

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

KUMARİN HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN TEORİK
HESAPLAMALARI, MOLEKÜLER DOKİNG
ÇALIŞMALARI VE DENEYSEL VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYLA İMAL

DANIŞMAN

DOÇ. DR. KAMURAN SARAÇ

OCAK 2025

BİTLİS

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**KUMARİN HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN TEORİK
HESAPLAMALARI, MOLEKÜLER DOKİNG
ÇALIŞMALARI VE DENEYSEL VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYLA İMAL
ORCID: 0009-0006-1935-3377

DANIŞMAN
DOÇ. DR. KAMURAN SARAÇ

OCAK 2025
BİTLİS

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisiyim. Hazırlamış olduğum “ **Kumarin Halkası İçeren Bileşiklerin Teorik Hesaplamaları, Moleküler Doking Çalışmaları Ve Deneysel Verilerle Karşılaştırılması**” başlıklı tezde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi; kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı; bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

13/01/2025

İmza

Adı SOYADI

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ YAZIM KILAVUZU UYGUNLUK BEYANI

“Kumarin Halkası İçeren Bileşiklerin Teorik Hesaplamaları, Moleküler Doking Çalışmaları Ve Deneysel Verilerle Karşılaştırılması” başlıklı yüksek lisans tezi Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

İmza

Ayla İMAL

Danışman

İmza

Doç. Dr. Kamuran SARAÇ

Kimya Anabilim Dalı Başkanı

İmza

Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

T.C.
BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY SAYFASI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı öğrencisi Ayla İMAL tarafından hazırlanan “**Kumarin Halkası İçeren Bileşiklerin Teorik Hesaplamaları, Moleküler Doking Çalışmaları Ve Deneysel Verilerle Karşılaştırılması**” adlı Yüksek Lisans Tezi ile ilgili tez savunma sınavı,/...../2025 tarihinde yapılmış ve tezin oy birliği/ oy çokluğu ile kabul edilmesine karar verilmiştir.

JÜRİ:

Başkan: Doç. Dr. Pelin KOPARIR
(Fırat Üniversitesi)

İMZA

.....

Danışman: Doç. Dr. Kamuran SARAÇ
(Bitlis Eren Üniversitesi)

.....

Üye: Doç. Dr. Engin YILMAZ
(Bitlis Eren Üniversitesi)

.....

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararıyla jüri tarafından kabul edilmiş bu çalışmanın yüksek lisans tezi olarak kabulü onaylanmıştır.

...../...../2025

Prof. Dr. Mehmet Bakır ŞENGÜL
Enstitü Müdürü

T.C.

Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

**KUMARİN HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN TEORİK HESAPLAMALARI,
MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARI VE DENEYSEL VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Ayla İMAL

Danışman: Doç. Dr. Kamuran SARAÇ

Ocak 2025

ÖZET

İki aşamalı olarak planlanan bu tez çalışmasının ilk aşamasında, 7-metoksi-4-metilkumarin, 6-metoksi-4-metilkumarin ve 6-etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin Gaussian 09W ve GaussView 5.1 paket programları kullanılarak Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (Density Functional Theory, DFT) yöntemi ile moleküler geometrileri, FT-IR ve NMR spektrumları teorik olarak hesaplanmıştır. Moleküllerin enerjileri, yük dağılımları, dipol momentleri, moleküler elektrostatik potansiyelleri ve sınır moleküler orbitalleri (HOMO ve LUMO) hesaplama yoluyla ayrıca elde edilmiştir. Çalışma sonunda elde edilen teorik veriler deneysel sonuçlar karşılaştırılarak, aralarındaki uyum tespit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında ise 7-metoksi-4-metilkumarin, 6-metoksi-4-metilkumarin ve 6-etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin Moleküler Doking çalışmaları hesaplanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kumarin, Gaussian, Moleküler doking, DFT

Republic of Türkiye
Bitlis Eren University Graduate School
Department of Chemistry
THEORETICAL CALCULATIONS, MOLECULAR DOCKING
STUDIES OF COMPOUNDS CONTAINING COUMARIN RINGS
AND COMPARISON WITH EXPERIMENTAL DATA

Master's Thesis

Ayla İMAL

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Kamuran SARAÇ

January 2025

ABSTRACT

In the first stage of this thesis study, which was planned in two stages, the molecular geometries, FT-IR and NMR spectra of 7-methoxy-4-methylcoumarin, 6-methoxy-4-methylcoumarin and 6-ethoxy-4-methylcoumarin compounds were calculated theoretically by using the Density Functional Theory (DFT) method using Gaussian 09W and GaussView 5.1 package programs. The energies, charge distributions, dipole moments, molecular electrostatic potentials and frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) of the molecules were also obtained by calculation. At the end of the study, the theoretical data obtained were compared with the experimental results and the agreement between them was determined.

In the second part of the study, Molecular Docking Studies of 7-methoxy-4-methyl coumarin, 6-methoxy-4-methylcoumarin and 6-ethoxy-4-methylcoumarin compounds were calculated.

Keywords: Coumarin, Gaussian, Molecular docking, DFT

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında ve düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, lisansüstü eğitimim boyunca değerli fikirlerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, her aşamada yakın ilgi ve desteğini gördüğüm danışman hocam Sayın Doç. Dr. Kamuran SARAÇ hocama tüm katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bana olan sevgi ve güvenleri ile her zaman arkamda ve yanımda olan, bugünlere gelmemde ve bugüne kadar ki bütün başarılarımda maddi ve manevi sonsuz katkıları bulunan, değerli aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.



ÖNSÖZ

Bu çalışmamızda sübstitüe kumarin yapılı bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamaları (teorik olarak) daha önce yapılmış olan bu yapıların deneysel verilerle karşılaştırılması ve bu bileşiklerin teorik olarak moleküler doking hesaplamaları amaçlanmıştır. Günümüzde birçok alanda özellikle ilaç sektöründe kullanılan sübstitüe kumarin yapılarının kullanımını ve kullanım alanları hakkında ön bilgiye sahip olmayı kavramak.



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET.....	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖNSÖZ.....	IV
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1 GİRİŞ.....	1
1.1 Elektronik Yapı Yöntemleri.....	1
1.1.1 Schrödinger Denklemi.....	2
1.1.2 Born-Oppenheimer Yaklaşımı.....	3
1.1.3 Varyasyon Teoremi.....	4
1.1.4 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)	4
1.1.5 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi.....	5
1.2 Ab İnitio Yöntemler	6
1.2.1 Atomik Orbitaller	6
1.3 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT).....	9
1.3.1 Temel Kavramlar	9
1.3.2 Elektron Yoğunluğu ve Enerji.....	9
1.3.3 Elektronik Enerji Terimleri.....	9
1.3.4 Elektron Yoğunluğu ile Enerji İlişkisi	9
1.3.5 Değişim-Korelasyon Terimi	10
1.3.6 Fonksiyonel Ayrımı.....	10

1.3.7	Yerel ve Gradyan Düzeltmeli Fonksiyoneller	10
1.3.8	Uygulamalar ve Sınırlamalar	10
1.3.9	B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi	10
1.4	Temel Setler	11
2	MATERYAL VE YÖNTEM	12
2.1	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin teorik olarak hesaplanması.....	12
2.2	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin doking hesaplamaları	13
3	BULGULAR VE TARTIŞMA	14
3.1	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiklerinin Teorik Olarak Hesaplanması ve Karakterizasyonları	14
3.1.1	7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Teorik Karakterizasyonları.....	14
3.1.2	6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Teorik Karakterizasyonları.....	19
3.1.3	6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Teorik Karakterizasyonu.....	23
3.2	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin Moleküler Doking hesaplamaları.....	28
3.2.1	7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Moleküler Doking Analizi.....	28
3.2.2	6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Moleküler Doking Analizi.....	29
3.2.3	6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Moleküler Doking Analizi.....	29
4	SONUÇ	30
4.1	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin bağ parametreleri bazı kimyasal parametreler HOMO LUMO ve mulliken yük analiz yorumları.....	30
4.2	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin İnfrared ve NMR analizi.....	30
4.3	7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-	

metilkumarin bileşiklerinin swiss adme parametrelerinin analizi	31
4.4 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiklerinin Moleküler Doking Analiz Yorumları	32
4.4.1 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Sonuçları.....	32
4.4.2 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Sonuçları.....	33
4.4.3 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Sonuçları.....	34
KAYNAKLAR	36



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri	15
Çizelge 3.2. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri	16
Çizelge 3.3. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış İnfrared değerleri.....	17
Çizelge 3.4. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri	20
Çizelge 3.5. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri	21
Çizelge 3.6. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış İnfrared değerleri.....	22
Çizelge 3.7. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri	25
Çizelge 3.8. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri	26
Çizelge 3.9. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış İnfrared değerleri.....	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin.....	12
Şekil 2.2. 6-Metoksi-4-metilkumarin.....	12
Şekil 2.3. 6-Etoksi-4-metilkumarin	12
Şekil 3.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DeneySEL (a) ve Teorik şekli (b).....	14
Şekil 3.2. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin HOMO-LUMO	14
Şekil 3.3. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası.....	15
Şekil 3.4. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin swiss adme parametresi.....	18
Şekil 3.5. 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin DeneySEL (a) ve Teorik şekli (b)	19
Şekil 3.6. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin HOMO-LUMO	19
Şekil 3.7. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası.....	19
Şekil 3.8. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin swiss adme parametre	23
Şekil 3.9. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin deneySEL (a) ve Teorik şekli (b).....	23
Şekil 3.10. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin HOMO-LUMO	24
Şekil 3.11. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası.....	24
Şekil 3.12. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin swiss adme parametresi.....	28
Şekil 3.13. 1E9Y Aminoasidi ile 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiği (Ligandı) arasındaki etkileşiminin Moleküler Doking Gösterimi	28
Şekil 3.14. 1E9Y Aminoasidi ile 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiği (Ligandı) arasındaki etkileşiminin Moleküler Doking Gösterimi	29
Şekil 3.15. 1E9Y Aminoasidi ile 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiği (Ligandı) arasındaki etkileşiminin Moleküler Doking Gösterimi	29
Şekil 4.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinden Elde Edilen Çıktı Dosyası.....	33
Şekil 4.2. 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinden Elde Edilen Çıktı Dosyası.....	34

Şekil 4.3. 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinden Elde Edilen Çıktı Dosyası.....	35
---	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiginin mulliken atom yükleri.....	18
Tablo 3.2. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiginin mulliken atom yükleri.....	22
Tablo 3.3. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiginin mulliken atom yükleri.....	27



KISALTMALAR DİZİNİ

FT-IR : Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

NMR : Nükleer Manyetik Rezonans

^{13}C -NMR : Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

^1H -NMR : Proton Nükleer Manyetik Rezonans



1 GİRİŞ

1.1 Elektronik Yapı Yöntemleri

Çok elektronlu sistemlerin elektronik yapısını analiz etme amacına hizmet eden elektronik yapı yöntemlerini ele almaktadır. Bu yöntemler, atom ve moleküllerin enerji düzeyleri ile ilgili bilgileri edinmek amacıyla, Schrödinger denkleminin çözümlenmesine dayalı kuantum mekaniği prensiplerine dayanmaktadır. Elektronik yapı analizinde moleküler orbitaller, atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonları olarak ele alınır ve bu kombinasyonlar üzerinden çeşitli seküler determinant sistemleri kurulur. Bu sistemler, bir dizi integral ifadesinden oluşmakta olup, çeşitli yaklaşımlar kullanılarak çözüme ulaşılır ve dalga fonksiyonları elde edilir. Özellikle elektron sayısı az olan sistemlerde dahi bu hesaplamalar oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir[1]. Bu nedenle, analiz sürecinde fiziksel ve kimyasal yaklaşımlar uygulanarak dalga fonksiyonu ve enerji hesaplamaları gerçekleştirilir. Sonuç olarak, hesaplanan bu enerji ve dalga fonksiyonları üzerinden sistemin tüm fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında bilgi edinilebilir.

Elektronik yapı hesaplamalarında izlenen adımlar genel olarak şu şekildedir:

1. İlk olarak, sistemin Hamilton operatörü belirlenir ve Schrödinger denklemi formüle edilir.
2. Sonrasında, dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel yapı seçilerek, değişken parametreler tespit edilir.
3. Son olarak, belirlenen parametreler doğrultusunda, enerji minimizasyonu yapılır. [2].

