

4-Benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Antioksidan Aktivitelerinin Teorik Olarak İncelenmesi

Zeynep TURHAN İRAK^{1*}, Murat BEYTUR²

ÖZET: Bu çalışmada, antioksidan özellikleri deneysel olarak belirlenmiş bazı 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri bileşiklerinin Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi yöntemiyle antioksidan etkinliklerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Yoğunluk fonksiyonel teorisine (DFT) dayanan kuantum kimyasal hesaplamalar, deneysel sonuçlarında en fazla ve en az antioksidan aktiviteye sahip 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin (2a ve 2g için) arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılmıştır. Antioksidan aktivitesi üzerindeki solvasyon etkileri, farklı dielektrik sabitleri ($\epsilon = 2.25$, C_6H_6 ; $\epsilon = 78.39$, H_2O) ile iletken benzeri polarize süreklilik modeli kullanılarak dikkate alınmıştır. Üç antioksidan reaksiyon mekanizması, hidrojen atom transferi (HAT), tek elektron transfer-proton transferi (SET-PT) ve ardışık proton kaybı elektron transferi (SPLET) açıklanmıştır. Bu mekanizmalardaki adımlarla ilgili reaksiyon entalpileri gaz fazında ve çözücülerde hesaplanmış, hesaplanan sonuçların deneysel değerlerle uyumluluğu tartışılmıştır. Sonuçlar, SPLET'in sulu fazda 2a ve 2g'nin antioksidan aktivitesini tanımlamak için en uygun mekanizma olduğunu göstermiştir, SPLET en termodinamik olarak makul reaksiyon yolunu temsil etmiştir. Hesaplamalar, DFT yöntemiyle nötral moleküller ve anyonlar için rB3LYP/ 6-311++G (2d,2p), radikaller ve katyonlar için uB3LYP/ 6-311++G (2d,2p) temel setleri kullanılarak yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan mekanizma, radikal süpürme aktivitesi, antioksidan tanımlayıcılar, yoğunluk teorisi, triazol

Theoretical Study on The Investigation of Antioxidant Properties of Some 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives

ABSTRACT: In this study, the antioxidant properties of some experimentally determined 4-benzylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives of antioxidant properties were compared by density functional theory method. Quantum chemical calculations based on density functional theory (DFT) were employed to study the relationship between 4-benzylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives (for 2a and 2g) having the highest and least antioxidant activity in experimental results. The solvation effects on the antioxidant activity were taken into account by using the conductor-like polarisable continuum model with different dielectric constants ($\epsilon = 2.25$, C_6H_6 ; $\epsilon = 78.39$, H_2O). The three antioxidant action mechanisms, hydrogen atom transfer (HAT), single electron transfer-proton transfer (SET-PT) and sequential protonloss electron transfer (SPLET) were elucidated. The reaction enthalpies related to the steps in these mechanisms were computed in gas phase and solvents, the compatibility of the calculated results with experimental values is discussed. The results showed that SPLET was the most favourable mechanism for describing the antioxidant activity of 2a and 2g in the aqueous phase, SPLET represented the most thermodynamically plausible reaction pathway. Calculations performed by using DFT method at the rB3LYP/6-311++G (2d,2p) level of theory for neutral molecules and anions in the gas and solvation phase, for radicals and cations, uB3LYP/ 6-311++G (2d,2p) basis set has been used.

Keywords: Antioxidant mechanism, radical scavenging activity, antioxidant descriptors, density theory, triazole

¹ Zeynep TURHAN İRAK (Orcid ID: 0000-0002-3587-2576), Iğdır Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Iğdır, Türkiye

² Murat BEYTUR (Orcid ID: 0000-0002-7098-5592), Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Zeynep TURHAN İRAK, e-mail: zeynepilanturhan@hotmail.com

