



Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 2-Etoksi-6-(3-substitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil Fenilasetat Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özellikleri

Haydar Yüksek¹, Faruk Kardaş², Sevda Manap^{1*}

¹Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars, Türkiye, (ORCID: 0000-0003-1289-1800), hhigh61@gmail.com

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Erzincan, Türkiye, (ORCID: 0000-0002-0900-7503) fkardas2400@gmail.com

^{1*}Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars, Türkiye, (ORCID: 0000-0002-5025-9622), manapsevda@gmail.com

(İlk Geliş Tarihi 16 Kasım 2022 ve Kabul Tarihi 17 Aralık 2022)

(DOI: 10.31590/ejosat.1205579)

ATIF/REFERENCE: Yüksek, H., Kardaş, F., & Manap, S. (2023). Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 2-Etoksi-6-(3-substitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil Fenilasetat Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özellikleri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (46), 82-89.

Öz

1,2,4-Triazololler ve türevleri, tıbbi ve ilaç kimyası ve benzeri bir çok alanda ayrı bir yere sahiptir. Bunlar, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olan ve çok önemli roller oynayan çok sayıda heterosiklik bileşiğin sentezi için öncü bileşikler olarak da kullanılmaktadır. Bu çalışmada, trietilaminli ortamda yeni bir benzaldehid türevi olan 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehid bileşiğinin elde edilmesi için fenilasetil klorür ile 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehidin reaksiyonu gerçekleştirilmiş olup sonrasında bu benzaldehid türevi ile literatürde mevcut olan dokuz tane amino bileşiğinin reaksiyonları sonucu heterohalkalı bileşiklerden 2-etoksi-6-(3-substitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil fenilasetat bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında sentezlenen bazı 3 tipi bileşiklerin N-asetillendirme reaksiyonları da incelenmiş ve karşın olan 6 adet 2-etoksi-6-(1-asetil-3-substitue-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil fenilasetat bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin yapıları UV spektral verileri, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları ve IR verileri kullanılarak karakterize edildi. Bunun yanında 3c, 3f, 3i ve 4e bileşikleri için elementel analiz sonuçlarında alınmıştır. Son olarak üç farklı yöntemle sentezlenen bileşiklerin in vitro potansiyel antioksidan aktiviteleri analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Asetil, Sentez, 1,2,4-Triazol-5-on, Schiff bazı.

Synthesis Characterization and Antioxidant Properties of Some New Potential Biologically Active 2-Ethoxy-6-(3-substitue-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl-azomethine)-phenyl Phenylacetate Derivatives

Abstract

1,2,4-Triazoles and their derivatives have a special place in many fields such as medicinal and pharmaceutical chemistry and so on. They are also used as vanguards for the synthesis of numerous heterocyclic compounds that have various biological activities and play very important roles. In this study, the reaction of phenylacetyl chloride and 3-ethoxy-2-hydroxybenzaldehyde was carried out to obtain 2-phenylacetoxyl-3-ethoxybenzaldehyde, a new benzaldehyde derivative, in the presence of triethylamine. Synthesis of 2-ethoxy-6-(3-substitue-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl-azomethine)-phenyl phenylacetate compounds were carried out. In the

* Sorumlu Yazar: manapsevda@gmail.com

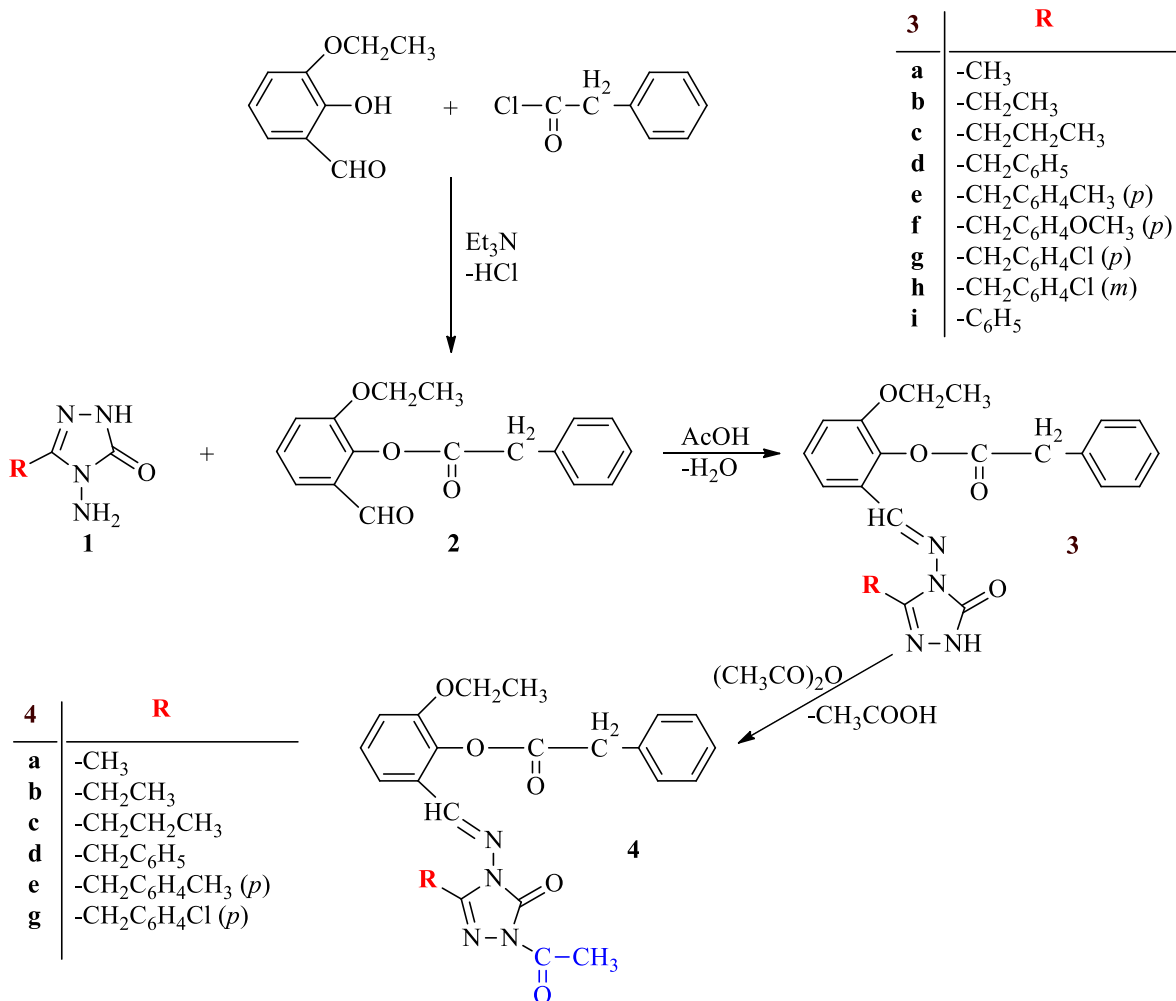
continuation of the study, the *N*-acetylation reactions of some 3-type matters synthesized were also examined and the synthesis of six 2-ethoxy-6-(1-acetyl-3-substitue-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one-4-yl-azomethine)-phenyl phenylacetate compounds was performed. The structures of the compounds were characterized using UV spectral data, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and IR data. In addition, elemental analysis results were obtained for 3c, 3f, 3i and 4e compounds. Finally, in vitro potential antioxidant activities of compounds synthesized by three different methods were analyzed.

