

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

**BAZI YENİ 4-(4-METİLBENZOKSİ)BENZİLİDENAMİNO-4,5-  
DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Ebru KOCA**  
**Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**OCAK – 2013**

**KARS**

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

**BAZI YENİ 4-(4-METİLBENZOKSİ)BENZİLİDENAMİNO-4,5-  
DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BAZI ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**




**Ebru KOCA**  
**Yüksek Lisans TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**OCAK – 2013**  
**KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Fehri KOCA'nın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Bazı yeni 4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . *birliği* . . . . . ile kabul edilmiştir.

21 / 09 / 2013

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK	
Üye	: Doç. Dr. Muzaffer ALKAN	
Üye	: Doç. Dr. Onur ATAKIŞI	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2013 gün ve . . . . . / . . . . . sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muzaffer ALKAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında yapılmıştır.

Çalışmada, nitrillerden başlanarak sentezlenen 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında *p*-toluoil klorür (*p*-metilbenzoil klorür) ile reaksiyonundan sentezlenen ve yeni bir benzaldehid türevi olan 4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek karşın olan yeni 9 adet 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiklerden 5 tanesinin N-asetil türevleri de sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen biri benzaldehid türevi olmak üzere toplam 15 yeni bileşiğin yapı aydınlatmaları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen yeni bileşiklerin üç farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan aktivitelerinin incelenmesi yanında 9 adet 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin dört farklı susuz çözücünde tetrabutylamonyum hidroksit ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı-nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkisi tartışılmıştır.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden sayın hocam, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Antioksidan incelemelerinde yardımını esirgemeyen sayın hocam, Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a , asitlik çalışmalarının düzenlenmesinde yardımcı olan sayın hocam, Eğitim Fakültesi Dekan Yardımcısı Yrd. Doç. Dr. Zafer OCAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman beni ve laboratuvar ekibimizi destekleyen sayın hocam, Fen Bilimleri Enstitü Müdürü Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM'a, tezimin her aşamasında bana özveriyle yardım eden değerli arkadaşım doktora öğrencisi

Sevda MANAP'a, ayrıca tezimin yazım aşamasında bilgi birikiminden yararlandığım Uzman Murat BEYTUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asitlik ve antioksidan incelemelerinde yardımını esirgemeyen Uzman Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na, yüksek lisans öğrencisi Fevzi AYTEMİZ'e ve tezimin tüm aşamalarında bana özveriyle yardımını esirgemeyen laboratuvardaki tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2013

Ebru KOCA

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iv
<b>ÖZET</b>	vi
<b>SUMMARY</b>	vii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	viii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xi
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	xiii
<b>1. GENEL BİLGİLER</b>	1
1.1. Giriş	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları	22
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi	84
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemleri	87
1.4.1. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri	87
1.4.2. Antioksidan Savunma Sistemi	88
1.4.3. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları	90
1.5. Susuz Ortam Çözücüler	92
1.5.1. Potansiyometri	93
1.5.2. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar	94
1.5.3. Potansiyometrik Titrasyonlar	94
1.5.4. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK <sub>a</sub> Tayini	95
1.5.5. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları	95
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b>	97
2.1. Sentez	97
2.1.1. 4-(4-Metilbenzoksi)benzalhid (201)	98
2.1.2. 3-Metil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (203)	99
2.1.3. 3-Etil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (204)	100
2.1.4. 3- <i>n</i> -Propil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (205)	101
2.1.5. 3-Benzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (206)	102
2.1.6. 3- <i>p</i> -Metilbenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (207)	103
2.1.7. 3- <i>p</i> -Metoksibenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (208)	104
2.1.8. 3- <i>p</i> -Klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (209)	105
2.1.9. 3- <i>m</i> -Klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (210)	106
2.1.10. 3-Fenil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (211)	107

2.1.11.1-	Asetil-3-metil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-	108
	dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (213)	
2.1.12.1-	Asetil-3-etil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-	109
	dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (214)	
2.1.13.1-	Asetil-3-benzil-4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-	110
	1H-1,2,4-triazol-5-on (215)	
2.1.14.	1-Asetil-3- <i>p</i> -metilbenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-	111
	4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (216)	
2.1.15.	1-Asetil-3- <i>p</i> -klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-	112
	4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (217):	
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	113
2.2.1.	İndirgeme Gücü	113
2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	114
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	115
2.3.	Potansiyometrik Titrasyonlar	116
2.3.1.	Cihazlar	116
2.3.2.	Kimyasallar	116
2.3.3.	Yöntem	116
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b>	117
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR ve UV Spektrum Verileri	117
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	119
3.2.1.	İndirgeme Gücü	119
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	120
3.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	121
3.3.	Potansiyometrik Titrasyon	122
3.3.1.	202 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri	122
<b>4.</b>	<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b>	127
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	127
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	129
4.2.1.	İndirgeme Gücü	129
4.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	129
4.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	131
4.3.	Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	132
4.3.1.	Titrasyon Grafikleri	134
4.3.2.	Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi	138
4.4.	İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları	141
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	143
<b>6.</b>	<b>EKLER</b>	160
<b>7</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	222

## ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehydin trietilamin varlığında *p*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehyd ile reaksiyonları incelenmiş ve 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerden 5'inin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 5 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen 15 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmanın orijinal bölümünde, ikinci olarak sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle antioksidan özellikleri incelenmiş ve bulunan sonuçlar tartışılmıştır

Çalışmanın son bölümünde, sentezlenen 9 yeni 3-alkil(aril)-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid) TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki HNP ve  $pK_a$  değerleri bulunmuştur.

**2013, 222 sayfa**

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

## SUMMARY

In this study, firstly nine 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, the reactions of these compounds with 4-(4-methylbenzoxy)-benzaldehyde, which was synthesized by the reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with *p*-methylbenzoyl chloride by using triethylamine, were investigated and nine novel 3-alkyl(aryl)-4-[4-(4-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained. In addition, five new compounds synthesized were treated with acetic anhydride and five novel 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-[4-(4-methylbenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones were obtained. In order to identify the new compounds synthesized in the study, spectroscopic methods including IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and UV were used.

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

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

**2013, 222 pages**

**Key Words:** 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one, Schiff base, acetylation, antioxidant, p*K*<sub>a</sub>, potentiometric titration, half neutralization method.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	202 Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	130
Şekil 4.2.	212 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	130
Şekil 4.3.	202 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	131
Şekil 4.4.	212 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	132
Şekil 4.5.	203 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	134
Şekil 4.6.	204 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikler	134
Şekil 4.7.	205 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	135
Şekil 4.8.	206 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	135
Şekil 4.9.	207 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	136
Şekil 4.10.	208 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	136
Şekil 4.11.	209 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	137
Şekil 4.12.	210 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile	

	Titrasyon Grafikleri	137
Şekil 4.13.	211 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri	138
Ek Şekil 1.	201 Bileşiğinin IR Spektrumu	161
Ek Şekil 2.	201 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	162
Ek Şekil 3.	201 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	163
Ek Şekil 4.	201 Bileşiğinin UV Spektrum	164
Ek Şekil 5.	203 Bileşiğinin IR Spektrumu	165
Ek Şekil 6.	203 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	166
Ek Şekil 7.	203 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	167
Ek Şekil 8.	203 Bileşiğinin UV Spektrumu	168
Ek Şekil 9.	204 Bileşiğinin IR Spektrumu	169
Ek Şekil 10.	204 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	170
Ek Şekil 11.	204 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	171
Ek Şekil 12.	204 Bileşiğinin UV Spektrumu	172
Ek Şekil 13.	205 Bileşiğinin IR Spektrumu	173
Ek Şekil 14.	205 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	174
Ek Şekil 15.	205 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	175
Ek Şekil 16.	205 Bileşiğinin UV Spektrumu	176
Ek Şekil 17.	206 Bileşiğinin IR Spektrumu	177
Ek Şekil 18.	206 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	178
Ek Şekil 19.	206 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	179
Ek Şekil 20.	206 Bileşiğinin UV Spektrumu	180
Ek Şekil 21.	207 Bileşiğinin IR Spektrumu	181
Ek Şekil 22.	207 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	182
Ek Şekil 23.	207 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	183
Ek Şekil 24.	207 Bileşiğinin UV Spektrumu	184
Ek Şekil 25.	208 Bileşiğinin IR Spektrumu	185
Ek Şekil 26.	208 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	186
Ek Şekil 27.	208 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) Spektrumu	187
Ek Şekil 28.	208 Bileşiğinin UV Spektrumu	188

Ek Şekil 29	209 Bileşiğinin IR Spektrumu	189
Ek Şekil 30	209 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	190
Ek Şekil 31	209 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	191
Ek Şekil 32	209 Bileşiğinin UV Spektrumu	192
Ek Şekil 33	210 Bileşiğinin IR Spektrumu	193
Ek Şekil 34	210 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	194
Ek Şekil 35	210 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	195
Ek Şekil 36	210 Bileşiğinin UV Spektrumu	196
Ek Şekil 37	211 Bileşiğinin IR Spektrumu	197
Ek Şekil 38	211 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	198
Ek Şekil 39	211 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	199
Ek Şekil 40	211 Bileşiğinin UV Spektrumu	200
Ek Şekil 41	213 Bileşiğinin IR Spektrumu	201
Ek Şekil 42	213 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	202
Ek Şekil 43	213 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	203
Ek Şekil 44	213 Bileşiğinin UV Spektrumu	204
Ek Şekil 45	214 Bileşiğinin IR Spektrumu	205
Ek Şekil 46	214 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	206
Ek Şekil 47	214 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	207
Ek Şekil 48	214 Bileşiğinin UV Spektrumu	208
Ek Şekil 49	215 Bileşiğinin IR Spektrumu	209
Ek Şekil 50	215 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	210
Ek Şekil 51	215 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	211
Ek Şekil 52	215 Bileşiğinin UV Spektrumu	212
Ek Şekil 53	216 Bileşiğinin IR Spektrumu	213
Ek Şekil 54	216 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	214
Ek Şekil 55	216 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	215
Ek Şekil 56	216 Bileşiğinin UV Spektrumu	216
Ek Şekil 57	217 Bileşiğinin IR Spektrumu	217
Ek Şekil 58	217 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	218
Ek Şekil 59	217 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	219
Ek Şekil 60	217 Bileşiğinin UV Spektrumu	220

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 1.2.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler	89
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	113
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	114
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	115
Tablo 3.1.	202 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	119
Tablo 3.2.	212 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	119
Tablo 3.3.	202 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	120
Tablo 3.4.	212 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	120
Tablo 3.5.	202 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	121
Tablo 3.6.	212 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	121
Tablo 3.7.	203 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titirasyon Verileri	122
Tablo 3.8.	204 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titirasyon Verileri	123
Tablo 3.9.	205 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titirasyon Verileri	123
Tablo 3.10.	206 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titirasyon Verileri	124
Tablo 3.11.	207 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titirasyon Verileri	124
Tablo 3.12.	208 Bileşiğinin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve	

	izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	125
Tablo 3.13.	209 Bileşiminin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve zopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	125
Tablo 3.14.	210 Bileşiminin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	126
Tablo 3.15.	211 Bileşiminin <i>N,N</i> -dimetilformamid, aseton, <i>tert</i> -butil alkol ve izopropil alkoldeki $10^{-3}$ M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri	126
Tablo 4.1.	202 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan $pK_a$ Değerleri	138

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
$\delta$	: Kimyasal kayma (ppm)
$\epsilon$	: Molar absorbtivite katsayısı
$\lambda$	: Dalga boyu (nm)
$\nu$	: Dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ )
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ETS	: Elektron transfer sistemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
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
HNP	: Yarı-nötralizasyon potansiyeli
TBAH	: Tetrabutilamonyum hidroksit

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

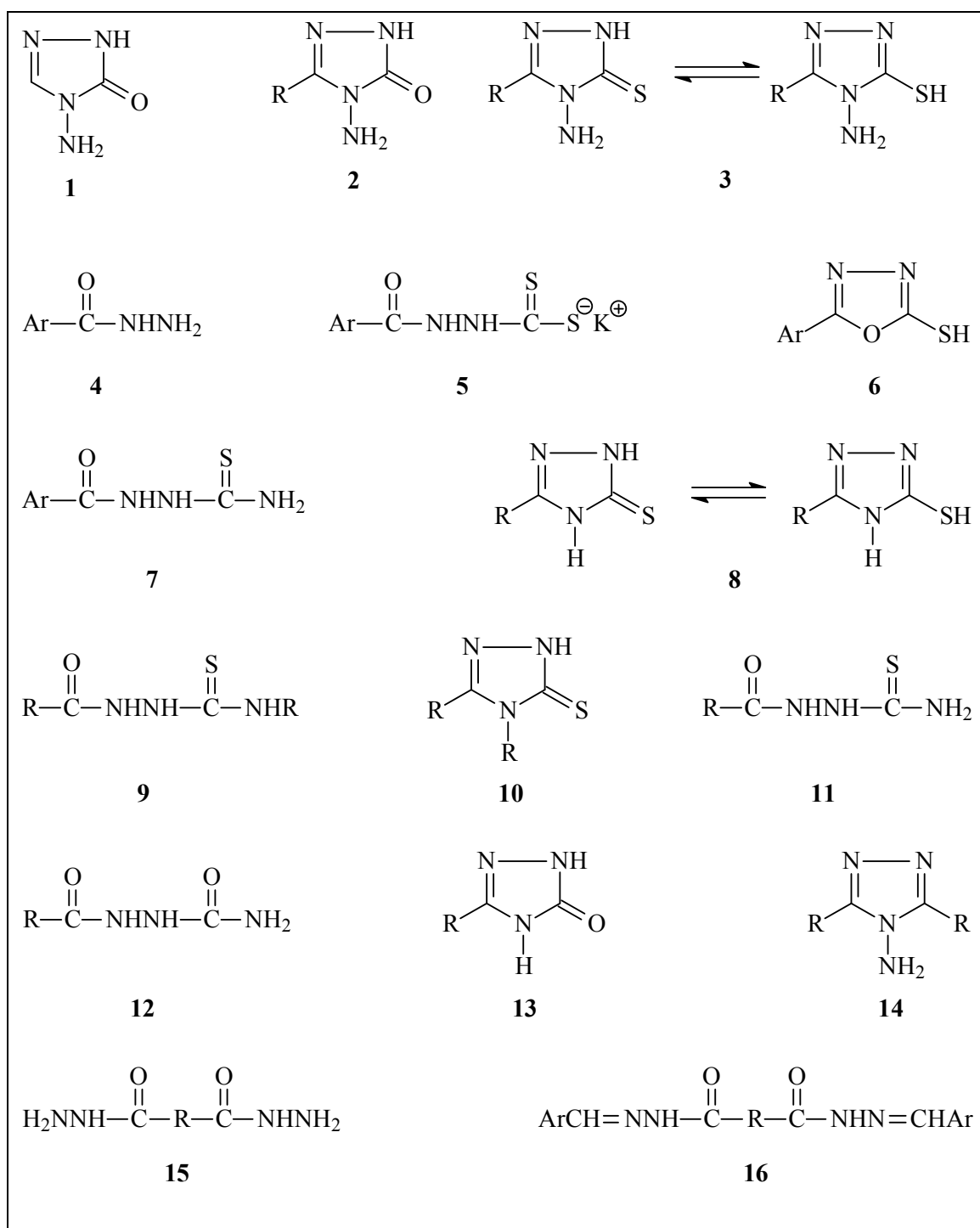
**“Bazı yeni 4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”** başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

Bu amaçla, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 9 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

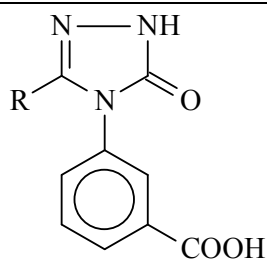
Çalışmanın orijinal bölümünde, öncelikle yeni bir benzaldehid türevi olan 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd 4-hidroksibenzaldehidin *p*-toluoil klorür ile trietilamin varlığında reaksiyonundan sentezlenmiş ve 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek karşın olan 9 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Sentez bölümünde ayrıca, bu bileşiklerden 5 tanesinin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek karşın olan N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen toplam 14 yeni bileşiğin yapıları IR ile <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV spektrum verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle invitro antioksidan özellikleri de incelenmiştir. Ayrıca, zayıf asidik N-H grubu taşıyan 9 adet yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde tetrabutylamonyum hidroksit (TBAH) ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pK<sub>a</sub> değerleri bulunmuştur.

Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.'de **“Formüller Tablosu”** başlığı altında verilmiştir.

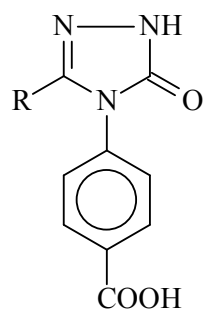
**Tablo 1.1.** Formüller Tablosu



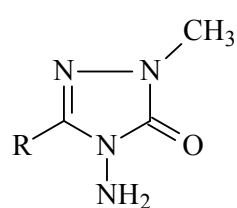




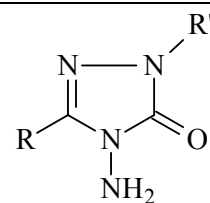
37



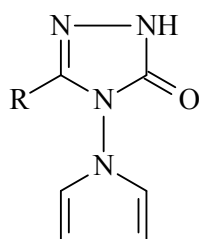
38



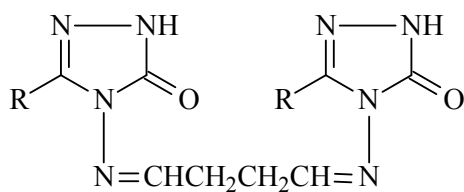
39



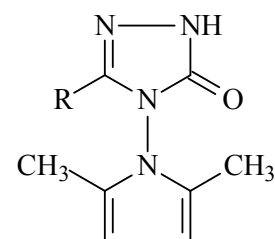
40



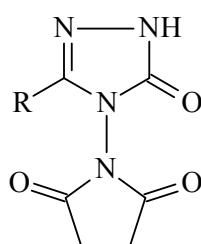
41



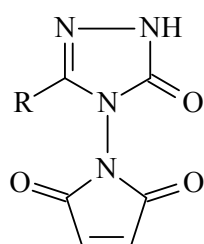
42



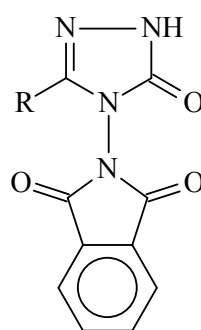
43



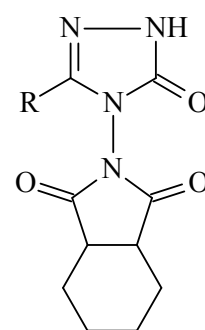
44



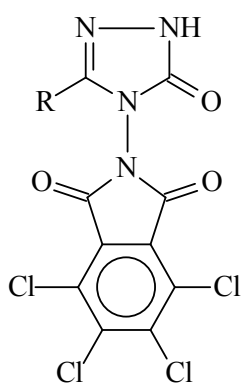
45



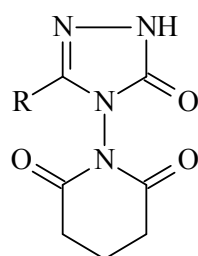
46



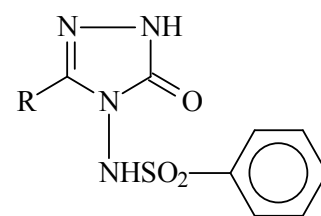
47



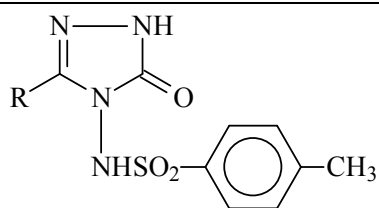
48



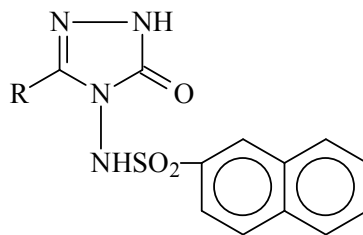
49



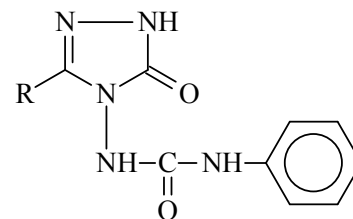
50



51



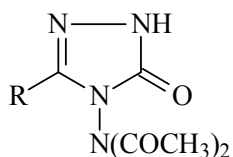
52



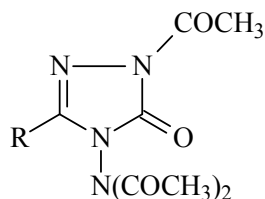
53



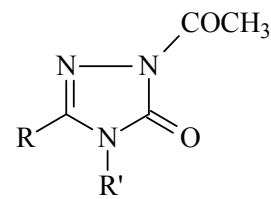
54



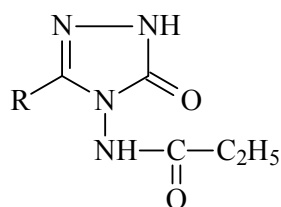
55



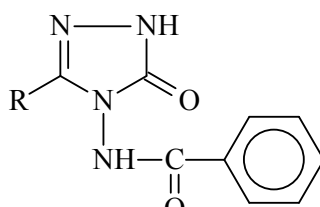
56



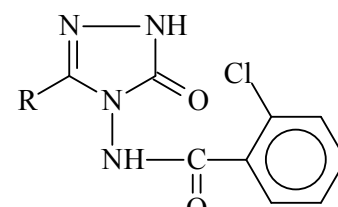
57



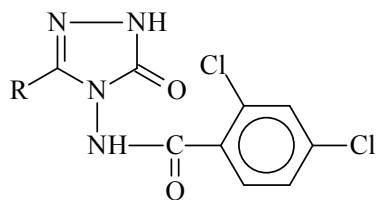
58



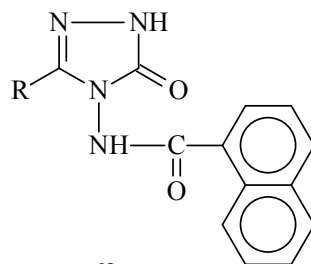
59



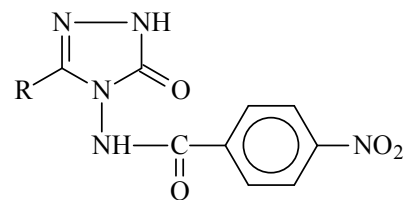
60



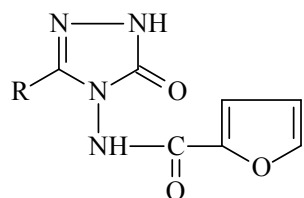
61



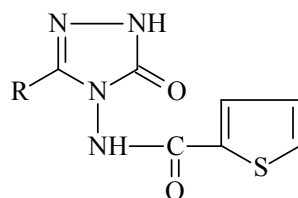
62



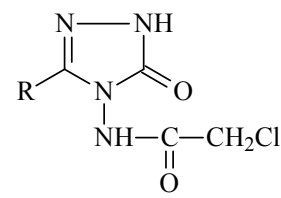
63



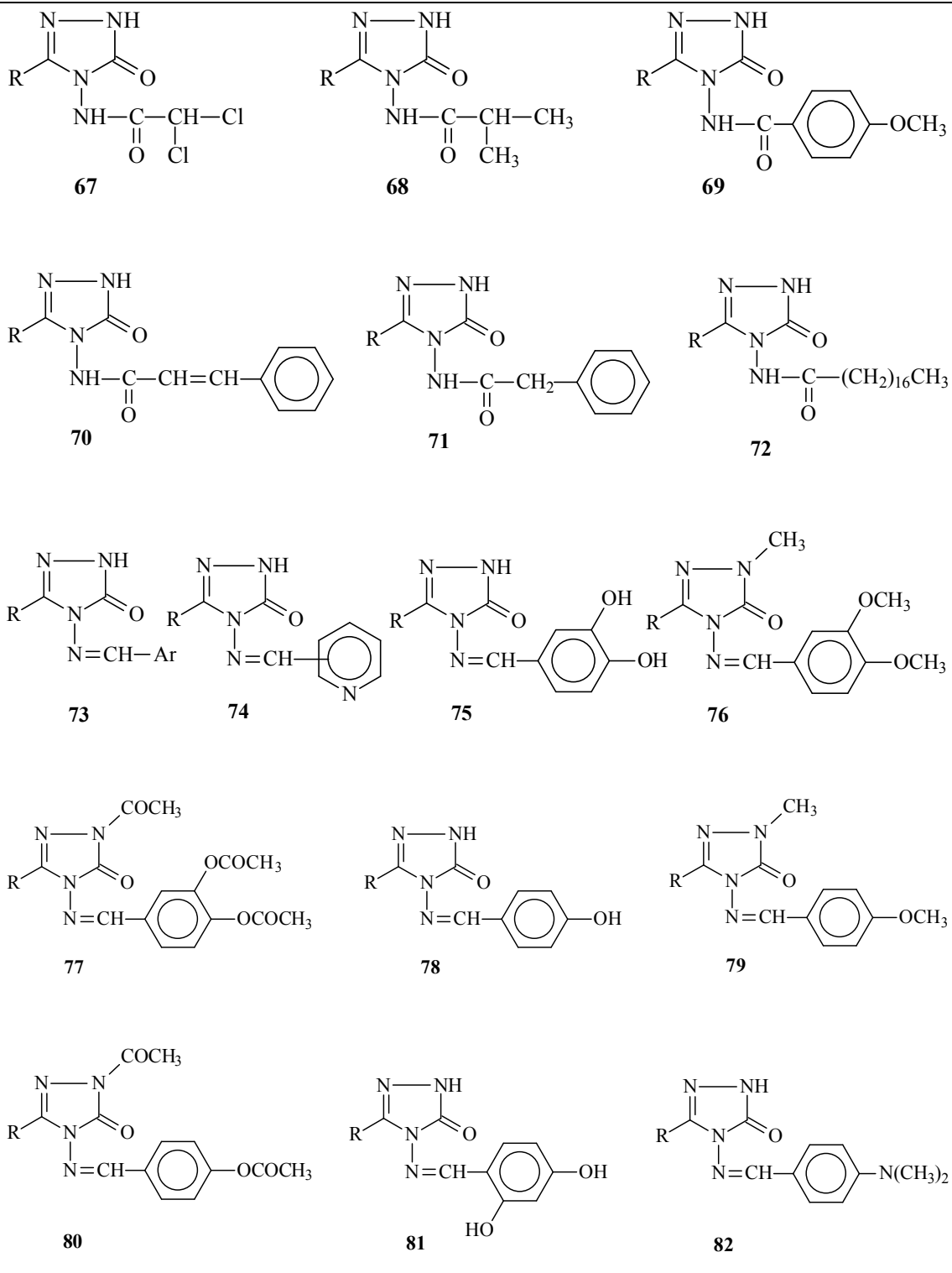
64

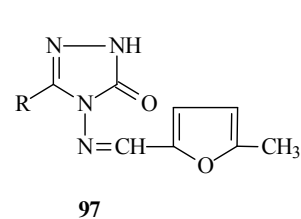
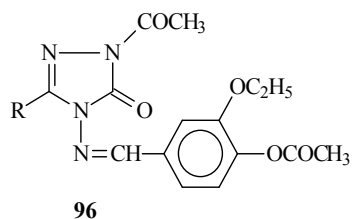
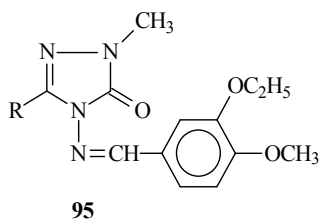
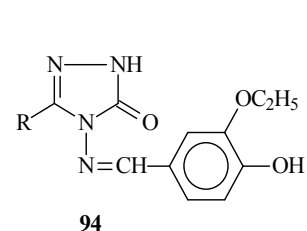
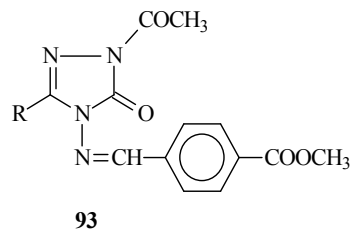
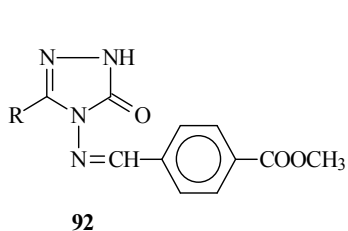
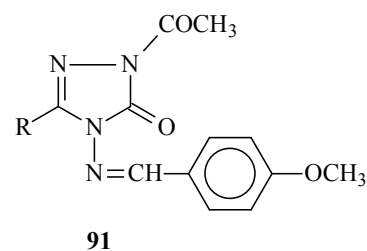
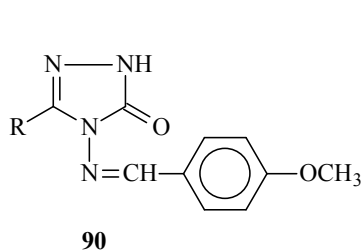
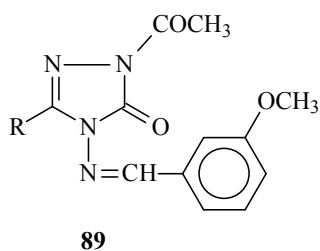
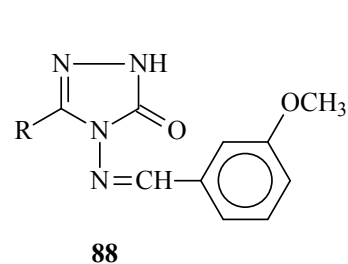
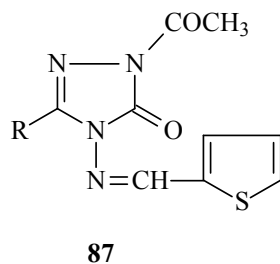
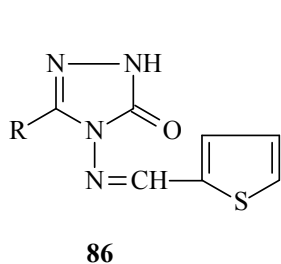
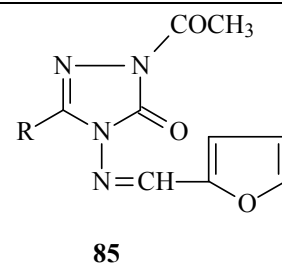
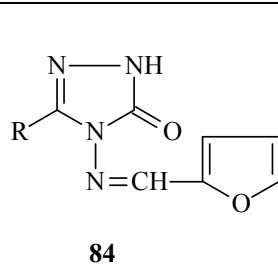
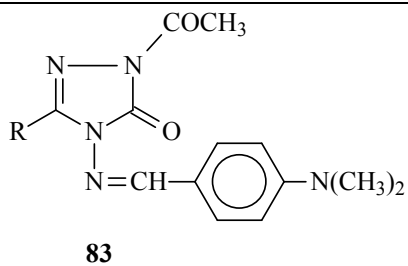