GİRİŞ

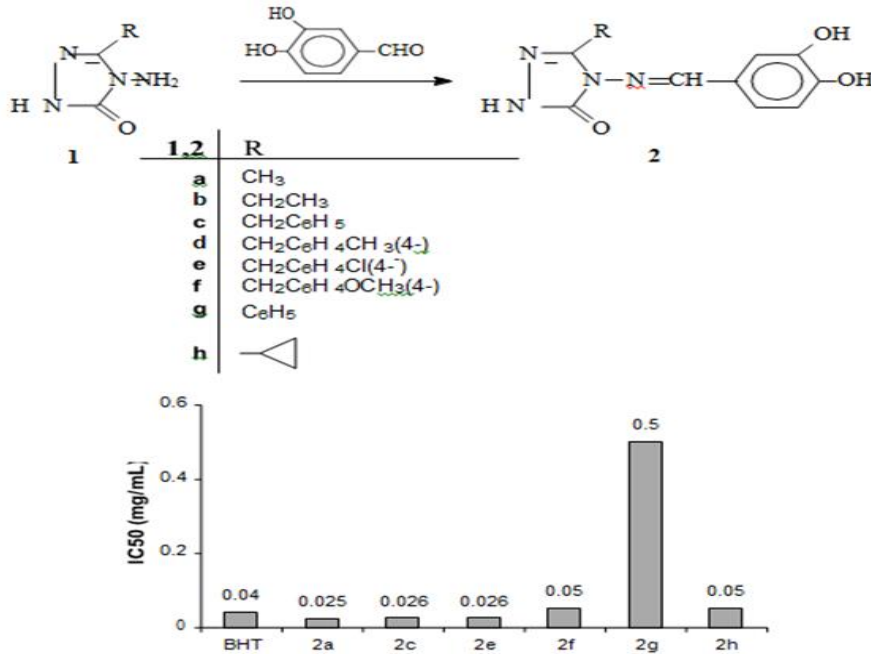
Schiff-bazları, biyolojik (Cimerman ve Miljanic, 1999; Aktaş Yokuş ve ark., 2017; Yüksek ve ark., 2018), kimyasal (Ismail, 2005; Bahçeci ve ark., 2016), endüstriyel (Mc Auliffe ve ark., 1986) ve farmasötik uygulamalar (Ambike ve ark., 2007) gibi çeşitli alanlarda uygulanabilirlikleri nedeniyle kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Schiff bazı türevleri son zamanlarda korozyon inhibitörleri (Mejeha ve ark., 2012), optik sensörler (Abdel Aziz ve ark., 2013), yüksek seçici polimer membran elektrotlar (Zoubi ve ark., 2014), yarı iletkenlik (Andres ve ark., 2007), terapötik özellikler, yüksek termal kararlılık, modern teknoloji (doğrusal olmayan optik malzemeler) (Di Bella ve ark., 2012), çeşitli koordinasyon, homojen katalizörler (Kumar ve ark., 2009; Di Bella ve ark., 2012) ve biyolojik problemler (Hosny ve ark., 2014) ile ilgili çalışmalar artırmıştır. İyi sentezlenen yapıların bir sonucu olarak, tüm özellikler elektronik ve opto-elektronik cihazlar, eczacılık ürünleri veya termo dayanıklı malzemelerdeki organik yapıları onları ve türevlerini kullanışlı hale getirir (Zabulica ve ark., 2013). İlaç endüstrisinde önemli klinik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Azam ve ark., 2007). Ayrıca antibakteriyel (Aktaş Yokuş ve ark., 2017), antitümör (Amer ve ark., 2013), antimalarial (Khanye ve ark., 2011), antiinflamatuvar (Alafeefy ve ark., 2015) ve antioksidan (Yüksek ve ark., 2018; Bahçeci ve ark., 2016; Vivekanand ve ark., 2015) gibi geniş bir yelpazede biyolojik aktiviteler sergilediği de gösterilmiştir. Antioksidan bileşikler, sağlığı koruyan faktörler olarak önemli rol oynar. Bilimsel kanıtlar, antioksidanların kanser ve kalp hastalığı da dahil olmak üzere kronik hastalık riskini azaltabileceğini göstermektedir. Bir antioksidanın ana özelliği, serbest radikalleri yakalayabilmesidir. İçinde yaşadığımız 21.

yüzyılda pek çok etken sürekli olarak çeşitli oksidatif stres (oksidan) oluşturan maddelerle karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır (Bors ve ark., 1990). Bu etkiler kendini serbest radikal oluşumuyla göstermektedir. Serbest radikaller hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran moleküllerdir. Çok reaktif serbest radikaller ve oksijen türleri, çok çeşitli kaynaklardan biyolojik sistemlerde bulunur. Bu serbest radikaller, nükleik asitleri, proteinleri, lipitleri veya DNA'yı oksitleyebilir ve dejeneratif hastalıkları başlatabilir. Antioksidanlar ise serbest radikallerin yıkıcı etkilerini engelleyen, pek çok hastalığa ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonları önleyen moleküllerdir. Antioksidan bileşikler, peroksitler, hidroperoksitler veya lipid peroksiller gibi serbest radikalleri temizler ve antijene neden olan hastalıklara neden olan oksidatif mekanizmaları inhibe eder. Antioksidan özellik gösteren bileşikler serbest radikal toplayıcı özellik göstermektedir. Hidrojenlerin ayrılmasıyla oluşan radikalleri, ortamdaki eser metallerle şelat halka oluşturarak kararlı duruma geçerler (Bors ve ark., 1990). Bazı 3-alkil(aril)-4-(3,4-dihidroksibenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onlar ile 3,4-dihidroksibenaldehidin reaksiyonundan sentezlenmiştir (Yüksek ve ark., 2006). Yüksek ve ark., (2006) yaptığı bu çalışmada antioksidan aktiviteyi belirlemek için DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayin metodu kullanılmıştır. Sentezledikleri 2a, 2c ve 2e bileşiklerinin antioksidan aktivitelerini hemen hemen aynı ve referans molekül BHT'den yüksek bulunmuştur (Şekil 1).