Keywords: Antioxidant, Acetyl, Syntheses, 1,2,4-Triazol-5-one, Schiff base.

1. Giriş

Triazololler ve bunların substitue türevleri olmak üzere beş üyeli *N*-heterohalkalı bileşiklerinin kimyasında önemli ve sürekli bir çalışma vardır. Beş üyeli azot içeren bu heterohalkalı bileşikler önemli gruplardır ve biyolojik olarak oldukça aktif bileşiklerdir (Hassan & Younus, 2012; Khudair & Adnan, 2020). Aynı zamanda korozyon inhibitörleri, pestisitler, boyalar, asit-baz indikatörü ve diğer endüstriyel kimyasallar olarak da kabul edilirler (Shneine & Alaraji, 2016). 1,2,4-Triazol ve türevleri, çevresel (Kavaklı vd., 2014), endüstriyel (Murtaza vd., 2017), tarımsal ve antimikrobiyal (Manap, 2022), antifungal, antibakteriyel, antitüberküler, antikanser, antioksidan, anti-inflamatuar, antiviral ve antikonvülsan olmak üzere biyolojik aktivitelere sahip oldukça yaygın olan bir bileşik türüdür (Shneine & Alaraji, 2016). Triazol halkasını içeren bileşiklerin zayıf asidik özellik gösterdiğide bilinmektedir (Demirbaş vd., 2002; Manap & Yüksek, 2021). Bazı triazol türleri, ışık yayan diyotlar (elektrolüminesan cihazlar) olarak kullanılmıştır (Dobbs vd., 2014). 2-merkaptto-1,2,4-triazol-2,4-dinitrobenzamid gibi soğutma sıvılarının (yağlayıcı yağ) verimliliğini artırmak için birçok triazol türü kullanılmıştır (Hassan & Younus, 2012). Ayrıca, günlük hayatta kullanılan ve 1,2,4-triazol halkası taşıyan bir çok ilaçta bilinmektedir (Maddila vd., 2013). Tüm bu durumlar, araştırmacıları yeni triazol türevlerinin keşfi üzerinde çalışmaya yönlendirir ve teşvik eder.

Bu makale içerisinde, trietilaminli ortamda fenilasetil klorür ile 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehitin reaksiyonu sonucu bir benzaldehid türevi olan 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehit (**2**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiş olup ve devamında **1** numaralı **1a-1i** bileşikleri ile **2** bileşiğinin reaksiyonundan dokuz tane 2-etoksi-6-(3-substitue-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on-4-il-azometin)-fenil fenilasetat (**3**) bileşiğinin sentezi yapılmış ve sentezlenen **3** numaralı **3a-3e** ve **3g** bileşiklerinin *N*-asetillendirme reaksiyonları sonucu **4** tipi altı adet heterohalkalı bileşikler olan **4a-4e** ve **4g** maddelerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapısal analizi gerçekleştirilmiş ve bu on beş maddenin antioksidan özellikleri incelenmiştir.



2. Materyal ve Metot

Çalışma için kullanılan kimyasal maddeler Aldrich, Merck ve Fluka firmalarından alınmıştır. IR spektrumları Alpha-P Bruker FT-IR marka cihazdan alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları, Varian Mercury marka 400 MHz'lik özellikte bir NMR cihazından alınmıştır. ODTÜ Merkez Araştırma Elementel Analiz Laboratuvarında, çalışma için sentezlenen bazı bileşiklerin mikroanalizleri Leco 932 Elemental Combustion System CHNS-O cihazlarından alınmıştır. Shimadzu-1201 UV-Visible spektrofotometresinde UV absorpsiyon spektrumları (%95'lik) etil alkolde yaklaşık 10⁻⁵ M'lik çözeltileri halinde hazırlanarak alınmıştır. Maddelerin erime noktaları tayininde ise WRS-2A Microprocessor Melting Point Apparatus marka cihaz kullanılarak alınmıştır.

2.1. Genel Yöntem

1,2,4-triazol-5-on türevi bileşiklerinin sentezi. 3-Etoksi-2-hidroksibenzaldehitin (0,01 mol) 100 mL etil asetatteki çözeltisi içine fenil asetil klorür (0,01 mol) buz banyosu içinde karıştırılarak ilave edildi. Sonrasında bu çözeltiliye karıştırılarak trietilaminin (0,01 mol) 20 mL etil asetatteki çözeltisi 0-5 °C de yavaş yavaş ilave edilerek 30 dakika süre ile karıştırdıktan sonra 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırma işlemine devam edildi. Devamında 3 saat geri soğutucu altında magnetik karıştırıcıda kaynatma işlemi uygulandı. Çöken tuz karışım soğutulduktan sonra süzülerek ayrıldı. Süzüntü düşük basınç altında buharlaştırıldı, geriye kalan kalıntı su ile yıkanarak, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi. E.n. 137 °C; Verim: % 92,57. IR: 2886 ve 2749(CHO), 1764, 1695(CO), 1247(COO) cm⁻¹. UV [Etanol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹): 294(14,587), 260(12,143), 230(19,261). Sonrasında, 1 numaralı bileşik olan 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (0,01 mol) maddeleri 2-fenilasetoksi-3-etoksibenzaldehidin (2) (0,01 mol) 2 saat süre ile geri soğutucu altında 30 mL asetik asitteki çözeltisi içinde kaynatıldı. Soğutulan çözelti, sonrasında saf su ilavesi ile çöktürülmüş ve çöken sentez ürünü süzülmüş, soğuk su ile yıkama işlemi yapılarak, desikatör içinde kurutulmuştur. Bu işlemden sonra asetik asid-su ile kristallendirildi. Ele geçen maddeler aynı karışımdan iki kez daha kristallendirilip vakumda kurutulularak saflaştırılma işlemi tamamlanmıştır.

