



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

**BAZI FLAVONOİDLERİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN
YOĞUNLUK FONKSİYONEL TEORİSİ (DFT) İLE İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Şaban ERDOĞAN
(201592052127)**

**Kimya Ana Bilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilara ÖZBAKIR IŞIN**

**SİVAS
AĞUSTOS 2022**

Şaban ERDOĞAN'ın hazırladığı “**BAZI FLAVONOİDLERİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN YOĞUNLUK FONKSİYONEL TEORİSİ (DFT) İLE İNCELENMESİ**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANA BİLİM DALI**'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. Dilara ÖZBAKIR IŞIN**
Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Adem Önal**
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Hülya YEKELER**
Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Pınar Başer**
Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Doç. Dr. Emre Biçer**
Sivas Bilim ve Teknoloji Üniversitesi

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **DOKTORA TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. NEVCİHAN GÜRSOY
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.

© Şaban ERDOĞAN, 2022

TEŞEKKÜR

Lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimim ile tez çalışmam boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Dilara ÖZBAKIR IŞIN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Prof. Dr. Hülya YEKELER olmak üzere organik kimya bilim dalındaki tüm bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

Bu araştırmada yer alan kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir.

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.

15.08.2022

Şaban ERDOĞAN

ÖZET

BAZI FLAVONOİDLERİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN YOĞUNLUK FONKSİYONEL TEORİSİ (DFT) İLE İNCELENMESİ

Şaban ERDOĞAN

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Dilara ÖZBAKIR IŞIN

2022, 199 +xxi sayfa

Bu çalışmanın amacı, incelenen bazı flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin yoğunluk fonksiyonel teori ile hesaplanarak deneysel sonuçları ile karşılaştırılmasıdır. Doktora tez çalışmasında, seçilen flavonoidlerin moleküllerin yapı ve antioksidan aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için yoğunluk fonksiyonel teoriye dayalı kuantum kimyasal hesaplamalar BMK / 6-311 + G (d, p) hesaplama düzeyinde hem gaz hem de çözücü fazında hesaplandı. Hidrojen atomu transfer (HAT), radikal eklenti oluşumu (RAF), tek elektron transfer-proton transfer (SET-PT) ve proton kaybı-elektron transfer (SPLET) olmak üzere dört ana mekanizma incelendi. Bağ ayrışma entalpisi (BDE), proton ayrışma entalpisi (PDE), iyonlaşma potansiyeli (IP), proton ilgisi (PA) ve elektron transfer entalpisi (ETE) parametreleri gaz fazında ve su fazında hesaplandı. Ayrıca moleküllerin antioksidan özelliklerinin daha derinlemesine araştırılması amacıyla, moleküllerin hidroksi ($\bullet\text{OH}$) ve nitrik oksit ($\bullet\text{NO}$) radikalleri arasındaki hidrojen atomu transfer (HAT) ve radikal eklenti oluşumu (RAF) (olası tüm konumlar için) mekanizmaları potansiyel enerji yüzeyleri incelenerek, geçiş halleri, tepkime entalpileri, Gibbs serbest enerjileri ve hız sabitleri hesaplandı. Sonuçlar, IRC yaklaşımı ile incelenen farklı reaksiyon yollarındaki yapısal parametreler, kinetik ve termodinamik veriler kullanılarak tartışılmıştır. Tüm bu çalışmalar sonunda deneysel verilerle uyumlu sonuçlar elde edildi. Ayrıca bileşiklerin antioksidan özelliklerini desteklemek için Moleküler Docking çalışması yapılarak sonuçlar kuantum kimyasal hesaplamalar ile karşılaştırıldı.

Anahtar kelimeler: Flavonoidler, Antioksidan aktivite, Antioksidan mekanizması, Radikaller, DFT.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SOME FLAVONOIDS BY DENSITY FUNCTIONAL THEORY (DFT)

Şaban ERDOĞAN

PhD Thesis, Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Dilara ÖZBAKIR IŞIN

2022, 199+xxi pages

The aim of this study is to compare the antioxidant properties of some flavonoids examined with the experimental results by calculating the density with functional theory. In the PhD Thesis study, quantum chemical calculations based on density functional theory at BMK / 6-311 + G (d, p) level were performed in both gas and solvent phase to investigate the relationship between structure and antioxidant activity of selected flavonoids. Four main mechanisms were examined: hydrogen atom transfer (HAT), radical adduct formation (RAF), single electron transfer-proton transfer (SET-PT) and proton loss-electron transfer (SPLET). Bond dissociation enthalpy (BDE), proton dissociation enthalpy (PDE), ionization energy (IP), proton affinity (PA) and electron transfer energy (ETE) parameters were calculated in gas phase and water phase. In addition, in order to investigate the antioxidant properties of molecules more deeply, hydrogen atom transfer (HAT) and radical adduct formation (RAF) (for all possible positions) mechanisms of the hydroxy ($\bullet$ OH) and nitric oxide ($\bullet$ NO) radicals with the molecules are investigated and the transition states, reaction enthalpies, the Gibbs free energies and were calculated. In addition, Molecular Docking was performed to support the antioxidant properties of the compounds, and the results were compared with quantum chemical calculations.

Keywords: Flavonoids, Antioxidant activity, Antioxidant mechanism, Radicals, DFT.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ	1
1.1 Serbest Radikaller.....	1
1.1.1 Çalışmada kullanılan serbest radikal çeşitleri.....	3
1.1.1.1 Hidroksil radikalleri (HO•)	3
1.1.1.2 Nitrik oksit (NO•)	4
1.2 Antioksidanlar	4
1.2.1 Antioksidanların etki mekanizması	5
1.2.2 Antioksidan türleri.....	7
1.2.2.1 Sentetik antioksidanlar	8
1.2.2.2 Doğal kaynaklı antioksidanlar	9
1.2.3 Fenolik Antioksidanlar ve Polifenoller.....	12
1.2.3.1 Fenolik asitler	14
1.2.3.2 Flavonoidler.....	15
1.3 Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi ve daha önce yapılmış çalışmalar	18
1.4 Hesaplamalı Kimya Yöntemleriyle Antioksidan Aktivitenin Belirlemesi.....	21
1.5 Moleküler Docking.....	23
1.6 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	24
2. YÖNTEM VE TEKNİKLER	25
2.1 Moleküler Orbital (MO) Kuramı	25
2.2 Temel Setler	33
2.2.1 Minimal temel setler	33
2.2.2 Split valans temel setler	34
2.2.3 Polarize temel setler.....	35
2.2.4 Diffuse fonksiyonları içeren temel setler	35
2.3 Çözücü Fazı Hesaplamalarında Kullanılan Yaklaşımlar.....	36
2.4 Geçiş Hali Teorisi (GHT)	37
2.5 Moleküler Docking.....	39

3. BULGULAR.....	41
3.1 Flavononlar	41
3.1.1 Çalışılan flavononların geometrik yapıları	41
3.1.2 Gaz fazında ve su fazında hesaplanan fizikokimyasal parametreler.....	48
3.1.3 OH radikali temizleme aktivitesi.....	53
3.1.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	55
3.1.3.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)	64
3.1.4 NO radikali temizleme aktivitesi.....	68
3.1.4.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	70
3.1.5 Moleküler Docking.....	79
3.2 Flavonlar	81
3.2.1 Çalışılan Flavonların geometrik yapıları	81
3.2.2 Gaz fazında ve su fazında hesaplanan fizikokimyasal parametreler.....	88
3.2.3 OH radikali temizleme aktivitesi.....	91
3.2.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	93
3.2.3.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)	102
3.2.4 NO radikali temizleme aktivitesi.....	106
3.2.4.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	108
3.2.5 Moleküler Docking.....	117
3.3 Flavonoller	119
3.3.1 Çalışılan flavonollerin geometrik yapıları	119
3.3.2 Gaz fazında ve su fazında hesaplanan fizikokimyasal parametreler.....	126
3.3.3 OH radikali temizleme aktivitesi.....	129
3.3.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	131
3.3.3.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)	142
3.3.4 NO radikali temizleme aktivitesi.....	145
3.3.4.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	147
3.3.5 Moleküler Docking.....	157
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	159
4.1 Flavononlar	160
4.1.1 Bağ Ayrışma Entalpisi (BDE), İyonlaşma Potansiyeli (IP), Proton Ayrışma Entalpisi, (PDE) Proton İlgisi (PA) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)	160
4.1.2 OH radikali temizleme aktivitesi.....	161
4.1.2.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	162

4.1.2.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)	164
4.1.3 NO radikali temizleme aktivitesi.....	165
4.1.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	165
4.1.4 Moleküler Docking.....	166
4.2 Flavonlar	167
4.2.1 Bağ Ayrışma Entalpisi (BDE), İyonlaşma Potansiyeli (IP), Proton Ayrışma Entalpisi, (PDE) Proton İlgisi (PA) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)	167
4.2.2 OH radikali temizleme aktivitesi.....	168
4.2.2.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	169
4.2.2.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)	171
4.2.3 NO radikali temizleme aktivitesi.....	171
4.2.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	172
4.2.4 Moleküler Docking.....	173
4.3 Flavonoller	174
4.3.1 Bağ Ayrışma Entalpisi (BDE), İyonlaşma Potansiyeli (IP), Proton Ayrışma Entalpisi, (PDE) Proton İlgisi (PA) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)	174
4.3.2 OH radikali temizleme aktivitesi.....	175
4.3.2.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	176
4.3.2.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)	178
4.3.3 NO radikali temizleme aktivitesi.....	179
4.3.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)	179
4.3.4 Moleküler Docking.....	180
4.4 İncelenen flavononlar, flavonlar ve flavonollerin karşılaştırılması	181
4.5 Sonuçlar	182
KAYNAKLAR	184

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Antioksidanların sınıflandırılması.	7
Şekil 1.2	Askorbikasıit (veya C vitamini) moleküler yapısı.....	10
Şekil 1.3	α -Tokoferolün (veya E vitamini) moleküler yapısı.	11
Şekil 1.4	β -Karoten moleküler yapısı.	12
Şekil 1.5	Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması.....	13
Şekil 1.6	Fenolik asitlerin temel kimyasal yapısı.....	14
Şekil 1.7	Flavonoidlerin genel kimyasal yapısı.	15
Şekil 1.8	Çeşitli Flavonoid türevlerinin genel kimyasal yapıları.....	16
Şekil 3.1	Flavononların genel yapısı.	41
Şekil 3.2	Çalışılan flavononların ve radikallerin gaz fazında optimize geometrileri.	42
Şekil 3.3	Çalışılan flavononların anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	44
Şekil 3.4	Çalışılan flavononların katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	45
Şekil 3.5	Çalışılan flavononların radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.	47
Şekil 3.6	BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavononların •OH ile tepkimeleri için Tepken Kompleksi (TK), Geçiş Hali (GH) ve Ürün Kompleksi (ÜK)'nin optimize edilmiş geometrileri (bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gaz fazında sırasıyla siyah ve mavi yazı renkleri ile gösterildi).	59
Şekil 3.7.	Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.....	61
Şekil 3.8	Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.	63
Şekil 3.9	Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait IRC grafiği.....	67
Şekil 3.10	BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavononların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait TK, GH ve ÜK'nin optimize edilmiş geometrileri.....	67
Şekil 3.11	BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavononların •NO ile tepkimeleri için TK (Tepken Kompleksi), GH (Geçiş Hali) ve ÜK (Ürün Kompleksi)'nin optimize edilmiş geometrileri (gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).	74
Şekil 3.12	Gaz fazında çalışılan flavononların •NO ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.....	76
Şekil 3.13	Gaz fazında çalışılan flavononların •NO ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.....	78

Şekil 3.14 Çalışılan flavononlar ile HP 5 proteinleri arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.....	80
Şekil 3.15 Flavonların genel yapısı.	81
Şekil 3.16 Çalışılan flavonların ve radikallerin gaz fazında optimize geometrileri.	82
Şekil 3.17 Çalışılan flavonların anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	84
Şekil 3.18 Çalışılan flavonların katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	85
Şekil 3.19 Çalışılan flavonların radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.	87
Şekil 3.20 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonların •OH ile tepkimeleri için Tepken Kompleksi (TK), Geçiş Hali (GH) ve Ürün Kompleksi (ÜK)'nin optimize edilmiş geometrileri (gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).....	97
Şekil 3.21 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.....	99
Şekil 3.22 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.	102
Şekil 3.23 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait IRC grafiği.....	105
Şekil 3.24 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait TK, GH ve ÜK'nin optimize edilmiş geometrileri.....	105
Şekil 3.25 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonların •NO ile tepkimeleri için TK (Tepken Kompleksi), GH (Geçiş Hali) ve ÜK (Ürün Kompleksi)'nin optimize edilmiş geometrileri (Gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).....	112
Şekil 3.26 Gaz fazında çalışılan flavonların •NO ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.....	114
Şekil 3.27 Gaz fazında çalışılan flavonların •NO ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.	116
Şekil 3.28 Çalışılan flavononlar ile HP 5 proteinleri arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.....	118
Şekil 3.29 Flavonollerin genel yapısı.	119
Şekil 3.30 Çalışılan flavonollerin ve radikallerin gaz fazında optimize geometrileri.	119
Şekil 3.31 Çalışılan flavonollerin anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	122
Şekil 3.32 Çalışılan flavonollerin katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.	122
Şekil 3.33 Çalışılan flavonollerin radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.	125

Şekil 3.34 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonollerin •OH ile tepkimeleri için Tepken Kompleksi (TK), Geçiş Hali (GH) ve Ürün Kompleksi (ÜK)'nin optimize edilmiş geometrileri (gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).	136
Şekil 3.35 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.....	138
Şekil 3.36 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri	141
Şekil 3.37 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait IRC grafiği.....	144
Şekil 3.38 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonollerin •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait TK, GH ve ÜK'nin optimize edilmiş geometrileri.....	144
Şekil 3.39 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimeleri için TK (Tepken Kompleksi), GH (Geçiş Hali) ve ÜK (Ürün Kompleksi)'nin optimize edilmiş geometrileri (Gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).	153
Şekil 3.40 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.....	154
Şekil 3.41 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.	157
Şekil 3.42 Çalışılan flavonollerin ile HP 5 proteinleri arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.	158

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Oksijen ve nitrik oksitten oluşan başlıca reaktif türler	3
Çizelge 1.2 Flavonoid türleri ve onların gıda kaynakları [60].	17
Çizelge 3.1 Bazı küçük moleküllerin gaz fazında farklı yöntem ve temel setler ile BDE değerlerinin hesaplanması ve deneysel verilerle karşılaştırılması.....	48
Çizelge 3.2 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •OH ile tepkimesinin B3LYP/6-31G basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).	48
Çizelge 3.3 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •NO ile tepkimesinin B3LYP/6-31G basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).	49
Çizelge 3.4 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).	50
Çizelge 3.5 Gaz ve su fazında çalışılan flavononların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).....	51
Çizelge 3.6. Gaz ve su fazında çalışılan flavononların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).....	52
Çizelge 3.7 Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).	53
Çizelge 3.8 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •OH ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).	54
Çizelge 3.9 298 K de, gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).	60

- Çizelge 3.10** 298 K'de gaz fazında pinosembrin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 64
- Çizelge 3.11** 298 K'de gaz fazında isosakuranetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 65
- Çizelge 3.12** 298 K'de gaz fazında naringenin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 65
- Çizelge 3.13** 298 K'de gaz fazında eriodiktiyol'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 66
- Çizelge 3.14** 298 K'de gaz fazında hesperetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 66
- Çizelge 3.15** Gaz fazında çalışılan flavononların •NO ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).....68
- Çizelge 3.16** Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •NO ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol). 69
- Çizelge 3.17** 298 K de, gaz fazında çalışılan flavononların •NO arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken

kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).	75
Çizelge 3.18 Çalışılan flavononların HP-5 ile etkileşiminden elde edilen Moleküler Docking parametrelerinin sayısal değerleri.	80
Çizelge 3.19. Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).	88
Çizelge 3.20 Gaz ve su fazında çalışılan flavonların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).	89
Çizelge 3.21 Gaz ve su fazında çalışılan flavonların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).	90
Çizelge 3.22 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).	91
Çizelge 3.23 Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların •OH ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).	92
Çizelge 3.24 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).	98
Çizelge 3.25 298 K'de gaz fazında Apigenin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).	102
Çizelge 3.26 298 K'de gaz fazında Baicalein'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).	103

- Çizelge 3.27** 298 K'de gaz fazında Genkvanin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol). 103
- Çizelge 3.28** 298 K'de gaz fazında Tektokrisin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol)......104
- Çizelge 3.29** 298 K'de gaz fazında 'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol)......104
- Çizelge 3.30** Gaz fazında çalışılan flavonların •NO ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree). 106
- Çizelge 3.31** Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların •NO ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol). 107
- Çizelge 3.32** 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonların •NO arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 113
- Çizelge 3.33** Çalışılan flavononların HP-5 ile etkileşiminden elde edilen Moleküler Docking parametrelerinin sayısal değerleri.....118
- Çizelge 3.34** Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol). 126
- Çizelge 3.35** Gaz ve su fazında çalışılan flavonların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).....127

- Çizelge 3.36** Gaz ve su fazında çalışılan flavonollerin molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).....128
- Çizelge 3.37** Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree). 129
- Çizelge 3.38** 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 130
- Çizelge 3.39** 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 137
- Çizelge 3.40** 298 K'de gaz fazında Kemferol 'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 142
- Çizelge 3.41** 298 K'de gaz fazında İzoramnetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 142
- Çizelge 3.42** 298 K'de gaz fazında Ramnetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 143
- Çizelge 3.43** 298 K'de gaz fazında Mirisetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol). 143

Çizelge 3.44 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).	145
Çizelge 3.45 Gaz ve su fazında, çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).	146
Çizelge 3.46 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol).	153
Çizelge 3.47 Çalışılan flavonollerin HP-5 ile etkileşiminden elde edilen Moleküler Docking parametrelerinin sayısal değerleri.....	158

KISALTMALAR DİZİNİ

HAT	:	Hidrojen atom transferi
DFT	:	Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
RAF	:	Radikal Eklenti Oluşumu
ROT	:	Reaktif Oksijen Türleri
BHT	:	Bütillenmiş hidroksi toluen
BHA	:	Bütillenmiş hidroksi anisol
BDE	:	Bağ ayrışma entalpisi
IP	:	İyonlaşma potansiyeli
PDE	:	Proton ayrışma entalpisi
ETE	:	Elektron transfer entalpisi
PA	:	Proton ilgisi
EA	:	Elektron ilgisi
MO	:	Moleküler Orbital Kuramı
LCAO:	:	Atomik orbitallerin doğrusal bileşimi
MM	:	Moleküler mekanik
HF	:	Hartree-Fock
KS	:	Kohn-Sham
STO	:	Slater Tipi Orbitaller
GTO	:	Gaussian Tipi Orbitaller
PCM	:	Polarize Continium Model

1. GİRİŞ

Son yıllarda birçok alanda, yeni yöntemlerin araştırılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle sağlık alanında da hastalıkların tedavisinde sağlıklı bir yaşam devam ettirmek ve oluşabilecek hastalıkları önlemek için ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar, son yıllarda özellikle antioksidanlar üzerinden yapılmaktadır. Serbest radikaller vücudumuzdaki dokularda meydana gelen bazı kimyasal reaksiyonlar sonucu meydana gelerek dokularda hasara neden olduğu bilinmektedir. Meydana gelen bu radikaller hücrelerde bulunan moleküllerle etkileşime girerek oksidatif strese neden olurlar. Sonuçta serbest radikaller hücre yaşamında birçok zararlı etkilere sebep olduğu için bazı hastalıklara neden olur. Bu hastalıklardan bazıları; damar sertliği, kanser, romatizmal hastalıklar ve yaşlılık olarak bilinir [1-2].

1.1 Serbest Radikaller

Serbest radikallerin oluşumu nedeniyle antioksidanların önemi gittikçe artmaktadır. Yüksek aktiviteye sahip serbest radikaller; sigara dumanında, kirli havalarda, radyasyonda (ışınım), bitki koruma ilaçlarında, bozulmuş gıdalarda ve normal vücut metabolizmasında bulunmaktadır. Serbest radikaller vücuttaki hücrelerle saldırarak zarar vermektedir. Bu saldırıda öncelikli olarak yeni bir serbest radikal oluşmakta ve kontrol edilemeyen zincirleme tepkimler başlamaktadır [3-4]. 1900'lerde Gomberg'in serbest radikallerden olan trifenilmetil radikalinin ($\text{Ph}_3\text{C}\cdot$) varlığını tespit etmesi sonucu araştırılmaya başlamıştır [5]. Serbest radikali tanımlayacak olursak , bir orbitalde sadece bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron içeren kimyasal türler olarak bilinir. Diğer bir tanım olarak serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümleri olarak tanımlanır. Farklı moleküller ile çok kolaylıkla elektron alışverişine girebilen bu moleküller “oksidan moleküller” veya reaktif oksijen partiküller olarak da tanımlanabilir [6]. Radikaller farklı reaktivitelere sahip olmasına rağmen, çoğunlukla radikal olmayan türlerden daha az kararlı olduğu bilinmektedir. Bir proton ve bir elektron içeren hidrojen atomu en basit serbest radikaldir. Radikal türlerinin tamamına yakını başka bir radikal veya molekül ile etkileşime girerek farklı bir tepkimeye neden olabilir. Bu tür etkileşimlerdeki farklılıkların sebepleri; radikalde bulunan ortaklanmamış elektronların delokalizasyonuna, radikallerin konsantrasyonuna ve radikallerin etkileştiği moleküllerin zayıf bağlar içermesi gibi nedenlerle açıklanır. Sadece ortaklanmış elektronlar içeren radikal olmayan birçok

biyolojik molekül türlerinin kimyasal yapısı üzerine birçok araştırmalar ve konuyla ilgili tartışmalar mevcuttur [4-7].

Son yıllarda serbest radikaller; tıp bilimlerinde, biyolojide, gıda sektörlerinde, farmasötik sanayii toksikolojide her geçen gün önemi artan bir konuma gelmektedir. En önemli durumlardan birisi olan gıda endüstrisinde imalat prosesleri boyunca sorun olarak karşılaşılan lipid peroksidasyonunun serbest radikalik reaksiyonlarıdır. İmalatçılar antioksidanlar aracılığıyla, lipid içeren gıdaların oksidasyonunu yavaşlatmayı amaçlamaktadırlar. Bunun yanında klinisyenler ve biyomedikal bilimleri ile ilgilenenler de organizmanın, reaktif oksijen türleri tarafından oluşabilen hasarlara karşı korunmasını sağlayan antioksidanlarla ilgilenmişlerdir [4,8-13]. Hücredeki diğer moleküllerle kolay bir şekilde etkileşime giren radikaller, oksidatif strese neden olur. Organizmadaki pro-oksidan ve antioksidan dengenin bozulması oksidatif stres anlamına gelmektedir. Serbest radikaller çeşitli dış etkenler aracılığı ile oluşabildiği gibi normal hücresel metabolizma sırasında da meydana gelebilmektedir. Serbest radikaller vücuttaki metabolik olaylar sonucunda oluşabileceği gibi gıda maddelerinde de bulunabilir. Radikaller temel hücresel bileşenler üzerinde (nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi) hasara yol açabilme özelliğine sahiptir. Vücutta koruyucu etkili antioksidanlar, üretilen serbest radikal miktarına karşı yetersiz kalırsa hasar ortaya çıkar. Oluşan bu hasar biyolojik yaşlanma sürecinde etkili olup yaşa bağlı bağışıklık yetersizliği, hipertansiyon ve kanser gibi bazı hastalıklara sebep olabilir. Serbest radikaller DNA moleküllerinde hasarı tetikleyerek kansere, gözde katarakta kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarına ve pankreasta yoğunlaşarak şeker hastalığına sebep olabilir. Günümüzde kabul edilen birçok hastalığın belli bir dereceye kadar oksidatif stres ile ilişkili olduğu bilinmektedir [14]. Antioksidatif korunma sistemine sahip olan canlı organizmalar bu sayede serbest radikallerin etkisinden korunabilmektedirler [15]. Radyasyon, ultraviyole ışınları, virüsler, enfeksiyonlar, sigara dumanı, stres, çeşitli tahrip edici kimyasal maddeler, yağ metabolizması toksik ürünleri, haşere kontrol ilaçları ve buna benzer çok sayıda faktör serbest radikal oluşumuna neden olan kaynaklardandır.

Bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan serbest radikaller vücutta bir denge halinde bulunur. Ancak denge durumunun bozulması sonucu serbest radikal miktarı yükselir ve koruyucu görevi yapan antioksidanların da yetersiz kalması durumunda vücutta çeşitli hasarlar açığa çıkacaktır. Açığa çıkan hasarlar sonucu; serbest radikaller DNA moleküllerinde hasarı tetikleyerek, pankreasta yoğunlaşarak şeker hastalığına, kansere sebep olabileceği gibi, gözde katarakta, dolaşım sistemi ve kalp hastalıklarına da neden

olabileceği gibi aşırı sayıdaki serbest radikaller bitkinlik ve kronik yorgunluk gibi belirtilere de neden olabileceği bilinmektedir. İnsan vücuduna gıda takviyesi ve çeşitli metabolik olaylar yoluyla bazı önlemler alarak serbest radikallerin oluşturduğu bu hasarlara önlemler alınmaktadır. Bu önlemler ile serbest radikallerin vücuttaki zararlı etkileri oldukça düşük seviyelere düşürülebilir. Antioksidanlar bu olumsuz durumların önlenmesindeki en yararlı maddelerden biridir.

Çizelge1.1 Oksijen ve nitrik oksitten oluşan başlıca reaktif türler

Radikal türü		Radikal türü	
O ₂	Singlet oksijen	HO ₂ •	Hidroperoksil radikali
O ₂ ^{-•}	Süperoksit	NO•	Nitrik oksit
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit	NO ₂	Nitrojen dioksit
HO•	Hidroksil radikali	NO ₂ ⁺	Nitril katyonu
ROO•	Peroksil radikali	ONOO ⁻	Peroksinitrit
ROOOH	Hidroperoksit	ONOO•	Peroksinitrit radikali
RO•	Alkoksil radikali	N ₂ O ₃	Dinitrojen trioksit

1.1.1 Çalışmada kullanılan serbest radikal çeşitleri

1.1.1.1 Hidroksil radikalleri (HO•)

Hidroksil radikalleri reaktif yapıda olduğu için ömrü kısadır. Hücre içerisinde 10⁻⁹ sn'lik bir yarılanma ömrü bulunan, oksijen merkezli ve yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikali önemli bir radikal çeşididir. Hidroperoksitler (ROOH)'in parçalanması veya atomik oksijeninin su ile tepkimesi sonucunda ortaya çıkabilirler. Organik kimya alanında 1-Hidroksi-2(1H)-piridintiyonun fotolizi sonucunda da ortaya çıkmaktadır. Bu radikal, DNA ve membrane da içeren neredeyse tüm biyolojik moleküllere saldırı gerçekleştirirler. Hidroksil radikalının Fenton tipi reaksiyonlarda meydana geldiğinde radikalın büyüklüğü çoğunlukla katalizör olan metal iyonlarının mevcudiyetine ve bulunduğu duruma bağlı olarak değişir. Lipit peroksidasyonu sonucunda membranı parçalanan ve stabilitesi bozulan hücreler, akciğer rahatsızlıklarına, böbrek hasarlarına, damar tıkanıklığına, yaşlanmaya ve kansere neden oldukları yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. Buna ilaveten diyetle vücuda alınan veya çevrede mevcut olan pro-oksidan bileşiklerin de DNA hasarlarına yaşlanma ile ilgili patolojik durumlara sebebiyet verdiği anlaşılmıştır [16-19]. Fakat antioksidan bileşikler ise bazı kanser türlerini ve damar hastalıklarının gelişmesini engellemede öneme sahip olup yukarda bahsedilen toksik etkileri hemen düşürebilmektedir. Ayrıca ortamda bulunan oksijen radikallerini de indirgeyebilmektedir. Toksik etkilerin oluşması durumunda ise tedavi amacıyla kullanımı oldukça yüksektir [20].

Özetleyecek olursak serbest oksijen radikalleri istenmeyen bu sebeplere neden olurken antioksidanlar ise radikallerin aksine terapötik ajan olarak kullanılmaktadır [21-22].

1.1.1.2 Nitrik oksit (NO•)

Nitrik oksit serbest bir radikal türü olmasının yanında memelilerde önemli bir sinyal molekülüdür. Oksijen ile hızlı bir şekilde etkileşerek zehirli etkiye sahip olan azot dioksit oluşturabilir. Serbest radikal gazı olan nitrik oksit, hücrel bozukluklarda yüksek öneme sahip çözünebilir bir gazdır [23-25]. Aynı zamanda nonradikal ürünler üretmek için kan damarlarında bulunan damar endotelial hücrelerinin nitrik oksit ile tepkimeye giren az sayıda süperoksit oluşturduğu bilinir. Damar endotelinde süperoksit ve nitrik oksit sentezinde değişimler meydana gelmektedir. Ortaya çıkan bu değişimler vasküler özellikleri ve bunun sonucunda kan basıncını düzenleyen bir mekanizma oluşturmaktadır. Kanseri, sıtma, kardiyak problemler, akut inflamasyon, nörolojik problemler ve diyabet gibi hastalıklar ile nitrik oksidin bağlantısı kanıtlanmıştır. Hücrel işlevlerin düzenlenmesinde ve dokuların yaşamsal faaliyetlerinde NO• yoğun bir şekilde kullanılır. Süperoksit ile nitrik oksit tepkimesinin sonucunda peroksinitrit (ONOO•) oluşur. Oluşan peroksinitritlerin oksidatif DNA hasarlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Nitrik okside bağlı toksisiteye, peroksinitritin de sebep olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak vücut metabolizması için NO• gereklidir. NO•'in damar sertliği başlangıcını veya ilerlemesini geciktirdiği kan basıncını düşürdüğü, kan dolaşımını düzenlediği, felç ve kalp krizi riskini azalttığı daha önceki yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir [4].

1.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar serbest radikallerin meydana gelmesini önleyen yada mevcut serbest radikalleri yok edici özellikteki maddeler olarak bilinir [2]. Farklı birçok tanımlama yapılmasına rağmen antioksidanlar için genel tanım, lipid peroksidasyonunu yavaşlatan yada gerçekleşmesini geciktiren kimyasal bileşikler olarak tanımlanır. Amerika Bileşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) antioksidanlar için; oksidasyondan dolayı oluşan acılaşmayı, bozulmayı ve renk bozukluğunu geciktirerek gıdaların korunması sebebiyle kullanılmasına izin verilen maddeler olarak tanımlamıştır [26]. Meyvelerde, sebzelerde, mikroorganizmalarda, mantarlarda, hayvansal dokularda ve nerdeyse tüm bitkilerde bulunan antioksidan maddeler çoğunlukla fenolik yapıdaki bileşiklerdir. En önemli antioksidan maddeler: tokoferoller, flavonoidler, karotenoidler ve askorbik asittir [27-29].

Yukarıda belirtilen bazı serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyonları engelleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme kabiliyetindeki maddeler “antioksidan” olarak tanımlanır. Antioksidanlar maddeler aşağıdaki Şekil 1.1 de olduğu gibi sınıflandırılması yapılabilir.

Literatür taraması yapıldığında farklı antioksidan tanımları ile karşılaşırız. Oksidasyona karşı koyan, oksijen yada peroksitlerle ilerleyen reaksiyonları engelleyen maddeler antioksidanların geleneksel tanımı olarak bilinir. Antioksidanların çoğu birçok üründe koruyucu madde olarak bulunmaktadır. Biyolojik yönden daha detaylı bir tanım yapacak olursak, havanın oksijeni ile bozulan ürünlere ek olarak bu bozulmayı önleyen ya da geciktiren sentetik veya doğal maddeler antioksidan şeklinde ifade edilebilir. Daha farklı bir tanımla antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu önleyerek veya hali hazırda bulunan radikalleri süpürerek hücrenin tahrip olmasını engelleyen ve yapısında çoğunlukla fenolik yapı bulunduran moleküllerdir [30]. Reaktif türlerden oksijen ve azotun insanlardaki normal fizyolojik fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerini kayda değer bir şekilde düşüren diyetel antioksidanlardan, yağların bozunmasını önleyen maddeler içeren antioksidanlara kadar oldukça yaygın bir kullanım alanı mevcuttur [31].

Antioksidanların kimyasal yapıları, yapı/aktivite ilişkileri, çözünürlükleri ve doğal kaynaklardan elde edilebilmeleri, antioksidanların insan sağlığı üzerindeki konumunu belirleyen en önemli etkenlerdir [32].

Dörde ayrılan temel antioksidan kaynakları; 1- Enzimler; Peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz 2- Büyük moleküller; Ferritin, Albumin ve diğer proteinler 3- Küçük moleküller; Ürik asit, karetonoidler, askorbik asit, tokoferol, polifenoller (Epigallocateşin, epigallocateşingallat, kateşin, epikateşin, kafeik asit, gallik asit, klorojenik asit, kumarik asit, ferulik asit, flavonoidler, vb) 4- Bazı hormonlar; Melatonin, östrojen, vb şeklindedir [33].

1.2.1 Antioksidanların etki mekanizması

Genellikle enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında, enzimatik antioksidanlar hücre içinde daha fazla etki gösterir. Antioksidanlar, etkilerini temel olarak iki biçimde gösterirler:

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

a) Başlatıcı reaktif türleri uzaklaştırıcı etki,

b) Oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyonunu azaltıcı etki,

c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

a) Süpürücü (scavenging) etki: ROT (reaktifoksijen türleri)'u etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme (Ör: Enzimler).

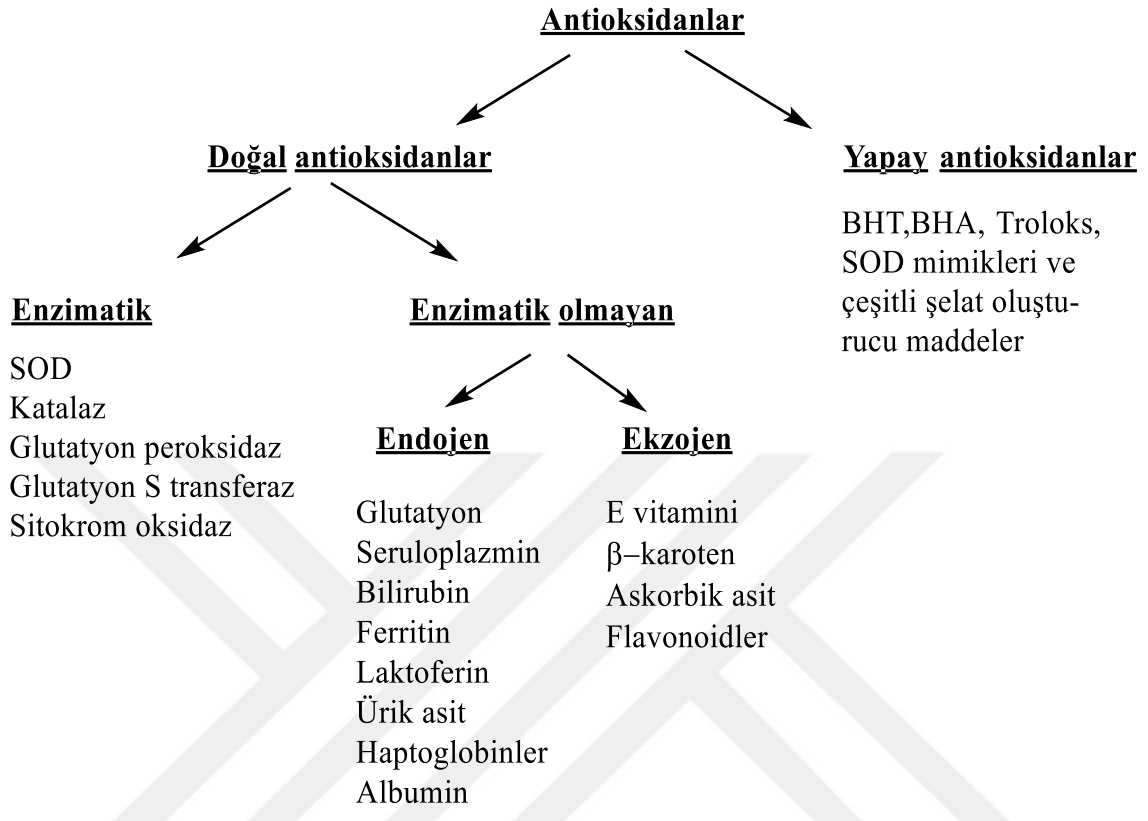
b) Giderici (quencher) etki: ROT ile etkileşip onlara bir proton aktararak, aktivite kaybına neden olma (Ör: Flavonoidler, vitaminler). Hidrojen atomu verme yeteneğine sahip kimyasal bileşenler antioksidanlardır. Antioksidanlar, birincil radikalleri radikal olmayan kimyasal türlere çevirmesi sonucunda okside olmuş antioksidan radikaller oluşur. Buna ek olarak antioksidanlar, radikalleri düşük reaktiviteli duruma getirip lipidler ile tepkimeye girmesini önlemesi bakımından etkilidirler [34].

c) Onarıcı (repair) etki: Bu grupta DNA tamir enzimleri, metionin sülfoksitredüktaz sayılabilir.

d) Zincir kırıcı (chain breaking) etki: ROT'u ve zincirleme tepkimeleri başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp oksidan etkiyi durdururlar.

Oksidatif stres, antioksidanlar ile serbest radikaller arasındaki dengenin bozulması şeklinde tanımlanır. Serbest radikalleri ortadan kaldırmak ve oksidatif stresin ortaya çıkardığı etkiyi düşürmek için, üç doğal savunma sistemi: metal şelatlayıcı proteinler, antioksidan enzimler ve doğal antioksidanlar vardır.

1.2.2 Antioksidan türleri



Şekil 1.1 Antioksidanların sınıflandırılması.

Doğal ve sentetik olarak sınıflandırılan antioksidanların çoğu fenolik yapıdaki sentetik antioksidanlardan oluşur. Antioksidan aktivitesi, moleküllerin kimyasal yapı ile ilgilidir. Ticari olarak bulunan ve güncel olarak kullanılan sentetik antioksidanlar butillendirilmiş hidroksitoluen (BHT), butillendirilmiş hidroksianisol (BHA), propil gallat (PG) ve tersiyerbutil hidrokinon (TBHQ) şeklindedir. Doğal antioksidanlar, bitki ve hayvan dokularında bulunan ve ekstrakte edilebilen ya da gıdanın işlenmesi sonucu meydana gelen bileşenlerdir. Doğal antioksidanların en önemlileri; flavonoidler, tokoferoller, fenolik asitler, karotenoidler, vitamin C, selenyum ve polifenoller olarak bilinir. Gıda kimyası ve koruyucu tıbbın bitki kaynaklı doğal antioksidanlara ilgi son yıllarda artış göstermektedir. Sentetik antioksidanların (BHT BHA, vb.) kanserojen olduklarının düşünülmesi buna sebep olarak gösterilmektedir [34].

1.2.2.1 Sentetik antioksidanlar

En yaygın sentetik antioksidanlar bütillenmiş hidroksi toluen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA), propilgallat (PG) ve tert-bütıl hodrokinon (TBHQ) molekülleri olarak bilinir. Bu bileşikler oldukça yaygın olarak yiyeceklerde ve farmakolojik uygulamalarda kullanılmıştır. Sentetik antioksidanlar katı ve sıvı yağlarda çözünürlüklerini artırabilmek için de her zaman alkilerle birleşirler[35]. Sentetik antioksidanlar farklı şekillerde süstitüe olmuş alkil grupları içeren fenolik yapıya sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler arasında genel olarak kullanılanları ise BHTve BHA'dır [36]. Antioksidanlar lipid ve lipid içerikli yiyeceklere ilave edildiği zaman lipid peroksidasyon sürecini geciktirdiğinden dolayı gıdaların raf ömrünü uzatırlar[37]. Ancak ticari olarak kullanılan antioksidanlar genelde sentetik antioksidanlardır. BHA, BHT, PG, gallik asit, TBHQ gibi sentetik antioksidanlar gıdalarda yaygın şekilde kullanılmıştır [35,38-39].

Kullanılan dört ana sentetik antioksidanlar yiyecek uygulamalarında pratikte katı ve sıvı yağ içeriğinin %0,02'si ile sınırlandırılmıştır. Sebze yağlarında kullanımı en uygun olan sentetik antioksidan TBHQ'dur. BHTve BHA ısıya dayanıklı olduğu için pişirilmiş ve kızartılmış yağların stabilizasyonunda kullanımı mevcuttur. BHTve BHA gibi bazı antioksidanlar sinerjik etkileri nedeniyle kombine şekilde kullanılmıştır. BHA aynı zamanda PG ile sinerjik etki ortaya koyar [35]. Fakat BHT ve BHA gibi sentetik antioksidanlar farklı şüpheli toksik ve karsinojenik etkilerinden dolayı kullanımları sınırlandırılmış alternatif olarak bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımına ve keşfedilmesine yoğun bir ilgi ortaya çıkmıştır [35,38-39]. Besin kaynaklı antioksidanlar enzim yapısında olmayıp çoğunlukla fenolik ve nonenzimatif yapıdaki bileşikler olarak bilinir. Bu tip bileşiklerin geneli in vivo ve in vitro olarak antioksidan özellikleri mevcuttur [40].

BHA (bütillenmiş hidroksi anisol), BHT (bütillenmiş hidroksi toluen) yapay antioksidanlar, koruyucu maddeler, gıdalarda katkı maddeleri veya ek maddeler şeklinde oldukça yaygın bir kullanımı mevcuttur. Bunun sonucu olarak da bozunma sonucu meydana gelebilecek serbest radikalleri yok ederek yiyeceklerin raf ömrünü uzamasını sağlamaktadır [41]. Bununla yanı sıra BHT ve BHA ile ilgili raporların toksik olabileceğini göstermesi ve tüketicinin gıda katkı maddelerinin güvenilirliği hakkında bilinçliliğinin artması sebebiyle; alternatif olabilecek güvenilir daha fazla gıda antioksidantları tanımlaması yapılması gerekmiştir [42-43].

1.2.2.2 Doğal kaynaklı antioksidanlar

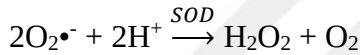
Tahıl ve baklagillerde, şifalı bitkilerde, meyvelerde ve bitki kaynaklı içeceklerde yoğun miktarlarda doğal kaynaklı antioksidanları içerirler [44]. Bitkisel kaynaklı antioksidanların çoğunluğu aşağıda yazılan yapılarda bulunduğu görülmüştür [45-47].

- Tokoferoller, flavonoidler, proteinler, alkaloidler, klorofiller, karotenler, amin gibi azotlu bileşikler
- Fenolik asit gibi fenolik bileşikler.
- Polifonksiyonlu organik asitler

Doğal antioksidanları Enzim yapısındaki bazı antioksidanlar ve Enzim yapısında olmayan bazı antioksidanlar olarak iki ana başlıkta toplayabiliriz.

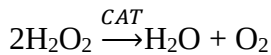
Enzim yapısındaki bazı antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD) : Süperoksiti hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştüren tepkimeyi katalizleyen bir metalloenzimler olarak tanımlanır.



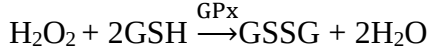
Bu tepkime “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da isimlendirilir. Çünkü süperoksit zincirleme radikal tepkimelerinin önemli bir başlatıcısıdır. Doku hücrelerindeki $O_2^{\bullet-}$ seviyeleri bu sistem sayesinde kontrolü sağlanır.

Katalaz (CAT) : Katalaz temelde peroksizomlarda lokalize olan aynı zamanda yapısında 4 “hem” grubu içeren bir hemoproteindir. Katalaz, karaciğer ve eritrositlerde oldukça yüksek aktivite gösterir. Bir radikal olmamasına rağmen SOD vasıtasıyla meydana gelen hidrojen peroksit, reaktif oksijen türlerinden en reaktif olan $HO^{\bullet}$ radikalinin öncü molekülü olması nedeniyle birçok reaktif oksijen türlerine göre daha fazla oksidatif hasara sebep olur. Katalaz hidrojen peroksiti su ve moleküler oksijene dönüştürmesini sağlar:



Glutasyon peroksidaz (GPx) : Hidrojen peroksit ve büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerinin indirgenmesinde rol alır. Hücrenin sitozol kısmında bulunan, 4 selenyum atomu içeren tetramerik yapılu bir enzim molekülüdür. Bu enzim karaciğerde en yüksek düzeyde; kalp, akciğer ve beyinde orta düzeyde; kaslarda düşük düzeyde aktivite göstermektedir.

GPx, aşırı hidrojen peroksit içeriğinde glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GS₂G, glutatyon disülfid) oksidasyonunu katalize eder; bunun sonucunda da H₂O₂ molekülü vücuttan temizlenmiş edilmiş olur [48]:

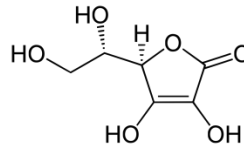


Enzim yapısında olmayan bazı antioksidanlar

Enzim yapısında olmayan doğal antioksidanlar, bitki veya hayvan dokularında bulunabileceği gibi bitkisel veya hayvansal kaynaklı bileşiklerin pişirilmesi veya işlem görmesi sonucunda ortaya çıkabilecek maddeler olarak tanımlanır. Genellikle tüm bitkilerde, mikroorganizmalarda ve bazı hayvansal dokularda bu antioksidanlardan mevcuttur [49]. En önemli doğal antioksidanlardan olan askorbik asit, karotenoidler, tokoferoller ve flavonoidler fenolik bileşikler olarak bilinir.

Askorbik asit (C Vitamini): Suda çözünabilir düşük molekül ağırlığına sahip bir antioksidan olan askorbik asit, demir absorpsiyonu, kollajen sentezi ve hücrelerin indirgenmiş halinin korunmasında gerekli olan antioksidanlardandır [50]. C Vitamini, suda çözünme özelliğine sahip olan bir vitamin türüdür. Bu sebeple hem idrarla atılabileceği gibi hem de vücutta depolanmaz. Bu nedenle düzenli olarak dışarıdan takviye edilen vitaminlerden biridir.

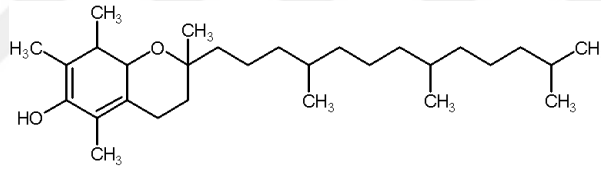
Şekil 1.2 yapısı verilen Askorbik asit veya C vitamini suda çözünen bir molekül (lipidde çözünmeyen), hücre içi ve dışı sıvılarda mevcut olmasına rağmen membranlarda ve lipit bölgelerinde bulunmamaktadır. Askorbik asit serbest radikal temizlemede önemli bir role sahip olup özellikle de lipit peroksidasyon inhibisyonunda oldukça etkilidir [51]. Aynı zamanda E vitamini yenilenmesini HAT (Hidrojen atomu transferi) ile yaptığı bilinmektedir.



Şekil 1.2 Askorbikasit (veya C vitamini) moleküler yapısı.

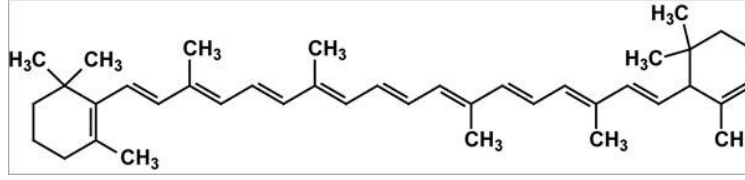
Tokoferoller (E Vitamini): Doğada α , β , γ , δ şeklinde dört farklı yapıda mevcuttur. d- α -tokoferol E vitamininin biyolojik olarak en yaygın ve en aktif şeklidir. Oksijen bulunmayan ortamlarda asit ve sıcaklığa olan bu bileşikler yağda çözünürler fakat suda çözünmezler. Eşleşmemiş elektronlarla tepkimeye girebilmesinin yanı sıra indirgeyebilen hidroksil grubu bulundurlar. Aynı zamanda radikal tepkimeleri esnasında zincir kırıcı etki gösterirler [50].

Çoğu vitaminler olarak bilinen küçük antioksidan moleküller büyük antioksidan moleküler sistemler (enzimler ve metaloproteinler) oksidatif dengeyi düzenleyemediğinde ve oksidatif stresi azaltamadığında devreye girerek serbest radikal temizleyici olarak görev yapabilirler. Bu vitaminlere örnek olarak yapısı Şekil 1.3’ de verilen E Vitamini veya α -tokoferol hücre zarlarında bulunup yağda çözünebilen bir vitamin türüdür. E Vitamini güçlü bir antioksidan olup peroksil serbest radikalleri $ROO\cdot$ etkisiz hale getirdiğinden dolayı lipid peroksidasyon inhibisyonu sağlayarak zincir reaksiyonunu sonlandırmaktadır. Eğer bir dokuda serbest radikaller meydana geliyorsa, bu dokuda E vitamini düzeyinin azaldığı düşünülebilir [52].



Şekil 1.3 α -Tokoferolün (veya E vitamini) moleküler yapısı.

Karotenoidler: Kırmızı-sarı pigmentlere sahip bitkilerde ve hayvansal dokularda bulunan maddelerdir. Karotenoidlerin iki ana fonksiyonu bitkilerde çiçek ve meyvelere rengini verme ve fotosenteze yardımcı pigment olmasıdır. Karotenoidler bir hayli karmaşık yapıları moleküller olup sekiz tane beş karbonlu izoprenoid biriminin bir araya gelmesi sonucu oluşan 40 C’lu polien moleküllerdir. Karotenoidlerin çoğunun doğada antioksidan aktivite gösterdiği bilinmektedir [53]. Karotenoid türevleri ana fonksiyonlarının yanında oksidatif stresi de azalttığı bilinir. Şekil 1.4’ de gösterilen β -karoten en aktif karotenoid vitaminleri olarak görülür ve provitamin A etkisiyle tanınır. Burton ve Ingold isimli bilim adamları, β -karotenin antioksidan aktivitesinin, düşük oksijen kısmi basıncı altında biyolojik öğeleri etkilediğini ileri sürmüşlerdir [54].



Şekil1.4 β-Karoten moleküler yapısı.

Polifenoller: İnsan beslenmesinin tamamı ile bitkiler aleminde yer alan en yaygın fitokimyasal kategorileri içerisinde bulunur. Aşağıdaki şekillerde yapıları gösterilen ve diyetle alınan fenolik bileşikler; fenolik asitler, fenolik polimerler (genelde taninler olarak tanınır) ve flavonoidlerden oluşur.

Hidroksibenzoik ve hidroksinamik asitleri içeren fenolik asitler oldukça önemli antioksidan grubudur. Hidroksibenzoik asitler (gallik asit, vanilik asitler gibi) C₆-C₁ fenilmetan yapısına sahip, bitkisel gıdalarda genel olarak düşük oranda mevcuttur. Hidroksinamik asitler ise C₆-C₃ fenilpropan yapısında ve fenilpropan halkasına bağlanan OH- grubunun konumu ve yapısına göre değişik özellik gösteren bileşiklerdir. Yaygın olarak bulunanları; kafeik asit, p-kumarik asit, ferulik asit ve o-kumarik asitlerdir.

Kondanse-yoğunlaştırılmış taninler gibi fenolik polimerler yüksek molekül ağırlığına sahip bileşiklerdir.

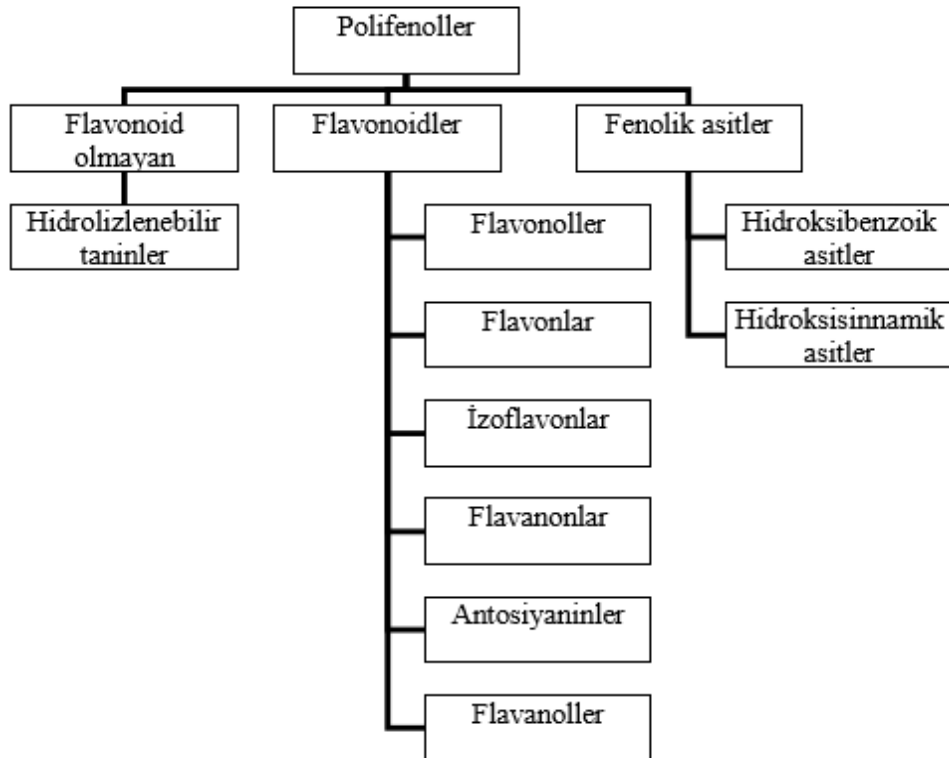
Bunların dışındaki vitamin türleri, özellikle de B2 vitamini (riboflavin) ve folik asit oldukça iyi antioksidan aktivite gösterebilirler. Flavonoidler gibi doğal polifenoller antioksidan özelliklerinin yanında güçlü serbest radikal temizleyicileri olarak da işlev görür. Tarihsel olarak P vitamini olarak bilinen flavonoidler daha sonra vitamin olarak sınıflandırılmaya başlandı.

1.2.3 Fenolik Antioksidanlar ve Polifenoller

Fenolik bileşikler, bir polifenol yapısı (aromatik halka yapılarında hidroksil grupları içeren yapılar) mevcut olup çok çeşitli moleküllerden oluştuğu gibi, bir fenol halkasına (fenolik asitler ve fenolik alkol gibi) sahip molekülleri de içerebilir. Bunların dışında birkaç doğal basit fenol vardır (yalnızca bir aromatik halkalı bileşik içeren). Bunlar meyve ağaçlarının reçinesi ve kabuğunda oluşturulan rezorsinol (1,3-dihidroksibenzen) ve floroglusinol (1,3,5-trihidroksibenzen) molekülleridir. Polifenoller, yapılarındaki fenol halkalarının sayısına ve bu halkaları birbirine bağlayan yapıya göre sınıflandırılır. Polifenolün başlıca sınıfları şunlardır: flavonoidler, fenolik asitler, tanenler, stilbenler ve

liganlar. Bu polifenoller çoğunlukla meyvelerin(örneğin elma, kivi, domates, çilek ve üzüm), sebzelerin (örneğin brokoli, enginar ve biber), baharatların (örneğin kurkumin ve hindistan cevizi), içeceklerin (örneğin çay, meyve suları, şaraplar ve çikolata) ve farklı yağların (örneğin, zeytin ve argan) içeriğinde mevcuttur.

Bitkinin olağan gelişimi esnasında sentezlenen ikincil metabolitlere fenolik bileşikler denir. Genel olarak bir veya birden fazla hidroksil grup içeren aromatik halkalı yapıda, farklı yapı ve fonksiyonlara sahip metabolitler fenolik maddelerdir [55-56]. Flavonoidler ve diğer bitki polifenollerini yüksek redoks potansiyelleri sebebiyle önemli antioksidan moleküler arasındadır. Fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri şu şekilde açıklanıyor; serbest radikalleri bağlamaları, metallerle şelat oluşturmaları, bazı enzimleri inaktive etmeleri [57]. Flavonoidler, doğal olarak oluşan fenolik maddelerin en yaygın grubunu oluşturur. Bitki fenollerini flavonoidlerin yanı sıra; basit fenollerini, kumarinleri, fenolik asitleri (benzoik ve sinamik asitler), stilbenleri, hidrolize ve kondense tanenleri, lignan ve ligninleri içermektedir [55].

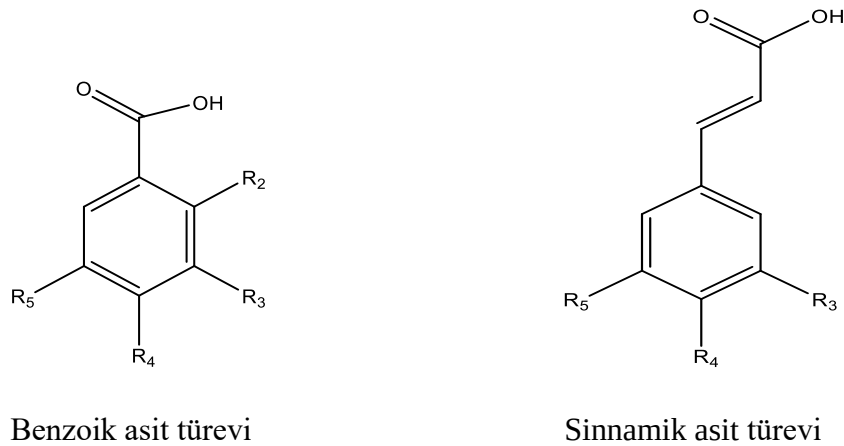


Şekil 1.5 Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması.

1.2.3.1 Fenolik asitler

Hidroksibenzoik ve hidroksinamik gibi asitleri içeren fenolik asitler ayrı bir şekilde sınıflandırılırlar. Hidroksibenzoik asitler C6-C1 fenilmetan yapısındadır. Bu asitler bitkisel gıdalarda çoğunlukla düşük miktarlarda bulunan gallik asit, vanilik asitler gibi asitler örnek olarak verilebilir. Hidroksisinnamik asitler ise C6-C3 fenilpropan yapısında olup fenilpropan halkasına bağlanan OH- grubunun konumu ve yapısına göre değişik özellik gösteren ve yaygın bulunan bileşikler; kafeik asit, ferulik asit, p-kumarik asit ve o-kumarik asit olan asitlerdir.

Fenolik asitler; sinamik ve benzoik asitler olarak iki gruptan meydana gelir. Fenol karbon asitleri şeklinde de bilinen fenolik asitlerden sinamik asitlerin yapısı C6-C3 iskeleti temel yapısını oluşturur. Meyvelerde yoğun olarak bulunan sinamik asitler, kafeik asit, kumarik asit ve ferulik asittir. Ayrıca sinamik asitler meyvelerde esterleşmiş şekilde de bulunabilirler. Kafeik asitin kuinik asit ile yaptığı ester olan klorojenik asit en çok görülen sinamik asit türevi olarak bilinir. Benzoik asitler ise C6-C1 iskeletini temel alan bileşikler olup meyvelerde benzoik asit türevleri çoğunlukla ester yapısında bulunur. En önemli benzoik asit türevleri, salisilik asit (2-hidroksibenzoik asit), p-hidroksibenzoik asit (4-hidroksibenzoik asit), protokateşik asit (3,4-dihidroksibenzoik asit), vanilik asit (3-metoksi-4hidroksibenzoik asit), gallik asit (3-4-5-trihidroksibenzoik asit) bileşikleridir. Benzoik asit ve sinamik asit iskelet yapısı Şekil 1.6'da gösterilmiştir [55,58].



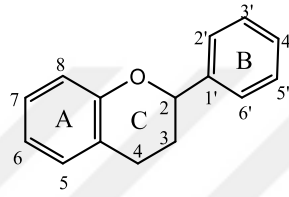
Şekil 1.6 Fenolik asitlerin temel kimyasal yapısı.

Lifli materyaller içeriği bakımından oldukça bol miktarda flavon ve fenolik asit bulundurulur. Kumarik asit ve ferulik asit benzeri bazı fenolikler antioksidan aktiviteleri düşük olmasına karşın kafeik asit ve klorojenik asit gibi yapılarında daha fazla fenolik

hidroksil bulunduran bileşiklere göre antioksidan aktivitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tüm bunlara ek olarak gallik asit ve esterleri ise en güçlü antioksidanlar olarak bilinirler [28].

1.2.3.2 Flavonoidler

Flavonoidlerin büyük çoğunluğu; üç fenolik halka içermekle birlikte hidroksil ile metil grubuna göre farklılaşan 2-fenilkromonun türevleri olarak bilinirler. Kimyasal yapıları (C₆-C₃-C₆) iskelet yapısında olup (Şekil 1.7) flavon çekirdeği, bir piran halkası (C) ile bağlanmış iki aromatik halkadan (A ve B) oluşur [34,59].



Şekil 1.7 Flavonoidlerin genel kimyasal yapısı.

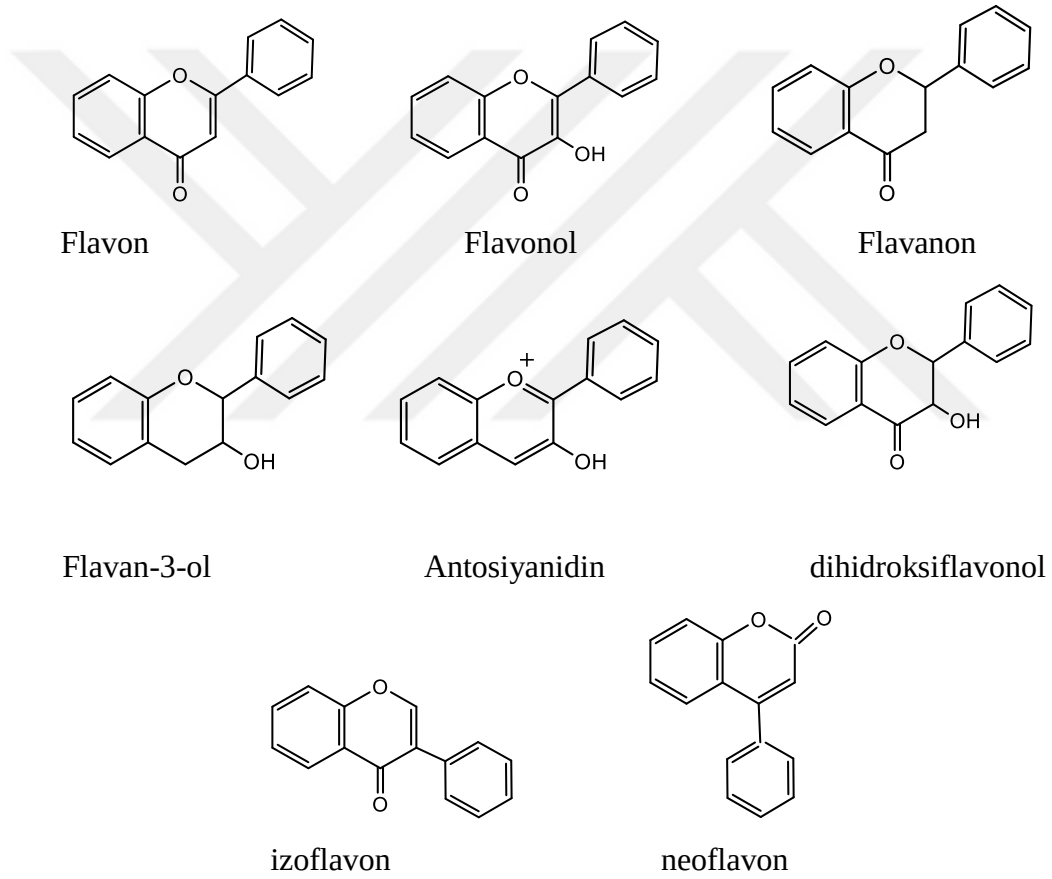
Flavonoidler, C halkasındaki süstitüe gruplara ve B halkasının konumlarına göre farklı alt sınıfa ayrılmışlardır. Doğal olarak ortaya çıkan flavonoidler, kimyasal yapılarına göre altı farklı sınıfa ayrılabilirler. Bu yapılar Şekil 1.8’ de gösterildiği gibi flavanon, flavonlar, izoflavonoidler, flavanlar (flavanoller), antosiyaninler ve flavonoller olarak sınıflandırılırlar [34,60].

B halkasının C halkası bağlantısındaki değişiklikler sonucu flavonoidler (2-fenilbenzopiranlar), izoflavonoidler (3-fenilbenzopiranlar) ve neoflavonoidler (4-fenilbenzopiranlar) arasındaki farkın ayırt edilmesi sağlanır. Bugüne kadar en yoğun olarak bulunan 2-fenilbenzopiran grubu, C₃ (flavanonlar ve flavonlar) yerine süstitüe edilmeyen 3-hidroksiflavonoidler (flavonoller, flavanoller, antosiyanidinler, dihidroflavonoller) ve flavonoidlere ayrılması sağlanabilir. Flavonlar flavanonlardan C₂C₃ çift bağı ile değişiklik göstererek ayrılır. Flavanon sınıfı, A- veya B-halkasında O- ve / veya C-süstitüe edilmiş çok çeşitli bileşikler buna örnek olarak da hidroksi, metoksi, metilendioksi, O- ve C-glikosil, C-metil, C-benzil'i içerir.

Flavon kelimesi Latince flavus (sarı) kelimesinden köken almaktadır. Bitkilerden elde edilmesi ve genel olarak sarı renkli olmasıyla bilinen bu bileşikler “flavonoid” olarak

tanımlanmıştır. Geçmişten günümüze kadar yapılan araştırmalar ile bitkilerden bilinen 4000'den fazla flavonoid izole edilerek yapısı açığa kavuşmuştur. Bu Flavonoidlerin tamamı antioksidan aktiviteye sahiptir. Bazıları gıdalarda bulunmaktadır. Flavonoidlerin birçoğu polifenolik bitki pigmenti şeklindedir. Bu pigmentler meyve ve sebzelere kırmızı, turuncu, sarı, mavi ve mor renk vermektedirler [55].

Flavonoidlerin genel mekanizmalarını inceleyen Pratt ve Hudson Flavonoidlerin yapı ve antioksidan aktivitesi arasında bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesinin genel olarak üç şekli bulunmaktadır.

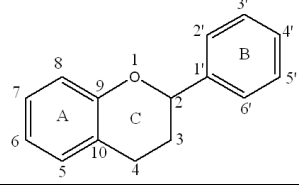
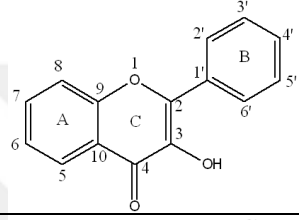
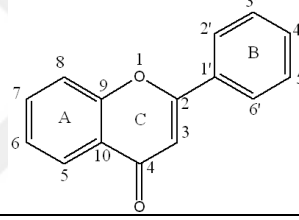
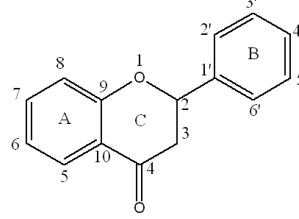
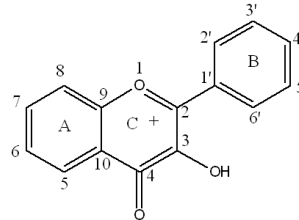
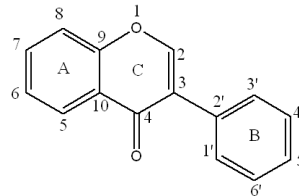


Şekil 1.8 Çeşitli Flavonoid türevlerinin genel kimyasal yapıları.

Flavonoidler birincil antioksidan olarak, şelatlayıcı olarak veya süperoksit anyon yakalayıcısı olarak serbest radikallerin zararlı etkilerini yok etmeye veya azaltmaya çalışırlar. B halkasındaki 3'-4'-5' pozisyonlarındaki hidroksil grupların mevcut olması tek hidroksil bulunduran gruplara göre antioksidan aktiviteyi arttırdığı görülmektedir. Ayrıca

C halkasındaki 3- hidroksil grupları ve 2-3 çift bağlar antioksidan özelliğini artırmaya katkı vermektedir [34].

Çizelge 1.2 Flavonoid türleri ve onların gıda kaynakları [60].

Flavonoid Türleri	Flavonoidlerin Şekilleri	OH ve Glikoz Gruplarının Pozisyonları	Gıda Kaynakları
Flavanol Kateşin Toxifolin		3,5,7,3',4'-OH 3,5,7,3',5'-OH	Çay
Flavonol Quercetin Kaemferol Mirisetin		3,5,7,3',4'-OH 3,5,7,4'-OH 3,5,7,3',4',5'-OH	Soğan, Elma, Çay, Isırgan otu
Flavon Apigenin Luteolin		5,7,4'-OH 5,7,3',4'-OH	Elma kabuğu, Kereviz
Flavonon Naringenin Naringin Hesperidin		5,7,4'-OH 5,4'-OH (7- amnoglukozit) 5,3'-OH (4-CH ₃ , 7-ramnoglukozit)	Turunçgiller, Greyfurt
Antosiyanidin Siyanidin		3,5,7,3',4'-OH	Üzümsü meyveler
İsoflavon genistein Daidzein		5,7,4'-OH 7,4'-OH	Soya fasulyesi

Çizelge 1.2 de görüldüğü gibi flavonoidlerin yapısındaki farklılıklar, difenilpropan iskeletinin (C6-C3-C6) farklı yapılarda oluşmasına ek olarak her sınıf içinde, molekülün aromatik halkalarına bağlanan sübsitüent sayısı, özelliği ve bağlanma konumlarına göre farklılıklar gösterir. Flavonoid yapılarında bulunan en çok bilinen sübstütüentler hidroksil gruplarıdır. Yapısında yediye kadar hidroksil grubunu içeren doğal flavonoidlerin olduğu bilinmektedir. Reaktif özellikleri nedeniyle flavonoidlerin yapısındaki hidroksil grupları, kolay bir şekilde alkillenir veya glikozillenirler. Bunun sonucunda da flavonoidlerin metoksi ve glikozil türevlerine bitkilerde sıkça rastlanır [61].

Birçok meyveye rengini veren bunun yanı sıra çeşitli çiçekler ve bitki köklerinde de bulunan flavonoidlerin alt sınıfı olan antosiyaninler, en iyi doğal renklendiricilerdir. Antosiyanidinlerin her biri farklı şeker yada asitlerle, farklı konumlardan bağlanmasıyla birçok antosiyanin meydana gelebilmektedir [62-63]. Yaygın olarak bilinen antosiyanidin türleri; Dephinidin, siyanidin, pelargonidin, malvidin, peonidin ve petunidin şeklindedir.

Maydanoz, kereviz ve zeytinde bol miktarda bulunan apigenin, luteolin ve krisin, flavonoidlerin diğer bir alt sınıfı olan flavon sınıfına ait temel bileşiklerdir. Metal iyonları ile kompleks oluşturdıklarında ya da yüksek derişimlerde bulunduklarında bitkiye renk vermektedirler [60].

Flavonların izomeri olan izoflavonların baklagiller ve soya fasülyesinde fazla miktarda bulunduğu ve en bilinen bileşikler genistein ve daidzein olduğu bilinmektedir.

Flavonların dihidro türevleri olan flavanonlar, greyfurt ve portakalda oldukça fazla oranda bulunurlar. Önemli bileşiklerinden bazıları eriodictiol (eriodictyol), hesperitin, pinosebrin (pinocembrin), narenginin, isosakuranetin şeklindedir.

Flavonların indirgenmiş türevleri olan Flavanollerin (flavan-3-oller) başlıcaları katekin ve epikatekindir. Bununla birlikte katekin ve epikatekinin gallik asitle varyasyonları sonucunda bu bileşiklerin gallatları meydana gelir. Bu bileşikler genellikle yeşil çay, şeftali ve elmada bulunurlar.

1.3 Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi ve daha önce yapılmış çalışmalar

Flavonoidlerin yapısı ile ilgili çalışmaların yapılması sonucu flavonoidlerin fizyolojik aktivitelerine yönelik çok sayıda hipotezin oluşmasına sebep olmuştur. Yapısında bulunan hidroksil yapılarına göre flavonoidler güçlü zincir kıran antioksidanlar olarak özellik gösterebilmektedirler. Flavonoidlerin güçlü antioksidan özellikleri kimyasal olarak üç

özellikten ileri gelir. Yine flavonoidler hidrojen vererek redoks tepkimelerine girebilirler. Flavonoidlerin yapısındaki, B halkasında bulunan (Şekil 1.7) oksijen atomunun konumundan (aromatik halka yapılarındaki hidroksil grupları sayesinde) açılarak kolayca okside olabilmektedir. Böylece serbest radikalleri ortadan kaldırabilmektedir. Aromatik heterosiklik ve çoklu doymamış bağlardan meydana gelen flavonoidlerin yapısı sebebiyle dayanıklı bir kimyasal yapı oluştururlar. OH^- ve O^{2-} gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu metal şelatlama kapasitesine sahip yapısal gruplar aracılığıyla önleyebilirler [55-64]. Hidroksilasyon derecesi ve pozisyonu antioksidan aktivitesi belirlemede en kritik değişkenlerdendir. Bu konuda genel kabul edilen görüşe göre B halkasının ortohidroksilasyonu önemli bir şekilde flavonoidlerin antioksidan aktivitesini artırdığı bilinmektedir. Meta konfigürasyonunda antioksidan aktivitesi bulunmadığı durumda ise B halkasının para yapısı antioksidan aktivitesine daha fazla katkı sağlamaktadır. Fakat para ve meta hidroksilasyonu doğada genellikle karşılaşılan bir olay değildir. Tüm flavonoidler 3,4' dihidroksi konfigürasyonlarında antioksidan aktivitesine sahip olup bu flavonoidlerden iki tanesinin (Robinetin ve mirisetin) 5' pozisyonunda ekstra hidroksil grubu bulunmaktadır. Bu nedenle fisetin ve kuersetin gibi 5' pozisyonunda hidroksil grup taşımayanlara göre antioksidan aktivite daha fazladır. B halkasında sadece tek bir hidroksil grubuna sahip olan naringenin ve hesperitin adlı iki flavononun diğerlerine göre daha düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Özetleyecek olursak, antioksidan aktiviteyi belirlemede B halkasındaki hidroksilasyon varlığı dikkate alınması gereken en temel faktörlerden biridir [28].

Flavonoidlerin aşağıda belirtilen özelliklerinden bir ya da daha fazlasına sahip olması sonucu antioksidan etkileri artar.

- a) B halkasındaki o-dihidroksi yapısının (kararlı 3',4'-dikinonlarda bu yapıdan oluşur.) radikal formun daha yüksek kararlılığını sağlaması ve elektron delokalizasyonuna katılması
- b) C halkasının 4. karbon atomunda keto grubunu 2. ve 3. karbon atomları arasındaki çift bağ oluşmasını sağlar bunun sonucunda da B halkasında radikalın elektron delokalizasyonunu artmasını sağlar. Antioksidan aktivite gücü, aromatik çekirdeğin elektron delokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Bu bileşikler serbest radikallerle tepkimeye girdiğinde oluşan fenoksil radikalleri aromatik çekirdeğin rezonans etkisi nedeniyle kararlı duruma gelir. Sonuç olarak 2,3-çift bağı, tüm moleküldeki rezonansı artırır.

- c) C halkasının 4. karbon atomunda keto grubu ile birlikte C ve A halkalarındaki 3. ve 5. konumlarındaki hidroksil grupları maksimum radikal temizleme potansiyeli için olması şarttır. Bununla birlikte 5-hidroksi-4-keto grubu güçlü bir metal şelatlayıcı olarak da antioksidan aktiviteye katkı sağlamaktadır [65-66].

Literatür taramasında antioksidan bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi için yapılan çok sayıda deneysel ve hesaplamalı kimya çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalardan deneysel araştırmalarda genellikle antioksidan bitkilerden (tahıllar, meyveler, sebzeler, yeşil çay vb.) estrakte edilen bileşiklerin ya da farmakolojik olarak aktif bileşiklerin elde edilmesi sonucunda oluşacak bileşiklerin antioksidan özellikleri araştırılacak hangi yapıdaki bileşiklerin antioksidan özelliğe sahip olduğu, yapı- aktivite ilişkisi ve etki mekanizmaları hakkında araştırmalar yapılmıştır [67-71]. Hesaplamalı kimya yöntemleri ile yapılan çalışmalar antioksidan etkinliğin belirlenmesinde son derece önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Antioksidan özelliğe sahip olan bileşikler genel olarak organik bileşiklerden meydana gelmektedir. Birçoğu fenolik yapıda olan bileşiklerin oldukça iyi antioksidan özellik gösterdiği hem deneysel hem de hesaplamalı kimya yöntemleriyle belirlenmiştir [72].

Flavonoidlerin antioksidan özellikleri, onların kimyasal yapıları ile yakından ilişkilidir. Flavonoidlerin birçok radikal türünü etkin bir şekilde temizlediği birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Daha önce yapılan çalışmalardan ortaya çıkan sonuçları aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

- a) Antioksidan aktivite için en önemli konum hidrojen transferi nedeniyle B-halkasıdır. Buna ilaveten B-halkasında orto-dihidroksi yapısının bulunması antioksidan aktiviteyi daha da artırmasını sağlamaktadır. Ayrıca araştırmalarda ortaya çıkan diğer bir sonuç A halkasının B halkasından daha düşük oranda antioksidan aktiviteye katkı sunduğudur [72-73].
- b) Yapıdaki C2-C3 ikili bağının elektron konjugasyonuna katkı verdiği için antioksidan kapasiteyi daha da arttırmasını sağladığı belirlenmiştir [74].
- c) Diğer önemli bir sonuç C-halkasında C3 konumundaki hidroksil grubu, yüksek bir radikal temizleme potansiyeli için oldukça önemlidir. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda, 3-OH'nin, antioksidan potansiyeline katkıda bulunduğunu olası bu grubun bir grup tarafından bloke edilmesi yada eksik olması antioksidan aktiviteyi

azalttığını belirlemişlerdir [75]. Tüm bunların yanı sıra, bu grubun etkinliği, 2,3-ikili bağın ve C4 karbonil grubunun varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Duy Quang Dao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada BMK (Boese and Martin's τ -dependent hybrid functional) temel setinin antioksidan çalışmaları için deneysel sonuçlar ile oldukça uyumlu sonuçlar verdiğini doğrulamışlardır. Yaptıkları çalışmada vitamin E molekülü için antioksidan mekanizmalarını incelemişlerdir.[76-77].

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi birçok farklı temel setlerinde antioksidan aktivitenin incelenmesinde çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. DFT yöntemi içerisinde yoğun bir şekilde çok kullanılan 6-311+G(d,p) gibi polarizasyon ve difüz fonksiyonları mevcut olan triple split valans temel setler, fenolik antioksidanların yapı-aktivite ilişkisini incelemek için başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca bu temel setler fenolik bileşiklerin fizikokimyasal parametrelerini hesaplamak için de oldukça başarılı olduğu ve deneysel veriler ile uyumlu sonuçlar verdiği görülmüştür.

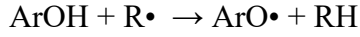
Yukarıda söz edilen çalışmalara benzer birçok teorik çalışma var olup bu çalışmalardan anlaşılabilceği gibi hesaplamalı kimya yöntemlerinden ortaya çıkan sonuçların deneysel yöntemler sonucunda ortaya çıkan sonuçlar ile uyumlu olması hesaplamalı kimya yöntemlerinin antioksidan etkinliğinin belirlenmesi konusundaki yapılan çalışmalarda oldukça önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak hesaplamalı kimya yöntemleri elde edilen parametreler ile moleküllerin antioksidan aktivitesi hakkında deneysel çalışmalar yapmadan fikir sahibi olunabileceği belirlenmiştir.

1.4 Hesaplamalı Kimya Yöntemleriyle Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesi

Antioksidanlar ve radikaller arasındaki tüm antioksidan mekanizmaları için temel amacın daha kararlı radikal türler olan A-O•'nin oluşumu olduğu söylenebilir. Bu tezde dört farklı antioksidatif mekanizma incelenmiş ve rapor edilmiştir. Bunlar, hidrojen atomu transferi (HAT), radikal eklenti oluşumu (RAF), tek elektron transferi ve ardından proton transferi (SET-PT) ve sıralı proton kaybı elektron transferi (SPLET) mekanizmalarıdır. Bu mekanizmalara ait parametreler aşağıdaki denklemler ile hesaplanarak termodinamik olarak değerlendirilmiştir. Son zamanlarda Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory, DFT) gibi teorik metodlar antioksidanların yapı- aktivite incelemesi için oldukça faydalı sonuçlar verdiği görülmüştür [78-81].