Son zamanlarda, teorik yöntemler özellikle yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi, polifenolik bileşiklerin fizyokimyasal tanımlayıcılarını hesaplamak ve fenolik antioksidanlar için yapı-aktivite ilişkisini (SAR)

araştırmak için başarıyla kullanılmıştır (Sadasivam ve Kumaresan, 2011; Cai ve ark., 2014; Kabanda ve ark., 2015). Fenolik antioksidanların antioksidan aktivitesi, bağ ayrışma entalpisi (BDE), proton ayrışma

entalpisi (PDE), proton afinitesi (PA), iyonizasyon potansiyeli (IP) ve elektron transfer entalpisi (ETE) gibi çeşitli fizikokimyasal parametrelerle termodinamik olarak değerlendirilebilir.



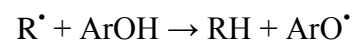
Şekil 1. 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri ve triazol bileşiklerinin DPPH radikal süpürücü aktivitesi değerleri (Yüksek ve ark.,2006)

Çalışmada, 4-(3,4-Dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin antioksidan etkinliklerinin belirlenmesi teorik yöntemler kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmış ve deneysel sonuçlarla karşılaştırarak yorumlanmıştır. Bileşiklerin nötr, iyon ve radikallerinin yapısal ve elektronik özellikleri DFT düzeyinde incelenmiştir. HAT, ET-PT ve SPLET mekanizmalarını incelemek için BDE, IP, PDE, PA ve ETE dahil antioksidan özelliklerini karakterize eden fizyokimyasal tanımlayıcılar elde edilmiştir.. Bu hesaplamalar, ilaç ve gıda bilimindeki uygulamalarını genişletmeye yardımcı olabilecek SAR'ları ve yeni sentezlenecek benzer bileşiklerin radikal süpürme mekanizmasını gösterebilir.

MATERYAL VE YÖNTEM

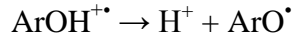
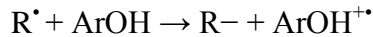
Antioksidanların koruyucu rol oynayabileceği üç antioksidan aksiyon mekanizması önerilmiştir (Bartmess , 1994; Wright ve ark., 2001; Szeląg ve ark., 2012).

HAT (Hidrojen Atom Transferi) Mekanizması:



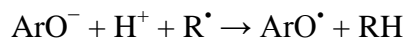
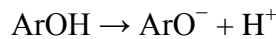
Bu mekanizmada serbest radikal (R^{\bullet}), bir hidrojen atomunu antioksidan molekülden ($ArOH$) çıkarır ve fenolik radikal formu (ArO^{\bullet}) ortaya çıkar. Bileşiğin reaktivitesi BDE ile hesaplanır. Düşük O-H BDE, yüksek hidrojen verme kabiliyeti dolayısıyla yüksek aktivite demektir.

SET-PT (Tek elektron transfer-Proton transfer) Mekanizması:



Bu mekanizma, ArOH'dan elektron ayrılmasını proton transferinin takip ettiği iki aşamalı bir reaksiyondur. Bu mekanizma ile ilgili sayısal parametre ilk adım için IP ve ikinci adım için ArOH⁺ radikal kationundan PDE'dir. Düşük IP ve PDE değerlerine sahip moleküllerin yüksek aktiviteye sahip olması beklenir.

SPLET (Ardışık Proton Kaybı Elektron Transfer) Mekanizması:



İki aşamalı olan SPLET mekanizmasının ilk aşamasında antioksidan bir anyonik forma dönüşür ve protona ayrışır. Daha sonra ilk reaksiyonda oluşan iyonlar serbest radikal ile reaksiyona girer. 1. adımın reaksiyon entalpisi, anyonunun PA'sına, 2.adımın ise elektron ayrılması ETE olarak belirtilir.

Bu çalışmada, BDE, IP ve PA değerleri, araştırılan 2a ve 2g bileşiklerinin radikal süpürücü aktivitesini ortaya çıkarmak amacıyla ana moleküler tanımlayıcılar olarak kullanılmıştır.