3a: Verim 97,4%, e.n. 180 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3170 (NH); 1705 (CO); 1610 (CN); 1250 (COO); 781 ve 689 (monosubstitue arom. halka). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.23 (3H, t, *J* 6.96 Hz, OCH₂CH₃), 2.35 (3H, s, CH₃), 3.95 (2H, q, *J* 7.00 Hz, OCH₂), 3.98 (2H, s, COCH₂Ph), 7.03 (1H, d, *J* 7.80 Hz, H_{arom.}), 7.20 (1H, t, *J* 8.08 Hz, H_{arom.}), 7.25-7.36 (3H, m, H_{arom.}), 7.44 (2H, d, *J* 7.36 Hz, H_{arom.}), 7.55 (1H, t, *J* 7.96 Hz, H_{arom.}), 9.93 (1H, s, N=CH), 10.69 (1H, s, NH). ¹³C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 11.50 (CH₃), 14.58 (OCH₂CH₃), 40.82 (CH₂Ph), 66.55 (OCH₂CH₃), [115.59, 117.64, 126.56, 127.23, 127.47, 128.61 (2C), 129.62 (2C), 133.46, 140.34, 150.96] (C_{arom.}), 145.68 (Triazol C₃), 149.62 (N=CH), 152.16 (Triazol C₅), 169.37 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹): 260 (12.140), 230 (19.260), 294 (14.590).

3b: Verim 99,4%, e.n. 154 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3169 (NH); 1770, 1703 (CO); 1575 (CN); 1273 (COO); 771 ve 695 (monosubstitue arom. halka). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.95 Hz, OCH₂CH₃), 1.32 (3H, t, *J* 7.68 Hz, CH₃), 2.76 (2H, q, *J* 7.68 Hz, CH₂), 3.98 (2H, q, *J* 7.32 Hz, OCH₂), 3.99 (2H, s, COCH₂Ph), 7.00 (1H, d, *J* 8.05 Hz, H_{arom.}), 7.20-7.37 (4H, m, H_{arom.}), 7.45 (2H, d, *J* 7.24 Hz, H_{arom.}), 7.55-7.57 (1H, m, H_{arom.}), 9.93 (1H, s, N=CH), 10.20 (1H, s, NH). ¹³C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 10.44 (CH₂CH₃), 14.78 (OCH₂CH₃), 19.41 (CH₂CH₃), 41.05 (CH₂Ph), 64.75 (OCH₂CH₃), [115.74, 117.75, 126.77 (2C), 127.45, 128.83 (2C), 129.82 (2C), 133.63, 140.56, 151.16] (C_{arom.}), 149.68 (Triazol C₃), 149.68 (N=CH), 152.42 (Triazol C₅), 169.57 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹): 232 (20.780), 222 (19.170), 296 (18.115).

3c: Verim 97,1%, e.n. 142 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3169 (NH); 1770, 1704 (CO); 1574 (CN); 1273 (COO); 770 ve 694 (monosubstitue arom. halka). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.95 Hz, OCH₂CH₃), 1.02 (3H, t, *J* 7.32 Hz, CH₃), 1.79 (2H, sext, *J* 7.32 Hz, CH₂), 2.71 (2H, t, *J* 7.68 Hz, CH₂), 3.98 (2H, q, *J* 6.95 Hz, OCH₂), 3.99 (2H, s, COCH₂Ph), 7.00 (1H, d, *J* 8.05 Hz, H_{arom.}), 7.20-7.30 (3H, m, H_{arom.}), 7.34-7.37 (1H, m, H_{arom.}), 7.45 (2H, d, *J* 7.28 Hz, H_{arom.}), 7.55 (1H, d, *J* 8.05 Hz, H_{arom.}), 9.93 (2H, s, N=CH+NH). ¹³C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 13.73 (CH₂CH₂CH₃), 14.58 (OCH₂CH₃), 19.45 (CH₂CH₂CH₃), 27.41 (CH₂CH₂CH₃), 40.85 (CH₂Ph), 64.57 (OCH₂CH₃), [115.57, 117.51, 126.57, 127.24, 127.54, 128.63 (2C), 129.62 (2C), 133.43, 140.41, 149.47] (C_{arom.}), 147.50 (Triazol C₃), 148.62 (N=CH), 150.97 (Triazol C₅), 169.35 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹): 296 (12.090), 228 (21.470), 222 (18.600). *Elementel analiz* C₂₂H₂₄N₄O₄ (408.46) için Hesap: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72. Bulunan: C, 63.96; H, 6.02; N, 13.98.

3d: Verim 97,1%, e.n. 170 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3164 (NH); 1771, 1706 (C=O); 1576 (C=N); 1273 (COO); 769 ve 697 (monosubstitue arom. halka). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.96 Hz, OCH₂CH₃), 3.94-3.99 (4H, m, OCH₂CH₃+COCH₂Ph), 4.07 (2H, s, CH₂), 6.99 (1H, d, *J* 8.24 Hz, H_{arom.}), 7.19-7.35 (9H, m, H_{arom.}), 7.42 (2H, d, *J* 7.24 Hz, H_{arom.}), 7.49 (1H, d, *J* 8.00 Hz, H_{arom.}), 9.87 (1H, s, N=CH), 10.16 (1H, s, NH). ¹³C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.58 (OCH₂CH₃), 31.86 (CH₂Ph), 40.83 (COCH₂Ph), 64.57 (OCH₂CH₃), [115.62, 117.46, 126.60, 127.18, 127.24, 127.45, 128.63 (2C), 128.71, 128.92 (2C), 129.06 (2C), 129.61, 133.40, 135.00, 140.46, 150.95] (C_{arom.}), 147.65 (Triazol C₃), 149.56 (N=CH), 152.02 (Triazol C₅), 169.33 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹): 296 (11.230), 264 (10.125), 226 (20.875), 214 (20.125), 198 (08.040).