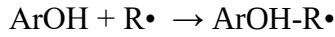
Antioksidanlar için dört ana antioksidan etki mekanizması aşağıdaki verilmiştir:

Hidrojen Atomu Transferi (HAT, Hydrogen Atom Transfer) mekanizması



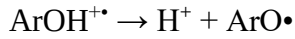
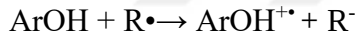
Bu mekanizmada antioksidan ve serbest radikal antioksidan bileşikten bir hidrojen atomu çıkararak fenolik antioksidanın radikal hali meydana gelir. Ortaya çıkan bu bileşiğin antioksidan aktivitesi, O-H bağ ayrışma entalpisi (BDE) hesaplanarak tahmin edilebilir. BDE değeri ne kadar düşük olursa antioksidan aktivite değeri o kadar yüksek olur [82].

Radikal Eklenti Oluşumu (RAF, radical adduct formation) mekanizması



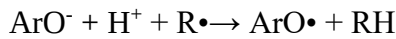
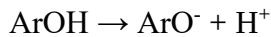
Bir antioksidanın RAF mekanizması yoluyla serbest radikal temizleme aktivitesi, antioksidan molekülündeki pi-bağlarının varlığına bağlıdır. RAF mekanizması için Gibbs serbest enerjisi serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs serbest enerjisi enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplanarak serbest radikal temizleme aktivitesi araştırıldı [83-87].

Tek elektron transferi ve ardından proton transferi (SET-PT ,Single elektron transfer-proton transfer) mekanizması



İki aşamada meydana gelen bu mekanizmada ArOH dan elektron çıkması sonucu meydana gelen radikal katyondan daha sonra proton transferi gerçekleşir. Bu mekanizmayla sonucu ortaya çıkan sayısal bir parametre, ilk basamak için iyonlaşma potansiyeli (IP), ikinci basamak için radikal katyondan ($\text{ArOH}^{+\cdot}$) proton ayrışma entalpisidir (PDE). Bu sayısal parametreleri IP ve PDE ne kadar düşük değere sahip ise molekül o kadar yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenir.

Sıralı proton kaybı elektron transferi (SPLET, Sequential proton loss electron transfer) mekanizması



Yine iki basamaklı bu mekanizmada da birinci aşamasında fenolik antioksidan, anyonik form ve protona dönüşür sonrasında ise ilk tepkimede oluşan iyonlar serbest radikal ile

tepkimeye girer. Oluşan mekanizmanın birincisinin reaksiyon entalpisi, fenoksit anyonunun proton ilgisini (PA), ikincisi ise elektron transfer entalpisi (ETE) hesaplanarak değerlendirilir.

Hesaplanan bu parametreler arasında BDE, IP ve PA parametrelerinin sayısal değerleri antioksidan aktivitenin belirlenebilmesi için ana moleküler belirleyiciler olarak değerlendirilir. Bu parametreler, 298,15 K de hesaplanan toplam entalpilerden aşağıdaki eşitliklerden faydalanarak hesaplanmıştır.

$$\text{BDE} = H(\text{ArO}\bullet) + H(\text{H}\bullet) - H(\text{ArOH}) \quad [1.1]$$

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

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

$$\text{PA} = H(\text{ArO}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}) \quad [1.4]$$

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

298,15 K' de moleküler entalpi, entalpiye termel katkılar ve hesaplanan enerji değerlerini içermektedir. Tepkime entalpilerini hesaplamak için gaz fazında ve çözücü fazında elektron, proton ve hidrojen atomunun entalpileri bilinmelidir. Hidrojen atomu, proton ve elektronun gaz fazı entalpileri sırasıyla -0,49765, 0,00236 ve 0,00118 hartree kullanılmıştır [88-89]. Solvasyon entalpileri ise literatür taraşında elde edilen verilerden alınmıştır [90-91].

Klasik geçiş durumu teorisine (TST) göre incelenen reaksiyonların kinetik parametreleri, Eyring-Polanyi denklemi kullanılarak 298 K 'de hesaplandı. Bu ifade şu şekilde verilir:

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad [1.6]$$

Burada k_B , h ve R sırasıyla Boltzmann sabiti, Planck sabiti ve evrensel gaz sabitidir. T mutlak sıcaklık ve $\Delta G^\ddagger$ aktivasyon serbest enerjisidir [84,92-95].

1.5 Moleküler Docking

Antioksidan özelliklere sahip bir protein olan Human Peroksiredoksin-5'e (HP5) karşı aktivitelerini karşılaştırmak için çalışılan moleküllerin Moleküler Docking hesaplamaları yapılmıştır. Moleküllerin Human Peroksiredoksin 5'e (HP5) karşı aktiviteleri (pdb ID: 1HD2) enzim proteini incelendi. Human Peroksiredoksin-5 (HP5) mitokondriyal insanlarda HP5 geni tarafından kodlanan bir proteindir.

1.6 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Flavonoidlerin insan sağlığı üzerine önemi nedeniyle, yapıları, reaktivlikleri ve etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması yeni ilaçların geliştirilmesi konusuna da ışık tutacaktır. Bu bakımdan, deneysel bilgilerle birlikte hesaplamalı kimya da bu süreci hızlandırmaya yardımcı olmada önemli bir rol oynar. Literatürde, flavon, flavonol ve flavanon sınıfları üzerine sayısız araştırmalar olduğu halde, bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin teorik araştırması konusunda daha az çalışma vardır [96-120].

Bu çalışmada, seçilen flavonoidlerin (Şekil 3.1, Şekil 3.15 ve Şekil 3.29) ve radikallerinin yapısal ve elektronik özellikleri DFT düzeyinde incelenmiştir. Onların antioksidan aktivitelerini karakterize eden bazı kuantum kimyasal parametreler (BDE, IP, PDE, PA ve ETE), HAT, ET-PT ve SPLET mekanizmalarını incelemek için hem gaz hem de çözücü fazında hesaplanmıştır.. Ayrıca moleküllerin antioksidatif kapasitelerinin daha detaylı bir şekilde irdelenmesi için, moleküllerin hidroksi ($\cdot\text{OH}$) ve nitrik oksit ($\cdot\text{NO}$) radikalleri arasındaki hidrojen atomu transfer (olası her konum için) ve radikal eklenti oluşumu mekanizmaları için potansiyel enerji yüzeyleri incelenerek, geçiş halleri, tepkime entalpileri, Gibbs serbest enerjisi serbest enerjileri ve hız sabitleri hesaplanmıştır. Böylece moleküllerin radikallerle etkileşiminin konumu ve türü belirlenmiştir. Tüm bunlara ek olarak çalışılan moleküllerin, Human Peroksiredoksin-5'e (HP5) karşı aktivitelerini karşılaştırmak için Moleküler Docking hesaplamaları incelenmiştir.

Seçilen bileşik sınıfları arasında antioksidan aktivite ile ilgili farklı deneysel veriler [121-132] ve onların termokimyasal parametreleri ile ilgili teorik sonuçlar bulunmasına karşın [133-149], onların radikal temizleme kapasitelerinin tümüyle karakterize eden parametreleri belirleyen bunun yanı sıra olası antioksidan reaksiyon mekanizmalarını hesaplayan sistematik bir teorik çalışma bulunmamaktadır. Bu hesaplamalar seçilen flavonoidlerin yapı-aktivite ilişkisi ve antioksidan mekanizmasını aydınlatarak onların ilaç ve gıda biliminde uygulamalarını geliştirmeye yardımcı olabilir.

2. YÖNTEM VE TEKNİKLER

Teorik kimya ve hesaplamalı kimya yöntemleri kuantum mekaniği ve bilgisayara dayalı teorik hesaplamaları içermekle birlikte kimya biliminde kullanımı oldukça yaygın hale gelmektedir. Matematiksel yöntemlerle kimyanın tanımlanması sonucu ortaya çıkan teorik kimya, matematiksel hesaplamalara bağlı bir şekilde kimyasal yapılar ile tepkimeleri basit fizik kanunlarını temel alarak yorumlamaya çalışır. Teorik kimyacılar tarafından geliştirilen hesaplamalı kimya bir yöntemi matematiksel yöntemler uygulanarak ortaya çıkan sonuçların yorumlanması sonucu da deneysel ve teorik kimya arasında ilişki kurmaya çalışılan bir yöntemdir.

Hesaplamalı kimya sayesinde deneysel yöntemlerle elde edilmesi mümkün olmayan kısa ömürlü kararsız radikaller, geçiş halleri gibi birçok moleküller ve tepkimeler ile ilgili birçok konuda bilgi edinmek için kullanılır. Deneysel verilerin analizi ve deney öncesi moleküler bir model oluşturması amacıyla teorik hesaplama yöntemleri kullanılmaktadır. Bu kullanımların yanında, deneysel verilerin yeterli olmayışı veya verilerin alınamadığı hallerde molekül yapı analizi, moleküler enerjiler, konformasyon durumları, dipol momentleri, titreşim frekansları ve termodinamik özellikler hakkında "teorik hesaplama yöntemleriyle" kullanılarak bilgi edinilebilir. Hesaplamalı kimyanın kullanım amacı deneysel çalışmalara destek vermek veya deneysel çalışma olmadan ortaya çıkacak sonuçları daha önceden tahmin etmek için faydalanan önemli bir yöntem olup, temeli moleküler orbital (MO) yöntemine dayanmaktadır.

2.1 Moleküler Orbital (MO) Kuramı

Moleküler orbital kuramı, moleküler sistemlerin teorik olarak incelenerek kimyasal olayları detaylı olarak birçok yönünün açığa kavuşturulmasında ve moleküllerin elektronik yapılarının aydınlatılmasında faydalanan oldukça yaygın bir yöntem olarak bilinir. Atomlar moleküler orbital (MO) teoriye göre, bir molekül oluşturarak daha kararlı hale geçtiklerinde elektronlar yeni bir dizilişle meydana gelen moleküler orbitallere yerleşirler. Bu MO teorisine göre moleküler orbitallerin, atomik orbitallerin lineer bileşiminden oluşmasıyla atomik orbitallerin özelliklerini kaybettikleri düşünülür. Moleküler orbitallerin sayısı kendilerini meydana getiren atomik orbitallerin miktarına eşit olmaktadır. Bu teoriye göre bağ elektron çiftlerinin atomlar arasında ortaklaşa kullanılmasından çok bu elektron çiftlerinin farklı enerjilere sahip moleküler orbitaller arasında dağıldığını düşünür. Aynı

zamanda orbitallerin enerjilerini ve etkileşimlerini matematiksel bir biçimde ifade eder. Moleküldeki elektronların hareketlerini, orbitallerin enerjilerini ve etkileşimlerini ifade etmek için de Schrödinger eşitliğinden faydalanılır.

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

Yukarıdaki eşitlik (2.1)'deki H; moleküler sisteminin Hamiltonian işlemcisi (kinetik ve potansiyel enerji işlemcisi); sistemin dalga fonksiyonu, E ise elektronik enerjisi olarak tanımlanır.

Schrödinger denklemi tek elektronlu sistemler hariç çözümü zor bir denklem olduğundan bazı yaklaşımlar yapılmadan tam çözümü olası değildir. Schrödinger denkleminin çok elektronlu sistemlerdeki çözümünde bazı ihmallere ve yaklaşımlara başvurulması sonucu çözüme ulaşılmaktadır. Örnek olarak, basit bir M.O yöntemi olan Hückel yöntemi, yalnızca konjuge sistemlere ve π -elektronu içeren sistemlere uygulanabilmektedir. Hückel moleküler yöntemindeki bu sınırlamalardan nedeniyle Schrödinger denklemini çözmek oldukça kolay hale gelmektedir. Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki ilerleyiş nedeniyle, Schrödinger denkleminin çok büyük moleküler sistemler için dahi tam çözümü sağlanabilmektedir.

MO teorisinde, moleküler orbitaller elektron davranışını ifade etmede kullanılan dalga fonksiyonları kullanılır. Ψ matematiksel olarak atomik orbitallerin (Φ_v) doğrusal bileşimi olarak yazılır (LCAO-atomik orbitallerin doğrusal bileşimi).

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

Schrödinger denkleminin çözümü çok sayıda yaklaşım kullanılarak yapılabilir. Yukarıda bahsedilen çok elektronlu sistemler için Schrödinger denkleminin çözümü çok zor olmasından dolayı bazı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Kuantum mekaniğinde moleküler sistem çözümlemek için yapılacak ilk yaklaşım çekirdek ve elektronların hareketlerinin ayrı olarak açıklandığı Born-Oppenheimer yaklaşımıdır. Alman fizikçi M.Born ve Amerikalı fizikçi J.Robert Oppenheimer geliştirdikleri bu yaklaşıma göre, çekirdekler elektronlara göre daha yavaş hareket etmesi sonucunda Schrödinger denklemi çekirdek koordinatlarına bağlı bir denklem ve elektron koordinatlarına bağlı bir denklem şeklinde ayrılmaktadır. Moleküldeki çekirdekler (α, β) elektronlar ise (i, j) ile simgelenirse, molekülün tam Hamiltonian işlemcisi atomik birimlerde aşağıda verildiği gibi ifade edilir.

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

(2.3) nolu eşitlikteki ilk ifade çekirdeğin kinetik enerji (T_{ζ}) işlemcisidir. İkinci ifade elektronun kinetik enerji (T_e) işlemcisidir. Üçüncü ifade atom numarası Z_{α} ve Z_{β} olan, $r_{\alpha\beta}$, α ve β çekirdeği arasındaki uzaklığı belirtmek için çekirdekler arasındaki itme potansiyel enerji ($V_{\zeta\zeta}$) işlemcisidir. Dördüncü ifade, i elektronu ile α çekirdeğinin arasındaki uzaklık r_{ij} 'yi belirtmek üzere çekirdek ve elektronlar arasındaki çekme potansiyel enerji ($V_{e\zeta}$) işlemcisidir. Son ifade ise i ve j elektronları arasındaki uzaklık r_{ij} 'yi ifade etmek üzere elektronlar arasındaki itme potansiyel enerji (V_{ee}) işlemcisidir (Levine I.N., 1983). Tam hamiltonian aşağıda gösterildiği gibi ifade edilebilir.

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

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

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

Tam hamiltonian'ın çözümü oldukça zor olmakla birlikte karmaşıktır. Bunun sonucunda son dönemde MO yöntemleri ile yapılan kimyasal hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM ve GAUSSIAN gibi bilgisayar paket programları aracılığıyla yapılmaktadır. Schrödinger eşitliğinin çözümündeki kimyasal işlemler bilgisayar programları kullanılarak yapılması hesaplamalı kimyanın temel konularını oluşturur. Bu konuda çalışan araştırmacılar için hesaplamalı yöntemleri kullanabilmeleri için üç ana yöntem bulunur. Bu yöntemler moleküler mekanik (MM), elektronik yapıya dayalı yöntemleri içeren semiempirical (yarıdeneyssel) MO ve ab initio MO yöntemleri şeklinde ifade edilir.

MM yöntemlerinde bir kimyasal sistemdeki atomlar arasındaki etkileşimler klasik fizik kuralları açıklanmakla birlikte moleküler sistemdeki elektronlara uygulanması mümkün değildir. Bunun sonucunda da MM yöntemleriyle yapılan hesaplamalarda elektronik bağlı özelliklerin ortaya çıkmaması nedeniyle bu yöntemler oldukça hızlıdır.

Schrödinger denkleminin çözümünde yapılan yaklaşımları basitleştirmek Semiempirical metotlar kullanılarak deneysel verilerinden elde edilen parametreleri kullanılır. Ayrıca semiempirical (yarıdeneysel) MO yöntemleri ile ab initio yöntemleri arasındaki fark, Fock matrisini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilmesidir. Hesaplamalarda sadece valans elektronları göz önünde bulundurularak basis fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanmaktadır. Bu yöntemler çok büyük moleküllere kolaylıkla uygulanabilir. Çoğunlukla büyük sistemlerde ab initio veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturma için kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerinin açığa çıkarılmasının yanı sıra konformasyon ve süstitüent etkilerinde enerjinin belirlenmesinde kullanılabilir.

Ab initio teriminin anlamı başlangıçtan demektir. Ab initio moleküler orbital yöntemleri, atomik ve moleküler sistemlerin özellikleri hakkında fikir sahibi olmak için oldukça faydalı olmakla birlikte fiziksel olarak tüm elektronları değerlendiren bir yöntemdir. Bu yöntem kuantum mekaniğinin temel yasalarını benimsemekle birlikte temel eşitlikleri çözmek için yaklaşık teknikler ve matematiksel dönüşümler kullanılır.

Schrödinger eşitliği bir moleküler sistemin halini zamandan bağımsız bir şekilde verebilir. Üç boyutlu uzayda, $V(x,y,z)$ potansiyel alanı içinde hareket eden m kütleli bir tanecik için zamandan bağımsız Schrödinger eşitliği aşağıdaki gibi gösterilebilir.

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

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.

Yukarıdaki eşitlikte ψ taneciğin dalga fonksiyonu, m taneciğin kütlesi, h Planck sabiti ve V taneciğin hareket ettiği potansiyel alandır. $|\psi|^2$ tanecikler için olası yoğunluk şeklinde belirtilir. Bunun sonucunda ψ 'nin normalize halde olması lazımdır. Fakat tüm uzayda integre edilmesi durumunda 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 2.6 eşitliğine göre çok farklı değildir. Moleküler bir sistem için ψ molekül içindeki elektron (r) ve çekirdeğin (R) konumlarının bir fonksiyonudur. Bu simgeler, her bir taneciğin konumunu açıklayan bileşen vektörler setinin kısaltmalarıdır.

Hamiltonian, kinetik enerji işlemcisi ve potansiyel enerji işlemcisinin toplamı olarak aşağıda verilmiştir.

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

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.

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

Yukarıdaki denklemde Δr_{jk} iki tanecik arasındaki uzaklığı verirken 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 şeklinde ifade edilirse potansiyel enerji aşağıdaki gibi gösterilebilir.

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

İlk ifade elektron – çekirdek çekimi, ikincisi elektron-elektron itmesi ve üçüncüsü çekirdek-çekirdek itmesini ifade eder.

Hartree-Fock (HF) Teori

HF teorisi, SCF (self-consistent field) ve varyasyon yöntemlerini içeren ve ab initio yöntemlerinin başlangıç noktasını oluşturan bir yöntemdir. N elektronlu bir sistemin enerjisini ve diğer özelliklerini elde etmek için Schrödinger eşitliğindeki dalga fonksiyonu (Ψ) ve hamiltonian işlemcisinin (H) bilinmesi gerekir. HF teorisinde, bu nicelikleri bulmak için SCF ve değişim yöntemlerinden yararlanılır.

HF teorisinde, N elektronlu bir sistemin Hartree-Fock dalga fonksiyonu, Ψ_{HF} , Slater determinantı ile tanımlanır. Ab initio hesaplamaları, incelenen sistemdeki elektronların spin yönelmelerine göre kapalı kabuk (closed shell) ve açık kabuk (open shell) olarak iki şekilde ifade edilir. Tüm orbitallerinde zıt spinli iki elektron bulunduran atom ya da moleküller kapalı kabuğa sahiptir denir. N elektronlu bir moleküler sistemin Slater determinantı, N tane tek elektron moleküler spin orbitallerinden ($X_{1,2,3,\dots,N}^{(1,2,3,\dots,N)}$) oluşur ve her elektronun iki tane moleküler spin orbitali vardır. Tek elektron moleküler spin orbitalleri α ve β spin fonksiyonlarına bağlı olarak tanımlanır. Genellikle α , yukarı spinli ($\uparrow$) elektronlar için β ise aşağı spinli ($\downarrow$) elektronlar için tanımlanan spin fonksiyonlarıdır.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

DFT, son dönemlerde yaygın bir biçimde kullanılan bir elektron korelasyon yöntemidir. DFT yöntemi, ab initio yöntemlere pek çok açıdan benzerlik göstermektedir. DFT hesaplamaları, bir ab initio metodu olan Hartree-Fock teorisi ile benzer miktarda hesaplama kaynakları ihtiyaç duymaktadır. DFT yöntemleri, HF teoriden daha yüksek doğru sonuçlar vermektedir. Bilinen korelasyon yöntemlerinden çok daha düşük bilgisayar gücüne ihtiyaç duyar. DFT diğer ab initio yöntemlere göre oldukça kısa sürede hesaplamaları bitirdiğinden fazla sayıda atoma sahip sistemlerde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır.

DFT hesaplamalarında, toplam elektron yoğunluğu, tek elektronlu dalga fonksiyonlarından tarafından oluşturulan tek elektronlu yoğunluklara ayrıştırılırken, Hartree-Fock hesapları elektronlar arasındaki etkileşimleri yalnızca ortalama bir etki olarak hesaba katmaktadır. DFT zıt spinli elektron çiftlerinin anlık etkileşimlerini de hesaba katar. DFT yönteminde enerji elektron olasılık yoğunluğu ρ 'ya bağlı iken, Hartree-Fock yönteminde sistemin elektronik enerjisi dalga fonksiyonu Ψ 'ye bağlıdır. 1964 yılında Hohenberg ve Walter Kohn toplam elektronik enerjiyi elektron olasılık yoğunluğunun (ρ) bir fonksiyonu olarak

matematiksel ifadesi aşağıdaki gösterilmiştir. Aşağıdaki bu matematiksel ifade Hohenberg-Kohn teoremi olarak tanımlanır.

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

Hohenberg- Kohn teoremi toplam elektronik enerjiyi, elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu şeklinde açıklar. Bu formüldeki ilk ifade, birbirleriyle etkileşime girmeyen elektronlara ait kinetik enerjisi olarak adlandırılır. İkinci ifade, i elektronu ve çekirdek arasındaki etkileşme sonucu ortaya çıkan dış potansiyeldir. Üçüncü ve dördüncü ifade elektron korelasyon katkısını verir; tüm elektron-elektron etkileşimlerini kapsar. Bu ifadeler 1965 yılında Kohn ve Sham tarafından ortaya konulan ve Kohn–Sham (KS) teoremi şeklinde bilinen kurama göre açıklanır. Üçüncü ifade, elektronlar arasındaki etkileşmeler nedeniyle oluşan Coulomb itme terimini, dördüncü ifade ise elektronlar arasındaki etkileşmelerin geriye kalan bölümü ve değiş-tokuş korelasyon terimini açıklar. Sonuçta 2.13 nolu eşitlikteki tüm terimler elektron olasılık yoğunluğunun bir fonksiyonunu oluşturur.

Toplam elektronik enerjiye en çok katkıyı ilk üç ifade verir. E_{XC} değiş-tokuş (E_X) ve korelasyon (E_C) enerjisi olarak iki ifadeden oluşur; bu iki ifadenin toplamı olarak aşağıdaki eşitlikle gösterilir.

$$E_{\text{XC}} = E_X + E_C = \int \rho(r) \varepsilon_X[\rho(r)] dr + \int \rho(r) \varepsilon_C[\rho(r)] dr \quad [2.14]$$

2.14'nolu eşitlikteki ε_X ve ε_C tanecik başına düşen enerjiyi açıklar. E_{XC} 'in açılanabilmesi için üç farklı varsayım aşağıda açıklanmıştır.

Lokal yoğunluk yaklaşımı (Local Density Approximation, LDA)

Genelleştirilmiş gradient yaklaşımı (Generalized Gradient Approximation, GGA)

Hibrit yaklaşımı

LDA yaklaşımında elektron yoğunluğu sabit olduğu varsayılarak yük yoğunluğunun bir molekülde oldukça yavaş değiştiği düşünülür. GGA yaklaşımında ise değiş-tokuş korelasyon enerjisi hem elektron yoğunluğuna hem de elektron yoğunluğunun değişimine bağlı olduğu şeklinde ifade edilmiştir. Bu yaklaşım lokal olmayan yoğunluk yaklaşımı şeklinde de tanımlanabilir. Genel olarak LDA üzerine yapılan iyileştirmeler sonucu GGA oluşturulur. Hibrit yaklaşımlarında ise E_{XC} 'in tanımlanması için LDA ve GGA'daki

tanımlamaların yanında elektronların kendi aralarındaki Coulomb etkileşimlerinden kaynaklanan ve Hartree-Fock yöntemiyle hesaplanan değiş-tokuş enerjisini de (HF-değiş-tokuş, E_X^{HF}) hesaba katması sonucunda değiş-tokuş enerjisi hibrit yaklaşımında net olarak açıklanmış ve E_{XC} , E_{XC}^{DFT} ile enerjisinin lineer kombinasyonundan meydana gelmiştir. E_{XC} çoğunlukla aşağıdaki formül ile ifade edilmiştir.

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

2.8'nolu denklemdeki E_{XC}^{DFT} terimi LDA ve GGA yaklaşımlarında açıklanan elektron yoğunluğuna bağlı değiş-tokuş ve korelasyon enerjisini açıklar. Hibrit yaklaşımı değiş-tokuş ve korelasyon enerjilerini (E_{XC}) daha doğru hesaplaması sonucu tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT yaklaşımlarının yerine bu modellerin her ikisinin enerji ifadelerinin, toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmalarıyla karma modeller geliştirilmiştir. Bu modeller kombinasyon seçimine göre farklı sembollerle gösterilir. Bir karma model de E_{XC} için enerji ifadeleri bütünleştirilerek farklı ifadeler meydana getirilir.

Örnek olarak hibrit yaklaşımında, BLYP sembolü ile simgelenen modelde E_{XC} , Becke tarafından tanımlanan değiş-tokuş ile Lee, Yang ve Parr (LYP) tarafından tanımlanan korelasyon terimlerinin lineer kombinasyonu sonucu ortaya çıkmıştır. Hibrit yaklaşımında oldukça yaygın olan model B3LYP sembolü ile gösterilen Becke tipi üç parametrelili değiş-tokuş ile LYP korelasyon ifadelerinden meydana gelir ve aşağıdaki denklem ile ifade edilir.

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

2.16'nolu denklemdeki a, b, c parametreleri değiş-tokuş ve korelasyon terimlerinin B3LYP hibrit ifadelerinin oluşmasındaki katkılarını açıklar. Becke, a, b, c parametrelerinin değerini atomizasyon enerjisi, iyonlaşma potansiyeli proton ilgisi gibi deneysel verilere göre belirlenmiş olup bu değerler sırayla 0.20, 0.72 ve 0.81 şeklinde hesaplanmıştır. Yine örnek verecek olunursa B3LYP hibrit fonksiyonelinin meydana gelmesinde LYP korelasyon ifadesi en çok katkı verendir. Bunun gibi birçok farklı hibrit fonksiyonelleri (B3PW91 gibi) ortaya çıkmıştır. Ayrıca Boese-Martin tarafından reaksiyon mekanizmalarının araştırılması için bir yoğunluk fonksiyonel teorisi değişim-korelasyon fonksiyoneli önerilmiştir. Bu öneri BMK (Boese-Martin for Kinetics) olarak simgelenmekte olup, geçiş durumu engelleri için 2 kcal/mol aralığında bir doğruluğa sahiptir [76].

2.2 Temel Setler

Temel setler, bir sistemdeki orbitallerin matematiksel ifadeye dönüştürülmesidir. Temel setlerin büyüklüğü arttıkça orbitalleri daha yüksek doğrulukla açıklar. Bunun nedeni daha büyük temel setler elektronların konumuyla alakalı daha az sınırlandırmalar yapmasıdır. Temel setler, Slater tipi orbitallerin (STO) veya Gaussian tipi orbitallerin (GTO) doğrusal bileşiminden meydana gelir. Moleküler orbitallerin yaklaşık biçimde meydana gelebilmesi için moleküldeki her atoma bir grup temel fonksiyonuna karşılık gelen temel setler meydana getirilir. Temel setler bazı sembollerle gösterilirler. Teorik bir hesaplama, teorik bir yöntem ile bir temel setin çeşitli kombinasyonlarından meydana gelir. Elektronik yapı hesaplamalarında temel setler bir moleküldeki moleküler orbitalleri meydana getirmek için gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonları kullanılır. Gaussian programı, içerdikleri fonksiyonların tipine, sayısına göre çok sayıda temel seti içeriğinde barındırır. Temel setler, bir molekülün yapısındaki her bir atom için bir grup temel fonksiyonu belirler. Bir temel fonksiyon, gaussian tipi atomik fonksiyonların (ilkel) doğrusal kombinasyonundan meydana gelen bu tip fonksiyonlar kısaltılmış (contracted) gaussianlar şeklinde tanımlanır.

Temel fonksiyonların sayısına ve türüne göre temel setler, STO-3G, 3-21G, 6-31G*, 6-311+G(d,p)...gibi farklı sembollerle simgelenir. Eğer bir temel setteki temel fonksiyon sayısı ne kadar fazlaysa yapılan hesaplamalarda o seviyede doğru sonuçlar verir. Ayrıca temel fonksiyon sayısının artması kullanılması gereken bilgisayarın gücünün de artmasını gerektirir. Temel setler; Minimal temel setler, Split valans temel setler, Polarize temel setler, Diffuse fonksiyonları içeren temel setler şeklide sınıflara ayrılabilir.

2.2.1 Minimal temel setler

Minimal temel setler, her bir atom için gerekli olan en düşük sayıda temel fonksiyonlarından meydana gelir. Bunu açıklayacak olursak her bir atomik orbital bir tane temel fonksiyondan ve sabit büyüklükte atomik tipi orbitallerden oluşmaktadır. Bu minimal setlerden biri STO-3G'dir. Temel fonksiyon başına üç gaussian primitif fonksiyonları bulundurur ve bunun içinde isminde '3G' ifadesi yer alır. 'STO' ifadesi ise slater tipi orbital anlamına gelir. STO-3G temel setini açıklayacak olursak her bir slater orbitallerinin 3 gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonundan meydana geldiğini belirtir. Slater tipi orbitaller moleküler orbital hesaplamalarında kullanılması matematiksel olarak uygun olmamaları nedeniyle fazla sayıda fonksiyona ihtiyaç duymasına rağmen gaussian tipi fonksiyonlar daha çok tercih edilir. Minimal temel setlerin birçok eksikleri

olması nedeniyle kullanımları özellikle oksijen ve flor gibi periyodun sonundaki atomları içeren bileşiklerin hesaplanmasında bazı sorunlar oluşturur. Daha çok elektron taşıdıkları halde bu atomlar periyotun başlarındaki atomlarla aynı sayıda temel fonksiyonlarla belirtilirler. Minimal temel setlerin başka bir olumsuz yanı da elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini belirleyememesidir. Minimal bir temel sette ikinci sıra bir elementleri (karbon gibi) için $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ fonksiyonlarının eşdeğer olması mecburidir. Ancak birçok bileşik için bu doğru olmamaktadır. Örnek olarak HCN gibi bir molekülde C-H bağı, hidrojenin s- orbitali ile karbonun pz orbitalinden meydana gelirken, C ve N arasındaki π bağı, C ve N atomlarının px ve py orbitallerinden oluşur. π bağı, C-H σ bağından daha büyük elektron dağılımına sahiptir. Bunun sonucunda karbonun $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ orbitalleri de eşdeğer olmayacak olmasının yarattığı sorunda her bir orbital için birden fazla fonksiyonun tanımlanmasının yapılması ile ortadan kalkabilir. Minimal bir temel setteki fonksiyonların sayısının iki katını alan bir temel set duble zata temel set olarak ifade edilir.

2.2.2 Split valans temel setler

Split valans temel setler değerlik orbitallerinin sayısınca temel fonksiyonu hesaplayarak işlem yapar. Açıklayacak olursak minimal temel setlerdeki temel fonksiyon sayısı iki katına çıkarılması sonunu bu tür temel setler split valans çift zata (duble zata) temel setler (3-21G, 4-21G, 6-31G, 6-311G vb) şeklinde tanımlanır. Split valans çift zata temel setlerin meydana gelmesinde, bir atomun iç kabuk orbitalleri bir temel fonksiyon, değerlik orbitalleri iki temel fonksiyonla şeklinde ifade edilir. Örnek olarak 3-21G temel seti, iç kabuk orbitallerinin üç ilkel gaussian fonksiyonunun birleşiminden oluştuğunu, valans orbitallerinin her biri için iki temel fonksiyonuyla bu temel fonksiyonlarından birinin 2 diğerinin 1 ilkel gaussian fonksiyonundan meydana geldiğini söyler.

Tıpkı 6-311G gibi triple split valans temel setlerde valans orbitallerinin her biri için üç temel fonksiyonu ifade ettiğini belirtir. Bu şekildeki temel setler elektron korelasyon yöntemlerinde, elektronlar arasındaki etkileşimlerin açıklanmasında faydalıdırlar. Bu temel setlere Hartree-Fock hesaplamalarında çoğunlukla ihtiyaç duyulmaz. Ancak bazı büyük temel setler de atomların periyodik tabloda yer aldıkları yerlere göre değişik polarizasyon fonksiyonları kullanırlar. Örnek olarak 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 ilave ederken

periyodik tablonun sıralarını numaralarken, kuantum kimyacılar H ve He atomlarını ihmal ederler.

2.2.3 Polarize temel setler

Polarize temel setlerde orbitallerin şekli aynı kalırken, büyüklüklerini değiştirme imkanı sağlayarak sınırlandırmayı da yok ederler. Örnek olarak izole bir hidrojen atomundaki elektron bulutu simetrik olmakla birlikte hidrojen atomu bir molekül içerisindeyse elektronlar diğer çekirdeğe doğru çekilecektir. Bu sebeple molekül içerisindeki hidrojen atomunun 1s orbitalinin bir parça p karakteri yansıtacağı dikkate alınmalıdır. Yine polarize temel setler karbon atomlarına 'd' fonksiyonlarını, geçiş metallere 'f' orbitallerini ilave eder. Örnek olarak 6-31G(d) ağır atomlara 'd' fonksiyonlarının ilave edildiği anlamını taşır. Bu temel set 6-31G* şeklinde de verilmekte olup orta büyüklükte sistemlerdeki hesaplamaları gerçekleştirmek amacıyla da kullanımı mevcuttur. Yaygın olarak kullanımı olan diğer bir temel set ise 6-31G(d,p) (6-31G**) seti olup ağır atomlara 'd' fonksiyonlarını hidrojen atomlarına 'p' fonksiyonlarını ilave etmektedir. Çoklu polarizasyon fonksiyonları bulunan High angular momentum gibi temel setlerde mevcuttur. Yine örnek verecek olursak 6-31G(2d) temel seti her bir ağır atom başına bir yerine iki 'd' fonksiyonu ilave eder. 6-311++G(3df, 3pd) temel seti valans bölge fonksiyonlarının üç setini, hidrojen ve ağır atomlar üzerine diffuse fonksiyonlarıyla çoklu polarizasyon fonksiyonlarını (ağır atomlara 3d, 1f fonksiyonu ve hidrojen atomlarına 1d, 3p fonksiyonu) ilave etmektedir.

2.2.4 Diffuse fonksiyonları içeren temel setler

Diffuse fonksiyonlu temel setler, çoğunlukla elektronların ortaklaşmamış elektronları olan moleküller, negatif yük içeren sistemler, uyarılmış durumdaki sistemler, radikaller ve düşük iyonizasyon potansiyeline sahip sistemler gibi çekirdekten uzak olduğu sistemler için öneme sahiptir. Diffuse fonksiyonların temel setlere ilave edilmesi "+" işaretiyle belirtilmekte olup diffuse fonksiyonların varlığını gösterir. Ayrıca polarize temel setlere "diffuse" fonksiyonların eklenmesi "+" veya "++" işaretleriyle gösterilir. "+" işareti hidrojen atomu haricinde kalan ağır atomları temsil etmek için diffuse fonksiyonlarının eklendiği, "++" işareti ise ağır atomlar ve hidrojen atomunun her ikisi içinde diffuse fonksiyonlarının eklendiğini belirtir. Çalışmamızda kullandığımız 6-311+G(d,p) (6-31+G**) temel seti diffuse fonksiyonları bulunduran önemli bir temel set olarak bilinir.

2.3 Çözücü Fazı Hesaplamalarında Kullanılan Yaklaşımlar

Buraya kadar anlatılan teorik bilgilerin hepsi gaz fazındaki sistemler için uygundur. Moleküler bir sistemin enerjisi ve diğer parametreleri, gaz fazında ve çözücü fazında farklılık gözlemlenir. Hesaplamalı kimyada, çözücü fazında yapılan hesaplamalar kendi içinde uyumlu tepkime alanı (Self-Consistent Reaction Field, SCRF) yöntemleri olarak tanımlanır. Kimyasal olayların birçoğu, sıvı fazda gerçekleşmesi nedeniyle gaz fazında yapılan hesaplamalar kısmen eksik kalır.

Çözünen molekül ile çözücü ikilisi arasındaki etkileşimleri hesaplamak için dört değişik "SCRF" yöntemi ortaya konmuştur. Bütün bu yöntemlerin tamamı SCRF yöntemini çözücü her yerde aynı dielektrik sabitine ilişkili olarak kabul edilir. Tepkime alanı dielektrik sabitinin her yerde aynı olduğu sistem olarak belirtilir. SCRF yöntemlerinde çözünen, çözücü içinde bir boşluğa konumlandırılarak bu yöntemlerde boşluk ve tepkime alanı farklı olarak ifade edilmiştir.

SCRF yöntemleri açıklayacak olursak ilki ve en kolay yapıda olanı "Onsager Tepkime Alan" yöntemidir. Onsager yönteminde çözünenin, çözücü içinde yarıçapı a_0 olan küresel bir kovukta olduğu varsayımı yapılır. Çözünen molekülünün dipolü çözücüde de bir dipol indükledikten sonra da çözücü dipol tarafından maruz bırakılan elektriksel alan moleküler dipolle etkileşimde bulunarak net bir kararlılığa neden olur. Bu model uygulaması oldukça kısıtlı sayıdaki model için uygundur. Ancak bu model dipol momenti sıfır olan moleküllerde herhangi bir etkileşim hesaplama işlemi yapılamadığından kullanılamaz. Onsager modeli çok basit bir yöntem olup nicel olarak doğru sonuçlar vermediğinden dolayı tercih alanı genellikle büyük biyolojik moleküllerdir.

İkinci yöntem ise Tomasi ve çalışma arkadaşlarının ortaya attığı "Polarized Continuum Model" (PCM) olup bu yaklaşımda çözücü fazında yapılan hesaplamalarda en çok tercih edilendir. Bu yönteme göre çözücü içinde molekülün kapladığı boşluk, birbirine kenetlenmiş atomik kürelerdir. Tepkime alanında ki çözücünün polarizasyonu sayısal olarak belirtilir. Bu yöntemde çözünen molekül için bir moleküler yüzey belirlenerek çözücü ile etkileşimi hesaplanır. Yeni bir bakış açılarıyla PCM yöntemi üzerinde uygulamalar yapılarak farklı hesaplama yöntemleri de ortaya çıkarılmıştır. Bu yöntemde çözücü, dielektrik ortam ya da bir iletken olarak varsayılmış ve sonuç olarak, hesaplama yapılırken çözücü molekülleri değil çözücünün dielektrik sabiti, yüzey gerilimi ve yoğunluğu gibi özelliklerinin ortalama etkisi dikkate alınarak çözücü uç küreleri belirlenir.

Küreler çok küçük hayali uçlar olduklarından dolayı çözünenle bu uçlar etkileşime girmektedirler.

Üçüncü yöntem ise Foresman tarafından ortaya konan "Isodensity PCM" (IPCM). "IPCM" yöntemi çözücü içerisinde çözünen molekülünün kapladığı boşluğu, molekülün eş yoğunluk yüzeyi olarak belirtir. Uygun eş yoğunluk tekrarlanan "SCF" (değişim) hesaplamalarıyla bulunur.

SCF hesaplamaları sonucunda, uygun eş yoğunluğa bağlı kalarak bulunan yoğunluk yüzeyi, tepkime alanında çözünen molekülünün kapladığı boşluğa denk olması sonucu bu boşluk kullanarak gerekli hesaplama işlemleri yapılır. SCF işlemi sonucu bulunan dalga fonksiyonu daha iyi bir eş yoğunluk yüzeyi elde etmek için kullanmayı amaçlayarak boşluğun şeklinin değişmediği gözlemlenene kadar SCF işlemi devam eder.

Dördüncüsü yöntem ise "Self-Consistent Isodensity PCM" (SCIPCM) olup IPCM'e benzerlik gösterir. IPCM yöntemi çözünen molekülün elektron yoğunluğunu hesaplamak için çözücü etkisinin sabit olduğu parametreler tercih eder. Bu yöntemin diğer adı da statik eş yoğunluk-PCM'dir. "SCIPCM" yöntemi ise IPCM ile benzer şekilde elektron yoğunluğunu hesaplayan bir yaklaşım olmasının yanında SCF yöntemini de kullanarak çözücünün çözünen molekül üzerindeki polarizasyon etkisini hesaplar. Diğer bir deyişle, SCIPCM yönteminde eş yüzey ve elektron yoğunluğunun bir arada yer aldığı bir boşluk belirlenmiştir. SCIPCM yöntemi çözünme enerjisini içerisinde bulunduran ve enerjinin minimize olmasını sağlayan elektron yoğunluğunu hesap sırasında göz önünde bulundurur. Her iki metotta tatmin edici seviyede sonuçlar verir ancak hesaplama zamanları oldukça fazladır buda makromoleküller için kullanılmasını oldukça zorlaştırır. Son zamanlarda geliştirilen, mega bilgisayarların kurulması ile hesaplamalı kimya laboratuvarlarında, bu zorluk aşılarak makromoleküller hesaplamalar içinde kullanılabilir duruma gelmiştir.

2.4 Geçiş Hali Teorisi (GHT)

Hesaplamalı kimyada geçiş konumu yapılarının belirlenmesi ve doğru olarak karakterize edilmesi önemlidir. Geçiş hali kimyasal bir tepkimede tepken ve ürün moleküllerini bir araya getirerek karakterize olmalarıyla tepkenler ve ürünlerin arasındaki yüksek enerjili ara bir yapı olarak tanımlanır. Hesaplamalı kimya çalışmalarında geçiş halini belirlemek zordur. GHT, yaklaşık 75 yıl önce Eyring ve Wigner adlı bilim insanlarının keşfettiği ve teorik olarak kimyasal bir tepkimenin hız sabitinin değerlendirilebilmesinde kullanılan bir

yöntem olarak geliştirilmiştir [150-151]. Bir tepkimedeki tepkenlerin ve geçiş hali yapısının termodinamik olarak dengede olduğu varsayılır. Kararlı moleküllerin geometrik yapıları ve diğer özellikleri çeşitli spektroskopik yöntemlerle deneysel olarak elde edilir. Geçiş hallerini belirlemek için deneysel yöntemler geliştirilmemiştir sadece tahmini geçiş halleri önerilir. Fakat hesaplamalı kimya yöntemleriyle geçiş halleri belirlenmektedir.

Bir tepkimenin geçiş hali, tepkime koordinatı boyunca yüksek enerjiye denk gelen özel bir hal olup kararlı bir yapı değildir. Geçiş hali yapılarında moleküler sistem içinde bir dağılma (kopma) meydana gelmez. Geçiş halleri sadece sistemdeki atomların mevcudiyetini koruyarak maksimum enerjili yerleşimlerine denk gelen, oldukça kısa ömürlü, birçok reaksiyon için gözlenemeyen geçici yapılardır. Bunun sonucu olarak da geçiş halleri, doğrudan gözlenmesi ve elde edilmesi mümkün değildir. Bir geçiş durumu, iki boyutlu potansiyel enerji-reaksiyon koordinatı grafiği boyunca en yüksek noktada tanımlanan maksimum enerjideki moleküler yapı olarak bilinir.

Hesaplamalı kimyada geçiş halleri bulunurken önce tepkenlerin ve ürünlerin yapıları aynı yöntem ve temel set kullanılarak ayrı ayrı belirlenir. Sonrasında bu yapılardan faydalanarak tepkenler ve ürünler arasındaki atomik yönelmelere göre enerji değişimini veren potansiyel enerji yüzeyi (Potential Energy Surface, PES) bulunur ve bu yüzey üzerinde tepkenler ve ürünler arasında başlangıç yapısı belirlenir. Hakikatte moleküler sistemin enerjisi, onun yapısındaki küçük değişimlere bağlı olarak farklılık gösterir. Bir molekülün farklı geometrilerinin, enerji seviyelerindeki etkisini incelemek için, potansiyel enerji yüzeylerini belirlenmesi gerekir. Geometri ve geçiş konumu potansiyel enerji yüzeyinde, bir minimum noktaya denk gelir. Bu minimum noktaya saddle noktası denir. Saddle noktası tüm potansiyel enerji yüzeyindeki en yüksek enerjili, yüzeyin bir doğrultusunda maksimum olmasına rağmen diğer kalan doğrultularda minimum enerjiye sahiptir.

Potansiyel enerji yüzeylerini incelendiğinde kararlı ve kararsız noktalar belirlenir. Bu noktalar belirlendikten sonra noktaların bölgesel minimum, bölgesel maksimum veya saddle noktasına mı karşılık geldiği araştırılır. Bu noktaların enerjilerini veren Hessian matrisinde mevcuttur. Hessian matrisindeki değerlerin hepsi pozitifse PES'de bir kararlı yani minimum noktaya karşılık gelir. Eğer hepsi negatifse kararsız yani maksimum noktaya karşılık gelir. Hessian matrisinde sadece bir tane negatif değeri olan ve kararlı nokta geçiş haline karşılık gelir. Hesaplamalı kimyada geçiş halini belirlemek için frekans

hesaplamaları yapmak gerekir. Eğer frekans hesaplaması sonucunda ortaya çıkan frekans değerlerinde yalnızca bir tane negatif değer (imaginary) oluşmuş ise geçiş hali yapısının mevcut olduğu sonucuna ulaşılır [152].

Geçiş hali hesaplamalı olarak oldukça zor bir hesaplama türü olmasına karşın yıllardır geçiş hali yapılarını inceleme imkanı vermiştir. Gaussian 09W paket programı geçiş hali yapılarını tayin etmek için Schlegel ve arkadaşları tarafından geliştirilen STQN (Synchronous Transit-Guided Quasi Newton) yöntemini içerir. Gaussian 09W paket programı STQN yöntemini sayesinde tepken ve ürünlere ait uygun başlangıç geometrileri belirlenerek geçiş hali yapılarını hesaplayarak inceler. Geçiş hali hesaplamalarında Opt=ts, Opt=QST2 ve Opt=QST3 seçenekleri (keywords) uygun şekilde kullanılmaktadır [153-154].

2.5 Moleküler Docking

Moleküler docking moleküler kenetlenme anlamına gelmektedir. Bir molekülün, başka molekül (genellikle protein yapısında olan) ile etkileşmesini, atomların elektronegatiflikleri, bir birine olan konumları, molekülün konformasyonu gibi pek çok özelliği de hesaba katarak belirli puan algoritmaları şeklinde ifade eder. Moleküler docking çalışmaları ile sentezlenen bileşiğin etkili ilaç etken maddeleri olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu anlamda ileride yapılabilecek deneysel çalışmalara bir zemin hazırlaması açısından oldukça yararlı bilgiler sağlar. Bileşiklerin antioksidan özelliklerini araştırmak için de Moleküler Docking çalışması yapılmaktadır. Moleküllerin aktivitelerini karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Molekül ve protein arasındaki etkileşim ne kadar büyük olursa, aktivite o kadar büyük olur. Hesaplamalar sonucunda aktiviteyi gösteren en önemli parametre docking skorudur. Bu parametrenin sayısal değeri ne kadar negatif olursa, molekülün aktivitesi o kadar yüksek olur [155-156]. Bu parametrelere ek olarak, molekül ve protein arasındaki etkileşimi incelemek için Glide hbond, Glide evdw ve Glide ecoul parametreleri de kullanılır. Glide hbond parametresinin sayısal değeri, etkileşimler sırasında oluşan hidrojen bağlarının sayısı hakkında bilgi verir. Glide evdw, moleküller ve proteinler arasındaki Van der Waals etkileşimlerinin sayısal değerini verir. Glide ecoul parametresi, moleküller ve proteinler arasındaki Coulomb etkileşimlerinin sayısal değerini verir. Moleküller ve proteinler arasında oluşan pozla ilgili sayısal değerler olan Glide emodel, Glide enerji, Glide

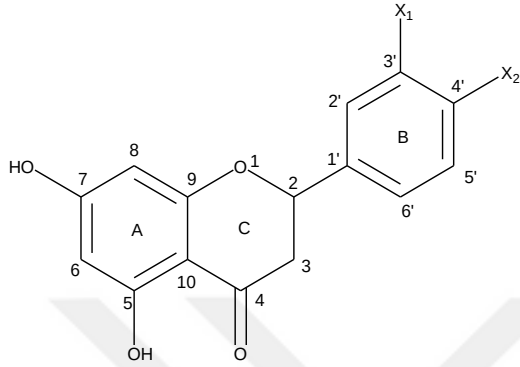
einternal, Glide pozenumdir. Kayma ligand aktivite parametresi, moleküllerin aktivitelerini sıralamak için kullanılan sayısal bir değerdir [157-158].



3. BULGULAR

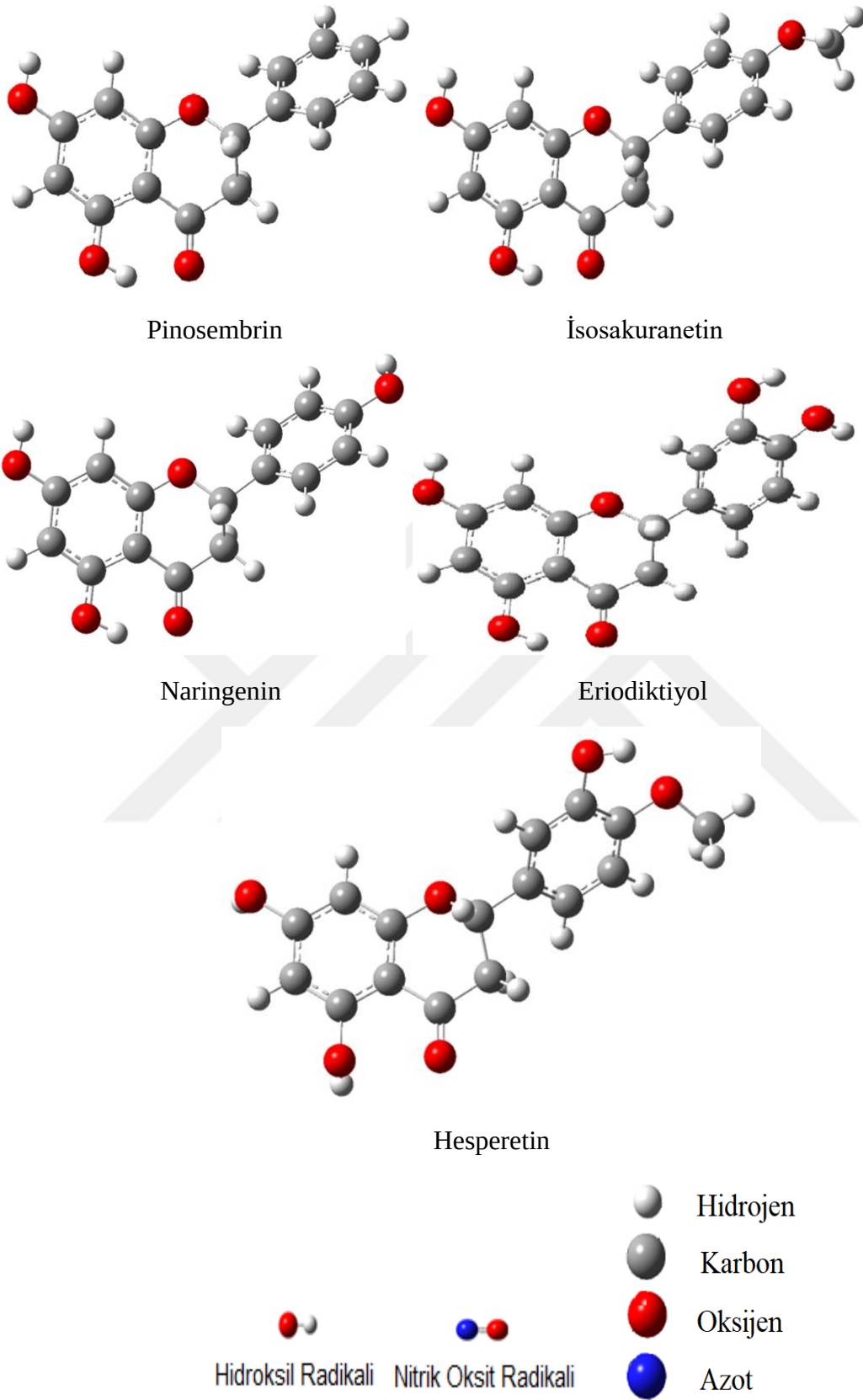
3.1 Flavononlar

3.1.1 Çalışılan flavononların geometrik yapıları

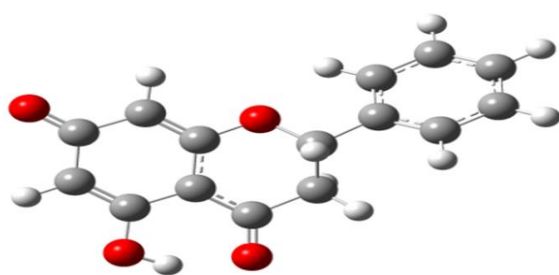


Flavononlar	X1	X2
Pinosembrin (P)	H	H
İsosakuranetin (İ)	H	OCH ₃
Naringenin (N)	H	OH
Eriodiktiyol (E)	OH	OH
Hesperetin (H)	OH	OCH ₃

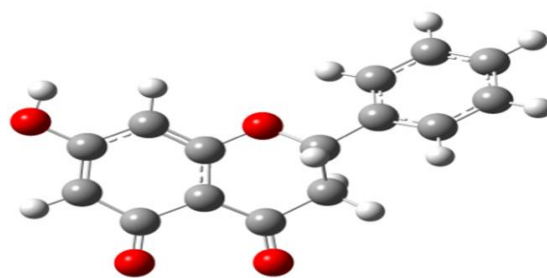
Şekil 3.1 Flavononların genel yapısı.



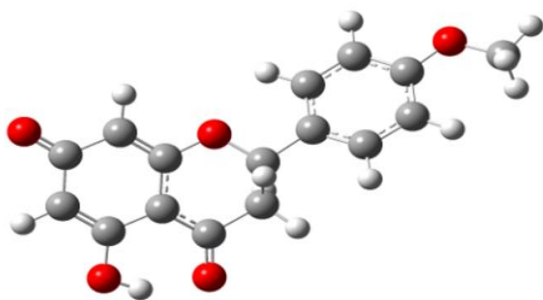
Şekil 3.2 Çalışılan flavononların ve radikallerin gaz fazında optimize geometrileri.



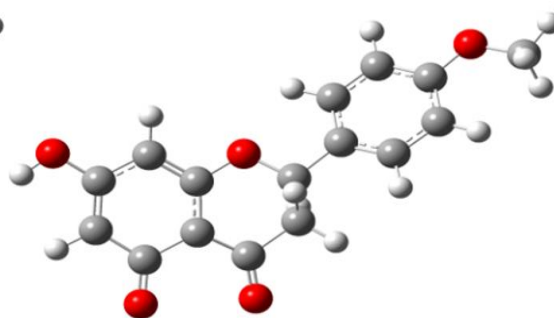
P-7



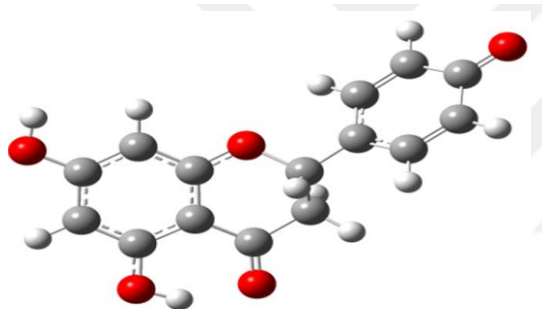
P-5



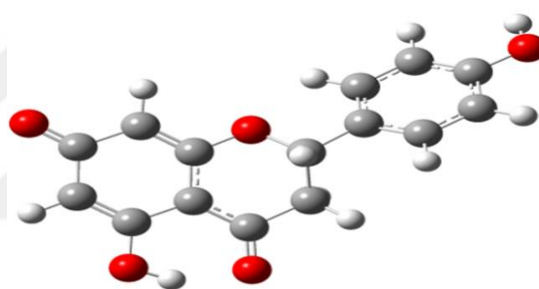
I-7



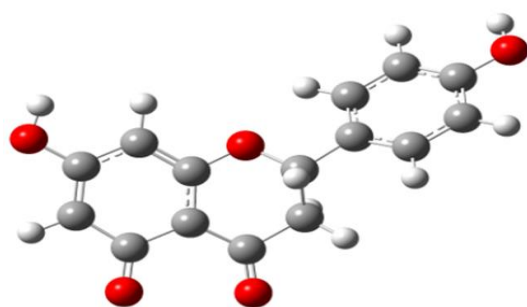
I-5



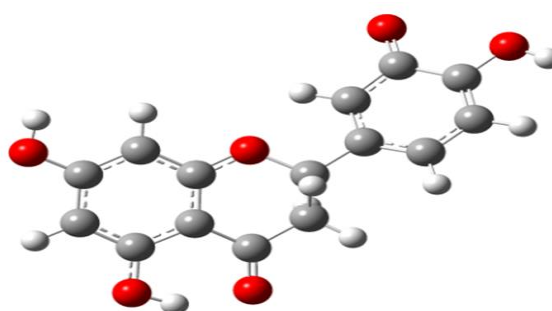
N-4'



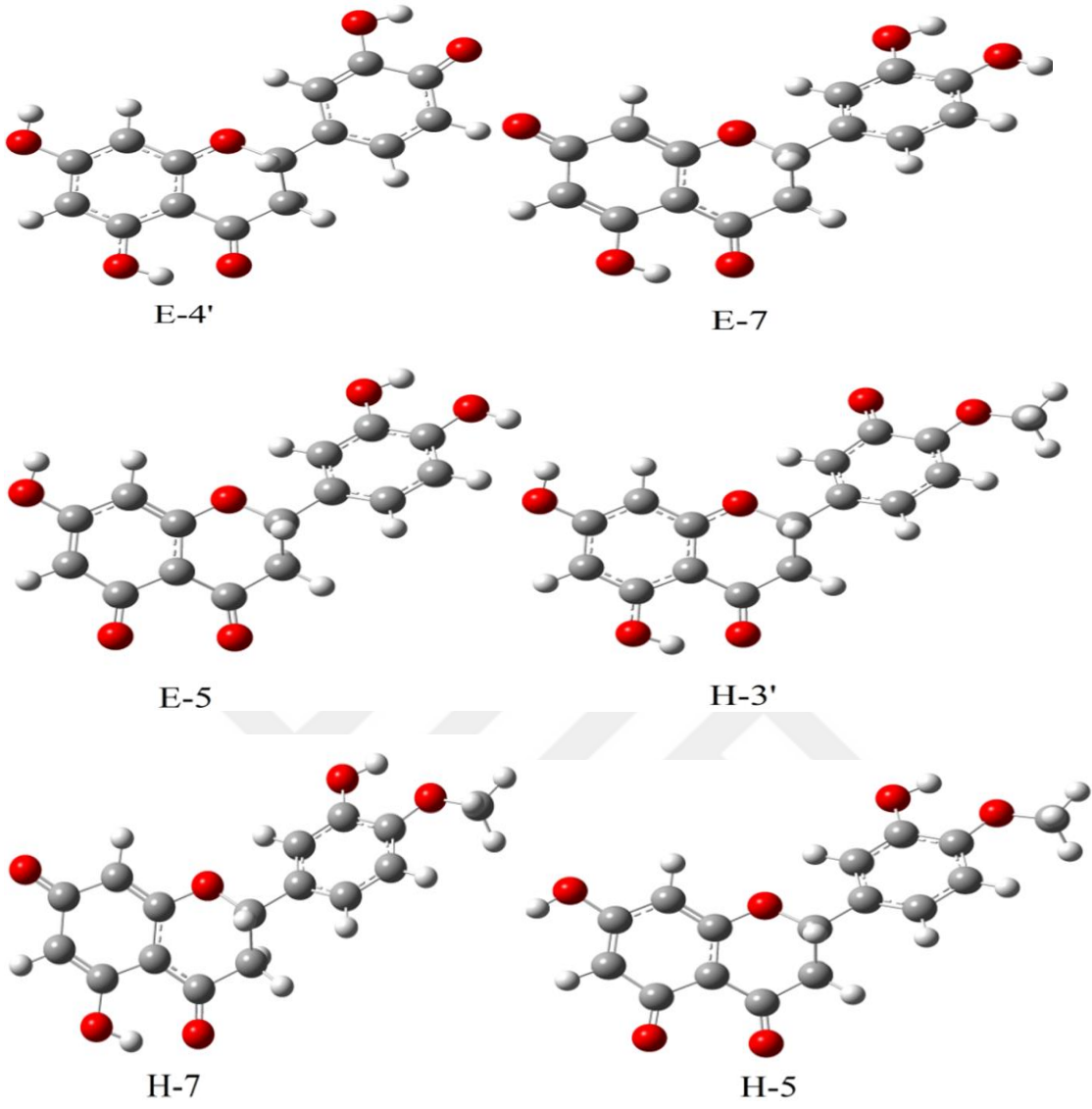
N-7



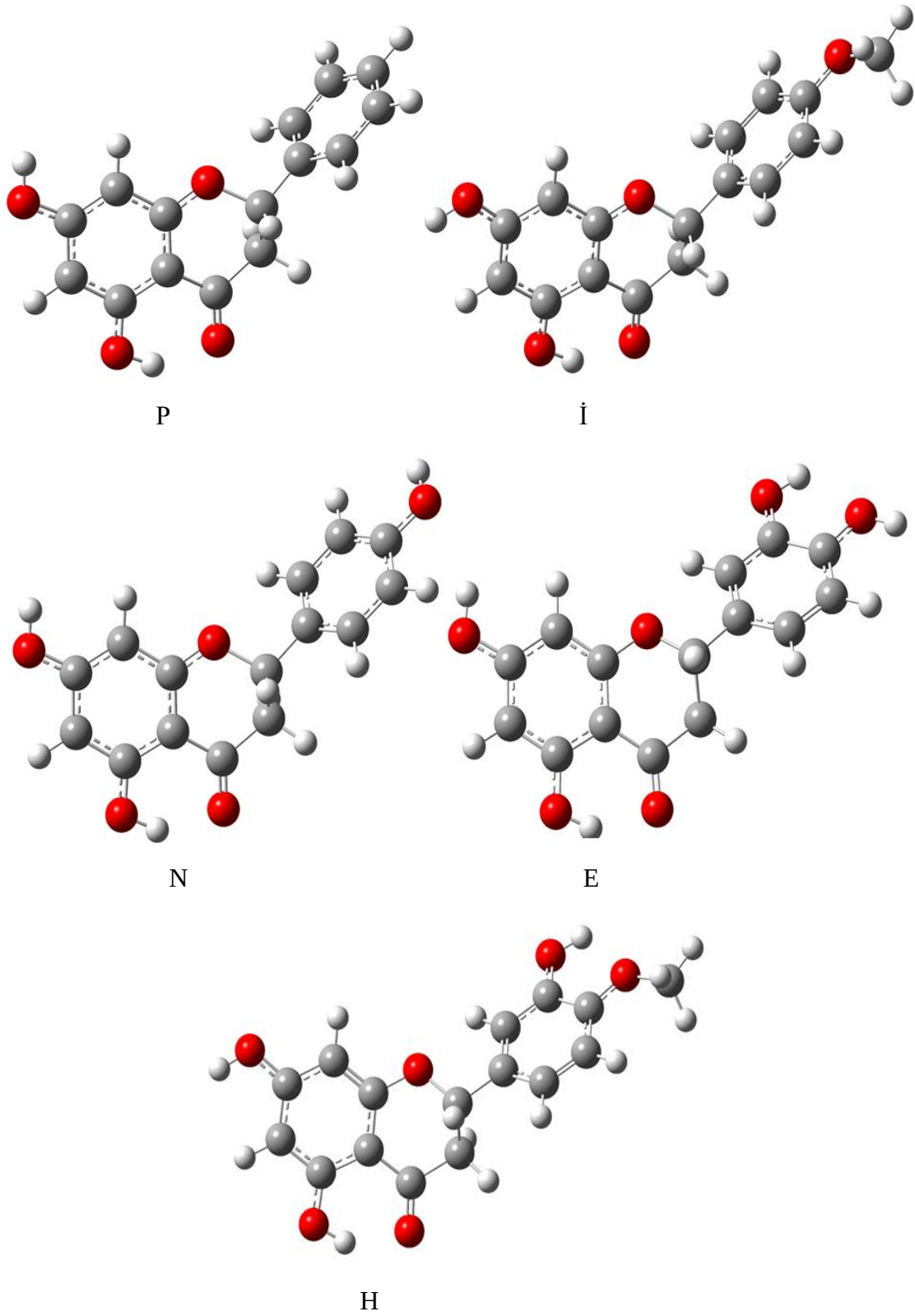
N-5



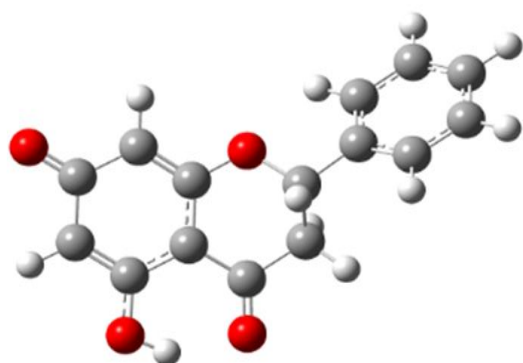
E-'3



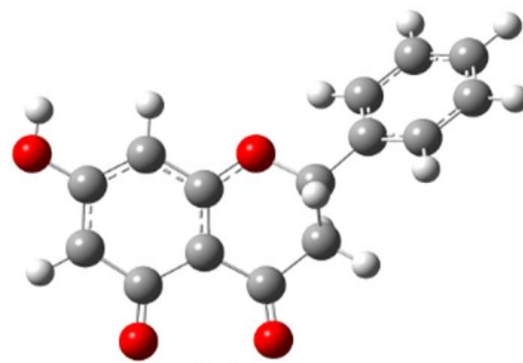
Şekil 3.3 Çalışılan flavononların anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



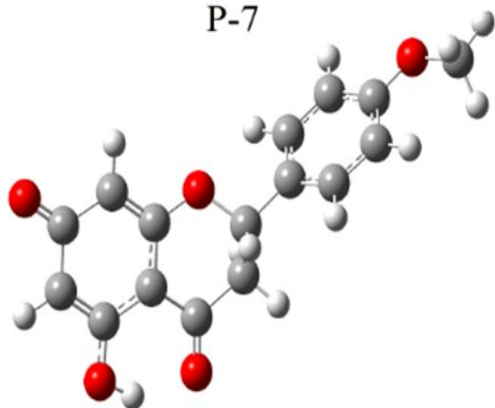
Şekil 3.4 Çalışılan flavononların katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



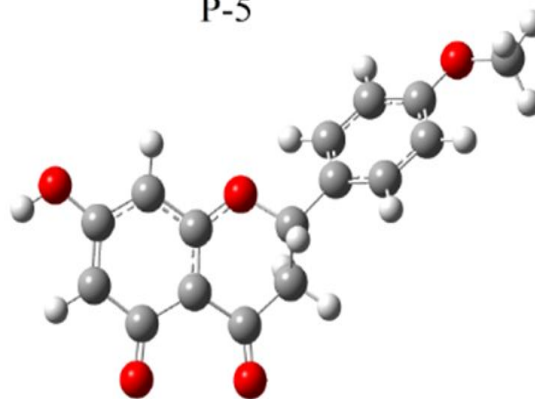
P-7



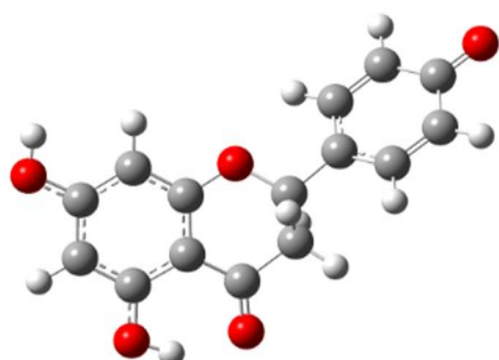
P-5



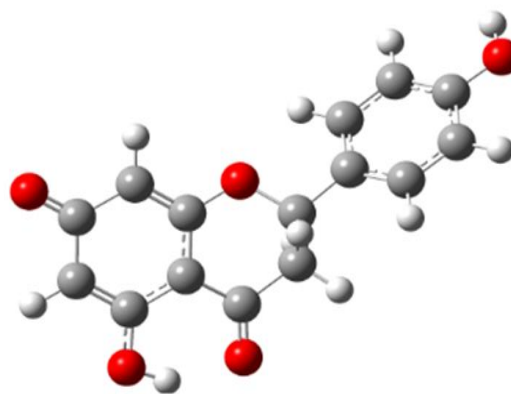
I-7



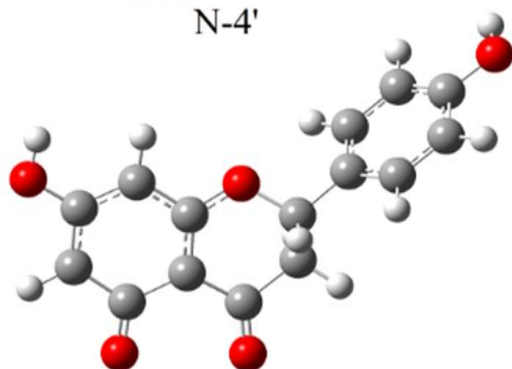
I-5



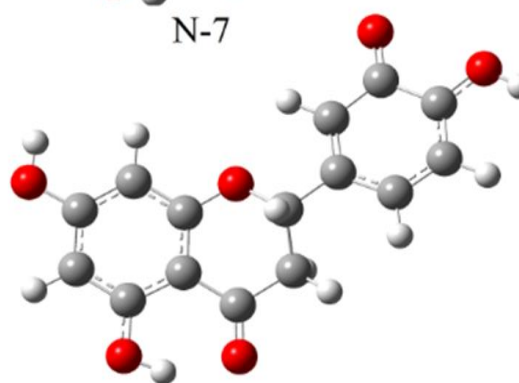
N-4'



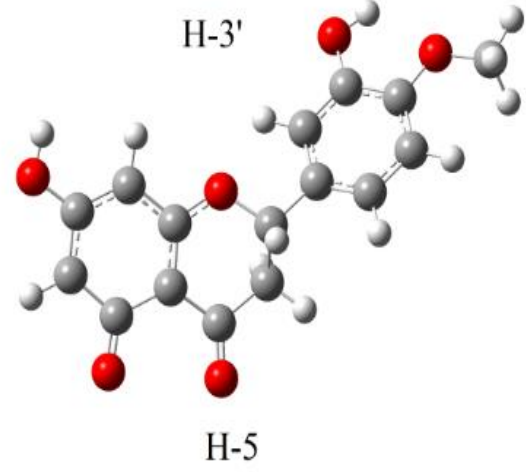
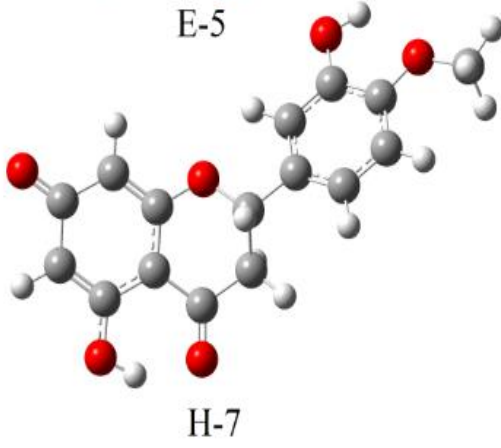
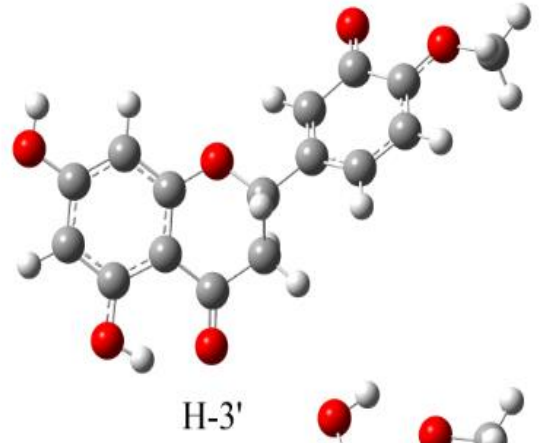
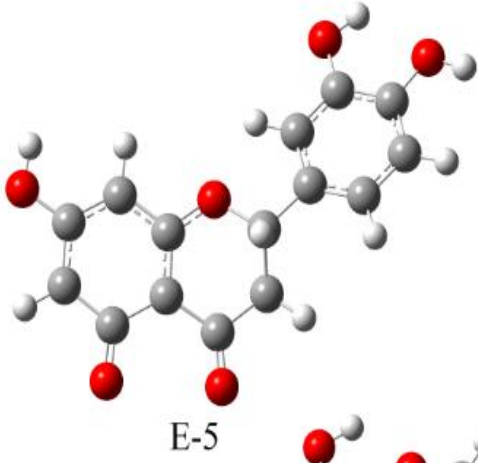
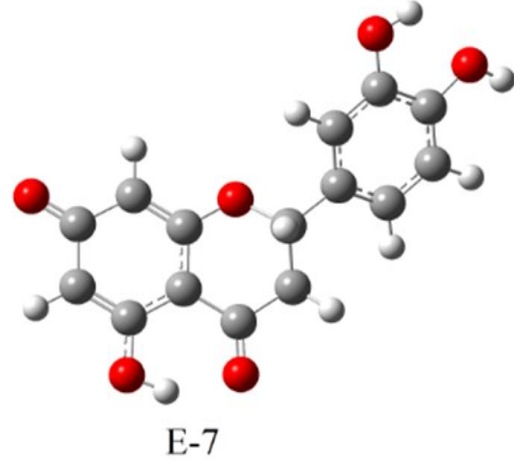
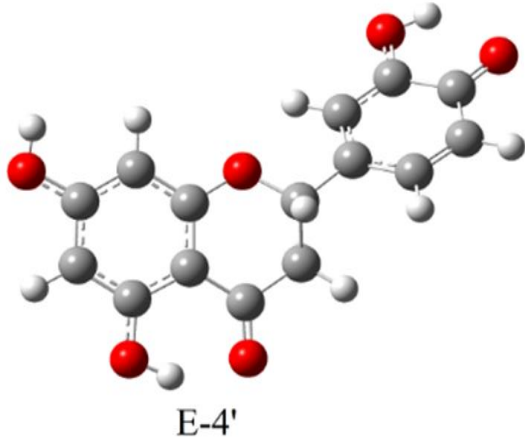
N-7



N-5



E-3'



Şekil 3.5 Çalışılan flavononların radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.