Günümüzde elektronik yapı analiz yöntemleri, üç ana başlık altında toplanmaktadır:

1. Ab initio yöntemleri: Deneysel verilerden bağımsız olarak yalnızca teorik temele dayanan yöntemlerdir.
2. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT): Elektron yoğunluğunu temel alarak sistemin elektronik özelliklerini inceleyen yöntemdir.
3. Yarı ampirik yöntemler: Yüksek sayıda atom içeren sistemlerde pratik çözümler sunmak için deneysel verilerden faydalanılarak geliştirilmiş yöntemlerdir.

Bu yöntemler sayesinde, bir molekül ya da atomun temel durum enerjisi ve diğer kimyasal bağ parametreleri belirlenebilir. Örneğin, kararlı bir molekülün en düşük enerji

seviyesi, molekülün temel durumuna karşılık gelir. Bu enerji değerleri doğrultusunda, moleküldeki bağ uzunlukları, bağ açıları gibi yapısal özellikler kolaylıkla hesaplanabilir.

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (1.1)$$

eşitliğinin minimum değeri hesaplanır.

1.1.1 Schrödinger Denklemi

Temelde bir dalga denklemi olan Schrödinger denklemi, küçük parçacıkların hareketini yöneten olasılık dalgalarının (veya dalga fonksiyonlarının) biçimini tanımlar. Bu dalga fonksiyonu, bir sistemin koordinat ve zamana bağlı olarak hareketini tanımlar. Eğer potansiyel enerji zamana göre sabit kalıyorsa, dalga fonksiyonu zaman ve koordinatların çarpımı şeklinde ayrılabilir. [3].

Bu özellik, Schrödinger denkleminin iki ayrı parçaya ayrılmasına olanak tanır. Kimyasal hesaplamalarda zaman faktörü genellikle göz ardı edilir. Bu denkleminin öz değerleri, sistemin durağan halleriyle ilişkilidir. [4].

Kuantum mekaniğinin temelini oluşturan Schrödinger denklemi şu şekilde ifade edilir:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1.2)$$

Moleküler sistemlerdeki Hamilton operatörü, elektronlar ve çekirdeklerin kinetik enerjilerini, molekülde bulunan tüm yüklü parçacıklar arasındaki elektrostatik etkileşimleri ve manyetik etkileşimleri içerir. Ancak moleküler orbital hesaplamalarında, bazı yaklaşımlar benimsenir ve Hamilton operatöründeki çekirdeklerin kinetik enerjileri ve manyetik etkileşimler genellikle ihmal edilir. Sonuç olarak, Hamilton operatörü, sistemin yalnızca elektronik enerjisini temsil edecek şekilde sadeleştirilir:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n (Z_{\mu} / r_{\mu i}) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 1/r_{ij} \quad (1.3)$$

Bu denklemde, (i) ve (j) altıkları elektronları, (μ) ise çekirdekleri temsil eder. Çekirdekler arası itme enerjisi bu denklemde gösterilmemiştir ancak aşağıdaki şekilde ifade edilir:

$$V_{nn} = \sum_{\mu=1}^{N-1} \sum_{\gamma=\mu+1}^N (Z_{\mu}Z_{\gamma}/r_{\mu\gamma}) \quad (1.4)$$

Bu sayede, Schrödinger denklemi kullanılarak bir molekülün dalga fonksiyonu ve enerji düzeyleri hesaplanabilir ve sistemin kuantum mekanik özellikleri belirlenebilir.

1.1.2 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Molekülün kuantum mekaniği prensipleriyle açıklanmasında önemli bir basitleştirme sağlar. Bu yaklaşıma göre, bir molekülün enerjisi, onu oluşturan atomların enerjilerinin toplamından daha düşükse, molekül kararlı kabul edilir ve iki enerji arasındaki fark moleküldeki bağ kuvvetini gösterir. Ancak, kuantum mekaniksel hesaplamalar doğrudan tüm atomlar ve elektronlar üzerinden yapıldığında oldukça karmaşık bir hal alır. Bu zorlukları aşmak için Born-Oppenheimer Yaklaşımı kullanılır.

Bu yaklaşım, yarı-ampirik ve ab initio yöntemlerinde hesaplamaların kolaylaştırılmasında önemli bir yere sahiptir. Elektronların, çekirdeklere göre çok daha hafif olması nedeniyle çekirdekler göreceli olarak daha yavaş hareket ederken, elektronlar çok daha hızlı hareket eder. Bu hız farkı, elektronların hareketlerinin çekirdeklerin pozisyonlarından bağımsız olarak hesaplanabileceği varsayımını mümkün kılar. Bu bağlamda, Born-Oppenheimer Yaklaşımı, Schrödinger denkleminin çözümünde tüm tanecikler için hesaplama yapmak yerine, çekirdekleri sabit kabul ederek sadece elektron hareketlerini çözümlemeye dayanır[5].

Molekülün dalga fonksiyonu, çekirdeklerin hareketini gösteren (Ψ_N) ve elektronların hareketini temsil eden (Ψ_e) fonksiyonlarının çarpımı olarak ifade edilir:

$$\Psi = \Psi_N \cdot \Psi_e \quad (1.5)$$

Bu durumda, çekirdekler elektronlara göre daha ağır olduklarından, çekirdek hareketleri yavaş kabul edilir ve ihmal edilebilir; molekül dalga fonksiyonu, sadece (Ψ_e) üzerinden tanımlanabilir. Molekülün enerjisi ise aşağıdaki integral ile gösterilir:

$$E = \int \Psi^* H \Psi \cdot d \quad (1.6)$$

Burada (Ψ), elektronların hareketlerini gösteren dalga fonksiyonudur ve (H) ise elektronların hareket ettiği çekirdeklerin etki alanını içeren toplam enerji operatörüdür.

Bu yöntemde çekirdeklerin konumu değiştirilerek benzer hesaplamalar yapılabilir; bu sayede, molekülün potansiyel enerji yüzeyi elde edilebilir. Born-Oppenheimer Yaklaşımı, moleküllerin çoğunlukla kararlı olduğu durumlar için oldukça güvenilir sonuçlar verir; ancak ekstrem durumlar için daha az güvenilir olabilir.

1.1.3 Varyasyon Teoremi

Bir molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine, yaklaşık bir fonksiyon kullanarak enerji hesaplaması yapılmasını sağlar. Schrödinger denklemi bağlamında bu teorem, gerçek dalga fonksiyonu yerine kullanılan herhangi bir yaklaşık fonksiyonun, molekülün temel durum enerjisinden daha yüksek bir enerji değeri vereceğini belirtir. Yani, eğer yaklaşık bir dalga fonksiyonu olan (Ψ) kullanılırsa, aşağıdaki bağıntı sağlanır:

$$\int \Phi^* H \Phi d\tau > E_0 \quad (1.7)$$

Burada,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonudur.

E_0 : Molekülün temel durumundaki en düşük enerjiyi temsil eder.

Bu ifade, Varyasyon Teoremi olarak bilinir ve molekülün enerjisini ve dalga fonksiyonunu hesaplamak için etkin bir yöntem sağlar. Entegralin minimum değeri, molekülün gerçek enerjisinden biraz daha büyük olsa da, gerçek değere oldukça yakın sonuçlar elde edilebilir. Bu sayede, varyasyon teoremiyle moleküler orbital dalga fonksiyonları ve enerji seviyeleri yaklaşık olarak hesaplanabilir. Molekül, tek bir bütün olarak ele alınarak atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonu yöntemi kullanılır ve bu orbitaller üzerinden enerji seviyeleri bulunur. [6].

1.1.4 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

Moleküllerin dalga fonksiyonlarını tahmin etmek amacıyla kullanılan popüler bir tekniktir. Bu yöntemde, moleküler yapının gerçek dalga fonksiyonu yerine, atomların dalga fonksiyonlarından oluşan bir kombinasyon tercih edilir. Özellikle, moleküldeki çekirdekler birbirlerinden uzak mesafelerde bulunuyorsa, kovalent bağları oluşturan elektronların atomik orbitallerde yer aldığı varsayılır. Bu varsayım ile, moleküler dalga fonksiyonu, atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak ifade edilebilir:

$$\Psi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots + C_n\chi_n \quad (1.8)$$

LCAO yönteminde, gerçek dalga fonksiyonuna en yakın fonksiyonu elde etmek için katsayıların ($C_1, C_2, \dots, C_n$) en uygun şekilde belirlenmesi gerekir. Bu amaçla, molekülün enerjisi en düşük değere ulaşacak şekilde katsayılar ayarlanır. Schrödinger denklemi yardımıyla, molekülün enerji değeri aşağıdaki gibi integral alınarak hesaplanır:

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (1.9)$$

Moleküler orbital fonksiyonu (Ψ) ifadesi, yukarıdaki denklemde yerine konularak, homojen bir denklem sistemi elde edilir. Katsayı determinantı sıfıra eşitlenerek enerjinin (E) değeri hesaplanır. Bu yöntem, moleküler enerji seviyelerinin belirlenmesinde büyük önem taşır.

1.1.5 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Yarı-ampirik ve ab initio kuantum mekaniksel yöntemlerin temelini oluşturan önemli bir yaklaşımdır. İlk olarak D.R. Hartree tarafından öne sürülen bu yöntem, V. Fock ve J.C. Slater tarafından daha da geliştirilmiştir. [7].

HF teorisi, özellikle elektron-elektron etkileşiminden kaynaklanan itme enerjisinin moleküler orbital hesaplamalarını zorlaştırmasını ele alır. Elektronlar arasındaki bu itme enerjisi, onların arasındaki mesafeye (genellikle $\langle r_{ij} \rangle$ ile gösterilir) bağlıdır ve hesaplamalarda dikkate alınması gereken bir etkidir.

Hartree-Fock yaklaşımının temel varsayımı, moleküldeki her bir elektronun, diğer elektronlar ve çekirdeklerin etkisini ortalama bir küresel potansiyel alan içinde hissederek hareket ettiğidir. Bu varsayımla, Schrödinger denklemi, tek bir elektron ve bu ortalama alan için çözülebilir. Elektronlar arasındaki etkileşimin, elektronların konumlarına bağlı olarak değişkenlik göstereceği öngörülür; böylece, diğer elektronların dalga fonksiyonları önceden biliniyor varsayılır.

Bu varsayım nedeniyle hesaplamalar, yaklaşık dalga fonksiyonları kullanılarak başlatılır. Başlangıç olarak her bir elektron için Schrödinger denklemi çözülür ve moleküldeki tüm elektronlar için aynı işlem tekrarlanır. İlk aşamada elde edilen dalga fonksiyonları kullanılarak, elektronların ortalama potansiyel enerjisi hesaplanır ve bir sonraki aşamaya geçilir. Bu işlem, dalga fonksiyonları, başlangıç değerleriyle uyumlu hale gelene kadar iteratif olarak devam eder. Bu döngü, "Self-Consistent Field" (SCF) yöntemi olarak adlandırılır ve sonuç olarak, her elektron için tutarlı bir potansiyel alan

içinde hareket ettiği bir denge durumu elde edilir.

Hartree-Fock teorisi, bu iteratif süreçle elektronların ortalama potansiyel alan içindeki enerjilerini oldukça iyi bir doğrulukla hesaplamayı sağlar ve bu nedenle moleküler yapıların kuantum mekaniksel analizinde temel bir yöntem olarak kabul edilir.

1.2 Ab Initio Yöntemler

Moleküler mekanik ve yarı-ampirik yöntemlerden farklı olarak deneysel verilerden bağımsız bir hesaplama yaklaşımı sunar. Latince kökeni itibarıyla "başlangıçtan" anlamına gelen ab initio, tamamen kuantum mekaniği ilkelerine dayanır ve yalnızca ışık hızı, elektron ve çekirdek kütleleri ile Planck sabiti gibi temel sabitleri kullanır. Bu yöntemler, Schrödinger denkleminin çözümü için deneysel parametreler yerine tamamen teorik temellere başvurur.