298.15 K'da hesaplanan toplam entalpilerden, bu moleküler tanımlayıcılar aşağıdaki eşitlikler (Eşitlik 1-5) kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{\bullet}) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (1)$$

$$\text{IP} = \text{H}(\text{ArOH}^{+\bullet}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (2)$$

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{ArOH}^{+\bullet}) \quad (3)$$

$$\text{PA} = \text{H}(\text{ArO}^{-}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (4)$$

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(\text{ArO}^{-}) \quad (5)$$

Hidrojen atomu, proton ve elektronun gaz ve çözücü fazındaki entalpileri, reaksiyon entalpilerini hesaplamak için gereklidir. Hidrojen atomu, proton ve elektronun gaz fazı entalpileri sırasıyla -0.49765, 0.00236 ve 0.00118 hartree'dir (Bartmess, 1994; Klein ve ark., 2009). Proton ve elektron çözücü entalpileri (Parker, 1992; Rimarčík ve ark., 2010) ve hidrojen atom çözücü entalpileri (Bizarr ve ark.,1999) referanslardan alınmıştır.

Tüm hesaplamalar Gaussian 09 paketi (Frisch ve ark., 2009) kullanılarak yapıldı. B3LYP fonksiyonel, 6-311 ++ G (2d, 2p) temel seti (Becke, 1993) kullanılarak her bir bileşiğin nötral, radikal veya iyonik yapısının geometri optimizasyonu için kullanılmıştır.

Anyonların geometri optimizasyonu, kısıtlanmış rB3LYP/ 6-311 ++ G (2d, 2p) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Radikalleri ve kation radikallerini optimize etmek için, kısıtlanmamış uB3LYP/ 6 311 ++ G (2d, 2p) yöntemi, açık kabuklu moleküler sistemler için en iyi sonuçları verdiği için gerçekleştirilmiştir. Optimize edilmiş yapıların tümü için, potansiyel enerji yüzeyleri üzerindeki lokal minimumun karakterize edilmesi için titreşim frekansları aynı seviyede hesaplanmıştır.

Su tüm canlı hücrelerin ana bileşeni olduğu için, suyun antioksidan aktivitesi üzerindeki çözücü etkisi, aynı seviyede polarize süreklilik modeli (C-PCM) (Cances ve ark., 1997) kullanılarak göz önüne alınmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Polifenolik bileşiklerdeki farklı OH gruplarının davranışının, çoğunlukla komşu gruplar ve bileşiğin geometrisi tarafından etkilendiği bilinmektedir. İncelenen bileşiklerin konformasyonel ve geometrik özelliklerinin bilgisi, antioksidan aktivitelerini anlamak için çok önemlidir. İncelenen bileşiklerin ve bunlara karşılık gelen radikal ve iyonik yapılarının ayrıntılı konformasyon analizi yaptıktan sonra, en kararlı konformerler, B3LYP/6-311++ G (2d,

2p) seviyesinde, gaz fazında ve çözücülerde simetri kısıtlaması olmaksızın optimize edilmiştir.

Bağ Ayrışma Entalpi (BDE)

BDE, HAT mekanizması ile ilgili sayısal bir tanımlayıcıdır. O-H bağı için BDE, radikal

süpürme aktivitesi mekanizmasını bilgilendirmek için özel bir öneme sahiptir, çünkü zayıf bir O-H bağı, daha hızlı reaksiyon hızı ve yüksek antioksidan aktivite anlamına gelir. Gaz fazında ve çözücülerde hesaplanan BDE değerleri Çizelge 1'de rapor edilmiştir.

Çizelge 1. 2a, 2g ve referans bileşiklerin gaz fazı ve çözücülerindeki B3LYP/6-311++G(2d,2p) seviyesinde hesaplanan bağ ayrışma entalpi (BDE) değerleri

Bileşik	BDE (kcal mol ⁻¹)			IC ₅₀ (mg ml ⁻¹) ^a
	Gaz	Benzen	Su	
2a				0.025
3-OH	78.02	392.99	390.06	
4-OH	82.43	395.95	396.90	
2g				0.5
3-OH	77.89	392.63	390.20	
4-OH	82.65	395.79	392.01	

^aRadikal süpürücü aktivite hesabı DPPH Yöntemi ile yapılmış ve Antioksidan aktivite başlangıçtaki DPPH derişiminin % 50 azalması için harcanan antioksidan miktarını ifade eden IC₅₀ (etkin derişim,mg ml⁻¹) değeri ile ifade edilmiştir (Yüksek ve ark., 2006).

