

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**TRİSUBSTİTUE TRİAZOLLERİN SENTEZİ , KARAKTERİZASYONU VE
ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülcan KÖR

ŞUBAT-2010

TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**TRİSUBSTİTUE TRİAZOLLERİN SENTEZİ , KARAKTERİZASYONU VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Gülcan KÖR

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“Yüksek Lisans (Kimya)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 13.01.2010
Tezin Savunma Tarihi : 26.02.2010**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Kemal SANCAK
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurettin YAYLI
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şule BAHÇECİ**

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Salih TERZİOĞLU

Trabzon 2010

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans Tez çalışmam boyunca maddi ve manevi her konuda desteğini , fikirlerini, deneyimlerini esirgmeden paylaşan ve çabalarıyla , bize sunduğu tüm laboratuvar imkanları ile hem yetişmemde hem de bu tezin ortaya çıkmasında en büyük pay sahibi olan danışmanım Doç. Dr. Kemal SANCAK ‘ a müteşekkirim .

Çalışmalarım boyunca her konuda yardımcı olmak için ellerinden geleni yapan , eksiklerimizin giderilmesinde sürekli yanımızda olan , büyük anlayış göstererek desteklerini eksik etmeyen hocalarım Yrd. Doç. Dr. Yasemin ÜNVER ve Arş. Gör. Esra DÜĞDÜ ‘ ye teşekkürlerimi borç bilirim .

Tez çalışmalarım boyunca gerek laboratuvar çalışmaları, gerekse diğer çalışmalarda büyük çaba ve fedakarlık göstererek bu tezin oluşturulmasında bana yardımcı olan, maddi ve manevi anlamda her zaman yanımda olan , yüksek lisans öğrencisi , dostum , Dilek ÜNLÜER ‘e minnettarım .

Antioksidan tayin çalışmalarımın gerçekleştirilmesinde, yardımlarını ve imkanlarını esirgemeyen Prof.Dr. Münevver SÖKMEN ‘ e teşekkürlerimi sunarım .

Maddi ve manevi fedakarlıkları ile bugünlere gelmemde , akademik çalışmalarımda ve tez çalışmam süresince her konuda benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim .

Ayrıca çalışmalarım süresince imkanlarımdan yararlandığım tüm Kimya Bölümü ‘ ne teşekkür ederim.

Gülcan KÖR
Trabzon 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	IX
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	19
2.1. Bileşiklerin Sentezi.....	19
2.1.1. 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)- 3,5-dimetıl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol Sentezi.....	19
2.1.2. 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-etıl-5-metıl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol Sentezi.....	20
2.1.3. 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-metıl-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol Sentezi.....	21
2.1.4. 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3,5-difenıl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol Sentezi.....	22
2.1.5. 4-(4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenol Sentezi.....	23
2.1.6. 3-(4-klorofenıl)-4-(3,4-dimetoksiyfeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-4 <i>H</i> -1,2, 4-triazol Sentezi.....	24
2.1.7. 4-(5-benzıl-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenol Sentezi.....	25
2.1.8. N'-acetyl-2-(4-bromophenıl)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl) acetohidrazonamide Sentezi.....	26
2.1.9. 4-(2-(3,5-difenıl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol Sentezi.....	27
2.1.10. 4-(2-(3-(4-hidroksifenıl)-5-(tiyofen-2-ilmetıl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen- 1,2-diol Sentezi.....	28
2.1.11. 4-(2-(3-benzıl-5-(4-hidroksifenıl)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol Sentezi.....	29
2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Tayinleri.....	30
2.2.1. DPPH Yöntemi.....	30

3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	31
3.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Spektroskopik Verileri ve Değerlendirilmeler	31
3.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmeleri	42
4.	SONUÇLAR	47
5.	ÖNERİLER	53
6.	KAYNAKLAR.....	54
7.	EKLER	57
	ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Bu çalışmada, 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin'in, bir seri N¹-açil(aril) benzo(aseto)hidrazonat'la (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42) reaksiyonundan yeni 7 adet, 4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (46), 4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol (47), 4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3-metil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol (48), 4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol (49), 4-[4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (50), 3-(4-klorofenil)-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol (51) ve 4-[5-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (52) bileşikleri sentezlenmiştir. Aynı yöntemle 2-(3,4-dimetoksifenil) etilamin'in, etil N'-asetil-2-(4-bromofenil)asetohidrazonat (43) ile reaksiyonu sonucu N'-asetil-2-(4-bromofenil)-N-(3,4-dimetoksifenetil)asetohidrazonamit (53) bileşiği elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden birkaçı ile (49, 50 ve 52) BBr₃ reaksiyonundan katekol türevi olan 3 adet 4-(2-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (55), 4-(2-(3-(4-hidroksifenil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (56), 4-(2-(3-benzil-5-(4-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (57) bileşiklerine ulaşılmıştır.

Katekol türevi taşıyan bileşikler, DPPH ve β-Karoten (Linoleik Asit Oksidatif İnhibisyon) yöntemleri kullanılarak test edilmiş, tümü pozitif sonuçlar vermiştir.

Sentezlenen orijinal nitelikte 11 adet bileşiğin yapı aydınlatılması IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopisi yöntemleri kullanılarak yapılmıştır ve sentezlere ilişkin reaksiyon mekanizmaları önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: N¹-açil(aril) benzo(aseto)hidrazonat, Katekol, 1,2,4-triazol, DPPH, 3,4-dimetoksifeniletilamin, Bortribromür, Antioksidant.

SUMMARY

Synthesis, Characterisation and Antioxidant Activity Examination of Trisubstitue Triazoles

In this study, new 7 compounds 4-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-3,5-dimethyl-4H-1,2,4-triazole (46), 4-(3,4- dimethoxyphenylethyl)-3-ethyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole (47), 4-(3,4- dimethoxyphenylethyl)-3-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole (48), 4-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-3,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazole (49), 4-[4-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]phenol (50), 3-(4-chlorophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol (51) ve 4-[5-benzyl-4-(3,4- dimethoxyphenylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]phenol (52) were synthesized from reaction 2-(3,4-dimethoxyphen) ethanamine and a series of N¹-acyl(aryl) benzo(aceto)hydrazonates. In the same way, N'-acetyl-2-(4-bromophenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl) acetohydrazonamide (53) was obtained from the reaction of 2-(3,4-dimethoxyphen) ethanamine and hydrazine. Some of these compounds were treated with BBr₃ to obtain new 3 catechol containing compounds namely, 4-(2-(3,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)ethyl)benzen-1,2-diol (55), 4-(2-(3-(4-hydroxyphenyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)ethyl)benzen-1,2-diol (56), 4-(2-(3-benzyl-5-(4-hydroxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)ethyl)benzen-1,2-diol (57).

Compounds containing catechol character were tested for their antioxidant properties employing DPPH and β -caroten (Linoleic Acid Inhibition) assay and all of them gave pozitive results.

The structure of 11 new compounds synthesized in this study were analyzed by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy and reaction mechanisms were proposed for the general sythesis.

Key Words: N¹-acyl(aryl) benzo(aceto)hydrazonate, catechol, 1,2,4-triazol, DPPH, 3,4-dimethoxyphenylethylamin, Bortribromide, Antioxidant.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

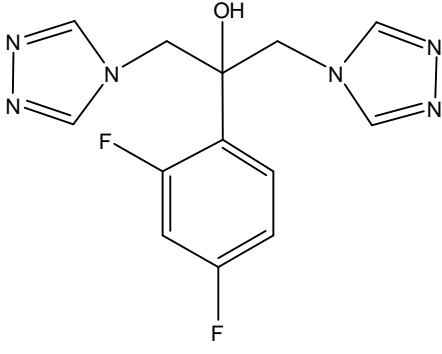
Şekil 1. 55 nolu bileşiğin DPPH ile antioksidan aktivitesinin deneysel sonuç grafiği.....	43
Şekil 2. 56 nolu bileşiğin DPPH ile antioksidan aktivitesinin deneysel sonuç grafiği	43
Şekil 3. 57 nolu bileşiğin DPPH ile antioksidan aktivitesinin deneysel sonuç grafiği	44
Şekil 4. 54 tipi bileşiklerin % IC ₅₀ (µg / ml) değerleri	44
Şekil 5. 54 tipi bileşiklerin DPPH ile antioksidan aktivitelerinin karşılaştırmalı sonuç grafiği	45
Şekil 6. 54 tipi bileşiklerin DPPH ile antioksidan aktivitelerinin karşılaştırmalı % IC ₅₀ (µg /ml) değerlerinin grafiği	45

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Formüller tablosu.....	11
Tablo 2. 45 tipi bileşiklere ait IR spektrum verileri.....	32
Tablo 3. 45 tipi bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum verileri	33
Tablo 4. 45 tipi bileşiklere ait ¹³ C-NMR (APT) spektrum verileri	36
Tablo 5. 53 bileşiğine ait IR spektrum verileri	38
Tablo 6. 53 bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrum verileri	38
Tablo 7. 53 bileşiğine ait ¹³ C-NMR (APT) spektrum verileri	39
Tablo 8. 54 tipi bileşiklere ait IR spektrum verileri.....	40
Tablo 9. 54 tipi bileşiklere ait ¹ H-NMR spektrum verileri	40
Tablo 10. 54 tipi bileşiklere ait ¹³ C-NMR (APT) spektrum verileri.....	41

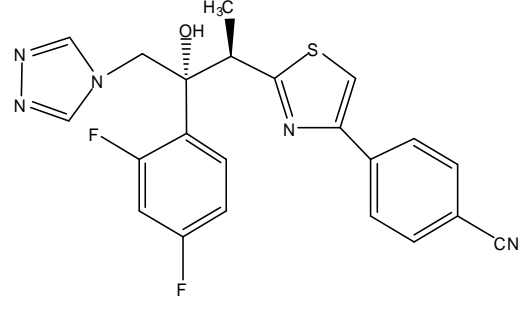
SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Bağlı Proton Testi
CDCl ₃	: Dötoro Kloroform
DMSO	: Di Metil Sülfoksit
DPPH	: 2,2-Di Fenil Pikril Hidrazil
E.n.	: Erime noktası
IR	: İnfraret Spektroskopisi
IC ₅₀	: Yüzde 50 İnhibisyon değeri
KBr	: Potasyum Bromür
m	: Multiplet
R	: Alkil
TMS	: Tetra Metil Silan
⁰ C	: Santigrat derece
¹³ C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans



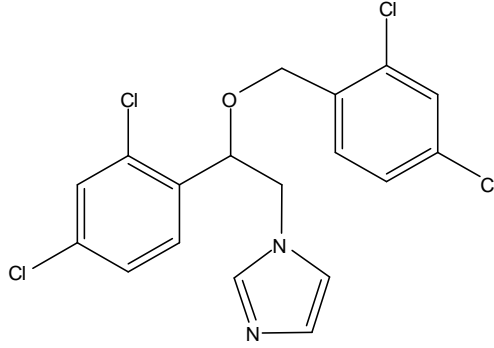
flukonazol

5



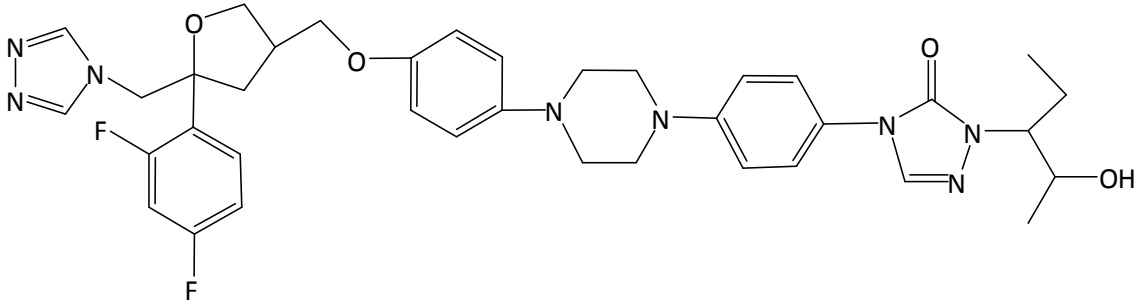
ravukonazol

6



mikonazol

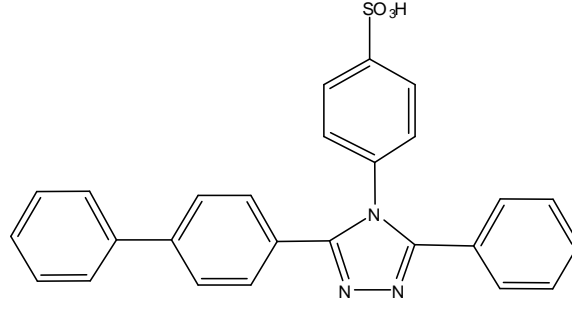
7



posakonazol

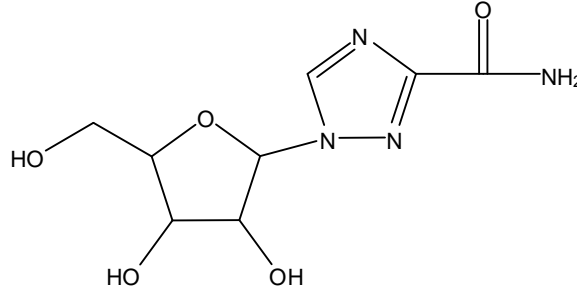
8

Öte yandan bazı 3,4,5-trifenil-1,2,4-triazol türevlerinin özellikle uyuma hastalığı olarak bilinen Chagas hastalığına karşı oldukça etkili ilaçlar sınıfından olduğu bilinmektedir [1].



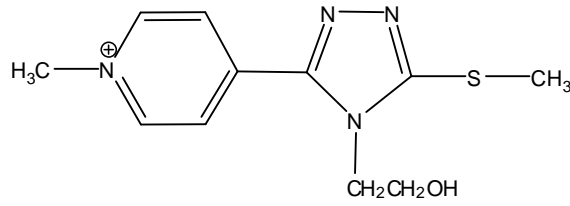
9

Diğer taraftan DNA ve RNA virüslerine karşı etkili bir antiviral ilaç olarak dizayn edilen ribavirin, bünyesinde formilamit-1,2,4-triazol çekirdeği ihtiva eden bir bileşiktir [2].



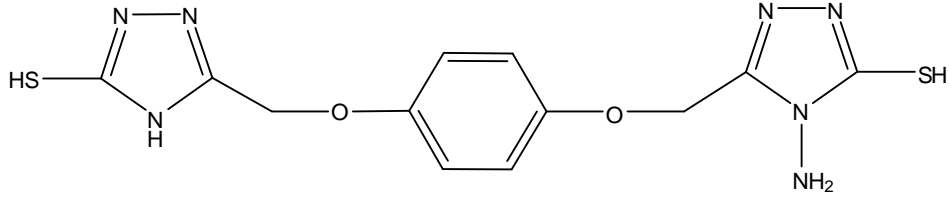
10

1,2,4-triazollerin bazı piridinyum türevlerinin yüksek antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları belirtilmektedir [3].



11

1,2,4-triazollerin 4-amino-5-merkapt türevlerinin kanser tümörlerine karşı etkili bileşikler oldukları belirlenmiştir [4].

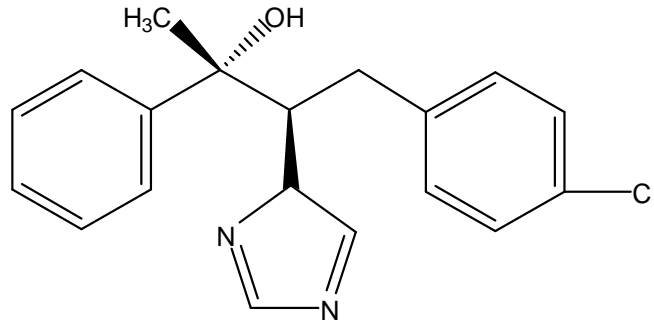


12

Öte yandan insan metabolizmasında gelişen serbest radikallerin Parkinson's, Alzhemier ve bir kısım kanser türlerinin ortaya çıkışıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir [5].

Aynı çalışmalarda oksidatif stres kavramının serbest radikal oluşumunu arttırdığı buna bağlı olarak canlı metabolizmada yağlar, nükleik asitler, proteinler gibi biyomolekülleri değişime ve başkalaşıma uğrattığı bildirilmektedir. Başlıca serbest türler olan reaktif azot türleri (RAT ; reaktive nitrogen species=RNS) ve reaktif oksijen türlerinin (ROT ; reactive oxygen species= ROS) etkilerinin ortadan kaldırılmasına yönelik önemli çalışmalar ortaya konulmuştur. Bu amaçla birçok heterosiklik bileşiğin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır [6]. Bu amaca paralel olarak bazı triazol içerikli indol türevleri üzerine yapılan benzer bir çalışma da 3-[(1H-1-indolil)metil]-4-amino-4,5-dihidroksi-1H,1,2,4-triazol-5-tiyon [7] bileşiğinin reaktif oksijen türevlerine karşı etkili olduğu ve kalp düzenleyici rol üstlendiği belirlenmiştir.

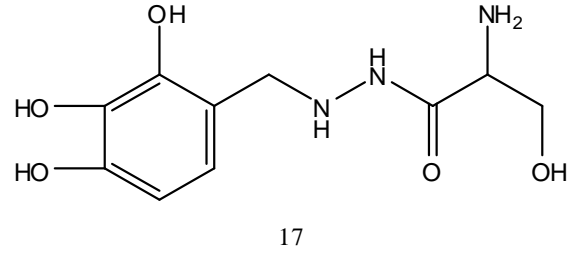
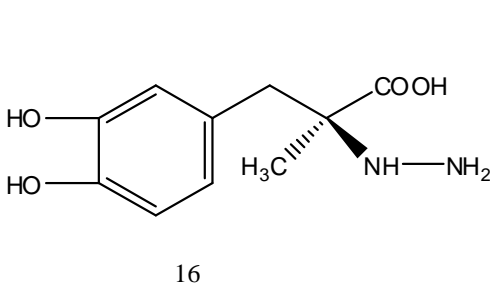
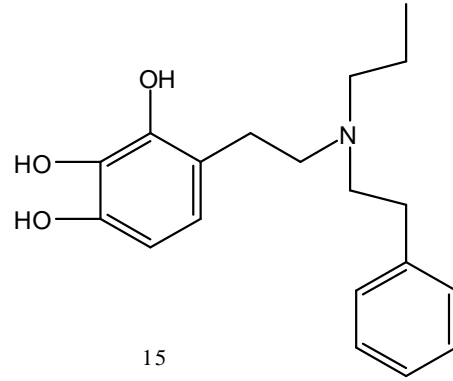
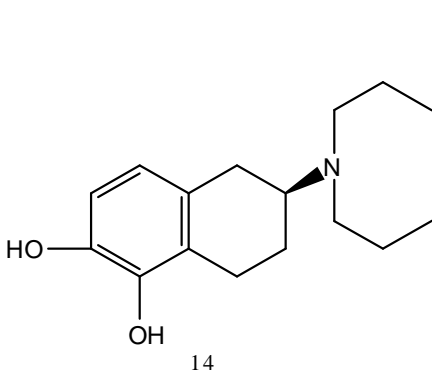
Brassinazol olarak bilinen 1,2,4-triazolün, 4-klorofeniletülin türevi (13) steroidlerin biosentezinde inhibitör özellik gösterdiği ve bitkilerde büyüme hormonu olarak davrandığı belirlenmiştir.



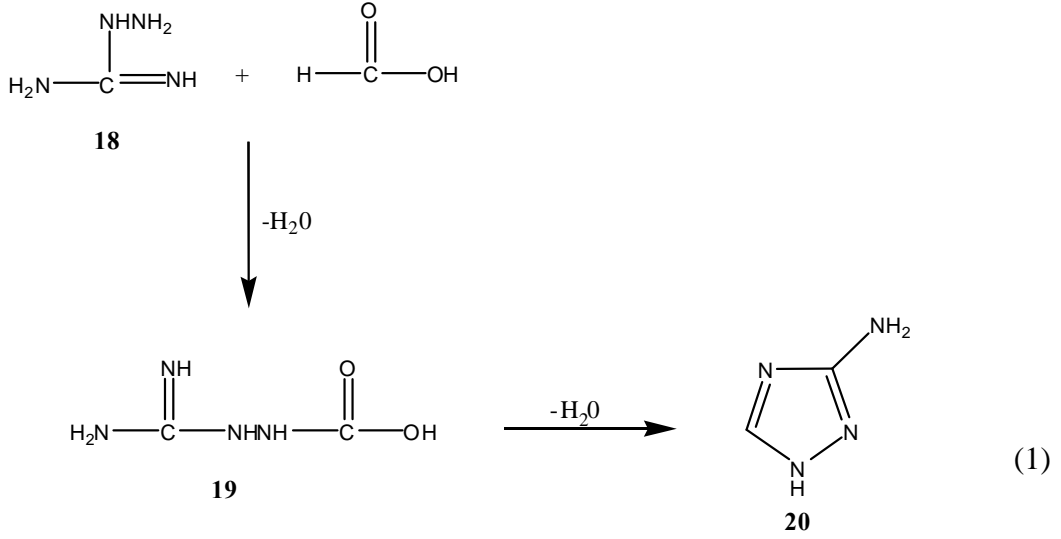
13

Parkinson hastalığı insan beyinde dopamin azalmasından kaynaklanmaktadır. L-dopa vücutta dopamine dönüşmekte olup 3,4-dihidroksifeniletülin türevi olarak bilinmektedir. Dopa'nın vücuttaki yan etkilerini ortadan kaldırabilmek için dopa benzeri

biyokimyasal davranışları sergileyen model bileşikler üzerine sentez çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Bunlara model olan bileşikler hidroksi ve dihidroksi feniletilamin ana çekirdeği olmak üzere belli başlı olanları; aminotetralin-5,6-dihidroksidi dopa trialkilamin (14), (3-hidroksifenil)-(3-fenilpropirazilamin (15), karbidopa (16), benserazid (17) şeklinde formüllendirilmiştir. Bu ve benzer katekol amin türevleri günümüzde Parkinson hastalığının tedavisinde ümit verici modeller olarak yer almaktadır [8].

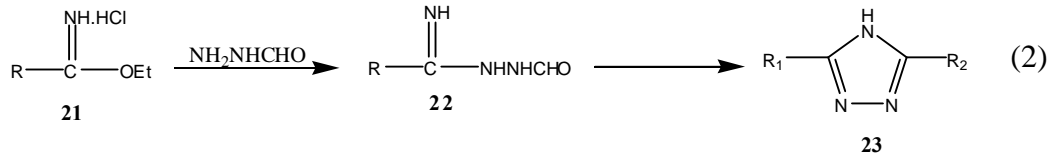


Literatürel kaynaklarda, genel olarak 1,2,4-triazol bileşiklerinin eldesi için çeşitli sentez yöntemleri kullanılmaktadır. Amitrol olarak da bilinen 3-aminotriazolün (20) sentezi, N-aminokuanidin (18) ile formik asidin reaksiyonundan gerçekleştirilmiştir (1), [9].

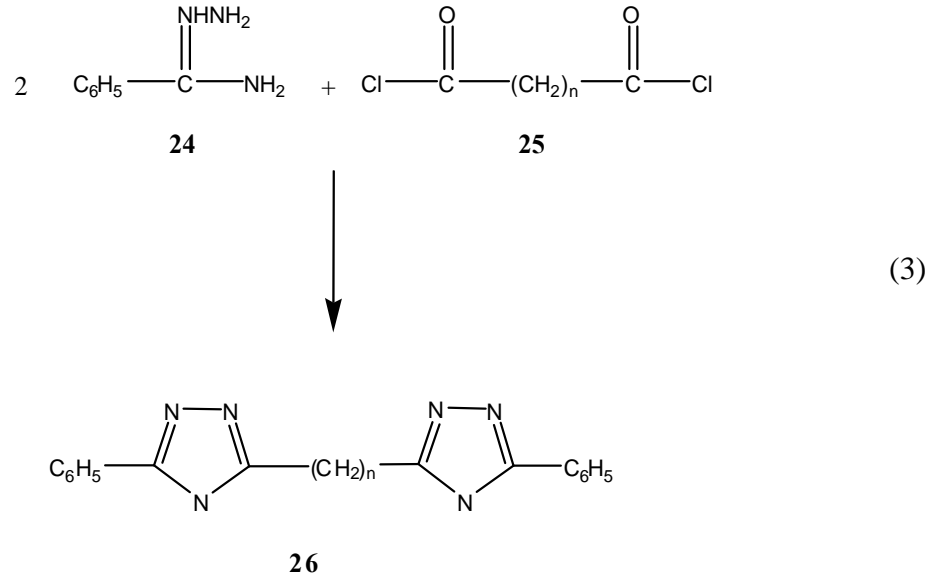


Reaksiyonun intermediat olarak N-(formilamino)-guanidin (19) üzerinden ilerlediği bildirilmektedir.

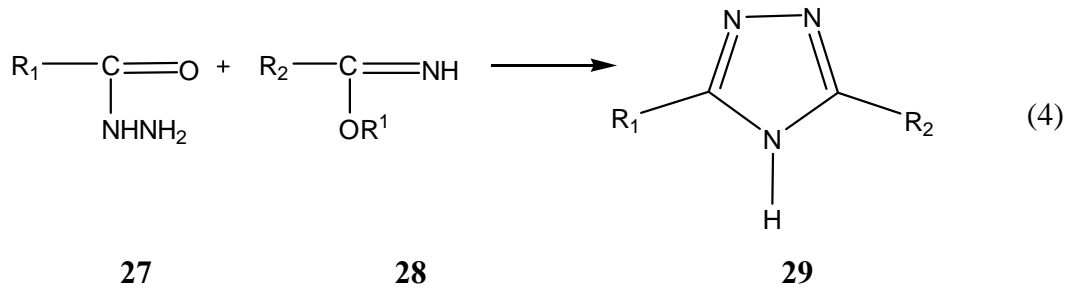
Diğer bilinen en önemli yöntemlerden biri formilhidrazid ile iminoesterlerden oluşturulan formilamidrozonların doğrudan siklizasyonu ile triazol sentezidir (2), [10].



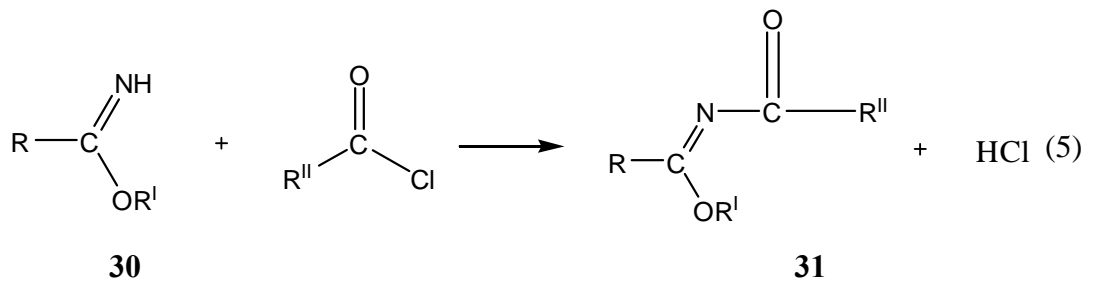
Amidrazonların dialçilklorürleri ile reaksiyonunda bis-triazollerin sentezi aşağıdaki reaksiyon gereği gerçekleştirilmiştir (3), [11].



Açıl hidrazitlerin serbest iminoesterlerle triazol halkasını oluşturduğu reaksiyon aşağıdaki denklemde gösterilmektedir (4) [12].



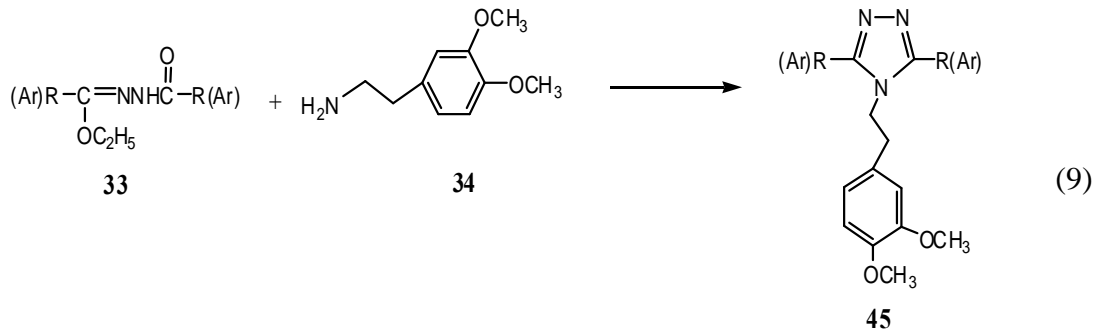
Serbest iminoesterlerin (30) açıl halojenürlerle reaksiyonundan elde edilen N-alkoksikarboniliminoesterlerin (31), hidrazin ve türevleri ile reaksiyonu 3,5-disubstitue-1,2,4-triazollerin (32) oluşumu ile sonuçlanır (5-6), [13 -19] [15-16].



Yukarıda özetlenen literatür bilgileri ışığında çalışmamızda antioksidan aktivite gösterebileceği tahmin edilen 3,4-dimetoksi ve 3,4-dihidroksifeniletıl ünitesi taşıyan 1,2,4-triazol bileşiklerin sentezi amaçlanmıştır. Çalışmamızda anahtar bileşik olarak kullanılan etil N¹ –açıl(arıl) benzo(aseto)hidrazonat'lar (33) bilinen bileşikler olup iminoester hidroklorürlerden elde edilmiştir [19-20]. Bu bileşikler, etil N'-asetilasetohidrazonat (36), etil N'-asetilpropiyonhidrazonat (37), etil N'-asetil-2-(tiyofen-2-il)asetohidrazonat (38), etil N'-benzoilbenzohidrazonat (39), etil N'-4-hidroksibenzoil-2-(tiyofen-2-il)asetohidrazonat (40), etil N'-4-klorobenzoil-2-(tiyofen-2-il)asetohidrazonat (41), etil N'-4-hidroksibenzoil-2-fenilasetohidrazonat (42), etil N'-asetil-2-(4-bromofenil)asetohidrazonat (43) şeklindedir.

33 Tipi bileşiklerden tiyofen içerikli türevlerine literatürde rastlanmamıştır.

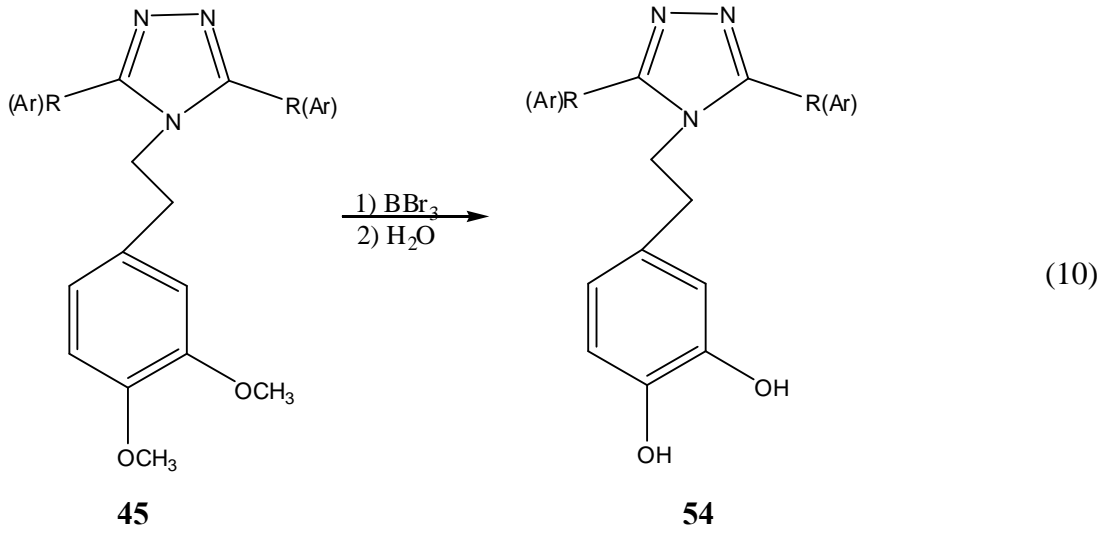
Çalışmamızın orijinal bölümünde etil-N¹-açıl ya da aroil benzohidrazonat'lar (33) 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin (34) reaksiyona sokularak 7 adet orijinal nitelikte 45 tipi triazol türevleri elde edilmiştir. Orijinal nitelikteki bu bileşikler; 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol (46), 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol (47), 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-metil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol (48), 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol (49), 4-[4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (50), 3-(4-klorofenil)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol (51) ve 4-[5-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (52) dır. Yukarıdaki 1,2,4- triazol türevi bileşikler aşağıdaki reaksiyon gereği elde edilmiştir (9):



Yukarıdaki reaksiyon sırasında halka siklizasyonunun tam gerçekleşmediği intermediat nitelikte gerçek bir ürün (53 bileşiği) eldesi başarılmıştır. Elde edilen 53 bileşiği yukarıda denklem 8'de sunulan reaksiyonun ilk başlangıç basamağının yürüyüşüne

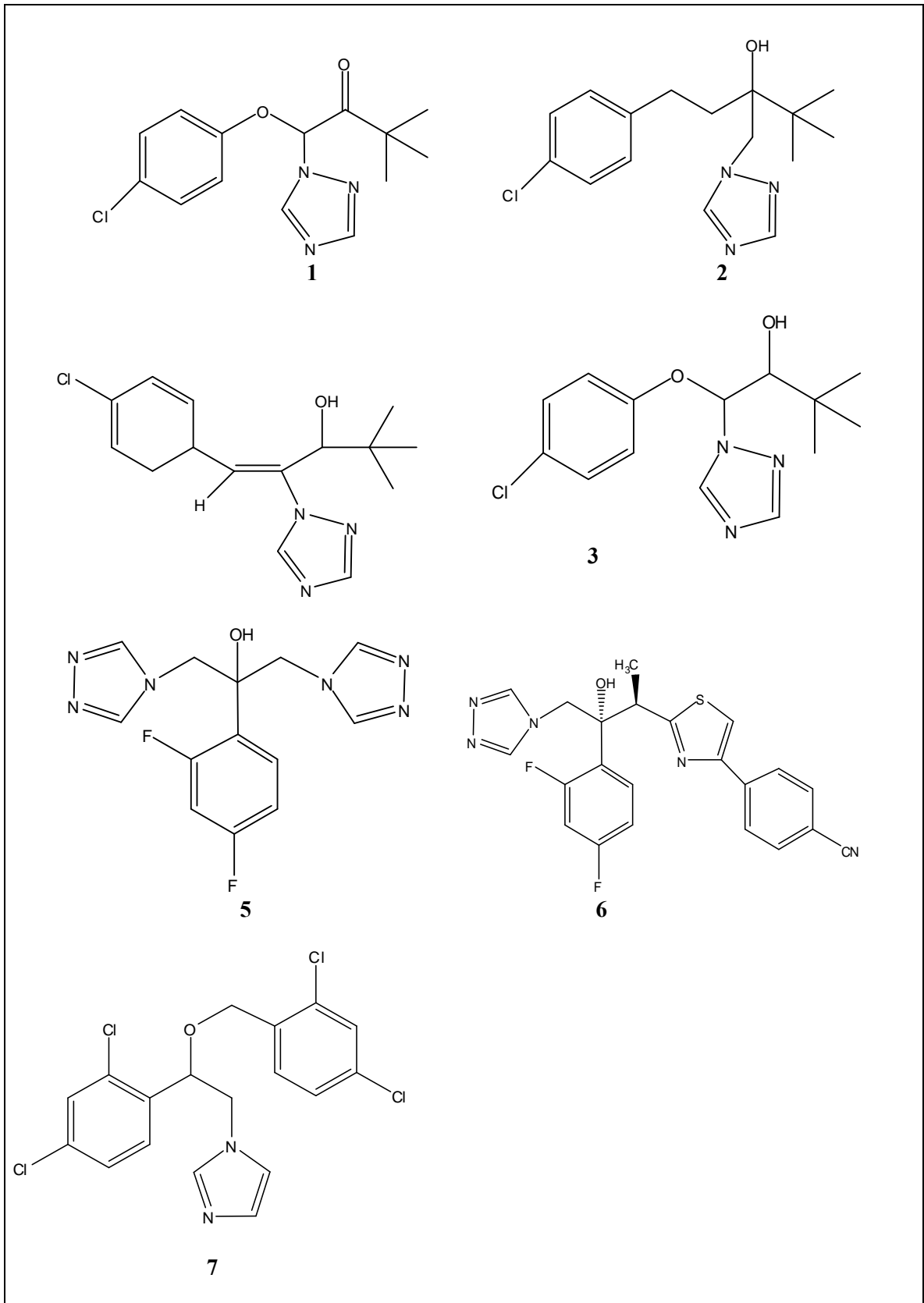
ilişkin gerçek bir veri oluşturması açısından ilginç ve önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmalarımızın orijinal diğer bir bölümü de 45 tipi orijinal bileşiklerden 49, 50, 52 bileşiklerin BBr_3 ile reaksiyonundan üç adet katekol ünitesi taşıyan (54 tipi), 4-(2-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (55), 4-(2-(3-(4-hidroksifenil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (56), 4-(2-(3-benzil-5-(4-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (57) triazol bileşiklerinin sentezi aşağıdaki reaksiyon gereği gerçekleştirilmiştir (10), [22-26].

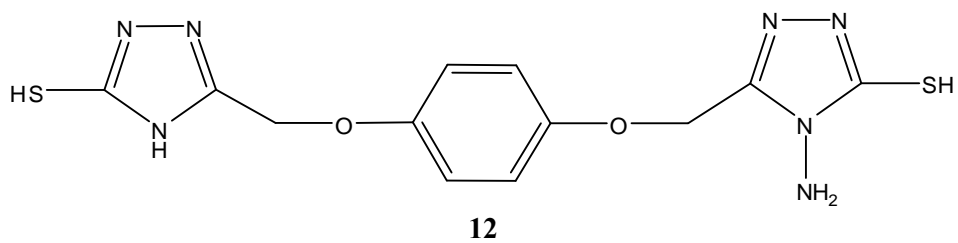
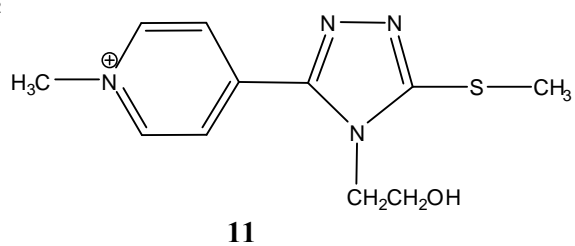
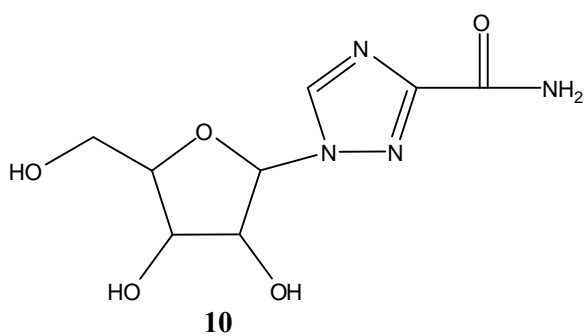
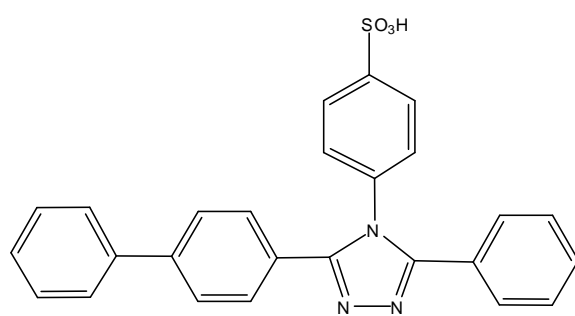
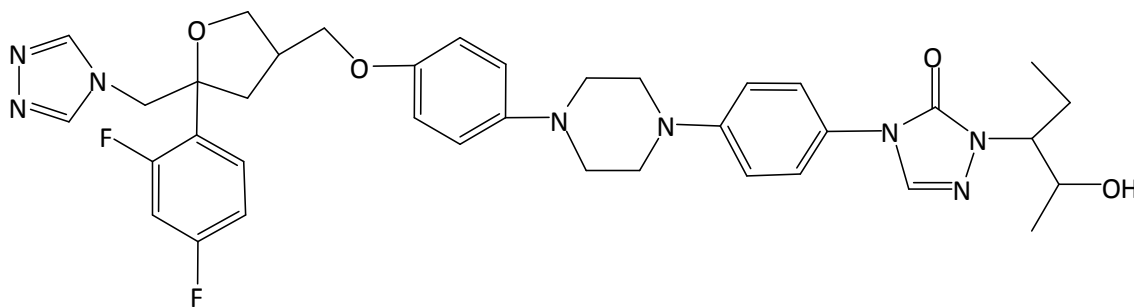


Çalışmamızın son bölümünde sentezlenen tüm bileşiklerin antioksidan aktivite tayinleri DPPH ve β -Karoten yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmamızda sentezlenen orijinal nitelikteki bileşikler fiziksel ve spektroskopik analizleri yapılarak ortaya konulmuştur.