3.1.2 Gaz fazında ve su fazında hesaplanan fizikokimyasal parametreler

Çizelge 3.1 Bazı küçük moleküllerin gaz fazında farklı yöntem ve temel setler ile BDE değerlerinin hesaplanması ve deneysel verilerle karşılaştırılması (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Molekül	Hesaplanan BDE değerleri				Deneysel BDE değerleri [159].
	BMK/6-311+G(d,p)	BMK/6-31G	B3LYP/6-311+G(d,p)	B3LYP /6 -31G	
CH ₃ -OH	90,99	85,27	86,27	81,41	92,0±0,17
CH ₃ O-H	98,82	89,84	100,30	91,09	104,2±0,9
C ₂ H ₅ -OH	92,36	86,97	86,93	82,33	94,0±0,7
C ₂ H ₅ O-H	98,37	90,06	100,02	91,64	104,6±0,8
C ₆ H ₅ -OH	107,78	104,16	102,30	94,35	110,8 ±1,0
C ₆ H ₅ O-H	80,48	76,20	81,53	76,33	88,0±1,5

Çizelge 3.2 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •OH ile tepkimesinin B3LYP/6-31G basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	BDE		IP		PDE		PA		ETE	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Pinosembrin-7 +OH	-19,57	-20,8	179,36	36,63	-198,93	-57,44	-87,20	-35,62	67,64	14,81
Pinosembrin-5+OH	-7,60	-18,2	179,36	36,63	-186,96	-54,84	-66,33	-27,31	58,73	9,104
İsosakuranetin-7+OH	-6,85	-20,8	173,51	33,69	-180,35	-54,51	-86,46	-27,12	79,61	8,90
İsosakuranetin-5+OH	-8,47	-18,2	173,51	33,69	-182,00	-51,90	-67,00	-27,22	58,50	-3,69
Naringenin-4'+OH	-24,68	-27,3	177,21	35,67	-201,89	-62,99	-79,76	-28,35	55,09	1,03
Naringenin -7+OH	-6,82	-20,8	177,21	35,67	-184,04	-56,48	-87,32	-35,54	80,50	14,72
Naringenin -5+OH	-7,58	-18,2	177,21	35,67	-184,79	-53,87	-66,34	-27,04	58,76	8,842
Eriodiktıyol-3'+OH	-23,93	-30,9	171,67	29,71	-195,60	-60,60	-71,38	-27,22	47,45	-3,69
Eriodiktıyol-4'+OH	-33,43	-31,8	171,67	29,71	-205,10	-61,52	-89,79	-33,08	56,35	1,273
Eriodiktıyol-7+OH	-20,96	-23,5	171,67	29,71	-192,62	-53,65	-87,54	-32,20	66,59	10,48
Eriodiktıyol-5+OH	-8,84	-18,1	171,67	29,71	-180,51	-47,78	-66,91	-27,23	58,07	9,158
Hesperetin-3'+OH	-23,13	-31,3	170,39	28,28	-193,53	-59,55	-69,48	-27,00	46,35	-4,27
Hesperetin-7+OH	-19,74	-5,42	170,39	28,28	-190,13	-33,70	-86,57	-35,53	66,84	30,11
Hesperetin-5+OH	-4,04	-9,61	170,39	28,28	-174,44	-37,88	-65,48	-27,14	61,44	17,53

Çizelge 3.3 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •NO ile tepkimesinin B3LYP/6- 31G basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	BDE		IP		PDE		PA		ETE	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Pinosembrin-7 +NO	39,81	38,35	214,75	91,26	-137,54	-19,68	-25,80	2,13	103,00	69,45
Pinosembrin-5+NO	51,78	40,95	214,75	91,26	-125,57	-17,08	-4,94	10,4	94,12	63,74
İsosakuranetin-7+NO	52,53	38,34	208,90	88,33	-118,96	-16,76	-25,10	2,24	115,00	69,33
İsosakuranetin-5+NO	50,91	40,94	208,90	88,33	-120,58	-14,15	-5,59	10,6	93,90	63,53
Naringenin-4'+NO	34,70	31,84	212,60	90,30	-140,50	-25,23	-18,40	9,41	90,48	55,66
Naringenin -7+NO	52,56	38,34	212,60	90,30	-122,65	-18,73	-25,90	2,22	115,90	69,36
Naringenin -5+NO	51,80	40,96	212,60	90,30	-123,40	-16,11	-4,95	10,7	94,15	63,48
Eriodiktiyol-3'+NO	35,45	28,25	207,06	84,34	-134,21	-22,86	-9,99	10,5	82,84	50,94
Eriodiktiyol-4'+NO	25,95	27,35	207,06	84,34	-143,71	-23,76	-28,40	4,67	91,74	55,91
Eriodiktiyol-7+NO	38,42	29,24	207,06	84,34	-131,23	-15,56	-26,10	7,25	102,00	63,50
Eriodiktiyol-5+NO	50,54	49,56	207,06	82,91	-119,12	-0,122	-5,52	10,6	93,46	72,17
Hesperetin-3'+NO	36,24	41,09	205,78	84,34	-132,14	-10,02	-8,09	10,5	81,74	63,79
Hesperetin-7+NO	39,64	27,89	205,78	82,91	-128,74	-21,79	-25,20	10,8	102,20	50,36
Hesperetin-5+NO	55,33	53,74	205,78	82,91	-113,05	4,06	-4,09	2,23	96,83	84,74

Çizelge 3.4 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	BDE		IP		PDE		PA		ETE	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Pinosembrin-7	89,48	90,86	185,28	114,56	218,70	19,27	327,10	37,24	76,88	96,59
Pinosembrin-5	98,58	89,93	185,28	114,56	227,80	18,34	344,90	42,29	68,18	90,61
İsosakuranetin-7	89,37	90,11	182,91	111,44	220,96	22,10	328,35	37,23	75,52	96,31
İsosakuranetin-5	97,31	89,74	182,91	111,44	228,89	21,74	344,84	42,96	66,96	90,21
Naringenin-4'	83,6	82,55	184,48	120,42	213,63	5,56	334,78	45,51	63,33	80,47
Naringenin -7	89,43	89,30	184,48	120,42	219,46	12,31	327,18	38,22	76,75	94,50
Naringenin -5	98,53	92,27	184,48	120,42	228,56	15,27	345,02	48,02	68,01	87,67
Eriodiktiyol-3'	82,32	79,57	181,47	113,46	215,35	9,54	340,16	47,48	56,67	75,52
Eriodiktiyol-4'	73,62	75,21	181,47	113,46	206,65	5,18	326,04	40,82	62,09	77,82
Eriodiktiyol-7	89,57	89,16	181,47	113,46	222,60	19,13	327,26	38,28	76,81	94,31
Eriodiktiyol-5	98,60	92,27	181,47	113,46	231,64	22,23	344,77	47,96	68,34	87,73
Hesperetin-3'	82,97	79,36	178,19	111,25	219,28	11,54	341,96	48,09	55,51	74,71
Hesperetin-7	89,19	89,04	178,19	111,25	225,51	21,22	327,97	38,21	75,73	94,26
Hesperetin-5	95,47	92,21	178,19	111,25	231,78	24,39	344,66	48,04	65,31	87,61

Çizelge 3.5 Gaz ve su fazında çalışılan flavononların molekül, iyon ve radikal yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Pinosembrin-7	-879,177943	-878,537691	-878,659032	-878,883853
Pinosembrin-5	-879,177943	-878,523189	-878,630665	-878,883853
İsosakuranetin-7	-993,637721	-992,99765	-993,116821	-993,347409
İsosakuranetin-5	-993,637721	-992,985005	-993,090537	-993,347409
Naringenin-4'	-954,389684	-953,758803	-953,858545	-954,09688
Naringenin -7	-954,389684	-953,749511	-953,870646	-954,09688
Naringenin -5	-954,389684	-953,735014	-953,842219	-954,09688
Eriodiktiyol-3'	-1029,600579	-1028,971742	-1029,060865	-1029,312566
Eriodiktiyol-4'	-1029,600579	-1028,985605	-1029,083368	-1029,312566
Eriodiktiyol-7	-1029,600579	-1028,960183	-1029,081409	-1029,312566
Eriodiktiyol-5	-1029,600579	-1028,945791	-1029,053517	-1029,312566
Hesperetin-3'	-1068,850894	-1068,221025	-1068,308313	-1068,568114
Hesperetin-7	-1068,850894	-1068,211106	-1068,330608	-1068,568114
Hesperetin-5	-1068,850894	-1068,201102	-1068,304007	-1068,568114
Su				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Pinosembrin-7	-879,201489	-878,559034	-878,752945	-878,978937
Pinosembrin-5	-879,201489	-878,560514	-878,744893	-878,978937
İsosakuranetin-7	-993,663467	-993,021466	-993,214939	-993,44589
İsosakuranetin-5	-993,663467	-993,022052	-993,205804	-993,44589
Naringenin-4'	-954,409622	-953,779666	-953,947898	-954,177729
Naringenin -7	-954,409622	-953,768918	-953,959508	-954,177729
Naringenin -5	-954,409622	-953,764186	-953,943893	-954,177729
Eriodiktiyol-3'	-1029,624572	-1028,999359	-1029,159693	-1029,403769
Eriodiktiyol-4'	-1029,624572	-1029,006316	-1029,170314	-1029,403769
Eriodiktiyol-7	-1029,624572	-1028,984087	-1029,174373	-1029,403769
Eriodiktiyol-5	-1029,624572	-1028,979138	-1029,158939	-1029,403769
Hesperetin-3'	-1068,871264	-1068,246389	-1068,405435	-1068,653982
Hesperetin-7	-1068,871264	-1068,230969	-1068,421172	-1068,653982
Hesperetin-5	-1068,871264	-1068,225914	-1068,405513	-1068,653982

Çizelge 3.6. Gaz ve su fazında çalışılan flavononların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Pinosembrin-7	-879.435766	-878.781065	-878.903032	-879.140090
Pinosembrin-5	-879.435766	-878.766481	-878.873919	-879.140090
İsosakuranetin-7	-993.930911	-993.276334	-993.396721	-993.638894
İsosakuranetin-5	-993.930911	-993.263391	-993.369740	-993.638894
Naringenin-4'	-954.653071	-954.008841	-954.106952	-954.359004
Naringenin -7	-954.653071	-953.998444	-954.120158	-954.359004
Naringenin -5	-954.653071	-953.983724	-954.090870	-954.359004
Eriodiktiyol-3'	-1029.869809	-1029.227653	-1029.315233	-1029.580650
Eriodiktiyol-4'	-1029.869809	-1029.242798	-1029.338524	-1029.580650
Eriodiktiyol-7	-1029.869809	-1029.214963	-1029.337194	-1029.580650
Eriodiktiyol-5	-1029.869809	-1029.200942	-1029.308516	-1029.580650
Hesperetin-3'	-1069.150620	-1068.507164	-1068.592422	-1068.867618
Hesperetin-7	-1069.150620	-1068.496127	-1068.616213	-1068.867618
Hesperetin-5	-1069.150620	-1068.481765	-1068.589154	-1068.867618
Su				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Pinosembrin-7	-879.458233	-878.801467	-878.995985	-879.234924
Pinosembrin-5	-879.458233	-878.802573	-878.987074	-879.234924
İsosakuranetin-7	-993.955845	-993.299171	-993.493223	-993.738421
İsosakuranetin-5	-993.955845	-993.300367	-993.484240	-993.738421
Naringenin-4'	-954.672401	-954.029245	-954.196922	-954.439574
Naringenin -7	-954.672401	-954.017474	-954.208718	-954.439574
Naringenin -5	-954.672401	-954.013072	-954.192785	-954.439574
Eriodiktiyol-3'	-1029.892865	-1029.254709	-1029.414383	-1029.672086
Eriodiktiyol-4'	-1029.892865	-1029.261998	-1029.425210	-1029.672086
Eriodiktiyol-7	-1029.892865	-1029.237871	-1029.429171	-1029.672086
Eriodiktiyol-5	-1029.892865	-1029.158939	-1029.158939	-1029.672086
Hesperetin-3'	-1069.169607	-1068.531691	-1068.689719	-1068.952427
Hesperetin-7	-1069.169607	-1068.514675	-1068.705901	-1068.952427
Hesperetin-5	-1069.169607	-1068.510297	-1068.689990	-1068.952427

3.1.3 OH radikali temizleme aktivitesi

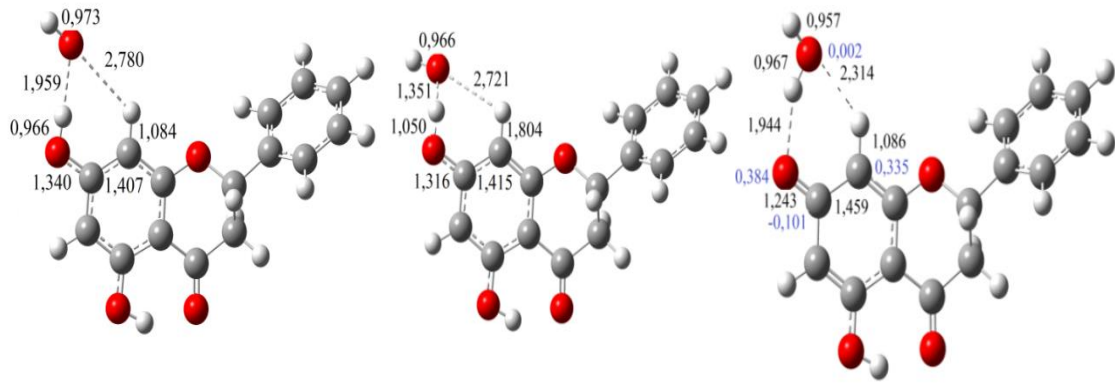
Çizelge 3.7 Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz			
Referans molekül	Tepken	Geçiş hali	Ürün
Pinosembrin-7 +OH	-954,893017	-954,890228	-954,935185
Pinosembrin-5+OH	-954,883135	-954,878768	-954,923492
İsosakuranetin-7+OH	-1069,355575	-1069,349547	-1069,394633
İsosakuranetin-5+OH	-1069,342536	-1069,338819	-1069,383879
Naringenin-4'+OH	-1030,107844	-1030,104895	-1030,157454
Naringenin -7+OH	-1030,105998	-1030,101781	-1030,147223
Naringenin -5+OH	-1030,092025	-1030,088064	-1030,134312
Eriodiktiyol-3'+OH	-1105,316844	-1105,315273	-1105,367625
Eriodiktiyol-4'+OH	-1105,317261	-1105,315807	-1105,368581
Eriodiktiyol-7+OH	-1105,318858	-1105,314553	-1105,359915
Eriodiktiyol-5+OH	-1105,307856	-1105,303414	-1105,347403
Hesperetin-3'+OH	-1144,565966	-1144,564762	-1144,617128
Hesperetin-7+OH	-1144,568515	-1144,565203	-1144,608781
Hesperetin-5+OH	-1144,557684	-1144,551631	-1144,596047

Çizelge 3.8 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •OH ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	ΔH_{BDE}		ΔH_{IP}		ΔH_{PDE}		ΔH_{PA}		ΔH_{ETE}	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Pinosembrin-7 +OH	-25,09	-26,60	147,46	28,99	-172,54	-55,59	-64,14	-29,42	39,05	2,82
Pinosembrin-5+OH	-15,99	-23,59	147,46	28,99	-163,44	-52,59	-46,34	-19,61	30,35	-3,99
İsosakuranetin-7+OH	-25,2	-26,74	145,09	26,12	-170,28	-52,86	-62,89	-28,95	37,69	2,22
İsosakuranetin-5+OH	-17,26	-23,75	145,09	26,12	-162,35	-49,87	-46,40	-19,40	29,13	-4,35
Naringenin-4'+OH	-30,97	-33,39	146,65	28,52	-177,62	-61,91	-56,47	-21,96	25,50	-11,43
Naringenin -7+OH	-25,13	-26,64	146,65	28,52	-171,78	-55,16	-64,06	-29,24	38,93	2,60
Naringenin -5+OH	-16,04	-23,67	146,65	28,52	-162,69	-52,19	-46,22	-19,45	30,18	-4,23
Eriodiktiyol-3'+OH	-32,25	-36,36	143,64	21,56	-175,89	-57,92	-51,09	-19,98	18,84	-16,38
Eriodiktiyol-4'+OH	-40,95	-40,73	143,64	21,56	-184,59	-62,28	-65,21	-26,64	24,26	-14,08
Eriodiktiyol-7+OH	-24,99	-26,78	143,64	21,56	-168,64	-48,34	-63,98	-29,19	38,98	2,41
Eriodiktiyol-5+OH	-15,96	-23,67	143,64	21,56	-159,61	-45,23	-46,48	-19,51	30,51	-4,17
Hesperetin-3'+OH	-31,60	-36,57	140,36	19,35	-171,96	-55,93	-49,29	-19,38	17,69	-17,19
Hesperetin-7+OH	-25,38	-26,90	140,36	19,35	-165,74	-46,25	-63,28	-29,26	37,9	2,36
Hesperetin-5+OH	-19,10	-23,73	140,36	19,35	-159,46	-43,08	-46,59	-19,43	27,49	-4,29

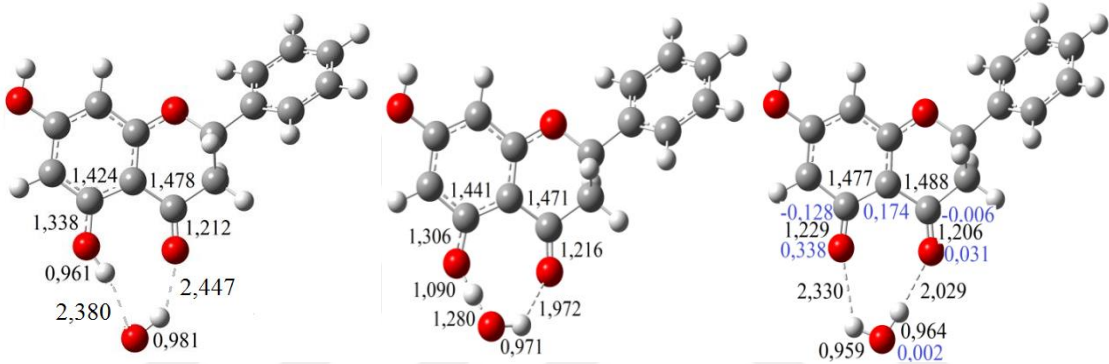
3.1.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)



TK

GH (P-7)

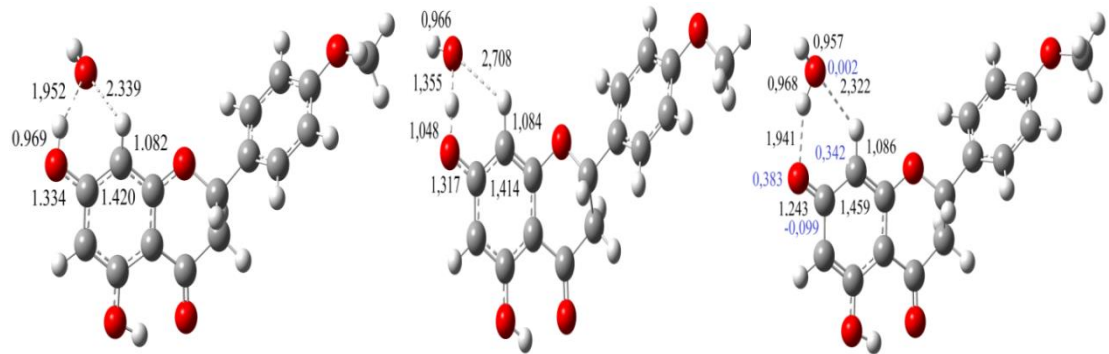
ÜK



TK

GH (P-5)

ÜK

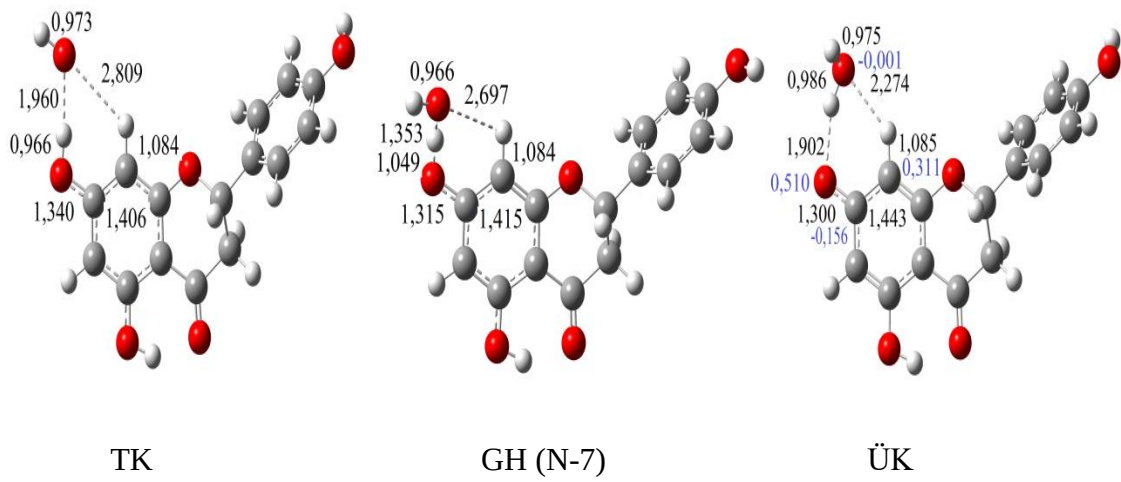
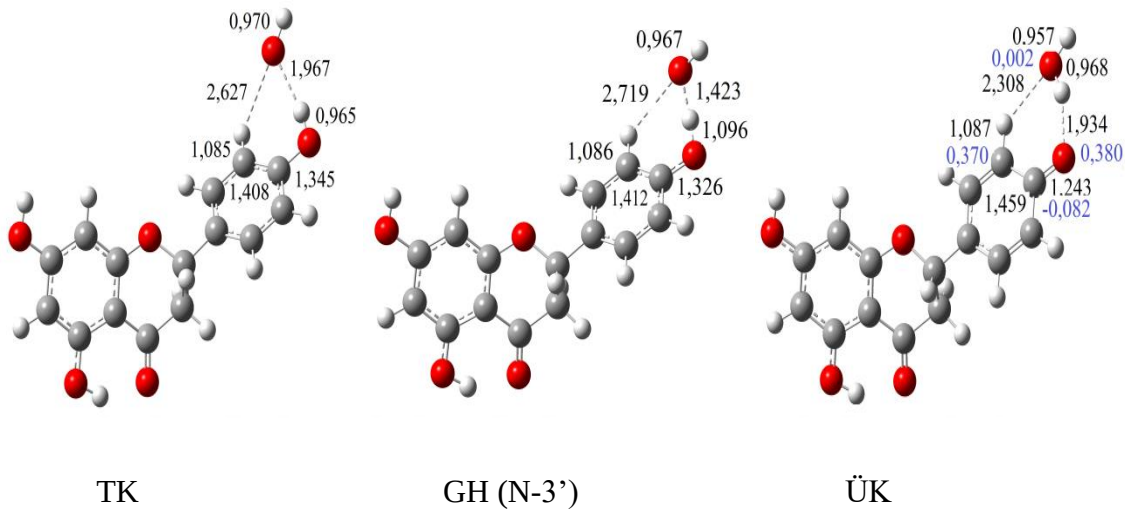
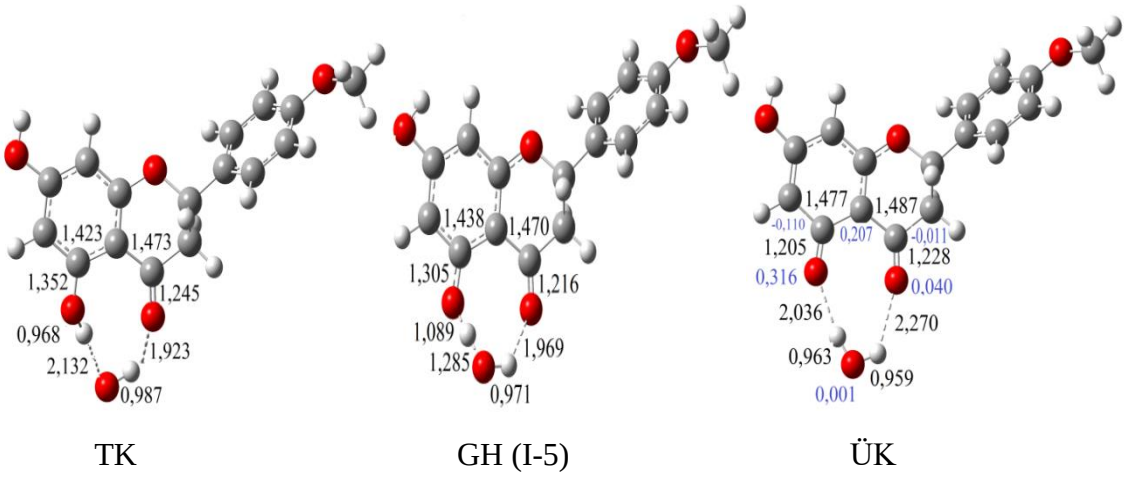


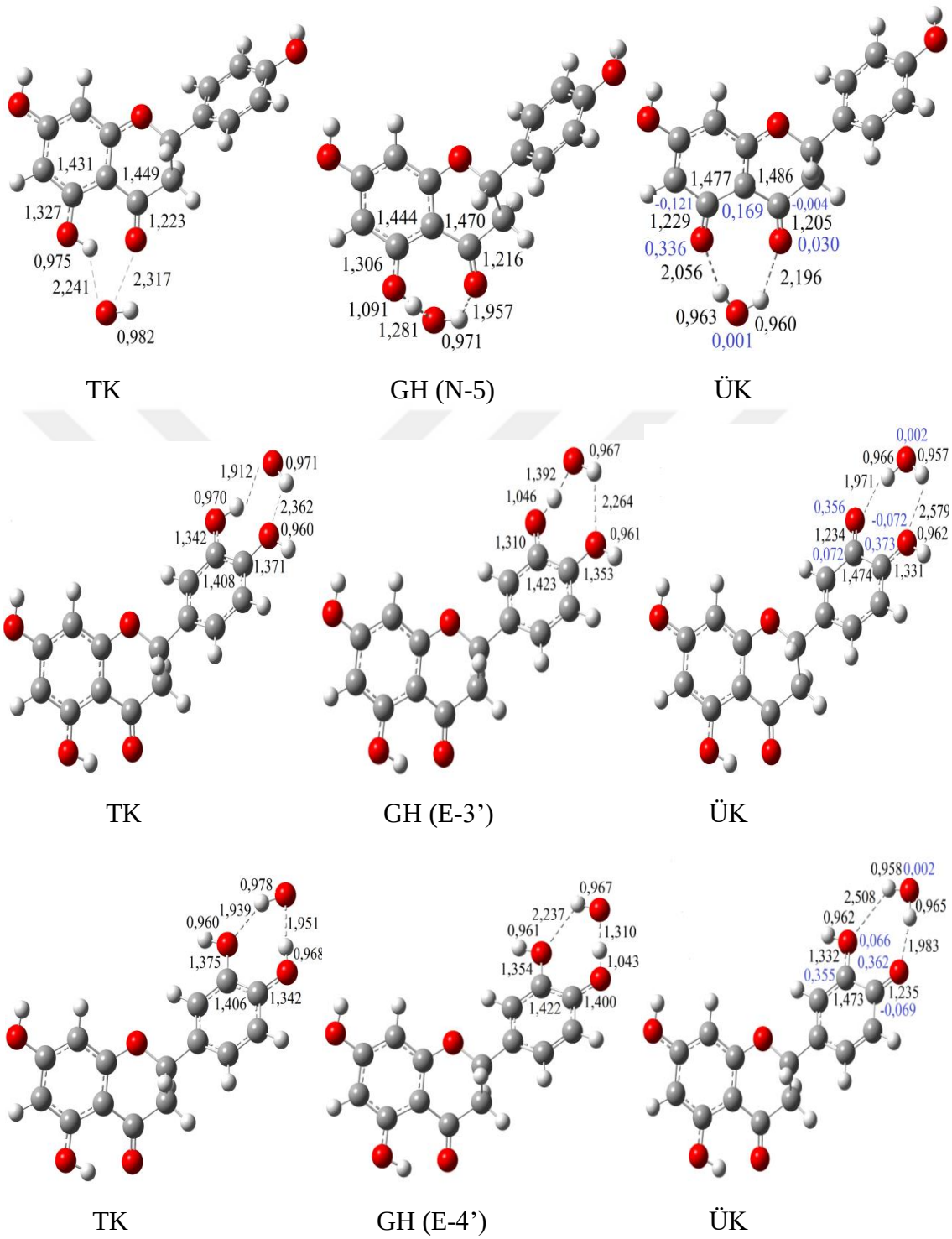
TK

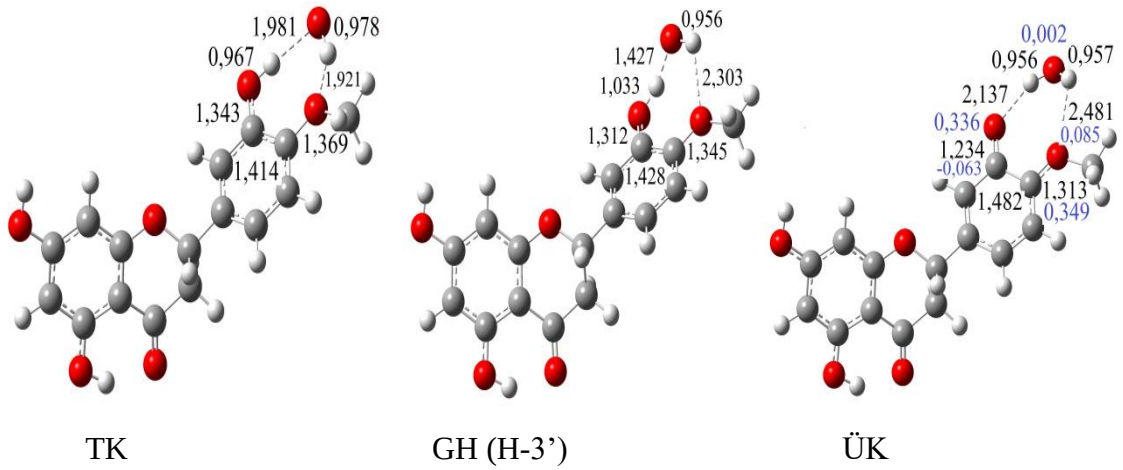
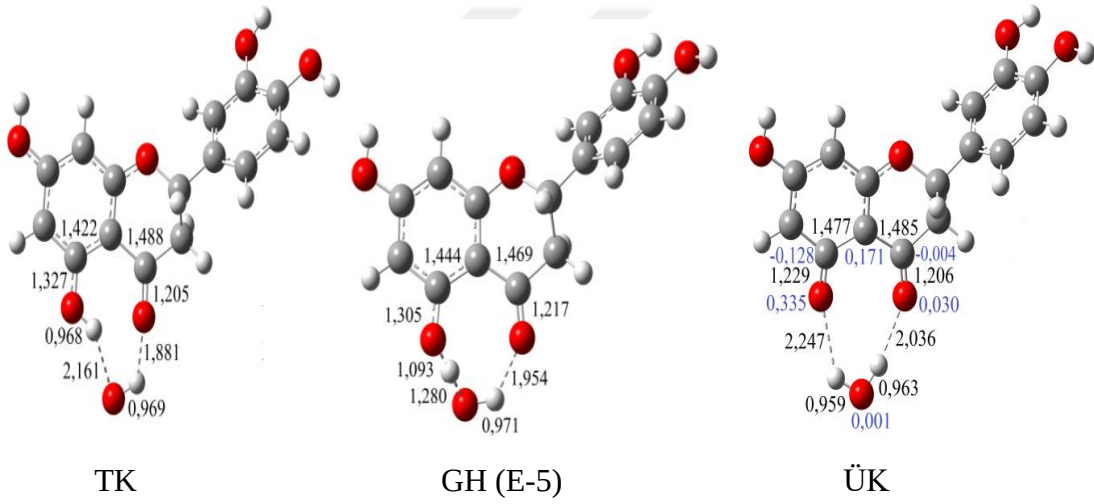
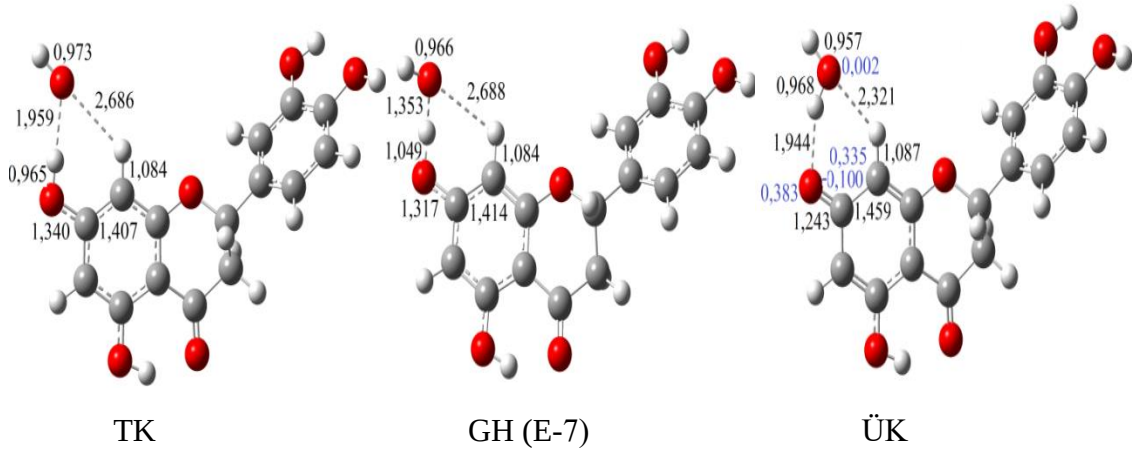
GH (I-7)

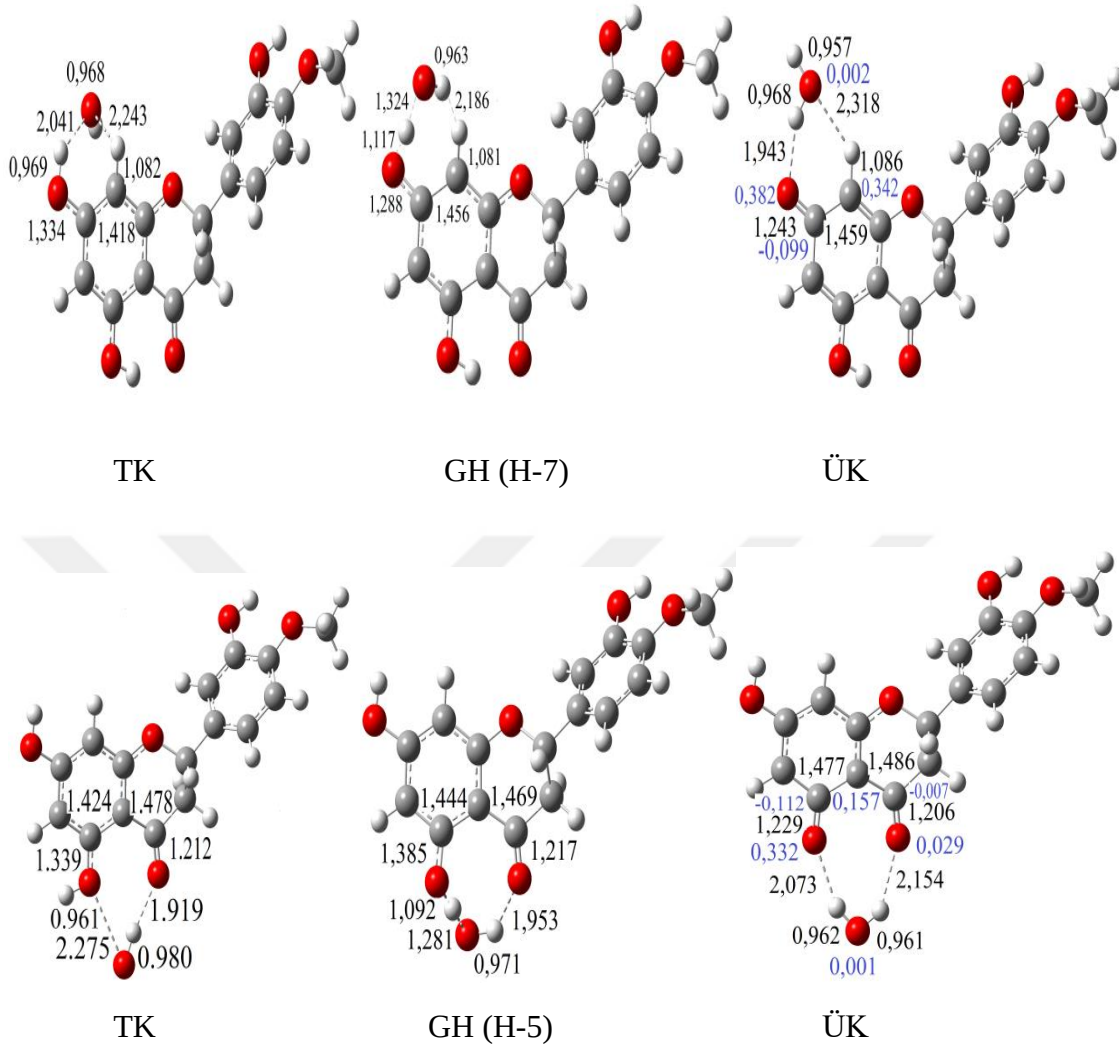
ÜK

Şekil 3.6 devamı





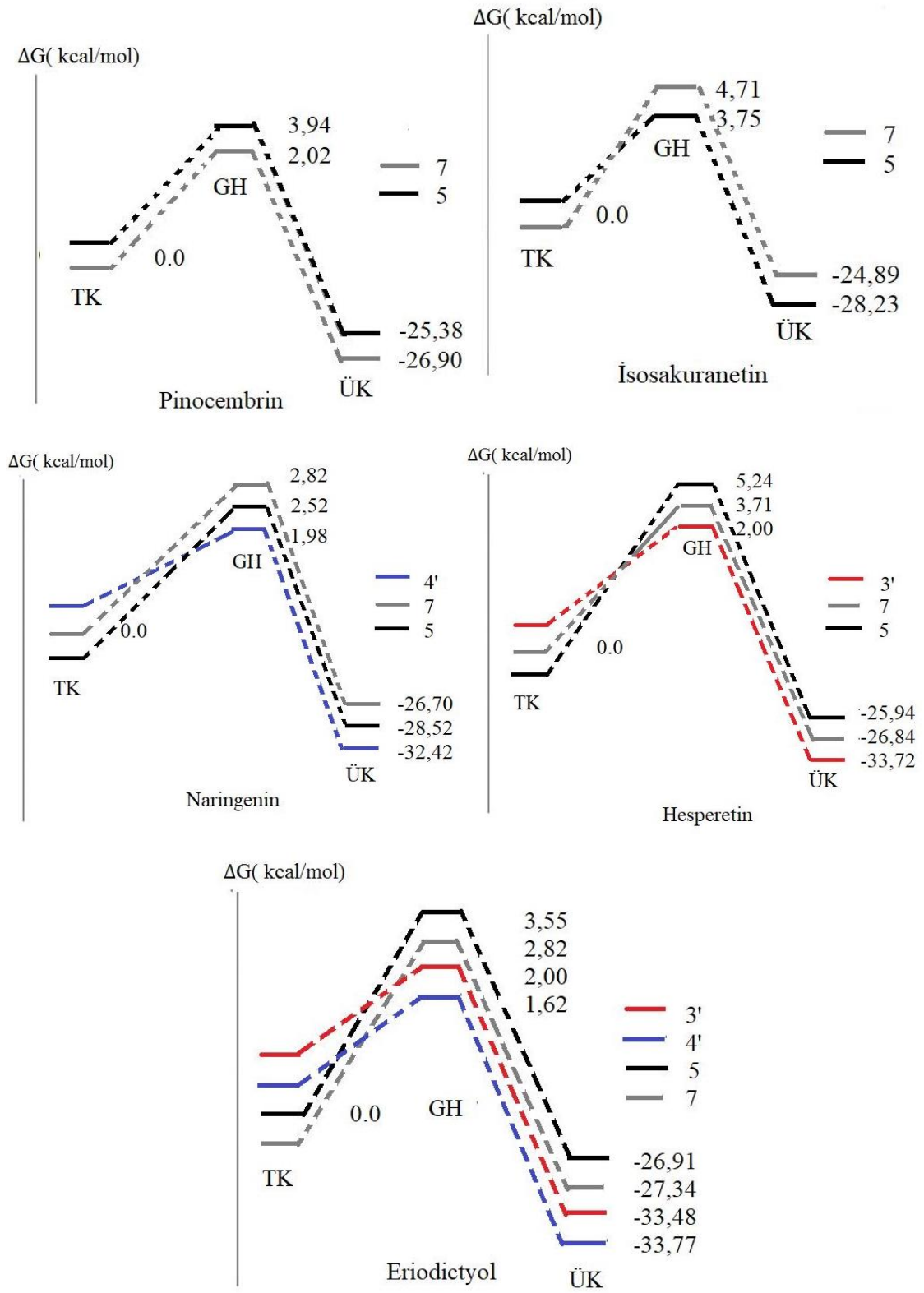




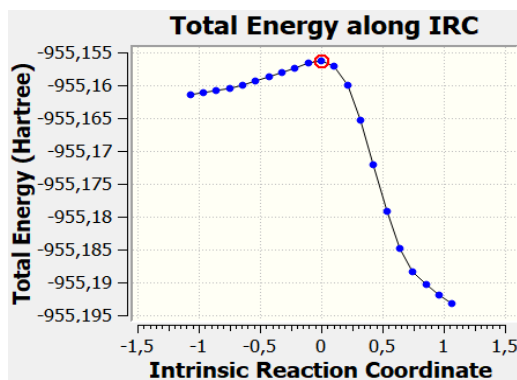
Şekil 3.6 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavononların •OH ile tepkimeleri için Tepken Kompleksi (TK), Geçiş Hali (GH) ve Ürün Kompleksi (ÜK)'nin optimize edilmiş geometrileri (bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gaz fazında sırasıyla siyah ve mavi yazı renkleri ile gösterildi).

Çizelge 3.9 298 K de, gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

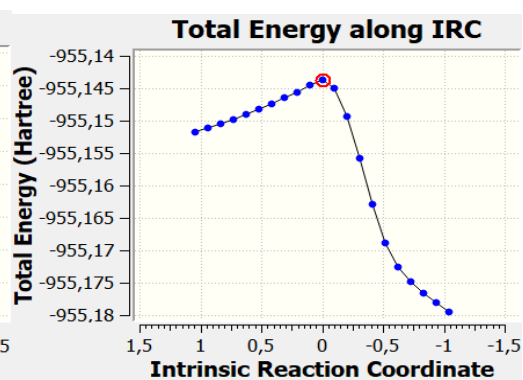
Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Pinosembrin-7 +OH	-26,90	-26,46	-955,00	2,02	6,2040x10 ¹²
Pinosembrin-5+OH	-25,38	-25,32	-954,98	3,94	6,1990x10 ¹²
İsosakuranetin-7+OH	-24,89	-24,51	-1069,47	4,71	6,1970x10 ¹²
İsosakuranetin-5+OH	-28,23	-25,94	-1069,46	3,75	6,1997x10 ¹²
Naringenin-4'+OH	-32,42	-31,13	-1030,175	1,98	6,2043x10 ¹²
Naringenin -7+OH	-26,70	-25,86	-1030,174	2,82	6,2023x10 ¹²
Naringenin -5+OH	-28,52	-26,53	-1030,161	2,52	6,2031x10 ¹²
Eriodiktiyol-3'+OH	-33,48	-31,87	-1105,44	2,00	6,2040x10 ¹²
Eriodiktiyol-4'+OH	-33,77	-32,20	-1105,44	1,62	6,2050x10 ¹²
Eriodiktiyol-7+OH	-27,34	-25,76	-1105,43	2,82	6,2020x10 ¹²
Eriodiktiyol-5+OH	-26,91	-24,82	-1105,42	3,55	6,2002x10 ¹²
Hesperetin-3'+OH	-33,72	-32,10	-1144,69	2,00	6,2040x10 ¹²
Hesperetin-7+OH	-26,84	-25,26	-1144,68	3,71	6,2001x10 ¹²
Hesperetin-5+OH	-25,94	-24,07	-1144,59	5,24	6,1963x10 ¹²



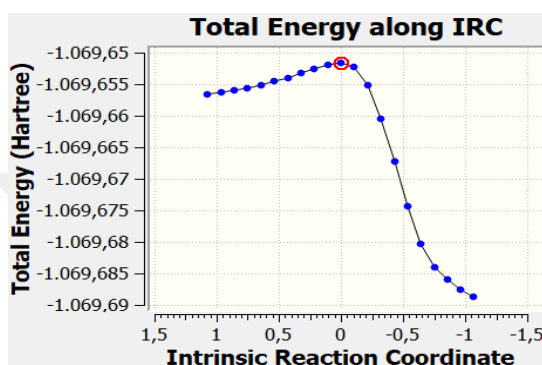
Şekil 3.7. Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.



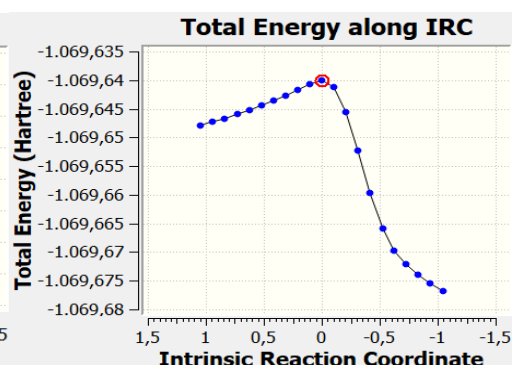
P-7



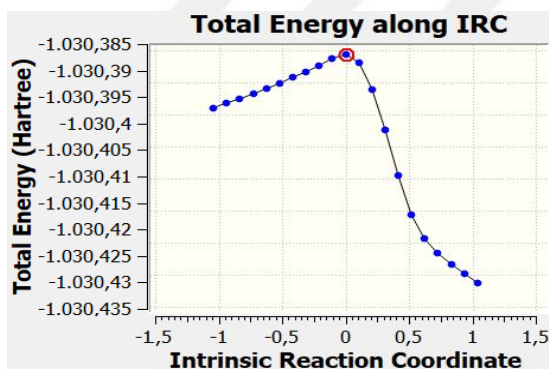
P-5



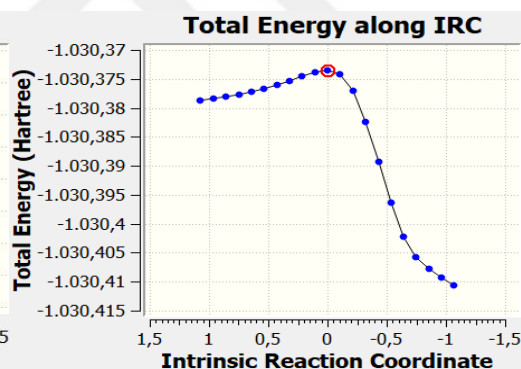
I-7



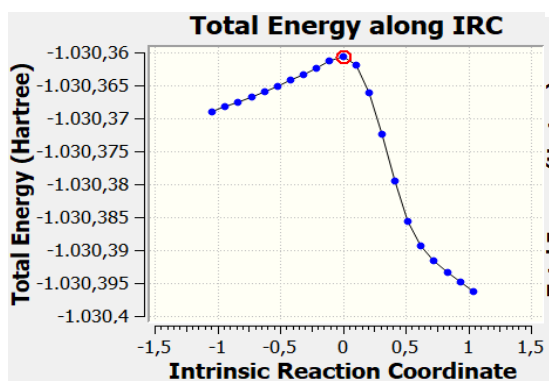
I-5



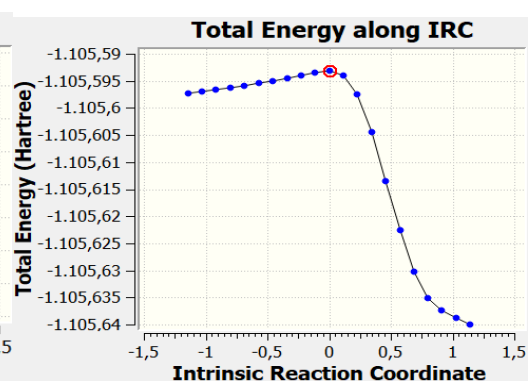
N-4'



N-7

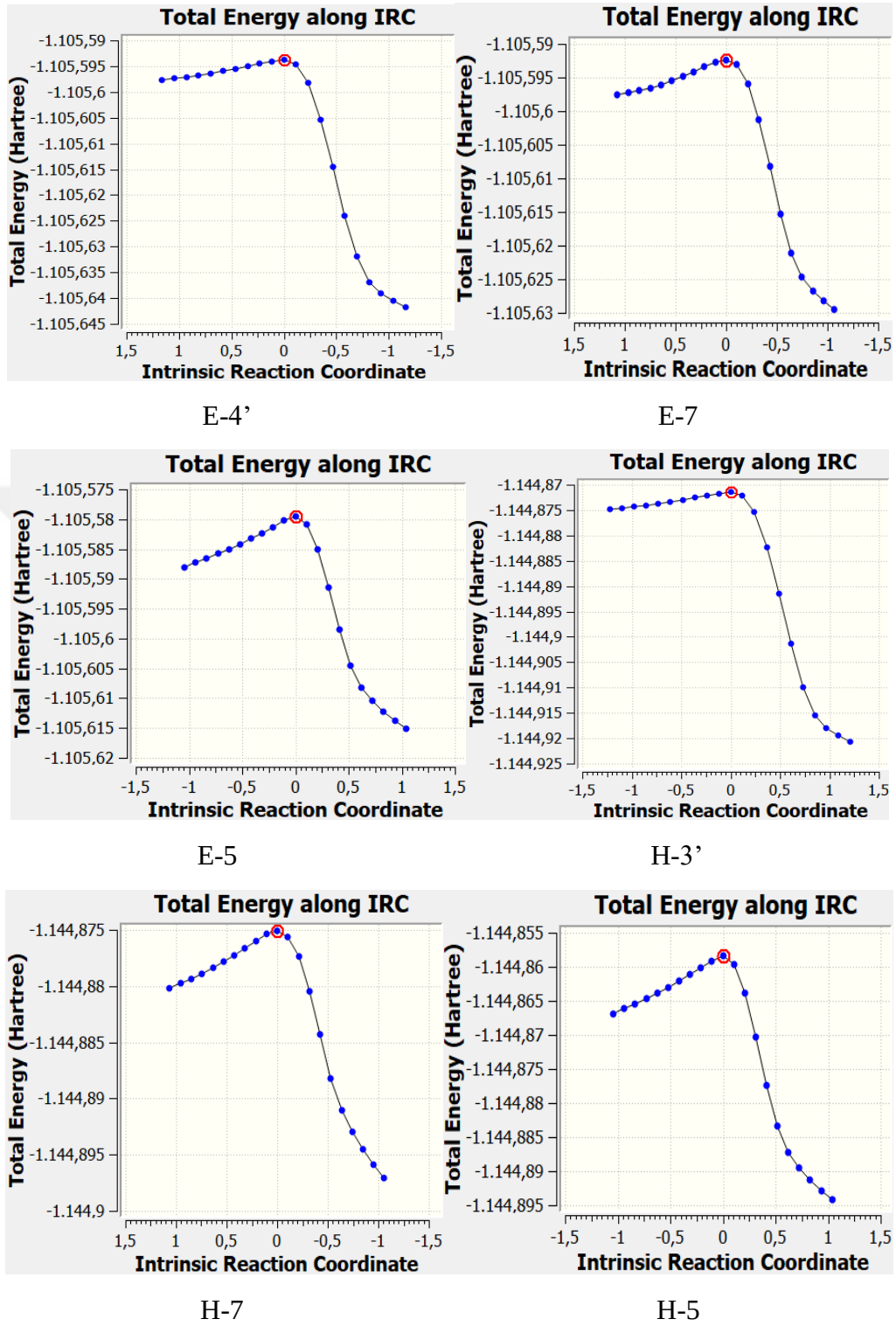


N-5



E-3'

Şekil 3.8 devamı



Şekil 3.8 Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.

3.1.3.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)

Çizelge 3.10 298 K'de gaz fazında pinosembrin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	$k(\text{dm}^3/\text{mol.s})$
Pinosembrin -C-1'+OH	-12,12	-15,81	-954,98	6,33	$6,1906 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-2'+OH	-10,78	-14,10	-954,98	5,65	$6,1923 \times 10^{12}$
Pinosembrin-C-3'+OH	-9,20	-11,04	-954,98	6,30	$6,1907 \times 10^{12}$
Pinosembrin-C-4'+OH	-10,06	-13,56	-954,98	1,95	$6,2016 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-5'+OH	-9,90	-12,52	-954,98	4,30	$6,1957 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-6'+OH	-10,86	-13,83	-954,98	4,28	$6,1956 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-5+OH	-10,10	-12,37	-954,98	4,86	$6,1943 \times 10^{12}$
Pinosembrin-C-6+OH	-11,55	-13,39	-954,98	2,79	$6,1995 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-7+OH	-10,45	-12,28	-954,98	8,83	$6,1844 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-8+OH	-12,78	-13,58	-954,98	2,47	$6,2003 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-9+OH	-9,34	-11,44	-954,98	8,87	$6,1843 \times 10^{12}$
Pinosembrin -C-10+OH	-0,64	-2,25	-954,97	4,01	$6,1964 \times 10^{12}$

Çizelge 3.11 298 K'de gaz fazında isosakuranetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
İsosakuranetin -C-1'+OH	-14,42	-16,42	-1069,45	3,14	6,1986x10 ¹²
İsosakuranetin -C-2'+OH	-8,67	-13,07	-1069,45	6,52	6,1905x10 ¹²
İsosakuranetin -C-3'+OH	-16,03	-15,76	-1069,45	2,87	6,1993x10 ¹²
İsosakuranetin -C-4'+OH	-12,83	-14,46	-1069,45	3,08	6,1988x10 ¹²
İsosakuranetin -C-5'+OH	-12,60	-14,65	-1069,45	3,49	6,1977x10 ¹²
İsosakuranetin -C-6'+OH	-11,59	-13,33	-1069,44	4,04	6,1964x10 ¹²
İsosakuranetin -C-5+OH	-10,05	-12,36	-1069,44	2,02	6,2014x10 ¹²
İsosakuranetin -C-6+OH	-11,74	-13,43	-1069,44	2,40	6,2004x10 ¹²
İsosakuranetin -C-7+OH	-9,78	-12,01	-1069,44	3,20	6,1988x10 ¹²
İsosakuranetin -C-8+OH	12,91	-13,52	-1069,45	2,55	6,2001x10 ¹²
İsosakuranetin -C-9+OH	-9,89	-11,55	-1069,44	7,48	6,1878x10 ¹²
İsosakuranetin -C-10+OH	-0,43	-2,06	-1069,43	3,63	6,1974x10 ¹²

Çizelge 3.12 298 K'de gaz fazında naringenin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

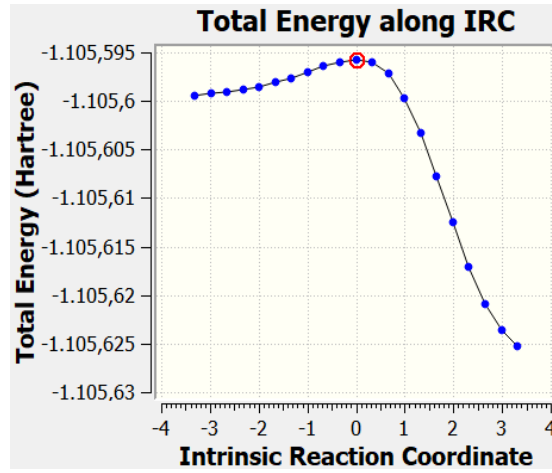
Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Naringenin -C-1'+OH	-14,28	-16,38	-1130,19	3,67	6.1973x10 ¹²
Naringenin -C-2'+OH	-9,69	-12,85	-1130,19	6,05	6.1913x10 ¹²
Naringenin -C-3'+OH	-15,34	-16,19	-1130,19	2,27	6.2008x10 ¹²
Naringenin -C-4'+OH	-14,84	-16,20	-1130,19	2,31	6.2007x10 ¹²
Naringenin -C-5'+OH	-13,68	-15,44	-1130,19	4,10	6.1962x10 ¹²
Naringenin -C-6'+OH	-11,42	-12,90	-1130,19	4,14	6.1961x10 ¹²
Naringenin -C-5+OH	-9,86	-12,25	-1130,19	4,74	6.1946x10 ¹²
Naringenin -C-6+OH	-11,67	-13,37	-1130,19	2,96	6.1191x10 ¹²
Naringenin -C-7+OH	-10,15	-12,16	-1130,19	9,00	6.1840x10 ¹²
Naringenin -C-8+OH	-12,69	-13,37	-1130,19	2,80	6.1995x10 ¹²
Naringenin -C-9+OH	-9,18	-11,48	-1130,19	7,89	6.1867x10 ¹²
Naringenin -C-10+OH	-0,60	-2,19	-1130,18	3,42	6.1979x10 ¹²

Çizelge 3.13 298 K'de gaz fazında eriodiktiyol'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k (dm ³ /mol.s)
Eriodiktiyol-C-1'+OH	-13,23	-15,48	-1105,41	2,52	6,2002x10 ¹²
Eriodiktiyol-C-2'+OH	-11,84	-14,39	-1105,41	5,48	6,1928x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-3'+OH	-14,61	-15,81	-1105,41	4,23	6,1959x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-4'+OH	-18,37	-19,67	-1105,42	1,98	6,2015x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-5'+OH	-8,30	-9,20	-1105,40	1,88	6,2018x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-6'+OH	-13,14	-14,40	-1105,41	2,44	6,2004x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-5+OH	-9,98	-12,32	-1105,40	4,30	6,1957x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-6+OH	-11,39	-13,23	-1105,41	2,94	6,1991x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-7+OH	-9,70	-12,00	-1105,40	9,08	6,1838x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-8+OH	-12,98	-13,55	-1105,41	2,04	6,2014x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-9+OH	-9,77	-11,68	-1105,41	7,77	6,1870x10 ¹²
Eriodiktiyol -C-10+OH	-0,37	-2,13	-1105,41	2,41	6,2004x10 ¹²

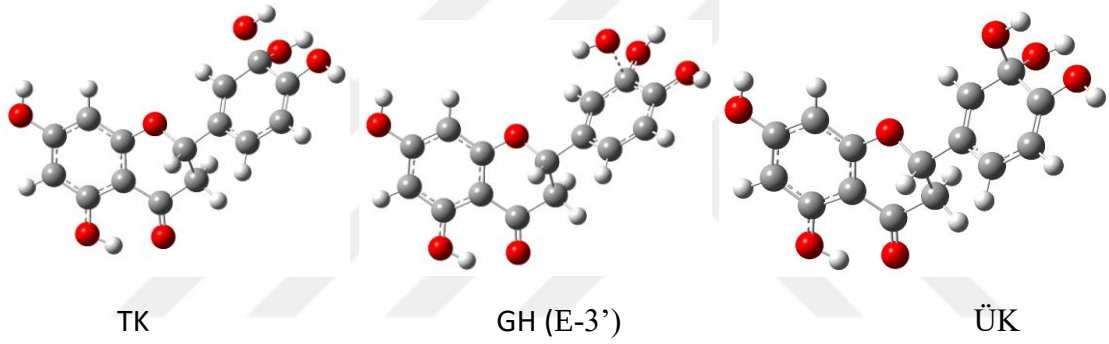
Çizelge 3.14 298 K'de gaz fazında hesperetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k (dm ³ /mol.s)
Hesperetin -C-1'+OH	-8,55	-10,52	-1144,67	5,32	6,1932x10 ¹²
Hesperetin -C-2'+OH	-11,12	-13,79	-1144,66	5,12	6,1937x10 ¹²
Hesperetin -C-3'+OH	-14,93	-17,81	-1144,67	4,63	6,1949x10 ¹²
Hesperetin -C-4'+OH	-16,79	-18,60	-1144,67	4,16	6,1961x10 ¹²
Hesperetin -C-5'+OH	-10,93	-13,52	-1144,66	9,16	6,1836x10 ¹²
Hesperetin -C-6'+OH	-13,48	-14,66	-1144,66	1,97	6,2015x10 ¹²
Hesperetin -C-5+OH	-9,89	-12,32	-1144,66	4,95	6,1941x10 ¹²
Hesperetin -C-6+OH	-11,34	-13,17	-1144,66	2,84	6,1994x10 ¹²
Hesperetin -C-7+OH	-10,12	-11,99	-1144,66	7,38	6,1880x10 ¹²
Hesperetin -C-8+OH	-12,44	-13,35	-1144,66	2,04	6,2014x10 ¹²
Hesperetin -C-9+OH	-8,79	-11,04	-1144,66	8,37	6,1855x10 ¹²
Hesperetin -C-10+OH	-0,15	-2,00	-1144,64	3,75	6,1971x10 ¹²



E-3'

Şekil 3.9 Gaz fazında çalışılan flavononların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait IRC grafiği



Şekil 3.10 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavononların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait TK, GH ve ÜK'nin optimize edilmiş geometrileri

3.1.4 NO radikali temizleme aktivitesi

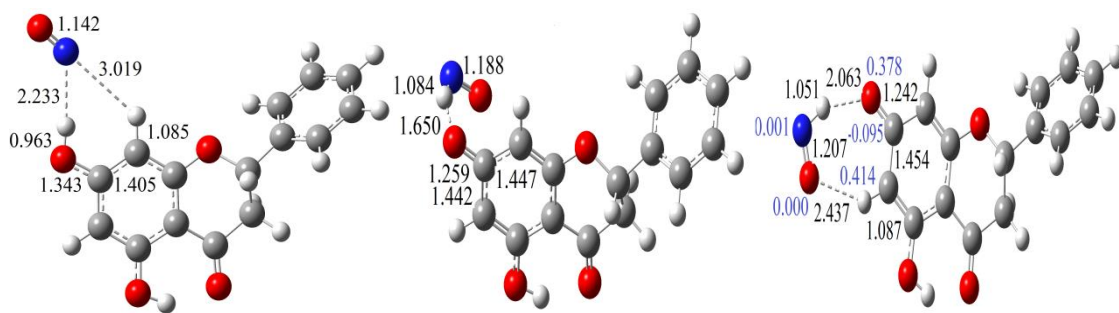
Çizelge 3.15 Gaz fazında çalışılan flavononların •NO ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz			
Referans molekül	Tepken	Geçiş hali	Ürün
Pinosembirin-7 +NO	-1009,033776	-1008,971097	-1008,967606
Pinosembirin-5+NO	-1009,016558	-1008,960289	-1008,958325
İsosakuranetin-7+NO	-1123,494719	-1123,431139	-1123,430306
İsosakuranetin-5+NO	-1123,493765	-1123,419459	-1123,419494
Naringenin-4'+NO	-1084,246246	-1084,191604	-1084,187416
Naringenin -7+NO	-1084,245603	-1084,182705	-1084,179739
Naringenin -5+NO	-1084,246545	-1084,171909	-1084,170031
Eriodiktiyol-3'+NO	-1159,459118	-1159,390447	-1159,403629
Eriodiktiyol-4'+NO	-1159,458474	-1159,405364	-1159,415269
Eriodiktiyol-7+NO	-1159,456226	-1159,396029	-1159,39108
Eriodiktiyol-5+NO	-1159,458754	-1159,384835	-1159,382835
Hesperetin-3'+NO	-1198,706721	-1198,65343	-1198,654047
Hesperetin-7+NO	-1198,704682	-1198,644656	-1198,639962
Hesperetin-5+NO	-1198,708066	-1198,633957	-1198,631661

Çizelge 3.16 Gaz ve su fazında, çalışılan flavononların •NO ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavononlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	ΔH_{BDE}		ΔH_{IP}		ΔH_{PDE}		ΔH_{PA}		ΔH_{ETE}	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Pinosembrin-7 +NO	84,91	42,41	208,48	100,20	-123,57	-57,79	-15,17	-31,62	100,08	74,03
Pinosembrin-5+NO	94,01	45,41	208,48	100,20	-114,47	-54,79	2,633	-21,81	91,38	67,23
İsosakuranetin-7+NO	84,8	42,28	206,11	97,34	-121,31	-55,06	-13,92	-31,15	98,72	73,43
İsosakuranetin-5+NO	92,73	45,26	206,11	97,34	-113,38	-52,07	2,574	-21,6	90,16	66,87
Naringenin-4'+NO	79,03	35,63	207,67	99,74	-128,64	-64,11	-7,49	-24,16	86,52	59,79
Naringenin -7+NO	84,86	42,37	207,67	99,74	-122,81	-57,36	-15,09	-31,45	99,95	73,82
Naringenin -5+NO	93,96	45,34	207,67	99,74	-113,71	-54,394	2,75	-21,65	91,21	66,99
Eriodiktiyol-3'+NO	77,75	31,98	204,67	93,12	-126,92	-61,14	-2,11	-22,34	79,86	54,83
Eriodiktiyol-4'+NO	69,05	28,24	204,67	93,12	-135,62	-64,89	-16,23	-28,62	85,28	57,13
Eriodiktiyol-7+NO	85,00	59,28	204,67	93,12	-119,66	-33,85	-15,00	-31,70	100,01	73,62
Eriodiktiyol-5+NO	94,03	68,14	204,67	93,12	-110,63	-24,99	2,49	-21,96	91,53	67,05
Hesperetin-3'+NO	78,40	31,92	201,38	90,93	-122,99	-59,01	-0,31	-21,61	78,71	54,03
Hesperetin-7+NO	84,62	56,86	201,38	90,93	-116,76	-34,07	-14,30	-31,46	98,92	73,58
Hesperetin-5+NO	90,9	65,96	201,38	90,93	-110,48	-24,97	2,39	-21,63	88,51	66,92

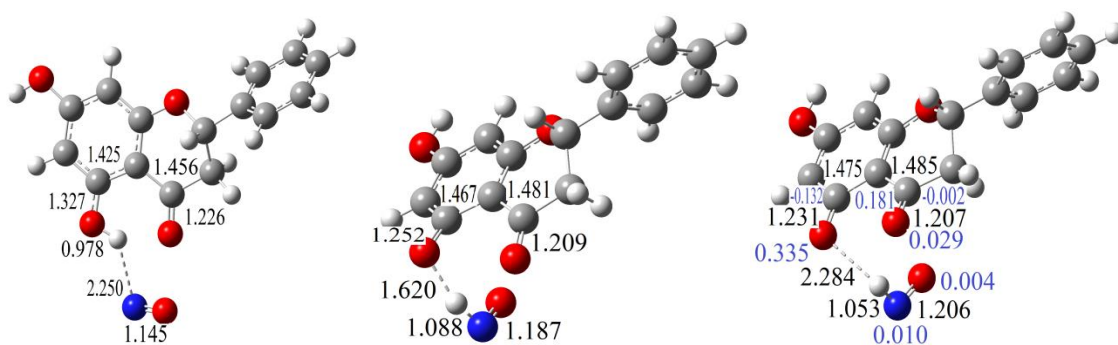
3.1.4.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)



TK

GH (P-7)

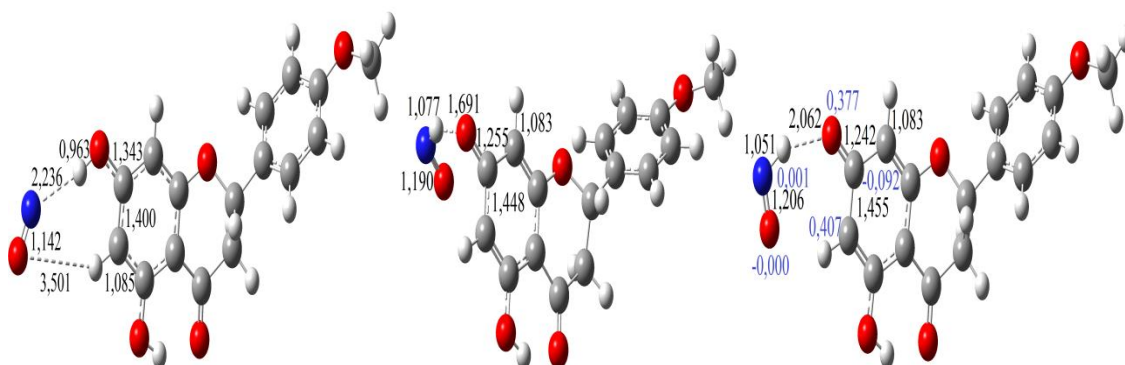
ÜK



TK

GH (P-5)

ÜK

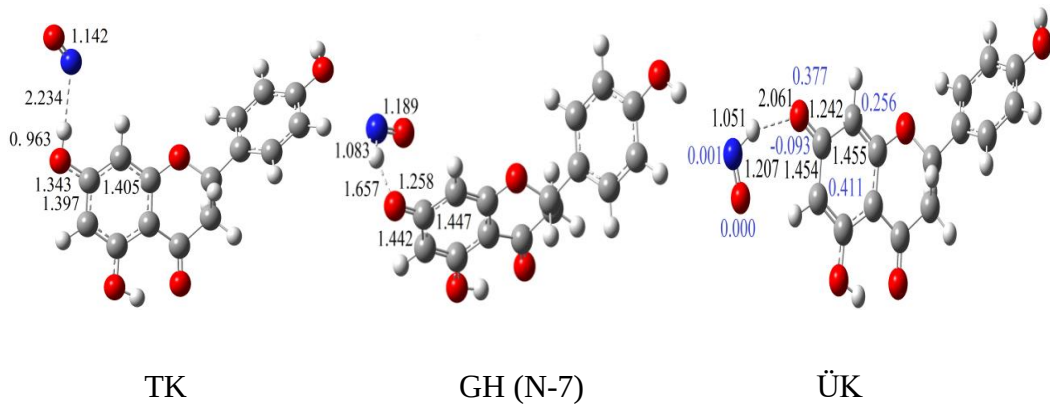
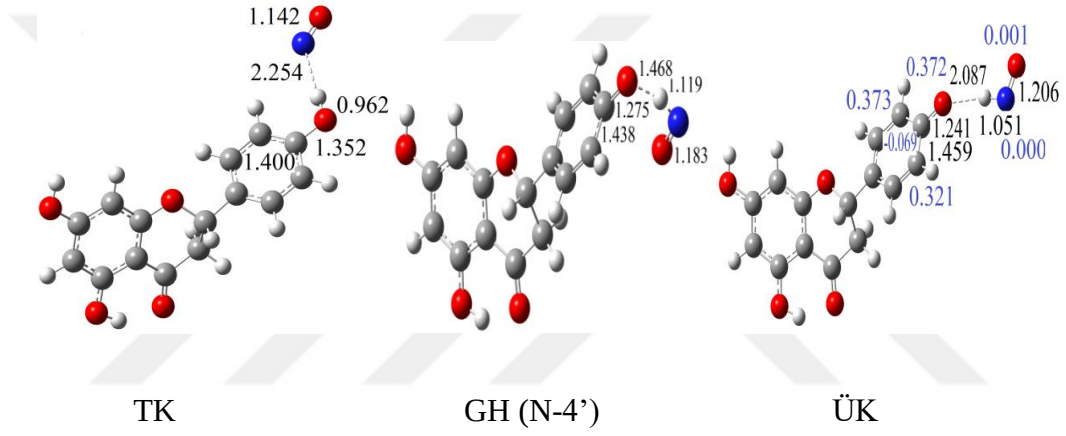
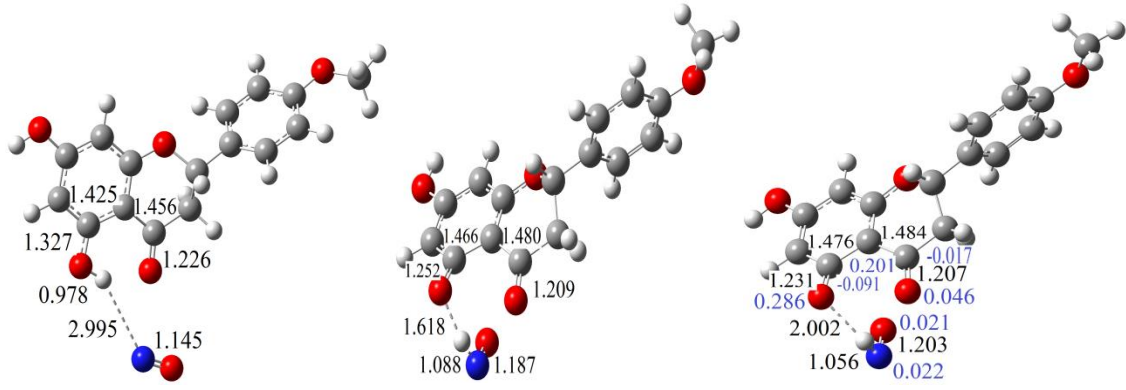


TK

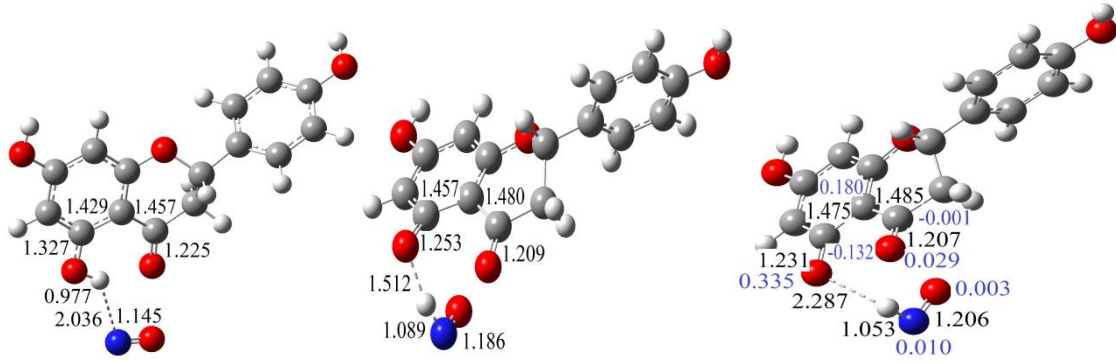
GH (I-7)

ÜK

Şekil 3.11 devamı



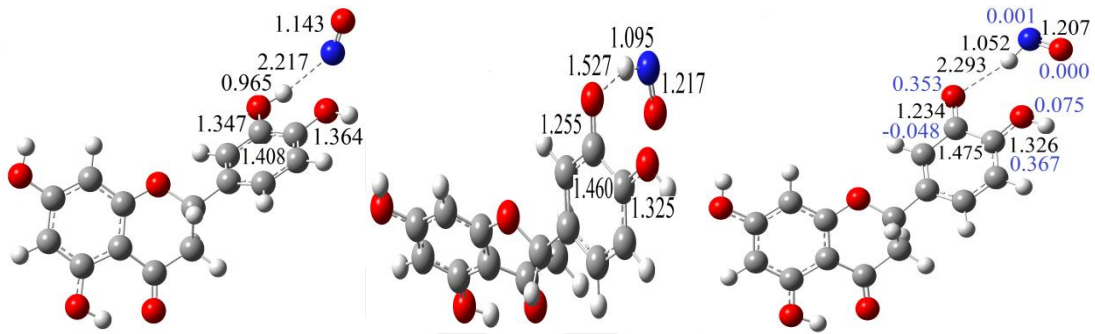
Şekil 3.11 devamı



TK

GH (N-5)

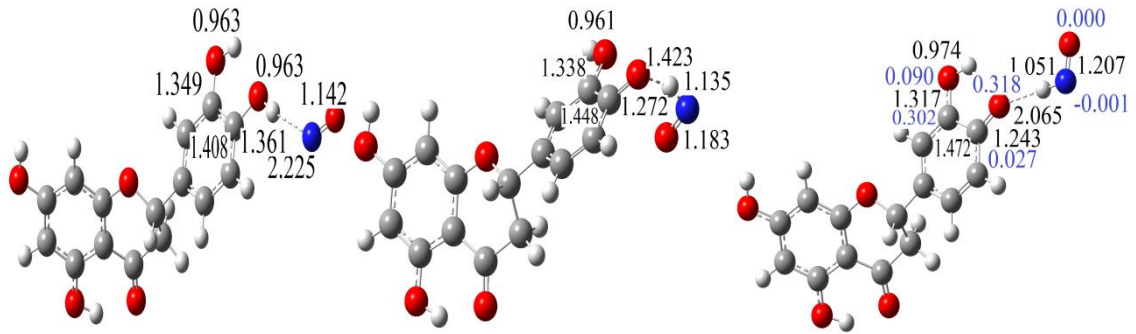
ÜK



TK

GH (E-3')

ÜK

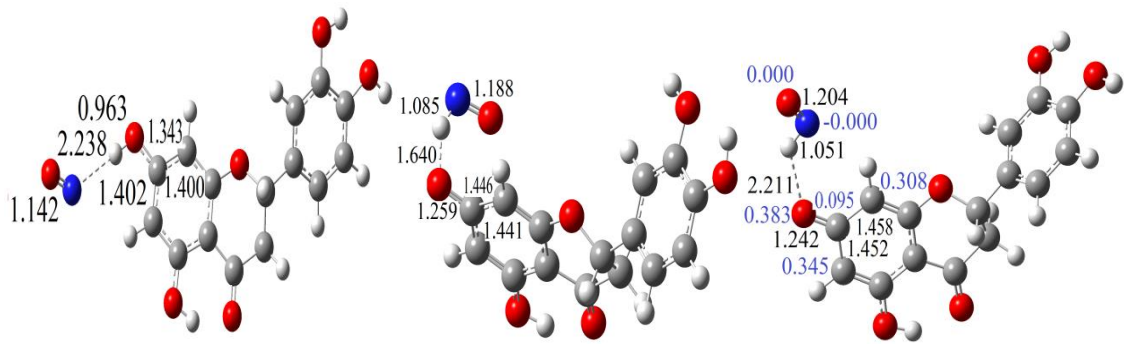


TK

GH (E-4')

ÜK

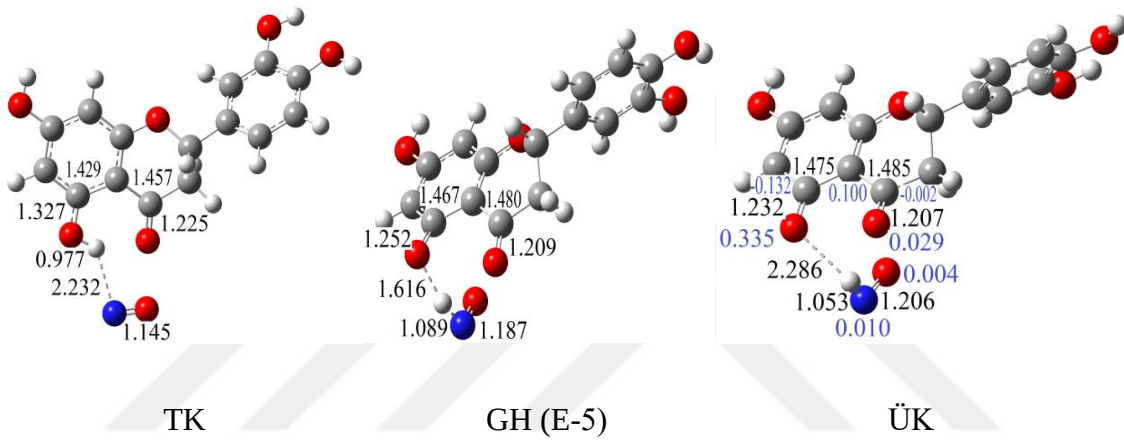
Şekil 3.11 devamı



TK

GH (E-7)

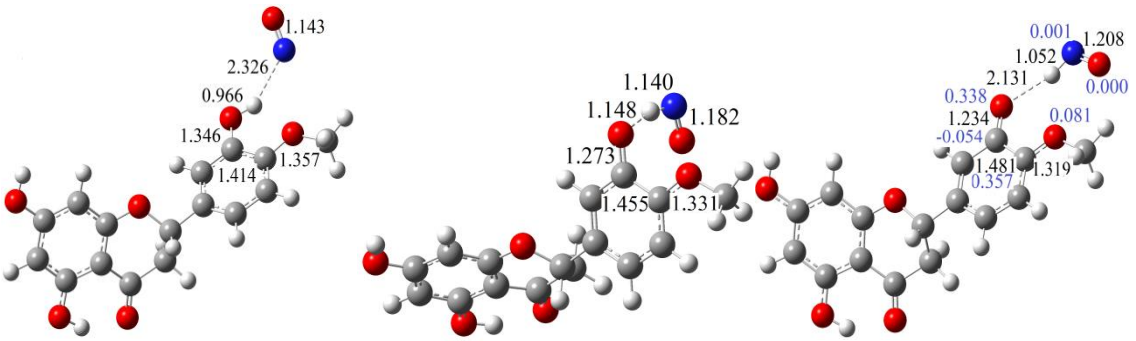
ÜK



TK

GH (E-5)

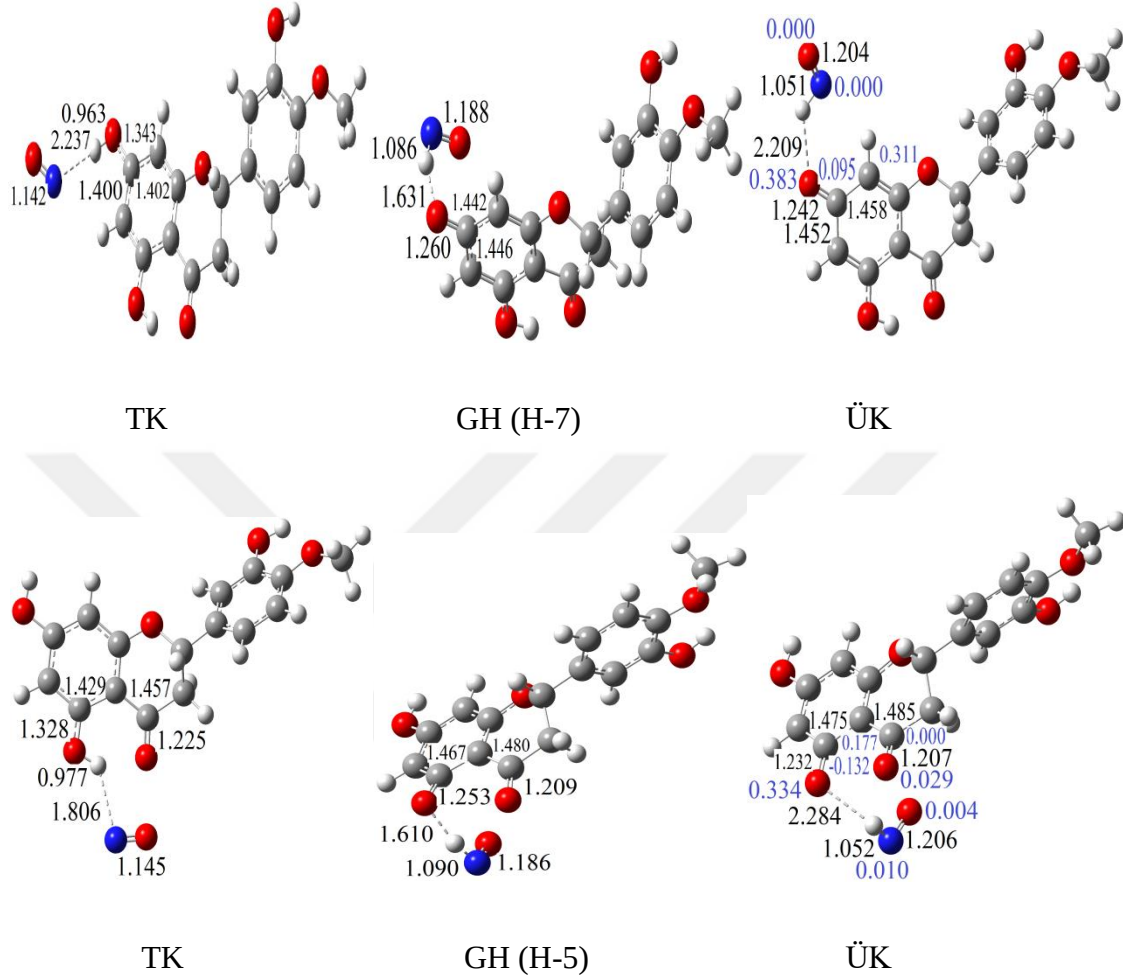
ÜK



TK

GH (H-3')

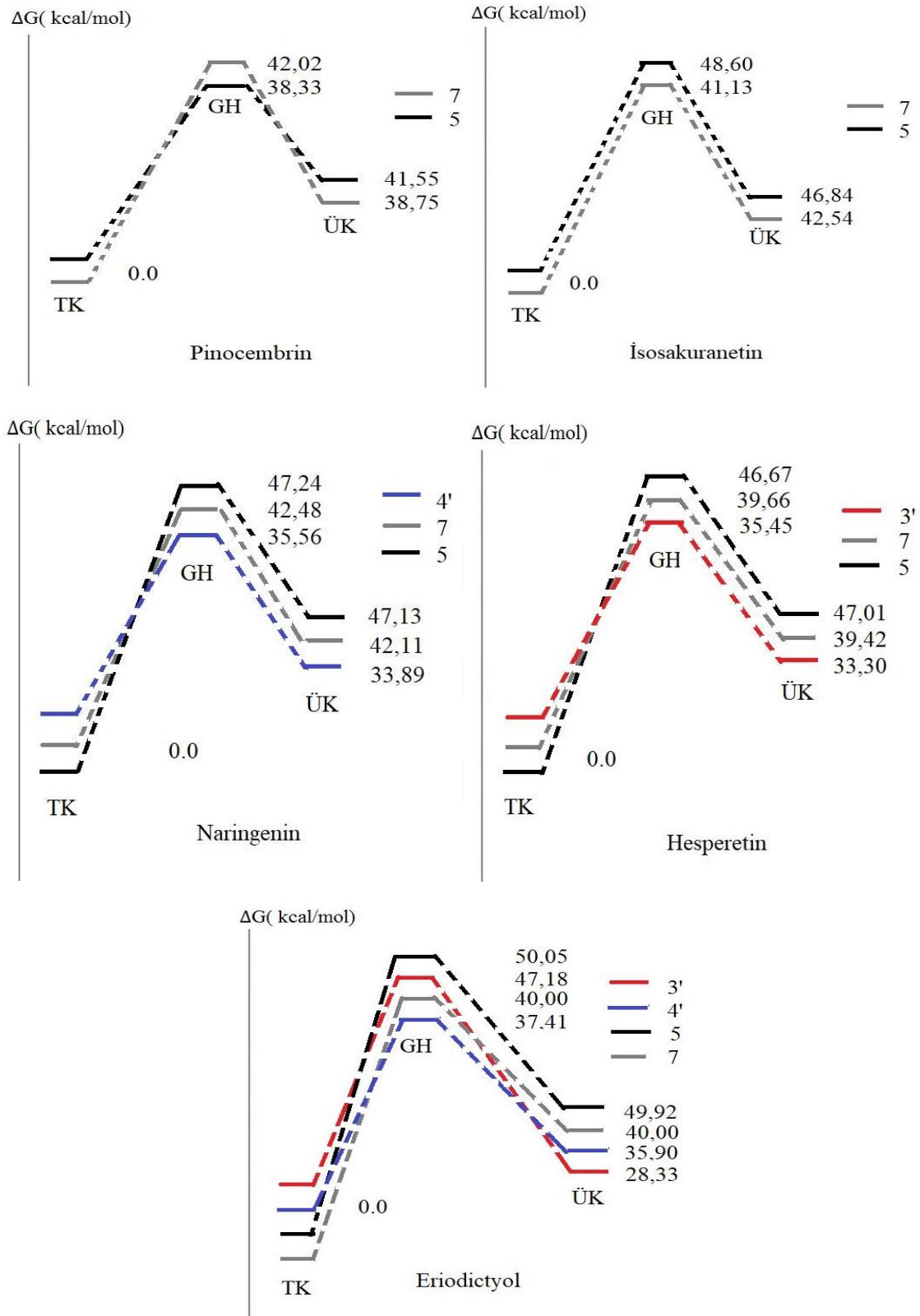
ÜK



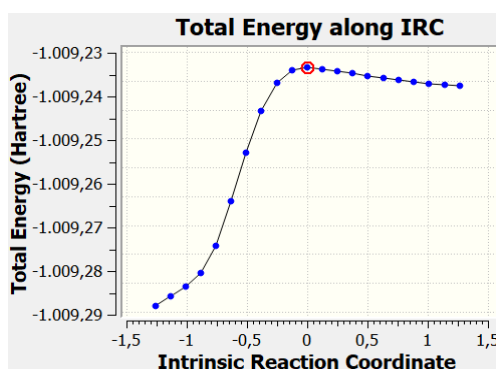
Şekil 3.11 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavononların •NO ile tepkimeleri için TK (Tepken Kompleksi), GH (Geçiş Hali) ve ÜK (Ürün Kompleksi)'nin optimize edilmiş geometrileri (gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).

