

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

**BAZI YENİ 1,2,4-TRIAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
İN-VİTRO ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**İBRAHİM HALİL KURT
YÜKSEK LİSANS TEZİ**



**DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar YÜKSEK**

HAZİRAN-2013

KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi İbrahim Halil KURT'un Prof. Dr. Haydar YÜKSEK'in danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Bazı yeni 1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi ve in-vitro antioksidan özelliklerini incelenmesi" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . *birliği*. ile kabul edilmiştir.

10.06./2013

	Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Haydar YÜKSEK (Danışman)	
Üye	: Doç.Dr. Muzaffer ALKAN	
Üye	: Yrd.Doç.Dr. Onur AKYILDIRIM	

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

Doç. Dr. Muzaffer ALKAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

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

Çalışmada, nitrillerden başlanarak sentezlenen 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-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 aktivitelerinin incelenmesi ve yapı etkisi tartışılmıştır.

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

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

Her zaman laboratuvar ekibimizi destekleyen sayın hocam, Fen Bilimleri Enstitü Müdürü Doç. Dr. Muzaffer ALKAN'a, tezimin yazım aşamasında bilgi birikiminden yararlandığım Uzman Murat BEYTUR'a destek olan hocalarım 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 sevgili anneme ve babama şükranlarımı sunarım.

Haziran 2013

İbrahim Halil KURT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Sentez Yöntemleri ve İncelenen Bazı Reaksiyonları	17
1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi	43
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	46
1.4.1. Oksijen ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	48
1.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	49
1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	50
1.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	51
1.4.1.4. Singlet Oksijen (1O_2)	52
1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)	52
1.4.1.6. Nitrik Oksit ($NO\cdot$)	53
1.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri	53
1.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	53
1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	54
1.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri	54
1.4.2.4. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi	54
1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması	55
1.4.4. Antioksidan Aktivite Tayin Metodları	55
1.4.4.1. HAT-Temelli Metodlar	56
1.4.4.2. ET-Temelli Metodlar	57
2. MATERYAL VE YÖNTEM	60
2.1. Sentez	60
2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (94):	62
2.1.2. 1-Asetil-3-etil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (95):	64
2.1.3. 1-Asetil-3-n-propil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (96):	66
2.1.4. 1-Asetil-3-benzil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on (97):	68
2.1.5. 1-Asetil-3-p-metilbenzil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-	70

	dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (98):	
	2.1.6. 1-Asetil-3-klorobenzil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (99):	72
	2.1.7. 1-Asetil-3-fenil-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (100):	74
2.2.	Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi	76
	2.2.1. İndirgeme Gücü	76
	2.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	77
	2.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	78
3.	BULGULAR	79
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR ve UV Spektrum Verileri	79
3.2.	Antioksidan İncelemeleri	79
	3.2.1. İndirgeme Gücü	79
	3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	81
	3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	82
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	83
4.1.	Sentezlenen Bileşiklere Ait Spektrum Verilerinin Yorumlanması	83
4.2.	Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	84
	4.2.1. İndirgeme Gücü	84
	4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi	84
	4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi	84
5.	KAYNAKLAR	86
6.	EKLER	94
7.	ÖZGEÇMİŞ	123

ÖZET

Bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir. Sonra bu bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehidin trietilamin varlığında fenil asetil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-fenilasetoksibenzaldehid ile muamelesinden 7 adet 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın orjinal bölümünde, 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonundan 7 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen 7 yeni bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca, 7 bileşiğin UV spektrumları alınmış, λ_{\max} değerlerine karşın gelen ϵ değerleri hesaplanmıştır.

Daha sonra çalışmada sentezlenen 7 yeni bileşiğin üç farklı yöntemle (indirgeme gücü, serbest radikal giderme aktivitesi ve metal şelat aktivitesi) antioksidan aktiviteleri incelenmiş, grafikleri çizilmiş ve sonuçlar yorumlanmıştır.

2013, 123 sayfa

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

SUMMARY

In this study, firstly seven 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds requiring for this study were synthesized. Then, from the reactions of these compounds with 4-phenylacetoxy-benzaldehyde, which was synthesized by the reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with phenylacetyl chloride by using triethylamine, were investigated and seven 3-alkyl(aryl)-4-(4-phenylacetoxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were obtained.

In the originally section of the study, 3-alkyl(aryl)-4-(4-phenylacetoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one compounds were treated with acetic anhydride and seven novel 1-acetyl-3-alkyl(aryl)-4-(4-phenylacetoxybenzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones were synthesized.

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

In third part of the study, seven 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.

2013, 123 pages

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	92 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri	85
Ek Şekil 1.	93 Bileşiğinin IR Spektrumu	95
Ek Şekil 2.	93 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	96
Ek Şekil 3.	93 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	97
Ek Şekil 4.	93 Bileşiğinin UV Spektrumu	98
Ek Şekil 5.	94 Bileşiğinin IR Spektrumu	99
Ek Şekil 6.	94 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	100
Ek Şekil 7.	94 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	101
Ek Şekil 8.	94 Bileşiğinin UV Spektrumu	102
Ek Şekil 9.	95 Bileşiğinin IR Spektrumu	103
Ek Şekil 10.	95 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	104
Ek Şekil 11.	95 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	105
Ek Şekil 12.	95 Bileşiğinin UV Spektrumu	106
Ek Şekil 13.	96 Bileşiğinin IR Spektrumu	107
Ek Şekil 14.	96 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) <i>Spektrumu</i>	108
Ek Şekil 15.	96 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	109
Ek Şekil 16.	96 Bileşiğinin UV Spektrumu	110
Ek Şekil 17.	97 Bileşiğinin IR Spektrumu	111
Ek Şekil 18.	97 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	112
Ek Şekil 19.	97 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	113
Ek Şekil 20.	97 Bileşiğinin UV Spektrumu	114
Ek Şekil 21.	98 Bileşiğinin IR Spektrumu	115
Ek Şekil 22.	98 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	116
Ek Şekil 23.	98 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	117
Ek Şekil 24.	98 Bileşiğinin UV Spektrumu	118
Ek Şekil 25.	99 Bileşiğinin IR Spektrumu	119
Ek Şekil 26.	99 Bileşiğinin ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	120
Ek Şekil 27.	99 Bileşiğinin ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) Spektrumu	121
Ek Şekil 28.	99 Bileşiğinin UV Spektrumu	122

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1.	Formüller Tablosu	2
Tablo 2.1.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	76
Tablo 2.2.	Serbest Radikal Giderme Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	77
Tablo 2.3.	Metal Şelat Aktivitesi Tayininde İlave Edilen Reaktif Miktarları	78
Tablo 3.1.	92 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü	80
Tablo 3.2.	92 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri)	81
Tablo 3.3.	92 Tipi Bileşiklerin Absorbans Değerleri ve Karşın Olan % Metal Şelat Aktiviteleri	82

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

“Bazi Yeni 1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve İn-Vitro Antioksidan Özelliklerini İncelenmesi” başlıklı bu çalışmada, öncelikle çalışma için gerekli olan ve literatürde kayıtlı bulunan 7 adet iminoester hidroklorür, 7 adet ester etoksikarbonilhidrazon ve 7 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 7 adet iminoester hidroklorürün soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile reaksiyonundan 7 adet ester etoksikarbonilhidrazon bileşiği elde edilmiştir. Bunların da kaynar sulu ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan yine literatürde kayıtlı 7 adet 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir.

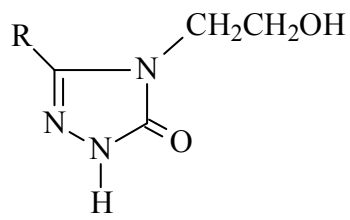
Sentez bölümünde 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin 4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorürle muamelesinden sentezlenen 4-fenilasetoksibenzaldehid ile reaksiyonundan çalışma için gerekli 7 adet 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın orijinal bölümünde bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 7 adet yeni 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiği elde edilmiş ve yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada ayrıca, sentezlenen yeni bileşiklerin 3 farklı yöntemle *in-vitro* antioksidan özellikleri de incelenmiştir.

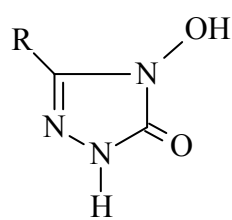
Çalışma ile ilgili literatürde kayıtlı bileşikler ile çalışmada sentezlenen yeni bileşikler Tablo 1.1.'de “**Formüller Tablosu**” başlığı altında verilmiştir.

Tablo 1.1. Formüller Tablosu

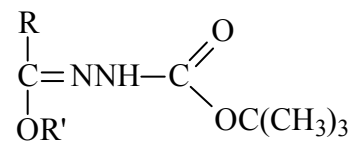
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2\text{Cl}^{\oplus\ominus} \\ \\ \text{OR}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}=\text{N}-\text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{NNHC}=\text{O}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



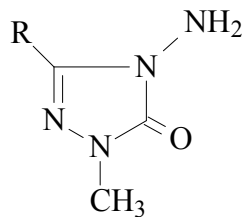
17



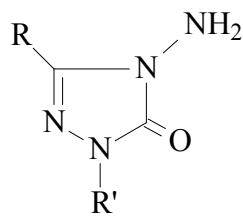
18



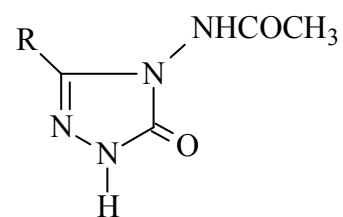
19



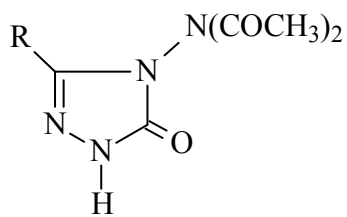
20



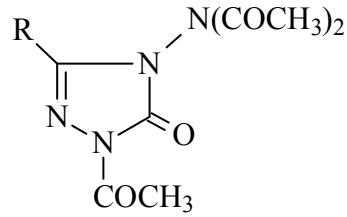
21



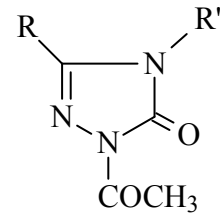
22



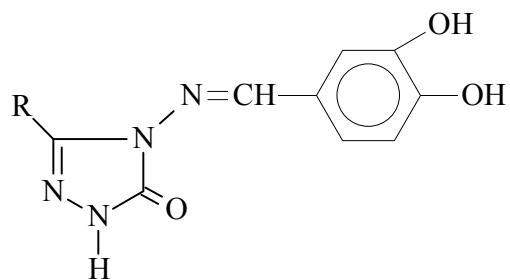
23



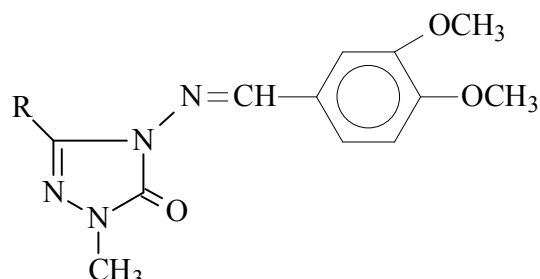
24



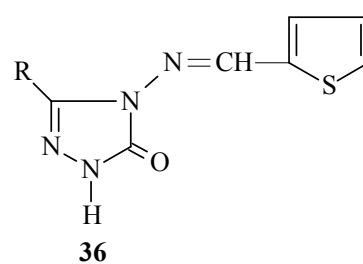
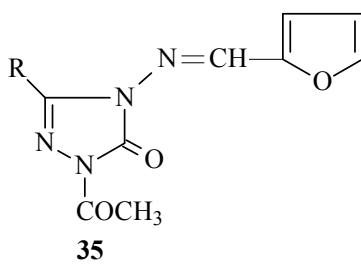
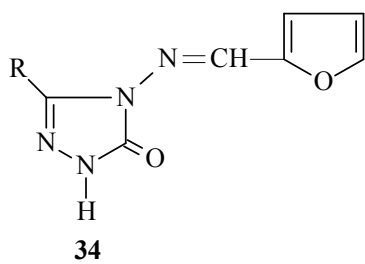
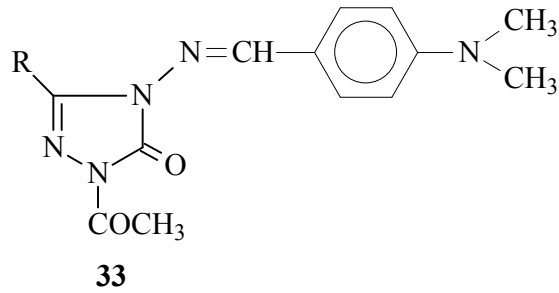
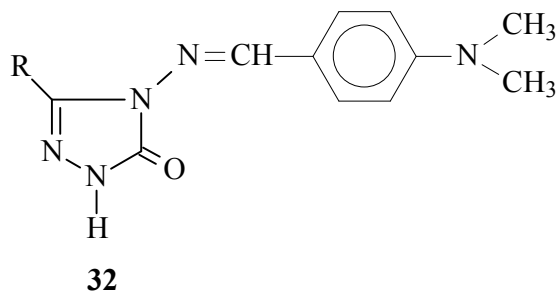
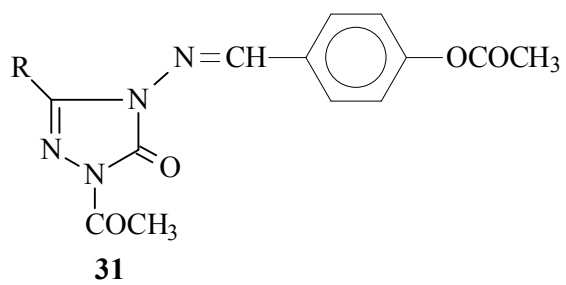
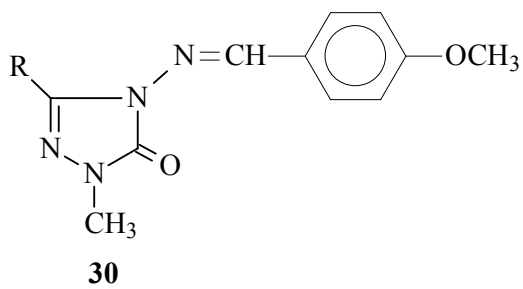
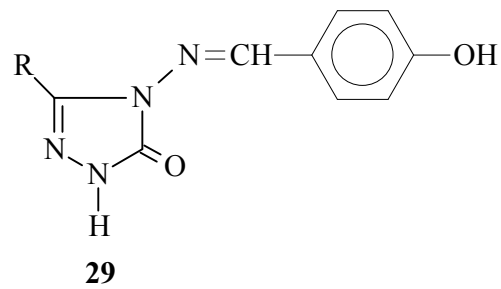
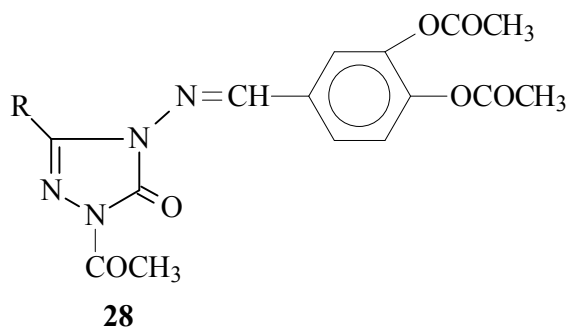
25

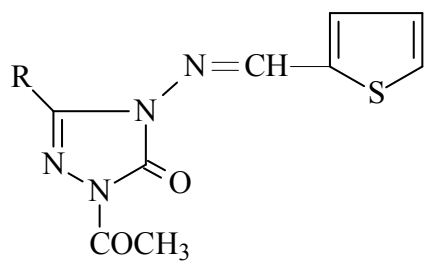


26

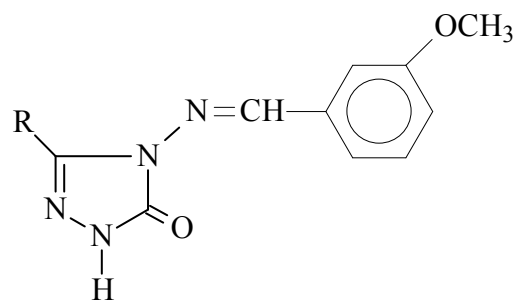


27

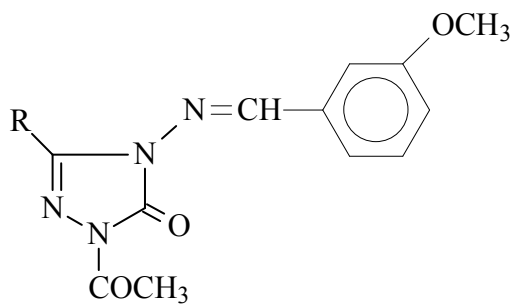




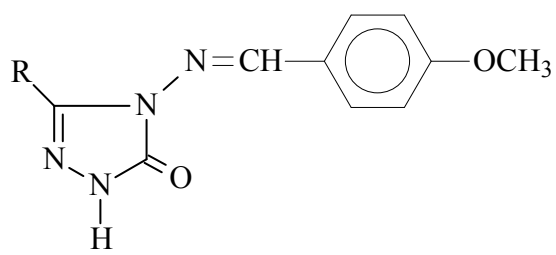
37



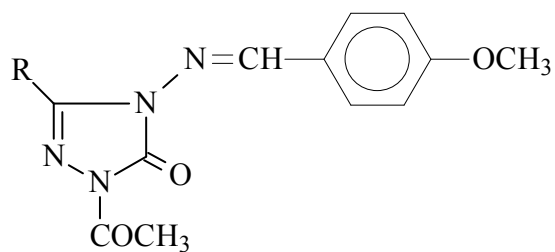
38



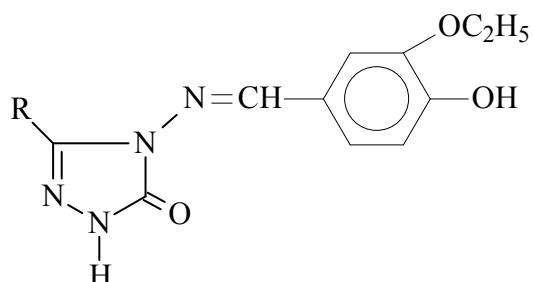
39



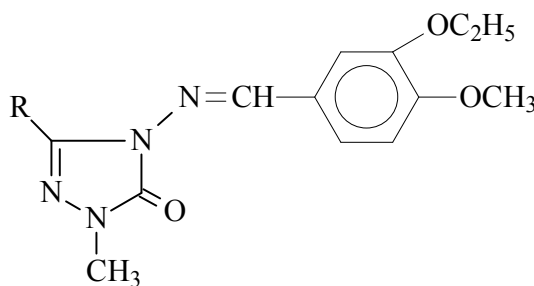
40



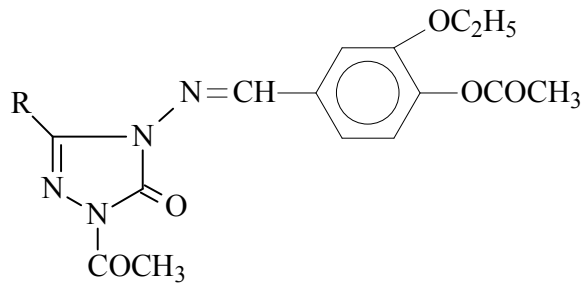
42₁



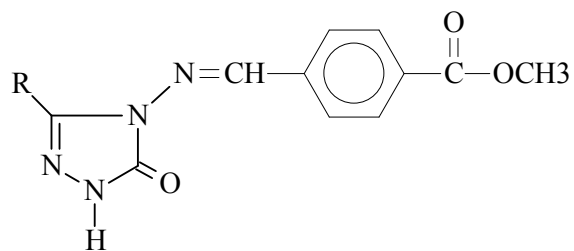
42



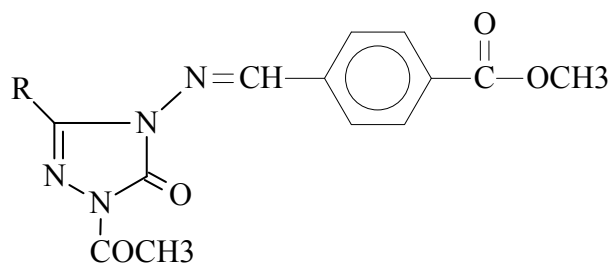
43



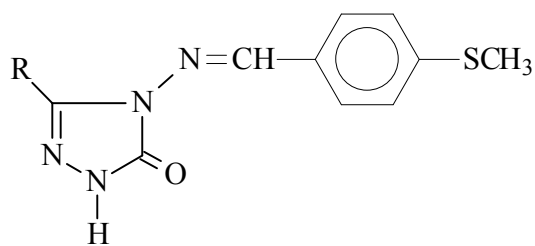
44



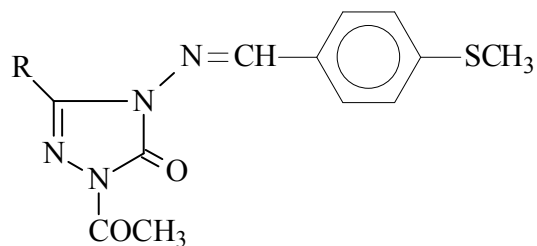
45



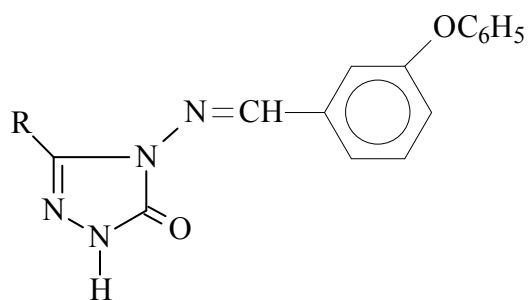
46



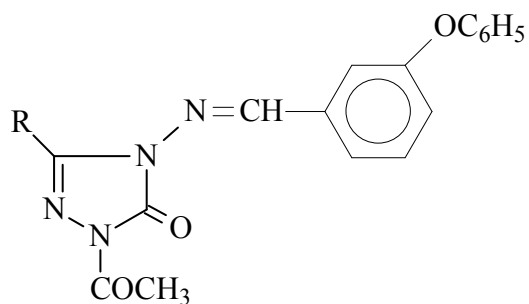
47



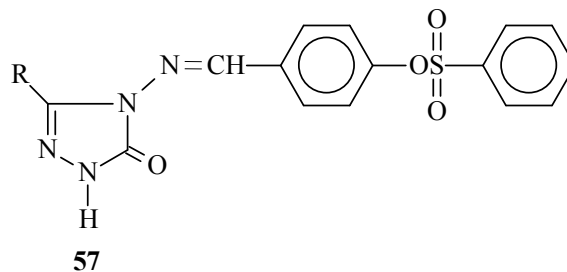
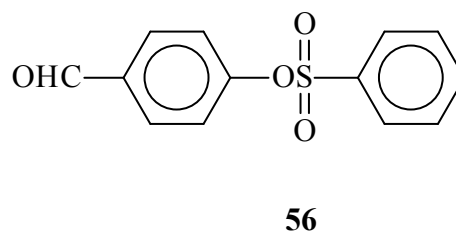
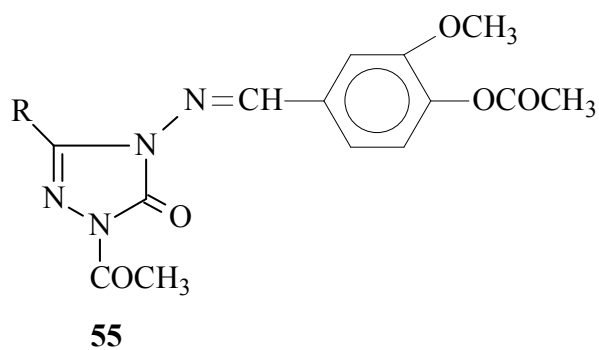
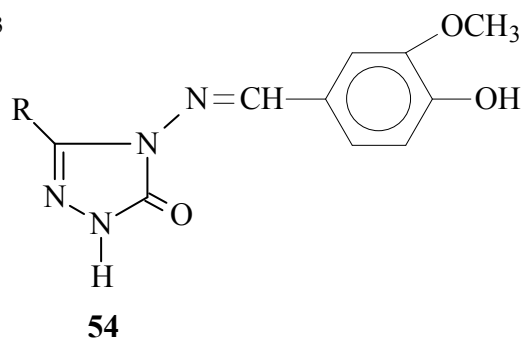
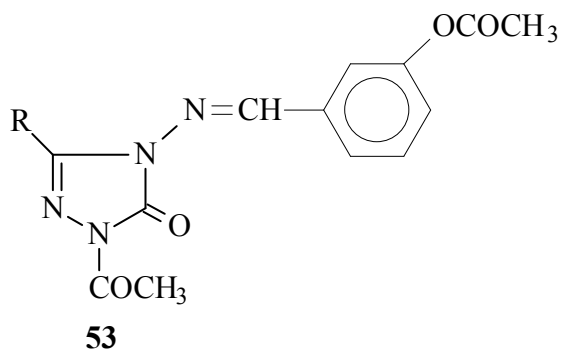
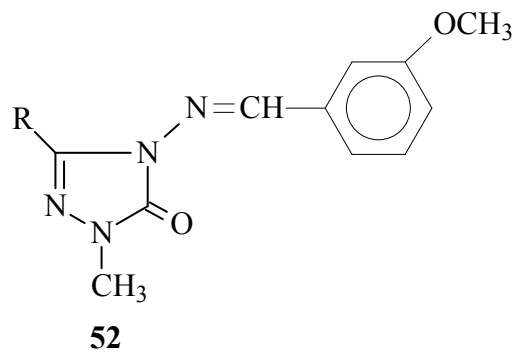
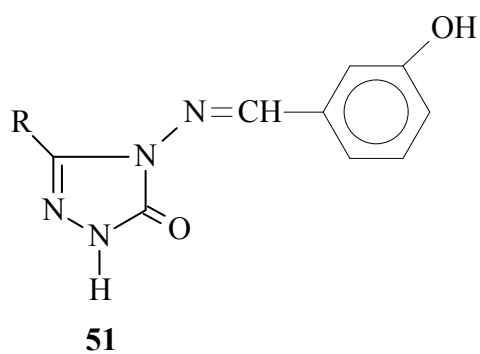
48

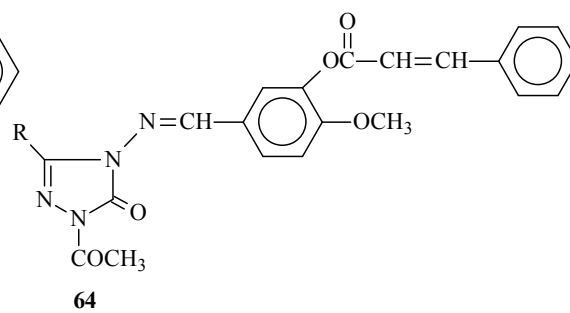
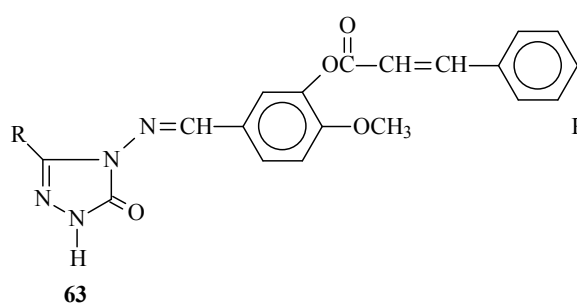
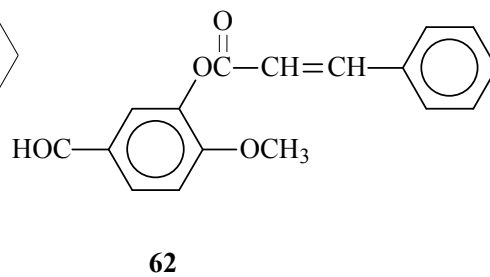
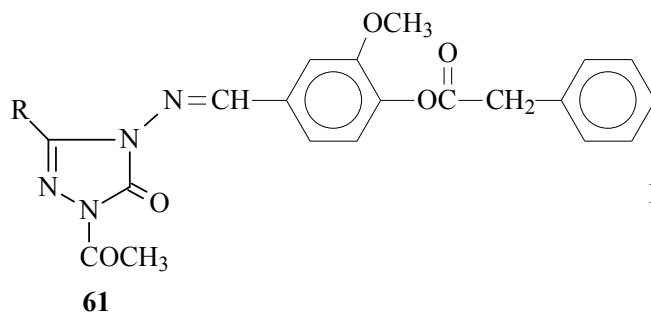
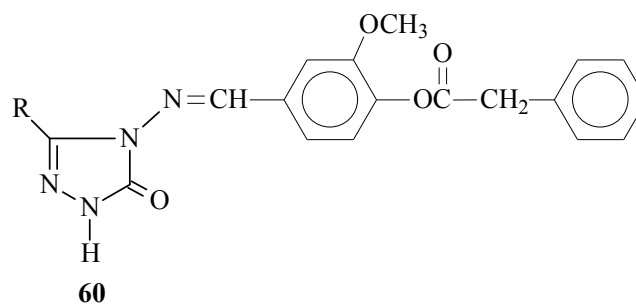
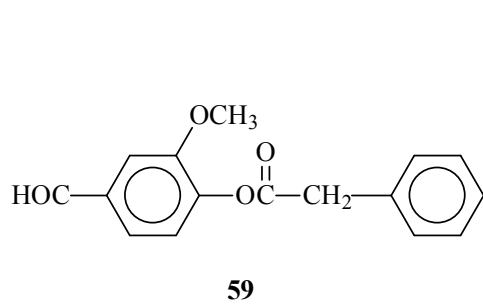
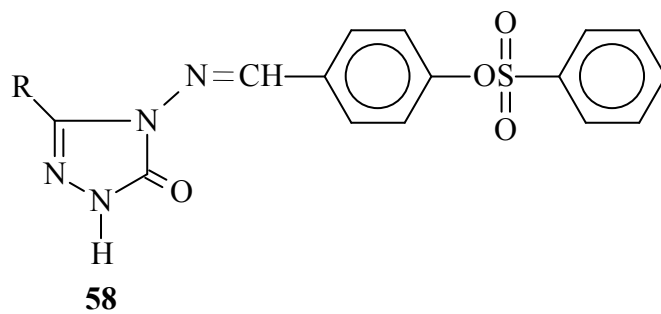


