



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZLENEREK
SPEKTROSKOPİK VE KRİSTAL YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BETÜL AKBAŞ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. MAHMUT ERZENGİN**

AKSARAY, 2019



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZLENEREK
SPEKTROSKOPİK VE KRİSTAL YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BETÜL AKBAŞ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. MAHMUT ERZENGİN**

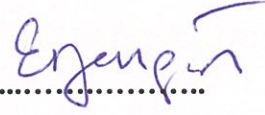
AKSARAY, 2019

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 132305004 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi, **BETÜL AKBAŞ** tarafından hazırlanan “**BAZI HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZLENEREK SPEKTROSKOPİK VE KRİSTAL YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Mahmut ERZENGIN

Aksaray Üniversitesi

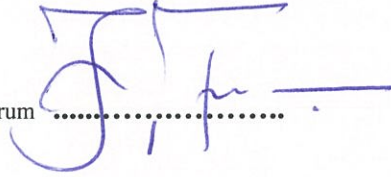
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Tuncay TUNÇ

Aksaray Üniversitesi

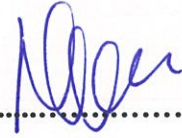
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Numan HODA

Akdeniz Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 24.05.2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu ve bu eserleri her kullanışımında alıntı yaparak yararlandığımı belirtir; bunu şerefimle doğrularım.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.



BETÜL AKBAŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen; tez konumun seçilmesi, planlanması ve yürütülmesinde bana destek olan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Mahmut ERZENİN'e,

Çalışmalarım sırasında desteğinden ve bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Tuncay TUNÇ'a,

Lisans dönemimden bugüne kadar her konuda birbirimize destek olduğumuz bu süreçte de yanımda olan kardeşim saydığım arkadaşım Fatma KILIÇ DOKAN' a

Hayatımın her anında sevgileriyle ayakta durduğum, kendilerine sahip olduğum için gurur duyduğum Annem, Babam ve canım ailem'e,

Bana bildiğim çoğu şeyi öğreten madden onu kaybetmiş olsam da maneviyatını hep hissettiğim ve hissedeceğim abim Mehmet YILMAZ'a

Hayatıma girdiği andan beri her zorlukta yanımda olan, elimi tutan çok sevdiğim eşim Fahri AKBAŞ' a ve varlıklarıyla mutluluk veren oğlum Halil Asaf' a ve kızım Emine Erva'ya

Bu çalışmada bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen bütün sevdiklerime SONSUZ teşekkür ederim.

Betül AKBAŞ

AKSARAY,2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Hidrazonlar	1
1.1.1 Genel yapı	1
1.1.2 Sentez yöntemleri.....	2
1.1.3 Kullanım alanları	7
1.1.4 Hidrazon türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri.....	7
1.1.5 Antimikrobiyal aktivite.....	7
1.1.6 Antimikobakteriyal aktivite.....	8
1.1.7 Antikanser aktivite	8
1.1.8 Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite	9
1.1.9 Antikonvülsan aktivite.....	9
1.1.10 Diğer aktiviteler	10
1.2. Serbest radikaller ve antioksidanlar.....	10
1.2.1 Serbest radikaller	10
1.2.2 Reaktif oksijen partiküllerinin oluşumu	15
1.2.3 Hücrede serbest radikallerin oluşum yerleri.....	17
1.2.4 Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri.....	18
1.2.4.1 Süperoksitradikali.....	18
1.2.4.2 Hidrojen peroksit(H_2O_2).....	19
1.2.4.3 Hidroksil radikali($OH\bullet$).....	20
1.2.4.4 Nitrik oksit (NO)	21
1.2.5 Serbest radikallerin etkileri	21
1.2.5.1 Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri	22
1.2.5.2 Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkileri.....	23
1.2.5.3 Serbest radikallerin nükleik asitler üzerine etkileri	23
1.2.5.4 Serbest radikallerin lipitler üzerine etkileri	24
1.3. Antioksidan savunma sistemleri.....	26
1.3.1 Enzimatik antioksidanlar	27
1.3.1.1 Süperoksit dismutaz enzimi (SOD)	27
1.3.1.2 Glutasyon peroksidaz enzimi (GSH-Px).....	29
1.3.1.3 Katalaz enzimi.....	29
1.3.1.4 Glutasyon redüktaz (GR)	30
1.3.1.5 Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi	30
1.3.1.6 Glutation –S- transferaz enzimleri (GST)	31
1.3.2 Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	31
1.3.2.1 Glutasyon (GSH)	31
1.3.2.2 E vitamini (Tokoferol)	32
1.3.2.3 C vitamini (Askorbik asit)	33
1.3.2.4 A vitamini	34
1.3.2.5 Resveratrol.....	34
1.4. Antioksidan kapasite ölçüm metodları.....	35

1.4.1 HAT – Hidrojen atomu transferine dayanan metotlar	37
1.4.1.1 Toplam radikal tutma parametresi (TRAP) metodu	37
1.4.1.2 ORAC (Oksijen radikal absorbands kapasitesi) metodu	37
1.4.1.3 Crocin ağartma metodu	37
1.4.2 ET- Elektron transferine dayanan metotlar	38
1.4.2.1 TEAC (Troloks eşdeğer antioksidan kapasitesi) metodu	38
1.4.2.2 Folin ciocalteu metodu (FCR).....	38
1.4.2.3 DPPH metodu	39
1.4.2.4 CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite) metodu	40
1.4.2.5 FRAP (Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü) metodu	40
1.4.2.3 Lipid oksidasyon markerlerini ölçen metotlar	41
1.4.4 Diğer SOR giderici kapasiteleri ölçen metotlar	41
1.4.4.1 O ₂ • radikali giderme kapasitesi tayini	41
1.4.4.2 OH radikali giderme kapasitesi tayini	42
1.4.4.3 Peroksinitrit (ONOO ⁻) giderici kapasitenin tayini	42
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	43
3. MALZEME ve YÖNTEM.....	48
3.1. Malzemeler	48
3.1.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	48
3.1.2 Deneylerde kullanılan alet ve cihazlar.....	48
3.1.3 Deneylerde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları.....	48
3.2. Yöntemler	49
3.2.1 Hidrazon bileşiklerinin sentezi	49
3.2.1.1 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH) bileşiğinin sentezi.....	49
3.2.1.2 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F4FMPyH) bileşiğinin sentezi.....	49
3.2.1.3 1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F5FMPyH) bileşiğinin sentezi.....	50
3.2.1.4 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F2FMPyH) bileşiğinin sentezi.....	51
3.2.1.5 1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F3FMPyH) bileşiğinin sentezi.....	51
3.2.2 Antioksidan aktivitenin belirlenmesi.....	52
3.2.2.1 DPPH radikal giderme aktivitesi	52
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	53
4.1. Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	53
4.1.1 Türev 1: 2F3FMPyH	53
4.1.1.1 FTIR spektrumu	53
4.1.1.2 Elementel analiz verileri.....	55
4.1.1.3 UV-VIS spektrumu	56
4.1.1.4 H- NMR spektrumu	57
4.1.1.5 X-Işını kırınım çalışması	58
4.1.1.6 Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu	64
4.1.2 Türev 2: 2F4FMPyH	64
4.1.2.1 FTIR spektrumu	65
4.1.2.2 Elementel Analiz Verileri	66
4.1.2.3 UV-VIS spektrumu	67
4.1.2.4 H- NMR spektrumu	68
4.1.2.5 X-Işını kırınım çalışması	69
4.1.2.6 Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu	74

4.1.3 Türev 3: 2F5FMPyH	75
4.1.3.1 FTIR spektrumu	75
4.1.3.2 Elementel analiz verileri	76
4.1.3.3 UV-VIS spektrumu	77
4.1.3.4 H- NMR spektrumu	78
4.1.3.5 X-Işını kırınım çalışması	79
4.1.3.6 Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu	79
4.1.4 Türev 4: 4F2FMPyH	80
4.1.4.1 FTIR spektrumu	80
4.1.4.2 Elementel analiz verileri	81
4.1.4.3 UV-VIS spektrumu	82
4.1.4.4 H- NMR spektrumu	83
4.1.4.5 X-Işını kırınım çalışması	83
4.1.4.6 Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu	88
4.1.5 Türev 5: 4F3FMPyH	89
4.1.5.1 FTIR spektrumu	89
4.1.5.2 Elementel analiz verileri	90
4.1.5.3 UV-VIS spektrumu	91
4.1.5.4 H- NMR spektrumu	92
4.1.5.5 X-Işını kırınım çalışması	93
4.1.5.6 Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu	93
4.2. DPPH Radikali Giderme Aktivitesi	94
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	100
KAYNAKLAR.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	114

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI HİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZLENEREK SPEKTROSKOPİK VE KRİSTAL YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Betül AKBAŞ
Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. MAHMUT ERZENGIN

ÖZET

Bu araştırmanın ilk aşamasında 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH), 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine(2F4FMPyH),1-(2-fluoro-5 (trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine(2F5FMPyH), 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine(4F2FMPyH),1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine(4F3FMPyH) isimli beş yeni hidrazon türevi sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin yapıları X-ışını, H-NMR, FTIR, UV-VIS, TGA taramaları ve elementel analiz ile belirlenmiştir. İkinci aşamada ise, sentezlenen bileşiklerin DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri tespit edilerek standart antioksidan BHT ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen maddeler içinden 2,318 mg/mL ile en düşük IC₅₀ değerine sahip olan 4F3FMPyH molekülü en yüksek radikal giderme aktivitesi göstermiştir. En düşük antioksidan aktiviteye sahip olan maddenin ise 2F3FMPyH bileşiği olduğu gözlenmiştir. Aynı konsantrasyon aralığında BHT için IC₅₀ değeri 1,706 mg/mL olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm yeni hidrazon türevlerinin DPPH serbest radikalleri giderebilme yeteneğine sahip oldukları ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler : Hidrazon, Serbest oksijen radikalleri (SOR), Antioksidan, DPPH

Mayıs,2019; 129 Sayfa

M.Sc.THESIS

**SYNTHESIS OF SOME HYDRAZONE DERIVATIVES, ELUCIDATION OF
THEIR SPECTROSCOPIC AND CRYSTAL STRUCTURES AND
INVESTIGATION OF THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES**

Betül AKBAS

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Assoc.Prof.Dr. MAHMUT ERZENGIN

ABSTRACT

During the first phase of this research five new hydrazone derivatives called 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH), 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F4FMPyH), 1-(2-fluoro-5 (trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F5FMPyH), 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F2FMPyH), 1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F3FMPyH) were synthesized. The structures of the newly synthesized compounds were determined by X-ray, H-NMR, FTIR, UV-VIS, TGA scans and elemental analysis. In the second phase of this research the synthesized compounds antioxidant activities were compared with the standard antioxidant BHT upon having assayed DPPH free radical scavenging activities. Among those synthesized substances, the 4F3FMPyH molecules has shown to have highest free radical scavenging activity with lowest IC₅₀ value of 2.318 mg/mL. The lowest antioxidant activity has been observed for the compound 2F3FMPyH. In the same concentration period IC₅₀ value of 1.706 mg/mL has been assessed for BHT. As a conclusion, all the hydrazone derivatives synthesized in this research have shown to be capable of DPPH free radical scavenging.

Keywords : Hydrazone, Free Oxygen Radicals (SOR), Antioxidant, DPPH
May,2019; 129 Pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Hidrazonların genel yapısı	2
Şekil 1.2.	Hidrazon (a), azo (b) ve ene-hidrazo (c) yapıları	2
Şekil 1.3.	Hidrazonların cis-trans izomer gösterimi	2
Şekil 1.4.	Aktif merkezlerin sınıflandırılması	3
Şekil 1.5.	2-triflorometil fenilhidrazinden hidrazon türevlerinin eldesi	3
Şekil 1.6.	5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol yapısı taşıyan hidrazon türevleri	4
Şekil 1.7.	3-metoksi-4-hidroksifenilbenzaldehit N-[4-(1,3-difenil)pirazolil]hidrazon bileşiğinin sentezi	4
Şekil 1.8.	5-nitrotiyofen metandiol asetat'ından türeyen hidrazon türevleri	5
Şekil 1.9.	Süstitüe aromatik aldehitlerden elde edilen hidrazon türevleri	5
Şekil 1.10.	1-(4-süstitüefenil)-1H-pirazol-4-karbohidrazit bileşiğinden hidrazon türevi bileşiklerin eldesi	5
Şekil 1.11.	5-(4-metoksifenil)-1-metilpirolidin-2-on bileşiğinden hidrazon türevi bileşiklerin eldesi	6
Şekil 1.12.	1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[-N-benzoilhidrazinil] karbonil] kinolin'den türeyen hidrazon türevi bileşiğinin sentezi	6
Şekil 1.13.	Diazonyum tuzlarının diketonlar ile reaksiyonu	7
Şekil 1.14.	2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı	8
Şekil 1.15.	2,6-dimetil-imidazo-[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol-5-karboksilik asit (2- hidroksi-benziliden) hidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı	9
Şekil 1.16.	[(4'-N,N-dimetilaminobeniliden-3-(3',4'-metilendioksifenil) propiyonilhidrazin] bileşiğinin kimyasal yapısı	9
Şekil 1.17.	2',4'-difloro-4-hidroksi-N'-(4-metilbenziliden)bifenil-3-karbohidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı	10
Şekil 1.18.	(4-fenil-5-pridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sülfanil)asetik asit (2-hidroksibenziliden)hidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı	10
Şekil 1.19.	Serbest Radikallerin yapmış olduğu DNA hasarı ve oluşma yolları	12
Şekil 1.20.	Hücrel oksidatif etkileşimler	13
Şekil 1.21.	Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları	14
Şekil 1.22.	Moleküler oksijenden radikallerin oluşumu	16
Şekil 1.23.	Serbest Radikallerin hücre içi kaynakları	18
Şekil 1.24.	Mitokondriyal elektron iletim zinciri tarafından süperoksitin üretimi	19
Şekil 1.25.	Hidrojen peroksitin moleküler şekli	20
Şekil 1.26.	Ksantin oksidaz (XO) ile H ₂ O ₂ üretimi	20
Şekil 1.27.	Hücrede serbest radikallerin çeşitli hedefleri	22
Şekil 1.28.	Hidroksil radikalının pirimidin ve pürin bazları üzerine etkisiyle oluşan son ürünler.	23
Şekil 1.29.	Serbest oksijen radikallerin oluşumu ve lipitlere etkileri	24
Şekil 1.30.	Lipit peroksidasyonunun kimyasal mekanizması.	25
Şekil 1.31.	Serbest radikallerin oluşumu ve antioksidan enzimlerin etkisi	27
Şekil 1.32.	SOR'a karşı antioksidan savunma	28
Şekil 1.33.	Glutasyonun indirgenme reaksiyonu ve antioksidan enzimler	30
Şekil 1.34.	Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi	31
Şekil 1.35.	Glutasyon-S-Transferaz (GST) enzimi	31

Şekil 1.36.	Glutasyonun molekül şekli.....	31
Şekil 1.37.	E vitamininin değişik formlarının molekül şekli.....	32
Şekil 1.38.	C Vitamininin molekül şekli.....	33
Şekil 1.39.	A vitamininin molekül şekli.....	34
Şekil 1.40.	Trans-Resveratrol'ün molekül şekli.....	35
Şekil 1.41.	Reaktif oksijen türevleri ve antioksidan mekanizmaları.	35
Şekil 1.42.	DPPH Molekülü	39
Şekil 2.1.	Farmakolojik olarak aktif 4-alkinil sübstitüe tiyazole türevleri	43
Şekil 2.2.	Tion-Tiyol tautomerik dengesi.....	44
Şekil 2.3.	1,3-dimetil-5-asetil-barbiturik asit aroil hidrazon bileşiklerinin tautomerik yapıları.....	46
Şekil 2.4.	Kuersetin-Cu(II) kompleksi	47
Şekil 3.1.	1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH) bileşiğinin sentezi	49
Şekil 3.2.	1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F4FMPyH) bileşiğinin sentezi	50
Şekil 3.3.	1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F5FMPyH) bileşiğinin sentezi	50
Şekil 3.4.	1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F2FMPyH) bileşiğinin sentezi	51
Şekil 3.5.	1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (3F2FMPyH) bileşiğinin sentezi	52
Şekil 4.1.	2F3FMPyH 'nın FTIR spektrumu	53
Şekil 4.2.	2F3FMPyH için UV-VIS Spektrumu.....	56
Şekil 4.3.	2F3FMPyH için H-NMR spektrumu	57
Şekil 4.4.	Kristalin molekül yapısının ORTEP-III çizimi.	59
Şekil 4.5.	Kristalin kamera görüntüsü.....	59
Şekil 4.6.	Moleküldeki hidrojen bağı ve molekülün b eksenini boyunca paketlenişi.....	63
Şekil 4.7.	2F3FMPyH için TGA spektrumu	64
Şekil 4.8.	2F4FMPyH 'nın FTIR spektrumu	65
Şekil 4.9.	2F4FMPyH için UV-VIS Spektrumu.....	67
Şekil 4.10.	2F4FMPyH için H-NMR spektrumu	68
Şekil 4.11.	Kristalin kamera görüntüsü.....	70
Şekil 4.12.	Kristalin molekül yapısının ORTEP-III çizimi	70
Şekil 4.13.	Moleküldeki hidrojen bağı ve molekülün a eksenini boyunca paketlenişi.....	74
Şekil 4.14.	2F4FMPyH için TGA spektrumu	74
Şekil 4.15.	2F5FMPyH 'nın FTIR spektrumu	75
Şekil 4.16.	2F5FMPyH için UV-VIS Spektrumu.....	77
Şekil 4.17.	2F5FMPyH için H-NMR spektrumu	78
Şekil 4.18.	2F5FMPyH için TGA spektrumu	79
Şekil 4.19.	4F2FMPyH 'nın FTIR spektrumu	80
Şekil 4.20.	4F2FMPyH için UV-VIS Spektrumu.....	82
Şekil 4.21.	2F4FMPyH için H-NMR spektrumu	83
Şekil 4.22.	Kristalin kamera görüntüsü.....	84
Şekil 4.23.	Kristalin molekül yapısının ORTEP-III çizimi	84
Şekil 4.24.	Moleküldeki hidrojen bağı ve molekülün a eksenini boyunca paketlenişi.....	88
Şekil 4.25.	4F2FMPyH için TGA spektrumu	88

Şekil 4.26.	4F3FMPyH 'nın FTIR spektrumu	89
Şekil 4.27.	4F3FMPyH için UV-VIS Spektrumu.....	91
Şekil 4.28.	4F3FMPyH için H-NMR spektrumu	92
Şekil 4.29.	4F3FMPyH için TGA spektrumu	93
Şekil 4.30.	DPPH radikalleri üzerinde: 2F3FMPyH'nıngiderme aktivitesi	94
Şekil 4.31.	DPPH radikalleri üzerinde 2F4FMPyH'nın giderme aktivitesi	95
Şekil 4.32.	DPPH radikalleri üzerinde 2F5FMPyH'nın giderme aktivitesi	95
Şekil 4.33.	DPPH radikalleri üzerinde 4F2FMPyH'nın giderme aktivitesi	96
Şekil 4.34.	DPPH radikalleri üzerinde 4F3FMPyH'nıngiderme aktivitesi	96
Şekil 4.35.	DPPH radikalleri üzerinde BHT'nin (1,0-5,0 mg/ml) giderme aktivitesi	97
Şekil 4.36.	1-5 mg/mL çözeltilerinin % DPPH Giderme Aktivitesi Grafiği	98



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	Antioksidan savunma sistemleri	26
Çizelge 1.2.	Antioksidan Kapasite Tayin Metotları	36
Çizelge 4.1.	2F3FMPyH'nin deneysel verileri	55
Çizelge 4.2.	Kristal içeriği ve deneysel veriler	60
Çizelge 4.3.	Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ uzunlukları (Å).....	61
Çizelge 4.4.	Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ açıları (°).....	61
Çizelge 4.5.	Kristalin hidrojen atomu dışındaki atomlar arası torsiyon açıları (°).	62
Çizelge 4.6.	Hidrojen bağ geometrisi(Å,°).	62
Çizelge 4.7.	2F4FMPyH'nin deneysel verileri	66
Çizelge 4.8.	Kristal içeriği ve deneysel veriler	71
Çizelge 4.9.	Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ uzunlukları (Å).....	72
Çizelge 4.10.	Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ açıları (°).....	72
Çizelge 4.11.	Kristalin hidrojen atomu dışındaki atomlar arası torsiyon açıları (°).....	73
Çizelge 4.12.	Hidrojen bağ geometrisi(Å,°).	73
Çizelge 4.13.	2F5FMPyH'nin deneysel verileri	76
Çizelge 4.14.	4F2FMPyH'nin deneysel verileri	81
Çizelge 4.15.	Kristal içeriği ve deneysel veriler	85
Çizelge 4.16.	Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ uzunlukları (Å).....	86
Çizelge 4.17.	Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ açıları (°).....	86
Çizelge 4.18.	Kristalin hidrojen atomu dışındaki atomlar arası torsiyon açıları (°).....	87
Çizelge 4.19.	Hidrojen bağ geometrisi(Å,°)	87
Çizelge 4.20.	4F3FMPyH'nin deneysel verileri	90
Çizelge 4.21.	Test edilen hidrazon türevlerinin IC50 değerleri (radikal giderme aktiviteleri için).....	97
Çizelge 4.22.	1-5 mg/mL çözeltilerinin % DPPH Giderme Aktivitesi.....	98

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	Santigrat Derece
dk	Dakika
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	2, 2-difenil-1-picrylhydrazyl
g	Gram
iNOS	İndüklenebilir Nitrik oksit Sentez
mg	Miligram
mL	Mililitre
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentez
RNOS	Reaktif Oksijen Türleri ve Nitrik Oksit
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
SOR	Reaktif Oksijen Türleri

1. GİRİŞ

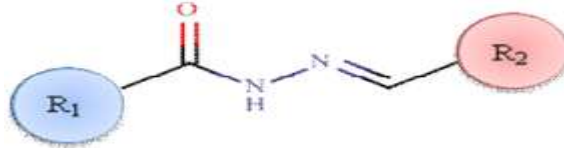
Son yıllarda multi-ilaç dirençli enfeksiyonların geniş ölçüde yaygınlaşması ciddi bir sağlık problemi olmuştur. Bazı bakteri türlerinin kullanılan ilaçlara karşı direnç geliştirmesi de bu sağlık probleminin önemini her geçen arttırmıştır. Bu sebeple ilaç kimyasında orijinal antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi büyük önem kazanmıştır. Hidrazonların geniş biyolojik aktivite spektrumları incelendiğinde yaygın olarak antimikrobiyal aktivite taşıdıkları bilinmektedir. Hidrazonlar hidrazon grubundan kaynaklanan zengin kimyalarından dolayı önemli bileşiklerdir ve uygulama alanlarının çok geniş olması araştırmacıları bu yönde çalışmaya sevketmektedir. Hidrazonlar yeni azopeptit bileşiklerin, sirratiyomisin, antrimisin, azinotrisin, sitropeptin ve megamisin gibi biyolojik olarak aktifantibiyotik ilaçların ve bunun yanı sıra güçlü antikanser ve antimalaryal ilaçların yapısında bulunmaktadır.

Son zamanlarda sentezlenen yeni bazı hidrazonların antikonvülsan, antidepresan, analjezik, antiinflamatuvar, antitrombotik, anti-sıtma, antimikrobiyal antimikobakteriyel, antitümöral, vazodilatör ve antiviral gibi biyolojik aktivitelere sahip olması nedeniyle hidrazon türevleri araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Bunun yanı sıra halen klinikte kullanılmakta olan ilaçların yan etkilerinden dolayı her geçen gün daha etkili, daha az toksik dolayısıyla yan etkileri en aza indirilmiş olan yeni aday ilaçların sentezi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

1.1. Hidrazonlar

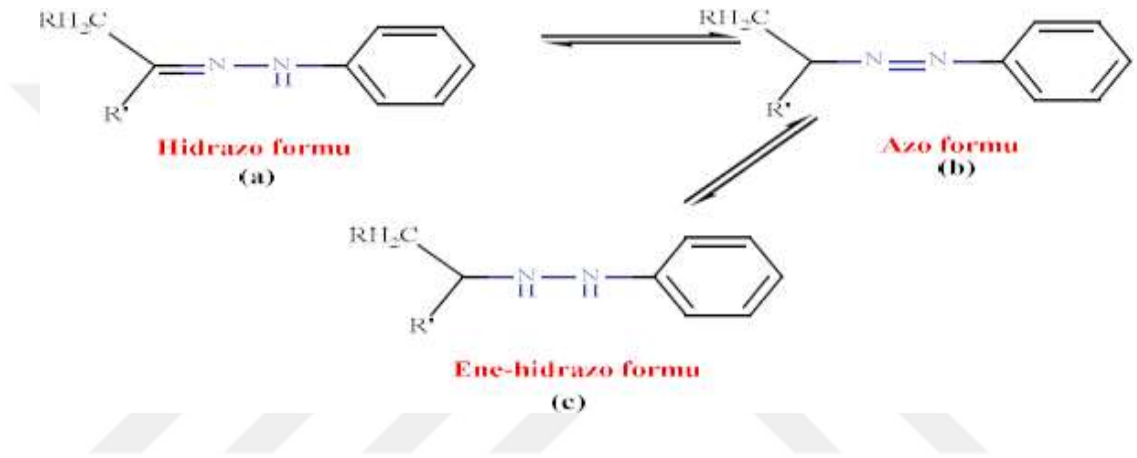
1.1.1. Genel yapı

Hidrazon, organik bileşiklerin bir sınıfı olup $R_1R_2C=NNH_2$ yapısındadır (Uppal, 2011). Hidrazonlar; *Schiff* bazı, iminler veya azometinler olarak isimlendirilmesinin yanı sıra $RN=C<$ yapısında hidrazin analogları olarak da tanımlanmaktadır (Şekil 1.1) (Scior, 2006).



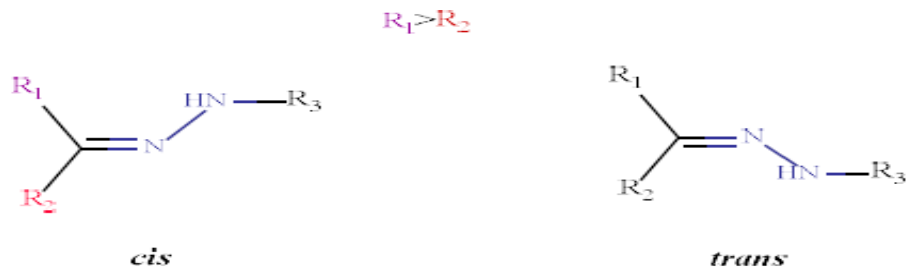
Şekil 1.1. Hidrazonların genel yapısı.

Çeşitli tautomerik formlarda bulunan hidrazonlarla ilgili yapılan çalışmalarda fenilhidrazonların izomerizasyonlarına bakılmıştır (Şekil 1.2) (Patai, 1968; March, 1972).



Şekil 1.2. Hidrazon (a), azo (b) ve ene-hidrazo (c) yapıları.

Hidrazonlarda karbon-azot (C=N) bağı çevresinde dönmenin önlenmesi ile *cis-trans* izomeri oluşmaktadır (Şekil 1.3) (Overberger, 1966).

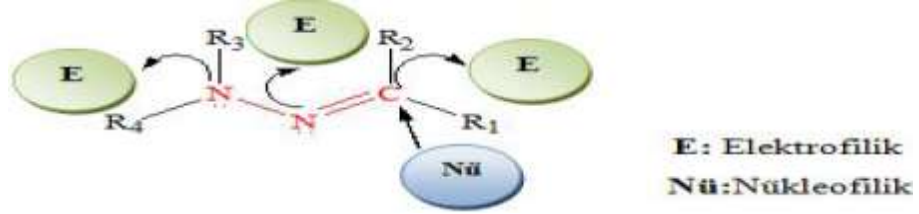


Şekil 1.3. Hidrazonların cis-trans izomer gösterimi.

1.1.2. Sentez yöntemleri

Hidrazonlar; yapısında bulundurduğu iki azot atomundan biri azometin grubunu oluşturur ve diğer azotta var olan ortaklanmamış elektronlarla konjüge olarak C=N

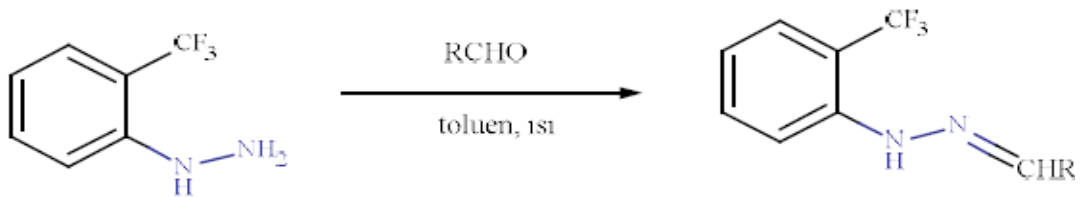
bağını kurar. Yapısal bu parçalar hidrazonların kimyasal ve fiziksel özelliklerinin asıl sorumlusudur. Hidrazon grubundaki her iki azot atomu nükleofilik olmasına rağmen amino tipindeki azot daha reaktiftir. Hidrazon grubundaki karbon atomuysa hem elektrofilik hem de nükleofilik karaktere sahiptir (Şekil 1.4) (Belskaya, 2010).



Şekil 1.4. Aktif merkezlerin sınıflandırılması.

Hidrazonlar, $-NNH_2$ fonksiyonel grubu bulunduran bileşiklerin (hidrazit ya da hidrazinlerin) karbonil oksijeniyle yer değiştirmesi neticesinde oluşmaktadır. Hidrazonlar, özellikle etanol, metanol, bütanol, tetrahidrofuran, etanol-glasiyal asetik asit, glasiyal asetik asit, vb. gibi uygun bir çözücünde uygun aldehit veya keton ilavesiyle hidrazit/hidrazinlerle geri çeviren soğutucu altında uygun miktarlarda elde edilir (Uppal, 2011).

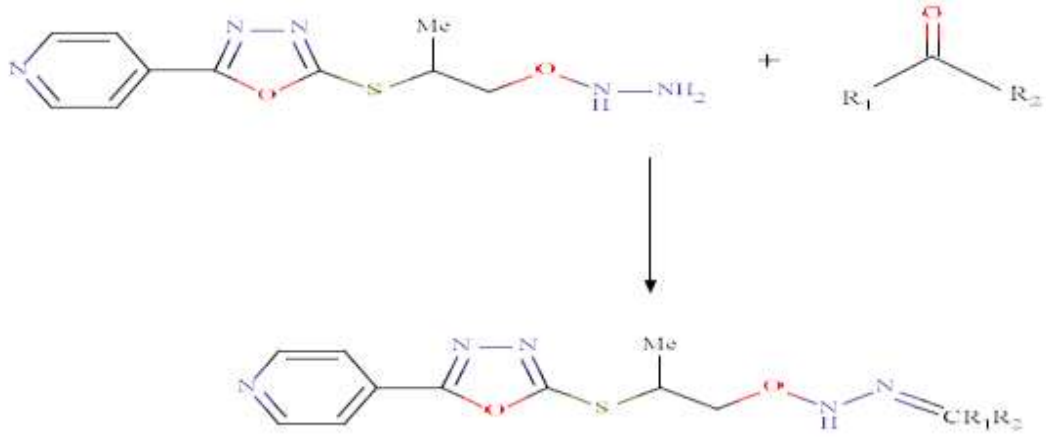
Hidrazon türevlerinin sentezinde çeşitli çözücülerde kullanılabilmektedir. Bir çalışmada hidrazinlerin uygun aldehitlerle reaksiyonunda tolueni çözücü olarak kullandıkları zaman çok yüksek verim meydana geldiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.5) (Kiselyov, 1999)



Şekil 1.5. 2-triflorometil fenilhidrazinden hidrazon türevlerinin eldesi.

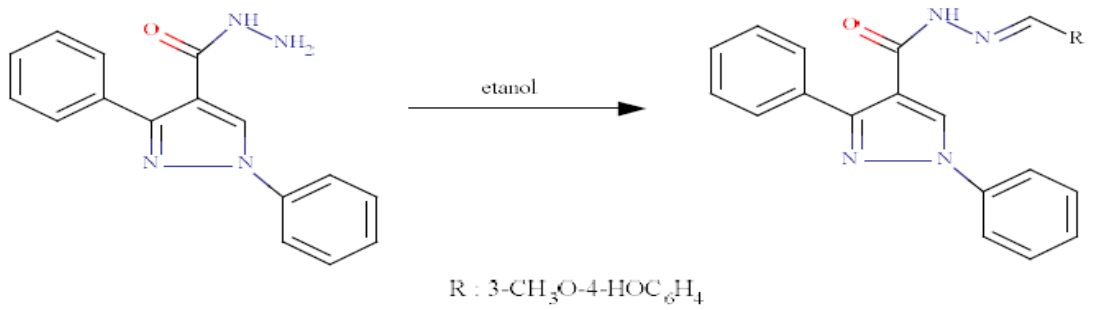
Rutavichyus ark. (2000) araştırmalarında, 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğini, haloesterlerin; potasyum hidroksit veya sodyum hidroksit gibi baz varlığındaki reaksiyonda ester türevini elde etmişler ve ortamdaki metil alkol varlığıyla hidrazit türevine dönüştürmüşlerdir. Sentezlenen bileşikle uygun

ketonlar eş molar miktarda dioksan ve su karışımında 2 saat 85°C’ de karıştırılarak ısıtıldığında hidrazon türevi bileşikleri oluşturmuşlardır (Şekil 1.6).



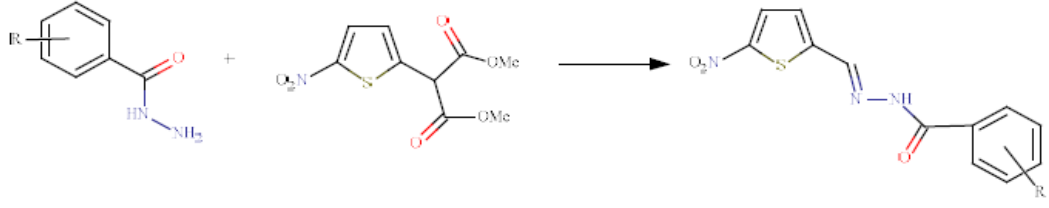
Şekil 1.6. 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol yapısı taşıyan hidrazon türevleri.

Chornous ark. (2001) 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehit ile 1,3-difenilpirazol-4-karbokslik asit hidrazitini 180 dakika ısıtarak etanollü ortamda 3-metoksi-4-hidroksifenil benzaldehit N-[4-(1,3-difenil)pirazolil]hidrazon bileşiğini sentezlediklerini belirtmişlerdir (Şekil 1.7).



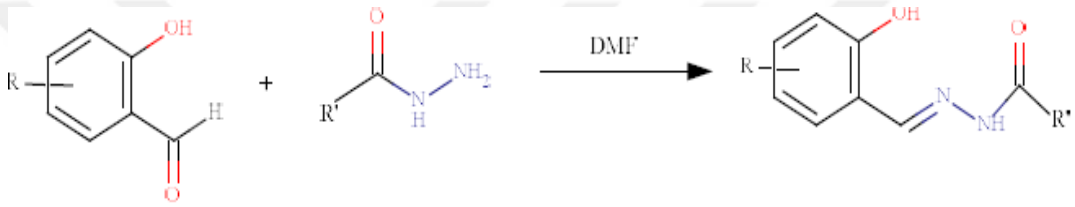
Şekil 1.7. 3-metoksi-4-hidroksifenilbenzaldehit N-[4-(1,3-difenil)pirazolil]hidrazon bileşiğinin sentezi.

Başka bir çalışmada araştırmacılar, 5-nitrotiyofen metandiol asetat bileşiğini etanol/asetik asit/sülfürik asit/su çözücülerinin (20:8:7:8) oranındaki karışımda süstitüe benzhidrazitlerle karıştırarak hidrazon türevi bileşikleri üretmişlerdir (Şekil 1.8) (Rando, 2002).



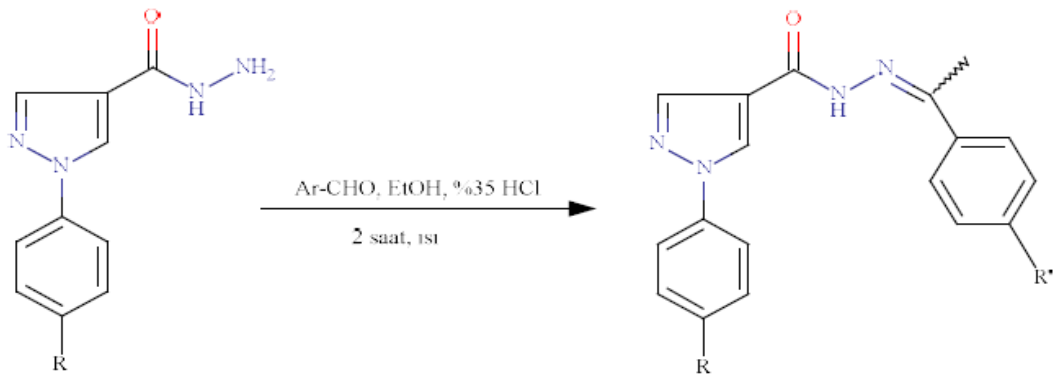
Şekil 1.8. 5-nitrotiyofen metandiol asetat'ından türeyen hidrazon türevleri.

Başka bir çalışmada sübtitüe hidrazit yapısına sahip bileşikleri çözücü olarak DMF'nin kullanıldığı bir reaksiyonda sübtitüe aromatik aldehytler ile oda sıcaklığında reaksiyona sokularak hidrazon türevlerine dönüştürülmüştür (Şekil 1.9) (Melnik, 2006).



Şekil 1.9. Sübtitüe aromatik aldehytlerden elde edilen hidrazon türevleri.

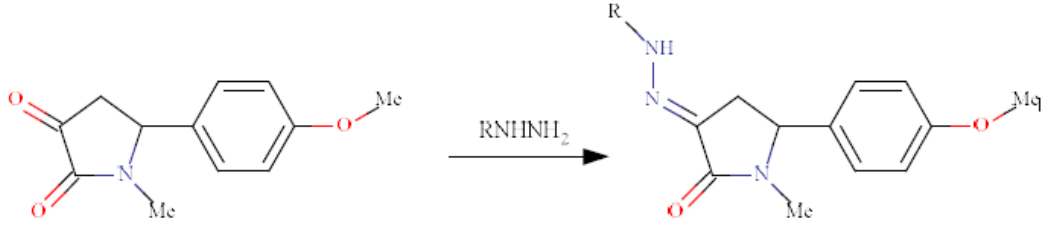
Bernardino ark. (2006) etanol içinde %35'lik hidroklorik asit varlığında 1-(4-sübtitüefenil)-1H-pirazol-4-karbohidrazit bileşiğini eş molar miktarlarda uygun benzaldehit türevleri ile geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtarak hidrazon türevi bileşikleri kazanmışlardır (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. 1-(4-sübtitüefenil)-1H-pirazol-4-karbohidrazit bileşiğinden hidrazon türevi bileşiklerin eldesi.

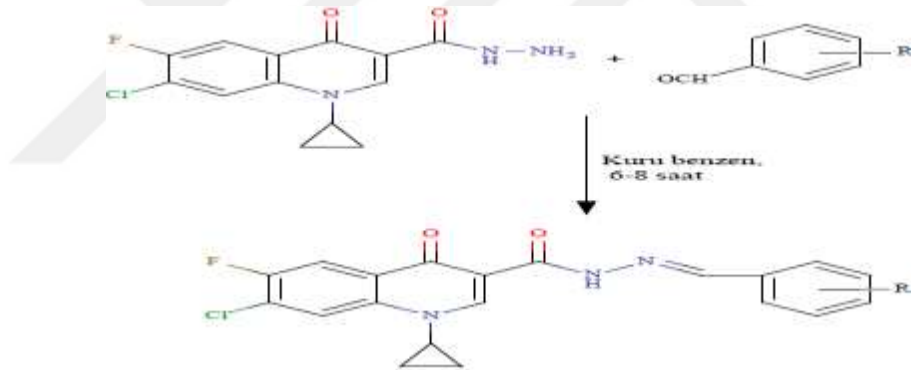
Mohammat ark. (2009) 5-(4-metoksifenil)-1-metilpirolidin-2-on eş molar miktarda sübtitüe hidrazin ile sıcak etanolde çözmüşler ve daha sonra geri çeviren soğutucu

altında 3 saat ısıtarak reaksiyonu tamamlamışlardır. Karışım bir gece oda sıcaklığında bekletildikten sonra hidrazon türevlerini kazanmışlardır (Şekil 1.11).



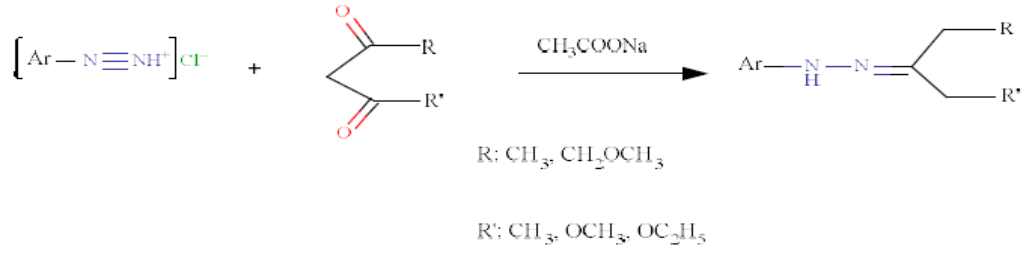
Şekil 1.11. 5-(4-metoksifenil)-1-metilpirolidin-2-on bileşiğinden hidrazon türevi bileşiklerin eldesi.

Patel ark. (2010) kuru benzen ortamında 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[-N-(benzoil hidrazinil)karbonil]kinolin bileşiğini süstitüe aromatik aldehitlerle ısıtarak 6-8 saat hidrazon türevi bileşikleri açığa çıkartmışlardır (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-[-N-benzoilhidrazinil) karbonil]kinolin'den türeyen hidrazon türevi bileşiğin sentezi.

Hidrazinler veya hidrazitlerden hidrazonların oluşturulmasının yanı sıra diazoniyum tuzları ile aktif hidrojen bileşiklerini ile karıştırarak da hidrazon sentezlenebilir (Uppal, 2011). Bu konudaki bir araştırmada, diketonlar ile arildiazonyum tuzlarını reaksiyona girdirerek hidrazon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.13) (Kaymakçioğlu, 2002).



