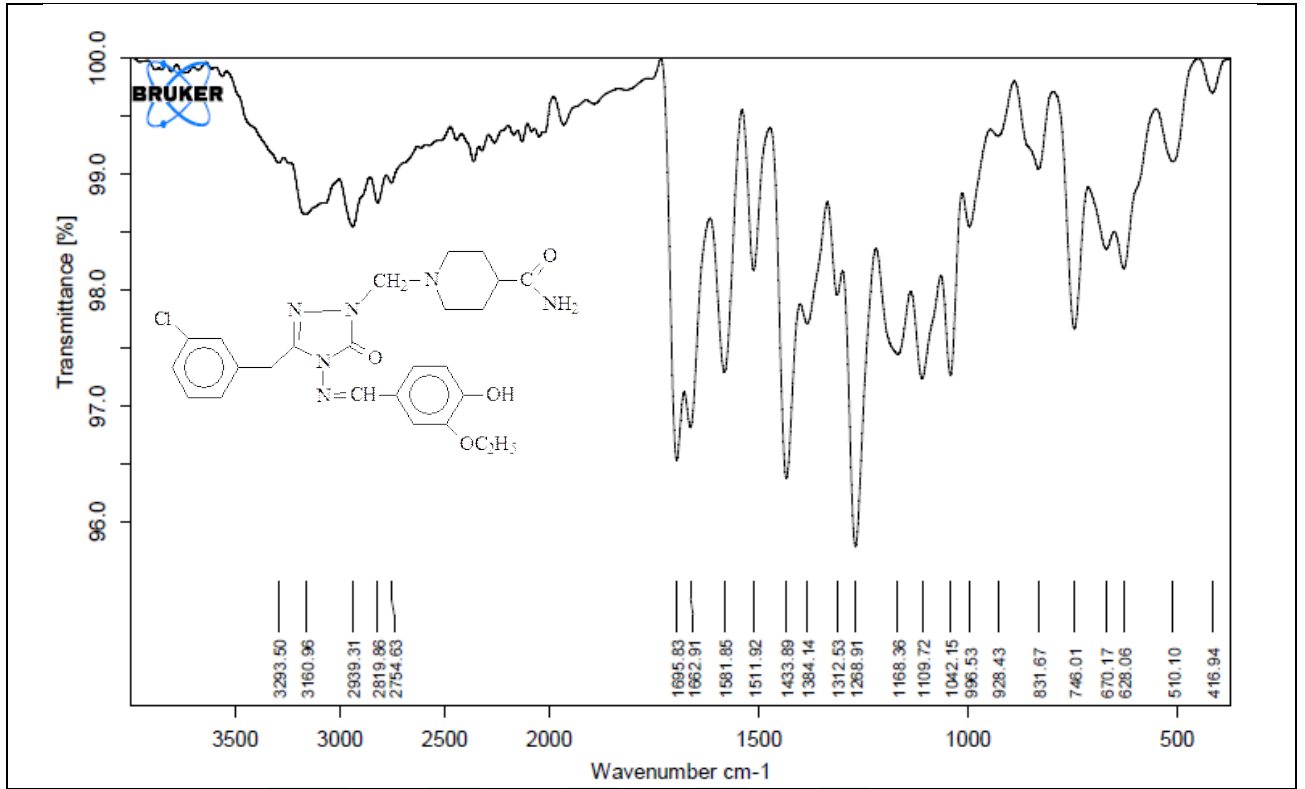
Ek Şekil 76. 43 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



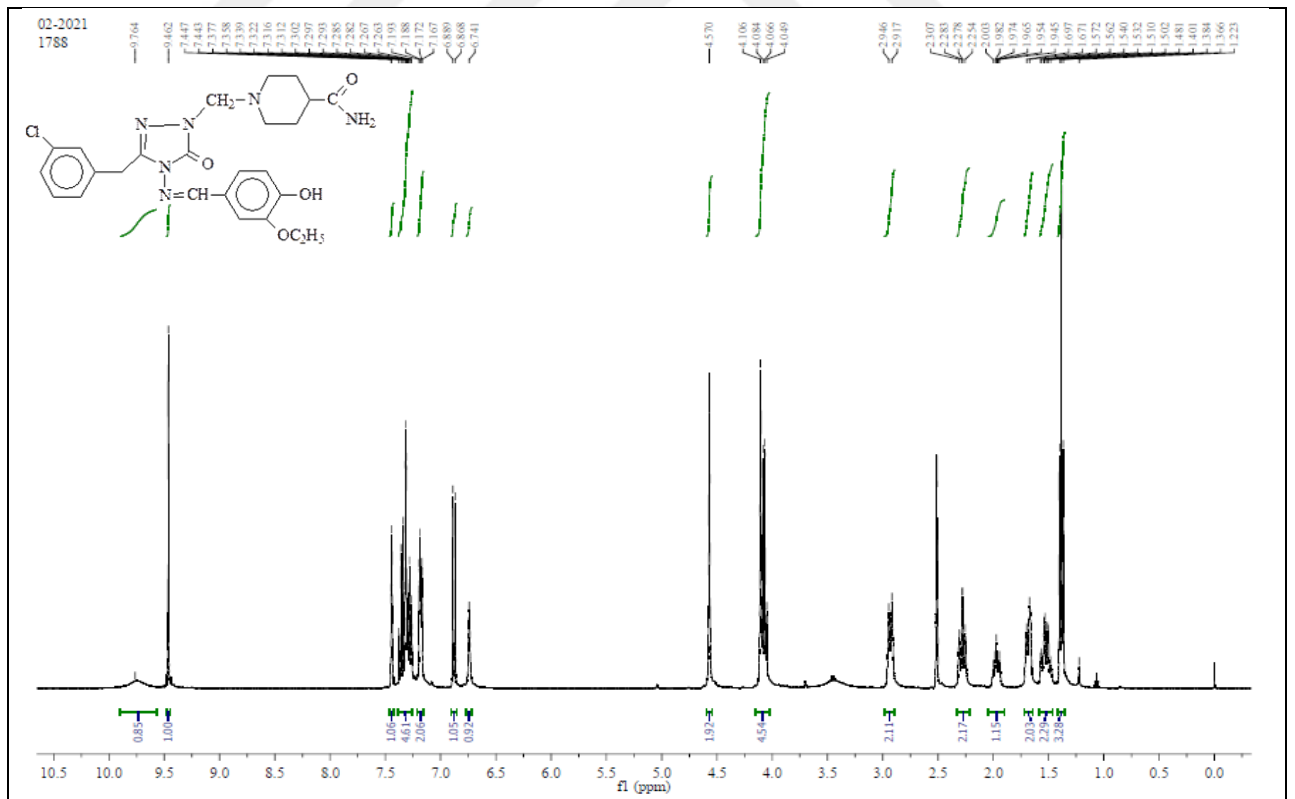
Ek Şekil 77. 43 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



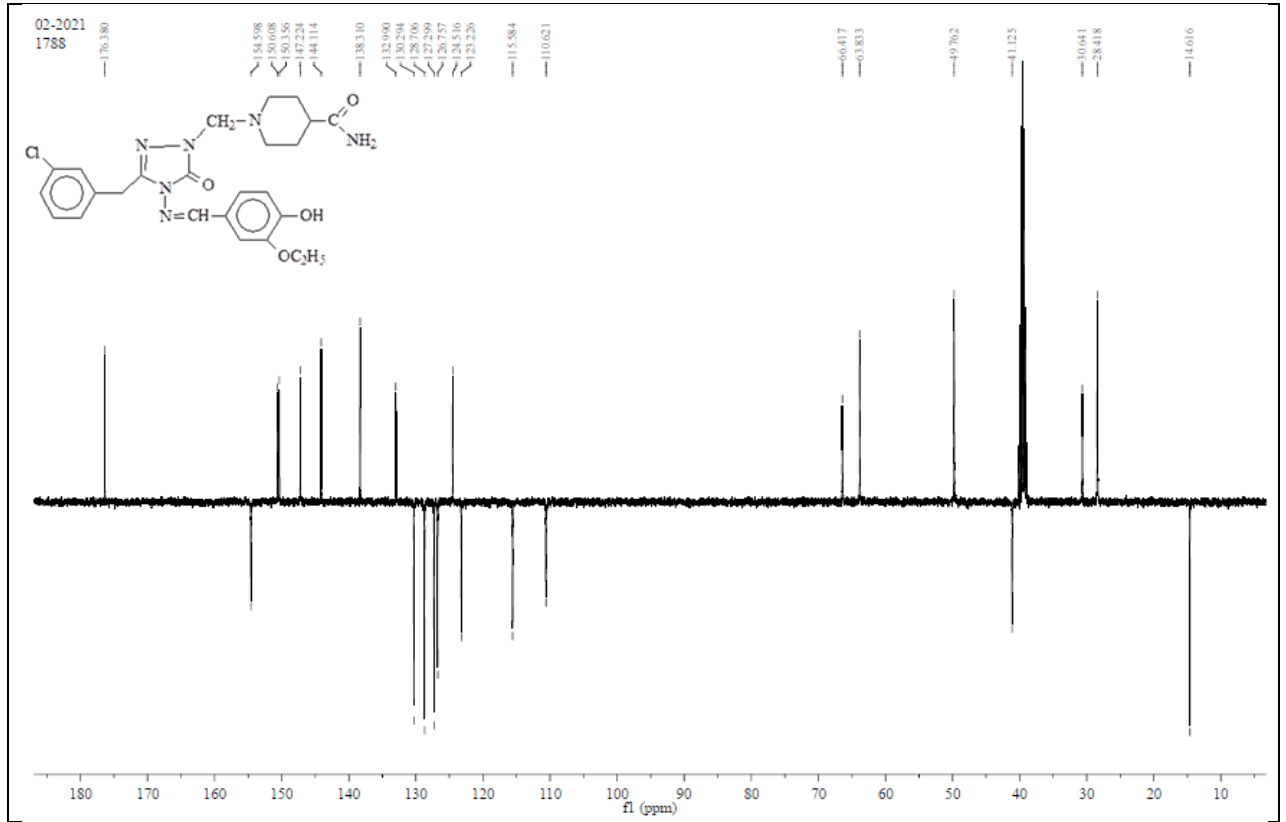
Ek Şekil 78. 43 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



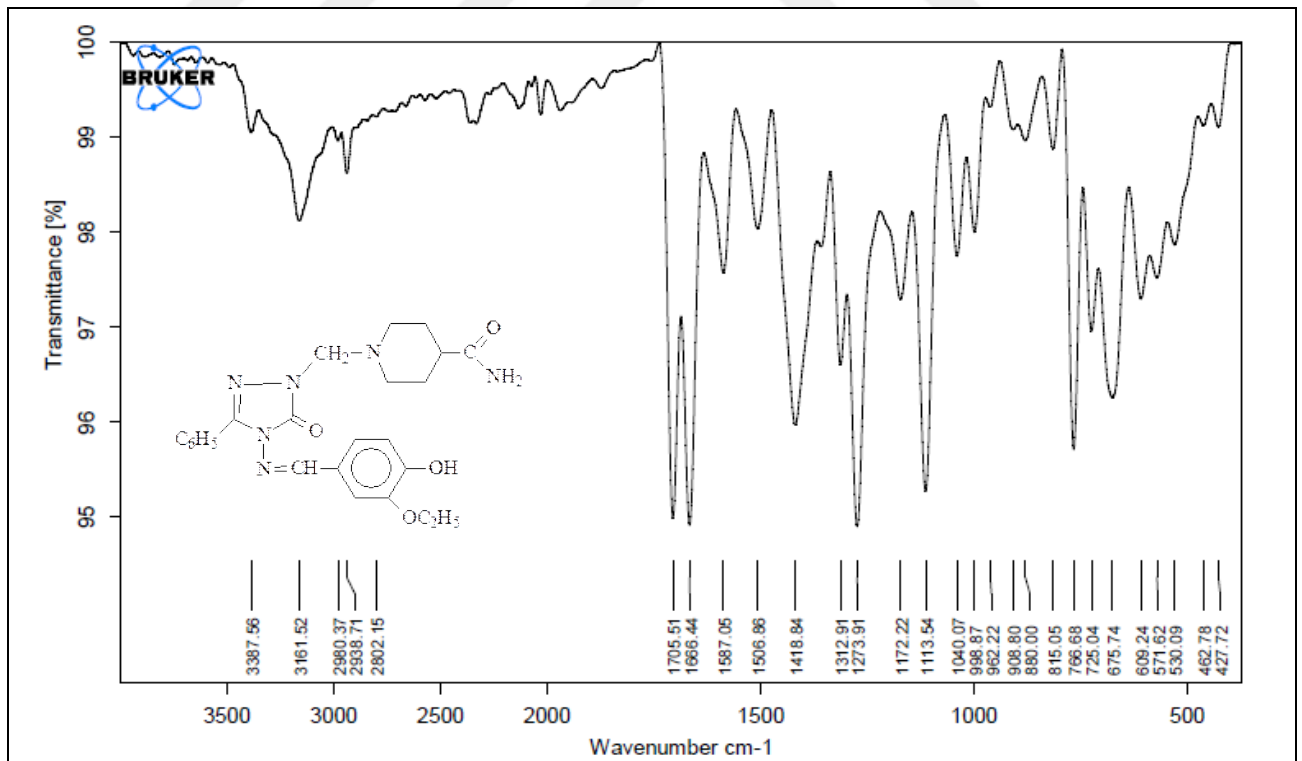
Ek Şekil 79. 44 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



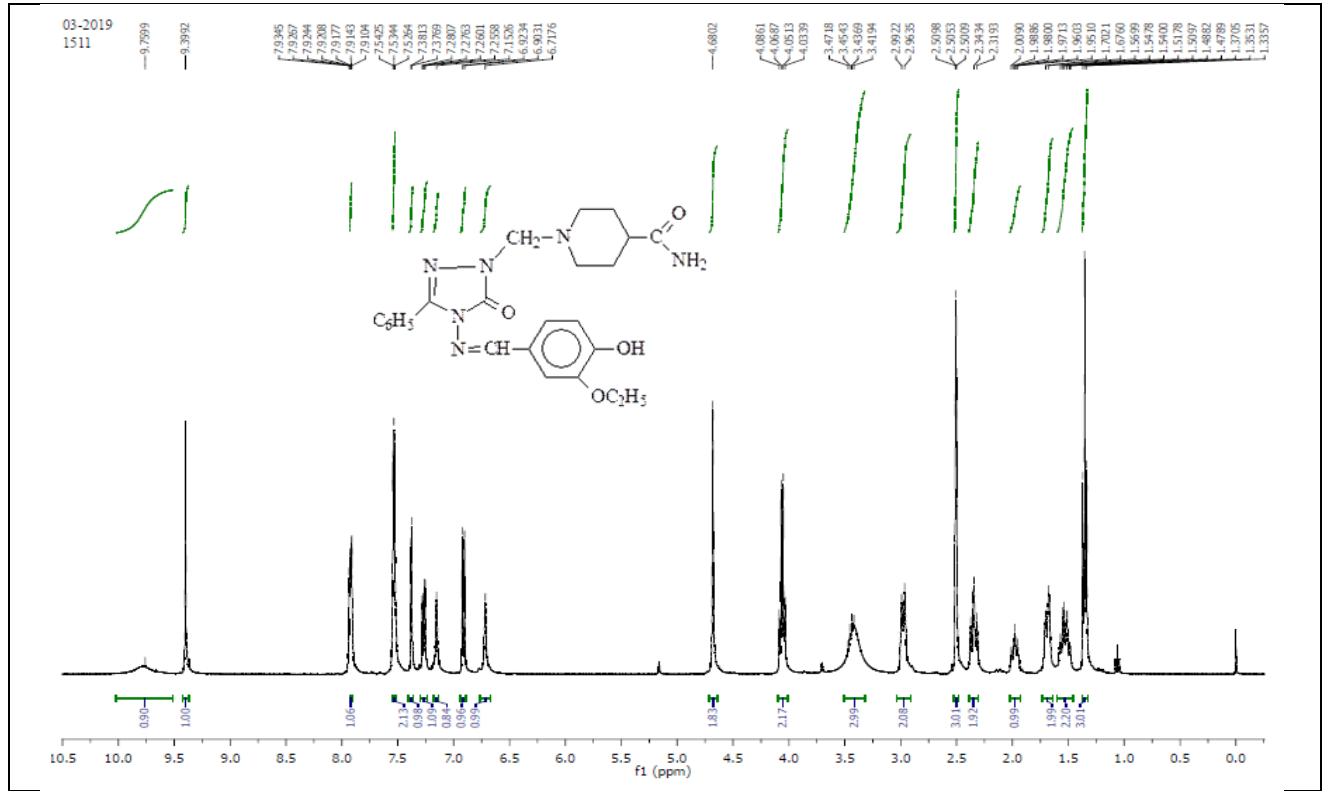
Ek Şekil 80. 44 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



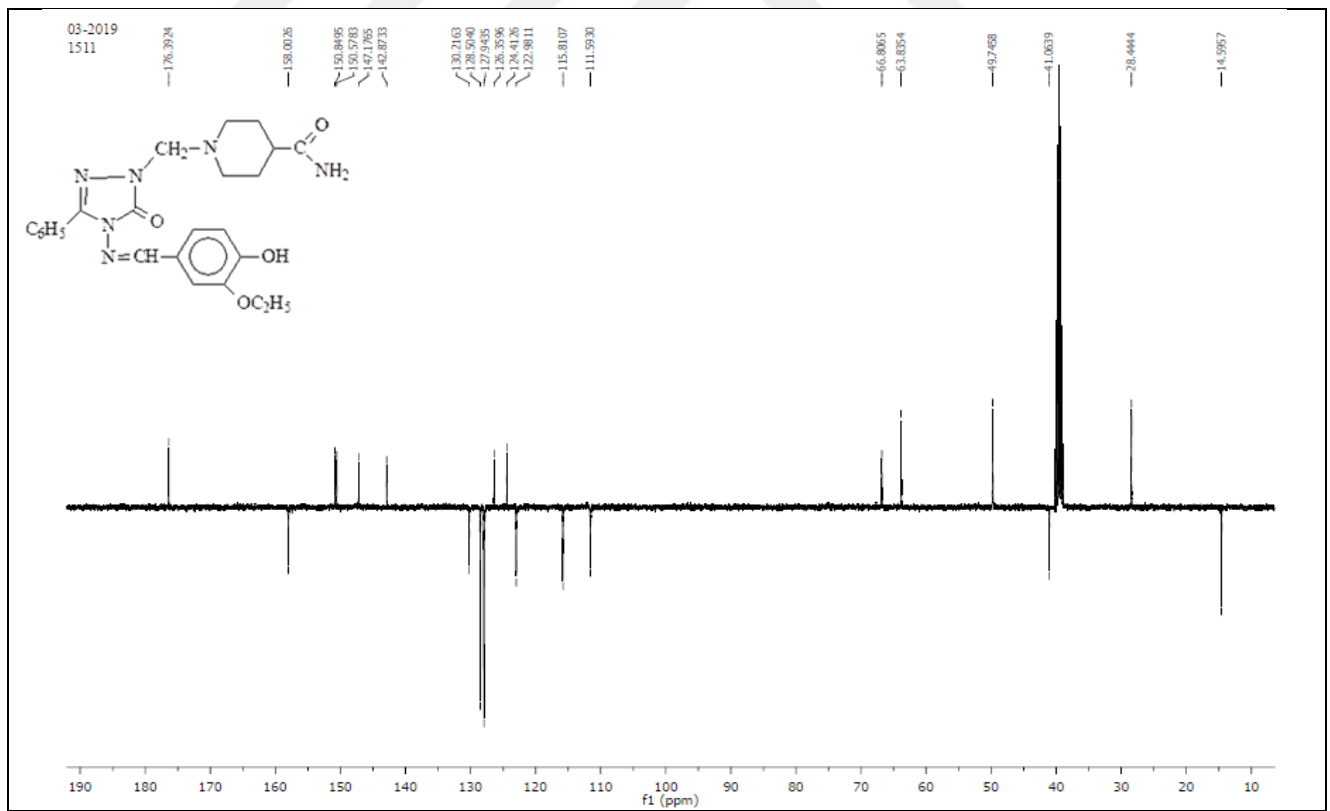
Ek Şekil 81. 44 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



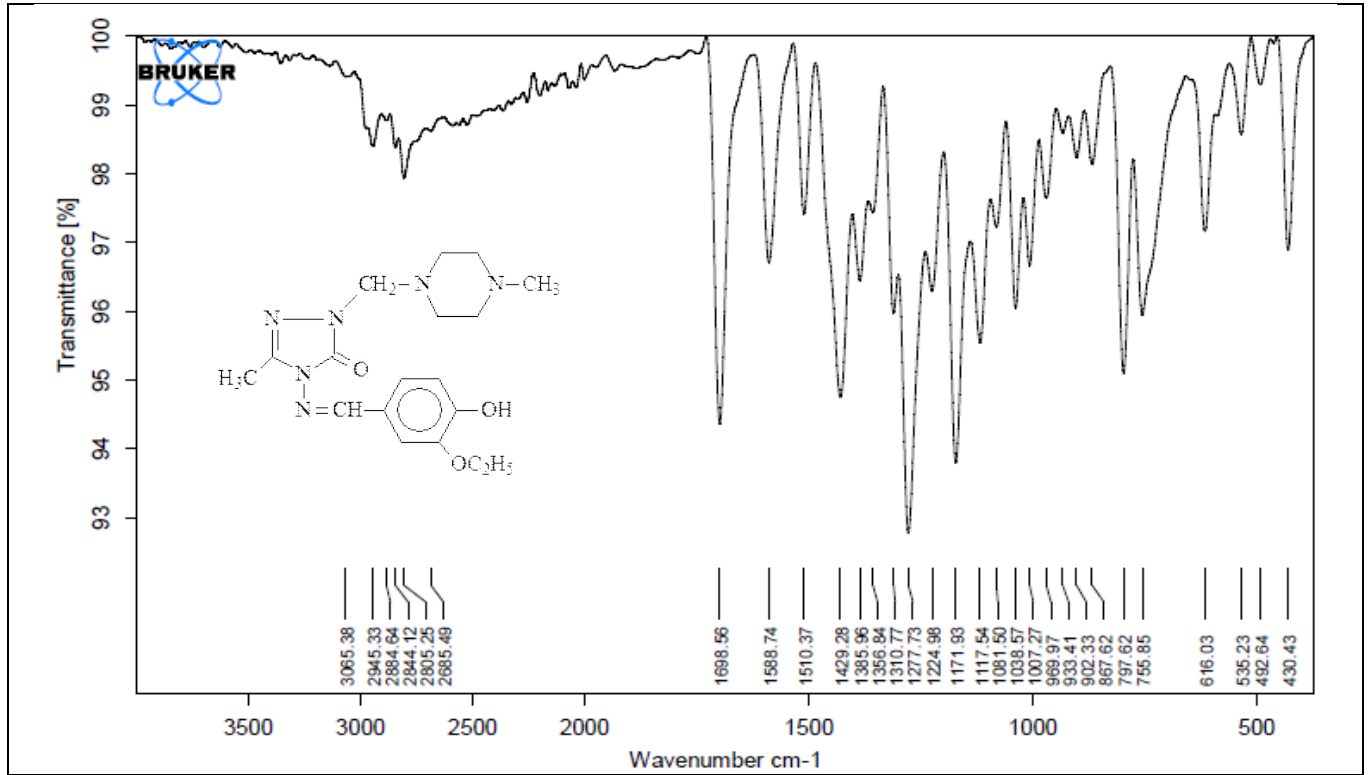
Ek Şekil 82. 45 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



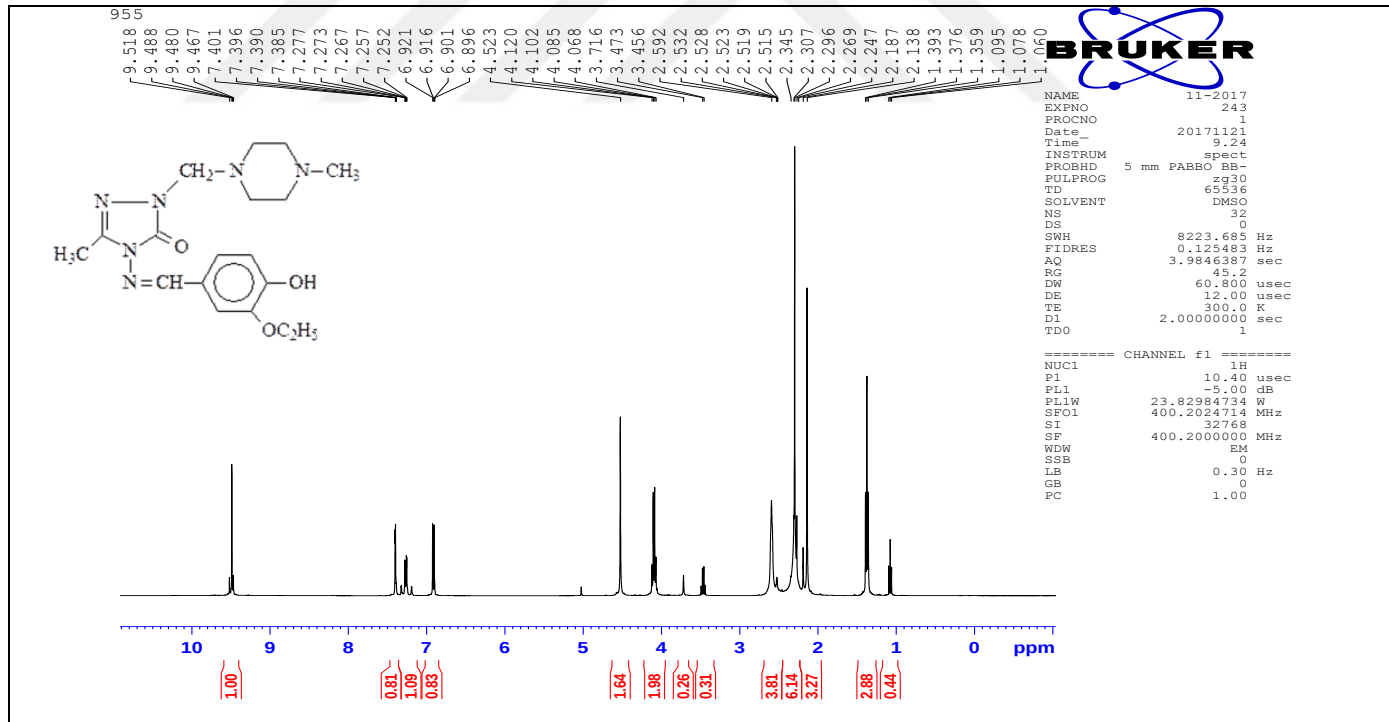
Ek Şekil 83. 45 Bileşiğinin ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumu



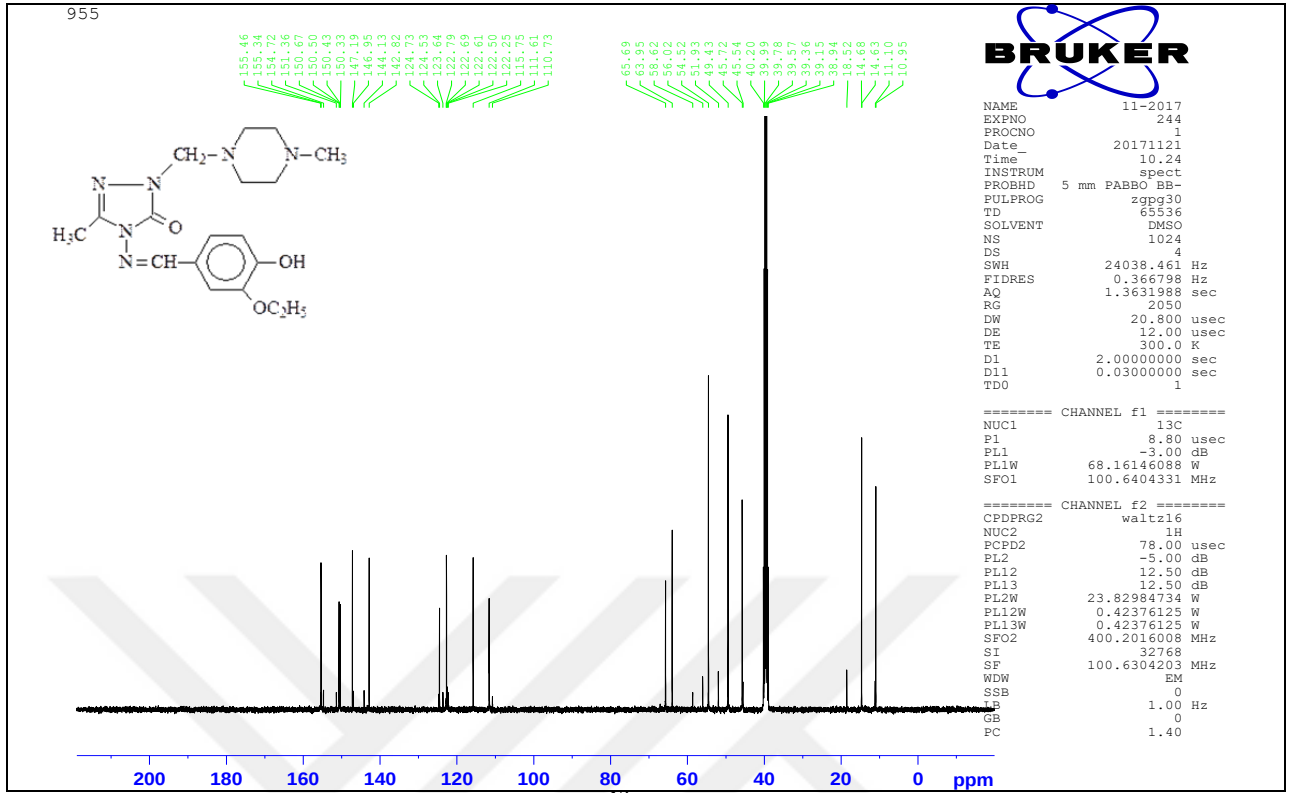
Ek Şekil 84. 45 Bileşiğinin ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumu



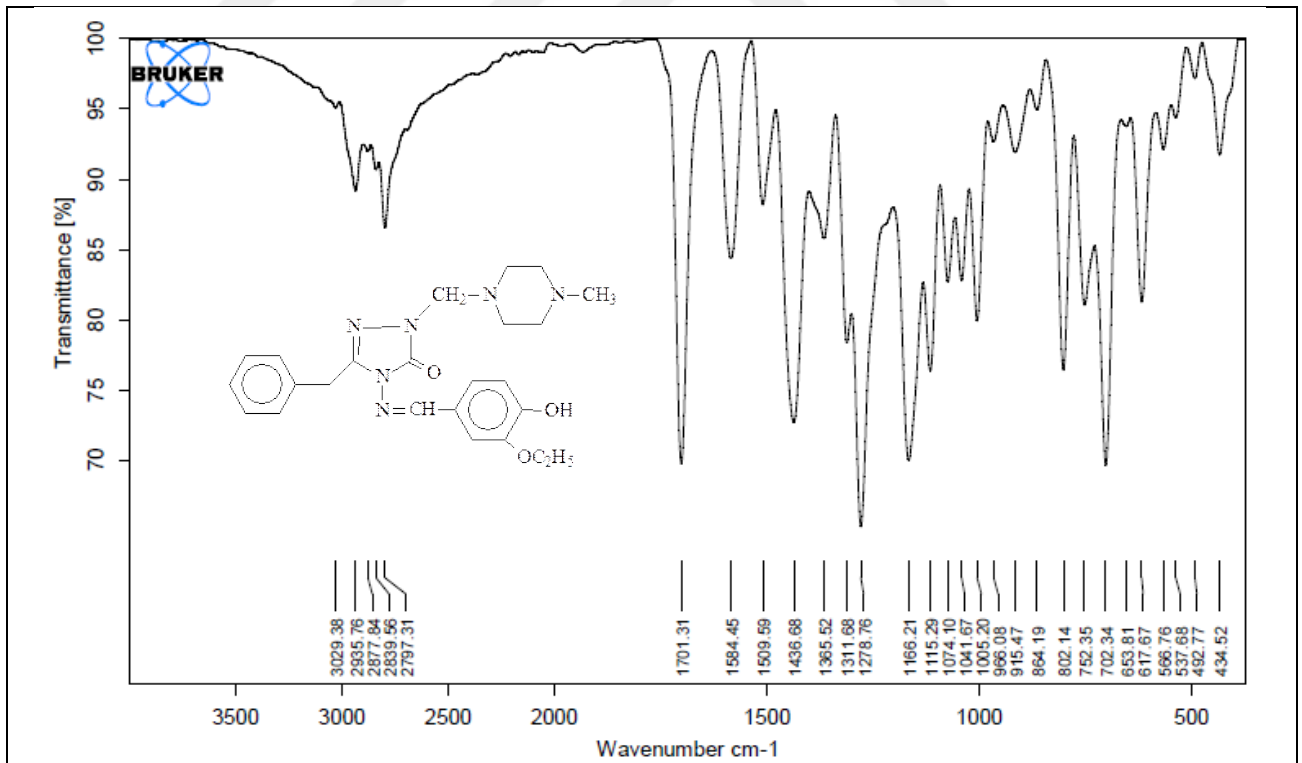
Ek Şekil 85. 47 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



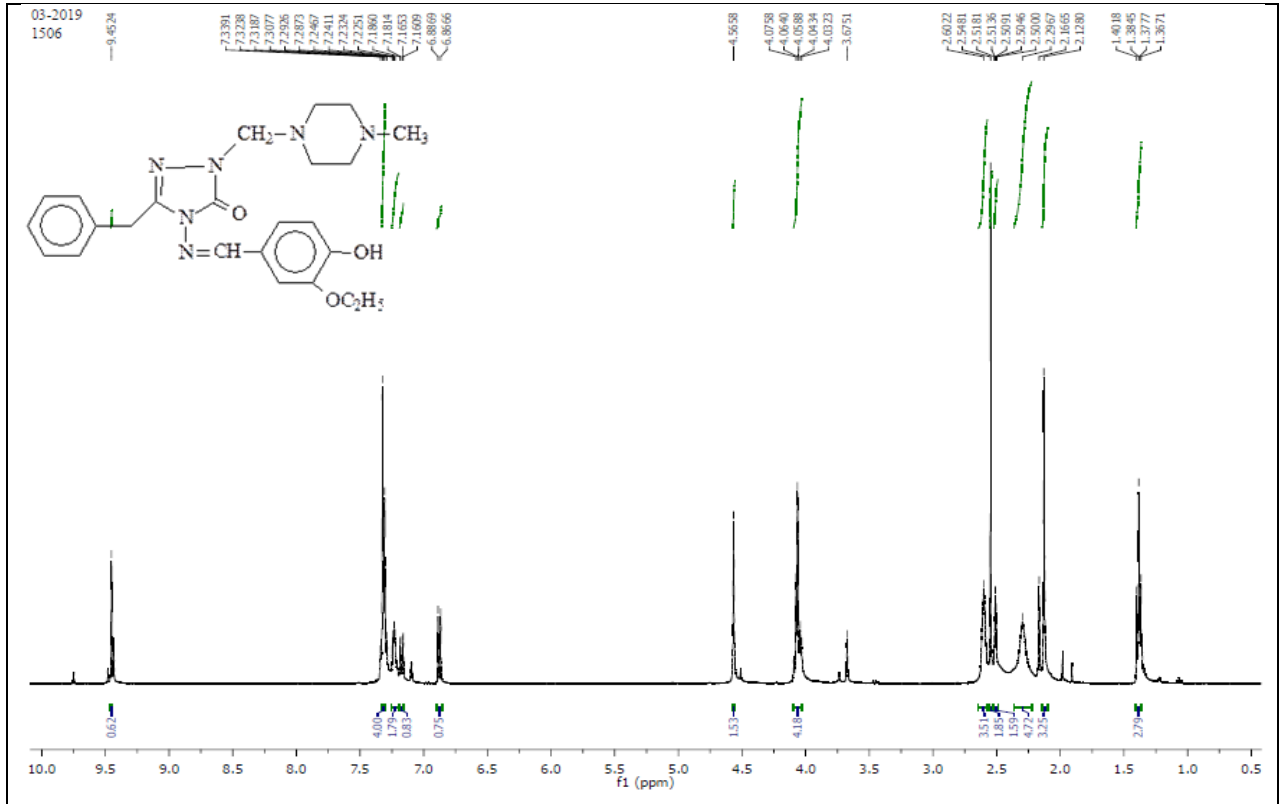
Ek Şekil 86. 47 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