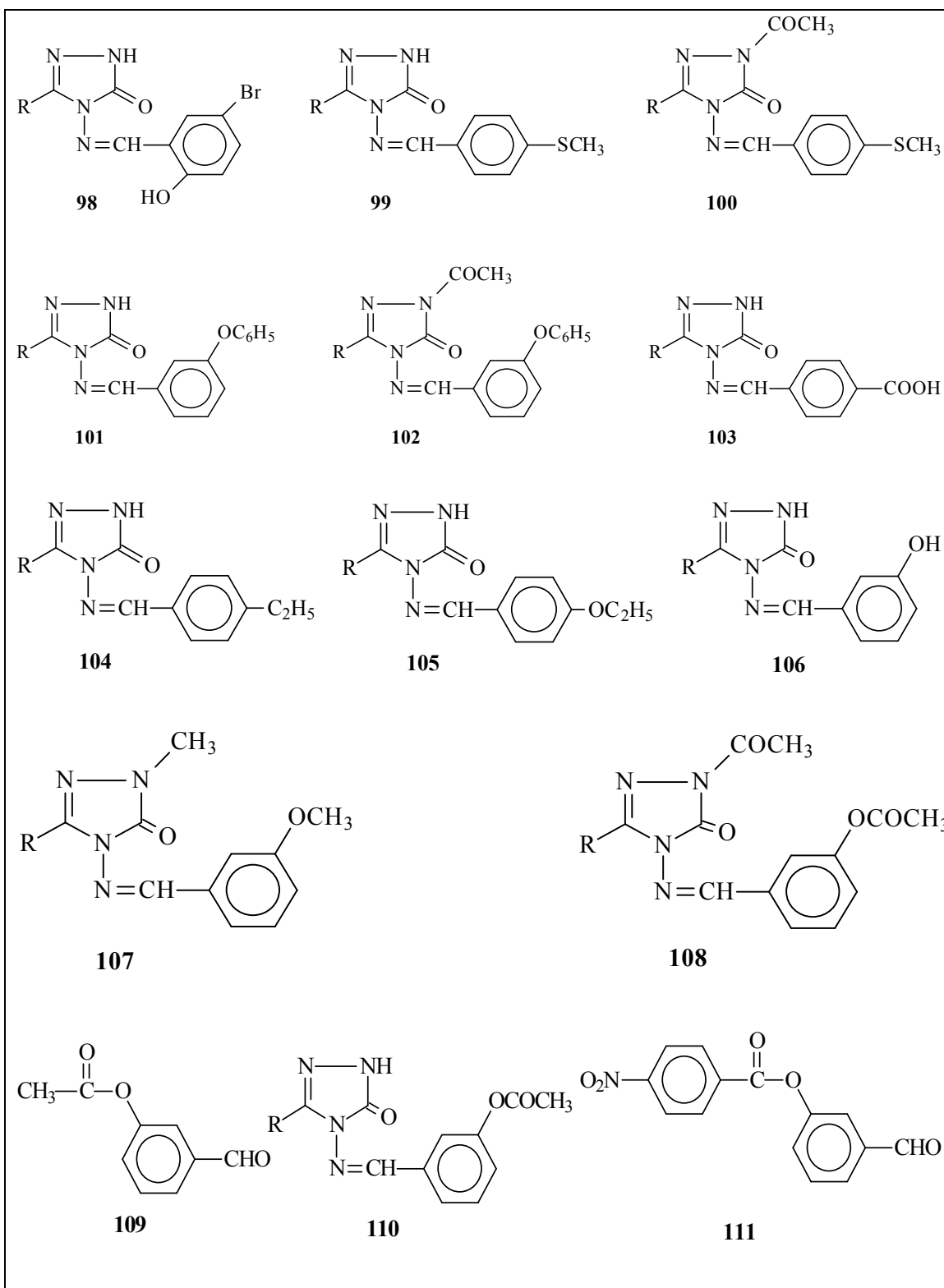
65

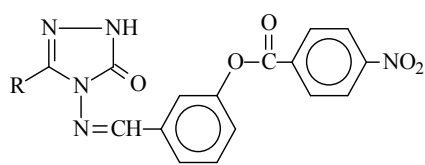


66

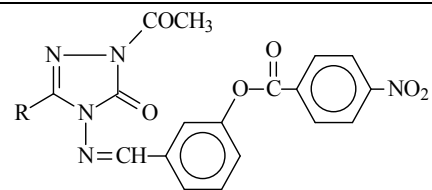




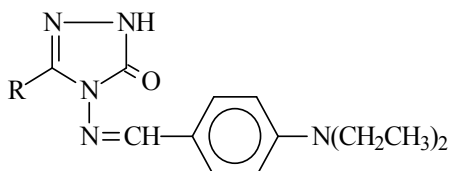




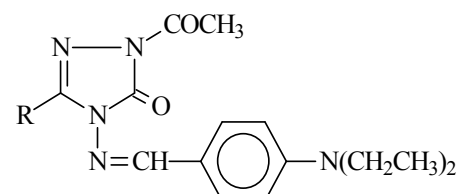
112



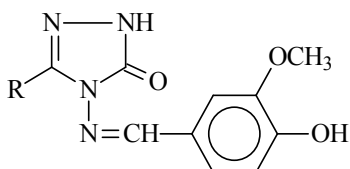
113



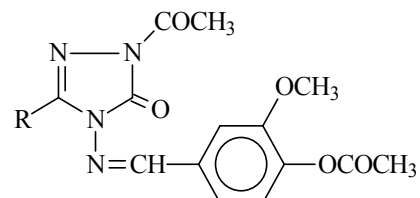
114



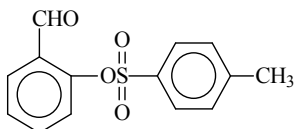
115



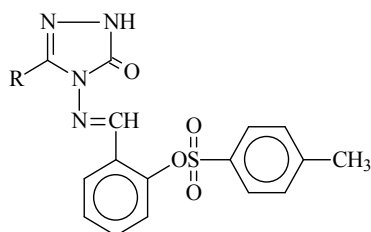
116



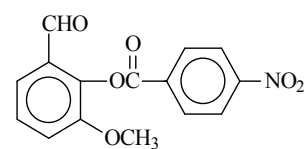
117



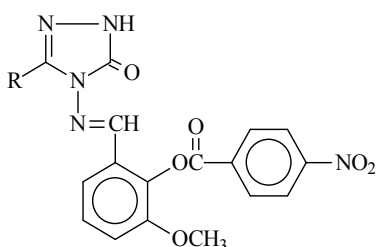
118



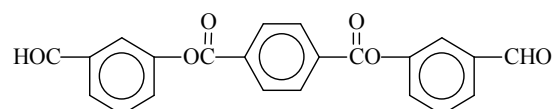
119



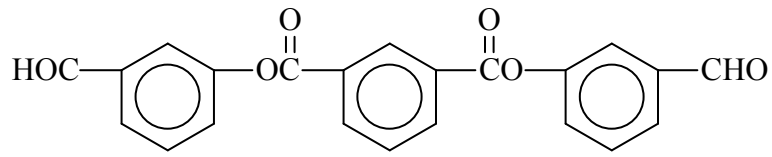
120



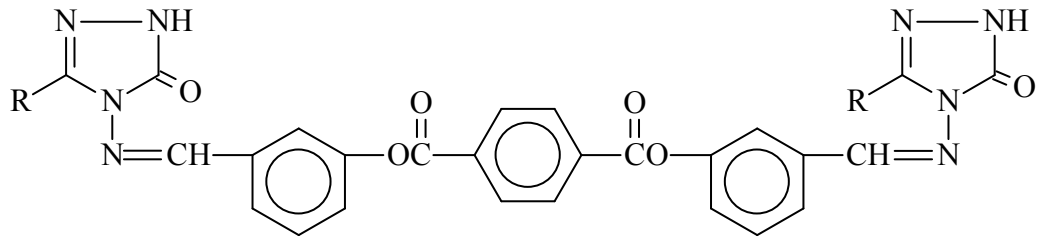
121



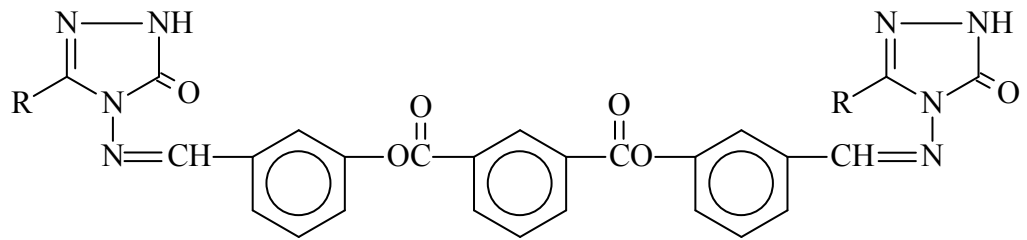
122



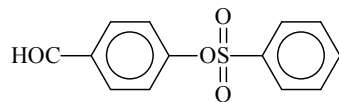
123



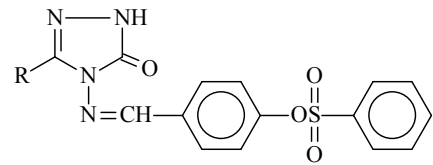
124



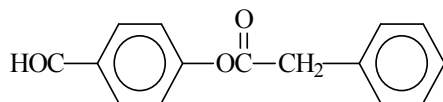
125



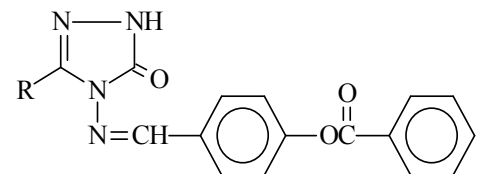
126



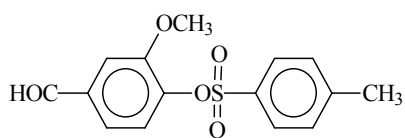
127



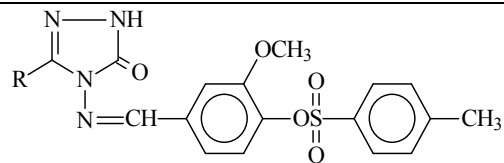
128



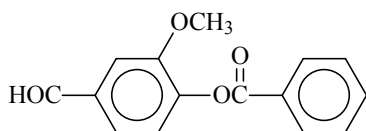
129



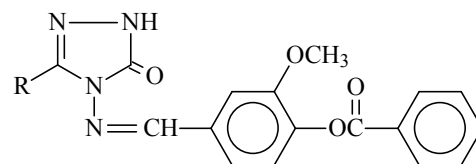
130



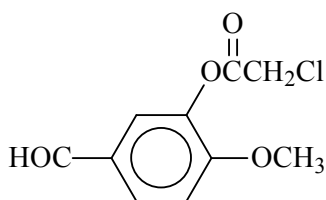
131



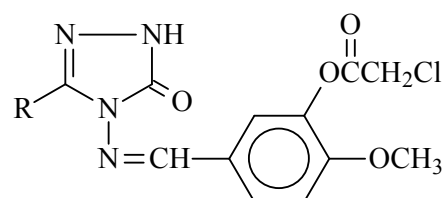
132



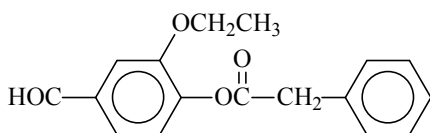
133



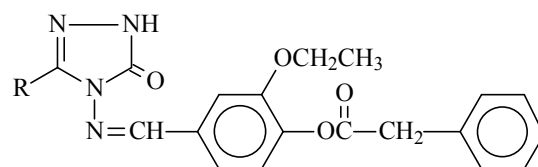
134



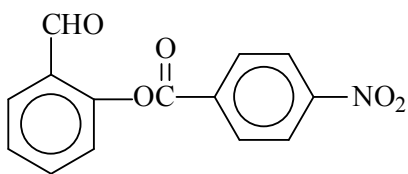
135



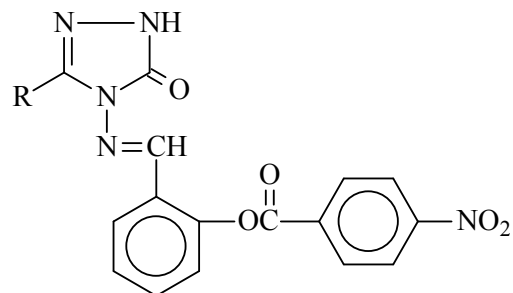
136



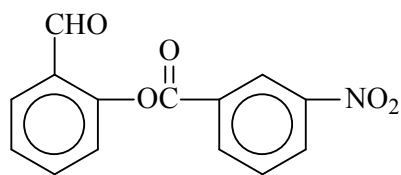
137



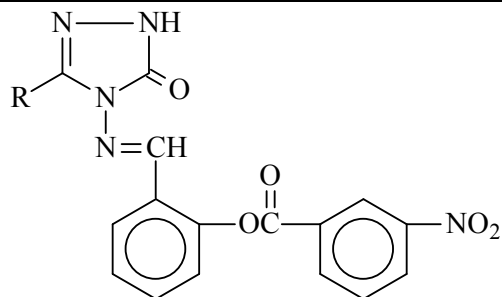
138



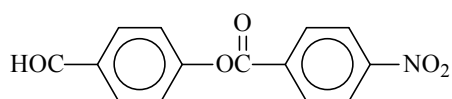
139



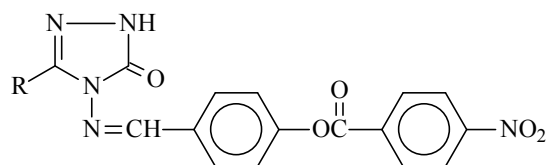
140



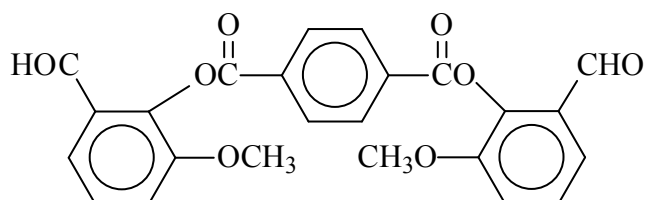
141



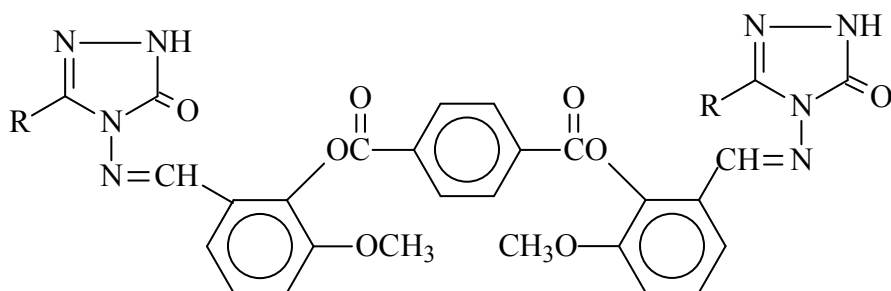
142



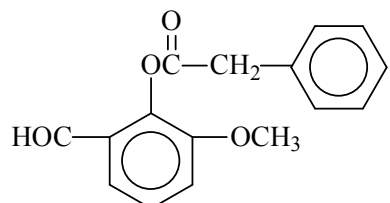
143



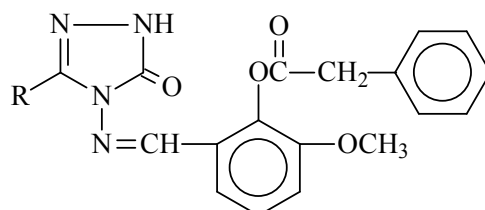
144



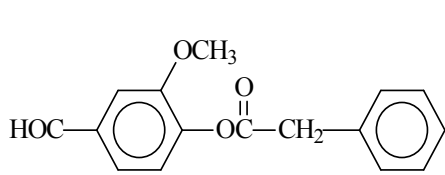
145



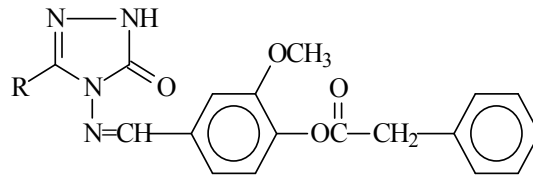
146



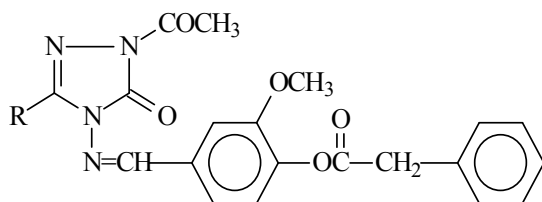
147



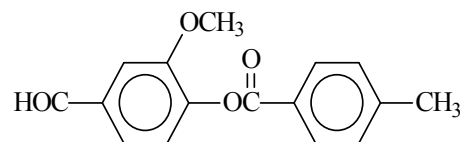
148



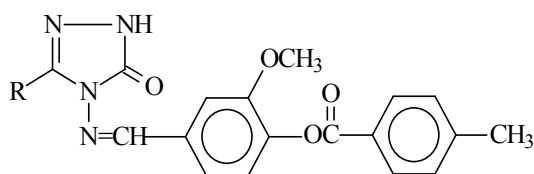
149



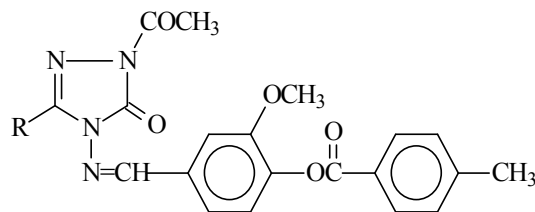
150



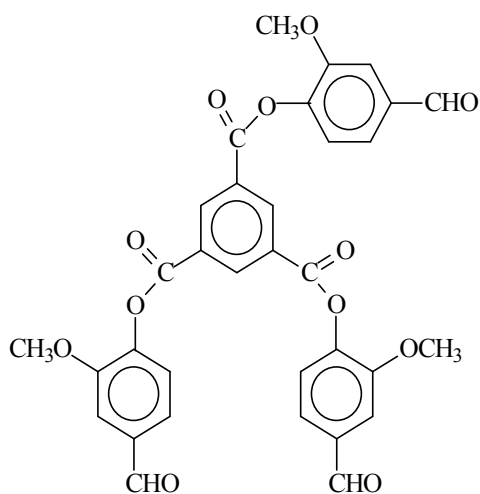
151



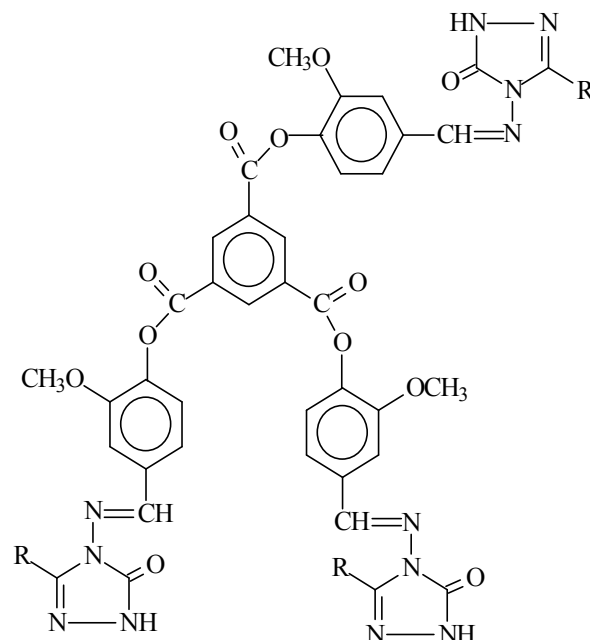
152



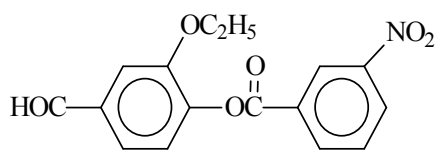
153



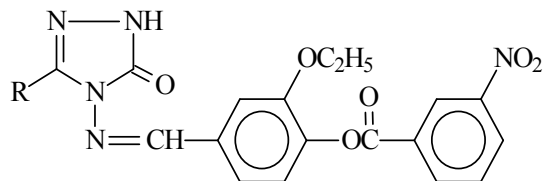
154



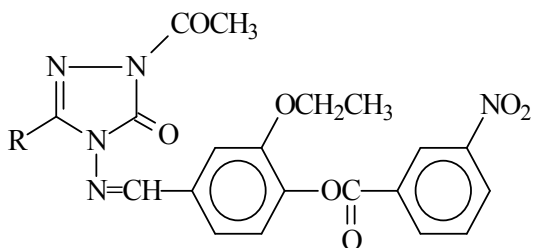
155



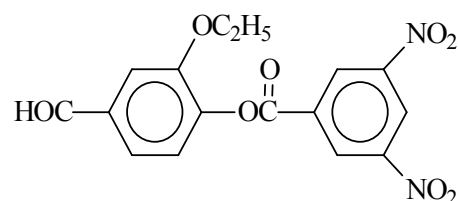
156



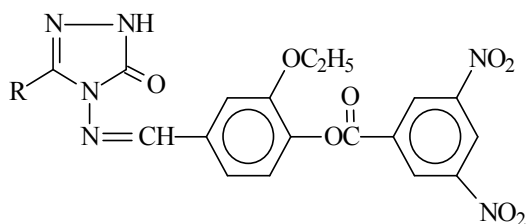
157



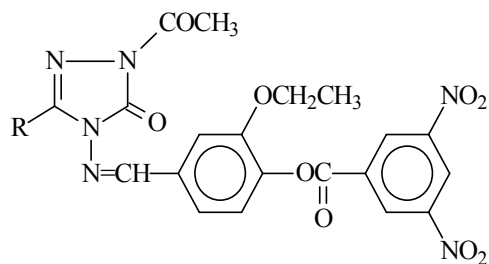
158



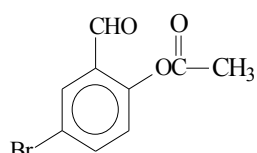
159



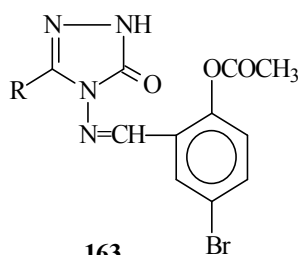
160



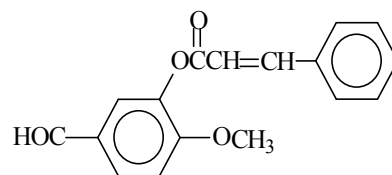
161



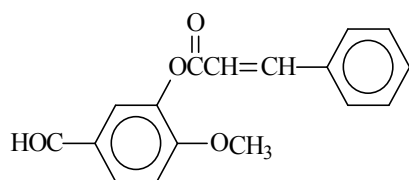
162



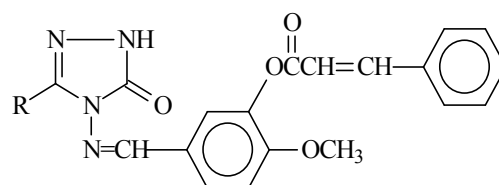
163



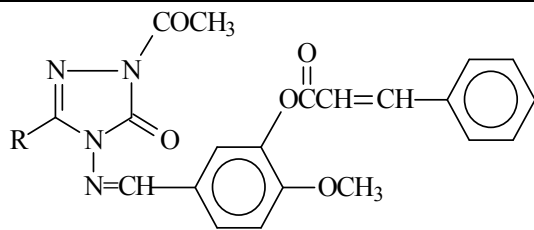
164



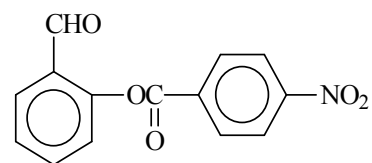
164



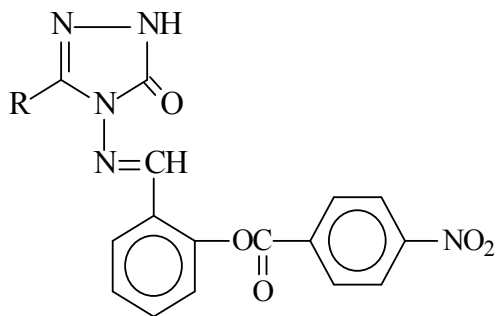
165



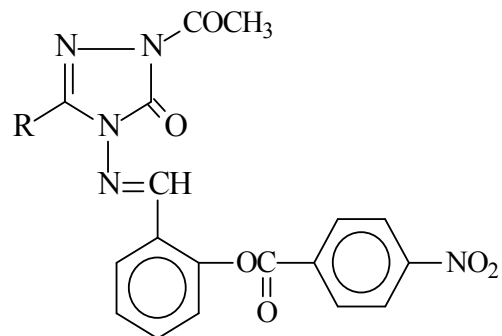
166



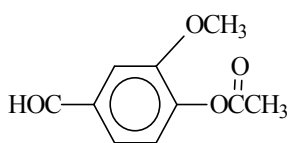
167



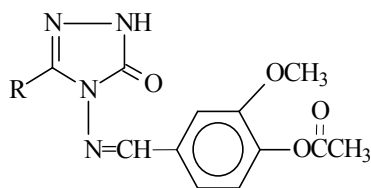
168



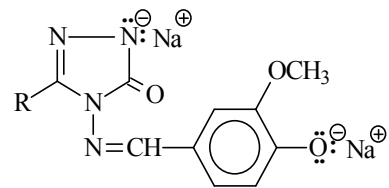
169



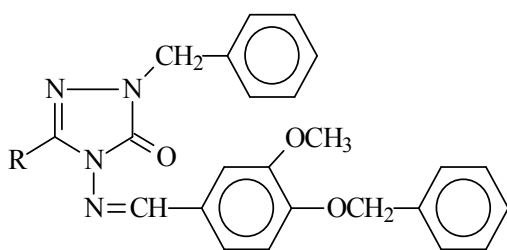
170



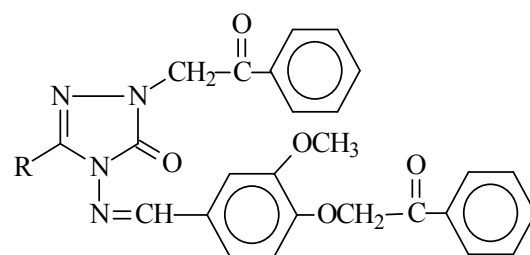
171



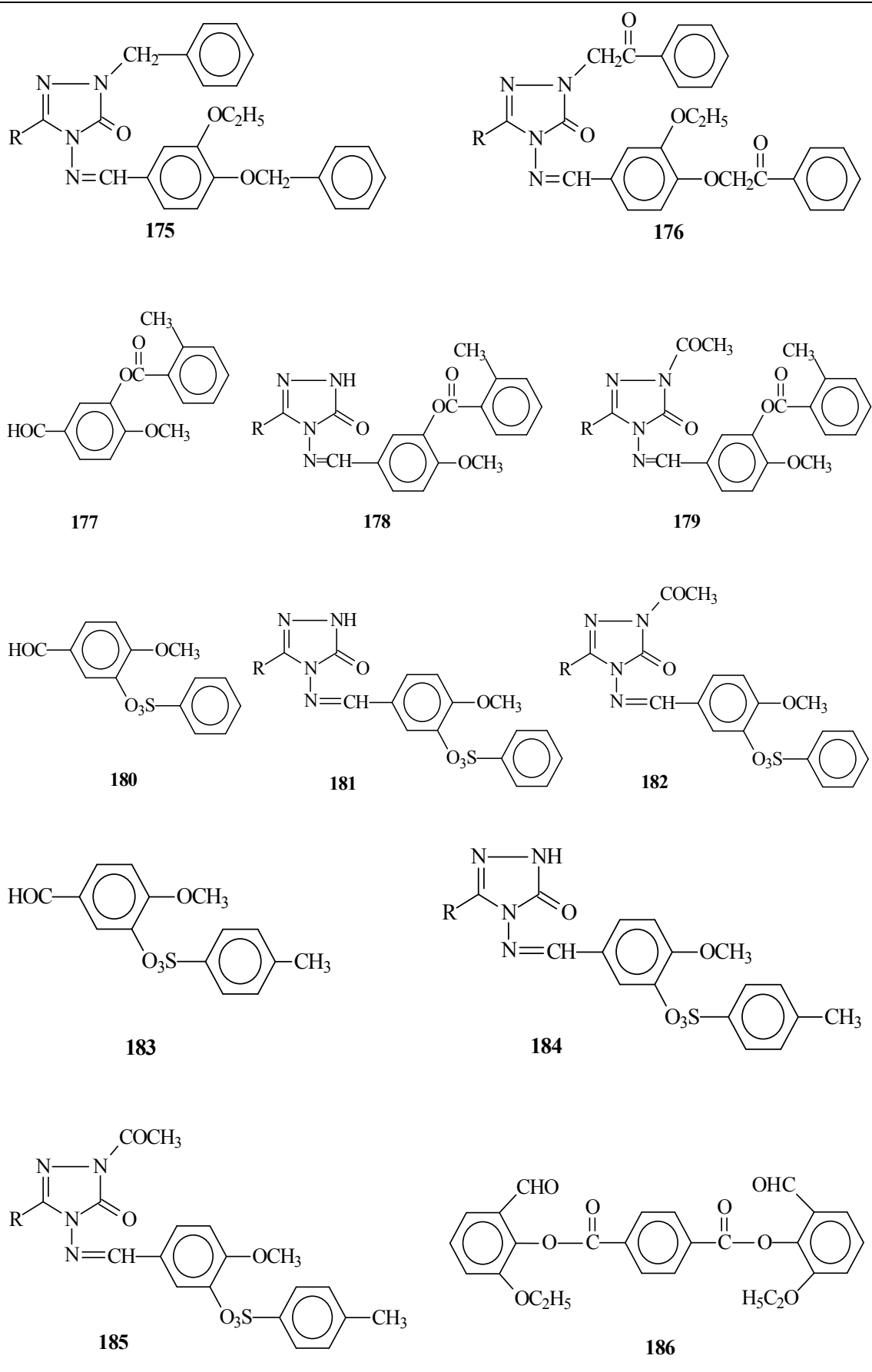
172

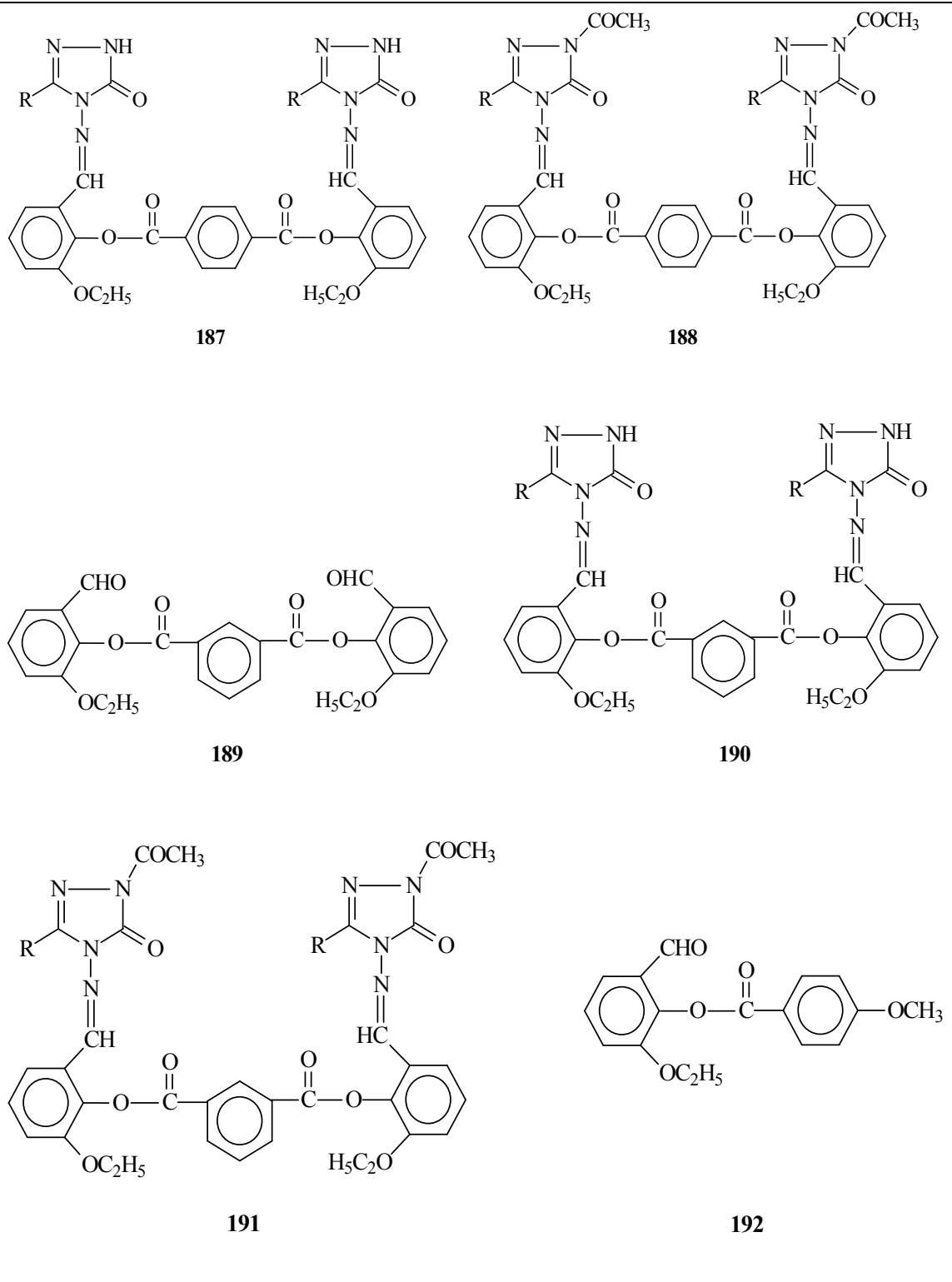


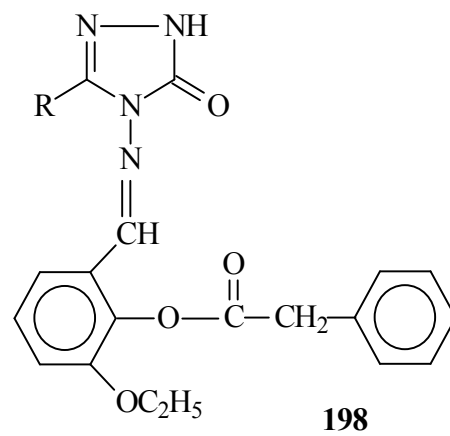
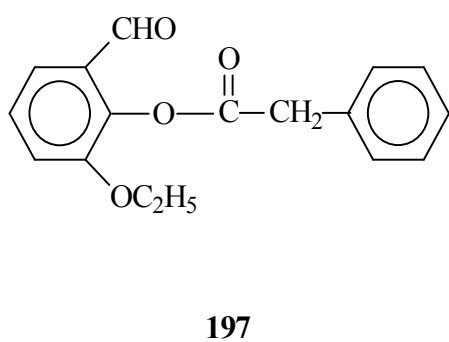
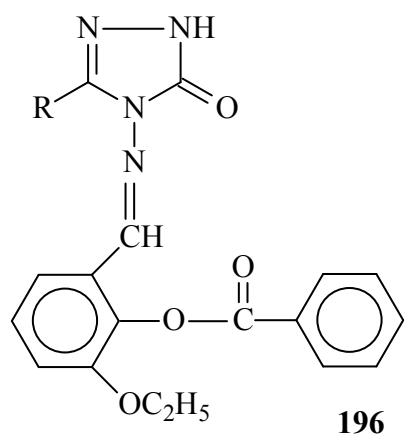
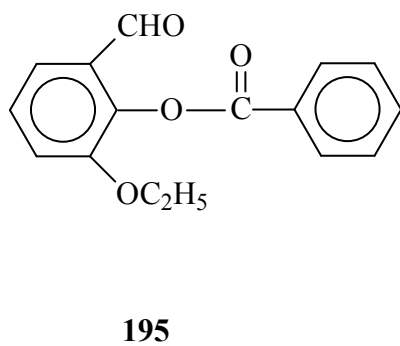
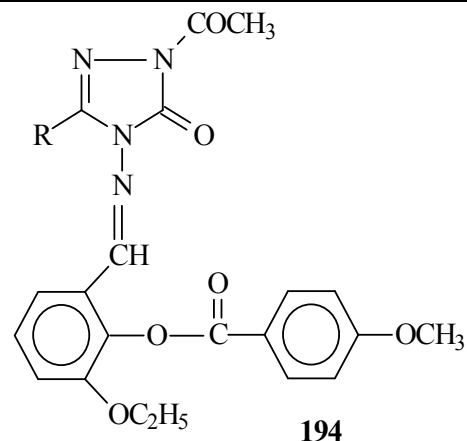
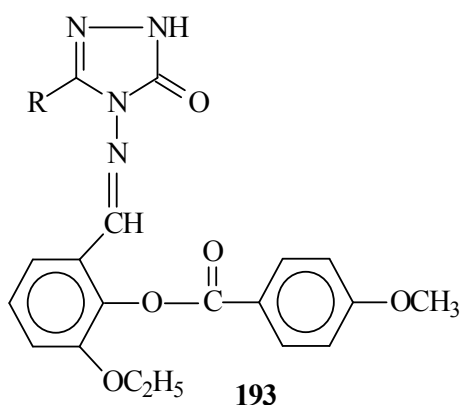
173

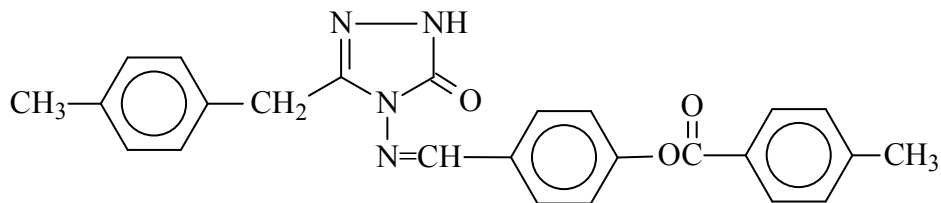
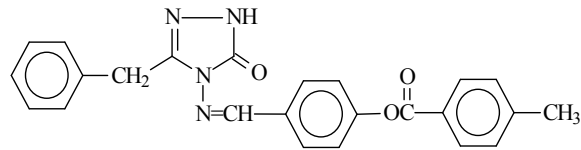
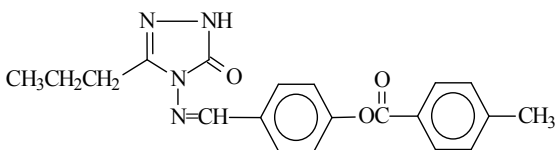
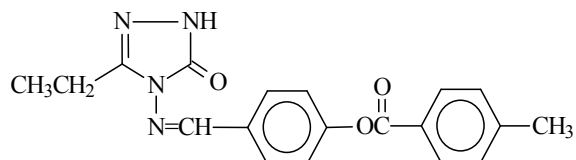
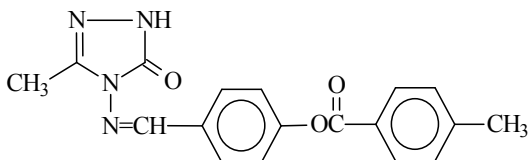
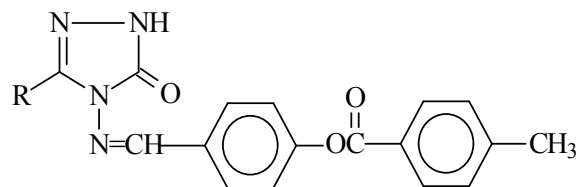
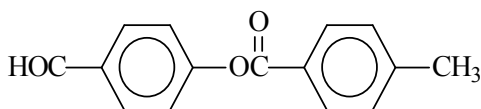
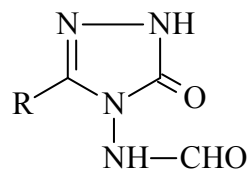
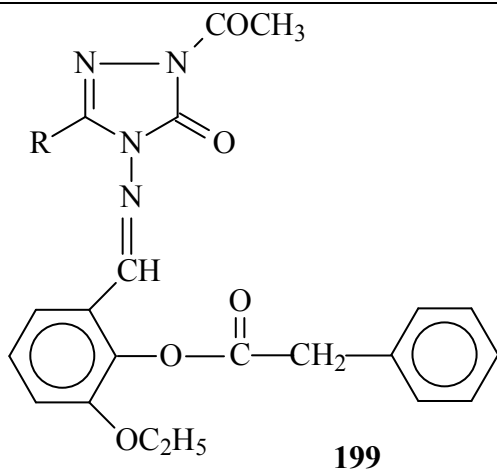


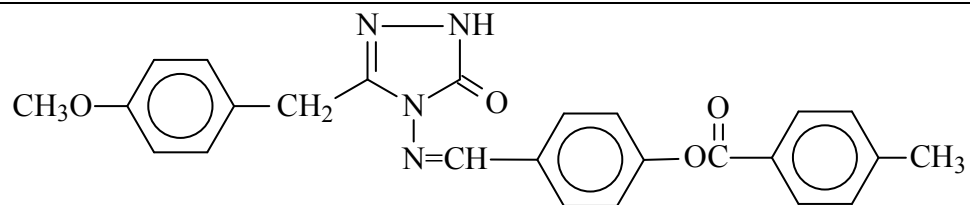
174



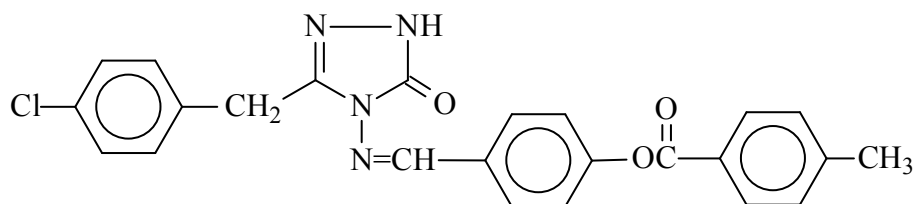




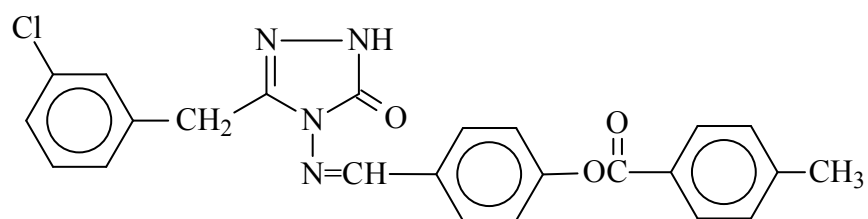




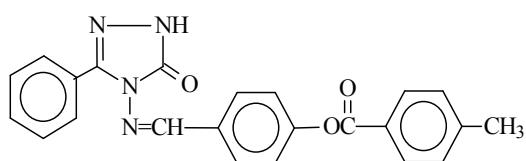
208



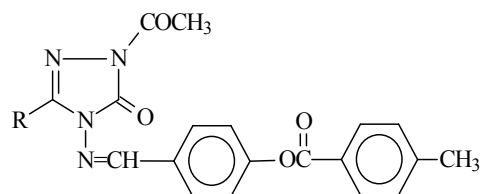
209



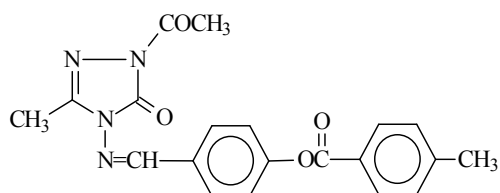
210



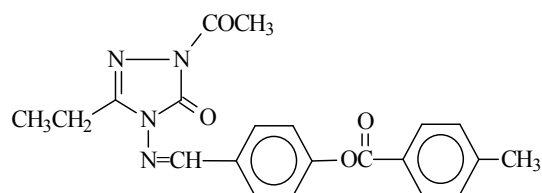
211



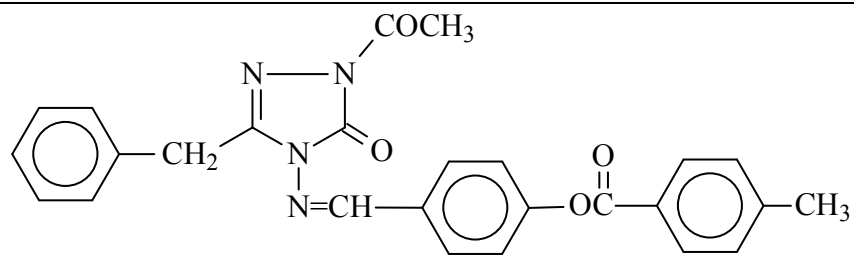
212



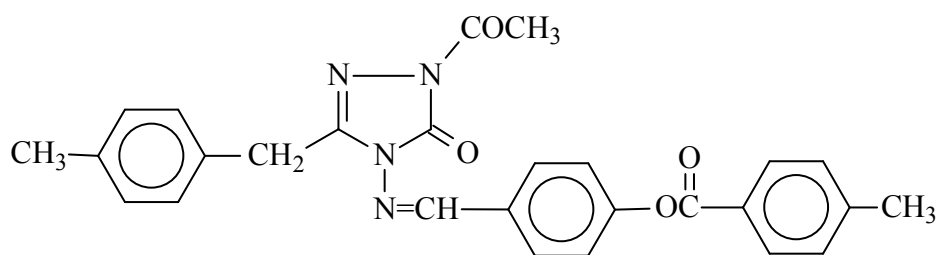
213



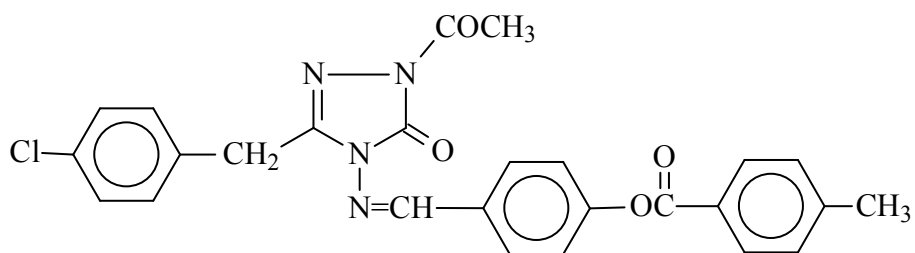
214



215



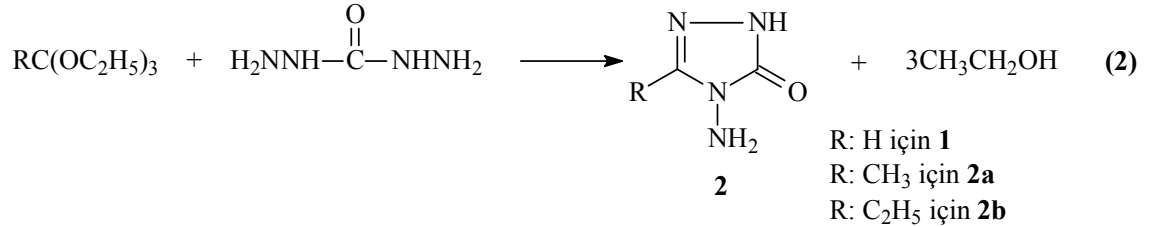
216



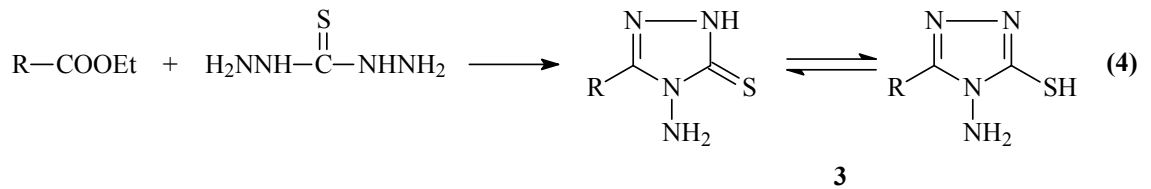
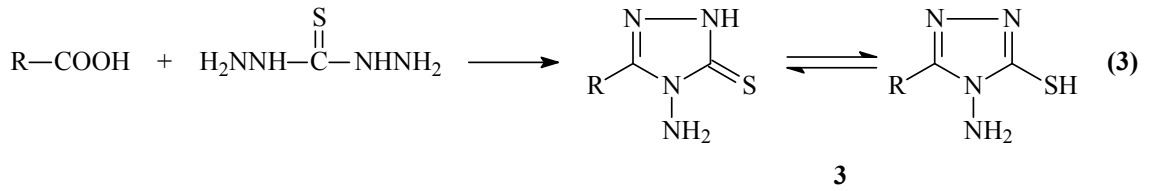
217



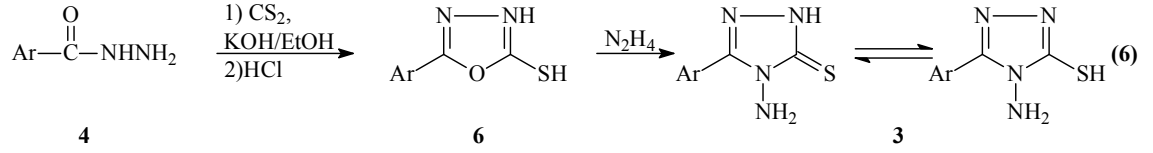
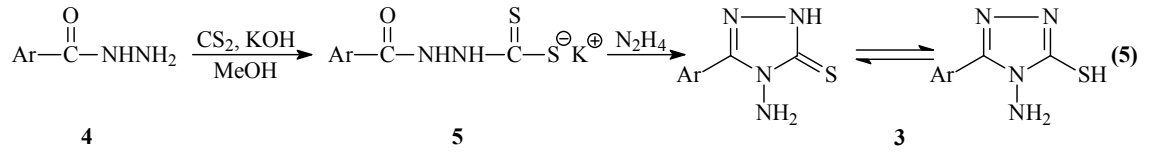
Bir başka çalışmada etil ortoformat yanında etil ortoasetat ve etil ortopropionat kullanılmış ve 2 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) ve 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) bileşikleri ile 1 bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 2) [2].



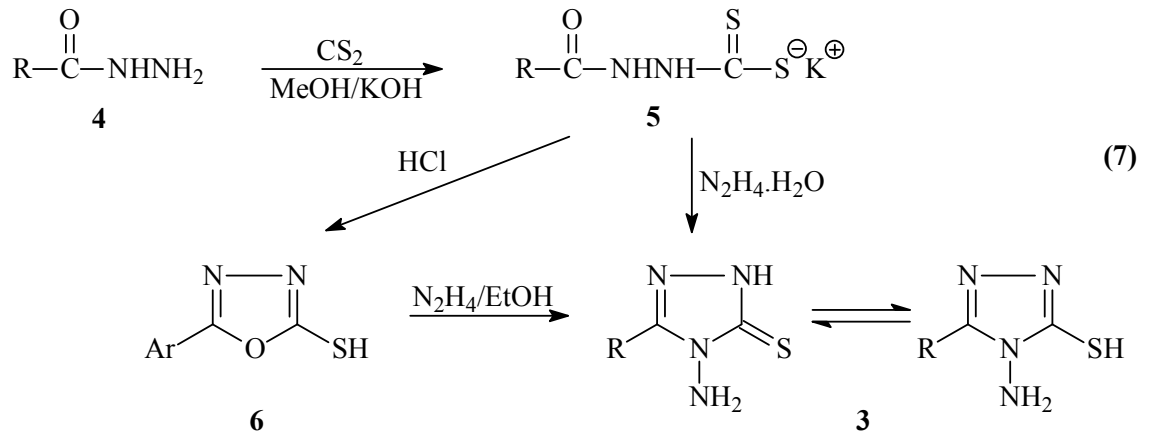
3 Tipi 1,2,4-triazol halka sisteminin oluşturulduğu iki farklı yöntemden birinde bir karboksilli asit, tiyosemikarbazid ile [3-8]; diğerinde ise bir ester, tiyosemikarbazid ile [9] muamele edilmiş ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal, antikanserojen, ağrı kesici özellikleri incelenmiştir (Denklem 3 ve 4).



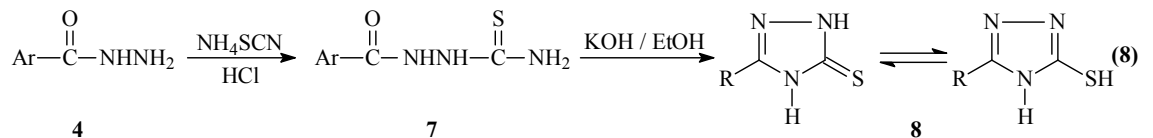
Hidrazid (4) lerden başlanarak 1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiği birçok çalışma bildirilmiştir. Bu yöntemlerden birinde hidrazidler (4)'den başlanarak 5 tipi bileşikler üzerinden 3 tipi bileşikler [10-16], diğerinde ise 6 tipi 2-merkaptio-5-aril-1,3,4-oksadiazol üzerinden 3 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion bileşikleri [9, 10, 16-20] elde edilmiştir (Denklem 5 ve 6). Ayrıca bu bileşiklerin antimikrobiyal ve farmakolojik özellikleri incelenmiştir.



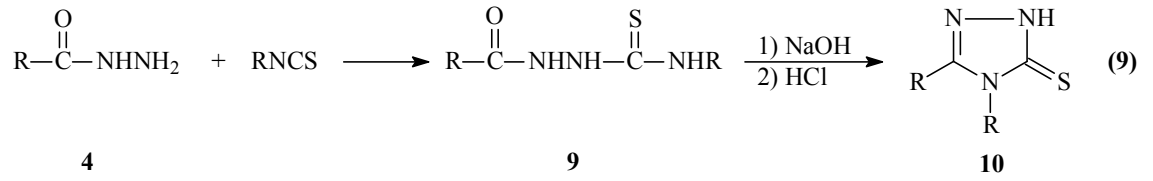
Hidrazidler (4) den başlanarak 5 ve/veya 6 tipi bileşikler üzerinden 3 tipi bileşiklerin elde edildiği dört farklı çalışma son birkaç yıl içerisinde bildirilmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal, iltihap önleyici, antioksidan özellikleri de test edilmiştir (Denklem 7) [21-23].



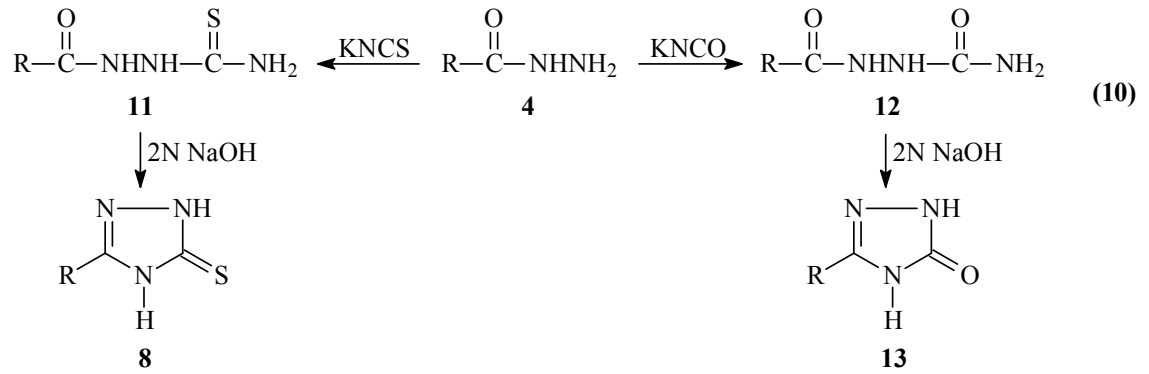
8 Tipi 1,2,4-triazol türevinin elde edildiği bir başka çalışmada da 4 tipi hidrazidler  $\text{NH}_4\text{SCN}$  ile reaksiyonundan oluşan 7 tipi 2-aroil tiyosemikarbazid kullanılmıştır (Denklem 8) [24].



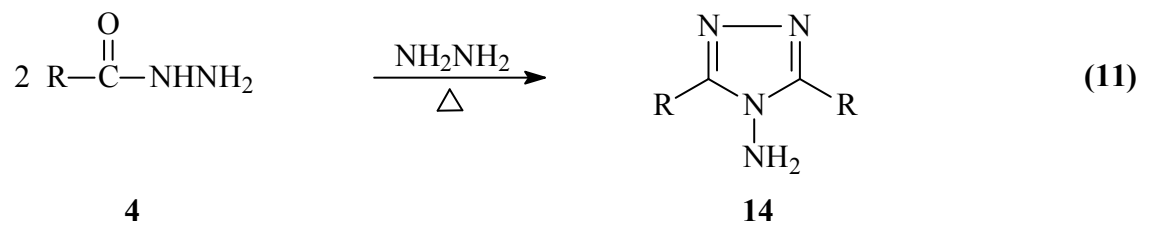
10 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion bileşiklerinin 4 tipi hidrazidler alkil(aril)-tiyosiyanatlarla reaksiyonundan oluşan 9 tipi bileşiklerin halka kapanmasına uğratılması ile sentezine ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Denklem 9) [25-38].



Çok yakın zamanda yapılan iki çalışmada 4 tipi hidrazidlerin KNCS ile ve KNCO ile reaksiyonundan oluşan 11 ve 12 tipi bileşiklerin 2N NaOH ile reaksiyonundan karşın olan 8 tipi 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion ve 13 tipi 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği ve bu bileşiklerin antiviral, ağrı kesici, iltihap önleyici özelliklerinin araştırıldığı bildirilmiştir (Denklem 10) [39, 40].



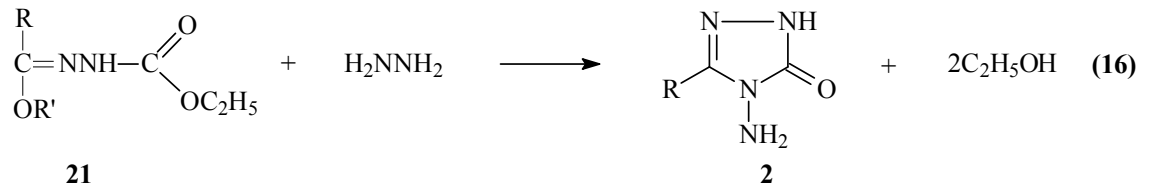
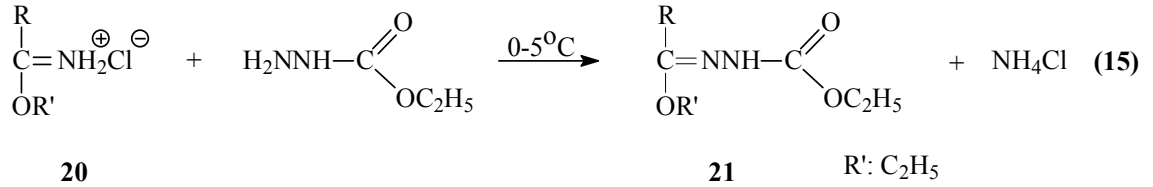
4 Tipi hidrazidlerden başlanarak 14 tipi 4-amino-3,5-disubstitue-1,2,4-triazol bileşiklerinin elde edildiği ilginç bir çalışmada 4 tipi bileşikler ile hidrazin muamele edilmiştir (Denklem 11) [41].



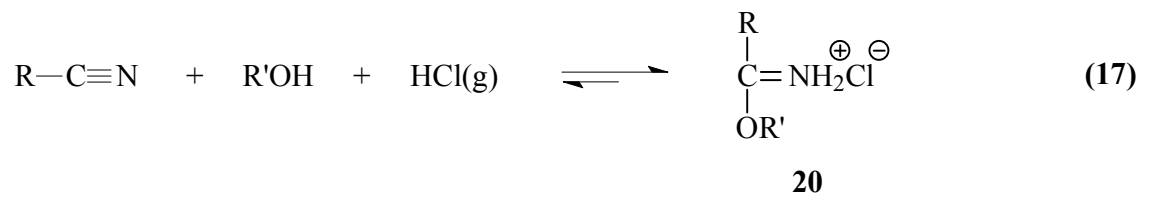
18 Tipi triazol türevlerinin elde edildiği bir başka çalışmada ise 15 tipi dihidrazidlerin reaksiyonuna başvurulmuş ve sentezi yapılan 1,2-bis(1,3,4-oksadiazol-2-il)etan (17) ve 1,2-bis-(4-amino-1,2,4-triazol-3-il)etan (18) türevlerinin antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 12) [42].



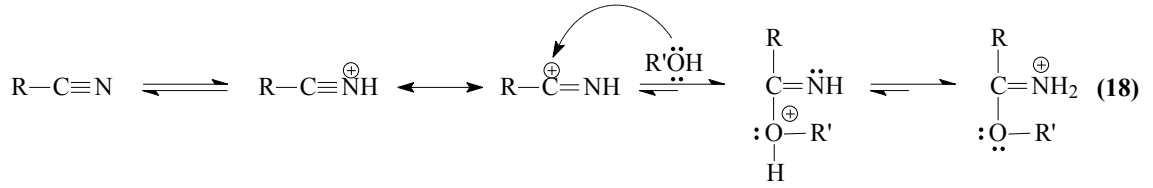
ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [43, 45-50] ester etoksikarbonilhidrazonlar (21) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 15 ve Denklem 16) [46-52].



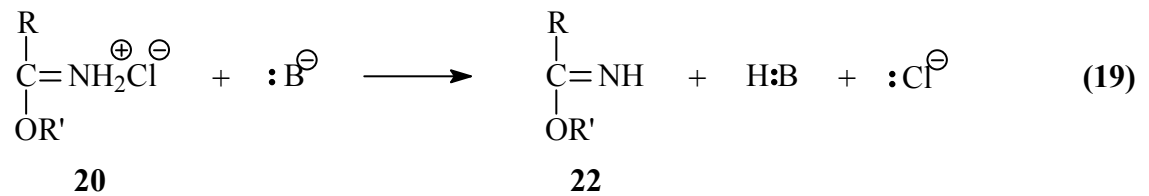
Çalışmada hidroklorürleri (20) halinde kullanılan, 22 tipi iminoesterlerin sentezi için çeşitli metotlar bilinmektedir. Bu metotlara amidlerden, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden başlayan yöntemler [53] örnek olarak verilebilirse de 20 tipi bileşiklerin sentezinde kullanılan en uygun yöntem olan Pinner Yöntemi [54] çalışmada kullanılmıştır. Bu yöntemde bir nitril, bir mutlak alkol (genellikle mutlak etanol) ile susuz bir çözücü (genellikle susuz dietil eter) içinde HCl gazı ile soğukta muamele edilir (Denklem 17).



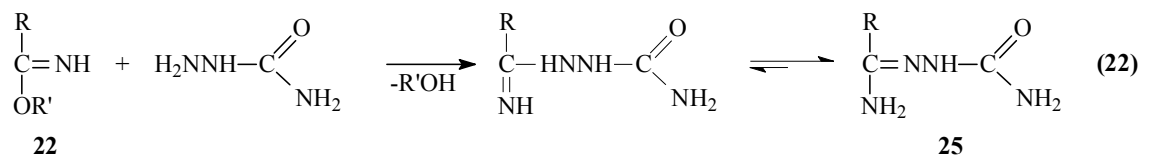
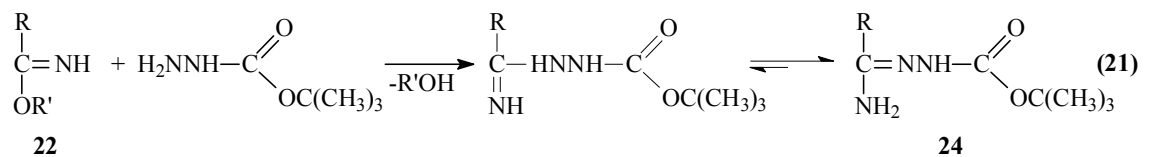
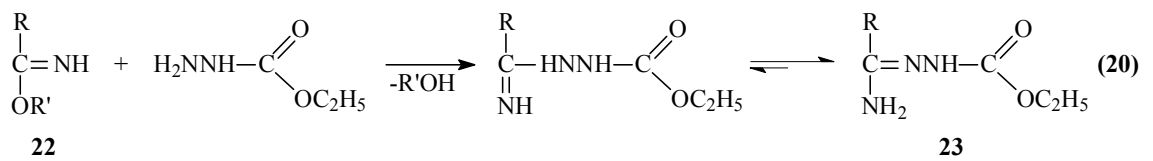
İminoesterlerin (20) Pinner yöntemine göre sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılmasını içermektedir (Denklem 18) [55].



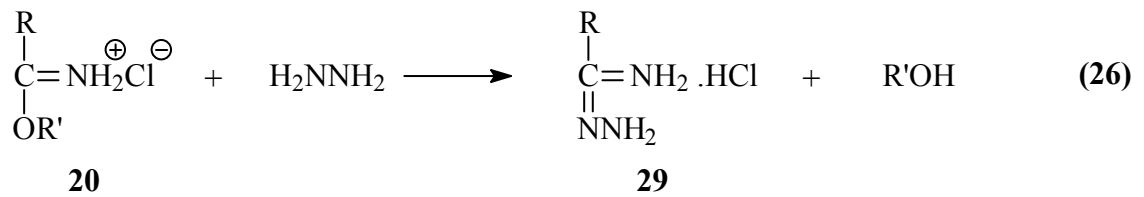
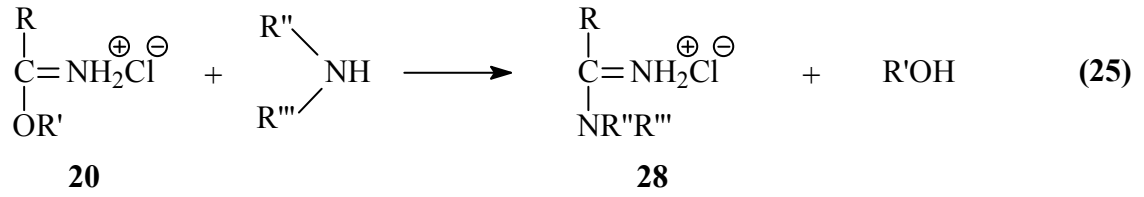
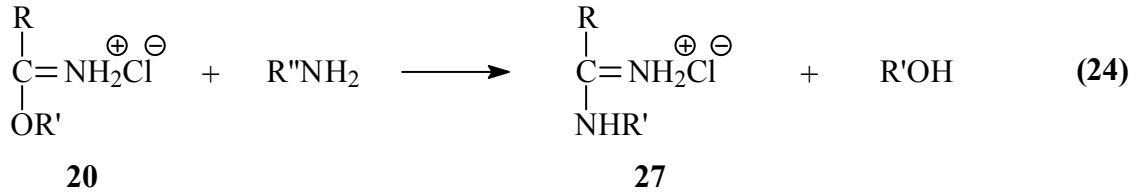
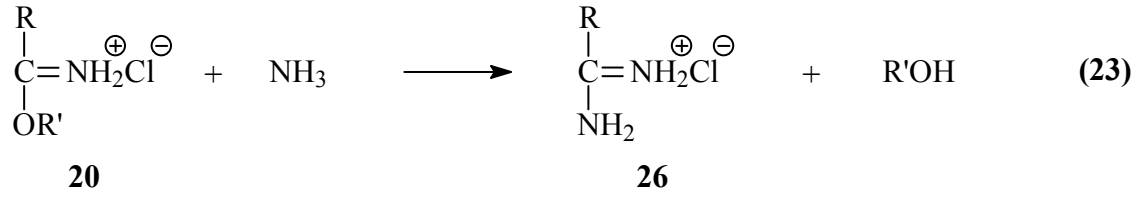
Pinner Yöntemine göre Denklem 17 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 20 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (22) ele geçer (Denklem 19) [45, 53, 56-59]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (22) genellikle erime noktası düşük olan hatta sıvı olan bileşiklerdir.