Şekil 1.13. Diazonyum tuzlarının diketonlar ile reaksiyonu.

1.1.3. Kullanım alanları

Hidrazonlar, özellikle tıbbî ilaçlarda uygulama alanı bulmuştur. Ayrıca böcek öldürücü ve bitki büyümesinde düzenleyici olarak etkili olduğu da bilinmektedir. Analitik uygulamalarında ise karbonil grubu içeren bileşiklerin izole edilmesi, tanınması ve kantitatif analizlerde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Karbonil bileşiklerinin 2,4-dinitrofenilhidrazin ile tepkimesi sonucu oluşan hidrazon türevlerinin fotometrik olarak ölçülmesiyle yapının tanımlanması sağlanır (Solomons, 2002). Ayrıca, hidrazonların spektrofotometrik uygulamaları, indikatör uygulamaları, kromatografik uygulamaları ve metallerin zenginleştirilmesinde kullanımı gibi kullanım alanları da bulunmaktadır.

1.1.4. Hidrazon türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

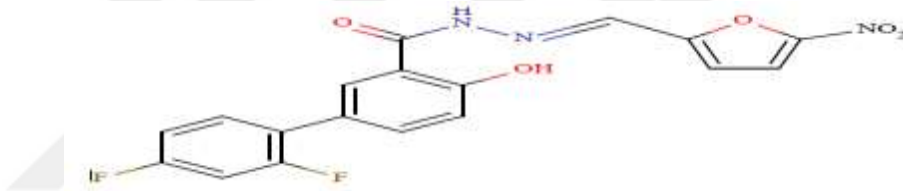
Hidrazonlar farklı klinik ve biyolojik uygulamaları olması nedeniyle geniş ilgi alanına sahiptir. Hidrazonlar antikonvülsan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, analjezik, antimikobakteriyal, antiviral, antitümoral vb. diğer biyolojik özellikleri bulunmaktadır.

1.1.5. Antimikrobiyal aktivite

Bakterilerin direnci antimikrobiyal ajanlara karşı özellikle nozokomiyal (hastane kaynaklı) enfeksiyonlar da patojen olmaları nedeniyle yaygın bir sağlık sorunu oluşturmıştır. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve zayıf düşmüş hastalarda bu enfeksiyonlar için tedavi seçenekleri sınırlıdır (Narasimhan, 2010).

1.1.6. Antimikobakteriyal aktivite

Tüberküloz (tb), '*Mycobacterium tuberculosis*'in sebep olduğu ölümcül olaylara başta olmak üzere yaygın bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalarda I. ve II. faz ilaçlara karşı direnç gelişmesineticesinde araştırmacılar yeni tüberküloz ajanları bulmak adına çalışmalar yapmıştır (Narasimhan, 2010). Küçükgül ark. (2003) diflunisal hidrazit-hidrazon türevleri olarak bilinen 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil/sübstitütefenil)metilen] hidrazit türevi ürün sentezlemişlerdir. Elde ettikleri tüm bileşiklerin '*Mycobacterium tuberculosis*' H37Rv suşu üzerinde yapılan çalışmada antimikobakteriyal aktivitelerini araştırmışlardır. *Staphylococcus aureus* HE-9 suşu ve '*Staphylococcusepidermis*' HE-5 suşu üzerine 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil- 3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazit bileşiğinin sırasıyla 37,5 µg/mL ve 18,75 µg/mL konsantrasyonlarda anlamlı ölçüde antibakteriyal aktivite gösterdiğini de belirtmişlerdir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı.

1.1.7. Antikanser aktivite

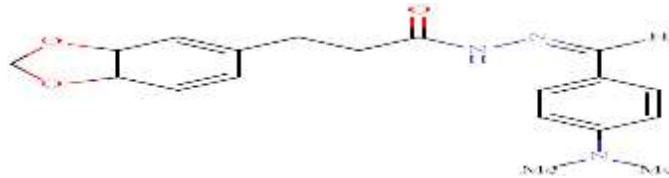
Kimyasal ilaçlar yoluyla gerçekleştirilen kemoterapi; 20. yy başından beri önemli bir sağlık sorunu olan kanserle mücadele yollarından biridir. Kemoterapide kullanılan ilaçların sağlıklı hücrelere de zarar vermesinden dolayı, yeni kimyasal maddelerin daha etkin ve daha az toksik kemoterapötik ajanlar geliştirilme fikrini ortaya çıkarmıştır (Narasimhan, 2010). Bu amaçla yapılan çalışmalarda yeni antikanser aktivitelerini gösterebilecek bileşik türlerinin eldesi üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Yaptıkları çalışmada Terzioğlu ark. (2003), antikanser aktivitesini taramışlardır ve test edilen bileşikler arasından 2,6-dimetil-imidazo-[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol-5-karboksilik asit (2- hidroksi-benziliden)hidrazit adlı bileşiğin en iyi antikanser aktivitesi gösterdiğini açıklamışlardır (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. 2,6-dimetil-imidazo-[2,1-b][1,3,4]-tiyadiazol-5-karboksilik asit (2-hidroksi-benziliden) hidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı.

1.1.8. Analjezik ve antiinflamatuvar aktivite

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), yumuşak doku ve ağız boşluğunun lezyonları, romatoid artirit, ateş ve solunum yolu enfeksiyonları gibi inflamatuvar veya ağrılı durumların tedavisi için yaygın bir klinik kullanım alanına sahiptir (Rollas, 2007). Bu alanda ilaç geliştirmenin başlıca amacıyan etkileri minimum noktaya indirgenmiş ve çift (dual) inhibisyon sağlayan antiinflamatuvar etkili yeni bileşiklerin geliştirilmesi ve üretilmesidir. Lima ark. (2000) doğal safrolden *N*-açilhidrazon sınıfına ait yeni bir antinosisseptif (ağrı giderici/azaltıcı) bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bileşiği standart antiinflamatuvar ilaçlar ile kıyasladıklarında [(4'-*N,N*-dimetilaminobenziliden-3-(3',4'-metilendioksifenil) propiyonilhidrazin] bileşiğinin indometasinve diprondandaha etkili olduğunu görmüşlerdir (Şekil 1.16).

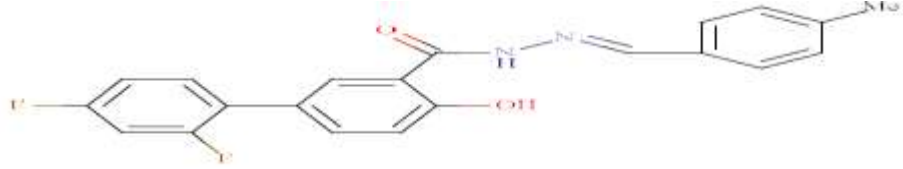


Şekil 1.16. [(4'-*N,N*-dimetilaminobeniliden-3-(3',4'-metilendioksifenil) propiyonilhidrazin] bileşiğinin kimyasal yapısı.

1.1.9. Antikonvülsan aktivite

Kısa süren paroksimal olarak başlayan, ara sıra bilinç kaybına sebep olan jeneralizeveya fokal kasılmaların ve duyuşal rahatsızlıkların tesir ettiği nöbetler şeklinde oluşan nörolojik hastalığa sara (epilepsi) denir. Son yirmibeş yıldır yeni antikonvülsan ve antiepileptik aktivite gösteren bileşik sentezi araştırmaları hız kazanmıştır. Subkutan pentilentetrazol (scPTZ) testi ve maksimal elektroşok (MES) test antikonvülsan aktiviteyi belirlemek için kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle hayvan modelleri tercih edilmektedir (Rollas, 2007).

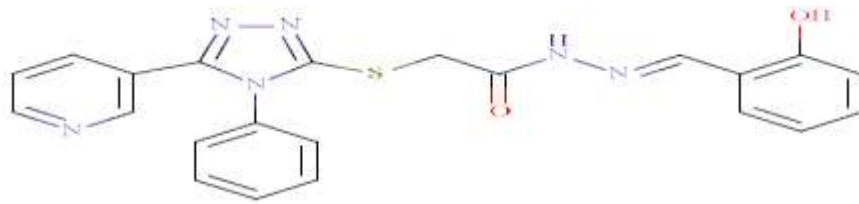
Bu konu ile ilgili bir çalışmada Küçükgül ark. (2003) 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asit [(5-nitro-2-fürl/süstitüefenil)metilen] hidrazit türevi ürünler sentezlemişlerdir. Elde edilen bu bileşiklerin fareler üzerinde antikonvülsan aktivitelerini MESve scMET testini uygulayarak incelemişlerdir. 2',4'-difloro-4-hidroksi- N'-(4-metilbenziliden)bifenil-3-karbohidrazit'in %25'lik koruma sağladığını MES testinde saptamışlardır (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. 2',4'-difloro-4-hidroksi-N'-(4-metilbenziliden)bifenil-3-karbohidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı.

1.1.10. Diğer aktiviteler

Viral replikasyon için kritik bir enzim olan HIV-1 integraz (IN)ile ilgili yapılan bir çalışmada salislik hidrazit sınıfındaki bileşiklerin HIV-1 integraz inhibitör aktivitesi araştırılmıştır (Narasimhan, 2010). Sonuçta, HIV-1 integraz inhibitör aktivite açısından bakıldığında (4-fenil-5-pridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sülfanil) asetik asit (2-hidroksibenziliden) hidrazit'in zayıf inhibitör aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.18) (Al-Mawsawi, 2007).



Şekil 1.18. (4-fenil-5-pridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sülfanil)asetik asit (2-hidroksibenziliden)hidrazit bileşiğinin kimyasal yapısı (Al-Mawsawi, 2007).

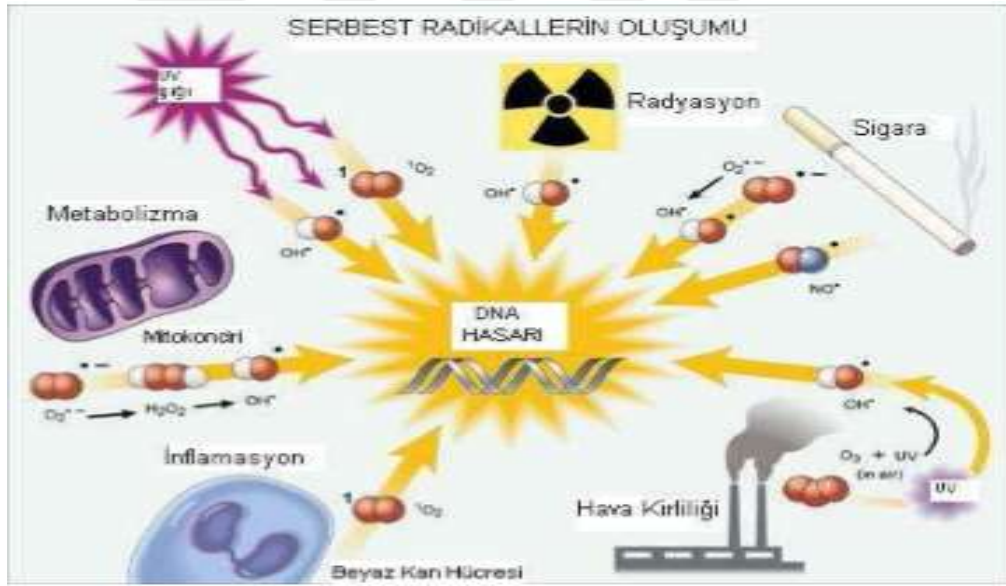
1.2. Serbest radikaller ve antioksidanlar

1.2.1. Serbest radikaller

Serbest radikal; bir veya birden fazla çiftelenmemiş elektronu dış yörüngesinde bulunduran atom veya organik ya da inorganik moleküllere denir. Bu yapılara **reaktif**

oksijen partikülleri, serbest radikaller veya **oksidan moleküller** denmektedir (Çavdar, 1997). Oksijen; sekiz atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Oksijenin bu kararsız durumunu enerji seviyelerinde bulunan elektronların yapısı belirler. O_2 moleküllerinin son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden birindeki elektron, orbitalin birinden diğerine geçtiğinde veya farklı yönlerde döndüğünde ‘singlet oksijen’ ($^1O_2$) oluşur. ‘Oksijen radikali’ orbitalden birine ters dönen bir elektron ya da ikisine ters dönen iki elektron gelmesi sonucu meydana gelir. O_2 molekülünde oluşan oksijen radikali, eşlenmemiş tek elektron nedeniyle dengesiz olup ortamdan hızla elektronunu uzaklaştırarak elektronlarını kolaylıkla başka bir moleküle verebilir (redüksiyon) veya bir elektron alarak elektron çifti oluşturabilir (oksidasyon). Bu sayede radikal forma dönüşebilirler (Hochstein, 1988). Serbest radikallerin elektron yapılanmaları onları kimyasal olarak fazla reaktif ve yüksek derecede kararsız hale getirir. Çevrelerindeki herhangi bir moleküle etkileşime girerek bu molekülden ya bir elektron alır ya da ona bir elektron vererek molekülün yapısını bozarlar (Çavdar, 1997). Serbest radikaller; organizmanın yapı elemanları olan nükleik asitler, karbonhidrat, proteinler ve lipidler gibi temel hücresel bileşenlerde hasara neden olabilirler. Ayrıca enzimlerin yapısını bozabilme yetisine sahiptir (Temür, 2006). Oluşan bu hasar katarakt, kanser, parkinson, hipertansiyon, yaşa bağlı immün yetmezlik, diabetes mellitus ve romatoid artrit vb. çeşitli hastalıklar ile alakalıdır ve biyolojik yaşlanma sürecine yol açmaktadır. Günümüzde hastalıkların çoğuna bir dereceye kadar oksidatif stresin neden olduğu kabul edilmektedir (Çakatay, 2006). Serbest radikaller organizmadaki hücrelere saldırır ve tahribe sebep olurlar. Reaksiyonda öncelikli olarak yeni bir serbest radikal meydana gelir ve sonrasında kontrol edilemeyen reaksiyonlar zinciri başlar. Radikal reaksiyonlar arasında; biyolojik hasarlaalakalı en belirgin olanı lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyon; hücre zarındaki yağlardan birine serbest radikallerin saldırmasıya yağ molekülü değişime uğramasıdır. Yağların değişimi neticesinde hücre zarının yapısı ve fonksiyonları hasara uğrar. Hücre zarı suyun, oksijenin ve gıdaların uzun süreli olarak transferini gerçekleştiremez ayrıca harcanan ürünlerin atılmasını ayarlayamaz. Serbest radikallerin etkisiyle; yapısında bulunan hücre zarının yağların parçalanması, zarının yırtılması ve hücre içi organellerin dağılması görülür. Hücre hasarı ile oluşan bileşenlerin hücre dışına çıkması çevresindeki dokularda da zarar oluşturur. Serbest radikallerin dokulardaki hasarının, kalp hastalıklarının ve arterosklerozun başlıca sebep olduğu düşünülmektedir.

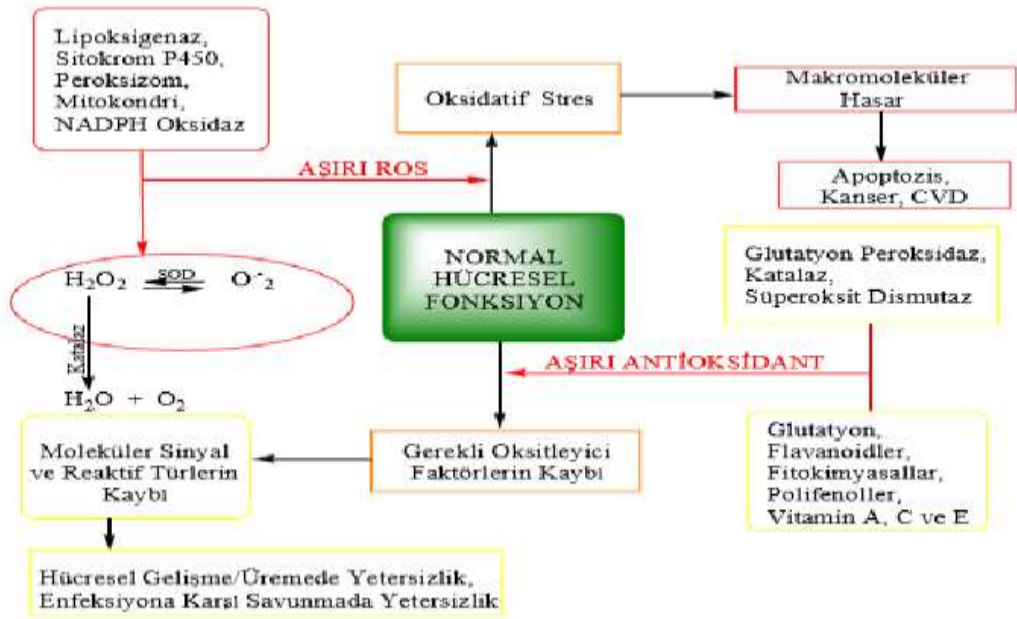
Oksidatif stresle parçalanmış trombositlerin damar duvarlarına yapışması ve yüksek kolesterol damarlarda tahribata neden olur. Bu hasarın devam etmesi aterosklerozun ilerlemesine yol açar. Daha ileri safhalarsa; kardiyovasküler hastalıklar, beyine ve kalbe giden oksijen ve kanın azalmasıdır (Mccord, 1985; Floyd, 1990). Serbest radikaller, aynı zamanda bağışıklık sistemine ve somatik hücrelere de saldıran moleküllerdir. İnsan vücudunda sürekli serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri meydana gelmektedir. Normal hücresel metabolizma sırasında oksijen radikallerinden oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler ile de meydana gelebilir. Sigara dumanında, kirli havada, egzoz dumanında, bitki koruma ilaçlarında, radyasyonda ve bozulmuş gıdalarda bulunurlar (Floyd, 1990; Mccord, 1985). Serbest radikal oluşumuna bunların dışında; çözücüler, pestisitler, ilaçlar, petrokimya ürünleri, X-ışınları, güneş ışınları ve hatta yiyeceklerdeki bazı bileşikler yol açar. Ayrıca yoğun egzersizler de O_2 kullanımındaki artışla serbest radikal oluşumuna sebep olur (Şekil 1.19).



Şekil 1.19. Serbest radikallerin yapmış olduğu DNA hasarı ve oluşma yolları (URL-1).

Canlılarda hücrelerin çoğu, serbest radikallerin zarar verici etkilerinden koruyacak hücre içinde ve hücre dışında bulunan çeşitli kimyasal mekanizmalarla donatılmışlardır. Bu donanım antioksidatif korunma sistemi adı verilir (Tunalier, 2002). Antioksidan maddeler dokularda doğal halde bulunur ve çeşitli oksidasyon reaksiyonlarını gerçekleştirirler. Canlı organizmalarda redoks dengesinde

oluşabilecek herhangi bir değişiklik, hücre yapısının ve doku fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir. Ayrıca antioksidan sistemlerde bulunan bazı bileşenlerin veya antioksidan maddelerin endojen sentezinde ortaya çıkabilecek bir eksiklik, farklı hastalık türlerinin nedeni olabilir. Antioksidanlar; hem direkt hem de dolaylı olarak karsinojenlerin, ilaçların, toksik radikal ve ksenobiyotiklerin reaksiyonların istenmeyen etkilerini önleyerek hücreleri koruyan maddelerdir. Koenzim Q-10, vitamin A, C, E, metallothionein, melatonin, beta karoten, poliaminler, adenosin, sistein, homosistein, NADPH, S-adenozil-L-metionin polifenoller, ubiquinol, fitoöstrojenler, flavonoidler, taurin, metionin, ürat, nitroksidler, GSH, katalaz, tioredoksin redüktaz, süperoksit dismutaz, nitrik oksit sintaz, glutatyon peroksidaz, eozinofil peroksidaz ve hem oksijenaz-L bu gruba girerler (Şekil 1.20) (Mercan, 2004).



Şekil 1.20. Hücrel oksidatif etkileşimler.

Serbest radikallerdeki aşırı artış vücut için tehlike oluşturur. Ancak vücudun işlevlerini yerine getirebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi için ise gereklidirler. Aynı zamanda serbest radikaller vücudun direncini arttırarak ve vücudu saran mikroorganizmaları yok ederek kişiyi hastalıklara karşı korurlar (Temür, 2006). Radikal bileşenler ve antioksidan savunma gücü dinamik bir denge içinde oldukları sürece organizma için faydalıdır. Örneğin; mikroorganizmaların lökositlerle

öldürülmesinin temel mekanizması serbest radikal üretimidir (Carol, 1994). Mitokondride ve sitozolde üretilen serbest oksijen radikalleri, sistein kalıntılarının redoksunu düzenleyerek proteinlerin yapı ve işlevinin düzenlenmesinde gereklidirler (Tamer, 2000). Vücuttaki prooksidan ve antioksidan dengesinin bozulması ve serbest radikallerin hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girmesi ile oksidatif stres oluşmaktadır (Tamer, 2000). Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Şekil 1.21) (Tekkes, 2006).

<u>Endojen Kaynaklar</u>	<u>Ekzojen Kaynaklar</u>
Mitokondriyal elektron transport zinciri	İlaç oksidasyonları (Ör. Parasetamol, CCl ₄)
Kloroplast elektron transport zinciri	İyonize radyasyon
Oksidan enzimler:	Güneş ışığı
• <i>Ksantin oksidaz</i>	X- ışınları
• <i>İndolamin dioksijenaz</i>	UV- ışınları
• <i>Triptofan dioksijenaz</i>	Isı şoku
• <i>Galaktoz oksidaz</i>	Glutasyonu okside eden maddeler
• <i>Siklooksijenaz</i>	Ortam havası:
• <i>Lipooksijenaz</i>	• <i>Sigara dumanı</i>
• <i>Mono aminooksidaz</i>	• <i>Ozon</i>
Fagositik hücreler:	• <i>Kükürtdioksit</i>
• <i>Nötrofiller</i>	• <i>Egzoz gazları</i>
• <i>Monosit ve makrofajlar</i>	
• <i>Eozinofiller</i>	
• <i>Endotelial hücreler</i>	
Oto-oksidasyon reaksiyonları (Fe ⁺² , epinefrin)	

Şekil 1.21. Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları.

Serbest radikallerle ilgili araştırmalar; parkinson ve alzheimer vb. nörodejeneratif hastalıkların, kanserlerin, kardiyovasküler hastalıkların, inflamasyonun hücre ve deri yaşlanmasının neden olduğu problemlerin antioksidanlar yönünden zengin besinlerin ile önlenmesinde önemli rollerinin olduğu açıkça göstermektedir (Zhou, 2001).

1.2.2. Reaktif oksijen partiküllerinin oluşumu

Serbest radikaller genellikle elektron transferi sonucu oluşurlar. Serbest radikaller pozitif ya da negatif yüklü veya nötral olabilirler. Bu radikallerin en sık rastlanan kaynağı, dış yörüngesinde iki tane çift olmayan (tek) elektrona sahip oksijendir. Hücre metabolizması esnasında, hücreler enerji üreticisi olarak oksijeni işleyerek suya çevirirler. Bu sırada oluşan tepkimelerin bazılarında süperoksit radikali meydana gelir ($O_2\cdot$). Oluşan ürün kararsız bir yapıdadır ve etrafındaki organik veya inorganik bir yapıya saldırabilir. Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına katılabilir. Bunun yanı sıra iki elektronun ters dönüş doğrultusunda bulunması gerekir. Yani aşağıya doğru dönen bir elektronun eşi yukarıya doğru dönen bir elektrondur. Elektron çiftleri oldukça kararlı yapıdadır ve insan vücudunun neredeyse bütün elektronları, elektron çifti şeklinde bulunur. Bir bağ koptuğunda oluşan iki elektrondan biri bir atoma, diğeri diğer atoma olacak şekilde ayrılırlar ya da ikisi de aynı atoma katılır ve birlikte bulunurlar. Şayet birlikte kalırlarsa bir iyon atomu oluşur, eğer ayrılırlarsa da serbest radikaller meydana gelmiş olur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjiye sahiptir ve eşleşmiş elektronları ayırarak işlerine engel olurlar. Bu mekanizma serbest radikalleri hem kullanışlı hem tehlikeli yapar. Çoğu elektronlar çift haldeyken, serbest radikal bu elektronları birbirinden ayırıp reaksiyonu durdurur. Ama neticede serbest radikal kendisine bir çift elektron ekleyerek elektron çifti haline geçer, diğer elektron ise serbest radikal olur. Antioksidanlar ise iki radikali birleştirerek nötralize edebilme özelliği olan bir enzimle (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) karşılaşana kadar stabil halde tutarlar (URL-2). Moleküler oksijenden radikallerin oluşumu Şekil 1.22 gibidir (Halliwell, 1990)

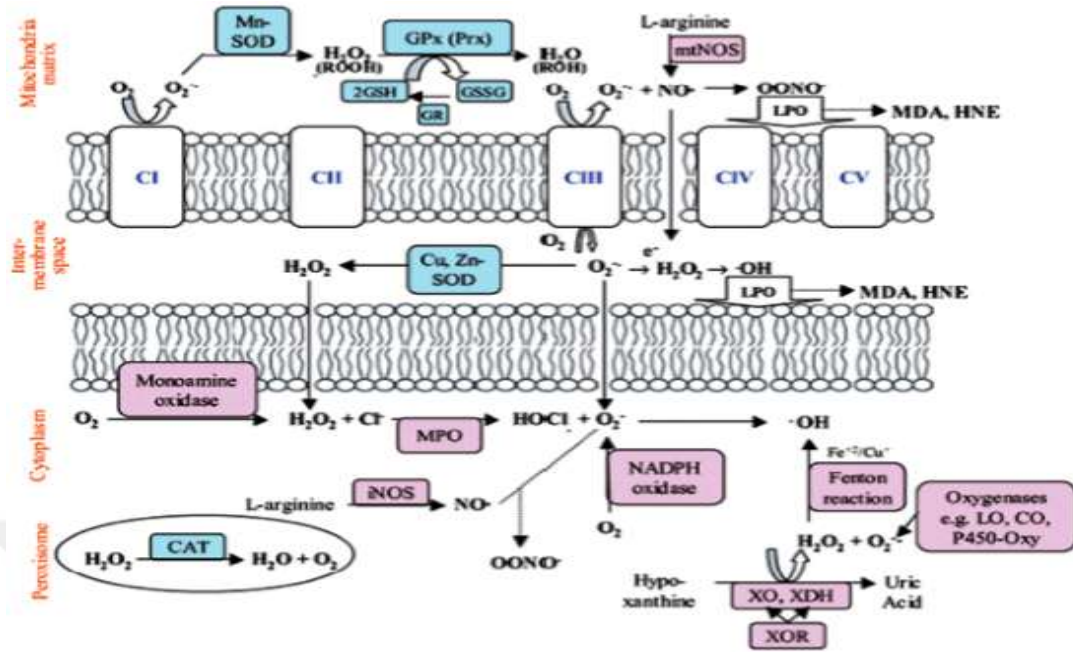
zarar vermeden β -karoten ve diğer karotenoidler veya vitamin A ve diğer retinoidler gibi antioksidanların O_2 'ye dönüştürmesiyle olur (Diplock, 1991). Bu açıklamalar ışığında oksidanlar, tek elektron eksiklikleri sebebiyle başka moleküllerle kolayca elektron değişikliği yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadığı halde diğer moleküllerle radikallerden daha zayıf bir biçimde bileşenler (non-radikaller) olmak üzere iki grupta toplanırlar (Halliwell, 1994).

1.2.3. Hücrede serbest radikallerin oluşum yerleri

Serbest radikaller hücrenin bütün fraksiyonlarında meydana gelebilirler. Bunlar;

- a) Mitokondrideki elektron transport zincir (ETZ) reaksiyonları,
- b) Endoplazmik retikulumdaki mikrozomal oksijenaz veya karma fonksiyonlu oksidaz sistemi,
- c) Dopamin, ksantin oksidaz, β -hidroksilaz, D-amino oksidaz, urat oksidaz gibi enzimlerin etkinliği,
- d) Hücre zarına bağlı prostaglandin sentetaz, NADPH oksidaz ve lipoksijenazların faaliyeti,
- e) Lizozomlardaki ve peroksizomlarda metabolik olaylardır (Girotti, 1998; Bottje, 1995; Halliwell, 1994).

Enzimatik ve enzimatik olmayan kaynaklara bağlı serbest radikaller reaksiyonları gerçekleşebilir. Enzimatik serbest radikal reaksiyonları olarak; solunum zinciri, fagositoz, prostaglandin ve sitokrom P450 sentez sisteminin çalışması sırasında oluşan reaksiyonlar söylenebilir. Bakır veya demir katalizöründe oksijen türlerinin organik bileşiklerle girdiği reaksiyonlar ise enzimatik olmayan serbest radikal reaksiyonlar diye bilinir (Şekil 1.23) (Onat, 1997).



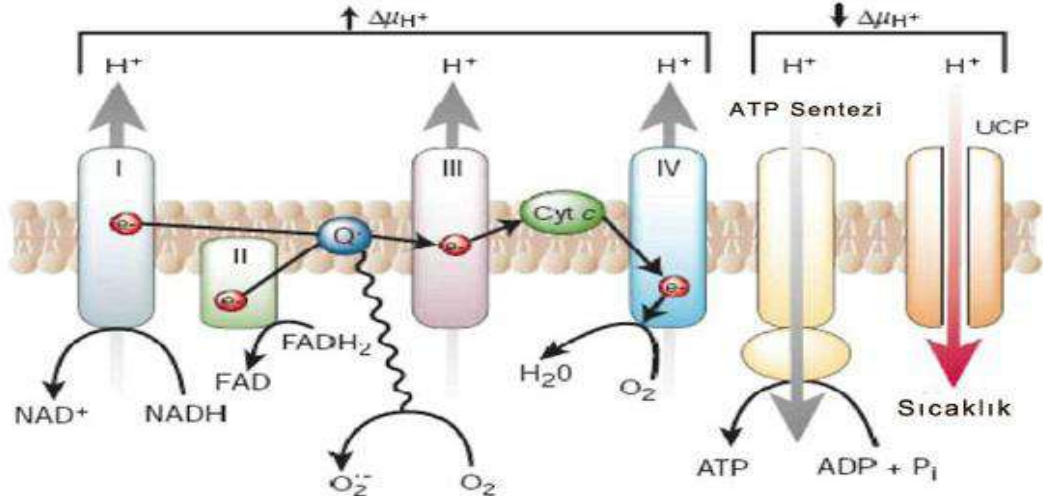
Şekil 1.23. Serbest radikallerin hücre içi kaynakları.

1.2.4. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri

1.2.4.1. Süperoksitradikalı

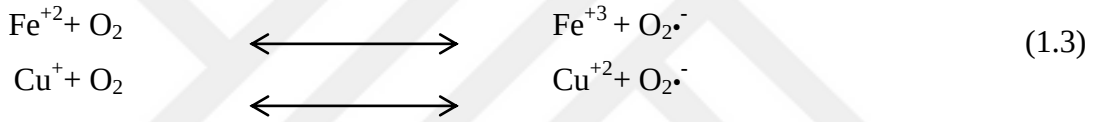
Doğal oksijen molekülünün diğer bir molekülden elektron almış şekli olup oksijenden kaynaklanan bütün radikaller arasında en kolay ve en çok oluşan süperoksit radikalıdır. Süperoksit radikalının özelliği, oksijenin suya indirgenmesi reaksiyonunda oluşan ilk radikal olmasındandır (Halliwell, 1994).

Negatif yüklü olması sebebiyle lipid tabakalarından difüze olarak ya da anyon kanallarını kullanarak plazma membranını geçebilen süperoksit, bu sayede uzak mesafelere ulaşır. Hücre içi elemanlarda hasar oluşturabilmektedir. Redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın mitokondriyal elektron transfer zincirinde okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'a dönüşürken de üretilmektedir. Mitokondriyal elektron iletim zinciri tarafından süperoksitin üretiminin şematik görünümü aşağıdaki gibidir (Şekil 1.24) (Brownlee, 2001).

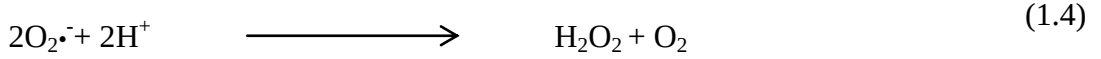


Şekil 1.24. Mitokondriyal elektron iletim zinciri tarafından süperoksitin üretimi.

Süperoksit radikali bunun dışında ortamda bulunan geçiş metallerinin otooksidasyonu ve pek çok oksidaz tarafından sonucunda da oluşabilmektedir.



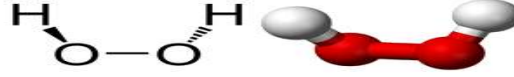
Artmış olan süperoksit seviyeleri, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile oksijen ve hidrojen peroksit (H_2O_2)' e dönüştürülerek yok edilir.



Süperoksit dismutaz enzimi sayesinde hücrel süperoksit seviyeleri sıkı kontrol altına alınmaktadır (Cherubini, 2005; Tekkes, 2006).

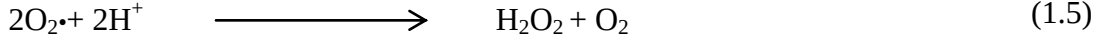
1.2.4.2. Hidrojen peroksit(H_2O_2)

Oksijen molekülü diğer herhangi bir molekülden 2 elektron almışsa peroksit denilen molekül oluşmaktadır. Şayet peroksit molekülü, iki H molekülü ile reaksiyona girerse hidrojen peroksit (H_2O_2) olarak adlandırılan ve çok aktif radikalleri oluşturabilen mokekül ortaya çıkmaktadır (Şekil 1.25).



Şekil 1.25.Hidrojen peroksitin moleküler şekli.

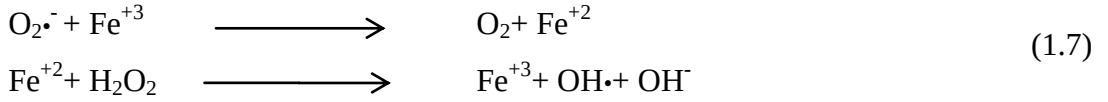
H₂O₂, SOD enzimi ile veya spontan olarakta oluşabilmektedir.



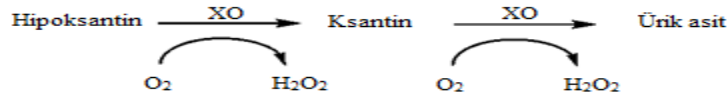
H₂O₂ bir radikal değildir. Ancak bu molekül; sitoplazmaya diffüze olan, uzun süre kalabilen ve membranları geçen bir oksidan olarak bilinir. Bu özelliği nedeniyle süperoksitin geçemediği ve membranla korunabilen yapılara da ulaşabilir. Diffüzyonla geçtiği dokularda zarar verici ve en reaktif radikal olan hidroksil radikalini oluşturmak için kolaylıkla yıkılabilir. Bunu süperoksit ile reaksiyona girerek yapar.



Hidrojen peroksit, serbest halde bulunan Fe⁺² atomu ile reaksiyona girmesi neticesinde hidroksil radikaline dönüşür (Vincent, 2004; Cherubini, 2005).



Ayrıca, ksantin oksidaz (XO) ve aminoasit oksidaz gibi bazı oksidaz enzimlerinin faaliyeti ile de in vivo olarak H₂O₂ üretilir (Şekil 1.26) (İşbilir, 2008).

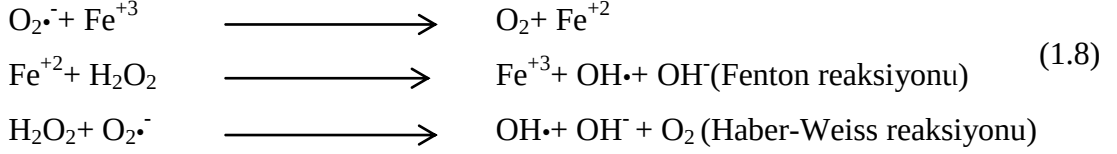


Şekil 1.26. Ksantin oksidaz (XO) ile H₂O₂ üretimi.

1.2.4.3. Hidroksil radikali(OH•)

Hidroksil radikali; bilinen en zarar verici radikal olup H⁺ atomunun bir elektronu eksik olan tek atomlu oksijen ile birleşmesinden meydana gelir. Oksijen radikalleri arasında en reaktif olanı olmakla birlikte, yarı ömrü en kısa radikaldir. Bu özelliği

nedeniyle kaynağından fazla uzaklaşmadan etrafında bulunan en yakın hedefleri etkilerler. Süperoksit radikaliyle reaksiyon yapan hidrojen peroksit ile veya hidrojen peroksinin geçiş metalleri ile indirgenmesi sonucu hidroksil radikali oluşabilmektedir. Bu reaksiyon katalizörsüz çok yavaş olur iken Fe^{+2} katalizörlüğü ile çok hızlı olmaktadır.



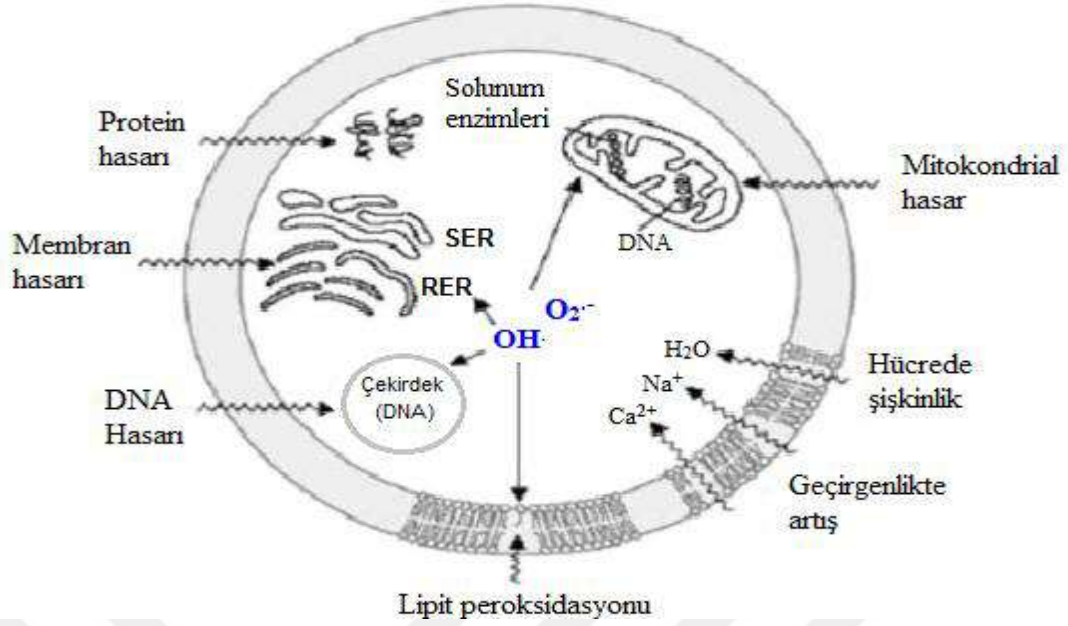
Hidroksil radikali; organik asitler, nükleik asitler, aminoasitler, şekerler ve fosfolipitler gibi biyokimyasal maddeler ile reaksiyon oluşturarak bu moleküllerin yapısını bozabilmektedir (Young, 2001; Vincent, 2004; Cherubini, 2005; Tekkes, 2006).

1.2.4.4. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit, hücre içinde de hücre dışındanda da düzenleyici işlev gören reaktif bir serbest radikaldir. Nitrik oksit orbitalinde eşlenmemiş elektron çifti olduğundan dolayı serbest radikal olarak yarı ömrü oldukça kısadır. Memeli hücrelerinde NO oluşumu yaygın olarak sitozolik bir enzim olan nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin NADPH'a bağımlı aktivitesi ile oluşur (Benzer, 2003; Vincent, 2004; Pratic`o, 2005). Birçok hücrel işlem; endotel, nöronlar, trombosit, vasküler düz kas hücreleri vb. NO üreten hücrelerden salgılanan NO tarafından düzenlenmektedir (Bülbül, 2008).

1.2.5. Serbest radikallerin etkileri

Güçlü reaktif özelliklere sahip serbest radikaller, hücrel tüm yapıları; protein, lipit, DNA, enzim sistemleri ve karbonhidrat gibi bütün önemli bileşikler hızla etkileyerek yıkıma uğratabilirler (İşbilir, 2008). Çok reaktif olan süperoksit radikali ve hidroksil radikali nükleus, sitoplazma, endoplazmik retikulum ve mitokondri membranlarında lipit peroksidasyonuna neden olabilmektedir (Gürbüz, 2008). Hücrede serbest radikallerin çeşitli hedefleri Şekil 1.27' de şematize edilmiştir.



Şekil 1.27. Hücrede serbest radikallerin çeşitli hedefleri (İşbilir, 2008).

1.2.5.1. Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri

Proteinler, büyük molekül ağırlığındaki polipeptitler olup hücre yapısında ve hücre fonksiyonlarında çok önemli görevler yapmakla birlikte, oksidatif reaksiyonlar neticesinde önemli modifikasyonlara uğrayabilmektedir. Aminoasitler proteinlerin yapıtaşları olup serbest radikallerin en önemli hedefleri arasındadır. Proteinleri oluşturan aminoasitlerin zarar görmesi, proteinlerde kalıcı değişikliklere neden olur. Histidin, sistein, metiyonin, sistin, triptofan ve tirozin aminoasitleri proteinler arasında serbest radikallere en duyarlı moleküllerdir. Ayrıca serbest radikaller ile tepkimeleri sonucunda yan ürünlere dönüşebilmektedirler.

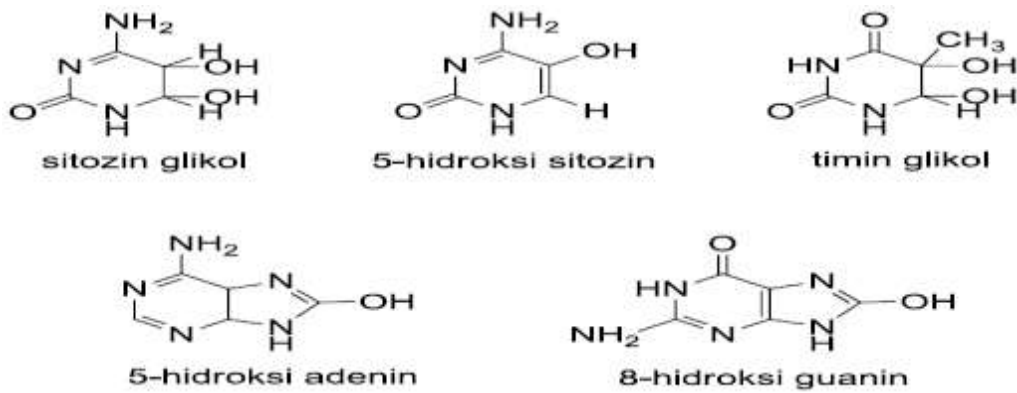
Proteinlerin serbest radikallerle oksidasyonu ile hasarına karşı duyarlılığı; aminoasit bileşimine, yapısal düzenlenmesinden veya aktivasyonundan sorumlu aminoasitlerin dizilimine ve hasarlı proteinlerin düzeltilebilirliğine bağlıdır (Karabiga, 2006). Proteinler üzerinde serbest radikallerin yol açtığı başlıca değişiklikler proteinlerin fragmentasyonu, çapraz bağların oluşması ve aminoasitlerin modifikasyona uğraması şeklinde sıralanabilir (Kayış, 2010).

