



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

**BAZI KROMON TÜREVLERİNİN
ANTIÖKSİDAN ETKİNLİKLERİNİN
KUANTUM MEKANİKSEL
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Emre ÇAKMAK
(201292051109)**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Dilara ÖZBAKIR IŞIN

**SİVAS
Ağustos 2019**

Emre ÇAKMAK'ın hazırladığı “3-Stirilkromon Türevlerinin Antioksidan Etkinliklerinin Kuantum Mekaniksel İncelenmesi” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından KİMYA ANABİLİM DALI'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Dilara ÖZBAKIR IŞIN
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi



Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Adem ÖNAL
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi



Prof. Dr. Hülya YEKELER
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özlem Pelin Can
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.



Bütün hakları saklıdır.
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Emre ÇAKMAK, 2019

Katkı Belirtme ve Teşekkür

Çalışma sırasında deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilara ÖZBAKIR IŞIN'a, üzerimden emeğini esirgemeyen anne ve babama, ne zaman umutsuzluğa kapılsam beni her zaman dinleyip akıl veren ablalarım ve abime, hayatımın her anında yanımda olan teyzeme, yüksek lisansım boyunca maddi manevi desteğini esirgemeyen Naci KOÇAK'a ve bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

23.08.2019

Emre ÇAKMAK

ÖZET

3-STİRİLKROMON TÜREVLERİNİN ANTIÖKSİDAN ETKİNLİKLERİNİN KUANTUM MEKANİKSEL İNCELENMESİ

Emre ÇAKMAK

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Dilara ÖZBAKIR IŞIN

2019, 53+viii sayfa

Bu çalışmanın amacı, incelenen 3-stirilkromon türevlerinin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesidir. Bu amaç için, teorik ve deneysel sonuçlar karşılaştırıldı ve antioksidan etki mekanizmaları değerlendirildi. İncelenen türevler ve bunların iyonik formları için gaz fazında ve suda B3LYP / 6-311 ++ G (2d, 2p) düzeyinde kuantum kimyasal hesaplamalar yapıldı. Suyun antioksidan aktivite üzerindeki çözülme etkisi, aynı teorik düzeyde iletken tipi polarize continuum modeli (C-PCM) kullanılarak incelendi. İncelenen bileşikler için antioksidan etki mekanizmaları, çeşitli fizikokimyasal parametreler ile termodinamik olarak değerlendirildi. Sonuçlar, hidrojen atomu transferinin (HAT), gaz fazındaki 3-stirilkromonların antioksidan aktivitesini belirlemek için en uygun mekanizma olduğunu gösterdi, buna karşın sulu çözeltilerde, proton kaybı-elektron transferi (SPLET) mekanizmasının, termodinamik olarak en olası reaksiyon yolu olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: 3-stirilkromon türevleri, antioksidan aktivite, fenolik antioksidanlar, antioksidan etki mekanizmaları, DFT, HAT, SPLET.

ABSTRACT

QUANTUM MECHANICS INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF 3-STYRYLCHROMONE DERIVATIVES

Emre ÇAKMAK

Graduate Thesis, Department of Chemistry

Supervisor: Dr. Dilara ÖZBAKIR IŞIN

2019, 53+viii pages

The aim of this study is on the evaluation of the antioxidant activities of the investigated 3-styrylchromone derivatives by comparing our theoretical results with experimental results and on the elucidation the antioxidant action mechanisms. For this purpose, quantum chemical calculations were performed at the B3LYP/6-311++G(d,p) level for the investigated derivatives and their ionic forms in the gas phase and in water. The solvation effect of water on the antioxidant activity was examined using the conductor-like polarizable continuum model (C-PCM) at the same level of theory. The antioxidant action mechanisms for the investigated compounds were assessed thermodynamically by several physicochemical parameters. The results showed that hydrogen atom transfer (HAT) was the most favorable mechanism for describing the antioxidant activity of 3-styrylchromones in the gas phase, whereas in aqueous solution, sequential proton loss electron transfer (SPLET) represented the most thermodynamically plausible reaction pathway.

Keywords: 3-styrylchromone derivatives, antioxidant activity, phenolic antioxidants, antioxidant action mechanisms, DFT, HAT, SPLET.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Doğal Savunma Sistemleri	3
1.2. Fenolik Antioksidanlar ve Polifenoller	5
1.3. Polifenollerin Antioksidan Özellikleri ile İlgili Daha Önce Yapılmış Çalışmalar	8
1.4. Hesaplamalı Kimya Yöntemleriyle Antioksidan Aktivitenin Belirlemesi	9
1.5. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	12
2. YÖNTEM VE TEKNİKLER	14
2.1. Moleküler Orbital (MO) Kuramı	14
2.2. Temel Setler	21
2.2.1. Minimal temel setler	21
2.2.2. Split valans temel setler	22
2.2.3. Polarize temel setler	23
2.2.4. Diffuse fonksiyonları içeren temel setler	23
2.3. Çözücü Fazı Hesaplamalarında Kullanılan Yaklaşımlar	24
3. BULGULAR	26
3.1. İncelenen Bileşiklerin Geometrik Yapıları ve Referans Bileşikler (Gallik Asit ve Askorbik Asit)	26
3.2. İncelenen Moleküllerden Oluşan Fenoksi Radikallerine Ait Bulgular	31
3.3. Gaz Fazında Nötral Bileşiklerin HOMO ve LUMO Dağılımları	32
3.4. Gaz Fazında ve Çözücü Fazında Hesaplanan Fizikokimyasal Parametreler	33
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
4.1. Bağ Ayrışma Entalpisi (BAE) ve Spin Yoğunluğu	41
4.2. İyonlaşma Potansiyeli (İP) ve Proton Ayrışma Entalpisi (PAE)	43
4.3. Proton İlgisi (Pİ) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)	43
4.4. Cephe Orbital Analizi	44
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. α -Tokoferolün (E vitamini) moleküler yapısı	4
Şekil 1.2. Askorbik asit (C vitamini) moleküler yapısı	4
Şekil 1.3. β -Karoten moleküler yapısı	5
Şekil 1.4. Flavonoidlerin genel kimyasal yapısı	6
Şekil 1.5. Çeşitli flavonoid türevlerinin genel kimyasal yapıları	7
Şekil 3.1. İncelenen kromon türevleri ve referans bileşiklerin yapıları a) (1-5) ve.....	26
b) referans bileşikler: gallik asit ve askorbik asit.	26
Şekil 3.2. İncelenen kromon türevlerinin gaz fazında optimize geometrileri.	27
Şekil 3.3. İncelenen kromon türevlerinin anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	28
Şekil 3.4. İncelenen kromon türevlerinin katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	29
Şekil 3.5. İncelenen kromon türevlerinin radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.	30
Şekil 3.6. Kromon radikallerin gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan spin yoğunluk dağılımı.	32
Şekil 3.7. SK1-5 moleküllerinin HOMO ve LUMO enerjileri (eV) ve dağılımları.	32

ÇİZELGELER DİZİNİ

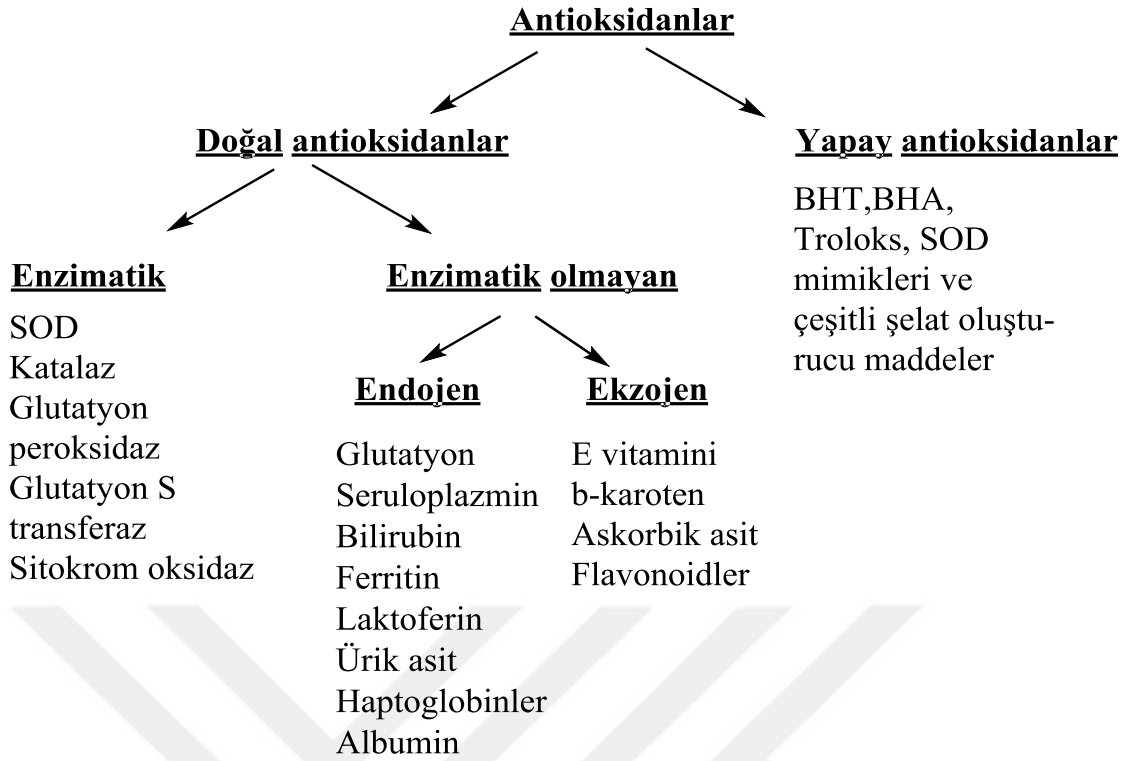
Çizelge 3.1. SK1-5 ve referans bileşiklerinin gaz ve çözücü fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) seviyesindeki bağ ayrışma entalpi (BAE) değerleri	33
Çizelge3.2. SK1-5 ve referans bileşiklerin B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan İP ve PAE değerleri	34
Çizelge3.3. SK1-5 ve referans bileşiklerinB3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan Pİ ve ETE değerleri	34
Çizelge3.4. Gaz ve su fazında SK1-5 molekül, iyon ve radikalik yapılarının B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri	35
Çizelge3.5. SK1-5 bileşiklerinin gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri.....	36
Çizelge3.6. SK1-5 bileşiklerinin su fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri.....	36
Çizelge 3.7. SK1-5 bileşiklerinin gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan geometrik parametreleri*	37
Çizelge 3.8. SK1-5 bileşiklerinin su fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan geometrik parametreleri*	39

KISALTMALAR DİZİNİ

HAT	Hidrojen atom transferi
DFT	Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
BHT	Bütillenmiş Hidroksi Toluen
BHA	Bütillenmiş Hidroksi Anisol
BAE	Bağ Ayrışma Entalpisi
İP	İyonlaşma Potansiyeli
PAE	Proton Ayrışma Entalpisi
ETE	Elektron Transfer Entalpisi
Pİ	Proton İlgisi
Eİ	Elektron İlgisi
η	Kimyasal Sertlik
σ	Yumuşaklık
χ	Elektronegatiflik
DM	Dipol moment
MO	Moleküler Orbital
LCAO	Atomik Orbitalerin Doğrusal Bileşimi
MM	Moleküler Mekanik
HF	Hartree-Fock
KS	Kohn-Sham
STO	Slater Tipi Orbitaler
GTO	Gaussian Tipi Orbitaler
PCM	Polarize Continium Model

1. GİRİŞ

Serbest radikaller, canlı hücrelerdeki biyokimyasal tepkimeler süresince üretilebildiği gibi, stress, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi dış etmenler nedeniyle de oluşabilir. Serbest radikaller; dış atomik orbitallerinde, bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren yüksek enerjili, kararsız atom veya bileşiklerdir. Bu eşleşmemiş valans elektronu, serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırır. Yüksek reaktiviteleri nedeniyle organizmanın yapı taşları olan lipitler, proteinler ve DNA ile etkileşerek radikal zincir mekanizmalarını başlatabilir, bu nedenle dokulara zarar verebilirler [1]. Bu zararın yaşanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları (Alzheimer, Parkinson, Demans) gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır [2-7]. Organizmada bulunan serbest radikallerin çoğu oksijen merkezlidir ve bu reaktif oksijen türlerinin (ROT) başlıcaları; tekli oksijen (O_2), süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$), hidroksi ($\cdot OH$), peroksi ($ROO\cdot$) ve alkoksi ($RO\cdot$) radikalleridir. Bu reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık; vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip bu maddelere “antioksidan” adı verilir. Antioksidanlar aşağıdaki şemada görüldüğü gibi sınıflandırılabilir [8].



Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır. Serbest radikalleri temizlemek ve oksidatif stresin etkisini azaltmak için, üç doğal savunma sistemi mevcuttur: antioksidan enzimler, metal şelatlayıcı proteinler ve doğal antioksidanlar.

1.1. Doğal Savunma Sistemleri

Antioksidan enzimler:

Üç enzim temel olarak organizmada, oksidatif stresin inhibe edilmesinden sorumludur.

- a) Süperoksit dismutaz (SOD), katalize edilmemiş bir dismutasyona kıyasla, süperoksit radikal anyonunun dismutasyon oranını 10^4 - 10^5 oranında artırır [10].
- b) Katalaz, H_2O_2 'nin iki su molekülüne ve O_2 'ye dönüşümünü katalize eder.
- c) Seleneoenzim glutatyon peroksidazdan (Se-GPx) H_2O_2 ve ROOH'nin azalmasını katalize eder. Bu enzim, her biri bir Se atomu içeren dört aynı alt birimden oluşur.

Bu üç enzim, özellikle oksidatif strese maruz kalan bölgelerin korunmasında önemli bir rol oynar.

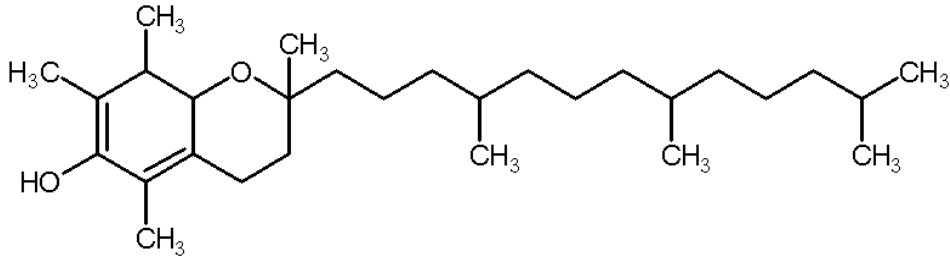
Metal-Kompleks Proteinleri:

Hücre dışı sıvılarda böyle enzimler yoktur ve GSH konsantrasyonu çok düşüktür. Bununla birlikte, hücre dışı sıvılar sıklıkla aktive olmuş fagositlerden kaynaklanan hidrojen peroksit akıllarının yanı sıra süperoksit anyonları da alır. Gutteridge, metal şelatlayıcı proteinlerle kompleksleşmenin önemini göstermiştir [11].

Vitamin Antioksidanlar:

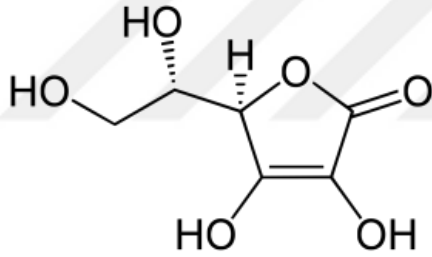
Büyük antioksidan moleküler sistemler (enzimler ve metaloproteinler) oksidatif dengeyi düzenleyemediğinde ve oksidatif stresi azaltamadığında, küçük moleküller serbest radikal temizleyici olarak etkiyebilir. Bu antioksidanların çoğu vitamin olarak bilinir. E Vitamini veya α -tokoferol (şekil 1.1) hücre zarlarında bulunan ve yağda çözünen bir vitamindir. O güçlü bir antioksidandır, peroksil serbest radikalleri $ROO\cdot$ etkisizleştirdiği için esasen bir lipid peroksidasyon inhibisyonudur, böylece zincir reaksiyonu

kırılmaktadır. Bir dokuda serbest radikaller oluştuğunda, bu dokuda E vitamini seviyesinin düştüğü gösterilmiştir [12].



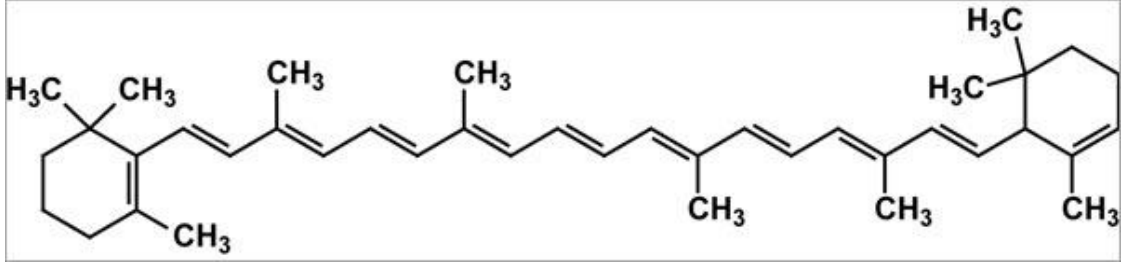
Şekil 1.1. α -Tokoferolün (E vitamini) moleküler yapısı

Askorbik asit veya C vitamini (Şekil 1.2), suda çözünen bir molekül (lipid içinde çözünmeyen), hücre içi ve dışı sıvılarda bulunur, ancak membranlarda ve lipid bölgelerinde yoktur. C vitamini serbest radikal temizlemede, özellikle lipid peroksidasyon inhibisyonunda önemli bir rol oynar [13]. HAT (Hidrojen atomu transferi) tarafından E vitamini yenilenmesi bilinmektedir.