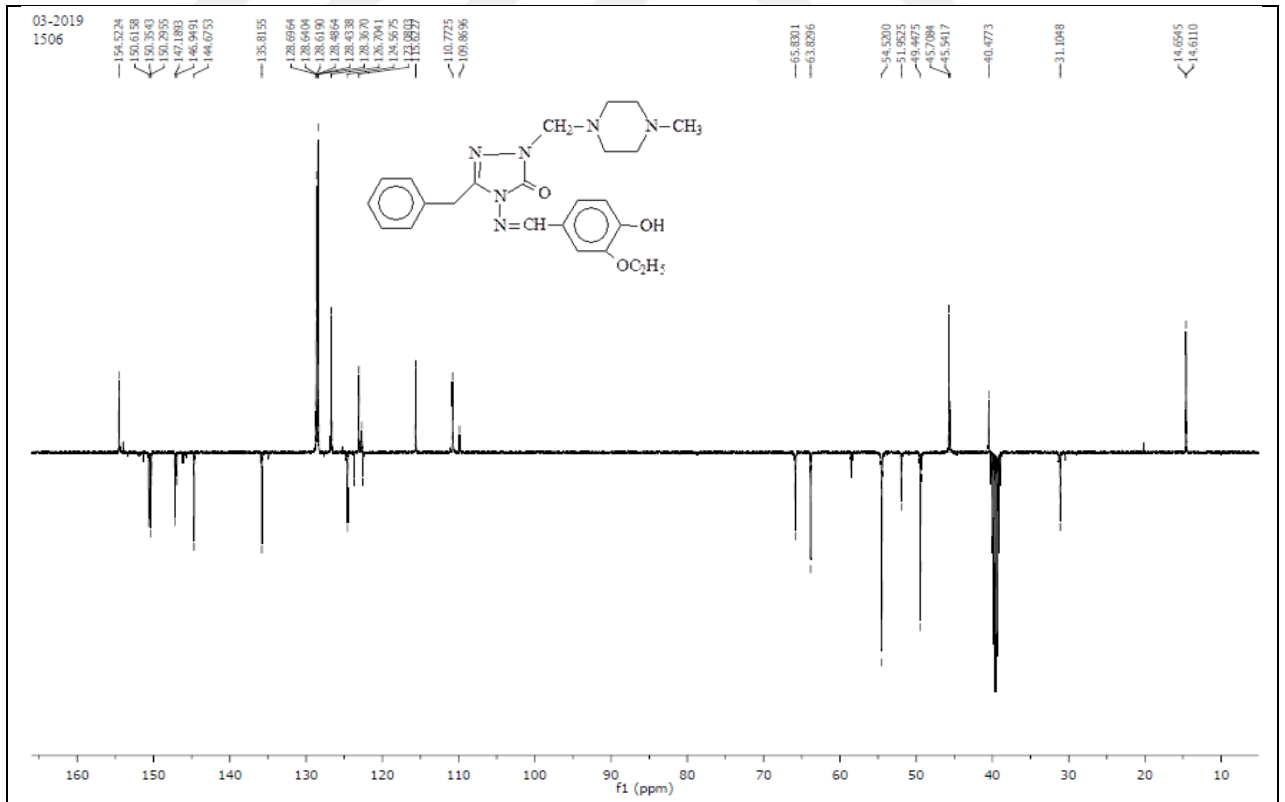
Ek Şekil 87. 47 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



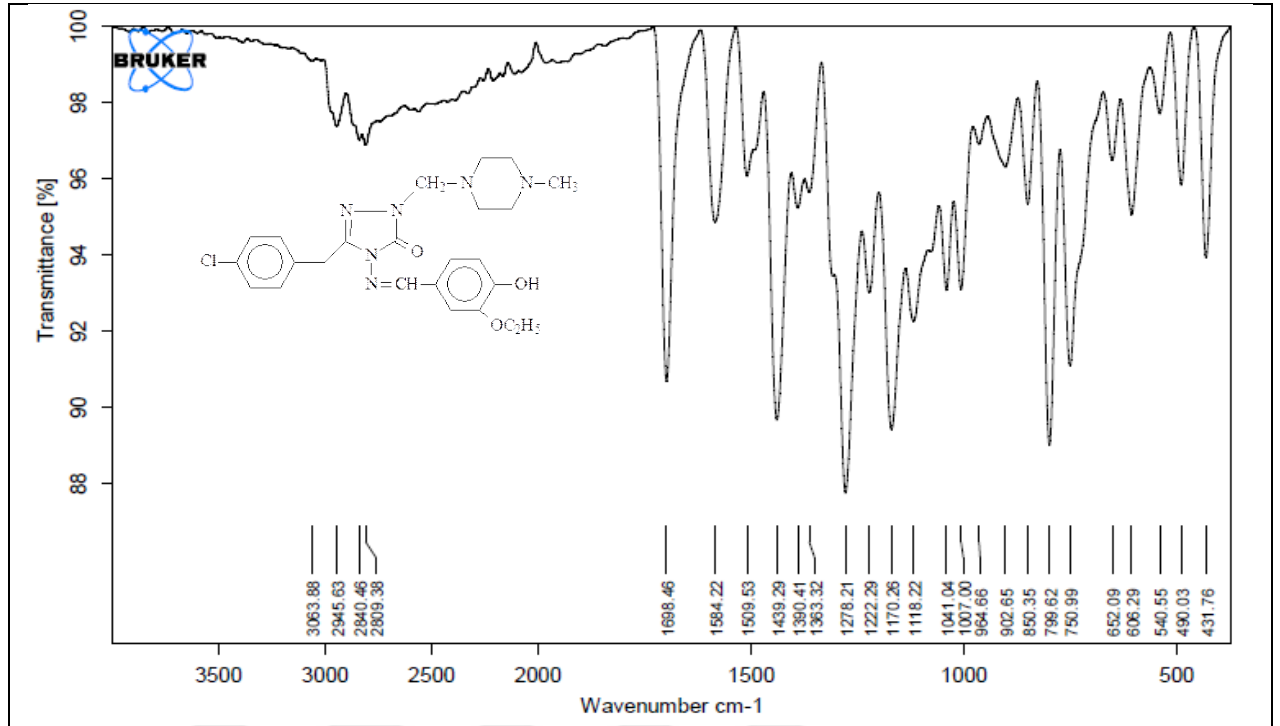
Ek Şekil 88. 48 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



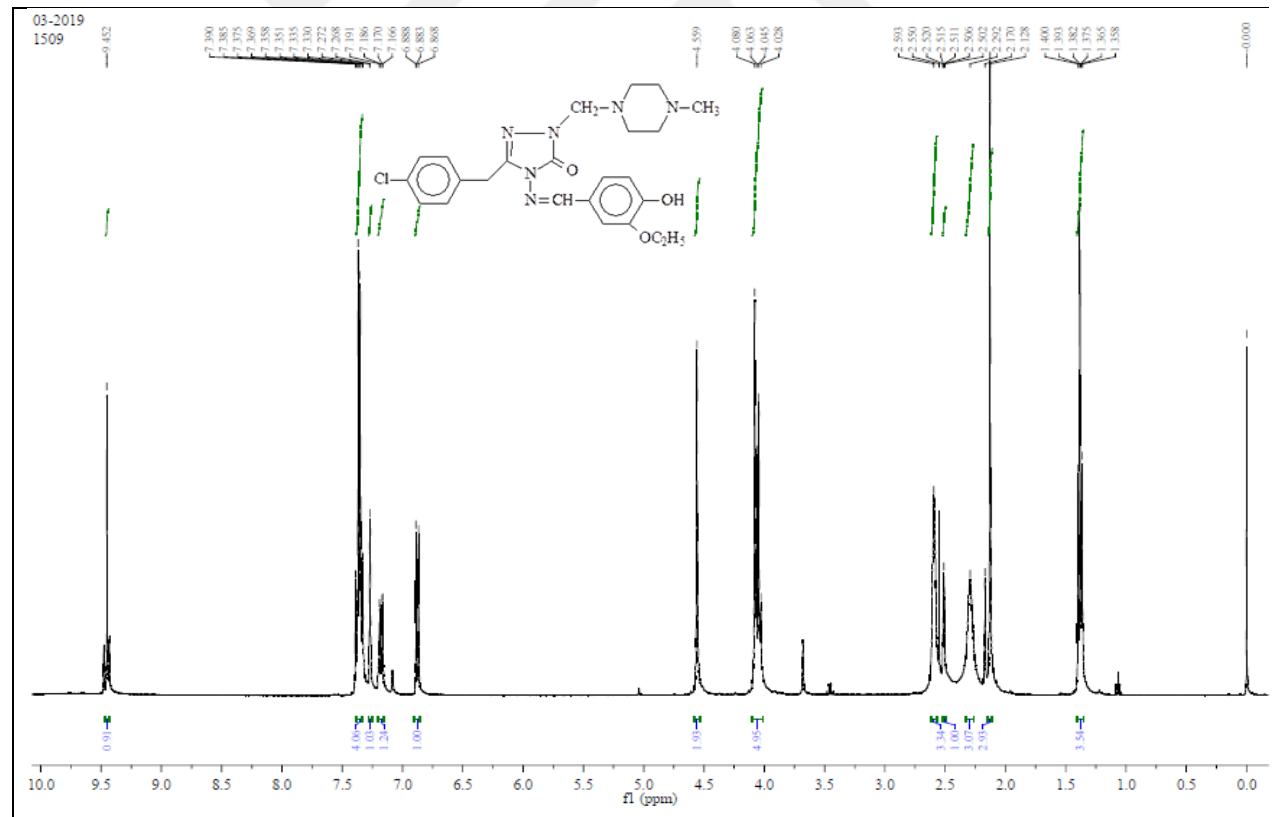
Ek Şekil 89. 48 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



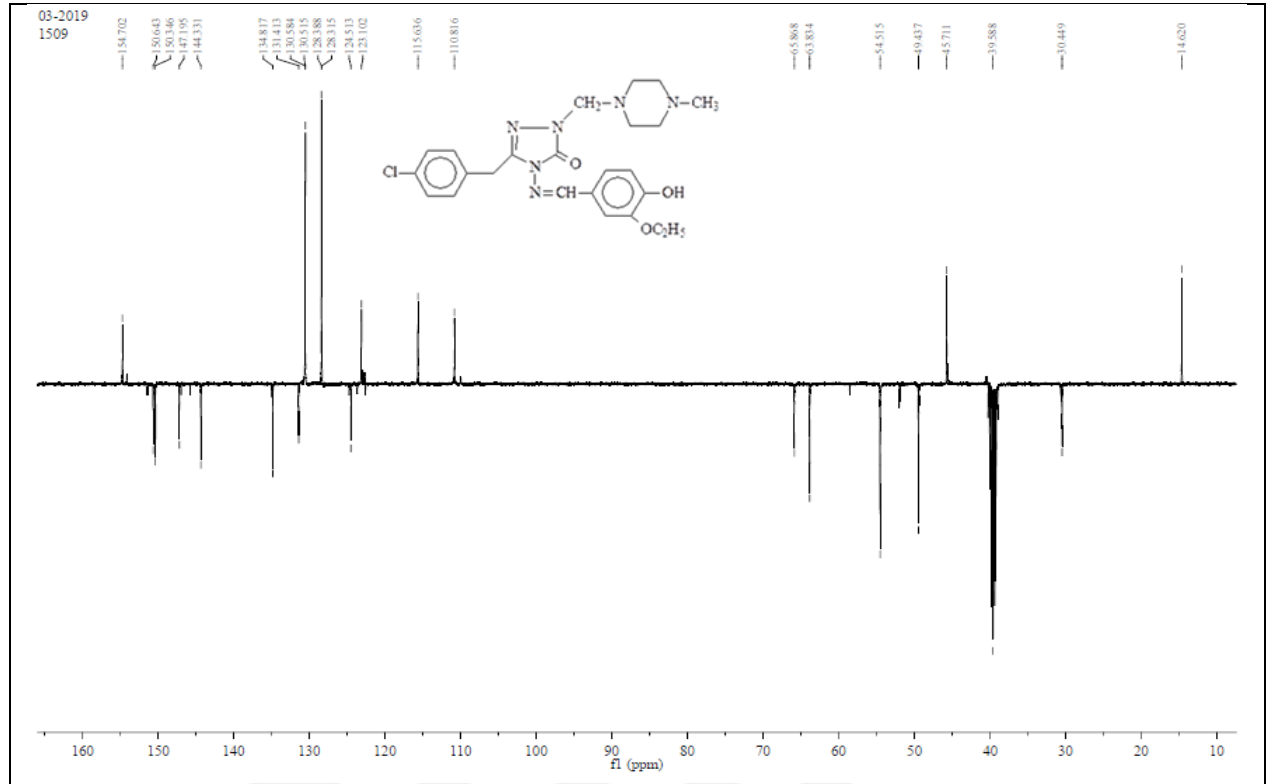
Ek Şekil 90. 48 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



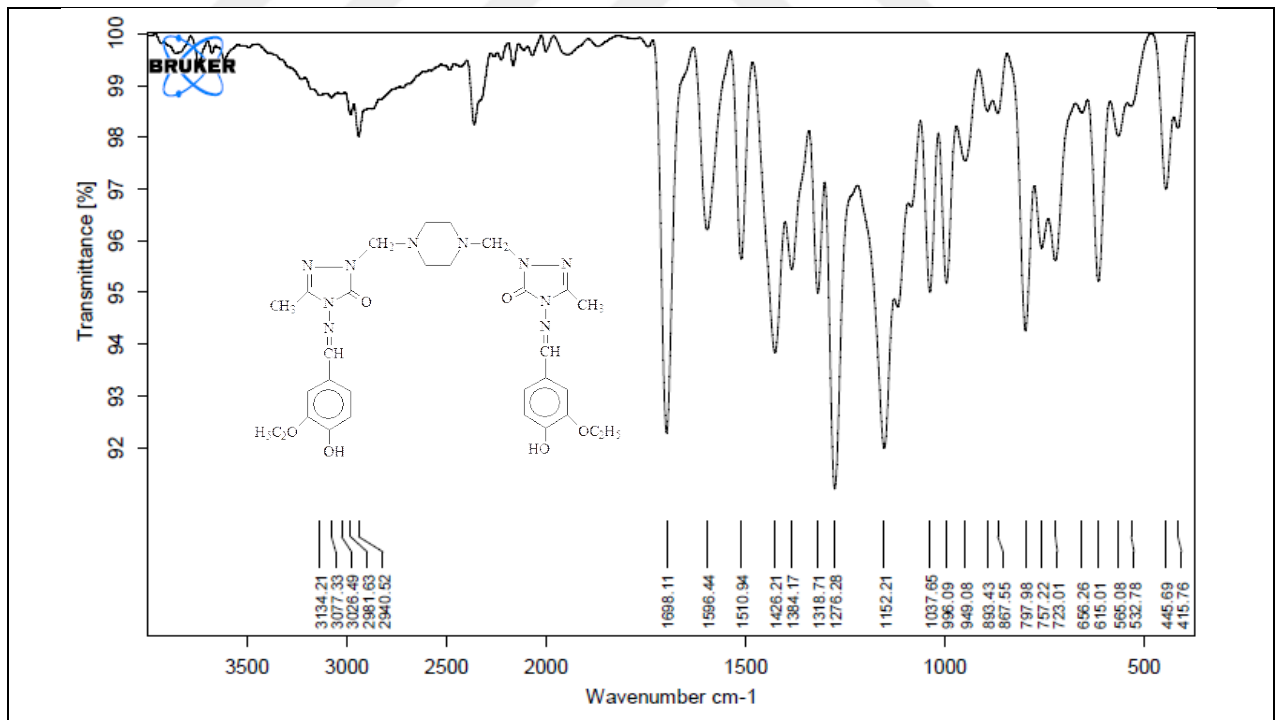
Ek Şekil 91. 49 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



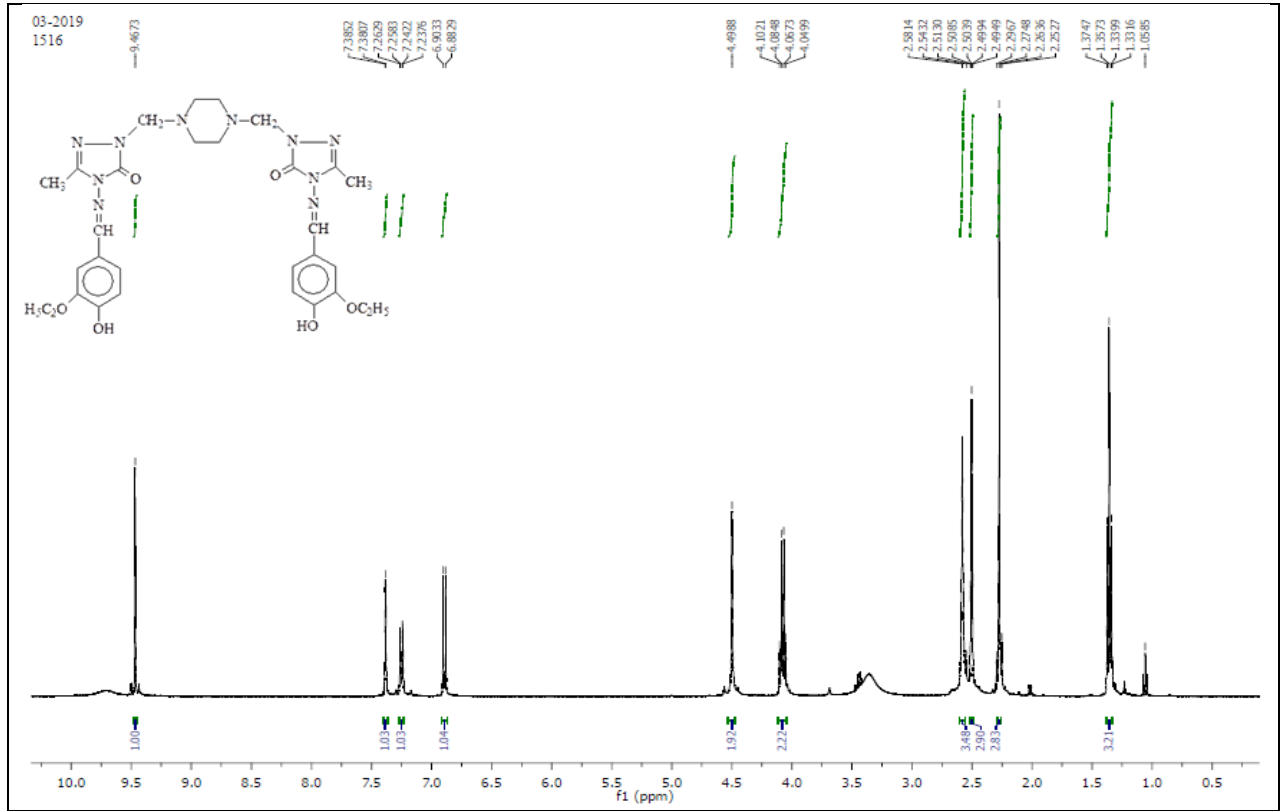
Ek Şekil 92. 49 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



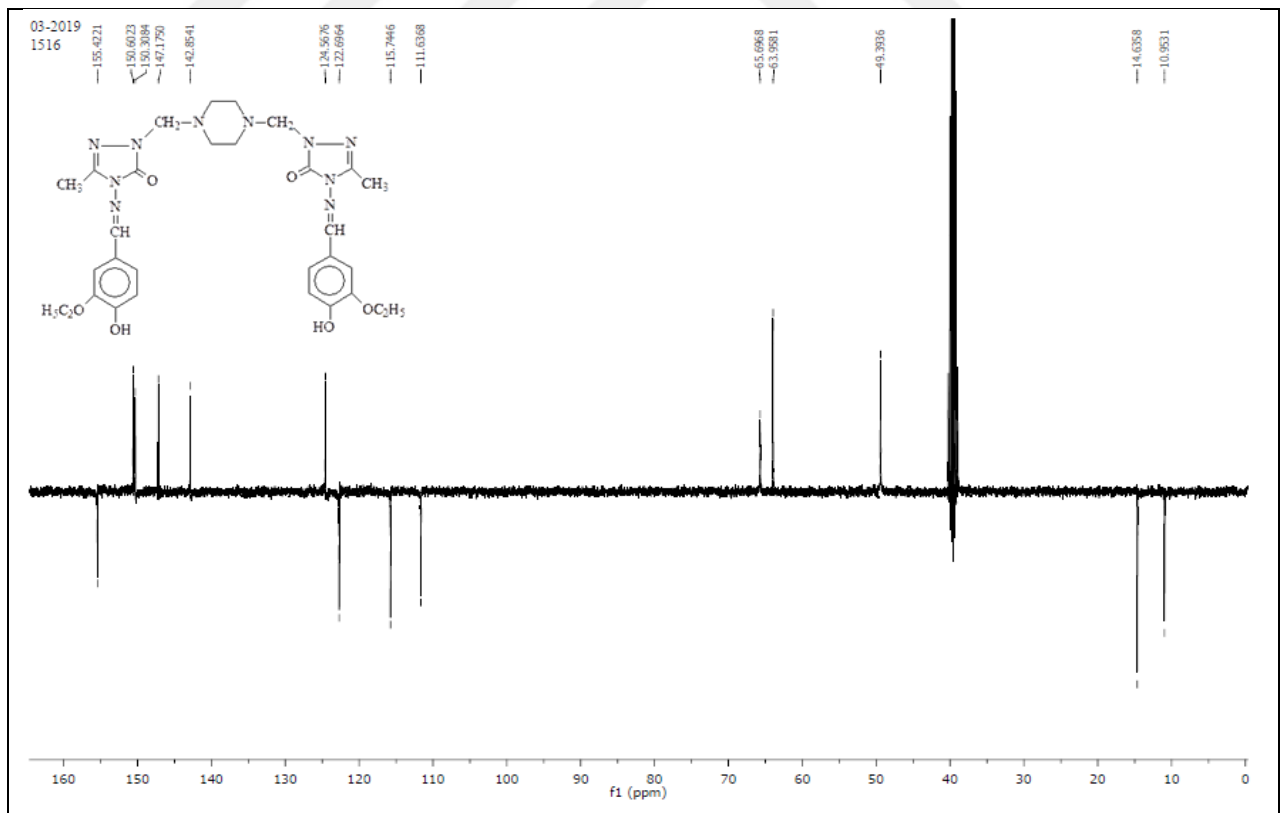
Ek Şekil 93. 49 Bileşiğinin ^{13}C -NMR ($\text{DMSO-}d_6$) Spektrumu



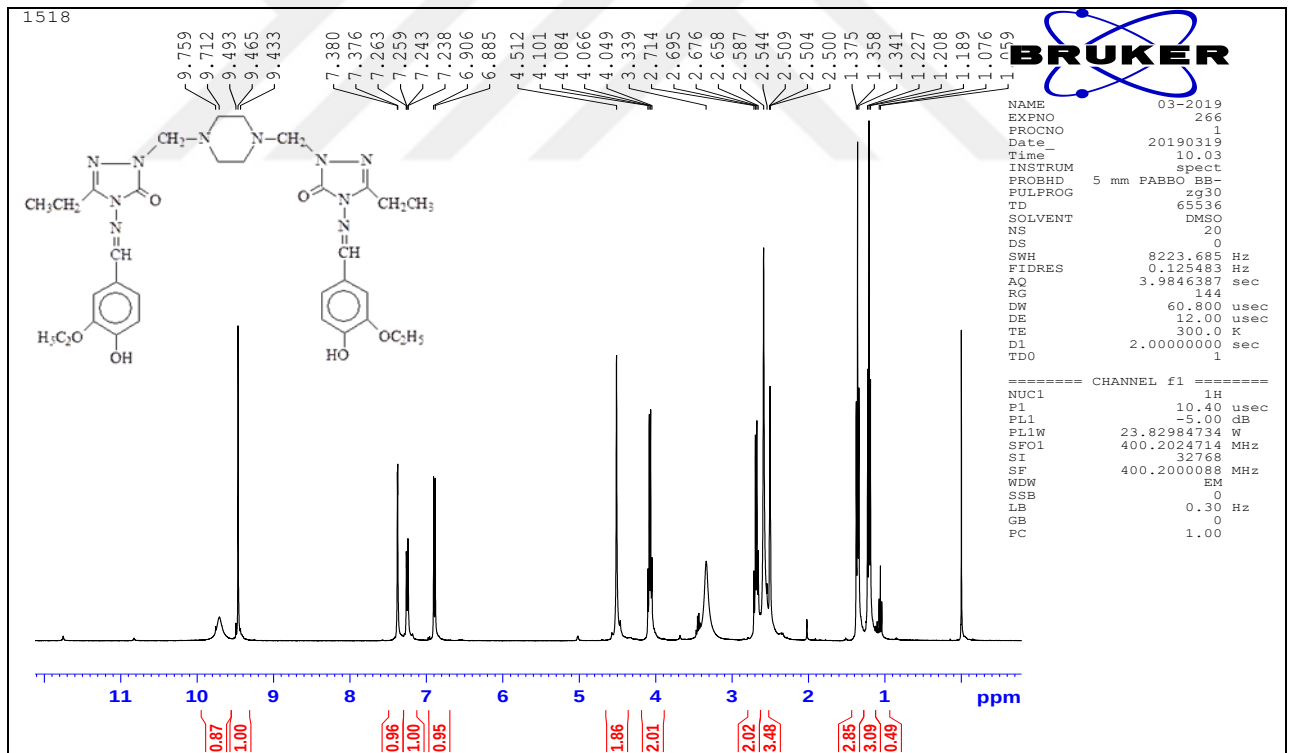
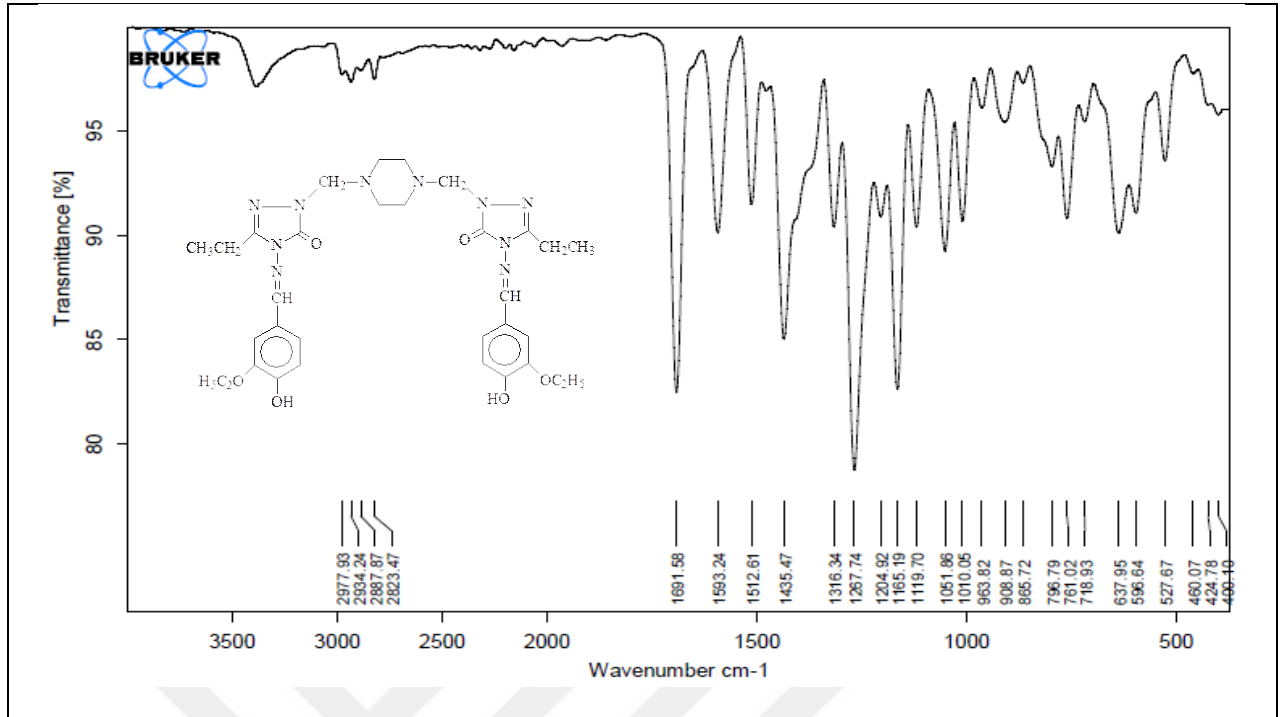
Ek Şekil 94. 51 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

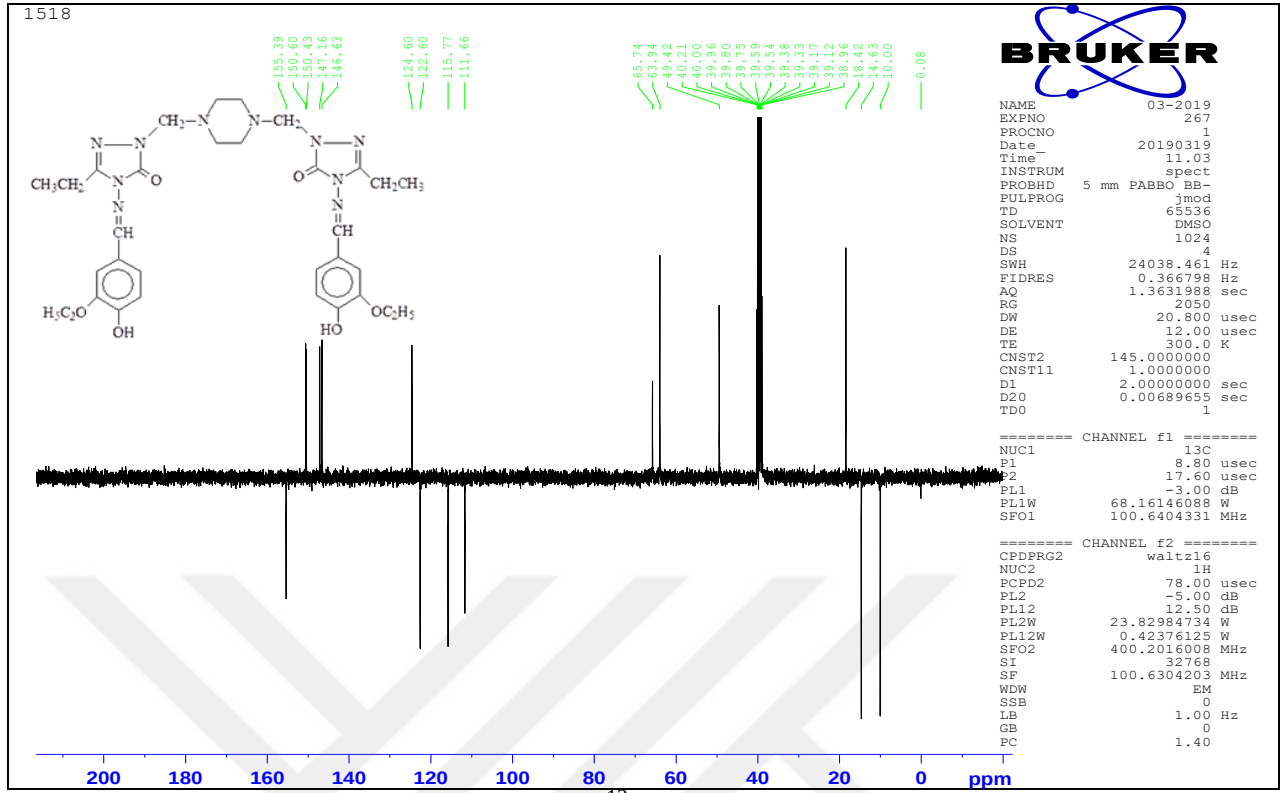


Ek Şekil 95. 51 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

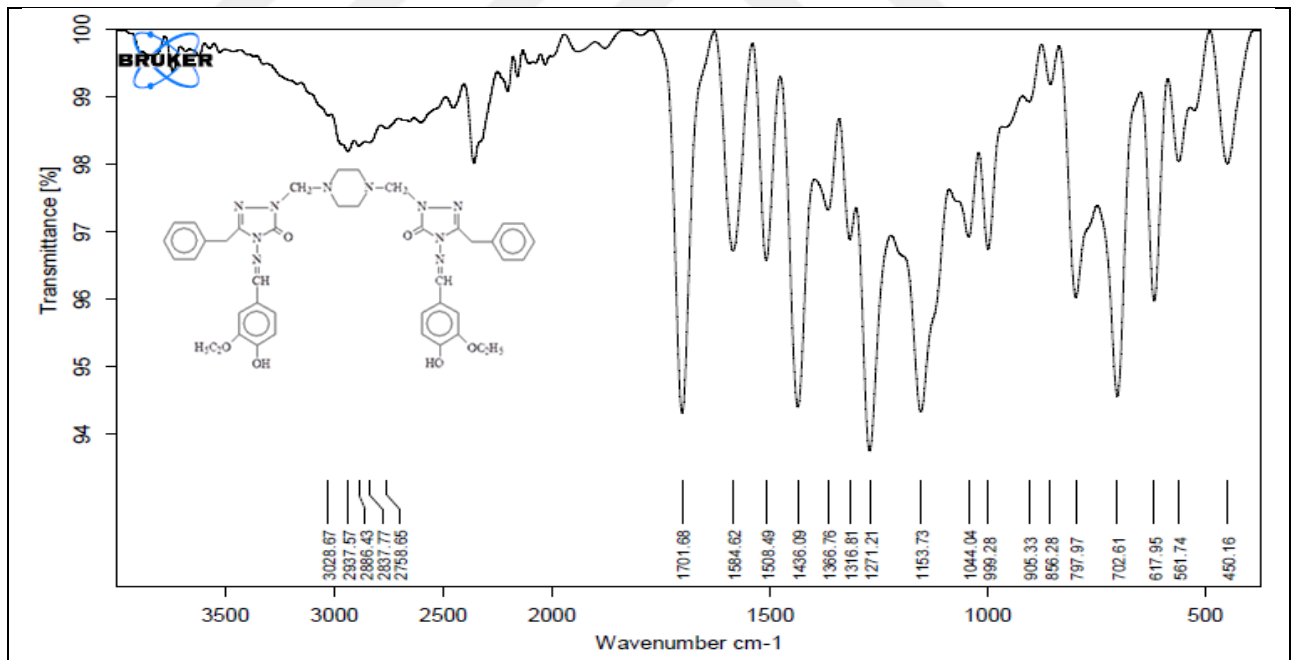


Ek Şekil 96. 51 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

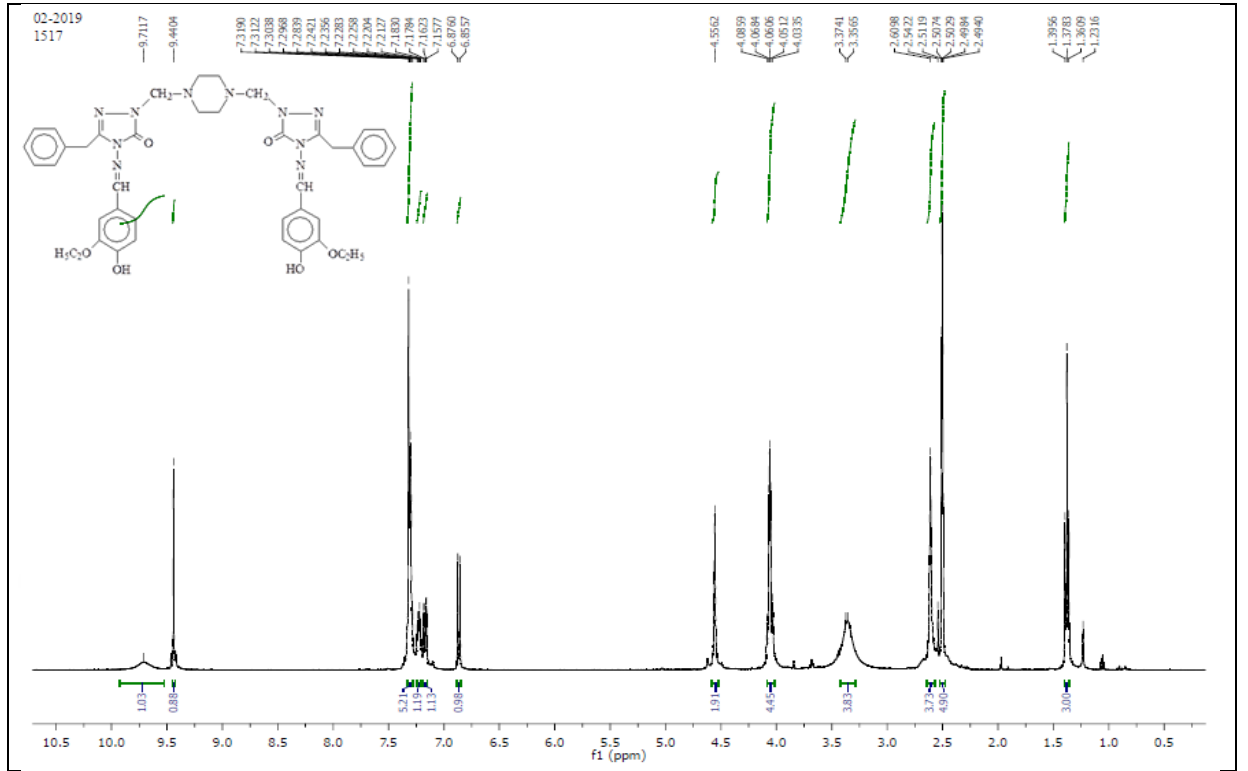




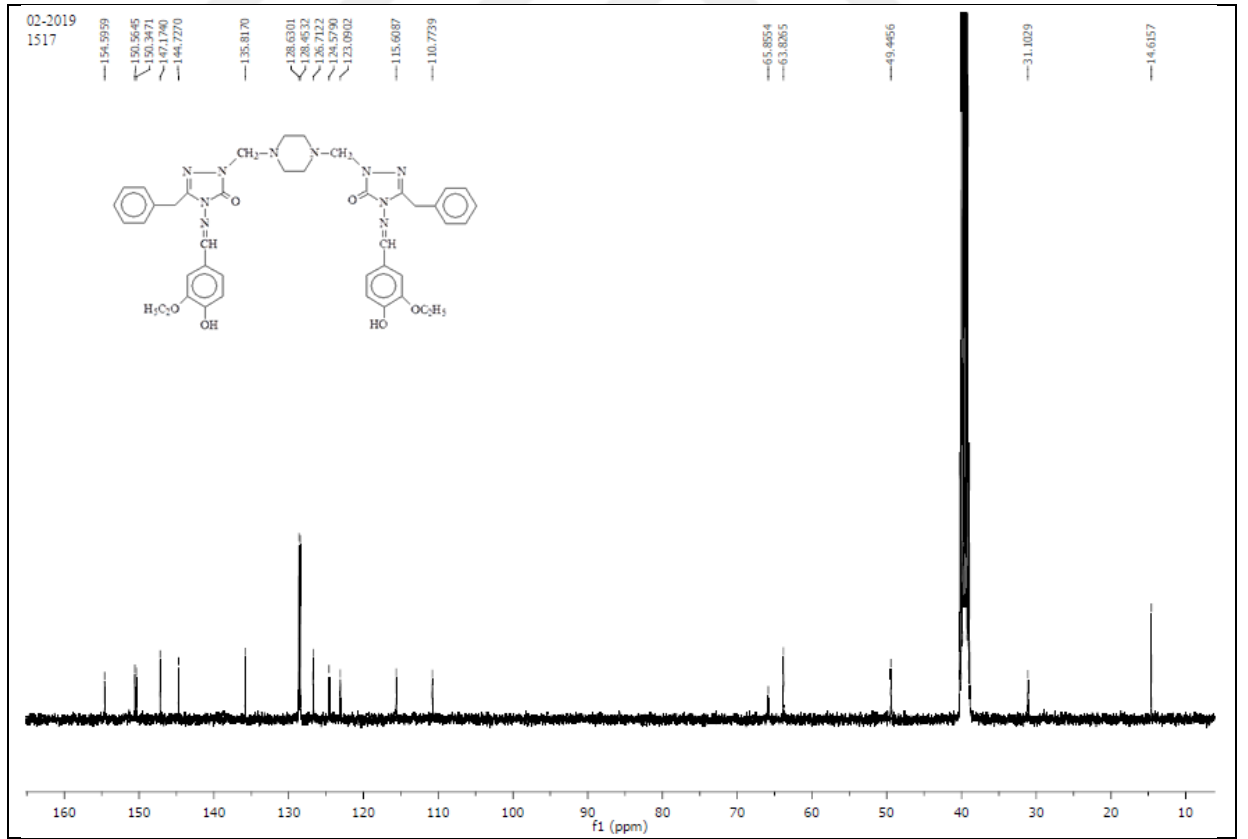
Ek Şekil 99. 52 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



