

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

**BAZI HETEROSİKLİK SCHİFF BAZLARININ *N*-ASETİL TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE *İN-VİTRO* ANTİOKSİDAN  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**ESRA KARAKAŞ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**TEMMUZ-2014  
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Esra KARAKAŞ'ın Prof.Dr. Haydar YÜKSEK 'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Bazı heterosiklik schiff bazlarının N-asetil türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . **birliği** . . . . . ile kabul edilmiştir.

16. / 07 / 2014

**Adı ve Soyadı**

**İmza**

**Başkan** : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)



**Üye** : Prof. Dr. Muzaffer ALKAN



**Üye** : Yrd. Doç. Dr. Onur AKYILDIRIM



Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 2014 gün ve . . . . . / . . . . . sayılı kararıyla onaylanmıştır

Prof. 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 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzaldehid ile reaksiyonları sonucu elde edilen bileşiklerin asetik anhidridle muamelesi sonucu *N*-asetil türevli heterosiklik bileşikler elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatmaları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin total indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelatlama aktivitesiyle *in-vitro* antioksidan aktivitelerinin incelenmesi ve yapı etkisi tartışılmıştır.

Çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek katkıda bulunan Sayın Hocam Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'e şükranlarımı sunarım.

Antioksidan incelemelerinde yardımını esirgemeyen Sayın Hocam, Kimya Bölüm Başkan Yardımcısı Yrd.Doç.Dr. Özlem GÜRSOY KOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman laboratuvar ekibimizi destekleyen sayın hocam, Fen Bilimleri Enstitü Müdürü Prof. Dr. Muzaffer ALKAN'a, tezimin yazım aşamasında bilgi birikiminden yararlandığım Uzman Murat BEYTUR'a, destek olan hocalarım Uzman Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr. Onur AKYILDIRIM'a, Gül KEMER'e, Sevda MANAP'a ve tüm araştırma ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Temraz KARAKAŞ'a ve annem Cemile KARAKAŞ'a ayrıca abim Olgun KARAKAŞ'a şükranlarımı sunarım.

**Haziran 2014**

**Esra KARAKAŞ**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>ÖZET</b>	vii
<b>SUMMARY</b>	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	ix
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	x
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	xi
<b>1. GENEL BİLGİLER</b>	1
1.1. Giriş	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve Reaksiyonları	14
1.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	45
1.2.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	46
1.2.1.1. Süperoksit Radikali (O <sub>2</sub> <sup>·-</sup> )	48
1.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	49
1.2.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)	50
1.2.1.4. Singlet Oksijen ( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> )	50
1.2.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)	51
1.2.1.6. Nitrik Oksit (NO·)	51
1.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri	51
1.2.2.1 Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	52
1.2.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	52
1.2.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri	52
1.2.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi	53
1.2.3. Antioksidanların Sınıflandırılması	53
1.2.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları	53
1.2.4.1. HAT-Temelli Metodlar	54
1.2.4.2. ET-Temelli Metodlar	55
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi	57
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b>	62
2.1. Sentez	62
2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-[2-( <i>p</i> -metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (105):	63
2.1.2. 1-Asetil-3-( <i>n</i> -propil)-4-[2-( <i>p</i> -metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (106):	64
2.1.3. 1-Asetil-3-benzil-4-[2-( <i>p</i> -metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (107):	66
2.1.4. 1-Asetil-3-( <i>p</i> -metilbenzil)-4-[2-( <i>p</i> -metoksibenzoksi)-3-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (108):	68

2.1.5.	1-Asetil-3-( <i>p</i> -klorobenzil)-4-[2-( <i>p</i> -metoksibenzoksi)-3-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (109):	69
2.1.6.	1-Asetil-3-fenil-4-[2-( <i>p</i> -metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (110):	71
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	73
2.2.1.	İndirgeme Gücü	73
2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	74
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	75
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>76</b>
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR ve UV Spektrum Verileri	76
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	77
3.2.1.	İndirgeme Gücü	77
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	78
3.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	78
<b>4.</b>	<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b>	<b>80</b>
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	80
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	81
4.2.1.	İndirgeme Gücü	81
4.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	81
4.3.3.	.Metal Şelat Aktivitesi	82
<b>5.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>84</b>
<b>6.</b>	<b>EKLER</b>	<b>94</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında *p*-metoksibenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzaldehid ile muamelesinden 6 adet 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde, 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 6 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde ikinci olarak, sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin UV spektrumları alınmış,  $\lambda_{\max}$  değerlerine karşın gelen  $\epsilon$  değerleri hesaplanmıştır.

Daha sonra çalışmada sentezlenen 6 yeni bileşiğin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan aktiviteleri incelenmiş, grafikleri çizilmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

**2014, 107**

**Anahtar Kelimeler:** Schiff bazı, 4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, asetillendirme, antioksidan

## SUMMARY

In this study, firstly six 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, from the reactions of these compounds with 2-(*p*-methoxybenzoxy)-3-methoxybenzaldehyde, which was synthesized by the reaction of 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde with *p*-methoxybenzoyl chloride by using triethylamine were investigated and six 3-alkyl(aryl)-4-[2-(*p*-methoxybenzoxy)-3-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained.

In the originaly section of the study, 3-alkyl(aryl)-4-[2-(*p*-methoxybenzoxy)-3-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were treated with acetic anhydride and six novel 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-[2-(*p*-methoxybenzoxy)-3-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one were synthesized.

In the second part of the study, the structures of six new compounds were characterized by using IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spectra. Furthermore, UV spectrums of seven new compounds were investigated and  $\lambda_{\max}$  and  $\epsilon$  values were calculated.

In the final step of the study, six new compounds synthesized were analyzed for their antioxidant activities in three different methods (reducing power, free radical scavenging and metal chelating activity), were drawn their graphs and their results were interpreted.

**2014, 107 pages**

**Key Words** 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, Schiff Base, acetylation, antioxidant

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	109 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	82
Şekil 4.2.	104 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	83
Ek Şekil 1.	105 Bileşiğinin IR Spektrumu	95
Ek Şekil 2.	105 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	95
Ek Şekil 3.	105 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	96
Ek Şekil 4.	105 Bileşiğinin UV Spektrumu	96
Ek Şekil 5.	106 Bileşiğinin IR Spektrumu	97
Ek Şekil 6.	106 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	97
Ek Şekil 7.	106 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	98
Ek Şekil 8.	106 Bileşiğinin UV Spektrumu	98
Ek Şekil 9.	107 Bileşiğinin IR Spektrumu	99
Ek Şekil 10.	107 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	99
Ek Şekil 11.	107 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	100
Ek Şekil 12.	107 Bileşiğinin UV Spektrumu	100
Ek Şekil 13.	108 Bileşiğinin IR Spektrumu	101
Ek Şekil 14.	108 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	101
Ek Şekil 15.	108 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	102
Ek Şekil 16.	108 Bileşiğinin UV Spektrumu	102
Ek Şekil 17..	109 Bileşiğinin IR Spektrumu	103
Ek Şekil 18..	109 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	103
Ek Şekil 19.	109 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	104
Ek Şekil 20.	109 Bileşiğinin UV Spektrumu	104
Ek Şekil 21.	110 Bileşiğinin IR Spektrumu	105
Ek Şekil 22.	110 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	105
Ek Şekil 23.	110 Bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) Spektrumu	106
Ek Şekil 24.	110 Bileşiğinin UV Spektrumu	106



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	73
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	74
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	75
Tablo 3.1.	104 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	77
Tablo 3.2.	104 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri)	78
Tablo 3.3.	104 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	79

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
$\delta$	: Kimyasal kayma (ppm)
E	: Molar absorbtivite katsayısı
$\Lambda$	: Dalga boyu (nm)
N	: Dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ )
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
UV	: Ultraviyole
TMS	: Tetrametilsilan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikril-hidrazil
ABTS	: 2,2'-Azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
TCA	: Trikloroasetik asit
Ferrozin	: 3-(2-Piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-4',4''-disulfonik asit sodyum tuzu

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

“Bazı heterosiklik schiff bazlarının *N*-asetil türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak literatürde kayıtlı yöntemler kullanılarak sentezlenen 6 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 6 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 6 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

Sentez bölümünde 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehid’in trietilaminli ortamda *p*-metoksibenzoil klorürle muamelesinden sentezlenen 2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzaldehid ile reaksiyonundan çalışma için gerekli 6 adet 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

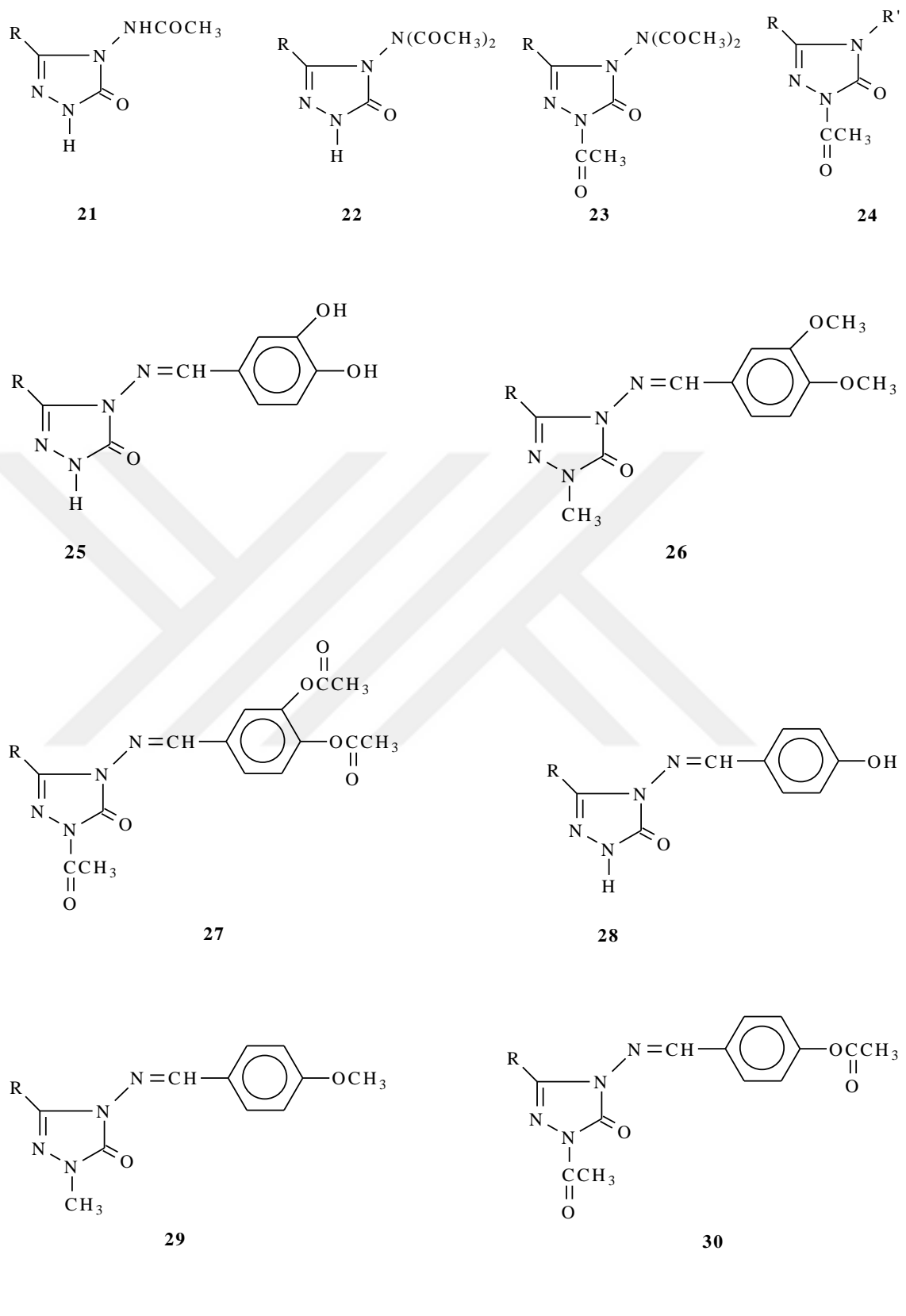
Çalışmanın orijinal bölümünde 6 adet 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 6 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve yeni bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır

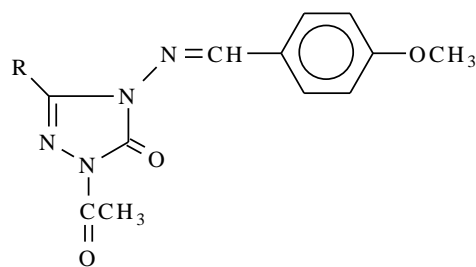
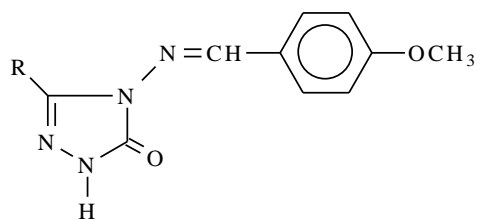
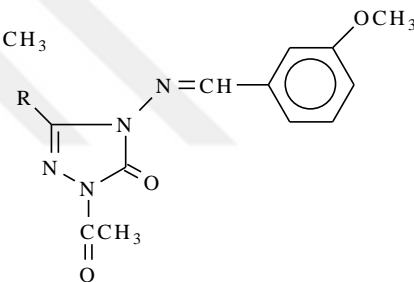
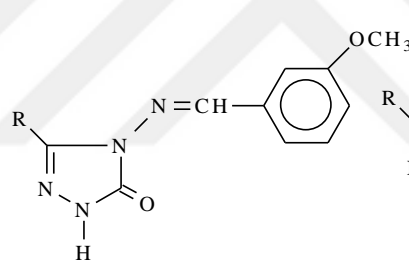
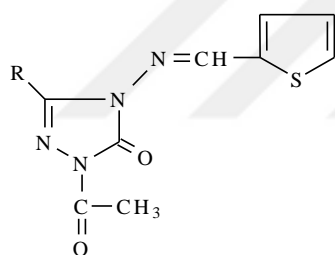
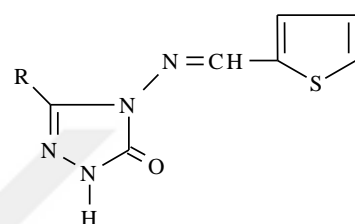
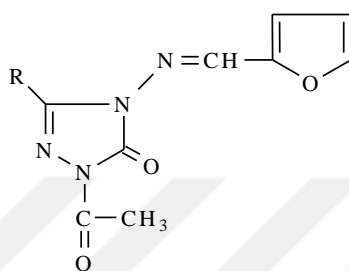
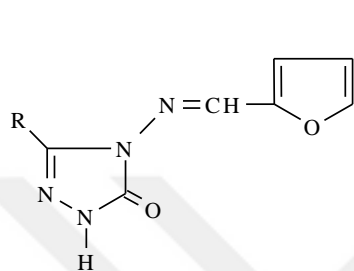
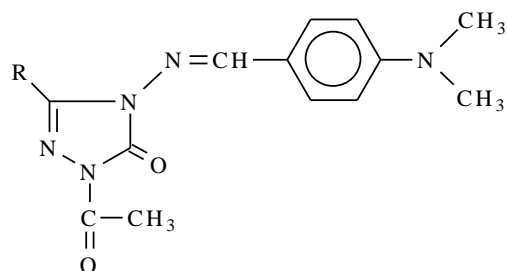
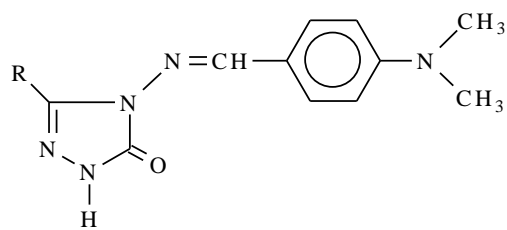
Çalışmada ayrıca, sentezlenen yeni bileşiklerin indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi yöntemleri ile *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiştir.

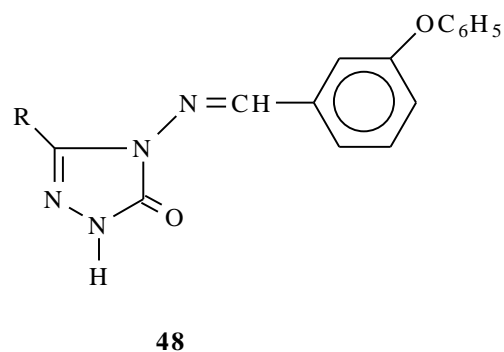
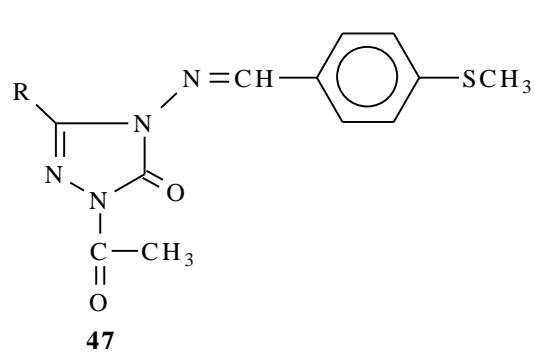
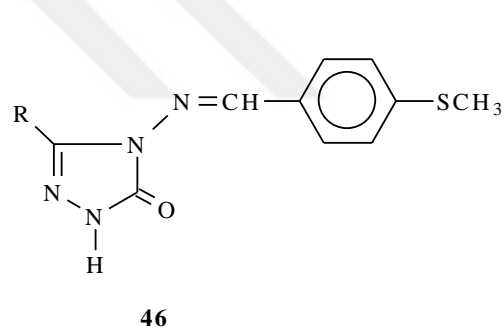
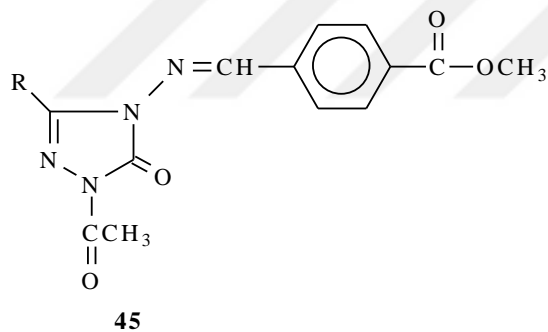
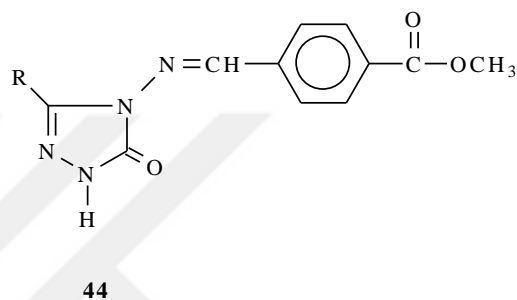
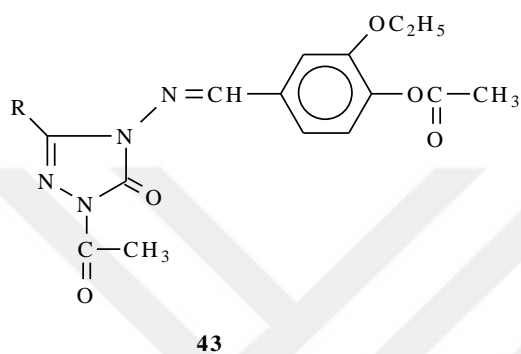
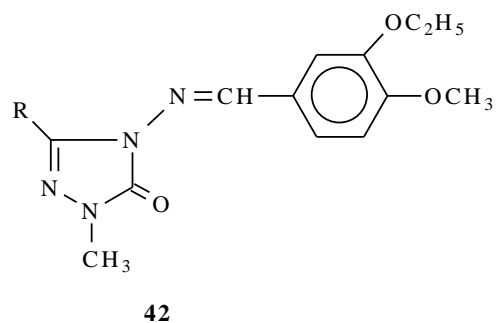
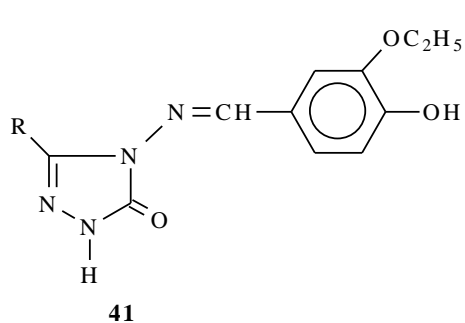
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.’de “Formüller Tablosu” başlığı altında verilmiştir.

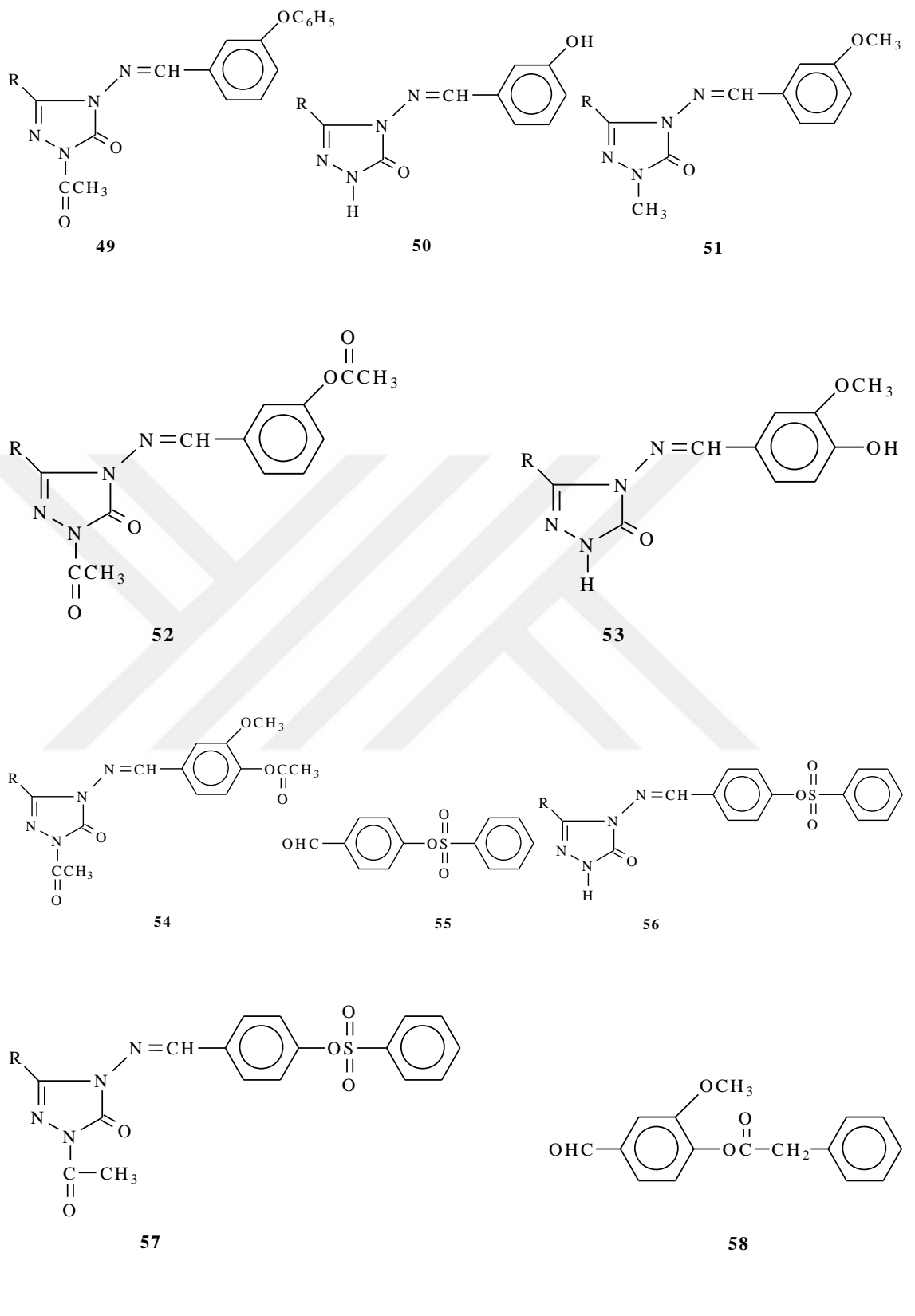
**Tablo 1.1.** Formüller Tablosu

$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus}\ominus \\   \\ \text{OR}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NNHC}=\text{O} \\   \quad \quad   \\ \text{NH}_2 \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\   \quad \quad   \\ \text{OR}' \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	R': C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NH} \\   \\ \text{OR}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\   \quad \quad   \\ \text{NH}_2 \quad \quad \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\   \quad \quad   \\ \text{NH}_2 \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus}\ominus \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	
<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	
$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus}\ominus \\   \\ \text{NHR}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus}\ominus \\   \\ \text{NR}''\text{R}''' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \\    \\ \text{NNH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	
<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	
$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{R}' \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{NHR}' \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{NHAr} \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	
<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	
$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{OH} \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C}=\text{O} \\   \quad \quad   \\ \text{OR}' \quad \quad \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{R}' \end{array}$	
<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	