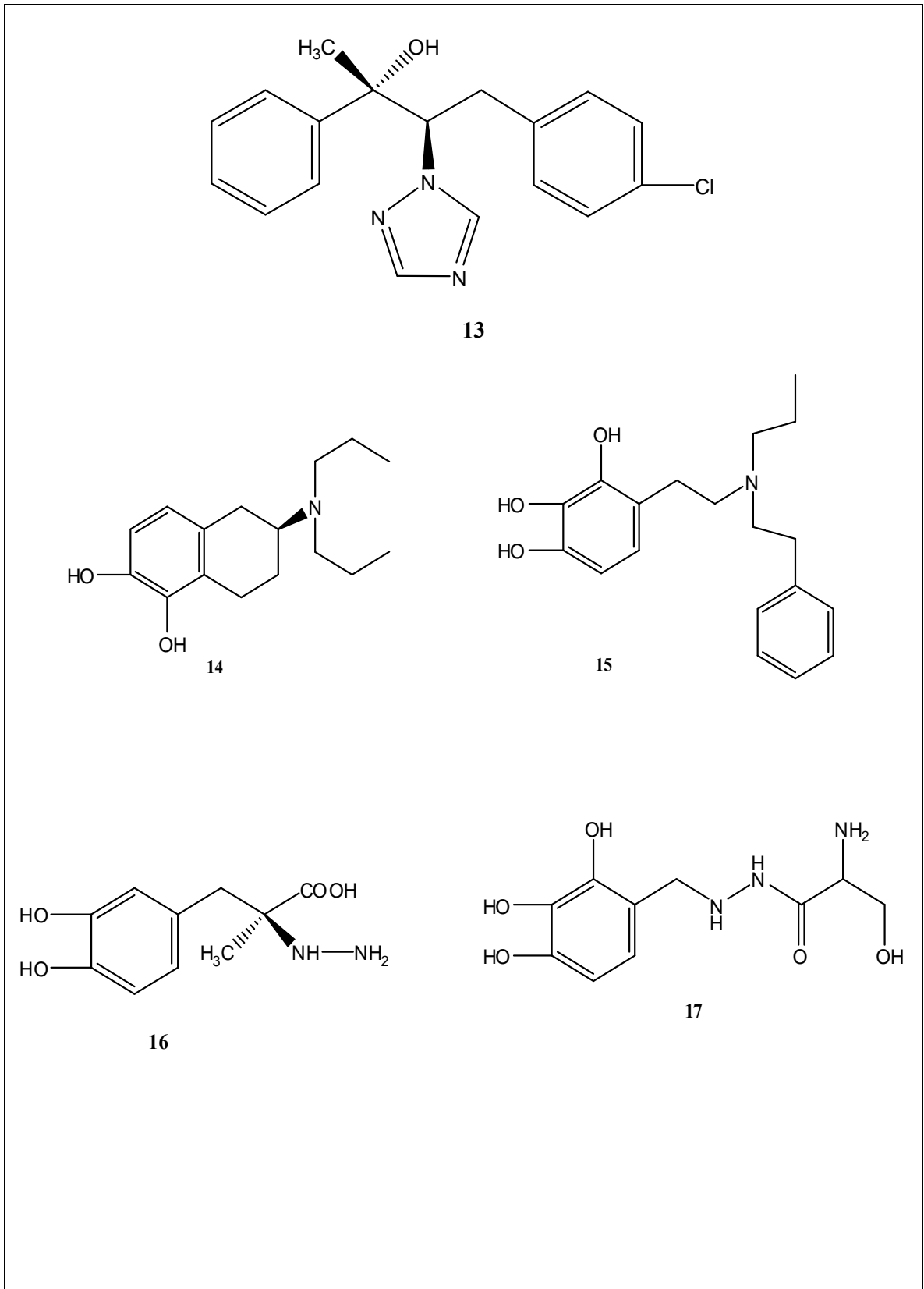
Tablo 1. Formüller Tablosu



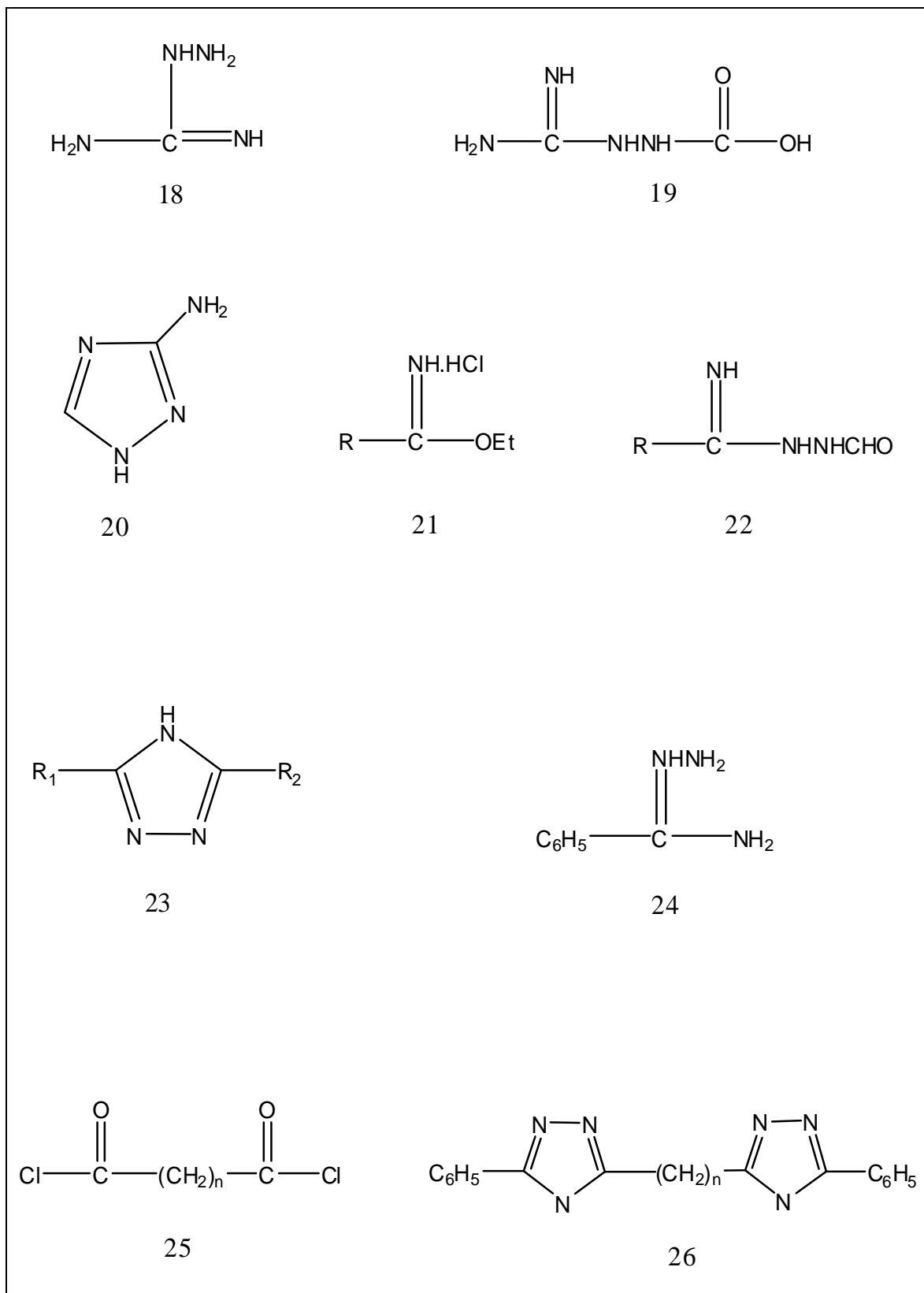
Tablo 1'in devamı



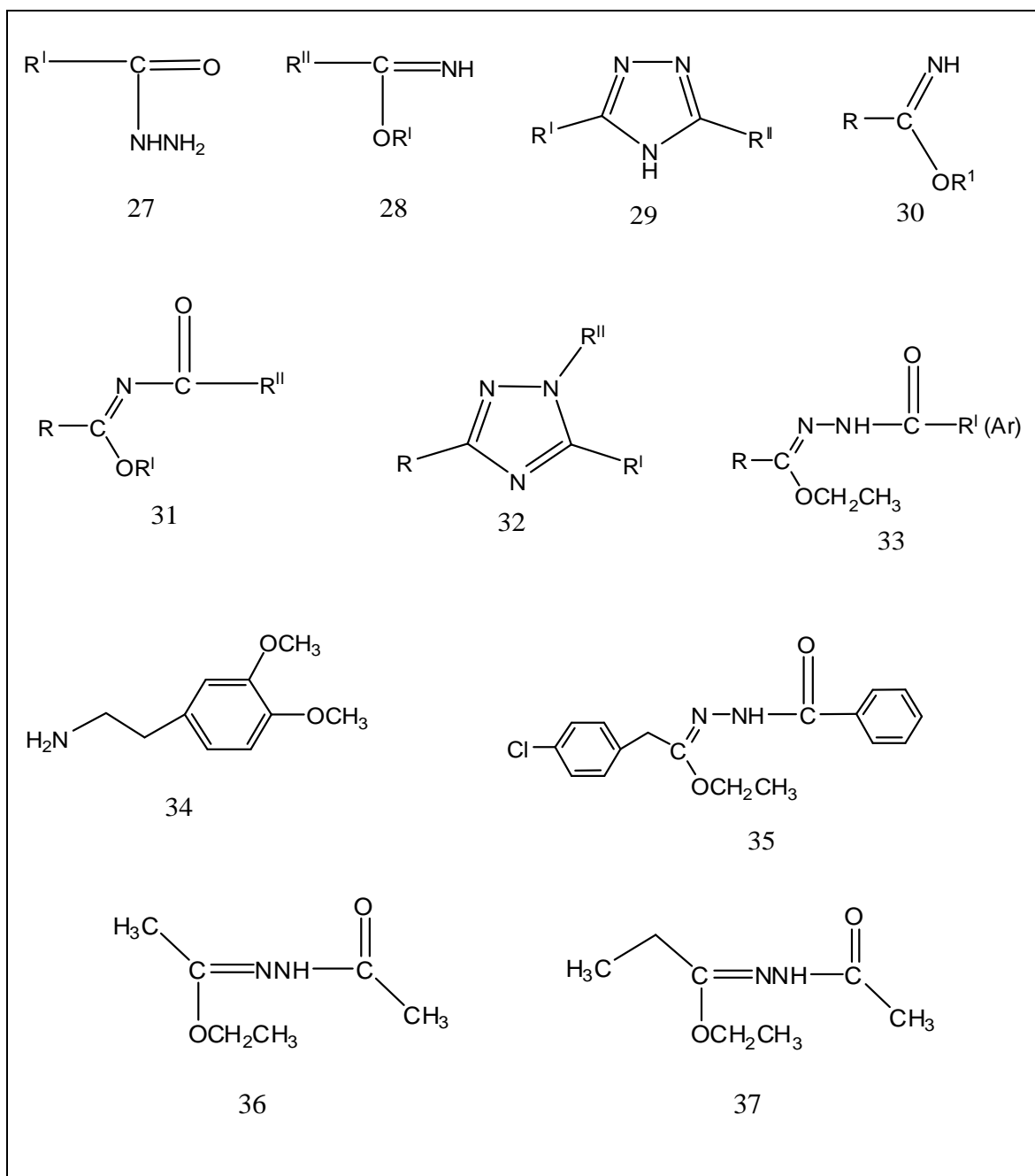
Tablo 1'in devamı



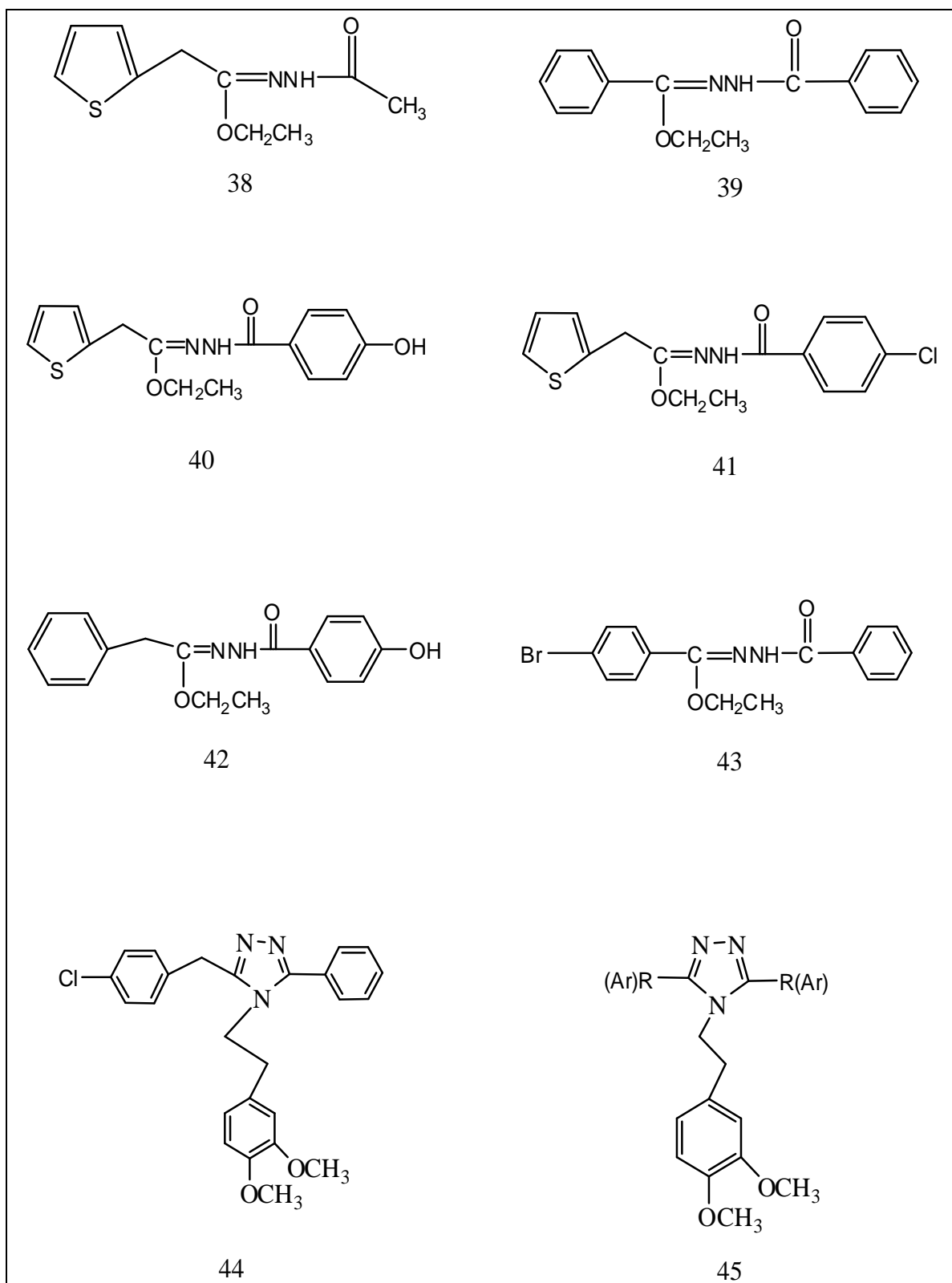
Tablo 1'in devamı



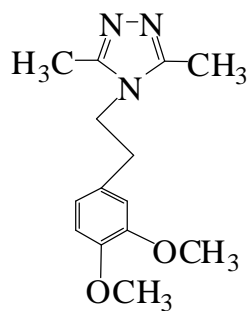
Tablo 1'in devamı



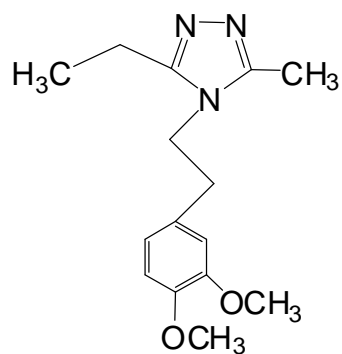
Tablo 1'in devamı



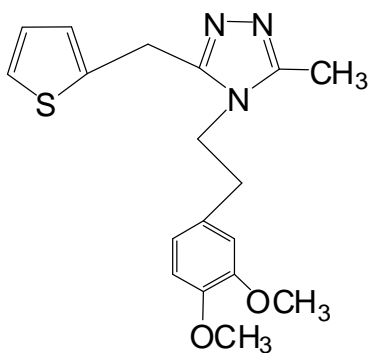
Tablo 1'in devamı



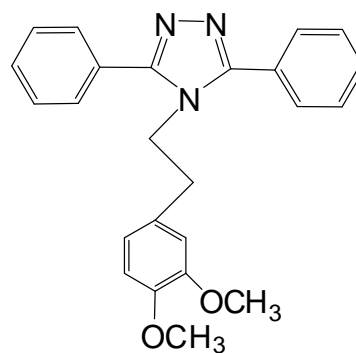
46



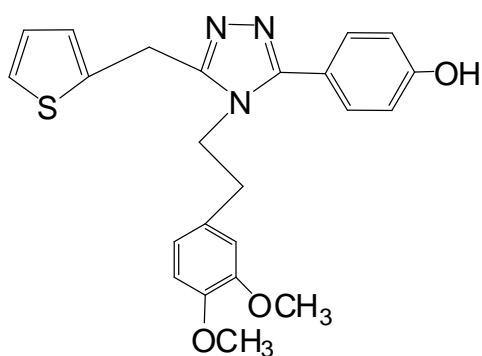
47



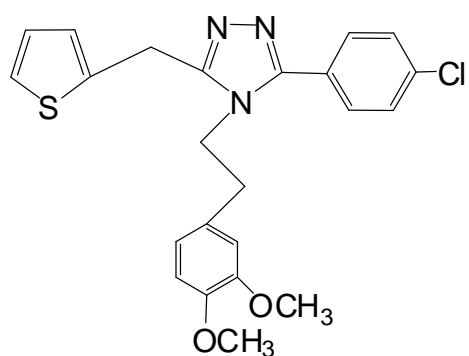
48



49

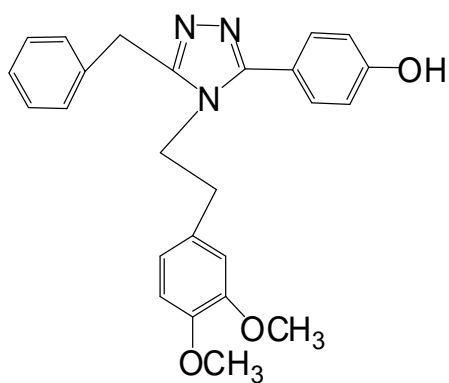


50

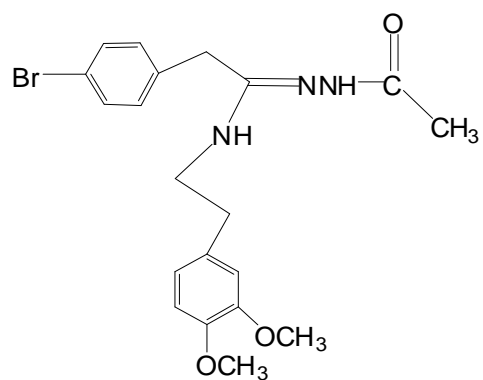


51

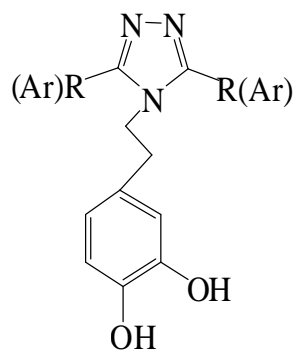
Tablo 1'in devamı



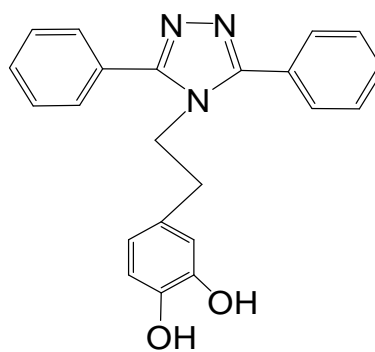
52



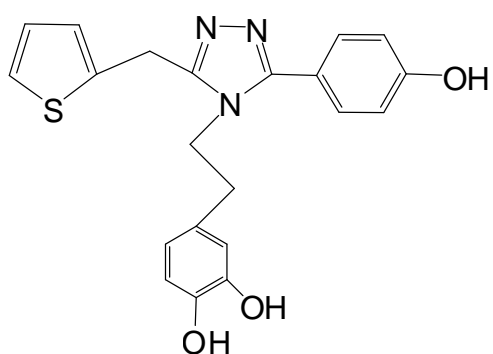
53



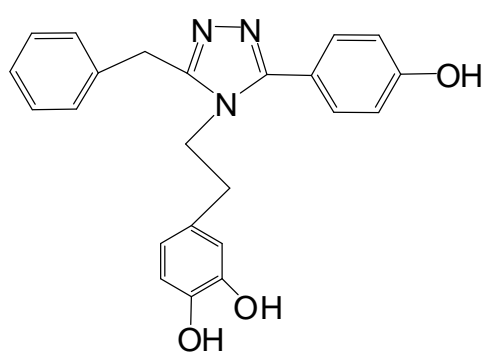
54



55



56



57

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Sentez, identifikasyon ve antioksidan tayinleri sırasında kullanılan tüm kimyasal maddeler Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Saflaştırma sırasında kullanılan çözücüler yerli ve yurtdışı kaynaklardan sağlanmıştır. Sentez sırasında kullanılan tüm çözücüler uygun saflaştırma işlemlerinden geçirilerek kullanılmıştır.

Sentezlenen tüm bileşikler katı yapıda olup erime noktaları Schmezpunktbestimmer SMP II marka dijital erime noktası tayin cihazında tekrarlanarak belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum FT-IR spektrometresinde KBr tabletleri halinde kaydedilmiştir. ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları, Varian Mercury marka 200 MHz'lik NMR cihazında DMSO-d₆ ve CDCl₃ döteryumlu çözücüler ile alınmıştır. Antioksidan özelliklerin belirlenmesi amacıyla absorbans ölçümleri Bio-Kinetics EL 312 mikroliter UV cihazında yapılmıştır.

DeneySEL çalışmaların tümü, KTÜ Fen-Edebiyat Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar Kimya bölümünde yapılmıştır.

2.1. Orijinal Nitelikte Bileşiklerin Sentezi

2.1.1. 4-(3,4-dimetoksfeniletıl)- 3,5-dimetıl-4H-1,2,4-triazol (46)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 36 no'lu bileşik (0,010 mol, 2 gr) ve 2-(3,4-dimetoksfeniletıl) amin (1,074 g/m³, 1,68 ml, 0,010 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 130°C ' de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etil asetat - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim : 1,6 g, 69 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 46 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 154-157 °C

Sentezlenen 46 bileşiği için ;

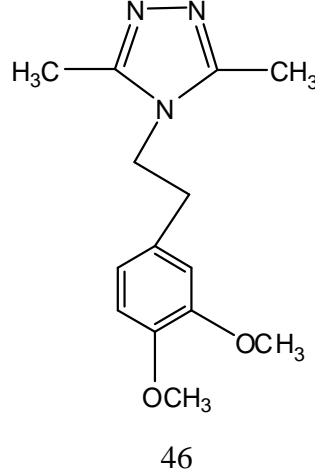
IR spektrumu, Ek Şekil 1

^1H -NMR spektrumu, Ek Şekil 2

^{13}C -NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 3

Kütle spektrumu, Ek Şekil 4

Sentezlenen 46 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.2. 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-etıl-5-metil-4H-1,2,4-triazol (47)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 37 no'lu bileşik (0,013 mol, 2 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletıl) amin (1,074 g/m³, 1,68 ml, 0,013 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 160°C'de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etil asetat - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim: 2,8 g, 80 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 47 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 69-70 °C

Sentezlenen 47 bileşiği için ;

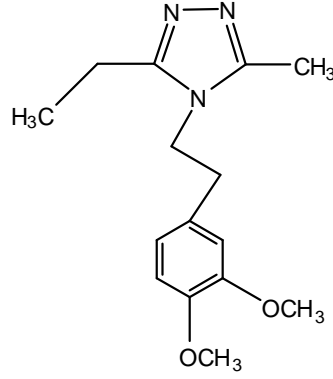
IR spektrumu, Ek Şekil 5

^1H -NMR spektrumu, Ek Şekil 6

^{13}C -NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 7

Kütle spektrumu, Ek Şekil 8

Sentezlenen 47 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



47

2.1.3. 4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3-metil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol (48)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 38 no'lu bileşik (0,010 mol, 1,8 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletil)amin (1,074 g/m³, 1,7 ml, 0,010 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 160°C'de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etilasetat-petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim: 2,8 g, 82 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 48 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 63-64 °C

Sentezlenen 48 bileşiği için ;

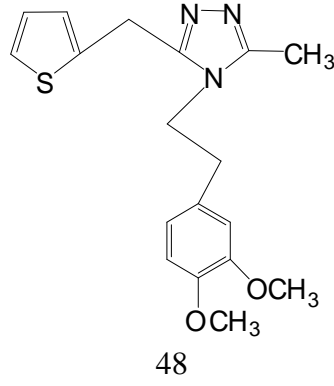
IR spektrumu, Ek Şekil 9

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 10

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 11

Kütle spektrumu, Ek Şekil 12

Sentezlenen 48 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir:



2.1.4. 4-(3,4-dimetoksifeniletil)-3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol (49)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 39 no'lu bileşik (0,011 mol, 3 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletil) amin (1,074 g/m³, 1,68 ml, 0,011 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 130°C ' de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etil asetat - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim: 3,40 g, 80 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 49 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 209-211 °C

Sentezlenen 49 bileşiği için ;

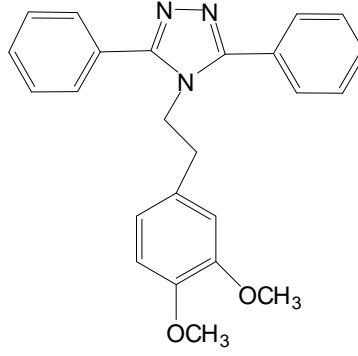
IR spektrumu, Ek Şekil 13

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 14

¹³C-NMR spektrumu, Ek Şekil 15

Kütle spektrumu, Ek Şekil 16

Sentezlenen 49 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



2.1.5. 4-(4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tıyofen-2-ılmetıl)-4H-1,2,4-trıazol-3-ıl) fenol (50)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 40 no'lu bileşik (0,015 mol, 4 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletıl)amin (1,074 g/m³, 2,64 ml, 0,015 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 160°C ' de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etilasetat - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim :4,7 g, 75 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 50 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 127-130 °C

Sentezlenen 50 bileşiği için ;

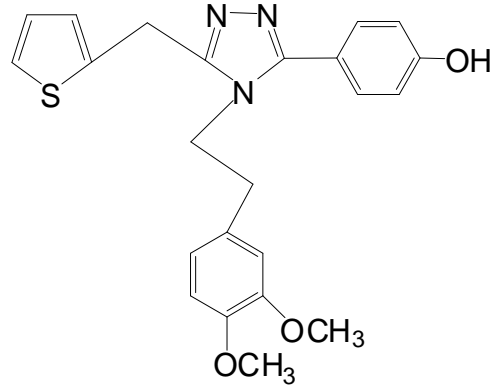
IR spektrumu, Ek Şekil 17

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 18

¹H-NMR Exchange spektrumu (D₂O), Ek Şekil 19

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 20

Sentezlenen 50 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir



50

2.1.6. 3-(4-klorofenil)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tıyofen-2-ılmetıl)-4H-1,2,4-trıazol (51)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 41 no'lu bileşik (0,006 mol, 2 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletıl)amin (1,074 g/m³, 1,1 ml, 0,006 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 130°C ' de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etilasetat - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim : 2,2 g, 81 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 51 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 121-122 °C

Sentezlenen 51 bileşiği için ;

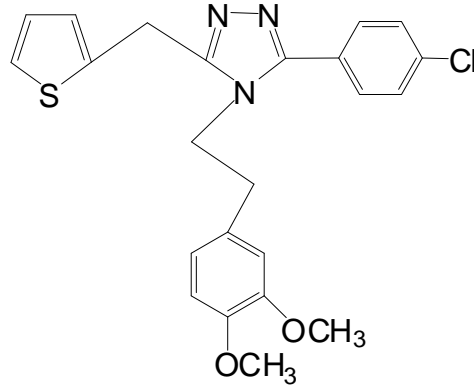
IR spektrumu, Ek Şekil 21

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 22

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 23

Kütle spektrumu, Ek Şekil 24

Sentezlenen 51 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



51

2.1.7. 4-(5-benzil-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenol (52)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 42 no'lu bileşik (0,017 mol, 5 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletıl)amin (1,074 g/m³, 2,86 ml, 0,017 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 180°C ' de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve etilasetat - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim : 6,5 g, 79 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 52 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 120-121 °C

Sentezlenen 52 bileşiği için ;

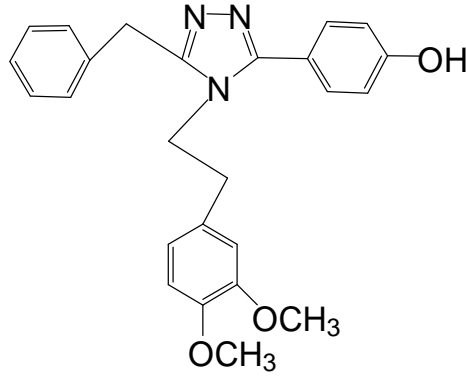
IR spektrumu, Ek Şekil 25

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 26

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 27

Kütle spektrumu, Ek Şekil 28

Sentezlenen 52 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



52

2.1.8. N'-asetil-2-(4-bromofenil)-N-(3,4-dimetoksifenetil) asetohidrazonamit (53)

Uzatma borusu takılı 100 ml'lik yuvarlak dipli balona, 43 no'lu bileşik (0,013 mol ,4 gr) ve 2-(3,4-dimetoksifeniletil)amin (1,074 g/m³, 2,28 ml, 0,013 mol) ilave edilerek, magnetik karıştırıcı yardımıyla silikon yağ banyosu içerisinde 130°C'de 2 saat reflux edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen nihai ürün soğutulduktan sonra etilasetat ile sıcakta çözüldü ve benzen - petrol eteri (1:1) çözücü sisteminden birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı (verim: 3,0 g, 54 %) ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutuldu. 53 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 122-124 °C

Sentezlenen 53 bileşiği için ;

IR spektrumu, Ek Şekil 29

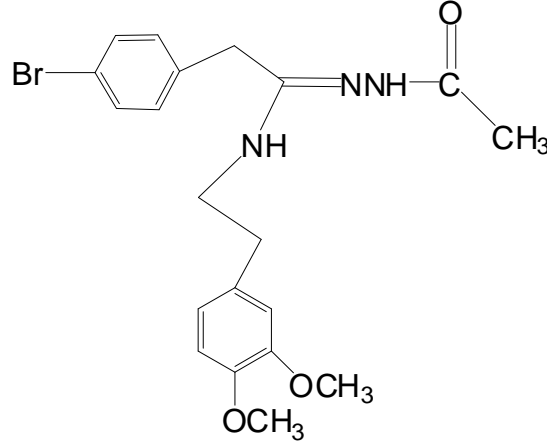
¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 30

¹H-NMR Exchange spektrumu (D₂O), Ek Şekil 31

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 32

Kütle spektrumu, Ek Şekil 33

Sentezlenen 53 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



53

2.1.9. 4-(2-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (55)

250 ml'lik yuvarlak dipli üç boyunlu bir balon içerisinde bulunan 49 bileşiğinin (0,010 mol, 4g) 70 ml CH₂Cl₂'deki çözeltisine, bortribromür'ün (0,040 mol, 3,98 ml, 2,65 g/cm³) 20 ml CH₂Cl₂ çözeltisi 30 dakikalık bir sürede yan boyundan damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Nihai çözelti, azot atmosferi altında CaCl₂ tüpü ve uzatma borusu takılı balonda 24 saat 0-5°C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda balon içeriği buzlu su ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile nötrleştirildi. Çözelti ayırma hunisine alınarak etil asetat ile birkaç kez ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı (2,45 g, %66) abs. alkol - eter (4:1) 'den birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutulmuş 55 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 230-232°C

Sentezlenen 55 bileşiği için;

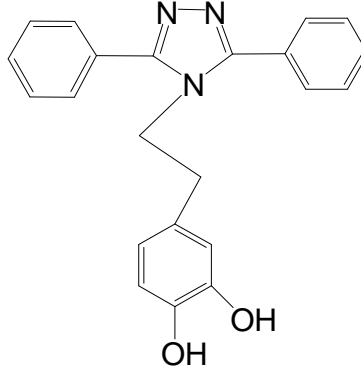
IR spektrumu, Ek Şekil 34

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 35

¹H-NMR Exchange spektrumu (D₂O), Ek Şekil 36

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 37

Sentezlenen 55 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



55

2.1.10. 4-[2-[3-(4-hidroksifenil)-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-4-ül]etil]benzen-1,2-diol (56)

250 ml'lik yuvarlak dipli üç boyunlu bir balon içerisinde bulunan 50 bileşiğinin (0,009 mol, 4g) 70 ml CH₂Cl₂'deki çözeltisine, bortribromür'ün (0,059 mol, 5,7 ml, 2,65 g/cm³) 20 ml CH₂Cl₂ çözeltisi 30 dakikalık bir sürede yan boyundan damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Nihai çözelti, azot atmosferi altında CaCl₂ tüpü ve uzatma borusu takılı balonda 24 saat 0-5°C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda balon içeriği buzlu su ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile nötrleştirildi. Çözelti ayırma hunisine alınarak etil asetat ile birkaç kez ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı (2,2 g, %59) abs. alkol - eter (4:1) 'den birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutularak 56 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 281-284°C

Sentezlenen 56 bileşiği için;

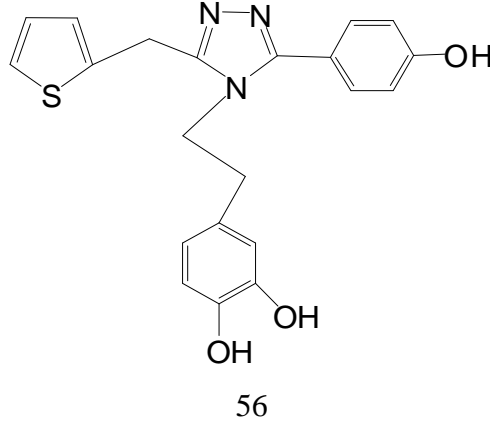
IR spektrumu, Ek Şekil 38

¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 39

¹H-NMR Exchange spektrumu (D₂O), Ek Şekil 40

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 41

Sentezlenen 56 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



2.1.11. 4-(2-(3-benzil-5-(4-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (57)

250 ml'lik yuvarlak dipli üç boyunlu bir balon içerisinde bulunan 52 bileşiğinin (0,012 mol, 4,96g) 70 ml CH₂Cl₂'deki çözeltisine, bortribromür'ün (0,072 mol, 6,85 ml, 2,65 g/cm³) 20 ml CH₂Cl₂ çözeltisi 30 dakikalık bir sürede yan boyundan damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Nihai çözelti, azot atmosferi altında CaCl₂ tüpü ve uzatma borusu takılı balonda 24 saat 0-5°C'de karıştırıldı. Bu süre sonunda balon içeriği buzlu su ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile nötrleştirildi. Çözelti ayırma hunisine alınarak etil asetat ile birkaç kez ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve düşük basınçta buharlaştırıldı. Kalıntı (2,86 g, %63) abs. alkol - eter (4:1) 'den birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinden kurutularak 57 bileşiği olarak tanımlandı.

E.n. : 243-246°C

Sentezlenen 57 bileşiği için;

IR spektrumu, Ek Şekil 42

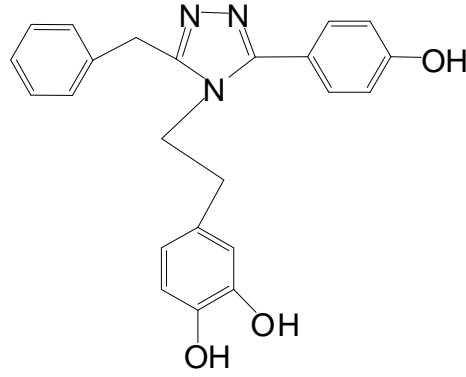
¹H-NMR spektrumu, Ek Şekil 43

¹H-NMR Exchange spektrumu (D₂O), Ek Şekil 44

¹³C-NMR (APT) spektrumu, Ek Şekil 45

Kütle spektrumu, Ek Şekil 46

Sentezlenen 57 bileşiğinin açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



57

2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Tayinleri

Bu çalışmamızda sentezlenen 45 ve 54 tipi bileşikler ile 53 bileşiğinin literatürlerde [33, 34, 35, 36 ve 37] belirtilen DPPH ve β – Karoten (Linoleik Asit Oksidatif İnhibisyon) yöntemleri kullanılarak antioksidan aktivite tayinleri yapılmıştır. 45 tipi bileşiklerde ve 53 bileşiğinde aktivite gözlenmezken, 54 tipi bileşiklerinin ileri seviyede antioksidan aktiviteye sahip oldukları kanıtlanmıştır.

2.2.1. DPPH Yöntemi

Bu yöntem kararlı olan DPPH' ın (2,2-difenilpikrilhidrazin) elektron veya hidrojen atomları veren antioksidan bileşiklerin varlığında, bu bileşikler tarafından süpürülmesi ile karakteristik mor renginin açılmasının spektrofotometrik olarak belirlenmesi esasına dayanır. Yani bileşik ne kadar güçlü antioksidan aktiviteye sahipse metanollü DPPH çözeltisinin rengini o kadar çok açması beklenir. Bu yöntemde test edilecek bileşiklerin 50 μ L' lik metanol içinde hazırlanan çözeltisi, % 0,004 ' lük (w/v) DPPH çözeltisinin 5 ml'si ile karıştırıldı. 30 dakikalık süre zarfında karanlıkta inkübasyon sonrasında numunelerin absorbansları 517 nm' de ölçüldü.

3. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

3.1. Bileşiklerin Spektroskopik Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmada yedi adet 3,4-dimetoksifeniletıl çekirdeği taşıyan 3,4,5-trisubstitue-1,2,4-triazoller (45tipi), etil-N' açıl(aroil)benzohidrazonatlarn (33 tipi) 3,4-dimetoksifeniletılamin ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Çalışmamızın diğer bölümünde, yukarıda sentezlenen 45 tipi triazol bileşiklerinden 49, 50 ve 52 bileşiklerinin BBr₃ ile ayrı ayrı reaksiyonundan katekol ünitesi taşıyan 54 tipi triazol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Sentezi yapılan 45 ve 54 tipi bileşikler ile 53 nolu bileşiğin IR, H-NMR, ¹³C-NMR (APT) spektrumları kaydedilerek yapısal analizleri gerçekleştirilmiştir. Spektrumların yorumlanmasında elde edilen spektral veriler ayrı ayrı tablolar halinde verilmiştir. Spektral verilerin değerlendirilmesi ve tartışılması tabloları takiben yapılmıştır.

IR spektrumların tamamı KBr tabletleri halinde alınmıştır. NMR spektrumları (¹H-NMR ve ¹³C-NMR) DMSOd₆'da yapılmış, NH ve OH protonlarının izotop değişimlerinin gözlenmesi amacıyla D₂O kullanılmıştır. Elde edilen spektrumlarda DMSOd₆ çözücüsünden ileri gelen CH pikleri 2,50-2,55 ppm aralığında, çözücünün içerdđi su pikleri 3,20-3,45 ppm aralığında gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumlarında DMSOd₆'dan ileri gelen pikler yedi pik halinde 38-42 ppm aralığında gözlenmiştir. Kaydedilen tüm NMR spektrumlarında standart sıfır noktası olarak çözeltilere ilave edilen TMS esas alınmıştır.

