

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

**BAZI YENİ 1-ASETİL-3,4-DİSUBSTİTUE-4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-
ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE İN-
VİTRO ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**MUZAFFER POLAT
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

**ŞUBAT-2014
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Muzaffer POLAT'ın Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "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" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy .. birliği ile kabul edilmiştir.

.11 / 06. / 2014

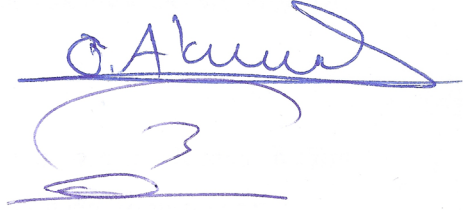
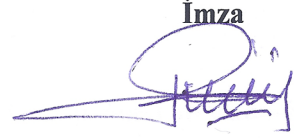
Adı ve Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK

Üye : Yrd.Doç.Dr. Onur AKYILDIRIM

Üye : Yrd.Doç.Dr. Faruk KARDAŞ

İmza



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

Doç. Dr. Muzaffer ALKAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

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

Çalışmada, nitrillerden başlanarak sentezlenen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin benzaldehid türevi 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 üç farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

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 Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a, tezimin yazım aşamasında bilgi birikiminden yararlandığım Uzman Murat BEYTUR'a destek olan hocalarım Yrd.Doç.Dr. Onur AKYILDIRIM'a Uzman Hilal MEDETALİBEYOĞLU'na, Gül KEMER'e, Sevda MANAP'a ve tüm araştırma ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen abim BİLGİN POLAT'a ve tüm aileme ayrıca tezimi yazarken yardımını esirgemeyen ATIF KOÇAK'a şükranlarımı sunarım.

Şubat 2014

Muzaffer POLAT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	14
1.2.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	15
1.2.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)	17
1.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	18
1.2.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	19
1.2.1.4. Singlet Oksijen (1O_2)	19
1.2.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)	20
1.2.1.6. Nitrik Oksit (NO)	20
1.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri	20
1.2.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	21
1.2.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	21
1.2.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri	21
1.2.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi	22
1.2.3. Antioksidanların Sınıflandırılması	22
1.2.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları	22
1.2.4.1. HAT-Temelli Metodlar	23
1.2.4.2. ET-Temelli Metodlar	24
1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve Reaksiyonları	26
1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi	53

2.	MATERYAL VE YÖNTEM	58
2.1.	Sentez	58
2.1.1.	1-Asetil-3-metil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (102):	60
2.1.2.	1-Asetil-3-etil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (103):	62
2.1.3.	1-Asetil-3-n-propil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (104):	64
2.1.4.	1-Asetil-3-benzil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (105):	66
2.1.5.	1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (106):	68
2.1.6.	1-Asetil-3-klorobenzil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (108):	70
2.1.7.	1-Asetil-3-fenil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (109):	72
2.1.8.	1-Asetil-3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (110):	74
2.1.9.	1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (111):	76
2.1.10.	1-Asetil-3-p-klorobenil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (112):	78
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	80
2.2.1.	İndirgeme Gücü	80
2.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	81
2.2.3.	Metal Şelat Aktivitesi	82
3.	BULGULAR	83
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri	83
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	84
3.2.1.	İndirgeme Gücü	84
3.2.2.	Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	85

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	86
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	88
4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	88
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	89
4.2.1. İndirgeme Gücü	89
4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	89
4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	91
5. KAYNAKLAR	93
6. EKLER	101
7. ÖZGEÇMİŞ	142

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 5 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 3-hidroksibenzaldehid ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid'in trietilamin varlığında 3,5-dinitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 3-(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd ve 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile muamelesinden 5 adet 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 5 adet 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde, 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 10 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 10 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin UV spektrumları alınmış, λ_{\max} değerlerine karşın gelen ϵ değerleri hesaplanmıştır.

Daha sonra çalışmada sentezlenen 10 yeni bileşiğin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan aktiviteleri incelenmiş, grafikleri çizilmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

2014, 142

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

SUMMARY

In this study, firstly five 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 3-(3,5-dinitrobenzoxy)-benzaldehyde and 3-(3,5-dinitrobenzoxy)-4-methoxybenzaldehyde, which were synthesized by the reaction of 3-hydroxybenzaldehyde and 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde with 3,5-dinitrobenzoyl chloride by using triethylamine, were investigated and five 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3,5-dinitro benzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one, five 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained.

In the originally section of the study, 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl(aryl)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were treated with acetic anhydride and ten novel 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoxy)-benzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoxy)-4-methoxybenzylidenamino]-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones were synthesized.

In the second part of the study, the structures of ten new compounds were characterized by using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectra. Furthermore, UV spectrums of seven new compounds were investigated and λ_{\max} and ϵ values were calculated.

In third part of the study, ten 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, 142 pages

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	103 Bileşiğinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Radikal Giderme Aktiviteleri	90
Şekil 4.2.	108 Bileşiğinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Radikal Giderme Aktiviteleri	90
Şekil 4.3.	101 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	91
Şekil 4.4.	107 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	92
Ek Şekil 1.	102 Bileşiğinin IR Spektrumu	102
Ek Şekil 2.	102 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	103
Ek Şekil 3.	102 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	104
Ek Şekil 4.	102 Bileşiğinin UV Spektrumu	105
Ek Şekil 5.	103 Bileşiğinin IR Spektrumu	106
Ek Şekil 6.	103 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	107
Ek Şekil 7.	103 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	108
Ek Şekil 8.	103 Bileşiğinin UV Spektrumu	109
Ek Şekil 9.	104 Bileşiğinin IR Spektrumu	110
Ek Şekil 10.	104 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	111
Ek Şekil 11.	104 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	112
Ek Şekil 12.	104 Bileşiğinin UV Spektrumu	113
Ek Şekil 13.	105 Bileşiğinin IR Spektrumu	114
Ek Şekil 14.	105 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) <i>Spektrumu</i>	115
Ek Şekil 15.	105 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	116
Ek Şekil 16.	105 Bileşiğinin UV Spektrumu	117
Ek Şekil 17..	106 Bileşiğinin IR Spektrumu	118
Ek Şekil 18..	106 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	119
Ek Şekil 19.	106 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	120
Ek Şekil 20.	106 Bileşiğinin UV Spektrumu	121
Ek Şekil 21.	108 Bileşiğinin IR Spektrumu	122
Ek Şekil 22.	108 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	123

Ek Şekil 23.	108 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	124
Ek Şekil 24.	108 Bileşiğinin UV Spektrumu	125
Ek Şekil 25.	109 Bileşiğinin IR Spektrumu	126
Ek Şekil 26.	109 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	127
Ek Şekil 27.	109 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	128
Ek Şekil 28.	109 Bileşiğinin UV Spektrumu	129
Ek Şekil 29..	110 Bileşiğinin IR Spektrumum	130
Ek Şekil 30.	110 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	131
Ek Şekil 31.	110 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	132
Ek Şekil 32.	110 Bileşiğinin UV Spektrumu	133
Ek Şekil 33.	111 Bileşiğinin IR Spektrumu	134
Ek Şekil 34.	111 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	135
Ek Şekil 35.	111 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	136
Ek Şekil 36.	111 Bileşiğinin UV Spektrumu	137
Ek Şekil 37.	112 Bileşiğinin IR Spektrumu	138
Ek Şekil 38.	112 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	139
Ek Şekil 39.	112 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	140
Ek Şekil 40.	112 Bileşiğinin UV Spektrumu	141

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 2.1.	İndirgeme Gücü Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	80
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	81
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	82
Tablo 3.1.	101 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	84
Tablo 3.2.	107 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	85
Tablo 3.3.	101 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	85
Tablo 3.4.	107 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri	86
Tablo 3.5.	101 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	86
Tablo 3.6.	107 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	87

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
Δ	: Kimyasal kayma (ppm)
E	: Molar absorbtivite katsayısı
Λ	: Dalga boyu (nm)
N	: Dalga sayısı (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''-disulfonyk asit sodyum tuzu

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

“Bazı Yeni 1-Asetil-3,4-disubstitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve İn-vitro Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 5 adet iminoester hidroklorür, 5 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 5 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin sentezi yapılmıştır.

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

Sentez bölümünde 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 3-hidroksibenzaldehid ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehid’in trietilaminli ortamda 3,5-dinitrobenzoil klorür muamelesinden sentezlenen 3-(3,5-dinitrobenzoksi)benzaldehyd ve 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid ile reaksiyonundan çalışma için gerekli 5 adet 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 5 adet 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir.

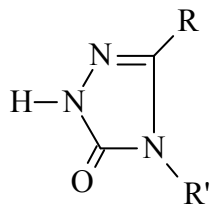
Çalışmanın orijinal bölümünde bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 10 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve yapıları spektroskopik yöntemler 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.

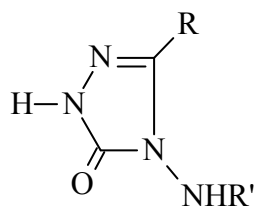
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.'de **“Formüller Tablosu”** başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

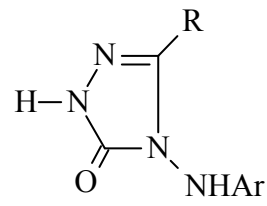
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p>1</p>	<p>2</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNHC} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>3</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p>R': C₂H₅</p> <p>4</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$ <p>5</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>6</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{NH}_2 \end{array} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>7</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>8</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NHR}' \end{array}$ <p>9</p>
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus} \\ \\ \text{NR}''\text{R}''' \end{array}$ <p>10</p>	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \\ \\ \text{NNH}_2 \end{array}$ <p>11</p>	<p>12</p>



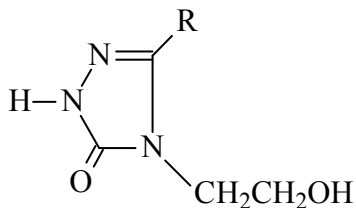
13



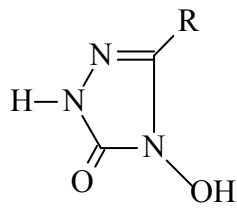
14



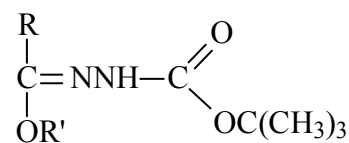
15



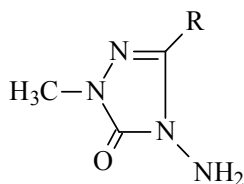
16



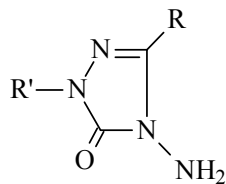
17



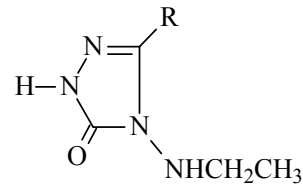
18



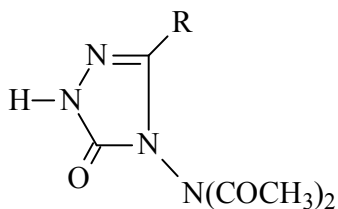
19



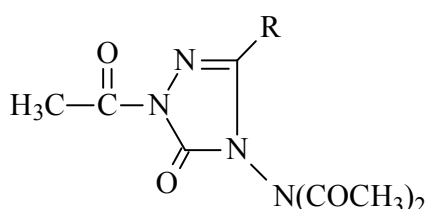
20



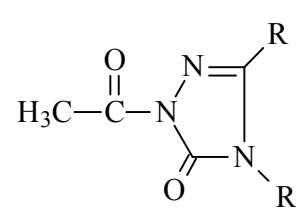
21



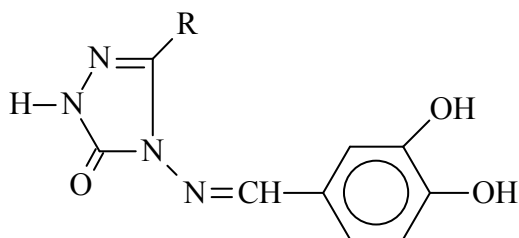
22



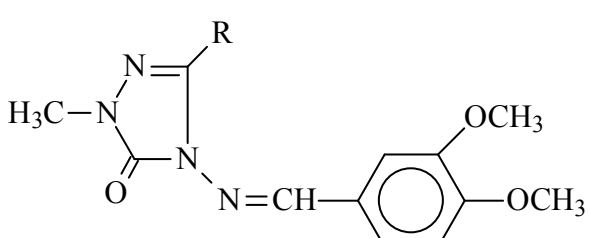
23



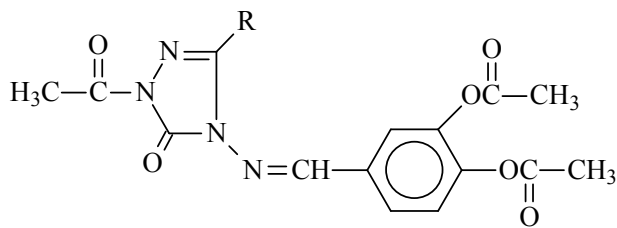
24



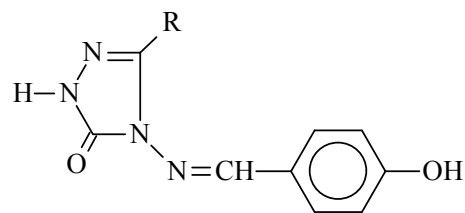
25



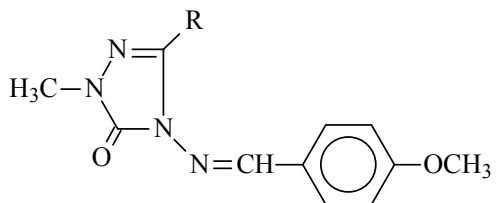
26



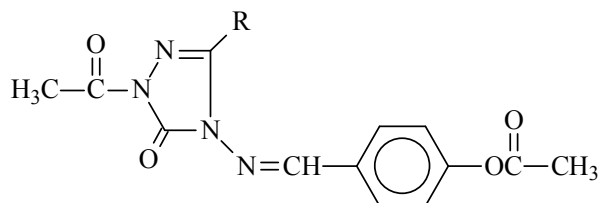
27



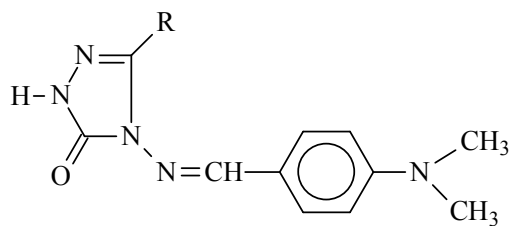
28



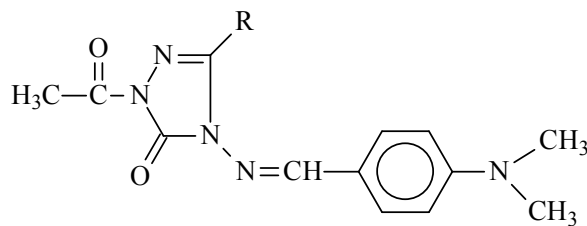
29



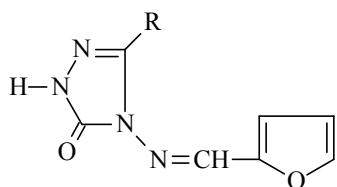
30



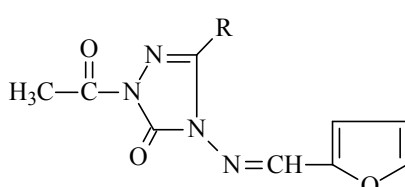
31



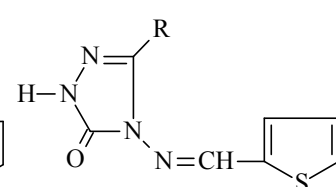
32



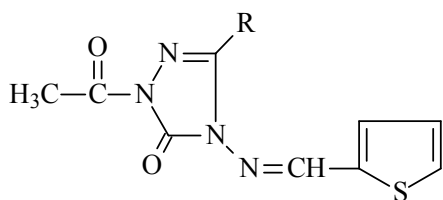
33



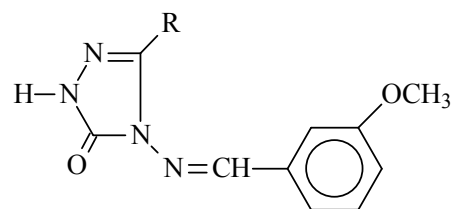
34



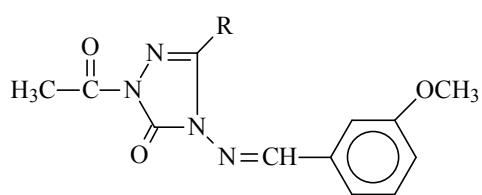
35



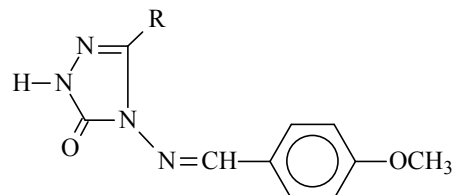
36



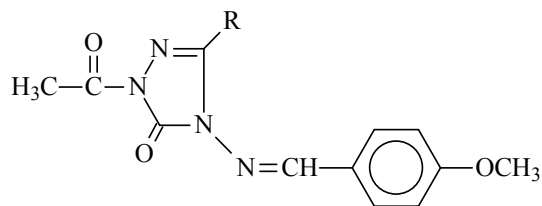
37



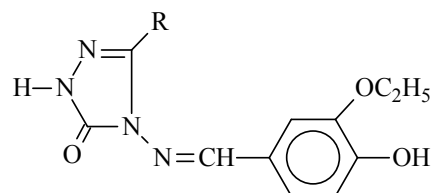
38



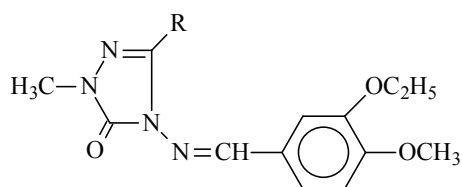
39



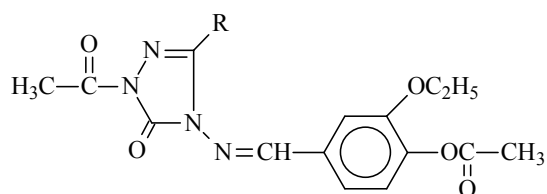
40



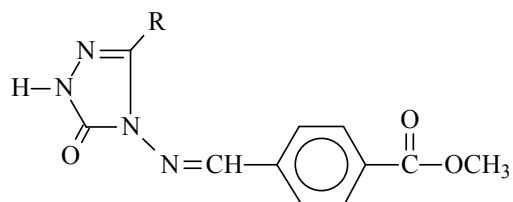
41



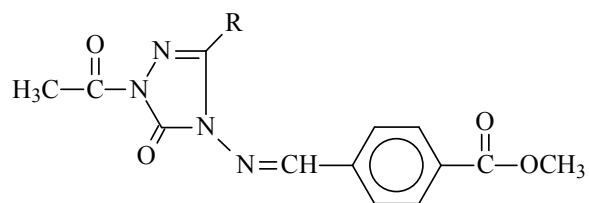
42



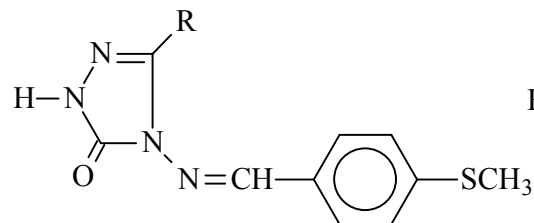
43



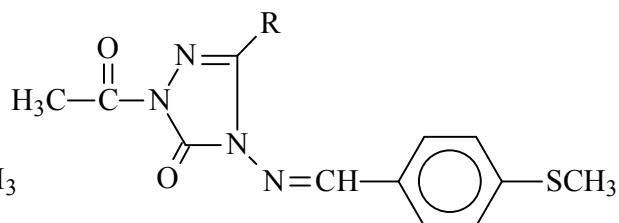
44



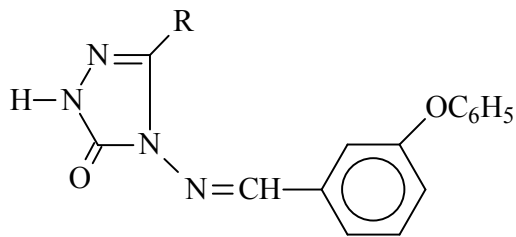
45



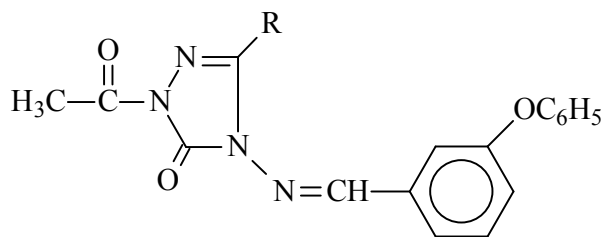
46



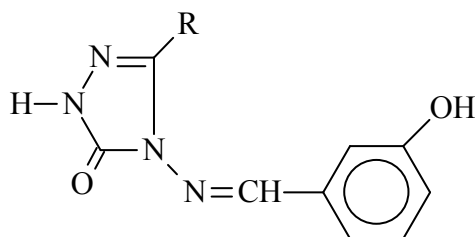
47



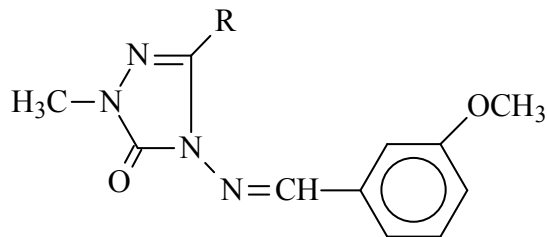
48



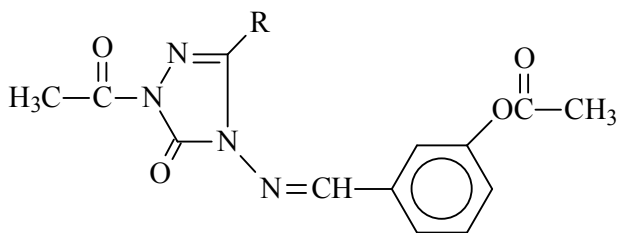
49



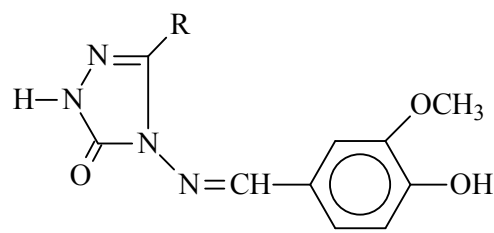
50



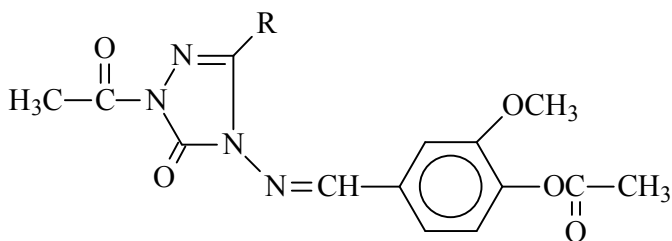
51



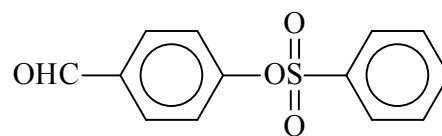
52



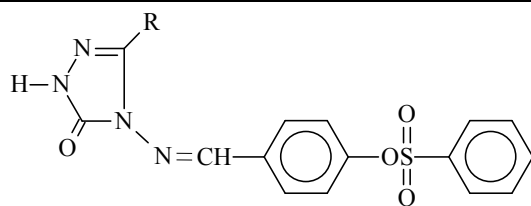
53



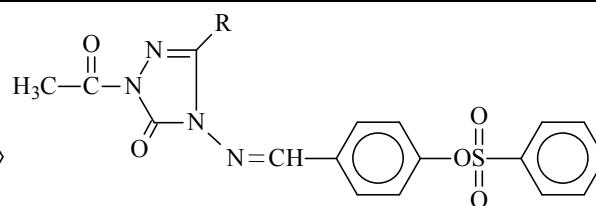
54



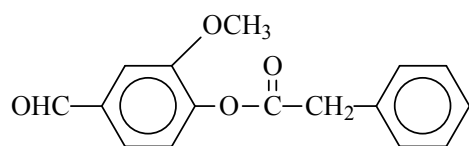
55



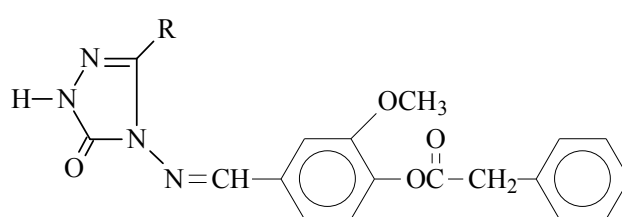
56



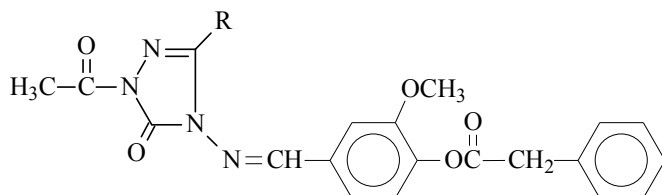
57



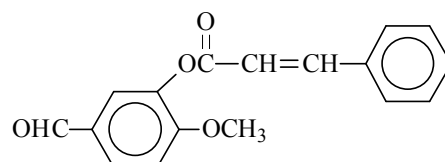
58



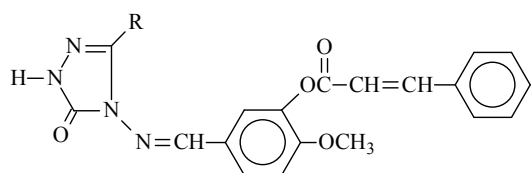
59



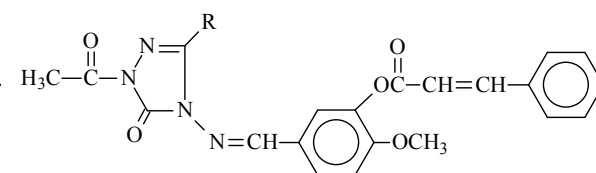
60



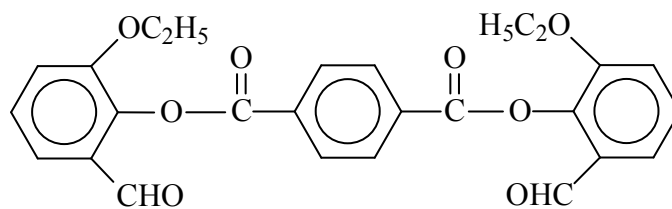
61



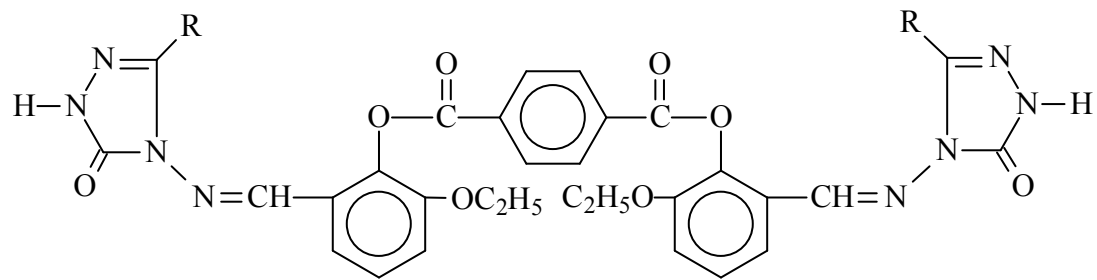
62



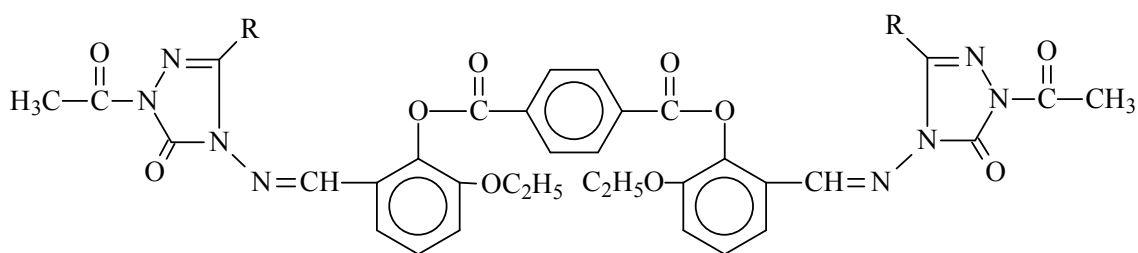
63



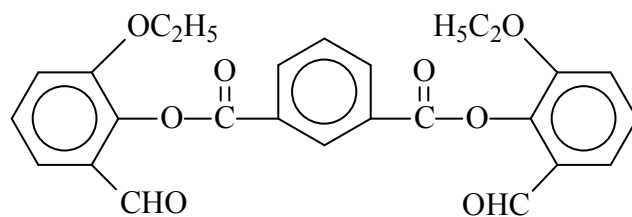
64



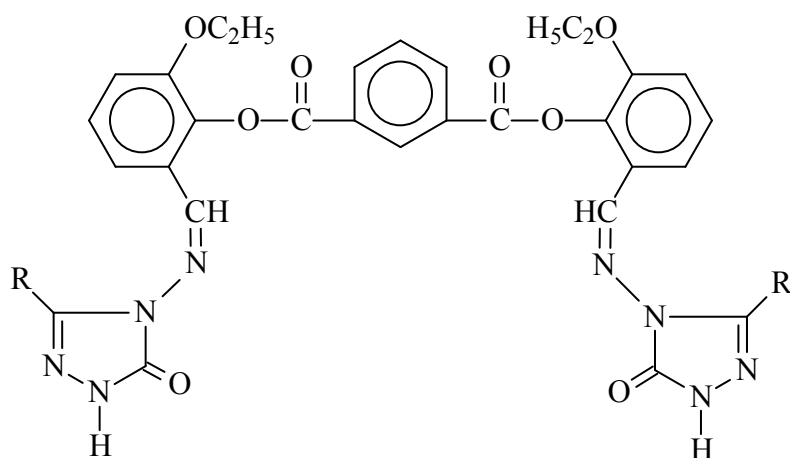
65



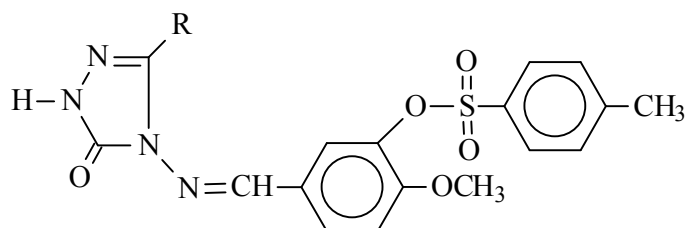
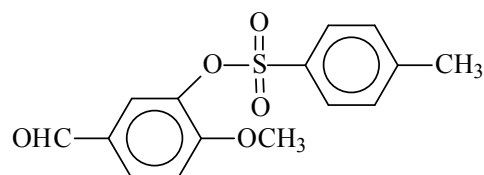
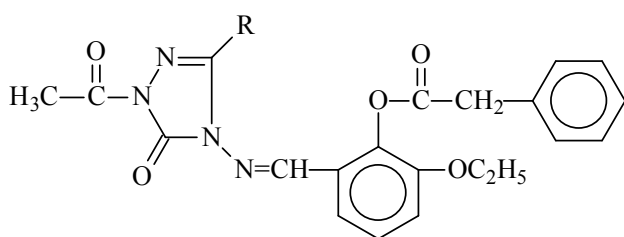
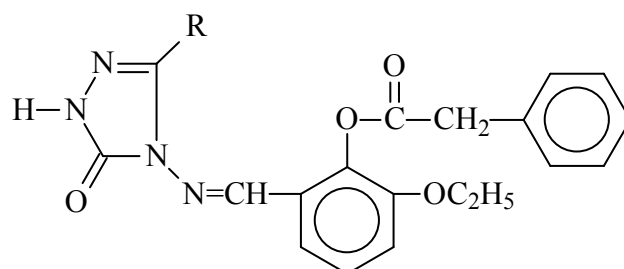
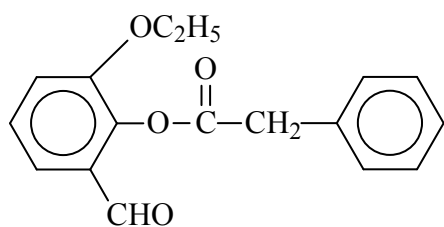
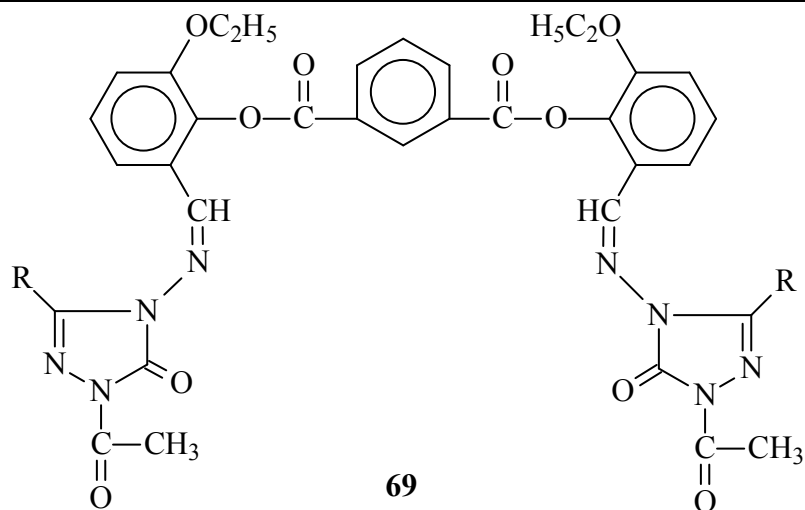
66