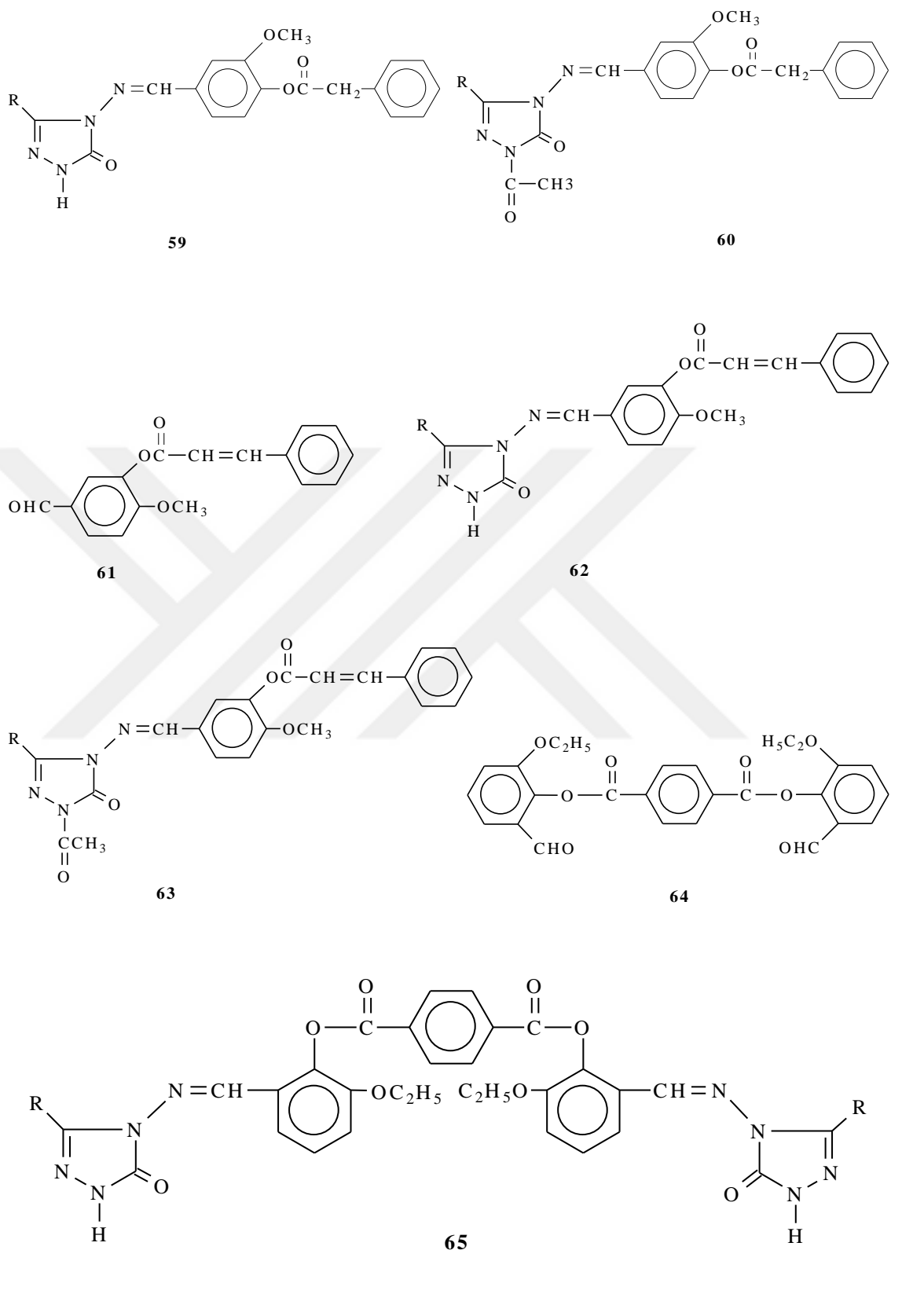


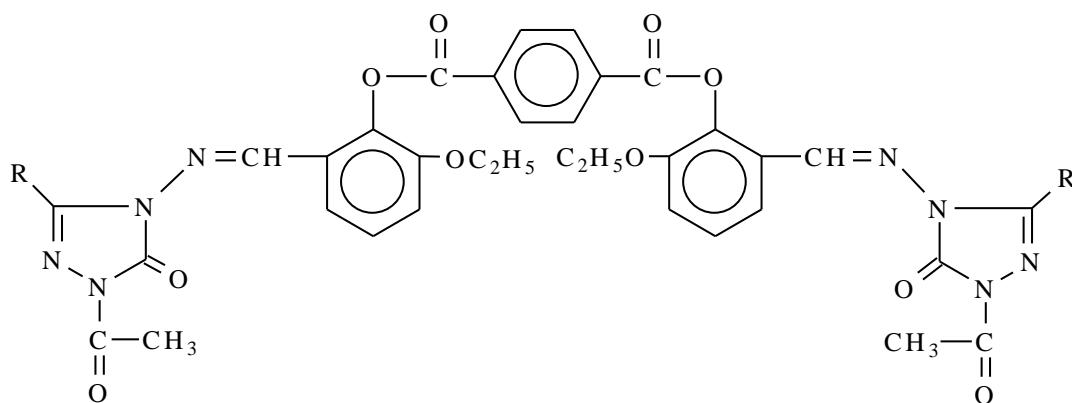




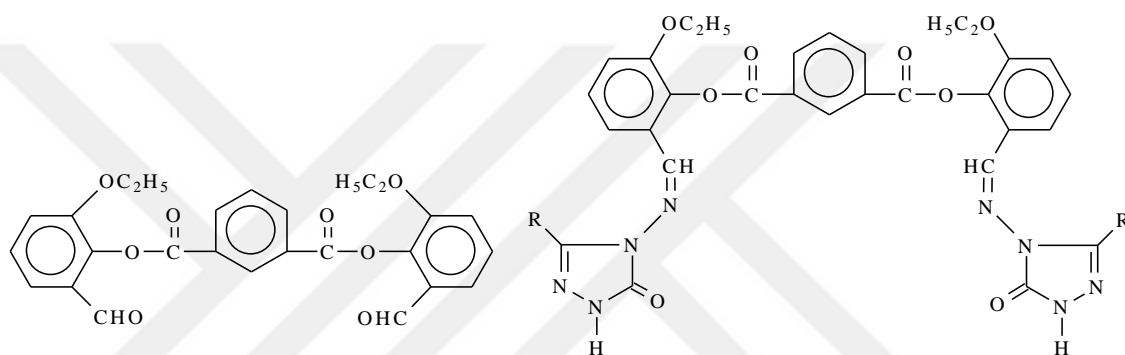






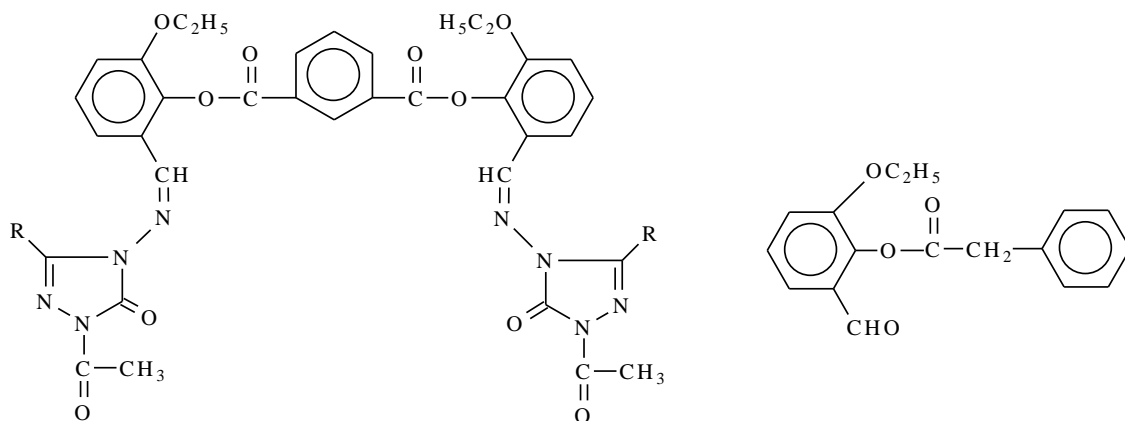


66



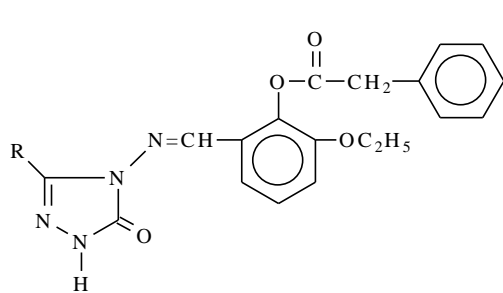
67

68

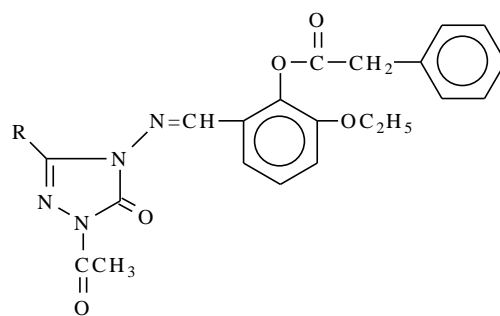


69

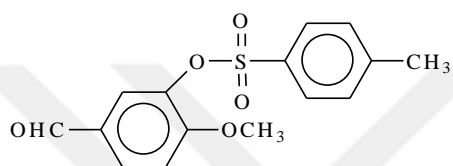
70



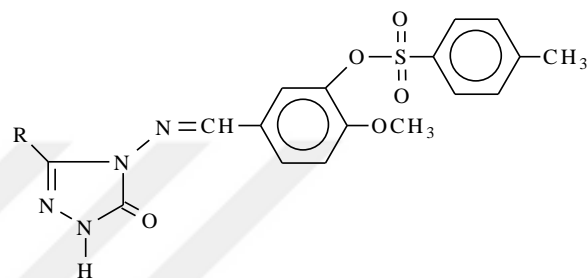
71



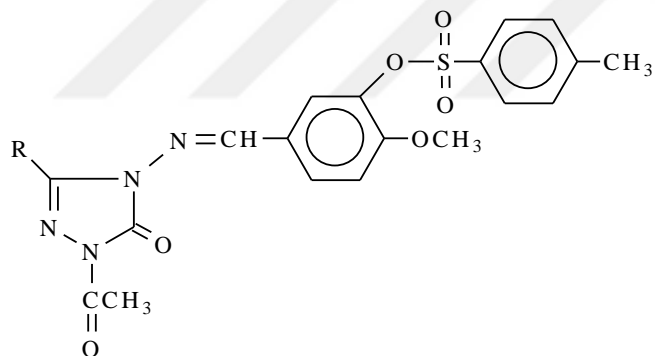
72



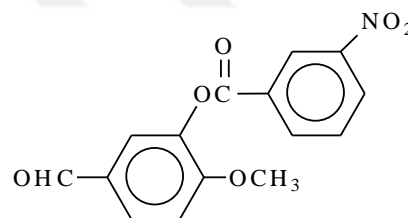
73



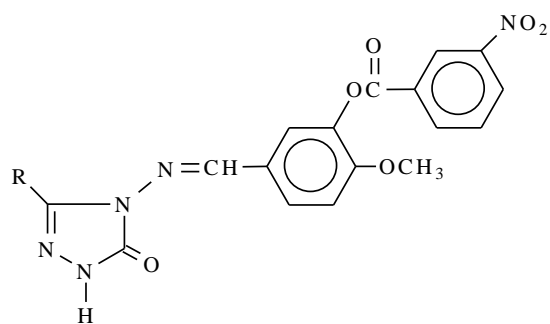
74



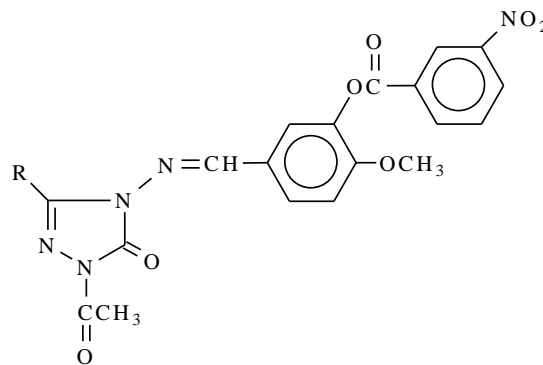
75



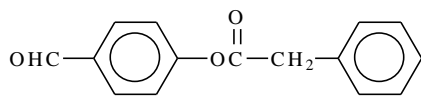
76



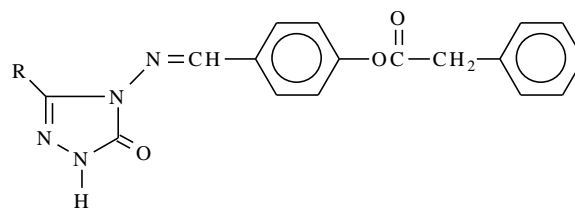
77



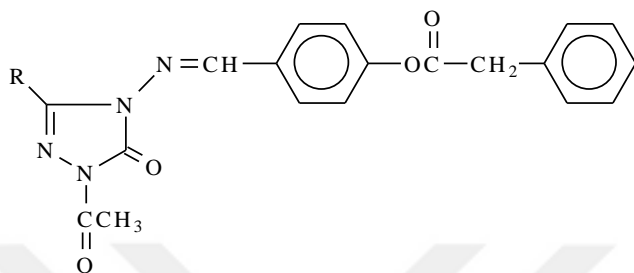
78



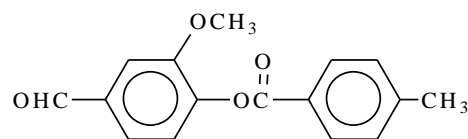
79



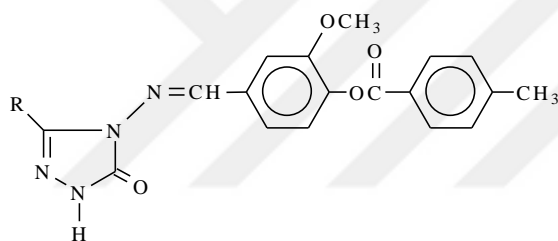
80



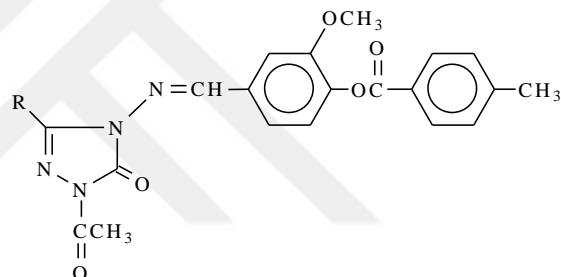
81



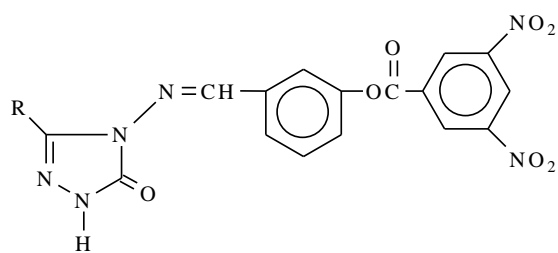
82



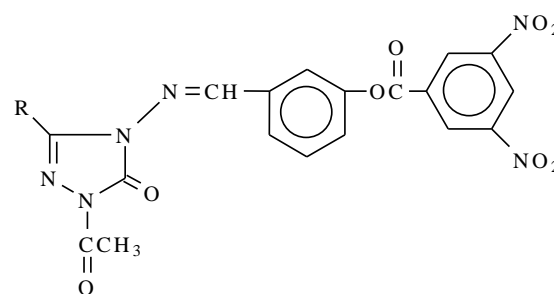
83



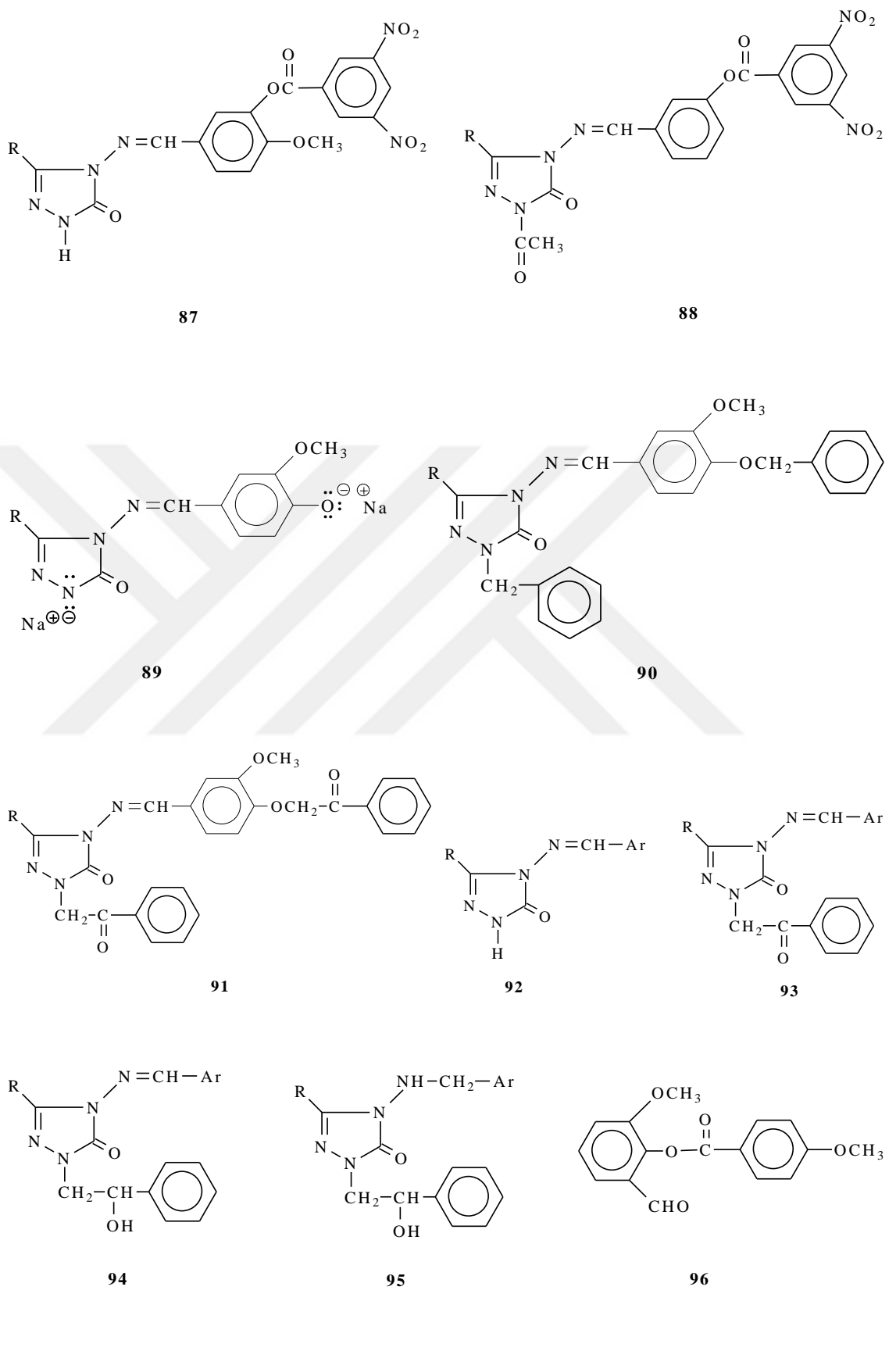
84

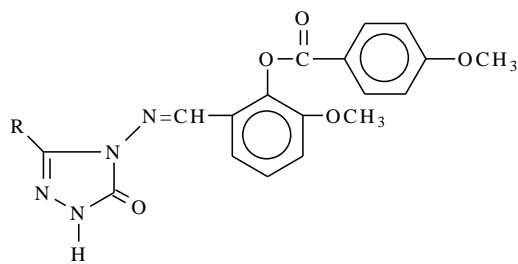


85

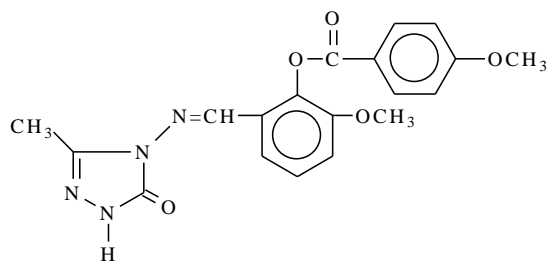


86

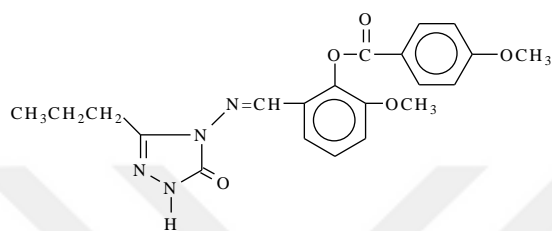




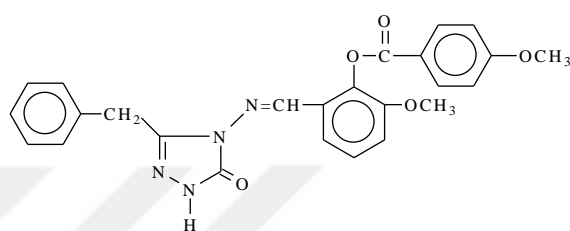
97



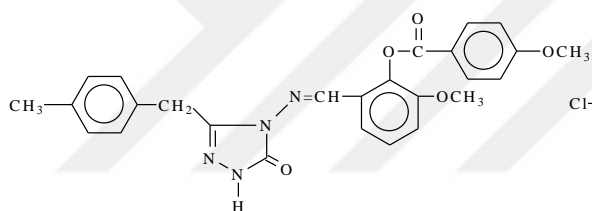
98



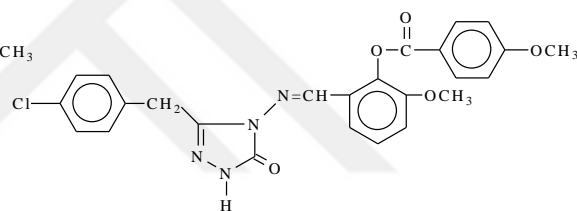
99



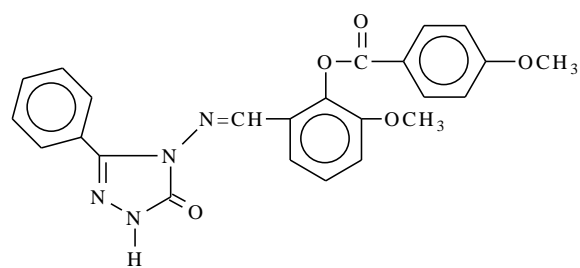
100



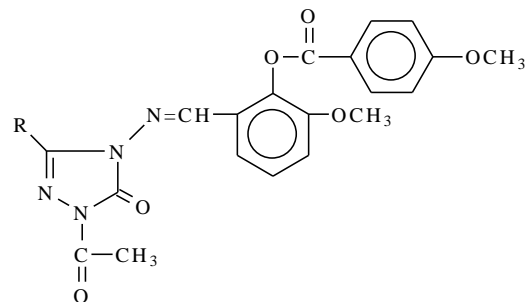
101



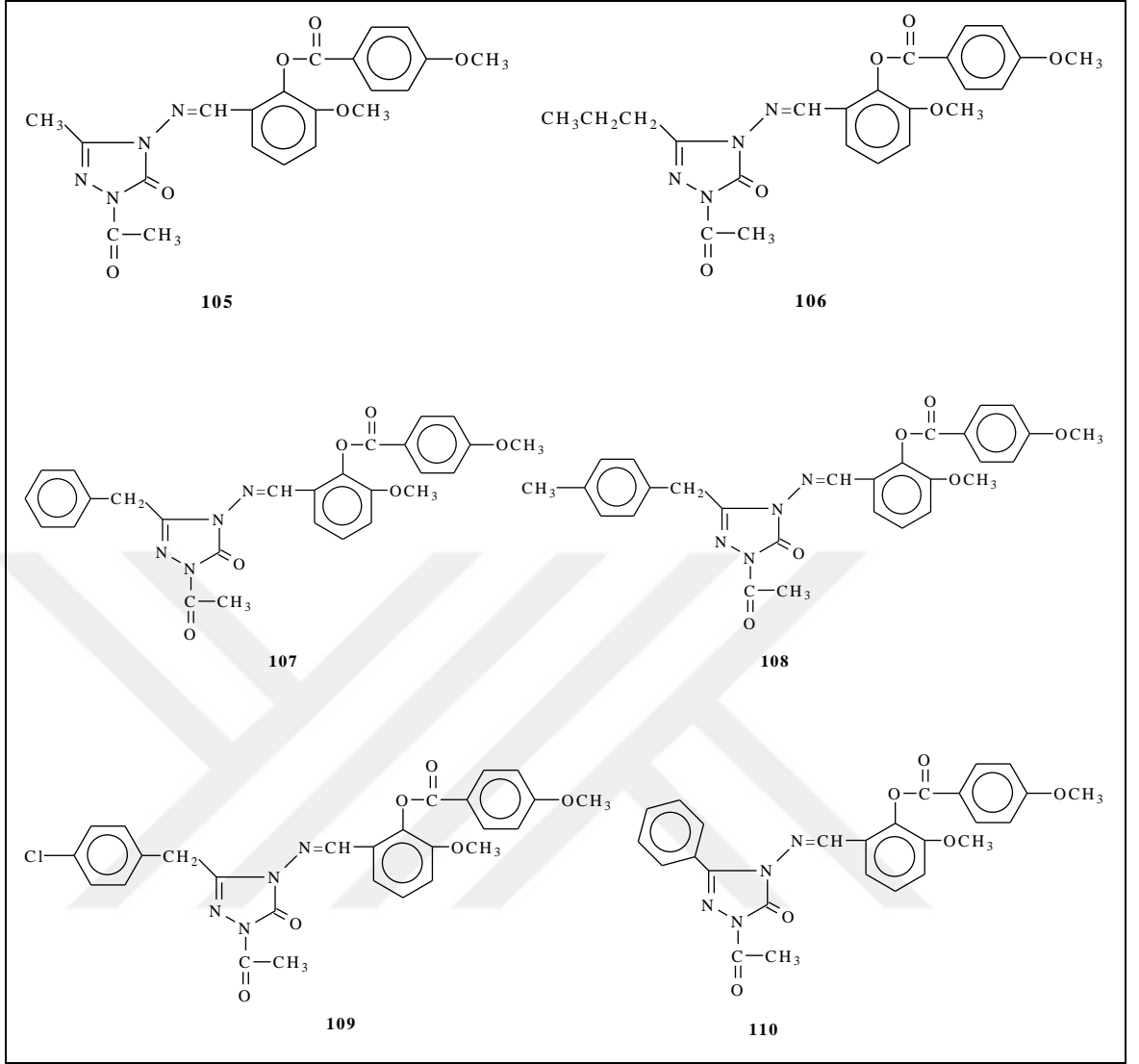
102



103



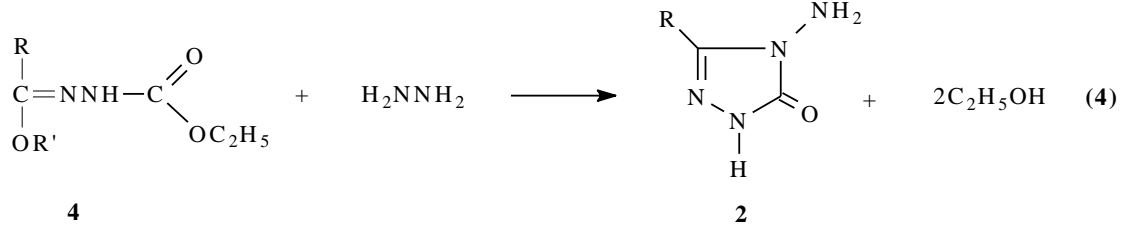
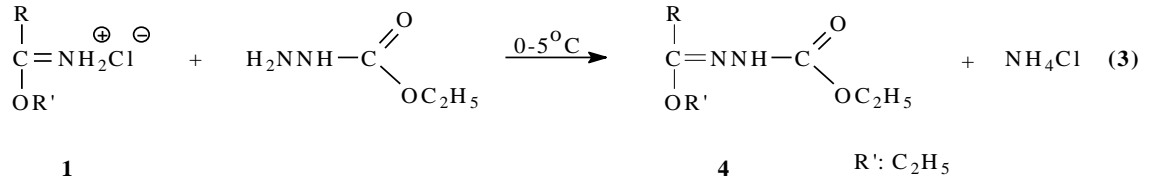
104



Heterosiklik bileşikler olan 1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin son yıllarda antibakteriyal, antifungal, antitumor, antioksidan, iltihap önleyici, antikonvülsan, antiparaziter, ağrı kesici, antiviral, anti-HIV, tansiyon düşürücü ve idrar söktürücü v.b. olmak üzere çok geniş alanda biyolojik özelliklere sahip oldukları ortaya konmuştur [1-13].

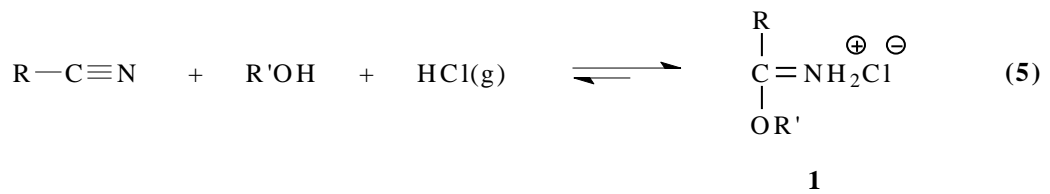




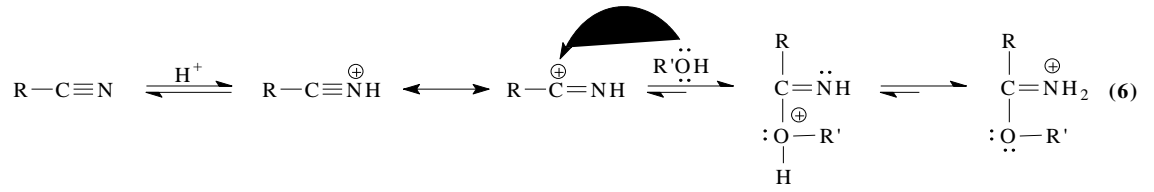


	R
a	CH <sub>3</sub>
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
c	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> -)
e	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl( <i>p</i> -)
f	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

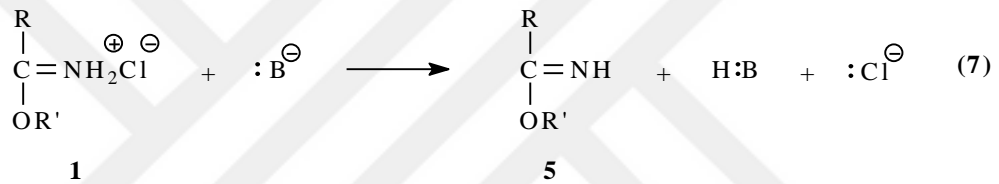
Hidroklorürleri (1) halinde kullanılan, 5 tipi iminoesterlerin sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlere amidlerden, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden başlayan yöntemler [24] örnek olarak verilebilirse de 1 tipi bileşiklerin sentezinde kullanılan en uygun yöntem olan Pinner Yöntemi [25] 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 5).



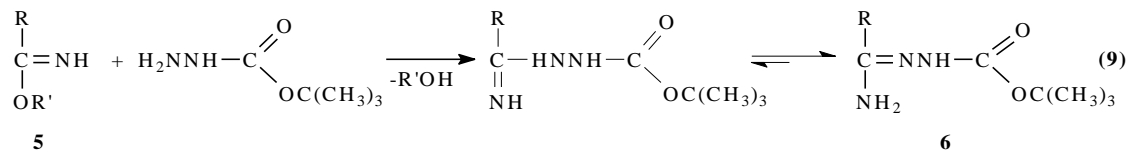
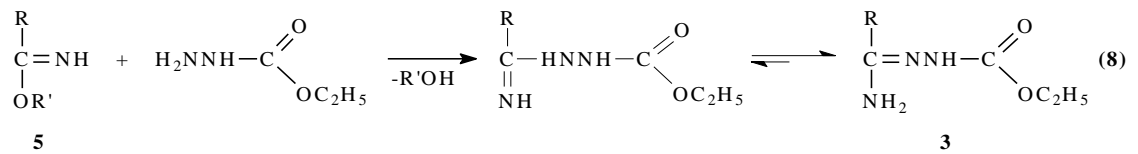
Pinner yöntemine göre 1 tipi bileşiklerin sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 6) [26].

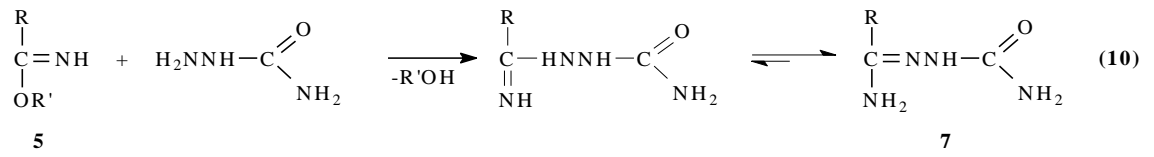


Pinner Yöntemine göre Denklem 15 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) elde edilir (Denklem 7) [16, 17, 24, 27]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan sıvı olan bileşiklerdir.

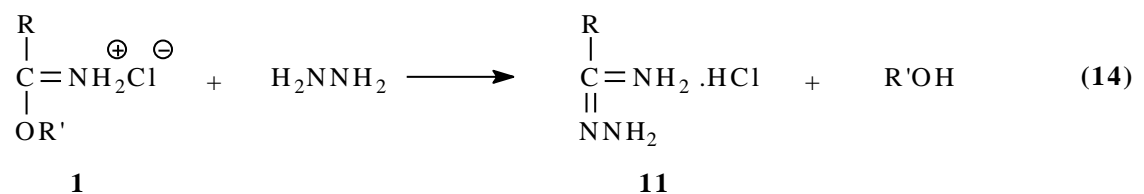
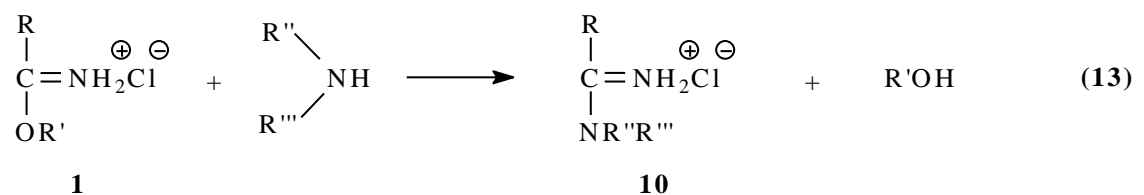
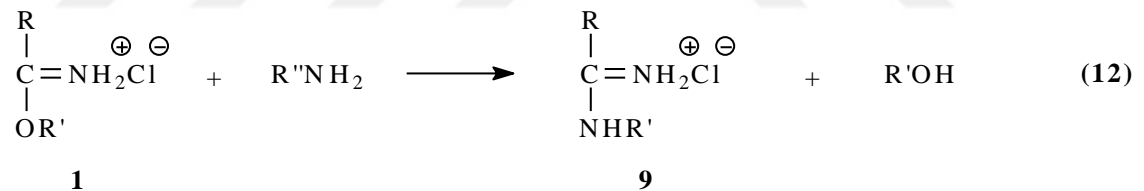
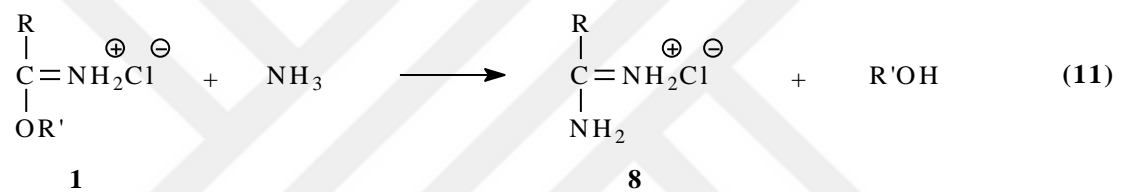


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (3), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (6) ve amid semikarbazonlar (7) sentezlenmiştir (Denklem 8-10) [16, 17, 27].

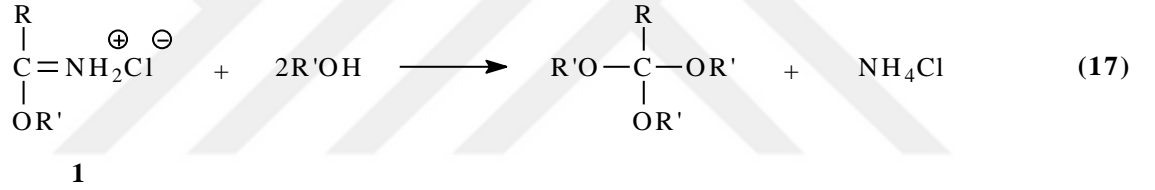
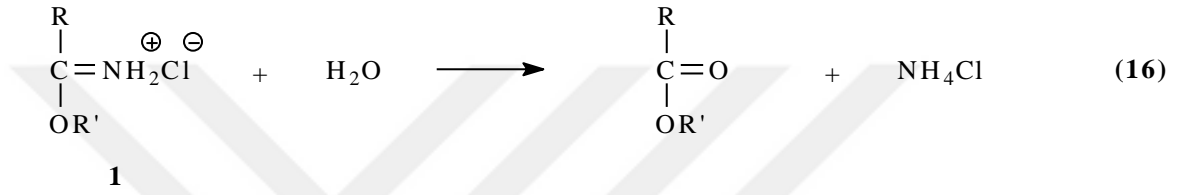
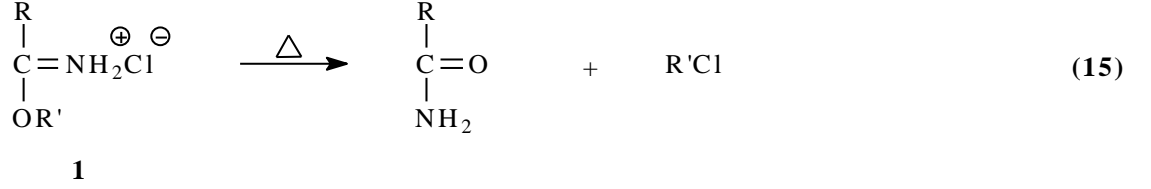




1 Tipi iminoester hidroklorürlerin de birçok reaksiyonu incelenmiştir. İminoester hidroklorürlerin Denklem 1 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 3 uyarınca 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 7 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (8), primer aminler ile *N*-substitue amidin hidroklorürleri (9), sekonder aminler ile *N,N*-disubstitue amidin hidroklorürleri (10) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (11) verdiği görülmüştür (Denklem 11-14) [24].



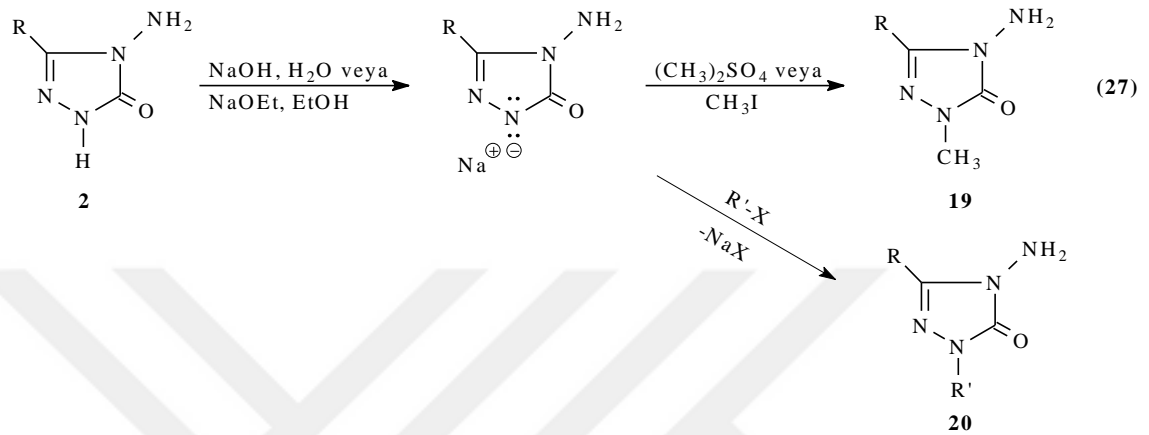
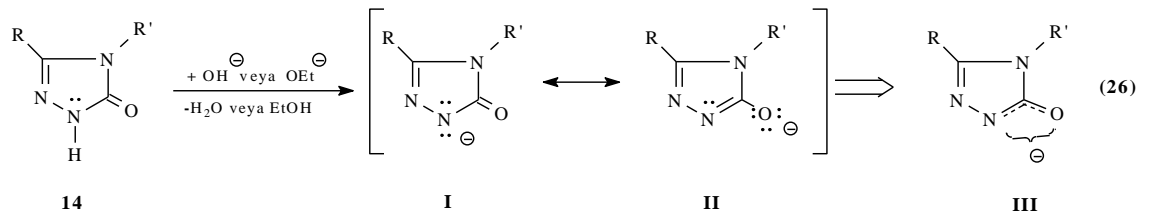
İminoester hidroklorürlerin (1) kuru kuruya ısıtıldıklarında amidleri, hidroliz sonucu esterleri ve aşırı miktarda alkolle muamele edildiklerinde ortoesterleri verdikleri bilinmektedir (Denklem 15-17) [24, 25].



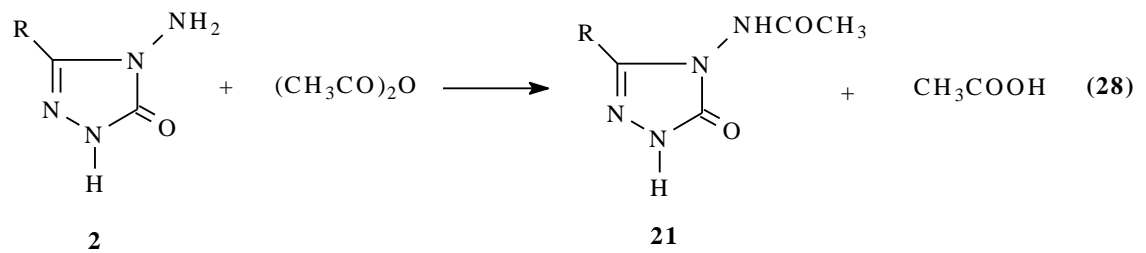
Denklem 3 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 4 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler elde edilmiştir. Nitekim 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13), alkil hidrazinler ile 3-alkil(aril)-4-alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (14) ve aril hidrazinler ile de 3-alkil(aril)-4-arilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (15) bileşiklerini verdiği bildirilmiştir (Denklem 18-21) [14, 15, 28, 29].

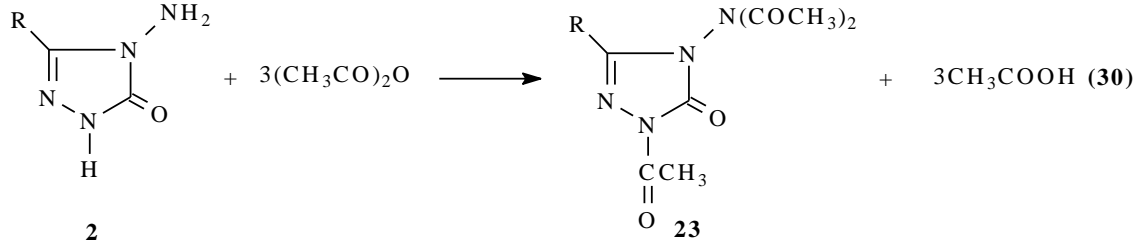
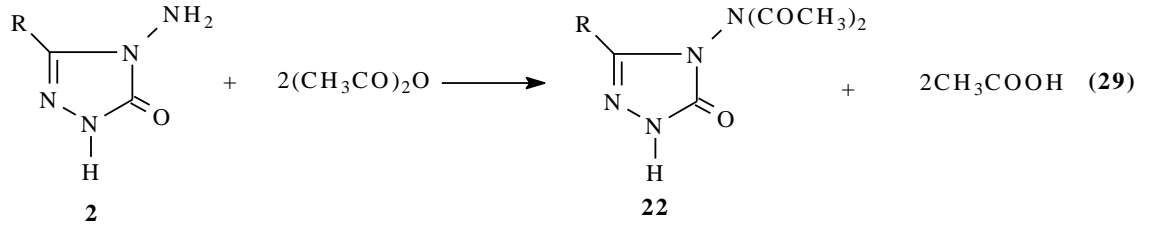




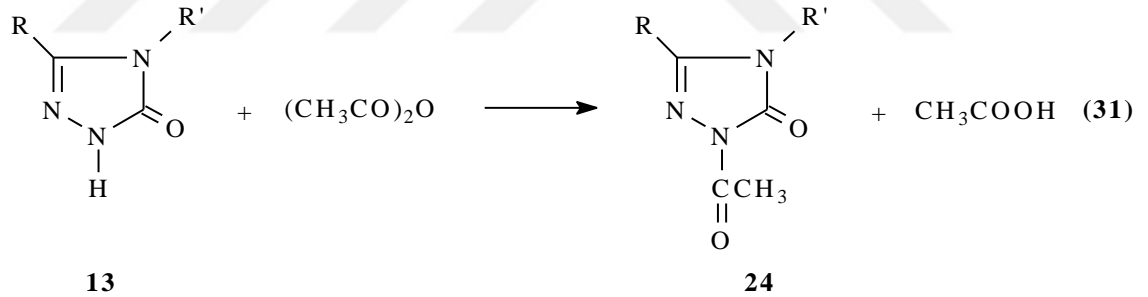


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 21 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, 22 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 23 tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 28-30) [18, 20].



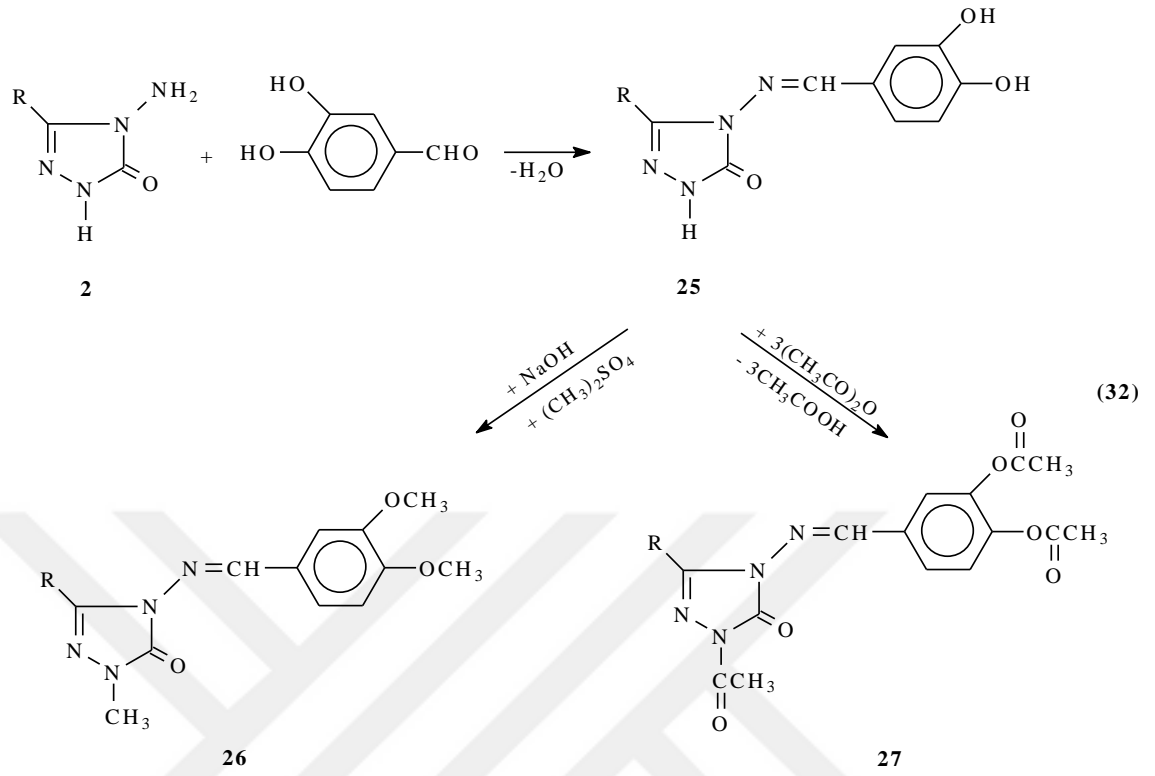


4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 13 tipi bazı 3,4-disubstitue-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 24 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 31) [33, 35].