Literatürlerdeki yöntemlere göre [27, 28] elde edilen iminoester hidroklorürlerin yine literatür yöntemlerine göre karboksilik asit hidrazitleriyle reaksiyonlarından elde edilen 33 tipi (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 ve 43) etil-N' açıl(aroil)benzohidrazonatlarn'ın ayrı ayrı 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ile reaksiyonlarından 45 tipi (46, 47, 48, 49, 50, 51 ve 52) bileşikler ile 53 bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen 45 tipi bileşiklerin ve 53 nolu bileşiğin IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR (APT) spektral verileri Tablo 2, Tablo 3 ,Tablo 4, Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 2. 45 Tipi bileşiklerin IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν)

Bileşik No:	OH-	Arom. CH-	Alif. CH-	C=N	C=C	C-O
46	–	3024	2998	1649	1591	1260
47	–	3050	2991	1677	1591	1259
48	–	3101	2935	1607	1516	1262
49	–	3052	2953	1648	1591	1235
50	3401	3104	2994	1611	1590	1281
51	–	3067	2961	1604	1513	1266
52	3402	3054	2958	1614	1588	1241

Tablo 2 'de 45 tipi bileşikleri elde etmede kullanılan 33 tipi anahtar bileşiklerde 3300 cm^{-1} 'lerde mevcut olan NH- gerilim bantlarının ve $1700 - 1750 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen C=O gerilim bantlarının ortadan kaybolduğu gözlenmektedir. Buna karşılık $1600 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik nitelikteki 1,2,4-triazol halkasındaki C=N gerilim bantları ortaya çıkmaktadır. Bu sonuç, yani C=N bantlarına ilişkin spektral veriler literatürdeki [8] verilerle uyum içerisindedir.

İlave olarak aromatik halkadaki C-H ve alifatik C-H gerilim bantları $2935 - 3101 \text{ cm}^{-1}$ aralığında ortaya çıkmış ve tablolarda ayrıntılarıyla verilmiştir. Tablo 2'de sunulan spektral verilerde aromatik halkaya ait deformasyon bantları bu bölgede birden çok aromatik halka olması sebebiyle net olarak analiz edilememiştir. Yukarıda sunulan IR spektral verileri toplu olarak değerlendirdiğinde hedeflenen 45 tipi bileşikleri teyit ettiği gözlenmektedir.

45 tipi bileşiklerin ^1H - NMR spektral verileri aşağıda Tablo 3 ' de sunulmuştur.

Tablo 3. 45 Tipi bileşiklerin ¹H-NMR spektral verileri (DMSO-d6/ δ)

No	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₂ -Ph	-OCH ₃	Tyf.CH ₂	N-CH ₂	Tyf.CH	Ph.CH
46	-	2,08 (s)(6H)	-	2,81 (t)(2H) J=2,6Hz	3,65(s)(3H) 3,70(s)(3H)	-	4,02 (t)(2H) J=2,7Hz	-	6,54-6,61, (m)(2H) 6,81-6,85(d)(1H)
47	1,15 (t)(3H) J=3,0Hz	2,10 (s)(3H)	2,44 (q)(2H) J=3,0Hz	2,80 (t)(2H) J=2,7Hz	3,66(s)(3H) 3,70(s)(3H)	-	4,01 (t)(2H) J=2,7Hz	-	6,55-6,62 (m)(2H) 6,81-6,85 (d)(1H)
48	-	2,10 (s)(3H)	-	2,58 (t)(2H) J=2,8Hz	3,67(s)(3H) 3,71(s)(3H)	4,17 (s)(2H)	3,99 (t)(2H) J=2,9Hz	6,52-6,55 (m)(2H) 6,82-6,86 (d)(1H)	6,97-7,02 (m)(2H) 7,40-7,44 (m)(1H)
49	-	-	-	2,39 (t)(2H) J=1,3Hz	3,46(s)(3H) 3,68(s)(3H)	-	4,36 (t)(2H) J=1,4Hz	-	6,07-6,10, (d)(2H) 6,62-6,66, (d) (1H) 7,55 (s) (10H)
50*	-	-	-	2,44 (t)(2H)	3,61(s)(3H) 3,68(s)(3H)	4,28 (s)(2H)	4,11 (t)(2H)	6,31 (m)(1H);7,02 (s) (1H) 6,73-6,77 (d)(1H) ;7,30-7,34 (d)(2H) 6,83-6,88 (d) (3H); 7,46 (m) (1H)	
51	-	-	-	2,46 (t)(2H)	3,56(s)(3H) 3,69(s)(3H)	4,36 (s)(2H)	4,22 (t)(2H)	6,21-6,25 (d)(2H) 6,67-6,71 (d)(1H)	7,01-7,05 (m)(2H) 7,42-7,54 (m)(5H)
52 ** ***	-	-	-	2,37 (t)(2H)	3,61(s)(3H) 3,68(s)(3H)	-	4,05 (2H)	-	6,26(2H) 6,83-6,87 (d)(4H) 7,26-7,36 (m)(6H)

*9,85(s)(1H) (OH) ; ** 9,85 (s)(1H) (OH), ***4,05 (2H) (Ph-CH₂)

Bu spektrum verilerinde tüm başlangıç bileşiklerinde var olan ve yaklaşık olarak 9,5 – 11,5 ppm aralığında gözlenen NH proton piklerinin tamamen kaybolduğu, yine aynı şekilde başlangıç bileşiklerinde (33 tipi) var olan O-C₂H₅ grubuna ait proton sinyallerinin de (Ek Şekil 2, 5, 8, 11, 14, 18 ve 21) kaybolduğu gözlenmektedir.

Buna karşılık 33 tipi bileşikler ile 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin 'in bir halka siklizasyonu ile 1,2,4-triazol çekirdeği (45 tipi) oluşturduğuna ilişkin en önemli kanıt Tablo 3' teki verilerde de görüleceği gibi 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ünitesindeki 3,4-dimetoksi gruplarının proton sinyalleridir. Bu spektral çizgiler 46, 47, 48, 49, 50, 51 ve 52 bileşiklerinde 3,56 ile 3,71 ppm aralığında her biri ayrı birer singlet pik olarak ortaya çıkan -OCH₃ grubu proton sinyalleridir.

Diğer taraftan 1,2,4-triazol halkasının N-4 pozisyonuna bağlı olan N-CH₂ proton sinyalleri beklendiği gibi aşağı alanda yaklaşık 3,99 – 4,22 ppm aralığında bir üçlü (triplet) pik olarak iki protona karşılık gelecek şekilde ortaya çıkmıştır. Tablo 3 ' te N-CH₂ ve CH₂-Ph gruplarının karşılıklı olarak birbirlerini yardığı ve Juro manyetik sabitinin yaklaşık olarak 2,7 – 2,9 Hz aralığında olduğu gözlenmiştir.

Paralel şekilde N-CH₂ grubuna komşu olan CH₂-Ph grubu protonları ise 2,37– 2,81 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu grup protonlarda kimyasal kayma değerlerinin 0,40 ppm kadar geniş bir aralıkta gözlenmiş olması ilginç bulunmuştur. Buna paralel olarak 1,2,4-triazol halkasına 3,5-pozisyonunda bağlı olan grupların alifatik gruplar (örneğin CH₃-CH₃CH₂- gibi) olması durumunda kimyasal kaymanın aşağı alana doğru olduğu gözlenmiştir. 46 bileşiğinde bu sinyaller 2,81 ppm'de, 47 bileşiğinde 2,80 ppm'de gözlenmiştir. Buna sebep, bu grupların (CH₃-, CH₃CH₂- gibi) elektron salıcı etkilerinin triazol halkasının elektron yoğunluğunu artırması olarak düşünülmektedir. Buna karşılık diğer gruplar triazol halkasının 3,5-pozisyonuna bağlı olduğunda 46 ve 47 bileşiklerine göre daha yukarı alana kaydığı gözlenmiştir.

Ayrıca moleküllerin aromatik ve alifatik bölümlerine ilişkin spektral veriler de Tablo 3'de ayrıntılarıyla verilmiştir. Bu tabloda 50 bileşiğinde 1,2,4-triazol pozisyonuna 3(5)-pozisyonunda bağlı olan aromatik halkanın 4-pozisyonundaki -OH protonu aşağı alanda 9,85 ppm'de bir singlet olarak ortaya çıkmış, 52 bileşiğinde yine aynı pozisyonda fenil halkasının -OH protonu bir singlet olarak 9,85 ppm'de ortaya çıkmıştır. 52 bileşiğine ait benzilik -CH₂ protonları 4,05 ppm ' de, NH₂ protonları ile iç içe girmiş olarak ortaya çıkmaktadır.

50 ve 52 bileşiklerinde bahse konulan OH protonları D₂O ilavesiyle döteryum değişimine uğratılarak spektrumda önemli ölçüde küçüldükleri gözlenmiştir. Yukarıda Tablo 3'te sunulan spektral verilerin literatürdeki [29] verilerle önemli ölçüde uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir.

Bu veriler 45 tipi hedef bileşiklerin önerilen moleküler yapıda olduğuna dair teyit edici sonuçlardır.

Aşağıda Tablo 4'de 45 tipi bileşiklerin ¹³C-NMR (APT) verileri sunulmuştur. Bu veriler incelendiğinde 45 tipi bileşiklerin eldesinde kullanılan 33 tipi hidrazonların beklenen karbon içeriklerinden tamamen farklı olduğu görülmektedir.

Tablo 4. 45 Tipi bileşiklerin ¹³C-NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

No	C=N	Tyf. C	Arom.C	OCH ₃	Tyf. CH ₂	N-CH ₂	PhCH ₂	CH ₂ Ph
46 *	150,50	-	111,56;112,62;120,87 (CH) 129,91;147,48; 148,45(C)	55,23 55,33	-	44,27	-	34,55
47 ** *** ****	150,52 154,63	-	111,64;112,60 ;120,85 (CH) 129,89;147,52;148,50 (C)	55,26 55,38	-	43,99	-	34,76
48 *****	152,08	125,34(CH) 126,12(CH) 126,88(CH) 104,18(C)	111,60; 112,44; 120,75(CH) 129,65;138,98 (C)	55,25 55,32	44,36	34,53	-	24,97
49	155,56	-	112,1;112,3;120,8;129,2;129,5; 130,4 (CH) 128,5;148,2;148,4;149,2 (C)	55,59. 56,19	-	46,78	-	34,86
50	148,20		116,13; 121,12; 127,08; 127,73; 130,69 (CH) 118,96; 129,95; 139,49 (C)	55,85 56,13	41,37	40,94	-	38,84
51	153,50	125,49(CH) 126,42(CH) 126,94(CH) 128,83(C)	111,4 ;111,7; 120,3; 128,5 ; 130,5 (CH) 126,3;134,2;138,5 ; 147,5; 148,4 (C)	54,90 55,30	40,60	34,65	-	25,09
52	153,25 153,99	-	111,5;111,8;115,3;120,2;126,6 ; 128,5; 129,8 (CH) 118,3; 129,1; 136,4; 147,4; 148,4; 158,4 (C)	55,04 55,32	-	44,85	34,47	30,31

*10,01 (2C) (CH₃) ; ** 11,15, (CH₃) , ***10,03, CH₂CH₂, **** 17,38, CH₃CH₂; *****9,97, (CH₃)

45 tipi bileşiklerde 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ünitesine ait N-CH₂ ve Ph-CH₂ grubu C ' ları 34 – 46 ppm aralığında, triazol halkasına bağlı CH₃- ve CH₃CH₂- grubu C ' ları (46 ve 47 bileşikleri) sırasıyla 10 ile 17 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu bölge bilindiği gibi sp³ hibridize C sinyallerinin gözlenmiş olduğu manyetik alan bölgesidir. Yine bu bölgede daha aşağı alanda olmak üzere – OCH₃ grubu C ' ları iki ayrı sinyal halinde birbirine oldukça yakın pozisyonda 54,90 – 56,15 ppm aralığında spektral çizgiler halinde gözlenmektedir. Bu veriler literatür verileriyle uyum içerisindedir [30].

Öte taraftan 1,2,4-triazol halkasına ait C=N grubu C'ları 1,2,4 – triazol – 5 - on halkasının C=N grubu C'larına göre yaklaşık 7 ile 10 ppm kadar farkla aşağı alanda yine sp² hibridize C – sinyallerinin gözlendiği bölgede ortaya çıkmaktadır. Alınan 45 tipi bileşiklerin ¹³C- NMR (APT) spektrumlarında C=N karbon sinyalleri negatif rezonans olarak kaydedilmiştir.

Diğer taraftan aromatik halka ünitesine ait C – H grubu C'ları yine sp² hibridize C'lar olarak 110 – 120 ppm aralığında çıkmaktadır. 46 ve 47 bileşiklerinde tek aromatik C' ları içeren 3,4-dihidroksifenil ünitesine ait quaterner C ' lar birbirine çok yakın (47 ' de üst üste) pikler olarak 147 – 148 ppm 'de ortaya çıkarken 49, 50, 51 ve 52 bileşiklerinde ise quaterner C'lar 118 – 136 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. 52 bileşiğinde –OH grubunun bağlı olduğu quaterner C oldukça aşağı alanda 158,45 ppm ' de ortaya çıkmaktadır. Aşağı alanda çıkması indüktif elektron çekimine atfedilmiştir [31,32].

45 tipi bileşiklerin APT spektrumlarında (Ek Şekil : 3, 6, 9, 12, 16, 19, 22) görüldüğü gibi quaterner C'lar ve CH₂- grubu C ' ları negatif rezonans olarak, CH- ve CH₃- grubu C ' ları ise pozitif rezonans olarak gözlenmesi yukarıda yaptığımız spektral ayrımı teyit edici özelliktedir.

Yukarıda Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'de sunulan spektral veriler ve bu tablolara ilişkin olarak yapılan değerlendirmeler 46, 47, 48, 49, 49, 50, 51 ve 52 bileşikleri için önerilen moleküler yapıyı tamamen destekler niteliktedir.

Çalışmamızda 45 tipi bileşiklerin elde edilmesi sırasında 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ile etil *N'*-asetil-2-(4-bromofenil)asetohidrazonat (43) bileşiğinin reaksiyonunda beklendiği şekilde triazol halka sistemi oluşturulamamıştır. Beklenenin aksine *N*-asetil-asetohidrazonamit olarak 53 bileşiğinin oluşması 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin bileşiğindeki amin ucunun 33 anahtar bileşiklerinden olan etil *N'*-asetil-2-(4-bromofenil)asetohidrazonat ' ın imin C'nuna (etoksi grubunun bağlı olduğu C)

nükleofilik saldırısı sonucu 1 mol etilalkol eliminasyonu üzerinden açık zincirli hidrazonat bileşiğine (53) ulaşılmıştır.

Bu bileşiğe ilişkin IR spektrum verisi Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. 53 nolu bileşiğin IR spektral verileri (KBr, cm^{-1} , ν)

Bileşik No	NH-	Aromatik CH-	Alifatik CH-	C=O	C=N	C=C	C-O
53	3286	3074	2928	1733	1641	1591	1233

Bu bileşiğin IR spektrumunda C=O gerilim bandı 1733 cm^{-1} ‘ de ortaya çıkarken bu bant 45 tipi bileşiklerde söz konusu değildir. Diğer yandan 45 tipi bileşiklerde gözlenmeyen NH gerilim bandı 3286 cm^{-1} ‘ de gözlenmektedir.

53 bileşiğine ilişkin ^1H – NMR verisi aşağıda Tablo 6 ‘ da sunulmuştur.

Tablo 6. 53 nolu Bileşiğin ^1H -NMR spektral verileri (DMSO- d_6 / δ)

No:	CH_3	=N-NH	CH_2 -Ph	NH- CH_2	Ph- CH_2	- OCH_3	Arom.CH	NH- CH_2
53*	2,50 (s)	2,62 (s)	2.66(t) (2H)	3,26(k)(2H)	3,33 (s) (2H)	3,70(s) (3H) 3,71(s) (3H)	6,63-6,67 (m)(1H) 6,76-6,84 (m)(2H) 7,14-7,18 (d)(2H) 7,44-7,49 (d)(2H)	8,10 (t)(1H)

*NHve CH_3 birlikte ; H_2O ve PhCH_2 piki birlikte

Burada sunulan veriler incelendiğinde $8,1 \text{ ppm}$ ‘ de üçlü yarıma şeklinde bir tane NH protonu gözlenirken ,önerilen moleküler yapıdaki diğer NH ise $2,62 \text{ ppm}$ ‘de CH_3 piki ile birlikte ortaya çıktığı düşünülmüştür. Nitekim D_2O ile yapılan (Ek Şekil : 25) dotöryum değişiminde $8,10 \text{ ppm}$ deki üçlü yarıma şeklindeki proton sinyalinin hemen hemen kaybolduğu gözlenmektedir.Bu spektrumda D_2O ile yapılan izotop değişimi sonucunda, daha önce DMSO_d_6 da alınan spektrumda su pikinin içerisinde olduğu düşünülen Ph- CH_2 -

piki singlet pik olarak iki protona karşılık gelecek şekilde ortaya çıkmaktadır. Benzer durum önerdiğimiz moleküler yapıda olduğunu düşündüğümüz N=NH protonunda da gözlenmiştir. Nitekim CH₃ piki ile çok yakın hatta iç içe girmiş bir spektral çizgide yer aldığını düşündüğümüz CH₃ ve N=NH pikinin bariz şekilde küçüldüğü gözlenmiştir. 53 bileşiğine ilişkin NMR spektrumunda NH proton sinyallerinin yukarıda belirtilen şekilde ortaya çıkması reaksiyon mekanizmasının ortaya konulabilmesi açısından oldukça değerli bir veri oluşturmaktadır. Bu veriye dayanarak 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ünitesindeki amin ucunun nükleofilik saldırısının =NNH-C=O grubu karbonuna değil, aksine azometin grubu (C=N) karbonuna doğru olduğunu kesin olarak söylememiz mümkündür.

İlgili 53 bileşiğinde aromatik halka protonları daha önce 45 tipi bileşiklerde sunulan proton içerikleriyle benzer nitelik taşımaktadır. 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ünitesi ile 4-bromofenil ünitesi protonları oldukça iç içe spektral çizgiler oluşturduğundan bu bölgeye ilişkin net ayrımlar yapılamamakla birlikte integrasyon yükseklikleri açıklamalarımızı teyit edici niteliktedir.

53 bileşiğinin ¹³C – NMR (APT) spektral verileri Tablo 7 ‘ de sunulmuştur.

Tablo 7. 53 nolu bileşiğin ¹³C-NMR (APT) spektral verileri (DMSO-d₆/ δ)

No	C=O	C=N	Arom.C	OCH ₃	PhCH ₂	NH-CH ₂	CH ₂ Ph	Alif.CH ₃
53	170,19	149,21	112,40; 113,11; 121,14; 131,67; 131,87 (CH) 120,14; 131,60; 132,45; 136,59; 147,89 (C)	55,96 56,13	41,48	40,58	35,26	25,78

Yukarıda Tablo 7 ‘de 53 bileşiği için sunulan karbon içeriği spektral verileri oldukça tatminkar veriler niteliğindedir. Nitekim reaksiyon gereği oluşması beklenen 45 tipi bileşikler yerine 53 bileşiğinin oluşmasına dair en önemli veri, beklenmeyen C=O pikinin 170 ppm ‘de ortaya çıkmasıdır. Bu bölge kimyasal kayma değeri sp² hibridize karbonlar için spesifik bir bölge olduğu bilinmektedir [31]. Ayrıca C=N grubu C ‘ ları yine 45 tipi bileşiklerde gözlenen kimyasal kayma değerlerinden (150,0-154,5 ppm) bir miktar farklı olarak 53 bileşiğinde 149 ppm ‘ de ortaya çıkmaktadır. 3,4-dimetoksifenil ünitesine ait karbon pikleri, hedef bileşiğin karbon içeriği ile tamamen uyumlu olup 45 tipi bileşiklerle paralel verilerdir.

Tablo 5, 6 ve 7 'de sunulan spektral veriler, önerdiğimiz moleküler yapının sentezi hedeflenen 45 tipi triazol türevi bir bileşik değil, N-asetilasetohidrazonamit niteliğinde 53 bileşiği olduğunu tamamıyla ortaya koymaktadır. Benzer reaksiyon 35 bileşiği ile 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin'in reaksiyonu ile de denenmiş ancak hedeflenen 44 bileşiği yerine başlangıç bileşiği (35) ortamda değişmeden kalmıştır.

Çalışmamızın son bölümünde 45 tipi bileşiklerin BBr_3 ile reaksiyonuyla 54 tipi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

54 tipi bileşiklere ilişkin IR spektral verileri aşağıda Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. 54 tipi bileşiklerin IR spektral verileri (KBr, cm^{-1}, ν)

No.	HO-	Arom. CH	Alif. CH	C=N	C=C	C-O
55	3296	3005	2923	1606	1585	1284
56	3412	3219	2961	1613	1547	1253
57	3335	3010	2968	1611	1520	1283

Tablo 8 'de 54 tipi bileşiklerin IR spektral verileri incelendiğinde $3300-3400cm^{-1}$ aralığında moleküller arasında oluştuğunu düşündüğümüz güçlü H - bağları sebebiyle (H-O-----O-H) [30] geniş bir bant olarak O-H grubunun C-O-H deformasyon bantlarının yaklaşık $1220-1280 cm^{-1}$ aralığında ortaya çıktığı gözlenmektedir. C=N gerilim bantları ise keskin bir pik olarak $1600 cm^{-1}$ 'in bir miktar yukarısında ortaya çıkmaktadır.

54 tipi bileşiklerin alınan ^1H-NMR spektrumlarına ait veriler aşağıda Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. 54 tipi bileşiklerin ^1H-NMR spektral verileri (DMSO- d_6/δ)

No:	$\underline{CH_2}Ph$	N- CH_2	Ph $\underline{CH_2}$	Tyf. CH_2	Arom. + Tyf. CH	-OH
55	2,29 (t) (2H)	4,20 (t)(2H)	-	-	5,85-5,89 (d)(1H) ; 6,03 (s)(1H) ; 6,42-6,46 (d)(1H) ; 7,55 (t)(10H)	8,71 (s)(2H)
56	2,71 (t)(2H)	4,22 (t)(2H)	-	4,25 (2H)	6,17(d)(1H) ; 6,82-7,05(m)(4H) 6,32(s)(1H) ; 6,55(m)(1H) 7,36-7,44 (m)(3H)	9,85(s)(1H) 10,36(s)(2H)
57	2,29 (t)(2H) J=1,4Hz	3,97 (t)(2H) J=1,5Hz	4,02 (s)(2H)	-	6,08-6,11(d)(1H) 6,87-6,92(d)(2H) ; 6,29(s)(1H) 6,55-6,59 (d)(1H) ;7,23- 7,43(m)(7H)	8,78(s)(1H) 8,80(s)(1H) 9,93(s)(1H)

54 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verilerinde bu tip bileşiklerin eldesinde kullanılan 45 tipi bileşiklerde yaklaşık 3,46-3,71 ppm aralığında çıkan $-\text{OCH}_3$ grubu protonlarına ait 2 singlet pik ilgili verilerde kaybolduğu gözlenmektedir. (Ek Şekil : 28, 32 ve 36)

Kaybolan bu pikler yerine spektrumlarda yaklaşık 8,70 – 9,80 ppm aralığında singlet pikler ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu piklerin işlem sonucu $\text{Ph} - \text{OCH}_3$ grubunun eter bölünmesine uğrayarak $\text{Ph} - \text{OH}$ verdiğinin en önemli kanıtını oluşturmaktadır. Nitekim 55 ve 56 bileşiklerinde iki HO- grubu protonu aynı kimyasal kayma değerinde 8,71 ve 10,30 ppm’ de ortaya çıkarken 57 bileşiğinde önceden var olan OH- grubu protonu da dahil üç ayrı singlet pik birer protona karşılık gelecek şekilde sırasıyla 8,78, 8,80, ve 9,93 ppm ‘ de ortaya çıkmaktadır. Aşağı alanda ortaya çıkan bu pikler fenolik HO- protonlarından beklenen bir davranıştır.

Diğer yandan 54 tipi moleküllerin fenil halkalarına ait CH- proton sinyalleri önceden 45 tipi bileşikler için verilen değerlerle paralellik göstermektedir. 54 tipi bileşiklerde $\text{N} - \text{CH}_2$ grubu proton pikleri 45 tipi bileşiklerdeki benzer protonlarla hemen hemen aynı kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkmaktadır.

Sunulan bu veriler proton içeriği açısından 45 tipi bileşiklerin, 54 tipi bileşiklere dönüştürülmesinin başarılı olduğunun en önemli kanıtını oluşturmaktadır.

Yukarıda OH- proton sinyallerinin olduğunu belirttiğimiz ve Ek Şekil 28 ,32 ve 36 ‘de sunulan 55, 56 ve 57 bileşikleri için D_2O ile yapılan izotop değişimi işleminde ilgili proton sinyallerinin kaybolduğu gözlenmektedir. (Ek Şekil 29, 33 ve 37)

54 tipi bileşiklerin aşağıda Tablo 10’da topluca $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektral verileri sunulmaktadır.

Tablo 10. 54 tipi bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektral verileri ($\text{DMSO-d}_6/\delta$)

No:	C=N	Arom. C	Tyf.C	Tyf.CH ₂	N-CH ₂	PhCH ₂	CH ₂ Ph
55	154,55	115,34 ;115,56 ;118,75 ;128,60 ;128,72; 129,76 (CH) 127,19 ;127,72 ;143,88 ;145,02 (C)	-	-	45,99	-	34,03
56	154,38	105,0; 116,70; 120,04; 131,43 (CH) 144,97; 146,02 (C)		41,34	39,24	-	38,82
57	154,07 154,70	104,9 ;116,25 ;116,64 ;119,88 ;127,46 ;129,35 ;130,69(CH) 119,13; 128,45; 137,20; 144,74; 145,89; 159,34(C)	-	-	35,27	32,85	31,16

54 tipi bileşiklerin sentezinin başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinin yine en önemli kanıtı 45 tipi bileşiklerde $-OCH_3$ grubu karbonları için ortaya çıkan (54-56 ppm) piklerin 54 tipi bileşiklerde kaybolmasıdır.

Öte yandan 54 tipi bileşiklerin 3,4-dimetoksifenil ünitesine ait CH- karbonları (C_2 , C_5 ve C_6) ve kuaterner karbonları (C_1 , C_3 ve C_4) için Tablo 10 'da sunulan veriler daha önce Tablo 4'de 45 tipi bileşiklerle uyum içerisindedir.

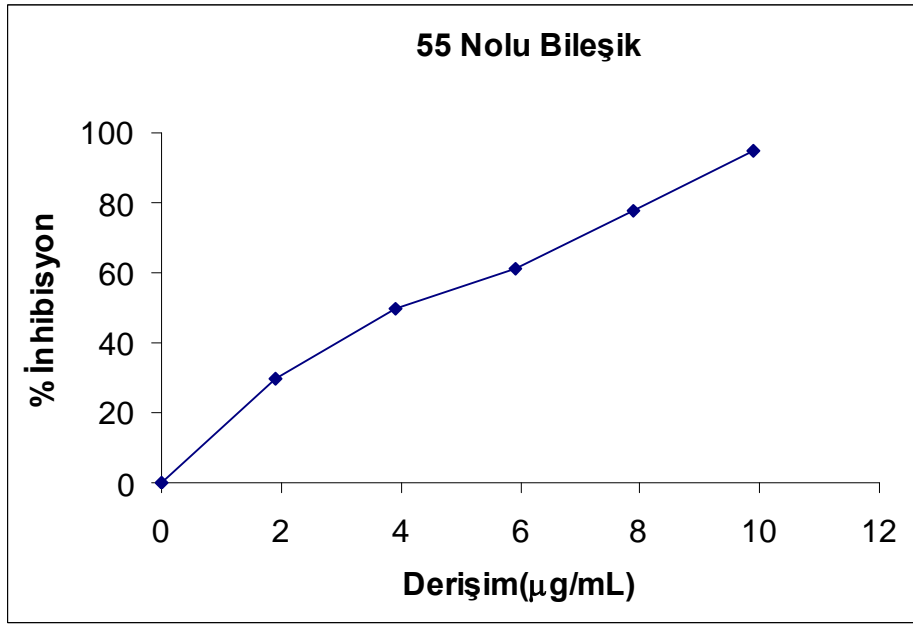
Ayrıca 3,4-dimetoksifenil ve 3,4-dihidroksifenil ünitesine ait C_2 karbonları kimyasal kayma değerlerinde belirgin bir farklılık ortaya çıkmadığı görülmektedir. Buna karşılık 54 tipi bileşiklerde $-OCH_3$ grubu yerine bu mevkiye OH- grubunun gelmesi, halkadaki elektron yoğunluğunu bariz bir şekilde arttırdığı için bundan en fazla 5 ve 6 konumlarının etkilendiği ve sonuç olarak C_5 ve C_6 konumlarında karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerinde 2 ile 5 ppm kadar aşağı alana doğru gözlenen bir fark ortaya çıkmaktadır.

Tablo 10'da görülebileceği gibi 54 tipi bileşiklere ilişkin diğer spektral veriler daha önce 45 tipi bileşiklerde sunduğumuz verilerle benzer nitelik taşımaktadır.

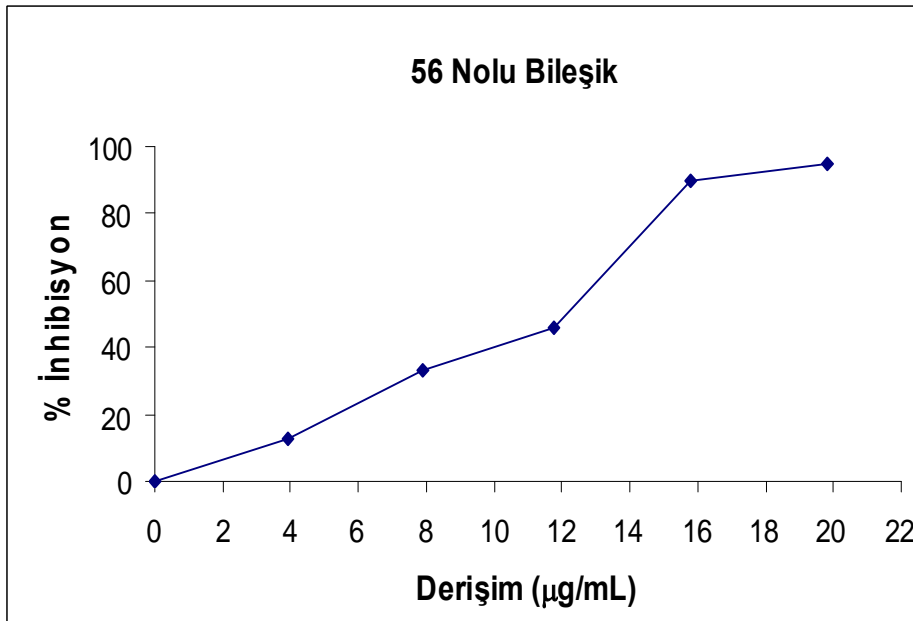
Tablo 8, 9 ve 10'da sunulan spektral veriler, 54 tipi (55, 56 ve 57) bileşiklere ilişkin önerdiğimiz moleküler yapıları doğrular niteliktedir.

3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmeleri

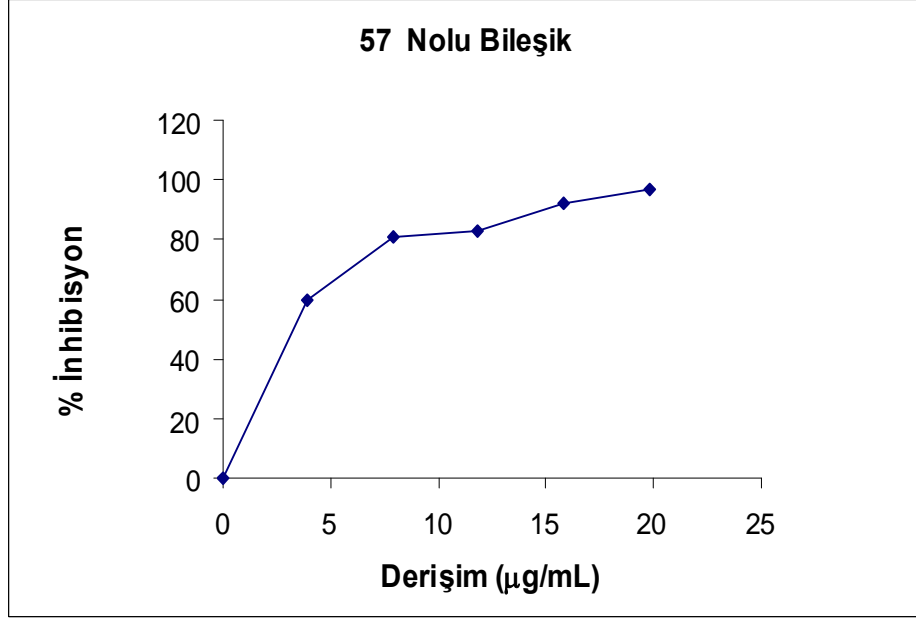
Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin beklenmesiyle, DPPH yöntemine göre gerçekleştirilen deney oluşan mor rengin açılması esasına göre yapılmıştır. 45 tipi bileşiklerde ve 53 bileşiğinde, yapılan deneylerde pozitif test sonucu olarak ifade edilen mor rengin sarı renge dönüşümü gözlenmemiştir. Buna karşılık 54 tipi bileşiklerin tümünün antioksidan aktiviteleri test edilmiş ve tamamı pozitif test sonucu olarak sarı renge dönüşümü izlenmiştir. Elde edilen veriler ve minimum inhibisyon konsantrasyonlarını gösteren grafikler Şekil 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.



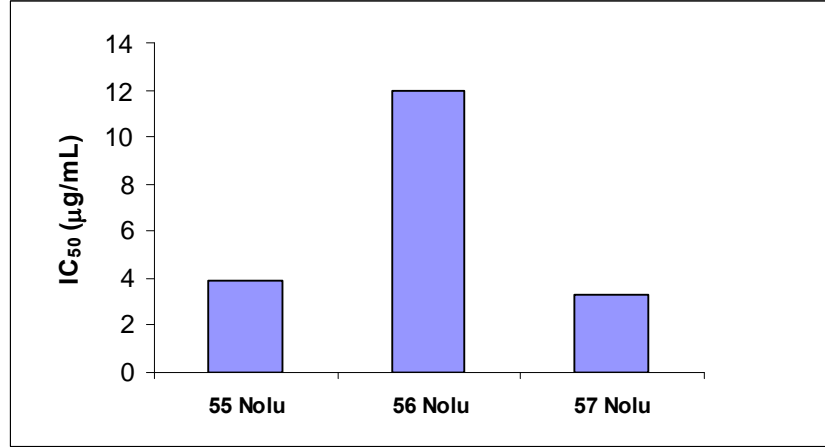
Şekil 1. 55 nolu bileşiğin DPPH ile antioksidan aktivitesinin deneysel sonuç grafiği



Şekil 2. 56 nolu bileşiğin DPPH ile antioksidan aktivitesinin deneysel sonuç grafiği

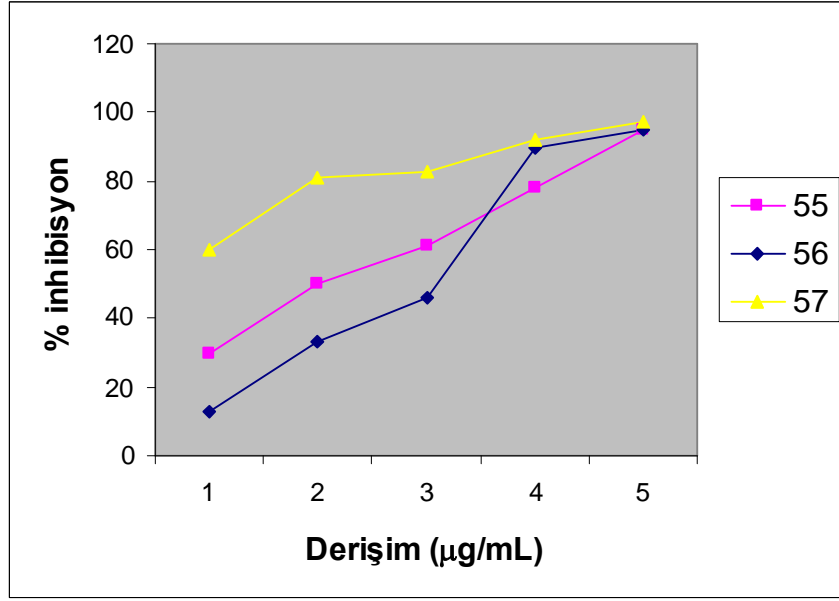


Şekil 3. 57 nolu bileşiğin DPPH ile antioksidan aktivitesinin deneysel sonuç grafiği

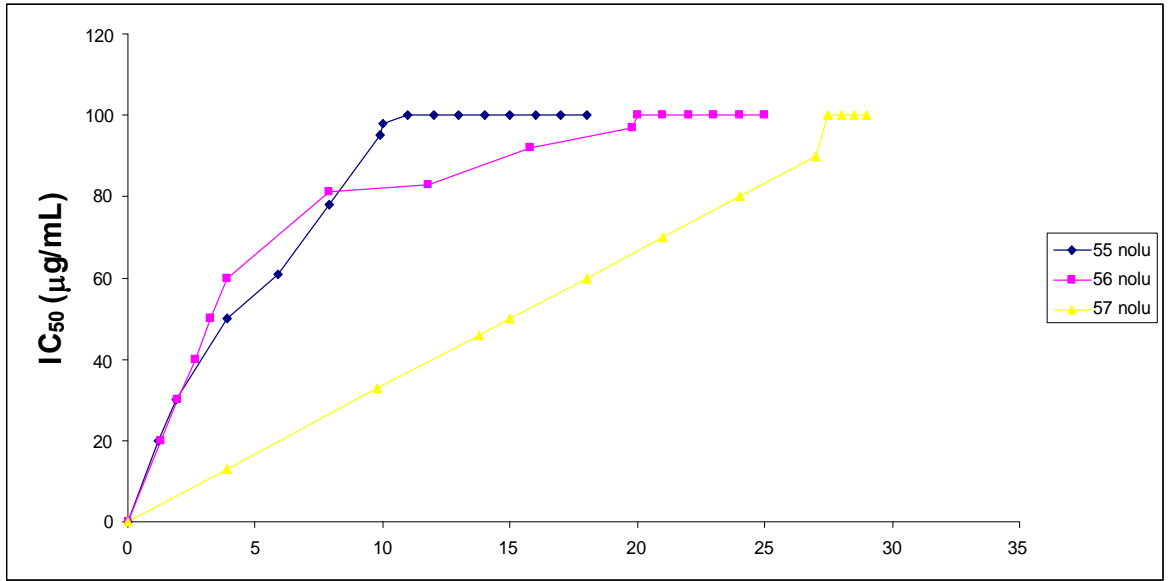


Şekil 4. 54 tipi bileşiklerin % IC₅₀ (µg / ml) değerleri

Yukarıda sunulan tablo değerleri incelendiğinde 55, 56 ve 57 bileşiklerinde yüksek seviyede aktivite ortaya çıktığı görülmektedir. Bu aktivitelerin karşılaştırmalı grafiksel gösterimleri Şekil 5’de aşağıda sunulmuştur.



Şekil 5. 54 tipi bileşiklerin DPPH ile antioksidan aktivitelerinin karşılaştırmalı sonuç grafiği



Şekil 6. 54 tipi bileşiklerin DPPH ile antioksidan aktivitelerinin karşılaştırmalı % IC₅₀ (µg / ml) değerlerinin grafiği

Yukarıdaki grafiklerde görüldüğü gibi IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında 57 nolu bileşimin üç bileşik içerisinde en yüksek radikal süpürücü özelliğe sahip olduğu görülmektedir. Bileşiklerin yapısı incelendiğinde bu sonuç, triazol halkasına bağlı 3(5)-pozisyonunda yer alan 4-OH fenil ünitesinin varlığına atfedilmektedir. Ancak 56 nolu

bileşikte de benzer bir ünite olmasına rağmen 57 nolu bileşikten üç kat daha düşük aktivite göstermesi 56 bileşiğinde benzen halkası yerine tiyofen halkasının değişikliğine dayandırılmaktadır. Burada tiyofendeki S atomunun radikal süpürücü özelliği azalttığını söyleyebiliriz. Bütün bu değerlendirilmelere rağmen 55, 56 ve 57 bileşiklerinde oldukça yüksek antioksidan aktivite gözlendiği ve katekol ünitesi taşıyan bu bileşiklerin radikal süpürücü özellik taşıdığı değerlendirilmektedir [33, 34, 35, 36 ve 37].