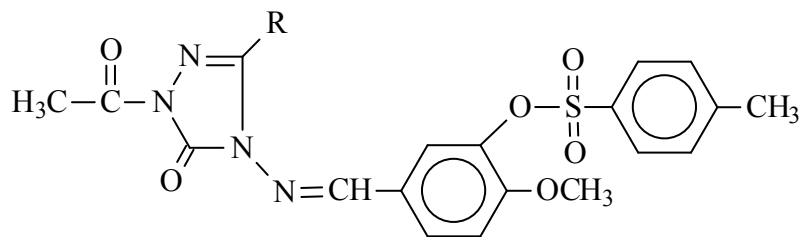


67

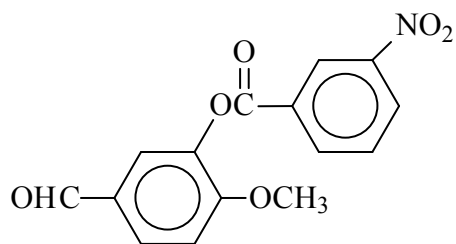


68

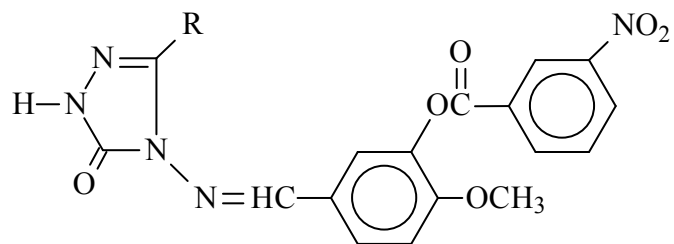




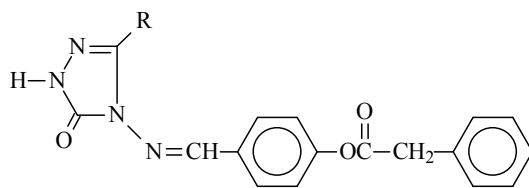
75



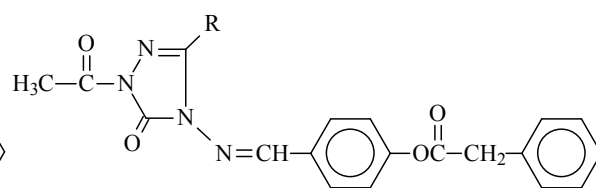
76



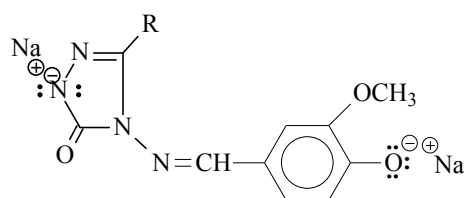
77



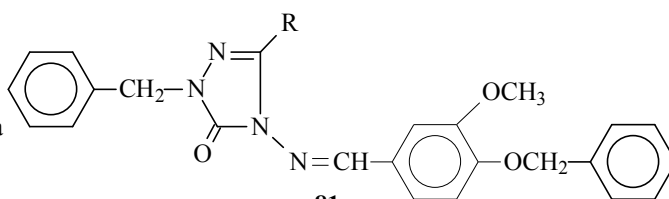
78



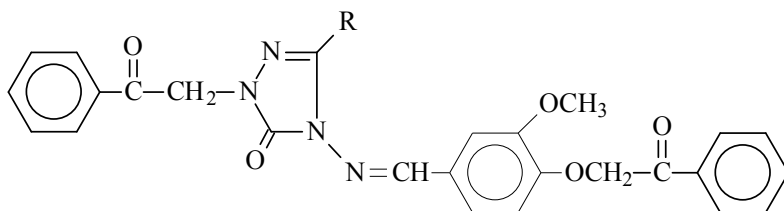
79



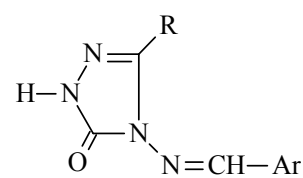
80



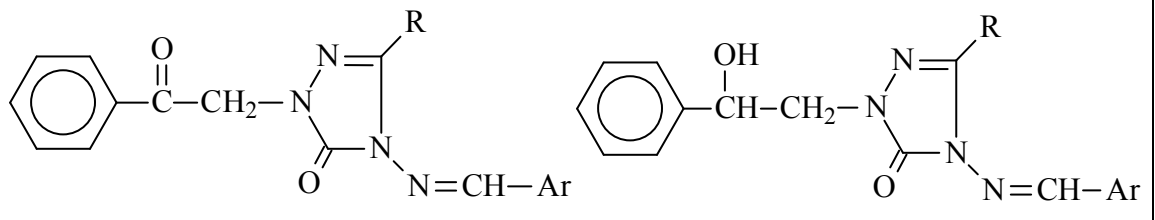
81



82

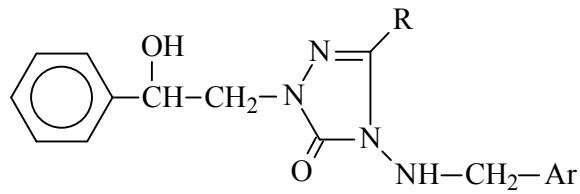


83

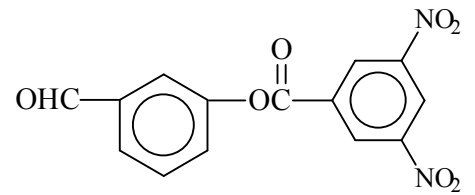


84

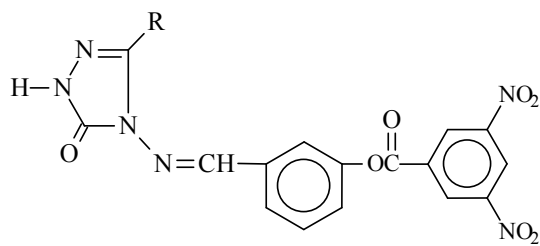
85



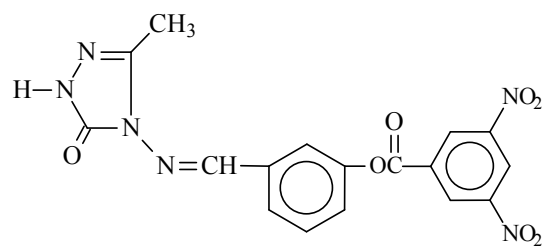
86



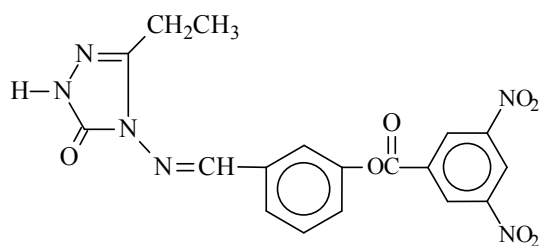
87



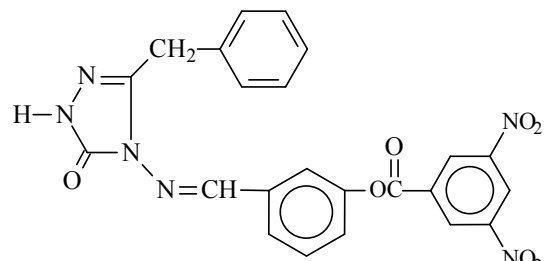
88



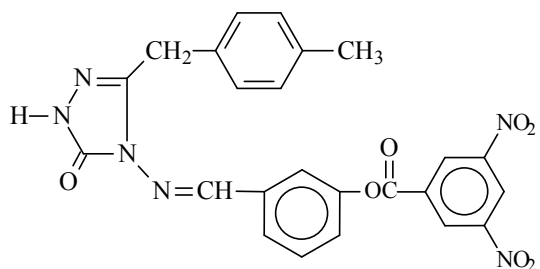
89



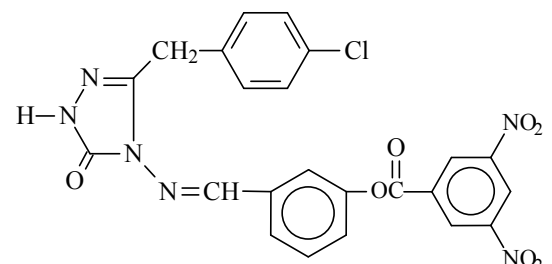
90



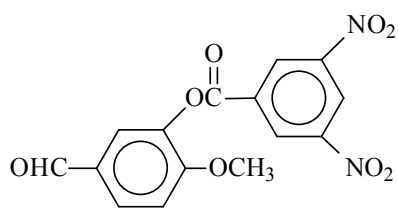
91



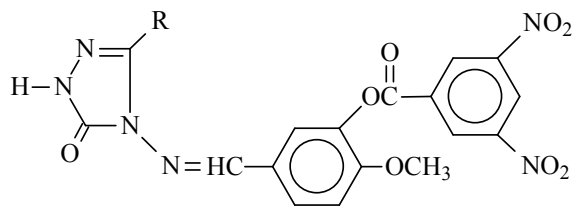
92



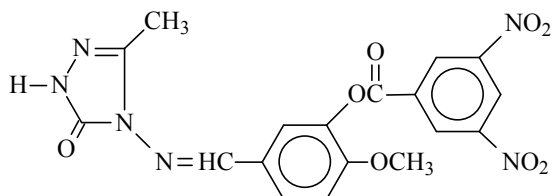
93



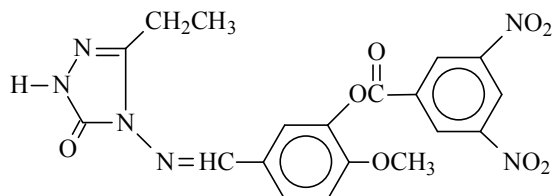
94



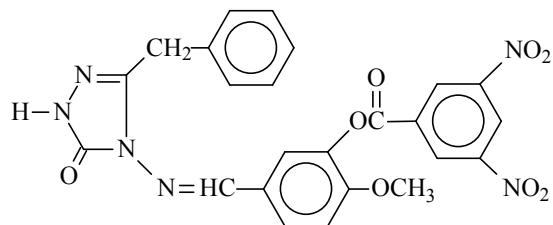
95



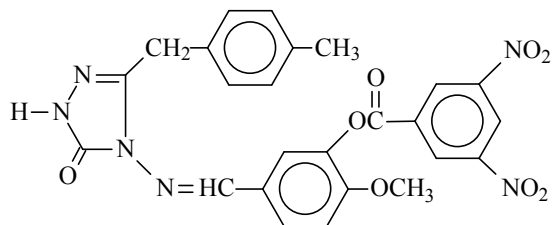
96



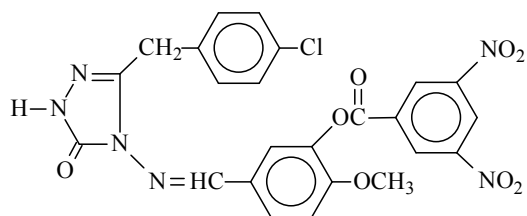
97



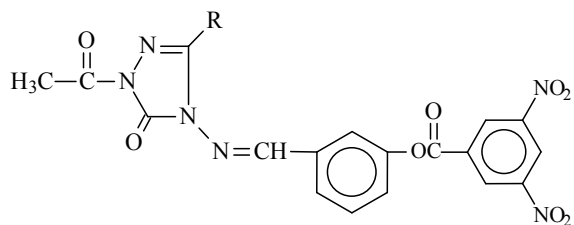
98



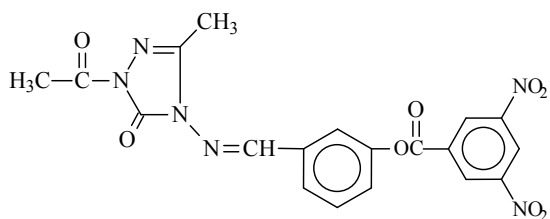
99



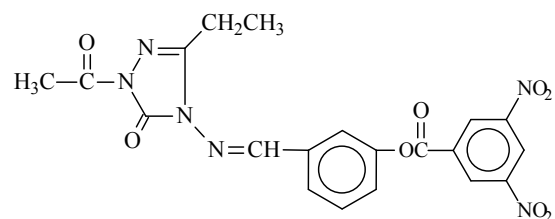
100



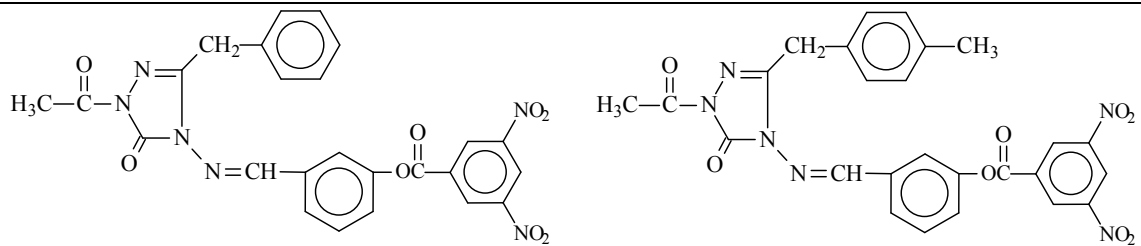
101



102

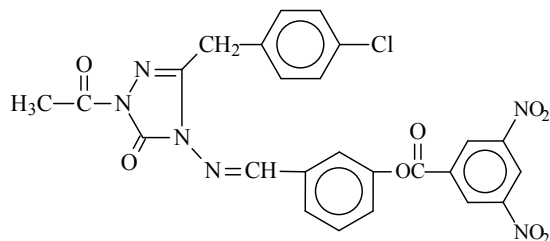


103

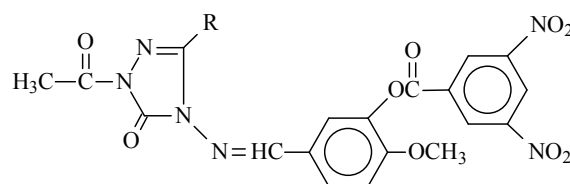


104

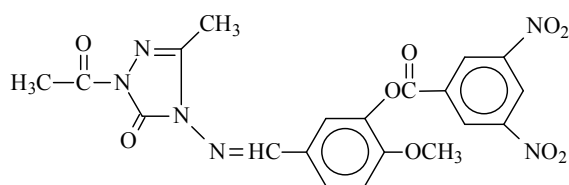
105



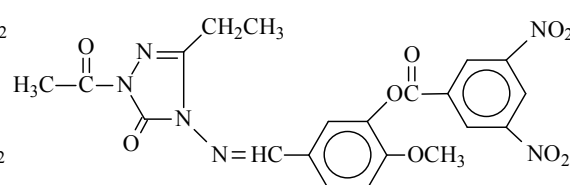
106



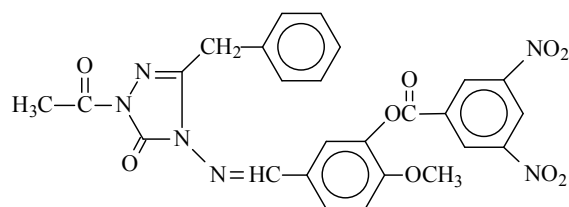
107



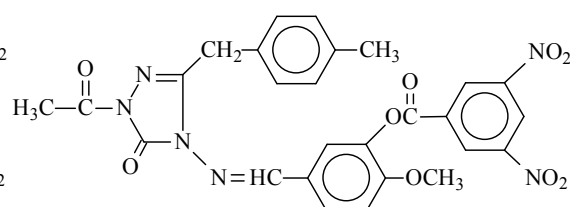
108



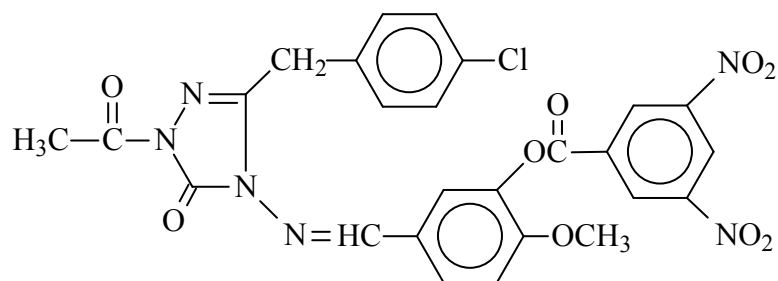
109



110



111



112

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 [1, 2]. 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 [1].

Çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle çevrede ve hücrel koşullarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [1, 3, 4].

a) Kovalent Bağların Homolitik Bölünmesi İle: Kovalent bağın kopması sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır (Denklem.1)



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 2).



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. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , 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 [1, 3].

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 [1].

“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 [1, 5].

1.2.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

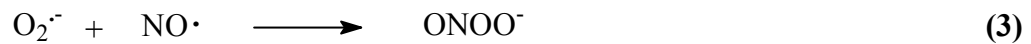
Moleküler oksijen (O_2), iki kovalent bağ yapmasına rağmen, molekülün paramanyetik özellikte olması eşleşmemiş elektron içerdiğini gösterir. Dış orbitallerinde bulunan iki elektron, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken molekül minimum enerji

seviyesindedir [1, 6]. 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 [1, 3, 7].

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 ($\cdot OH$) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin (H_2O_2) özel yerleri vardır ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinirler [1].

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 [1, 3, 7].

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. Buna örnek olarak NO^{\cdot} ve $O_2^{\cdot-}$ ’in çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitritin oluşumu verilebilir (Denklem 3) [1]:

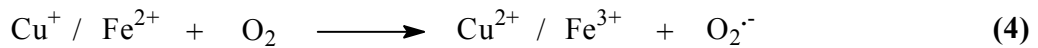


Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, *in-vivo* şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir [1, 8].

1.2.1.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Başlıca şu yollarla üretilmektedir [1, 2, 9]

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 4).

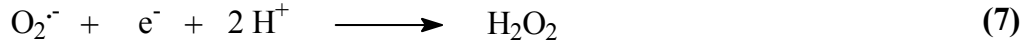
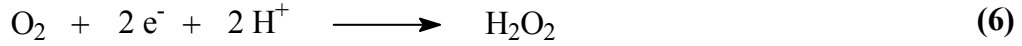


Süperoksit radikalının önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücresel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H₂O₂'ye indirgenir [1, 3]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini (HO₂[·]) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu H₂O₂ oluşur (Denklem 5) [1].



1.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

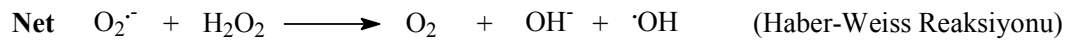
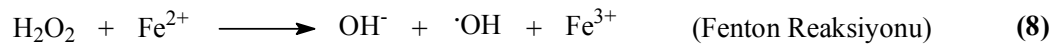
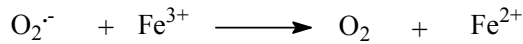
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H₂O₂ meydana gelir (Denklem 6, 7) [1].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [1, 2, 9].

H₂O₂ 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 [1, 10].

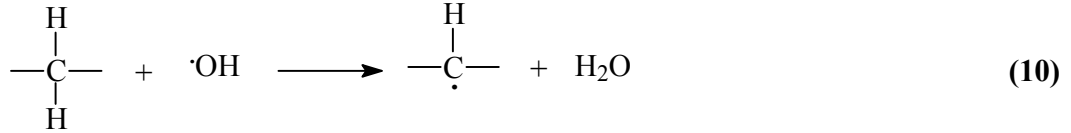
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den ·OH ve ·OH üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir (Denklem 8) [1, 3]:



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

Hidroksil radikalının oluşum yollarından biri geçiş metalleri varlığında H_2O_2 'nin indirgenmesidir (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [1].

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 [1, 2, 3]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi molekülerden 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, 10) [1].



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 [1].

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 [3, 5, 9]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarıömürlüdür [1, 11].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfiryaya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [1, 2].

1.2.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granüositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir [1, 12, 13]. 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)

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 [1, 9, 12].

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 [1].

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 [1, 2].

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 bulunduran aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir [1, 14]. Bunun sonucunda karbon merkezli organik radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu albümin ve immunoglobulin G (IgG) gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin tersiyer yapısı bozulur. Hemoglobinin ferro demiri (Fe^{+2}) süperoksit ve diğer oksitleyici ajanlarla oksitlenmeye duyarlı olup, bunun sonucunda oksijen taşımayan methemoglobin oluşur [1, 12].

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 [1, 9]. DNA hasarı onarılmazsa hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir [1, 3]

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 [1].

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 [1, 15, 16].

1.2.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması çeşitlilik göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [3] gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [1, 17] 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 [1, 9, 18].

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 [1].

Bu metodlar substrat, prob, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklıdır. Bu yüzden farklı metodlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur [1, 19].

Bu metodlar kimyasal reaksiyonlarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar [1]: 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 [1].

1.2.4.1. HAT-Temelli Metodlar

ORAC, TRAP gibi HAT-temelli metodlarda peroksil radikali (ROO^{\cdot}) oluşturmak üzere bir radikal başlatıcı kullanılır. Eklenen antioksidan radikaller için ortamdaki substrat ile yarışır. ROO^{\cdot} tercihen antioksidandan bir hidrojen atomu alır. Sonuçta ROO^{\cdot} ve hedef molekül arasındaki reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir [1, 20, 21].

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 β -fikoeritrin (β -PE) ile ve peroksil radikal başlatıcısı olarak AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) bileşiği ile çalışılmıştır. Ancak β -PE'nin fotostabil olmaması, polifenolik maddelerle etkileşimi ve radikal başlatıcı eklenmediğinde bile fluoresansının azalması dezavantajlarıyla karşılaşmış ve sonraları ORAC metodu, prob olarak β -PE yerine floressein kullanılarak geliştirilmiştir. Floressein (FL, 3',6'-dihidroksispiro [izobenzofuran-1[3H], 9'[9H]-ksanten]-3-on) protein olmayan sentetik bir probdur [1, 5].

Bu metotta radikal başlatıcı olan AAPH, floressein veya β -PE'nin fluoresansında azalmaya neden olur. Reaksiyon ilerledikçe floressein veya β -PE tüketilir. Antioksidan varlığında AAPH radikalleri giderilir ve fluoresans azalması inhibe edilir [1, 22].

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 [1, 19]. Modifiye metotta Cu^{2+} ya da bir azo başlatıcısı ile linoleik asit oksidasyonu yapay olarak indüklenir, otooksidasyonun ilerleyişi linoleik asit oksidasyonundan oluşan konjuge dienperoksitlerin absorbensinin takibi ile izlenir [1, 21].

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 [1, 21].

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 absorbens değişimi ölçülür. Bu absorbens 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 [1].

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 [1].

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 [1, 21].

2. TEAC (Trolox Ekivalenti Antioksidan Kapasite) Metodu: İlk kez 1993 yılında bildirilen metod daha sonraları geliştirilmiştir. Bu metotta metmiyoglobin/H₂O₂ sisteminin oluşturduğu ferrilmiyoglobin radikali ABTS (2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)) ile etkileşerek ABTS^{•+} katyonik radikalini üretir. Oluşan ABTS^{•+} radikalinin antioksidan tarafından giderilmesi 734 nm'de absorbansın azalmasıyla takip edilir [1, 19]. Modifiye metotta ise ABTS^{•+} 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^{•+} radikalinin biyolojik sistemlerde bulunmamasıdır [1, 5, 21].

3. FRAP (Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü) Metodu: Bu metotta düşük pH'da ferrik tripiridilriazin kompleksi (Fe³⁺-TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz kompleksine (Fe²⁺-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 [1, 21, 23].

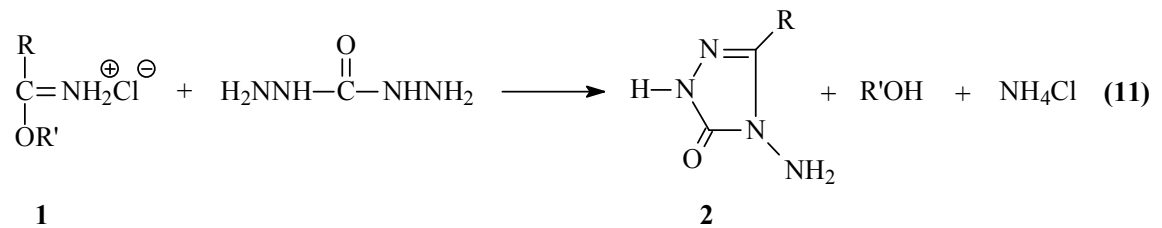
4. DPPH Radikali Giderme Metodu: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali ticari olarak mevcut, stabil radikallerden biridir. Fenolik antioksidanların aktiviteleri

üzerinde yapı etkisini çalışmak için kullanılan ilk sentetik antioksidanlardan biridir. Etanoldeki çözeltisi mor renklidir ve 515 nm'de maksimum absorbans 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 EC₅₀ (mg/ml) olarak isimlendirilir [1, 19]. EC₅₀ değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için daha yaygın olarak kullanılan bir parametredir [1].

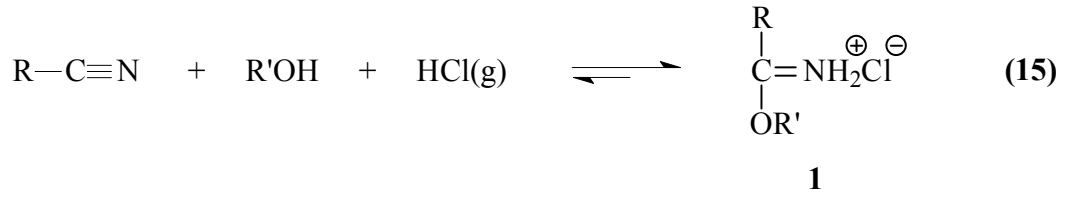
5. Oksidan Olarak Cu²⁺ Kullanan Toplam Antioksidan Potansiyel Metodu: Bu metoda dair az sayıda yayınlanmış bilgi vardır. Örnekte bulunan indirgenler (antioksidanlar) tarafından Cu²⁺ Cu⁺'e indirgenir. Cu⁺ kromojenik bir reaktif olan batokupronin (2,9-dimetil-4,7-difenil-1,10-fenantrolin) ile kompleks oluşturur. 490 nm'de maksimum absorbans ölçülür [1, 21].

1.3. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve Reaksiyonları

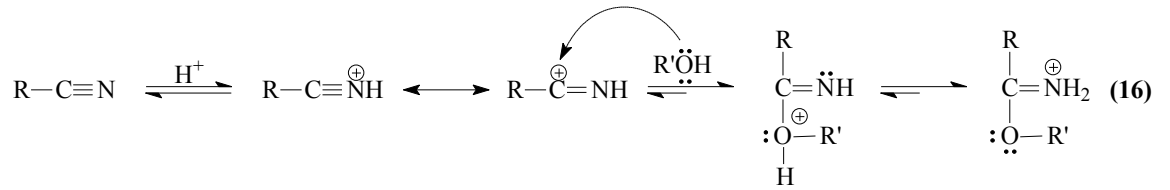
Çeşitli reaksiyonları incelenen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden birinde nitrillerden sentezlenen iminoester hidroklorürlerin (1) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür (Denklem 11) [24].



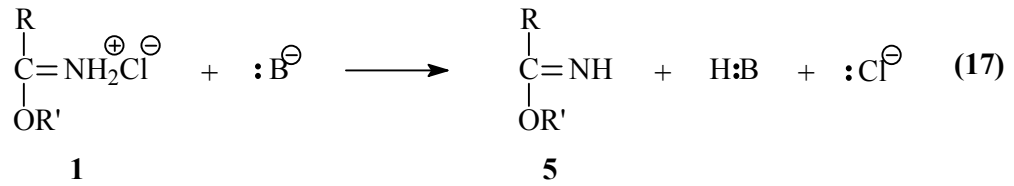
2 Tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 3 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar, hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 12) [25].



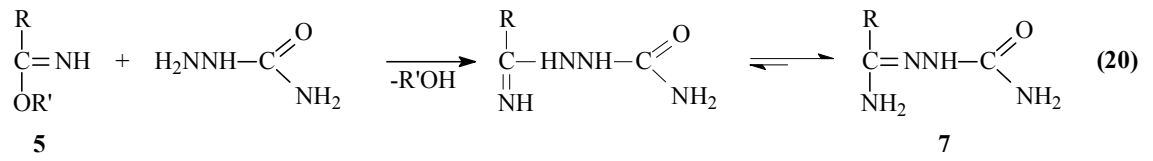
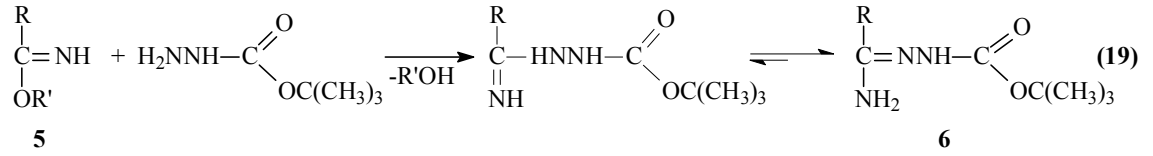
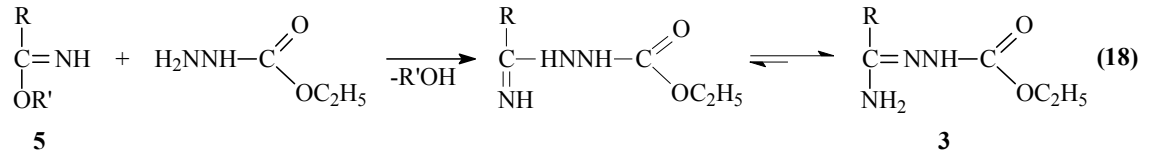
Pinner yöntemine göre 1 tipi bileşiklerin sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 16) [36].



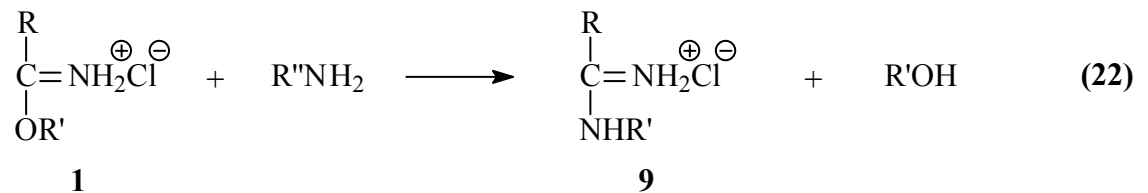
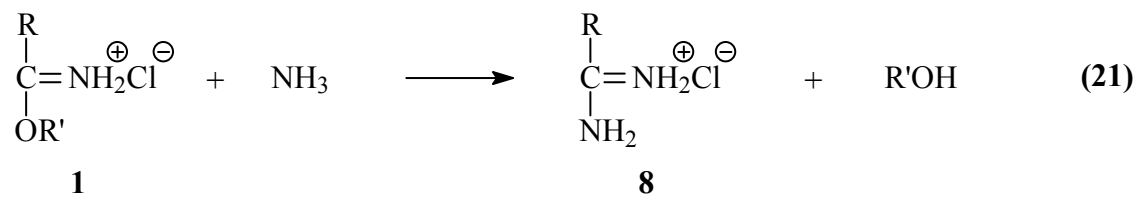
Pinner Yöntemine göre Denklem 15 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) elde edilir (Denklem 17) [26, 27, 34, 37]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan sıvı olan bileşiklerdir (Denklem 17).

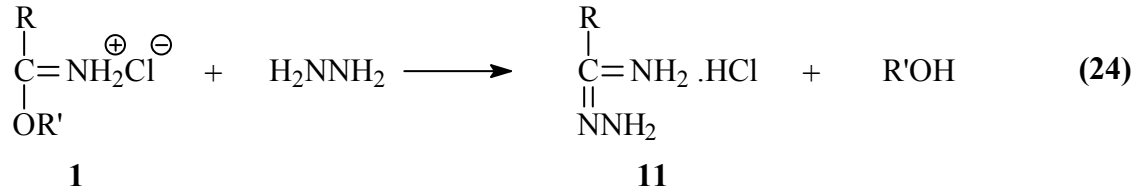
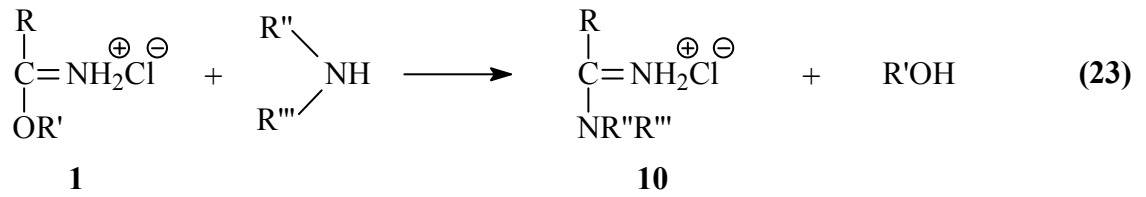


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (3), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (6) ve amid semikarbazonlar (7) sentezlenmiştir (Denklem 18-20) [26, 27, 37].

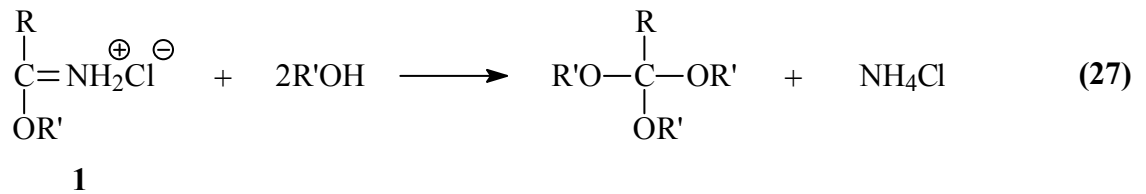
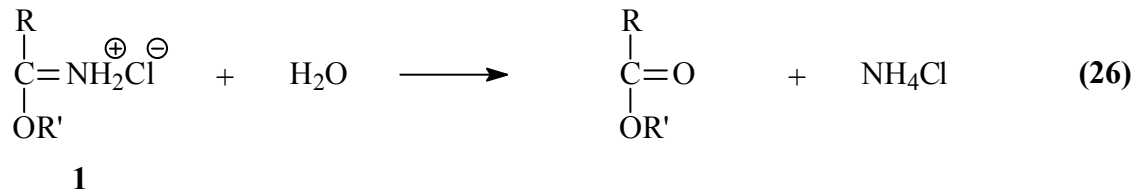
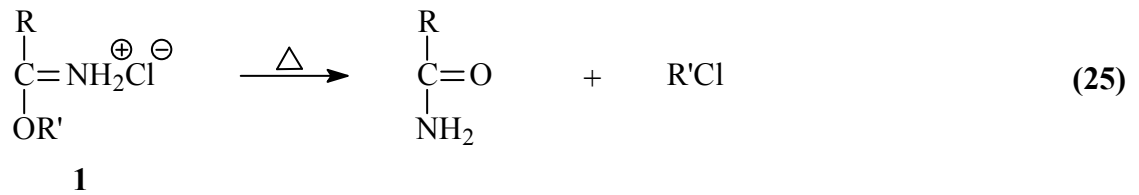


1 Tipi iminoester hidroklorürlerin de birçok reaksiyonu incelenmiştir. İminoester hidroklorürlerin Denklem 11 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 13 uyarınca 4 tipi ester etkoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 17 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları 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 21-24) [34].



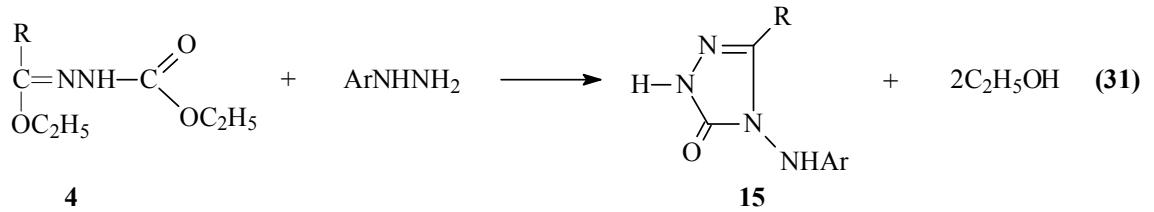
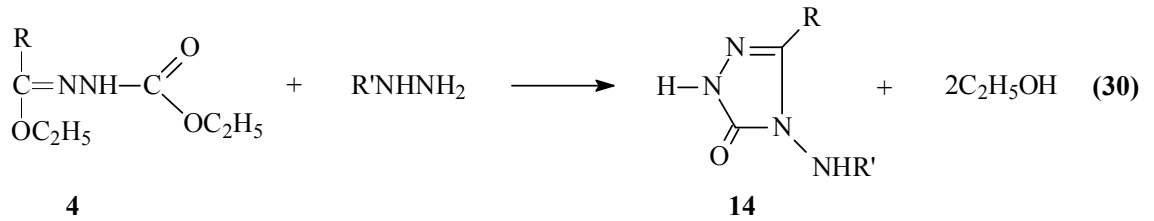
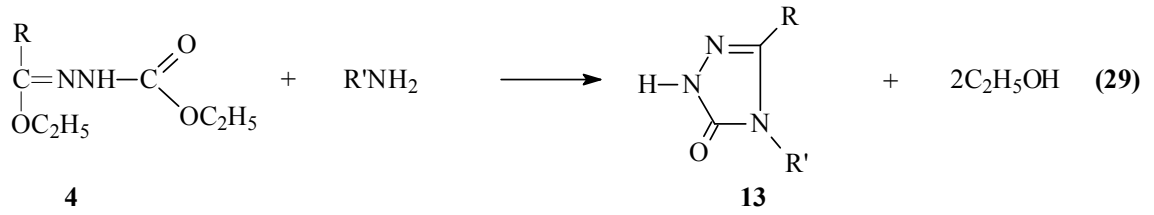
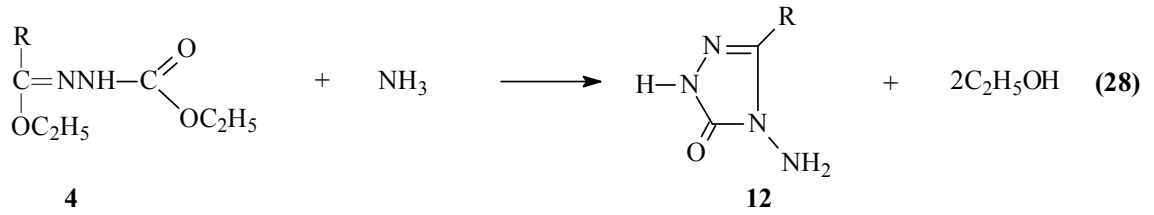


İminoester hidroklorürlerin (1) kuru kuruya ısıtıldıklarında amidleri, hidroliz sonucu esterleri ve aşırı miktarda alkolle muamele edildiklerinde ortoesterleri verdikleri bilinmektedir (Denklem25-27) [34, 35].

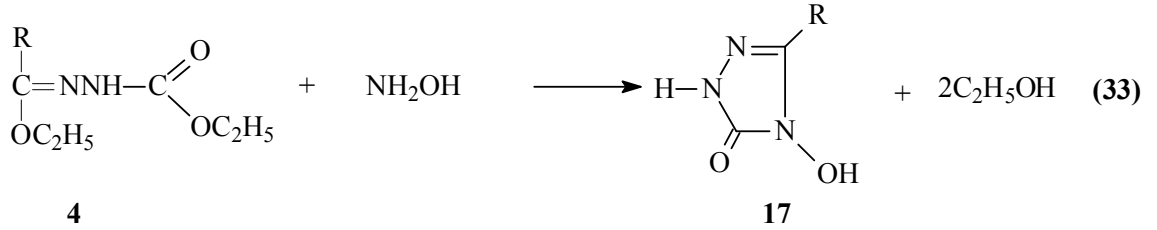
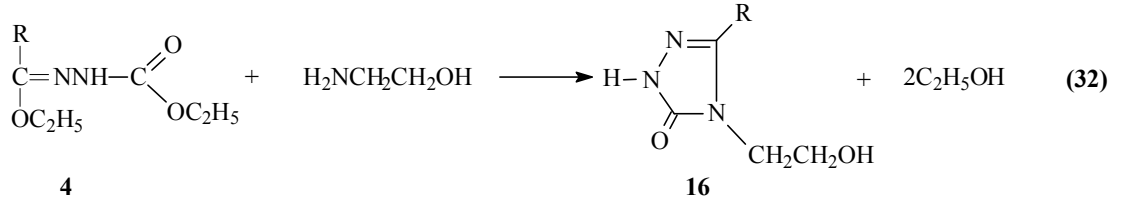


Denklem 13 uyarınca 1 tipi bileşiklerin etil karbazat ile reaksiyonundan elde edilen ve tez kapsamında bazı reaksiyonları incelenen 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların Denklem 14 uyarınca 2 tipi bileşikleri oluşturduğu reaksiyon dışında bazı reaksiyonları

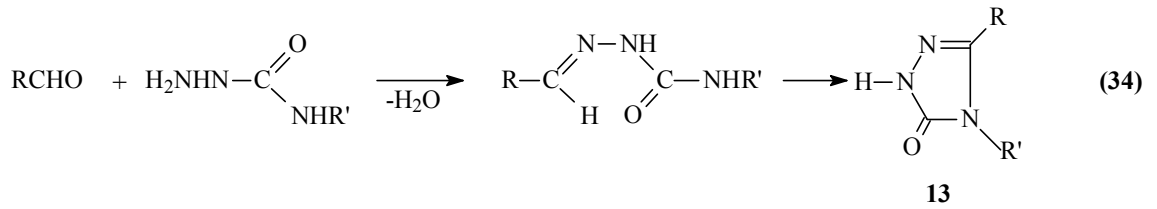
da incelenmiş ve 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halka sistemini içeren bileşikler elde edilmiştir. Nitekim 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonların amonyak ile 3-alkil(aril)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (12), primer aminler ile 3,4-dialkil(diaryl)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (13), 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 28-31) [24, 25, 38, 39].



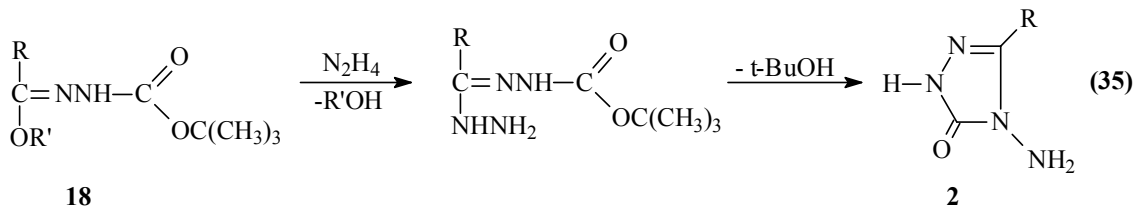
Son yıllarda 4 Tipi bileşiklerin incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 16 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 17 tipi bileşikler verdiği rapor edilmiştir (Denklem 32 ve 33) [40, 41].



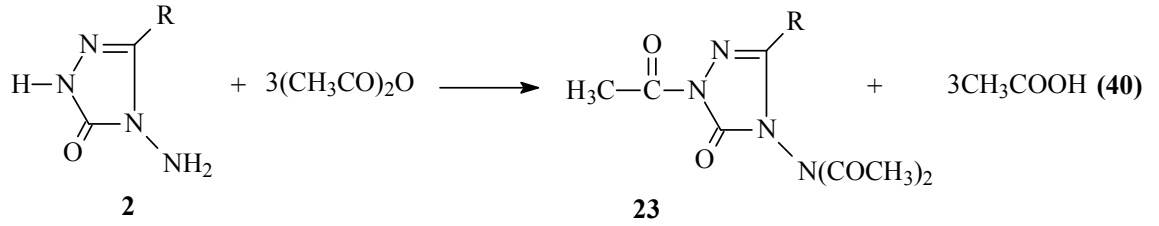
3,4-Dialkil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezlendiği (13) bir diğer çalışmada ise aldehidlerin semikarbazit ile muamelesinden elde edilen bazı aldehid semikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu da sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 34) [42].



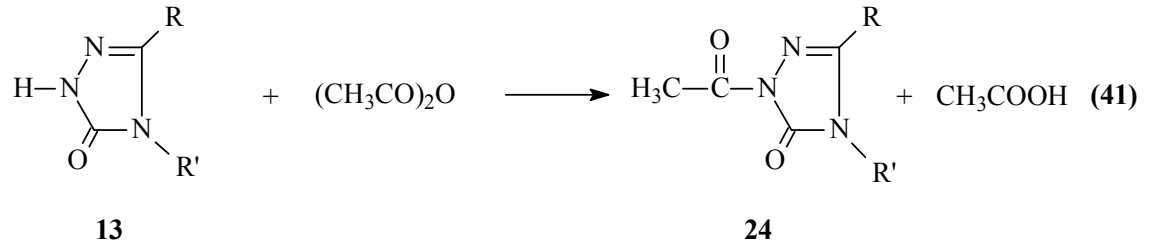
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 18 tipi ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile muamelesinden de elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 35) [37].



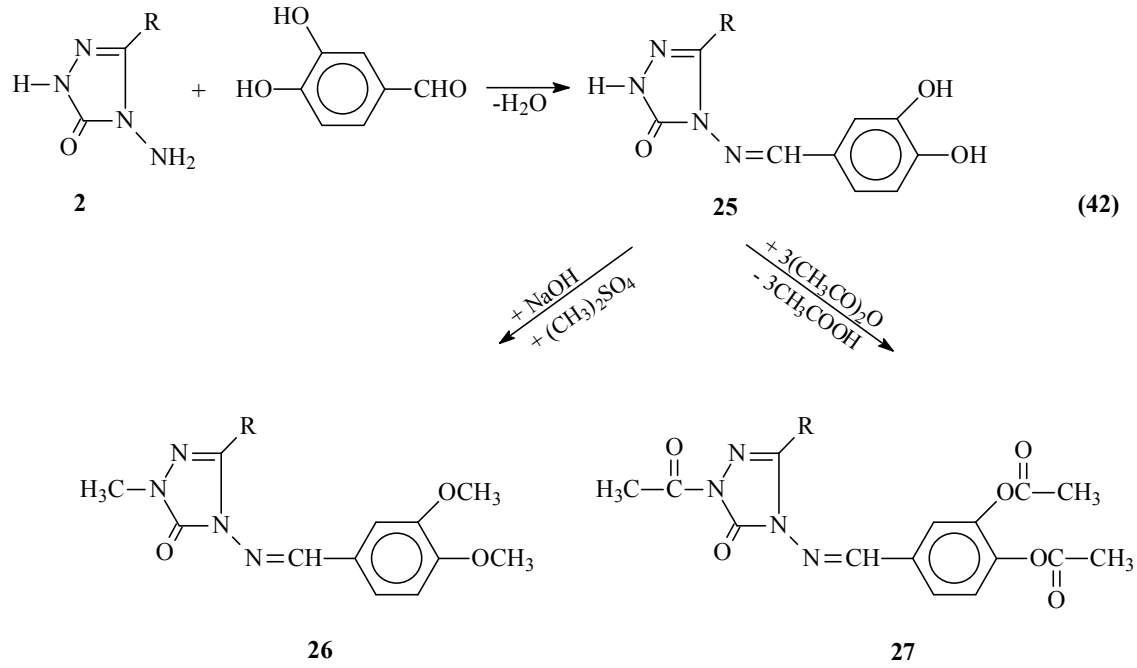
4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olmasından dolayı 2 tipi bileşiklerin *N*-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan *N*-metil (19) ya da *N*-alkil (20) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma yapılmıştır (Denklem 36 ve 37) [30, 43, 44].



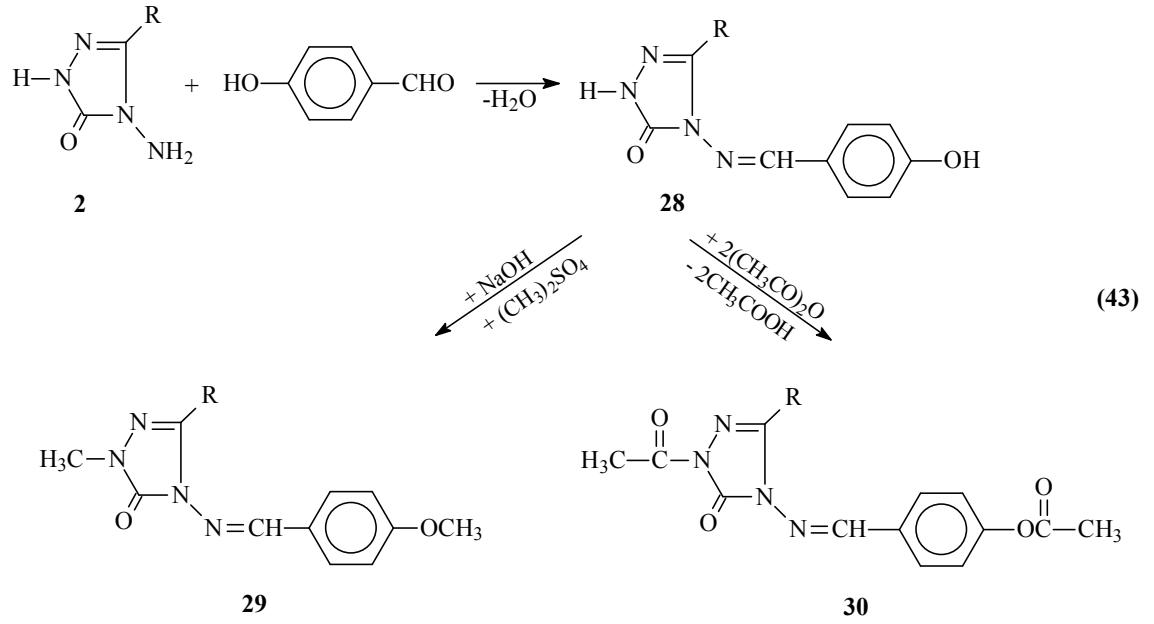
4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 13 tipi bazı 3,4-disubstitue-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 24 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 41) [43, 45].



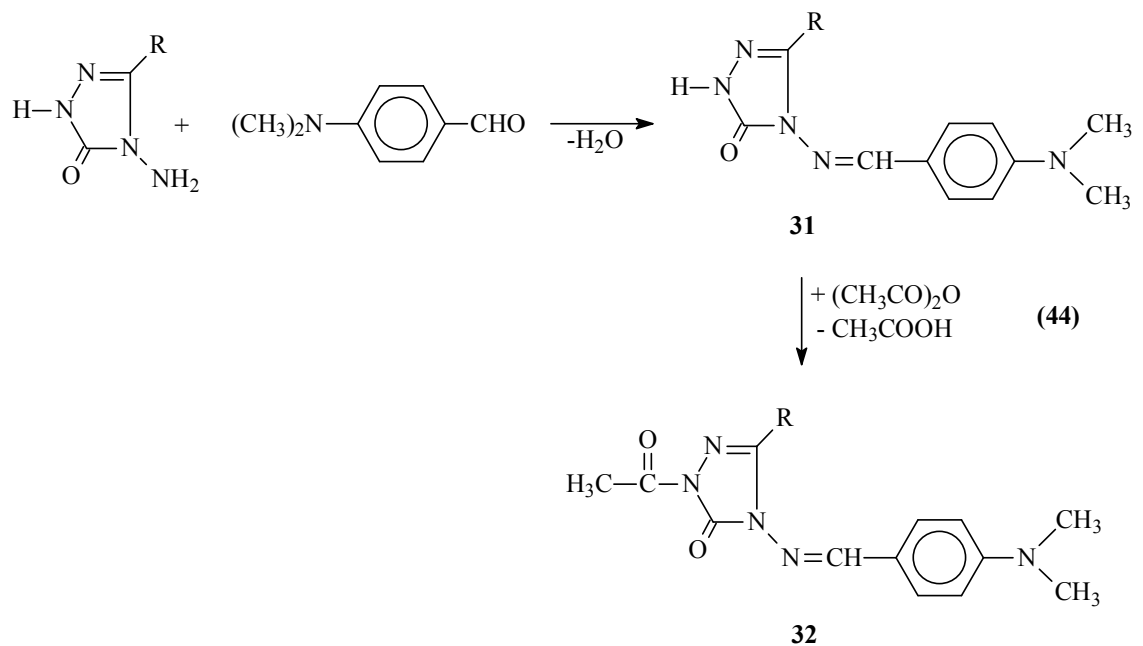
Son yıllarda biyomolekülleri, oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği yada dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi giderek artmaktadır. 2 tipi bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 25 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pKa değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [43, 46]. Bu çalışmada ayrıca 25 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (26 ve 27) de elde edilmiştir (Denklem 42).