Ab initio yöntemlerdeki doğruluk, dalga fonksiyonunu ifade eden temele bağlıdır. Bu yöntemler, binlerce integralin verimli bir şekilde hesaplanmasını sağlar; bu hesaplamalar, atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonları (LCAO) yöntemiyle yapılır. Özellikle Gauss Tipi Orbitaller (GTO), ab initio yöntemlerde tercih edilir; çünkü bu fonksiyonlar, iki Gauss fonksiyonunun çarpımı sonucunda, merkezlerinin arasında yeni bir Gauss fonksiyonu oluşmasını sağlar. Bu özellik, GTO'ların gerçek orbitallere kıyasla hesaplama kolaylığı sağlar ve moleküler yapılar üzerinde etkili analizler yapılmasına olanak tanır.

1.2.1 Atomik Orbitaller

Bir molekülün elektron yapısını anlamak için temel bileşenlerdir. Moleküler orbitaller, atomik orbitallerin lineer kombinasyonları olarak tanımlanır ve bu, moleküllerde elektronların nasıl dağıldığını gösterir. Her bir atom, kendi atomik orbitallerini oluşturur ve bu orbitaller, moleküler orbitallerin oluşumunda kullanılır.

Moleküler orbital teorisi, atomik orbitallerin nasıl bir araya geldiğini ve yeni orbitallerin nasıl oluştuğunu açıklamak için önemli bir çerçeve sağlar. Örneğin, bir molekülde iki atomun atomik orbitalleri birleştiğinde, yeni moleküler orbitaller (bağlayıcı ve anti bağlayıcı) meydana gelir. Bu, molekülün stabilitesini ve kimyasal bağlarının doğasını belirler.

Ayrıca, her bir atom için belirli baz fonksiyonları kullanılarak, moleküler orbitallerin analitik olarak ifade edilmesi sağlanır. Bu baz fonksiyonları, moleküler yapı

ve enerji hesaplamalarında önemli bir rol oynar. Moleküler orbitallerin belirlenmesi, bir molekülün kimyasal özelliklerini, reaktivitesini ve spektroskopik özelliklerini anlamak için kritik öneme sahiptir.

1.2.1.1 Slater tipi atomik orbitaller (STO)

Özellikle iki atomlu moleküllerde kullanılan önemli bir matematiksel modeldir. Bu orbitaller, hidrojen atomu ve benzeri tek elektronlu sistemler için Schrödinger denkleminin çözümü ile elde edilen fonksiyonlarla tanımlanır. STO'lar, küresel simetriye sahip atomik orbitalleri ifade eder ve şu şekilde matematiksel olarak ifade edilir:

$$\Psi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (1.10)$$

Burada:

N normalizasyon sabitidir. $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ hidrojene benzer bir atomik sistemin küresel harmonik fonksiyonunu temsil eder.

ζ , atomik orbital tipine (s,p,d,f...) özgü bir sabittir.

n, l, m ise kuantum sayılarıdır ve orbitalin enerji seviyesini, açısal momentumunu ve manyetik momentini tanımlar.

STO'lar, hidrojen atomunun orbital yapısına benzer bir yapı sunar ve genellikle teorik hesaplamalarda kullanılır. Ancak, bu orbitaller küresel simetrik elektron dağılımına sahip sistemler için oldukça uygundur. Bununla birlikte, eksensel simetrideki (örneğin, bir molekül içindeki elektron dağılımının daha karmaşık yapıları) orbitallerin oluşturulmasında yetersiz kalırlar.

Bu eksiklikleri gidermek amacıyla Gaussian tipi atomik orbitaller (GTO) daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. GTO'lar, daha esnek bir fonksiyon yapısına sahip oldukları için, özellikle çok atomlu sistemlerde daha iyi bir performans sergileyebilirler. GTO'ların avantajları arasında hesaplamaların daha hızlı ve daha az kaynak kullanarak yapılabilmesi de vardır. Bu nedenle, modern kuantum kimyası ve hesaplamalı kimya uygulamalarında GTO'lar yaygın olarak tercih edilmektedir.

1.2.1.2 Gaussian tipi atomik orbitaller (GTO)

Eksenel simetrideki elektron dağılımına sahip moleküler orbitallerin oluşturulmasında kullanılan önemli matematiksel fonksiyonlardır. Özellikle "ab-initio" hesaplamalarda, GTO'lar, moleküllerin elektron yapısını modellemek için tercih edilen temel yapı taşlarıdır.

1.2.1.2.1 Primitif Gaussian Fonksiyonları

GTO'lar, primitif Gaussian fonksiyonlarından oluşur. Primitif Gaussian fonksiyonunun genel formu şu şekildedir:

$$g_{ijk}(r_i - r_e) = (x_1 - x_e)^i \cdot (y_1 - y_e)^j \cdot (z_1 - z_e)^k e^{-\alpha(r_1 - r_e)^2} \quad (1.11)$$

i, j, k pozitif tam sayılardır ve fonksiyonun simetrisini belirler. x_c, y_c, z_c koordinat sisteminin merkezi koordinatlarını, x_1, y_1, z_1 ise elektronun kartezyen koordinatlarını temsil eder.

1.2.1.2.2 Sıkıştırılmış Gaussian Fonksiyonları

Gaussian fonksiyonları, primitif Gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonları ile oluşturulabilir. Eğer bir baz fonksiyonu tek bir primitif Gaussian fonksiyonundan oluşuyorsa, buna sıkıştırılmamış baz fonksiyonu denir. Birden fazla primitif Gaussian fonksiyonundan oluşuyorsa, buna sıkıştırılmış baz fonksiyonu denir.

Sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonlarının formu aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$x_i = \sum_p d_{ip} g_p \quad (1.12)$$

Burada:

- d_{ip} , verilen set için sabit katsayıları temsil eder.
- g_p , verilen set içindeki bir primitif Gaussian fonksiyonunu gösterir.

Sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonları, atomik orbitallerin oluşturulmasında önemli bir rol oynar ve şu şekilde ifade edilebilir:

$$\Psi_j = \sum_i C_{ji} x_i \quad (1.13)$$

Burada C_{ji} , sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonların katsayılarını ifade eder. Bu formül, GTO'ların atomik orbitalleri oluşturma kapasitesini gösterir ve hesaplamalı kimyada yaygın olarak kullanılır.

1.3 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

Bu metot, fizik, kimya ve malzeme bilimlerinde, özel bir atomun, molekülün veya yoğunlaştırılmış fazın elektronik yapıyısını incelemede kullanılır. 1970'lerde özellikle katı hal hesaplamalarında popülerlik kazanmış olan DFT, kuantum kimyasında "ab-initio" ve yarı-deneysel yöntemlere alternatif olarak ortaya çıkmıştır. DFT, günümüzde hem katı hal hesaplamalarında hem de geniş bir yelpazede kuantum kimyası alanında kullanılmaktadır. [8].

1.3.1 Temel Kavramlar

DFT'nin temelinde, bir sistemin elektron yoğunluğunun enerji ile olan ilişkisi yatmaktadır. Hohenberg ve Kohn'un 1964'teki teorisine göre, bir sistemin temel hal enerji fonksiyonu, tamamen elektron yoğunluğu ile belirlenebilir. Yani, bir sistemin enerji düzeyi, yalnızca o sistemin elektron yoğunluğuna bağlıdır. Bu, dalga fonksiyonu yaklaşımına göre daha basit bir model sunar; çünkü dalga fonksiyonu N elektronu için 3N koordinat içerirken, elektron yoğunluğu yalnızca 3 koordinata bağlıdır.

1.3.2 Elektron Yoğunluğu ve Enerji

Dalga fonksiyonu ile elektron yoğunluğu arasında bir ilişki kurmak amacıyla DFT, enerji hesaplamalarında fonksiyoneller kullanır. Fonksiyonel, bir fonksiyon üzerinden başka bir değeri hesaplayan bir tür matematiksel işlemdir. Dolayısıyla, DFT'de dalga fonksiyonu ve elektron yoğunluğu fonksiyon iken, enerji dalga fonksiyonuna veya elektron yoğunluğuna bağlı bir fonksiyondur. [9,10].

1.3.3 Elektronik Enerji Terimleri

Kohn ve Sham, elektronik enerjinin birkaç bileşenden oluştuğunu göstermişlerdir: [11].

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (1.14)$$

1.3.4 Elektron Yoğunluğu ile Enerji İlişkisi

Çekirdek-çekirdek itmesi dışındaki tüm terimler, ρ elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade edilebilir. Elektron-elektron etkileşimi (E^J) şu şekilde tanımlanır:

$$E^J = \frac{1}{2} \iint \rho(\vec{r}_1) (\Delta r_{12})^{-1} \rho(\vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (1.15)$$

1.3.5 Değişim-Korelasyon Terimi

$$E^{xc}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}), \nabla\rho_\alpha(\vec{r}), \nabla\rho_\beta(\vec{r})) d^3\vec{r} \quad (1.16)$$

1.3.6 Fonksiyonel Ayrımı

Değişim-korelasyon terimi genellikle iki kısma ayrılır:

$$E^{xc}(\rho) = E^x(\rho) + E^c(\rho) \quad (1.17)$$

1.3.7 Yerel ve Gradyan Düzeltmeli Fonksiyoneller

Exchange ve korelasyon kısımları, "yerel fonksiyonlar" ve "gradyan düzeltmeli fonksiyonlar" olarak ikiye ayrılır:

- Yerel fonksiyonlar: Sadece ρ elektron yoğunluğuna bağlıdır.
- Gradyan düzeltmeli fonksiyonlar: ρ elektron yoğunluğuna ve yoğunluğun gradyanına bağlıdır.

1.3.8 Uygulamalar ve Sınırlamalar

DFT, moleküllerin yapısının belirlenmesi ve özelliklerinin araştırılması için önemli bir araçtır. Ancak, DFT'nin sınırlamaları da bulunmaktadır. Özellikle uyarılmış hallerin (excited states) hesaplanmasında yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, çok atomlu sistemlerde genişletilmiş temel setler ile kesin hesaplamalar yapmanın zorluğu gibi bazı sınırlamalara sahiptir.

1.3.9 B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi

Çerçevesinde, dalga mekaniği temellidir ve Hartree-Fock (HF) yönteminin bazı sınırlamalarını aşmayı hedefler. HF teorisi, kinetik enerji için uygun bir ifade sunmasına rağmen, elektronlar arası değiş-tokuş enerjisini yeterince doğru hesaplayamamaktadır. Bu nedenle, korelasyon enerjilerinin hesaplanması zordur. B3LYP, HF ve DFT'nin avantajlarını birleştirerek daha doğru enerji hesaplamaları yapma amacı taşır. [12-13].

B3LYP'nin Temel Özellikleri

1. Karma Enerji İfadesi: B3LYP modeli, değiş-tokuş (exchange) ve korelasyon (correlation) enerjisi ifadelerini birleştirir. Genel enerji ifadesi:

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{LDA}^x + c_0(E_{HF}^x - E_{LDA}^x) + c_1\Delta E_{B88}^x + E_{VWN3}^c + c_2(E_{LYP}^c - E_{VWN3}^c) \quad (1.18)$$

Burada c_0 , c_1 ve c_2 deneysel verilere dayanan sabitlerdir.

2. Toplam Elektronik Enerji: B3LYP melez modelinde toplam elektronik enerji ifadesi şu şekilde yazılır:

$$E_{B3LYP} = E_V + E_J + E_{B3LYP}^{xc} \quad (1.19)$$

1.4 Temel Setler

Ab initio hesaplamalarda, kullanılan temel setler önemli bir rol oynar. Örneğin, Slater tipi orbitaller, Gauss tipi fonksiyonlarla değiştirilir. Bu dönüşüm, daha karmaşık sistemlerin daha etkili bir şekilde hesaplanmasını sağlar.

1. Minimum Temel Set: Bu set, her atomda dolu olan tüm orbitalleri göstermek için gerekli olan fonksiyon sayısını içerir. STO-3G minimum bir temel settir ve her orbital için en az 3 Gauss fonksiyonu içerir.

2. Ayrılmış Valens Temel Setleri: Elektronik dağılımı daha doğru tanımlamak için valens elektronlarını tanımlayan fonksiyon sayısının artırılması önerilir. 3-21G gibi temel setler, atom çekirdeklerinin etrafındaki fonksiyonlar ile yük dağılımlarını daha iyi hesaplamaktadır.