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada deneysel bölümde sentezi verilen 11 adet orijinal nitelikte bileşik sentezlenmiştir ve spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden 7 adeti 45 tipi triazol türevleri olup yapılarında 3,4-dimetoksifeniletıl ünitesi taşımaktadır. Bunlar; 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3,5-dimetıl-4H-1,2,4-triazol (46), 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-etıl-5-metıl-4H-1,2,4-triazol (47), 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-metıl-5-(tiyofen-2-ılmetıl)-4H-1,2,4-triazol (48), 4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3,5-difenıl-4H-1,2,4-triazol (49), 4-[4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ılmetıl)-4H-1,2,4-triazol-3-ıl]fenol (50), 3-(4-klorofenıl)-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-(tiyofen-2-ılmetıl)-4H-1,2,4-triazol (51) ve 4-[5-benzıl-4-(3,4-dimetoksifeniletıl)-4H-1,2,4-triazol-3-ıl]fenol (52) dır.

Sentezlenen bileşiklerden 3 adeti ise 54 tipi bileşikler olup, 1,2,4-triazol halkasına N-4 pozisyonunda 3,4-dihidroksifeniletıl ünitesi bağıdır. Bu bileşikler ise ; 4-(2-(3,5-difenıl-4H-1,2,4-triazol-4-ıl)etıl)benzen-1,2-diol (55), 4-(2-(3-(4-hidroksifenıl)-5-(tiyofen-2-ılmetıl)-4H-1,2,4-triazol-4-ıl)etıl)benzen-1,2-diol (56) ve 4-(2-(3-benzıl-5-(4-hidroksifenıl)-4H-1,2,4-triazol-4-ıl)etıl)benzen-1,2-diol (57) dır.

Çalışmamızda etıl N^l -asetıl-2-(4-bromofenıl)asetohidrazonat (43) ile 2-(3,4-dimetoksifenıl) etılamin ' in reaksiyonu ile 45 tipi bileşik oluşturma çabamız halka kapanması reaksiyonun ilk aşamasında kalması sebebiyle N^l -asetıl-2-(4-bromofenıl)-N-(3,4-dimetoksifeniletıl)asetohidrazonamit (53) bileşiğinin eldesi ile sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen tüm orijinal nitelikteki bileşiklerin sentez yöntemleri, bazı fiziksel parametreleri, optimum reaksiyon şartları belirlenmiş, bu bileşiklerin spektroskopik verileri elde edilerek yapısal identifikasyonları yapılmıştır.

Ayrıca 10 adet triazol türevi bileşiğın iki ayrı yöntemle antioksidan aktiviteleri tayini yapılmıştır.

Çalışmamızın ilk aşamasında iminoester hidroklorürlerle karboksilli asit hidrazitlerinin literatürde bildirilen yöntemle göre reaksiyonlarından elde edilen etıl N'-asetılasetohidrazonat (36), etıl N'-asetılpropiyonhidrazonat (37), etıl N'-asetıl-2-(tiyofen-2-ıl)asetohidrazonat (38), etıl N'-benzoilbenzohidrazonat (39), etıl N'-4-hidroksibenzoil-2-(tiyofen-2-ıl)asetohidrazonat (40), etıl N'-4-klorobenzoil-2-(tiyofen-2-ıl)asetohidrazonat (41) , etıl N'-4-hidroksibenzoil-2-fenilasetohidrazonat (42) ile etıl N'-asetıl-2-(4-bromofenıl)asetohidrazonat (43) bileşiklerinin 130-160 °C ' de çözücüsüz ortamda, 2- (3,4-

dimetoksifenil)etilamin ile gerekleŖen reaksiyonları sonucu 45 tipi triazol türevi bileŖikler ile 53 bileŖiğinin sentezi gerekleŖtirilmiŖtir.

1,2,4-triazol halka sisteminin oluŖturulmasında amin ya da türevinin amino ucunun 33 tipi hidrazonatların etoksikarbonil imino C ‘ nuna ya da asetil (ve/veya aroil) karbonuna saldırısı üzerinden yürüyebileceğine iliŖkin iki farklı mekanizma düşünölebilir. Nitekim bazı ester etoksi C hidrazonları amin türevi ile reaksiyonlarında amin ucunun nükleofilik saldırısı etoksi karbonil C’nuna gerekleŖtiğı bilinmektedir [38].

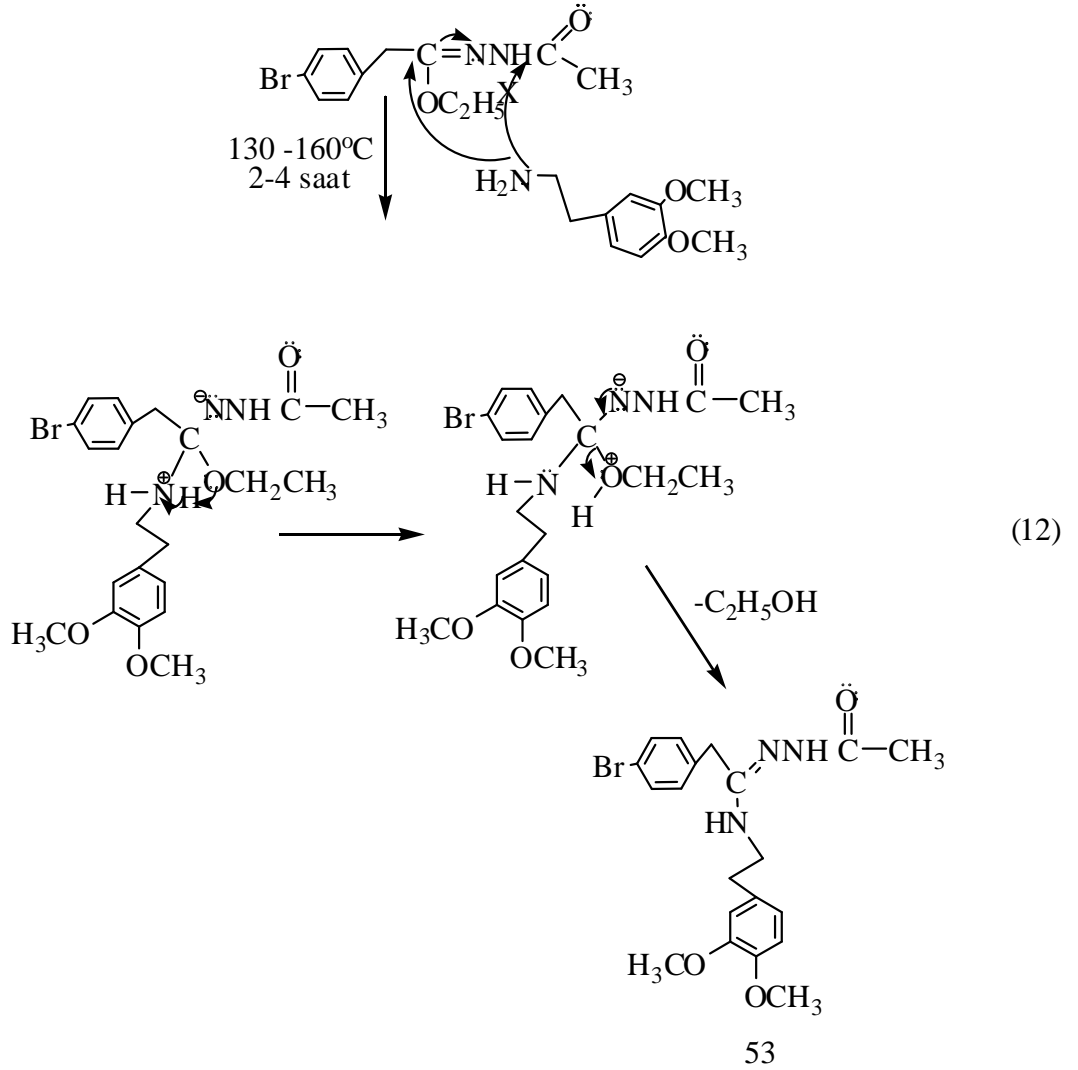
Aynı alıŖmada bu tip reaksiyon sonucu bir hidrazonamit türevi elde edildiğı bildirilmiŖtir.

alıŖmamızda ilgin bir sonuç olarak 1,2,4-triazol halkalarının (45 tipi) oluŖturulmasında hidrazonatların (33) 2- (3,4-dimetoksifenil)etilamin ile reaksiyonlarında amin ucunun nükleofilik saldırısının ilk olarak etoksi karbonil imino C ‘ nuna olduğına iliŖkin ok önemli bir ara ürün niteliğinde stabil bir moleköl (53) elde edilmiŖtir.

Buna göre 45 tipi bileŖiklerin sentezine iliŖkin reaksiyon yolu aŖağıdaki Ŗekilde önerilmiŖtir (11).

Yukarıdaki reaksiyon yolunun belirtildiği şekilde gerçekleştiği, ilgili reaksiyon yoluyla 45 tipi bileşikler elde edilirken, aynı zamanda bu reaksiyon yolu üzerinden 53 bileşiğinin elde edilmesiyle ortaya konulmuştur.

Literatürel verilerde bugüne kadar 53 bileşiği tipinde ara ürün niteliğinde stabil bir bileşiğin oluştuğuna ilişkin veri gözlenmemiştir. Bu yönüyle 53 bileşiğinin elde edildiği mekanizma aşağıda ifade edilmiştir (12).

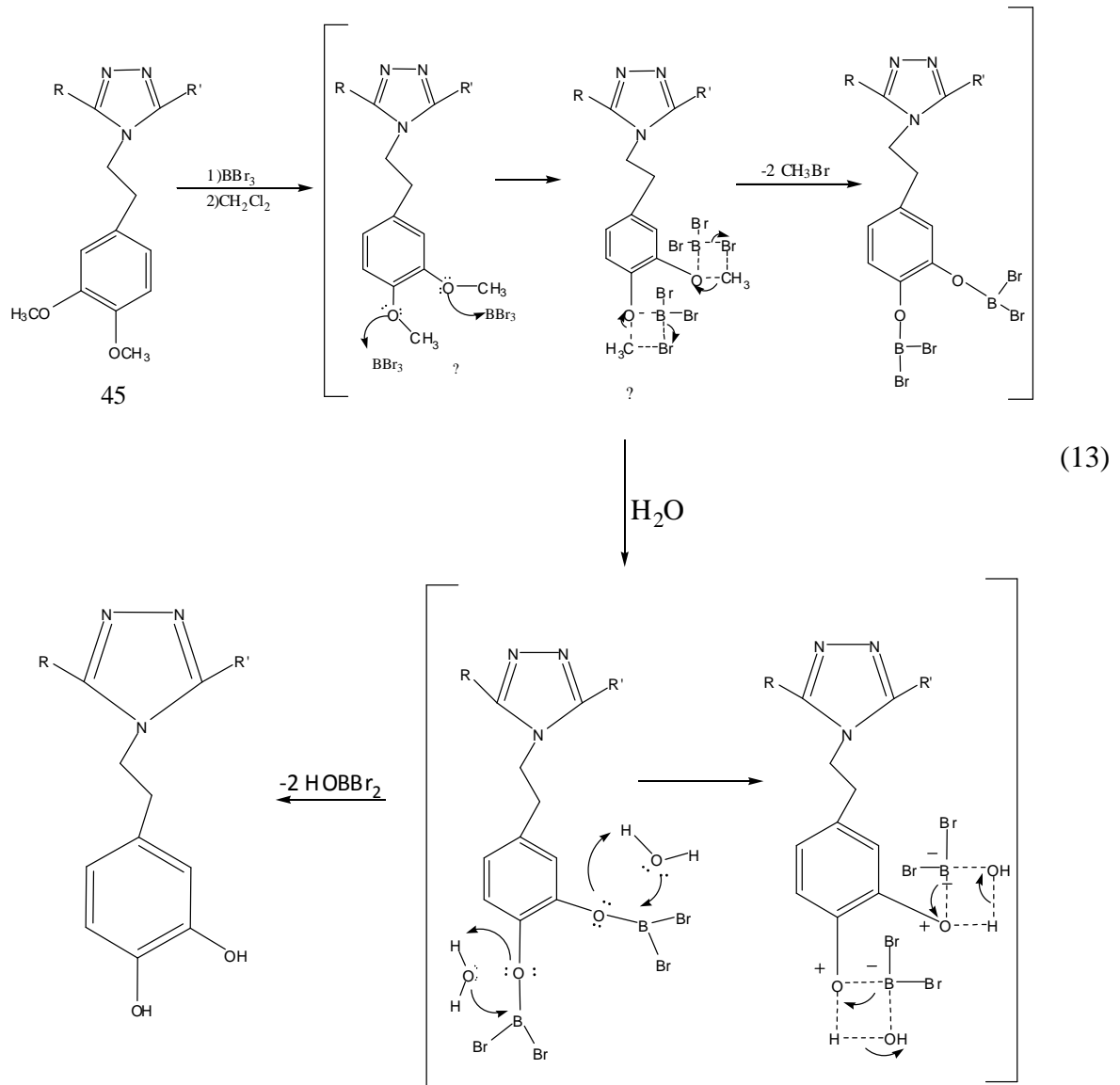


53 bileşiğinin eldesinde muhtelif 130, 160 ve 180 °C gibi sıcaklık şartlarına ve sürenin 2, 4 ve 6 saat şeklinde tekrarlanmasına rağmen yine 53 ürününün farklı verimlerle elde edilmesi sonucuyla karşılaşılmıştır. Reaksiyonun daha ileri adıma gitmemesi 53 bileşiğinde 2-(3,4-dimetoksifenil)etilamin ünitesinin amin ucunun bazlığıının oldukça

azalmış olması veya 53 bileşiğinin asetil ucundaki karbonil C'nunun pozitifliğinin azalmış olması ya da moleküldeki sterik faktörler olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın ikinci aşamasında 45 tipi bileşikler, literatürde belirtilen yöntemlere göre [30, 39, 40] BBr_3 ile reaksiyonuyla 3,4-dimetoksifenil ünitesinin bölünmesi sonucu 54 tipi bileşiklere dönüştürülmüştür. Reaksiyon sonucu 54 tipi bileşikler olan 4-(2-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (55), 4-(2-(3-(4-hidroksifenil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (56), 4-(2-(3-benzil-5-(4-hidroksifenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol (57) bileşikleri sentezlenmiştir.

54 tipi bileşiklerin sentezine ilişkin reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (13)



Bu reaksiyonda gözleendiği gibi 45 tipi bileşiklerdeki – OCH₃ bağı bromür gibi bir nükleofilin reaksiyonuyla kırılarak S_N2 benzeri bir tepkimeyle 54 tipi bileşikleri oluşturulmaktadır.

Reaksiyon sırasında 3,4-dimetoksifenil ünitesinin iki ayrı – OCH₃ grubu ayrı ayrı eter bölünmesine uğratılması amacı ile BBr₃ 1:1, 1:2 ve 1:4 oranlarında kullanılmış, farklı verimlerde olmakla beraber her durumda iki metoksi grubunun da – OH grubuna dönüştürülmesi başarılmıştır.

Elde edilen bileşikler uzun süreli gün ışığına maruz bırakılması ve oda sıcaklığında saklanmasına rağmen, katekol içeren bileşikler de dahil, yüksek kararlılığa sahip oldukları gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen 45 tipi ve 54 tipi ile 53 orijinal nitelikteki bileşiklerin antioksidan aktiviteleri ön çalışma olarak test edilmiş, (3,4-dimetoksifenil) etil ünitesi taşıyan triazol türevlerinin DPPH ile etkileşmedikleri ve aktivite göstermedikleri gözlemlenmiştir. Bu sebeple 45 tipi ve 53 bileşiklerinin daha ileri antioksidan aktivite ölçümleri yapılmamıştır.

Katekol ünitesi taşıyan 54 tipi bileşiklerin (55, 56 ve 57) DPPH ile yapılan antioksidan aktivite ölçümlerinde ileri seviyede aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Özellikle 57 bileşiği ki bu bileşikte katekol ünitesine ilave olarak triazol halkasının 3 (5) – pozisyonunda yer alan fenil halkasının 4- konumunda OH grubunu taşıyor olması dikkat çekicidir. Ancak benzer 56 bileşiğinde de triazol halkasının aynı pozisyonunda bir fenolik ünitesi olmasına rağmen triazol halkasının 3(5)– pozisyonunda tiyofen halkasının bulunması aktiviteyi belirgin şekilde düşürdüğü gözlenmiştir.

Bu durum tiyofen halkasının bu tür yapılarda aktiviteyi düşürücü etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Yine de elde edilen sonuçlar 55, 56 ve 57 bileşiklerinin antioksidan aktiviteler yönünden süper radikal süpürücü özellikler taşıdığı gözlenmiştir.

Diğer yandan bu bileşiklerin β – Karoten ile yapılan Linoleik Asit Oksidatif İnhibisyon testinde inhibisyon 100 % üzerinde çıkması sebebiyle ilgili bileşiklerin (55, 56 ve 57) antioksidan aktivite özelliğinin oluşumunu önleyici bir karakter taşımadığı sadece oluşan radikalleri süpürücü nitelikte bir antioksidan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.

5. ÖNERİLER

Çalışmamızda 3,4- dimetoksifenil etil ve 3,4 – dihidroksifenil etil – 3,4,5 – trisubstitue – 1,2,4 – triazol bileşikleri sentezlenmiştir.

Sentez sırasında bir hidrazonamit türevinin elde edilmesi 1,2,4-triazol türevlerinin eldesinde yürüyüş mekanizmasının ortaya koyulması açısından oldukça önemli bulunmuştur. Bu sebeple benzer bazı karboksilli asit hidrazitlerinin ya da kalabalık gruplar içeren nitrillerin kullanılmasıyla çalışmamızda belirtildiği şekilde bir reaksiyon yolunun olduğu, türevlendirmelerle kesin olarak ortaya konulması uygun olacaktır.

Tek başına 1,2,4-triazol halkasının antioksidan aktivite vermesinde kesin olarak belirleyici bir heterohalka olmadığı ortaya konulmakla birlikte, elde edilen katekol ünitesi taşıyan bileşiklerin oldukça yüksek antioksidan aktivite göstermesi, yapısında özellikle katekol ünitesi içeren triazol bileşikleri antimantar, antikanser ve antioksidan aktiviteleri dikkate alındığında önem kazanmaktadır.

Antioksidan aktivitenin kanser metabolizmasıyla ilişkili olduğu düşünüldüğünde benzer heterohalkaları içeren ve aynı zamanda katekol ünitesi taşıyan bileşiklerin türevlendirme çalışmalarının yapılması ilginç biyokimyasal özellikleri ortaya çıkarılabileceği düşünülmektedir.

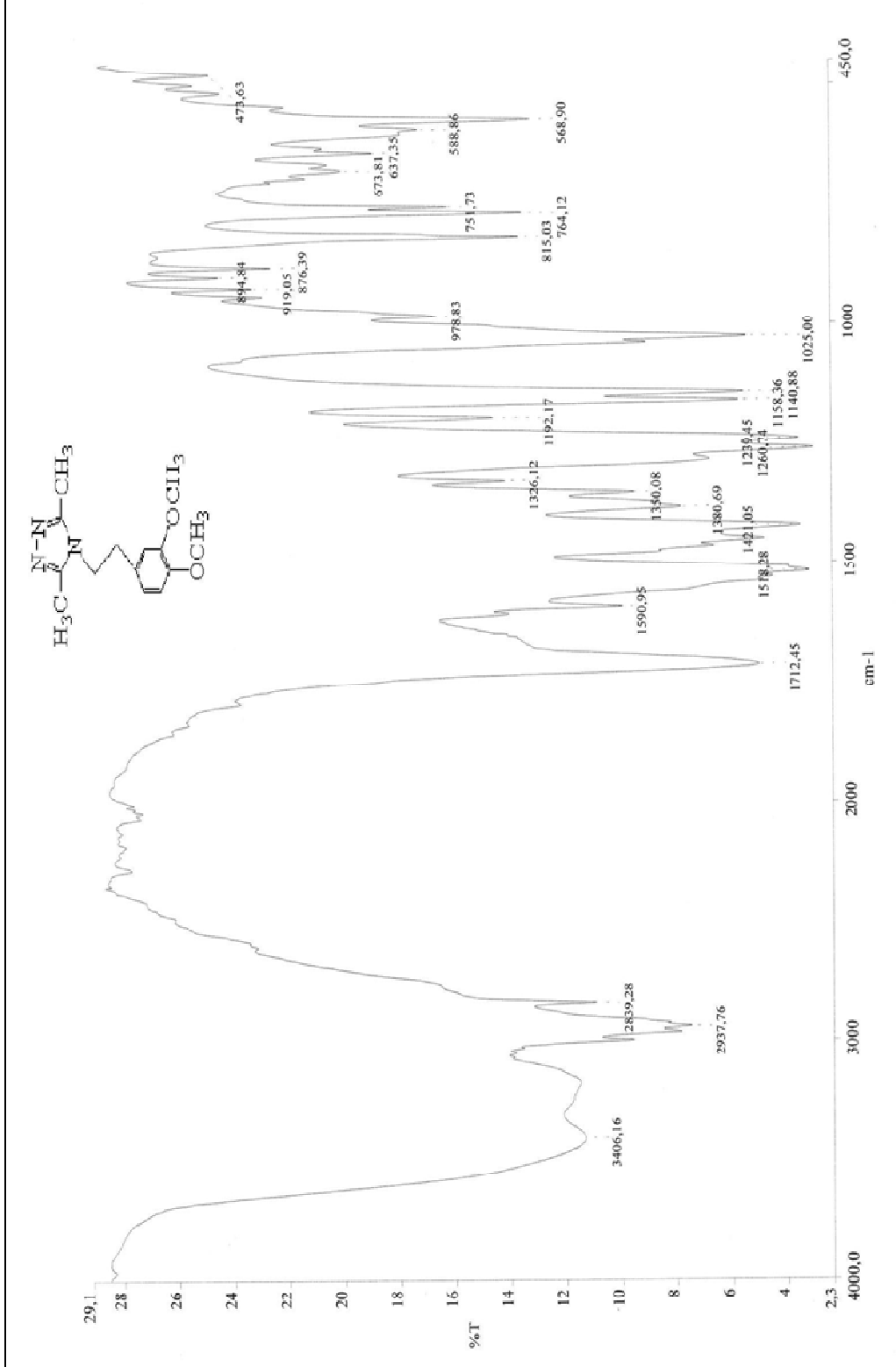
6. KAYNAKLAR

1. Du, X., Hansell, E., Engel, J.C., Cafrey, C. R., Cohen, F. E. ve McKerrow, J., Aryl Ureas Represent A New Class of Anti-trypanosomal Agents, Chemistry & Biology, 7 (2000) 733-742.
2. Xia, Y., Qu, F., Wu, Q. ve Peng, L., Synthesis of Bitriazolyl Compounds via Huisgen Reactions, Heterocycles, 65 (2005) 345-352.
3. Foks, H., Mieczkowska, J., Janowiec, M., Zwolska, Z. ve Andrejczyk, Z., Synthesis and Tuberculostatic Activity of Methyl 3-İsonicotinoyl-Dithiocarbazate and S-S¹-Dimethyl Dithiocarbonate İsonicotinoylhidrazone and Their Reactiones with Amines and Hydrazines, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 38 (2002) 809-816.
4. Holla, B. S., Poojary, N., Rao, B. S. ve Shivananda, M. K., New bis-amino mercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents, Eur. J. Chem., 10 (2002) 1-7.
5. Ölgren, S., Kılıç, Z., Ada, O. A. ve Çoban, T., Synthesis and evaluation of novel N-H and N-substituted indole-2- and 3-carboxamide derivaties as antioxidant agents, Journal of Enzyme İnhibition and Medicinal Chemistry, 22:4 (2007) 457-462.
6. Aktay, G., Tozkoparan, B. ve Ertan, M., İntestigation of antioxidant properties of some 6- (a-aminobenzyl)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5-ol compouds, Journal of Enzyme İnhibition and Medicinal Chemistry, 24, 3 (2009) 898-902.
7. Andreadou, I., Tsantılı-Kakaslidou, A., Spryropoulou, E. ve Siatra, T., Reactions of İndole Derivatives with Cardioprotective Activity with Reactive Oxygen Species. Comparison with Melatonin, Chem. Pharm. Bull., 51 (10) (2003) 1128-1131.
8. Barbeau, A., Mars, H., Botez, M. I. ve Joubert, M., Levodopa Combined with Peripheral Decarboxylase İntestigation in Parkinson's Diease, Can. Med. Assoc. J., 106 (1972) 1169-1174.
9. Temple, C., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons, New York, 37 (1981).
10. Westermann, P., Paul, H. ve Hilgetag, G., Über 3-Aminomethyl-1,2,4-Triazole, Chem. Ber., 97 (1964) 528-532.
11. Spassov, D. ve Demirov, G., Darstellung von a.w-Bis-[1,2,4-triazolyl-(3)]-alkanen, Chem. Ber., 101 (1968) 4238-4240.
12. Paul, H., Hilgetag, G. ve Jahnchen, G., zor Synthese Einfacher Aliphatischer Saure Amidrazone und 3-alkylierter 1,2,4-Triazole, Chem. Ber., 101 (1968) 2033-2036.

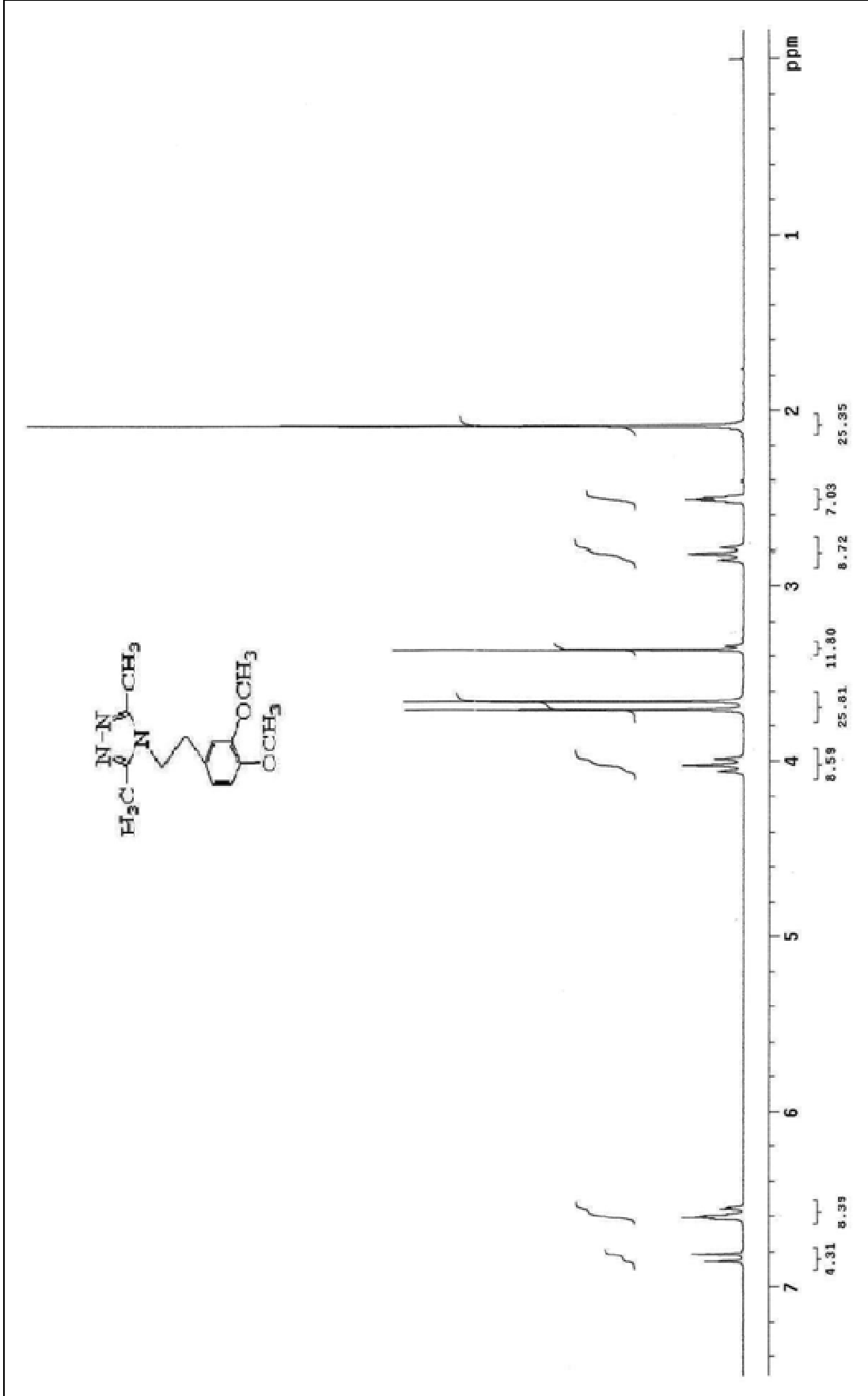
13. Wheeler, H. L. ve Walden, P. T., On the Action of Acid Chlorides on the İmido Esters and İsoanilides and on the Structure of the Silver Salts of Anilides, J. Am. Chem. Soc., 19 (1897) 129-139
14. Wheeler, H. L., Walden, P. T. ve Metcalf, H. F., On Acyl İmido Esters, J. Am. Chem. Soc., 20 (1898) 64-76.
15. Baccar, B. G. ve Barrans, J., Action des Hydrazines Surles Dérivés Acylés des İminoethérs, Fac. Sc. Toulouse, France, Comp. Rend., 259 (1964) 1340-1342.
16. Baccar, B. G. ve Mathis, F., Action des Dérivés *N*-acylés et *N*-éthoxy-carbonilés des İminoethérs Sur les Hydrazines et ¹Hydroxylamine, Fac. Sci. Toulouse, France, Compt. Rend., 261 (1981) 174-177.
17. Chihaoui, M., Baccar, B. G. ve Mathis, R., Preparation de *N*-Aminotriazolones et de *N*-Aminotriazoles á Portir d' Hydrazonates, Fac. Sci. Toulouse, France, Compt. Rend., 293 (1981) 573-576.
18. Kaddachi, M. T., Hajjan, B. ve Baccar, B., Reaction of *N*-acyl and *N*-ethoxycarbonyl İmidates with 2-aminobenzimidazoles, 3-amino-4-methyl-5-phenylpyrazoles and 3-amino-1,2,4-triazoles, J. Soc. Chim. Tunis., 2, 7 (1988) 17-21.
19. Bekircan, O., Bazı İmidik ve Hidrazonik Asid Türevleri ile Bazı Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi ve Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2000.
20. Milcent, R. ve Redevilh, C., Synthése et Propriétés des aroylhydrazones du Benzoate d'éthyle, Synthésés d'hétérocycles azotes, J. Het. Chem., 14 (1977) 53-58.
21. Chovaieb, H., Mosbah, B. M., Kossentini, M. and Salem, M., Novel Method for the Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,2,4-Triazol-3-ones, Synthetic Communications, 33, 22 (2003) 3861-3868.
22. Cuendet, M., Hostettmann, K. ve Potterat, O., "İridoid Glucosides With Free Radical Scavenging Properties from *Fagraea blumei* ", Helv. Chim. Acta, 80 (1997) 1144-1152.
23. Kirby, A. J. ve Schmidt, R. J., "The Antioxidant Activity of Chinese Herbs for Eczema and of Placebo Herbs – I. ", J. Ethnopharmacol., 56 (1997) 103-108.
24. Dophevious, A., Venskutonis, R., Van Beek, T. A. ve Linszen, J. P. H., " Antioxidant Activity of Extracts Obtained by Different İsolation Procedures from Some Aromatic Herbs Grown in Lithuania ", J. Sci. Food Agric., 77 (1998) 140-146.
25. Burits, M. ve Bucar, F., " Antioxidant Activity of *Nigella Sativa* Essential Oil ", Phytother. Resear., 14 (2000) 323-328.
26. Burits, M., Asres, K. ve Bucar, F., " The Antioxidant Activity of the Essential Oil of *Artemisia Afra*, *Artemisia abyssinica* and *Juniperus procera* ", Phytoter. Resear., 15 (2001) 103-108.
27. Pinner, A., Die İmidoäther und Derivative, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892.

28. Roger, R. and Neilson, D. G., The Chemistry of İmidates, Chem. Rev., 61 (1961) 179-211.
29. Ünver, Y., Düğdü, E. ve Sancak, K., 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 (2008) 441-455.
30. Meydanal, S., Radikal Süpürücü Özellik Taşıyan 1,2,4-Triazol-3(5)-on Bileşiklerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, K. T. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2009.
31. Erdik, E., Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, 2. Baskı, Gazi Kitabevi, Ankara, 1998.
32. Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, 1. Baskı, Metü Pres, Ankara, 2000.
33. Yüksek, H., Alkan, M., I., Ocak, Z., Bahçeci, Ş., Çalapoğlu, M., Elmastaş, M., Kolomuç, A. ve Aksu, H., Preparation, GIAO NMR Calculations and Acidic Properties of Some Novel 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Antioxidant Activities, J. Mol. Sci., 9 (2008) 12-32.
34. Koleva, I. I., van Beek, T. A., Linssen, J. P. H., de Groot, A. and Evstatieva, L. N., Screening of Plant Extracts for Antioxidant Activity : A Comparative Study on Three Testing Methods, Phytochem. Anal., 13 (2002) 8-17.
35. Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A. and Deemer, E. K., Analysis of Antioxidant Activities of Common Vegetables Employing Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) and Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Assay : A Comparative Study, J. Agric. Food Chem., 50 (2002) 3122-3128.
36. Burits, M. ve Bucar, F., Antioxidant Activity of *Nigella sativa* Essential Oil, Phytother. Research, 14 (2000) 323-328.
37. Dapkevicius, A., Venskutonis, R., van Beek, T. A. and Linssen, J. P. H., Antioxidant Activity of Extracts Obtained by Different İsolation Procedures from Some Aromatic Herbs Grown in Lithuania, J. Sci. Food Agric., 77 (1998) 140-146.
38. Tanak, H., Köysal, Y., Ünver, Y., Yavuz, M., Işık, Ş. and Sancak, K., Experimental and DFT Studies of Ethyl N¹ - 3 - (1H-imidazol - 1yl)propylcarbamoyl benzohydrzonate monohydrate, 20 (2009) 409-416.
39. Stock, H. T. ve Kellogg, R. M., Synthesis of Enantiomerically Pure Thiocrown Ethers Derived from 1,1'-Binaphthalene-2-2'-diol, J. Org. Chem., 61 (1996) 3093-3105.
40. Kirby, A. J. ve Schmidt, R. J., " The Antioxidant Activity of Chinese Herbs for Eczema and of Placebo Herbs – I. ", J. Ethnopharmacol., 56 (1997) 103-108.