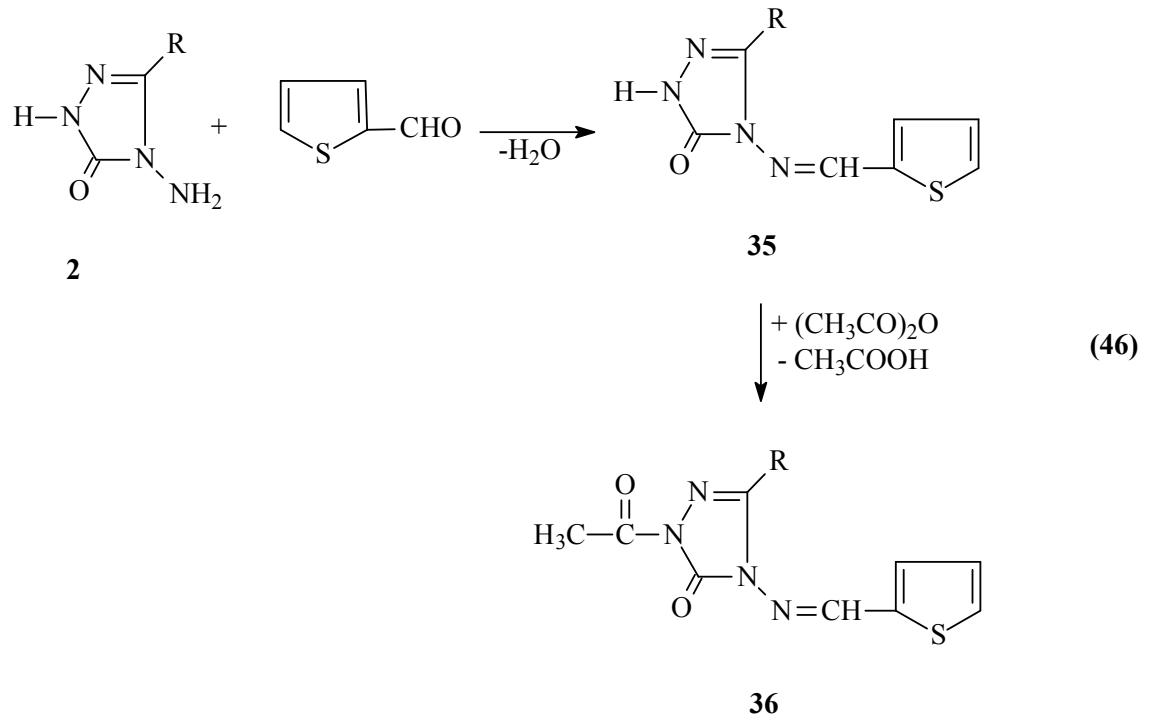


Diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 28 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş, *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (29 ve 30) elde edilmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [47]. Bu çalışmada ayrıca 28 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 43).

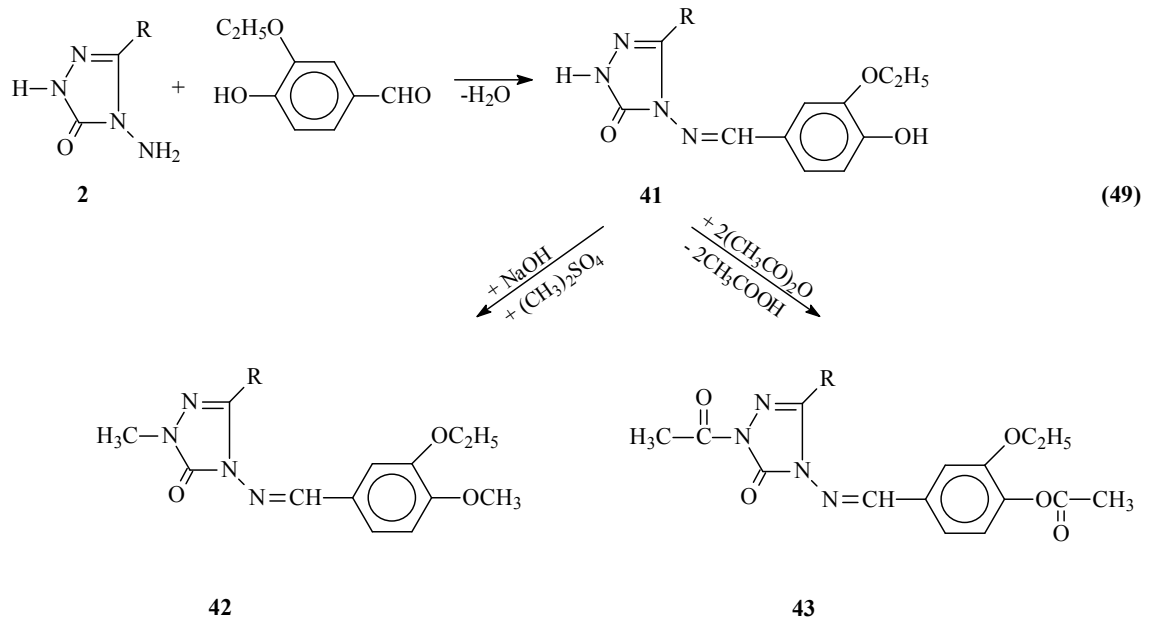


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehid ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 31 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pKa değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 31 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (32) sentezlenmiştir (Denklem 44) [45].

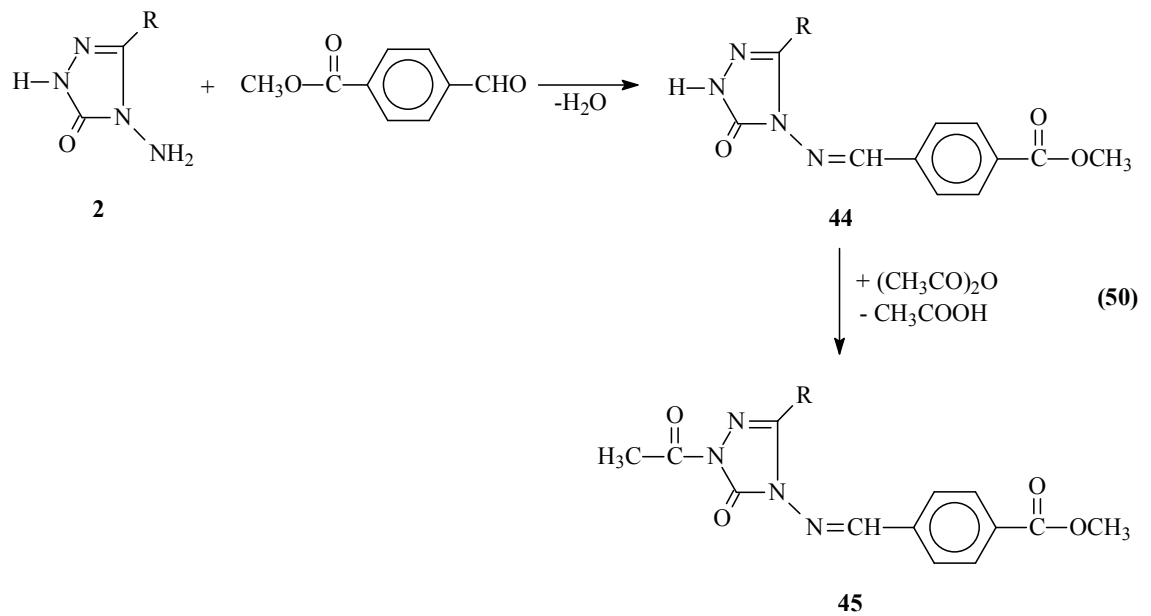




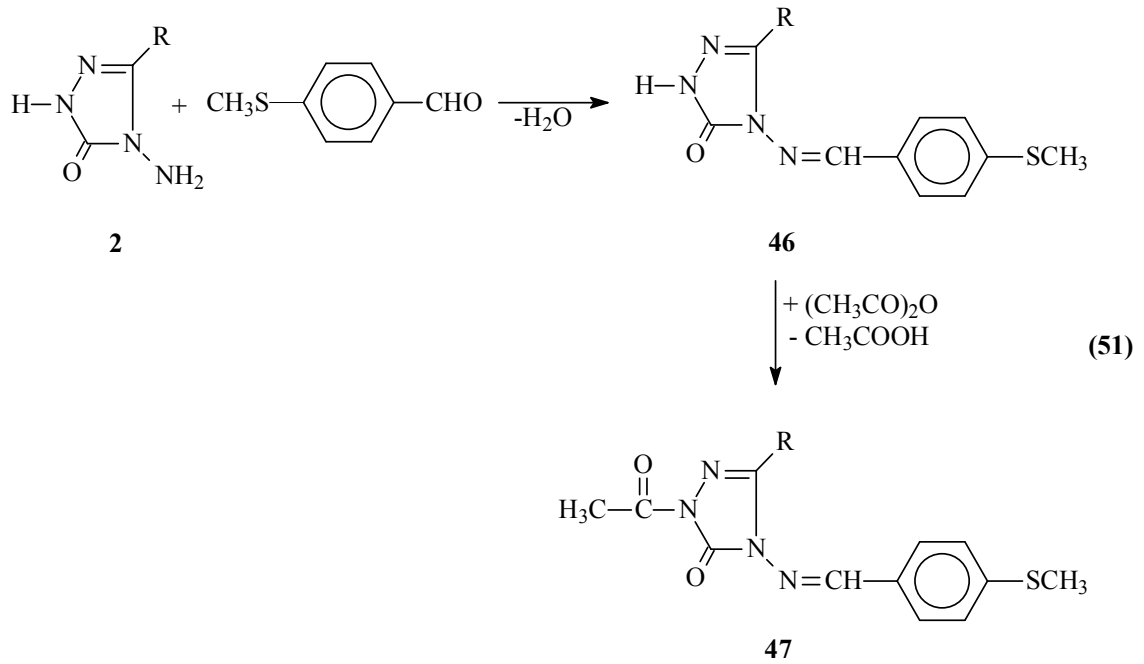
Schiff bazı tipinden 37 ve 39 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [49], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [50] ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen 37 ve 39 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Ayrıca *N*-asetil türevleri (38 ve 40) sentezlenmiştir (Denklemler 47 ve 48) [50].

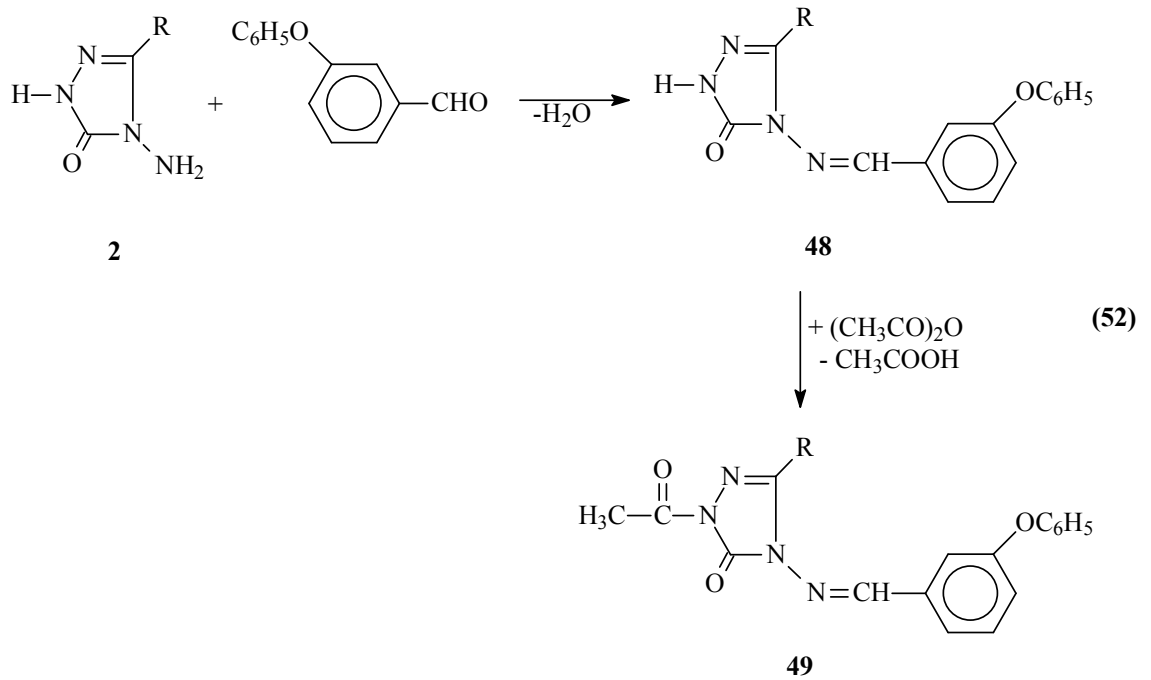


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 tipi bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 44 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (45) elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 50) [52, 53].

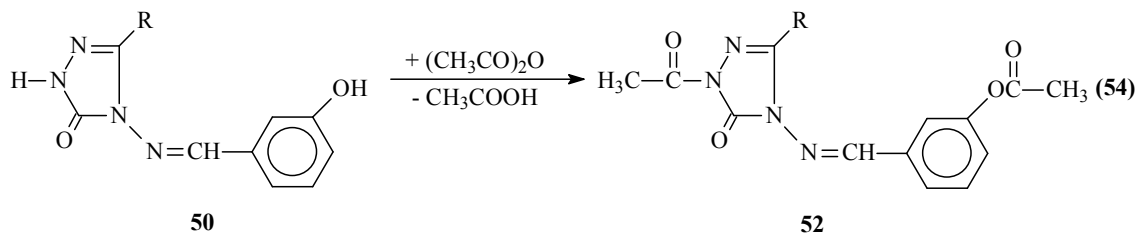
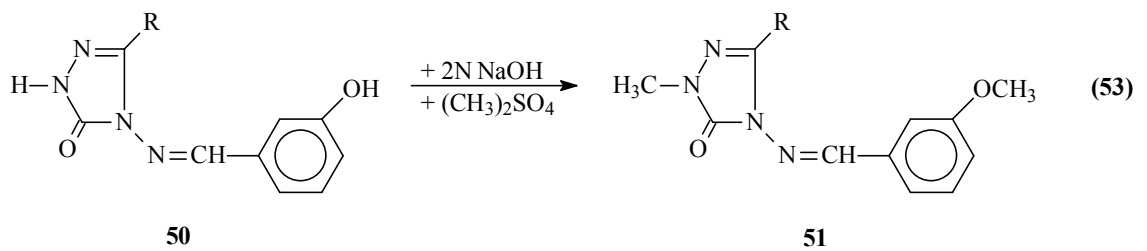


Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (46) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 47 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 46 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 51) [54]. Diğer çalışmada ise 48 tipi bileşikler, 2 tipi bileşiklerinin 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 çözücünde (izopropil alkol, tert-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 51 ve 52) [55].

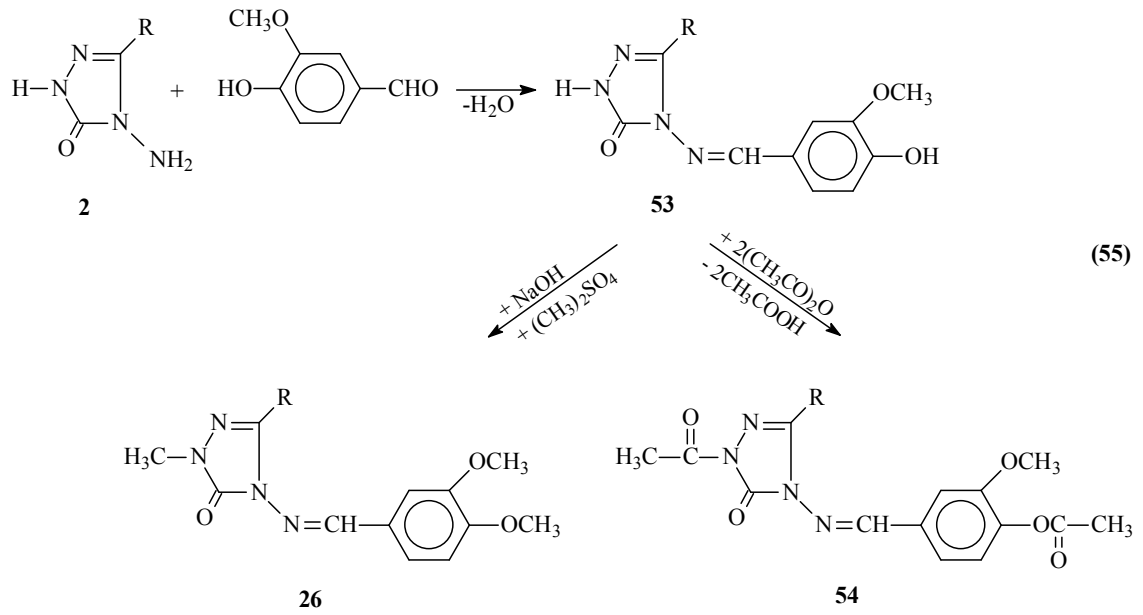




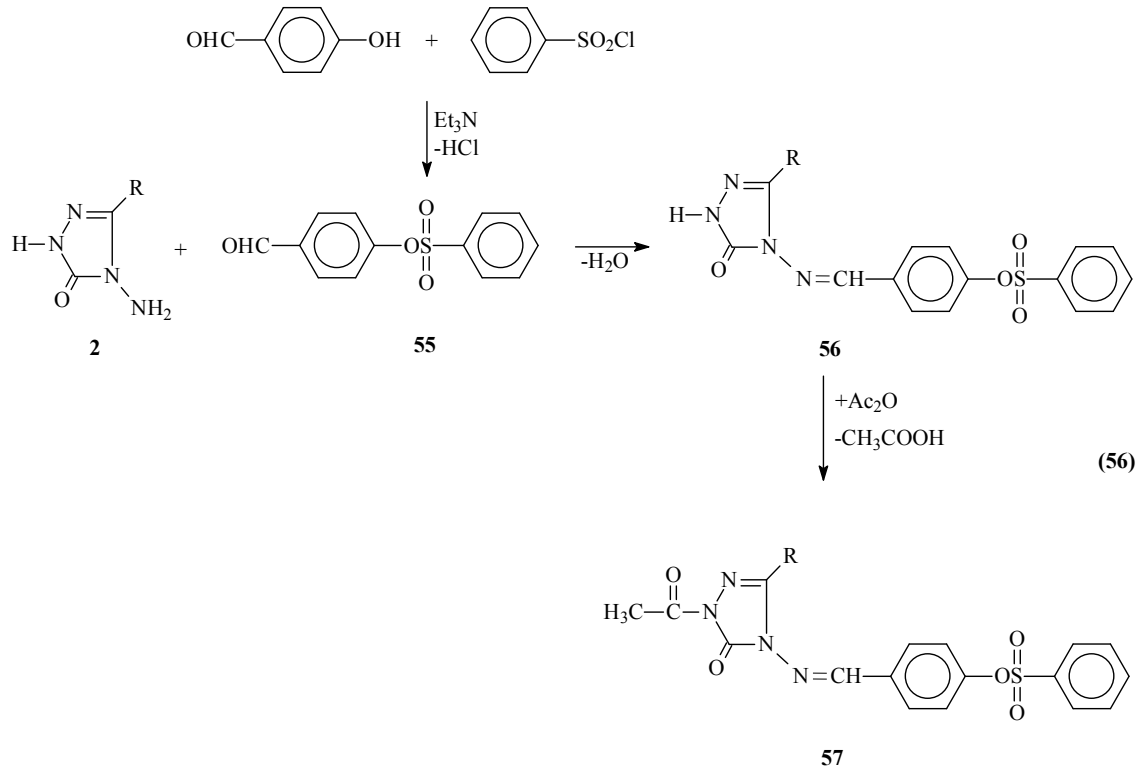
Çalışmada sentezlenen 50 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ile muamele edilerek 51 tipi *N*- ve *O*-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 53). Ayrıca, 50 tipi bileşiklerinin 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 53 ve 54) [56].



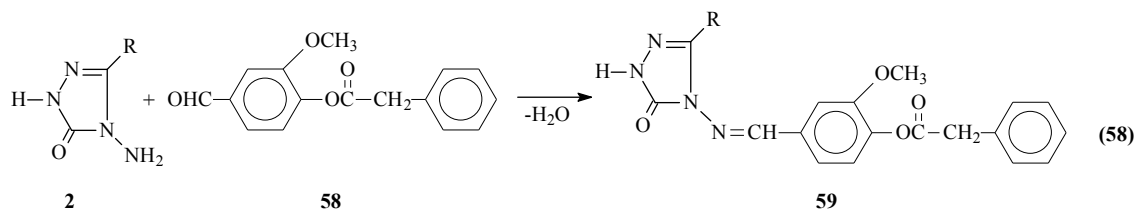
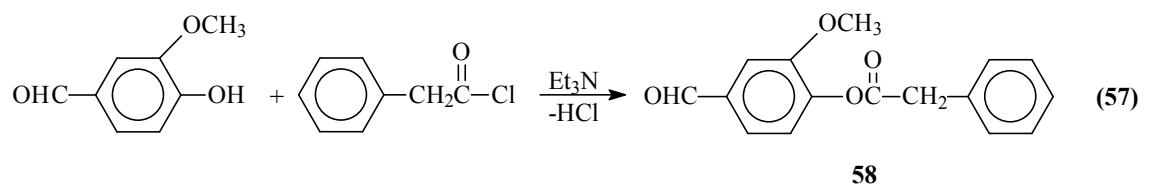
2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 53 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, 53 tipi bileşiklerin metillendirme ve asetillendirme reaksiyonları incelenerek 26 ve 54 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklemler 55). 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 [57-59].

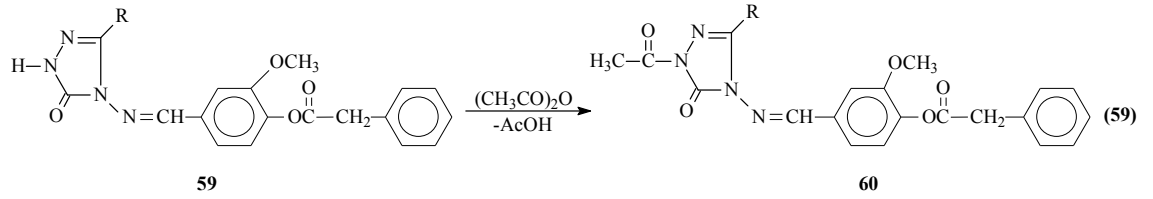


Benzensulfonyl klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 55 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 56 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfonyloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on 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 (Denklemler 56) [60-63].

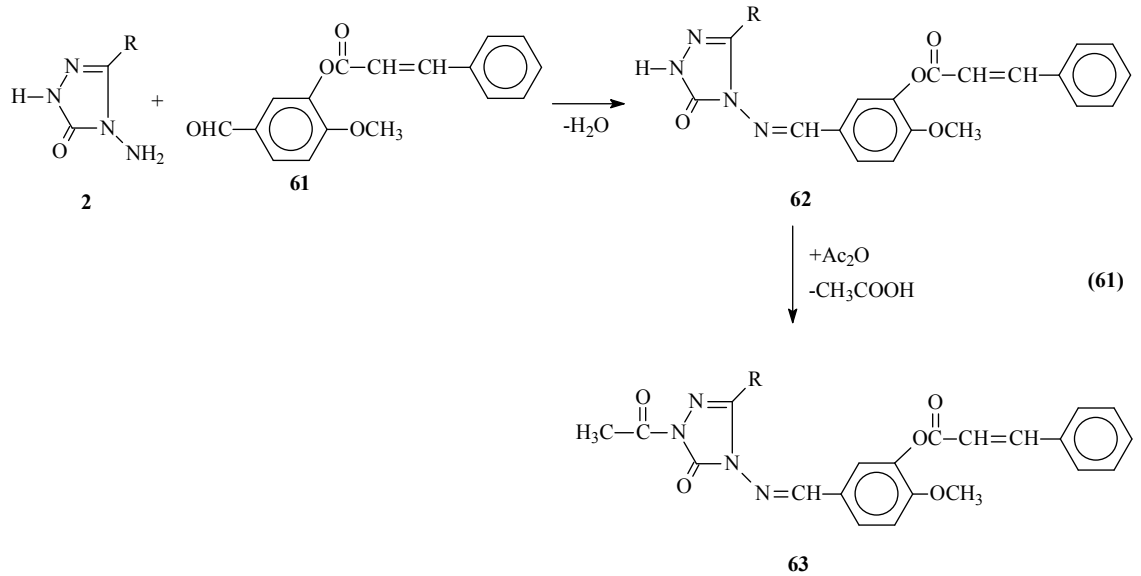
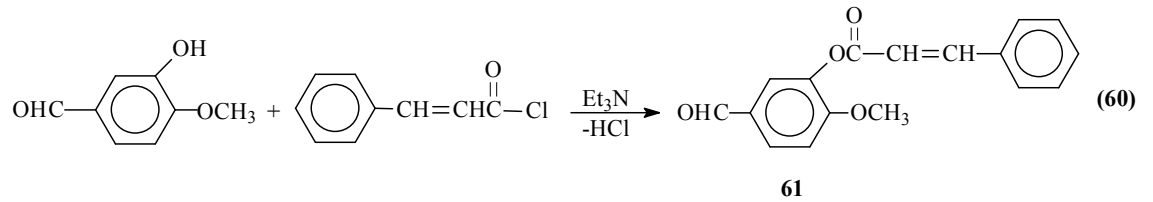


3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 58 tipi benzaldehid türevi (3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 59 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve bunların asetillendirilmesinden de 60 tipi *N*-asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 57-59) [64].



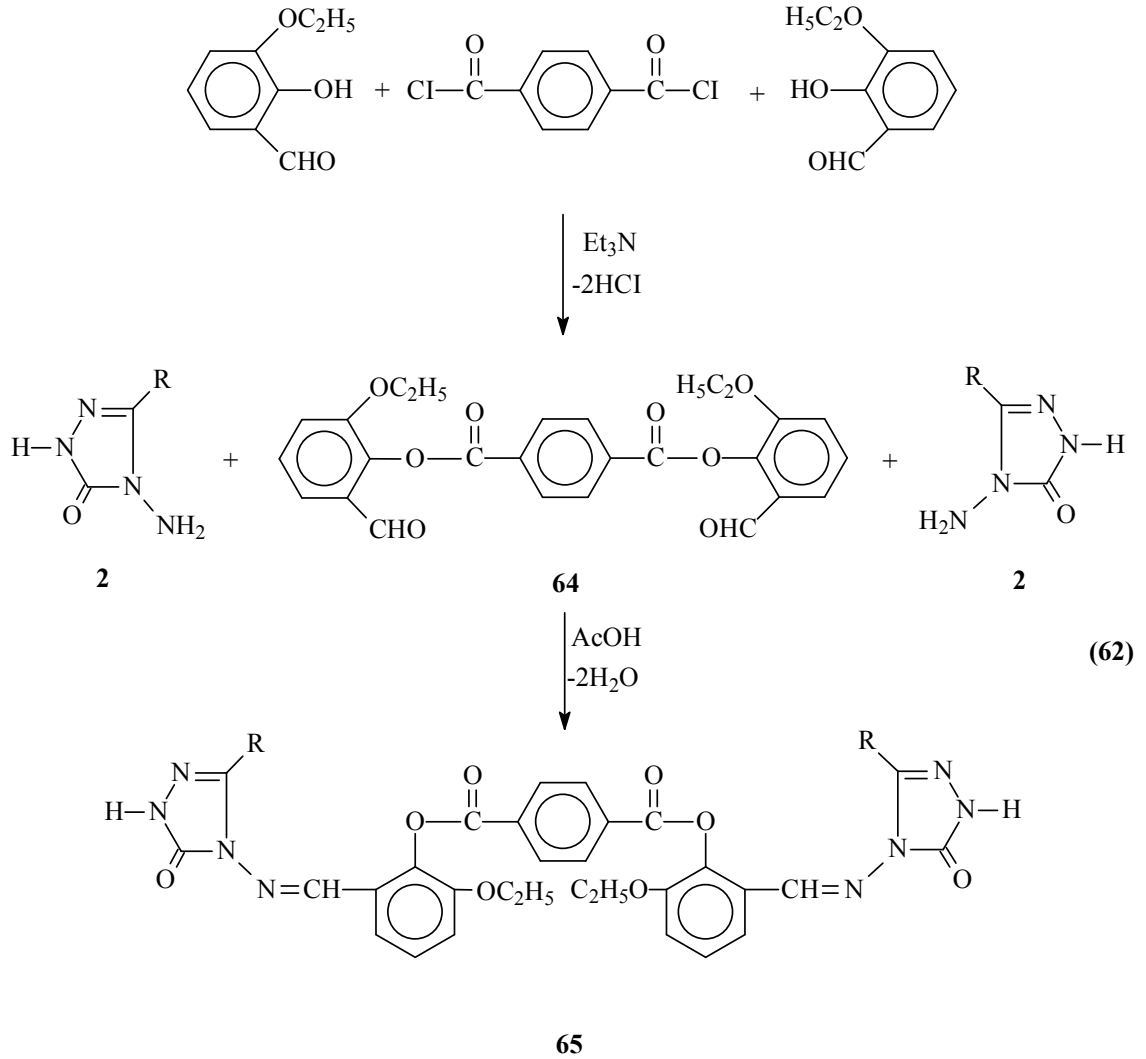


4-Metoksi-3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda sinnamoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 61 tipi benzaldehid türevi (4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzaldehid) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 62 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve *N*-asetil türevleri elde edilmiştir (63) (Denklem 60 ve 61) [65, 66].

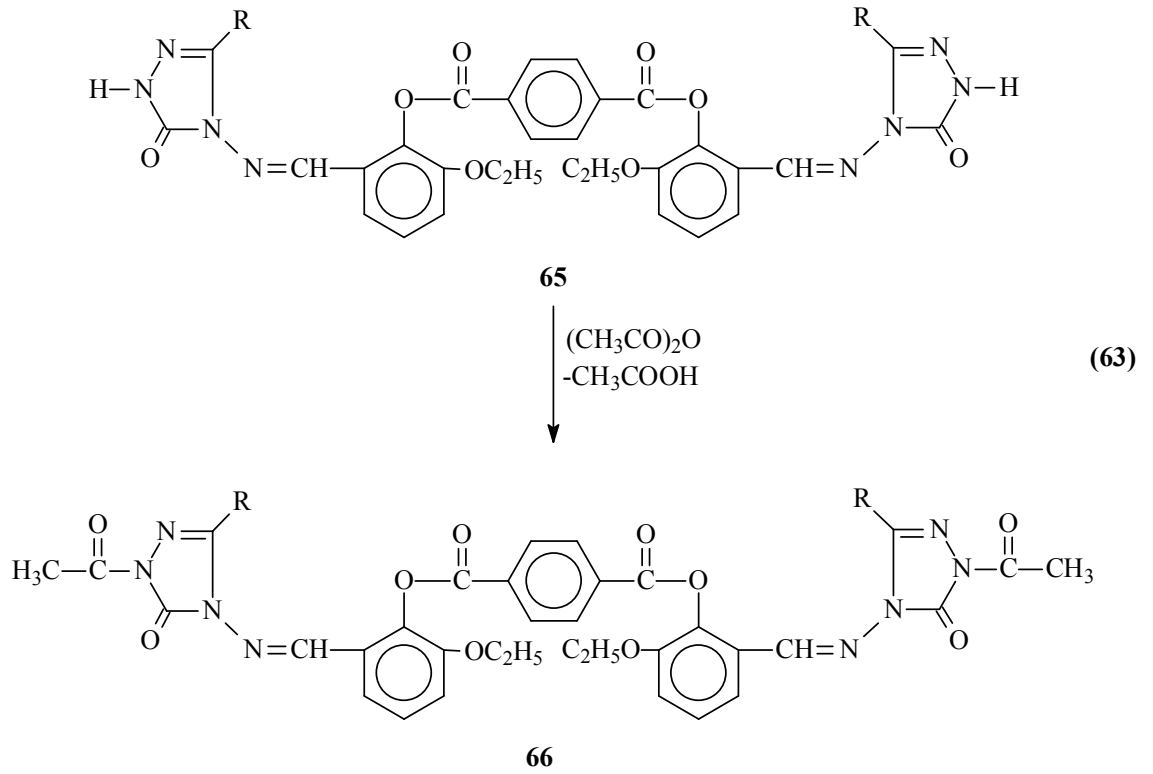


Tereftaloil klorürün trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta 3-etoksisisilaldehyd (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) ile muamelesinden yeni bir dialdehyd olan 64 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle

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 62).[67]

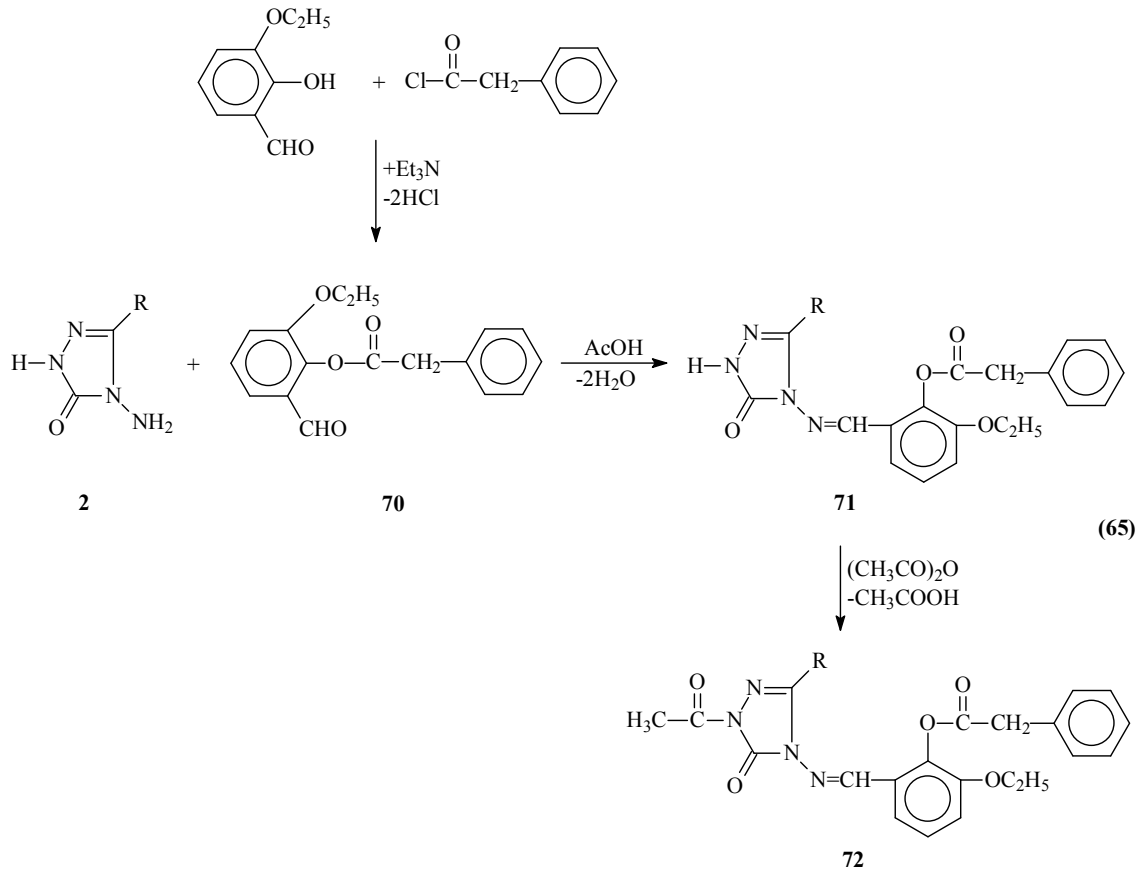


Denklem 62 uyarınca sentezlenen 65 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş olup, karşın olan 66 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri olan 6 adet yeni *N*-asetil türevi elde edilmiş ve 65 ve 66 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 63) [67].



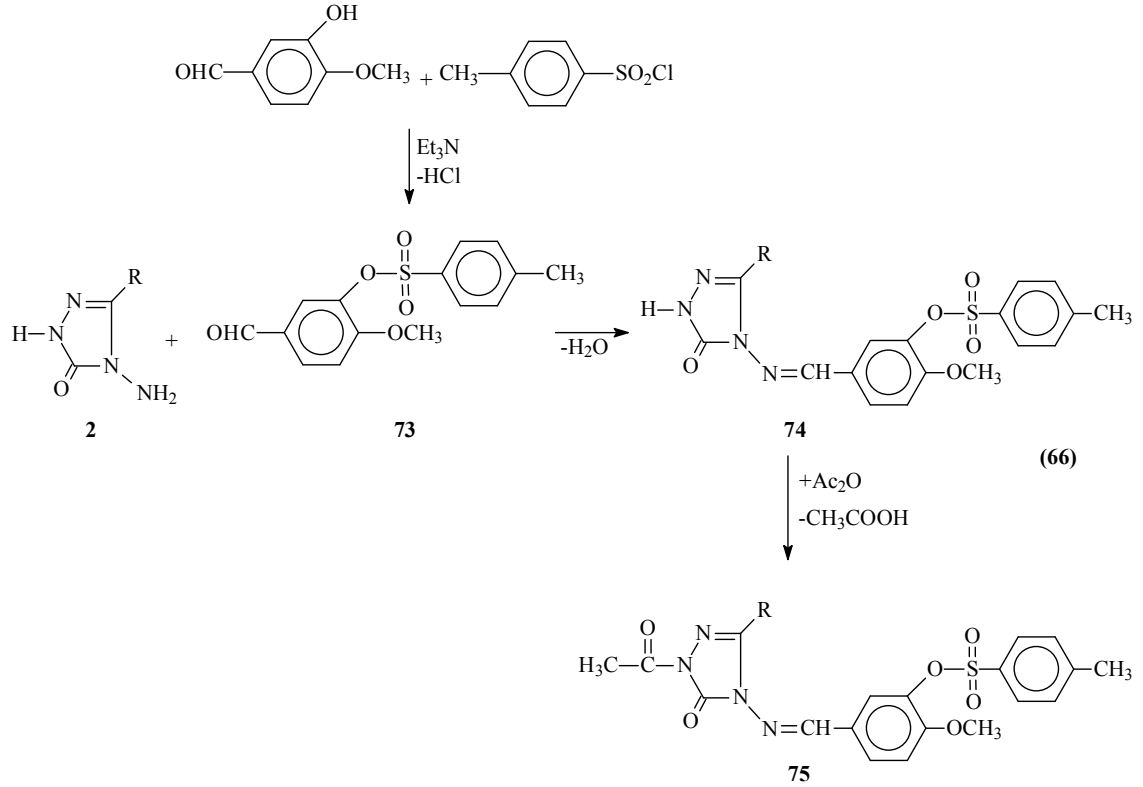
Çalışmada tereftaloil klorür yerine izoftaloil klorür kullanılmış ve aynı şartlarda 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) ile muamele sonucu yeni bir dialdehid olan 67 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan 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 64).[67]

Yapılan başka bir çalışmada ise, 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 72 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile *N*-asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş ve karşın olan 72 tipi yeni heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 65) [67].

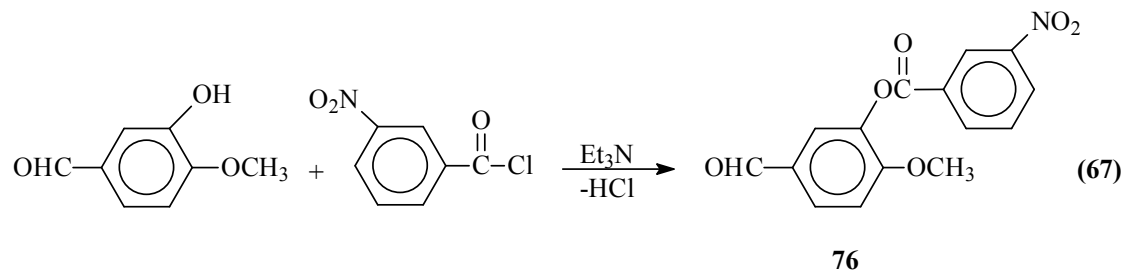


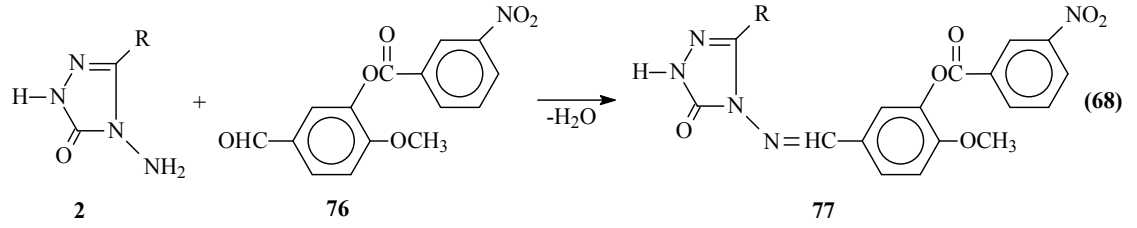
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (73) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 74 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on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

benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 66) [68].

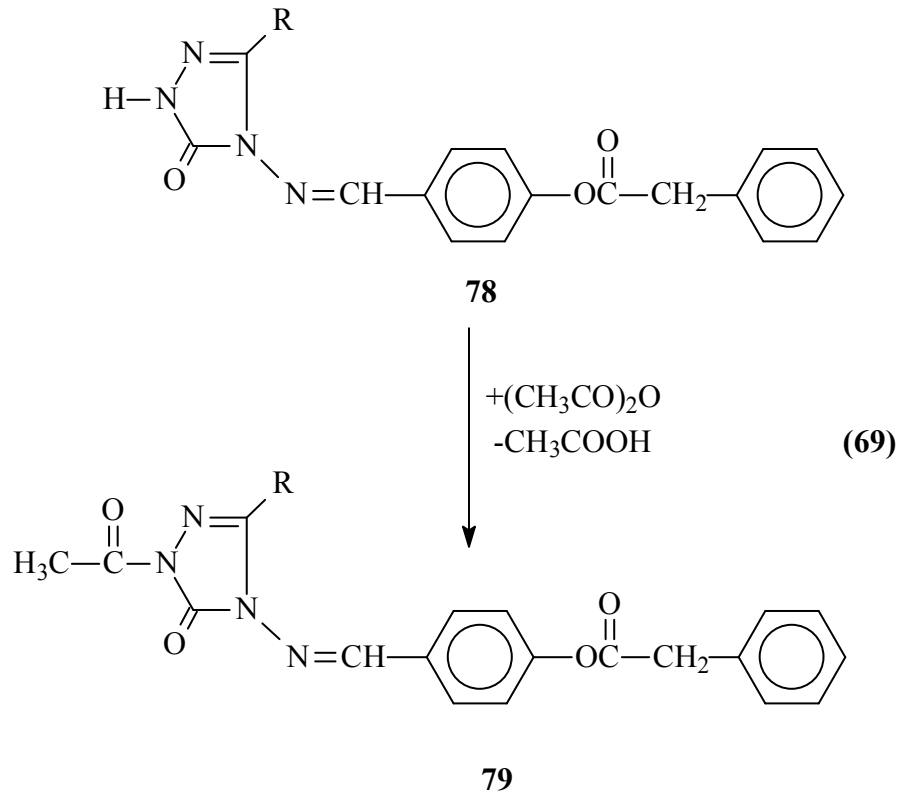


2 tipi bileşiklerinin ayrı ayrı 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilamin varlığında 3-nitrobenzoil klorür ile muamelesinden elde edilen 3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehid (76) ile reaksiyonları incelenerek 77 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3-nitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 67 ve 68) [69].