Çizelge 3.17 298 K de, gaz fazında çalışılan flavononların •NO arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

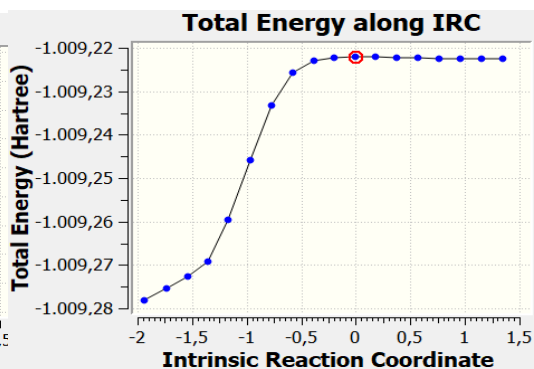
Flavononlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Pinosembrin-7 +NO	41,55	41,52	-1009,04	42,01	6,3156x10 ¹²
Pinosembrin-5+NO	38,75	36,54	-1009,03	38,33	6,3062x10 ¹²
İsosakuranetin-7+NO	42,54	40,42	-1123,50	41,13	6,3133x10 ¹²
İsosakuranetin-5+NO	46,84	46,60	-1123,49	48,60	6,3324x10 ¹²
Naringenin-4'+NO	33,89	36,91	-1084,26	35,56	6,2991x10 ¹²
Naringenin -7+NO	42,11	41,33	-1084,25	42,48	6,3168x10 ¹²
Naringenin -5+NO	47,13	48,01	-1084,24	47,24	6,3288x10 ¹²
Eriodiktiyol-3'+NO	35,90	34,82	-1159,48	47,18	6,3287x10 ¹²
Eriodiktiyol-4'+NO	28,33	27,11	-1159,49	37,41	6,3038x10 ¹²
Eriodiktiyol-7+NO	40,00	40,88	-1159,47	40,00	6,3145x10 ¹²
Eriodiktiyol-5+NO	49,92	47,64	-1159,46	50,05	6,3361x10 ¹²
Hesperetin-3'+NO	33,30	33,05	-1198,73	35,45	6,2989x10 ¹²
Hesperetin-7+NO	39,42	40,61	-1198,72	39,66	6,3096x10 ¹²
Hesperetin-5+NO	47,01	47,94	-1198,71	46,67	6,3274x10 ¹²



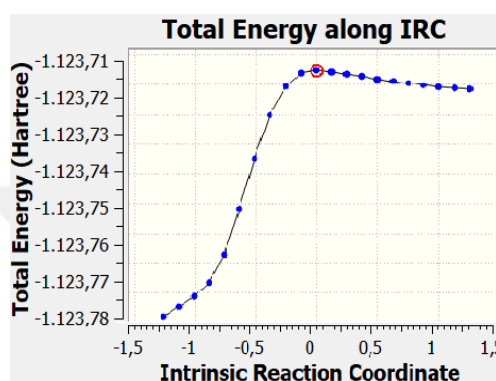
Şekil 3.12 Gaz fazında çalışılan flavononların •NO ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.



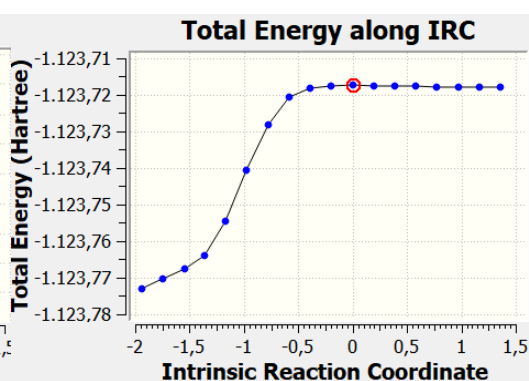
P-7



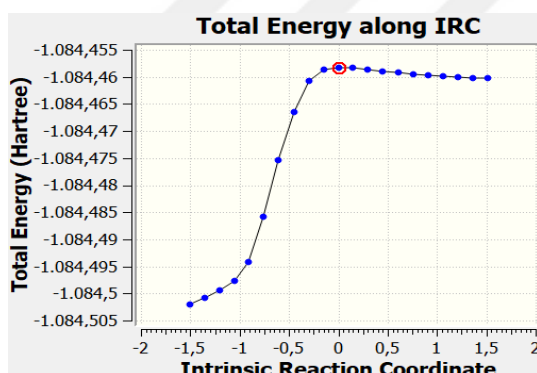
P-5



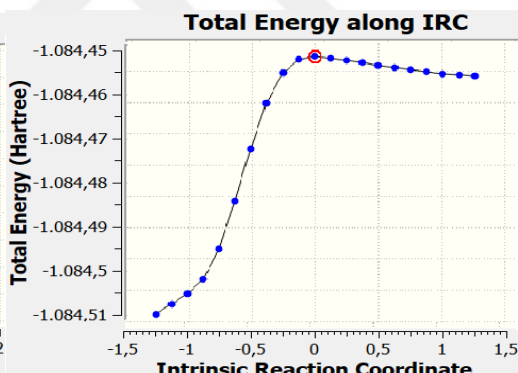
I-7



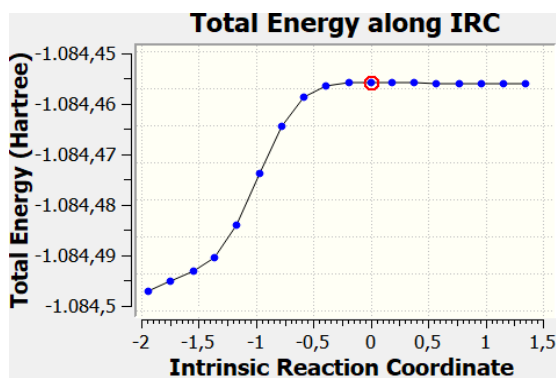
I-5



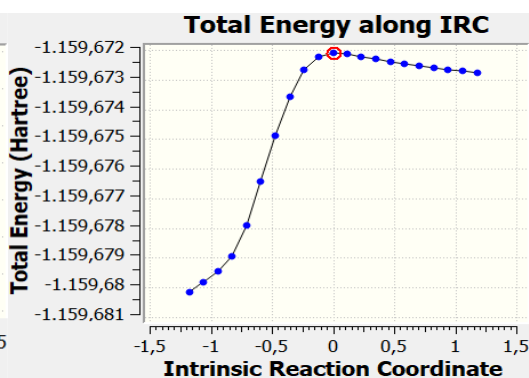
N-4'



N-7

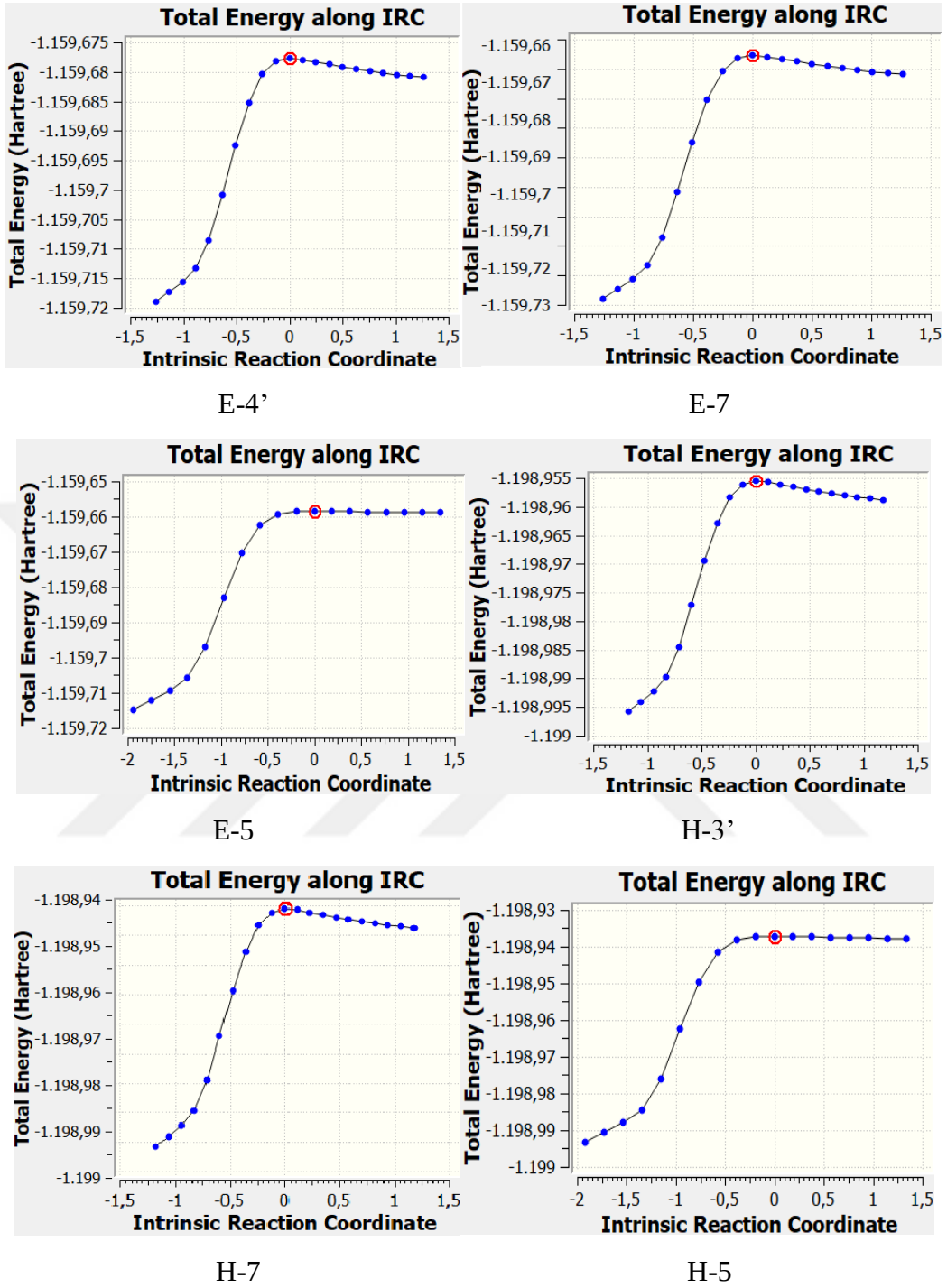


N-5



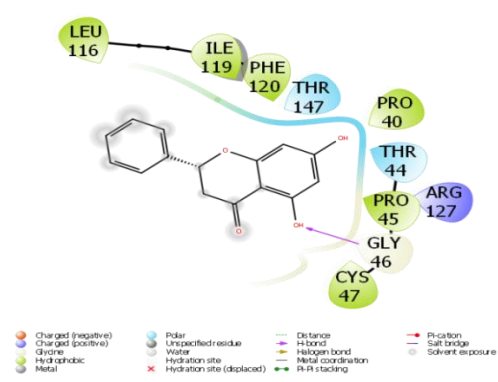
E-3'

Şekil 3.13 devamı



Şekil 3.13 Gaz fazında çalışılan flavononların •NO ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.

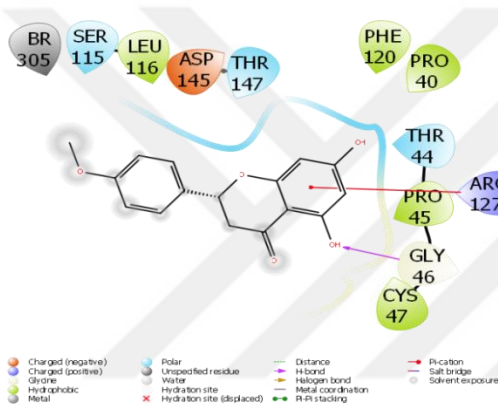
3.1.5 Moleküler Docking



P-2B



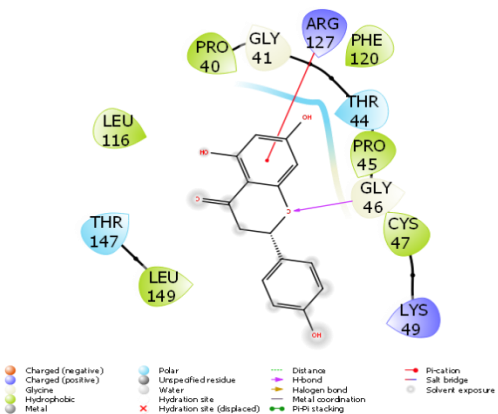
P-3B



I-2B



I-3B

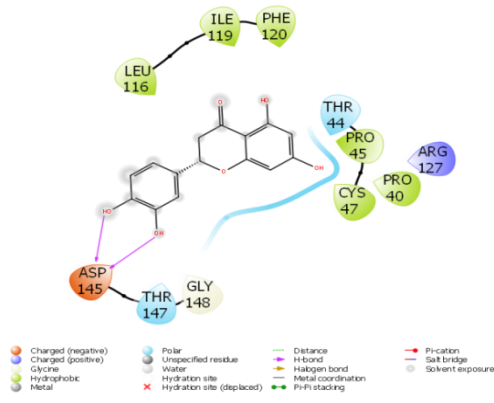


N-2B



N-3B

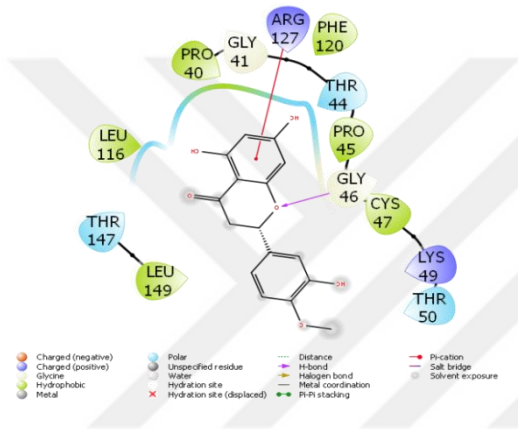
Şekil 3.14.devamı



E-2B



E-3B



H-2B



H-3B

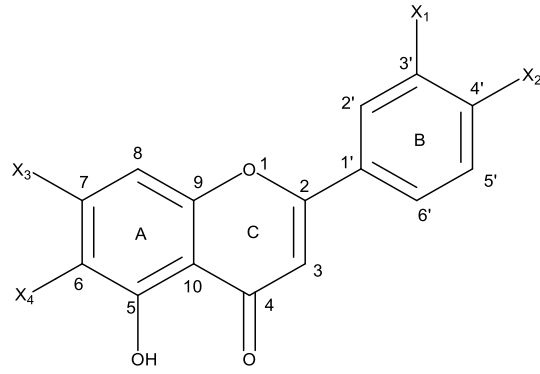
Şekil 3.14 Çalışılan flavononlar ile HP 5 proteinleri arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.

Çizelge 3.18 Çalışılan flavononların HP-5 ile etkileşiminden elde edilen Moleküler Docking parametrelerinin sayısal değerleri.

Flavononlar	docking score	glide ligand efficiency	glide hbond	glide rewards	glide evdw	glide emodel	glide energy	glide einternal	glide posenum
Pinosembrin	-5,45	-0,29	-0,55	-1,69	-10,53	-34,06	-25,58	0,83	163
İsosakuranetin	-5,18	-0,25	-0,59	-1,46	-16,46	-37,52	-28,87	1,82	398
Naringenin	-5,29	-0,26	-0,65	-1,56	-9,30	-31,15	-23,15	0,12	261
Eriodiktiyol	-5,71	-0,27	-0,61	-1,44	-13,13	-38,99	-30,58	5,99	171
Hesperetin	-5,56	-0,25	-0,61	-1,36	-10,11	-37,44	-26,65	0,35	209

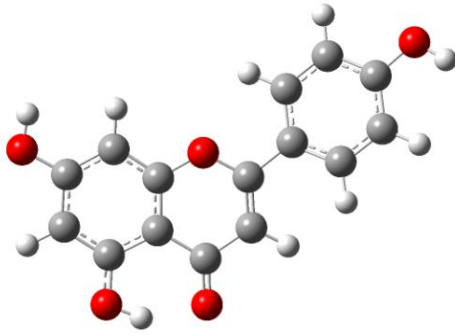
3.2 Flavonlar

3.2.1 Çalışılan Flavonların geometrik yapıları

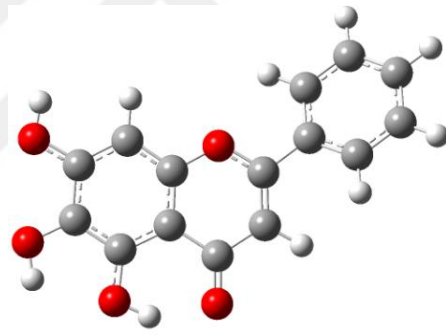


Flavonlar	X1	X2	X3	X4
Apigenin (A)	H	OH	OH	H
Baicalein (B)	H	H	OH	OH
Genkvanin (G)	H	OH	OCH ₃	H
Tektokrisin (T)	H	H	OCH ₃	H
Luteolin (L)	OH	OH	OH	H

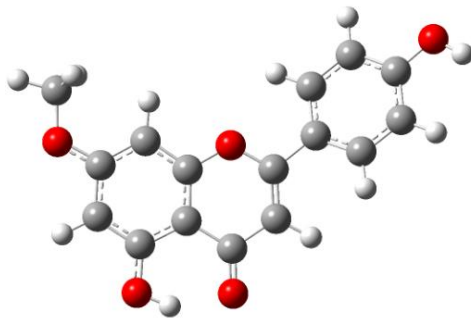
Şekil 3.15 Flavonların genel yapısı.



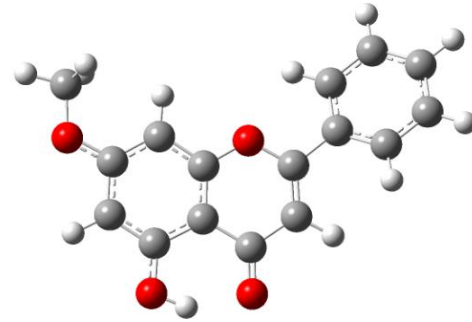
Apigenin



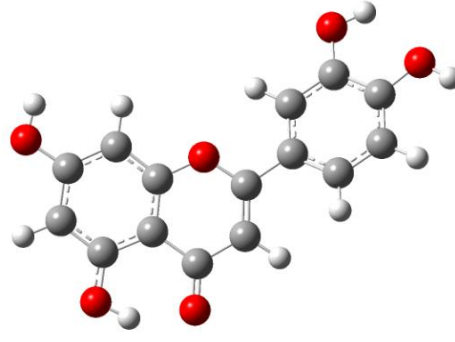
Baicalein



Genkvanin



Tektokrisin



Luteolin

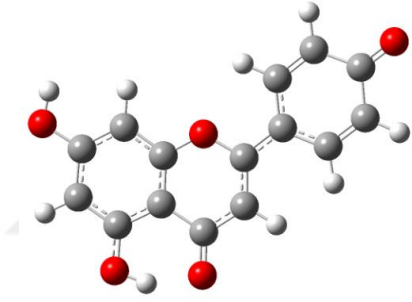


Hidroksil Radikali

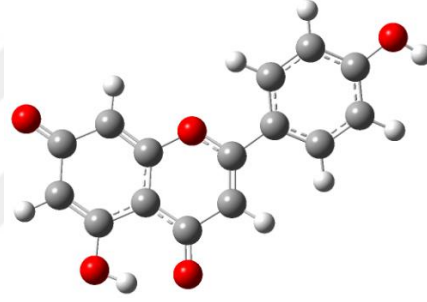


Nitrik Oksit Radikali

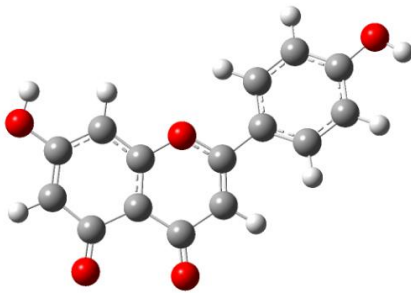
Şekil 3.16 Çalışılan flavonların ve radikallerin gaz fazında optimize geometrileri.



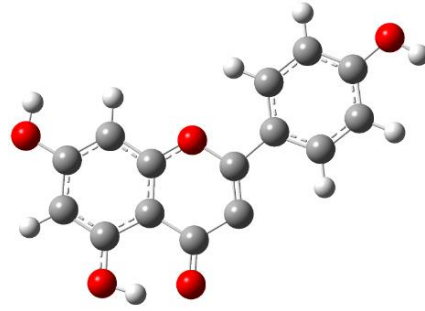
A-4'



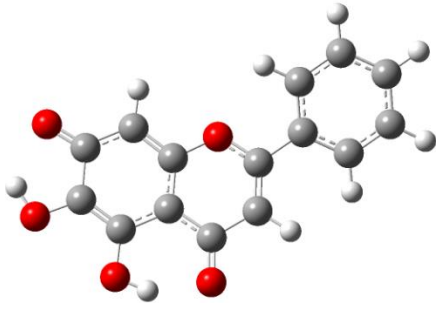
A-7



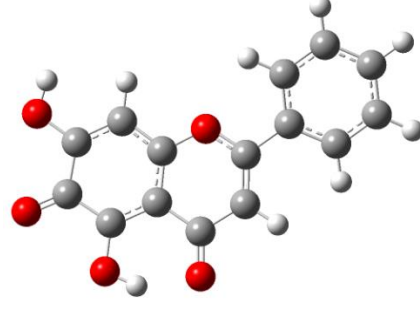
A-5



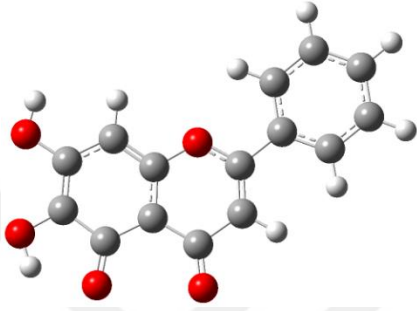
A-3



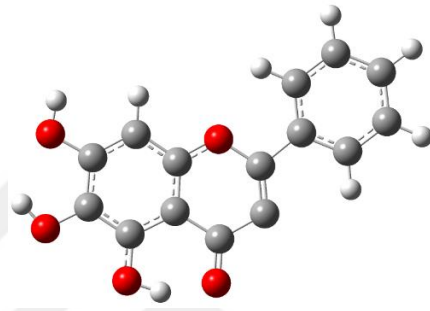
B-7



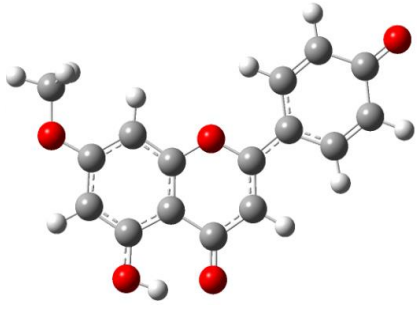
B-6



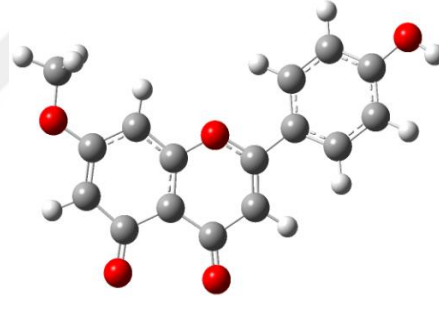
B-5



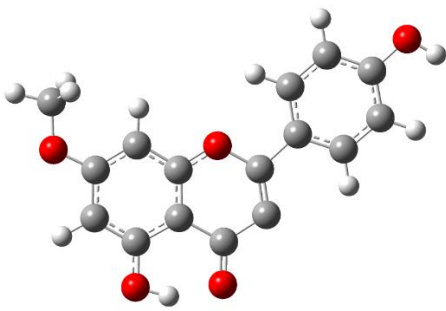
B-3



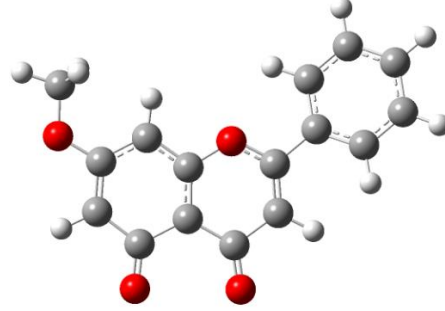
G-4'



G-5

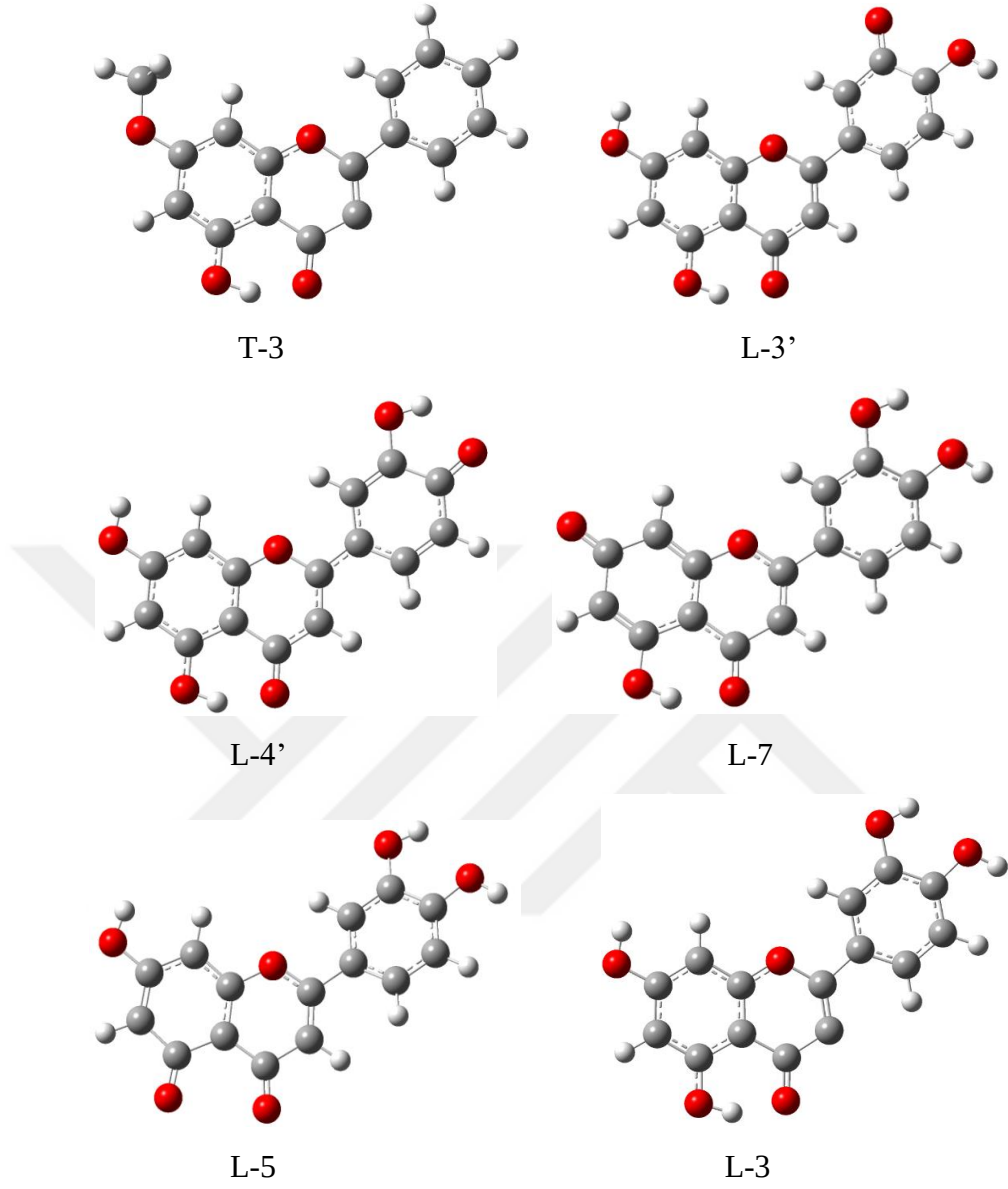


G-3

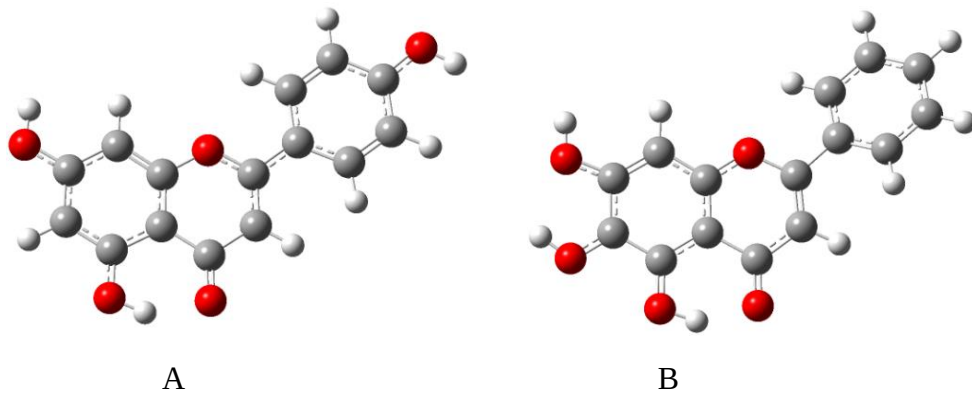


T-5

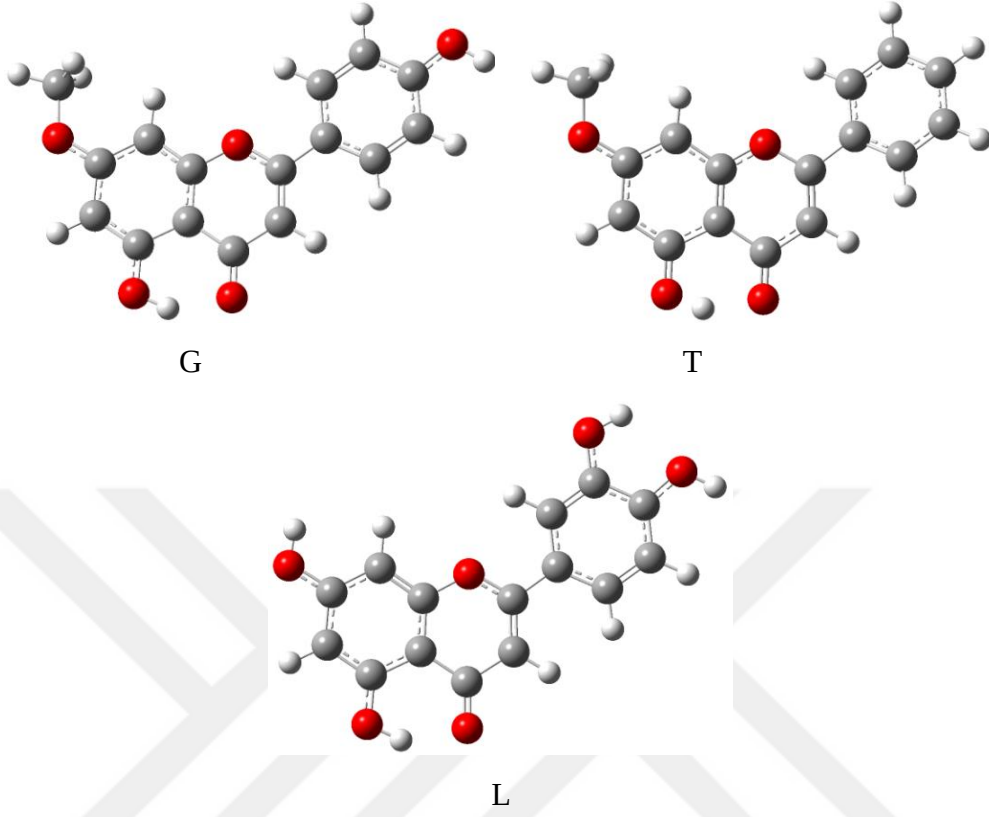
Şekil 3.17 devamı



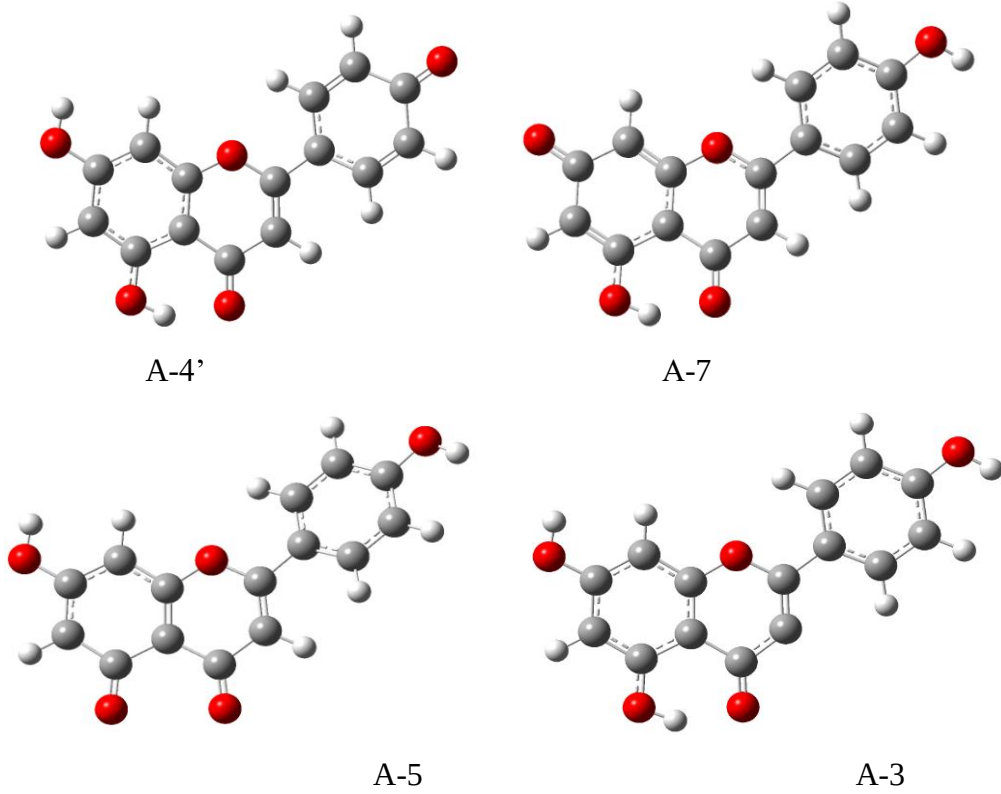
Şekil 3.17 Çalışılan flavonların anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



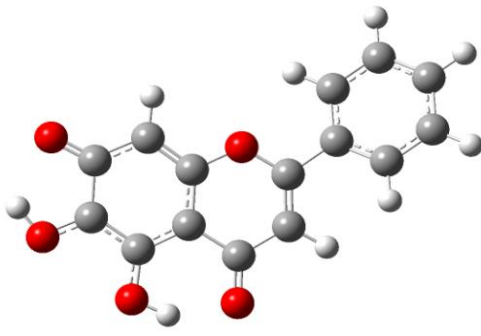
Şekil 3.18 devamı



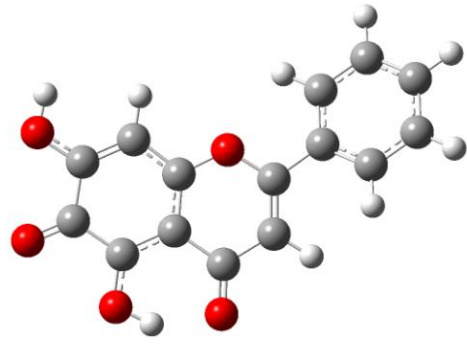
Şekil 3.18 Çalışılan flavonların katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



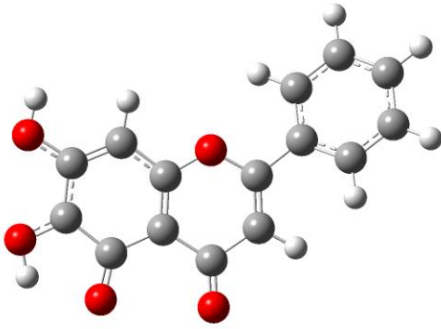
Şekil 3.19 devamı



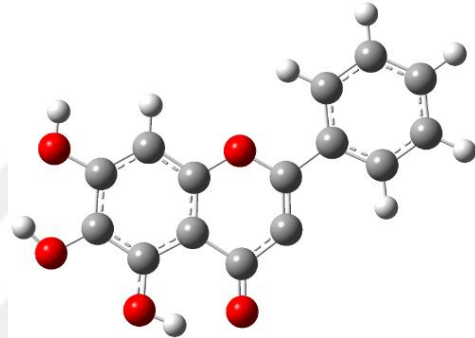
B-5



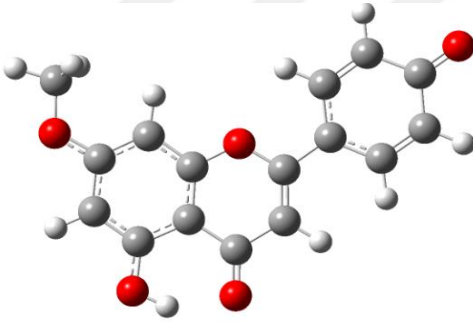
B-6



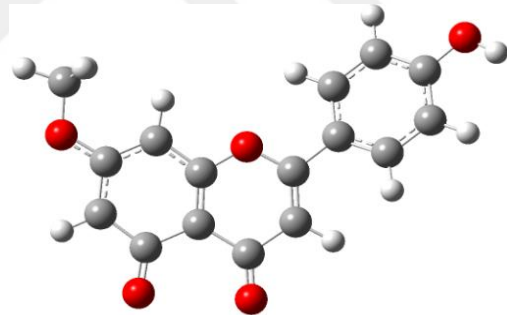
B-5



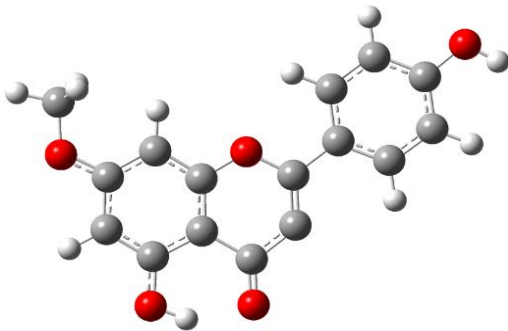
B-3



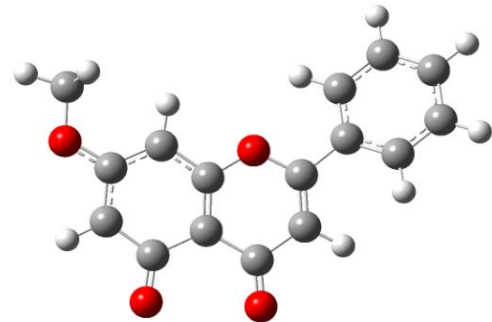
G-4'



G-5

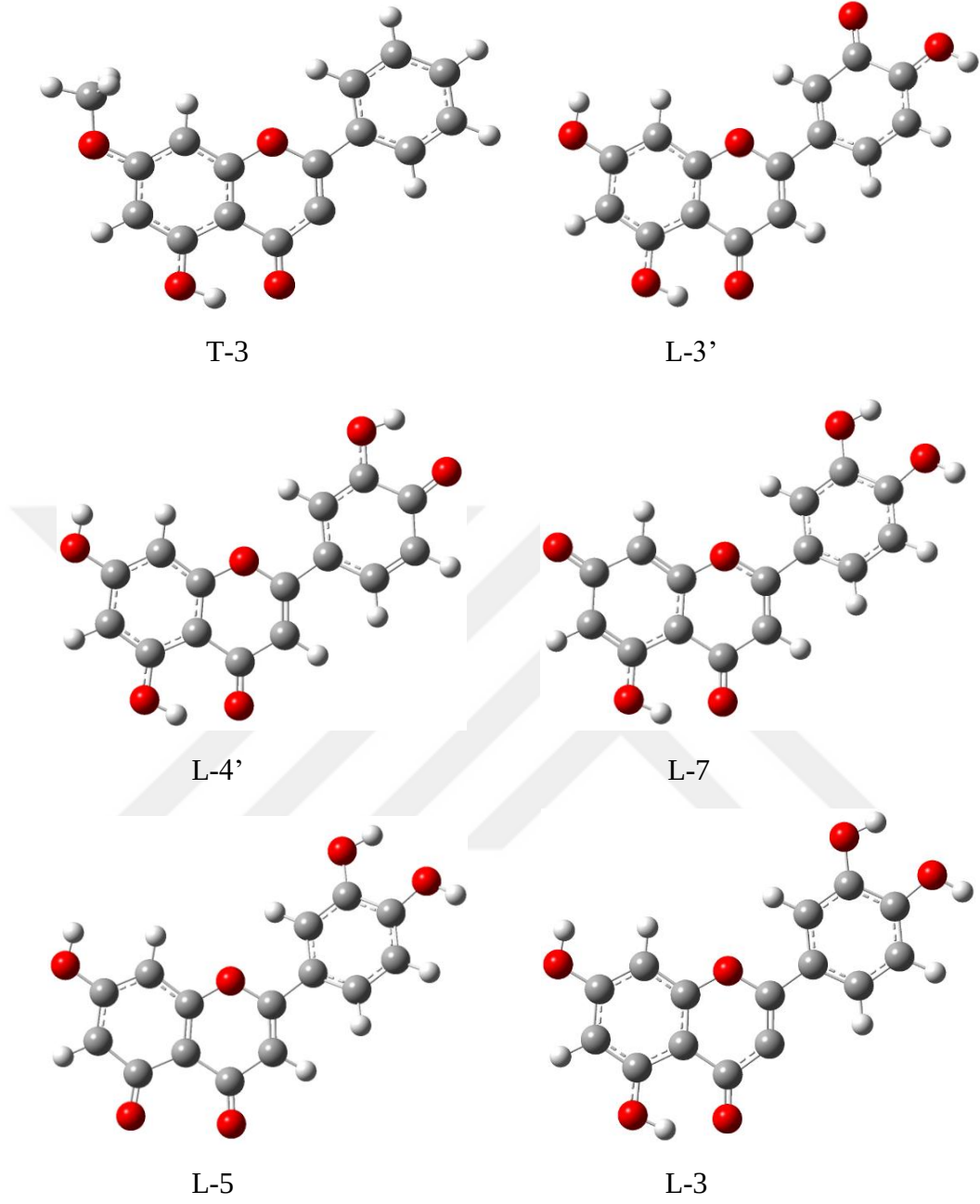


G-3



T-5

Şekil 3.19 devamı



Şekil 3.19 Çalışılan flavonların radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.

3.2.2 Gaz fazında ve su fazında hesaplanan fizikokimyasal parametreler

Çizelge 3.19. Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	BDE		IP		PDE		PA		ETE	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Apigenin-4'	83,46	83,18	182,98	121,60	214,98	5,01	322,55	39,79	75,41	86,81
Apigenin -7	88,19	87,95	182,98	121,60	219,71	9,78	328,68	39,22	74,01	92,17
Apigenin -5	99,96	92,96	182,98	121,60	231,48	14,79	347,05	49,07	67,41	87,32
Apigenin -3	114,83	114,67	182,98	121,60	246,35	36,50	371,26	81,20	58,07	76,90
Baicalein -7	77,96	95,22	174,77	111,48	217,69	27,17	321,24	34,39	71,22	104,30
Baicalein -6	79,82	74,82	174,77	111,48	219,56	6,77	344,51	46,32	49,82	71,93
Baicalein -5	87,65	82,01	174,77	111,48	227,38	13,96	338,76	44,14	63,39	81,29
Baicalein -3	116,55	115,30	174,77	111,48	256,28	47,25	373,13	80,93	57,91	77,79
Genkvanin -4'	83,16	82,96	180,82	121,42	216,84	4,98	322,98	39,32	74,68	87,07
Genkvanin -5	99,80	93,06	180,82	121,42	233,48	15,08	349,05	49,89	65,25	86,60
Genkvanin -3	114,65	114,68	180,82	121,42	248,33	36,70	372,35	81,12	56,80	76,99
Tektokrisin -5	99,60	92,92	184,04	122,43	230,06	13,92	347,77	49,26	66,33	87,09
Tektokrisin -3	114,81	114,94	184,04	122,43	245,27	35,94	372,09	80,34	57,22	78,03
Luteolin -3'	84,71	81,16	181,74	121,71	217,47	2,89	335,82	45,63	63,39	78,97
Luteolin-4'	74,81	76,01	181,74	121,71	207,58	-2,27	315,80	35,81	73,51	83,62
Luteolin -7	88,38	88,28	181,74	121,71	221,14	10,01	329,54	38,88	73,34	92,84
Luteolin -5	100,13	93,14	181,74	121,71	232,90	14,87	347,54	49,01	67,09	87,57
Luteolin -3	114,98	114,83	181,74	121,71	247,75	36,55	372,16	81,21	57,32	77,05

Çizelge 3.20 Gaz ve su fazında çalışılan flavonların molekül, iyon ve radikal yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Apigenin-4'	-953.209730	-952.579077	-952.698069	-952.919312
Apigenin -7	-953.209730	-952.571544	-952.688302	-952.919312
Apigenin -5	-953.209730	-952.552788	-952.659028	-952.919312
Apigenin -3	-953.209730	-952.529094	-952.620450	-952.919312
Baicalein -7	-953.203367	-952.581480	-952.693792	-952.926036
Baicalein -6	-953.203367	-952.578512	-952.656722	-952.926036
Baicalein -5	-953.203367	-952.566038	-952.665882	-952.926036
Baicalein -3	-953.203367	-952.519987	-952.611099	-952.926036
Genkvanin -4'	-992.458035	-991.827854	-991.945687	-992.171056
Genkvanin -5	-992.458035	-991.801338	-991.904145	-992.171056
Genkvanin -3	-992.458035	-991.777678	-991.867015	-992.171056
Tektokrisin -5	-917.245174	-916.588799	-916.693326	-916.953071
Tektokrisin -3	-917.245174	-916.564570	-916.654578	-916.953071
Luteolin -3'	-1028.422598	-1027.789961	-1027.889802	-1028.134164
Luteolin-4'	-1028.422598	-1027.805730	-1027.921703	-1028.134164
Luteolin -7	-1028.422598	-1027.784110	-1027.899802	-1028.134164
Luteolin -5	-1028.422598	-1027.765374	-1027.871115	-1028.134164
Luteolin -3	-1028.422598	-1027.741711	-1027.831880	-1028.134164
Su				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Apigenin-4'	-953.230304	-952.599353	-952.777691	-952.996531
Apigenin -7	-953.230304	-952.591741	-952.778607	-952.996531
Apigenin -5	-953.230304	-952.583761	-952.762910	-952.996531
Apigenin -3	-953.230304	-952.549172	-952.711712	-952.996531
Baicalein -7	-953.221333	-952.571184	-952.777328	-953.003686
Baicalein -6	-953.221333	-952.603699	-952.758318	-953.003686
Baicalein -5	-953.221333	-952.592248	-952.761787	-953.003686
Baicalein -3	-953.221333	-952.539195	-952.703156	-953.003686
Genkvanin -4'	-992.476360	-991.845753	-992.024496	-992.242882
Genkvanin -5	-992.476360	-991.829653	-992.007650	-992.242882
Genkvanin -3	-992.476360	-991.795203	-991.957892	-992.242882
Tektokrisin -5	-917.258928	-916.612450	-916.791231	-917.023832
Tektokrisin -3	-917.258928	-916.577366	-916.741700	-917.023832
Luteolin -3'	-1028.444499	-1027.816756	-1027.982585	-1028.210558
Luteolin-4'	-1028.444499	-1027.824971	-1027.998225	-1028.210558
Luteolin -7	-1028.444499	-1027.805411	-1027.993344	-1028.210558
Luteolin -5	-1028.444499	-1027.797667	-1027.977205	-1028.210558
Luteolin -3	-1028.444499	-1027.763112	-1027.925883	-1028.210558

Çizelge 3.21 Gaz ve su fazında çalışılan flavonların molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz				
Referans molekül	E _{nötr}	E _{radikal}	E _{anyon}	E _{katyon}
Apigenin-4'	-953.449611	-952.804800	-952.923296	-953.157371
Apigenin -7	-953.449611	-952.797104	-952.914151	-953.157371
Apigenin -5	-953.449611	-952.777792	-952.883899	-953.157371
Apigenin -3	-953.449611	-952.755663	-952.844630	-953.157371
Baicalein -7	-953.443117	-952.808498	-952.919689	-953.165178
Baicalein -6	-953.443117	-952.804893	-952.882235	-953.165178
Baicalein -5	-953.443117	-952.792607	-952.890378	-953.165178
Baicalein -3	-953.443117	-952.746479	-952.835488	-953.165178
Genkvanin -4'	-992.727611	-992.083006	-992.200111	-992.438095
Genkvanin -5	-992.727611	-992.056400	-992.159010	-992.438095
Genkvanin -3	-992.727611	-992.033725	-992.121141	-992.438095
Tektokrisin -5	-917.508985	-916.837867	-916.941703	-917.214579
Tektokrisin -3	-917.508985	-916.814865	-916.903724	-917.214579
Luteolin -3'	-1028.667884	-1028.021814	-1028.120247	-1028.378662
Luteolin-4'	-1028.667884	-1028.038311	-1028.152893	-1028.378662
Luteolin -7	-1028.667884	-1028.015137	-1028.131392	-1028.378662
Luteolin -5	-1028.667884	-1027.996314	-1028.101557	-1028.378662
Luteolin -3	-1028.667884	-1027.973831	-1028.062544	-1028.378662
Su				
Referans molekül	E _{nötr}	E _{radikal}	E _{anyon}	E _{katyon}
Apigenin-4'	-953.469395	-952.824641	-953.002662	-953.234073
Apigenin -7	-953.469395	-952.816438	-953.004223	-953.234073
Apigenin -5	-953.469395	-952.808673	-952.988118	-953.234073
Apigenin -3	-953.469395	-952.774711	-952.936482	-953.234073
Baicalein -7	-953.460251	-952.798478	-953.003340	-953.242874
Baicalein -6	-953.460251	-952.829716	-952.984303	-953.242874
Baicalein -5	-953.460251	-952.819021	-952.987032	-953.242874
Baicalein -3	-953.460251	-952.765398	-952.927918	-953.242874
Genkvanin -4'	-992.745415	-992.100689	-992.278497	-992.510183
Genkvanin -5	-992.745415	-992.084811	-992.262768	-992.510183
Genkvanin -3	-992.745415	-992.050730	-992.212215	-992.510183
Tektokrisin -5	-917.522251	-916.861726	-917.040345	-917.285765
Tektokrisin -3	-917.522251	-916.827410	-916.990400	-917.285765
Luteolin -3'	-1028.689188	-1028.048808	-1028.213641	-1028.453824
Luteolin-4'	-1028.689188	-1028.057062	-1028.229343	-1028.453824
Luteolin -7	-1028.689188	-1028.036172	-1028.224091	-1028.453824
Luteolin -5	-1028.689188	-1028.028435	-1028.208064	-1028.453824
Luteolin -3	-1028.689188	-1027.994425	-1028.156528	-1028.453824

3.2.3 OH radikali temizleme aktivitesi

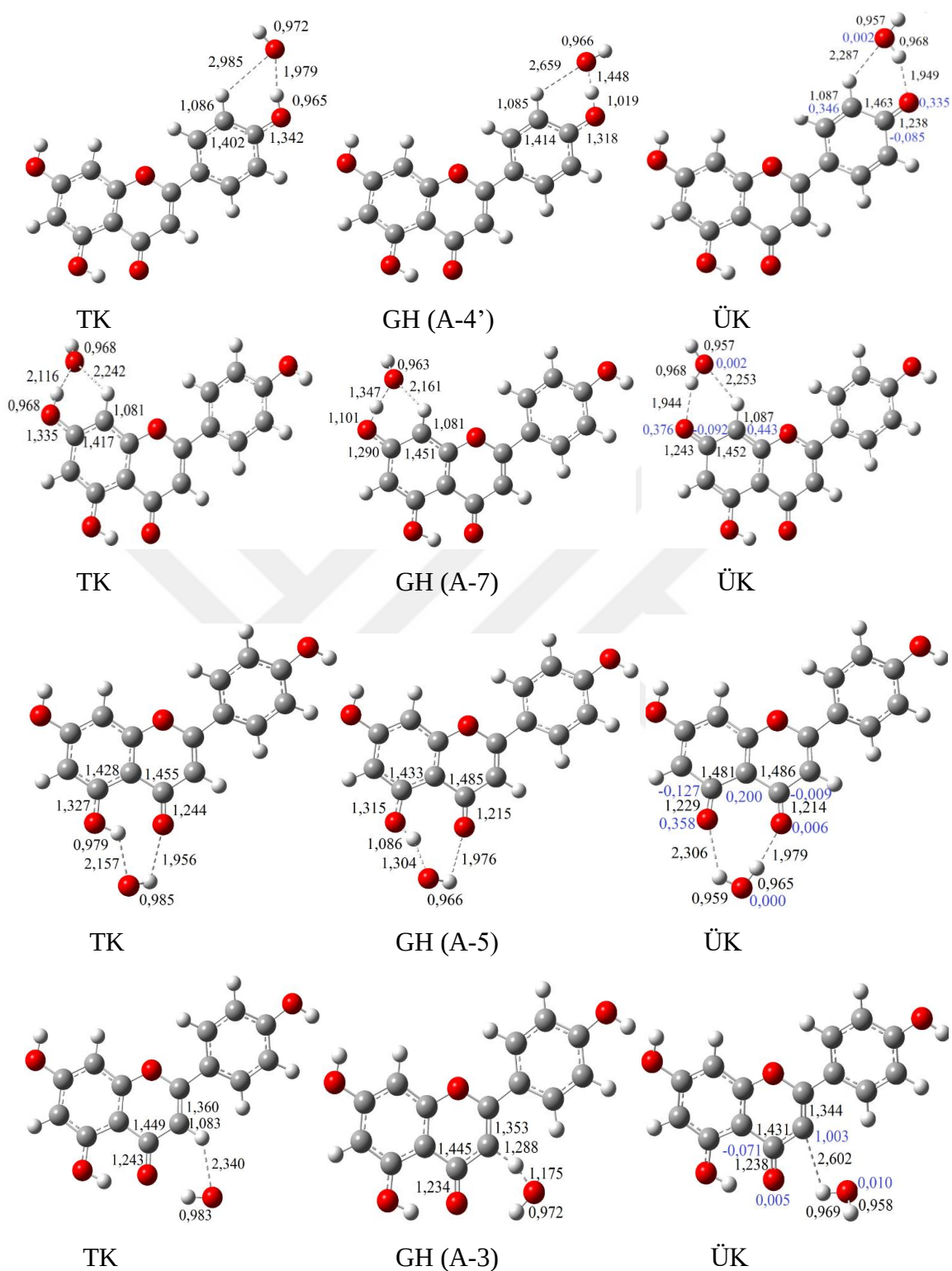
Çizelge 3.22 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

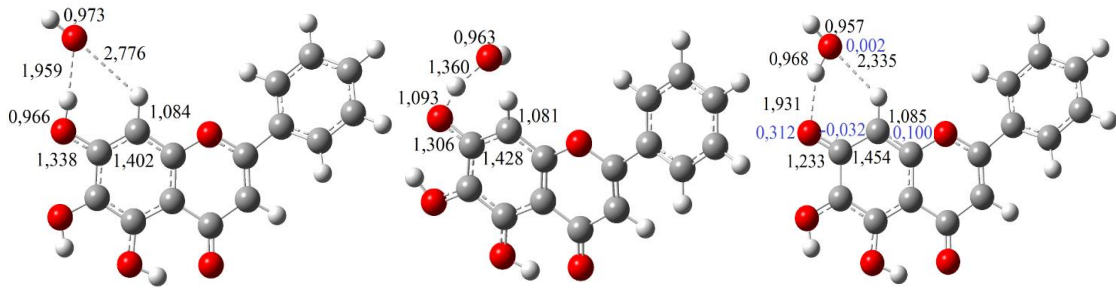
Gaz			
Referans molekül	Tepken	Geçiş hali	Ürün
Apigenin-4'+OH	-1028.925293	-1028.924550	-1028.977890
Apigenin -7+OH	-1028.928615	-1028.925603	-1028.970811
Apigenin -5+OH	-1028.932111	-1028.904655	-1028.953057
Apigenin -3+OH	-1028.931107	-1028.915411	-1028.927538
Baicalein -7+OH	-1028.920001	-1028.920025	-1028.974221
Baicalein -6+OH	-1028.922632	-1028.915575	-1028.974593
Baicalein -5+OH	-1028.922132	-1028.900427	-1028.956499
Baicalein -3+OH	-1028.922237	-1028.905430	-1028.918240
Genkvanin -4'+OH	-1068.173289	-1068.172775	-1068.227068
Genkvanin -5+OH	-1068.180326	-1068.153265	-1068.203034
Genkvanin -3+OH	-1068.180208	-1068.163867	-1068.176019
Tektokrisin -5+OH	-992.966977	-992.940541	-992.988675
Tektokrisin -3+OH	-992.966739	-992.949885	-992.962378
Luteolin -3'+OH	-1104.137723	-1104.134957	-1104.186178
Luteolin-4'+OH	-1104.139063	-1104.135376	-1104.209204
Luteolin -7+OH	-1104.140778	-1104.136042	-1104.182444
Luteolin -5+OH	-1104.144188	-1104.117127	-1104.165706
Luteolin -3+OH	-1104.144194	-1104.127724	-1104.139912

Çizelge 3.23 Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların •OH ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	ΔH_{BDE}		ΔH_{IP}		ΔH_{PDE}		ΔH_{PA}		ΔH_{ETE}	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Apigenin-4'+OH	-31,11	-32,76	145,15	29,70	-176,26	-62,46	-68,69	-27,68	37,58	-5,09
Apigenin -7+OH	-26,38	-27,99	145,15	29,70	-171,53	-57,69	-62,56	-28,25	36,18	0,27
Apigenin -5+OH	-14,61	-22,98	145,15	29,70	-159,76	-52,68	-44,19	-18,40	29,58	-4,58
Apigenin -3+OH	0,26	-1,27	145,15	29,70	-144,89	-30,97	-19,98	13,73	20,24	-15,00
Baicalein -7+OH	-36,61	-20,72	136,94	19,58	-173,55	-40,30	-70,00	-33,08	33,39	12,36
Baicalein -6+OH	-34,75	-41,12	136,94	19,58	-171,69	-60,70	-46,74	-21,15	11,99	-19,97
Baicalein -5+OH	-26,92	-33,93	136,94	19,58	-163,86	-53,51	-52,48	-23,33	25,57	-10,61
Baicalein -3+OH	1,98	-0,64	136,94	19,58	-134,96	-20,22	-18,11	13,47	20,09	-14,11
Genkvanin -4'+OH	-31,40	-32,98	142,99	29,52	-174,40	-62,49	-68,26	-28,15	36,85	-4,83
Genkvanin -5+OH	-14,77	-22,87	142,99	29,52	-157,76	-52,39	-42,19	-17,58	27,42	-5,30
Genkvanin -3+OH	0,08	-1,26	142,99	29,52	-142,91	-30,77	-18,89	13,65	18,97	-14,91
Tektokrisin -5+OH	-14,97	-23,02	146,21	30,53	-161,18	-53,55	-43,47	-18,21	28,50	-4,81
Tektokrisin -3+OH	0,24	-1,00	146,21	30,53	-145,97	-31,53	-19,16	12,87	19,39	-13,87
Luteolin -3'+OH	-29,86	-34,77	143,91	29,81	-173,77	-64,58	-55,43	-21,84	25,56	-12,94
Luteolin-4'+OH	-39,76	-39,93	143,91	29,81	-183,66	-69,74	-75,44	-31,65	35,69	-8,28
Luteolin -7+OH	-26,19	-27,66	143,91	29,81	-170,10	-57,46	-61,70	-28,59	35,51	0,94
Luteolin -5+OH	-14,44	-22,80	143,91	29,81	-158,34	-52,60	-43,70	-18,46	29,26	-4,33
Luteolin -3+OH	0,41	-1,11	143,91	29,81	-143,49	-30,92	-19,08	13,741	19,49	-14,85

3.2.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

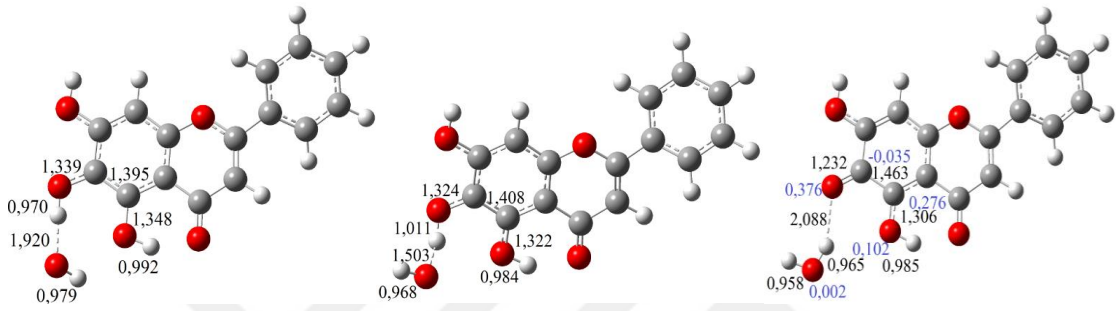




TK

GH (B-7)

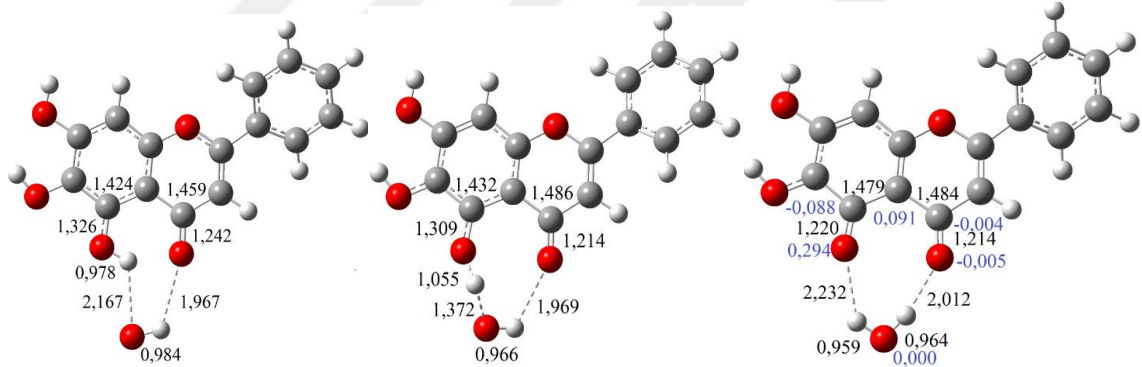
ÜK



TK

GH (B-6)

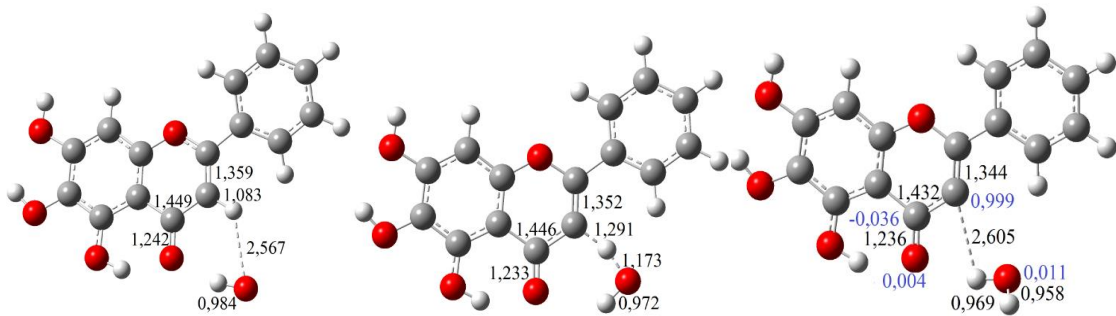
ÜK



TK

GH (B-5)

ÜK

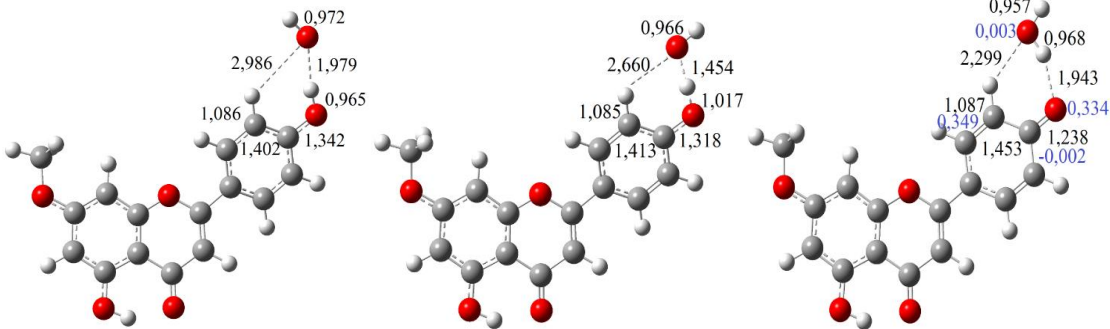


TK

GH (B-3)

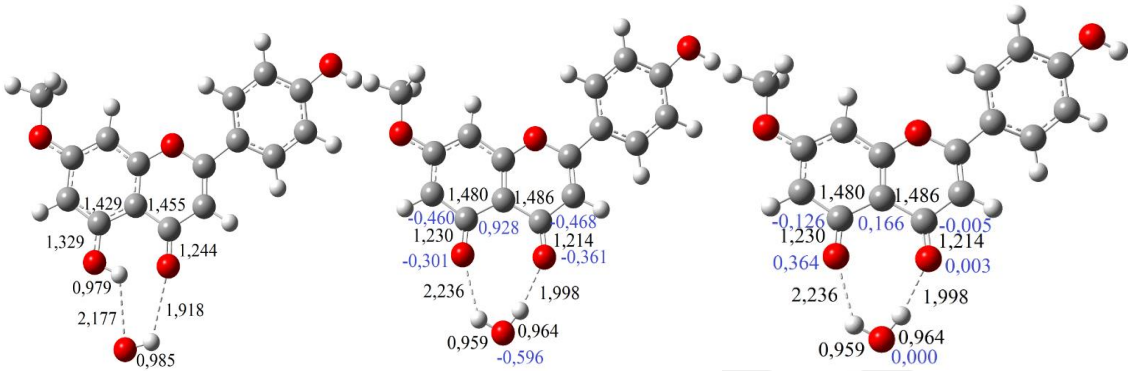
ÜK

Şekil 3.20 devam



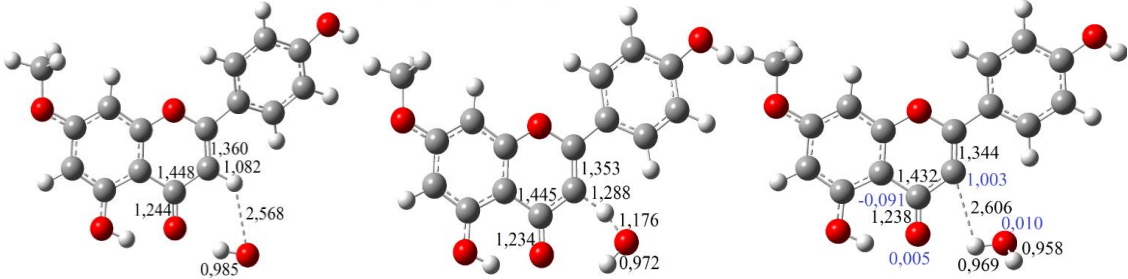
GH (G-4')

TK



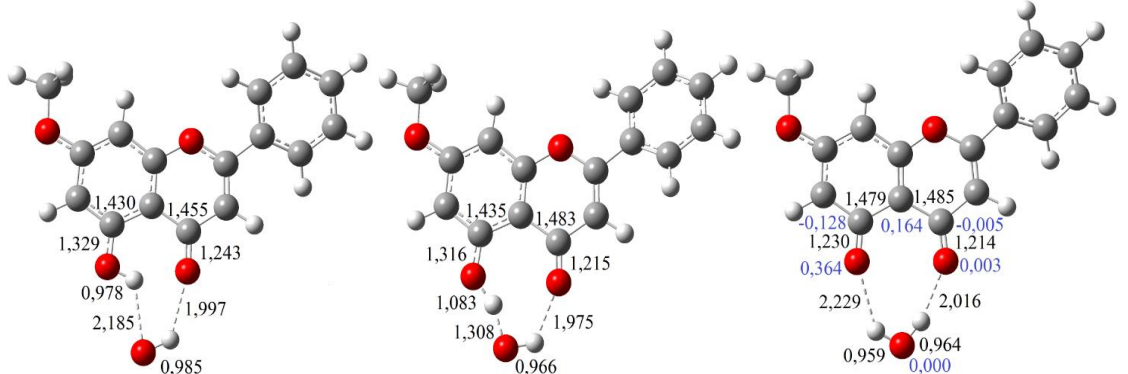
GH (G-5)

TK



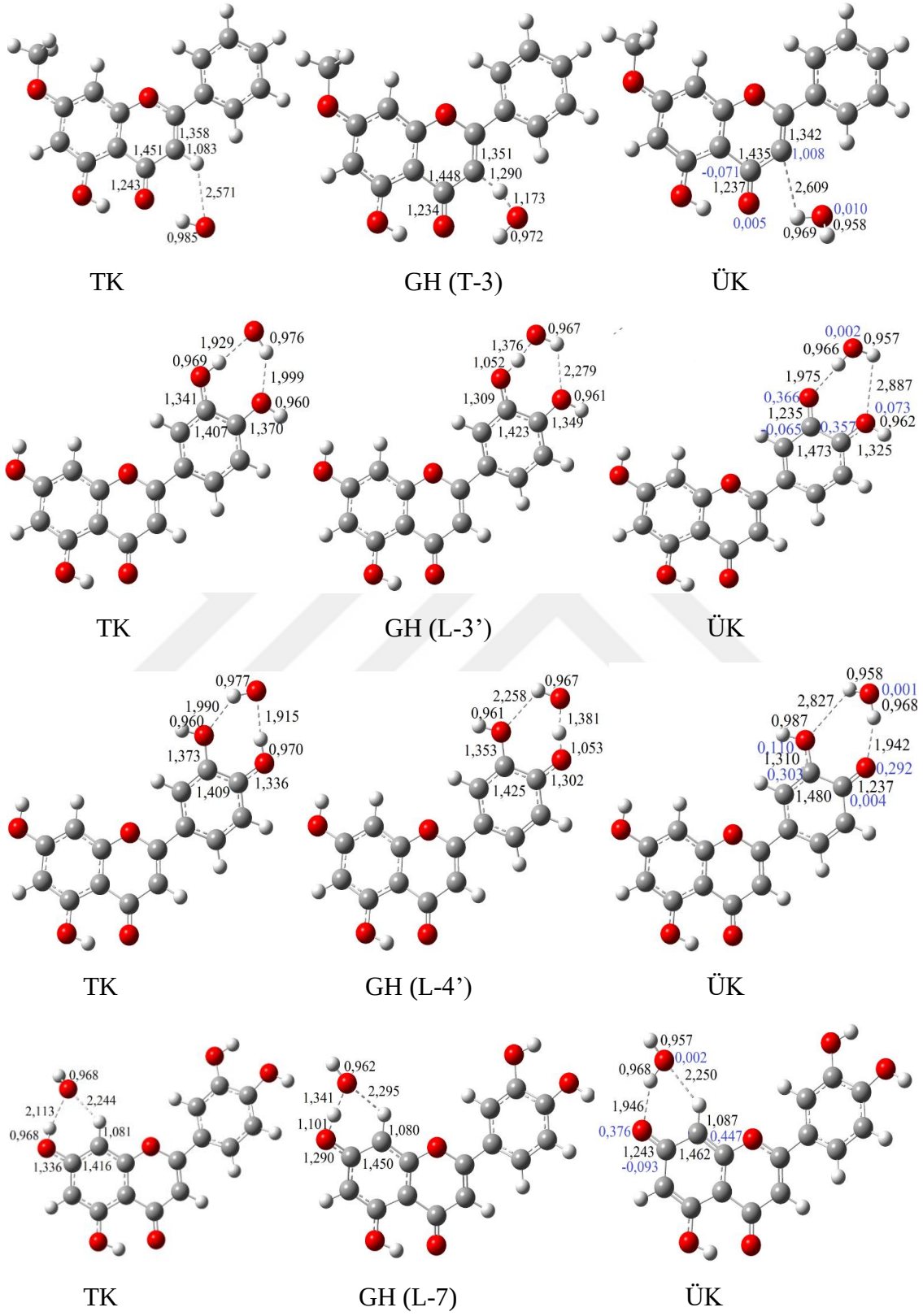
GH (G-3)

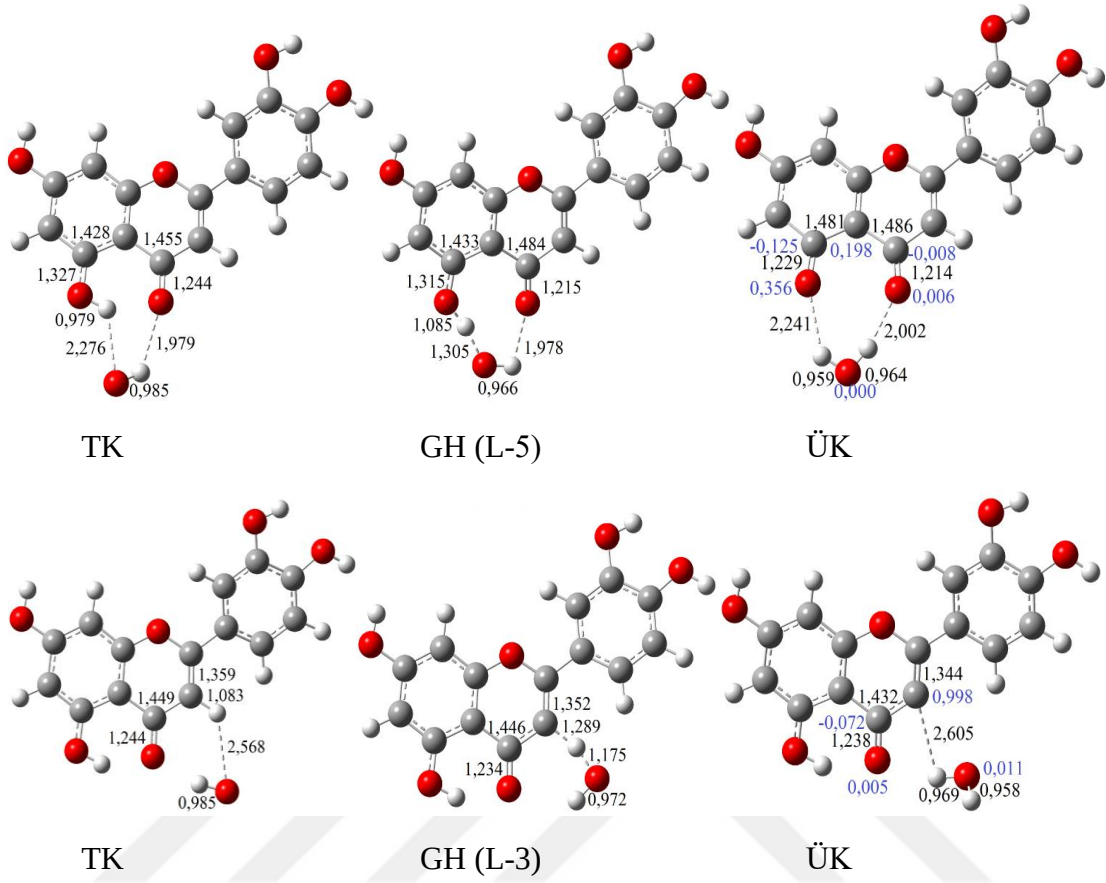
TK



GH (T-5)

TK

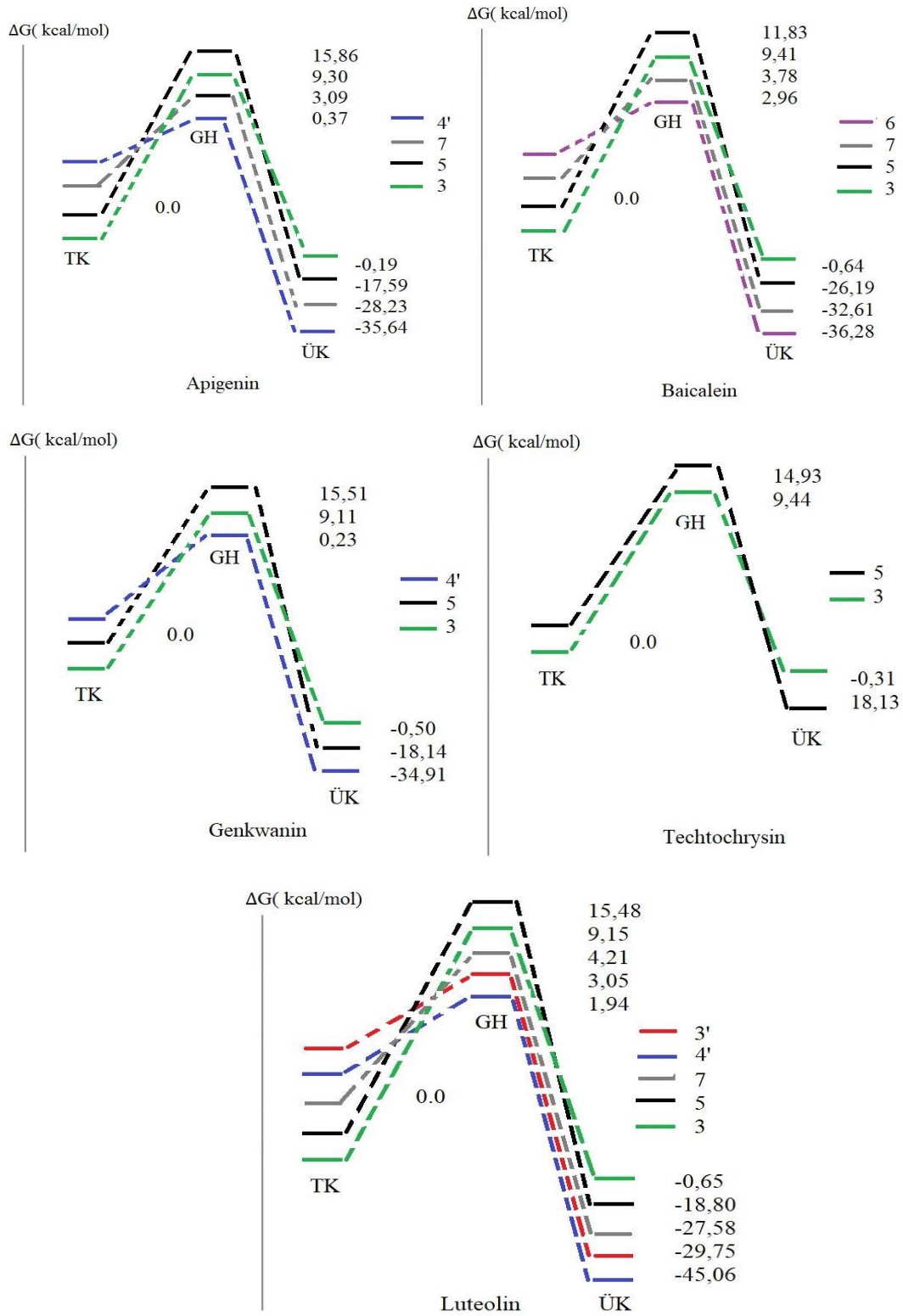




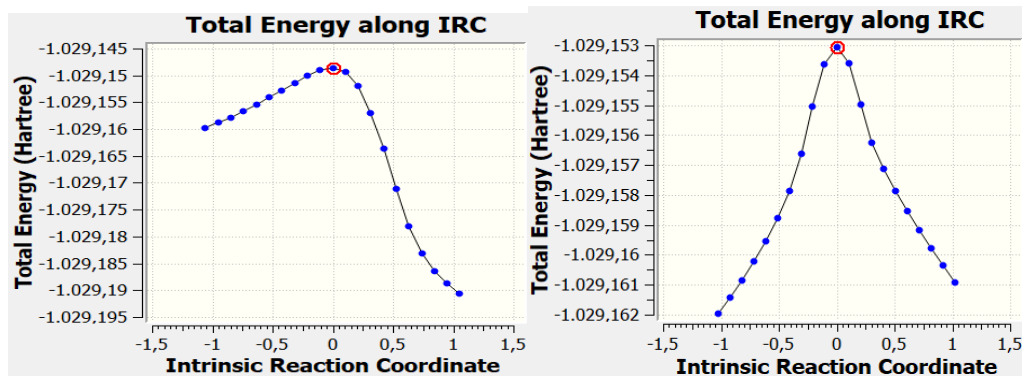
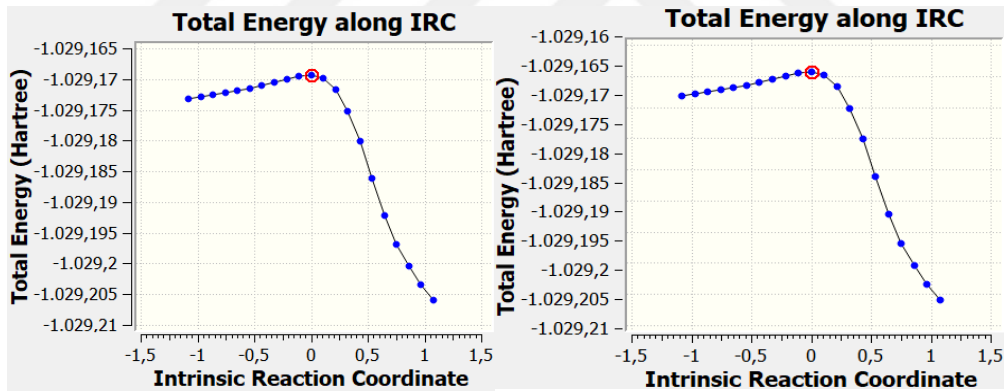
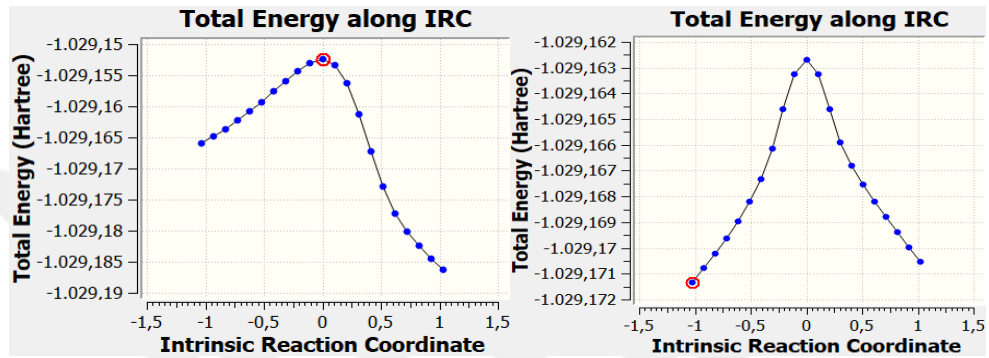
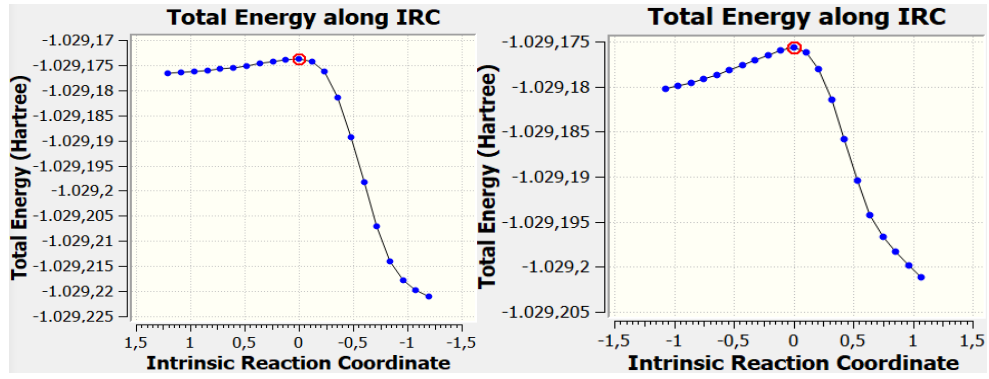
Şekil 3.20 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonların •OH ile tepkimeleri için Tepken Kompleksi (TK), Geçiş Hali (GH) ve Ürün Kompleksi (ÜK)'nin optimize edilmiş geometrileri (gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).

