Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi
Cilt 23, Özel Sayı, 139-146, 2019

Süleyman Demirel University
Journal of Natural and Applied Sciences
Volume 23, Special Issue, 139-146, 2019

DOI: 10.19113/sdufenbed.439631

Bazı Fenolik Bileşiklerin Yoğunluk Fonksiyonu Yöntemi ile Antioksidan Aktivitelerinin Tayin Edilmesi

Vildan ENİSOĞLU ATALAY [*1], Hatice OCAK[2]

[1]Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, 34662, İstanbul
[1](ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9830-9158)
[2]İstanbul Protein Araştırma Geliştirme ve İnovasyon ve Araştırma Merkezi (PROMER), İstanbul
[2](ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0866-5923)

(Alınış / Received: 02.07.2018, Kabul / Accepted: 29.01.2019, Online Yayınlanma / Published Online: 15.03.2019)

Anahtar Kelimeler
B3LYP,
Antioksidan aktivite,
HAT,
SET-PT,
SPLET,
DFT

Özet: Oksidatif stresin başta kanser olmak üzere ateroskleroz, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı çeşitli araştırmalar sonucunda görülmüştür. Fenolik bileşikler ise insan sağlığı bakımından antioksidan fonksiyonları ile ön plana çıkan maddelerdir. Fenolik antioksidanların serbest radikaller ile reaksiyona girme eğilimi antioksidan aktiviteyi tanımlamaktadır. Bu çalışmada 10 adet fenolik bileşik gaz etanol ve su fazlarında Spartan 14 programı ile DFT//B3LYP metodu ve 6–31+G(d) temel seti ile HAT, SET-PT ve SPLET oksidasyon mekanizmaları gaz, su ve etanol fazlarında modellenmiştir. Elde edilen verilere göre BDE, ETE, PA, IP, PDE ve $\Delta(E_{HOMO}\text{-}E_{LUMO})$ değerleri hesaplanarak antioksidan aktiviteleri sıralanmıştır. Yapılan hesaplamalardan elde edilen tüm sonuçlar değerlendirildiğinde bileşik 1 olarak tanımlanan 2-hexadecyl-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol molekülünün antioksidan aktivitesi çalışılan yöntem ve fazlarda en yüksek olarak bulunmuştur.

Determination of Antioxidant Activities by Density Function Method of Some Phenolic Compounds

Keywords
B3LYP,
Antioxidant activity,
HAT,
SET-PT,
SPLET,
DFT

Abstract: Oxidative stress is implicated in various disease pathologies including cancer, atherosclerosis, hypertension, and cardiovascular disease. Phenolic compounds have antioxidant functions in terms of human health. The tendency of phenolic antioxidants to react with free radicals identifies their antioxidant activity. In this study, HAT, SET-PT and SPLET oxidation mechanisms were modeled in the gas, water and ethanol phases with the DFT // B3LYP method and 6-31+G(d) basis set with 10 phenolic compounds using Spartan 14. Antioxidant activities were ranked by calculated BDE, ETE, PA, IP, PDE and $\Delta(E_{HOMO}\text{-}E_{LUMO})$ values according to the obtained data. The antioxidant activity of 2-hexadecyl-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol, identified as compound 1, was found to be highest in the methods and phases studied when all the results obtained from the calculations made were evaluated.

1. Giriş

Oksidatif stres, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması sonucu meydana gelen hücre ve doku hasarı veya hücre ölümleri olarak tanımlanmaktadır [1-3]. Serbest radikaller gıda oksidasyonunda önemli bir rol oynar ve olması gerekenden çok artış gösterdiğinde meydana gelen oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, kanser, solunum ve boşaltım bozuklukları, diabet, yaşlanma gibi birçok rahatsızlığa sebep olmaktadırlar [4, 5]. İnsan sağlığı bakımından antioksidan fonksiyonları ile ön plana çıkan maddeler E ve C vitaminleri, karotenoidler ve fenolik maddelerdir. Serbest radikaller ile reaksiyona girerek uzaklaştıran fenolik antioksidanlarda hidroksil grubunun yeri, sübstitüe grupların özelliği ve hidrojen bağı oluşumu gibi aktiviteyi etkileyen birçok faktör yapı-aktivite ilişkileri (SAR) ile bulunmuştur [6]. Fenolik maddeler aromatik hidrokarbon yapısında bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren oldukça önemli bir madde grubudur [7]. Teorik bir parametre olan ve fenolik

*İlgili yazar: vildan.enisoglu@uskudar.edu.tr

antioksidandan H atomu koparılmasından sonra üretilen serbest radikal arasındaki oluşum ısısı farkı(ΔH), antioksidanların aktivitesini ölçmek için iyi bir indeks olarak ortaya çıkmıştır [8]. Öte taraftan literatürde antioksidan aktivite tayininde kullanılan üç ana antioksidan mekanizma vardır: hidrojen atomu transfer (HAT), tek elektron ve proton transfer (SET-PT) ve sıralı proton kaybı elektron transferi(SPLET) mekanizmaları [9].

HAT mekanizması

HAT mekanizması, oksidatif zincir reaksiyonunu kırmak için antioksidan molekülün homolitik O-H bağ bölünmesiyle beraber bir H atomu ile birleştiği ve antioksidan radikalinin tek adımda oluştuğu ve Bağ Ayrışma Enerji (BDE)'nin hesaplandığı (Denk. 1) mekanizmadır. BDE, HAT mekanizmasına ilişkin önemli bir sayısal parametredir ve ilgili hidroksil grubunun stabilitesini karakterize eder, düşük BDE değerine sahip olan bağın stabilitesi düşüktür ve kolayca kırılabileceğinden oldukça güçlü bir antioksidatif etki gösterir [10].

$R^{\cdot} + AntiOx{:}H \rightarrow RH + AntiOx^{\cdot}$ (HAT Mek.)