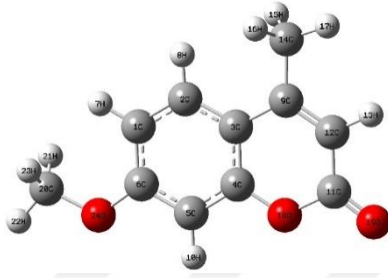
3. Polarizasyon Fonksiyonları: Bu fonksiyonlar, daha yüksek açısız kuantum sayılarına sahip olup, moleküllerin çevresel etkileşimlerini daha doğru bir şekilde modellemeye yardımcı olur. Örneğin, 6-31G temel seti, belirli atomlar için polarizasyon fonksiyonlarını içerir.

Sonuç olarak B3LYP, DFT ile HF yöntemlerini birleştirerek daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar. Kullanılan temel setlerin seçimi, hesaplamaların doğruluğunu doğrudan etkiler. Özellikle, elektron korelasyonunu ve değiş-tokuş enerjisini daha iyi hesaplamaya olanak tanıyan B3LYP ve benzeri karma metotlar, kimyasal sistemlerin analizi için kritik bir araçtır.

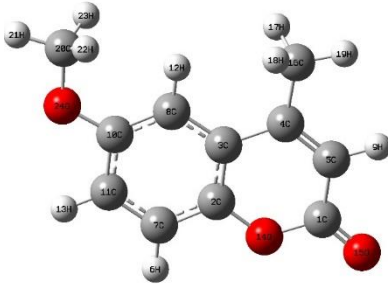
2 MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin teorik olarak hesaplanması

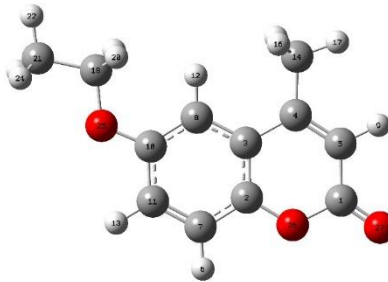
Bütün teorik hesaplamalar Gaussian 09W [14] paket programı kullanılarak hesaplanılmıştır. Teorik Hesaplamalar yapılırken 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak enerji değerleri ve geometrik parametreler elde edildi. 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerine ait mulliken yükleri geometrik optimizasyonları İnfrared ve NMR spektrumları ve moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyleri yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Bu üç bileşiğin optimize edilmiş hali aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil 2.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin



Şekil 2.2. 6-Metoksi-4-metilkumarin



Şekil 2.3. 6-Etoksi-4-metilkumarin

2.2 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin doking hesaplamaları

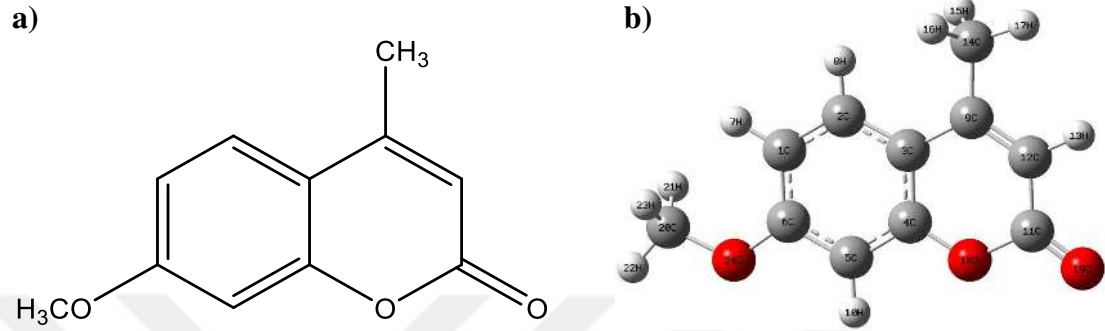
Moleküler doking çalışması Autodock 4.1 programı kullanılarak yapılmıştır. Her yerleştirme standart Autodock adımlarına göre yapılmıştır [15,16]. Moleküler yerleştirme sonucunda elde edilebilecek en uygun bağlanma modları Autodock 4.1 ile belirlenmiş, Biovia Discoveri Studio Visualizer programı ile görseller elde edilmiştir.



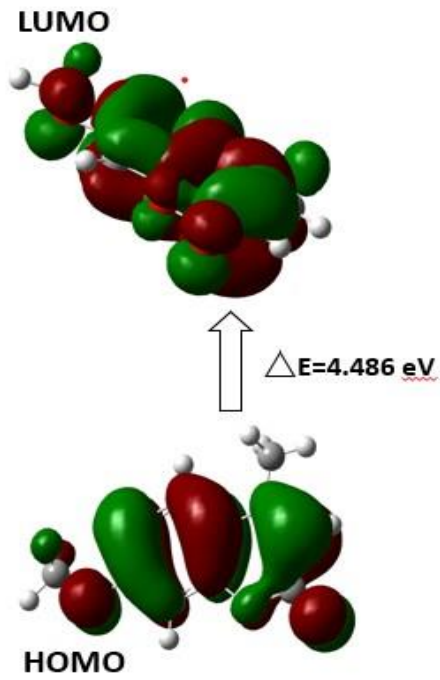
3 BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiklerinin Teorik Olarak Hesaplanması ve Karakterizasyonları

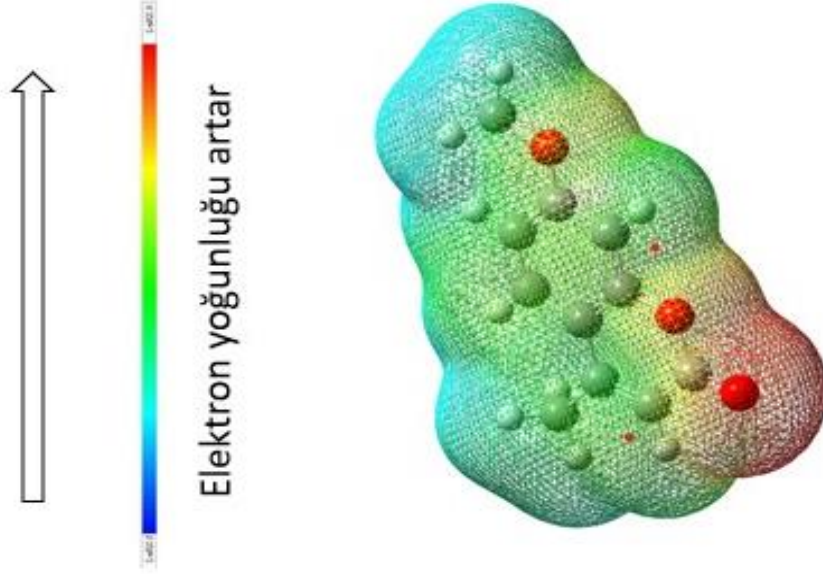
3.1.1 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Teorik Karakterizasyonları



Şekil 3.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin Deneysel (a) ve Teorik şekli (b)



Şekil 3.2. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin HOMO-LUMO



Şekil 3.3. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası

Çizelge 3.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri

Parametreler Bağ uzunlukları (Å)	Hesaplanan B3LYP/6-311G(d,p)	Parametreler	Bağ açıları (Å)	Parametreler	Tornisol Açıları (°)
C1-H7	1.082	C1-C2-C3	121.95	C20-O24-C6-C1	0.013
C1-C2	1.388	C2-C3-C4	117.20	O19-C11-O18-C4	179.99
C2-H8	1.085	C3-C4-C5	121.86	C2-C3-C9-C14	0.018
C2-C3	1.405	C4-C5-C6	119.49	C5-C4-C3-C9	-179.99
C3-C9	1.452	C5-C6-C1	120.08	O18-C4-C3-C2	179.98
C3-C4	1.414	C5-C6-O24	115.51		
C4-O18	1.364	C1-C6-O24	124.41		
C4-C5	1.389	C6-O24-C20	118.68		
C5-H10	1.083	C6-C1-C2	119.41		
C5-C6	1.398	C2-C3-C9	124.66		
C6-C1	1.407	C3-C9-C14	120.22		
C6-O24	1.359	C3-C9-C12	118.64		
O24-C20	1.422	C9-C14-C12	27.77		

Çizelge 3.1 (Devamı). 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri

Parametreler Bağ uzunlukları (Å)	Hesaplanan B3LYP/6-311G(d,p)	Parametreler	Bağ açıları (Å)	Parametreler	Tornisol Açıları (°)
C20-H21	1.097	C9-C12-C11	123.22		
C20-H22	1.090	C12-C9-C14	121.14		
C20-H23	1.097	C12-C11-O18	116.11		
O18-C11	1.398	O18-C4-C5	116.51		
C11-O19	1.209	O18-C4-C3	121.63		
C11-C12	1.454	C12-C11-O19	126.26		
C12-H13	1.084	O19-C11-O18	117.64		
C12-C9	1.358	C11-O18-C4	122.27		
C9-C14	1.505	C4-C3-C9	118.14		
C14-H15	1.096				
C14-H16	1.096				
C14-H17	1.092				

Çizelge 3.2. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri

Semboller	Deneysel	Hesaplanan B3LYP/6-311,G(d,p)
H 17	2.42	2,35
H 15- H 16	2.42	2,84
H 21- H 23	3.83	4,2
H 22	3.83	4,49
H 13	6.23	6,34
H 10	6.97	7,11
H 7	6.95	7,32
H 8	7.73	8,13
C 14	19.4	31,34
C 20	55.8	65,25
C 5	100.6	111,26
C 1	111.0	114,8

Çizelge 3.2 (Devamı). 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri

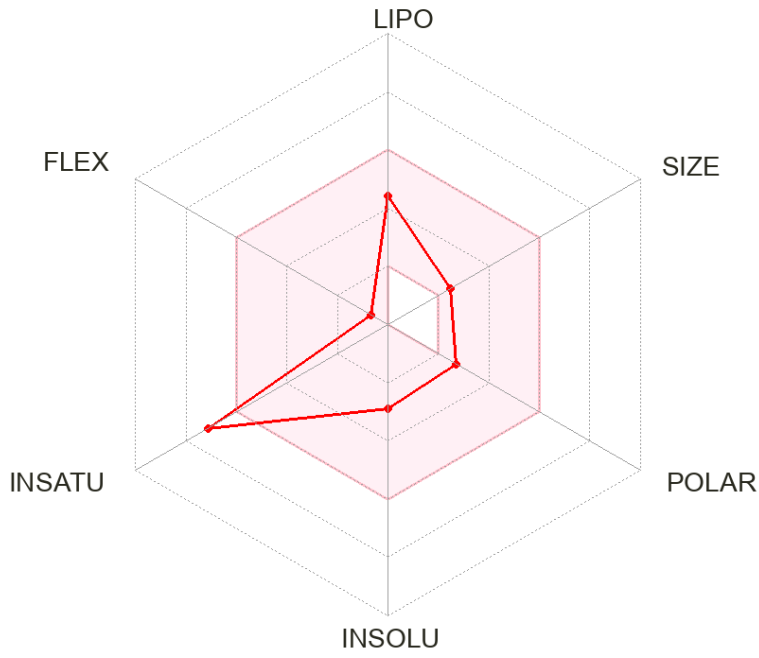
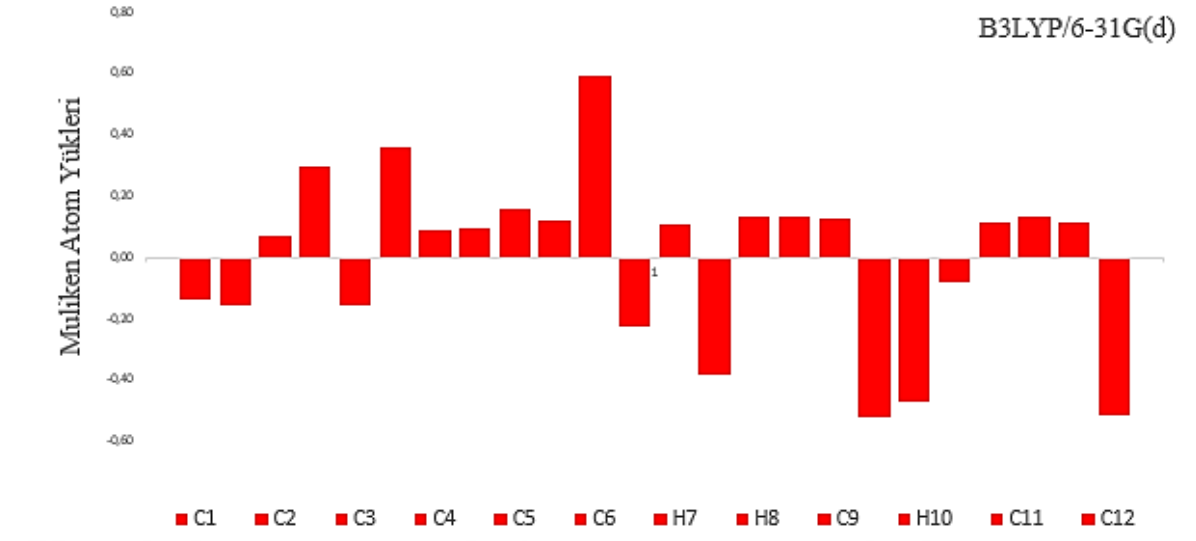
Semboller	Deneysel	Hesaplanan
		B3LYP/6-311,G(d,p)
C 12	112.5	119,05
C 3	111.9	122,78
C2	125.8	134,71
C 9	152.7	162,64
C 4	154.3	162,93
C 11	160.8	166,03
C 6	160,2	168,29