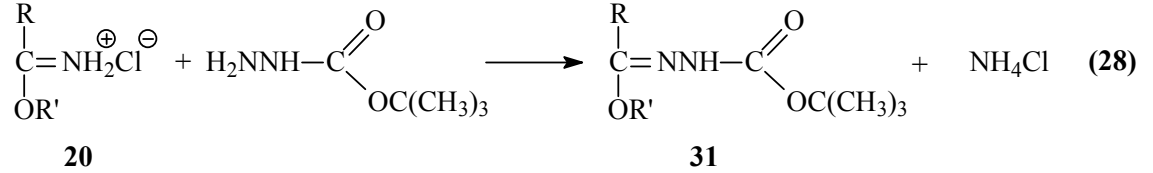
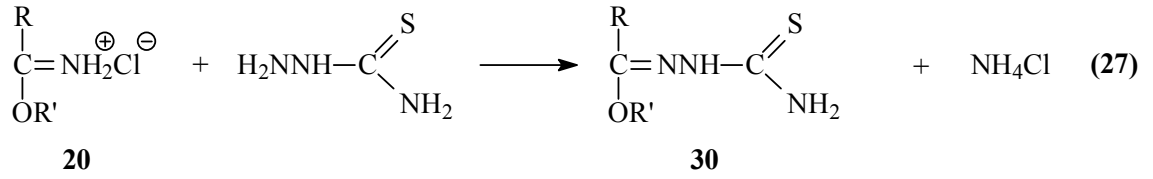
İminoesterlerin (22) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 22 tipi bileşiklerin etil karbazat, *tert*-butil karbazat ve semi karbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (23), amid *tert*-butoksikarbonilhidrazonlar (24) ve amid semikarbazonlar (25) elde edilmiştir (Denklem 20-22) [45, 56, 59].



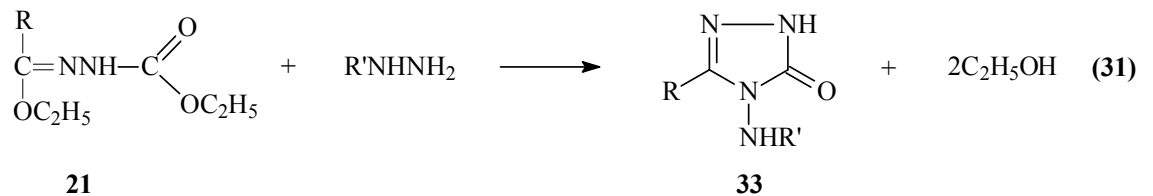
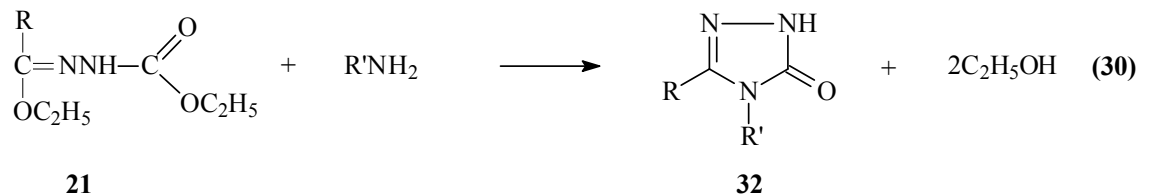
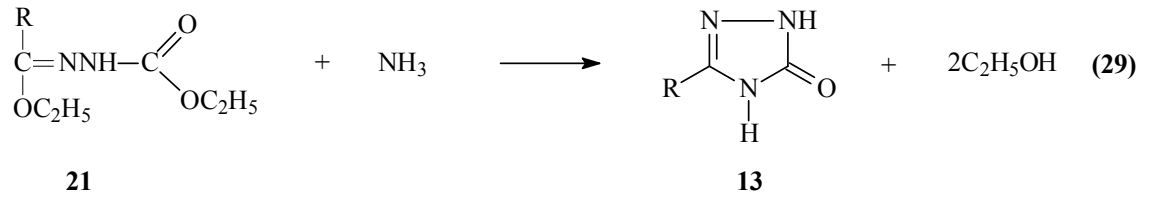
20 Tipi iminoester hidroklorürlerin Denklem 14 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 15 uyarınca 21 tipi ester etoksikarbonil hidrazonları ve Denklem 19 uyarınca 22 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (26), primer aminler ile N-substitue amidin hidroklorürleri (27), sekonder aminler ile *N,N*-disubstitue amidin hidroklorürleri (28) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (29) verdiği bildirilmiştir (Denklem 23-26) [53].



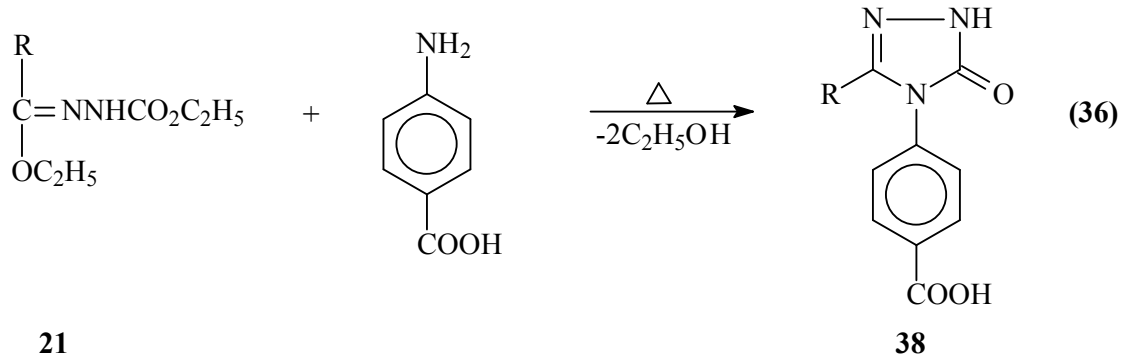
İminoester hidroklorürlerin (20) incelenen diğer iki reaksiyonunda tiyosemikarbazit ve *tert*-butilkarbazat ile muamelesi sonucu Denklem 15'e benzer şekilde -OR' grubu korunacak şekilde gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda karşın olan ester tiyosemikarbazonlar (30) ve ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonlar (31) ele geçmiştir (Denklem 27 ve 28) [59-61].



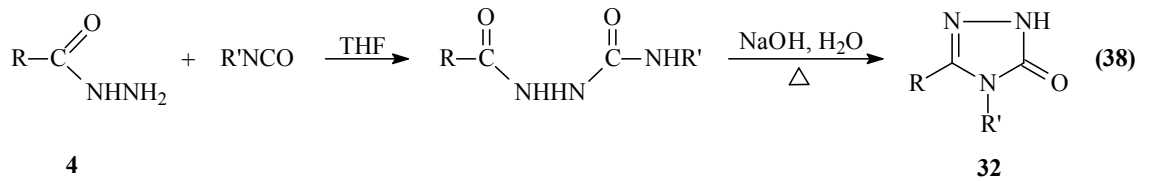
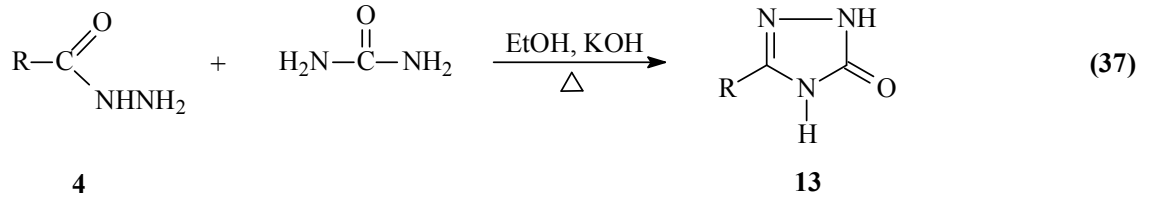
20 Tipi bileşiklerin Denklem 15 uyarınca etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 21 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 16 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler sentezlenmiştir. Nitekim 21 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (13), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (32), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (33) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (34) bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 29-32) [43, 44, 46, 51, 52, 62-66].



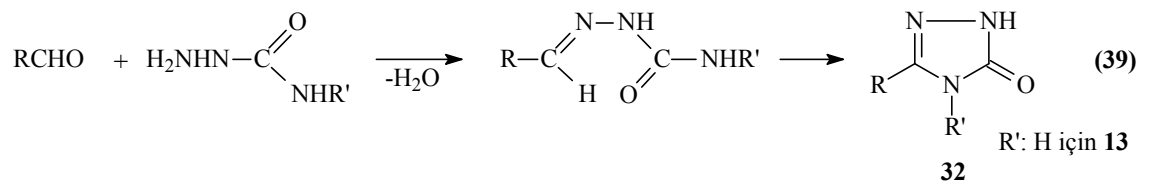




13 ve 32 Tipi bileşikler Denklem 29 ve 30 uyarınca hidrazonlardan (21) elde edilebildiği gibi tamamen farklı yollarla 4 tipi hidrazidlerden başlanarak da elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 37 ve 38) [71, 72].

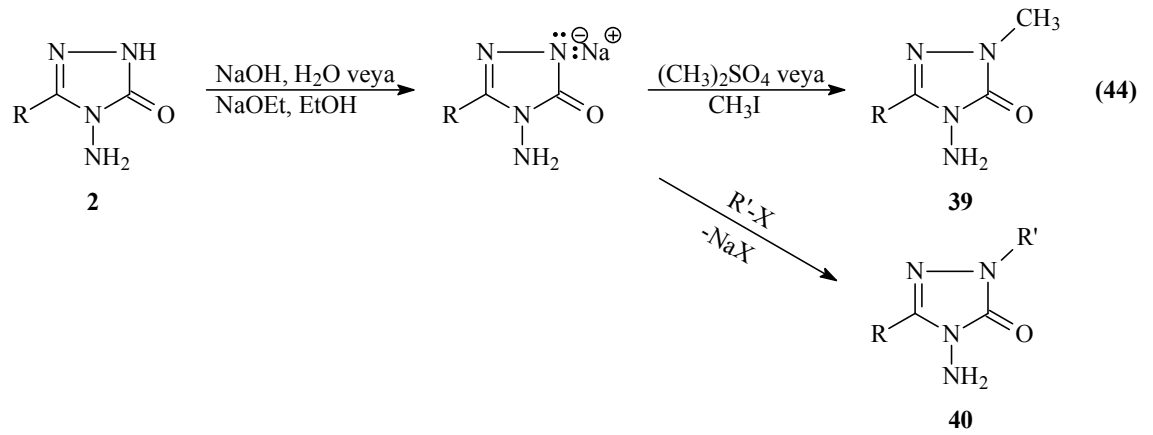


32 Tipi 3,4-dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bir diğer çalışmada ise aldehidlerin semikarbazit ile muamelesinden elde edilen bazı aldehid semikarbazonların oksidatif siklizasyonuna başvurulmuştur (Denklem 39) [73].

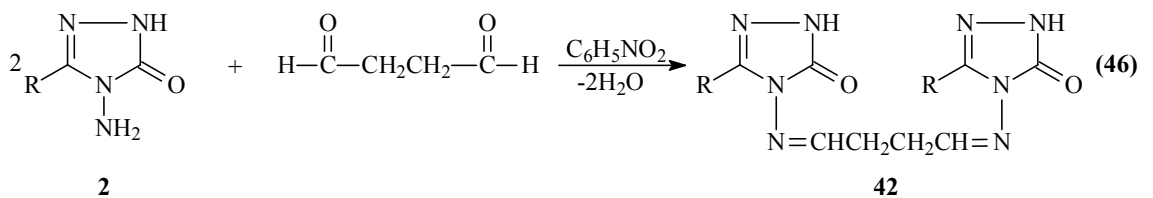
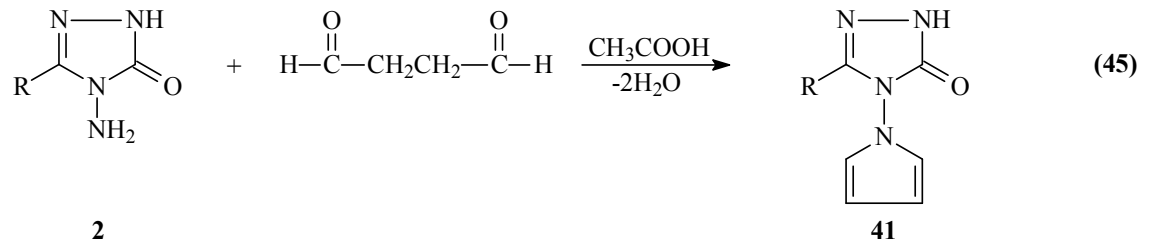


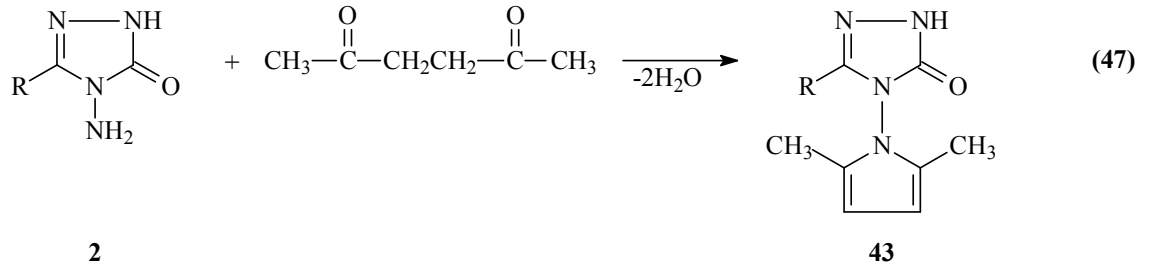
Çalışmanın orijinal bölümünde reaksiyonları incelenen 2 Tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin Denklem 28 uyarınca sentezlenen 31 tipi ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 40) [59].



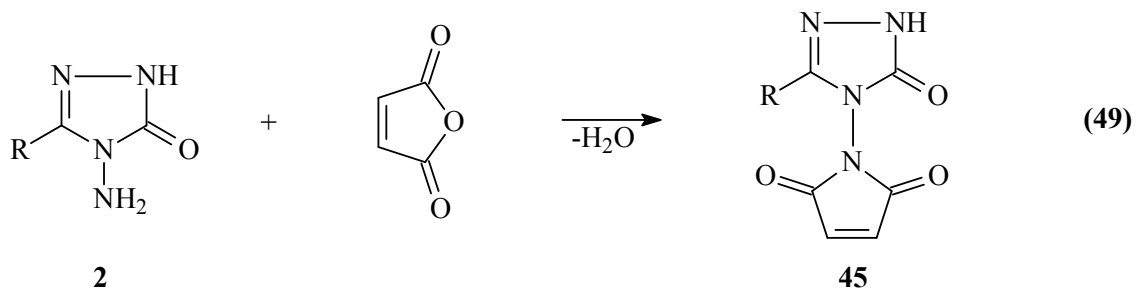
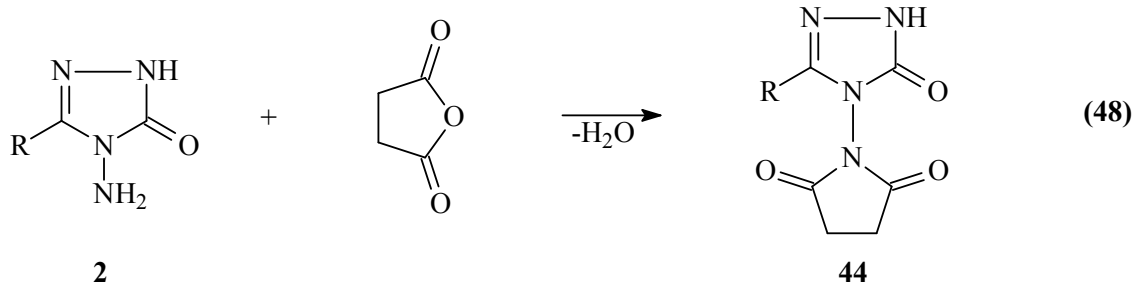


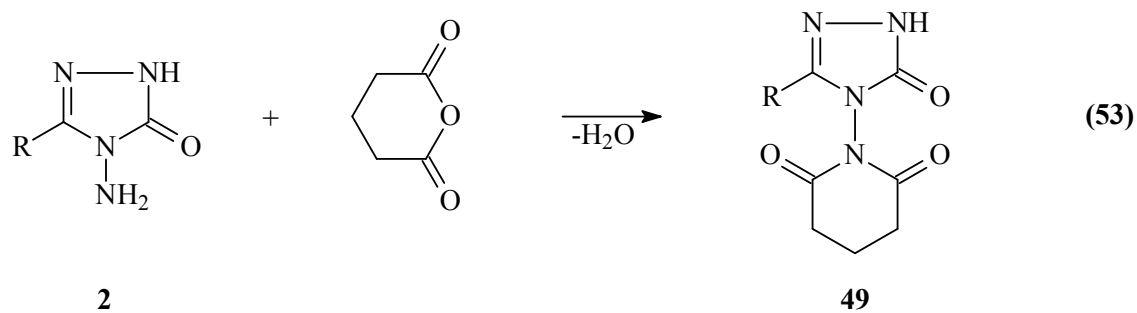
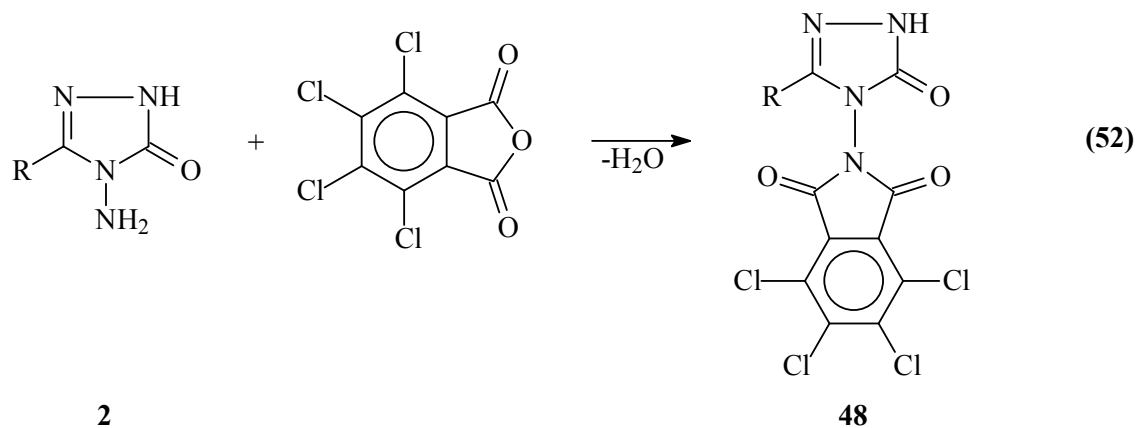
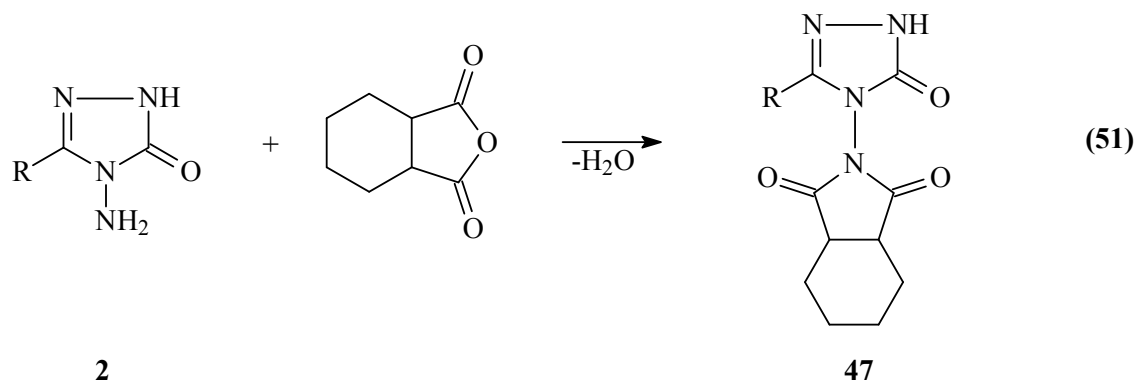
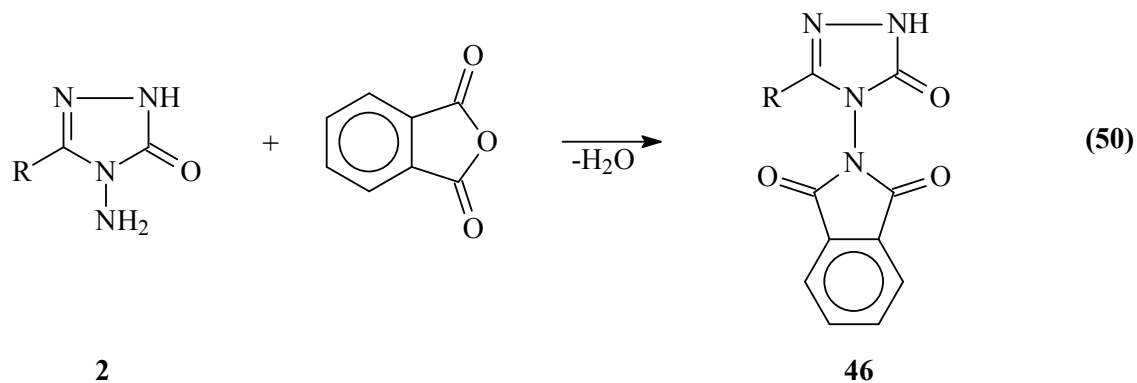
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin reaksiyonlarının incelendiği iki ayrı çalışmadan birinde suksindialdehid vericisi olan 2,5-dimetoksitetrahidrofuran ile reaksiyon koşullarına bağlı olarak asetik asitli ortamda *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(pirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (41) ve nötral ortamda (nitrobenzen) *N,N'*-bis-(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-butandiimin (42) bileşiklerini, diğerinde ise asetonil aseton ile *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (43) bileşiklerini oluşturduğu rapor edilmiştir (Denklem 45-47) [46, 48, 49, 81, 82].



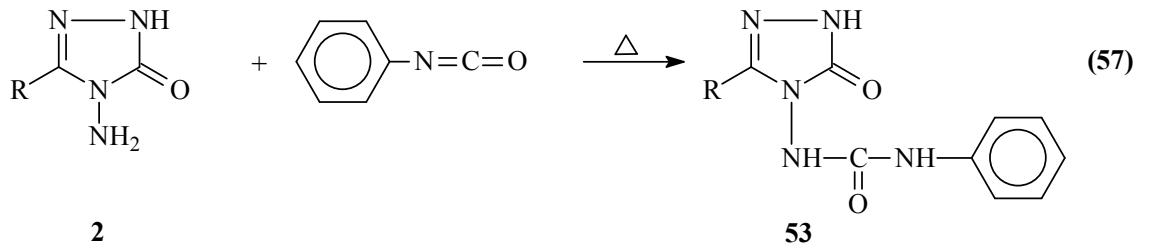
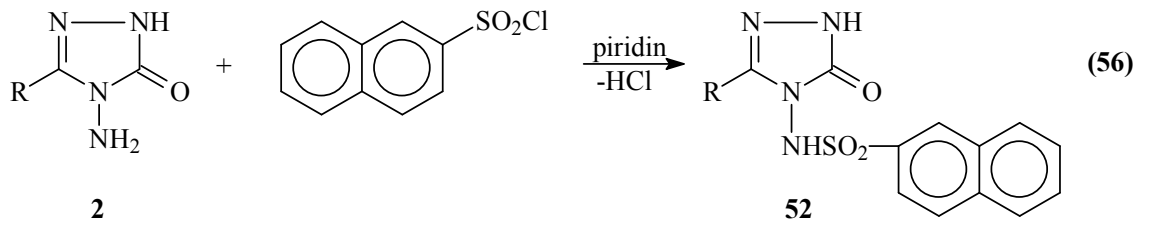
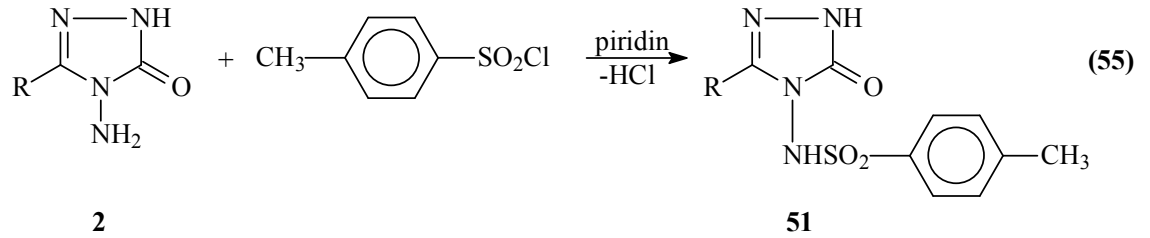
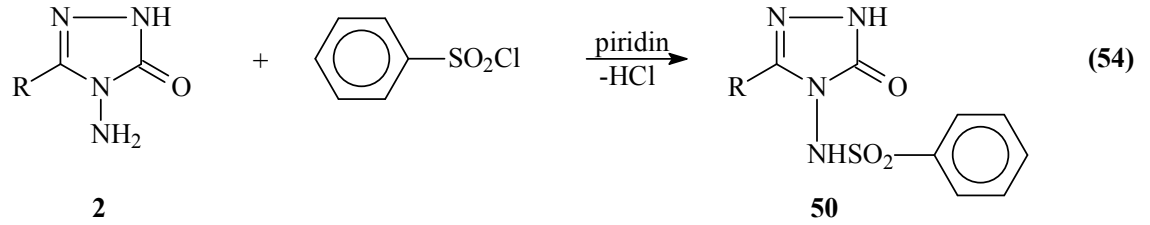


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin bazı dikarboksilli asit anhidridleri ile reaksiyonlarının da incelendiği birkaç çalışma yapılmış ve 2 tipi bileşiklerin suksinik anhidrid, maleik anhidrid, ftalik anhidrid, cis-hekzahidroftalik anhidrid, tetrakloroftalik anhidrid ve glutarik anhidrid ile muamelesinden *N,N'*-bağlı biheterohalkalı bileşikler olan sırasıyla, 3-alkil(aril)-4-suksinimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (44), 3-alkil(aril)-4-(2,5-dihidropirrol-2,5-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (45), 3-alkil(aril)-4-ftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (46), 3-alkil(aril)-4-(cis-hekzahidroftalimido)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47), 3-alkil(aril)-4-tetrakloroftalimido-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (48) ve 3-alkil(aril)-4-(piperidin-2,6-dion-1-il)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (49) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 48-53) [46, 49, 83-88].

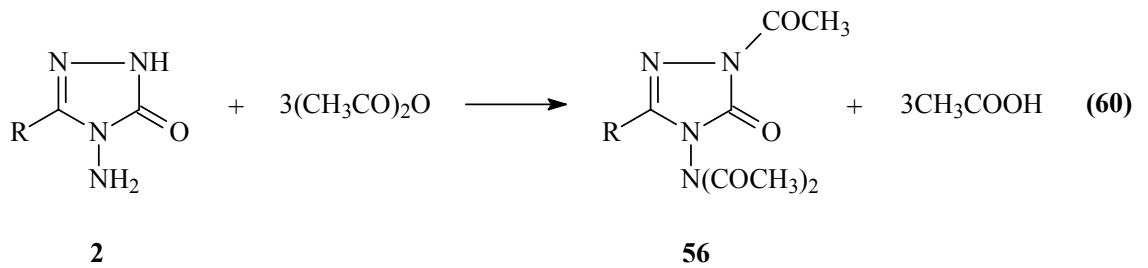
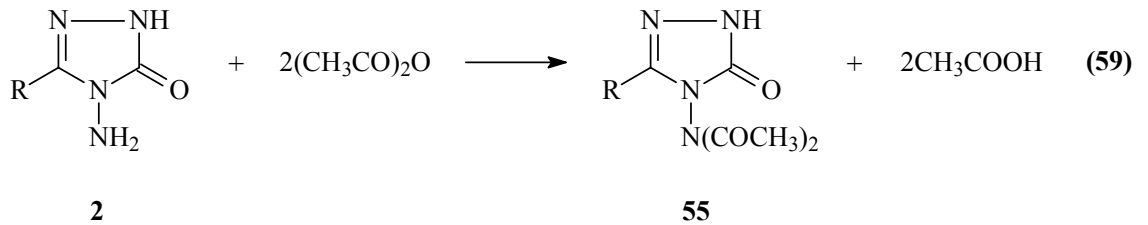
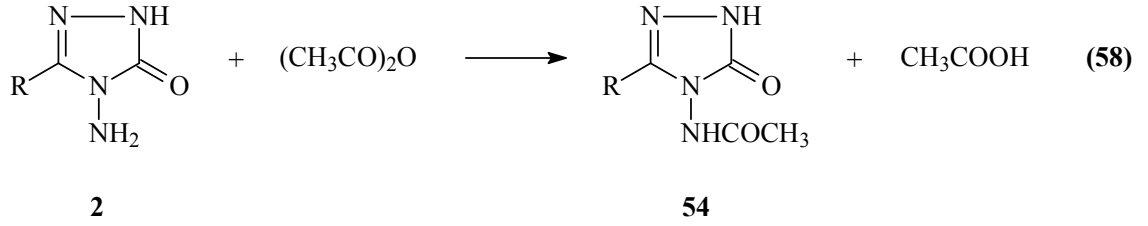




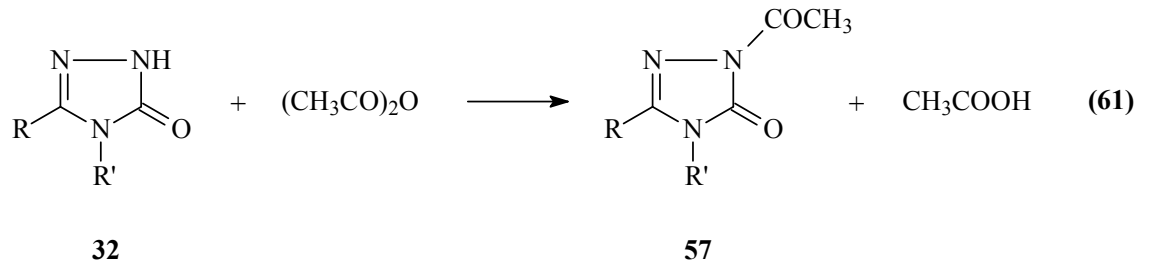
Bazı heterohalkalı amino bileşiklerinin sulfonik asit klorürleri ile sulfonilamino türevlerini verdikleri bilinmektedir [89-91]. Nitekim son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin benzen sulfonil klorür, 4-toluen sulfonil klorür ve naftalen-2-sulfonil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan sırayla 3-alkil(aril)-4-benzensulfonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (50), 3-alkil(aril)-4-(4-toluensulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (51) ve 3-alkil(aril)-4-(naftalen-2-sulfonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (52) bileşikleri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir (Denklem 54-56) [92, 93]. Diğer bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin fenilizosyanat ile de reaksiyonları incelenmiş ve 53 tipi substitue üre türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 57) [93].



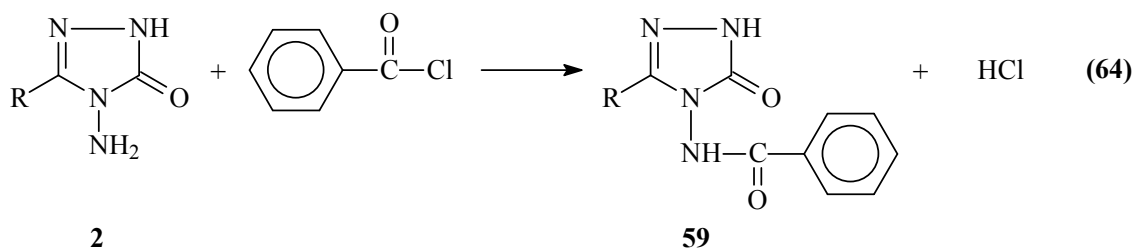
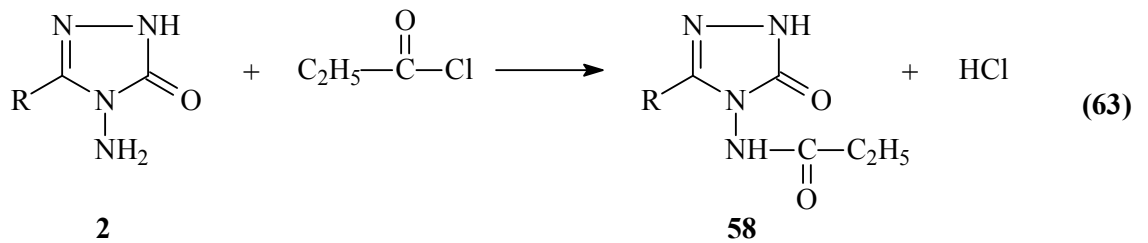
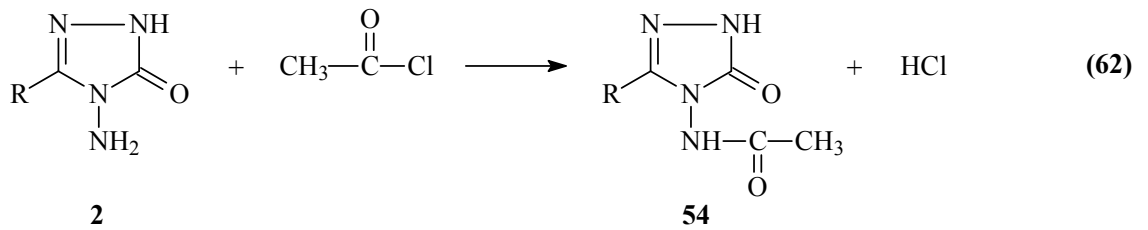
2 Tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 54 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 55 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 56 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 58-60) [46, 47].

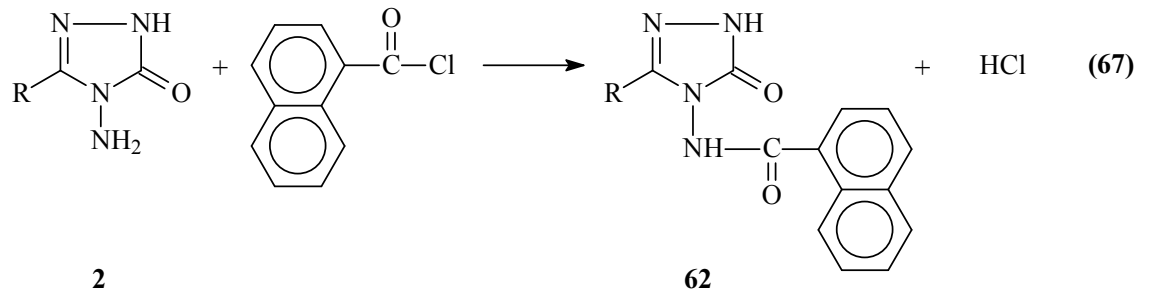
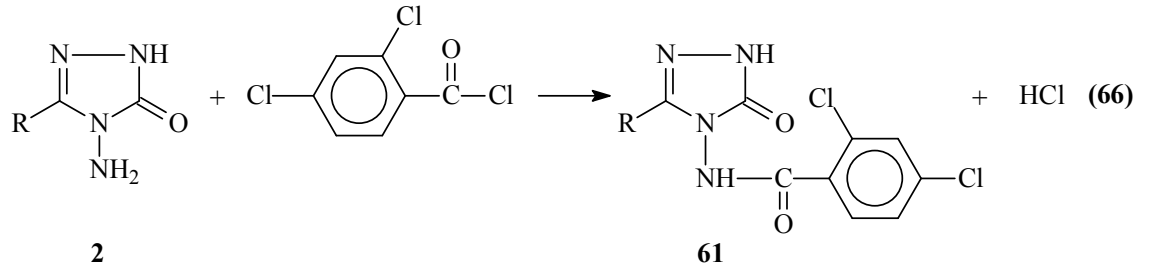
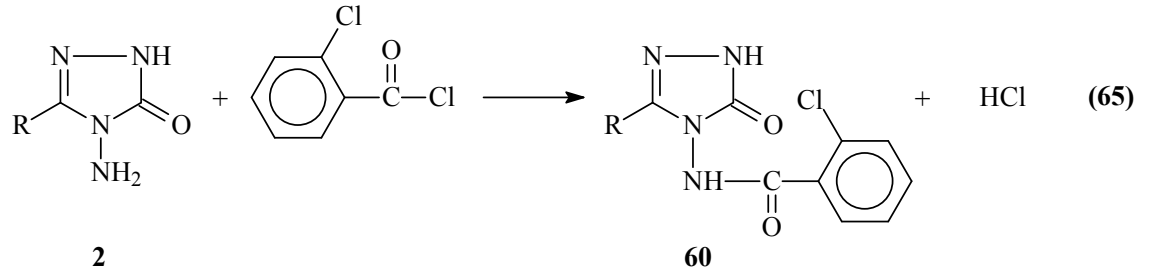


4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 32 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 57 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 61) [75, 79, 80, 94-98].

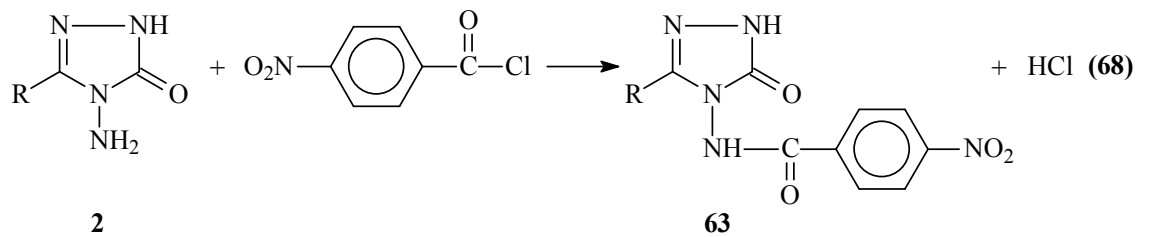


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin açıl halojenürler ile de reaksiyonları bir çalışmada incelenmiş ve asetil klorür ile 54 tipi 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, propiyonil klorür ile 58 tipi 3-alkil(aril)-4-propiyonilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, benzoil klorür ile 59 tipi 3-alkil(aril)-4-benzoilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 2-klorobenzoil klorür ile 60 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-klorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 2,4-diklorobenzoil klorür ile 61 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-diklorobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 2-naftoil klorür ile 62 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-naftoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 62-67) [93, 99].

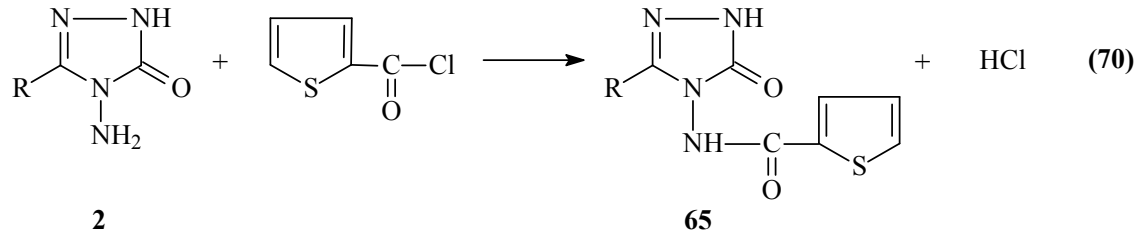
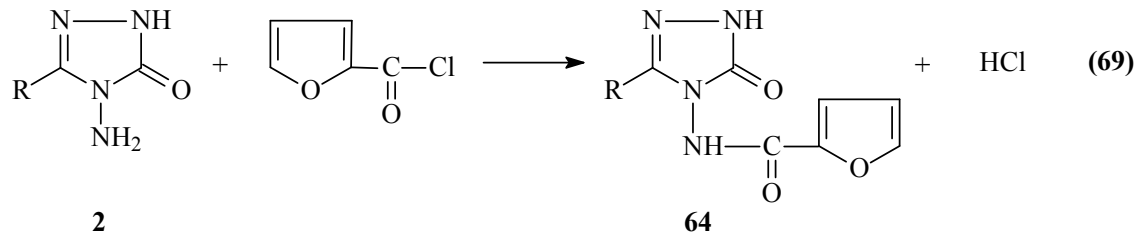




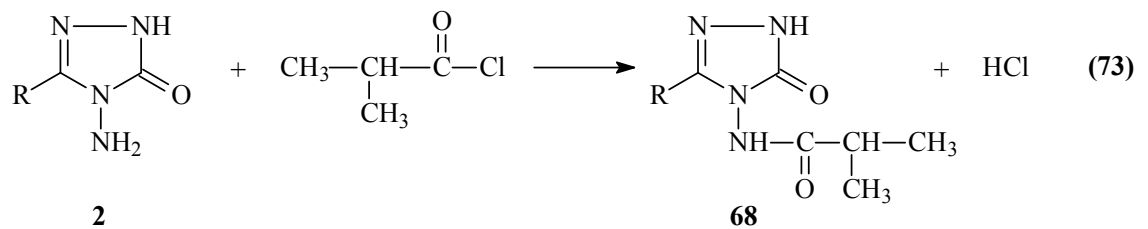
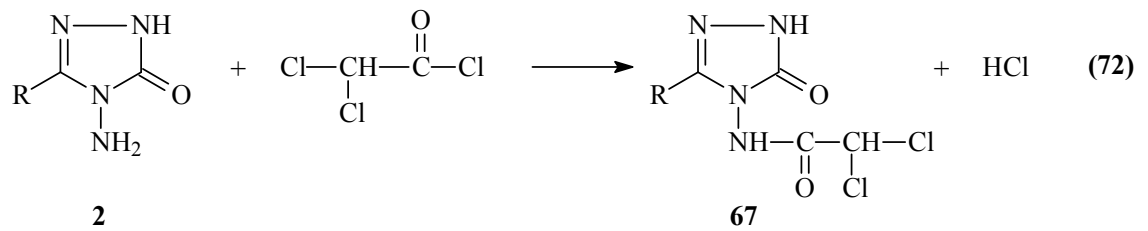
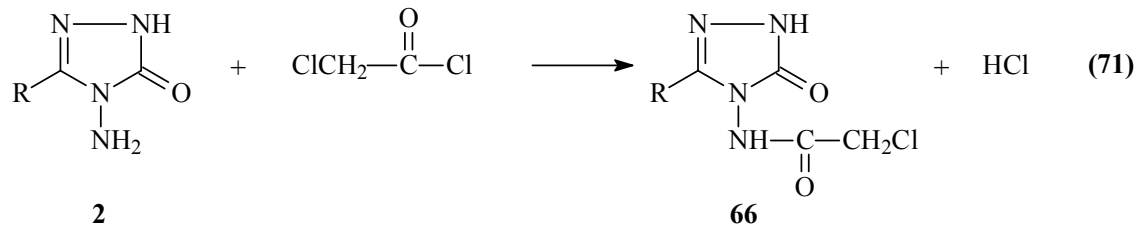
Bir başka çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonları incelenmiş ve 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 68) [100].



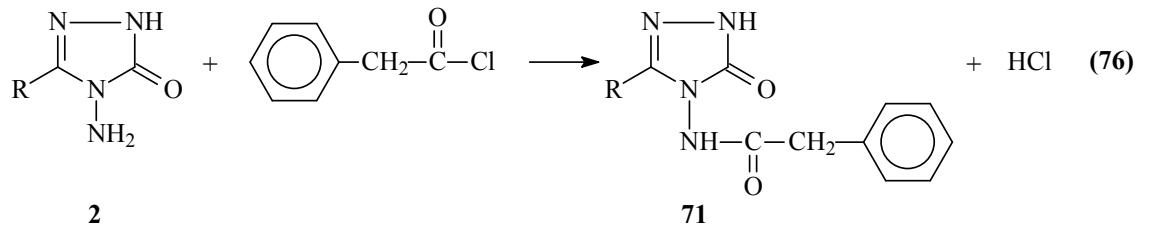
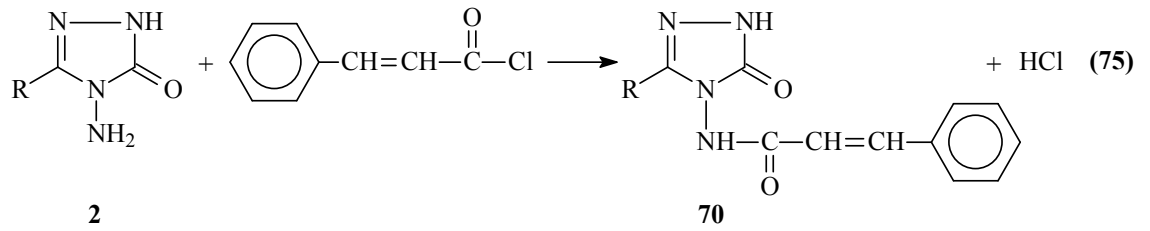
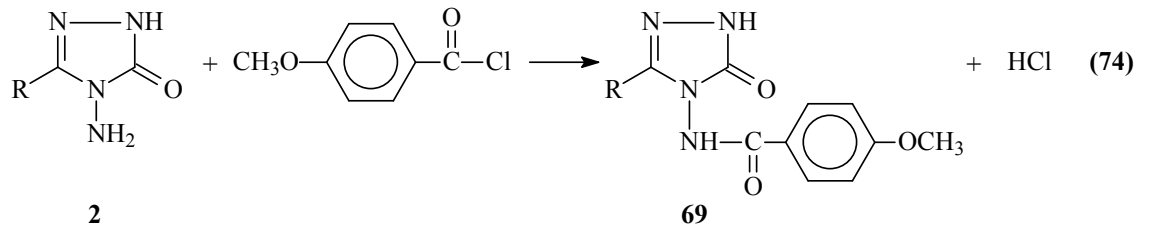
2 Tipi bileşiklerin 2-furoil klorür ve tiyofen-2-karbonil klorür ile reaksiyonları son yıllarda incelenmiş ve karşın olan 64 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-furoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 65 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilkarbonilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Denklem 69 ve 70) [77, 101].



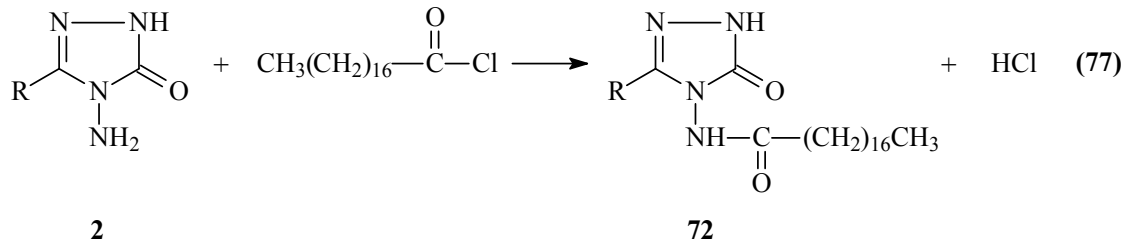
Benzer bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin kloroasetil klorür, dikloroasetil klorür ve izobutiril klorür ile reaksiyonlarından karşın olan 3-alkil(aril)-4-kloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (66), 3-alkil(aril)-4-dikloroasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (67) ve 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (68) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 71-73) [77, 102].



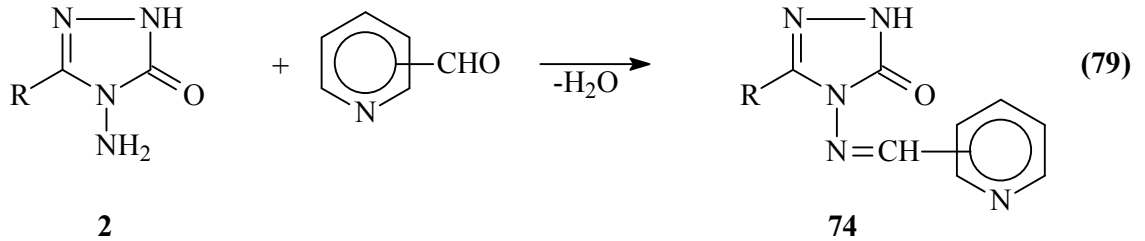
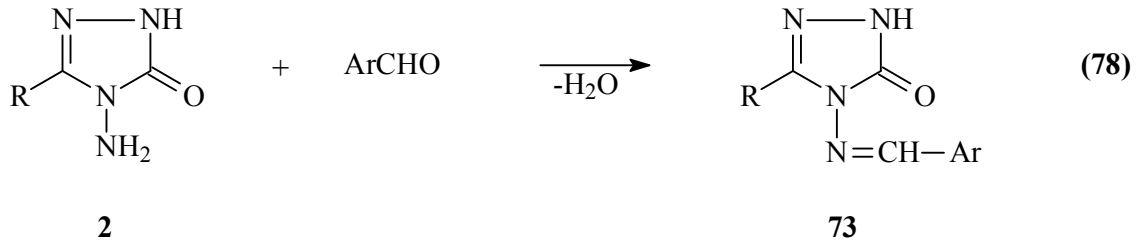
Son yıllarda yapılan bir diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 69 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksibenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik olarak tetrabutilamonyum hidroksit ile bazı susuz çözücüler içinde titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir (Denklem 74) [77, 103]. Benzer şekilde 2 tipi bileşiklerin sinnamoil klorür ve fenilasetil klorür ile reaksiyonlarından 71 ve 72 tipi bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir (Denklem 75 ve 76) [77, 104].



2 Tipi bileşiklerin *n*-oktadekanoil klorür (stearoil klorür) ile açillendirme reaksiyonu da incelenmiş olup, 72 tipi 3-alkil(aril)-4-(*n*-oktadekanoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 77) [69].