$BDE = H(ArO^{\cdot}) + H(H^{\cdot}) - H(ArOH$ (1)

SET-PT mekanizması

İki basamakta gerçekleşen SET mekanizmada birinci adımda bir katyonik radikal ara ürün oluşması ve serbest radikal bileşiğinin anyonik forma geçmesinin ardından, 2. adımda anyonik formdaki serbest radikal antioksidan molekülünden bir H atomu alarak nötralize olur. Bir fenolik bileşiğin elektron bağışlama yeteneği, tüm molekül üzerinde genişletilmiş bir elektronik delokalizasyon ile ilgilidir. Yüksek bir π-delokalizasyon derecesine sahip olan bir fenolik bileşik daha aktiftir. SET mekanizma antioksidasyon olayının enerjetik olarak açıklanmasında İyonizasyon Potansiyeli (IP)'ni (Denk. 2) ve katyon radikalinin deprotonasyonuna ait Proton Ayrışma Enerjisi (PDE)'ni (Denk. 3) kullanarak önemli bir enerji değerinin hesaplanmasından sorumludur.

$R^{\cdot} + AntiOx{:}H \rightarrow R{:}^{-} + AntiOx^{\cdot}H^{+} \rightarrow R{:}H + AntiOx^{\cdot}$ (SET Mek.)

$IP = H(ArOH^{+\cdot}) + H(e^{-}) - H(ArOH)$ (2)

$PDE = H(ArO^{\cdot}) + H(H^{+}) - H(ArOH^{+\cdot})$ (3)

SPLET mekanizması

Üç adımda gerçekleşen SPLET mekanizmasına göre birinci adımda oluşan $AntiOx^{-}$ anyonun oluşumu sözkonusu bileşikteki OH^{-} grubunun Proton Afinitesi (PA, Denk.4) ile ilişkilidir. Elektron Transfer Enerjisi (ETE, Denk.5) tarafından yönetilen ikinci adımda $AntiOx^{\cdot}$ radikal formu oluşurken, son adımda serbest radikalin nötralize olmuş formu elde edilir. Yüksek antioksidatif aktivite düşük PA ve ETE değerleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

$AntiOx{:}H \rightarrow AntiOx^{-} + H^{+}$ (Proton ilgisi ile ilişkili)

$AntiOx^{-} + R^{\cdot} \rightarrow AntiOx^{\cdot} + R^{-}$ (ē transfer enerjisi ile ilişkili)

$R^{-} + H^{+} \rightarrow RH$

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

$ETE = H(ArO^{\cdot}) + H(e^{-}) - H(ArO^{-})$ (5)

Antioksidan özellikleri tayin etmekte kullanılan diğer önemli kriterler ise moleküler tanımlayıcı olarak ifade edilen elektronegatiflik (χ), elektron afinitesi (EA), kimyasal sertlik (η) ve elektrofilisite indeksi (ω) parametreleridir. Kimyasal sertlik, yük transferine karşı direncin bir ölçüsüdür; elektronegatiflik ise, elektronları kimyasal bir bağ içinde çekme eğiliminin bir ölçüsüdür. Bir verici ve bir alıcı arasındaki maksimum elektron akışı, atomlar arasındaki bağlanma enerjisinin ayrışması tarafından yönetilir ve faktör elektrofilisite indeksi ile belirlenir. Bu çalışmada χ, η, S ve ω değerleri Koopman'ın teorisine göre nötral moleküllerin HOMO-LUMO enerjilerinden elde edilen $IA = -E_{HOMO}$ ve $EA = -E_{LUMO}$ değerleri Denk. 6-9'da kullanılarak elde edilmiştir [11].

$X = -\mu \approx (IP + EA)/2$ (6) $S \approx 1/(2\eta)$ (7)

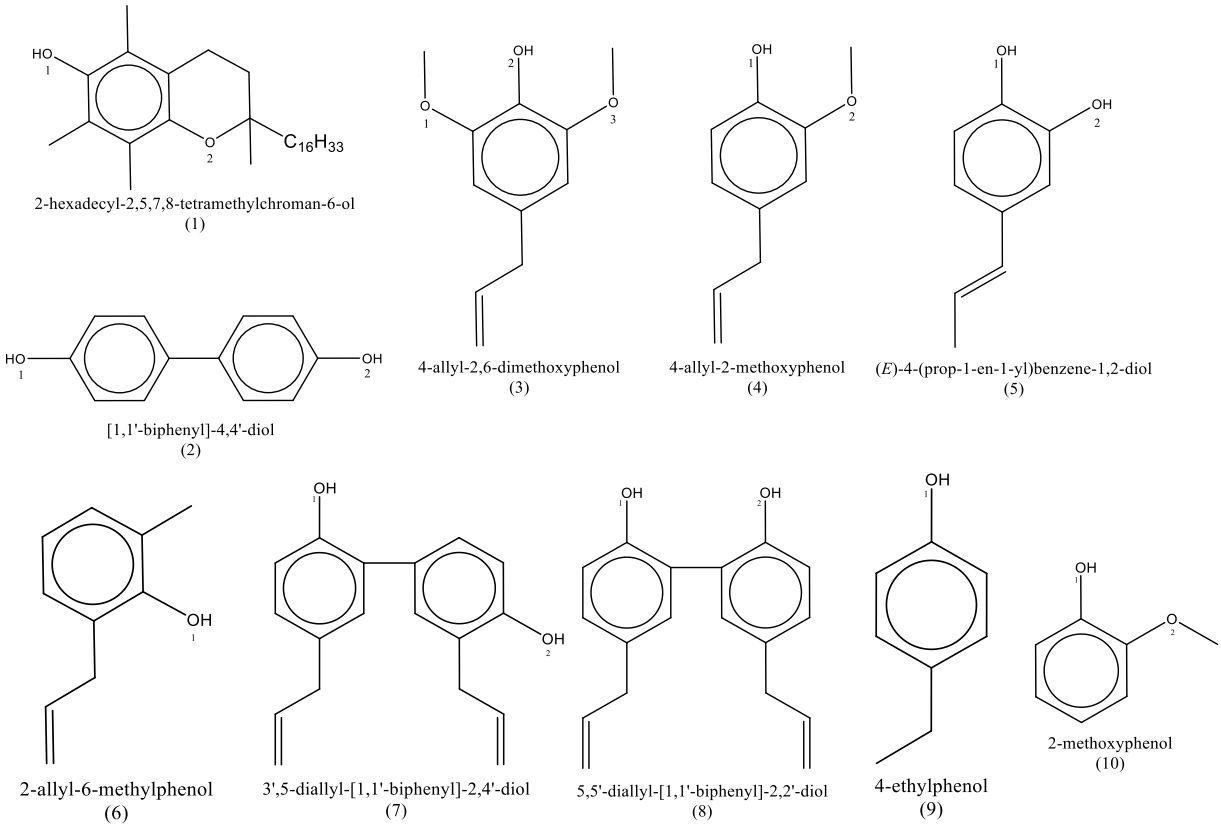
$\eta \approx (IP - EA)/2$ (8) $\omega \approx \mu^2/2\eta$ (9)