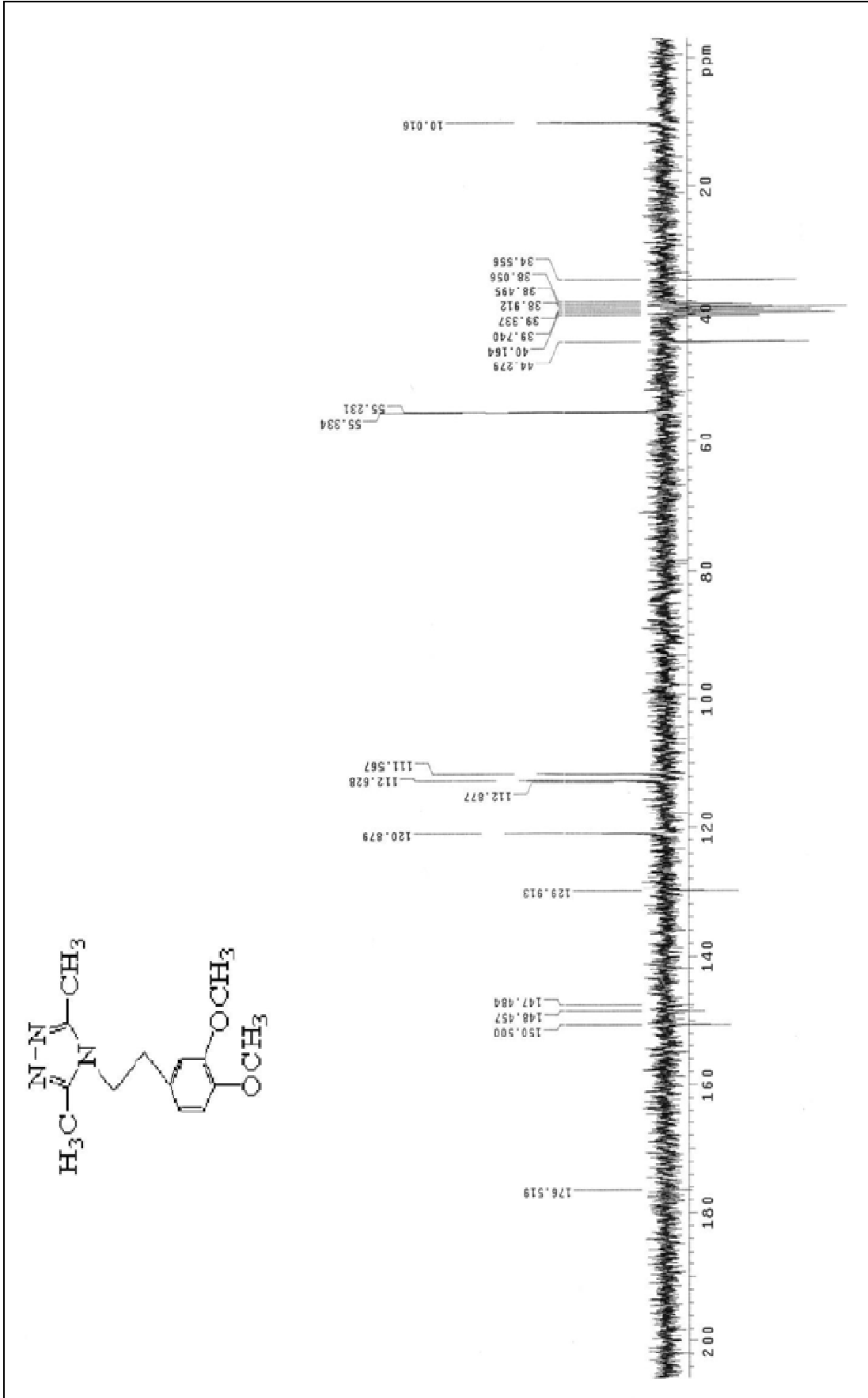
7. EKLER



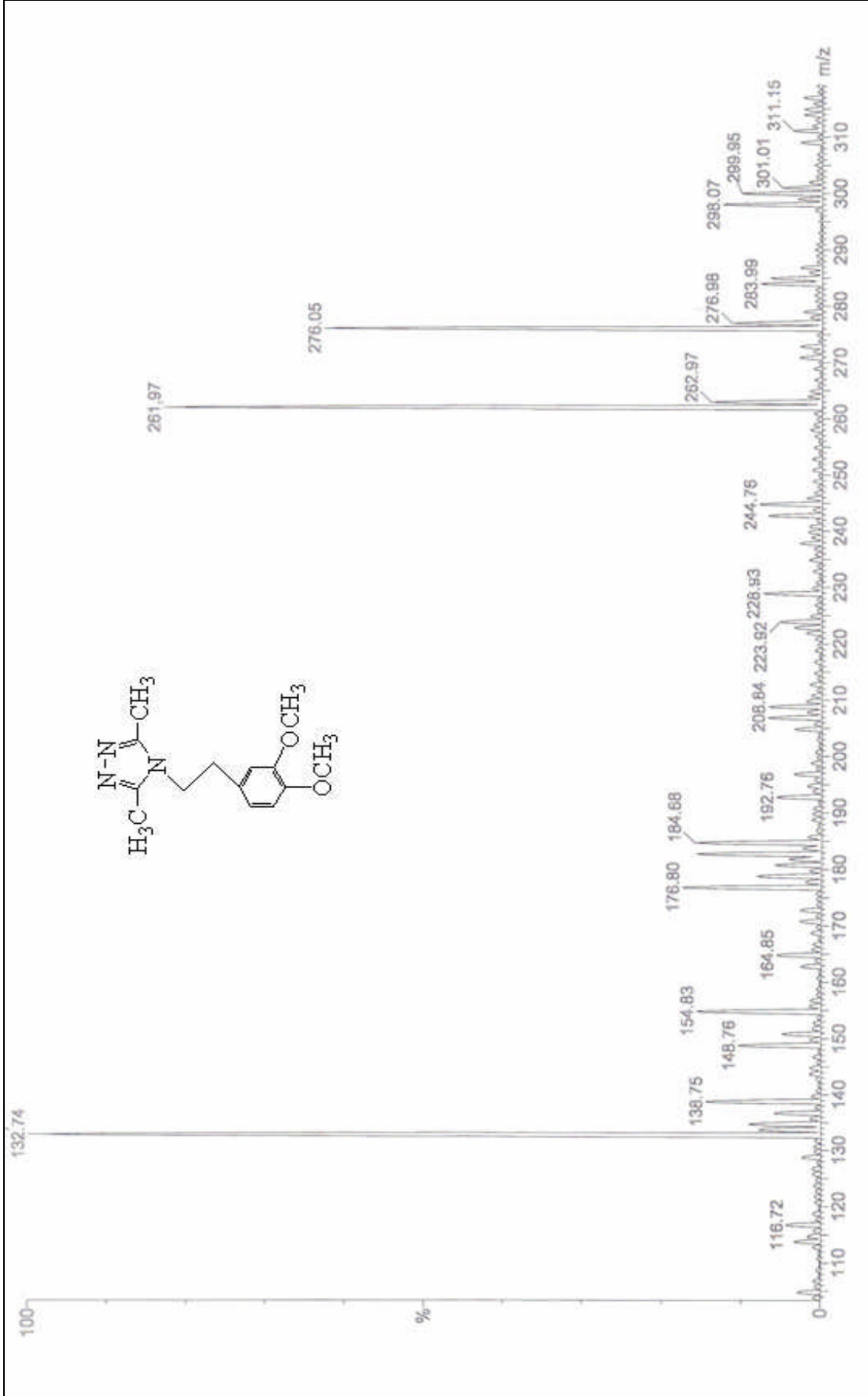
Ek Şekil 1. 46 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)



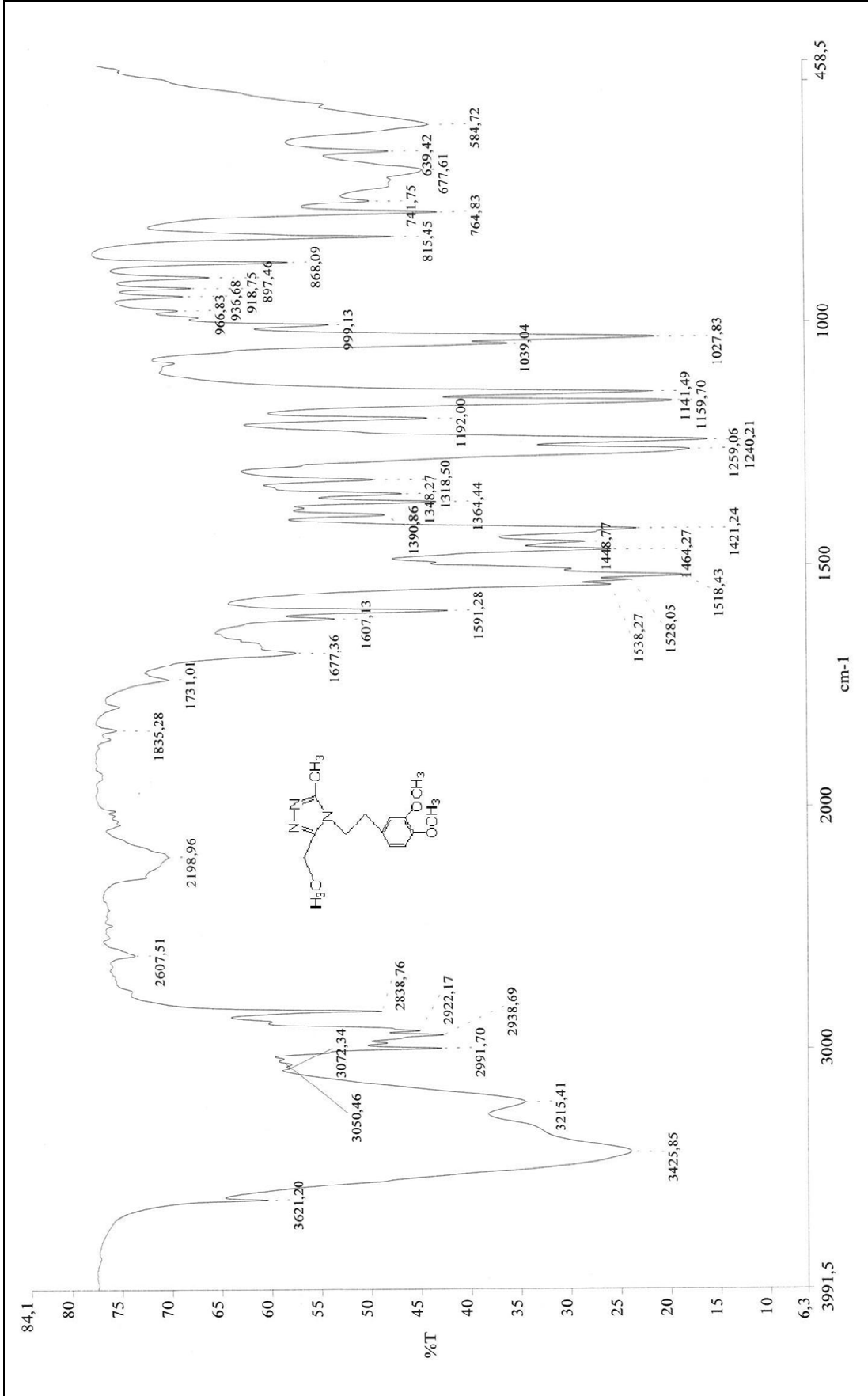
Ek Şekil 2. 46 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO_{d6})



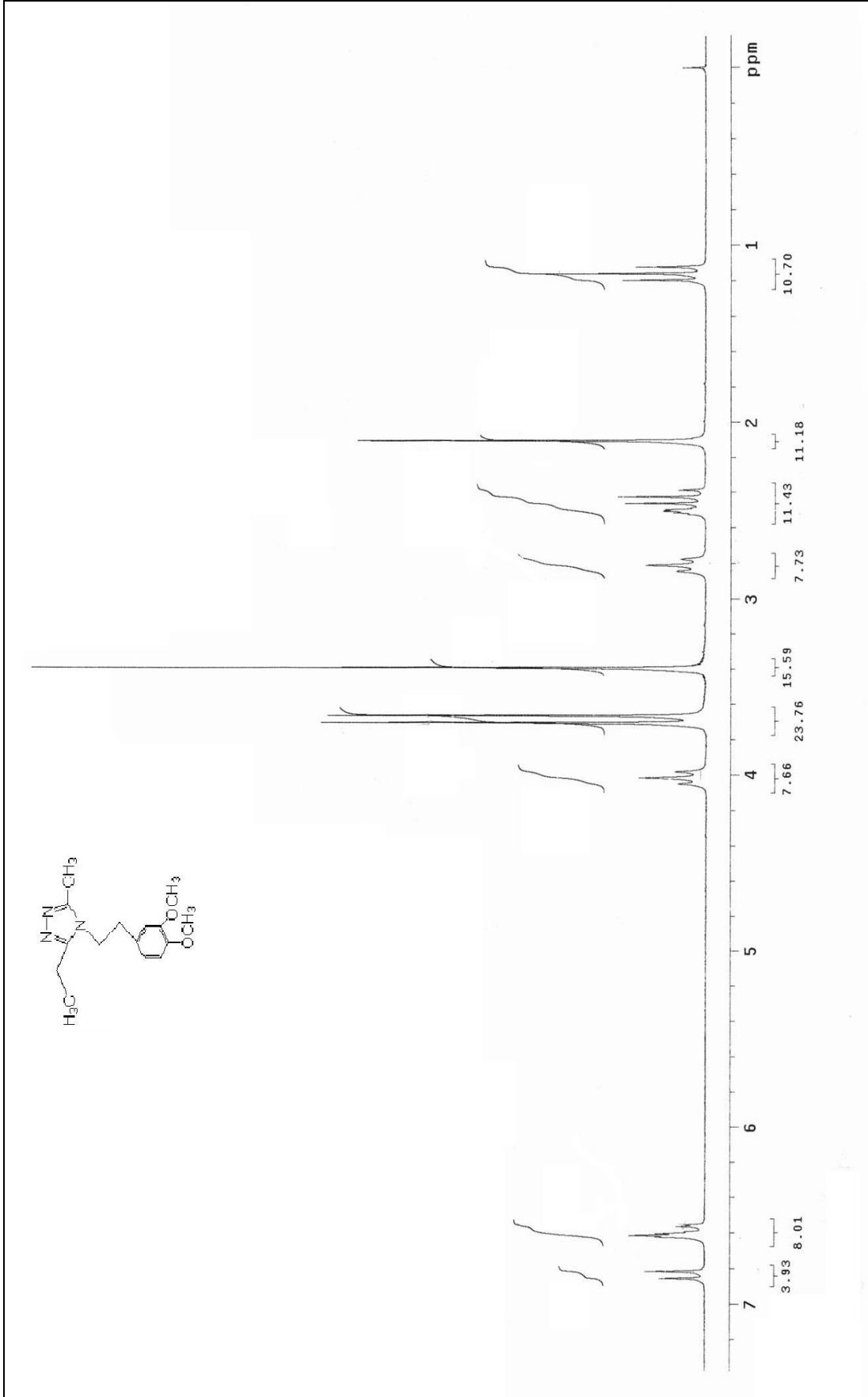
Ek Şekil 3. 46 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR (APT) spektrumu (DMSO-d₆)

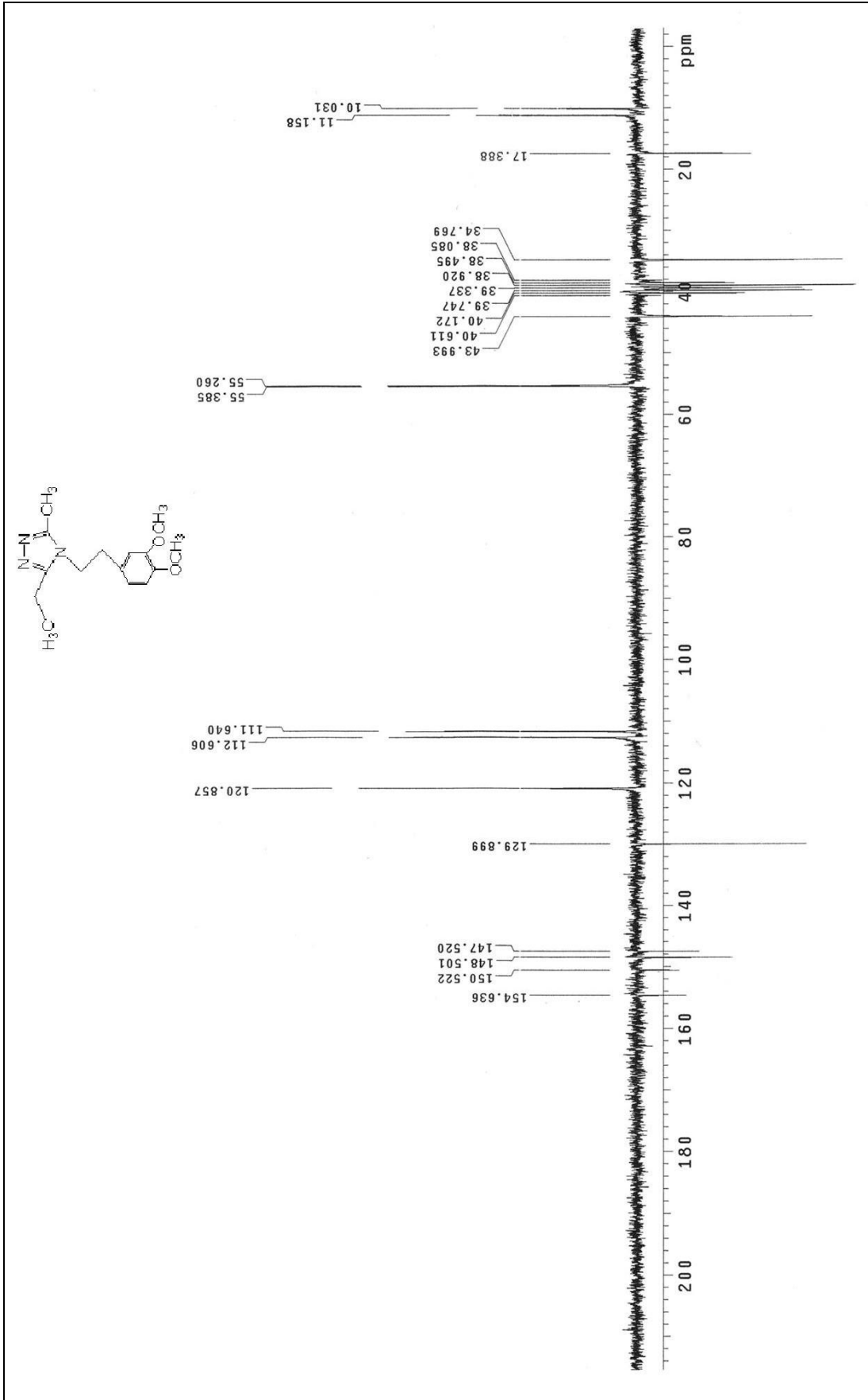


Ek Şekil.4 46 bileşiğinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri: 261,97)

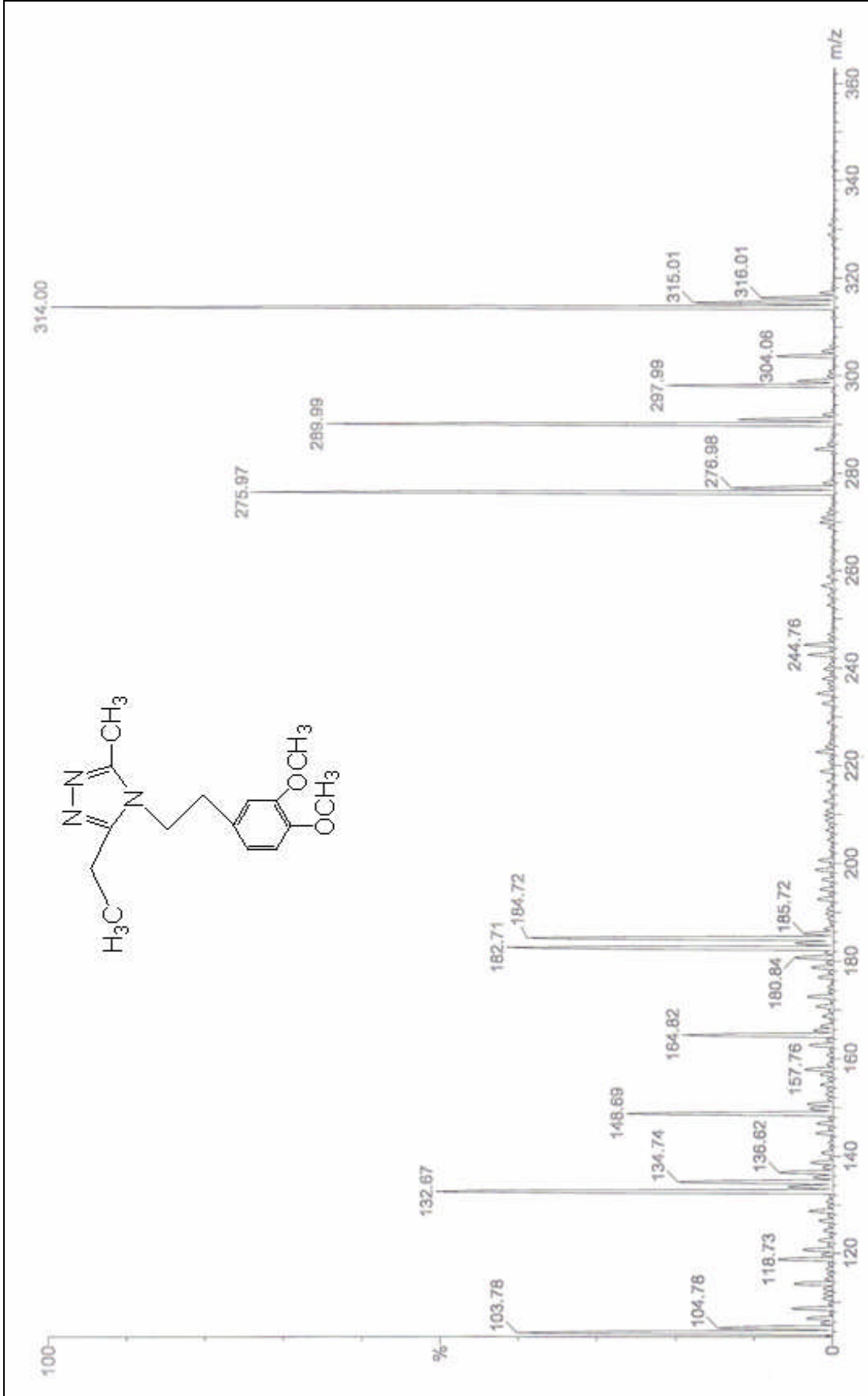


Ek Şekil 5. 47 bileşğinin IR spektrumu (KBr)

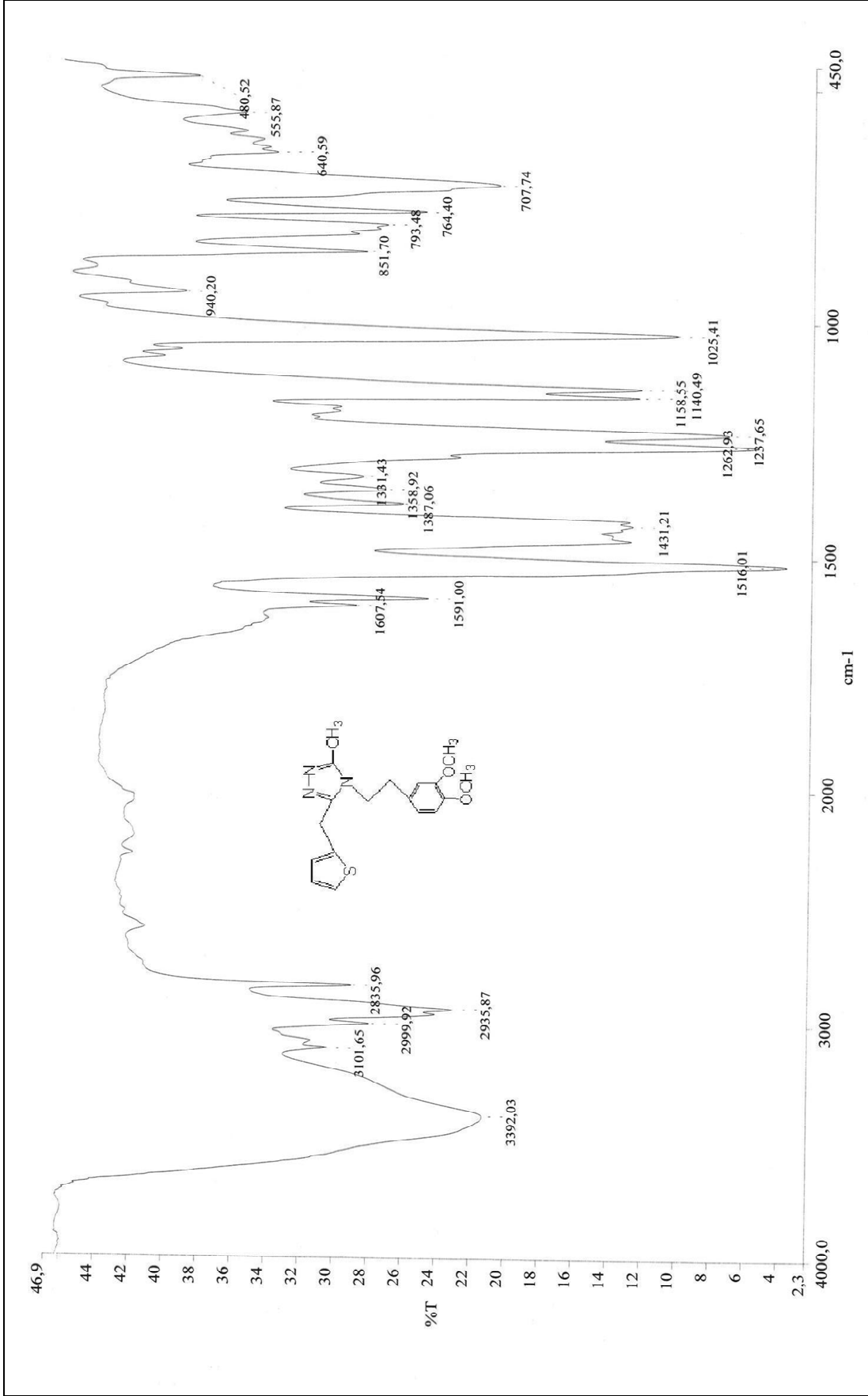
Ek Şekil 6. 47 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$)



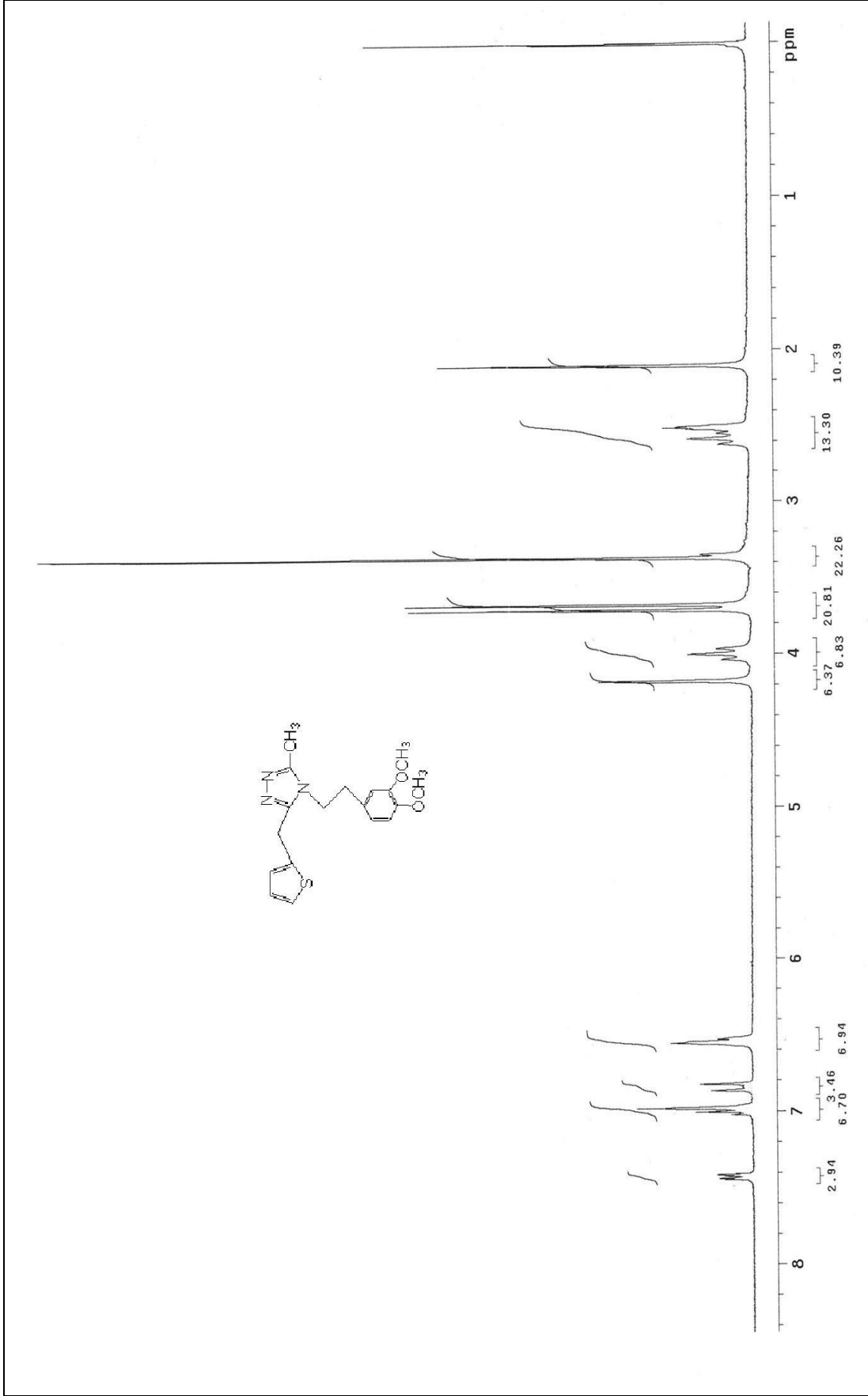
Ek Şekil 7.47 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

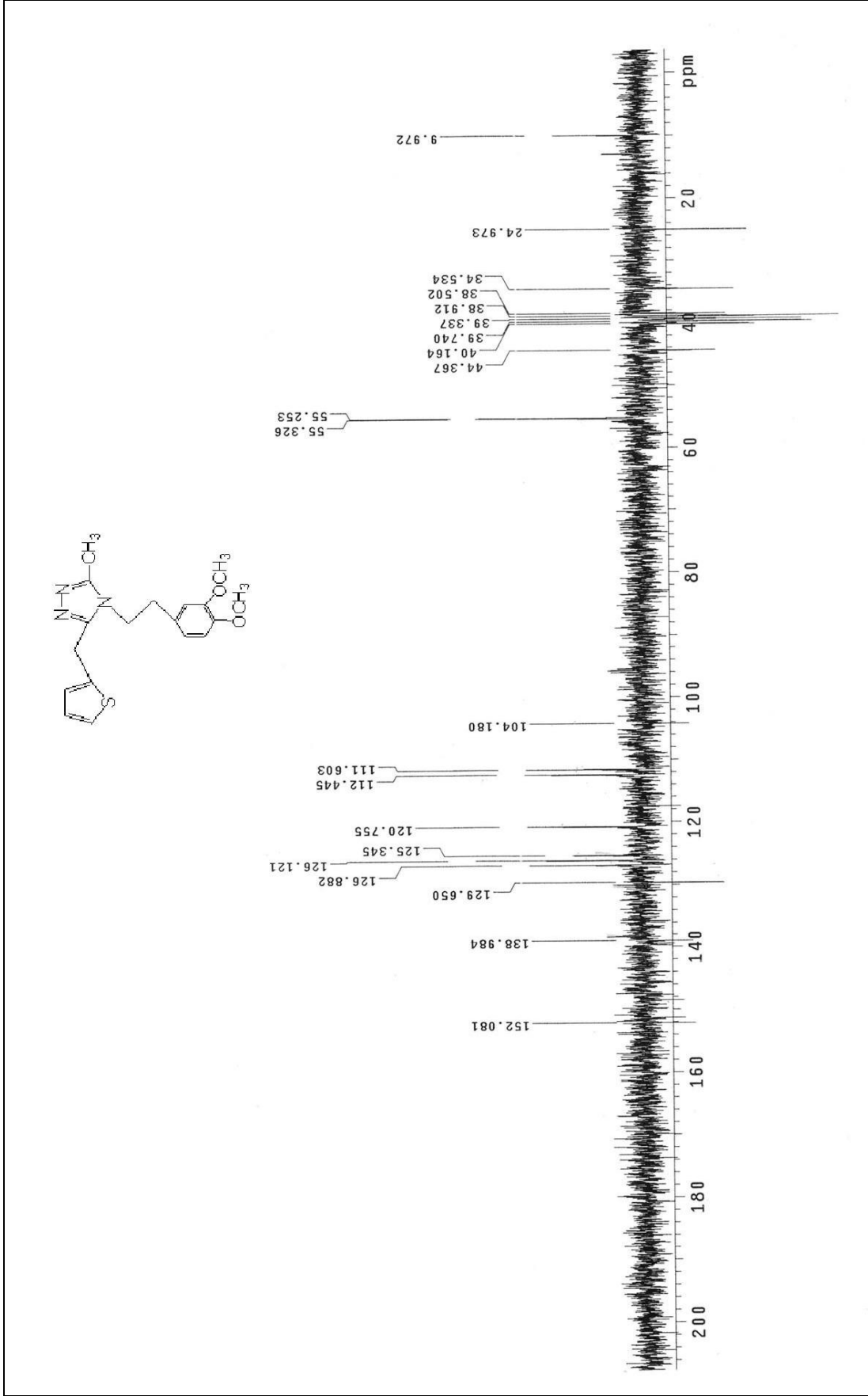


Ek Şekil 8. 8 47 bileşinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri: 275,97)

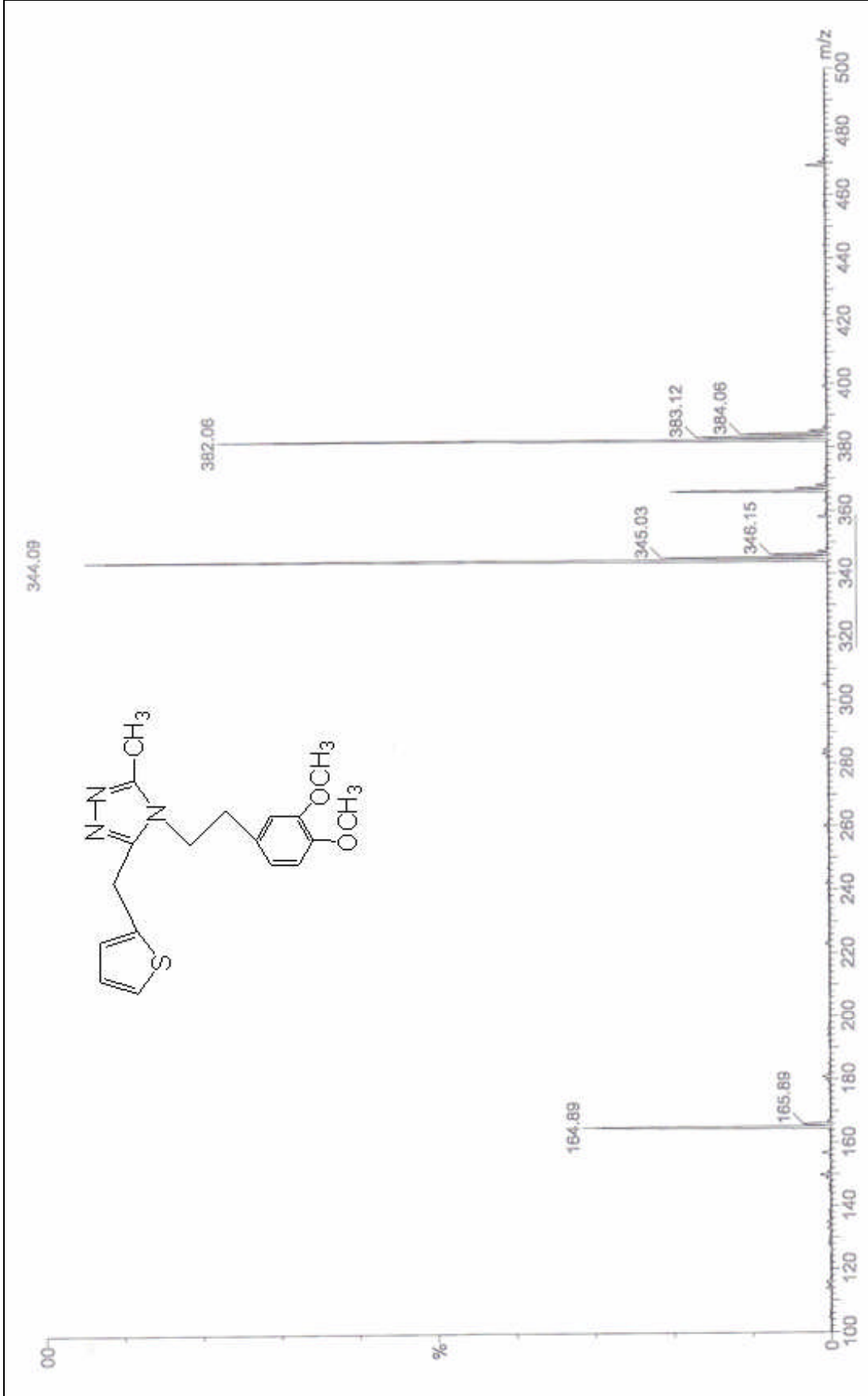


Ek Şekil 9. 48 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

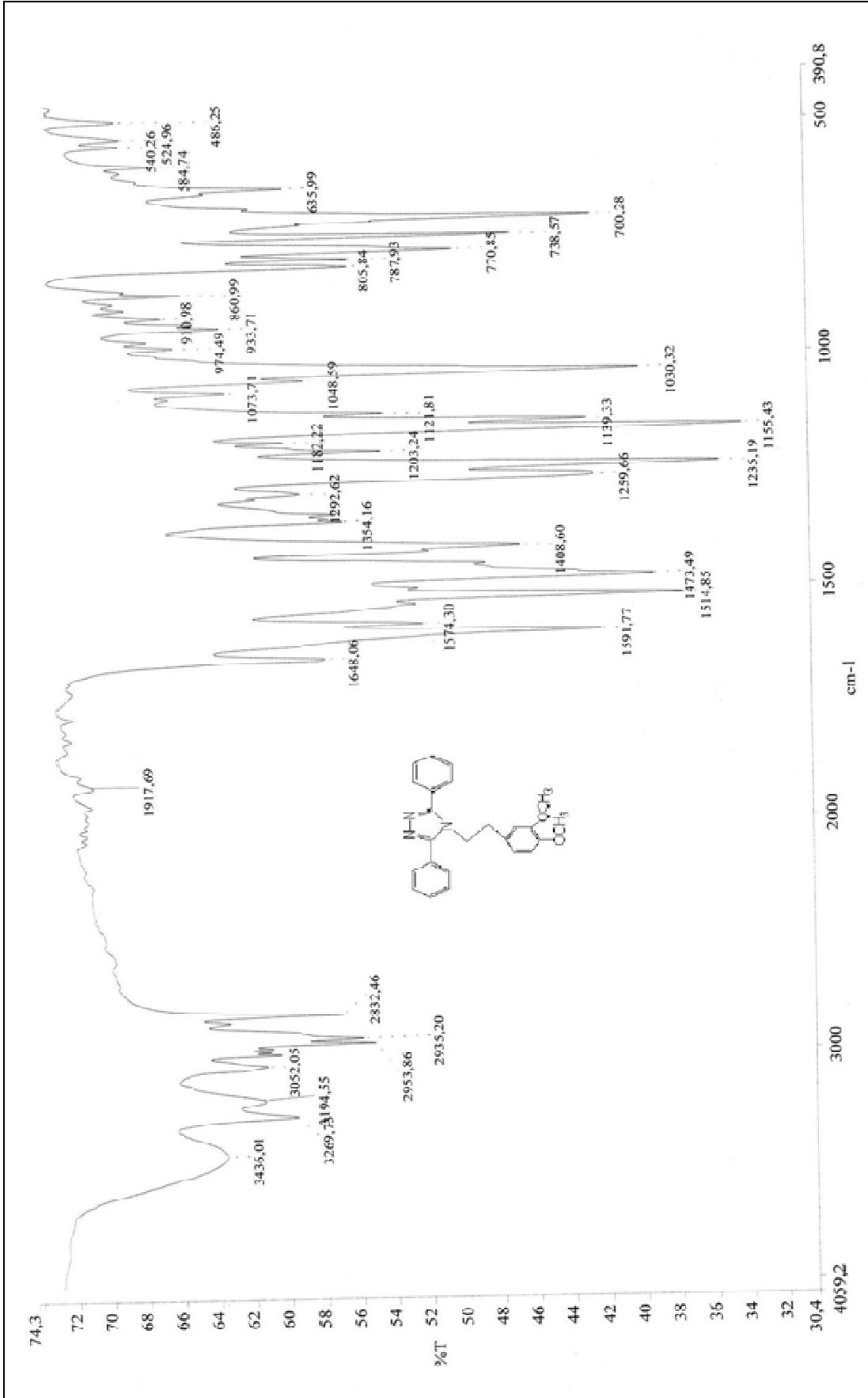
Ek Şekil 10. 48 bileşiminin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



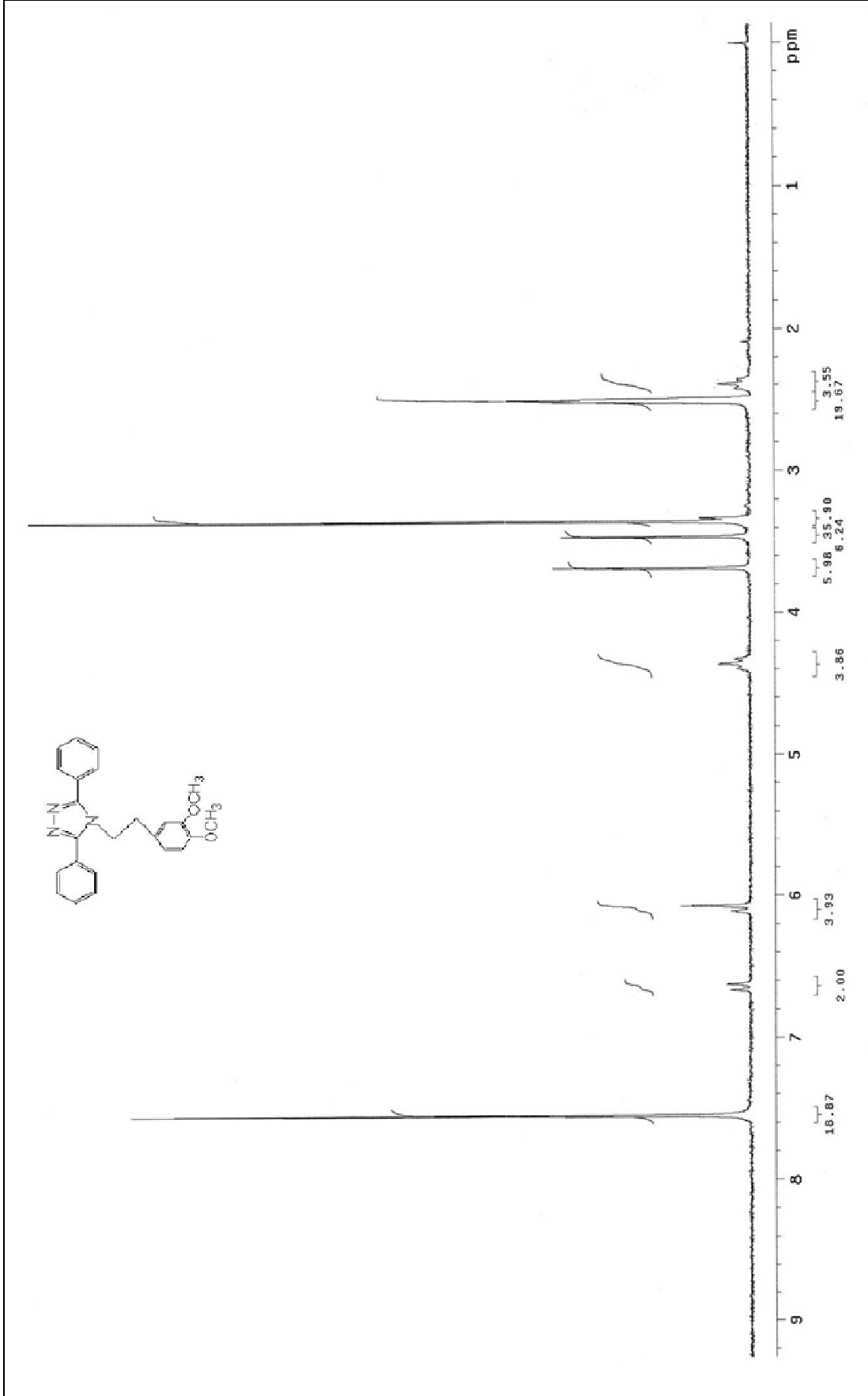
Ek Şekil 11. 48 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