3e: Verim 93,2%, e.n. 164 °C. IR (KBr) cm⁻¹: 3182 (NH); 1763, 1713 (CO); 1575 (CN); 1270 (COO); 821 (1,4-disubstitue arom. halka); 771 ve 695 (monosubstitue arom. halka). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.23-1.26 (3H, m, OCH₂CH₃), 2.29 (3H, s, CH₃), 3.96 (4H, m, OCH₂CH₃+COCH₂Ph), 4.02 (s, 2H, CH₂), 6.97-6.99 (1H, m, H_{arom.}), 7.09-7.11 (2H, m, H_{arom.}), 7.21-7.42 (8H, m, H_{arom.}), 7.51-7.53 (1H, m, H_{arom.}), 9.87 (1H, s, N=CH), 10.27 (1H, s, NH). ¹³C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.60 (OCH₂CH₃), 21.11 (PhCH₃), 31.45 (CH₂Ph), 40.85 (COCH₂Ph), 64.58 (OCH₂CH₃), [115.61, 117.50, 126.59, 127.24, 127.52, 128.64 (2C), 128.98 (2C), 129.41 (2C), 129.64 (2C), 131.90, 133.45, 136.78, 140.48, 150.95] (C_{arom.}), 147.83 (Triazol C₃), 149.49 (N=CH), 152.13 (Triazol C₅), 169.34 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max}, nm (ε, L.mol⁻¹.cm⁻¹): 296 (12.990), 264 (12.290), 230 (18.906), 218 (17.480).

3f: Verim 96,2%, e.n. 154 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3178 (NH); 1767, 1713 (CO); 1575 (CN); 1270 (COO); 821 (1,4-disubstitue arom. halka); 772 ve 695 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.96 Hz, OCH_2CH_3), 3.75 (3H, s, CH_3), 3.94-3.99 (2H, m, OCH_2), 3.96 (2H, s, COCH_2Ph), 4.00 (2H, s, CH_2), 6.84 (2H, d, *J* 8.60 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.99 (1H, d, *J* 7.60 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.20-7.27 (4H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.31-7.34 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.42 (2H, d, *J* 7.28 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.54 (1H, d, *J* 7.72 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.87 (1H, s, N=CH), 10.27 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.59 (OCH_2CH_3), 31.01 (CH_2Ph), 40.84 (COCH_2Ph), 55.28 (OCH_3), 64.57 (OCH_2CH_3), [114.14 (2C), 115.61, 117.48, 126.60, 126.95, 127.23, 127.50, 128.63 (2C), 129.62 (2C), 130.14 (2C), 133.42, 140.46, 150.97, 158.72] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.94 (Triazol C_3), 149.52 (N=CH), 152.01 (Triazol C_5), 169.33 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 284 (12.090), 230 (25.680). *Elementel analiz* $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ (486.53) için Hesap.: C, 66.66; H, 5.39; N, 11.52. Bulunan: C, 66.02; H, 5.41; N, 11.45.

3g: Verim 97,0%, e.n. 189 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3187 (NH); 1765, 1715 (CO); 1592 (CN); 1271 (COO); 817 (1,4-disubstitue arom. halka); 767 ve 709 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.76 Hz, OCH_2CH_3), 3.96-4.00 (2H, m, OCH_2), 3.96 (2H, s, COCH_2Ph), 4.02 (2H, s, CH_2), 7.00 (1H, d, *J* 7.96 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.19-7.34 (8H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.41 (2H, d, *J* 7.28 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.46 (1H, d, *J* 7.84 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.87 (1H, s, N=CH), 10.52 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.59 (OCH_2CH_3), 31.21 (CH_2Ph), 40.82 (COCH_2Ph), 64.59 (OCH_2CH_3), [115.73, 117.34, 126.64, 127.26, 127.35, 128.64 (2C), 128.86 (2C), 129.61 (2C), 130.43 (2C), 133.12, 133.38, 133.44, 140.51, 151.00] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.13 (Triazol C_3), 149.80 (N=CH), 152.10 (Triazol C_5), 169.34 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 296 (13.120), 268 (12.050), 230 (23.670), 216 (21.800).

3h: Verim 98,3%, e.n. 178 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3171 (NH); 1772, 1713 (CO); 1576 (CN); 1276 (COO); 884 ve 772 (1,3-disubstitue arom. halka); 777 ve 691 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.96 Hz, OCH_2CH_3), 3.94-3.99 (2H, m, OCH_2), 3.96 (2H, s, COCH_2Ph), 4.03 (2H, s, CH_2), 6.98-7.04 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.21-7.47 (10H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.87 (1H, s, N=CH), 10.40 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.58 (OCH_2CH_3), 31.57 (CH_2Ph), 40.82 (COCH_2Ph), 64.58 (OCH_2CH_3), [115.72, 117.39, 126.67, 127.20, 127.26, 127.34, 128.63 (2C), 128.95, 129.37, 129.60 (2C), 129.93, 133.37, 134.43, 136.93, 140.50, 150.95] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.63 (Triazol C_3), 149.70 (N=CH), 152.03 (Triazol C_5), 169.34 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 294 (6.120), 214 (15.850).

3i: Verim 96,6%, e.n. 141 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 3154 (NH); 1771, 1701 (CO); 1606 (CN); 1276 (COO); 766 ve 609 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, m, OCH_2CH_3), 3.87-3.98 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.00-7.02 (1H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.21-7.47 (10H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.93 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.88 (1H, s, N=CH), 10.71 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.60 (OCH_2CH_3), 40.79 (COCH_2Ph), 64.61 (OCH_2CH_3), [115.84, 118.43, 126.49, 126.69, 127.22, 127.31, 128.25, 128.48 (2C), 128.62 (3C), 129.59 (2C), 130.37, 133.47, 140.33, 151.82] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.30 (Triazol C_3), 151.07 (N=CH), 152.35 (Triazol C_5), 169.38 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 266 (15.470), 218 (22.110). *Elementel analiz* $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (442.47) için Hesap.: C, 67.86; H, 5.01; N, 12.66. Bulunan: C, 66.43; H, 5.09; N, 12.84.