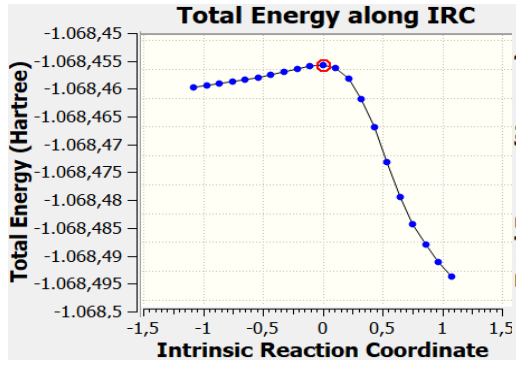
Çizelge 3.24 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\#$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\#$	k(dm ³ /mol.s)
Apigenin-4'+OH	-35,64	-33,01	-1028.925293	0,37	6,2081 x10 ¹²
Apigenin -7+OH	-28,23	-26,48	-1028.928615	3,09	6,2016 x10 ¹²
Apigenin -5+OH	-17,59	-13,14	-1028.932111	15,86	6,1698 x10 ¹²
Apigenin -3+OH	-0,19	2,24	-1028.931107	9,30	6,1861 x10 ¹²
Baicalein -7+OH	-32,61	-34,02	-1028.920001	3,78	6,1999 x10 ¹²
Baicalein -6+OH	-36,28	-32,61	-1028.922632	2,96	6,2020 x10 ¹²
Baicalein -5+OH	-26,19	-21,57	-1028.922132	11,83	6,1798 x10 ¹²
Baicalein -3+OH	-0,64	2,50	-1028.922237	9,41	6,1858 x10 ¹²
Genkvanin -4'+OH	-34,91	-33,75	-1068.173289	0,23	6,2088 x10 ¹²
Genkvanin -5+OH	-18,14	-14,25	-1068.180326	15,51	6,1706 x10 ¹²
Genkvanin -3+OH	-0,50	2,63	-1068.180208	9,11	6,1866 x10 ¹²
Tektokrisin -5+OH	-18,13	-13,62	-992.966977	14,93	6,1721 x10 ¹²
Tektokrisin -3+OH	-0,31	2,73	-992.966739	9,44	6,1858 x10 ¹²
Luteolin -3'+OH	-29,75	-30,41	-1104.137723	3,05	6,2017 x10 ¹²
Luteolin-4'+OH	-45,06	-44,01	-1104.139063	1,94	6,2045 x10 ¹²
Luteolin -7+OH	-27,58	-26,15	-1104.140778	4,21	6,1988 x10 ¹²
Luteolin -5+OH	-18,80	-13,50	-1104.144188	15,48	6,1707 x10 ¹²
Luteolin -3+OH	-0,65	2,69	-1104.144194	9,15	6,1865 x10 ¹²

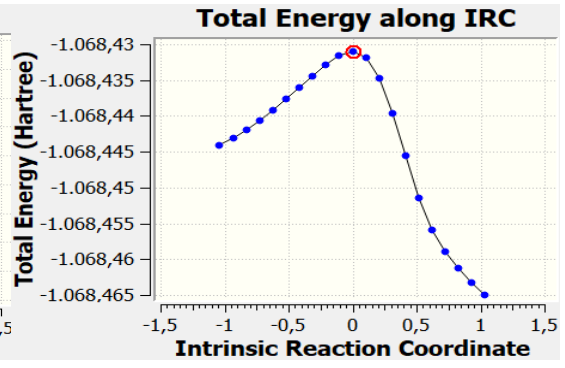


Şekil 3.21 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.

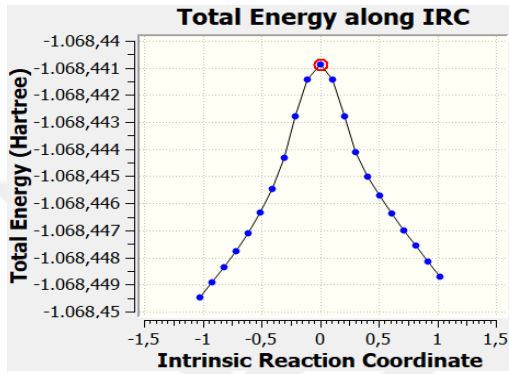




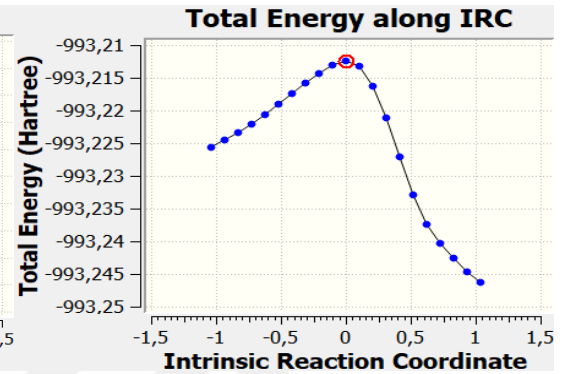
G-4'



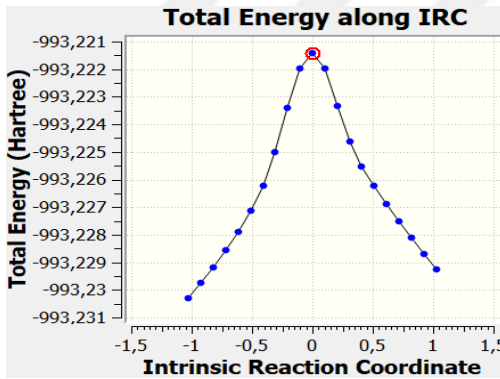
G-5



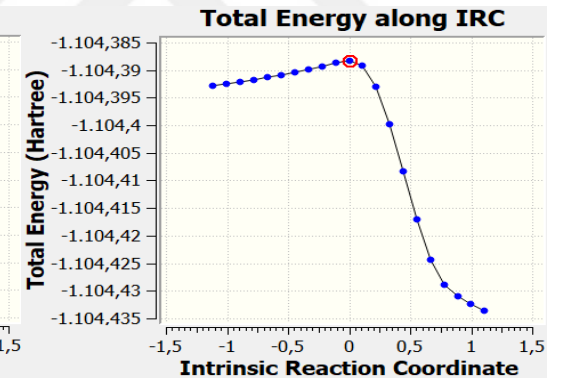
G-3



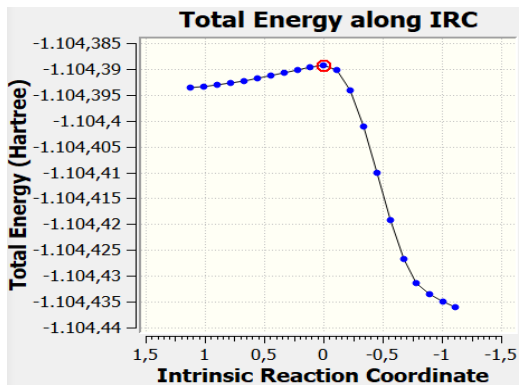
T-5



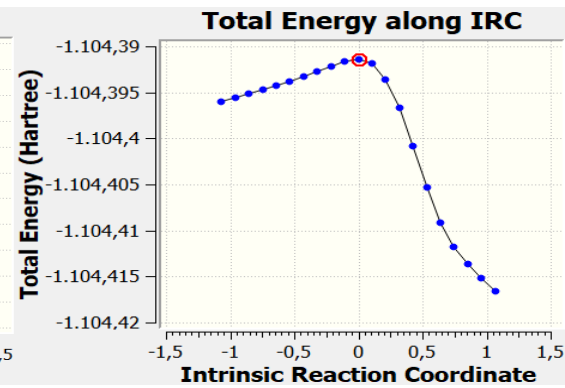
T-3



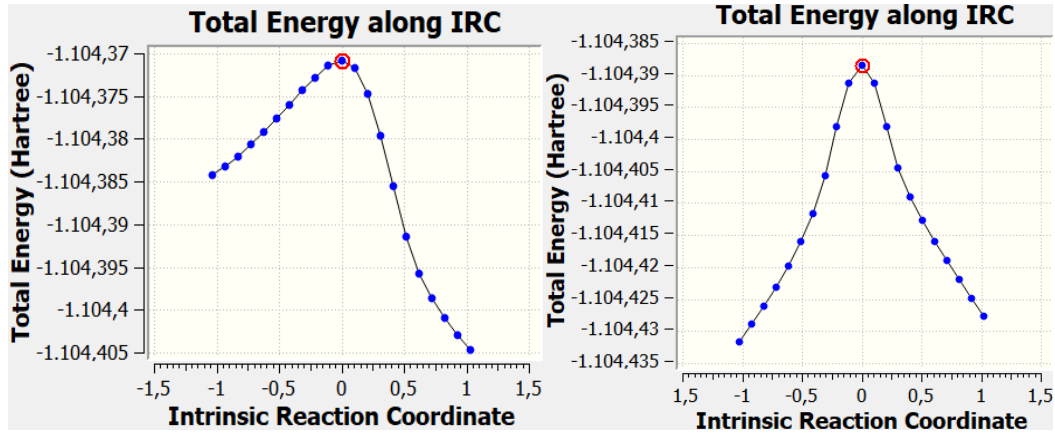
L-3'



L-4'



L-7 Şekil 3.22 devamı



L-5

L-3

Şekil 3.22 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.

3.2.3.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)

Çizelge 3.25 298 K'de gaz fazında Apigenin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k (dm ³ /mol.s)
Apigenin -C-1'+OH	-10,01	-13,03	-1028,990138	5,64	6,1949 x10 ¹²
Apigenin -C-2'+OH	-13,34	-16,24	-1028,99014	4,79	6,1974 x10 ¹²
Apigenin -C-3'+OH	-11,34	-13,37	-1028,993634	2,93	6,2020 x10 ¹²
Apigenin -C-4'+OH	-16,38	-18,17	-1028,993703	5,70	6,1951 x10 ¹²
Apigenin -C-5'+OH	-14,09	-16,21	-1028,993084	3,08	6,2017 x10 ¹²
Apigenin -C-6'+OH	-15,19	-18,18	-1028,991028	4,32	6,1986 x10 ¹²
Apigenin -C-2+OH	-18,71	-21,66	-1028,99266	5,46	6,1957 x10 ¹²
Apigenin -C-3+OH	-19,61	-21,88	-1028,992652	1,85	6,2044x10 ¹²
Apigenin -C-5+OH	-7,01	-9,95	-1028,993276	10,55	6,1830 x10 ¹²
Apigenin -C-6+OH	-11,99	-14,50	-1028,991857	3,00	6,2019 x10 ¹²
Apigenin -C-7+OH	-9,61	-11,40	-1028,991845	8,12	6,1891 x10 ¹²
Apigenin -C-8+OH	-13,47	14,59	-1028,994983	2,79	6,2024 x10 ¹²
Apigenin -C-9+OH	-9,80	-12,59	-1028,991354	8,21	6,1888 x10 ¹²
Apigenin -C-10+OH	-2,43	-5,09	-1028,991358	6,30	6,1936 x10 ¹²

Çizelge 3.26 298 K'de gaz fazında Baicalein'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Baicalein -C-1'+OH	-7,71	-11,89	-1028,983987	9,20	6,1860 x10 ¹²
Baicalein -C-2'+OH	-12,94	-17,37	-1028,983983	5,67	6,1952 x10 ¹²
Baicalein -C-3'+OH	-11,39	-14,79	-1028,983443	6,32	6,1936 x10 ¹²
Baicalein -C-4'+OH	-16,16	-19,32	-1028,983344	5,39	6,1959 x10 ¹²
Baicalein -C-5'+OH	-11,99	-14,34	-1028,981999	5,15	6,1965 x10 ¹²
Baicalein -C-6'+OH	-16,05	-18,76	-1028,982005	3,84	6,1998 x10 ¹²
Baicalein -C-2+OH	-18,38	-21,67	-1028,98424	6,01	6,1943 x10 ¹²
Baicalein -C-3+OH	-18,73	-21,61	-1028,984248	3,33	6,2010 x10 ¹²
Baicalein -C-5+OH	-13,88	-15,09	-1028,984098	3,80	6,1999 x10 ¹²
Baicalein -C-6+OH	-17,21	-18,15	-1028,983699	1,11	6,2066 x10 ¹²
Baicalein -C-7+OH	-18,37	-19,91	-1028,983704	1,92	6,2046 x10 ¹²
Baicalein -C-8+OH	-13,70	-14,69	-1028,987027	1,38	6,2059 x10 ¹²
Baicalein -C-9+OH	-16,23	-19,90	-1028,983304	5,44	6,1954x10 ¹²
Baicalein -C-10+OH	-1,00	-4,04	-1028,983294	7,56	6,1905 x10 ¹²

Çizelge 3.27 298 K'de gaz fazında Genkvanin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).

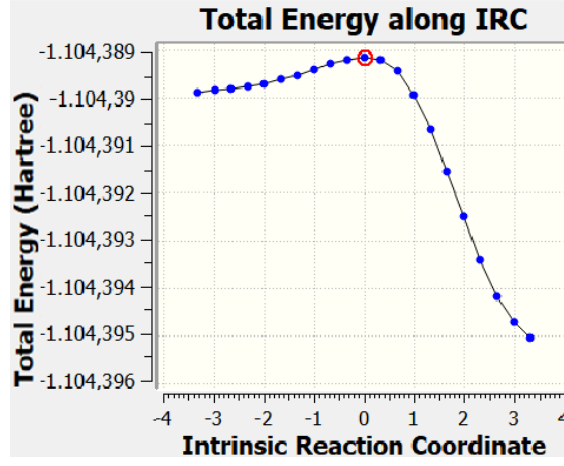
Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Genkvanin -C-1'+OH	-9,38	-12,88	-1068,242417	6,44	6,1929 x10 ¹²
Genkvanin -C-2'+OH	-12,91	-16,12	-1068,242418	5,49	6,1956 x10 ¹²
Genkvanin -C-3'+OH	-12,99	-15,87	-1068,242099	1,15	6,2065 x10 ¹²
Genkvanin -C-4'+OH	-18,40	-20,79	-1068,242092	3,99	6,1994 x10 ¹²
Genkvanin -C-5'+OH	-14,04	-16,25	-1068,244304	2,87	6,2022 x10 ¹²
Genkvanin -C-6'+OH	-15,73	-18,55	-1068,24199	4,23	6,1988 x10 ¹²
Genkvanin -C-2+OH	-18,20	-21,37	-1068,244581	5,71	6,1951 x10 ¹²
Genkvanin -C-3+OH	-19,38	-21,37	-1068,244572	2,10	6,2041 x10 ¹²
Genkvanin -C-5+OH	-8,30	-10,19	-1068,243681	9,39	6,1859 x10 ¹²
Genkvanin -C-6+OH	-12,70	-15,29	-1068,244132	2,72	6,2026 x10 ¹²
Genkvanin -C-7+OH	-7,88	-10,47	-1068,244133	1,55	6,2055 x10 ¹²
Genkvanin -C-8+OH	-11,30	-12,45	-1068,24522	1,31	6,2061 x10 ¹²
Genkvanin -C-9+OH	-10,99	-13,68	-1068,242271	7,93	6,1895 x10 ¹²
Genkvanin -C-10+OH	-2,78	-5,27	-1068,242271	5,29	6,1958x10 ¹²

Çizelge 3.28 298 K'de gaz fazında Tektokrisin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Tektokrisin -C-1'+OH	-7,21	-11,51	-993,028526	8,66	6,1873 x10 ¹²
Tektokrisin -C-2'+OH	-15,29	-18,45	-993,026027	4,49	6,1981 x10 ¹²
Tektokrisin -C-3'+OH	-11,20	-14,79	-993,028381	6,04	6,1943 x10 ¹²
Tektokrisin-C-4'+OH	-16,54	-19,44	-993,027498	5,08	6,1967 x10 ¹²
Tektokrisin -C-5'+OH	-11,48	-13,99	-993,027500	5,12	6,1966 x10 ¹²
Tektokrisin -C-6'+OH	-15,29	-18,45	-993,027487	4,25	6,1987 x10 ¹²
Tektokrisin -C-2+OH	-19,74	-22,45	-993,028307	5,53	6,1955 x10 ¹²
Tektokrisin-C-3+OH	-19,99	-22,45	-993,028302	2,25	6,2037 x10 ¹²
Tektokrisin -C-5+OH	-7,58	-9,74	-993,027802	9,40	6,1859 x10 ¹²
Tektokrisin-C-6+OH	-13,21	-15,61	-993,028080	2,96	6,2020 x10 ¹²
Tektokrisin -C-7+OH	-9,04	-10,85	-993,028082	1,31	6,2061 x10 ¹²
Tektokrisin -C-8+OH	-12,38	-14,69	-993,051027	0,98	6,2069 x10 ¹²
Tektokrisin -C-9+OH	-10,12	-13,42	-993,028253	9,04	6,1868 x10 ¹²
Tektokrisin -C-10+OH	-1,61	-5,97	-993,028253	6,90	6,1917x10 ¹²

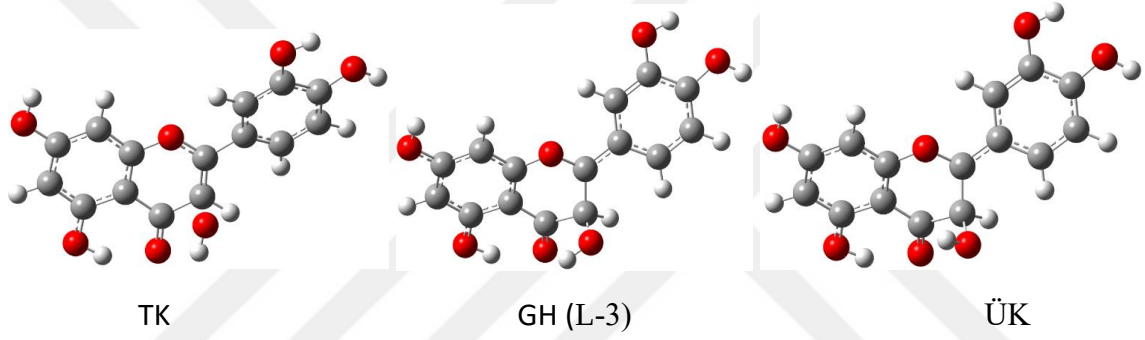
Çizelge 3.29 298 K'de gaz fazında 'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k)(tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Luteolin -C-1'+OH	-9,81	-12,10	-1104,204782	6,36	6,1931 x10 ¹²
Luteolin -C-2'+OH	-14,41	-16,46	-1104,206825	2,46	6,2028x10 ¹²
Luteolin -C-3'+OH	-13,85	-15,47	-1104,207373	3,37	6,2009 x10 ¹²
Luteolin-C-4'+OH	-21,48	-23,23	-1104,207373	0,57	6,2080 x10 ¹²
Luteolin -C-5'+OH	-12,77	-14,54	-1104,208788	3,54	6,2005 x10 ¹²
Luteolin -C-6'+OH	-18,89	-21,34	-1104,206408	2,69	6,2026 x10 ¹²
Luteolin -C-2+OH	-19,49	-22,09	-1104,206825	5,36	6,1960 x10 ¹²
Luteolin-C-3+OH	-20,33	-22,45	-1104,206838	2,36	6,2035 x10 ¹²
Luteolin -C-5+OH	-9,20	-9,64	-1104,205309	8,21	6,1888 x10 ¹²
Luteolin-C-6+OH	-11,53	-14,49	-1104,207673	3,84	6,1998 x10 ¹²
Luteolin -C-7+OH	-7,79	-8,29	-1104,209049	2,49	6,2031 x10 ¹²
Luteolin -C-8+OH	-13,11	-14,42	-1104,209676	3,90	6,1992x10 ¹²
Luteolin -C-9+OH	-9,97	-12,86	-1104,206027	8,07	6,1892 x10 ¹²
Luteolin -C-10+OH	-2,62	-5,14	-1104,206015	2,80	6,2020x10 ¹²



L-3

Şekil 3.23 Gaz fazında çalışılan flavonların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait IRC grafiği



Şekil 3.24 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonların •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait TK, GH ve ÜK'nin optimize edilmiş geometrileri

3.2.4 NO radikali temizleme aktivitesi

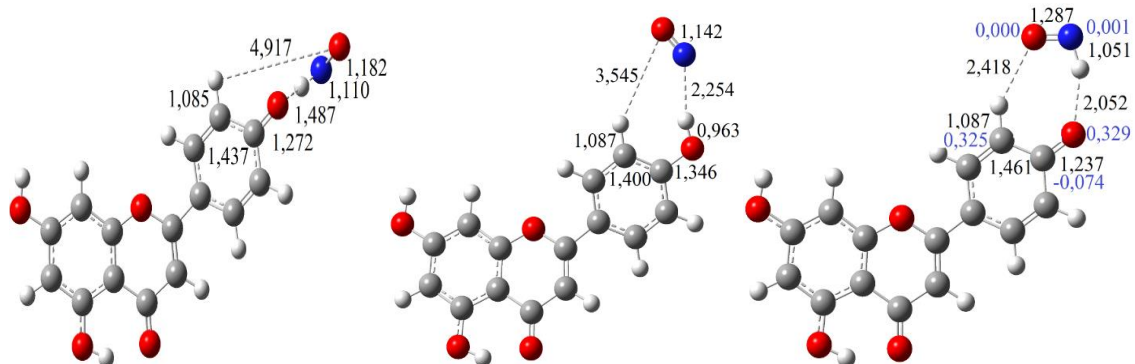
Çizelge 3.30 Gaz fazında çalışılan flavonların •NO ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz			
Referans molekül	Tepken	Geçiş hali	Ürün
Apigenin-4'+NO	-1083.065545	-1083.007214	-1083.009729
Apigenin -7+NO	-1083.066068	-1083.005182	-1083.001175
Apigenin -5+NO	-1083.065121	-1082.990183	-1082.989134
Baicalein -7+NO	-1083.057313	-1083.009609	-1083.010214
Baicalein -6+NO	-1083.059516	-1083.005827	-1083.010856
Baicalein -5+NO	-1083.055894	-1082.991774	-1082.991917
Genkvanin -4'+NO	-1122.313698	-1122.255651	-1122.258184
Genkvanin -5+NO	-1122.313174	-1122.238627	-1122.237621
Tektokrisin -5+NO	-1047.100239	-1047.025772	-1047.024595
Luteolin -3'+NO	-1158.278930	-1158.223209	-1158.234238
Luteolin-4'+NO	-1158.278231	-1158.219800	-1158.223957
Luteolin -7+NO	-1158.278109	-1158.217471	-1158.213754
Luteolin -5+NO	-1158.277639	-1158.202833	-1158.201527

Çizelge 3.31 Gaz ve su fazında, çalışılan flavonların •NO ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonlar	HAT		SET-PT				SPLET			
	ΔH_{BDE}		ΔH_{IP}		ΔH_{PDE}		ΔH_{PA}		ΔH_{ETE}	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Apigenin-4'+NO	78,89	36,25	206,17	100,92	-127,29	-64,66	-19,72	-29,88	98,60	66,13
Apigenin -7+NO	83,61	41,03	206,17	100,92	-122,56	-59,89	-13,59	-30,45	97,20	71,48
Apigenin -5+NO	95,38	46,04	206,17	100,92	-110,79	-54,88	4,78	-20,60	90,60	66,64
Apigenin -3+NO	110,25	67,74	206,17	100,92	-95,92	-33,17	28,99	11,53	81,26	56,22
Baicalein -7+NO	73,39	48,30	197,96	90,80	-124,58	-42,50	-21,03	-35,28	94,41	83,58
Baicalein -6+NO	75,25	27,90	197,96	90,80	-122,71	-62,90	2,24	-23,35	73,01	51,25
Baicalein -5+NO	83,08	35,08	197,96	90,80	-114,88	-55,72	-3,51	-25,53	86,59	60,61
Baicalein -3+NO	111,97	68,37	197,96	90,80	-85,99	-22,42	30,86	11,26	81,11	57,11
Genkvanin -4'+NO	78,59	36,04	204,02	100,73	-125,43	-64,69	-19,29	-30,35	97,88	66,38
Genkvanin -5+NO	95,23	46,14	204,02	100,73	-108,79	-54,59	6,78	-19,78	88,45	65,92
Genkvanin -3+NO	110,08	67,76	204,02	100,73	-93,94	-32,97	30,08	11,45	79,99	56,31
Tektokrisin -5+NO	95,03	45,99	207,23	101,75	-112,20	-55,75	5,50	-20,41	89,53	66,41
Tektokrisin -3+NO	110,23	68,01	207,23	101,75	-97,00	-33,74	29,82	10,67	80,42	57,34
Luteolin -3'+NO	80,13	34,24	204,93	101,02	-124,80	-66,78	-6,45	-24,04	86,59	58,28
Luteolin-4'+NO	70,24	29,09	204,93	101,02	-134,69	-71,94	-26,47	-33,86	96,71	62,94
Luteolin -7+NO	83,80	41,36	204,93	101,02	-121,13	-59,66	-12,73	-30,79	96,53	72,15
Luteolin -5+NO	95,56	46,22	204,93	101,02	-109,37	-54,80	5,27	-20,66	90,29	66,88
Luteolin -3+NO	110,41	67,90	204,93	101,02	-94,52	-33,12	29,89	11,54	80,52	56,36

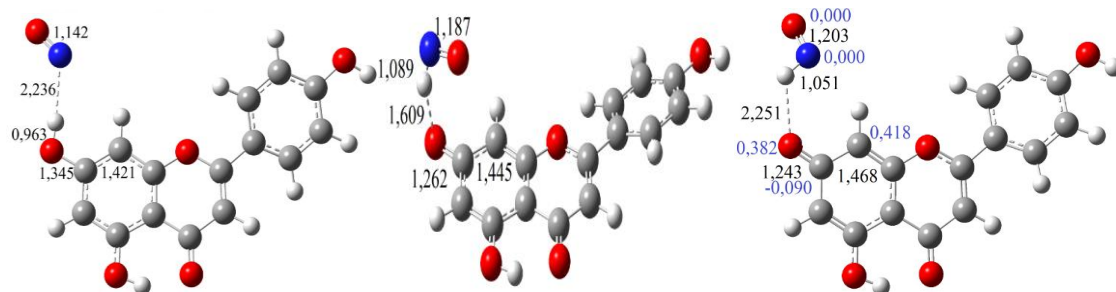
3.2.4.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)



TK

GH (A-4')

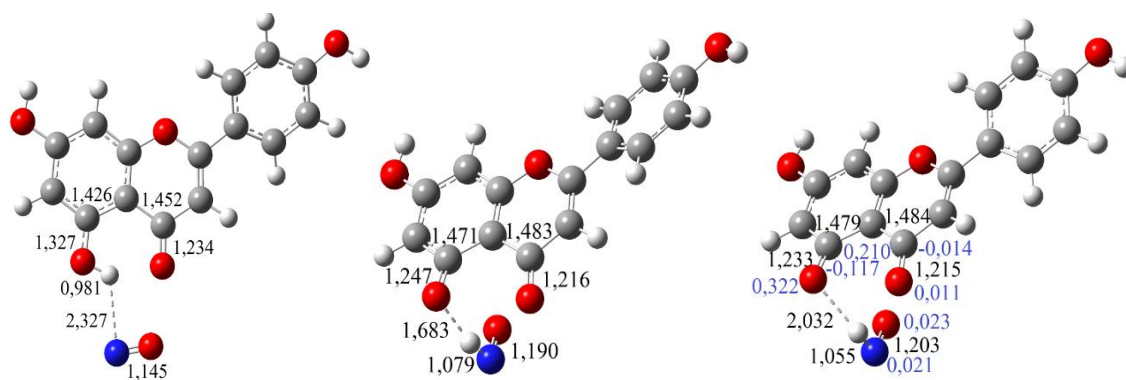
ÜK



TK

GH (A-7)

ÜK

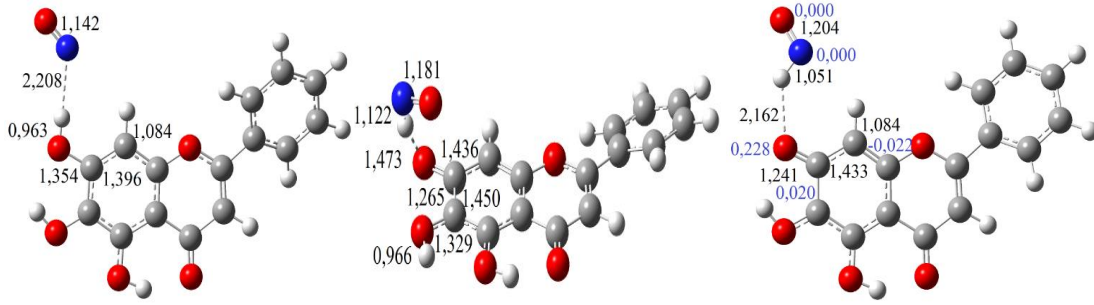


TK

GH (A-5)

ÜK

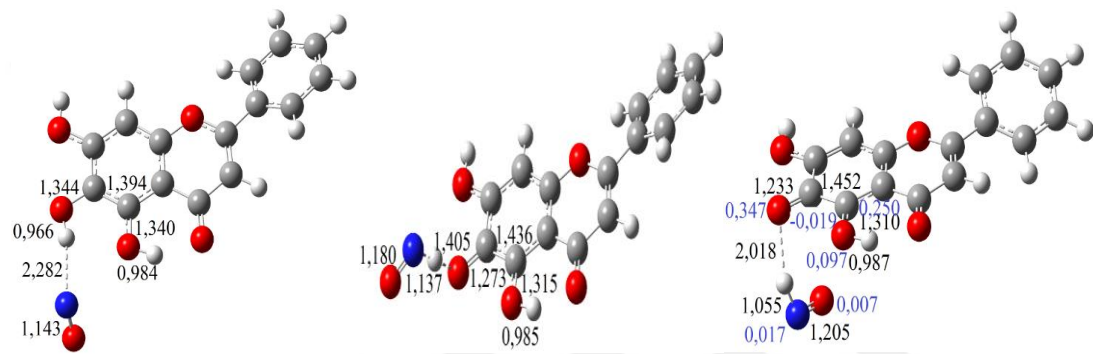
Şekil 3.25 devamı



TK

GH (B-7)

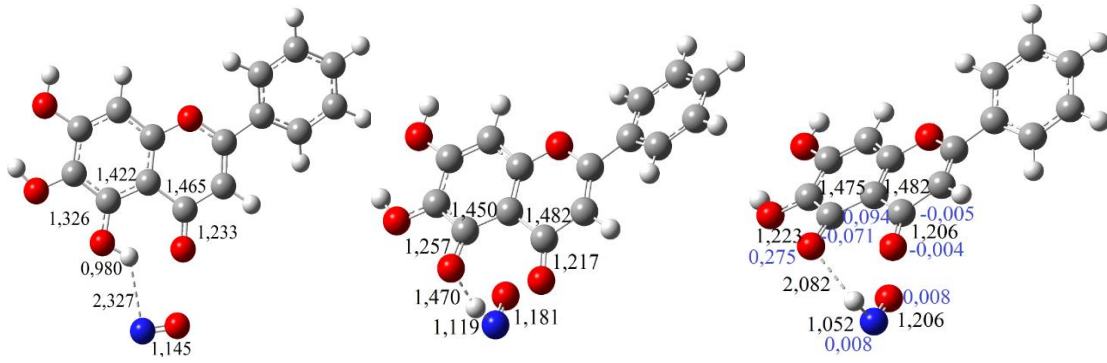
ÜK



TK

GH (B-6)

ÜK

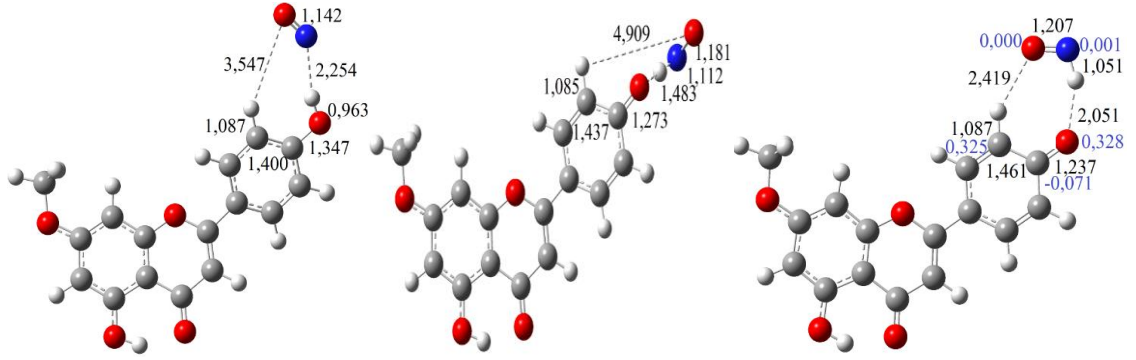


TK

GH (B-5)

ÜK

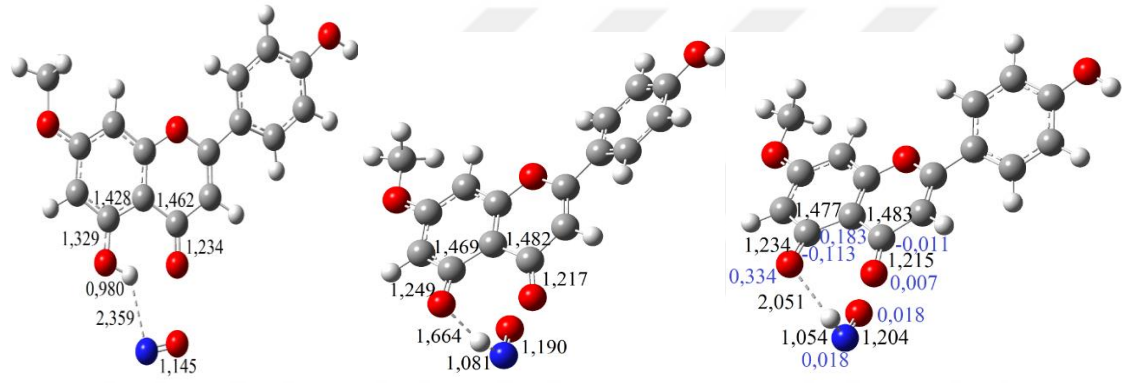
Şekil 3.25 devamı



TK

GH (G-4')

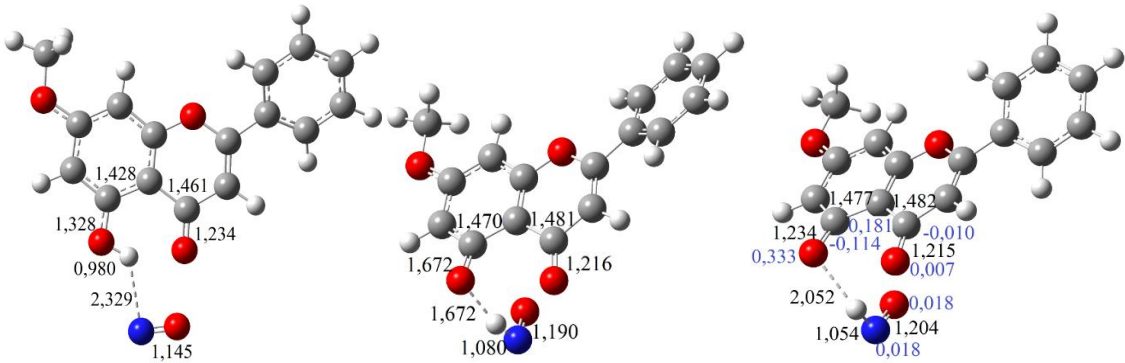
ÜK



TK

GH (G-5)

ÜK

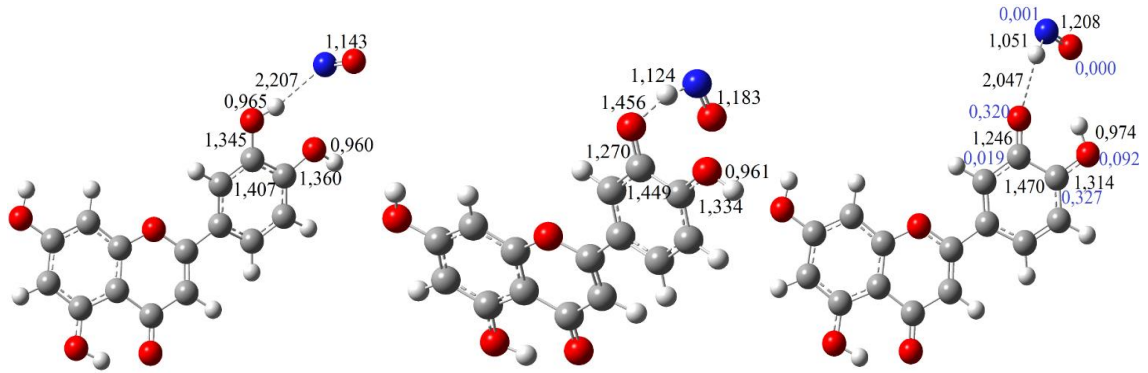


TK

GH (T-5)

ÜK

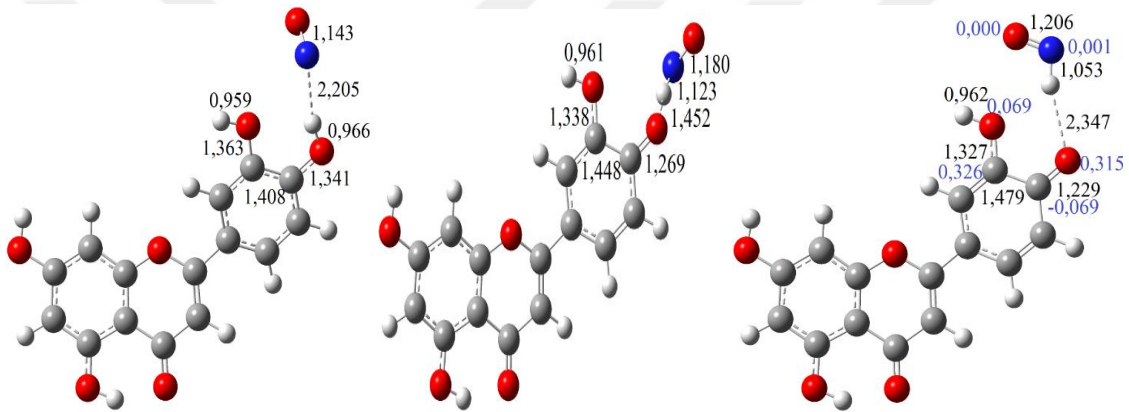
Şekil 3.25 devamı



TK

GH (L-3')

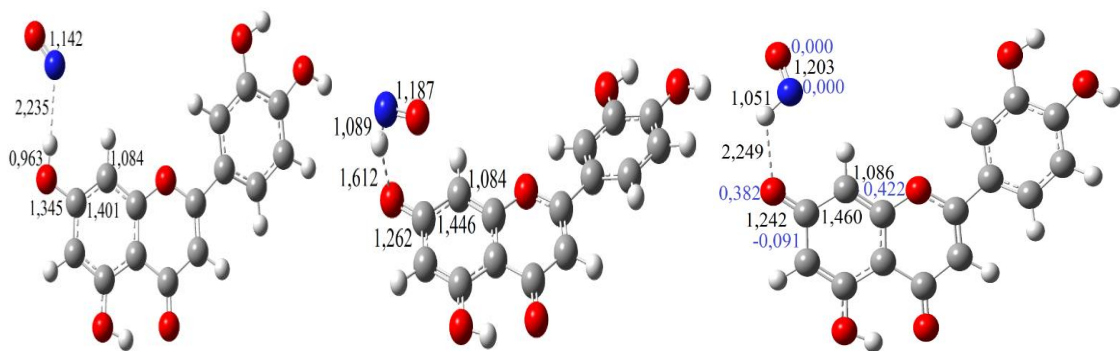
ÜK



TK

GH (L-4')

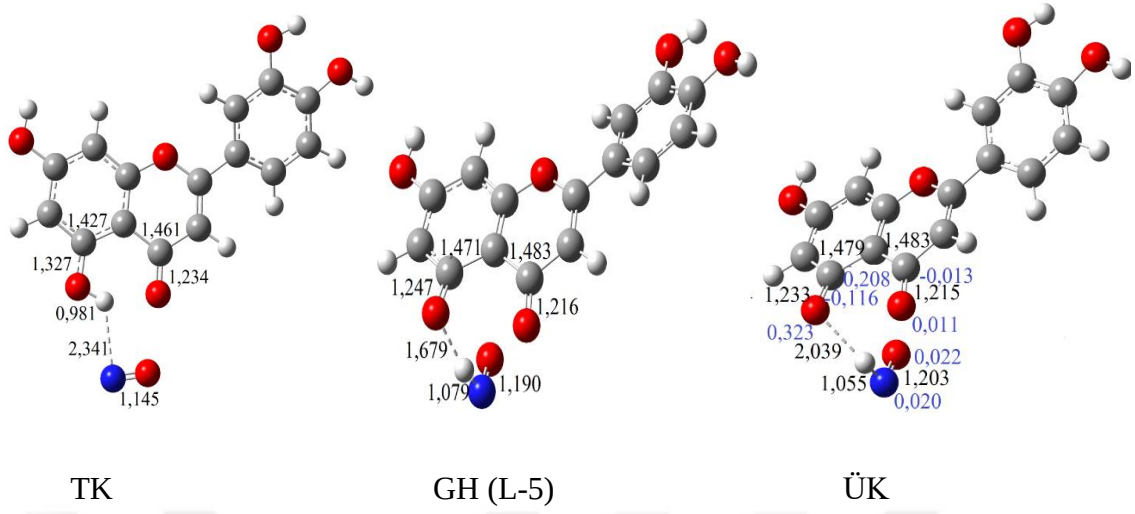
ÜK



TK

GH (L-7)

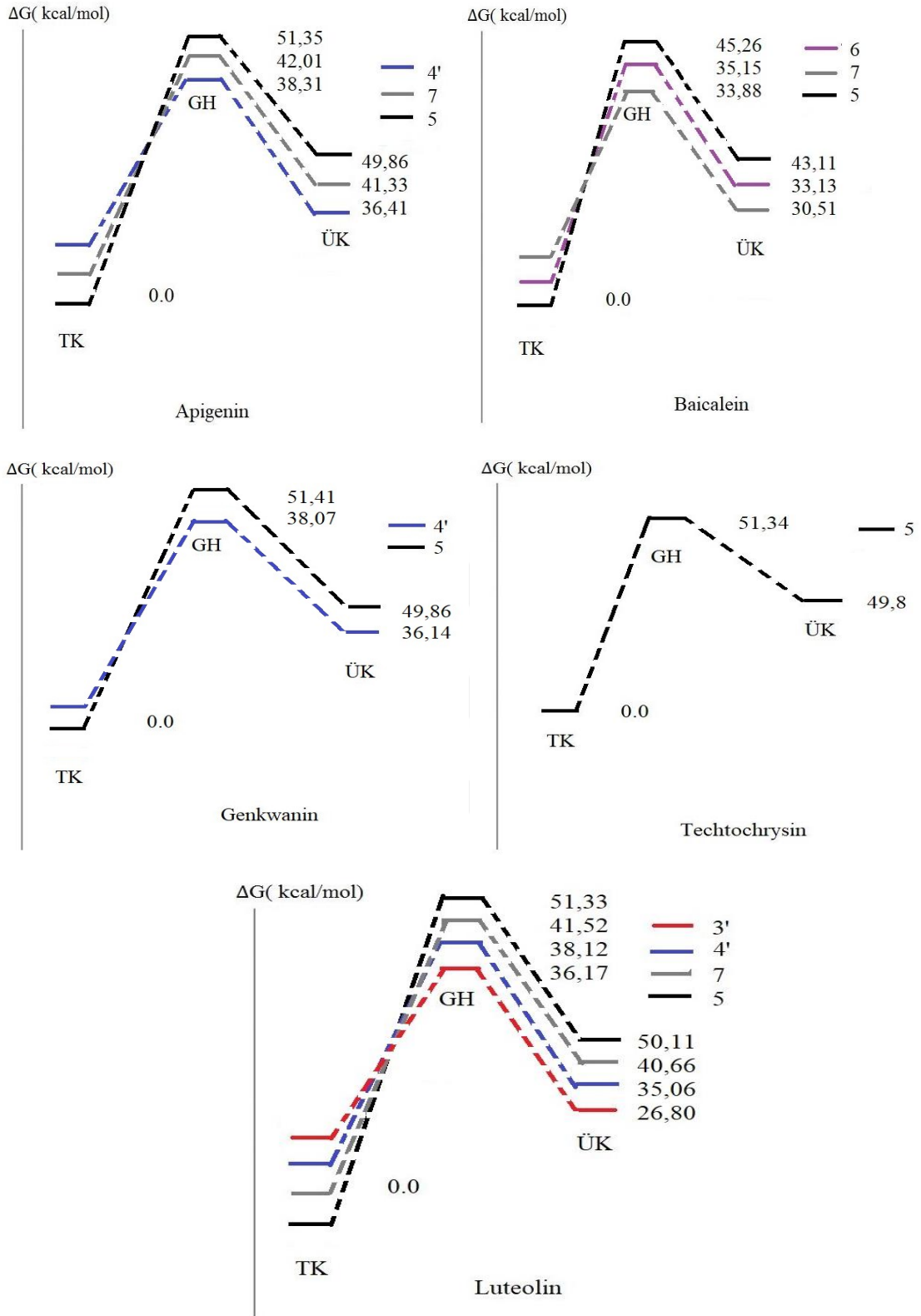
ÜK



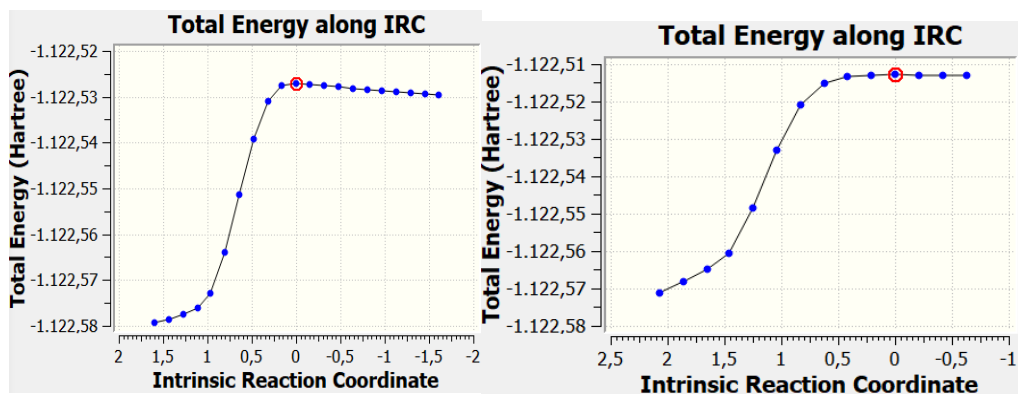
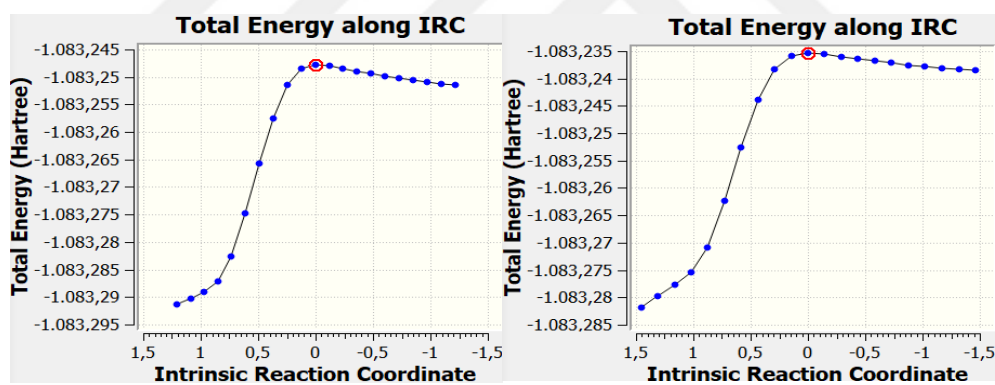
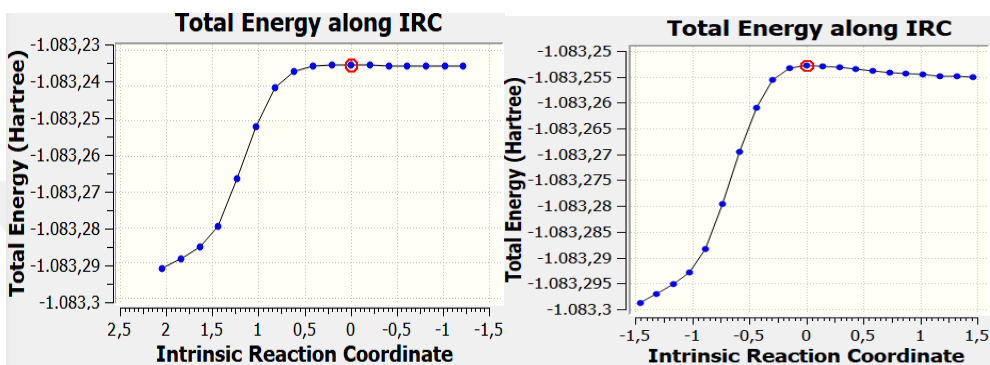
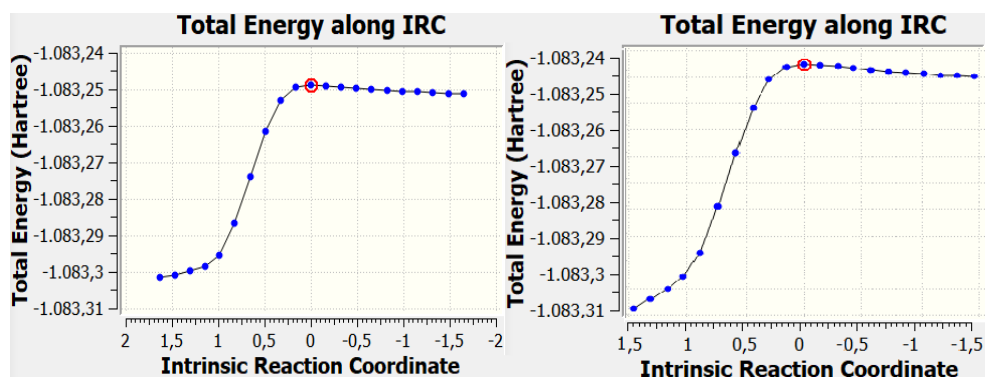
Şekil 3.25 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonların •NO ile tepkimeleri için TK (Tepken Kompleksi), GH (Geçiş Hali) ve ÜK (Ürün Kompleksi)'nin optimize edilmiş geometrileri (Gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).

Çizelge 3.32 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonların •NO arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

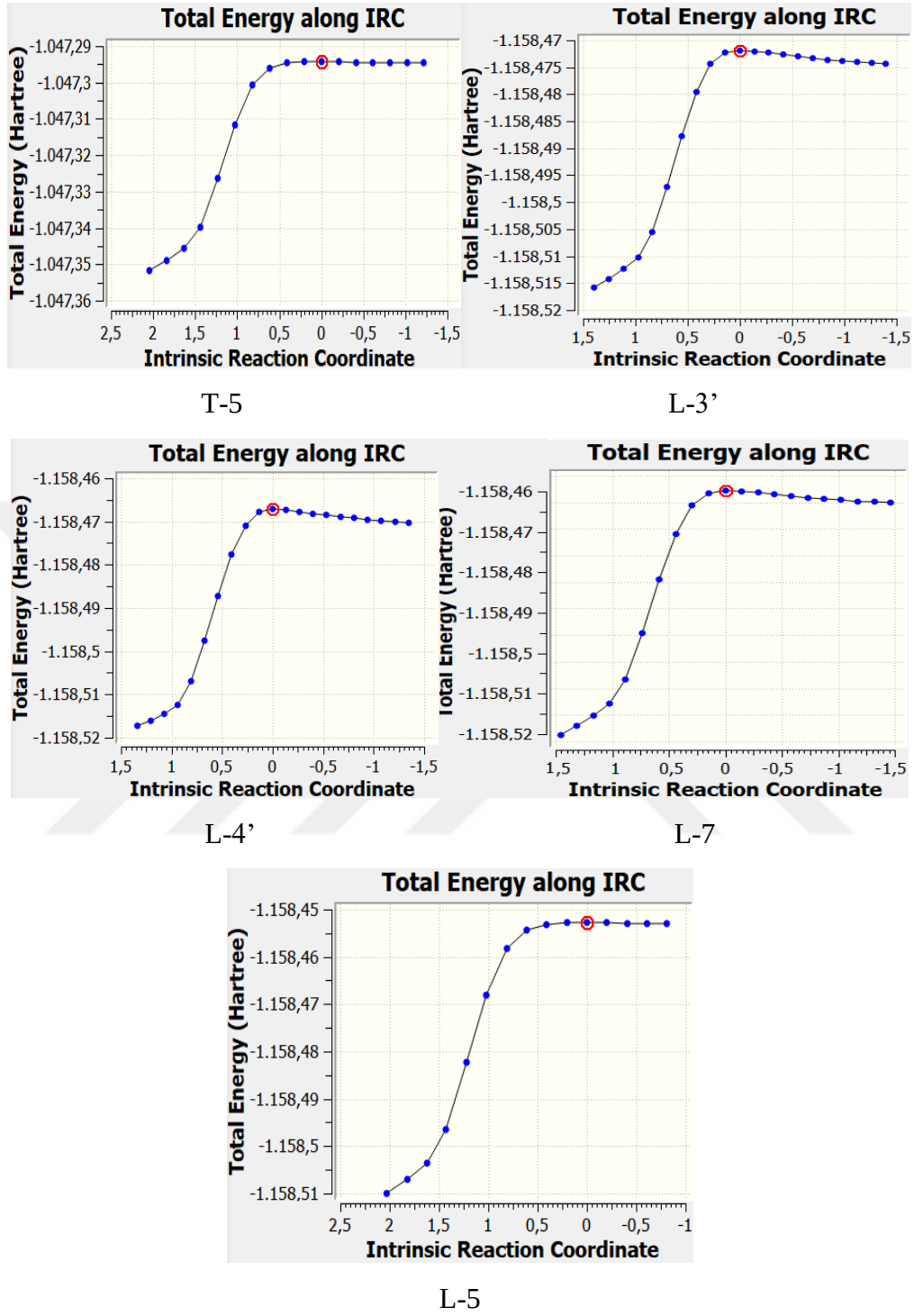
Flavonlar	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	$k(dm^3/mol.s)$
Apigenin-4'+NO	36,41	35,03	-1083.139932	38,31	$6,1137 \times 10^{12}$
Apigenin -7+NO	41,33	40,72	-1083.140463	42,01	$6,1050 \times 10^{12}$
Apigenin -5+NO	49,86	47,68	-1083.140174	51,35	$6,0820 \times 10^{12}$
Baicalein -7+NO	30,51	29,56	-1083.131174	33,88	$6,1251 \times 10^{12}$
Baicalein -6+NO	33,13	30,53	-1083.132074	35,15	$6,1219 \times 10^{12}$
Baicalein -5+NO	43,11	40,15	-1083.131201	45,26	$6,0970 \times 10^{12}$
Genkvanin -4'+NO	36,14	34,84	-1122.391343	38,07	$6,1147 \times 10^{12}$
Genkvanin -5+NO	49,86	47,41	-1122.391357	51,41	$6,0819 \times 10^{12}$
Tektokrisin -5+NO	49,8	47,47	-1047.175815	51,34	$6,0820 \times 10^{12}$
Luteolin -3'+NO	26,80	28,04	-1158.351124	36,17	$6,1194 \times 10^{12}$
Luteolin-4'+NO	35,06	34,06	-1158.354358	38,12	$6,1146 \times 10^{12}$
Luteolin -7+NO	40,66	40,38	-1158.354571	41,52	$6,1062 \times 10^{12}$
Luteolin -5+NO	50,11	47,76	-1158.355373	51,33	$6,0821 \times 10^{12}$



Şekil 3.26 Gaz fazında çalışılan flavonların •NO ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.

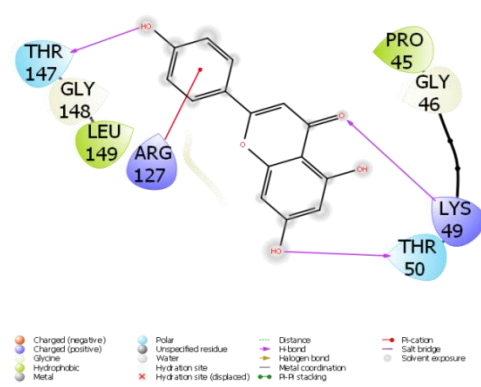


Şekil 3.27 devamı

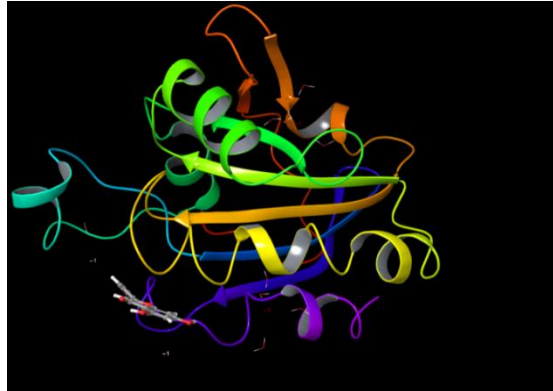


Şekil 3.27 Gaz fazında çalışılan flavonların •NO ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.

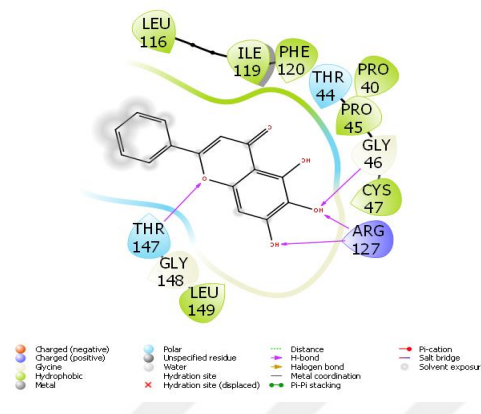
3.2.5 Moleküler Docking



A-2B



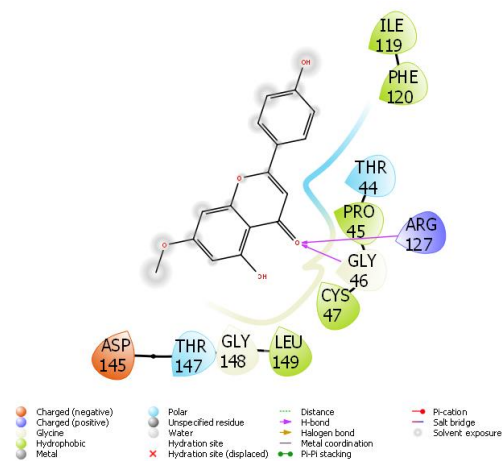
A-3B



B-2B



B-3B

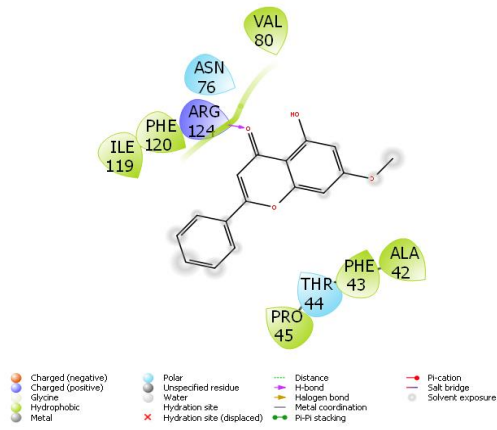


G-2B

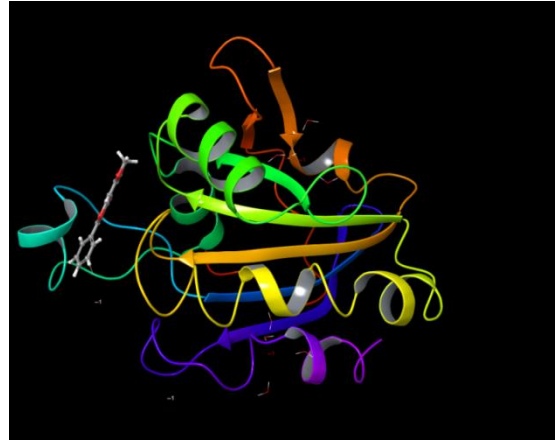


G-3B

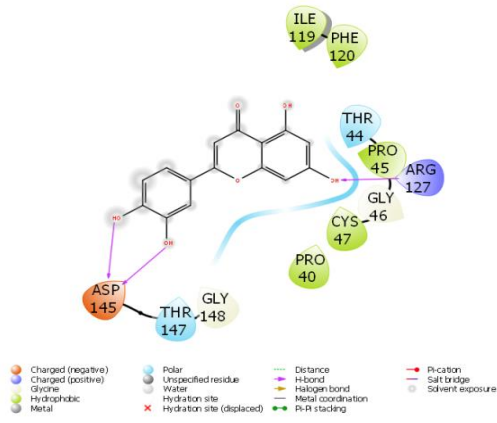
Şekil 2.28 devamı



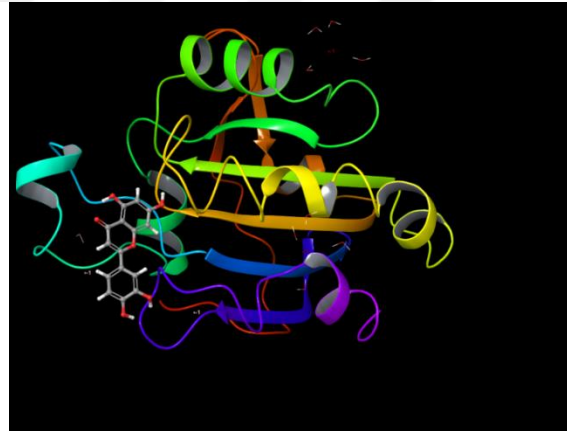
T-2B



T-3B



L-2B



L-3B

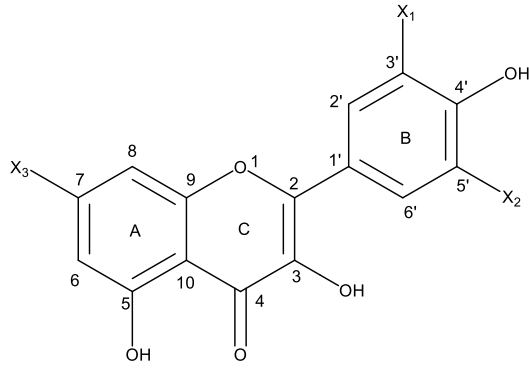
Şekil 3.28 Çalışılan flavononlar ile HP 5 proteinleri arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.

Çizelge 3.33 Çalışılan flavononların HP-5 ile etkileşiminden elde edilen Moleküler Docking parametrelerinin sayısal değerleri.

Flavononlar	docking score	glide ligand efficiency	glide hbond	glide rewards	glide evdw	glide emodel	glide energy	glide einternal	glide posenum
Apigenin	-3,69	-0,18	-0,29	-18,52	-7,49	-32,06	-26,01	1,29	400
Baicalein	-3,48	-0,17	0,00	-19,70	-5,47	-30,88	-25,17	0,81	386
Genkvanin	-3,64	-0,17	-0,02	-20,50	-4,38	-27,76	-24,88	5,75	311
Tektokrisin	-4,01	-0,20	-0,17	-17,70	-5,57	-27,15	-23,27	5,69	64
Luteolin	-5,67	-0,27	-0,63	-14,82	-16,25	-39,05	-31,07	6,07	312

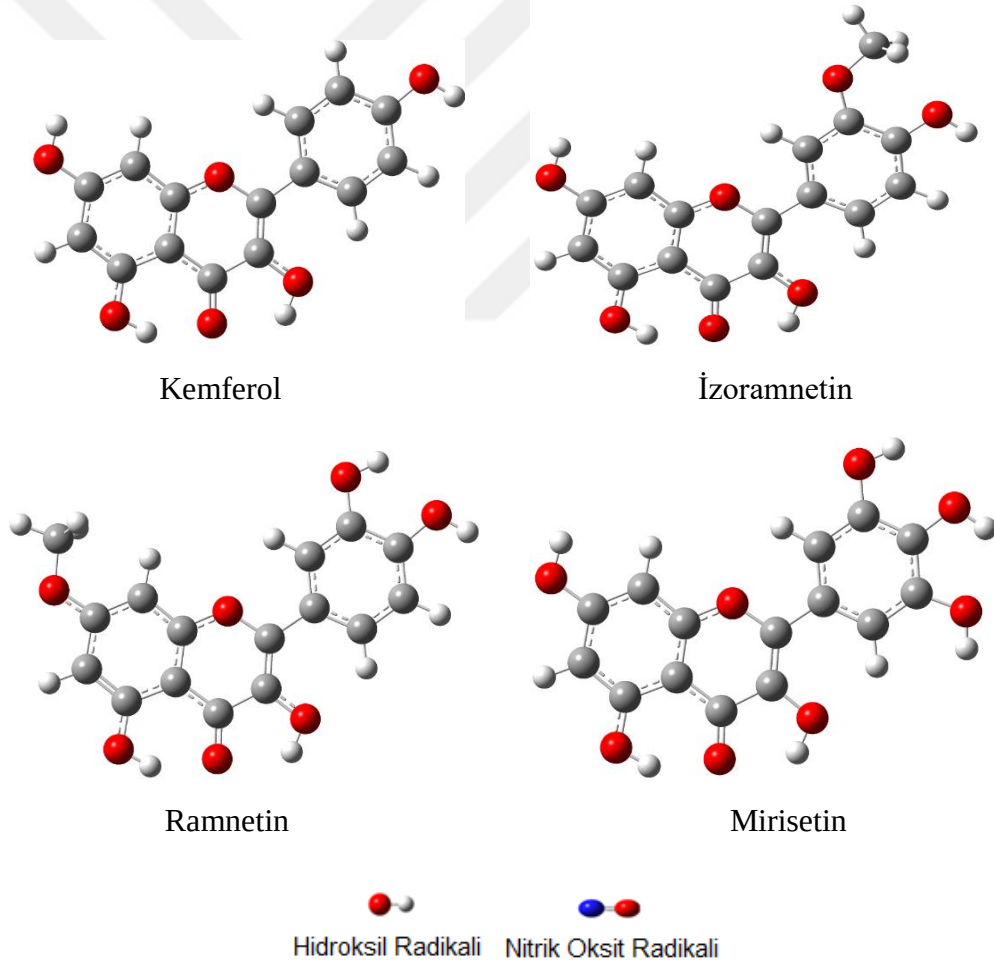
3.3 Flavonoller

3.3.1 Çalışılan flavonollerin geometrik yapıları

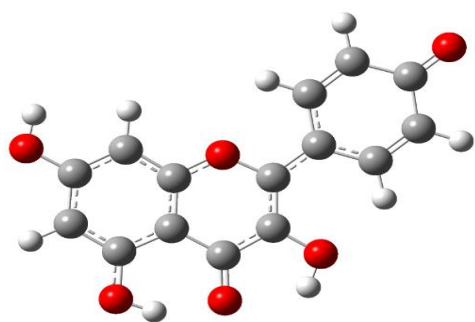


Flavonoller	X1	X2	X3
Kemferol	H	H	OH
İzoramnetin	OCH ₃	H	OH
Ramnetin	OH	H	OCH ₃
Mirisetin	OH	OH	OH

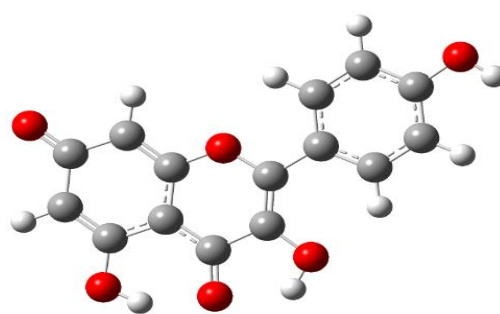
Şekil 3.29 Flavonollerin genel yapısı.



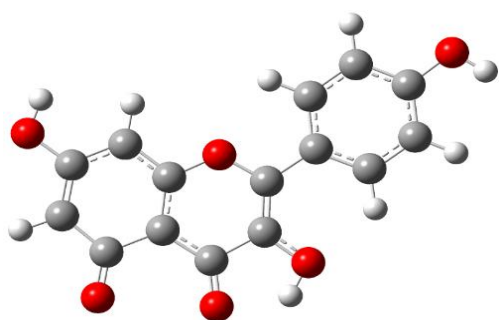
Şekil 3.30 Çalışılan flavonollerin ve radikallerin gaz fazında optimize geometrileri.