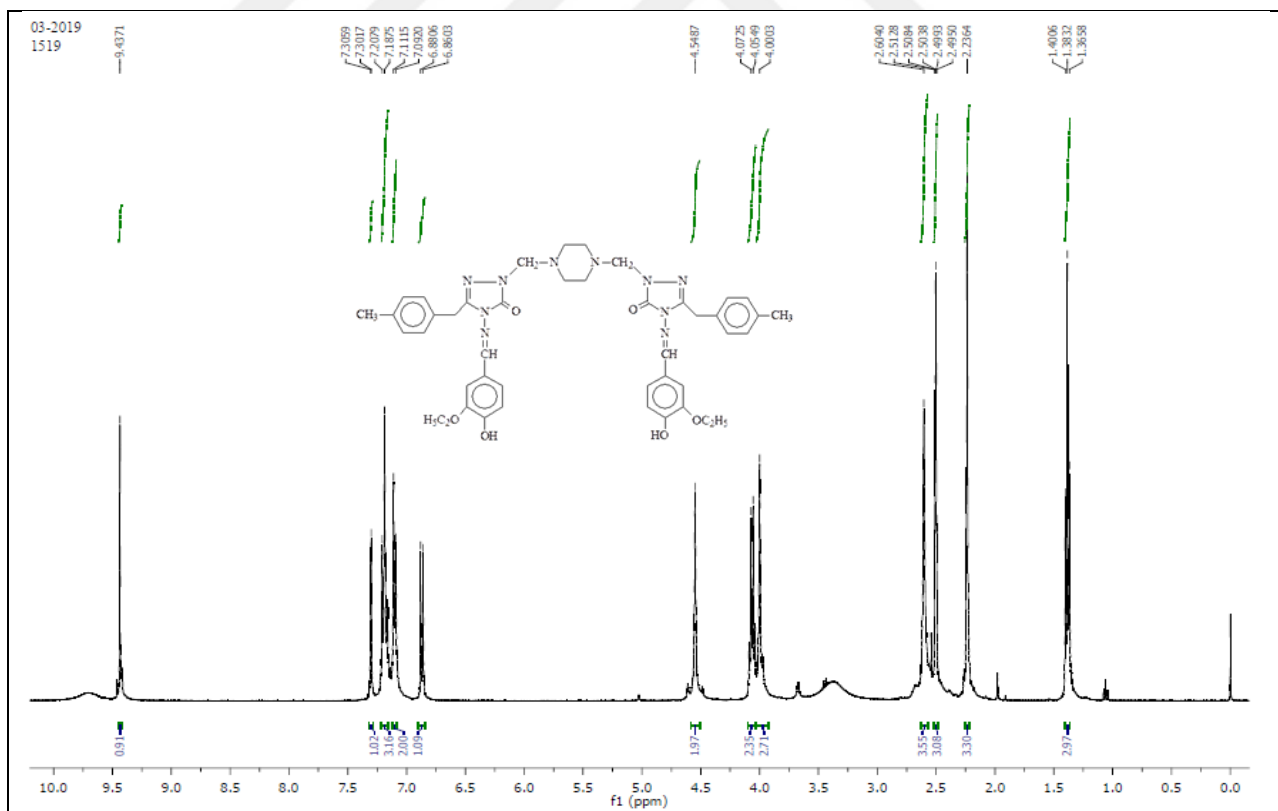
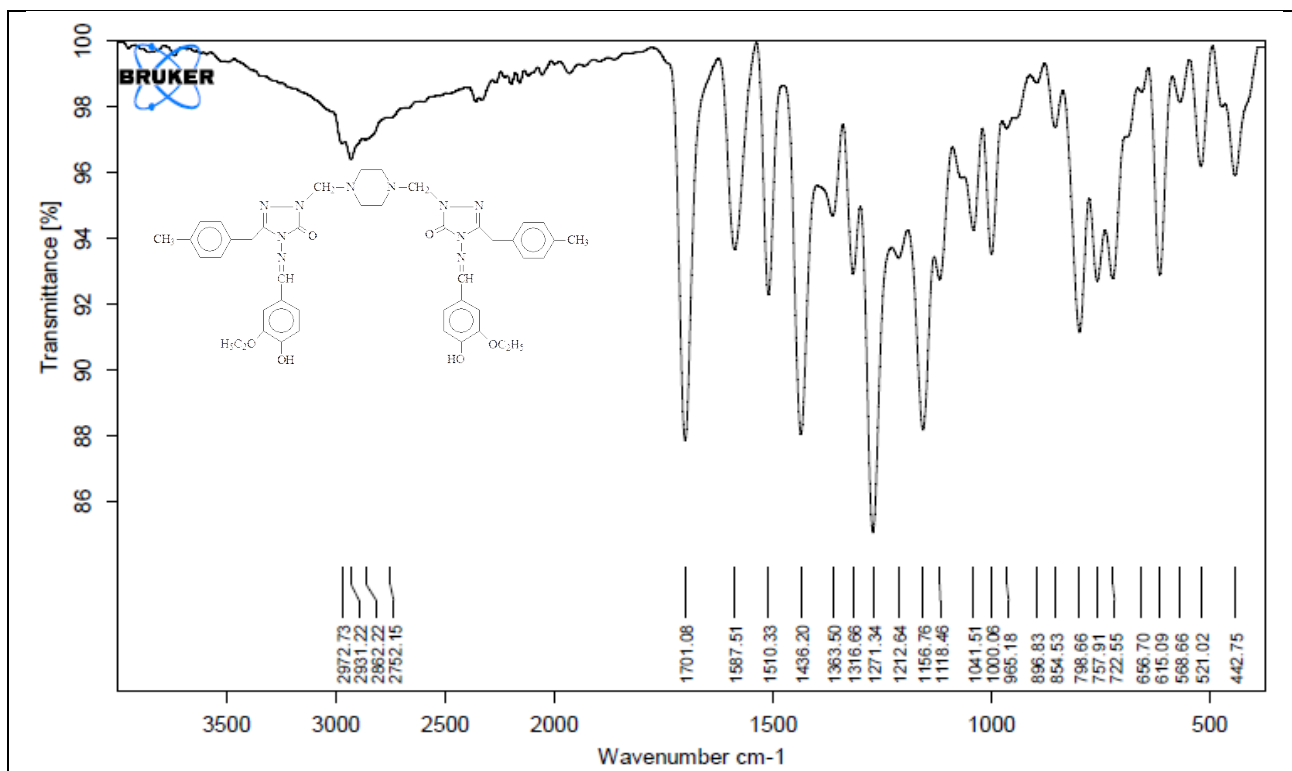
Ek Şekil 100. 53 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

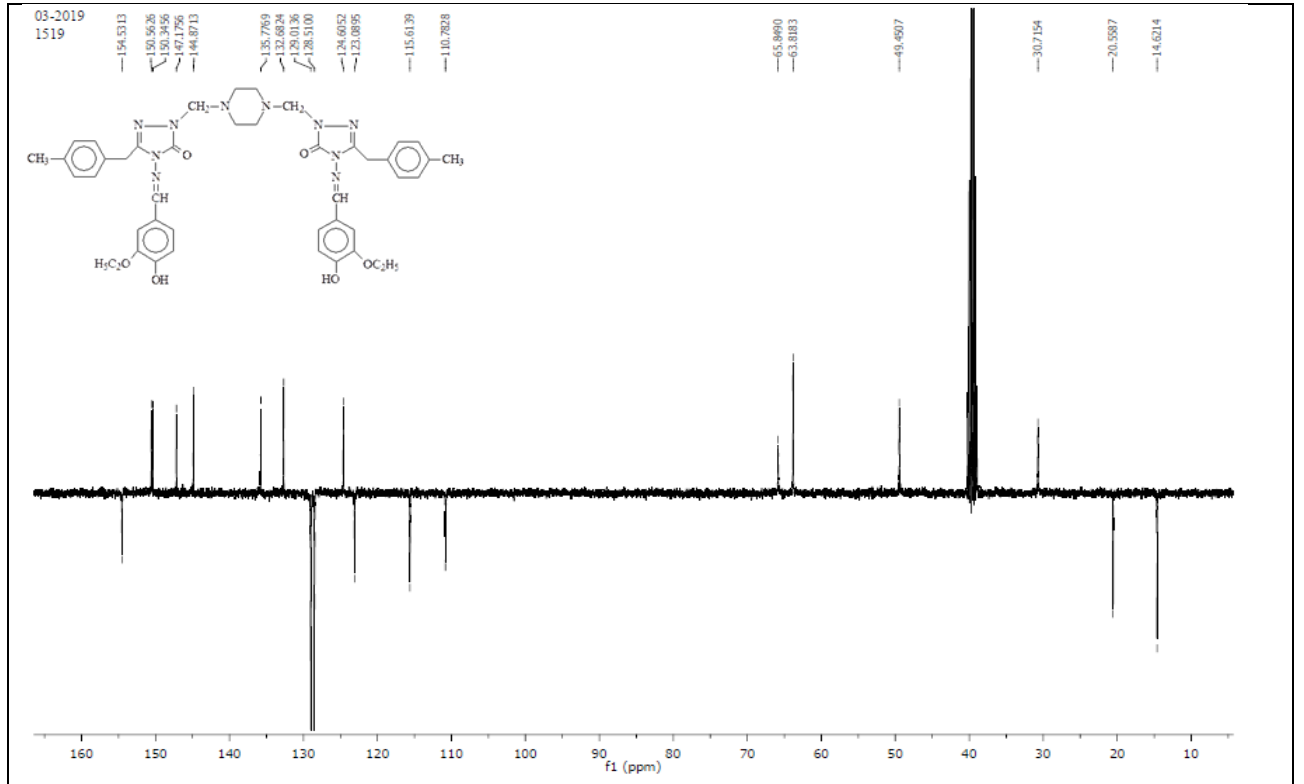


Ek Şekil 101. 53 Bileşiğinin ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumu

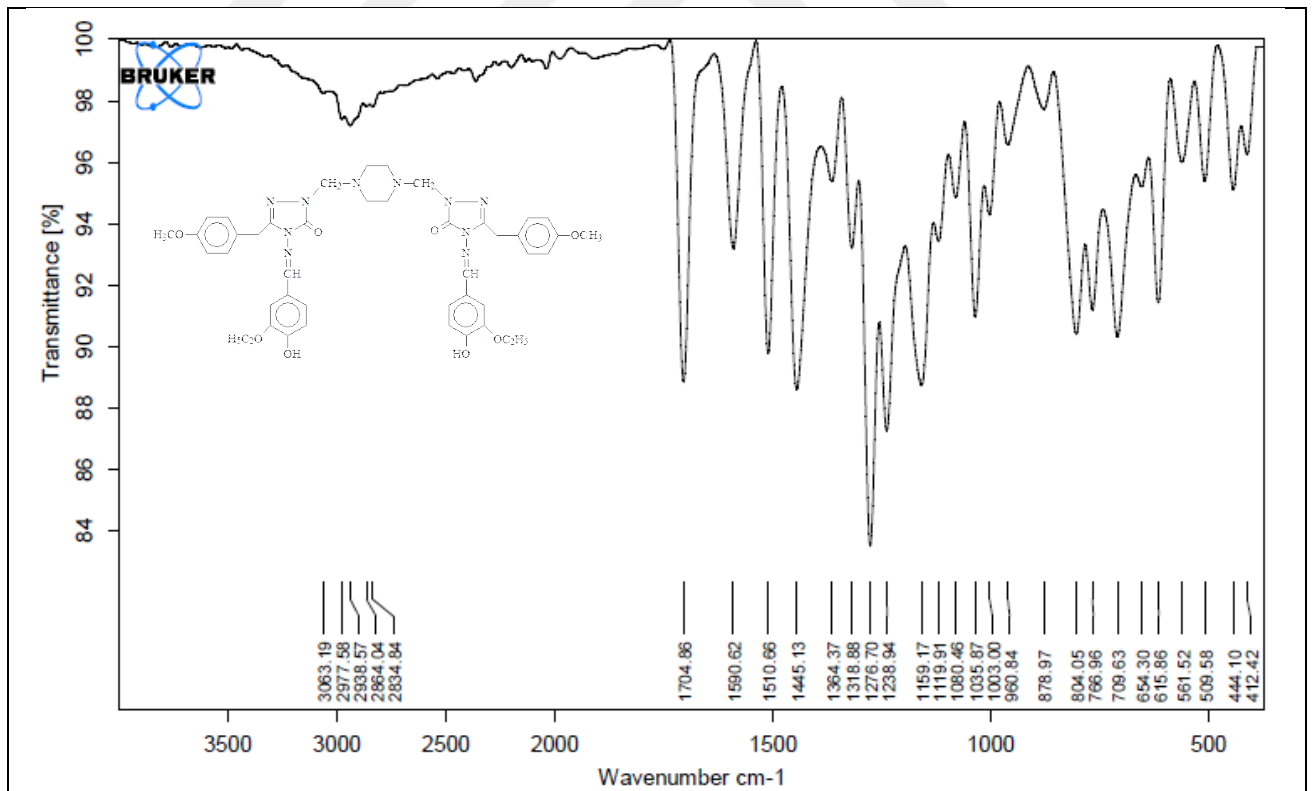


Ek Şekil 102. 53 Bileşiğinin ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) Spektrumu

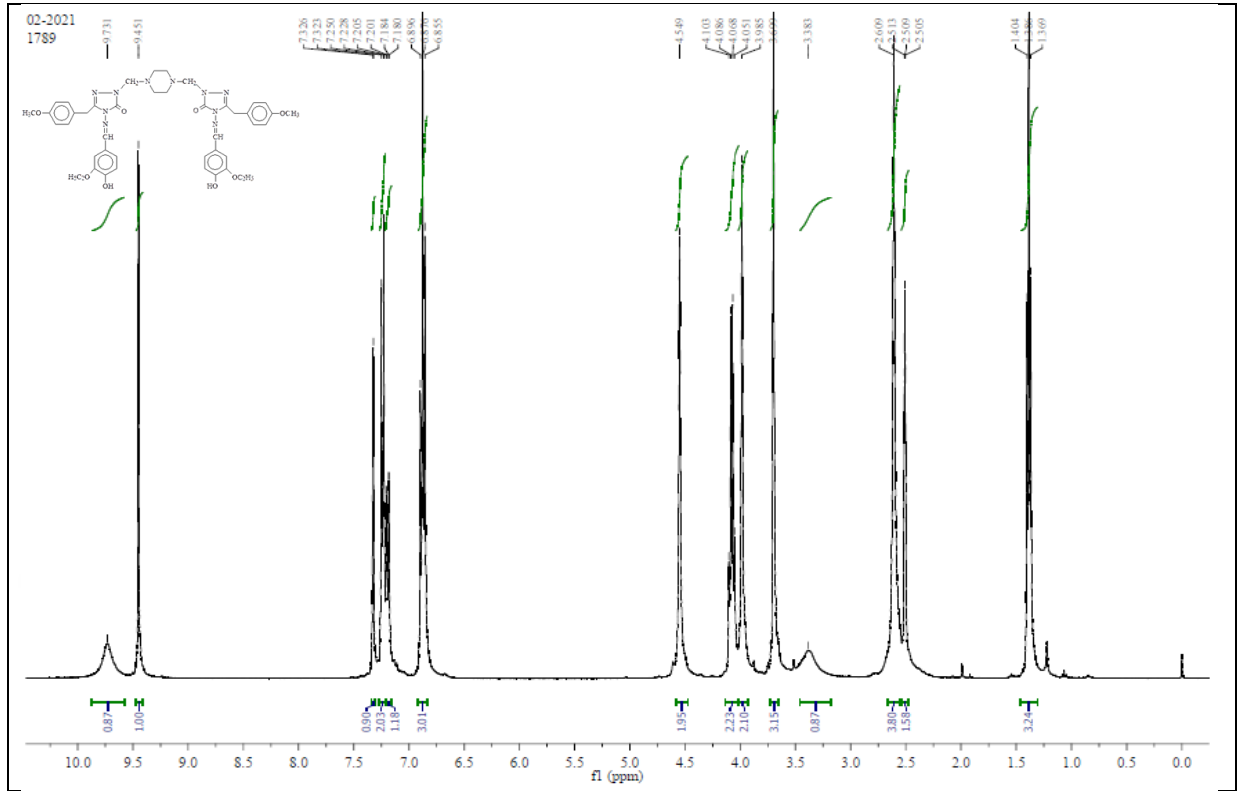




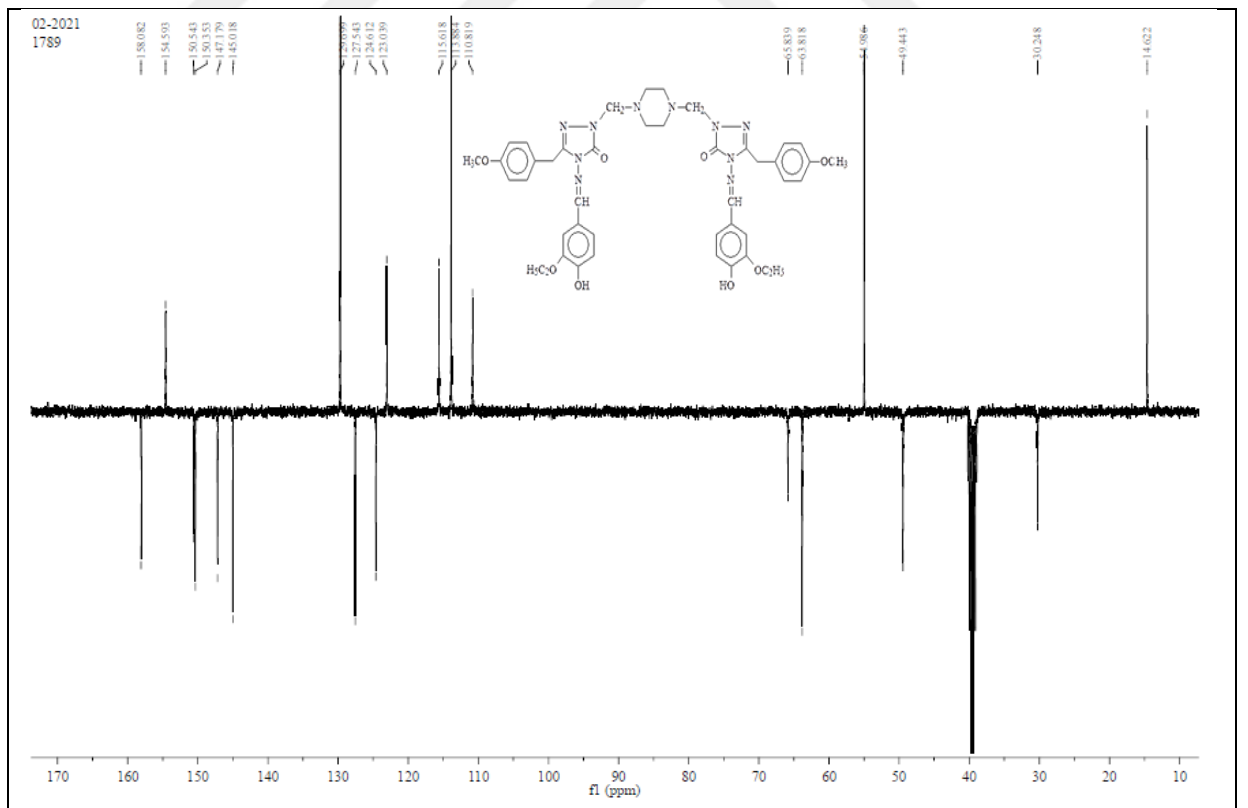
Ek Şekil 105. 54 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



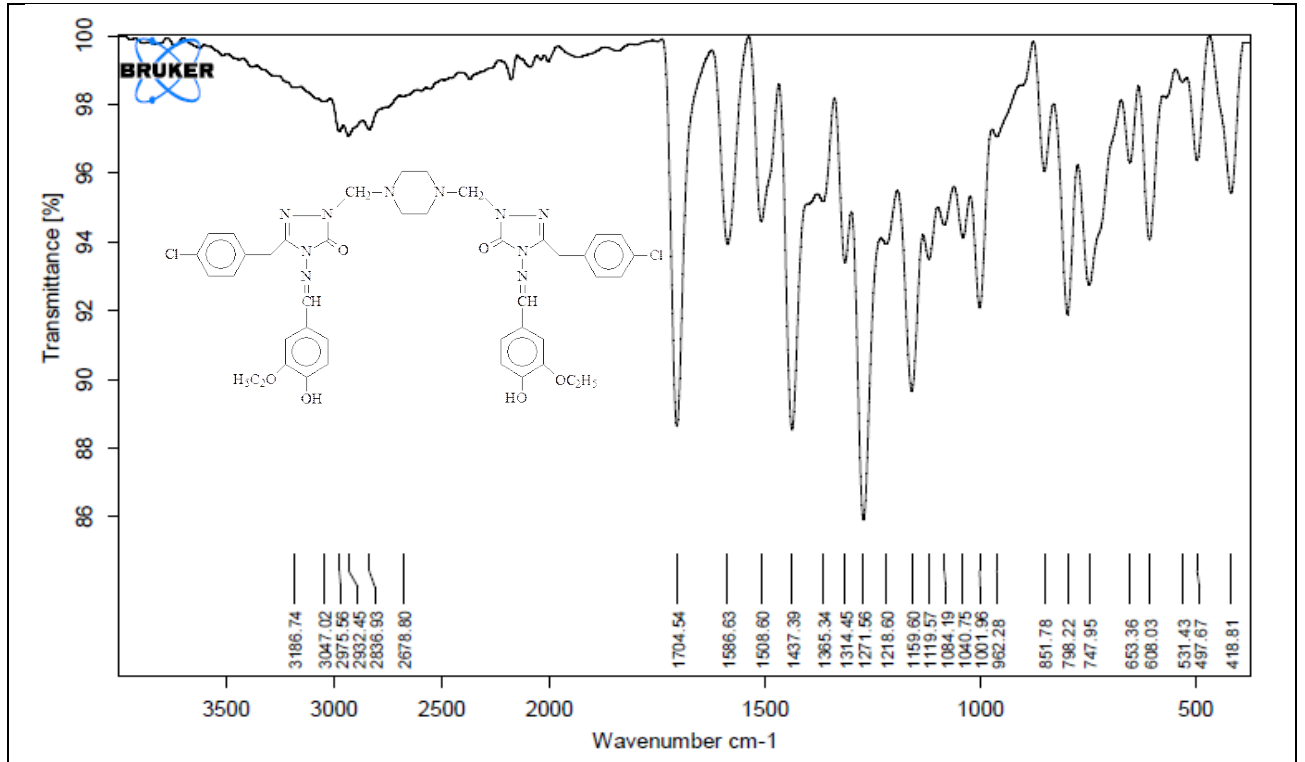
Ek Şekil 106. 55 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



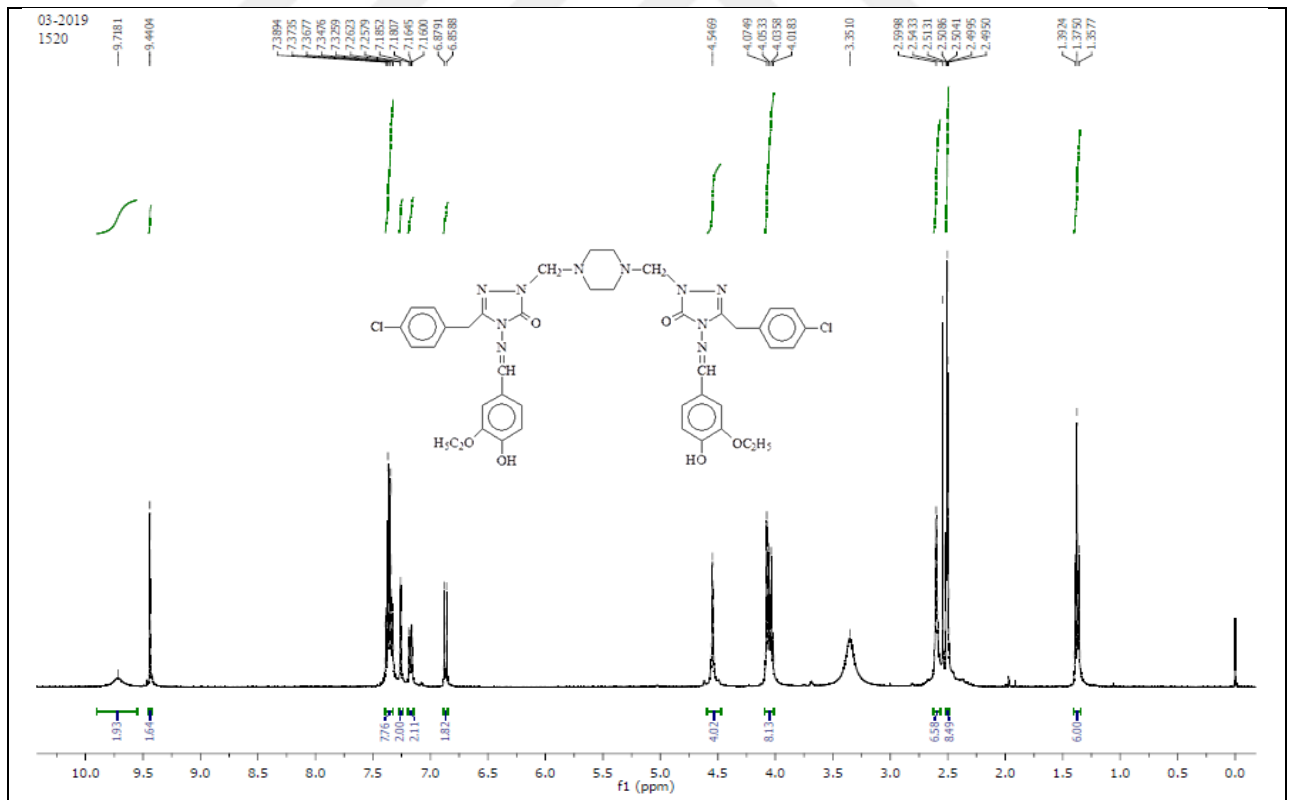
Ek Şekil 107. 55 Bileşiğinin ^1H -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