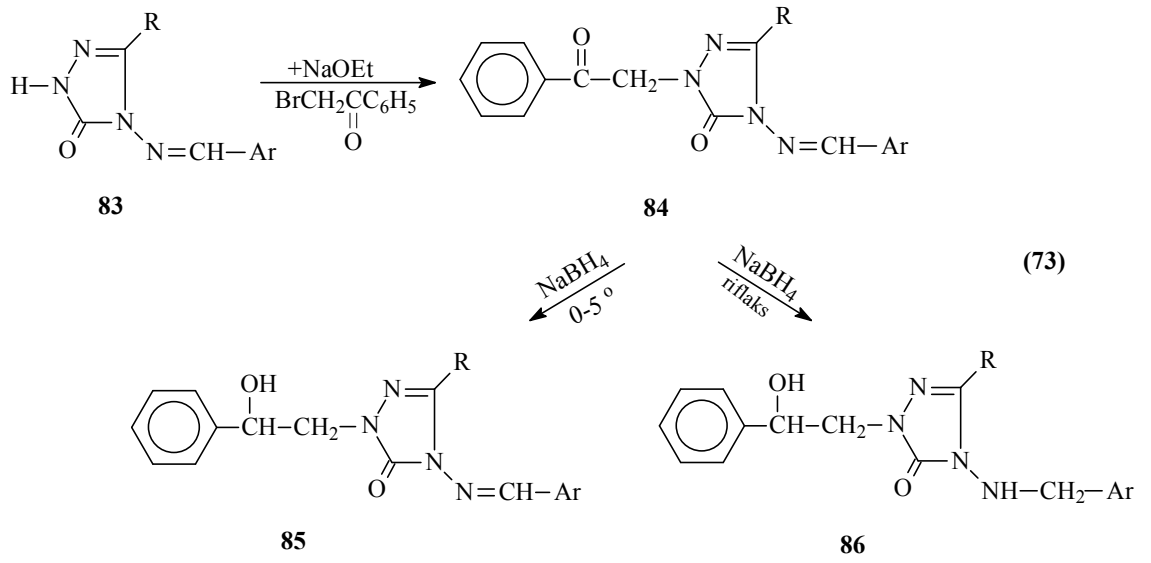




Son zamanlarda yapılan farklı bir çalışmada 78 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 79 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve *in-vitro* antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 69) [70].



Yapılan başka bir çalışmada, Kaynak 57'e göre Denklem 55 uyarınca sentezlenen 54 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonlarından *N*- ve *O*-benzil türevleri olan 81 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on sentezlenmiştir (Denklem 70, 71) [64].



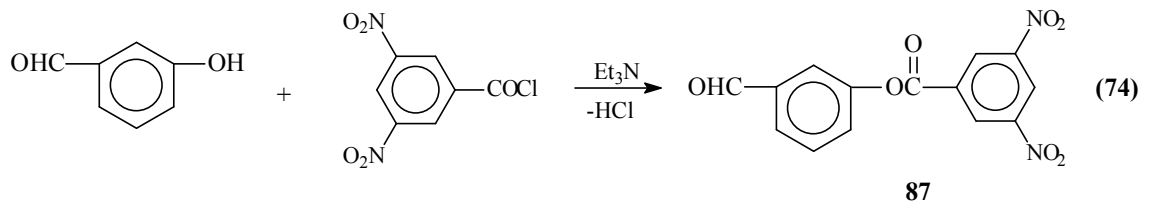
1.4. Yeni Bileşiklerin Sentezi

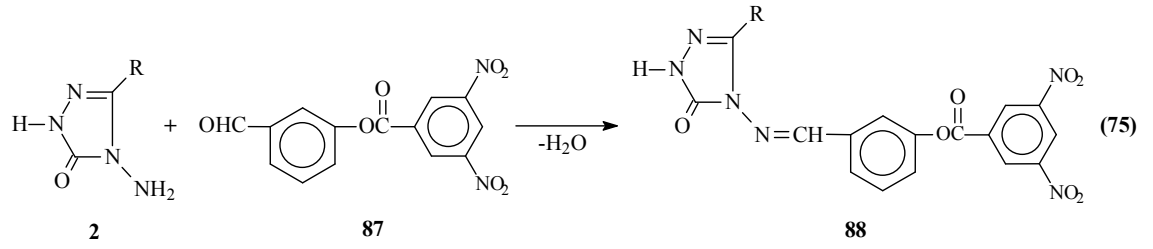
Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde, nitrillerden Pinner Yöntemi [35]'ne göre sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden [25-28] elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonlar (2) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 11-13) [28-33].

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 [35] Denklem 15 uyarınca literatürde kayıtlı 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (1a), etil imidopropiyonat hidroklorür (1b), etil imidofenilasetat hidroklorür (1c), etil imido-*p*-tolilasetat hidroklorür (1d) ve etil imido-*p*-klorofenilasetat hidroklorür (1e) bileşikleri elde edilmiştir.

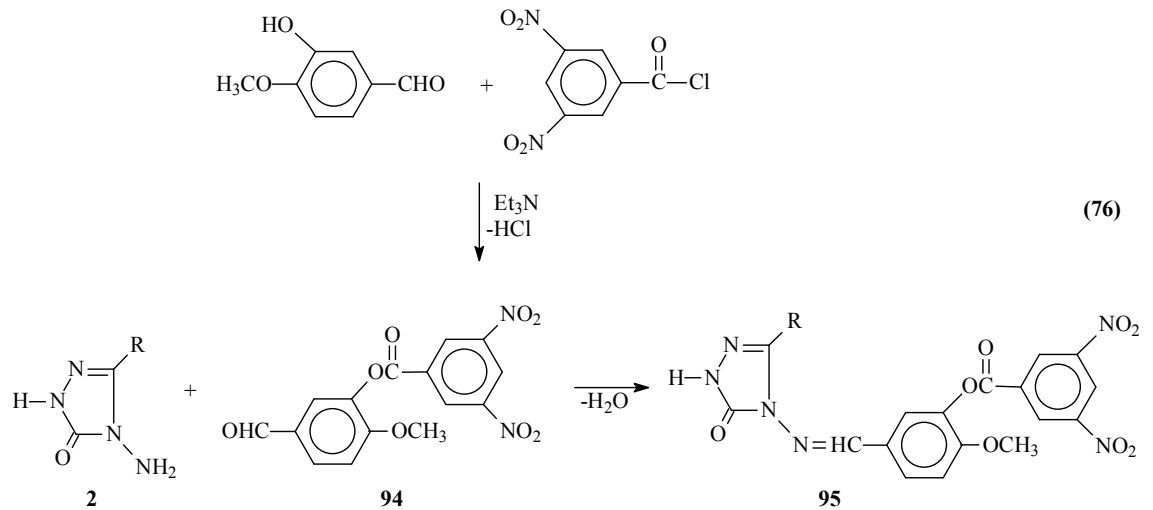
Çalışmada bunu izleyerek 1 tipi bileşiklerinin Denklem 13 uyarınca etil karbazat ile ayrı ayrı muamelesinden yine literatürde kayıtlı 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a), etil propiyonat etoksikarbonilhidrazon (4b), etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4c), etil p-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d) ve etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e) bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin de denklem 14 uyarınca hidrazin hidrat ile ayrı ayrı muamelesinden çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 2 tipi 3-metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2a), 3-etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2b), 3-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) ve 3-*p*-klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2e) bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmada ilk olarak, 3-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında soğukta 3,5-dinitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehid türevi olan 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzaldehyd (87) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 5 adet yeni 88 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 3-metil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (89), 3-etil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (90), 3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (91), 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (92), 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (93) sentezlenmiştir (Denklem 75 ve 76) [72].



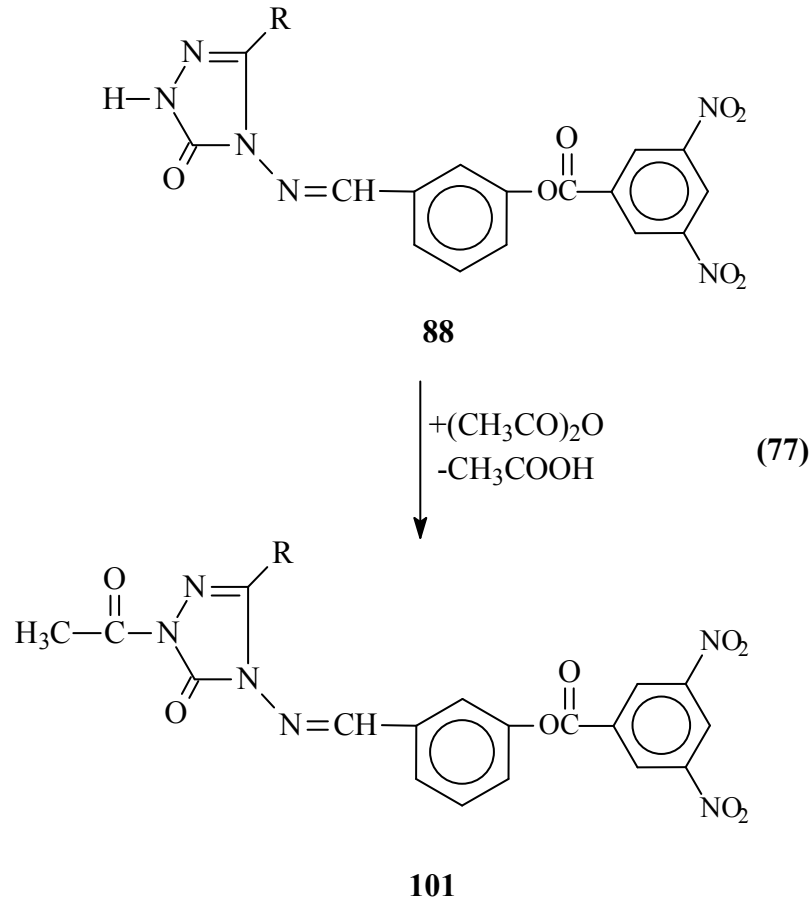


2 tipi bileşiklerin 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehydin trietilaminli ortamda soğukta 3,5-dinitrobenzoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen ve bir benzaldehyd türevi olan 3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzaldehyd (94) ile ayrı ayrı muamelesinden 5 adet yeni 95 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği olan 3-metil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (96), 3-etil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (97), 3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (98), 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (99), 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (100) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 116) [73].



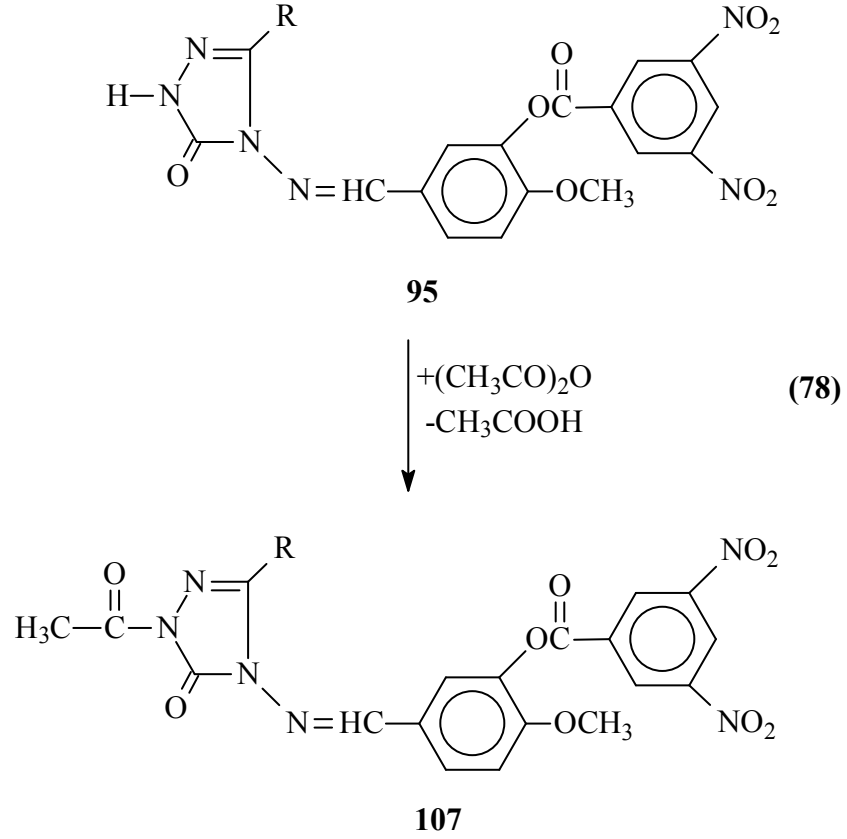
Çalışmanın orijinal bölümünde 88 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 5 adet yeni 101 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri olan 1-

asetil-3-metil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (102), 1-asetil-3-etil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (103), 1-asetil-3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (104), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (105), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (106) sentezlenmiştir (Denklemler 77).



Çalışmanın orijinal bölümünde ikinci olarak 95 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 5 adet yeni 107 tipi 3-alkil(aril)-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği olan 3-metil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (108), 3-etil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenziliden-amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (109), 3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-

metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (110), 3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (111), 3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (112) bileşikleri sentezlenmiştir



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.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Merkez Laboratuvarında, Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazında alınmıştır.

UV absorpsiyon spektrumları da Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya araştırma Laboratuvarında PG Instruments Ltd T80 UV/VIS Spectrometerde %95'lik etanolde 10⁻⁴-10⁻⁵ 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.

Çalışmada öncelikle nitrillerden başlanarak Denklem 15 uyarınca Pinner metoduna göre 1 tipi 5 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle [30-33, 74-76] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

Etil imidoasetat hidroklorür (1a): e.n. 99°C (boz) literatürde e.n. 98-100°C (boz)
Etil imidopropionat hidroklorür (1b): e.n. 92°C (boz) literatürde e.n. 92°C (boz)
Etil imidofenilasetat hidroklorür (1c): e.n. 84°C (boz) literatürde e.n. 85°C (boz)
Etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (1d): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)
Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1e): e.n. 178°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)

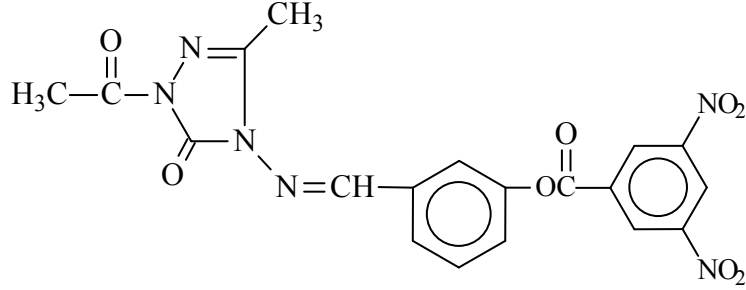
Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanması sonucu 1 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 13 uyarınca muamelesinden 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerin erime noktaları literatürdeki değerlerle [25-28, 30-33] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (4a): e.n. 67°C literatürde e.n. 68°C
Etil propionat etoksikarbonilhidrazon (4b): e.n. 57°C literatürde e.n. 57-58°C
Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4c): e.n. 45°C literatürde e.n. 46-47°C
Etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C
Etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C

4 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 14 uyarınca muamelesinden çalışma için gerekli olan 2 tipi bileşikler elde edilmiş olup, bu bileşiklerin erime noktaları da literatürdeki verilerle [26-28, 30-33, 77] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2a): e.n. 227°C literatürde e.n. 227°C
3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2b): e.n. 167°C literatürde e.n. 167°C
3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2c): e.n. 166°C literatürde e.n. 167°C
3-*p*-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2d): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-*p*-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (2e): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C

2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (102):

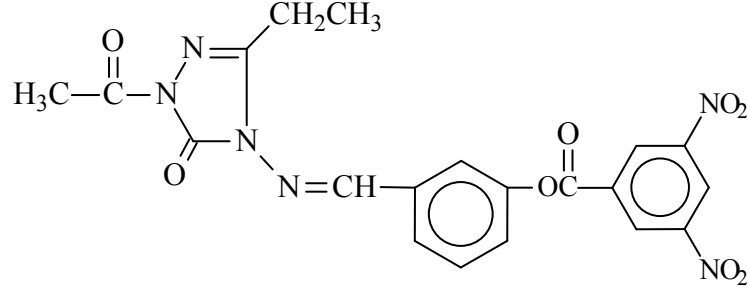


Yuvarlak dipli bir balonda 89 bileşiği (4.54 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ tüpü takılı bir geri soğutucu altında 30 dakika kaynatıldıktan sonra 100 mL mutlak etanol ilave edilmiş ve 30 dakika daha kaynatılmıştır. Nihai çözelti 40-45 °C de ve düşük basınç altında buharlaştırılmış ve geriye kalan katı madde etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (3.98 g, % 87.56 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **102** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 180 °C.

IR : 1720 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 1) 1623 (C=N) cm⁻¹
1541 ve 1344 (NO₂) cm⁻¹
1281 (COO) cm⁻¹
796 ve 722 (1,3-disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 2)	: δ 2.36 (s, 3H, CH_3) δ 2.52 (s, 3H, COCH_3) δ 7.61-7.72 (m, 2H, ArH) δ 7.87-7.98 (m, 2H, ArH) δ 9.12-9.16 (m, 3H, ArH) δ 9.69 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 3)	: δ 11.22 (CH_3) δ 23.44 (COCH_3) δ 39.78 (COCH_2Ph) δ 120.28, 123.11, 125.25, 126.91, 129.44 (2C), 130.53, 132.11, 134.82, 146.68, 148.41 (2C) (ArC) δ 147.48 (Triazol C_3) δ 150.68 (N=CH) δ 154.38 (Triazol C_5) δ 161.52 (COO) δ 166.03 (COCH_3)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 4)	: λ_1 : 290 (12650) nm λ_2 : 252 (20878) nm λ_3 : 232 (25268) nm

2.1.2. 1-Asetil-3-etil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (103):



Yuvarlak dipli bir balonda 90 bileşiği (4.68 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (3.86 g, % 82.48 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **103** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 188 °C.

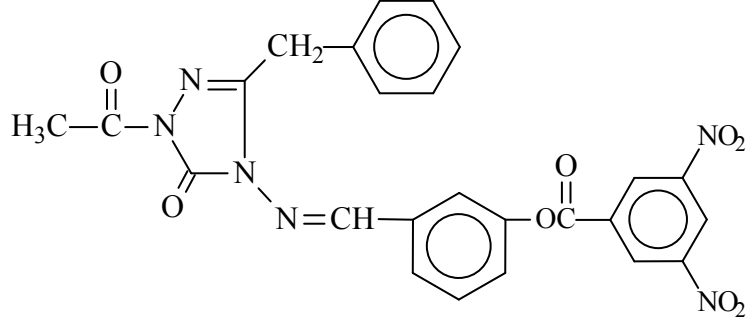
IR : 1729(C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 5) 1623 (C=N) cm⁻¹
1546 ve 1345 (NO₂) cm⁻¹
1285 (COO) cm⁻¹
795 ve 717 (1,3-disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.26 (t, 3H, CH_2CH_3 ; $J=7.20$ Hz)
(Ek Şekil 6) δ 2.52 (s, 3H, COCH_3)
 δ 2.79 (q, 2H, CH_2CH_3 ; $J=7.60$ Hz)
 δ 7.61-7.64 (m, 1H, ArH)
 δ 7.70 (t, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz)
 δ 7.86-7.89 (m, 1H, ArH)
 δ 7.96 (m, 1H, ArH)
 δ 9.12-9.16 (m, 3H, ArH)
 δ 9.68 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 9.43 (CH_2CH_3)
(Ek Şekil 7) δ 18.55 (CH_2CH_3)
 δ 23.46 (COCH_3)
 δ 120.29, 123.11, 125.26, 126.83, 129.44 (2C),
130.55, 132.11, 134.83, 148.41 (2C), 150.69 (ArC)
 δ 148.07 (Triazol C_3)
 δ 150.16 (N=CH)
 δ 154.47 (Triazol C_5)
 δ 161.52 (COO)
 δ 165.98 (COCH_3)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 286 (16811) nm
(ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) λ_2 : 252 (22063) nm
(Ek Şekil 8) λ_3 : 240 (23343) nm
 λ_4 : 214 (22421) nm

2.1.3. 1-Asetil-3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (104):



Yuvarlak dipli bir balonda 91 bileşiği (5.30 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (4.23 g, % 79.83 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **104** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 132 °C.

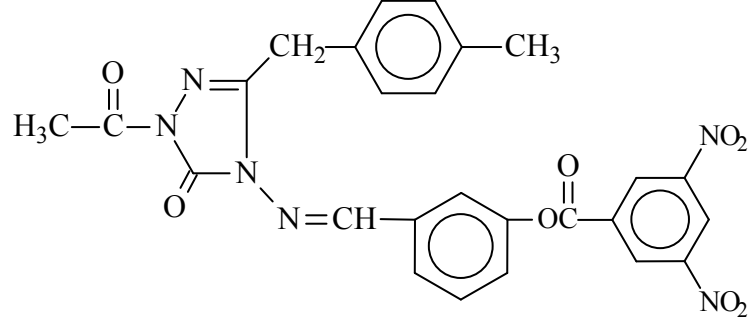
IR : 1779, 1741, 1725 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 9) 1622, 1597 (C=N) cm⁻¹
1545 ve 1347 (NO₂) cm⁻¹
1278 (COO) cm⁻¹
770 ve 713 (1,3-dsubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
759 ve 641 (monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.52 (s, 3H, COCH₃)
 (Ek Şekil 10) δ 4.18 (s, 2H, CH₂Ph)
 δ 7.23-7.27 (m, 1H, ArH)
 δ 7.31-7.35 (m, 2H, ArH)
 δ 7.39-7.41 (m, 2H, ArH)
 δ 7.60-7.63 (m, 1H, ArH)
 δ 7.68 (t, 1H, ArH; *J*=7.60 Hz)
 δ 7.82-7.85 (m, 1H, ArH)
 δ 7.87-7.91 (m, 1H, ArH)
 δ 9.13-9.16 (m, 3H, ArH)
 δ 9.65 (s, 1H, N=CH)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ 23.52 (COCH₃)
 (Ek Şekil 11) δ 31.03 (CH₂Ph)
 δ 120.41, 123.16, 125.15, 126.72, 126.95, 128.49
 (2C), 129.04 (2C), 129.41 (2C), 130.52, 132.05,
 134.64, 134.82, 147.98, 148.46 (2C) (ArC)
 δ 148.28 (Triazol C₃)
 δ 150.62 (N=CH)
 δ 153.95 (Triazol C₅)
 δ 161.46 (COO)
 δ 165.98 (COCH₃)

UV [Etanol, λ_{max}, nm : λ₁ : 286 (15298) nm
 (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹)] λ₂ : 254 (25733) nm
 (Ek Şekil 12) λ₃ : 214 (29792) nm

2.1.4. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (105):



Yuvarlak dipli bir balonda 92 bileşiği (5.62 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (4.26 g, % 78.27 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **105** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 192 °C.

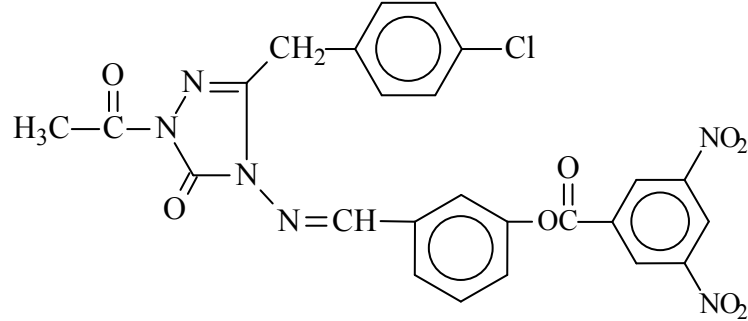
IR : 1729 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 13) 1633, 1595 (C=N) cm⁻¹
1541 ve 1344 (NO₂) cm⁻¹
1256 (COO) cm⁻¹
795 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
775 ve 716 (1,3-disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H, PhCH₃)
(Ek Şekil 14) δ 2.52 (s, 3H, COCH₃)
 δ 4.11 (s, 2H, CH₂Ph)
 δ 7.12 (d, 2H, ArH; $J=8.00$ Hz)
 δ 7.27 (d, 2H, ArH; $J=8.00$ Hz)
 δ 7.60-7.63 (m, 1H, ArH)
 δ 7.68 (t, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz)
 δ 7.82-7.85 (m, 1H, ArH)
 δ 7.89 (m, 1H, ArH)
 δ 9.13-9.16 (m, 3H, ArH)
 δ 9.64 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 20.59 (PhCH₃)
(Ek Şekil 15) δ 23.50 (COCH₃)
 δ 30.64 (CH₂Ph)
 δ 120.38, 123.16, 125.14, 126.75, 128.91 (2C),
129.05 (3C), 129.41 (2C), 130.52, 131.47, 132.05,
134.82, 136.07, 148.45 (2C) (ArC)
 δ 149.97 (Triazol C₃)
 δ 150.62 (N=CH)
 δ 153.93 (Triazol C₅)
 δ 161.47 (COO)
 δ 165.97 (COCH₃)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 286 (12596) nm
(ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) λ_2 : 252 (23946) nm
(Ek Şekil 16)

2.1.5. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (106):



Yuvarlak dipli bir balonda 93 bileşiği 5.825 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (4.74 g, % 83.89 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **106** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 184 °C.

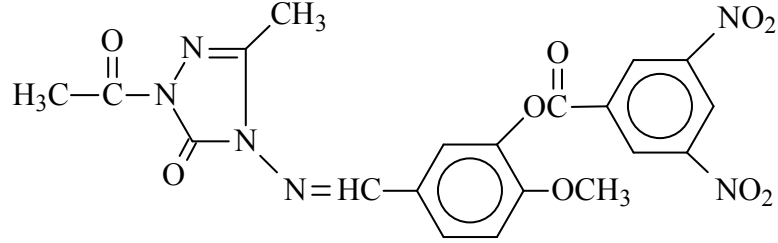
IR : 1734 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 17) 1616, 1600 (C=N) cm⁻¹
1536 ve 1344 (NO₂) cm⁻¹
1254 (COO) cm⁻¹
797 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹
772 ve 716 (1,3-disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.52 (s, 3H, COCH₃)
(Ek Şekil 18) δ 4.19 (s, 2H, CH₂Ph)
 δ 7.41-7.44 (m, 2H, ArH)
 δ 7.60-7.63 (m, 1H, ArH)
 δ 7.69 (t, 1H, ArH; $J=7.60$ Hz)
 δ 7.82-7.84 (m, 1H, ArH)
 δ 7.87 (m, 1H, ArH)
 δ 9.13-9.16 (m, 3H, ArH)
 δ 9.66 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 23.51 (COCH₃)
(Ek Şekil 19) δ 30.38 (CH₂Ph)
 δ 39.76 (COCH₂Ph)
 δ 120.34, 123.17, 125.17, 126.83, 128.40 (2C),
129.43 (2C), 130.55, 130.99 (2C), 131.67, 132.04,
133.64, 134.79, 147.97, 148.45 (2C) (ArC)
 δ 147.97 (Triazol C₃)
 δ 150.62 (N=CH)
 δ 153.90 (Triazol C₅)
 δ 161.47 (COO)
 δ 165.96 (COCH₃)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 286 (14775) nm
(ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) λ_2 : 254 (24025) nm
(Ek Şekil 20) λ_3 : 232 (27811) nm

2.1.6. 1-Asetil-3-metil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (108):



Yuvarlak dipli bir balonda 96 bileşiği (5.02 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (3.78 g, % 78.12 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **108** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 184 °C.

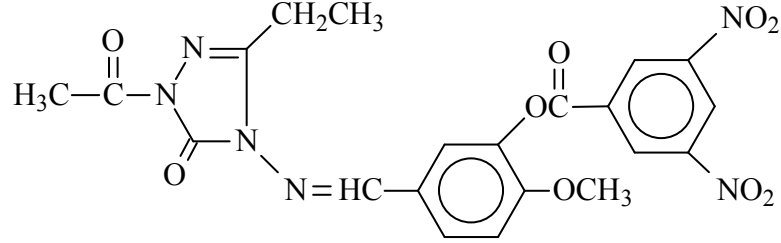
IR : 1748, 1693 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 21) 1609 (C=N) cm⁻¹
1539 ve 1346 (NO₂) cm⁻¹
1267 (COO) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (s, 3H, CH_3)
(Ek Şekil 22) δ 2.52 (s, 3H, COCH_3)
 δ 3.89 (s, 3H, OCH_3)
 δ 7.38-7.40 (m, 1H, ArH)
 δ 7.78-7.94 (m, 2H, ArH)
 δ 9.13-9.15 (m, 3H, ArH)
 δ 9.56 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 11.21 (CH_3)
(Ek Şekil 23) δ 23.42 (COCH_3)
 δ 56.39 (OCH_3)
 δ 113.27, 120.95, 123.29, 125.96, 129.39 (2C),
131.29, 139.22, 144.20, 148.55 (2C), 154.77 (ArC)
 δ 146.67 (Triazol C_3)
 δ 151.24 (N=CH)
 δ 153.57 (Triazol C_5)
 δ 160.80 (COO)
 δ 166.01 (COCH_3)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 304 (18633) nm
(ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) λ_2 : 296 (19082) nm
(Ek Şekil 24) λ_3 : 262 (19575) nm
 λ_4 : 236 (22626) nm

2.1.7. 1-Asetil-3-etil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (109):



Yuvarlak dipli bir balonda 97 bileşiği (4.98 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (4.05 g, % 81.26 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **109** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 212 °C.

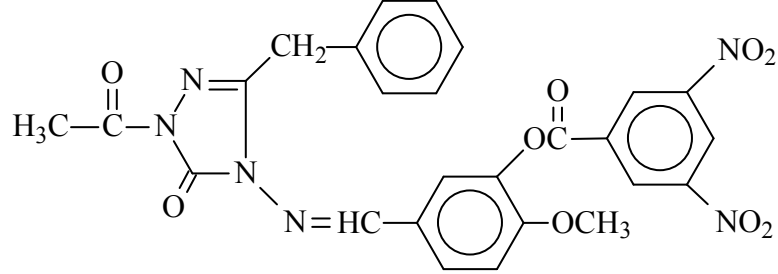
IR : 1774, 1748, (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 25) 1608 (C=N) cm⁻¹
1549, 1348 (NO₂) cm⁻¹
1267 (C=O) cm⁻¹
778 ve 712 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25 (t, 3H, CH_2CH_3 ; $J=7.60$)
(Ek Şekil 26) δ 2.52 (s, 3H, COCH_3)
 δ 2.77 (q, 2H, CH_2CH_3 ; $J=7.60$ Hz)
 δ 3.90 (s, 3H, OCH_3)
 δ 7.40 (d, 1H, ArH; $J=8.80$ Hz)
 δ 7.86 (d, 1H, ArH; $J=8.80$ Hz)
 δ 7.96 (s, 1H, ArH)
 δ 9.09 (s, 1H, ArH)
 δ 9.15 (s, 1H, ArH)
 δ 9.57 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 9.44 (CH_2CH_3)
(Ek Şekil 27) δ 18.56 (CH_2CH_3)
 δ 23.45 (COCH_3)
 δ 56.41 (OCH_3)
 δ 113.32, 120.98, 123.31, 125.99, 129.42 (3C),
131.26, 139.25, 148.58 (2C), 154.98 (ArC)
 δ 148.16 (Triazol C_3)
 δ 150.17 (N=CH)
 δ 153.59 (Triazol C_5)
 δ 160.81 (COO)
 δ 165.99 (COCH_3)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 306 (19444) nm
(ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) λ_2 : 262 (18149) nm
(Ek Şekil 28) λ_3 : 232 (26166) nm

2.1.8. 1-Asetil-3-benzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (110):



Yuvarlak dipli bir balonda 98 bileşiği (5.60 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (4.31 g, % 76.92 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurularak saflaştırıldıktan sonra **110** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 223 °C.

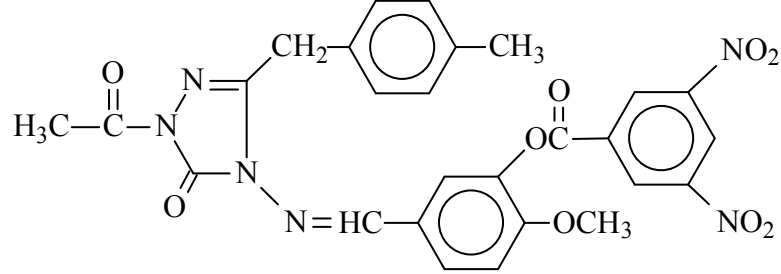
IR : 1749, 1729, 1693 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 29) 1611 (C=N) cm⁻¹
1546, 1344 (NO₂) cm⁻¹
1278 (C=O) cm⁻¹
761 ve 709 (Monosubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.52 (s, 3H, COCH₃)
(Ek Şekil 30) δ 3.90 (s, 3H, OCH₃)
 δ 4.16 (s, 2H, CH₂Ph)
 δ 7.24-7.27 (m, 1H, ArH)
 δ 7.30-7.34 (m, 2H, ArH)
 δ 7.37-7.41 (m, 3H, ArH)
 δ 7.83-7.85 (m, 1H, ArH)
 δ 7.88-7.89 (m, 1H, ArH)
 δ 9.11-9.16 (m, 3H, ArH)
 δ 9.54 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 23.52 (COCH₃)
(Ek Şekil 31) δ 31.00 (CH₂Ph)
 δ 56.41 (OCH₃)
 δ 113.36, 121.30, 123.36, 125.98, 126.94,
128.48 (2C), 129.05 (2C), 129.14, 129.40
(2C), 131.19, 134.69, 139.16, 148.63 (2C),
154.47 (ArC)
 δ 148.08 (Triazol C₃)
 δ 148.32 (N=CH)
 δ 153.56 (Triazol C₅)
 δ 160.82 (COO)
 δ 165.99 (COCH₃)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 306 (16737) nm
(ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) λ_2 : 260 (15092) nm
(Ek Şekil 32) λ_3 : 228 (37017) nm

2.1.9. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenziliden amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (111):



Yuvarlak dipli bir balonda 99 bileşiği (5.74 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (4.63 g, % 80.59 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **111** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 238 °C.

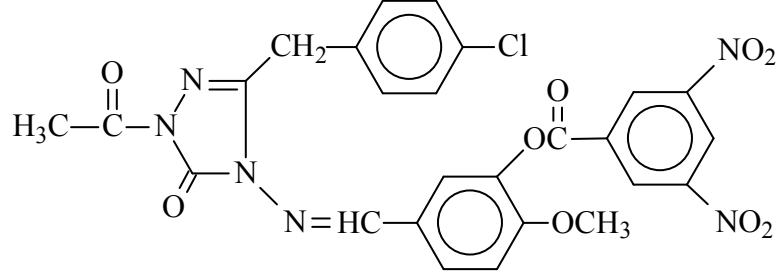
IR : 1765, 1746, 1694 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 33) 1611 (C=N) cm⁻¹
1541, 1347 (NO₂) cm⁻¹
1268 (C=O) cm⁻¹
836 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (s, 3H, PhCH₃)
 (Ek Şekil 34) δ 2.52 (s, 3H, COCH₃)
 δ 3.90 (s, 3H, OCH₃)
 δ 4.10 (s, 2H, CH₂Ph)
 δ 7.12 (d, 2H, ArH; $J=8.00$ Hz)
 δ 7.25 (d, 2H, ArH; $J=8.00$ Hz)
 δ 7.40 (d, 1H, ArH; $J=8.80$ Hz)
 δ 7.84 (d, 1H, ArH; $J=8.80$ Hz)
 δ 7.89 (m, 1H, ArH)
 δ 9.11-9.16 (m, 3H, ArH)
 δ 9.53 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 20.59 (PhCH₃)
 (Ek Şekil 35) δ 23.52 (COCH₃)
 δ 30.63 (CH₂Ph)
 δ 56.41 (OCH₃)
 δ 113.36, 121.26, 123.37, 125.99, 128.92 (2C),
 129.03 (2C), 129.17, 129.39 (2C), 131.20, 131.53,
 136.04, 139.16, 148.63 (2C), 154.44 (ArC)
 δ 148.07 (Triazol C₃)
 δ 148.45 (N=CH)
 δ 153.55 (Triazol C₅)
 δ 160.82 (COO)
 δ 165.99 (COCH₃)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 306 (15818) nm
 (ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) λ_2 : 262 (14584) nm
 (Ek Şekil 36) λ_3 : 224 (29541) nm

2.1.10. 1-Asetil-3-p-klorobenzil-4-[3-(3,5-dinitrobenzoksi)-4-metoksibenziliden amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (112):



Yuvarlak dipli bir balonda 100 bileşiği (5.945 g, 0.01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl₂ 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 (5.04 g, % 84.71 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **112** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 230 °C.

IR : 1766, 1744 (C=O) cm⁻¹
(Ek Şekil 37) 1611 (C=N) cm⁻¹
1541, 1349 (NO₂) cm⁻¹
1270 (COO) cm⁻¹
838 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.52 (s, 3H, COCH₃)
(Ek Şekil 38) δ 3.90 (s, 2H, OCH₃)
 δ 4.17 (s, 2H, CH₂Ph)
 δ 7.36-7.42 (s, 5H, ArH)
 δ 7.82-7.87 (m, 2H, ArH)
 δ 9.11-9.17 (m, 3H, ArH)
 δ 9.55 (s, 1H, N=CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 23.50 (COCH₃)
(Ek Şekil 39) δ 30.56 (CH₂Ph)
 δ 56.43 (OCH₃)
 δ 113.35, 121.20, 123.38, 125.96, 128.38 (2C),
129.24, 129.41 (2C), 130.99 (2C), 131.19, 131.64,
133.70, 139.17, 148.63 (2C), 154.38 (ArC)
 δ 148.01 (Triazol C₃)
 δ 151.70 (N=CH)
 δ 153.57 (Triazol C₅)
 δ 160.81 (COO)
 δ 165.96 (COCH₃)

UV [Etanol, λ_{max} , nm] : λ_1 : 306 (16686) nm
(ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) λ_2 : 262 (17225) nm
(Ek Şekil 40) λ_3 : 230 (20284) nm

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [78]. 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); α -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 ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör
Bileşik	-	-	-	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-
Standart	100 μ L	250 μ L	500 μ L	-	-	-	-
Fosfat tamponu	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,25 mL	2,0 mL	-
$K_3Fe(CN)_6$	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	-

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

2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitesi tayini 1,1-difenil-2-pikril-hidrazilin (DPPH) kullanıldığı Blois metoduna göre yapılmıştır [79]. Metodun prensibi serbest radikal toplayıcılarının renkli serbest radikal olan DPPH' ı indirgemesine dayanır. DPPH' kırmızı renkli kararlı bir serbest radikaldir. Serbest radikaller antioksidan bileşikler tarafından giderildiğinde renk kırmızıdan sarıya döner. Reaksiyon karışımının 517 nm'deki absorbansındaki düşüş serbest radikal giderme aktivitesi ile doğru orantılıdır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 0,1 mM DPPH' (etanolda hazırlanmıştır); α - 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 ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50 μ L	100 μ L	150 μ L	-	-
Standart	50 μ L	100 μ L	150 μ L	-	-	-	-	-
Etil alkol	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	2,95 mL	2,90 mL	2,85 mL	-	3 mL
DPPH'	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	4 Ml	1 mL

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

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

A₀: Kontrol reaksiyonunun absorbansı, A₁: Numune veya standardın absorbansı

2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Metal şelat aktivitesi tayini Dinis metoduna göre yapılmıştır [80]. Metal şelat aktivitesi tayininin prensibi, ferrozin-Fe⁺² kompleks oluşumunun inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanılan reaktifler şunlardır: 2 mM FeCl₂; 5 mM ferrozin; α-tokoferol (1mg/mL); BHT (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 ₁	S ₂	S ₃	N ₁	N ₂	N ₃	Kör	Kontrol
Bileşik	-	-	-	50µL	100µL	150µL	-	-
Standart	50µL	100µL	150µL	-	-	-	-	-
Etanol	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,70 mL	3,65 mL	3,60 mL	3,75 mL	3,75 mL
FeCl ₂	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL	0,05 mL
Ferrozin	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	0,2 mL	-	0,2 mL

Deney tüplerine konulan numunelerin ve standartların çözeltileri üzerine etil alkol ilave edilerek, iyice karıştırılmıştır. Sonra FeCl₂ 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⁺² kompleks oluşumunun inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

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

A₀: Kontrol reaksiyonunun absorbanası, A₁: Numune veya standardın absorbanası

3. BULGULAR

Bu tez kapsamında; 10 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen 10 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-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, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV Spektrum Verileri

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmış ve bu spektrumlarda gözlenen piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenerek yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılmıştır.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında δ 2,50-2,60 ppm civarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil protonlarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir, ki bu durum literatürdeki verilerle uyumludur. Ayrıca bu spektrumların bazılarında kullanılan DMSO-d₆'nın içerdiği az miktardaki sudan ileri gelen karakteristik H₂O pikleri δ 3,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Tetrametilsilan (TMS) sıfırı belirlemek amacıyla spektrumların alınmasında standart olarak kullanılmıştır.

¹³C-NMR spektrumlarının alınmasında da çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆'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 10⁻⁴-10⁻⁵ M'lık çözeltileri halinde UV spektrumları alınmış, gözlenen piklerin λ_{\max} değerleri belirlenerek karşın olan ϵ_{\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.

Tablo 3.1. 101 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
102	0,201	0,190	0,183
103	0,201	0,195	0,189
104	0,187	0,189	0,190
105	0,189	0,193	0,181
106	0,198	0,196	0,180
BHT	0,658	1,220	1,877
α -Tokoferol	0,569	1,018	1,651

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,202'dir.

Tablo 3.2. 107 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
108	0,201	0,197	0,180
109	0,191	0,196	0,200
110	0,189	0,204	0,184
111	0,212	0,197	0,179
112	0,206	0,194	0,191
BHT	0,673	1,126	1,956
α -Tokoferol	0,554	0,832	1,248

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,169'dur.

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.

Tablo 3.3. 101 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
102	0,210	3,7	0,212	2,8	0,215	1,4
103	0,213	2,3	0,211	3,2	0,211	3,2
104	0,215	1,4	0,216	0,9	0,216	0,9
105	0,206	5,5	0,207	5,0	0,208	4,6
106	0,214	1,8	0,209	4,1	0,210	3,7
BHA	0,069	68,3	0,064	70,6	0,064	70,6
α -Tokoferol	0,062	71,6	0,062	71,6	0,061	72,0

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,218'dir.

Tablo 3.4. 107 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
108	0,160	1,2	0,160	1,2	0,160	1,2
109	0,160	1,2	0,161	0,6	0,160	1,2
110	0,161	0,6	0,161	0,6	0,161	0,6
111	0,159	1,9	0,162	0,0	0,160	1,2
112	0,159	1,9	0,158	2,5	0,156	3,7
BHA	0,054	66,7	0,053	67,3	0,052	67,9
α -Tokoferol	0,054	66,7	0,052	67,9	0,052	67,9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,162'dir.

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.

Tablo 3.5. 101 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
102	0,163	39,9	0,190	29,9	0,215	20,7
103	0,146	46,1	0,184	32,1	0,171	36,9
104	0,133	50,9	0,170	37,3	0,187	31,0
105	0,121	55,4	0,135	50,2	0,136	49,8
106	0,198	26,9	0,149	45,0	0,194	28,4
EDTA	0,055	79,7	0,054	80,1	0,053	80,4

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,271'dir.