Bu çalışmada 10 farklı fenolik antioksidan bileşiğinin (Şekil 1) antioksidan aktivite sıralamalarını oluşturmak için literatürde önerilen üç temel mekanizma (HAT, SET-PT ve SPLET) DFT//B3LYP metodu 6-31+G(d) temel kümesi ile modellenmiş ve moleküler tanımlayıcılar elde edilerek moleküllerin antioksidan aktivite sıralaması yapılmıştır.

2. Materyal ve Metot

Söz konusu çalışmada literatürde [6] yapısal olarak antioksidan aktiviteye sahip olduğu öne sürülen fenolik antioksidan bileşiklerin HAT, SET-PT ve SPLET mekanizmalar için tek nokta enerji hesaplamaları yapılarak BDE, IP, PDE, PA ve ETE değerleri; E_{HOMO} ve E_{LUMO} dağılımları ve değerleri; antioksidan aktivite için önemli bir veri olan χ, EA, η ve ω değerleri paket programlar kullanılarak elde edilmiştir.

Bileşiklerin konformer taramaları yarı ampirik PM6 yöntemi [12, 13] ile Spartan'14 [14] programında yapılmıştır. Elde edilen en kararlı konformerlerin geometri optimizasyonları GaussView5 [15] görselleştirme programı kullanılarak yoğunluk fonksiyonu teoremi (DFT) [16] B3LYP metodu ve 6-



Şekil 1. İncelenen (1):2-hexadecyl-2,5,7,8 tetramethylchroman-6-ol; (2):[1,1'-biphenyl]-4,4'-diol; (3): 4-allyl-2,6-dimethoxyphenol; (4): 4-allyl-2-methoxyphenol; (5): (E)-4-(prop-1-en-1-yl)benzene-1,2-diol; (6): 2-allyl-6-methylphenol; (7): 3',5-diallyl-[1,1'-biphenyl]-2,4'-diol; (8): 5,5'-diallyl-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol; (9): 4-ethylphenol; (10): 2-methoxyphenol fenolik antioksidan bileşiklerinin 2D yapıları (ChemDraw 15.0) ve OH numaralandırılmaları

31+G(d) temel seti ile Gaussian09 [17] programında gerçekleştirilmiştir. Fenolik bileşiklerin antioksidatif özelliklerini araştırmak için yaygın ve etkili bir yöntem olduğu için, DFT hesaplaması uygulanmıştır [10]. Optimize yapılar HAT, SET-PT ve SPLET mekanizmaları ve zamana bağlı tek nokta enerji (TD-SP) hesabından elde edilen E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri DFT//B3LYP/6-31+G(d) [18, 19] metodu ile gaz, etanol ve su ortamlarında Spartan'14 programı kullanılarak hesaplanmış ve HOMO-LUMO dağılımları görüntülenmiştir. Aynı metot ile hesaplanan $H(H^+)$, $H(e^-)$ ve $H(H^\cdot)$ değerleri gaz, etanol ve su fazlarında hesaplanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

İncelenen fenolik antioksidan bileşiklerin HAT ve SPLET mekanizmaların gaz, etanol ve su ortamlarında DFT//B3LYP/6–31+G(d) metodu ile modellenmesinde elde edilen BDE ve ETE değerleri Tablo 1'de listelenmiştir. Tablo 1 incelendiğinde literatürde Zheng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da olduğu gibi polar faza geçildiğinde BDE değerleri daha düşük bulunmuştur. Çalışılan moleküller arasında en düşük BDE değeri bileşik 1 için de gaz, etanol ve su fazlarının hepsinde olmak üzere sırasıyla 345.0385 Kjmol^{-1}, 331.4765 Kjmol^{-1}, 328.3524 Kjmol^{-1} olarak hesaplanmıştır. İncelenen bileşiklerin BDE değerlerine göre antioksidan aktiviteleri gaz fazında **1>5-OH2>3**>2>9>6>4>7-OH1>5-OH1>10>7-OH2>8OH2>8-OH1, etanol ve su fazında **1>5-OH2>3**>5-OH1>4>9>10>2>7-OH1>8-OH2>8-OH1>6>7-OH2 olarak gözlenmiştir. Elde edilen BDE sıralamasındaki ilk üç değer çalışılan tüm ortamlarda aynı bulunurken polar fazlardaki sıralama tamamen aynı olarak tespit edilmiştir. Bileşik 1, 3 ve 5'in yapısı incelendiğinde 1 numaralı bileşiğin OH grubunun bağlı olduğu benzen halkasında o- ve p- pozisyonlarında 3 adet $-CH_3$ grubunu olması ve bu grubun indüktif ve mezomerik olarak e^- verme özelliği bisiklik yapıda bulunan ilgili bileşiğin antioksidan özelliğinin azaltmasına karşılık bisiklik formu tarafından önemli oranda desteklendiğini göstermektedir. Öte taraftan bileşik 5'te OH2 grubu iki tarafından indüktif olarak e^- çeken sübstitüentlere daha yakın komşu olması sebebi ile OH1'e göre daha kuvvetli antioksidan karakter taşımaktadır. Bileşik 4 ile yapısal olarak çok benzeyen bileşik 3'e baktığımızda ise OH grubunun o-pozisyonlarında iki adet e^- çeken grupların varlığı indüktif olarak yapıya antioksidan karakter kazandırmış olması OH grubunun etrafındaki sübstitüe grupların sayısının ve karakterinin önemini vurgulamıştır. SPLET mekanizmanın modellenmesinden elde edilen gaz, etanol ve su fazlarındaki ETE değerleri aşağıda Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile hesaplanan O–H bağı için BDE ve ETE değerleri (Kjmol^{-1})