Şekil 1.2. Askorbik asit (C vitamini) moleküler yapısı

Karotenoid türevlerinin ayrıca oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir. β -karoten (Şekil 1.3) en aktif karotenoid vitaminleri olarak kabul edilir. Bu vitamin, provitamin A etkisiyle bilinir. Burton ve Ingold, β -karotenin antioksidan aktivitesinin, düşük oksijen kısmi basıncı altında biyolojik ögelere etki ettiğini öne sürmüştür [14]. β -Karoten onbir konjuge çift bağ ile uzun bir hidrokarbon zincirine sahiptir. $ROO\cdot$ radikalleri β -karoten'den türetilen bir radikal oluşturmak üzere etkir ve böylece oluşan yeni radikal π -konjugasyonu ile kararlı hale gelir.

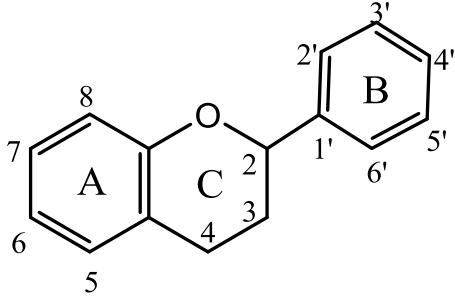


Şekil1.3. β -Karoten moleküler yapısı

Diğer vitamin türleri, özellikle B2 vitamini (riboflavin) ve folik asit gibi antioksidan aktiviteler gösterebilir. Doğal polifenoller, örneğin flavonoidler ayrıca güçlü serbest radikal temizleyicileri olarak da bilinir. Flavonoidler tarihsel olarak P vitamini olarak kabul edildi, ancak artık vitamin olarak sınıflandırılmıyorlar.

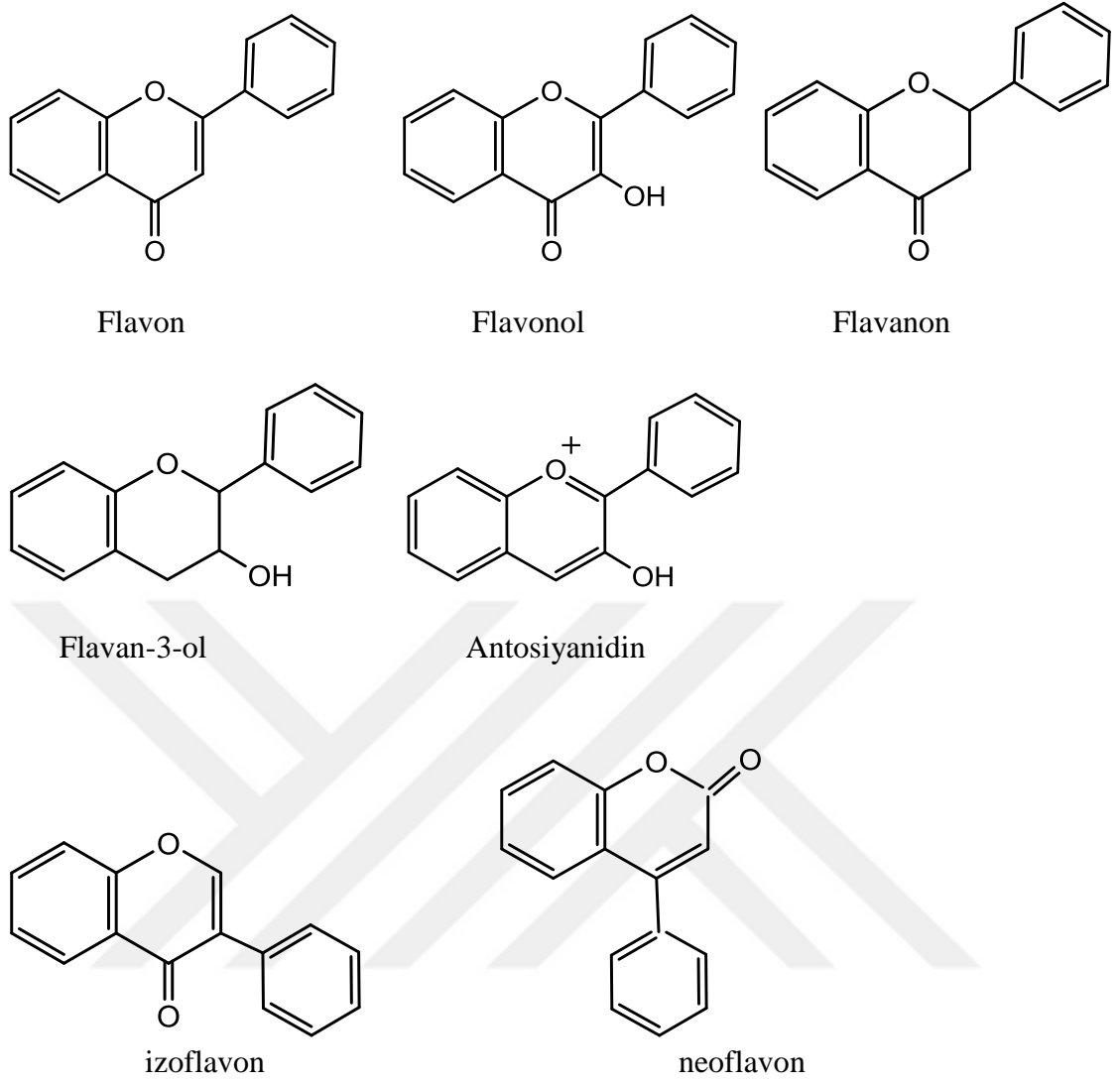
1.2. Fenolik Antioksidanlar ve Polifenoller

Fenolik bileşikler, bir polifenol yapısına (yani aromatik halkalar üzerinde birkaç hidroksil grubu taşıyan yapılar) sahip çok çeşitli molekülleri kapsadığı gibi, fenolik asitler ve fenolik alkoller gibi bir fenol halkasına sahip molekülleri de kapsar. Sadece birkaç doğal basit fenol vardır (yani sadece bir aromatik halkalı bileşikler). Rezorsinol (1,3-dihidroksibenzen) ve floroglucinol (1,3,5-trihidroksibenzen), meyve ağaçlarının reçinesi ve kabuğunda oluşturulur. Polifenoller, içerdikleri fenol halkalarının sayısına ve bu halkaları birbirine bağlayan yapı elemanlarına göre birkaç sınıfa ayrılır. Polifenolün ana grupları şunlardır: flavonoidler, fenolik asitler, tanenler, stilbenler ve liganlar. Bu polifenoller, büyük oranda meyvelerde (örneğin elma, kivi, domates, çilek ve üzüm), sebzelerde (örneğin brokoli, enginar ve biber), baharatlarda (örneğin kurkumin ve hindistan cevizi), içeceklerde (örneğin çay, meyve suları, şaraplar ve çikolata) ve farklı yağlarda (örneğin zeytin ve argan) bulunurlar. Flavonoidler genellikle aynı ortak yapıyı paylaşır, flavon çekirdeği, bir piran halkası (C) ile bağlanmış iki aromatik halkadan (A ve B) oluşur (Şekil 1).



Şekil 1.4. Flavonoidlerin genel kimyasal yapısı

B halkasının C halkası bağlantısındaki farklılıklar, flavonoidler (2-fenilbenzopiranlar), izoflavonoidler (3-fenilbenzopiranlar) ve neoflavonoidler (4-fenilbenzopiranlar) arasında ayırım yapmayı mümkün kılar. Şimdiye kadar en bol bulunan 2-fenilbenzopiran grubu, C3 (flavanonlar ve flavonlar) yerine süstitüe edilmeyen 3-hidroksiflavonoidler (flavonoller, flavanoller, antosiyanidinler, dihidroflavonoller) ve flavonoidlere ayrılabilir. Flavonlar flavanonlardan C_2C_3 çift bağı ile farklılık gösterir . Flavanon sınıfı, A- veya B-halkasında O- ve / veya C-süstitüe edilmiş çok çeşitli bileşikleri, örneğin hidroksi, metoksi, metilendioksi, O- ve C-glikosil, C-metil, C-benzil'i kapsar.



Şekil 1.5. Çeşitli flavonoid türevlerinin genel kimyasal yapıları

BHT (bütilenmiş hidroksi toluen), BHA (bütilenmiş hidroksi anisol) yapay antioksidanlar, gıdalarda katkı maddeleri, koruyucu maddeler veya ek maddeler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Böylece bozunma ile ortaya çıkabilecek serbest radikalleri bertaraf ederek yiyeceklerin raf ömrünü uzatmaktadır [15]. Bununla birlikte, raporların BHT ve BHA'nın toksik olabileceğini göstermesi ve tüketicinin gıda katkı maddelerinin güvenilirliği hakkında bilinçliliğinin artması nedeniyle; alternatif güvenilir daha fazla gıda antioksidantlarının tanımlanması gerekmiştir [16,17].

1.3. Polifenollerin Antioksidan Özellikleri ile İlgili Daha Önce Yapılmış Çalışmalar

Literatürde antioksidan bileşiklerin etkinliklerinin belirlenmesi için yapılmış pek çok deneysel ve hesaplamalı kimya çalışmaları mevcuttur. Deneysel çalışmalarda, özellikle antioksidan bitkilerden (tahıllar, meyveler, sebzeler, yeşil çay vb.) ekstrakte edilen bileşiklerin ya da farmakolojik olarak aktif bileşiklerin eldesi amacıyla sentezlenen yeni bileşiklerin antioksidan özellikleri karşılaştırılarak ne tür bileşiklerin antioksidan özellik gösterdiği, yapı- aktivite ilişkisi ve etki mekanizmaları araştırılmıştır [18-22]. Yapılan literatür taramasında hesaplamalı kimya yöntemlerinin antioksidan etkinliğin belirlenmesinde önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür. Antioksidan özelliği gösteren bileşikler çoğunlukla organik bileşiklerden oluşmaktadır. Genellikle fenolik yapıda bileşiklerin iyi antioksidan bileşikler olduğu hem deneysel hem de hesaplamalı kimya yöntemleriyle belirlenmiştir [23].

Polifenollerin antioksidan özellikleri, onların kimyasal yapılarına doğrudan bağlıdır. Flavonoidlerin hidroksil, peroksil ve süperoksit anyon radikallerini etkin bir şekilde temizlediği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçları şöyle özetleyebiliriz:

- a) Hidrojen transferi, dolayısıyla antioksidan aktivite için en önemli konum B-halkasıdır. Özellikle B-halkasında orto-dihidroksi yapısının varlığı (örneğin quersetin) antioksidan etkiyi artırıcı etkiye sahiptir. Bununla birlikte A halkasının daha az öneme sahip olduğu belirtilmiştir [23,24].
- b) C2-C3 ikili bağının elektron konjugasyonunu sağladığı için antioksidan kapasiteyi artırdığı saptanmıştır [25].
- c) C-halkasında C3 konumundaki hidroksil grubu, maksimum bir radikal temizleme potansiyeli için gereklidir. İn vitro çalışmalar, 3-OH'nin, antioksidan potansiyeline katkıda bulunduğunu, aslında 3-OH grubunun rutinde olduğu gibi bir şeker molekülü tarafından bloke edildiğini veya bu grubun yokluğunun luteolinde olduğu gibi aktiviteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [26]. Bununla birlikte, bu grubun etkinliği, 2,3-ikili bağın ve C4 karbonil grubunun varlığına bağlı gibi görünmektedir.

Hem B3LYP hem de B3P86 fonksiyonlarını kullanan kuantum kimyasal bir çalışma iki flavonoidin (quercetin ve taxifolin) reaktivitesine ışık tutmuştur [27]. Bu çalışma, 3-OH

grubunun rolü ve 2,3-çift bağ ile korelasyon üzerine odaklanmaktadır. O-H BAE (Bağ Ayrışma Entalpi), hidrojen atomu transferinden sonra oluşan radikalın SOMO (tek elektron ile dolu moleküler orbital) spin yoğunluk dağılımı değerlendirilerek B halkasının ve 3-OH grubunun saece 2,3-çift bağ mevcut olduğunda öneminin olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar deneysel olarak elde edilenleri doğrulamıştır [26].

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi ise farklı temel setlerinde antioksidan etkinliğin araştırılmasında kullanılmıştır. Özellikle 6-311++G(d,p) gibi polarizasyon ve difüz fonksiyonları içeren triple split valans temel setler, fenolik antioksidanların yapı-aktivite ilişkisini araştırmak ve fenolik bileşiklerin fizikokimyasal parametrelerini hesaplamak için başarılı bir şekilde kullanılmış ve çok uygun sonuçlar elde edilmiştir.

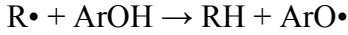
Literatürde yukarıda çalışmalara benzer birçok teorik çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan görülebileceği gibi hesaplamalı kimya yöntemlerinden elde edilen sonuçların deneysel yöntemlerle elde edilen sonuçlarla uyumlu olması hesaplamalı kimya yöntemlerinin antioksidan etkinliğinin belirlenmesi konusundaki çalışmalarda çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Teorik çalışmalarda genellikle deneysel olarak belirlenen % antioksidan aktivitesi değerleri ile hesaplamalı kimya yöntemleri kullanılarak elde edilen HOMO enerjileri (E_{HOMO}), LUMO enerjileri (E_{LUMO}), sertlik, yumuşaklık, spin yoğunluğu, BAE, İP, PAE ve ETE değerleri arasında yakın ilişkiler olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bir molekülün yukarıda ifade edilen parametreleri hesaplanarak ilgili molekülün antioksidan etkinliği deneysel çalışma yapmadan öngörülebilir.

1.4. Hesaplamalı Kimya Yöntemleriyle Antioksidan Aktivitenin Belirlemesi

Fenolik antioksidanların antioksidan aktivitesi, sertlik, yumuşaklık, O-H bağ ayrışma entalpi (BAE), proton ayrışma entalpisi (PAE), proton ilgisi (PI), iyonlaşma potansiyeli (İP) ve elektron transfer entalpisi (ETE) gibi fizikokimyasal parametrelerle termodinamik olarak değerlendirilebilir. Son yıllarda, teorik metodlar özellikle Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory, DFT), fenolik antioksidanlar için yapı-aktivite ilişkisini araştırmak ve fenolik bileşiklerin hesaplanan fizikokimyasal parametreler için başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

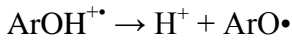
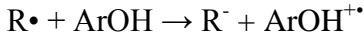
Antioksidanların koruyucu rol oynayabileceği üç antioksidan etki mekanizması şöyledir:

1) Hidrojen Atomu Transferi (HAT) mekanizması



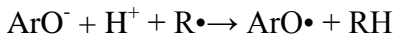
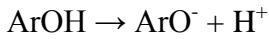
Bu mekanizmada serbest radikal, antioksidan bileşikten bir hidrojen atomu çıkarır ve fenolik antioksidanın radikal formu oluşur. Fenolik bir bileşiğin reaktivitesi, O-H bağ ayrışma entalpisi hesaplanarak öngörülebilir. Daha düşük BAE değeri daha yüksek antioksidan aktivite anlamına gelir.

2) SET-PT (Single elektron transfer- proton transfer) mekanizması



Bu mekanizma iki adımda meydana gelir. ArOH dan elektron çıkmasını oluşan radikal katyondan proton transferi izler. Bu mekanizmayla ilgili sayısal bir parametre, ilk adım için iyonlaşma potansiyeli (İP), ikinci adım için radikal katyondan (ArOH⁺•) proton ayrışma entalpidir (PAE). Düşük İP ve PAE ye sahip moleküllerin daha yüksek aktiviteye sahip olması beklenebilir.

3) SPLET (Sequential proton loss electron transfer) mekanizması



Bu mekanizma da iki aşamadan oluşur. İlk aşamasında fenolik antioksidan, anyonik form ve protona ayrışır ve sonra ilk tepkimede oluşan iyonlar serbest radikal ile tepkir. Bu mekanizmanın ilk adımının reaksiyon entalpisi, fenoksit anyonunun proton ilgisini (Pİ), ikinci adımın reaksiyon entalpisi elektron transfer entalpisi (ETE) olarak verilir.

BAE, İP ve Pİ değerleri, antioksidan etkinliğinin değerlendirilmesi için ana moleküler belirleyici olarak kullanılmıştır. Bu değerler, 298,15 K de hesaplanan toplam entalpilerden aşağıdaki eşitlikler kullanılarak hesaplanmıştır.

$$BAE = H(ArO\bullet) + H(H\bullet) - H(ArOH) \quad [1.1]$$

$$İP = H(ArOH^{+\bullet}) + H(e^-) - H(ArOH) \quad [1.2]$$

$$PAE = H(ArO\bullet) + H(H^+) - H(ArOH^{+\bullet}) \quad [1.3]$$

$$Pİ = H(ArO^-) + H(H^+) - H(ArOH) \quad [1.4]$$

$$ETE = H(\text{ArO}\bullet) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-) \quad [1.5]$$

298,15 K' de moleküler entalpi, entalpiye termel katıklar ve hesaplanan enerji değerlerini içerir. Reaksiyon entalpilerini hesaplamak için gaz fazında ve çözücü fazında elektron, proton ve hidrojen atomunun entalpileri gerekmektedir. Hidrojen atomu, proton ve elektronun gaz fazı entalpileri sırasıyla -0,49765, 0,00236 ve 0,00118 hartree alınmıştır [28,29]. Solvasyon entalpileri ise literatür [30,31] den alınmıştır.