Çizelge 3.3. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış İnfrared değerleri

Semboller	Deneysel	B3LYP/6-311,G(d,p)
	FT-IR (cm^{-1}) ile KBr	
ν CH, Ar	3100	3073
ν_s CH, Ar	3095	3072
ν CH, kumarin	3085	3060
ν_{as} CH, Ar	-	3045
ν_{as} OCH3	2995	2998,2933
ν_{as} CH3	2975	2986,2945
ν_s CH3	-	2892
ν_s OCH3	-	2871
ν C=O, kumarin	1726	1747
ν C=C, kumarin	1606	1592
ν C=C, Ar	1575	1588,1518,1456,1311
δ OCH3	-	1441,1430,1415
δ CH3	1390	1427,1417
ν C6-O24	-	1269
ν C11-O18	1153	1114
ν C20-O24	-	1007
α CH3	-	976
α CH, Ar	-	895

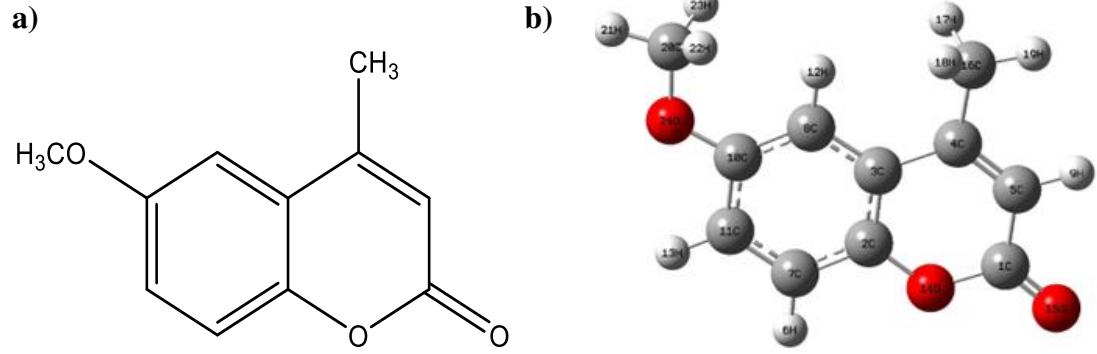
ν , gerilme; δ , düzlem içi eğilme; α , düzlem dışı eğilme; s, simetrik; as, asimetrik; Ar, aromatik

Tablo 3.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiminin mulliken atom yükleri

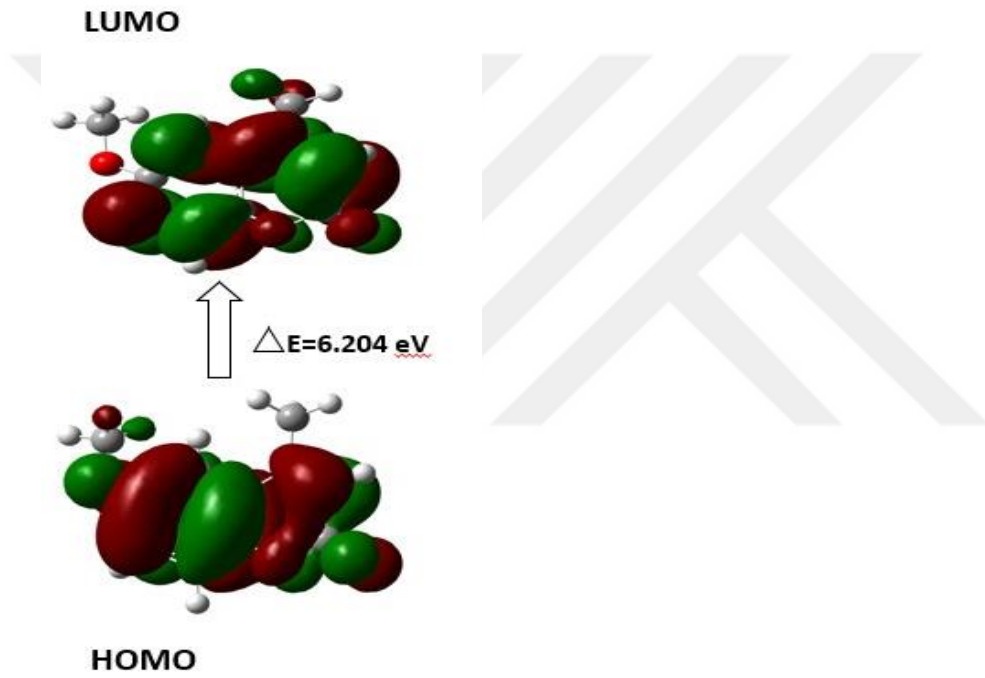


Şekil 3.4. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiminin swiss adme parametresi

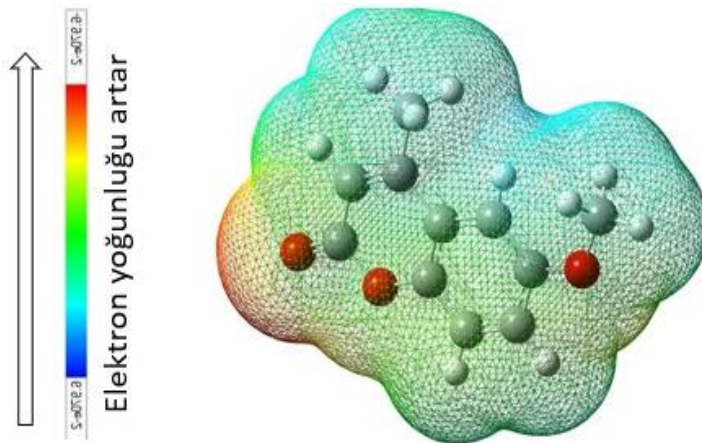
3.1.2 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Teorik Karakterizasyonları



Şekil 3.5. 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Deneysel (a) ve Teorik şekli (b)



Şekil 3.6. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin HOMO-LUMO



Şekil 3.7. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası

Çizelge 3.4. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri

Parametreler Bağ uzunlukları (Å)	Hesaplanan B3LYP/6- 311G(d,p)	Parametreler	Bağ açıları (Å)	Parametreler	Tornisol Açıları (°)
C1-O15	1.185	O15-C1-O14	119.08	C1-C5-C4-C3	0.006
C1-O14	1.348	O15-C1-C5	124.61	C15-C1-O14-C2	179.98
C1-C5	1.464	C5-C1-O14	116.31	C2-C3-C8-C10	-0.001
C5-H9	1.073	C1-C5-C4	122.69	C8-C10-O24-C20	0.017
C5-C4	1.334	C5-C4-C3	118.42	C2-C7-C11-C10	-0.004
C4-C16	1.504	C5-C4-C16	121.45		
C16-H19	1.081	C16-C4-C3	120.13		
C16-H18	1.086	C4-C3-C2	117.48		
C16-H17	1.086	C4-C3-C8	123.61		
C4-C3	1.467	C2-C3-C8	118.91		
C3-C2	1.380	C3-C2-O14	122.19		
C2-O14	1.355	C3-C2-C7	120.99		
C3-C8	1.405	C7-C2-O14	116.83		
C8-H12	1.071	C2-O14-C1	122.92		
C8-C10	1.376	C2-C7-C11	119.60		
C10-O24	1.350	C7-C11-C10	120.50		
O24-C20	1.399	C11-C10-C8	119.64		
C20-H21	1.080	C11-C10-O24	115.42		
C20-H22	1.086	C8-C10-O24	124.94		
C20-H23	1.086	C10-C8-C3	120.36		
C10-C11	1.400	C10-O24-C20	119.76		
C11-H13	1.074				
C11-C7	1.370				
C7-H6	1.074				
C7-H2	1.391				

Çizelge 3.5. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri

Semboller	Deneysel	Hesaplanan B3LYP/6-311,G(d,p)
C6	19,4	10,61
C20	55,8	48,61
C8	110,9	104,86
C7	124,5	108,51
C11	117,8	108,71
C5	112,5	115,31
C3	119,6	118,11
C2	148,8	143,11
C4	152,7	149,21
C10	157,3	150,71
C1	160,8	169,41
H19	2,44	1,5
H18	2,44	1,6
H17	2,44	1,6
H23	3,77	2,6
H21	3,77	3,2
H22	3,77	3,9
H9	6,38	6,3
H13	7,23	6,8
H6	7,84	6,8
H12	6,98	7,5

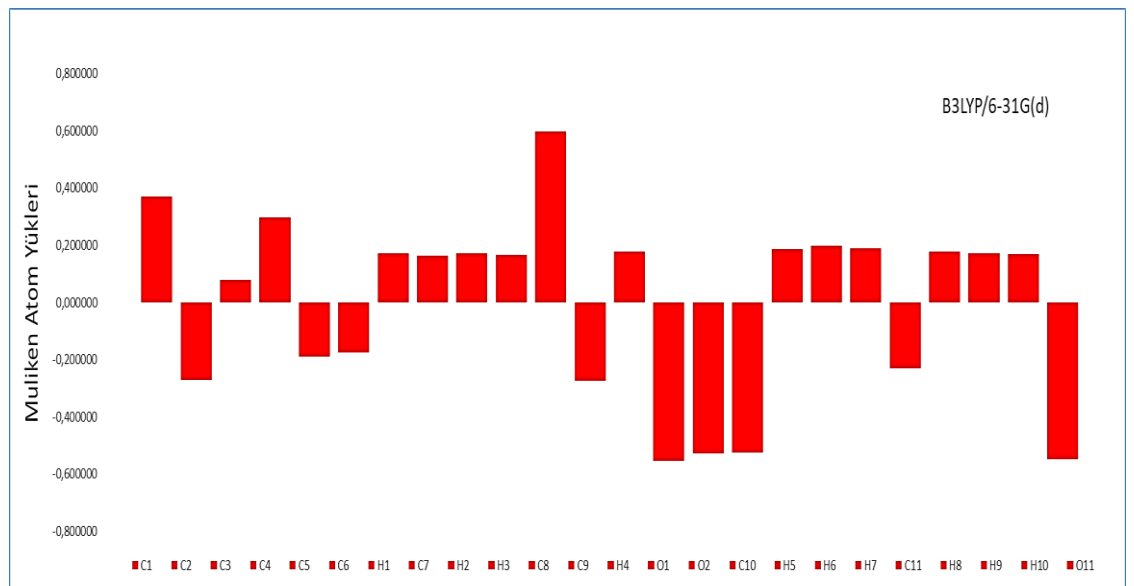
v, gerilme; δ , düzlem içi eğilme; α , düzlem dışı eğilme; s, simetrik; as, asimetrik; Ar, aromatik