Çizelge 1'de 2a ve 2g bileşiklerindeki aromatik halkadaki radikallerinde gaz ve çözücü ortamında 3-OH her iki bileşikte de en düşük BDE değerine sahiptir (78.02; 77.89 kcal mol⁻¹). Bileşikler tek tek incelendiğinde bütün ortamlarda BDE sıralaması her iki molekül için 3-OH < 4-OH şeklindedir. Çözücü ortamında olan BDE değerleri incelendiğinde, gaz fazına göre daha yüksek oldukları görülmüştür ve gaz fazındaki değerlere göre sapma oldukça fazladır. Benzen ve su fazındaki BDE değerleri karşılaştırıldığında su fazındaki BDE değerleri, benzen fazına göre düşmüştür. Bunun nedeni çözücü polaritesine bağlı olarak değişen moleküller arası hidrojen bağlarının varlığına bağlanabilir. Polar çözücüler yük ayırmalarını kolaylaştırır dahası çözücü polaritesi ne kadar yüksekse yüklerin ayrılması da o kadar kolaylaşır (Fifen ve ark., 2011). Çizelge 1,

incelenen tüm ortamlarda BDE'lerin 2g > 2a sırasına göre azaldığını açıkça göstermektedir, bu nedenle hidrojen bağışlama kabiliyeti sırası: 2g > 2a' dır.

İyonizasyon Potansiyeli (IP) ve Proton Ayrışma Entalpisi (PDE)

SET-PT mekanizmasının ilk basamağı ArOH'dan bir elektron ayrılmasıyla oluşan iyonlaşma potansiyeliyle ilgilidir. IP değerinin düşük olması elektron verme kabiliyetinin en yüksek olduğunu gösterir. Elektron verme kabiliyeti yüksek olanın aktivitesi de yüksektir. İncelenen moleküller ve bunların radikalleri için hesaplanan IP ve PDE değerleri Çizelge 2'de özetlenmiştir. Çizelge 2'de IP değerlerine bakıldığında, gaz fazında ve benzendeki IP değeri en düşük olan 2g, su ortamında ise 2a'dır.

Çizelge 2. 2a, 2g ve referans bileşiklerin gaz fazı ve çözücülerindeki B3LYP/6-311++G(2d,2p) seviyesinde hesaplanan iyonizasyon potansiyeli (IP) ve proton ayrışma entalpi (PDE) değerleri

Bileşik	IP (kcal mol ⁻¹)			PDE (kcal mol ⁻¹)		
	Gaz	Benzen	Su	Gaz	Benzen	Su
2a	170.66	149.05	110.34			
3-OH				222.49	27.08	11.39
4-OH				226.90	30.03	18.23
2g	169.44	148.99	111.43			
3-OH				223.59	26.77	10.44
4-OH				228.35	29.93	12.26

Gaz fazındaki IP değerleri sıralaması 2g < 2a şeklindedir. Çözücü ortamlarındaki IP sıralaması benzen ve su fazında sırasıyla: 2g < 2a; 2a < 2g'dir. IP değerleri, BDE değerleriyle karşılaştırıldığında gaz ve benzen ortamında paralel, su da ise farklılık göstermiştir. Sulu ortam, IP'nin değerlerinde önemli bir düşüş sağlamıştır. Çünkü yüklenmeye bağlı olarak, radikal katyonlar çözücü polaritesine oldukça duyarlıdır (Xue, 2013). İncelenen ortamlarda IP'nin göreceli sırası su < benzen < gaz şeklindedir. Bu durum elektron vermenin özellikle polar ortamda daha kolay olduğunu onaylar. Gaz ve benzende IP değeri küçük olan 2g'nin elektron vermesi 2a'ya göre daha fazladır. Su fazında ise 2a'nın elektron verme yeteneği 2g'den daha fazladır. Bu durumda gaz ve benzende elektron verme sıralaması 2g > 2a; suda 2a > 2g'dir. Ayrıca, sudaki IP değerlerinin BDE değerlerinden farklılık göstermesi normaldir. Çünkü radikal katyonunun elektron verme yeteneğinin polariteyle orantılı değiştiği bilinmektedir. Çizelge 2'de görüldüğü gibi, incelenen ortamlardaki bileşikler için PDE'ler gaz fazında 2a < 2g; benzen ve su fazında 2g < 2a sıralamasındadır. Çözücü fazında PDE'ler için gözlemlenen bu eğilimler, BDE'ler için olanlarla benzerdir, çünkü SET-PT mekanizmasının ikinci aşaması da fenoksi radikal oluşumuna yol açar.

Düşük PDE proton ayrılma yeteneğini kolaylaştırır. Bu durumda proton ayrılma yeteneği sıralaması gaz fazı için 2a > 2g; benzen ve su fazında 2g > 2a şeklindedir.