En yüksek dolu moleküler orbital (E_{HOMO}) ve en düşük boş moleküler orbital (E_{LUMO}) enerjilerinin yanı sıra HOMO ve LUMO (H-L aralığı, ΔE) arasındaki enerji farkının değeri kararlılık ve reaktivite açısından çok önemli bir rol oynar. Moleküllerin E_{HOMO} enerjileri molekülün elektron verme kabiliyetini sergiler. Öte yandan, E_{LUMO} , bileşiğin elektron kabul etme kabiliyetini karakterize eder. İP ve Eİ Koopman teorisine göre [32] HOMO ve LUMO enerjileri ile ilişkilendirilir.

$$\text{İP} = -E_{\text{HOMO}}, \text{Eİ} = -E_{\text{LUMO}} \quad [1.6]$$

Sertlik (η), bir atomun veya molekülün yük transferine direncinin bir ölçüsüdür ve Koopman teorisine göre aşağıdaki eşitlik kullanılarak tahmin edilebilir.

$$\eta = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2} \quad [1.7]$$

Yumuşaklık ise serlięin tersidir.

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad [1.8]$$

Elektronegatiflik (χ), bir atom ya da atom grubunun, bir elektronu kendine çekme gücünün bir ölçüsüdür. Bu teoreme göre şöyle ifade edilir.

$$\chi = \frac{-(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})}{2} \quad [1.9]$$

Daha büyük ΔE daima araştırılan türlerin daha düşük kimyasal reaktivitesine ve daha yüksek kinetik stabilitesine işaret eder. Moleküllerin kimyasal reaktivitesine, farklı parametrelerin aynı anda etkisi neden olur. Bu nedenle, bir bileşiğin antioksidan aktivitesi hakkında en iyi öngörü, moleküllerin her türlü fizikokimyasal özelliği göz önüne alınarak elde edilebilir: hem termodinamik hem de orbital ve yapısal.

1.5. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Kromon (4H-kromon-4-on, 4H-1-benzopiran-4-on) ve türevleri oksijen ihtiva eden heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur ve biyolojik aktivitelerin geniş bir yelpazesine sahip olan flavonoid ailesinin bir parçasıdır [33]. Ayrıca, kromon ve ilgili bileşikler, tıbbi kimyada kullanılan başlıca yapılardır ve önemli farmakoforlardır. Bazı doğal ve sentetik türevlerin anti-tümör, anti-HIV, antioksidan, anti-enflamatuar, anti-mikrobiyal, antihistaminik ve antibakteriyel aktiviteler gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir [34-42]. 3- Kromon türevi olan stirilkromonlar, tümör seçiciliği, anti-HIV aktivitesi ve antioksidan aktivite gibi biyolojik etkinliklerini değerlendirmek için deneysel olarak araştırılmıştır [43]. Takao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada [43], bir dizi 3-stirilkromon türevi sentezlenmiş ve bunların antioksidan aktiviteleri DPPH (1,1-difenil-2-pikrilim-drazil) serbest radikal temizleyici yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar, araştırılan bu bileşiklerin antioksidan özellik gösterdiği ve özellikle B halkasında dihidroksi yapının güçlü antioksidan aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.

Fenolik antioksidanların antioksidan aktivitesi, sertlik, yumuşaklık, HOMO-LUMO enerjileri, bağ ayrışma entalpisi (BAE), proton ayrışma entalpisi (PAE), proton ilgisi (Pİ), iyonlaşma potansiyeli (İP) ve elektron transfer entalpisi (ETE) gibi çeşitli fizikokimyasal tanımlayıcılar ile termodinamik olarak değerlendirilebilir. Son zamanlarda, polifenolik bileşiklerin fizyokimyasal tanımlayıcılarını hesaplamak için teorik yöntemler, özellikle de yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi başarıyla kullanılmıştır [44-46]. Bununla birlikte, seçilen 3-stirilkromon türevlerinin antioksidan aktivitesi ile ilgili teorik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, 3-stirilkromon türevlerinin antioksidan aktivitelerinin DFT yöntemiyle belirlenmesidir. Çalışılan bileşikler, 3-[(1E)-2-(4-hidroksi)etenil]-4H-1-benzopiran-4-on (SK1), 3-[(1E)-2-(3,4-dihidroksifenil)etenil]-4H-1benzopiran-4-on (SK2), 3-[(1E)-2-(4-hidroksifenil)-etenil]-6-metoksi-4H-1benzopiran-4-on (SK3), 3-[(1E)-2-(3,4-dihidroksifenil)-etenil]-6-metoksi-4H-1benzopiran-4-on (SK4), 6-hidroksi-3-[(1E)-2-(4-hidroksifenil)-etenil]-4H-1benzopiran-4-on (SK5) dir Ayrıca, araştırılan antioksidanlardan oluşan iyonik yapıların kararlılıkları, antioksidan mekanizmasını belirlemek için tartışılmıştır. Burada, teorik sonuçlarımızı deneysel olarak ölçülen aktivitelerle karşılaştırarak, araştırılan bileşiklerin serbest radikal temizleme aktivitesinin değerlendirilmesi üzerinde odaklanacağız. Bu sonuçlara dayanarak, seçilen moleküllerin antioksidan aktivite

değerlendirmesi için teorik bir çözüm önerilebilir ve farmasötik ve gıda bilimindeki uygulamalarını genişletmeye yardımcı olabilecek yeni antioksidanların tasarımı için destekleyici referans sağlanabilir.



2. YÖNTEM VE TEKNİKLER

Kimya biliminde kuantum mekaniği ve bilgisayara dayalı teorik hesaplamaları içeren teorik kimya ve hesaplamalı kimya yöntemleri kullanılmaktadır. Teorik kimya kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar, buna bağlı olarak kimyasal yapıları ve tepkimeleri basit fizik kanunlarına dayanarak açıklamaya çalışır. Hesaplamalı kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilen bir yöntemdir ve bu yöntemde matematiksel yöntemler uygulanır ve elde edilen sonuçlar yorumlanarak deneysel ve teorik kimya arasında ilişki kurmaya çalışılır.

Hesaplamalı kimya ile deneysel yöntemlerle elde edilmesi mümkün olmayan (örneğin kısa ömürlü kararsız radikaller, geçiş halleri vb) moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Teorik hesaplama yöntemleri, deneysel verilerin analizi ve deney öncesi moleküler bir model oluşturmak amacıyla kullanılır. Bunun yanında, deneysel verilerin yetersiz oluşu ve veri alınmadığı durumlarda molekül yapı analizi, moleküler enerjiler, konformasyon durumları, dipol momentleri (DM), titreşim frekansları ve termodinamik özellikler hakkında "teorik hesaplama yöntemleriyle" bilgi sahibi olunabilir. Hesaplamalı kimya deneysel çalışmaları desteklemek veya deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin etmek için kullanılan bir yöntemdir. Hesaplamalı kimyanın temeli moleküler orbital (MO) yöntemine dayanır.

2.1. Moleküler Orbital (MO) Kuramı

Moleküler orbital (MO) teoriye göre atomlar, bir molekül oluşturarak daha kararlı duruma geçtiklerinde elektronlar yepyeni bir dizilişle oluşan moleküler orbitallere yerleşirler. Bu kurama göre moleküler orbitallerin, atomik orbitallerin lineer bileşiminden meydana geldiği ve atomik orbitallerin özelliklerini yitirdikleri varsayılır. Moleküler orbitallerin sayısı kendilerini oluşturan atomik orbitallerin sayısına eşittir. Bu kuram, bağ elektron çiftlerinin atomlar arasında ortaklaşa kullanılmasından çok bu elektron çiftlerinin farklı enerjilere sahip moleküler orbitaller arasında dağıldığını kabul eder. Orbitallerin enerjilerini ve etkileşimlerini matematiksel olarak tanımlar. Moleküldeki elektronların hareketlerini, orbitallerin enerjilerini ve etkileşimlerini tanımlamak için Schrödinger eşitliğinden yararlanır [47].

$$H\Psi = E\Psi \quad [2.1]$$

Eşitlik (1)'deki H; moleküler sisteminin Hamiltonian işlemcisi (kinetik ve potansiyel enerji işlemcisi); sistemin dalga fonksiyonu, E ise elektronik enerjisidir.

Tek elektronlu sistemler dışında Schrödinger denklemi çok zor bir denklem olduğundan yaklaşımlar yapılmadan tam çözümü mümkün değildir. Çok elektronlu sistemlerde Schrödinger denkleminin çözümünde çeşitli ihmaller ve yaklaşımlar yapılmaktadır. Örneğin, en basit M.O. yöntemi olan Hückel yöntemi, sadece konjuge sistemlere ve π -elektronu içeren sistemlere uygulanır. Bu nedenle Hückel moleküler yöntemindeki bu sınırlamalardan dolayı Schrödinger denklemini çözmek kolaydır. Günümüzde, bilgisayar teknolojisinin gelişmesi sayesinde, çok büyük moleküler sistemler için bile Schrödinger denkleminin tam çözümü gerçekleştirilebilmektedir.

Moleküler orbital kuramında, moleküler orbitaller elektron davranışını belirtmede kullanılan dalga fonksiyonlarıyla ifade edilir. Ψ matematiksel olarak atomik orbitallerin (Φ_v) doğrusal bileşimi olarak yazılır (LCAO-atomik orbitallerin doğrusal bileşimi).

$$\Psi = \sum_v c_v \Phi_v \quad [2.2]$$

Çeşitli yaklaşımlar kullanılarak Schrödinger denkleminin çözümü gerçekleştirilir. Tek elektronlu sistemler için Schrödinger eşitliğinin tam çözümü kolaydır. Çok elektronlu sistemler için Schrödinger denkleminin çözümü çok zordur. Bu nedenle çözüm yapılırken bazı yaklaşımlar kullanılır. Kuantum mekaniğinde moleküler sistem çözümlenmeye çalışılırken yapılan ilk yaklaşım çekirdek ve elektronların hareketlerinin ayrı olarak ifade edildiği Born-Oppenheimer yaklaşımıdır. Alman fizikçi M. Born ve Amerikalı fizikçi J. Robert Oppenheimer tarafından öne sürülen bu yaklaşıma göre, çekirdekler elektronlara göre daha yavaş hareket ederler ve bu nedenle Schrödinger denklemi çekirdek koordinatlarına bağlı bir denklemle, elektron koordinatlarına bağlı bir denkleme ayrılabilir. Moleküldeki çekirdekler (α , β) elektronlar ise (i, j) ile gösterilirse, molekülün tam Hamiltonian işlemcisi atomik birimlerde aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{\alpha} \frac{\nabla_{\alpha}^2}{\mu_{\alpha}} - \frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > 0} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{r_{\alpha\beta}} - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{1}{r_{ij}} \quad [2.3]$$

(3) nolu eşitlikteki ilk terim çekirdeğin kinetik enerji (T_c) işlemcisidir. İkinci terim elektronun kinetik enerji (T_e) işlemcisidir. Üçüncü terim atom numarası Z_{α} ve Z_{β} olan, $r_{\alpha\beta}$, α ve β çekirdeği arasındaki uzaklığı göstermek üzere çekirdekler arasındaki itme

potansiyel enerji ($V_{\zeta\zeta}$) işlemcisidir. Dördüncü terim, i elektronu ile α çekirdeğinin arasındaki uzaklık r_{ij} olmak üzere çekirdek ve elektronlar arasındaki çekme potansiyel enerji ($V_{e\zeta}$) işlemcisidir. Son terim, i ve j elektronları arasındaki uzaklık r_{ij} , olmak üzere elektronlar arasındaki itme potansiyel enerji (V_{ee}) işlemcisidir. Tam hamiltonian kısaca aşağıdaki gibi gösterilir.

$$H = T_{\zeta} + T_e + V_{\zeta\zeta} + V_{e\zeta} + V_{ee} \quad [2.4]$$

Çok elektronlu sistem için, tam elektronik hamiltonian çekirdeğin kinetik enerji işlemcisi ve çekirdekler arasındaki itme potansiyel enerji işlemcisi ihmal edilerek atomik birimlerde aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$H_{el} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad [2.5]$$

Tam hamiltonian'nın çözümü karmaşık ve zordur. Bu nedenle son yıllarda MO yöntemleri ile yapılan kimyasal hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM ve GAUSSIAN gibi bilgisayar paket programları yardımıyla gerçekleştirilir. Bilgisayar programları kullanılarak yapılan ve Schrödinger eşitliğinin çözümüne dayanan kimyasal işlemler hesaplamalı kimyanın temel konularıdır. Hesaplamalı yöntemleri kullanacak araştırmacılar için üç temel yöntem vardır. Bunlar moleküler mekanik (MM), elektronik yapıya dayalı yöntemleri içeren semiempirical (yarı-deneysel) MO ve ab initio MO yöntemleridir.

MM yöntemlerinde bir kimyasal sistemdeki atomlar arasındaki etkileşimler klasik fizik kuralları ile ifade edilir ve moleküler sistemdeki elektronlara uygulanamaz. Bu nedenle MM yöntemleriyle yapılan hesaplamalarda elektronik bağlı özellikler elde edilemez. Bu yöntemler oldukça hızlıdır.

Semiempirical metotlar, Schrödinger denkleminin çözümünde yapılan yaklaşımları basitleştirmek için deneysel verilerinden türetilen parametreler kullanırlar. Ayrıca semiempirical (yarı-deneysel) MO yöntemlerinde ab initio yöntemlerden farklı olarak, Fock matrisini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir. Hesaplamalarda sadece valans elektronları dikkate alınır ve basis fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanır. Bu metodlar çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanır. Genellikle büyük sistemlerde ab initio veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler

orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgileri elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve sübstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir.

Ab initio deyimi baştan, başlangıçtan anlamına gelir. Ab initio moleküler orbital yöntemleri, atomik ve moleküler sistemlerin özelliklerini öngörmede oldukça başarılıdır. Fiziksel olarak tüm elektronları göz önüne alan yöntemdir. Kuantum mekaniğinin temel yasalarına dayanır ve temel eşitlikleri çözmek için yaklaşık teknikler ve matematiksel dönüşümler kullanılır.

Bir moleküler sistemin hali zamandan bağımsız Schrödinger eşitliği ile verilebilir. Üç boyutlu uzayda, $V(x,y,z)$ potansiyel alanı içinde hareket eden m kütleli bir tanecik için zamandan bağımsız Schrödinger eşitliği şu şekilde yazılabilir.

$$\left\{ \frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + V(x, y, z) \right\} \psi(x, y, z) = E \psi(x, y, z) \quad [2.6]$$

Burada ∇^2 Laplace işlemcisidir ve üç boyutlu uzayda,

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad [2.7]$$

şeklinde tanımlanır.

Bu eşitlikte ψ taneciğin dalga fonksiyonu, m taneciğin kütlesi, \hbar Planck sabiti ve V taneciğin hareket ettiği potansiyel alandır. $|\psi|^2$ tanecikler için olası yoğunluk olarak tanımlanır. Bu nedenle ψ 'nin normalize olması gerekir. Eğer tüm uzayda integre edilecek olursa, olasılık tanecik sayısını verir.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |C\psi|^2 d\tau = n_{\text{tanecik}} \quad [2.8]$$

Molekül gibi bir parçacık topluluğunun Schrödinger eşitliği 6 eşitliğinden pek farklı değildir. Moleküler bir sistem için ψ molekül içindeki elektron (r) ve çekirdeğin (\vec{R}) konumlarının bir fonksiyonudur. Bu semboller, her bir taneciğin konumunu tanımlayan bileşen vektörler setinin kısaltmalarıdır.

Hamiltonian, kinetik enerji işlemcisi ve potansiyel enerji işlemcisinin toplamıdır.

$$H = T + V \quad [2.9]$$

Kinetik enerji işlemcisi, moleküldeki tüm tanecikler için,

$$T = -\frac{h^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m_k} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \quad [2.10]$$

şeklinde ifade edilir.

Potansiyel enerji bileşeni, yüklü niceliklerin her bir çifti arasındaki Coulomb itmesidir.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_j \sum_{k \neq j} \frac{e_j e_k}{\Delta r_{jk}} \quad [2.11]$$

Burada Δr_{jk} iki tanecik arasındaki uzaklıktır. e_j ve e_k , j ve k taneciklerinin yükleridir. Bir elektron için yük $-e$, bir çekirdek için yük Z_e dir. (Z atomun, atom numarasıdır.)

Moleküldeki çekirdekler 'J,I' ve elektronlar 'ij' indeksleri ile gösterilirse potansiyel enerji aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[-\sum_i \sum_I \left(\frac{Z_I e^2}{\Delta r_{iI}} \right) + \sum_i \sum_{j \neq i} \left(\frac{e^2}{\Delta r_{ij}} \right) + \sum_I \sum_{J \neq I} \left(\frac{Z_I Z_J e^2}{\Delta R_{IJ}} \right) \right] \quad [2.12]$$

İlk terim elektron – çekirdek çekimi, ikincisi elektron-elektron itmesi ve üçüncüsü çekirdek-çekirdek itme terimidir.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

DFT, son yıllarda geniş bir şekilde kullanılmaya başlanan popüler bir elektron korelasyon yöntemidir. Bu metot ab initio metodlarla birçok yönden benzerlik gösterir. DFT hesapları, bir ab initio metodu olan Hartree-Fock teorisi ile yaklaşık aynı miktarda hesaplama kaynakları gerektirir. DFT yöntemleri, HF teoriden çok daha doğru sonuçlar verir. Alışılmış korelasyon yöntemlerinden daha az bilgisayar gücü gerektirir. DFT diğer ab initio yöntemlere kıyasla daha kısa sürede hesaplama yaptığından çok fazla atoma sahip sistemlerde yaygın olarak tercih edilmektedir.

Hartree-Fock hesapları elektronlar arasındaki etkileşimleri sadece ortalama bir etki olarak hesaba katarken DFT hesaplamalarında, toplam elektron yoğunluğu, tek elektronlu dalga fonksiyonlarından meydana gelen tek elektronlu yoğunluklara ayrıştırılır. DFT zıt spinli elektron çiftlerinin anlık etkileşimlerini de hesaba katar.

Hartree-Fock yönteminde sistemin elektronik enerjisi dalga fonksiyonu Ψ 'ye bağlı iken DFT yönteminde enerji elektron olasılık yoğunluğuna ρ 'ya bağlıdır. 1964 yılında Hohenberg ve Walter Kohn toplam elektronik enerjisi elektron olasılık yoğunluğunun (ρ) bir fonksiyonu olarak matematiksel olarak aşağıdaki gibi ifade etmişlerdir. Bu ifade Hohenberg-Kohn teoremi olarak bilinir.