2.1.1. Genel Yöntem

4 tipi 1,2,4-triazol-5-on türevi bileşiklerin sentezi. Yuvarlak dipli balon içerisinde 3 bileşiği (3a-3e ve 3g) (0,01 mol) 20 mL asetik anhidrit ile geri soğutucu beraberinde 30 dakika süre ile kaynatma işlemi uygulandı. Süre sonunda mutlak etanol (100 mL) ilave edilerek 30 dakika daha kaynatma işlemine devam edildi. Nihai ürün yaklaşık olarak 45 °C civarında ve düşük bir basınç uygulanarak buharlaştırıldı ve oluşan solid ürün etanol kullanılarak kristallendirildi. Bu işlem ele geçen kristallere birkaç kez daha uygulandı ve vakumda kurutularak saflaştırıldı.

4a: Verim 53,0%, e.n. 134 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1768, 1715 (CO); 1574 (CN); 1268 (COO); 772 ve 607 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.21-1.26 (3H, m, OCH_2CH_3), 2.40 (3H, s, CH_3), 2.63 (3H, s, COCH_3), 3.96-4.00 (2H, m, OCH_2), 3.96 (2H, s, COCH_2Ph), 7.00-7.03 (1H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.19-7.29 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.33-7.37 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.43 (2H, d, *J* 7.48 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.53-7.55 (1H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.81 (1H, s, N=CH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 11.63 (CH_3), 14.55 (OCH_2CH_3), 23.58 (COCH_3), 40.83 (CH_2Ph), 64.59 (OCH_2CH_3), [115.99, 117.43, 126.68, 126.96, 127.28, 128.65 (2C), 129.54 (2C), 133.29, 140.54, 150.50] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.49 (Triazol C_3), 148.37 (N=CH), 150.98 (Triazol C_5), 166.45 (COCH_3), 169.19 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 296 (17.830), 226 (16.540), 232 (23.440).

4b: Verim 85,5%, e.n. 134 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1769, 1715 (C=O); 1574 (C=N); 1270 (COO); 775 ve 700 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.25 (3H, t, *J* 6.92 Hz, OCH_2CH_3), 1.34 (3H, t, *J* 7.52 Hz, CH_3), 2.64 (3H, s, COCH_3), 2.79 (2H, q, *J* 7.48 Hz, CH_2), 3.95-4.00 (2H, m, OCH_2), 3.97 (s, 2H, COCH_2Ph), 7.02 (1H, d, *J* 8.04 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.20-7.37 (4H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.43 (2H, d, *J* 7.48 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.55-7.56 (1H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.83 (1H, s, N=CH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 10.07 (CH_2CH_3), 14.55 (OCH_2CH_3), 19.35 (CH_2CH_3), 23.60 (COCH_3), 40.82 (CH_2Ph), 64.59 (OCH_2CH_3), [115.95, 117.35, 126.68, 127.04, 127.28, 128.65 (2C), 129.55 (2C), 133.30, 140.57, 150.99] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.55 (Triazol C_3), 150.38 (N=CH), 151.18 (Triazol C_5), 166.66 (COCH_3), 169.22 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 290 (10.695), 256 (09.870), 228 (19.830), 198 (08.390).

4c: Verim 55,8%, e.n. 95 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1768, 1755 (CO); 1573 (CN); 1270 (COO); 776 ve 700 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.02 (3H, t, *J* 7.32, CH_3), Hz 1.23 (3H, t, *J* 6.95 Hz, OCH_2CH_3), 1.79 (2H, sext, *J* 6.95 Hz, CH_2), 2.62 (3H, s, COCH_3), 2.73 (2H, t, *J* 7.68 Hz, CH_2), 3.96-4.01 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_3+\text{COCH}_2\text{Ph}$), 7.01 (1H, d, *J* 8.05 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.20-7.36 (4H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.43 (2H, d, *J* 6.95 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.53 (1H, d, *J* 7.68 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.83 (1H, s, N=CH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 13.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.76 (OCH_2CH_3), 19.55 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.85 (COCH_3), 27.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.03 (CH_2Ph), 64.78 (OCH_2CH_3), [116.12, 117.47, 126.92 (2C), 127.49 (2C), 128.87 (2C), 129.76 (2C), 133.50, 140.76, 150.48] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.73 (Triazol C_3), 150.35 (N=CH), 151.17 (Triazol C_5), 166.88 (COCH_3), 169.44 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$): 292 (11.540), 256 (11.230), 232 (18.950).

4d: Verim 95,5%, e.n. 123 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1715 (CO); 1574 (CN); 1270 (COO); 774 ve 707 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.92 Hz, OCH_2CH_3), 2.64 (3H, s, COCH_3), 3.93 (2H, s, COCH_2Ph), 3.97 (2H, q, *J* 7.00 Hz, OCH_2), 4.11 (2H, s, CH_2), 7.01 (1H, d, *J* 8.00 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.21-7.41 (11H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.46 (1H, d, *J* 7.64 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.75 (1H, s, N=CH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.57 (OCH_2CH_3), 23.67 (COCH_3), 31.90 (CH_2Ph), 40.82 (COCH_2Ph), 64.60 (OCH_2CH_3), [115.99, 117.26, 126.72, 126.99, 127.27, 127.45, 128.65 (2C), 128.81 (2C), 129.01 (2C), 129.55 (2C), 133.28, 134.14, 140.64, 150.40] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.43 (Triazol C₃), 149.08 (N=CH), 150.98 (Triazol C₅), 166.60 (COCH_3), 169.16 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 292 (11.035), 258 (10.610), 228 (19.625).

4e: Verim 69,0%, e.n. 143 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1769, 1717 (CO); 1574 (CN); 1271 (COO); 817 (1,4-disubstitue arom. halka), 776 ve 700 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.24 (3H, t, *J* 6.96 Hz, OCH_2CH_3), 2.29 (3H, s, CH_3), 2.63 (3H, s, COCH_3), 3.93 (2H, s, COCH_2Ph), 3.97 (2H, q, *J* 7.00 Hz, OCH_2), 4.08 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, d, *J* 8.16 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.10 (2H, d, *J* 7.84 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.21-7.34 (6H, s, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.40 (2H, d, *J* 7.16 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.49 (1H, d, *J* 7.96 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.74 (1H, s, N=CH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.57 (OCH_2CH_3), 21.08 (PhCH_3), 23.66 (COCH_3), 31.48 (CH_2Ph), 40.82 (COCH_2Ph), 64.60 (OCH_2CH_3), [115.96, 117.28, 126.71, 127.03, 127.26, 128.65 (2C), 128.94 (2C), 129.48 (2C), 129.55 (2C), 131.03, 133.28, 137.13, 140.65, 150.34] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.45 (Triazol C₃), 149.27 (N=CH), 150.98 (Triazol C₅), 166.61 (COCH_3), 169.14 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 290 (13.510), 230 (24.640). *Elementel analiz* C₂₉H₂₈N₄O₅ (512.57) için Hesap.: C, 67.96; H, 5.51; N, 10.93. Bulunan: C, 67.58; H, 5.87; N, 10.73.