	BDE			ETE		
bileşik	gaz	etanol	su	gaz	etanol	su
1	**345.0385**	**331.4765**	**328.3524**	-1041.8475	**-810.4869**	**-795.2230**
2	382.5955	371.4951	367.8633	-1005.6594	-769.0483	-752.5066
3	368.5388	354.9616	351.6868	**-1042.1967**	-803.6944	-786.2677
4	390.7222	367.5235	362.8509	-1030.1007	-779.4527	-760.6617
5-OH1	393.2500	366.7697	361.2985	-1021.2804	-766.8300	-746.7200
5-OH2	351.8763	343.7816	340.1529	-1001.3100	-772.9036	-757.7424
6	389.6158	379.5055	376.8750	-1011.2754	-766.2099	-750.6727
7-OH1	392.0620	375.7547	372.4878	-1003.9114	-768.3849	-751.4504
7-OH2	395.3394	387.3589	385.0598	-974.6084	-757.8146	-742.2008
8-OH1	398.8615	379.9786	376.8606	-977.2489	-756.4034	-740.0975
8-OH2	398.7654	379.8941	376.7713	-977.1350	-756.2485	-739.9436
9	382.6551	370.7566	367.1092	-1022.3500	-769.8932	-752.8663
10	395.2942	371.7267	367.1470	-1029.3562	-772.9501	-754.3164

Tablo 1 incelendiğinde polar fazlarda literatür ile uyumlu olarak ETE değerlerinin yükseldiği gözlemlenmiştir [19]. En düşük ETE değeri gaz fazında bileşik 3 için (-1042.1967 Kjmol^{-1}), polar fazlarda ise bileşik 1 için elde edilmiştir (etanol ve su fazları için sırasıyla -810.4869 Kjmol^{-1}, -795.2230 Kjmol^{-1}). Düşük ETE değerleri yüksek antioksidan etkiyi temsil etmeleri nedeni ile araştırılan bileşiklerin arasında yapılan incelemede gaz fazında **3>1>4**>10>9>5-OH1>6>2>7 OH1>5-OH2>8-OH1>8-OH2>7-OH2, etanol fazında **1>3>4>**10>5-OH2>9>2>7-OH1>5-OH1>6>7-OH2>8-OH1>8-OH2 ve su fazında **1>3>4**>5-OH2>10>9>2>7-OH1>6>5-OH1>7-OH2>8-OH1>8-OH2 şeklinde sıralanmıştır. Elde edilen sıralamaya bakıldığında ilk üç bileşik aynı çıkmıştır. Ancak yaklaşık olarak 0.35 Kjmol^{-1}'lük bir fark ile gaz fazı ve polar fazlarda elde edilen sıralamada bileşik 1 ve bileşik 3 farklı sıralamada bulunmuştur.

SET-PT mekanizmasının ikinci adımından elde edilen PDE değerleri Tablo 2'de listelenmiştir. Tablo 2 incelendiğinde PDE değerleri polar fazlara geçildiğinde önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir. Gaz fazında en düşük PDE değeri bileşik 9 (926.0960 Kjmol^{-1}) için elde edilirken polar fazlara gelince bileşik 8'in OH2 (etanol ve su fazları için sırasıyla 693.4811 Kjmol^{-1}, 680.9179 Kjmol^{-1}) grubu için elde edilmiştir. SET-PT mekanizması için gaz fazında PDE değerleri sıralaması 9>6>5-OH2>10>3>4>8-OH2>8-OH1>2>5-OH1>7-OH1>7-OH2>1; etanol fazında **8-OH2>8-OH1>6>9>5-OH2**>7-OH1>3>1>10>4>7-OH2>2>5-OH1 ve su fazında **8-OH2>8-OH1>6>9>5-OH2**>1>3>7-OH1>10>4>7-OH2>2>5-OH1 olarak gözlenmiştir.

SPLET mekanizmadan elde edilen PA değerleri gaz, etanol ve su fazları için aşağıda Tablo 2'de listelenmiştir. Tablo 2 incelendiğinde etanol fazındaki PA değerlerinin gaz fazındaki değerlerden yaklaşık 600 Kjmol^{-1}, su fazındaki PA değerlerinin ise gaz fazındaki değerlerden yaklaşık 630 Kjmol^{-1} düşük olduğu saptanmıştır.

Bileşik 5'in 2-OH grubunun diğer moleküllerin OH gruplarının PA değerlerinden daha küçük olduğu dolayısıyla 2-O^{-} anyon oluşumunun diğer anyon oluşumlarından daha kolay olabileceği anlamına gelir. SPLET mekanizmasında PA'ların değerine göre en yüksek antioksidan etki gösteren bileşik 5'tir. Bileşiklerin antioksidan sıralaması gaz fazında **5-OH2**>7-OH2>8-OH2>8-OH1>1>2-OH1>2-OH2>7-OH1>6>9>3>5-OH1>4>10; etanol fazında **5-OH2>5-OH1>8-OH2**>8-OH1>2>9>1>7-OH1>10>7-OH2>6> 4 >3 ve su fazında **5-OH2>5-OH1>8-OH2**>8-OH1 >9>2>10>4>1>7-OH1>7-OH2>6>3 olarak saptanmıştır.