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ce}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad [2.13]$$

Hohenberg- Kohn teoremi toplam elektronik enerjisi, elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade eder. Bu eşitlikteki birinci terim, birbirleriyle etkileşime girmeyen elektronlara ait kinetik enerji terimidir. İkinci terim, i elektronu ile çekirdek arasındaki etkileşme sonucu meydana gelen dış potansiyel olarak tanımlanır. Üçüncü ve dördüncü terim elektron korelasyon katkısını içeren terimlerdir; tüm elektron-elektron etkileşimlerini içine alır. Bu terimler 1965 yılında Kohn ve Sham tarafından ileri sürülen ve Kohn-Sham (KS) teoremi olarak bilinen teoriye göre tanımlanır. Üçüncü terim, elektronlar arasındaki etkileşmeler kaynaklanan Coulomb itme terimini, dördüncü terim ise elektronlar arasındaki etkileşmelerin geriye kalan kısmını içeren ve değiş-tokuş korelasyon terimini ifade eder. Sonuçta 13 nolu eşitlikteki tüm terimler elektron olasılık yoğunluğunun bir fonksiyonudur.

Toplam elektronik enerjiye en fazla katkı ilk üç terimden kaynaklanır. E_{xc} değiş-tokuş (E_x) ve korelasyon (E_c) enerjisi şeklinde iki terime ayrışır; bu iki terimin toplamı şeklinde aşağıdaki eşitlikle ifade edilir [48].

$$E_{xc} = E_x + E_c = \int \rho(r) \epsilon_x[\rho(r)] dr + \int \rho(r) \epsilon_c[\rho(r)] dr \quad [2.14]$$

Bu eşitlikteki ϵ_x ve ϵ_c tanecik başına düşen enerjiyi ifade etmektedir. E_{xc} 'in tanımlanabilmesi için üç farklı yaklaşım geliştirilmiştir.

1. Lokal yoğunluk yaklaşımı (Local Density Approximation, LDA)
2. Genelleştirilmiş gradient yaklaşımı (Generalized Gradient Approximation, GGA)
3. Hibrit yaklaşımı

LDA yaklaşımında elektron yoğunluğu sabit kabul edilir ve yük yoğunluğunun bir molekülde son derece yavaş değiştiği kabul edilir. GGA yaklaşımında ise değiş-tokuş korelasyon enerjisi hem elektron yoğunluğuna hem de elektron yoğunluğunun

değişimine bağlı olarak tanımlanmıştır. Bu yaklaşım lokal olmayan yoğunluk yaklaşımı olarak ta ifade edilir. Genellikle GGA, LDA üzerine yapılan iyileştirmelerle oluşturulmaktadır. Hibrit yaklaşımlarında ise E_{XC} 'in tanımlanması için LDA ve GGA'daki tanımlamalara ek olarak elektronların kendi aralarındaki Coulomb etkileşimlerinden kaynaklanan ve Hartree-Fock yöntemiyle hesaplanan değiş-tokuş enerjisini de (HF-değiş-tokuş, E_X^{HF}) hesaba katar. Bu nedenle değiş-tokuş enerjisi hibrit yaklaşımında tam olarak ifade edilmiş ve E_{XC} , E_{XC}^{DFT} ile enerjisinin lineer kombinasyonundan oluşmuştur. E_{XC} genel olarak aşağıdaki eşitlikle tanımlanır [48].

$$E_{XC} \approx \frac{1}{2}(E_X^{HF} + E_{XC}^{DFT}) \quad [2.15]$$

8 nolu eşitlikteki E_{XC}^{DFT} terimi LDA ve GGA yaklaşımlarında ifade edilen elektron yoğunluğuna bağlı değiş-tokuş ve korelasyon enerjisini ifade eder. Hibrit yaklaşımı değiş tokuş ve korelasyon enerjilerini (E_{XC}) daha iyi hesaplar ve böylece tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT yaklaşımları yerine, bu modellerin her ikisinin enerji ifadelerinin, toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmaları sonucu, karma modeller üretilmiştir. Bu modeller kombinasyon seçimine bağlı olarak değişik sembollerle ifade edilir. Bir karma model de E_{XC} için enerji ifadeleri birleştirilerek farklı şekilde enerji ifadeleri elde edilebilir.

Örneğin, hibrit yaklaşımında, BLYP sembolü ile gösterilen modelde E_{XC} , Becke tarafından tanımlanan değiş-tokuş ile Lee, Yang ve Parr (LYP) tarafından tanımlanan korelasyon terimlerinin lineer kombinasyonundan oluşur. Hibrit yaklaşımında en popüler model B3LYP sembolü ile gösterilen Becke tipi üç parametrelili değiş-tokuş ile LYP korelasyon terimlerinden oluşur ve aşağıdaki eşitlikle gösterilir [49].

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + (1-c)E_C^{LDA} + c\Delta E_C^{LYP} \quad [2.16]$$

(16) nolu eşitlikteki a, b, c parametreleri değiş-tokuş ve korelasyon terimlerinin B3LYP hibrit terimlerinin oluşumundaki katkılarını ifade eder. Becke, a, b, c parametrelerinin değerini atomizasyon enerjisi, iyonlaşma potansiyeli proton ilgisi gibi deneysel verilere göre ayarlamış ve değerlerini sırayla 0.20, 0.72 ve 0,81 olarak bulmuştur. Örneğin, B3LYP hibrit fonksiyonelinin oluşumunda en fazla katkı LYP korelasyon terimidir. Bu şekilde farklı hibrit fonksiyonelleri (B3PW91 gibi) tanımlanmıştır.

2.2. Temel Setler

Temel setler, bir sistemdeki orbitallerin matematiksel olarak tanımlar. Daha büyük temel setler orbitalleri daha doğrulukla tanımlar. Çünkü daha büyük temel setler elektronların konumu ile ilgili daha az sınırlandırmalar yapar. Slater tipi orbitallerin (STO) ya da Gaussian tipi orbitallerin (GTO) doğrusal bileşiminden temel setler elde edilir. Moleküler orbitallerin yaklaşık olarak oluşturulabilmesi için moleküldeki her atoma bir grup temel fonksiyonu karşılık getirilerek temel setler oluşturulur. Temel setler çeşitli sembollerle ifade edilir. Teorik bir hesaplama, teorik bir yöntem ve bir temel set kombinasyonundan oluşur. Elektronik yapı hesaplamalarında temel setler bir moleküldeki moleküler orbitalleri oluşturmak için gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonlarını kullanır. Gaussian programı, içerdikleri fonksiyonların tipi ve sayısına göre sınıflandırılabilen birçok temel seti bünyesinde bulundurur. Temel setler, bir molekül içindeki her bir atom için bir grup temel fonksiyonu tanımlar. Bir temel fonksiyon, gaussian tipi atomik fonksiyonların (ilkel) doğrusal bileşiminden oluşur ve bu tip fonksiyonlar kısaltılmış (contracted) gaussianlar olarak adlandırılır [50].

Temel setler, temel fonksiyonların sayısına ve türüne göre, STO-3G, 3-21G, 6-31G*, 6-311+G(d,p)... gibi çeşitli sembollerle gösterilir. Bir temel settteki temel fonksiyon sayısı ne kadar fazla ise yapılan hesaplamalarda o derece doğruya yakın sonuçlar elde edilir [50].

Bununla birlikte temel fonksiyon sayısı artıka daha güçlü bilgisayarın kullanılması gerekmektedir. Temel setler aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Minimal temel setler
- Split valans temel setler
- Polarize temel setler
- Diffuse fonksiyonları içeren temel setler

2.2.1. Minimal temel setler

Minimal temel setler, her bir atom için gerekli olan temel fonksiyonlarının en az sayısını içerir. Yani her bir atomik orbital için bir tane temel fonksiyon içerir. Minimal temel setler sabit büyüklükte atomik tipi orbitaller kullanır. STO-3G temel seti minimal bir temel settir. Temel fonksiyon başına üç gaussian primitif fonksiyonları kullanır. Onun

için adında '3G' bulunur. 'STO' ise slater tipi orbital demektir. STO-3G temel seti her bir slater orbitallerinin 3 gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonundan oluştuğunu belirtir. Slater tipi orbitaller moleküler orbital hesaplamalarında kullanmak için matematiksel olarak uygun olmadıklarından daha fazla sayıda fonksiyon gerektirse de gaussian tipi fonksiyonlar tercih edilir. Minimal temel setlerin pek çok eksiklikleri vardır. Minimal temel setlerin kullanımı özellikle oksijen ve flor gibi periyodun sonundaki atomları içeren bileşikler için problemler yaratır. Böyle atomlar daha çok elektron taşıdıkları halde periyodun başlarındaki atomlarla aynı sayıda temel fonksiyonları ile tanımlanırlar. Minimal temel setlerin diğer bir dezavantajı da elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini tanımlayamamasıdır. Minimal bir temel sette karbon gibi ikinci sıra bir element için $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ fonksiyonlarının eşdeğer olması zorunludur. Fakat pek çok bileşik için bu doğru değildir. Örneğin HCN gibi bir molekülde C-H bağı, hidrojenin s- orbitali ile karbonun pz orbitalinden oluşurken, C ve N arasındaki π bağı, C ve N atomlarının p_x ve p_y orbitallerini içerir. π bağı, C-H σ bağından daha büyük elektron dağılımına sahiptir. Böylece karbonun $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ orbitalleri de eşdeğer olmayacaktır. Bu problem her bir orbital için birden fazla fonksiyonun tanımlanması ile aşılabılır. Minimal bir temel setteki fonksiyonlarını sayısının iki katını alan bir temel set double zeta temel set olarak tanımlanır [51].

2.2.2. Split valans temel setler

Bu temel setler değerlik orbitallerinin sayısı kadar temel fonksiyonu hesaba katar. Yani minimal temel setlerdeki temel fonksiyon sayısı iki katına çıkarılır ve bu nedenle bu tür temel setler split valans çift zeta (double zeta) temel setler (3-21G, 4-21G, 6-31G, 6-311G vb) olarak ifade edilir. Split valans çift zeta temel setlerin oluşumunda, bir atomun iç kabuk orbitalleri bir temel fonksiyon, değerlik orbitalleri iki temel fonksiyonla tanımlanır. Örneğin 3-21G temel seti, iç kabuk orbitallerinin üç ilkel gaussian fonksiyonunun kombinasyonundan oluştuğunu, valans orbitallerinin her biri için iki temel fonksiyonunun ve bu temel fonksiyonlarından birinin 2 diğerinin 1 ilkel gaussian fonksiyonundan oluştuğunu ifade eder [52].

Benzer şekilde triple split valans temel setler (6-311G gibi) de valans orbitallerinin her biri için üç temel fonksiyonun tanımlandığını ifade eder. Böyle temel setler elektron korelasyon metotlarında, elektronlar arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasında yararlıdır. Bu temel setlere Hartree-Fock hesaplamalarında genellikle gerek duyulmaz. Bazı büyük

temel setler de atomların periyodik tabloda buldukları yerlere bağı olarak farklı polarizasyon fonksiyonları kullanır. Örneğin 6-311G(3df,2df,p) temel seti, periyodik tabloda ikinci ve daha yüksek sıradaki ağır atomlara 3d fonksiyonu ve 1f fonksiyonu, ilk sıradaki ağır atomlara 1f ve 2d fonksiyonları, hidrojen atomlarına ise 1p fonksiyonu ekler (periyodik tablonun sıralarını numaralarken, kuantum kimyacılar H ve He atomlarını göz ardı ederler).

2.2.3. Polarize temel setler

Polarize temel setler orbitalerin büyüklüklerini değiştirme şansı verirken şeklini değiştirmezler. Polarize temel setler bu sınırlandırmayı da ortadan kaldırırlar. Örneğin izole bir hidrojen atomundaki elektron bulutu simetrik. Fakat hidrojen atomu bir molekül içindeyse elektronlar diğer çekirdeğe doğru çekilir. Böylece molekülündeki hidrojen atomunun 1s orbitalinin bir parça p karakteri taşıyabileceği göz ardı edilmemelidir. Benzer şekilde, polarize temel setler karbon atomlarına 'd' fonksiyonlarını, geçiş metallere 'f' orbitallerini ekler. Örneğin 6-31G(d) ağır atomlara 'd' fonksiyonlarının eklendiğini belirtir. Bu temel set 6-31G* olarak da bilinir ve orta büyüklükte sistemlerdeki hesaplamalar için çok kullanılır. Çok kullanılan bir başka temel set ise 6-31G(d,p) (6-31G**) dir. Bu temel set ağır atomlara 'd' fonksiyonlarını hidrojen atomlarına 'p' fonksiyonlarını ekler. Çoklu polarizasyon fonksiyonları içeren temel setler (High angular momentum temel setler) de vardır. Örneğin 6-31G(2d) temel seti her bir ağır atom başına bir yerine iki 'd' fonksiyonu ekler. 6-311++G(3df, 3pd) temel seti valans bölge fonksiyonlarının üç setini, hidrojen ve ağır atomlar üzerine diffuse fonksiyonlarını ve çoklu polarizasyon fonksiyonlarını (ağır atomlara 3d, 1f fonksiyonu ve hidrojen atomlarına 1d, 3p fonksiyonu) ekler.

2.2.4. Diffuse fonksiyonları içeren temel setler

Diffuse fonksiyonlu temel setler, genellikle elektronların çekirdekten uzak olduğu sistemler için (ortaklaşmamış elektronları olan moleküller, negatif yük içeren sistemler, uyarılmış durumdaki sistemler, radikaller, düşük iyonizasyon potansiyeline sahip sistemler vb.) önemlidir. Temel setlere diffuse fonksiyonların dahil edilmesi "+" işaretiyle gösterilir ve diffuse fonksiyonların eklendiğini ifade eder. Özellikle polarize temel setlere "diffuse" fonksiyonların dahil edilmesi "+" veya "++" işaretleriyle temsil edilir. "+" işareti hidrojen atomu dışında kalan ağır atomlar için diffuse fonksiyonlarının dahil edildiğini, "++" işareti ise hem ağır atomlar için hem de hidrojen atomu için

diffuse fonksiyonlarının dahil edildiğini gösterir. Bizim hesaplamalarımızda kullandığımız $6-31++G(d,p)$ ($6-31++G^{**}$) temel seti diffuse fonksiyonları içeren bir temel settir [53].

2.3. Çözücü Fazı Hesaplamalarında Kullanılan Yaklaşımlar

Şimdiye kadar anlatılan teorik bilgilerin hepsi gaz fazındaki sistemler için geçerlidir. Moleküler bir sistemin enerjisi ve diğer parametreleri gaz fazında ve çözücü fazında değişiklik gösterir. Hesaplamalı kimyada, çözücü fazında yapılan hesaplamalar kendi içinde uyumlu tepkime alanı (Self-Consistent Reaction Field, SCRF) yöntemleri olarak ifade edilir. Kimyasal olayların birçoğu, sıvı fazda gerçekleşir. Bu nedenle gaz fazında yapılan hesaplamalar yetersiz kalır.

Çözünen molekül ile çözücü arasındaki etkileşimleri hesaplamak için dört farklı "SCRF" yöntemi geliştirilmiştir. Bu dört tane SCRF yöntemi çözücüyü her yerde aynı olan dielektrik sabitine bağlı olarak tanımlar. Dielektrik sabitinin her yerde aynı olduğu sistem tepkime alanı olarak ifade edilir ve SCRF yöntemlerinde çözünen çözücü içinde bir boşluğa yerleştirilir. Bu yöntemlerde boşluk ve tepkime alanı farklı tanımlanmıştır.

Bu yöntemlerden birincisi yani en basit olanı "Onsager Tepkime Alan" yaklaşımıdır. Onsager yaklaşımında çözünenin, çözücü içerisinde yarıçapı a_0 olan küresel bir kovukta bulunduğu kabul edilir. Çözünen molekülünün dipolü çözücüde de bir dipol indükler ve sonra da çözücü dipol tarafından uygulanan elektriksel alan moleküler dipolle etkileserek net bir kararlılık sağlar. Bu model sınırlı sayıdaki model için geçerlidir ve dipol momenti sıfır olan moleküllerde herhangi bir etkileşim hesaplanamaz. Onsager modeli çok basit bir yaklaşımdır, nicel olarak doğru sonuçlar vermez. Genellikle büyük biyolojik moleküller için kullanılır.

İkincisi ise Tomasi ve çalışma arkadaşları tarafından önerilen "Polarized Continuum Model" (PCM) yaklaşımıdır. "PCM" yaklaşımı çözücü fazında yapılan hesaplamalarda en çok kullanılanıdır. Bu yaklaşım çözücü içinde molekülün kapladığı boşluğu birbirine kenetlenmiş atomik küreler olarak tanımlar. Çözücünün tepkime alanındaki polarizasyonu sayısal olarak ifade edilir. Bu yaklaşım çözünen molekül için bir moleküler yüzey tanımlar ve çözücü ile etkileşimini hesaplar. PCM yaklaşımı üzerine yeni yaklaşımlar kullanılarak farklı hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir ve çözücü dielektrik ortam ya da bir iletken olarak kabul edilir. Yani, hesaplama yapılırken çözücü molekülleri değil çözücünün dielektrik sabiti, yüzey gerilimi ve yoğunluğu gibi

özelliklerinin ortalama etkisi göz önüne alınır ve çözücü uç küreleri tanımlanır. Küreler çok küçük hayali uçlardır ve çözünenle bu uçların etkileşime girdikleri kabul edilir.