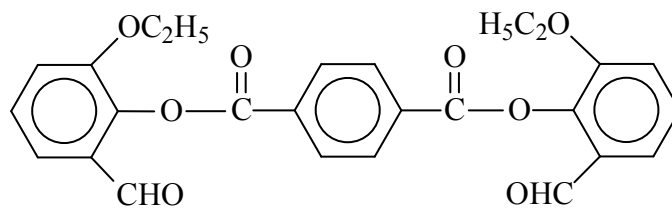
49



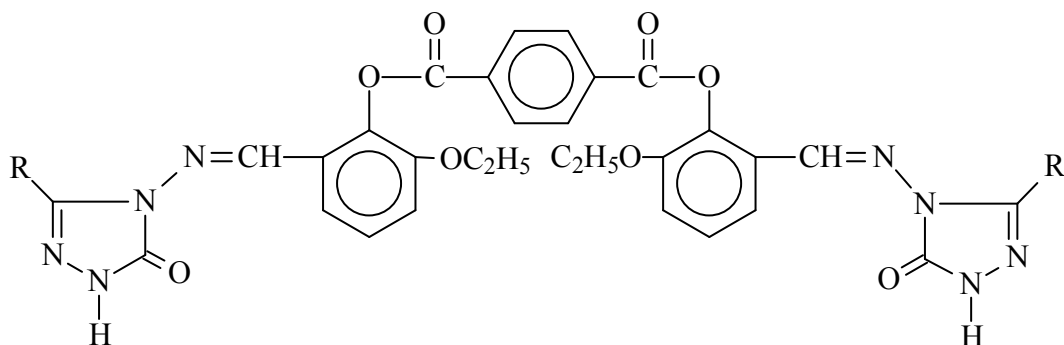
50



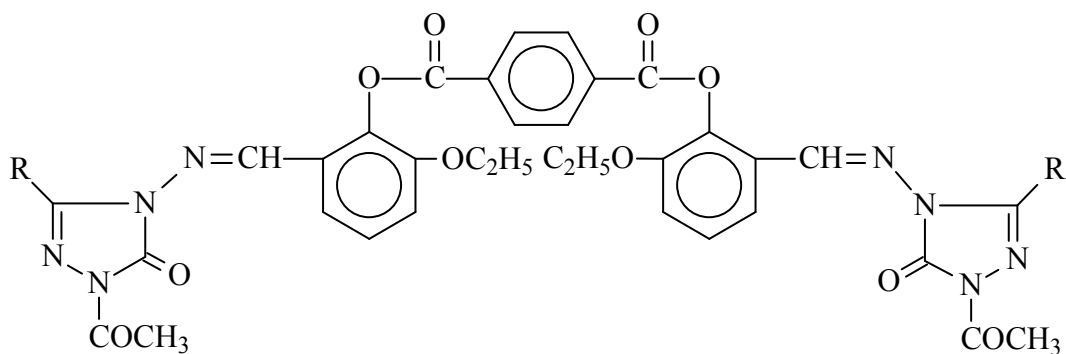




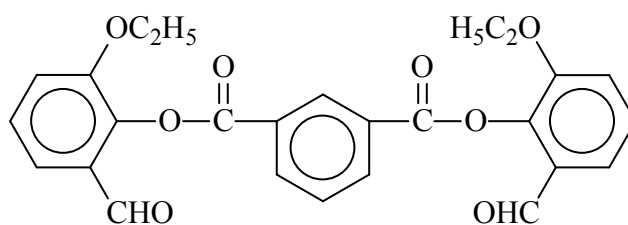
65



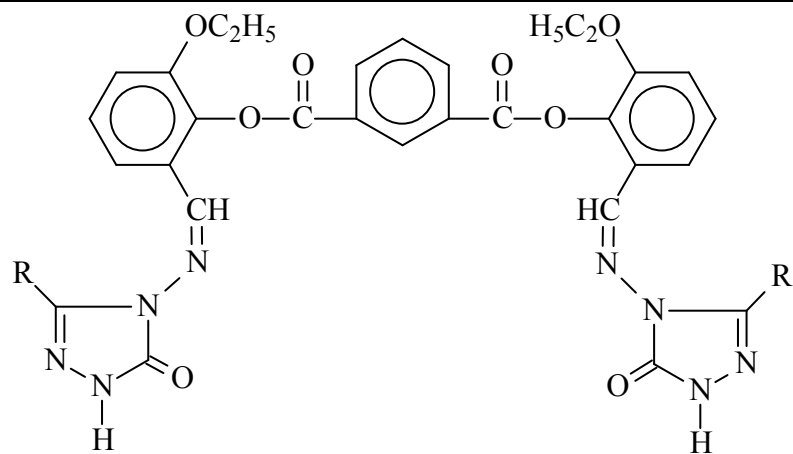
66



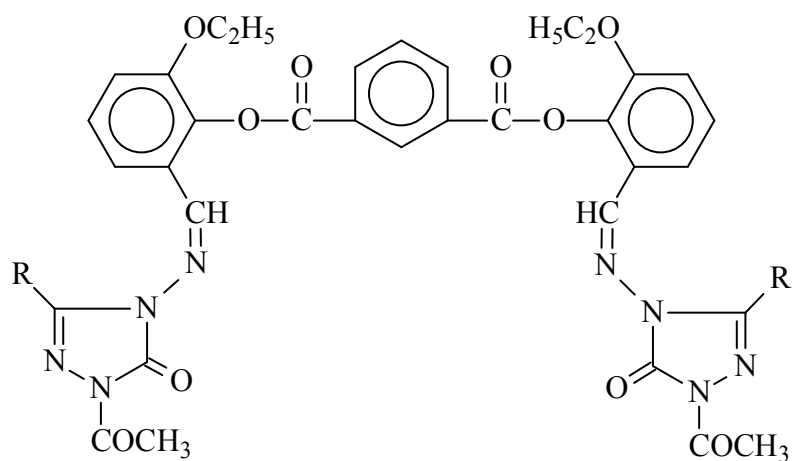
67



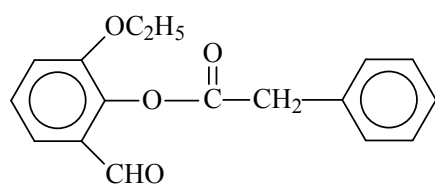
68



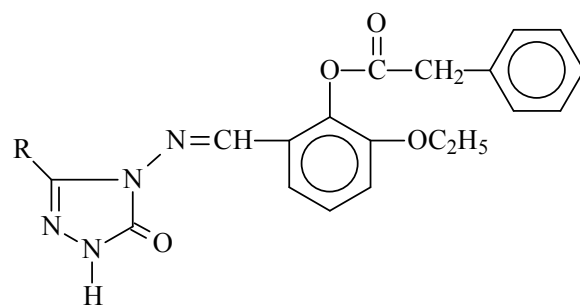
69



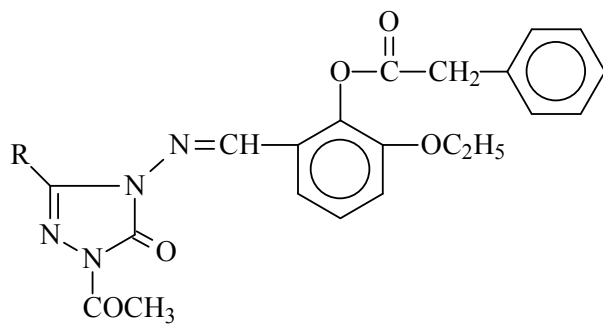
70



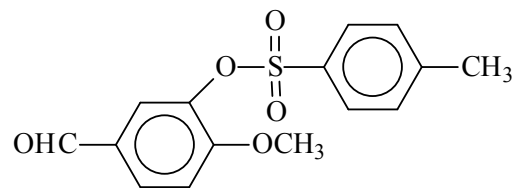
71



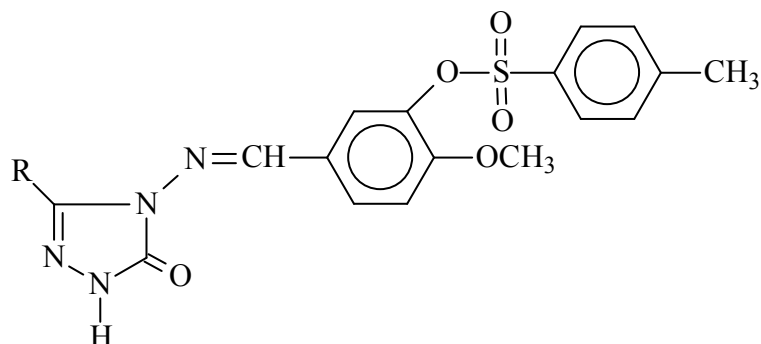
72



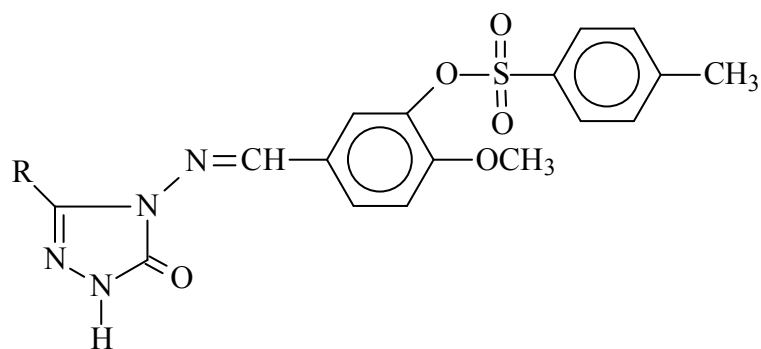
73



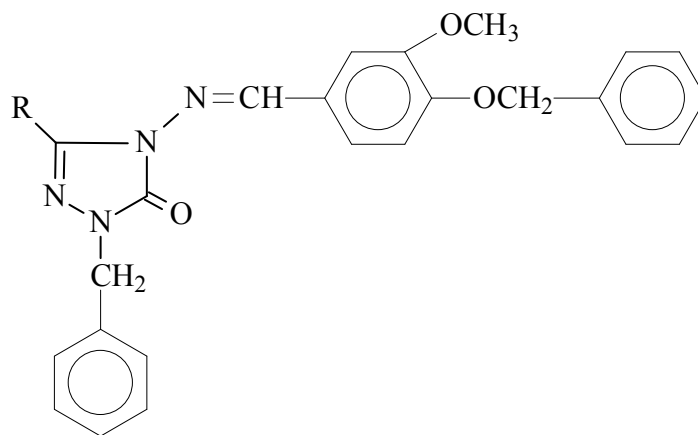
74



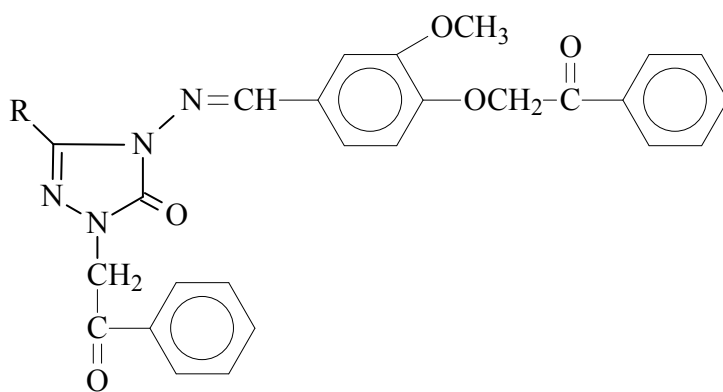
75



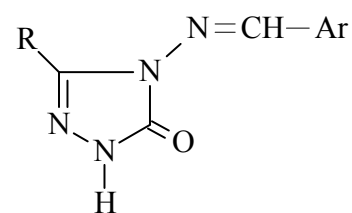
76



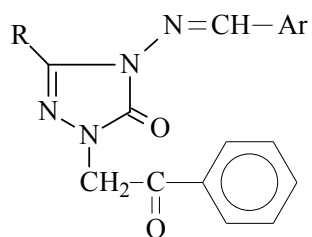
77



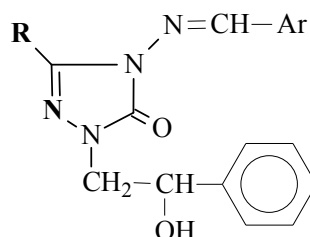
78



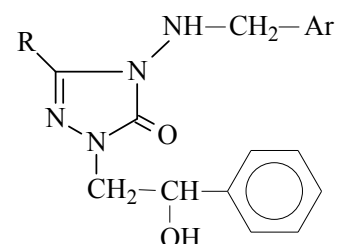
79



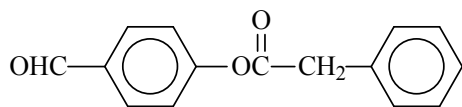
80



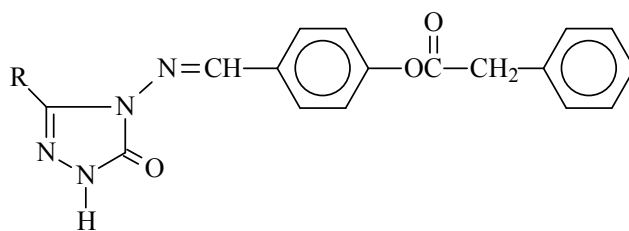
81



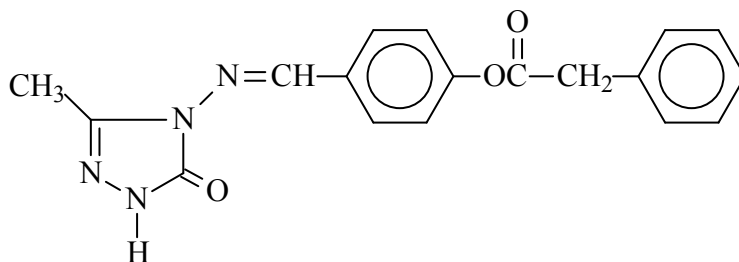
82



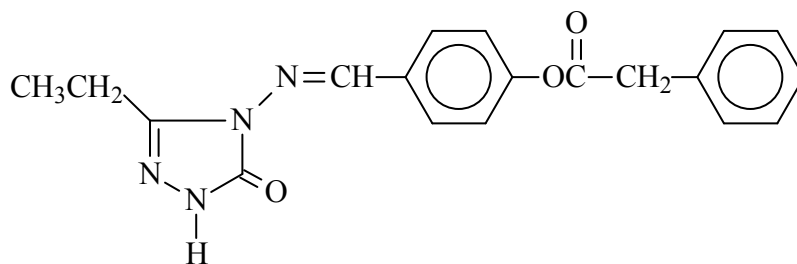
83



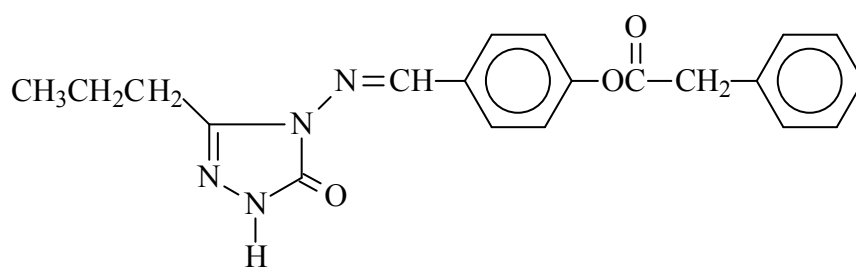
84



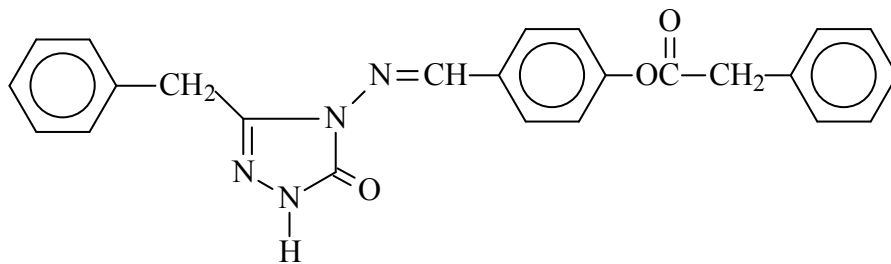
85



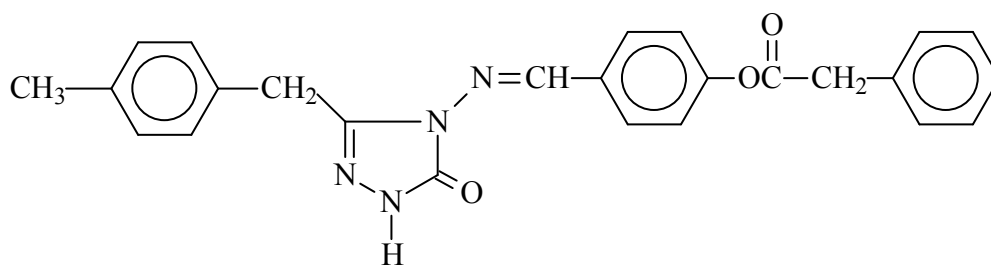
86



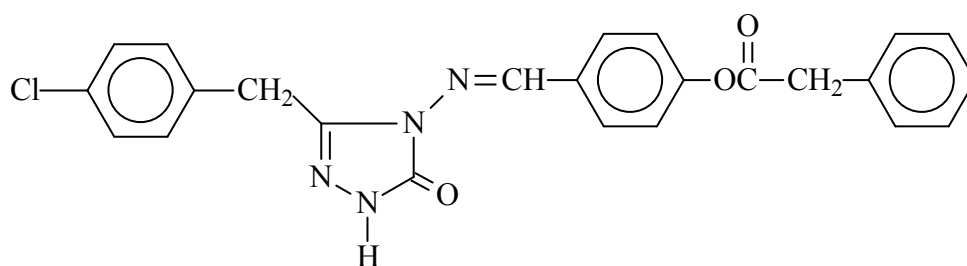
87



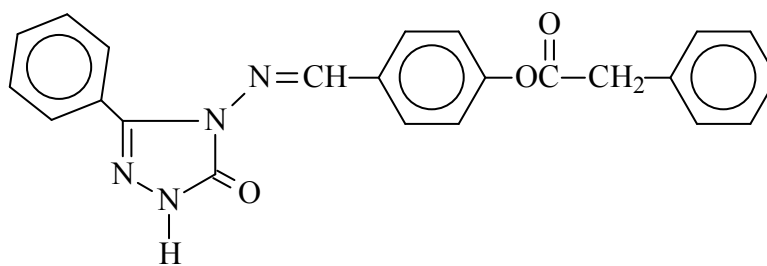
88



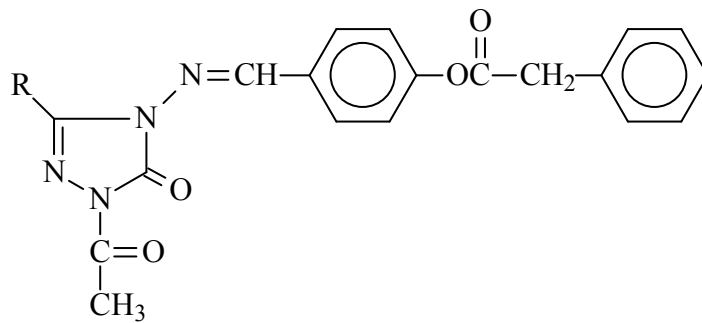
89



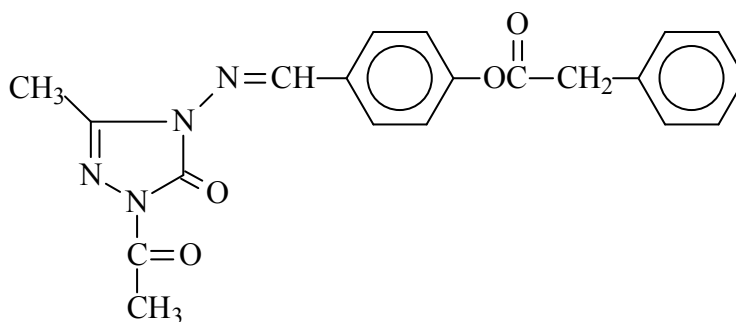
90



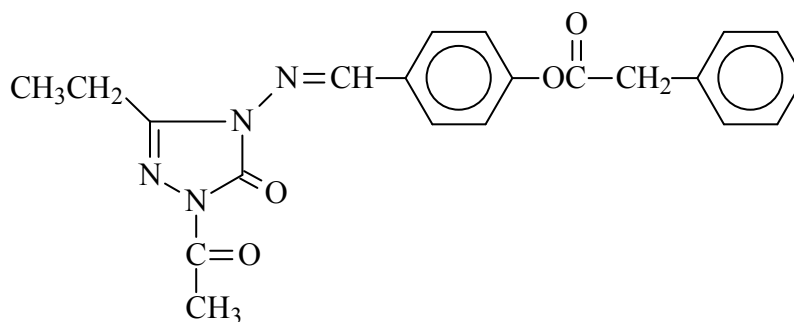
91



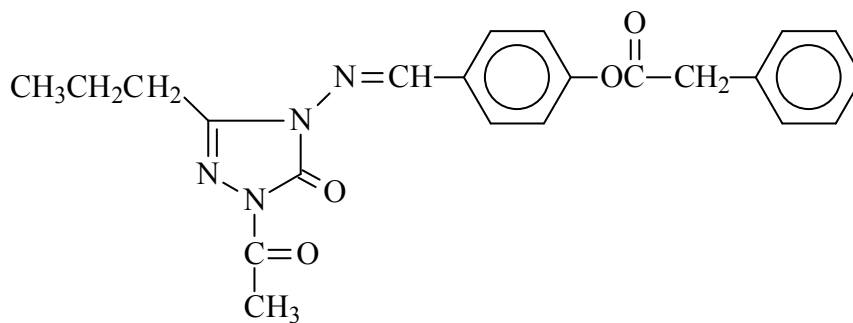
92



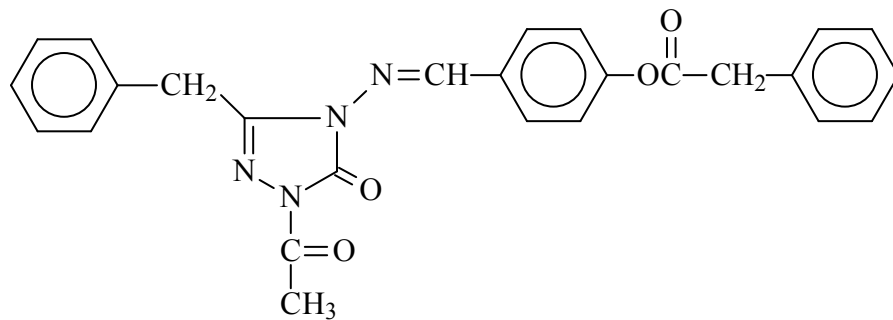
93



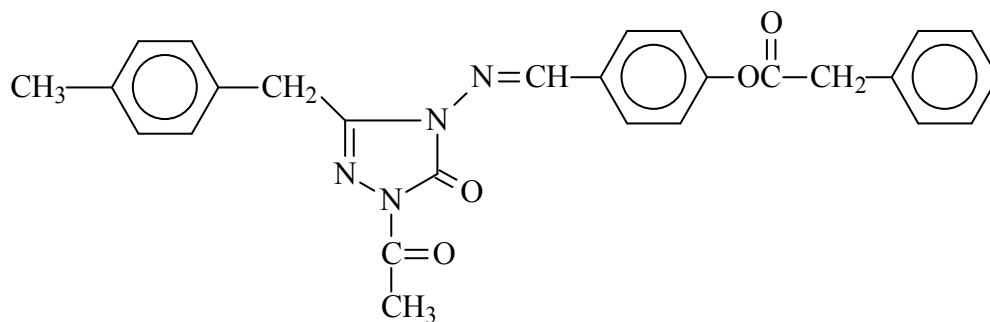
94



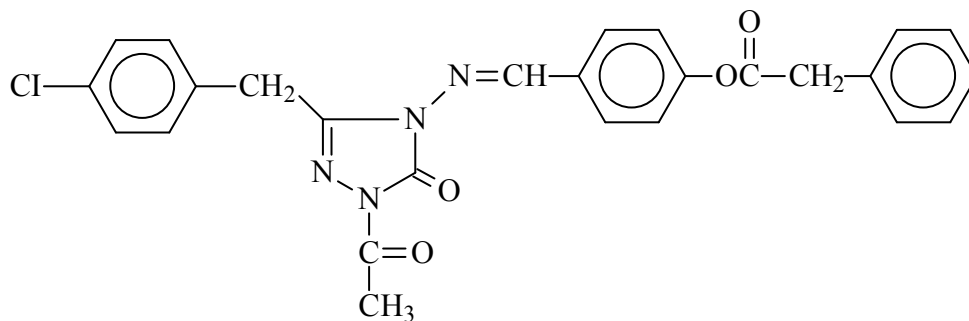
95



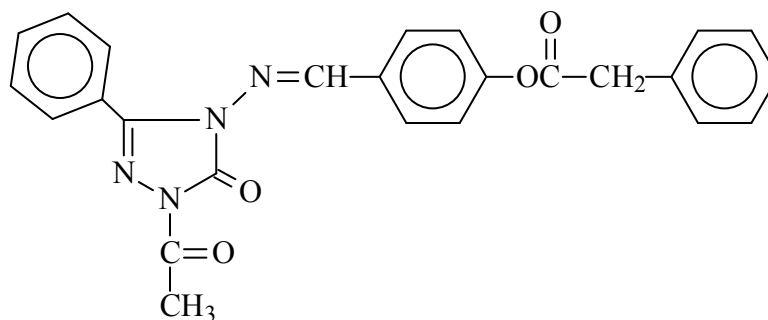
96



97



98

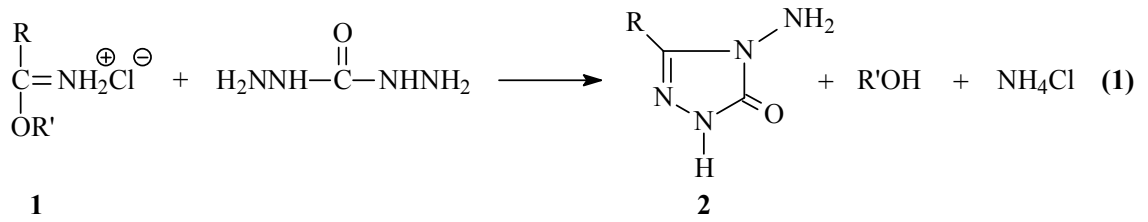


99

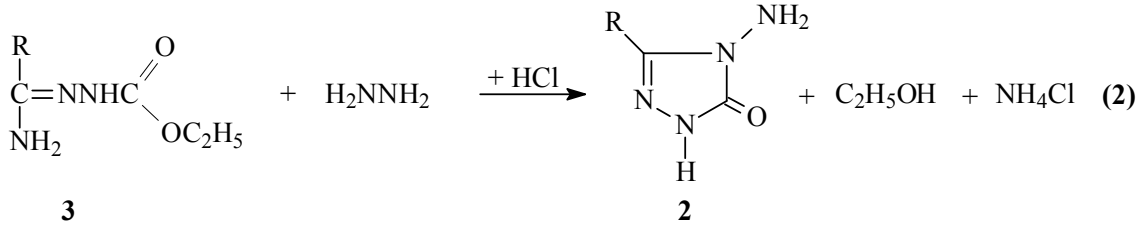
1.2. 3-Alkil(Aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on'ların Yöntemleri ve Reaksiyonları

Sentez

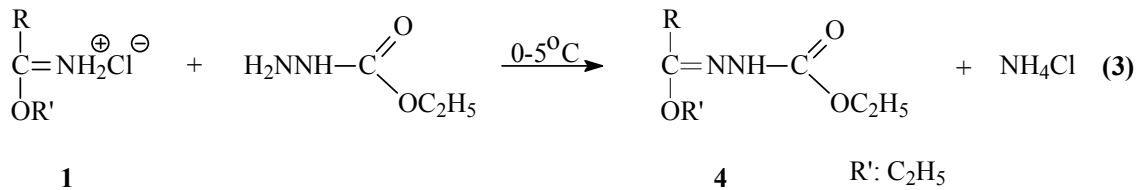
Çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden birinde nitrillerden sentezlenen iminoester hidroklorürlerin (1) karbohidrazid ile muamelesi öngörülmüştür (Denklem 1) [1].

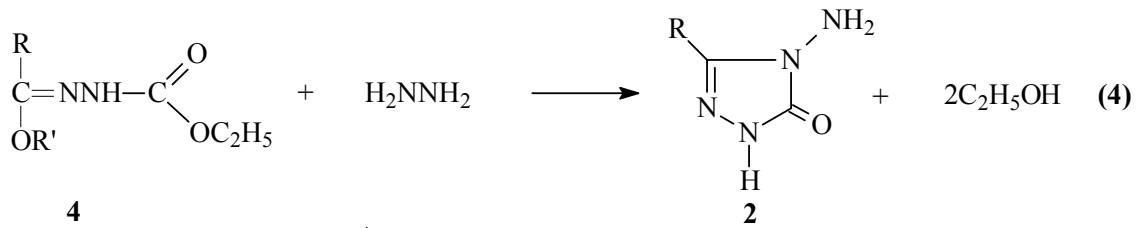


2 Tipi bileşiklerin sentezi amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise 3 tipi amid etoksikarbonilhidrazonlar, hidrazin ile reaksiyona sokulmuştur (Denklem 2) [2].



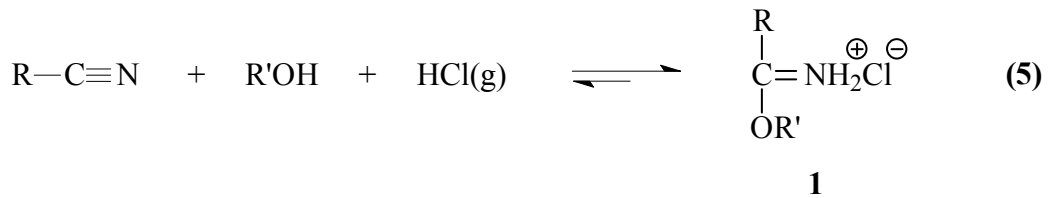
3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde ise, 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden elde edilen [2-5] ester etoksikarbonilhidrazonlar (4) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda reaksiyona sokulmuştur (Denklem 3 ve 4) [5-10].



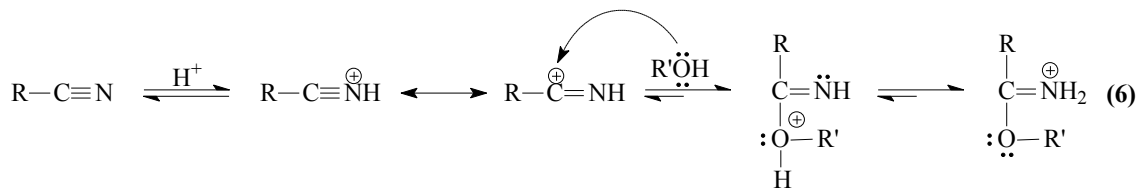


	R
2a	CH ₃
2b	CH ₂ CH ₃
2c	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2d	CH ₂ C ₆ H ₅
2e	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i> -)
2f	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(<i>p</i> -)
2g	C ₆ H ₅

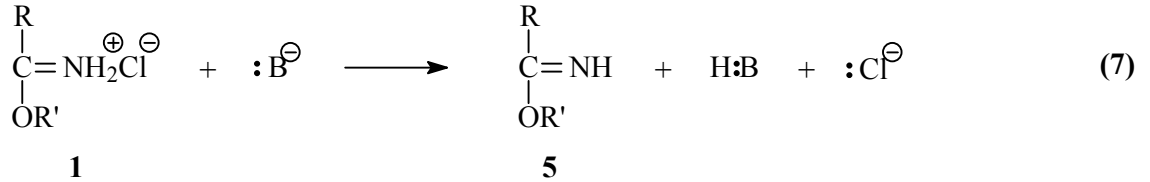
Hidroklorürleri (1) halinde kullanılan, 5 tipi iminoesterlerin sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlere amidlerden, ortoesterlerden, karbonil bileşiklerinden, iminoklorürlerden ve bazı doymamış sistemlerden başlayan yöntemler [11] örnek olarak verilebilirse de 1 tipi bileşiklerin sentezinde kullanılan en uygun yöntem olan Pinner Yöntemi [12] çalışmada kullanılmıştır. Bu yöntemde bir nitril, bir mutlak alkol (genellikle mutlak etanol) ile susuz bir çözücü (genellikle susuz dietil eter) içinde HCl gazı ile soğukta muamele edilir (Denklem 5).



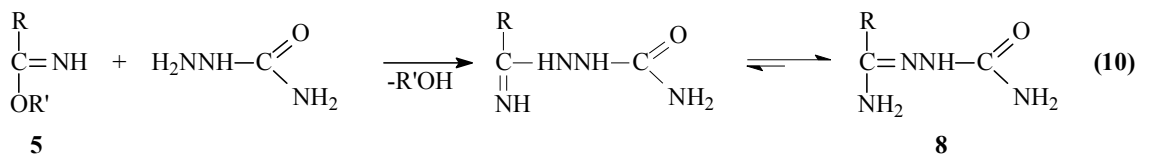
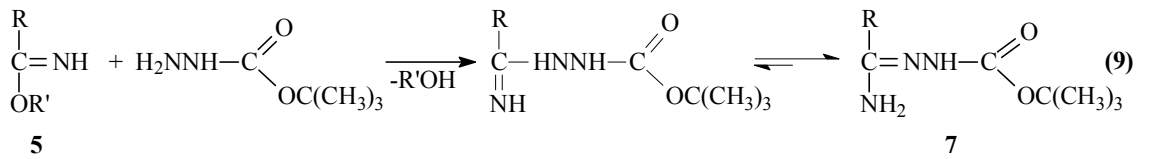
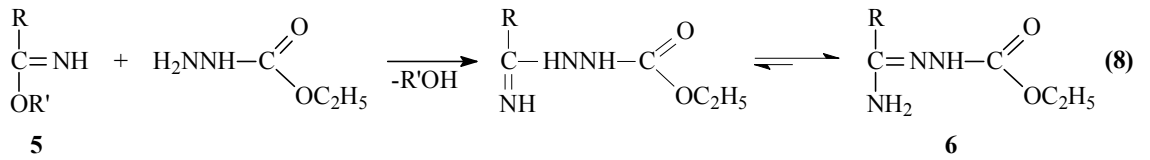
Pinner yöntemine göre 1 tipi bileşiklerin sentezlendiği reaksiyonun muhtemel mekanizması, asidik ortamda protonlanmış nitrile bir alkolün nükleofilik katılması üzerinden yürümektedir (Denklem 6) [13].



Pinner Yöntemine göre Denklem 5 uyarınca hidroklorürleri halinde sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler uygun koşullarda ve NaOH, NaOEt gibi bazlar ile muamele edilirse serbest iminoesterler (5) elde edilir (Denklem 7) [3, 4, 11, 14]. Serbest iminoesterler (alkil imidatlar) (5) genellikle erime noktası düşük olan sıvı olan bileşiklerdir.

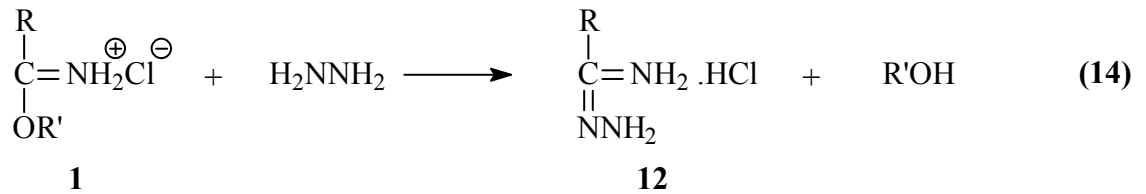
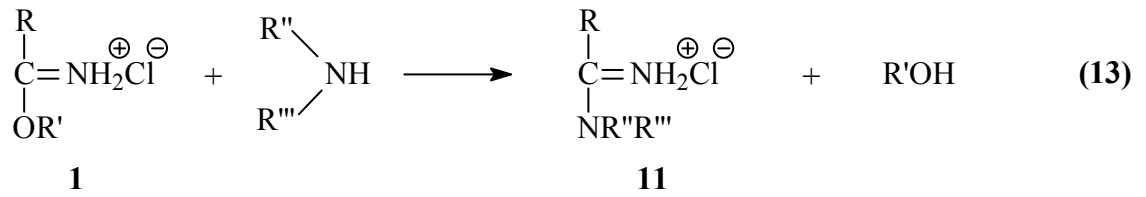
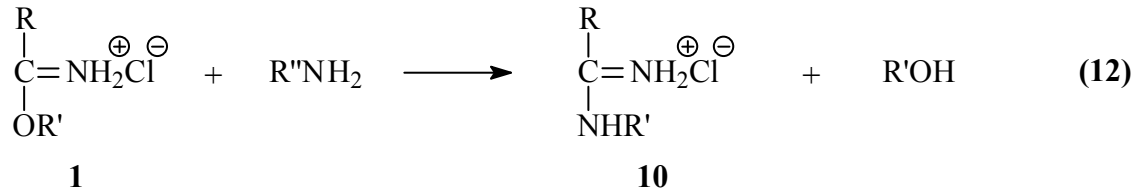
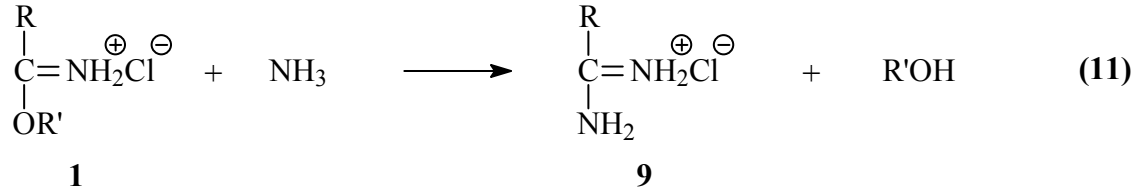


1 Tipi hidroklorürlerinden serbest hale geçirilen iminoesterlerin (5) bugüne kadar birçok reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonların üçünde 5 tipi bileşiklerin etil karbazat, tert-butil karbazat ve semikarbazit ile ayrı ayrı muamelesinden imino grubunun korunması sonucu, sırasıyla amid etoksikarbonilhidrazonlar (6), amid tert-butoksikarbonilhidrazonlar (7) ve amid semikarbazonlar (8) sentezlenmiştir (Denklem 8-10) [3, 4, 14].

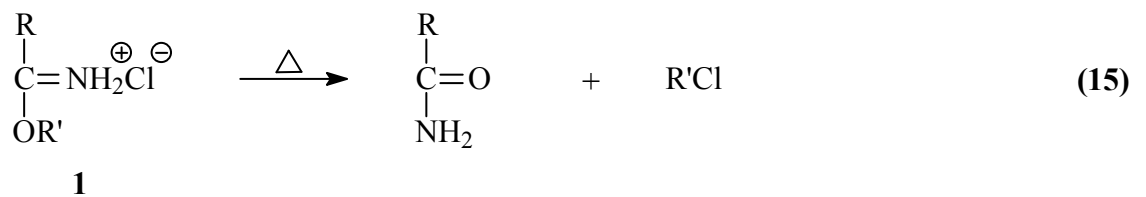


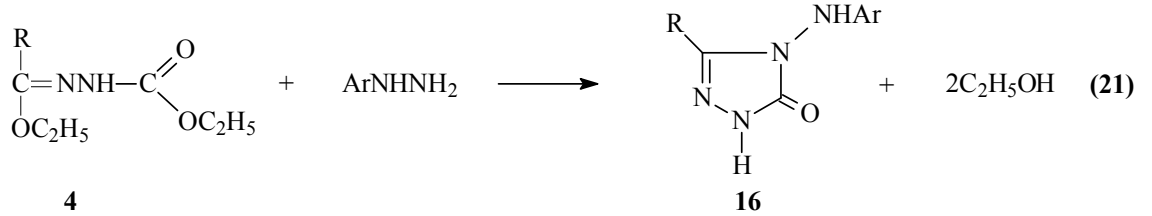
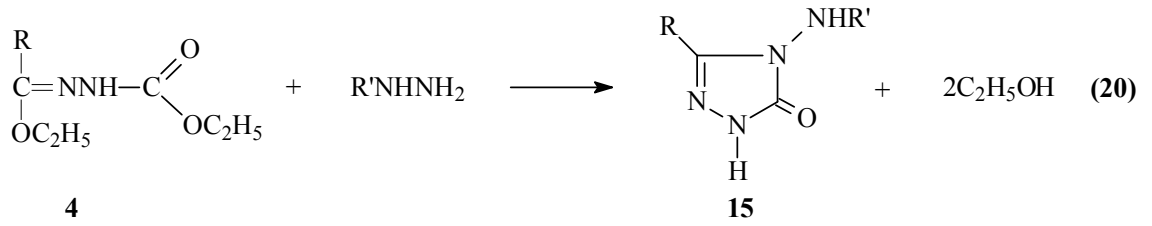
1 Tipi iminoester hidroklorürlerin de birçok reaksiyonu incelenmiştir. İminoester hidroklorürlerin Denklem 1 uyarınca 2 tipi bileşikleri, Denklem 3 uyarınca 4 tipi ester

etoksikarbonilhidrazonları ve Denklem 7 uyarınca 5 tipi serbest iminoesterleri verdiği reaksiyonların dışında başka reaksiyonları da incelenmiş olup; amonyak ile amidin hidroklorürleri (9), primer aminler ile *N*-substitue amidin hidroklorürleri (10), sekonder aminler ile *N,N*-disubstitue amidin hidroklorürleri (11) ve hidrazin ile amidrazon hidroklorürleri (12) verdiği görülmüştür (Denklem 11-14) [11].

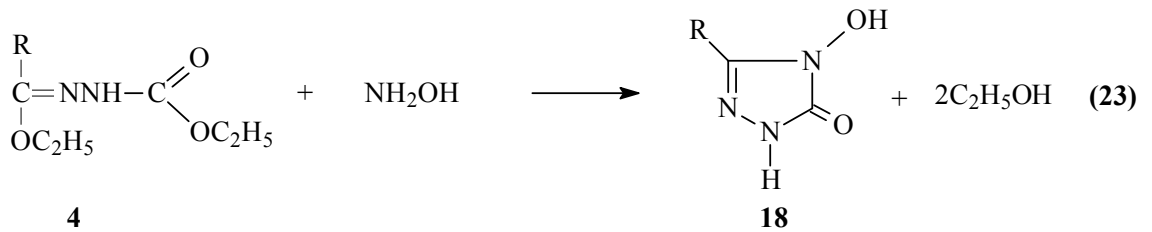
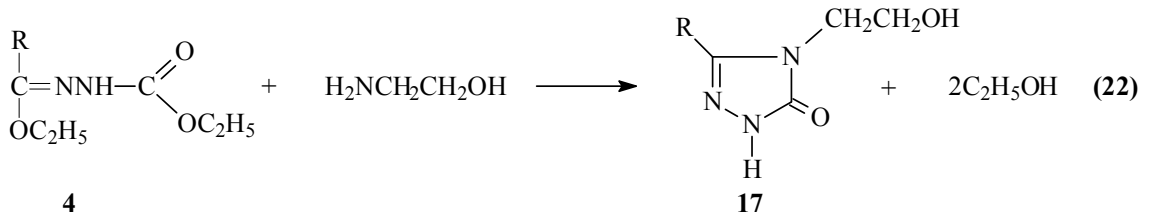


İminoester hidroklorürlerin (1) kuru kuruya ısıtıldıklarında amidleri, hidroliz sonucu esterleri ve aşırı miktarda alkolle muamele edildiklerinde ortoesterleri verdikleri bilinmektedir (Denklem 15-17) [11, 12].

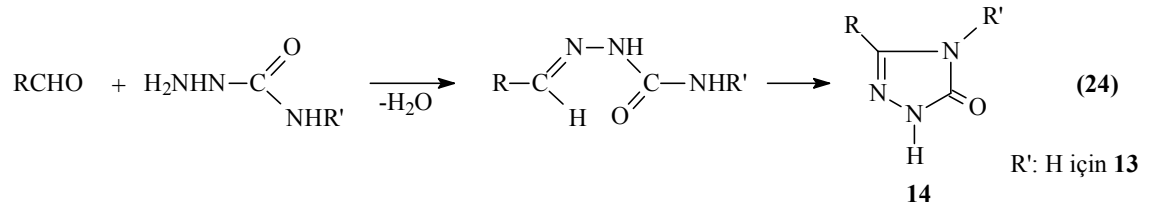




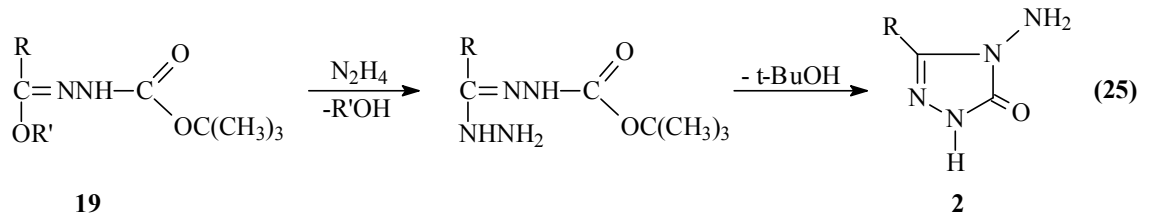
Son yıllarda 4 Tipi bileşiklerin incelenen iki ayrı reaksiyonundan birinde etanolamin ile 17 tipi 3-alkil(aril)-4-(2-hidroksietil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve hidroksilamin ile 18 tipi bileşikleri verdiği rapor edilmiştir (Denklem 22 ve 23) [17, 18].