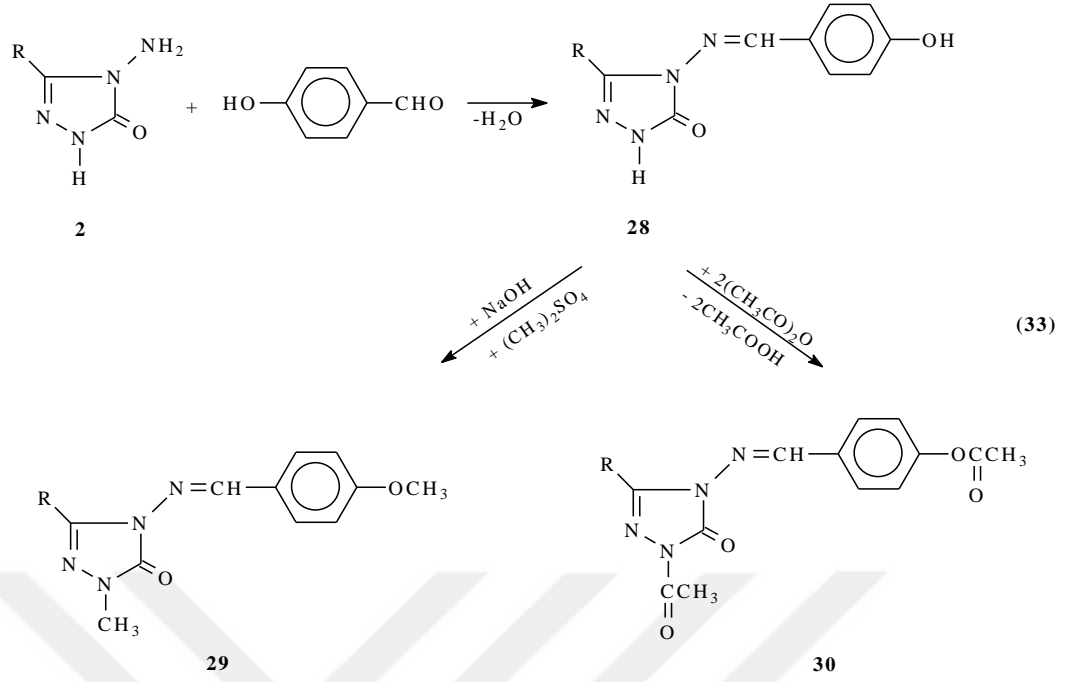


Son yıllarda biyomolekülleri, oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği yada dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi giderek artmaktadır. 2 tipi bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 25 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile  $pK_a$  değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [33, 36]. Bu çalışmada ayrıca 25 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (26 ve 27) de elde edilmiştir (Denklem 32).

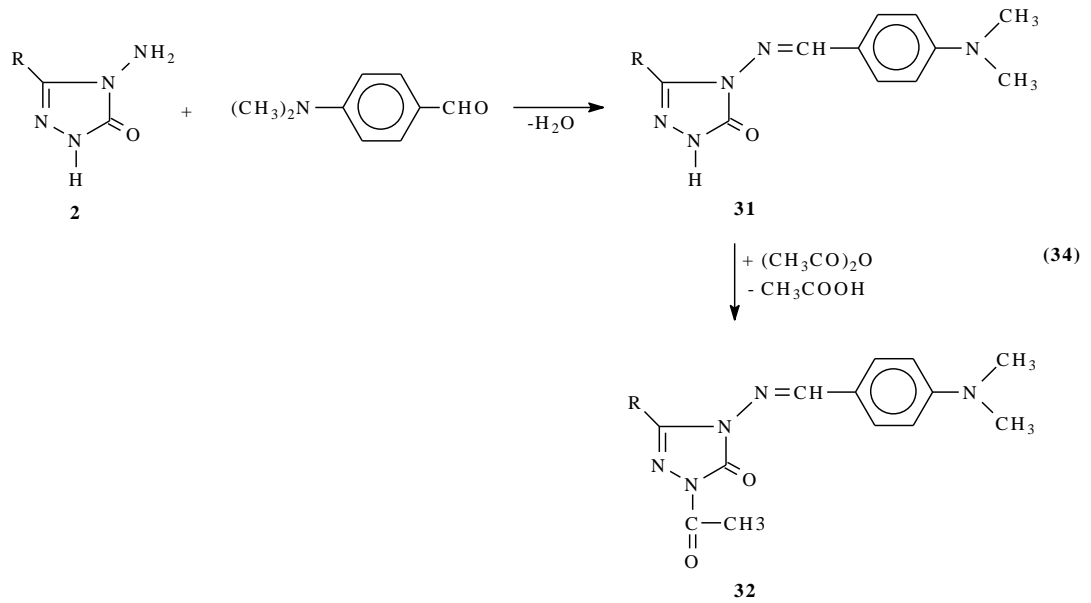




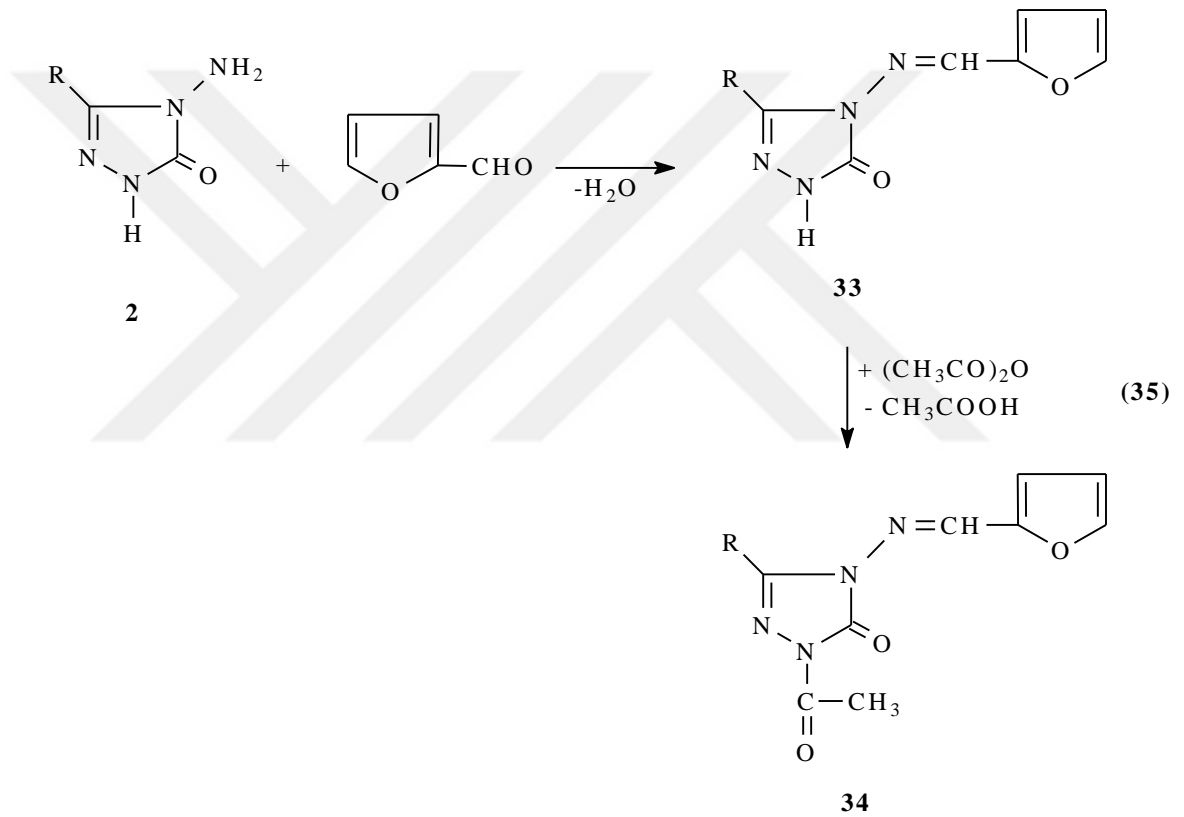
Diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 28 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş, *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (29 ve 30) elde edilmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [37]. Bu çalışmada ayrıca 28 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek  $pK_a$  değerleri belirlenmiştir (Denklemler 33).

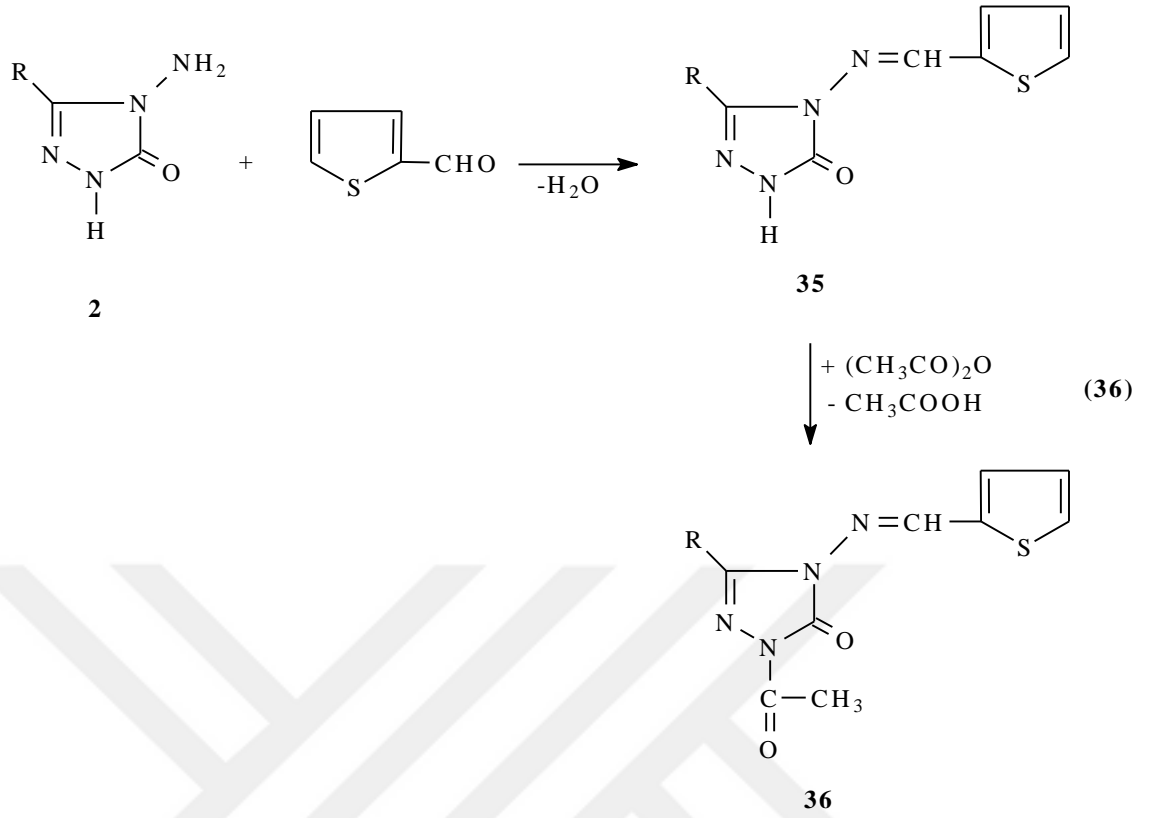


Yapılan farklı bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile  $pK_a$  değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 31 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (32) sentezlenmiştir (Denklem 34) [35].

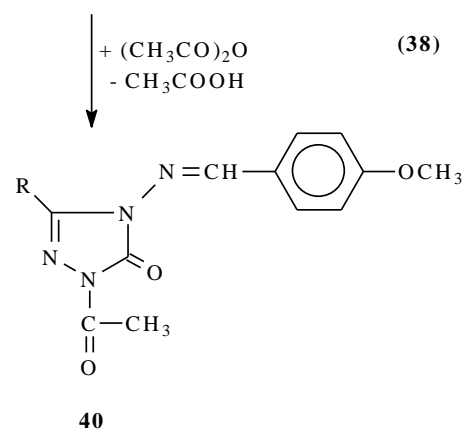
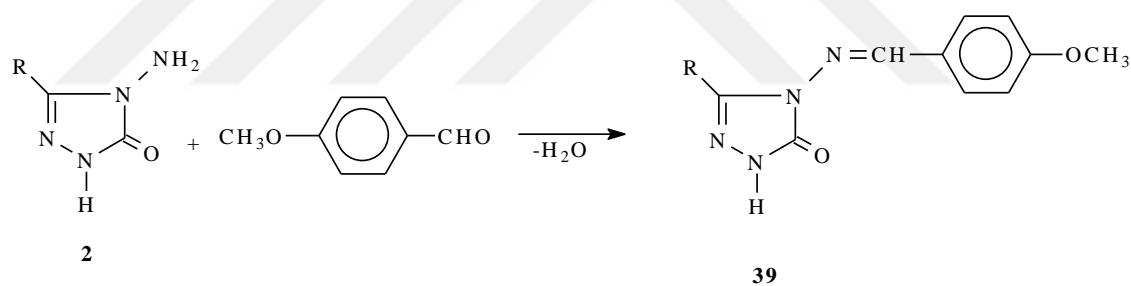
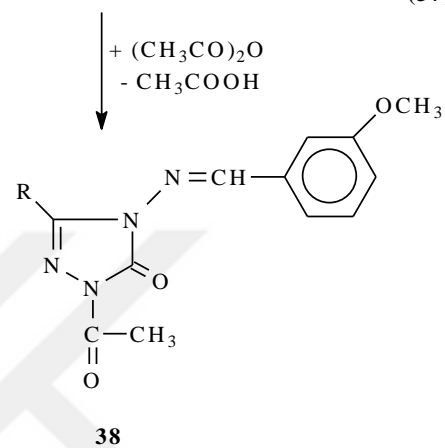
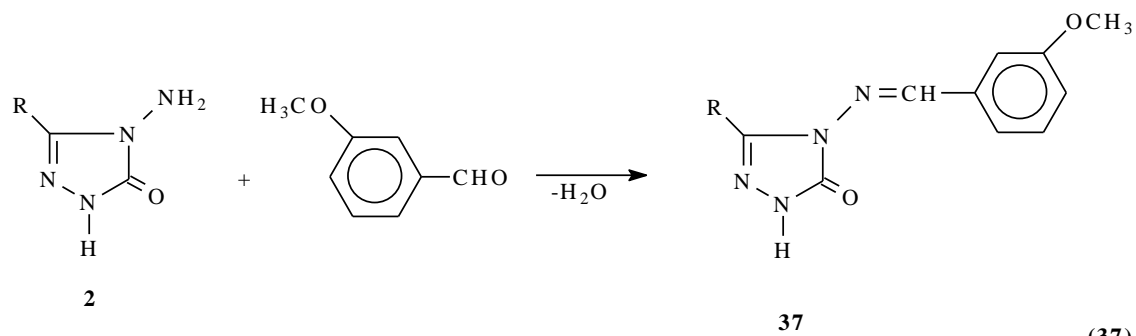


Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (33) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (35) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 34 ve 36 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiştir. Ayrıca 33 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 35 ve Denklem 36) [38].

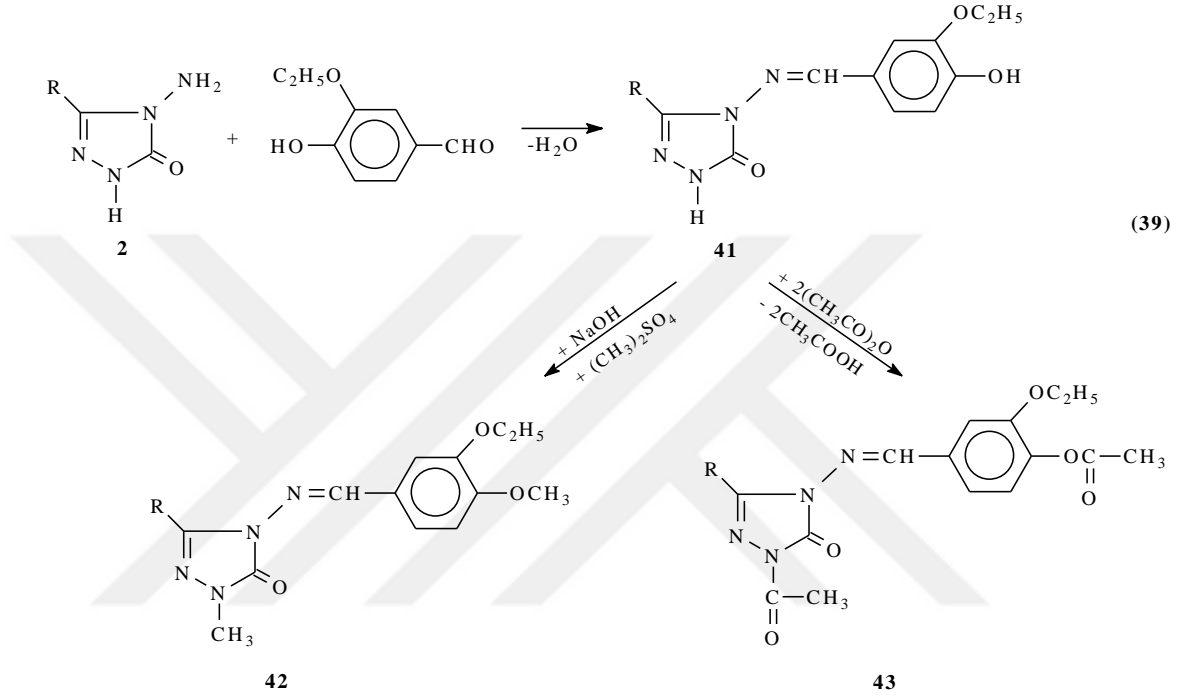




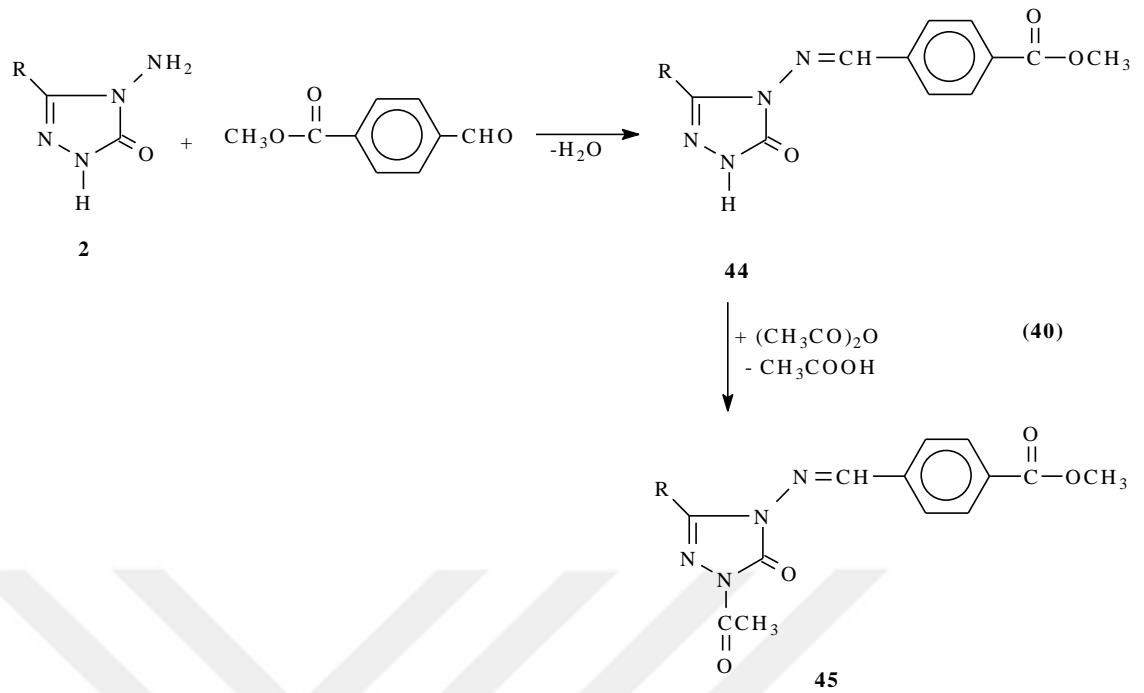
37 ve 39 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehyd [39], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehyd [40] ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen 37 ve 39 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Ayrıca *N*-asetil türevleri (38 ve 40) sentezlenmiştir (Denklem 37 ve Denklem 38) [40].



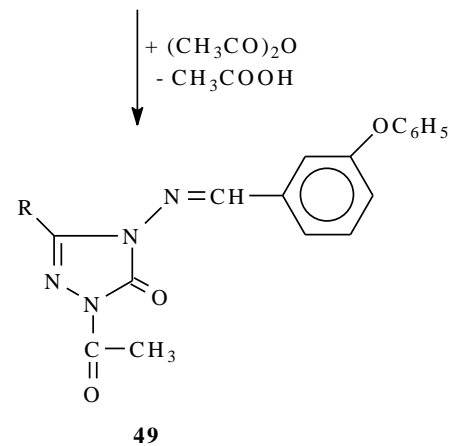
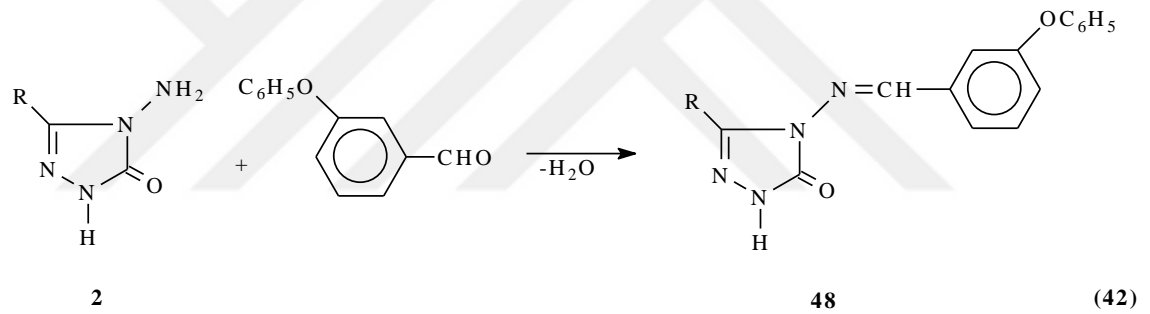
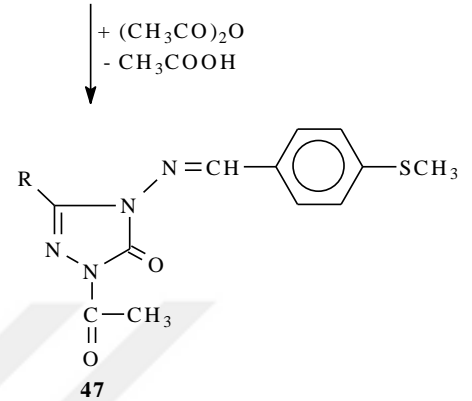
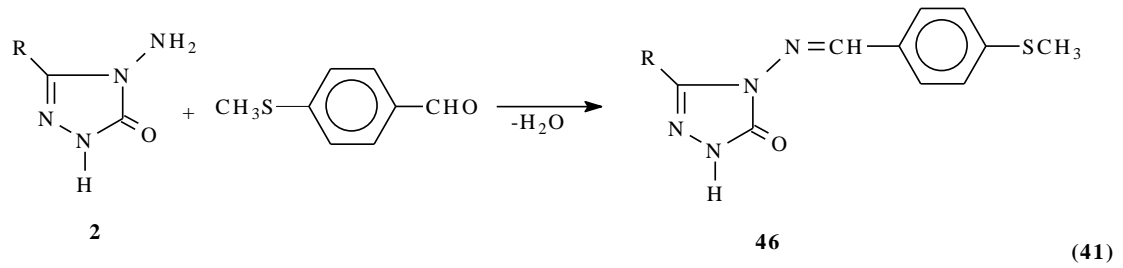
Başka bir çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (41) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde pKa değerleri tayin edilmiş, *N*- ve *O*-metil (42) ile *N*- ve *O*-asetil (43) türevleri sentezlenmiştir (Denklem 39) [41].



3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 tipi bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 44 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (45) elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 40) [42, 43].



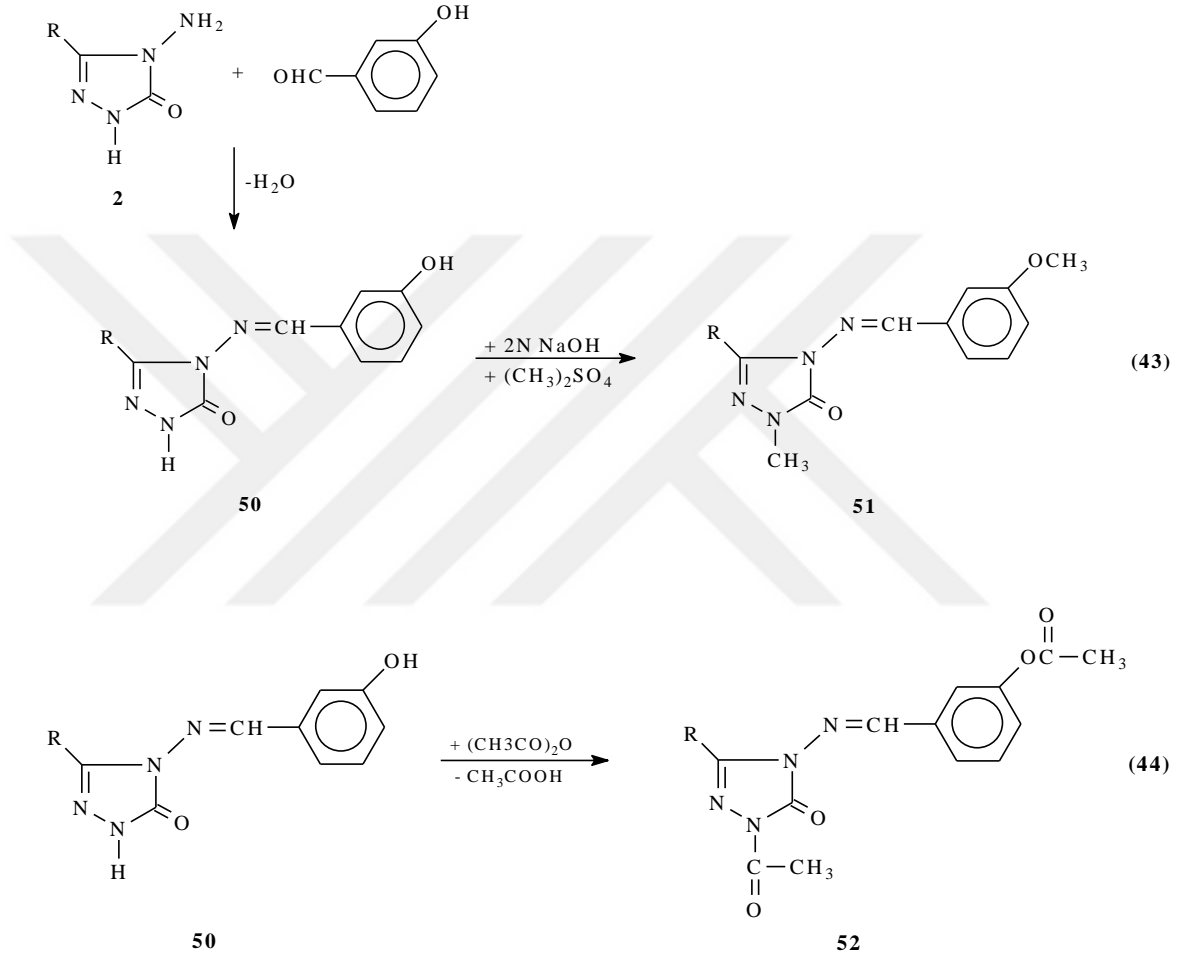
İki ayrı çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (46) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 47 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 46 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 41) [44]. Diğer çalışmada ise 48 tipi bileşikler, 2 tipi bileşiklerin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 49 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 48 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, *tert*-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 41 ve Denklem 42) [45].



Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan 50 tipi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 43) [46]. Çalışmada sentezlenen 50 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  ile muamele

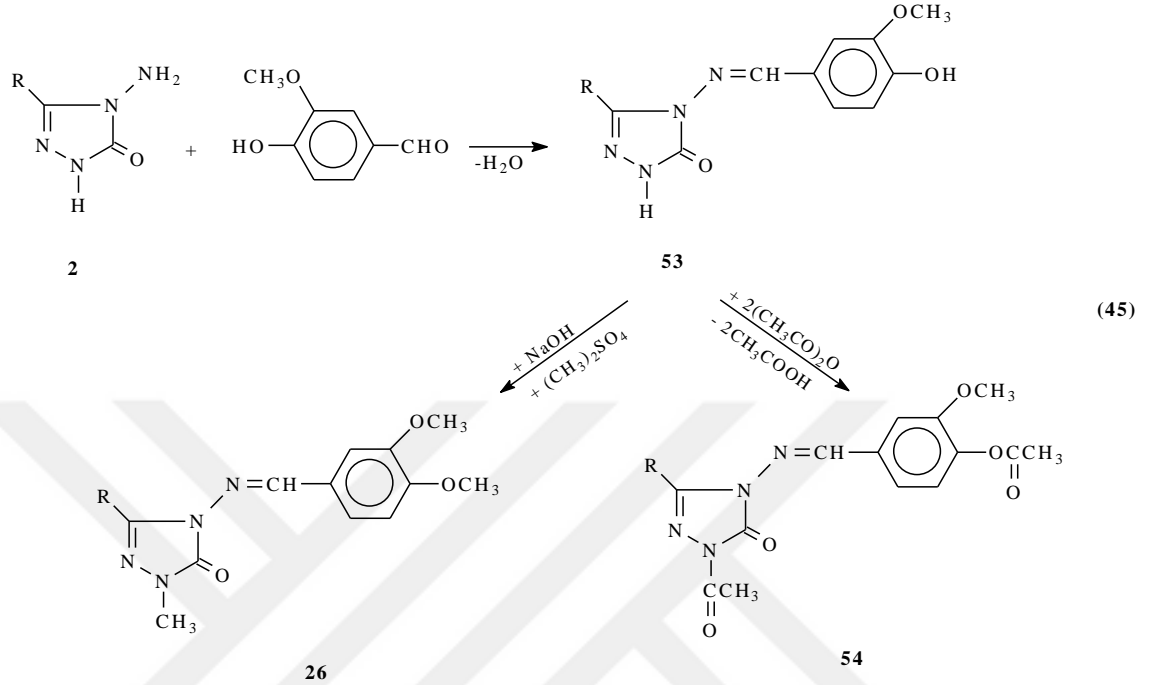


edilerek 51 tipi *N*- ve *O*-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, 50 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 52 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 43 ve Denklem 44) [46].

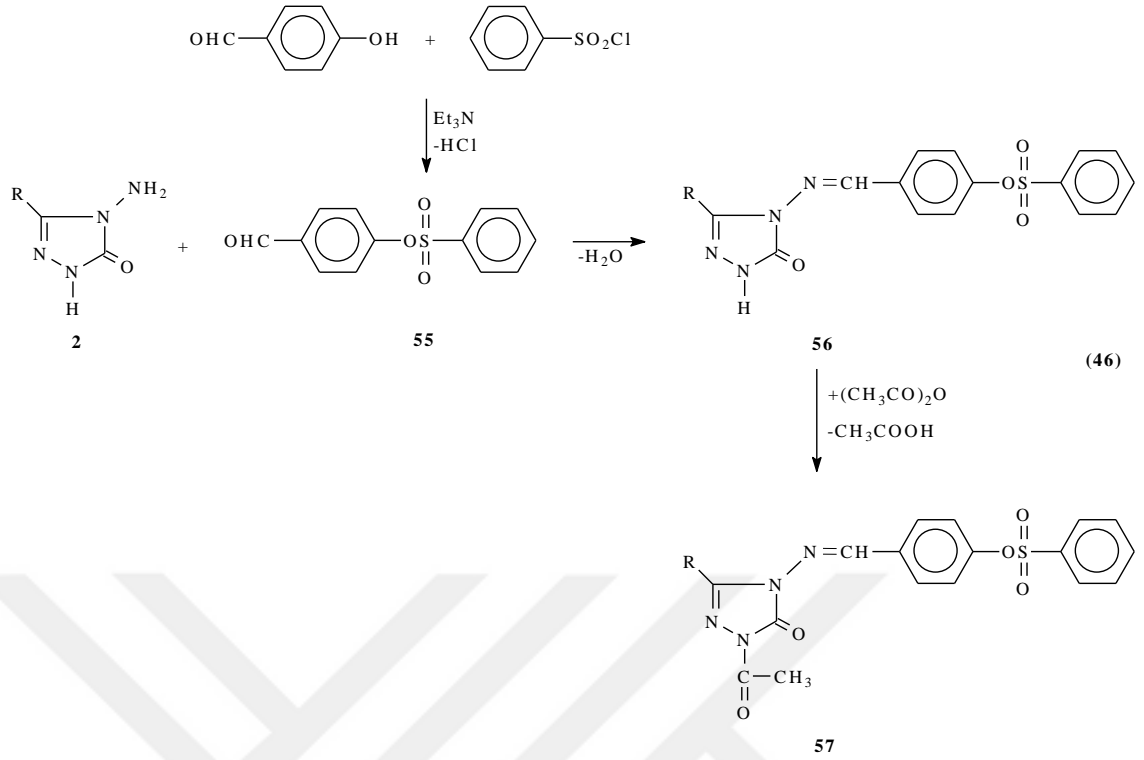


2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları da yakın bir zamanda incelenmiş ve 53 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, 53 tipi bileşiklerin metillendirme ve asetillendirme reaksiyonları incelenerek 26 ve 54 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 45). Çalışmada ayrıca, 53 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde TBAH ile potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Buna ilaveten, sentezlenen

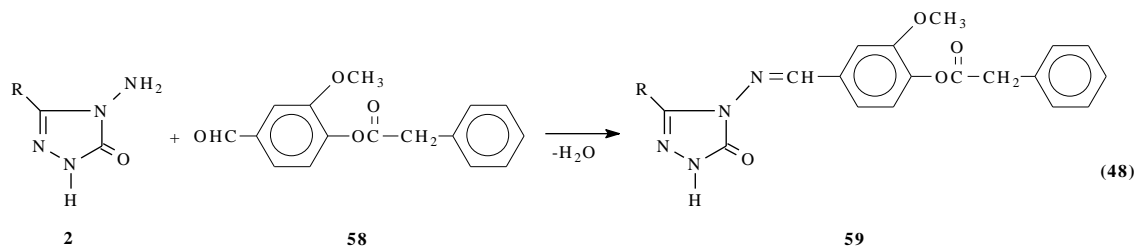
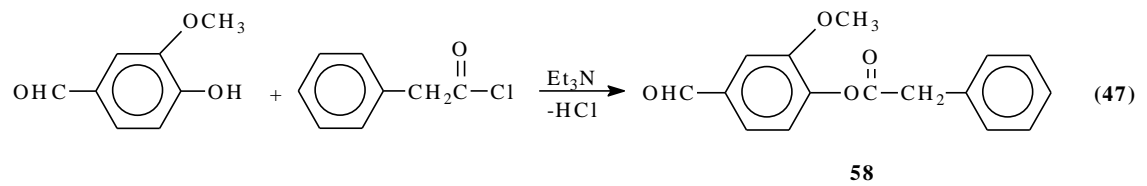
yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiştir [47-49].

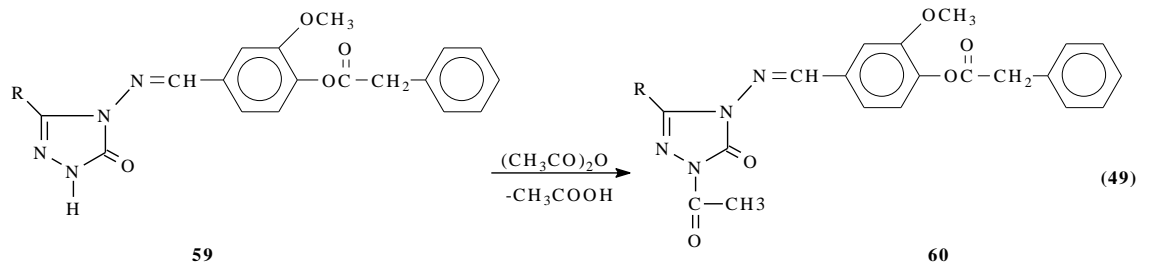


Benzensulfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 55 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 56 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin *N*-asetillendirme reaksiyonları incelenerek 57 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca 56 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle  $pK_a$  değerlerinin tayini yanında 56 ve 57 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri ve DNA ile eşleşme özellikleri incelenmiştir (Denklem 46) [50-53].