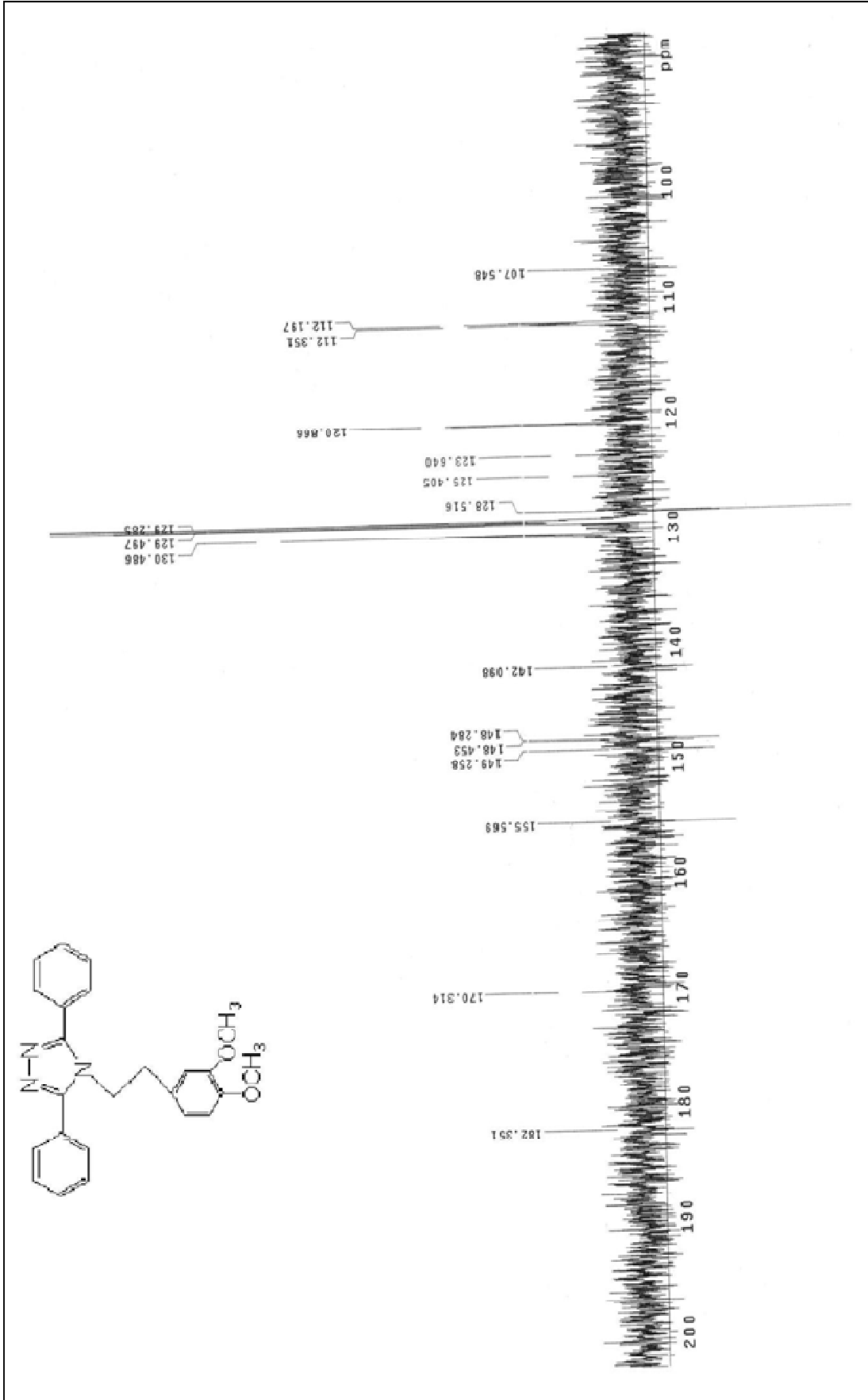
Ek Şekil 12. 48 bileşiğinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri : 344,09)



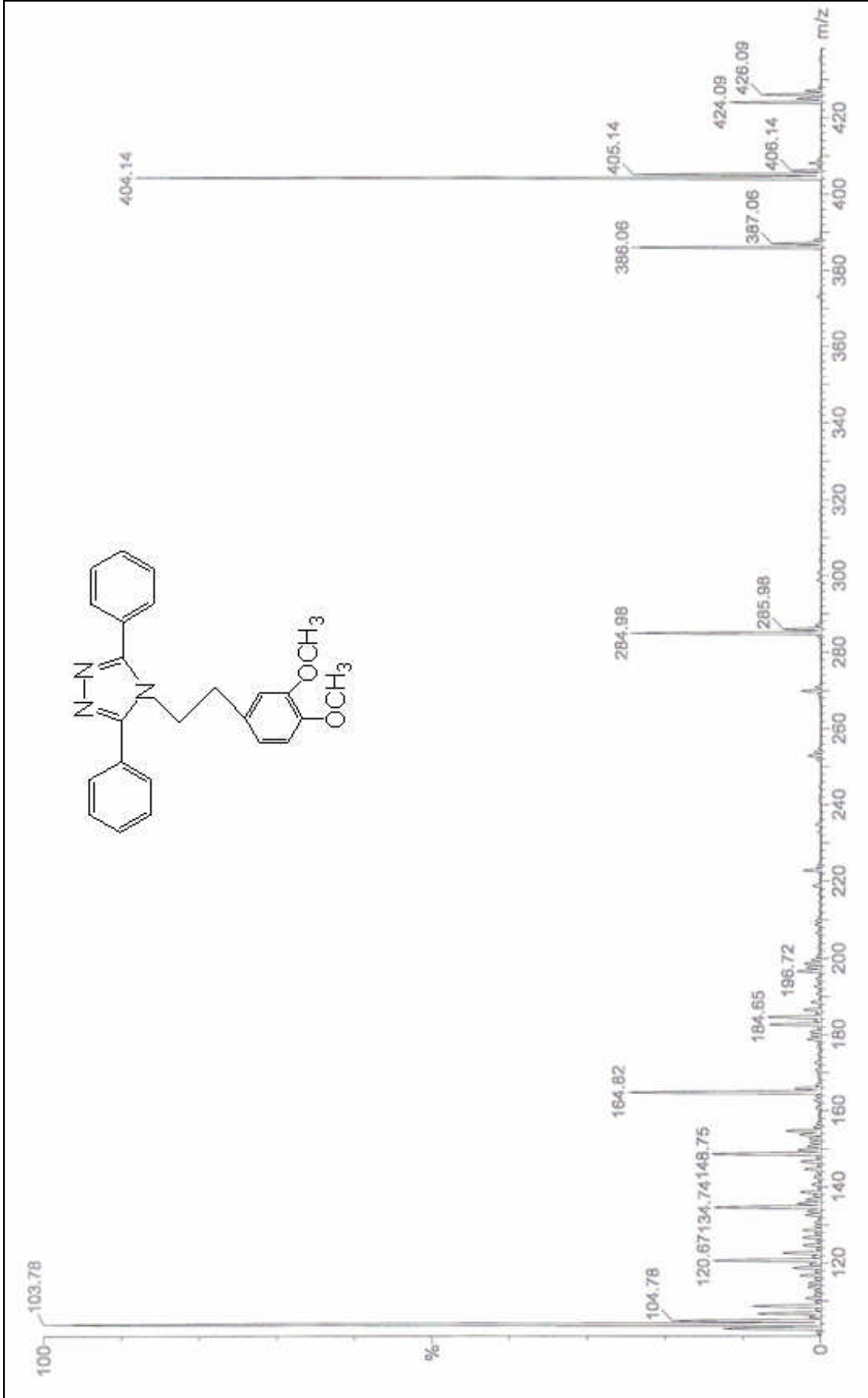
Ek Şekil 13. 49 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)



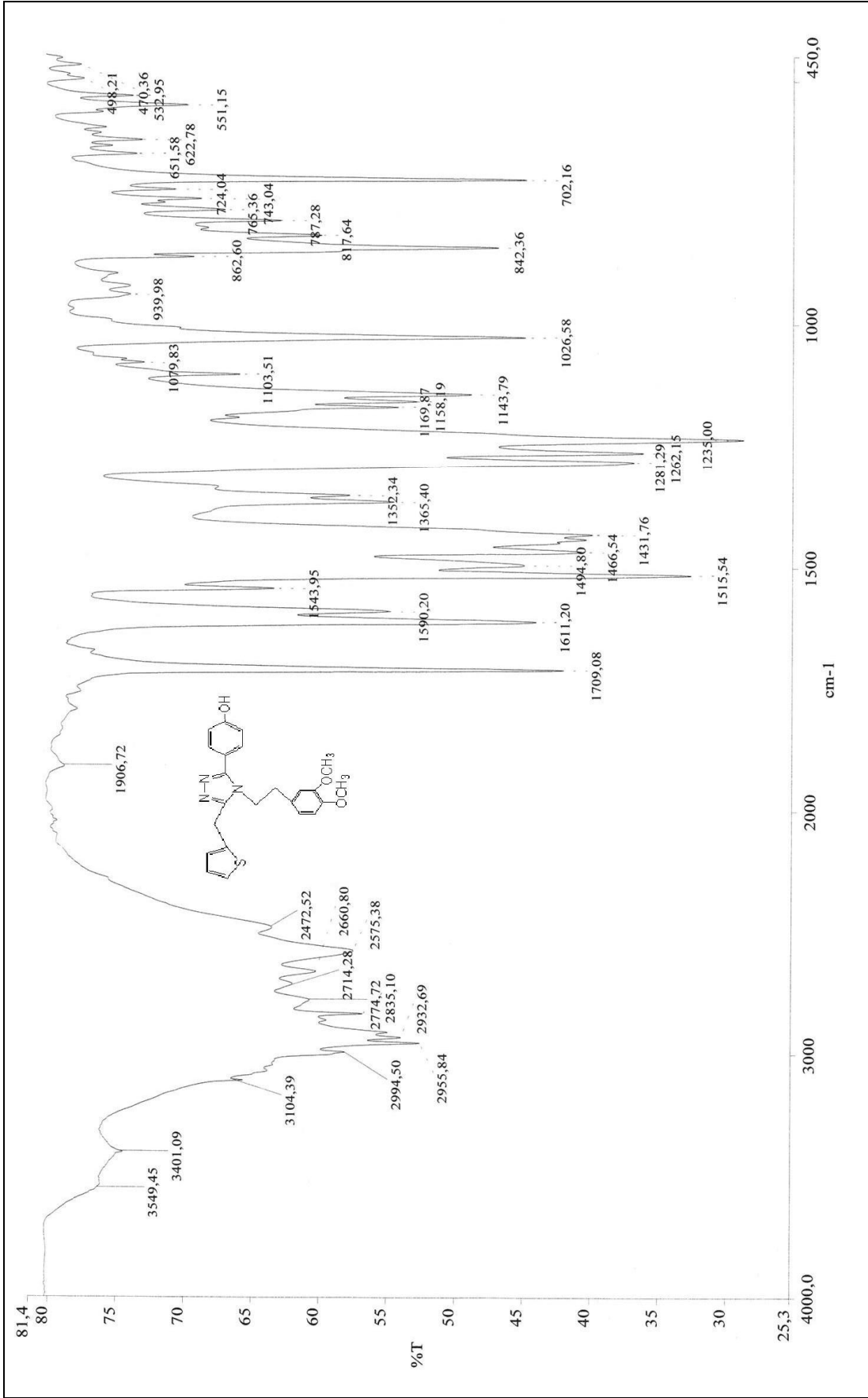
Ek Şekil 14. 49 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



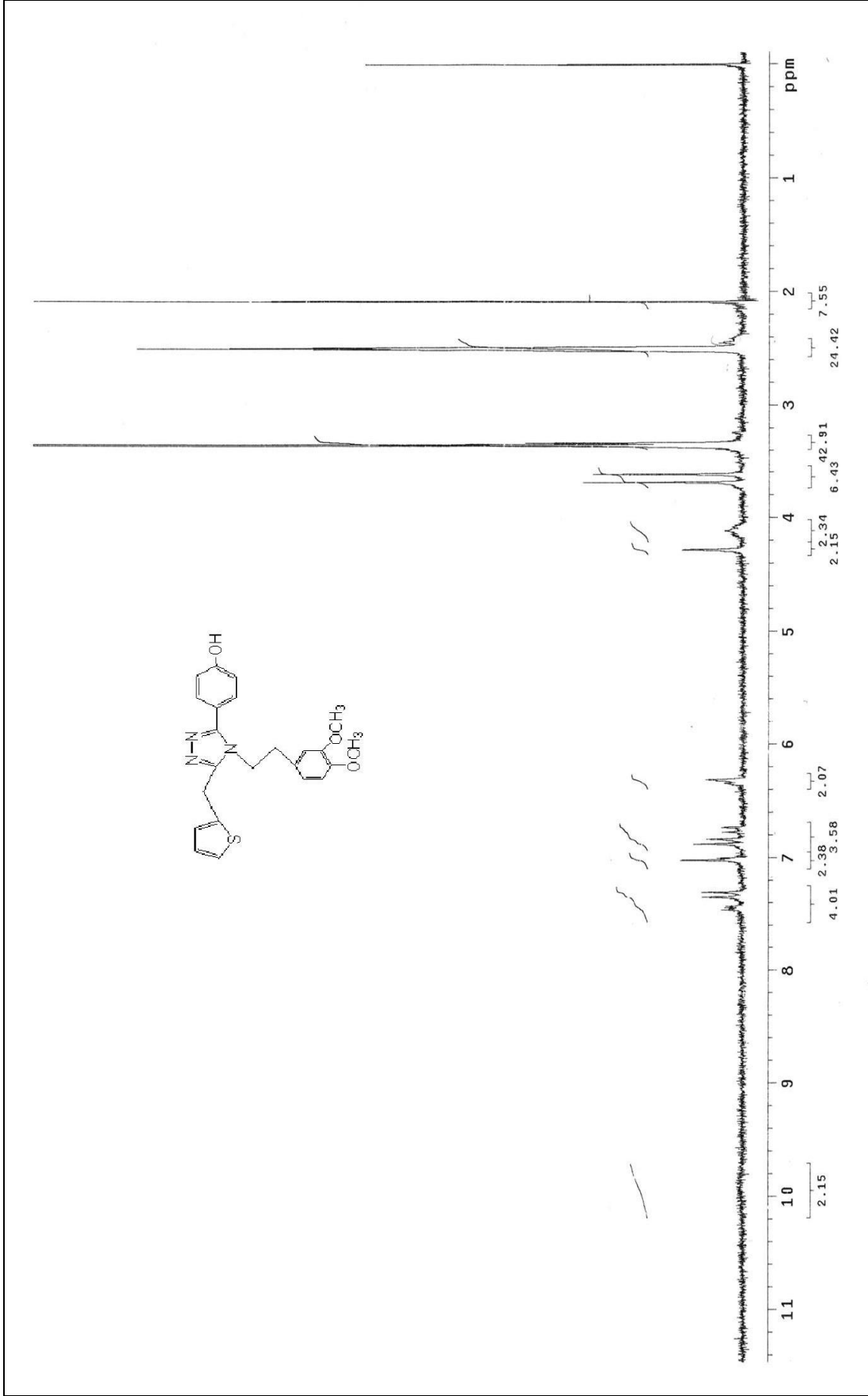
Ek Şekil 15. 49 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



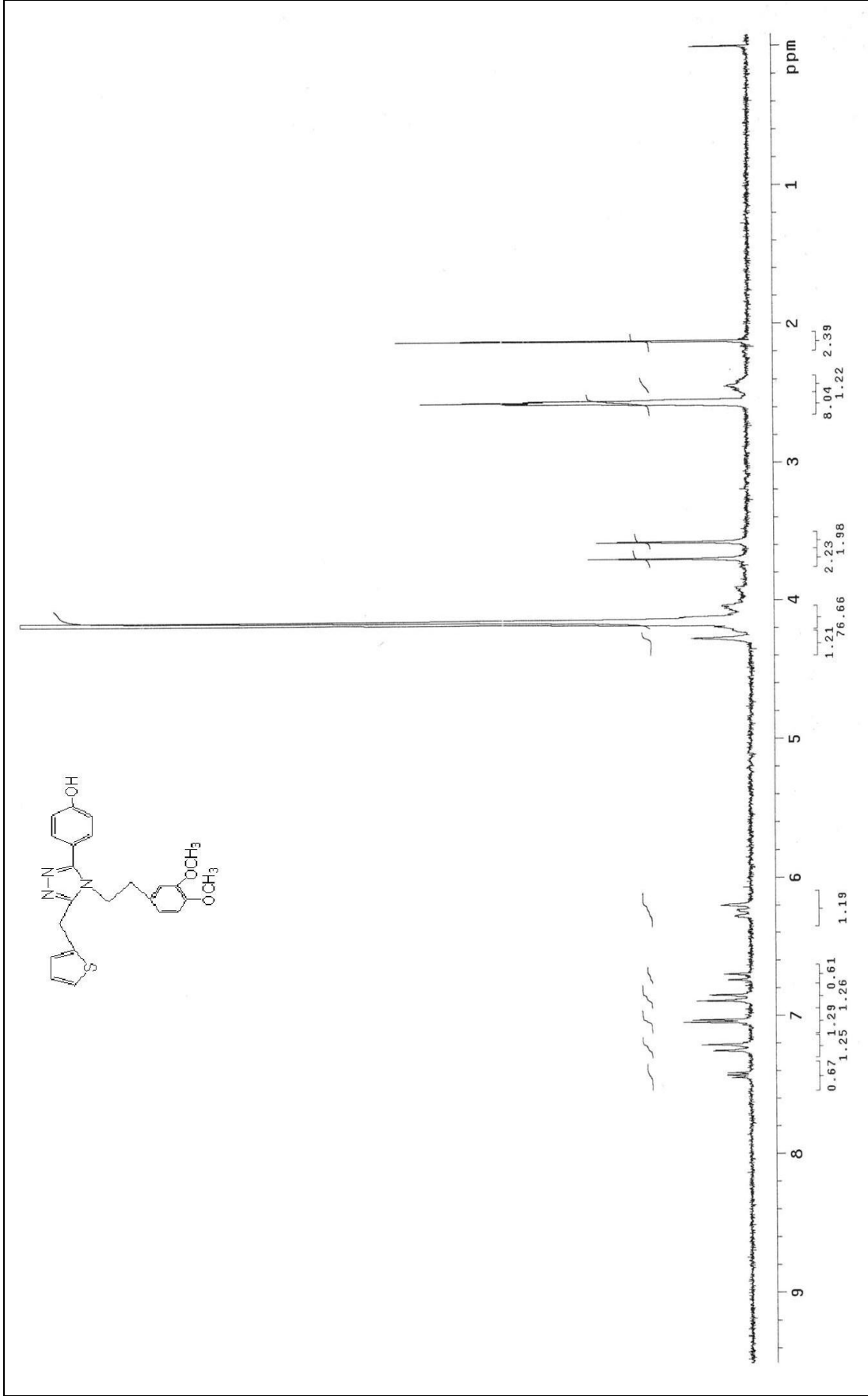
Ek Şekil 16. 49 bileşiğinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri : 386,06)



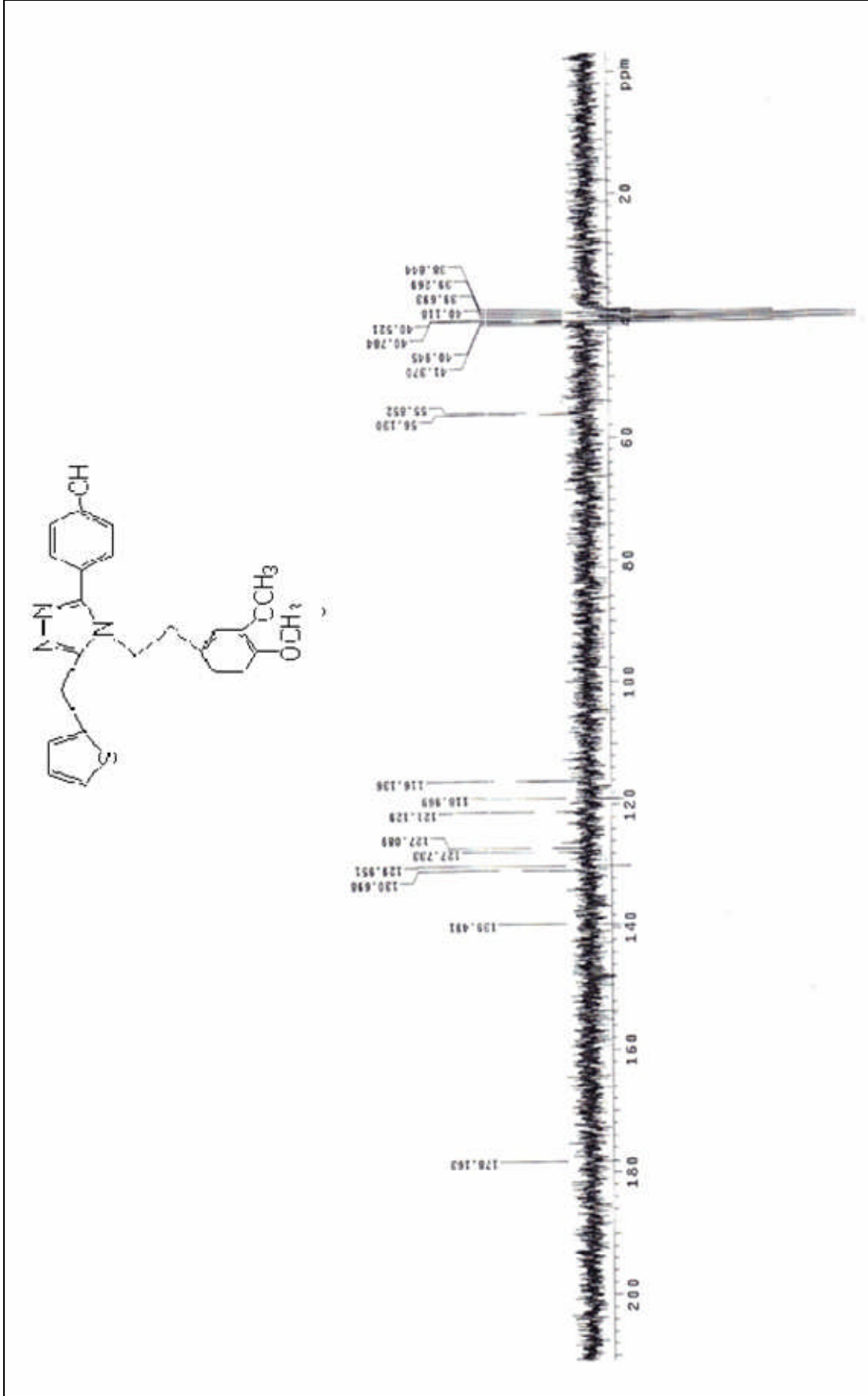
Ek Şekil 17. 50 bileşinin IR spektrumu (KBr)



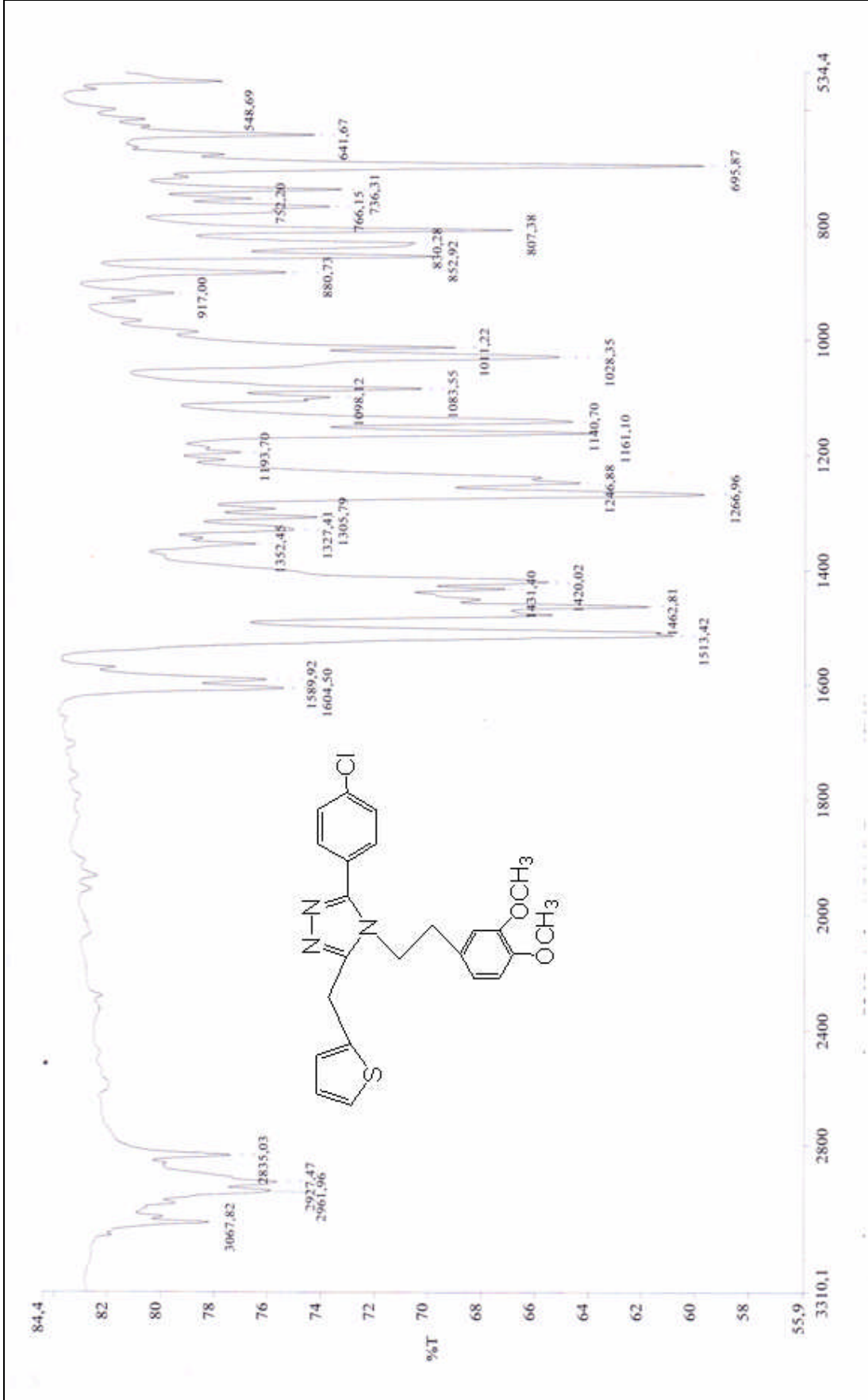
Ek Şekil 18. 50 bileşiminin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



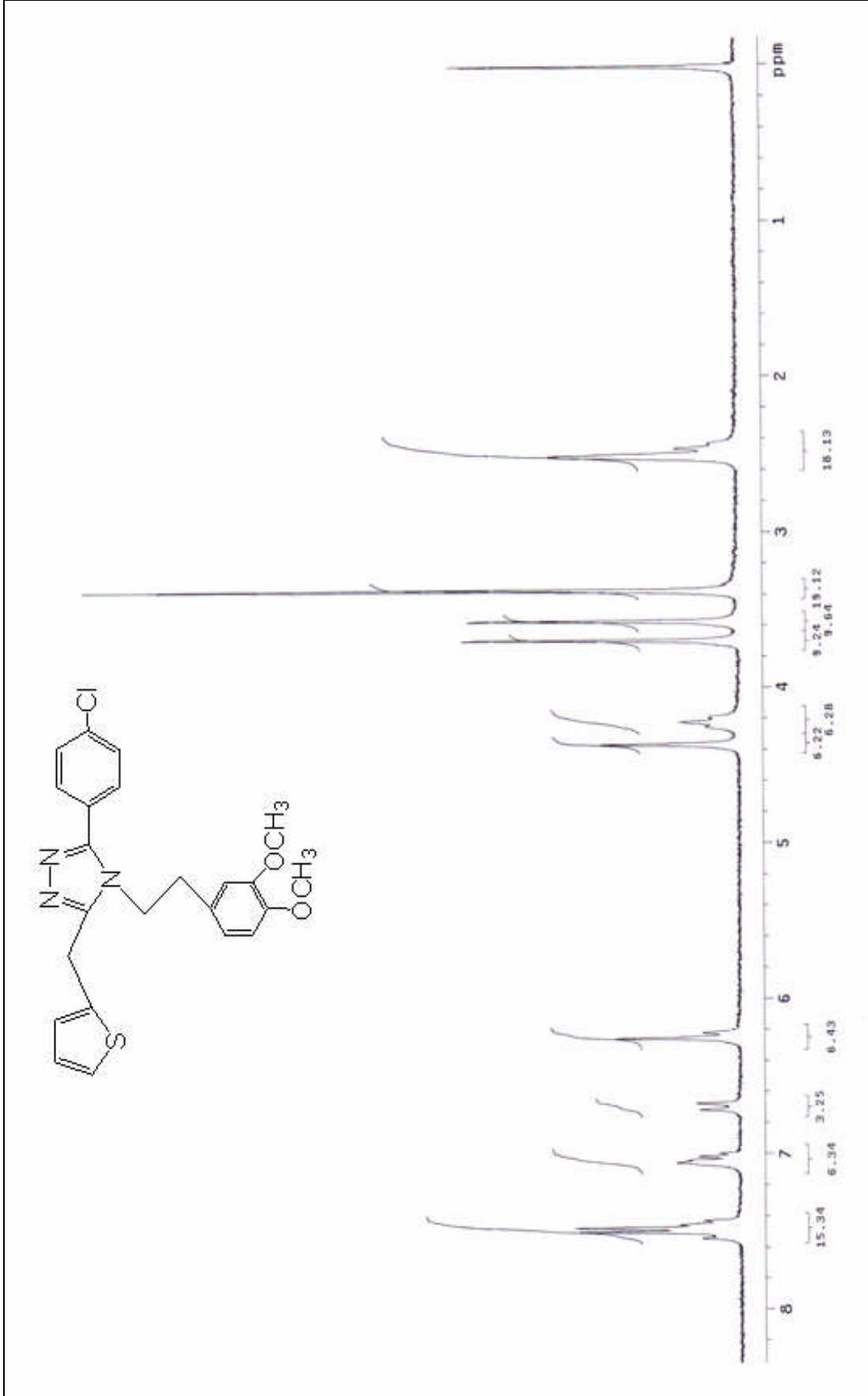
Ek Şekil 19. 50 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

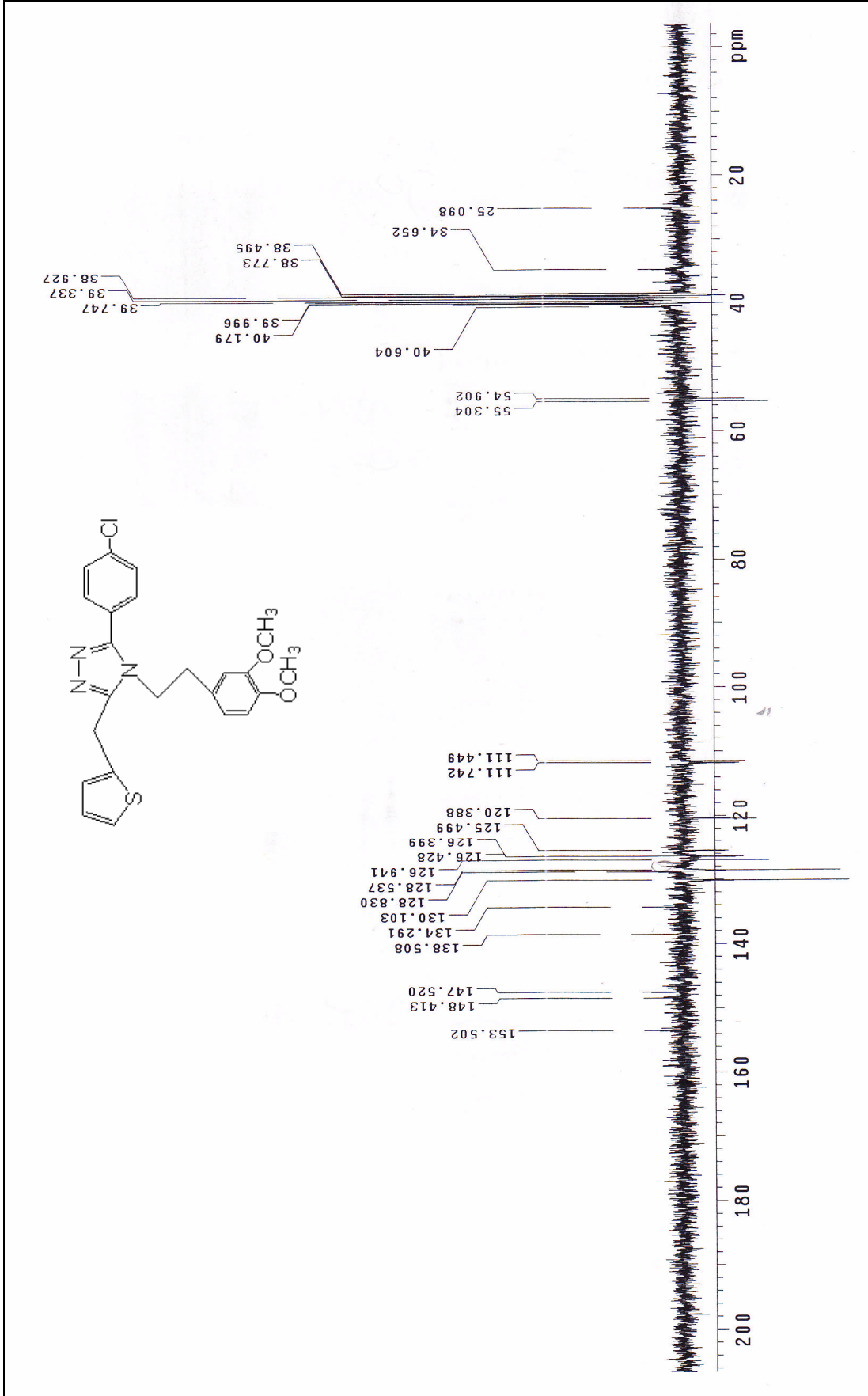


Ek Şekil 20. 50 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

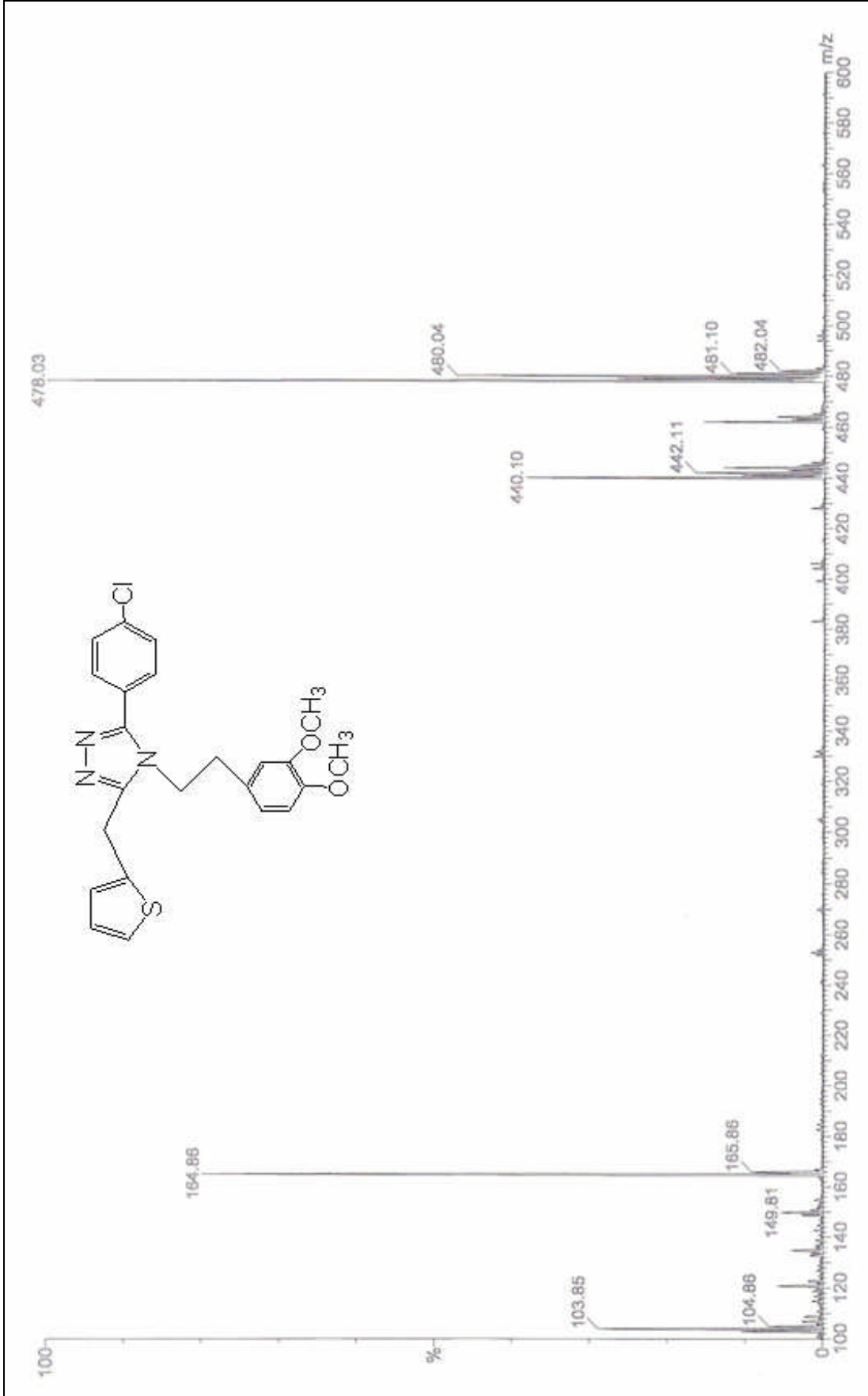


Ek Şekil 21. 51 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

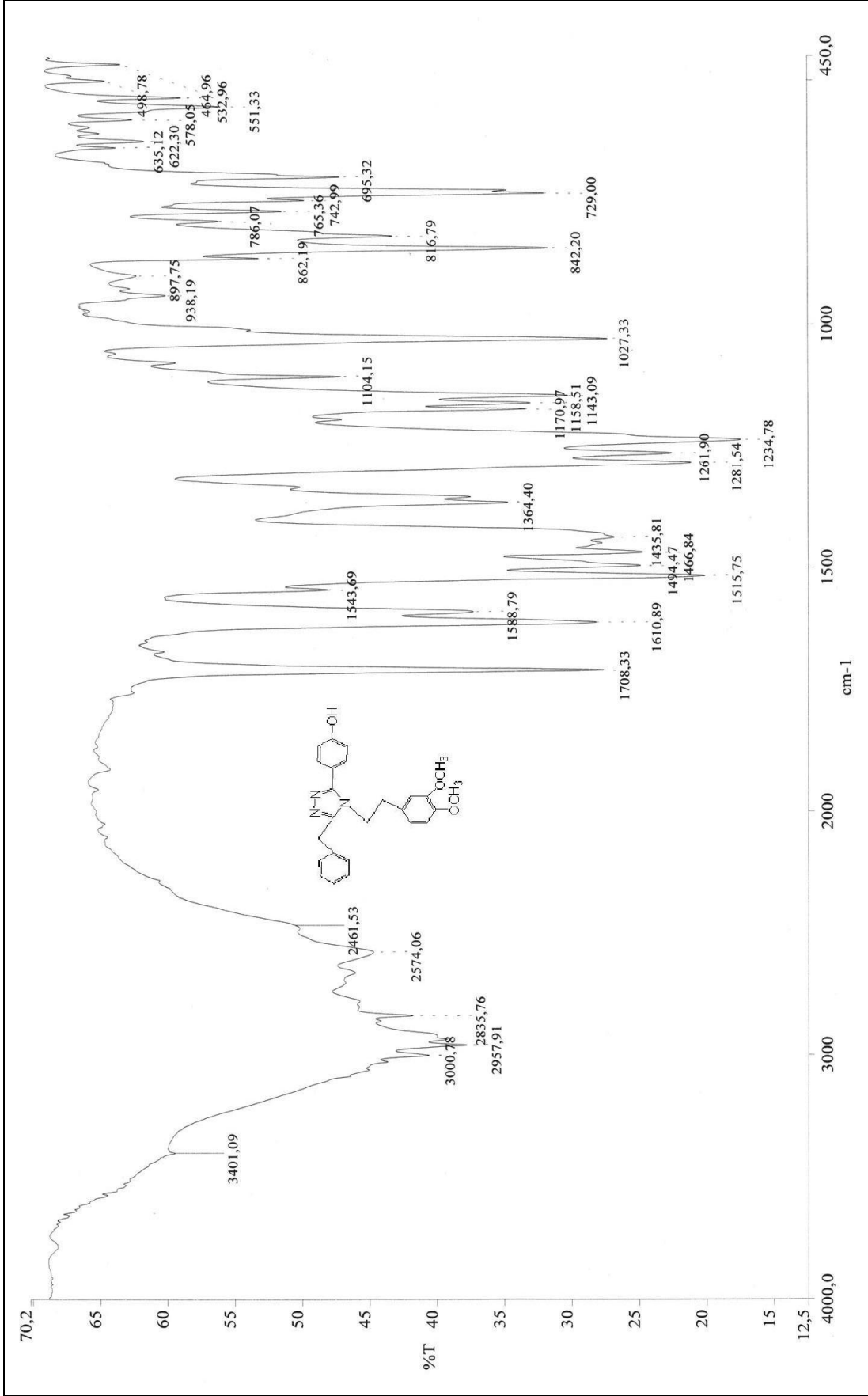
Ek Şekil 22. 51 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