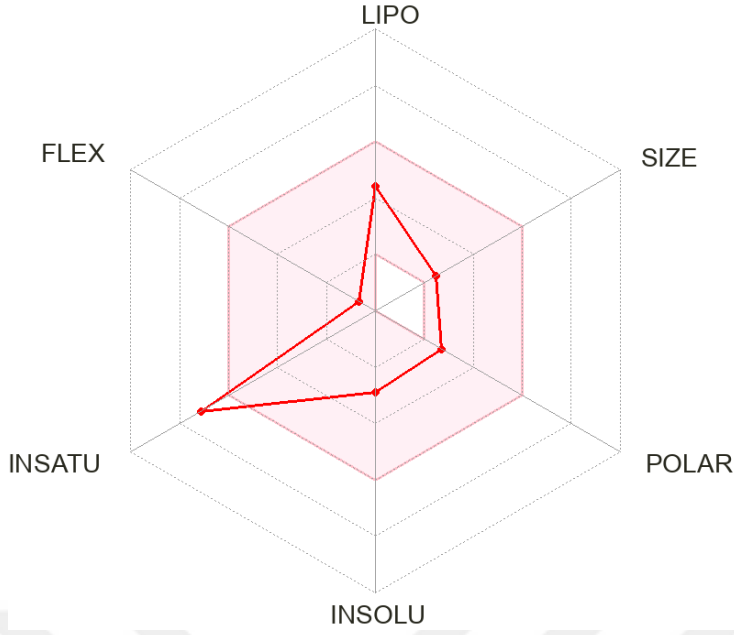
Çizelge 3.6. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış İnfrared değerleri

Semboller	Deneyisel FT-IR (cm ⁻¹) ile KBr	Hesaplanan B3LYP/6-311,G(d,p)
ν CH, Ar	3110	3035
ν_s CH, Ar	3098	3019
ν CH, kumarin	3074	3021
ν_{as} CH, Ar	-	
ν_{as} OCH3	3005	2942, 2885
ν_{as} CH3	2974	2927, 2892
ν_s CH3	2910	2839
ν_s OCH3	-	2828
ν C2-O14	-	1108, 1213
ν C=O, kumarin	1703	1726
ν C=C, kumarin	1595	1650
ν C=C, Ar	1574	1618, 1579
δ OCH3	-	1461,1452,1443
δ CH3	-	1440,1432,1382
ν C1-O14	1168	1213
ν C20-O24	-	1052
α CH3	-	982

ν , gerilme; δ , düzlem içi eğilme; α , düzlem dışı eğilme; s, simetrik; as, asimetrik; Ar, aromatik

Tablo 3.2. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin mulliken atom yükleri

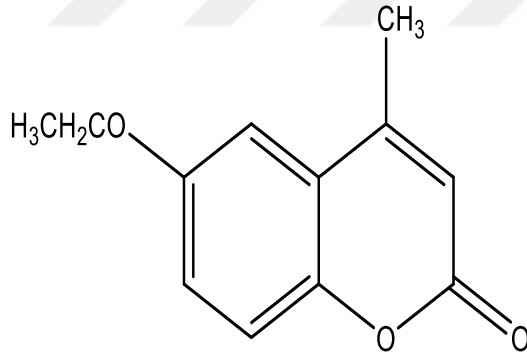




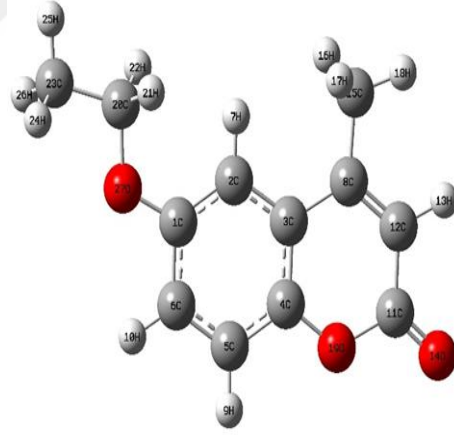
Şekil 3.8. 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin swiss adme parametre

3.1.3 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Teorik Karakterizasyonu

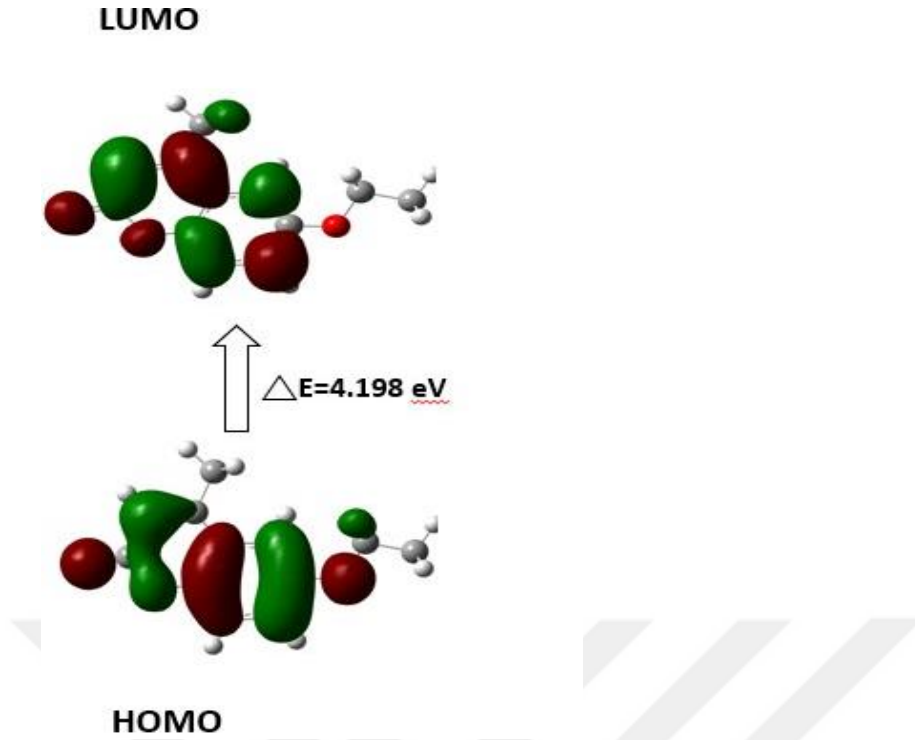
a)



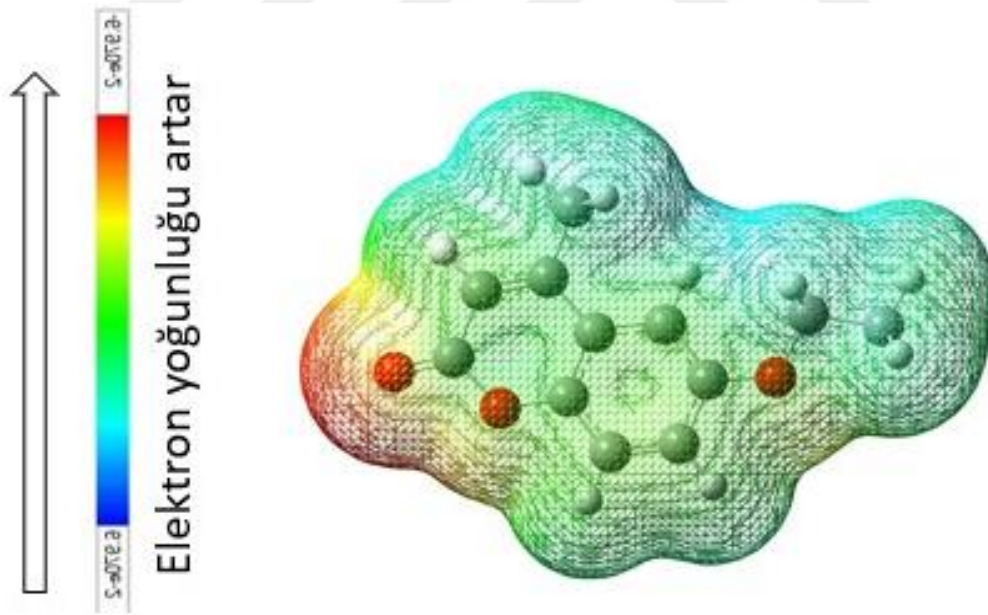
b)



Şekil 3.9. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin deneysel (a) ve Teorik şekli (b)



Şekil 3.10. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin HOMO-LUMO



Şekil 3.11. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası

Çizelge 3.7. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin DFT metoduyla bulunan bağ parametreleri

Parametreler Bağ uzunlukları (Å)	Hesaplanan B3LYP/6 311G(d,p)	Parametreler	Bağ açıları (Å)	Parametreler	Tornisol Açıkları (°)
C1-O27	1.364	C1-O27-C20	118.73	C11-C12-C8-C3	0.006
O27-C20	1.427	O27-C20-C23	107.61	O14-C11-O19- C4	179.98
C20-H21	1.099	O27-C1-C2	124.94	C4-C3-C2-C1	-0.001
C20-H22	1.099	C1-C2-C3	120.44	C2-C1-O27- C20	0.017
C20-C23	1.518	C2-C3-C4	118.71		
C23-H24	1.093	C3-C4-C5	120.91		
C23-H25	1.094	C4-C5-C6	119.71		
C23-H26	1.093	C5-C6-C1	120.50		
C1-C2	1.392	C6-C1-O27	115.34		
C2-H7	1.082	C5-C4-O19	116.82		
C2-C3	1.412	C3-C4-O19	122.26		
C3-C4	1.404	C4-O19-C11	122.14		
C4-C5	1.399	O19-C11-O14	118.09		
C5-H9	1.084	O19-C11-C12	115.88		
C5-C6	1.383	O14-C11-C12	126.04		
C6-H10	1.085	C11-C12-C8	123.44		
C6-C1	1.409	C12-C8-C3	118.57		
C3-C8	1.456	C12-C8-C15	121.18		
C8-C15	1.504	C3-C8-C15	120.25		
C15-H16	1.096				
C15-H17	1.096				
C15-H18	1.092				
C8-C12	1.357				
C12-H13	1.084				
C12-C11	1.456				
C11-O14	1.210				
C11-O19	1.392				
O19-C4	1.367				

Çizelge 3.8. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiminin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri

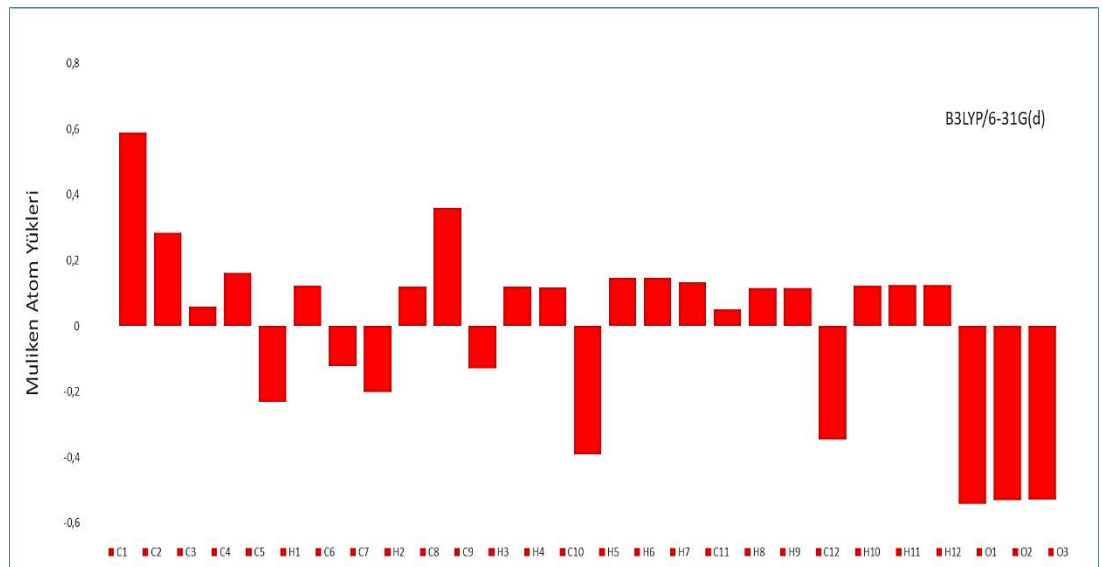
Semboller	Deneysel	Hesaplanan B3LYP/6-311,G(d,p)
C11	160,00	151,20
C4	145,00	143,20
C3	119,00	116,40
C8	152,00	149,00
C12	112,50	109,70
C15	19,40	17,70
C5	124,10	111,80
C2	111,00	100,40
C1	161,20	148,20
C6	114,00	115,40
C20	64,60	60,9
C23	14,80	13,80
H13	6,39	6,5
H16	2,45	2,9
H17	2,45	2,9
H18	2,45	2,5
H9	7,85	7,70
H7	6,98	7,40
H10	7,23	7,7
H21	4,11	4,5
H22	4,11	4,5
H24	1,34	1,7
H25	1,34	1,9
H26	1,34	1,9