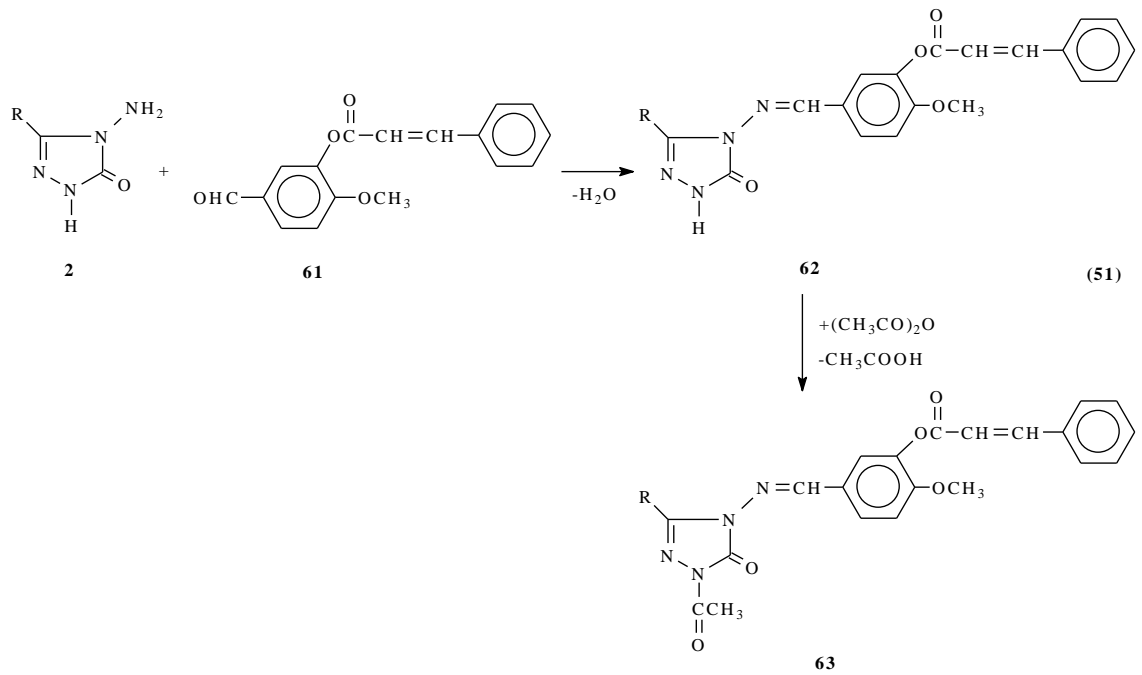
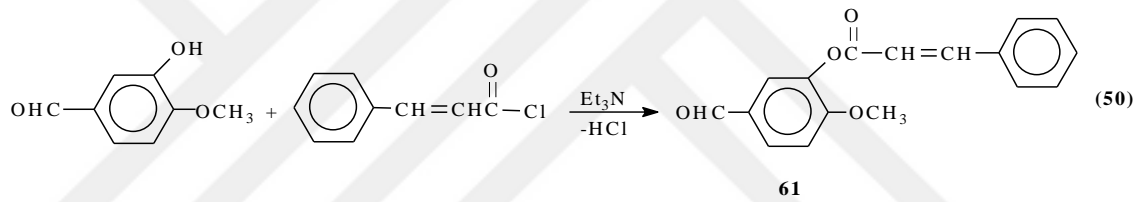


3-Metoksi-4-hidroksibenaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 58 tipi benzaldehid türevi 3-metoksi-4-fenilasetoksibenaldehid ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 59 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve bunların asetillendirilmesinden de 60 tipi *N*-asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 47-49) [54].

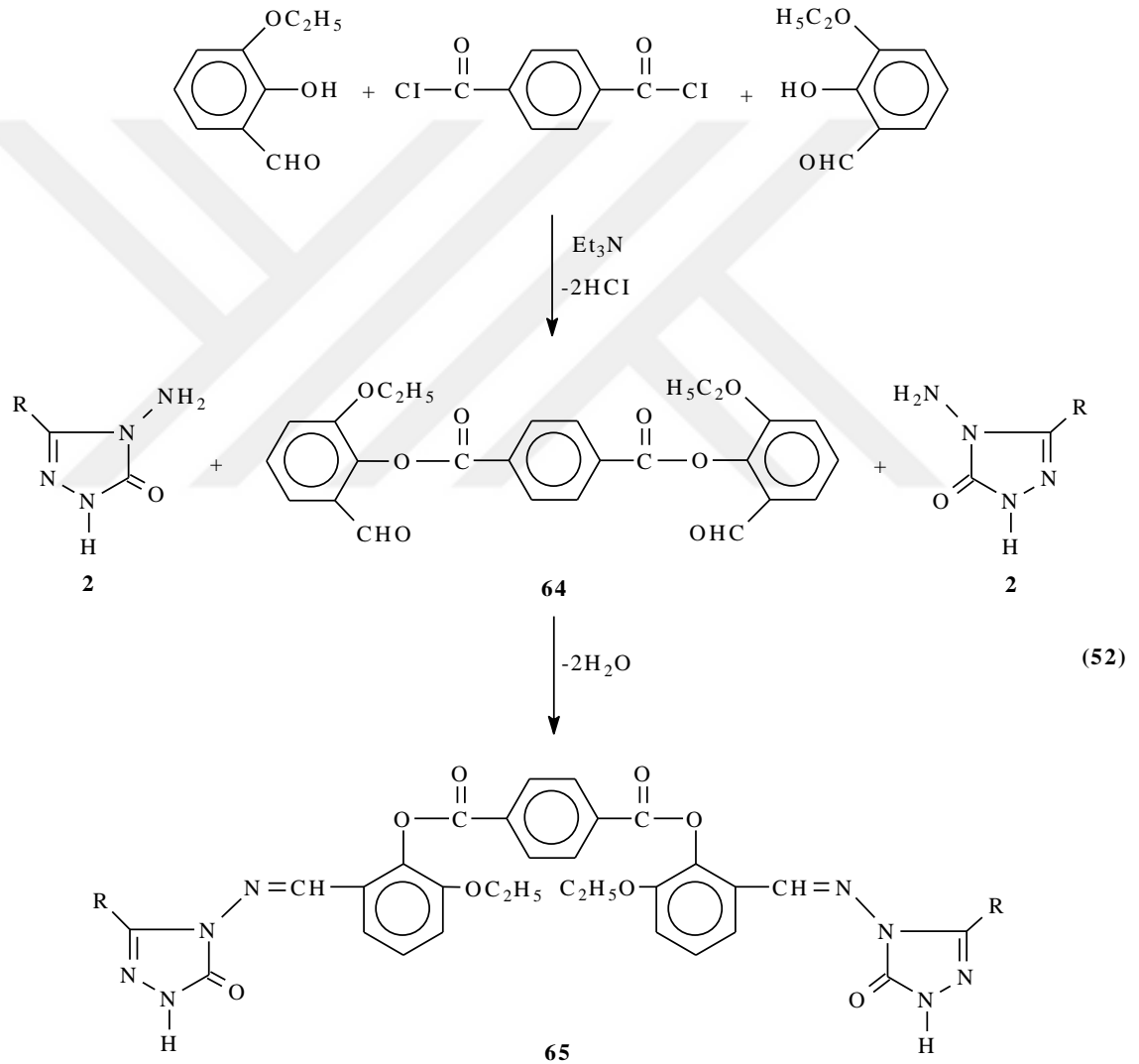




4-Metoksi-3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda sinnamoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 61 tipi benzaldehid türevi 4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzaldehid ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 62 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve *N*-asetil türevleri (63) elde edilmiştir (Denklem 50 ve Denklem 51) [55, 56].

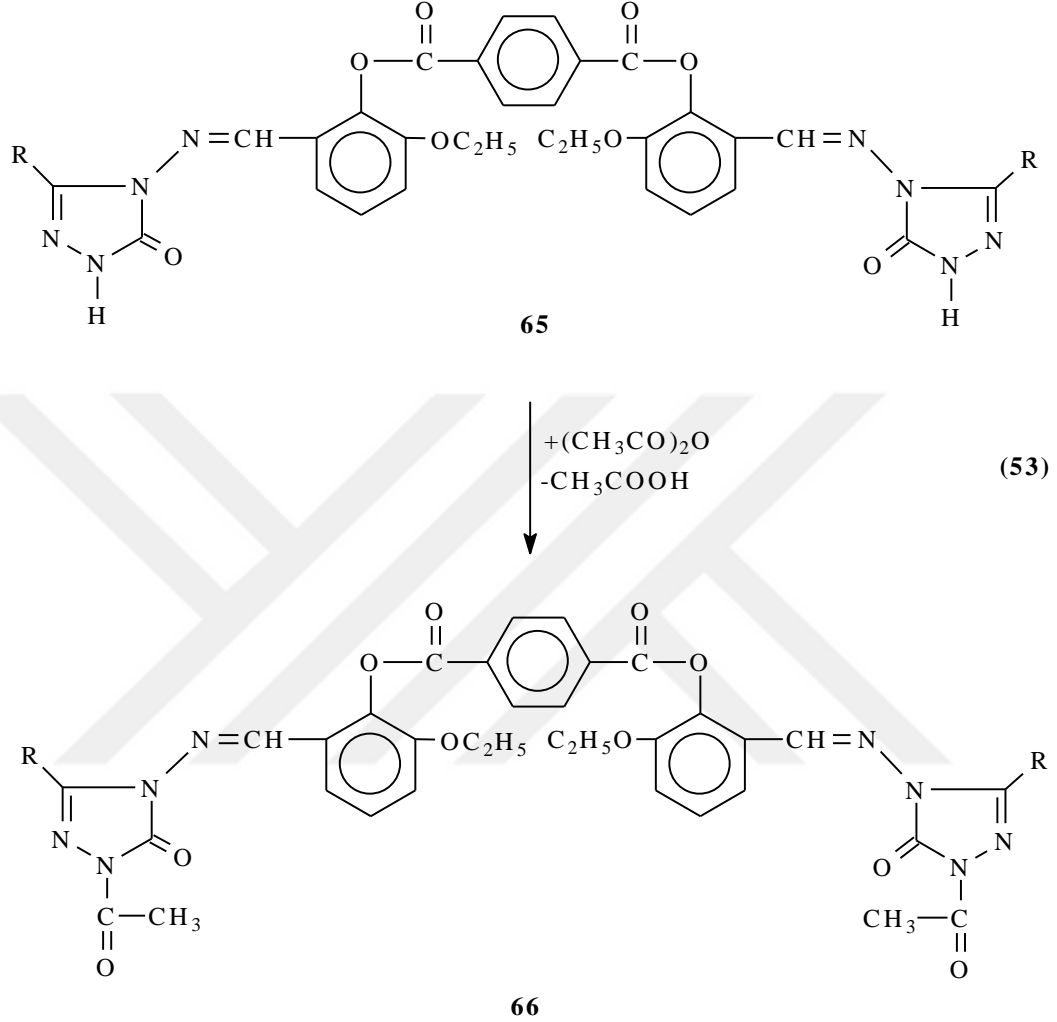


Tereftaloil klorürün trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta 3-etoksisalisilaldehid 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden yeni bir dialdehid olan 64 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan imin tipi heterosiklik yeni bileşikler olan 65 tipi di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri sentezlenmiş ve farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle  $pK_a$  değerlerinin tayini yapılmıştır (Denklem 52) [57].

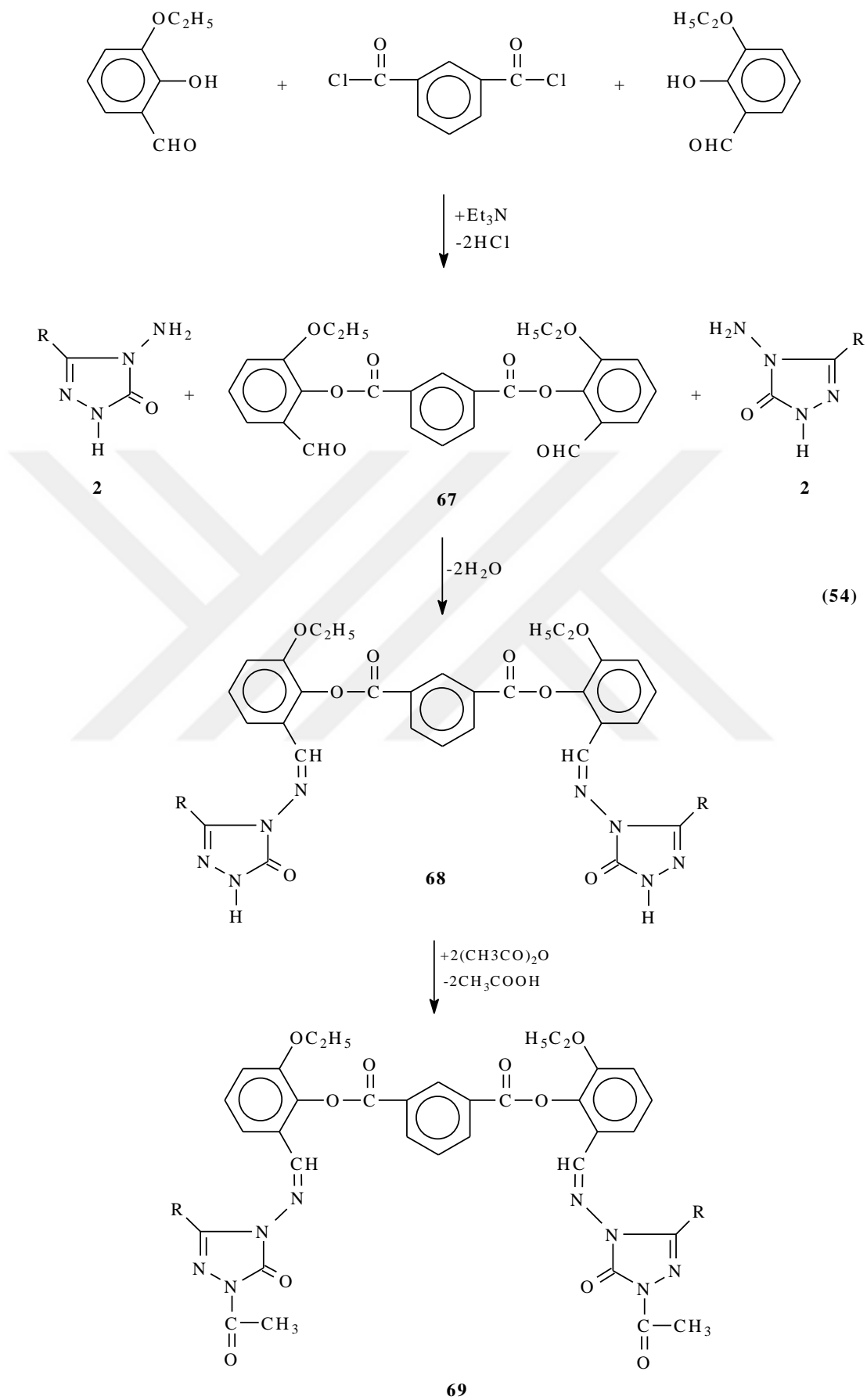


Denklem 52 uyarınca sentezlenen 65 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş olup, karşın olan 66 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri olan *N*-asetil

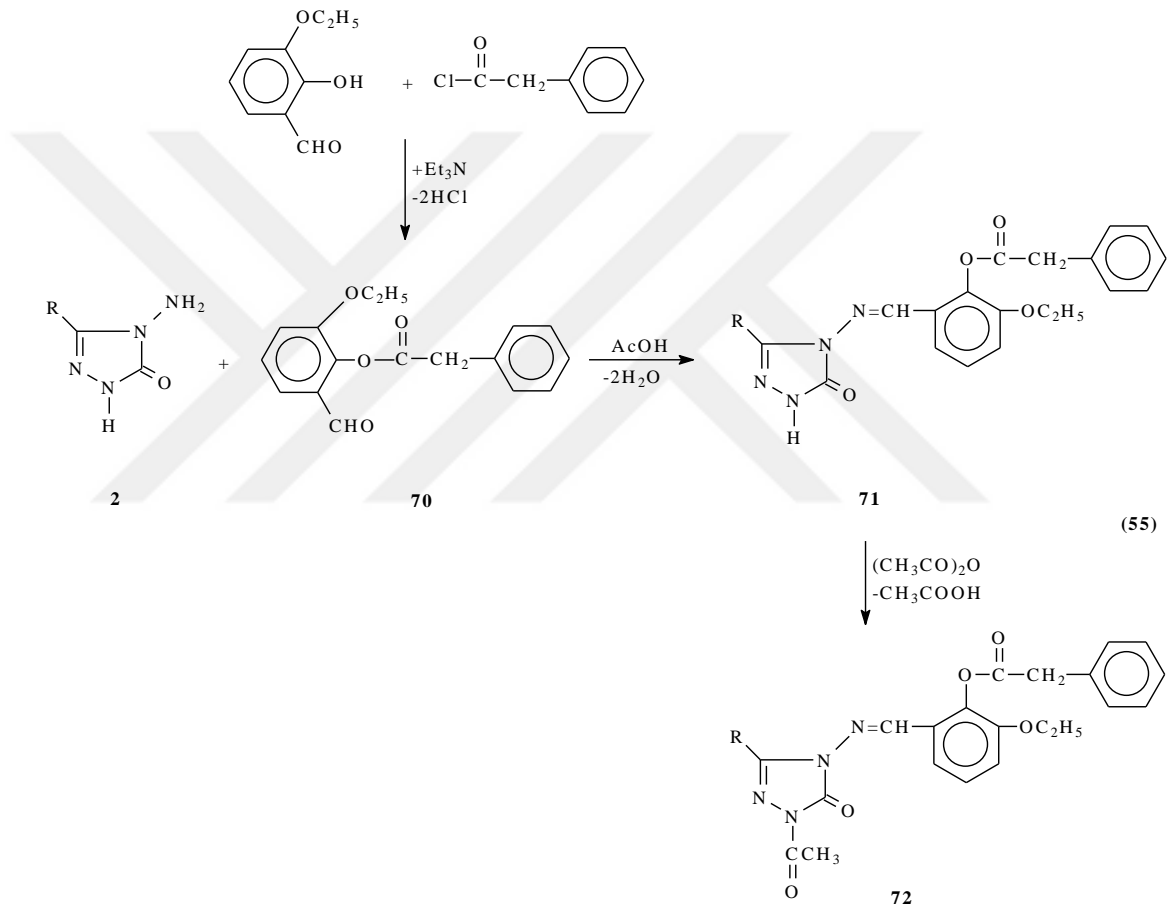
türevi elde edilmiş ve 65 ve 66 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 53) [57].



Aynı çalışmada tereftaloil klorür yerine izoftaloil klorür de kullanılmış ve aynı şartlarda 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) ile muamele sonucu yeni bir dialdehid olan 67 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan imin tipi heterosiklik yeni bileşikler olan 68 tipi di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] izoftalat bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen 68 tipi bileşiğin de asetik anhidrid ile *N*-asetillendirme reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 69 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 54) [57].



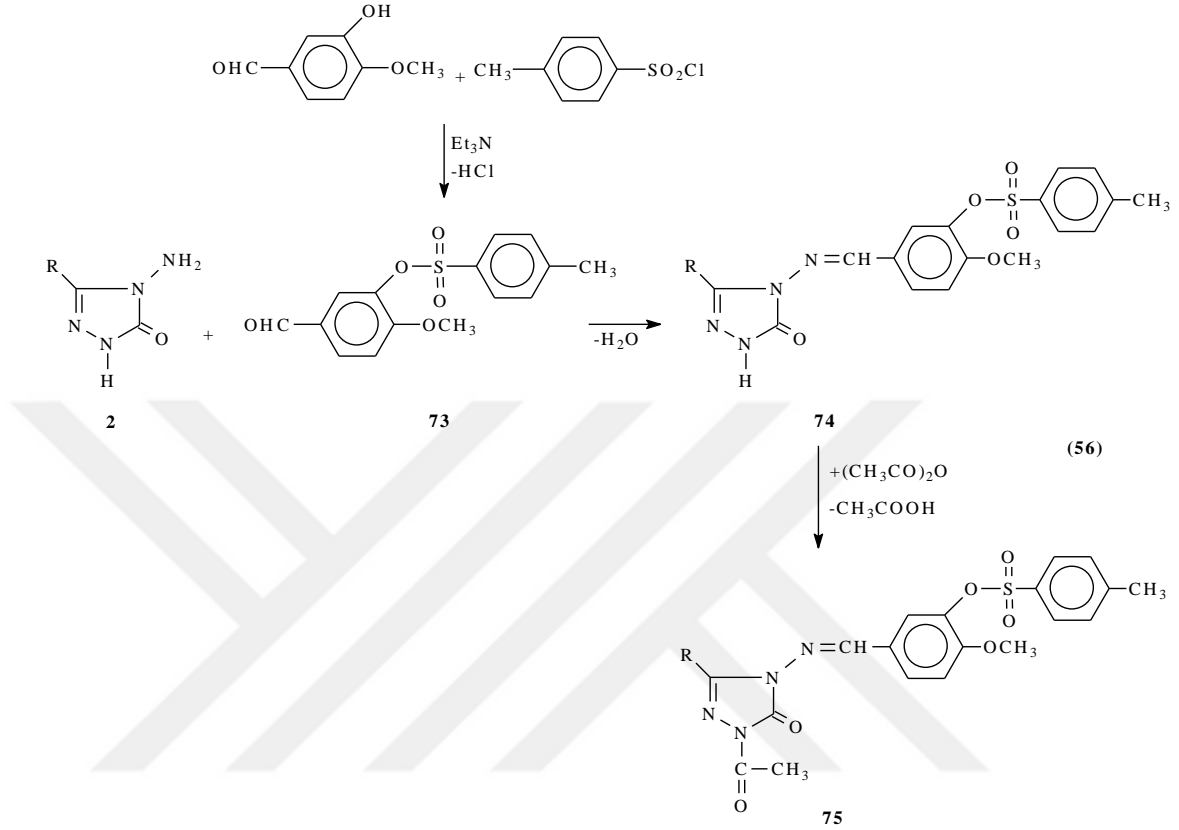
Yine aynı çalışmada, 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile muamele edilmiş ve yeni bir benzaldehid türevi olan 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehid (70) elde edilmiş ve 2 tipi bileşikler ile reaksiyona sokularak yeni 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (71) bileşiği sentezlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen 71 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile *N*-asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş ve karşın olan 72 tipi yeni heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 55) [57].



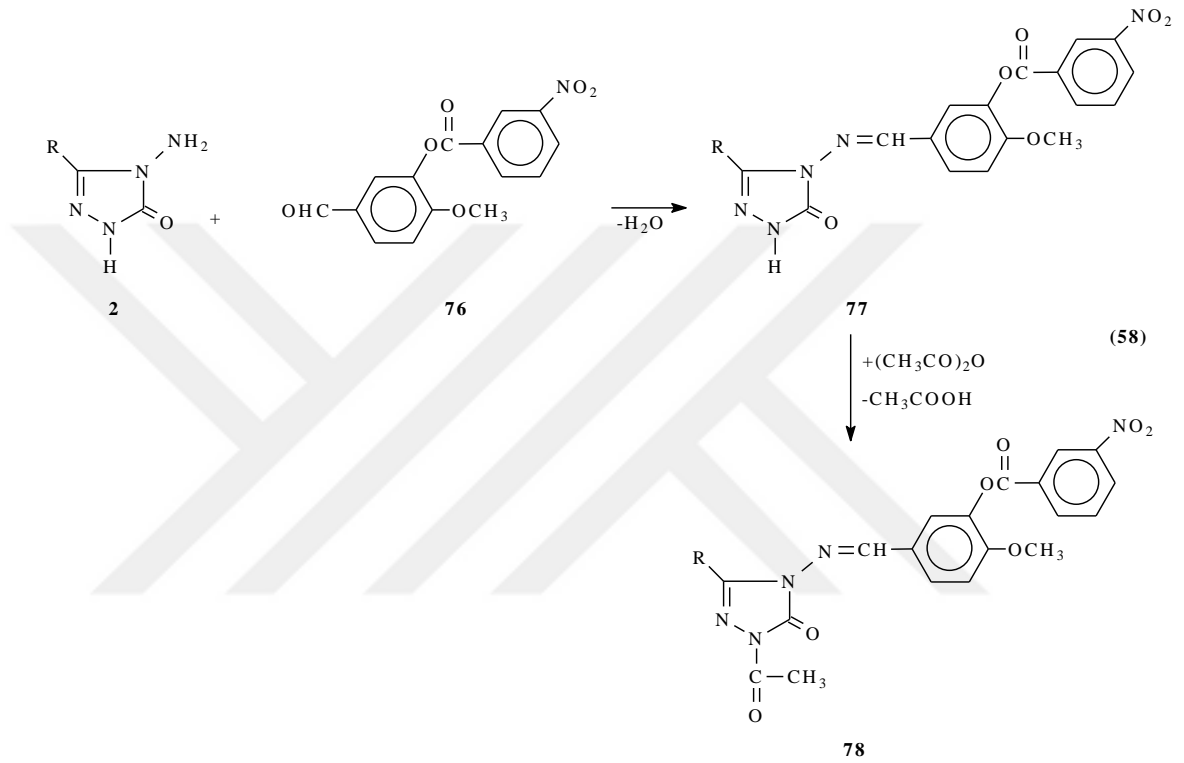
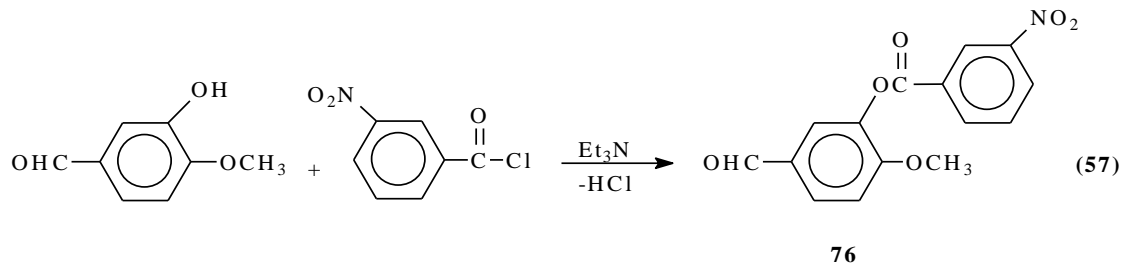
Son yıllarda yapılan farklı bir çalışmada ise 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzaldehydin (73) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 74 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikler sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden yeni 75 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfoniloksi)-



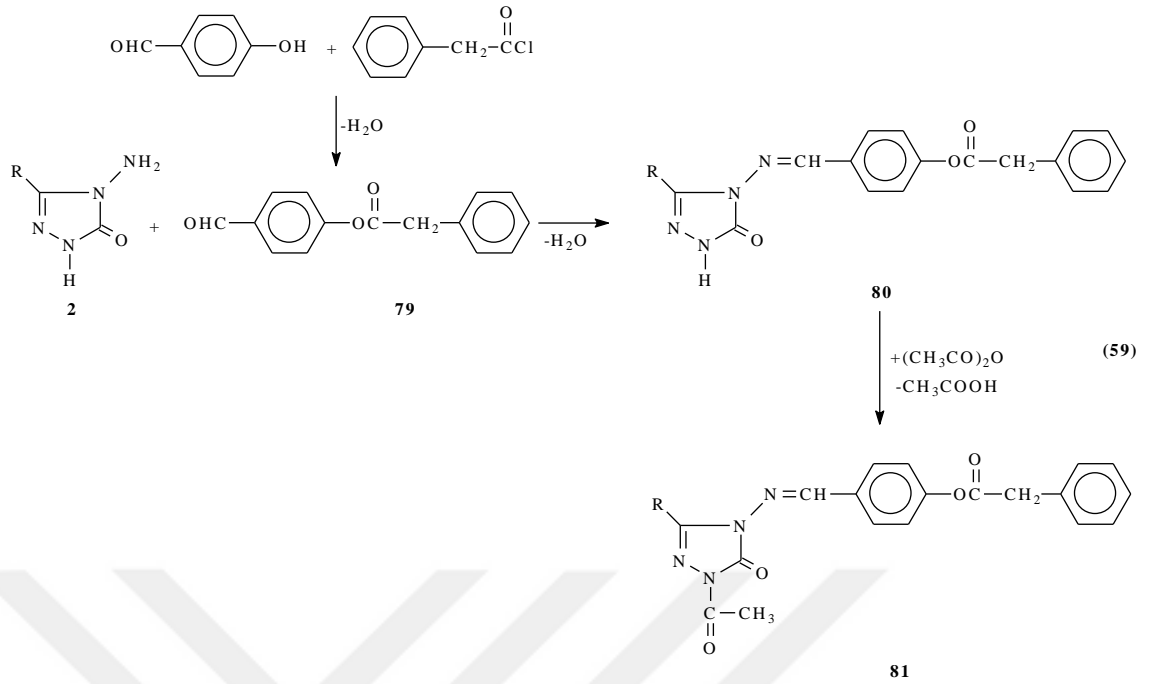
benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 56) [58, 59].



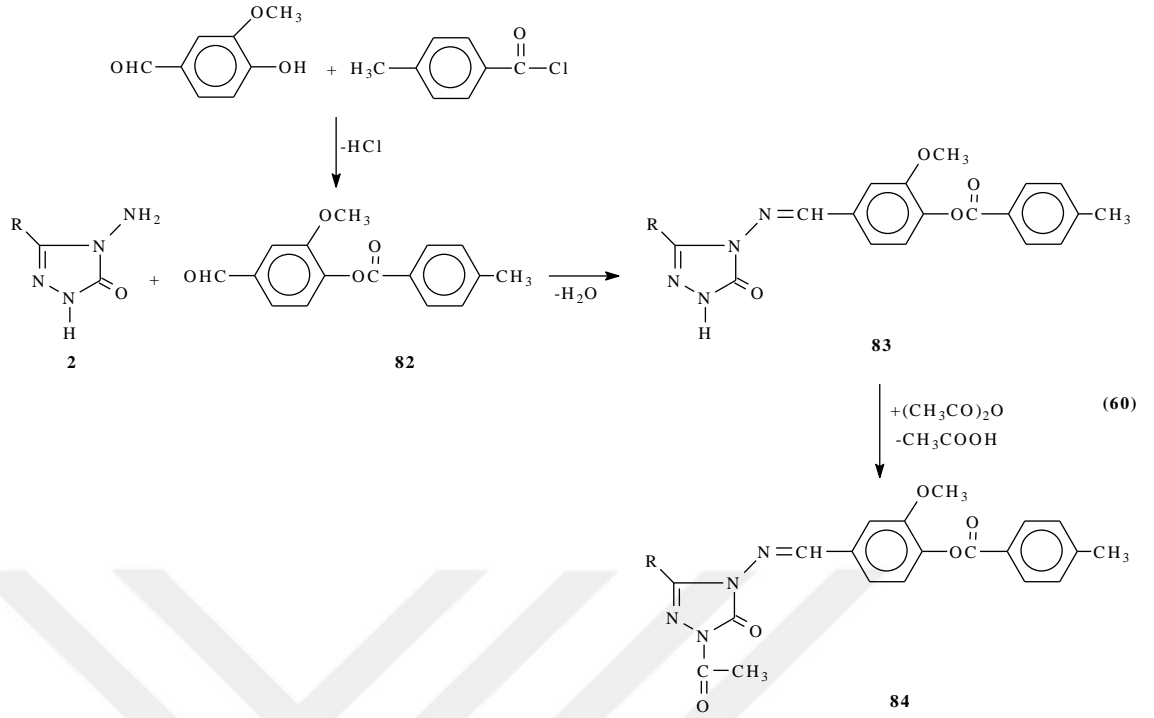
2 tipi bileşiklerinin ayrı ayrı 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (76) ile reaksiyonları incelenerek 77 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 78 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. 77 ve 78 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 57 ve Denklem 58) [60, 61].



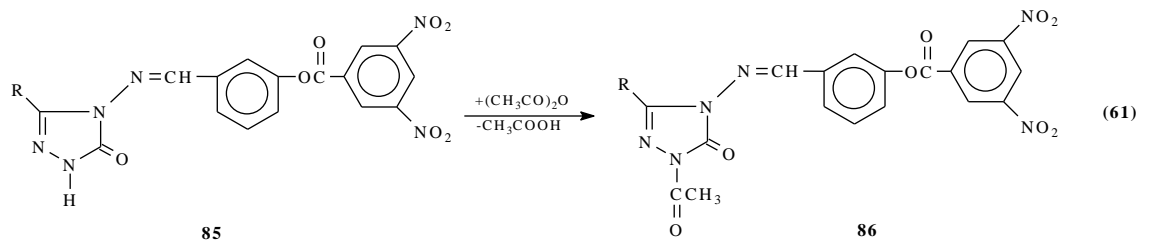
Son zamanlarda yapılan farklı bir çalışmada, 2 tipi bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında fenilasetil klorür ile muamelesinden elde edilen 79 tipi benzaldehid türevi ile elde edilen 80 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden 81 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 59) [62, 63].

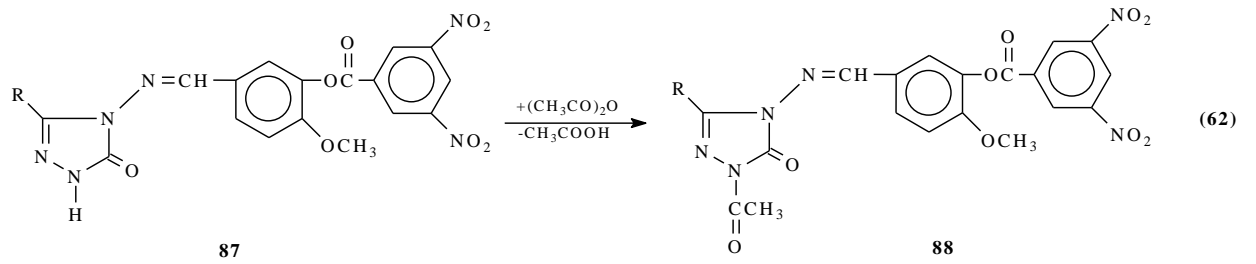


Yüksek ve çalışma arkadaşları tarafından 4-metilbenzoil klorürün trietilamin varlığında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden elde edilen 82 tipi 3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)-benzaldehydin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu sonucu 83 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (81) bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetillendirme reaksiyonları incelenerek 84 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-metoksi-4-(4-metilbenzoksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, Mikro-Raman, NMR ve UV-vis gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Teorik olarak DFT/B3LYP temel set ile titreşim frekansları, HOMO-LUMO, moleküler elektrostatik potansiyeli ve doğal bağ orbital (NBO) hesaplamaları yapılmıştır (Denklem 60) [64, 65].

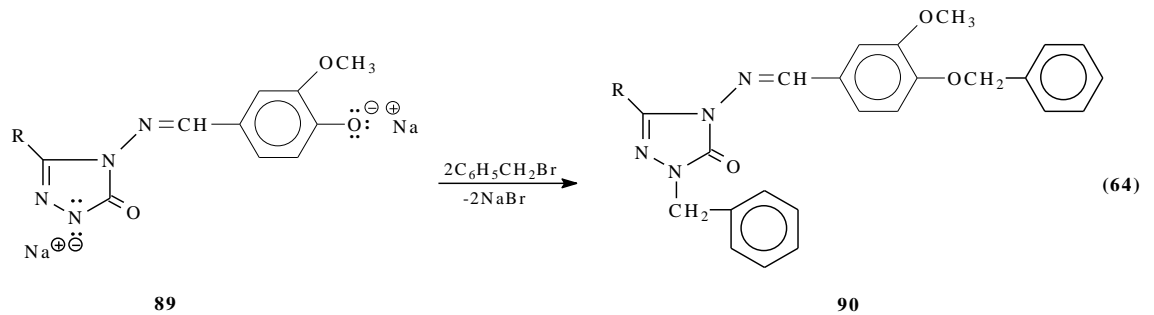
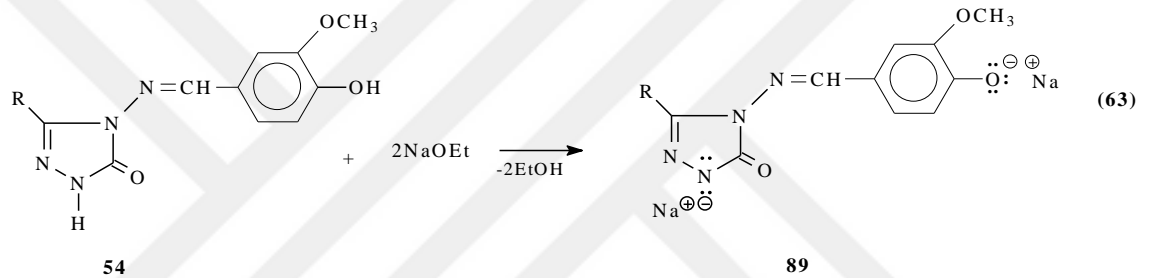


Farklı bir çalışmada 85 ve 87 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden elde edilen *N*-asetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (86) ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (88) bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmiştir. (Denklem 61 ve Denklem 62) [66-68].