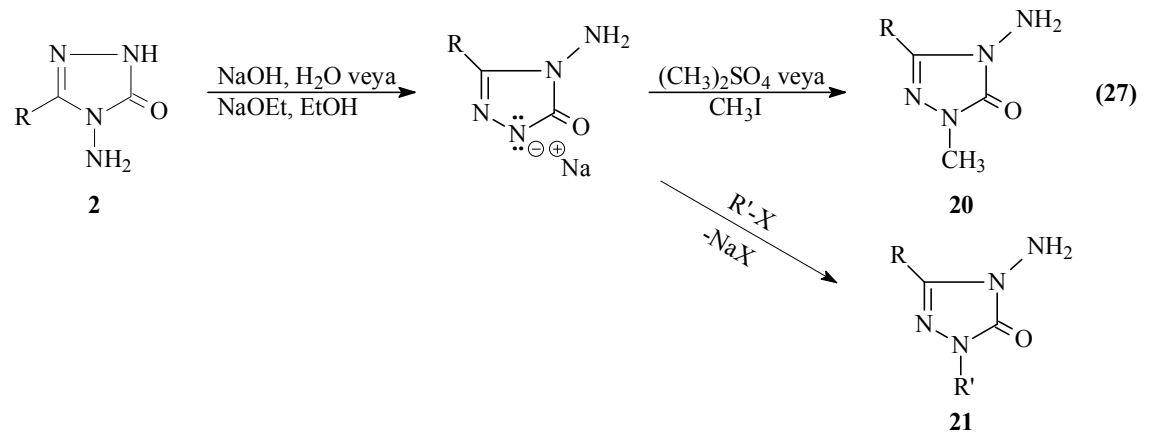
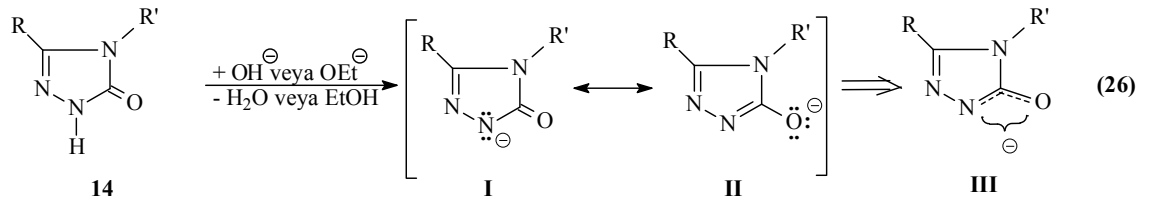
3,4-Dialkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezlendiği (14) bir diğer çalışmada ise aldehidlerin semikarbazit ile muamelesinden elde edilen bazı aldehid semikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu da sentezlendiği bildirilmiştir (Denklem 24) [19].



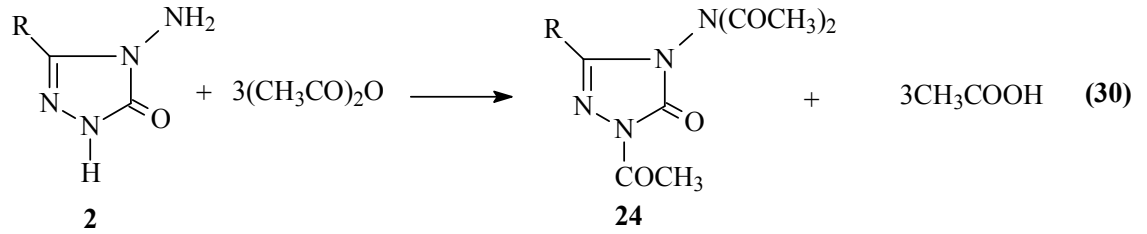
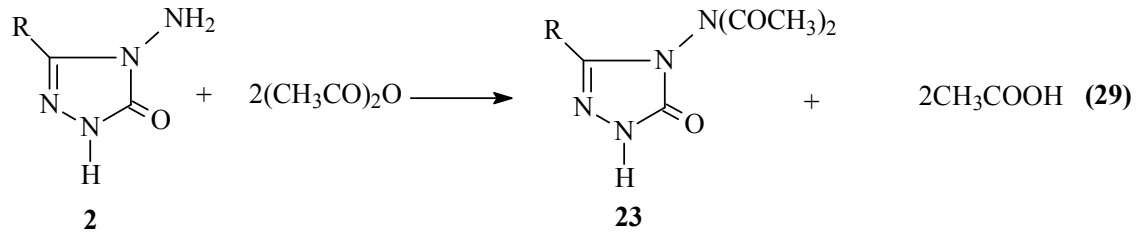
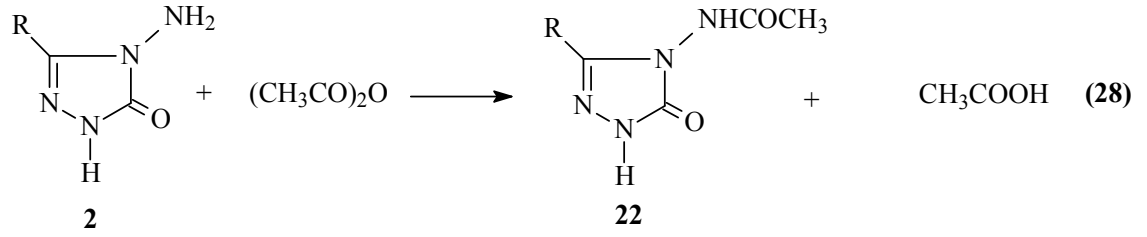
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin 19 tipi ester *tert*-butoksikarbonilhidrazonların hidrazin hidrat ile muamelesinden de elde edildiği rapor edilmiştir (Denklem 25) [14].



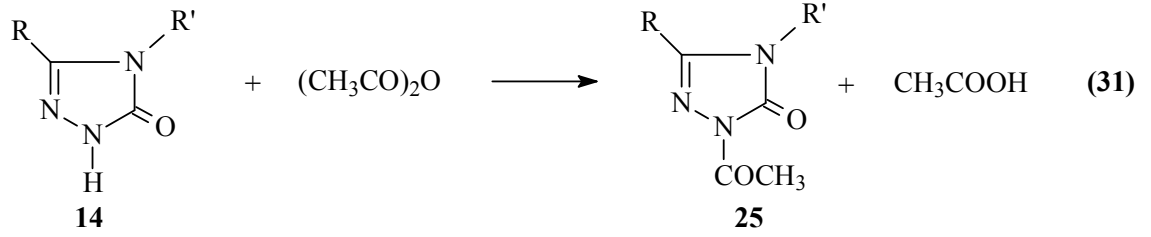
4,5-Dihidro-1,2,4-triazol-5-on halkasının zayıf asidik özellikte olmasından dolayı (Denklem 26) 2 tipi bileşiklerin *N*-1'de alkilendirilebildiği ve karşın olan *N*-metil (20) ya da *N*-alkil (21) türevlerinin elde edildiği birçok çalışma yapılmıştır (Denklem 27) [7, 20, 21].



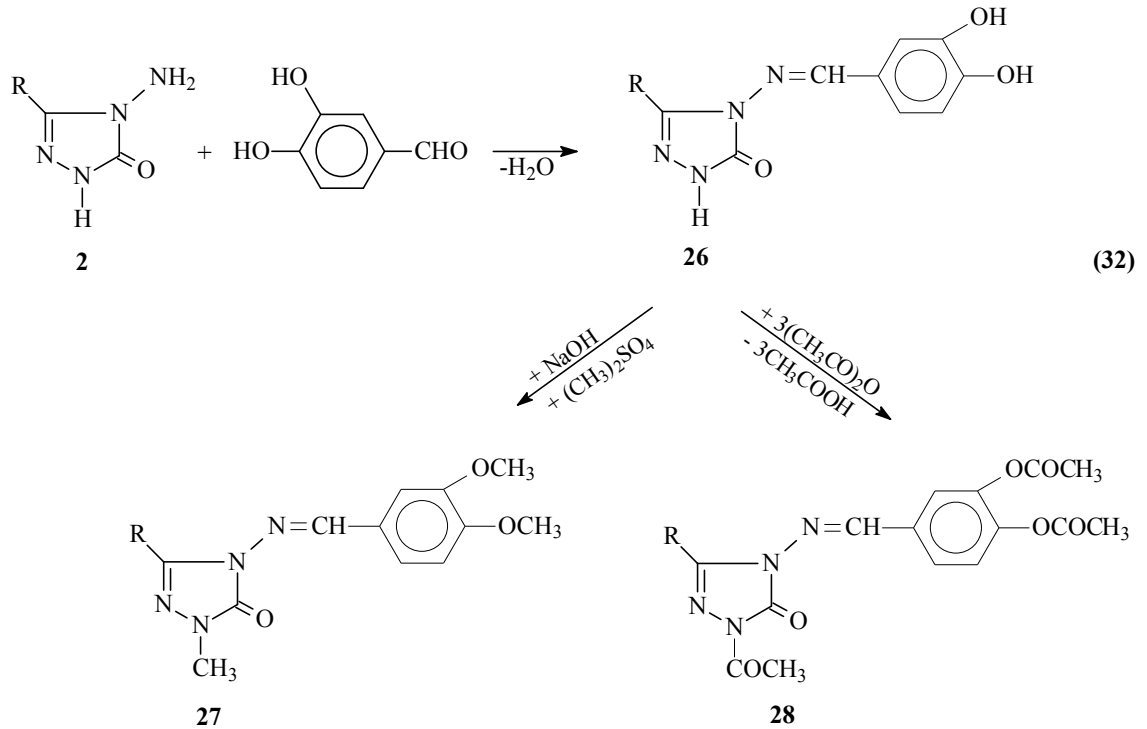
3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2) bileşiklerinin asetik anhidrid ile reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada reaksiyon koşullarına bağlı olarak 22 tipi monoasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-asetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on, 23 tipi diasetil türevleri olan 3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve 24tipi triasetil türevleri olan 1-asetil-3-alkil(aril)-4-diasetilamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 28-30) [5, 7].



4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on halkası içeren 14 tipi bazı 3,4-disubstitue-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin de asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonlarının incelendiği bazı çalışmalar son yıllarda yapılmış ve 25 tipi asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 31) [20, 22].

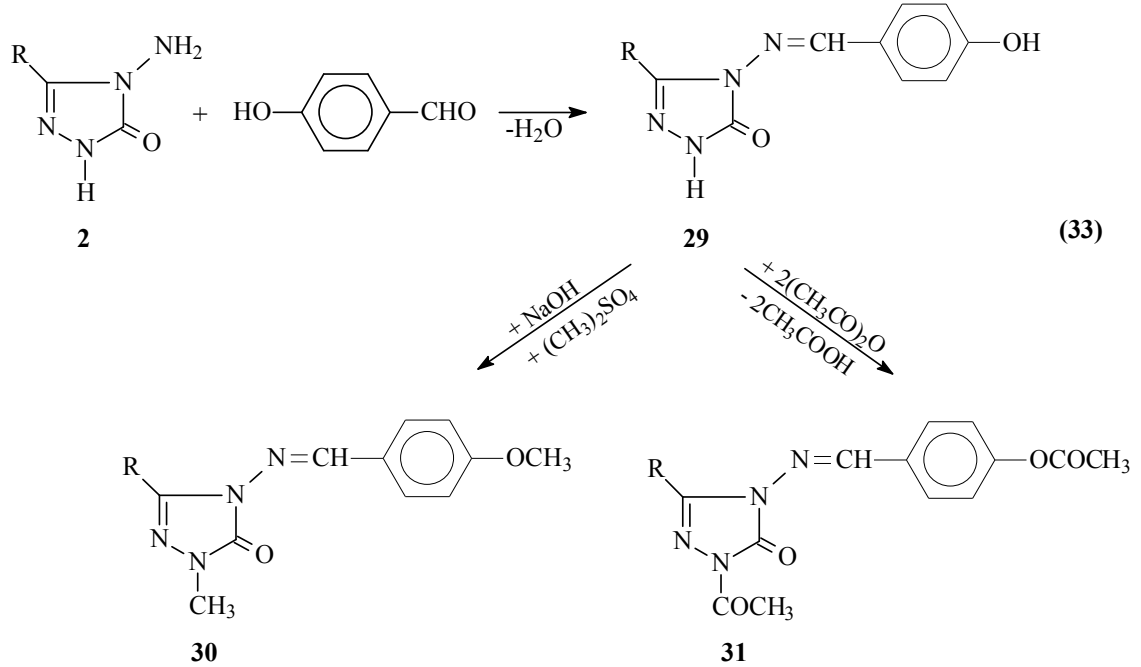


Son yıllarda biyomolekülleri, oksidasyon hasarından koruyan ve organizmanın kendisinin sentezlediği yada dışarıdan alınan antioksidanlara olan ilgi giderek artmaktadır. 2 tipi bileşiklerinin 3,4-dihidroksibenzaldehid ile muamelesinden Schiff bazları olan 26 tipi 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin susuz ortamda potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon yöntemi ile pKa değerleri bulunmuş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [20, 23]. Bu çalışmada ayrıca 26 tipi bileşiklerin *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (27 ve 28) de elde edilmiştir (Denklem 32).

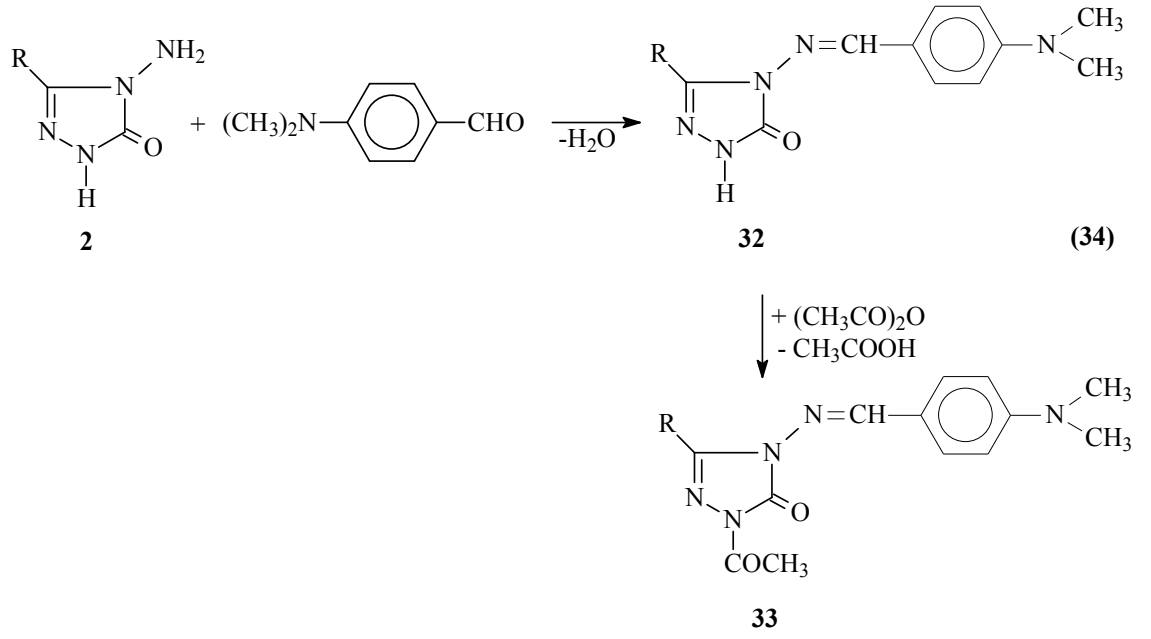


Diğer çalışmada ise 2 tipi bileşiklerin 4-hidroksibenzaldehid ile muamelesinden oluşan ve Schiff bazları olan 29 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş, *N*- ve *O*-metil ve asetil türevleri (30 ve

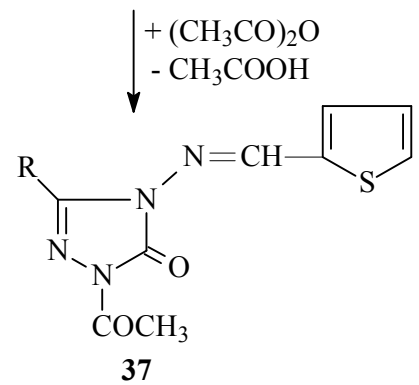
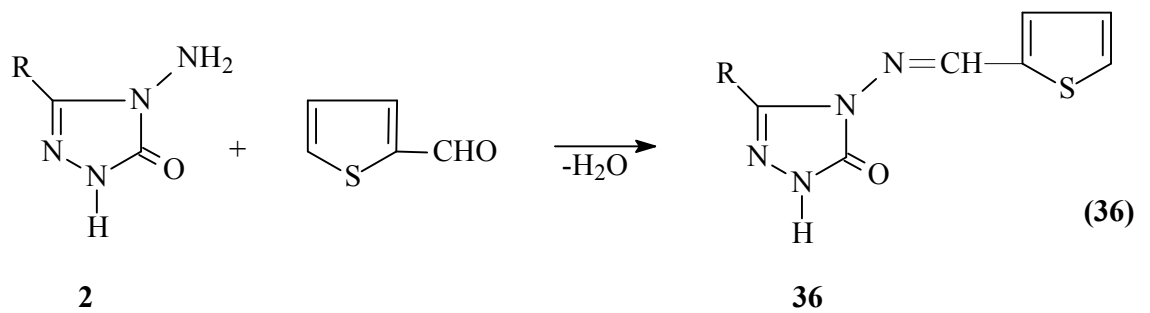
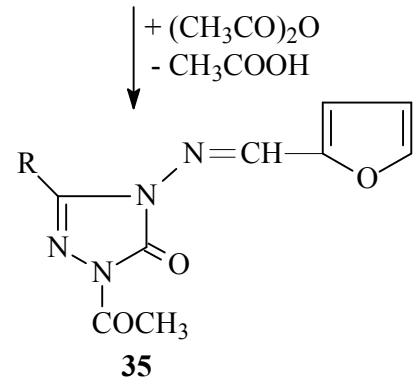
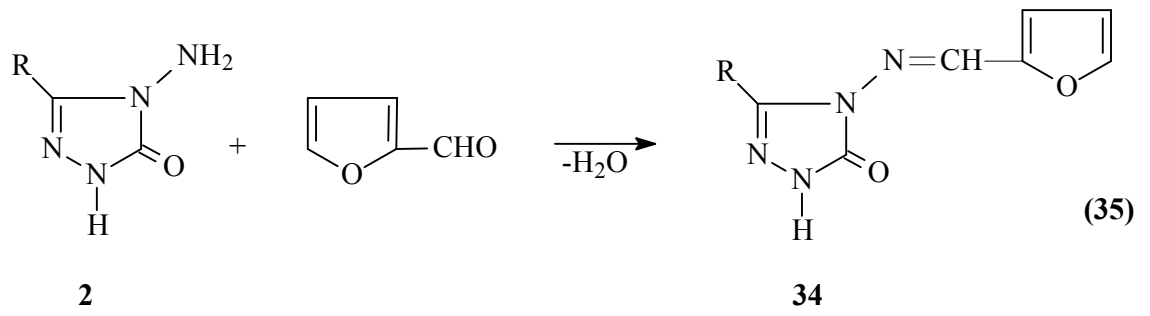
31) elde edilmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir [24]. Bu çalışmada ayrıca 29 tipi bileşiklerin susuz ortam titrasyonları incelenerek pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 33).



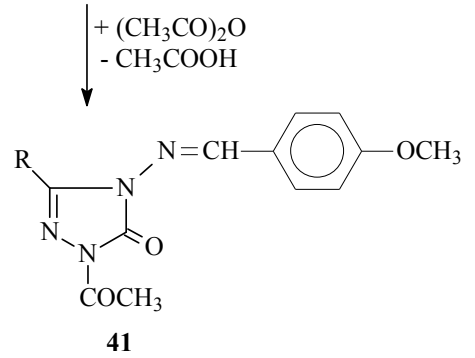
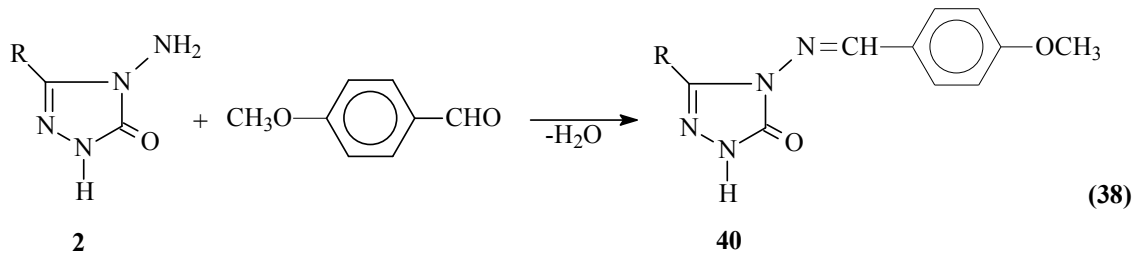
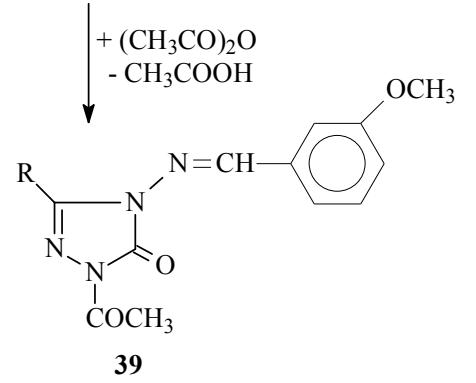
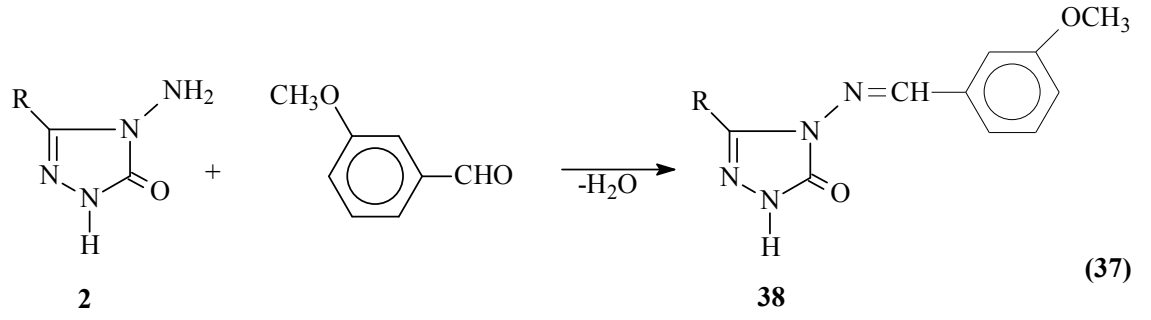
Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 4-dimetilaminobenzaldehyd ile reaksiyonları incelenerek sentezlenen 32 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin asetonitril, izopropil alkol ve *N,N*-dimetilformamid susuz çözücülerinde potansiyometrik olarak TBAH ile titrasyonları yapılarak yarı nötralizasyon metodu ile pKa değerleri hesaplanmıştır. Çalışmada ayrıca 32 tipi bileşiklerin *N*-asetil türevleri (33) sentezlenmiştir (Denklem 34) [22].



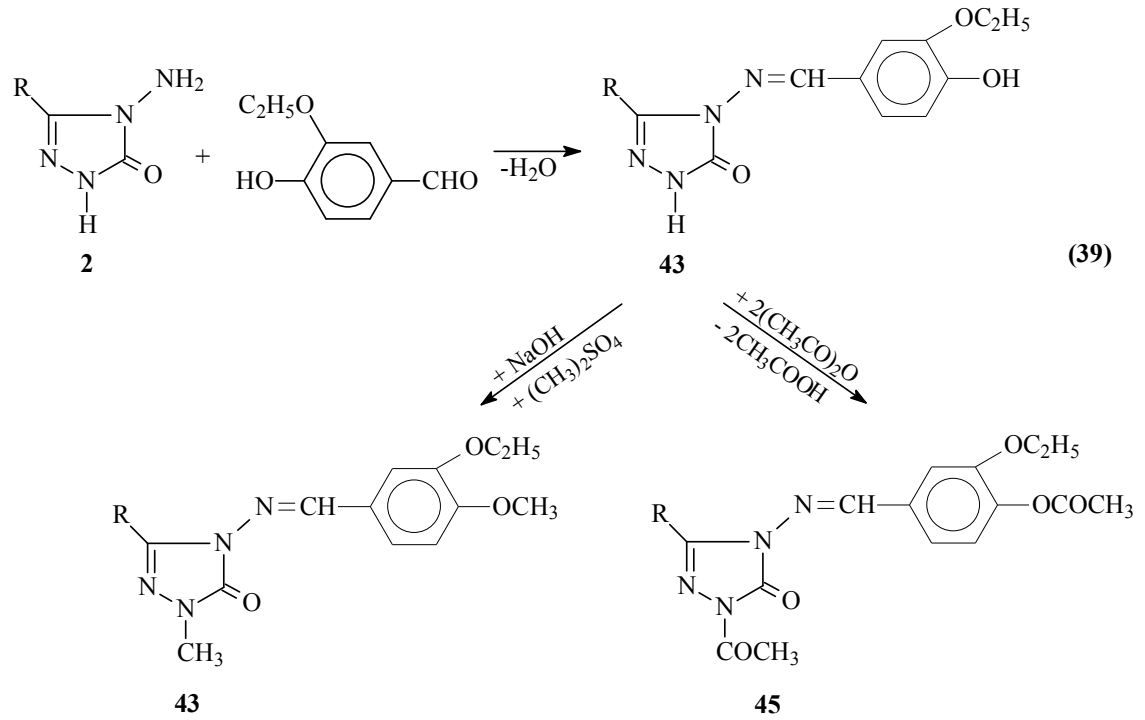
Benzer nitelikteki iki ayrı çalışmadan birinde 2 tipi bileşiklerin heteroaromatik aldehidler olan furfural (furan-2-karboksialdehid) ve tiyofen-2-karboksialdehid ile reaksiyonları incelenerek 3-alkil(aril)-4-(2-furilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (34) ve 3-alkil(aril)-4-(2-tiyenilmetilenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (36) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş, diğerinde ise bu bileşiklerin asetik anhidrid ile reaksiyonları incelenerek 35 ve 37 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiştir. Ayrıca 34 tipi bileşiklerin potansiyometrik olarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir (Denklem 35 ve 36) [25].



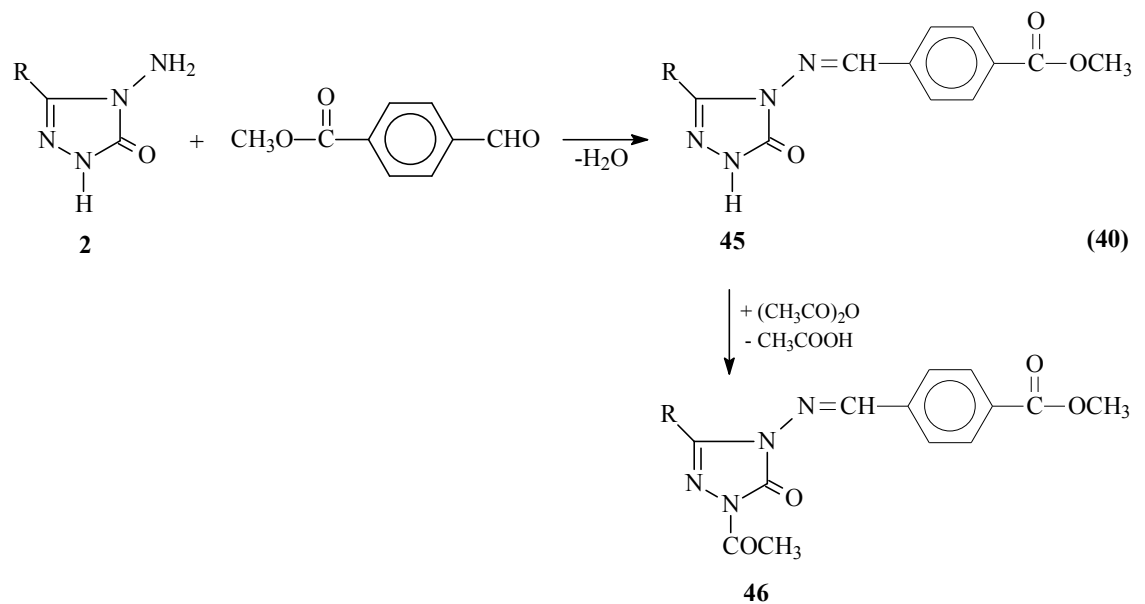
Schiff bazı tipinden 38 ve 40 bileşiklerinin sentezlendiği iki farklı çalışmadan birinde 2 tipi bileşikler; 3-metoksibenzaldehid [26], diğerinde ise 4-metoksibenzaldehid [27] ile reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen 38 ve 40 tipi bileşiklerin susuz çözücülerde potansiyometrik olarak titrasyonları yapılarak asitlik sabitleri tayin edilmiştir. Ayrıca *N*-asetil türevleri (39 ve 41) sentezlenmiştir (Denklem 37 ve 38) [27].



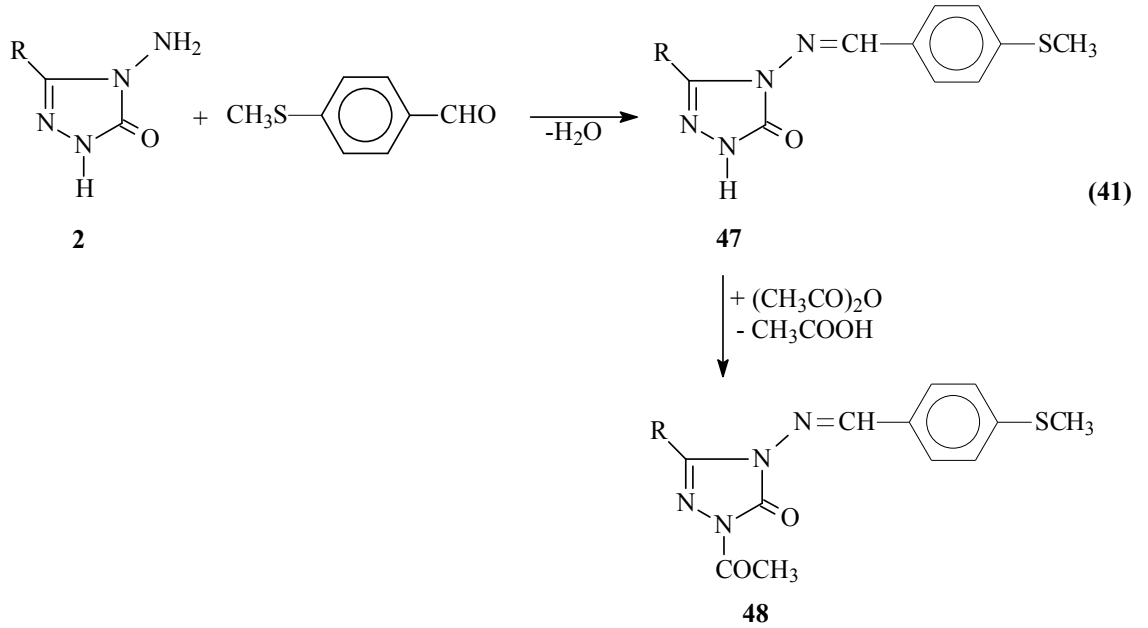
Yine son birkaç yılda yapılan bir çalışmada 2 tipi bileşiklerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan Schiff bazları olan 3-alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (42) bileşikleri elde edilmiş, susuz çözücülerde pKa değerleri tayin edilmiş, *N*- ve *O*-metil (43) ile *N*- ve *O*-asetil (44) türevleri sentezlenmiştir (Denklemler 37-41) [28].

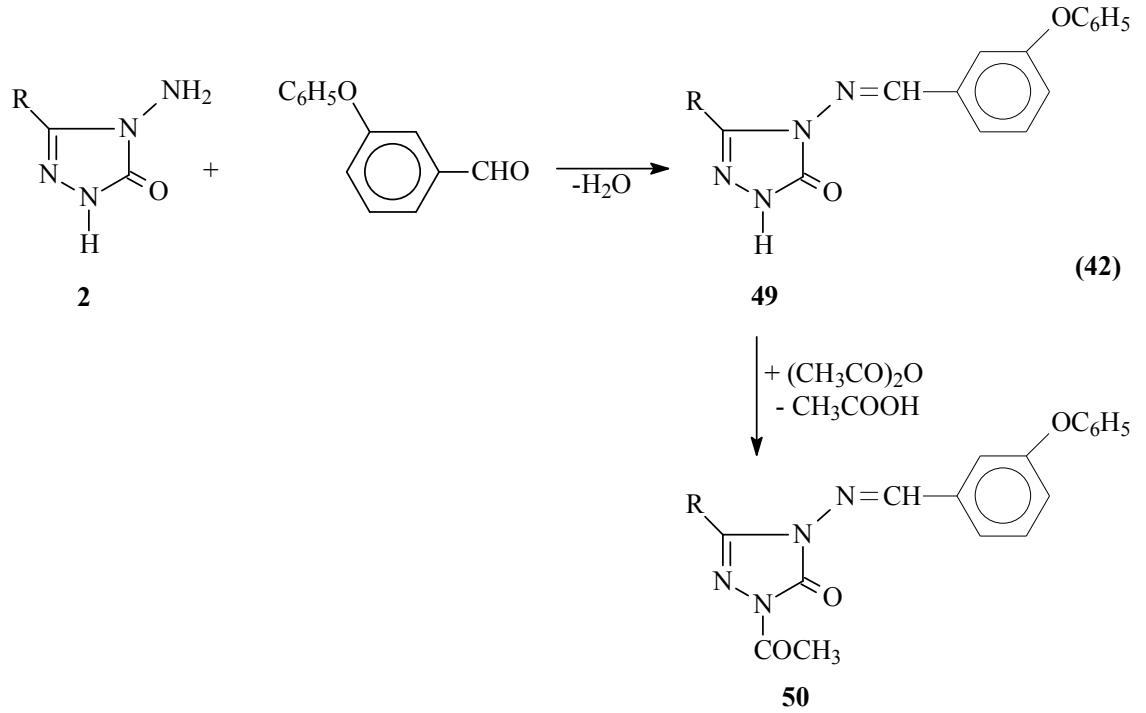


3-Alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların (2) bazı yeni türevleri ile ilgili teorik çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan birinde 2 tipi bileşiklerinin 4-formilbenzoat ile muamelesinden 45 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksikarbonilbenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ve *N*-asetil türevleri (46) elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel ve teorik olarak incelenmiştir (Denklem 40) [29, 30].

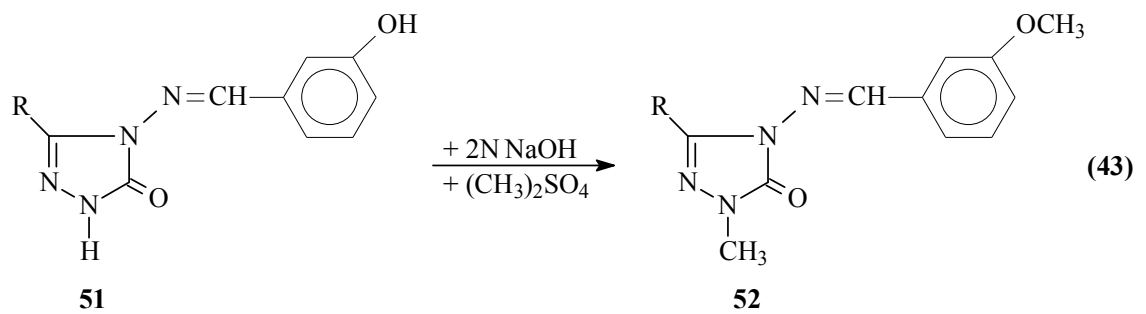


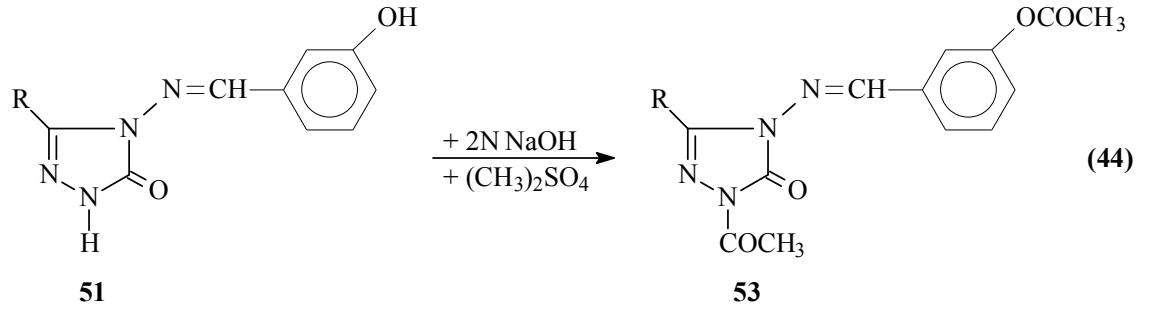
Son birkaç yıl içerisinde yapılan iki ayrı çalışmanın birinde 2 tipi bileşiklerin 4-metiltiyobenzaldehid ile reaksiyonundan 3-alkil(aril)-4-(4-metiltiyobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (47) bileşikleri elde edilmiş ve bunların asetik anhidrid ile reaksiyonundan da 48 tipi *N*-asetil türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanında, 47 tipi bileşiklerin asitlik özellikleri de incelenmiştir (Denklem 41) [31]. Diğer çalışmada ise 49 tipi bileşikler, 2 tipi bileşiklerinin 3-fenoksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bunların da asetik anhidrid ile muamelesinden 50 tipi *N*-asetil türevleri elde edilmiştir. Çalışmada ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesi yanında 49 tipi bileşiklerin 4 farklı susuz çözücüde (izopropil alkol, tert-butil alkol, asetonitril, *N,N*-dimetil formamid) potansiyometrik yöntemle pKa değerleri belirlenmiştir (Denklem 42) [32].



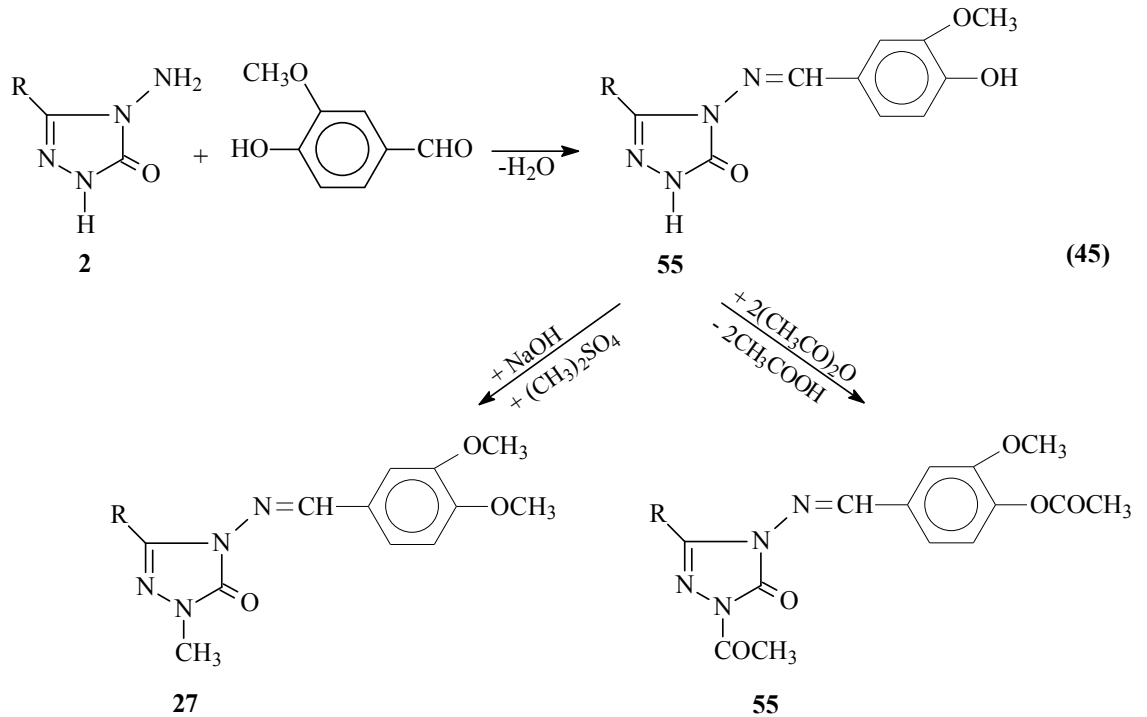


Çalışmada sentezlenen 51 tipi bileşikleri 2N NaOH'li ortamda $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ile muamele edilerek 52 tipi *N*- ve *O*-metil türevleri olan 1-metil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 43). Ayrıca, 51 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden 53 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(3-asetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 44) [33].