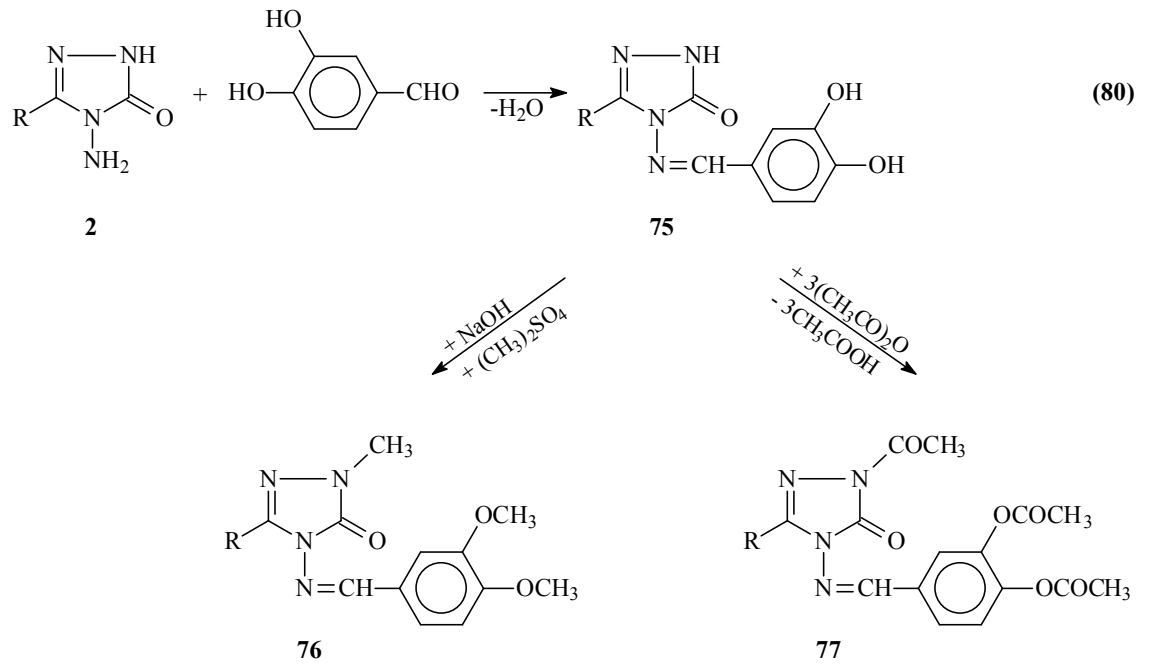


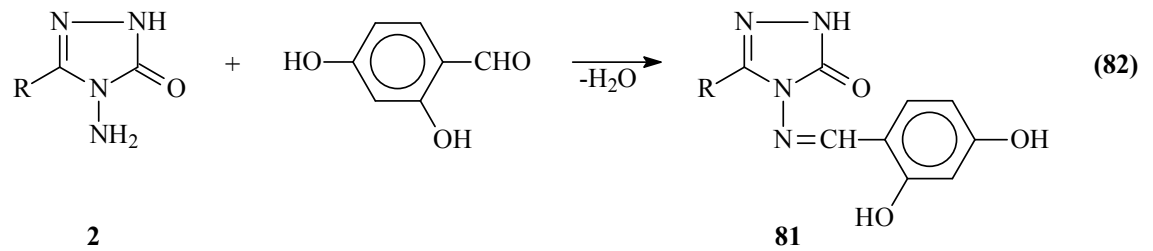
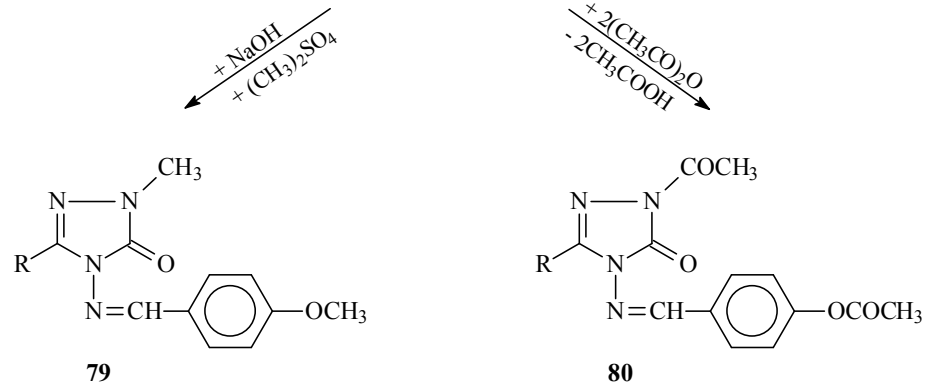
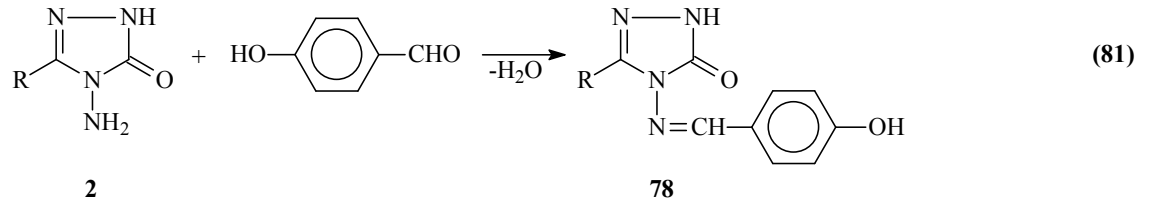
Aldehid ve ketonların primer aminler ile reaksiyonlarından oluşan imin tipi Schiff bazları kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bir primer amin gibi hareket eden ve N-NH<sub>2</sub> grubu içeren 2 tipi bileşiklerin bazı aromatik ve/veya heteroaromatik aldehidlerle reaksiyonları incelenerek karşın olan heteroaromatik Schiff bazları (73) elde edilmiştir (Denklem 78) [48, 49, 105, 106]. Nitekim 2 tipi bileşiklerin piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile muamelesinden 74 tipi heterosiklik Schiff bazları elde edilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Denklem 79) [107].



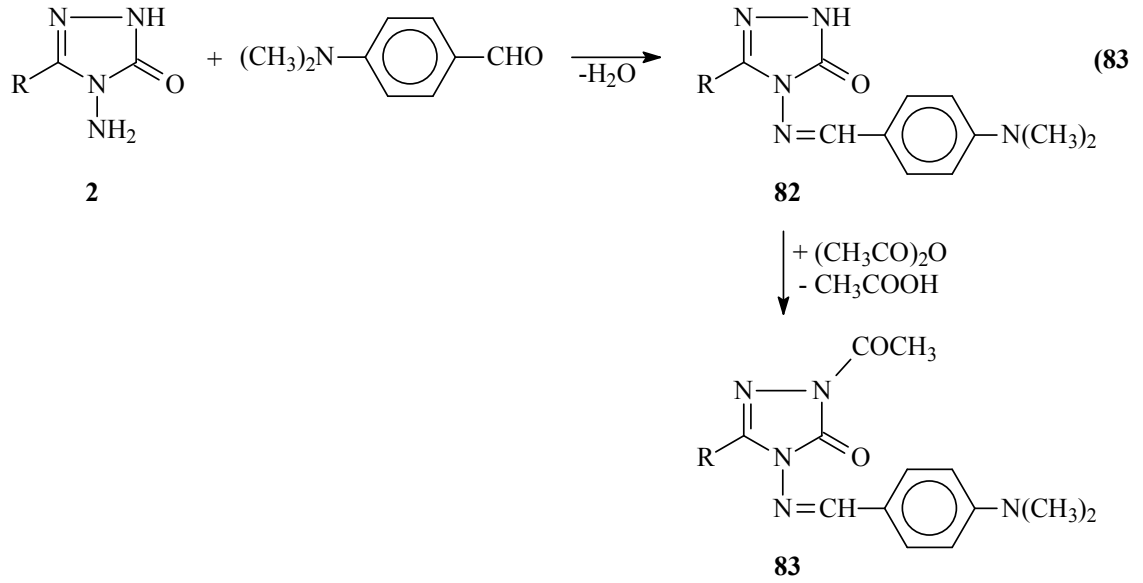
Biyomolekülleri oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği ya da dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Nitekim, son yıllarda 2 tipi bileşiklerle ilgili yapılan üç çalışmadan birinde 2 bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 75 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak

titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile  $pK_a$  değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [108, 109]. Bu çalışmada ayrıca 75 tipi bileşiklerin N- ve O-metil ve asetil türevleri (76 ve 77) de elde edilmiştir (Denklem 80). Diğer çalışmada ise 2 bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 78 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş, N- ve O-metil ve asetil türevleri (79 ve 80) sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [75, 77, 110]. Bu çalışmada ayrıca 78 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek  $pK_a$  değerleri belirlenmiştir (Denklem 81). Son çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 2,4-dihidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan sentezlenen 81 tipi 3-alkil(aril)-4-(2,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 82) [111].

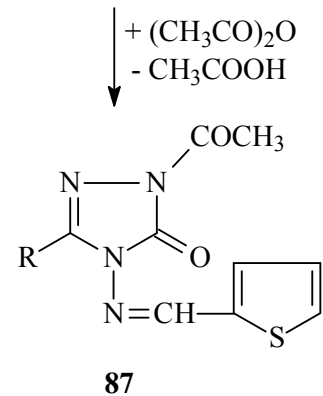
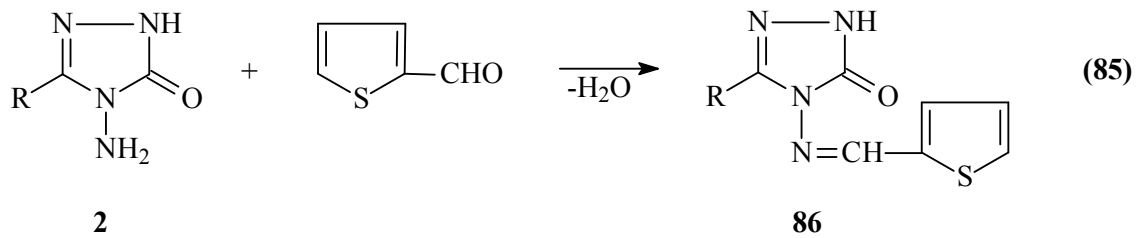
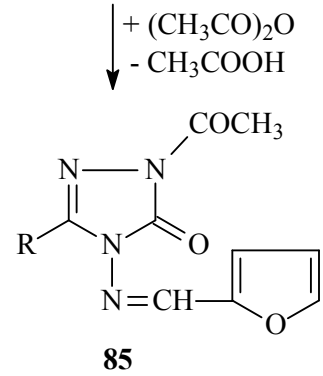
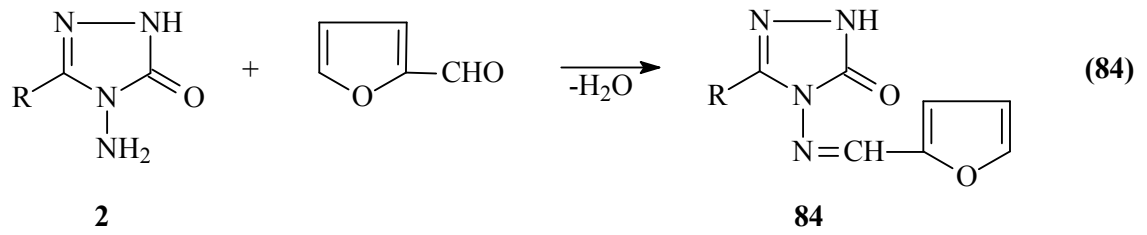




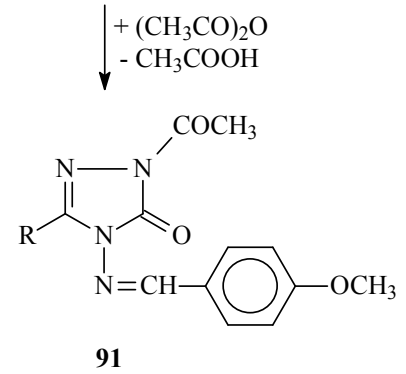
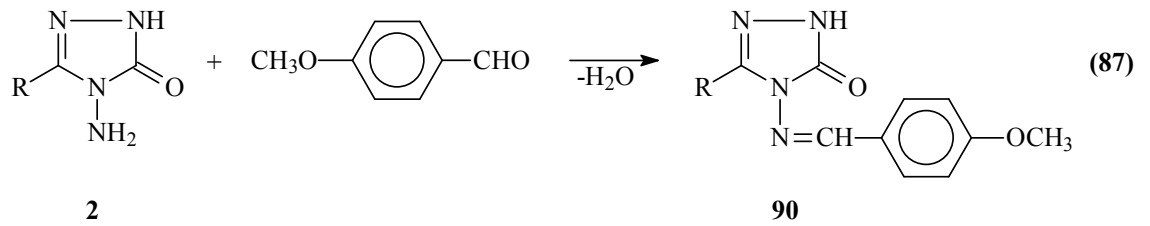
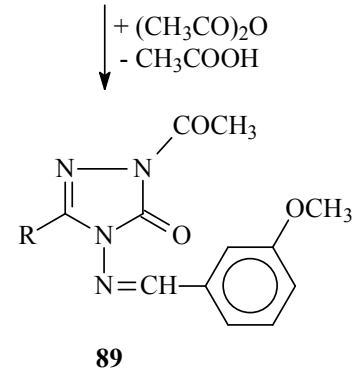
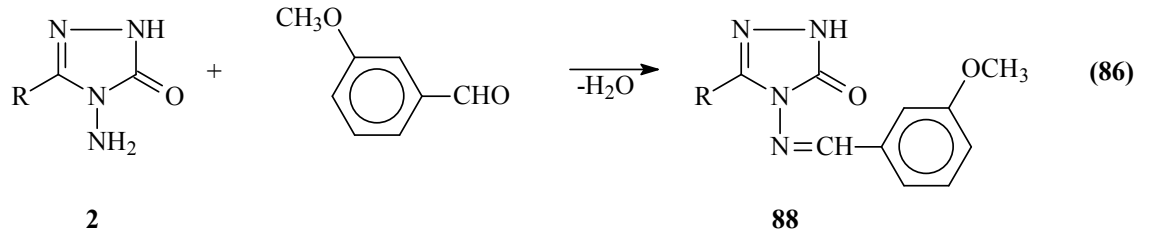
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 82 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 82 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (83) elde edilmiştir (Denklemler 83) [94, 112].



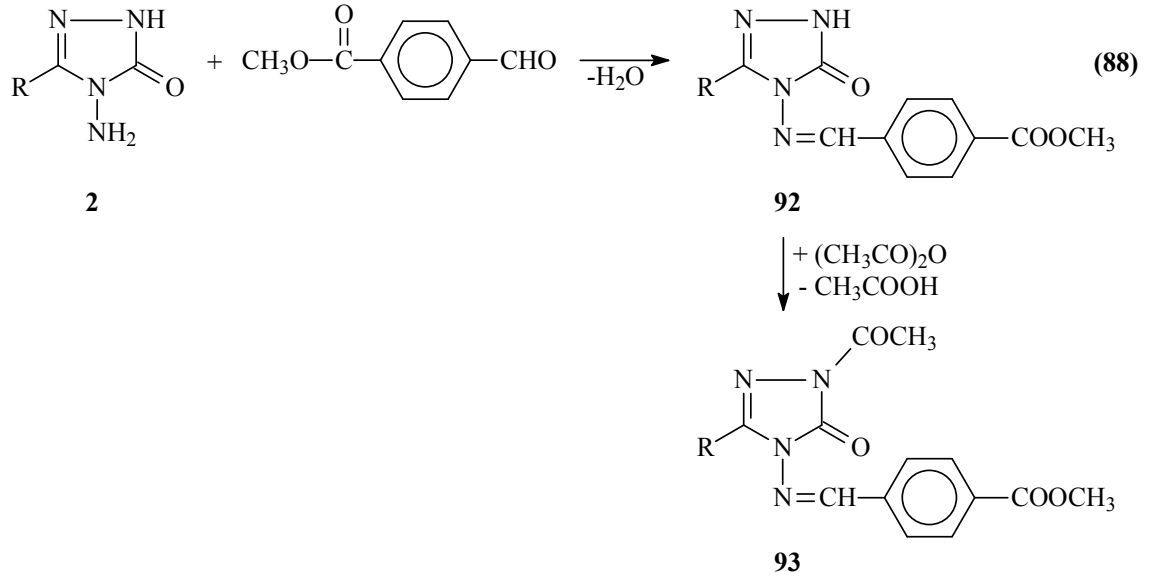
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (84) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 85 ve 87 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Ayrıca 84 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Bundan başka 86 ve 87 tipi bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri çok yakın bir zamanda yapılmıştır (Denklemler 84 ve 85) [95, 113, 114, 115].



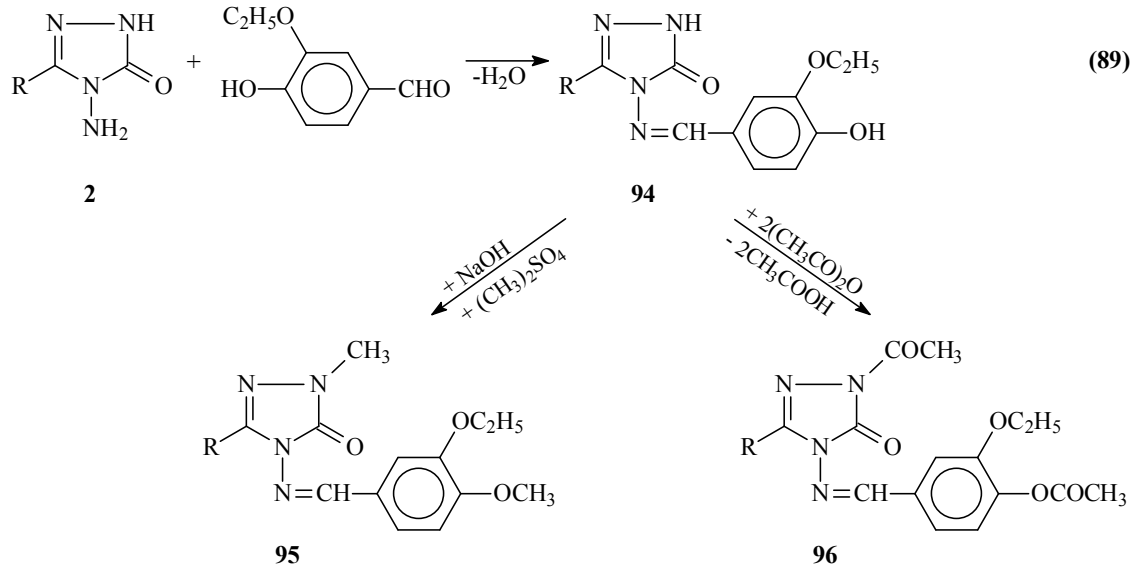
Schiff bazı tipinden 88 ve 90 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [96, 116, 117], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [97, 116, 117] ile muamele edilmiştir. Sentezlenen 88 ve 90 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiş ve ayrıca N-asetil türevleri (89 ve 91) elde edilmiştir (Denklem 86 ve 87) [96].



3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 bileşiklerinin metil 4-formilbenzoat ile muamelesinden 92 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve N-asetil türevleri (93) sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 88) [98, 118, 119].

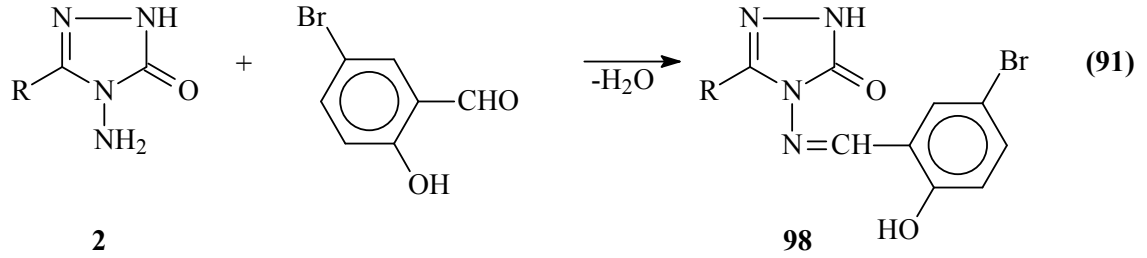
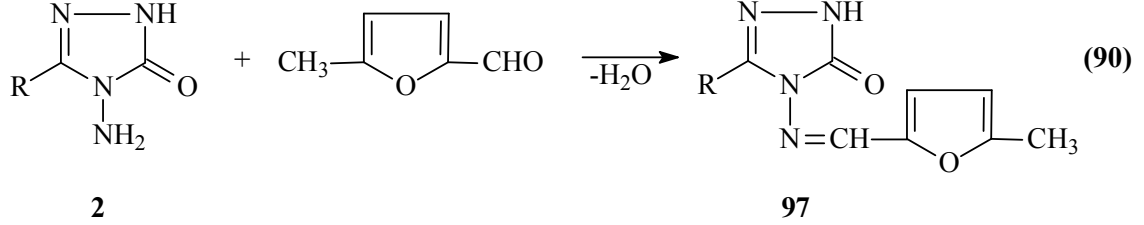


Yine son birkaç yılda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (94) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde  $pK_a$  değerleri tayin edilmiş, N- ve O-metil (95) ile N- ve O-asetil (96) türevleri elde edilmiştir (Denklem 89) [80, 120].

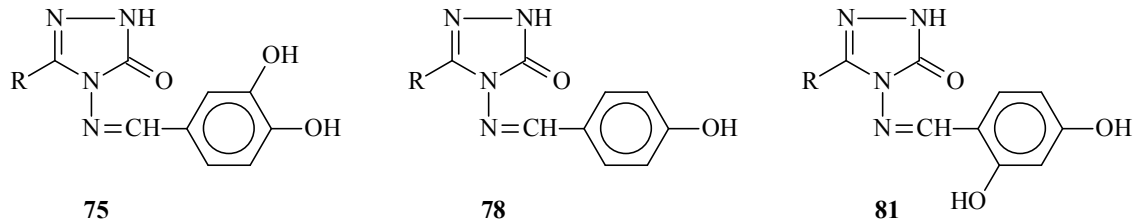


Yine  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelendiği iki farklı çalışma son yıllarda yapılmıştır. Çalışmalardan birinde 2 bileşiklerinin 5-metil-2-furfural ile muamelesinden 97 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-metil-2-furilmetilenamino)-4,5-

dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri [121, 122], diğ erinde ise 5-bromosalisilaldehid ile reaksiyonundan 98 tipi 3-alkil(aril)-4-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR incelemeleri deneysel ve teorik olarak yapılmıştır (Denklem 90 ve 91) [123, 124].



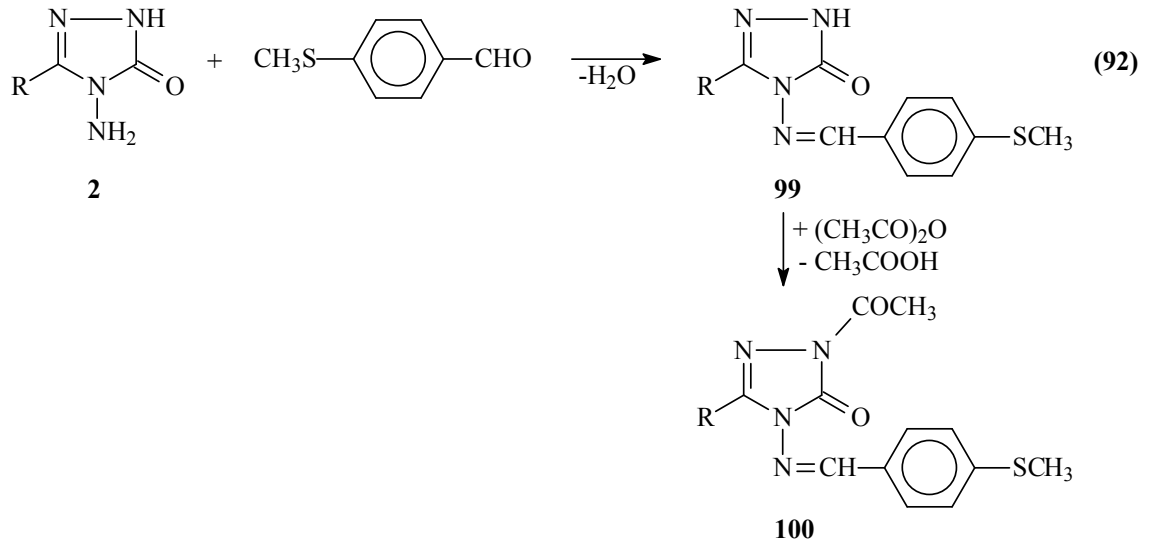
2 Tipi bileşiklerin sentezlenen bazı türevleri ile ilgili üç ayrı teorik çalışma bu bileşiklerin deneysel ve teorik IR spektrumları üzerinde yapılmıştır. 75 [125], 78 [126] ve 81 [127] Tipi bileşiklerin molekül titreşim frekansları HF (Hartree-Fock) ve DFT (Yoğunluk Fonksiyon Teorisi) ile 6-31 temel seti kullanılarak hesaplanmıştır. Bulunan frekans değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olması için tüm değerler; HF (6-31) için 0.8929 ve B3LYP (6-31) için 0.9613 uyum faktörleri ile çarpılmış ve sonuçların deneysel verilerle uyumlu oldukları bildirilmiştir.



2 Tipi bileşiklerin son yıllarda sentezlenen bazı yeni türevlerinin son olarak elektrokimyasal davranışları incelenmiştir. Bu amaçla, daha önceden sentezlenen 86, 90 ve 98 tipi bileşiklerin elektrokimyasal davranışları, 0,1 M tetrabutilamonyum tetrafluoroboratin (TBATFB) dimetilsülfoksitteki çözeltisinde ve camı-karbon

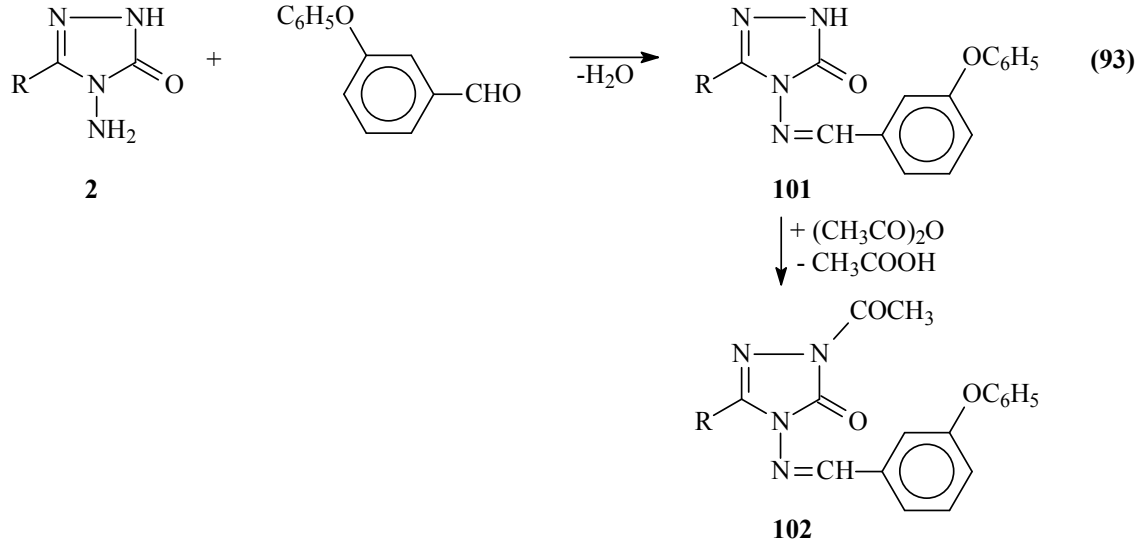
elektrotta ve çeşitli elektrokimyasal metotlarla incelenmiştir. Bu ortamda incelenen bütün moleküllerin difüzyon katsayıları ve aktarılan elektron sayıları ultramikro camısı-karbon elektrot kullanılarak hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri tekniği ile tüm moleküllerin bu ortamda ve camısı-karbon elektrot yüzeyinde ( $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  referans elektroda karşı), birer elektronlu iki indirgenme pikine sahip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca indirgenmenin tersinmez ve EC mekanizmasına sahip olduğu ve difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır [128-130].

Son birkaç yıl içerisinde yapılan bir çalışmada 73 tipi Schiff bazları elde edilmiştir. Çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (99) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 100 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 99 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 92) [131].

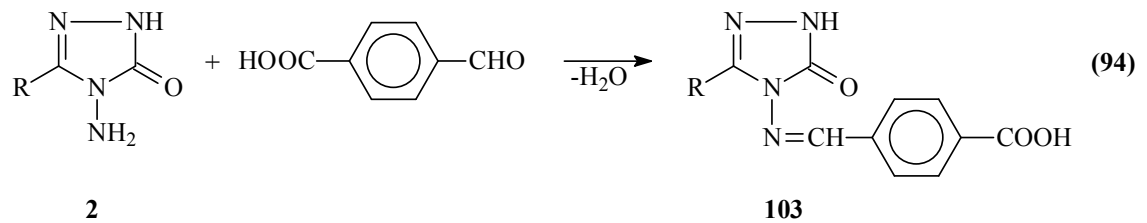


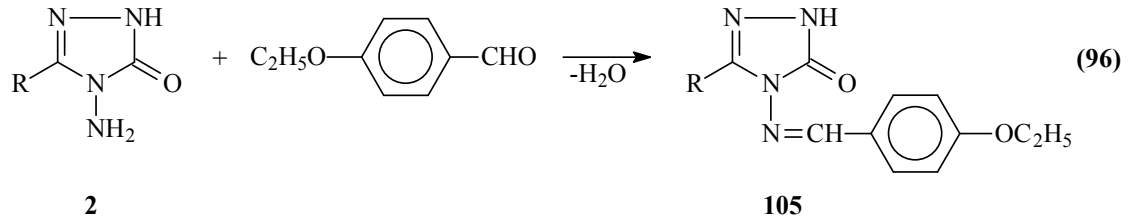
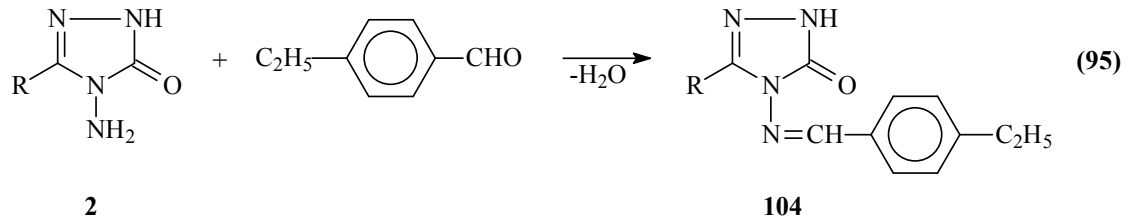
Benzer bir çalışmada ise 101 tipi bileşikler, 2 bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 102 tipi N-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 101 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik

yöntemle  $pK_a$  değerleri belirlenmiştir (Denklem 93) [132]. 101 ve 102 Tipi bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri çok yakın bir zamanda yapılmıştır [115].

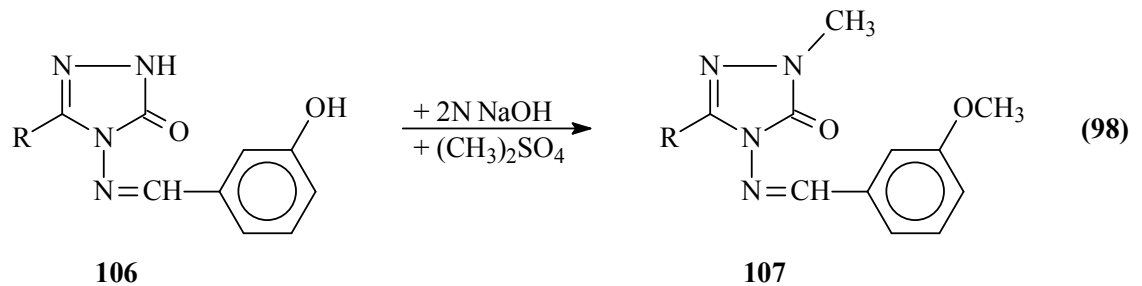
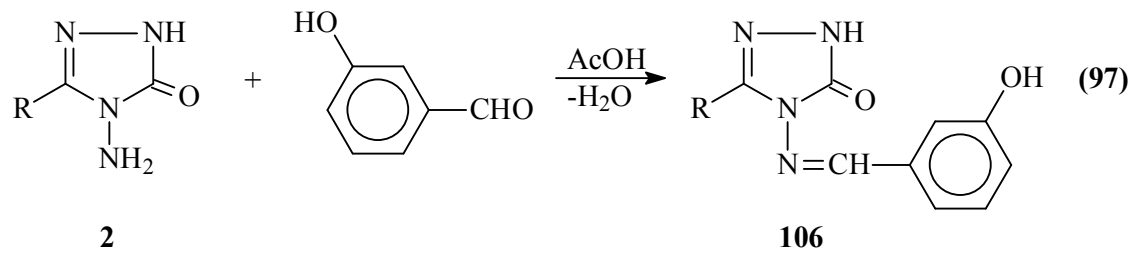


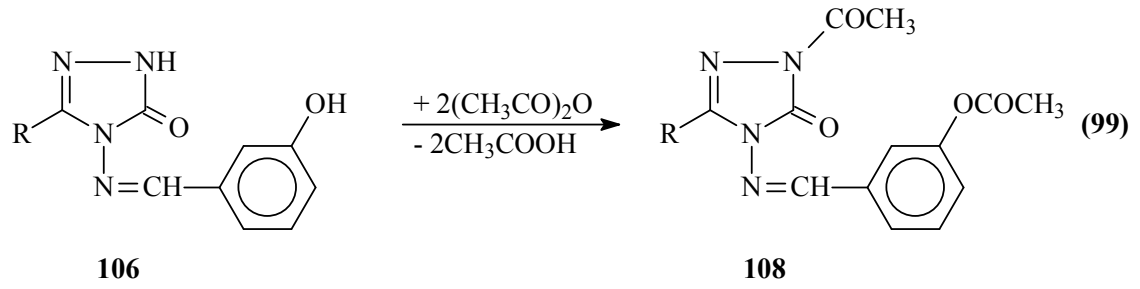
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehid [133], 4-etilbenzaldehyd [134, 135] ve 4-etoksibenzaldehid [136] ile sırasıyla 3-alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (103), 3-alkil(aril)-4-(4-etilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (104) ve 3-alkil(aril)-4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (105) bileşiklerinin oluştuğu üç ayrı çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 94-96). Bu çalışmalarda ayrıca, 103 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik özellikleri; 104 ve 105 tipi bileşiklerin ise asitlik ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Bunlardan başka, 104 tipi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak, bağ açıları, bağ uzunlukları, formal yükleri, homo-lumo enerjileri, dipol momentleri ve enerjileri ise teorik olarak bilgisayar ortamında iki farklı set kullanılarak incelenmiştir [137, 138].



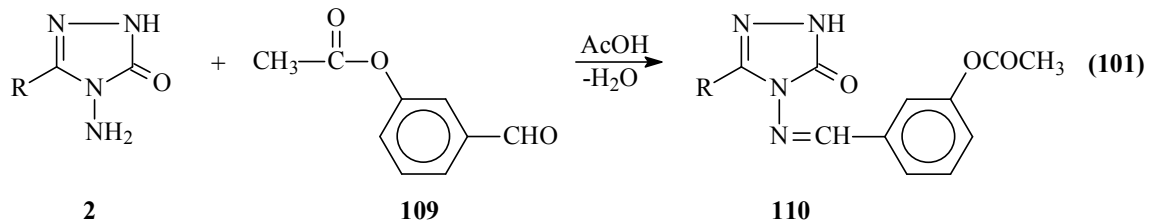
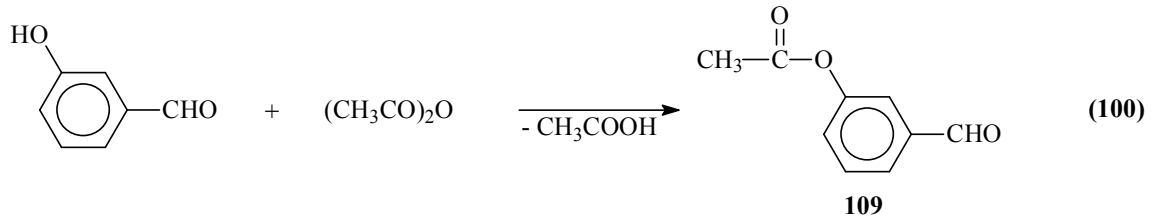


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 3-hidroksibenzaldehid ile 3-alkil(aril)-4-(3-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (106) bileşiklerinin olduğu bir çalışma ile ortaya konmuştur (Denklem 97). Bu çalışmada sentezlenen 106 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  ile muamele edilerek 107 tipi N- ve O-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 98). Ayrıca, 106 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 108 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 99) [69].



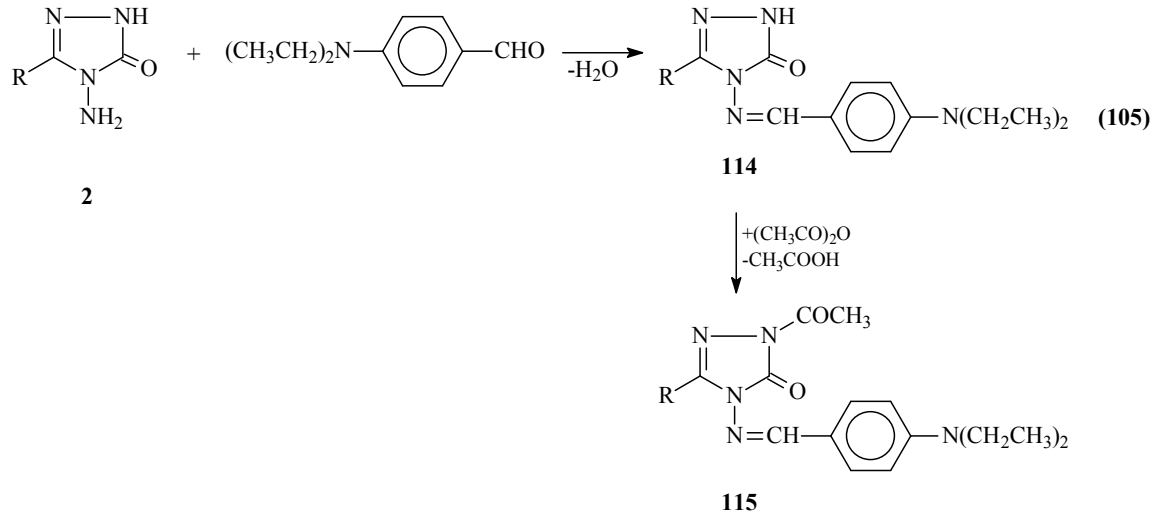


Aynı çalışmada 3-hidroksibenzaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan ve benzaldehid türevi olan 3-asetoksibenzaldehidin (109) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 110 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 100 ve 101) [69].

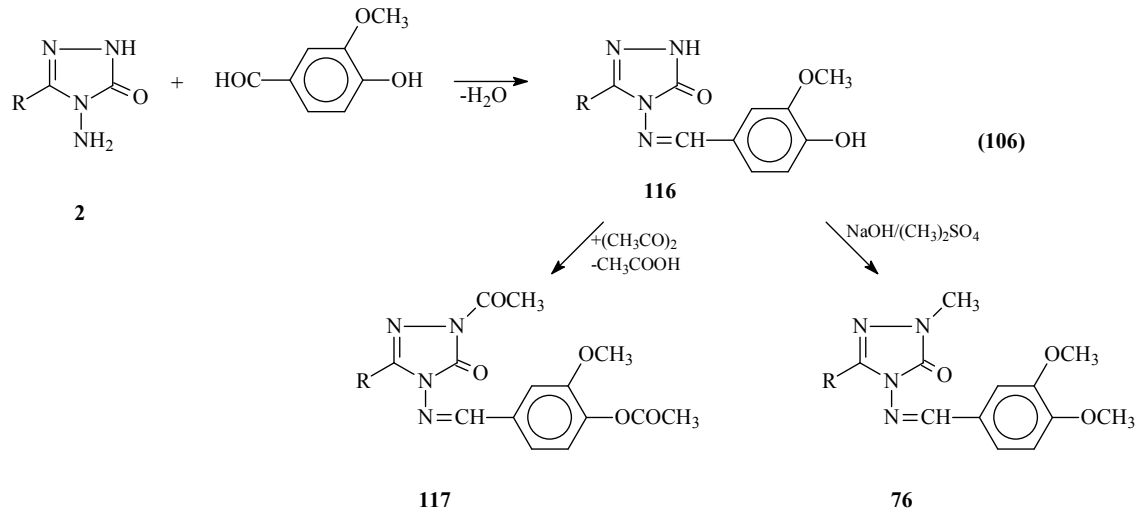


Yine aynı çalışmada, 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 4-nitrobenzoilklorür ile muamelesinden elde edilen (Denklem 102) 111 tipi 3-(4-nitrobenzoksi)benzaldehyd ile ayrı ayrı reaksiyonundan 112 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve ayrıca 112 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri (113) de elde edilmiştir (Denklem 103 ve 104) [69, 139].





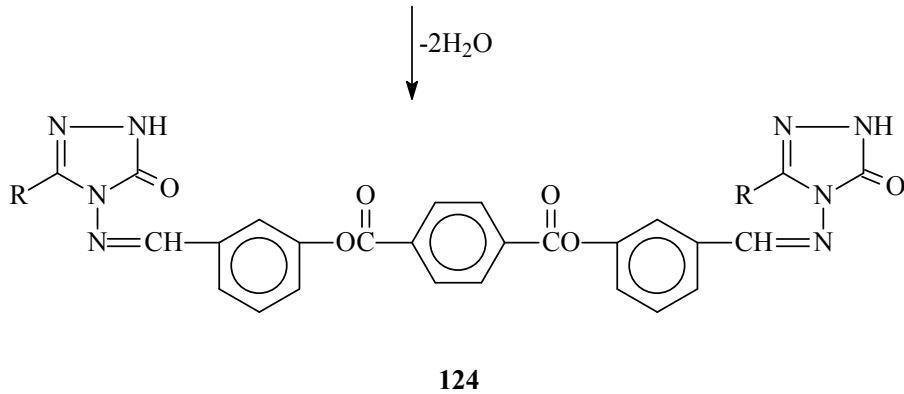
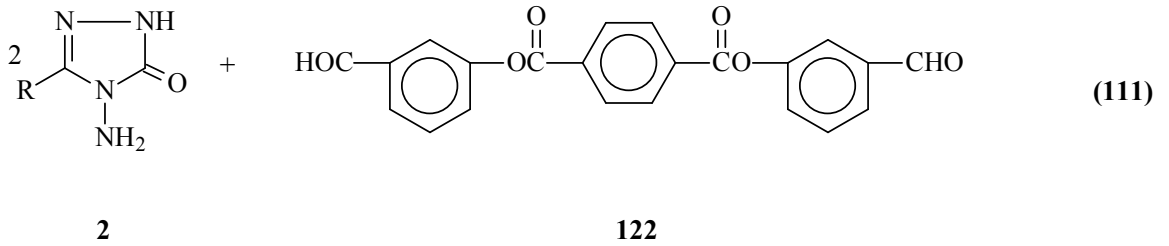
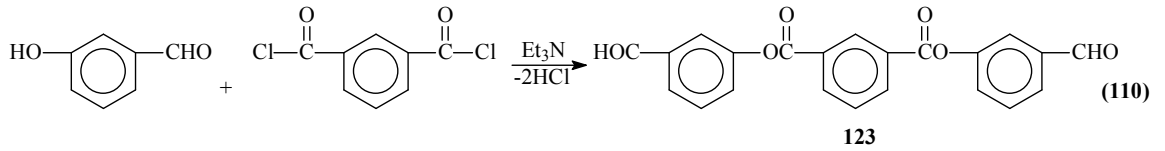
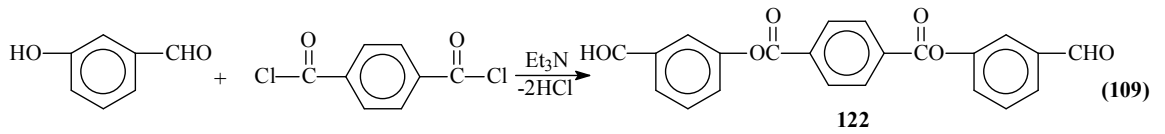
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 116 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca, 116 tipi bileşiklerin asetillendirme ve metillendirme reaksiyonları incelenerek 117 ve 76 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 106). Çalışmada ayrıca, 116 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir [141, 142].

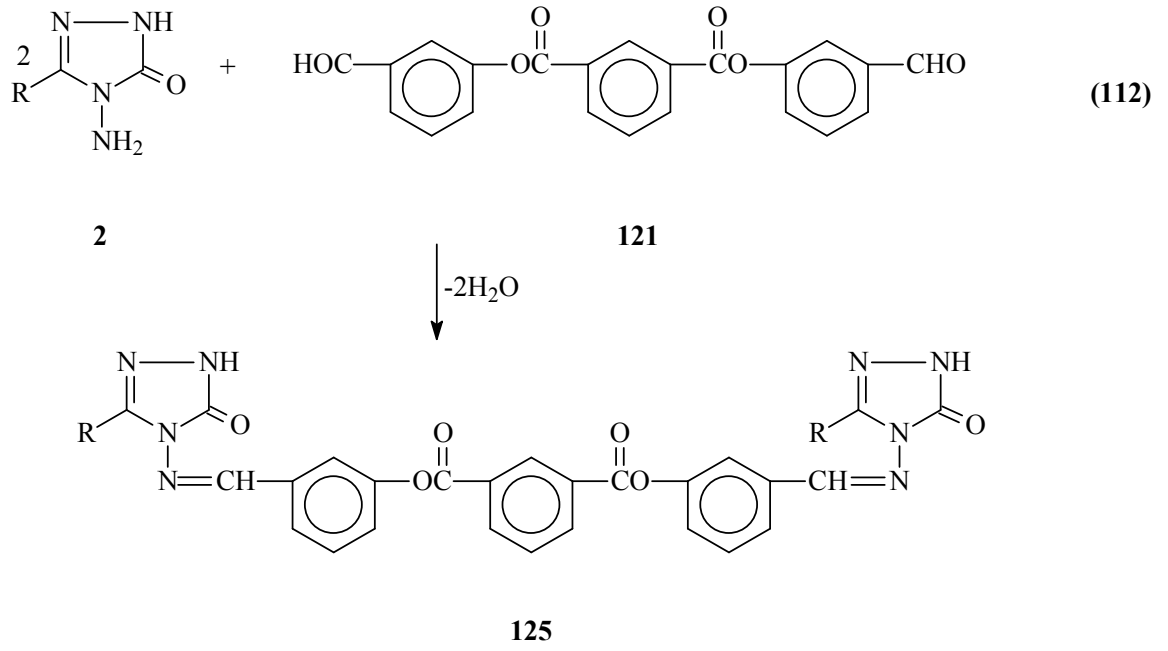


Benzer Schiff Bazlarının sentezi son yıllarda hidroksibenzaldehidlerin bazı açıl klorürler veya sulfonil klorürler ile reaksiyonundan elde edilen yeni benzaldehid

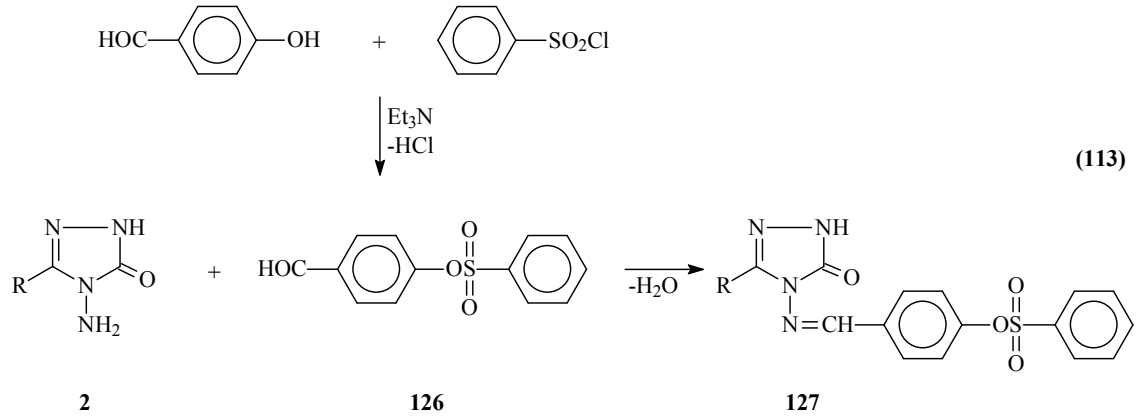


Son yıllarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür ile Denklem 109 ve 110 uyarınca muamelesinden elde edilen di-(3-formilfenil) tereftalat (122) ve di-(3-formilfenil) izoftalat (123) ile 2 tipi bileşiklerin muamelesi sonucu 124 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil tereftalat ve 125 tipi di-[3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometinfenil izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 111 ve 112) [145].