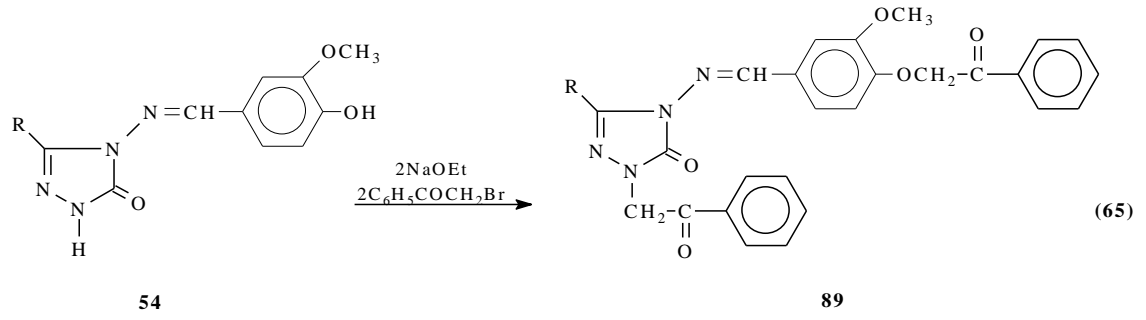




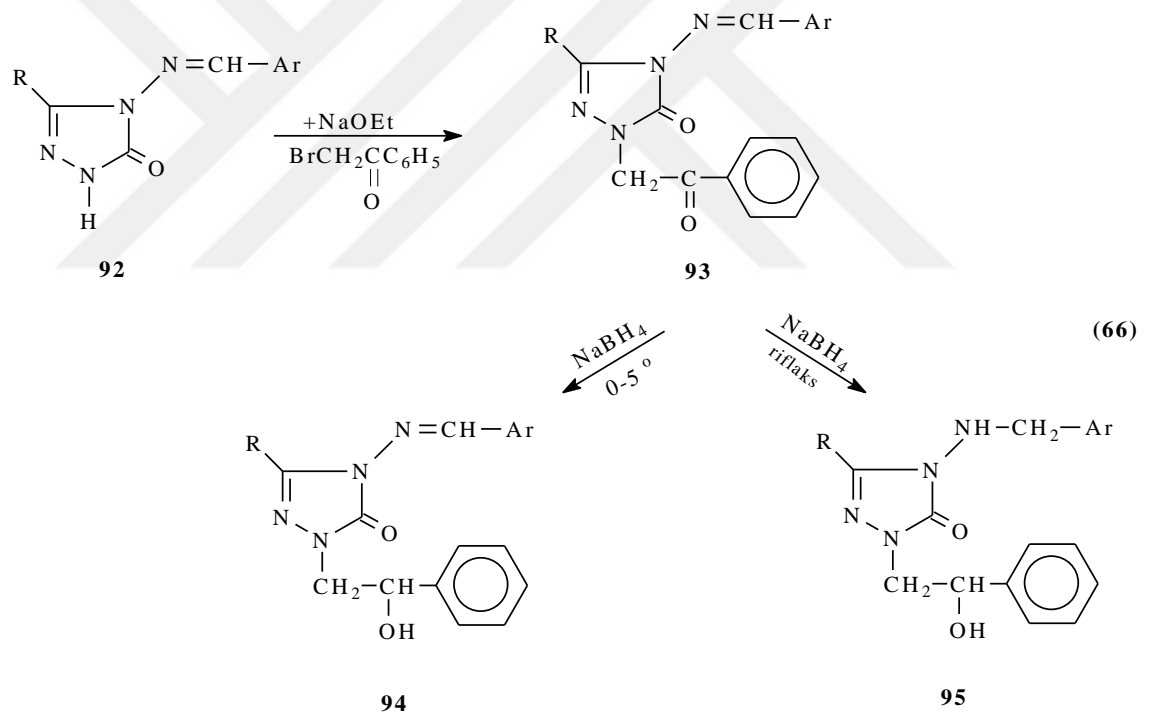
Yapılan başka bir çalışmada, 54 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonlarından *N*- ve *O*-benzil türevleri olan 90 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on sentezlenmiştir (Denklem 63 ve Denklem 64) [47, 54].



Aynı çalışmada 54 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 91 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 65) [54].



Son yıllarda yapılan ilginç bir çalışmada ise, 92 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve sentezlenen 93 tipi bileşiklerin farklı iki reaksiyon şartlarında  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenme reaksiyonları incelenerek 94 ve 95 bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 66) [69].



## 1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Atom veya moleküllerdeki elektronlar çekirdeğin etrafında orbital olarak tanımlanan bölgelerde hareket ederler. Her orbitalde birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir atom veya molekül dış orbitallerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron bulunduruyorsa “serbest radikal (SR)” olarak tanımlanır. Bu tip moleküller, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler [70, 71]. En basit serbest radikal bir elektron ve bir protonu olan hidrojen atomudur. Serbest radikallerde eşleşmemiş elektron, atom veya molekülün üst kısmına konulan bir nokta ile belirtilir [70].

Çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle çevrede ve hücrel koşullarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [70, 72, 73].

**a) Kovalent Bağların Homolitik Bölünmesi İle:** Kovalent bağın kopması sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır (Denklem 67)



**b) Normal Bir Molekülün Elektron Kaybetmesi İle:** Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde eşleşmemiş elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Örneğin, tokoferol ve askorbik asit gibi hücrel antioksidanlar, radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

**c) Normal Bir Moleküle Tek Bir Elektron Transferi İle:** Radikal özelliği göstermeyen bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde eşleşmemiş elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir. Örneğin, moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidi meydana getirir (Denklem 68).



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşurlar. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) olmakla beraber; C, N, S türevi olan radikaller ve inorganik moleküller de vardır.  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mo}^{5+}$  gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar [70, 72].

Reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize etmek için karşılıklı etkileşim halinde olan endergonik ve ekzergonik kaynaklı, çok çeşitli bileşiklerdir. Bu bileşikler gıda kökenli antioksidanlar (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, lipoik asit gibi), antioksidan enzimler (SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, albümin, laktoferrin, seruloplasmin gibi) ve bitkilerde yaygın şekilde bulunan çeşitli antioksidan fitonutrientlerdir [70].

“Antioksidan” terimi uluslararası kabul edilmiş herhangi bir tanım ile sınırlandırılmamıştır. Gıdalardaki antioksidanlar “yağlar gibi kolaylıkla okside olabilen materyallerin oksidasyonunu önleyebilen veya geciktirebilen küçük miktardaki maddeler” olarak tanımlanmıştır. Lipidlerin yanı sıra protein, DNA ve karbohidrat gibi okside olabilen diğer tüm bileşikleri de içeren diğer bir tanım “okside olabilen substratlara kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulunan ve substratların oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddeler” şeklindedir [70, 74].

### **1.2.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Moleküler oksijen ( $\text{O}_2$ ), iki kovalent bağ yapmasına rağmen, molekülün paramanyetik özellikte olması eşleşmemiş elektron içerdiğini gösterir. Dış orbitallerinde bulunan iki elektron, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken molekül minimum enerji

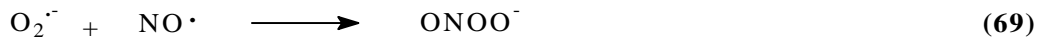


seviyesindedir [70, 75]. Serbest radikal tanımına göre oksijen bir “diradikal” olarak değerlendirilir. Diradikal oksijen, spin kısıtlanmasından dolayı radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine rağmen, diğer serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girer [70, 72, 76].

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal etkenlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu oksijen radikalleri üretilir. Oksijen radikalleri biyolojik sistemlerde bulunan en önemli serbest radikallerdir. Bunlar arasında süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil radikali (OH) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin ( $H_2O_2$ ) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [70].

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin olduğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ( $R^{\cdot}$ ), peroksil (peroksi) radikalleri ( $ROO^{\cdot}$ ), alkoksil (alkoksi) radikalleri ( $RO^{\cdot}$ ), tiyil radikalleri ( $RS^{\cdot}$ ) gibi önemli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Tiyil radikalleri oksijenle tekrar reaksiyona girip sülfenil ( $RSO^{\cdot}$ ) veya tiyil peroksil ( $RSO_2^{\cdot}$ ) gibi radikalleri de oluşturabilirler [70, 72, 76].

Reaktivite radikale ve ortamda bulunan moleküle bağlıdır. İki serbest radikal karşılaştığında eşleşmemiş elektronları kovalent bağ yaparak birleşir. Ancak bunun sonucunda oluşan türler de reaktif olabilir. Örnek olarak  $NO^{\cdot}$  ve  $O_2^{\cdot-}$ 'in çok hızlı reaksiyonu ile nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir (Denklem 69) [70].

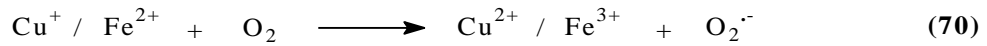


Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, *in-vivo* şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [70, 77].

### 1.2.1.1. Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Başlıca şu yollarla üretilmektedir [70, 71, 78]

1. Katekolaminler, hidrokinoonlar, redükte flavinler, tiyoller, tetrahidrofolatlar gibi biyolojik moleküllerin aerobik ortamda otooksidasyonu sonucu süperoksit meydana gelir.
2. Aktive olmuş fagositik hücreler (nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozinofiller), virüs veya bakteriyi inaktive etmek için bol miktarda süperoksit üretirler.
3. Mitokondriyal enerji metabolizması sırasında oluşan elektron sızıntısı sonucu kullanılan oksijenin %1-3'ü süperoksit radikali yapımı ile sonlanır.
4. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksidi oluşturabilir (Denklem 70).

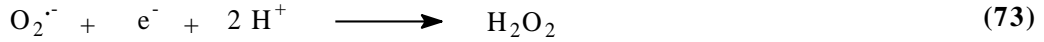
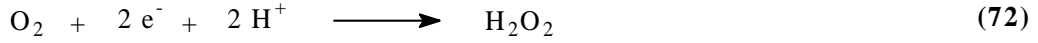


Süperoksit radikalının önemi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye indirgenir [70, 72]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini (HO<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşur (Denklem 71) [70].



### 1.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

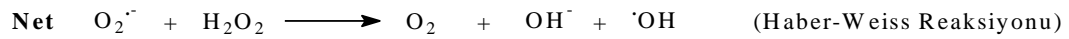
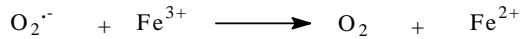
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> meydana gelir (Denklem 72 ve Denklem 73) [70].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [70, 71, 78].

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bir radikal olmadığı halde, ROT içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü geçiş metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu sonucu; süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve daha çok hasar verici olan hidroksil radikaline dönüşür [70, 79].

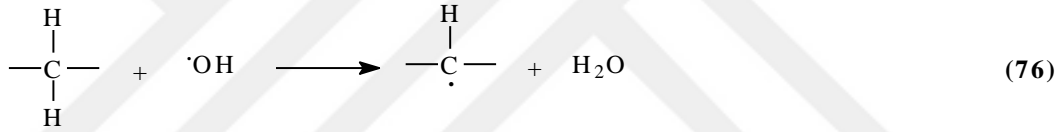
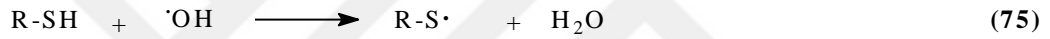
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe<sup>3+</sup>) süperoksit tarafından ferro demire (Fe<sup>2+</sup>) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den  $\cdot\text{OH}$  ve  $\text{OH}^-$  üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir (Denklem 74) [70, 72]:



### 1.2.1.3. Hidroksil Radikali ( $\cdot\text{OH}$ )

Hidroksil radikalının oluşum yollarından biri geçiş metalleri varlığında  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin indirgenmesidir (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [70].

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve hasar verici radikal türüdür. Yarılanma ömrü çok kısa olmasına rağmen ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur [70-72]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ( $\text{RS}\cdot$ ), C merkezli organik radikaller ( $\text{R}\cdot$ ), organik peroksitler ( $\text{RCOO}\cdot$ ) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur (Denklem 9 ve Denklem 10) [70].



Her tür biyolojik molekülle reaksiyona girse de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedefleridir. Nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ve proteinler (aromatik amino asitler) ile çeşitli radikalik tepkimeler verir [70].

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

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen bileşiğidir [72, 74, 78]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarıömrlüdür [70, 80].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla,  $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfiryaya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [70, 71].

#### **1.2.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)**

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granüositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir [70, 81, 82]. HOCl miyeloperoksidaz enzimi tarafından  $H_2O_2$  ve  $Cl^-$  iyonunun birleşmesi sonucu oluşur. Dokularda hasar oluşturan güçlü bir oksidandır.

#### **1.2.1.6. Nitrik Oksit (NO $\cdot$ )**

NO hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. Nitrik oksit çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arginin ve oksijenden nitrik oksit sentaz (NOS) etkisiyle sentezlenir. Vasküler endotelial hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatördür, önemli bir nörotransmitterdir, inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında sitokinler ve endotoksinler tarafından indüklenerek bol miktarda üretilir ve parazitlerin öldürülmesinde rol oynar [70, 78, 81].

### **1.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri**

Güçlü reaktif özelliğe sahip olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleriyle kolayca etkileşebilirler. Hücrenin savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılmazlarsa, biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek yeni serbest radikallerin olduğu zincirleme bir reaksiyon başlatır [70].

### **1.2.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri**

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki ve gıdalardaki kolesterol ve yağ asitleri serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller etkisi ile oksidatif yıkımı “nonenzimatik lipid peroksidasyonu” olarak bilinir ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerler [70, 71].

### **1.2.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Proteinler serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassastır. Ancak proteinin aminoasit içeriğine göre radikalik hasardan etkilenme derecesi değişir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi doymamış bağ içeren ve metiyonin, sistein gibi kükürt bulduran aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir [70, 83]. Bunun sonucunda karbon merkezli organik radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu albümin ve immunoglobulin G (IgG) gibi fazla sayıda disülfid bağı bulduran proteinlerin tersiyer yapısı bozulur. Hemoglobinin ferro demiri ( $Fe^{+2}$ ) süperoksit ve diğer oksitleyici ajanlarla oksitlenmeye duyarlı olup, bunun sonucunda oksijen taşımayan methemoglobin oluşur [70, 81].

### **1.2.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri**

DNA serbest radikallerden kolay etkilenen bir hedeftir. İyonize edici radyasyonla oluşan radikaller, DNA'yı etkileyerek hücre mutasyonuna ve ölümüne yol açabilirler. Aktive olmuş nötrofillerden salınan  $H_2O_2$  membranlardan kolayca geçebildiği için hücre çekirdeğine kadar ulaşır. Burada oluşan hidroksil radikali dört DNA bazıyla kolayca reaksiyona girerek baz modifikasyonlarına neden olur [70, 78]. DNA hasarı onarılmazsa hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir [70, 72]

#### **1.2.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi**

Serbest radikallerin karbohidratlar üzerinde polisakkarit depolimerizasyonu ve özellikle monosakkarit otooksidasyonu gibi etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile meydana gelen süperoksitler ve okzalaldehyitler diyabet ve sigara içimi ile ilgili patolojik olaylarda rol oynar. Okzaldehyitler ayrıca DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma olaylarında da rol oynarlar [70].

Bağ dokunun önemli bir mukopolisakkaridi olan hiyalüronik asit sinoviyal sıvıda bol miktarda bulunmaktadır. Romatoit artrit gibi enflamatuvar eklem hastalıklarında hiyalüronik asidin oluşan serbest radikal tarafından parçalandığı gösterilmiştir [70, 84, 85].

#### **1.2.3. Antioksidanların Sınıflandırılması**

Antioksidanların sınıflandırılması çeşitlilik göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [72] gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [70, 86] şeklinde sınıflandırmalar da mevcuttur. Vücudumuzdaki antioksidan savunma sisteminde yer alan başlıca elemanlar ise; enzimler, metal iyonlarını bağlayan proteinler ve suda ve yağda çözünen radikal tutucularıdır [70, 78, 87].

#### **1.2.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları**

Son zamanlarda toplam antioksidan kapasite veya toplam antioksidan aktiviteyi ölçmek için birkaç metod geliştirilmiştir. Trolox ekivalenti antioksidan kapasite (TEAC), toplam radikal tutma parametresi (TRAP), demir (III) iyonu indirgeme gücü (FRAP) ve oksijen radikalini absorblama kapasitesi (ORAC) bunlardan bazılarıdır [70].

Bu metodlar substrat, prob, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklıdır. Bu yüzden farklı metodlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur [70, 88].

Bu metodlar kimyasal reaksiyonlarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar [70]: Hidrojen atomu transferine (HAT) dayanan metodlar ve bir tek elektron transferine (ET) dayanan metodlar. HAT- ve ET-temelli metodlar örneğin koruyucu antioksidan kapasitesi yerine radikal veya oksidan giderici kapasitesini ölçmeyi hedefler. Basit “lipidsiz” sistemlerde; antioksidandan serbest radikal molekülüne elektron transferi veya  $H^+$  verilmesinin direk ölçümü yapılır. Bu metodlar ticari kit halinde de olup, yaygın şekilde kullanılırlar [70].

#### **1.2.4.1. HAT-Temelli Metodlar**

ORAC, TRAP gibi HAT-temelli metodlarda peroksil radikali ( $ROO^{\bullet}$ ) oluşturmak üzere bir radikal başlatıcı kullanılır. Eklenen antioksidan radikaller için ortamdaki substrat ile yarışır.  $ROO^{\bullet}$  tercihen antioksidandan bir hidrojen atomu alır. Sonuçta  $ROO^{\bullet}$  ve hedef molekül arasındaki reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir [70, 89, 90].

**1. ORAC (Oksijen Radikalini Absorblama Kapasitesi) Metodu:** Çeşitli ekstraktlar ve fitokimyasalların antioksidan aktivitesini ölçmek için kullanılır. Metodun ilk halinde prob olarak fluoresan bir protein olan  $\beta$ -fikoeritrin ( $\beta$ -PE) ile ve peroksil radikal başlatıcısı olarak AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) bileşiği ile çalışılmıştır. Ancak  $\beta$ -PE'nin fotostabil olmaması, polifenolik maddelerle etkileşimi ve radikal başlatıcı eklenmediğinde bile fluoresansının azalması dezavantajlarıyla karşılaşmış ve sonraları ORAC metodu, prob olarak  $\beta$ -PE yerine floressein kullanılarak geliştirilmiştir. Floressein (FL, 3',6'-dihidroksispiro [izobenzofuran-1[3H], 9'[9H]-ksanten]-3-on) protein olmayan sentetik bir probdur [70, 74].

Bu metotta radikal başlatıcı olan AAPH, floressein veya  $\beta$ -PE'nin fluoresansında azalmaya neden olur. Reaksiyon ilerledikçe floressein veya  $\beta$ -PE tüketilir. Antioksidan varlığında AAPH radikalleri giderilir ve fluoresans azalması inhibe edilir [70, 91].



**2. TRAP (Toplam Radikal Tuzaklayıcı Antioksidan Parametre) Metodu:** Plazma ve serumun “total antioksidan kapasitesi”ni ölçmek için geliştirilmiştir. Bu metod plazma antioksidanlarını okside etmek için ABAP (2,2'-azobis(2-amidinopropan) hidroklorit) radikal başlatıcısı tarafından peroksil radikallerinin üretilmesi ve meydana gelen oksidasyon sırasında tüketilen oksijenin ölçülerek izlenmesine dayanır. Daha sonra metod, oksitlenebilir bir lipid substratı olan linoleik asidin eklenmesiyle modifiye edilmiştir [70, 88]. Modifiye metotta  $Cu^{2+}$  ya da bir azo başlatıcısı ile linoleik asit oksidasyonu yapay olarak indüklenir, otooksidasyonun ilerleyişi linoleik asit oksidasyonundan oluşan konjuge dienperoksitlerin absorpsiyonunun takibi ile izlenir [70, 90].

**3. Crocin Ağartma Metodu:** Crocin doğal bir karotenoid türevidir. Metod serbest radikal başlatıcı AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) tarafından, crocinin ağartmasını önlemede antioksidanların inhibisyon kapasitesini ölçer. Crocin safrandan elde edilen doğal pigmentler karışımı olduğu için çok fazla çeşitliliğe sahiptir ve karotenoidler gibi diğer gıda pigmentleri aynı dalga boyunda ( $\lambda=450$  nm) ışık absorblar. Bu da crocinin endüstriyel uygulamasını sınırlar [70, 90].

#### 1.2.4.2. ET-Temelli Metodlar

Antioksidanın,  $Fe^{3+}$ ,  $ABTS^+$  gibi bir oksidan tarafından yükseltgenmesi sonucunda bir elektron antioksidandan oksidana transfer edilir, bu da oksidanın renk değişimine sebep olur. UV/VIS ile absorpsiyon değişimi ölçülür. Bu absorpsiyon değişiminin derecesi antioksidan konsantrasyonuyla orantılı olduğundan, antioksidanın indirgeyici kapasitesi tayininde kullanılır. FCR ile toplam fenolik bileşik tayini,  $Cu^{2+}$  indirgeme kapasitesi, TEAC ve FRAP metodları bu sınıfa girer [70].

**1. FCR ile Toplam Fenolik Bileşik Tayini:** Metod başlangıçta proteinlerde fenol grubu içeren tirozin kalıntısı ile Folin-Ciocalteu ayırıcının (FCR) etkileşiminden dolayı protein analizi için düşünülmüştür. Daha sonraları daha genişletilerek toplam fenol metodu olarak kullanımı artmıştır. FCR  $Cu^+$ , C vitamini gibi fenolik olmayan bileşikler

tarafından da indirgenemediği için fenolik bileşiklere spesifik değildir. Ancak fenolik bileşikler sadece bazik şartlar altında (metotta pH~10 için karbonat çözeltisi kullanılır) FCR ile reaksiyon verir. Fenolik antioksidanların varlığında ayıraçtaki Mo(VI)'nın indirgenmesiyle renk sarıdan maviye döner ve 760 nm'de absorbans ölçülür [70].

FCR örneğin indirgeyici kapasitesini ölçen bir metod olduğu için “antioksidan kapasite” ve FCR ile toplam fenol metodu arasında korelasyon bulunur. Basit ve tekrarlanabilir bir metod olduğundan, fenolik antioksidan çalışmalarında rutin olarak kullanılmaktadır [70, 90].

**2. TEAC (Trolox Ekvivalenti Antioksidan Kapasite) Metodu:** İlk kez 1993 yılında bildirilen metod daha sonraları geliştirilmiştir. Bu metotta metmiyoglobin/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sisteminin oluşturduğu ferrilmiyoglobin radikali ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)) ile etkileşerek ABTS<sup>•+</sup> katyonik radikalini üretir. Oluşan ABTS<sup>•+</sup> radikalinin antioksidan tarafından giderilmesi 734 nm'de absorbansın azalmasıyla takip edilir [70, 88]. Modifiye metotta ise ABTS<sup>•+</sup> radikali, ABTS'nin potasyum persülfat oksidasyonu ile direkt üretilir. Antioksidan kapasite suda çözünen E vitamini analogu olan trolox konsantrasyonu (mM) olarak tayin edilir. TEAC, 1 mM troloxunkiyile aynı aktiviteyi göstermek için gerekli olan antioksidan konsantrasyonunu ifade eder. Kullanımı artmasına rağmen bazı sınırlamaları vardır. En büyük dezavantajı sentetik ABTS<sup>•+</sup> radikalinin biyolojik sistemlerde bulunmamasıdır [70, 74, 90].

**3. FRAP (Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü) Metodu:** Bu metotta düşük pH'da ferrik tripiridilriazin kompleksi (Fe<sup>3+</sup>-TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz kompleksine (Fe<sup>2+</sup>-TPTZ) indirgenir. Oluşan kompleksin 593 nm'de absorbansı ölçülür. Böylece elektron vermenin antioksidanların toplam indirgeme kapasitesiyle lineer olduğu varsayılır. Bu yaklaşımın ana dezavantajı, metod okside olabilen bir substrat içermediğinden antioksidanların koruyucu özellikleri hakkında bilgi sağlamamasıdır [70, 90, 92].

**4. DPPH Radikali Giderme Metodu:** 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali ticari olarak mevcut, stabil radikallerden biridir. Fenolik antioksidanların aktiviteleri

üzerinde yapı etkisini çalışmak için kullanılan ilk sentetik antioksidanlardan biridir. Etanoldeki çözeltisi mor renklidir ve 515 nm'de maksimum absorpsiyon verir. Antioksidan tarafından indirgenince rengi solduğu için reaksiyonun ilerleyişi spektrofotometre ile izlenir. DPPH'in renginin solması antioksidan konsantrasyonu ile orantılıdır. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu % 50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı "antiradikal etkinlik"i ifade eder ve EC<sub>50</sub> (mg/ml) olarak isimlendirilir [70, 88]. EC<sub>50</sub> değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için daha yaygın olarak kullanılan bir parametredir [70].

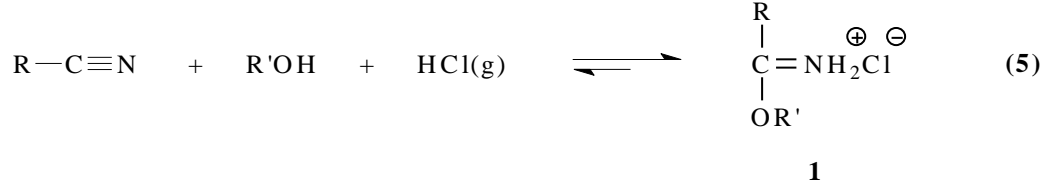
**5. Oksidan Olarak Cu<sup>2+</sup> Kullanan Toplam Antioksidan Potansiyel Metodu:** Bu metoda dair az sayıda yayınlanmış bilgi vardır. Örnekte bulunan indirgenler (antioksidanlar) tarafından Cu<sup>2+</sup> Cu<sup>+</sup>'e indirgenir. Cu<sup>+</sup> kromojenik bir reaktif olan batokupronin (2,9-dimetil-4,7-difenil-1,10-fenantrolin) ile kompleks oluşturur. 490 nm'de maksimum absorpsiyon ölçülür [70, 90].

#### **1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi**

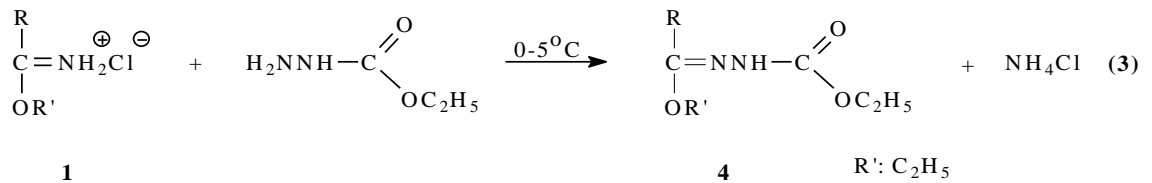
Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde, nitrillerden Pinner Yöntemi [25]'ne göre sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden [15-18] elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonlar (2) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 1-3) [18-23].

Tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onların sentezi çalışmada ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [25] Denklem 5 uyarınca literatürde kayıtlı 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (1a), etil imido-*n*-butirat hidroklorür (1b), etil imidofenilasetat hidroklorür (1c), etil imido-*p*-

tolilasetat hidroklorür (1d), etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (1e) ve etil imidobenzoat hidroklorür (1f) bileşikleri elde edilmiştir.

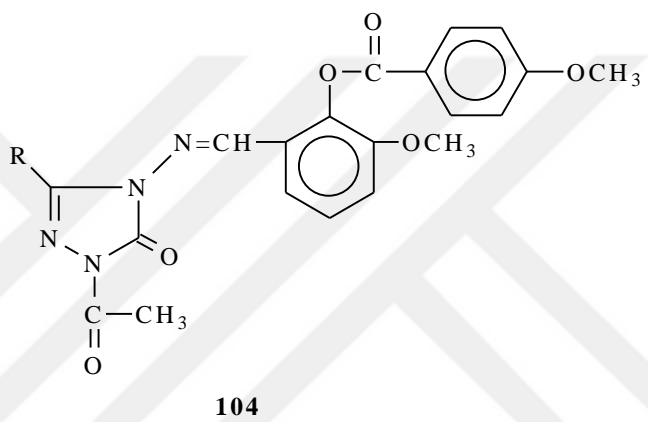
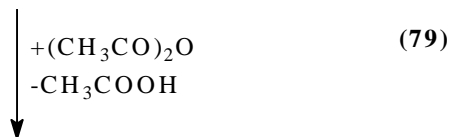
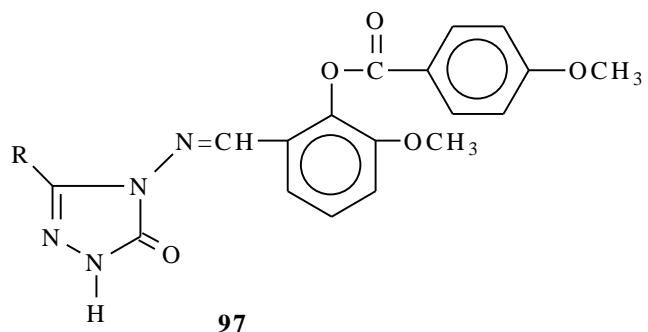


Çalışmada bunu izleyerek 1 tipi bileşiklerinin Denklem 3 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a), etil *n*-butirat etoksikarbonilhidrazon (4b), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon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









## 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 STUART Melting-point/SMP30 marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir.

Yapı aydınlatılmasında kullanılan IR spektrumları çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarında, ALPHA-P BRUKER FT-IR spektrometresinde alınmıştır.

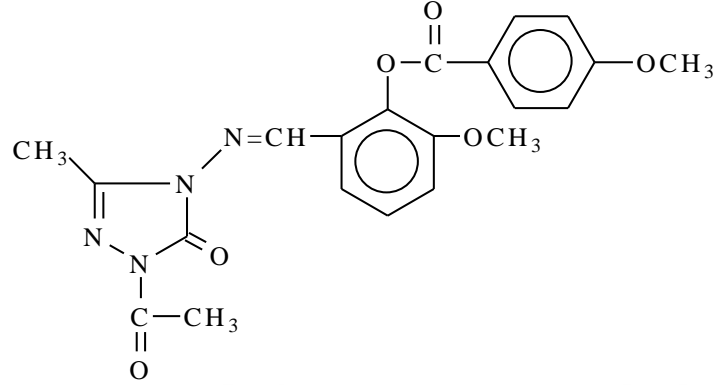
<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarında, Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır.

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.



**2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (105):**



Yuvarlak dipli bir balonda 98 bileşiği (3.82 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 (3.23 g, % 76.28 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **105** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 158 °C.

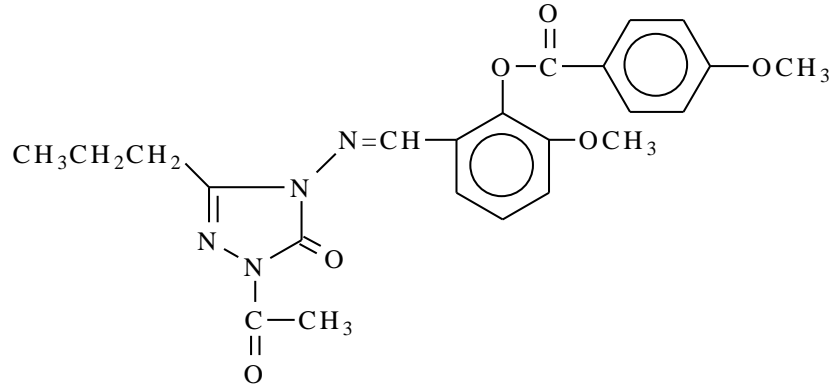
IR  
(Ek Şekil 1) : 1775, 1724 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
1604, 1577 (C=N) cm<sup>-1</sup>  
1253 (COO) cm<sup>-1</sup>  
832 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
(Ek Şekil 2) : δ 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)  
δ 2.41 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>)  
δ 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
δ 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>-*p*)  
δ 7.16 (d, 2H, ArH; *J*=9.20 Hz)  
δ 7.38 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz)  
δ 7.44 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 7.62 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 8.13 (d, 2H, ArH; *J*=9.20 Hz)  
δ 9.74 (s, 1H, N=CH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.03 (CH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 3) δ 23.36 (COCH<sub>3</sub>)  
δ 55.69 (OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
δ 56.19 (OCH<sub>3</sub>)  
δ 114.46 (2C), 115.73, 117.96, 120.03, 126.80,  
126.97; 132.23 (2C), 139.50, 149.81, 163.95 (ArC)  
δ 144.18 (Triazol C<sub>3</sub>)  
δ 148.13 (N=CH)  
δ 151.61 (Triazol C<sub>5</sub>)  
δ 164.02 (COO)  
δ 166.05 (COCH<sub>3</sub>)

UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm : λ<sub>1</sub> : 296 (13680) nm  
(ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)] λ<sub>2</sub> : 258 (27815) nm  
(Ek Şekil 4) λ<sub>3</sub> : 230 (21103) nm  
λ<sub>4</sub> : 216 (22428) nm

### 2.1.3. 1-Asetil-3-(*n*-propil)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (106):



Yuvarlak dipli bir balonda 99 bileşiği (4.10 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 (3.79 g, % 83.76 verim) aynı çözücünden birkaç

kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **106** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 158 °C.

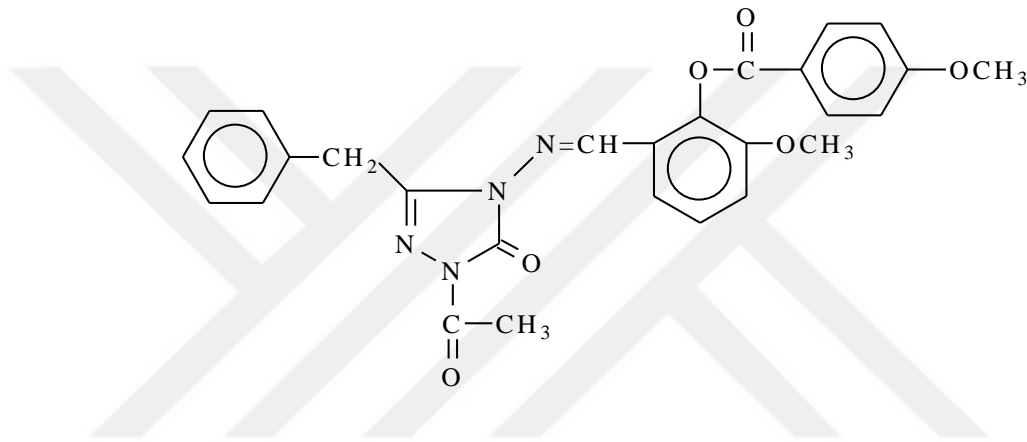
IR : 1770, 1732, 1695 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$   
(Ek Şekil 5) 1604, 1575 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$   
1249 (COO)  $\text{cm}^{-1}$   
847 (1,4-disubstitue benzenoid halka)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $J=7.60$  Hz)  
(Ek Şekil 6)  $\delta$  1.65 (sext, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $J=7.60$  Hz)  
 $\delta$  2.42 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ )  
 $\delta$  2.57 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $J=7.60$  Hz)  
 $\delta$  3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )  
 $\delta$  3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , - $p$ )  
 $\delta$  7.16 (d, 2H, ArH;  $J=9.20$  Hz)  
 $\delta$  7.39 (d, 1H, ArH;  $J=8.40$  Hz)  
 $\delta$  7.45 (t, 1H, ArH;  $J=8.40$  Hz)  
 $\delta$  7.59 (d, 1H, ArH;  $J=8.00$  Hz)  
 $\delta$  8.13 (d, 2H, ArH;  $J=8.80$  Hz)  
 $\delta$  9.73 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  13.34 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )  
(Ek Şekil 7)  $\delta$  18.28 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )  
 $\delta$  23.40 ( $\text{COCH}_3$ )  
 $\delta$  26.49 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )  
 $\delta$  55.69 ( $\text{OCH}_3$ , - $p$ )  
 $\delta$  56.21 ( $\text{OCH}_3$ )  
 $\delta$  114.46 (2C), 115.75, 118.21, 120.07,  
126.80, 127.14; 132.23 (2C), 139.42,  
150.23, 163.38 (ArC)  
 $\delta$  147.95 (Triazol C<sub>3</sub>)  
 $\delta$  148.80 (N=CH)  
 $\delta$  151.64 (Triazol C<sub>5</sub>)  
 $\delta$  164.02 (COO)  
 $\delta$  166.02 ( $\text{COCH}_3$ )

UV [Etanol,  $\lambda_{\max}$ , nm :  $\lambda_1$  : 296 (12998) nm  
( $\epsilon$ , L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)]  $\lambda_2$  : 258 (27739) nm  
(Ek Şekil 8)  $\lambda_3$  : 228 (21193) nm  
 $\lambda_4$  : 218 (23477) nm

**2.1.4. 1-Asetil-3-benzil-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (107):**



Yuvarlak dipli bir balonda 100 bileşiği (4.58 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, % 86.54 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **107** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 142 °C.