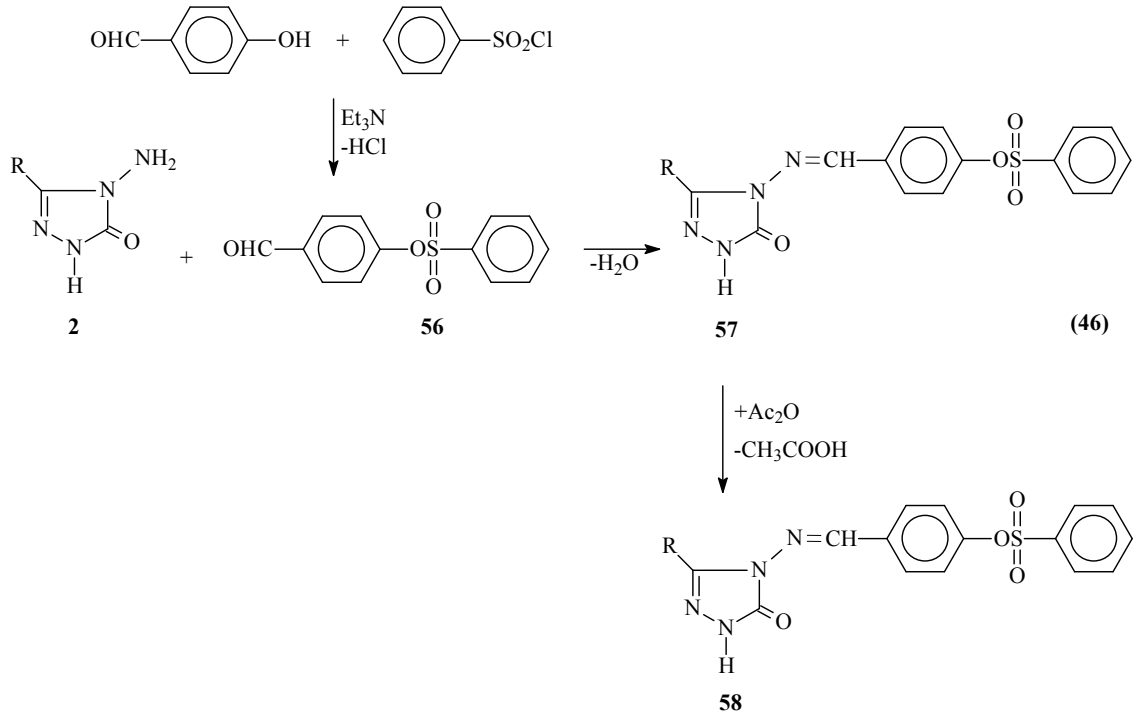


2 Tipi bileşiklerin vanillin (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) ile reaksiyonları yakın bir zamanda incelenmiş ve 54 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-hidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca, 54 tipi bileşiklerin metillendirme ve asetillendirme reaksiyonları incelenerek 27 ve 55 tipi bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 45). Çalışmada ayrıca, 54 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 [34-36].

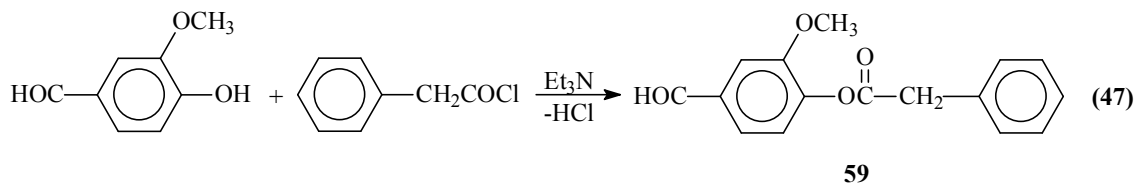


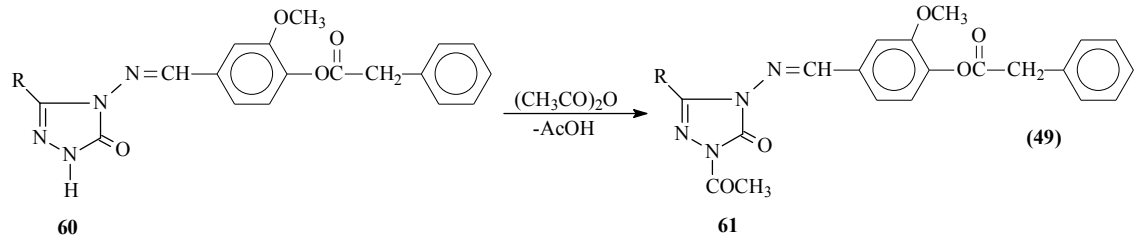
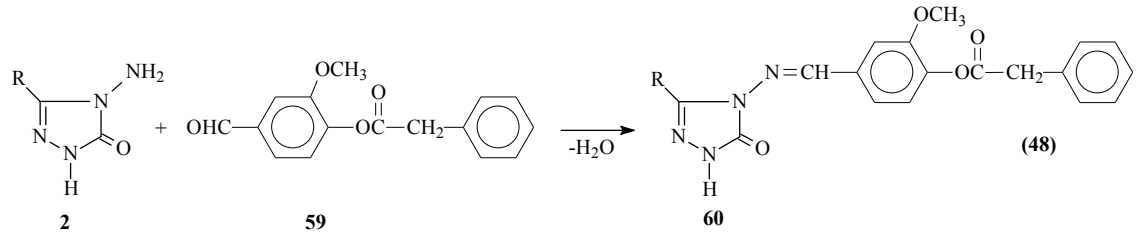
Benzensulfonil klorürün trietilamin varlığında 4-hidroksibenzaldehid ile buz banyosunda muamelesinden elde edilen 56 tipi benzaldehid türevinin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonu da son yıllarda incelenmiş ve 57 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-

benzensulfoniloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin *N*-asetillendirme reaksiyonları incelenerek 58 tipi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmada ayrıca 57 tipi bileşiklerin farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle pK_a değerlerinin tayini yanında 57 ve 58 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri ve DNA ile eşleşme özellikleri incelenmiştir (Denklem 46) [37-40].

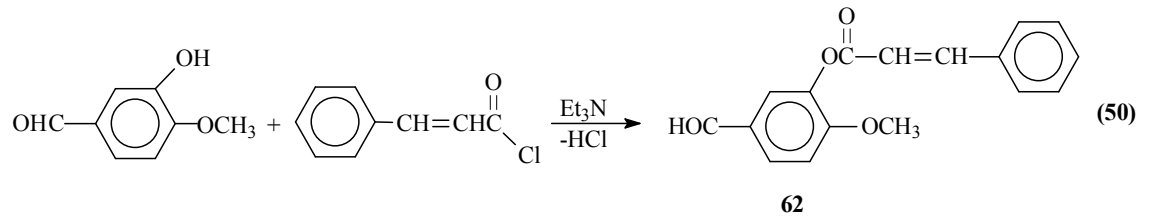


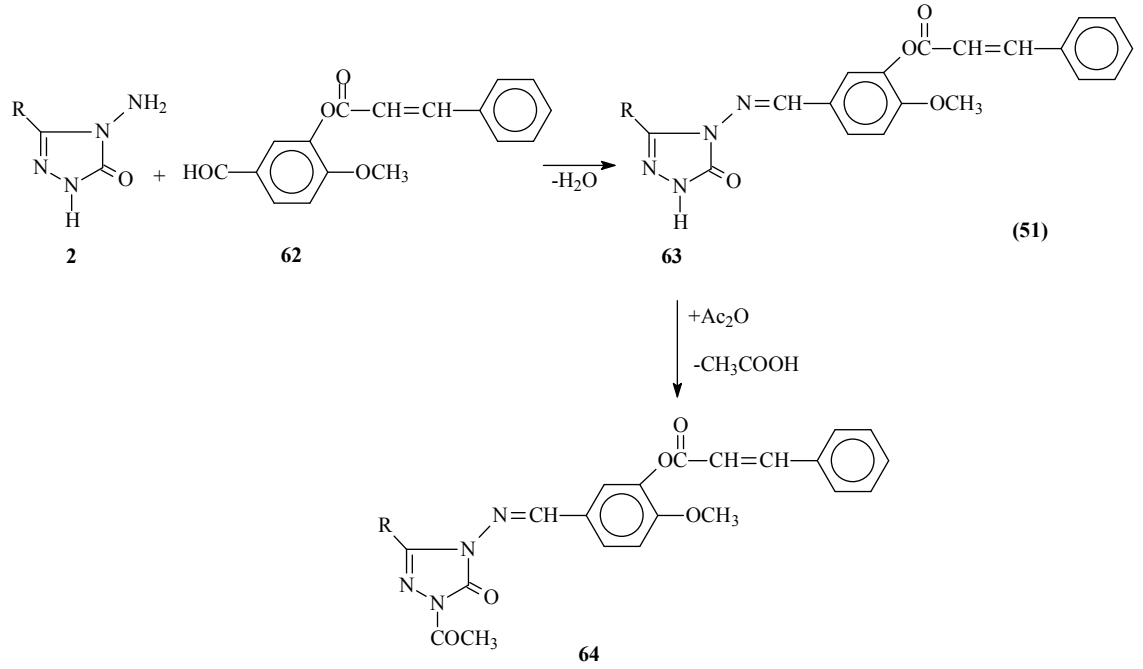
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 59 tipi benzaldehid türevi (3-metoksi-4-fenilasetoksibenzaldehid) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 60 tipi 3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin ve bunların asetillendirilmesinden de 61 tipi *N*-asetil türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Denklem 47-49) [41].



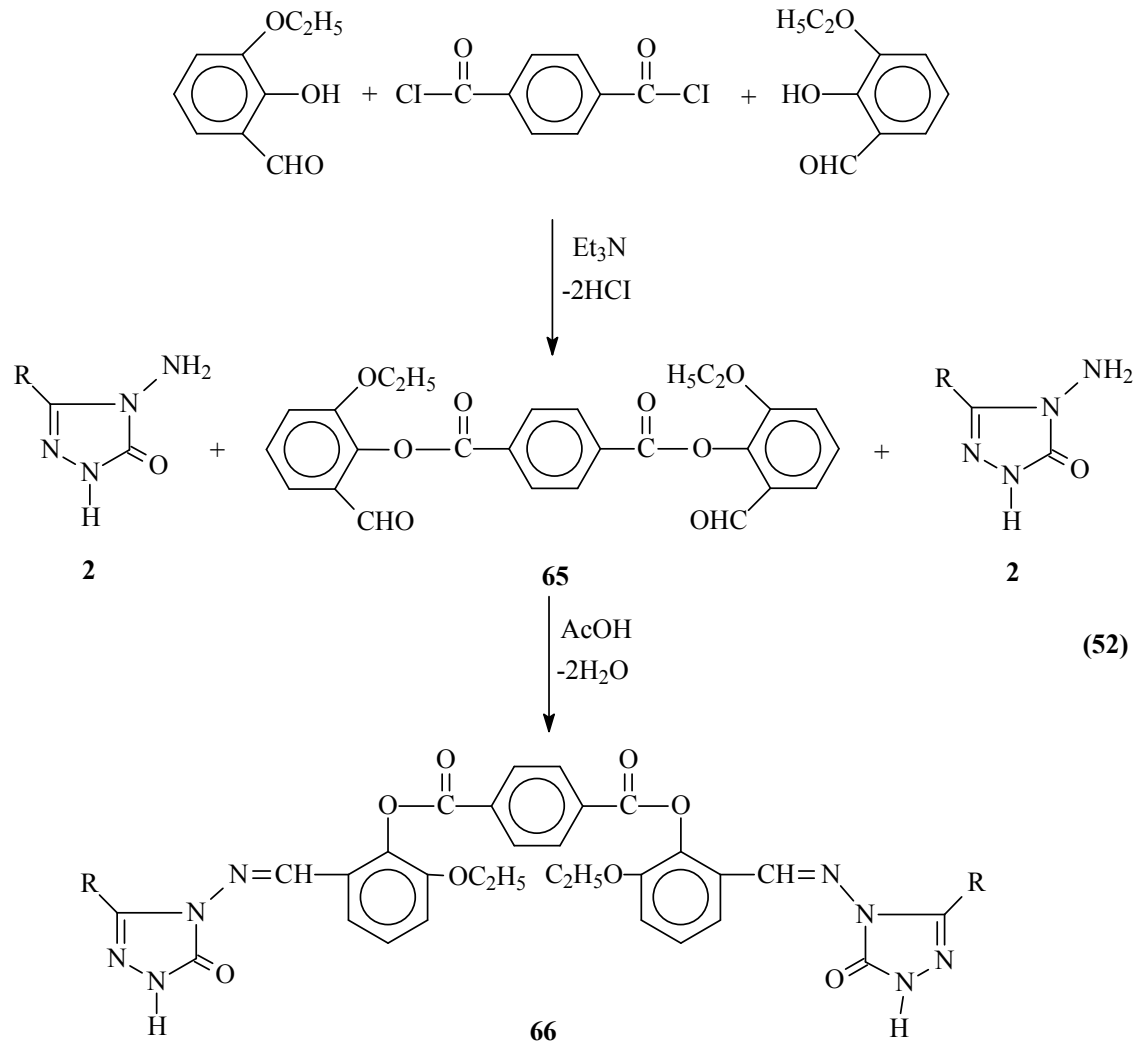


4-Metoksi-3-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda sinnamoil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 62 tipi benzaldehid türevi (4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzaldehid) ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 63 tipi 3-alkil(aril)-4-(4-metoksi-3-sinnamoiloksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve *N*-asetil türevleri elde edilmiştir (64) (Denklem 50 ve 51) [42, 43].

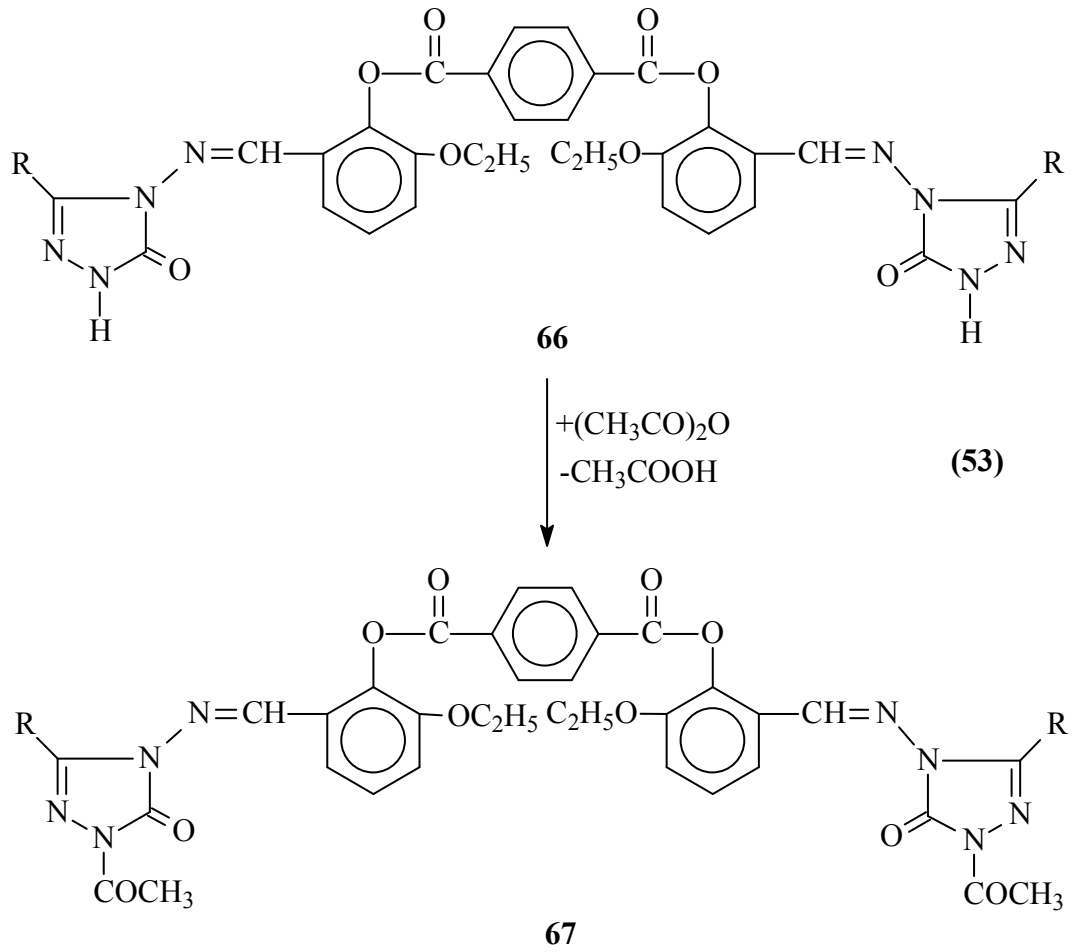




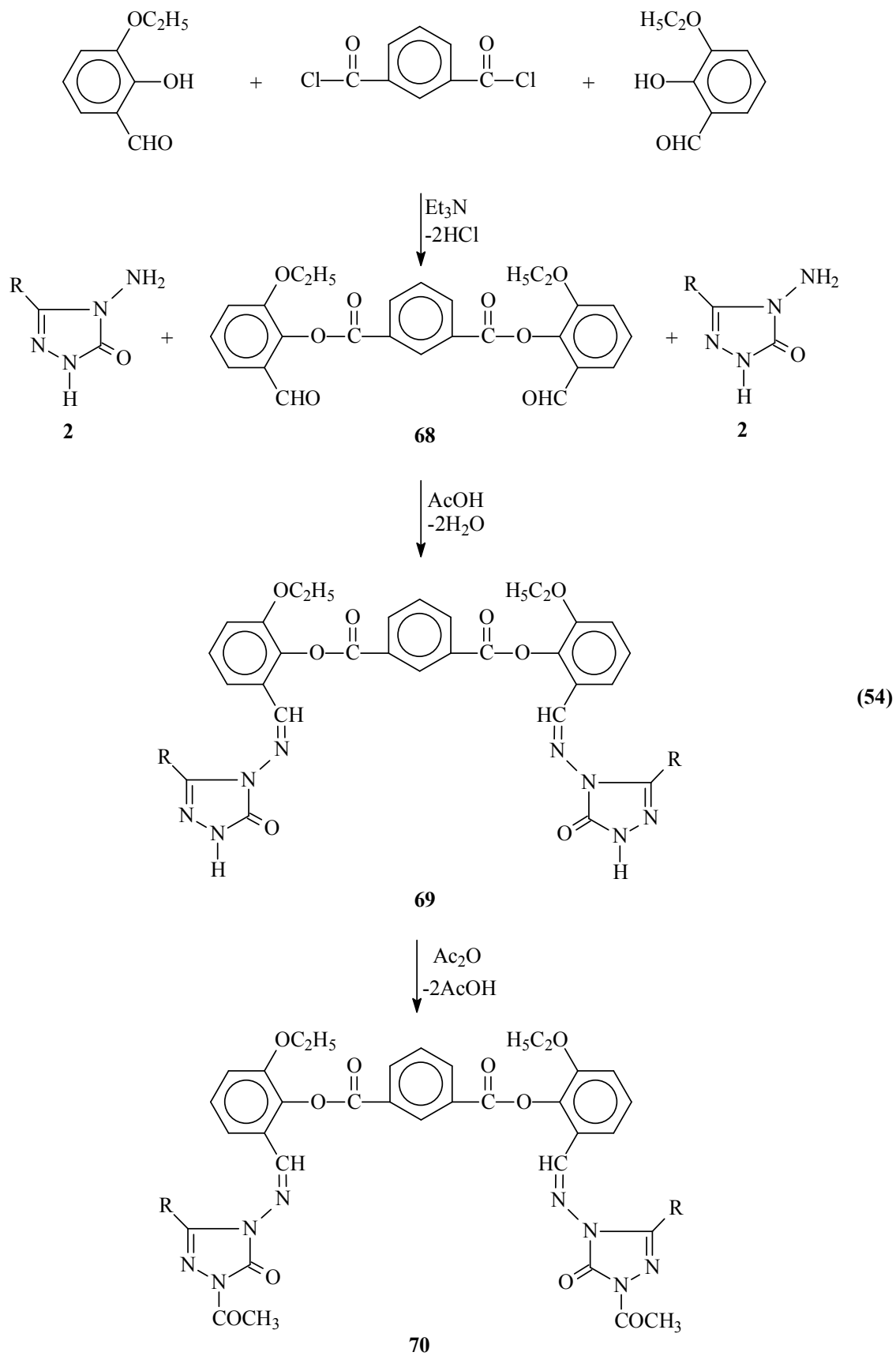
Tereftaloil klorürün trietilaminli ortamda etil asetat içinde soğukta 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) ile muamelesinden yeni bir dialdehid olan 65 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) tereftalat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan imin tipi heterosiklik yeni bileşikler olan 66 tipi di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri sentezlenmiş ve farklı susuz çözücülerde potansiyometrik yöntemle pK_a değerlerinin tayini yapılmıştır. (Denklem 52).[44]



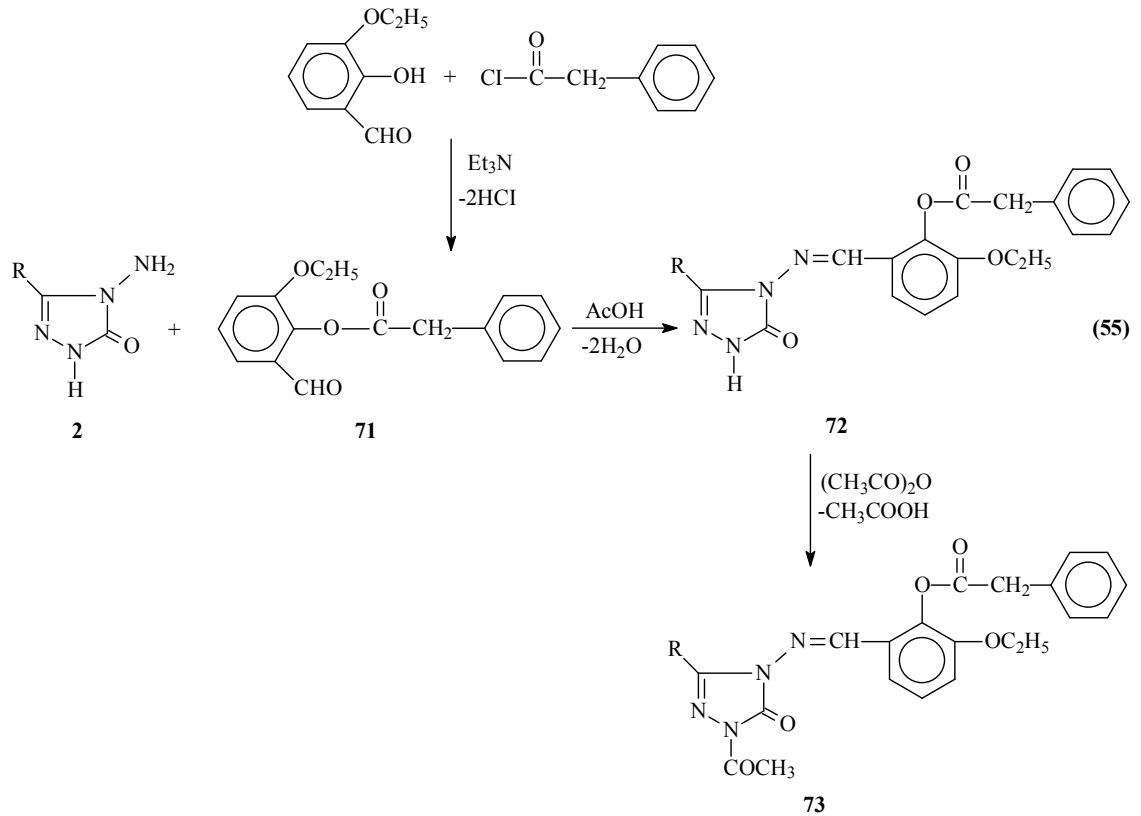
Denklem 52 uyarınca sentezlenen 66 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş olup, karşın olan 67 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aryl-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] tereftalat bileşikleri olan 6 adet yeni *N*-asetil türevi elde edilmiş ve 66 ve 67 tipi bileşiklerin 3 farklı yöntemle in-vitro antioksidan özellikleri incelenmiştir (Denklem 53).[44]



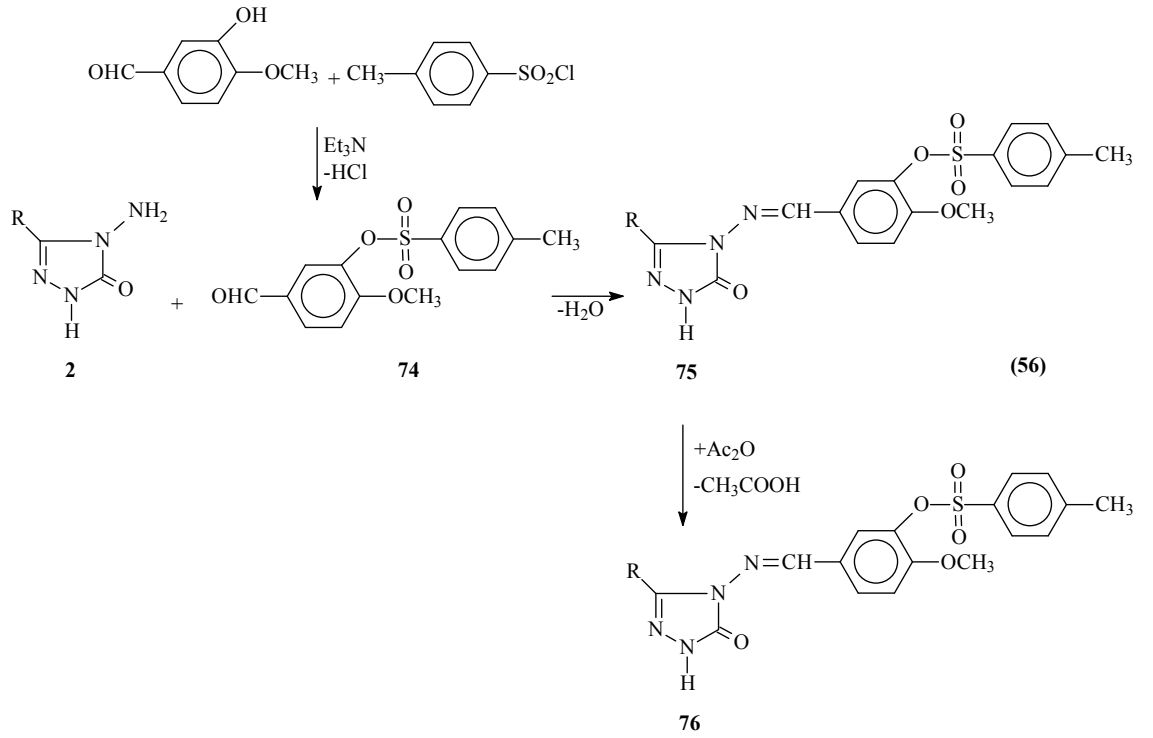
Çalışmada tereftaloil klorür yerine izoftaloil klorür kullanılmış ve aynı şartlarda 3-etoksisisilaldehyd (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) ile muamele sonucu yeni bir dialdehyd olan 68 tipi di-(2-etoksi-5-formilfenil) izoftalat bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin 2 tipi bileşiklerle reaksiyonundan imin tipi heterosiklik yeni bileşikler olan 69 tipi di-[2-etoksi-5-(3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] izoftalat bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen 69 tipi bileşiğin de asetik anhidrid ile *N*-asetillendirme reaksiyonları incelenmiş ve karşın olan 70 tipi di-[2-etoksi-5-(1-asetil-3-alkil/aril-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-azometinfenil] izoftalat bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 54).[44]



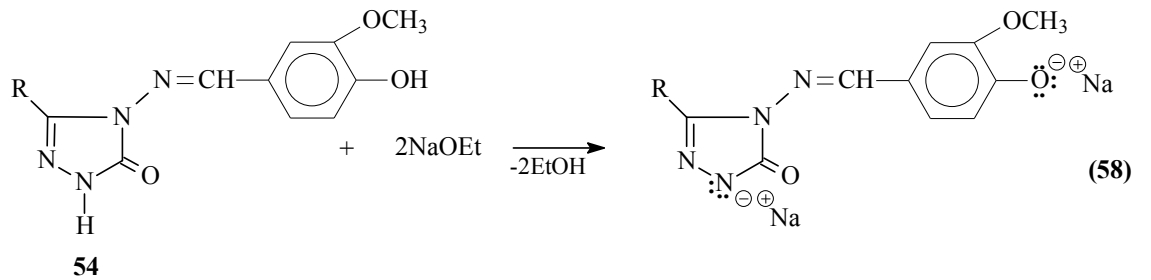
Yapılan başka bir çalışmada ise, 3-etoksisalisilaldehid (3-etoksi-2-hidroksibenzaldehid) trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile muamele edilmiş ve yeni bir benzaldehid türevi olan 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehid (71) elde edilmiş ve 2 tipi bileşikler ile reaksiyona sokularak yeni 3-alkil(aril)-4-(2-fenilasetoksi-3-etoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (72) bileşiği sentezlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen 72 tipi bileşiklerin asetik anhidrid ile *N*-asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş ve karşın olan 73 tipi yeni heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir (Denklem 55) [44].

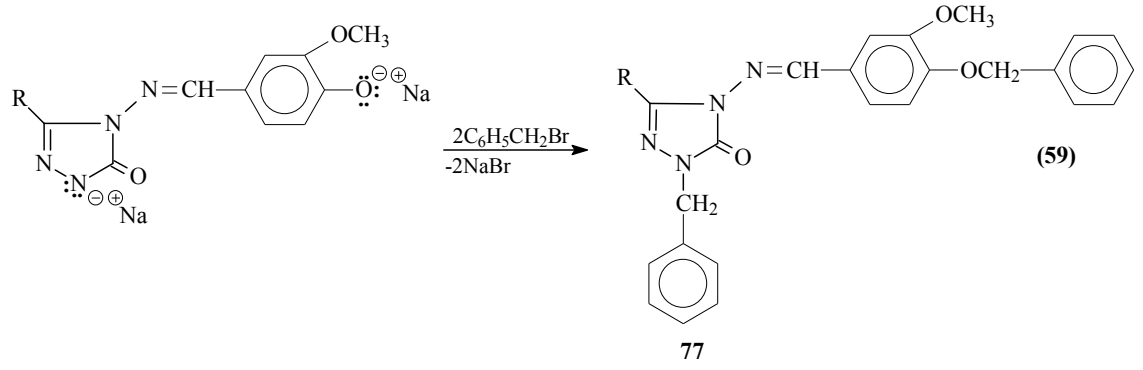


Son yıllarda yapılan bir çalışmada 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehidin trietilaminli ortamda *p*-toluensulfonyl klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzaldehydin (74) 2 tipi bileşiklerle ayrı ayrı muamelesinden 75 tipi 3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikler sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin asetik anhidrid ile muamelesinden yeni 76 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-[4-metoksi-3-(*p*-toluensulfonyloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 56).[45]

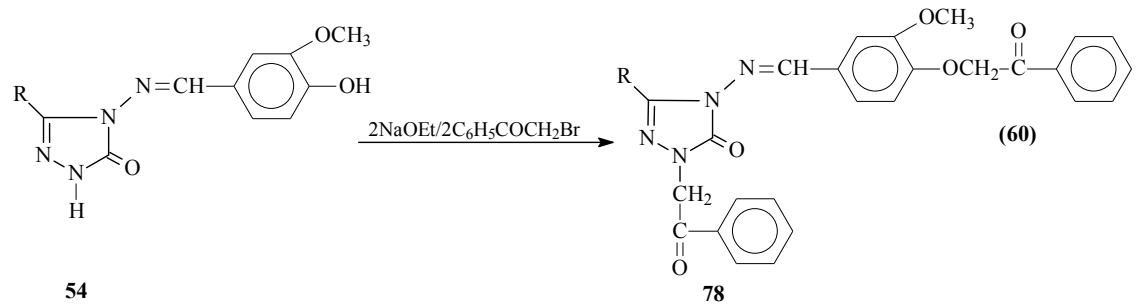


Yapılan başka bir çalışmada, Kaynak 34'e göre Denklem 45 uyarınca sentezlenen 54 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda benzil bromür ile reaksiyonlarından *N*- ve *O*-benzil türevleri olan 77 tipi 1-benzil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-fenilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on sentezlenmiştir (Denklem 58, 59) [41].

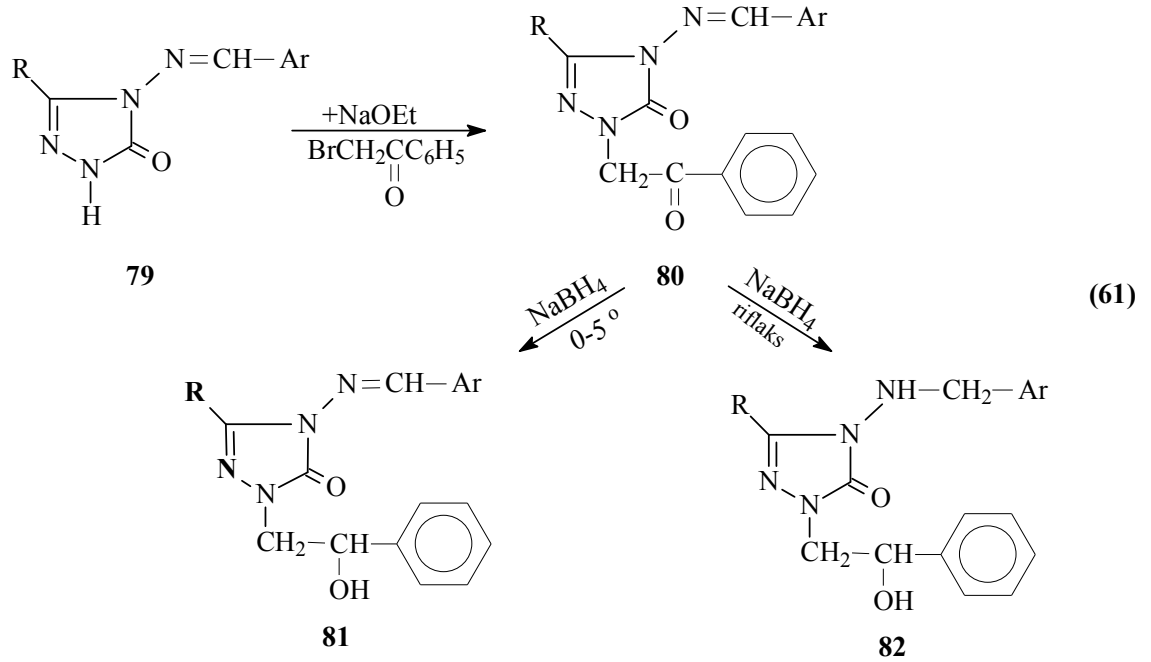




Aynı çalışmada 54 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile de reaksiyonları incelenmiş ve 78 tipi 1-fenasil-3-alkil(aril)-4-(3-metoksi-4-benzoilmetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 48) [41].



Son yıllarda yapılan ilginç bir çalışmada ise, 79 tipi bileşiklerin sodyum etoksitli ortamda fenasil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve sentezlenen 80 tipi bileşiklerin farklı iki reaksiyon şartlarında NaBH_4 ile indirgenme reaksiyonları incelenerek 81 ve 82 bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 61) [46].



1.3. Yeni Bileşiklerin Sentezi

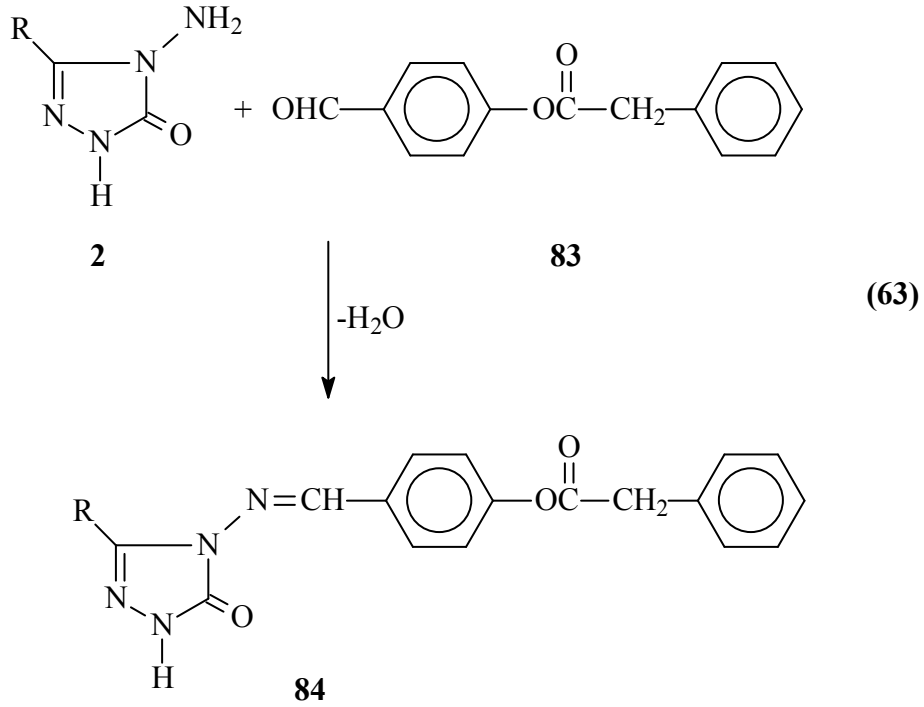
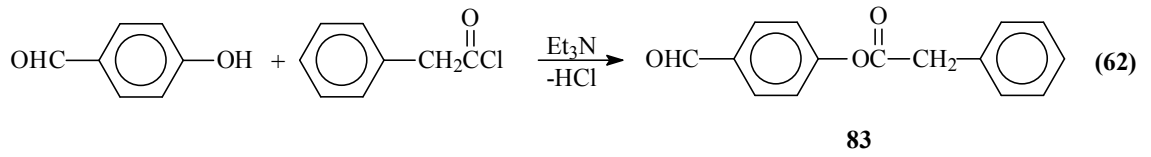
Çalışmada çeşitli reaksiyonları incelenen 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi amacıyla bugüne kadar bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu bileşiklerin sentezi için en uygun olan ve çalışmada da kullanılan yöntemde, nitrillerden Pinner Yöntemi [12]'ne göre sentezlenen 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) in soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile muamelesinden [2-5] elde edilen ester etoksikarbonilhidrazonlar (2) hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda muamele edilmişlerdir (Denklem 1- 3) [5-10].