4g: Verim 69,0%, e.n. 138 °C. IR (KBr) cm^{-1} : 1769, 1717 (CO); 1574 (CN); 1271 (COO); 816 (1,4-disubstitue arom. halka), 776 ve 700 (monosubstitue arom. halka). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.25 (3H, t, *J* 6.88 Hz, OCH_2CH_3), 2.64 (3H, s, COCH_3), 3.94 (2H, s, COCH_2Ph), 3.99 (2H, q, *J* 6.96 Hz, OCH_2), 4.07 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, d, *J* 8.24 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.22-7.35 (8H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.40-7.45 (3H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 9.75 (1H, s, N=CH). ^{13}C NMR (400Mz, DMSO-*d*6): δ 14.55 (OCH_2CH_3), 23.65 (COCH_3), 31.29 (CH_2Ph), 40.82 (COCH_2Ph), 64.62 (OCH_2CH_3), [116.09, 117.15, 126.76, 126.88, 127.28, 128.65 (2C), 128.97 (2C), 129.54 (2C), 130.39, 130.41, 132.53, 133.24, 133.44, 140.68, 150.68] ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.63 (Triazol C₃), 150.43 (N=CH), 151.03 (Triazol C₅), 166.61 (COCH_3), 169.15 (COO). UV [Etil Alkol, λ_{max} , nm (ϵ , $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 292 (10.890), 224 (19.195).

2.2. Antioksidan aktivitesi

Sentezi gerçekleştirilen on beş bileşiğin 3a-i ve 4a-4e ve 4g'nin antioksidan aktiviteleri belirlendi. Antioksidan özelliklerini tanımlamak için kullanılan yöntemler aşağıda açıklanmıştır:

2.2.1 İndirgeme Gücü

Sentezlenen maddelerin indirgeme gücü Oyaizu yöntemi doğrultusunda belirlendi (Oyaizu, 1986). DMSO (1 mL) içindeki numunelerin farklı konsantrasyonları (100, 250 ve 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) potasyum ferrisiyanür (2.5 mL, %1) ve fosfat tamponu (pH = 6,6, 0.2 M, 2,5 mL) ile karıştırıldı. Karışım 20 dakika 50 °C'de bekletilmiş, daha sonra karışıma (2.5 mL) trikloroasetik asit (%10) ilave edilerek 10 dakika santrifüjlendi. Solüsyonun üst tabakası (2,5 mL) damıtılmış su (2,5 mL), FeCl₃ (0,5 mL, %0,1) ile birlikte karıştırıldı ve ardından absorbans değeri 700 nm'de spektrofometrede ölçüldü.

2.2.2 Serbest Radikal Giderme Aktivitesi

Bileşikler için bu yöntem, Blois yöntemi kullanılarak DPPH ile ölçülmüştür (Blois, 1955). Kısaca, 0,1 mM DPPH çözeltisi. etanolde hazırlandı ve 1 mL'lik bu çözelti DMSO (3 mL) içindeki değişik konsantrasyon ölçülerinde (50-150 $\mu\text{g}/\text{mL}$) numune çözeltilerine ilave edildi. Karışım kuvvetlice çalkalandı ve oda sıcaklığında 30 dakika beklemeye bırakıldı. Daha sonra absorbansı, spektrofotometrede 517 nm'de ölçüldü.

2.2.3 Metal Şelatlama Aktivitesi

Sentezlenen bileşikler ve standartlar tarafından demir iyonlarının şelatlanması, Dinis ve arkadaşlarının (Dinis vd., 1994) yöntemi ile tahmin edildi. Kısaca, sentezlenen bileşikler (50-150 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 2 mM'lik bir FeCl₂ (50 μL) çözeltisine ilave edildi. Reaksiyon, 5 mM ferrozin (200 μL) ilave edilerek başlatıldı ve karışım kuvvetlice çalkalandı. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Karışım dengeye ulaştıktan sonra, çözeltinin absorbansı spektrofotometrede 562 nm'de ölçüldü.

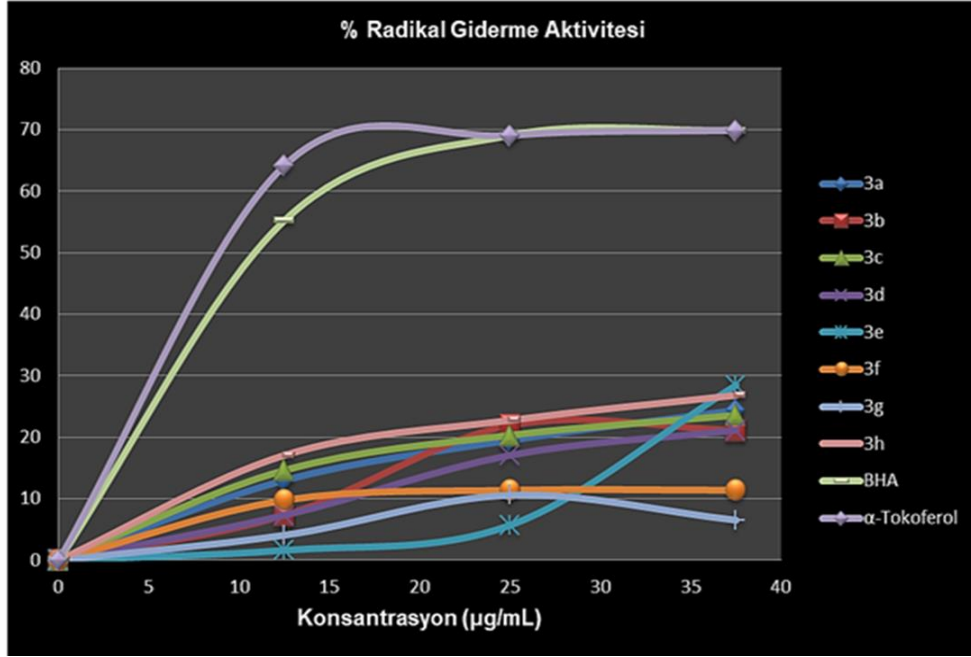
3. Araştırma Sonuçları ve Tartışma

Bileşiklerin sentezi. Sentezi gerçekleştirilen maddelerin yapısal analizleri IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve UV spektrum değerleri kullanılarak incelenmiş ve değerlendirme sonuçları sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları ve literatür verileri ile karşılaştırıldığında uyumlu olduğu görülmüştür.