Tablo 2. DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile hesaplanan PDE ve PA değerleri (Kjmol^{-1})

	PDE			PA		
bileşik	gaz	etanol	su	gaz	etanol	su
1	992.5241	701.8745	688.8196	1487.8559	822.8962	792.4835
2	981.9690	719.3073	706.5898	1489.2248	821.4763	789.2780
3	972.1880	701.8916	688.9664	1511.7054	839.5888	806.8626
4	972.7979	709.3029	695.6616	1521.7928	827.9090	792.4208
5-OH1	986.7172	723.1282	708.9939	1515.5003	814.5327	776.9266
5-OH2	945.3436	700.1401	687.8484	**1454.1563**	**797.6181**	**766.8035**
6	939.0327	694.1742	683.0697	1501.8611	826.6483	796.4559
7-OH1	988.6530	701.8853	689.1165	1496.9433	825.0725	792.8464
7-OH2	991.9304	713.4895	701.6885	1470.9177	826.1064	796.1687
8-OH1	976.8911	693.5656	681.0072	1477.0803	817.3149	785.8662
8-OH2	976.7950	**693.4811**	**680.9179**	1476.8703	817.0754	785.6231
9	**926.0960**	698.4380	687.1317	1505.9750	821.5826	788.8837
10	952.2757	708.6239	695.4632	1525.6203	825.6096	790.3716

Bu çalışmada incelenen fenolik antioksidan türevi bileşiklerin SET-PT mekanizması üzerinden hesaplanan IP değerleri Tablo 3'te listelenmiştir. Tablo 3 incelendiğinde elektronun en kolay koparıldığı bileşik 1 olarak gözlenmiştir. Gaz fazındaki sıralama **1**>3>2>7>5>4>8>10>6>9 şeklinde iken etanol ve su fazlarında **1**>5>2>3>4>10>9>7>6>8 şeklinde tespit edilmiştir.

Tablo 3. DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile hesaplanan IP değerleri (Kjmol^{-1})

bileşik	gaz	etanol	su
1	**-546.5157**	**-689.4652**	**-691.5591**
2	-498.4037	-666.8794	-669.8183
3	-502.6793	-665.9972	-668.3714
4	-481.1058	-660.8465	-663.9026
5	-492.4973	-675.4256	-678.7873
6	-448.4470	-633.7358	-637.2866
7	-495.6211	-645.1977	-647.7206
8	-477.0597	-632.6541	-635.2384
9	-442.4711	-646.7486	-651.1143
10	-456.0115	-655.9644	-659.4080

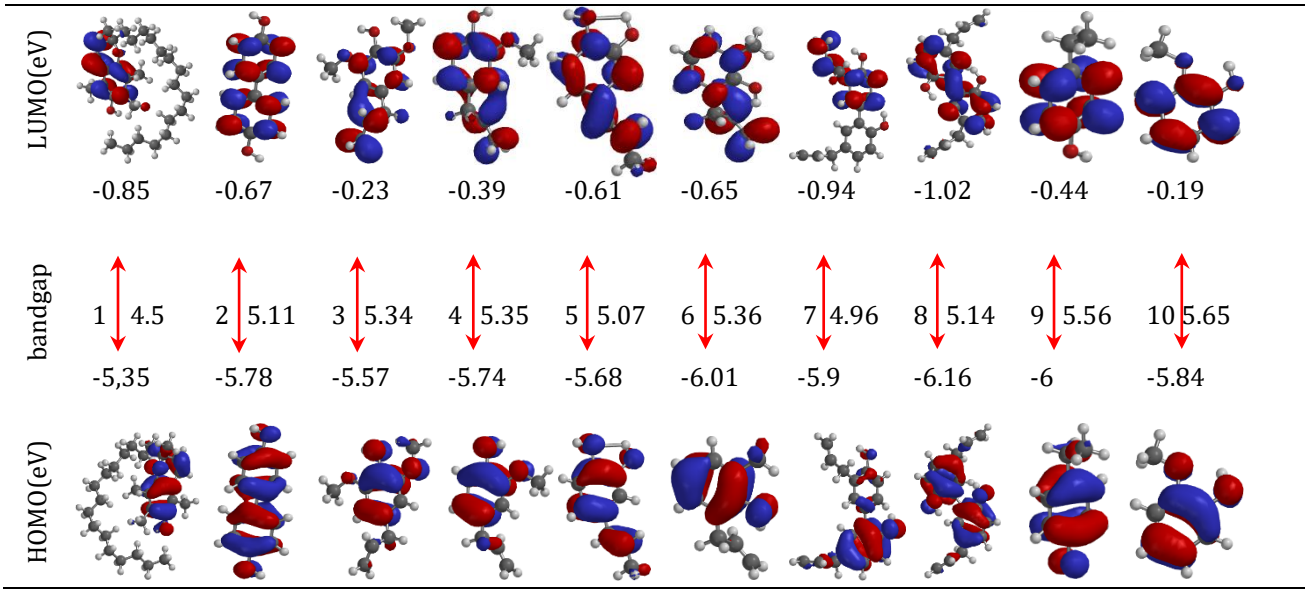
Antioksidan aktivitenin önemli bir kriteri olan elektron verme yeteneği E_{HOMO} ile ilgilidir, düşük E_{HOMO} proton vermekteki zayıf yetenekleri, yüksek E_{HOMO} ise daha güçlü elektron bağışlama yeteneklerini gösterir [20]. Diğer önemli bir parametrede düşük E_{LUMO} değeridir. E_{HOMO}-E_{LUMO} arasındaki bandgap değeri ne kadar düşük olursa e- bir üst orbital seviyesine daha kolay geçeceği için daha kolay iyonize hale geçmeyi ve yüksek antioksidan aktiviteyi temsil eder [21, 22]. Aşağıda Tablo 4'te DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile elde edilen gaz, etanol ve su fazlarındaki E_{HOMO}-E_{LUMO}, bandgap ve moleküler tanımlayıcı parametreleri listelenmiştir. Çalışılan 10 adet fenol türevi antioksidan bileşik için gaz, etanol ve su fazlarında sırasıyla -5.35 eV, -5.66 eV ve -5.7 eV değerleri ile elde edilen en yüksek E_{HOMO} değerine sahip bileşik 1 olarak saptanmıştır. E_{HOMO}-E_{LUMO} arasındaki bandgap'e bakıldığında da en düşük değer çalışılan tüm ortamlarda yine bileşik 1 için elde edilmiştir. Düşük bandgap enerjisinin molekülün antioksidan özellik taşıdığı anlamına gelmesi çalışılan bileşiklerin antioksidan aktivite sıralamaları gaz fazında **1**>7>5>2>8>3>4>6>9>10 şeklinde iken etanol ve su fazlarında **1**>5>2>8>7>4>3>9>6>10 şeklinde sıralanmıştır. Diğer taraftan DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile gaz, etanol ve su fazlarında hesaplanan ve Tablo 4'te listelenen χ , η, μ, S ve ω moleküler tanımlayıcı değerleri literatürdeki farklı antioksidan moleküllerin yoğunluk fonksiyonu teorisi ile elde edilen değerleri ile kıyaslandığında bileşiklerin elektron verici karakter taşıdıkları tespit edilmiştir [23, 24], ki bu özellik antioksidan aktivitelerinin bir göstergesidir.