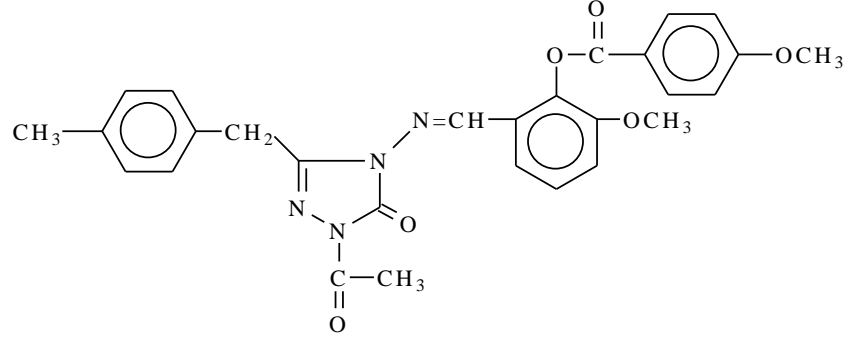
IR : 1761, 1734, 1699 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
(Ek Şekil 13) 1604 (C=N) cm<sup>-1</sup>  
1249 (COO) cm<sup>-1</sup>  
843 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>  
788 ve 703 (monosubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.42 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 14) δ 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
δ 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
δ 4.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph)  
δ 7.15 (d, 2H, ArH; *J*=9.20 Hz)  
δ 7.27-7.29 (m, 1H, ArH)  
δ 7.32-7.34 (m, 4H, ArH)  
δ 7.35-7.38 (m, 1H, ArH)  
δ 7.43 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 7.55 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 8.12 (d, 2H, ArH; *J*=9.20 Hz)  
δ 9.73 (s, 1H, N=CH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 23.45 (COCH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 15) δ 30.84 (CH<sub>2</sub>Ph)  
δ 55.68 (OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
δ 56.21 (OCH<sub>3</sub>)  
δ 114.48 (2C), 115.77, 117.69, 119.94, 126.79,  
126.94, 127.12; 128.40, 128.47, 128.77, 128.94,  
132.23 (2C), 134.54, 139.62, 151.58, 163.40  
(ArC)  
δ 148.06 (Triazol C<sub>3</sub>)  
δ 149.52 (N=CH)  
δ 151.58 (Triazol C<sub>5</sub>)  
δ 164.04 (COO)  
δ 166.00 (COCH<sub>3</sub>)

UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm : λ<sub>1</sub> : 292 (13140) nm  
(ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)] λ<sub>2</sub> : 260 (26320) nm  
(Ek Şekil 16) λ<sub>1</sub> : 230 (20500) nm  
λ<sub>2</sub> : 218 (22050) nm

**2.1.5. 1-Asetil-3-(*p*-metilbenzil)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (108):**



Yuvarlak dipli bir balonda 101 bileşiği (4.72 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 (4.11 g, % 79.93 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **108** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 153 °C.

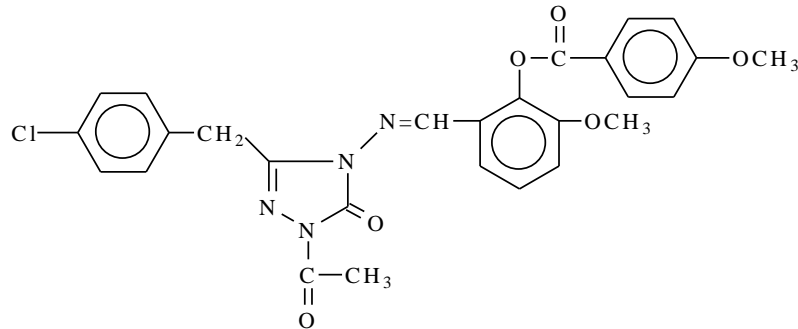
IR : 1752, 1735, 1718 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
(Ek Şekil 17) 1605, 1577 (C=N) cm<sup>-1</sup>  
1247 (COO) cm<sup>-1</sup>  
836 ve 806 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.28 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 18) δ 2.42 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>)  
δ 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
δ 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
δ 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph)  
δ 7.13-7.17 (m, 4H, ArH)  
δ 7.21 (d, 2H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 7.37 (d, 1H, ArH; *J*=8.40 Hz)  
δ 7.43 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 7.56 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
δ 8.11 (d, 2H, ArH; *J*=9.20 Hz)  
δ 9.72 (s, 1H, N=CH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 20.61 (PhCH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 19) δ 23.45 (COCH<sub>3</sub>)  
δ 30.45 (CH<sub>2</sub>Ph)  
δ 55.67 (OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
δ 56.20 (OCH<sub>3</sub>)  
δ 114.47 (2C), 115.75, 117.70, 119.95, 126.80,  
127.12, 128.63, 128.82 (2C), 129.03, 131.38,  
132.23 (2C), 136.05, 139.62, 149.50, 163.40 (ArC)  
δ 147.94 (Triazol C<sub>3</sub>)  
δ 148.40 (N=CH)  
δ 151.58 (Triazol C<sub>5</sub>)  
δ 164.04 (COO)  
δ 166.00 (COCH<sub>3</sub>)

UV [Etanol, λ<sub>max</sub>, nm : λ<sub>1</sub> : 300 (14775) nm  
(ε, L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)] λ<sub>2</sub> : 258 (24025) nm  
(Ek Şekil 20) λ<sub>3</sub> : 228 (27811) nm

**2.1.6. 1-Asetil-3-(*p*-klorobenzil)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (109):**



Yuvarlak dipli bir balonda 102 bileşiği (4.925 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 (4.43 g, % 82.86 verim) aynı çözücünden birkaç

kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırıldıktan sonra **109** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 156 °C.

IR : 1762, 1734, 1698 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$   
(Ek Şekil 21) 1604, 1574 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$   
1249 (COO)  $\text{cm}^{-1}$   
892 ve 788 (1,4-disubstitue benzenoid halka)  $\text{cm}^{-1}$

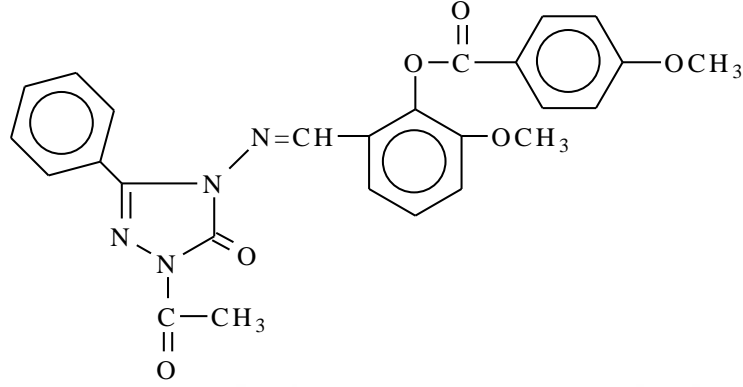
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  2.42 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 22)  $\delta$  3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
 $\delta$  4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph)  
 $\delta$  7.14 (d, 2H, ArH; *J*=9.20 Hz)  
 $\delta$  7.34-7.41 (m, 5H, ArH)  
 $\delta$  7.43 (t, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
 $\delta$  7.54 (d, 1H, ArH; *J*=8.00 Hz)  
 $\delta$  8.11 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz)  
 $\delta$  9.73 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  23.43 (COCH<sub>3</sub>)  
(Ek Şekil 23)  $\delta$  30.15 (CH<sub>2</sub>Ph)  
 $\delta$  55.67 (OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
 $\delta$  56.20 (OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  114.47 (2C), 115.79, 117.75, 119.94, 126.75,  
127.12, 128.38 (2C), 130.87 (2C), 131.67, 132.23  
(2C), 134.59, 139.61, 149.61, 163.39 (ArC)  
 $\delta$  147.76 (Triazol C<sub>3</sub>)  
 $\delta$  147.93 (N=CH)  
 $\delta$  151.59 (Triazol C<sub>5</sub>)  
 $\delta$  164.04 (COO)  
 $\delta$  165.97 (COCH<sub>3</sub>)

UV [Etanol,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm :  $\lambda_1$  : 298 (11257) nm  
( $\epsilon$ , L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)]  $\lambda_2$  : 260 (25214) nm  
(Ek Şekil 24)  $\lambda_3$  : 218 (26992) nm



**2.1.7. 1-Asetil-3-fenil-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (110):**



Yuvarlak dipli bir balonda 103 bileşiği (4.44 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 (4.38 g, % 90.22 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **110** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 190 °C.

IR  
(Ek Şekil 25) : 1770, 1725, 1704 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
1603, 1574 (C=N) cm<sup>-1</sup>  
1261 (C=O) cm<sup>-1</sup>  
838 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>  
761 ve 694 (Monosubstitue benzenoid halka) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  
(Ek Şekil 26) : δ 2.51 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>)  
δ 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
δ 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, -*p*)  
δ 7.13 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz)  
δ 7.34-7.43 (m, 2H, ArH)  
δ 7.51-7.61 (m, 4H, ArH)  
δ 7.87-7.93 (m, 2H, ArH)  
δ 8.10 (d, 2H, ArH; *J*=8.80 Hz)  
δ 9.70 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  
(Ek Şekil 27) :  $\delta$  23.47 ( $\text{COCH}_3$ )  
 $\delta$  55.66 ( $\text{OCH}_3$ , - $p$ )  
 $\delta$  56.21 ( $\text{OCH}_3$ )  
 $\delta$  114.40 (2C), 115.91, 117.51, 119.99, 126.71,  
127.20, 128.60 (2C), 128.83 (2C), 131.25, 132.21  
(2C), 139.64, 139.88, 151.26, 163.44 (ArC)  
 $\delta$  148.03 (Triazol  $\text{C}_3$ )  
 $\delta$  150.33 ( $\text{N}=\text{CH}$ )  
 $\delta$  151.63 (Triazol  $\text{C}_5$ )  
 $\delta$  163.98 ( $\text{COO}$ )  
 $\delta$  166.20 ( $\text{COCH}_3$ )

UV [Etanol,  $\lambda_{\text{max}}$ , nm  
( $\epsilon$ ,  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )  
(Ek Şekil 28) :  $\lambda_1$  : 308 (9734) nm  
 $\lambda_2$  : 282 (18154) nm  
 $\lambda_3$  : 254 (21755) nm  
 $\lambda_3$  : 226 (17059) nm

## 2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

### 2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [95]. 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	-	-	-	100 $\mu$ L	250 $\mu$ L	500 $\mu$ L	-
Standart	100 $\mu$ L	250 $\mu$ L	500 $\mu$ L	-	-	-	-
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 çözeltiye 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<sup>•</sup>) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [96]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH<sup>•</sup> 'ı indirgemesine dayanır. DPPH<sup>•</sup> 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<sup>•</sup> (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 <sup>•</sup>	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<sup>•</sup> 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 [97]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe<sup>+2</sup> kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl<sub>2</sub>; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); BHT (1mg/mL); BHA (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	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl <sub>2</sub>	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 numunelerin ve standartların çözeltileri üzerine etil alkol ilave edilerek, iyice karıştırılmıştır. Sonra FeCl<sub>2</sub> eklenmiş, karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilmiştir ardından ferrozin ilavesiyle 20-25 dakika daha 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

### 3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 6 adet yeni 3-alkil(aril)-4-[2-(*p*-metoksibenzoksi)-3-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve UV spektroskopik verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri; indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi metotları kullanılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablo 3.1-3 de verilmiştir.

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-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) sıfırını belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO-d<sub>6</sub>'dan ileri gelen karakteristik karbon pikleri δ 40 ppm civarında gözlenmiş olup, bu spektrumlardan elde edilen veriler yapı aydınlatılmasında kullanılmış ve materyal ve yöntem bölümünde verilmiştir.

Çalışmada, ayrıca organik bileşiklerin yapı aydınlatılmasına sınırlı katkısı olmasına karşın sentezlenen bileşiklerin %95'lik etanolde 10<sup>-4</sup>-10<sup>-5</sup> M'lık çözeltileri halinde UV

spektrumları alınmış, gözlenen piklerin  $\lambda_{\max}$  değerleri belirlenerek karşın olan  $\epsilon_{\max}$  değerleri hesaplanmış ve bulunan değerler tablolar halinde sunulmuştur. Elde edilen verilerin literatürde 4,5-dihidro-1*H*-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 0,219’dur.

**Tablo 3.1.** 104 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ( $\mu\text{g/mL}$ , 700 nm)		
	50	100	150
105	0,206	0,193	0,179
106	0,202	0,214	0,222
107	0,216	0,185	0,194
108	0,219	0,197	0,186
109	0,213	0,200	0,222
110	0,197	0,198	0,191
BHT	0,469	0,822	1,454
BHA	0,861	1,616	2,653
$\alpha$ -Tokoferol	0,379	0,884	1,467

### 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 tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,136’dır.

**Tablo 3.2.** 104 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
105	0,144	NEGATİF	0,140	NEGATİF	0,120	11,8
106	0,139	NEGATİF	0,141	NEGATİF	0,136	0,0
107	0,124	8,8	0,130	4,4	0,122	10,3
108	0,136	0,0	0,140	NEGATİF	0,145	NEGATİF
109	0,138	NEGATİF	0,128	5,9	0,126	7,4
110	0,140	NEGATİF	0,139	NEGATİF	0,133	2,2
BHA	0,051	62,5	0,048	64,7	0,048	64,7
$\alpha$ -Tokoferol	0,047	65,4	0,047	65,4	0,047	65,4

### 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 tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,701’dir.



**Tablo 3.3.** 104 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri

Bileşikler	Absorbans ve % Metal Şelat Aktivitesi ( $\mu\text{g/mL}$ , %inh, 562 nm)					
	12,5		25		37,5	
	A	% Aktivite	A	% Aktivite	A	% Aktivite
105	0,472	32,7	0,232	66,9	0,208	70,3
106	0,256	63,5	0,240	65,8	0,532	24,1
107	0,527	24,8	0,647	7,7	0,438	37,5
108	0,458	34,7	0,369	47,4	0,261	62,8
109	0,226	67,8	0,351	49,9	0,418	40,4
110	0,306	56,3	0,293	58,2	0,259	63,1
BHT	0,358	48,9	0,329	53,1	0,306	56,3
BHA	0,303	56,8	0,290	58,6	0,271	61,3
$\alpha$ -Tokoferol	0,324	53,8	0,304	56,6	0,292	58,3

## 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 verileri verilmiş olup elde edilen bulgular sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uygunluk göstermiştir.

102 tipi bileşiklerin infrared spektrumlarında 1775-1695 cm<sup>-1</sup> aralığında üç adet C=O piki görülmüştür. Ayrıca 1605-1601 ve 1577-1574 cm<sup>-1</sup> aralıklarında C=N gerilme titreşimleri ve 1261-1249 cm<sup>-1</sup> aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde N-H protonlarına ait piklerin görülmediği, buna karşın δ 2.51-2.41 ppm aralığında COCH<sub>3</sub> protonlarına ait singlet pikin ortaya çıktığı görülmüş olup, bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca δ 9,84-9,72 ppm aralığında N=CH protonlar, δ 3.91-3.89 ppm aralığında benzene para konumunda bağlı metoksi protonları ve δ 3.82-3.81 ppm aralığında ise diğer metoksi grubu protonları ortaya çıkmıştır. Aromatik hidrojenler için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur.

102 tipi bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verilerinde ise; δ 166,20-165,97 ppm aralığında asetil C=O karbonu; δ 164,02-163,98 ppm aralığında ester C=O karbonu, δ 56.21-56.19 ppm aralığında metoksi karbonu, δ 55.69-55.66 ppm aralığında para-metoksi karbonu ve δ 23.47-23.36 ppm aralığında ise asetil yapısındaki metil karbonuna ait piklere rastlanmıştır. Triazol C<sub>3</sub>, N=CH, triazol C<sub>5</sub>, aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumludur.

Aynı bileşiklere ait UV spektrum değerleri verilmiş olup 103, 104, 105, 106 ve 108 bileşiklerine ait dört ve 107 bileşiğine ait üç bant gözlenmiştir. ε değerleri ise 9073–27815 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> aralığında hesaplanmıştır.

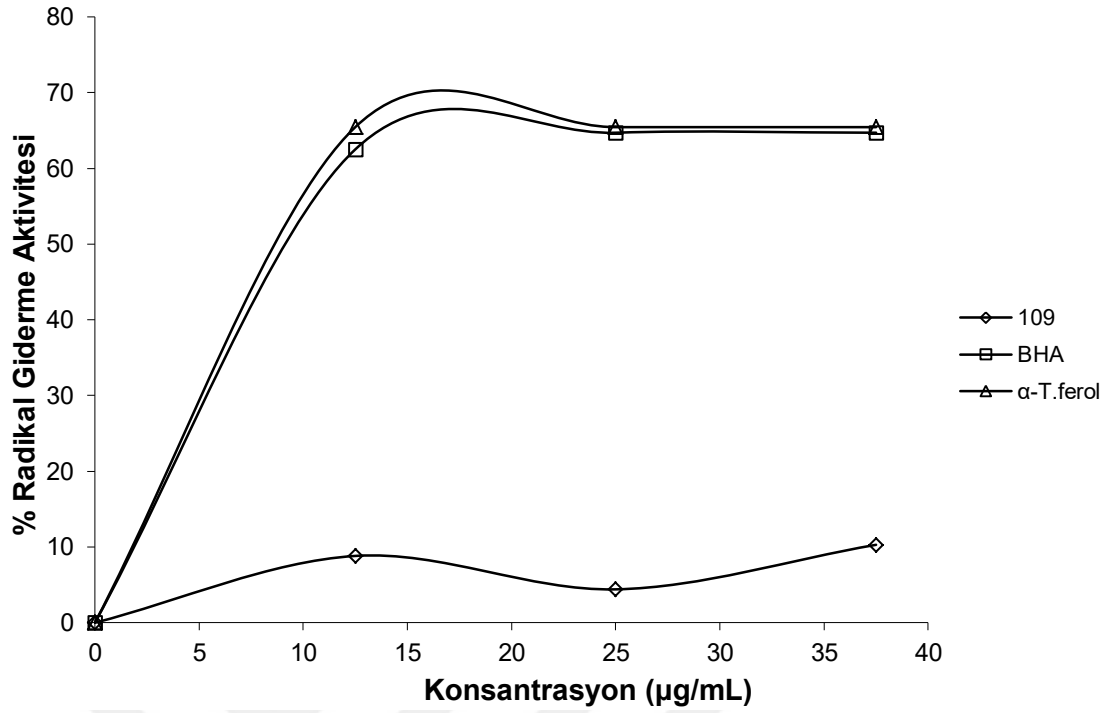
## 4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

### 4.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 1’de verilmiştir. 700 nm’de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanslarının, standartlara göre düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

### 4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

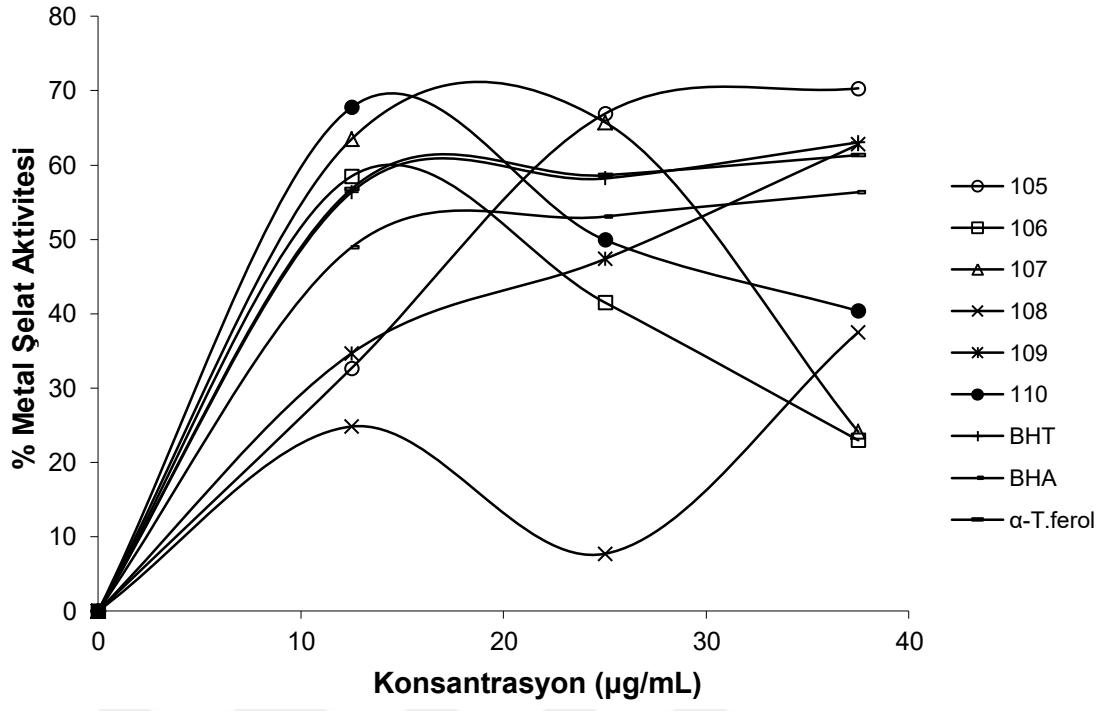
Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşağıda verilmiştir. Şekil 1’deki grafikte sentezlenen bileşiklerden 109’nin ve standart antioksidanlardan BHA ve  $\alpha$ -tokoferolün 517 nm’de değişen konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler, 109 bileşiği hariç, Tablo 2’de görüleceği üzere; radikal giderme aktivitesi göstermemektedir. 109 bileşiği ise anlamlı olmasa da çok düşük radikal giderme aktivitesine sahiptir.



**Şekil 4.1.** 109 Bileşiminin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

#### 4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 2’de bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3’de görüldüğü üzere, antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında 105, 108 ve 110 bileşikleri anlamlı olarak çok daha iyi şelatörlük göstermektedirler. Bir sıralama yapmak gerekirse; 105 > 110 > 108 > BHA > α-tokoferol > BHT şeklinde yazılabilir.



Şekil 4.2. 104 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

## 5. KAYNAKLAR

- [1] 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", *Arzneimittel-Forsch.*, 47: 405-409 (1997).
- [2] Pitucha, M., Olender, A., Wujec, M., Borowski, P., Mardarowicz, M., "Synthesis and antibacterial evaluation of some semicarbazides and 1,2,4-triazol-5-ones containing thiophene moieties", *J. Chin. Chem. Soc.*, 57: 260-265 (2010).
- [3] Kahveci, B., Ozil, M., Mentese, E., Bekircan, O., Buruk, K., "Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of some new 1H-1,2,4-triazole derivatives", *Russ. J. Org. Chem.*, 44: 1816-1820 (2008).
- [4] Arslantas, A., Yuksek, H., Gursoy-Kol, O., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoglu, M., "Study of antioxidant properties and dna interaction of some novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Asian J. of Chem.*, 24: 3327-3334 (2012).
- [5] Gursoy-Kol, O., Yuksek, H., Islamoglu, F., "In vitro antioxidant and acidic properties of novel 4-(5-methyl-2-thienylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivati-ves. Synthesis and characterization", *Rev. Chim.-Bucharest.*, 63: 1103-1111 (2012).
- [6] Uzgoren-Baran, A., Tel, B.C., Sarigol, D., Ozturk, E.I., Kazkayasi, I., Okay, G., Ertan, M., Tozkoporan, B., "Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance", *Eur. J. Med. Chem.*, 57: 398-406 (2012).
- [7] Zhang, C.B., Yang, C.W., Deng, X.Q., Quan, Z.S., "Design and synthesis of 6-alkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives with anticonvulsant activity", *Med. Chem. Res.*, 21: 3294-3300 (2012).
- [8] Saadeh, H.A., Mosleh, I.M., Al-Bakri, A.G., Mubarak, M.S., "Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives". *Monatsh. Chem.*, 141: 471-478 (2010).
- [9] Chidananda, N., Poojary, B., Sumangala, V., Kumari, N.S., Shetty, P., Arulmoli, T., "Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles", *Eur. J. Med. Chem.*, 51: 124-136 (2012).
- [10] Henen, M.A., El Bialy, S.A.A., Goda, F.E., Nasr, M.N.A., Eisa, H.M., "[1,2,4] Triazolo[4,3-a]quinoxaline: Synthesis, antiviral, and antimicrobial activities",

Med. Chem. Res., 21: 2368-2378 (2012).

- [11] Demirbas, N., Ugurluoglu, R., Demirbas, A., "Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents", *Bioorgan. Med. Chem.*, 10: 3717-3723 (2002).
- [12] Li, Z.Y., Cao, Y., Zhan, P., Pannecouque, C., Balzarini, J., De Clercq, E., Liu, X.Y., "Synthesis and anti-HIV evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as potential non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors", *Lett. Drug Des. Discov.*, 10: 27-34 (2013).
- [13] Ali, K.A., Ragab, E.A., Farghaly, T.A., Abdalla, M.M., "Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrimidine derivatives: Potential antihypertensive agents", *Acta Pol. Pharm.*, 68: 237-247 (2011).
- [14] 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).
- [15] 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).
- [16] 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).
- [17] 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).
- [18] 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).
- [19] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds", *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).
- [20] 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).

- [21] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiminin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon (2000).
- [22] 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).
- [23] 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).
- [24] Roger, R., Neilson, O. G., "The Chemistry of Imidates", Chem. Rev., 61: 179-211 (1961).
- [25] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", 1.Auflage, Oppenheim, Berlin (1892).
- [26] Sykes, P., "A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry", Fourth Edition, Great Britain (1977).
- [27] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Tr. J. Some Chem., 18 (9): 51-56 (1994).
- [28] 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)
- [29] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., "<sup>1</sup>H-NMR spectra of some 4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-ones", Magn. Reson. Chem., 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [30] İkizler, A. A., Sancak, K., "Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-ones", Monatsh. Chem., 123 (3): 257-263 (1992).
- [31] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", Doğa-Tr. J. Chem., 16: 284-288 (1994).
- [32] Kucukguzel, 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).



- [33] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Ozdemir, 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).
- [34] 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).
- [35] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Azakli, I., Alkan M., Ozdemir, M., "Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).
- [36] Yuksek, H., Kolayli, S., Kucuk, M., Yuksek, M. O., Ocak, U., Sahinbas, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [37] Yuksek, H., Kucuk, M., Alkan, M., Bahceci, S., Kolaylı, S., Ocak, Z., Ocak, U., Sahinbas, 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).
- [38] Yüksek, H., Ocak, Z., Ozdemir, M., Ocak, M., Bekar, M., Aksoy, M., "A study on novel 4-heteroarylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (1): 49-52 (2003).
- [39] Yüksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Ozdemir, M., Ocak, M., Ermis, B., Mutlu, T., "Synthesis and determination of acid dissociation constants of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Asian J. Chem.*, 17 (1): 195-201 (2005).
- [40] Yüksek, H., Bahceci, S., Ocak, Z., Alkan, M., Ermis, B., Mutlu, T., Ocak, M., Ozdemir, M., "Synthesis of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 13 (4): 369-372 (2004).
- [41] Yuksek, H., Ucuncu, O., Alkan, M., Ocak, Z., Bahceci, S., Ozdemir, 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).

- [42] Yuksek, H., Gursoy, O., Cakmak, 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).
- [43] Yuksek, H., Gursoy, O., Cakmak, I., Baykara, H., Alkan, M., "Synthesis and GIAO NMR calculations for some novel 1-acetyl-4-(arylidenamino)-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", Asian J. Spect., 11: 43-50 (2007).
- [44] 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).
- [45] 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).
- [46] 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).
- [47] 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).
- [48] 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).
- [49] Yüksek, H., Manap, S., "Bazı Yeni 3-Alkil(Aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi", Kimya 2009, XXIII. Ulusal Kimya Kongresi, Sivas, Bildiri Özetleri Kitabı, OP 091, 2009.
- [50] 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).

- [51] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-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).
- [52] 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).
- [53] Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoğlu, M., “*In-vitro* antioxidant evaluation and dna intercation of some novel 4,5-dihydro-1h-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, Asian J. Chem., 24: 3327-3334 (2012).
- [54] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011)
- [55] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [56] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [57] Kardas, F., “Bazı Yeni Heterohalkalı 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012)
- [58] Yokus, Ö. A., “Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012)
- [59] Aktaş Yokuş, Ö., Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö. “Bazı yeni 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Orgkon2013, I. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Bildiri Özetleri Kitabı, P112, S:279, 280, 25-29.10.2013
- [60] Aytemiz, F., “3-Alkil(Aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenziliden amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının

Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).

- [61] Aytemiz, F., Yüksek, H., Beytur, M. “3-benzil-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin spektroskopik özelliklerinin deneysel ve teorik olarak incelenmesi”, Uluslararası katılımlı I. Ulusal Hesaplamalı Kimya Çalıştayı, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Bildiri Özetleri Kitabı, P26, S:26, 29-31.05.2014
- [62] 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 İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [63] Kurt, İ. H., “Bazı Yeni 1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve İn-Vitro Antioksidan Özelliklerini İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [64] Yüksek, H., Gürsoy Kol, Ö., Kemer, G., Ocak, Z., Anıl, B., “Synthesis and *in-vitro* antioxidant evaluation of some novel 4-(4-substituted) benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, Indian J. Heterocy. Ch., 20: 325-330 (2011).
- [65] Gokce H., Akyildirim O., Bahceli S., Yuksek H., Gursoy Kol O. “The 1-acetyl-3-methyl-4-[3-methoxy-4-(4-methylbenzoxy)benzylidenamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one molecule investigated by a joint spectroscopic and quantum chemical calculations”, Journal of Molecular Structure, 1056-1057 (2014) 273–284
- [66] Kara S. “Bazı yeni 4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [67] Zafer, Z., “3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile reaksiyonları”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [68] Polat, M., “Bazı yeni 1-asetil-3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve *in-vitro* antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2014).

- [69] Ünver, Y., Düğdü, E., Sancak, K., Er, M., Karaoğlu, Ş. A., “Synthesis and antimicrobial evaluation of novel di-triazoles and 4-arylidene amino 4,5 dihydro-1H-[1,2,4] triazole-5-one derivatives”, Turk J. Chem., 32: 441-455 (2008).
- [70] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008).
- [71] Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., “Role of free-radicals and catalytic metal-ions in human disease - an overview”, Methods in Enzymology, 186: 1-85 (1990).
- [72] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, Mimoza Yayınları, Konya, (1995).
- [73] Onat, T., Emerk, K., Sözmen E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, Palme Yayıncılık, Ankara, (2002).
- [74] Becker, E. M., Nissen, L. S., Skibsted, L. H., “Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects”, European Food Research and Technology, 10.107/s00217-004-1012-4 (2004).
- [75] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, Chapman&Hall, 4th Ed., New York, (1991).
- [76] <http://www.mustafaaltinisik.org> (Ocak 2007).
- [77] Nehir El, S., Karakaya, S., Taş, A. A., “Bazı gıdalardaki fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin *In vitro* koşullarda saptanması”, TÜBİTAK Projesi, No:TOGTAG-1698, İzmir, (1999).
- [78] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants:A personal view”, Nutrition Reviews, 52 (8): 253-265 (1994).
- [79] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, FEBS Letter, 486: 10-13 (2000).
- [80] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, John Wiley & Sons Inc., 5th Ed., USA, (1988).

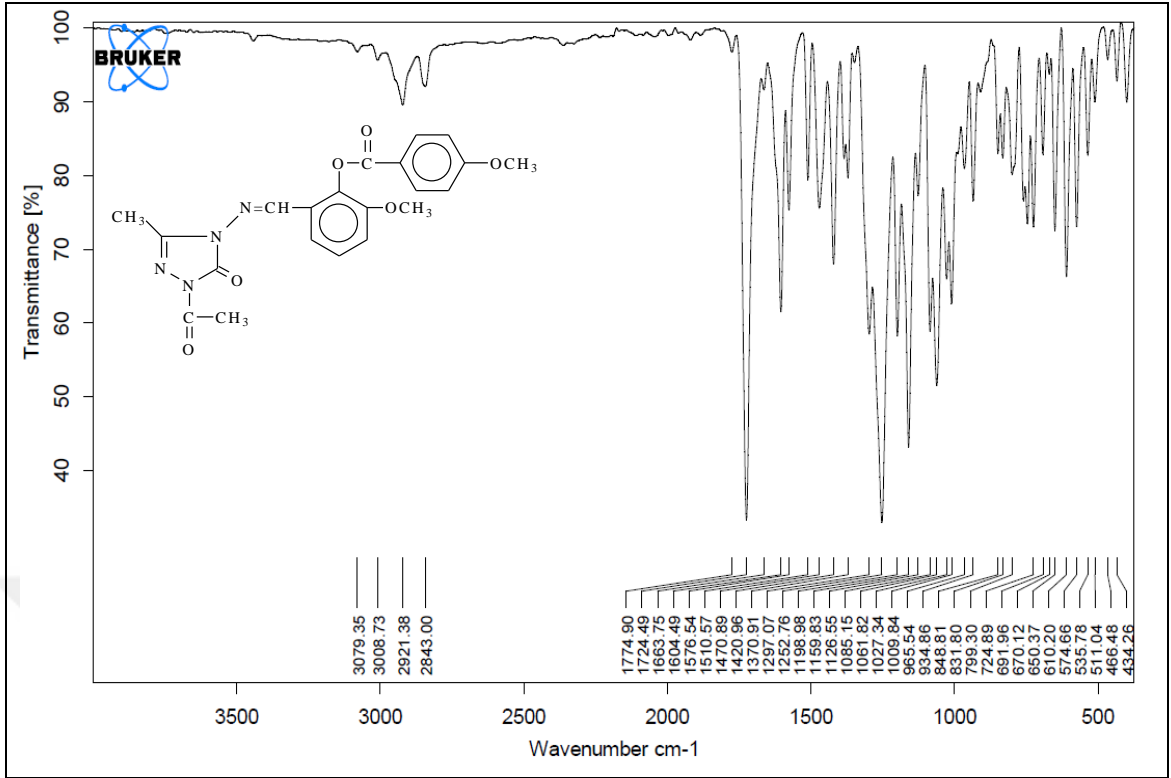
- [81] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., “Harper’ın biyokimyası”, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), Barış Kitabevi, 24. baskı, İstanbul, (1996).
- [82] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, Arşiv, 11, 299-304 (2002).
- [83] Van Der Vliet, A., O’neill, C. A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H., “Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxyxynitrite”, FEBS Letters, 339: 89-92 (1994).
- [84] Hawkins, C. L., Davies, M. J., “Degradation of hyaluronic acid, poly- and mono-saccharides, and model compounds by hypochlorite: Evidence for radical intermediates and fragmentation”, Free Radical Biology and Medicine, 24 (9): 1396-1410 (1998).
- [85] McNeil, J. D., Wiebkin, O. W., Betts, W. H., Cleland, L. G., “Depolymerisation products of hyaluronic acid after expose to oxygen-derived free radicals”, Annals of the Rheumatic Diseases, 44, 780-789 (1985).
- [86] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 27 (1): 41-50 (1996).
- [87] Percival, M., “Antioxidants”, Clinical Nutrition Insights, 10: 1-4 (1998).
- [88] Frankel, E. N., Meyer, A. S., “The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants”, Journal of the Science of Food and Agriculture, 80: 1925-1941 (2000).
- [89] Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., Deemer, E. K., “Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxydant power (FRAP) assays: A comparative study”, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50: 3122-3128 (2002).
- [90] Huang, D., Ou, B., Prior, R., “The chemistry behind antioxidant capacity assays”, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53: 1841-1856 (2005).
- [91] Tomer, D., Mcleman, L., Ohmine, S., Scherer, P. M., Murray, B. K., O’Neill, K. L., “Comparison of the total oxyradical scavenging capacity and oxygen radical absorbance capacity antioxidant assays”, Journal of Medicinal Food, 10 (2): 337-344 (2007).