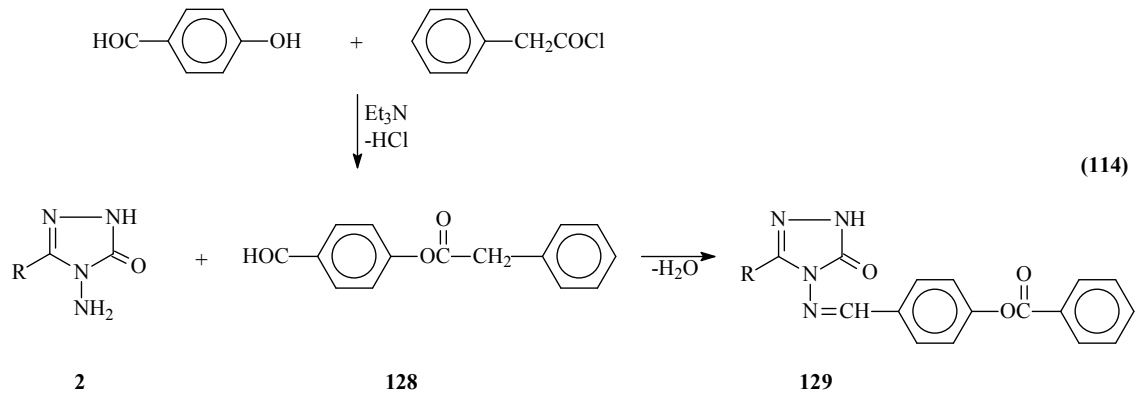




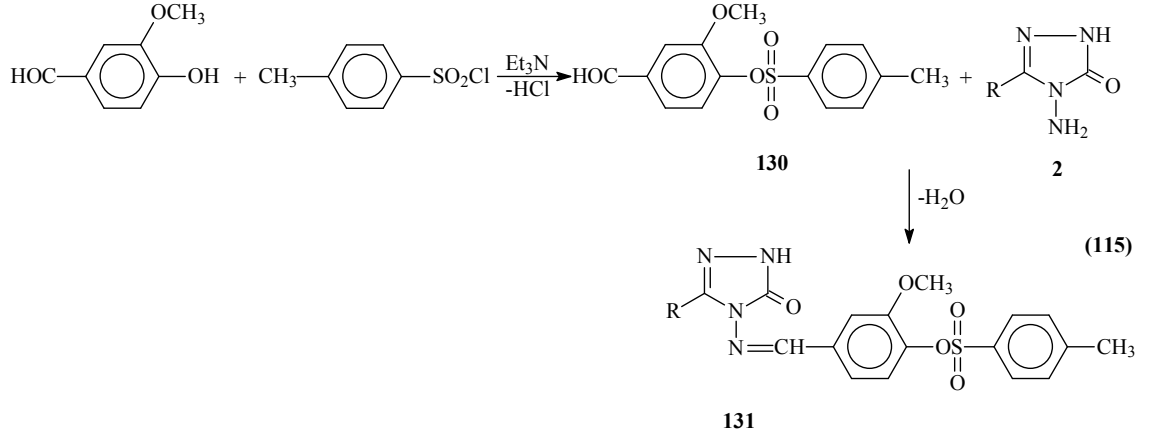
Benzensülfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 126 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 127 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensülfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 113). Çalışmada ayrıca 127 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle  $pK_a$  değerlerinin tayini yanında 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri ve DNA ile eşleşme özellikleri incelenmiş olup, bu bileşiklerin yakın bir zamanda *in-vitro* biyolojik aktivite incelemeleri de yapılmıştır [115, 146-148]. Bunlardan başka, 127 tipi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak, bağ açıları, bağ uzunlukları, formal yükleri, homo-lumo enerjileri, dipol momentleri ve enerjileri ise teorik olarak bilgisayar ortamında iki farklı set kullanılarak incelenmiştir [137].



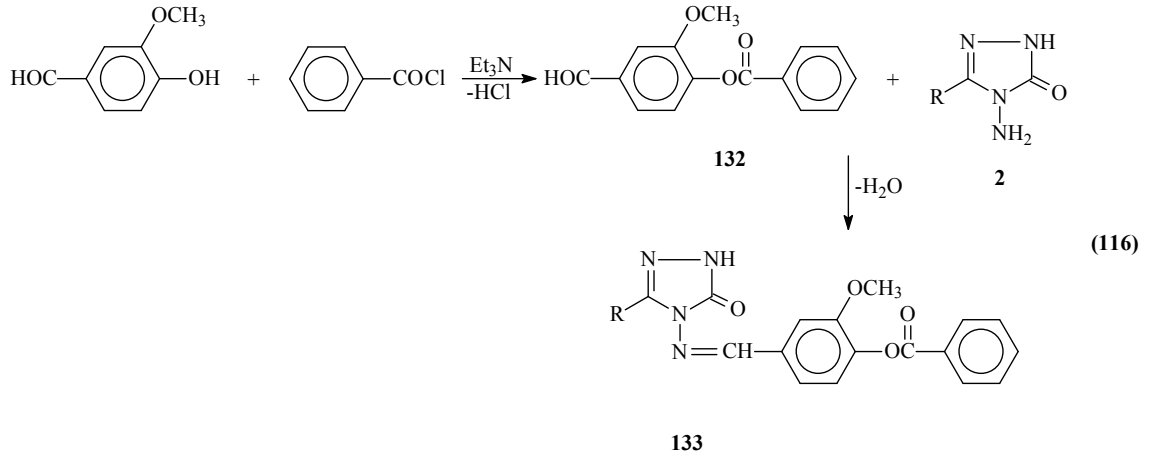
Benzer bir çalışmada ise, trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehidin fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 128 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan elde edilen 129 tipi bileşiklerin *in-vitro* antioksidan özellikleri yanında susuz ortam titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 114) [149-151]. Bunlardan başka, 109 tipi bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR ile infrared spektral verileri deneysel ve teorik olarak, bağ açıları, bağ uzunlukları, formal yükleri, homolumo enerjileri, dipol momentleri ve enerjileri ise teorik olarak bilgisayar ortamında iki farklı set kullanılarak son yıllarda incelenmiştir [137].



*p*-Toluensulfonil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 130 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 131 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(*p*-toluensulfoniloksibenzilidenamino)]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 115) [152, 153].

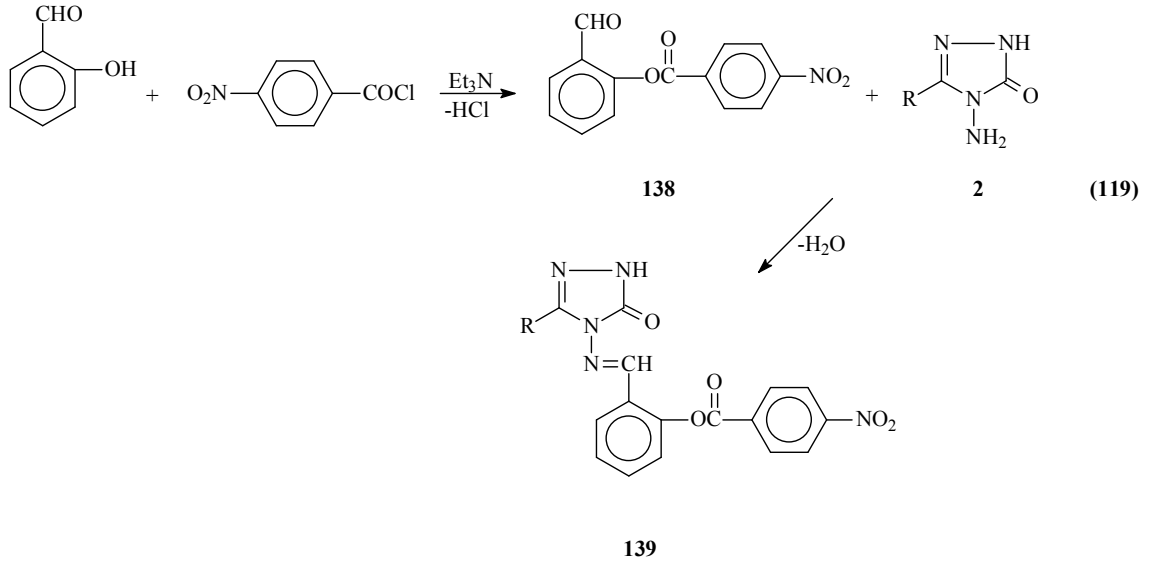


Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda benzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 132 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonundan 133 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 116) [154].

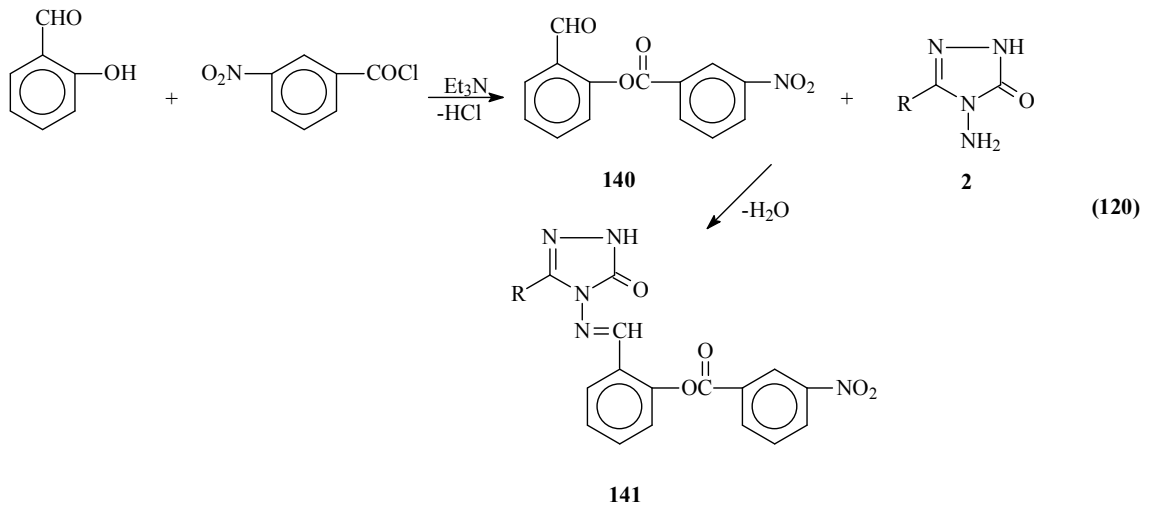


Bir başka çalışmada ise kloroasetil klorürün trietilamin varlığında buz banyosunda 4-metoksi-3-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden 134 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 135 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 117) [155].

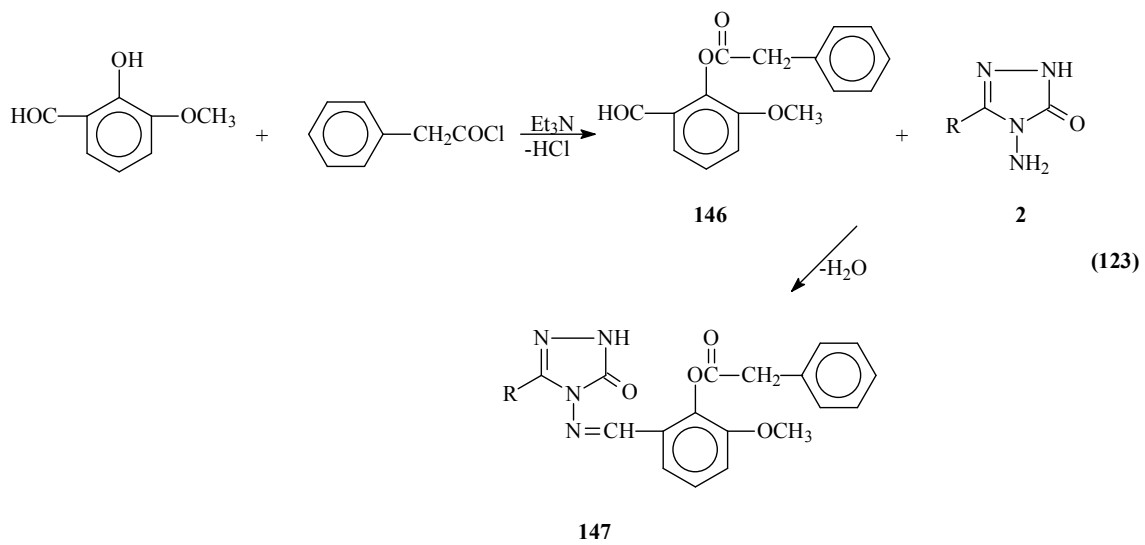
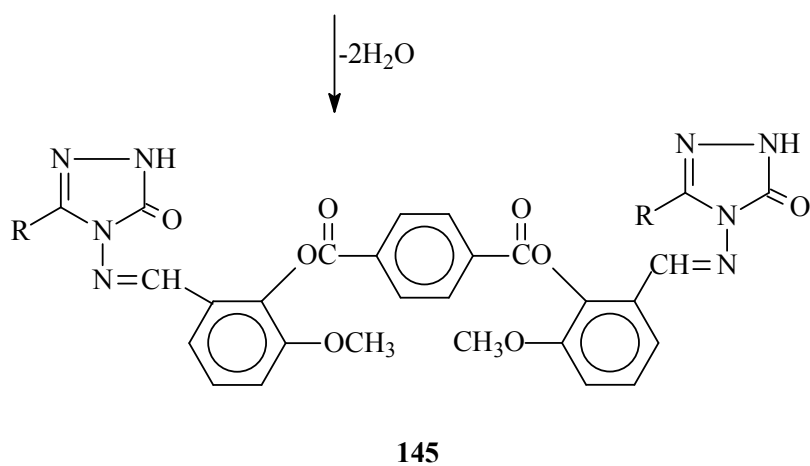
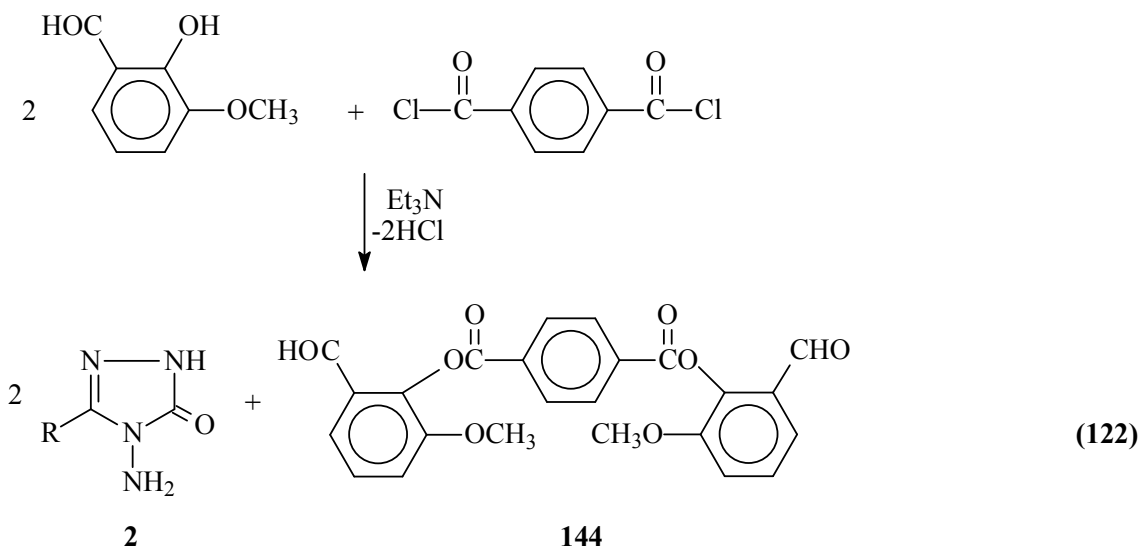




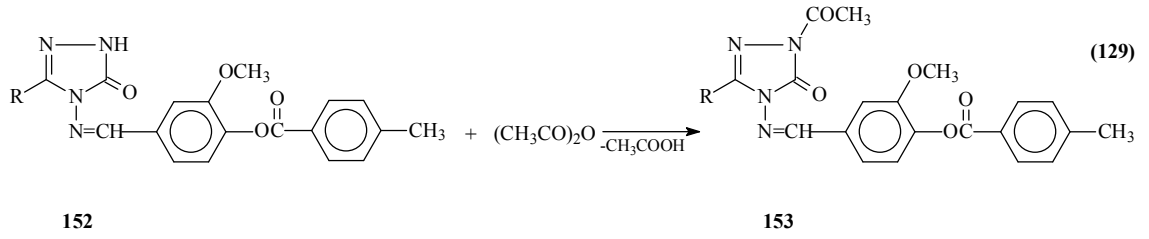
3-Nitrobenzoil klorürün trietilamin varlığında salisilaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 140 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşikler ile reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 141 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Benzer bir çalışmada ise buz banyosunda *p*-nitrobenzoil klorürün 4-hidroksibenzaldehid ile trietilamin varlığında muamelesinden 142 tipi benzaldehid türevi elde edilmiş olup bu bileşiğin de 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 143 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 120 ve 121) [158, 159].



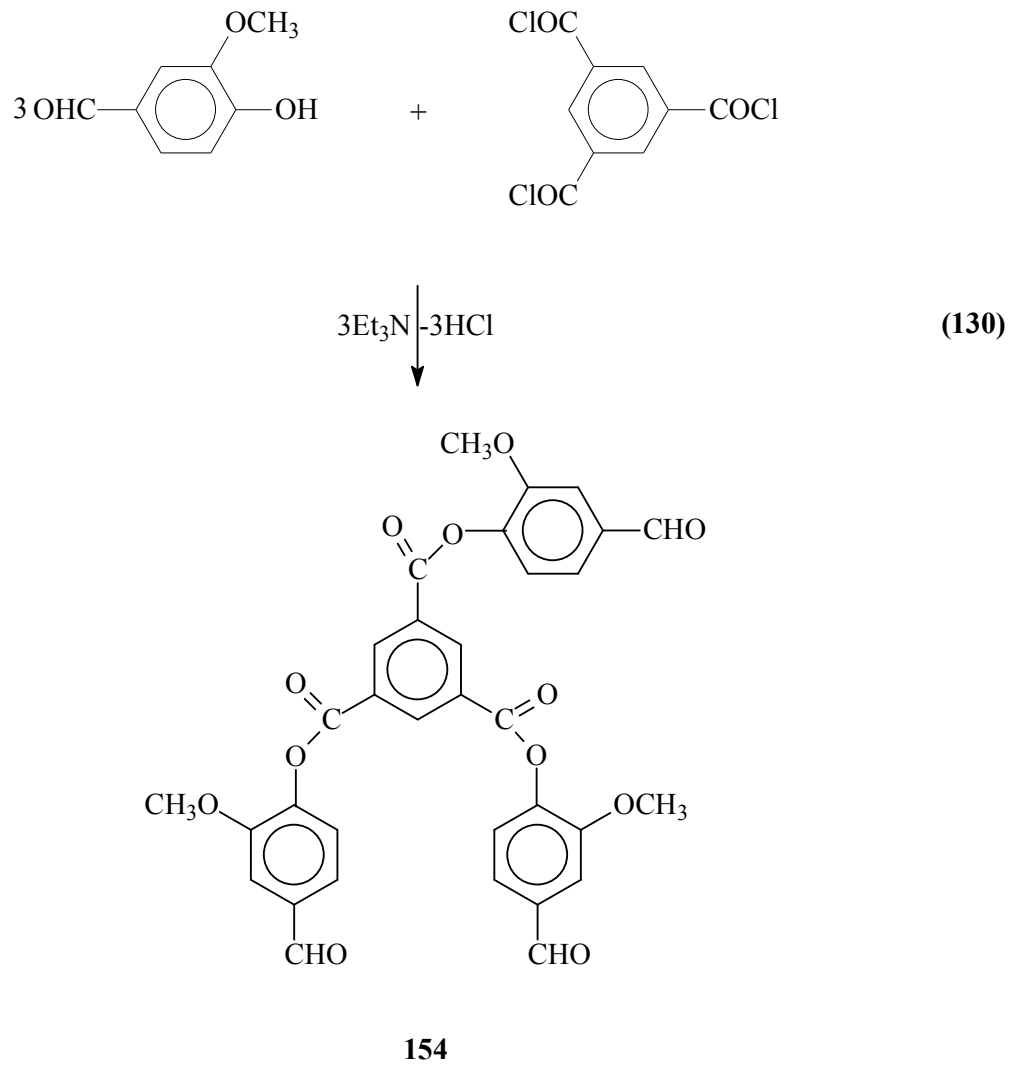






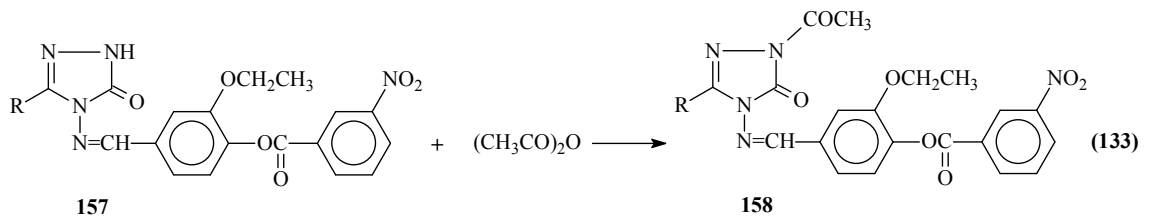
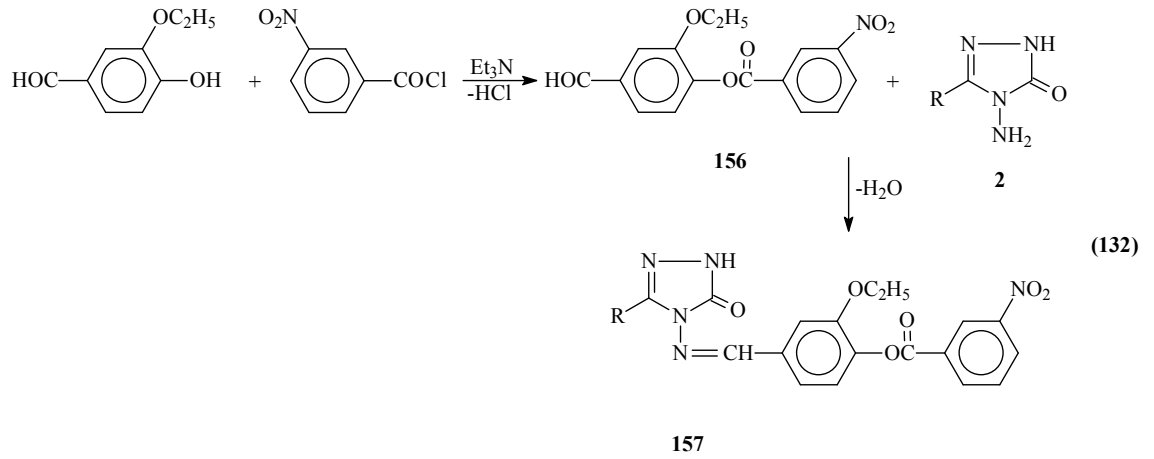


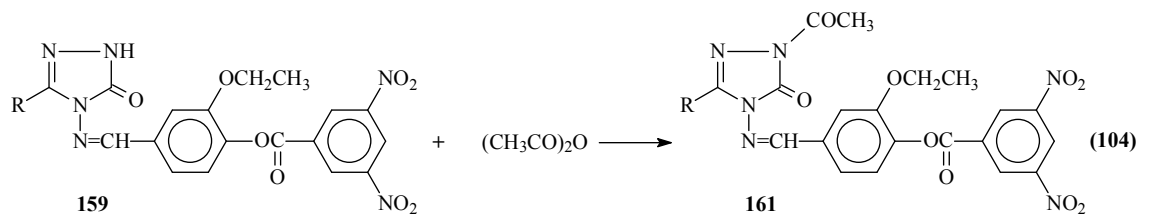
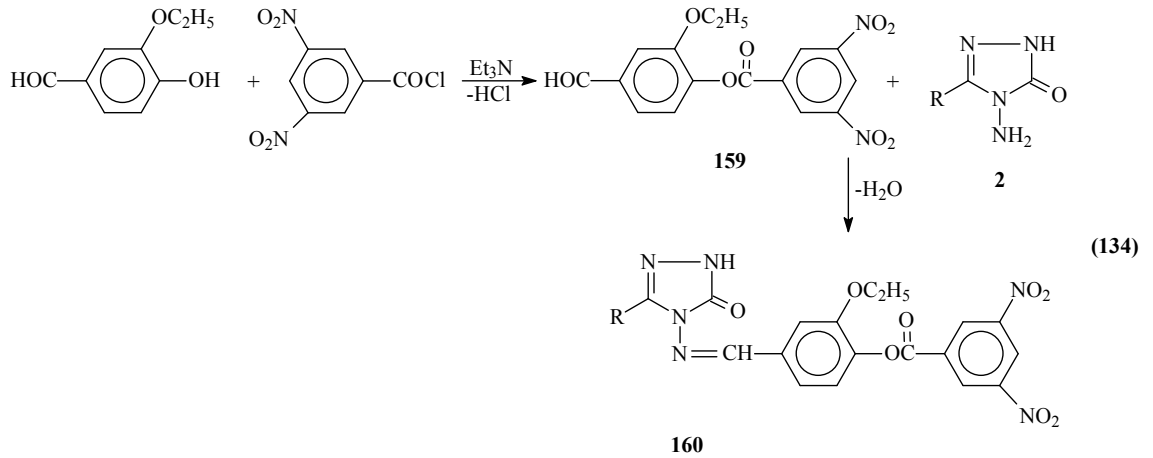
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda 1,3,5-benzentrikarbonil klorür ile reaksiyonu da incelenmiş ve sentezlenen 1,3,5-tri-(2-metoksi-4-formilfenoksikarbonil)-benzen (154) bileşiğinin 2 tipi bileşikler ile muamelesinden 155 tipi 1,3,5-tri-{2-metoksi-4-[(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin]-fenoksikarbonil}-benzen bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 130 ve 131) [162, 163].



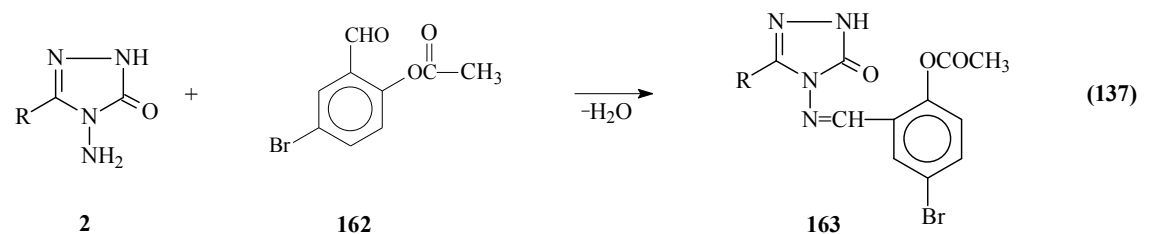
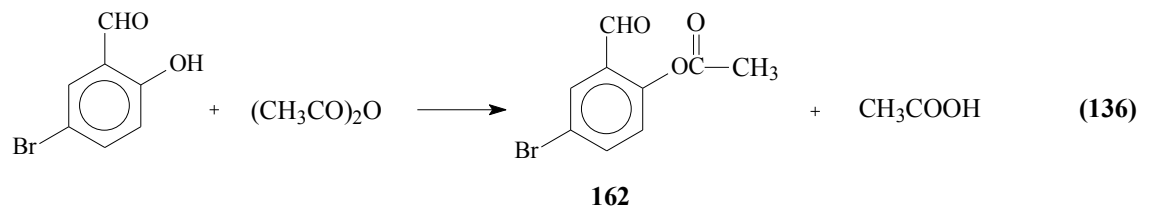


(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd (159) bileşiklerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan karşın olan 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (157) ve 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (160) bileşikleri elde edilmiş; 157 ve 160 bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden N-asetil türevleri olan 158 ve 161 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 132-135) [164]. Çalışmada ayrıca, 157 ve 160 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen 157, 158, 160 ve 161 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir.

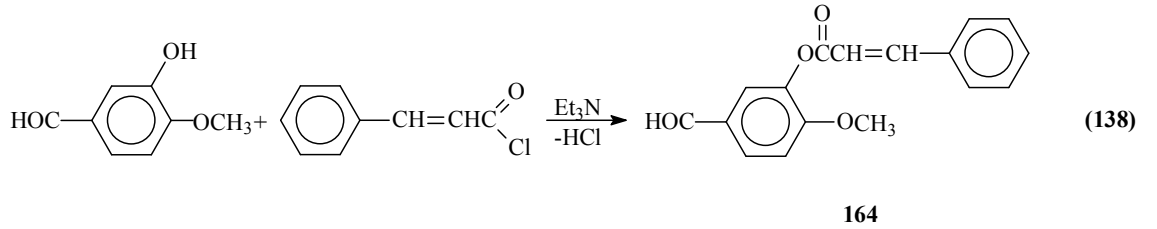


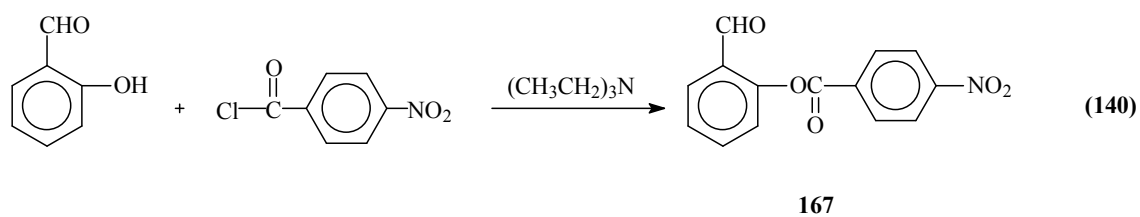
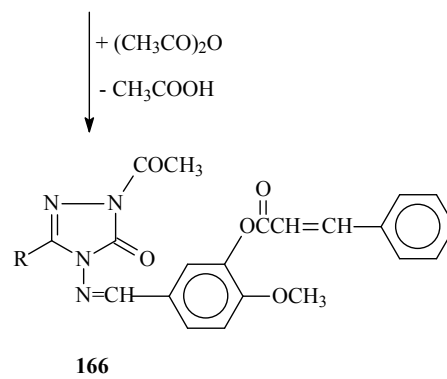
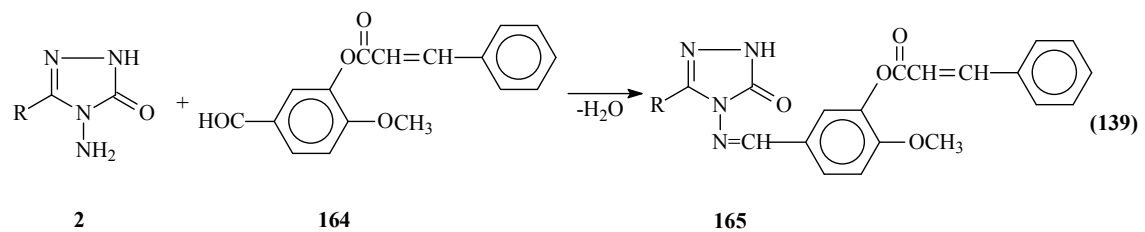


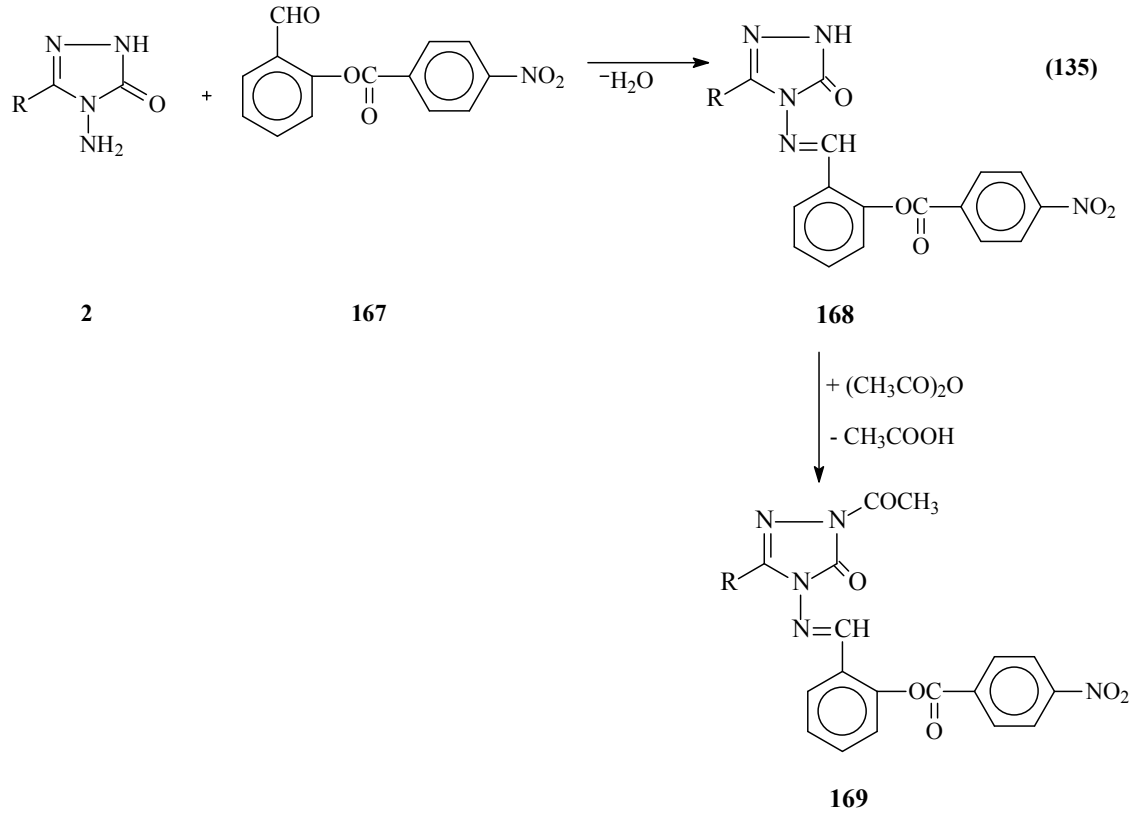
Aynı çalışmada, 5-bromosalisilaldehidin asetik anhidrid ile muamelesinden oluşturulan 162 tipi benzaldehid türevinin ayrı ayrı 2 bileşikleri ile reaksiyonları incelenmiş ve 163 tipi 3-alkil (aril)-4-(2-asetoksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 136 ve 137) [164].



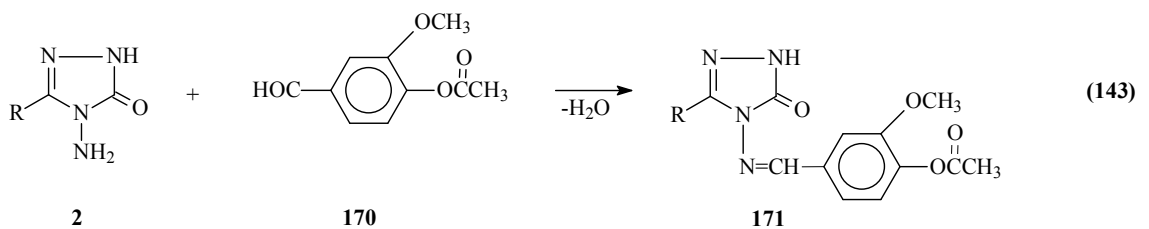
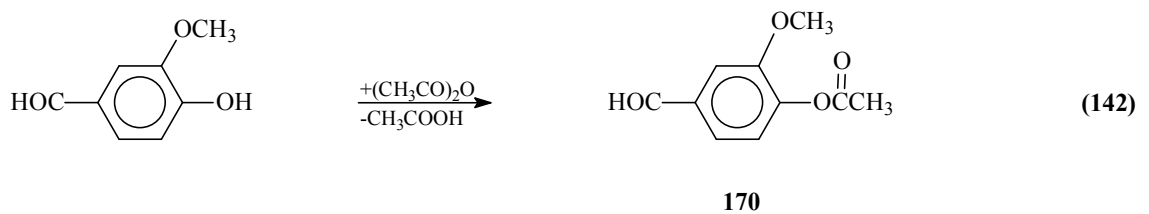
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin sinneroil klorür ile trietilamin varlığında muamelesinden elde edilen 4-metoksi-3-sinneroiloksibenzaldehidin (164) 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 165 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinneroiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve asetik anhidrid ile N-asetillendirme reaksiyonları incelenerek karşın olan 166 tipi bileşikler elde edilmiştir (Denklem 138 ve 139) [165, 166]. Bir başka çalışmada ise, 2 tipi bileşiklerin salisilaldehidin *p*-nitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan elde edilen ve benzaldehid türevi olan 167 bileşiği ile muamelesinden karşın olan 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (168) bileşikleri ve bu bileşiklerin asetillendirilmesinden de 169 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 140 ve 141) [167]. Her iki çalışmada sentezlenen 165, 166, 168 ve 169 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 165 ve 168 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



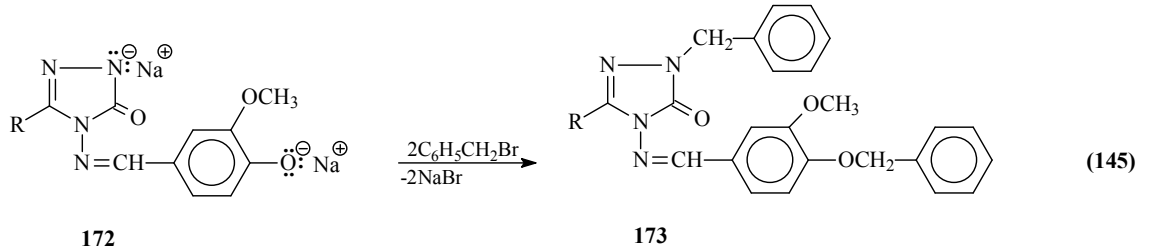
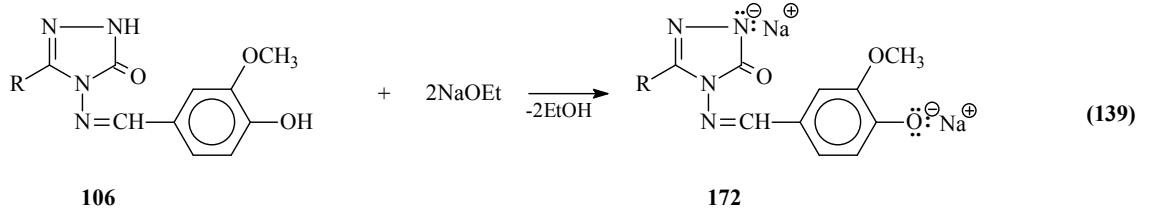




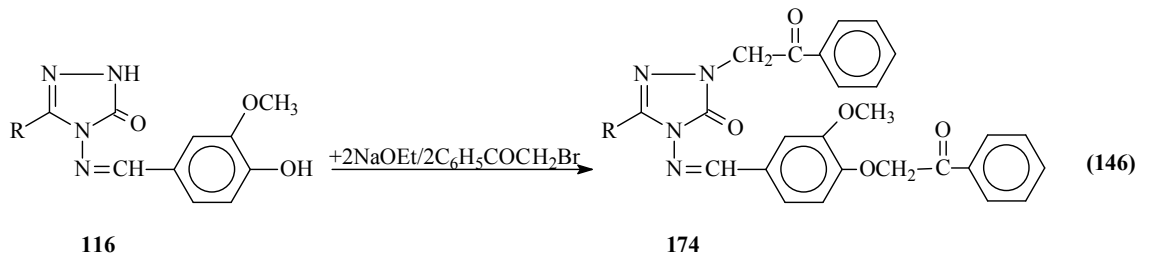
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehid bileşğinin asetik anhidrid ile muamelesi sonucu elde edilen 3-metoksi-4-asetoksibenzaldehid (170) bileşğinin 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bilekleri ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (171) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 142 ve 143) [168].



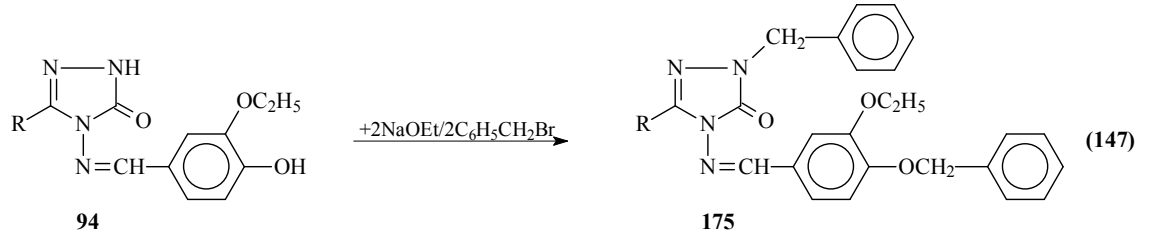
Kaynak [141]'e göre Denklem 106 uyarınca sentezlenen 116 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda oluşturduğu 172 bileşiklerinin benzil bromür ile reaksiyonlarından N- ve O-benzil türevleri olan 173 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 144 ve 145) [162].



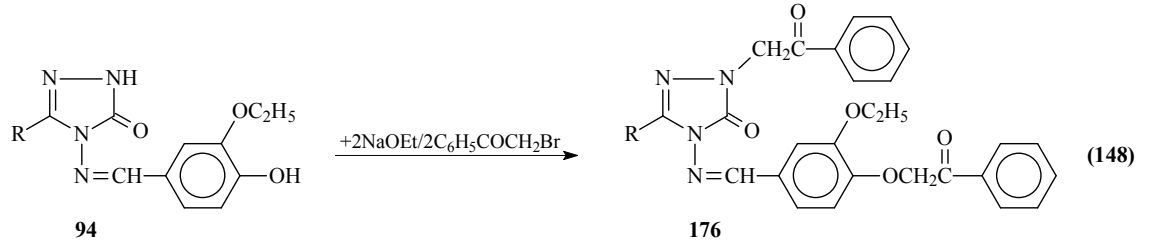
Aynı çalışmada, 116 Tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 174 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 146) [162].



Benzer reaksiyonlar, 94 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve N- ve O-benzil türevleri olan 175 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 147) [164].

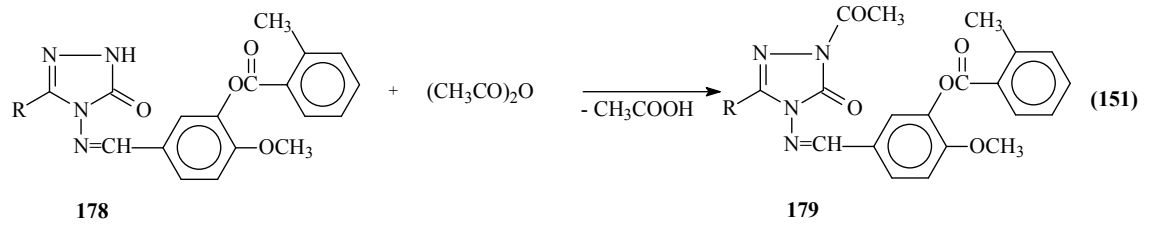
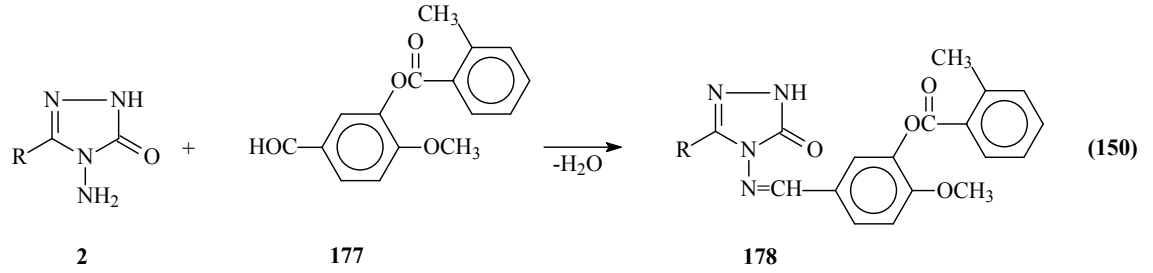
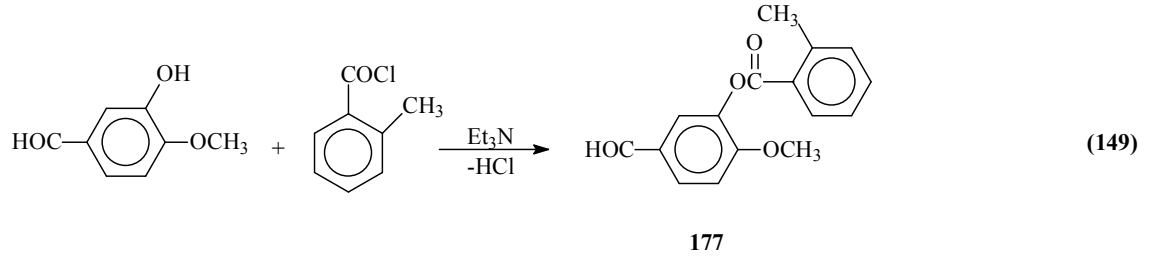


Bu çalışmada ayrıca, 94 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş 176 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-benzoilmetoksi-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 148) [164].



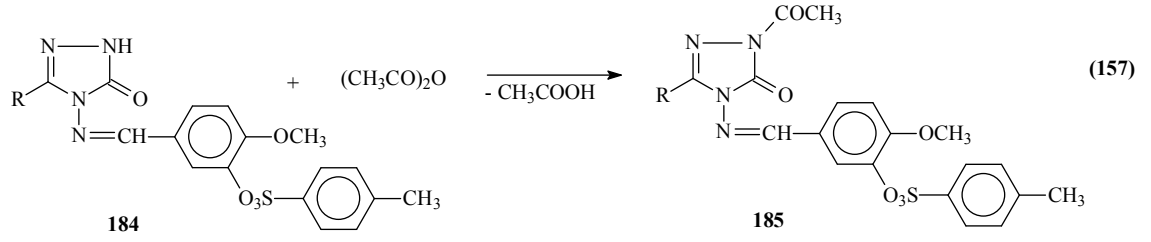
2 Tipi bileşiklerin reaksiyonlarının incelendiği birkaç çalışma daha son birkaç yıl içerisinde rapor edilmiştir. Bu çalışmalar aşağıda verilmiştir:

3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta *o*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (177) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 178 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(2-metilbenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile reaksiyonundan karşın olan N-asetil türevleri (179) sentezlenmiştir (Denklem 149-151) [169]. Bu çalışmada sentezlenen 178 ve 179 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 178 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.