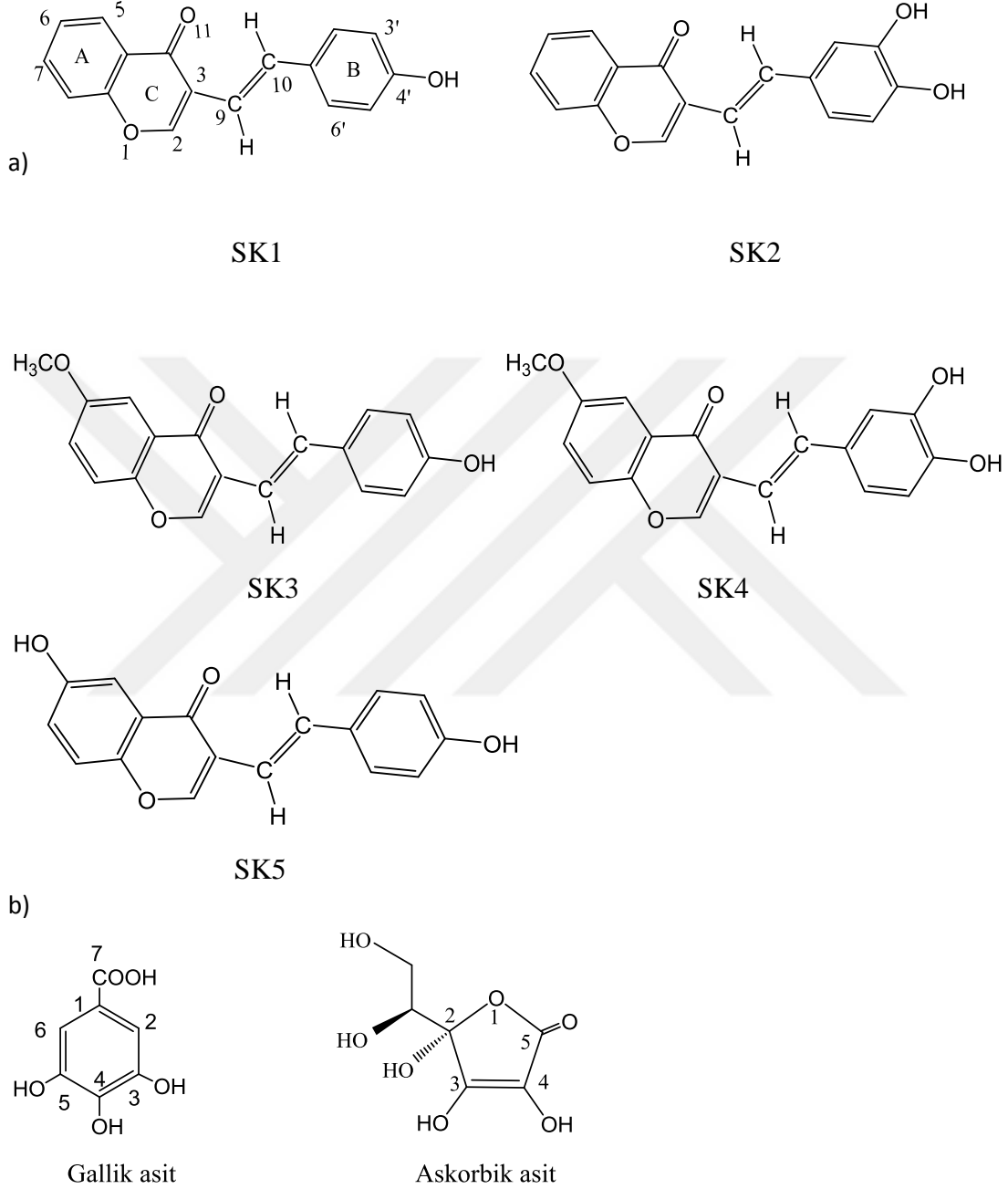
Üçüncüsü ise Foresman tarafından önerilen "Isodensity PCM" (IPCM) yaklaşımıdır. "IPCM" yaklaşımı çözücü içinde çözünen molekülünün kapladığı boşluğu molekülün eş yoğunluk yüzeyi olarak ifade eder. Eş yoğunluk tekrarlanan "SCF" (değişim) işlemleriyle belirlenir.

SCF işleminden sonra bulunan uygun eş yoğunluğa bağlı olarak belirlenen yoğunluk yüzeyi tepkime alanında çözünen molekülünün kapladığı boşluğa karşılık gelir ve bu boşluk kullanarak hesaplama gerçekleşir. SCF işlemi ile bulunan dalga fonksiyonu daha iyi bir eş yoğunluk yüzeyi bulmak için kullanılır ve SCF işlemi boşluğun şeklinin değişmediği duruma kadar devam eder.

Dördüncüsü ise "Self-Consistent Isodensity PCM" (SCIPCM) yaklaşımıdır. Bu yaklaşım IPCM'e benzer. IPCM yaklaşımı çözünen molekülün elektron yoğunluğunu hesaplar ve çözücü etkisi için sabit parametreler kullanır, bu yaklaşıma statik eş yoğunluk-PCM de denir. "SCIPCM" yaklaşımı ise aynı biçimde elektron yoğunluğunu hesaplar ve çözücünün çözünen molekül üzerindeki polarizasyon etkisini SCF yöntemini kullanarak hesaba dahil eder. Başka bir ifadeyle, SCIPCM yaklaşımında eş yüzey ve elektron yoğunluğunun birlikte kullanıldığı bir boşluk tanımlamıştır. SCIPCM çözünme enerjisini içine alan ve enerjiyi minimize eden elektron yoğunluğunu hesaba katar. Her iki metotta oldukça iyi sonuçlar vermelerine karşın hesaplama süreleri çok uzundur ve makromoleküller için kullanılması zordur. Bu zorluk son yıllarda mega bilgisayarların kurulduğu hesaplamalı kimya laboratuvarları sayesinde çözümlenerek makromoleküller için hesaplamalar gerçekleştirilmektedir.

3. BULGULAR

3.1. İncelenen Bileşiklerin Geometrik Yapıları ve Referans Bileşikler (Gallik Asit ve Askorbik Asit)



Şekil 3.1. İncelenen kromon türevleri ve referans bileşiklerin yapıları a) (1-5) ve b) referans bileşikler: gallik asit ve askorbik asit.

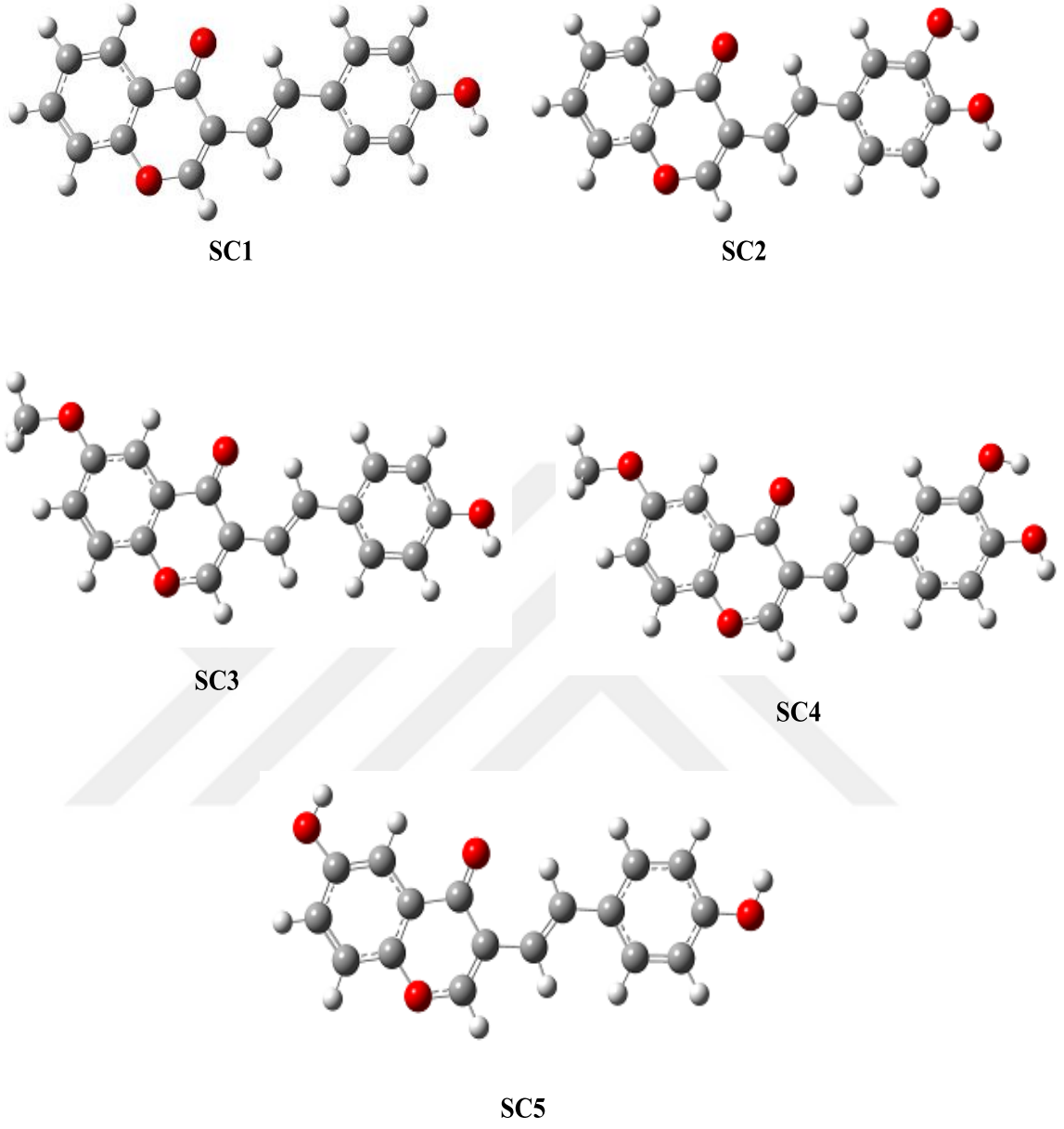
3-[(1E)-2-(4-hidroksi)etenil]-4H-1-benzopiran-4-on (SK1),

3-[(1E)-2-(3,4-dihidroksifenil)etenil]-4H-1benzopiran-4-on (SK2),

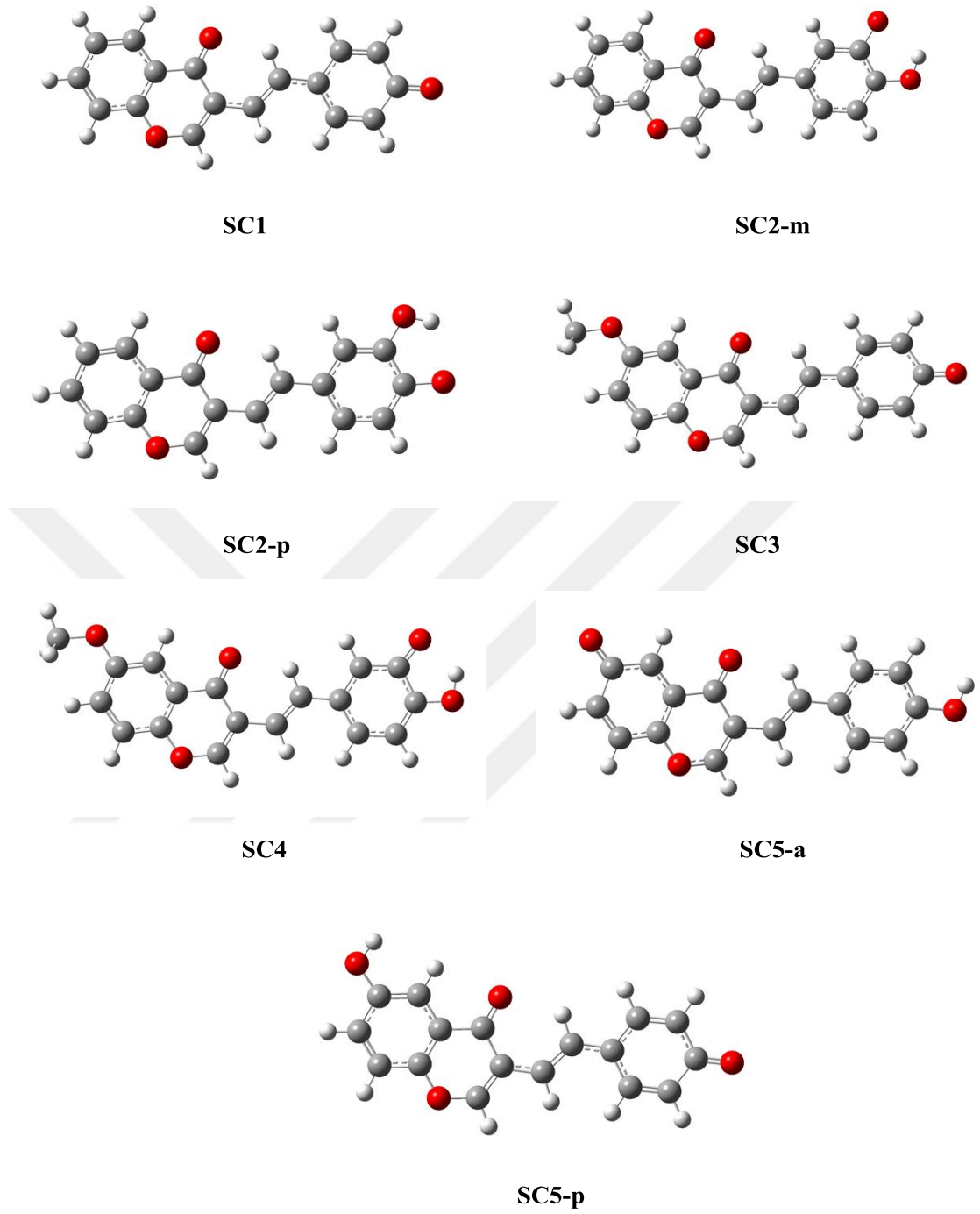
3-[(1E)-2-(4-hidroksifenil)-etenil]-6-metoksi-4H-1benzopiran-4-on (SK3),

3-[(1E)-2-(3,4-dihidroksifenil)-etenil]-6-metoksi-4H-1benzopiran-4-on (SK4),

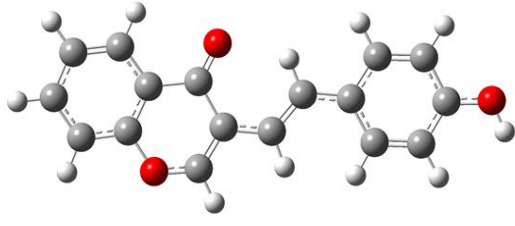
6-hidroksi-3-[(1E)-2-(4-hidroksifenil)-etenil]-4H-1benzopiran-4-on (SK5)



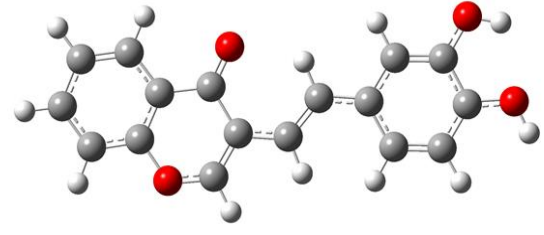
Şekil 3.2. İncelenen kromon türevlerinin gaz fazında optimize geometrileri.



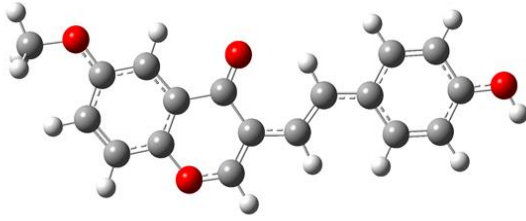
Şekil 3.3. İncelenen kromon türevlerinin anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