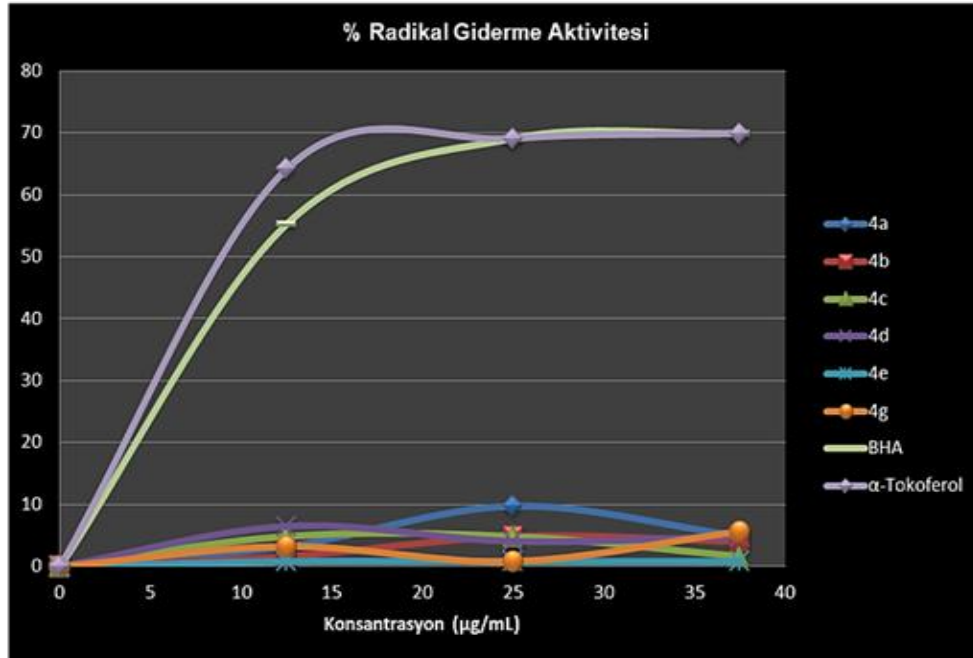
Antioksidan aktivitesi. İndirgeme gücü testlerinde, bileşiklerin absorbanslarının 700 nm'de alınan sonuçlarla standartlar karşılaştırıldığında oldukça düşük çıkması sebebiyle indirgeyici özelliklerinin olmadığı görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin, serbest radikal giderme aktivite testleri doğrultusunda **3i** bileşiği hariç ele geçen verilerin grafiği çizilmiştir ve **Şekil 1** ve **2'** de verilmiştir. Grafikte bileşiklerin 517 nm'de farklı derişimlerde yapılan ölçümleri verilmiştir. Bu bileşiklerin kontrol

ile kıyaslandığında daha düşük absorbans değerine sahip oldukları, fakat standart antioksidanlardan daha yüksek absorbans göstermeleri, serbest radikal giderme aktivitesi bakımından az da olsa bir etkinliğe sahip olduklarını göstermektedir. Konsantrasyon arttıkça serbest radikal giderme aktivitesi artan bileşikler **3a**, **3c-3f**, **3h** bileşikleridir.



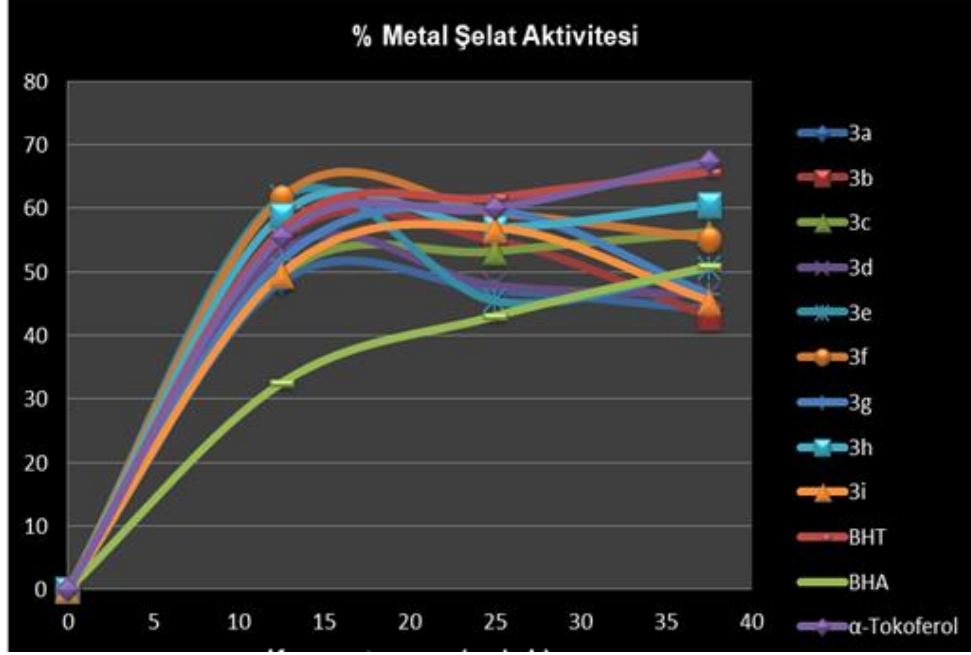
Şekil 1. 3 Tipi Bileşiklerin Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri (Figure 1. Free Radical Removal Activities of Type 3 Compounds)