1.2.5.2. Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkileri

Fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayan mannoz, glikoz ve deoksi şekerler, hidrojen peroksit ve süperoksitin oluşumuna neden olmaktadır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu, protein çapraz bağlanmalarına sebep olup bazal membranda kalınlaşmaya yol açarak katarakt vb. hastalıklara neden olabilmektedir (Tekkes, 2006). Reaktif oksijen türlerinin karbonhidratlar üzerinde monosakkarit otooksidasyonu ile birlikte polisakkarit depolimerizasyonu gibi önemli etkileri de bulunmaktadır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşan süperoksit, okzoaldehitler ve hidrojen peroksitler; sigara içimi ve diyabet ile ilgili patolojik olaylarda rol oynar (İşbilir, 2008).

1.2.5.3. Serbest radikallerin nükleik asitler üzerine etkileri

SOR, DNA çift sarmalının hasar görmesine veya nükleik asit baz değişimlerine, bunun sonucunda da sitotoksositeye ve kromozomal mutasyonlara yol açabilmektedir (Ames, 1993; Frei, 1994). Bununla birlikte aktivite gösteren nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, kolayca membrandan geçerek hücre çekirdeğinde nükleik asit hasarlarına neden olmaktadır (Ames, 1993; Cheesman, 1993). Hidroksil radikali en tehlikeli serbest radikal çeşitlerinden biri olup bazılarla ve deoksiriboz ile hızlıca reaksiyona girerek moleküllerin yapılarında değişim oluşturmaktadır. Eğer hidroksil radikali DNA'nın yakınında oluşursa pirimidin ve pürin bazlarına saldırarak mutasyonlara ve baz değişikliklerine yol açabilmektedir. Hidroksil radikalının pirimidin ve pürin bazları üzerine etkisiyle oluşan son ürünler Şekil 1.28'deki gibidir.

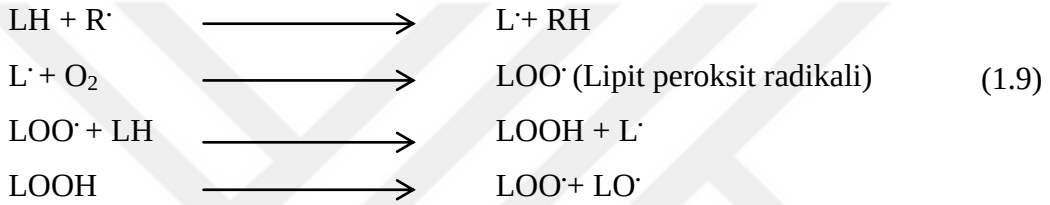


Şekil 1.28. Hidroksil radikalının pirimidin ve pürinbazları üzerine etkisiyle oluşan son ürünler (İşbilir, 2008).

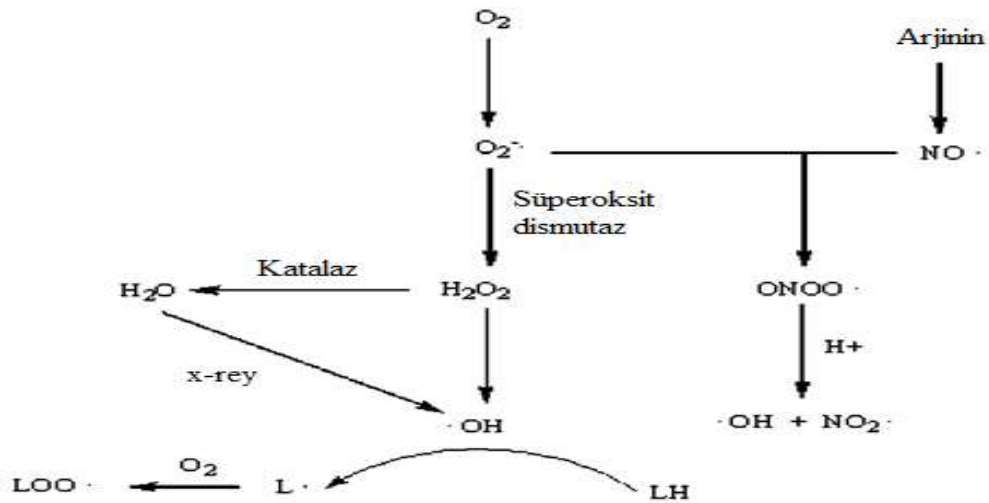
Ayrıca nükleik asitlerle reaksiyonoluşturma özelliği daha az olan singlet oksijen, yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren guanin gibi moleküller ile tepkimeye girerek nükleik asitlerin yapısını değiştirebilmektedir (Kayış, 2010).

1.2.5.4. Serbest radikallerin lipidler üzerine etkileri

Serbest radikallerin ciddi etkilerinden en çok etkilenen biyomoleküller olan lipidlerin hücre içerisinde en çok bulunduğu yerler hücre zarlarıdır. Bu yüzden hücre zarları SOR'a çok duyarlı biyomoleküllerdir (Cheesman, 1993; Tekkes, 2006). Atmosferik oksijen eşliğinde serbest radikaller lipidler üstünde lipid peroksidasyonu reaksiyonlarını başlatarak peroksi lipidleri oluşturmaktadır.

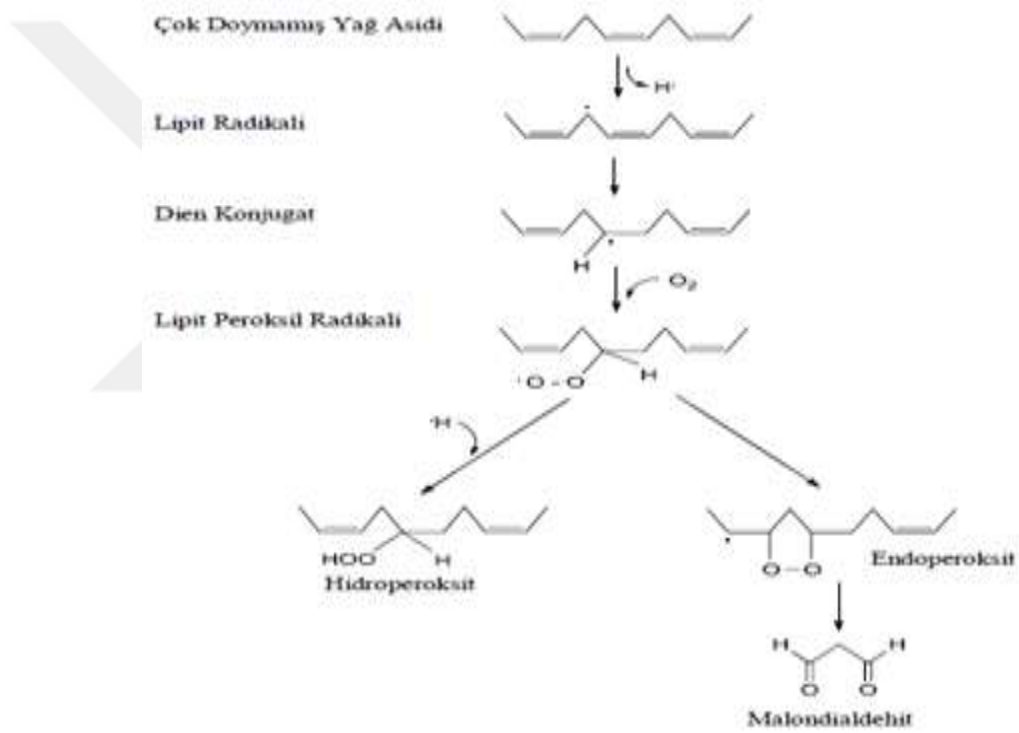


Lipit peroksidasyonu peroksil radikali, hidroksil radikali, alkoksil radikali ve süperoksit radikalı gibi kuvvetli radikallerle başlamaktadır. Serbest radikaller çeşitli mekanizmalarla hücrede meydana gelmekte ve hücre membranının hasarlanmasına yani lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca demir iyonunun da lipid peroksidasyonunda etkili bir rolü bulunmaktadır (Şekil 1.29) (Karabiga, 2006).



Şekil 1.29. Serbest oksijen radikallerin oluşumu ve lipidlere etkileri.

Serbest radikaller hücre membranında bulunan kolesterolün doymamış bağları ve yağ asitleri ile reaksiyona girip peroksidasyon tepkimelerini başlatabilmektedir. İlk önce yağ asidi kendi içerisinde bir elektron bulunacak şekilde parçalanmakta ve lipit radikalini meydana getirmektedir. Oluşan lipit radikali atmosferik O_2 ile reaksiyona girerek lipit peroksit oluşturur ve bu sayede lipit peroksit radikali de ortamda bulunan diğer doymamış yağ asitleri ile reaksiyon oluşturarak tepkimeler zinciri meydana gelir. Lipit peroksitleri ortamda yağ asitlerinin parçalanmasıyla oluşmuş olan üzerinde bir elektron bulunan hidrojen atomlarıyla tepkimeye girerek lipit hidroperoksitlerini de yapabilmektedir (Young, 2001; Niki, 2005). Lipit peroksidasyonunun kimyasal mekanizması Şekil 1.30' daki gibidir.



Şekil 1.30. Lipit peroksidasyonunun kimyasal mekanizması (Tekkes, 2006).

Oluşan lipit peroksitleri sonrasında yıkım ürünleri olan 4-hidroksi nonenal ve malondialdehit (MDA) gibi yapılara dönüşerek proteinler ve/veya DNA'lartepkimeye girerekprotein bozukluklarına ve DNA hasarına yol açabilir. Lipit peroksidasyonu neticesinde membranlarda fonksiyonel ve yapısal hücre hasarı oluşmaktadır (Young, 2001; Masella, 2005; Niki, 2005). Yapılan çalışmalarda alzheimer, kanser, diyabet gibi birçok hastalıkta doku ve plazma lipit peroksidasyon ürünlerinde artış meydana geldiği görülmüştür (Halifeoğlu, 2005).

1.3. Antioksidan savunma sistemleri

Antioksidan savunma sistemleri; reaktif oksijen türlerinin vücutta oluşturduğu hasarları ortadan kaldırmak için görev alan savunma sistemleridir. Antioksidanlar; karsinojenlerin, ilaçların ve toksik radikal reaksiyonlarının istenmeyen etkilerine karşı hücreleri hem doğrudan hem de dolaylı olarak koruyan savunma sistemleridir (Mercan, 2004; Halifeoğlu, 2005).

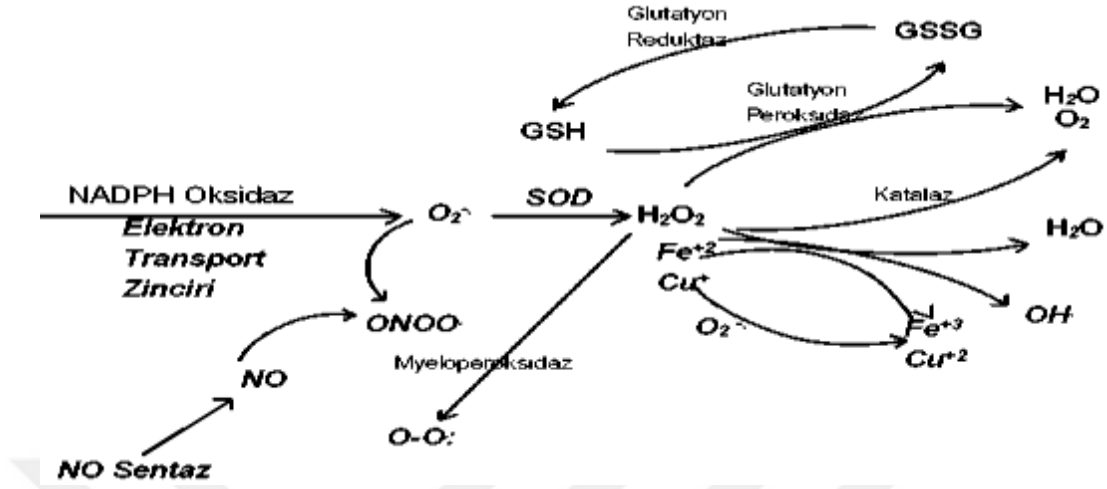
Antioksidan savunma sistemleri Çizelge 1.1’ de gösterilmektedir.

Çizelge 1.1. Antioksidan savunma sistemleri (Karabiga, 2006).

I- ENZİMATİK	DOKU LOKALİZASYONU
- SOD	Mitokondri ve sitozol
- GSH redoks sistemi GSH-peroksidaz GSH-redüktaz	Sitozol ve mitokondri Sitozol ve mitokondri
- Katalaz	Peroksizomlar
II- NON-ENZİMATİK	
a) Yağda Çözünenler	
- E Vitamini	Membranlar ve ekstraselüler sıvı
- A Vitamini	Membranlar
- Ubiquinol	Mitokondri
b) Suda Çözünenler	
- C Vitamini	İntraselüler ve ekstraselüler sıvıda yaygın
- Glutasyon	İntraselüler
- Ürik asit	Genel dağılımlı
- Albümine bağlı bilirubin	Plazma
c) Demir ve Bakır Bağlayan Proteinler	
- Albümin	Plazma
- Transferrin	Plazma
- Serüloplazmin	Plazma

Organizmada oluşan serbest radikalleri sürekli olarak zararsız hale dönüştürmeye çalışan katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon S-transferaz (GSTs), glutasyon peroksidaz (GPx) gibi çeşitli enzimler bulunmaktadır (Şekeroğlu, 2000; Çiğremiş, 2003). SOD enzimi hem mitokondride hem de sitoplazmada süperoksit radikallerini hidrojen peroksit'e dönüştürmektedir. Sitoplazmik GPx enzimleri ve peroksizomal KAT meydana gelen hidrojen peroksiti hidroksi radikale çevirmeden

nötralize etmektedirler. Serbest radikallerin oluşumu ve antioksidan enzimlerin etkisi Şekil 1.31’de gösterilmektedir.



Şekil 1.31. Serbest radikallerin oluşumu ve antioksidan enzimlerin etkisi (Vincent, 2004).

1.3.1. Enzimatik antioksidanlar

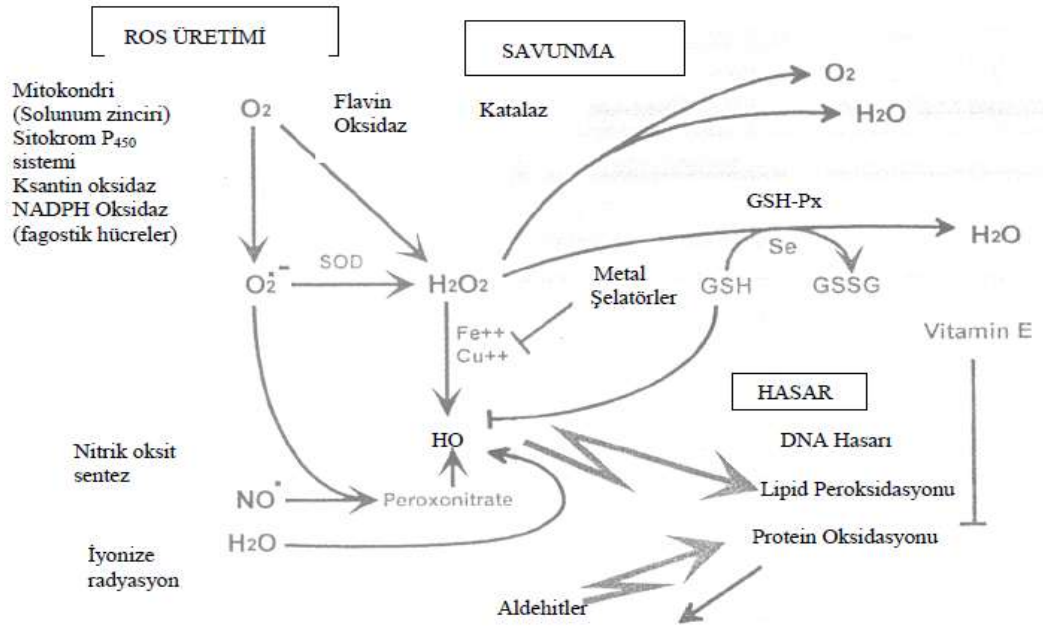
1.3.1.1. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD)

1969 yılında İlk defa McCord ve Fridovich tarafından süperoksit radikallerini tepkimeye girdirerek moleküler oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşümünü sağlayan ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden bir metaloenzim olarak tanımlanmıştır (Riemarsma, 1991). Bu reaksiyon SOD eşliğinde kendiliğinden gerçekleşeceği hızdan 4000 kat daha hızlı oluşmaktadır (Kayış, 2010).



SOD enziminin 4 izoenzimi olup hepsi metalloprotein yapısındadır. Hücre içi izomerlerinden sitozolik SOD çinko ve bakıra bağlı iken (CuZn-SOD); mitokondriyal SOD mangana bağlıdır (Mn-SOD). Genel yapıda hücrede sitozolik SOD daha fazladır ve özellikle hemoglobinin otooksidasyonundan meydana gelen süperoksiti etkisiz hale getirdiği için eritrositlerin en önemli antioksidanıdır (Ceballas-Picot, 1992). İçlerinde Cu/Zn-SOD hücrelerde en fazla bulunan SOD izomeridir. Toplam 32 kDa molekül ağırlığında olup 2 eşit molekül ağırlıklı alt

üniteden oluşmaktadır. Her alt ünitesinde de bir çinko ve bir bakır atomu içermektedir (Mruk, 2002). Cu/Zn-SOD hayvan hücrelerinde en bol sitozolde olmasına rağmen lizozomlarda, iç ve dış mitokondrial membranlarda ve çekirdekte bulunduğu gözlenmiştir. Siyanür iyonları Cu/Zn-SOD'lar için güçlü bir inhibitördür. Ayrıca dietilditiyokarbamatlar enzimin aktif bölgesinde bulunan bakır iyonuna bağlanıp aktif bölgeden uzaklaştırarak enzimi çalışamaz hale getirmektedir (Kayış, 2010). SOD enziminin bir kısmı da plazma ve sinoviyal sıvı gibi hücre dışı sıvılarda bulunur (Sankarapandi, 1999). SOD aktivitesiyle meydana gelen hidrojen peroksiti suya indirgeyen katalaz ve glutatyon peroksidaz ikinci savunmayı oluştururlar. Bu yüzden SOD aktivitesindeki bir artış, ikinci kademe enzimlerinin aktivitesinde de artışa neden olur. GSH-Px ile yüksek süperoksit üretimine adaptasyonu ile ortaya çıkan SOD artışı arasındaki dengesizlik, hücrelerde oluşan oksidatif strese işaret eder. Diğer bir deyişle SOD/GSH-Px oranındaki yükselme oksidatif hasarı ve bunun sonucunda gelişen patolojik olayları başlatabilir (Gaeta, 2002). SOR' a karşı antioksidan savunması Şekil 1.32' de belirtilmektedir.



Şekil 1.32. SOR'a karşı antioksidan savunma (Gerbhart, 2002).

1.3.1.2. Glutasyon peroksidaz enzimi (GSH-Px)

İlk kez 1957 yılında Mills tarafından hayvan eritrositlerinden izole edilmiştir. Sitozol, hücre membranları ve mitokondride bulunup glutasyonu elektron kaynağı olarak kullanarak organik hiperoksitler ve hidrojen peroksitin indirgenmesine yarayan bir antioksidan enzimdir (Mills, 1957).



Normal koşullarda GPx ve KAT, hücrelerin farklı yerlerinde bulunduklarından dolayı, karaciğerde endojen olarak meydana gelen H_2O_2 seviyesini düzenlemede beraber çalıştıkları bilinmektedir (İşbilir, 2008). GPx enzimi aktif bölgesinde kovalent bağlı selenyum atomu selenosistein formundadır. GPx H_2O_2 ile birlikte aynı zamanda organik hidroperoksitlere karşı aktiftir. GPx, GSH'nin oksidasyonu ile H_2O_2 ve çeşitli hidroperoksitlerin yıkımını gerçekleştirir. Bu reaksiyon neticesinde oluşan okside glutasyon (GSSG); glutasyon redüktaz (GR) enzimi ile tekrar eski yapısı olan GSH'a indirgenir (Kayış, 2010).

1.3.1.3. Katalaz enzimi

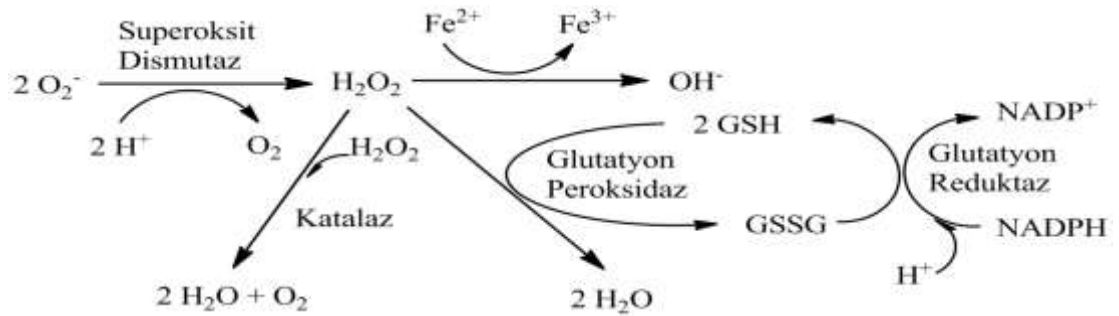
Katalaz (KAT) enzimi; glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi ile birlikte intrasellüler hidrojen peroksiti detoksifiye eder. KAT yapısında prostetik grup olan ve demir içeren porfirin halkası bulunduran peroksizomal bir enzimdir. KAT enziminin ana görevi, serbest radikallerin meydana getirebilecekleri geri dönüşümsüz hasarların önlemek için moleküler oksijen eşliğinde hücre metabolizmasının bazı basamaklarında oluşan, ROOH veya hidrojen peroksit vb. peroksitlerin radikal oluşturmaktan yok edilmesini sağlamaktır. KAT, iki peroksit molekülünü moleküler oksijene ve su çeviren hücresel antioksidan enzimlerin en önemlilerindendir.



Hücre içerisinde en çok peroksisomlarda bulunmakla sitozolde de varlığı tespit edilmektedir. KAT en fazla peroksisomlarda yer alırken, GPx ise mitokondri ve sitozolde bulunmasıyla birbirlerini destekleyici bir yerleşim gösterirler. Bu tamamlayıcı birliktelik sayesinde hücre içi hidrojen peroksitin konsantrasyonunu etkin bir şekilde dengede tutarlar. İnsan böbrekleri ve karaciğerinde yüksek konsantrasyonda katalaz mevcut olup yaşla birlikte aktivitesi azalmaktadır (Mates, 1999). Araştırmalarda birçok hastalıkta örneğin anemi, kanser ve Down sendromunda serumda KAT aktivitesinin değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir (Benzer, 2003).

1.3.1.4. Glutasyon redüktaz (GR)

Glutasyon redüktaz, flavin enzimi olup prostetik grubu FAD ve koenzimi NADPH'tir. GR mitokondri ve sitozolde görev yapmaktadır (Karabiga, 2006). GPx aracılığıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi neticesinde oluşan okside glutasyonun (GSSG) yeniden indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşmesini katalizler. Bu reaksiyonun ortaya çıkabilmesi için NADPH gerekmektedir (Şekil 1.33) (Gürbüz, 2008).

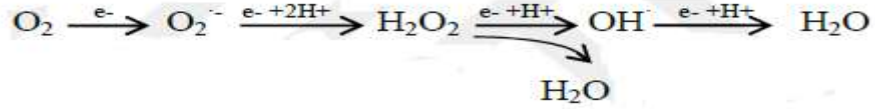


Şekil 1.33. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu ve antioksidan enzimler.

1.3.1.5. Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi

Sitokrom oksidaz enzimi; elektron taşıma sisteminin son basamağı olan ve bakır içeren bir hemoproteindir. Oksidasyon reaksiyonları neticesinde oluşan elektronların, son akseptörleri olarak görev yapan oksijene transfer ederler. Elektronların oksijene transferi esnasında oksijenin kısmi indirgenmesi ile ortaya çıkan süperoksit radikali detoksifiye edilir. Fakat süperoksit oluşumu birçok kez enzimin kapasitesinden fazladır ve diğer enzimlerin devreye girmesi sayesinde radikalın zararlı etkileri

önlenir (Keha, 2000 ; Yalçın, 1998). Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi Şekil 1.34’de belirtilmektedir.



Şekil 1.34. Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi

1.3.1.6. Glutathion –S- transferaz enzimleri (GST)

Glutatyon-S-Transferaz (GST), her birinin yapısında iki protein bulunduran alt birimden oluşan bir enzim ailesidir. Genel olarak üç sitozolik, bir de mikrozomal olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar. GST katalitik ve katalitik olmayan birçok fonksiyonda görevi bulunmaktadır. Farklı yollardan organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli işlevler üstlenmektedirler. Başta linoleat ve araşidonik asit hidroksiperoksitleri olmak kaydıyla lipid hidroperoksitlere karşı GST’ler Se-bağımsız GPx aktivitesi yaparak bir antioksidan savunması gerçekleştirirler (İşbilir, 2008; Ceballas-Picot, 1992). Glutatyon-S-Transferaz (GST) enzimi Şekil 1.35’de gösterilmektedir.

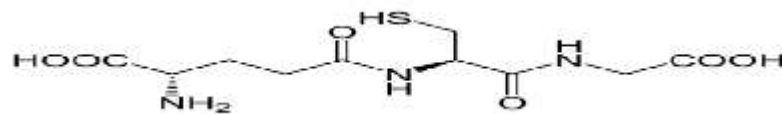


Şekil 1.35. Glutatyon-S-Transferaz (GST) enzimi

1.3.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

1.3.2.1. Glutatyon (GSH)

Glutatyon, peroksitler ve serbest radikallerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif strese karşı koruyan antioksidan bileşiktir (Reiter, 1997). Şekil 1.36’da glutatyonun molekül şekli gösterilmektedir.

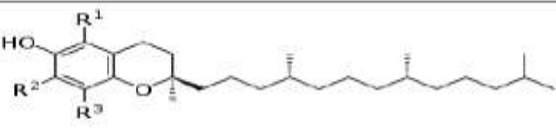


Şekil 1.36. Glutatyonun molekül şekli.

Önemli bir antioksidan olan glutatyon; glisin, glutamik asitve sisteinden oluşan bir tripeptiddir (Kayış, 2010). GST, GSH-Redüktaz ve GSH-Px enzimlerinin substratı ayrıca ko-substratıdır. Hücrenin sıvı fraksiyonlarının en önemli antimutajeni ve antioksidanıdır. GSH hücrede mitokondri, nükleus ve sitozolde fazla sayıda bulunmakla birlikte hücre içinde büyük bir oranı indirgenmiş olarak (tiyol) bulunurken, daha az bir oranı ise okside glutatyon (GSSG) biçiminde bulunur (Mytilineou, 2002). GSH'a antioksidan olmasını sağlayan kısım tiyol bölümüdür. Glutatyon hücreyi oksidatif streslere karşı savunmak için singlet oksijen ve hidroksil gibi reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırmanın yanında peroksitler ve diğer serbest radikallerle de reaksiyona girebilmektedir (Kayış, 2010). GSH, enzim aktivitesinin ayarlanması, membran transportunun düzenlenmesi ve protein konformasyonu gibi mekanizmalarda da rol oynamaktadır (Kayış, 2010).

1.3.2.2. E vitamini (Tokoferol)

E vitamini; α , β , γ ve δ -tokoferol olarak isimlendirilen bileşiklere verilen genel bir isimdir. Vücutta doğal dağılım olarak en fazla olan ve biyolojik aktivite açısından en yüksek aktivitesi bulunan α -tokoferoldür. Şekil 1.37'de E vitamininin değişik formlarının molekül şekli gösterilmektedir.

Molekülün iskelet yapısı	R ¹	R ²	R ³	İsim
	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	α -Tokoferol
	-CH ₃	-H	-CH ₃	β -Tokoferol
	-H	-CH ₃	-CH ₃	γ -Tokoferol
	-H	-H	-CH ₃	δ -Tokoferol

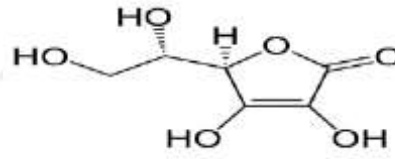
Şekil 1.37. E vitamininin değişik formlarının molekül şekli.

α -Tokoferol, süperoksit, singlet oksijen, hidroksil radikalleri ile birlikte lipid peroksil ve serbest radikallerin temizlenmesinde rol alır (Chow, 1991; Blokhina, 2003). Lipit peroksidasyonuna ilk savunmayı yaparak membranda serbest radikal birleştirici etki oluşturuyor ve hücre membranında var olan doymamış yağ asitlerini hasar oluşturmaya sebep olan serbest radikallerin etkilerinden koruyarak, lipid peroksidasyonunu en başından engeller. Yapısındaki fenolik hidroksil grubunda bulunan aromatik halka, vitaminin kimyasal açıdan aktif kısmını yaparak antioksidan özelliğini oluşturur (Yalçın, 1998). Ayrıca GPx ile α -tokoferol birlikte çalışarak birbirlerini kompanse edici antioksidan etki oluştururlar. α -tokoferol peroksitlerin

oluşmasını önlerken, GPx meydana gelen peroksitleri temizler (Kayış, 2010). E vitamininin en zengin kaynağı buğday tohumudur. Besinlerdeki E vitamini yavaş oksitlenirken, ışık ve ısıtma oksitlenmeyi hızlandırır (Tanakol, 1998; Yalçın, 1998). Vitamin E eksikliğinde, karaciğer katalaz aktivitesinde azalma ve lipid peroksidasyonunun dokularda artışı görülmüştür (Alper, 1998). E vitamininin, aktifleşmiş makrofajlar tarafından immünosüpresif ve hidrojen peroksit üretimini azaltarak hücrel immün fonksiyonlar üzerine etkisinin olduğu belirtilmiştir (Frei, 1999; Pallast, 1999).

1.3.2.3. C vitamini (Askorbik asit)

Askorbik asit ya da askorbat olarak da bilenen C vitamininin (VC) kapalı formülü $C_6H_8O_6$ 'dır. Organizmada hidroksilasyon reaksiyonların birçoğunda indirgeyici olarak görev alan bir bileşiktir (Kayış, 2010). VC suda çözünen bir yapıya sahip olup, insanda sentezlenemeyen, aynı zamanda kuvvetli bir antioksidan olup güçlü indirgeyici aktiviteye sahiptir (Şekil 1.38).



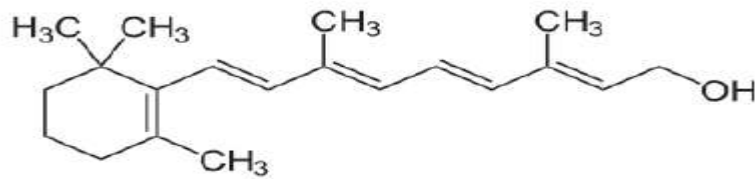
Şekil 1.38. C Vitamininin molekül şekli.

Askorbik asit güçlü olarak singlet oksijenin yanında hipoklorit, peroksil, hidroksil, süperoksit ve H_2O_2 radikallerini tutma yetisine sahiptir. Sıvı ortam da bulunmasına karşın tüm peroksil radikallerini plazma lipidlerine difüzyon ile ulaşmadan tutar ve bu sayede lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyerek membranları ve lipidleri de oksidan hasara karşı korur. C vitamini membranlarda yer alan α - tokoferol ile reaksiyon oluşturarak α - tokoferolün yenilenmesine yardımcı olur (Özer, 2006; İşbilir, 2008). Vitamin C, plazma lipidlerini nötrofillerin neden olduğu peroksidasyona karşı korur. Organizmada indirgeyici ajan olarak birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında görev yapar (Carr, 1999; Cathcart, 1985). Askorbik asit yüksek konsantrasyonlarda sadece antioksidan özellik gösterirken, düşük konsantrasyonlarda hem antioksidan hem de prooksidan olarak aktivite gösterdiği,

fakat antioksidan niteliği prooksidan niteliğinden daha baskın olduğu belirtilmiştir (Halliwell, 1994). VC, DNA oksidasyonunun inhibisyonu ile kanser önleyicidir. Aynı zamanda C vitamini immun sistemi aktive ederek de karsinogenezi azaltır (Carr, 1999). Plazmada C vitamini yoğunluğunun artışıyla, HDL kolesterol yoğunluğunun artışı ve LDL kolesterol yoğunluğunun azalması arasında anlamlı bağ bulunduğu bildirilmiştir (Frei, 1999).

1.3.2.4. A vitamini

Metabolik öncül maddesi olan β -karoten sayesinde çok güçlü bir antioksidan olup singlet oksijen temizleyicisi olarak bilinir. Ayrıca peroksil, alkoksil ve hidroksil radikalleri ile doğrudan oluşturduğu reaksiyon ile lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunda önleyici rol oynar. Düşük oksijen seviyelerinde etkili olan β -karoten, yüksek oksijen seviyelerinde ise E vitaminin antioksidan gücünü artırıcı olarak çalışır (Kayış, 2010). β -karoten singlet oksijeni bastırır, süperoksit radikalini temizler ve peroksit radikalleri ile etkileşime girerek antioksidan görevi yapar. Bu etkisi serbest organik peroksit radikallerinin konjuge alkil yapısında stabilizasyonu ile gerçekleşir. İnsanlarda β -karotenin fotosensitif hastalıklara karşı koruyucu özelliği olduğu bildirilmiştir (Miller, 1996; Tanakol, 1998). SOD enzimini destekleyen A vitamini serbest oksijen radikallerinin hücrelere zarar vermesini engeller. LDL içeriğinde bulunan β -karotenler, oksidasyona karşı LDL'yi korur (Miller, 1996; Önder, 1988). Şekil 1.39' da A vitamininin molekül şekli gösterilmektedir.

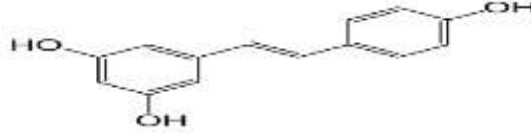


Şekil 1.39. A vitamininin molekül şekli.

1.3.2.5. Resveratrol

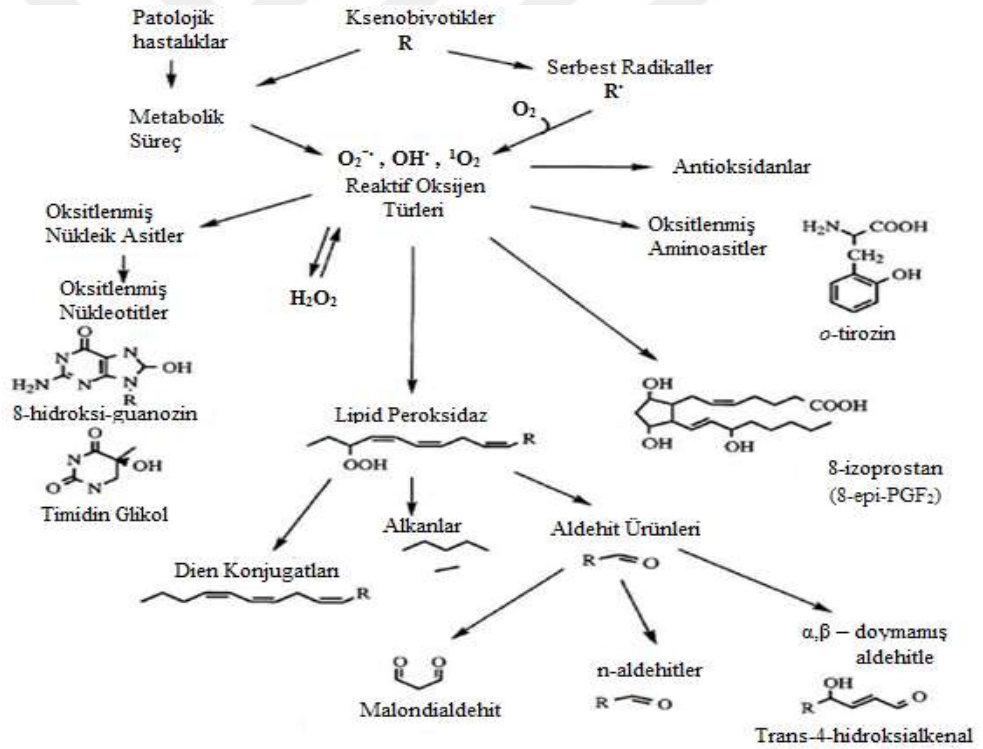
Resveratrol (RSV) (3, 4, 5 trihidroksi sitilben), fitoaleksinin yapıda bitkilerde biyolojik açıdan oldukça aktif olan bir maddedir. Şaraplık üzümlerde (*Vitis vinifera*) ilk defa keşfedilen edilen RSV'nin organizmadaki dokuları ultraviyole ışıklardan ve/veya

mantar enfeksiyonlarından koruduğu tespit edilmiştir. Şekil 1.40' da Trans-Resveratrol'ün molekül şekli gösterilmektedir.



Şekil 1.40. Trans-Resveratrol'ün molekül şekli.

RSV'nin başlıca etkileri; serbest radikalleri yok etme, vazorelaksasyon kapasitesinde artış, lipid metabolizmasının modülasyonu, peroksidasyonun inhibisyonu, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, eikozanoit sentezi modülasyonu, antikanser ve östrojenik aktivite olarak sıralanabilir (Frémont, 2000). Şekil 1.41' da reaktif oksijen türevleri ve antioksidan mekanizmaları gösterilmektedir.



Şekil 1.41. Reaktif oksijen türevleri ve antioksidan mekanizmaları (Karabiga, 2006).

1.4. Antioksidan kapasite ölçüm metodları

Son zamanlarda toplam antioksidan aktivite ve toplam antioksidan kapasiteyi ölçmek için metodlar geliştirilmiştir. Her bir değerlendirmede farklı oksidasyon ürünlerini ölçmek adına farklı oksidasyon şartları altında birkaç metod kullanılmalıdır (Frankel,

2000). Toplam radikal tutma parametresi (TRAP), oksijen radikalini absorblama kapasitesi (ORAC), trolox ekivalenti antioksidan kapasite (TEAC) ve demir (III) iyonu indirgeme gücü (FRAP) bunlardan bazılarıdır. Bu metodlar antioksidan etkinin hesaplanma şekli, prob, substrat ve reaksiyon şartlarına göre birbirinden farklıdır. Bu nedenle farklı metodlardan elde edilen sonuçları kıyaslamak son derece zordur (Frankel, 2000).

Genel olarak Antioksidan kapasite ölçüm metotlarını 2 gruba ayırabiliriz.

1- HAT – Hidrojen Atomu Transferine dayanan metotlar

2- ET – Elektron Transferine dayanan metotlar

HAT ve ET temelli metodlar var olan örneğin koruyucu antioksidan kapasitesini ölçmek yerine oksidan veya radikal giderici kapasitesini ölçmeyi hedefler. Bununla beraber basit “lipidsiz” sistemlerde ise; antioksidandan serbest radikal molekülüne H^+ verilmesi veya elektron transferinin direk ölçümü yapılır. Antioksidan Kapasite Tayin Metotları Çizelge 1.2’ de gösterilmektedir.

Çizelge 1.2. Antioksidan kapasite tayin metotları.

HAT (Hidrojen Transferi) Esasına Dayanan Metotlar $ROO + AH \longrightarrow ROOH + A$ $ROO + LH \longrightarrow ROOH + L$	ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) Metodu TRAP (Toplam Radikal Tutma Parametresi) Metodu
ET (Elektron Transferi) Esasına Dayanan Metotlar $M(n) + e^- (AH^+ \text{ dan}) \longrightarrow AH^+ + M(n-1)$	TEAC (Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi) Metodu FRAP (Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü) Metodu DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) Metodu CUPRAC (Bakır(II) İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) Metodu Folin-Ciocalteu Metodu
DİĞER METOTLAR	TOSC (Toplam Oksidan Stüptürme Kapasitesi) Metodu Kemiluminesans Elektrokemiluminesans

1.4.1. HAT – Hidrojen atomu transferine dayanan metotlar

Hidrojen Atomu Transferine (HAT) Dayanan Metotlar hidrojen atomunu (H^+) verme kapasitesini ölçerler (Huang, 2005).

1.4.1.1. Toplam radikal tutma parametresi (TRAP) metodu

TRAP metodunda peroksil radikalini oluşturmada 2,2'-azobis (2-amidinopropan) dihidroklorür (AAPH) kullanılarak yapılır. Oksidasyon reaksiyonunun yavaş gerçekleşmesine plazma içerisinde bulunan antioksidanlar sayesinde olur. Toplam antioksidan miktarı; reaksiyonun gecikme zamanı hesaplanarak, troloks ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak troloks cinsinden tespit edilmektedir. Metodun dezavantajı, oksijen elektrodunun gerekli olan zaman diliminde kararlılığını koruyamaması ve oksijen elektrodunun son noktasının net biçimde tespit edilememesidir (Rice-Evans, 1994).

1.4.1.2. ORAC (Oksijen radikal absorban kapasitesi) metodu

Fitokimyasallar ve çeşitli ekstraktların antioksidan aktivitesini hesaplamak için kullanılır. Metodun ilk halinde peroksil radikal başlatıcısı olarak AAPH bileşiği ve prob olarak da fluoresan bir protein olan β -fikoeritrin (β -PE) ile çalışılmıştır. Ancak β -PE'nin radikal başlatıcı eklenmediğinde bile fluoresansının azalması, polifenolik maddelerle etkileşimi ve fotostabil olmaması dezavantajlarıyla karşılaşılmıştır. Sonraki çalışmalarda ORAC metodunda, prob olarak β -PE yerine floressein ile değiştirilerek geliştirilmiştir (Cao, 1999).