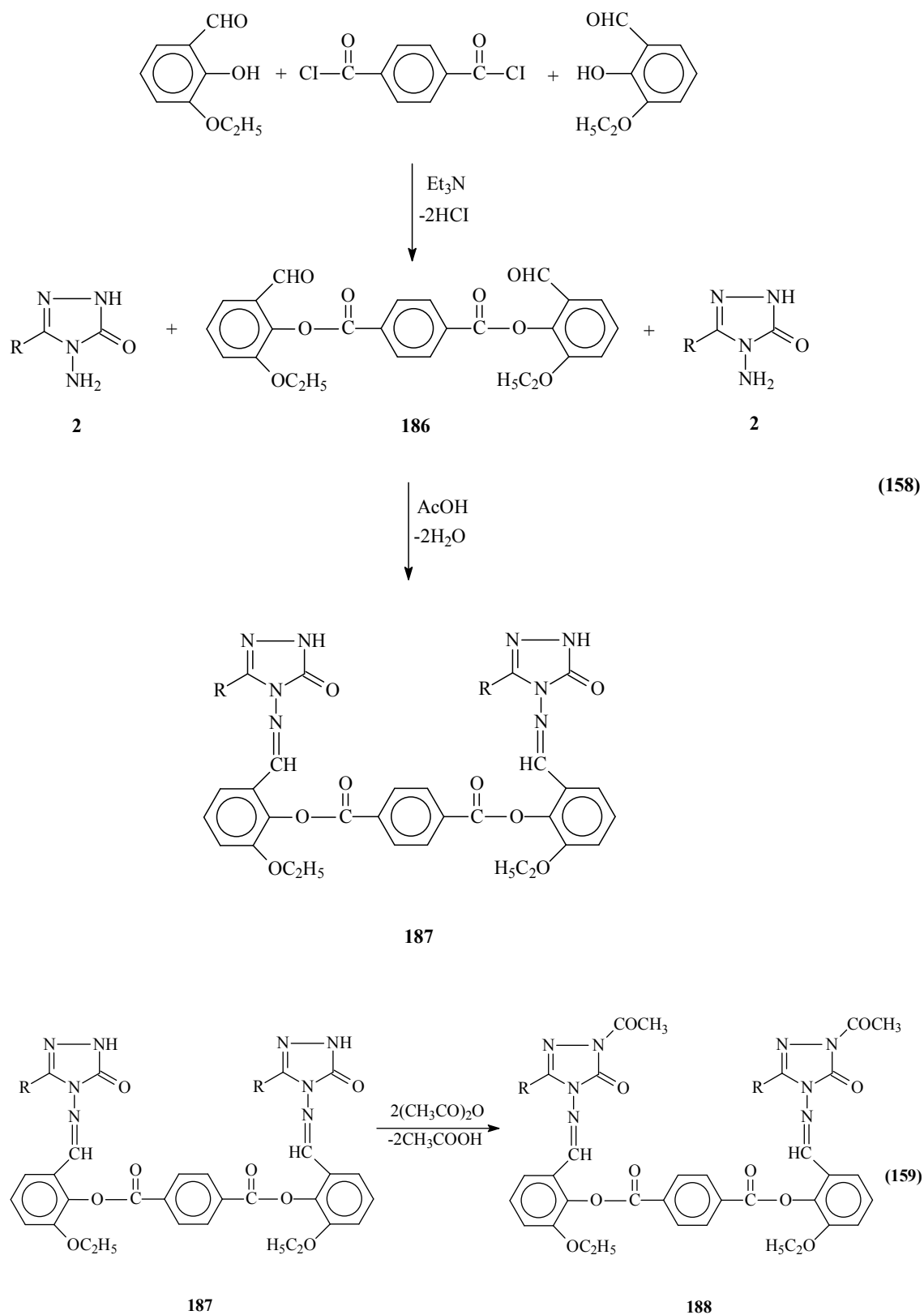


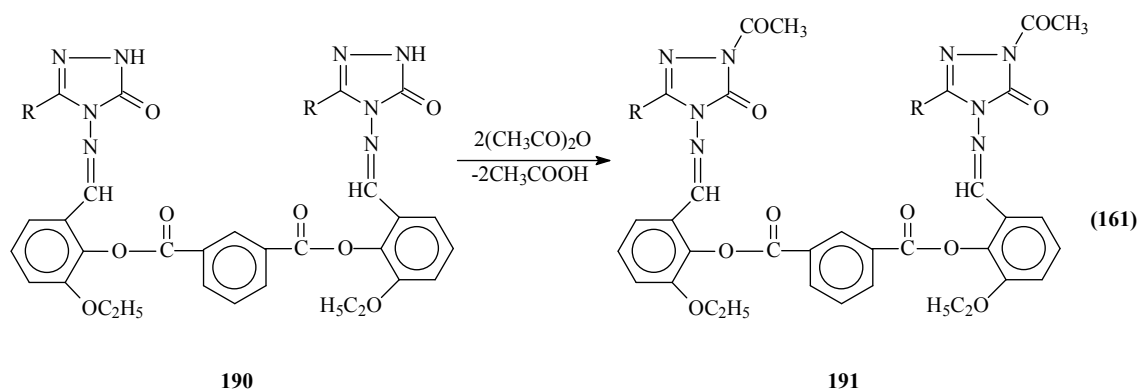
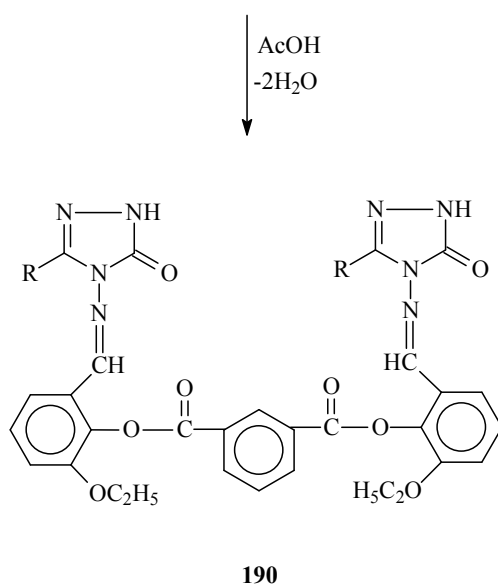
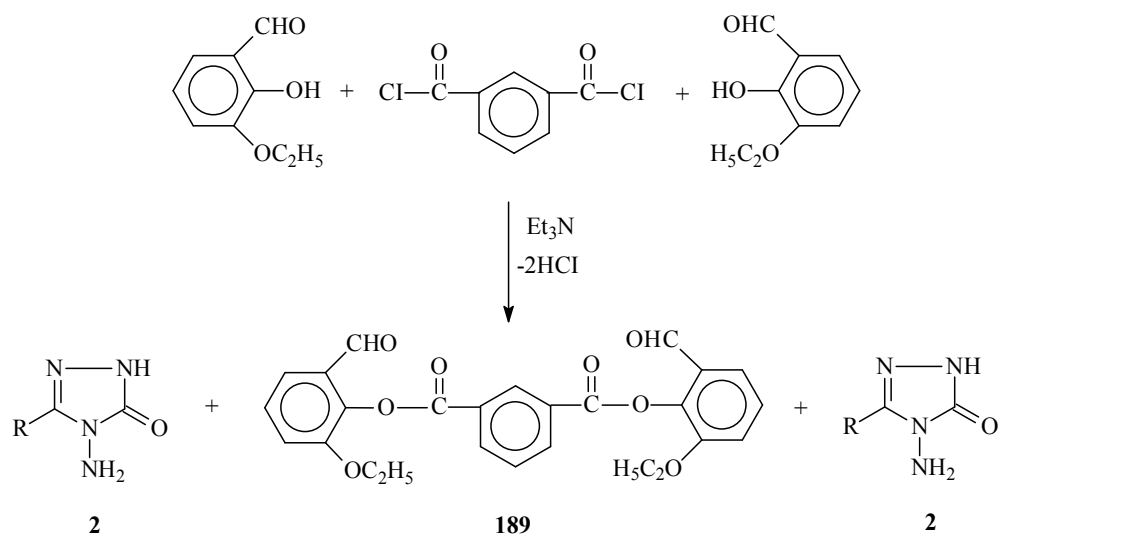
3-Hidroksi-4-metoksibenzaldehidin (izovanilin) iki farklı açıl klorür ile reaksiyonundan elde edilen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları da incelenmiştir. Bu amaçla, ilk olarak 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda benzensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzaldehidin (180) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 181 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-benzensulfonyloksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların asetik anhidrid ile muamelesinden N-asetil türevleri olan 182 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 152-154). Çalışmada ikinci olarak, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (183) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 184 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden karşın olan 185 bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 155-157) [115]. Bu çalışmada sentezlenen 181, 182, 184 ve



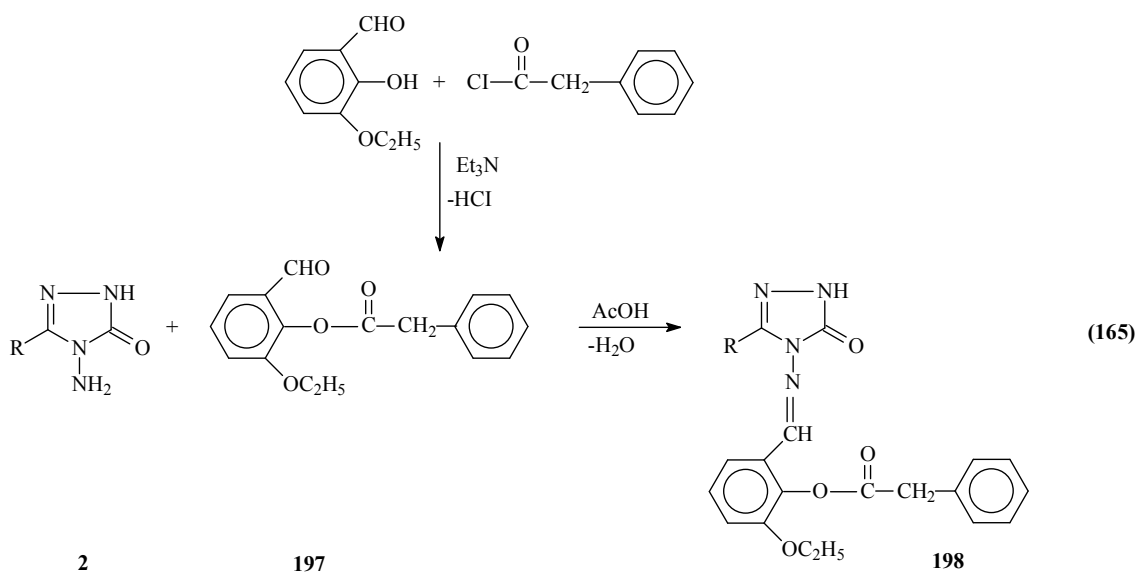
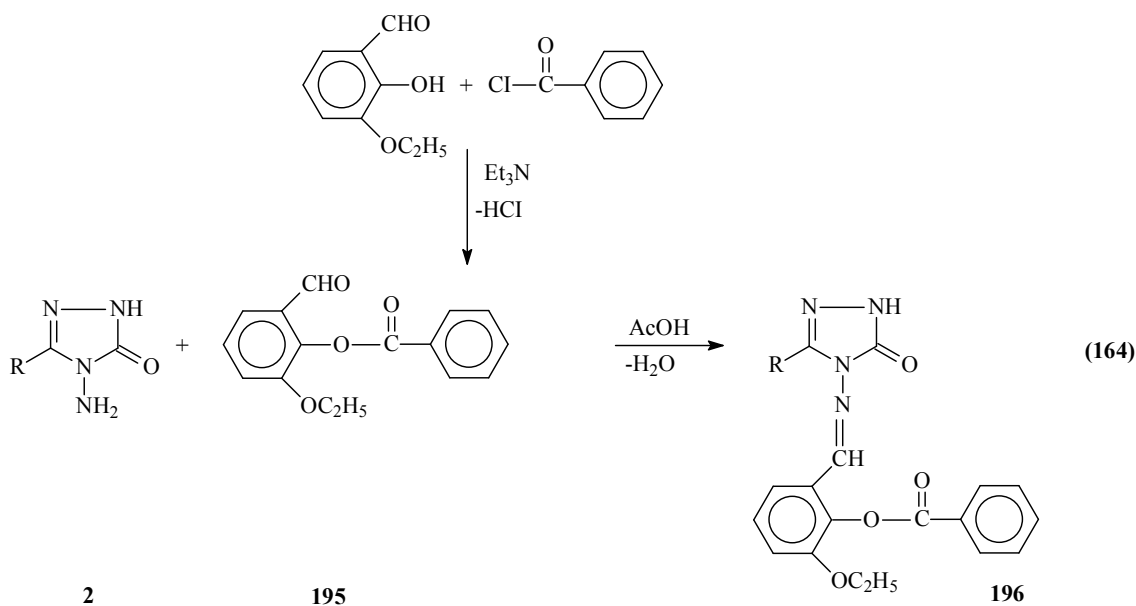
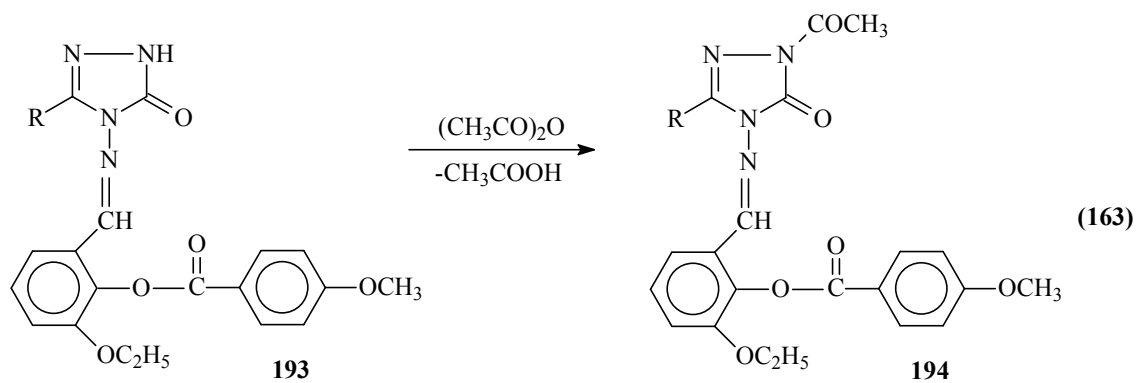


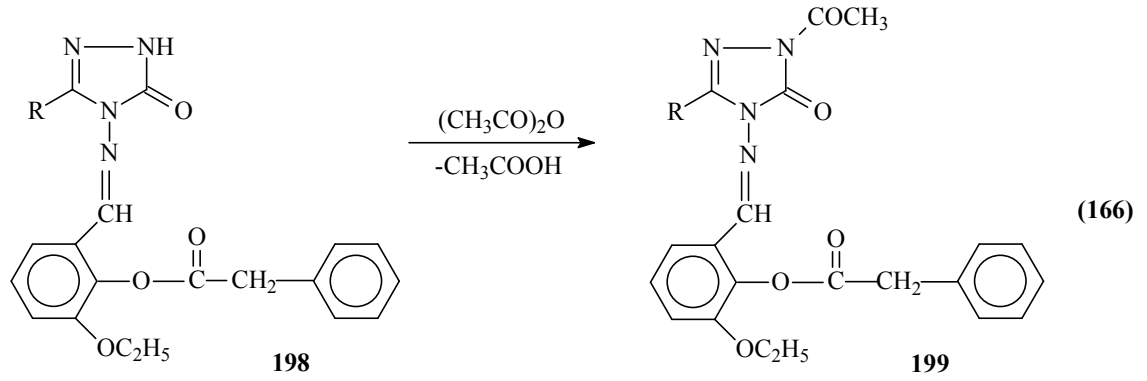
Bir başka çalışmada, 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid)'in beş farklı aroil klorür ile trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta muamelesinden sentezlenen benzaldehid türevlerinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle tereftaloil klorür ve izoftaloil klorür kullanılmış ve dialdehid karakterindeki di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat (186) ve di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat (189) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinifenil] tereftalat (187) ve di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinifenil] tereftalat (190) bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada 187 ve 190 tipi bileşiklerin N-asetil türevleri olan 188 ve 191 tipi bileşiklerin de sentezlenmiştir (Denklem 158-161) [170]. Bu çalışmada sentezlenen 187, 188, 190 ve 191 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında zayıf asidik N-H içeren 187 ve 190 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılarak yarı-nötralizasyon metodu ile yarı-nötralizasyon potansiyelleri ve karşın olan asitlik sabitleri tayin edilmiştir.



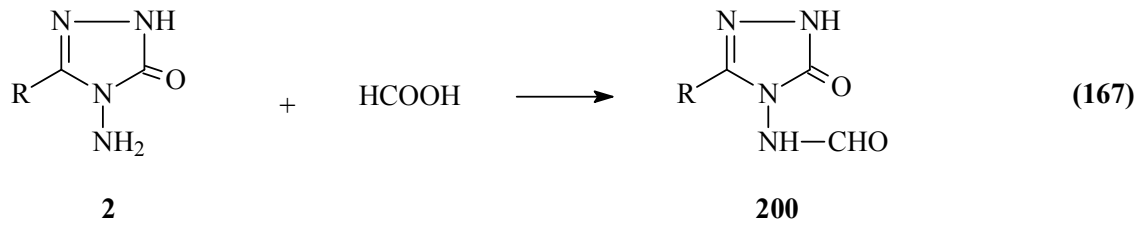








Yapılan bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin formik asit ile muamelesinden 200 tipi 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 167) [171].



### 1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

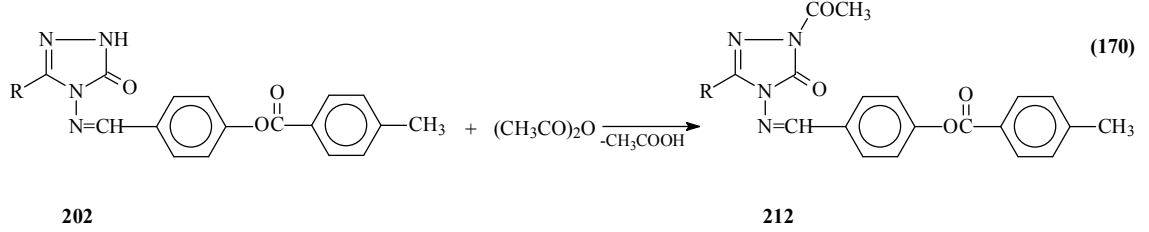
Çalışmada ilk olarak tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [54] Denklem 17 uyarınca literatürde kayıtlı 20 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (20a), etil imidopropiyonat hidroklorür (20b), etil imido-n-butirat hidroklorür (20c), etil imidofenilasetat hidroklorür (20d), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (20e), etil imido-*p*-metoksifenilasetat hidroklorür (20f), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (20g), etil imido-*m*-klorofenilasetat hidroklorür (20h) ve etil imidobenzoat hidroklorür (20i) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmada bunu izleyerek 20 bileşiklerinin Denklem 15 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 21 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (21a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (21b), etil n-butirat etoksikarbonilhidrazon (21c), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (21d), etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (21e), etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (21f), etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (21g), etil *m*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (21h) ve etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (21i) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de Denklem 16 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelesinden çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 2 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b), 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c), 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d), 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e), 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f), 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g), 3-*m*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h) ve 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde ilk olarak, 4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda soğukta *p*-metilbenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi



triazol-5-on (216) ve 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on] (217) elde edilmiştir (Denklem 170).



Çalışma kapsamında sentezlenen 14 yeni bileşiğin yapısı IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca, sentezlenen 14 yeni bileşiğin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenerek elde edilen bulgular yorumlanmıştır.

Tez kapsamında son olarak, 202 tipi 9 yeni bileşiğin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton) potansiyometrik titrasyonları tetrabutylamonyum hidroksitle yapılmış ve yarı-nötralizasyon metodu ile yarı nötralizasyon potansiyelleri tayin edilmiş, titrasyon grafikleri çizilmiş ve her bir çözücüdeki asitlik sabitleri belirlenerek asitlik üzerine çözücü ve yapı etkileri incelenmiştir.

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

Serbest radikaller, biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilerler. Fizyolojik koşullarda, oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Fizyopatolojik şartlarda biyomoleküllerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen endojen ve eksojen antioksidanlara ilgi giderek artmakta ve organizmaya zarar vermeyen antioksidan özellikteki sentetik bileşiklerin üretimi ve biyolojik sistemlerde oksidan-antioksidan denge üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Eksojen ve metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan endojen kimyasallar oldukça reaktif olan serbest radikalleri oluşturabilmektedirler. Özellikle oksijen orjinli radikaller hücre hasarı ve hücre ölümüne sebep olabilecek kadar biyomolekülleri okside edebilme özelliklerine sahiptirler. Oksidatif stres, hastalıkların patolojisinde önemli rol oynar. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi ve aynı zamanda antioksidan kapasitenin yetersiz olması organizmalarda enflamasyon, diabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli fizyopatolojik olaylara sebep olur [172,173].

##### **1.4.1. Serbest Radikallerin Zararlı Etkileri**

Serbest radikaller; hücrelerin lipit, protein, DNA, karbohidrat ve enzim gibi fonksiyonel bileşiklerine etki ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiller geçirgenliği bozar, hücrenin elektrolit kaybına ve trombositlerin agregasyonuna neden olurlar. Ayrıca proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, lipooksigenaz, triptofan dioksigenaz ve galaktoz oksidaz gibi hidrolitik enzimleri aktifleştirirken alfa 1-antitripsin gibi antiproteolitik enzimleri inaktif hale getirirler.

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en fazla zarar gören yapılar membranlardır. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolaylıkla reaksiyona girerek çeşitli peroksidasyon ürünleri meydana getirirken, membranların yapısını, permeabilitesini ve fonksiyonunu bozarlar. Membrandaki enzimleri inaktif hale getirirler [174].

### 1.4.2. Antioksidan Savunma Sistemi

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

Tüm aerobiklerde iki çeşit antioksidan savunma mekanizması mevcuttur. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmalarıdır. Biyolojik sistemlerde bulunan tüm antioksidanlar Tablo 1.2’de gösterilmiştir. İster enzimatik olsun, ister enzimatik olmasın tüm antioksidanların 5 değişik mekanizma ile etkili oldukları savunulmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir: Lokal oksijen konsantrasyonunu azaltmak;  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^\cdot$  gibi anahtar ROT’ni ortadan kaldırmak yoluyla zincir reaksiyonunun başlamasını engellemek; peroksitleri parçalayarak onların zincir reaksiyonunu oluşturan radikallere dönüşümünü engellemek; katalitik metal iyonlarını bağlayarak radikal oluşumunun başlamasını engellemek; başlamış olan bir zincir reaksiyonunu kırmak. Bu mekanizmalardan ilk ikisi ile işlev gören antioksidanlar, birincil savunma hattını oluşturmaktadır. Enzim olmaları nedeniyle, normal koşullarda antioksidan görevleri bitince değişmeden ortamda kalırlar. Son üç mekanizma ile işlev gören antioksidanlar ise ikincil antioksidan savunma hattını oluştururlar. Bu maddeler koruyucu işlevleri sırasında tüketilirler [175].

**Tablo 1.2.** Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Sistemler [174]

<b>Enzimatikler</b>		
Süperoksit dismutaz GSH-peroksidaz Katalaz	<b>Yardımcı enzimler:</b>	NADP-kinon Oksidoredüktaz Epoksit hidrolaz
	<b>Konjugasyon enzimleri:</b>	GSH-S-transferaz UDP-glukuronil transferaz Sülfonil transferaz GSH-redüktaz
	<b>NADPH sağlayıcı enzimler:</b>	Glukoz-6-fosfataz 6-Fosfoglukono dehidrogenaz İzositrat dehidrogenaz Malik enzim
<b>Enzimatik olmayanlar</b>		
$\alpha$ -tokoferoller (Vit E) Askorbikasıit (Vit C) Glutasyon (GSH) Flavonoidler $\beta$ -karoten (proVit A) Ürat Bilirubin Mannitol Sistein Metiyonin Melatonin Sitokrom P-450 Hemogloblin Miyogloblin	<b>Plazma proteinleri:</b>	Seruloplazmin Ferritin Albümin Transferin Laktoferrin

### 1.4.3. Antioksidan Aktivitesi Belirleme Metotları

Antioksidan aktivitesi belirleme metotlarının altı başlık altında incelenebileceği bildirilmiştir [176-183].

**1. Total Antioksidan Aktivite Tayini:** Bu metotta antioksidan aktivitesi  $\beta$ -Karoten metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için aktivitesi ölçülecek olan örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra uygun tampon çözelti ile eşit hacimde,  $\beta$ -Karoten-linoleik asit emülsiyonu eklenmekte, inkübasyonu 50 °C'de yapılmakta ve kontrol olarak tampon çözelti ile  $\beta$ -Karoten-linoleik asit eşit karışımları kullanılmaktadır. Her 30

dakikada bir, 470 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır. İnkübasyon, kontrolün minimum absorbansa ulaşmasıyla sona erdirilmektedir [176].

**2. DPPH Radikali Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu işlemde örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonda DPPH radikali çözeltisiyle muamele edilmekte ve 30 dakika karanlıkta bekletilen karışımın 517 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [177,178].

**3. Süperoksit Anyon Radikal Giderme Aktivitesi Tayini:** Bu metotta süperoksit anyon radikal giderme aktivitesi NADH-PMS-NBT sistemine göre in vitro belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit hacimde uygun tampon çözeltide çözündürülmüş NADH ve NBT konulmaktadır. Eşit hacimde PMS ile muamele edildikten 5 dakika sonra karışımın 560 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [178,179].

**4. ABTS Katyon Radikali Giderme Aktivitesi:** Bu yöntemde ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ABTS'nin potasyum persülfat ile muamelesinden oluşan  $ABTS^{+}$  radikali ile belirlenmektedir. Bunun için, örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra eşit konsantrasyonlarda  $ABTS^{+}$  radikali çözeltisiyle muamele edilmektedir ve 734 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [180].

**5. Metal Bağlama Aktivitesi Tayini:** Metal bağlama aktivitesi Fe(II)-Ferrozine metoduna göre belirlenmektedir. Bu işlem için örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra Fe (II) ve ferrozin reaktifleri eklenmekte ve 562 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır [178, 181, 182].

**6. İndirgeme Gücü:** Oyaizu metoduna [183] göre pH = 6,6 ortamında örneğin stok çözeltisi hazırlandıktan sonra potasyum ferrisiyanür ile muamele edilerek 50 °C'de 20 dakika inkübasyona tutulmaktadır. Eşit hacimde trikloroasetik asit ile muamelesinden sonra ise Fe (III) ile reaksiyona sokularak 700 nm'de UV spektrofotometresi ile köre karşı absorbansı alınmaktadır.

## 1.5. Susuz Ortam Çözücüleri

Saf su dışındaki diğer çözücüler içinde gerçekleşen reaksiyonlara susuz ortam reaksiyonları denir. Ancak, tam doğru olmamakla birlikte bazı çözücülerin suyla karıştırılmasıyla oluşan çözücülerdeki reaksiyonlara da susuz ortam reaksiyonları denilmektedir.

Bir reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü çok önemli bir rol oynar. Bir çözücü, sadece reaksiyona girecek maddeleri çözen, onların en küçük taneciklerinin çarpışmalarını sağlayan inert bir ortam değil, aksine çarpışan taneciklerin reaksiyona girmelerini kolaylaştıran bir vasıttır. Her maddeyi çözen ve adına universal çözücü denen bir çözücü yıllardır aranmıştır. Bir çözücünün universal olmasında onun hidrojen bağı akseptörlüğünün veya donörlüğünün, ortaklanmamış elektron çifti donörlüğünün veya akseptörlüğünün, dipol momentinin, dielektrik sabitinin, kaynama ve donma noktasının, atmosfere karşı inertliğinin vs. büyük önemi vardır. Bu kriterler dikkate alındığında su universal olmaya en uygun çözücüdür. Ancak, ne yazık ki su universal değil, sadece eşsiz bir çözücüdür. Suyun çözücü olarak en olumsuz yanı organik maddelerin çoğunu çözememesidir. Bu nedenle, suyun çözemediği maddelerin çözülmesi ve bazı özelliklerinin araştırılmasıyla susuz çözücülere ihtiyaç duyulmuş olup, genellikle bunlar organik çözücülerdir [184, 185].

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

- Reaksiyonun hızlı olması,
- Reaksiyonun kantitatif denecek oranda sağa cereyan etmesi,
- Reaksiyonun tekrarlanabilmesi,
- Reaksiyonun stokiyometrik olması,
- Reaksiyonun dönüm noktasının tespit edilebilmesidir.

Susuz ortamlardaki kantitatif tayinlerde, sulu ortamlardaki gibi söz konusu maddelerin asitliğinden, bazlığınan, yükseltgenmesinden, indirgenmesinden, çökmesinden vs. yararlanılabilir.

İlk susuz ortam reaksiyonları 1910 yılında Folin ve Wenworth adlı bilim adamları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu bilim adamları, bazı yağ asitlerini kloroform karbontetraklorür çözücülerinde çözerek fenolftalein indikatörlüğünde sodyum etoksit ile titre etmişlerdir. Teorik ve pratik yönü büyük olan bu çalışma o sıralarda fazla ilgi görmemiş ve bu çalışmayı sadece birkaç çalışma takip etmiştir. 1948 yılında Hall ve arkadaşları tarafından zayıf asit olan ve suda titre edilemeyen fenol etilen diamin içinde sodyum etoksit ile titre edilmiştir. Bu çalışmayı Fritz grubunun bu konudaki yoğun çalışmaları takip etmiş ve bilim dünyasının ilgisi bu alana kaymıştır. Bunun sonucunda da kısa bir sürede yüzlerce çalışma yapılmıştır.

Konu 1950’li yıllarda daha da önem kazanmıştır. Bunun nedenleri:

- Kimyasal bağlar üzerindeki çalışmaların artması,
- Instrumental metotların gelişmesi ve çoğalması,
- Atom pilleri ve roket yapımında çok saf metallere ihtiyaç duyulmasıdır.

Özellikle çok saf moleküllere ihtiyaç duyulması, bilim adamlarını susuz ortam çalışmalarına yöneltmiştir. Metal katyonları önce koordinasyon bileşikleri halinde çöktürülmüş, susuz çözücülerde kristallendirilerek saflaştırılmış, sonuçta atom pilleri ve roket yapımında kullanılacak saflıkta metaller elde edilmiştir. Böylece, koordinasyon kimyası ve susuz ortam reaksiyonları birlikte gelişmeye ve önem kazanmaya başlamıştır. Uzay çalışmaları nedeniyle ABD ve eski Sovyetler Birliği bu konuya fazlasıyla önem vermişlerdir [184].

### 1.5.1. Potansiyometri

Potansiyometrik titrasyonlar genellikle çok zayıf asit ve bazları, bazen de asit ve baz karışımlarını titre etmek için kullanılır [186]. Potansiyometrik analiz yöntemleri, elektrokimyasal hücrelerde fark edilebilir bir akım geçmezken yapılan potansiyel ölçümlerine dayanan yöntemlerdir. 20. yüzyılın başından beri potansiyometrik teknikler, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesinde kullanılır. Titrimetrik analizler yüksek hassasiyetle yapılabilmesi, kolay ve kullanışlı olması nedeniyle hala geniş ölçüde kullanılmaktadır [184]. Potansiyometrik metodlarla yapılan tayinler genellikle iki gruba ayrılır: Direkt potansiyometrik titrasyonlar ve potansiyometrik titrasyonlar.

### 1.5.2. Direkt Potansiyometrik Titrasyonlar

Direkt potansiyometrik tayinler hızla gerçekleştirilen basit bir analiz şeklidir. Herhangi bir ön ayırmayı gerektirmez. Direkt potansiyometrik metotla, dengede bulunan çözeltilerde iyon aktiviteleri tayin edilir. Bu amaçla tayini yapılacak çözeltilere bir referans elektrot, bir de indikatör elektrot daldırılır. Bu elektrotlar arasındaki  $E_g$ , gözetlenen potansiyel farkı,

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

$E_s$ , sınır potansiyeli olup, referans elektrot çözeltisiyle, tayini yapılacak çözeltinin sınır yüzeyleri arasında meydana gelir.  $E_r$ , referans elektrodun potansiyelidir ve sabittir.  $E_i$  ise indikatör elektrodun potansiyelidir [186].

### 1.5.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

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

Dönüm noktasına yaklaşıldığı, her ilaveden sonra ölçülen potansiyelin değişme miktarından anlaşılır. Dönüm noktasını kesin olarak bulabilmek için titrasyona dönüm noktasının ötesinde de daha bir süre devam edilir. Titrasyon hangi reaksiyona dayanırsa dayansın, ayrıca özellikle dönüm noktası yakınında azar azar ilave edilir ve ölçümler birkaç defa tekrar edilir. Çözelti veya karışım her ölçüden sonra iyice karıştırılır. Ayırıcın sarf edilen mL sayısına karşılık kalomel elektroda karşı bulunan potansiyel farkları milimetrik bir kağıda çizilirse S eğrisi elde edilir [186].

#### **1.5.4. Yarı Nötralizasyon Metodu ile pK<sub>a</sub> Tayini**

Titrasyonlar sonucunda titrant hacmine karşılık olan pH ve mV değerleri okunarak bu değerlere göre titrasyon grafiği çizilmiştir. Çizilen grafiklerden dönüm noktaları bulunmuştur. Dönüm noktaları ilâve edilen titrant hacmine (mL) karşılık mV değerindeki en büyük sıçramanın olduğu noktalardır. Bu değerlerden de yarı nötralizasyon noktaları belirlenmiştir. Zayıf asit ve bazların yarı nötralizasyon noktalarındaki pK<sub>a</sub> değerleri pH değerlerine eşit olduğu için pH değerleri pK<sub>a</sub> değerleri olarak alınmıştır. Zayıf asit ve onun tuzu bir tampon çözelti oluşturur. Tampon çözeltide:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

eşitliğinden yarı nötralizasyonda,  $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$  olduğundan  $\text{pH} = \text{pK}_a$  elde edilir [187, 188].

#### **1.5.5. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevleri ile İlgili Susuz Ortam Titrasyonları**

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin susuz ortamda potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonu ve pK<sub>a</sub> değerlerinin tayini ile ilgili ilk çalışmalar 1991 yılında yapılmış olup iki farklı çalışmada çözücü olarak izopropil alkol kullanılmıştır [189, 190].

1994 yılında yapılan bir diğerk çalışmada ise iki adet 1,2,4-triazol-5-on türevinin beş farklı susuz çözücüde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları incelendiği bildirilmiştir [191].

Özellikle 2002 yılından sonra yapılan birçok çalışmada yeni sentezlenen 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin farklı susuz çözücülerde hazırlanan çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış, titrasyon grafikleri çizilmiş ve yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri tayin edilerek asitlik üzerine çözücü ve moleköl yapısının etkisi (4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki C-3'e bağlı substituentlerin asitliğe etkisi) incelenmiştir [46, 69, 74- 75, 79-80, 94-97, 102-104, 111, 131-133, 141-147, 149, 151, 155-156, 160, 162-165, 167].

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Sentez

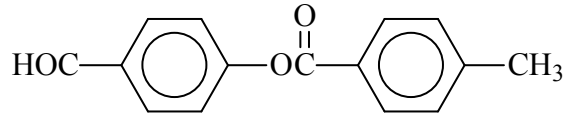
Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Aldrich firmalarından sağlanmıştır. Gerekli çözücüler ise yerli ya da yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları WRS-2A Microprocessor Melting-point Apparatus marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Merkez Laboratuvarında, Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır. UV absorpsiyon spektrumları da Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya araştırma Laboratuvarında PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spectrometerde %95'lik etanolde 10<sup>-4</sup>-10<sup>-5</sup> M çözeltileri halinde 10 mm kuartz hücreleri kullanılarak alınmıştır. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları ile antioksidan özellikleri Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir. Çalışmada Shimadzu-1201 UV-Visible spektrofotometresi kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen ve N-H grubu taşıyan asidik bileşiklerin dört farklı susuz çözücünde TBAH ile potansiyometrik titrasyonları Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında Jenco model pH metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı 9 adet iminoester hidroklorür elde edilmiş, sonra bu bileşiklerden 9 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve son olarak çalışma için gerekli 9 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin literatürde kayıtlı bileşiklerle identik olduğu ir spektrum verileri ve erime noktaları tayin edilerek belirlenmiştir.

### 2.1.1. 4-(4-Metilbenzoksi)benzaldehyd (201):



Yuvarlak dipli bir balonda 4-hidroksibenzenaldehydin (1,22 g, 0,01 mol) 100 mL etil asetatdaki çözeltisine 4-metilbenzoil klorür (1,545 g, 0,01 mol) buz banyosunda karıştırarak ilave edilmiştir. Bu çözeltiye karıştırarak trietilaminin (1,4 mL, 0,01 mol) 20 mL etil asetatdaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika 0-5 °C de karıştırıldıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra geri soğutucu altında 3 saat magnetik karıştırıcıda riflaks edilmiştir. Soğutulduktan sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırılmıştır. Süzüntü evaporatörde buharlaştırıldıktan sonra kalıntı su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir (2,35 g, % 98 verim). E.n. 187-189 °C.

IR (Ek Şekil 1)	: 2846 ve 2743 (CHO) cm <sup>-1</sup> 1731, 1697 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1266 (COO) cm <sup>-1</sup> 843 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 2)	: δ 2.44 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 7.44 (d, 2H, ArH) δ 7.55 (d, 2H, ArH) δ 8.03-8.10 (m, 4H, ArH) δ 10.04 (s, 1H, CHO)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 3)	: δ 21.73 (CH <sub>3</sub> ) δ 123.32 (2C), 126.20, 130.03 (2C), 130.44 (2C), 131.56 (2C), 134.42, 145.31, 155.72 (ArC) δ 164.54 (COO) δ 192.46 (CHO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 4)	: λ <sub>1</sub> : 242 (13.220) nm λ <sub>2</sub> : 214 (12.444) nm

### 2.1.2. 3-Metil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (203):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a) (1,14 g, 0,01 mol) bileşiği ile 4-(4-metilbenzoksi)benzalhid (201) (2,40 g, 0,01 mol)' in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat riflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,26 g, % 97,06 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **203** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 233 °C.

IR (Ek Şekil 5)	: 3179 (NH) $\text{cm}^{-1}$ 1726, 1703 (C=O) $\text{cm}^{-1}$ 1599 (C=N) $\text{cm}^{-1}$ 1274 (COO) $\text{cm}^{-1}$ 833 (1,4-disubstitue benzenoid halka) $\text{cm}^{-1}$
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) (Ek Şekil 6)	: $\delta$ 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ) $\delta$ 2.44 (s, 3H, $\text{PhCH}_3$ ) $\delta$ 7.43-7.45 (m, 4H, ArH) $\delta$ 7.95 (d, 2H, ArH) $\delta$ 8.05 (d, 2H, ArH) $\delta$ 9.77 (s, 1H, N=CH) $\delta$ 11.86 (s, 1H, NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) (Ek Şekil 7)	: $\delta$ 11.61 ( $\text{CH}_3$ ) $\delta$ 21.76 ( $\text{PhCH}_3$ ) $\delta$ 123.17 (2C), 126.36, 129.48 (2C), 130.06 (2C), 130.41 (2C), 131.80, 144.78, 153.15 (ArC) $\delta$ 145.23 (Triazol- $\text{C}_3$ ) $\delta$ 151.69 (N=CH) $\delta$ 153.37 (Triazol- $\text{C}_5$ ) $\delta$ 164.78 (COO)
UV [Etanol, $\lambda_{\text{max}}$ , nm ( $\epsilon$ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )] (Ek Şekil 8)	: $\lambda_1$ : 290 (16.151) nm $\lambda_2$ : 254 (19.504) nm $\lambda_3$ : 220 (19.412) nm

### 2.1.3. 3-Etil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (204):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b) (1,28 g, 0,01 mol) bileşiği 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat riflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,40 g, % 97,14 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **204** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 180-182 °C.

IR (Ek Şekil 9)	: 3160 (NH) $\text{cm}^{-1}$ 1739, 1700 (C=O) $\text{cm}^{-1}$ 1595 (C=N) $\text{cm}^{-1}$ 1264 (COO) $\text{cm}^{-1}$ 832 (1,4-disubstitue benzenoid halka) $\text{cm}^{-1}$
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) (Ek Şekil 10)	: $\delta$ 1.23 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) $\delta$ 2.44 (s, 3H, $\text{PhCH}_3$ ) 2.70 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) $\delta$ 7.43-7.46 (m, 4H, ArH) $\delta$ 7.93-7.96 (m, 2H, ArH) $\delta$ 8.04-8.07 (m, 2H, ArH) $\delta$ 9.77 (s, 1H, N=CH) $\delta$ 11.88 (s, 1H, NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) (Ek Şekil 11)	: $\delta$ 10.57( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) $\delta$ 19.02 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) $\delta$ 21.76 ( $\text{PhCH}_3$ ) $\delta$ 123.20 (2C), 126.37, 129.45 (2C), 130.06 (2C), 130.41 (2C), 131.84, 145.28, 153.21 (ArC) $\delta$ 148.54 (Triazol- $\text{C}_3$ ) $\delta$ 151.84 (N=CH) $\delta$ 153.38 (Triazol- $\text{C}_5$ ) $\delta$ 164.79 (COO)
UV [Etanol, $\lambda_{\text{max}}$ , nm ( $\epsilon$ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )] (Ek Şekil 12)	: $\lambda_1$ : 292 (13.503) nm $\lambda_2$ : 252 (15.579) nm

#### 2.1.4. 3-*n*-Propil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (205):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*n*-propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c) (1,42 g, 0,01 mol) bileşiği 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat reflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,50 g, % 96,15 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **205** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 171-173 °C.

IR (Ek Şekil 13)	: 3207 (NH) cm <sup>-1</sup> 1731, 1689 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1593 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1259 (COO) cm <sup>-1</sup> 835 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 14)	: δ 1.02 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 1.76 (sext, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 2.50 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.72 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 7.48-7.51 (m, 4H, ArH) δ 7.99 (d, 2H, ArH) δ 8.11 (d, 2H, ArH) δ 9.82 (s, 1H, N=CH) δ 11.94 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 15)	: δ 13.96 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 19.40 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 21.75 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 27.19 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 123.20 (2C), 126.36, 129.43 (2C), 130.05 (2C), 130.41 (2C), 131.83, 145.22, 153.23 (ArC) δ 147.39 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 151.78 (N=CH) δ 153.38 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.78 (COO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 16)	: λ <sub>1</sub> : 294 (15.098) nm λ <sub>2</sub> : 256 (18.553) nm

### 2.1.5. 3-Benzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (206):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d) (1,90 g, 0,01 mol) bileşiği 4-(4-metilbenzoksi)benzalhid (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat riflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,04 g, % 98,06 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **206** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 197-198 °C.

IR (Ek Şekil 17)	: 3155 (NH) $\text{cm}^{-1}$ 1738, 1693 (C=O) $\text{cm}^{-1}$ 1594 (C=N) $\text{cm}^{-1}$ 1265 (COO) $\text{cm}^{-1}$ 815 (1,4-disubstitue benzenoid halka) $\text{cm}^{-1}$ 764 ve 701 (monosubstitue benzenoid halka) $\text{cm}^{-1}$
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) (Ek Şekil 18)	: $\delta$ 2.44 (s, 3H, $\text{PhCH}_3$ ) $\delta$ 4.08 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) $\delta$ 7.22-7.34 (m, 5H, ArH) $\delta$ 7.42-7.45 (m, 4H, ArH) $\delta$ 7.91 (d, 2H, ArH) $\delta$ 8.05 (d, 2H, ArH) $\delta$ 9.73 (s, 1H, N=CH) $\delta$ 12.00 (s, 1H, NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) (Ek Şekil 19)	: $\delta$ 21.75 ( $\text{PhCH}_3$ ) $\delta$ 31.54 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) $\delta$ 123.16 (2C), 126.37, <u>127.21</u> , <u>128.94</u> (2C), <u>129.28</u> (2C), 129.48 (2C), 130.05 (2C), 130.41 (2C), 131.77, <u>136.28</u> , 145.22, 152.98 (ArC) $\delta$ 146.72 (Triazol- $\text{C}_3$ ) $\delta$ 151.69 (N=CH) $\delta$ 153.39 (Triazol- $\text{C}_5$ ) $\delta$ 164.78 (COO)
UV [Etanol, $\lambda_{\text{max}}$ , nm ( $\epsilon$ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )] (Ek Şekil 20)	: $\lambda_1$ : 292 (18.884) nm $\lambda_2$ : 256 (23.052) nm

### 2.1.6. 3-*p*-Metilbenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (207):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e) (2,04 g, 0,01 mol) bileşiği 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat reflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,08 g, % 95,77 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **207** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 171-173 °C.

IR (Ek Şekil 21)	: 3154 (NH) cm <sup>-1</sup> 1739, 1692 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1595 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1263 (COO) cm <sup>-1</sup> 820 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 22)	: δ 2.25 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 4.02 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.12 (d, 2H, ArH) δ 7.22 (d, 2H, ArH) δ 7.42-7.45 (m, 4H, ArH) δ 7.91 (d, 2H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.72 (s, 1H, N=CH) δ 11.98 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 23)	: δ 21.08 (CH <sub>2</sub> PhCH <sub>3</sub> ) δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 31.15 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 123.19 (2C), 126.38, <u>129.14</u> (2C), 129.50 (2C), <u>129.50</u> (2C), 130.06 (2C), 130.41 (2C), 131.79, <u>133.16</u> , <u>136.27</u> , 145.23, 152.98 (ArC) δ 146.88 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 151.68 (N=CH) δ 153.38 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.80 (COO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 24)	: λ <sub>1</sub> : 292 (12.014) nm λ <sub>2</sub> : 256 (15.021) nm

### 2.1.7. 3-*p*-Metoksibenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (208):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f) (2,20 g, 0,01 mol) 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat reflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,36 g, % 98,64 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **208** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 196-197 °C.

IR (Ek Şekil 25)	: 3157 (NH) cm <sup>-1</sup> 1738, 1695 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1594 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1243 (COO) cm <sup>-1</sup> 828 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 26)	: δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 3.71 (s, 3H, PhOCH <sub>3</sub> ) δ 4.00 (s, 3H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 6.88 (d, 2H, ArH) δ 7.26 (d, 2H, ArH) δ 7.43-7.45 (m, 4H, ArH) δ 7.93 (d, 2H, ArH) δ 8.06 (d, 2H, ArH) δ 9.73 (s, 1H, N=CH) δ 11.96 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 27)	: δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 30.68 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 55.47 (OCH <sub>3</sub> ) δ <u>114.34</u> (2C), 123.21 (2C), 126.37, <u>128.03</u> , 129.51 (2C), 130.07 (2C), <u>130.35</u> (2C), 130.42 (2C), 131.80, 145.24, 153.00, <u>158.55</u> (ArC) δ 147.05 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 151.70 (N=CH) δ 153.39 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.81 (COO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 28)	: λ <sub>1</sub> : 292 (16.212) nm λ <sub>2</sub> : 254 (19.374) nm

### 2.1.8. 3-*p*-Klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (209):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 4-metilbenzoksibenzaldehid (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat riflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,28 g, % 95,86 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **209** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 210 °C.

IR (Ek Şekil 29)	: 3169 (NH) cm <sup>-1</sup> 1729, 1705 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1605 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1259 (COO) cm <sup>-1</sup> 840 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 30)	: δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 4.09 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.36-7.45 (m, 8H, ArH) δ 7.91 (d, 2H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.73 (s, 1H, N=CH) δ 12.03 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 31)	: δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 30.85 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 123.20 (2C), 126.36, <u>128.87</u> (2C), 129.52 (2C), 130.06 (2C), 130.41 (2C), <u>131.24</u> (2C), 131.73, <u>131.90</u> , <u>135.25</u> , 145.24, 153.06 (ArC) δ 146.41 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 151.67 (N=CH) δ 153.41 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.80 (COO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 32)	: λ <sub>1</sub> : 292 (17.171) nm λ <sub>2</sub> : 256 (21.127) nm

### 2.1.9. 3-*m*-Klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (210):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-*m*-kloro-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h) (2,245 g, 0,01 mol) bileşiği 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat reflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (4,39 g, % 98,32 verim) aynı karışımdan birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **210** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 225-227 °C.

IR (Ek Şekil 33)	: 3173 (NH) cm <sup>-1</sup> 1736, 1688 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1591 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1264 (COO) cm <sup>-1</sup> 787 ve 681 (1,3-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 34)	: δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 4.12 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.30-7.38 (m, 3H, ArH) δ 7.42-7.45 (m, 5H, ArH) δ 7.91 (d, 2H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.73 (s, 1H, N=CH) δ 12.00 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 35)	: δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 31.14 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 123.16 (2C), 126.38, <u>127.25</u> , <u>128.10</u> , <u>129.45</u> , 129.51 (2C), 130.05 (2C), 130.42 (2C), <u>130.76</u> , 131.73, <u>133.41</u> , <u>138.66</u> , 145.22, 153.05 (ArC) δ 146.23 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 151.65 (N=CH) δ 153.42 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.86 (COO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 36)	: λ <sub>1</sub> : 292 (20.493) nm λ <sub>2</sub> : 254 (23.628) nm

### 2.1.10. 3-Fenil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (211):

Yuvarlak dipli bir balonda 3-fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i) (1,76 g, 0,01 mol) bileşiği 4-(4-metilbenzoksi)benzaldehyd (201) (2,40 g, 0,01 mol) in 20 mL asetik asit içindeki çözeltisi ile geri soğutucu altında 2 saat riflaks edilmiş ve bir kristalizuara alınarak çeker ocak altında çözücü uzaklaştırılmıştır. Kalıntı etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,80 g, % 95,48 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **211** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 216 °C.

IR (Ek Şekil 37)	: 3140 (NH) cm <sup>-1</sup> 1738, 1692 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1604 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1260 (COO) cm <sup>-1</sup> 760 ve 686 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 38)	: δ 2.34 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 7.43-7.46 (m, 4H, ArH) δ 7.54-7.56 (m, 3H, ArH) δ 7.91-7.94 (m, 4H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.70 (s, 1H, N=CH) δ 12.41 (s, 1H, NH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 39)	: δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 123.30 (2C), 126.33, <u>127.10</u> , <u>128.42</u> (2C), <u>129.03</u> (2C), 129.71 (2C), 130.05 (2C), 130.41 (2C), <u>130.60</u> , 131.59, 145.07, 156.18 (ArC) δ 145.24 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 151.82 (N=CH) δ 153.58 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.78 (COO)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 40)	: λ <sub>1</sub> : 302 (12.935) nm λ <sub>2</sub> : 254 (24.627) nm

**2.1.11. 1-Asetil-3-metil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (213):**

Yuvarlak dipli bir balonda 203 bileşiği (3,78 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl<sub>2</sub> tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (2,98 g, % 78,84 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **213** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 231-233 °C.

IR (Ek Şekil 41)	: 1766, 1733, 1696 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1600 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1259 (COO) cm <sup>-1</sup> 837 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 42)	: δ 2.33 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ) δ 2.37 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.44 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ) δ 7.43-7.48 (m, 4H, ArH) δ 8.00 (d, 2H, ArH) δ 8.06 (d, 2H, ArH) δ 9.65 (s, 1H, N=CH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 43)	: δ 11.74 (CH <sub>3</sub> ) δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 23.80 (COCH <sub>3</sub> ) δ 123.31(2C), 129.87 (2C), 130.08 (2C), 130.44 (2C), 131.80 (ArC)
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 44)	: λ <sub>1</sub> : 290 (11.226) nm λ <sub>2</sub> : 252 (14.824) nm

**2.1.12. 1-Asetil-3-etil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (214):**

Yuvarlak dipli bir balonda 204 bileşiği (3,92 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl<sub>2</sub> tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,20 g, % 81,63 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **214** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 183-184 °C.

IR (Ek Şekil 45)	: 1766, 1736, 1694 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1601 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1258 (COO) cm <sup>-1</sup> 834 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 46)	: δ 1.27 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 2.45 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.51 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ) δ 2.79 (q, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 7.43-7.49 (m, 4H, ArH) δ 7.99 (d, 2H, ArH) δ 8.06 (d, 2H, ArH) δ 9.65 (s, 1H, N=CH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 47)	: δ 10.02 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 19.11 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) δ 21.77 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 23.99 (COCH <sub>3</sub> ) δ 123.33 (2C), 126.33, 129.83 (2C), 130.08 (2C), 130.44 (2C), 131.31, 145.28, 153.78 (ArC) δ 148.61 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 150.71 (N=CH) δ 155.40 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.77 (COO) δ 166.48 (COCH <sub>3</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 48)	: λ <sub>1</sub> : 286 (16.987) nm λ <sub>2</sub> : 250 (19.346) nm

### 2.1.13. 1-Asetil-3-benzil-4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (215):

Yuvarlak dipli bir balonda 206 bileşiği (4,54 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl<sub>2</sub> tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,80 g, % 83,70 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **215** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 149 °C.

IR (Ek Şekil 49)	: 1728 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1604 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1257 (COO) cm <sup>-1</sup> 833 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup> 739 ve 688 (monosubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 50)	: δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 3.88 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ) δ 4.17 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.26-7.47 (m, 9H, ArH) δ 7.95 (d, 2H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.61 (s, 1H, N=CH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 51)	: δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 24.04 (COCH <sub>3</sub> ) δ 31.49 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 123.29 (2C), 126.33, <u>127.47</u> , 129.01 (2C), 129.48 (2C), <u>129.86</u> (2C), 130.07 (2C), 130.43 (2C), 131.26, <u>135.17</u> , 145.27, 153.77 (ArC) δ 148.52 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 148.80 (N=CH) δ 155.04 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.76 (COO) δ 166.46 ( <u>COCH<sub>3</sub></u> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 52)	: λ <sub>1</sub> : 290 (17.240) nm λ <sub>2</sub> : 252 (20.681) nm

**2.1.14. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (216):**

Yuvarlak dipli bir balonda 207 bileşiği (4,68 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl<sub>2</sub> tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,96 g, % 84,62 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **216** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 156-158 °C.