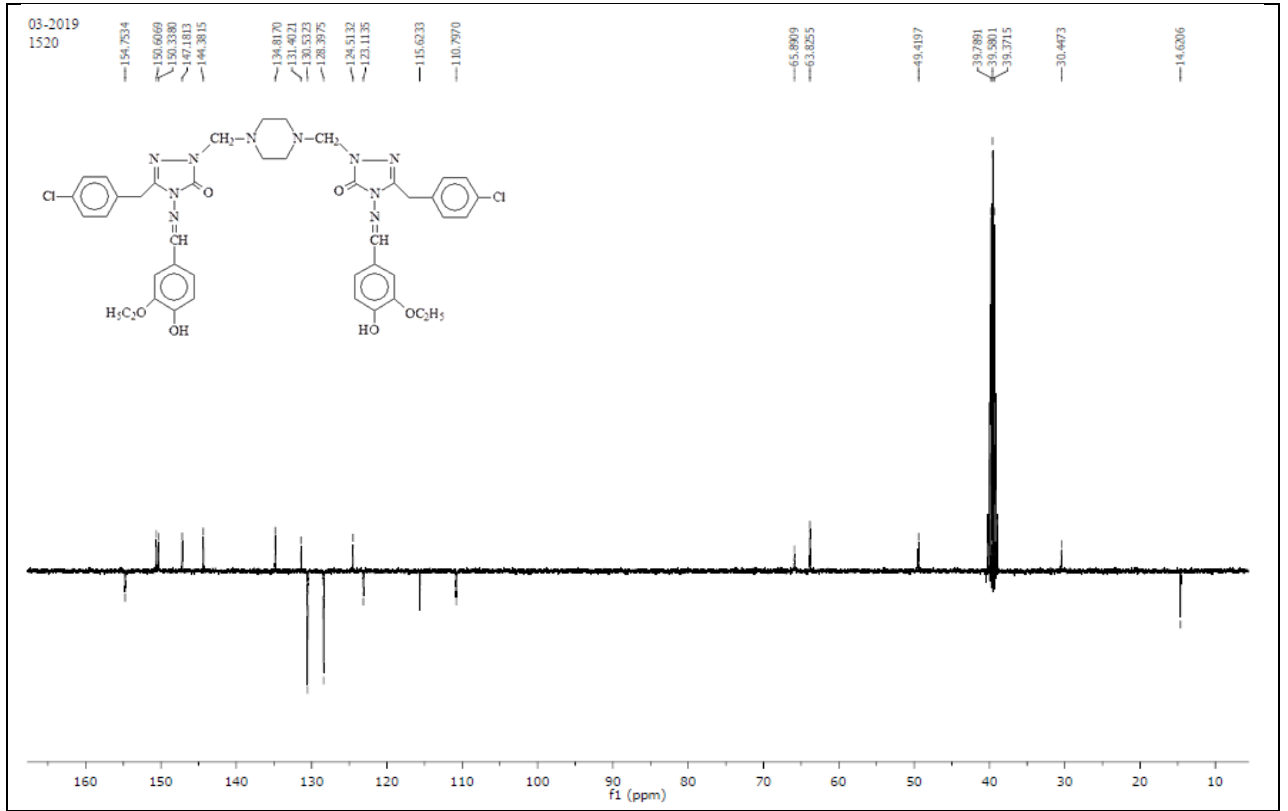


Ek Şekil 108. 55 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

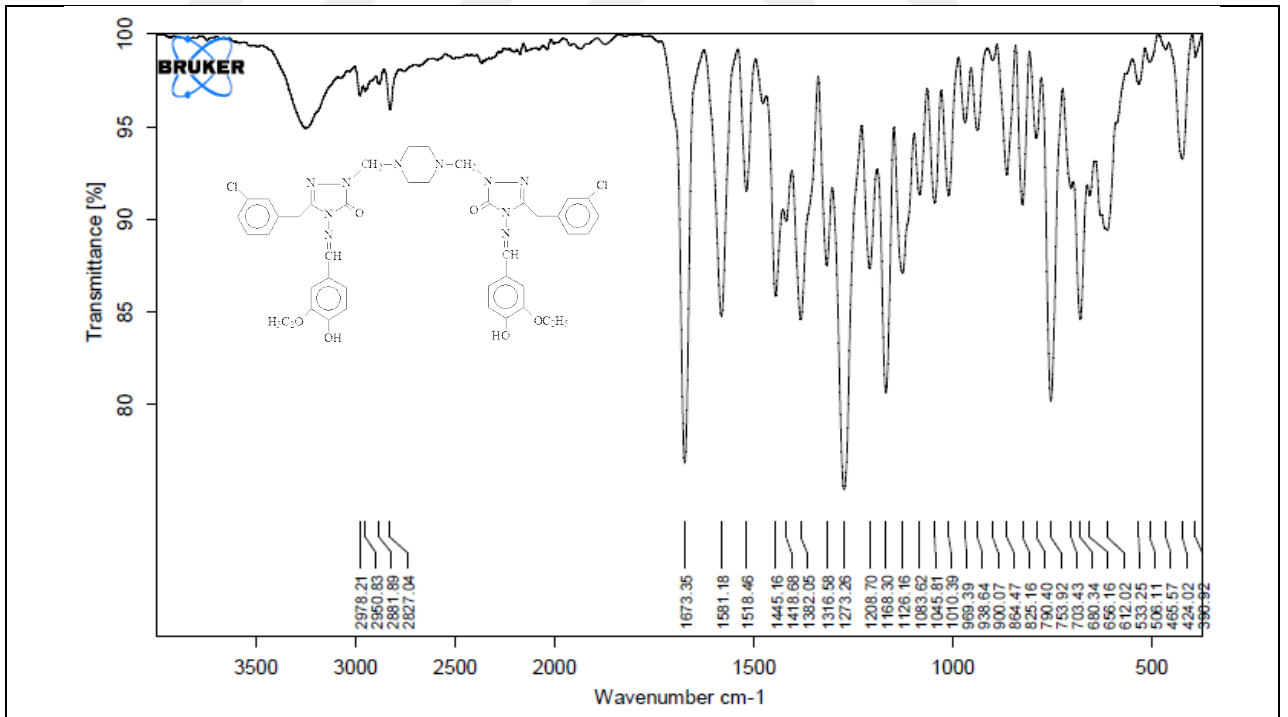


Ek Şekil 109. 56 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

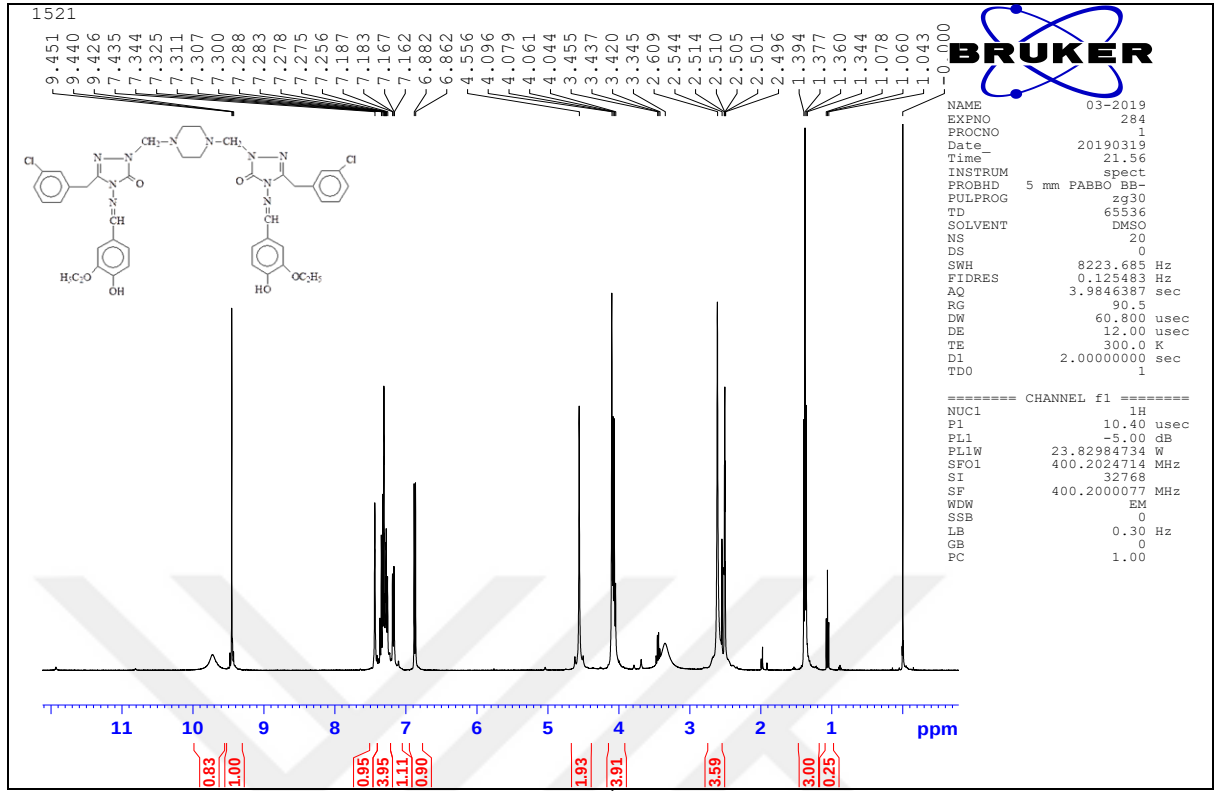




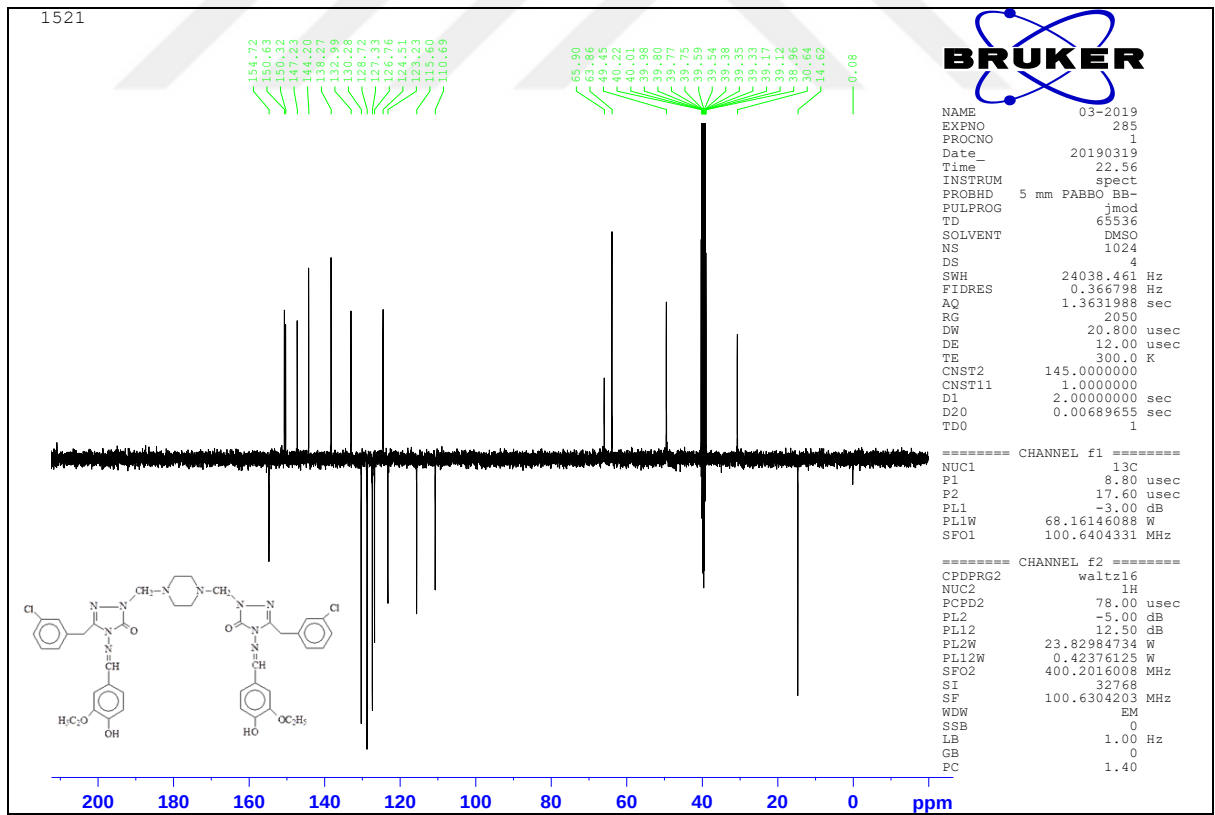
Ek Şekil 111. 56 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



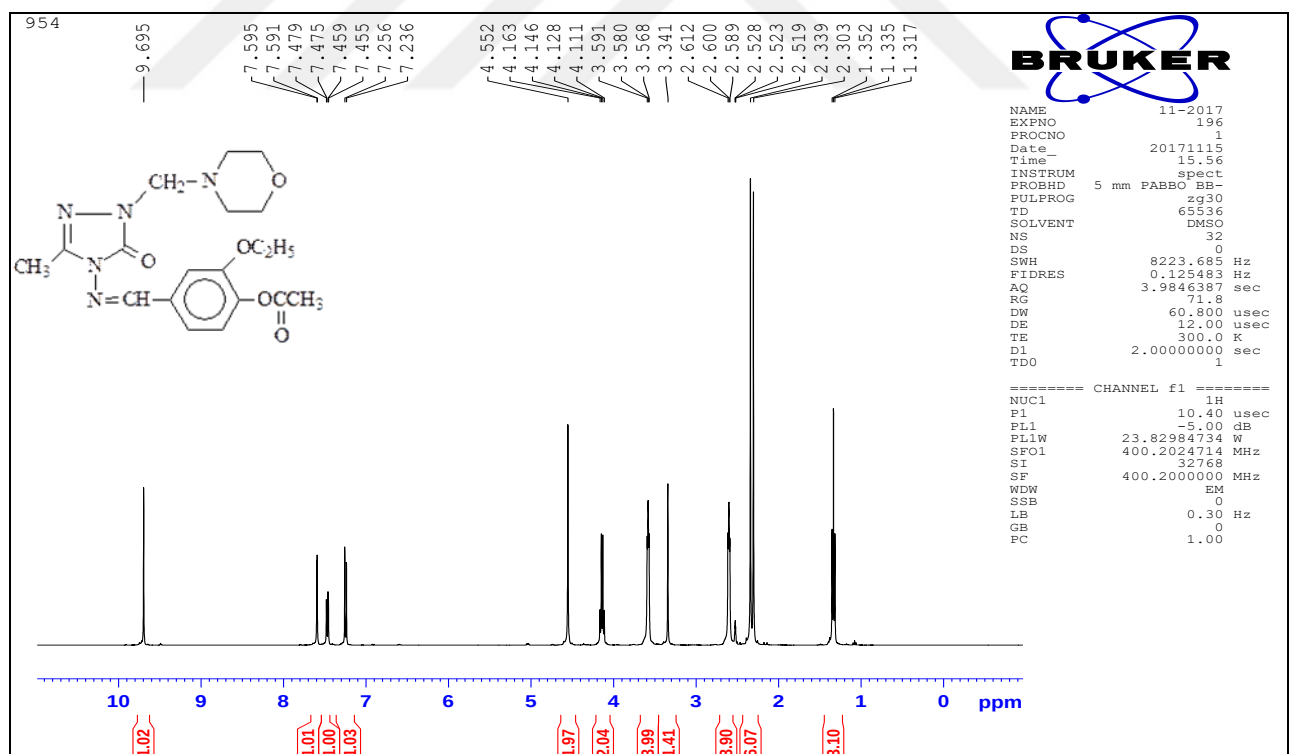
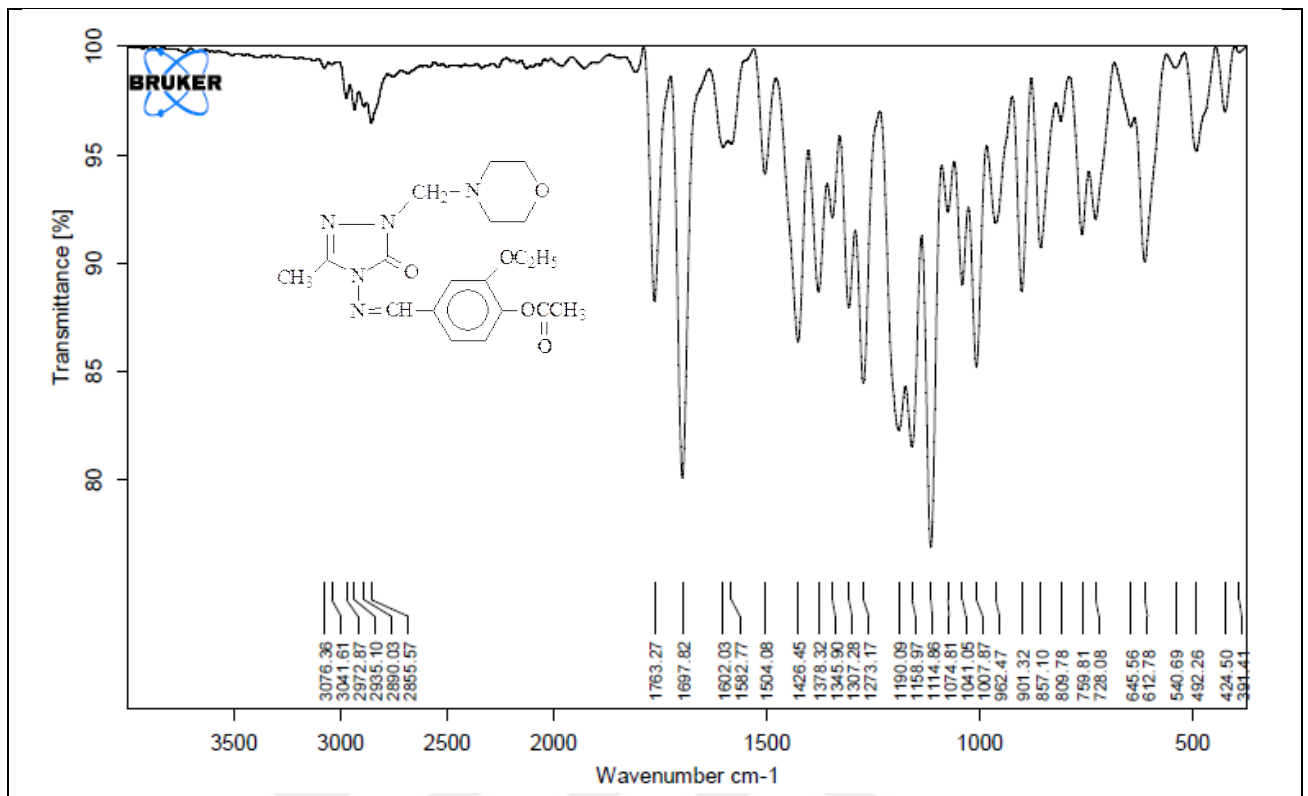
Ek Şekil 112. 57 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

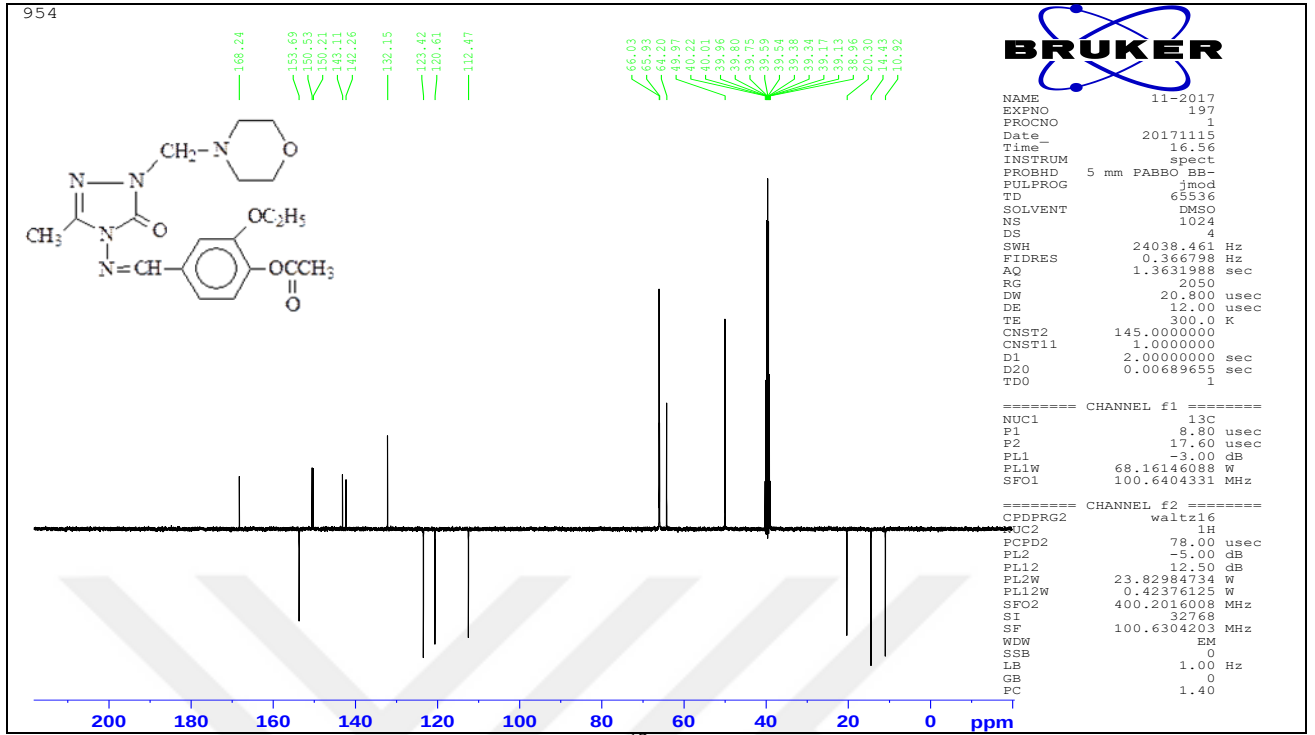


Ek Şekil 113. 57 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

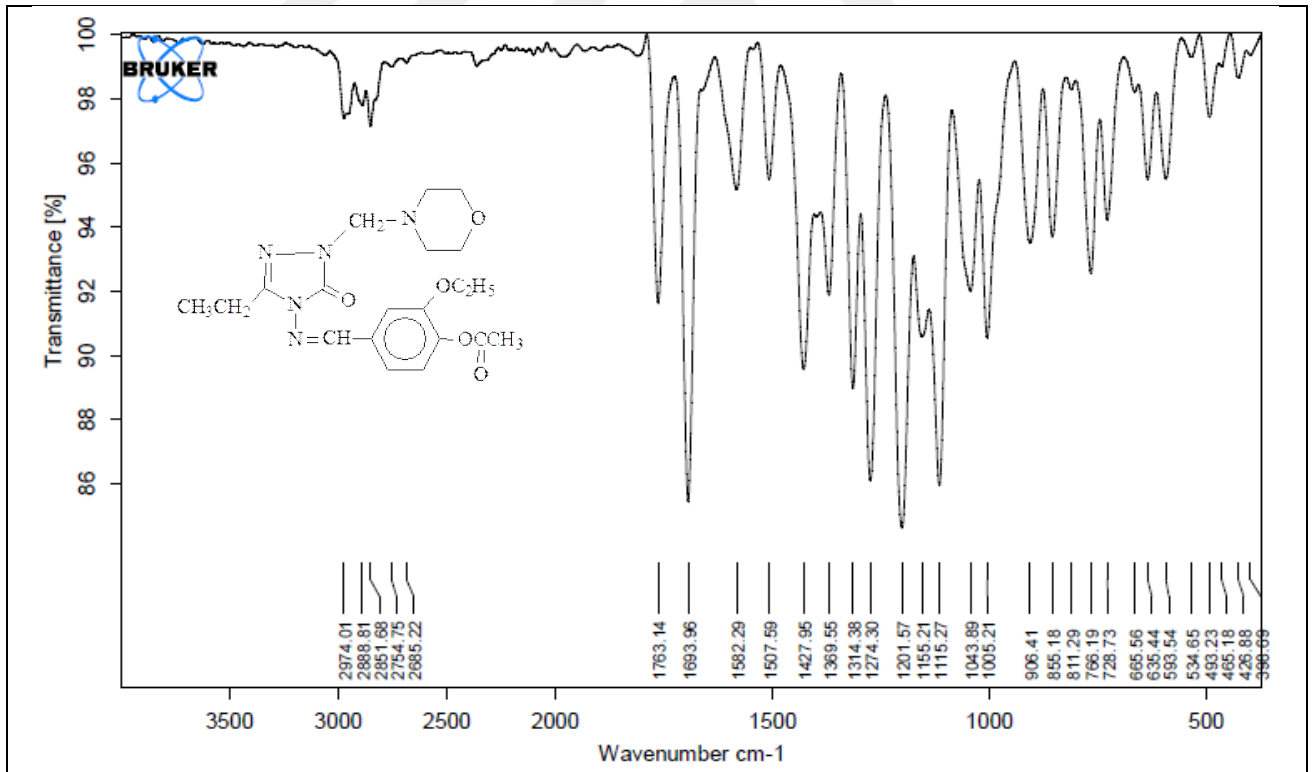


Ek Şekil 114. 57 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu

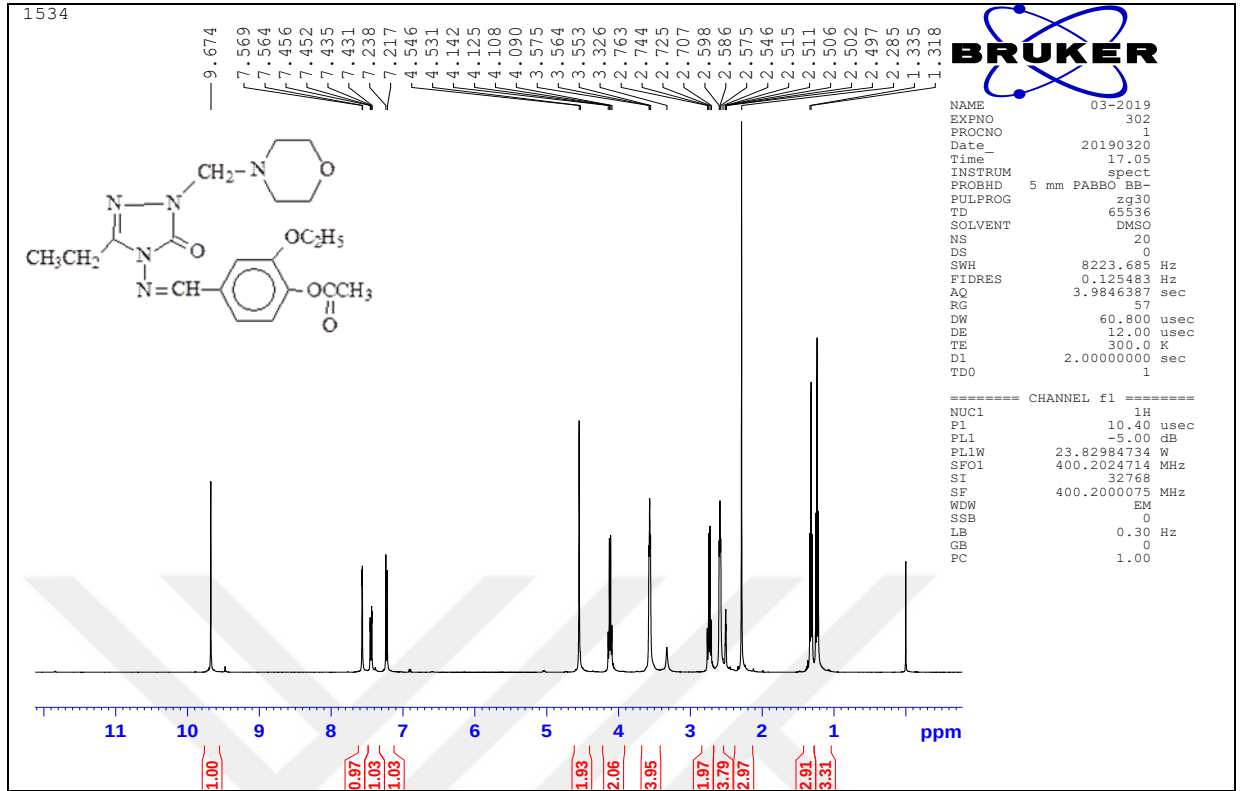




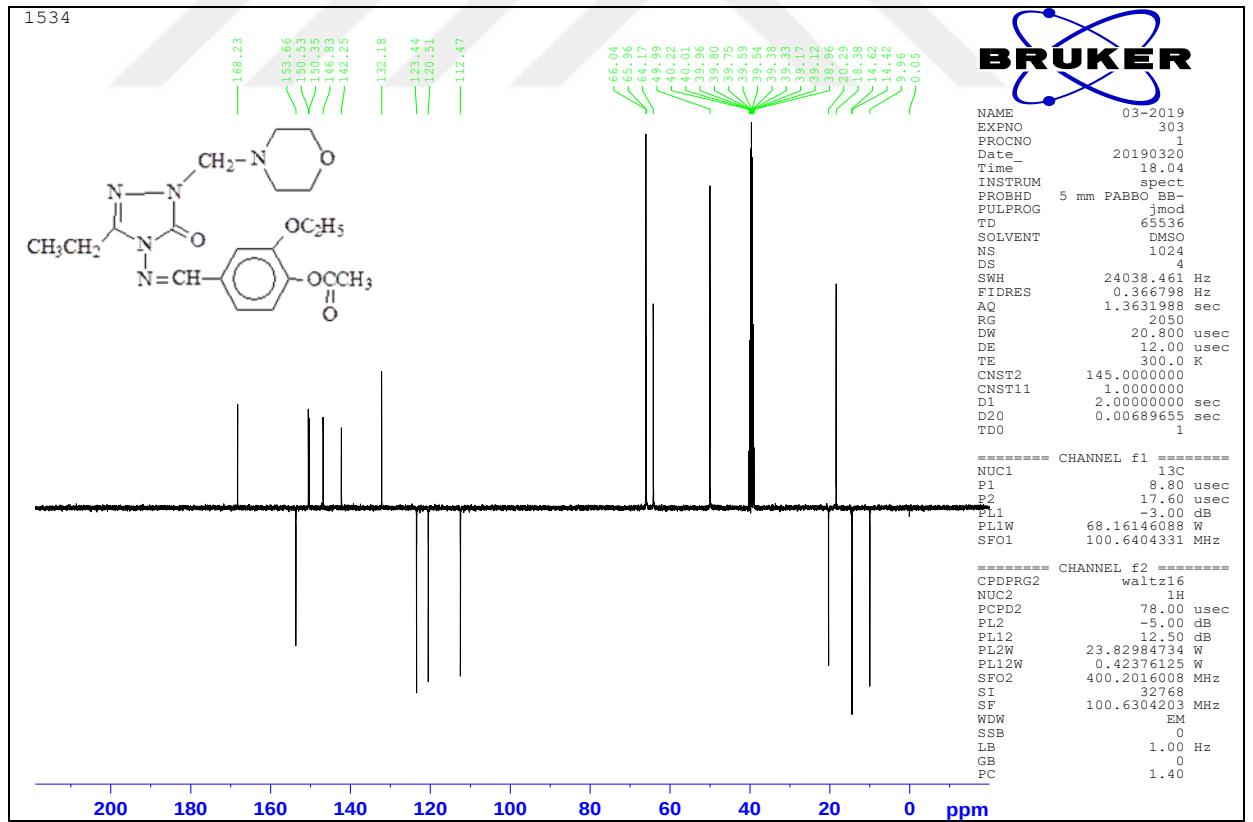
Ek Şekil 117. 59 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



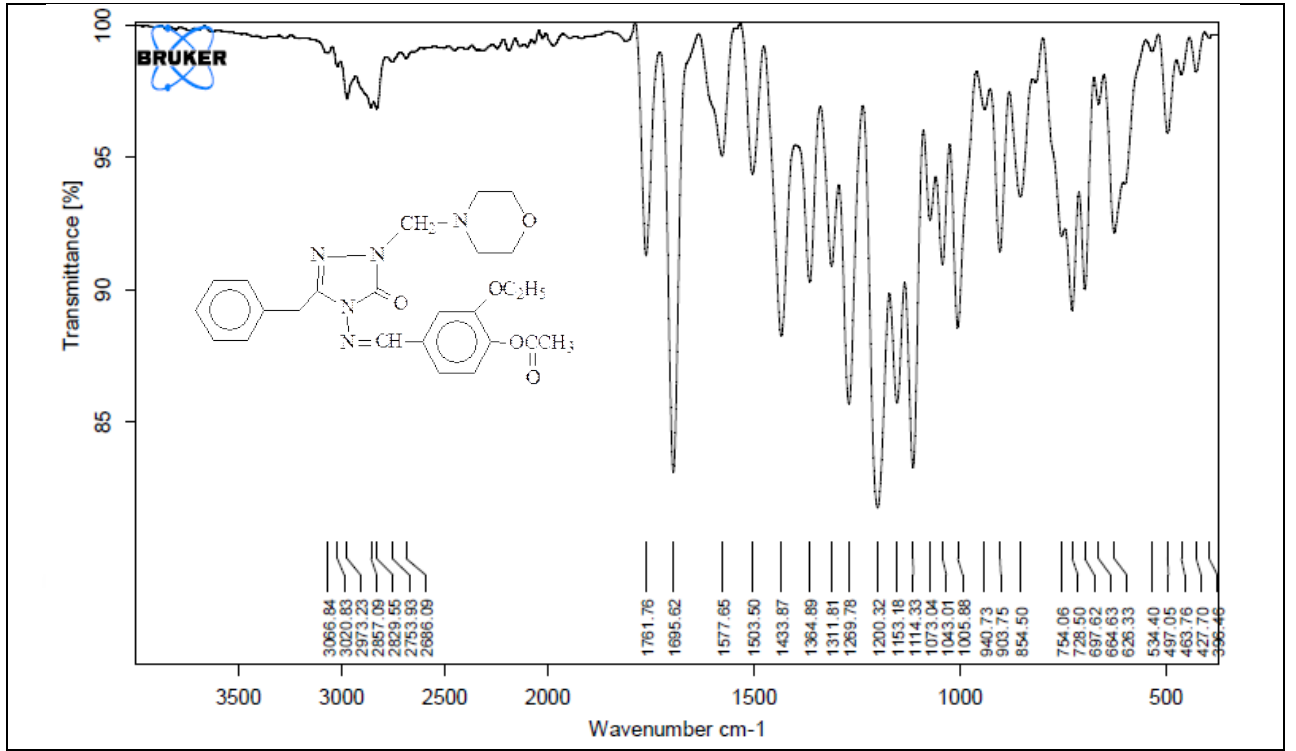
Ek Şekil 118. 60 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



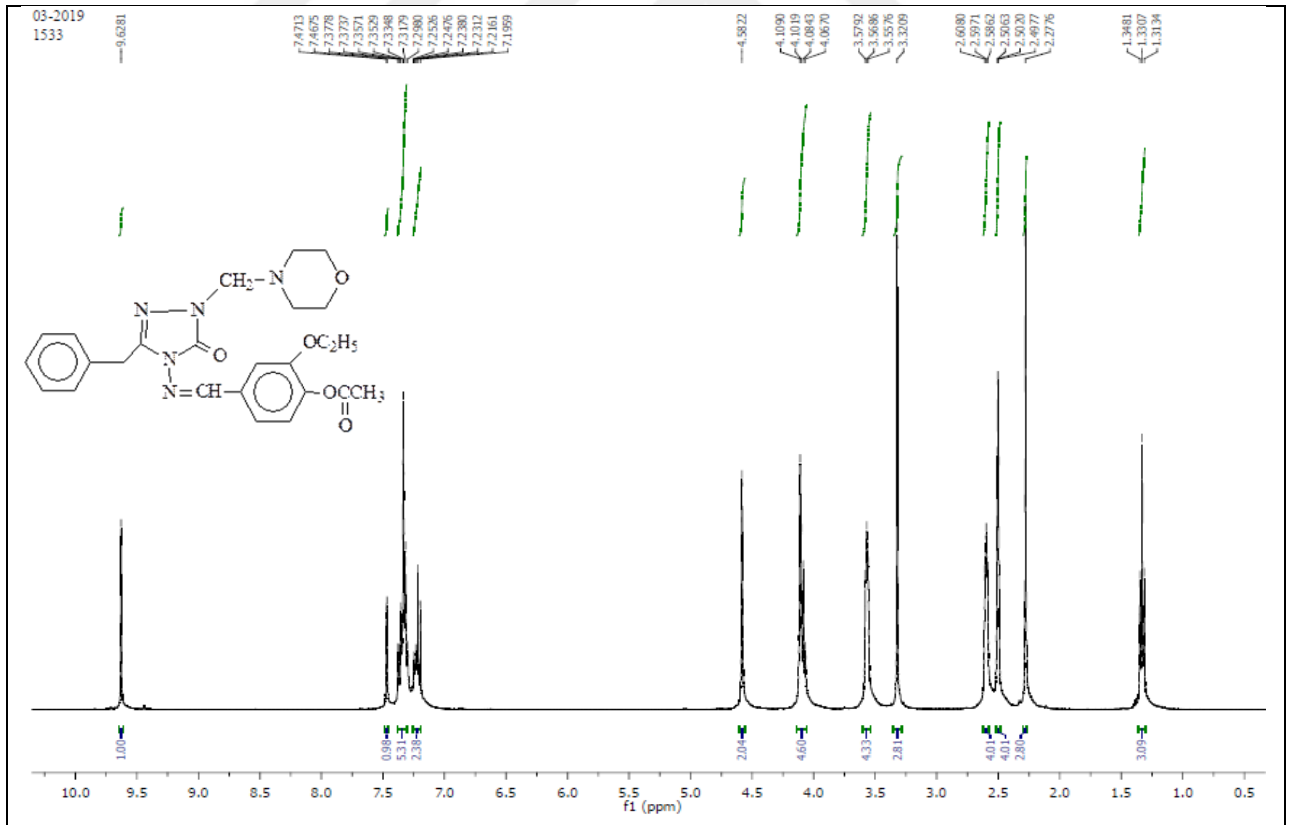
Ek Şekil 119. 60 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



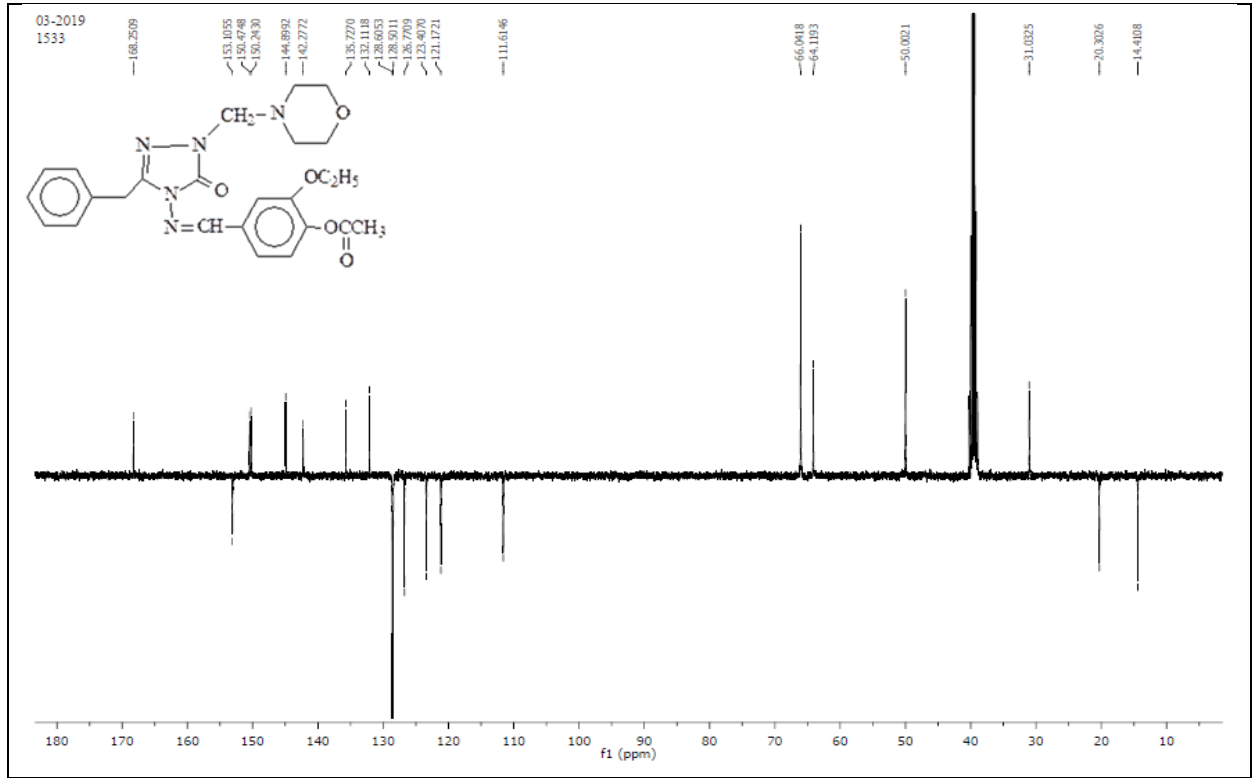
Ek Şekil 120. 60 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