1.4.1.3. Crocin ağartma metodu

Doğal bir karotenoid türevi olan crocin ile yapılan methoda serbest radikal başlatıcı AAPH tarafından, crocinin ağarmasını önleyerek antioksidanların inhibisyon kapasitesini hesaplar. Crocin safrandan toplanan doğal pigmentler karışımı olduğundan birçok çeşitliliğe sahiptir ve karotenoidler vb. diğer gıda pigmentleri ile aynı dalga boyunda ($\lambda=450$ nm) ışık absorbanı yaparlar. Ama bu crocinin endüstriyel kullanımını sınırlar (Huang, 2005).

1.4.2. ET- Elektron transferine dayanan metotlar

Antioksidanın, $ABTS^{\bullet+}$, Fe^{3+} gibi bir oksidan ile yükseltgenmesi neticesinde bir elektron antioksidandan oksidana transfer edilir. Bu da oksidanın renk değiştirmesine sebep olur. Absorbans değişimi UV/VIS ile ölçölür. Antioksidan konsantrasyonu ile orantılı olduğundan absorbans değişiminin derecesi, antioksidanın indirgeyici kapasitesinin belirlenmesinde kullanılır (Huang, 2005).

1.4.2.1. TEAC (Troloks eşdeğer antioksidan kapasitesi) metodu

1993 yılında ilk kez bildirilen metod daha sonraları geliştirilerek son hali olan metmiyoglobin/ H_2O_2 sisteminin meydana getirdiği ferrilmiyoglobin radikali ABTS (2,2'-azinobis(3- etilbenzothiazolin-6-sölfonat)) ile reaksiyon oluşturarak $ABTS^{\bullet+}$ katyonik radikalini üreten hale dönüştürölmüştür. ABTS radikali, Horse Radish Peroksidaz (HRP) ve H_2O_2 varlığında enzimatik sistemlerde meydana getirilebilir. Bu ABTS radikali ($ABTS^{\bullet+}$); renkli olup oda sıcaklığında kararlı halde olmasına rağmen sıcaklık 35^0C ' nin üzerinde ve pH 7.5fazla iken kararsız hale dönüşür (Cano, 1998). En büyük dezavantajı sentetik bir madde olan $ABTS^{\bullet+}$ radikalinin biyolojik sistemlerde var olmamasıdır (Becker, 2004; Huang, 2005).

1.4.2.2. Folin ciocalteu metodu (FCR)

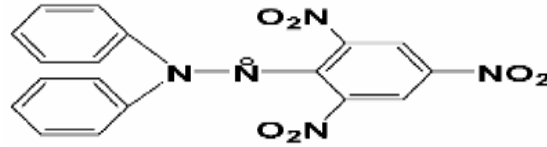
İlk bulunduğunda toplam protein tayinini belirlemek için geliştirilmiş olan metot (Folin, 1927), daha sonraları toplam fenol miktarını bularak toplam antioksidan hesaplamalarında kullanılabilecek biçimde modifiye edilmiştir (Singleton, 1999). Antioksidan aktivite ve toplam fenolik içerik arasında doğrusal oran olduğu saptanmıştır. Reaktifin kimyasal yapısı net bilinmemekle beraber molibdatlar-tunstatlar-heteropoli içerdiği tahmin edilmektedir. Bir ya da iki elektrondan oluşan tersinir indirgeme reaksiyonu neticesinde muhtemelen $(PMoW_{11}O_{40})^{4-}$ molekül yapısında mavi bir türü meydana gelmektedir. Elektron transfer reaksiyonunun Mo(VI) ile indirgenler arasında olduğuna ve Molibdenin kompleks yapı içerisinde daha kolay indirgendiği düşünölmektedir:



Reaksiyon bazik ortamda oluşmaktadır (pH~10). Folin reaktifini indirgeyen fenolat anyonu Fenolik protonun disosiyasyonu ile oluşur. Folin reaktifinin yapısı toplam fenol tayini basit tekrarlanabilir ve güvenilirdir (Miller, 1993).

1.4.2.3. DPPH metodu

Kararlı halde bulunan bir serbest radikal olan DPPH (1,1-difenil-2- pikrilhidrazil) radikalinin temizleyici etkilerini ölçmeyi amaçlayan bir metottur (Şekil 1.42). DPPH radikali hidrojen donörlerle etkileşime girdiğinde hidrazine indirgenir. 517 nm’de maksimum absorpsiyona sahip olan DPPH radikali kırmızı renklidir. Metanol veya etanol ile yapılan DPPH çözeltisine antioksidanın da eklenmesiyle absorbansta düşüş gerçekleşir ve ortamda antioksidanların bulunmasıyla radikal kırmızı renkten sarı renge döner (Sanchez, 1998). Spektrofotometre sayesinde antioksidan ile indirgenince rengi değiştiği için reaksiyonun ilerleyişi izlenir. Bu renk değişimi antioksidan konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Başlangıçtaki ilk DPPH düzeyini %50 oranında düşürmek için gerekli olan antioksidan miktarı EC50 (mg/ml) olarak isimlendirilen “antiradikal etkinlik”i ifade eder (Frankel, 2000). Antioksidan aktiviteyi hesaplamak için EC50 değeri daha sık kullanılan bir parametredir.



Şekil 1.42. DPPH Molekülü.

A. DPPH yönteminin avantajları

DPPH hızlı ve basit sonuç veren bir yöntem olmasının yanı sıra doğru sonuçlar verebilmesi ve tekrarlanabilir özelliktedir (Perez-Jimenez, 2000). Sadece UV spektrofotometresine yeterlidir. Fazla sayıda örnek analizi değerlendirilmesi sırasında mikroluka kullanılabilmektedir (Fukumoto, 2000). Canlılarda bulunan radikallerin aksine DPPH, uzun ömürlü ve kararlı bir azot radikalidir. Küçük yapıdaki moleküller DPPH radikale daha çabuk ulaşabildiklerinden daha fazla antioksidan kapasitesine sahiptirler (Huang, 2005).

B. Dezavantajları

DPPH sadece alkol ortamında çözünebilirken oratamın sulu olması durumunda çözünmez. Bu özellikleri hidrofilik antioksidanların antioksidan kapasitelerinin ölçülmesinde bir sınırlamadır (Arnao, 2000). Fenolik bileşiklerin ve gıdaların antioksidan kapasitesini karşılaştırmak ve değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat ışığın etkisi ölçümlerde göz ardı edilmemelidir. Aseton ve metanol içindeki 120 dakikalık süre boyunca DPPH çözeltisinin 517 nm'deki absorbansı ışık altında %20 ve %35 oranlarında azalma göstermiştir. Karanlık ortamda ise 150 dakika boyunca değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Özcelik, 2003). DPPH çözeltisini hazırlanmasında kullanılan çözücünün içerdiği su oranı kullanılan bu yöntemde antioksidanların kapasitesinin azalmasında önemli bir sınırlamadır. DPPH'nin bir kısmının sulu çözücülerde koagüle olması neticesinde antioksidanlarla reaksiyona girmesi zorlaşmaktadır (Magalhaes, 2008). Bunun yanı sıra reaksiyon kinetiğinin DPPH derişimi ile antioksidan madde arasında her zaman doğru orantı göstermediği bilinmektedir (Molyneux, 2004).

1.4.2.4. CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite) metodu

Besin olarak alınan C ve E vitaminleri, polifenoller, glukozidler ve flavonoidleri ile insan serumundaki antioksidan için gerekli olabilecek, hem lipofilik hem de hidrofilik maddeler için ucuz, elverişli, pratik, duyarlı, seçici ve basit bir şekilde antioksidan kapasite tayini ölçebilmek amacıyla geliştirilmiş bir metottur. Bu metot; amonyum asetat (pH=7 tamponu) çözeltisi, neokuproin çözeltisi ve Cu(II) klorür çözeltilerinin karıştırıldıktan sonra, üzerine herhangi bir antioksidan çözeltisi eklenerek tayin yapılacak ve daha sonra 30 dakika sonunda 450 nm de reaktife karşı absorbansın ölçülmesine dayanır (Apak, 2004).

1.4.2.5. FRAP (Demir (III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü) metodu

Benzie ve Strain tarafından geliştirilen bu metot; plazmanın demir (III)'ü indirgeme özelliğinden yararlanılarak antioksidan kapasitesini ölçmek amaçlıdır (Apak, 2004). FRAP metoduna göre, düşük pH ortamında demir (III) tripridiltiazin (Fe^{3+} -TPTZ) bileşiği indirgen olan antioksidan aracılığıyla demir (II) tripridiltiazin (Fe^{2+} -TPTZ) kompleksine indirgenir. Oluşan Fe^{2+} -TPTZ kompleksi kuvvetli mavi renkte olup ve

maksimum absorbansı 593 nm’de vermektedir. Demirin indirgenmesi düşük pH (pH: 3,6)’larda demirli tripridiltriazin bileşiğinin oluşmasına neden olur (Benzie, 1996).

1.4.2.3. Lipid oksidasyon markerlerini ölçen metodlar

Reaktanların kaybı (yağ asitleri, oksijen) lipid model sistemlerinde; primer ve sekonder oksidasyon ürünlerinin (asitler, aldehitler, hidroperoksitler, ketonlar) meydana gelmesi ve serbest radikal oluşumunun tayin edilmesi lipid oksidasyonunda en fazla kullanılan indikatörlerdir. Kısa zincirli yağ asitlerinden elde edilen iletkenliğin (Ransimat metodu) tayini, tiyobarbütirik asit reaktif türlerin (TBARS) ölçümü ve peroksit değeri (POV) lipid oksidasyonunun belirlenmesinde en yaygın kullanılan metodlardır. POV değeri tayininde iki farklı yöntemle lipid peroksitlerin oluşumu gözlenir. İyodometrik yöntem metodlardan biri olup oluşan peroksitlerin iyodür (I⁻) ile reaksiyon yaparak iyot (I₂) oluşturması ve meydana gelen iyodun titrimetrik metodla belirlenmesi esasına dayanır. Ferrik tiyosiyanat yöntemi ise, oluşan peroksitlerin Fe²⁺ iyonlarını Fe³⁺’e yükseltgendikten sonra üzerine eklenen tiyosiyanat ile yapılan kompleksin spektrofotometrik açıdan tayinine dayanır (Pan, 2007).

1.4.4. Diğer SOR giderici kapasiteleri ölçen metodlar

ONOO⁻, O₂^{•-}, •OH ve H₂O₂ gibi reaktif oksijen türlerinin insanda oksidatif hasara sebep olduğu bilinmektedir. H₂O₂ katalaz enzimi ve O₂^{•-} SOD enzimi ile zararsız türlere çevrilebilirken ONOO⁻ ve •OH’ i gideren bir enzim bilinmemektedir. Bu nedenle örneklerin oksidan giderme becerileri değerlendirilirken, yöntemler bu reaktif oksijen türlerini de ölçecek şekilde düzenlenmelidir. Çeşitli radikal üretici sistemler ile in vitro koşullarda antioksidanların serbest radikal tuzaklama kapasitelerinin belirlenmesi için bazı metodlar kullanılmaktadır.

1.4.4.1. O₂^{•-}radikalı giderme kapasitesi tayini

Hipoksantin/ksantinoksidaz sistemiyle enzimatik olarak veya riboflavin/metiyonin sisteminde flavinin fotokimyasal indirgenmesi ve NADH/PMS/O₂ sistemiyle non-enzimatik olarak süperoksit radikali üretilir. Substrat olarak bulunan NBT’nin indirgenmesiyle radikal giderme aktivitesi tayinedilir (Frankel, 2000; Gülçin, 2003; Dasgupta, 2007; Wood, 2002).

1.4.4.2. OH radikali giderme kapasitesi tayini

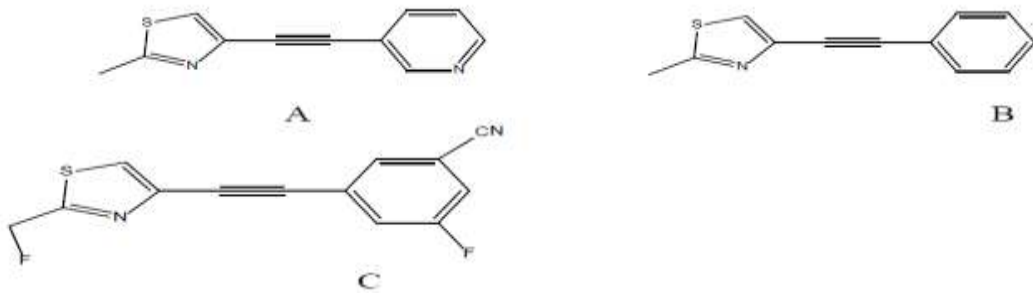
•OH radikali biyolojik olarak büyük ölçüde Fenton reaksiyonu ile ortaya çıktığı için $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ sistemiyle in vitro koşullarda da üretilir bu sayede antioksidanın •OH radikalini giderebilme kapasitesi ölçülür. Fakat aynı zamanda metal şelatörü olması nedeniyle pek çok antioksidan Fe^{2+} 'nin aktivitesini değiştirebilir. Bu nedenle değerlendirilen antioksidanın •OH radikali giderici mi veya iyi bir metal şelatlayıcı mı olduğunun net bir biçimde anlaşılamaması metodun dezavantajıdır (Becker, 2004).

1.4.4.3. Peroksinitrit (ONOO^-) giderici kapasitenin tayini

ONOO^- güçlü bir antioksidan olmamasına rağmen protonlanmış şekli olan peroksinitröz asit (ONOOH) fizyolojik pH'da çok güçlü bir oksidandır. Protein hasarınaneden olduğu düşünülmektedir. ONOO^- giderici ölçümler ise ONOO^- varlığında tirozinin nitrolanmasının inhibisyonu ile bulunmaktadır. Uzun süren bu metot nitrozaminlerin HPLC ile ayırımına dayanmaktadır (Becker, 2004).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Hidrazon bileşikleri, keton veya aldehiti diğer bileşiklerden ayırt etmek için kullanılan önemli organik sentetik ara ürünlerinden biri olup yaygın kullanılmaktadır. Hidrazonların önemli bir grubu olan fenilhidrazon; tıp, optik malzeme ve biyokimya ile alakalı başarılı uygulamalar elde edilmesiyle birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Ayrıca fenilhidrazon fotofiziksel özellikleri sayesinde ideal bir floresans reaktif türü olarak kullanılabilir. Han ve ark., bu bileşiklerin uyarılmış-hal H bağları üzerinde çok önemli etkisi olan iç dönüşüm (IC), molekül içi yük transferi (ICT), pozitron elektron transferi (PET), elektronik spektral değişimler (ESS) vb. bazı ileri çalışmalar yapmıştır (Han, 2012). Tiyazol yapıları birçok doğal üründe bulunmakla birlikte farmakolojik olarak da ağrı, depresyon, anksiyete vb. gibi çeşitli merkezi sinir sistemi ile ilgili ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan araştırmada 4-alkinil sübstüte tiyazol türevlerinin verimliliğini yükseltme amaçlı metot geliştirilmiştir (Şekil 2.1). Sonogashira tipi bir birleştirme tepkimesi için 1,3-tiyazol halkasının tiyoasetamid ardından zeolit H-beta'nın ilk olarak kullanımını gerçekleştirilmiştir. Bu sayede zeolit H-beta asilasyon ve alkilasyon da dâhil olmak üzere pek çok sayıda kimyasal dönüşümlerde önemli bir katalizör olduğu rapor edilmiştir. Bu etkisini geniş yüksek Si/Al oranı, yüksek asit gücü, termal kararlılığı ve gözenek boyutuna borçludur (Arunkumar, 2012).



Şekil 2.43. Farmakolojik olarak aktif 4-alkinil sübstüte tiyazole türevleri.

Yeni antiepileptik ilaç geliştirmeye yönelik araştırmalarda, aril semikarbazon türevlerinin etkili olduğu bulunmuştur. İlk olarak, antikonvülsan etkinliği olan hidrojen bağlama alanı ve çeşitli aldehid veya ketonlar ile oluşturulan asetilhidrazonlar, oksamoil hidrazonlar ile aril aldehid ve ilgili bileşiklerin

semikarbazonlarının bir dizi sentezi çalışması yapılmıştır (Dimmock, 2000). Hidrazon türevlerinin tüberküloza karşı kullanılmaya başlanması ile farmakolojik etkilerinin biyolojik sistemlerdeki eser miktardaki metallerin bu hidrazon türevleri ile şelat oluşturduğu düşünülmektedir. Tiyosemi karbazonlar çözeltilerde bir tautomerik denge sağlarlar. Tion nötral, tiyol ise proton kaybından dolayı tek yüklü iken Tion ve Tiyol iki yönlüdür (Şekil 2.2) (Sarısavaklı, 1998).



Şekil 2.44. Tion-Tiyol tautomerik dengesi.

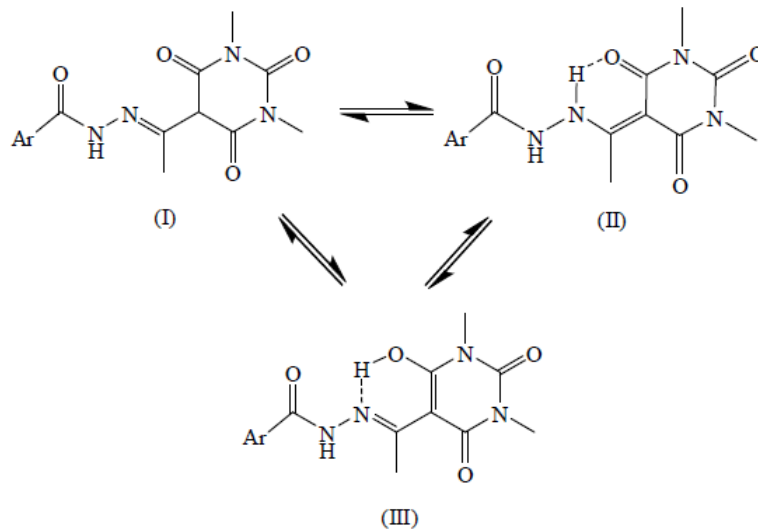
Analitik kimyada karbonil grubu içeren bileşiklerin tayininde ve ayrıca polimerler için plastikleştirici, başlatıcı, sabitleştirici, antioksidan olarak kullanılırlar. Bu çalışmada elektrokimyasal davranışlarının azometin grubu (-C=N-N-) içeren hidrazon bileşiklerinin kronokulometri, kronoamperometri, voltametri, kare dalga voltametri, difarensiyel voltametri gibi elektrokimyasal yöntemlerle oluşum mekanizmaları açıklanmıştır (Özel, 2007). Hidrazonların; analjezik, antikonvülsan, anti-iltihabik, anti-viral, anti-malaryal, antimikrobiyal, antitüberküler, anti-kanser ve antiplatelet etkinliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Antifungal ajanların en yaygın sınıflardan azollerden antimikotik ilaçlar olan vorikonazol, flukonazol ve itrakonazol gibi ilaçlar şu anda yaygın mantar enfeksiyonların tedavisinde öncü olmakla birlikte çok önemli kullanım alanları vardır (Nitin, 2012). Tiazoller, kardiyotonik, antimikrobiyal, analjezik, antikanser veya antienflamatuar gibi çeşitli farmakolojik aktiviteler gösteren heterosiklik kimyada önemli bir yapıdır (Nitin, 2012).

3-asetil-2,5-disübstite-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazolinlerin antimikrobiyal aktivite göstermeleri ile in vitro olarak Candida albicans, Escherichia coli, Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa karşı antimikrobiyal özellikleri değerlendirilmiştir. Bileşiklerin yapısı, IR 1H NMR, 13C NMR, UV, element ve kütle analizleri spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Oluşturulan ve test edilen bazı bileşiklerden elde edilen verilere göre özellikle furanil /nitrofenil türevleri yeni antifungal ve antibakteriyel maddenin geliştirilmesi için ümit vericidir (Rollas, 2002). (4-aril-tiyazol-2-il) hidrazinlerin klinik olarak antimikrobiyal aktivitesi

araştırıldığında azoller ve amfoterisin B (düşük toksisite profili inhibisyonu, biyofilm fungal büyüme) ve Escherichia coli FabI enzime karşı engelleyici aktivite ilişkisi vardır. Bu konuda yeni bir dizi 2,4-disübstitüe-1,3-tiyazol taşıyan 4-iyodofenil ve çift bağ C=N in farklı konumlarında sırasıyla C2 ile C4 düzeylerinde tiyazol çekirdeğinin, biyolojik değerlendirmesi (klotrimazol ile ilişkisi ve sitotoksisite, in vitro anti-mantar antibakteriyel aktivite) ve moleküller sentezi rapor edilmiştir. Etanol içinde farklı karbonil bileşikler, asetik asit ile tiyosemikarbazid katalizörlüğünde direkt olarak reaksiyona girmiştir (Secci, 2012). Organik yarı iletkenler çok farklı elektronik ve optoelektronik cihazlarda kullanılmaktadır. Bu nedenle yaygın faks makineleri, lazer yazıcılar, elektrofotografik fotoresptörler ve kopyalama makinelerinde kullanılırlar. Hidrazonlar ihtiva eden reaktif fonksiyonel gruplarla elektroaktif maddelerin çeşitli ürünleri katyonik polimerizasyon veya poliadisyon ile polimer şekline dönüştürülebilir. Bu çalışma da Mimaite ark. (2012) trifenilamin bazlı hidrazonların reaktif vinil grupları ile kendi kendine polimerizasyon yaptığı gösterilmiştir. Selenazoler, tiyazoller temel çekirdek yapı açısından çeşitli doğal ürünlerde yer almaktadır. Bu yapılarla ilişkili biyolojik ve tıbbi özelliklerinin çok çeşitli olması bu yapıların önemini arttırmıştır. Bu yapıların başlıca türevleri, HIV enfeksiyonu, alerjik hastalıklar, bakteriler, şizofreni ve hipertansiyon üzerinde belirgin etkileri olmuştur (Madhav, 2012). Lukmantara ark. (2013) çalışmasında 4-fenil-sübstitüe-2'-benzoyilpiridin tiyosemikarbazon yapıları anti-tümör aktivite göstermiştir. Goulart ark. (2013) yaptıkları çalışmada tiyosemikarbazon ve aril semikarbazon türevlerinin iyi korozyon inhibitörü olduğu görülmüştür. Ozadali ark. (2014) araştırmasında bazı yeni tiyazolil hidrazon türevleri antimikobakteriyel aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Cardoso ark. (2014) yaptığı çalışmada chagas hastalığına neden olan (trypanosoma cruzi cinsi bakterilerin sebep olduğu yavaş yavaş ortaya çıkan bir enfeksiyon hastalığıdır) bu hastalığa karşı antitrypanosomik aktiviteli bileşikler sentezlenmiştir. Makam ark. (2014) araştırmasında 2-(2-hidrazinil)tiyazol türevlerinin antimalaryal etki gösterdiği belirtilmiştir. Özkay ark. (2014) çalışmasında tiyazolil-hidrazon türevlerinin asetilkolinesteraz inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. Anbazhagan ve Sankaran (2015) yaptıkları çalışmada çeşitli 2-tiyazolil hidrazon antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

Hasi ark. (2016) bis(N-(3-metoksi-salisiliden)-4-amino-fenil) eter'in Cu(II) ve Mn(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Daha sonra sentezlenen bu bileşiklerin antioksidant aktivitelerini belirlemek amacıyla DPPH, ABTS, hidrosil ve superoksitradikal giderim testleri uygulanıp bakır kompleksinin mangan kompleksine kıyasla daha iyi radikal giderimi yaptığı belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı aktiviteleri araştırılmış ve yine bakır kompleksinin mangan kompleksinden daha iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Hasi, 2016).

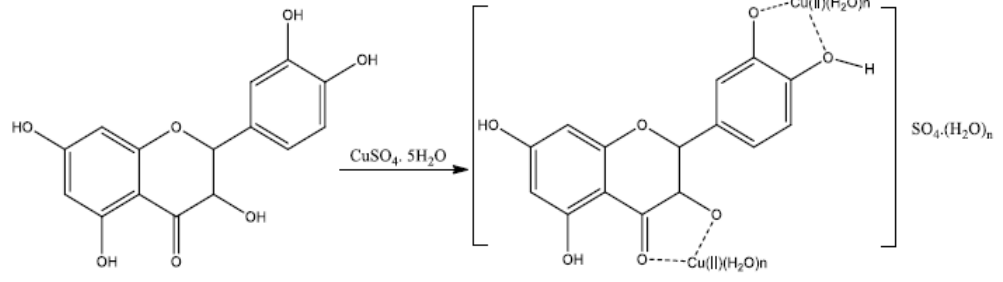
Giziroğlu ark. (2013) *p*-hidroksibenzil hidrazin ve *o*-hidroksibenzil hidrazin ile 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asitin reaksiyonu sonucu iki farklı benzoilhidrazin türevi elde edilmiş ve bunların bakır (II) kompleksini izole etmişlerdir. Bununla birlikte tek kristal X ışınların kırınım yöntemiyle 1,3-dimetil-5-asetil barbitürik asit *o*-hidroksibenzoil hidrazin-Cu(II) kompleksinin kristal yapısı belirlenmiştir. Sentezlenen ligantların üç farklı izomerinin olabileceği öngörülmüş ve çözelti ortamında en kararlı izomerin (II) numaralı izomer olduğu NMR analiz sonucunda belirlenmiştir (Şekil 2.3). Oluşan bileşiklerin DPPH, FRAP ve fosfomolibdenyum yöntemlerine göre antioksidant aktiviteleri araştırılmış ve ligantların çok iyi düzeyde antioksidan aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (Giziroğlu, 2013).



Şekil 2.45. 1,3-dimetil-5-asetil-barbitürik asit aroil hidrazon bileşiklerinin tautomerik yapıları.

Bukhari ark. (2009) bir flavanoid olan Kuersetin'in Cu (II) ile yaptığı kompleksin yapısını incelemiştir (Şekil 2.4). Job metodu kullanılarak Kuersetin-Cu (II)

kompleksinin 1:2 (L:M) oranına sahip olduğu belirlenmiş ve bu kompleksin DPPH radikali giderim aktivitesi araştırılmıştır. Yapılarında bulunan hidroksi gruplarından dolayı flavanoidlerin kuvvetli radikal giderim aktivitesinin olduğu bilinmektedir. Çalışmada elde edilen Kuersetin-Cu (II) kompleksi serbest halde bulunan kuersetinden daha fazla radikal giderimi yapmıştır (Bukhari, 2009).



Şekil 2.46. Kuersetin-Cu (II) kompleksi.

3. MALZEME ve YÖNTEM

3.1. Malzemeler

3.1.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan 2-floro-3-(triflorometil)benzaldehit, 2-floro-4-(triflorometil)benzaldehit, 2-floro-5-(triflorometil)benzaldehit, 4-floro-2-(triflorometil)benzaldehit, 4-floro-3-(triflorometil)benzaldehit, 2-hidrazinopiridin, aseton, etanol, metanol, NaOH, DPPH, DMSO Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen 2013/36 numaralı proje kapsamında alınan kimyasal malzemeler kullanılarak elde edilmiştir.

3.1.2. Deneylerde kullanılan alet ve cihazlar

Bu çalışmada, aşağıda yer alan alet ve cihazlar kullanıldı:

Manyetik Karıştırıcı	WiseStir MSH-20A
Otomatik Pipet	Transferpet, Nichipet EX
Soğutmalı Santrifüj	Sigma 3K15
UV Spektrofotometre	CARY 1E, UV-Visible Spectrophotometer-VARIAN
Vorteks	Fisons Whirl Mixer
Terazi	Precise XB 220A
Termal Gravimetri (TG)	Perkin Elmer
Difraktometre	Bruker Smart Breeze
Dedektör	Bruker APEX-II CCD

3.1.3. Deneylerde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

DPPH radikali giderme aktivitesinde kullanılan çözelti

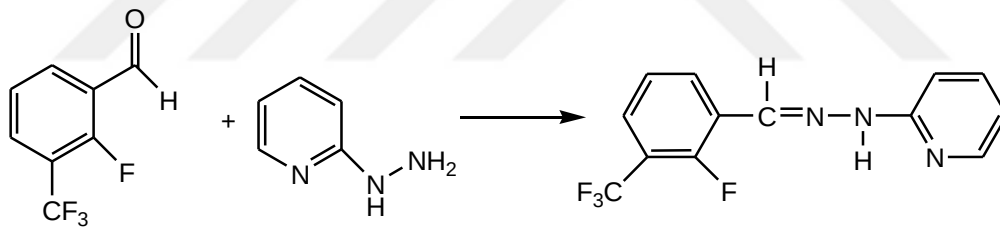
0.1 mM DPPH çözeltisi: 3.9432 mg DPPH 100 mL saf etil alkolde manyetik karıştırıcı kullanılarak çözüldü. Deney esnasında çözeltinin bulunduğu balon joje alüminyum folyo ile sarılarak karanlık bir ortamda muhafaza edildi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Hidrazon bileşiklerinin sentezi

3.2.1.1. 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH) bileşiğinin sentezi

2F3FMPyH bileşiği için balon jode 2-floro-3-(triflorometil)benzaldehit (0.4803 g, 0.0025 mol) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Balon joje altına manyetik karıştırıcı yerleştirildi. Damlatma hunisinde 2-hidrazinopiridin (0.2730 g, 0.0025 mol) ile 5 mL metanol içerisinde hazırlandıktan sonra balon jojeye yavaş yavaş eklendi. Geri soğutucu düzenek kuruldu ve sıcaklık kontrol edilerek reaksiyon gerçekleştirildi. 2 saat daha karıştırılmaya ve kaynatılmaya devam edildi. Beklemeye bırakıldı. Süzme işlemi uygulandı ve kurutuldu. Kristallendirme işlemi için bir miktar oluşan katı maddeden alınıp 30 mL aseton ilave edilerek ısı uygulanmadan 3 saat karıştırıldı. Behere alınıp ağzı alüminyum folyo ile kapatıldıktan sonra folyo üzerinde delikler açıldı. Daha sonra kristallendirme için çeker ocakta beklemeye bırakıldı ve süzüldü.

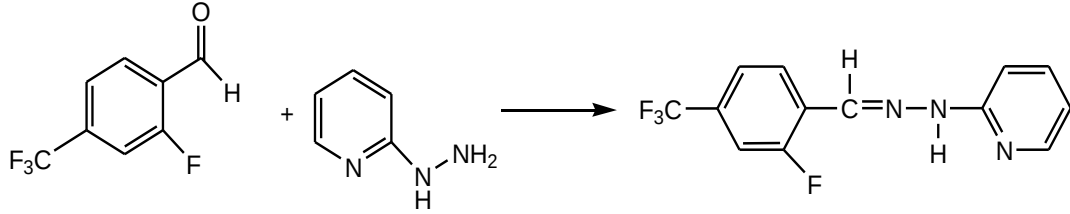


Şekil 3.1. 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH) bileşiğinin sentezi.

3.2.1.2. 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F4FMPyH) bileşiğinin sentezi

2F4FMPyH bileşiği için balon jode 2-floro-4-(triflorometil)benzaldehit (0.4803 g, 0.0025 mol) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Balon joje altına manyetik karıştırıcı yerleştirildi. Damlatma hunisinde 2-hidrazinopiridin (0.2730 g, 0.0025 mol) ile 5 mL metanol içerisinde hazırlandıktan sonra balon jojeye yavaş yavaş eklendi. Geri soğutucu düzenek kuruldu ve sıcaklık kontrol edilerek reaksiyon 6 dakikada gerçekleştirildi. 2 saat daha karıştırılmaya ve kaynatılmaya devam edildi. Beklemeye bırakıldı. Süzme işlemi uygulandı ve kurutuldu. Kristallendirme işlemi için bir

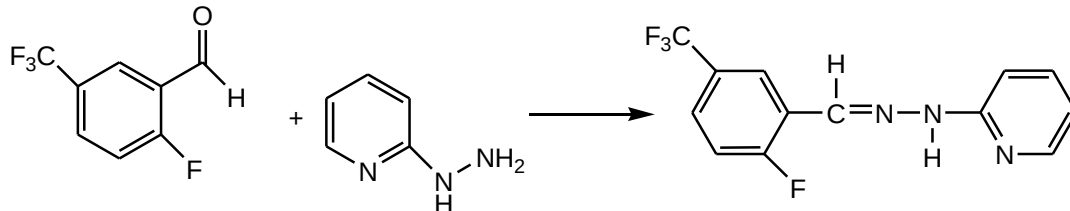
miktar oluşan katı maddeden alınıp 30 mL aseton ilave edilerek ısı uygulanmadan 3 saat karıştırıldı. Behere alınıp ağzı alüminyum folyo ile kapatıldıktan sonra folyo üzerinde delikler açıldı. Daha sonra kristallendirme için çeker ocakta beklemeye bırakıldı ve süzüldü.



Şekil 3.2. 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F4FMPyH) bileşiğinin sentezi.

3.2.1.3. 1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F5FMPyH) bileşiğinin sentezi

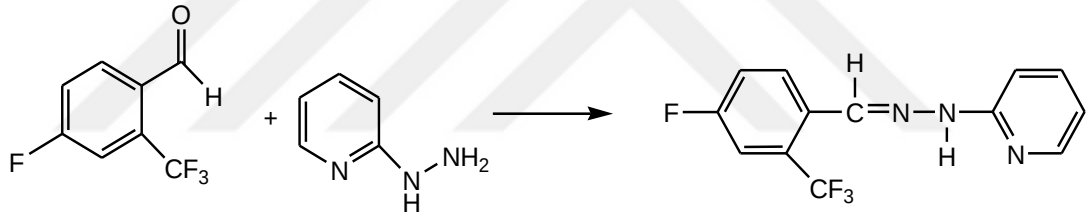
2F5FMPyH bileşiği için balon jode 2-floro-5-(triflorometil)benzaldehit (0.4803 g, 0.0025 mol) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Balon joje altına manyetik karıştırıcı yerleştirildi. Damlatma hunisinde 2-hidrazinopiridin (0.2730 g, 0.0025 mol) ile 5 mL metanol içerisinde hazırlandıktan sonra balon jojeye yavaş yavaş eklendi. Geri soğutucu düzenek kuruldu ve sıcaklık kontrol edilerek reaksiyon her damlada çok hızlı gerçekleşti. 2 saat daha karıştırılmaya ve kaynatılmaya devam edildi. Beklemeye bırakıldı. Süzme işlemi uygulandı ve kurutuldu. Kristallendirme işlemi için bir miktar oluşan katı maddeden alınıp 30 mL aseton ilave edilerek ısı uygulanmadan 3 saat karıştırıldı. Behere alınıp ağzı alüminyum folya ile kapatıldıktan sonra folyo üzerinde delikler açıldı. Daha sonra kristallendirme için çeker ocakta beklemeye bırakıldı ve süzüldü.



Şekil 3.3. 1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F5FMPyH) bileşiğinin sentezi.

3.2.1.4. 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F2FMPyH) bileşığının sentezi

4F2FMPyH bileşığı için balon jodede 4-floro-2-(triflorometil)benzaldehit (0.4873 g, 0.0025 mol) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Balon joje altına manyetik karıştırıcı yerleştirildi. Damlatma hunisinde 2-hidrazinopiridin (0.2790 g, 0.0025 mol) ile 5 mL metanol içerisinde hazırlandıktan sonra balon jojeye yavaş yavaş eklendi. Geri soğutucu düzenek kuruldu ve sıcaklık kontrol edildi. Reaksiyon gerçekleşmediği için ortama NaOH ilave edildi. Isı durduruldu ve reaksiyonun gerçekleştirilmesi sağlandı. 2 saat daha karıştırılmaya ve kaynatılmaya devam edilerek beklemeye bırakıldı. Süzme işlemi uygulandı ve kurutuldu. Kristallendirme işlemi için bir miktar oluşan katı maddeden alınıp 30 mL aseton ilave edilerek ısı uygulanmadan 3 saat karıştırıldı. Behere alınıp ağzı alüminyum folya ile kapatıldıktan sonra folyo üzerinde delikler açıldı. Daha sonra kristallendirme için çeker ocakta beklemeye bırakıldı ve süzüldü.

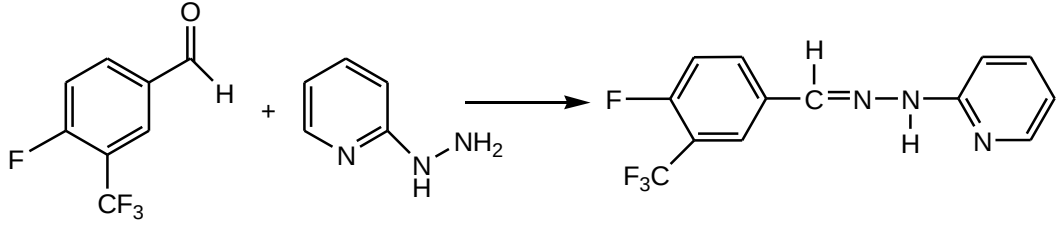


Şekil 3.4. 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl) benzyliğene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F2FMPyH) bileşığının sentezi.

3.2.1.5. 1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F3FMPyH) bileşığının sentezi

4F3FMPyH bileşığı için balon jodede 4-floro-3-(triflorometil)benzaldehit (0.4617 g, 0.0025 mol) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Balon joje altına manyetik karıştırıcı yerleştirildi. Damlatma hunisinde 2-hidrazinopiridin (0.2790 g, 0.0025 mol) ile 5 mL metanol içerisinde hazırlandıktan sonra balon jojeye yavaş yavaş eklendi. Geri soğutucu düzenek kuruldu ve sıcaklık kontrol edilerek reaksiyon gerçekleştirildi. 2 saat daha karıştırılmaya ve kaynatılmaya devam edildi. Beklemeye bırakıldı. Süzme işlemi uygulandı ve kurutuldu. Kristallendirme işlemi için bir miktar oluşan katı maddeden alınıp 30 mL aseton ilave edilerek ısı uygulanmadan 3 saat karıştırıldı.

Behere alınıp ağzı alüminyum folya ile kapatıldıktan sonra folyo üzerinde delikler açıldı. Daha sonra kristallendirme için çeker ocakta beklemeye bırakıldı ve süzüldü.



Şekil 3.5. 1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (3F2FMPyH) bileşiğinin sentezi.

3.2.2. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi

3.2.2.1. DPPH radikal giderme aktivitesi

Blois 1958 yöntemi kullanılarak hidrazon türevlerinin radikal giderme kapasitesi DPPH' in etanol çözeltisindeki (2,2-difenil-1-pikril hidrazil) indirgenmesine bakılarak spektrofotometrik metod ile tespit edildi. DMSO içerisinde hidrazon türevi bileşikler çözüldü. Daha sonra her bir bileşiğin (1, 2, 3, 4 ve 5 mg/mL) olacak şekilde beş farklı konsantrasyonlar da çözeltileri hazırlandı. Pozitif kontrol olarak bütillenmiş hidroksitoluen (BTH)' ın aynı konsantrasyonları kullanıldı. Toplam hacim üzerine etanol konularak 1.5 mL' ye tamamlandı. Elde edilen 0.1 mM DPPH radikal çözeltisinden test tüplerinin herbirine 0.5 mL ilave edildi ve vorteks ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında, karanlıkta 30 dk. inkübe edildikten sonra spektrofotometre ile etanole karşı, 517 nm' de absorbanstaki azalma ölçüldü. Aşağıdaki denklemden radikal giderme aktivitesi hesaplandı:

$$\text{DPPH Giderme Aktivitesi (\%)}: [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

A_{kontrol} ; Kontrol Reaksiyonunun Absorbansı

$A_{\text{örnek}}$; Hidrazon Türevi Bileşikler/Standart Antioksidan (BTH Gibi) Varlığındaki Absorbansı

IC₅₀ değeri, örnekteki hidrazon türevi bileşiğinin DPPH giderme konsantrasyonun %50'dir. Bu değer, hidrazon türevlerinin konsantrasyonuna göre DPPH giderme yüzdesi grafikleri kullanılarak hesaplandı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

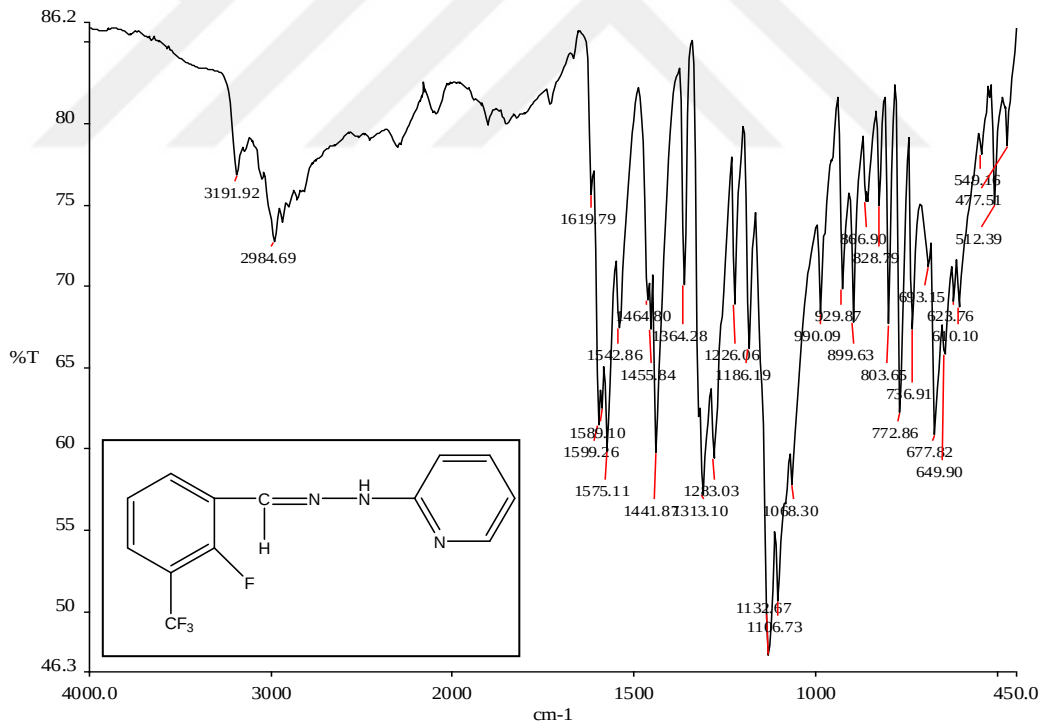
4.1. Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Bu çalışma kapsamında beş farklı hidrazon türevi sentezlendi ve yapıları FTIR, Elementel Analiz, UV-VIS, H-NMR, X-ışını ve Termal Gravimetrik Analiz (TGA) spekturumu metodları ile karakterize edildi. Sentezlenen hidrazon türevlerinin (Türev 1: 2F3FMPyH; Türev 2: 2F4FMPyH; Türev 3: 2F5FMPyH; Türev 4: 4F2FMPyH; Türev 5: 4F3FMPyH) deneysel sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.1.1. Türev 1: 2F3FMPyH

Bu hidrazon türevini hazırlamak için 2-hidrazinopiridin çözeltisi 2-flor-3-(triflormetil)benzaldehit çözeltisine yavaş yavaş eklenmesi sonucu kristal elde edildi.