Tez kapsamında sentezi planlanan orjinal bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 2 tipi 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onların sentezi çalışmada ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle karşın olan nitrillerden başlanarak Pinner Metoduna göre [12] Denklem 5 uyarınca literatürde kayıtlı 1 tipi iminoester hidroklorürler (alkil imidat hidroklorürler) olan etil imidoasetat hidroklorür (1a), etil imidopropiyonat hidroklorür (1b), etil imido-n-butirat hidroklorür (1c), etil imidofenilasetat hidroklorür (1d), etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (1e), etil imido-p-

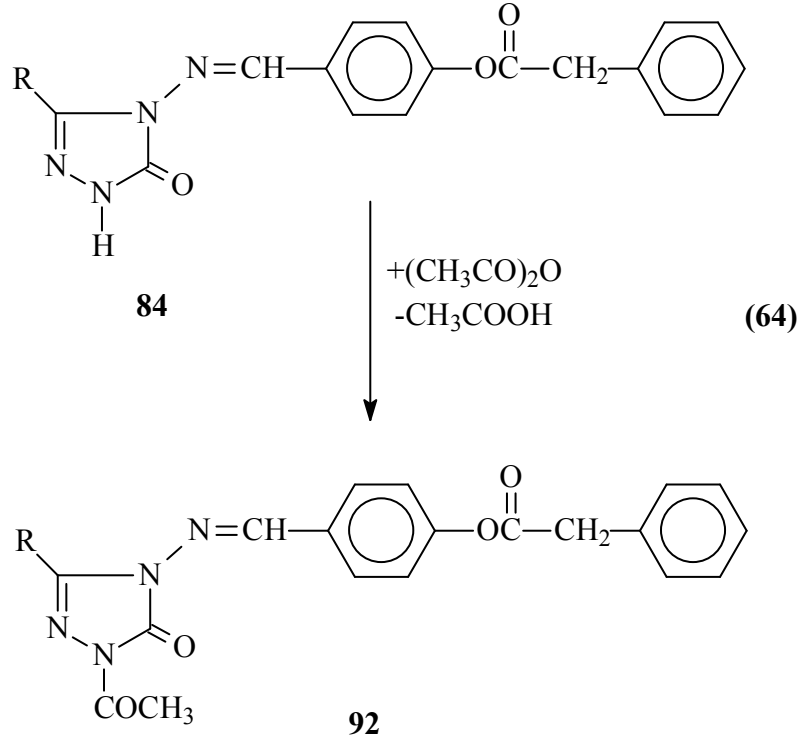
klorofenilasetat hidroklorür (1f) ve etil imidobenzoat hidroklorür (1g) bileşikleri elde edilmiştir.

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

Çalışmanın ilk olarak, 4-hidroksibenzaldehidin trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile reaksiyonundan sentezlenen 83 tipi benzaldehid türevi 4-fenilasetoksibenzaldehid ile 2 tipi bileşiklerin ayrı ayrı muamelesinden 84 tipi 7 adet yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri türevi 3-metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (85), 3-etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (86), 3-n-propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (87), 3-benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (88), 3-p-metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (89), 3-p-klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (90) ve 3-fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (91) sentezlenmiştir (Denklem 62 ve 63). [47]



Çalışmanın orijinal bölümünde 84 tipi bileşiklerinin asetik anhidrid ile muamelesinden *N*-asetil türevleri olan 7 adet yeni 92 tipi 1-asetil-3-alkil(aril)-4-(fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri olan 1-asetil-3-metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (93), 1-asetil-3-etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (94), 1-asetil-3-n-propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (95), 1-asetil-3-benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (96), 1-asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (97), 1-asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (98) ve 1-asetil-3-fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (99) sentezlenmiştir (Denklem 64).



1.4. 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 [48, 49]. 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 [48].

Çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle çevrede ve hücrel koşullarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller üç temel yolla oluşur [48, 50, 51].

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



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.



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 [48, 50].

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,

glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz gibi), metal bağlayıcı proteinler (ferritin, albümin, laktoferrin, seruloplasmin gibi) ve bitkilerde yaygın şekilde bulunan çeşitli antioksidan fitonutrientlerdir [48].

“Antioksidan” terimi uluslararası kabul edilmiş herhangi bir tanım ile sınırlanmamıştır. 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 [48, 52].

1.4.1. 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 [48, 53]. 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 [48, 50, 54].

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 [48].

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 [48, 50, 54].

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 [48]:



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 [48, 55].

1.4.1.1. Süperoksit Radikali (O $_2\cdot^-$)

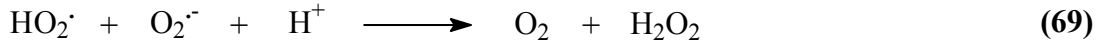
Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Başlıca şu yollarla üretilmektedir [48, 49, 56]

1. Katekolaminler, hidrokinonlar, 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.

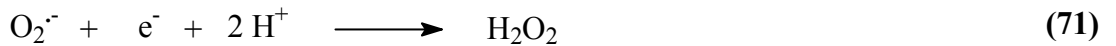
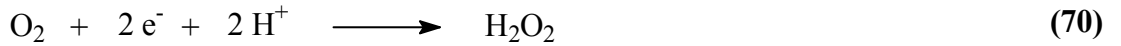


Süperoksit radikalinin önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Ayrıca hücrel koşullarda üretilen süperoksit hem oksitleyici hem de indirgeyici olarak davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici olarak davranarak bir elektron kaybeder ve oksijene dönüşür. Epinefrin oksidasyonunda ise oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve H_2O_2 'ye indirgenir [48, 50]. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve oksidan olan perhidroksil radikalini (HO_2^\cdot) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali birbiriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir, diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu H_2O_2 oluşur [48].



1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

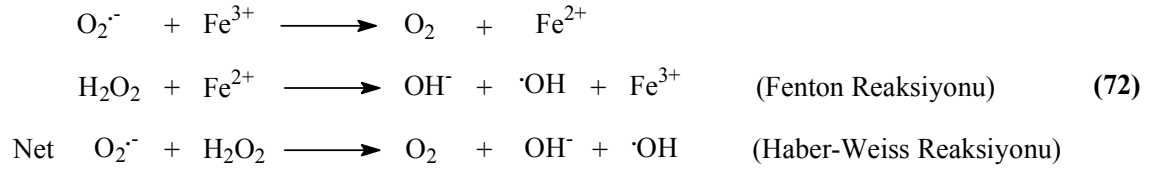
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu H_2O_2 meydana gelir [48].



Yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için radikal değildir. Ancak biyolojik membranları geçerek hücrelerin arasına veya içine kolayca difüze olabilir ve uzun ömürlü bir oksidandır [48, 49, 56].

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 [48, 57].

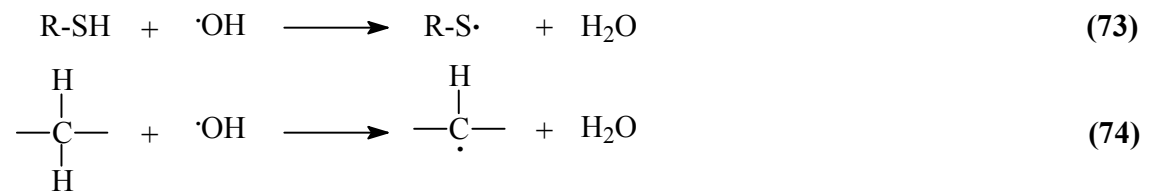
Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin direkt olarak H₂O₂ ile reaksiyonudur, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe³⁺) süperoksit tarafından ferro demire (Fe²⁺) indirgenir. Sonra Fenton reaksiyonu ile H₂O₂'den ·OH ve ⁻OH üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir [48, 50]:



1.4.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Hidroksil radikalının oluşum yollarından biri geçiş metalleri varlığında H₂O₂'nin indirgenmesidir (Fenton reaksiyonu). Suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması sonucu da oluşur [48].

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 [48, 49, 50]. Tiyoller ve yağ asitleri gibi molekülerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS·), C merkezli organik radikaller (R·), organik peroksitler (RCOO·) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur [48].



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 [48].

1.4.1.4. 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 [50, 52, 56]. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155 kJ) göre daha uzun yarıömürlüdür [48, 58].

Vücutta, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla, $\text{O}_2^{\cdot\cdot}$ 'nin dismutasyon tepkimesi sırasında, porfiryaya gibi porfirin metabolizması hastalıklarında oluşabilir [48, 49].

1.4.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Doku makrofajları gibi fagositik hücreler, nötrofil, eozinofil gibi granüositler mikroorganizmaları öldürmek için klorlanmış oksidanlar üretebilir [48, 59, 60]. HOCl miyeloperoksidaz enzimi tarafından H_2O_2 ve Cl^- iyonunun birleşmesi sonucu oluşur. Dokularda hasar oluşturan güçlü bir oksidandır.

1.4.1.6. 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 [48, 56, 59].

1.4.2. 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 [48].

1.4.2.1. 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 [48, 49].

1.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassastır. Ancak proteinin aminoasit içeriğine göre radikalik hasardan etkilenme derecesi değişir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi doymamış bağ içeren ve metiyonin, sistein gibi kükürt bulduran aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir [48, 61]. Bunun sonucunda karbon merkezli organik radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu reaksiyonlar sonucu albümin ve immunoglobulin G (IgG) gibi fazla sayıda disülfid bağı bulduran proteinlerin tersiyer yapısı bozulur. Hemoglobinin ferro demiri (Fe^{+2}) süperoksit ve diğer oksitleyici ajanlarla oksitlenmeye duyarlı olup, bunun sonucunda oksijen taşımayan methemoglobin oluşur [48, 59].

1.4.2.3. 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 [48, 56]. DNA hasarı onarılmazsa hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir [48, 50].

1.4.2.4. 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 [48].

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 [48, 62, 63].

1.4.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması çeşitlilik göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [50] gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [48, 64] 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 [48, 56, 65].

1.4.4. 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 [48].

Bu metodlar substrat, prob, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklıdır. Bu yüzden farklı metodlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur [48, 66].

Bu metodlar kimyasal reaksiyonlarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar [48]: 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 [48].

1.4.4.1. 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 [48, 67, 68].

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 [48, 52].

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 [48, 69].

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 [48, 66]. Modifiye metotta Cu^{2+} ya da bir azo başlatıcısı ile linoleik asit

oksidasyonu yapay olarak indüklenir, otooksidasyonun ilerleyişi linoleik asit oksidasyonundan oluşan konjuge dienperoksitlerin absorbansının takibi ile izlenir [48, 68].

3. Crocin Ağartma Metodu: Crocin doğal bir karotenoid türevidir. Metod serbest radikal başlatıcı AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit) tarafından, crocinin ağarmasını 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 [48, 68].

1.4.4.2. 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 absorbans değişimi ölçülür. Bu absorbans değişiminin derecesi antioksidan konsantrasyonu ile orantılı olduğundan, antioksidanın indirgeyici kapasitesi tayininde kullanılır. FCR ile toplam fenolik bileşik tayini, Cu^{2+} indirgeme kapasitesi, TEAC ve FRAP metodları bu sınıfa girer [48].

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 indirgenebildiği 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 [48].

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 [48, 68].

2. TEAC (Trolox Ekvivalenti 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 absorbanın azalmasıyla takip edilir [48, 66]. 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 troloxunkine 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 [48, 52, 68].

3. FRAP (Fe(III) İyonu İndirgeme Gücü) Metodu: Bu metotta düşük pH'da ferrik tripiridiltriazin kompleksi (Fe³⁺-TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz kompleksine (Fe²⁺-TPTZ) indirgenir. Oluşan kompleksin 593 nm'de absorbanı 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 [48, 68, 70].

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 absorbanı 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 [48, 66]. EC₅₀ değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için daha yaygın olarak kullanılan bir parametredir [48].

5. Oksidan Olarak Cu^{2+} Kullanan Toplam Antioksidan Potansiyel Metodu: Bu metoda dair az sayıda yayınlanmış bilgi vardır. Örnekte bulunan indirgenler (antioksidanlar) tarafından Cu^{2+} 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 absorpsiyon ölçülür [48, 68].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Sentez

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

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin erime noktaları WRS-2A Microprocessor Melting-point Apparatus marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir.

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

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 5 uyarınca Pinner metoduna göre 1 tipi 7 adet iminoester hidroklorür sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin belirlenen erime noktaları literatürdeki verilerle [7-10, 71-73] 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 imidobutirat hidroklorür (1c): e.n. 49°C (boz) literatürde e.n. 49°C (boz)
Etil imidofenilasetat hidroklorür (1d): e.n. 84°C (boz) literatürde e.n. 85°C (boz)
Etil imido-p-tolilasetat hidroklorür (1e): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)
Etil imido-p-metoksifenilasetat hidroklorür (1f): e.n. 180°C (boz) literatürde e.n. 181°C (boz)
Etil imido-p-klorofenilasetat hidroklorür (1g): e.n. 178°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)
Etil imido-m-klorofenilasetat hidroklorür (1h): e.n. 179°C (boz) literatürde e.n. 179°C (boz)
Etil imidobenzoat hidroklorür (1i): e.n. 125°C (boz) literatürde e.n. 126°C (boz)

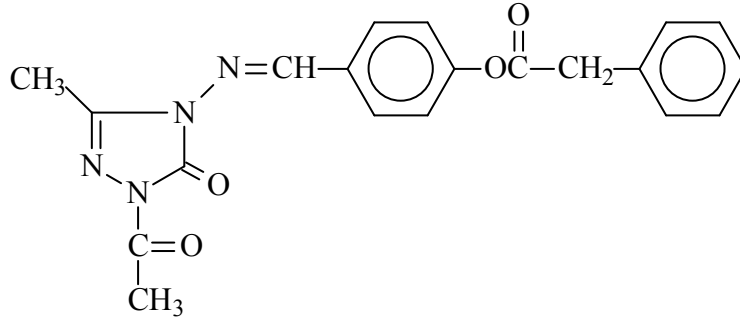
Çalışmada bundan sonra, literatürde kayıtlı yöntemlerin uygulanması sonucu 1 tipi bileşiklerin soğuk mutlak etanollü ortamda etil karbazat ile Denklem 3 uyarınca muamelesinden 4 tipi ester etoksikarbonilhidrazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerin erime noktaları literatürdeki değerlerle [2-5, 7-10] karşılaştırmalı 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 butirat etoksikarbonilhidrazon (4c): e.n. 44°C literatürde e.n. 44°C
Etil fenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4d): e.n. 45°C literatürde e.n. 46-47°C
Etil *p*-tolilasetat etoksikarbonilhidrazon (4e): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C
Etil *p*-metoksifenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4f): e.n. 77°C literatürde e.n. 77°C
Etil *p*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4g): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C
Etil *m*-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (4h): e.n. 78°C literatürde e.n. 78°C
Etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (4i): e.n. 79 °C literatürde e.n. 80°C

4 Tipi bileşiklerin hidrazin hidrat ile kaynar sulu ortamda Denklem 4 uyarınca muamelesinden çalışma için gerekli olan 2 tipi bileşikler elde edilmiş olup, bu bileşiklerin erime noktaları da literatürdeki verilerle [3-5, 7-10, 74] karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir:

3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2a): e.n. 227°C literatürde e.n. 227°C
3-Etil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2b): e.n. 167°C literatürde e.n. 167°C
3-n-Propil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2c): e.n. 145°C literatürde e.n. 145°C
3-Benzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2d): e.n. 166°C literatürde e.n. 167°C
3-p-Metilbenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2e): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-p-Metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2f): e.n. 185°C literatürde e.n. 185°C
3-p-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2g): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C
3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2h): e.n. 181°C literatürde e.n. 181°C
3-Fenil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (2i): e.n. 260°C literatürde e.n. 260,5°C

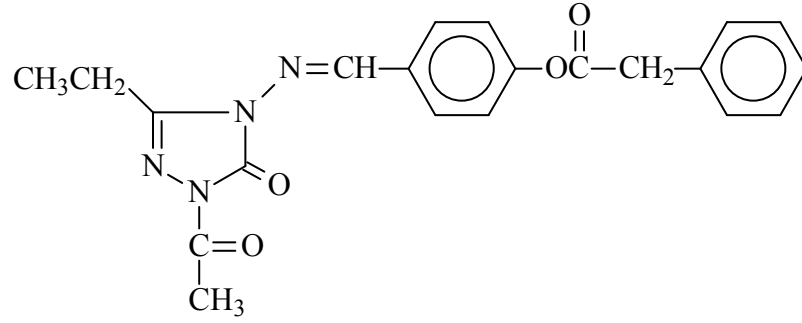
2.1.1. 1-Asetil-3-metil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (93):



Yuvarlak dipli bir balonda 85 bileşiği (3,78 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 (3,18 g, % 84,13 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurularak saflaştırıldıktan sonra **94** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 172 °C.

IR (Ek Şekil 1)	: 1772, 1697 (C=O) cm^{-1} 1606, 1596 (C=N) cm^{-1} 1219 (COO) cm^{-1} 833 (1,4-disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 760 ve 708 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 2)	: δ 2.36 (s, 3H, CH_3) δ 2.51 (s, 3H, COCH_3) δ 4.02 (s, 2H, COCH_2Ph) δ 7.30-7.33 (m, 3H, ArH) δ 7.36-7.40 (m, 4H, ArH) δ 7.94 (d, 2H, ArH; $J=8.60$ Hz) δ 9.60 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 3)	: δ 11.71 (CH_3) δ 23.93 (COCH_3) δ 39.78 (COCH_2Ph) δ 123.02, 123.13, 127.57, 128.96 (2C), 129.86 (2C), 130.03 (2C), 131.21, 134.18, 155.37 (ArC) δ 147.18 (Triazol C_3) δ 148.34 (N=CH) δ 153.58 (Triazol C_5) δ 166.50 (COCH_3) δ 170.34 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 4)	: λ_1 : 292 (20.060) nm λ_2 : 254 (20.387) nm λ_3 : 216 (21.143) nm

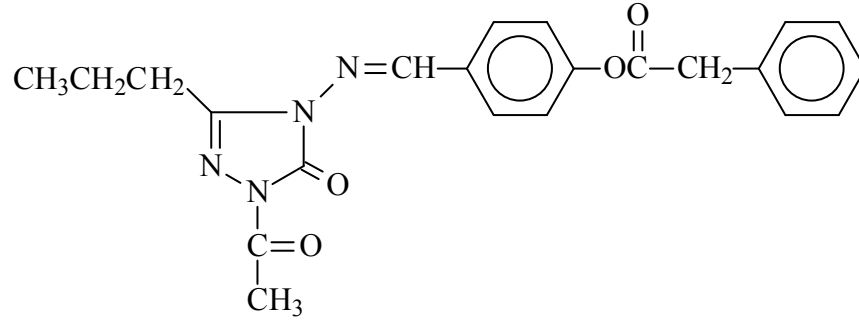
2.1.2. 1-Asetil-3-etil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (94):



Yuvarlak dipli bir balonda 86 bileşiği (3,92 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 (3,14 g, % 80,10 verim) aynı çözücünden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **95** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 161 °C.

IR (Ek Şekil 5)	: 1770, 1698 (C=O) cm^{-1} 1607, 1598 (C=N) cm^{-1} 1219 (COO) cm^{-1} 832 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 760 ve 707 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 6)	: δ 1.25 (t, 3H, CH_2CH_3 ; $J=7.44$) δ 2.51 (s, 3H, COCH_3) δ 2.77 (q, 2H, CH_2CH_3 ; $J=7.48$ Hz) δ 4.02 (s, 2H, COCH_2Ph) δ 7.27-7.32 (m, 3H, ArH) δ 7.37-7.40 (m, 4H, ArH) δ 7.94 (d, 2H, ArH; $J=7.76$ Hz) δ 9.60 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 7)	: δ 9.98 (CH_2CH_3) δ 19.08 (CH_2CH_3) δ 23.95 (COCH_3) δ 39.77 (COCH_2Ph) δ 123.05 (2C), 127.57, 128.96 (2C), 129.83 (2C), 130.03 (2C), 131.24, 134.18, 155.43 (ArC) δ 148.58 (Triazol C_3) δ 150.67 (N=CH) δ 153.58 (Triazol C_5) δ 166.47 (COCH_3) δ 170.35 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 8)	: λ_1 : 290 (19.385) nm λ_2 : 254 (19.934) nm λ_3 : 216 (18.992) nm

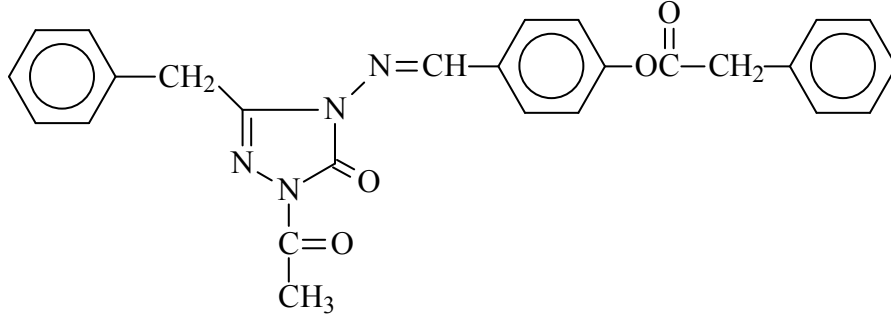
2.1.3. 1-Asetil-3-*n*-propil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (95):



Yuvarlak dipli bir balonda 87 bileşiği (4,06 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 (3,60 g, % 88,67 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **96** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 108 °C.

IR (Ek Şekil 9)	: 1779, 1755, 1698 (C=O) cm^{-1} 1604 (C=N) cm^{-1} 1266 (COO) cm^{-1} 830 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 750 ve 695 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 10)	: δ 0.99 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $J=7.36$ Hz) δ 1.73 (sext, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $J=7.36$ Hz) δ 2.50 (s, 3H, COCH_3) δ 2.72 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $J=7.36$ Hz) δ 4.02 (s, 2H, COCH_2Ph) δ 7.30-7.40 (m, 7H, ArH) δ 7.93 (d, 2H, ArH; $J=8.56$ Hz) δ 9.60 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 11)	: δ 13.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) δ 18.94 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) δ 23.96 (COCH_3) δ 27.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) δ 39.78 (COCH_2Ph) δ 123.06, 123.17, 127.57, 128.96 (2C), 129.75, 129.82, 130.02, 131.12, 131.23, 134.18, 155.45 (ArC) δ 148.52 (Triazol C_3) δ 149.53 (N=CH) δ 153.59 (Triazol C_5) δ 166.47 (COCH_3) δ 170.34 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 12)	: λ_1 : 292 (13.877) nm λ_2 : 256 (14.507) nm λ_3 : 214 (16.294) nm

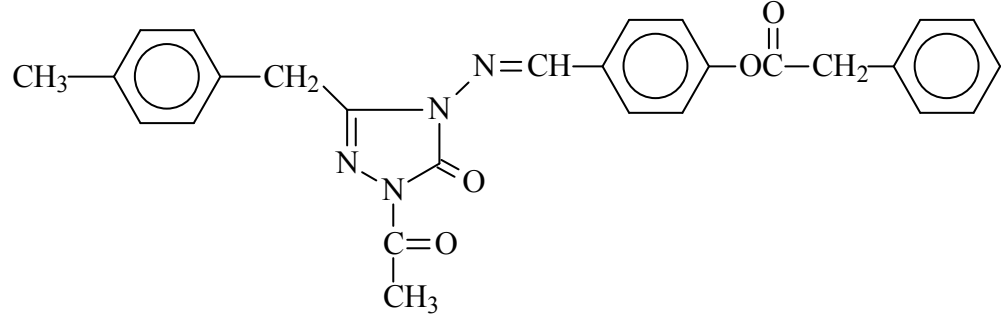
2.1.4. 1-Asetil-3-benzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (96):



Yuvarlak dipli bir balonda 88 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 (3,82 g, % 84,14 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **97** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 127 °C.

IR (Ek Şekil 13)	: 1777, 1740, 1700 (C=O) cm^{-1} 1601 (C=N) cm^{-1} 1212 (C=O) cm^{-1} 852 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 762 ve 706 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 14)	: δ 2.51 (s, 3H, COCH_3) δ 4.01 (s, 2H, COCH_2Ph) δ 4.17 (s, 2H, CH_2Ph) δ 7.23-7.41 (m, 12H, ArH) δ 7.84-7.90 (m, 2H, ArH) δ 9.57 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 15)	: δ 24.00 (COCH_3) δ 31.54 (CH_2Ph) δ 39.77 (COCH_2Ph) δ 122.90, 123.12, 127.19, 127.45, 127.56, 128.92, 128.96, 128.99, 129.27, 129.47, 129.78, 129.84, 130.01, 134.18, 134.21, 136.26, 146.71, 155.01 (ArC) δ 148.76 (Triazol C_3) δ 151.68 (N=CH) δ 153.57 (Triazol C_5) δ 166.44 (COCH_3) δ 169.42 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 16)	: λ_1 : 294 (19.965) nm λ_2 : 258 (19.625) nm λ_3 : 214 (25.499) nm

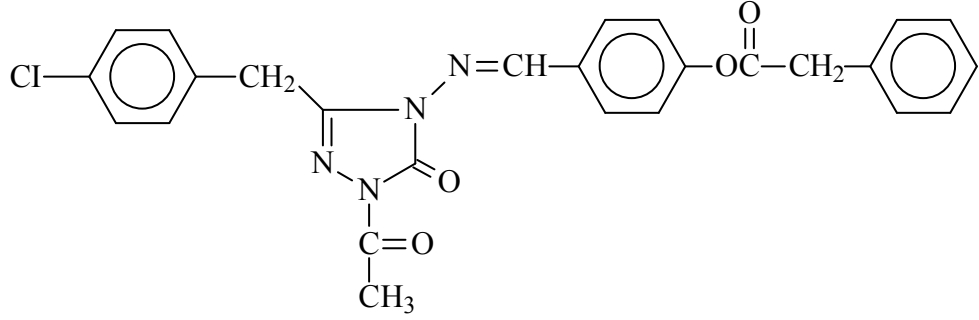
2.1.5. 1-Asetil-3-*p*-metilbenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (97):



Yuvarlak dipli bir balonda 89 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 (3,76 g, % 80,34 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **98** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 160 °C.

IR (Ek Şekil 17)	:	1777, 1745, 1699 (C=O) cm^{-1} 1603 (C=N) cm^{-1} 1212 (COO) cm^{-1} 851, 803 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 764 ve 705 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 18)	:	δ 2.25 (s, 3H, PhCH_3) δ 2.50 (s, 3H, COCH_3) δ 4.02 (s, 2H, COCH_2Ph) δ 4.09 (s, 2H, CH_2Ph) δ 7.12 (d, 2H, ArH; $J=7.72$ Hz) δ 7.24-7.41 (m, 9H, ArH) δ 7.90 (d, 2H, ArH; $J=8.60$ Hz) δ 9.56 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 19)	:	δ 21.09 (PhCH_3) δ 24.03 (COCH_3) δ 31.10 (CH_2Ph) δ 39.76 (COCH_2Ph) δ 123.03, 123.15, 127.57, 128.70, 128.97 (2C), 129.35 (2C), 129.56, 129.80, 129.85, 130.03, 131. 10, 131.21, 131.98, 134.19, 136.57, 154.99 (ArC) δ 148.49 (Triazol C_3) δ 148.92 (N=CH) δ 153.59 (Triazol C_5) δ 166.46 (COCH_3) δ 170.37 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 20)	:	λ_1 : 290 (16.686) nm λ_2 : 256 (17.225) nm λ_3 : 218 (20.284) nm

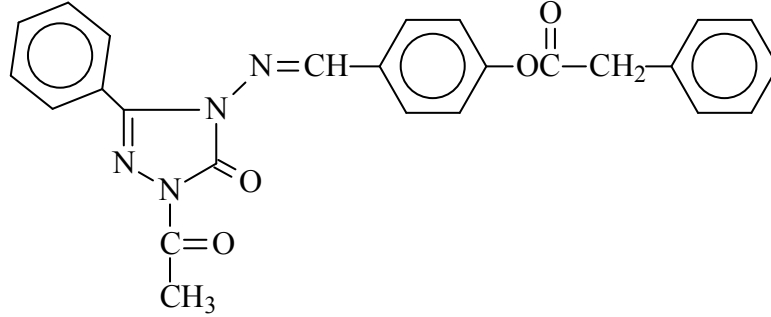
2.1.6. 1-Asetil-3-*p*-klorobenzil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (98):



Yuvarlak dipli bir balonda 91 bileşiği (4,885 g, 0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile CaCl_2 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 (3,85 g, % 78,81 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **99** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 159 °C.

IR (Ek Şekil 21)	: 1778, 1740, 1699 (C=O) cm^{-1} 1603 (C=N) cm^{-1} 1211 (COO) cm^{-1} 851, 801 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 747 ve 695 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 22)	: δ 2.51 (s, 3H, COCH_3) δ 4.02 (s, 2H, COCH_2Ph) δ 4.16 (s, 2H, CH_2Ph) δ 7.28-7.41 (m, 11H, ArH) δ 7.89 (d, 2H, ArH; $J=8.64$ Hz) δ 9.58 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 23)	: δ 23.98 (COCH_3) δ 30.81 (CH_2Ph) δ 39.78 (COCH_2Ph) δ 123.01, 123.12, 127.57, 128.91, 128.96, 129.50, 129.80, 129.86, 130.01, 131.05, 131.16, 131.42, 132.19, 134.12, 134.14, 134.18, 148.47, 155.01 (ArC) δ 148.47 (Triazol C_3) δ 153.59 (N=CH) δ 154.96 (Triazol C_3) δ 166.41 (COCH_3) δ 170.33 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 24)	: λ_1 : 292 (15.474) nm λ_2 : 256 (15.316) nm λ_3 : 220 (20.693) nm

2.1.7. 1-Asetil-3-fenil-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (99):



Yuvarlak dipli bir balonda 92 bileşiği (4,40 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 (3,52 g, % 80,00 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutularak saflaştırıldıktan sonra **100** bileşiği olarak tanımlanmıştır. E.n. 154 °C.

IR (Ek Şekil 25)	: 1746, 1713 (C=O) cm^{-1} 1601 (C=N) cm^{-1} 1216 (COO) cm^{-1} 843 (1,4-Disubstitue benzenoid halka) cm^{-1} 774 ve 695 (Monosubstitue benzenoid halka) cm^{-1}
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 26)	: δ 2.51 (s, 3H, COCH ₃) δ 4.02 (s, 2H, CH ₂ Ph) δ 7.30-7.32 (m, 3H, ArH) δ 7.36-7.42 (m, 4H, ArH) δ 7.57-7.64 (m, 3H, ArH) δ 7.89-7.96 (m, 4H, ArH) δ 9.54 (s, 1H, N=CH)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (Ek Şekil 27)	: δ 24.07 (COCH ₃) δ 39.76 (COCH ₂ Ph) δ 123.16, 123.29, 125.75, 127.57, 128.97 (2C), 129.13 (2C), 129.19 (2C), 130.02 (2C), 130.06(2C), 131.02, 131.80, 134.28, 158.34 (ArC) δ 146.53 (Triazol C ₃) δ 148.66 (N=CH) δ 153.76 (Triazol C ₃) δ 166.73 (COCH ₃) δ 170.37 (COO)
UV [Etanol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)] (Ek Şekil 28)	: λ_1 : 260 (25.920) nm λ_2 : 218 (23.370) nm

2.2. Yeni Maddelerin Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

2.2.1. İndirgeme Gücü

İndirgeme gücü Oyaizu metoduna göre yapılmıştır [75]. 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 [76]. 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 [77]. 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; 7 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

Çalışmada sentezlenen 7 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-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerine ait UV absorpsiyon spektrumlarında ortaya çıkan verilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir

3.2 Antioksidan İncelemeleri

3.2.1. İndirgeme Gücü

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda indirgeme gücü testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 700 nm'de ölçülen absorpsiyon değerleri tablo halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1. 92 Tipi Bileşiklerin İndirgeme Gücü

Bileşikler	İndirgeme Gücü ($\mu\text{g/mL}$, 700 nm)		
	50	100	150
93	0,445	0,426	0,397
94	0,415	0,466	0,409
95	0,487	0,416	0,416
96	0,626	0,503	0,427
97	0,489	0,425	0,405
98	0,494	0,499	0,521
99	0,420	0,416	0,401
BHT	0,981	1,876	2,509
BHA	1,375	2,317	3,409
α -Tokoferol	0,842	1,096	2,051

3.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda serbest radikal giderme aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 517 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 0,172’dir.

Tablo 3.2. 92 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
93	0,176	NEGATİF	0,180	NEGATİF	0,175	NEGATİF
94	0,167	NEGATİF	0,168	2,3	0,177	NEGATİF
95	0,175	NEGATİF	0,169	1,7	0,174	NEGATİF
96	0,171	0,6	0,171	0,6	0,170	1,2
97	0,176	NEGATİF	0,165	4,1	0,180	NEGATİF
98	0,175	NEGATİF	0,172	0,0	0,174	NEGATİF
99	0,174	NEGATİF	0,178	NEGATİF	0,173	NEGATİF
BHT	0,137	20,3	0,118	31,4	0,109	36,6
α -Tokoferol	0,126	26,7	0,119	30,8	0,103	40,1

3.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin üç farklı konsantrasyonda metal şelat aktivite testleri yapılmış, UV spektrofotometresinde 562 nm’de ölçülen absorbans değerleri ve buna karşılık gelen % Metal Şelat Aktiviteleri tablo halinde aşağıda verilmiştir. Kontrol reaksiyonunun absorbansı 1,050’dir.

Tablo 3.3. 92 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
93	0,145	86,2	0,410	61,0	0,171	83,7
94	0,155	85,2	0,180	82,9	0,436	58,5
95	0,132	87,4	0,190	81,9	0,446	57,5
96	0,429	59,1	0,455	56,7	0,183	82,6
97	0,196	81,3	0,447	57,4	0,516	50,9
98	0,173	83,5	0,447	57,4	0,416	60,4
99	0,187	82,2	0,170	83,8	0,150	85,7
BHT	0,485	53,8	0,293	72,1	0,261	75,1
BHA	0,216	79,4	0,209	80,1	0,103	90,2
α -Tokoferol	0,548	47,8	0,273	74,0	0,250	76,2

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.

93 Tipi bileşiklerin infrared spektrumlarında 1698-1778 cm⁻¹ aralığında üç adet C=O piki görülmüştür. Ayrıca 1596-1607 cm⁻¹ aralığında C=N gerilme titreşimleri 1211-1219 cm⁻¹ aralığında COO gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır.

Aynı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde ise N-H protonlarına ait piklerin kaybolduğu, buna karşın δ 2.50-2.52 ppm aralığında COCH₃ protonlarına ait singlet pikin ortaya çıktığı görülmüş olup, bu da asetillendirmenin gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca δ 9,56-9,60 ppm aralığında N=CH protonlar ortaya çıkmıştır. CH₂Ph protonlarına δ 4,02 ppm civarında rastlanmıştır. 94 bileşiğinde δ 2,36 ppm'de singlet CH₃ protonlarına; 95 bileşiğinde δ 1,25 triplet ppm'de CH₃; δ 2,77 ppm'de quartet CH₂ protonlarına; 96 bileşiğinde δ 0,99 ppm'de triplet CH₃; δ 1,73 ppm'de sektet CH₂ protonlarına ve δ 2,72 ppm'de triplet CH₂ protonlarına, 97 bileşiğinde δ 4,17 ppm'de singlet benzilik CH₂ protonlarına; 98 bileşiğinde δ 2,25 ppm'de singlet PhCH₃ protonlarına; δ 4,09 ppm'de benzilik singlet CH₂ protonlarına ve 99 bileşiğinde δ 4,16 ppm'de singlet benzilik CH₂ protonlarına rastlanmıştır.