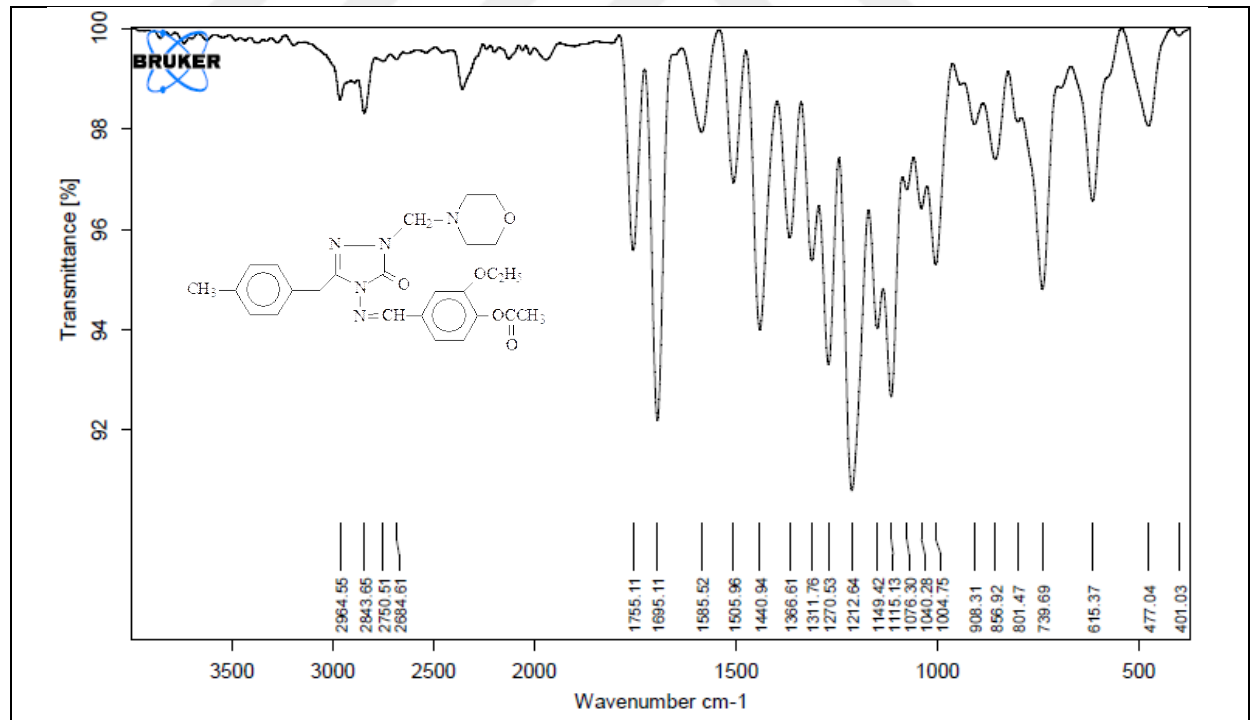
Ek Şekil 121. 61 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



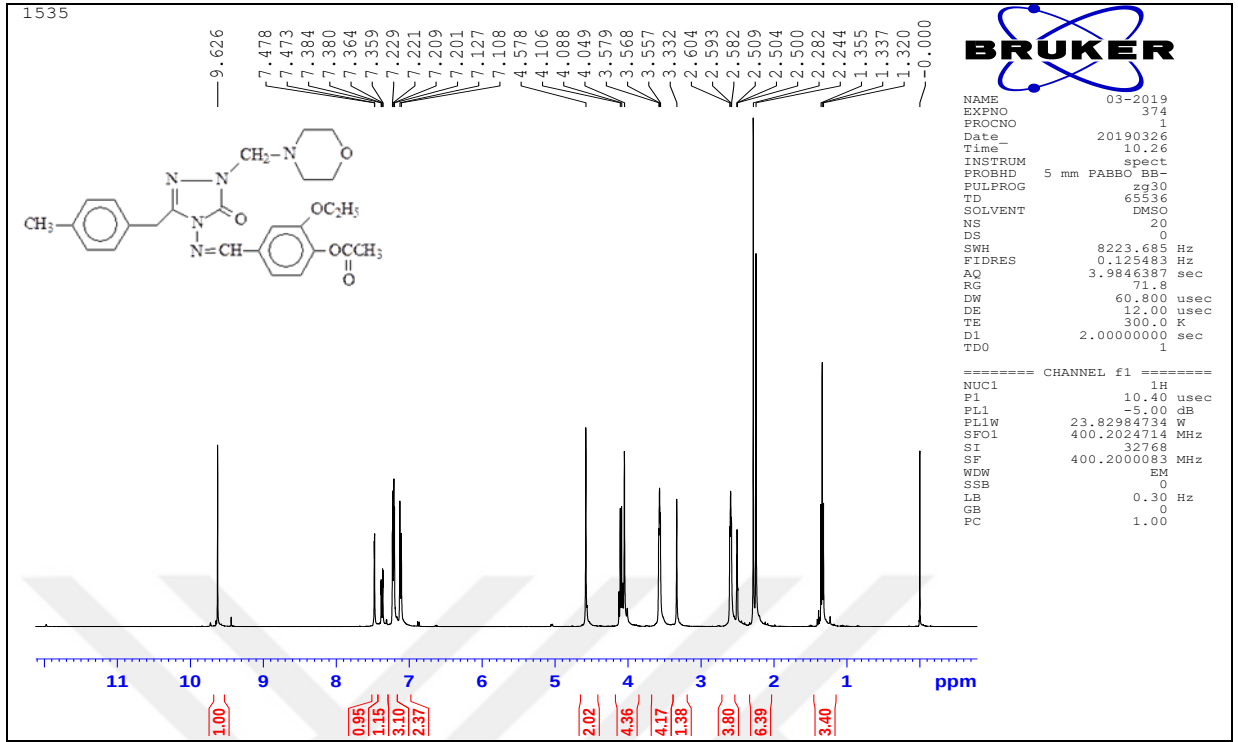
Ek Şekil 122. 61 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



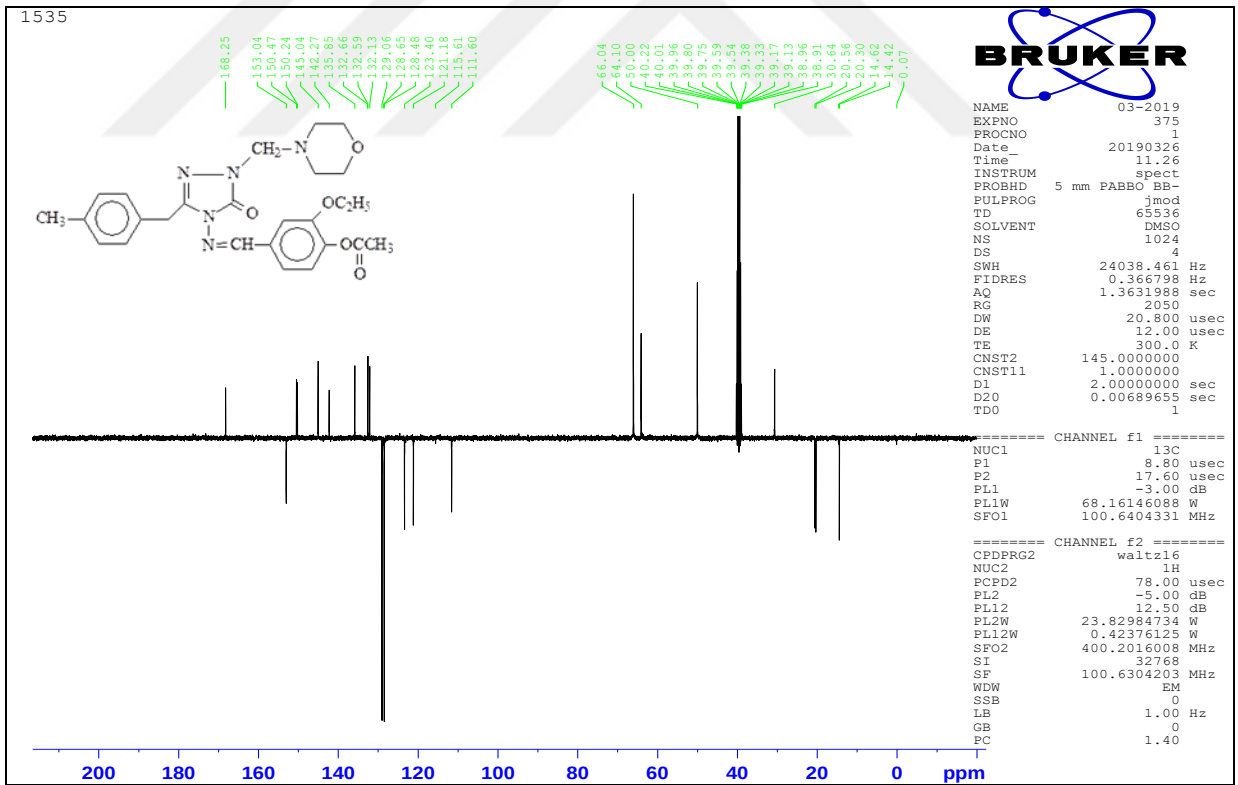
Ek Şekil 123. 61 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



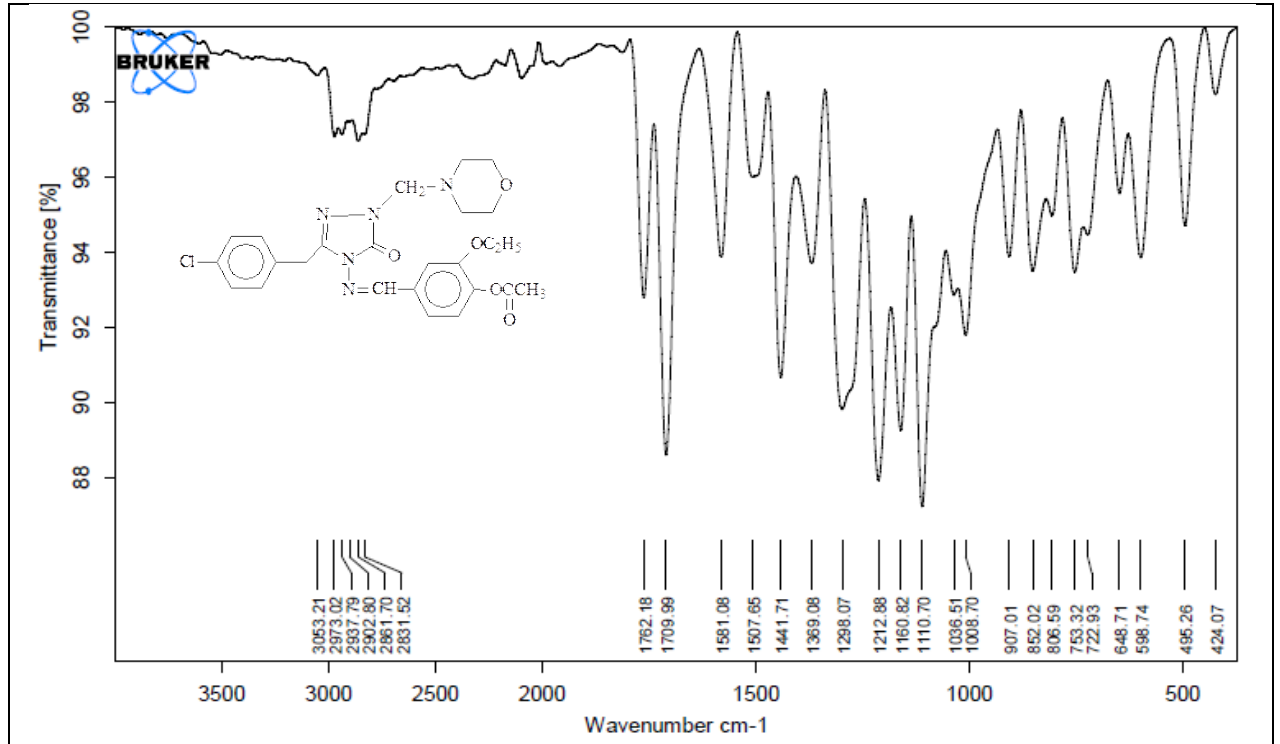
Ek Şekil 124. 62 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



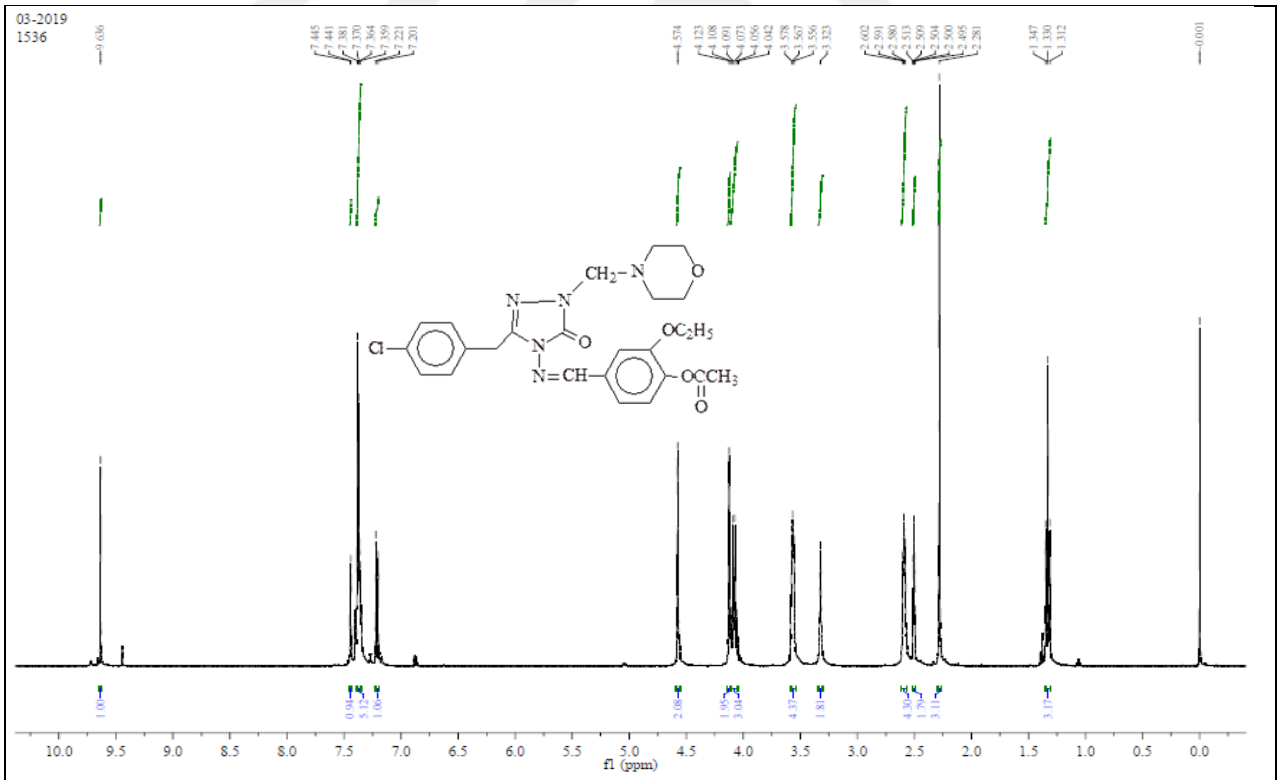
Ek Şekil 125. 62 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



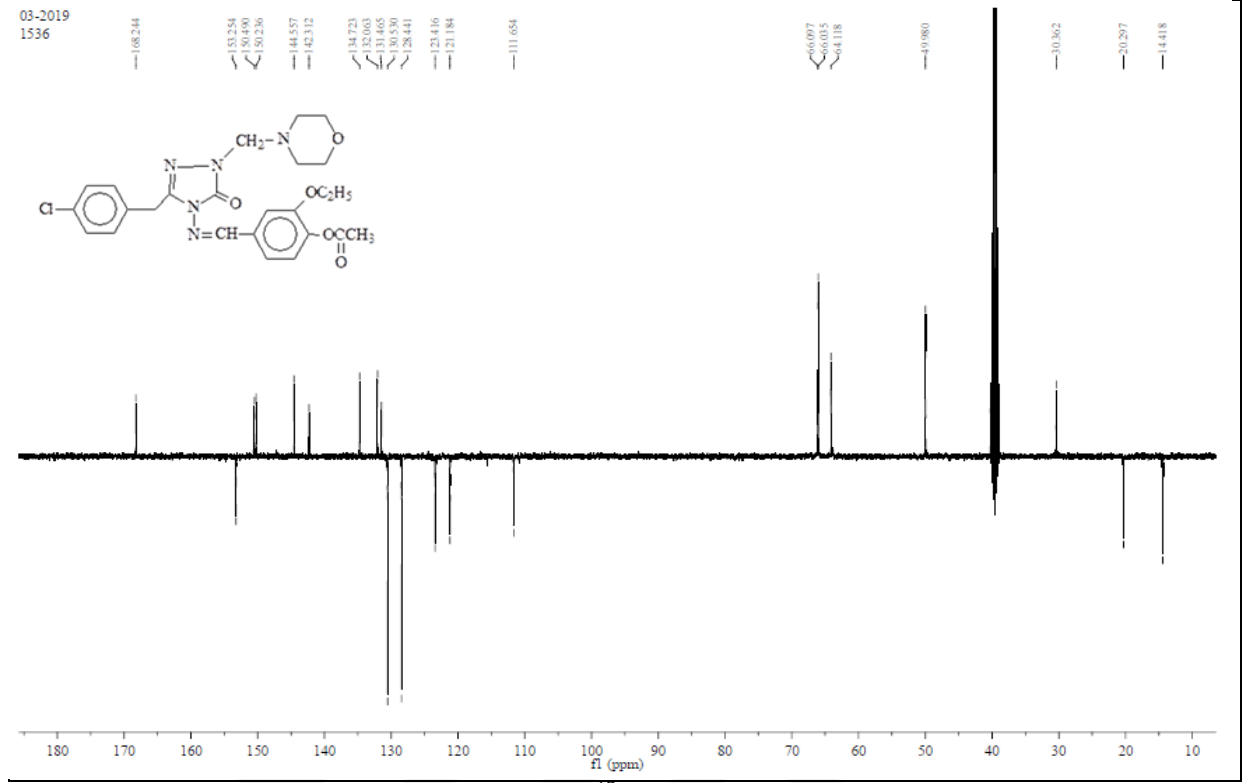
Ek Şekil 126. 62 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



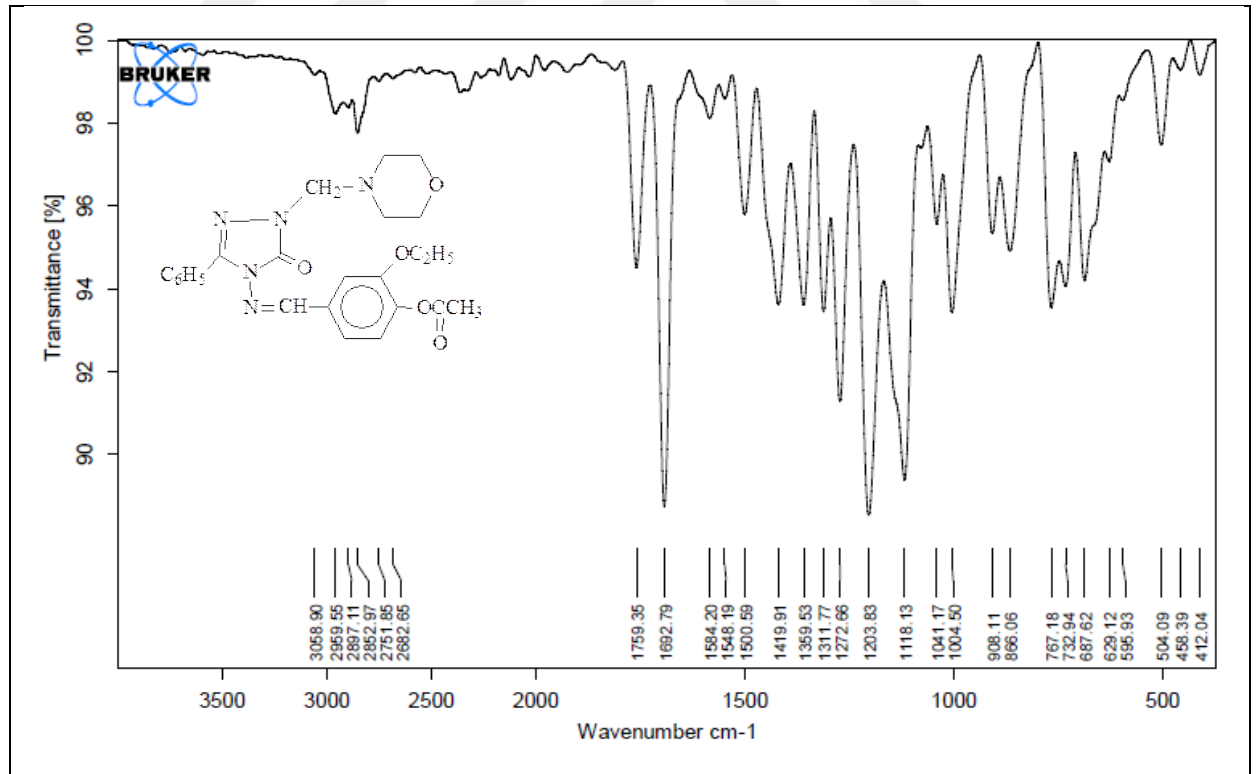
Ek Şekil 127. 63 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



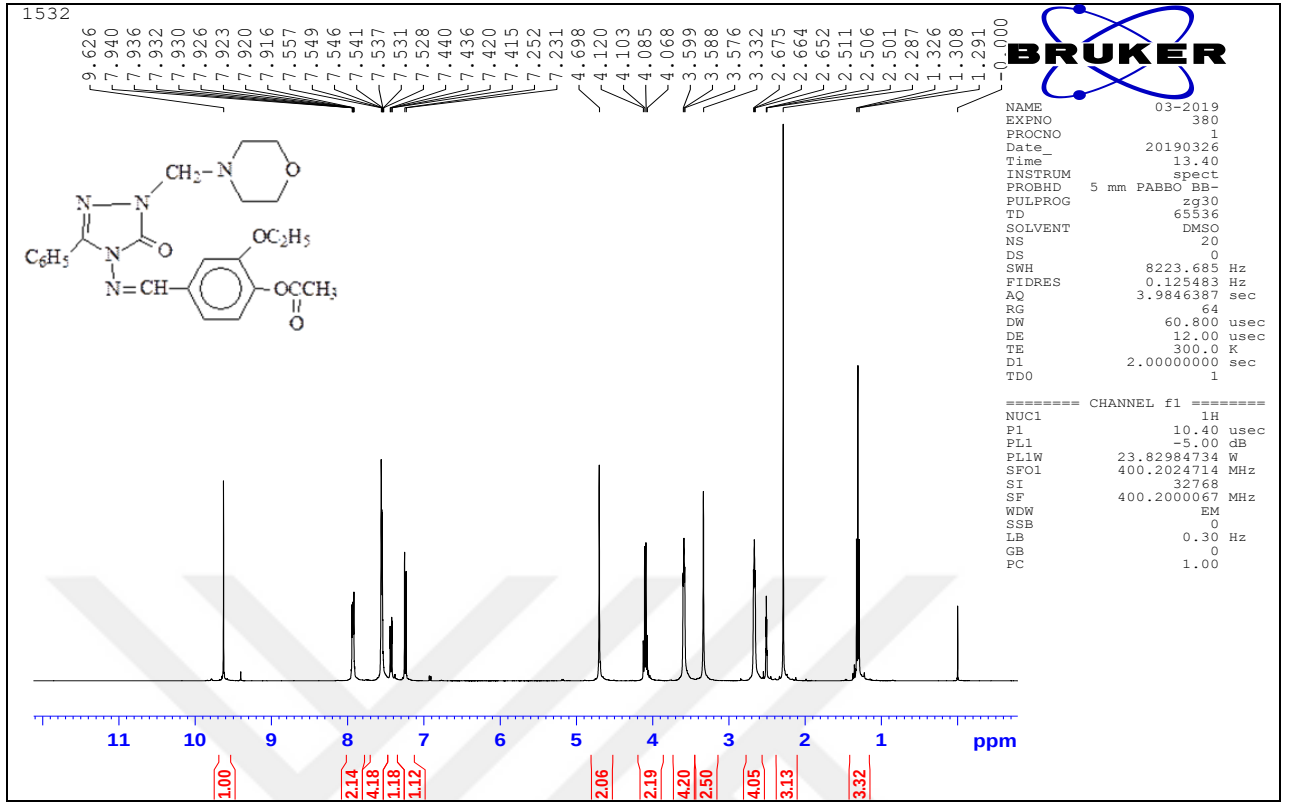
Ek Şekil 128. 63 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



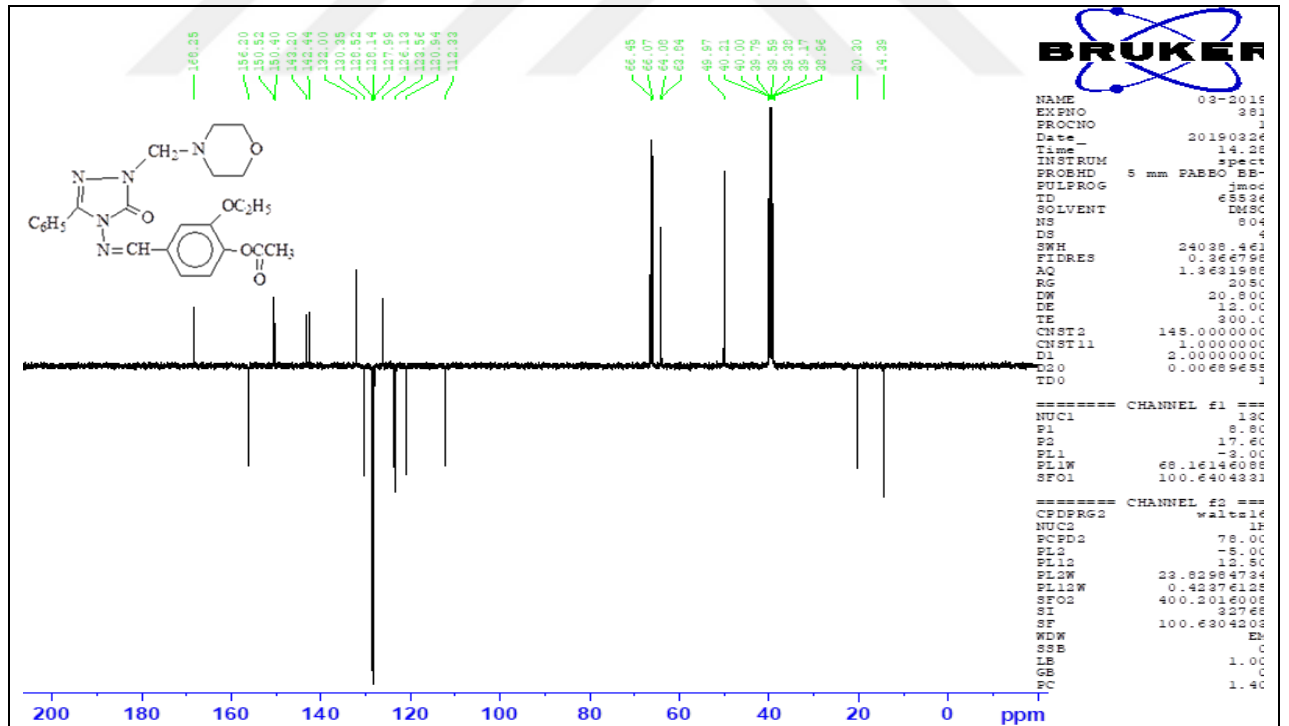
Ek Şekil 129. 63 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



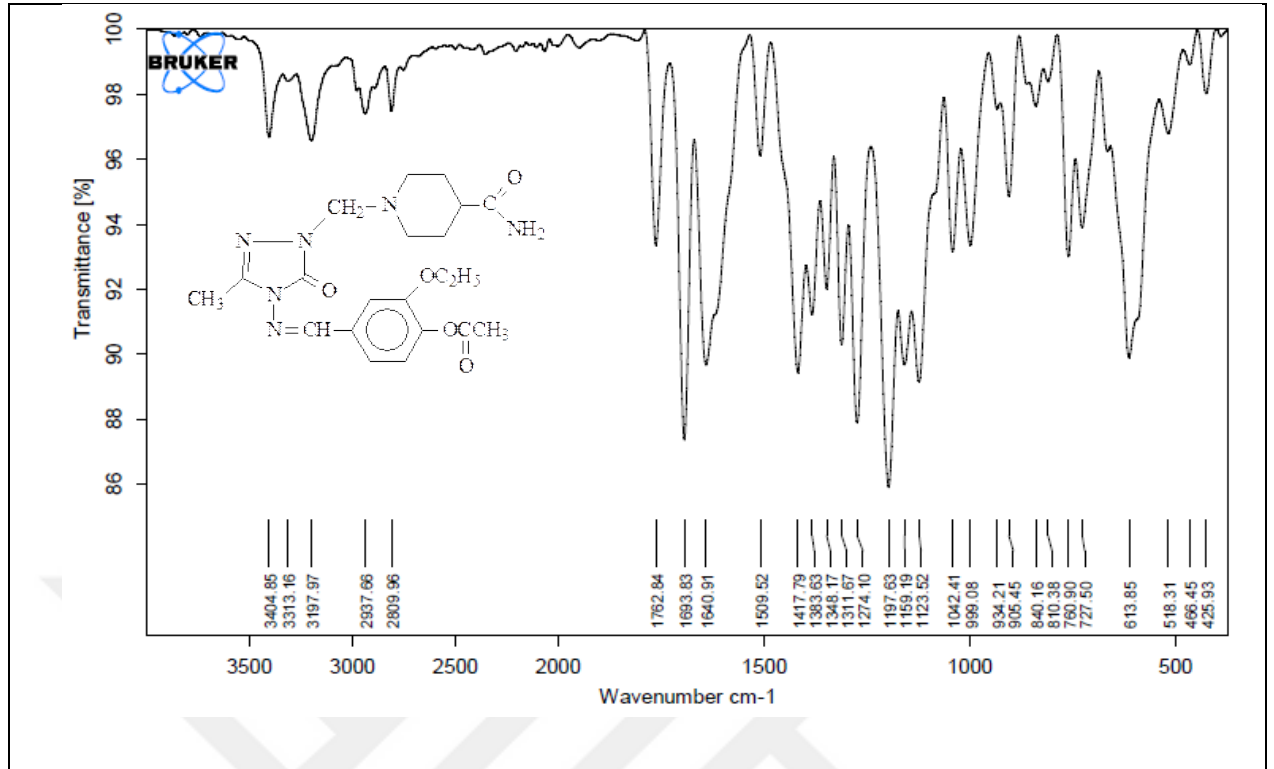
Ek Şekil 130. 64 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



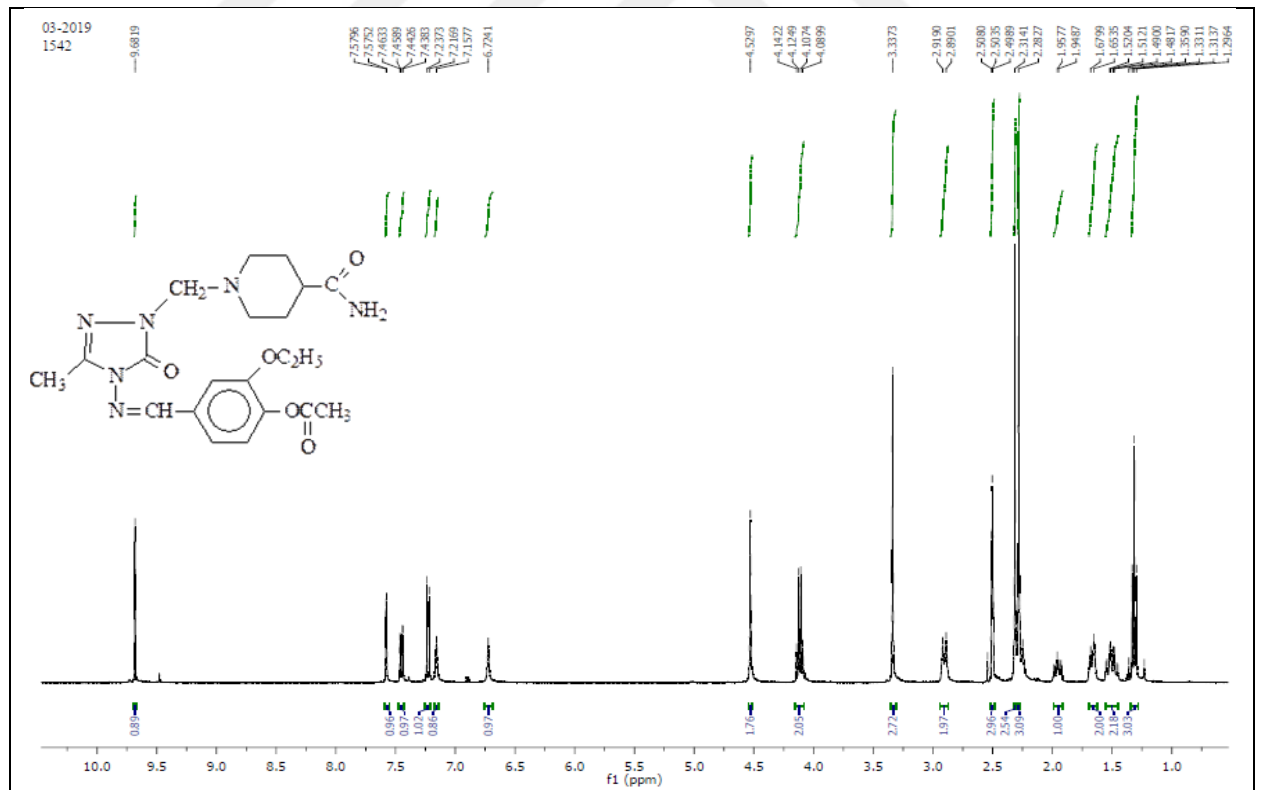
Ek Şekil 131. 64 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



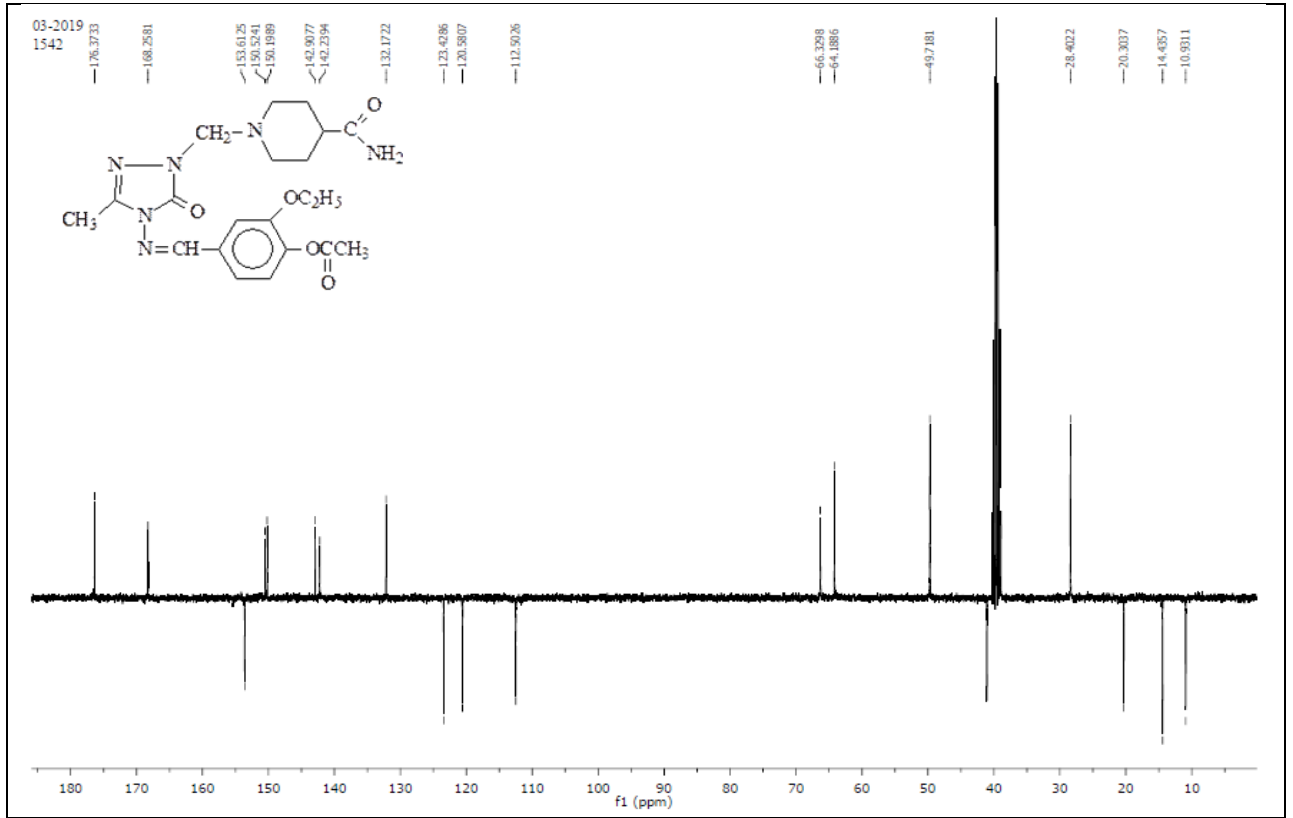
Ek Şekil 132. 64 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