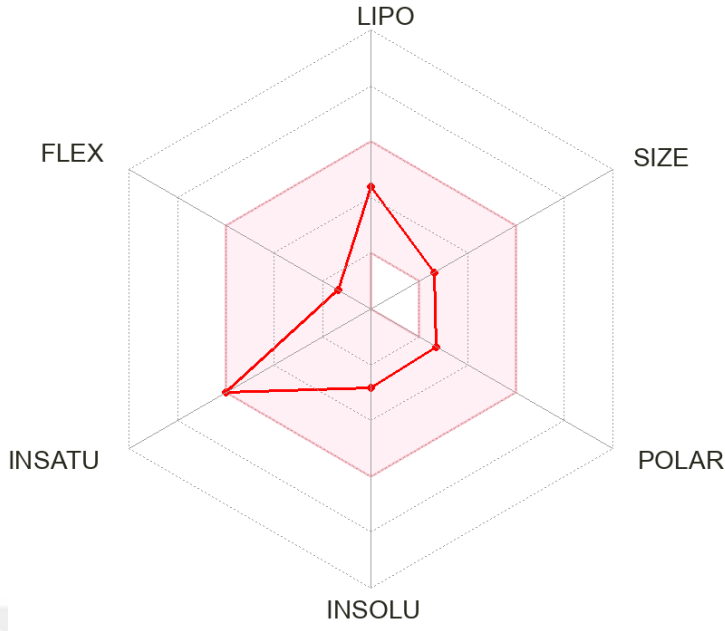
Çizelge 3.9. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin teorik ve deneysel olarak hesaplanmış İnfrared değerleri

Semboller	Deneysel FT-IR (cm ⁻¹) ile KBr	Hesaplanan B3LYP/6-311,G(d,p)
ν CH, Ar	3082	3112
ν_s CH, Ar	3078	3096
ν CH, kumarin	3056	3092
ν_{as} CH, Ar	-	3082
ν_{as} OC2H5	3005	3015, 3009, 2918
ν_{as} CH3	2924	3018, 2974
ν_s CH3	2890	2921
ν_s OC2H5	-	2936, 2881
ν C=O, kumarin	1712	1743
ν C=C, kumarin	1595	1599
ν C=C, Ar	1554	1597, 1536, 1398
δ OC2H5	-	1465, 1451, 1454
δ CH3	-	1442, 1434, 1369
ν C4-O19-C11	1169	937, 1177
α OC2H5	-	1252

ν , gerilme; δ , düzlem içi eğilme; α , düzlem dışı eğilme; s, simetrik; as, asimetrik; Ar, aromatik

Tablo 3.3. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin mulliken atom yükleri

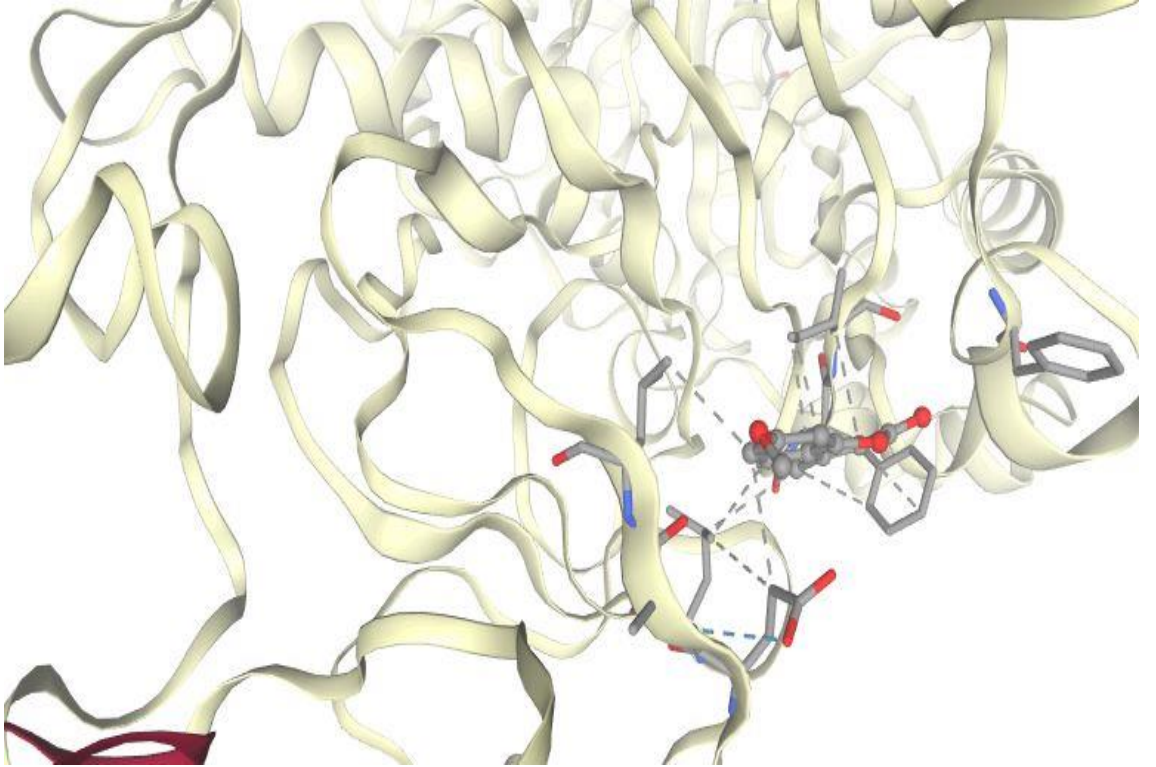




Şekil 3.12. 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin swiss adme parametresi

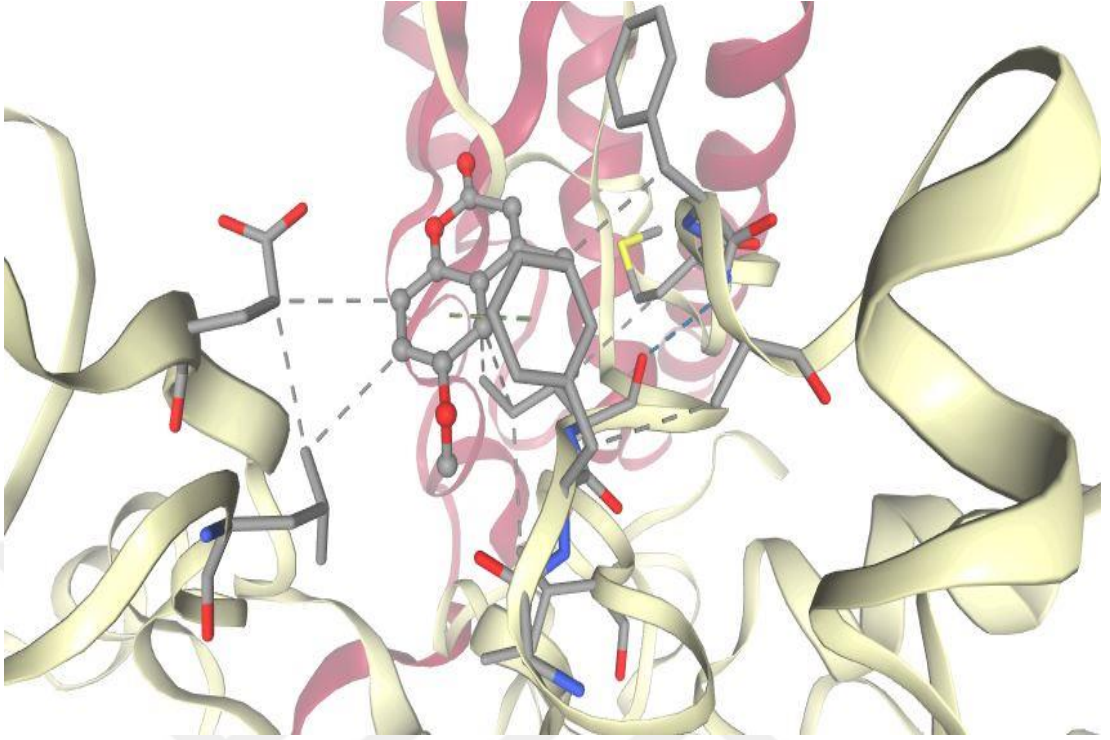
3.2 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin Moleküler Doking hesaplamaları

3.2.1 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Moleküler Doking Analizi



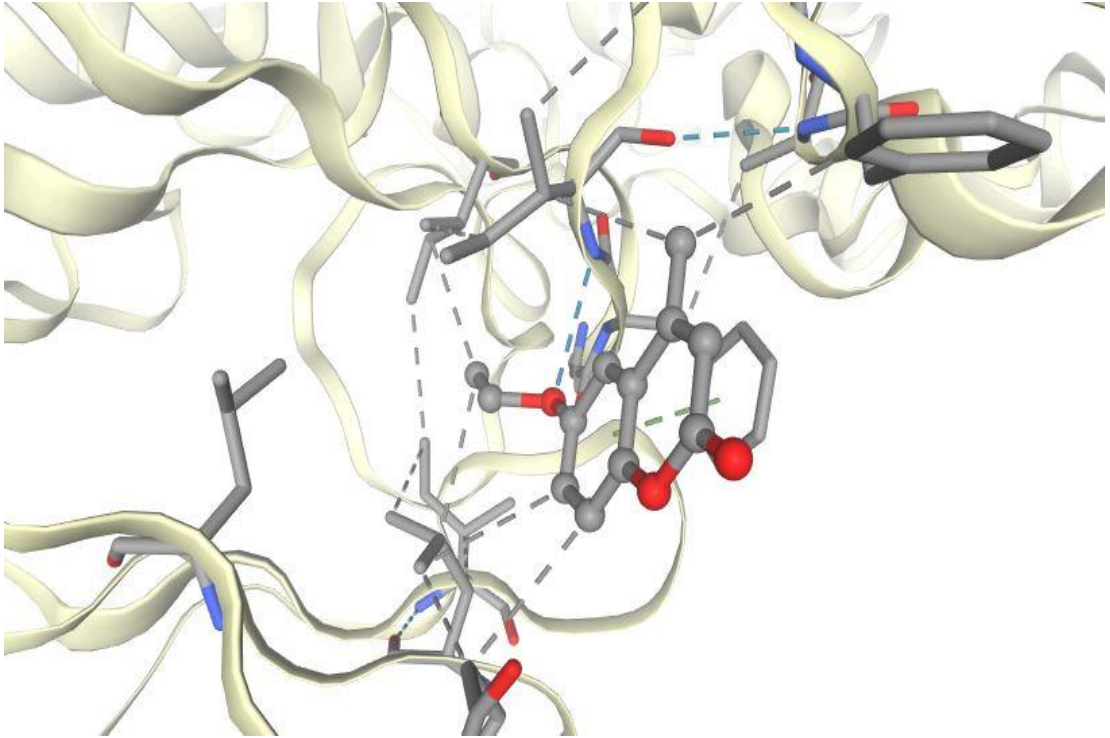
Şekil 3.13. 1E9Y Aminoasidi ile 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiği (Ligandı) arasındaki etkileşiminin Moleküler Doking Gösterimi

3.2.2 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Moleküler Doking Analizi



Şekil 3.14. 1E9Y Aminoasidi ile 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiği (Ligandı) arasındaki etkileşiminin Moleküler Doking Gösterimi

3.2.3 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Moleküler Doking Analizi



Şekil 3.15. 1E9Y Aminoasidi ile 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiği (Ligandı) arasındaki etkileşiminin Moleküler Doking Gösterimi

4 SONUÇ

4.1 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin bağ parametreleri bazı kimyasal parametreler HOMO LUMO ve mulliken yük analiz yorumları

Teorik hesaplamalarda başlangıç olarak, 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin geometrik optimizasyonları hesaplanarak bağ uzunlukları bağ açıları ve dihedral açıları gibi bağ parametreleri hesaplanarak çizelge 3.1, çizelge 3.4 ve çizelge 3.7 de detaylı olarak gösterilmiştir. Bu bileşiklerin bağ uzunlukları bağ açıları ve dihedral açılarının literatür ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin mulliken yük dağılımları teorik olarak hesaplanmış olup bunlar tablo 3.1, tablo 3.2 ve tablo 3.3 de gösterilmiştir. Bu verilere göre 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinde en yüksek pozitif yük 11 no. lu C atomu (0.59) ve en yüksek negatif yük 18 no. lu O atomu (-0.52), 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinde en yüksek pozitif yük 8 no. lu C atomu (0.59) en yüksek negatif yük 1 no. lu O atomu (-0.55), 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinde en yüksek pozitif yük 1 no. lu C atomu (0.59) en yüksek negatif yük 1 no. lu O atomunda (-0.54) oldukları görülmüştür. Diğer yandan HOMO (highest occupied molecular orbital) ve LUMO (lowest unoccupied molecular) orbitallerinin enerji değerleri şekil 3.2, şekil 3.6 ve şekil 3.10 da gösterilmiştir. 7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin LUMO-HOMO enerji farkı 4.486 eV, 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin LUMO-HOMO enerji farkı 6.204 eV, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin LUMO HOMO enerji farkı ise 4.198 eV bulunmuştur. Bir yapının HOMO -LUMO bant aralığı ne kadar düşük ise kimyasal reaksiyonlarda daha aktiftir, daha polarize olabilen ve daha düşük kinetik stabiliteye sahip olduğunu gösterir. Buna göre 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinde HOMO-LUMO enerji farkı en düşük olan 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiği diğer 7-Metoksi-4-metilkumarin ve 6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğine göre kimyasal reaksiyonlarda daha aktiftir.