Proton Afinitesi (PA) ve Elektron Transferi Entalpisi (ETE)

Gaz fazında ve çözücülerde hesaplanan PA ve ETE değerleri Çizelge 3'de verilmiştir. SPLET mekanizmasına göre fenolik OH gruplarının deprotonasyonu ve elektron transferi eğilimi bu parametreler ile incelenmiştir.

Her molekül için gaz ve çözücü fazlarında PA değerleri 3-OH < 4-OH şeklindedir. Bu sonuç 4-OH konumundaki anyonların oluşumunun daha zor olduğunu açıklar. Moleküllerin gaz fazındaki PA sıralaması 2g < 2a iken; benzen ve su fazında 2a < 2g şeklindedir. PA sıralaması gaz fazında BDE ile benzerdir. Ancak benzen ve su fazında farklılık göstermektedir. PDE'lere benzer şekilde çözücülerdeki PA değerleri protonun yüksek çözülme entalpileri nedeniyle gaz fazındakilerden önemli ölçüde daha düşüktür. Bu da çözücülerin deprotonasyon sürecini kolaylaştırdığı anlamına gelir. Bu durumda proton verme yeteneği gaz fazında 2g > 2a iken; benzen ve su fazında 2a > 2g olur.

Çizelge 3. 2a, 2g ve referans bileşiklerin gaz fazı ve çözücülerindeki B3LYP/6-311++G(2d,2p) seviyesinde hesaplanan proton afinitesi (PA) ve elektron transferi entalpi (ETE) değerleri

Bileşik	PA (kcal mol ⁻¹)			ETE (kcal mol ⁻¹)		
	Gaz	Benzen	Su	Gaz	Benzen	Su
2a						
3-OH	328.01	83.61	36.68	73.09	92.21	85.06
4-OH	334.58	89.18	40.09	71.23	89.58	88.49
2g						
3-OH	320.59	84.89	37.29	72.45	90.88	84.59
4-OH	326.59	89.26	39.93	71.19	89.66	83.76

Mekanizmada deprotonlanma OH grubunun deprotona edilmesiyle başlar. İkinci aşamada, ilk aşamada oluşan fenolik anyondan elektron transferiyle halkada yüksek düzeyde stabilite sağlayan radikali verir. İki molekül için Çizelge 3'deki gaz ve sudaki en düşük ETE değerlerinin sıralaması; 2g < 2a, hatta gaz fazında hemen hemen aynıdır. Benzen fazında ise 2a < 2g hatta hemen hemen aynıdır. Çözücü içindeki ETE değerleri ilgili gaz fazı değerlerinden daha yüksektir. Anyon türlerinin hesaplanan ETE'leri, üç ortamdaki nötr türlerden (IP'ler) önemli ölçüde daha düşüktür. Bu nedenle anyonlardan elektron transferi, nötr bileşiklerden daha makuldür ((Notario, 2000. Leopoldini ve ark.,2006. Marković ve ark., 2016). Solvent fazında tüm ETE'ler PA'dan daha yüksektir, gaz fazında ise tüm ETE'ler PA'lardan daha düşüktür.

SONUÇ

Çizelge 1-3'te görüldüğü gibi, gaz fazında, incelenen moleküllerin hesaplanan IP'leri ve PA' ları BDE'lerden daha yüksektir. Bu nedenle HAT termodinamik olarak gaz fazındaki en olası işlemidir. Sudaki PA değerleri, BDE ve IP değerlerinden daha düşüktür. Böylece SPLET, sudaki termodinamik açıdan en olası reaksiyon yolunu temsil eder.

Üç mekanizma arasında HAT gaz fazında termodinamik olarak tercih edilir. SPLET ise polar solventte daha fazla edilir. Bununla beraber, HAT, ET-PT veya SPLET'in nispi

öneminin sadece mikro çevresel özellikler (lipit fazı, sulu faz) ile değil, aynı zamanda temizlenen radikalin özelliklerine de bağlı olduğu vurgulanmalıdır (Zhang ve Ji, 2006).

KAYNAKLAR

- Abdel Aziz AA, 2013. A novel highly sensitive and selective optical sensor based on a symmetric tetradentate Schiff-base embedded in PVC polymeric film for determination of Zn²⁺ ion in real samples. *Journal of Luminescence*, 143: 663-669.
- Aktaş Yokuş Ö, Yüksek H, Manap S, Aytemiz F, Alkan M, Beytur M, Gürsoy Kol Ö, 2017. In-vitro biological activity of some new 1,2,4-triazole derivatives with their potentiometric titrations. *Bulgarian Chemical Communications*, 49 (1): 98-106.
- Alafeefy AM, Bakht MA, Ganaie MA, Ansarie MN, El-Sayed NN, Awaad AS, 2015. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activities of certain novel Schiff's bases as fenamate isosteres. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25 (2): 179-183.
- Al Zoubi W, Al Mohanna ND, 2014. Membrane sensors based on Schiff bases as chelating ionophores-a review. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132: 854-870.
- Ambike V, Adsule S, Ahmed F, Wang Z, Afrasiabi Z, Sinn E, Sarkar F, Padhye S, 2007 Copper conjugates of nimesulide Schiff bases targeting VEGF, COX and Bcl-2 in pancreatic cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101: 55-59.