93 bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumu verileri δ 166,41-166,50 ppm aralığında ester C=O karbonu; δ 39,77 ppm civarında CH₂Ph karbonları görülürken, 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 93, 94, 95, 96, 97 ve 98 bileşiklerine ait üç ve 99 bileşiğine ait iki bant gözlenmiştir. ε değerleri ise 13.877–25.920 L.mol⁻¹.cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

4.2. Antioksidan İncelemesi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. İndirgeme Gücü

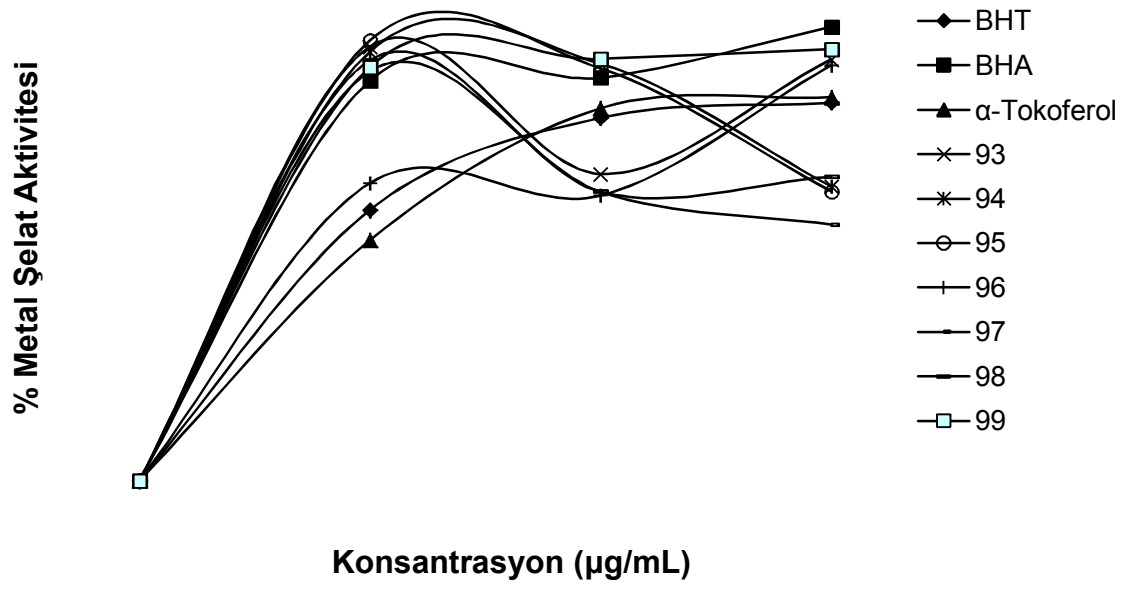
Sentezlenen bileşiklerin yapılan indirgeme gücü testleri sonucunda ele geçen bulgular Tablo 3.1'de verilmiştir. 700 nm'de yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin absorbanlarının, standartlara göre düşük çıkması bileşiklerin indirgeyici özelliklerinin olmadığını göstermektedir.

4.2.2. Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Sentezlenen bileşiklerin yapılan serbest radikal giderme aktivite testleri sonucunda ele geçen veriler Tablo 3.2'de görülmektedir. Bütün bileşiklerin aktiviteleri çok düşüktür.

4.2.3. Metal Şelat Aktivitesi

Şekil 4.1'de bileşiklerin ve standartların metal şelatlama aktiviteleri % inhibisyon olarak gösterilmektedir. Tablo 3.3'te görüldüğü üzere, antioksidan standartlarla karşılaştırıldığında 100 bileşiği anlamlı olarak standart antioksidanlardan BHT ve α -tokoferolden daha iyi, BHA'ya ise yakın değerde şelatörlük göstermektedirler.



Şekil 4.1. 92 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri

5. KAYNAKLAR

- [1] 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).
- [2] 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).
- [3] 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).
- [4] 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).
- [5] 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).
- [6] İkizler, A. A., Ün, R., "Reactions of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Some Amine Type Compounds", *Chim. Acta Turc.*, 7: 269-290 (1979).
- [7] 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).
- [8] Kara, E., "3-Siklopropil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiminin sentezi ve bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü*, Trabzon (2000).
- [9] 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).
- [10] 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).
- [11] Roger, R., Neilson, O. G., "The Chemistry of Imidates", *Chem. Rev.*, 61: 179-

211 (1961).

- [12] Pinner, A., "Die imidoäther und ihre derivate", *1. Auflage*, Oppenheim, Berlin (1892).
- [13] Sykes, P., "A Guidebook to Mechanizm in Organic Chemistry", *Fourth Edition*, Great Britain (1977).
- [14] İvizler, A. A., İvizler, A., Yüksek, H., Bahçeci, Ş., Sancak, K., "Synthesis of some *tert*-buthoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1h-1,2,4-triazol-5-ones", *Tr. J. Some Chem.*, 18 (9): 51-56 (1994).
- [15] Ayça, E., İvizler, 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)
- [16] İvizler, A. A., İvizler, 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).
- [17] İvizler, A. A., Sancak, K., "Synthesis of 4-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-ones", *Monatsh. Chem.*, 123 (3): 257-263 (1992).
- [18] İvizler, 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).
- [19] 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).
- [20] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Koksall, C., Ozdemir, M., "Synthesis and non-aqueous medium titrations of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives", *Acta Chim. Slov.*, 49 (4): 783-794 (2002).
- [21] Yüksek, H., Demirbaş, A., İvizler, A., Johansson, C. B., Çelik, C., İvizler, 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).
- [22] Bahceci, S., Yuksek, H., Ocak, Z., Azakli, I., Alkan M., Ozdemir, M., "Synthesis and potentiometric titrations of some new 4-(benzylideneamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous media", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67 (8): 1215-1222 (2002).

- [23] 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).
- [24] 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).
- [25] 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).
- [26] 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).
- [27] 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).
- [28] 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).
- [29] 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).
- [30] 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).
- [31] 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).

- [32] 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).*
- [33] 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).*
- [34] Manap, S., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(3,4-disubstübenzilidenamino)-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).*
- [35] 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).*
- [36] 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.*
- [37] 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).*
- [38] 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).
- [39] 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).

- [40] 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).
- [41] Akyıldırım, O., “Bazı potansiyel biyolojik aktif heterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve bazı özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011)
- [42] Tokalı, F. S., “1,2,4-triazol-5-on türevlerinin sentezi üzerine bir çalışma”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2011).
- [43] Toz, M., “Bazı yeni azot içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012).
- [44] Kardas, F., “Bazı Yeni Heterohalkalı 1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012)
- [45] Yokus, Ö. A., “Bazı Yeni 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2012)
- [46] 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).
- [47] Gül, H., “Bazı yeni 3-alkil(aril)-4-(4-fenilasetoksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve asitlik özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars (2010).
- [48] İşbilir, Ş. S., “Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Edirne (2008).
- [49] 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).

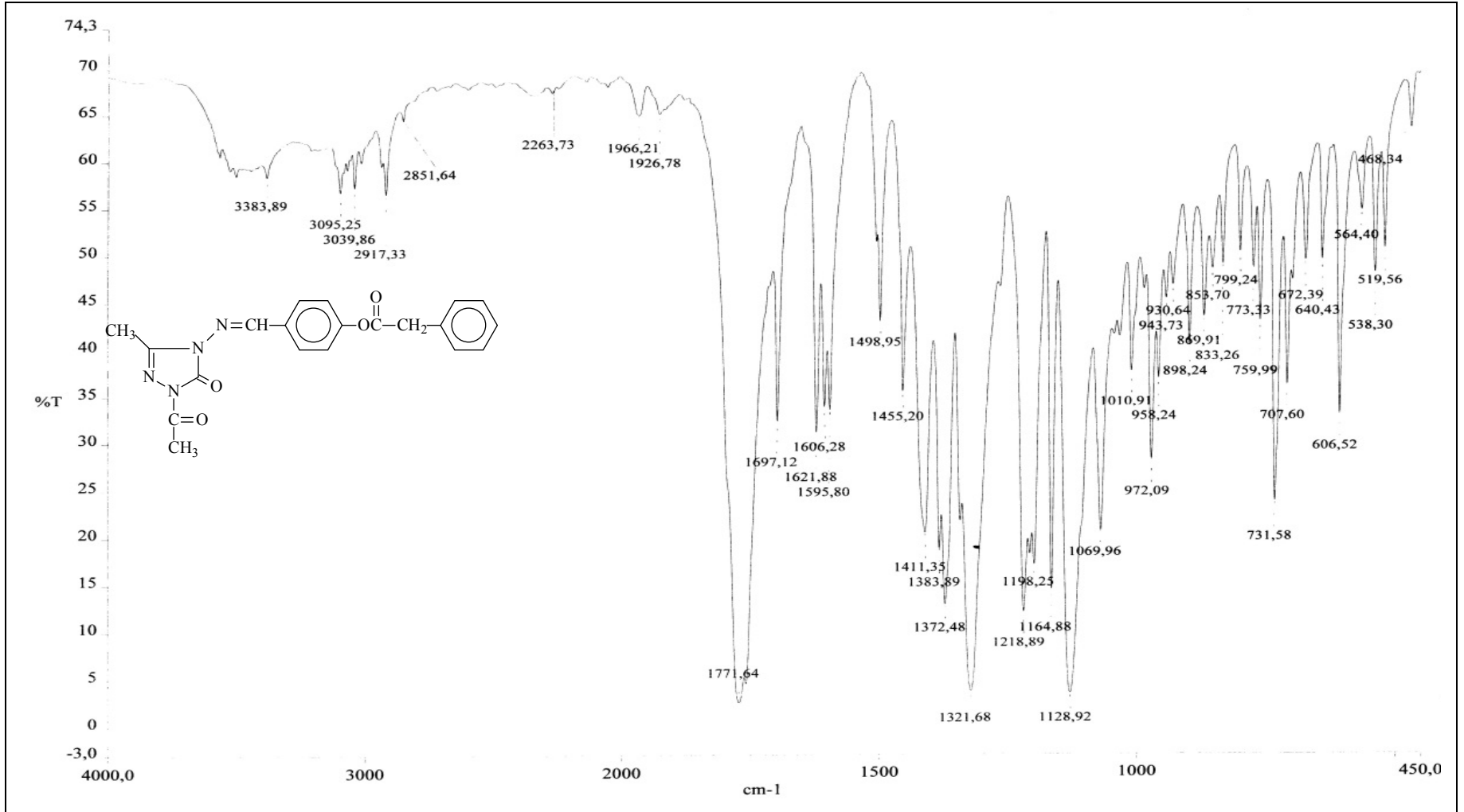
- [50] Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınları*, Konya, (1995).
- [51] Onat, T., Emerk, K., Sözmen E. Y., (Ed.), “İnsan biyokimyası”, *Palme Yayıncılık*, Ankara, (2002).
- [52] Becker, E. M., Nissen, L. S., Skibsted, L. H., “Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects”, *European Food Research and Technology*, 10.107/s00217-004-1012-4 (2004).
- [53] Lee, J. D., “Concise inorganic chemistry”, *Chapman&Hall*, 4th Ed., New York, (1991).
- [54] <http://www.mustafaaltinisik.org> (Ocak 2007).
- [55] 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).
- [56] Halliwell, B., “Free radicals and antioxidants:A personal view”, *Nutrition Reviews*, 52 (8): 253-265 (1994).
- [57] Halliwell, B., Clement, M. V., Long, L. H., “Hydrogen peroxida in the human body”, *FEBS Letter*, 486: 10-13 (2000).
- [58] Cotton, F. A., Wilkinson, G., “Advanced inorganic chemistry”, *John Wiley & Sons Inc.*, 5th Ed., USA, (1988).
- [59] Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W., “Harper’ın biyokimyası”, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), *Barış Kitabevi*, 24. baskı, İstanbul, (1996).
- [60] Meram, I., Aktaran, Ş., “Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri”, *Arşiv*, 11, 299-304 (2002).
- [61] Van Der Vliet, A., O’neill, C. A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H., “Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxyxynitrite”, *FEBS Letters*, 339: 89-92 (1994).
- [62] 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).

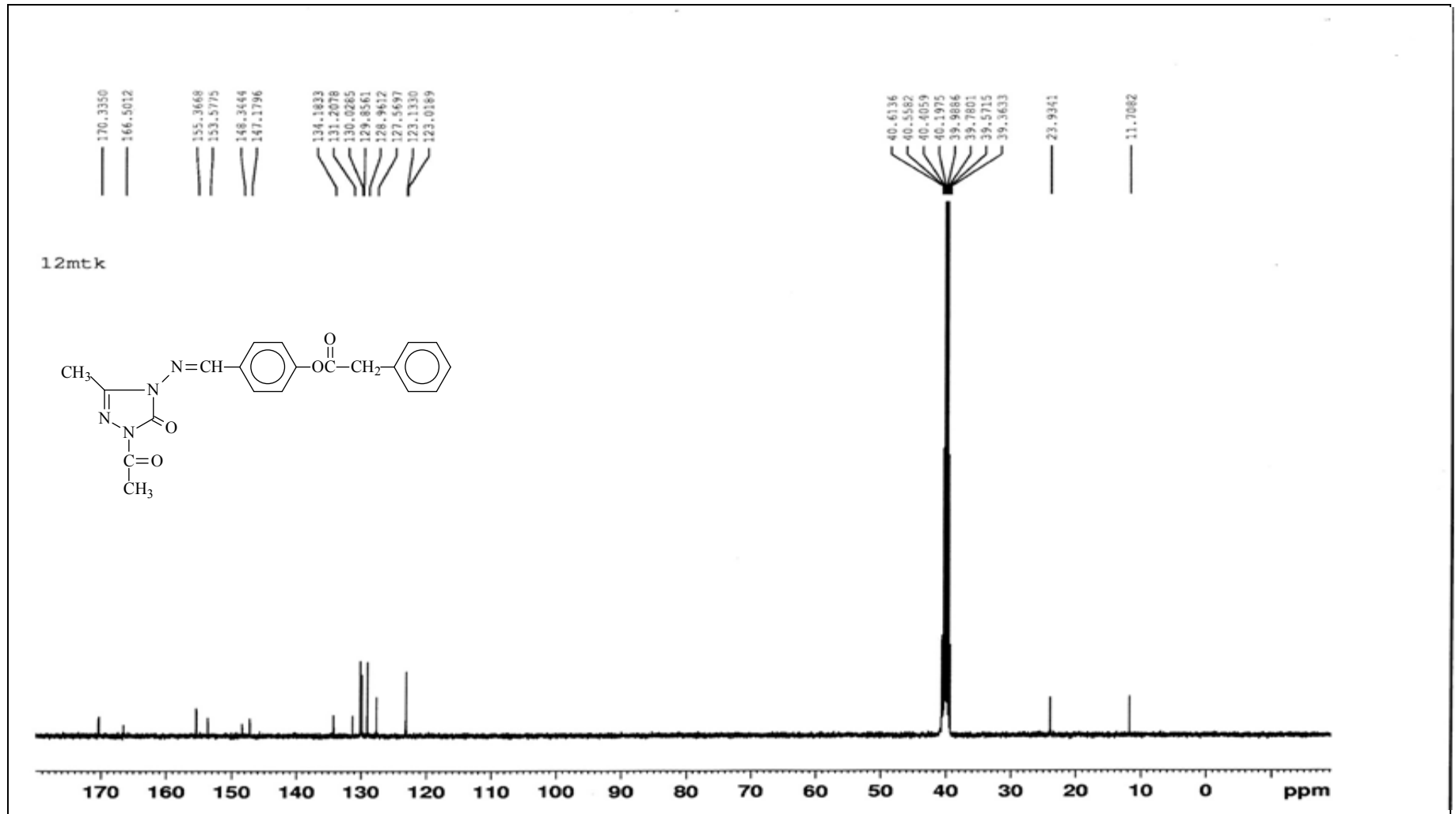
- [63] McNeil, J. D., Wiebkin, O. W., Betts, W. H., Cleland, L. G., “Depolymerisation products of hyaluronic acid after expose to oxygen-derived free radicals”, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 44, 780-789 (1985).
- [64] Seven, A., Candan, G., “Antioksidan savunma sistemleri”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27 (1): 41-50 (1996).
- [65] Percival, M., “Antioxidants”, *Clinical Nutrition Insights*, 10: 1-4 (1998).
- [66] 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).
- [67] Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., Deemer, E. K., “Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxydant power (FRAP) assays: A comparative study”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3122-3128 (2002).
- [68] Huang, D., Ou, B., Prior, R., “The chemistry behind antioxidant capacity assays”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856 (2005).
- [69] 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).
- [70] 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).
- [71] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, 4. Auflage, Berlin, 2, 182 (1920).
- [72] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, 4. Auflage, Berlin, 2, 245 (1920).
- [73] Springer, V. J., “Beilstein’s Handbuch der Organischen Chemie”, 4. Auflage, Berlin, 2, 440 (1920).

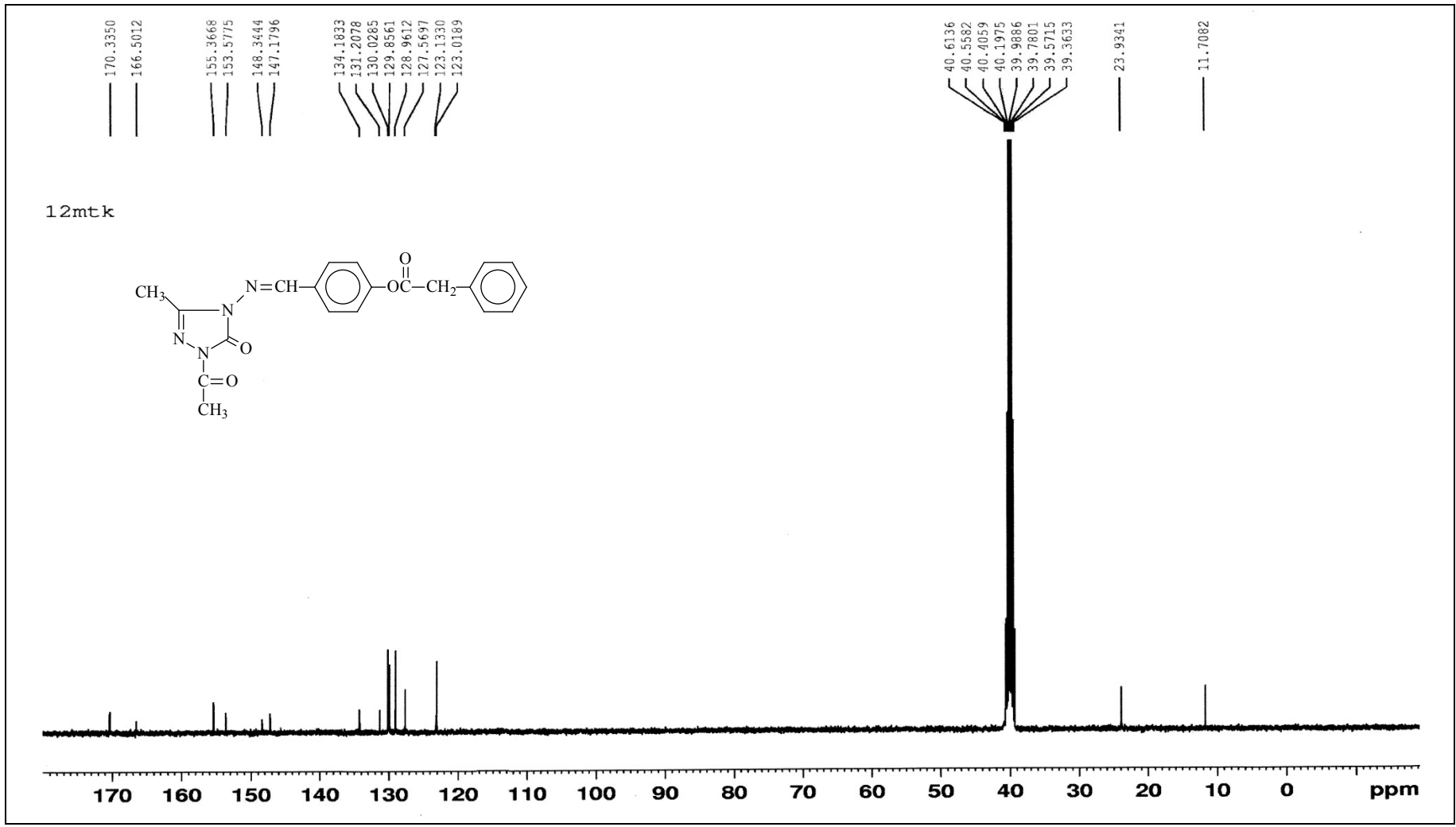
- [74] İkizler, A. A., “3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on’ların ester karbetoksi-hidrazon’lardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi”, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi (1975).
- [75] Oyaizu, M., “Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine”, Japanese J. Nutr., 44: 307-315 (1986).
- [76] Blois, M. S., “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, Nature, 181: 1199-1200 (1958).
- [77] 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

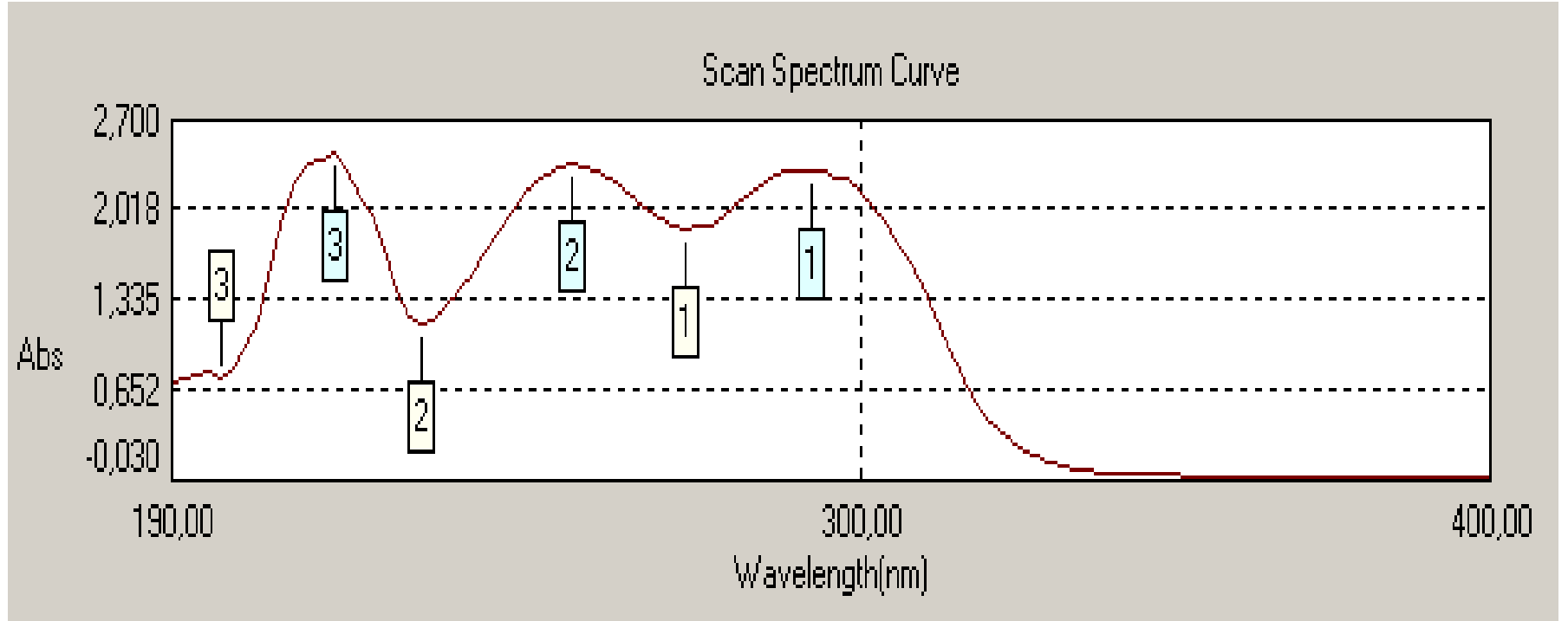


Ek Şekil 1. 93 Bileşiğinin IR Spektrumu

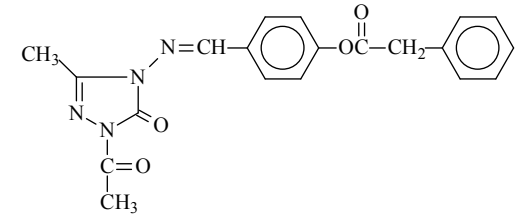
Ek Şekil 2. 93 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



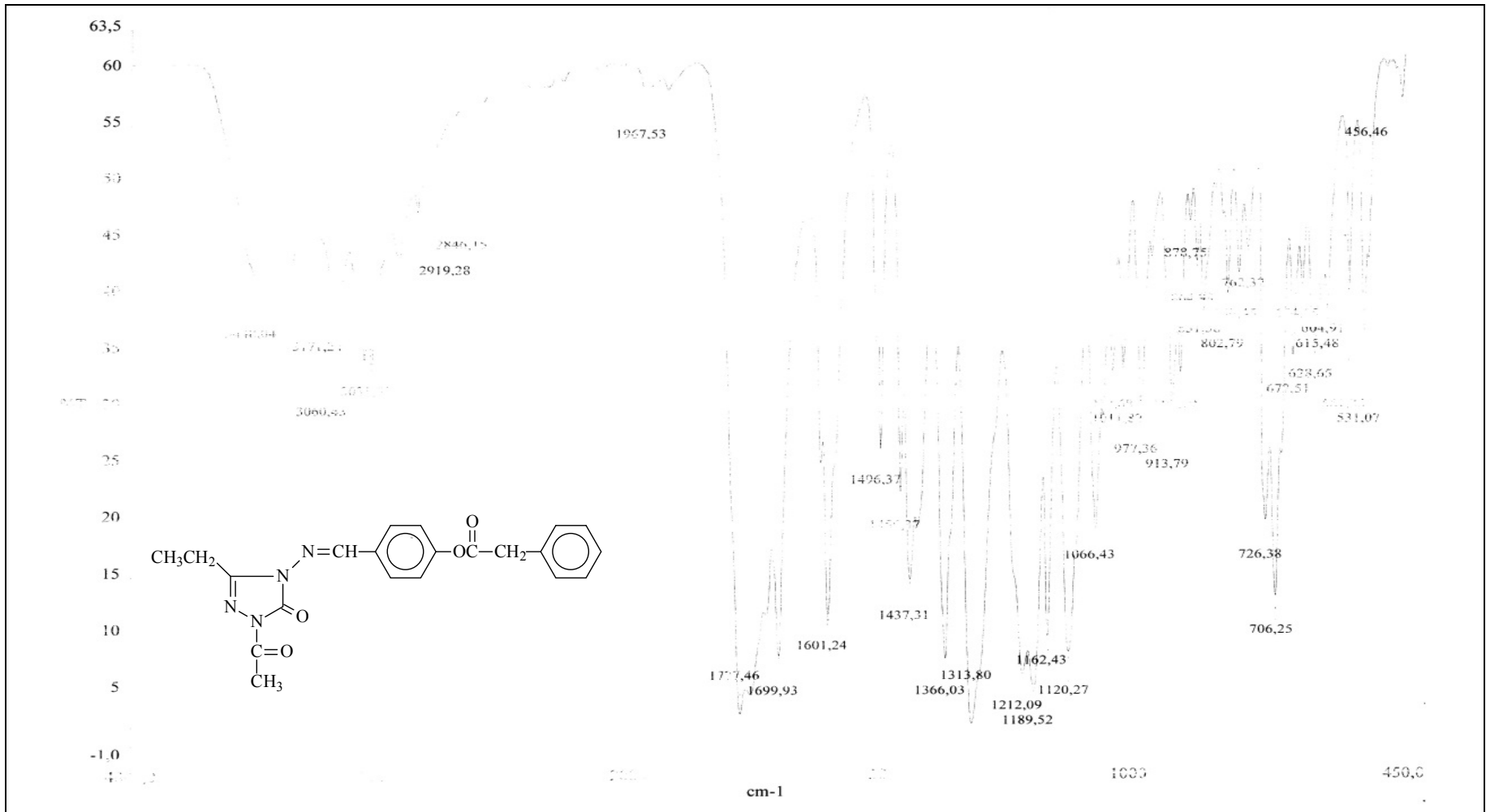
Ek Şekil 3. 93 Bileşiminin ¹³C-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



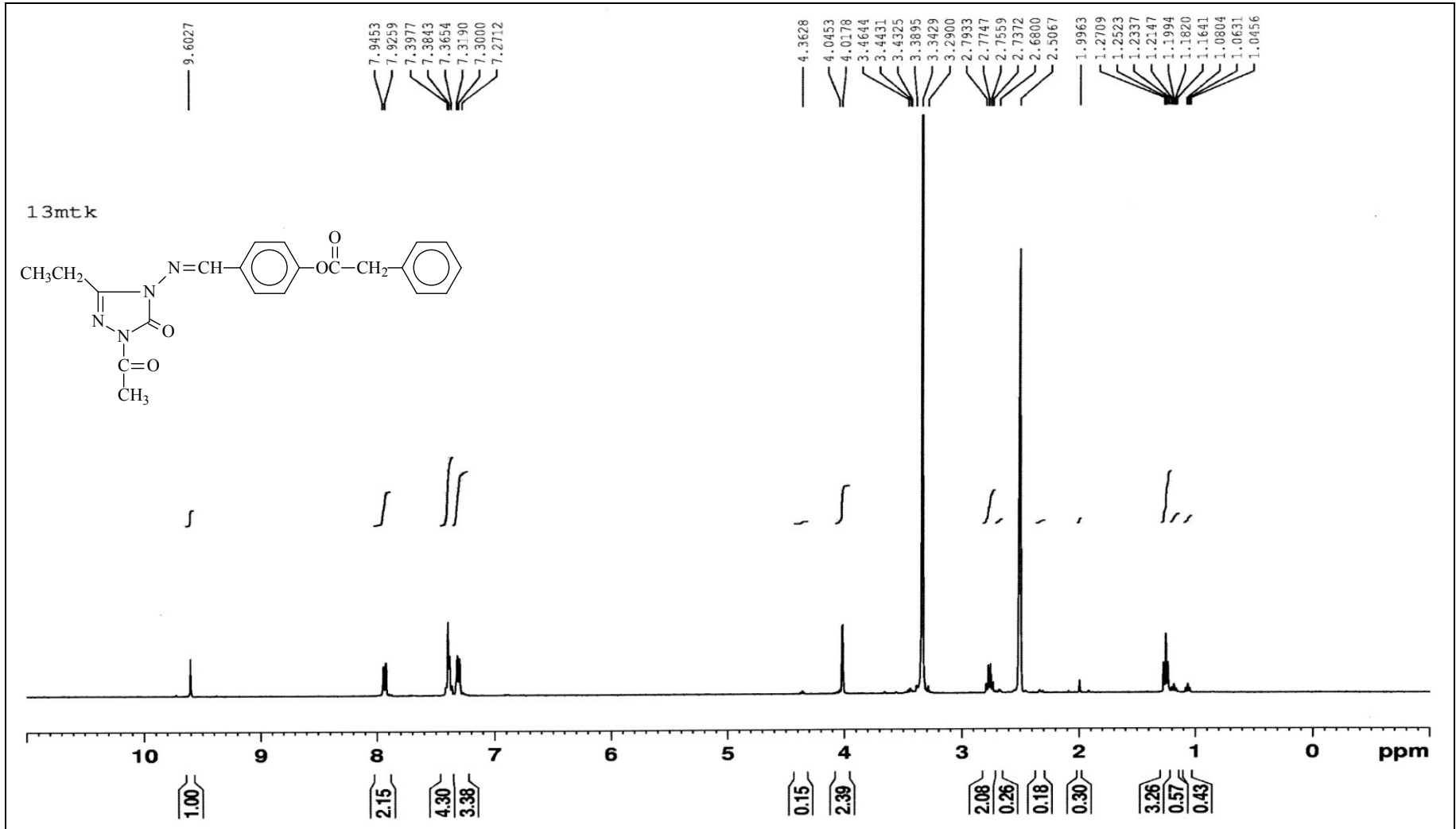
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	292,00	2,335	20060
2	254,00	2,373	20387
3	216,00	2,461	21143



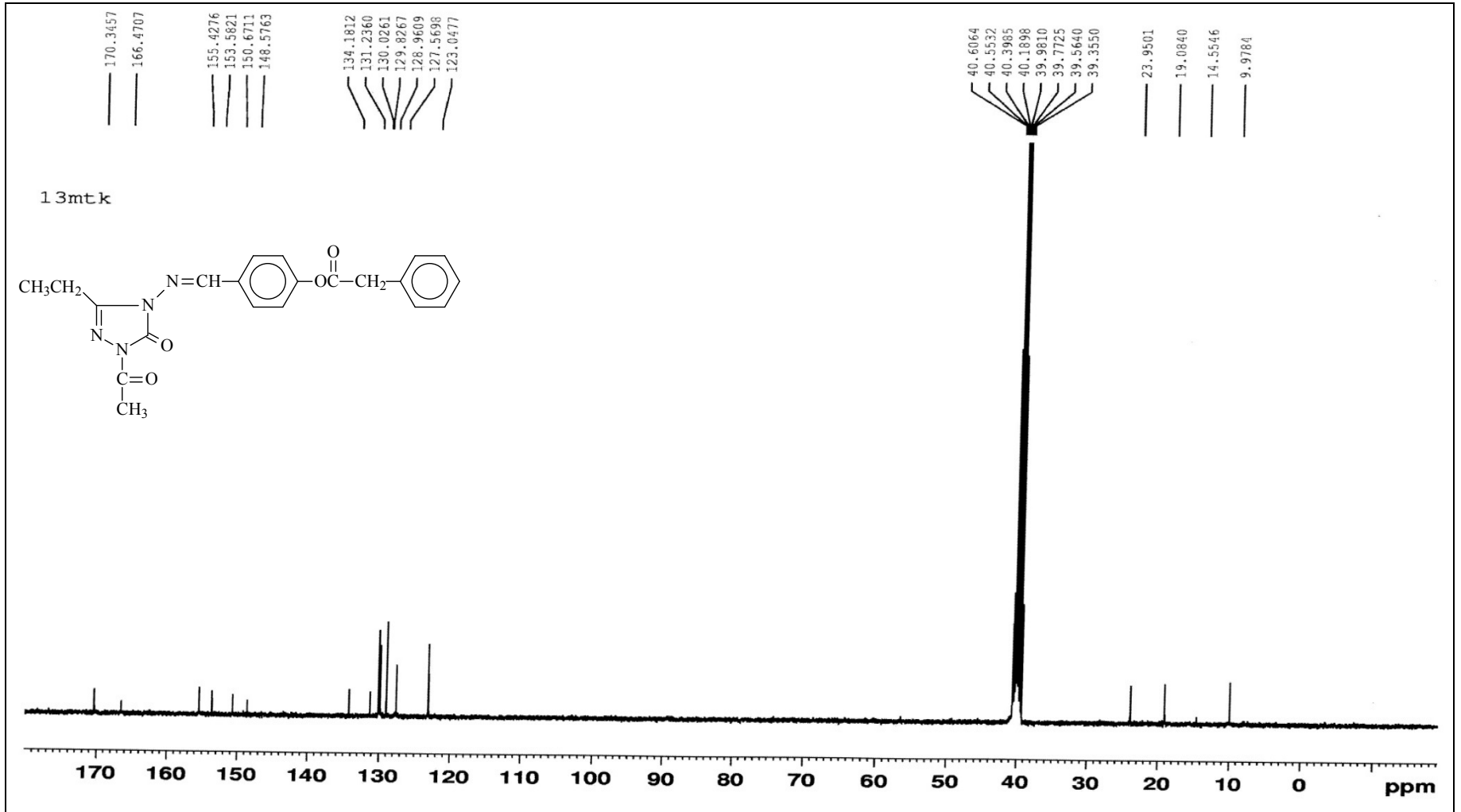
Ek Şekil 4. 93 Bileşiğinin UV Spektrumu

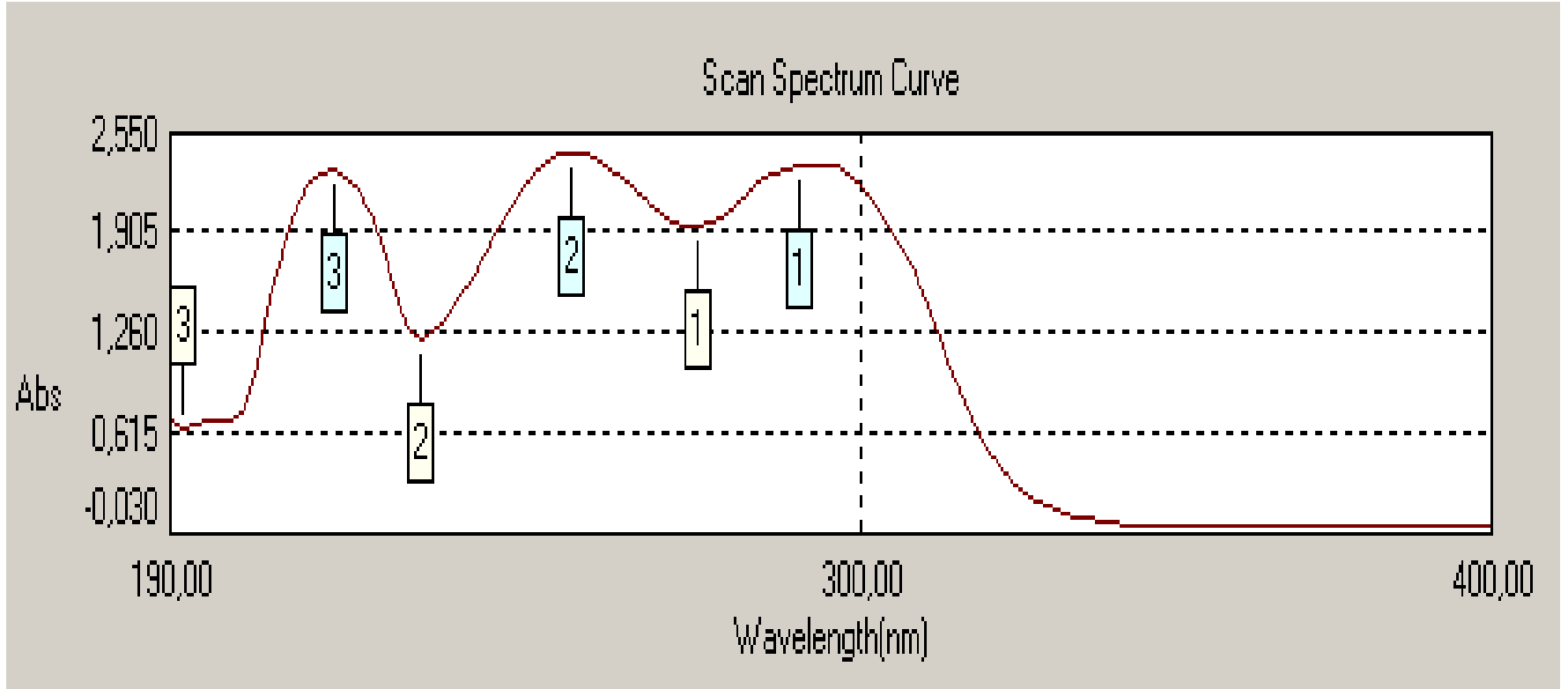


Ek Şekil 5. 94 Bileşiğinin IR Spektrumu

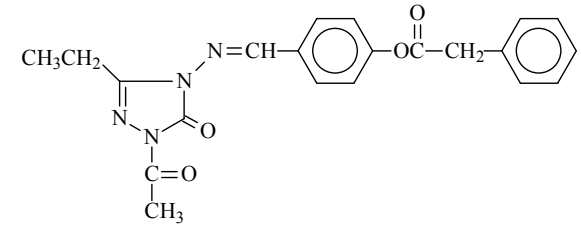


Ek Şekil 6. 94 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu

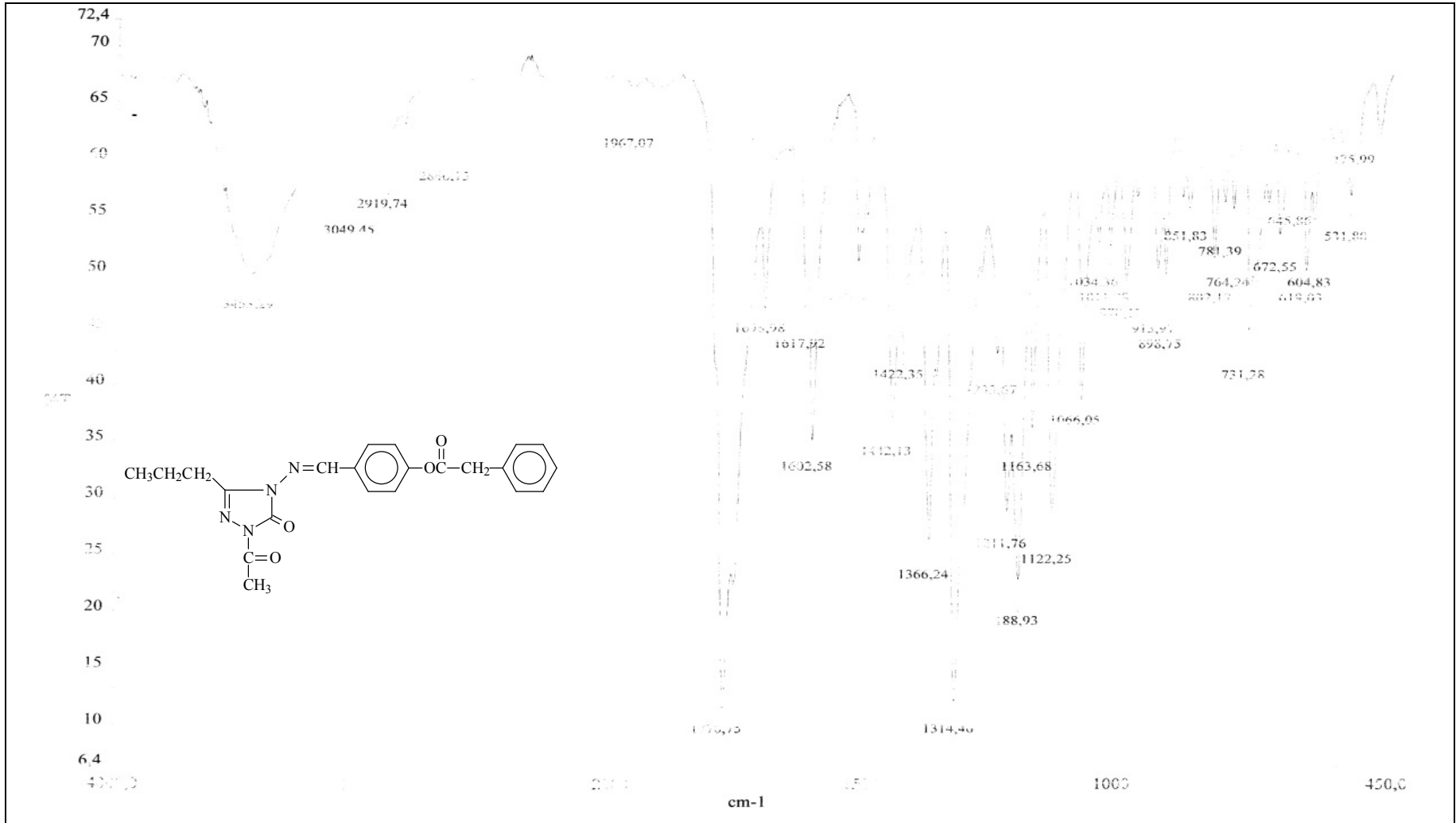
Ek Şekil 7. 94 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