4.2 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin İnfrared ve NMR analizi

7-metoksi-4-metilkumarin, 6-metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde sırasıyla her üç bileşikteki sırasıyla C-9, C-4, C-4 karbonlarına bağlı metildeki hidrojenler $\delta=2,84$, $\delta=1,5-$

1,6 ve $\delta=2,5-2,9$ ppm aralıklarında singlet olarak gözlemlenmiştir. 7-metoksi-4-metilkumarin bileşiğinde altı nolu karbon atomuna bağlı metoksi yapısındaki hidrojenler $\delta=4,20-4,49$ ppm aralıklarında singlet 6-metoksi-4-metilkumarin bileşiğinde 10 no. lu karbon atomuna bağlı metoksi yapısındaki hidrojenler $\delta=2,6-3,9$ ppm aralıklarında singlet olarak ve 6-etoksi-4-metilkumarin bileşiğinde 10 no. lu karbon atomuna bağlı metoksi yapısındaki hidrojenler $\delta=4,20-4,49$ ppm aralıklarında triplet olarak gözlemlenmiştir. Kumarin halkasının oluşumunu gösteren sırasıyla C-12, C-5 ve C-5 karbon atomlarına bağlı hidrojenler ise $\delta=6,23$, $\delta=6,3$ ve $\delta=6,50$ ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. 7-metoksi-4-metilkumarin, 6-metoksi-4-metilkumarin ve 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin infrared spektrumları incelendiğinde C-O gerilme bantları sırasıyla, $\nu=1114\text{cm}^{-1}$, $\nu=1213\text{ cm}^{-1}$ ve $\nu=1177\text{cm}^{-1}$ de gözlemlenmişlerdir. Yine bu bileşiklerin aromatik C=C gerilme bantları sırasıyla, $\nu=1592\text{ cm}^{-1}$ de $\nu=1579\text{ cm}^{-1}$ ve $\nu=1597\text{ cm}^{-1}$ de gözlemlenmişlerdir.

4.3 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin swiss adme parametrelerinin analizi

Swiss ADME: İlaç keşfini desteklemek için bir veya daha fazla küçük molekülün ADME parametrelerini, farmakokinetik özelliklerini, ilaca benzer doğasını ve tıbbi kimya dostluğunu tahmin etmenin yanı sıra fizikokimyasal tanımlayıcıları hesaplamanıza olanak tanır. Geleneksel olarak terapötikler, Lipinski'nin kurallarına giren küçük moleküllerdir. Bu kurallar şunlardır.

1: MOLECULAR MASS (SIZE): Molekülün mol ağırlığı 150 ile 500 g/mol arasında olması gerekmektedir. Buna göre sentezlenen 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin mol ağırlıkları sırasıyla: 190.19 g/mol, 190.19 g/mol, 204.22 g/mol dür.

2: Flexibility (FLEX): Dönebilen bir bağ, terminal olmayan, hidrojen olmayan bir atoma bağlı, halka dışı herhangi bir tek bağ olarak tanımlanır. (No more than nine rotatable bonds): Buna göre sentezlenen 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin Num. rotatable bonds sırasıyla 1,3,2 dir.

3= POLARİTY (POLAR): Bir molekülün polar yüzey alanı (PSA) veya topolojik polar yüzey alanı (TPSA), başta oksijen ve nitrojen olmak üzere tüm polar atomların veya moleküllerin ve ayrıca onlara bağlı hidrojen atomlarının yüzey toplamı olarak tanımlanır.

(TPSA between 20 and 130 Å), Buna göre sentezlenen 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin TPSA değerleri sırasıyla: 39.44 Å², 56.51 Å², 39.44 Å² dir.

4=SATURATION (INSATU): doygunluk (INSATU), sp³ hibridizasyonundaki karbon fraksiyonu 0,25'ten az değil;), Buna göre sentezlenen 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin Fraction Csp³ değerleri sırasıyla: 0.18, 0.06, 0.25 dir.

5=LİPOFİLİ VEYA LİPOFİLİKLİK: Kimyasal bir bileşiğin yağlarda, lipitlerde ve heksan ya da toluen gibi polar olmayan çözücülerde çözünme kabiliyetini ifade eder. Bu tür polar olmayan çözücüler lipofiliktir

LogP, yeni bir sentetik bileşiğin ilaca benzerliğini öngören Lipinski'nin beş Kuralı tavsiyelerinin önemli bir bileşenidir. Lipinski'nin beş Kuralına göre, oral bir ilacın iyi bir oral ve bağırsak emilimi için LogP değerinin <5, ideal olarak 1,35-1,8 arasında olması gerekir.) Buna göre sentezlenen 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin LogP değerleri 2.22, 2.79, 2,48 dir.

6=WATER SOLUBILITY: Tahmin edilen tüm değerler sudaki molar çözünürlüğün (log S) ondalık logaritmasıdır.

Bileşikler çözünürlük değerlerine (LogS) göre sınıflandırılabilir; Çözünürlük değeri 0 ve daha yüksek olan bileşikler yüksek oranda çözünür, 0 ila -2 aralığında olanlar çözünür, -2 ila -4 aralığında olanlar az çözünür ve -4' ten küçükse çözünmezdir. Buna göre sentezlenen 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiklerinin LogS değerleri sırasıyla: -2.89, -4.09, -2.83 tür. Bu verilere göre bileşik swiss adme özelliklerini büyük oranda karşılamaktadır.

4.4 7-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Metoksi-4-metilkumarin, 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiklerinin Moleküler Doking Analiz Yorumları

4.4.1 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Sonuçları

Yapılan docking işlemi sonrasında elde edilen çıktı dosyası aşağıda görüldüğü gibidir.

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-5.415
2	-5.281
3	-5.228
4	-5.032
5	-4.948
6	-4.829
7	-4.792
8	-4.650
9	-4.585
10	-4.555
11	-4.293
12	-4.253
13	-4.193
14	-4.079
15	-3.901
16	-3.868
17	-3.852
18	-3.698
19	-3.676
20	-3.676

Şekil 4.1. 7-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinden Elde Edilen Çıktı Dosyası

7-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin en düşük bağlanma enerjisi -5.415 kcal/mol'dür. Şekil 4.1 de gösterilmiştir. Değerlendirme sonucunda aktif bölge aminoasitleri ARG120, TYR348, VAL349, LEU352, SER353, TYR355, LEU359, TYR385, TRP387, PHE518, MET522, ILE523, GLY526, ALA527, SER530 olarak belirlenmiştir.

4.4.2 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Sonuçları

Yapılan doking işlemi sonrasında elde edilen çıktı dosyası aşağıda görüldüğü gibidir.

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-5.654
2	-5.592
3	-5.371
4	-5.276
5	-5.203
6	-5.161
7	-5.078
8	-5.007
9	-4.996
10	-4.949
11	-4.931
12	-4.930
13	-4.841
14	-4.838
15	-4.784
16	-4.716
17	-4.575
18	-4.551

Şekil 4.2. 6-Metoksi-4-metilkumarin Bileşiğinden Elde Edilen Çıktı Dosyası

6-Metoksi-4-metilkumarin bileşiğinin en düşük bağlanma enerjisi -5.654 kcal/mol'dür. Şekil 4.2 de gösterilmiştir. Değerlendirme sonucunda aktif bölge aminoasitleri [GLU]119:B.CG, [LEU]68:B.CD2, [LIG]999:LIG.C, [PRO]99:A.CA, [PHE]454:B.CE2, [ILE]455:B.CG1, [MET]478:B.CB, [PRO]472:B.CA, [GLU]34:A.CA, [GLY]453:B.C.A olarak belirlenmiştir.

4.4.3 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinin Sonuçları

Yapılan doking işlemi sonrasında elde edilen çıktı dosyası aşağıda görüldüğü gibidir.

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-6.176
2	-5.548
3	-5.424
4	-5.172
5	-5.148
6	-4.903
7	-4.785
8	-4.777
9	-4.745
10	-4.424
11	-4.394
12	-4.345
13	-4.323
14	-4.205
15	-4.188
16	-4.137
17	-4.021
18	-3.945
19	-3.917
20	-3.882

Şekil 4.3. 6-Etoksi-4-metilkumarin Bileşiğinden Elde Edilen Çıktı Dosyası

6-Etoksi-4-metilkumarin bileşiğinin en düşük bağlanma enerjisi -6.176 kcal/mol'dür. Şekil 4.3 de gösterilmiştir. Değerlendirme sonucunda aktif bölge aminoasitleri [ILE]450:B.CG2, [TYR]241:B.CA, [PHE]454:B.N, [LIG]999:LIG.C, [ALA]480:B.N, [LEU]68:B.CA, [ILE]88:B.N, [LEU]68:B.CD2, [PHE]479:B.CZ, [PHE]479:B.O, [HIS]481:B.CA olarak belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] P. Atkin, J. Paula, (2006). *Physical chemistry* Oxford university press.
- [2] I.N. Levine, (2014). *Quantum Chemistry*. Pearson.
- [3] Georgescu, I. M., Ashhab, S., & Nori, F. (2014). Quantum simulation. *Reviews of Modern Physics*, 86(1), 153-185.
- [4] J.B. Foresman, Æ. Frisch, (1995). *Exploring Chemistry with electronic structure methods*. Gaussian.
- [5] Lowe, J. P., & Peterson, K. (2006). *Quantum chemistry*. Elsevier.
- [6] Schatz, G. C., & Ratner, M. A. (2002). *Quantum mechanics in chemistry*. Courier Corporation.
- [7] Atkins, P. W., & Friedman, R. S. (2011). *Molecular quantum mechanics*. Oxford University Press.
- [8] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136, 864-871.
- [9] Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049-4050.
- [10] Harrison, N. M. (2003). An introduction to density functional theory. *Nato Science Series Sub Series III Computer and Systems Sciences*, 187, 45-70.
- [11] Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson education.
- [12] Raghavachari, K. (2000). Perspective on “Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange” Becke AD (1993) J Chem Phys 98: 5648–52. *Theoretical Chemistry Accounts*, 103, 361-363.
- [13] C.J. Cramer, (2004). *Essentials Of Computational Chemistry Theories And Models*. Department Of Chemistry And Supercomputing Enstitü Univerite Of Minosota Press.
- [14] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li

X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Keith T, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin A, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV Cioslowski J, Fox DJ, (2009). Experimental, <https://www.rsc.org/suppdata/c5/sc/c5sc02423d/c5sc02423d1.pdf>.

- [15] Morris, G. M., Huey, R., & Olson, A. J. (2008). Using autodock for ligand-receptor docking. *Current protocols in bioinformatics*, 24(1), 8-14.
- [16] Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2012). *Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial*. The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory Press.