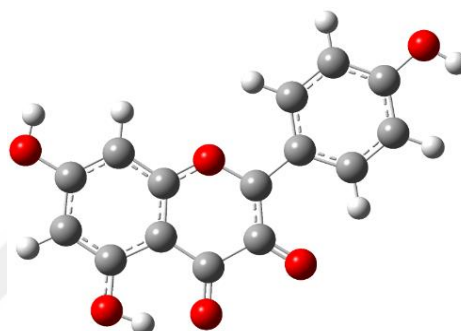
K-4'



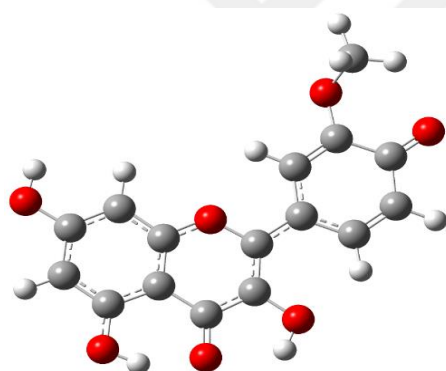
K-7



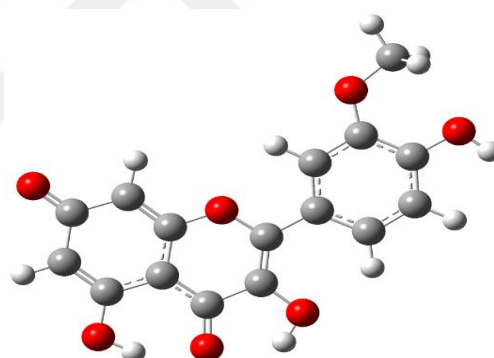
K-5



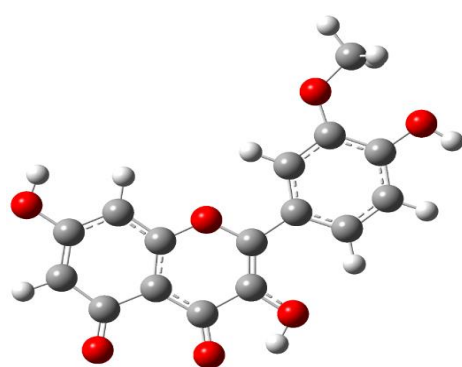
K-3



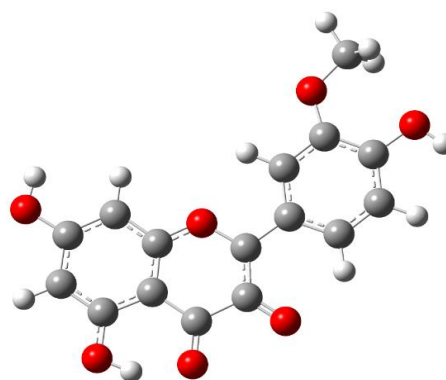
I-4'



I-7

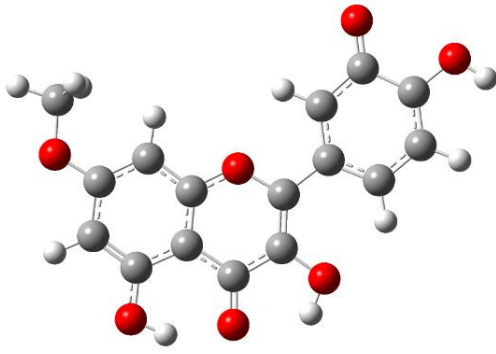


I-5

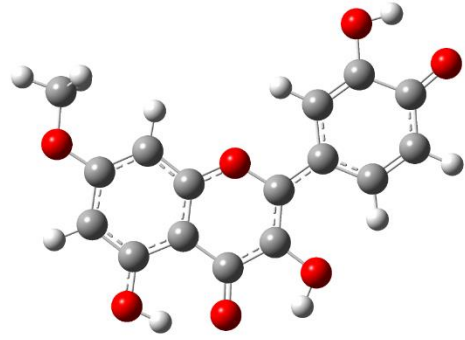


I-3

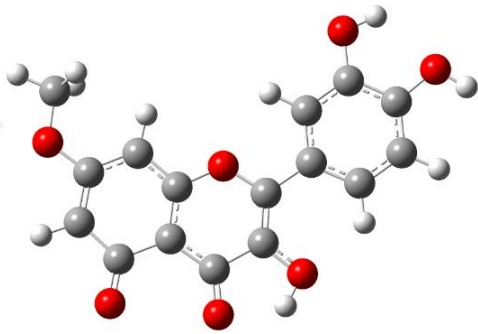
Şekil 3.31 devamı



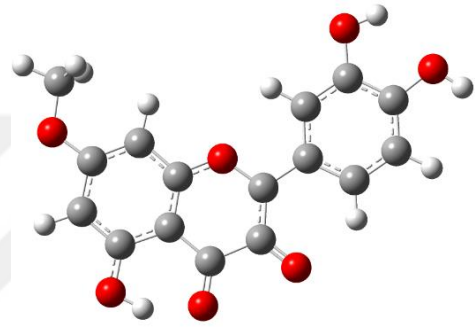
R-3'



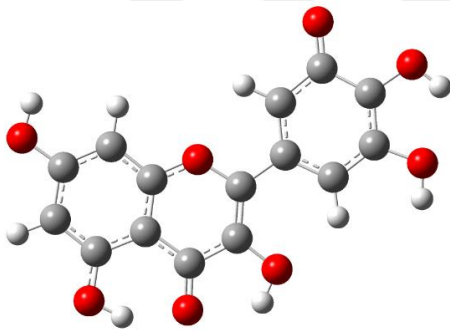
R-4'



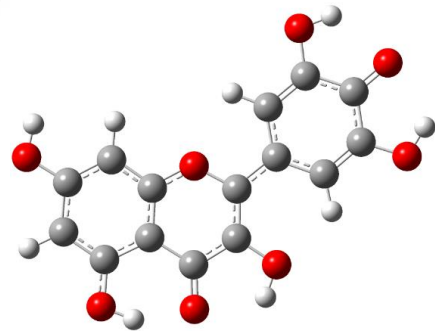
R-5



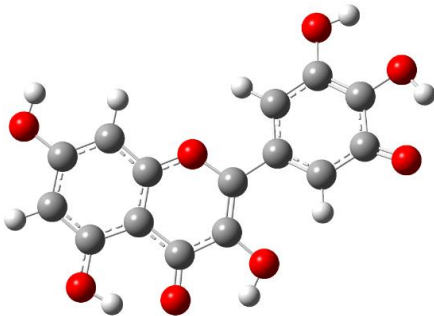
R-3



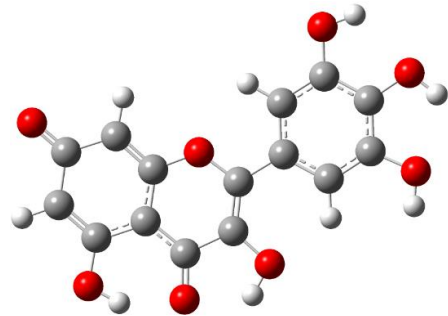
M-3'



M-4'

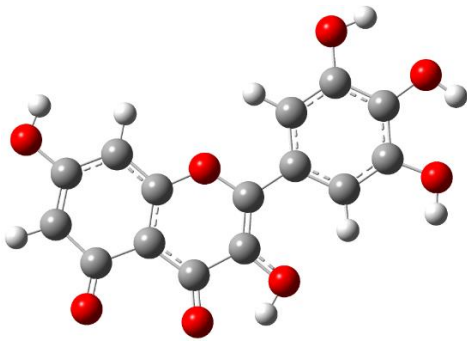


M-5'

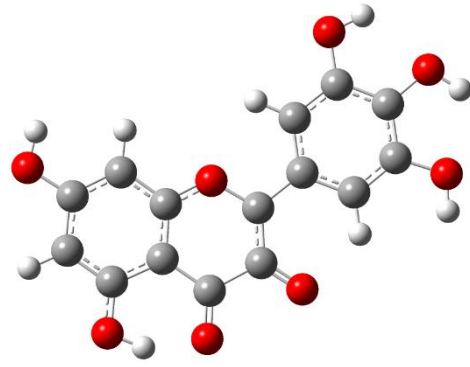


M-7

Şekil 3.31 devamı

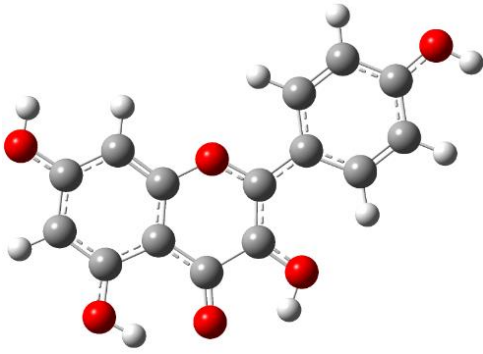


M-5

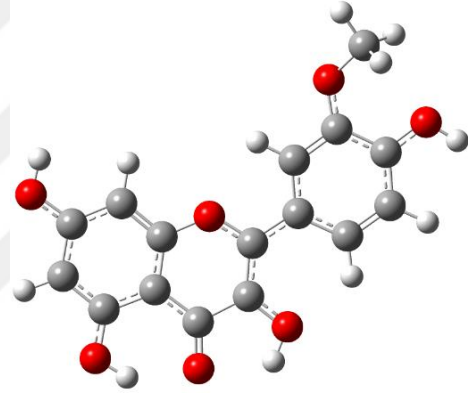


M-3

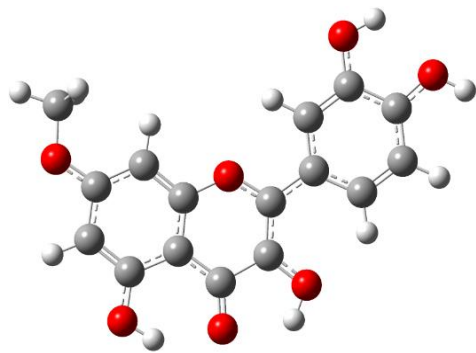
Şekil 3.31 Çalışılan flavonollerin anyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



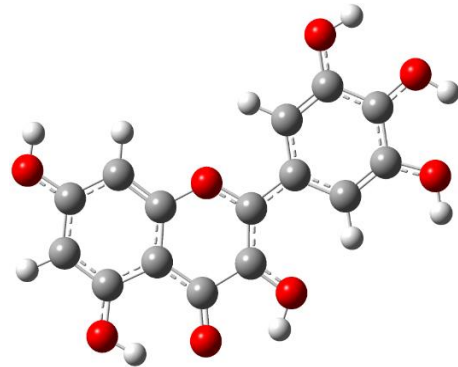
K



İ

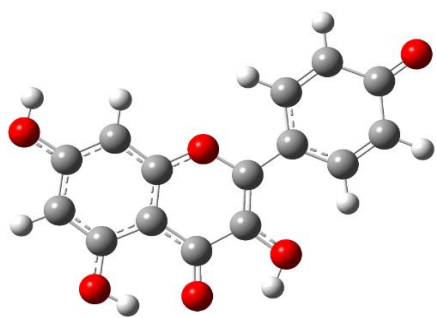


R

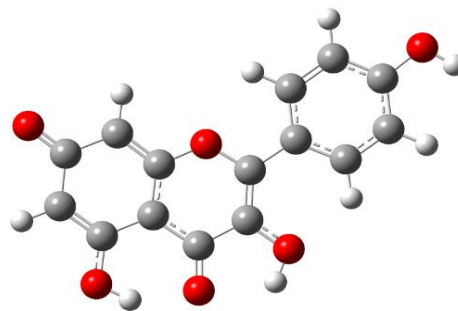


M

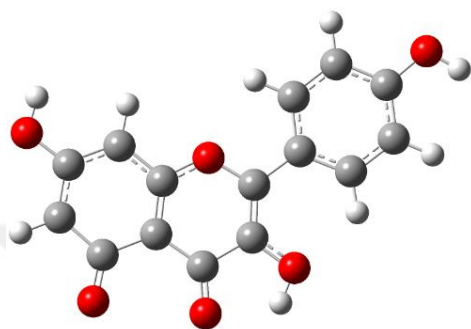
Şekil 3.32 Çalışılan flavonollerin katyonlarının gaz fazında optimize geometrileri.



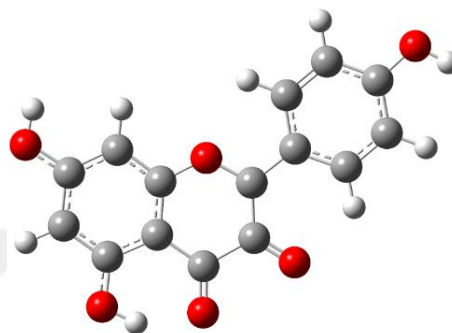
K-4'



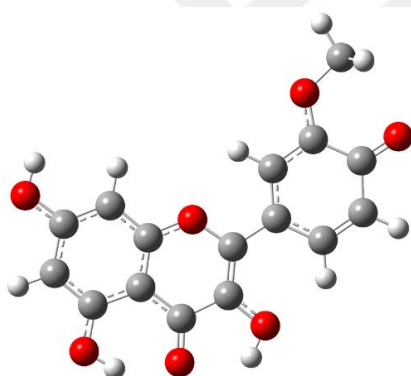
K-7



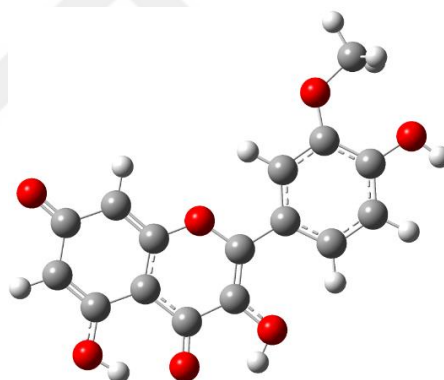
K-5



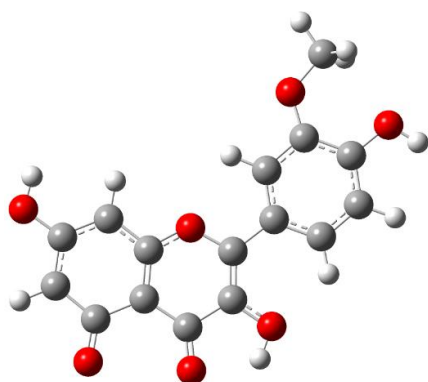
K-3



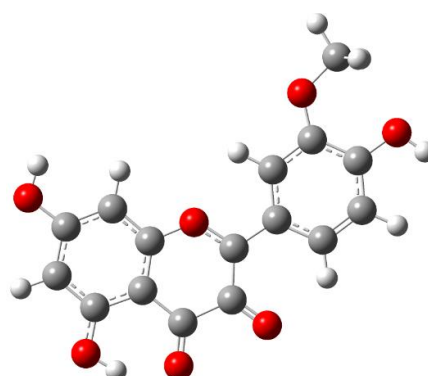
I-4'



I-7

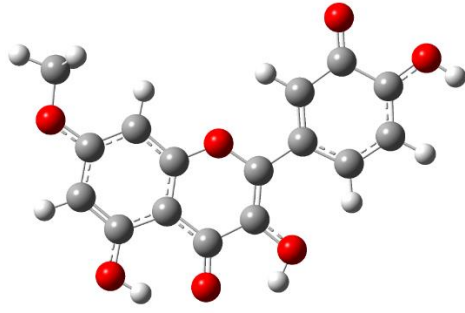


I-5

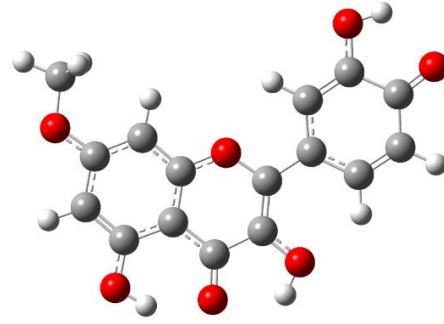


I-3

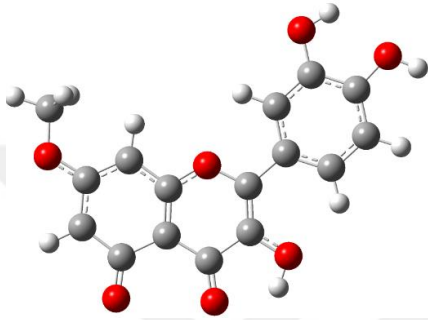
Şekil 3.33 devamı



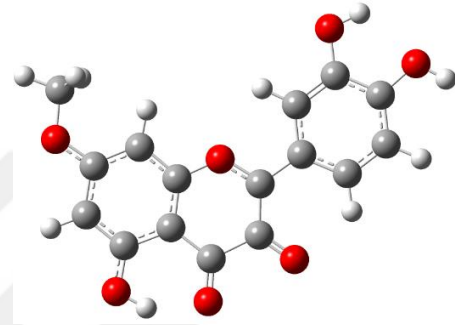
R-3'



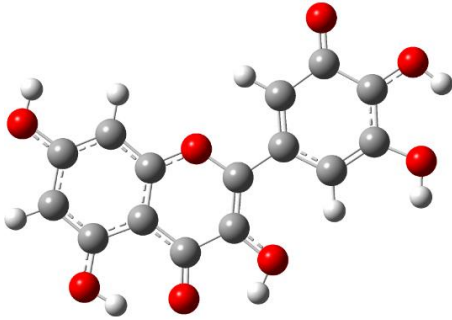
R-4'



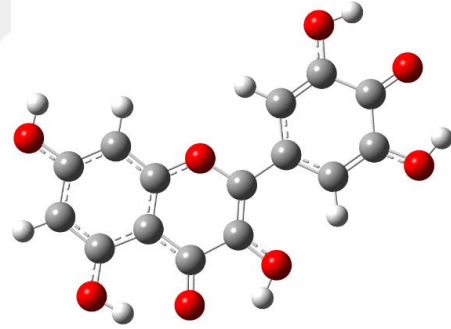
R-5



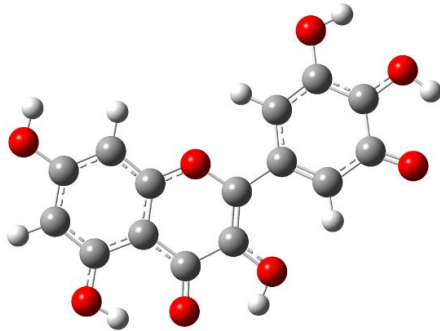
R-3



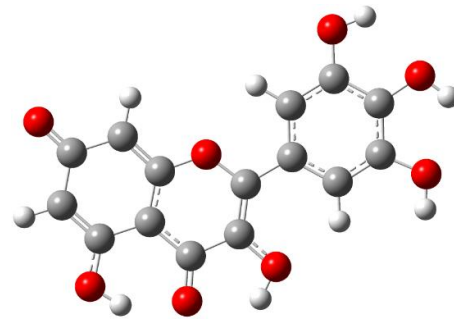
M-3'



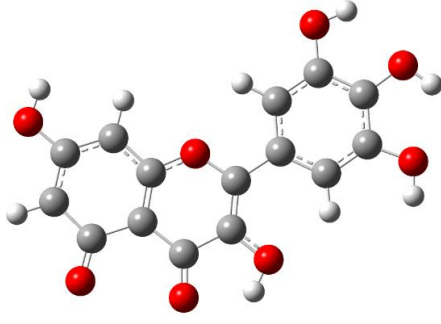
M-4'



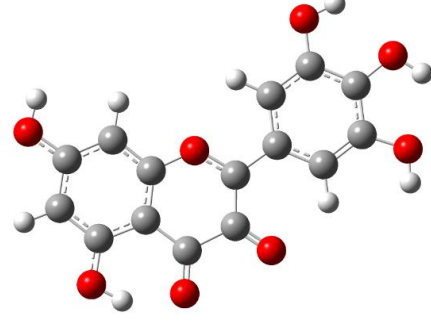
M-5'



M-7



M-5



M-3

Şekil 3.33 Çalışılan flavonollerin radikallerinin gaz fazında optimize geometrileri.



3.3.2 Gaz fazında ve su fazında hesaplanan fizikokimyasal parametreler

Çizelge 3.34 Gaz ve su fazında, çalışılan flavonollerin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreler (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonoller	HAT		SET-PT				SPLET			
	BDE		IP		PDE		PA		ETE	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Kemferol -4'	82,33	81,03	172,77	109,95	224,06	14,51	326,97	41,22	69,86	83,24
Kemferol -7	88,14	86,99	172,77	109,95	229,87	20,48	326,31	38,58	76,34	91,85
Kemferol -5	97,34	90,54	172,77	109,95	239,07	24,02	340,68	46,15	71,16	87,82
Kemferol -3	81,57	76,38	172,77	109,95	223,30	9,86	335,7	43,97	60,37	75,84
İzoramnetin -4'	74,07	75,45	168,36	108,62	220,21	10,25	321,97	38,21	66,60	80,67
İzoramnetin -7	87,95	87,09	168,36	108,62	234,09	21,89	326,17	38,49	76,28	92,02
İzoramnetin -5	95,35	91,08	168,36	108,62	241,49	25,88	340,77	46,45	69,08	88,06
İzoramnetin -3	80,53	76,57	168,36	108,62	226,66	11,38	335,33	42,09	59,70	77,91
Ramnetin -3'	83,52	80,52	169,65	109,38	228,37	14,57	340,11	47,11	57,91	76,84
Ramnetin -4'	72,73	74,13	169,65	109,38	217,59	8,18	319,58	36,96	67,66	80,60
Ramnetin -5	96,85	90,71	169,65	109,38	241,70	24,75	342,24	46,97	69,12	87,16
Ramnetin -3	81,08	76,54	169,65	109,38	225,93	10,59	335,08	43,16	60,50	76,80
Mirisetin -3'	84,87	81,01	170,75	109,04	228,62	15,40	339,29	45,48	60,08	78,96
Mirisetin -4'	69,00	69,85	170,75	109,04	212,75	4,24	315,42	34,28	68,09	79,00
Mirisetin -5'	77,92	77,68	170,75	109,04	221,67	12,06	326,35	40,19	66,07	80,91
Mirisetin -7	88,36	86,99	170,75	109,04	232,11	21,38	325,04	38,10	77,82	92,32
Mirisetin -5	96,52	90,35	170,75	109,04	240,28	24,74	339,06	45,73	71,97	88,06
Mirisetin -3	80,38	76,48	170,75	109,04	224,13	10,87	332,29	42,80	62,59	77,11

Çizelge 3.35 Gaz ve su fazında çalışılan flavonollerin molekül, iyon ve radikalik yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Kemferol -4'	-1028.424080	-1027.795224	-1027.905377	-1028.149929
Kemferol -7	-1028.424080	-1027.785968	-1027.906436	-1028.149929
Kemferol -5	-1028.424080	-1027.771307	-1027.883532	-1028.149929
Kemferol -3	-1028.424080	-1027.796440	-1027.891467	-1028.149929
İzoramnetin -4'	-1142.872149	-1142.256455	-1142.361409	-1142.605025
İzoramnetin -7	-1142.872149	-1142.234345	-1142.354720	-1142.605025
İzoramnetin -5	-1142.872149	-1142.222543	-1142.331457	-1142.605025
İzoramnetin -3	-1142.872149	-1142.246174	-1142.340130	-1142.605025
Ramnetin -3'	-1142.883575	-1142.252836	-1142.343938	-1142.614403
Ramnetin -4'	-1142.883575	-1142.270016	-1142.376656	-1142.614403
Ramnetin -5	-1142.883575	-1142.231583	-1142.340548	-1142.614403
Ramnetin -3	-1142.883575	-1142.256713	-1142.351948	-1142.614403
Mirisetin -3'	-1178.848645	-1178.215741	-1178.310308	-1178.577718
Mirisetin -4'	-1178.848645	-1178.241032	-1178.348353	-1178.577718
Mirisetin -5'	-1178.848645	-1178.226821	-1178.330931	-1178.577718
Mirisetin -7	-1178.848645	-1178.210191	-1178.333020	-1178.577718
Mirisetin -5	-1178.848645	-1178.197174	-1178.310683	-1178.577718
Mirisetin -3	-1178.848645	-1178.222897	-1178.321468	-1178.577718
Su				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Kemferol -4'	-1028.441521	-1027.813994	-1027.986637	-1028.226317
Kemferol -7	-1028.441521	-1027.804483	-1027.990841	-1028.226317
Kemferol -5	-1028.441521	-1027.798834	-1027.978774	-1028.226317
Kemferol -3	-1028.441521	-1027.821401	-1027.982254	-1028.226317
İzoramnetin -4'	-1142.891783	-1142.273151	-1142.441689	-1142.678689
İzoramnetin -7	-1142.891783	-1142.254597	-1142.441235	-1142.678689
İzoramnetin -5	-1142.891783	-1142.248243	-1142.428561	-1142.678689
İzoramnetin -3	-1142.891783	-1142.271360	-1142.435501	-1142.678689
Ramnetin -3'	-1142.901984	-1142.275268	-1142.437712	-1142.687687
Ramnetin -4'	-1142.901984	-1142.285453	-1142.453885	-1142.687687
Ramnetin -5	-1142.901984	-1142.259037	-1142.437930	-1142.687687
Ramnetin -3	-1142.901984	-1142.281617	-1142.443999	-1142.687687
Mirisetin -3'	-1178.868533	-1178.241032	-1178.406854	-1178.654774
Mirisetin -4'	-1178.868533	-1178.258815	-1178.424705	-1178.654774
Mirisetin -5'	-1178.868533	-1178.246349	-1178.415281	-1178.654774
Mirisetin -7	-1178.868533	-1178.231505	-1178.418619	-1178.654774
Mirisetin -5	-1178.868533	-1178.226144	-1178.406461	-1178.654774
Mirisetin -3	-1178.868533	-1178.248249	-1178.411124	-1178.654774

Çizelge 3.36 Gaz ve su fazında çalışılan flavonollerin molekül, iyon ve radikal yapılarının BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan enerji değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Kemferol -4'	-1028.668209	-1028.026748	-1028.136741	-1028.396101
Kemferol -7	-1028.668209	-1028.016110	-1028.138772	-1028.396101
Kemferol -5	-1028.668209	-1028.001935	-1028.114260	-1028.396101
Kemferol -3	-1028.668209	-1028.028372	-1028.122296	-1028.396101
İzoramnetin -4'	-1143.153075	-1142.524780	-1142.628773	-1142.886188
İzoramnetin -7	-1143.153075	-1142.500927	-1142.621982	-1142.886188
İzoramnetin -5	-1143.153075	-1142.487073	-1142.597849	-1142.886188
İzoramnetin -3	-1143.153075	-1142.513030	-1142.606236	-1142.886188
Ramnetin -3'	-1143.164594	-1142.519791	-1142.610637	-1142.895875
Ramnetin -4'	-1143.164594	-1142.537651	-1142.643946	-1142.895875
Ramnetin -5	-1143.164594	-1142.499102	-1142.606992	-1142.895875
Ramnetin -3	-1143.164594	-1142.524443	-1142.617536	-1142.895875
Mirisetin -3'	-1179.106051	-1178.459932	-1178.553596	-1178.835165
Mirisetin -4'	-1179.106051	-1178.485731	-1178.591730	-1178.835165
Mirisetin -5'	-1179.106051	-1178.471208	-1178.573979	-1178.835165
Mirisetin -7	-1179.106051	-1178.453288	-1178.576943	-1178.835165
Mirisetin -5	-1179.106051	-1178.440130	-1178.553277	-1178.835165
Mirisetin -3	-1179.106051	-1178.466740	-1178.564102	-1178.835165
Su				
Referans molekül	E_{nötr}	E_{radikal}	E_{anyon}	E_{katyon}
Kemferol -4'	-1028.685354	-1028.045037	-1028.216612	-1028.470460
Kemferol -7	-1028.685354	-1028.034296	-1028.221441	-1028.470460
Kemferol -5	-1028.685354	-1028.029381	-1028.209056	-1028.470460
Kemferol -3	-1028.685354	-1028.052211	-1028.212211	-1028.470460
İzoramnetin -4'	-1143.170468	-1142.540824	-1142.708046	-1142.958298
İzoramnetin -7	-1143.170468	-1142.519334	-1142.706587	-1142.958298
İzoramnetin -5	-1143.170468	-1142.514502	-1142.694260	-1142.958298
İzoramnetin -3	-1143.170468	-1142.537119	-1142.701834	-1142.958298
Ramnetin -3'	-1143.181340	-1142.541700	-1142.704375	-1142.967201
Ramnetin -4'	-1143.181340	-1142.551975	-1142.719667	-1142.967201
Ramnetin -5	-1143.181340	-1142.525308	-1142.703823	-1142.967201
Ramnetin -3	-1143.181340	-1142.547784	-1142.708459	-1142.967201
Mirisetin -3'	-1179.124968	-1178.484756	-1178.649171	-1178.910975
Mirisetin -4'	-1179.124968	-1178.502282	-1178.667459	-1178.910975
Mirisetin -5'	-1179.124968	-1178.489666	-1178.658204	-1178.910975
Mirisetin -7	-1179.124968	-1178.473503	-1178.661337	-1178.910975
Mirisetin -5	-1179.124968	-1178.468994	-1178.649060	-1178.910975
Mirisetin -3	-1179.124968	-1178.491454	-1178.653196	-1178.910975

3.3.3 OH radikali temizleme aktivitesi

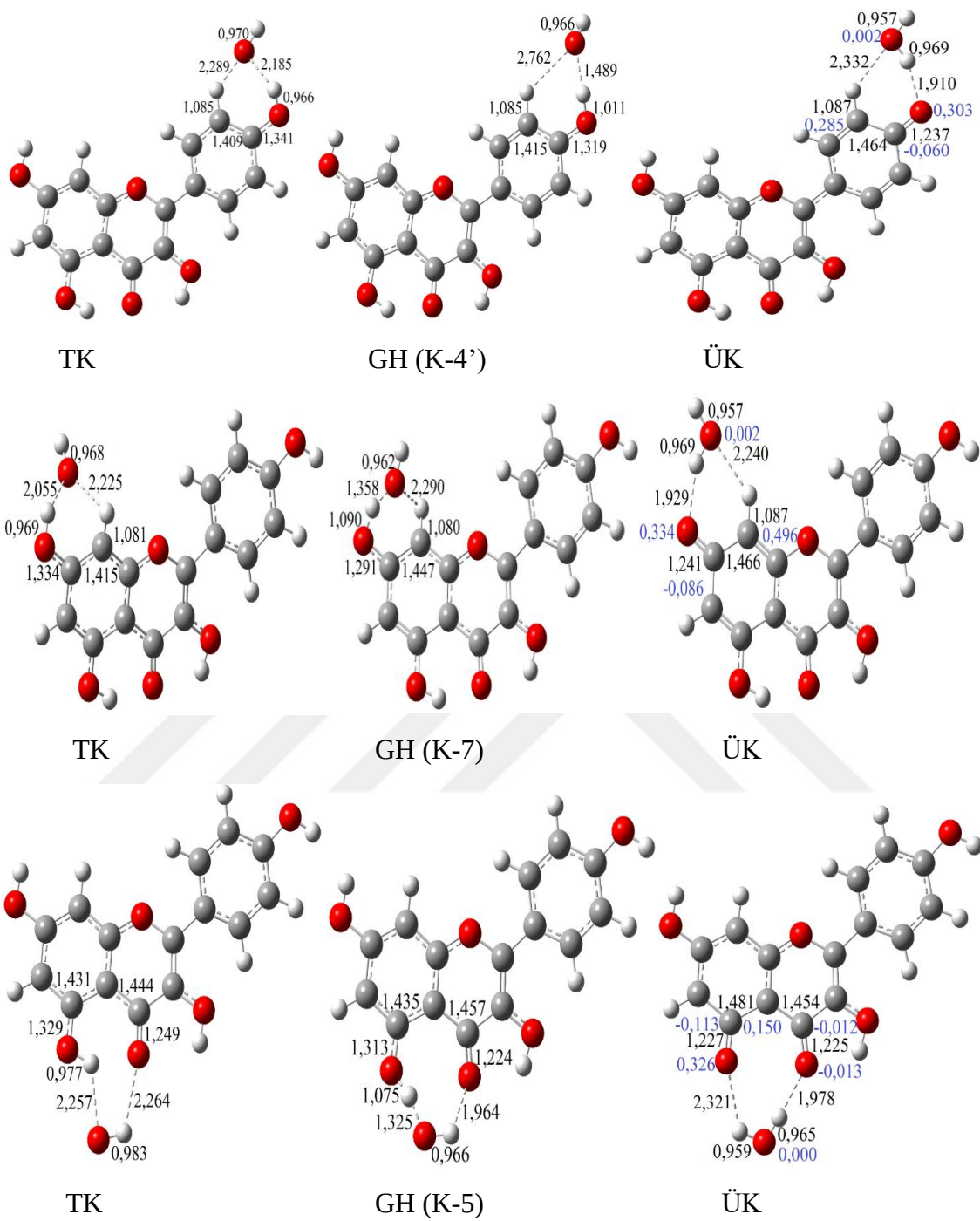
Çizelge 3.37 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz			
Referans molekül	Tepken	Geçiş hali	Ürün
Kemferol -4'+OH	-1104.138514	-1104.137628	-1104.194006
Kemferol -7+OH	-1104.141197	-1104.136640	-1104.184070
Kemferol -5+OH	-1104.142170	-1104.119689	-1104.169794
Kemferol -3+OH	-1104.142246	-1104.139367	-1104.194778
İzoramnetin -4'+OH	-1218.594900	-1218.596937	-1218.655445
İzoramnetin -7+OH	-1218.595288	-1218.591000	-1218.639255
İzoramnetin -5+OH	-1218.592286	-1218.573406	-1218.623480
İzoramnetin -3+OH	-1218.592117	-1218.591022	-1218.649398
Ramnetin -3'+OH	-1218.599992	-1218.596404	-1218.648793
Ramnetin -4'+OH	-1218.600595	-1218.598194	-1218.672057
Ramnetin -5+OH	-1218.599078	-1218.580871	-1218.631281
Ramnetin -3+OH	-1218.598866	-1218.599882	-1218.656087
Mirisetin -3'+OH	-1254.565617	-1254.562197	-1254.612364
Mirisetin -4'+OH	-1254.564907	-1254.566167	-1254.643111
Mirisetin -5'+OH	-1254.569419	-1254.564903	-1254.622832
Mirisetin -7+OH	-1254.566617	-1254.563312	-1254.608870
Mirisetin -5+OH	-1254.568444	-1254.546223	-1254.596330
Mirisetin -3+OH	-1254.568419	-1254.565767	-1254.620902

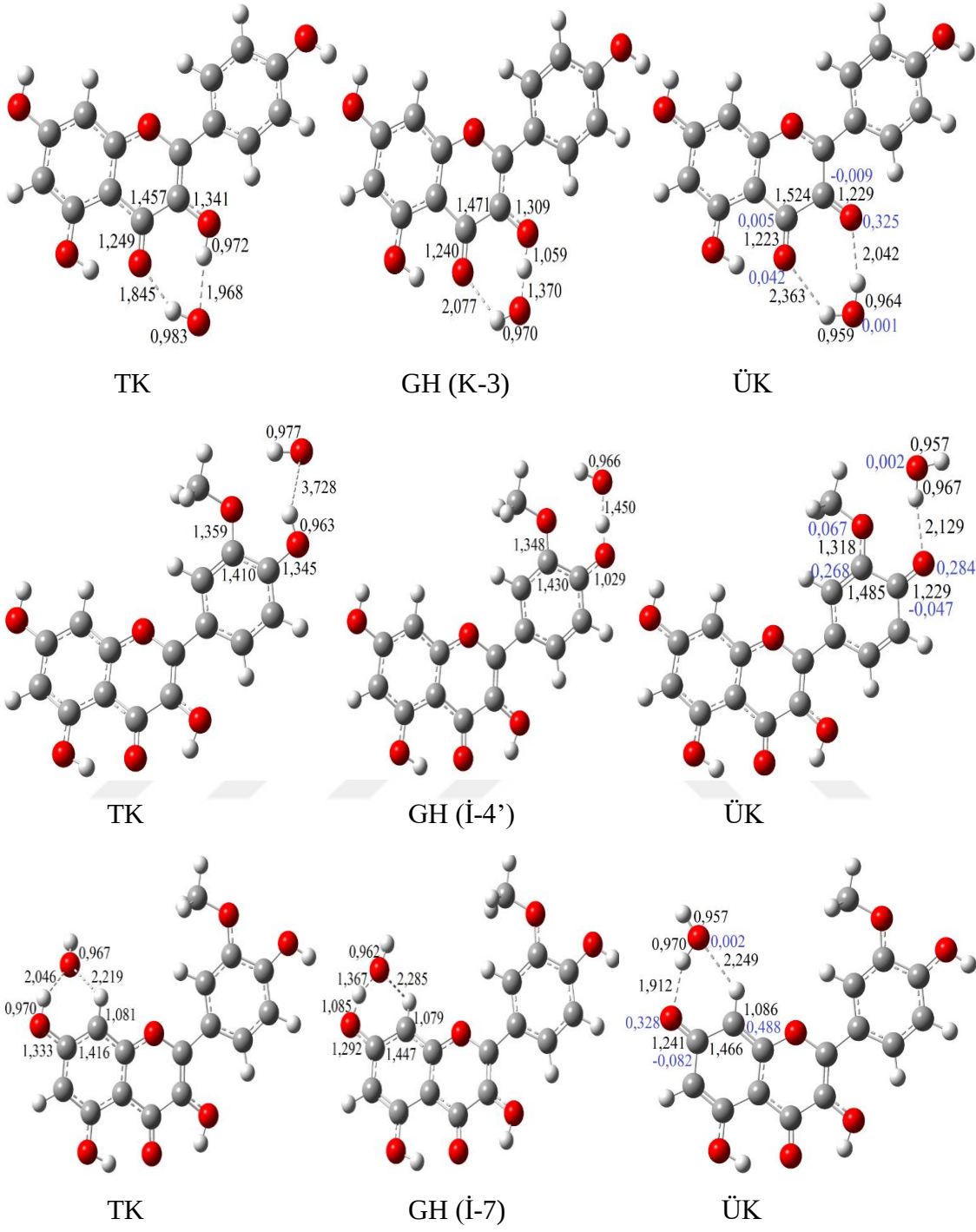
Çizelge 3.38 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

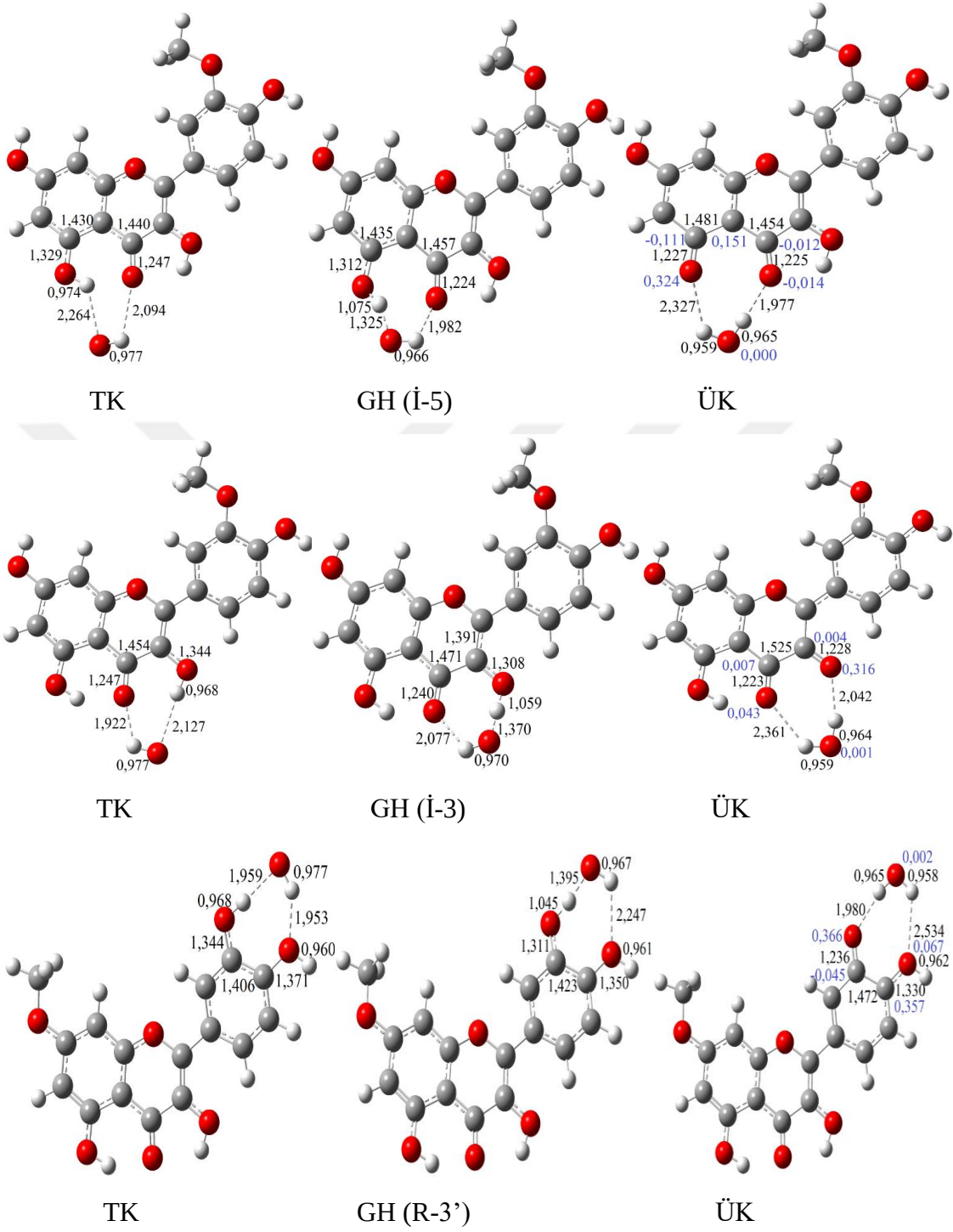
Flavonoller	HAT		SET-PT				SPLET			
	ΔH_{BDE}		ΔH_{IP}		ΔH_{PDE}		ΔH_{PA}		ΔH_{ETE}	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Kemferol -4'+OH	-32,24	-34,91	134,94	18,05	-167,18	-52,96	-64,27	-26,25	32,03	-8,66
Kemferol -7+OH	-26,43	-28,94	134,94	18,05	-161,37	-46,99	-64,93	-28,89	38,51	-0,05
Kemferol -5+OH	-17,23	-25,40	134,94	18,05	-152,17	-43,45	-50,56	-21,32	33,33	-4,08
Kemferol -3+OH	-33,00	-39,56	134,94	18,05	-167,94	-57,61	-55,54	-23,5	22,54	-16,06
İzoramnetin -4'+OH	-40,50	-40,49	130,53	16,72	-171,03	-57,22	-69,27	-29,26	28,77	-11,24
İzoramnetin -7+OH	-26,62	-28,85	130,53	16,72	-157,15	-45,57	-65,07	-28,97	38,45	0,12
İzoramnetin -5+OH	-19,22	-24,86	130,53	16,72	-149,75	-41,59	-50,47	-21,02	31,26	-3,84
İzoramnetin -3+OH	-34,04	-39,37	130,53	16,72	-164,58	-56,09	-55,91	-25,37	21,87	-13,99
Ramnetin -3'+OH	-31,05	-35,42	131,82	17,48	-162,87	-52,90	-51,13	-20,36	20,08	-15,06
Ramnetin -4'+OH	-41,83	-41,81	131,82	17,48	-173,65	-59,29	-71,66	-30,51	29,83	-11,30
Ramnetin -5+OH	-17,72	-25,23	131,82	17,48	-149,54	-42,71	-49,01	-20,5	31,29	-4,74
Ramnetin -3+OH	-33,49	-39,40	131,82	17,48	-165,31	-56,88	-56,16	-24,31	22,67	-15,10
Mirisetin -3'+OH	-29,70	-34,93	132,92	17,14	-162,62	-52,07	-51,95	-21,99	22,25	-12,94
Mirisetin -4'+OH	-45,57	-46,09	132,92	17,14	-178,49	-63,23	-75,82	-33,19	30,26	-12,90
Mirisetin -5'+OH	-36,65	-38,26	132,92	17,14	-169,57	-55,40	-64,89	-27,28	28,24	-10,99
Mirisetin -7+OH	-26,21	-28,95	132,92	17,14	-159,13	-46,09	-66,2	-29,37	39,99	0,42
Mirisetin -5+OH	-18,05	-25,58	132,92	17,14	-150,97	-42,73	-52,19	-21,74	34,14	-3,84
Mirisetin -3+OH	-34,19	-39,46	132,92	17,14	-167,11	-56,59	-58,95	-24,67	24,77	-14,79

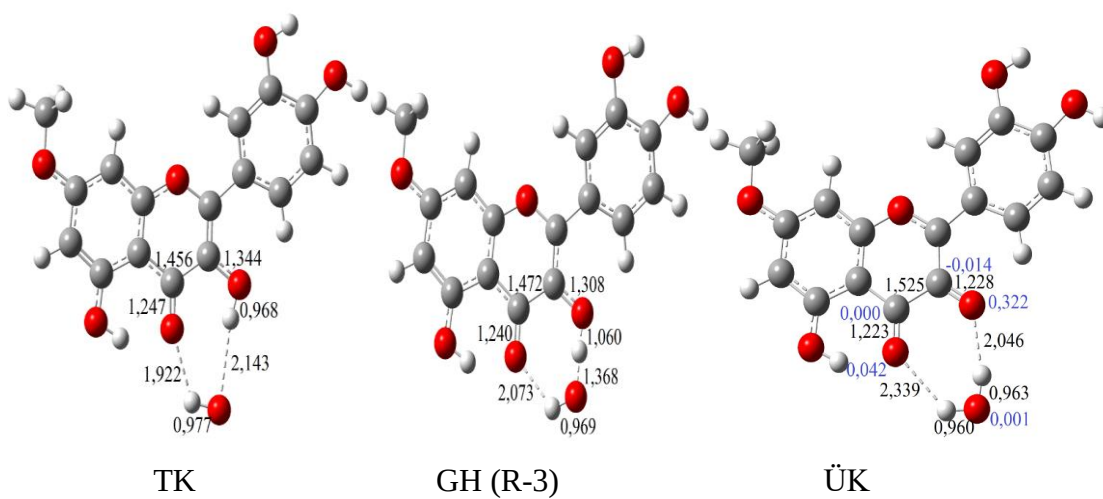
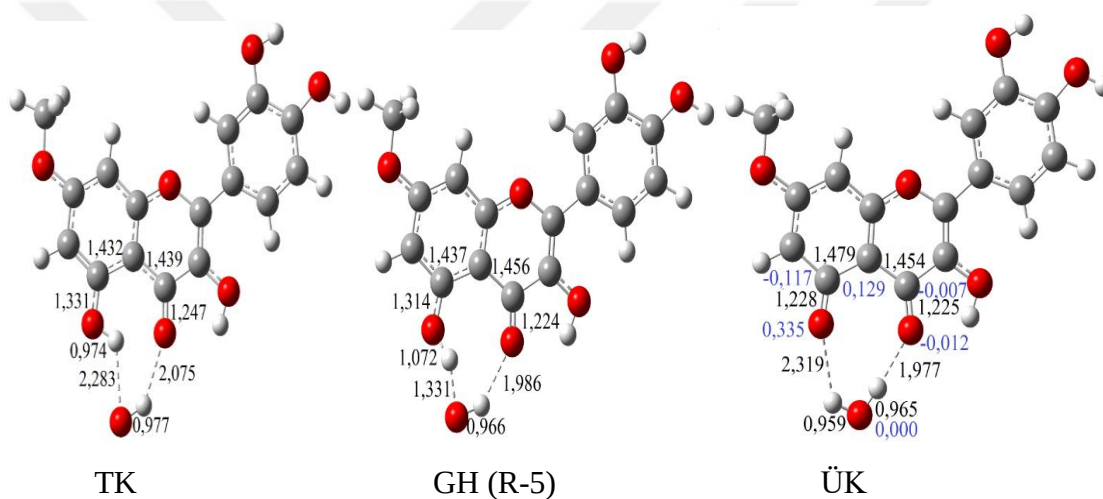
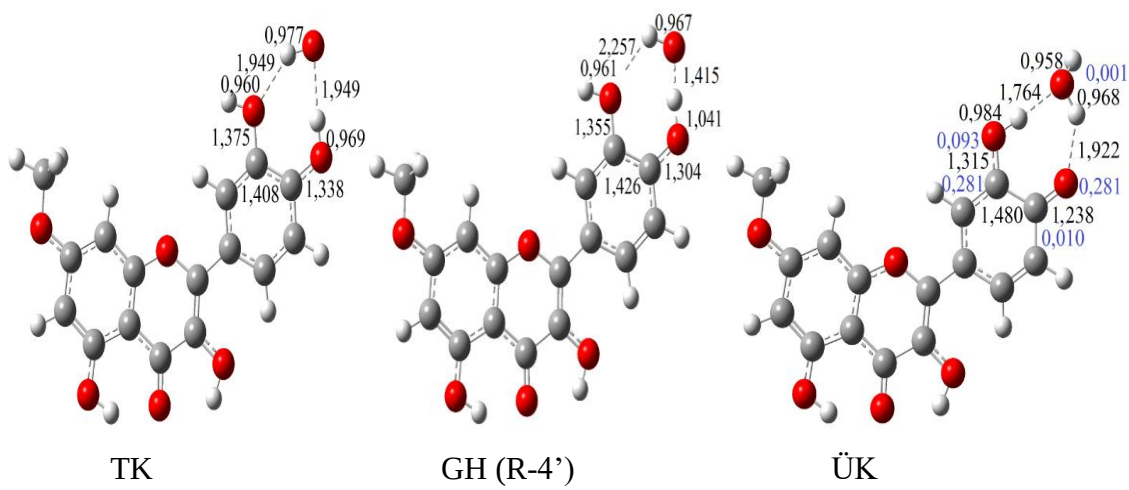
3.3.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

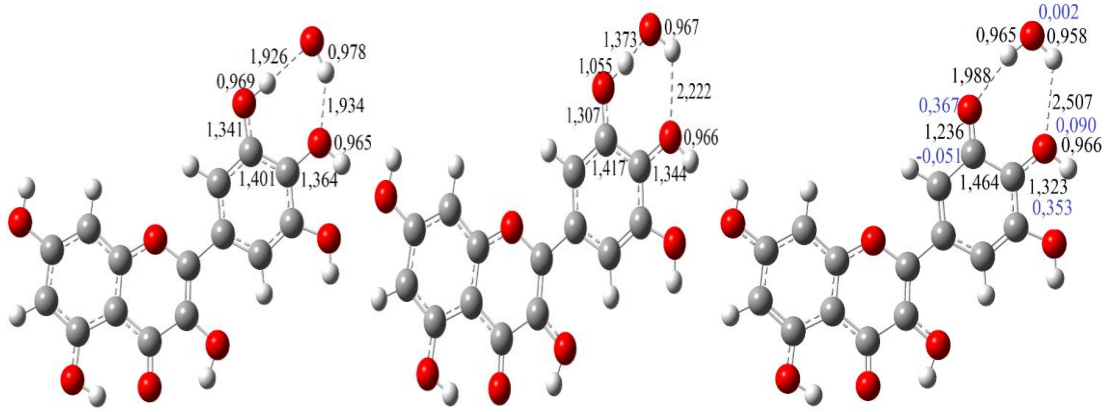


Şekil 3.34 devamı





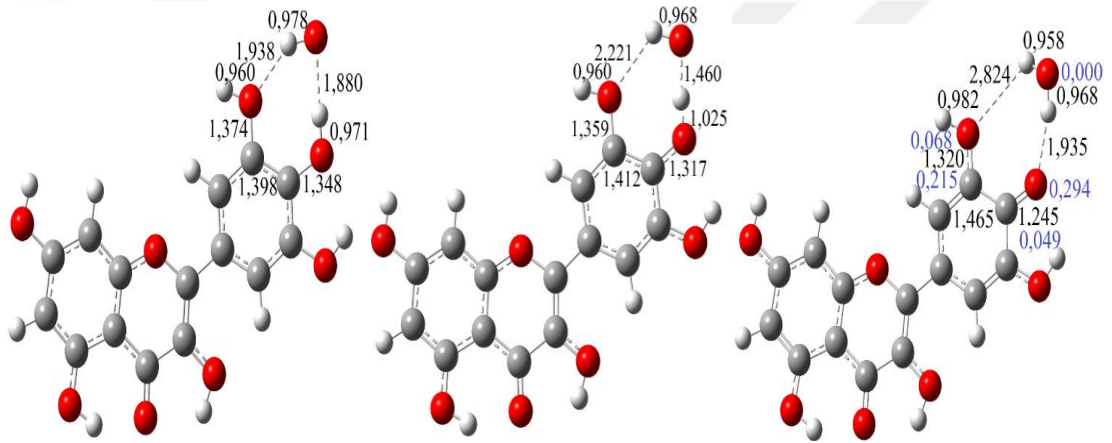




TK

GH (M-3')

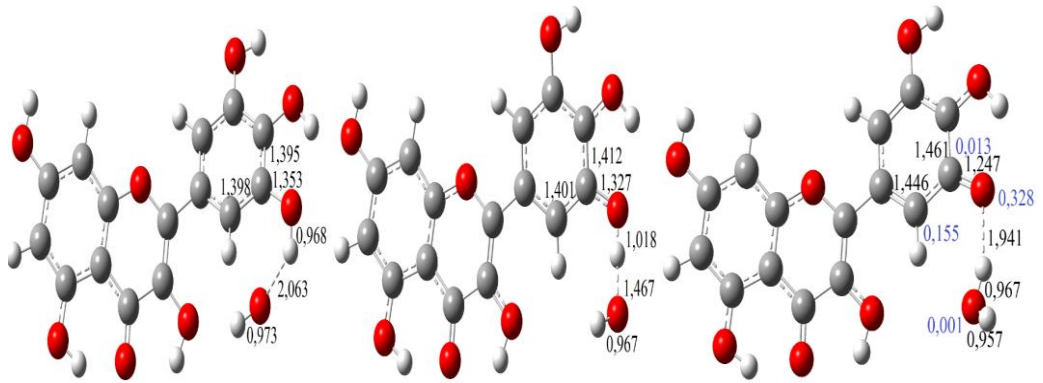
ÜK



TK

GH (M-4')

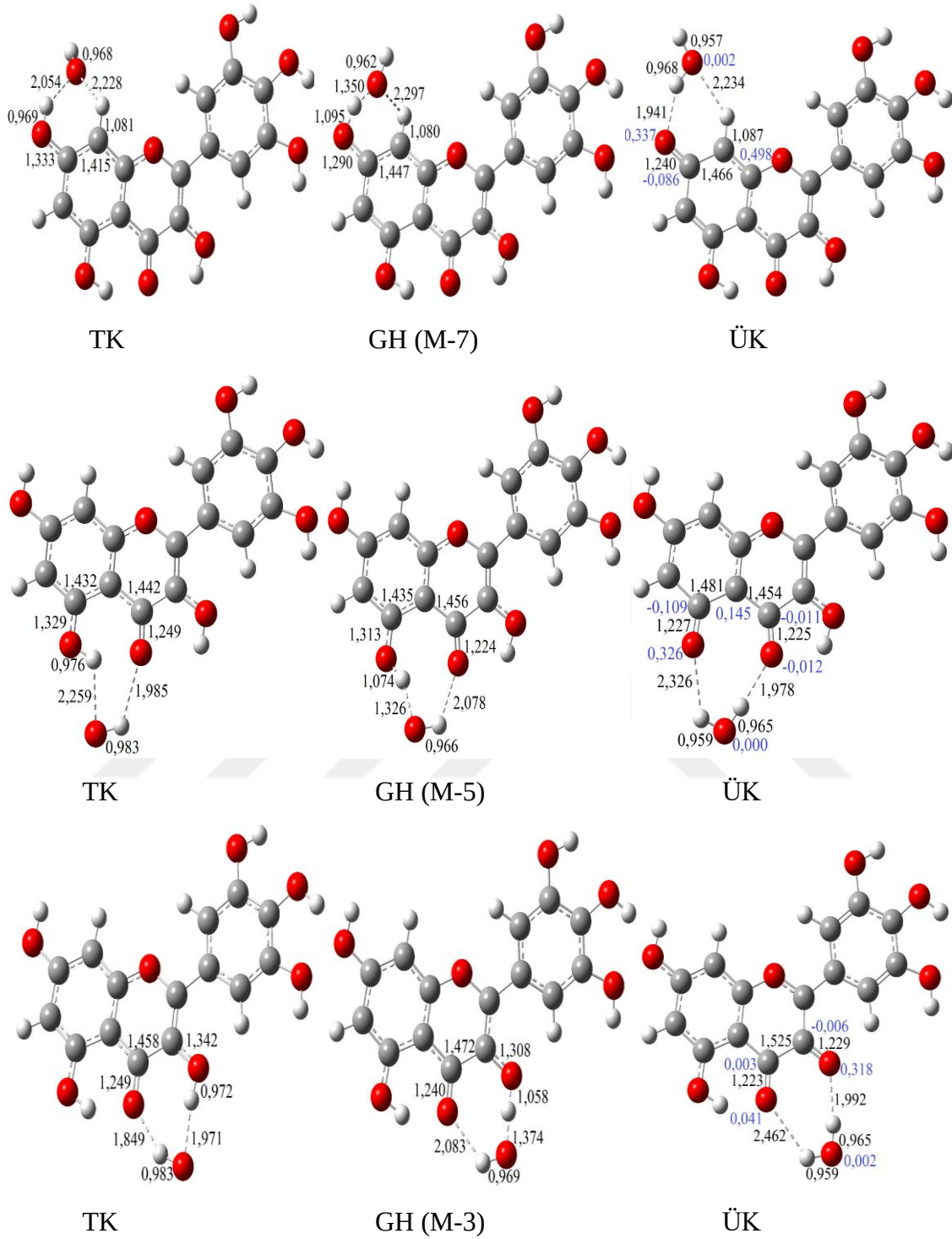
ÜK



TK

GH (M-5')

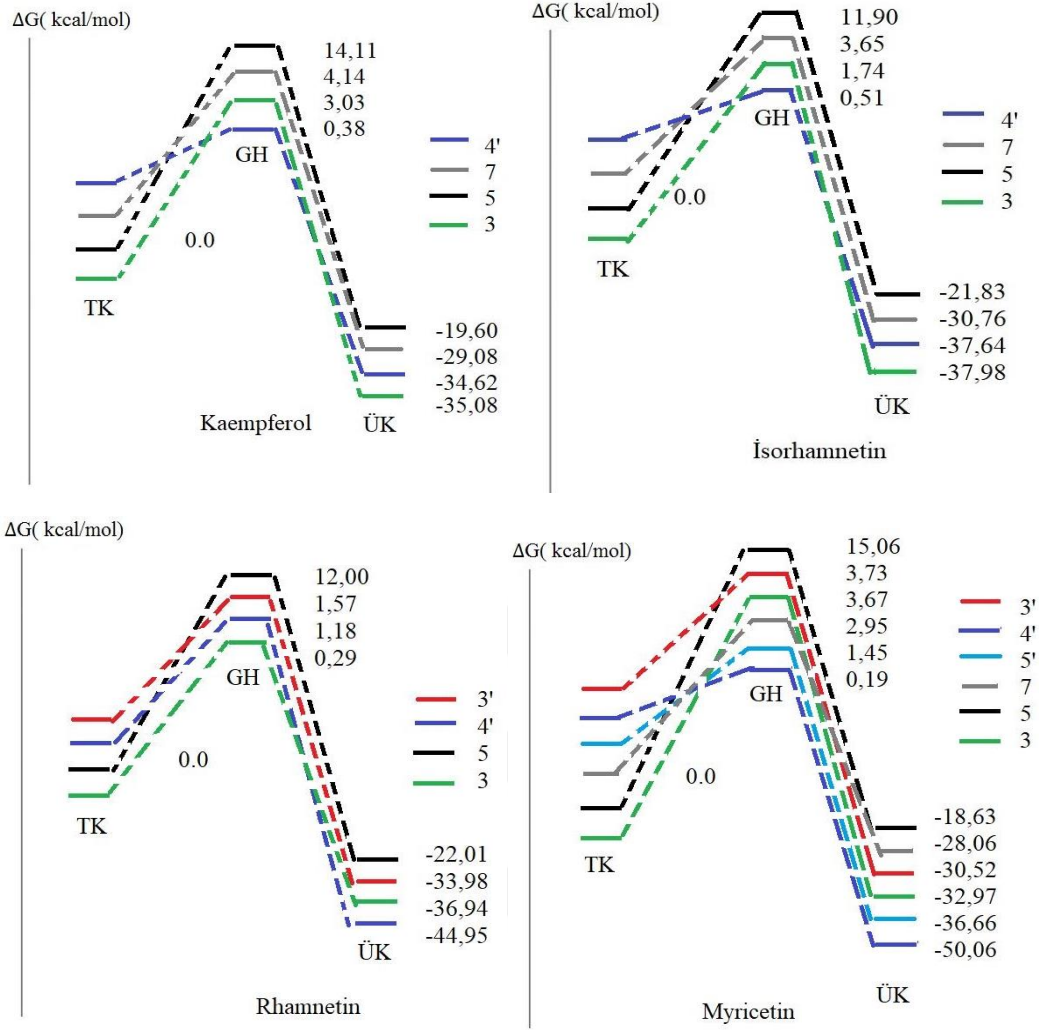
ÜK



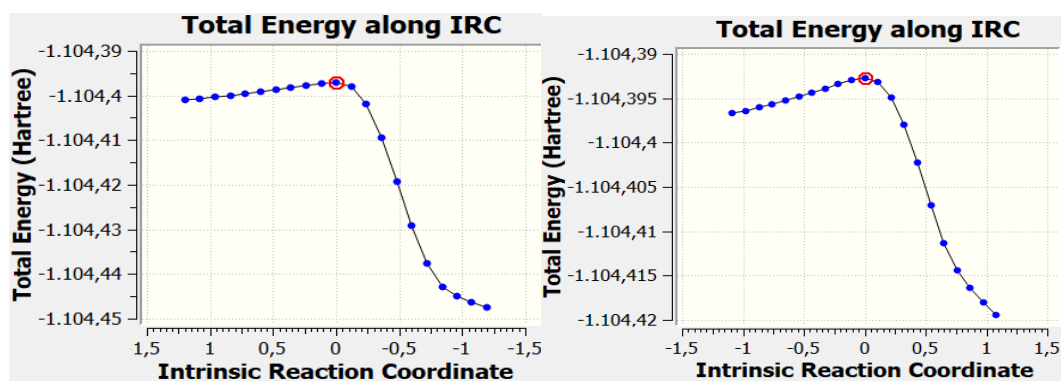
Şekil 3.34 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonollerin •OH ile tepkimeleri için Tepken Kompleksi (TK), Geçiş Hali (GH) ve Ürün Kompleksi (ÜK)'nin optimize edilmiş geometrileri (gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).

Çizelge 3.39 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonoller	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	$k(dm^3/mol.s)$
Kemferol -4'+OH	-34,62	-34,82	-1104,207887	0,38	$6,2080 \times 10^{12}$
Kemferol -7+OH	-29,08	-26,9	-1104,209713	4,14	$6,1990 \times 10^{12}$
Kemferol -5+OH	-19,6	-17,33	-1104,211596	14,11	$6,1741 \times 10^{12}$
Kemferol -3+OH	-35,08	-32,96	-1104,211647	3,03	$6,2018 \times 10^{12}$
İzoramnetin -4'+OH	-37,64	-37,99	-1218,67209	0,51	$6,2077 \times 10^{12}$
İzoramnetin -7+OH	-30,76	-27,59	-1218,669252	3,65	$6,2002 \times 10^{12}$
İzoramnetin -5+OH	-21,83	-19,57	-1218,667244	11,90	$6,1796 \times 10^{12}$
İzoramnetin -3+OH	-37,98	-35,94	-1218,667166	1,74	$6,2050 \times 10^{12}$
Ramnetin -3'+OH	-33,98	-30,62	-1218,673501	1,57	$6,2055 \times 10^{12}$
Ramnetin -4'+OH	-44,95	-44,84	-1218,675255	1,18	$6,2064 \times 10^{12}$
Ramnetin -5+OH	-22,01	-20,21	-1218,674518	12,00	$6,1794 \times 10^{12}$
Ramnetin -3+OH	-36,94	-35,91	-1218,673708	0,29	$6,2087 \times 10^{12}$
Mirisetin -3'+OH	-30,52	-29,33	-1254,641224	3,73	$6,2000 \times 10^{12}$
Mirisetin -4'+OH	-50,04	-49,07	-1254,636796	0,19	$6,2099 \times 10^{12}$
Mirisetin -5'+OH	-36,66	-33,52	-1254,640847	1,45	$6,2058 \times 10^{12}$
Mirisetin -7+OH	-28,06	-26,51	-1254,640724	2,95	$6,2020 \times 10^{12}$
Mirisetin -5+OH	-18,63	-17,5	-1254,644046	15,06	$6,1718 \times 10^{12}$
Mirisetin -3+OH	-32,97	-32,93	-1254,644686	3,67	$6,2002 \times 10^{12}$

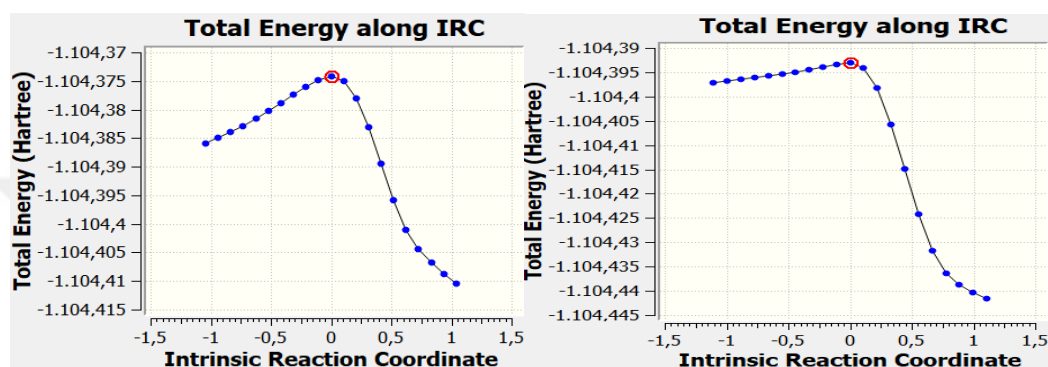


Şekil 3.35 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.



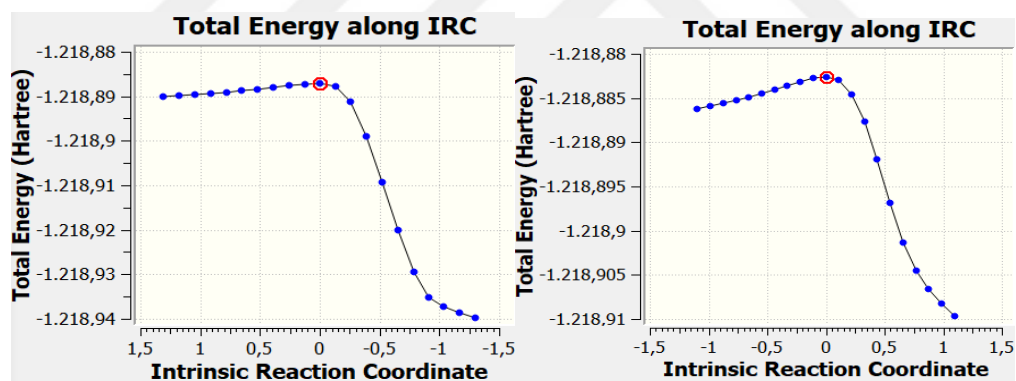
K-4'

K-7



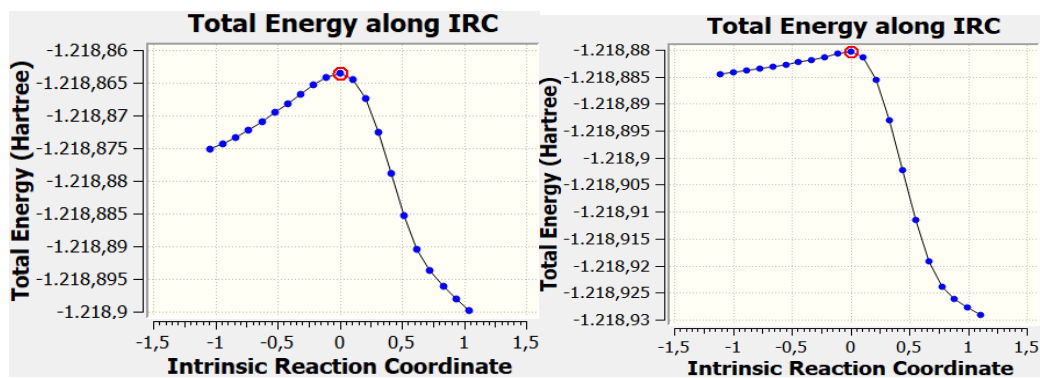
K-5

K-3



I-4'

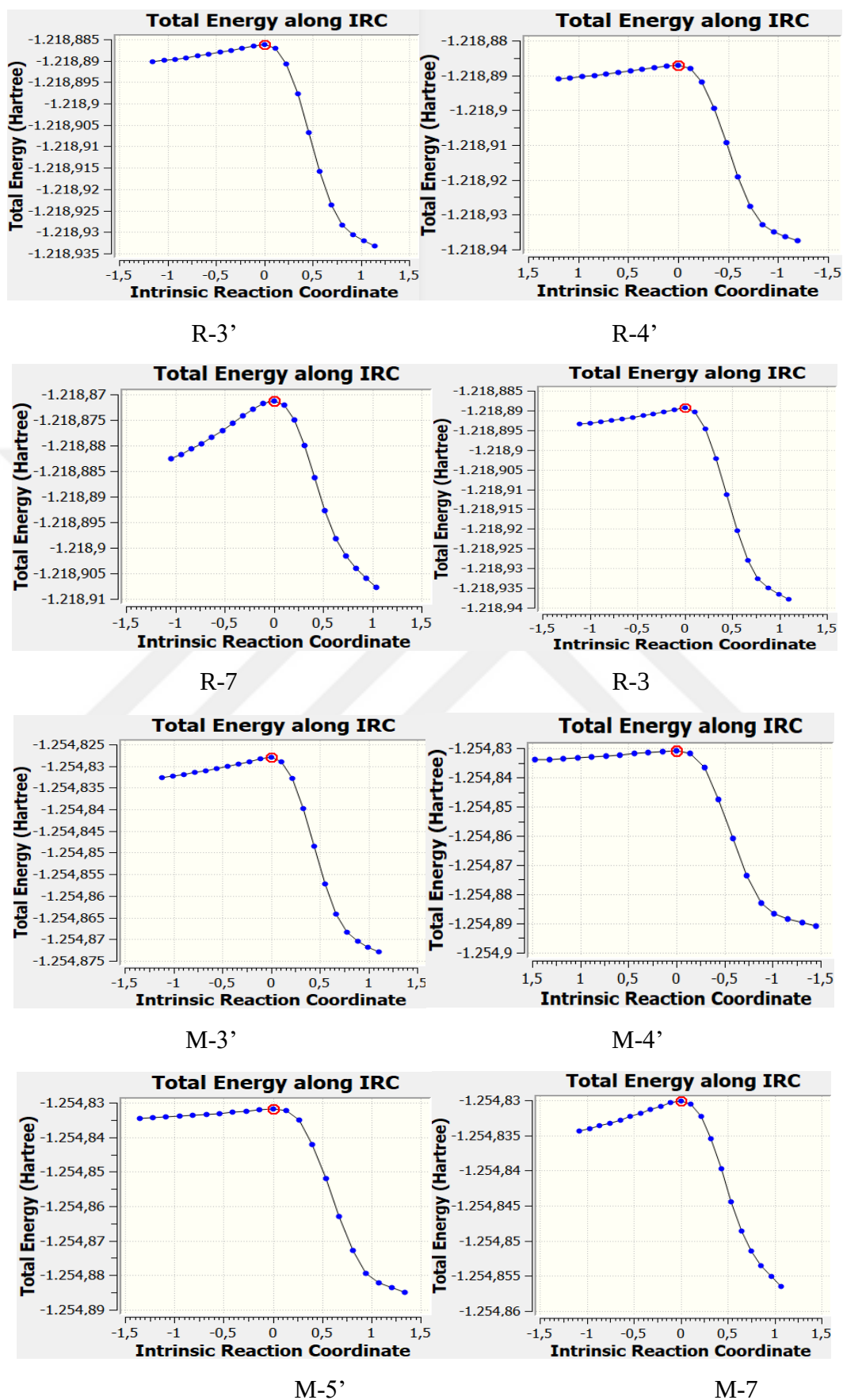
I-7

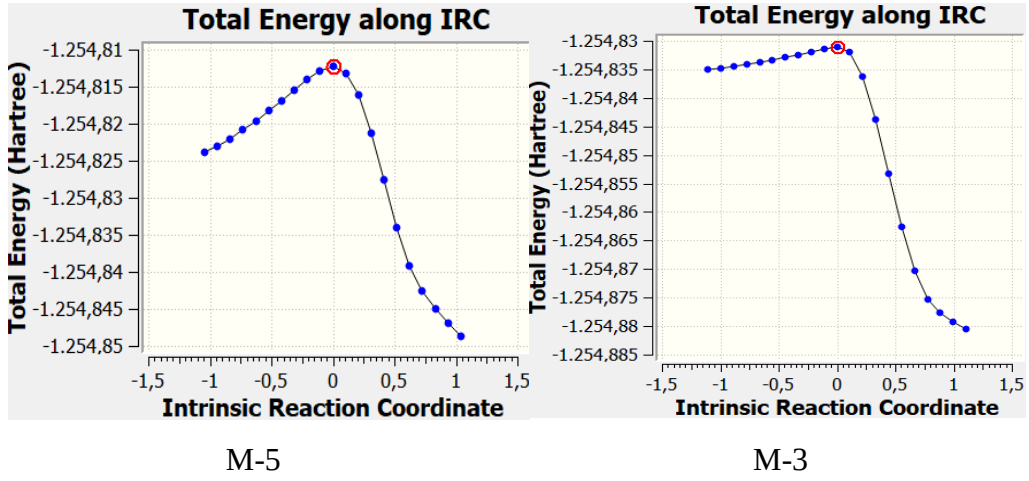


I-5

I-3

Şekil 3.36 devamı





Şekil 3.36 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri

3.3.3.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)

Çizelge 3.40 298 K'de gaz fazında Kemferol 'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonoller	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
Kemferol -C-1'+OH	-6,49	-9,64	-1104,205832	7,36	6,1906 x10 ¹²
Kemferol -C-2'+OH	-14,42	-17,29	-1104,205825	4,63	6,1978 x10 ¹²
Kemferol -C-3'+OH	-13,67	-14,64	-1104,203586	2,66	6,2027 x10 ¹²
Kemferol -C-4'+OH	-17,67	-21,92	-1104,207477	4,68	6,1977 x10 ¹²
Kemferol -C-5'+OH	-14,32	-16,19	-1104,207042	2,69	6,2026 x10 ¹²
Kemferol -C-6'+OH	-13,73	-18,00	-1104,206577	5,05	6,1967 x10 ¹²
Kemferol -C-2+OH	-27,11	-29,31	-1104,208675	2,21	6,2038 x10 ¹²
Kemferol -C-3+OH	-22,70	-24,79	-1104,208715	1,29	6,2062 x10 ¹²
Kemferol -C-5+OH	-9,60	-12,12	-1104,207002	9,11	6,1866 x10 ¹²
Kemferol -C-6+OH	-11,98	-14,18	-1104,206679	8,88	6,1872 x10 ¹²
Kemferol -C-7+OH	-10,53	-12,53	-1104,206675	7,46	6,1907 x10 ¹²
Kemferol -C-8+OH	-12,81	-14,43	-1104,210023	3,41	6,2008 x10 ¹²
Kemferol -C-9+OH	-8,23	-11,08	1104,205852	6,97	6,1919 x10 ¹²
Kemferol -C-10+OH	0,32	-2,41	-1104,205852	9,22	6,1863 x10 ¹²

Çizelge 3.41 298 K'de gaz fazında İzoramnetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

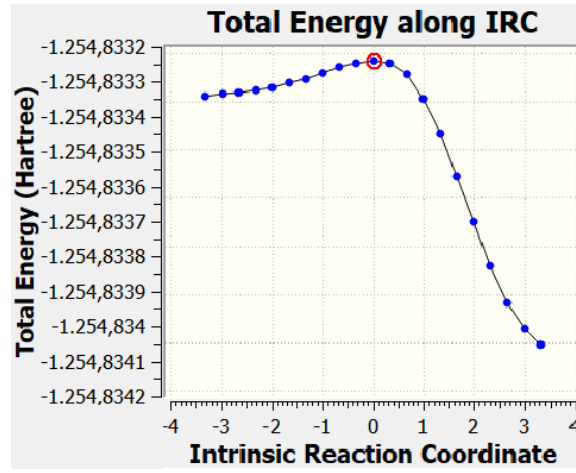
Flavonoller	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	k(dm ³ /mol.s)
İzoramnetin -C-1'+OH	-6,25	-7,87	-1218,664197	5,15	6,1961 x10 ¹²
İzoramnetin -C-2'+OH	-15,27	-17,66	-1218,665166	3,26	6,2012 x10 ¹²
İzoramnetin -C-3'+OH	-15,77	-17,94	-1218,664354	2,89	6,2021 x10 ¹²
İzoramnetin -C-4'+OH	-22,42	-25,29	-1218,664321	0,41	6,2084 x10 ¹²
İzoramnetin -C-5'+OH	-14,27	-16,15	-1218,665731	2,18	6,2039 x10 ¹²
İzoramnetin -C-6'+OH	-16,00	-20,01	-1218,664135	1,80	6,2049 x10 ¹²
İzoramnetin -C-2+OH	-34,35	-35,80	-1218,665123	2,08	6,2042 x10 ¹²
İzoramnetin -C-3+OH	-23,97	-25,40	-1218,665113	0,26	6,2087 x10 ¹²
İzoramnetin -C-5+OH	-9,47	-12,11	-1218,651782	7,85	6,1897 x10 ¹²
İzoramnetin -C-6+OH	-11,13	-13,76	-1218,654897	6,05	6,1942 x10 ¹²
İzoramnetin -C-7+OH	-9,97	-11,80	-1218,654667	6,22	6,1938 x10 ¹²
İzoramnetin -C-8+OH	-12,71	14,43	-1218,658945	5,59	6,1954 x10 ¹²
İzoramnetin -C-9+OH	-7,75	-10,88	1421218,655117	5,75	6,1950 x10 ¹²
İzoramnetin -C-10+OH	0,57	-2,22	-1218,649587	9,22	6,1863 x10 ¹²

Çizelge 3.42 298 K'de gaz fazında Ramnetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonoller	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	$k(\text{ dm}^3/\text{mol.s})$
Ramnetin -C-1'+OH	-5,35	-8,91	-1218,673453	8,82	$6,1869 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-2'+OH	-15,41	-18,74	-1218,673435	1,20	$6,2064 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-3'+OH	-15,71	-16,60	-1218,670747	2,44	$6,2033 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-4'+OH	-21,62	-21,14	-1218,675957	1,94	$6,2045 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-5'+OH	-12,62	-15,02	-1218,674719	3,93	$6,1995 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-6'+OH	-17,63	-20,84	-1218,671796	2,22	$6,2038 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-2+OH	-27,55	-29,62	-1218,674568	3,38	$6,2009 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-3+OH	-23,33	-25,11	-1218,674557	1,31	$6,2061 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-5+OH	-10,72	-11,02	-1218,671517	7,48	$6,1907 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-6+OH	-12,86	-15,09	-1218,673911	2,66	$6,2027 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-7+OH	-9,14	-11,12	-1218,67373	1,07	$6,2067 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-8+OH	-12,24	-14,57	-1218,672249	1,63	$6,2053 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-9+OH	-8,21	-11,39	-1218,673317	2,29	$6,2036 \times 10^{12}$
Ramnetin -C-10+OH	0,91	-2,28	-1218,673297	5,70	$6,1951 \times 10^{12}$

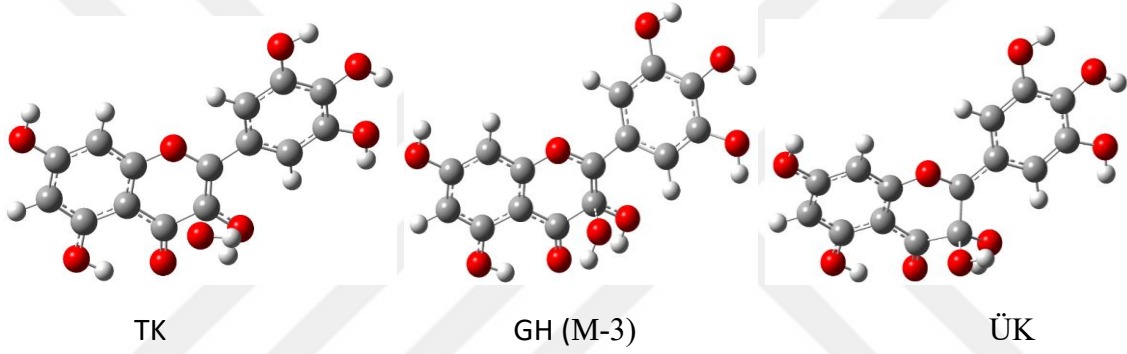
Çizelge 3.43 298 K'de gaz fazında Mirisetin'in •OH ile tüm olası RAF tepkimelerinin Gibbs serbest enerjisi enerjileri (ΔG), tepkime entalpileri (ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}), aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{TK}$) ve hız sabitleri (k) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonoller	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	$k(\text{ dm}^3/\text{mol.s})$
Mirisetin -C-1'+OH	-6,38	-9,64	-1254,637458	7,85	$6,1894 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-2'+OH	-16,32	-19,63	-1254,637468	1,28	$6,2062 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-3'+OH	-15,55	-16,34	-1254,633834	2,23	$6,2038 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-4'+OH	-23,31	-22,03	-1254,637241	1,83	$6,2048 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-5'+OH	-15,44	-16,64	-1254,637862	1,99	$6,2044 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-6'+OH	-16,41	-17,00	-1254,640849	2,43	$6,2033 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-2+OH	-28,25	-29,84	-1254,637918	2,83	$6,2023 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-3+OH	-24,56	-26,14	-1254,637913	1,27	$6,2062 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-5+OH	-10,01	-12,36	-1254,637793	9,04	$6,1868 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-6+OH	-11,25	-13,96	-1254,639074	4,23	$6,1988 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-7+OH	-9,84	-11,79	-1254,63908	2,50	$6,2031 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-8+OH	-13,34	-14,84	-1254,640736	2,19	$6,2039 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-9+OH	-7,48	-10,82	-1254,637921	3,19	$6,2014 \times 10^{12}$
Mirisetin -C-10+OH	1,38	-2,05	-1254,637916	9,73	$6,1850 \times 10^{12}$



M-3

Şekil 3.37 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait IRC grafiği



Şekil 3.38 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonollerin •OH ile RAF tepkimesi için en olası tepkime yollarından birine ait TK, GH ve ÜK'nin optimize edilmiş geometrileri

3.3.4 NO radikali temizleme aktivitesi

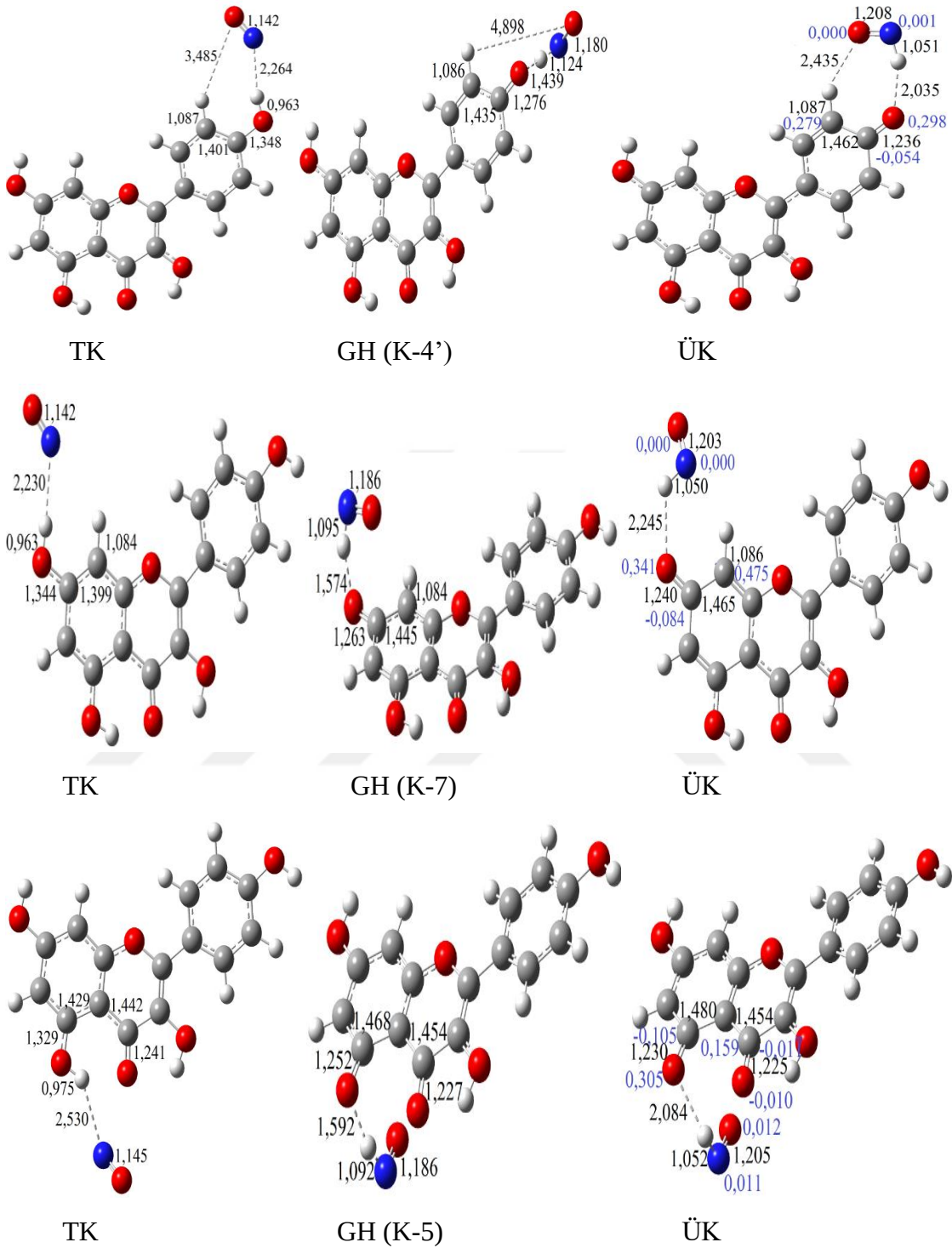
Çizelge 3.44 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimesine ait tepkenler, geçiş hali ve ürünlerin BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde hesaplanan entalpi değerleri (tüm enerji birimleri Hartree).