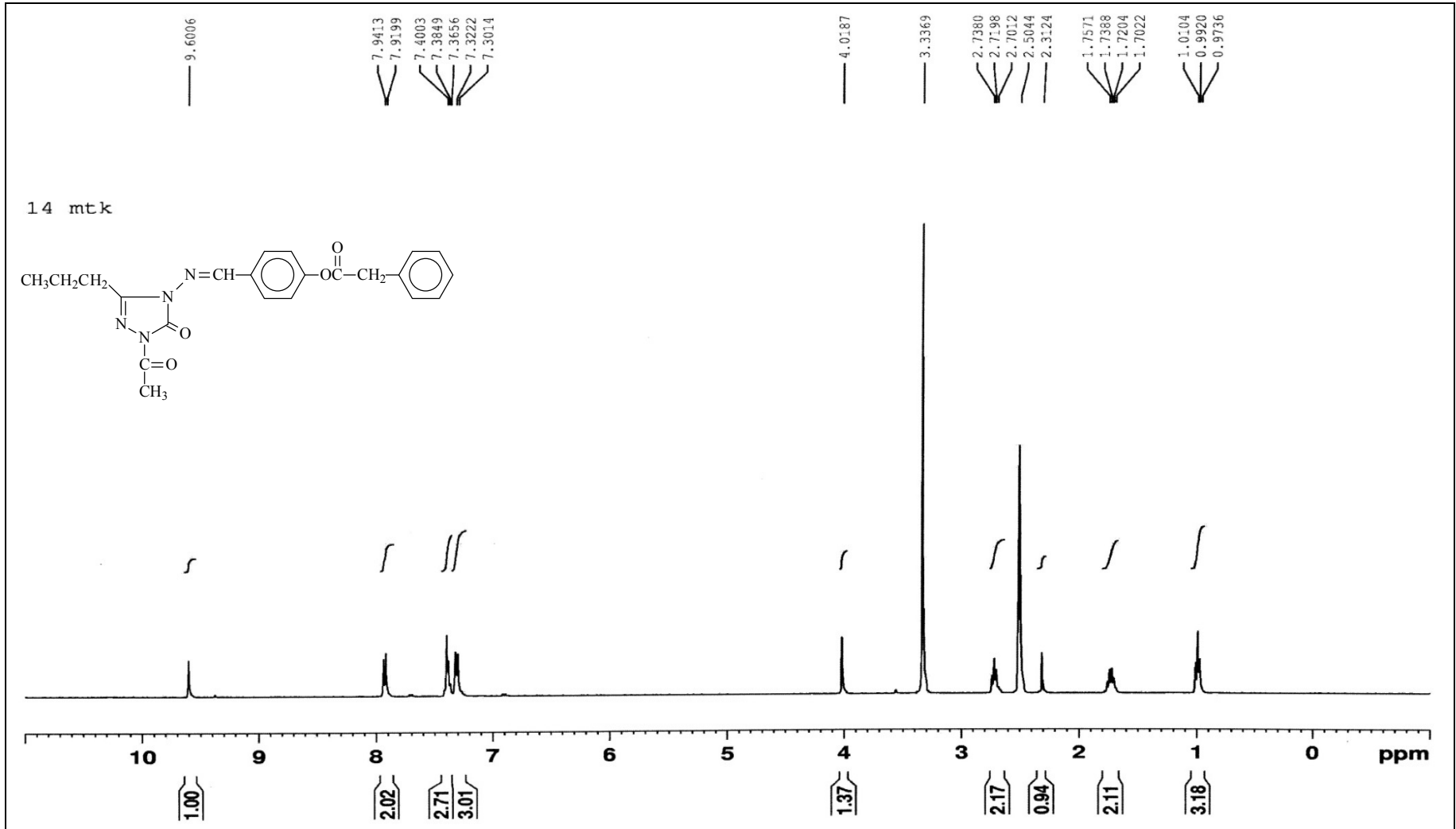
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	290,00	2,365	19385
2	254,00	2,432	19934
3	216,00	2,317	18992



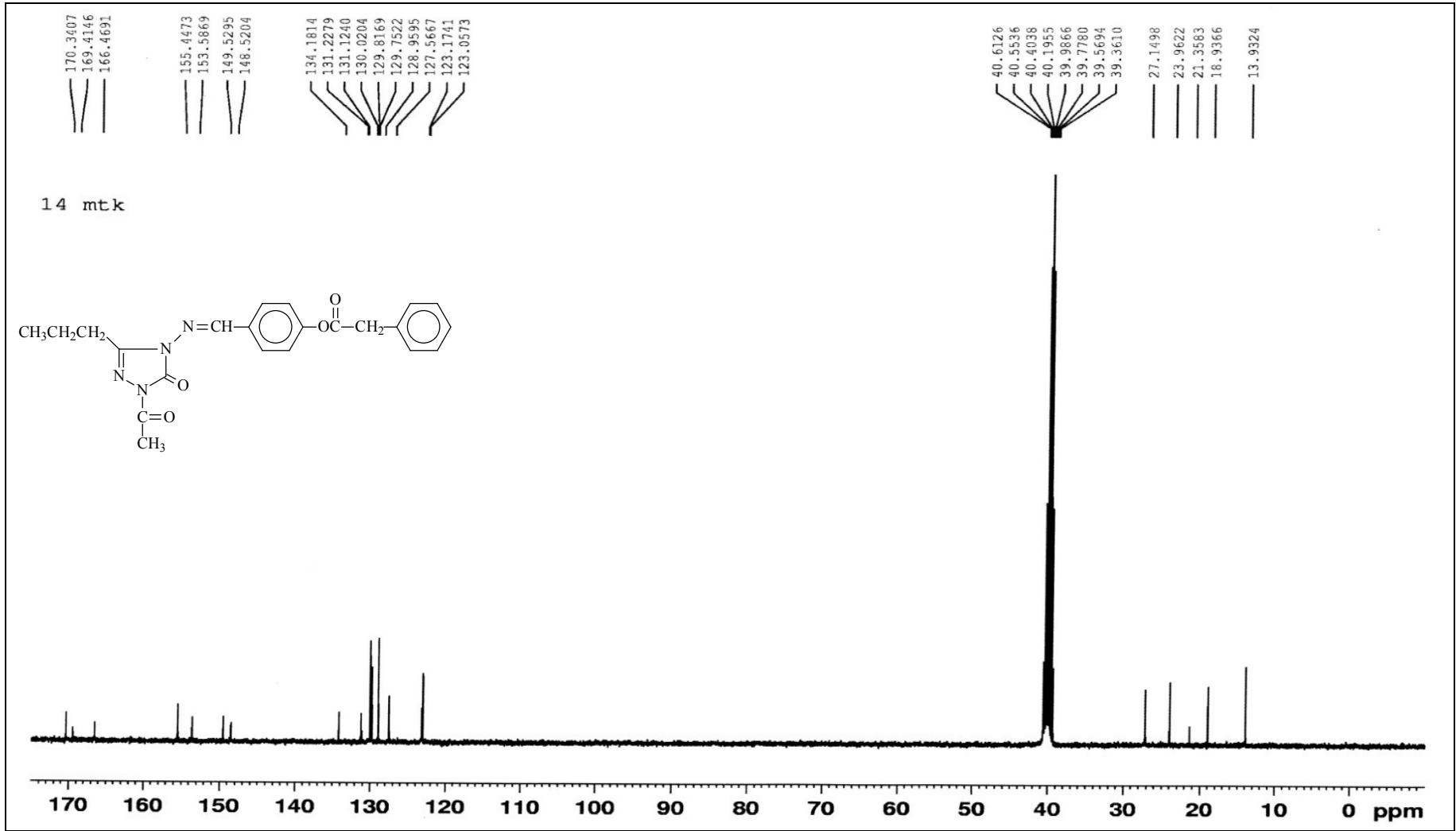
Ek Şekil 8. 94 Bileşiğinin UV Spektrumu

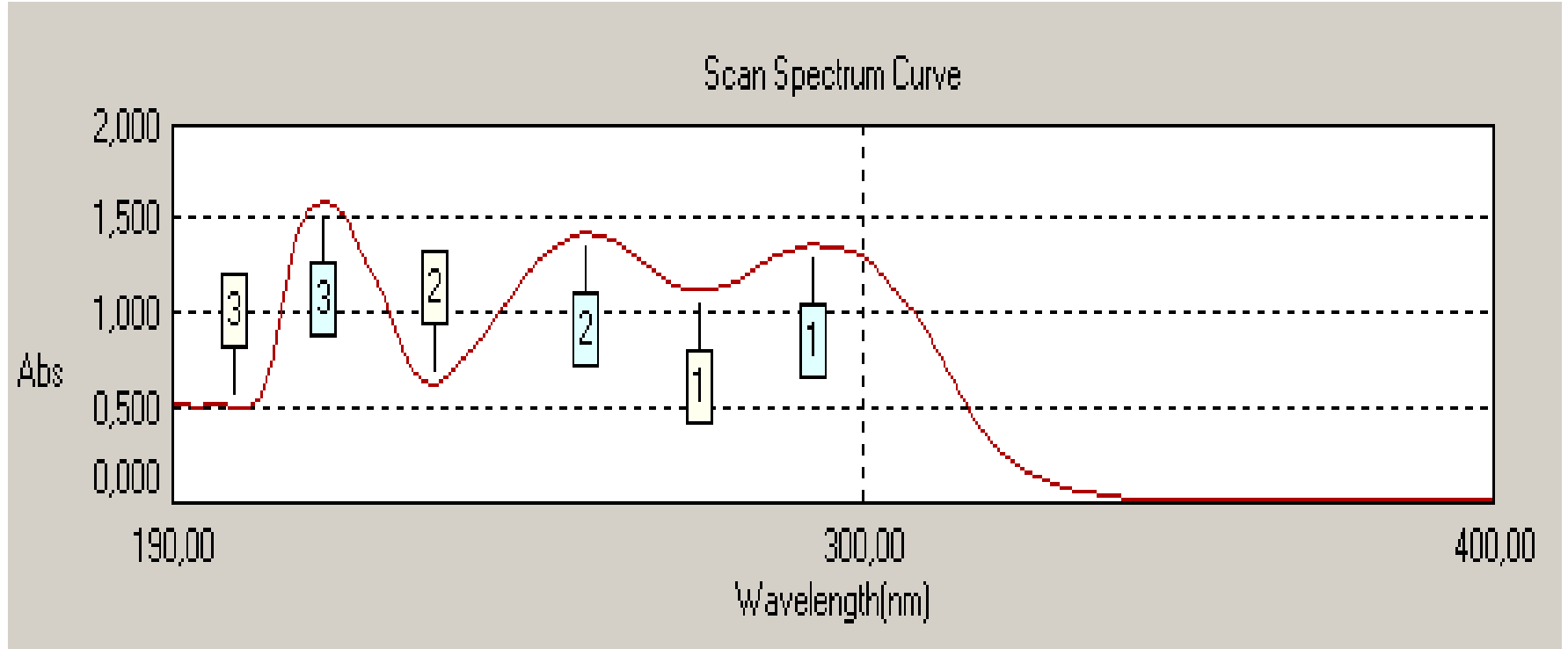


Ek Şekil 9. 95 Bileşiğinin IR Spektrumu

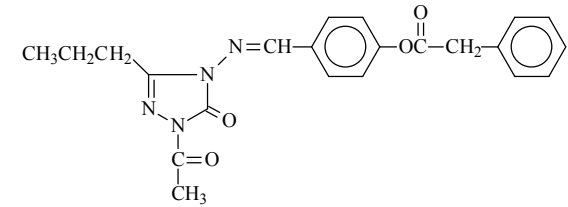


Ek Şekil 10. 95 Bileşiminin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

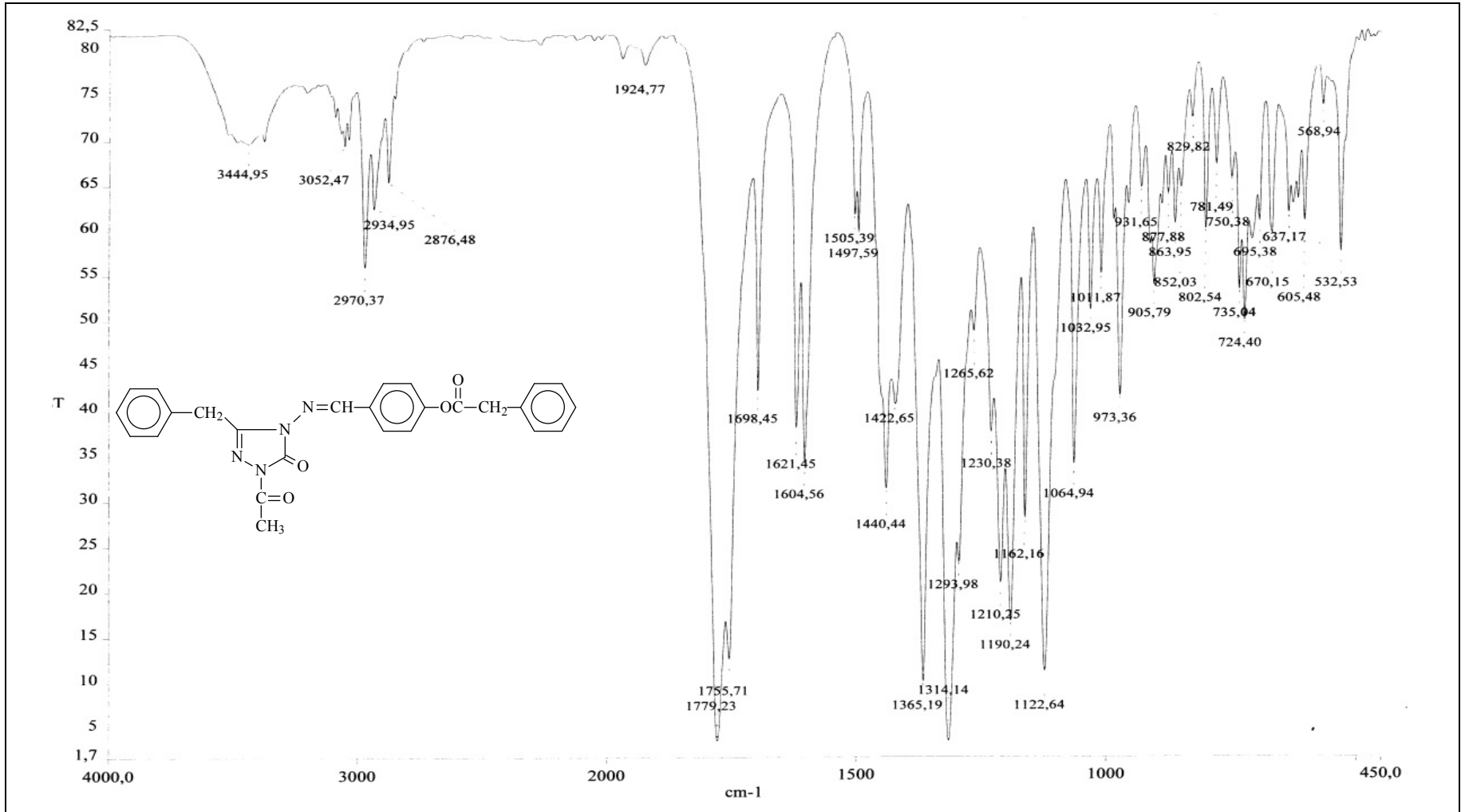
Ek Şekil 11. 95 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



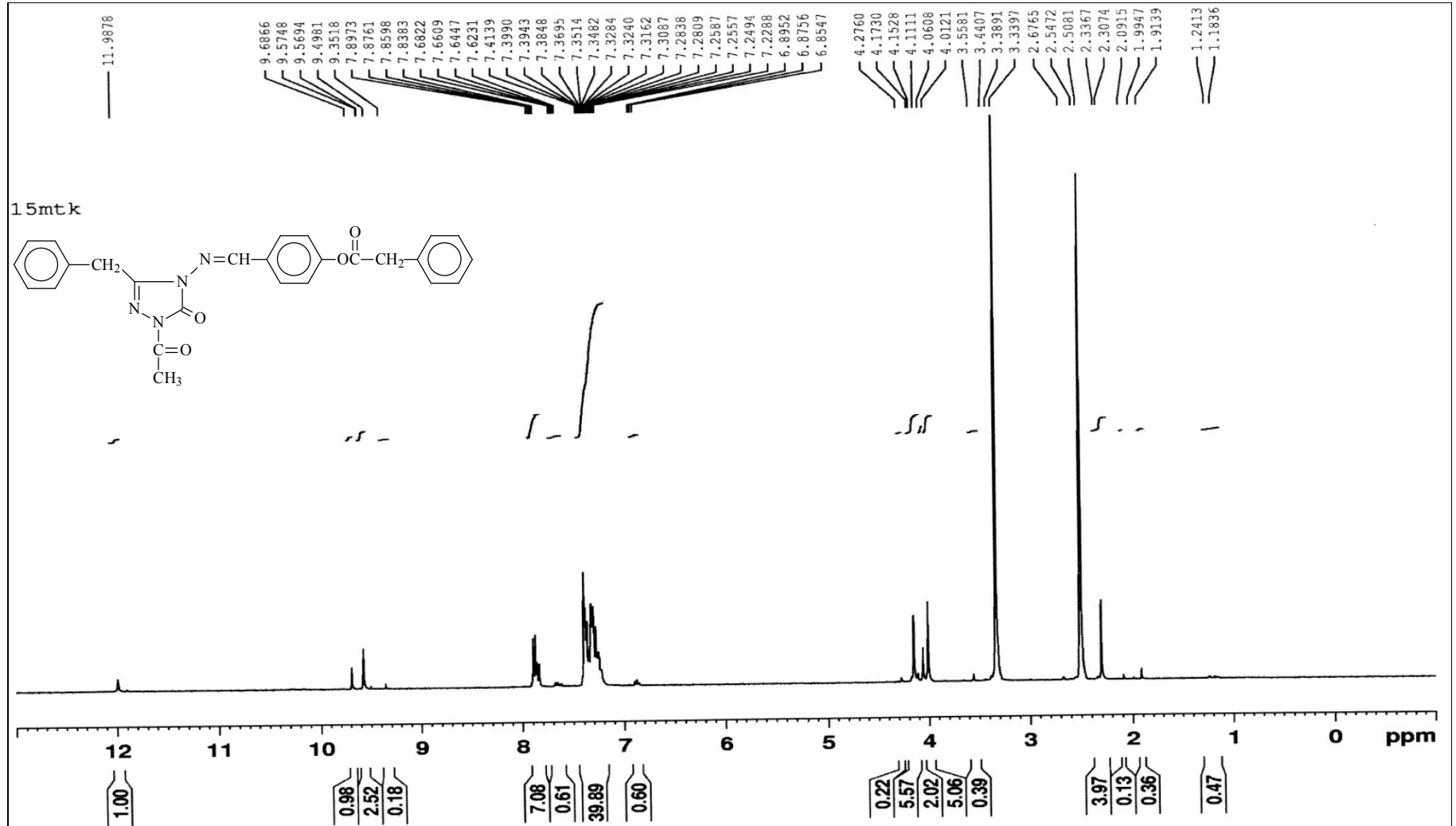
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	292,00	1,369	13877
2	256,00	1,429	14507
3	214,00	1,605	16294



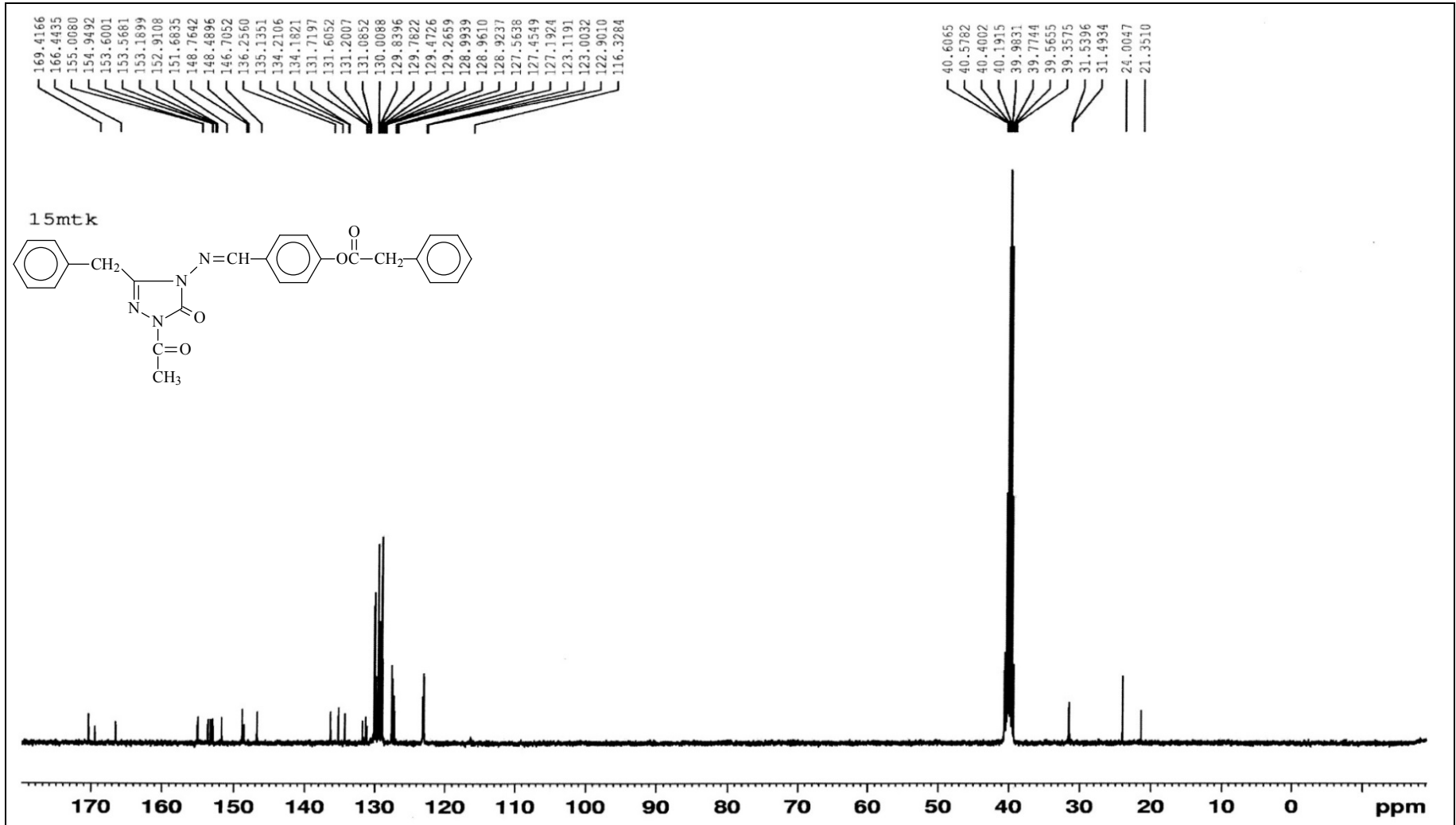
Ek Şekil 12. 95 Bileşiğinin UV Spektrumu

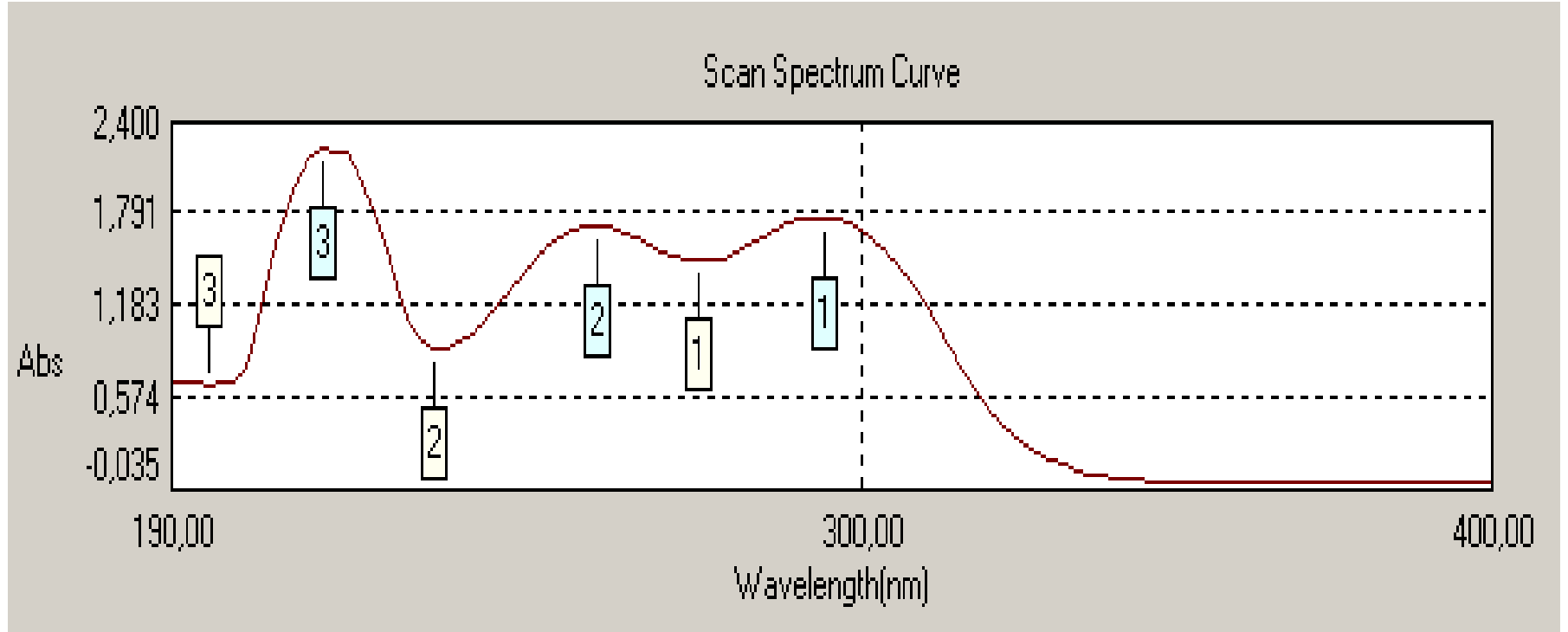


Ek Şekil 13. 96 Bileşiğinin IR Spektrumu

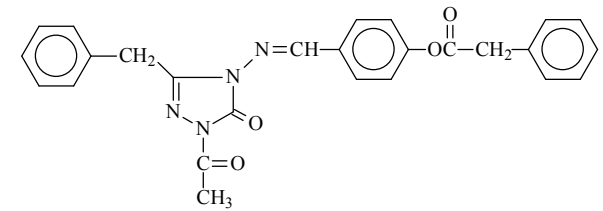


Ek Şekil 14. 96 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu

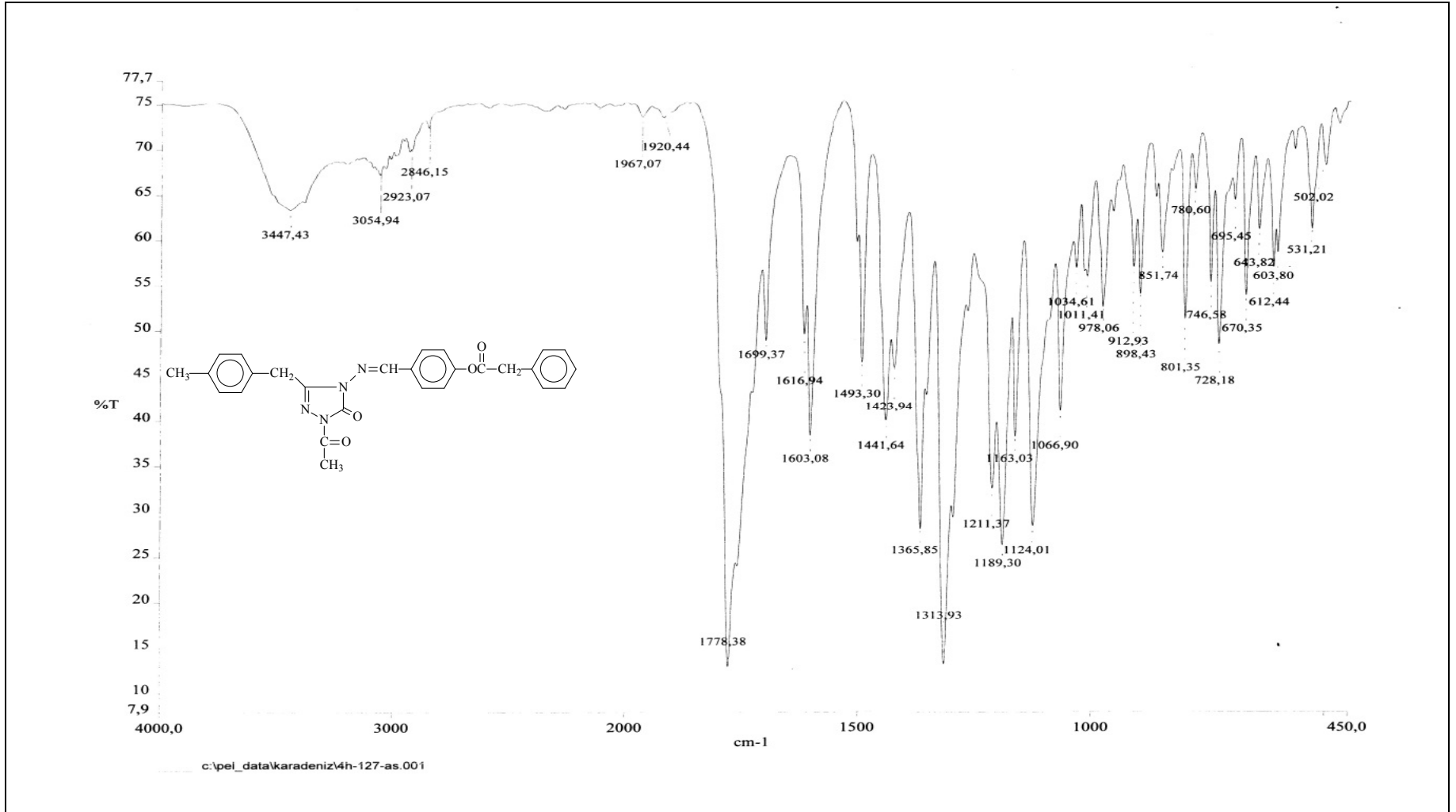
Ek Şekil 15. 96 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



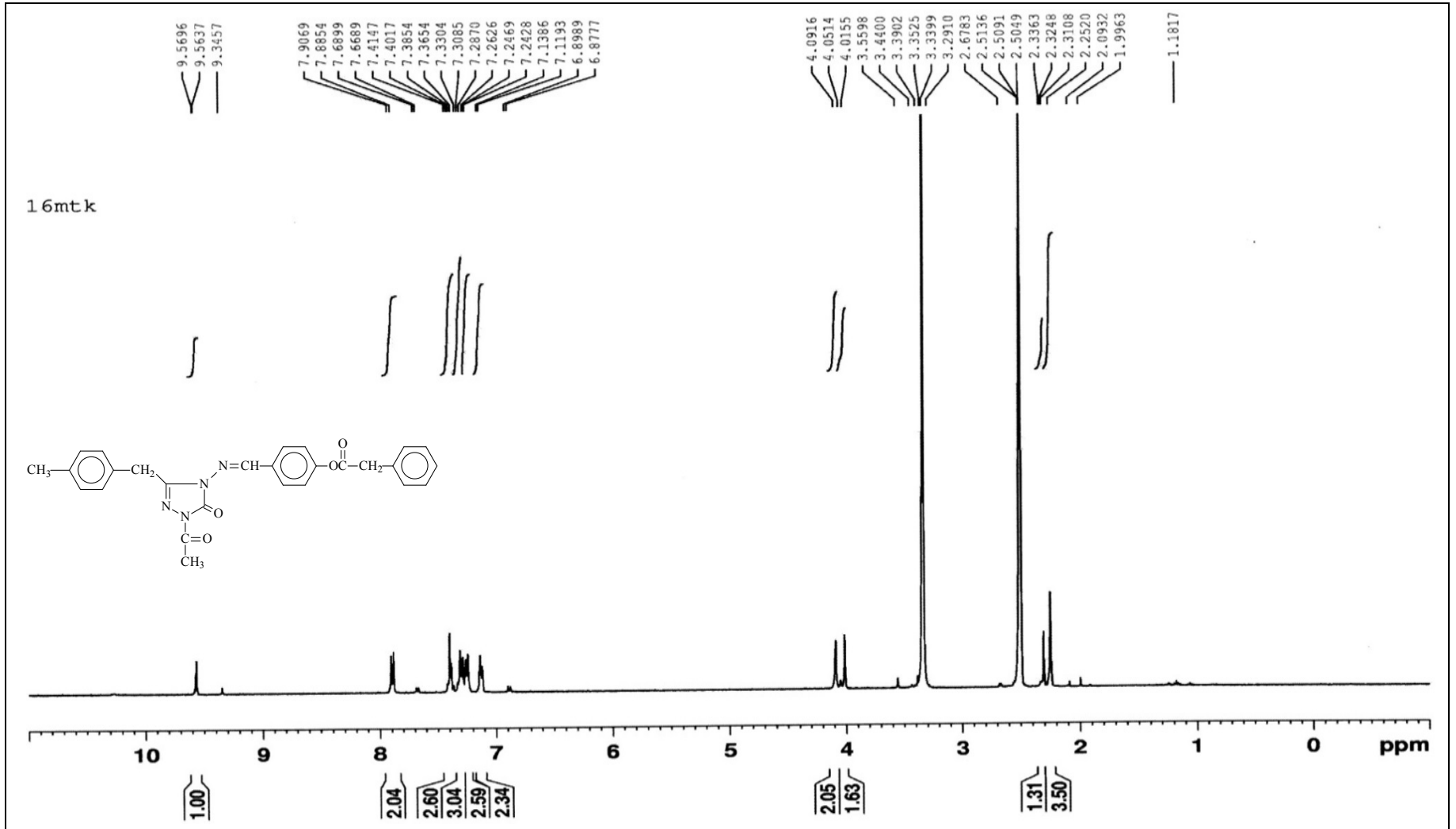
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	294,00	1,759	19965
2	258,00	1,729	19625
3	214,00	2,243	25459