- Amer S, El-Wakiel N, El-Ghamry H, 2013. Synthesis, spectral, antitumor and antimicrobial studies on Cu(II) complexes of purine and triazole Schiff base derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1049: 326-335.
- Andres S, Guarin P, Dufresne S, Tsang D, Sylla A, Skene WG, 2007. Photophysical, electrochemical, and crystallographic investigation of conjugated fluoreno azomethines and their precursors. *Journal of Materials Chemistry*, 17: 2801-2811.
- Azam F, Singh S, Khokhra SL, Prakash O, 2007. Synthesis of Schiff bases of naphtha [1,2-d] thiazol-2-amine and metal complexes of 2-(2'-hydroxy) benzylideneaminonaphthothiazole as potential antimicrobial agents. *Journal of Zhejiang University Science B*, 8 (6): 446-452.
- Bahçeci Ş, Yıldırım N, Manap S, Beytur M, Yüksek H, 2016. Synthesis, Characterization and Antioxidant Properties of New 3-Alkyl(Aryl)-4-(3-hydroxy-4-methoxy-benzylidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones. *Rasayan Journal of Chemistry*. 9 (3) : 494-501.
- Bartmess JE, 1994. Thermodynamics of the Electron and the Proton. *The Journal of Physical Chemistry*, 98(25): 6420-6424.
- Becke AD, 1993. Density Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7): 5648-5652.
- Bors W, Heller W, Michel C, Saran M, 1990. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods in Enzymology*. 186. 343-355.
- Bizarr, MM, Cabral B JC, de Santos R MB, Simões JAM, 1999. Substituent Effects on the OH Bond Dissociation Enthalpies in Phenolic Compounds: Agreements and Controversies. *Pure and Applied Chemistry*, 71(8): 1609-1610.
- Cai W, Chen Y, Xie L, Zhang H, Hou C, 2014. Characterization and density functional theory study of the antioxidant activity of quercetin and its sugar-containing analogues. *European Food Research and Technology*, 238 (1): 121-128
- Cances E, Mennucci B, Tomasi J, 1997. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics. *The Journal of Chemical Physics*, 107(8): 3032-3041.
- Cimerman Z, Mennucci B, Antolić, J, 1999. Fluorescence characteristics of Schiff bases derived from amino- and aminoalkylpyridines. *Spectroscopy Letters*, 32: 181-196.
- Di Bella S, Oliveri IP, Colombo A, Dragonetti C, Righetto S, Roberto D, 2012. An unprecedented switching of the second-order nonlinear optical response in aggregate bis(salicylaldiminato)zinc(II) Schiff-base complexes. *Dalton Transactions*. 41: 7013-7016.
- Fifen JJ, Nsangou M, Dhaouadi Z, Motapon O, Jaidane N, 2011. Solvent Effects on the Antioxidant Activity of 3, 4-dihydroxyphenylpyruvic acid: DFT and TD-DFT Studies. *Computational and Theoretical Chemistry*, 966(1-3): 232-243.
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Vreven TJ, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin N, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross J B, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli CJ, Ochterski W, Martin LR, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J and Fox DJ, 2009. Gaussian Inc., Wallingford CT.