IR (Ek Şekil 53)	: 1734 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1607 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1257 (COO) cm <sup>-1</sup> 827 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 54)	: δ 2.26 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.51 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ) δ 4.11 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.14 (d, 2H, ArH) δ 7.27 (d, 2H, ArH) δ 7.44-7.47 (m, 4H, ArH) δ 7.95 (d, 2H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.60 (s, 1H, N=CH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 55)	: δ 21.10 (CH <sub>2</sub> PhCH <sub>3</sub> ) δ 21.76 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 24.05 (COCH <sub>3</sub> ) δ 31.11 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 123.31 (2C), 126.32, <u>129.36</u> (2C), 129.57 (2C), <u>129.86</u> (2C), 130.07 (2C), 130.43 (2C), 131.27, <u>132.01</u> , <u>136.58</u> , 145.28, 153.76 (ArC) δ 148.51 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 148.95 (N=CH) δ 155.00 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.77 (COO) δ 166.47 (COCH <sub>3</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 56)	: λ <sub>1</sub> : 290 (25.576) nm λ <sub>2</sub> : 252 (29.952) nm

**2.1.15. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (217):**

Yuvarlak dipli bir balonda 209 bileşiği (4,885 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl<sub>2</sub> tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3,83 g, % 78,40 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **217** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 173 °C.

IR (Ek Şekil 57)	: 1728 (C=O) cm <sup>-1</sup> 1602 (C=N) cm <sup>-1</sup> 1258 (COO) cm <sup>-1</sup> 832 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm <sup>-1</sup>
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 58)	: δ 2.44 (s, 3H, PhCH <sub>3</sub> ) δ 2.46 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ) δ 4.18 (s, 2H, CH <sub>2</sub> Ph) δ 7.41-7.46 (m, 8H, ArH) δ 7.94 (d, 2H, ArH) δ 8.05 (d, 2H, ArH) δ 9.61 (s, 1H, N=CH)
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (Ek Şekil 59)	: δ 21.77 (PhCH <sub>3</sub> ) δ 24.03 (COCH <sub>3</sub> ) δ 30.80 (CH <sub>2</sub> Ph) δ 123.31 (2C), 126.33, <u>128.93</u> (2C), 129.88 (2C), 130.07 (2C), 130.43 (2C), 131.24, <u>131.45</u> (2C), <u>132.17</u> , <u>134.17</u> , 145.28, 153.79 (ArC) δ 148.52 (Triazol-C <sub>3</sub> ) δ 148.52 (N=CH) δ 155.02 (Triazol-C <sub>5</sub> ) δ 164.76 (COO) δ 166.44 (COCH <sub>3</sub> )
UV [Etanol, λ <sub>max</sub> , nm (ε, L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )] (Ek Şekil 60)	: λ <sub>1</sub> : 292 (20.750) nm λ <sub>2</sub> : 252 (25.134) nm

## 2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

### 2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [193]. Bu metodun prensibi antioksidan bileşiklerin  $K_3Fe(CN)_6$ , TCA ve  $FeCl_3$  ile oluşturduğu renkli komplekslerin UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunenin indirgeme gücü ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: Fosfat tamponu (0,2 M, pH = 6,6);  $K_3Fe(CN)_6$  (%1); TCA çözeltisi (%10);  $FeCl_3$  (%0,1);  $\alpha$ -tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan, her bir bileşikten 10 mg tartılarak bir miktar etil alkolde çözülmüştür. Son hacim yine aynı çözücülerden ilave edilerek 10 mL’ye tamamlanmıştır. Standartlar da 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL’lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapılmıştır.

**Tablo 2.1.** İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör
Bileşik	-	-	-	100µL	250µL	500µL	-
Standart	100µL	250µL	500µL	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
$K_3Fe(CN)_6$	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve 50°C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından oda sıcaklığına getirilen her bir deney tüpüne %10’luk TCA çözeltisinden 2,5 mL ilave edilmiş ve 3000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Supernatant kısmından 2,5 mL alınarak deney tüplerine aktarılmış ve çözeltiliye 2,5 mL su, ardından 0,5 mL  $FeCl_3$  çözeltisinden ilave edilmiştir. Kör çözelti ise 2,5 mL TCA, 2,5 mL deiyonize su ve 0,5 mL  $FeCl_3$  çözeltisinden oluşmuştur. Son olarak oluşan koyu lacivert rengin absorbansı 700 nm’de UV spektrofotometresinde ölçülmüştür.

### 2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [194]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH'ı indirgemesine dayanır. DPPH kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH (etanolda hazırlanmıştır);  $\alpha$ -tokoferol (1mg/mL); BHA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşikler 1 mg/mL olacak şekilde etil alkolde çözülmüştür. Standartlar ise yine 1 mg/mL olacak şekilde etanolde çözülmüş ve 10 mL'lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeler yapılmıştır.

**Tablo 2.2.** Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50 $\mu$ L	100 $\mu$ L	150 $\mu$ L	-	-
Standart	50 $\mu$ L	100 $\mu$ L	150 $\mu$ L	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 mL	1 mL

Deney tüpleri iyice karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansları UV spektrofotometresinde ölçülmüştür. Reaksiyon ortamındaki DPPH radikalini giderme aktivitesi için hesaplamalar aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

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

A<sub>0</sub>: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbansı

### 2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [192]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); EDTA (1mg/mL).

Çalışmada sentezi yapılan bileşiklerin ve standartların etanolde 1mg/mL olacak şekilde çözeltileri hazırlanarak 10 mL'lik deney tüplerine aşağıdaki tabloya göre pipetlemeleri yapılmıştır.

**Tablo 2.3.** Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları

Reaktifler	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	30 µL	60 µL	90 µL	-	-
Standart	30 µL	60 µL	90 µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL
Ferrozin	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	-	0,2 mL

Deney tüplerine konulan numuneler ve standartlar 15, 30 ve 45 µg/mL konsantrasyonlarını oluşturacak ve toplam hacimleri 200 µL olacak şekilde saf su kullanılarak seyreltilmiştir. Sonra sırasıyla FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O, etil alkol ve ferrozin ilave edilerek karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir. Oluşan renk 562 nm'de UV spektrofotometresinde köre (ferrozin dışındakiler) karşı okunmuştur.

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

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

A<sub>0</sub>: Kontrol reaksiyonunun absorbanası, A<sub>1</sub>: Numune veya standardın absorbanası

## 2.3. Potansiyometrik Titrasyonlar

### 2.3.1. Cihazlar

Yapılan çalışmada Jenco model pH metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metre pH ölçümlerinde  $\pm 0,01$  kesinlikte, mV ölçümünde  $\pm 0,05$ 'lik kesinliktedir. Elektrot olarak sağladığı büyük avantajlar nedeniyle ingold kombine pH elektrodu tercih edilmiştir. Titrasyonlarda 50  $\mu\text{L}$ 'lik mikro pipet kullanılmıştır.

### 2.3.2. Kimyasallar

Kullanılan çözücüler izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*- dimetilformamid (DMF) ve tetrabutylamonyum (TBAH) hidroksit'in 2-propanol deki çözeltisi titrant kullanılmıştır. Çözücüler izopropil alkol, *N,N*-dimetilformamid, aseton ve *tert*-butil alkol Merck firmasından temin edilmiştir.

### 2.3.3. Yöntem

Potansiyometrik titrasyon için gerekli çalışma düzeneği kuruldu. 137-145 bileşiklerinin hazırlanan  $10^{-3}$  M'lık çözeltisi 0,05 N'lik TBAH'ın izopropil alkoldeki çözeltisi ile potansiyometrik metotla titre edildi. Titrasyon sonucu okunan pH ve mV değerleri dikkate alınarak  $pK_a$  ve  $H_{np}$  değerleri yarı nötralizasyon metoduna göre hesaplanmıştır.

### 3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 1'i benzaldehid türevi olmak üzere toplam 15 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen 15 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.1-3.6'da verilmiştir. Çalışmada bundan başka sentezlenen ve N-H grubu taşıyan 9 adet yeni bileşiklerin *N,N*-dimetilformamid (DMF), aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkol susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılmış ve titrasyon grafikleri çizilerek yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki pK<sub>a</sub> değerleri hesaplanmıştır. Bu bileşiklere ait potansiyometrik titrasyon verileri Tablo 3.7-3.15'de verilmiştir.

#### 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV Spektrum Verileri

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları alınmış ve spektrumlarda ortaya çıkan karakteristik pikler değerlendirilerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub>'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d<sub>6</sub>'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H<sub>2</sub>O pikleri δ 3,50 ppm civarında

ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO- $\text{d}_6$ 'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri  $\delta$  40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Çalışmada, ayrıca sentezlenen bileşiklerin %95'lik etanolde  $10^{-4}$ - $10^{-5}$  M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin  $\lambda_{\text{max}}$  değerleri belirlenerek karşın olan  $\epsilon_{\text{max}}$  değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

## 3.2. Antioksidan İncelemeleri

### 3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm’de ölçülen absorbans değerleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,102’dir.

**Tablo 3.1.** 202 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/mL}$ , 700 nm)		
	50	100	150
203	0,121	0,137	0,139
204	0,122	0,136	0,149
205	0,128	0,135	0,126
206	0,133	0,132	0,152
207	0,129	0,143	0,132
208	0,131	0,146	0,174
209	0,134	0,133	0,148
210	0,140	0,137	0,150
211	0,112	0,151	0,140
BHT	0,395	0,912	1,570
BHA	0,573	0,762	1,041
$\alpha$ -Tokoferol	0,279	0,575	0,878

**Tablo 3.2.** 212 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/mL}$ , 700 nm)		
	50	100	150
213	0,144	0,131	0,148
214	0,129	0,159	0,146
215	0,130	0,126	0,149
216	0,151	0,146	0,151
217	0,145	0,140	0,154
BHT	0,395	0,912	1,570
BHA	0,573	0,762	1,041
$\alpha$ -Tokoferol	0,279	0,575	0,878

### 3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm'de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,228'dir.

**Tablo 3.3.** 202 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ( $\mu\text{g/mL}$ , %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
203	0,207	9,2	0,209	8,3	0,210	7,9
204	0,209	8,3	0,209	8,3	0,208	8,8
205	0,213	6,6	0,209	8,3	0,208	8,8
206	0,222	2,6	0,221	3,1	0,210	7,9
207	0,210	7,9	0,214	6,1	0,213	6,6
208	0,215	5,7	0,210	7,9	0,192	15,8
209	0,210	7,9	0,210	7,9	0,211	7,5
210	0,207	9,2	0,214	6,1	0,216	5,3
211	0,207	9,2	0,210	7,9	0,215	5,7
BHT	0,164	28,1	0,102	55,3	0,080	64,9
BHA	0,052	77,2	0,046	79,8	0,045	80,3
$\alpha$ -Tokoferol	0,045	80,3	0,041	82,0	0,039	82,9

**Tablo 3.4.** 212 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve %Serbest Radikal Giderme Aktivitesi ( $\mu\text{g/mL}$ , %inh, 517 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
213	0,214	6,1	0,214	6,1	0,208	8,8
214	0,208	8,8	0,209	8,3	0,214	6,1
215	0,210	7,9	0,214	6,1	0,209	8,3
216	0,211	7,5	0,210	7,9	0,209	8,3
217	0,214	6,1	0,213	6,6	0,212	7,0
BHT	0,164	28,1	0,102	55,3	0,080	64,9
BHA	0,052	77,2	0,046	79,8	0,045	80,3
$\alpha$ -Tokoferol	0,045	80,3	0,041	82,0	0,039	82,9

### 3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Metal Şelat Aktiviteleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,244’tür.

**Tablo 3.5.** 202 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
203	0,095	61,1	0,110	54,9	0,072	70,5
204	0,125	48,8	0,144	41,0	0,137	43,9
205	0,111	54,5	0,127	48,0	0,114	53,3
206	0,119	51,2	0,117	52,0	0,093	61,9
207	0,09	63,1	0,107	56,1	0,072	70,5
208	0,085	65,2	0,094	61,5	0,075	69,3
209	0,077	68,4	0,110	54,9	0,099	59,4
210	0,132	45,9	0,104	57,4	0,101	58,6
211	0,144	41,0	0,094	61,5	0,089	63,5
EDTA	0,046	81,1	0,042	82,8	0,042	82,8
α-Tokoferol	0,120	50,8	0,108	55,7	0,084	65,6

**Tablo 3.6.** 212 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
213	0,115	52,9	0,081	66,8	0,081	66,8
214	0,133	45,5	0,078	68,0	0,114	53,3
215	0,095	61,1	0,104	57,4	0,067	72,5
216	0,111	54,5	0,110	54,9	0,116	52,5
217	0,142	41,8	0,111	54,5	0,100	59,0
EDTA	0,046	81,1	0,042	82,8	0,042	82,8
α-Tokoferol	0,120	50,8	0,108	55,7	0,084	65,6

### 3.3. Potansiyometrik Titrasyon

Tez kapsamında izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerinde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılan 202 tipi bileşiklerin yarı nötralizasyon metodu ile her bir çözücüdeki yarı nötralizasyon potansiyelleri (HNP – Half-neutralization potential) ve karşın olan  $pK_a$  değerleri hesaplanarak tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

#### 3.3.1. 202 Tipi Bileşiklerin Titrasyon Verileri

**Tablo 3.7.** 203 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

203 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,29	-347	13,15	-265	11,07	-188	14,06	-276
0.10	17,19	-426	18,51	-495	17,56	-457	17,04	-426
0.15	19,55	-529	-	-520	19,25	-515	17,86	-457
0.20	-	-613	-	-649	19,69	-531	18,41	-474
0.25	-	-622	-	-691	19,91	-539	18,54	-484
0.30	-	-648	-	-705	-	-543	18,66	-492
0.35	-	-660	-	-722	-	-545	18,83	-496
0.40	-	-662	-	-724	-	-546	18,98	-498
0.45	-	-663	-	-726	-	-547	19,04	-500
0.50	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.8.** 204 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

204 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,09	-343	12,18	-480	17,17	-526	16,06	-302
0.10	15,58	-361	14,86	-483	-	-668	16,48	-398
0.15	18,05	-463	-	-602	-	-672	16,65	-405
0.20	18,82	-545	-	-674	-	-675	16,80	-411
0.25	-	-599	-	-677	-	-677	16,99	-419
0.30	-	-628	-	-679	-	-679	17,02	-422
0.35	-	-651	-	-681	-	-	17,10	-424
0.40	-	-655	-	-	-	-	17,16	-426
0.45	-	-657	-	-	-	-	17,17	-427
0.50	-	-659	-	-	-	-	-	-
0.55	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.9.** 205 Bileşiminin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

205 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	16,12	-394	13,35	-288	-	-540	14,00	-207
0.10	19,20	-514	16,57	-402	-	-690	14,94	-328
0.15	-	-595	19,22	-523	-	-699	15,02	-334
0.20	-	-642	-	-578	-	-708	15,22	-337
0.25	-	-659	-	-620	-	-711	15,27	-345
0.30	-	-663	-	-659	-	-712	15,36	-350
0.35	-	-673	-	-669	-	-	15,46	-352
0.40	-	-675	-	-663	-	-	15,53	-356
0.45	-	-677	-	-665	-	-	15,61	-359
0.50	-	-	-	-	-	-	15,70	-362
0.55	-	-	-	-	-	-	15,76	-365
0.60	-	-	-	-	-	-	-	-368
0.65	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.10.** 206 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

206 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV		pH	mV	pH
0.05	14,46	-315	-315	-99	12,12	-241	12,79	-214
0.10	17,54	-442	-442	-240	17,20	-444	16,52	-402
0.15	-	-574	-574	-435	19,91	-543	17,62	-461
0.20	-	-628	-628	-528	-	-556	18,42	-474
0.25	-	-650	-	-553	-	-562	18,65	-492
0.30	-	-675	-	-564	-	-564	18,67	-497
0.35	-	-686	-	-570	-	-566	18,89	-499
0.40	-	-693	-	-573	-	-	19,02	-503
0.45	-	-701	-	-579	-	-	19,12	-504
0.50	-	-703	-	-581	-	-	19,14	-504
0.55	-	-705	-	-583	-	-	-	-

**Tablo 3.11.** 207 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

207 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	16,84	-415	13,03	-253	-	-630	15,51	-359
0.10	18,01	-460	15,71	-370	-	-684	16,48	-400
0.15	-	-588	16,26	-390	-	-688	17,15	-427
0.20	-	-638	16,49	-401	-	-694	17,32	-433
0.25	-	-657	16,81	-413	-	-696	17,49	-441
0.30	-	-668	17,03	-423	-	-698	17,63	-447
0.35	-	-672	17,28	-432	-	-700	17,75	-451
0.40	-	-675	17,40	-437	-	-	17,86	-456
0.45	-	-677	17,49	-441	-	-	17,96	-460
0.50	-	-680	17,58	-444	-	-	18,11	-466
0.55	-	-684	17,64	-447	-	-	18,23	-470
0.60	-	-689	17,67	-448	-	-	18,28	-473
0.65	-	-690	17,72	-449	-	-	18,36	-476
0.70	-	-691	-	-	-	-	18,45	-480
0.75	-	-	-	-	-	-	18,54	-484
0.80	-	-	-	-	-	-	18,57	-485
0.85	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.12.** 208 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

208 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,23	-322	15,17	-350	13,49	-364	13,76	-312
0.10	18,59	-493	17,19	-422	14,73	-409	15,79	-382
0.15	-	-574	-	-577	19,54	-631	16,11	-394
0.20	-	-616	-	-603	-	-755	16,28	-406
0.25	-	-632	-	-627	-	-776	16,62	-410
0.30	-	-644	-	-647	-	-788	16,69	-412
0.35	-	-649	-	-654	-	-792	-	-414
0.40	-	-661	-	-669	-	-796	-	-
0.45	-	-664	-	-677	-	-798	-	-
0.50	-	-665	-	-681	-	-799	-	-
0.55	-	-	-	-682	-	-	-	-
0.60	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.13.** 209 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

209 Bileşiği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	15,72	-366	15,07	-341	18,96	-496	14,32	-308
0.10	17,82	-424	16,25	-375	-	-654	14,56	-318
0.15	-	-573	19,02	-505	-	-678	15,38	-353
0.20	-	-618	-	-577	-	-681	15,51	-358
0.25	-	-645	-	-583	-	-686	15,59	-362
0.30	-	-652	-	-597	-	-687	15,68	-366
0.35	-	-659	-	-611	-	-688	15,76	-369
0.40	-	-665	-	-617	-	-	15,93	-375
0.45	-	-669	-	-622	-	-	15,96	-377
0.50	-	-672	-	-626	-	-	15,99	-379
0.55	-	-675	-	-629	-	-	-	-
0.60	-	-682	-	-630	-	-	-	-
0.65	-	-683	-	-	-	-	-	-
0.70	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.14.** 210 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

210 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	14,35	-324	13,81	-300	10,67	-165	10,64	-179
0.10	14,45	-325	14,58	-326	13,97	-306	14,96	-337
0.15	14,71	-335	15,41	-367	14,62	-332	15,57	-371
0.20	15,41	-363	18,24	-481	15,14	-353	16,13	-417
0.25	16,43	-404	19,87	-545	15,27	-358	16,88	-423
0.30	16,90	-426	-	-575	15,44	-366	17,61	-434
0.35	18,22	-460	-	-618	15,54	-370	17,75	-446
0.40	19,70	-546	-	-639	15,62	-372	18,13	-484
0.45	-	-576	-	-672	15,65	-372	18,23	-490
0.50	-	-596	-	-684	-	-	18,47	-494
0.55	-	-597	-	-688	-	-	19,12	-496
0.60	-	-599	-	-690	-	-	19,18	-497
0.65	-	-	-	-691	-	-	-	-
0.70	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.15.** 211 Bileşğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Verileri

211 Bileşği	DMF		ASETON		<i>tert</i> -BUTİL ALKOL		2-PROPANOL	
	pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
0.05	13,33	-269	14,81	-336	13,92	-299	14,37	-317
0.10	15,13	-341	19,91	-540	18,71	-496	17,31	-434
0.15	18,79	-494	-	-633	19,59	-528	18,00	-463
0.20	-	-551	-	-668	19,89	-540	18,44	-480
0.25	-	-582	-	-689	-	-546	18,71	-489
0.30	-	-604	-	-699	-	-550	18,84	-496
0.35	-	-624	-	-715	-	-553	18,99	-503
0.40	-	-638	-	-718	-	-556	19,11	-508
0.45	-	-645	-	-720	-	-557	19,25	-513
0.50	-	-653	-	-722	-	-558	19,27	-515
0.55	-	-662	-	-	-	-	-	-
0.60	-	-663	-	-	-	-	-	-
0.65	-	-664	-	-	-	-	-	-
0.70	-	-	-	-	-	-	-	-

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektrum verilerinden elde edilen bulgular sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Bir benzaldehid türevi olan 202 bileşiğinin IR spektrumunda beklendiği üzere 2846 ve 2743 cm<sup>-1</sup> de -CHO hidrojenine ait fermi rezonansı gerilme titreşimleri, 1731, 1697 cm<sup>-1</sup> de beklendiği üzere iki adet C=O gerilme titreşimi görülmüştür. Bu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda CHO protonu yine beklendiği gibi δ 10.04 ppm'de görülmüştür. Ayrıca, δ 2.44 ppm'de Ph-CH<sub>3</sub> protonları, δ 7.44-8.10 ppm aralığında aromatik protonlar görülmüş olup, bu değerler önerilen yapının doğruluğunu ortaya koymaktadır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda ise ester karbonil karbonu δ 164.54 ppm'de görülürken, karakteristik nitelikteki CHO karbonil karbonu δ 164.54 ppm'de ortaya çıkmıştır ki, bu değer literatürdeki verilerle uyumludur ve yapıyı doğrular nitelikte bulunmuştur.

203 Tipi bileşiklerin IR spektrum verilerinde 3140-3207 cm<sup>-1</sup> aralığında N-H gerilme titreşimleri görülmüştür. Ayrıca, 1739-1726 ve 1705-1683 cm<sup>-1</sup> aralıklarında ikişer adet C=O piki görülmüştür, ki bu sonuçlar da yapı ile uyumlu bulunmuştur. 212 Tipi bileşiklerin IR spektrumlarında ise, beklendiği üzere 3140-3207 cm<sup>-1</sup> aralığında N-H gerilme titreşimlerinin kaybolduğu görülmektedir. Bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, 202 ve 212 tipi bileşiklerin IR spektrumlarında 1607-1590 cm<sup>-1</sup> aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1274-1243 cm<sup>-1</sup> aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır.

202 Tipi bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde, 203-210 bileşikleri için δ 11,86-12,03 ppm aralığında N-H protonlarına ait pikler görülmüş, ancak 211 bileşiğinde N-H protonuna ait pik δ 12,41 ppm' de ortaya çıkmıştır, ki bu değer 4,5-dihidro-1H-

1,2,4-triazol-5-on halkasında C-3'e bağlı fenil grubu içeren bileşikler için karakteristik nitelik arz etmekte ve literatürdeki verilerle uyumludur. 202 Tipi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde ise N-H protonlarına ait piklerin kaybolduğu, buna karşın  $\delta$  2.44-2.51 ppm aralığında  $\text{COCH}_3$  protonlarına ait singlet pikin ortaya çıktığı görölmüş olup, bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca 202 tipi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında  $\delta$  9.70-9.82 ppm aralığında  $\text{N=CH}$  protonları görölmüş, ancak *N*-asetil türevleri olan 202 tipi bileşiklerde bu pikin daha yüksek alanda yani daha düşük ppm' de ( $\delta$  9.51-9.65 ppm aralığında) ortaya çıktığı görölmüştür, ki bu durum da literatürdeki verilerle uyumludur [169]. 202 ve 212 Tipi bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında bunlardan başka  $\delta$  2.33-2.60 ppm aralığında *p*- $\text{PhCH}_3$  protonlarına,  $\delta$  4.00-4.18 ppm aralığında benzilik  $\text{CH}_2$  protonlarına ait pikler gözlemlenmiştir. Ayrıca,  $\delta$  7.12-8.11 ppm aralığında aromatik protonlara ait pikler görölürken, alifatik protonlara ait pikler de  $\delta$  1-3 ppm aralığında ortaya çıkmıştır.

202 ve 212 Tipi bileşiklerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarında  $\delta$  164.80-164.75 ppm aralığında ester  $\text{C=O}$  karbonları, 1,2,4-triazol C-5 karbonları  $\delta$  155.40-153.18 ppm aralığında,  $\text{N=CH}$  karbonları  $\delta$  151.84-148.52 ppm aralığında ve triazol C-3 karbonları ise  $\delta$  151.69-145.24 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. *p*- $\text{PhCH}_3$  karbonları beklendiği üzere  $\delta$  21.77-21.75 ppm aralığında görölürken 202 tipi bileşiklerde farklı olarak  $\delta$  166.48-166.44 ppm aralığında  $\text{COCH}_3$  karbonları ve  $\delta$  24.05-23.80 ppm aralığında  $\text{COCH}_3$  karbonları ortaya çıkmış olup, bu değerler literatür değerleri ile uyumlu bulunarak asetillendirmenin gerçekleştiğinin kanıtı olarak kabul edilmiştir. Aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur. Ancak, C-3'e bağlı aril gruplarına ait aromatik karbonların farklılandırılması başarılmış ve bu değerler altları çizilerek verilmiştir. 213 Bileşiğinin özünörlüğünün düşük olması nedeniyle,  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda bazı piklerin şiddetinin düşük olması nedeniyle görölememiştir. Sentezlenen bileşiklerin etanolde UV spektrumları da alınarak  $\lambda$  değerlerine karşın gelen  $\epsilon$  değerleri hesaplanmıştır.

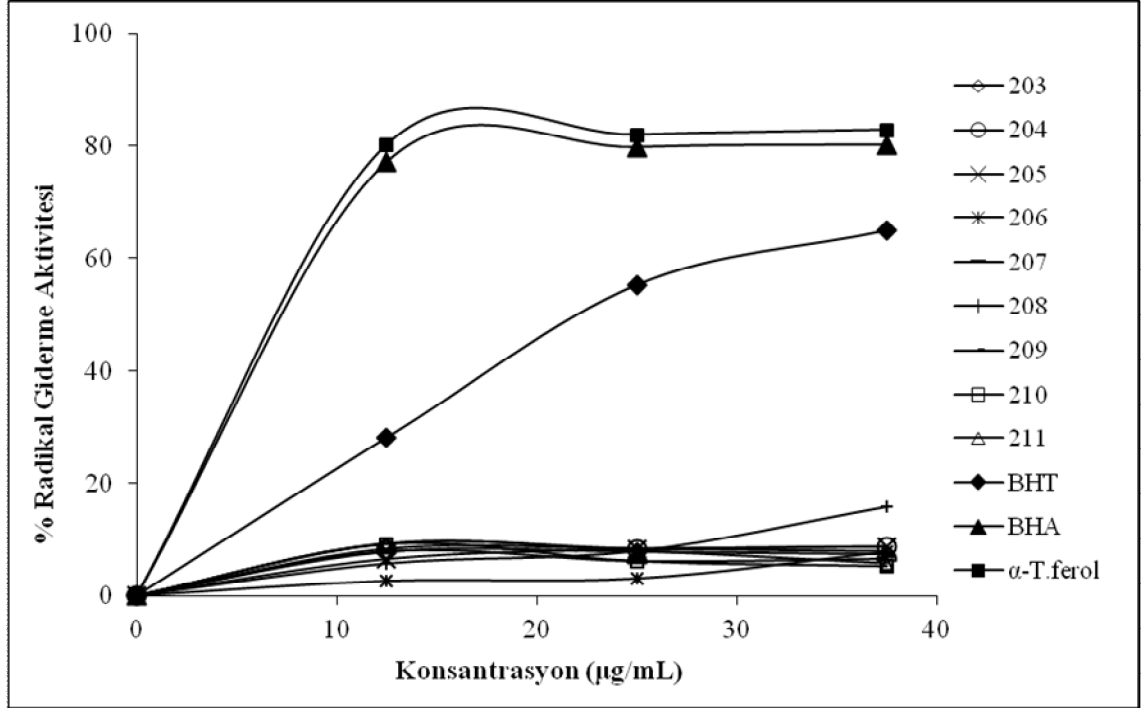
## **4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

### **4.2.1. İndirgeme Gücü**

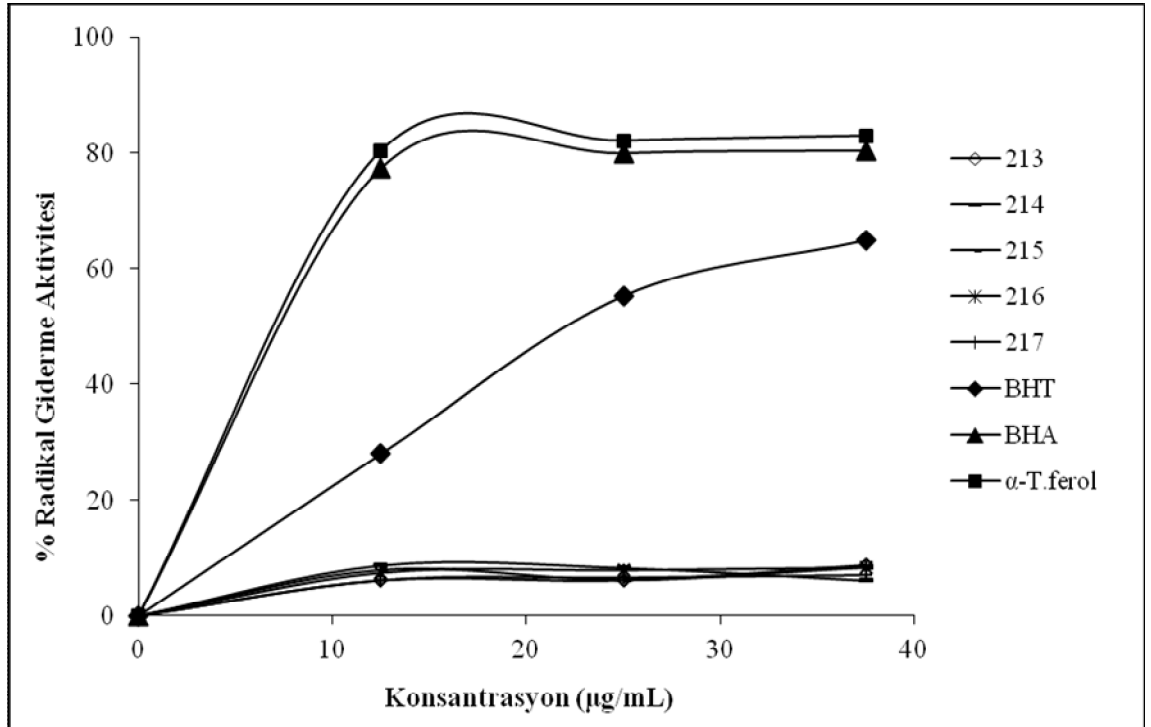
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1 ve 3.2’de verilmiştir. 700 nm’de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanlarının, standartlara göre düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

### **4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi**

Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiklere geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 4.1 ve 4.2’deki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin 517 nm’de değişen derişimlerde yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.2 ve 3.3’te görüleceği üzere; kontrolden daha düşük absorban değerlerine sahip olmakla beraber, standart antioksidanlardan daha yüksek absorban göstermişlerdir, dolayısıyla bileşiklerin düşük serbest radikal giderme özellikleri bulunmaktadır. 203, 207, 209-211, 214 ve 215 bileşiği dışındaki bütün bileşiklerin absorbanı anlamlı olarak azalarak, serbest radikal giderme aktiviteleri artış göstermiştir. Sentezlenen bileşikler arasında standart antioksidanlar gibi yükselen konsantrasyon ile artış göstererek en yüksek aktiviteye sahip olan bileşik 208 bileşiğidir.



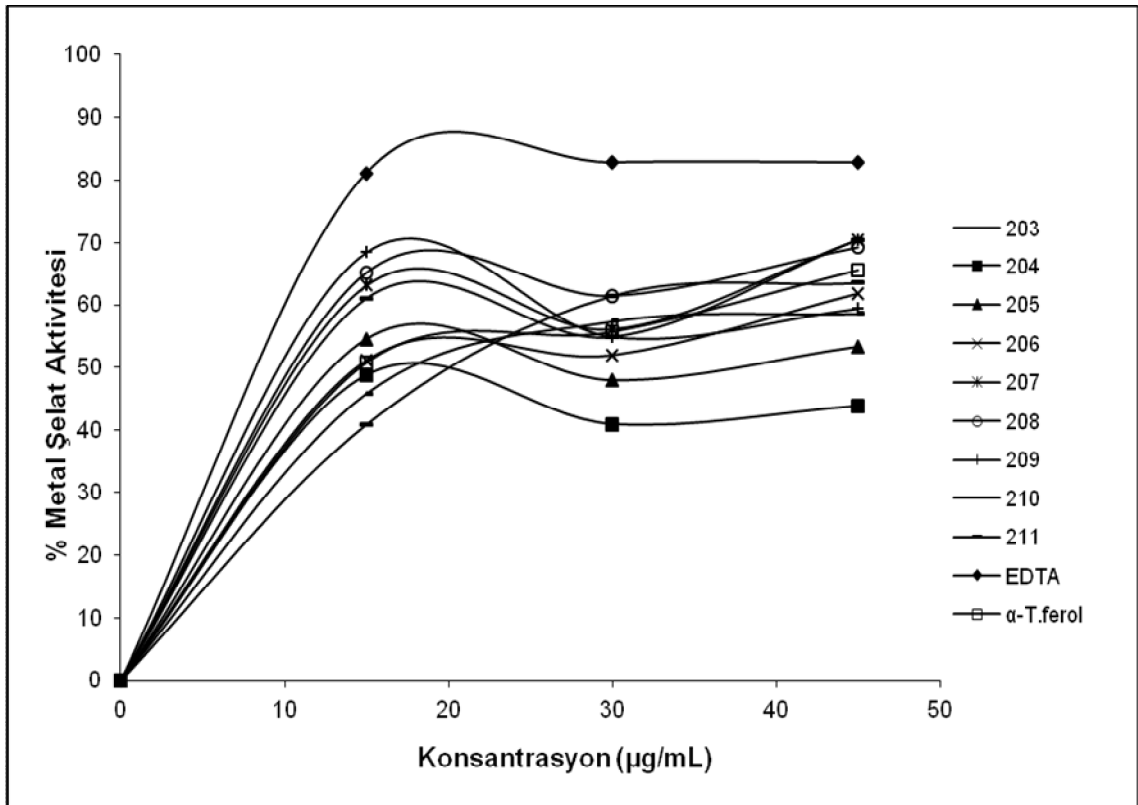
Şekil 4.1. 202 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



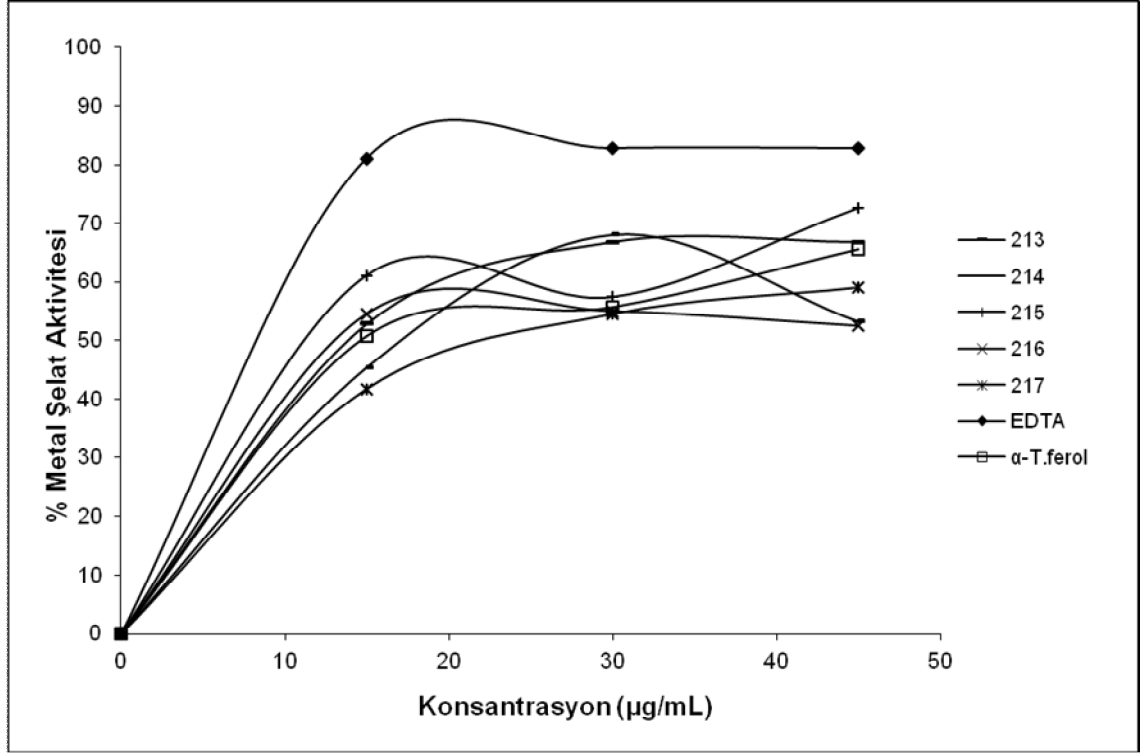
Şekil 4.2. 212 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

### 4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.3 ve 4.4'teki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.5 ve 3.6'da ve grafiklerde sentezlenen bileşiklerin metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Ancak sentezlenen bileşiklerden bazıları anlamlı olarak diğerlerine göre daha iyi şelatörlerdir. Bu bileşikler arasında 213 bileşiği anlamlı olarak standart antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferolden daha iyi; 206, 210, 211 ve 217 bileşikleri ise yakın değerlerde şelatörlük göstermektedir. Bir sıralama yapmak gerekirse, EDTA > 213 >  $\alpha$ -tokoferol > 211 > 206 > 217 > 210 şeklinde yazılabilir.



Şekil 4.3. 202 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

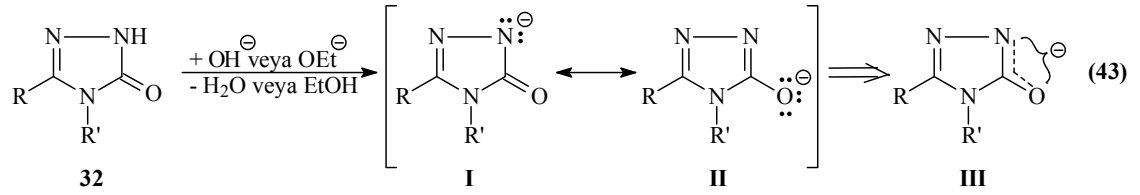


Şekil 4.4. 212 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

### 4.3. Potansiyometrik Titrasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasında sisteminde N-H protonunun zayıf asidik özellik gösterdiği bilinmektedir [46, 74, 79, 94]. N-H protonunun asidik özellik göstermesi aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkasındaki N-H hidrojeni Denklem 43 uyarınca proton halinde ayrıldığında oluşan anyon rezonans ile kararlılık kazandığından, başka bir deyişle hidrojen proton halinde ayrıldığında geride kalan elektron çifti ikinci en elektronegatif atom olan oksijeni de içine alacak şekilde delocalize olduğundan barındırılması kolay olur ve denge sağa kayar; dolayısıyla da asitlik artar.

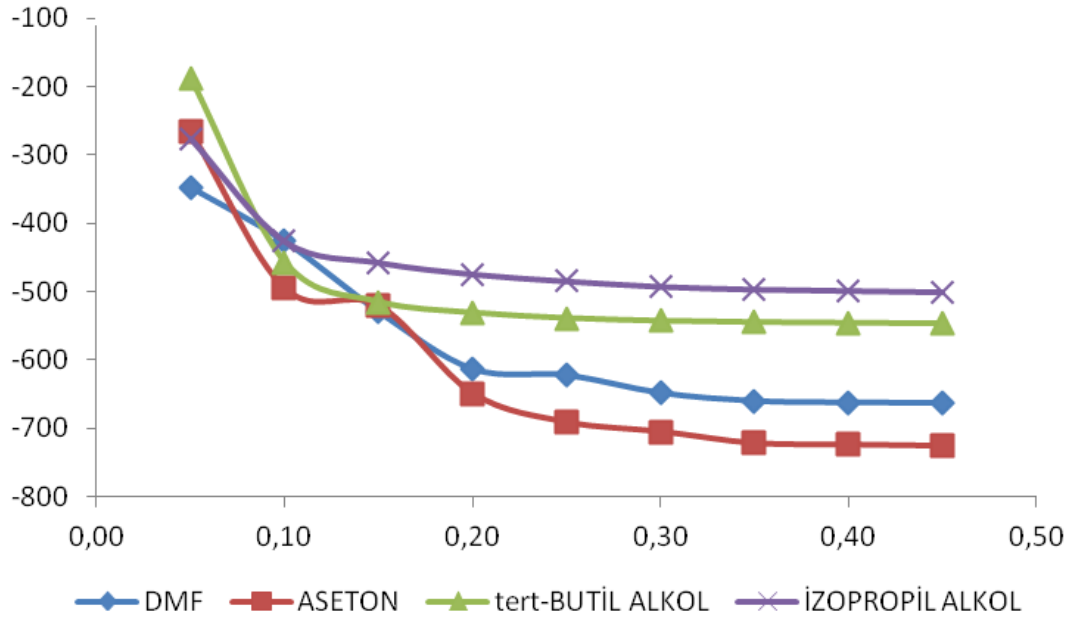


I ve II Rezonans yapılarının rezonans hibridi III olup, negatif yükün elektronegatif azot ve oksijen atomlarını içine alacak şekilde delokalize olduğunu göstermektedir.

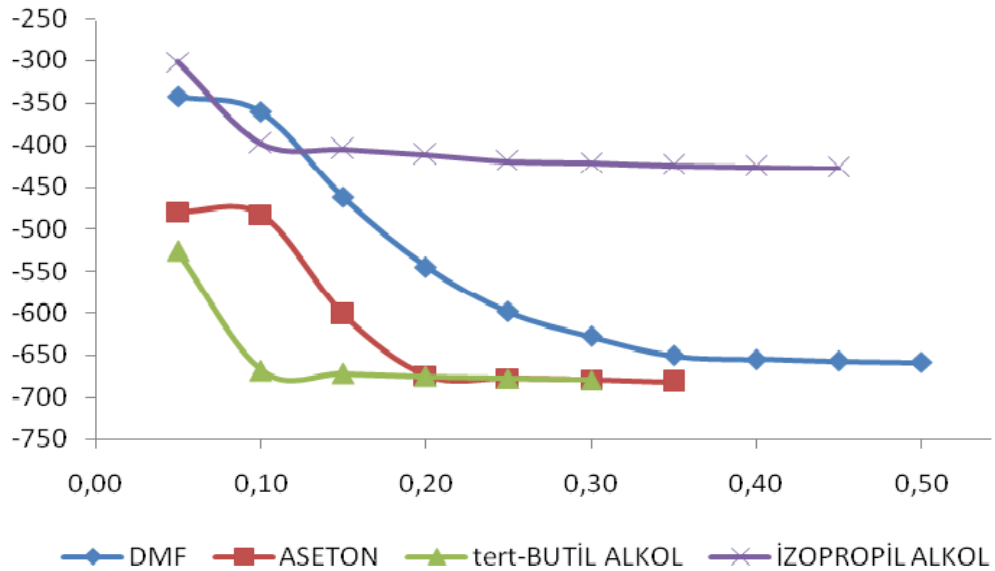
4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik özellikleri her bir R grubu için değişik susuz ortam çözücülerinde potansiyometrik metotla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda 9 farklı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin HNP ve  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir. 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sulu ortamdaki çözünürlüğü çok az olduğundan susuz ortam çözücülerini tercih edilmiştir. Çözücü olarak amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerden izopropil alkol, *tert*-butil alkol, aseton ve *N,N*-dimetilformamid; titrant olarak ise yaygın kullanılan tetrabutylamonyum hidroksidin (TBAH) 2-propanoldeki çözeltisi kullanılmıştır.

Çalışmada potansiyometrik yöntemle asitlik sabitleri tayin edilen 202 tipi bileşiklerin izopropil alkol, *tert*-butil alkol, *N,N*-dimetilformamid ve aseton susuz çözücülerindeki çözeltilerinin TBAH ile potansiyometrik titrasyonları yapılmış, elde edilen titrasyon verileri Tablo 3.7-15' de verilmiştir. Bu verilerden yararlanarak herbir bileşiğin bu dört çözücüdeki titrasyon grafikleri çizilmiş ve Şekil 4.5-13'de verilmiştir. Son olarak bu bileşiklerin yarı-nötralizasyon metodu ile HNP değerleri ve karşın olan  $pK_a$  değerleri tayin edilmiştir ve Tablo 4.1'de verilmiştir.