Gaz			
Referans molekül	Tepken	Geçiş hali	Ürün
Kemferol -4'+NO	-1158.278155	-1158.221815	-1158.226705
Kemferol -7+NO	-1158.278844	-1158.218542	-1158.214194
Kemferol -5+NO	-1158.277388	-1158.206761	-1158.205258
Kemferol -3+NO	-1158.278850	-1158.227388	-1158.229557
İzoramnetin -4'+NO	-1272.739545	-1272.682722	-1272.690305
İzoramnetin -7+NO	-1272.730371	-1272.666655	-1272.665646
İzoramnetin -5+NO	-1272.728834	-1272.658245	-1272.657076
İzoramnetin -3+NO	-1272.730576	-1272.679127	-1272.681845
Ramnetin -3'+NO	-1272.738133	-1272.685132	-1272.684882
Ramnetin -4'+NO	-1272.739132	-1272.681700	-1272.687889
Ramnetin -5+NO	-1272.738305	-1272.667012	-1272.666445
Ramnetin -3+NO	-1272.739214	-1272.688005	-1272.689881
Mirisetin -3'+NO	-1308.704109	-1308.649242	-1308.647063
Mirisetin -4'+NO	-1308.702830	-1308.652864	-1308.661470
Mirisetin -5'+NO	-1308.701641	-1308.642484	-1308.643596
Mirisetin -7+NO	-1308.704517	-1308.643997	-1308.639650
Mirisetin -5+NO	-1308.703645	-1308.632772	-1308.631611
Mirisetin -3+NO	-1308.704917	-1308.653876	-1308.654296

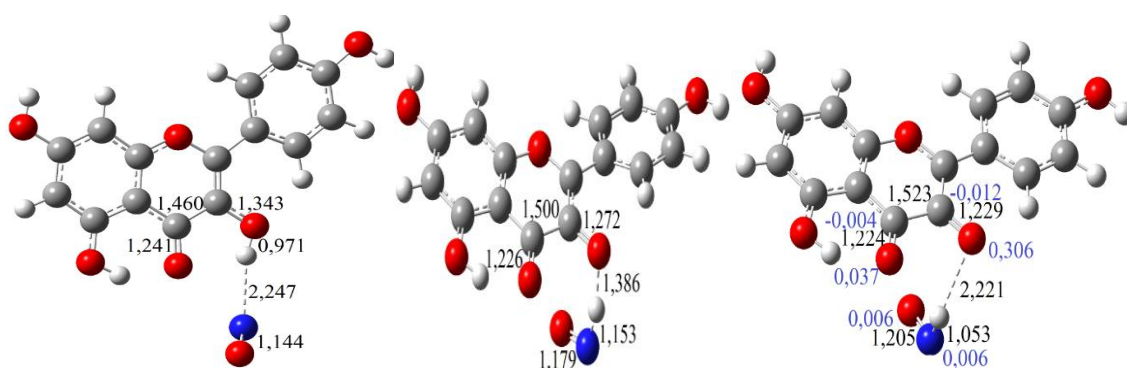
Çizelge 3.45 Gaz ve su fazında, çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimesinin BMK/6-311 +G(d,p) basis seti ile hesaplanan parametreleri (tüm enerji birimleri kcal/mol).

Flavonoller	HAT		SET-PT				SPLET			
	ΔH_{BDE}		ΔH_{IP}		ΔH_{PDE}		ΔH_{PA}		ΔH_{ETE}	
	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su	Gaz	Su
Kemferol -4'+NO	77,76	34,10	195,97	89,26	-118,21	-55,16	-15,30	-28,45	93,06	62,56
Kemferol -7+NO	83,57	40,07	195,97	89,26	-112,40	-49,19	-15,96	-31,09	99,53	71,16
Kemferol -5+NO	92,77	43,62	195,97	89,26	-103,20	-45,65	-1,59	-23,52	94,36	67,14
Kemferol -3+NO	77,00	29,46	195,97	89,26	-118,97	-59,81	-6,57	-25,70	83,57	55,16
İzoramnetin -4'+NO	69,50	28,52	191,56	87,94	-122,06	-59,42	-20,29	-31,46	89,79	59,98
İzoramnetin -7+NO	83,37	40,17	191,56	87,94	-108,18	-47,77	-16,10	-31,17	99,47	71,34
İzoramnetin -5+NO	90,78	44,15	191,56	87,94	-100,78	-43,79	-1,50	-23,22	92,28	67,37
İzoramnetin -3+NO	75,95	29,65	191,56	87,94	-115,61	-58,29	-6,94	-27,57	82,89	57,22
Ramnetin -3'+NO	78,94	33,6	192,84	88,69	-113,90	-55,10	-2,16	-22,56	81,10	56,16
Ramnetin -4'+NO	68,16	27,20	192,84	88,69	-124,68	-61,49	-22,69	-32,71	90,85	59,91
Ramnetin -5+NO	92,28	43,78	192,84	88,69	-100,56	-44,91	-0,04	-22,70	92,31	66,48
Ramnetin -3+NO	76,51	29,61	192,84	88,69	-116,33	-59,08	-7,19	-26,51	83,69	56,12
Mirisetin -3'+NO	80,30	34,09	193,94	88,36	-113,64	-54,27	-2,98	-24,19	83,28	58,28
Mirisetin -4'+NO	64,43	22,93	193,94	88,36	-129,51	-65,43	-26,85	-35,39	91,28	58,32
Mirisetin -5'+NO	73,35	30,75	193,94	88,36	-120,60	-57,61	-15,92	-29,48	89,27	60,23
Mirisetin -7+NO	83,78	40,07	193,94	88,36	-110,16	-48,29	-17,23	-31,57	101,01	71,64
Mirisetin -5+NO	91,95	43,43	193,94	88,36	-101,99	-44,93	-3,21	-23,94	95,16	67,37
Mirisetin -3+NO	75,81	29,56	193,94	88,36	-118,13	-58,8	-9,98	-26,87	85,79	56,43

3.3.4.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)



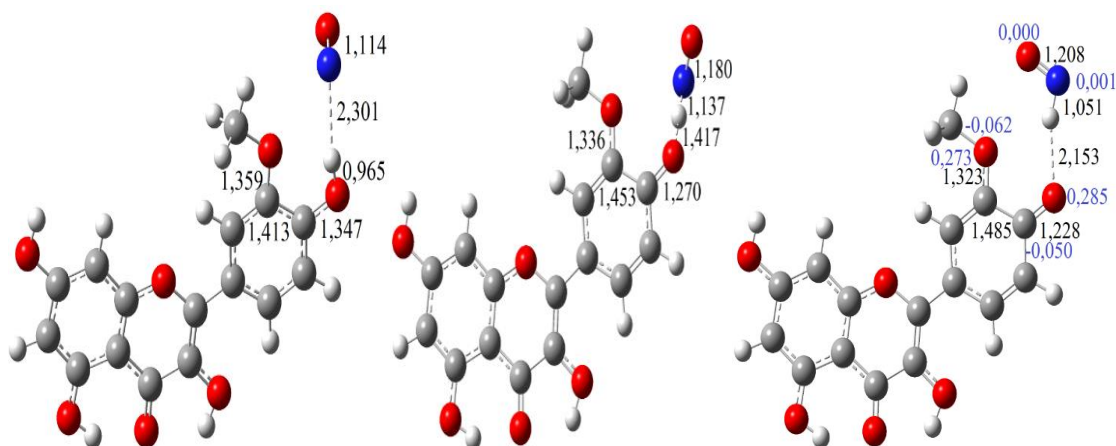
Şekil 3.39 devamı



TK

GH (K-3)

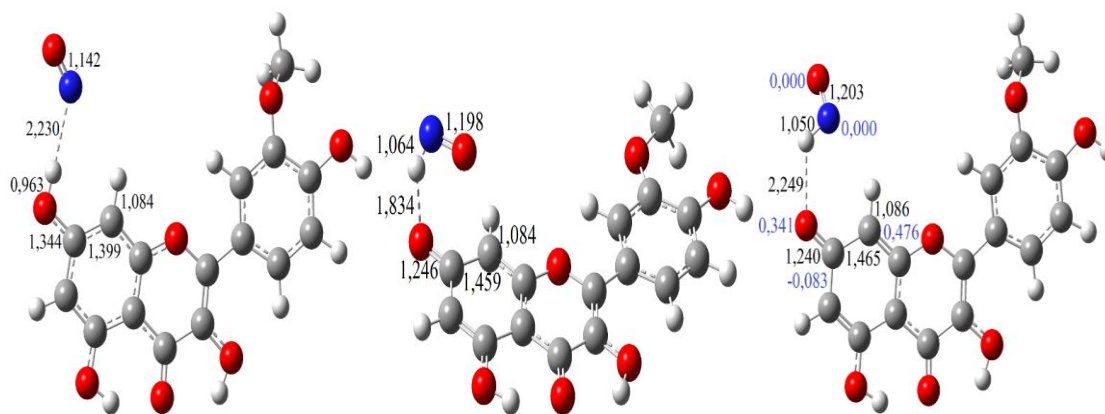
ÜK



TK

GH (İ-4')

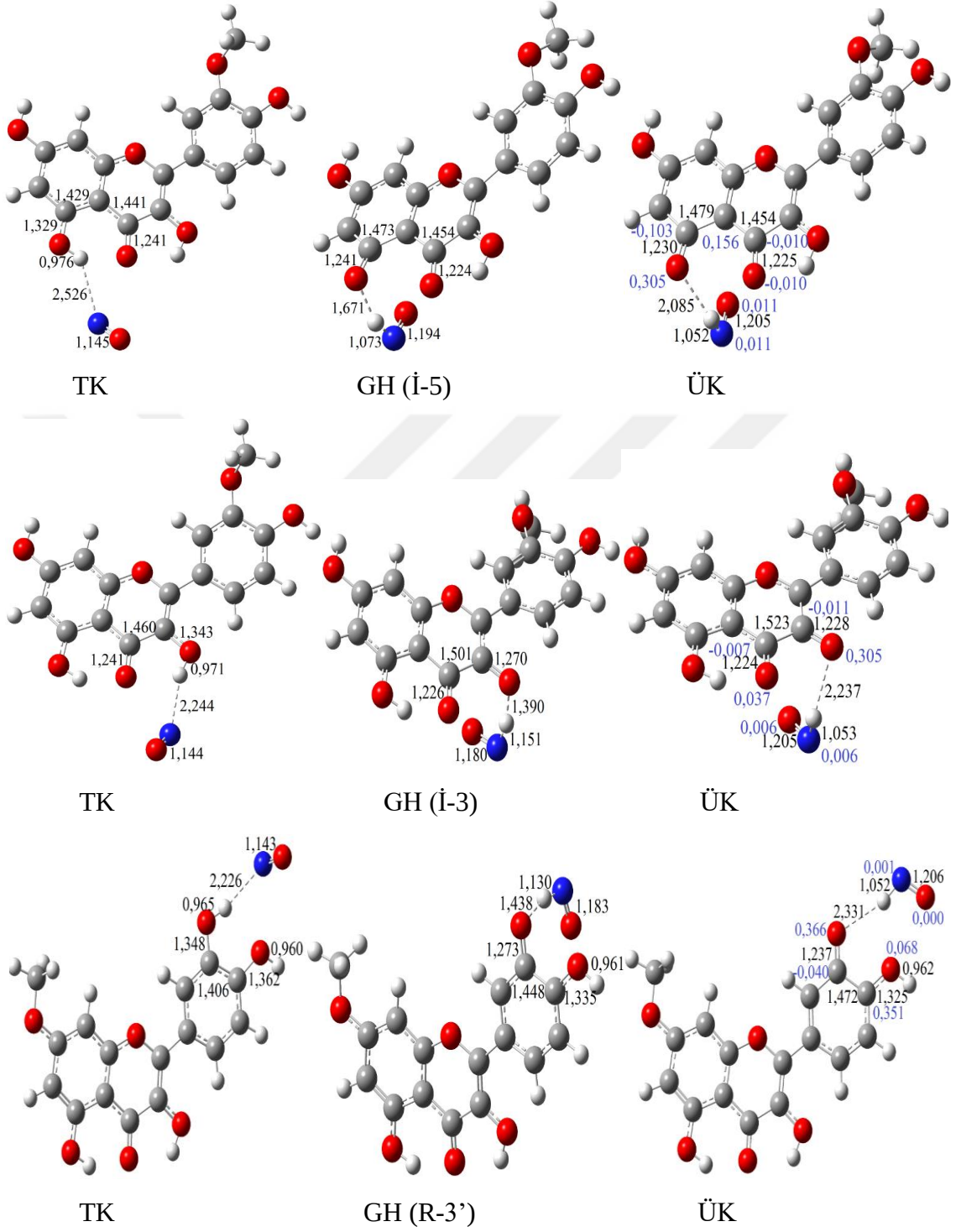
ÜK



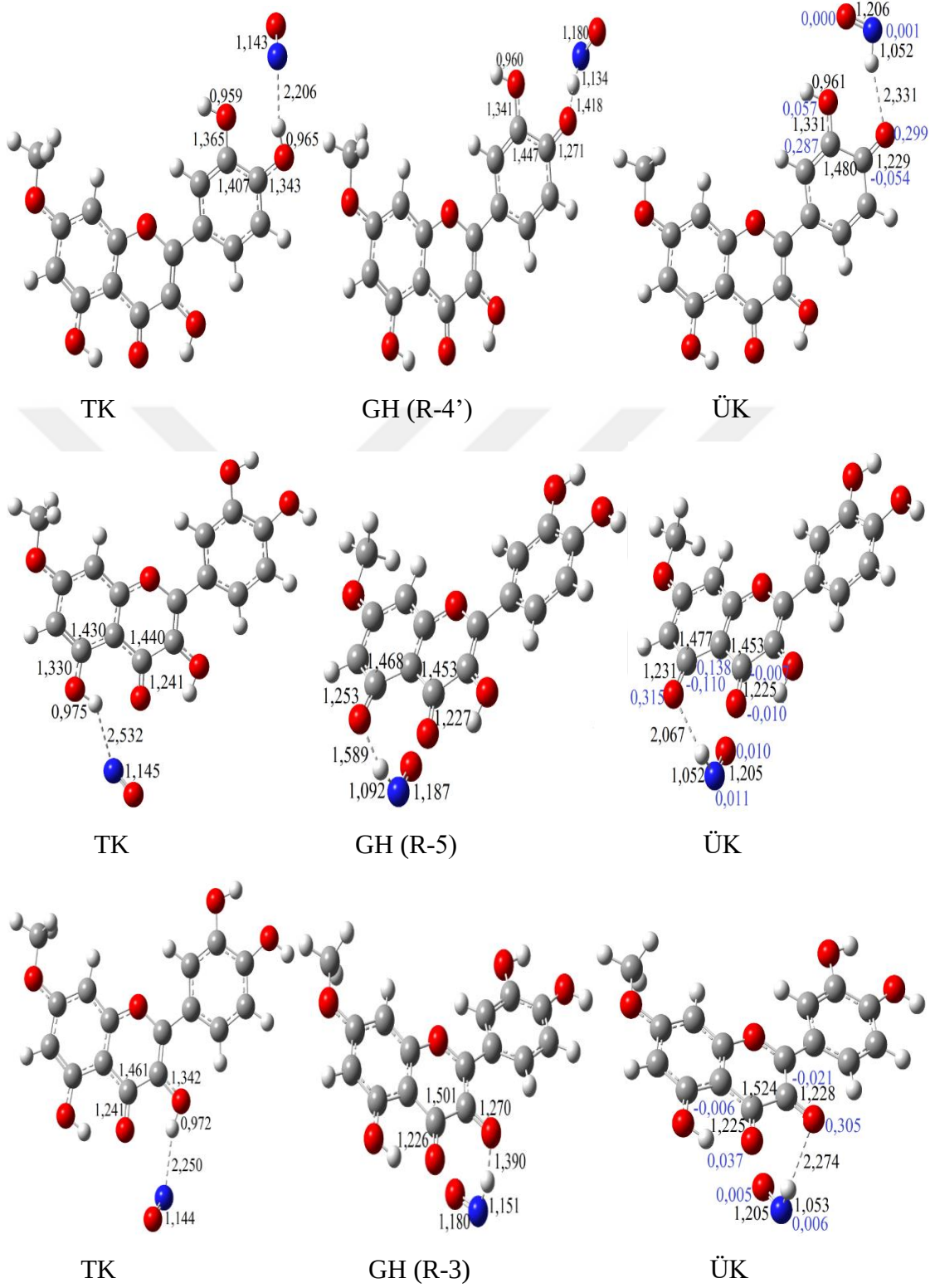
TK

GH (İ-7)

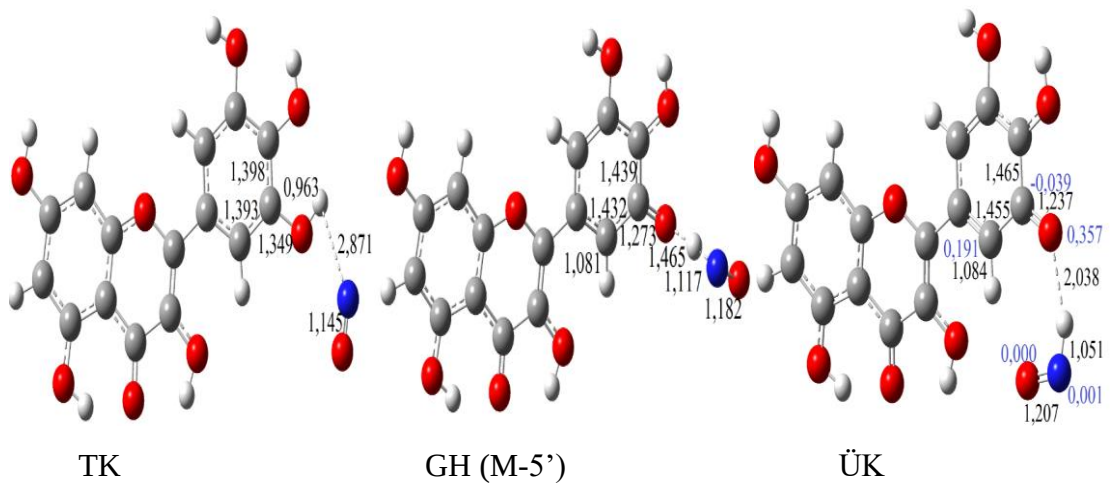
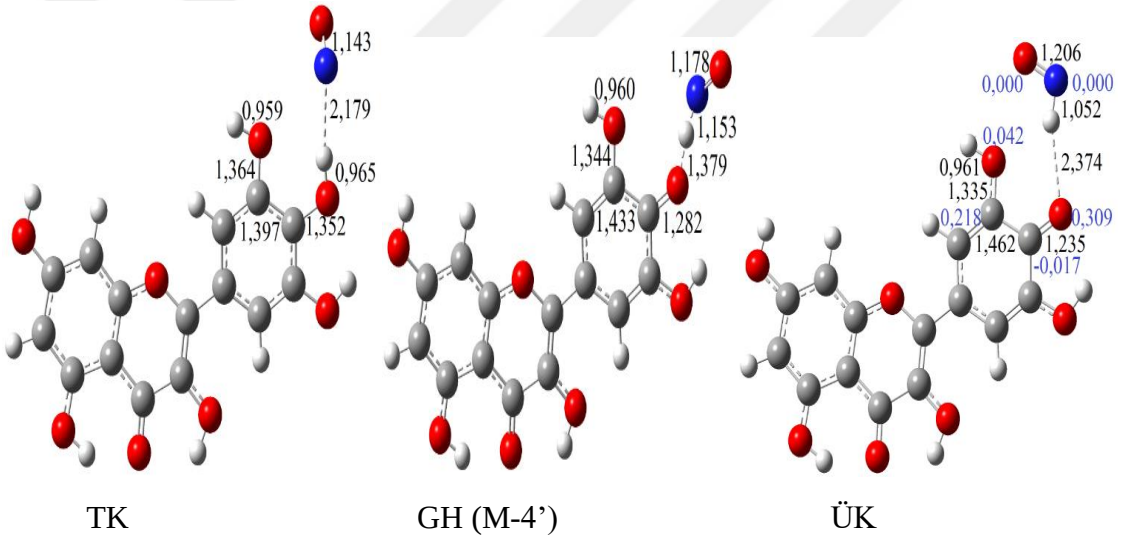
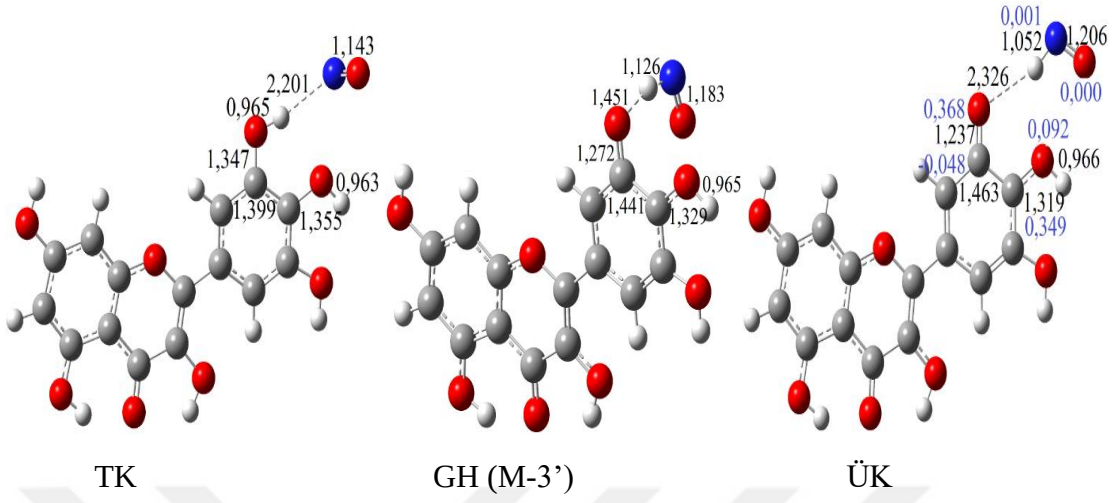
ÜK

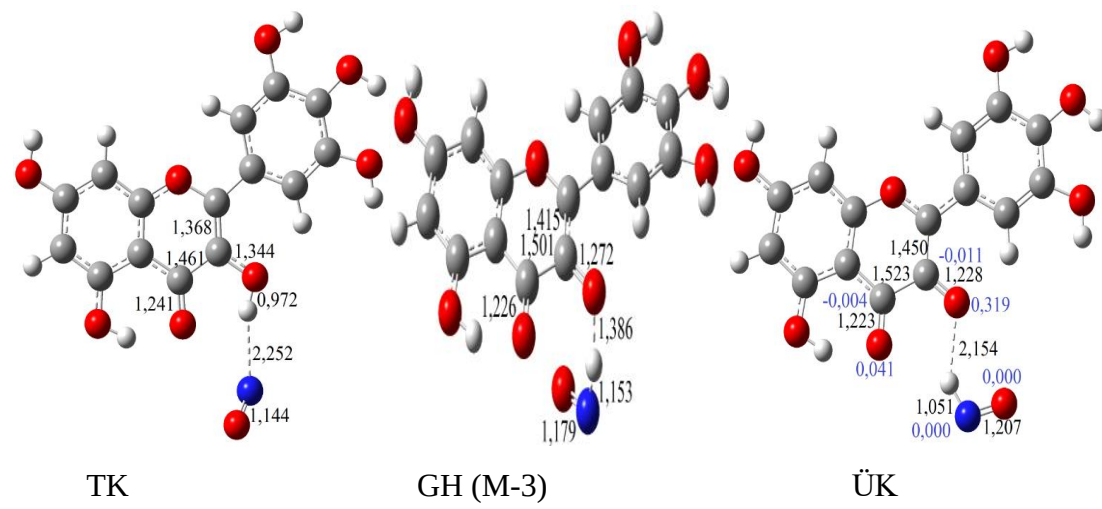
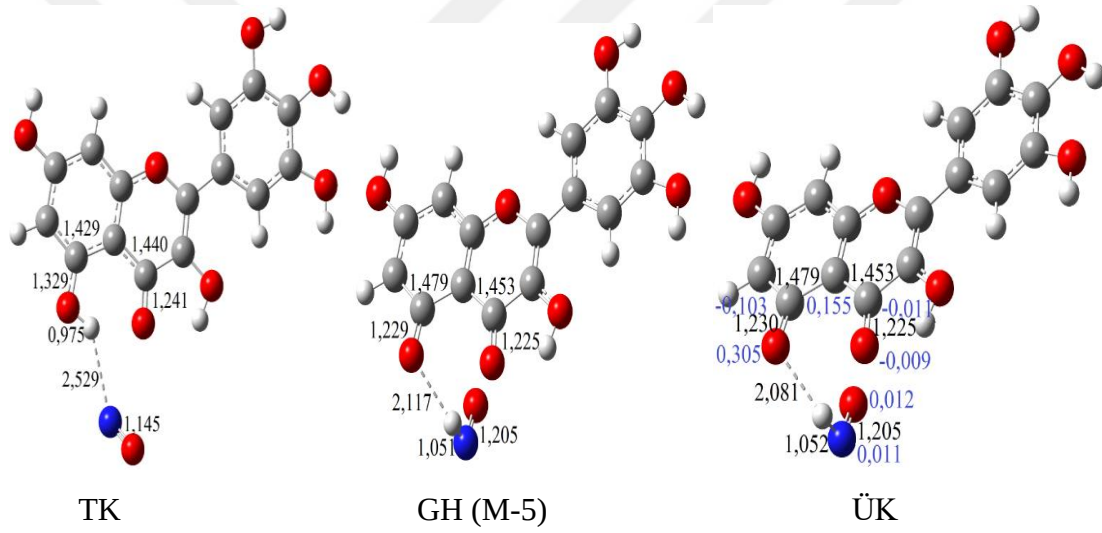
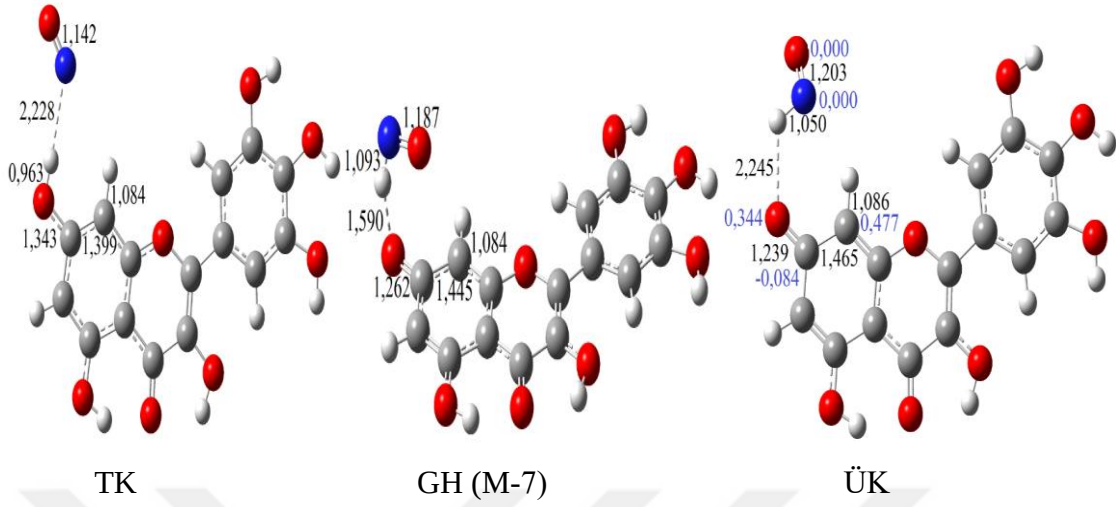


Şekil 3.39 devamı



Şekil 3.39 devamı

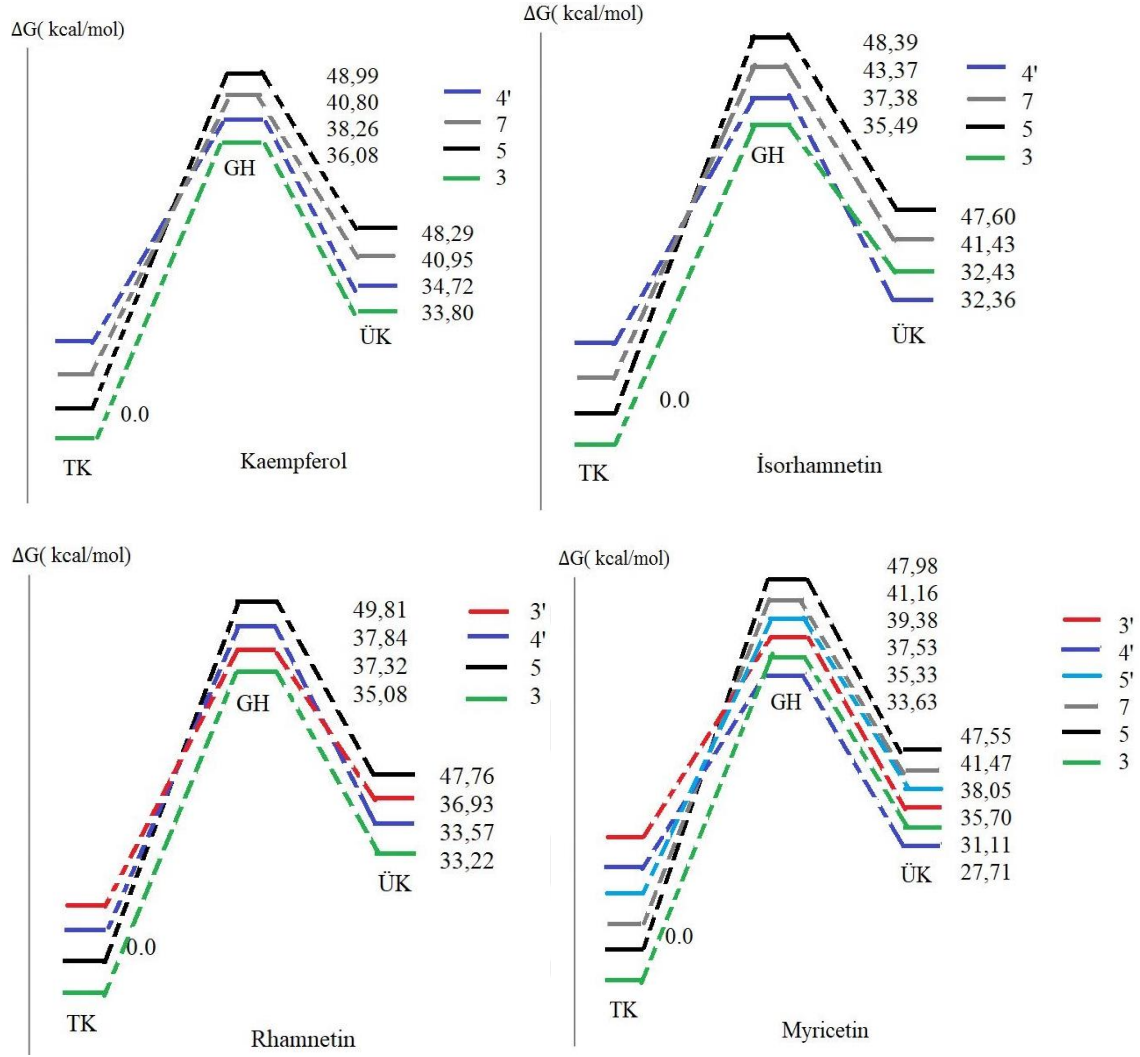




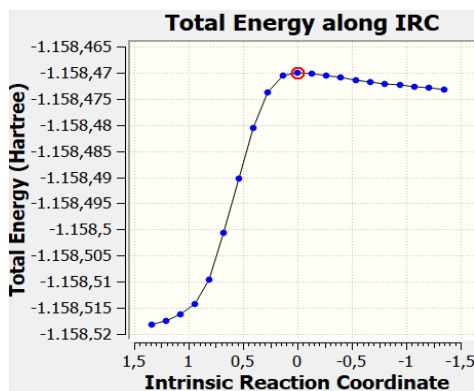
Şekil 3.39 BMK/6-311+G (d, p) basis setinde çalışılan flavonollerin •NO ile tepkimeleri için TK (Tepken Kompleksi), GH (Geçiş Hali) ve ÜK (Ürün Kompleksi)'nin optimize edilmiş geometrileri (Gaz fazındaki bağ uzunlukları (Å) ve spin yoğunlukları gösterildi).

Çizelge 3.46 298 K de, gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO arasındaki tepkimenin, tepkime Gibbs serbest enerjisi (ΔG), tepkime entalpisi(ΔH), tepken kompleksinin Gibbs serbest enerjisi (G_{TK}) ve aktivasyon enerji bariyeri ($\Delta G^\ddagger$) (tüm enerji birimleri kcal/mol).

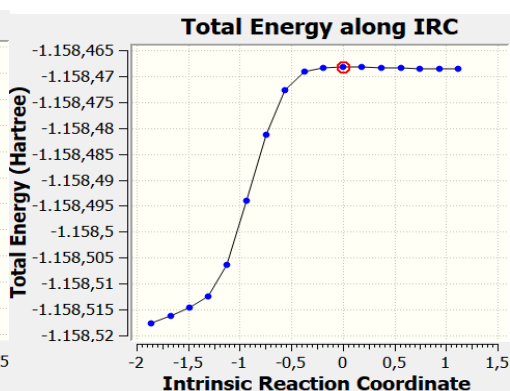
Flavonoller	Gaz fazı				
	ΔG_{gaz}	ΔH_{gaz}	G_{TK}	$\Delta G^\ddagger$	$k(dm^3/mol.s)$
Kemferol -4'+NO	34,72	32,29	-1158,356031	38,26	$6,1139 \times 10^{12}$
Kemferol -7+NO	40,95	40,57	-1158,355414	40,8	$6,1080 \times 10^{12}$
Kemferol -5+NO	48,29	45,26	-1158,35496	48,99	$6,0878 \times 10^{12}$
Kemferol -3+NO	33,80	30,93	-1158,354607	36,08	$6,1196 \times 10^{12}$
İzoramnetin -4'+NO	32,36	30,90	-1272,820745	37,38	$6,1164 \times 10^{12}$
İzoramnetin -7+NO	41,43	40,62	-1272,812723	43,37	$6,1016 \times 10^{12}$
İzoramnetin -5+NO	47,60	45,03	-1272,811618	48,39	$6,0889 \times 10^{12}$
İzoramnetin -3+NO	32,43	30,58	-1272,811487	35,49	$6,1211 \times 10^{12}$
Ramnetin -3'+NO	36,93	33,42	-1272,819873	37,34	$6,1165 \times 10^{12}$
Ramnetin -4'+NO	33,57	32,16	-1272,820836	37,84	$6,1153 \times 10^{12}$
Ramnetin -5+NO	47,76	45,09	-1272,821626	49,81	$6,0858 \times 10^{12}$
Ramnetin -3+NO	33,22	30,96	-1272,820062	35,08	$6,1221 \times 10^{12}$
Mirisetin -3'+NO	35,70	35,80	-1308,783967	37,53	$6,1160 \times 10^{12}$
Mirisetin -4'+NO	27,71	25,95	-1308,78378	33,63	$6,1257 \times 10^{12}$
Mirisetin -5'+NO	38,05	36,42	-1308,783798	39,38	$6,1115 \times 10^{12}$
Mirisetin -7+NO	41,14	40,71	-1308,78619	41,16	$6,1071 \times 10^{12}$
Mirisetin -5+NO	47,55	45,20	-1308,78608	47,98	$6,0903 \times 10^{12}$
Mirisetin -3+NO	31,11	31,76	-1308,785303	35,13	$6,1220 \times 10^{12}$



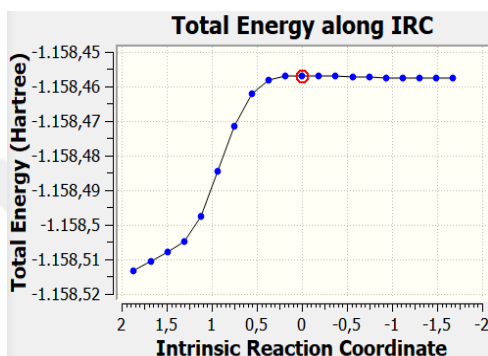
Şekil 3.40 Gaz fazında çalışılan flavonollerin $\bullet\text{NO}$ ile tepkimesi için temsili enerji diyagramları.



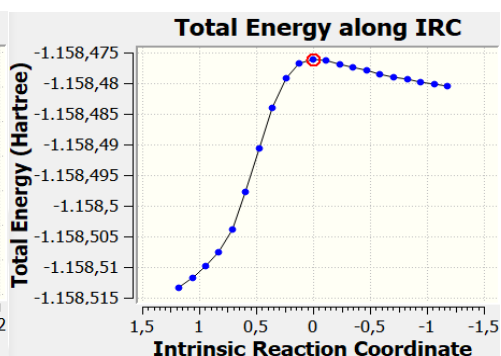
K-4'



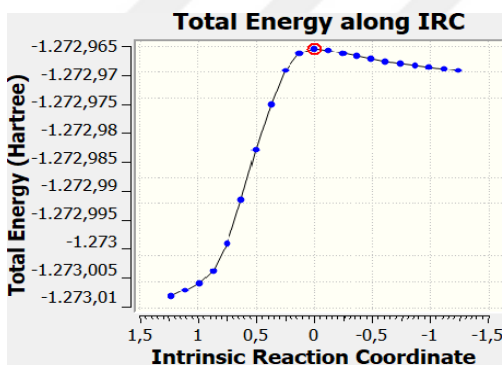
K-7



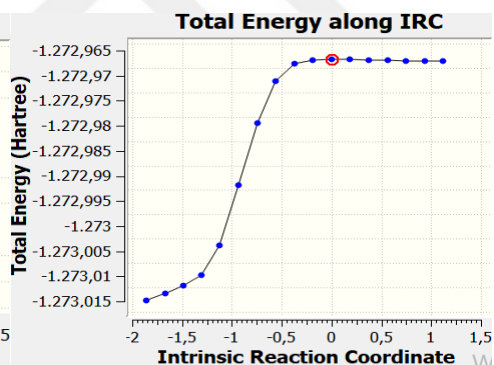
K-5



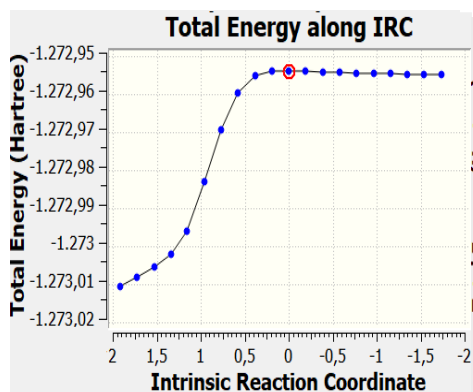
K-3



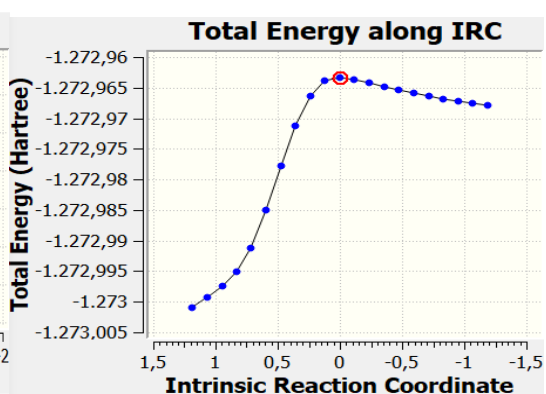
I-4'



I-7

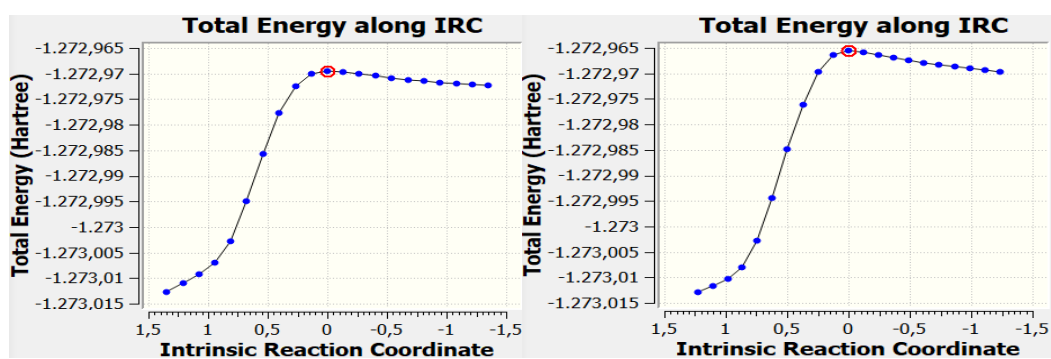


I-5



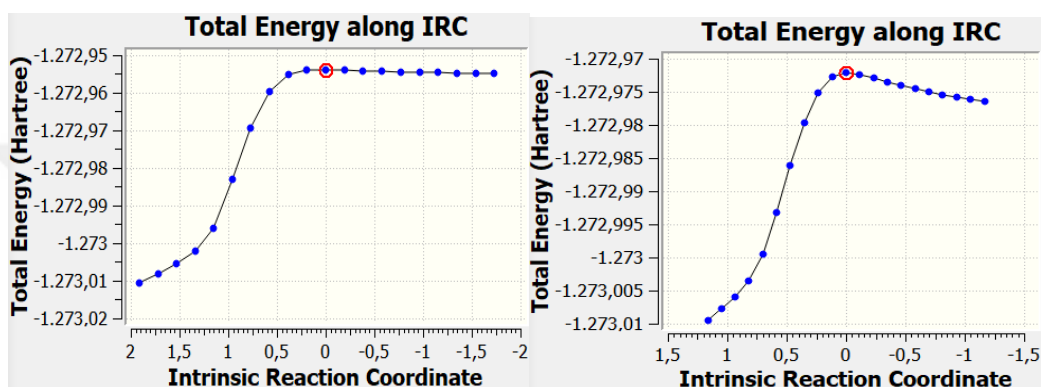
I-3

Şekil 3.41 devamı



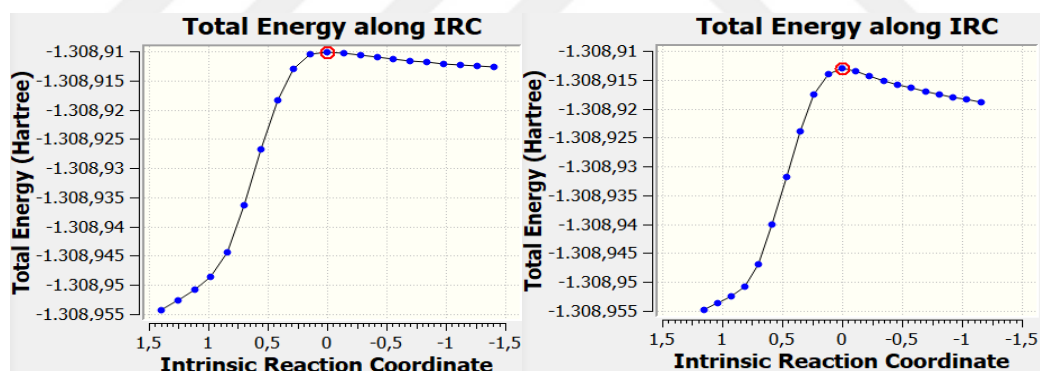
R-3'

R-4'



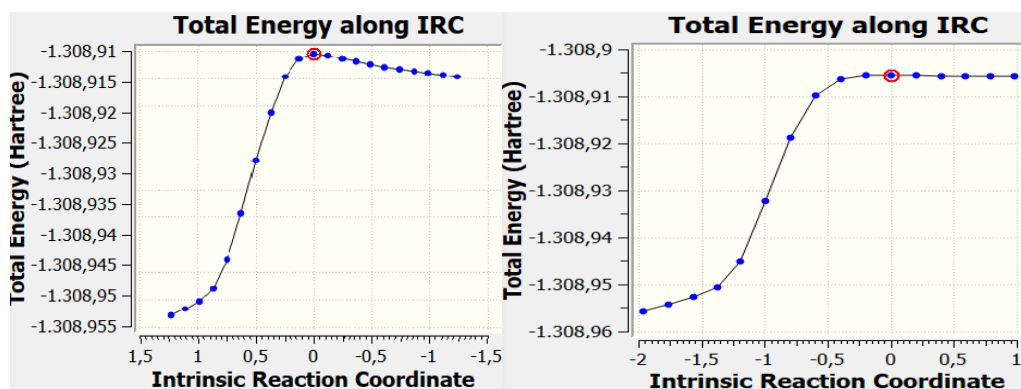
R-5

R-3



M-3'

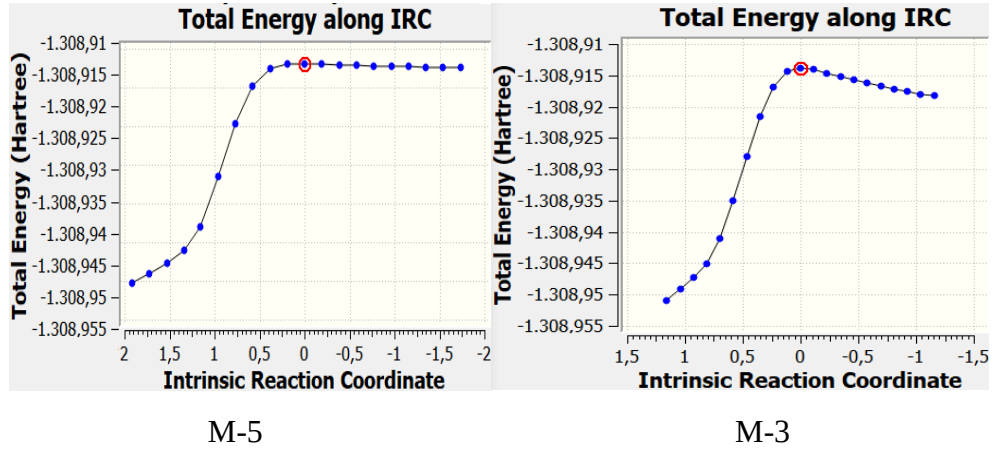
M-4'



M-5'

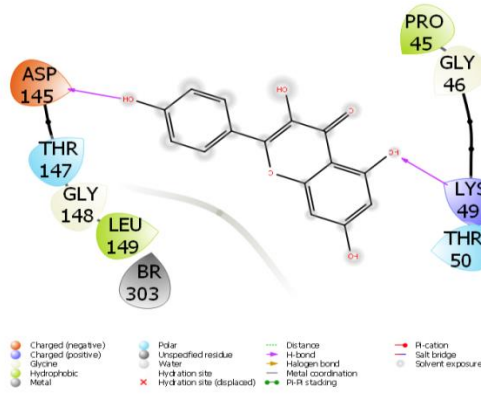
M-7

Şekil 3.41 devamı

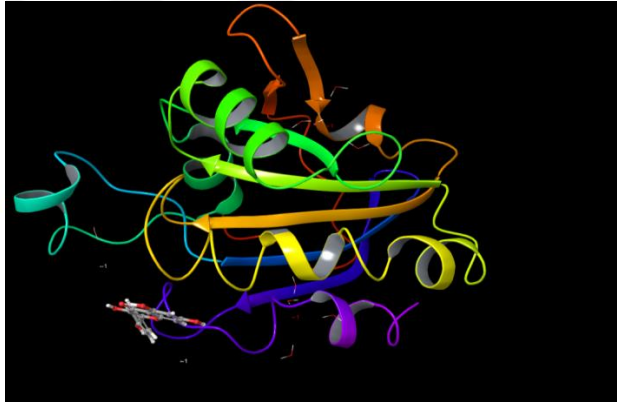


Şekil 3.41 Gaz fazında çalışılan flavonollerin •NO ile HAT reaksiyonu için tüm tepkime yollarına ait IRC grafikleri.

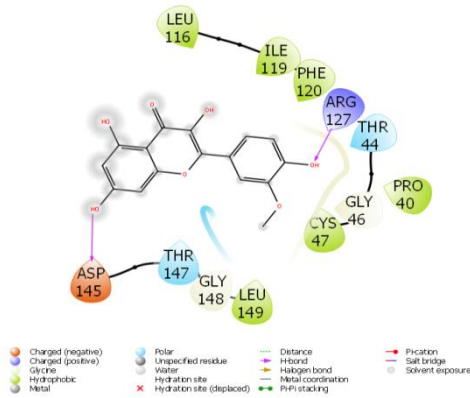
3.3.5 Moleküler Docking



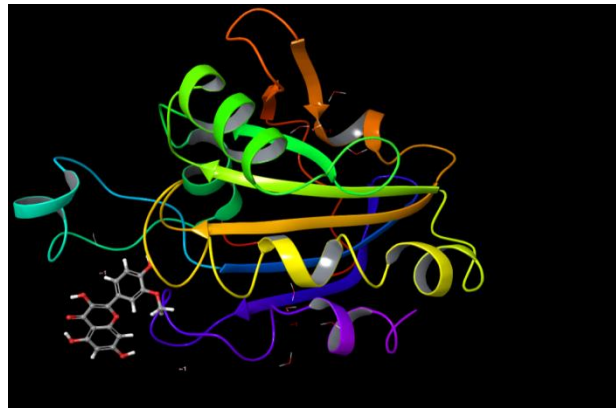
K-2B



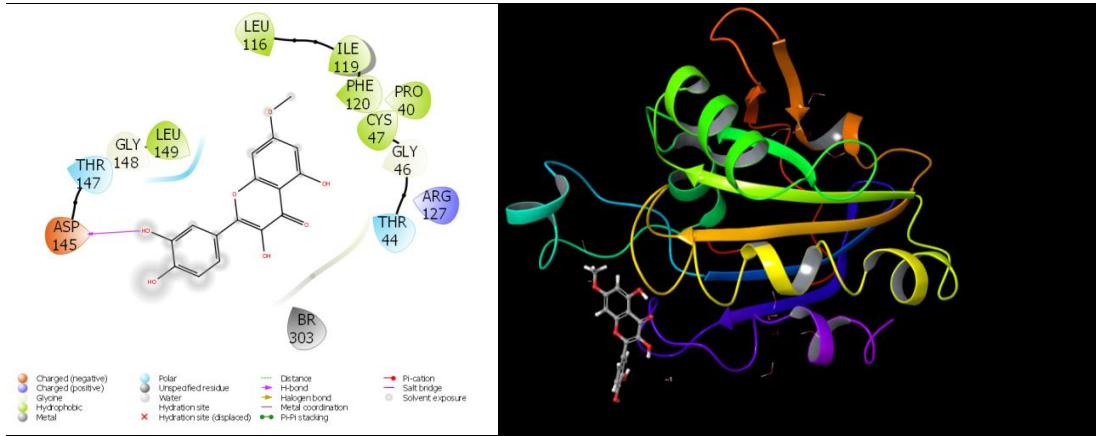
K-3B



İ-2B

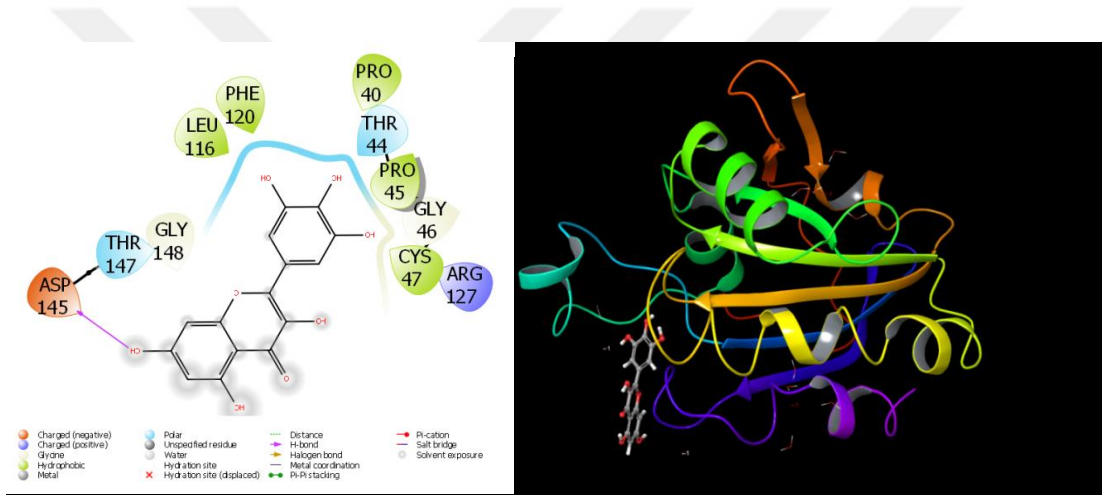


İ-3B



R-2B

R-3B



M-2B

M-3B

Şekil 3.42 Çalışılan flavonollerin ile HP 5 proteinleri arasındaki etkileşimlerin 2B ve 3B gösterimi.

Çizelge 3.47 Çalışılan flavonollerin HP-5 ile etkileşiminden elde edilen Moleküler Docking parametrelerinin sayısal değerleri.

Flavonoller	docking score	glide ligand efficiency	glide hbond	glide rewards	glide evdw	glide emodel	glide energy	glide einternal	glide posenum
Kemferol	-3,58	-0,17	-0,34	-15,19	-8,25	-30,59	-23,45	0,32	364
İzoramnetin	-4,06	-0,18	-0,21	-15,79	-11,46	-34,91	-27,25	1,14	240
Ramnetin	-3,74	-0,16	0,00	-20,18	-8,91	-35,03	-29,08	5,26	382
Mirisetin	-5,38	-0,23	-0,16	-16,60	-18,34	-45,81	-34,94	3,00	351

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, moleküler orbital çalışmaları için GAUSSIAN 09 paket programı kullanıldı. Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri, deneysel verileri destekleyici güçlü bir yöntemdir. Flavonoidlerdeki farklı C–C, C–H, O–H ve C–OH bağlarının BDE'sini tahmin etmek için DFT yöntemlerinin doğrulanması ve uygun yöntemin belirlenmesi için çeşitli denemeler yapıldı. Deneysel BDE enerjilerinin bilindiği moleküller ile deneme yapılarak deneysel BDE ye en yakın değerleri veren hesaplama yöntemi seçildi. Bunun için öncelikle flavonoid yapısının bir kısmı ile oldukça benzer moleküler yapıya sahip, olan farklı küçük türler, bazı DFT yöntemleri ve farklı temel setleri ile (yani BMK/6-311+G(d,p), BMK/6-31G, B3LYP/6-311+G(d,p) ve B3LYP/6-31G) kullanarak C–C, C–H, C–OH veya O–H bağlarının BDE'lerini hesaplamak için seçildi. Sonuç olarak, bu çalışmada değerlendirilen bazı küçük türlerin hesaplanan BDE değerleri Çizelge 3.1 de verilmiştir. Tüm BDE değerleri incelenmiştir. Görülebileceği gibi, BMK/6-311+G(d,p) yöntemi diğer yöntemlere göre oldukça düşük sapmalar vermekle birlikte bu yöntem ile yeterince çalışma olmadığı görülmüştür. Daha sonra tezde kullanılacak flavononlar ile bu DFT yöntemleri ve farklı temel setlerinden (yani BMK/6-311+G(d,p) ve B3LYP/6-31G) kullanarak termodinamik parametreler hesaplandı (Çizelge 3.2 ve 3.3) Böylece, BMK yönteminin seçilen küçük türler için deneysel ve hesaplamalı veriler arasında oldukça uyum sağladığı görüldü. Tüm bu sonuçlar literatür taraması ile de uyumlu olup bu çalışma için uygun hesaplama yöntemi olarak BMK/6-311+G(d,p)' yi belirlememizi sağladı [77,159].

Polifenolik bileşikler sahip olduğu hidroksi grupları nedeniyle farklı etkileri olduğu bilinmektedir. Bir polifenol olan flavonoidler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) toksik etkilerini ve kısmen oksidatif hasarı azaltan, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan, antioksidan özelliklere sahip doğal bileşiklerdir. İncelenen flavonoid bileşikler geometrisi ve konformasyonları antioksidan aktivitelerini anlamak açısından büyük bir öneme sahiptir. İncelenen bileşikler ve onların radikalik, katyonik ve anyonik türlerinin detaylı konformasyon analizi yapıldıktan sonra en kararlı konformerler gaz fazında ve sulu ortamda BMK/6-311+G(d,p) düzeyinde optimize edilmiştir. Bu yapılara ait görseller Şekil 3.1, 3.15 ve 3.29' da görülmektedir. Çalışmada incelenen flavonoidlerin antioksidan aktivite değerlendirmesi için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT/BMK) hesaplamaları yapılmıştır. Dört ana mekanizma olan hidrojen atomu transferi (HAT), radikal eklenti oluşumu (RAF), tek elektron transferi-proton transferi (SET-PT) ve

sıralı proton kaybı elektron transferi (SPLET) incelendi. HAT ve SPLET, termodinamik olarak gaz fazında ve suda en olası yöntemler olduğu belirlendi. İncelenen flavonoidlerin, radikaller ile HAT ve RAF mekanizmaları her olası konum için teorik olarak araştırıldı. Geçiş halleri IRC yöntemi kullanılarak doğrulandı. Sonuçlar, çeşitli reaksiyon yollarının termodinamik ve yapısal verileri dikkate alınarak tartışıldı. Ayrıca çalışılan bileşiklerin antioksidan özelliklerini araştırmak için Moleküler Docking çalışması yapıldı. Docking çalışması için DFT hesaplamalarından elde edilen optimize moleküler geometrileri kullanıldı. Önemli bir protein olan Human Peroxiredoxin-5 (HP5) kullanılarak moleküler yerleştirme hesaplamaları gerçekleştirildi. Tez çalışmasında flavononlar, flavonlar ve flavonoller olmak üzere üç farklı flavonoid sınıfına ait bazı antioksidan özellikler gösteren çeşitli bileşikler incelenmiş olup aşağıda sırasıyla incelenen flavonoid sınıflarına ait elde edilen sonuçlar aşağıda detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

4.1 Flavononlar

4.1.1 Bağ Ayrışma Entalpisi (BDE), İyonlaşma Potansiyeli (IP), Proton Ayrışma Entalpisi, (PDE) Proton İlgisi (PA) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)

Şekil 3.1’de bu sınıfta incelenen flavononların nötr, radikal, anyon ve katyonların optimize yapılarına ait görseller Şekil 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 verilmiş olup bu yapılara ait entalpi ve enerji değerleri Çizelge 3.5 ve 3.6 da verilmiştir. Çizelge 3.5 da verilen BMK/ 6-311+G(d, p) düzeyinde hesaplamalar sonucu elde edilen entalpi değerleri eşitlik 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 kullanılarak hesaplanan BDE, IP, PDE, PA ve ETE değerleri Çizelge 3.4 da sunulmuştur. Çizelge 3.4.’deki veriler, incelenen bileşiklerin hesaplanan IP ve PA değerlerinin gaz fazındaki BDE değerlerinden önemli ölçüde yüksek olduğunu açıkça göstermektedir. Örneğin, P-7 için gaz fazında hesaplanan BDE değeri 89,48 kcal/mol iken IP ve PA değerleri sırasıyla 185,28 ve 327,10 kcal/mol dür. Benzer durum diğer incelenen bileşikler için de geçerli olduğu görüldü. Bu nedenle, HAT termodinamik olarak gaz fazındaki en olası süreç olduğu belirlendi. HAT mekanizmasında, bir fenolik bileşiğin aktivitesi, O-H bağının BDE değeri hesaplanarak tahmin edilebilir; düşük BDE değeri, H-transfer kabiliyetini artıracaktır. Çizelge 3.4.’de görüldüğü gibi en düşük BDE değerine sahip olan eriodiktiyol (E) (3’ ve 4’ konumlarının BDE değerleri sırasıyla 82,32 ve 73,62 kcal/mol) molekülün antioksidan aktivitesinin en yüksek olduğu görüldü. Su gibi polar çözücü olması durumunda ise PA değerleri, BDE ve IP değerlerinden önemli ölçüde düşüktür. Örnek verecek olursak, P-7 için su fazında hesaplanan PA değeri 37,24 kcal/mol iken BDE

ve IP değerleri sırasıyla 90,86 ve 114,56 kcal/mol dır. Benzer şekilde incelenen diğer incelenen bileşikler için aynı şey geçerlidir. Bu sonuç ile Çizelge 3.4'de incelenen bileşiklerin su gibi polar bir çözücü içerisinde SPLET mekanizmasının en olası yol olduğu belirlendi. Ortaya çıkan sonuçların literatürle uyumlu olduğu görüldü [160-161].

Ayrıca serbest radikal türlerinin varlığında radikal süpürme aktivitesi incelendi. Antioksidanların temizleme mekanizmalarının, temizlenen radikal türlerin özelliklerinden oldukça etkilendiği bilinmektedir. Hesaplamalar için hidroksil ($\bullet\text{OH}$) ve nitrik oksit ($\bullet\text{NO}$) radikali kullanıldı.

4.1.2 OH radikali temizleme aktivitesi

Çalışılan flavononların OH radikali varlığında hesaplanan termodinamik değerler (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PA} , ΔH_{PDE} ve ΔH_{ETE}) Çizelge 3.8'de gösterilmiştir. Hesaplanan entalpi değişikliklerinin negatif değerleri, flavononların seçilen serbest radikali inaktive ettiğini göstermektedir. Çizelge 3.8 incelendiğinde gaz ve sulu ortamda ΔH_{BDE} değerlerinin negatif olduğu yani hidrojen atomu transferinin kolaylaştığı görülmektedir. SET-PT mekanizması iki aşamada gerçekleşir. Öncelikle gaz ve suda incelendiğinde pozitif ΔH_{IP} değerlerinin elde edildiğini vurgulamalıdır. Bu, Çizelge 3.8'de sunulan termodinamik sonuçlara göre, incelenen hiçbir durumda SET-PT'nin olası radikal temizleme mekanizması olmadığını göstermektedir. Sonuçlar incelendiğinde gaz ve suda OH radikali için en uygun temizleme mekanizmasının HAT ve SPLET olduğu belirlendi. Yani, gaz ve suda hesaplanan ΔH_{BDE} ve ΔH_{PA} değerleri benzerdir, bu da bu iki mekanizma arasındaki rekabet olduğunu gösterir. Öte yandan, gaz ve sudaki hesaplanan reaksiyon entalpileri, HAT ve SPLET'in OH radikal temizleme için uygun mekanizmalar olduğunu göstermektedir. Genel olarak hesaplanan tüm termodinamik değerler (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ve ΔH_{PA}), $\bullet\text{OH}$ 'nin pinosembrin, isosakuranetin, naringenin, eriodiktiyol ve hesperetin tarafından temizlenmesi için tercih edilen mekanizmalardan birinin HAT mekanizması olduğu gösterilmiştir. ΔH_{BDE} değerlerinin tümü negatiftir ve eriodiktiyol < hesperetin < naringenin < isosakuranetin < pinosembrin sırasını takip eder, yani eriodiktiyol diğerlerinden daha fazla radikal temizleme etkinliğine sahiptir. Kongpichitchoke ve ark., eriodiktiyol ve pinosembrin üzerine yaptıkları çalışmada, eriodiktiyol'un pinosembrin'den daha iyi radikal süpürücü aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir [162]. Başka bir çalışmada, P. Žuvela ve ark. yaptıkları çalışmada flavononların oksijen radikal absorban kapasitesini (ORAC) hesaplamış ve bu çalışma sonucunda eriodiktiyol'un pinosembrin'den daha yüksek bir

antioksidan kapasiteye sahip olduğu belirlenmiştir [163]. Çalışmada incelediğimiz isosakuranetin antioksidan aktivitesi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. İsosakuranetin yapısına bakıldığında antioksidan aktivitesinin eriodiktiyol ve pinosembrin aktiviteleri arasında olması beklenebilir. Hesperetin ve naringenin ise birbirlerine oldukça yakın deneysel sonuçlara sahip olduğu ve elde ettiğimiz verilerde de bunun literatür ile benzerlik gösterdiği görüldü. Bu moleküller eriodiktiyol den daha düşük fakat İsosakuranetin ve pinosembrinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Tüm bunlar göz önüne alındığında, çalışmada elde edilen sonuçların önceki çalışmalarla uyumlu olduğu ve gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı görülmektedir [163-166]. B halkasında orto-dihidroksi yapıya sahip eriodiktiyol'un •OH radikalinin temizlenmesi için en yüksek aktiviteye sahip konumlarının E-3' ve E-4' olduğu belirlendi.

Daha detaylı incelemek için HAT ve RAF mekanizmaları inceleyerek, moleküllerdeki her olası reaksiyon yolu için ilgili geometrik, enerjik ve kinetik parametrelere ulaşıldı.

4.1.2.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

Bu bölümde, çalışılan flavononlar ile •OH radikalinin gaz fazında H-atom transferi (HAT) reaksiyonları daha detaylı olarak incelenmiştir. Çalışılan flavononların OH radikali varlığında optimize yapılarından elde edilen entalpi değerleri Çizelge 3.7'de verilmiştir. İlk olarak, çalışılan flavononlar ile •OH, BMK/6-311+G (d, p) seviyesinde optimize edildi; elde edilen optimize edilmiş geometriler Şekil 3.6'da sunulmuştur.

Araştırılan bu flavononların •OH radikali ile reaksiyonları, her fenolik pozisyondan H-atom transferi (HAT) sürecini değerlendirmek için araştırıldı. Bu reaksiyon yolları P-7, P-5, I-7, I-5, N-4', N-7, N-5, H-3', H-7, H-5,E-3', E-4', E-7 ve E-5 olarak Şekil 3.6'da gösterildi.

Her reaksiyon yolu için tüm tepken kompleksleri (TK), geçiş durumları (GH) ve ürün kompleksleri (ÜK) BMK/6-311+G (d, p) hesaplama seviyesinde optimize edildi ve bu optimize geometriler Şekil 3.6'da gösterilmiştir. En kararlı geçiş yapılarına (GH) ait IRC grafikleri Şekil 3.8'de verilmiştir. Reaksiyonlarda TK'lerde oluşan hidrojen bağlarının uzunlukları karşılaştırıldığında, en güçlü hidrojen bağlarının E+•OH reaksiyonu için TK'de olduğu görülmekte ve sırasıyla hesperetin, naringenin, isosakuranetin, pinosembrin şeklinde devam ettiği görüldü. Bu sonuca göre, B halkasına OCH₃ ve OH gruplarının eklenmesinin H-O...H hidrojen bağlarını güçlendirmiştir. I, N, H ve E yapılarında B halkasına eklenen -OCH₃ ve -OH gruplarının molekül boyunca yüksek elektron

delokalizasyonu oluşturması moleküller arası hidrojen bağlarının güçlenmesine ve stabilizasyonuna neden olur.

şekil 3.6'de g  sterildiği gibi, tüm reaksiyonlarda, geçiş hallerindeki (GH) hidrojen bağ uzunlukları, TK ve  K yapılarına göre daha kısadır. Böylece, geçiş hallerinde fenolik hidrojen OH radikaline yakınlaştığı görüldü.  r n komplekslerinde ( K) fenoksil radikal türleri ile H₂O molekülü arasında etkileşimler vardır. Fenoksil radikali ile H₂O molekülü arasında oluşan C-O•...H hidrojen bağı E ile •OH'de en uzundur, bu da flavononlardaki -OH gruplarının E ile •OH reaksiyonunda moleküller arası hidrojen bağını zayıflatma eğiliminde olduğunu gösterir.

 K yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları şekil 3.6'da gösterilmiştir. Reaksiyonun ürünü olarak oluşan  K yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları, kararlılıkları hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.  K yapısında yeni oluşan fenoksil radikalindeki spin yoğunluğu ne kadar delokalize olursa, ürün o kadar kararlı demektir. şekil 3.6'de sunulan fenoksi radikallerinin spin yoğunluk dağılımları karşılaştırıldığında, E ile •OH reaksiyonunda elde edilen fenoksil radikal türlerinin diğerlerine göre daha yüksek spin yoğunluğu delokalizasyonuna sahip olduğu görülmektedir; E-3', E-4', E-7 ve E-5 konumlarındaki fenolik O atomları üzerindeki spin yoğunluğu delokalizasyonu sırasıyla 0,356, 0,362, 0,383 ve 0,335 şeklinde olduğu görüldü.

Gaz fazındaki tüm yollar için reaksiyon Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplanmış ve  izelge 3.9'de sunulmuştur. Araştırılan flavononların tüm OH radikali temizleme mekanizmaları ekzergoniktir ($\Delta G < 0$), bu da bu reaksiyonların gaz fazında termodinamik olarak hakim olduğunu gösterir. Bunlar arasında, E-4' ve E-3' yolları en ekzergonik yoldur.

Reaksiyonlara karşılık gelen enerji profilleri, çalışılan flavononlar ile •OH reaksiyonları (P-7+•OH, P-5+•OH, I-7+•OH, I-5+•OH, N-3'+•OH, N-7+•OH, N-5+•OH, H-3'+•OH, H-7+•OH, H-5+•OH, E-3'+•OH, E-4'+•OH, E-7+•OH ve E-5+•OH) için şekil 3.7'te gösterilmiştir.). şekil 3.7'de açıkça g r ld ğu gibi, tüm yollar ekzotermiktir ($\Delta H < 0$), en düşük ΔG_{gaz} değeri -33.77 kcal / mol olan E'4 yolu, beş flavonon arasında en ekzotermik yoldur. Sonuç olarak, her bir flavononun OH radikal süpürme yolları değerlendirildiğinde, eriodiktiyol için E'4 yolunun, hesperetinin için ΔG_{gaz} değeri -33,72 kcal / mol olan H-4' yolunun , naringenin için ΔG_{gaz} değeri -33,42 kcal / mol olan N-3' yolunun, isosakuranetin için ΔG_{gaz} değeri -28.23 kcal / mol olan I-5 yolunun ve pinosembrin için ΔG_{gaz} değeri -

26.90 kcal / mol olan P7 yolunun diğer yollardan termodinamik olarak uygun olduğu görüldü. Ayrıca Çizelge 3.9 ve Şekil 3.7'deki aktivasyon enerjisi bariyerlerine ($\Delta G^\ddagger$) bakıldığında, araştırılan flavononların gaz fazında $\bullet\text{OH}$ ile reaksiyonları arasında E'4 ve E'3 yollarının en düşük aktivasyon enerjisi bariyerlerine sahip olduğu belirlendi. Hesaplanan hız sabitleri de bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak E-3' ile $\bullet\text{OH}$ ve E-4 ile $\bullet\text{OH}$ reaksiyonlarının diğer flavononlar ile $\bullet\text{OH}$ reaksiyonlarına göre kinetik olarak tercih edildiğini göstermektedir. Daha uygun antioksidan mekanizmaları belirlemek için reaksiyonların aktivasyon enerjilerini ve hız sabitlerini hesaplamak için birçok teorik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, en iyi mekanizma yolunun daha düşük aktivasyon enerjilerine ve daha yüksek hız sabitlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçların önceki çalışmalarla iyi bir uyum içinde olduğu bulunmuştur [84,167].

4.1.2.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)

Bu bölümde, OH radikalleri ile araştırılan flavononlar arasındaki olası tüm reaksiyonlar için RAF mekanizması incelendi ve aktivitesi yüksek bazı RAF tepkimeleri Şekil 3.10 da gösterilmiştir. Tüm olası RAF mekanizmaları için hesaplanan Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) Çizelge 3.10-3.14 da verildi. En kararlı geçiş yapılarına ait IRC grafikleri de Şekil 3.9'da verilmiştir. Çizelge 3.10-3.14 incelendiğinde serbest enerjiler (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) oldukça negatif ve ekzotermik olduğu belirlendi. İncelenen moleküllerdeki benzen benzeri iki halkanın ortasında yer alan bu karbon atomları (C-10) görünüme göre pek reaktif değildir. Diğer karbon atomları, muhtemelen bu karbon atomlarının daha düşük sterik engeller sergilemesinden dolayı oldukça reaktiftir. Ayrıca tablolardaki hız sabitleri ve bariyer enerjileri dikkate alındığında RAF mekanizmasının radikal süpürücü aktivite açısından oldukça önemli olduğu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [85,167]. RAF mekanizmaları incelendiğinde Eriodiktiyol'un diğer antioksidan mekanizmalara benzer şekilde en iyi antioksidan özelliklere sahip molekül olduğu görüldü. Çizelge 3.10-3.14 incelendiğinde Eriodiktiyol'un birçok konumunun oldukça ΔG , ΔH , $\Delta G^\ddagger$ ve k değerleri incelendiğinde RAF mekanizması için oldukça uygun sonuçlar verdiği görülmüştür. Örnek olarak 4' konumun ΔG ve ΔH değerleri sırasıyla -18,37 ve -19,67 kcal/mol olup oldukça ekzotermik olduğu görülmüştür. Ayrıca $\Delta G^\ddagger$ değeri 1,98 ve k değeri $6,2015 \times 10^{12} \text{ dm}^3/\text{mol.s}$ olduğu görülmüştür. Hız sabiti değerinin yüksek olması tepkime hızının yüksek olduğunu ve tepkimenin gerçekleşmeye daha elverişli olduğunu göstermektedir.

4.1.3 NO radikali temizleme aktivitesi

Araştırılan ikinci bir radikal olan flavononların NO radikali varlığında hesaplanan termodinamik değerleri (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PA} , ΔH_{PDE} ve ΔH_{ETE}) Çizelge 3.16'de gösterilmiştir. Hesaplanan entalpi değişikliklerinin negatif değerleri, flavononların seçilen serbest radikali inaktive ettiğini göstermektedir. Çizelge 3.16 incelendiğinde gaz fazında ΔH_{BDE} değerlerinin pozitif olduğu yani hidrojen atomu transferinin zorlaştığı, suda ise ΔH_{BDE} değerlerinin daha düşük olduğu yani hidrojen atomu transferini biraz daha kolaylaştığı görülmektedir. SET-PT mekanizması iki aşamada gerçekleşir. Öncelikle gaz ve suda incelendiğinde pozitif ΔH_{IP} değerlerinin elde edildiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle de Çizelge 3.16'de sunulan termodinamik sonuçlara göre, incelenen hiçbir durumda SET-PT'nin olası temizleme mekanizması olmadığını göstermektedir. Sonuçlar incelendiğinde gaz ve suda NO radikali için en uygun temizleme mekanizmasının SPLET olduğu belirlendi. Daha detaylı bir inceleme ile •NO'nin pinosembrin, isosakuranetin, naringenin, eriodiktiyol ve hesperetin ile HAT mekanizması sonucu ΔH_{BDE} değerlerinin tümü pozitif ve eriodiktiyol < hesperetin < naringenin < isosakuranetin < pinosembrin şeklinde olduğu , yani eriodiktiyol molekülü yine OH radikalinde olduğu gibi diğerlerinden daha fazla radikal temizleme etkinliğine sahip olduğu belirlendi. Yine benzer şekilde B halkasında orto-dihidroksi yapıya sahip eriodiktiyol'un •NO radikalinin temizlenmesi için en yüksek aktiviteye sahip konumlarının E-3' ve E-4' olduğu belirlendi.

Daha detaylı incelemek için HAT ve RAF mekanizmaları incelendi. HAT mekanizmasına ait moleküllerdeki her olası reaksiyon yolu için ilgili geometrik, enerjik ve kinetik parametrelere ulaşıldı. RAF mekanizması yöntemiyle çalışılan moleküllerin NO radikal temizleme aktivitesinin uygun olmadığı yapılan literatür taraması ve denemeler sonucunda belirlendi [168].

4.1.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

Bu bölümde ise araştırılan flavononlar ile •NO radikalinin gaz fazında hidrojen atom transferi (HAT) reaksiyonları daha detaylı olarak incelendi. İlk olarak, çalışılan flavononlar ile •NO, BMK/6–311+G (d, p) seviyesinde optimize edildi; elde edilen optimize edilmiş geometriler Şekil 3.11'da gösterildi. Bu yapılara ait entalpi değerleri ise Çizelge 3.15'de verilmiştir.

Araştırılan bu flavononların •NO radikali ile reaksiyonları, her fenolik pozisyonun H-atom transferi (HAT) sürecini değerlendirmek için araştırıldı. Bu reaksiyon yolları P-7, P-

5, I-7, I-5, N-4', N-7, N-5, H-3', H-7, H-5, E-3', E-4', E-7 ve E-5 olarak Şekil 3.11'da gösterildi.

Her reaksiyon yolu için tüm tepken kompleksleri (TK), geçiş durumları (GH) ve ürün kompleksleri (ÜK) BMK/6-311+G (d, p) hesaplama seviyesinde optimize edildi ve bu optimize geometriler Şekil 3.11'da gösterilmiştir. Bazı geçiş hallerine ait IRC grafikleri ise Şekil 3.13'de, ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları ise Şekil 3.11'da gösterilmiştir. Sonuçlar OH radikaline benzer şekilde olduğu görüldü. Gaz fazındaki tüm yollar için reaksiyon Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplandı ve Çizelge 3.17'de verildi. Araştırılan flavononların tüm NO radikali temizleme mekanizmaları endergoniktir ($0 < \Delta G$), bu da bu reaksiyonların gaz fazında termodinamik olarak daha zor gerçekleştiğini gösterir. Buna rağmen eriodiktiyol molekülünün E-4' ve E-3' konumları diğer molekül ve konumlara göre daha aktif olduğu görüldü.

Reaksiyonlara karşılık gelen enerji profilleri, çalışılan flavononlar ile $\bullet$ NO reaksiyonları (P-7+ $\bullet$ OH, P-5+ $\bullet$ OH, I-7+ $\bullet$ OH, I-5+ $\bullet$ OH, N-3'+ $\bullet$ OH, N-7+ $\bullet$ OH, N-5+ $\bullet$ OH, H-3'+ $\bullet$ OH, H-7+ $\bullet$ OH, H-5+ $\bullet$ OH, E-3'+ $\bullet$ OH, E-4'+ $\bullet$ OH, E-7+ $\bullet$ OH ve E-5+ $\bullet$ OH) için Şekil 3.12'te gösterilmiştir. Şekil 3.12'de görüldüğü gibi, tüm yollar endotermiktir ($0 < \Delta H$), en düşük ΔG_{gaz} değeri 28.33 kcal / mol olan E'4 yolu, araştırılan flavononlar arasında en az endotermik yoldur. Sonuç olarak, her bir flavonoidin NO radikal temizleme yolları değerlendirildiğinde, eriodiktiyol için E'4 yolunun, hesperetinin için ΔG_{gaz} değeri 33,30 kcal / mol olan H-4' yolunun, naringenin için ΔG_{gaz} değeri 33,89 kcal / mol olan N-3' yolunun, isosakuranetin için ΔG_{gaz} değeri 42,54 kcal / mol olan I7 yolunun ve pinosembrin için ΔG_{gaz} değeri 38,75 kcal / mol olan P7 yolunun diğer yollardan termodinamik olarak uygun olduğu görüldü. Hesaplanan hız sabitleri de bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak E-3' ile $\bullet$ OH ve E-4' ile $\bullet$ OH reaksiyonlarının diğer flavonoidler ile $\bullet$ OH reaksiyonlarına göre kinetik olarak tercih edildiğini göstermektedir. Çalışmada elde edilen sonuçların hem OH radikali ile benzerlik gösterdiği hem de literatür taramaları ile iyi bir uyum içinde olduğu belirlendi [84,167].

4.1.4 Moleküler Docking

Docking çalışması için moleküllerin DFT hesaplamalarından elde edilen optimize geometriler kullanıldı. Burada protein olarak Human Peroxiredoxin-5 (HP5) kullanılarak moleküler yerleştirme hesaplamaları yapıldı. Moleküler Docking yöntemiyle protein ve

incelenen molekülü arasındaki etkileşimler Şekil 3.14'de gösterilmiştir. Human Peroxiredoxin-5 (HP5) (pdb ID: 1HD2) proteini, bu karşılaştırma için Protein Veri Bankası sitesinden indirilmiştir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen parametreler Çizelge 3.18'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucunda aktiviteyi gösteren en önemli parametre docking skorudur. Bu parametrenin sayısal değeri ne kadar negatif olursa, molekülün aktivitesi o kadar yüksek olur. Çizelge 3.18 incelendiğinde eriodiktiyol molekülünün Docking Skoru en düşük olduğu ve molekül aktivitesinin en yüksek olduğu görüldü. Bu da diğer yöntemler gibi eriodiktiyol molekülünün flavonon grubunda incelenen diğer moleküllerden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi [135-158].