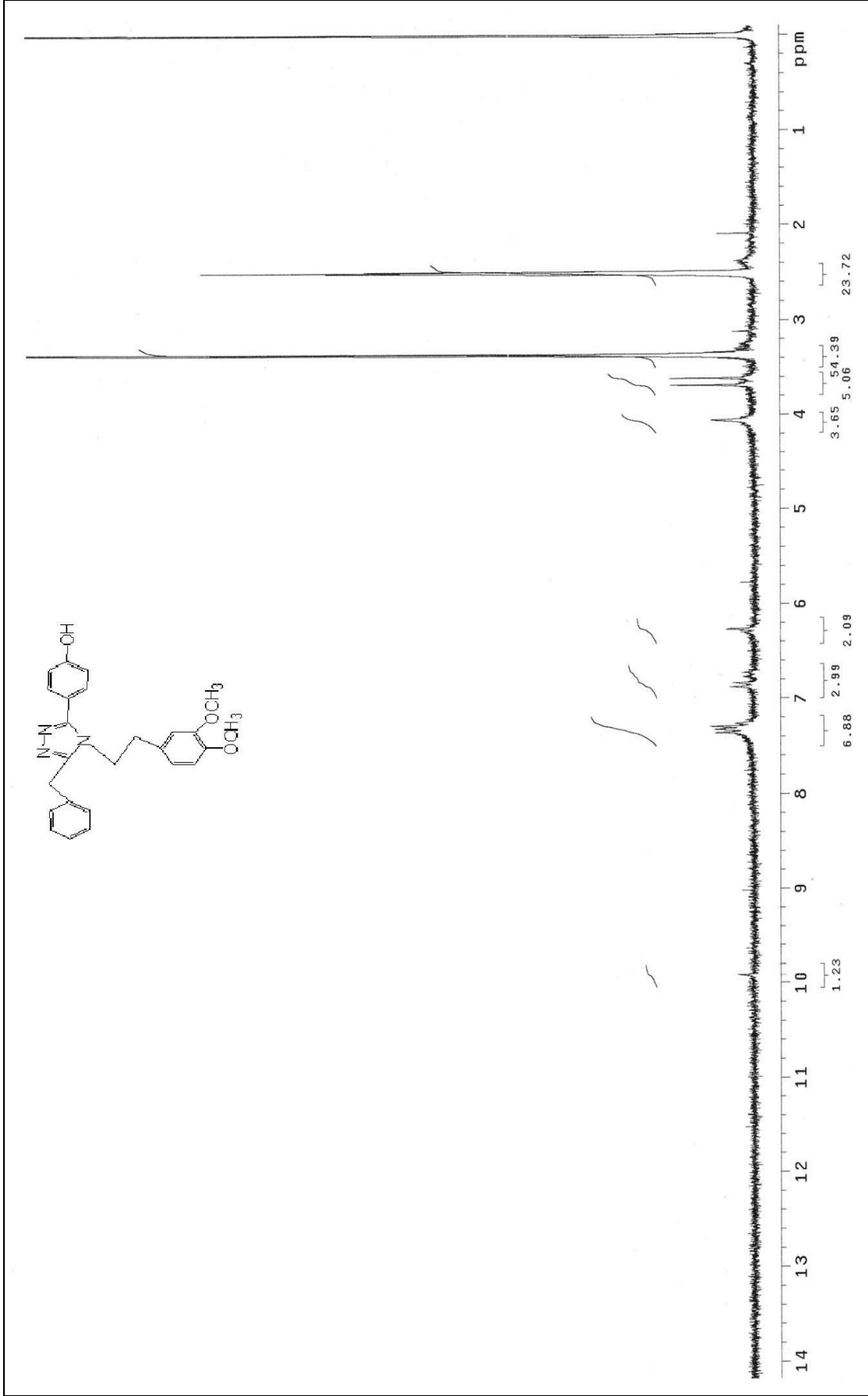
Ek Şekil 23. 51 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)

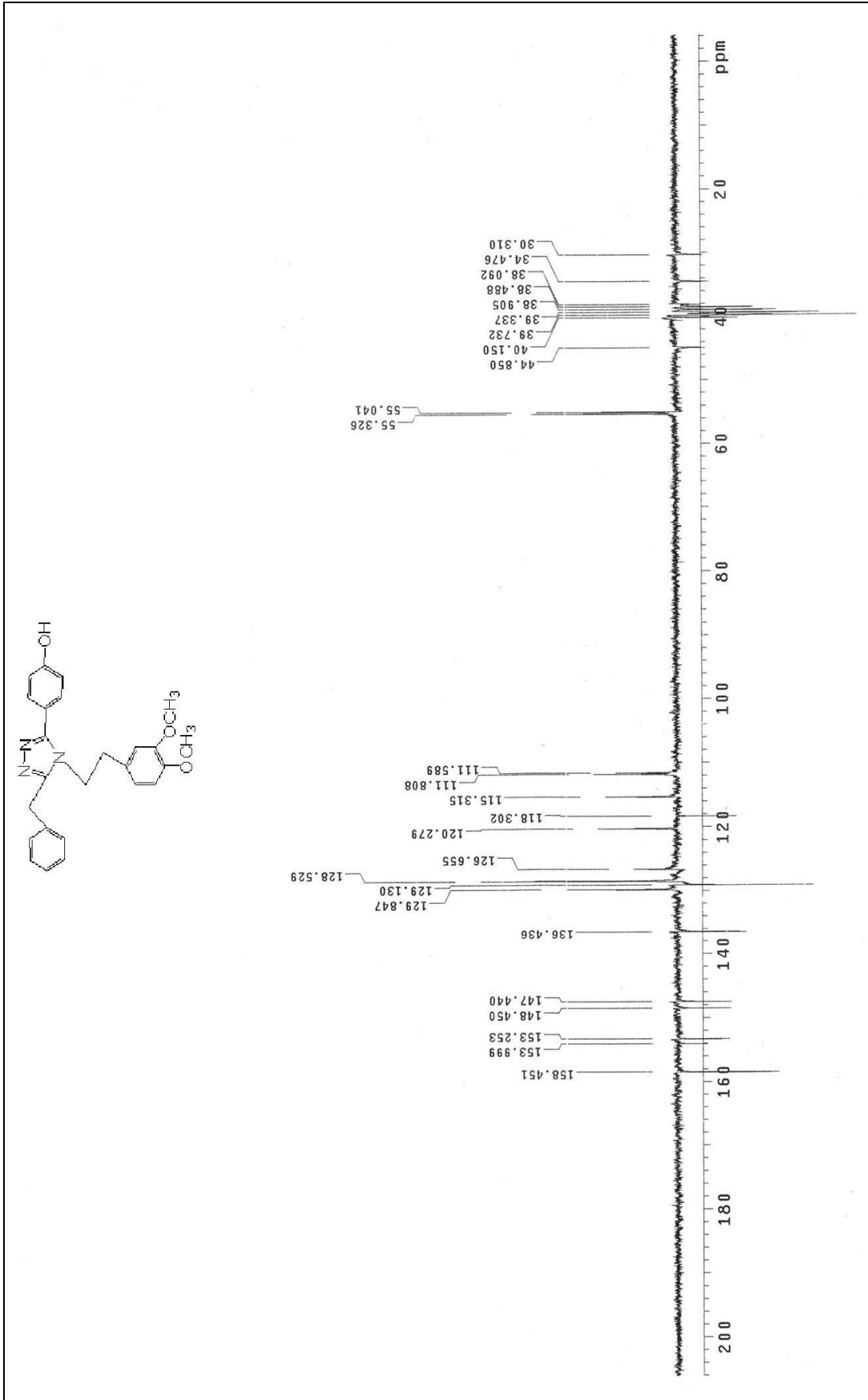


Ek Şekil 24. 51 bileşiğinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri: 440,10)

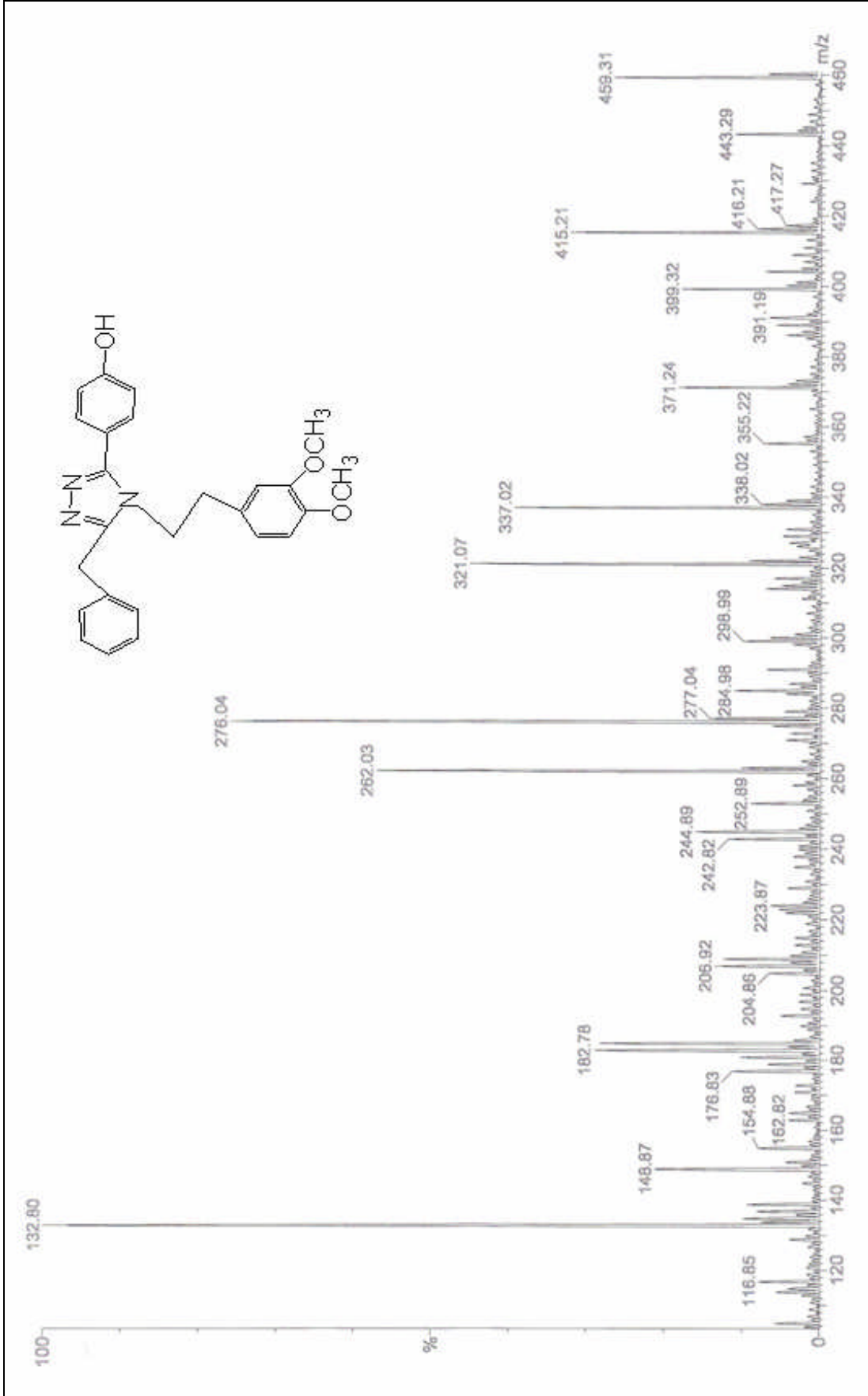


Ek Şekil 25. 52 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)

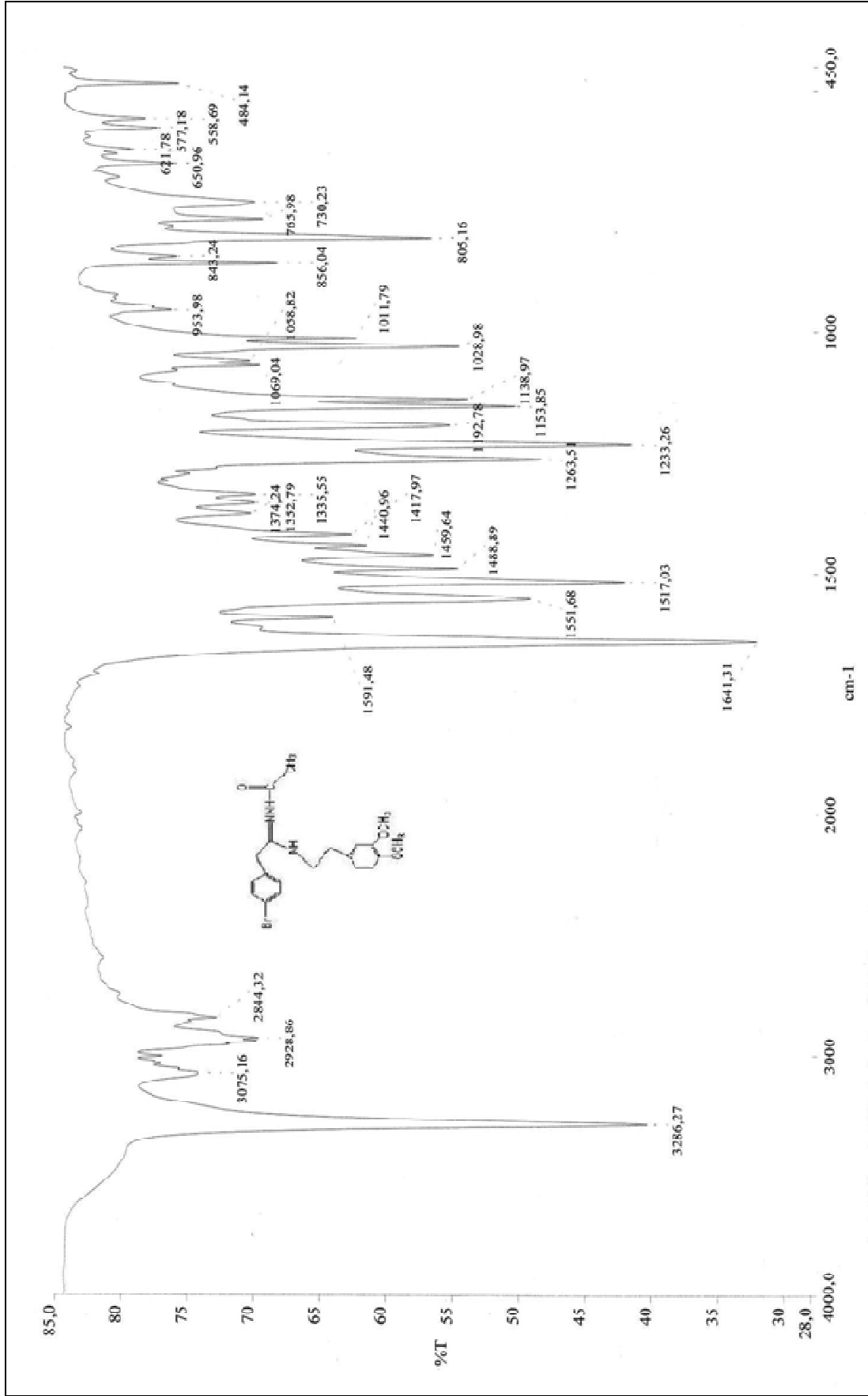
Ek Şekil 26. 52 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



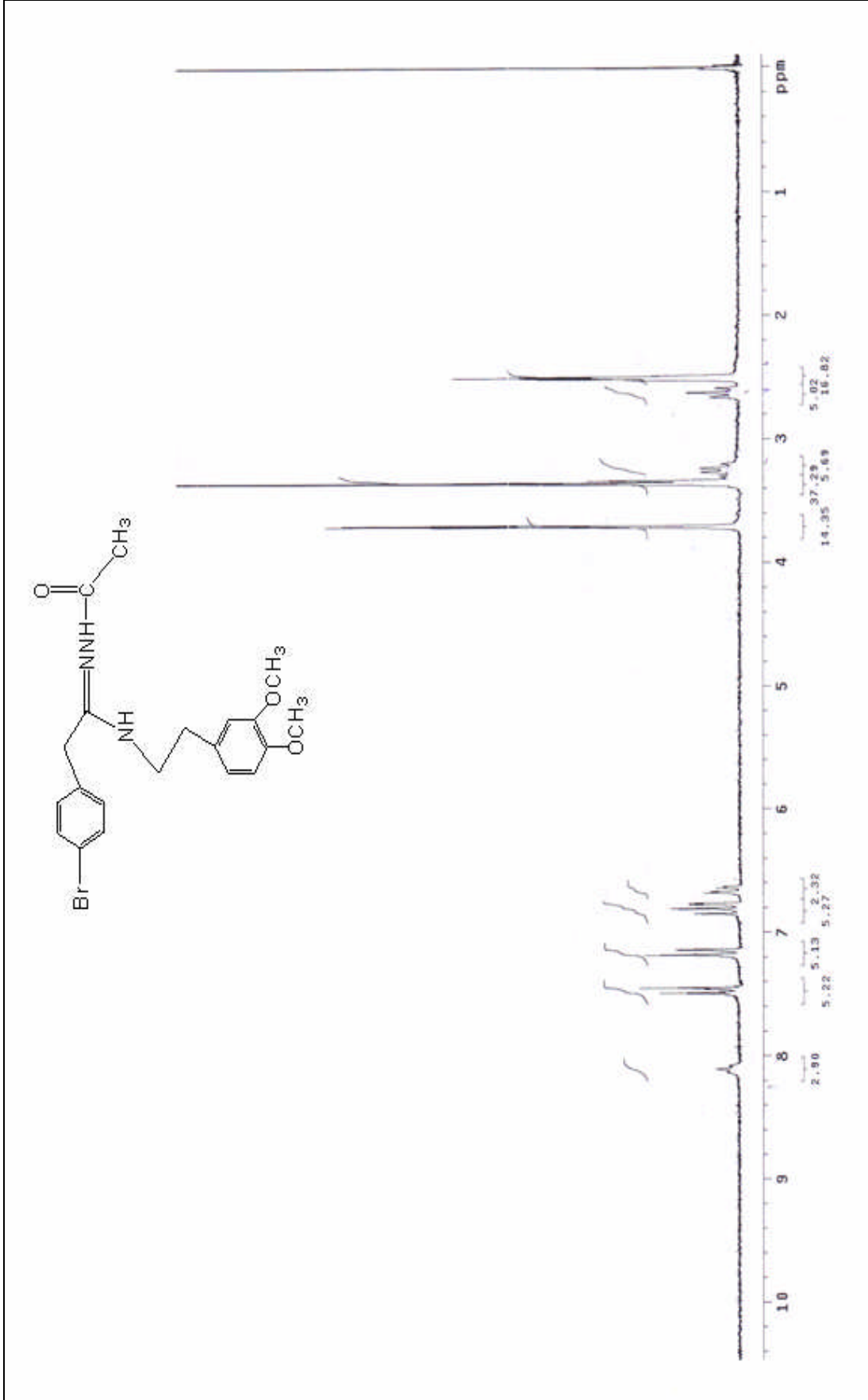
Ek Şekil 27. 52 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



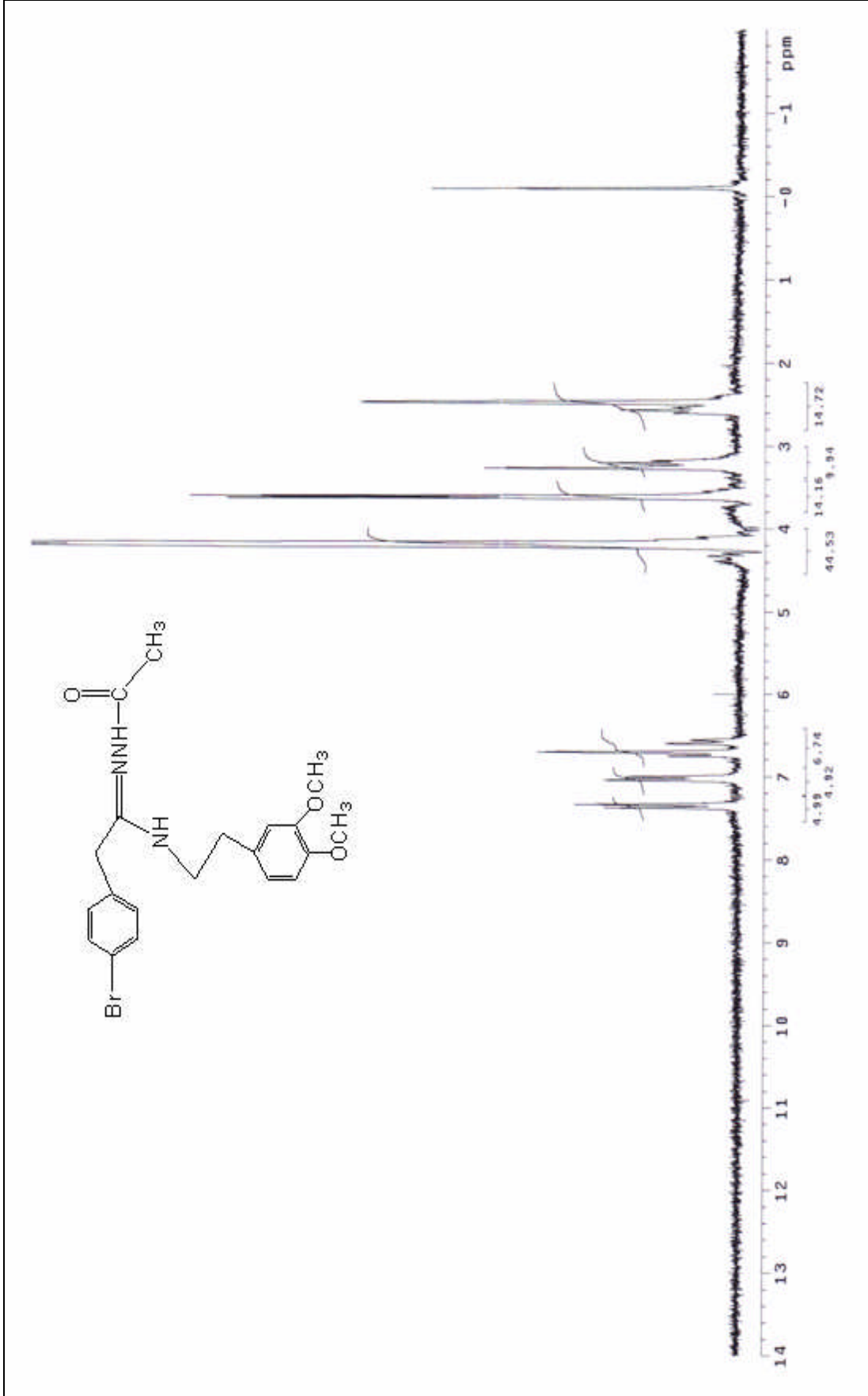
Ek Şekil 28. 52 bileşiğinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri: 415,21)



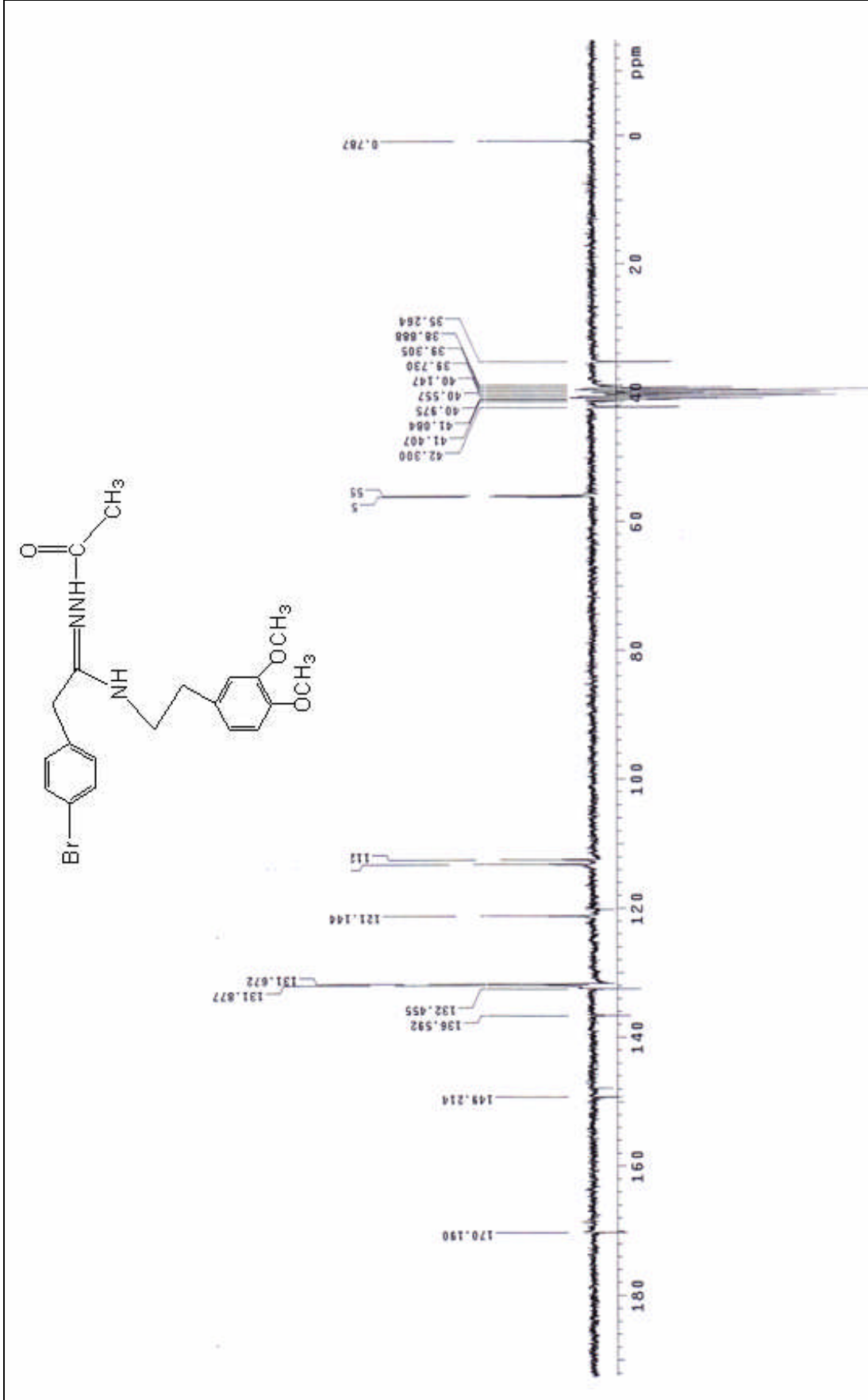
Ek Şekil 29. 53 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)



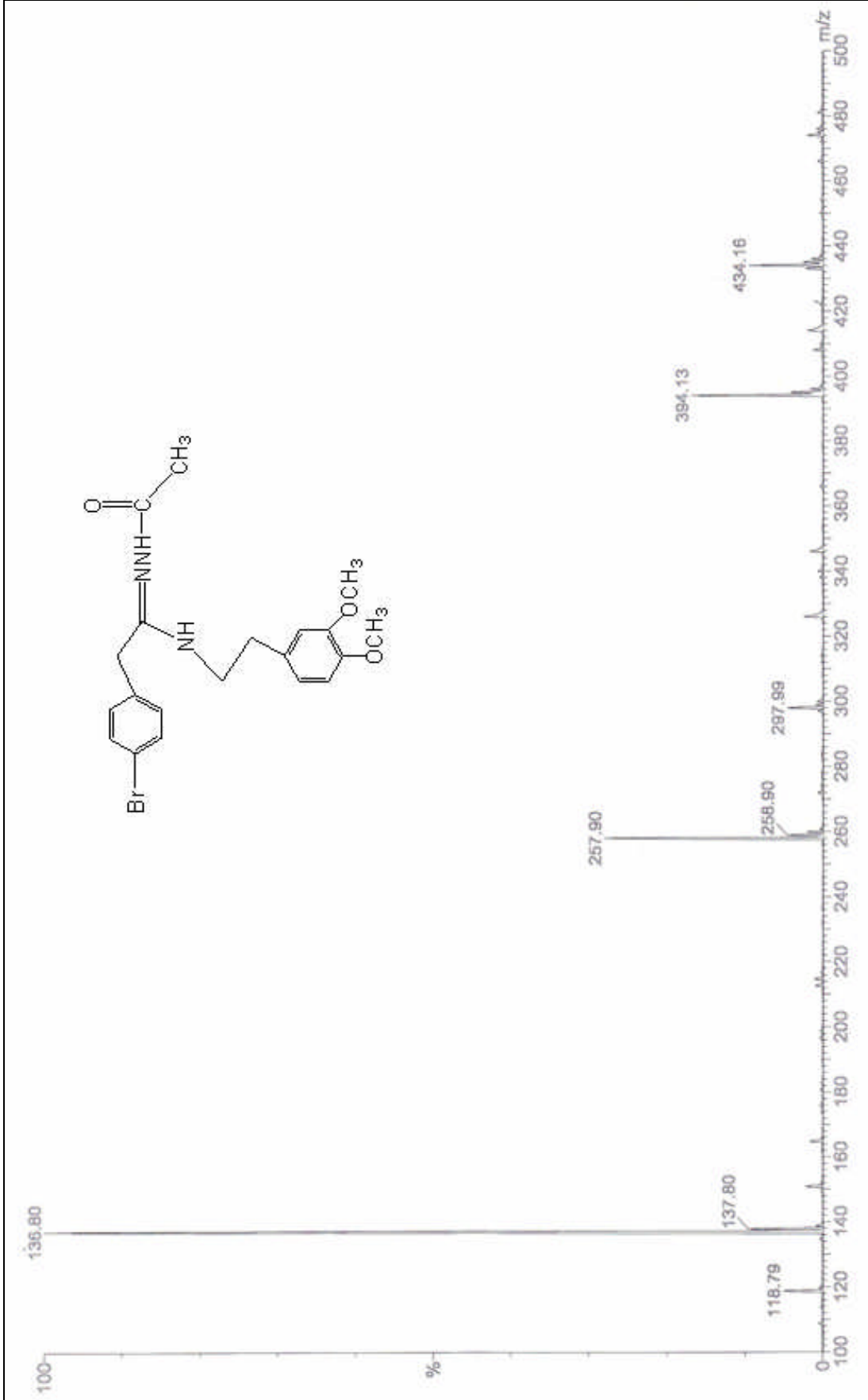
Ek Şekil 30. 53 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



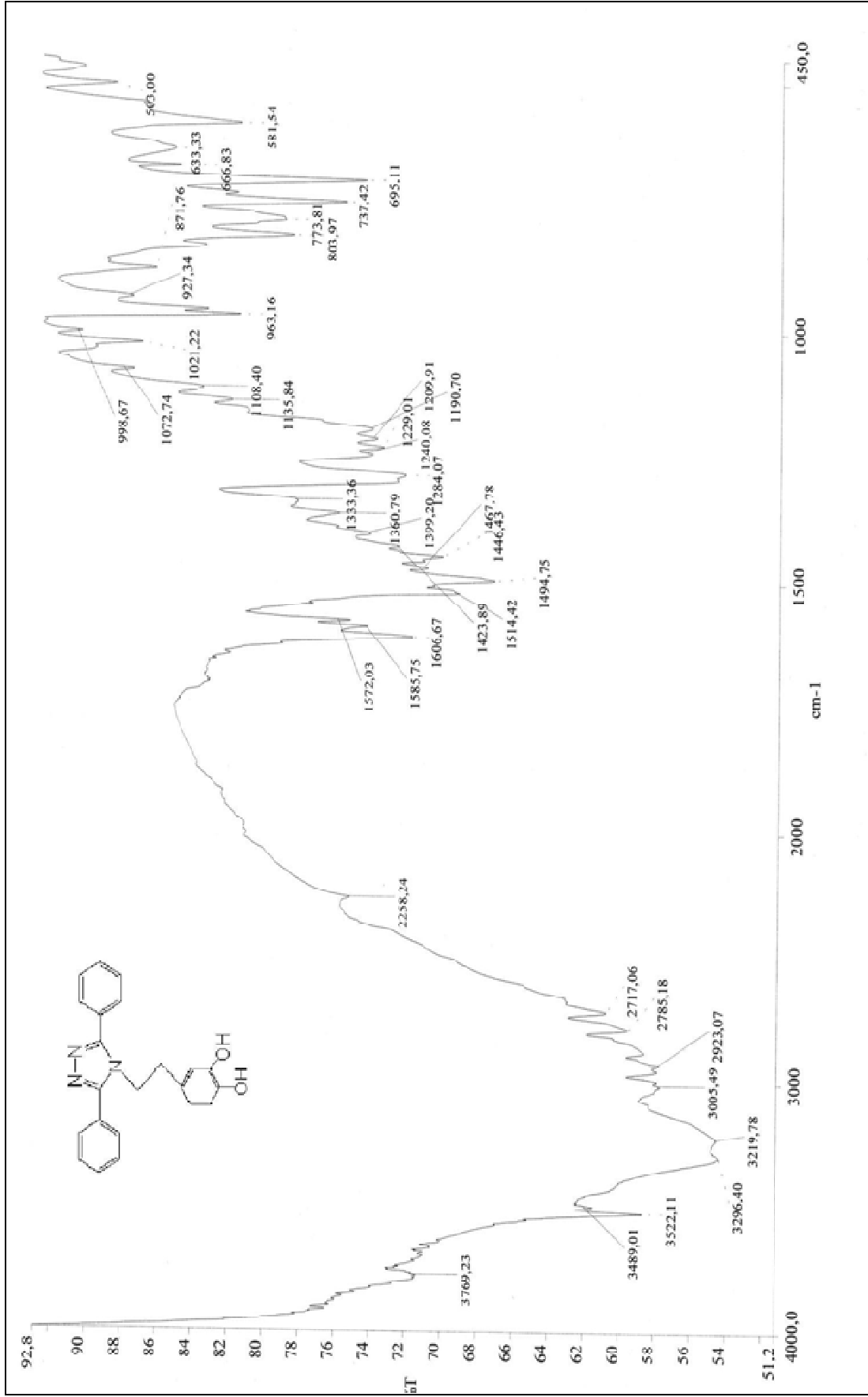
Ek Şekil 31. 53 bileşiğinin 200 MHz D_2O değişimi $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



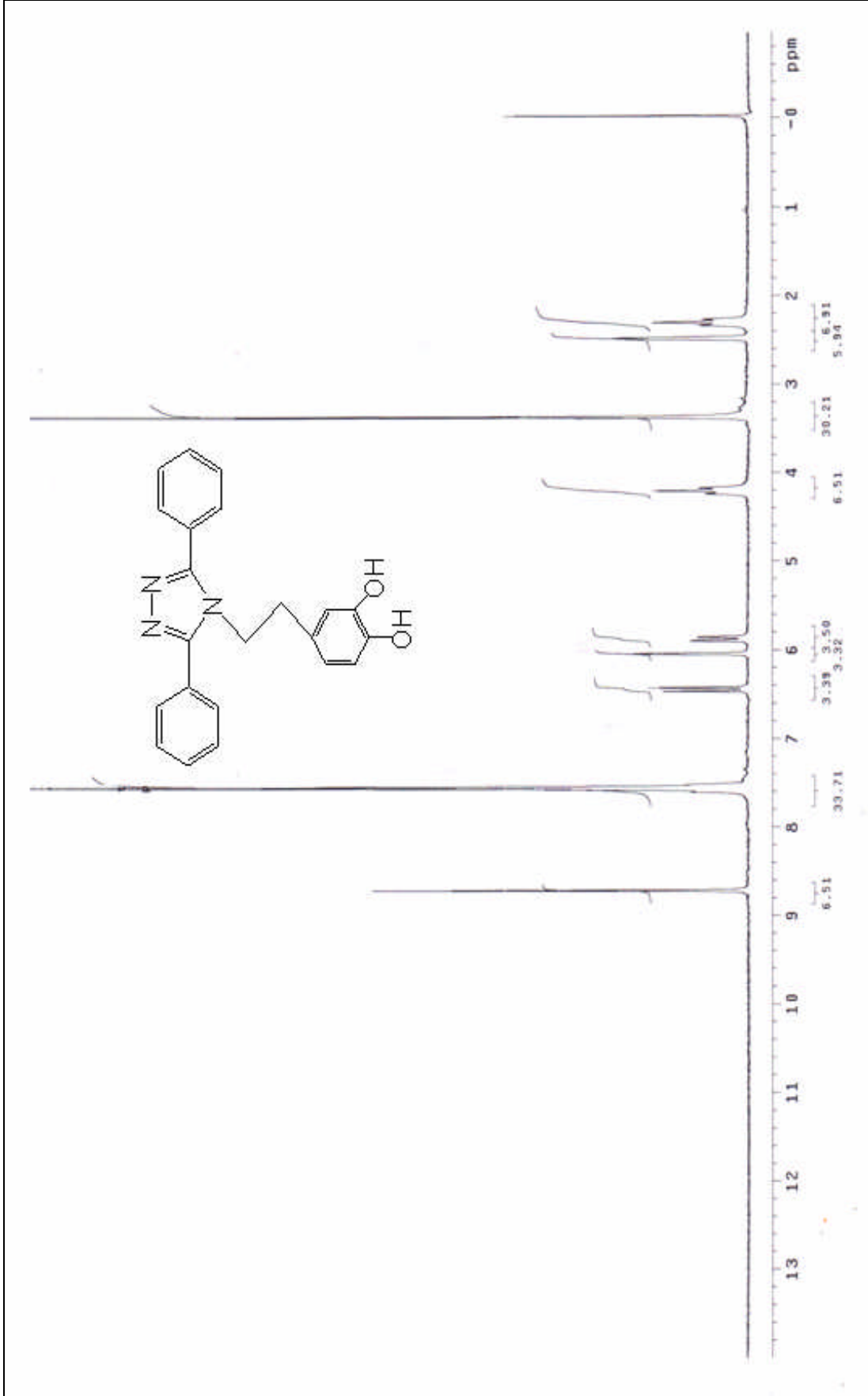
Ek Şekil 32. 53 bileşiminin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO- d_6)



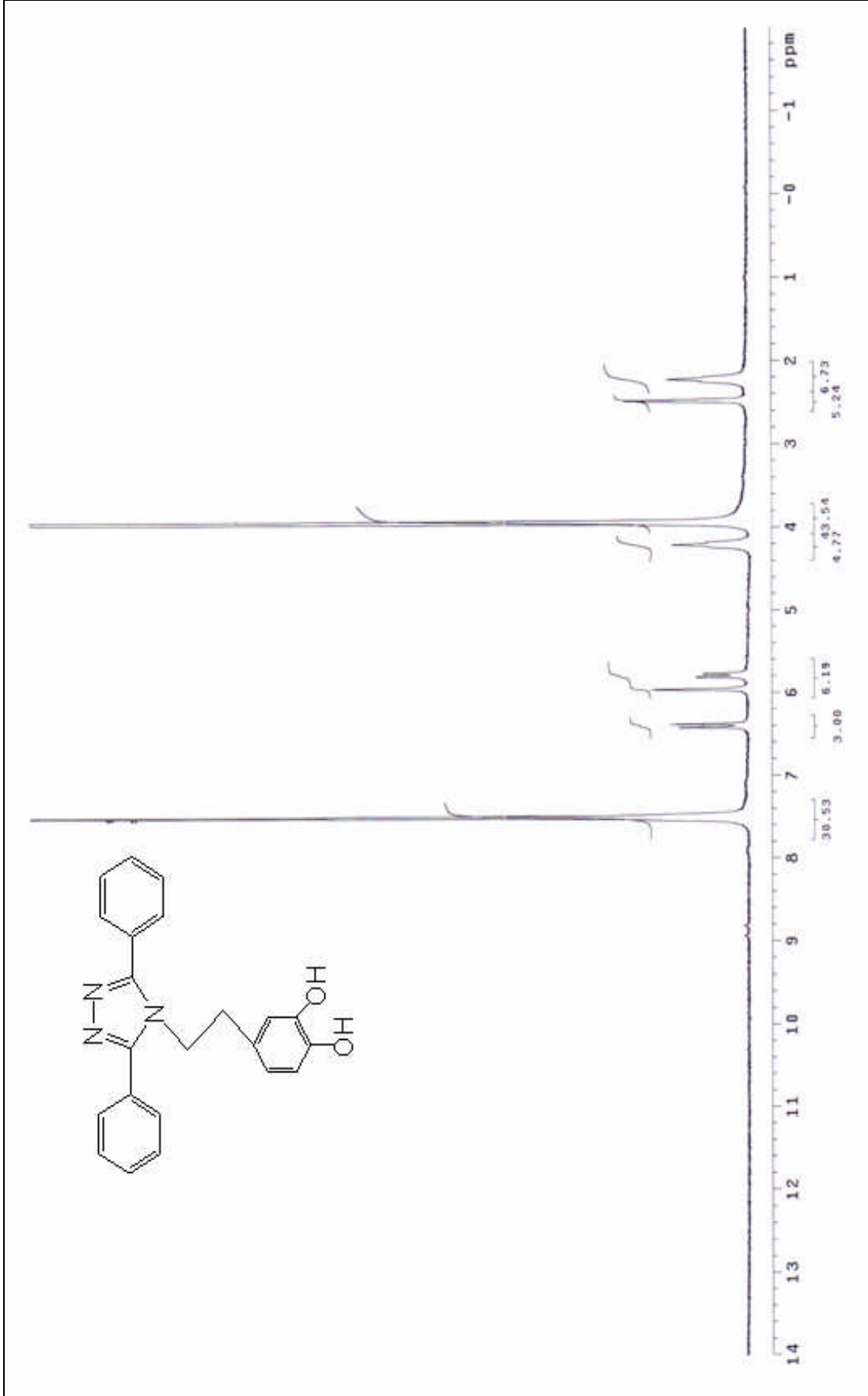
Ek Şekil 33. 53 bileşiğinin kütle spektrumu (M^{+1} değeri: 434,16)