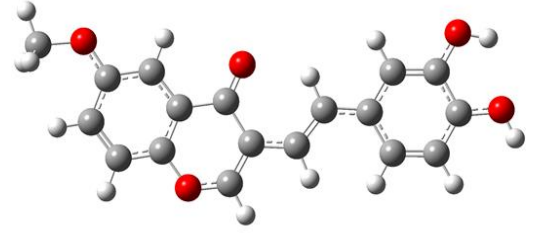
SC1



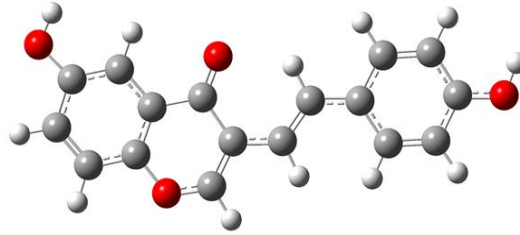
SC2



SC3

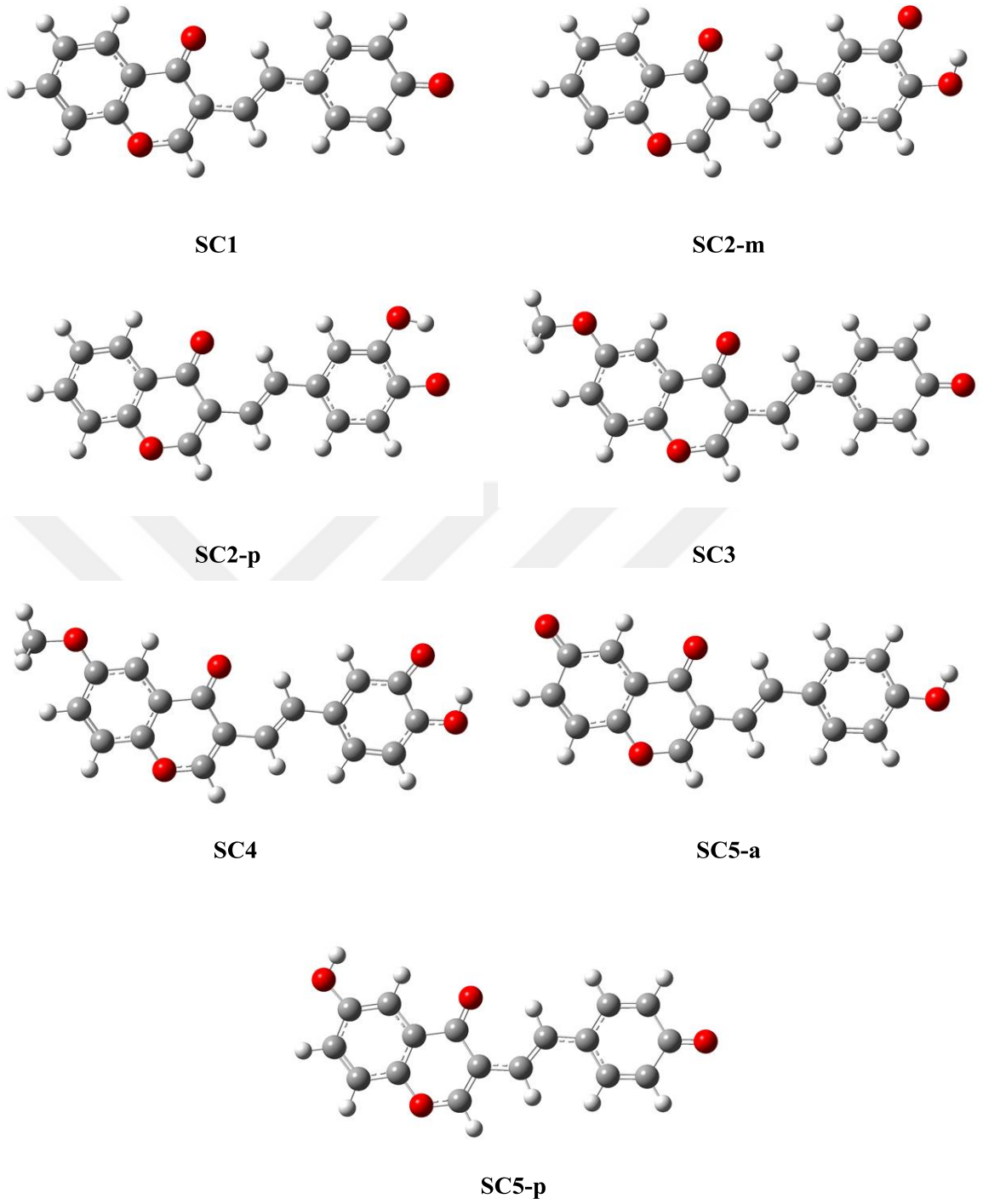


SC4



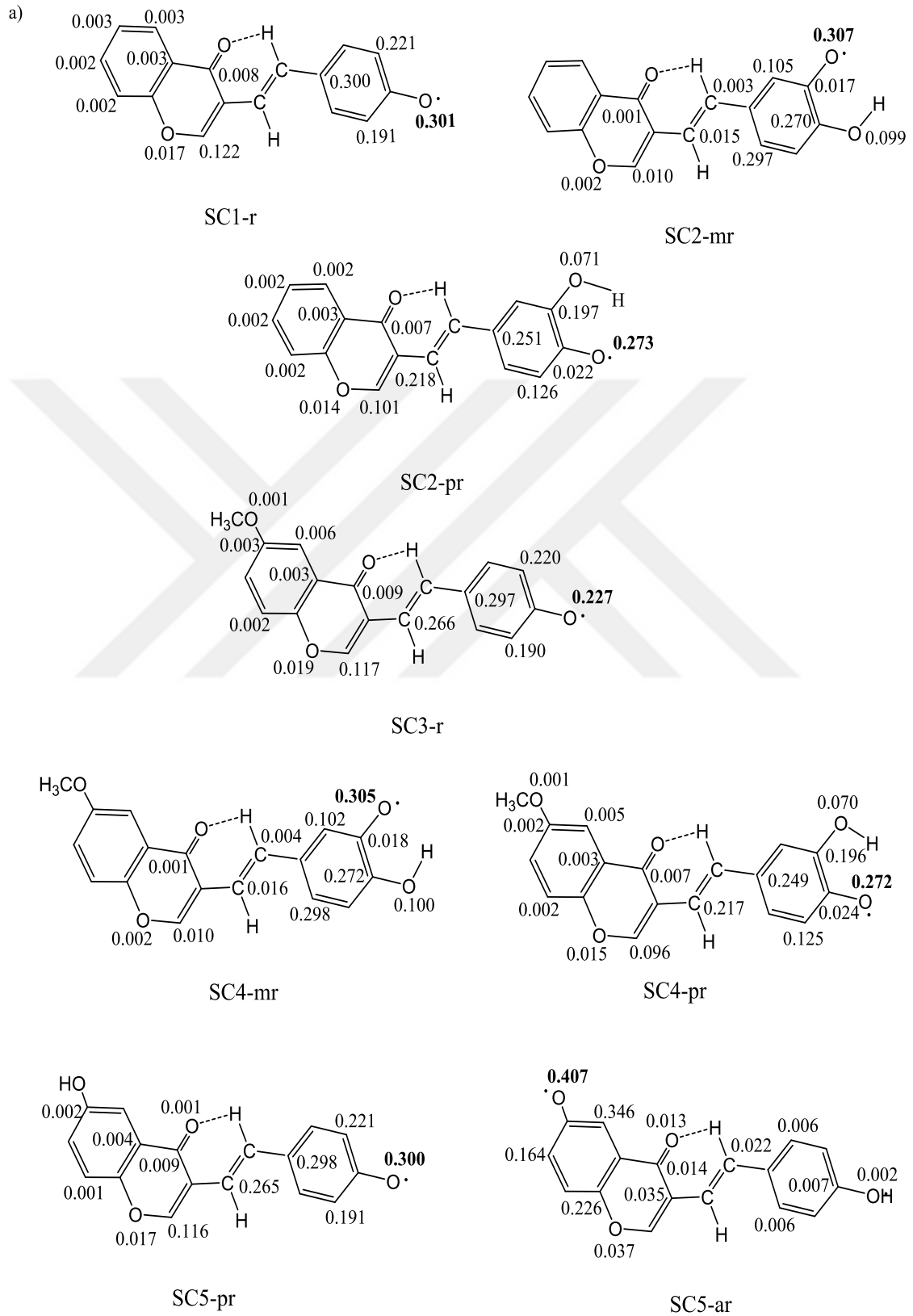
SC5

Şekil 3.4. İncelenen kromon türevlerinin kationlarının gaz fazında optimize geometrileri.



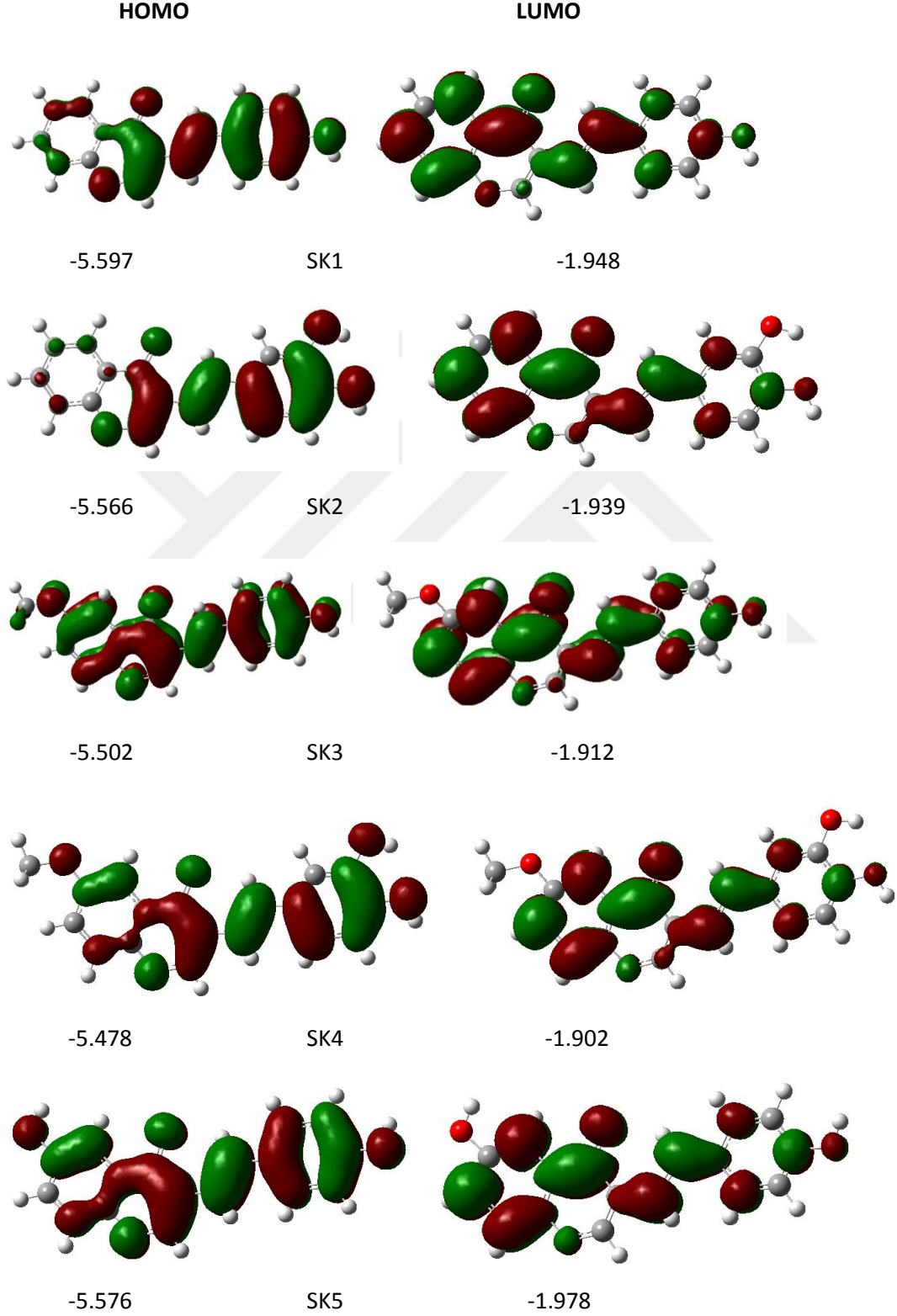
Şekil 3.5. İncelenen kromon türevlerinin radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.

3.2. İncelenen Moleküllerden Oluşan Fenoksi Radikallerine Ait Bulgular



Şekil 3.6. Kromon radikallerin gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan spin yoğunluk dağılımı.

3.3. Gaz Fazında Nötral Bileşiklerin HOMO ve LUMO Dağılımları



Şekil 3.7. SK1-5 moleküllerinin HOMO ve LUMO enerjileri (eV) ve dağılımları.

3.4. Gaz Fazında ve Çözücü Fazında Hesaplanan Fizikokimyasal Parametreler

Çizelge 3.1. SK1-5 ve referans bileşiklerinin gaz ve çözücü fazında B3LYP/6-311++G(2d.2p) seviyesindeki bağ ayrışma entalpi (BAE) değerleri

Bileşik	Radikal	Anyon	BAE (kcal/mol)		DPPH süpürme aktivitesi EC ₅₀ (mM) ^a
	ΔE kcal/mol	ΔE	Gaz	Su	
SK1					60
4'-OH	-	-	80.9	76.6	
SK2					17
3'-OH	3.76 (3.88)	4.65 (1.65)	76.3	74.3	
4'-OH	0.0	0.0	72.5	70.4	
SK3					78
4'-OH	-	-	80.6	77.0	
SK4					22
3'-OH	3.86 (3.95)	4.49 (1.57)	76.1	74.2	
4'-OH	0.0	0.0	72.2	70.2	
SK5					125
6-OH	5.95 (6.92)	0.24(1.38)	86.8	83.0	
4'-OH	0.0	0.0	80.9	76.2	
Askorbik asit					23
3-OH			81,8	77,6	
Gallik asit					-
3-OH			87.4	85.3	
4-OH			79.1	79.2	

^a Radikal süpürme aktivitesi, DPPH (1.1-difenil-2-pikrilhidrazil) yöntemine göre belirlendi [43]

Çizelge3.2. SK1-5 ve referans bileşiklerin B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan İP ve PAE değerleri

Bileşik	İP (kcal/mol)		PAE (kcal/mol)	
	Gaz	Su	Gaz	Su
SK1	159,554	101,268		
4'-OH			234,292	5,144
SK2	158,656	100,478		
3'-OH			230,605	3,669
4'-OH			226,836	-0,249
SK3	156,380	100,994		
4'-OH			237,175	5,878
SK4	155,598	99,757		
3'-OH			233,481	4,271
4'-OH			229,626	0,303
SK5	158,604	100,571		
6-OH			241,188	12,241
4'-OH			235,331	5,483
Askorbik asit	191,825	122,000		
3-OH			202,922	-14,568
Gallik asit				
3-OH	189.20	164.20	212.60	-6.30
4-OH			204.30	-12.40

Çizelge3.3. SK1-5 ve referans bileşiklerin B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan Pİ ve ETE değerleri

Bileşik	Pİ (kcal/mol)		ETE (kcal/mol)	
	Gaz	Su	Gaz	Su
SK1				
4'-OH	334,74	31,552	59,090	74,860
SK2				
3'-OH	331,454	28,378	57,795	75,768
4'-OH	326,900	26,719	58,582	73,508
SK3				
4'-OH	336,856	32,363	56,686	74,509
SK4				
3'-OH	332,383	28,472	56,685	75,557
4'-OH	327,966	26,887	57,247	73,173
SK5				
6-OH	336,158	30,986	63,622	81,825
4'-OH	335,852	32,231	58,070	73,823
Askorbik asit				
3-OH	328,977	20,982	65,758	86,449
Gallik asit				
3-OH	329.00	25.50	72.90	87.10
4-OH	329.10	23.40	64.5	83.10

Çizelge3.4. Gaz ve su fazında SK1-5 molekül, iyon ve radikalik yapılarının B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan enoji değerleri

Gaz				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
SK1	-880.96	-880.32	-880,41	-880.71
SK2	-956.208	m -955.579 P -955.585	m -955,668 P -955,676	-955.957
SK3	-995.516	-994.880	-994,969	-995.270
SK4	-1070.766	m -1070.138 P -1070.144	m-1070,225 P -1070,232	-1070.520
SK5	-956,208	a -955,561 P -955,571	a -955,661 P -955,661	-955,957
Su				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
SK1	-880.973	-880.338	-880,493	-880.773
SK2	-956.224	m -955.594 p -955.601	m -955.753 p -955.755	-956.026
SK3	-995,532	-994.900	-995.056	-995.335
SK4	-1070,784	m -1070.155 p -1070.161	m -1070.313 p -1070.316	-1070.588
SK5	-956,225	a -955,579 p -955,590	a -955,748 p -955,745	-956,026

Çizelge3.5. SK1-5 bileşiklerinin gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri

Bileşikler	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	$iP=-E_{HOMO}$	$Ei=-E_{LUMO}$	$\eta=(I-A)/2$	$\sigma=1/\eta$	$\chi=(I+A)/2$
SK1	-0,205	-0,071	-5,596	-1,948	5,597	1,948	1,824	0,548	3,772
SK2	-0,204	-0,071	-5,566	-1,939	5,566	1,939	1,813	0,551	3,752
SK3	-0,202	-0,070	-5,502	-1,912	5,501	1,912	1,795	0,557	3,707
SK4	-0,201	-0,069	-5,478	-1,902	5,478	1,902	1,788	0,559	3,690
SK5	-0,204	-0,072	-5,576	-1,978	5,576	1,978	1,799	0,556	3,777

Çizelge3.6. SK1-5 bileşiklerinin su fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan kuantum kimyasal parametreleri

Bileşikler	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	$iP=-E_{HOMO}$	$Ei=-E_{LUMO}$	$\eta=(I-A)/2$	$\sigma=1/\eta$	$\chi=(I+A)/2$
SK1	-0,211	-0,076	-5,730	-2,066	5,730	2,066	1,832	0,546	3,898
SK2	-0,209	-0,076	-5,694	-2,070	5,694	2,070	1,812	0,552	3,882
SK3	-0,209	-0,076	-5,689	-2,082	5,689	2,082	1,804	0,554	3,886
SK4	-0,207	-0,077	-5,659	-2,086	5,659	2,086	1,786	0,560	3,872
SK5	-0,210	-0,076	-5,709	-2,081	5,709	2,080	1,814	0,551	3,894

Çizelge 3.7. SK1-5 bileşiklerinin gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan geometrik parametreleri*

	r(C ₃ -C ₉)	r(C ₉ -C ₁₀)	r(C ₁ '-C ₁₀)	r(C ₃ '-O)	r(C ₄ '-O)	r(C ₆ -O)	r(O....H)	τ(C ₂ C ₃ C ₉ C ₁₀)	τ(C ₉ C ₁₀ C ₁ 'C ₂ ')
Nötr									
SK1	1.457	1.345	1.463	-	1.368	-	2.215	179.961	-179.980
SK2	1.457	1.344	1.464	1.364	1.377	-	2.213	-179.987	-179.997
SK3	1.457	1.345	1.463	-	1.369	1.363	2.213	-179.971	-179.984
SK4	1.457	1.344	1.464	1.365	1.378	1.363	2.219	179.999	179.966
SK5	1.457	1.345	1.462	-	1.368	1.367	2.219	-179.999	-179.998
Radikal									
SK1									
4'-OH	1.447	1.362	1.432	-	1.242	-	-	-179.998	-179.999
SK2									
3'-OH	1.456	1.346	1.460	1.253	1.329	-	2.003	-179.998	-179.998
4'-OH	1.449	1.358	1.439	1.337	1.247	-	2.031	-179.999	-179.999
SK3									
4'-OH	1.446	1.363	1.431	-	1.243	1.360	-	-179.999	-179.997
SK4									
3'-OH	1.455	1.346	1.460	1.253	1.329	1.361	2.002	179.998	179.985
4'-OH	1.449	1.358	1.439	1.337	1.247	1.360	2.029	179.998	179.990
SK5									
6-OH	1.454	1.346	1.460	-	1.366	1.251	-	-179.999	0.0011
4'-OH	1.447	1.362	1.432	-	1.243	1.365	-	-180.000	0.000
Katyon									
SK1	1.42008	1.384	1.417	-	1.332	-	2.149	-179.999	-179.999
SK2	1.42304	1.380	1.423	1.341	1.339	-	2.148	180.000	-179.999
SK3	1.42051	1.382	1.420	-	1.334	1.343	2.154	179.999	-179.999
SK4	1.42311	1.378	1.425	1.342	1.341	1.344	2.158	-179.999	-180.000
SK5	1.42027	1.383	1.418	-	1.332	1.351	2.162	-180.000	180.000