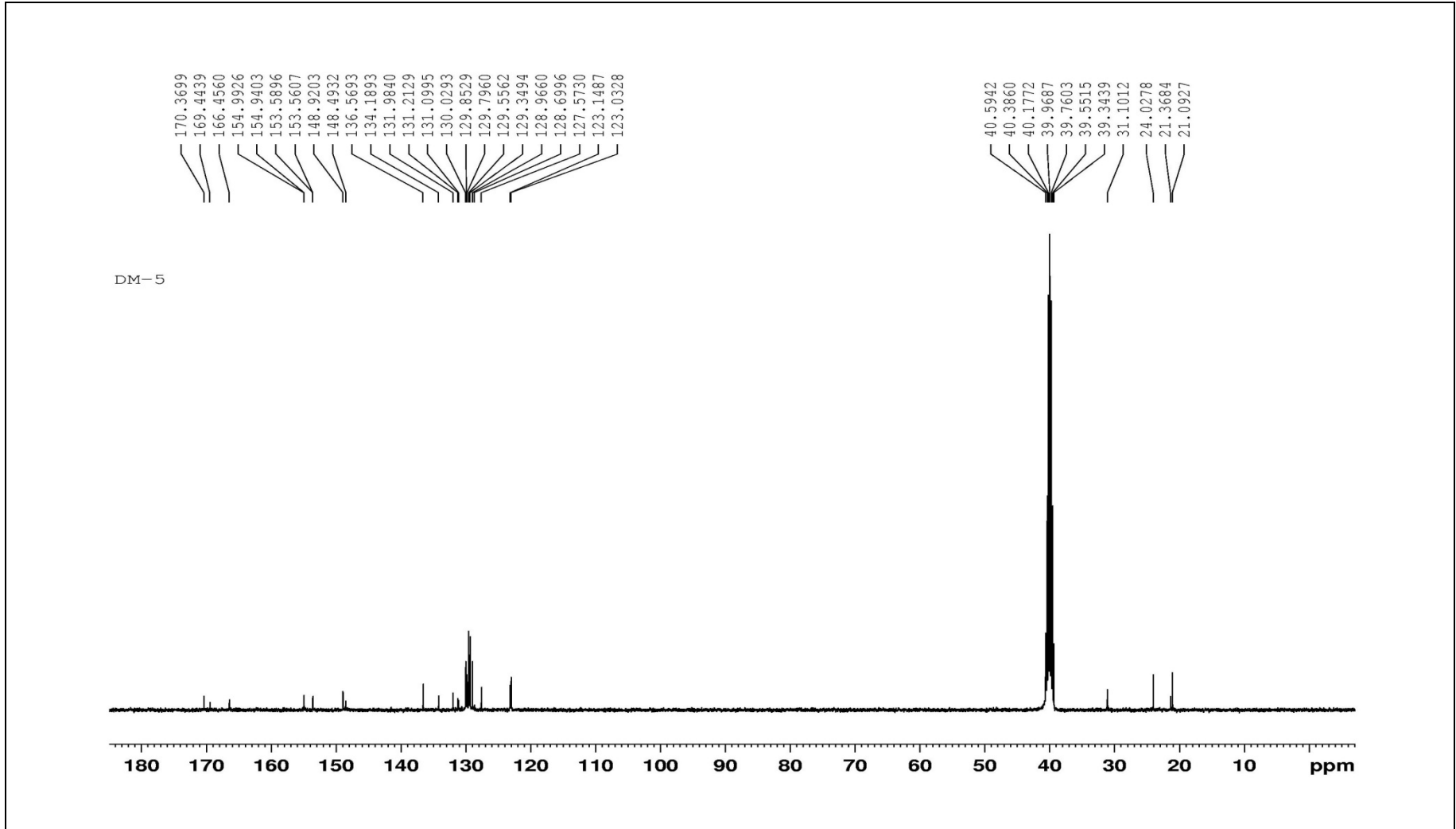
Ek Şekil 16. 96 Bileşiminin UV Spektrumu



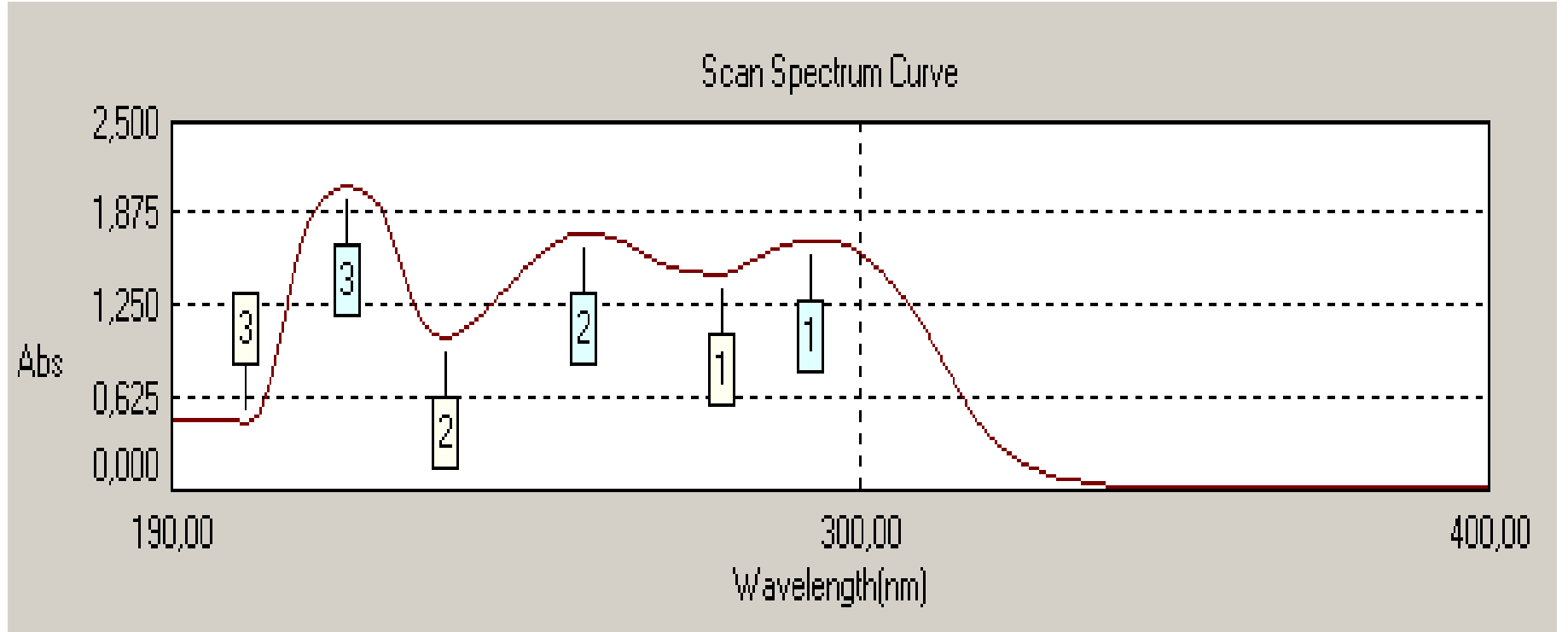
Ek Şekil 17. 97 Bileşiğinin IR Spektrumu



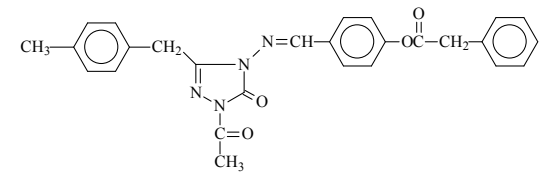
Ek Şekil 18. 97 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) Spektrumu



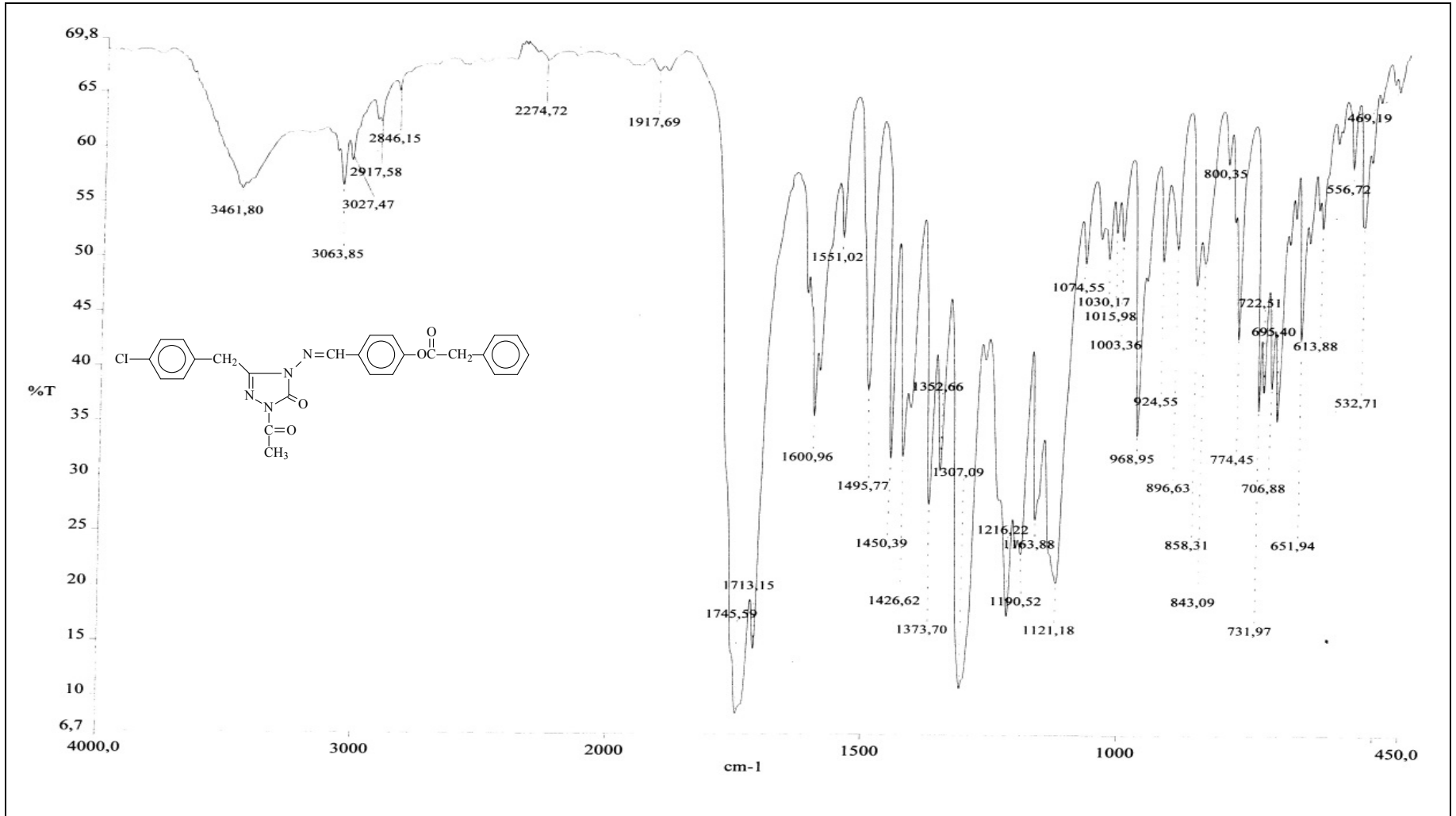
Ek Şekil 19. 97Bileşiminin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



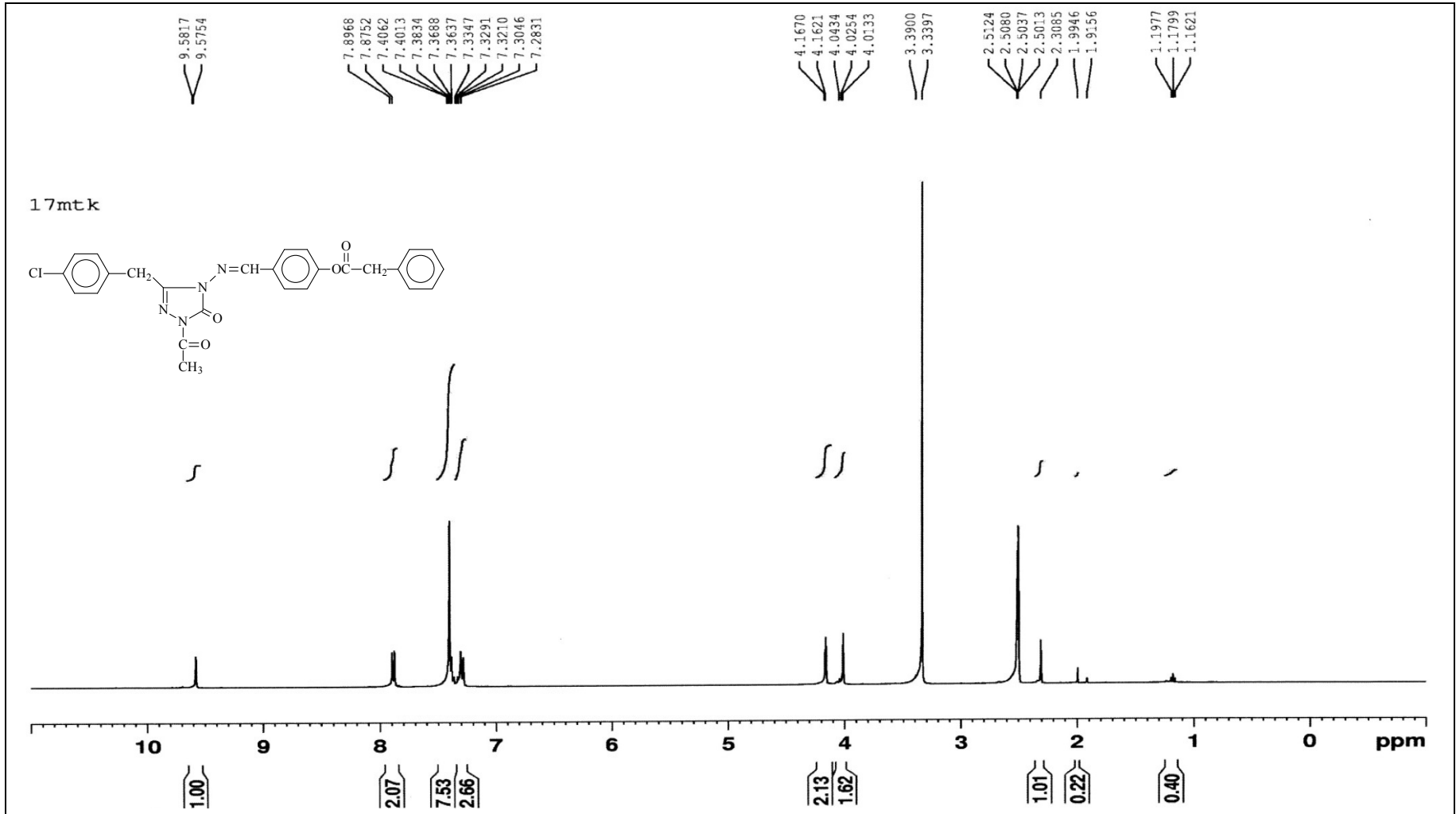
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	292,00	1,702	166862
2	256,00	1,757	172254
3	218,00	2,069	202843



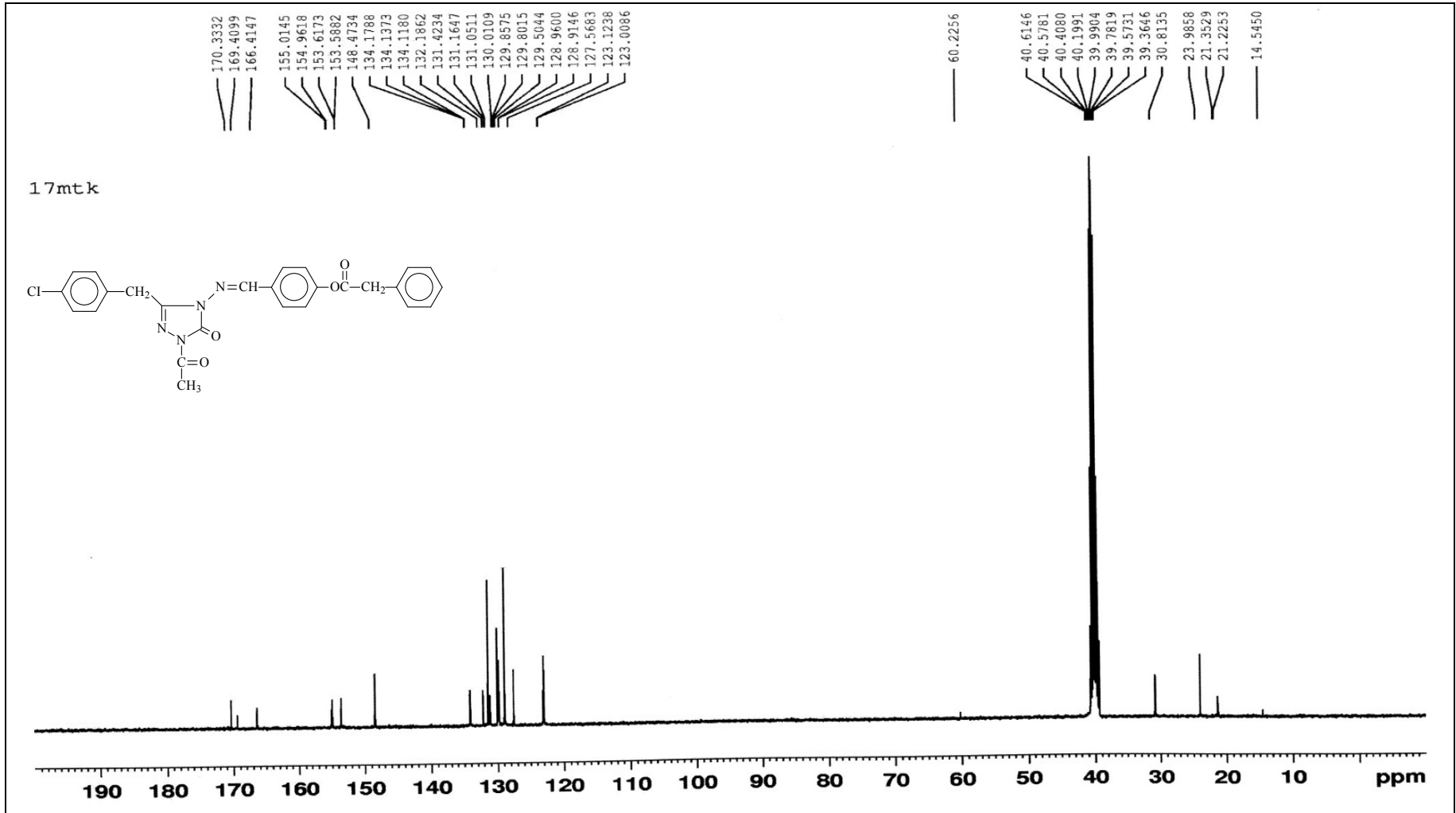
Ek Şekil 20. 97 Bileşiğinin UV Spektrumu

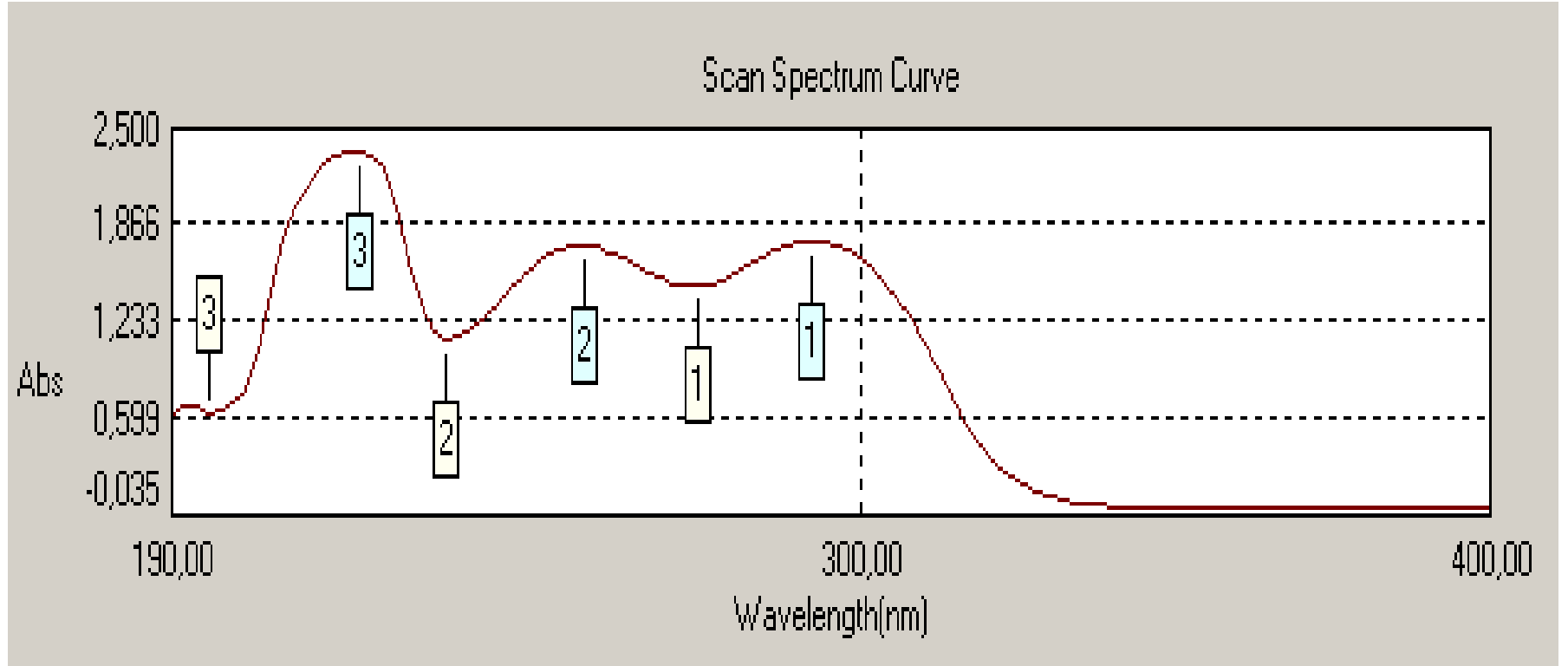


Ek Şekil 21. 98 Bileşiğinin IR Spektrumu

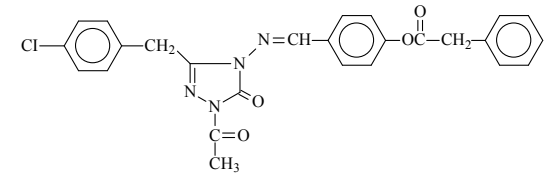


Ek Şekil 22. 98 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu

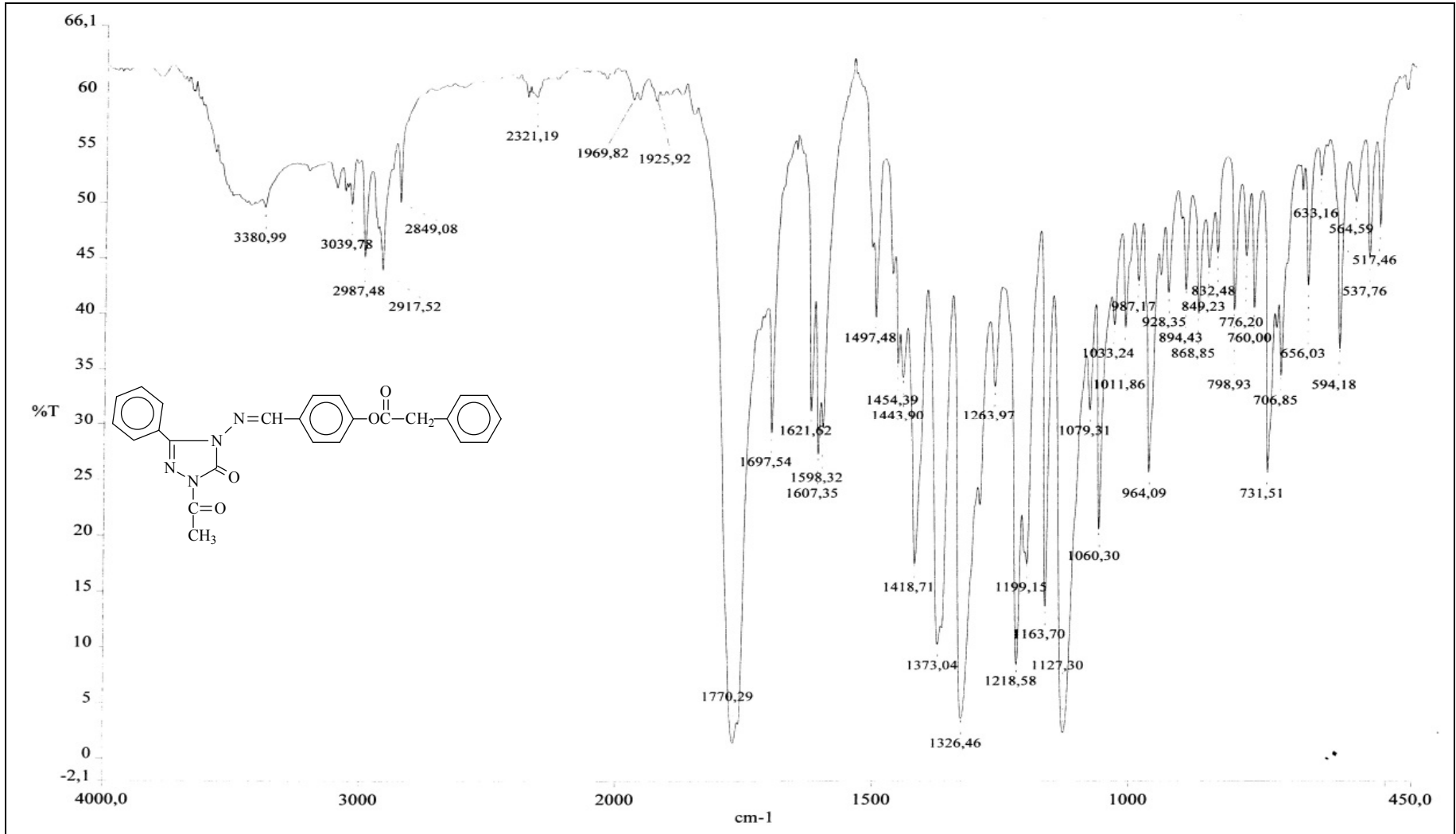
Ek Şekil 23. 98 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



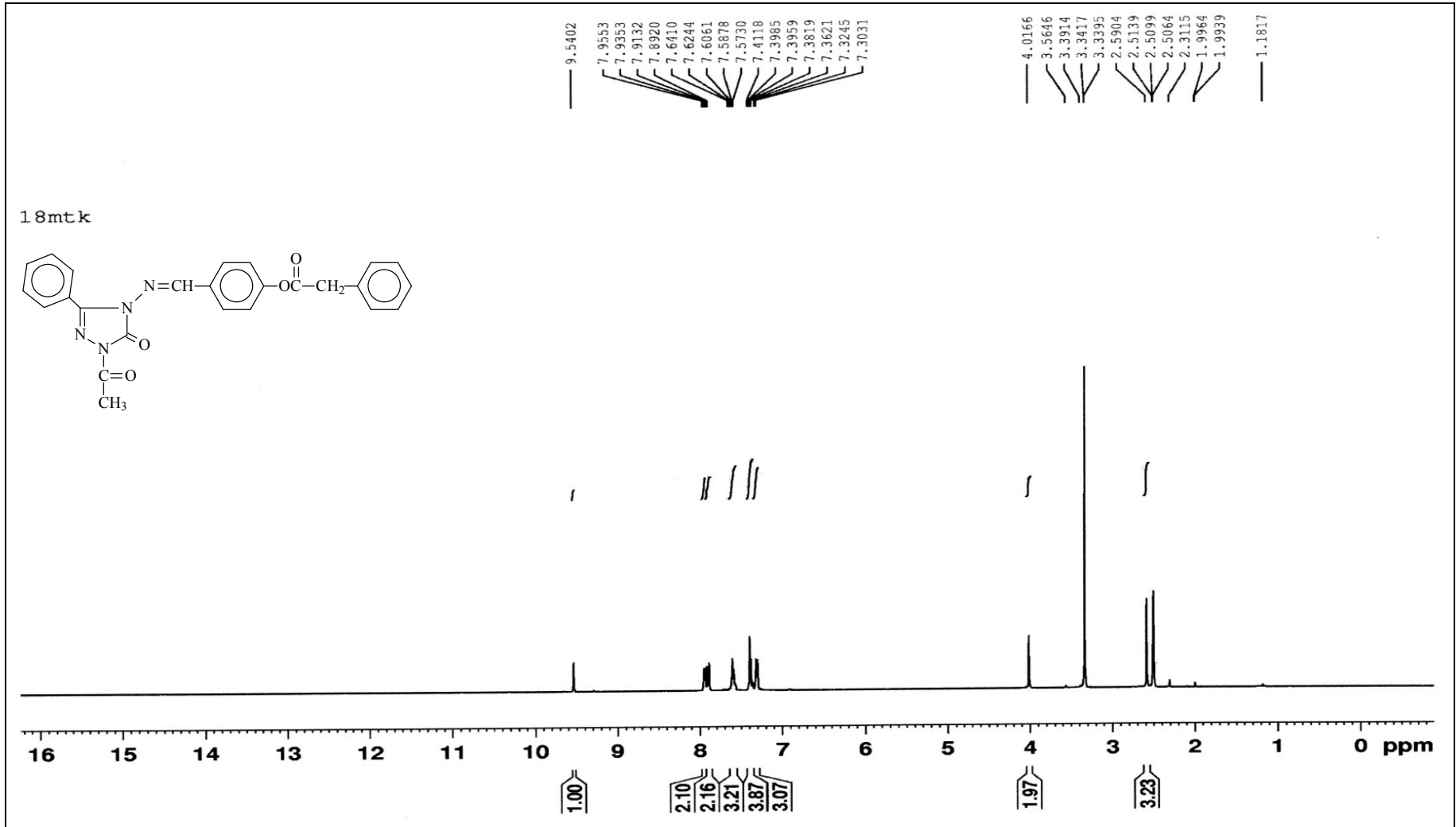
No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(£)
1	292,00	1,764	154736
2	256,00	1,746	153157
3	220,00	2,359	206929



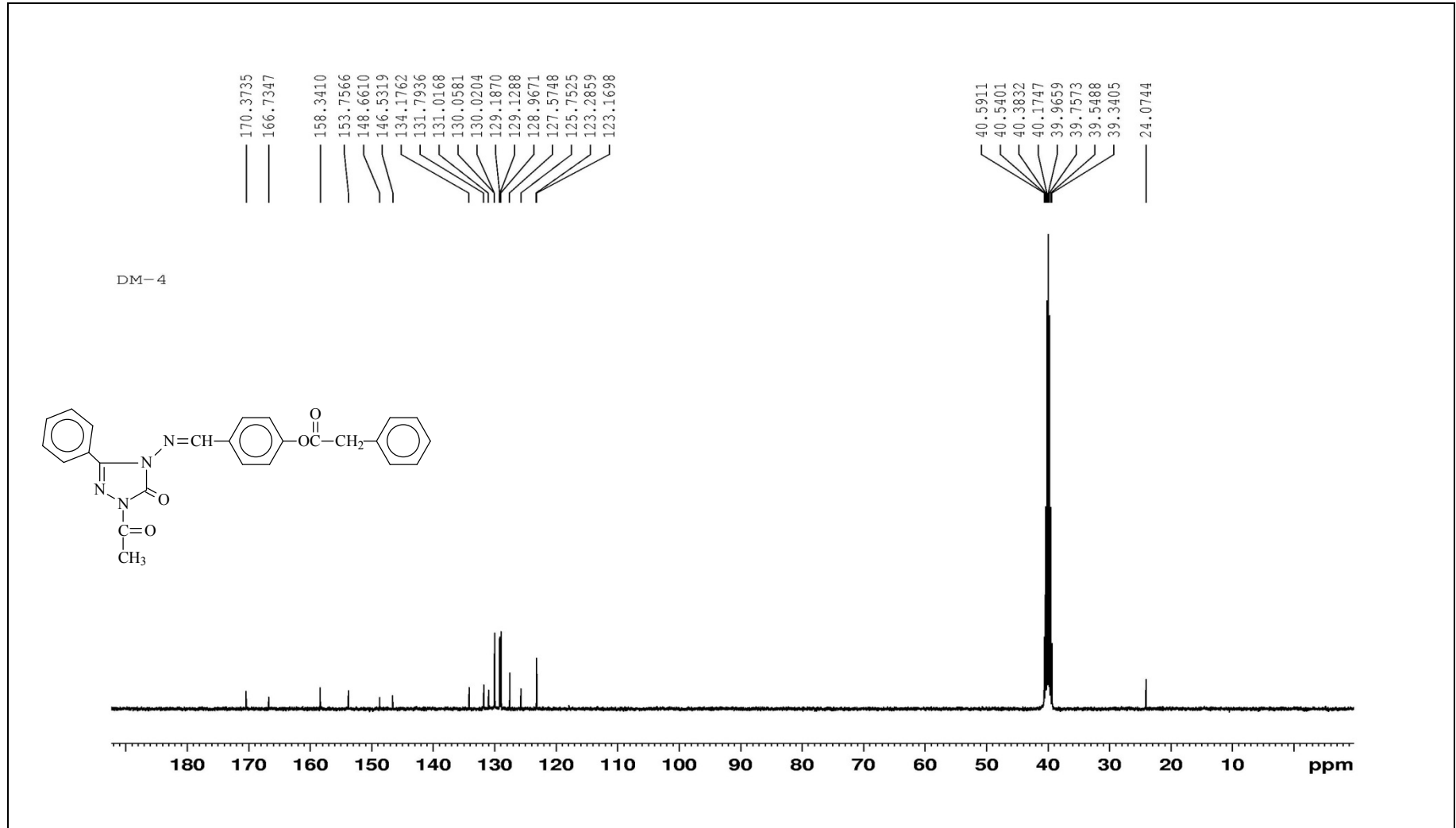
Ek Şekil 24. 98 Bileşiğinin UV Spektrumu



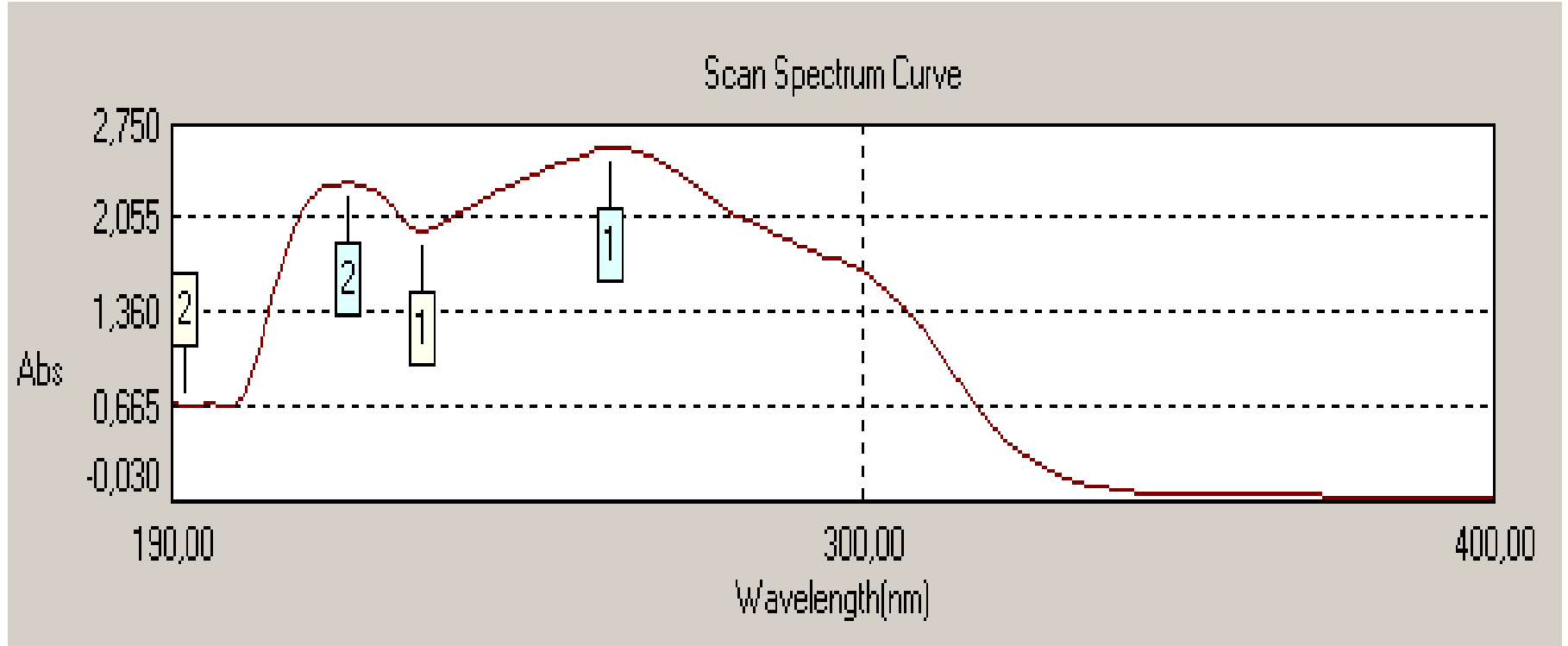
Ek Şekil 25. 99 Bileşiğinin IR Spektrumu



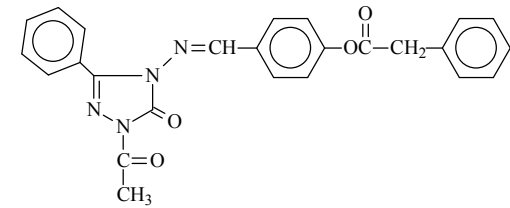
Ek Şekil 26. 99 Bileşiğinin ¹H-NMR (DMSO-d₆) Spektrumu



Ek Şekil 27. 99 Bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) Spektrumu



No.	Wavelength(nm)	Absorbans(A)	Molar Absorpsiyon Katsayısı(ε)
1	260,00	2,592	25920
2	218,00	2,337	23370



Ek Şekil 28. 99 Bileşiğinin UV Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İbrahim Halil KURT

Adresi : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Telefon No : 0 505 730 97 87

E Posta : i.halilkurt@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Yavuz Sultan Selim Lisesi (Gaziantep)

Lisans : Kafkas Üniversitesi (Kars)

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