Tablo 3.6. 107 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
108	0,123	46,1	0,159	30,3	0,189	17,1
109	0,169	25,9	0,162	28,9	0,145	36,4
110	0,115	49,6	0,159	30,3	0,194	14,9
111	0,163	28,5	0,140	38,6	0,176	22,8
112	0,103	54,8	0,176	22,8	0,205	10,1
EDTA	0,049	78,5	0,049	78,5	0,048	78,9

Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,228'dir.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında kullanılan IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve UV spektrum verileri verilmiş olup elde edilen bulgular sentezlenen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile uygunluk göstermiştir.

101 ve 107 tipi bileşiklerin infrared spektrumlarında 1774-1693 cm⁻¹ aralığında üç adet C=O piki görülmüştür. Ayrıca 1633-1608 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri, 1546-1536 cm⁻¹ ve 1348-1344 cm⁻¹ aralığında NO₂ titreşimleri ve 1281-1267 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır.

Aynı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde N-H protonlarına ait piklerin kaybolduğu, buna karşın δ 2.52 ppm'de COCH₃ protonlarına ait singlet pikin ortaya çıktığı görülmüş olup, bu da asetillendirilmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca δ 9,69-9,64 ppm aralığında N=CH protonlar ortaya çıkmıştır. 102 bileşiğinde δ 2,36 ppm'de singlet CH₃ protonlarına; 103 bileşiğinde δ 1,26 ppm'de triplet CH₃; δ 2,79 ppm'de quartet CH₂ protonlarına; 104 bileşiğinde δ 4,18 ppm'de singlet benzilik CH₂ protonlarına; 105 bileşiğinde δ 2,25 ppm'de singlet PhCH₃ protonlarına; δ 4,11 ppm'de benzilik singlet CH₂ protonlarına, 106 bileşiğinde δ 4,19 ppm'de singlet benzilik CH₂ protonlarına, 108 bileşiğinde δ 2,36 ppm'de singlet CH₃ protonlarına; 109 bileşiğinde δ 1,25 ppm'de triplet CH₃; δ 2,77 ppm'de quartet CH₂ protonlarına; 110 bileşiğinde δ 4,16 ppm'de singlet benzilik CH₂ protonlarına; 111 bileşiğinde δ 2,25 ppm'de singlet PhCH₃ protonlarına; δ 4,10 ppm'de benzilik singlet CH₂ protonlarına, 112 bileşiğinde δ 4,17 ppm'de singlet benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır.

101 ve 107 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumu verilerinde ise; δ 166,03-165,96 ppm aralığında asetil C=O karbonu; 101 tipi bileşiklerin δ 160,82-160,80 ppm aralığında ve 107 tipi bileşiklerin δ 161,52-161,46 ppm aralığında ester C=O karbonu; 107 tipi bileşiklerin δ 56,42-56,39 ppm aralığında OCH₃ karbonu; 101 ve 107 tipi bileşiklerin δ 23,52-23,42 ppm aralığında asetil grubuna metil karbonuna ait piklere rastlanmıştır.

Triazol C-3, N=CH, triazol C-5, aromatik karbonlar ve alifatik karbonlar için elde edilen değerler benzer bileşikler için literatürde verilen değerlerle uyumlu bulunmuştur.

Aynı bileşiklere ait UV spektrum değerleri verilmiş olup 103 ve 108 bileşiklerine ait dört 102, 104, 106, 109-112 bileşiklerine ait üç ve 105 bileşiğine ait iki bant gözlenmiştir. ϵ değerleri ise 12596–29792 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

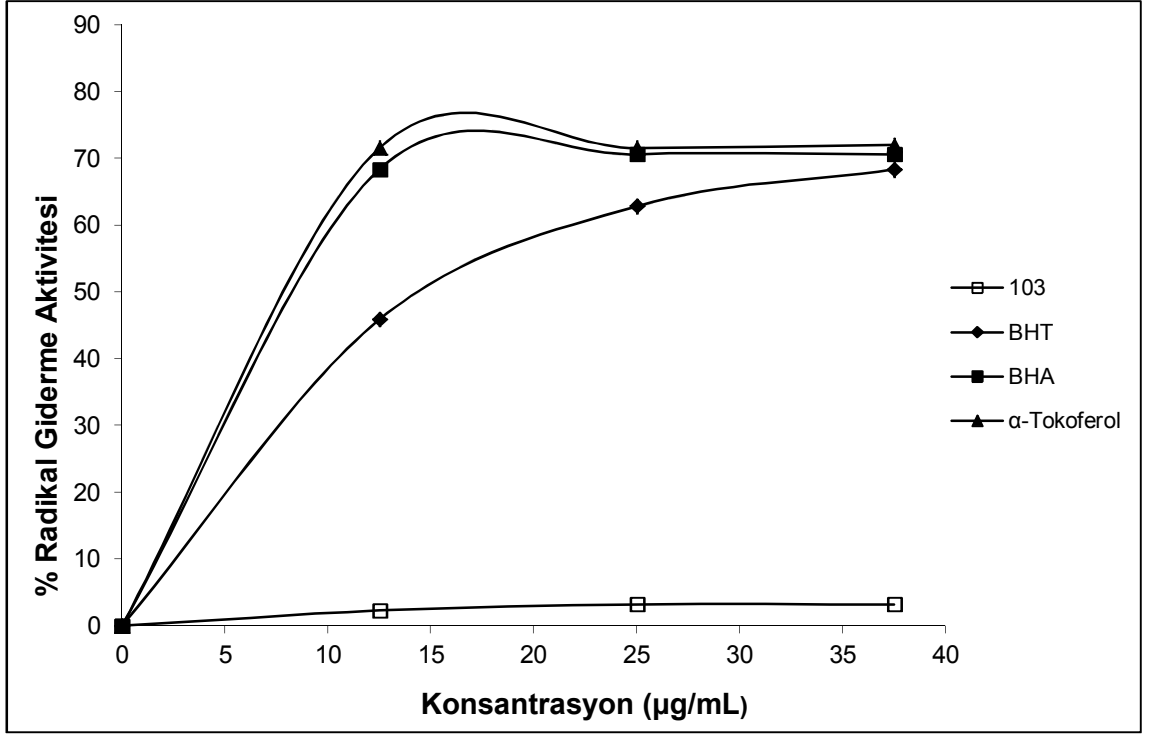
4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

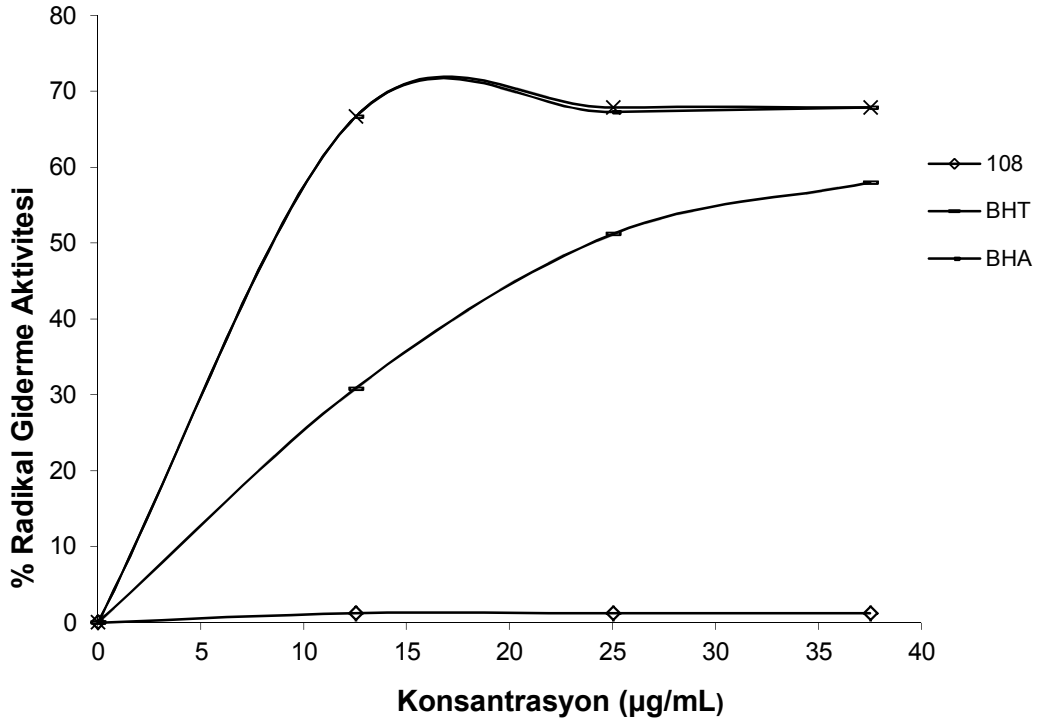
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanslarının, standartlara göre oldukça düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler grafiğe geçirilmiş ve aşığıda verilmiştir. Şekil 4.1 ve 2'deki grafiklerde sentezlenen bileşiklerden örnek olarak bir tanesinin 517 nm'de değişen derişimlerde yapılan ölçümlerde serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak görülmektedir. Bu bileşikler Tablo 3.3 ve 4'te görüleceği üzere; kontrolden daha düşük absorbans değerlerine sahiptir. Ancak standart antioksidanlar ile karşılaştırıldıklarında bileşiklerin radikal giderme aktivitesine sahip olmadıkları görülmektedir.



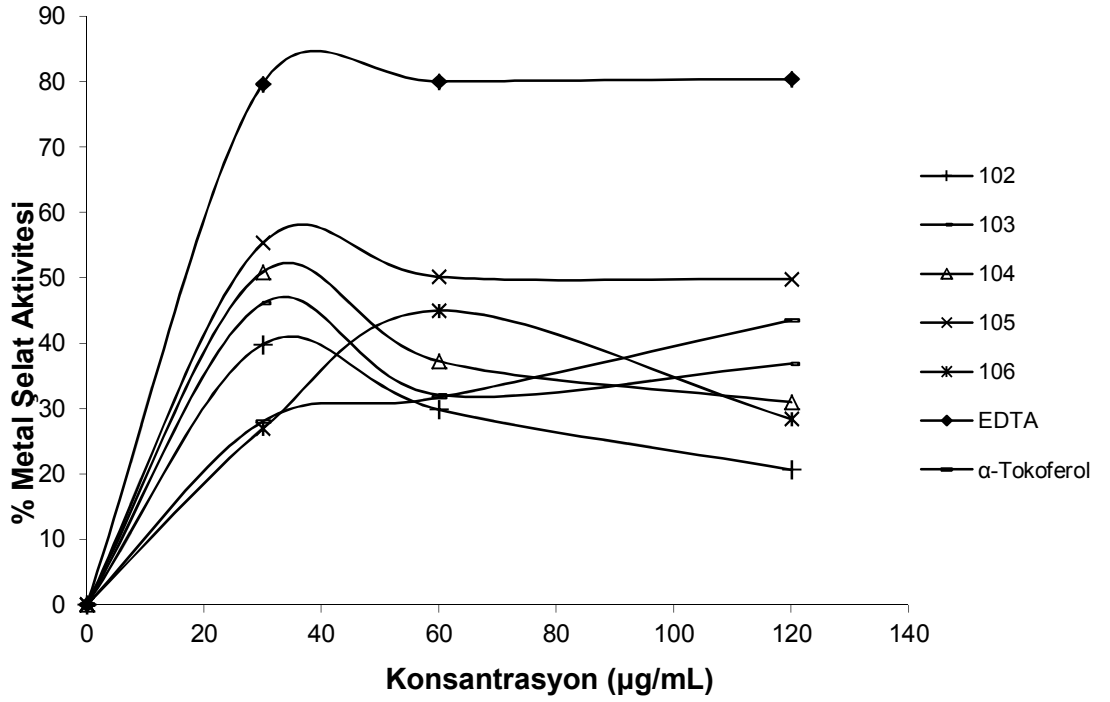
Şekil 4.1. 103 Bileşiğinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri



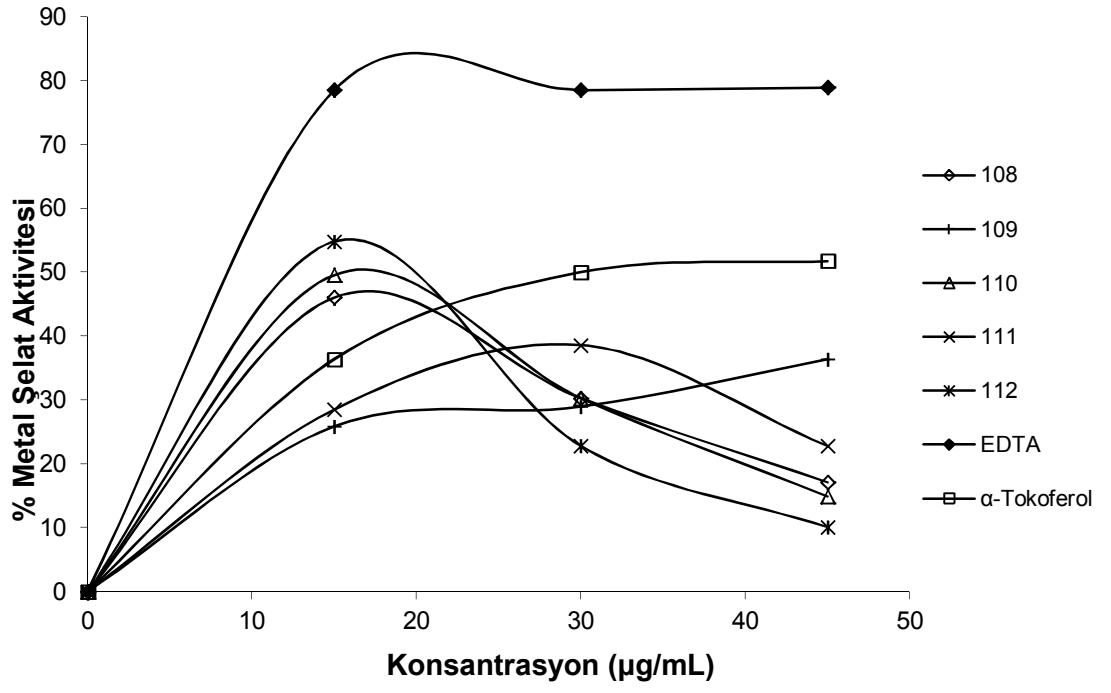
Şekil 4.2. 108 Bileşiğinin Konsantrasyona Karşı % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.3 ve 4'teki grafiklerde sentezlenen bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.5 ve 6'da ve grafiklerde sentezlenen bileşiklerin ılımlı olarak metal şelatlama aktivitesine sahip oldukları görülmektedir. Ancak 109 bileşiği anlamlı olarak diğerlerine göre daha iyi şelatördür.



Şekil 4.3. 101 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri



Şekil 4.4. 107 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

5. KAYNAKLAR

- [1] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Edirne (2008).
- [2] 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).
- [3] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınları*, Konya, (1995).
- [4] Onat, T., Emerk, K., Sözmen E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, *Palme Yayıncılık*, Ankara, (2002).
- [5] 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).
- [6] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, *Chapman&Hall*, 4th Ed., New York, (1991).
- [7] <http://www.mustafaaltinisik.org> (Ocak 2007).
- [8] 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).
- [9] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants:A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [10] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [11] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, *John Wiley & Sons Inc.*, 5th Ed., USA, (1988).
- [12] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., “Harper’in biyokimyası”, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), *Barış Kitabevi*, 24. baskı, İstanbul, (1996).

- [13] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, *Arşiv*, 11, 299-304 (2002).
- [14] Van Der Vliet, A., O’neill, C. A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H., “Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite”, *FEBS Letters*, 339: 89-92 (1994).
- [15] 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).
- [16] 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).
- [17] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [18] Percival, M., “Antioxidants”, *Clinical Nutrition Insights*, 10: 1-4 (1998).
- [19] 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).
- [20] 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 antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3122-3128 (2002).
- [21] Huang, D., Ou, B., Prior, R., “The chemistry behind antioxidant capacity assays”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856 (2005).
- [22] Tomer, D., Mcleman, L., Ohmine, S., Scherer, P. M., Murray, B. K., O’Neill, K. L., “Comparision of the total oxyradical scavenging capacity and oxygen radical absorbance capacity antioxidant assays”, *Journal of Medicinal Food*, 10 (2): 337-344 (2007).
- [23] 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).

- [24] 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).
- [25] 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).
- [26] Ün, R., İkizler, A. A., "Preparations of aromatic amide carbethoxyhydrazones, aromatic amide carbamylhydrazones and related 3-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 3: 1-22 (1975).
- [27] Ün, R., İkizler, A., "Preparations of aliphatic amide carbethoxyhydrazones, aliphatic amide carbamylhydrazones, aliphatic ester carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-alkyl- and 3,4-dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 3: 113-132 (1975).
- [28] 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).
- [29] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds", *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).
- [30] Yüksek, H., "3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı reaksiyon-larının incelenmesi", Doktora Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (1992).
- [31] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşğinin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2000).
- [32] 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).
- [33] 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).
- [34] Roger, R., Neilson, O. G., "The Chemistry of Imidates", *Chem. Rev.*, 61: 179-211 (1961).

- [35] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", *1. Auflage*, Oppenheim, Berlin (1892).
- [36] Sykes, P., "A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry", *Fourth Edition*, Great Britain (1977).
- [37] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some *tert*-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1h-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. Some Chem.*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [38] Ayça, E., İkizler, A. A., Serdar, M., "Preparation of 3-alkyl(aryl)-4-aryl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones", *Chim. Acta Turc.*, 9: 99-108 (1981)
- [39] İkizler, A. A., İkizler, A., Yüksek, H., "¹H-NMR spectra of some 4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Magn. Reson. Chem.*, 31 (12): 1088-1090 (1993).
- [40] İkizler, A. A., Sancak, K., "Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Monatsh. Chem.*, 123 (3): 257-263 (1992).
- [41] İkizler, A. A., Yüksek, H., "Synthesis of 3-alkyl-4-(2-hydroxyethyl) and 3-alkyl-4-(2-chloroethyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones", *Doğa-Tr. J. Chem.*, 16: 284-288 (1994).
- [42] 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).
- [43] Bahceci, S., Yüksek, 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).
- [44] 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).
- [45] Bahceci, S., Yüksek, 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).

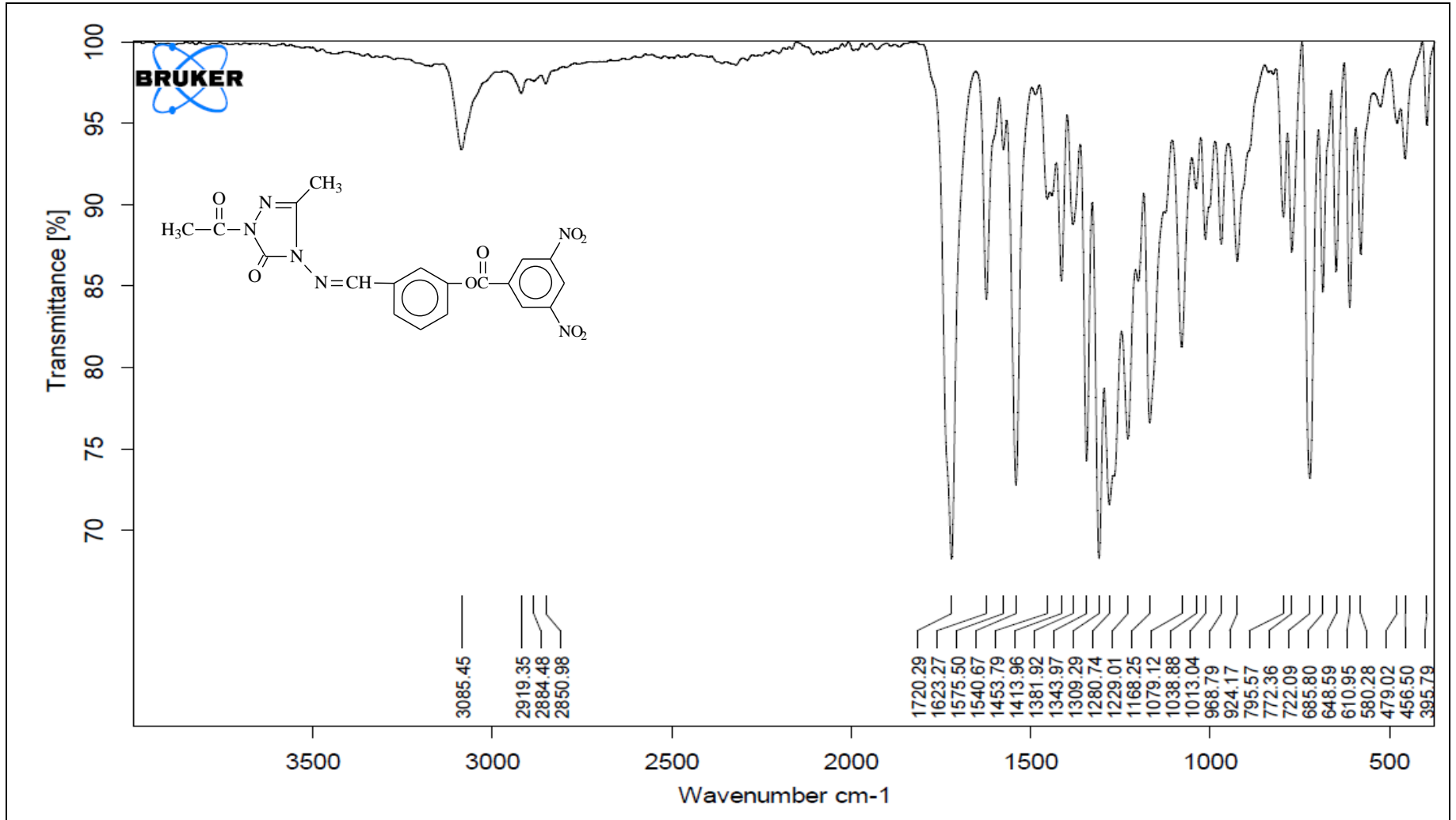
- [46] Yuksek, H., Kolayli, S., Kucuk, M., Yuksek, M. O., Ocak, U., Sahinbas, E., Sivrikaya, E., Ocak, M., "Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Indian J. Chem.*, 45 (3): 715-718 (2006).
- [47] Yuksek, H., Kucuk, M., Alkan, M., Bahceci, S., Kolayli, 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).
- [48] 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).
- [49] 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).
- [50] 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).
- [51] 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).
- [52] 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 ^1H and ^{13}C chemical shifts", *Magn. Reson. Chem.*, 43 (7): 585-587 (2005).
- [53] 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 ^1H and ^{13}C chemical shifts", *Asian J. Spect.*, 11: 43-50 (2007).

- [54] 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).
- [55] 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).
- [56] 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).
- [57] 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).
- [58] 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).
- [59] 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.
- [60] 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).
- [61] Tomruk, Z., Yüksek, H., Arslantaş, A., Ocak, Z., “Non-aqueous medium titrations of some 4-(4-benzensulfonyloxybenzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives”, 7th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD), International Conference, Fatsa, Turkey, Book of Abstracts PPII-5, page 118 (2009).

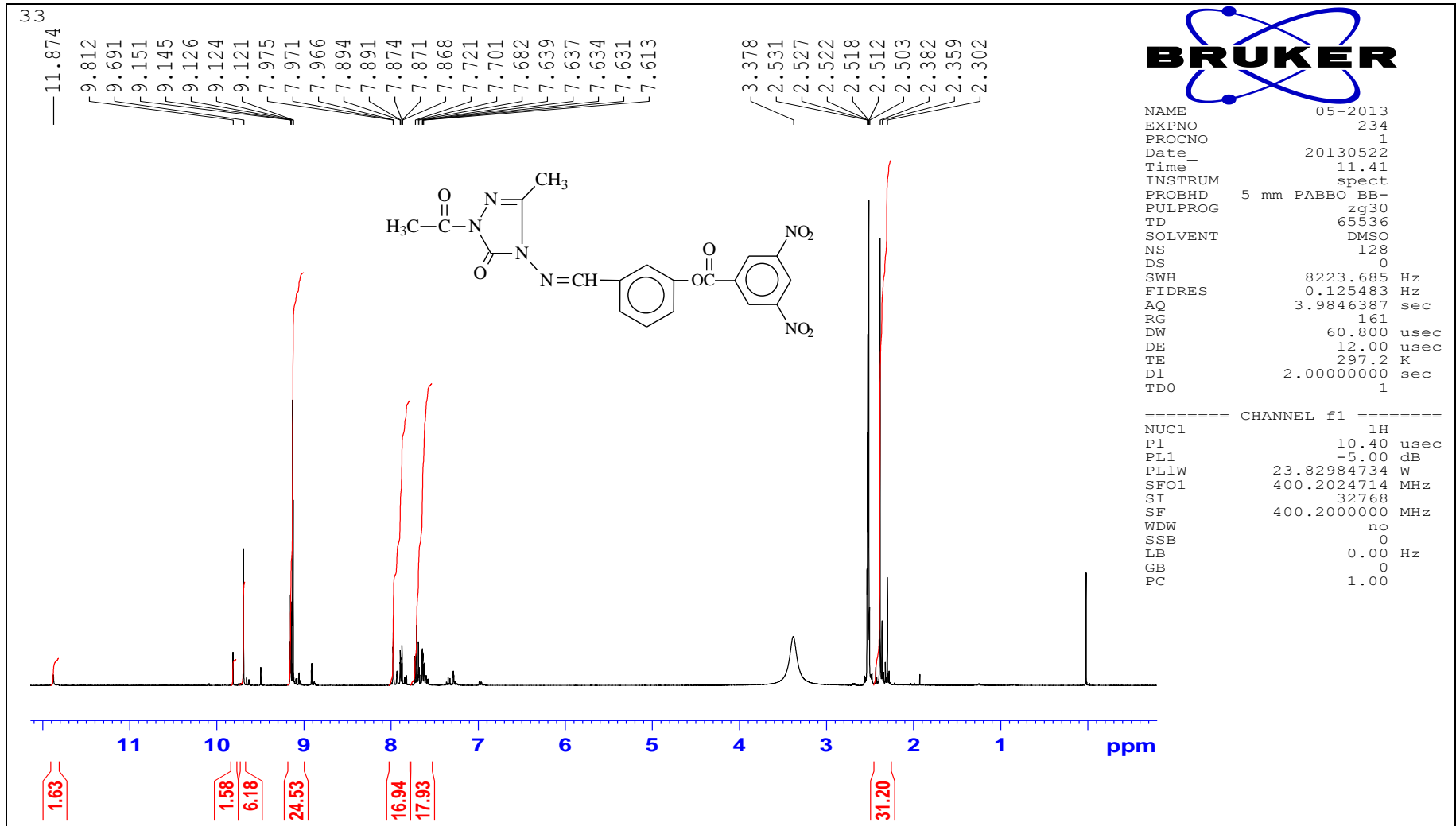
- [62] Tomruk, Z., Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerinin incelenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, OP 301, Zonguldak (2010).
- [63] Arslantaş, A., Yüksek, H., Gürsoy-Kol, Ö., Ocak, Z., Tomruk, Z., Calapoğlu, M., “İn-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).
- [64] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011)
- [65] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [66] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [67] Kardas, F., “Bazı Yeni Heterohalkalı 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012)
- [68] Yokus, Ö. A., “Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012)
- [69] 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).
- [70] 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).

- [71] 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).
- [72] 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).
- [73] 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 İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2013).
- [74] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, 4. Auflage, Berlin, 2, 182 (1920).
- [75] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, 4. Auflage, Berlin, 2, 245 (1920).
- [76] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, 4. Auflage, Berlin, 2, 440 (1920).
- [77] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester kabetoksi-hidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi (1975).
- [78] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese J. Nutr., 44: 307-315 (1986).
- [79] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [80] 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).

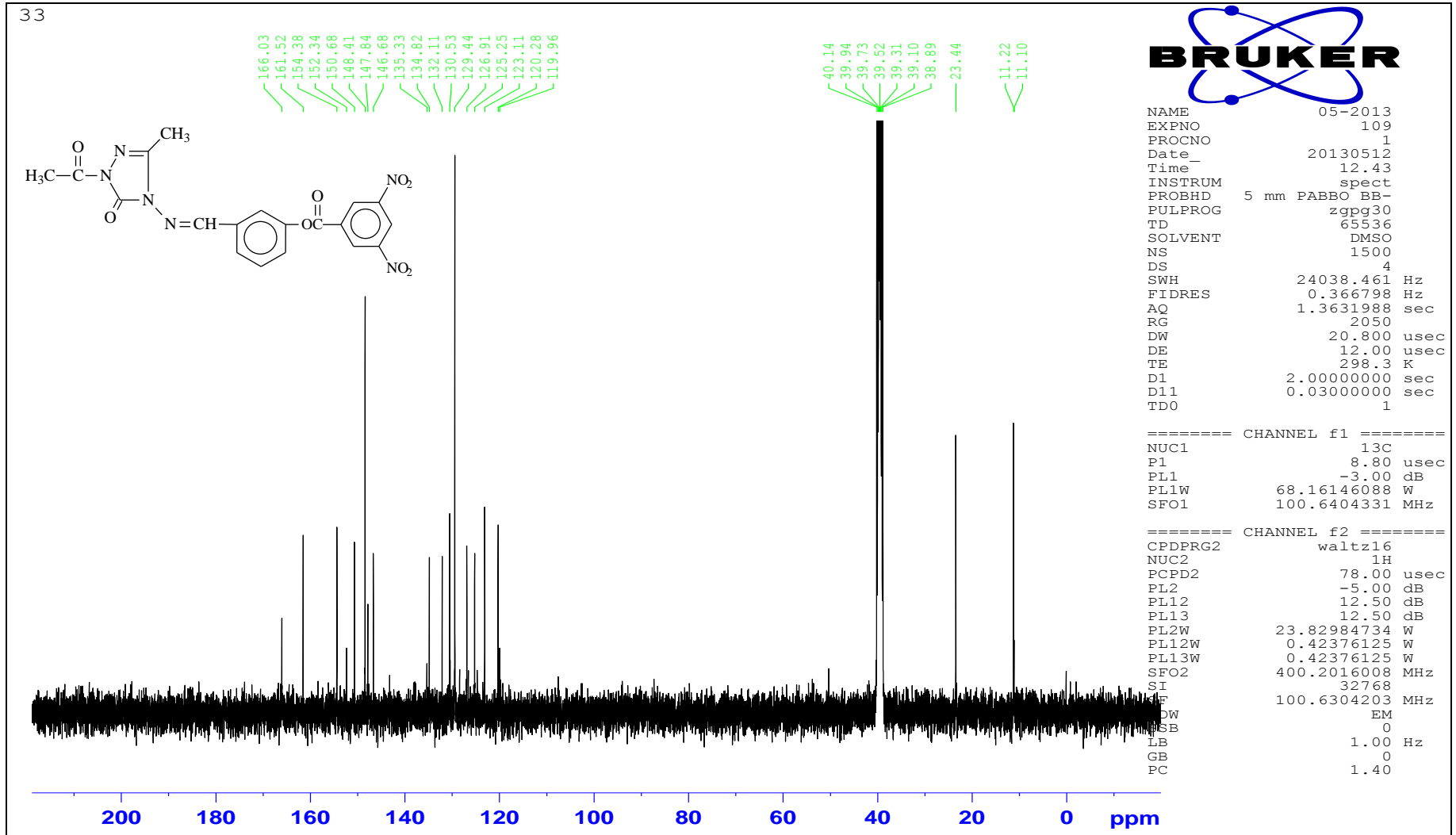
6. EKLER



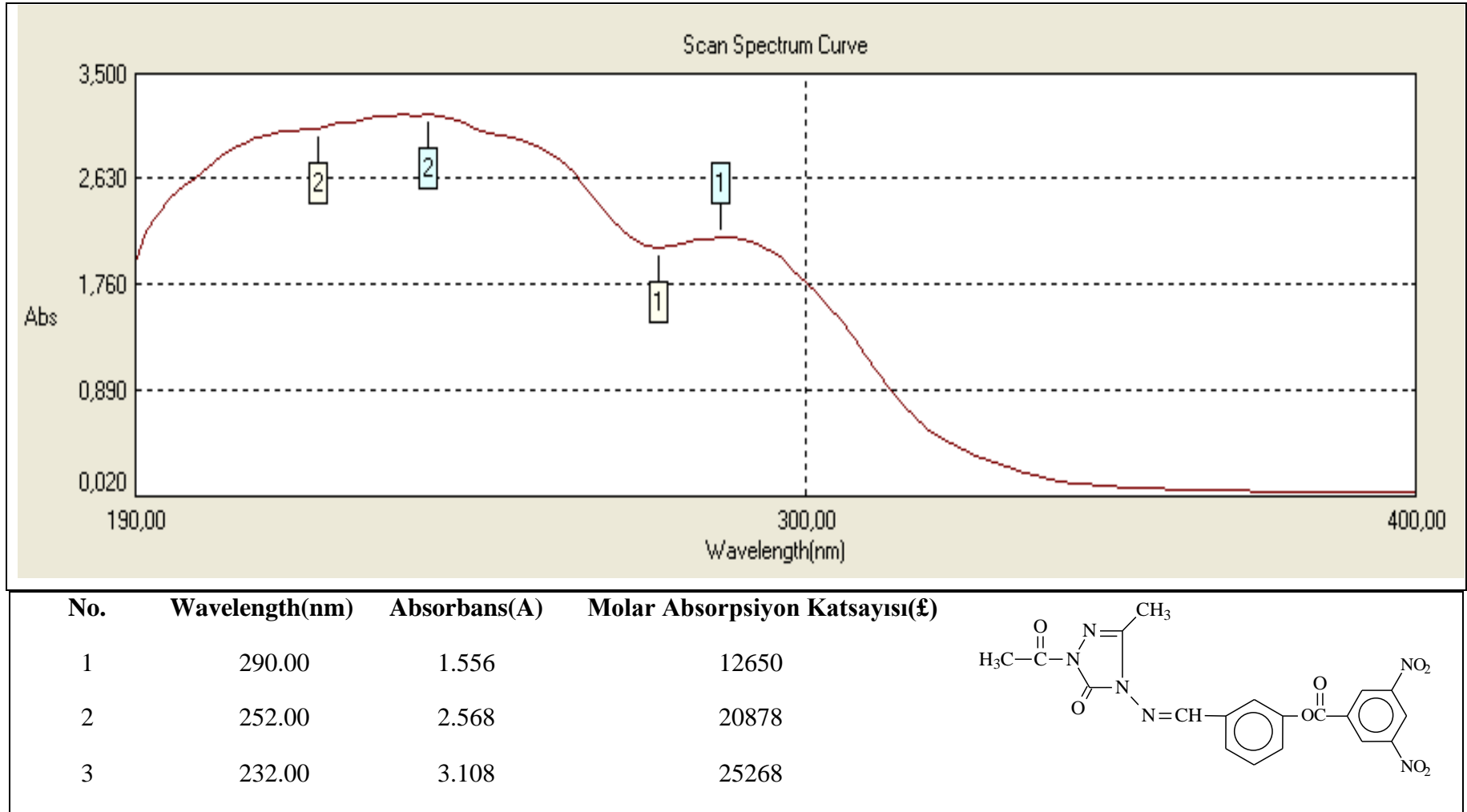
Ek Şekil 1. 102 Bileşiğinin IR Spektrumu



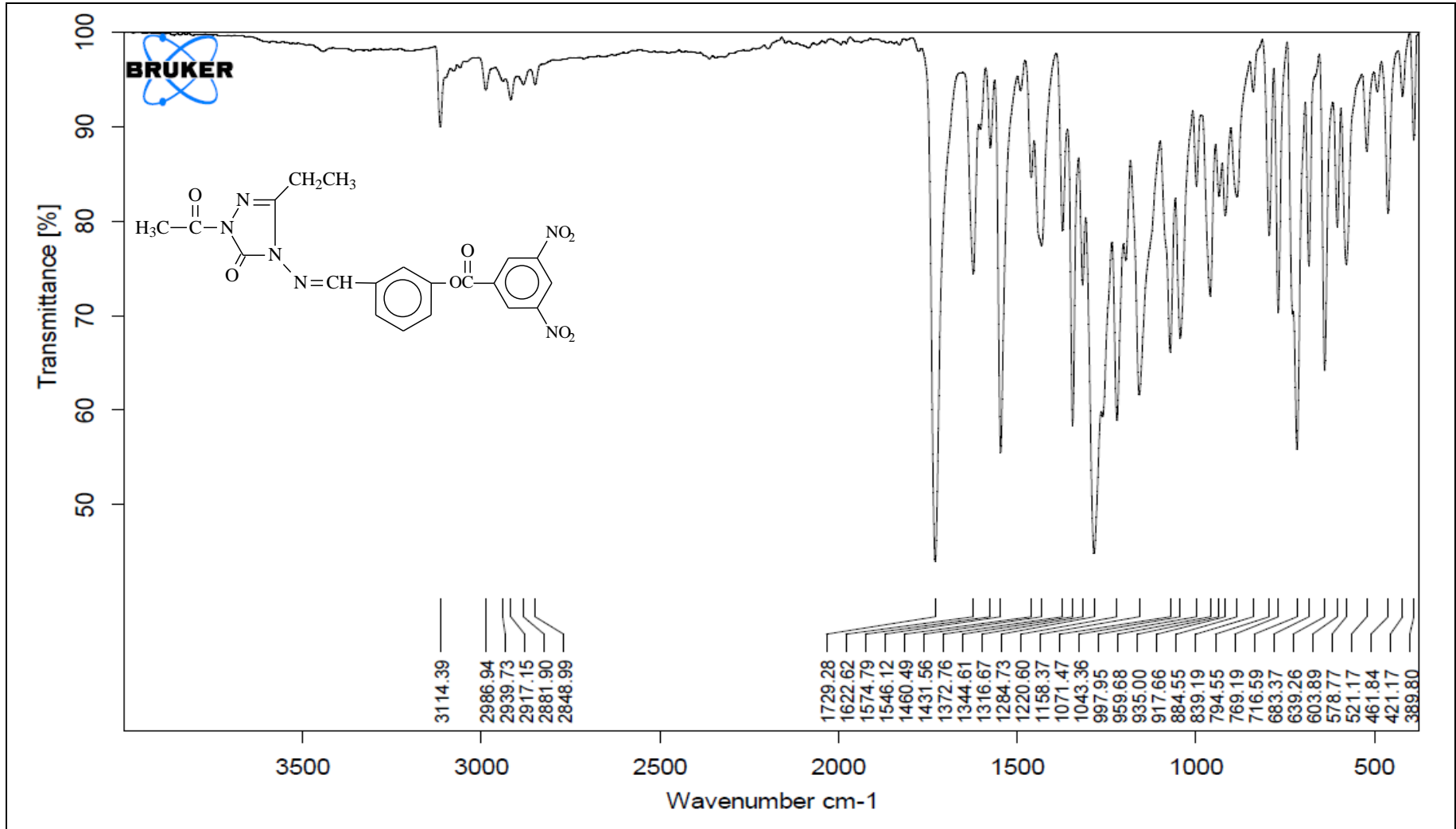
Ek Şekil 2. 102 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



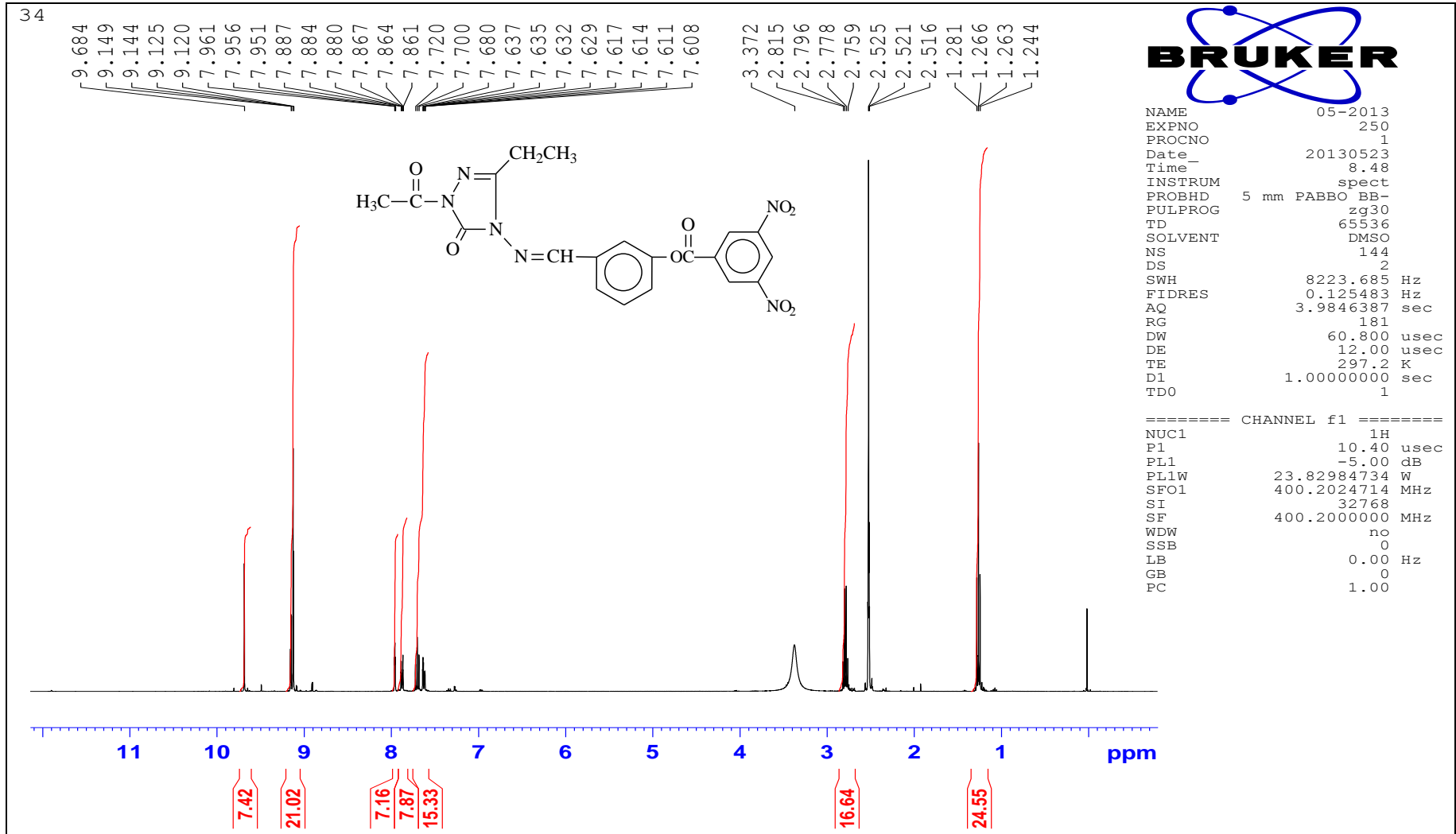
Ek Şekil 3. 102 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