Tablo 5-7'te fenolik antioksidan türevi bileşiklerin DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile elde edilen HOMO-LUMO dağılımları verilmiştir. HOMO-LUMO görüntüleri incelendiğinde HOMO orbitallerinin fenolik halkada yoğunlaştığı görülürken LUMO orbitallerinin özellikle sübstitüe gruplar üzerinde moleküle yayıldığı görülmüştür.

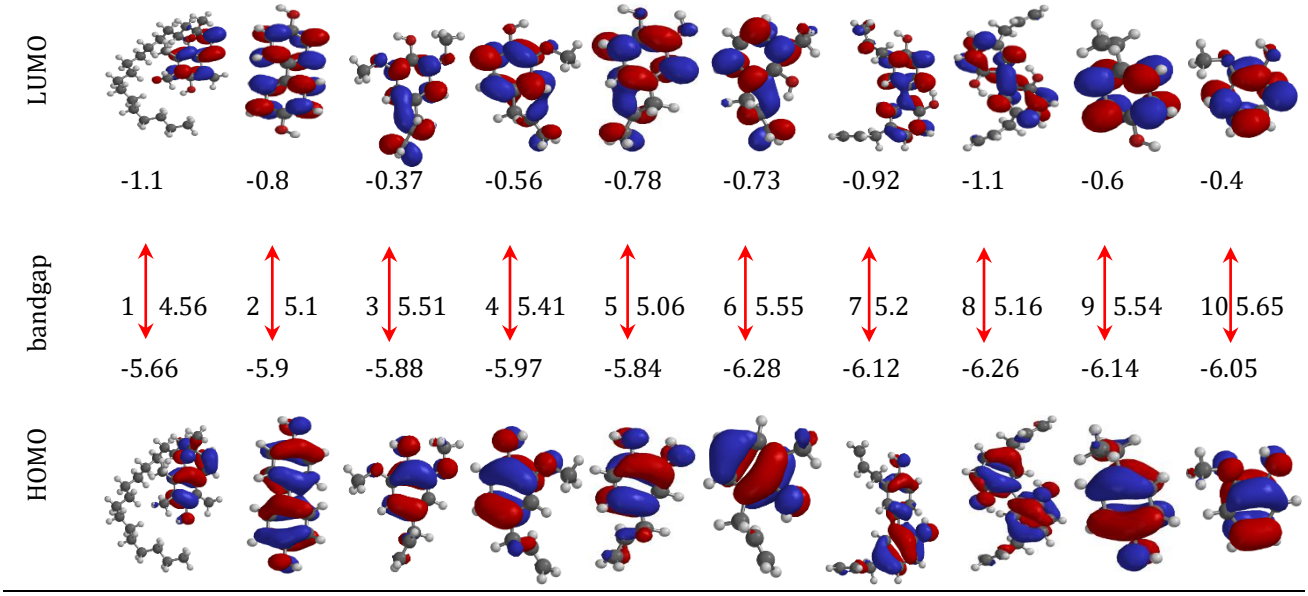
Tablo 4. DFT/6-31+G(d) metodu ile gaz fazında hesaplanan moleküler tanımlayıcılar: E_{HOMO} (eV), E_{LUMO} (eV), bandgap (eV)