4.1.1.1. FTIR spektrumu



Şekil 4.1. 2F3FMPyH 'nın FTIR spektrumu.

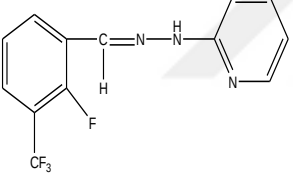
3191 cm⁻¹'deki gerilme piki N-H bandına aittir. 2984-2950 cm⁻¹'deki pikler aromatik C-H titreşimlerini, 2800 cm⁻¹'deki pik alifatik C-H titreşimlerini temsil etmektedir. 1599 cm⁻¹'deki gerilme piki C=N titreşimlerini, 1575-1226 cm⁻¹ arasında bulunan

titreşimler aromatik C=C titreşimlerini temsil etmektedir. 1186 cm^{-1} de gözlenen pik =C-F titreşimlerini ve 1132, 1106, 1068 cm^{-1} deki pikler yapıda bulunan C-F titreşimlerini temsil etmektedir. Parmak izi bölgesi 990-477 cm^{-1} deki piklerdir.

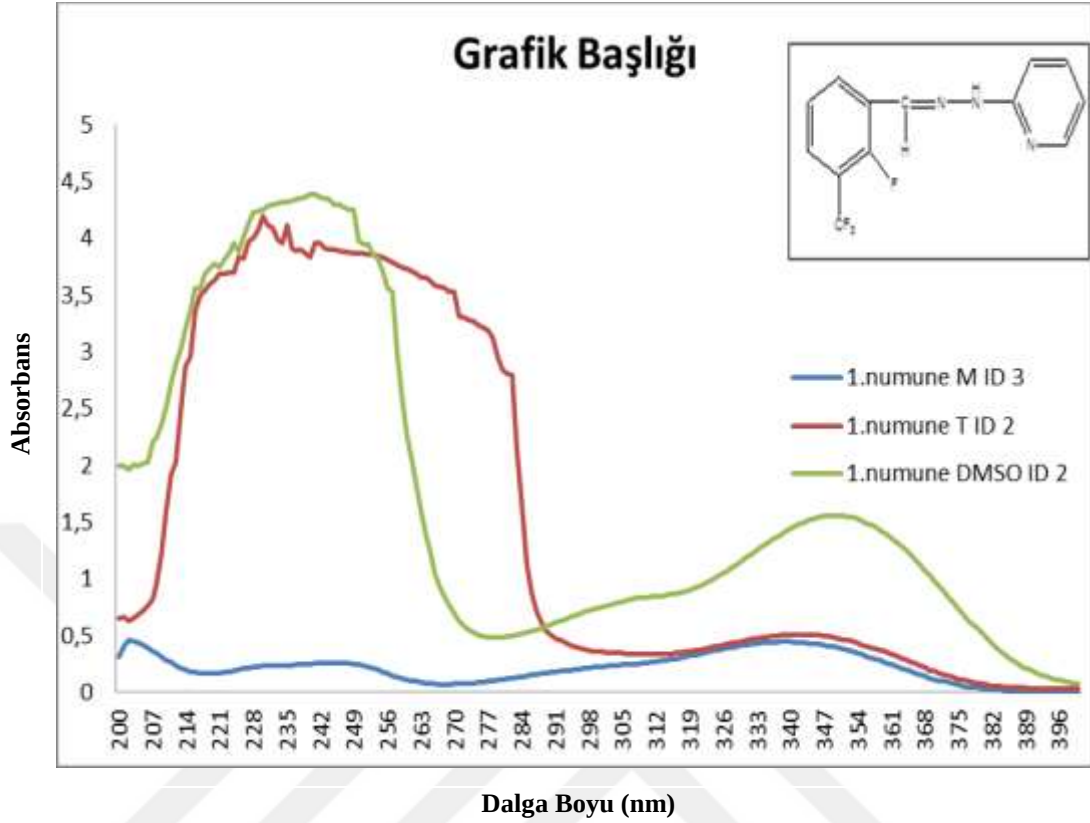


4.1.1.2. Elementel analiz verileri

Çizelge 4.1. 2F3FMPyH'nin deneysel verileri.

					Elementel Analiz					
					% C		% N		% H	
Kısaltma	Moleküler Formül	Moleküler Ağırlık	Renk	Verim %	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel
2F3FMPyH	C ₁₃ H ₉ N ₃ F ₄	283.2300	Renksiz	76.5470	55.1290	59.0490	14.8360	14.1990	3.2030	4.0910

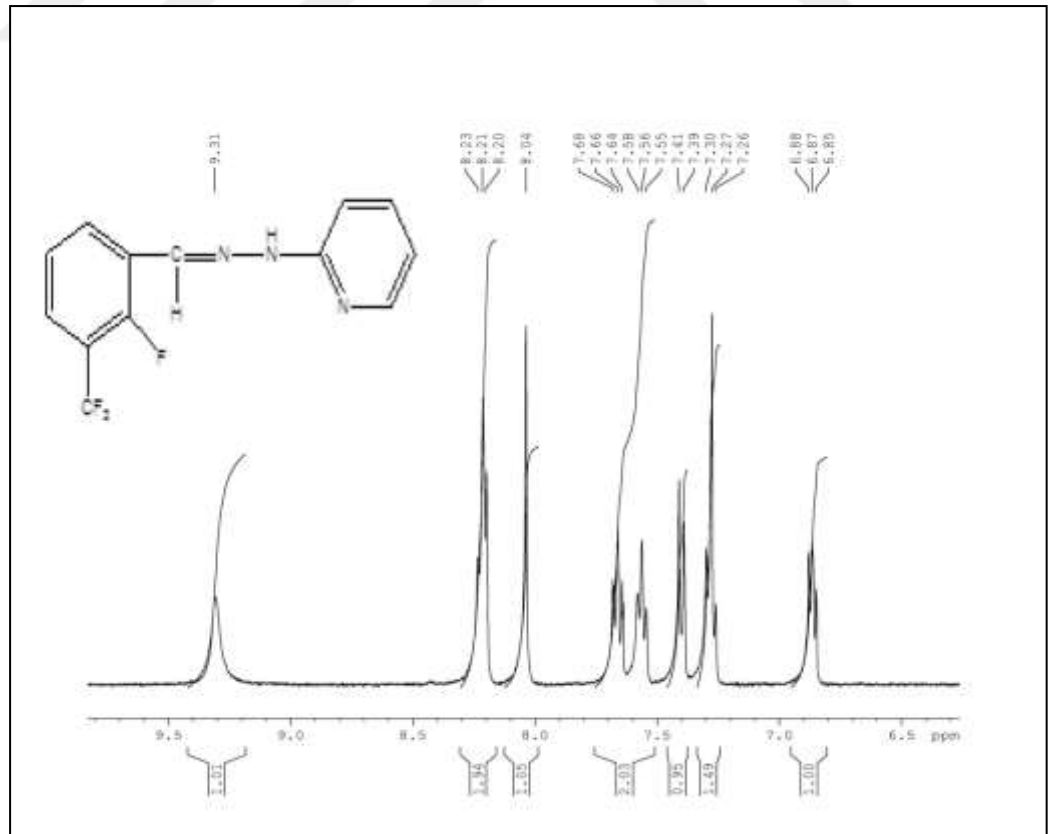
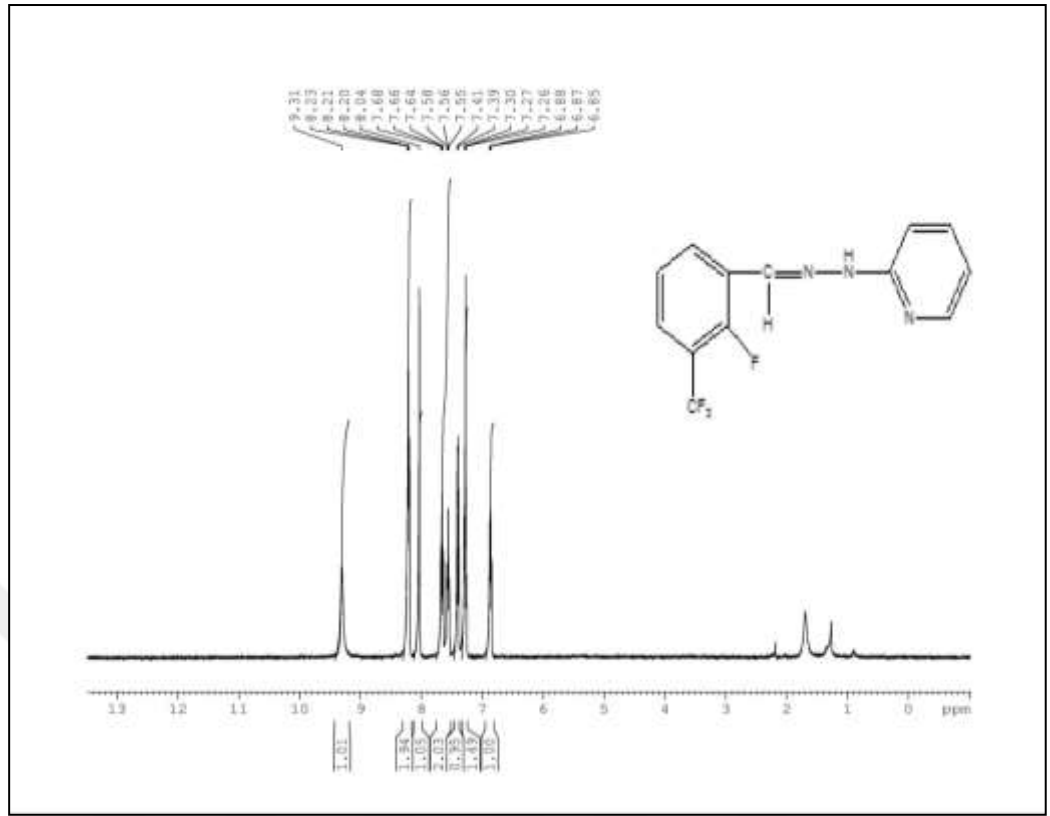
4.1.1.3. UV-VIS spektrumu



Şekil 4.2. 2F3FMPyH için UV-VIS spektrumu.

Bu çalışmada, ultraviole-görünür (UV-VIS) spektrumunda Schiff bazının yapısına bağlı olarak λ_{max} pik değerleri genellikle 200-360 nm aralığında gözlemlenmiştir. Söz konusu pikler molekül yapısında bulunan HC=N ve aromatik C=C gruplarına bağlı $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada çözücü olarak DMSO kullanıldığında $\lambda_1 = 241$ nm ve $\lambda_2 = 349$ nm’de gözlenen iki tane λ_{max} vardır, bu dalga boylarına karşılık gelen absorbans değerleri sırasıyla 4.3790 ve 1.5580’dir. Toluende ise $\lambda_1 = 230$ nm ve $\lambda_2 = 341$ nm’de gözlenen iki tane λ_{max} vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 4.1870 ve 0.5100’dir. Çözücü olarak metanol kullanıldığında ise $\lambda_1 = 202$ nm ve $\lambda_2 = 340$ nm’de gözlenen iki tane λ_{max} vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 0.4650 ve 0.4450’dir.

4.1.1.4. H- NMR spektrumu

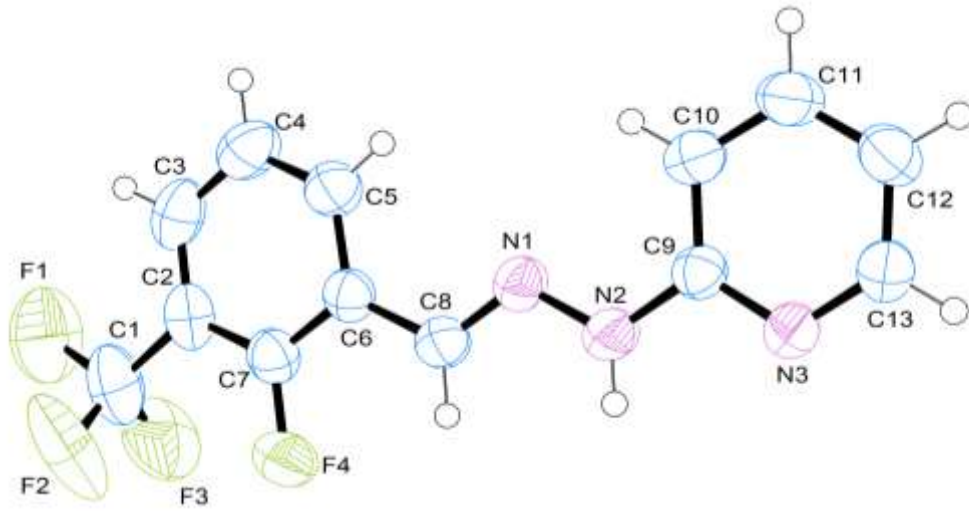


Şekil 4.3. 2F3FMPyH için H-NMR spektrumu.

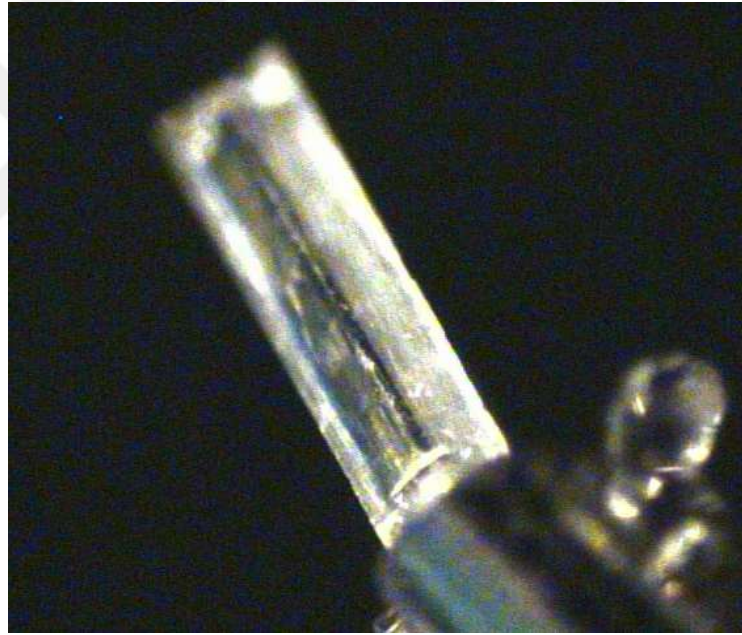
9.3100 ppm' de görülen singlet pik N-H pikidir. 8.0300 ppm'de ki pik $-\text{CH}=\text{N}$ imin grubuna aittir. 6.8000-8.3000 ppm aralığındaki pikler aromatik halkadaki C-H'lara aittir.-F ve $-\text{CF}_3$ sübstitüentlerinin konumlarının değişmesi elektronegatiflik yönünden farklılığa sebep olmuş ve NH pik değerinin kimyasal çevresinde e^- yoğunluğu değişmiştir. Eser düzeyde 7.2700 ppm'de dötoro değişimli çözücünün karakteristik pikleri vardır, bir diğeri de 1.5000 ppm'de vardır (Dötoro değişimli çözücü olarak kloroform kullanılmıştır). Kristallenmeden gelen metanol pikleri 1-1.5000 ppm'de gözlenmiştir. ^1H -NMR verileri 8.2050 ppm'de görülen tek pikin C7 imin protonu üzerindeki hidrojene ait ve 8.0930 ppm'de görülen ikili pikin piridin halkasındaki C12 üzerinde bulunan hidrojene ait, 7.6260 ppm'de görülen üçlü pikin piridin halkasındaki C10 üzerinde bulunan hidrojene ait olduğunu, 7.5700 ppm'deki tek pikin C1 üzerindeki komşu karbonun üzerindeki hidrojene ait olduğunu, 7.2400 ppm'de görülen pikin C9 aromatik halka üzerinde bulunan hidrojene ait olduğunu, 7.1400 ppm'deki pikin C3 üzerindeki hidrojene ait, 6.7600 ppm'de görülen üçlü pikin C11 üzerindeki hidrojene aittir.

4.1.1.5. X-Işını kırınım çalışması

Bruker Smart Breeze tek kristal difraktometresinde 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine kristali için şiddet verileri 0.7107 Å dalga boylu MoK_α ışınımı kullanılarak Bruker APEX-II CCD dedektör ile toplandı. Birim hücre parametreleri 7476 yansıma kullanılarak belirlendi. Elde edilen parametrelere göre $C 2/c$ uzay grubunda yapının monoklinik sistemde kristalleştiği gözlemlendi. Bulunan verilere multi-scan soğurma ile düzeltme uygulandı. Yapılan 34552 adet deneysel yansımadan bağımsız 3089 tane yansıma ile WinGX programı dahilindeki SHELXS-97 programından yararlanılarak direkt metod ile kristal yapı çözüldü. $I > 2\sigma(I)$ kriterine göre arıtım işleminde 2013 yansıma için 182 parametre göz önüne alınarak SHELXL-2014 programı sayesinde en küçük kareler metoduyla arıtım yapıldı. Kristale ait deneysel veriler yapı çözümü sonucu aşağıdaki tablolarda verilmiştir. Molekülün şekli ORTEP-III programı kullanılarak Şekil 4.4' deki gibi çizilmiştir. Termal elipsoitler %50 olasılıkla verilmiştir.



Şekil 4.4. Kristalin moleköl yapısının ORTEP-III çizimi.



Şekil 4.5. Kristalin kamera görüntüsü.

Çizelge 4.2. Kristal içeriği ve deneysel veriler.

Formül	$C_{13}H_9F_4N_3$
Formül Ağırlığı	$M = 283.23$
Kristal Sistemi	Monoklinik
Uzay Grubu	$C 2/c$
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	$Z = 8$
Birim Hücre Parametreleri	$a = 27.8808(16) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.4931(3) \text{ \AA}$ $\beta = 106.7450(3)^\circ$
	$c = 17.0798(9) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Kristal Hacmi	$2504.9000(2) \text{ \AA}^3$
Yoğunluk	$D_x = 1.5020 \text{ g/cm}^3$
Soğurma Katsayısı	$\mu(MoK_\alpha) = 0.1340 \text{ mm}^{-1}$
Sıcaklık	$T = 296(2) \text{ K}$
Kristal Rengi	Renksiz
Kristal Boyutları(mm)	$0.1720 \times 0.2230 \times 0.7910$
Kullanılan X-Işını	MoK_α
F(000)	1152
$2\theta_{max}$	28.2890°
R ($F^2 > 2\sigma(F^2)$)	0.0494
wR ($F^2 > 2\sigma(F^2)$)	0.1180
GooF	1.0270
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0.0330
$(\Delta\rho)_{max}$	$0.2280 \text{ (e\AA}^{-3})$
$(\Delta\rho)_{min}$	$-0.2130 \text{ (e\AA}^{-3})$
Ölçülen Yansıma Sayısı	34552
Bağımsız Yansıma Sayısı	3089
Kullanılan Yansıma Sayısı	2013 ($F^2 > 2\sigma(F^2)$)
Kullanılan Parametre Sayısı	182
Ölçümler	Bruker APEX-II CCD
Yapı Çözümü	SHELXS-97 (Sheldrick 2008)
Arıtım	SHELXL-2014 (Sheldrick 2014) En Küçük Kareler Yöntemi-Fark Fourier Yöntemi
Hidrojen Atomlarının Yerleştirilmesi	Geometrik Hesap

Çizelge 4.3. Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ uzunlukları (Å).

Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)	Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)
C1-F2	1.2990(3)	C7-F4	1.3490(2)
C1-F1	1.3270(3)	C8-N1	1.2740(2)
C1-F3	1.3310(3)	C9-N3	1.3350(2)
C1-C2	1.4930(3)	C9-N2	1.3770(2)
C2-C3	1.3750(3)	C9-C10	1.3940(2)
C2-C7	1.3830(3)	C10-C11	1.3710(3)
C3-C4	1.3790(3)	C11-C12	1.3790(3)
C4-C5	1.3780(3)	C12-C13	1.3640(3)
C5-C6	1.3880(2)	C13-N3	1.3430(2)
C6-C8	1.4570(2)	N1-N2	1.3570(2)

Çizelge 4.4. Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ açıları (°).

Atomlar	Bağ Açıları (°)	Atomlar	Bağ Açıları (°)
F2-C1-F1	107.4000(2)	F4-C7-C2	118.9000(2)
F2-C1-F3	106.3000(3)	F4-C7-C6	118.1000(2)
F1-C1-F3	105.0000(2)	C2-C7-C6	123.0000(2)
F2-C1-C2	113.4000(2)	N1-C8-C6	120.2000(2)
F1-C1-C2	112.0000(3)	N3-C9-N2	114.8000(1)
F3-C1-C2	112.2000(2)	N3-C9-C10	123.2000(2)
C3-C2-C7	118.5000(2)	N2-C9-C10	122.0000(2)
C3-C2-C1	121.6000(2)	C11-C10-C9	117.9000(2)
C7-C2-C1	119.9000(2)	C10-C11-C12	120.1000(2)
C2-C3-C4	120.2000(2)	C13-C12-C11	117.7000(2)
C5-C4-C3	120.2000(2)	N3-C13-C12	124.6000(2)
C4-C5-C6	121.3(2)	C8-N1-N2	117.0000(1)
C7-C6-C5	116.7(2)	N1-N2-C9	119.1000(1)
C7-C6-C8	120.7(2)	C9-N3-C13	116.5000(2)
C5-C6-C8	122.6(2)		

Çizelge 4.5. Kristalin hidrojen atomu dışındaki atomlar arası torsiyon açıları (°).

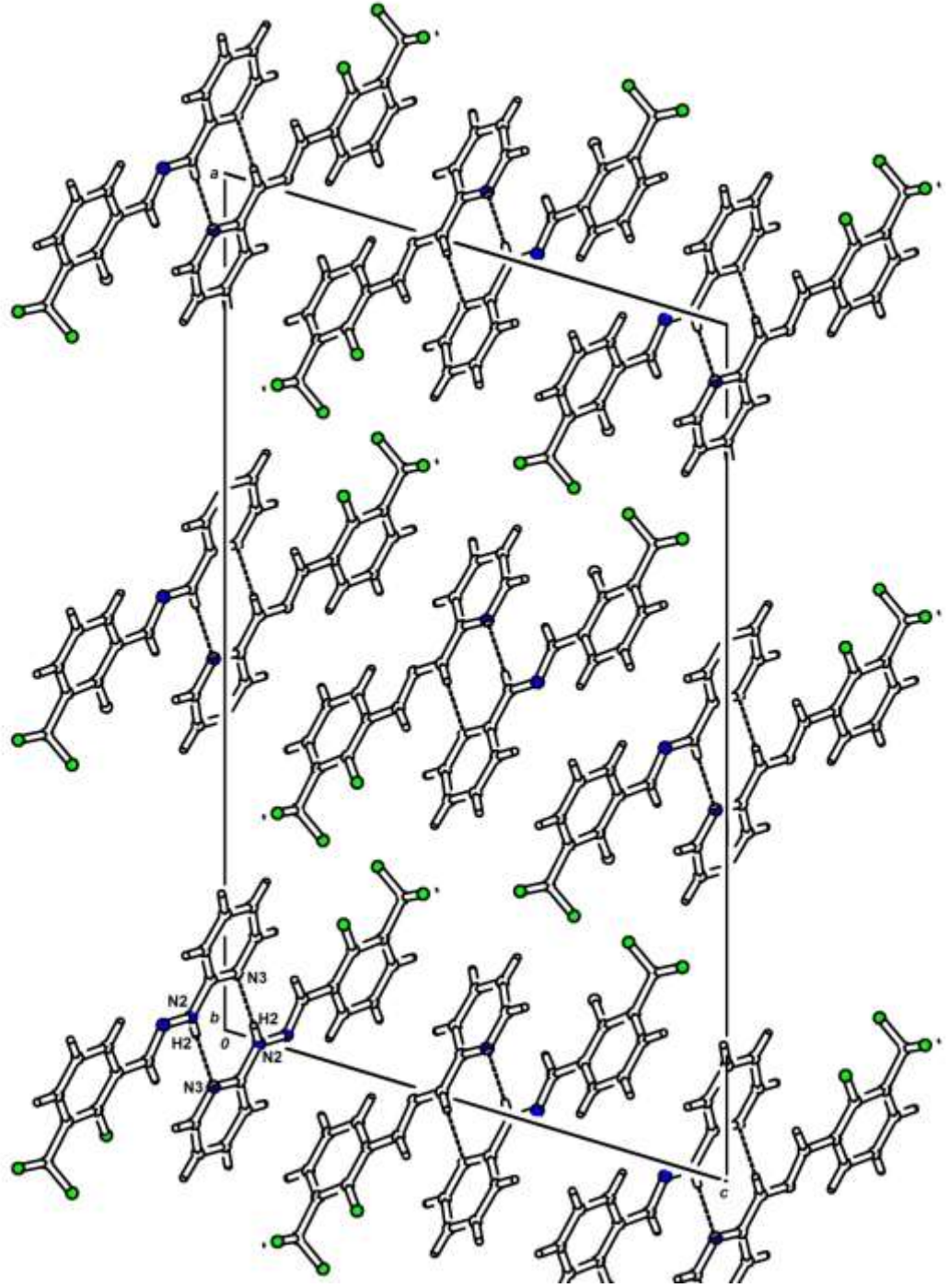
Atomlar	Torsiyon Açıları(°)	Atomlar	Torsiyon Açıları(°)
F2-C1-C2-C3	-119.8000(3)	C8-C6-C7-F4	0.6000(2)
F1-C1-C2-C3	2.0000(3)	C5-C6-C7-C2	1.3000(3)
F3-C1-C2-C3	119.8000(3)	C8-C6-C7-C2	-179.2000(2)
F2-C1-C2-C7	60.1000(3)	C7-C6-C8-N1	174.1000(2)
F1-C1-C2-C7	-178.1000(2)	C5-C6-C8-N1	-6.4000(3)
F3-C1-C2-C7	-60.4000(3)	N3-C9-C10-C11	-0.1000(3)
C7-C2-C3-C4	-0.9000(3)	N2-C9-C10-C11	179.9000(2)
C1-C2-C3-C4	178.9000(2)	C9-C10-C11-C12	0.5000(3)
C2-C3-C4-C5	0.3000(3)	C10-C11-C12-C13	-0.3000(3)
C3-C4-C5-C6	1.2000(3)	C11-C12-C13-N3	-0.1000(3)
C4-C5-C6-C7	-1.9000(3)	C6-C8-N1-N2	-179.0000(2)
C4-C5-C6-C8	178.6000(2)	C8-N1-N2-C9	-176,4000(2)
C3-C2-C7-F4	-179.7000(2)	N3-C9-N2-N1	-177.9000(1)
C1-C2-C7-F4	0.4000(3)	C10-C9-N2-N1	2.1000(2)
C3-C2-C7-C6	0.1000(3)	N2-C9-N3-C13	179.6000(2)
C1-C2-C7-C6	-179.8000(2)	C10-C9-N3-C13	-0.3000(2)
C5-C6-C7-F4	-178.9000(2)	C12-C13-N3-C9	0.5000(3)

Kristal molekülleri arasında tespit edilen hidrojen bağının geometrisi Çizelge 4.6’ da verilmiştir. Bunun yanı sıra PLATON programı kullanılarak moleküller arası hidrojen bağı ve molekülün birim hücre içindeki durumu gösterimi Şekil 4.6’ daki gibi elde edilmiştir.

Çizelge 4.6. Hidrojen bağ geometrisi(Å,°).

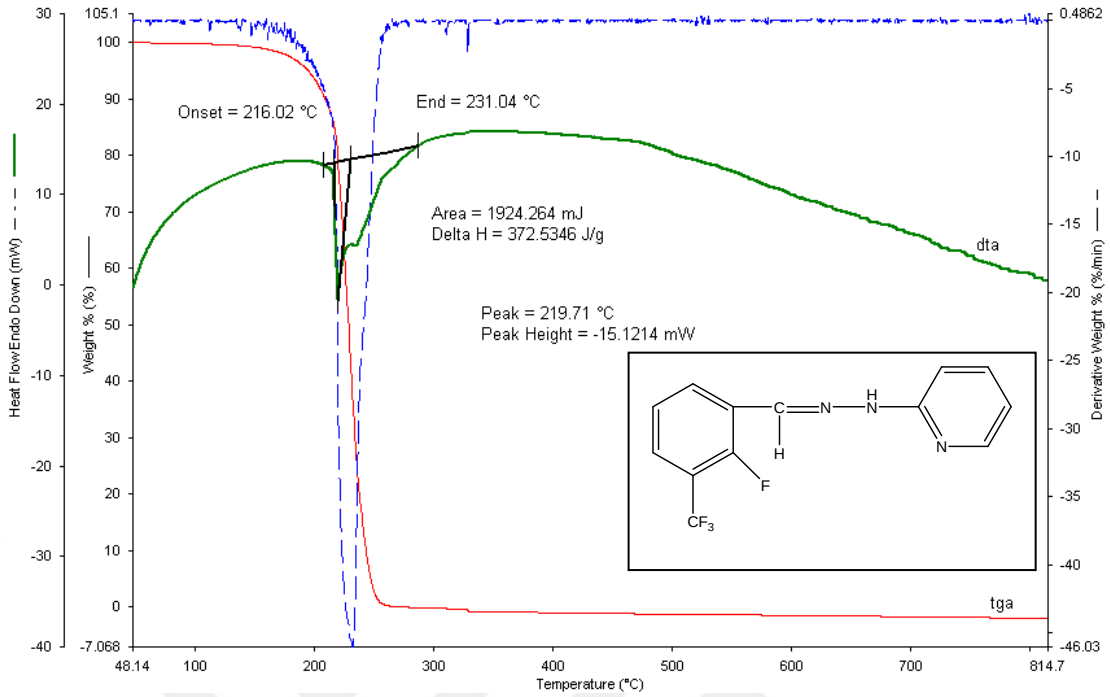
D-H.....A	D-H	H.....A	D....A	D-H.....A
N2-H2.....N3 ⁽¹⁾	0.8600	2.2500	3.0970(2)	170.3000

Simetri Kodu: (1) -x+1, -y, -z+2



Şekil 4.6. Moleküldeki hidrojen bağı ve molekülün b eksenı boyunca paketlenişı.

4.1.1.6. Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu



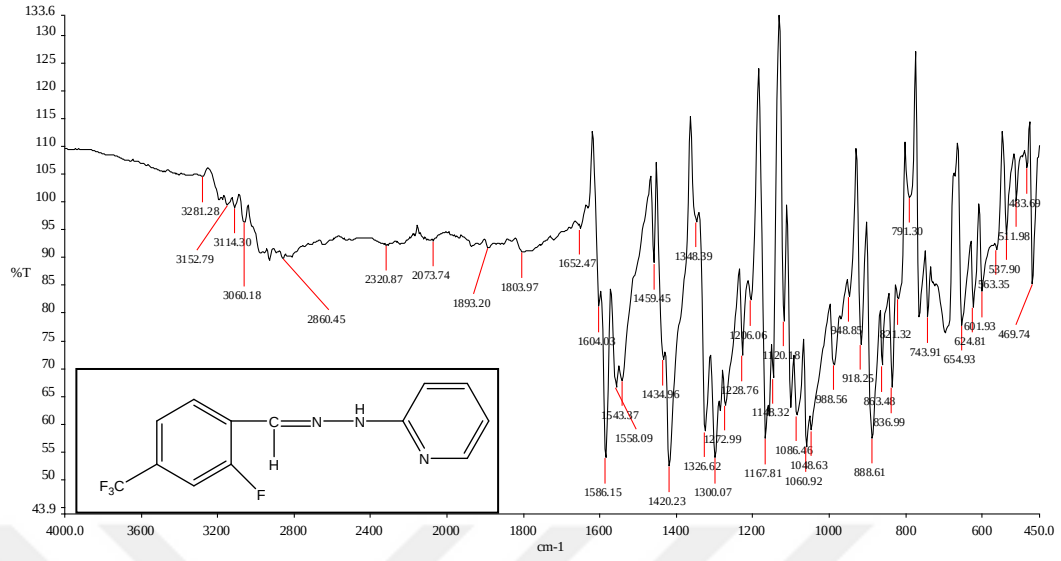
Şekil 4.7. 2F3FMPyH için TGA spekturumu.

Katı örneklerin termal özellikleri perkin elmer marka Diamond model Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ve Termal Gravimetri (TG) sistemiyle incelendi. Ölçüm alınırken Sistem 200 mL/dak azot akış hızında ve 10 der/dak ısıtma hızıyla çalıştırıldı. Örnek miktarı 2-20 mg arası çalışıldı. Termal gravimetrik analiz spekturumu incelendiğinde 216.0200 °C'dan itibaren aromatik grupların kuvvetli bir şekilde ayrılmaya başladığını görüyoruz. Bu ayrılma 300 °C'ye kadar devam etmekte organik gruplar için beklenen sıcaklık da budur. Madde saf olduğu için bu sıcaklıktan sonra ayrılma sabit olarak devam etmektedir. Numunenin DTA spekturumuna baktığımızda ise 219.7100 °C'de erime noktası olduğu görülmektedir. Numunenin absorbladığı enerji miktarı ise 372.5346 J/g dır. -F ve -CF₃ süstitüentlerinin konumlarının orto konumunda olması ve -F'un yüksek elektronegatifliği ve yoğun elektron yoğunluğundan, sterik engel ve rezonansa gelme durumlarındaki zorluklardan dolayı, aromatik halkaya bağlı grupların ayrılması için yüksek enerjiye ihtiyaç olduğu TGA spekturumundan gözlenmektedir.

4.1.2. Türev 2: 2F4FMPyH

Bu hidrazon türevini hazırlamak için 2-hidrazinopiridin çözeltisi 2-flor-4-(triflormetil)benzaldehit çözeltisine yavaş yavaş eklenmesi sonucu kristal elde edildi.

4.1.2.1. FTIR spektrumu

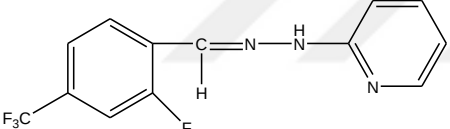


Şekil 4.8. 2F4FMPyH 'nın FTIR spektrumu.

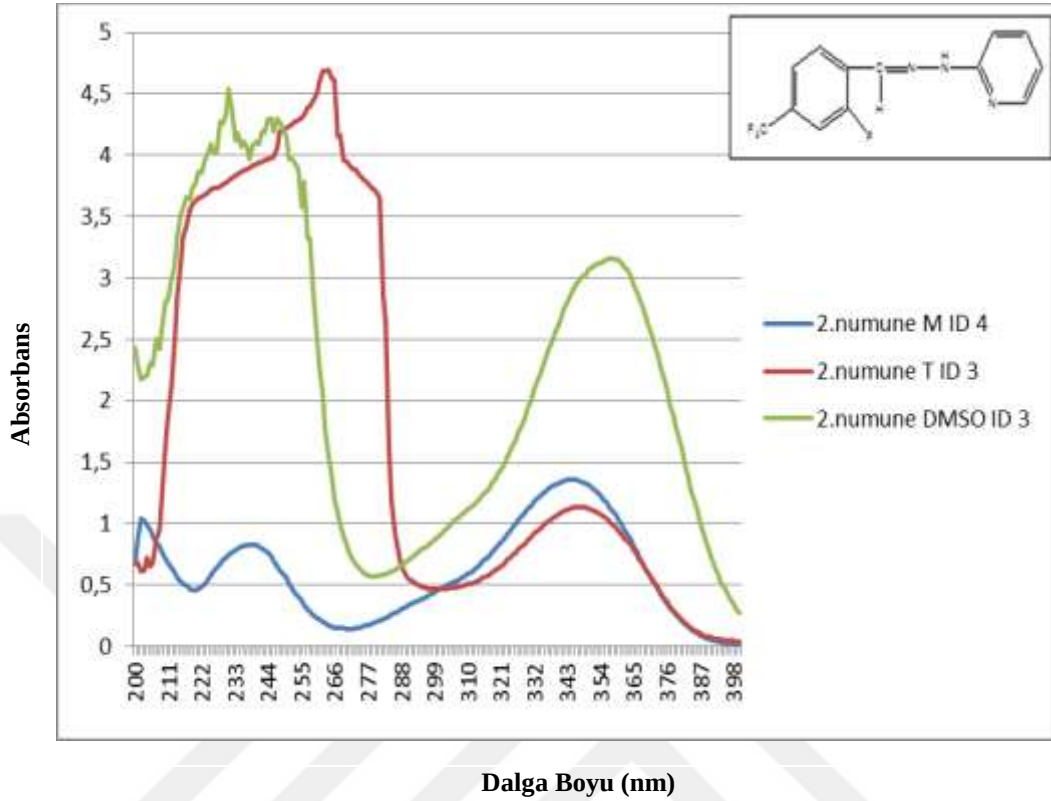
3281 cm⁻¹ deki gerilme piki N-H bandına aittir. 3152-3114 cm⁻¹ deki pikler aromatik C-H titreşimlerini, 3060 cm⁻¹ deki pik alifatik C-H titreşimlerini temsil etmektedir. 1586 cm⁻¹ deki gerilme piki C=N titreşimlerini, 1543-1167 cm⁻¹ arasında bulunan titreşimler aromatik C=C titreşimlerini temsil etmektedir. 1148 cm⁻¹ de gözlenen pik =C-F titreşimlerini ve 1086, 1060, 1048 cm⁻¹ deki pikler yapıda bulunan C-F titreşimlerini temsil etmektedir. Parmak izi bölgesi 988-470 cm⁻¹ deki piklerdir.

4.1.2.2. Elementel Analiz Verileri

Çizelge 4.7. 2F4FMPyH'nin deneysel verileri.

					Elementel Analiz					
					% C		% N		% H	
Kısaltma	Moleküler Formül	Moleküler Ağırlık	Renk	Verim %	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel
2F4FMPyH	C ₁₃ H ₉ N ₃ F ₄	283.2300	Renksiz	75.4710	55.1290	58.9360	14.8360	13.7650	3.2030	3.8460

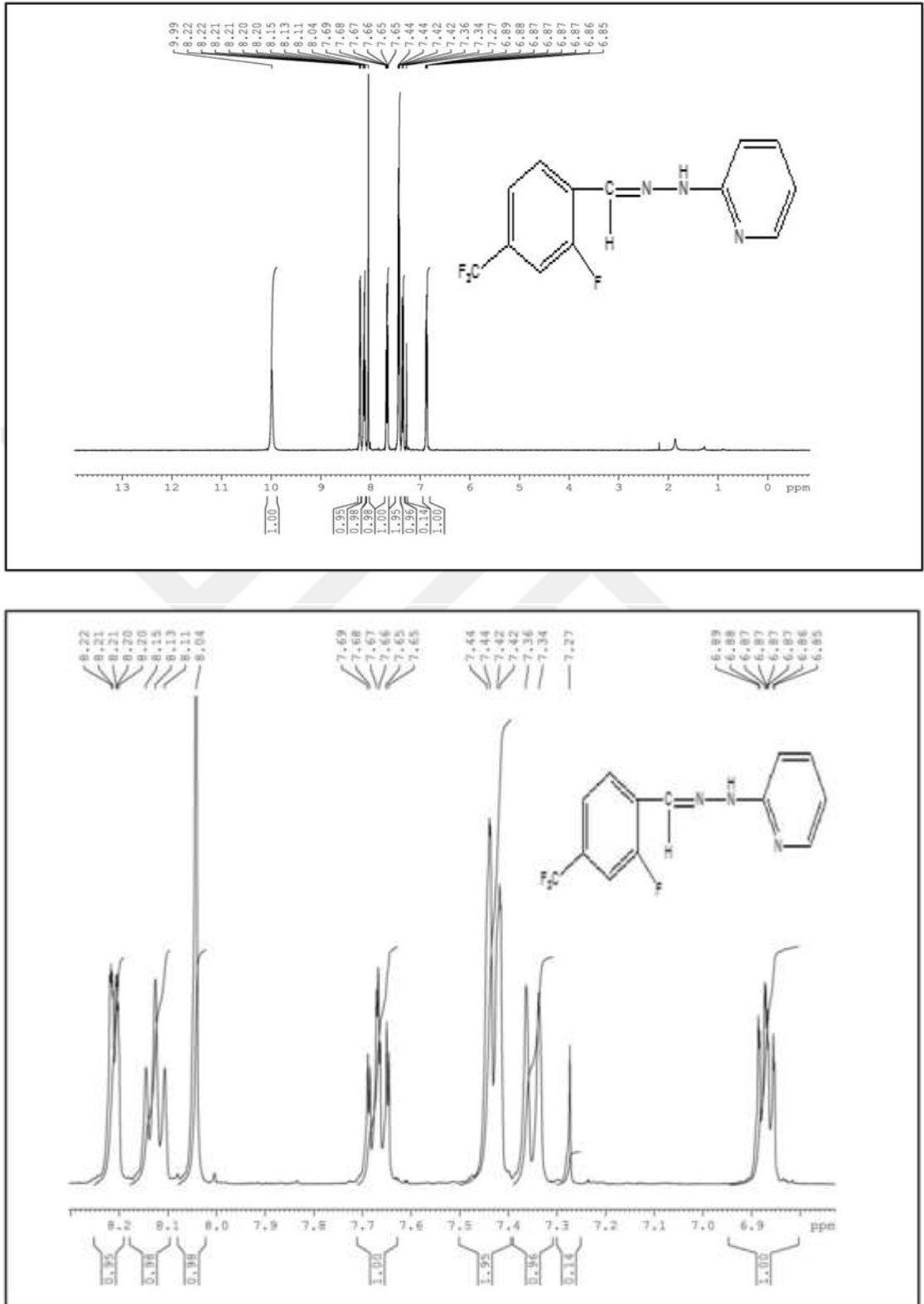
4.1.2.3. UV-VIS spektrumu



Şekil 4.9. 2F4FMPyH için UV-VIS spektrumu.

Bu çalışmada, ultraviole-görünür (UV-VIS) spektrumunda Schiff bazının yapısına bağlı olarak $\lambda_{\max}$ pik değerleri genellikle 200-360 nm aralığında gözlemlenmiştir. Söz konusu pikler molekül yapısında bulunan HC=N ve aromatik C=C gruplarına bağlı $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada çözücü olarak DMSO kullanıldığında $\lambda_1 = 231$ nm ve $\lambda_2 = 357$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, bu dalga boylarına karşılık gelen absorbans değerleri sırasıyla 4.5410 ve 3.1630’dır. Toluende ise $\lambda_1 = 264$ nm ve $\lambda_2 = 347$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 4.6910 ve 1.1330’dır. Çözücü olarak metanol kullanıldığında ise $\lambda_1 = 202$ nm ve $\lambda_2 = 344$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 1.0390 ve 1.3580’ dir.