Anyon	r(C ₃ -C ₉)	r(C ₉ -C ₁₀)	r(C ₁ '-C ₁₀)	r(C ₃ '-O)	r(C ₄ '-O)	r(C ₆ -O)	r(O....H)	τ(C ₂ C ₃ C ₉ C ₁₀)	τ(C ₉ C ₁₀ C ₁ 'C ₂ ')
SK1									
4'-OH	1.443	1.366	1.426	-	1.256	-	2.446	12.984	2.984
SK2									
3'-OH	1.453	1.354	1.449	1.285	1.357	-	1.844	21.991	5.814
4'-OH	1.445	1.364	1.431	1.367	1.271	-	1.930	15.232	4.119
SK3									
4'-OH	1.445	1.366	1.427	-	1.256	1.375	-	15.129	3.491
SK4									
3'-OH	1.454	1.353	1.450	1.286	1.358	1.373	1.845	-22.945	-6.164
4'-OH	1.446	1.363	1.432	1.368	1.272	1.375	1.927	-17.606	-5.202
SK5									
6-OH	1.441	1.368	1.429		1.257	1.378	2.257	180.000	180.000
4'-OH	1.453	1.347	1.463		1.379	1.261	2.205	179.998	-179.998

*Bağ uzunlukarı Å, bağ açıları ° birimindedir

Çizelge 3.8. SK1-5 bileşiklerinin su fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan geometrik parametreleri*

	$r(C_3-C_9)$	$r(C_9-C_{10})$	$r(C_1'-C_{10})$	$r(C_3'-O)$	$r(C_4'-O)$	$r(C_6-O)$	$r(O\dots H)$	$\tau(C_2C_3C_9C_{10})$	$\tau(C_9C_{10}C_1'C_2')$
Nötr									
SK1	1.459	1.346	1.464	-	1.368	-	2.248	-179.999	-179.994
SK2	1.459	1.345	1.465	1.368	1.371	-	2.242	179.999	179.999
SK3	1.459	1.346	1.464	-	1.368	1.361	2.242	-179.989	-179.972
SK4	1.459	1.345	1.466	1.368	1.371	1.361	2.248	179.999	179.981
SK5	1.459	1.346	1.464	-	1.367	-	2.246	-180.000	-179.999
Radikal									
SK1									
4'-OH	1.444	1.366	1.428		1.252		2.233	-179.999	-179.999
SK2									
3'-OH	1.455	1.348	1.458	1.259	1.330		2.235	179.999	-179.999
4'-OH	1.447	1.361	1.437	1.343	1.254		2.229	-180.000	-180.000
SK3									
4'-OH	1.443	1.366	1.428		1.252	1.359	2.228	-180.000	-179.999
SK4									
3'-OH	1.455	1.348	1.458	1.259	1.330	1.360	2.238	179.999	179.995
4'-OH	1.447	1.361	1.436	1.343	1.255	1.359	2.233	180.000	179.998
SK5									
6-OH	1.458	1.354	1.463		1.368	1.259	2.207	-179.998	-179.997
4'-OH	1.451	1.369	1.437		1.250	1.367	2.207	179.999	-179.999

	r(C ₃ -C ₉)	r(C ₉ -C ₁₀)	r(C ₁ '-C ₁₀)	r(C ₃ '-O)	r(C ₄ '-O)	r(C ₆ -O)	r(O....H)	τ(C ₂ C ₃ C ₉ C ₁₀)	τ(C ₉ C ₁₀ C ₁ 'C ₂ ')
Katyon									
SK1	1.422	1.383	1.416	-	1.332	-	2.206	-180.000	0.000
SK2	1.422	1.377	1.422	1.346	1.332	-	2.205	-179.999	-180.000
SK3	1.422	1.382	1.417	-	1.334	1.354	2.201	179.999	179.999
SK4	1.426	1.377	1.422	1.347	1.334	1.354	2.210	-180.000	179.999
SK5	1.426	1.389	1.424	-	1.336	1.353	2.155	180.00	-180.000
Anyon									
SK1									
4'-OH	1.456	1.354	1.413	-	1.282	-	2.251	180.000	180.000
SK2									
3'-OH	1.459	1.348	1.465	1.30112	1.370	-	2.250	-179.999	-179.999
4'-OH	1.456	1.353	1.454	1.37404	1.293	-	2.245	179.999	180.000
SK3									
4'-OH	1.457	1.354	1.451	-	1.282	1.363	2.244	-179.999	-179.999
SK4									
3'-OH	1.459	1.348	1.465	1.30112	1.371	1.362	2.258	-179.999	179.992
4'-OH	1.457	1.352	1.455	1.37401	1.293	1.363	2.250	180.000	179.998
SK5									
6-OH	1.457	1.354	1.466	-	1.381	1.268	2.199	179.998	-179.997
4'-OH	1.448	1.374	1.434	-	1.264	1.379	2.255	179.999	-179.999

*Bağ uzunlukarı Å, bağ açıları ° birimindedir

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Polifenolik bileşiklerin farklı hidroksi gruplarının davranışı bileşiğin geometrisi ve komşu gruplar tarafından büyük ölçüde etkilendiği bilinmektedir. İncelenen kromon türevlerinin geometrisi ve konformasyonları antioksidan aktivitelerini anlamak açısından büyük öneme sahiptir. İncelenen bileşikler ve onların radikalik, katyonik ve anyonik türlerinin detaylı konformasyon analizi yapıldıktan sonra en kararlı konformerler gaz fazında ve sulu ortamda B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde optimize edilmiştir. Şekil 3.2 de görüldüğü gibi tüm yapılar düzlemseldir. Bu yapılardan SK2 ve SK4 yapılarında molekül içi hidrojen bağının yapıya ekstra kararlılık sağlayacağı da açıkça anlaşılmaktadır. Çünkü bağ sayısı ile kararlılık arasında bir ilişki vardır. Bağ sayısı arttıkça kararlılık artar. Dolayısıyla hidrojen bağı az da olsa toplam bağ sayısını artıracığından, aynı molekül için molekül içi hidrojen bağına sahip yapı, olmayana göre daha kararlıdır.

4.1. Bağ Ayrışma Entalpisi (BAE) ve Spin Yoğunluğu

BAE, hidrojen atomu transfer mekanizması ile ilgili önemli bir parametredir. Fenolik bileşiklerde O-H bağlarının BAE'leri radikal temizleme etkinlik mekanizması konusunda bilgilenecek için spesifik öneme sahiptir. Çünkü zayıf O-H bağı daha hızlı tepkime ve daha yüksek antioksidan aktivite demektir. Çizelge 3.1'de görüldüğü gibi SK2, SK4 ve SK5 de 4'-OH en düşük BAE değerine sahiptir. Gaz fazında en düşük BAE değerlerine göre sıralama $SK4 < SK2 < SK3 < SK1=SK5$ şeklindedir. Hemen hemen aynı sıralama su fazında da geçerlidir. Su fazında BAE eğilimi benzer olsa da su ortamının BAE değerlerinin azalttığı görülmektedir. Buna göre, su ortamında sözü edilen bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin artacağı beklenmektedir. Ayrıca BAE değerlerine göre SK2 ve SK4'ün antioksidan özelliğinin standart bileşik olan askorbik asit ve gallik asitten daha iyi olacağı görülür.

BAE değerleri arasında farkları açıklamak için, radikallerin spin yoğunlukları dağılımı da değerlendirilmelidir. Radikallerdeki daha delokalize spin yoğunluğu, radikalın daha kolay oluşmasına neden olur. Çizelge 1 de incelenen kromon türevlerinin bir hidrojen atomu koparılmasıyla oluşan radikallerinin enerji farkları (ΔE) verilmiştir. Görüldüğü üzere SK2, SK4 ve SK5 yapılarının 4'-OH konumlarından oluşan radikaller daha kararlıdır. Bu sonuç spin yoğunlukları ile açıklanabilir. Şekil 3.6'da görüldüğü gibi SK2-pr ve SK2-mr radikallerinin oksijen atomu üzerindeki spin yoğunluğu sırasıyla

0.273, 0.307 değerlerini alır. Ayrıca bu radikallerin Çizelge 3.7 de verilen geometrik parametreleri de SK2-pr yapısındaki tek elektronun, yapı içine daha fazla delokalize olduğunu gösterir. SK2-pr radikalinde(4'-OH) C9=C10 ikili bağı, SK2-mr radikalindekinden 0.01 Å daha uzundur. SK4-pr ve SK4-mr radikallerinde oksijen üzerindeki spin yoğunlukları da BAE değerleri arasındaki farkı destekler niteliğindedir. Spin yoğunlukları sırasıyla 0.272 ve 0.305 dir, BAE değerleri arasındaki fark ise 4 kcal/mol dür. C9=C10 ikili bağ uzunluğu ise SK4-pr yapısında 0.02 Å daha uzundur. Bu da delokalizasyonun daha güçlü olduğunu gösterir. SK1 ve SK5 yapılarından oluşan radikaller incelendiğinde, SK1-r ve SK5-pr yapılarında spin yoğunlukları 0.01 farkla eşittir. Gaz fazında BAE değerleri de eşit ve 80.9 kcal/mol dür. Bu durumda SK5-pr yapısındaki 6 konumuna bağlı hidroksil grubunun BAE üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde SK1-r ve SK3-r yapılarında spin yoğunlukları sırasıyla 0.301 ve 0.227 dir. BAE değerleri arasındaki fark ise sadece 0.3 kcal/mol dür. Bu durumda C6 konumuna bağlanan metoksi grubunun BAE üzerine etkisi oldukça azdır. Ayrıca SK5 yapısındaki iki konumda (C6-OH ve C4'-OH) oluşan radikaller arasındaki enerji farkı da gaz fazında 5.95 kcal/mol fazda ise 6.92 kcal/mol'dür. Burada da daha delokalize spin yoğunluğunun radikali daha kararlı kıldığı açıktır ve bu da BAE değerlerine yansımıştır (BAE değerleri arasındaki fark gaz fazında 5.9 kcal/mol dür). Hem gaz hem de su fazındaki BAE değerleri incelendiğinde, SK2 ve SK4 yapılarının BAE değerlerinin diğer yapılarınkine göre daha düşük olduğu görülür. Bu sonuç, onların diğerlerine oranla daha etkin antioksidan olduğunun bir göstergesidir ve deneysel EC₅₀ değerleri ile uyumludur [36]. Su fazında BAE değerleri 1.9-4.7 kcal/mol aralığında bir düşüş gösterir. Bu gözlem, çözücü polarlığı arttıkça zayıflayan molekül içi hidrojen bağlarına atfedilebilir. Gerçekte polar çözücüler, yük ayrımını kolaylaştırırlar.

Çizelge3.1'de BAE değerleri incelendiğinde, SK2 ve SK4 bileşiklerde oluşan molekül içi hidrojen bağlarının BAE değerleri üzerine etkisi açıkça görülebilir. SK1 ve SK2 yapılarında 4'OH BAE değerleri karşılaştırıldığında, SK2 yapısında orto dihidroksi yapısından dolayı oluşan molekül içi hidrojen bağı, BAE değerlerini gaz fazında 8.4, su fazında ise 6.2 kcal/mol kadar düşmesine neden olmuştur. Aynı durum SK3 ve SK4 yapılarındaki 4' OH BAE değerlerinde de göze çarpar. SK4 yapısındaki molekül içi hidrojen bağının oluşması, 4' OH BAE değerini gaz fazında 8.4, su fazında 6.8 kcal/mol kadar düşürmüştür.

Çizelge 3.1 incelendiğinde, özellikle SK2 ve SK4 yapılarına ait BAE değerleri askorbik asit ve gallik asitin aynı teori düzeyinde hesaplanan değerlerinden daha düşüktür. Bu sonucun deneysel değerlerle uyumlu olduğu görülmektedir.

4.2. İyonlaşma Potansiyeli (İP) ve Proton Ayrışma Entalpisi (PAE)

İncelenen moleküllerin ve onların radikallerinin, hesaplanan İP ve PAE değerleri Çizelge 3.2’de verilmiştir. İP değeri azaldıkça antioksidan özellik artar. Çalışılan fazlarda İP nin en düşük İP değeri SK4 için bulunmuştur. Bu, SK4’ ün elektron verme kabiliyetinin en güçlü olduğunu gösterir. Gaz fazında İP sıralaması, SK1 > SK2 > SK5 > SK3 > SK4 şeklindedir. Bileşiklerin tamamının İP değerleri askorbikasitinkinden daha düşüktür. Bu durum, kromon türevlerinin askorbik asitten daha aktif antioksidan olacağını gösterebilir. Ortamın polaritesinin artması İP değerlerini düşürmüştür hatta sıralama da küçük farklar oluşturmuştur. Su fazında İP sıralaması ise SK1 > SK3 > SK5 > SK2 > SK4 şeklindedir. Görüldüğü gibi su fazında SK2 ve SK4 yapılarının elektron verme kabiliyeti diğerlerinden daha fazladır. Çözücü polarlığının artışı, İP değerlerinde önemli bir düşüşe neden olur. Örneğin SK4 İP değeri, gaz fazından su fazına geçildiğinde 155.60 kcal/mol den 99.76 kcal/mol e düşer. Katyon radikaller yüklü olduklarından çözücü polarlığına karşı oldukça hassasdırlar. Bu sonuç polar ortamda elektron transferinin daha kolay olabileceğini gösterir.

Çizelge 2’den görüleceği gibi, SK2, SK4 ve SK5 için PAE sıralaması, hem gaz hem de su fazında sırasıyla 4’OH <3’-OH, 4’OH <3’-OH, ve 4’OH <6-OH şeklindedir. Bu eğilim BAE değerlerindeki ile aynıdır. Çünkü SET-PT mekanizmasının ikinci adımı fenoksi radikal oluşumu ile sonuçlanır. İncelenen yapıların PAE değerleriyle referans bileşiklerinki karşılaştırıldığında, SK ların proton ayrışma yeteneğinin askorbikasit ve gallik asitten hafifçe zayıf olduğu görülür.

4.3. Proton İlgisi (Pİ) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)

SPLET mekanizmasına göre fenolik OH gruplarının deprotonlanması ve elektron transfer eğilimi Pİ ve ETE parametreleriyle değerlendirilmiştir. İncelenen moleküllerde her bir fenolik konum için hesaplanan Pİ ve ETE değerleri Çizelge 3,3’te verilmiştir. Pİ değerleri incelendiğinde, özellikle orto-dihidroksi yapısı taşıyan SK2 ve SK4 yapılarında 4’OH Pİ değerlerinin daha düşük olduğu görülür. SK1 ve SK2 yapılarında 4’OH Pİ değerleri karşılaştırıldığında, orto-dihidroksi yapısına sahip SK2 yapısındaki Pİ değerinin SK1 yapısındakine oranla 7.84 kcal/mol daha düşük enerjilidir. SK3

ve SK4 yapılarında 4'OH Pİ değerleri arasındaki fark ise 8.89 kcal/mol dır. Anyonların optimize yapıları Şekil 3.3 de verilmiştir. Şekil 3.3 de görüldüğü üzere SK2 ve SK4 yapılarında 4'OH anyonundaki eksi yüklü oksijen atomu ile komşu hidroksil grubunun hidrojeni arasında oluşan hidrojen bağları anyonların kararlılığına katkı sağlamaktadır.

PAE değerlerine benzer şekilde Pİ değerleri de çözücü ortamında önemli ölçüde düşüktür. Bunun nedeni protonun yüksek solvasyon entalpisine sahip olmasıdır. Gaz fazı ve su fazındaki Pİ ların farkları en düşük ve en yüksek sırasıyla 300,18 ve 305,17 kcal/mol civarındadır. Bu da polar çözücünün deprotonlanma sürecini kolaylaştırdığı anlamına gelir. Gaz fazında ve suda SK2 ve SK4 de en düşük Pİ lar askorbikasit ve gallik asitinkinden daha düşüktür. Bu da bu bileşiklerde fenolik OH gruplarının deprotonlanmasının askorbikasit ve gallik asitten daha kolay oluşu anlamına gelir.

Çizelge3.3 de en düşük ETE değerleri gaz fazında SK4<SK3<SK2<SK5<SK1 ve suda SK5<SK4<SK2<SK3<SK1 sıralamasına sahiptir. Çözücü içinde, ETE değerleri gaz fazı değerlerinde daha büyüktür. Gaz fazında ve suda ETE ler arasındaki fark 14.92-18.88 kcal/mol aralığındadır.

Anyon türlerinin hesaplanmış ETE değerleri her iki ortamda da nötral türlerinkinden (İP) önemli oranda düşüktür. Bununla birlikte, anyonlardan elektron transferinin nötral bileşiklere oranla daha kolay olduğu söylenebilir. Ayrıca çözücü içinde tüm ETE değerleri gaz fazındakilere oranla daha yüksektir. Çözücü ortamında tüm ETE değerleri Pİ değerlerinden daha yüksek gaz fazında ise daha düşüktür.

Çizelge 3.1-3.3 incelendiğinde, gaz fazında hesaplanan İP ve Pİ değerleri BAE değerlerinden oldukça yüksektir. Bu nedenle HAT gaz fazında termodinamik olarak tercih edilen proses olacaktır. Suda Pİ değerleri BAE ve İP değerlerinden oldukça düşük değerler alır. Bu sonuç da su fazında SPLET mekanizmasının termodinamik açıdan en tercih edilen yol olacağını gösterir. Yine de bu üç mekanizmanın (HAT, ET-PT ve SPLET) rölatif önemi sadece mikro düzeyde bir çevre dikkate alınarak belirlenemez, tepkimeye giren radikallerin özelliklerine de bağlıdır.