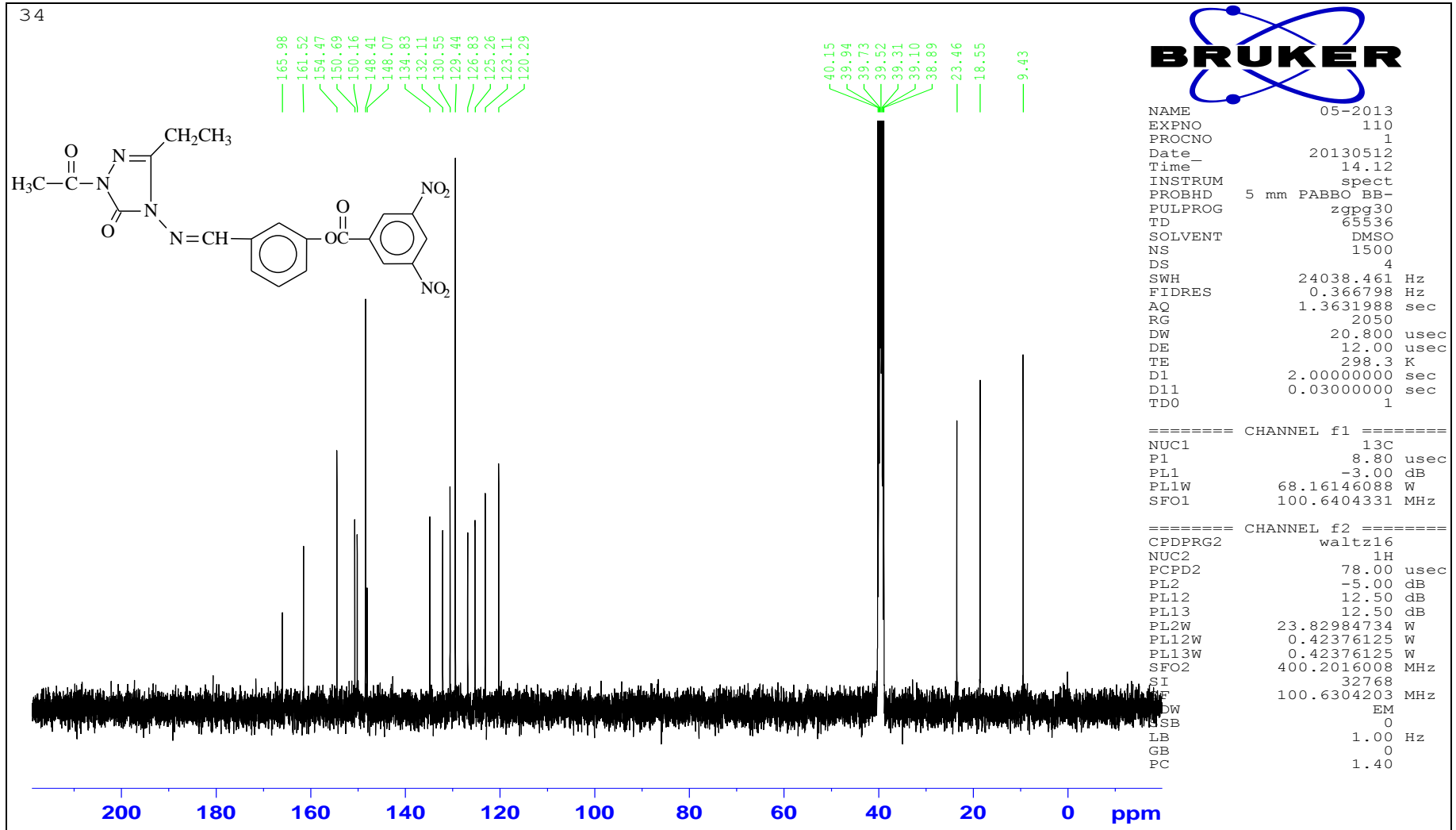
Ek Şekil 4. 102 Bileşiğinin UV Spektrumu

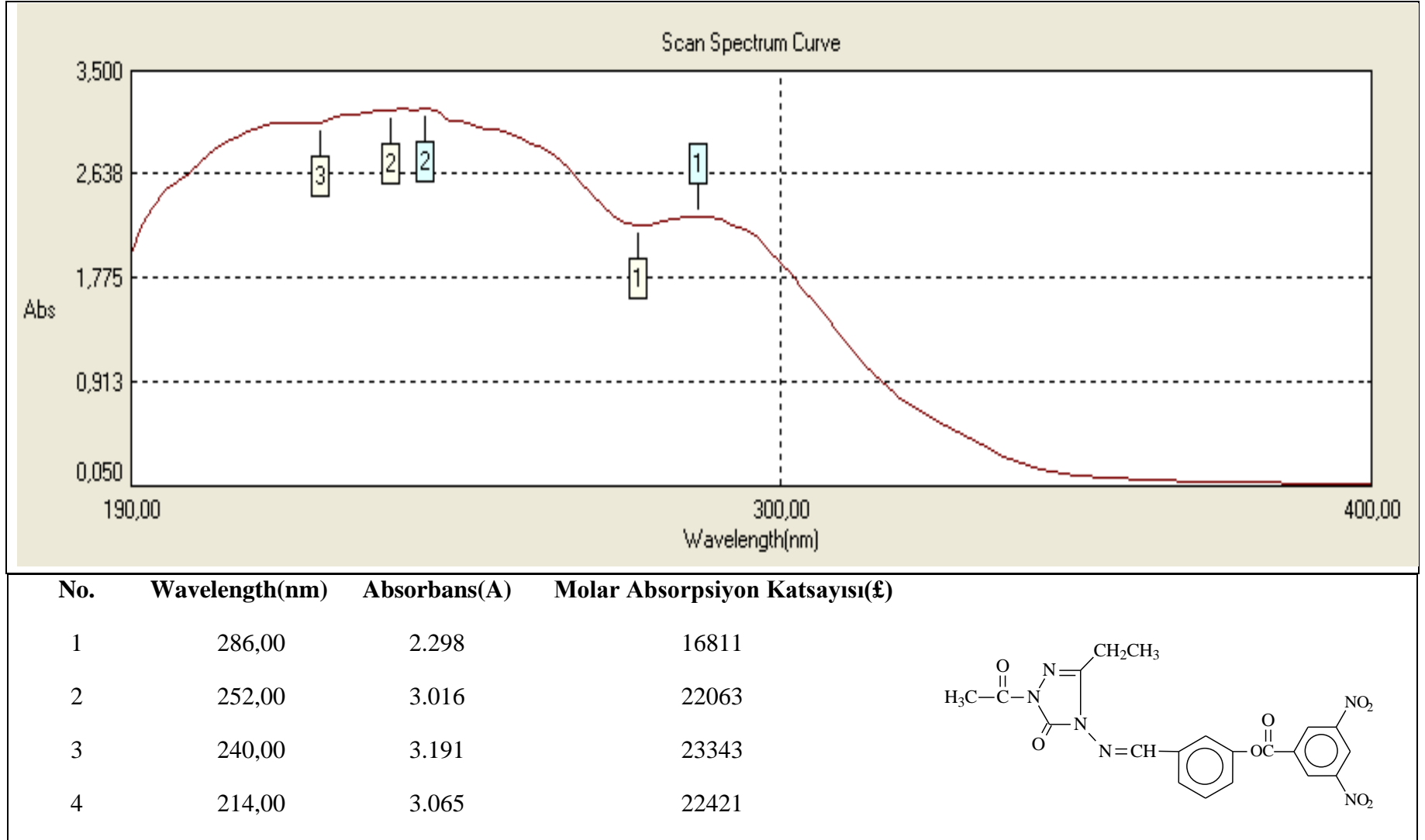


Ek Şekil 5. 103 Bileşiğinin IR Spektrumu

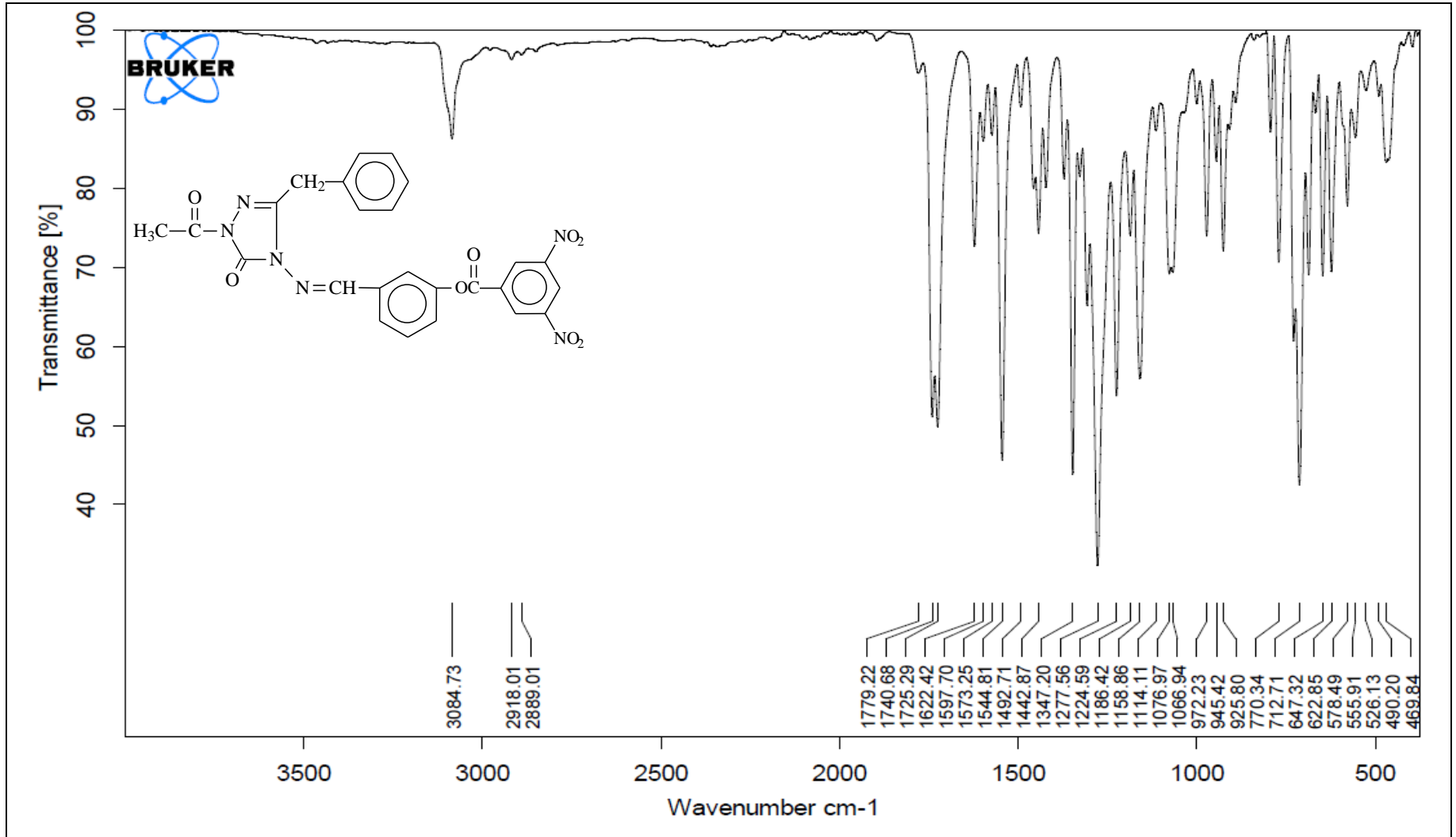


Ek Şekil 6. 103 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu

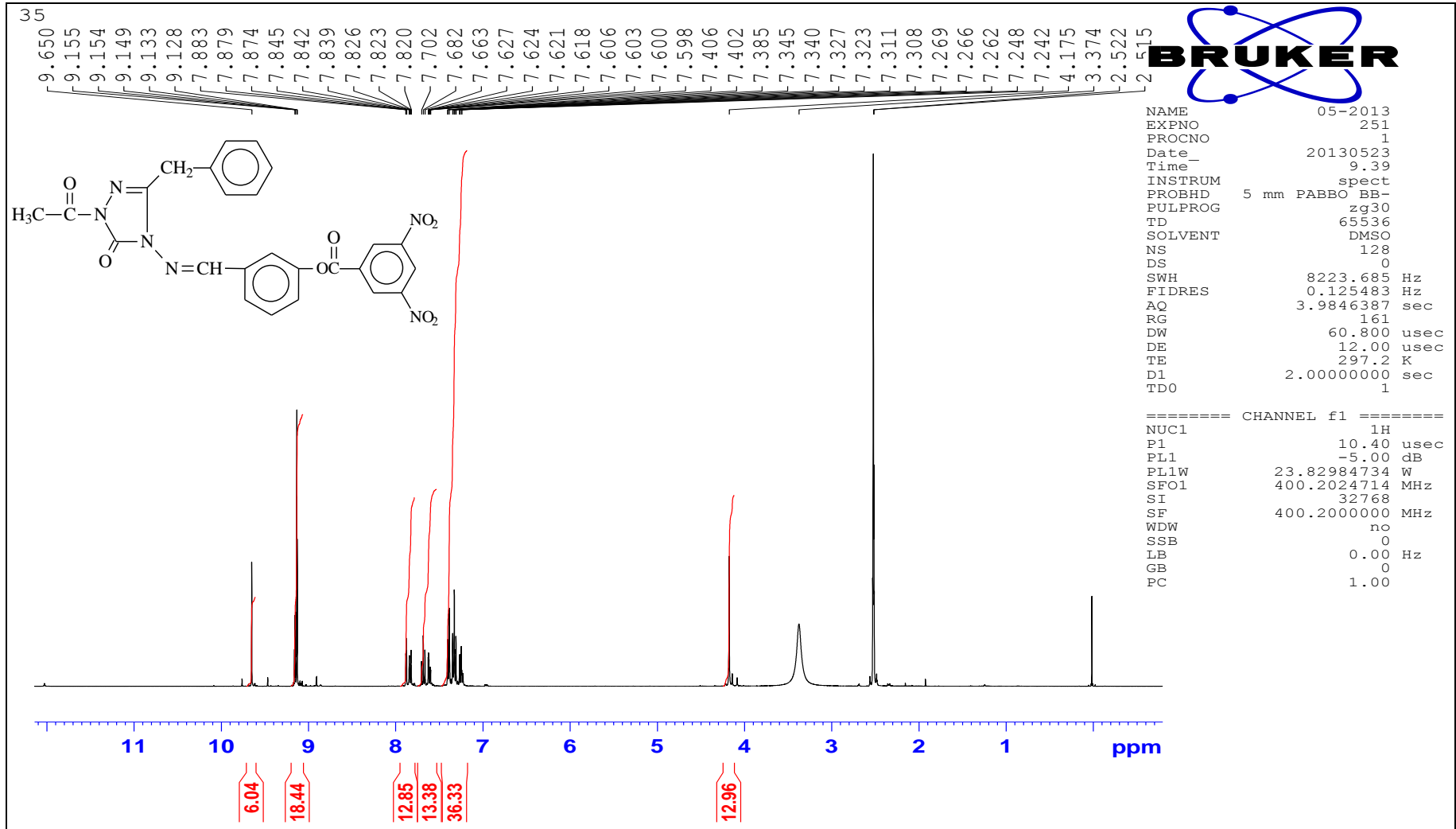
Ek Şekil 7. 103 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu

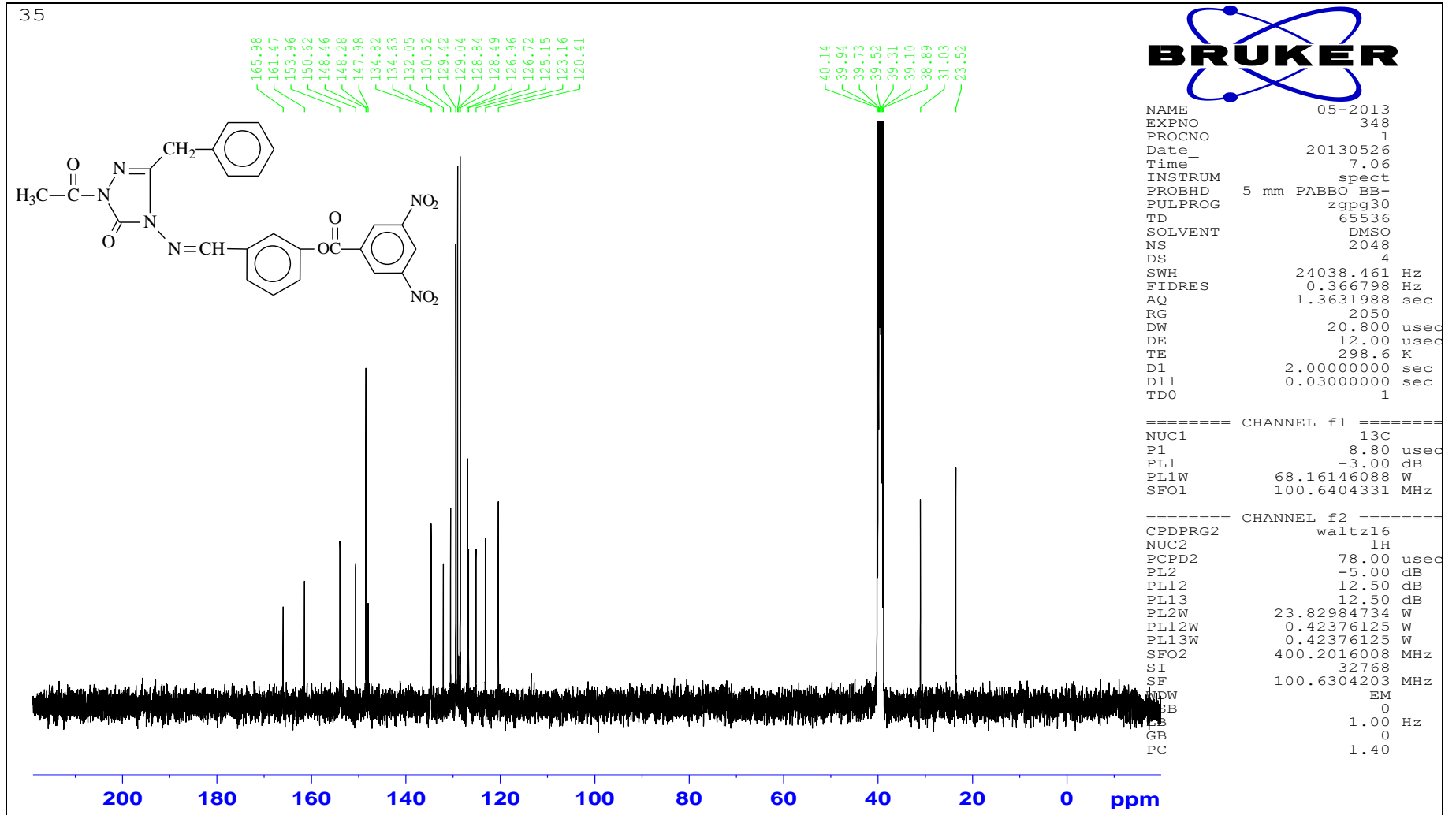


Ek Şekil 8. 103 Bileşiğinin UV Spektrumu

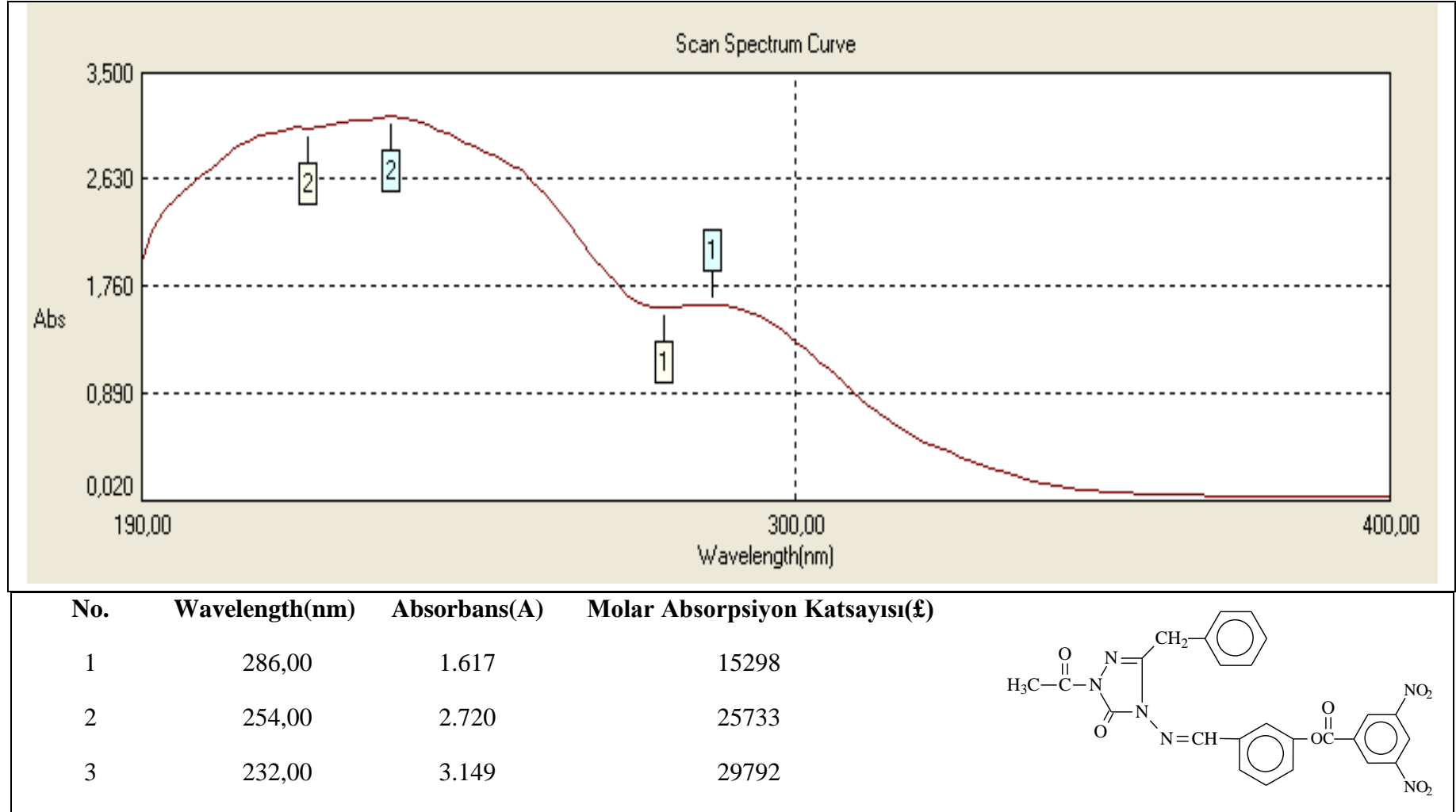


Ek Şekil 9. 104 Bileşiğinin IR Spektrumu

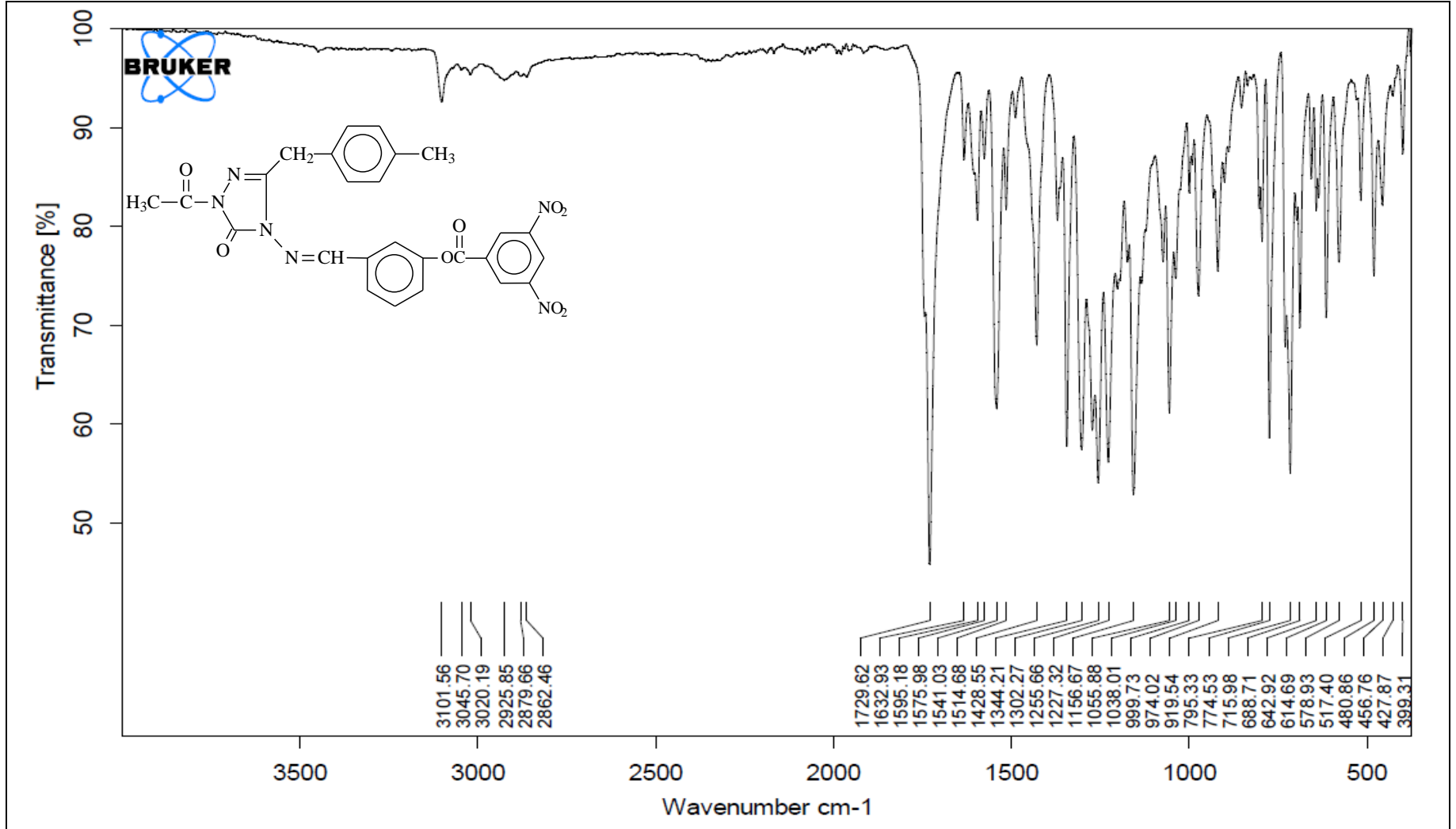
Ek Şekil 10. 104 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



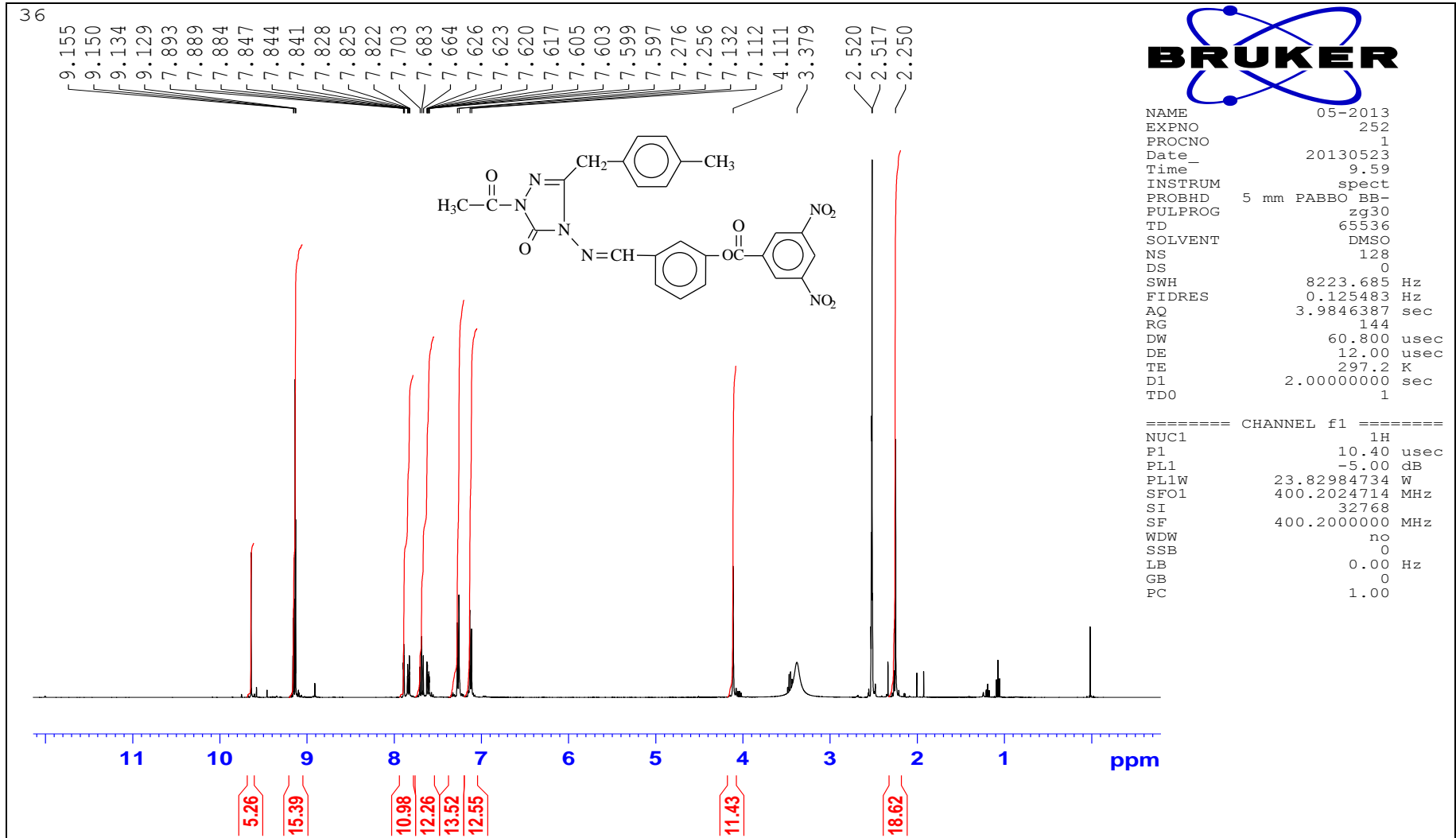
Ek Şekil 11. 104 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



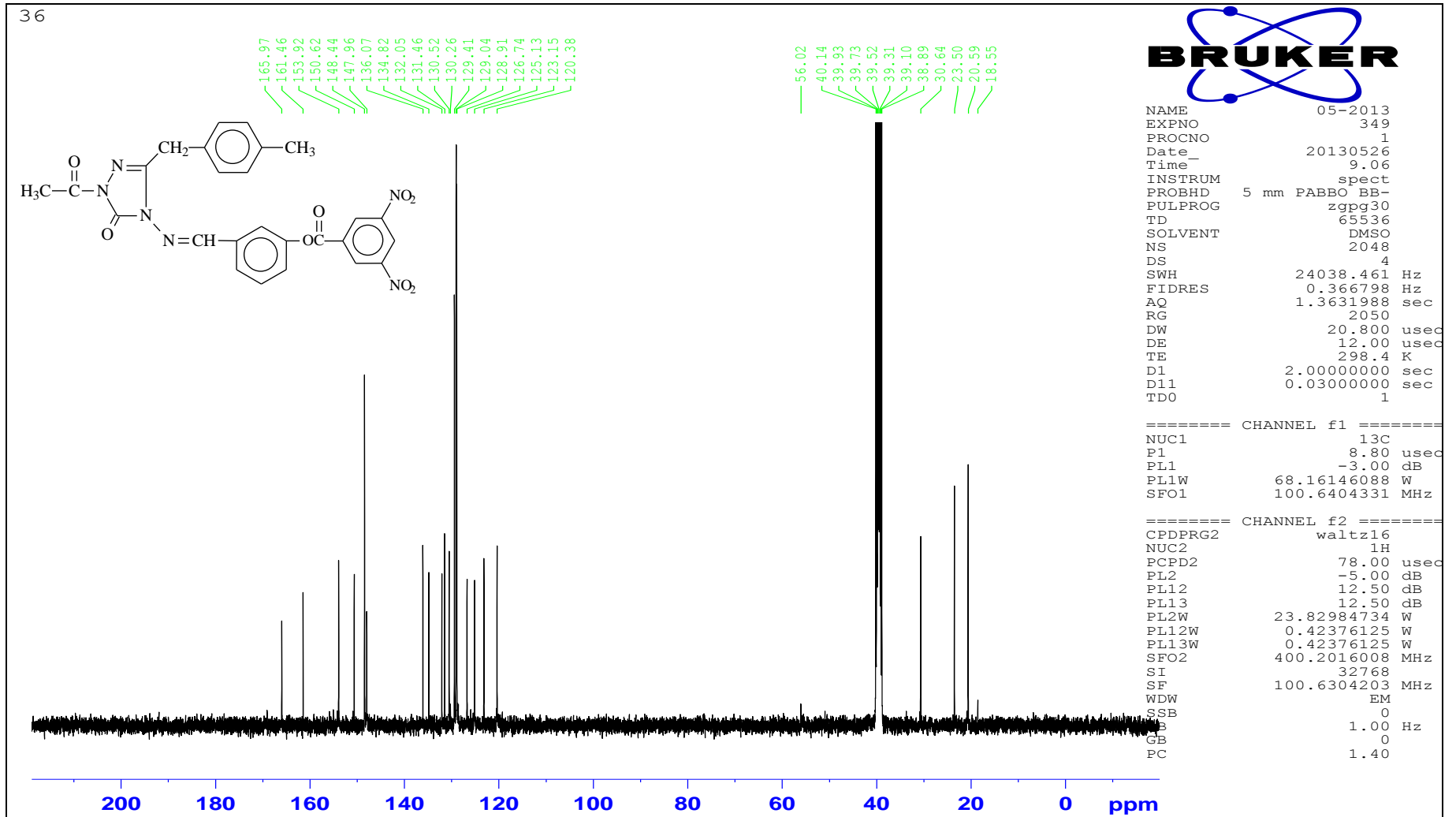
Ek Şekil 12. 104 Bileşiğinin UV Spektrumu



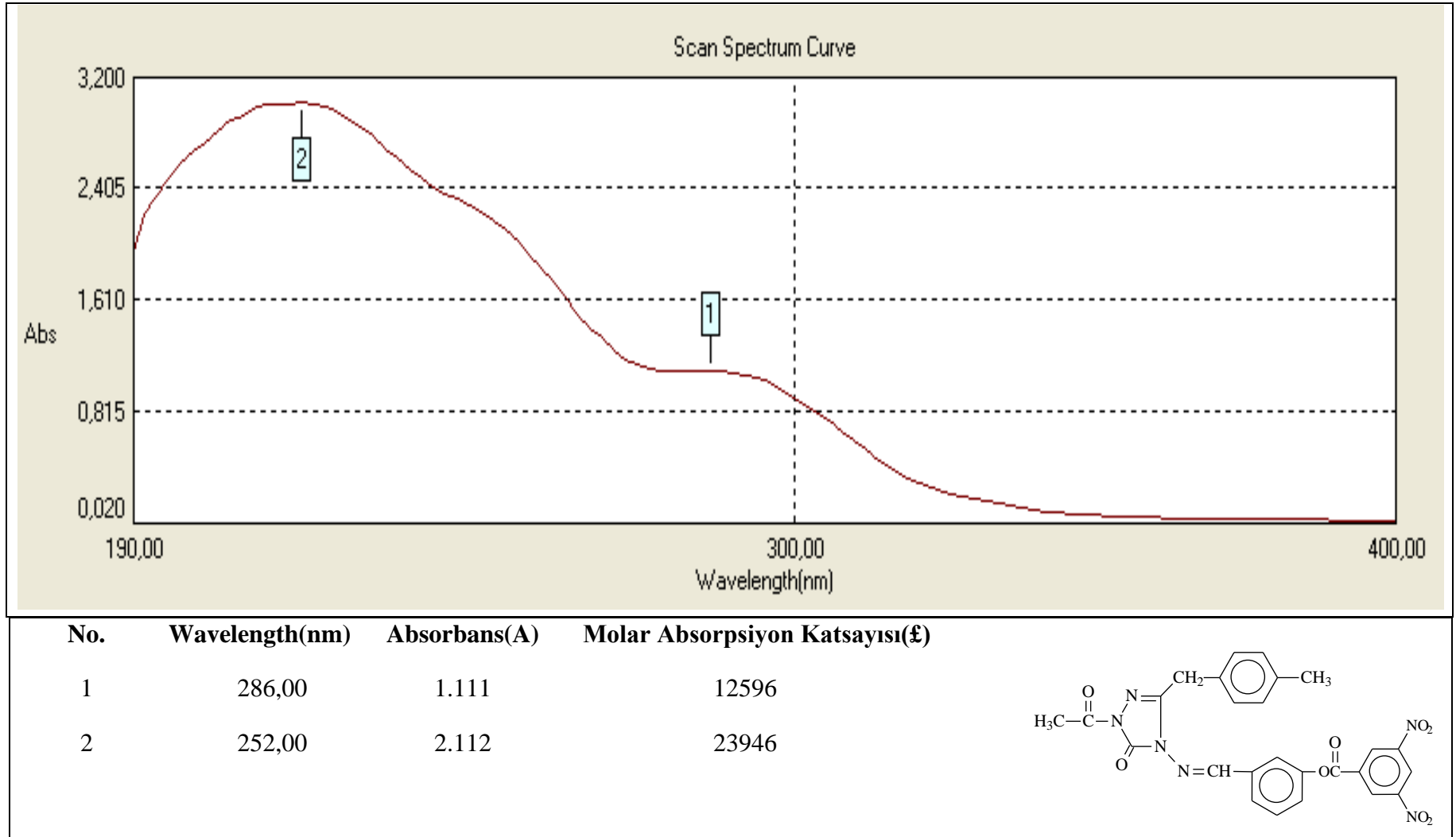
Ek Şekil 13. 105 Bileşiğinin IR Spektrumu



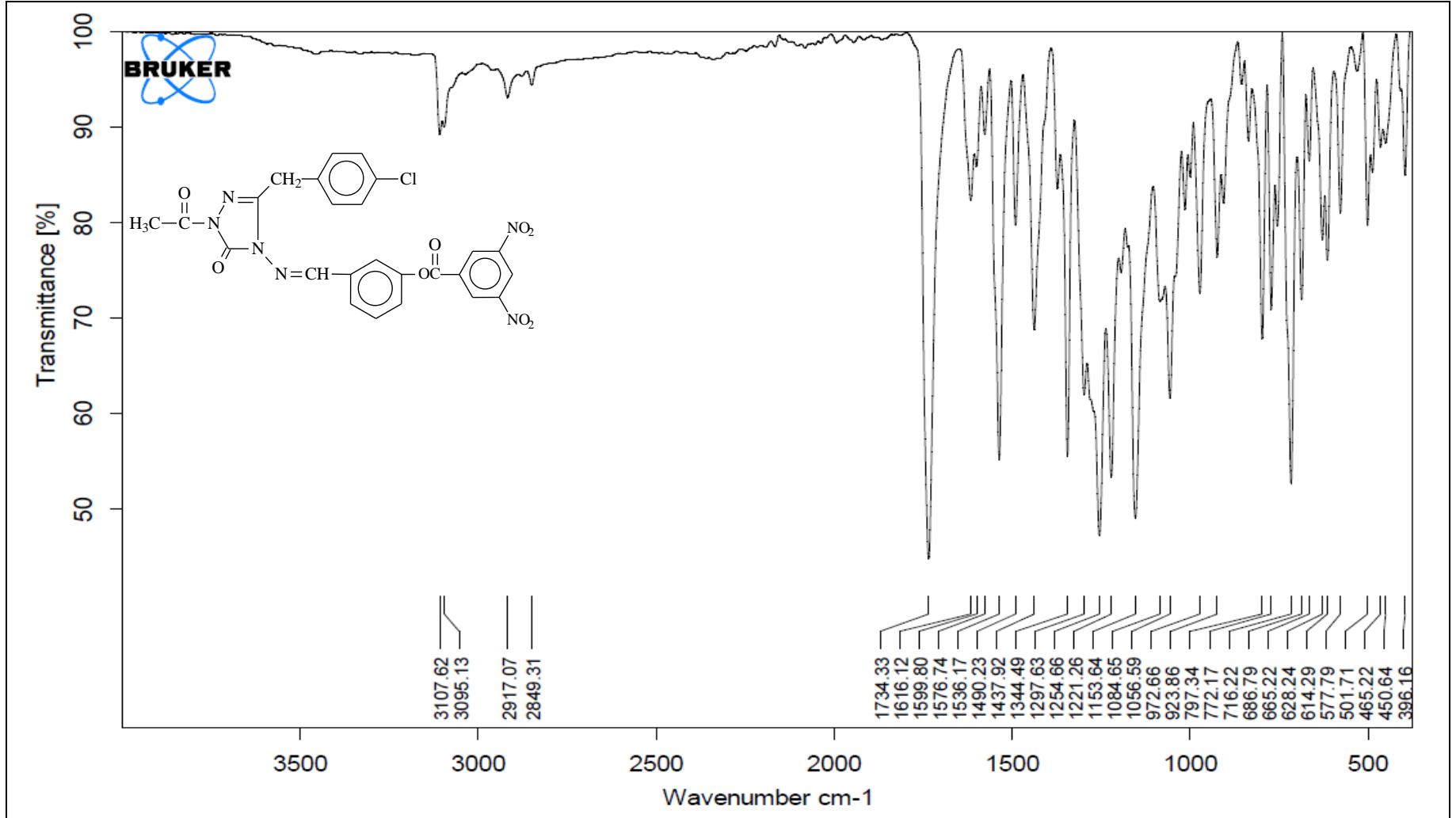
Ek Şekil 14. 105 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