4.1.2.4. H- NMR spektrumu



Şekil 4.10. 2F4FMPyH için H-NMR spektrumu.

Yaklaşık 9.9000 ppm’de görülen singlet pik N-H pikidir. 8.0300 ppm’de ki pik –CH=N imin grubuna aittir. 6.8000-8.3000 ppm aralığındaki pikler aromatik halkadaki C-H’lara aittir. -F ve –CF₃ süstitüentlerinin konumlarının değışip meta konumda yönlenmesi elektronegatiflik yönünden farklılığa sebep omuş ve NH pik değerin kimyasal çevresinde e⁻ yoğunluğu değışmiştir. Eser düzeyde 7.2700 ppm’de dötero değışimli çözücünün karakteristik pikleri vardır, bir diğeri de 1.5000 ppm’ de vardır. (Dötero değışimli çözücü olarak kloroform kullanılmıştır). Kristallenmeden gelen metanol pikleri 1 ppm civarında gözlenmiştir.

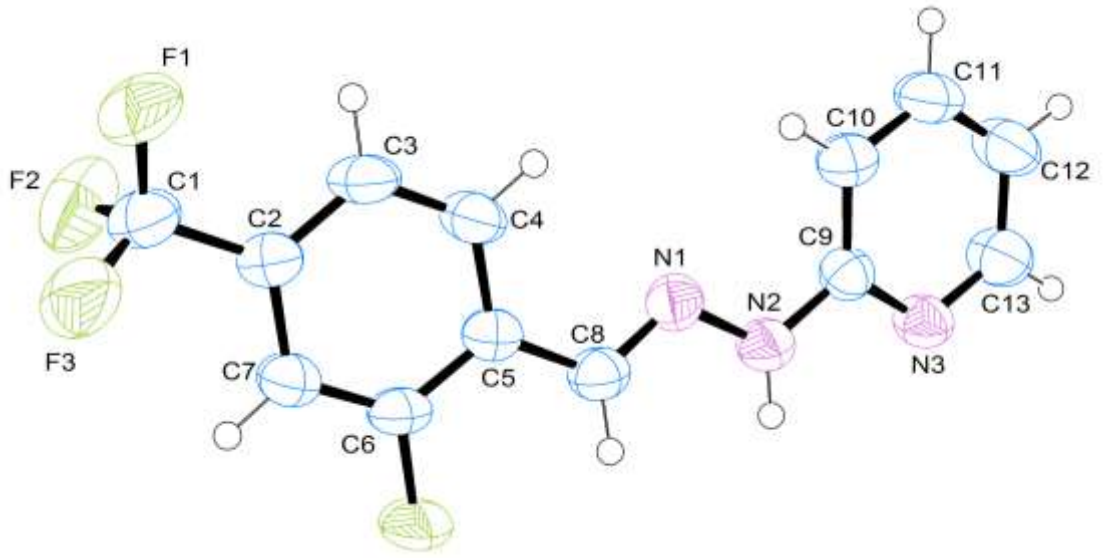
4.1.2.5. X-Işını kırınım çalışması

Bruker Smart Breeze tek kristal difraktometresinde 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl) hydrazine kristali için şiddet verileri 0.7107 Å dalga boylu MoK_α ışınımı kullanılarak Bruker APEX-II CCD dedektör ile toplandı. Birim hücre parametreleri 7073 yansıma kullanılarak belirlendi. Elde edilen parametrelere göre *P* 2₁/*c* uzay grubunda yapının monoklinik sistemde kristalleştığı gözlemlendi.

Bulunan verilere multi-scan soğurma ile düzeltme uygulandı. Yapılan 27730 adet deneysel yansımadan bağımsız 3114 tane yansıma ile WinGX programı dahilindeki SHELXS-97 programından yararlanılarak direkt metod ile kristal yapı çözüldü. *I* > 2σ(*I*) kriterine göre arıtım işleminde 1881 yansıma için 182 parametre göz önüne alınarak SHELXL-2014 programı sayesinde en küçük kareler metoduyla arıtım yapıldı. Kristale ait deneysel veriler yapı çözümünü sonucu aşağıdaki tablolarda verilmiştir. Molekülün şekli ORTEP-III programı kullanılarak Şekil 4.12’ deki gibi çizilmiştir. Termal elipsoidler %50 olasılıkla verilmiştir.



Şekil 4.11. Kristalin kamera görüntüsü.



Şekil 4.12. Kristalin molekül yapısının ORTEP-III çizimi.

Çizelge 4.8. Kristal içeriği ve deneysel veriler.

Formül	$C_{13}H_9F_4N_3$
Formül Ağırlığı	$M = 283.2300$
Kristal Sistemi	Monoklinik
Uzay Grubu	$P 2_1/c$
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	$Z = 4$
Birim Hücre Parametreleri	$a = 5.8455(1)\text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$
	$b = 18.8142(5)\text{\AA}$ $\beta = 100.7750(1)^\circ$
	$c = 11.5707(3)\text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Kristal Hacmi	$1250.0900(5) \text{\AA}^3$
Yoğunluk	$D_x = 1.5050 \text{ g/cm}^3$
Soğurma Katsayısı	$\mu(MoK_\alpha) = 0.1340 \text{ mm}^{-1}$
Sıcaklık	$T = 296(2)\text{K}$
Kristal Rengi	Renksiz
Kristal Boyutları(mm)	$0.0960 \times 0.1900 \times 0.8590$
Kullanılan X-Işını	MoK_α
F(000)	576
$2\theta_{max}$	28.4110°
R $(F^2 > 2\sigma(F^2))$	0.0555
wR $(F^2 > 2\sigma(F^2))$	0.1387
GooF	1.0290
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0.0430
$(\Delta\rho)_{max}$	$0.2950 (e\text{\AA}^{-3})$
$(\Delta\rho)_{min}$	$-0.2300 (e\text{\AA}^{-3})$
Ölçülen Yansıma Sayısı	27730
Bağımsız Yansıma Sayısı	3114
Kullanılan Yansıma Sayısı	1881 $(F^2 > 2\sigma(F^2))$
Kullanılan Parametre Sayısı	182
Ölçümler	Bruker APEX-II CCD
Yapı Çözümü	SHELXS-97 (Sheldrick 2008)
Arıtım	SHELXL-2014 (Sheldrick 2014) En Küçük Kareler Yöntemi-Fark Fourier Yöntemi
Hidrojen Atomlarının Yerleştirilmesi	Geometrik Hesap

Çizelge 4.9. Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ uzunlukları (Å).

Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)	Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)
C1-F1	1.3280(2)	C6-C7	1.3670(3)
C1-F2	1.3330(3)	C8-N1	1.2740(2)
C1-F3	1.3210(2)	C9-N2	1.3730(2)
C1-C2	1.4870(3)	C9-N3	1.3370(2)
C2-C3	1.3840(3)	C9-C10	1.3920(3)
C2-C7	1.3870(2)	C10-C11	1.3640(3)
C3-C4	1.3720(3)	C11-C12	1.3770(3)
C4-C5	1.3960(2)	C12-C13	1.3750(3)
C5-C6	1.3800(3)	C13-N3	1.3360(3)
C5-C8	1.4550(3)	N1-N2	1.3550(2)
C6-F4	1.3560(2)		

Çizelge 4.10. Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ açıları (°).

Atomlar	Bağ Açıları (°)	Atomlar	Bağ Açıları (°)
F3-C1-F1	106.5000(2)	F4-C6-C5	117.9000(2)
F3-C1-F2	105.5000(2)	C7-C6-C5	124.4000(2)
F1-C1-F2	105.3000(2)	C6-C7-C2	118.1000(2)
F3-C1-C2	113.1000(2)	N1-C8-C5	120.7000(2)
F1-C1-C2	113.2000(2)	N3-C9-N2	115.2000(2)
F2-C1-C2	112.5000(2)	N3-C9-C10	122.6000(2)
C3-C2-C7	119.8000(2)	N2-C9-C10	122.2000(2)
C3-C2-C1	121.0000(2)	C11-C10-C9	118.5000(2)
C7-C2-C1	119.2000(2)	C10-C11-C12	120.0000(2)
C4-C3-C2	120.2000(2)	C13-C12-C11	117.6000(2)
C3-C4-C5	121.7000(2)	N3-C13-C12	124.2000(2)
C6-C5-C4	115.8000(2)	C8-N1-N2	117.1000(2)
C6-C5-C8	121.0000(2)	N1-N2-C9	119.4000(2)
C4-C5-C8	123.2000(2)	C13-N3-C9	117.1000(2)
F4-C6-C7	117.8000(2)		

Çizelge 4.11. Kristalin hidrojen atomu dışındaki atomlar arası torsiyon açıları (°).

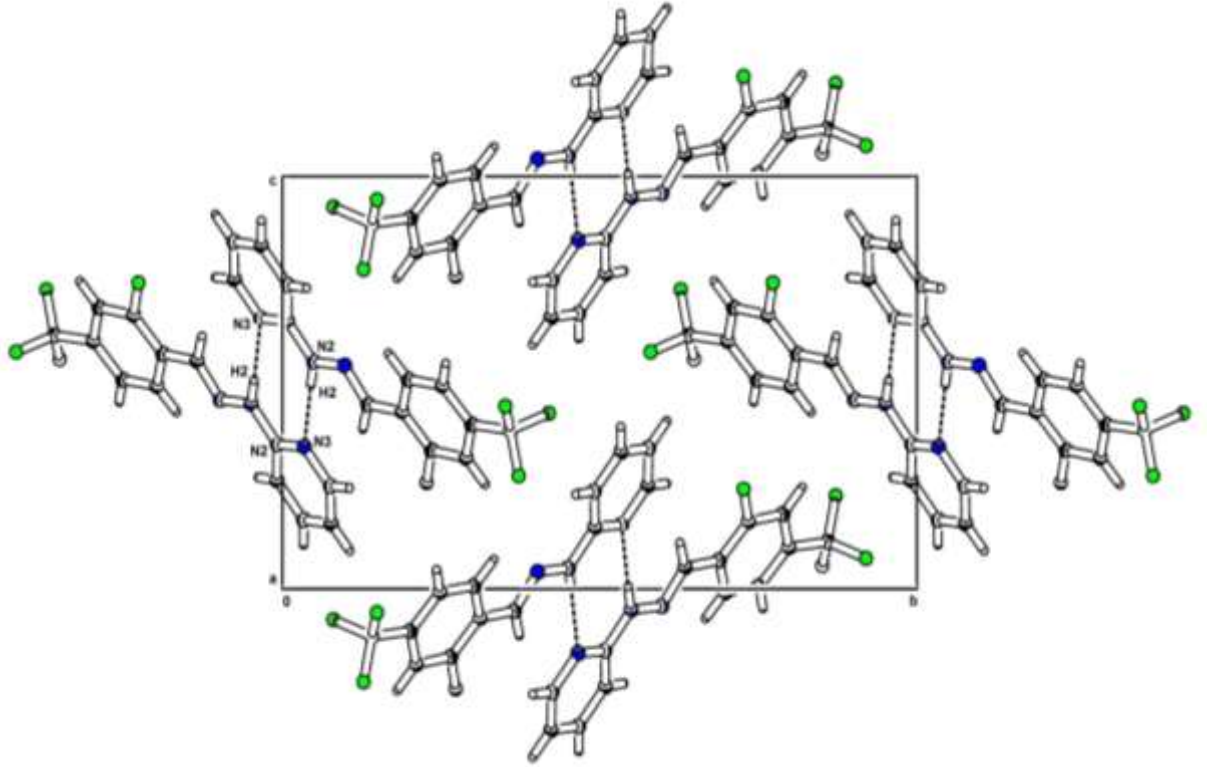
Atomlar	Torsiyon Açıları(°)	Atomlar	Torsiyon Açıları(°)
F3-C1-C2-C3	-142.8000(2)	C3-C2-C7-C6	-1.1000(3)
F1-C1-C2-C3	-21.5000(3)	C1-C2-C7-C6	176.5000(2)
F2-C1-C2-C3	97.7000(2)	C6-C5-C8-N1	171.4000(2)
F3-C1-C2-C7	39.7000(3)	C4-C5-C8-N1	-7.8000(3)
F1-C1-C2-C7	160.9000(2)	N3-C9-C10-C11	1.6000(3)
F2-C1-C2-C7	-79.8000(2)	N2-C9-C10-C11	-179.2000(2)
C7-C2-C3-C4	1.3000(3)	C9-C10-C11-C12	-0.9000(3)
C1-C2-C3-C4	-176.3000(2)	C10-C11-C12-C13	-0.4000(4)
C2-C3-C4-C5	0.7000(3)	C11-C12-C13-N3	1.2000(4)
C3-C4-C5-C6	-2.7000(3)	C5-C8-N1-N2	-179.3000(2)
C3-C4-C5-C8	176.5000(2)	C8-N1-N2-C9	-178.9000(2)
C4-C5-C6-F4	-179.1000(2)	N3-C9-N2-N1	-174.5000(2)
C8-C5-C6-F4	1.7000(3)	C10-C9-N2-N1	6.2000(3)
C4-C5-C6-C7	2.9000(3)	C12-C13-N3-C9	-0.5000(3)
C8-C5-C6-C7	-176.3000(2)	N2-C9-N3-C13	179.8000(2)
F4-C6-C7-C2	-179.1000(2)	C10-C9-N3-C13	-0.9000(3)
C5-C6-C7-C2	-1.1000(3)		

Kristal molekülleri arasında tespit edilen hidrojen bağının geometrisi Çizelge 4.12’ de verilmiştir. Bunun yanı sıra PLATON programı kullanılarak moleküller arası hidrojen bağı ve molekülün birim hücre içindeki durumu gösterimi Şekil 4.13’ deki gibi elde edilmiştir.

Çizelge 4.12. Hidrojen bağ geometrisi(Å,°).

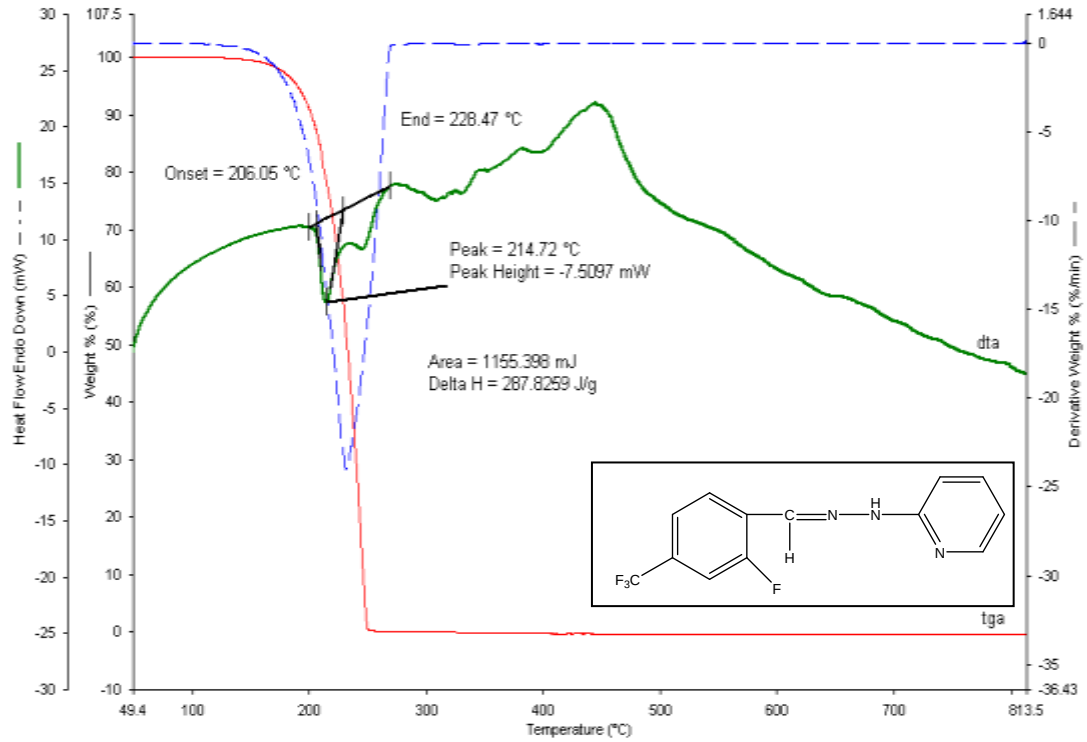
D-H.....A	D-H	H.....A	D....A	D-H.....A
N2-H2.....N3 ⁽¹⁾	0.8600	2.2200	3.0770(2)	176.8000

Simetri Kodu: (1) $-x-1, -y+1, -z$



Şekil 4.13. Moleküldeki hidrojen bağı ve molekülün a eksenı boyunca paketlenişı.

4.1.2.6. Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu



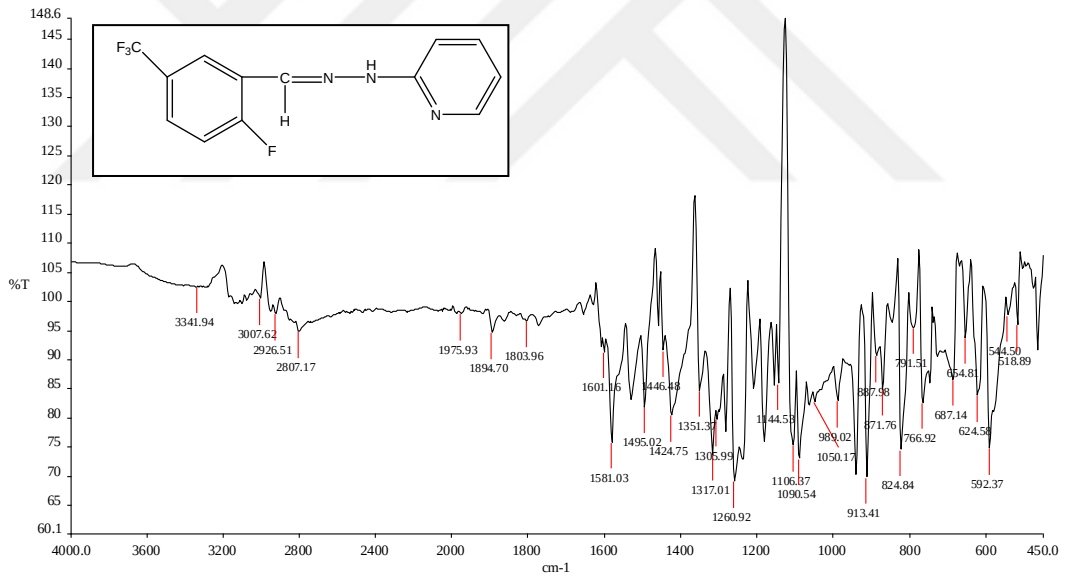
Şekil 4.14. 2F4FMPyH için TGA spekturumu.

Termal gravimetrik analiz spekturumundan 206.0500 °C'den itibaren aromatik grupların kuvvetli bir şekilde ayrılmaya başladığını görüyoruz. Bu ayrılma 300°C'ye kadar devam etmektedir. Maddenin saf olduğu yorumuna TGA ve DTA eğrilerinde dalgalanmaların gözlenmemesinden ulaşılabilir. Numunenin DTA spekturumuna baktığımızda ise 214.7200°C'de erime noktası olduğu görülmektedir. Absorbladığı enerji değerine bakılırsa 287.8259 J/g olduğu gözlenmiştir. Bu durum bileşiğin meta konumunda bağlanması ve meta konumunda elektron yoğunluğun az olup zor ayrılabilmenin sağlanması ile ilişkilidir.

4.1.3. Türev 3: 2F5FMPyH

Bu hidrazon türevini hazırlamak için 2-hidrazinopiridin çözeltisi 2-flor-5-(triflormetil)benzaldehit çözeltisine yavaş yavaş eklenmesi sonucu kristal elde edildi.

4.1.3.1. FTIR spektrumu

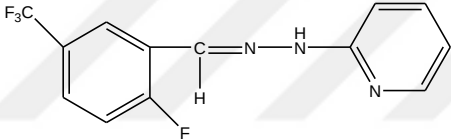


Şekil 4.15. 2F5FMPyH 'nın FTIR spektrumu.

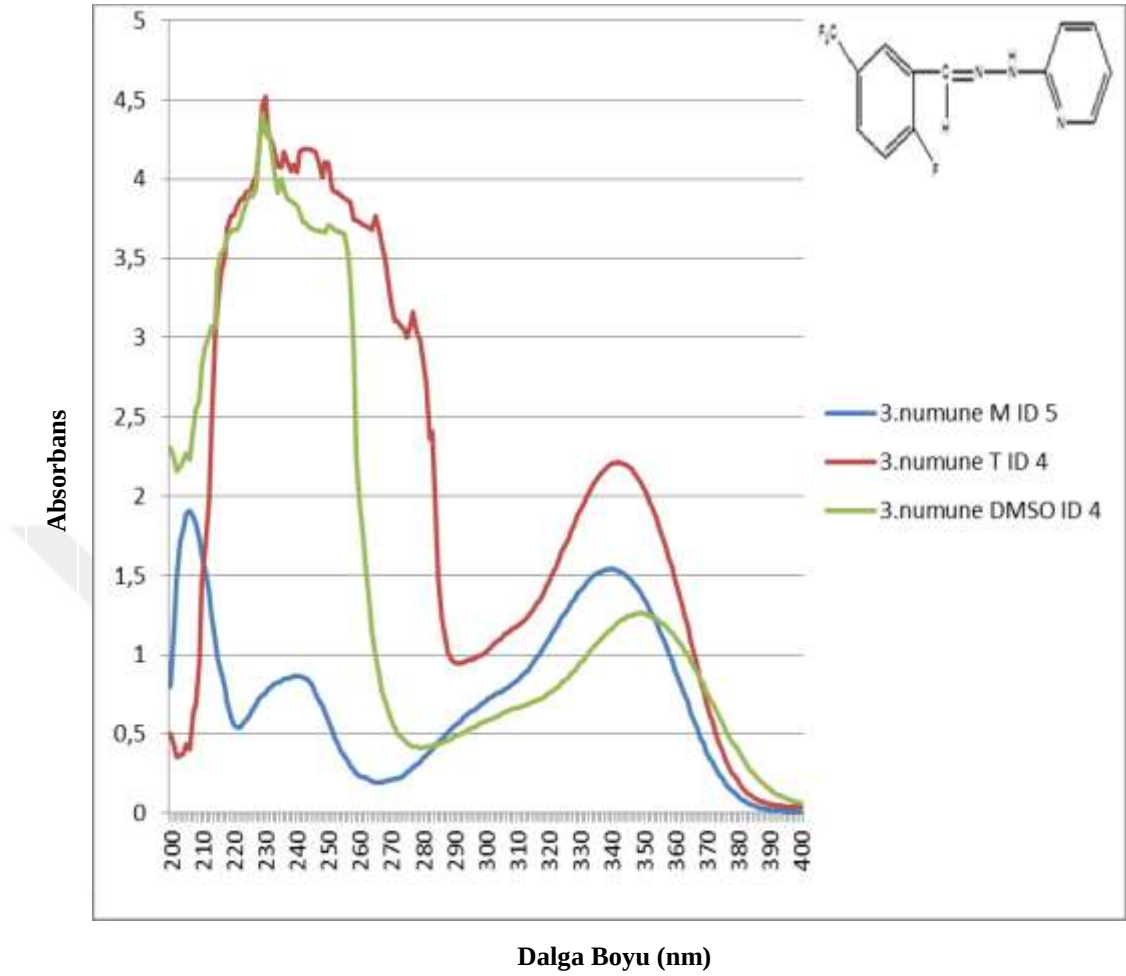
3341 cm⁻¹ deki gerilme piki N-H bandına aittir. 3007-2926 cm⁻¹ deki pikler aromatik C-H titreşimlerini, 2807 cm⁻¹ deki pik alifatik C-H titreşimlerini temsil etmektedir. 1581 cm⁻¹ deki gerilme piki C=N titreşimlerini, 1495-1260 cm⁻¹ arasında bulunan titreşimler aromatik C=C titreşimlerini temsil etmektedir. 1144 cm⁻¹ de gözlenen pik =C-F titreşimlerini ve 1106, 1090, 1050 cm⁻¹ deki pikler yapıda bulunan C-F titreşimlerini temsil etmektedir. Parmak izi bölgesi 913-519 cm⁻¹ deki piklerdir.

4.1.3.2. Elementel analiz verileri

Çizelge 4.13. 2F5FMPyH'nin deneysel verileri.

					Elementel Analiz					
					% C		% N		% H	
Kısaltma	Moleküler Formül	Moleküler Ağırlık	Renk	Verim %	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel
2F5FMPyH	C ₁₃ H ₉ N ₃ F ₄	283.2300	Renksiz	74.9830	55.1290	56.4610	14.8360	13.7670	3.2030	3.5130

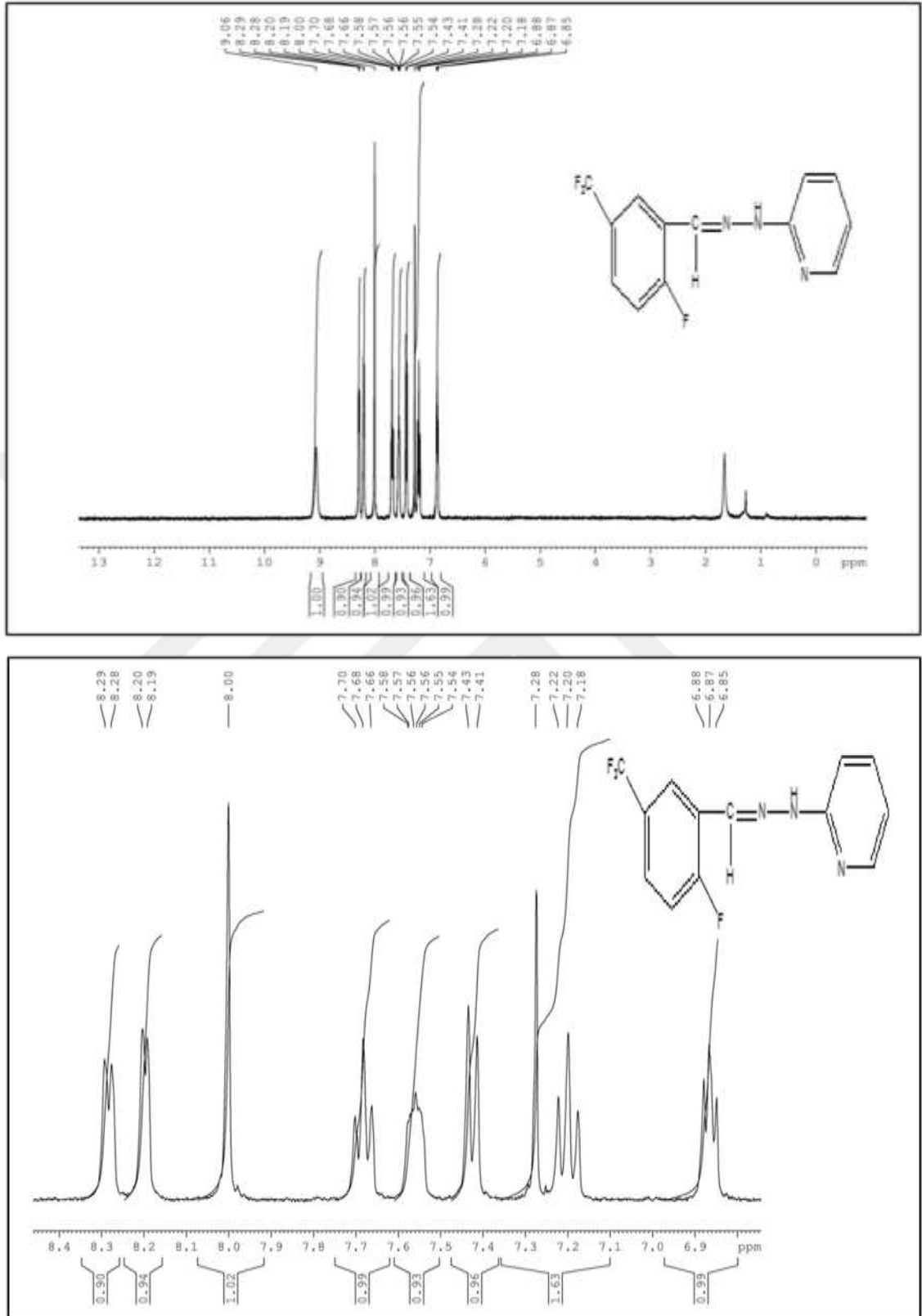
4.1.3.3. UV-VIS spektrumu



Şekil 4.16. 2F5FMPyH için UV-VIS spektrumu.

Bu çalışmada, ultraviyole-görünür (UV-VIS) spektrumunda Schiff bazının yapısına bağlı olarak $\lambda_{\max}$ pik değerleri genellikle 200-360 nm aralığında gözlemlenmiştir. Söz konusu pikler molekül yapısında bulunan HC=N ve aromatik C=C gruplarına bağlı $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada çözücü olarak DMSO kullanıldığında $\lambda_1 = 231$ nm ve $\lambda_2 = 349$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, bu dalga boylarına karşılık gelen absorbans değerleri sırasıyla 4.3420 ve 1.3580’dir. Toluende ise $\lambda_1 = 230$ nm ve $\lambda_2 = 342$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 4.5200 ve 2.2140’dir. Çözücü olarak metanol kullanıldığında ise $\lambda_1 = 206$ nm ve $\lambda_2 = 340$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 1.9060 ve 1.5410’ dir.

4.1.3.4. ¹H- NMR spektrumu



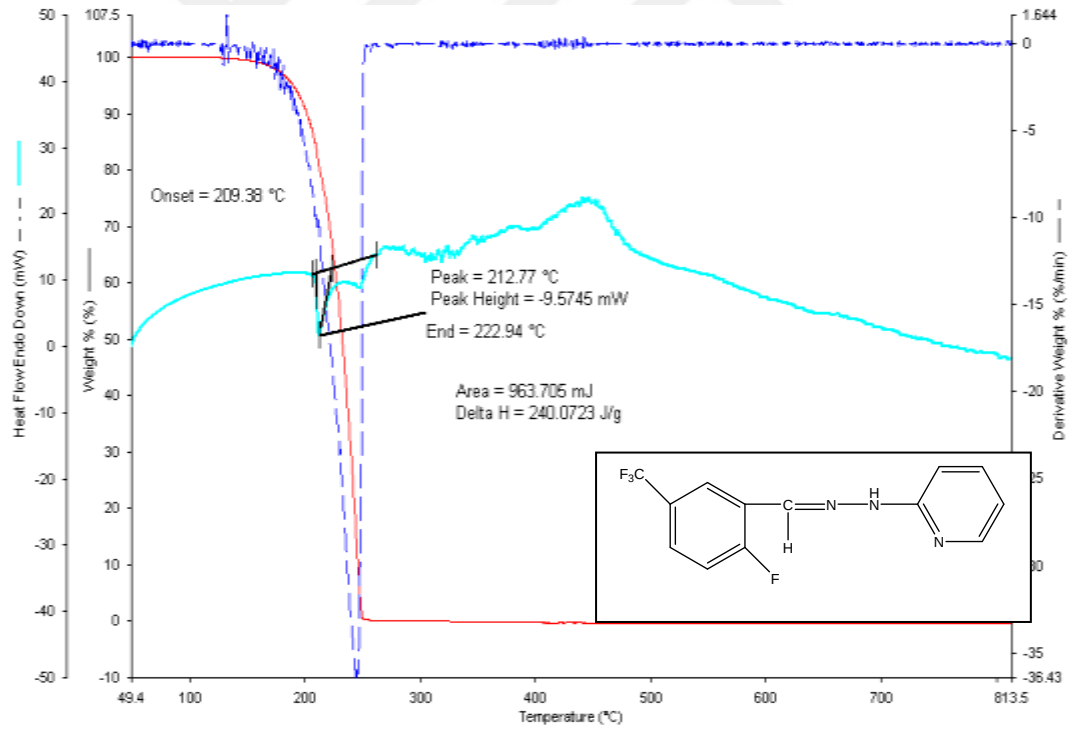
Şekil 4.17. 2F5FMPyH için ¹H-NMR spektrumu.

9.2000 ppm’de görülen singlet pik N-H pikidir. 8.0300 ppm’de ki pik –CH=N imin grubuna aittir. 6.8000-8.3000 ppm aralığındaki pikler aromatik halkadaki C-H’lara aittir. -F ve –CF₃ süstitüentlerinin konumlarının değişip para konumda yönelmesi elektronegetiflik yönünden farklılığa sebep olmuş ve NH pik değerinin kimyasal çevresinde e⁻ yoğunluğu değişmiştir. Eser düzeyde 7.2700 ppm’de dötero değişimli çözücünün karakteristik pikleri vardır, bir diğeri de 1.5000 ppm’ de vardır. (Dötero değişimli çözücü olarak kloroform kullanılmıştır). Kristallenmeden gelen metanol pikleri 1-1.5000 ppm’de gözlenmiştir.

4.1.3.5. X-Işını kırınım çalışması

Bu numunede X-Işını Kırınımı çalışacak kalitede kristal oluşturulamamıştır. Dolayısıyla X-Işını Kırınımı metodu kullanılarak yapısı aydınlatılamamıştır.

4.1.3.6. Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu



Şekil 4.18. 2F5FMPyH için TGA spekturumu.

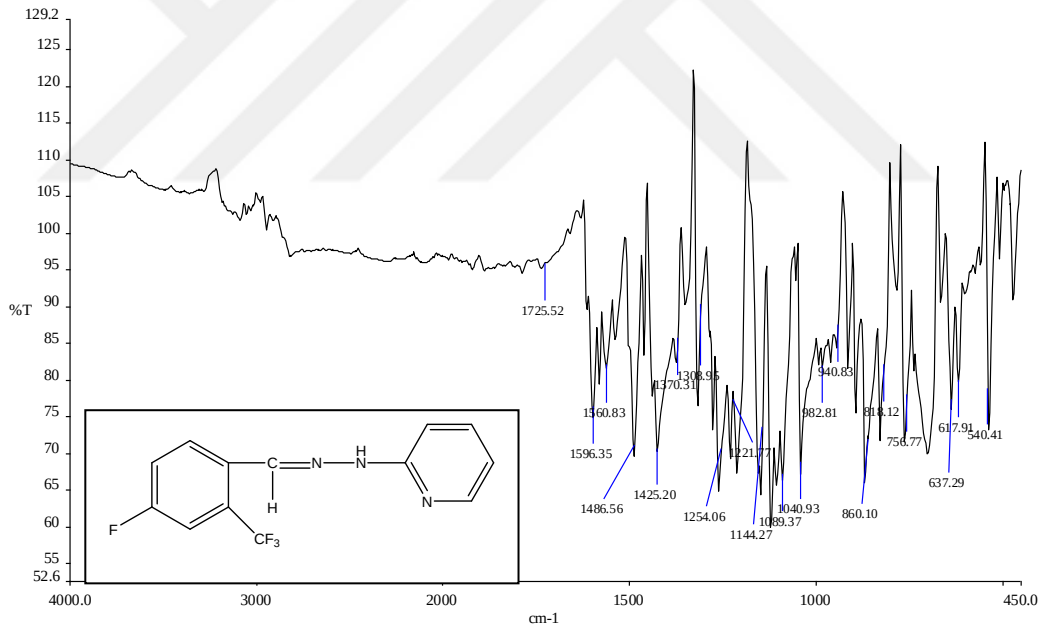
Termal gravimetrik analiz spekturumundan 209.3800 °C’den itibaren aromatik grupların kuvvetli bir şekilde ayrılmaya başladığını görüyoruz. Bu ayrılma 300 °C civarlarına kadar devam etmektedir. Numunenin DTA spekturumuna baktığımızda ise 212.7700 °C’de erime noktası olduğu görülmektedir. Absorbladığı enerji değerine

bakılırsa 240.0723 J/g olduğu gözlenmiştir. Bu durum bileşiğin para konumunda bağlanması ve para konumunda elektron yoğunluğun en az olup kolay ayrılabilmenin sağlanması ile ilişkilidir, -F ve -CF₃ süstituentlerinin konumlarının para konumunda olması ve -F'un yüksek elektronegatifliği ve yoğun elektron yoğunluğundan, sterik engel bakımından birbirine en uzak pozisyonda olması ve halkadaki elektron yoğunluğunun kolay dağılmasından dolayı, aromatik halkaya bağlı grupların ayrılması için düşük enerjiye ihtiyaç olduğu TGA spektrumundan gözlenmektedir.

4.1.4. Türev 4: 4F2FMPyH

Bu hidrazon türevini hazırlamak için 2-hidrazinopiridin çözeltisi 4-flor-2-(triflormetil) benzaldehit çözeltisine yavaş yavaş eklenmesi sonucu kristal elde edildi.

4.1.4.1. FTIR spektrumu

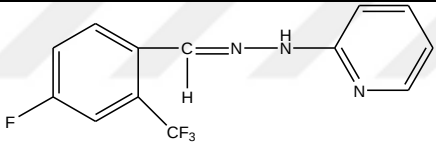


Şekil 4.19. 4F2FMPyH 'nın FTIR spektrumu.

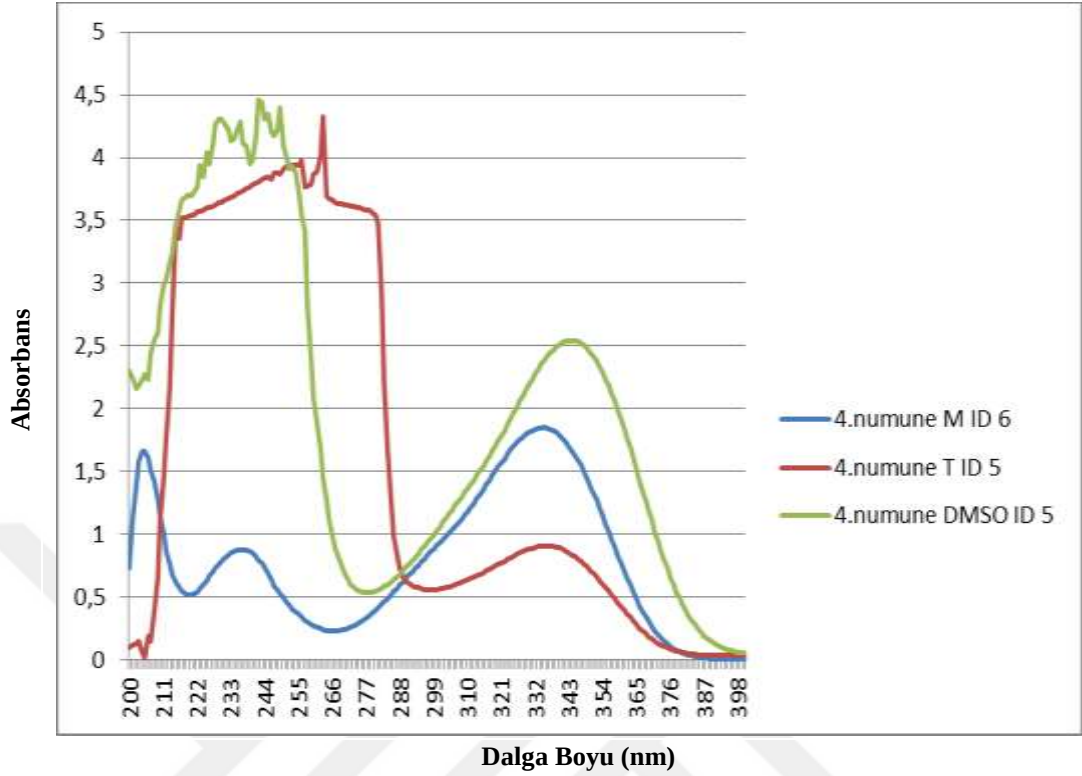
3190-3200 cm⁻¹ deki gerilme piki N-H bandına aittir. 3100-2962 cm⁻¹ deki pikler aromatik/alifatik C-H titreşimlerini temsil eder. 1596 cm⁻¹ deki gerilme piki C=N titreşimlerini, 1560-1221 cm⁻¹ arasında bulunan titreşimler aromatik C=C titreşimlerini temsil etmektedir. 1144 cm⁻¹ de gözlenen pik =C-F titreşimlerini ve 1089, 1060, 1040 cm⁻¹ deki pikler yapıda bulunan C-F titreşimlerini temsil etmektedir. Parmak izi bölgesi 982-540 cm⁻¹ deki piklerdir.

4.1.4.2. Elementel analiz verileri

Çizelge 4.14. 4F2FMPyH'nin deneysel verileri.

					Elementel Analiz					
					% C		% N		% H	
Kısaltma	Moleküler Formül	Moleküler Ağırlık	Renk	Verim %	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel
4F2FMPyH	C ₁₃ H ₉ N ₃ F ₄	283.2300	Renksiz	80.0820	55.1290	57.3330	14.8360	14.2170	3.2030	3.5050

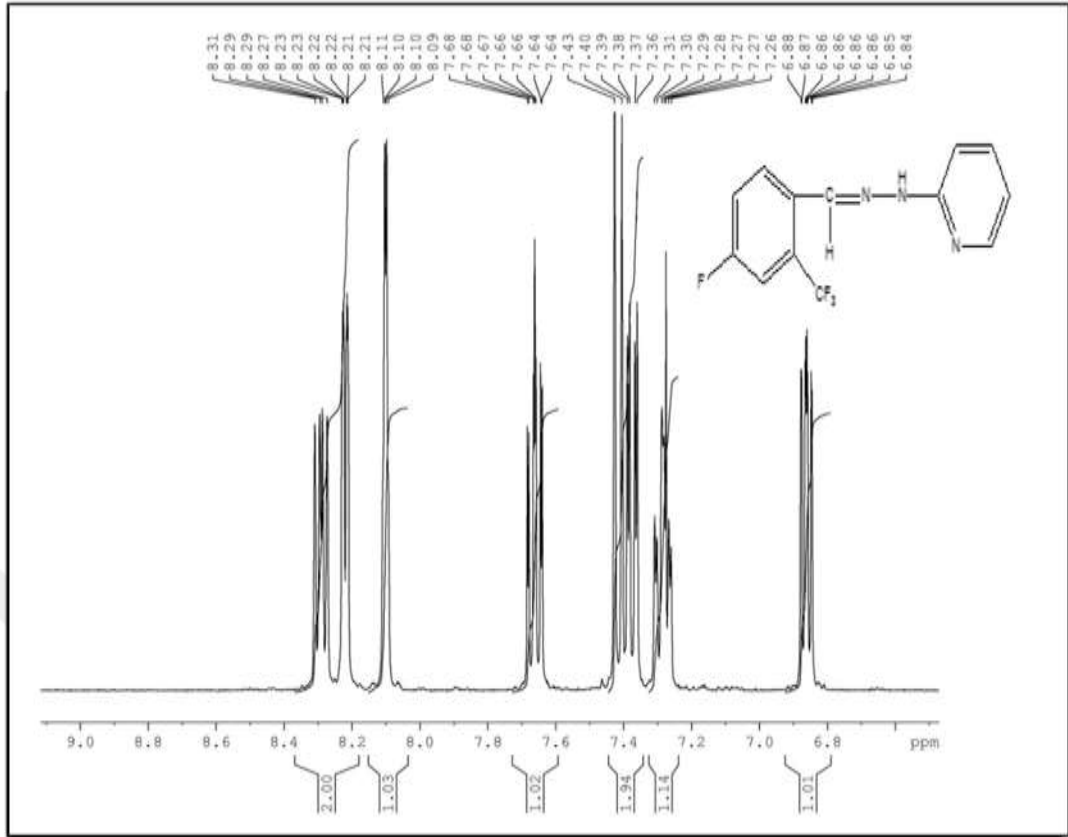
4.1.4.3. UV-VIS spektrumu



Şekil 4.20. 4F2FMPyH için UV-VIS spektrumu.