- Hosnya NM, Hussiena MA, Radwana FM, Nawar N, 2014. Synthesis, spectral characterization and DNA binding of Schiff-base metal complexes derived from 2-amino-3-hydroxypropanoic acid and acetylacetone. *Spectrochimica Acta Part A*, 132: 121–129.
- Ismail TMA, 2005. Mononuclear and binuclear Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes of schiff-base ligands derived from 7-formyl-8-hydroxyquinoline and diamionaphthalenes. *Journal of Molecular Structure*, 58 (2): 141-151.
- Kabanda MM, Tran VT, Seema KM, Serobatse KR, Tsiepe TJ, Tran QT, Ebenso EE, 2015. Conformational, Electronic and Antioxidant Properties of Lucidone, Linderone and Methyllinderone: DFT, QTAIM and NBO Studies. *Molecular Physics*, 113(7): 683-697.
- Khanye SD, Gutb J, Rosenthal PJ, Chibale K, Smith GS, 2011. Ferrocenylthiosemicarbazones conjugated to a poly (propyleneimine) dendrimer scaffold: Synthesis and in vitro antimalarial activity. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696 (21): 3296-3300.
- Klein E, Rimarcik J, Lukes V, 2009. DFT/B3LYP Study of the O–H Bond Dissociation Enthalpies and Proton Affinities of Para-and Meta-Substituted Phenols in Water and Benzene. *Acta Chim. Slovaca*: 2(2): 37-51.
- Kumar S, Dhar DN, Saxena PM, 2009. Applications of metal complexes of Schiff bases-A review. *Molecular Physics*, 68 (3): 181-187.
- Leopoldini M, Russo N, Toscano M, 2006. Gas and Liquid Phase Acidity of Natural Antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(8): 3078-3085.
- Marković Z, Jeremić S, Marković JD, Pirković MS, Amić D, 2016. Influence of Structural Characteristics of Substituents on the Antioxidant Activity of Some Anthraquinone Derivatives. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1077: 25-31.
- Mc Auliffe CA, Parish RV, Abu-El-Wafa SM, Issa RM, 1986. High-valent manganese complexes of tetradentate schiff base ligands. ESR-active and ESR-silent dimeric species. *Inorganica Chimica Acta*, 115: 91-94.
- Mejeha MI, Nwandu MC, Okeoma KB, Nnanna LA, Chidiebere MA, Eze FC, Oguzie EE, 2012. Corrosion inhibition and adsorption behaviour of leaf extracts of *Aspilia Africana* on aluminium alloy AA 3003 in hydrochloric acid, *Journal of Materials Science*, 47: 1517-1524.
- Notario R, 2000. Medium Effects on the Ionization of the Acidic Sites of Bifunctional Organic Molecules: The Case of 4-hydroxybenzoic acid. *Journal Of Molecular Structure*, 556(1-3): 245-252.
- Parker VD, 1992. Homolytic Bond (HA) Dissociation Free Energies in Solution. Applications of the Standard Potential of the (H+/H. bul.) Couple. *Journal of the American Chemical Society*, 114(19): 7458-7462.
- Rimarčík J, Lukeš V, Klein E, Ilčín M, 2010. Study of The Solvent Effect on The Enthalpies of Homolytic and Heterolytic N–H Bond Cleavage in P-phenylenediamine and Tetracyano-p-phenylenediamine. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 952(1-3): 25-30.
- Sadasivam K, Kumaresan R, 2011. A Comparative DFT Study on the Antioxidant Activity of Apigenin and Scutellarein Flavonoid Compounds. *Molecular Physics*, 109(6): 839-852.
- Szeląg M, Mikulski, D, Molski M, 2012. Quantum-Chemical Investigation of the Structure and the Antioxidant Properties of A-Lipoic Acid and Its Metabolites. *Journal of Molecular Modeling*. 18(7): 2907-2916.
- Vivekanand BHM, Mahendra Raj DBK, 2015. Synthesis, characterization, antimicrobial, DNA-cleavage and antioxidant activities of 5-chloro-2-phenyl-1H-indol-3-ylimino)methyl)quinoline-2(1H)-thione and its metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1079: 214-224.
- Yüksek H, Kolaylı S, Küçük, M, Yüksek MO, Ocak U., Şahinbaş E, Sivrikaya E, Ocak M, 2006. Synthesis and Antioxidant Activities of Some 4-benzylidenamino-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-one Derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 45(B): 715-718

- Yüksek H, Kutanis O, Özdemir G, Beytur M, Kara S, Gürsoy Kol Ö, Alkan M. 2018. Synthesis, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Novel 2-Methoxy-4-[(3-substitue-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)azomethine]phenyl 2-methylbenzoate Derivatives, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9 (4), 501-512.
- Wright JS, Johnson ER, DiLabio GA, 2001. Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 123(6): 1173-1183.
- Xue Y, Zheng Y, Zhang L, Wu W, Yu D, Liu Y, 2013. Theoretical Study on the Antioxidant Properties of 2'-hydroxychalcones: H-atom vs. Electron Transfer Mechanism. *Journal of Molecular Modeling*, 19(9): 3851-3862.
- Zabulica A, Balan M, Belei D, Sava M, Simionescu BC, Marin L, 2013. Novel luminescent phenothiazine-based Schiff bases with tuned morphology. Synthesis, structure, photophysical and thermotropic characterization. *Chemical Science International Journal*, 96 (3); 686-689.
- Zhang HY, Ji HF, 2006. How Vitamin E Scavenges DPPH Radicals in Polar Protic Media. *New Journal of Chemistry*, 30(4): 503-504.