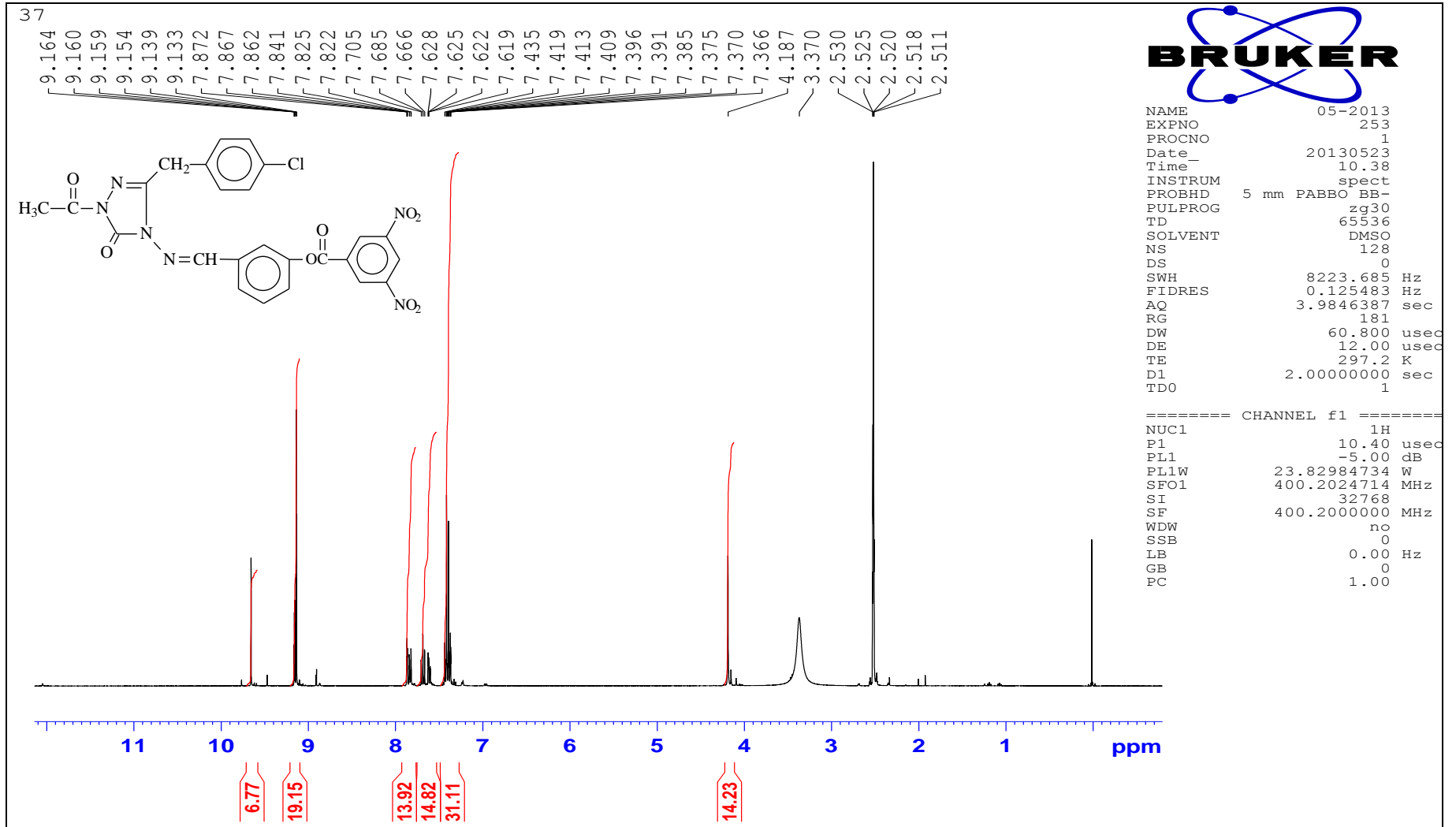
Ek Şekil 15. 105 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



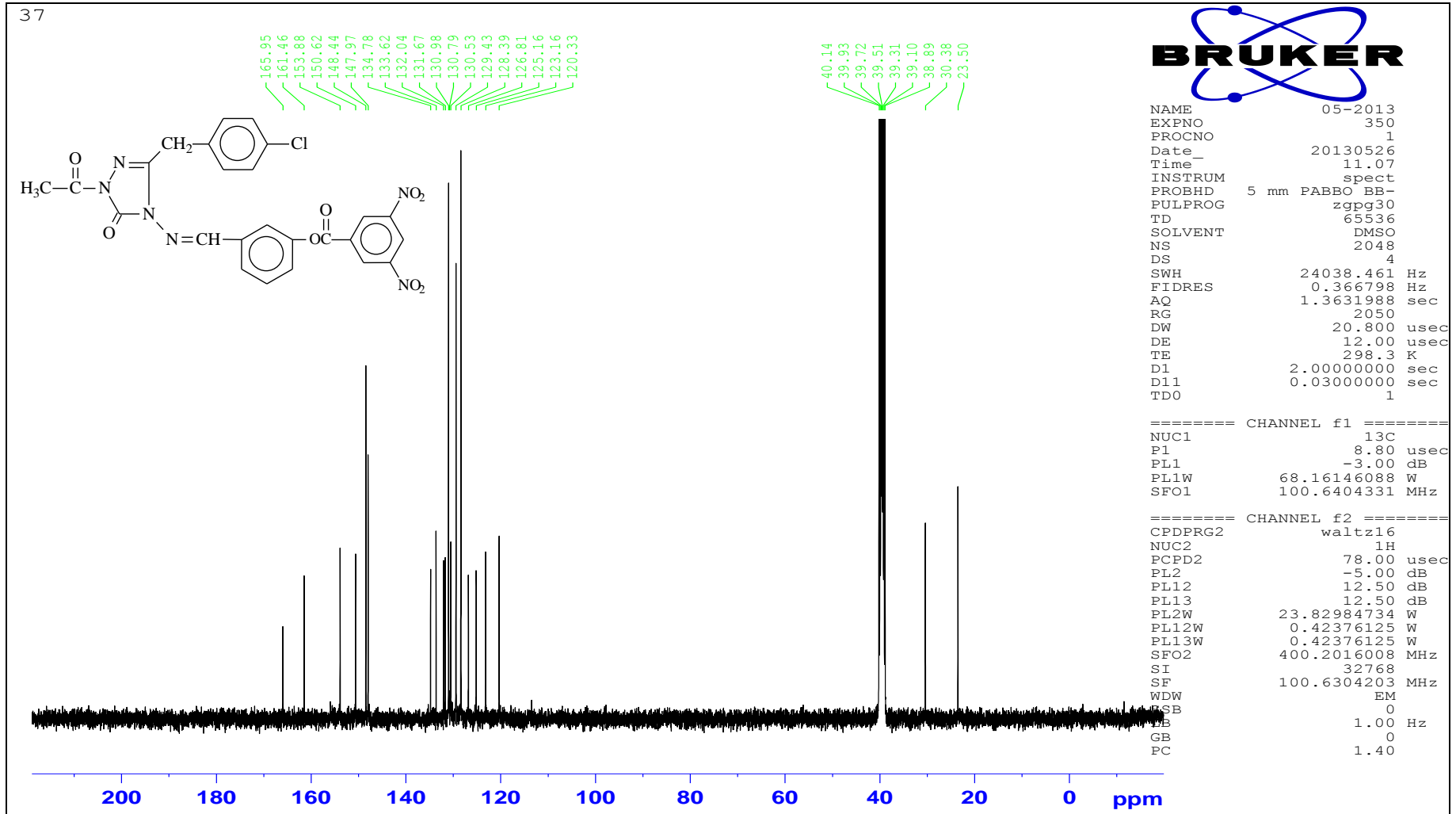
Ek Şekil 16. 105 Bileşiğinin UV Spektrumu



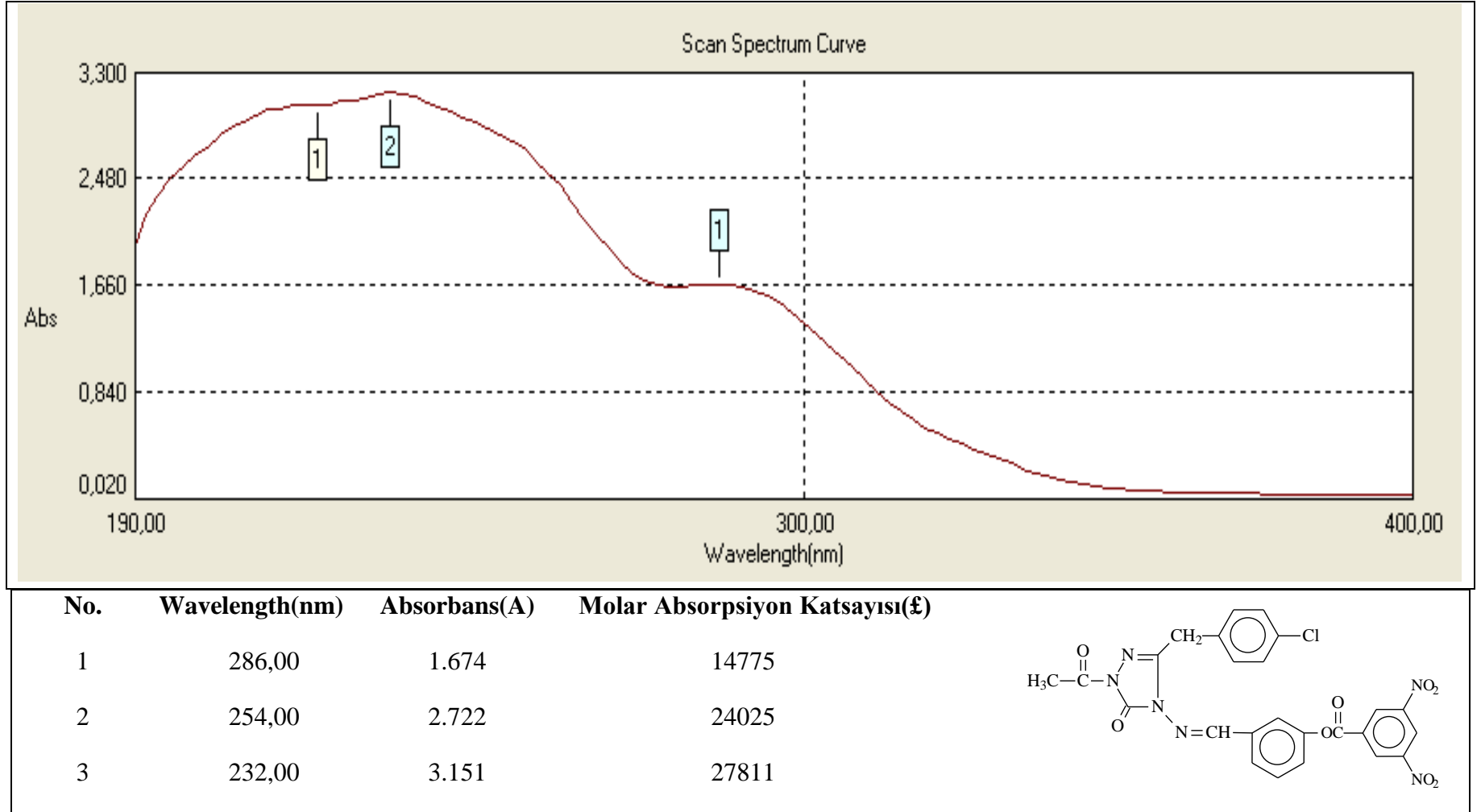
Ek Şekil 17. 106 Bileşiğinin IR Spektrumu



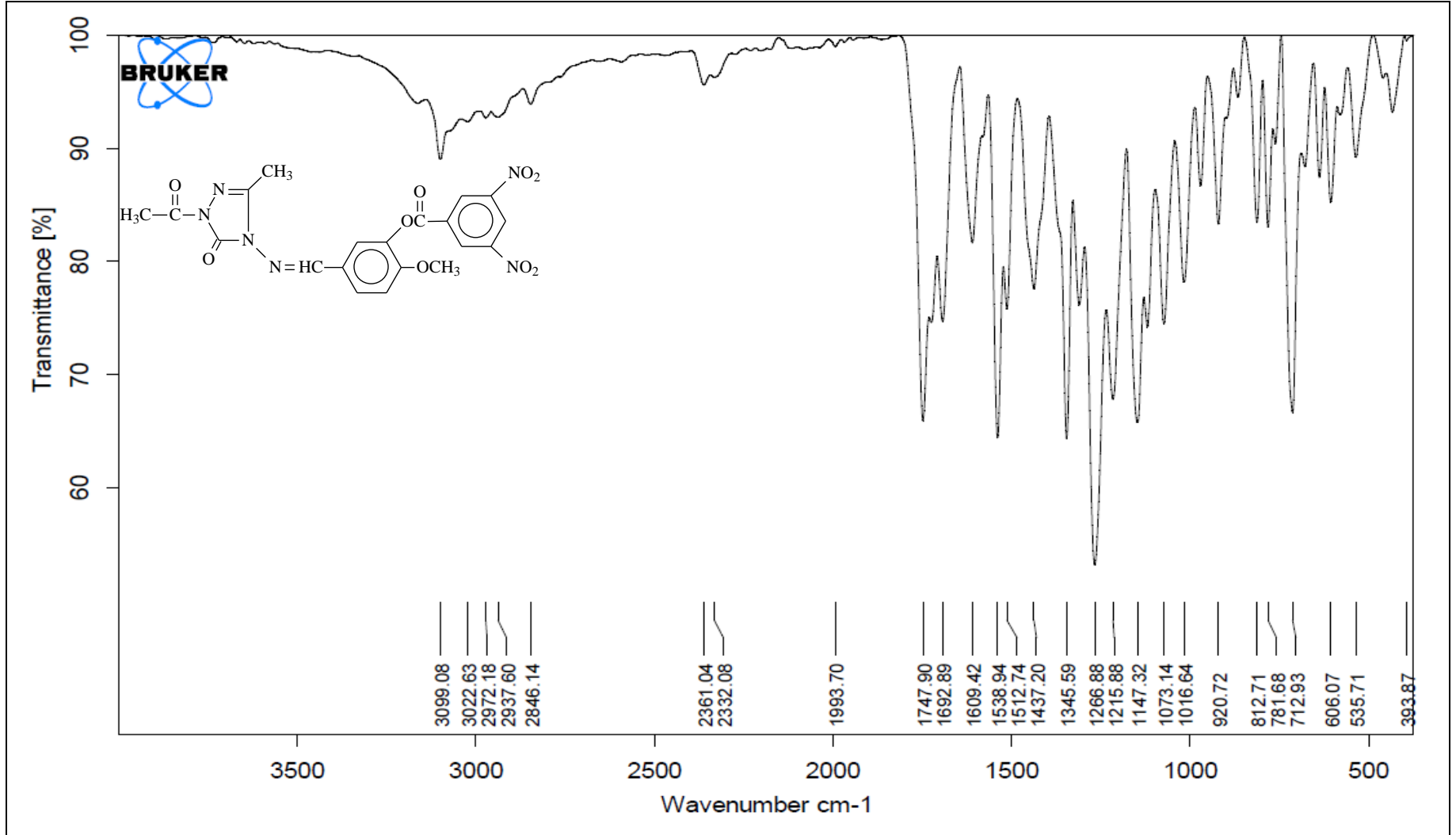
Ek Şekil 18. 106 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



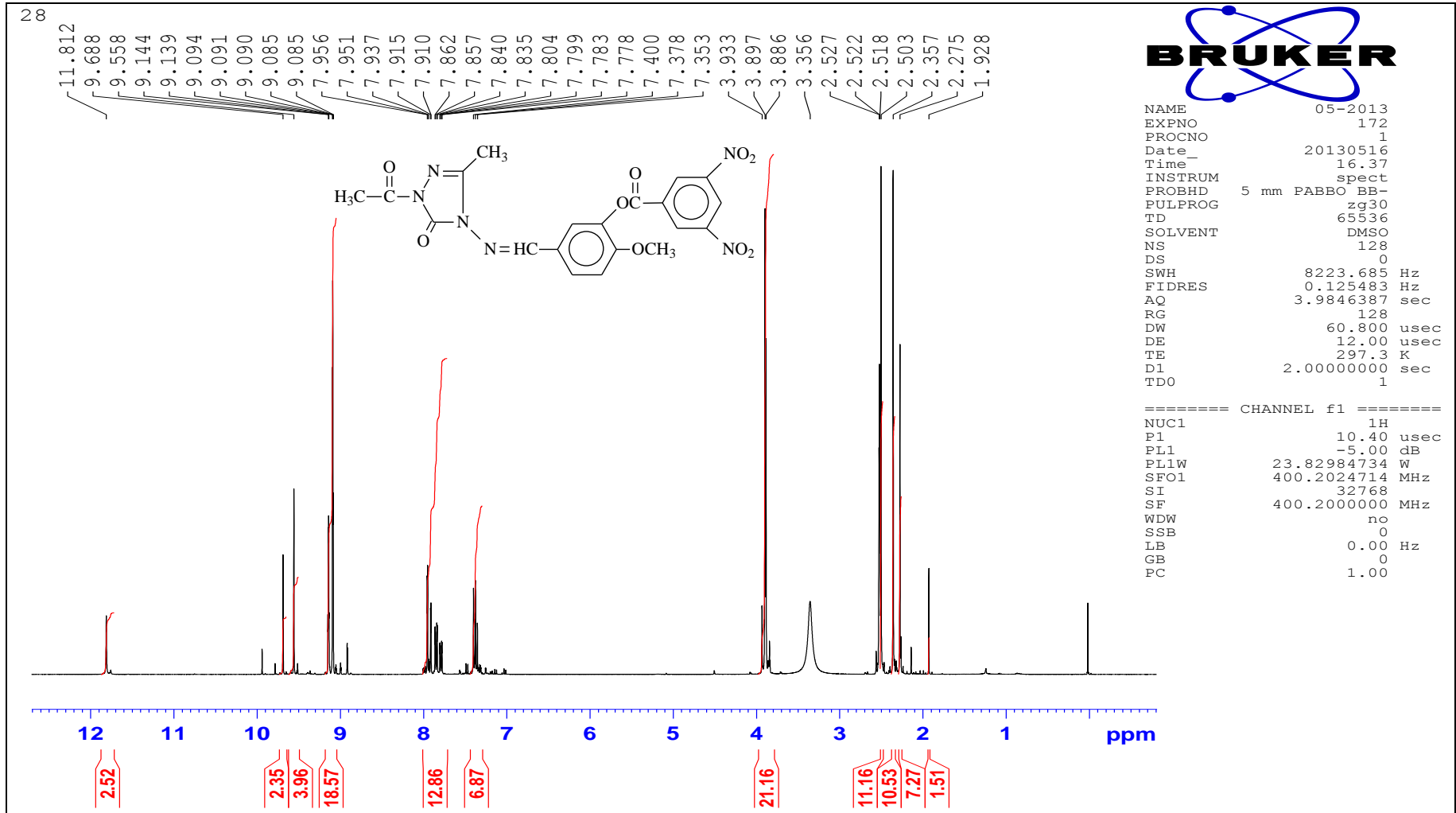
Ek Şekil 19. 106 Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



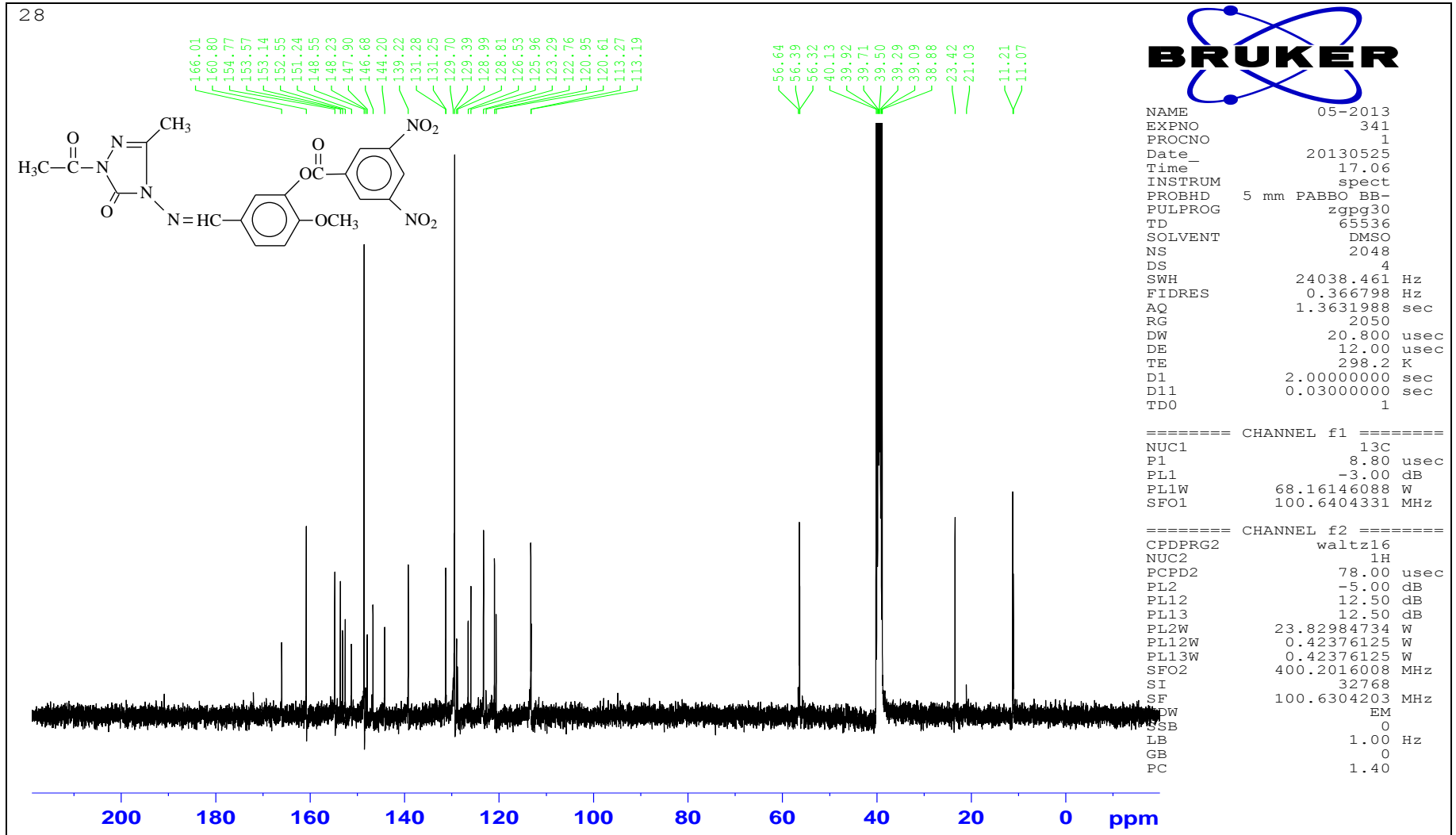
Ek Şekil 20. 106 Bileşiğinin UV Spektrumu

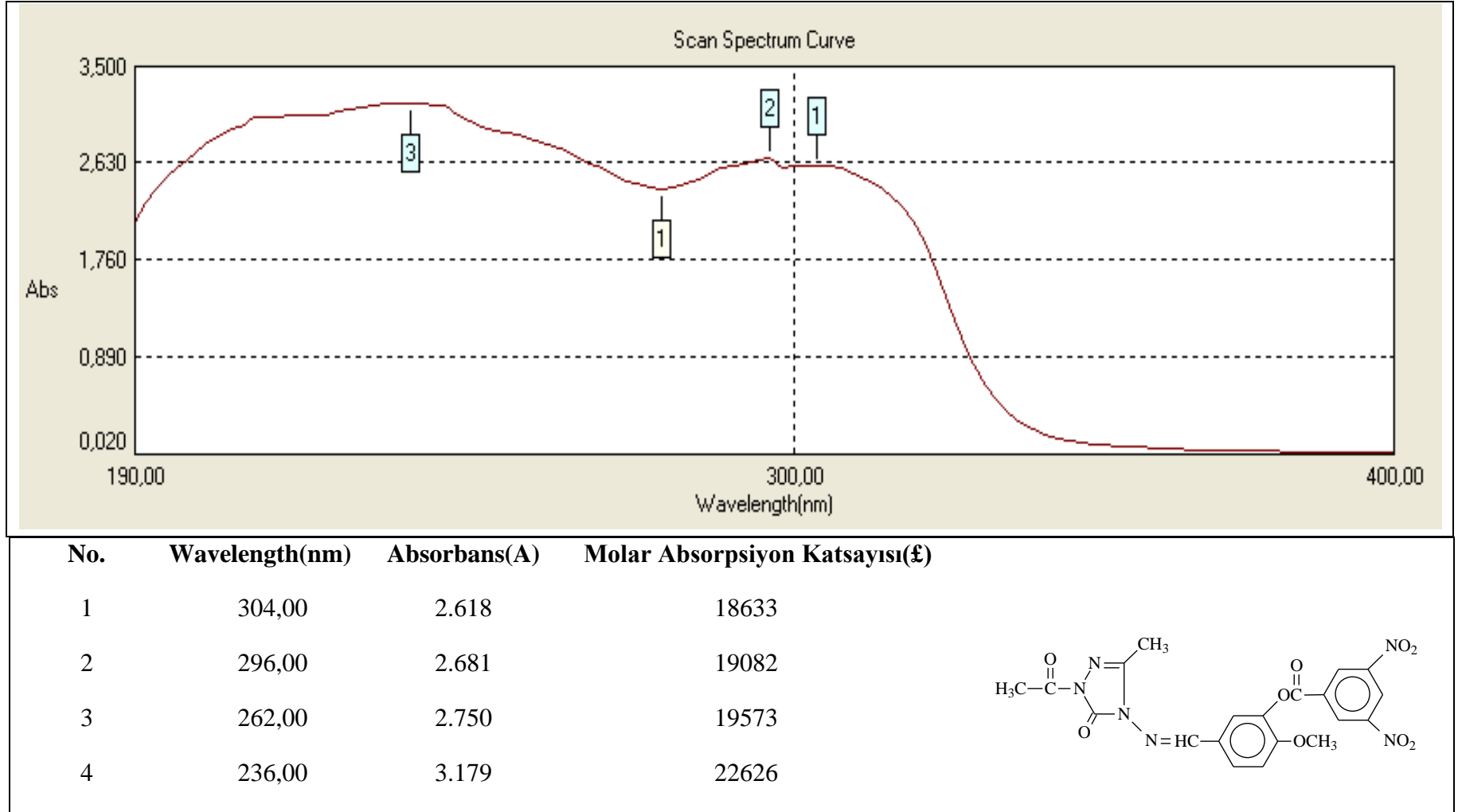


Ek Şekil 21. 108 Bileşiğinin IR Spektrumu

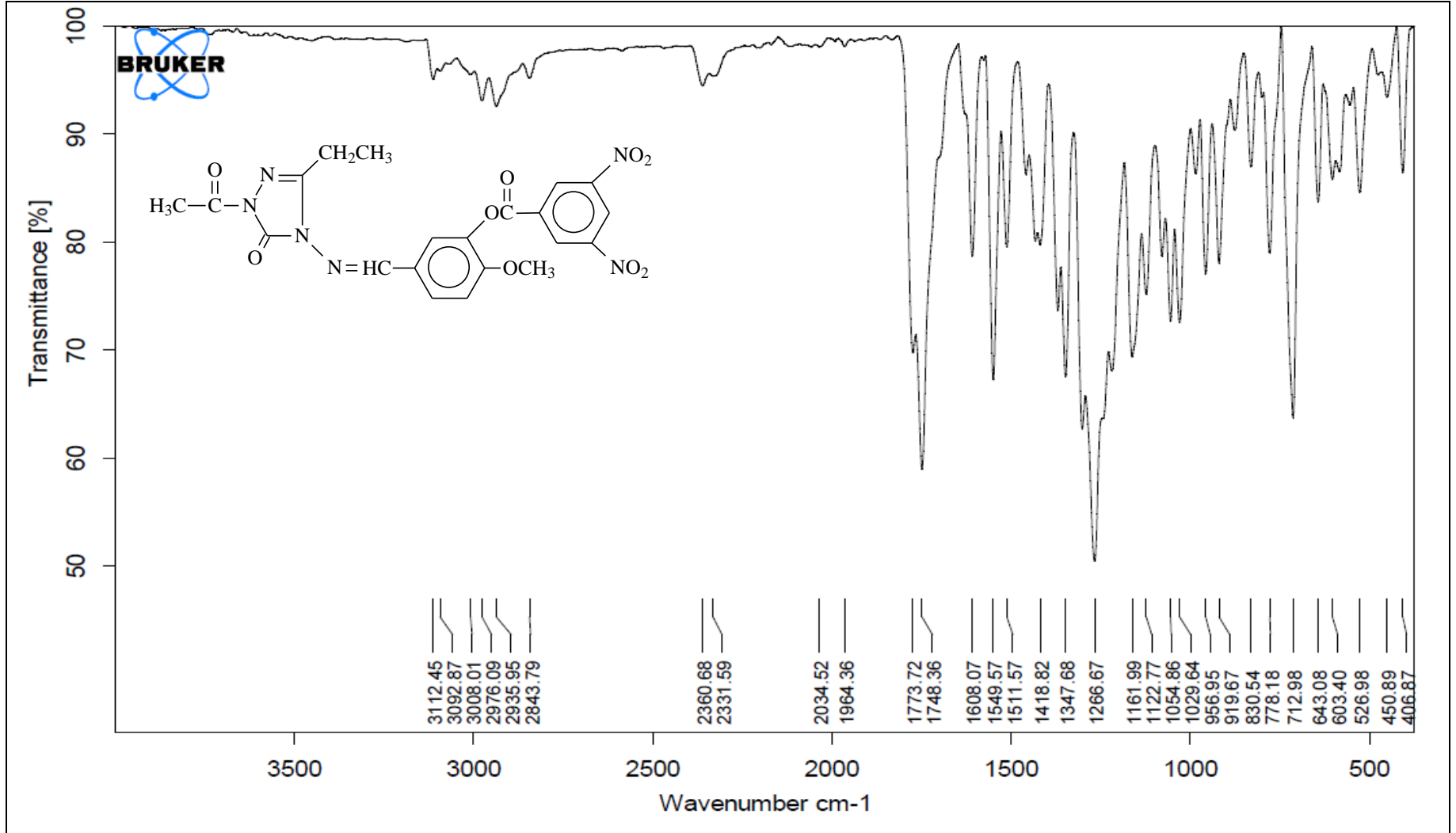


Ek Şekil 22. 108 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu

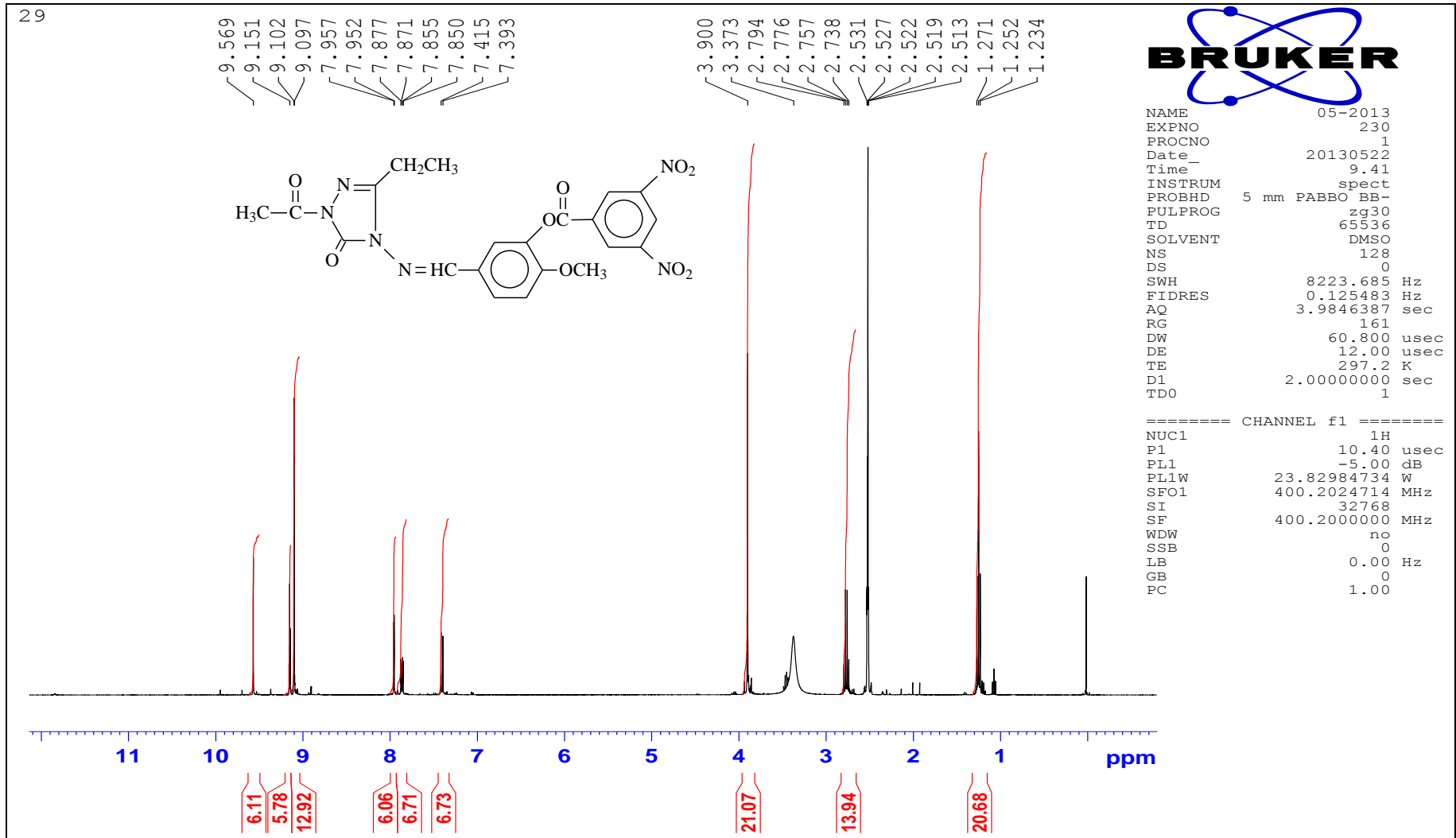
Ek Şekil 23. 108 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



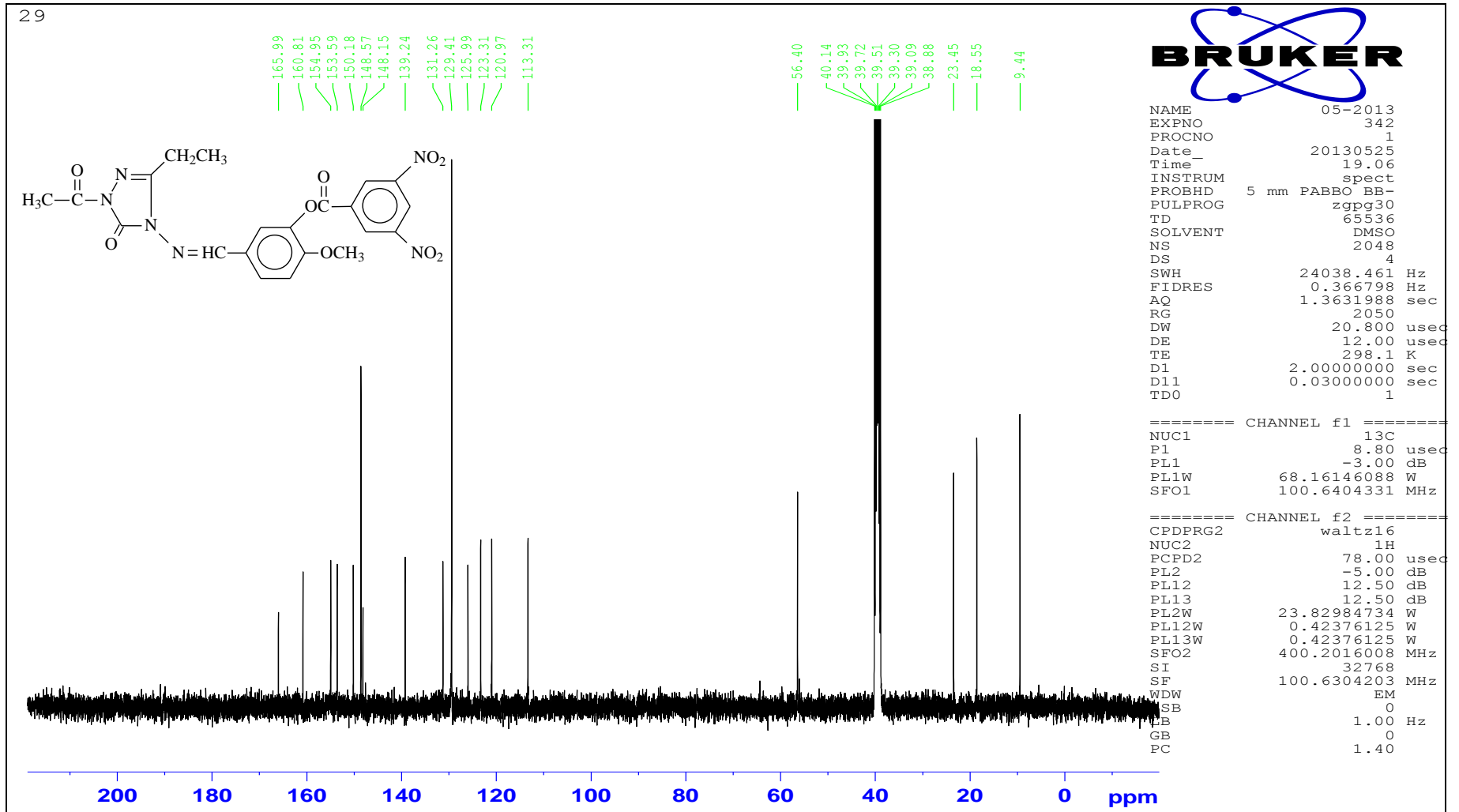
Ek Şekil 24. 108 Bileşiğinin UV Spektrumu



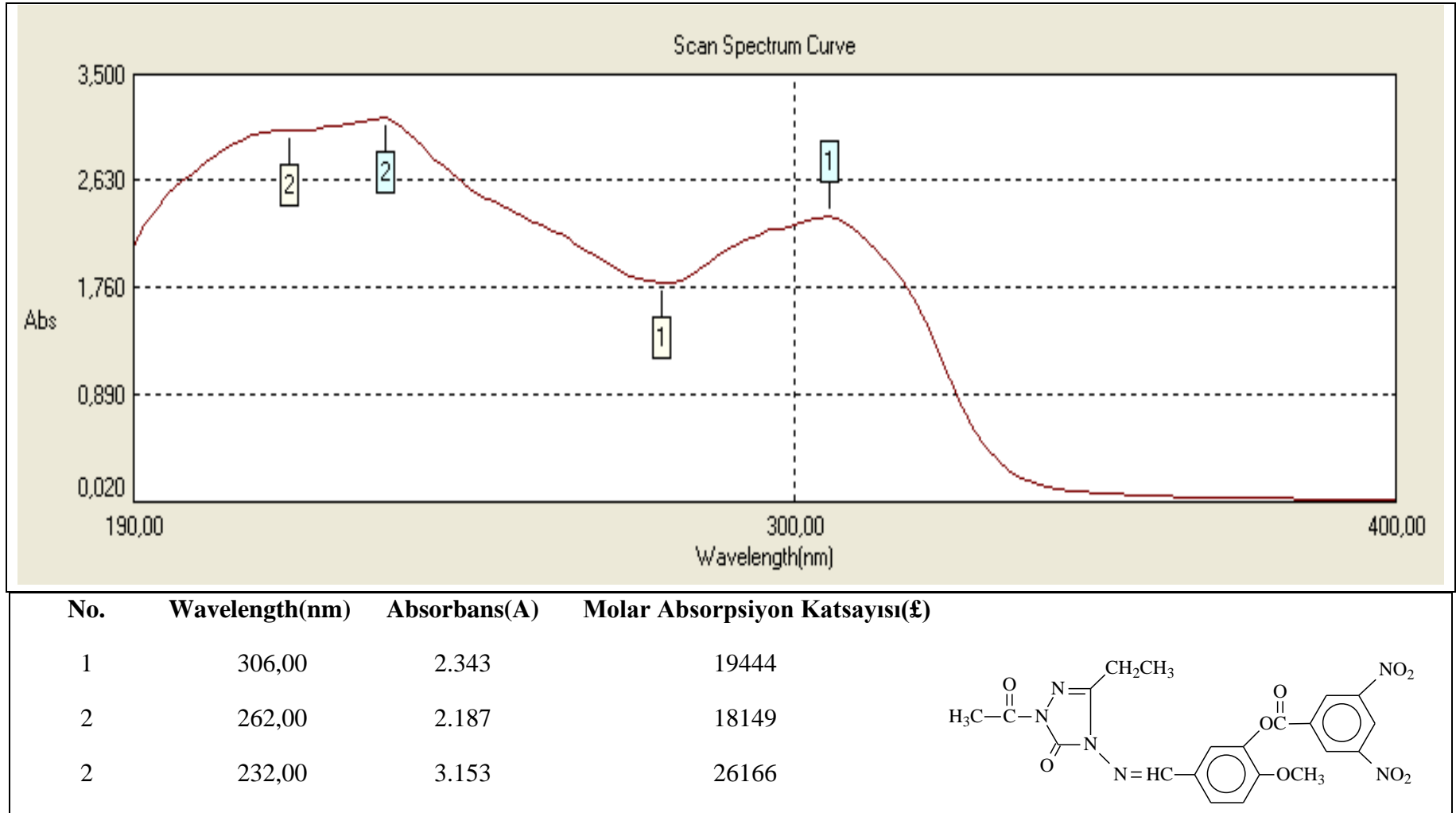
Ek Şekil 25. 109 Bileşiğinin IR Spektrumu



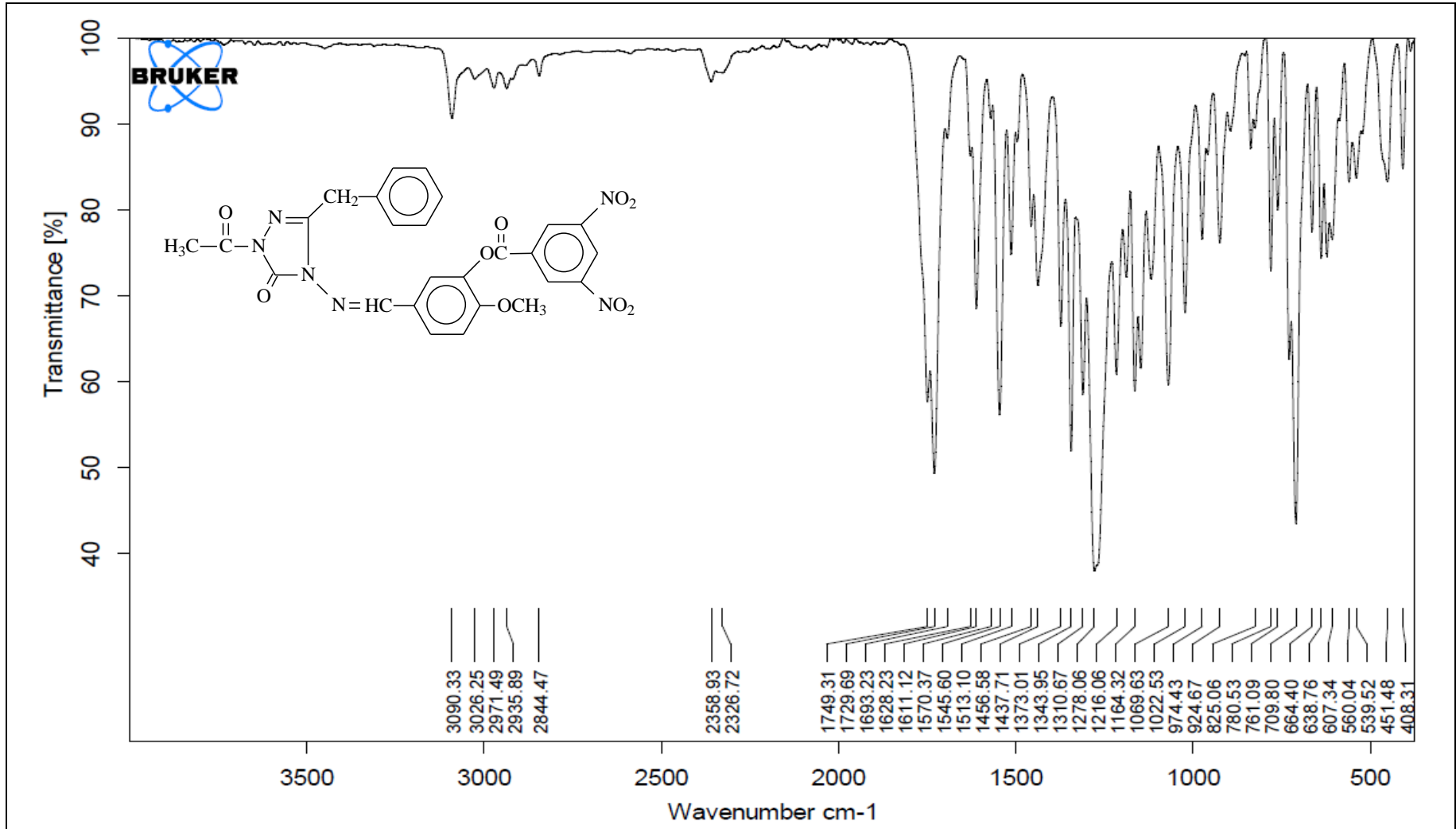
Ek Şekil 26. 109 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