Bu çalışmada, ultraviyole-görünür (UV-VIS) spektrumunda Schiff bazının yapısına bağlı olarak $\lambda_{\max}$ pik değerleri genellikle 200-360 nm aralığında gözlemlenmiştir. Söz konusu pikler molekül yapısında bulunan HC=N ve aromatik C=C gruplarına bağlı $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada çözücü olarak DMSO kullanıldığında $\lambda_1 = 242$ nm ve $\lambda_2 = 345$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, bu dalga boylarına karşılık gelen absorbans değerleri sırasıyla 4.4590 ve 2.5440’dır. Toluende ise $\lambda_1 = 263$ nm ve $\lambda_2 = 335$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 4.3260 ve 0.9080’dır. Çözücü olarak metanol kullanıldığında ise $\lambda_1 = 205$ nm ve $\lambda_2 = 335$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 1.6630 ve 1.8510’ dır.

4.1.4.4. H- NMR spektrumu



Şekil 4.21. 2FM4FPyH için H-NMR spektrumu.

10.2000 ppm’de görülen singlet pik N-H pikidir. 8.0500 ppm’de ki pik $-\text{CH}=\text{N}$ imin grubuna aittir. 6.8000-8.3000 ppm aralığındaki pikler aromatik C-H piklerini temsil etmektedir. -F ve $-\text{CF}_3$ süstitüentlerinin konumlarının değişip $-\text{CF}_3$ e göre meta konumda yönelmesi elektronegetiflik yönünden farklılığa sebep olmuş ve NH pik değerinin kimyasal çevresinde e^- yoğunluğu değişmiştir. Eser düzeyde 7.2700 ppm’de dötero değişimli çözücünün karakteristik pikleri vardır, bir diğeri de 1.5000 ppm’ de vardır. (Dötero değişimli çözücü olarak kloroform kullanılmıştır). Kristallenmeden gelen metanol pikleri 1-1.5000 ppm’de gözlenmiştir.

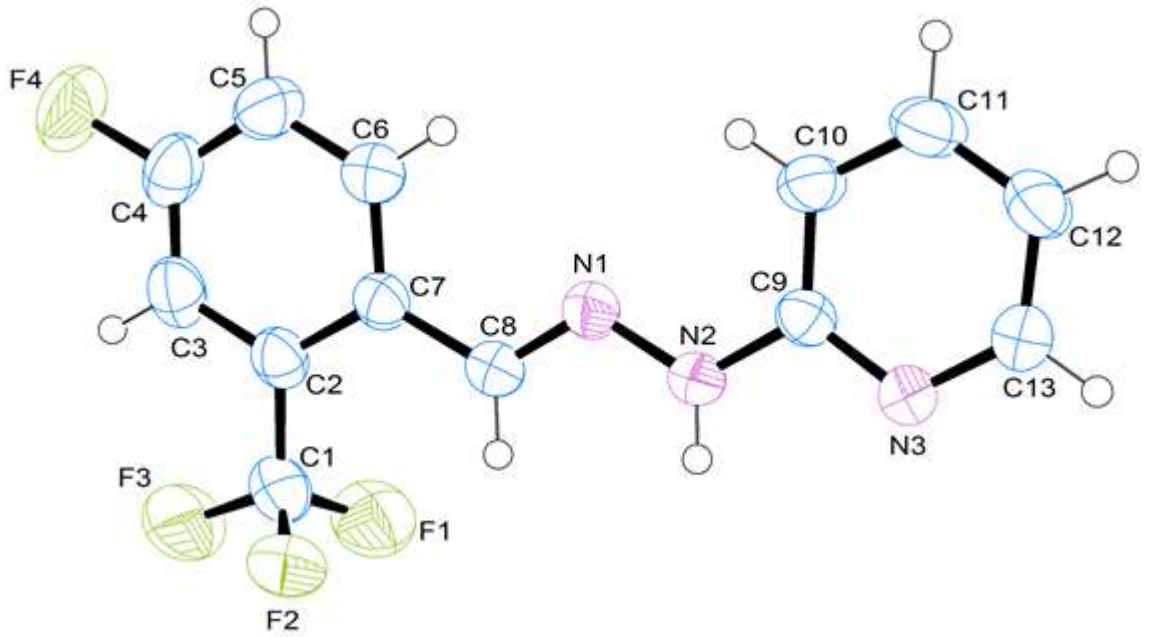
4.1.4.5. X-Işını kırınım çalışması

Bruker Smart Breeze tek kristal difraktometresin de 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine kristali için şiddet verileri 0,7107 Å dalgaboylu MoK α ışınımı kullanılarak Bruker APEX-II CCD dedektör ile toplandı. Birim hücre parametreleri 6499 yansıma kullanılarak belirlendi. Elde edilen parametrelere göre *P* 2₁/c uzay grubunda yapının monoklinik sistemde kristalleştiği

gözlendi. Bulunan verilere multi-scan soğurma ile düzeltme uygulandı. Yapılan 24926 adet deneysel yansımadan bağımsız 3166 tane yansıma ile WinGX programı dahilindeki SHELXS-97 programından yararlanılarak direkt metod ile kristal yapı çözüldü. $I > 2\sigma(I)$ kriterine göre arıtım işleminde 1957 yansıma için 182 parametre göz önüne alınarak SHELXL-2014 programı sayesinde en küçük kareler metoduyla arıtım yapıldı. Kristale ait deneysel veriler yapı çözümü sonucu aşağıdaki tablolarda verilmiştir. Molekülün şekli ORTEP-III programı kullanılarak Şekil 4.23' deki gibi çizilmiştir. Termal elipsoitler %50 olasılıkla verilmiştir.



Şekil 4.22. Kristalin kamera görüntüsü.



Şekil 4.23. Kristalin molekül yapısının ORTEP-III çizimi.

Çizelge 4.15. Kristal içeriği ve deneysel veriler.

Formül	$C_{13}H_9F_4N_3$
Formül Ağırlığı	$M = 283.2300$
Kristal Sistemi	Monoklinik
Uzay Grubu	$P 2_1/c$
Birim Hücredeki Molekül Sayısı	$Z = 4$
Birim Hücre Parametreleri	$a = 8.4918(7)\text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.0550(1)\text{\AA}$ $\beta = 108.9810(4)^\circ$
	$c = 10.2800(9)\text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Kristal Hacmi	$1242.7500(19) \text{\AA}^3$
Yoğunluk	$D_x = 1.5140 \text{ g/cm}^3$
Soğurma Katsayısı	$\mu(MoK_\alpha) = 0.1350 \text{ mm}^{-1}$
Sıcaklık	$T = 296(2)\text{K}$
Kristal Rengi	Renksiz
Kristal Boyutları(mm)	0.2010x0.2020x0.8890
Kullanılan X-Işını	MoK_α
$F(000)$	576
$2\theta_{\max}$	28.6330°
R ($F^2 > 2\sigma(F^2)$)	0.05030
wR ($F^2 > 2\sigma(F^2)$)	0.1060
GooF	1.0290
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0.0340
$(\Delta\rho)_{\max}$	$0.2160 (\text{e}\text{\AA}^{-3})$
$(\Delta\rho)_{\min}$	$-0.1750 (\text{e}\text{\AA}^{-3})$
Ölçülen Yansıma Sayısı	24926
Bağımsız Yansıma Sayısı	3166
Kullanılan Yansıma Sayısı	1957 ($F^2 > 2\sigma(F^2)$)
Kullanılan Parametre Sayısı	182
Ölçümler	Bruker APEX-II CCD
Yapı Çözümü	SHELXS-97 (Sheldrick 2008)
Arıtım	SHELXL-2014 (Sheldrick 2014) En Küçük Kareler Yöntemi-Fark Fourier Yöntemi
Hidrojen Atomlarının Yerleştirilmesi	Geometrik Hesap

Çizelge 4.16. Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ uzunlukları (Å).

Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)	Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)
F1-C1	1.3330(3)	C7-C8	1.4670(2)
F2-C1	1.3370(2)	N1-C8	1.2710(2)
F3-C1	1.3330(2)	N2-C9	1.3780(2)
F4-C4	1.3530(2)	N3-C9	1.3320(2)
C2-C1	1.4900(3)	C9-C10	1.3900(2)
C2-C3	1.3880(2)	C10-C11	1.3670(3)
C3-C4	1.3640(3)	C13-C12	1.3620(3)
C4-C5	1.3610(3)	C12-C11	1.3700(3)
C6-C5	1.3760(3)	N3-C13	1.3410(2)
C7-C6	1.3980(2)	N1-N2	1.3530(2)
C7-C2	1.4030(2)		

Çizelge 4.17. Kristalin hidrojen atomları dışındaki atomlar arası bağ açıları (°).

Atomlar	Bağ Açıları (°)	Atomlar	Bağ Açıları (°)
C8-N1-N2	117.9(1)	N3-C13-C12	124.4000(2)
N1-N2-C9	119.3(1)	C13-C12-C11	117.9000(2)
C9-N3-C13	116.7000(2)	C4-C3-C2	119.2000(2)
N3-C9-N2	115.1000(1)	C10-C11-C12	120.0000(2)
N3-C9-C10	123.0000(2)	F4-C4-C5	119.3000(2)
N2-C9-C10	121.9000(2)	F4-C4-C3	118.4000(2)
C6-C7-C2	117.7000(2)	C5-C4-C3	122.3000(2)
C6-C7-C8	119.8000(2)	C4-C5-C6	118.8000(2)
C2-C7-C8	123.0000(2)	F1-C1-F3	106.3000(2)
C11-C10-C9	118.2000(2)	F1-C1-F2	104.7000(2)
C3-C2-C7	120.7000(2)	F3-C1-F2	105.9000(2)
C3-C2-C1	118.2000(2)	F1-C1-C2	113.0000(2)
C7-C2-C1	121.1000(2)	F3-C1-C2	112.9000(2)
N1-C8-C7	120.2000(2)	F2-C1-C2	113.3000(2)
C5-C6-C7	121.9000(2)		

Çizelge 4.18. Kristalin hidrojen atomu dışındaki atomlar arası torsiyon açıları (°).

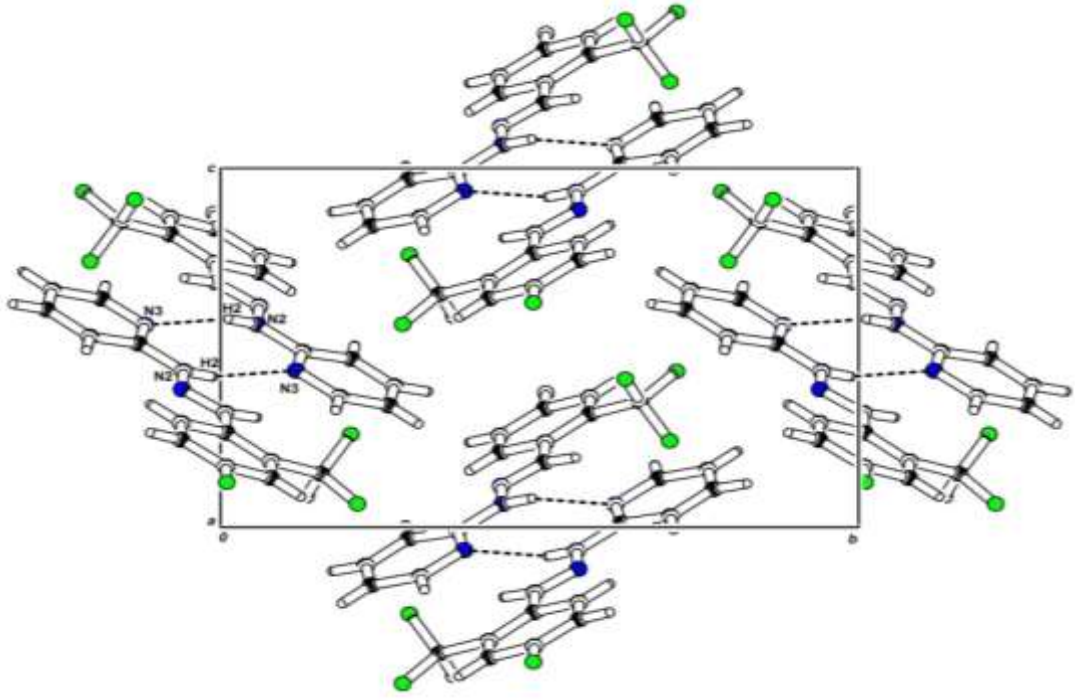
Atomlar	Torsiyon Açıları(°)	Atomlar	Torsiyon Açıları(°)
C8-N1-N2-C9	-177.3000(2)	N3-C13-C12-C11	0.2000(3)
C13-N3-C9-N2	179.0000(2)	C7-C2-C3-C4	0.4000(3)
C13-N3-C9-C10	-0.5000(3)	C1-C2-C3-C4	179.6000(2)
N1-N2-C9-N3	176.5000(2)	C9-C10-C11-C12	0.2000(3)
N1-N2-C9-C10	-4.0000(3)	C13-C12-C11-C10	-0.4000(3)
N3-C9-C10-C11	0.3000(3)	C2-C3-C4-F4	-178.5900(18)
N2-C9-C10-C11	-179.1000(2)	C2-C3-C4-C5	0.6000(3)
C6-C7-C2-C3	-1.1000(3)	F4-C4-C5-C6	178.2800(19)
C8-C7-C2-C3	178.0000(2)	C3-C4-C5-C6	-0.9000(3)
C6-C7-C2-C1	179.8000(2)	C7-C6-C5-C4	0.2000(3)
C8-C7-C2-C1	-1.1000(3)	C3-C2-C1-F1	125.8800(19)
N2-N1-C8-C7	179.0000(2)	C7-C2-C1-F1	-55.0000(3)
C6-C7-C8-N1	-4.5000(3)	C3-C2-C1-F3	5.2000(3)
C2-C7-C8-N1	176.5000(2)	C7-C2-C1-F3	-175.6700(19)
C2-C7-C6-C5	0.7000(3)	C3-C2-C1-F2	-115.2000(2)
C8-C7-C6-C5	-178.4000(2)	C7-C2-C1-F2	63.9000(2)
C9-N3-C13-C12	0.2000(3)		

Kristal molekülleri arasında tespit edilen hidrojen bağının geometrisi çizelge 4.19’ da verilmiştir. Bunun yanı sıra PLATON programı kullanılarak moleküller arası hidrojen bağı ve molekülün birim hücre içindeki durumu gösterimi şekil 4.24’ deki gibi elde edilmiştir.

Çizelge 4.19. Hidrojen bağ geometrisi(Å,°).

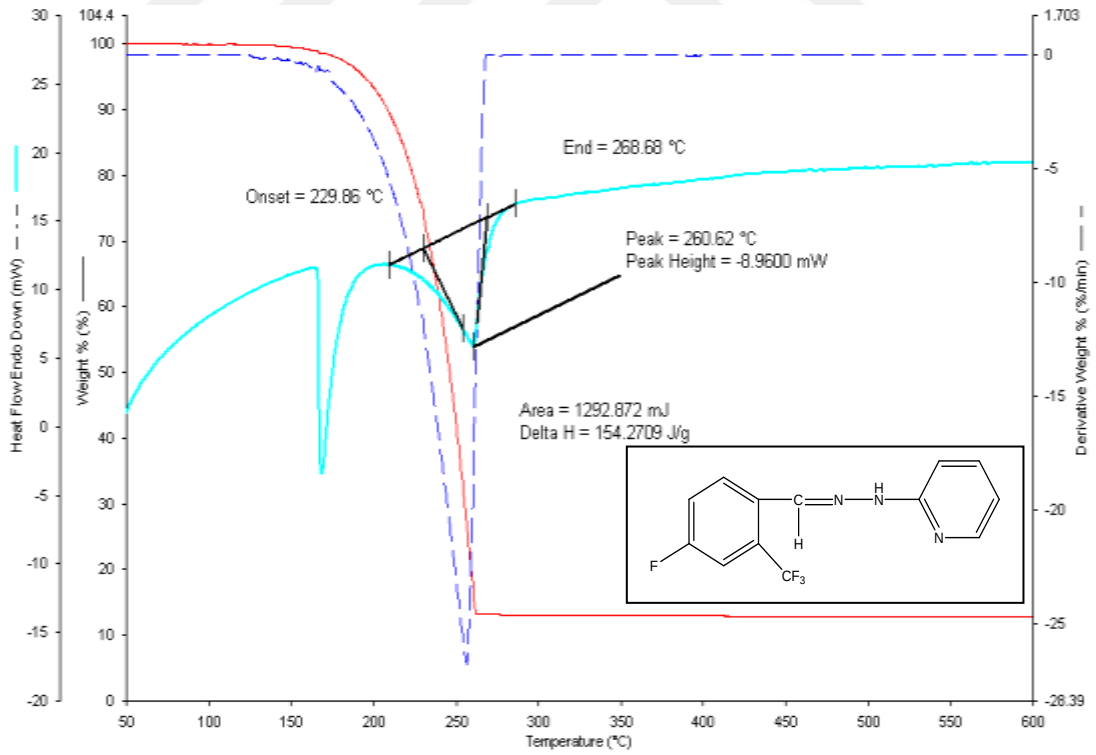
D-H.....A	D-H	H.....A	D....A	D-H.....A
N2-H2.....N3 ⁽¹⁾	0.8600	2.2600	3.0900(2)	163.8000

Simetri Kodu: (1) -x+2, -y+1, -z



Şekil 4.24. Moleküldeki hidrojen bağı ve molekülün a eksenini boyunca paketlenişi.

4.1.4.6. Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu



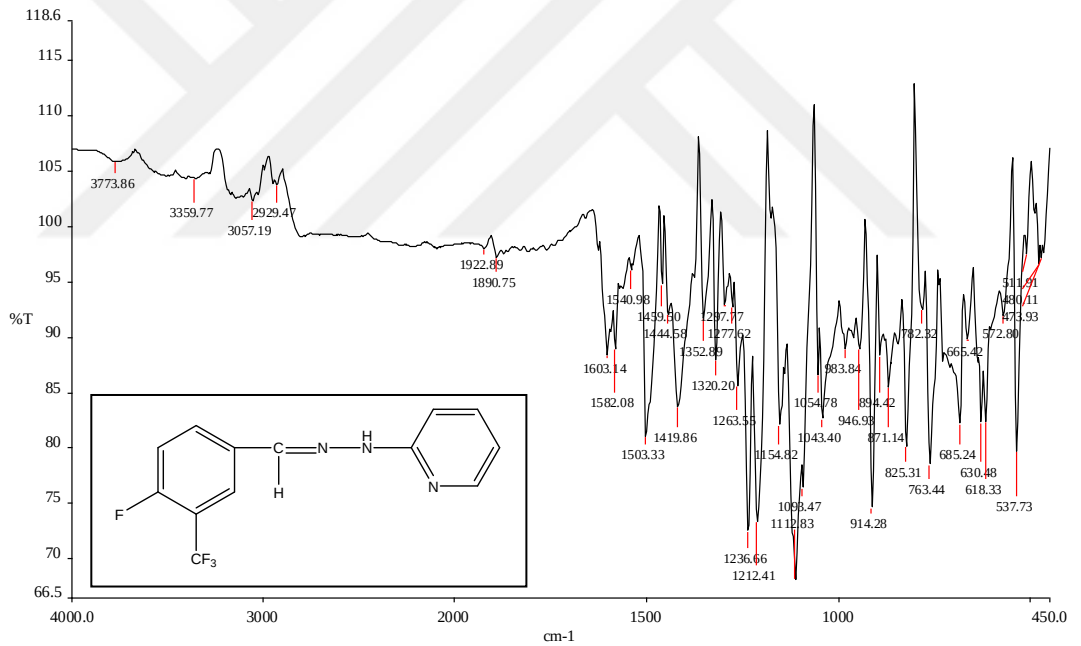
Şekil 4.25. 4F2FMPyH için TGA spekturumu.

Bu hidrazon türevinin tga spektrumu incelendiğinde 229.8600°C'dan itibaren aromatik grupların kuvvetli bir şekilde ayrılmaya başladığını görüyoruz. Bu ayrılma 268°C'ye kadar devam etmekte dir. Madde saf olduğu için bu sıcaklıktan sonra ayrılma sabit olarak devam etmektedir. Numunenin DTA spekturumuna baktığımızda ise 165.4200 C'de ve 260.6200 °C'de erime noktaları olduğu görülmektedir. DTA sinyalinde bu şekilde 2 ayrı erime gözlenmesi 2 ayrı gruba ait olduğunu göstermektedir.

4.1.5. Türev 5:4F3FMPyH

Bu hidrazon türevini hazırlamak için 2-hidrazinopiridin çözeltisi 4-flor-3-(triflormetil)benzaldehit çözeltisine yavaş yavaş eklenmesi sonucu kristal elde edildi.

4.1.5.1. FTIR spektrumu

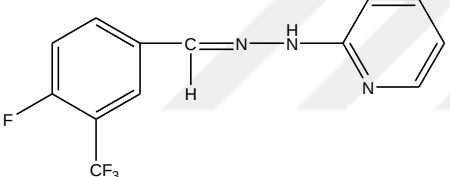


Şekil 4.26. 4F3FMPyH ' nın FTIR spektrumu.

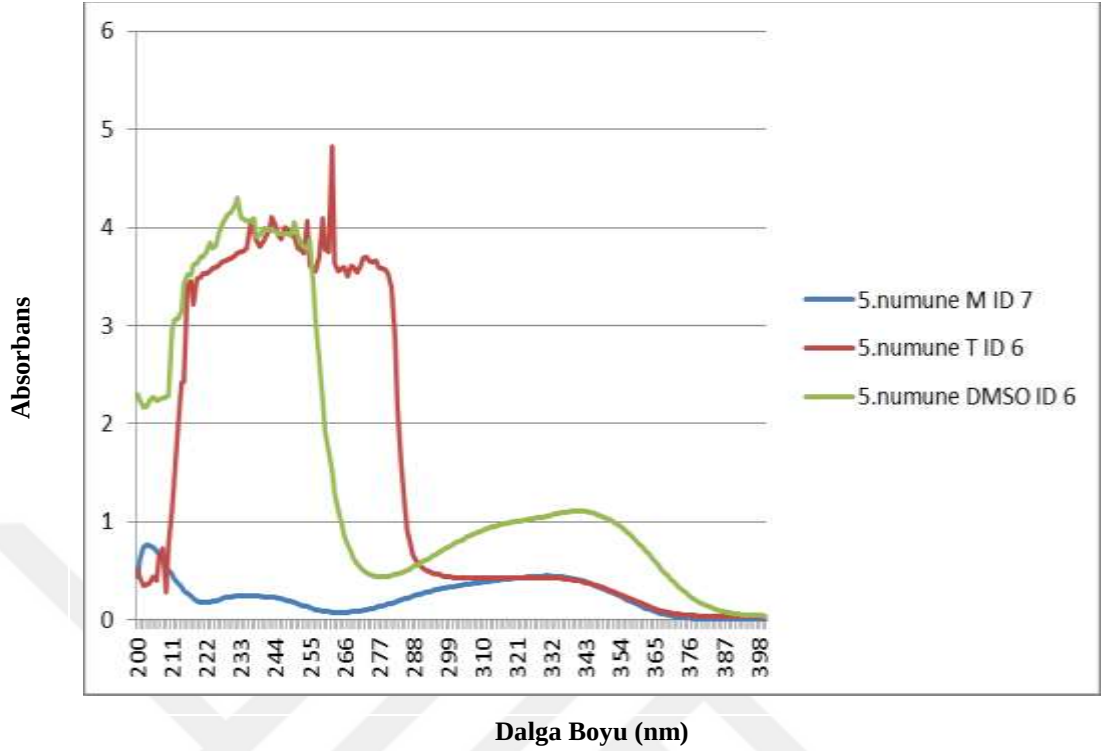
3359 cm^{-1} deki gerilme piki N-H bandına aittir. 3057-3047 cm^{-1} deki pikler aromatik C-H titreşimlerini, 2929 cm^{-1} deki pik alifatik C-H titreşimlerini temsil etmektedir. 1582 cm^{-1} deki gerilme piki C=N titreşimlerini, 1503-1212 cm^{-1} arasında bulunan titreşimler aromatik C=C titreşimlerini temsil etmektedir. 1154 cm^{-1} de gözlenen pik =C-F titreşimlerini ve 1112, 1098, 1056 cm^{-1} deki pikler yapıda bulunan C-F titreşimlerini temsil etmektedir. Parmak izi bölgesi 983-473 cm^{-1} deki piklerdir.

4.1.5.2. Elementel analiz verileri

Çizelge 4.20. 4F3FMPyH'nin deneysel verileri.

					Elementel Analiz					
					% C		% N		% H	
Kısaltma	Moleküler Formül	Moleküler Ağırlık	Renk	Verim %	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel	Teorik	Deneysel
4F3FMPyH	C ₁₃ H ₉ N ₃ F ₄	283.2300	Renksiz	63.0800	55.1290	60.4740	14.8360	14.8020	3.2030	3.5360

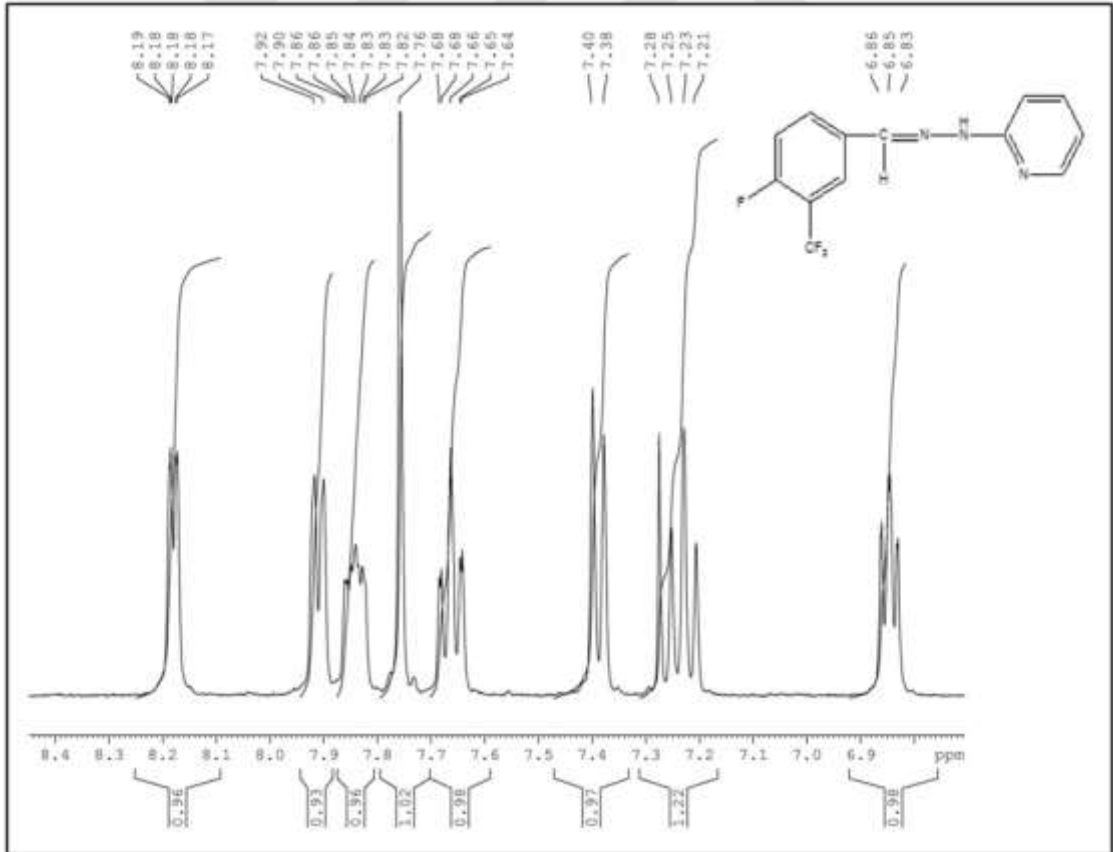
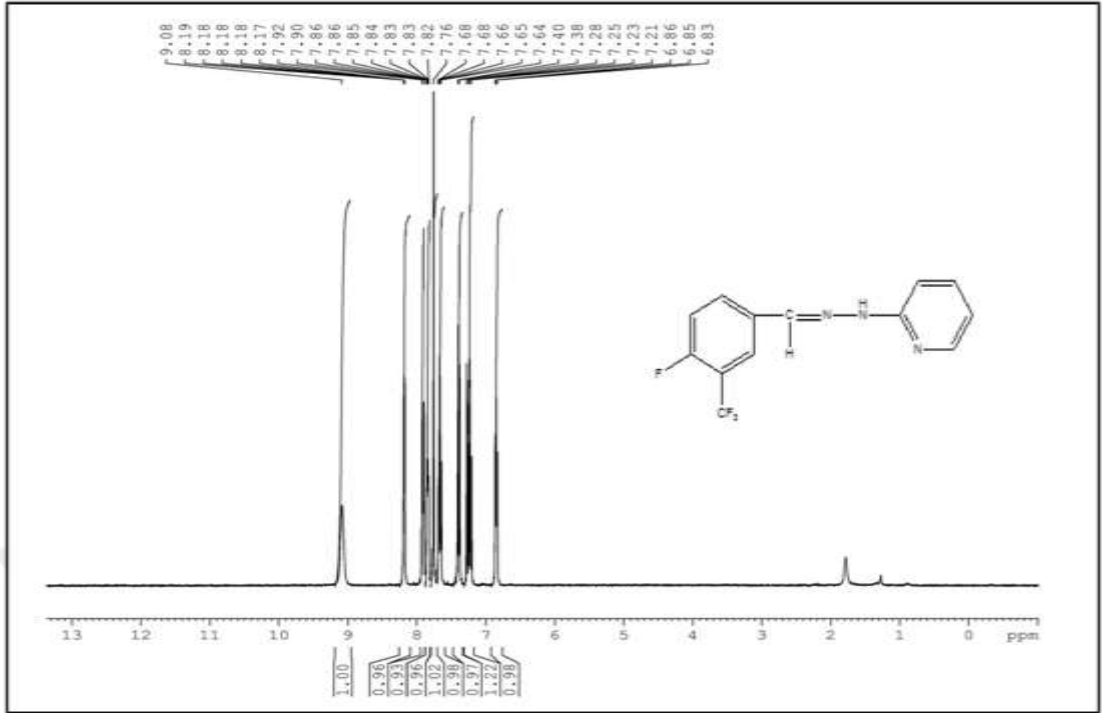
4.1.5.3. UV-VIS spektrumu



Şekil 4.27. 4F3FMPyH için UV-VIS spektrumu.

Bu çalışmada, ultraviole-görünür (UV-VIS) spektrumunda Schiff bazının yapısına bağlı olarak $\lambda_{\max}$ pik değerleri genellikle 200-360 nm aralığında gözlemlenmiştir. Söz konusu pikler molekül yapısında bulunan HC=N ve aromatik C=C gruplarına bağlı $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada çözücü olarak DMSO kullanıldığında $\lambda_1 = 232$ nm ve $\lambda_2 = 341$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, bu dalga boylarına karşılık gelen absorbans değerleri sırasıyla 4.2980 ve 1.1090’dır. Toluende ise $\lambda_1 = 262$ nm ve $\lambda_2 = 331$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 4.8250 ve 0.4290’dır. Çözücü olarak metanol kullanıldığında ise $\lambda_1 = 203$ nm ve $\lambda_2 = 331$ nm’de gözlenen iki tane $\lambda_{\max}$ vardır, absorbans değerleri ise sırasıyla 0.7710 ve 0.4510’ dır.

4.1.5.4. H- NMR spektrumu



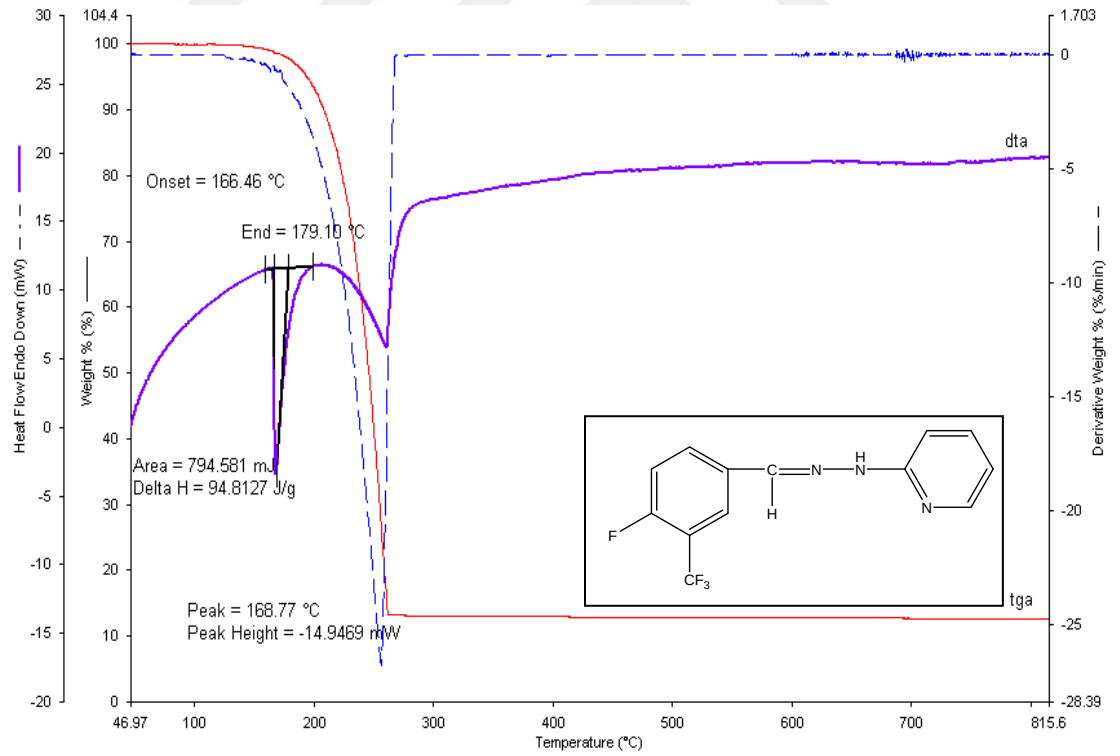
Şekil 4.28. 4F3FMPyH için H-NMR spektrumu.

9.2000 ppm’de görülen singlet pik N-H pikidir. 8.0300 ppm’de ki pik –CH=N imin grubuna aittir. 6.8000-8.3000 ppm aralığındaki pikler aromatik halkadaki C-H’lara aittir.-F ve –CF₃ süstitüentlerinin konumlarının değişip birbirlerine göre orto konumda yönlenmesi elektronegetiflik yönünden farklılığa sebep olmuş ve NH pik değerinin kimyasal çevresinde e⁻ yoğunluğu değişmiştir. Eser düzeyde 7.2700 ppm’de dötero değişimli çözücünün karakteristik pikleri vardır, bir diğeride 1.5000 ppm’ de vardır.(Dötero değişimli çözücü olarak kloroform kullanılmıştır). Kristallenmeden gelen metanol pikleri 1-1.5000 ppm’de gözlenmiştir.

4.1.5.5. X-Işını kırınım çalışması

Bu numunede X-Işını Kırınımı çalışacak kalitede kristal oluşturulamamıştır. Dolayısıyla X-Işını Kırınımı metodu kullanılarak yapısı aydınlatılamamıştır.

4.1.5.6. Termal gravimetrik analiz (TGA) spekturumu



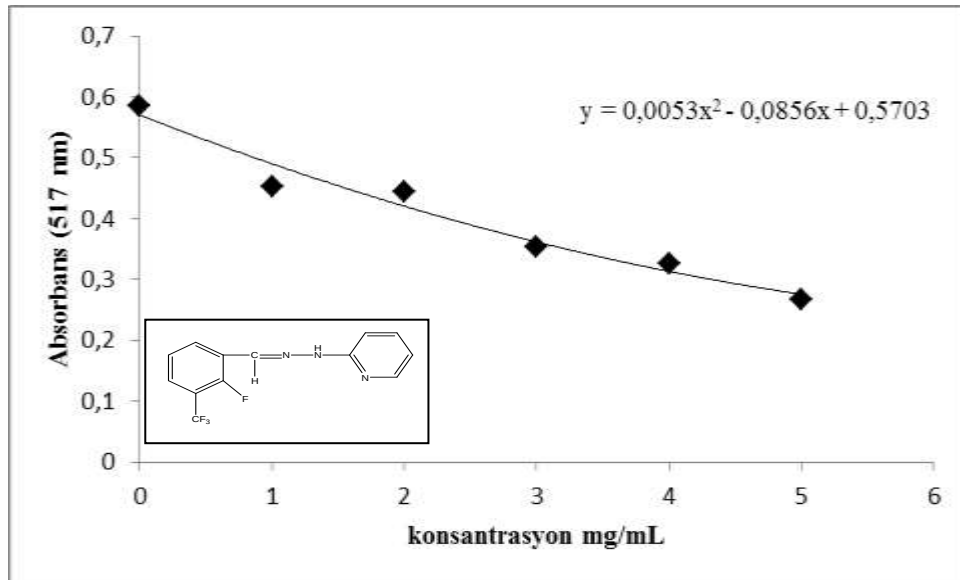
şekil 4.29. 4F3FMPyH için TGA spekturumu.

4F3FMPyH TGA spekturumu incelendiğinde 214.8200°C’ den itibaren aromatik grupların kuvvetli bir şekilde ayrılmaya başladığını görüyoruz. Bu ayrılma 264°C’ ye kadar devam etmekte dir. Madde saf olduğu için bu sıcaklıktan sonra ayrılma sabit

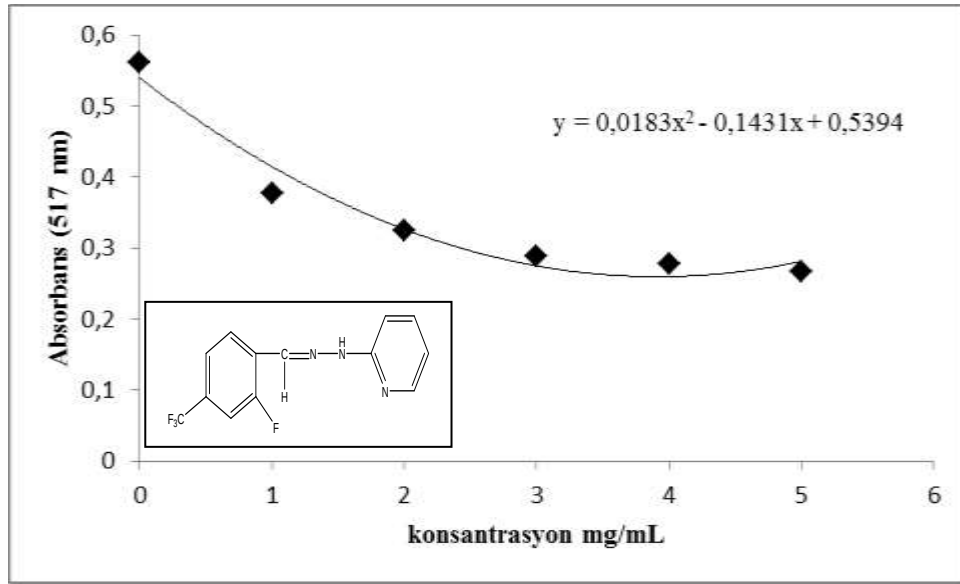
olarak devam etmektedir. Numunenin DTA spekturumuna baktığımızda ise 166.4600°C’ de ve 240.6200°C’ de erime noktaları olduğu görülmektedir. DTA sinyalinde bu şekilde 2 ayrı erime gözlenmesi 2 ayrı gruba ait olduğunu göstermektedir.

4.2. DPPH Radikali Giderme Aktivitesi

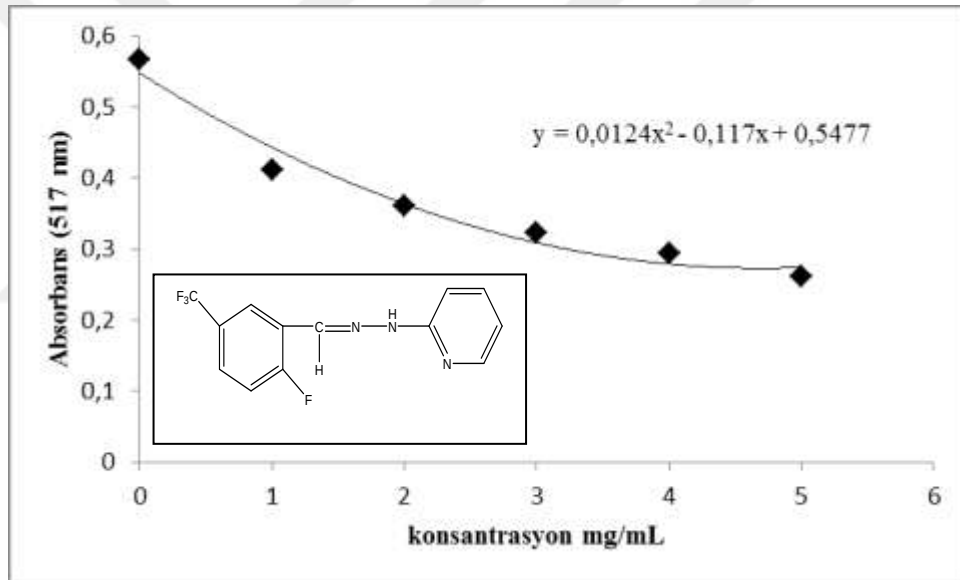
Bu çalışmada sentezlenen hidrazon türevlerinin radikal giderme aktivitesi Blois (1958) metodu kullanılarak, 517 nm’de, etanol çözeltisindeki DPPH (2,2-difenil-1-pikril hidrazil) radikallerinin indirgenmesi spektrofotometrik yöntemle takip edilmesiyle tespit edilmiştir. Referans antioksidan madde olarak BHT (butillenmiş hidroksitoluen) kullanılmıştır. Hidrazon türevleri ile yapılan deneyler sonucu elde edilen sonuçlar BHT ile elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen bütün hidrazon türevleri konsantrasyona bağlı olarak çeşitli oranlarda DPPH radikal giderme aktivitesi göstermiştir (Şekil 4.30-4.34). Söz konusu maddeler içinden 2.3180 mg/mL ile en düşük IC₅₀değerine sahip olan 4F3FMPyH molekülü en yüksek radikal giderme aktivitesi göstermiştir. Aynı konsantrasyon aralığında BHT için IC₅₀değeri 1.7060 mg/mL olarak tespit edilmiştir.