4.4. Cephe Orbital Analizi

Gaz fazında B3LYP/6-311++G(2d,2p) düzeyinde hesaplanan cephe orbitalleri ve enerjileri Şekil 3.7'de verilmiştir. HOMO'nun dağılımı ve enerjisi, fenolik antioksidanların antioksidan potansiyelini açıklamak için önemli bir parametredir.

Molekülün elektron verme kapasitesi HOMO'nun enerji değerlerine bakılarak öngörülebilir. En yüksek dolu moleküler orbital (E_{HOMO}) ve en düşük boş moleküler orbital (E_{LUMO}) enerjilerinin yanı sıra HOMO ve LUMO (ΔE) arasındaki enerji farkının değeri kararlılık ve reaktivite açısından çok önemli bir rol oynar. Moleküllerin E_{HOMO} enerjileri molekülün elektron verme kabiliyetini sergiler. Öte yandan, E_{LUMO} , bileşiğin elektron alma kabiliyetini karakterize eder. İP ve Eİ Koopman teorisine göre HOMO ve LUMO enerjileri ile ilişkilendirilen İP, Eİ, sertlik yumuşaklık ve elektronegatiflik Çizelge 3.5 ve 3.6 da verilmiştir.

Koopman teorisine göre iyonlaşma potansiyeli, HOMO enerjisine ($\text{İP} = -E_{\text{HOMO}}$) bağlıdır. Bu şekilde belirlenen İP sıralaması hem gaz fazında hem de suda $\text{SK1} > \text{SK5} > \text{SK2} > \text{SK3} > \text{SK4}$ (Çizelge 3.5 ve 3.6) şeklindedir. Bu sıralama moleküllerden elektron çıkarılması tepkimesinin entalpisi olarak hesaplanan İP sıralaması ile neredeyse aynıdır. Her iki yöntemle belirlenen İP değerlerine göre de SK1 ve SK5 İP değerlerinin diğerlerinden daha yüksek olduğu ve SK4 İP değerinin ise en düşük olduğu açıktır.

Sertlik (η), bir atomun veya molekülün yük transferine direncinin bir ölçüsüdür ve Koopman teorisine göre $(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2$ şeklinde tahmin edilebilir. Sert bir molekül büyük ΔE ($E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) farkına sahiptir ve reaktivitesi düşüktür. Yumuşaklık ise sertliğin tersi olarak ifade edilir. Yumuşak molekülün ΔE ($E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) farkı küçüktür, daha reaktiftir yani bir alıcıya daha kolay elektron verebilir. Elektron verme kolaylığı elektronegatiflik ile de ilişkilendirilebilir. Çizelge 3.5 ve 3.6 de, incelenen bileşiklere ait sertlik ve yumuşaklık değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. SK4 molekülünün yumuşaklık değeri diğerlerinden daha yüksek ve elektronegatiflik değeri ise en düşüktür. SK4 incelenen bileşikler arasında elektron verme kapasitesi en büyük olandır. SK4'ün elektron vererek radikal söndürme (antioksidan) aktivitesinin diğerlerine oranla daha yüksek olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu sonuç deneysel sonuçlarla da örtüşmektedir.

SONUÇLAR

Yapılan bu çalışmada elde edilen başlıca sonuçlar şunlardır;

1. Hem gaz hem de su fazındaki BAE değerleri incelendiğinde, SK2 ve SK4 yapılarının BAE değerlerinin diğer yapılarınkine göre daha düşük olduğu görülür. Bu yapılarda B halkasındaki orto-dihidroksi yapısından dolayı oluşan molekül içi hidrojen bağlarının BAE değerleri üzerine etkisi açıktır. Ayrıca, SK2 ve SK4 yapılarına ait BAE değerleri askorbik asit ve gallik asitin aynı teori düzeyinde hesaplanan değerlerinden daha düşüktür. Bu sonuçlar, onların diğerlerine oranla daha etkin antioksidan olduğunun bir göstergesidir ve deneysel EC₅₀ değerleri ile uyumludur [36].
2. Gaz fazında İP sıralaması, SK1 > SK2 > SK5 > SK3 > SK4 şeklindedir. Bileşiklerin tamamının İP değerleri askorbikasitinkinden daha düşüktür. Bu durum, kromon türevlerinin askorbik asitten daha aktif antioksidan olacağını gösterebilir. Çözücü polarlığının artışı, İP değerlerinde önemli bir düşüğe neden olur. Katyon radikaller yüklü olduklarından çözücü polarlığına karşı oldukça hassasdırlar. Bu sonuç polar ortamda elektron transferinin daha kolay olabileceğini gösterir.
3. SK2, SK4 ve SK5 için PAE sıralaması hem gaz hem de su fazında sırasıyla 4'OH < 3'-OH, 4'OH < 3'-OH, ve 4'OH < 6-OH şeklindedir. Bu eğilim BAE değerlerindeki ile aynıdır. Çünkü SET-PT mekanizmasının ikinci adımı fenoksi radikal oluşumu ile sonuçlanır. İncelenen yapıların PAE değerleriyle referans bileşiklerinki karşılaştırıldığında, SK ların proton ayrışma yeteneğinin askorbikasit ve gallik asitten hafifçe zayıf olduğu görülür.
4. Pİ değerleri incelendiğinde, özellikle orto-dihidroksi yapısı taşıyan SK2 ve SK4 yapılarında 4'OH Pİ değerlerinin daha düşük olduğu görülür. SK2 ve SK4 yapılarında 4'OH anyonundaki eksi yüklü oksijen atomu ile komşu hidroksil grubunun hidrojeni arasında oluşan hidrojen bağları anyonların kararlılığına katkı sağlamaktadır.
5. En düşük ETE değerleri gaz fazında SK4 < SK3 < SK2 < SK5 < SK1 sıralamasına sahiptir. Çözücü içinde, ETE değerleri gaz fazı değerlerinde daha büyüktür. Gaz fazında ve suda ETE'ler arasındaki fark 14.92-18.88 kcal/mol aralığındadır.

Anyon türlerinin hesaplanmış ETE değerleri her iki ortamda da nötral türlerinkinden (İP) önemli oranda düşüktür. Bununla birlikte, anyonlardan elektron transferinin nötral bileşiklere oranla daha kolay olduğu söylenebilir.

6. Gaz fazında hesaplanan İP ve Pİ değerleri BAE değerlerinden oldukça yüksektir. Bu nedenle HAT gaz fazında termodinamik olarak tercih edilen proses olacaktır. Suda Pİ değerleri BAE ve İP değerlerinden oldukça düşük değerler alır. Bu sonuç da su fazında SPLET mekanizmasının termodinamik açıdan en tercih edilen yol olacağını gösterir. Yine de bu üç mekanizmanın (HAT, ET-PT ve SPLET) rölatif önemi sadece mikro düzeyde bir çevre dikkate alınarak belirlenemez, tepkimeye giren radikallerin özelliklerine de bağlıdır.
7. İncelenen bileşiklerin, Koopman teorisine göre cephe orbital enerjilerinden hesaplanan sertlik ve yumuşaklık değerleri birbirine oldukça yakındır. SK4 molekülünün yumuşaklık değeri diğerlerinden daha yüksek ve elektronegatiflik değeri ise en düşüktür. SK4 incelenen bileşikler arasında elektron verme kapasitesi en büyük olandır. SK4'ün elektron vererek radikal söndürme (antioksidan) aktivitesinin diğerlerine oranla daha yüksek olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu sonuç deneysel sonuçlarla da örtüşmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Halliwell, B., & Gutteridge, J. M.** (2015). Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, USA.
- [2] **Boyd, N. F., & McGuire, V.** (1991). The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk. *Free Radical Biology and Medicine*, 10(3-4), 185-190.
- [3] **Nelson, R. L.** (1992). Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radical Biology and Medicine*, 12(2), 161-168.
- [4] **Knekt, P., Reunanen, A., Takkunen, H., Aromaa, A., Heliövaara, M., & Hakuinen, T.** (1994). Body iron stores and risk of cancer. *International journal of cancer*, 56(3), 379-382.
- [5] **Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens, F. L., Valanis, B., Williams, J. H., Barnhart, S., & Hammar, S.** (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *New England journal of medicine*, 334(18), 1150-1155.
- [6] **Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M.** (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- [7] **Street, D. A., Comstock, G. W., Salkeld, R. M., Schüep, W., & Klag, M. J.** (1994). Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction?. *Circulation*, 90(3), 1154-1161.
- [8] **Kumar, S.** (2011). Free radicals and antioxidants: human and food system. *Adv Appl Sci Res*, 2(1), 129-135.
- [9] **Logani, M. K., & Davies, R. E.** (1980). Lipid oxidation: biologic effects and antioxidants—a review. *Lipids*, 15(6), 485-495.
- [10] **Paulet, A.C.D.** (1991) Radicaux libres et vieillissement = Free radicals and aging? *Cahiers de nutrition et de diététique*. 26 (2) 137-143.
- [11] **Fenton H, J. H.** (1894). Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 65, 899-910.
- [12] **Pincemail, J., Deby, C., Dethier, A., Bertrand, Y., Lismonde, M., & Lamy, M.** (1987). Pentane measurement in man as an index of

- lipoperoxidation. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 18(1-3), 117-126.
- [13] **Block, G.** (1992). The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutrition reviews (USA)*.
- [14] **Krinsky, N. I.** (1989). Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 7(6), 617-635.
- [15] **Zulueta, A., Esteve, M. J., Frasquet, I., & Frígola, A.** (2007). Vitamin C, vitamin A, phenolic compounds and total antioxidant capacity of new fruit juice and skim milk mixture beverages marketed in Spain. *Food Chemistry*, 103(4), 1365-1374.
- [16] **Sherwin, E. R., Branen, I. A., Davidson, P. M. & Salminen, S.** (1990). Food additives New York: Marcel Dekker, 139-193.
- [17] **Wanasundara, U. N., & Shahidi, F.** (1998). Antioxidant and Pro-oxidant Activity of Green Tea Extracts in Marine Oils. *Food Chem.*, 63: 335-342.
- [18] **Hensley, K., Butterfield, D. A., Mattson, M., Aksenova, M., Harris, M., Wu, J. F., Floyd, R., & Carney, J.** (1995). A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on the free radical generating capacity of the peptide: implications of "molecular shrapnel" for Alzheimer's disease. In Proceedings of the Western Pharmacology Society (Vol. 38, pp. 113-120).
- [19] **Hensley, K., Carney, J. M., Mattson, M. P., Aksenova, M., Harris, M., Wu, J. F., Floyd, R. A., & Butterfield, D. A.** (1994). A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(8), 3270-3274.
- [20] **Butterfield, D. A., Martin, L., Carney, J. M., & Hensley, K.** (1995). A β (25–35) peptide displays H₂O₂-like reactivity towards aqueous Fe²⁺, nitroxide spin probes, and synaptosomal membrane proteins. *Life sciences*, 58(3), 217-228.
- [21] **Butterfield, D. A.** (1997). β -Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chemical research in toxicology*, 10(5), 495-506.
- [22] **Sultana, R., & Butterfield, D. A.** (2008). Redox proteomics studies of in vivo amyloid beta-peptide animal models of Alzheimer's disease: Insight into the role of oxidative stress. *PROTEOMICS—Clinical Applications*, 2(5), 685-696.

- [23] **Rice-Evans, C., Halliwell, B., & Lunt, G. G.** (1995). Free radicals and oxidative stress: environment, drugs and food additives. (Portland Press, pp. 103–116).
- [24] **Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., ... & Berghe, D. V.** (1998). Structure– activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *Journal of natural products*, 61(1), 71-76.
- [25] **Van Acker, S. A., Tromp, M. N., Griffioen, D. H., Van Bennekom, W. P., Van Der Vijgh, W. J., & Bast, A.** (1996). Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 331-342.
- [26] **Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G.** (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free radical biology and medicine*, 20(7), 933-956.
- [27] **Trouillas, P., Marsal, P., Siri, D., Lazzaroni, R., & Duroux, J. L.** (2006). A DFT study of the reactivity of OH groups in quercetin and taxifolin antioxidants: the specificity of the 3-OH site. *Food Chemistry*, 97(4), 679-688.
- [28] **Steinberg, D.** (1991). Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*, 84(3), 1420-1425.
- [29] **Janero, D. R.** (1991). Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 129-144.
- [30] **Hodis, H. N., Mack, W. J., LaBree, L., Cashin-Hemphill, L., Sevanian, A., Johnson, R., & Azen, S. P.** (1995). Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *Jama*, 273(23), 1849-1854.
- [31] **Mokini, Z., Marcovecchio, M. L., & Chiarelli, F.** (2010). Molecular pathology of oxidative stress in diabetic angiopathy: role of mitochondrial and cellular pathways. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3), 313-321.
- [32] **Koopmans, T.** (1933). Ordering of wave functions and eigenenergies to the individual electrons of an atom. *Physica*, 1, 104-113.
- [33] **Silva, A. M. S., & Pinto, D. C. G.** (2004). A.; Cavaleiro, JAS; Levai, A.; Patonay, T. *Arkivoc*, 7, 106.
- [34] **Mori K, Audran G, Monti H.** (1998) ChemInform Abstract: The First Synthesis of Coniochaetones A and (+)-B: Two Benzopyranone Derivatives. *Synlett* 259.

- [35] **Cutting W.C., Dreisbach R. H., Azima M., Neff B.J., Brown B.J., Wray J.** (1951) Antiviral chemotherapy. V. Further report on flavonoids. *Stanford Med Bull* 9:236.
- [36] **Mentzer C., Meunier P., Lecocq J., Billet D., Xuong D** (1945) *Bull Soc Chim Fr* 12:430 (c) Cox JSG (1967) *Nature*, London
- [37] **Valenti, P., Bisi, A., Rampa, A., Belluti, F., Gobbi, S., Zampiron, A., & Carrara, M.** (2000). Synthesis and biological activity of some rigid analogues of flavone-8-acetic acid. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 8(1), 239-246.
- [38] **Shi, Y. Q., Fukai, T., Sakagami, H., Chang, W. J., Yang, P. Q., Wang, F. P., & Nomura, T.** (2001). Cytotoxic flavonoids with isoprenoid groups from *Morus mongolica*. *Journal of natural products*, 64(2), 181-188.
- [39] **Larget, R., Lockhart, B., Renard, P., & Largeton, M.** (2000). A convenient extension of the Wessely–Moser rearrangement for the synthesis of substituted alkylaminoflavones as neuroprotective agents in vitro. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 10(8), 835-838.
- [40] **Groweiss, A., Cardellina, J. H., & Boyd, M. R.** (2000). HIV-Inhibitory Prenylated Xanthenes and Flavones from *Maclura tinctoria*. *Journal of natural products*, 63(11), 1537-1539.
- [41] **Deng, Y., Lee, J. P., Tianasoa-Ramamonjy, M., Snyder, J. K., Des Etages, S. A., Kanada, D., ... & Turner, C. J.** (2000). New antimicrobial flavanones from *Physena madagascariensis*. *Journal of natural products*, 63(8), 1082-1089.
- [42] **Khan, I. A., Avery, M. A., Burandt, C. L., Goins, D. K., Mikell, J. R., Nash, T. E., ... & Walker, L. A.** (2000). Antigiardial activity of isoflavones from *Dalbergia frutescens* bark. *Journal of Natural Products*, 63(10), 1414-1416.
- [43] **Takao, K., Ishikawa, R., & Sugita, Y.** (2014). Synthesis and biological evaluation of 3-styrylchromone derivatives as free radical scavengers and α -glucosidase inhibitors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 62(8), 810-815.
- [44] **Mazzone, G., Malaj, N., Russo, N., & Toscano, M.** (2013). Density functional study of the antioxidant activity of some recently synthesized resveratrol analogues. *Food chemistry*, 141(3), 2017-2024.
- [45] **Xue, Y., Zheng, Y., An, L., Dou, Y., & Liu, Y.** (2014). Density functional theory study of the structure–antioxidant activity of polyphenolic deoxybenzoins. *Food chemistry*, 151, 198-206.

- [46] **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.
- [47] **Leach, A. R.,** (1996). *Molecular modelling: Glavo Wellcome Research and Development and the University of Southampton.*
- [48] **Salahub, D. R., Fournier, R., Mlynarski, P., Papai, I., St-Amant, A., & Ushio, J.** (1991). Density functional methods in chemistry. by JK Labanowski, JW Andzelm, SpringerVerlag, New York, 77.
- [49] **Becke, A. D.** (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6), 3098.
- [50] **Wachters, A. J.** (1970). Gaussian basis set for molecular wavefunctions containing third- row atoms. *The Journal of Chemical Physics*, 52(3), 1033-1036.
- [51] **Snijders, J. G., Vernooijs, P., & Baerends, E. J.** (1981). Roothaan-Hartree-Fock-Slater atomic wave functions: single-zeta, double-zeta, and extended Slater-type basis sets for 87Fr-103Lr. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 26(6), 483-509.
- [52] **Weigend, F., & Ahlrichs, R.** (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(18), 3297-3305.
- [53] **Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G. W., & Schleyer, P. V. R.** (1983). Efficient diffuse function- augmented basis sets for anion calculations. III. The 3- 21+ G basis set for first- row elements, Li-F. *Journal of Computational Chemistry*, 4(3), 294-301.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Emre ÇAKMAK
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 04.05.1988
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
E-posta Adresi	ec190758@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Gazi Çok Programlı Lisesi,
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2012
Yüksek Lisans	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2019

İş Tecrübesi

Uğur Dershanesi	2008-2012
Lider Dershanesi	2012-2015
Bahçeşehir Koleji	2015-2017
Kapsam Eğitim Kurumları	2017-devam ediyor
Doğa Koleji	2017-devam ediyor