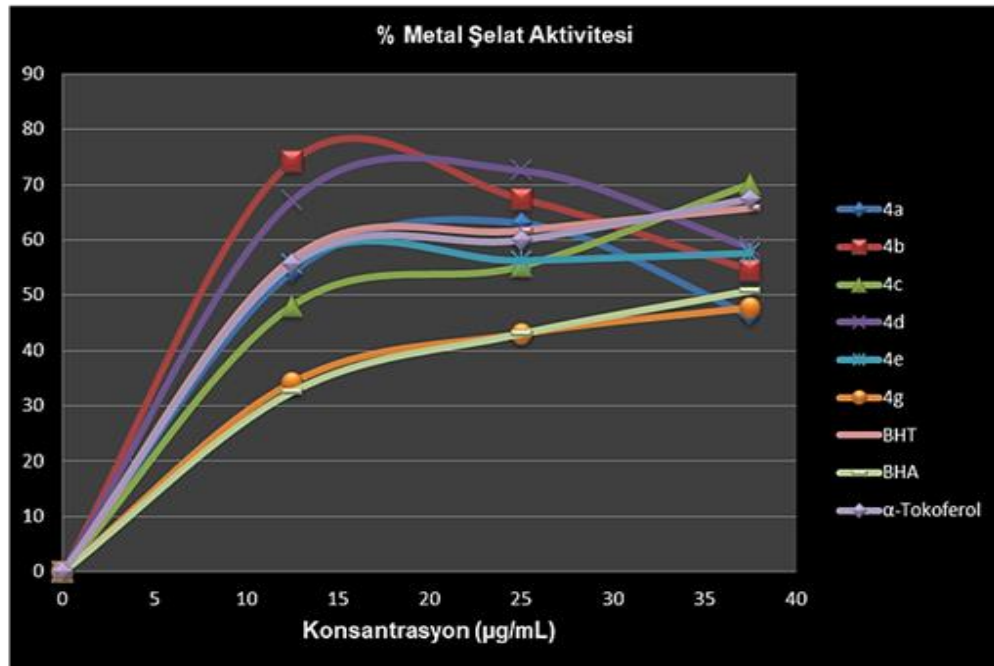
Şekil 2. 4 Tipi Bileşiklerin Serbest Radikal Giderme Aktiviteleri (Figure 2. Free Radical Removal Activities of Type 4 Compounds)

Şekil 3-4'de verilen grafikler incelendiğinde, standartların ve sentezlenen bileşiklerin metal şelatlama ölçüleri % inhibisyon şeklinde verilmiştir. Tüm bileşikler standart maddeler ile kıyaslandığında metal şelatlama aktifliğine sahip oldukları görülmektedir ve bazı bileşiklerin bu kıyaslamada daha iyi sonuç verdikleri görülmüştür.

Şekil 3-4'de, 3 ve 4 tipi bileşiklerin metal şelat grafikleri verilmiştir. İncelenen moleküller arasında, **4c** bileşiği daha iyi, **3c**, **4e** ve **4g** bileşiklerini anlamlı olarak referans antioksidan bileşiklere yakın değerde şelatörlük göstermektedir.



Şekil 3. 3 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri (Figure 3. % Metal Chelating Activities of Type 3 Compounds Against Concentration)



Şekil 4. 4 Tipi Bileşiklerin Konsantrasyona Karşı % Metal Şelat Aktiviteleri (Figure 3. % Metal Chelating Activities of Type 4 Compounds Against Concentration)

5. Teşekkür

Yazarlar antioksidan aktivite incelemelerindeki katkısından dolayı Prof. Dr. Özlem Gürsoy-Kol'a teşekkür eder.

Kaynakça

- Blois, S. (1955). A note on free radical formation in biologically occurring quinones. *Biochimica et Biophysica Acta*, 18, 165. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(55\)90038-X](https://doi.org/10.1016/0006-3002(55)90038-X)
- Demirbaş, N., Ugurluoglu, R., & Demirbaş, A. (2002). Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(12), 3717-3723. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(02\)00420-0](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(02)00420-0)

- Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., & Almeida, L. M. (1994). Action of Phenolic Derivatives (Acetaminophen, Salicylate, and 5-Aminosalicylate) as Inhibitors of Membrane Lipid Peroxidation and as Peroxyl Radical Scavengers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 315(1), 161-169. <https://doi.org/10.1006/abbi.1994.1485>
- Dobbs, K. D., Feldman, J., Marshall, W. J., McLain, S. J., McLaren, C. D., Meth, J. S., Vo, G. D., & Wang, Y. (2014). Phosphorescent Iridium(III) Complexes of Cyclometalated 5-Aryl-1H-1,2,4-Triazole Ligands: Structural, Computational, Spectroscopic, and Device Studies. *The Journal of Physical Chemistry C*, 118(48), 27763-27771. <https://doi.org/10.1021/jp5096322>
- Hassan, F. A., & Younus, K. W. (2012). Biological Evaluation of Some Azole Derivatives in Cooling Fluids (Lubricant Oils). *Research Journal of Biological Sciences*, 7(1), 48-51. <https://doi.org/10.3923/rjbsci.2012.48.51>
- Kavaklı, C., Akkaş Kavaklı, P., & Güven, O. (2014). Preparation and characterization of glycidyl methacrylate grafted 4-amino-1,2,4-triazole modified nonwoven fiber adsorbent for environmental application. *Radiation Physics and Chemistry*, 94, 111-114. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2013.07.018>
- Khudair, Z., & Adnan, S. (2020). Synthesis and Characterization of Some New Heterocyclic Derivatives and Studying of their Biological Activity (Anti-Bacteria). *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 11. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.11.1.6>
- Maddila, S., Pagadala, R., & Jonnalagadda, S. B. (2013). 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity. *Letters in Organic Chemistry*, 10(10), 693-714.
- Manap, S. (2022). Synthesis and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of novel 3-alkyl(aryl)-4-[3-methoxy-4-(2-furylcarbonyloxy)-benzylideneamino]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, and their N-acetyl, N-Mannich base derivatives. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 19(4), 1347-1368. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02386-7>
- Manap, S., & Yüksek, H. (2021). Yeni Di-{2-[(3-alkil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il]-azometin]-6-metoksi}-fenil Tereftalat Bileşiklerinin Sentezi ve Potansiyometrik Titrasyonları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 31, Art. 31. <https://doi.org/10.31590/ejosat.1006063>
- Murtaza, S., Akhtar, M. S., Kanwal, F., Abbas, A., Ashiq, S., & Shamim, S. (2017). Synthesis and biological evaluation of schiff bases of 4-aminophenazone as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, S359-S372. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2014.04.003>
- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, 44(6), 307-315. <https://doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>
- Shneine, J., & Alaraji, Y. (2016). Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 5, 1411.