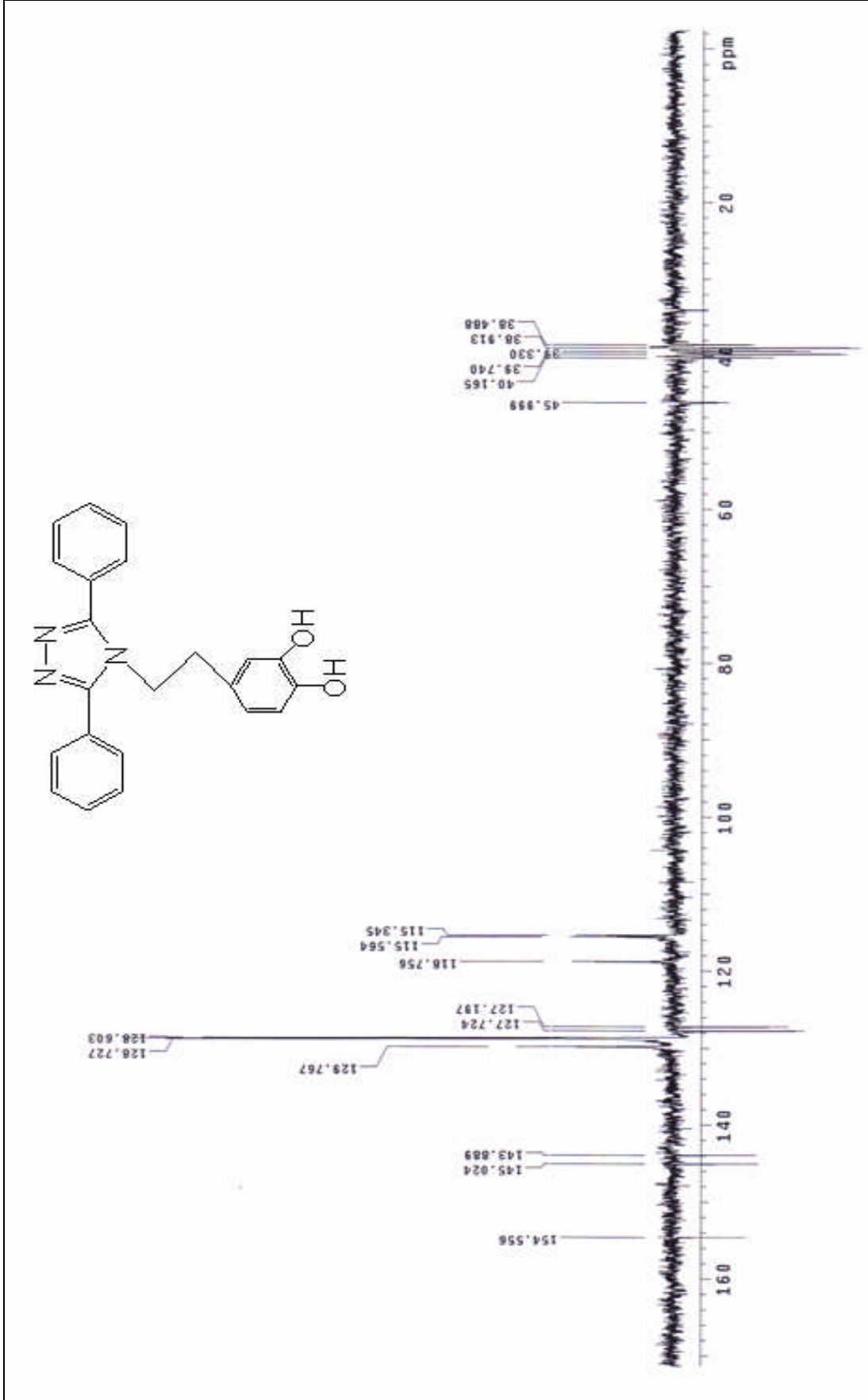
Ek Şekil 34. 55 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)



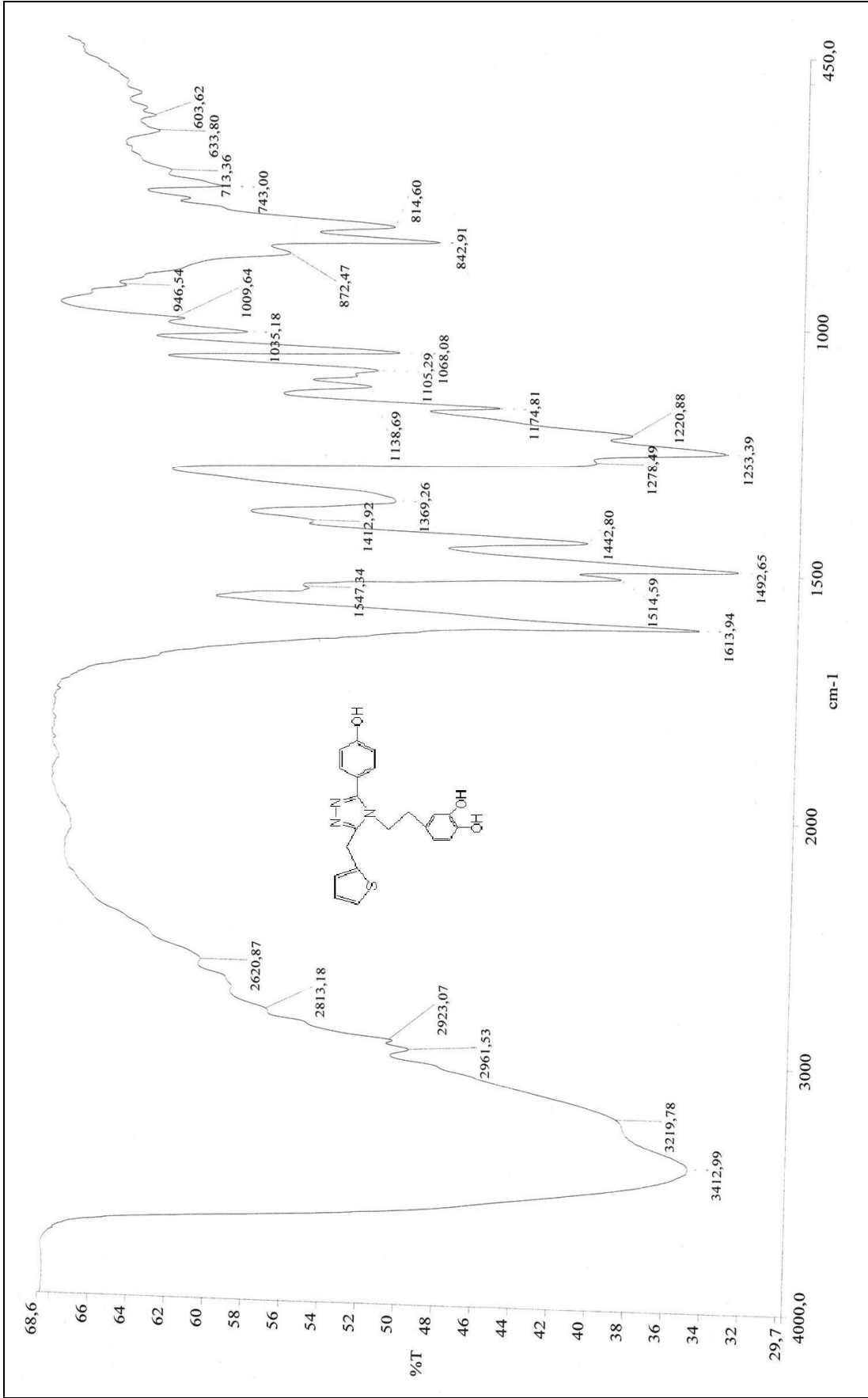
Ek Şekil 35. 55 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



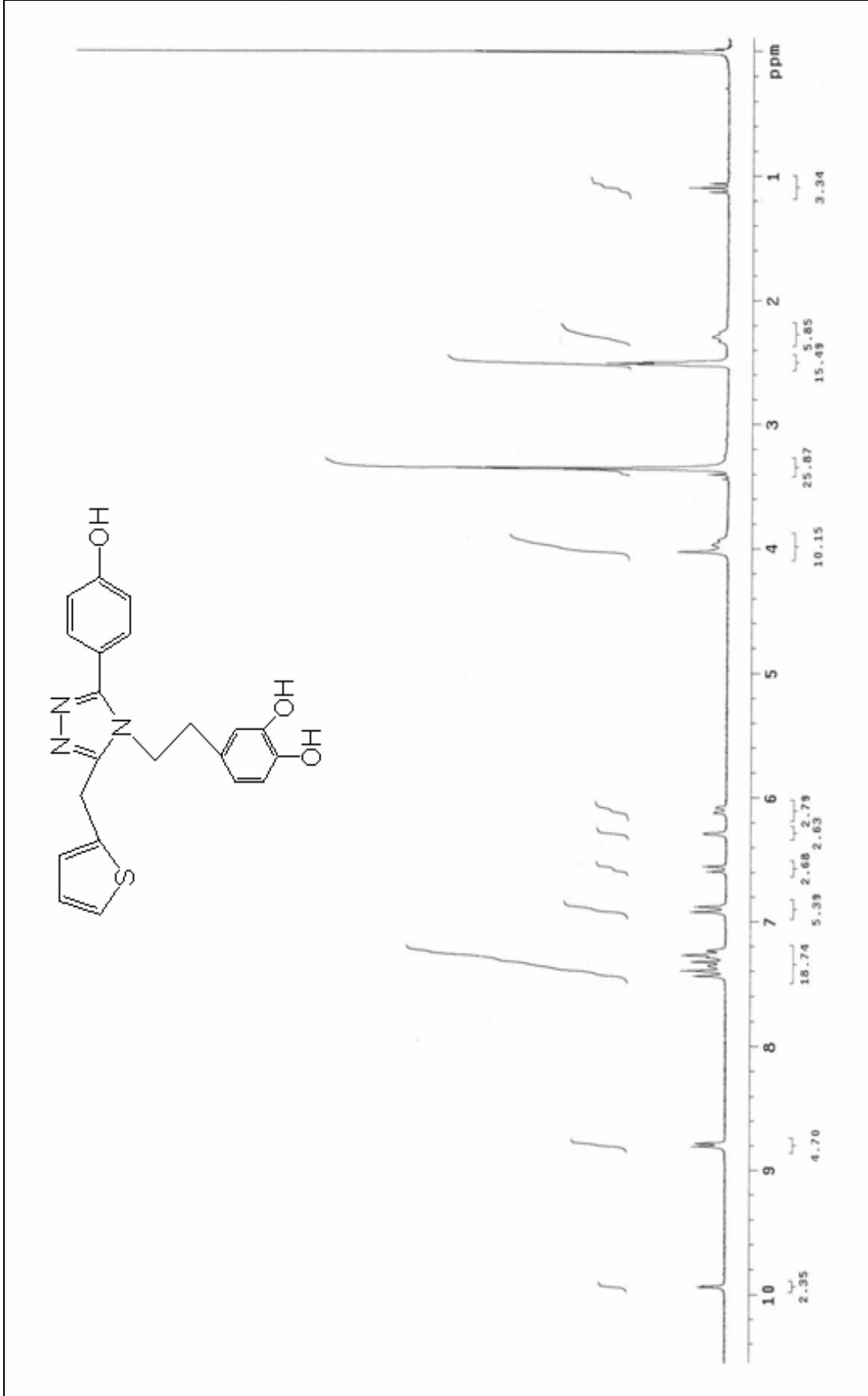
Ek Şekil 36. 55 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



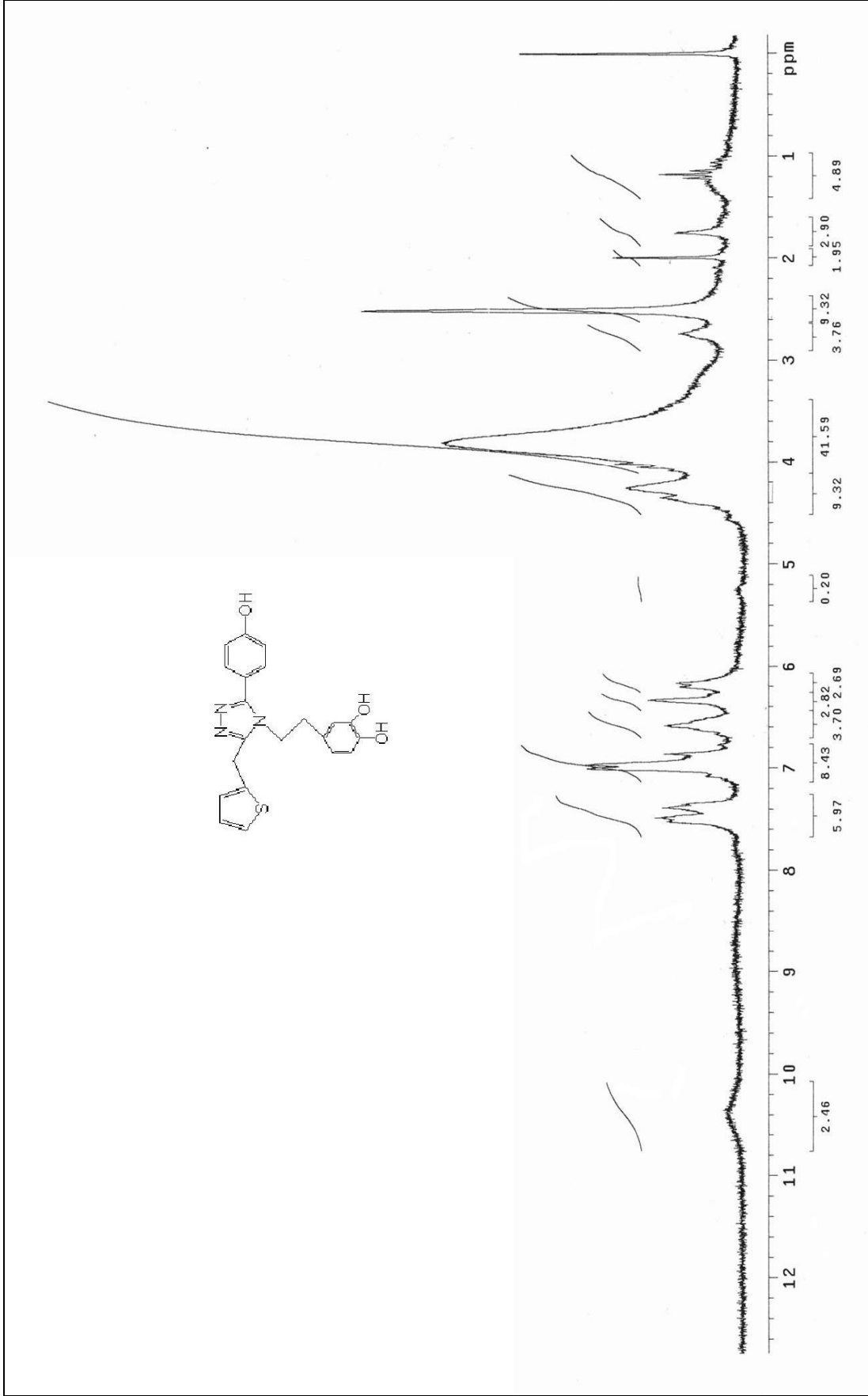
Ek Şekil 37. 55 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO- d_6)



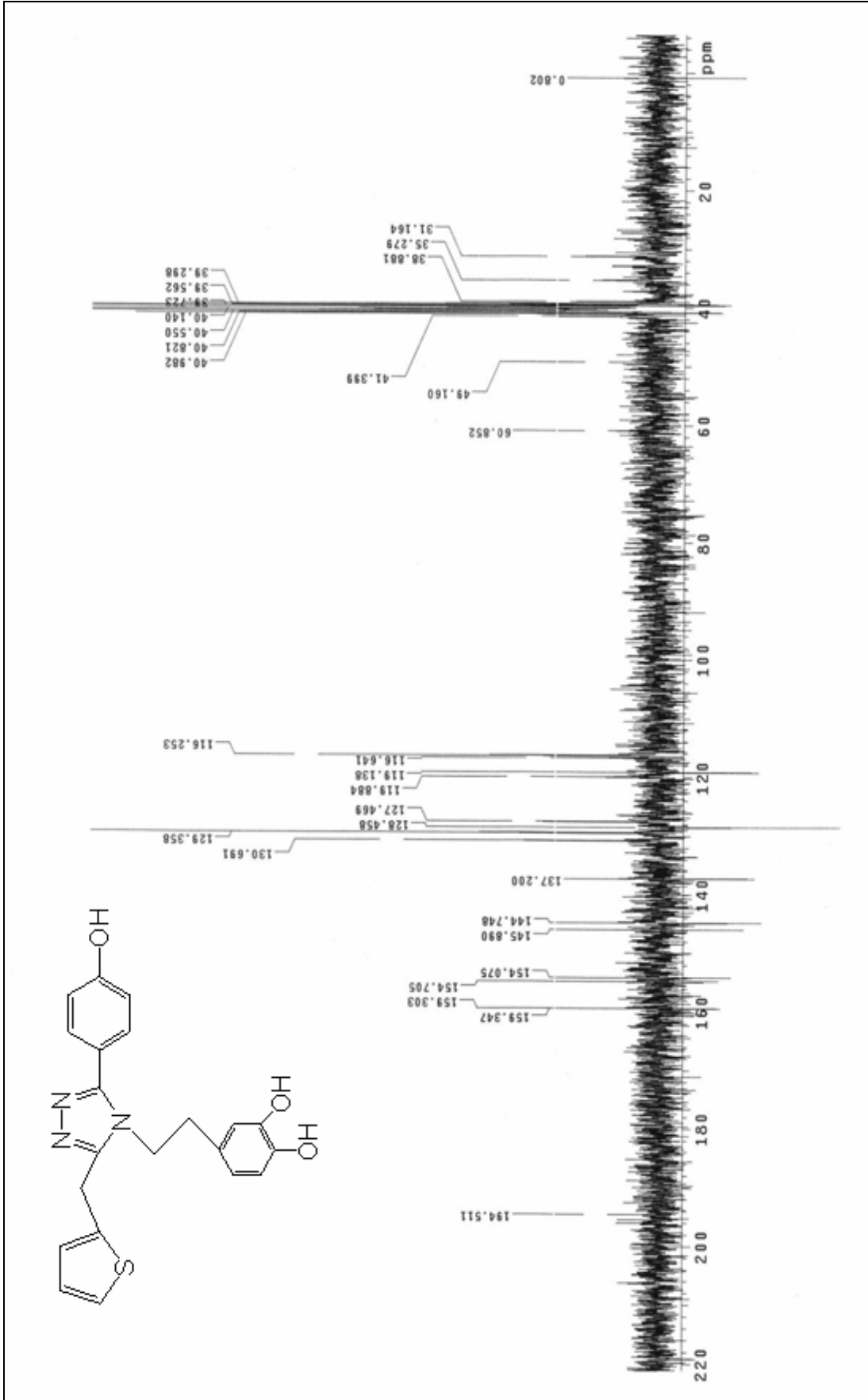
Ek Şekil 38. 56 bileşinin IR spektrumu (KBr)



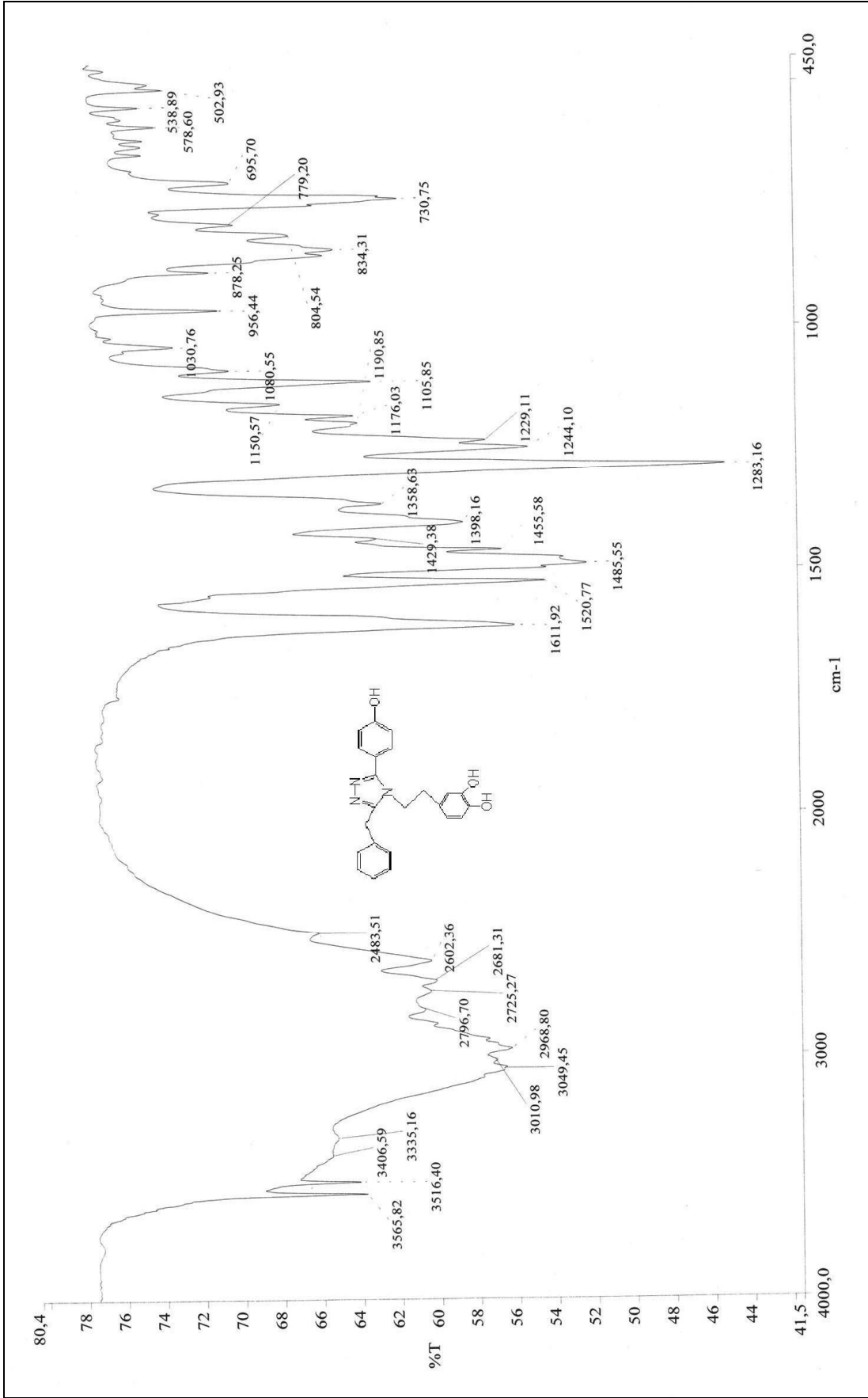
Ek Şekil 39. 56 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



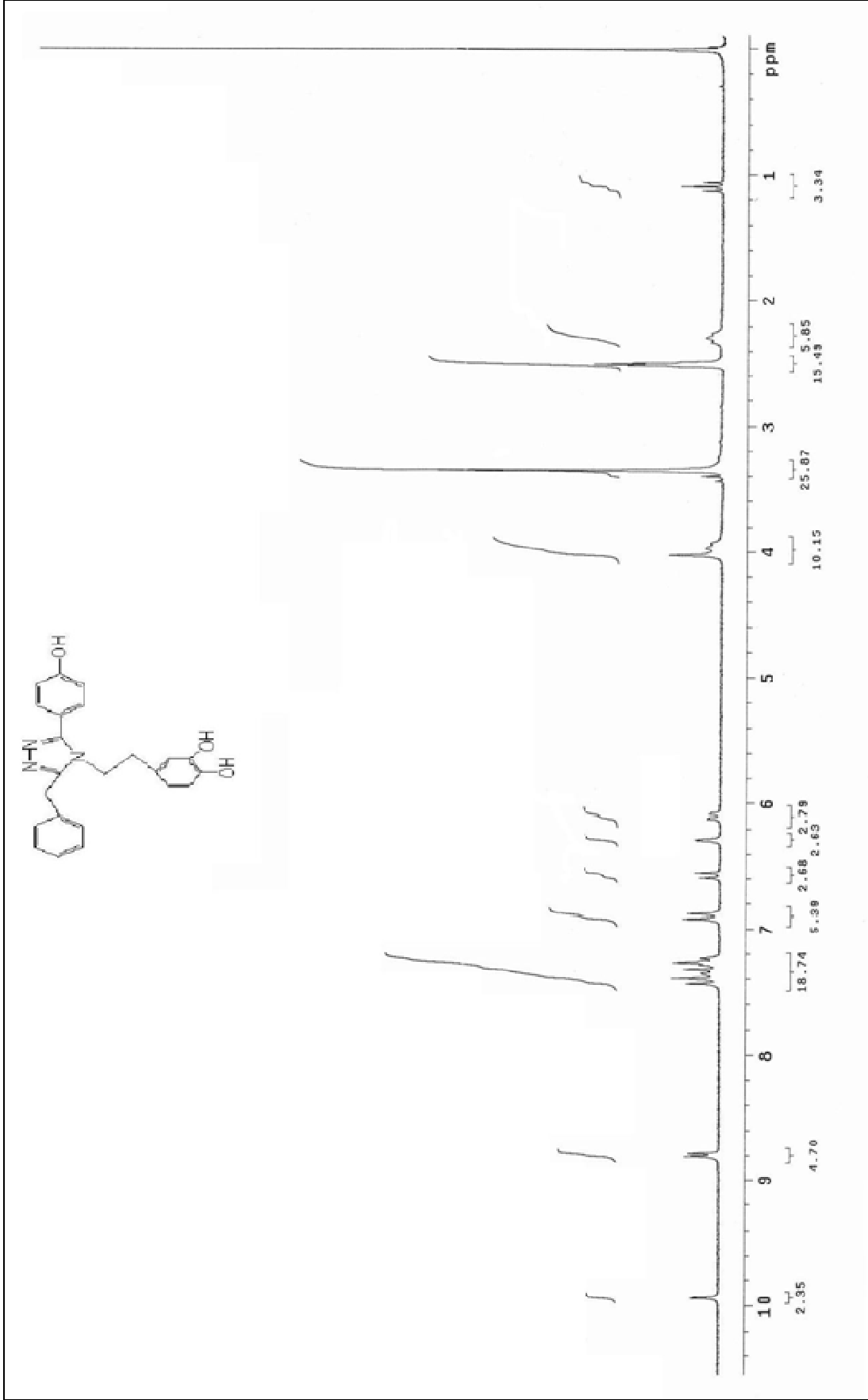
Ek Şekil 40. 56 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



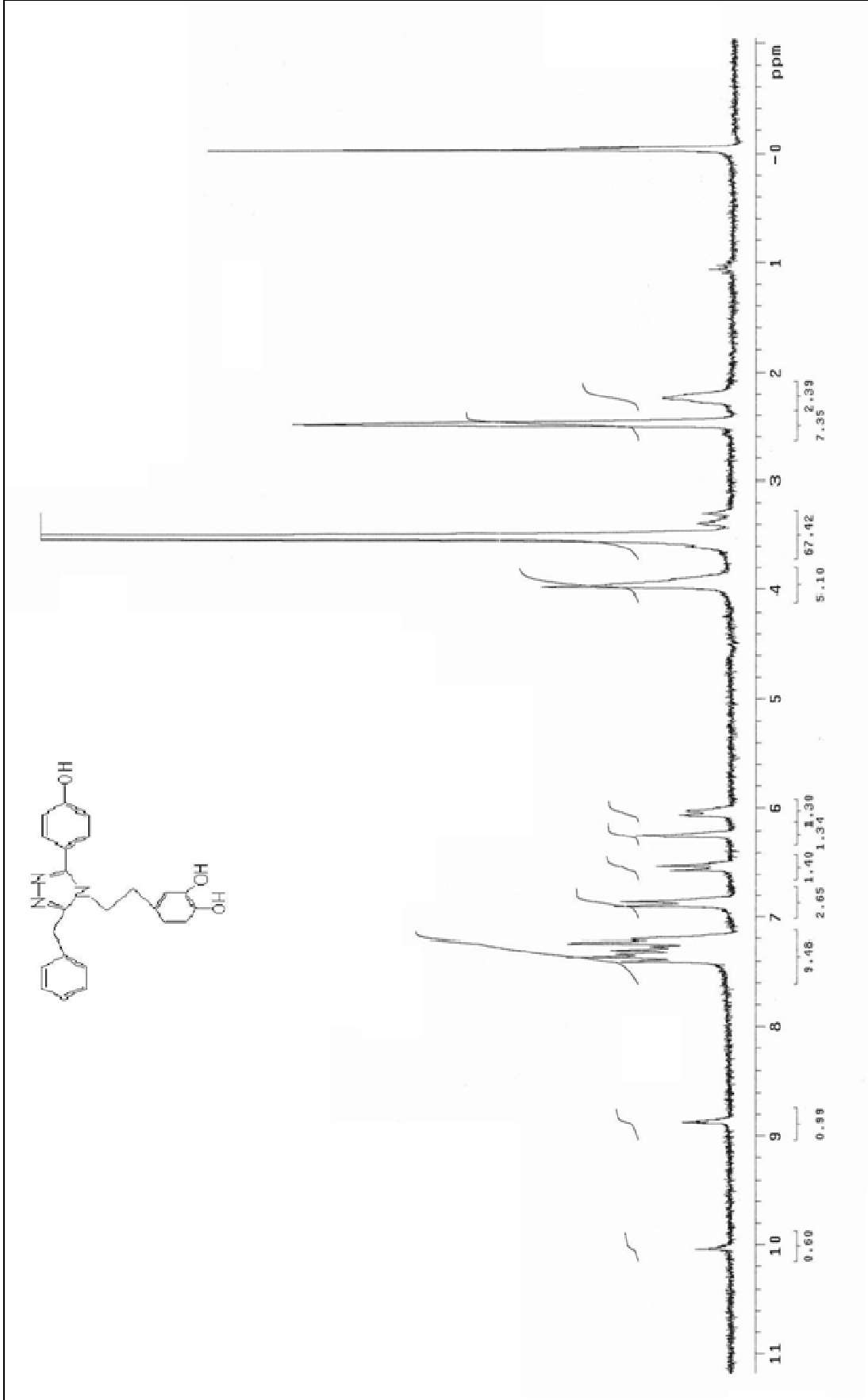
Ek Şekil 41. 56 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO $_{d_6}$)



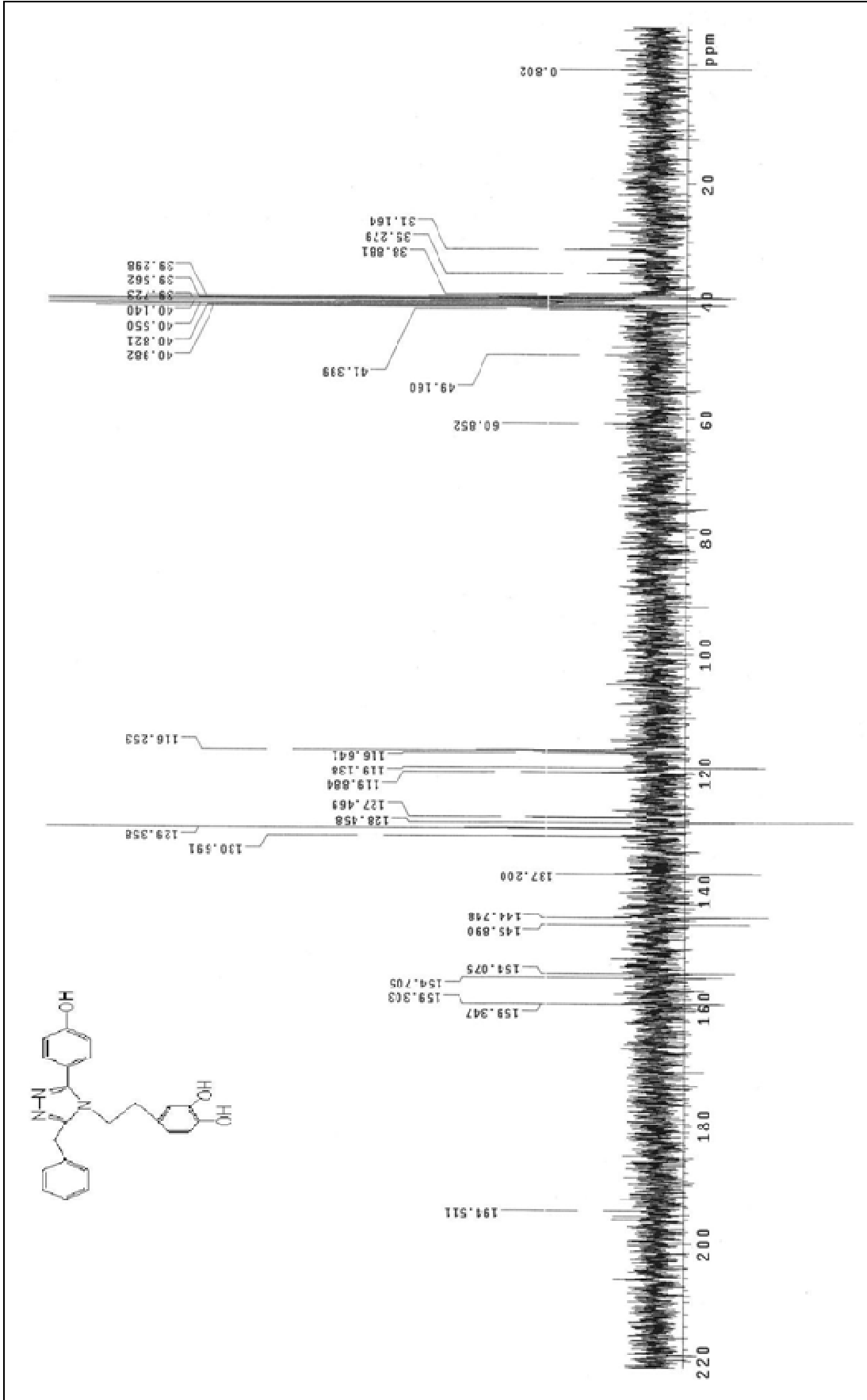
Ek Şekil 42. 57 bileşiğinin IR spektrumu (KBr)



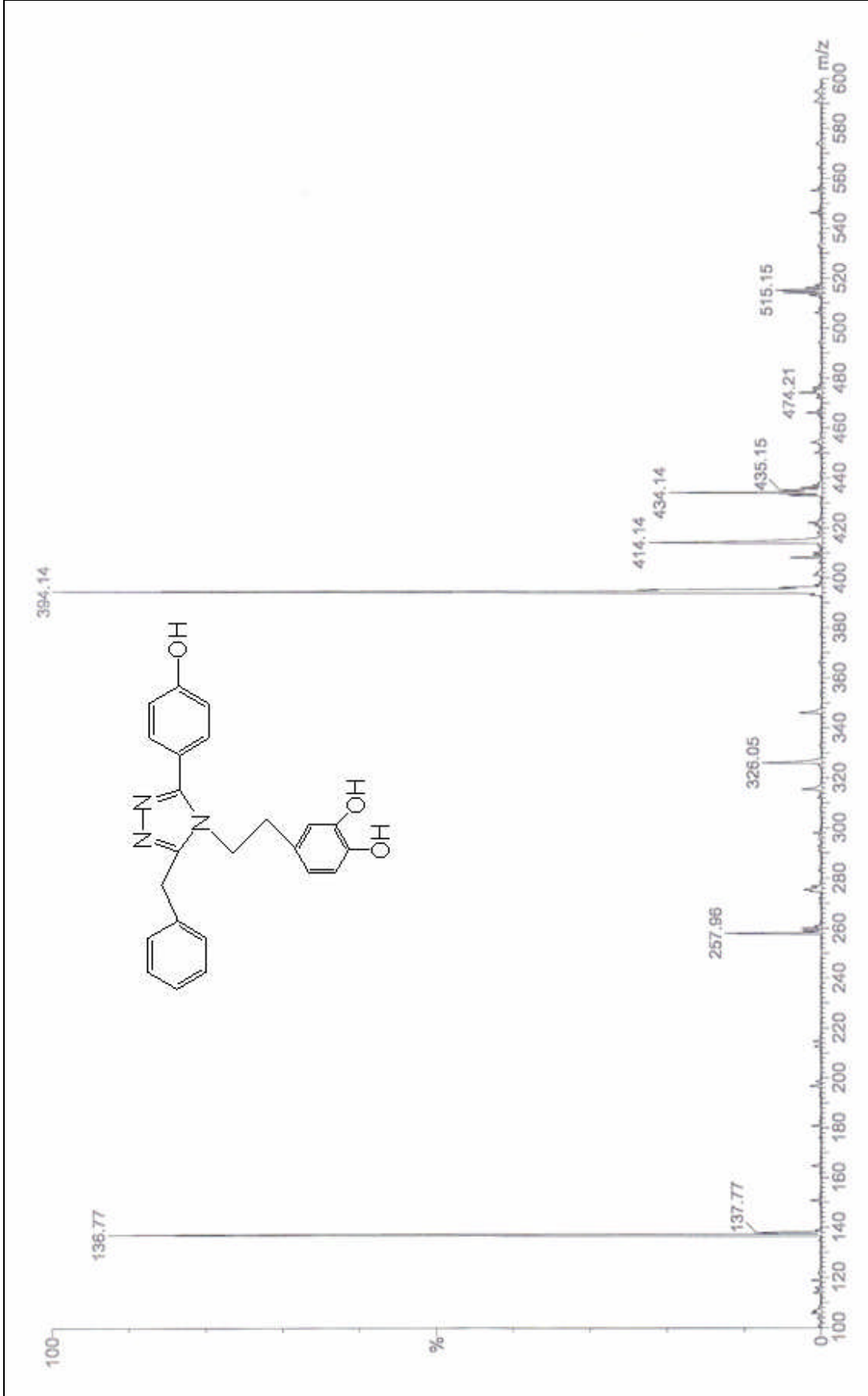
Ek Şekil 43. 57 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



Ek Şekil 44. 57 bileşiğinin 200 MHz D₂O değişimi ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



Ek Şekil 45. 57 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumu (DMSO- d_6)



Ek Şekil 46. 57 bileşiğinin kütle spektrumu (M^+ + Na değeri : 414,14)

ÖZGEÇMİŞ

1984'de Trabzon'da doğdu. İlköğretimini Yalova'da, liseyi Trabzon'da ilgili okullarda tamamladı. 2002 – 2007 tarihleri arasında K. T. Ü. Fen- Edebiyat Fak. Kimya Bölümü'nde lisans öğrenimini tamamladı. 2007 yılında K. T. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisansa başladı. İyi derecede İngilizce bilmektedir.