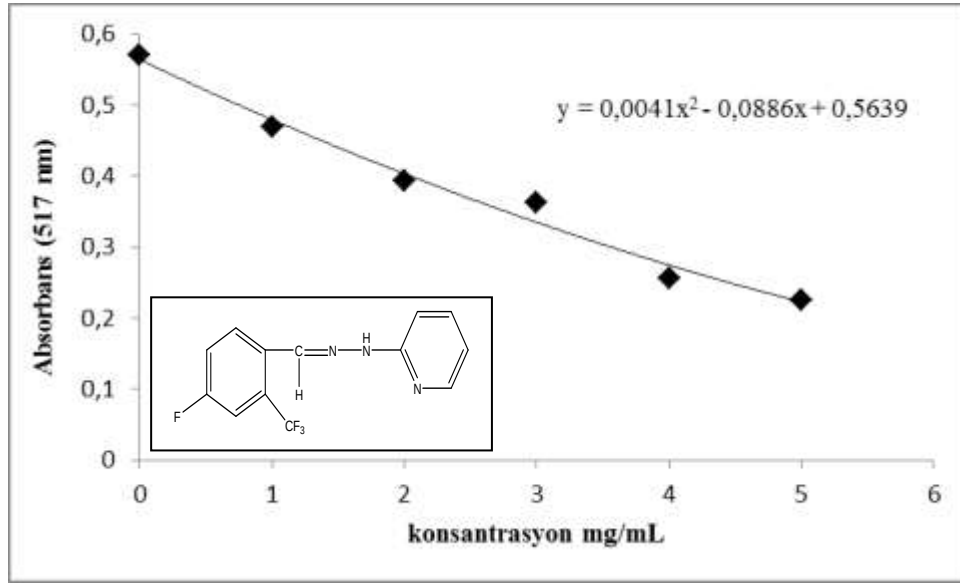
Şekil 4.30. DPPH radikalleri üzerinde: 2F3FMPyH’ningiderme aktivitesi.



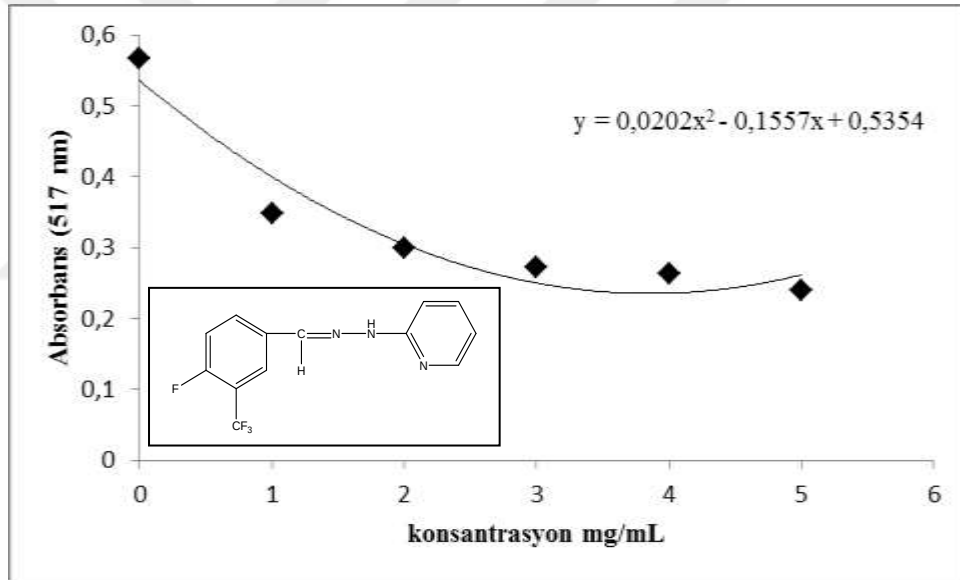
Şekil 4.31. DPPH radikalleri üzerinde 2F4FMPyH'nın giderme aktivitesi.



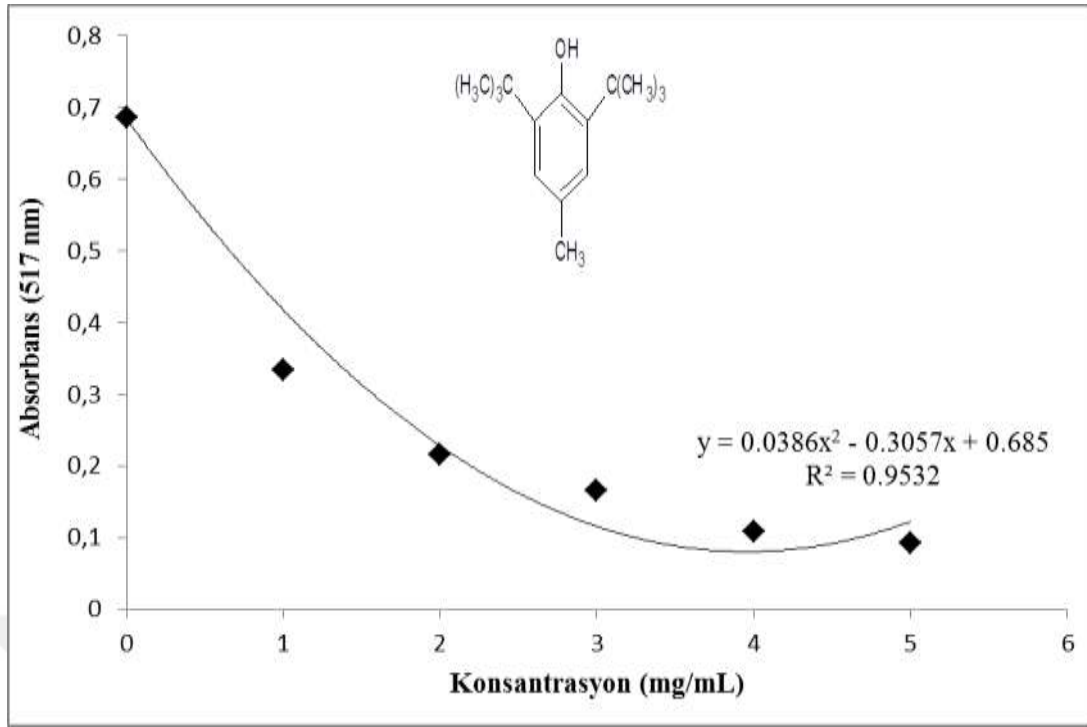
Şekil 4.32. DPPH radikalleri üzerinde 2F5FMPyH'nın giderme aktivitesi.



Şekil 4.33. DPPH radikalleri üzerinde 4F2FMPyH'nın giderme aktivitesi.



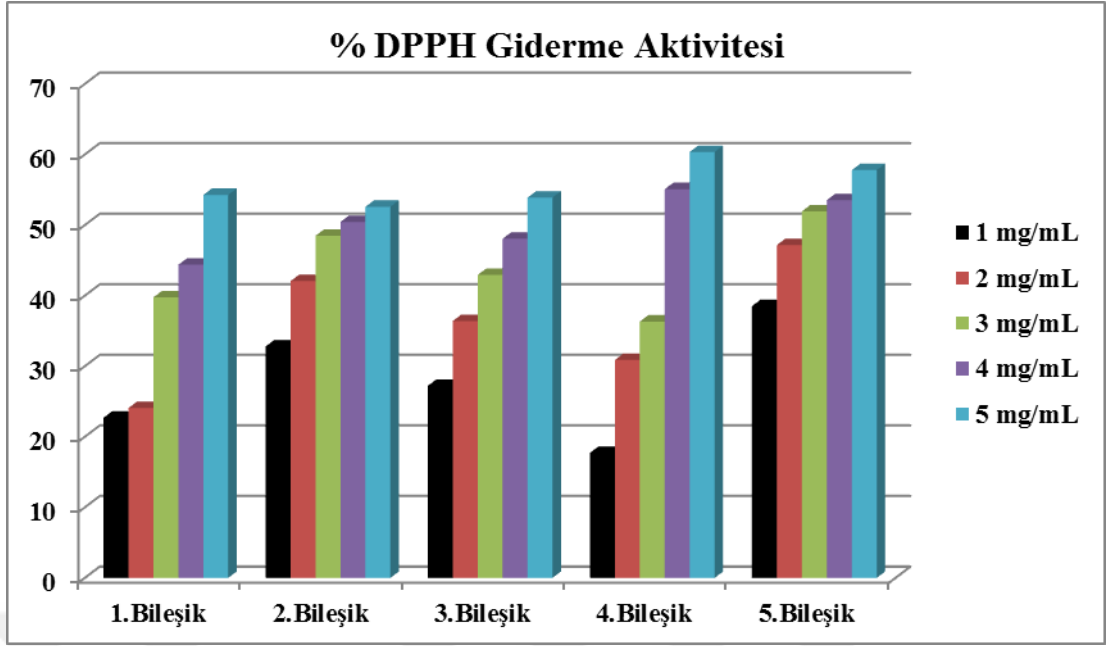
Şekil 4.34. DPPH radikalleri üzerinde 4F3FMPyH'nıngiderme aktivitesi.



Şekil 4.35. DPPH radikalleri üzerinde BHT'nin (1.0000-5.0000 mg/mL) giderme aktivitesi.

Çizelge 4.21. Test edilen hidrazon türevlerinin IC₅₀ değerleri (radikal giderme aktiviteleri için).

Hidrazon türevleri	IC ₅₀ (mg/mL)
2F3FMPyH	4.4850
2F4FMPyH	2.8420
2F5FMPyH	3.7640
4F2FMPyH	3.8250
4F3FMPyH	2.3180
BHT	1.7060



Şekil 4.36. 1-5 mg/mL çözeltilerinin % DPPH Giderme Aktivitesi Grafiği.

Çizelge 4.22. 1-5 mg/mL çözeltilerinin % DPPH Giderme Aktivitesi.

Kon/bileşik	2F3FMPyH	2F4FMPyH	2F5FMPyH	4F2FMPyH	4F3FMPyH
1 mg/mL	22.6960	32.7980	27.2080	17.7190	38.5160
2 mg/mL	24.0610	42.0680	36.3960	30.8770	47.1730
3 mg/mL	39.7610	48.4850	42.9330	36.3160	51.9430
4 mg/mL	44.3690	50.4460	48.0560	55.0880	53.5330
5 mg/mL	54.2660	52.5850	53.8870	60.3510	57.7740

Son zamanlarda, % DPPH Giderme Aktivitesi (EC_{50} değeri) maddelerin antioksidan aktivitelerini belirlemek için yaygın olarak tercih edilen bir parametredir. EC_{50} (mg/mL) değeri; başlangıçtaki DPPH konsantrasyon oranını %50 azaltmak için ihtiyaç duyulan antioksidan madde miktarı olarak tanımlanmaktadır. Bu veri çalışılan konsantrasyonlara göre Abs_{517} değerlerinin yerleştirilmesi sonucunda elde edilen grafiğin denklemi kullanılarak bulununmaktadır.

Bu çalışmada yeni sentezlenen maddelerin herbiri adına ayrı ayrı çizilen Abs_{517} - konsantrasyon grafiklerinden (Şekil 4.30-4.34) EC_{50} (mg/mL) değeri her bir madde için belirlendi. Elde edilen değerler Çizelge 4.21 de verilmiştir. Reaksiyon ortamındaki DPPH radikalının % 50'sinin giderilmesi için gerekli olan etkili antioksidan konsantrasyonu EC_{50} değeri (veya IC_{50}) olarak adlandırılır ve düşük EC_{50} (veya IC_{50}) değeri yüksek radikal giderme aktivitesinin belirteçidir. Bu sebeple, yeni sentezlenen maddelerden 4F3FMPyH antioksidan aktivitesinin diğer bileşiklere kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. En düşük antioksidan aktiviteye sahip olan maddenin ise 2F3FMPyH olduğu gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Yapılan bu çalışma iki ana kısımdan oluşmaktadır; ilk bölümde, beş yeni hidrazon türevi sentezlenmiş ve yapıları XRD, H-NMR, FTIR, UV-VIS, TGA ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatılmıştır. İkinci bölümde ise, sentezlenen bileşiklerin DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri tespit edilerek standart antioksidan bir bileşik olan BHT ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada, 1-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F3FMPyH), 1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F4FMPyH), 1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (2F5FMPyH), 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F2FMPyH) ve 1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzylidene)-2-(pyridin-2-yl)hydrazine (4F3FMPyH) olarak adlandırılan beş yeni hidrazon türevi sentezlenmiştir.

Reaksiyon şartlarının belirlenmesi için çeşitli sıcaklık aralığında geri soğutucu altında, etanol, metanol, ksilen, tolüen gibi değişik çözümler kullanılarak değişik pH aralığında çok sayıda çalışmalar yapılarak optimum şartlar belirlendi. Bu denemeler sonucunda ortamın asidik olması durumunda verimin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Benzaldehit hidrazon ve türevleri genellikle yapıya bağlı olarak 200-400 nm'de iki UV-VIS absorpsiyonu $\lambda_{\max}$ tepe noktası ile karakterize edilir; biri 220-250 nm bölgesinde, diğeri 270-400 nm'dir (Hinman, 1960). Bu tepeler, $n-\pi$ ve $\pi-\pi$ geçişlerini, moleküldeki HC = N ve aromatik C = C gruplarına karşılık gelebilir (Ababei, 2010; Tezcan, 2007). Ayrıca, piridin halkasındaki $n-\sigma$ geçişleri aynı bölgede meydana gelir. UV-VIS emilimi $\lambda_{\max}$ piklerin piridin değerleri genellikle 195 ve 250 nm'de gözlenir. Yeni sentezlediğimiz hidrazon bileşiklerin de UV-VIS absorpsiyonu $\lambda_{\max}$ değerleri 200-360 nm'de gözlenmiştir.

Vücudu koruma işlevini yapan antioksidanların serbest radikallere yapılarında bulundukları elektronlarını vererek SOR'nin toksik etkilerini ortadan kaldırırken kendilerinin serbest radikale dönüşmemesi en belirgin özellikleridir (Prior RL, 2000). Antioksidanların bu özellikleri çeşitli laboratuvar ve klinik çalışmalarda önemini korumaktadır. Bileşiklerin içerdiği antioksidan miktarının belirlenmesi için çok

sayıda antioksidan kapasite tayin yöntemi bulunmuştur. Kullanılan yöntemlerden biri de bizim de çalışmamızda kullandığımız 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) antioksidan kapasite tayin metodudur. Bu yöntemde antioksidan maddeler DPPH radikallerini, sarı renkli olan difenil-pikrilhidrazine indirger. Bu yöntemin esası H^+ veren gruplara sahip antioksidanların varlığında, alkolde çözülmüş olan DPPH radikallerinin redüksiyonuna dayanmaktadır. Redüksiyon sonucu meydana gelen 517 nm'de radikal olmayan ve herhangi bir absorbans vermeyen bir DPPH-H molekülü oluşmaktadır. Dolayısıyla aktivite tayini DPPH radikali miktarındaki azalmanın 517 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile yapılabilir (Gülçin, 2003). DPPH yöntemi ucuz, hızlı, kullanışlı, basit ve doğru bir yöntemdir (Molyneux, 2004).

DPPH giderme aktivitesinde, hidrazon türevinin IC_{50} değeri 3.15 mg/mL, referans standart butillenmiş hidroksil tolüenin (BHT) IC_{50} değeri 1.71 mg/mL olarak bulunan çalışmada, yeni sentezlenen hidrazon türevinin, sistemde üretilen serbest radikalleri söndürme kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir (Özçelik, 2017)

Tüm yeni sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme aktiviteleri DPPH metodu ile incelenmiştir. 2.318 mg/mL ile en düşük IC_{50} değerine sahip 4F3FMPyH molekülü, DPPH için en yüksek serbest radikal giderme aktivitesi göstermiştir. Referans standart butillenmiş hidroksil tolüenin (BHT) IC_{50} değeri 1.7060 mg/mL olarak bulunmuştur.

Hidrazon serisini sentezlerken, yapıda bulunan -F atomu ve -F₃ grubunun benzen halkasında bağlandığı yerler değiştirilerek birbirinin geometrik izomeri olan yapılar elde edilmiştir.

Yapı analizi sonucu elde ettiğimiz bağ uzunluk ve açıların sonuçları, benzer bileşikler için yapılan literatür çalışmalarının verileri ile uygun olduğu görülmüştür. Tek kristal yapıları gözlemlediğimiz 2F3FMPyH, 2F4FMPyH ve 4F2FMPyH bileşiklerinin piridin halkaları ve hidrazon köprüleri sabit kalmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin yapıları *E* konfigürasyonun da oluşmuştur. Tüm yapılarda donör N₂ atomu, akseptör N₃ atomu olacak şekilde moleküller arası hidrojen bağı meydana gelmiştir. Tüm yapılarda piridin ve benzen halkaları düzlemseldir ve yaklaşık olarak aynı düzlemde bulunmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm yeni hidrazon türevlerinin DPPH serbest radikalleri giderebilme yeteneğine sahip oldukları ortaya konmuştur. Bu nedenle, test edilen hidrazon türevleri besin ve/veya farmasötik endüstri için biyoaktif bileşik olarak mit verici kaynak olarak değerlendirilebilir. Farklı yapıdaki hidrazon türevlerinin paraoksanaz enzimi üzerinde oldukça kuvvetli inhibisyon etkisi gösterdiği bilinmektedir. Dolayısıyla, sentezlenen bileşikler daha ileriki çalışmalarda, in vivo/in vitro olarak, çeşitli enzimler üzerindeki inhibisyon/aktivasyon aktiviteleri araştırılarak enzim endüstrisinde de kullanılabilirliği test edilebilir.



KAYNAKLAR

- Akgül, E. İ. 1999. Tip II Diabetes Mellitusta Lipit Peroksidasyonu ve Eritrosit Antioksidan Enzim Aktiviteleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 3, 28-33.
- Akkuş, İ. 1999. Melatonin ve oksidatif strese bağlı nörodejenerasyon. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1-23 .
- Al-Mawsawi, L. Q. 2007. Discovery of novel non-cytotoxic salicylhydrazide containing HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 6472-6475.
- Alper, G. Ç. 1998. The effect of vitamin E, on catalase activities in various rat tissues. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 28, 127-131 .
- Amartei, J. K. 2002. Novel synthesis of 2-[18F]-fluoroisonicotinic acid hydrazide and initial biological evaluation. *Nuclear Medicine and Biology* , 29, 817-823.
- Ames, B. S. 1993. Oxidants, Antioxidants, and the Degenerative Diseases of Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 7915-7922.
- Anbazzhagan, R. 2015. Design, synthesis, computational calculation and biological evaluation of some novel 2-thiazolyl hydrazones. *Spectrochim. Acta, Part A.*, 135: 984-993.
- Apak, R. G. 2004. Novel Total Antioxidant Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food*, 52, 26, 7970-81
- Arnao, M. 2000. Some methodological problems in the determination of antioxidant activity using chromogen radicals: a practical case. *Trends in Food Science & Technology*, 11, 419-421.
- Arunkumar, K. D. 2012. Catalysis by zeolite leading to the construction of thiazole ring: an improved synthesis of 4-alkenyl substituted thiazoles. *Tetrahedron Letters*, 53, 3885-3889.
- Barrera-Arellano, D. 1992. Oxidative stability of potato chips determined by Rancimat. *JAOCs*, 69, 4, 335-337.
- Becker, E. 2004. Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects. *European Food Research and Technology*, 217-1012.
- Belskaya, N. 2010. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Arkivoc*, 275-332.
- Bendich, A. 1986. The Antioxidant Role of Vitamin C. *Free Radical Biology & Medicine*, 2, 419– 444.
- Benzer, F. 2003. Fasciola hepatica ile Enfekte Koyunlarda Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Enzimler ve Nitrik Oksit Düzeyleri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27, 657-658.

- Benzie, I. 1996. Ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”, the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239, 70-76.
- Betteridge, D. 2000. What is Oxidative Stress? *Metabolism*, 49, 3-8.
- Blokhina, O. V. 2003. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: A Review. *Annals of Botany*, 91, 179– 194.
- Bottje, W. E. 1995. Antioxidants, hypoxia and lipid peroxidation involvement in pulmonary hypertension syndrome (Ascites). *August*, 35-45.
- Bouloumié, A., 1999. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J.*, 13, 1231-1238.
- Breitinger, H. G. 2002. Synthesis of silica-bound amylose by phosphorolytic elongation of immobilised maltoheptaosyl hydrazides. *Tetrahedron Letters*, 43, 6127-6131.
- Brownlee, M. 2001. Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature*, 414, 813-820.
- Bukhari, S. B., Memon, S., Tahir, M. M., Bhanger, M. I. 2009. Synthesis, characterization and antioxidant activity copper–quercetin complex. *Spectrochimica Acta Part A*, 71, 1901-1906.
- Bülbül, A. 2008. Nitrik Oksit'in Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 79, 2, 49-54.
- Cano, A. H. 1998. An end-point method for estimation of the total antioxidant activity in plant material. *Phytochemical Analysis*, 9, 196-202.
- Cao, G. P. 1999. The measurement of oxygen radical absorbance capacity in biological samples. *Meth. Enzymol*, 299, 50-62.
- Cardoso, M. V. 2014. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-*Trypanosoma cruzi* agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 86, 48-59.
- Carol, M. 1994. Pathophysiology. Lippincott içinde Philadelphia NY. 39-40
- Carr, A. 1999. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effect in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 6, 1086-1107.
- Cathcart, R. 1985. Vitamin C, the non-toxic, nonrate-limited antioxidant free radical scavenger. *Medical Hypotheses*, 18, 61-77.
- Ceballas-Picot, I. T. 1992. Age-correlated modifications of CuZn-SOD and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 38, 1, 66-70.
- Cheesman, K. 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49, 3, 481-493.

- Cherubini, A. R. 2005. Potential Markers of Oxidative Stress in Stroke. *Free Radical Biology & Medicine*, 39, 841-852.
- Chow, C. 1991. Vitamin E and Oxidative Stress. *Free Radical Biology & Medicine*, 11,2, 215-232.
- Çakatay, U. K. 2006. Serbest Radikal Biyokimyasının Tarihsel Süreçteki Gelişimi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 37, 162-167.
- Çavdar, C. S. 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve Antioksidan savunma. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, 3-4, 92-95.
- Çiğremiş, Y. K. 2003. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarının Eritrosit içi Cu,Zn-SOD, CAT ve GSH-Px Antioksidan Enzim Düzeylerinin Araştırılması. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 16,2, 39-244.
- Das, D. 2006. Resveratrol in Cardioprotection: a Therapeutic Promise of Alternative Medicine. *Molecular Interventions*, 6, 36-47.
- Dasgupta, N. 2007. Antioxidant activity of some leafy vegetables of India: A comparative study. *Food Chemistry*, 101, 471-474.
- Delmas, D. J. 2005. Resveratrol: Preventing Properties Against Vascular Alterations and Ageing. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49, 377-395.
- Dimmock, J. S. 2000. Anticonvulsant properties of various acetylhydrazones, oxamoylhydrazones and semicarbazones derived from aromatic and unsaturated carbonyl compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 241-248.
- Diplock, A. 1991. Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview. *Am. J. Chim Nutr*, 53, 1895-1935.
- Fan H, S. B. 2002. Oxygen radicals trigger activation of NF-B and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in reperfused canine heart. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* , 282, H1778-H1786.
- Floyd, R. 1990. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J*, 4,2,587-2597.
- Folin, O. 1927. On Tyrosine and Tryptophane Determinations in Proteins. *J. Biol. Chem.*, 73, 627-650.
- Fraga, A. G. 2000. Synthesis and pharmacological evaluation of novel heterocyclic acylhydrazone derivatives, designed as PAF antagonists. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 285-290.
- Frankel, E. M. 2000. 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.
- Frei, B. 1994. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*, 97,3, 5-13.

- Frei, B. 1999. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine*, 222, 196-204.
- Fremont, L. 1998. Dietary flavonoids reduce lipid peroxidation in rats fed polyunsaturated or monounsaturated fat diets. *The Journal of Nutrition*, 128,1495-1502 .
- Frémont, L. 2000. Biological Effects of Resveratrol. *Life Sciences*, 66,8, 663-673.
- Fukumoto, L. M. 2000. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 3597-3604.
- Gaeta, L. T. 2002. Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subject. *Clinica Chimica Acta*, 322, 1, 117-120.
- Gerbhart, R. 2002. Oxidative stress, plant derived antioxidants and liver fibrosis. *Planta Medica*, 68, 289-296.
- Girotti, A. 1998. Lipid hydroperoxide generation turnover and effector action in biological systems. *Journal of Lipid Research*, 39, 1529-1542.
- Giziroğlu, E. 2013. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of New Dibasic Tridentate Ligands: X-Ray Crystal Structures of DMSO Adducts of 1,3-dimethyl-5-acetyl-Barbituric Acid o-Hydroxybenzoyl Hydrazone Copper (II) Complex. *Inorganic Chemistry Communications*.5,3,048,055
- Goulart, C. M. 2013. Experimental and theoretical evaluation of semicarbazones and thiosemicarbazones as organic corrosion inhibitors. *Corros. Sci*, 67, 281-291.
- Granado, F. O. 1998. Carotenoids, Retinol and Tocopherols in Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Their Immediate Relatives. *Clinical Science*, 94, 189-95.
- Guemouri, L. A. 1991. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clinical Chemistry*, 37, 1932-1937 .
- Gülçin., İ. O. 2003. Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*, 83, 371-382.
- Gürbüz, D. 2008. Demir Eksikliği Anemisinde İntravenöz Demir Tedavisinin Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkisi. *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi*. İstanbul. 2, 3, 287-291
- Halifeoğlu, İ. K. 2005. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10,3, 117-118.
- Halliwell, B. 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods In Enzymo*, 105, 1-8.
- Halliwell, B. 1994. Free radicals antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *The Lancet*, 344, 721-724.

- Han, W. Y. 2012. Photophysical properties of a hydrazone –based switch: A TDDFT study and comparison. *Spectrochimica Acta Part A.*, 94, 222-227.
- Hasi, Q. M. 2016. Synthesis, characterization, antioxidant and antimicrobial activities of a bidentate Schiff base ligand and its metal complexes. *Polyhedron*, 109, 75-8.
- Henle, E. 1997. Formation, prevention and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide. *American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 272,31, 19095-19098.
- Hochstein, P. 1988. The Nature of Oxidants and Antioxidant Systems in the Inhibition of Mutation and Cancer. *Mutation Research*, 202,2, 363-375.
- Huang, D. B. 2005. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 1841-1856.
- Imramovsky, A. P. 2007. A new modification of anti –tubercular active molecules. *Bioorg.&Med. Chem.*, 15, 2551-2559.
- İşbilir, S. Ş. 2008. Yaprakları Salata-Baharat Olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*. Edirne.1-132
- Ito, A. H. 2001. Effect of maleic hydrazide on endogenous cytokinin contents in lateral buds, and its possible role in ower bud formation on the Japanese Pear shoot . *Scientia Horticulturae*, 87, 199-205.
- Jemal, F. 1998. Characterization of Cadmium Binding Peptides From Pepper (*Capsicum Annum*). *Plant Science*, 137, 143-154.
- Jensen, P. S. 2007. Low Glutathione Peroxidase in Rd1 Mouse Retina Increases Oxidative Stress And Proteases. *Lippincott Williams & Wilkins*, 18, 8, 797-801.
- Jung. J.Y. 2012. New thiazolothiazole derivatives as fluorescent chemosensors for Cr3+ and Al3+. *Dyes and Pigments*. *Dyes and Pigments*, 94, 423-426.
- Karabiga, M. 2006. A Protein'in Deneysel Aortik İskemi Reperfüzyon Modelinde Böbrek Hasarı Üzerine Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi*. Isparta.115-124
- Kayış, T. 2010. Diazinon'un Subletal Konsantrasyonlarının *Pimpla turionellae* L.'nın Eşey Oranı ve Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerine Etkileri. *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*. Adana.1-118
- Kaymakçioğlu, K. B. 2002. Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Il Farmaco*, 57, 595-599.
- Keha, E. v. (2000). *Biyokimya 2*. Baskı . İstanbul: Aktif yayınevi.
- Kılınç, K. 1985. Oksijen Radikalleri, Üretilmeleri, Fonksiyonları, Toksik Etkileri,. *Biyokimya Dergisi*, 10, 60-89.

- Kiselyov, A. S. 1999. A novel synthesis of 3,4-disubstituted cinnolines from o-trifluorophenyl hydrazones. *Tetrahedron Letters*, 40, 5111-5114.
- Kocevar, M. M. 1995. An efficient and simple thallium(III)- induced cleavage of the hydrazino moiety. *Journal Organic Chemistry*, 60, 1466- 1469.
- Kushi, L. W. 1999. Vitamin E and heart disease: a case study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69,6,13225-13229 .
- Kwag, O. Y. 1999. Effects of Viamin E on the Antioxsidative Defence System of Kidney in Streptozotocin Induced Diabetic Rats . *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 28, 654-662.
- Li, G. H. 2006. Synthesis and biological evaluation of 1-(2,4,5-trisubstituted phenyl)-3-(5-cyanopyrazin-2-yl)ureas as potent Chk1 kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 2293–2298.
- Lukmantara, A. Y. 2013. Structureactivity. *Org. Biomol. Chem.*, 11, 6414-6425.
- Madhav, B. M. 2012. A tandem one-pot aqueous phase synthesis of thiazoles/ selenazoles. *Tetrahedron Letters*, 53, 3835–3838.
- Magalhaes, L. S. 2008. Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. *Analytica Chimica Acta*, 613,1-19.
- Makam, P. T. 2014. In vitro and in silico antimalarial activity of 2-(2-hydrazinyl)thiazole derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 52, 138-145.
- Mansour, A. K. 2003. Synthesis and reactions of some new heterocyclic carbohydrazides and related compounds as potential anticancer agents. *Molecules*, 8, 744-755.
- March, J. 1972. *Advanced Organic Chemistry*. New York: A Wiley-Interscience Publication.
- Masella, R. B. 2005. Novel Mechanisms of Natural Antioxidant Compounds in Biological Systems: Involvement of Glutathione and Glutathione-Related Enzymes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 16, 577–586.
- Mates, J. G. 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32, 8, 595-603 .
- Mccord, J. 1985. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med*, 312, 159-163.
- Melnyk, P. L. 2006. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 31–35.
- Mercan, U. 2004. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15, 1-2, 91-96.
- Miller., N. 1993. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci.*, 84, 407-412.

- Miller, N. 1996. Antioxidants activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Letters*, 384, 240-242.
- Mills, G. 1957. Hemoglobin catabolism, glutathione peroxidase and erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J. Biol. Chem.*, 229, 189-197 .
- Mimaite, V. G. 2012. Synthesis and properties of triphenylamine-based hydrazones with reactive vinyl groups. *Dyes and Pigments*, 95,47-52.
- Molyneux, P. 2004. The use of stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science Technology*, 26, 2, 211-219.
- Moscone, D. 1988. Determination of Superoxide Dismutase Activity with an Electrochemical Oxygen Probe. *Analytica Chimica Acta*, 211, 195-204.
- Mruk, D. 2002. Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation Diabetic Medicine, 15,7, 539-553.
- Mytilineou, C. K. 2002. Glutathione Depletion and Oxidative Stress. *Parkinsonism & Related Disorders*, 8, 385-387.
- Narasimhan, B. K. 2010. Biological activities of hydrazidederivatives in the new millennium. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 52, 169-180.
- Niki, E. Y. 2005. Lipid Peroxidation: Mechanisms, Inhibition, and Biological Effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338, 668-676.
- Nitin, D. S. 2012. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole substituted benzotriazole derivatives. *Bioorg.&Med. Chem. Let.*, 22,3449–3454.
- Onat, T. 1997. *Temel Biyokimya I*. Saray Medikal Yayıncılık.İzmir.
- Ono, M. S. 1991. Elevated level of serum Mn-SOD in patients with primary biliary cirrhosis:possible involvement of free radicals in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.*, , 118, 5, 477-483.
- Orbea, A. F. 2000. Immunolocalization of Four Antioxidant Enzymes in Digestive Glands of Molluscs and Crustaceans and Fish Liver. *Histochemistry and Cell Biology*, 114, 393-404.
- Oruç, E. E. 2004. 1,3,4- Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure- Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 6760-676.
- Overberger, C. G. 1966. *Organic Compounds with Nitrogen-Nitrogen Double Bonds*. Ronald Press Company. New York.
- Ozadali, K. T. 2014. Synthesis and antimycobacterial activities of some new thiazolyldiazone derivatives. *Bioorg.*, 24, 1695-1697.

- Önder, E. G. 1988. Beta karoten ve A vitamininin lipid parametreleriyle ilgileri, solunum ve sindirim sistemi kanserlerindeki düzeyleri. *Anadolu Tıp Dergisi*, 10, 45-59 .
- Özcelik., B. L. 2003. Effects of light, oxygen, and pH on the absorbance of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl. *Journal Of Food Science*, 68, 487-490.
- Özel, D. A. 2007. Bazı hidrazonların elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi ve analitik amaçlı kullanılması. Ankara Üniversitesi Doktora tezi. Ankara.1-153
- Özer, Ç. 2006. Diyabetik Sıçanlarda Askorbik Asit Uygulamasının Karaciğerde Oksidan Olaylara Etkisi. *Gazi Tıp Dergisi*, 17,4, 196-197.
- Özkay, Y. Y. 2014. Study on Thiazolyl-Hydrazone Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Müşbed.*, 4,1, 38-42.
- Pallast, E. S. 1999. Effect of 50 and 100 mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69,6, 1273-1281 .
- Pan., Y. Z. 2007. Antioxidant potential of ethanolic extract of *Polygonum cuspidatum* and application in peanut oil. *Food Chemistry*, 105,4, 1518-1524.
- Papakonstantinou-Garoufalias, S. 2002. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-admantyl-1H-1,2,4-triazol. *II Farmaco*, 57, 973-977.
- Patai, S. 1968. The Chemistry of the Amino Group. Interscience Publishers. London.
- Patel, N. P. 2010. Synthesis and antimicrobial study of fluoroquinolone-based 4-thiazolidinones. *Medicinal Chemistry Research*, 19, 757- 770.
- Perdicchia, D. L. 2003. A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones. *Tetrahedron*, 59, 7733-7742.
- Perez-Jimenez., J. A. 2000. Analysis of botanicals and dietary supplements for antioxidant capacity: A review. *Journal of AOAC International*, 83,4, 950-956.
- Pratic`o, D. 2005. Antioxidants and Endothelium Protection. *Atherosclerosis*, 181, 215-224.
- Rando, D. 2002. Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophene-2-yl)methylene] hydrazide series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 557-560.
- Reiter, R. 1997. Pharmacological Actions of Melatonin in Oxygen Radical Pathophysiology. *Life Sciences*, 2255-2271.
- Repine, J. 1991. Oxidant - Antioxidant Balance : Some Observation From Studies of Ischemia Reperfusion in Isolated Perfused Rat Hearts. *The Am. J. Of Med.* , 91, 45-53.

- Revelant, G. S. 2011. Synthesis of novel 2-aminothienol(3,2-d)thiazoles. *Tetrahedron*, 67, 9352-9357.
- Rice-Evans, C. M. 1994. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Meth. Enzymol*, 234, 279-293.
- Riemarsma, R. W. 1991. Risk of angina pectoris and plasma concentration of vitamin A, C, E, and caroten. *The Lancet*, 337, 1-5.
- Rollas, S. 2002. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Il Farmaco*, 57, 171-174.
- Rollas., S. 2007. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12, 1910-1939.
- Salgın-Gökşen, U. 2007. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)- thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 5738-5751.
- Salvati, S. C. 1993. Effects of dietary oils on fatty acid composition and lipid peroxidation of brain membranes (myelin and synaptosomes) in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 4, 346-350.
- Sanchez, M. 1998. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. *Journal of The Science of Food and Agriculture*, 76, 270-276.
- Sankarapandi, S. 1999. Evidence against the generation of free hydroxyl radicals from the interaction of copper, zinc-SOD and hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem*, 274, 49, 34576-34583.
- Sarısavaklı, N. 1998. Hidrazonların ve tiyosemikarbazonların vic-dioksimli türevlerinin elde edilmesi ve özelliklerinin araştırılması. Selçuk üniversitesi Doktora tezi. Konya.1-143
- Sarkkinen, E. U. 1993. Effect of two low-fat diets, high and low in polyunsaturated fatty acids, on plasma lipid peroxides and serum vitamin E levels in free-living hypercholesterolaemic men. *Journal of Clinical Nutrition*, 47, 623-630.
- Scandalios, J. 2002. The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences*, 27,9, 483-486.
- Scior, T. 2006. Isoniazid is not a lead compound for its pyridyl ring derivatives, isonicotinoyl amides, hydrazides, and hydrazones: A critical review. *Current Medicinal Chemistry*, 13, 2205-2219.
- Secci, D. B. 2012. Synthesis, anti-Candida activity, and cytotoxicity. *European Jour. Of Med. Chem.*, 53,246-253.
- Singleton, V. O. 1999. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent, In *Methods in*

- Enzymology. L. E. Packer, Oxidant and Antioxidants (Part A) 299, 152- 178. CA: Academic Press. San Diego.
- Sohal, R. 1988. Effect of hydrogen peroxide administration on life span, superoxide dismutase, catalase and glutathione in the adult housefly, *Musca domestica*. *Experimental Gerontology*, 23, 211-216 .
- Solomons, G. F. 2002. Organik Kimya. Literatür Yayıncılık: İstanbul.
- Şekeroğlu, M. Ş. 2000. The Effect of Dietary Treatment On Erythrocyte Lipid Peroxidation, Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, And Serum Lipid Peroxidation In Patients Type 2 Diabetesmellitus. *Clinical Biochemistry*, 33,8, 669-674.
- Tamer, L. 2000. Serbest Radikaller. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1, 52-58.
- Tanakol, R. 1998. Antioksidan vitaminler: hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelişim II*, 347-352 .
- Tekkes, Y. 2006. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Farelerde Aspirin ve E Vitaminin Dokularda Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Sisteme Etkisinin Araştırılması. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.1-119
- Temür, N. 2006. Çam , kavak , söğüt ve armut ağaçları üzerinde yetişen ökse otu (*Viscum album l.*) bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. Gaziosman Paşa Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi.Tokat. Fen Bilimleri Ens., Kimya A.B.D.,1-52
- Tomer, D. M. 2007. Comparison of the total oxyradical scavenging capacity and oxygen radical absorbance capacity antioxidant assays. *Journal of Medicinal Food*, 10,2, 337-344.
- Tunalier, Z. Ö. 2002. Bazı sideritiz türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiriler. Eskişehir. 130-138.
- Uppal, G. B. 2011. Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead. *Der Pharma Chemica*, 3,1, 250-268.
- Uysal, M. 1998. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 11,336-341.
- Varache-Lembege, M. 2008. Synthesis and antiproliferative activity of aryl- and heteroarylhydrazones derived from xanthone carbaldehydes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1336-1343.
- Vincent, A. R. 2004. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*, 25, 612-628.
- Wolf, R. W. 1998. Vitamin E :The Radical Protector. *J. of Eur. Academy of Derm*, 10, 103-117.

- Wood, J. S. 2002. Antioxidant activity of procyanidin-containing plant extract at different pHs. Food Chemistry, 77, 115-161.
- Yalçın, A. 1998 . Antioksidanlar. Klinik Gelişim, 11: 342-346.
- Yarıktaş, M. D. 2003. Baş-Boyun Malign Tümörlerinde Malondialdehit Düzeyleri ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 10,4, 65-66.
- Young, I. 2001. Antioxidants in Health and Disease. Journal of Clinical Pathology, 54, 176-186.
- Yöntem, M. 1993. Erkeklerde orta derecede etil alkol alımının eritrosit glutatyon peroxidaz aktivitesi üzerine olan etkisi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 9,3, 339-344.
- Zhou, L. 2001. NF- B and AP-1 mediate transcriptional responses to oxidative stress in skeletal muscle cells. Free Radical Biology & Medicine, 31: 1405-1416.
- Zhu Y, L. H. 1999. Low-density lipoprotein augments interleukin-1-induced vascular adhesion molecule expression in human endothelial cells. Atherosclerosis, 144, 357-365.
- URL-1 < <https://slideplayer.biz.tr/slide/3007382/> >, Erişim tarihi: 13.04.2019
- URL-2 <http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.html>, Erişim tarihi: 20.04.2019

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Betül AKBAŞ
Adres : Kriminal Polis Laboratuvarı Müdürlüğü, Kayseri
E-posta : betul-y@hotmail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)
Lisans : Erciyes Üniversitesi, Kimya, 2001-2005
Tezsiz Yüksek Lisans : Erciyes Üniversitesi, Kimya Öğretmenliği, 2005-2007
Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2013-2019

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. 6-8/2004 Kayseri Şeker Fabrikası A.Ş. Kimya Laboratuvarı – Yaz Stajı
2. 12.2005/-05.2006 TSE Kayseri Bölge Müdürlüğü – Uzman
3. 5-10/2006 Arcan Hazır Beton San. ve Tic. Ltd. Şti. – Laboratuvar Sorumlusu
4. 2-6/2009 Turanlar Özdeveli Hazır Beton San. ve Tic. Ltd. Şti. – Kalite ve Yönetim Müdürü
- 5.09/2008-06/2009 Develi Lisesi Kimya Öğretmenliği
6. 2013- Kayseri Kriminal Polis Laboratuvarı Müdürlüğü – Polis Memuru