4.2 Flavonlar

4.2.1 Bağ Ayrışma Entalpisi (BDE), İyonlaşma Potansiyeli (IP), Proton Ayrışma Entalpisi, (PDE) Proton İlgisi (PA) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)

Şekil 3.15'de bu sınıfta incelenen flavonların nötr, radikal, anyon ve katyonların optimize yapılarına ait görseller Şekil 3.16, 3.17, 3.18, 3.19 verilmiş olup bu yapılara ait entalpi ve enerji değerleri Çizelge 3.20 ve 3.21'de verilmiştir. Çizelge 3.20'de verilen BMK/ 6-311+G(d, p) düzeyinde hesaplamalar sonucu elde edilen entalpi değerleri eşitlik 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 kullanılarak hesaplanan BDE, IP, PDE, PA ve ETE değerleri Çizelge 3.19'de sunulmuştur. Çizelge 3.19'deki veriler, incelenen bileşiklerin hesaplanan IP ve PA değerlerinin gaz fazındaki BDE değerlerinden önemli ölçüde yüksek olduğunu açıkça göstermektedir. Örneğin, A-4' için gaz fazında hesaplanan BDE değeri 83,46 kcal/mol iken IP ve PA değerleri sırasıyla 182,98 ve 322,55 kcal/mol'dür. Bu durum diğer incelenen bileşikler için de benzer olduğu görüldü. Bu sonuç HAT termodinamik olarak gaz fazındaki en olası süreç olduğunu gösterdi. Çizelge 3.19'de görüldüğü gibi en düşük BDE değerine sahip olan Luteolin (L) (3' ve 4' konumlarının BDE değerleri sırasıyla 84,71 ve 74,81 kcal/mol) molekülün antioksidan aktivitesinin en yüksek olduğu görüldü. Su gibi polar çözücü olması durumunda ise PA değerleri, BDE ve IP değerlerinden önemli ölçüde düşüktür. Örnek verecek olursak, A-4' için su fazında hesaplanan PA değeri 39,79 kcal/mol iken BDE ve IP değerleri sırasıyla 83,18 ve 121,60 kcal/mol'dür. Diğer incelenen bileşikler için aynı durum geçerlidir. Bu sonuç ile Çizelge 3.19'de incelenen bileşiklerin su gibi polar bir çözücü içerisinde SPLET mekanizmasının en olası yol olduğu belirlendi. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu görüldü [142-143].

Flavononlarda olduğu gibi flavonlarda da serbest radikal türlerinin varlığında radikal süpürme aktivitesi incelendi. Antioksidanların temizleme mekanizmalarının, temizlenen radikal türlerin özelliklerinden oldukça etkilendiğini daha öncede belirtmiştik. Hesaplamalar için yine hidroksil ($\bullet\text{OH}$) ve nitrik oksit ($\bullet\text{NO}$) radikali kullanıldı.

4.2.2 OH radikali temizleme aktivitesi

Çalışılan flavonların OH radikali varlığında hesaplanan termodinamik değerler (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PA} , ΔH_{PDE} ve ΔH_{ETE}) Çizelge 3.23'de gösterilmiştir. Hesaplanan entalpi değişikliklerinin negatif değerleri, flavonların seçilen serbest radikali inaktive ettiğini göstermektedir. Çizelge 3.23 incelendiğinde gaz ve sulu ortamda ΔH_{BDE} değerlerinin negatif olduğu yani hidrojen atomu transferinin kolaylaştığı görülmektedir. SET-PT mekanizması iki aşamada gerçekleşir. Öncelikle gaz ve suda incelendiğinde pozitif ΔH_{IP} değerlerinin elde edildiğini vurgulamalıdır. Bu, Çizelge 3.23'de sunulan termodinamik sonuçlara göre, incelenen durumlarda SET-PT'nin olası radikal temizleme mekanizması olmadığını göstermektedir. Sonuçlara bakıldığında hem gaz hem de suda OH radikali için en uygun temizleme mekanizmasının HAT ve SPLET olduğu görüldü. Yani, gaz ve suda hesaplanan ΔH_{BDE} ve ΔH_{PA} değerleri benzerdir, bu da bu iki mekanizma arasındaki rekabet olduğunu göstermektedir. Hesaplanan tüm termodinamik değerler (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ve ΔH_{PA}) gösteriyor ki, $\bullet\text{OH}$ 'nin apigenin, baicalein, genkvanin, Tektokrisin ve luteolin tarafından temizlenmesi için tercih edilen mekanizmalardan birinin HAT mekanizması olduğu gösterilmiştir. ΔH_{BDE} değerlerinin tümü negatiftir ve luteolin < baicalein < apigenin < genkvanin < Tektokrisin sırasını takip eder. Bu sonuç da bize luteolin molekülünün diğerlerinden daha fazla radikal temizleme etkinliğine sahiptir. Amić ve ark., Spiegel ve ark. ve Sroka ve ark. bu flavonlar hakkında yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri sonuçların bizim elde ettiğimiz sonuçla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmada incelediğimiz Tektokrisin antioksidan aktivitesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Tektokrisin yapısına bakıldığında antioksidan aktivitesinin diğer moleküllerden düşük olmasının beklendiğini ve elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Apigenin ve Genkvanin ise birbirlerine oldukça yakın deneysel ve bazı teorik sonuçlara sahip olduğu ve elde ettiğimiz verilerde de bunun literatür ile benzerlik gösterdiği görüldü. Luteolin ve baicalein molekülleri hakkındaki yapılmış çalışmalar incelendiğinde her iki molekülünde oldukça etkin olduğu fakat çok az da olsa luteolin molekülünün B halkasındaki orto-dihidroksi yapısı nedeniyle daha etkin bir molekül olduğu belirlendi. Bu da literatür çalışmalarını doğrulamaktadır. Apigenin ve genkvanin molekülleri ise luteolin ve baicalein

den daha düşük fakat Tektokrisin moleküllerinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Tüm bunlar göz önüne alındığında, çalışmada elde edilen sonuçların önceki çalışmalarla uyumlu olduğu ve gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı görülmektedir [146,148-149]. B halkasında orto-dihidroksi yapıya sahip Luteolin 'un •OH radikalinin temizlenmesi için en yüksek aktiviteye sahip konumlarının L-3' ve L-4' olduğu belirlendi.

Daha detaylı incelemek için HAT ve RAF mekanizmaları inceleyerek, moleküllerdeki her olası reaksiyon yolu için ilgili geometrik, enerjik ve kinetik parametrelere ulaşıldı.

4.2.2.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

Bu bölümde, çalışılan flavonlar ile •OH radikalinin gaz fazında H-atom transferi (HAT) reaksiyonları daha detaylı olarak incelenmiştir. Çalışılan flavonların OH radikali varlığında optimize yapılarından elde edilen entalpi değerleri Çizelge 3.22'de verilmiştir. İlk olarak, çalışılan flavonların ile •OH, BMK/6–311+G (d, p) seviyesinde optimize edildi; elde edilen optimize edilmiş geometriler Şekil 3.20'da sunulmuştur.

Araştırılan bu flavonların •OH radikali ile reaksiyonları, her fenolik pozisyondan H-atom transferi (HAT) sürecini değerlendirmek için araştırıldı. Bu reaksiyon yolları A-4', A-7, A-5, A-3, B-7, B-6, B-5, B-3, G-4', G-5, G-3, T-5, T-3, L-3', L-4', L-7, L-5 ve L-3 olarak Şekil 3.20'da gösterildi.

Her reaksiyon yolu için tüm tepken kompleksleri (TK), geçiş durumları (GH) ve ürün kompleksleri (ÜK) BMK/6–311+G (d, p) hesaplama seviyesinde optimize edildi ve bu optimize geometriler Şekil 3.20'da gösterilmiştir. En kararlı geçiş yapılarına (GH) ait IRC grafikleri Şekil 3.22 de verilmiştir. Reaksiyonlarda TK'lerde oluşan hidrojen bağlarının uzunlukları karşılaştırıldığında, en güçlü hidrojen bağlarının L+•OH reaksiyonu için TK'de olduğu görülmekte ve sırasıyla baicalein, apigenin, genkvanin, Tektokrisin şeklinde devam ettiği görüldü. Bu sonuca göre, A ve B halkalarına OCH₃ ve OH gruplarının eklenmesinin H-O...H hidrojen bağlarını güçlendirmiştir. A ve B halkalarına eklenen -OCH₃ ve -OH gruplarının molekül boyunca yüksek elektron delokalizasyonu oluşturması moleküller arası hidrojen bağlarının güçlenmesine ve stabilizasyonuna neden olur.

Şekil 3.20'de gösterildiği gibi, tüm reaksiyonlarda, geçiş hallerindeki (GH) hidrojen bağ uzunlukları, TK ve ÜK yapılarına göre daha kısadır. Böylece, geçiş hallerinde fenolik hidrojen OH radikale yakınlığı görüldü. Ürün komplekslerinde ise (ÜK) fenoksil

radikal türleri ile H₂O molekülü arasında etkileşimler vardır. Fenoksil radikali ile H₂O molekülü arasında oluşan C-O•...H hidrojen bağı uzamaktadır, bu da flavonoidlerdeki -OH gruplarının HAT reaksiyonunda oluşan ürünlerdeki moleküller arası hidrojen bağı zayıflatma eğiliminde olduğunu gösterir.

ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları Şekil 3.20'de gösterilmiştir. Reaksiyonun ürünü olarak oluşan ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları, kararlılıkları hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. ÜK yapısında yeni oluşan fenoksil radikalindeki spin yoğunluğu ne kadar delokalize olursa, ürün o kadar kararlı demektir. Şekil 3.20'de sunulan fenoksi radikallerinin spin yoğunluk dağılımları karşılaştırıldığında, L + •OH reaksiyonunda elde edilen fenoksil radikal türlerinin diğerlerine göre daha yüksek spin yoğunluğu delokalizasyonuna sahip olduğu görülmektedir; L-3', L-4', L-7, L-5 ve L-5 konumlarındaki fenolik O atomları üzerindeki spin yoğunluğu delokalizasyonu sırasıyla 0,366, 0,292, 0,376, 0,356 ve 0,998 şeklinde olduğu görüldü. L-3 konumlarındaki delokalizasyon düşük olduğu ve ürünün oldukça kararsız olduğu belirlendi.

Gaz fazındaki tüm yollar için reaksiyon Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplanmış ve Çizelge 3.24'de sunulmuştur. Araştırılan flavonların tüm OH radikali temizleme mekanizmaları ekzergoniktir ($\Delta G < 0$), bu da bu reaksiyonların gaz fazında termodinamik olarak hakim olduğunu gösterir. Bunlar arasında, L-4' ve L-3' yolları en ekzergonik yoldur.

Reaksiyonlara karşılık gelen enerji profilleri, çalışılan flavonların ile •OH reaksiyonları için Şekil 3.20 'te gösterilmiştir. Şekil 3.20'de açıkça görüldüğü gibi, çoğunlukla tepkime yolları ekzotermiktir ($\Delta H < 0$), en düşük ΔG_{gaz} değeri -45,06 kcal / mol olan L'4 yolu, beş flavonl arasında en ekzotermik yoldur. Sonuç olarak, her bir flavonoidin OH radikal temizleme yolları değerlendirildiğinde, luteolin için L'4 yolunun, baicalein için ΔG_{gaz} değeri -36,28 kcal / mol olan B-6 yolunun , apigenin için ΔG_{gaz} değeri -35,64 kcal / mol olan A-4' yolunun, genkvanin için ΔG_{gaz} değeri -34,91 kcal / mol olan G-4' yolunun ve Tektokrisin için ΔG_{gaz} değeri -18,13 kcal / mol olan T-5 yolunun diğer yollardan termodinamik olarak uygun olduğu görüldü. Ayrıca Çizelge 3.24 ve Şekil 3.21'deki aktivasyon enerjisi bariyerlerine ($\Delta G^\ddagger$) bakıldığında, araştırılan flavonların gaz fazında •OH ile reaksiyonları arasında moleküllerin 4'yollarının en düşük aktivasyon enerjisi bariyerlerine sahip olduğu belirlendi. Hesaplanan hız sabitleri de bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak L-4' ile •OH reaksiyonlarının diğer flavonlar ile •OH

reaksiyonlarına göre kinetik olarak tercih edildiğini göstermektedir. Daha uygun antioksidan mekanizmaları belirlemek için reaksiyonların aktivasyon enerjilerini ve hız sabitlerini hesaplamak için birçok teorik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, en iyi mekanizma yolunun daha düşük aktivasyon enerjilerine ve daha yüksek hız sabitlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçların önceki çalışmalarla iyi bir uyum içinde olduğu bulunmuştur [84,167].

4.2.2.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)

Bu bölümde, OH radikalleri ile araştırılan flavonların arasındaki olası tüm reaksiyonlar için RAF mekanizması incelendi ve aktivitesi yüksek bazı RAF tepkimeleri Şekil 3.24 da gösterilmiştir. Tüm olası RAF mekanizmaları için hesaplanan Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) Çizelge 3.25-3.29 da verildi. En kararlı geçiş yapılarına ait IRC grafikleri de Şekil 3.23'da verilmiştir. Çizelge 3.25-3.29 incelendiğinde serbest enerjiler (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) oldukça negatif ve ekzotermik olduğu belirlendi. İncelenen moleküllerdeki benzen benzeri iki halkanın ortasında yer alan bu karbon atomları (C-10) görünüşe göre pek reaktif değildir. Diğer karbon atomları, muhtemelen bu karbon atomlarının daha düşük sterik engeller sergilemesinden dolayı oldukça reaktiftir. Ayrıca tablolardaki hız sabitleri ve bariyer enerjileri dikkate alındığında RAF mekanizmasının radikal süpürücü aktivite açısından oldukça önemli olduğu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [85,167]. RAF mekanizmaları incelendiğinde Luteolin 'un diğer antioksidan mekanizmalara benzer şekilde en iyi antioksidan özelliklere sahip molekül olduğu görüldü. Çizelge 3.25-3.29 incelendiğinde luteolin'un birçok konumunun oldukça ΔG , ΔH , $\Delta G^\ddagger$ ve k değerleri incelendiğinde RAF mekanizması için oldukça uygun sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu gruptaki flavon moleküllerinin ilk gruptaki flavononlardan farklı olarak C-2 ve C-3 konumlarındaki alken karbonları nedeniyle bu konumların daha da kararlı hale getirmiştir. Örnek olarak 3 konumun ΔG ve ΔH değerleri sırasıyla -20,33 ve -22,45 kcal/mol olup oldukça ekzotermik olduğu görülmüştür. Ayrıca $\Delta G^\ddagger$ değeri 2,36 ve k değeri $6,2035 \times 10^{12} \text{ dm}^3/\text{mol.s}$ olduğu görülmüştür. Hız sabiti değerinin yüksek olması tepkime hızının yüksek olduğunu ve tepkimenin gerçekleşmeye daha elverişli olduğunu göstermektedir..

4.2.3 NO radikali temizleme aktivitesi

Araştırılan ikinci bir radikal olan flavonların NO radikali varlığında hesaplanan termodinamik değerleri (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PA} , ΔH_{PDE} ve ΔH_{ETE}) Çizelge 3.31'de

gösterilmiştir. Hesaplanan entalpi değışikliklerinin negatif değeri, flavonların seçilen serbest radikali inaktive ettiğini göstermektedir. Çizelge 3.31 incelendiğinde gaz fazında ΔH_{BDE} değeri pozitif olduğu yani hidrojen atomu transferinin zorlaştığı, suda ise ΔH_{BDE} değeri daha düşük olduğu yani hidrojen atomu transferinin biraz daha kolaylaştığı görülmektedir. SET-PT mekanizması iki aşamada gerçekleşir. Öncelikle gaz ve suda incelendiğinde pozitif ΔH_{IP} değeri elde edildiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle de Çizelge 3.31'de sunulan termodinamik sonuçlara göre, incelenen hiçbir durumda SET-PT'nin olası temizleme mekanizması olmadığını göstermektedir. Sonuçlar incelendiğinde gaz ve suda NO radikali için en uygun temizleme mekanizmasının SPLET olduğu belirlendi. Daha detaylı bir inceleme ile $\bullet NO$ 'nin bu gruptaki beş flavon molekülü ile HAT mekanizması sonucu ΔH_{BDE} değeri tümü pozitif ve luteolin < baicalein < apigenin < genkvanin < Tektokrisin şeklinde olduğu , yani luteolin molekülü yine OH radikalinde olduğu gibi diğerlerinden daha fazla radikal temizleme etkinliğine sahip olduğu belirlendi. Yine benzer şekilde B halkasında orto-dihidroksi yapıya sahip luteolin'un $\bullet NO$ radikalinin temizlenmesi için en yüksek aktiviteye sahip konumlarının L-3' ve L-4' olduğu belirlendi.

Daha detaylı incelemek için HAT ve RAF mekanizmaları incelendi. HAT mekanizmasına ait moleküllerdeki her olası reaksiyon yolu için ilgili geometrik, enerjik ve kinetik parametrelere ulaşıldı. RAF mekanizması yöntemiyle çalışılan moleküllerin NO radikal temizleme aktivitesinin uygun olmadığı yapılan literatür taraması ve denemeler sonucunda belirlendi [168].

4.2.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

Bu bölümde ise araştırılan flavonların ile $\bullet NO$ radikalinin gaz fazında H-atom transferi (HAT) reaksiyonları daha detaylı olarak incelendi. İlk olarak, çalışılan flavonların ile $\bullet NO$, BMK/6-311+G (d, p) seviyesinde optimize edildi; elde edilen optimize edilmiş geometriler Şekil 3.25'da gösterildi. Bu yapılara ait entalpi değeri ise Çizelge 3.30'de verilmiştir.

Araştırılan bu flavonların $\bullet NO$ radikali ile reaksiyonları, her fenolik pozisyondan H-atom transferi (HAT) sürecini değerlendirmek için araştırıldı. Bu reaksiyon yolları Şekil 3.25'da gösterildi.

Her reaksiyon yolu için tüm tepken kompleksleri (TK), geçiş durumları (GH) ve ürün kompleksleri (ÜK) BMK/6-311+G (d, p) hesaplama seviyesinde optimize edildi ve bu optimize geometriler Şekil 3.25'da gösterilmiştir. Bazı geçiş hallerine ait IRC grafikleri ise

Şekil 3.27'de, ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları ise Şekil 3.25'da gösterilmiştir. Sonuçlar OH radikaline benzer şekilde olduğu görüldü. Gaz fazındaki tüm yollar için reaksiyon Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplandı ve Çizelge 3.32'de verildi. Araştırılan flavonların tüm NO radikali temizleme mekanizmaları endergoniktir ($0 < \Delta G$), bu da bu reaksiyonların gaz fazında termodinamik olarak daha zor gerçekleştiğini gösterir. Buna rağmen luteolin molekülünün L-3' konumları diğer molekül ve konumlara göre daha aktif olduğu görüldü.

Reaksiyonlara karşılık gelen enerji profilleri, çalışılan flavonlar ile $\bullet$ NO reaksiyonları için Şekil 3.26'te gösterilmiştir. Şekil 3.26'de görüldüğü gibi, tüm yollar endotermiktir ($0 < \Delta H$), en düşük ΔG_{gaz} değeri 26,80 kcal / mol olan L-3' yolu, araştırılan flavonlar arasında en az endotermik yoldur. Sonuç olarak, her bir flavonun NO radikal temizleme yolları değerlendirildiğinde, luteolin için L-3 ve L-4' yolunun, baicalein için ΔG_{gaz} değeri 30,51 ve 33,13 kcal / mol olan B-7 ve B-6 yolunun, apigenin için ΔG_{gaz} değeri 36,41 kcal / mol olan A-4' yolunun, genkvanin için ΔG_{gaz} değeri 36,14 kcal / mol olan G-4' yolunun ve Tektokrisin için ΔG_{gaz} değeri 49,8 kcal / mol olan T-5 yolunun diğer yollardan termodinamik olarak uygun olduğu görüldü. Bu sınıftaki bileşiklerin C-3 konumunun OH radikali ile olan HAT mekanizmasının oldukça kararsız ve zor bir yol olduğunu belirlenmişti. NO radikali ile olan tepkimelerin OH radikali ile olan HAT tepkimelerine göre çok daha zor gerçekleştiğini belirtmiştik. Bu nedenle C-3 konumun NO radikali ile olan tepkimeleri çok kararsız bir ürünün oluşması nedeniyle hesaplanamamıştır. Termodinamik sonuçlara ilaveten hesaplanan hız sabitleri de incelendiğinde elde edilen hız sabiti değerlerinin de bu bulgularla benzerlik gösterdiği ortaya çıkmıştır.. Sonuç olarak L-3' ile $\bullet$ OH ve L-4' ile $\bullet$ OH reaksiyonlarının diğer flavonlar ile $\bullet$ OH reaksiyonlarına göre kinetik olarak tercih edildiğini göstermektedir. Çalışmada elde edilen sonuçların hem OH radikali ile benzerlik gösterdiği hem de literatür taramaları ile oldukça iyi bir uyum içinde olduğu belirlendi [84,167]

4.2.4 Moleküler Docking

Docking çalışması için moleküllerin DFT hesaplamalarından elde edilen optimize geometriler kullanıldı. Burada protein olarak Human Peroxiredoxin-5 (HP5) kullanılarak moleküler yerleştirme hesaplamaları yapıldı. Moleküler Docking yöntemiyle protein ve incelenen molekül arasındaki etkileşimler Şekil 3.28'de gösterilmiştir. Human Peroxiredoxin-5 (HP5) (pdb ID: 1HD2) proteini, bu karşılaştırma için Protein Veri Bankası

sitesinden indirilmiştir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen parametreler Çizelge 3.33'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucunda aktiviteyi gösteren en önemli parametre docking skorudur. Bu parametrenin sayısal değeri ne kadar negatif olursa, molekülün aktivitesi o kadar yüksek olacağından dolayı Çizelge 3.33 incelendiğinde Luteolin molekülünün Docking Skoru -5,67 olup en düşük değere sahip ve molekül aktivitesinin en yüksek olduğu görüldü. Bu da diğer yöntemler gibi luteolin molekülünün flavon grubunda incelenen diğer moleküllerden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Tektokrisin molekülü dışında diğer moleküllerde elde edilen sonuçlar ile Moleküler Docking sonuçları uyum göstermektedir [135-158].

4.3 Flavonoller

4.3.1 Bağ Ayrışma Entalpisi (BDE), İyonlaşma Potansiyeli (IP), Proton Ayrışma Entalpisi, (PDE) Proton İlgisi (PA) ve Elektron Transfer Enerjisi (ETE)

Bu bölümde inceleyeceğimiz, Şekil 3.29'de yapıları verilen flavonollerin nötr, radikal, anyon ve kationların optimize yapılarına ait görseller Şekil 3.30, 3.31, 3.32, 3.33 verilmiş olup bu yapılara ait entalpi ve enerji değerleri Çizelge 3.35 ve 3.36'de verilmiştir. Çizelge 3.35 'de BMK/ 6-311+G(d, p) düzeyinde hesaplamalar sonucu elde edilen entalpi değerleri kullanılarak eşitlik 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5'e göre hesaplanan BDE, IP, PDE, PA ve ETE değerleri Çizelge 3.34'de sunulmuştur. Çizelge 3.34'deki veriler, bu sınıfta incelenen bileşiklerin hesaplanan IP ve PA değerlerinin gaz fazındaki BDE değerlerinden önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin, K-4' için gaz fazında hesaplanan BDE değeri 82,33 kcal/mol iken IP ve PA değerleri sırasıyla 172,77 ve 326,97 kcal/mol dür. Bu sınıfta incelenen diğer bileşikler için de benzer şekilde olduğu görüldü. BDE değerlerinin düşük olması sonucunda HAT yolunun termodinamik olarak gaz fazındaki en olası süreç olduğunu gösterdi. Çizelge 3.34'de görüldüğü gibi en düşük BDE değerine sahip olan mirisetin (M) (4', 5' ve 3 konumlarının BDE değerleri sırasıyla 69,00, 77,92 ve 80,38 kcal/mol) molekülün antioksidan aktivitesinin en yüksek olduğu görüldü. Su gibi polar çözücü olması durumunda ise PA değerleri, BDE ve IP değerlerinden önemli ölçüde düşüktür. Örnek verecek olursak, K-4' için su fazında hesaplanan PA değeri 41,22 kcal/mol iken BDE ve IP değerleri sırasıyla 81,03 ve 109,95 kcal/mol dir. Bu sınıftaki diğer incelenen bileşikler için aynı durum geçerlidir. Çizelge 3.34'deki sonuçlar incelendiğinde bileşiklerin su gibi polar bir çözücü içerisinde SPLET mekanizmasının en olası yol olduğu belirlendi. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu görüldü [142-143].

Flavonollerde, flavononlar ve flavonlarda da olduğu gibi serbest radikal türlerinin varlığında radikal temizleme aktivitesi incelendi. Antioksidanların temizleme mekanizmalarının, temizlenen radikal türlerin özelliklerinden oldukça etkilendiğini daha öncede belirtmiştik. Hesaplamalar için diğer flavonoid sınıflarında olduğu gibi hidroksil ($\bullet\text{OH}$) ve nitrik oksit ($\bullet\text{NO}$) radikali kullanıldı.

4.3.2 OH radikali temizleme aktivitesi

Çalışılan flavonollerin OH radikali varlığında hesaplanan termodinamik değerler (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PA} , ΔH_{PDE} ve ΔH_{ETE}) Çizelge 3.38'de gösterilmiştir. Hesaplanan entalpi değişikliklerinin negatif değerleri, flavonollerin seçilen serbest radikali inaktive ettiğini göstermektedir. Çizelge 3.38 incelendiğinde gaz ve sulu ortamda ΔH_{BDE} değerlerinin negatif olduğu yani hidrojen atomu transferinin kolaylaştığı görülmektedir. SET-PT mekanizması iki aşamada gerçekleşir. Öncelikle gaz ve suda incelendiğinde pozitif ΔH_{IP} değerlerinin elde edildiğini vurgulamalıdır. Bu, Çizelge 3.38'de sunulan termodinamik sonuçlara göre, incelenen durumlarda SET-PT'nin olası radikal temizleme mekanizması olmadığını göstermektedir. Sonuçlara bakıldığında hem gaz hem de suda OH radikali için en uygun temizleme mekanizmasının HAT ve SPLET olduğu görüldü. Gaz ve suda hesaplanan ΔH_{BDE} ve ΔH_{PA} değerleri benzerlik göstermekte birlikte bu iki mekanizma arasında radikal temizleme yolu olarak bir rekabet olduğunu göstermektedir. Hesaplanan tüm termodinamik değerler (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ve ΔH_{PA}) gösteriyor ki, $\bullet\text{OH}$ 'nin Kemferol, izoramnetin, ramnetin ve mirisetin tarafından temizlenmesi için tercih edilen mekanizmalardan birinin HAT mekanizması olduğu gösterilmiştir. ΔH_{BDE} değerlerinin tümü negatiftir ve mirisetin < ramnetin < izoramnetin < Kemferol sırasını takip eder. Bu sonuç da bize mirisetin molekülünün diğerlerinden daha fazla radikal temizleme etkinliğine sahiptir. Amić ve ark., Spiegel ve ark. ve Sroka ve ark. bu flavonoller hakkında yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri sonuçların bu çalışmadaki elde ettiğimiz sonuçla ile uyumlu olduğu ve yukarıdaki sıralamanın doğru olduğu görülmüştür. Kemferol yapısına bakıldığında az sayıda $-\text{OH}$ grubu sayısı nedeniyle diğer moleküllere nazaran antioksidan aktivitesinin daha düşük olmasının beklendiğini ve elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. İzoramnetin ise Kemferol molekülüne oldukça yakın fakat yapısındaki C-3' konumda bağlı olan $-\text{OCH}_3$ grubu nedeniyle ΔH_{BDE} değeri daha düşük ve aktivitesi daha yüksektir. Ramnetin ise molekülünün B halkasındaki orto-dihidroksi yapısı nedeniyle daha etkin bir molekül olduğu belirlendi. Bu da literatür çalışmalarını doğrulamaktadır. Mirisetin ise, yapısındaki $-\text{OH}$ gruplarının fazlalığı ve B halkasında orto-

dihidroksi yapıya sahip olduğu için en düşük ΔH_{BDE} değerine sahip ve en yüksek aktiviteye sahip moleküldür. Sonuçlar literatürde ile kıyaslandığında, çalışmada elde edilen sonuçların önceki çalışmalarla uyumlu olduğu ve gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı görülmektedir [146,148-149]. Ayrıca Mirisetin 'un $\bullet OH$ radikalinin temizlenmesi için en yüksek aktiviteye sahip konumlarının M-4', M-5' ve M-3 olduğu belirlendi.

Daha detaylı incelemek için HAT ve RAF mekanizmaları inceleyerek, moleküllerdeki her olası reaksiyon yolu için ilgili geometrik, enerjik ve kinetik parametrelere ulaşıldı.

4.3.2.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

Bu bölümde, flavonoller ile $\bullet OH$ radikalinin gaz fazında H-atom transferi (HAT) reaksiyonları daha detaylı olarak incelenmiştir. Çalışılan flavonollerin OH radikali varlığında optimize yapılarından elde edilen entalpi değerleri Çizelge 3.37'de verilmiştir. İlk olarak, çalışılan flavonoller ile $\bullet OH$, BMK/6–311+G (d, p) seviyesinde optimize edildi; elde edilen optimize edilmiş geometriler Şekil 3.34'de sunulmuştur.

Araştırılan bu flavonollerin $\bullet OH$ radikali ile reaksiyonları, her fenolik pozisyondan H-atom transferi (HAT) sürecini değerlendirmek için araştırıldı. Bu reaksiyon yolları Şekil 3.34'de gösterildi.

Her reaksiyon yolu için tüm tepken kompleksleri (TK), geçiş durumları (GH) ve ürün kompleksleri (ÜK) BMK/6–311+G (d, p) hesaplama seviyesinde optimize edildi ve bu optimize geometriler Şekil 3.34'da gösterilmiştir. En kararlı geçiş yapılarına (GH) ait IRC grafikleri Şekil 3.36 de verilmiştir. Reaksiyonlarda TK'lerde oluşan hidrojen bağlarının uzunlukları karşılaştırıldığında, en güçlü hidrojen bağlarının M+ $\bullet OH$ reaksiyonu için TK'de olduğu görülmekte ve sırasıyla Ramnetin, İzoramnetin, Kemferol şeklinde devam ettiği görüldü. Bu sonuca göre, A, B ve C halkalarına OCH₃ ve OH gruplarının eklenmesinin H-O....H hidrojen bağlarını güçlendirmiştir. A, B ve C halkalarına eklenen -OCH₃ ve -OH gruplarının molekül boyunca yüksek elektron delokalizasyonu oluşturması moleküller arası hidrojen bağlarının güçlenmesine ve stabilizasyonuna neden olduğu görüşmüştür.

Şekil 3.34'de gösterildiği gibi, tüm reaksiyonlarda, geçiş hallerindeki (GH) hidrojen bağ uzunlukları, TK ve ÜK yapılarına göre daha kısadır. Bu nedenle geçiş hallerinde fenolik hidrojen OH radikaline yakınlığı görüldü. Ürün komplekslerinde ise (ÜK) fenoksil

radikal türleri ile H₂O molekülü arasında etkileşimler vardır. Fenoksil radikali ile H₂O molekülü arasında oluşan C-O•...H hidrojen bağı uzamaktadır, bu da flavonoidlerdeki -OH gruplarının HAT reaksiyonunda oluşan ürünlerdeki moleküller arası hidrojen bağına zayıflatma eğiliminde olduğunu gösterir.

ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları Şekil 3.34'da gösterilmiştir. Reaksiyonun ürünü olarak oluşan ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları, kararlılıkları hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. ÜK yapısında yeni oluşan fenoksil radikalindeki spin yoğunluğu ne kadar delokalize olursa, ürün o kadar kararlı demektir. Şekil 3.34'de sunulan fenoksi radikallerinin spin yoğunluk dağılımları karşılaştırıldığında, M ile •OH reaksiyonunda elde edilen fenoksil radikal türlerinin diğerlerine göre daha yüksek spin yoğunluğu delokalizasyonuna sahip olduğu görülmektedir; M-3', M-4', M-5', M-7, M-5 ve M-3 konumlarındaki fenolik O atomları üzerindeki spin yoğunluğu delokalizasyonu sırasıyla 0,367, 0,294, 0,328, 0,337, 0,326 ve 0,318 şeklinde olduğu görüldü. Spin yoğunluğu sonuçları bir kez daha L- konumunun yapıya ayrıca bir kararlılık kazandırdığını gösterdi. Bunun sebebi C halkasındaki C3 konumuna (sp² karbonu) bağlı OH grubu olduğu görülmektedir. Bu sonuç aynı zamanda çalışmadaki termodinamik sonuçlar ile de uyumludur.

Gaz fazındaki tüm yollar için reaksiyon Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplanmış ve Çizelge 3.39'da sunulmuştur. Araştırılan flavonollerin tüm OH radikali temizleme mekanizmaları ekzergoniktir ($\Delta G < 0$), bu da bu reaksiyonların gaz fazında termodinamik olarak uygun bir yol olduğunu gösterir. Bunlar arasında, M-4', M-5' ve M-3 yolları en ekzergonik yollardır.

Reaksiyonlara karşılık gelen enerji profilleri, çalışılan flavonoller ile •OH reaksiyonları için Şekil 3.35 'te gösterilmiştir. Şekil 3.35'de açıkça görüldüğü gibi, çoğunlukla tepkime yolları ekzotermiktir ($\Delta H < 0$), en düşük ΔG_{gaz} değeri -50,04 kcal / mol olan M'4 yolu, bu sınıftaki dört flavonol arasında en ekzotermik yoldur. Sonuç olarak, her bir flavonolün OH radikal temizleme yolları değerlendirildiğinde, mirisetin için M'4 yolunun, ramnetin için ΔG_{gaz} değeri -44,95 kcal / mol olan R-4' yolunun, izoramnetin için ΔG_{gaz} değeri -37,98 kcal / mol olan İ-3 yolunun, Kemferol için ΔG_{gaz} değeri -35,08 kcal / mol olan K-3 yolunun ve diğer yollardan termodinamik olarak uygun olduğu görüldü. Ayrıca Çizelge 3.39 ve Şekil 3.35'deki aktivasyon enerjisi bariyerlerine ($\Delta G^\ddagger$) bakıldığında, araştırılan flavonollerin gaz fazında •OH ile reaksiyonları arasında moleküllerin 4' yollarının oldukça

aktivasyon enerjisi bariyerlerine sahip olduğu belirlendi. Hesaplanan hız sabitleri de bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak M-4' ile •OH reaksiyonlarının diğer flavonoller ile •OH reaksiyonlarına göre kinetik olarak tercih edildiğini göstermektedir. Daha uygun antioksidan mekanizmaları belirlemek için reaksiyonların aktivasyon enerjilerini ve hız sabitlerini hesaplamak için birçok teorik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, en iyi mekanizma yolunun daha düşük aktivasyon enerjilerine ve daha yüksek hız sabitlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçların önceki çalışmalarla iyi bir uyum içinde olduğu bulunmuştur [84,167].

4.3.2.2 Radikal eklenti oluşumu mekanizması (RAF)

Bu bölümde, OH radikalleri ile araştırılan flavonollerin arasındaki olası tüm reaksiyonlar için RAF mekanizması incelendi ve aktivitesi yüksek bazı RAF tepkimeleri Şekil 3.38 da gösterilmiştir. Tüm olası RAF mekanizmaları için hesaplanan Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) Çizelge 3.40-3.43 da verildi. En kararlı geçiş yapılarına ait IRC grafikleri de Şekil 3.37'da verilmiştir. Çizelge 3.40-3.43 incelendiğinde serbest enerjiler (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) oldukça negatif ve ekzotermik olduğu belirlendi. İncelenen moleküllerdeki benzen benzeri iki halkanın ortasında yer alan bu karbon atomları (C-10) görünüşe göre pek reaktif değildir. Diğer karbon atomları, muhtemelen bu karbon atomlarının daha düşük sterik engeller sergilemesinden dolayı oldukça reaktiftir. Flavonollerin incelenen diğer sınıflardan farklı olarak C2-C3 atomları arasındaki çiftli bağ nedeniyle daha da reaktif olduğu görüldü. Ayrıca tablolardaki hız sabitleri ve bariyer enerjileri dikkate alındığında RAF mekanizmasının radikal süpürücü aktivite açısından oldukça önemli olduğu ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görülmektedir [85,167]. RAF mekanizmaları incelendiğinde mirisetin'nin diğer antioksidan mekanizmalara benzer şekilde en iyi antioksidan özelliklere sahip molekül olduğu görüldü. Çizelge 3.40-3.43 incelendiğinde Mirisetin'nin birçok konumunun oldukça ΔG , ΔH , $\Delta G^\ddagger$ ve k değerleri incelendiğinde RAF mekanizması için oldukça uygun sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu gruptaki flavonol moleküllerinin tıpkı flavon sınıfında olduğu gibi C-2 ve C-3 konumlarındaki alken karbonları nedeniyle bu konumların daha da kararlı hale getirmiştir. Ayrıca C-2 konumuna bağlı -OH grubu da yapıyı daha da kararlı hale getirmiştir. Örnek olarak 2 konumun ΔG ve ΔH değerleri sırasıyla -28,25 ve -29,84 kcal/mol olup oldukça ekzotermik olduğu görülmüştür. Ayrıca $\Delta G^\ddagger$ değeri 2,83 ve k değeri $6,2023 \times 10^{12} \text{ dm}^3/\text{mol.s}$ olduğu görülmüştür. Hız sabiti

değerinin yüksek olması tepkime hızının yüksek olduğunu ve tepkimenin gerçekleşmeye daha elverişli olduğunu göstermektedir.

4.3.3 NO radikali temizleme aktivitesi

Araştırmadaki diğer bir radikal olan NO radikali varlığında flavonollerin termodinamik değerleri (yani ΔH_{BDE} , ΔH_{IP} , ΔH_{PA} , ΔH_{PDE} ve ΔH_{ETE}) Çizelge 3.45'de gösterilmiştir. Hesaplanan entalpi değişikliklerinin negatif değerleri, flavonollerin seçilen serbest radikali inaktive ettiğini göstermektedir. Çizelge 3.45 incelendiğinde gaz fazında ΔH_{BDE} değerlerinin pozitif olduğu yani hidrojen atomu transferinin zorlaştığı, suda ise ΔH_{BDE} değerlerinin daha düşük olduğu yani hidrojen atomu transferinin biraz daha kolaylaştığı görülmektedir. İki aşamada gerçekleşen SET-PT mekanizmasında gaz ve suda incelendiğinde pozitif ΔH_{IP} değerlerinin elde edildiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle de Çizelge 3.45'de sunulan termodinamik sonuçlara göre, incelenen hiçbir durumda SET-PT'nin olası temizleme mekanizması olmadığını göstermektedir. Sonuçlar incelendiğinde gaz ve suda NO radikali için en uygun temizleme mekanizmasının SPLET olduğu belirlendi. Daha detaylı bir inceleme ile $\bullet NO$ 'nin bu gruptaki dört flavonol molekülü ile HAT mekanizması sonucu ΔH_{BDE} değerlerinin tümü pozitif ve mirisetin < ramnetin < izoramnetin < Kemferol şeklinde olduğu , yani mirisetin molekülü yine OH radikalinde olduğu gibi diğerlerinden daha fazla radikal temizleme etkinliğine sahip olduğu belirlendi. Yine benzer şekilde B halkasında orto-dihidroksi yapıya sahip olması ve C halkasındaki (C-3 konumundaki) –OH grubu nedeniyle mirisetin 'in $\bullet NO$ radikalinin temizlenmesi için en yüksek aktiviteye sahip konumlarının M-4', M-5' ve M-3 olduğu belirlendi.

Daha detaylı incelemek için HAT ve RAF mekanizmaları incelendi. HAT mekanizmasına ait moleküllerdeki her olası reaksiyon yolu için ilgili geometrik, enerjik ve kinetik parametrelere ulaşıldı. RAF mekanizması yöntemiyle çalışılan moleküllerin NO radikal temizleme aktivitesinin uygun olmadığı yapılan literatür taraması ve denemeler sonucunda belirlendi [168].

4.3.3.1 Hidrojen atom transfer mekanizması (HAT)

Bu bölümde ise araştırılan flavonollerin ile $\bullet NO$ radikalinin gaz fazında H-atom transferi (HAT) reaksiyonları daha detaylı olarak incelendi. İlk olarak, çalışılan flavonoller ile $\bullet NO$, BMK/6–311+G (d, p) seviyesinde optimize edildi; elde edilen optimize edilmiş geometriler Şekil 3.39'da gösterildi. Bu yapılara ait entalpi değerleri ise Çizelge 3.44'de verilmiştir.

Araştırılan bu flavonollerin •NO radikali ile reaksiyonları, her fenolik pozisyondan H-atom transferi (HAT) sürecini değerlendirmek için araştırıldı. Bu reaksiyon yolları Şekil 3.39'da gösterildi.

Her reaksiyon yolu için tüm tepken kompleksleri (TK), geçiş durumları (GH) ve ürün kompleksleri (ÜK) BMK/6–311+G (d, p) hesaplama seviyesinde optimize edildi ve bu optimize geometriler Şekil 3.39'da gösterilmiştir. Bazı geçiş hallerine ait IRC grafikleri ise Şekil 3.41'de, ÜK yapılarındaki spin yoğunluğu dağılımları ise Şekil 3.39'da gösterilmiştir. Sonuçlar OH radikaline benzer şekilde olduğu görüldü. Gaz fazındaki tüm yollar için reaksiyon Gibbs serbest enerjileri (ΔG), reaksiyon entalpileri (ΔH) ve Gibbs enerji bariyerleri ($\Delta G^\ddagger$) hesaplandı ve Çizelge 3.46'de verildi. Araştırılan flavonollerin tüm NO radikali temizleme mekanizmaları endergoniktir ($0 < \Delta G$), bu da bu reaksiyonların gaz fazında termodinamik olarak daha zor gerçekleştiğini gösterir. Buna rağmen mirisetin molekülünün M-4' konumları diğer molekül ve konumlara göre daha aktif olduğu görüldü.

Reaksiyonlara karşılık gelen enerji profilleri, çalışılan flavonoller ile •NO reaksiyonları için Şekil 3.40'te gösterilmiştir. Şekil 3.40'de görüldüğü gibi, tüm yollar endotermiktir ($0 < \Delta H$), en düşük ΔG_{gaz} değeri 27,71 kcal / mol olan M-4' yolu, araştırılan flavonollerin arasında en az endotermik yoldur. Sonuç olarak, her bir flavonolün NO radikal temizleme yolları değerlendirildiğinde, mirisetin için M-4 ve M-3 yolunun, ramnetin için ΔG_{gaz} değeri 33,22 ve 33,57 kcal / mol olan R-3 ve R-4' yolunun, izoramnetin için ΔG_{gaz} değeri 32,43 ve 32,36 kcal / mol olan İ-3 ve İ-4' yolunun, genkvanin için ΔG_{gaz} değeri 36,14 kcal / mol olan G-4' yolunun ve Kemferol için ΔG_{gaz} değeri 33,80 ve 34,72 kcal / mol olan K-3 ve K-4' yollarının diğer yollardan termodinamik olarak uygun olduğu görüldü. Hesaplanan hız sabitleri de bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak M-4' ile •OH ve M-3 ile •OH reaksiyonlarının diğer flavonoller ile •OH reaksiyonlarına göre kinetik olarak tercih edildiğini göstermektedir. Çalışmada elde edilen sonuçların hem OH radikali ile benzerlik gösterdiği hem de literatür taramaları ile oldukça iyi bir uyum içinde olduğu belirlendi [84,167].

4.3.4 Moleküler Docking

Docking çalışması için moleküllerin DFT hesaplamalarından elde edilen optimize geometriler kullanıldı. Burada protein olarak Human Peroxiredoxin-5 (HP5) kullanılarak moleküler yerleştirme hesaplamaları yapıldı. Moleküler Docking yöntemiyle protein ve incelenen molekül arasındaki etkileşimler Şekil 3.42'de gösterilmiştir. Human

Peroxiredoxin-5 (HP5) (pdb ID: 1HD2) proteini, bu karşılaştırma için Protein Veri Bankası sitesinden indirilmiştir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen parametreler Çizelge 3.47'de verilmiştir. Hesaplamalar sonucunda aktiviteyi gösteren en önemli parametre docking skorudur. Bu parametrenin sayısal değeri ne kadar negatif olursa, molekülün aktivitesi o kadar yüksek olacağından dolayı Çizelge 3.47 incelendiğinde mirisetin molekülünün Docking Skoru -5,38 olup en düşük değere sahip ve molekül aktivitesinin en yüksek olduğu görüldü. Bu da diğer yöntemler gibi mirisetin molekülünün flavonol grubunda incelenen diğer molekülerden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Termodinamik parametrelerden elde edilen sonuçlar ile Moleküler Docking sonuçları oldukça uyumlu olduğu görülmüştür [135-158].

4.4 İncelenen flavononlar, flavonlar ve flavonollerin karşılaştırılması

İncelenen bu üç flavonoid sınıfına ait çeşitli bileşikler çalışmada incelenmiş olup her sınıftaki antioksidan özellik gösteren bu bileşikler sınıf içerisinde birbirleri ile karşılaştırılmış olup antioksidan aktivite ve radikal temizleme etkinlikleri incelenmiştir. Bu bölümde ise bu grupların kendi aralarında karşılaştırmasını yapacağız. Yapı – aktivitenin oldukça önemli olduğu yapılan birçok literatür çalışması ile belirlenmiştir. Burada bu üç flavonoid sınıfı incelendiğinde temel fark olarak C halkasındaki C2-C3 arasındaki çiftli bağın mevcut olması ve C3 konumuna bağlı –OH grubunun varlığı nedeniyle artan etkinlik olarak belirlenmiştir. Bu üç sınıftan flavononların yapısında biraz önce bahsettiğimiz etkinlik artırıcı yapılar olmaması nedeniyle bu gruptaki bileşiklerin aktivitesi diğer gruplardan düşük olduğu çizelgelerdeki termodinamik parametreler incelenerek görülebilir. İkinci bir sınıf olan flavonların iki C2-C3 arasındaki çiftli bağın olması bu sınıfın flavonon sınıfında daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu gösterir. Bu gruba ait veriler incelendiğinde tüm termodinamik parametreler bu sonucu doğrulamaktadır. Son olarak incelenen üçüncü sınıf olan flavanollerin ise hem C2-C3 arasındaki çiftli bağ hem de C3 konumundaki –OH grubu nedeniyle diğer iki sınıftan da daha yüksek antioksidan aktivite ve radikal temizleme etkinliğine sahip olduğu görülmüştür. Tüm bu sonuçlar elde ettiğimiz verilerde de görülmektedir (Çizelge 3.4, 3.8, 3.9, 3.19, 3.23, 3.24, 3.34, 3.38, 3.39).

4.5 Sonuçlar

Yapılan bu çalışmada elde edilen başlıca sonuçlar şunlardır;

1- Bu tez çalışmasında üç flavonoid sınıfının antioksidan aktiviteleri rapor edildi. Antioksidatif aktiviteler, serbest radikal türlerinin yokluğunda ve hidroksil radikalinin varlığında elde edilen sonuçlara dayalı olarak analiz edildi. Her iki durumda ve araştırılan tüm koşullar altında, SET-PT mekanizması antioksidan etkinin olası mekanizması olmadığı görüldü. Elde edilen sonuçlar, herhangi bir radikal mevcut olmadığı durumlarda gaz fazında olası antioksidan etki mekanizmasının HAT olduğunu, su fazında ise SPLET'in oldukça rekabetçi mekanizma olduğunu göstermektedir.

2- İncelenen her üç flavonoid sınıfı içinde OH radikali temizleme potensi ile ilgili olarak, hidroksil radikalinin gaz ve suda HAT ve SPLET mekanizmaları ile temizlenebilir olduğu sonucuna varılabilir. •OH'yi temizlemek için, gaz fazında en aktif konumların molekülün yapısındaki değişikliklere göre değiştiği görüldü. Araştırılan flavonoidlerin OH radikali ile tepkimeleri, IRC yaklaşımı kullanılarak her olası konum için HAT ve RAF mekanizmalarını inceleyerek teorik olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda çalışılan flavonoidlerin OH radikallerini süpürme aktivitesinde hem RAF hem de HAT mekanizmalarının önemli rol oynadığı görüldü ve bu sonuç literatürle uyumlu olduğu belirlendi [145,147-148].

3- Çalışmadaki flavonoidlerin antioksidan aktivitesi NO radikali varlığında incelendiğinde yine OH radikali varlığına benzer şekilde sonuçlar bulundu. Her iki radikal varlığında da aynı flavonoid grupların daha etkin olduğu görüldü. Fakat flavonoidlerin NO radikalini temizleme aktivitesi incelediğinde OH radikali kadar aktif olmadıkları görüldü. Özellikle HAT mekanizmasının endotermik olması seçilen antioksidanların HAT mekanizması ile NO radikali temizlemede yeterinde aktif olmadığına ortaya koydu. Bu sonuçta literatür taramasındaki sonuçlar ile uyumlu olduğu belirlendi. RAF mekanizmasının ise NO radikali karşısında uygun bir mekanizma olmadığı belirlendi [149].

4- Antioksidan moleküller için en uygun mekanizmanın hangisi olacağı seçilen radikale göre değişiklik gösterdiği belirlendi. Ayrıca molekülü yapılarındaki bağlı grupların özellikle (-OH ve OCH₃), B halkasında orto-dihidroksi varlığı, C halkasındaki C2-C3 iftli bağının varlığı, C3 konumuna bağlı -OH gruplarının varlığı molekülün antioksidan aktivitesini artırdığı görüldü.

5- Bileşiklerin antioksidan özelliklerini araştırmak için yapılan Moleküler Docking hesaplamaları yapılacak molekülerin Human Peroxiredoxin-5 (HP5) proteini varlığında docking skoru hesaplandı. Docking skoru en negatif olan moleküllerin antioksidan aktivitesi yüksek olduğu bu yöntemle de teyit edildi.

6- Bu araştırma, seçilen flavonoidlerin serbest radikal temizleme mekanizmasının aydınlatılmasında yardımcı olacağı düşünüldü.



KAYNAKLAR

- [1] **Serafini, M., Villano, D., Spera, G., & Pellegrini, N.** (2006). Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. *Nutrition and cancer*, 56(2), 232-240.
- [2] **Baykal, Y., Gök, F., & Erikçi, S.** (2002). Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom*, 14(1), 94-100.
- [3] **Floyd, R. A.** (1990). Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *The FASEB journal*, 4(9), 2587-2597.
- [4] **Uğuzlar, H.** (2009). Antalya'da yetişen Areceae arum dioscorides tohumlarının antioksidan aktivitesi ve toplam fenolik madde tayini (*Master's thesis, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- [5] **Gomberg, M.** (1900). An instance of trivalent carbon: Triphenylmethyl. *Journal of the American chemical Society*, 22(11), 757-771.
- [6] **Çavdar, C., Sifil, A., & Çamsarı, T.** (1997). Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*, 3(4), 92-5.
- [7] **Weiss, J.** (1935). Investigations on the radical HO₂ in solution. *Transactions of the Faraday Society*, 31, 668-681.
- [8] **Frankel, E. N.** (1980). Lipid oxidation. *Progress in lipid research*, 19(1-2), 1-22.
- [9] **Aruoma, O. I., Murcia, A., Butler, J., & Halliwell, B.** (1993). Evaluation of the antioxidant and prooxidant actions of gallic acid and its derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41(11), 1880-1885.
- [10] **Papas, A. M.** (1993). Oil-soluble antioxidants in foods. *Toxicology and industrial health*, 9(1-2), 123-149.
- [11] **Aruoma, O. I.** (1996). Peroxyl radical scavenging activity of the antihypertensive drug carvedilol. *Toxicology in vitro*, 10(5), 625-629.
- [12] **Duthie, S. J., Ma, A., Ross, M. A., & Collins, A. R.** (1996). Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer research*, 56(6), 1291-1295.

- [13] **Pezzuto, J. M.** (1997). Plant-derived anticancer agents. *Biochemical pharmacology*, 53(2), 121-133.
- [14] **Çakatay, U., & Kayalı, R.** (2004). Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(3).
- [15] **Tunalier, Z., Öztürk, N., Koşar, M., Başer, K. H., Duman, H., & Kırimer, N.** (2002). Bazı Sıderitis Türlerinin Antioksidan Etki ve Fenolik Bileşikler Yönünden İncelenmesi. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Eskişehir.
- [16] **Ames, B.M., Shigena, M.K. and Hagen, T.M.,** 1993. Oxidants, antiaxidants and the degenerative diseases of ageing. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 90, 7915-7922
- [17] **Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D., & Sporn, M. B.** (1981). Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates?. *Nature*, 290(5803), 201-208.
- [18] **Cross, C. E., Halliwell, B., Borish, E. T., Pryor, W. A., Ames, B. N., Saul, R. L., ... & Harman, D.** (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*, 107(4), 526-545.
- [19] **Schwartz, J., Shklar, G., Reid, S., & Trickier, D.** (1988). Prevention of experimental oral cancer by extracts of Spirulina-Dunaliella algae.
- [20] **Frankel, E. N.** (1980). Lipid oxidation. Progress in lipid research, 19(1-2), 1-22.
- [21] **Cross, C. E., Halliwell, B., Borish, E. T., Pryor, W. A., Ames, B. N., Saul, R. L., ... & Harman, D.** (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of internal medicine*, 107(4), 526-545.
- [22] **Halliwell, B., Zentella, A., Gomez, E. O., & Kershenobich, D.** (1997). Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutrition reviews*, 55(1), S44.
- [23] **Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., & Chaudhuri, G.** (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(24), 9265-9269.
- [24] **Palmer, R. M., Ashton, D. S., & Moncada, S.** (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333(6174), 664-666.
- [25] **Sneddon, J. M., & Vane, J. R.** (1988). Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(8), 2800-2804.

- [26] **Elitok, E.** (1996). Et Teknolojisinde Antioksidantların Kullanımı. *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Semineri*, Ankara.
- [27] **Pokorny, J., Yanishlieva, N., & Gordon, M.** (2001). Antioxidants in food. NW Boca Raton FL.
- [28] **Hudson, B. J. F.** (1990). Food Antioxidants Elsevier Applied Science. London and Newyork, 1-316.
- [29] **Shahidi, F.** (2000). Antioxidants in food and food antioxidants. *Food/nahrung*, 44(3), 158-163.
- [30] **Kähkönen, M. P., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S., & Heinonen, M.** (1999). Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(10), 3954-3962.
- [31] **Huang, D., Ou, B., & Prior, R. L.** (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(6), 1841-1856.
- [32] **Kaur, C., & Kapoor, H. C.** (2001). Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium’s health. *International journal of food science & technology*, 36(7), 703-725.
- [33] **Prior, R. L., Wu, X., & Schaich, K.** (2005). Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(10), 4290-4302.
- [34] **Madhavi, D. L., Deshpande, S. S., & Salunkhe, D. K.** (1995). Food antioxidants: Technological: Toxicological and health perspectives. *CRC Press*.
- [35] **Gülçin, I.** (2012). Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*, 86(3), 345-391.
- [36] **Taylor, M. J., & Richardson, T.** (1980). Antioxidant activity of skim milk: effect of heat and resultant sulfhydryl groups. *Journal of Dairy Science*, 63(11), 1783-1795.
- [37] **Gülçin, İ., Topal, F., Sarikaya, S. B. Ö., Bursal, E., Bilsel, G., & Gören, A. C.** (2011). Polyphenol Contents and Antioxidant Properties of Medlar (*Mespilus germanica* L. *Records of Natural Products*, 5(3), 158.
- [38] **Ak, T., & Gülçin, İ.** (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-biological interactions*, 174(1), 27-37.

- [39] **Tohma, H. S., & Gulçin, I.** (2010). Antioxidant and radical scavenging activity of aerial parts and roots of Turkish liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.). *International Journal of Food Properties*, 13(4), 657-671.
- [40] **Fuhrman, B., Lavy, A., & Aviram, M.** (1995). Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *The American journal of clinical nutrition*, 61(3), 549-554.
- [41] **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.
- [42] **Sherwin, E. R., Branen, I. A., Davidson, P. M. & Salminen, S.** (1990). Food additives New York: Marcel Dekker, 139-193.
- [43] **Wanasundara, U. N., & Shahidi, F.** (1998). Antioxidant and Pro-oxidant Activity of Green Tea Extracts in Marine Oils. *Food Chem.*, 63: 335-342.
- [44] **Foo, L. Y., & Porter, L. J.** (1981). The structure of tannins of some edible fruits. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 32(7), 711-716.
- [45] **Larson, R. A.** (1988). The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry*, 27(4), 969-978.
- [46] **Hudson, B. J.** (1990). Food Antioxidants; Hudson, BJF, Ed.
- [47] **Gülçin, İ., Oktay, M., Kireççi, E., & Küfrevioğlu, Ö. İ.** (2003). Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food chemistry*, 83(3), 371-382.
- [48] **Temür, N.** (2006). Çam, kavak, söğüt ve armut ağaçları üzerinde yetişen ökse otu (*Viscum album* l.) bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi (*Master's thesis, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- [49] **Özay, G.** (2008). Kayısı ve incir meyvelerinin antioksidan kapasitelerinin araştırılması (*Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- [50] **Antmen, Ş. E.** (2005). Beta talasemide oksidatif stres. *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilimdalı (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Adana, 2005*.
- [51] **Block, G.** (1992). The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutrition reviews*, 50(7), 207-213.

- [52] **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.
- [53] **Çöllü, Z.** (2007). Urtica pilulifera l. bitkisinin antioksidant aktivitesinin araştırılması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- [54] **Krinsky, N. I.** (1989). Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 7(6), 617-635.
- [55] **Nacz, M., & Shahidi, F.** (2004). Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of chromatography A*, 1054(1-2), 95-111.
- [56] **Robards, K., Prenzler, P. D., Tucker, G., Swatsitang, P., & Glover, W.** (1999). Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. *Food chemistry*, 66(4), 401-436.
- [57] **Tsao, R., & Yang, R.** (2003). Optimization of a new mobile phase to know the complex and real polyphenolic composition: towards a total phenolic index using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1018(1), 29-40.
- [58] **Belitz, H.D., Grosch, W. and Schieberle, P.** (2002). Phenolic compounds. In: *Food Chemistry, Springer*, pp.822-835.
- [59] **Shahidi, F.** (Ed.). (1997). Natural antioxidants: chemistry, health effects, and applications. *The American Oil Chemists Society*.
- [60] **Peterson, J., & Dwyer, J.** (1998). Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition research*, 18(12), 1995-2018.
- [61] **Çıkrıkçı, S.** (2005). 4-dioktilamino-3-hidroksiflavon Temelli Floresans Problemlerin Sentezleri Ve Özelliklerinin İncelenmesi (*Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- [62] **Wesche-Ebeling, P., & Argaziz-Jamet, A.** (2002). Stabilization mechanisms for anthocyanin: the case for copolymerization reactions. In *Engineering and Food for the 21st Century* (pp. 171-180). *CRC Press*.
- [63] **Çalımlı, A.** (2003). Kayısı ve vişne suyu üretimindeki atıkların değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi*, Ankara.
- [64] **Cam, M., & Hışıl, Y.** (2003). Gıdalardaki flavonoidler ve önemleri, 3. Gıda Mühendisliği Kongresi, Ankara, 2-4.

- [65] **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.
- [66] **Yıldız, L.** (2007). Bazı bitki örneklerinde antioksidan kapasitenin spektrofotometrik ve kromatografik tayini. *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- [67] **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).
- [68] **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.
- [69] **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, Ant) synaptosomal membrane proteins. *Life sciences*, 58(3), 217-228.
- [70] **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.
- [71] **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.
- [72] **Rice-Evans, C., Halliwell, B., & Lunt, G. G.** (1995). Free radicals and oxidative stress: environment, drugs and food additives. (Portland Press, pp. 103–116).
- [73] **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.

- [74] **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.
- [75] **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.
- [76] **Boese, A. D., & Martin, J. M.** (2004). Development of density functionals for thermochemical kinetics. *The Journal of chemical physics*, 121(8), 3405-3416.
- [77] **Dao, D. Q., Ngo, T. C., Thong, N. M., & Nam, P. C.** (2017). Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant?. *The journal of physical chemistry B*, 121(40), 9348-9357.
- [78] **Amić, A., Milenković, D., Marković, Z., Cagardová, D., Pedregal, J. R. G., & Marković, J. M. D.** (2021). Impact of the phenolic O–H vs. C-ring C–H bond cleavage on the antioxidant potency of dihydroKemferol. *New Journal of Chemistry*.
- [79] **Boulebd, H.** (2019). DFT study of the antiradical properties of some aromatic compounds derived from antioxidant essential oils: C–H bond vs. O–H bond. *Free radical research*, 53(11-12), 1125-1134.
- [80] **Saluja, P., Khurana, J. M., Nikhil, K., & Roy, P.** (2014). Task-specific ionic liquid catalyzed synthesis of novel naphthoquinone–urazole hybrids and evaluation of their antioxidant and in vitro anticancer activity. *RSC Advances*, 4(65), 34594-34603..
- [81] **Wright, J. S., Johnson, E. R., & DiLabio, G. A.** (2001). Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 123(6), 1173-1183.
- [82] **Michalík, M., Poliak, P., Lukeš, V., & Klein, E.** (2019). From phenols to quinones: Thermodynamics of radical scavenging activity of para-substituted phenols. *Phytochemistry*, 166, 112077.

- [83] **Martínez, A., Galano, A., & Vargas, R.** (2011). Free radical scavenger properties of α -mangostin: thermodynamics and kinetics of HAT and RAF mechanisms. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(43), 12591-12598.
- [84] **Milenković, D. A., Dimić, D. S., Avdović, E. H., Amić, A. D., Marković, J. M. D., & Marković, Z. S.** (2020). Advanced oxidation process of coumarins by hydroxyl radical: Towards the new mechanism leading to less toxic products. *Chemical Engineering Journal*, 395, 124971.
- [85] **Nga, N. T. T., & Quang, D. D.** (2019). Unraveling the antioxidant potential of thiamine: Thermochemical and kinetics studies in aqueous phase using DFT. *Vietnam Journal of Chemistry*, 57(4), 485-490.
- [86] **Raghavan, N. V., & Steenken, S.** (1980). Electrophilic reaction of the hydroxyl radical with phenol. Determination of the distribution of isomeric dihydroxycyclohexadienyl radicals. *Journal of the American Chemical Society*, 102(10), 3495-3499.
- [87] **Roder, M., Wojnarovits, L., Földiák, G., Emmi, S. S., Beggiato, G., & D'Angelantonio, M.** (1999). Addition and elimination kinetics in OH radical induced oxidation of phenol and cresols in acidic and alkaline solutions. *Radiation Physics and Chemistry*, 54(5), 475-479.
- [88] **Steinberg, D.** (1991). Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*, 84(3), 1420-1425.
- [89] **Janero, D. R.** (1991). Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 129-144.
- [90] **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.
- [91] **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.

- [92] **Koopmans, T.** (1933). Ordering of wave functions and eigenenergies to the individual electrons of an atom. *Physica*, 1, 104-113.
- [93] **Glasstone, S., Laidler, K. J., & Eyring, H.** (1941). The theory of rate processes; the kinetics of chemical reactions, viscosity, diffusion and electrochemical phenomena (No. 541.39). *McGraw-Hill Book Company*,.
- [94] **Milenković, D., Đorović, J., Petrović, V., Avdović, E., & Marković, Z.** (2018). Hydrogen atom transfer versus proton coupled electron transfer mechanism of gallic acid with different peroxy radicals. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 123(1), 215-230.
- [95] **Ruiz, P., & Quijano, J.** (2020). Computational study of the thermal decomposition of some oxypropenes. *Journal of Molecular Modeling*, 26(10), 1-6.
- [96] **Chen, Z. Y., Chan, P. T., Ho, K. Y., Fung, K. P., & Wang, J.** (1996). Antioxidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups. *Chemistry and Physics of Lipids*, 79(2), 157-163.
- [97] **Szeleszczuk, Ł., Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., & Wawer, I.** (2017). Spectroscopic and structural studies of the diosmin monohydrate and anhydrous diosmin. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1-2), 193-199.
- [98] **Ford, C. M., Boss, P. K., & Høj, P. B.** (1998). Cloning and characterization of vitis viniferaUDP-Glucose: flavonoid 3-O-glucosyltransferase, a homologue of the enzyme encoded by the maize bronze-1Locus that may primarily serve to glucosylate anthocyanidins in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 273(15), 9224-9233.
- [99] **Ramirez, J., Cartuche, L., Morocho, V., Aguilar, S., & Malagon, O.** (2013). Antifungal activity of raw extract and flavanons isolated from Piper ecuadorensis from Ecuador. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(2), 370-373.
- [100] **v. Kostanecki, S., & Szabrański, W.** (1904). Synthese des Flavanons. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 37(3), 2634-2635.
- [101] **Cotelle, N., Bernier, J. L., Catteau, J. P., Pommery, J., Wallet, J. C., & Gaydou, E. M.** (1996). Antioxidant properties of hydroxy-flavones. *Free radical biology and Medicine*, 20(1), 35-43.
- [102] **Igarashi, K., & Ohmuma, M.** (1995). Effects of izaranetin, ramanetin, and quercetin on the concentrations of cholesterol and lipoperoxide in the serum and liver and on the blood and liver antioxidative enzyme activities of rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 59(4), 595-601.

- [103] **Vinson, J. A., Dabbagh, Y. A., Serry, M. M., & Jang, J.** (1995). Plant flavonoids, especially tea flavonols, are powerful antioxidants using an in vitro oxidation model for heart disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43(11), 2800-2802.
- [104] **Monagas, M., Urpi-Sarda, M., Sánchez-Patán, F., Llorach, R., Garrido, I., Gómez-Cordovés, C., ... & Bartolomé, B.** (2010). Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. *Food & function*, 1(3), 233-253.
- [105] **Karadeniz, F., Burdurlu, H. S., Koca, N., & Soyer, Y.** (2005). Antioxidant activity of selected fruits and vegetables grown in Turkey. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 29(4), 297-303.
- [106] **Wei, H., Bowen, R., Cai, Q., Barnes, S., & Wang, Y.** (1995). Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 208(1), 124-130.
- [107] **Škerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hraš, A. R., Simonič, M., & Knez, Ž.** (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food chemistry*, 89(2), 191-198.
- [108] **Wang, L. F., & Zhang, H. Y.** (2005). A theoretical study of the different radical-scavenging activities of catechin, quercetin, and a rationally designed planar catechin. *Bioorganic chemistry*, 33(2), 108-115.
- [109] **Noda, Y., Kaneyuki, T., Mori, A., & Packer, L.** (2002). Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin, and pelargonidin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(1), 166-171.
- [110] **Glossman-Mitnik, D.** (2014). Chemical reactivity theory within DFT applied to the study of the prunin flavonoid. *Eur. Int. J. Sci. Technol*, 3, 195-207.
- [111] **Corredor, C., Teslova, T., Canameres, M. V., Chen, Z., Zhang, J., Lombardi, J. R., & Leona, M.** (2009). Raman and surface-enhanced Raman spectra of chrysin, apigenin and luteolin. *Vibrational spectroscopy*, 49(2), 190-195.
- [112] **Unsalan, O., Erdogdu, Y., & Gulluoglu, M. T.** (2009). FT-Raman and FT-IR spectral and quantum chemical studies on some flavonoid derivatives: Baicalein and Naringenin. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering*, 40(5), 562-570.

- [113] **Ghiasi, M., & Heravi, M. M.** (2011). Quantum mechanical study of antioxidative ability and antioxidative mechanism of rutin (vitamin P) in solution. *Carbohydrate research*, 346(6), 739-744.
- [114] **De Oliveira, E. B., Humeau, C., Maia, E. R., Chebil, L., Ronat, E., Monard, G., ... & Engasser, J. M.** (2010). An approach based on Density Functional Theory (DFT) calculations to assess the *Candida antarctica* lipase B selectivity in rutin, isoquercitrin and quercetin acetylation. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 66(3-4), 325-331.
- [115] **Guzmán, R., Santiago, C., & Sánchez, M.** (2009). A density functional study of antioxidant properties on anthocyanidins. *Journal of Molecular Structure*, 935(1-3), 110-114.
- [116] **Lu, L., Qiang, M., Li, F., Zhang, H., & Zhang, S.** (2014). Theoretical investigation on the antioxidative activity of anthocyanidins: A DFT/B3LYP study. *Dyes and pigments*, 103, 175-182.
- [117] **Torres, J. L., Lozano, C., Julia, L., Sánchez-Baeza, F. J., Anglada, J. M., Centelles, J. J., & Cascante, M.** (2002). Cysteinyl-flavan-3-ol conjugates from grape procyanidins. Antioxidant and antiproliferative properties. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 10(8), 2497-2509.
- [118] **Brewer, M. S.** (2011). Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 10(4), 221-247.
- [119] **Machado, N. F. L., de Carvalho, L. B., Otero, J. C., & Marques, M. P. M.** (2013). A conformational study of hydroxylated isoflavones by vibrational spectroscopy coupled with DFT calculations. *Vibrational spectroscopy*, 68, 257-265.
- [120] **Hackett, J. C., Kim, Y. W., Su, B., & Brueggemeier, R. W.** (2005). Synthesis and characterization ofazole isoflavone inhibitors of aromatase. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(12), 4063-4070.
- [121] **Du Cros, D. L.** (1987). Glutenin proteins and gluten strength in durum wheat. *Journal of cereal science*, 5(1), 3-12.
- [122] **Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J. P., De Biasi, S., Roat, E., ... & Cossarizza, A.** (2011). Quercetin and cancer chemoprevention. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2011.

- [123] **Fidelis, Q. C., Faraone, I., Russo, D., Aragão Catunda-Jr, F. E., Vignola, L., de Carvalho, M. G., ... & Milella, L.** (2019). Chemical and Biological insights of *Ouratea hexasperma* (A. St.-Hil.) Baill.: A source of bioactive compounds with multifunctional properties. *Natural product research*, 33(10), 1500-1503.
- [124] **Gao, Z., Huang, K., Yang, X., & Xu, H.** (1999). Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1472(3), 643-650.
- [125] **Woźniak, D., Dryś, A., & Matkowski, A.** (2015). Antiradical and antioxidant activity of flavones from *Scutellariae baicalensis* radix. *Natural product research*, 29(16), 1567-1570.
- [126] **Nasr-Bouzaïene, N., Sassi, A., Bedoui, A., Krifa, M., Chekir-Ghedira, L., & Ghedira, K.** (2016). Immunomodulatory and cellular antioxidant activities of pure compounds from *Teucrium ramosissimum* Desf. *Tumor Biology*, 37(6), 7703-7712.
- [127] **Sarian, M. N., Ahmed, Q. U., Mat So'ad, S. Z., Alhassan, A. M., Murugesu, S., Perumal, V., ... & Latip, J.** (2017). Antioxidant and antidiabetic effects of flavonoids: A structure-activity relationship based study. *BioMed research international*, 2017.
- [128] **Wang, J., Fang, X., Ge, L., Cao, F., Zhao, L., Wang, Z., & Xiao, W.** (2018). Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of Kemferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of Kemferol. *PLoS One*, 13(5), e0197563.
- [129] **Pengfei, L., Tiansheng, D., Xianglin, H., & Jianguo, W.** (2009). Antioxidant properties of isolated izoramnetin from the sea buckthorn marc. *Plant foods for human nutrition*, 64(2), 141-145.
- [130] **Medeiros, D. L., Lima, E. T. G., Silva, J. C., Medeiros, M. A., & Pinheiro, E. B. F.** (2022). Ramnetin: a review of its pharmacology and toxicity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 74(6), 793-799.
- [131] **Yao, Y., Lin, G., Xie, Y., Ma, P., Li, G., Meng, Q., & Wu, T.** (2014). Preformulation studies of mirisetin: a natural antioxidant flavonoid. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(1), 19-26.
- [132] **Roedig-Penman, A., & Gordon, M. H.** (1998). Antioxidant properties of mirisetin and quercetin in oil and emulsions. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(2), 169-180.

- [133] **Huang, Q., Lu, G., Shen, H. M., Chung, M. C., & Ong, C. N.** (2007). Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Medicinal research reviews*, 27(5), 609-630.
- [134] **Putri, D. A., & Fatmawati, S.** (2019). A New Flavanone as a Potent Antioxidant Isolated from *Chromolaena odorata* L. Leaves. Evidence-Based *Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- [135] **Shaw, A. Y., Chang, C. Y., Liau, H. H., Lu, P. J., Chen, H. L., Yang, C. N., & Li, H. Y.** (2009). Synthesis of 2-styrylchromones as a novel class of antiproliferative agents targeting carcinoma cells. *European journal of medicinal chemistry*, 44(6), 2552-2562.
- [136] **Shen, S., Wang, J., Chen, X., Liu, T., Zhuo, Q., & Zhang, S. Q.** (2019). Evaluation of cellular antioxidant components of honeys using UPLC-MS/MS and HPLC-FLD based on the quantitative composition-activity relationship. *Food chemistry*, 293, 169-177.
- [137] **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.
- [138] **Zheng, Z. P., Cheng, K. W., Chao, J., Wu, J., & Wang, M.** (2008). Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*). *Food Chemistry*, 106(2), 529-535.
- [139] **Rice-Evans, C., Miller, N., & Paganga, G.** (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in plant science*, 2(4), 152-159. Teotik [38-51],
- [140] **Vargas-Sánchez, R. D., Mendoza-Wilson, A. M., Torrescano-Urrutia, G. R., & Sánchez-Escalante, A.** (2015). Antiradical potential of phenolic compounds fingerprints of propolis extracts: DFT approach. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1066, 7-13.
- [141] **Hajimahmoodi, M., Moghaddam, G., Mousavi, S. M., Sadeghi, N., Oveisi, M. R., & Jannat, B.** (2014). Total antioxidant activity, and hesperidin, diosmin, eriocitrin and quercetin contents of various lemon juices. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(6), 951-956.
- [142] **Bitew, M., Desalegn, T., Demissie, T. B., Belayneh, A., Endale, M., & Eswaramoorthy, R.** (2021). Pharmacokinetics and drug-likeness of antidiabetic flavonoids: Molecular docking and DFT study. *Plos one*, 16(12), e0260853.

- [143] **Marković, Z. S., Dimitrić-Marković, J. M., Milenković, D., & Filipović, N.** (2011). Structural and electronic features of baicalein and its radicals. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 142(2), 145-152.
- [144] **Zheng, Y. Z., Chen, D. F., Deng, G., & Guo, R.** (2018). The substituent effect on the radical scavenging activity of apigenin. *Molecules*, 23(8), 1989.
- [145] **Huy, N. T., Van Trang, N., Xuyen, N. T., Hong, C. T., Anh, V. T. K., Thai, V. Q., ... & Dung, T. Q.** (2021). Studies on the antioxidant activity of apigenin, luteolin and nevardensin using DFT. *Vietnam Journal of Science and Technology*, 59(1), 19-29.
- [146] **Spiegel, M., Andruniów, T., & Sroka, Z.** (2020). Flavones' and flavonols' antiradical structure–activity relationship—A quantum chemical study. *Antioxidants*, 9(6), 461.
- [147] **Thong, N. M., Vo, Q. V., Huyen, T. L., Bay, M. V., Tuan, D., & Nam, P. C.** (2019). Theoretical study for exploring the diglycoside substituent effect on the antioxidative capability of izoramnetin extracted from *Anoectochilus roxburghii*. *ACS omega*, 4(12), 14996-15003.
- [148] **Amić, D., & Lučić, B.** (2010). Reliability of bond dissociation enthalpy calculated by the PM6 method and experimental TEAC values in antiradical QSAR of flavonoids. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(1), 28-35.
- [149] **Sroka, Z., Żbikowska, B., & Hładyszowski, J.** (2015). The antiradical activity of some selected flavones and flavonols. Experimental and quantum mechanical study. *Journal of molecular modeling*, 21(12), 1-11.
- [150] **Foresman, J. B., Keith, T. A., Wiberg, K. B., Snoonian, J., & Frisch, M. J.** (1996). Solvent effects. 5. Influence of cavity shape, truncation of electrostatics, and electron correlation on ab initio reaction field calculations. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(40), 16098-16104.
- [151] **Garrett, B. C., & Truhlar, D. G.** (2005). Variational transition state theory. *In theory and applications of computational chemistry* (pp. 67-87). Elsevier.
- [152] **Bingham, R.C., Dewar, M.J.S. & LO, D.C.,** 1975, J. Am.Chem. Soc.,97,1285.
- [153] **Peng, C., & Bernhard Schlegel, H.** (1993). Combining synchronous transit and quasi-newton methods to find transition states. *Israel Journal of Chemistry*, 33(4), 449-454.

- [154] **Peng, C., Ayala, P. Y., Schlegel, H. B., & Frisch, M. J.** (1996). Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. *Journal of Computational Chemistry*, 17(1), 49-56.
- [155] **Huseynova, A., Kaya, R., Taslimi, P., Farzaliyev, V., Mammadyarova, X., Sujayev, A., ... & Gulçin, İ.** (2022). Design, synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1, 2-aminopropanthiols substituted derivatives as selective carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and α -glycosidase enzymes inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(1), 236-248.
- [156] **Aktaş, A., Tüzün, B., Aslan, R., Sayin, K., & Ataseven, H.** (2021). New anti-viral drugs for the treatment of COVID-19 instead of favipiravir. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(18), 7263-7273.
- [157] **Karrouchi, K., Fettach, S., Tüzün, B., Radi, S., Alharthi, A. I., Ghabbour, H. A., ... & Garcia, Y.** (2021). Synthesis, crystal structure, DFT, α -glucosidase and α -amylase inhibition and molecular docking studies of (E)-N'-(4-chlorobenzylidene)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazide. *Journal of Molecular Structure*, 1245, 131067.
- [158] **Poustforoosh, A., Hashemipour, H., Tüzün, B., Pardakhty, A., Mehrabani, M., & Nematollahi, M. H.** (2021). Evaluation of potential anti-RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) drugs against the newly emerged model of COVID-19 RdRP using computational methods. *Biophysical chemistry*, 272, 106564.
- [159] **Luo, Y. R.** (2002). Handbook of bond dissociation energies in organic compounds. *CRC press*.
- [160] **Mittal, A., & Kakkar, R.** (2020). The effect of solvent polarity on the antioxidant potential of echinatin, a retrochalcone, towards various ROS: a DFT thermodynamic study. *Free Radical Research*, 54(10), 777-786.

- [161] **Boulebd, H.** (2020). Theoretical insights into the antioxidant activity of moracin T. *Free radical research*, 54(4), 221-230.
- [162] **Kongpichitchoke, T., Hsu, J. L., & Huang, T. C.** (2015). Number of hydroxyl groups on the B-ring of flavonoids affects their antioxidant activity and interaction with phorbol ester binding site of PKC δ C1B domain: in vitro and in silico studies. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(18), 4580-4586.
- [163] **Žuvela, P., David, J., Yang, X., Huang, D., & Wong, M. W.** (2019). Non-linear quantitative structure–activity relationships modelling, mechanistic study and in-silico design of flavonoids as potent antioxidants. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2328
- [164] **Cances, E., Mennucci, B., & Tomasi, J.** (1997). A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *The Journal of chemical physics*, 107(8), 3032-3041.
- [165] **Dorović, J., Antonijević, M., & Marković, Z.** (2020). Antioxidative and Inhibition Potency of Cynodontin. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics/Special issue*, 59-70.
- [166] **Zheng, Y. Z., Deng, G., Chen, D. F., Guo, R., & Lai, R. C.** (2019). The influence of C2C3 double bond on the antiradical activity of flavonoid: Different mechanisms analysis. *Phytochemistry*, 157, 1-7.
- [167] **Martínez, A., Galano, A., & Vargas, R.** (2011). Free radical scavenger properties of α -mangostin: thermodynamics and kinetics of HAT and RAF mechanisms. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(43), 12591-12598.
- [168] **Vo, Q. V., Bay, M. V., Nam, P. C., Quang, D. T., Flavel, M., Hoa, N. T., & Mechler, A.** (2020). Theoretical and experimental studies of the antioxidant and antinitrosant activity of syringic acid. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(23), 15514-15520