	moleküler tanımlayıcılar	bileşik 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gaz	E_{HOMO}	**-5.35**	-5.78	-5.57	-5.74	-5.68	-6.01	-5.9	-6.16	-6	-5.84
	E_{LUMO}	-0.85	-0.67	-0.23	-0.39	-0.61	-0.65	-0.94	-1.02	-0.44	-0.19
	bandgap	**-4.5**	-5.11	-5.34	-5.35	-5.07	-5.36	-4.96	-5.14	-5.56	-5.65
	χ	3.1	3.23	2.9	3.07	3.15	3.33	3.42	3.59	3.22	3.02
	μ	-3.1	-3.23	-2.9	-3.07	-3.15	-3.33	-3.42	-3.59	-3.22	-3.02
	η	2.25	2.56	2.67	2.68	2.54	2.68	2.48	2.57	2.78	2.83
	S	0.22	0.2	0.19	0.19	0.2	0.19	0.2	0.19	0.18	0.18
	ω	2.14	2.04	1.58	1.76	1.95	2.07	2.36	2.51	1.87	1.61
	moleküler tanımlayıcılar	bileşik 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
etanol	E_{HOMO}	**-5.66**	-5.9	-5.88	-5.97	-5.84	-6.28	-6.12	-6.26	-6.14	-6.05
	E_{LUMO}	-1.1	-0.8	-0.37	-0.56	-0.78	-0.73	-0.92	-1.1	-0.6	-0.4
	bandgap	**-4.56**	-5.1	-5.51	-5.41	-5.06	-5.55	-5.2	-5.16	-5.54	-5.65
	χ	3.38	3.35	3.13	3.27	3.31	3.51	3.52	3.68	3.37	3.23
	μ	-3.38	-3.35	-3.13	-3.27	-3.31	-3.51	-3.52	-3.68	-3.37	-3.23
	η	2.28	2.55	2.76	2.71	2.53	2.78	2.6	2.58	2.77	2.83
	S	0.22	0.2	0.18	0.18	0.2	0.18	0.19	0.19	0.18	0.18
	ω	2.51	2.2	1.77	1.97	2.17	2.03	2.38	2.62	2.05	1.84
	moleküler tanımlayıcılar	bileşik 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
su	E_{HOMO}	**-5.7**	-5.92	-5.93	-6.01	-5.87	-6.31	-6.16	-6.3	-6.17	-6.09
	E_{LUMO}	-1.13	-0.81	-0.4	-0.59	-0.81	-0.75	-0.94	-1.12	-0.62	-0.43
	bandgap	**-4.57**	-5.11	-5.53	-5.42	-5.06	-5.56	-5.22	-5.18	-5.55	-5.66
	χ	3.42	3.37	3.17	3.3	3.34	3.53	3.55	3.71	3.4	3.26
	μ	-3.42	-3.37	-3.17	-3.3	-3.34	-3.53	-3.55	-3.71	-3.4	-3.26
	η	2.29	2.56	2.77	2.71	2.53	2.78	2.61	2.59	2.78	2.83
	S	0.22	0.2	0.18	0.18	0.2	0.18	0.19	0.19	0.18	0.18
	ω	2.55	2.22	1.81	2.01	2.2	2.24	2.41	2.66	2.08	1.88