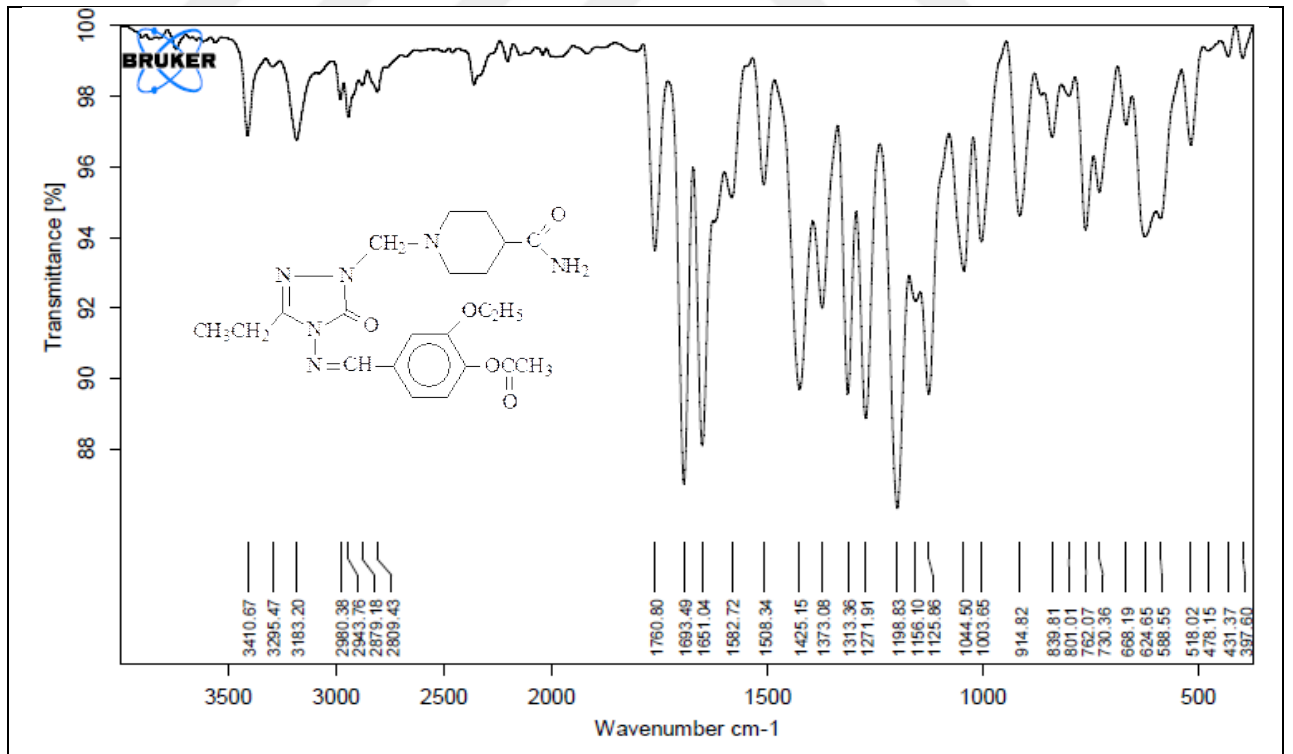
Ek Şekil 133. 66 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



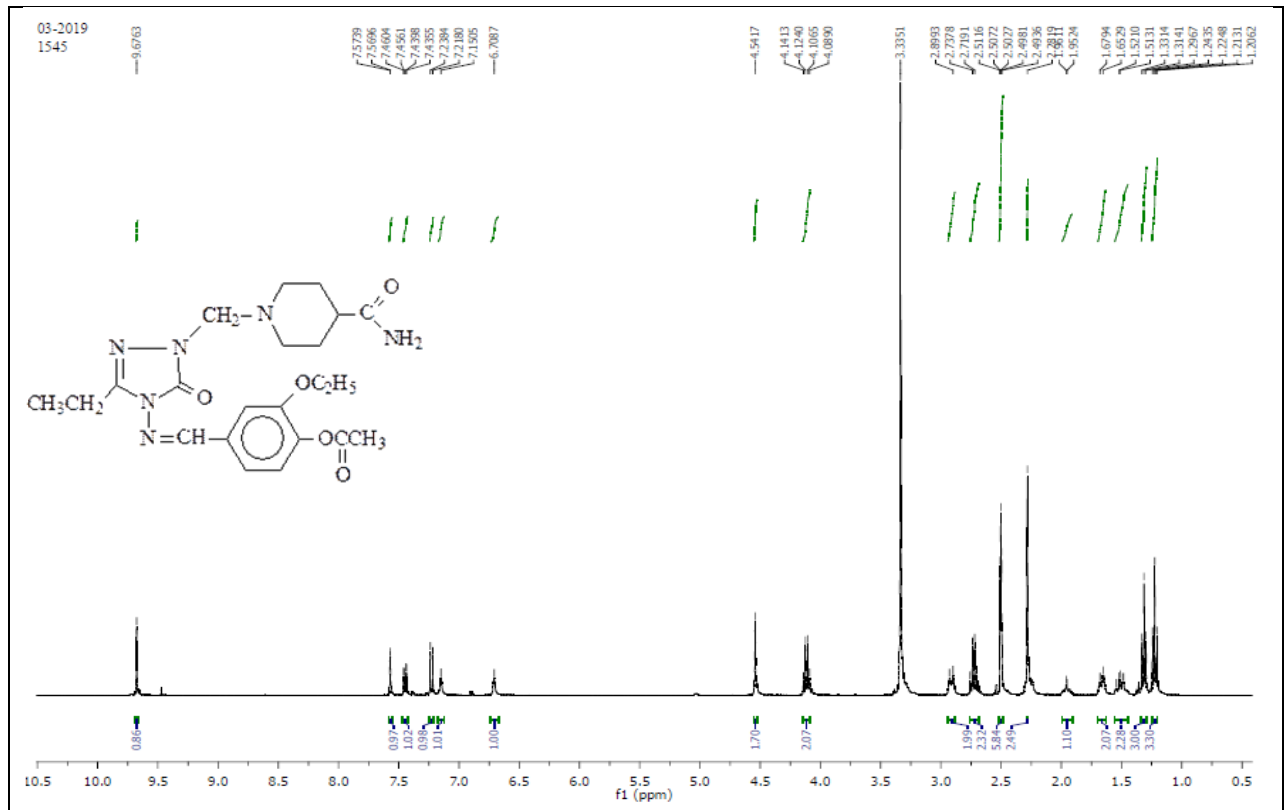
Ek Şekil 134. 66 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



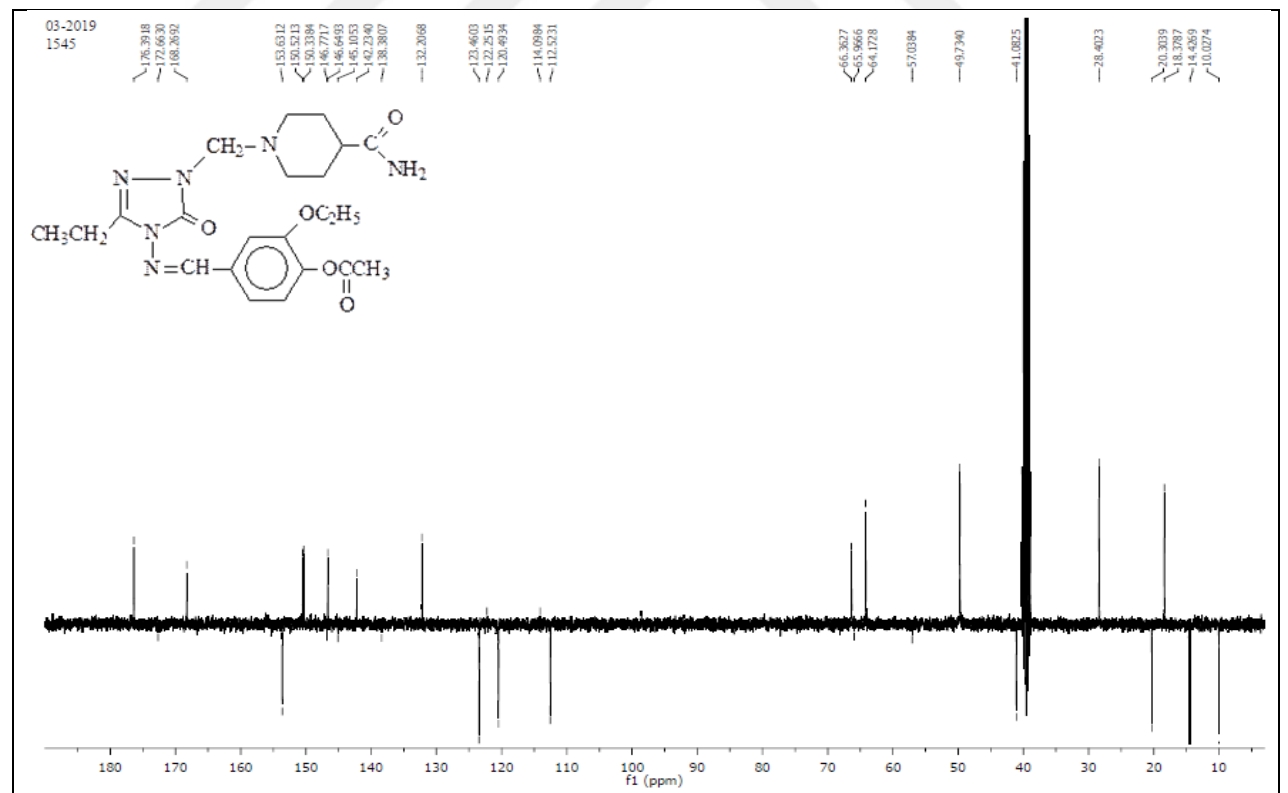
Ek Şekil 135. 66 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



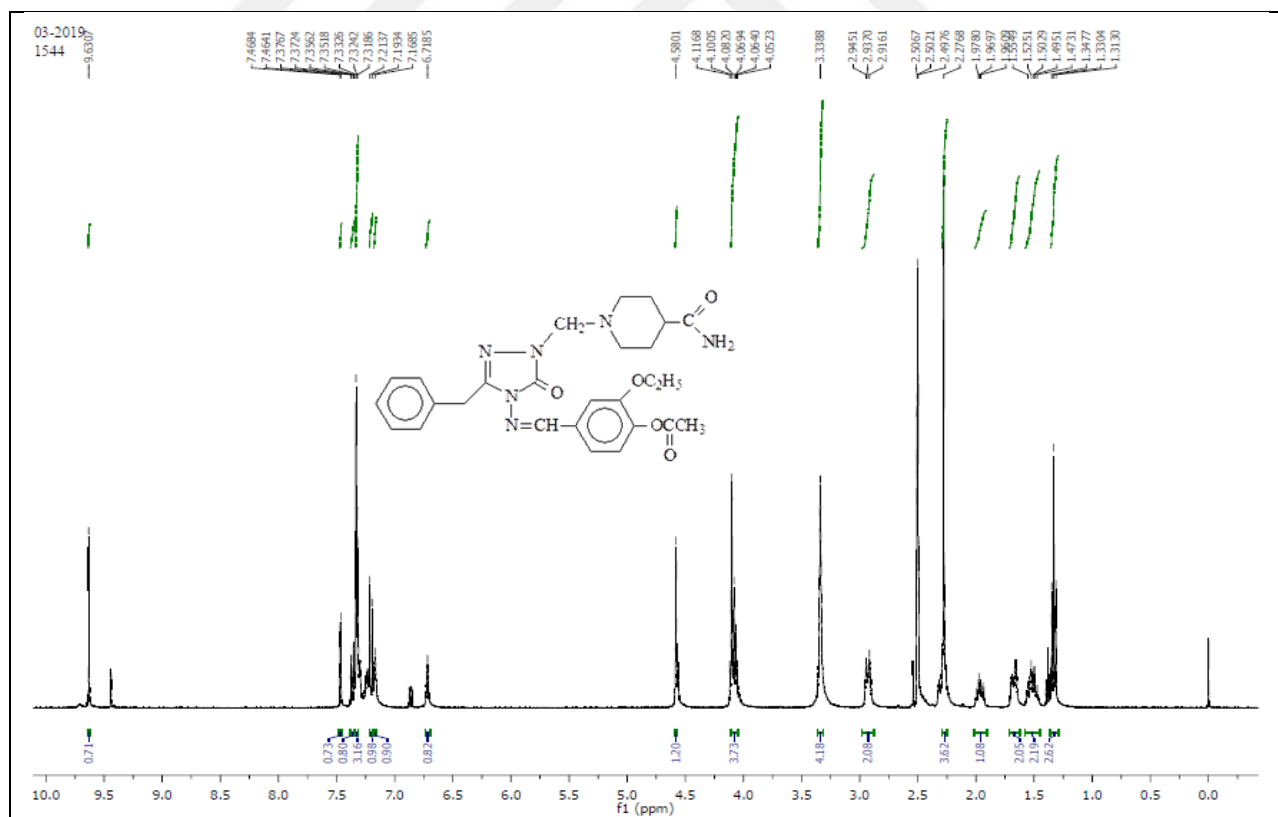
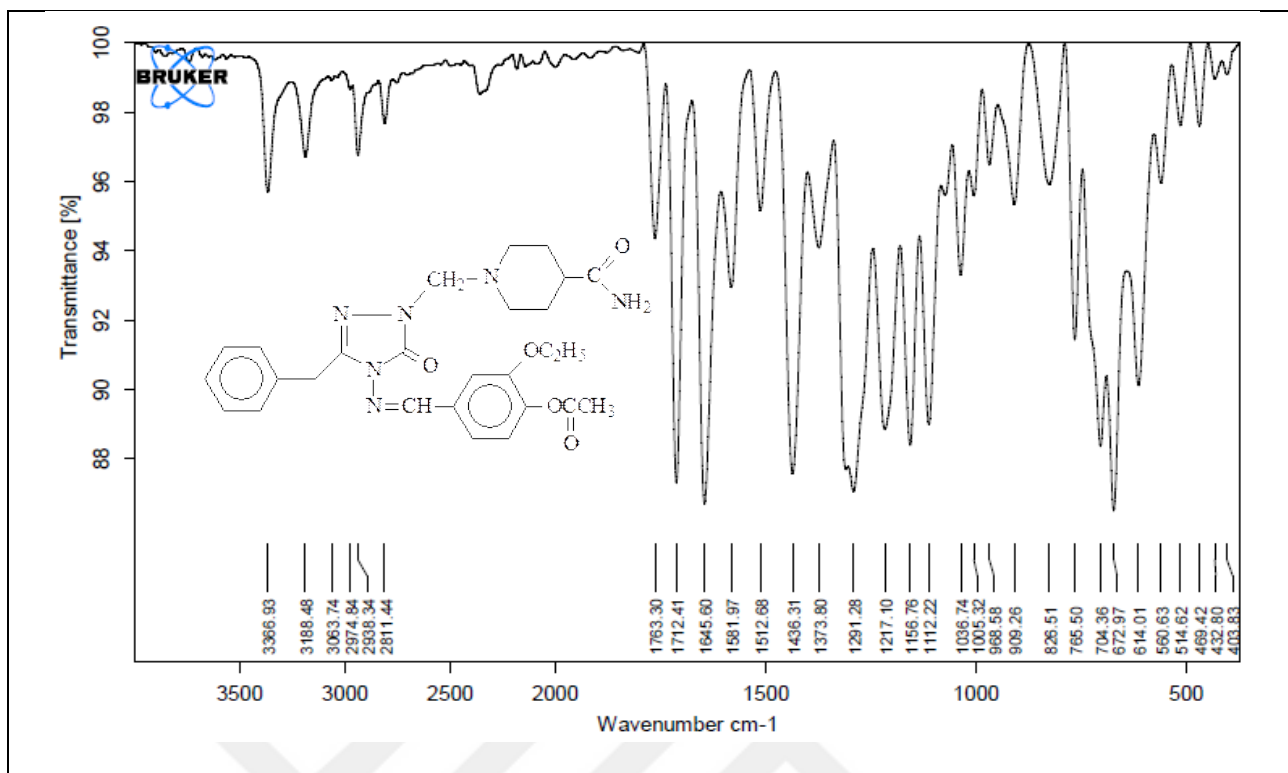
Ek Şekil 136. 67 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

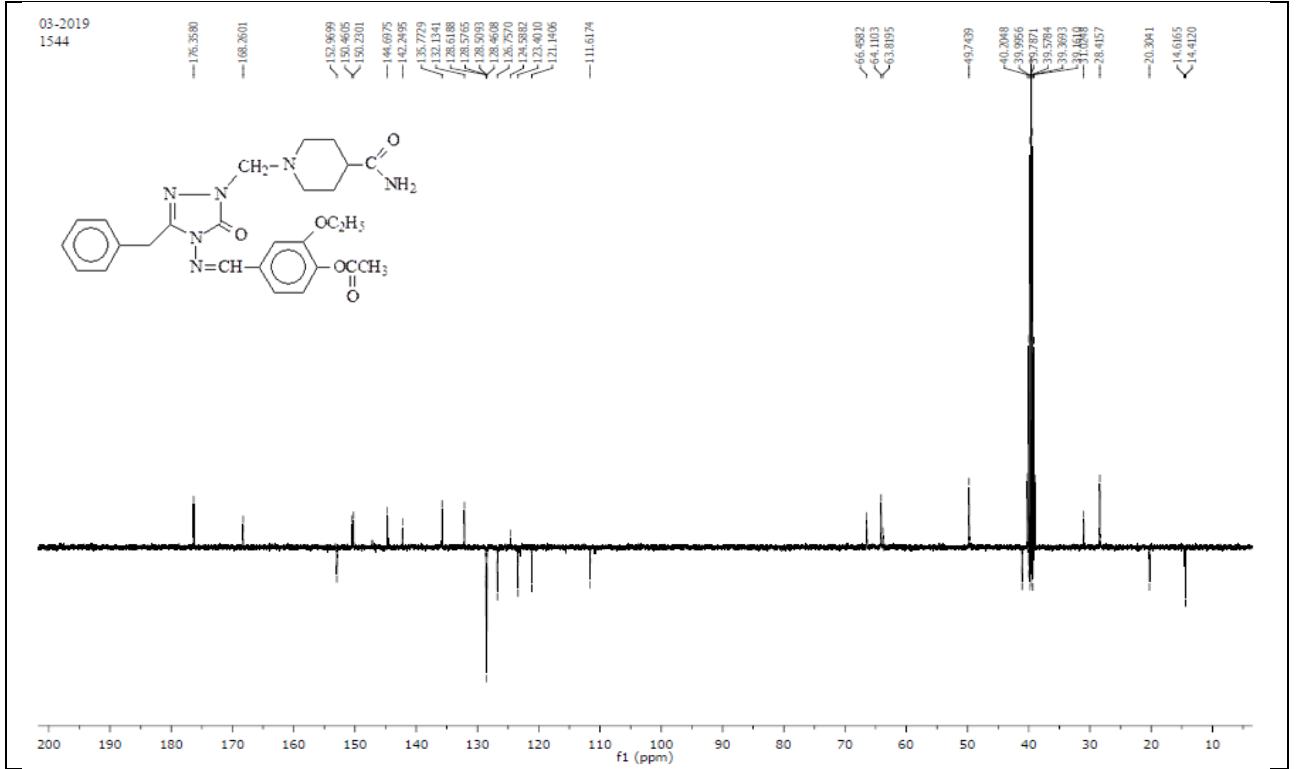


Ek Şekil 137. 67 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

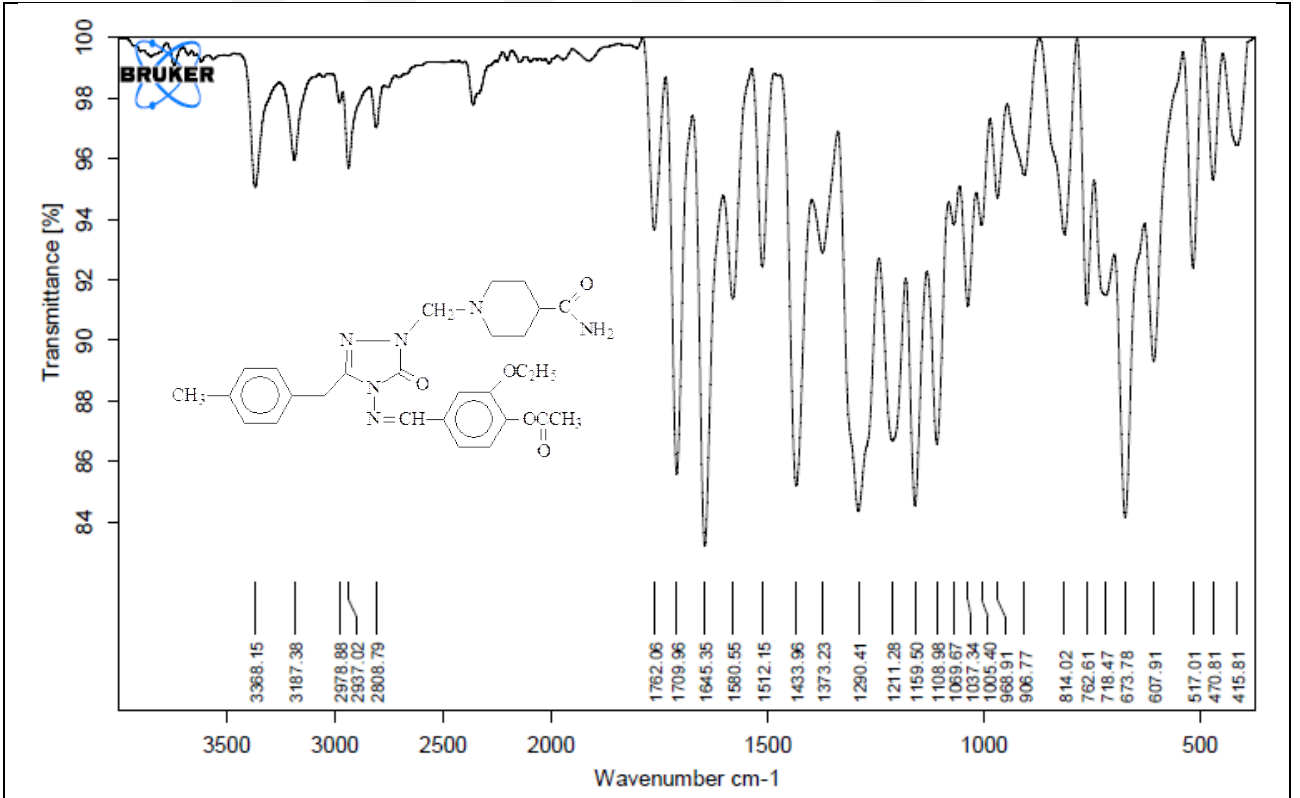


Ek Şekil 138. 67 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

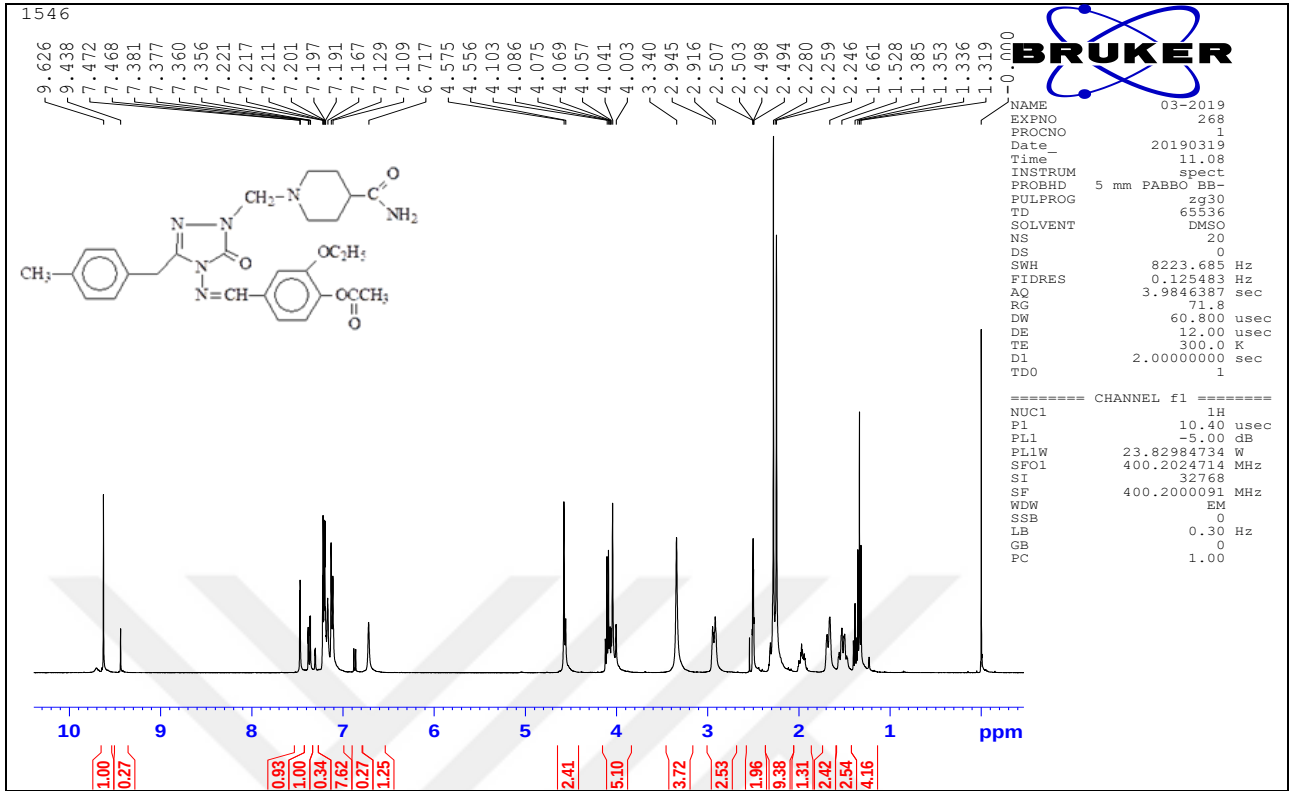




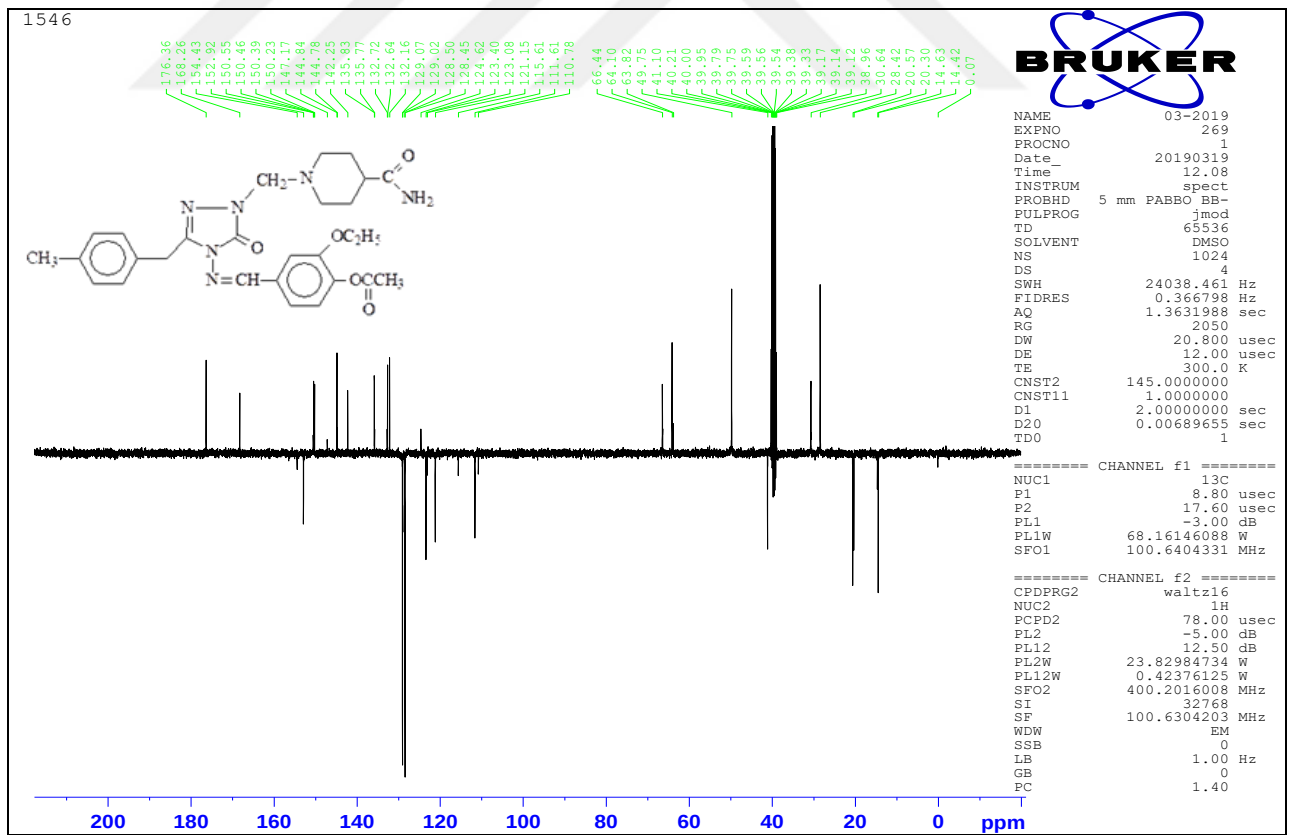
Ek Şekil 141. 68 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



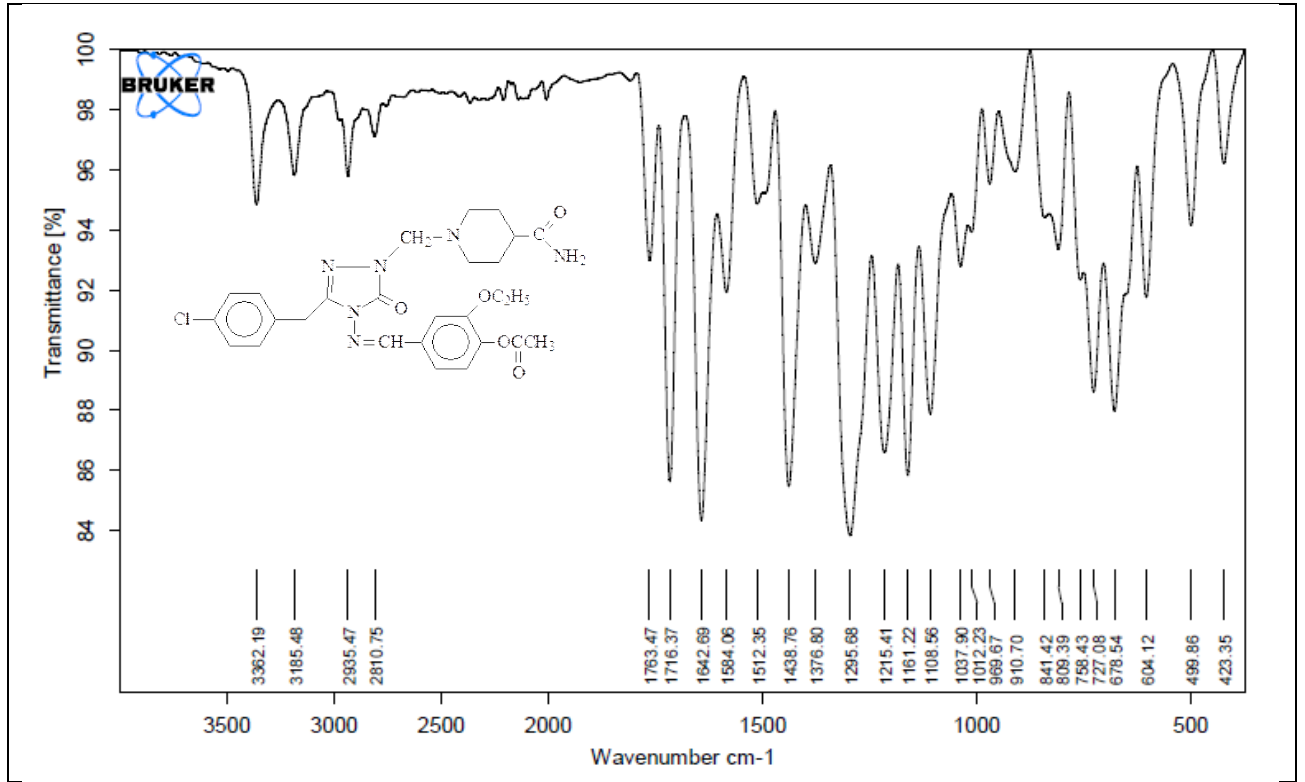
Ek Şekil 142. 69 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



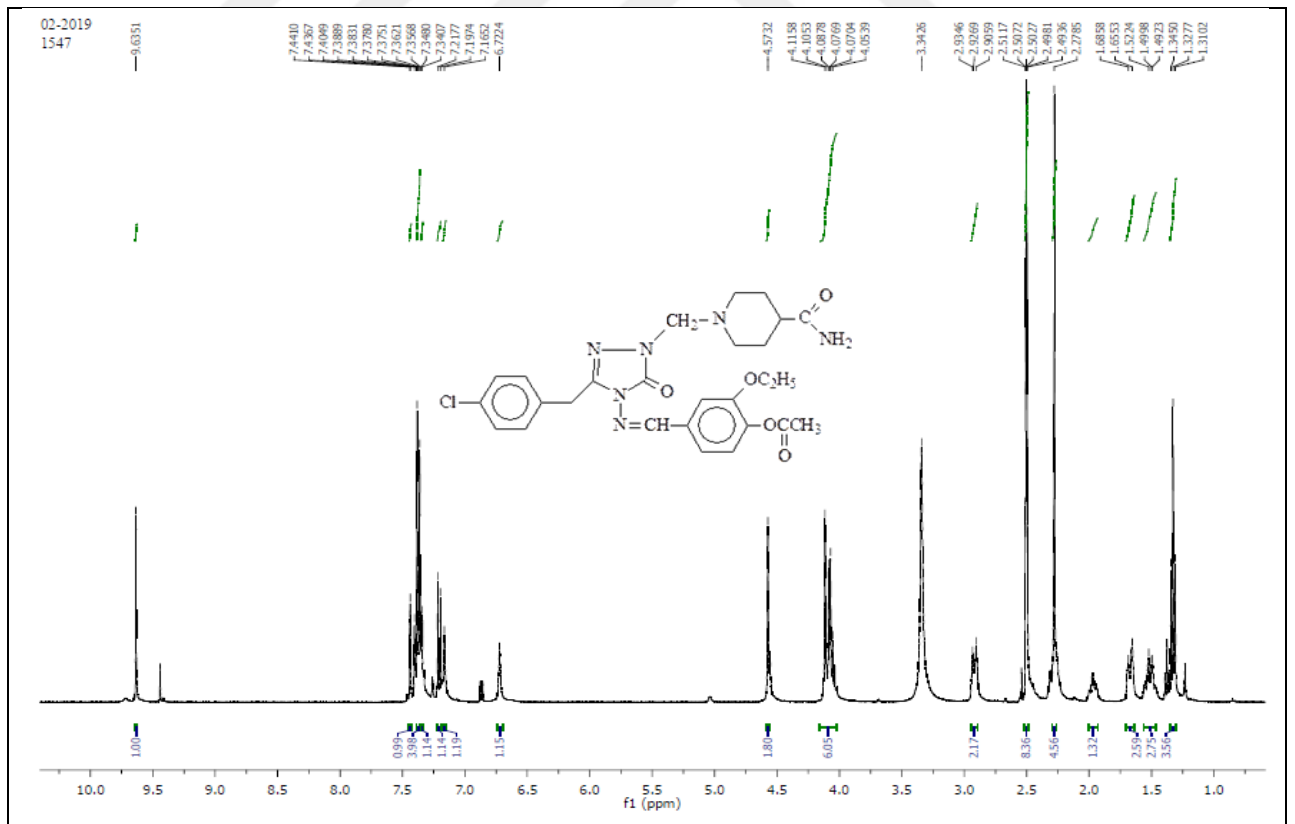
Ek Şekil 143. 69 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