- [92] Benzie, I. F. F., Strain, J. J., “The ferric reducing ability of plasma (FRAP) assay a measure of “Antioxidant Power”: The FRAP assay”, *Analytical Biochemistry*, 239: 70-76 (1996).
- [93] Alkan, M.; Gürbüz, A. Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, TUBİTAK Proje (107T633), 2009.
- [94] Alkan M., Gürbüz A., Yüksek H., Gursoy Kol O., Ocak Z. “Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 3-alkyl(aryl)-4-[2-(4-methoxybenzoxy)-3-methoxy]-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones”, *Caucasian Journal of Science*, 1 (1): (2014) 129–137.
- [95] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, *Japanese J. Nutr.*, 44: 307-315 (1986).
- [96] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, *Nature*, 181: 1199-1200 (1958).
- [97] 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).

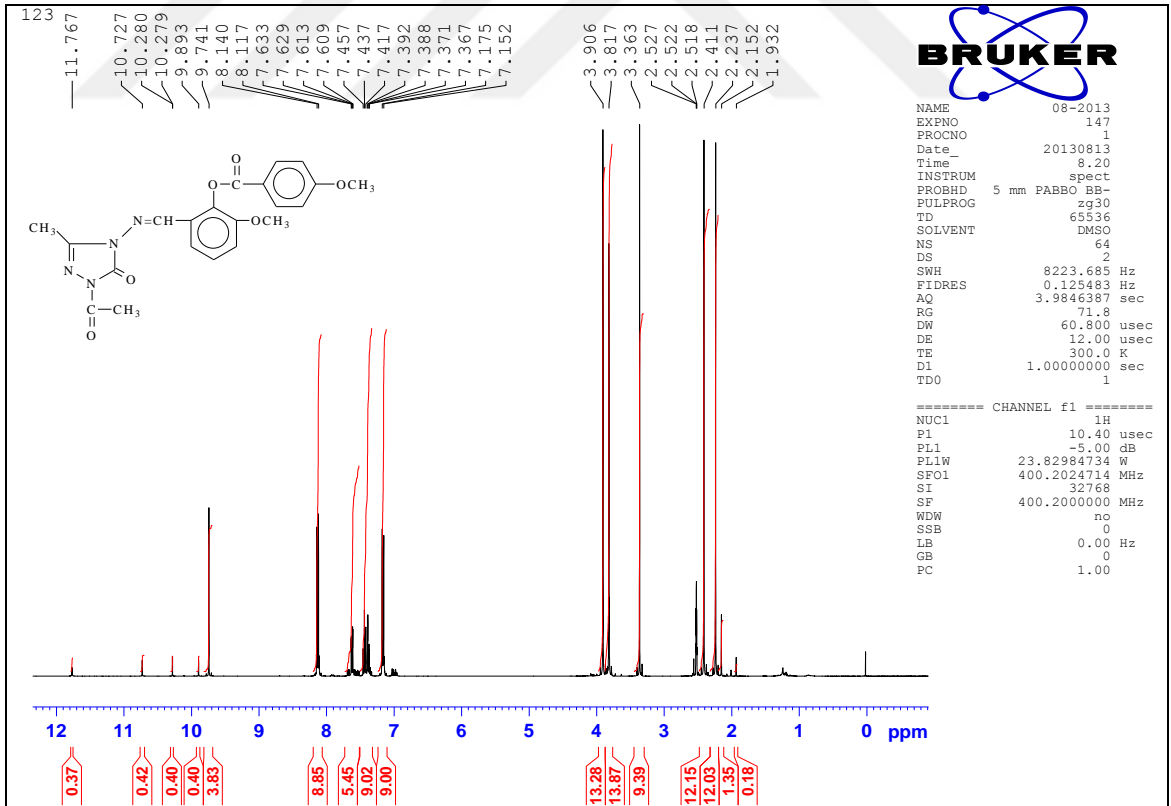


## **6. EKLER**

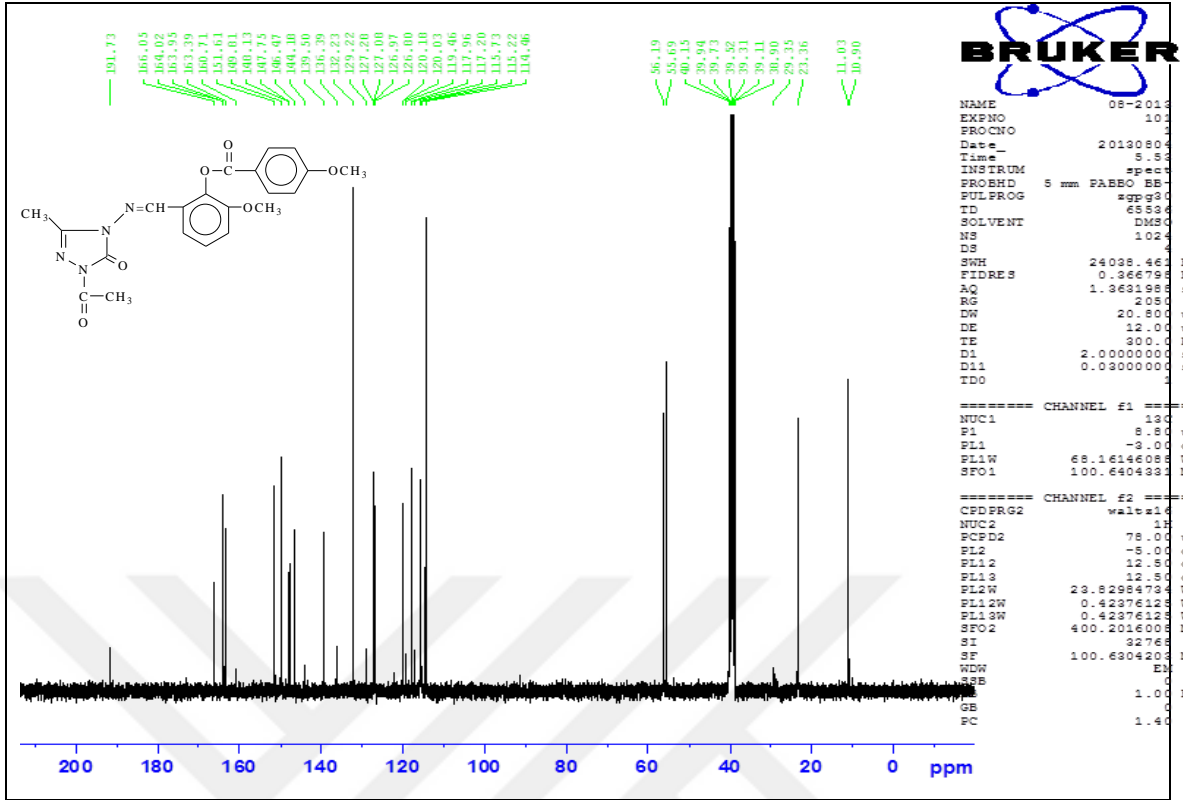




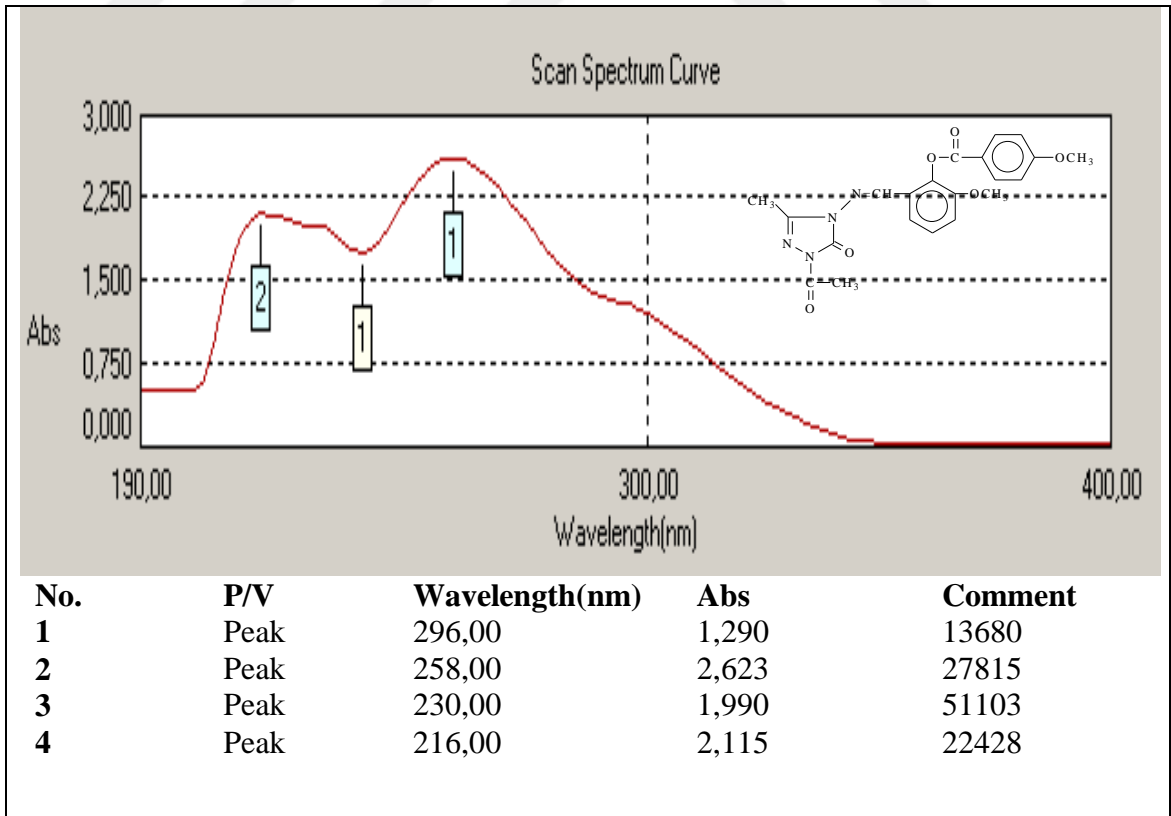
Ek Şekil 1. 105 Bileşiğinin IR Spektrumu



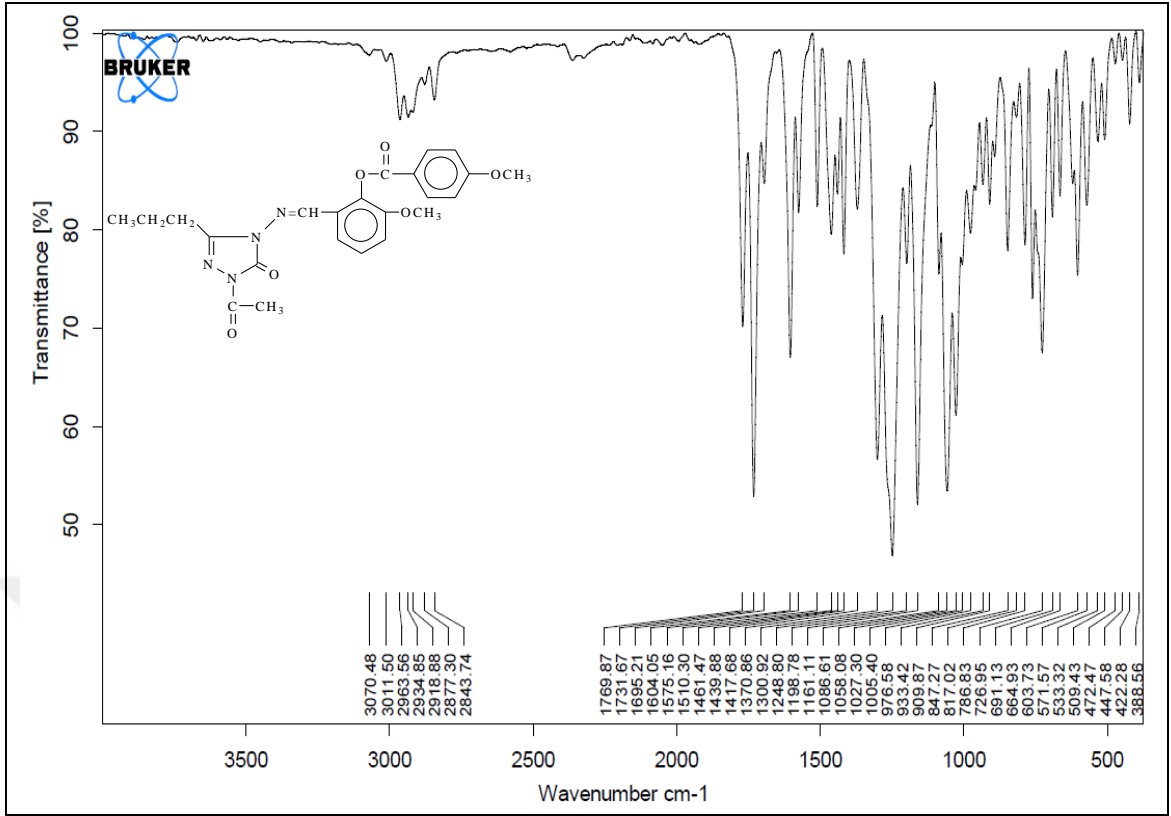
Ek Şekil 2. 105 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



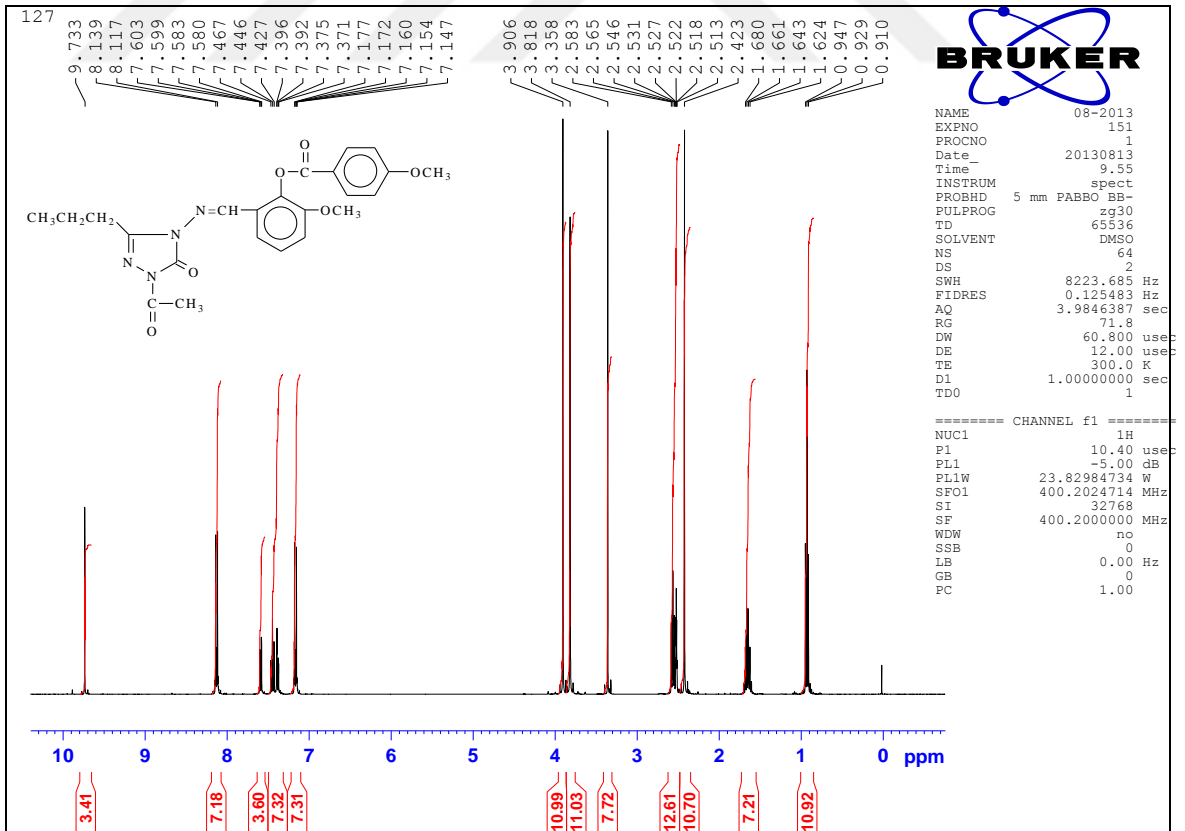
Ek Şekil 3. 105 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



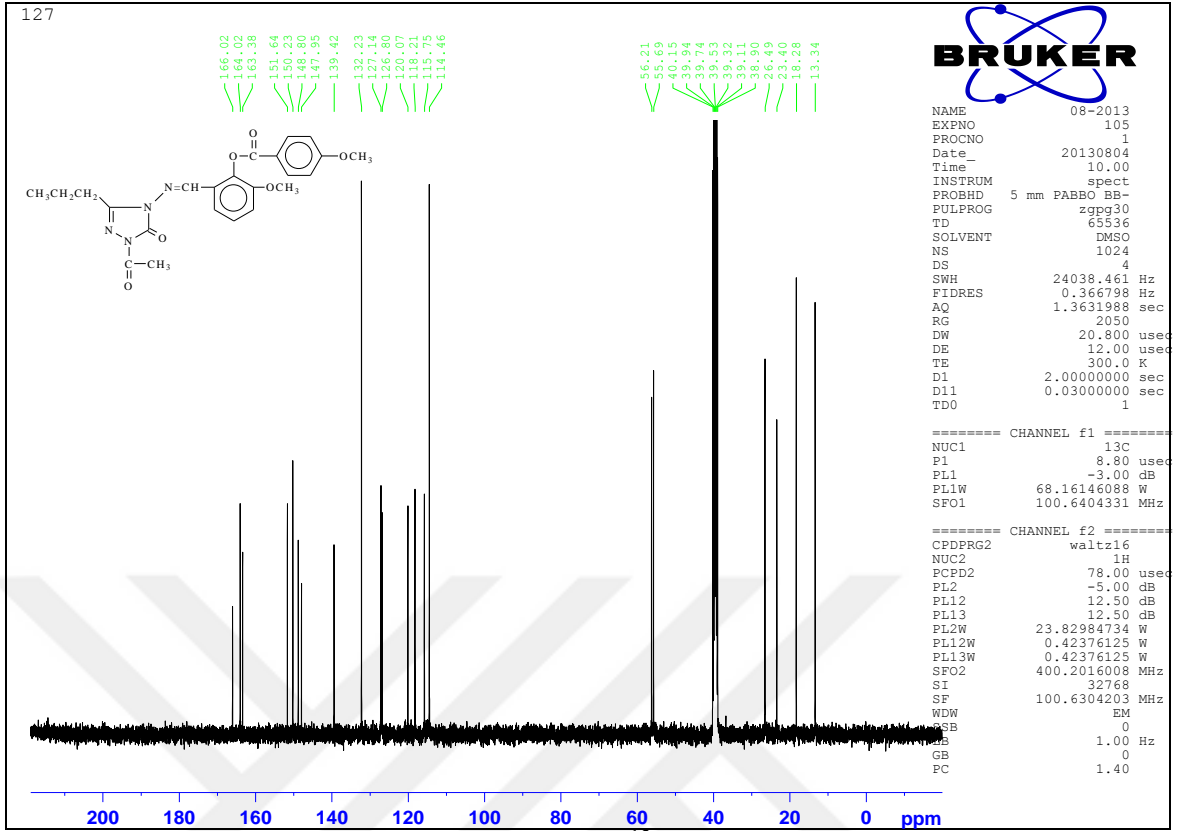
Ek Şekil 4. 105 Bileşiğinin UV Spektrumu



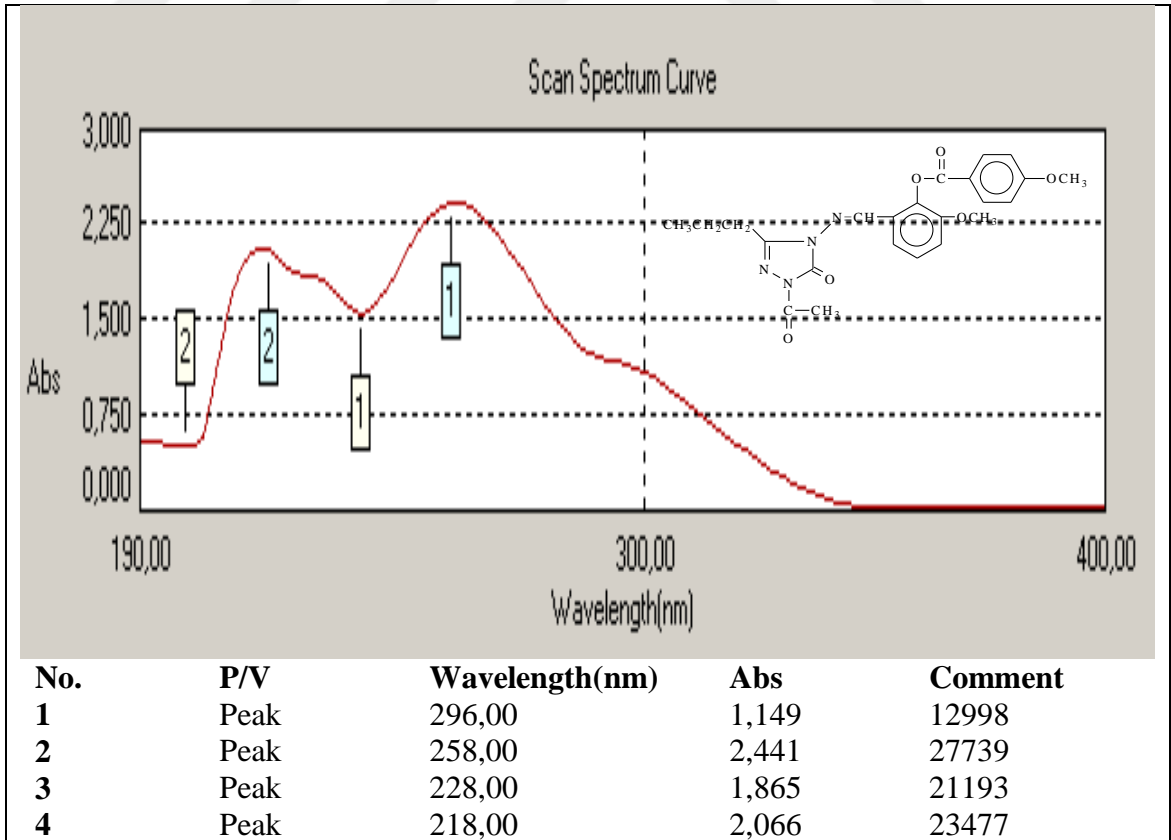
Ek Şekil 5. 106 Bileşiğinin IR Spektrumu



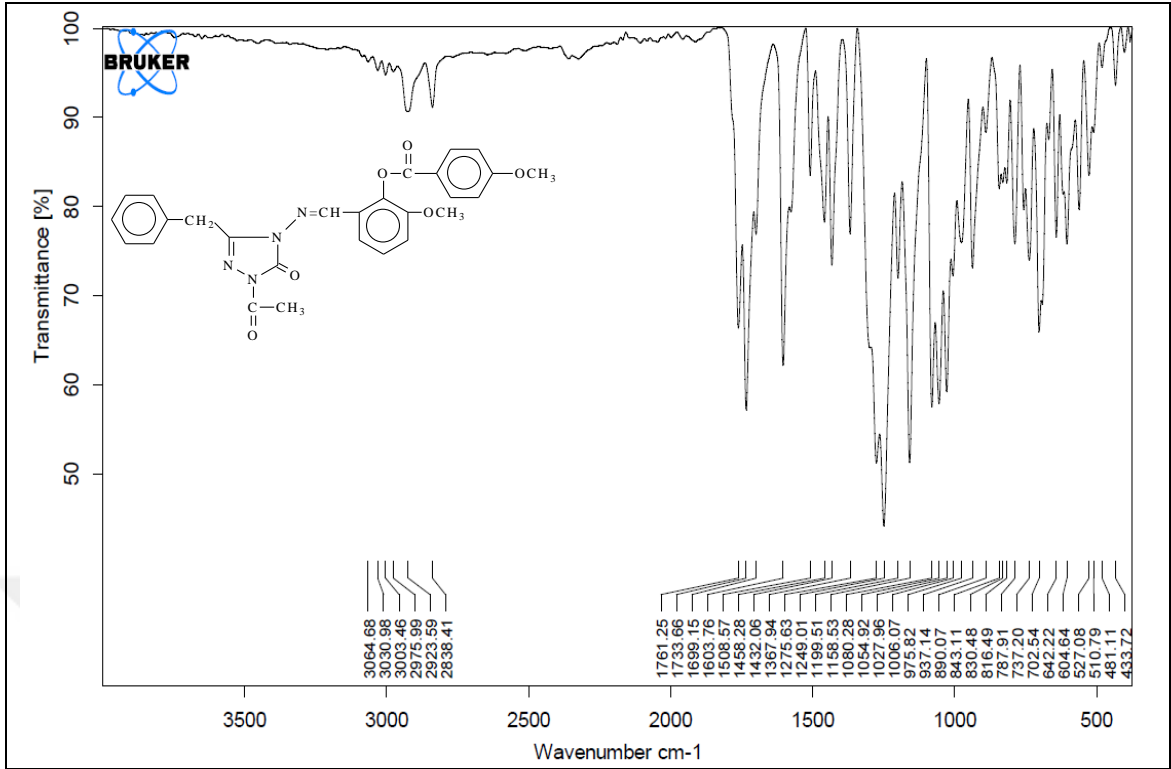
Ek Şekil 6. 106 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



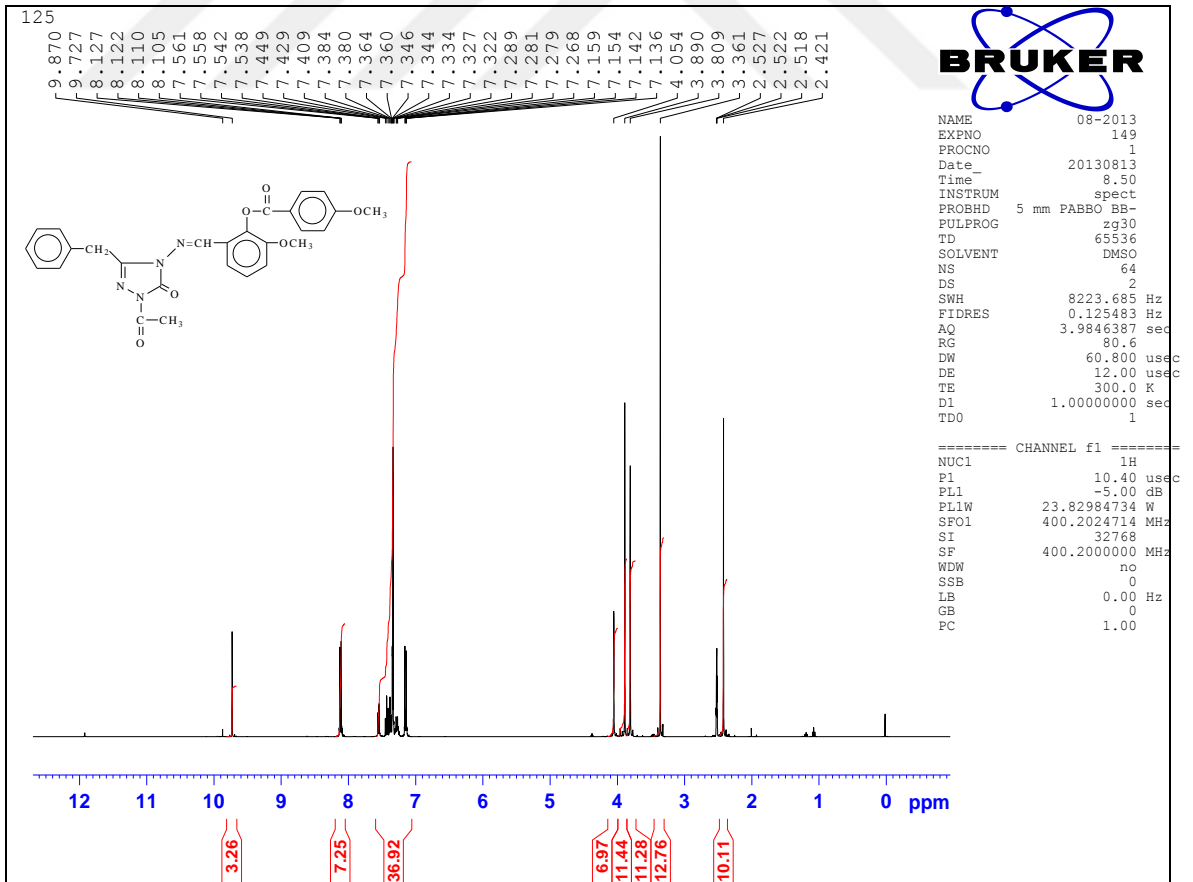
Ek Şekil 7. 106 Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



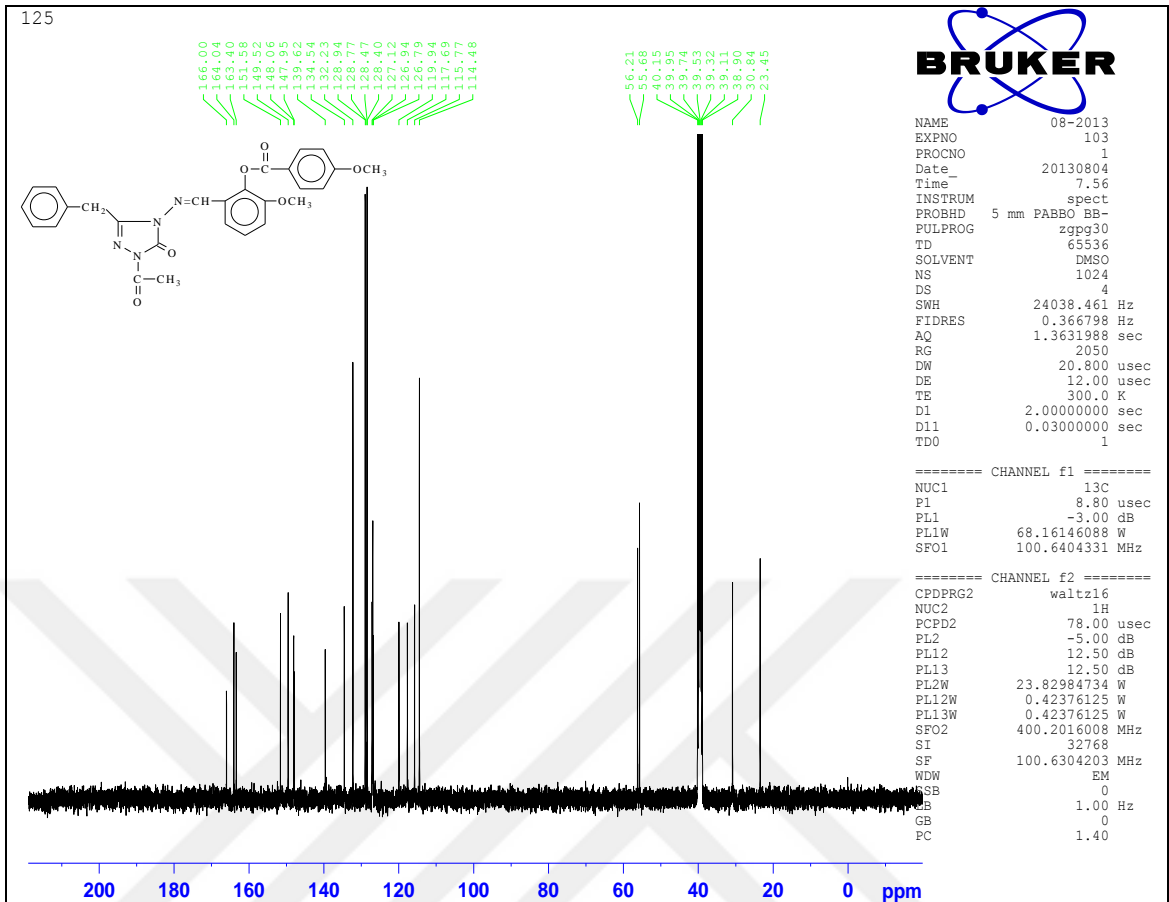
Ek Şekil 8. 106 Bileşiğinin UV Spektrumu



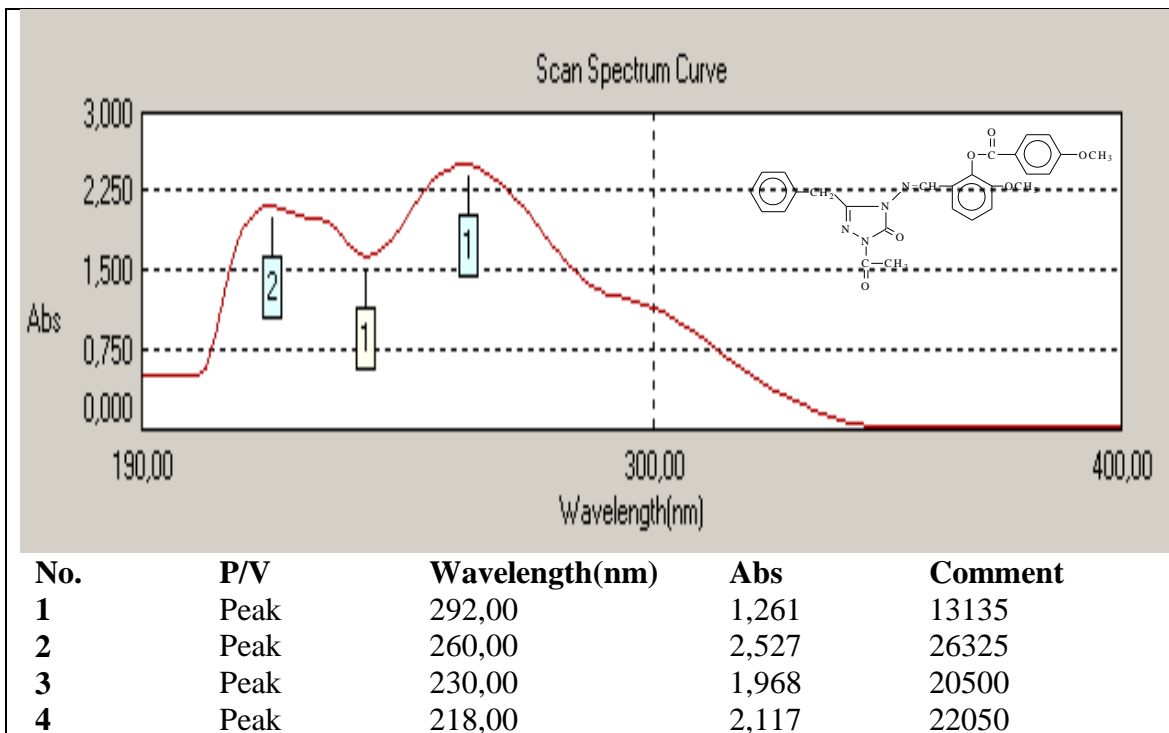
Ek Şekil 9. 107 Bileşiğinin IR Spektrumu