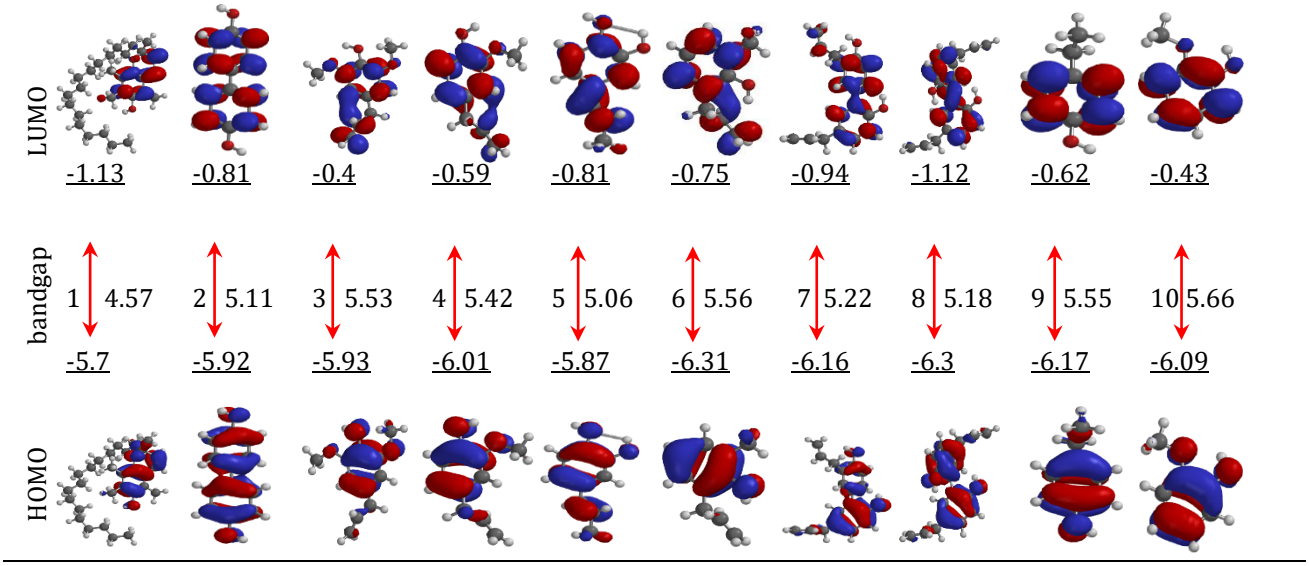
Tablo 5. HOMO-LUMO Gaz Fazı görüntüleri



Tablo 6. HOMO-LUMO Etanol Fazı görüntüleri



Tablo 7. HOMO-LUMO Su Fazı Görüntüleri



4. Sonuç

Bu çalışmada Spartan 14 programı ve DFT//B3LYP/6–31+G(d) yöntemi ile 10 adet fenolik bileşiğin gaz etanol ve su fazlarında HAT, SET-PT ve SPLET mekanizmaları modellendi. Elde edilen verilere göre BDE, ETE, PA, IP, PDE ve $\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$ değerleri hesaplanarak antioksidan aktiviteleri sıralanmıştır. HAT mekanizmadan elde edilen BDE değerlerindeki ilk üç fenolik antioksidan aktivite çalışılan tüm fazlarda 1>5-OH2>3 olarak gözlenmiştir. SPLET mekanizmanın modellenmesinden elde edilen ETE değerlerine bağlı sıralamada ise gaz fazında 3>1>4, etanol ve su fazında 1>3>4 şeklinde iken PA değerlerine bağlı antioksidan aktivite sıralaması gaz fazında 5-OH2>7-OH2>8-OH2, etanol ve fazında 5-OH2>5-OH1>8-OH2 olarak saptanmıştır. SET-PT mekanizmasından elde edilen PDE değerlerine bağlı antioksidan aktivite sıralamasında 9>6>5-OH2; etanol ve su fazında 8-OH2>8-OH1>6 olarak gözlenirken IP değerlerinden elde edilen gaz fazındaki sıralama 1>3>2 şeklinde iken etanol ve su fazlarında 1>5>2şeklinde tespit edilmiştir. Bir diğer önemli parametre olan $\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$ bandgap enerji değerlerine bakıldığında ise antioksidan aktivite sıralamaları gaz fazında 1>7>5 şeklinde iken etanol ve su fazında 1>5>2 şeklindedir. Elde edilen tüm sonuçlar değerlendirildiğinde bileşik 1 olarak tanımlanan 2-hexadecyl-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol molekülünün antioksidan aktivitesi çalışılan yöntem ve fazlarda en yüksek olarak bulunmuştur.

Yazarlar bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Teşekkür

Yazarlar bilgisayar kaynağı ve yazılım desteği nedeni ile Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi'ne ve Safiye Sağ Erdem'e teşekkür ederler.

Kaynakça

[1] Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. 2015. Oksidatif Stres ve Hücre İçi Lipit, Protein ve DNA Yapıları Üzerine Etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 6 (2015) 331-336.

[2] Reed, D.J. 1995. Toxicity of Oxygen in Molecular And Cellular Mechanisms of Toxicity. CRC Press, 35–68, Boca Raton- USA.

[3] Younes, M. 1999. Free Radicals and Reactive Oxygen Species, in Toxicology, 'By H. Marguardt, Mechanisms of Antioxidant and Pro-Oxidant Effects of Lipoic Acid in the Diabetic and Nondiabetic Kidney'. Kidney International, 67 (1999), 1371 – 1380.

[4] Berlett, B.S., Stadtman, ER. 1997. Protein Oxidation in Aging, Disease and Oxidative Stress. The Journal of Biological Chemistry, 272 (1997): 20313-6.

[5] Şahin, D.Y., Elbasan, Z., Gür, M., Türkoğlu, C., Özaltun, B., Sümbül, Z., Çaylı, M. 2012. Relationship Between Oxidative Stress Markers and Cardiac Syndrome X. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 3 (2012): 174-180.

[6] Zhang, H.Y. 1999. Theoretical Elucidation of Structure-Activity Relationships of Flavonoid Antioxidants, Science in China (series B) 42 (1999), 106–112.

[7] Shahidi, F., Naczk, M., 1995. Food Phenolics; Technomic Publishing:Lancaster, PA,

[8] Zhang, H. Y. 1998. Selection of Theoretical Parameter Characterizing Scavenging Activity of Antioxidants on Free Radicals, J. Am. Oil Chem. Soc. 75 (1998), 1705–1709.

[9] 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(2014), 175–182.

[10] Nenadis, N., Sigalas, M. P. 2011. A DFT Study on the Radical Scavenging Potential of Selected Natural 3′,4′-Dihydroxy Aurones. Food Research International, 44 (2011), 114-120.

[11] Urbaniak, A., Molski, M., Szelag, M., 2012. Quantum-Chemical Calculations of the Antioxidant Properties of Trans-P-Coumaric Acid and Trans-Sinapinic Acid. Computational Methods in Science And Technology, 18 (2012), 117-128.

[12] Stewart, J. J. P. 2008. Application of the PM6 method to modeling the solid state, J Mol Model. 14 (2008): 499–535

[13] Stewart, J. J. P. 2009. Application of the PM6 method to modeling proteins, J Mol Model. 15, 7(2009), 765–805

[14] Spartan 14v112 (2013) Wavefunction, Inc., Irvine.

[15] Dennington R, Keith T, Millam J. GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.

[16] Hehre, W. J. 2003. A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations, Wavefunction, Inc., Irvine, CA.

[17] Frisch, M. J. "Gaussian 09", Gaussian, Inc, 2009. Version 6.

[18] Axel, D. B. 1993. A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. The Journal of Chemical Physics 98(1993), 1372.

[19] Petersson, G. A., Bennett, A., Tensfeldt, T. G., Al-Laham, M. A., Shirley, W. A., Mantzaris, J. 1988. A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of

the first-row atoms, *J. Chem. Phys.,* 89 (1988), 2193-218.

[20] Zheng, Y.Z., Deng, G., Liang, Q., Chen, D.F., Guo, R., Lai, R.C. 2017. Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides From Propolis: A Theoretical Study. Scientific Reports, 7(2017), 7543.

[21] Weirong, C., Yong, C., Liangliang, X., Hong, Z., Chunyuan, H. 2014. Characterization and density functional theory study of the antioxidant activity of quercetin and its sugar-containing analogues, Eur Food Res Technol, 238 (2014), 121–128.

[22] Al-Majedy, Y. K., Al-Amiery, A. A., Kadhum, A. H., Mohamad, A. B. 2016. Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives, PLoS One. 11 (2016), 5.

[23] Praveena, R., Sadasivam, K., Kumaresan, R., Deepha, V, Sivakumar R. 2013. Experimental and DFT studies on the antioxidant activity of a C-glycoside from Rhynchosia capitata, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 103 (2013), 442–452.

[24] Praveena, R., Sadasivam, K., Kumaresan, R., Deepha, V, Sivakumar R., Zheng, Y. Z., Deng G., Liang, Q., Chen, D., Guo, R., Rong-Cai, L., 2013, Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides from Propolis: A Theoretical Study, Scientific Reports, 7(2013), 7543.