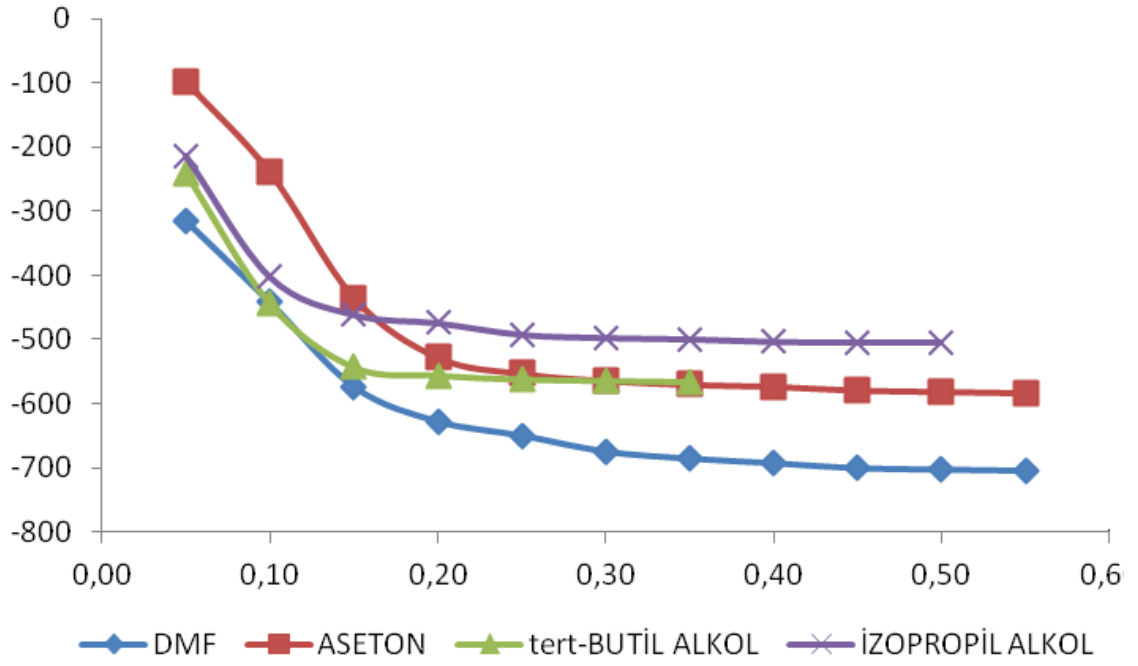
### 4.3.1. Titrasyon Grafikleri



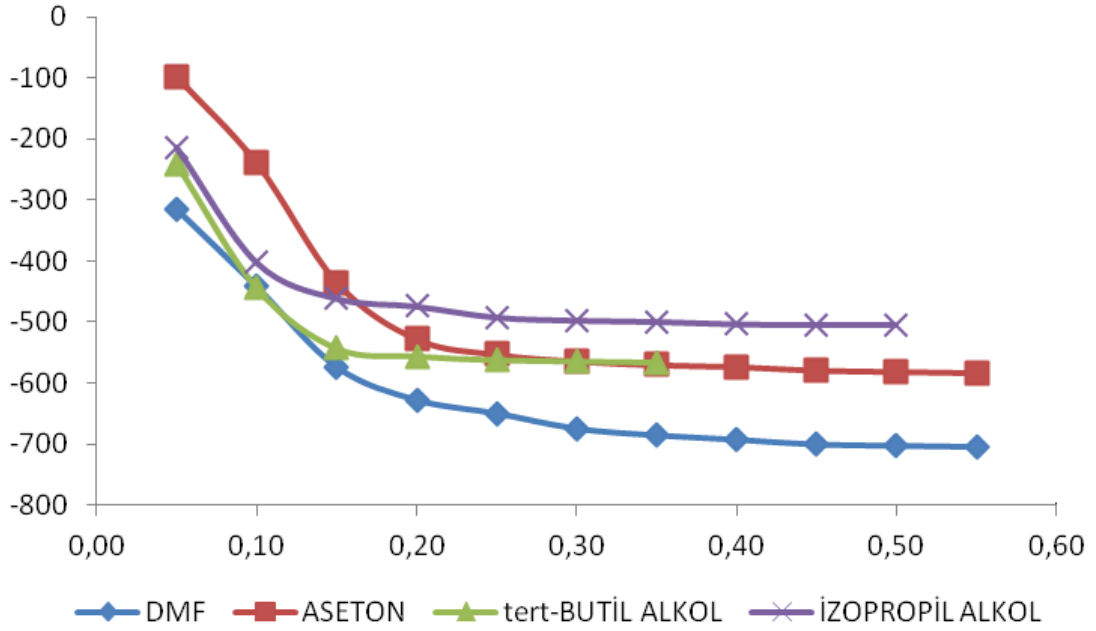
Şekil 4.5. 203 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



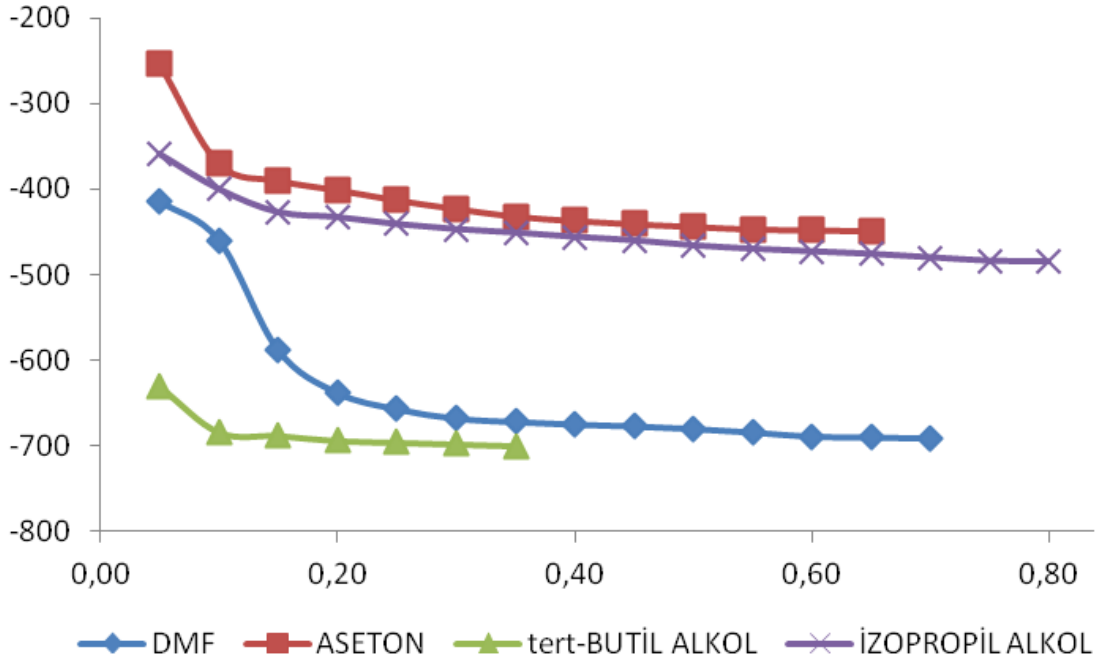
Şekil 4.6. 204 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



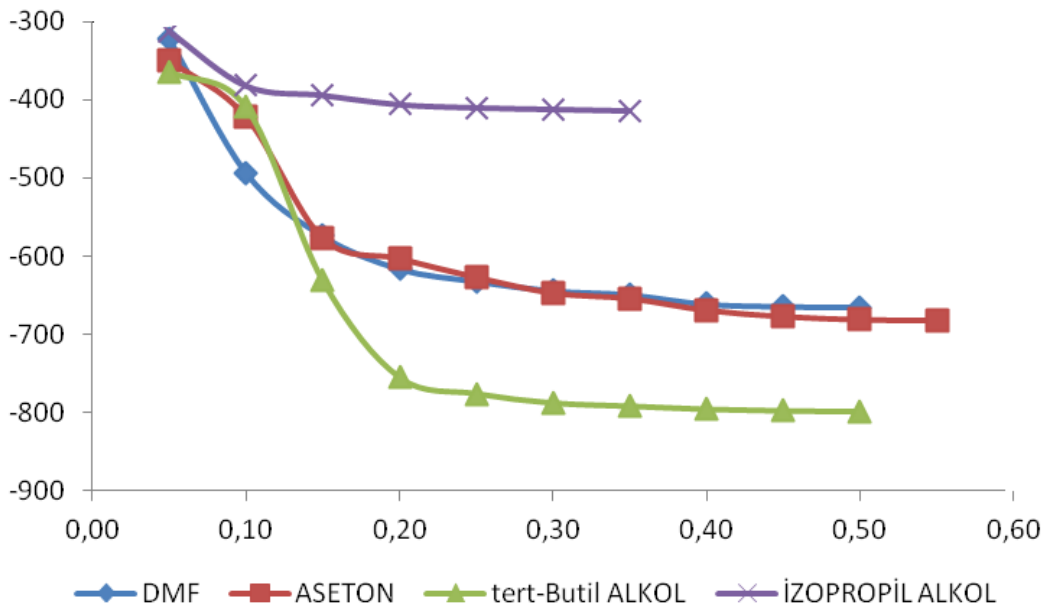
Şekil 4.7. 205 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



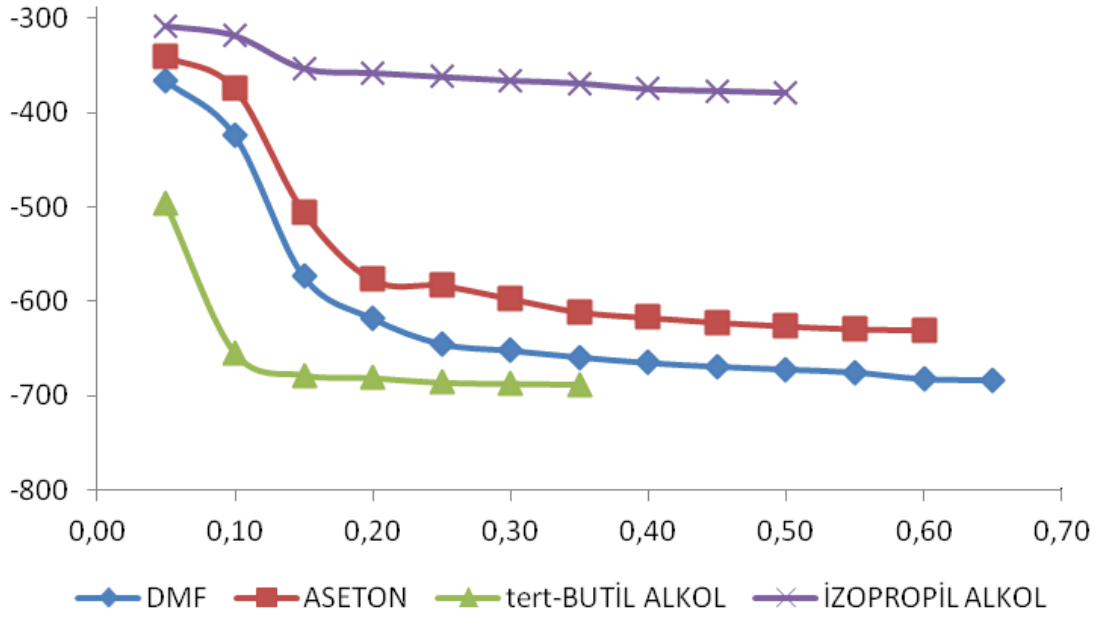
Şekil 4.8. 206 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



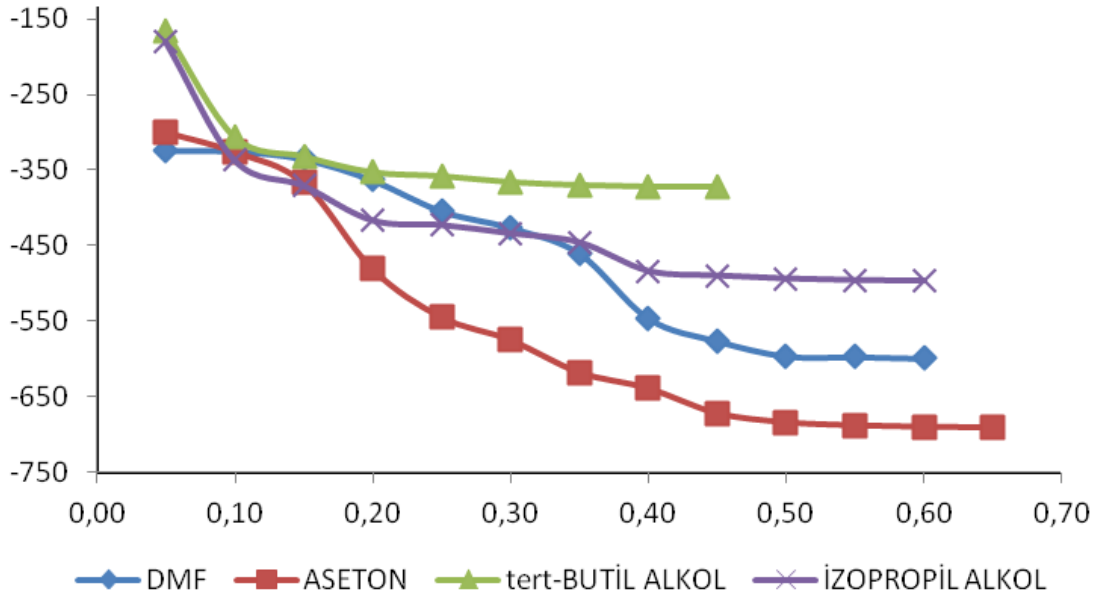
**Şekil 4.9.** 207 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



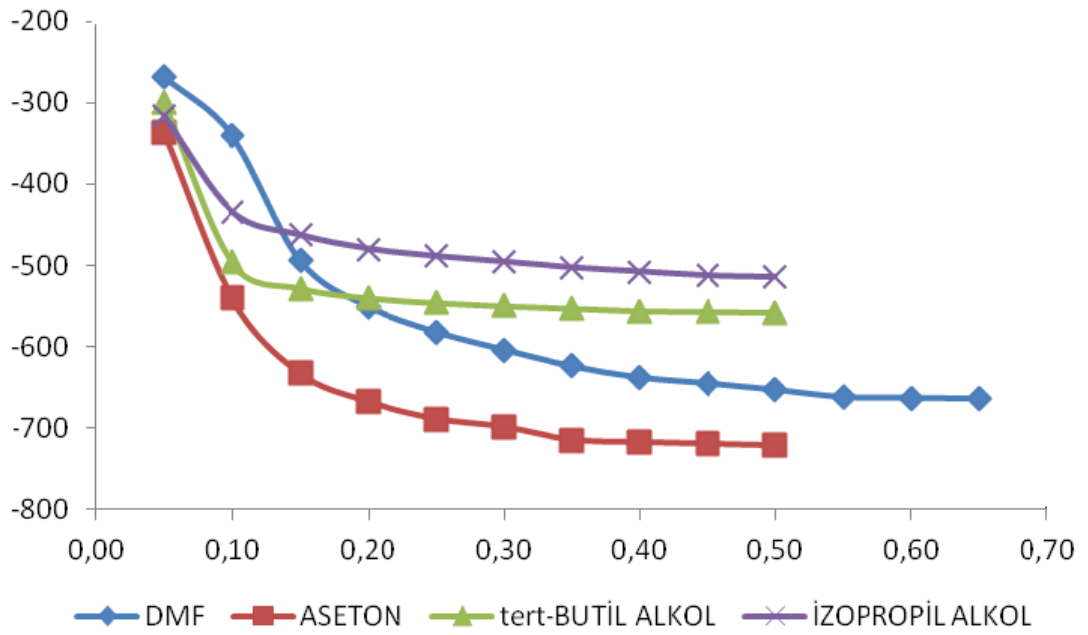
**Şekil 4.10.** 208 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



**Şekil 4.11.** 209 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



**Şekil 4.12.** 210 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri



**Şekil 4.13.** 211 Bileşiğinin *N,N*-dimetilformamid, aseton, *tert*-butil alkol ve izopropil alkoldeki  $10^{-3}$  M'lık Çözeltilerinin 0,05 N TBAH ile Titrasyon Grafikleri

#### 4.3.2. Asitlik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

**Tablo 4.1.** 202 Tipi Bileşiklerin Yarı Nötralizasyon Potansiyelleri ve Karşın Olan  $pK_a$  Değerleri

Bileşik No	<i>N,N</i> -Dimetilformamid		Aseton		<i>tert</i> -Butil alkol		İzopropil alkol	
	HNP (mV)	$pK_a$	HNP (mV)	$pK_a$	HNP (mV)	$pK_a$	HNP (mV)	$pK_a$
203	-477	18.37	-380	15.83	-	-	-	-
204	-352	15.33	-480	12.18	-	-	-	-
205	-	-	-	-	-	-	-	-
206	-	-	-99	8.91	-	-	-	-
207	-415	16.84	-	-	-	-	-	-
208	-	-	-350	15.17	-364	13.49	-	-
209	-366	15.72	-	-	-	-	-308	14.32
210	-349	15.06	-313	14.19	-	-	-258	12.80
211	-269	13.33	-	-	-	-	-	-

Sonuçlar çözücülerin dielektrik sabitine göre incelendiğinde teorik olarak dielektrik sabitinin artmasıyla asitliğin de artması beklenir. Buna göre asitlik artışı *tert*-butil alkol ( $\epsilon=12.0$ ) < izopropil alkol ( $\epsilon=19.4$ ) < aseton ( $\epsilon=36.0$ ) < *N,N*-dimetilformamid ( $\epsilon=37.0$ ) şeklindedir. Elde edilen sonuçlara göre incelendiğinde bileşiklerin çözücülerdeki asitlik sıralamaları aşağıdaki gibidir:

**203** : aseton > *N,N*-dimetilformamid

**204** : *N,N*-dimetilformamid > aseton

**208** : aseton > *tert*-butil alkol

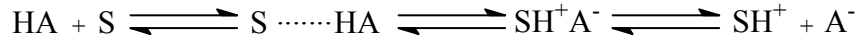
**209** : izopropil alkol > *N,N*-dimetilformamid

**210** : izopropil alkol > aseton > *N,N*-dimetilformamid

Dielektrik sabitine göre asitlik kuvvetleri irdelendiğinde izopropil alkol ve *tert*-butil alkolün dielektrik sabitleri sırasıyla 19.4 ve 12.0 olduğundan asitlikleri incelenen bileşiklerin asitlik değerlerinin dielektrik sabiti daha büyük olduğundan izopropil alkolde daha yüksek olması beklenir. 209 ve 210 bileşikleri hariç diğer bileşiklerin izopropil alkolde ve 208 bileşiği hariç diğer bileşiklerin *tert*-butil alkolde asitlik değerleri titrasyon eğrilerinde tipik s şeklinde grafikler elde edilemediğinden ve dönüm noktaları belirlenemediğinden tayin edilememiştir. Dolayısıyla da bir sıralama yapılamamıştır.

Dipolar aprotik çözücüler olan aseton ve *N,N*-dimetilformamid çözücülerindeki sonuçlar incelendiğinde ise, asitlik kuvvetindeki artışın aseton < *N,N*-dimetilformamid şeklinde olması beklenir. 205, 207, 209 ve 211 bileşiklerinin asetondaki; 205, 206 ve 208 bileşiklerinin *N,N*-dimetilformamiddeki asitlik değerleri grafikten hesaplanamadığından sıralamaya alınamamıştır. 204 Bileşiğinin bu iki çözücüdeki asitliklerinin sıralamaya uyduğu, ancak 203 ve 209 bileşiklerinin ise sıralamaya uymadığı görülmüştür. Burada HNP değerleri dikkate alınmıştır.

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



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

Fonksiyonel gruplara göre incelendiğinde:

R fonksiyonel gruplarının asidik protona olan uzaklığı nedeniyle etkisi çok azdır.

Her bir çözücüye göre bileşiklerin asitlikleri incelendiğinde sıralama şu şekilde oluşmuştur:

İzopropil alkolde : 210 > 209,

*tert*-Butil alkolde : 208,

*N,N*-dimetilformamidde : 211 > 210 > 204 > 209 > 207 > 203,

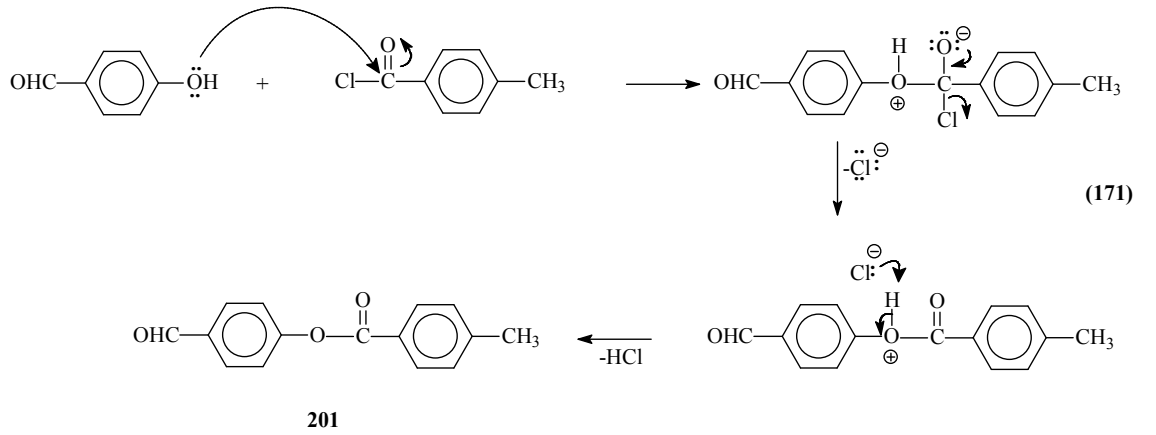
Asetonda : 206 > 210 > 208 > 203 > 204.

Asitlik kuvvetindeki bu sıralamaya  $C_3$ 'e bağlı farklı grupların etkisinin yanında literatürde de yer aldığı gibi asitlik kuvvetine London çekim kuvvetleri, çözünürlük gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

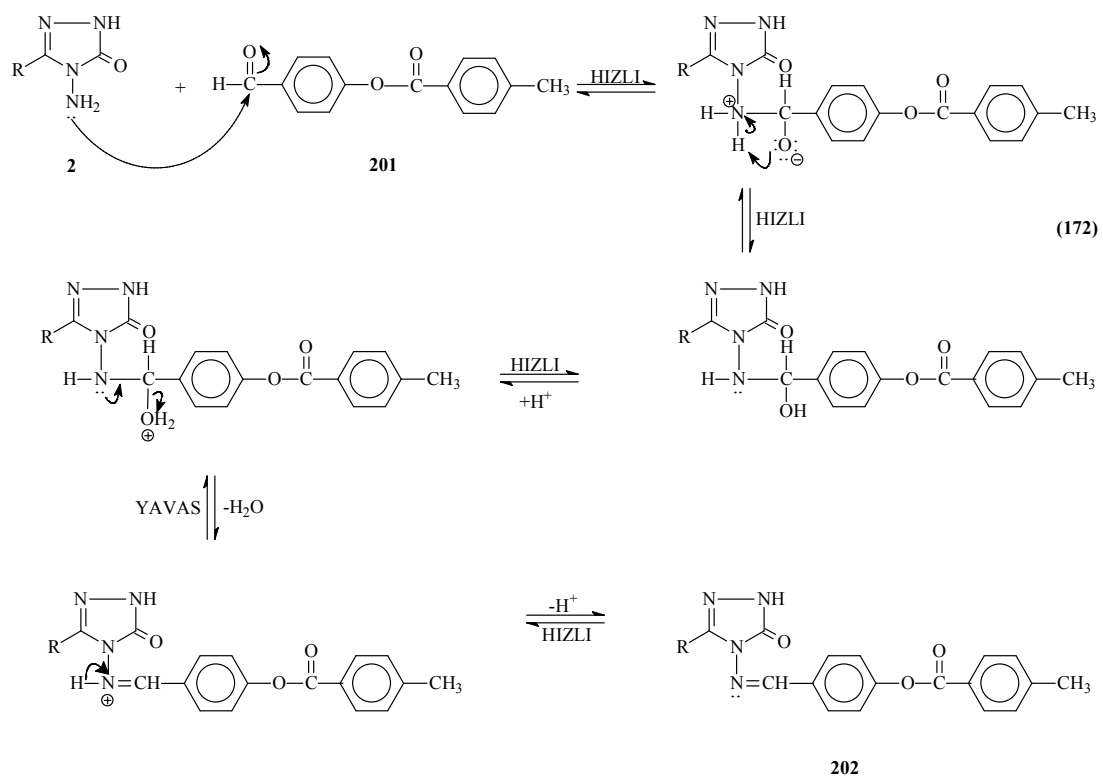
Çözücülerin farklılaştırma ve seviyeleme etkileri incelendiğinde bileşiklerinin kullanılan çözücülerde sadece *N,N*-dimetilformamid ortamında 210 bileşiğinin seviyelendiği diğerlerinin farklılaştırıldığı görüldü.

#### 4.4. İncelenen Reaksiyonların Mekanizmaları

Tez kapsamında öncelikle 4-hidroksibenzaldehidin soğukta ve trietilamin varlığında *p*-metilbenzoil klorür ile Denklem 168 uyarınca etil asetat içinde muamelesinden benzaldehid türevi olan 201 bileşiği elde edilmiştir. Bir nükleofil açıl substitusyon reaksiyonu olan bu reaksiyonun muhtemel mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 171).



Tez kapsamında 201 tipi benzaldehid türevi sentezlendikten sonra bu bileşiklerin 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile reaksiyonları incelenerek 202 tipi imin bileşikleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonun muhtemel mekanizması iki basamağı kapsar. Birinci basamakta N-NH<sub>2</sub> grubunun benzaldehid türevinin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı söz konusudur. İkinci basamakta ise, oluşan katılma ürününden H<sub>2</sub>O eliminasyonu ile imin tipi Schiff Bazlarının oluşumu gerçekleşir [194-196]. 2 tipi bileşiklerinin 201 tipi benzaldehid türevi ile reaksiyonundan 202 tipi bileşiklerin oluştuğu muhtemel reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir (Denklem 172).



## 5. KAYNAKLAR

- [1] Stollé, R., “Über Führung von hydrazinabkömmlingen”, J. Prakt. Chem., 75 (2): 416-432 (1907).
- [2] Kröger, C. F., Hummel, L., Mutscher, M., Beyer, H., “Synthesen und reaktionen von 4-amino-1,2,4-triazolonen-(5)”, Chem. Ber., 98: 3025-3033 (1965).
- [3] Kaplancıklı, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., “New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents”, Eur. J. Med. Chem., in press (2007).
- [4] Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S., Shivananda, M. K., “New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolthiadiazoles as possible anticancer agents”, Eur. J. Med. Chem., 37 (6): 511-517 (2002).
- [5] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z. A., Erol, K., Kılıç, F. S., “Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines”, Il Farmaco, 54 (4): 218–223 (1999).
- [6] Menzies, C. M, Squattrito, P. J., “Coordination geometries of bis(4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thione) complexes of first row transition metals: Crystal structures of the cobalt and nickel complexes of 4-amino-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazole-5-thione”, Inorg. Chim. Acta, 314 (1-2): 194-200 (2001).
- [7] Ghorab, M. M., El-Sharief, A. M. S., Ammar, Y. A., Mohamed, S. I., “Synthesis and radiation stability of novel biologically active sulfur compounds derived from 1,2-bis(4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl)ethane, Il Farmaco, 55 (5): 354-361 (2000).
- [8] Holla, B. S., Gonsalves, R., Shenoy, S., “Studies on some N-bridged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl] alkanes, Il Farmaco, 53 (8-9): 574-578 (1998).
- [9] Demirbaş, N., Demirbaş, A., Karaoğlu, S. A., Çelik, E., “Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, Arkivoc, 1: 75-91 (2005).
- [10] Al-Soud, Y. A., Al-Masoudi, N. A., “A new class of dihaloquinolones bearing N'-aldehydoglycosylhydrazides, mercapto-1,2,4-triazole, oxadiazoline and  $\alpha$ -amino ester precursors: Synthesis and antimicrobial activity”, J. Braz. Chem. Soc., 14 (5): 790-796 (2003).
- [11] Bhovi, M. G., Gadaginamath, G. S., “Synthesis and antimicrobial activity of some 1,5-dioxadiazolyl/ditriazolyl and dipyrrolylindole derivatives”, Asian J. Chem., 17 (1): 518-524 (2005).

- [12] Karegoudar, P., Prasad, D. J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Holla, B. S., "Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety", *Eur. J. Med. Chem.*, in press (2007).
- [13] Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D. G., Buzarovska, A., "Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles", *Molecules*, 6 (10): 815-824 (2001).
- [14] Dong, H. S., Quan, B., Zhu, D. W., Li, W. D., "The crystal structure of 3-[5-methyl-1-(4-methylphenyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole", *Journal of Molecular Structure*, 613 (1-3): 1-5 (2002).
- [15] El-Khawass, S. M., Habib, N. S., "Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole" and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole", *J. Heterocycl. Chem.*, 26 (1): 177-181 (1989).
- [16] De Mendoza, J., Ontoria, J. M., Ortega, M. C., Torres, T., "Synthesis of 3,5-biscarbonyl-1H-1,2,4-triazole derivatives", *Synthesis - Stuttgart*, 4: 398-402 (1992).
- [17] 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).
- [18] Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., Giles, D., "Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (6): 823-840 (2007).
- [19] Gautun, O. R., Carlsen, P. H. J., "Regioselectivity in the thermal rearrangement of unsymmetrical 4-methyl-4H-1,2,4-triazoles to 1-methyl-1H-1,2,4-triazoles", *Molecules*, 6 (12), 969-978 (2001).
- [20] Gautun, O. R., Carlsen, P. H. J., "Synthesis of bis( $\alpha$ -alkylaminobenzylidene)hydrazines and their transformation into 4-alkyl-4H-1,2,4-triazoles", *Acta Chem. Scand.*, 45 (6): 609-615 (1991).
- [21] Karabasanagouda, T., Adhikari, A. V., Shetty, N. S., "Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (4): 521-529 (2007).
- [22] Metwally, K. A., Yaseen, S. H., Lashine, E. S. M., El-Fayomi, H. M., El-Sadek, M. E., "Non-carboxylic, analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential", *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (2): 152-160 (2007).
- [23] Al-Masoudi, I. A., Al-Soud, Y. A., Al-Salihi, N. J., Al-Masoudi, N. A., "1,2,4-Triazoles: Synthetic approaches and pharmacological importance (review)", *Chem. Heterocyclic Compounds*, 42 (11): 1377-1403 (2006).

- [24] Koparrı, M., Çetin, A., Cansız, A., “5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H[1,2,4]triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism”, *Molecules*, 10 (2): 475-480 (2005).
- [25] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z. A., Yıldız, M. T., Chevallet, P., Kaya, D., “Synthesis and antimicrobial activity of 4-Phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 40 (6): 607-613 (2005).
- [26] Demirbaş, N., Karaoğlu, S. A., Demirbaş, A., Sancak, K., “Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives”, *European J. Med. Chem.*, 39: 793-804 (2004).
- [27] Zamani, K., Faghihi, K., Tofighi, T., Shariatzadeh, M. R., “Synthesis and antimicrobial activity of some pyridyl and naphthyl substituted 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives”, *Tr. J. Chem.*, 28 (1): 95-100 (2004).
- [28] Doğan, H. N., Rollas, S., Erdeniz, H., “Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic hydrazide derivatives”, *Il Farmaco*, 53 (7): 462-467 (1998).
- [29] Gülerman, N. N., Doğan, H. N., Rollas, S., Johansson, C., Çelik, C., “Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities”, *Il Farmaco*, 56 (12): 953-958 (2001).
- [30] Salgın-Göksen, U., Gökhan-Kelekci, N., Göktaş, O., Koysal, Y., Kılıç, E., Isık, S., Aktay, G., Özalp, M., “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”, *Bioorg. & Med. Chem.*, 15 (17): 5738-5751 (2007).
- [31] Rostom, S. A. F., Shalaby, M. A., El-Demellawy, M. A., “Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents”, *Eur. J. Med. Chem.*, 38 (11-12): 959-974 (2003).
- [32] Doğan, H. N., Duran, A., Rollas, S., “Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1H-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 44 (11): 2301-2307 (2005).
- [33] Duran, A., Doğan, H. N., Rollas, S., “Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-Dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones”, *Il Farmaco*, 57 (7): 559-564 (2002).
- [34] Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T., Altmok, G., “Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazol-3-thiones”, *Il Farmaco*, 57 (2): 101-107 (2002).

- [35] Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukštus, A., “Synthesis of 5-(2-, 3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity”, *Il Farmaco*, 59 (4): 255-259 (2004).
- [36] Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L., Koziół, A. E., “Cyclization of 1-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]-acetylthiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiazdiazole derivatives and their pharmacological properties”, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 70 (1): 51-62 (2005).
- [37] Amir, M., Khan, M. S. Y., Zanan, M. S., “Synthesis, characterization and biological activities of substituted oxadiazole, triazole, thiadiazole and 4-thiazolidinone derivatives”, *Indian J. Chem. Sect. B*, 43 (10): 2189-2194 (2004).
- [38] Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Kosikowska, U., Malm, A., “Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-triazoline-5-thiones”, *Acta Pharm.*, 54 (3): 251-260 (2004).
- [39] Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A., Abou-Elmalgd, W. S. I., “Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity”, *Eur. J. Med. Chem.*, 42 (7): 934-939 (2007).
- [40] Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., “Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity”, *Bioorganic & Medicinal Chem.*, 15 (4): 1808-1814 (2007).
- [41] Tarrago, G., Marzin, C., Najimi, D., Pellergin, V., J. “New tetraheterocyclic macrocycles containing triazole, pyrazole, pyridine and or furan subunits - Synthesis and cation binding-properties”, *Org. Chem.*, 55 (2): 420-425 (1990).
- [42] Holla, B. S., Gonsalves, R., Shenoy, S., “Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes”, *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (2): 267-271 (2000).
- [43] Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., “Emploi de l’hydrazinocarbonate d’ethyle pour la synthèse des hydroxy-3 triazoles-1,2,4”, *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371 (1962).
- [44] Milcent, R., Redeuilh, C., “Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)-ones”, *J. Heterocycl. Chem.*, 16 (2): 403-407 (1979).
- [45] Ün, R., İkizler, A., “Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 3: 113-132 (1975).
- [46] Yüksek, H., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on’ların bazı reaksiyonlarının incelenmesi”, *Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon* (1992).

- [47] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Org. Prep. Proced. Int., 25: 99-105 (1993).
- [48] Karabacak, E., "3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [49] Karabacak, M., "3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [50] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).
- [51] İkizler, A. A., "3-Substitue-4-amino- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-on'ların ester karbetoksihidrazon'lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi, İstanbul (1975).
- [52] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds", Chim. Acta Turc., 7: 269-290 (1979).
- [53] Roger, R., Neilson, O. G., "The chemistry of imidates", Chem. Rev., 61: 179-211 (1961).
- [54] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [55] Sykes, P., "A guidebook to mechanism in organic chemistry", Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [56] Ün, R., İkizler, A. A., "Preparations of aromatic amide carbethoxy-hydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones", Chim. Acta Turc., 3: 1-22 (1975).
- [57] İkizler, A., İkizler, A. A., Yüksek, H., "Adipik asit dihidrazin bazı iminoesterler ile reaksiyonu", Doğa TU Kim. D. C., 13: 7-12 (1989).
- [58] İkizler, A. A., Yüksek, H., Bahçeci, S., "<sup>1</sup>H-NMR spectra of some ditriazolyls and ditriazolylalkanes", Monatsh. Chem., 123 (1-2): 191-198 (1992).
- [59] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Tr. J. Some Chem., 18 (9): 51-56 (1994).
- [60] İkizler, A., "Bazı 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi", Doğa Bilim Dergisi Temel Bilm., 7: 31-36 (1983).
- [61] Ayça, E., İkizler, A. A., Aslan, R., "Preparations and some reactions of aromatic ester thiosemicarbazones", Chim. Acta Turc., 12: 305-314 (1984).

- [62] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., “Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 9: 99-108 (1981).
- [63] İkizler, A. A., Serdar, M., Uzunismail, N., “Bazı 1,2,4-triazolin-5-on türevlerinin elde edilmesi”, *Doğa TU Kim. D. C.*, 12: 271-275 (1988).
- [64] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., “Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-alkylamino(arylamino)- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones”, *Chim. Acta Turc.*, 9: 381-388 (1981).
- [65] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., “ $^1\text{H-NMR}$  spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones”, *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [66] Yavuz, E., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).
- [67] İkizler, A. A., Yüksek, H., “Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Doğa-Tr. J. Chem.*, 16: 284-288 (1994).
- [68] 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).
- [69] Kol, Ö. G., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, *Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).*
- [70] Kol, Ö. G., Yüksek, H., “A study on 4-(3/4-carboxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Oriental Journal of Chemistry.*, 26(2): 379-388 (2010).
- [71] Kane, J. M., Baron, B. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M., Staeger, M. A., Miller, F. P., “2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as anticonvulsant agents”, *J. Med. Chem.*, 33 (10): 2772-2777 (1990).
- [72] Gruttadavria, M., Buucherì, F., Cusmano, G., Lo Meo, P., Noto, R., Werber, G., “Oxidative cyclization of some aldehyde semicarbazones induced by metallic salts”, *J. Heterocycl. Chem.*, 30 (3): 765-770 (1993).
- [63] İkizler, A. A., Serdar, M., Uzunismail, N., “Bazı 1,2,4-triazolin-5-on türevlerinin elde edilmesi”, *Doğa TU Kim. D. C.*, 12: 271-275 (1988).
- [73] Küçükguzel, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., “Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate”, *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (2): 153-160 (1999).
- [74] Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İkizler, A. A., “Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 47 (4): 405-409 (1997).

- [75] 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-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives with their acidic properties", *Asian J. Chem.*, 18 (1): 539-550 (2006).
- [76] İkizler, A. A., Demirbas, A., Johansson, C. B., Celik, C., Serdar, M., Yuksek, H., "Synthesis and biological activity of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives," *Acta Polon Pharm./Drug Res.*, 55 (2): 117-123 (1998).
- [77] Alkan, M., "Bazı 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve reaksiyonlarının incelenmesi", *Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon* (2001).
- [78] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Synthesis of some N-alkyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on derivatives, *C. Ü. Fen-Edebiyat Fak. Fen Bil. Derg.*, 20: 73-78 (1998).
- [79] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Köksal, C., Özdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [80] 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-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Molecules*, 10 (8): 961-970 (2005) .
- [81] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of some N,N'-linked biheteroaryls", *Doğa Tr. J. Chemistry*, 17: 150-153 (1993).
- [82] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimetyoxytetrahydrofuran", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59 (3): 731-735 (1994).
- [83] Yüksek, H., İkizler, A. A., "Synthesis of 4-succinimido-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. Chem.*, 18: 57-61 (1994).
- [84] İkizler, A. A., Yüksek, H., "A study on 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Rev. Roum. Chem.*, 41 (7-8): 585-590 (1996).
- [85] Bahçeci, Ş., "Bazı biheteroaril bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", *Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon* (1994).
- [86] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., "Synthesis of new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Chem. Sect. B*, 35 (2): 137-140 (1996).
- [87] İkizler, A., Bahçeci, Ş., İkizler, A. A., "Synthesis of some new N,N'-linked biheteroaryls", *Polish J. Chem.*, 69 (11): 1497-1502 (1995).

- [88] İnce, N., "3-Alkil(aril)-4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı karboksilli asit anhidritleri ile reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [89] İkizler, A.A., "Heterohalkalı Bileşikler", İkinci Baskı, KTÜ Basımevi, Trabzon (1996).
- [90] Becker, H. G. O., Timpe, H. J., "Synthesis and reactions of 1-alkyl-4-sulfonylimino-1,2,4-triazolium ylides", *J. Prakt. Chem.*, 312 (6): 1112-1120 (1970).
- [91] Kim, H. R., Song, J. H., Ryu, E. K., "Study on the alkylation and sulfonylation of 3-aryl-1-methyl-1,2,4-triazolin-5-ones", *Synth. Commun.*, 24 (21): 3065-3071 (1994).
- [92] Doğan, N., İkizler, A., Johannson, C. B., İkizler, A. A., "Synthesis and antibacterial activities of some new arenesulfonamides and urea derivatives, *Acta Pol. Pharm.*, 53 (4): 277-281 (1996).
- [93] Doğan, N., "Bazı 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1995).
- [94] Bahçeci, S., Yüksek, H., Ocak, Z., Azaklı, I., Alkan M., Özdemir, M., "Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).
- [95] Yüksek, H., Ocak, Z., Özdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., "A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (1): 49-52 (2003).
- [96] 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-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).
- [97] Yüksek, H., Bahçeci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermiş, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., "Synthesis of some 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [98] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylideneamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts", *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).
- [99] İkizler, A., Doğan, N., İkizler, A. A., "The acylation of 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Rev. Roum. Chim.*, 43 (8): 741-746 (1998).
- [100] Kolomuç, A., "Bazı 3-Alkil(aril)-4-(p-nitrobenzoilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).

- [101] Yüksek, H., Ocak, Z., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Özdemir, M., “Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents”, *Molecules*, 9: 232-240 (2004).
- [102] Yüksek, H., Alkan, M., Ocak, Z., Bahçeci, S., Ocak, M., Özdemir, M., “Synthesis and acidic properties of some new potential biologically active 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives” *Indian J. Chem.*, 43 (7): 1527-1531 (2004).
- [103] Yüksek, H., Alkan, M., Bahçeci, S., Çakmak, I., Ocak, Z., Baykara, H., Aktaş, O., Ağyel, E., “Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *J. Mol. Struc.*, 873: 142-148 (2008).
- [104] Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, S., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., Aksit, H., Ozdemir, M., “A study on 4-acylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Molecules*, 12 (8): 1805-1816 (2007).
- [105] İkizler, A. A., İkizler A., Yıldırım, N., “Synthesis of some benzylicidamino compounds”, *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563 (1991).
- [106] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H., “Synthesis of some arylidenamino compounds”, *Modelling, Measurement & Control C*, 54: 21-30 (1996).
- [107] İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T., “Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds”, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 (1997).
- [108] Köksal, C., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3',4'-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).
- [109] Yüksek, M. Ö., Sivrikaya, E., Alkan, A. H., Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü. ve Şahinbaş, E., “Bazı 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özellikleri”, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 541 (2004).
- [110] Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Alkan, M., “Bazı 4-(4-hidroksibenzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve asetil türevlerinin sentezi” XV. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul, OK-P13 (2001).
- [111] Ocak, M., Yüksek, H., Kolaylı, S., Küçük, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Alkan, M., Şahinbaş, E. ve Yıldırım, N., “Triazol halkası içeren bazı schiff bazlarının antioksidan özellikleri”, XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 556 (2004).
- [112] Azaklı, İ., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(4'-N,N-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2001).

- [113] Bekar, M., "Bazı 4-arilidenamino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların sentezi ve özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [114] Aksoy, M., "Bazı 3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin N-asetil türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1997).
- [115] Yokuş, Ö. A., "Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi", Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [116] Ermiş, B., "Bazı amino triazollerden arilidenamino türevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1996).
- [117] Mutlu, T., "Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (1998).
- [118] Yüksek, H., Gürsoy, O., Çakmak, I., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculation for some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts", Magn. Reson. Chem., 43 (7): 585-587 (2005).
- [119] Gürsoy, Ö., "Bazı yeni potansiyel biyolojik aktif 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [120] Üçüncü, O., "Bazı potansiyel biyolojik aktif Schiff bazlarının sentezi ve susuz ortamda potansiyometrik titrasyonları", Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [121] Sadi, S., "Bazı yeni 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2003).
- [122] Yüksek, H., Çakmak, İ., Sadi, S., Alkan, M., Baykara, H., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts", Int. J. Mol. Sci., 6 (6-8): 219-229 (2005).
- [123] İnce-Demirci, S., "Bazı yeni 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması", Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [124] İnce, S., Yüksek, H., Alkan, M., Çakmak, I., "B3LYP density functional calculations of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear shielding constants of some novel 4-(5-bromo-2-hydroxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", 2nd International Aegean Physical Chemistry Days, Balıkesir, 67 (2004).

- [125] Yüksek, H., Atalay, Y., Bahçeci, Ş., “DFT ve HF yöntemi kullanarak bazı 3-substitue-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin titreşim frekanslarının hesaplanması”, XIX. Ulusal Kimya Kongresi, İzmir, 929 (2005).
- [126] Atalay, Y., Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., “3-Metil(benzil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin molekül titreşim frekanslarının DFT ve HF yöntemi ile hesaplanması”, XIX. Ulusal Kimya Kongresi, İzmir, 730 (2005).
- [127] Yüksek, H., Atalay, Y., Ocak, M., Ocak, Ü., Bahçeci, Ş., Yıldırım, N., “DFT ve HF yöntemi kullanarak bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin molekül titreşim frekanslarının hesaplanması,” XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars, 950 (2004).
- [128] Gökçe, G., Yüksek, H., İnce, S. Demirel, A., Kılıç, E., “Bazı 4-(2-hidroksi-5-bromobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi”, XIX. Ulusal Kimya Kongresi, İzmir, 140 (2005).
- [129] Yüksek, H., Gökçe, G., Zeybek, B., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., “Electrochemical behaviour of some 3,4-disubstitue-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, 3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC), Constanta, Romania, 121-122 (2005).
- [130] Gökçe, G., Yüksek, H., Demirel, A., Bahçeci, Ş., Kılıç, E., “Electrochemical behaviour of some 4-(4-methoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 3rd Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (3rd BBCAC), Constanta, Romania, 129-130 (2005).
- [131] Kardaş, F., “Bazı yeni 3-substitue-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, potansiyometrik titrasyonları ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [132] Aktaş, Ö., “Bazı yeni 4-(3-fenoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, antioksidan ve asidik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2006).
- [133] Akyıldırım, O., “3-Alkil(aril)-4-(4-karboksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2005).
- [134] Kemer, G., “Bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2007).
- [135] Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., “Synthesis and in-vitro antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substitued) benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, Indian J. Heterocy. Ch., 20: 325-330 (2011).

- [136] Cüce, Y., “Bazı yeni 4-(4-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2007).
- [137] Kayalar, M. T., “Bazı 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin spektroskopik özelliklerinin deneysel ve bilgisayar destekli teorik incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [138] Kemer, G., Yüksek, H., Kayalar, M.T., “B3LYP density functional calculations of 1H and 13C nuclear shielding constants of some 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 2-nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry", GeoHet-2011, Tbilisi, Georgia, PP 65, (2011).
- [139] Kol, Ö. G., Yüksek, H., “Synthesis and invitro antioxidant evaluation of some novel 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, E-Journal of Chemistry, 7 (1): 123-136 (2010).
- [140] Alkan, M., Yüksek, H., Kol, Ö. G., Calapoğlu, M., “Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstitued-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one-derivatives”, Molecules, 13: 107-121 (2008).
- [141] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2009).
- [142] Üre, S., “Bazı 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [143] Albayrak, Ö., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [144] Medetalibeyoğlu, H., “Bazı Yeni 4-[2-(4-nitrobenzoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik sabitlerinin tayini”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [145] Yüksek, H., Kol, Ö. G., “Preparation, characterization and potentiometric titrations of some new di-[3-(3-alkyl/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)-azomethinphenyl]isophthalate/terephthalate derivatives”, Turkish Journal of Chemistry, 32 (6): 773-784 (2008).

- [146] Tomruk, Z., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, pKa değerlerinin tayini ve DNA ile etkileşimlerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2008).
- [147] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 7<sup>th</sup> Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-5, page 118 (2009).
- [148] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 301, Zonguldak (2010).
- [149] Gül, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [150] Yüksek, H., Gül, H., Manap, S., Ocak, Z., Şen, H., “Bazı yeni heterosiklik schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve susuz ortam titrasyonları”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 083, Sivas (2009).
- [151] Yüksek, H., Gül, H., Şen, H., Gürsoy-Kol, Ö., Koca, E., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 289, Zonguldak (2010).
- [152] Medetalibeyoğlu, H., Yüksek, H., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi”, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 084, Sivas (2009).
- [153] Yüksek, H., Medetalibeyoğlu, H., Gürsoy-Kol, Ö., Akyıldırım, O., Calapoğlu, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(p-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 290, Zonguldak (2010).
- [154] 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-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 283, Zonguldak (2010).
- [155] Yüksek, H., Kutanis, O., Boz, M. E., Erkurt, Y., Ocak, Z., Manap, S., Beytur, M., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(3-kloroasetoksi-4-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asitlik sabitlerinin tayini”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 295, Zonguldak (2010).

- [156] Yüksek, H., Alkan, M., Oğuz, Ş., Oğuzalp, T., Kayalar, M.T., Beytur, M., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortam titrasyonları”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 293, Zonguldak (2010).
- [157] Yüksek, H., Berkyürek, A., Balseven, H., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 284, Zonguldak (2010).
- [158] Yüksek, H., Akaras, S., Küçüktürkmen, Ç., Manap, S., Tokalı, F. S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(3-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 287, Zonguldak (2010).
- [159] Yüksek, H., Şahin, N., Ağırbaş, Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı 3-alkil(aril)-4-[4-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 300, Zonguldak (2010).
- [160] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı di-[2-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometin-5-metoksifenil] tereftalat bileşiklerinin susuz çözücülerde pK<sub>a</sub> sabitlerinin tayini”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 88, Erzurum (2010).
- [161] Alkan, M., Gürbüz, A., Yüksek, H., Ocak, Z., “Bazı 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin potansiyometrik titrasyonları”, 5. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Bildiri Özetleri Kitapçığı, 89, Erzurum (2010).
- [162] Akyıldırım, O. “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [163] Yüksek, H., Akyıldırım, O., Gürsoy-Kol, Ö., “Synthesis and in-vitro antioxidant evaluation of new 1,3,5-tri-{2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-azomethine]-phenoxy-carbonyl}-benzene derivatives”, Journal of Chem., Volume 2013, Article ID 517420 (2012).
- [164] Demirci, S. “beş üyeli heterosiklik bileşikler üzerine bir çalışma”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [165] Tokalı, F. S., “1,2,4-Triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [166] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).

- [167] Berkyürek, A., “Bazı Yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(4-nitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antioksidan ve Asitlik Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [168] Aras, A., “Bazı 4-(3-metoksi-4-asetoksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [169] Kutanis, O., “Bazı Yeni 4-[3-(2-Metilbenzoksi)-4-metoksi]-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [170] Demirci, S. “Bazı yeni heterohalkalı 1,2,4-triazol bileşiklerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [171] Yüksek, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-formilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 169, Zonguldak (2010).
- [172] Hussain, H. H., Babic, G., Durst, T., Wright, J. S., Flueraru, M., Chichirau, A., Chepelev, L. L., “Development of novel antioxidants: Design, synthesis and reactivity”, J. Org. Chem., 68 (18): 7023-7032 (2003).
- [173] McClements, D. J., Decker, E. A., “Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: Impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems”, J. Food Sci., 65 (8): 1270-1282 (2000).
- [174] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Birinci baskı, Mimoza Yayınları, Konya, 1-73 (1996).
- [175] Kırkcalı, G., Yalçın, S., “Oksidatif stresin ölçülmesi ve standardizasyonu”, Türk Biyokimya Derneği Klinik Lab. Stnd ve Kalite Güvencesi Toplantı Kitabı, 5: 305-312 (1998).
- [176] Miller, H. M., “A simplified method for the evaluation of antioxidants”, Journal American Oil Chemists’ Society, 45: 91 (1971).
- [177] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [178] Gülçin, İ., Büyükokuroğlu, M. E., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. İ., “Antioxidant and analgesic activities of turpentine of Pinus nigra Arn. subsp. pallsiana (Lamb.) Holmboe”, J. Ethnopharmacol., 86 (1): 51-58 (2003).

- [179] Nishimiki, M., Appaji, N., Yagi, K., "The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen", *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 46 (2): 849-854 (1972).
- [180] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay", *Free Radical, Biology & Medicine*, 26 (9-10): 1231-1237 (1999).
- [181] Decker, E. A., Welch, B., "Role of ferritin as a lipid oxidation catalyst in muscle food", *J. Agricultural and Food Chem.*, 38 (3): 674-677 (1990).
- [182] Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., Almedia, L. M., "Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*", *Free Radical Res.*, 26 (5): 469-478 (1997).
- [183] Oyaizu, M., "Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine", *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [184] Gündüz, T., "Susuz ortam titrasyonları", Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd. Şti, Ankara, (1998).
- [185] Gündüz, T., "Susuz ortam reaksiyonları ve önemi", XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 117 (1997).
- [186] Huber, W., "Titrations in nonaqueous solvents", Express Translation Service, Academic Press Inc., New York (1967).
- [187] Ocak, Z., "Bazı yeni triazol türevlerinin potansiyometrik özellikleri", Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2003).
- [188] Alkan, M., Bahçeci, Ş., Yüksek, H., Ocak, Z., ve Özdemir, M., "Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-izobutirilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve susuz ortamda pKa değerlerinin tayini", XVI. Ulusal Kimya Kongresi, Konya, 684 (2002).
- [189] İkizler, A. A., Şentürk, H. B., İkizler, A., "pK<sub>a</sub> Values of some 1,2,4-triazole derivatives in non-aqueous media", *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 345-354 (1991).
- [190] İkizler, A. A., Erdoğan, Y., "Determination of pK<sub>a</sub> values of some benzylidenamino compounds in non-aqueous media", *Doğa-Tr. J. Chemistry*, 15: 337-344 (1991).
- [191] Erdoğan, Y., Aslan, A., Demirbaş, A., Yaylı, N., "Potentiometric titration of two carboxylic acids and two triazol derivatives in non-aqueous media", *Modelling, Measurement & Control*, C, AMSE Press, 46 (3): 49-54 (2006).
- [192] Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., Almedia, L. M., "Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*", *Free Radical Res.*, 26 (5): 469-478 (1997).
- [193] Oyaizu, M., "Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine", *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).

- [194] Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., “Organic Chemistry”, Third Edition, Brooks, Cole Publishing Company, California (1986).
- [195] Ternary, A. L., “Contemporary Organic Chemistry”, Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1979).
- [196] İkizler, A. A., “Organik Kimyaya Giriş”, Dördüncü Baskı, KTÜ Basımevi, Trabzon (1996).

## **6. EKLER**