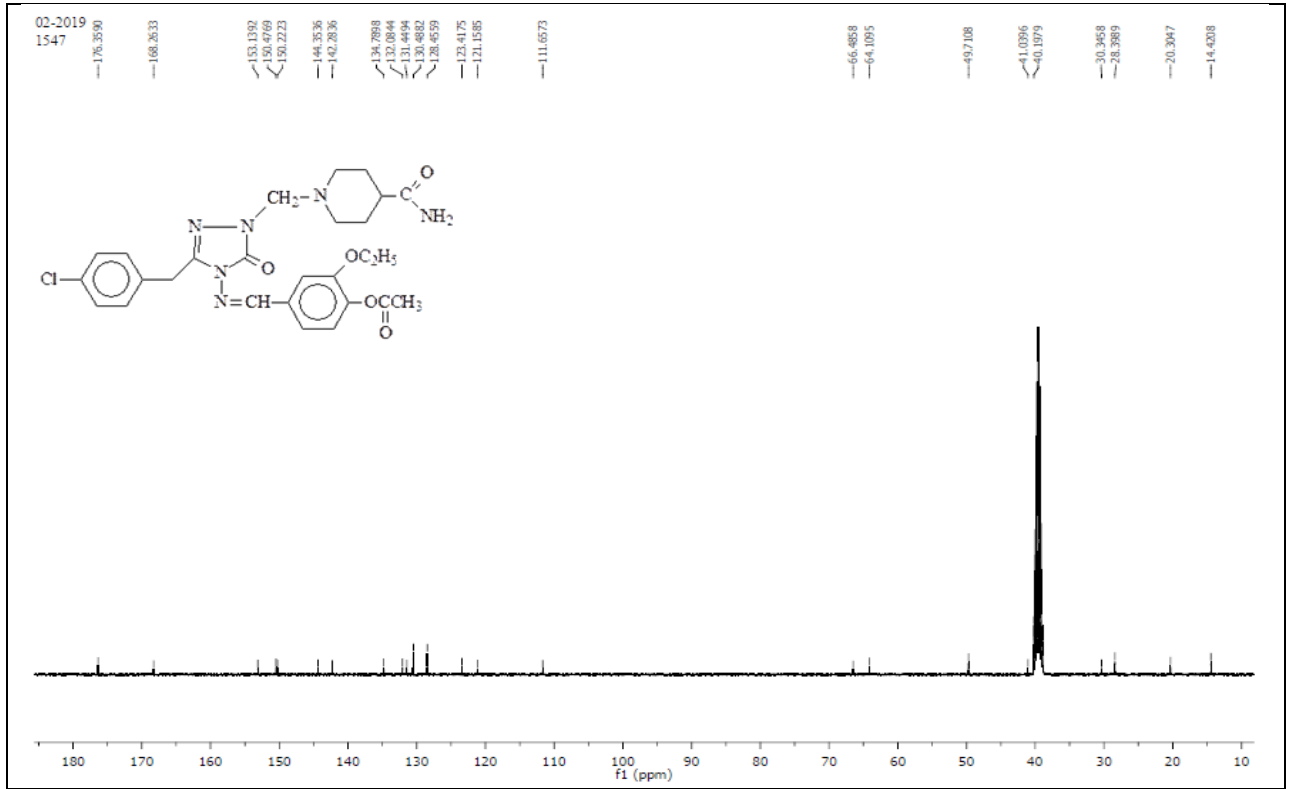
Ek Şekil 144. 69 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



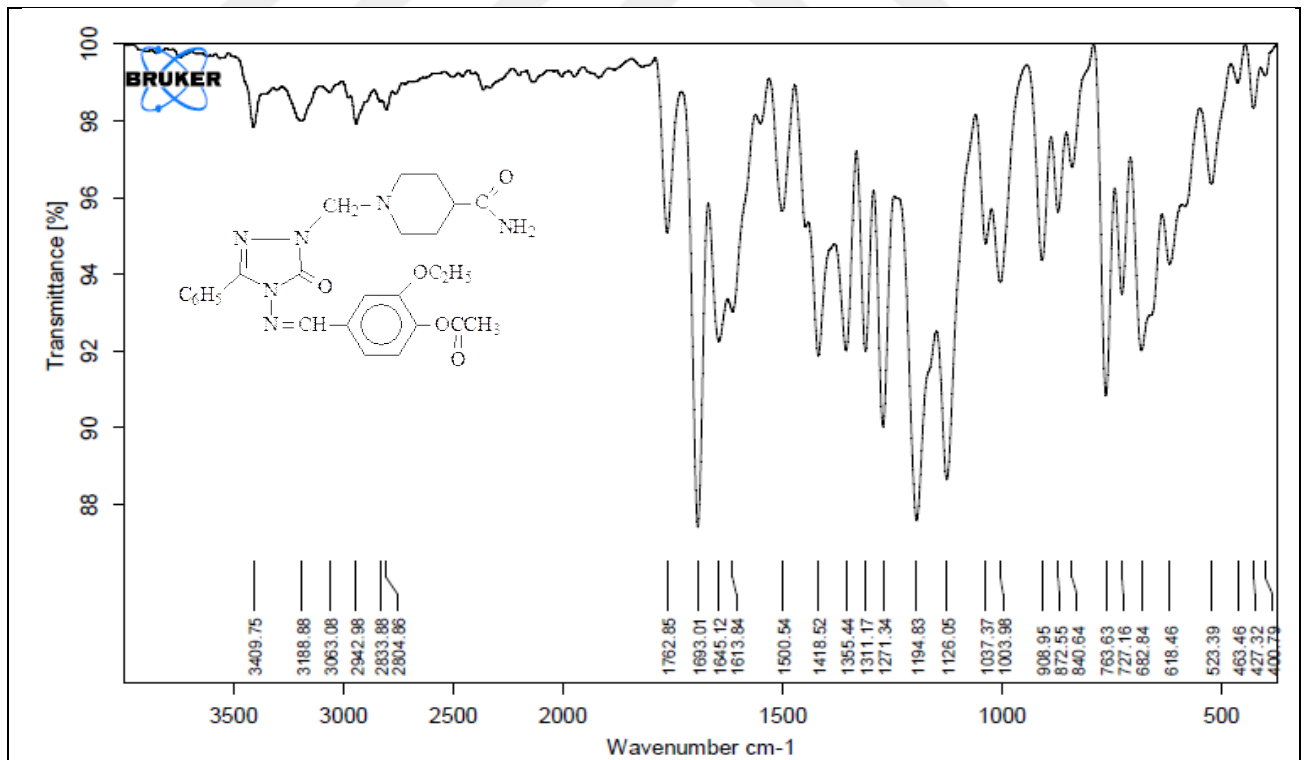
Ek Şekil 145. 70 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



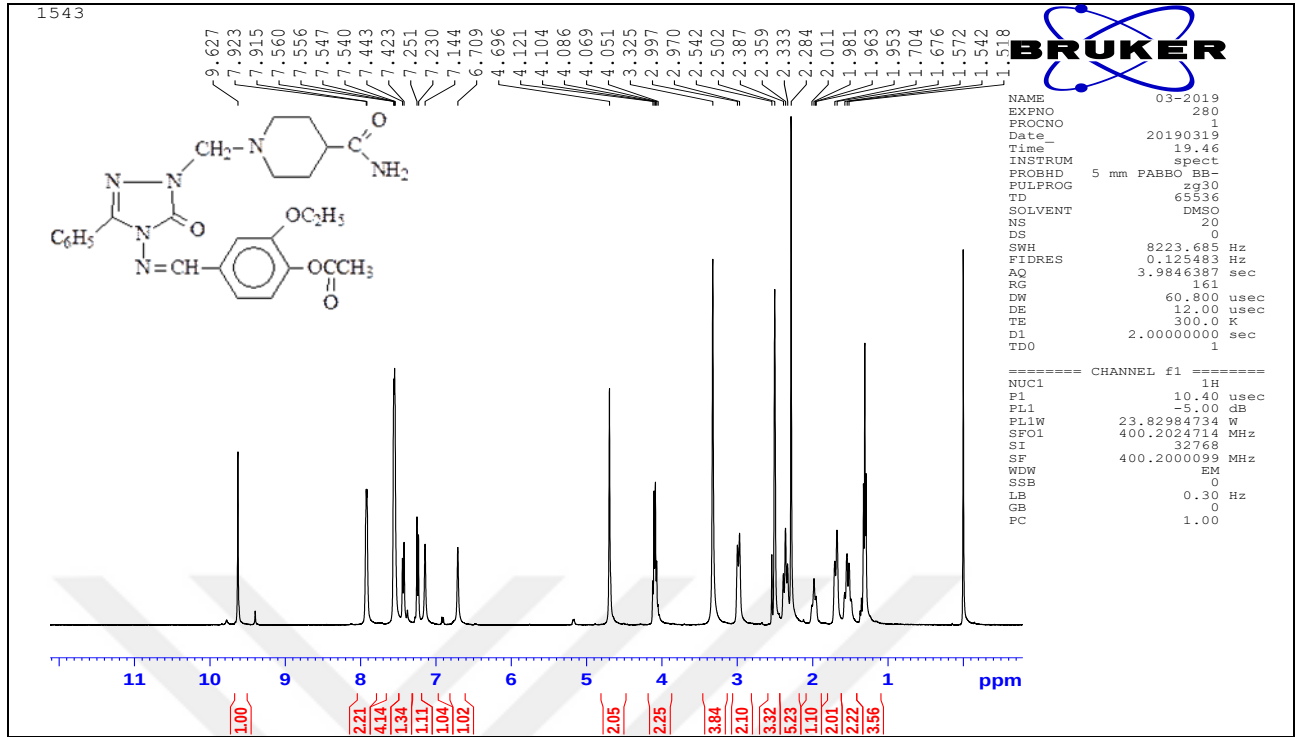
Ek Şekil 146. 70 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



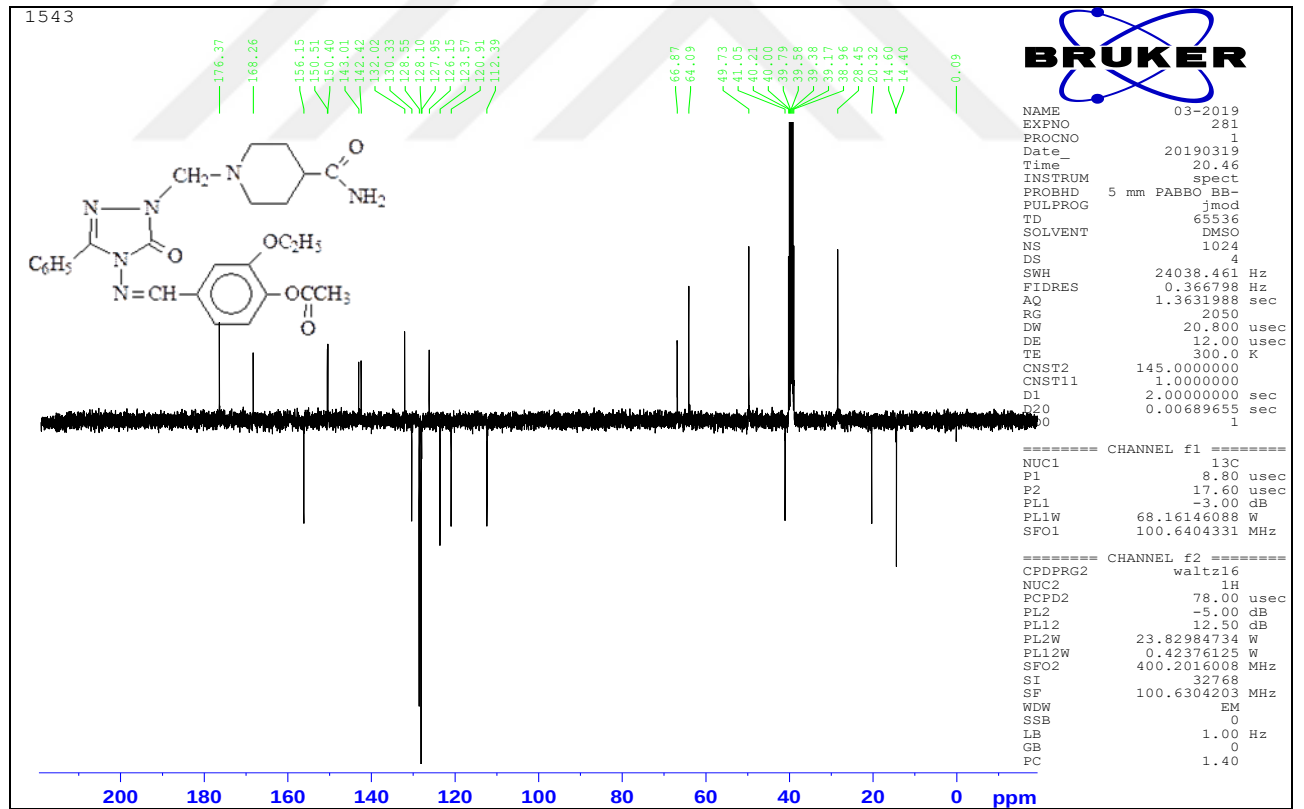
Ek Şekil 147. 70 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



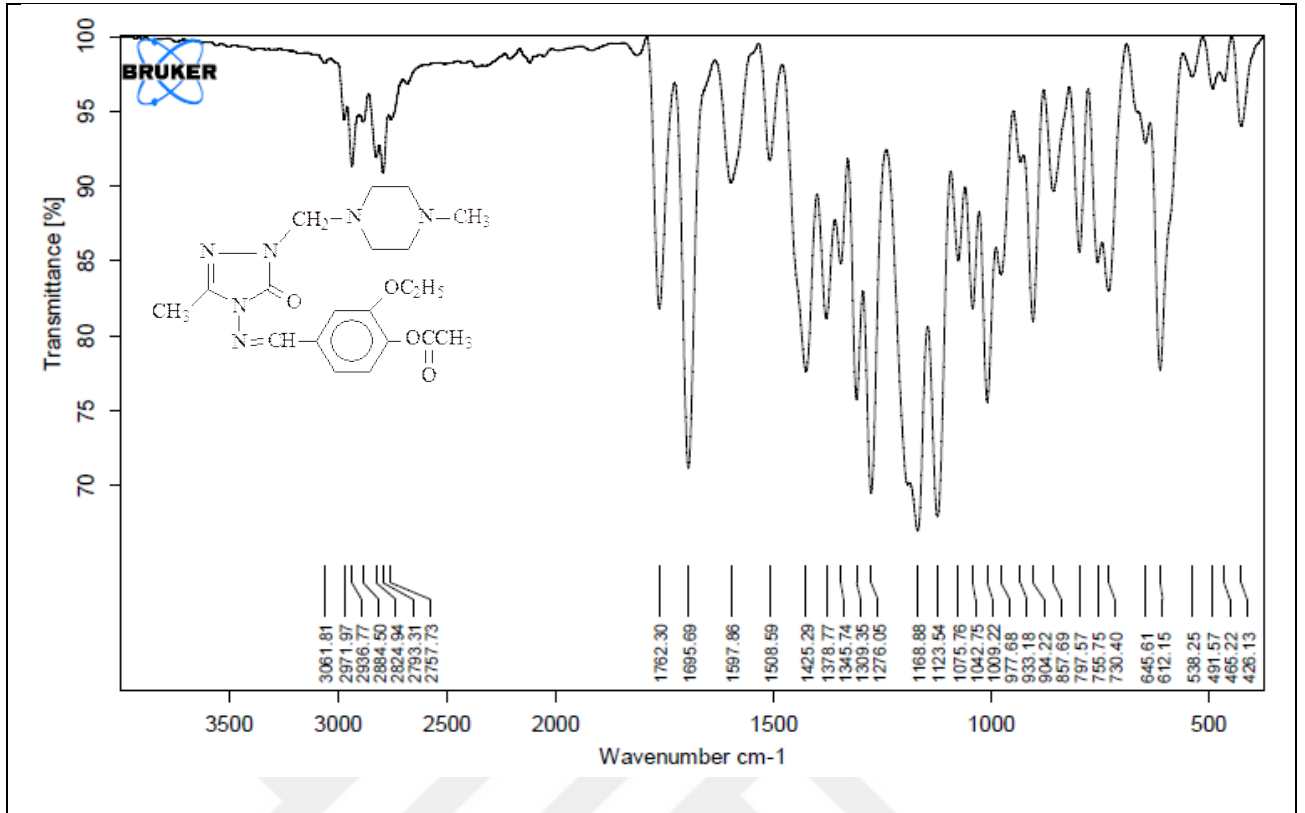
Ek Şekil 148. 71 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



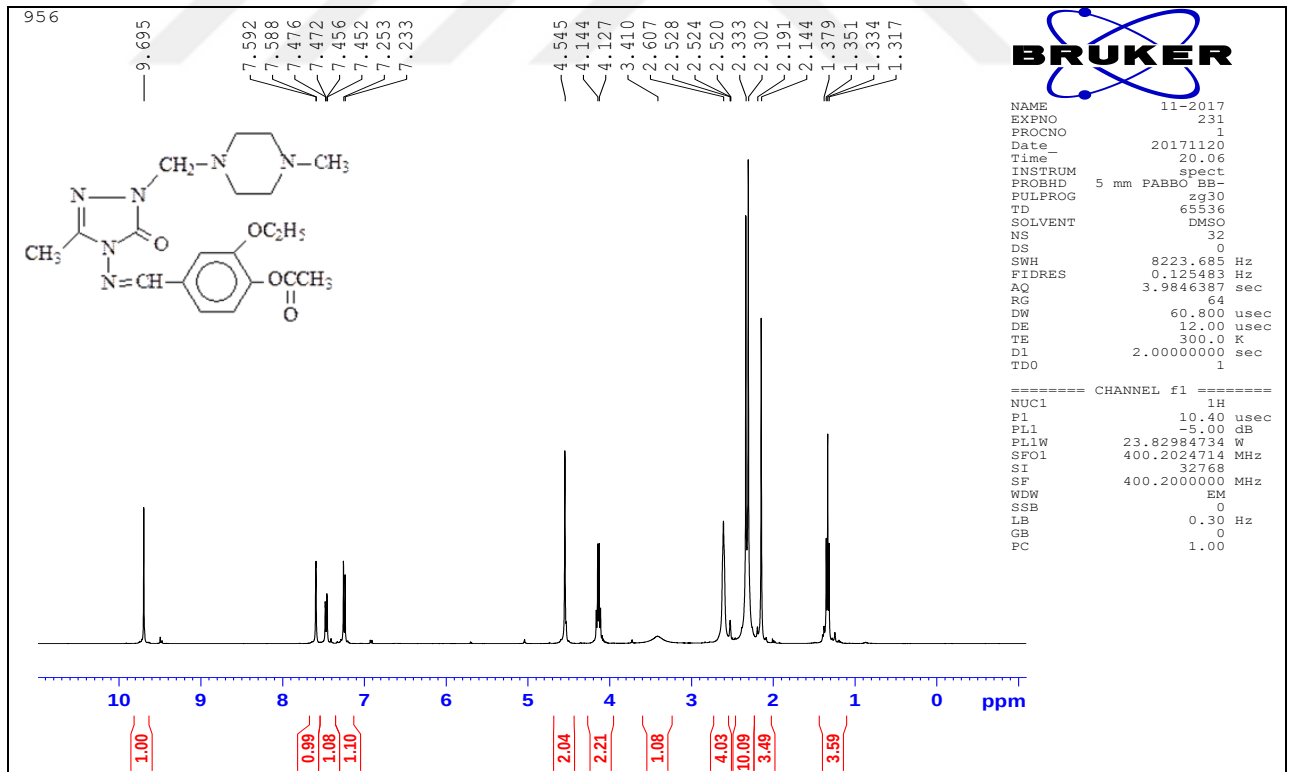
Ek Şekil 149. 71 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



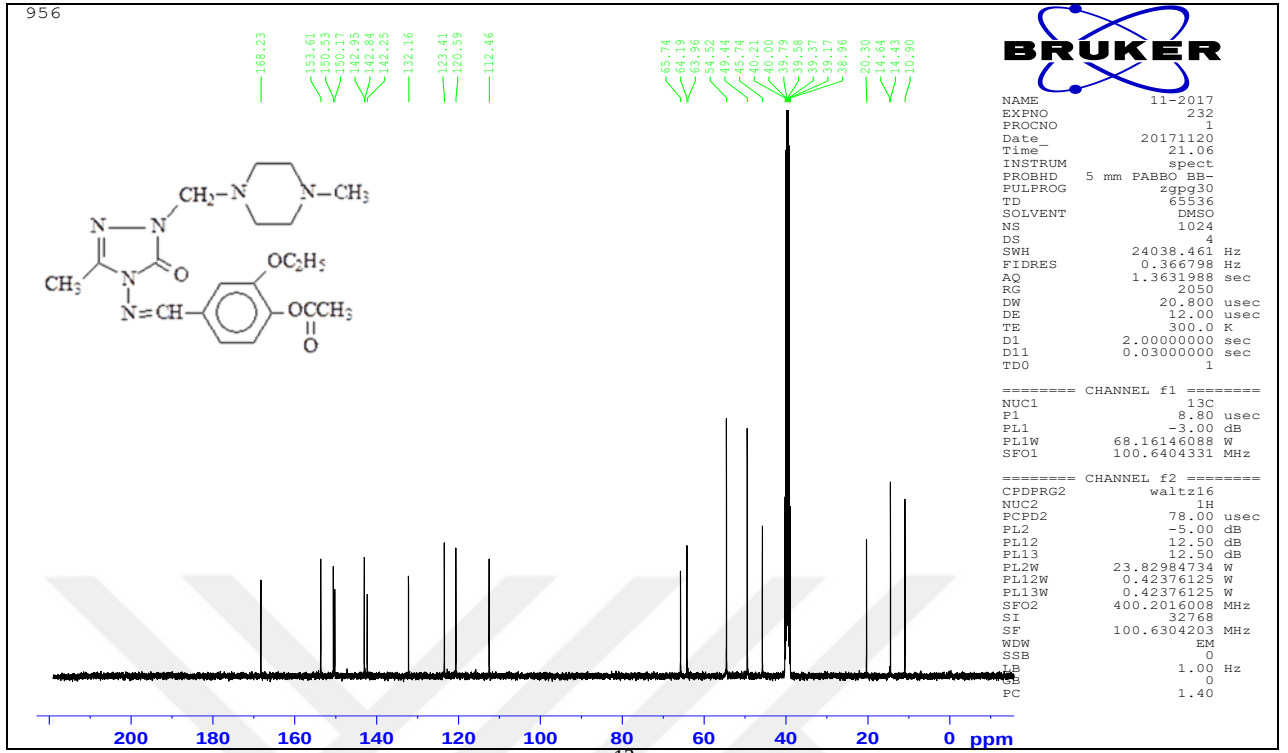
Ek Şekil 150. 71 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



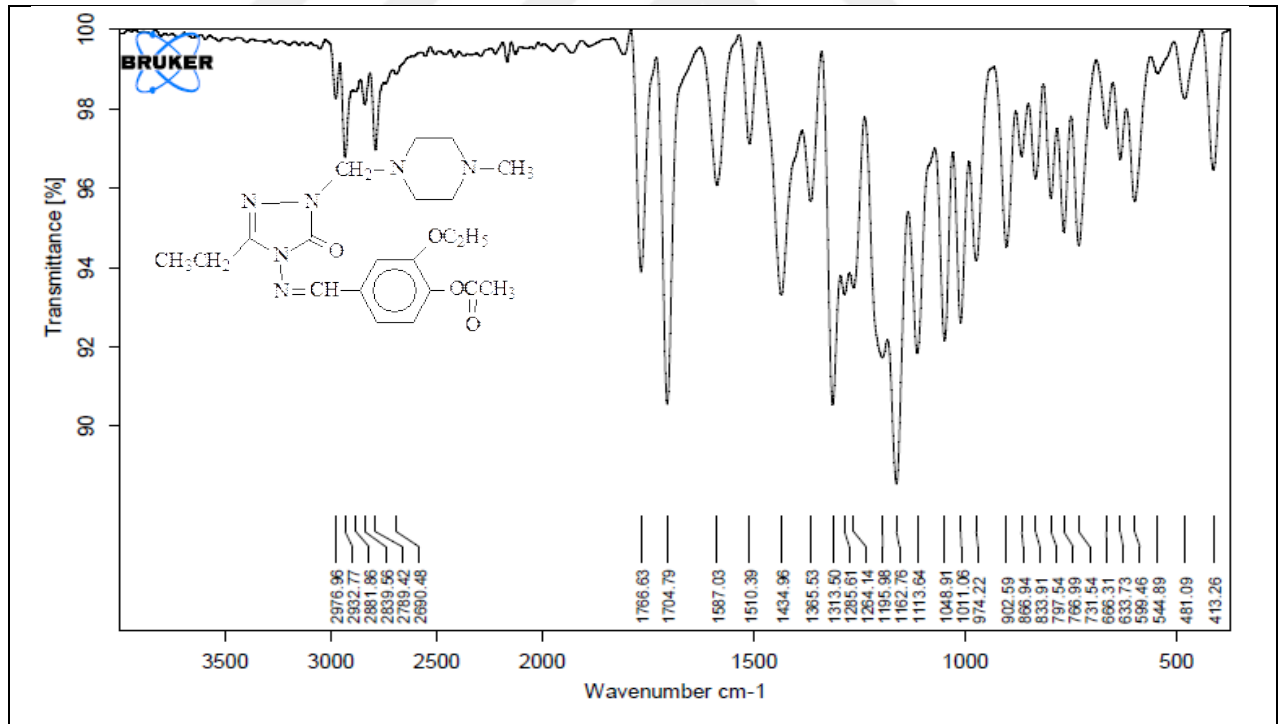
Ek Şekil 151. 73 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



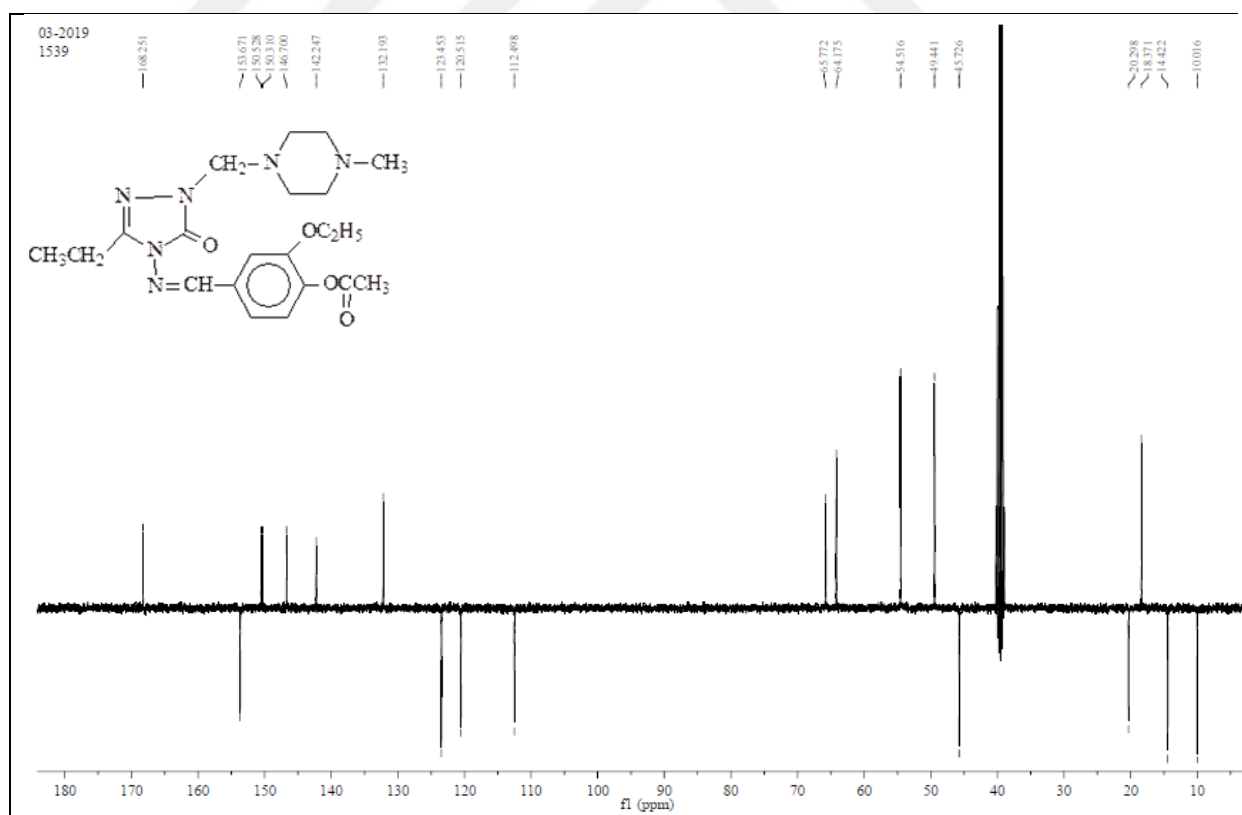
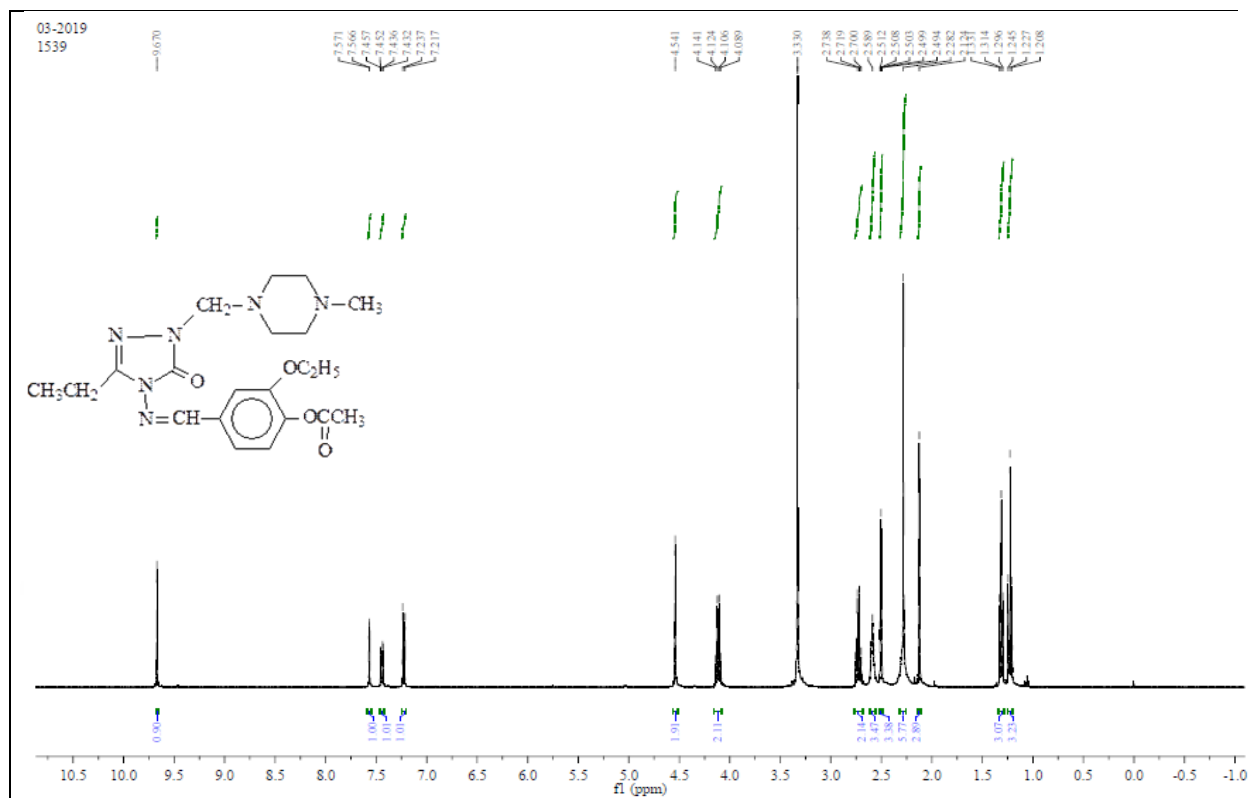
Ek Şekil 152. 73 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