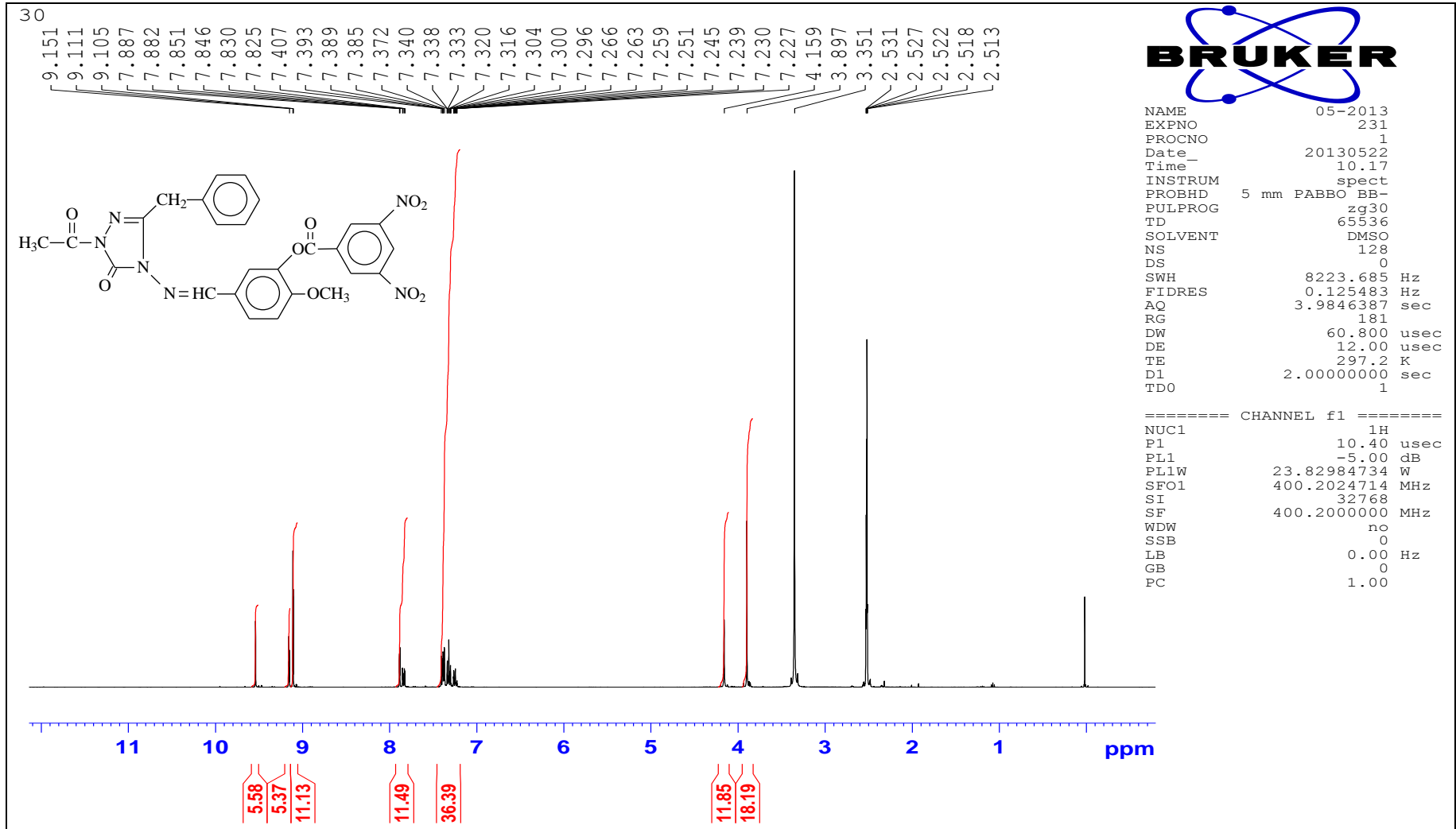
Ek Şekil 27. 109 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



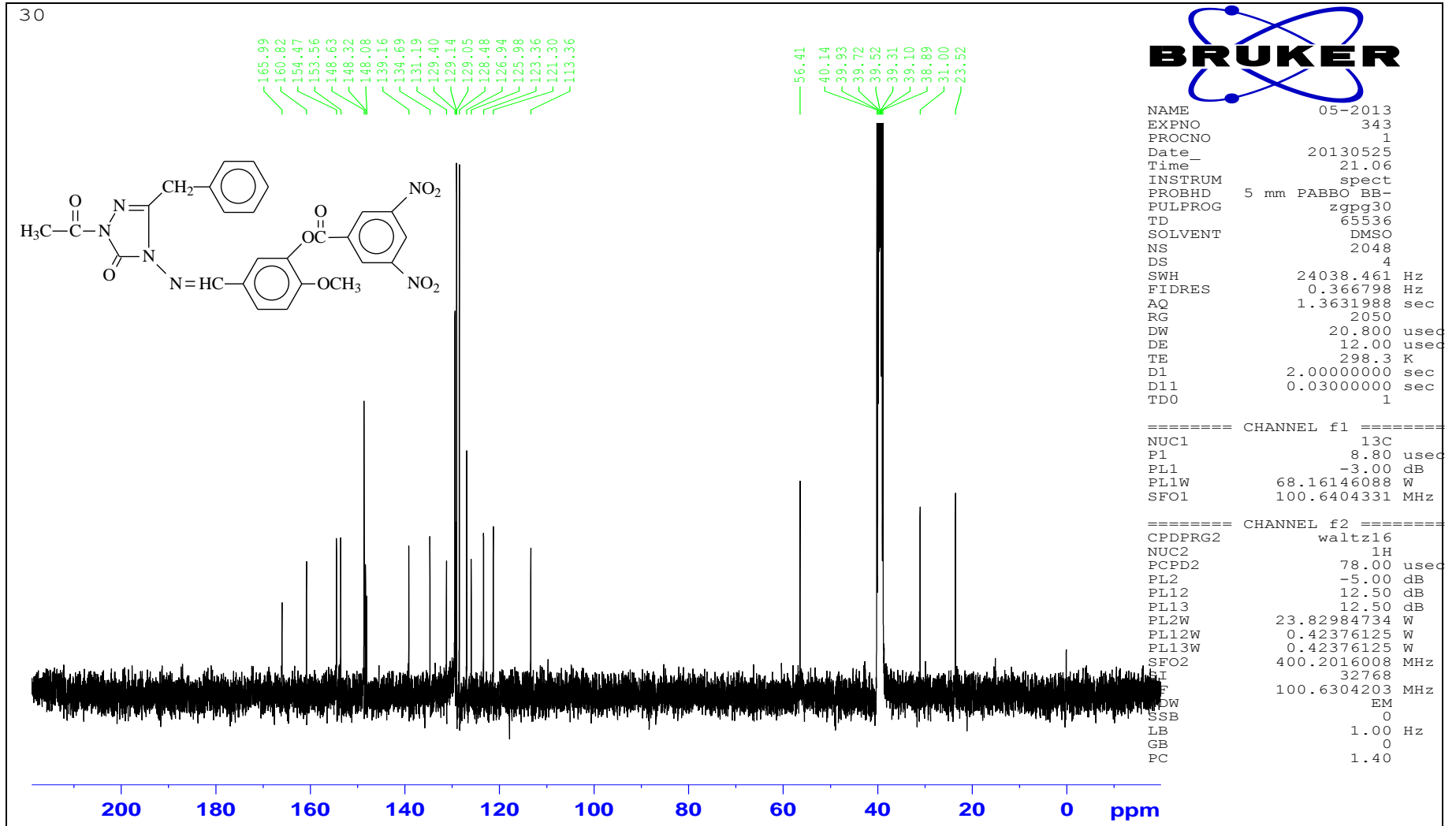
Ek Şekil 28. 109 Bileşiğinin UV Spektrumu



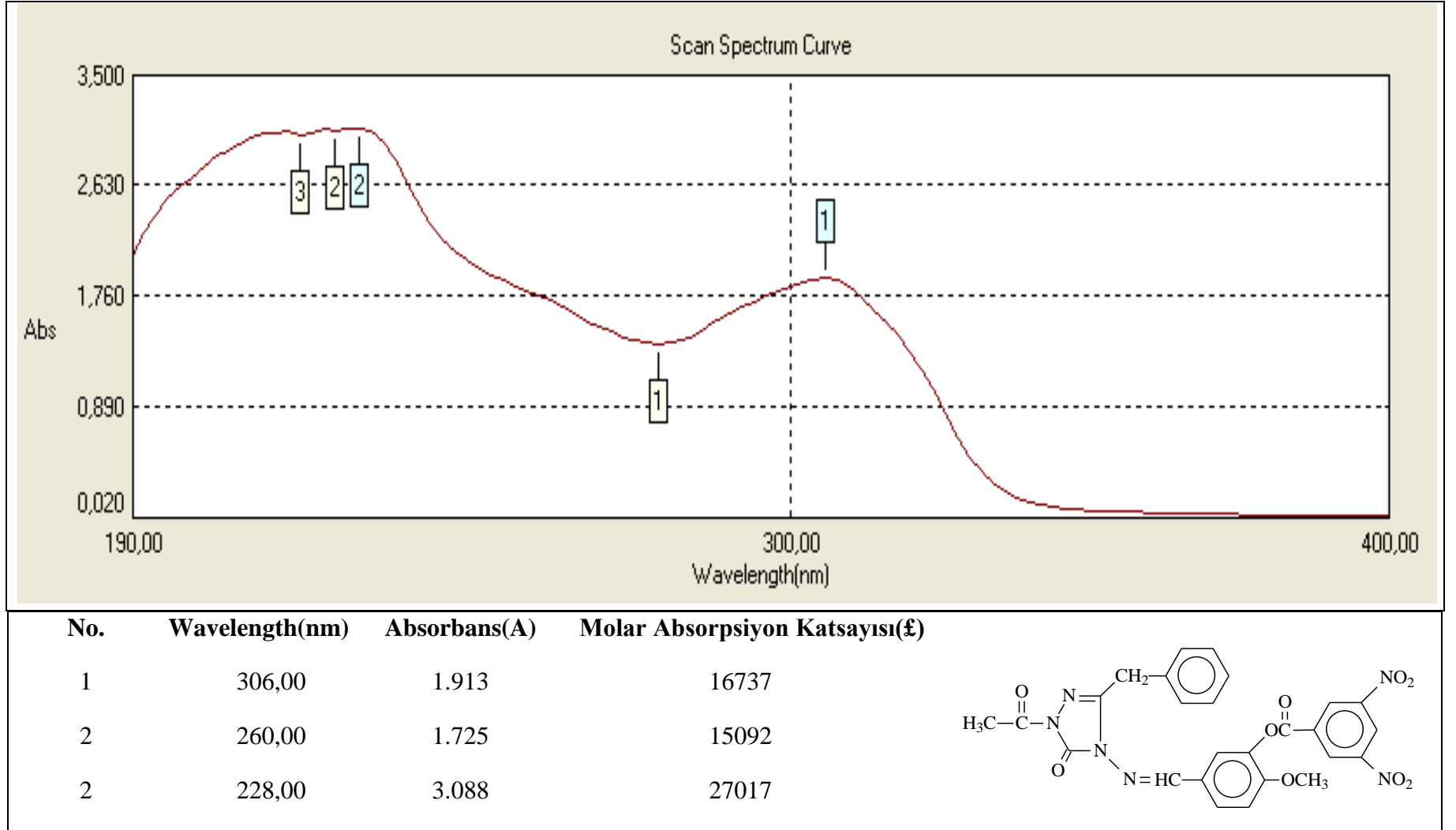
Ek Şekil 29. 110 Bileşiğinin IR Spektrumu



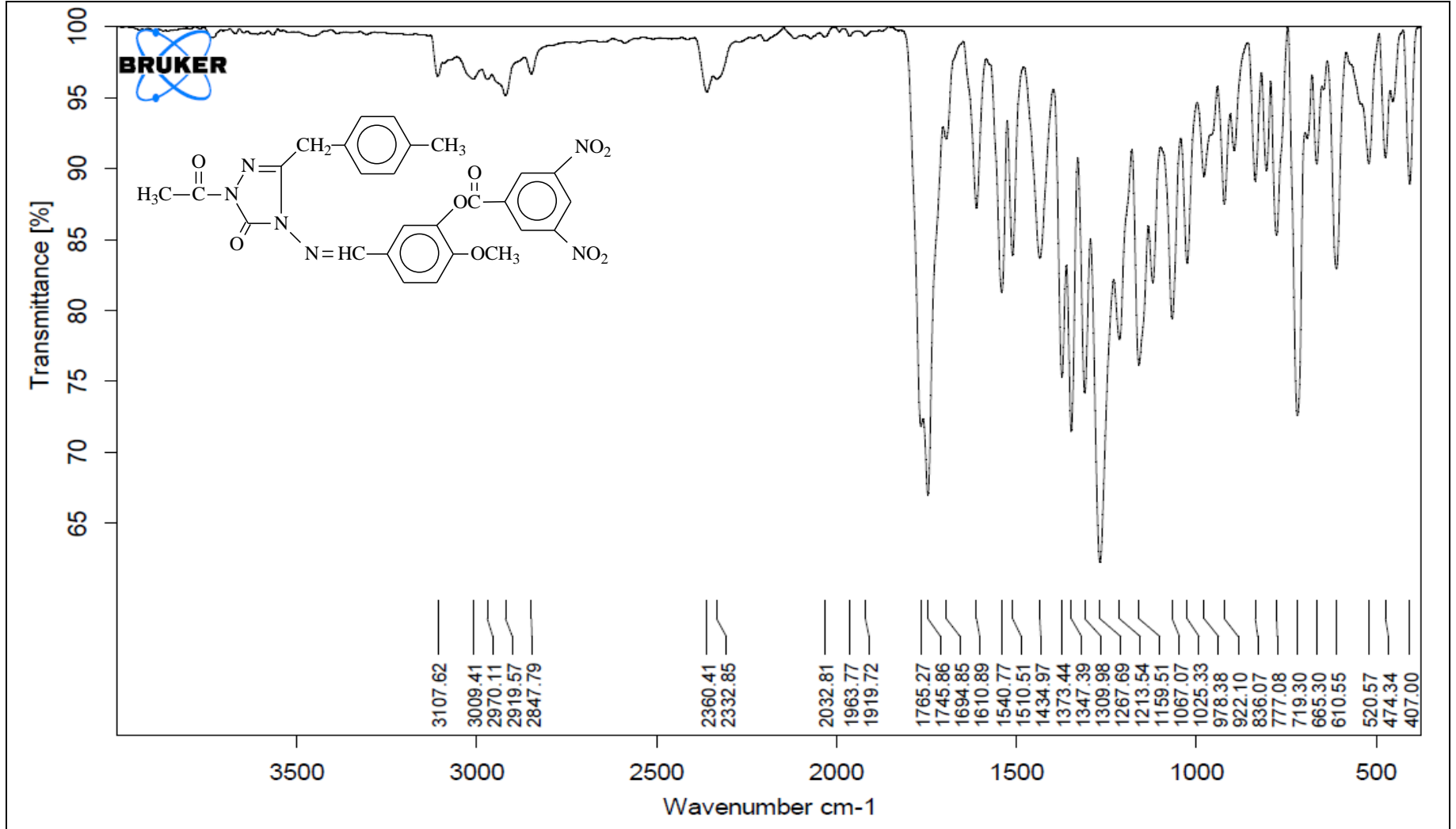
Ek Şekil 30. 110 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



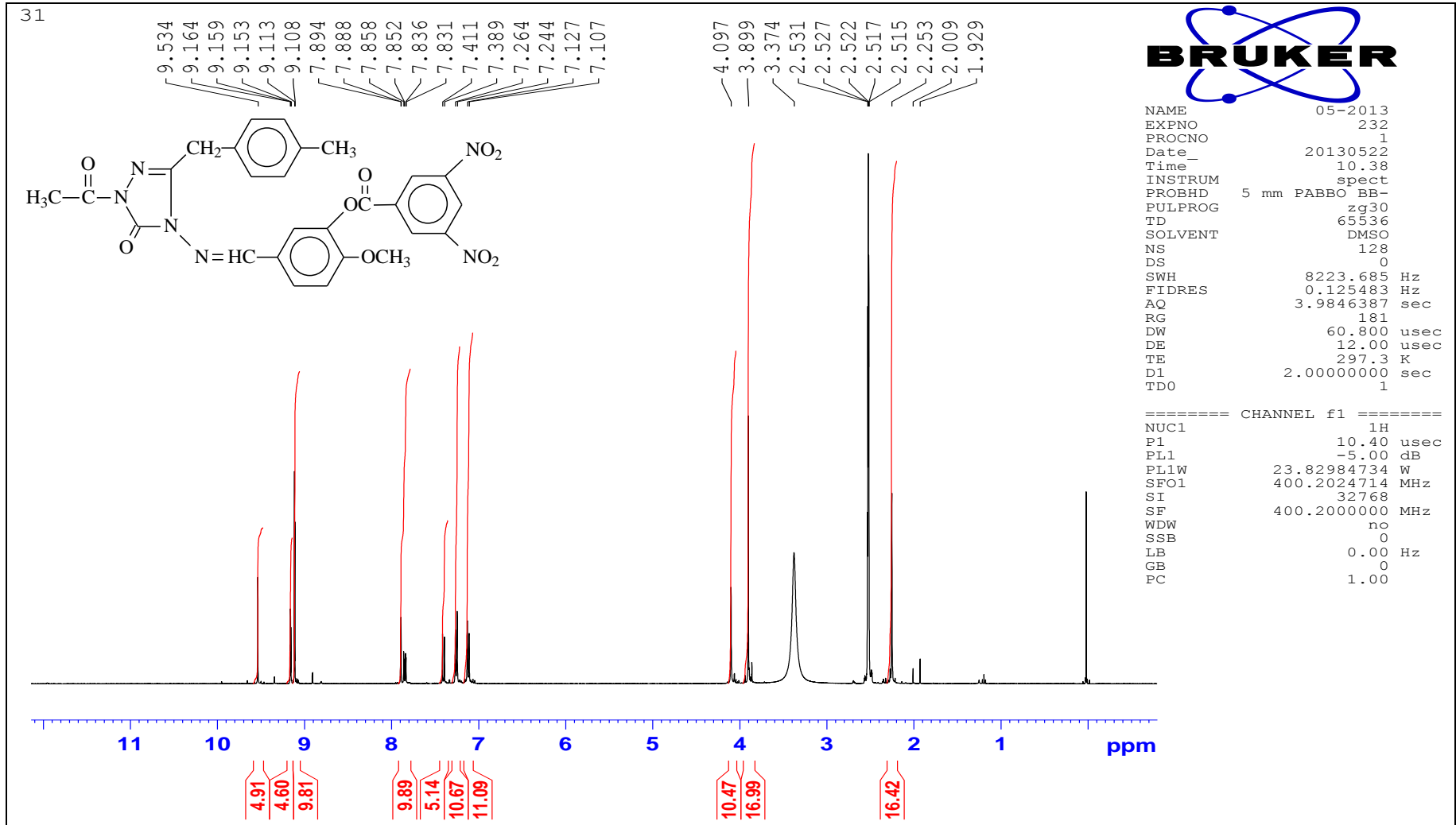
Ek Şekil 31. 110 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



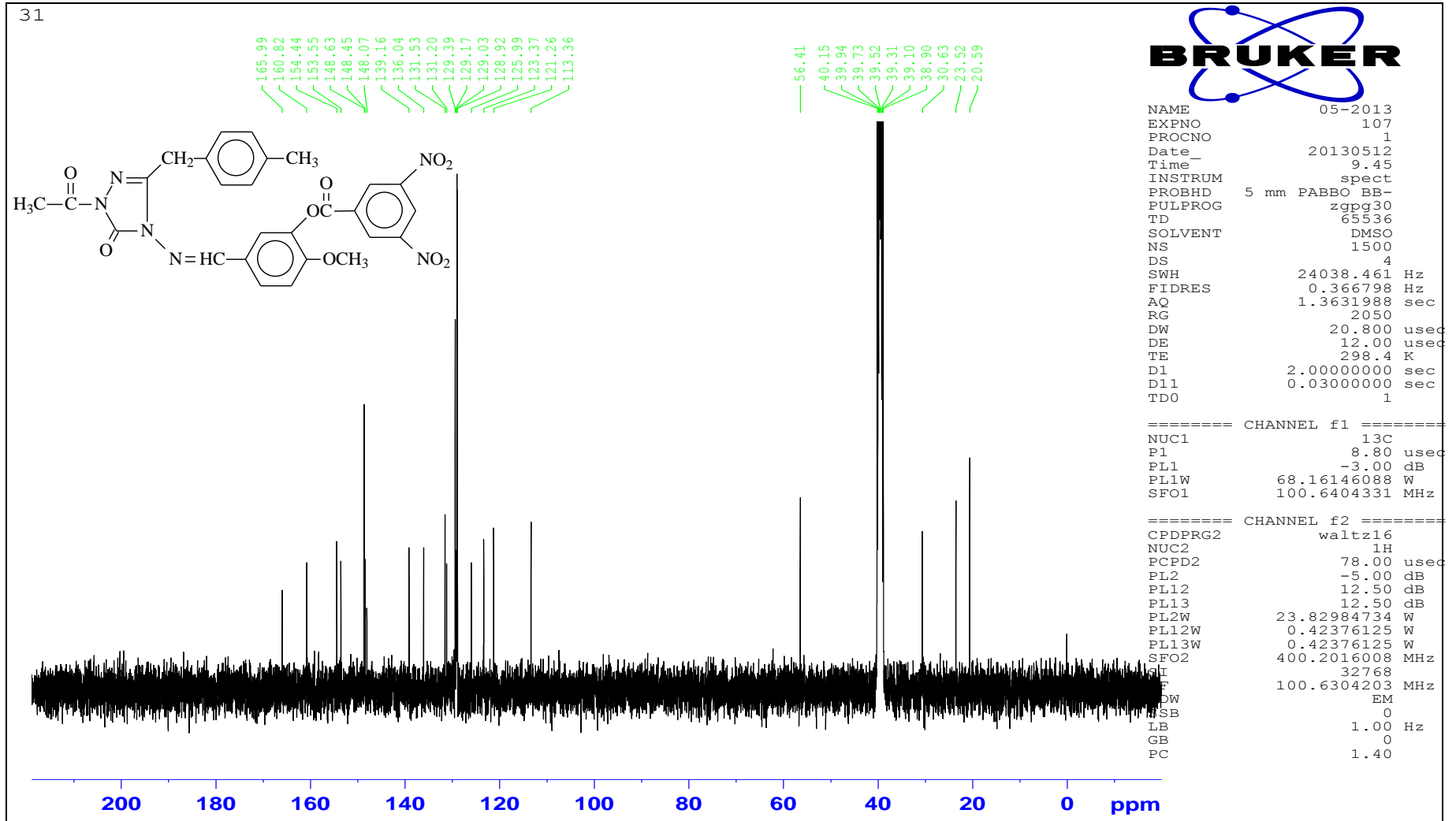
Ek Şekil 32. 110 Bileşiğinin UV Spektrumu



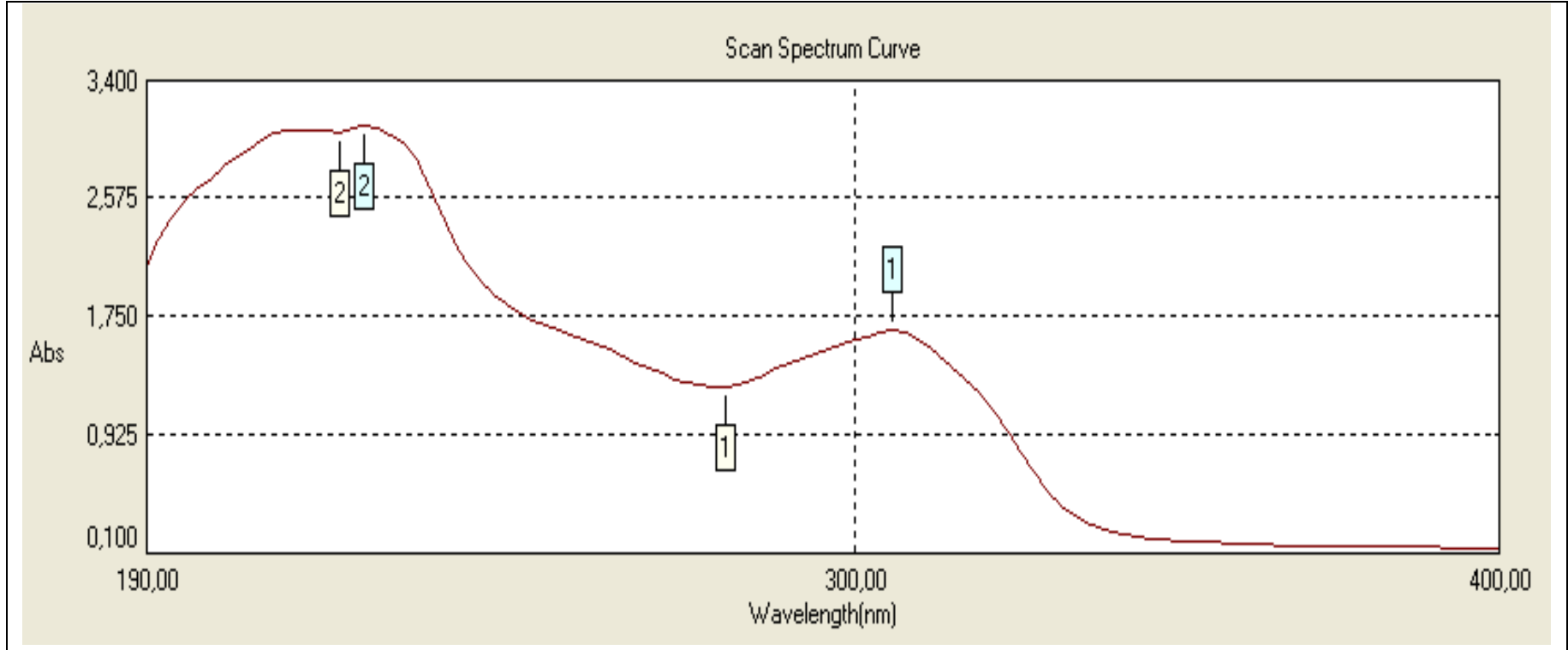
Ek Şekil 33. 111 Bileşiğinin IR Spektrumu



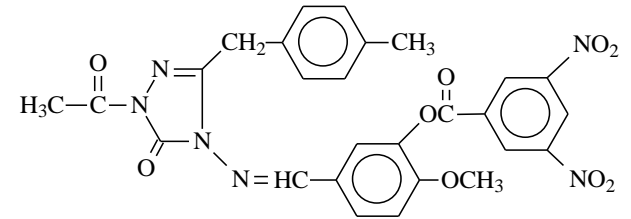
Ek Şekil 34. 111 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



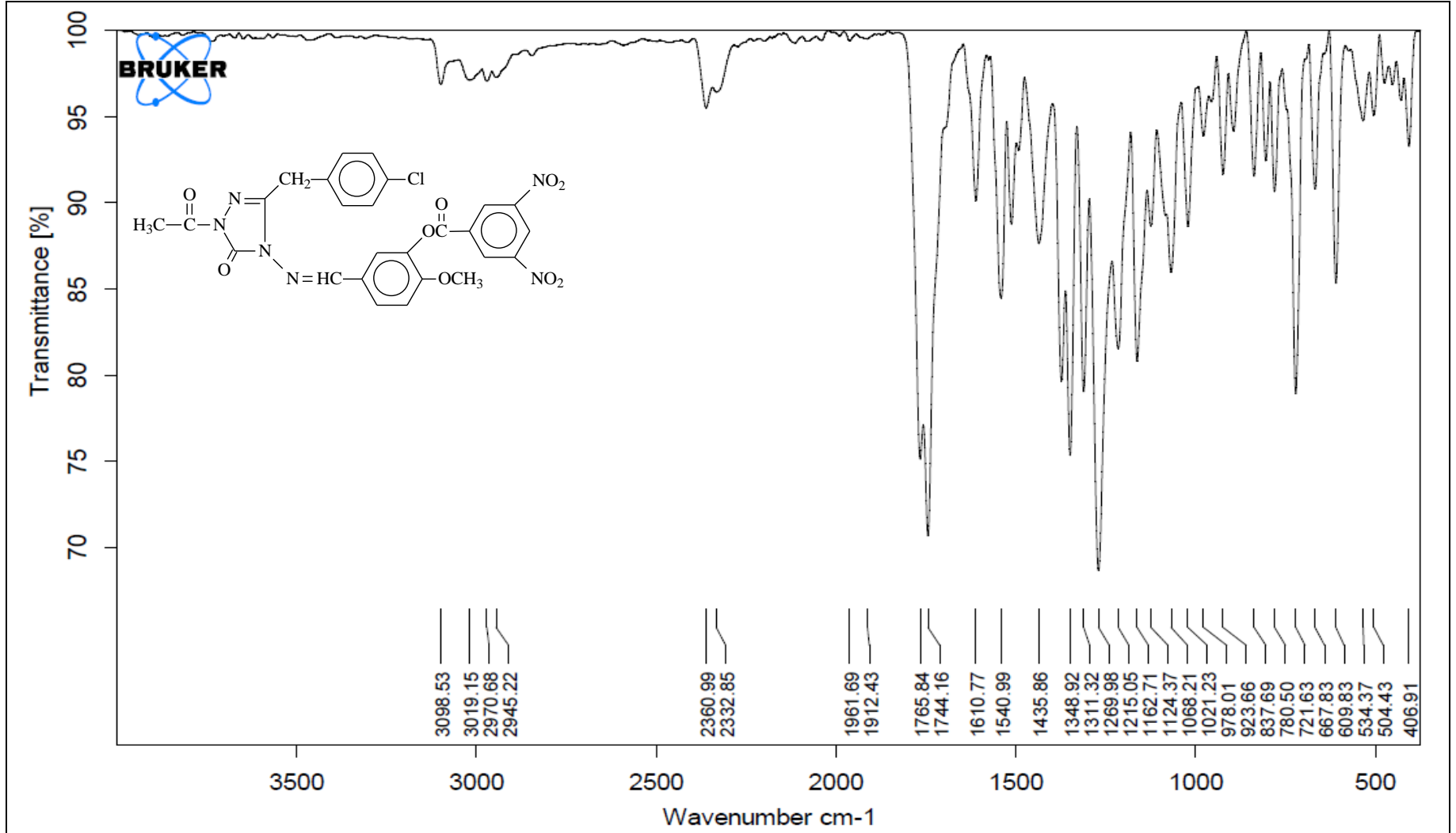
Ek Şekil 35.111 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) Spektrumu



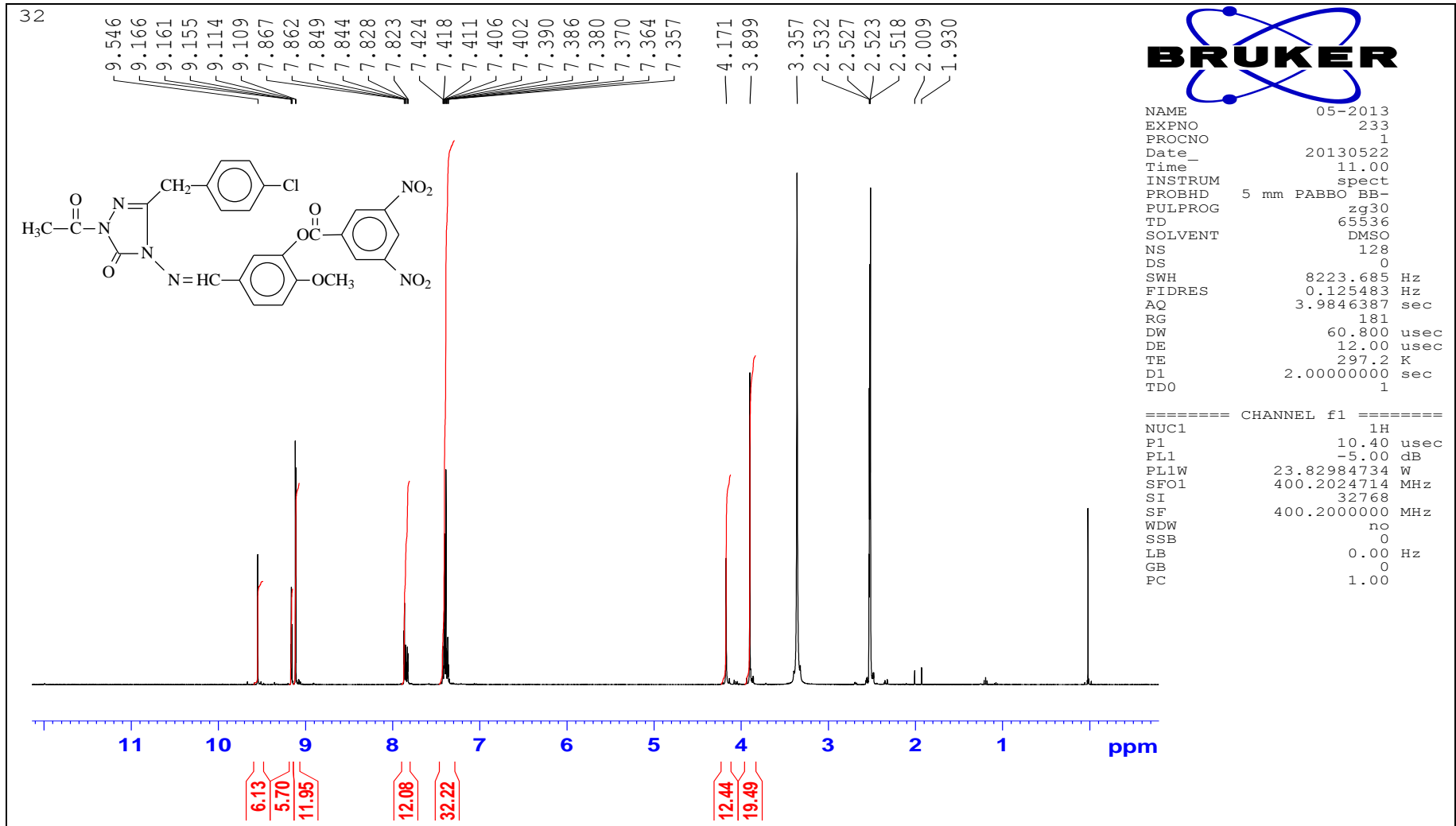
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(ε)
1	306,00	1.653	15818
2	262,00	1.524	14584
2	224,00	3.087	29541



Ek Şekil 36. 111 Bileşiğinin UV Spektrumu

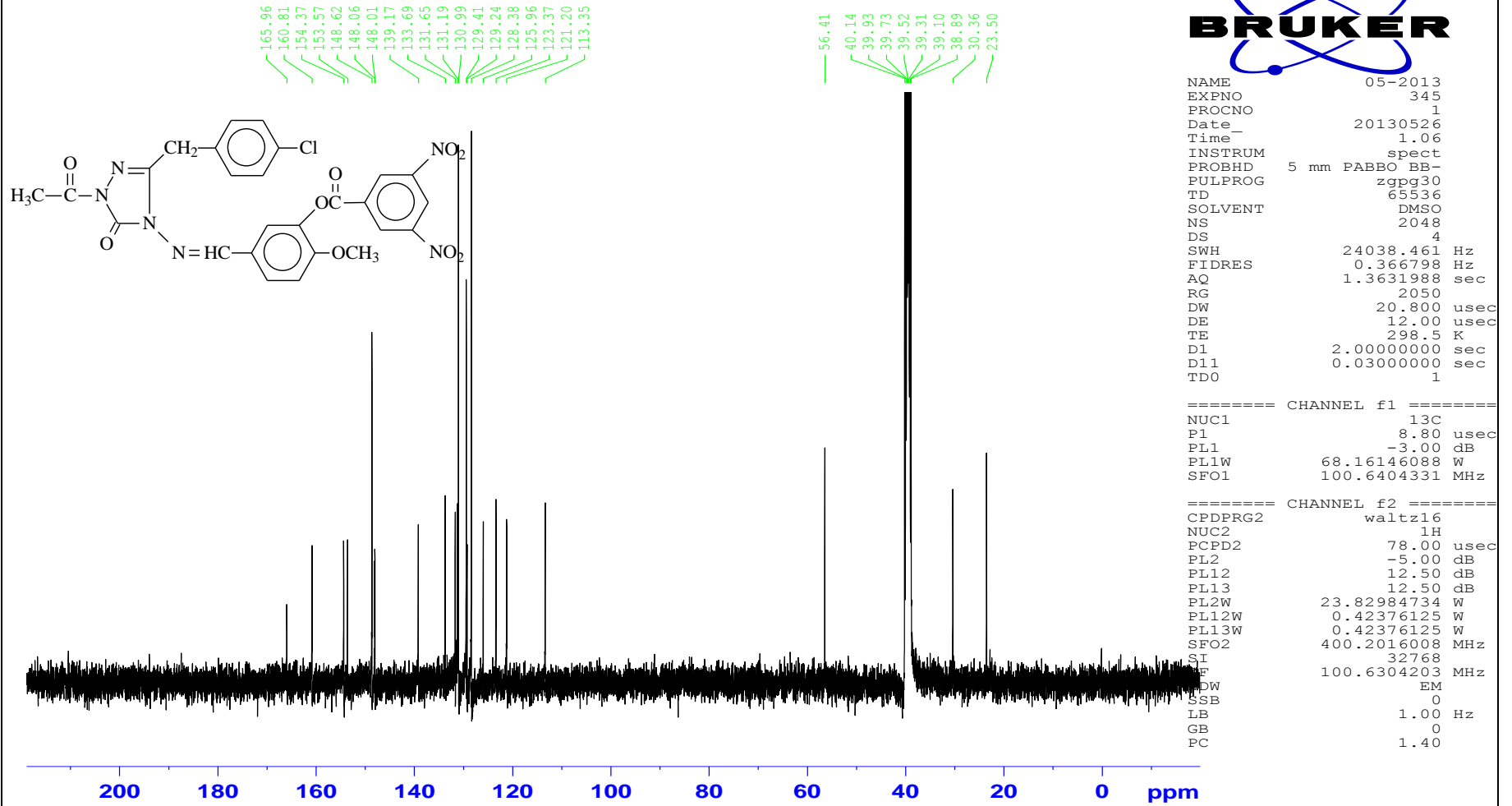


Ek Şekil 37. 112 Bileşiğinin IR Spektrumu

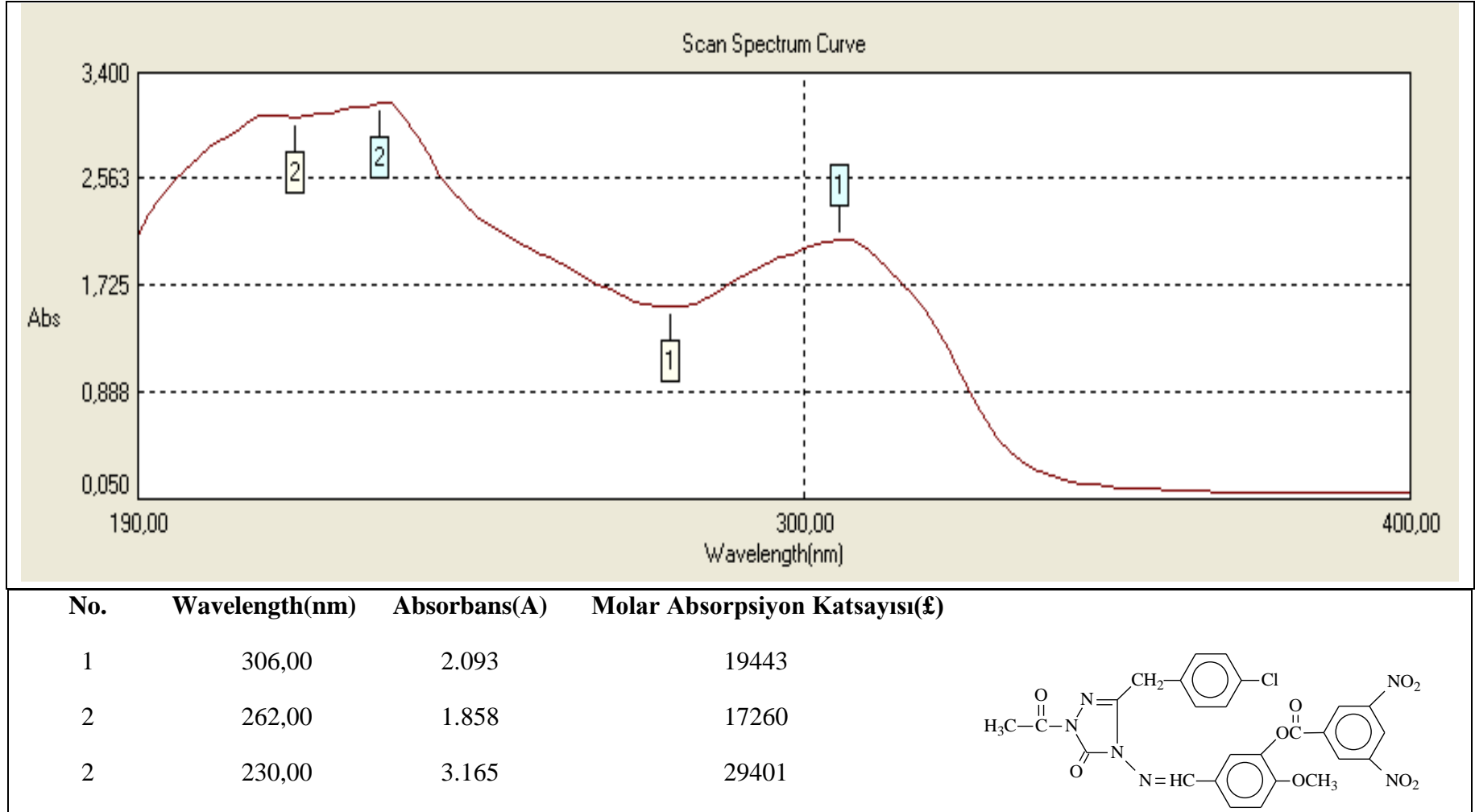


Ek Şekil 38. 112 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

32



Ek Şekil 39. 112 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



Ek Şekil 40. 112 Bileşiğinin UV Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Muzaffer POLAT

Adresi : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Telefon No : 0 505 954 71 88

E Posta : zafer76700@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Karakoyunlu Lisesi (Iğdır)

Lisans : Kafkas Üniversitesi (Kars)

Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Organik Kimya Ana Bilim Dalı