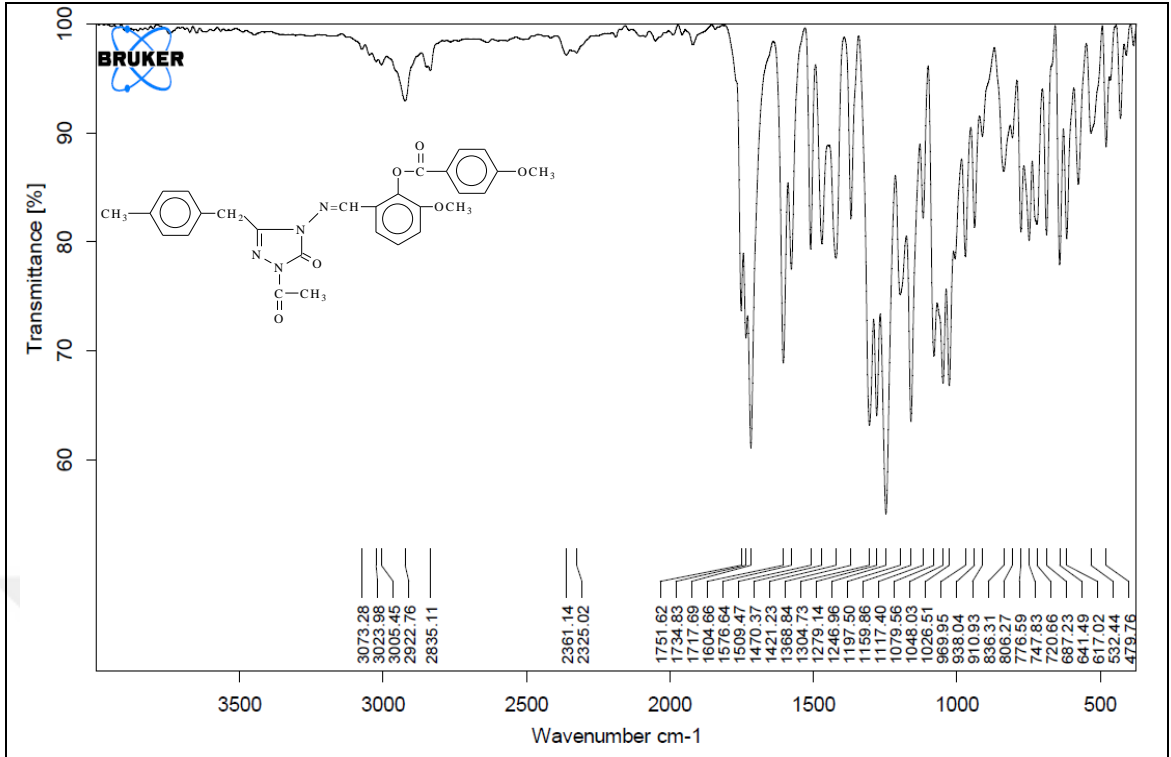
Ek Şekil 10. 107 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



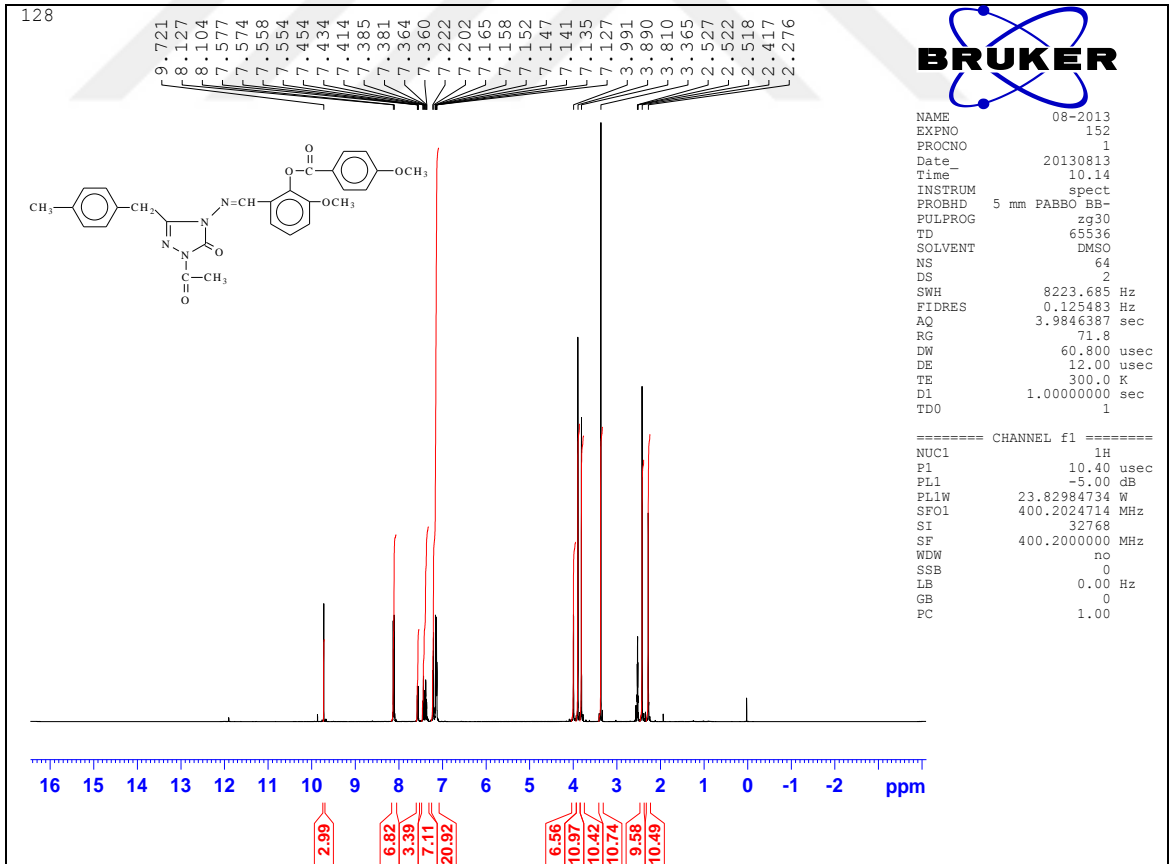
Ek Şekil 11. 107 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



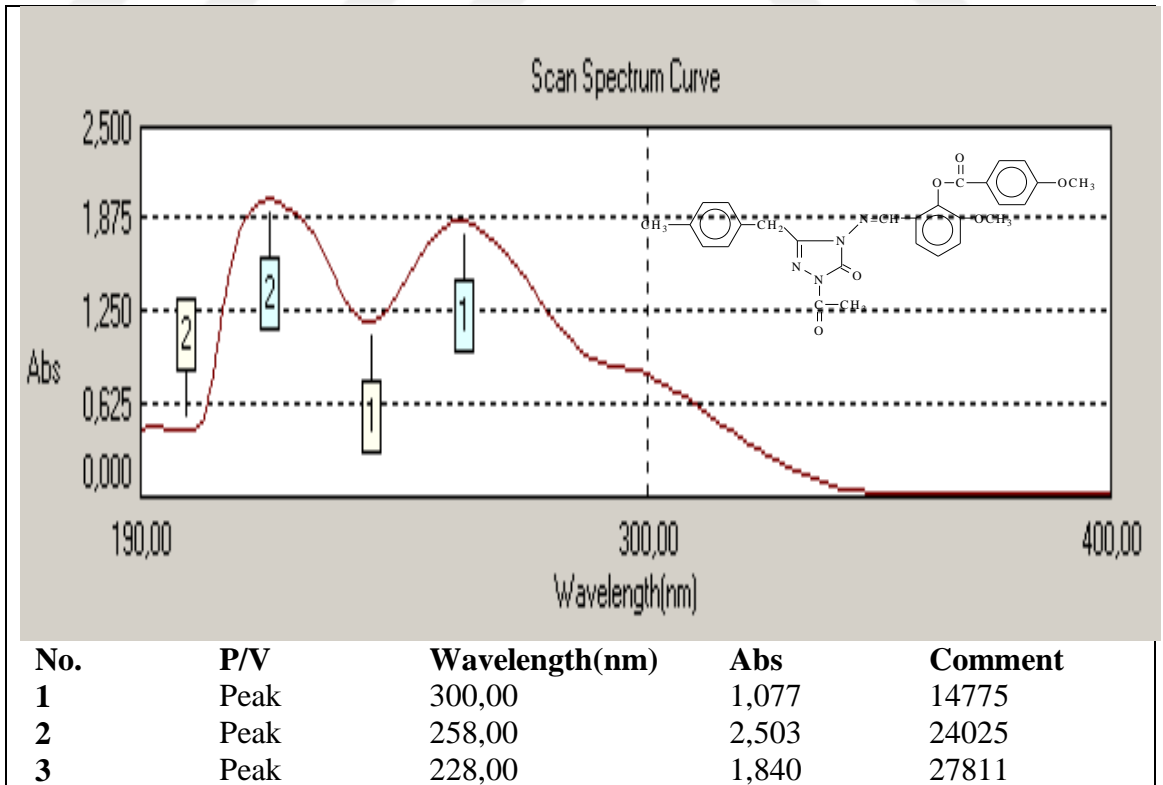
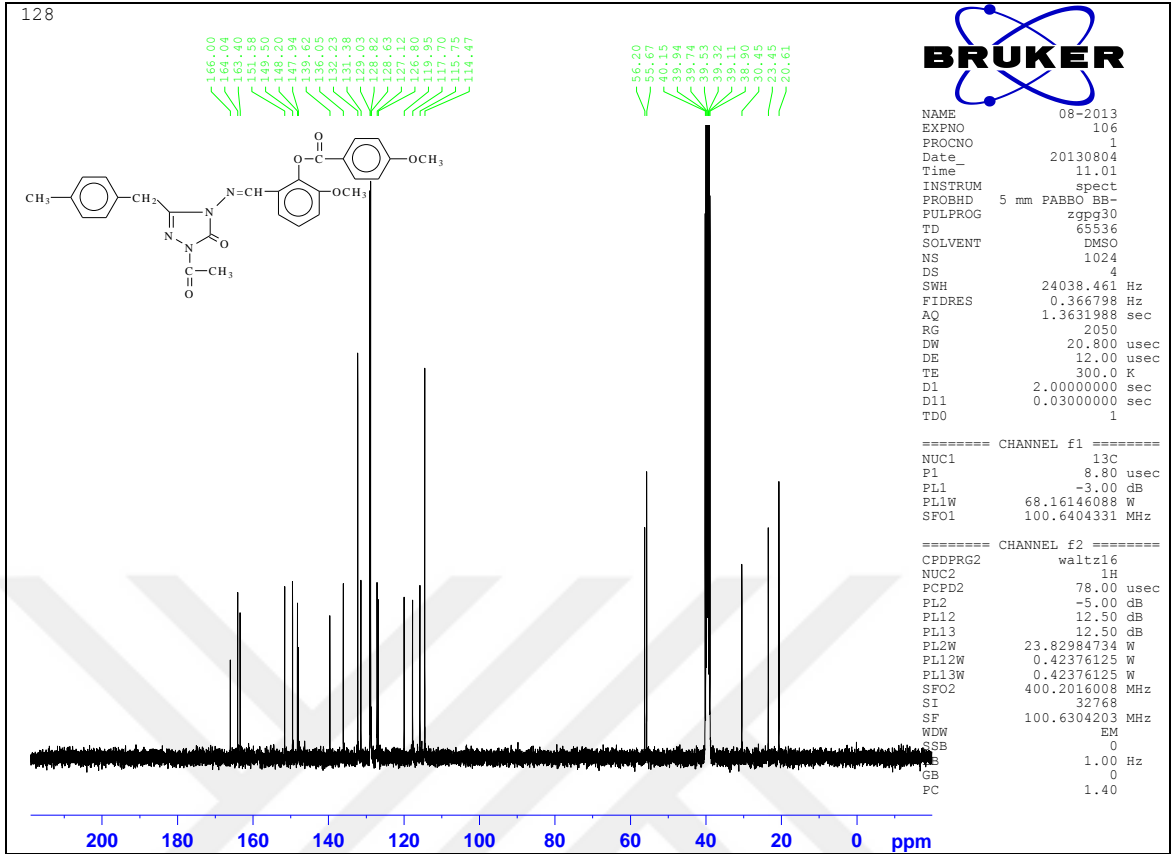
Ek Şekil 12. 107 Bileşiğinin UV Spektrumu



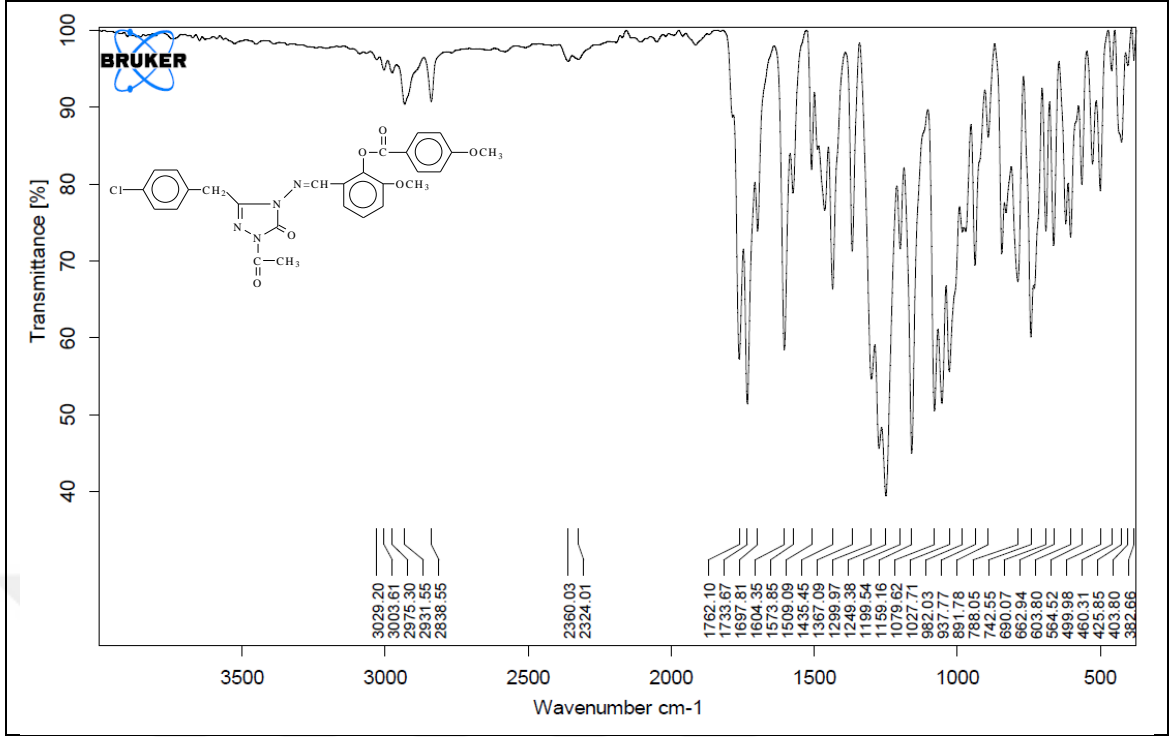
Ek Şekil 13. 108 Bileşiğinin IR Spektrumu



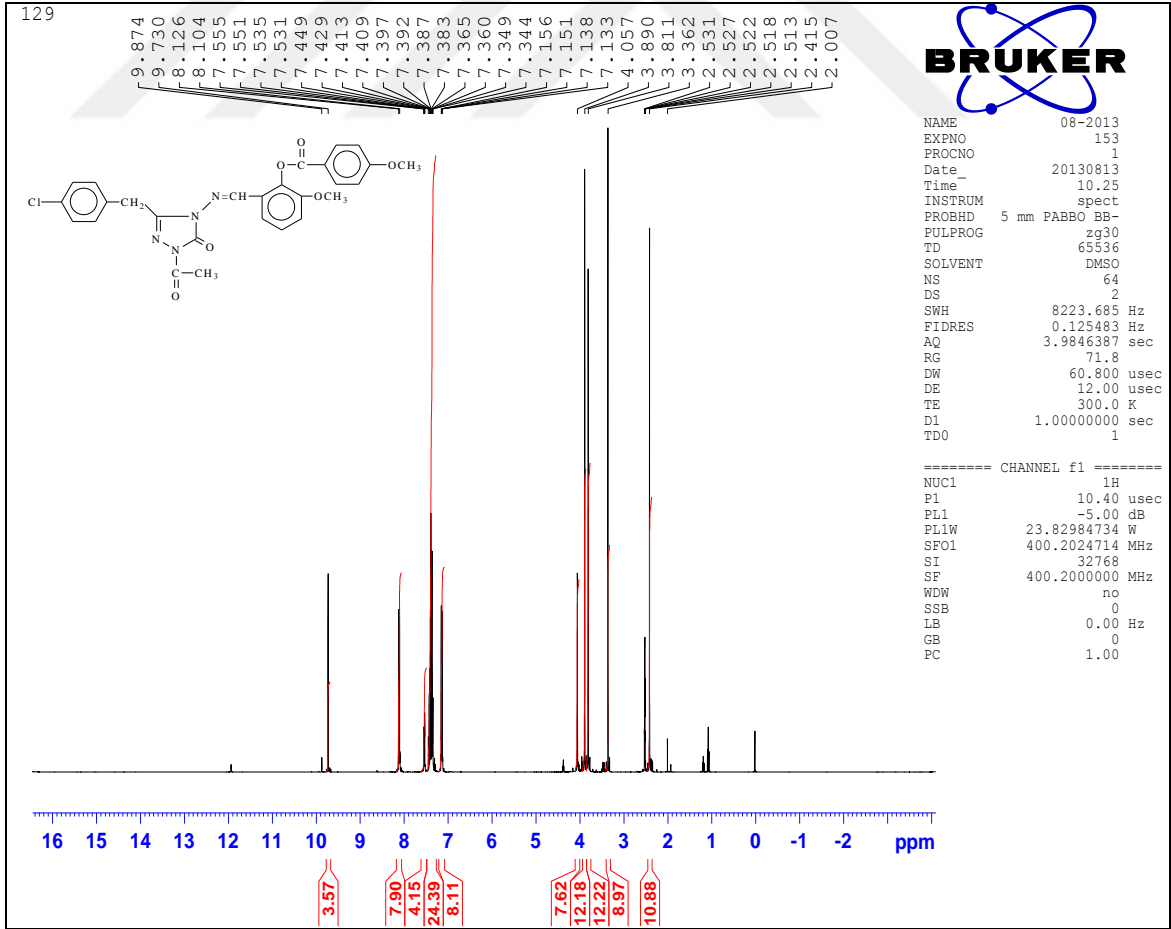
Ek Şekil 14. 108 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



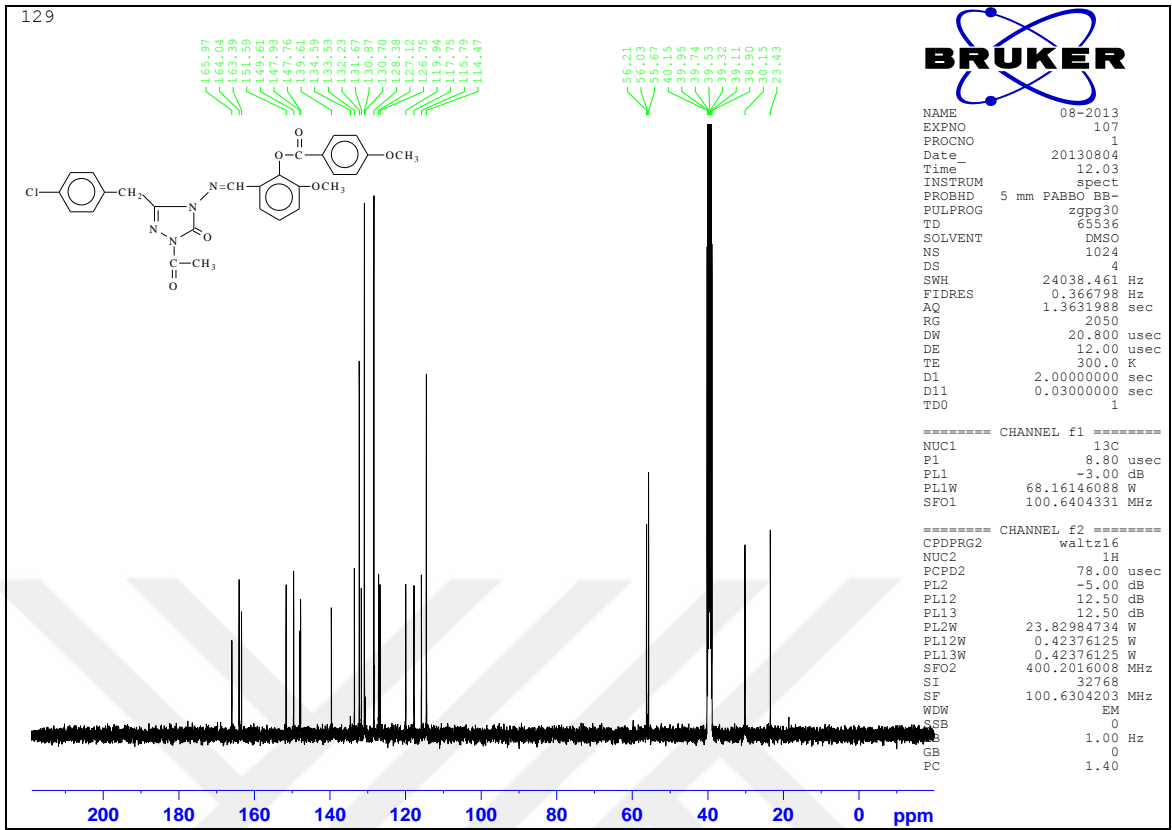




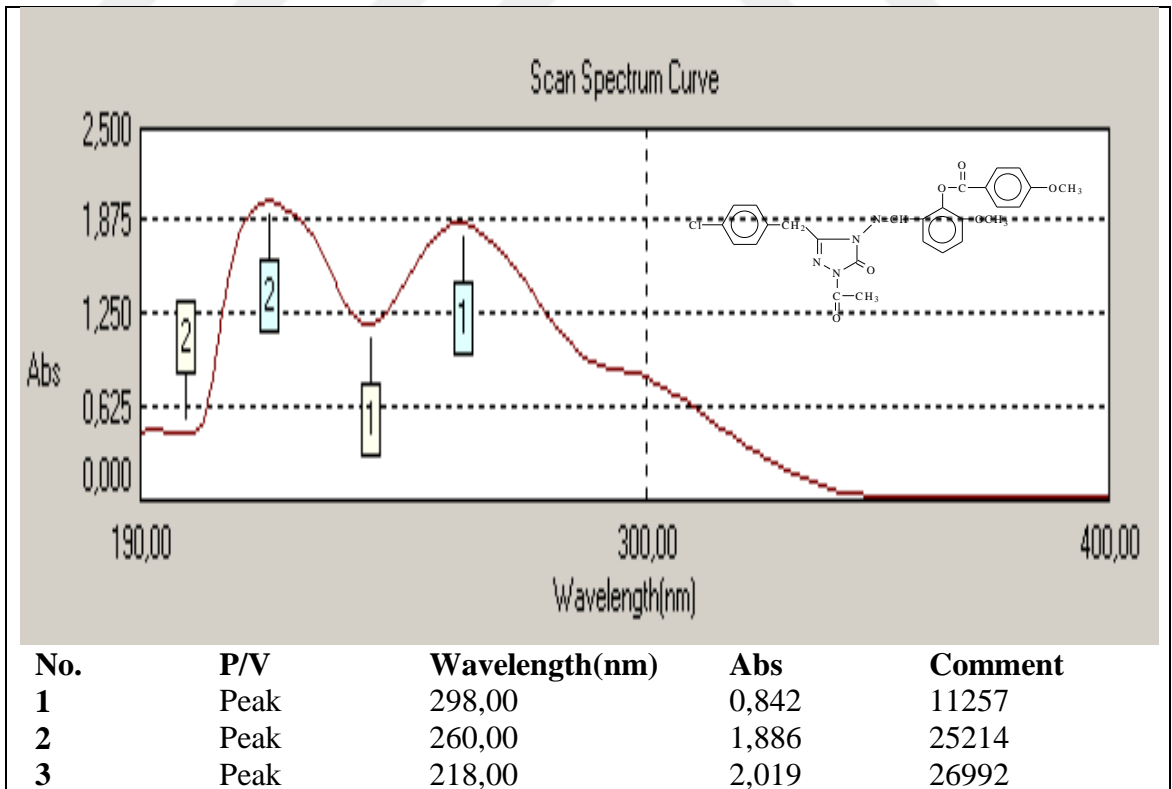
Ek Şekil 17. 109 Bileşiğinin IR Spektrumu



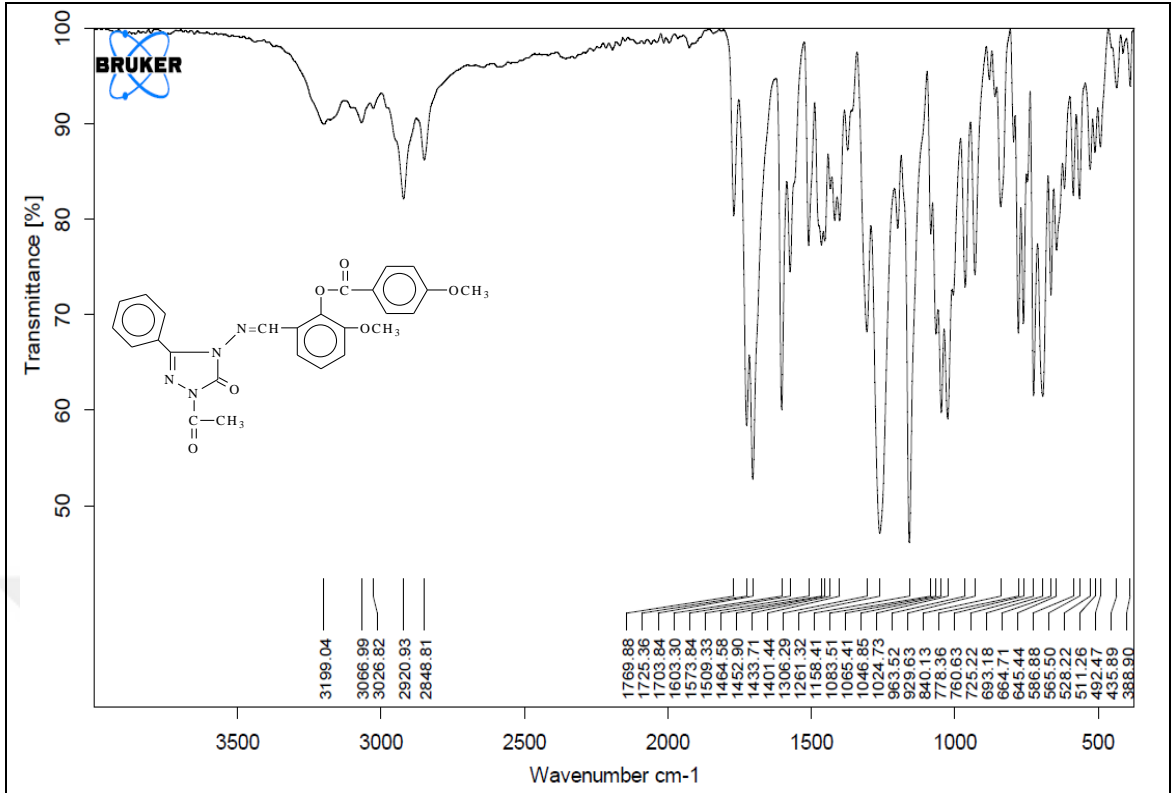
Ek Şekil 18. 109 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



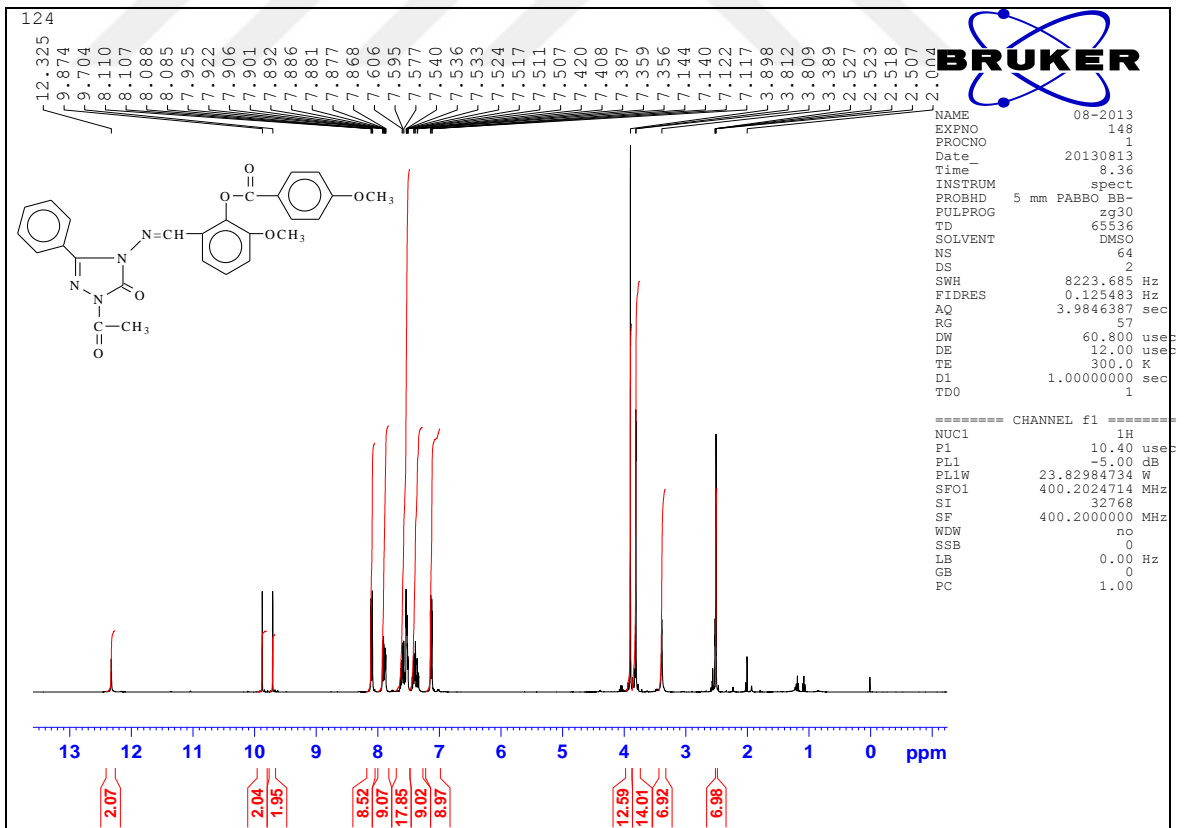
Ek Şekil 19. 109 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



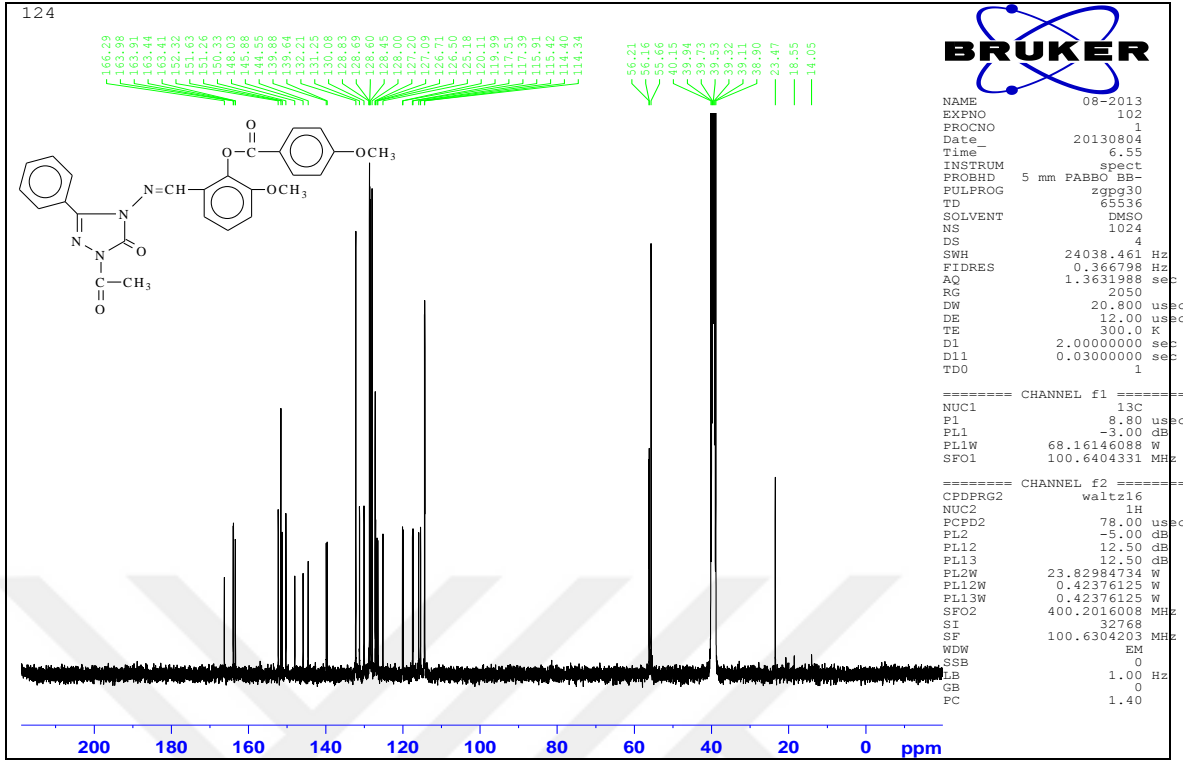
Ek Şekil 20. 109 Bileşiminin UV Spektrumu



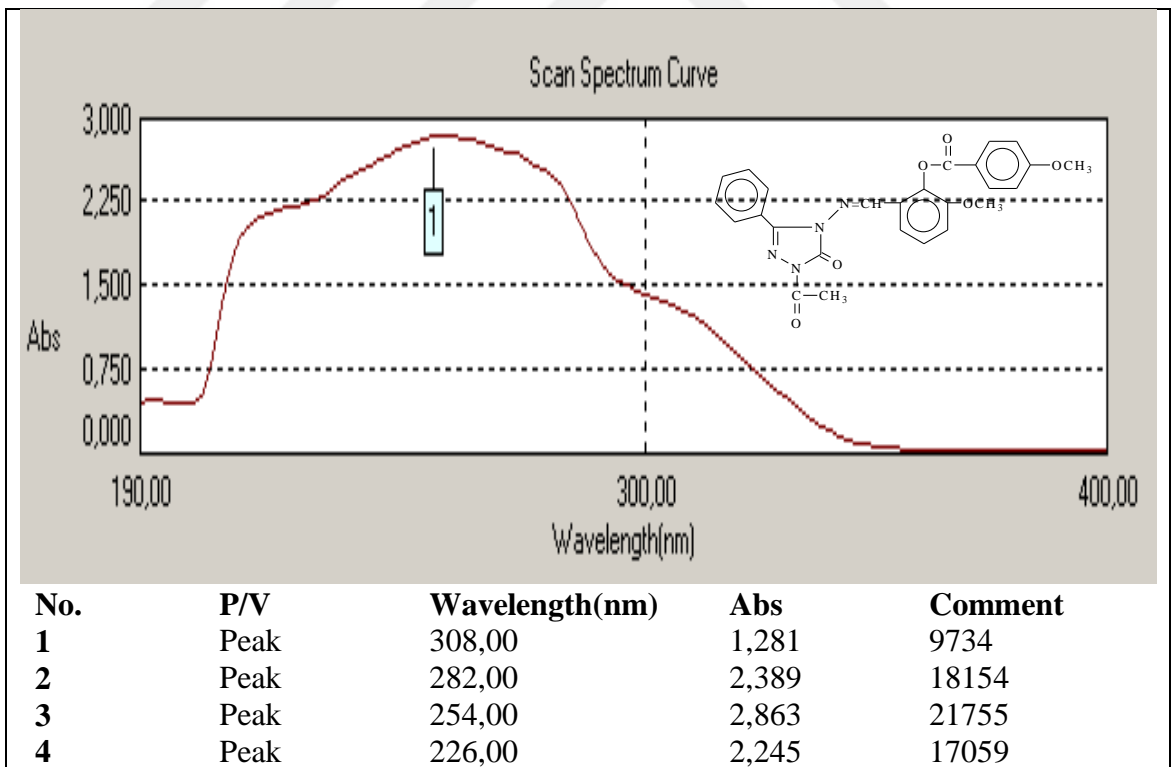
Ek Şekil 21. 110 Bileşiminin IR Spektrumu



Ek Şekil 22. 110 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Ek Şekil 23. 110 Bileşinin  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



Ek Şekil 24. 110 Bileşinin UV Spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Esra KARAKAŞ  
**Doğum Yeri:** Arpaçay  
**Doğum Tarihi:** 22.07.1990  
**Adres:** Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü  
**E posta:** esrakarakas36@hotmail.com

### Eğitim Durumu :

<b>Lise:</b>	Süleyman Demirel Lisesi	2003-2006
<b>Lisans:</b>	Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	2008-2012
<b>Yüksek Lisans</b>	Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya	2013-