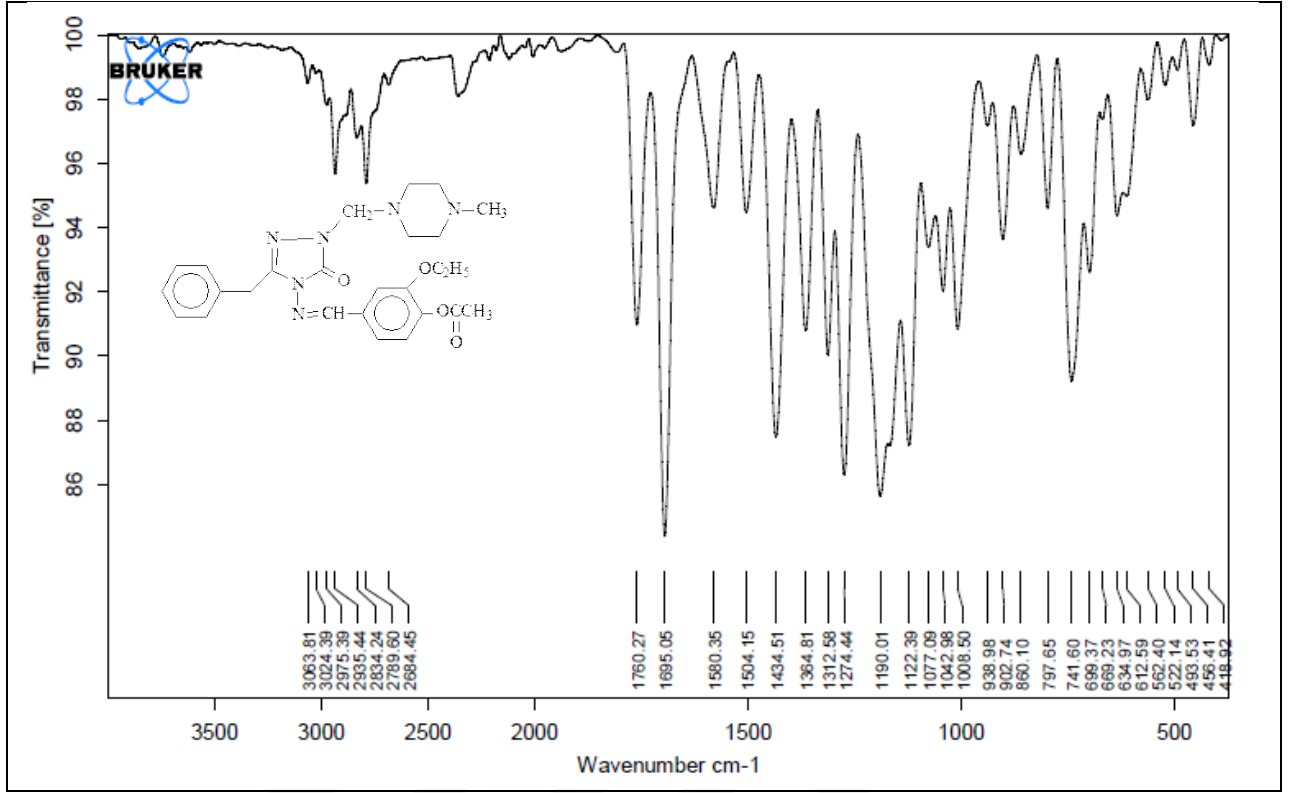


Ek Şekil 153. 73 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

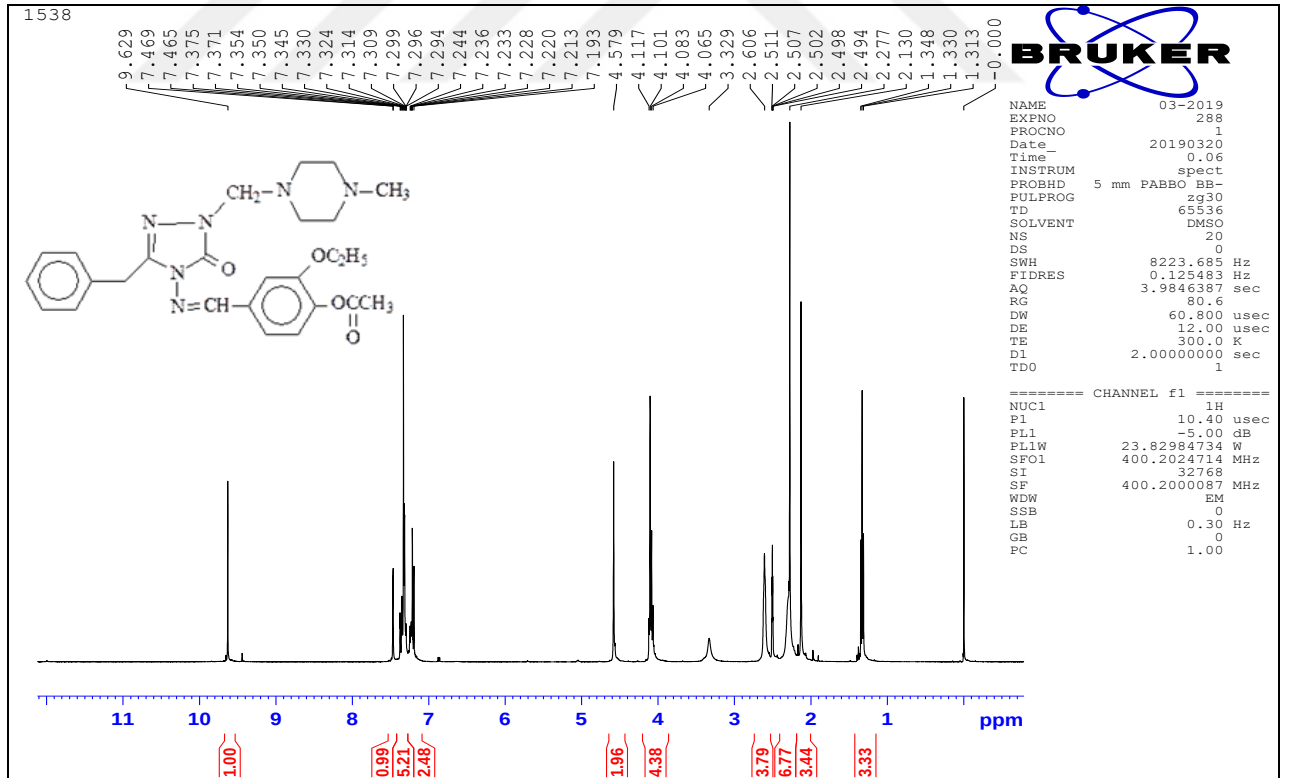


Ek Şekil 154. 74 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

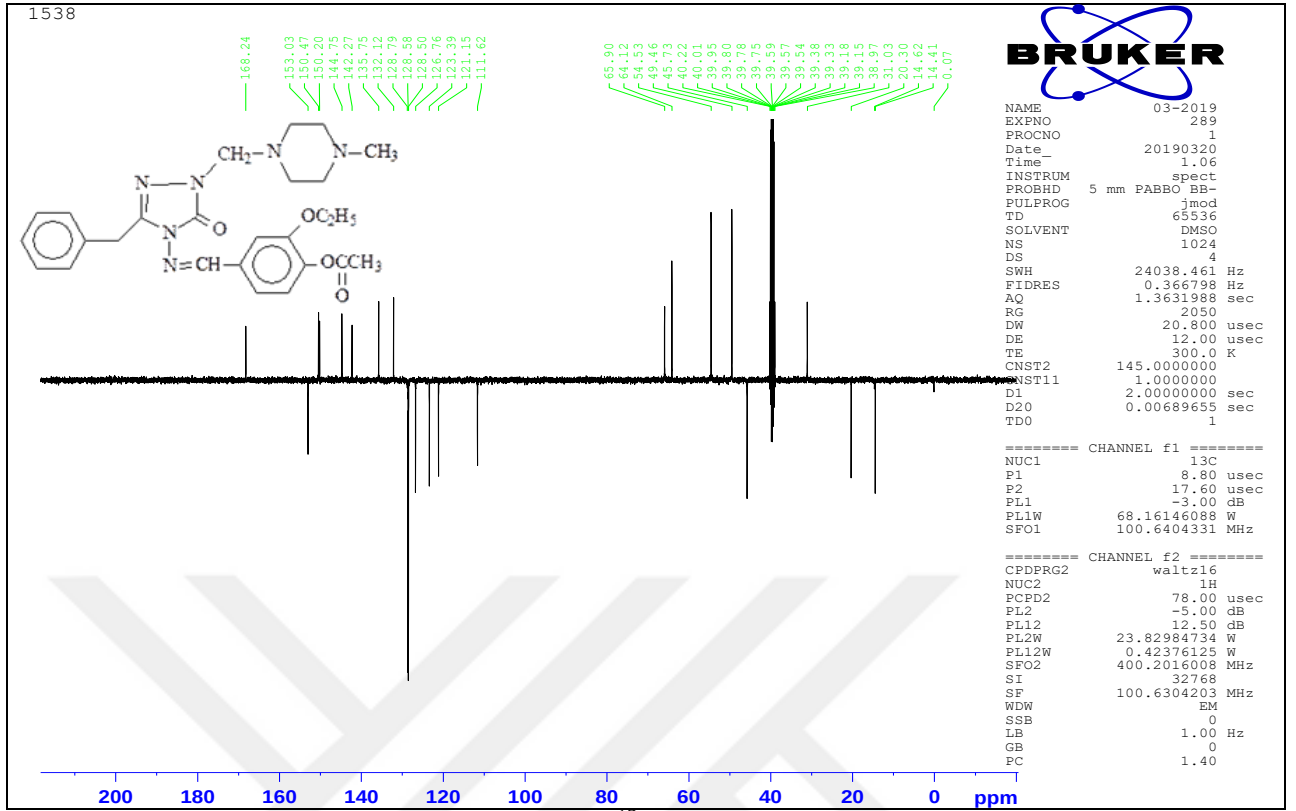




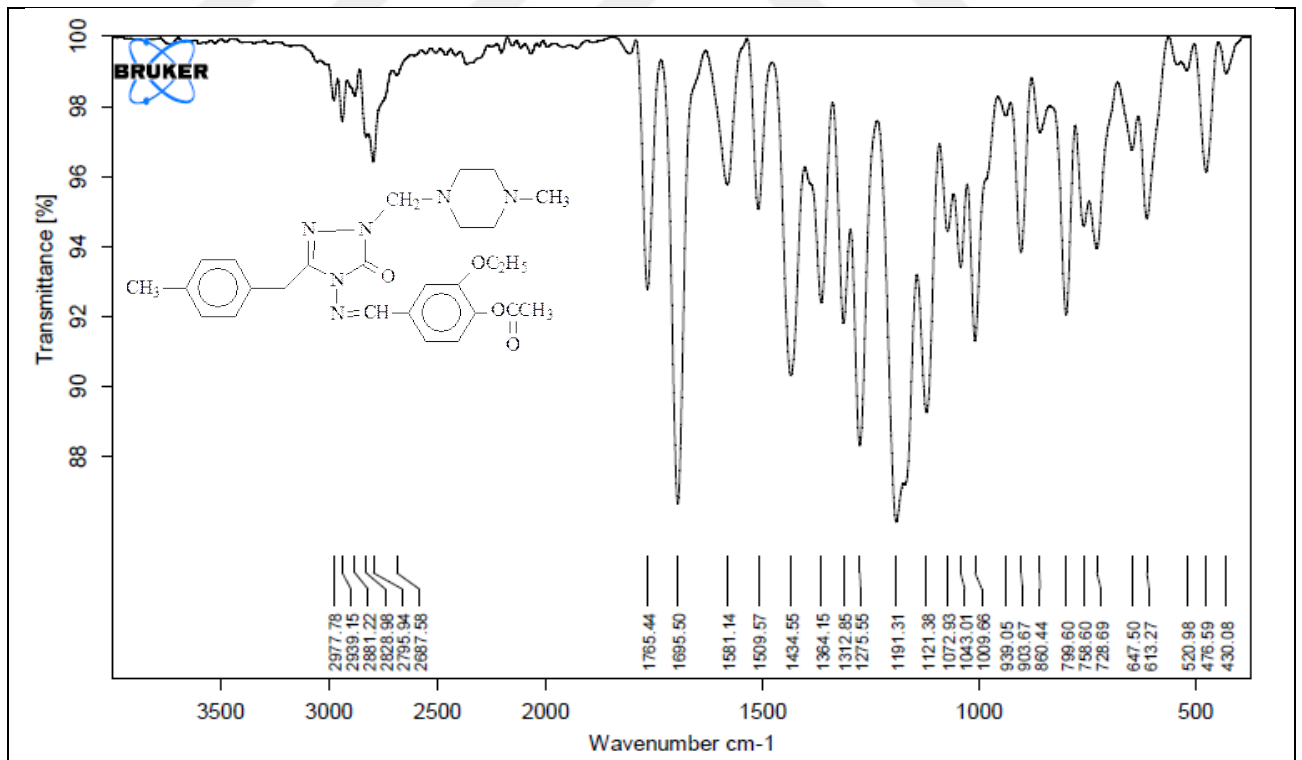
Ek Şekil 157. 75 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



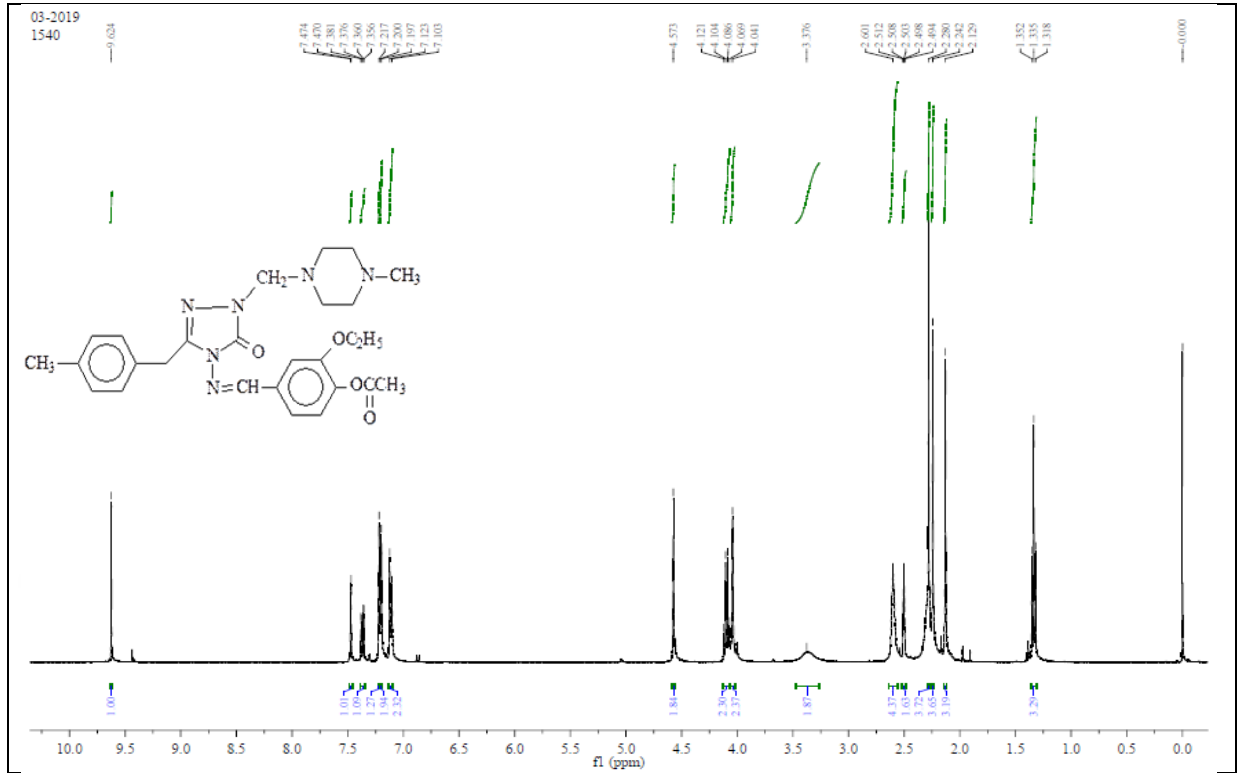
Ek Şekil 158. 75 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



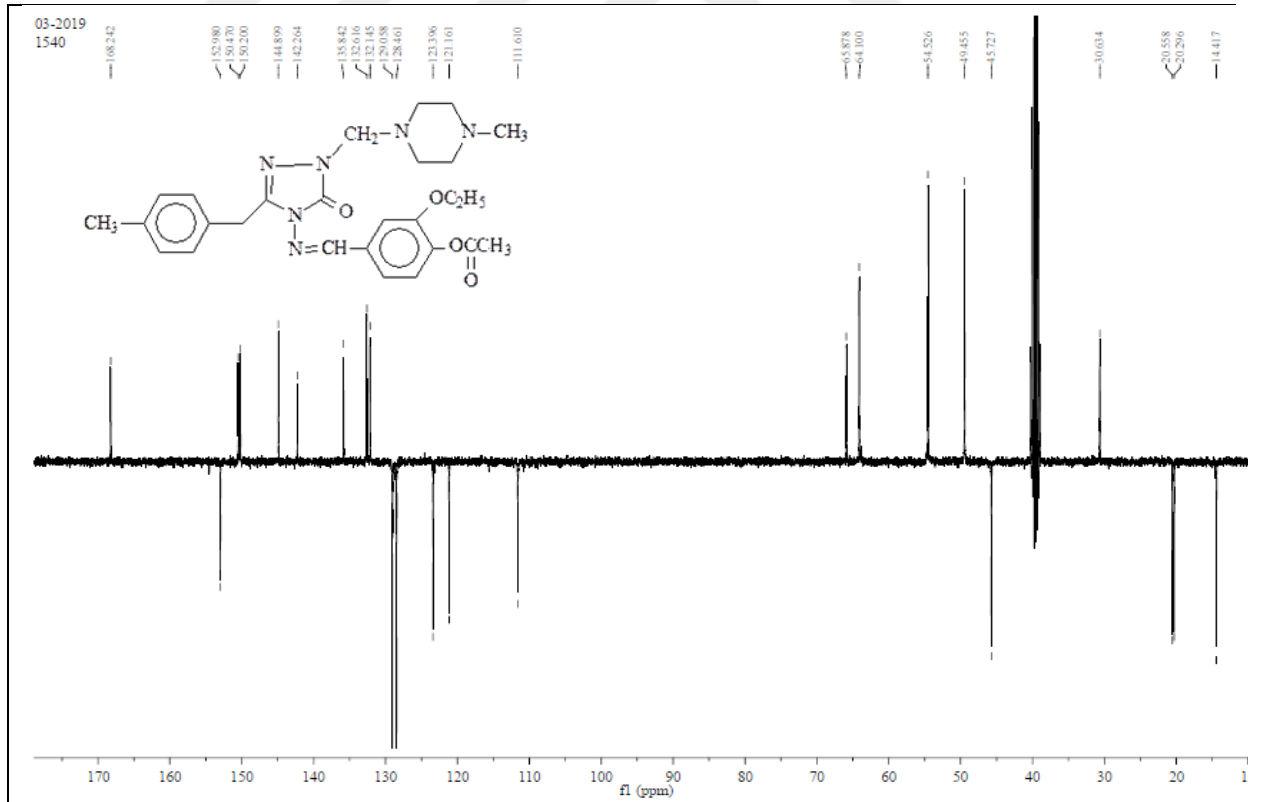
Ek Şekil 159. 75 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



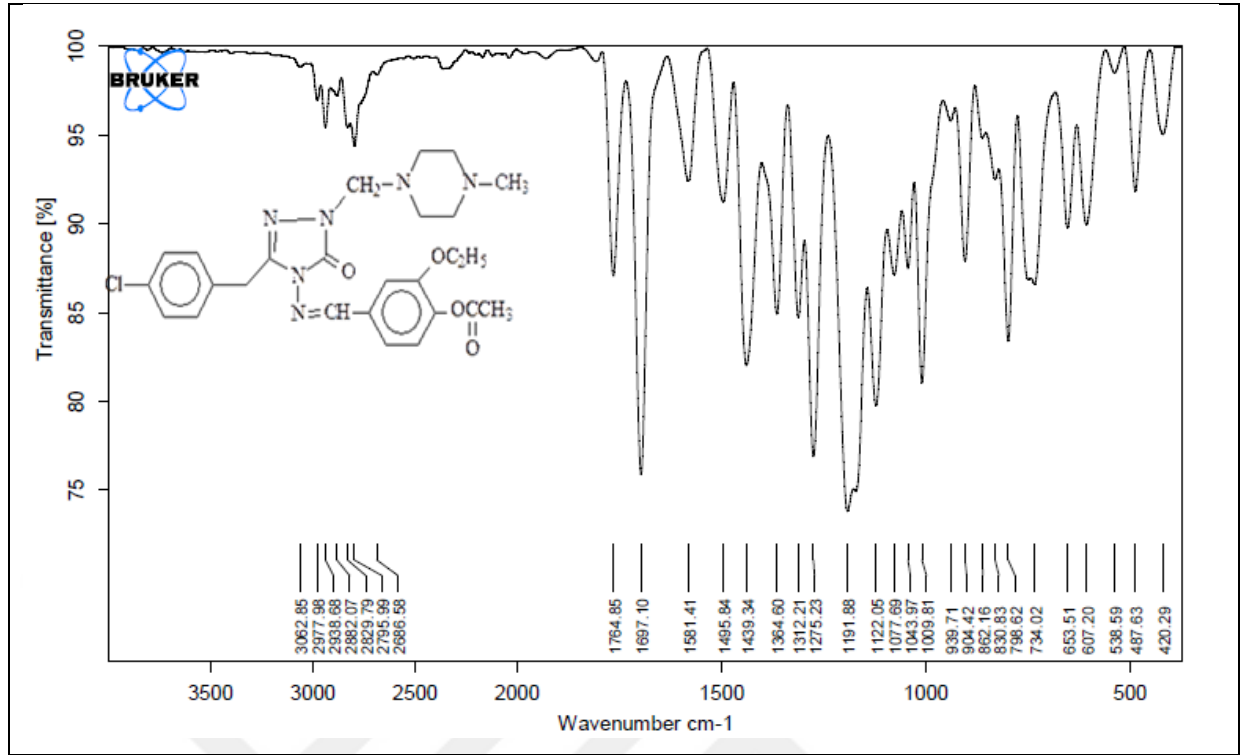
Ek Şekil 160. 76 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



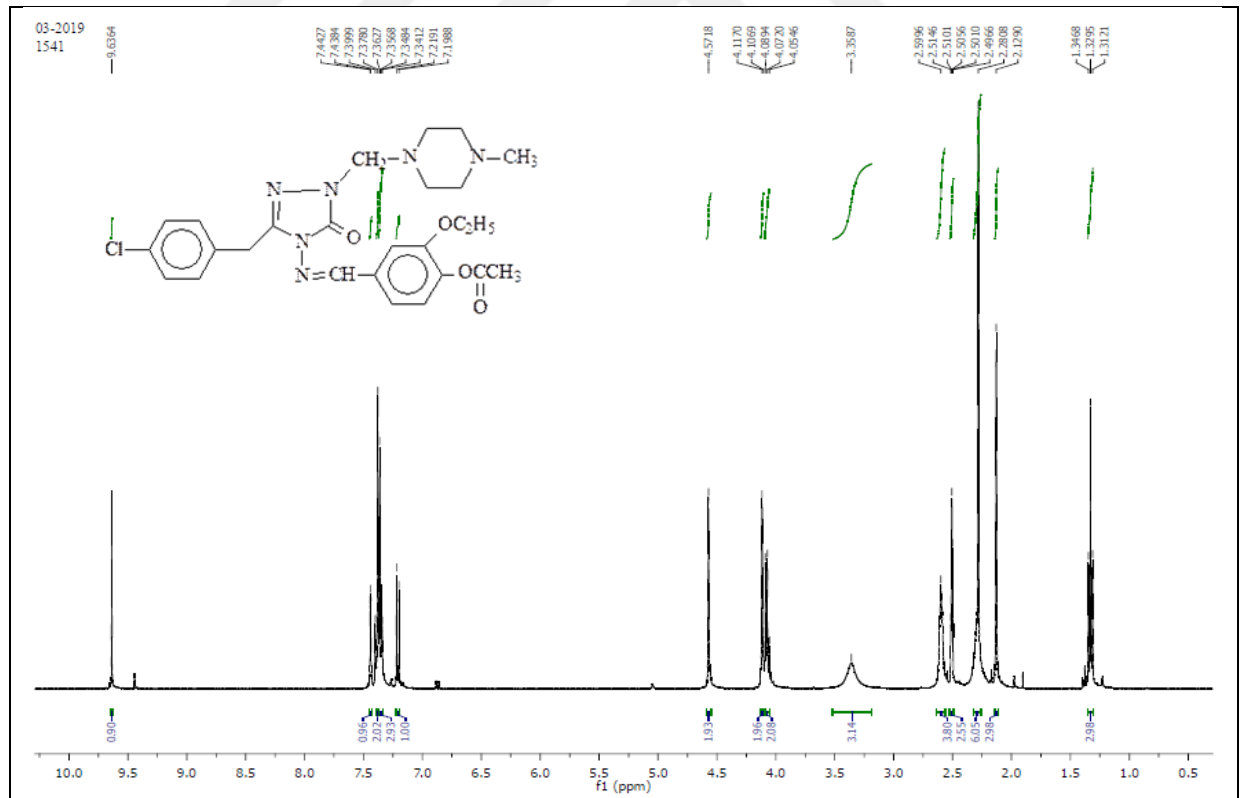
Ek Şekil 161. 76 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



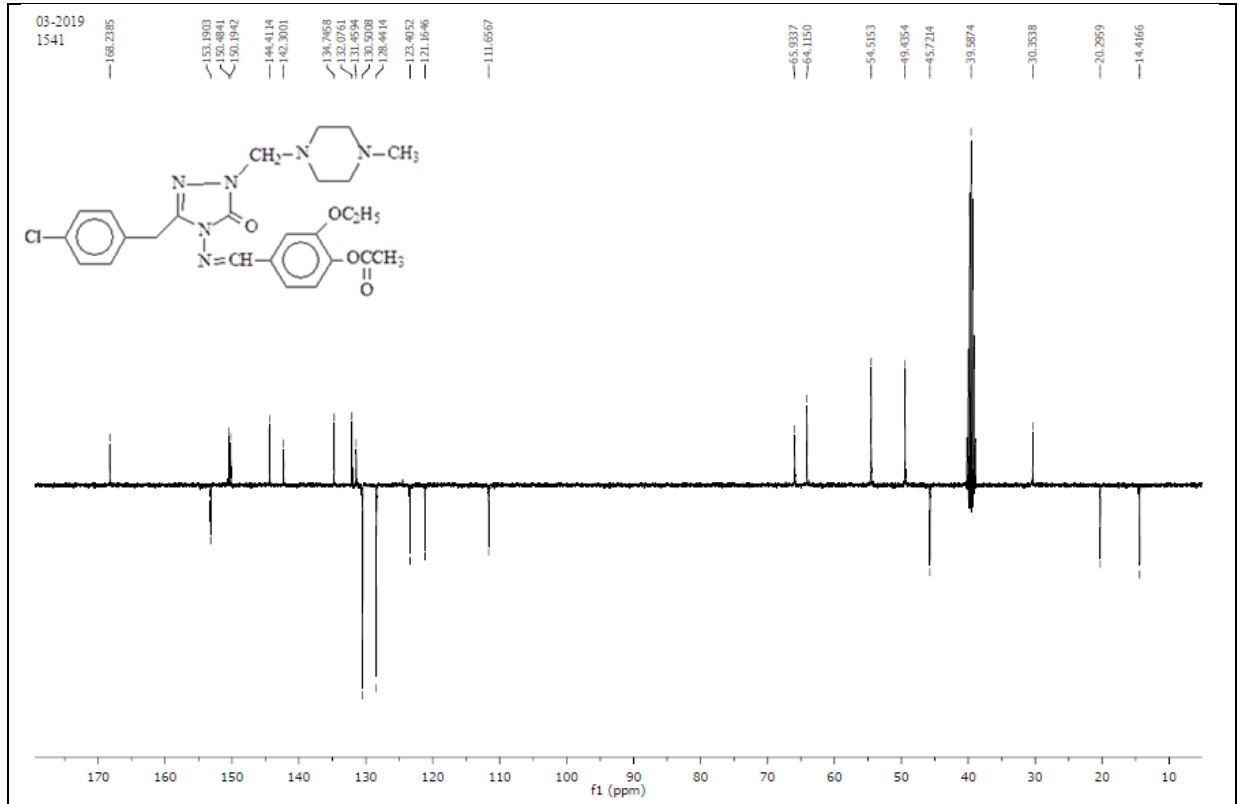
Ek Şekil 162. 76 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) Spektrumu



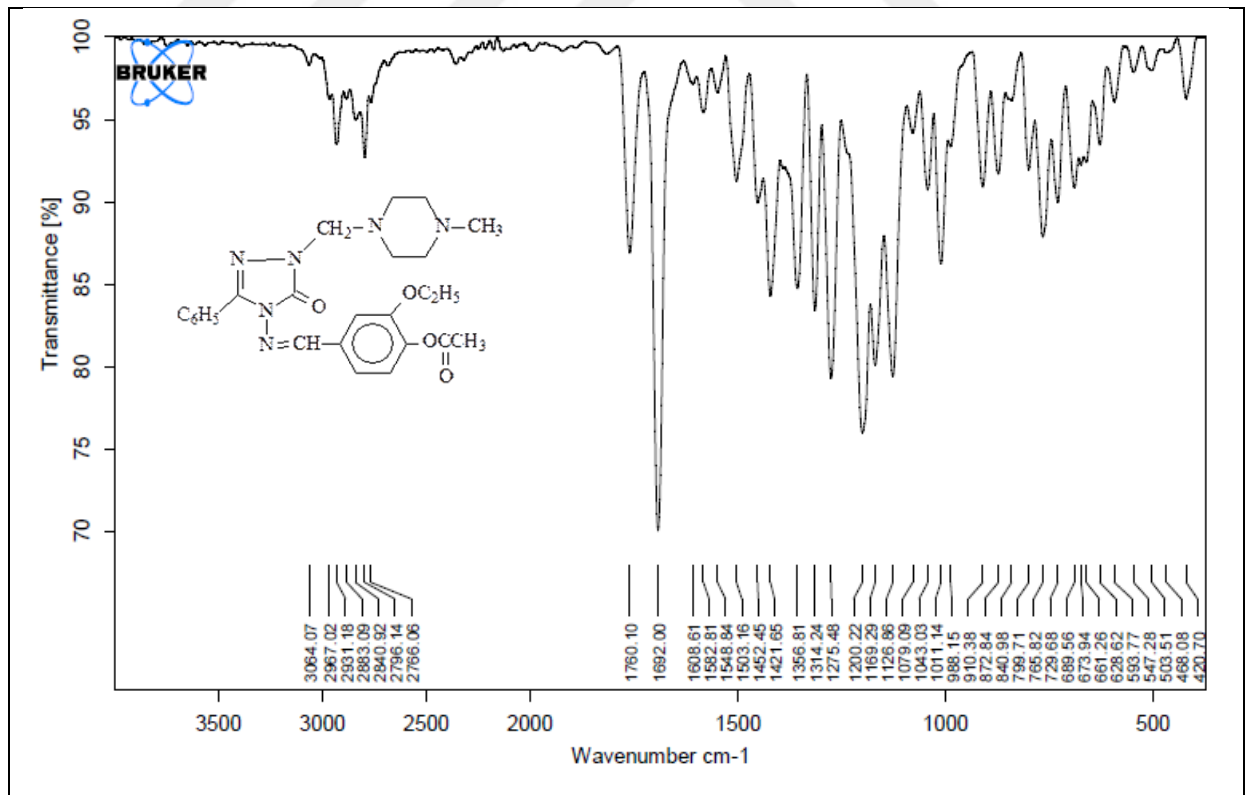
Ek Şekil 163. 77 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



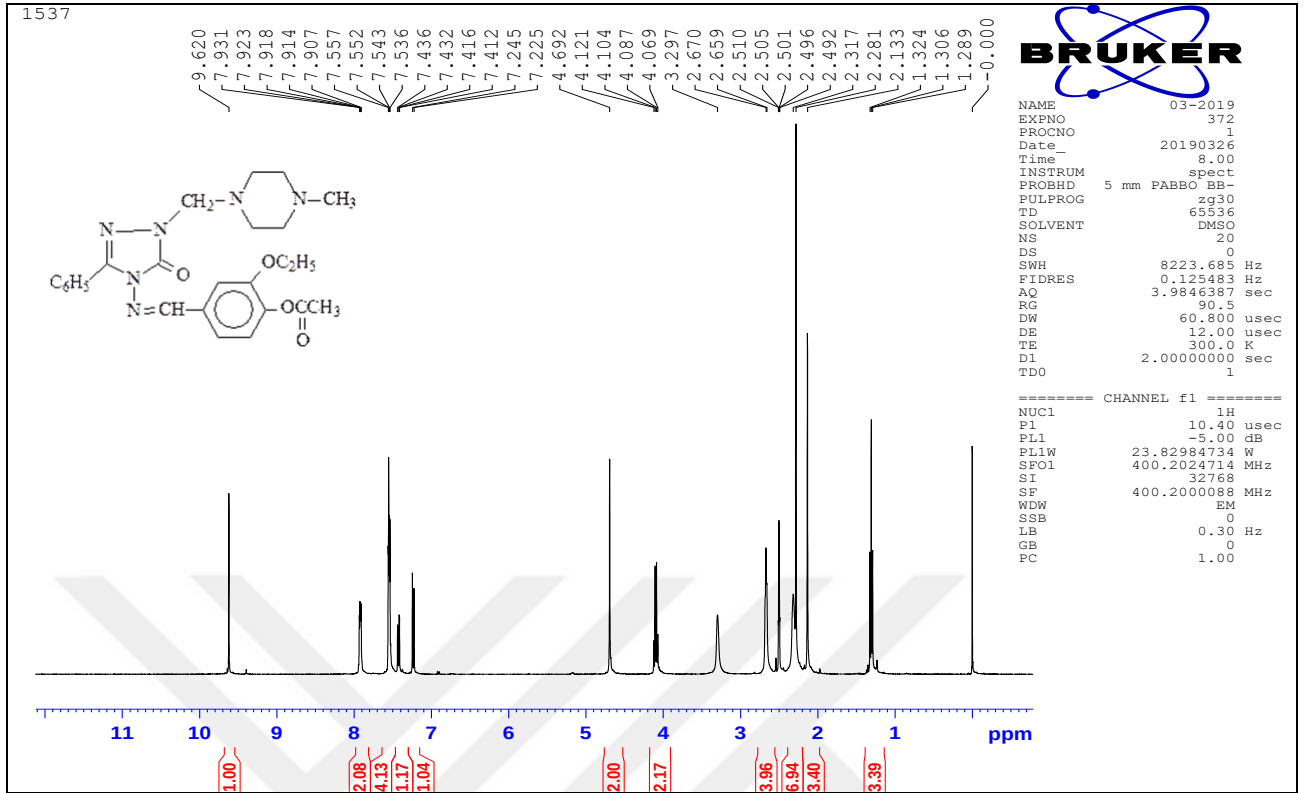
Ek Şekil 164. 77 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



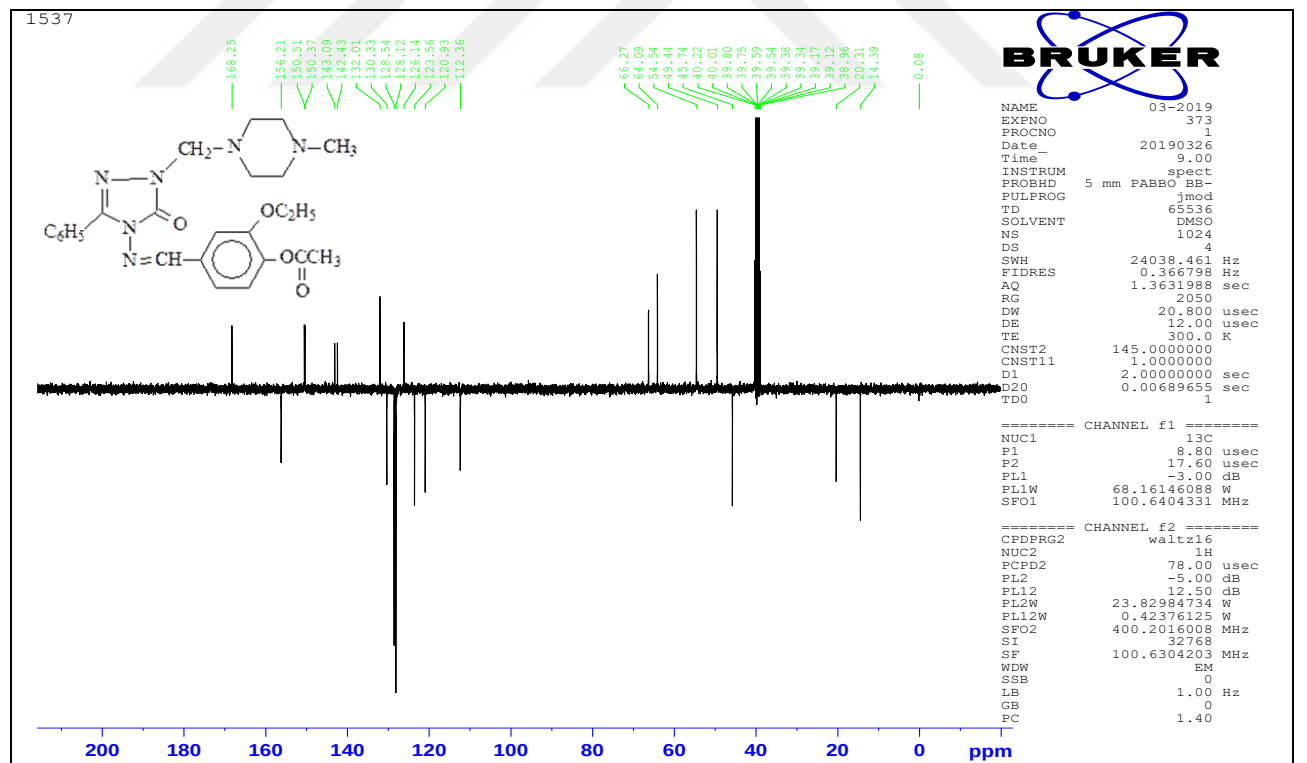
Ek Şekil 165. 77 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 166. 78 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



Ek Şekil 167. 78 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 168. 78 Bileşiğinin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu