

**METAL-SİKLEN DESTEKLİ REAKTİF OKSİJEN
TÜRLERİNİN OLUŞUMUNA VE OKSİDATİF
DEBORONASYON TEPKİMESİNE METAL ETKİSİNİN
VE OPTİK ÖZELLİKLERİNİN TEORİK İNCELENMESİ**

**THEORETICAL INVESTIGATION OF METAL EFFECT
AND OPTICAL PROPERTIES ON METAL-CYCLLEN
SUPPORTED REACTIVE OXYGEN SPECIES
FORMATION AND OXIDATIVE DEBORONATION
REACTION**

KÜBRA SARIKAVAK

PROF. DR. FATMA SEVİN DÜZ

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ olarak hazırlanmıştır.

ÖZET

METAL-SİKLEN DESTEKLİ REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN OLUŞUMUNA VE OKSİDATİF DEBORONASYON TEPKİMESİNE METAL ETKİSİNİN VE OPTİK ÖZELLİKLERİNİN TEORİK İNCELENMESİ

Kübra SARIKAVAK

Doktora, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ

Temmuz 2023, 89 sayfa

Yaşam döngüleri süresince canlı organizmalar, temel yapıtaşları olan DNA zincirlerine geri dönüşümsüz zarar verebilme potansiyeline sahip çok çeşitli biyolojik/kimyasal ajana maruz kalmaktadır. Muhtemel bu zararları en aza indirerek, DNA yapısını korumak ya da onarım yollarını aktive etmek için ilgili yapım-yıkım mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılması elzemdir.

DNA hasarına neden olabilecek kimyasal etkenlerin başında, deoksiriboz şekerlerinin ve nükleotid bazlarının yükseltgenmesine neden olan reaktif oksijen türleri (ROT) gelmektedir. Biyolojik sistemlerde moleküler oksijenin, geçiş metalleri ile kompleksleşme tepkimesinin ROT oluşumuna yol açtığı ve ROT içeren metal-şelat komplekslerinin de boronik asit varlığında, oksidatif deboronasyona uğrayabileceği bilinmektedir. Birbirlerini takiben meydana gelen bu iki basamaklı tepkimenin, farklı metal ve şelat kompleksleri üzerinden yoğunluk fonksiyonel teorisi (ing. Density Functional Theory, DFT) uyarınca mekanistik olarak incelenmesi, bu tez çalışmasının ilk bölümünü oluşturmaktadır. Bu doğrultuda, model olarak tasarlanan metal-siklen komplekslerinin, moleküler oksijen (O_2) ile etkileşmesi sonucunda, karşılık gelen ROT yapılarının eldesinden, bu bileşiklerin oksidatif deboronasyon tepkimesi üzerinden nihai

ürün oluşumuna kadar ilerleyen mekanizmada yer alan bütün geçiş durumu, ara ürün ve ürün yapılarını içeren potansiyel enerji diyagramları hazırlanmıştır. ROT oluşumuna ve oksidatif deboronasyon tepkimelerine, metal-şelat etkisini araştırmak için, Fe^{2+}/Fe^{3+} , Mn^{2+}/Mn^{3+} , Ni^{2+}/Ni^{3+} , Co^{2+}/Co^{3+} , Cu^{+}/Cu^{2+} , Hg^{+}/Hg^{2+} ve Ti^{2+}/Ti^{3+} gibi bir elektron yükseltgenme özelliklerine sahip metal iyonları ile şelat olarak siklen (1,4,7,10-tetraazasiklododekan) bileşiği kullanılmıştır. Seçilen tüm yapıların kararlılıkları, elektronik özellikleri, moleküler orbital analizleri ve tepkime aktivasyon enerjileri belirlenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde, zamana-bağlı DFT (ing. Time-Dependent DFT; TD-DFT) hesaplamaları uyarınca, molekül yapısında boronik asit grubu beraberinde florofor ve/veya kromofor (imidazol, oksazol, tiyazol, donör- π -akseptör) birimleriyle türevlendirilmiş bileşiklerin tasarımı gerçekleştirilerek, teorik UV-*vis* spektrumları üzerinden oksidatif deboronasyon tepkime mekanizmaları da detaylı bir biçimde incelenmiştir.

Bu tez çalışması, DNA hasarına ve parçalanmasına yol açan ROT oluşum mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde incelenmesine yönelik teorik bir perspektif geliştirmek amacıyla yürütülmüştür. Hesaplamalı kimya teknikleri kullanılarak, bu mekanizmalar farklı geçiş metali-şelat kompleksleri üzerinde mekanistik ve spektroskopik tepkimeler yoluyla analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Reaktif oksijen türleri, boronik asit, Donör- π -akseptör, DFT, TD-DFT.

ABSTRACT

THEORETICAL INVESTIGATION OF METAL EFFECT AND OPTICAL PROPERTIES ON METAL-CYCLEN SUPPORTED REACTIVE OXYGEN SPECIES FORMATION AND OXIDATIVE DEBORONATION REACTION

Kübra SARIKAVAK

Doctor of Philosophy, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ

July 2023, 89 pages

Throughout their life cycles, living organisms are exposed to a diverse array of biological/chemical agents that have the potential to inflict irreversible damage to their DNA, the fundamental building blocks. To minimize this potential harm, it is imperative to illuminate the molecular-level mechanisms of synthesis and degradation that protect the structure of DNA or activate repair pathways. Among the chemical agents that can lead to DNA damage, reactive oxygen species (ROT) - causing the oxidation of deoxyribose sugars and nucleotide bases - are prominent. It is known that in biological systems, the formation of ROT results from the complexation reaction of molecular oxygen with transition metals, and that metal-chelate complexes containing ROT can undergo oxidative deboronation in the presence of peptide boronic acid. The mechanistic investigation of this two-step reaction, which occurs successively, via Density Functional Theory (DFT) on different metal and chelate complexes forms the first part of this thesis work. In this regard, potential energy diagrams, including all transition states, intermediate and product structures involved in the mechanism proceeding from the formation of the corresponding ROT structures as a result of the interaction of the designed metal-cyclene complex models with molecular oxygen (O₂), to the ultimate products formation via the oxidative deboronation reaction of this

compound, have been prepared. For the investigation of the effect of the metal-chelate on ROT formation and oxidative deboronation reactions, cyclene chelate (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) has been used with metal ions such as $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$, $\text{Ni}^{2+}/\text{Ni}^{3+}$, $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^{3+}$, $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$, $\text{Hg}^+/\text{Hg}^{2+}$ and $\text{Ti}^{2+}/\text{Ti}^{3+}$, which have one electron oxidation properties. The stabilities, electronic properties, molecular orbital analyses, and reaction activation energies of all selected structures have been determined.

In the second part of the study, incorporating boronic acid groups in the molecular structure, in conjunction with fluorophore (imidazole, oxazole, thiazole) and chromophore (imidazole, oxazole, thiazole, donor- π -acceptor) units, as per the Time-Dependent Density Functional Theory (TD-DFT) investigations and the deboronation reaction mechanism has been thoroughly examined through their theoretical UV-*vis* spectra.

This thesis work was carried out with the aim of developing a theoretical perspective for a comprehensive examination of the mechanisms leading to ROS formation that cause DNA damage and fragmentation. Using computational chemistry techniques, these mechanisms have been analyzed through mechanistic and spectroscopic reactions on various transition metal-chelate complexes.

Keywords: Reactive oxygen species, boronic acid, Donor- π -Acceptor, DFT, TD-DFT.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince, sonsuz desteğini ve anlayışını benden hiçbir zaman esirgemeyen; öğrencisi olarak, akademik hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade etme olanağı bulduğum için çok şanslı olduğumu düşündüğüm, saygı değer tez danışmanım Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ'e sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmam boyunca Tez İzleme Komitesi'nde yer alarak, çalışmalarımı ilerletirken değerli öneri ve desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Güllü'ye, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim üyesi Prof. Dr. Vildan Adar Gürsoy'a, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tuğba GÜNGÖR'e içten teşekkürlerimi belirtmek isterim.

Lisans öğrenimimden bu yana bilgisiyle, deneyimiyle beni aydınlatan, yol gösteren, rol model olan, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Gülbin KURTAY ve değerli ailesine teşekkürü bir borç bilirim.

Tanıştığımız günden bu yana desteğini her zaman yanımda hissettiğim, laboratuvar arkadaşım, can kardeşim (♥) Arş. Gör Kelime ERDEM'e,

Hayatım boyunca beni maddi ve manevi her konuda destekleyen, arkamda güçlerini daima hissettiğim sevgili annem Ayfer SARIKAVAK ve babam Tuncay SARIKAVAK'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sürecinde YÖK100/2000 projesi kapsamında burs desteği sağlayan Yükseköğretim Kurulu'na teşekkürlerimi sunarım.

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

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	3
2.2. Canlı Organizmalarda ROT Oluşum Mekanizması.....	5
2.3. ROT Kaynağı Olarak Geçiş Metalleri ve Fenton Kimyası.....	8
2.4. Redoks Döngüsü ve Metabolik Süreçlerde ROT Oluşumu.....	9
2.5. Metal-Siklen Temelli ROT Oluşumu.....	10
2.6. Bor Bileşikleri ve Oksidatif Deboronasyon Tepkimeleri.....	15
2.7. Kromofor ve Florofor Grup olarak Donör- π -Akseptör Sistemleri.....	21
2.8. Hesaplamalı Kimya Yöntemleri ve Uygulama Alanları.....	23
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Tez Kapsamında Gerçekleştirilen Hesaplamalı Kimya Çalışmaları.....	27
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	31
4.1. ROT Oluşum Mekanizması ve Deboronasyon Tepkimelerinin Mekanistik İncelenmesi.....	31
4.1.1. ROT Oluşum Mekanizmasının Kuantum Kimyasal İncelenmesi.....	31
4.1.2. Kromofor Grup Seçimi.....	55
4.2. Deboronasyon Tepkime Mekanizmasının Mekanistik İncelenmesi.....	60
5. YORUM.....	73
6. KAYNAKLAR.....	76
EKLER.....	89
EK 1 - Tezden Türetilmiş Yayınlar.....	89
EK 2 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu.....	90
ÖZGEÇMİŞ.....	91

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İncelenen ROT oluşum ve deboronasyon mekanizması.	2
Şekil 2.1 Oksijenin indirgenmesi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu	3
Şekil 2.2 Glutasyon-askorbat döngüsü	4
Şekil 2.3 Fenton reaksiyonu	8
Şekil 2.4 8-okzo-pürinler	9
Şekil 2.5 Metal-okzasiklen türevleri	12
Şekil 2.6 Cu ⁺ -Siklen destekli ROT oluşumu	12
Şekil 2.7 Metal içeren şelat örnekleri	13
Şekil 2.8 Floresan radikal problemleri	13
Şekil 2.9 [Fe(N4Py)(n1-OOH)] ²⁺ ve [Fe(N4Py)(n1-OOH)] yapıları	13
Şekil 2.10 Mn(II)(purp) ₂ kompleksi	14
Şekil 2.11 Siklenin Cu (II) kompleksi	14
Şekil 2.12 Redoks-aktif ferrosen içeren bakır (II) kompleksi	15
Şekil 2.13 Organobor bileşikleri	15
Şekil 2.14 Boronik asit içeren ilaç türevleri	16
Şekil 2.15 Piren bazlı boronik asit türevi	17
Şekil 2.16 Antrasen bazlı boronik asit sensörü	17
Şekil 2.17 Üç dişli bornik asit floresan probu	18
Şekil 2.18 4-merkaptofenilboronik	18
Şekil 2.19 Boronik asit temelli ROT sensörü	19
Şekil 2.20 Deboronasyon tepkimesi	19
Şekil 2.21 Donör-π-akseptör (D-π-A) yapısı	21
Şekil 2.22 Benzoksazol floresan probu	22
Şekil 2.23 Benzotiyazol bazlı kemosenör	22
Şekil 2.24 Benzimidazole-kinazolin tabanlı floresan sensörü	23
Şekil 4.1 Literatürde önerilen ROT Oluşum Mekanizması	31
Şekil 4.2 Farklı metal iyonlarının beklenen spin çoklukları	33
Şekil 4.3 Cu ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	35
Şekil 4.4 Co ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	38
Şekil 4.5. Fe ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	41
Şekil 4.6. Mn ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	44
Şekil 4.7. Ni ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	47
Şekil 4.8. Ti ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	50
Şekil 4.9. Hg ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği	52

Şekil 4.10. İncelenen D- $\pi(\Omega-\Psi)$ -A foto hassaslaştırıcıların kimyasal yapıları	55
Şekil 4.11 Optimize edilmiş D- $\pi(\Omega-\Psi)$ -A yapıları.....	57
Şekil 4.12. İncelenen D- $\pi(\Omega-\Psi)$ -A yapılarının sınır orbital değerleri (eV).....	58
Şekil 4.13. Hipotetik oksidatif deboronasyon mekanizması	60
Şekil 4.14. Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği	62
Şekil 4.15. FG1@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği	63
Şekil 4.16. FG2@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği	63
Şekil 4.17. FG3@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği	64
Şekil 4.19. FG5@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği	65
Şekil 5.1 Fe ²⁺ üzerinden ROT oluşumu ve oksidatif deboronasyon tepkimeleri	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Siklen-Metal-H ₂ O (Cu ⁺ , Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Ti ²⁺ , Hg ⁺ , Mn ²⁺) kompleksleri	34
Çizelge 4.2. Spin çokluğu değerleri (kcal/mol)	34
Çizelge 4.3. Cu ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri	35
Çizelge 4.4. Cu ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri.....	36
Çizelge 4.5. Cu ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları (Å)	37
Çizelge 4.6. Co ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri	37
Çizelge 4.7. Co ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri	39
Çizelge 4.8. Co ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları (Å)	40
Çizelge 4.9. Fe ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri.....	40
Çizelge 4.10. Fe ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri	42
Çizelge 4.11. Fe ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å	43
Çizelge 4.12. Mn ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri	43
Çizelge 4.13. Mn ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri.....	45
Çizelge 4.14. Mn ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å	46
Çizelge 4.15. Ni ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri.....	46
Çizelge 4.16. Ni ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri	48
Çizelge 4.17. Ni ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å	49
Çizelge 4.18. Ti ²⁺ -Siklen Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri	49
Çizelge 4.19. Ti ²⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å	50
Çizelge 4.20. Ti ²⁺ -Siklen Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri.....	51
Çizelge 4.21. Hg ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri	52
Çizelge 4.22. Hg ⁺ -Siklen-H ₂ O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å	53
Çizelge 4.23. Hg ⁺ -Siklen Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri.....	54
Çizelge 4.24 Model boyanın TD-DFT değerleri (nm)	56
Çizelge 4.25 Hesaplanan λ _{max} , ΔG _{inject} , ΔG _{regen} , VOC, LHE, f, τ, Edye, ΔG _{inject} , ΔG _{regen} değerleri	59
Çizelge 4.26. Olası Fe ²⁺ -Siklen-Fenilboronik asit kompleksleri ve enerjileri (kcal/mol)	61
Çizelge 4.27. Olası Fe ²⁺ -Siklen-Fenilboronikasit komplekslerinin bağ uzunlukları.....	61
Çizelge 4.28. Olası Fe ²⁺ -Siklen-Fenil boronik asit kompleksleri ve enerjileri (kcal/mol)	62
Çizelge 4.29. FG4 ve FG5@Fenil boranik asit kompleksleri ve enerjileri (kcal/mol).....	64
Çizelge 4.30 FG1@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri.....	66
Çizelge 4.31 FG2@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri.....	67
Çizelge 4.32 FG3@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri.....	68
Çizelge 4.33 FG4@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri.....	69
Çizelge 4.34 FG5@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri.....	70
Çizelge 4.35 Fonksiyonlu grup bağlı nihai ürünlerin (PC2) maksimum absorpsiyon,	72
maksimum emisyon ve stokes kayması değerleri (nm)	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Kcal Kilokalori

Kısaltmalar

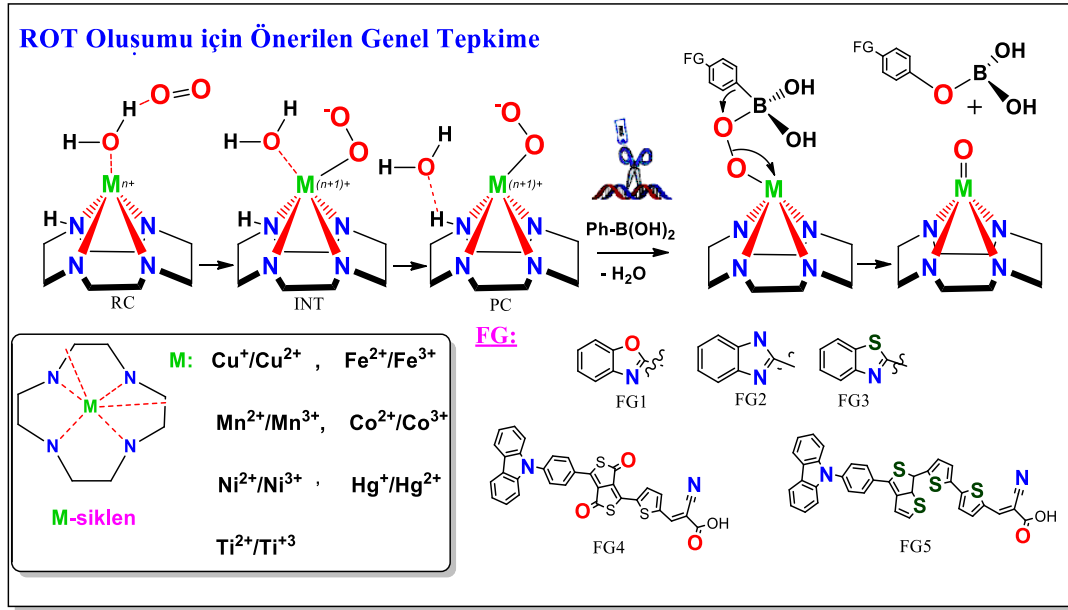
ROT Reaktif Oksijen Türleri
DNA Deoksiribonükleik asit
RNA Ribonükleik asit
DFT Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
TD-DFT Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
HOMO En Yüksek Enerjiden Dolu Moleküler Orbital
LUMO En Düşük Enerjiden Boş Moleküler Orbital
UV-*vis* Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
NADH Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

1. GİRİŞ

Günümüzde canlı organizmalarda meydana gelen birçok hastalığın, DNA hasarına neden olan tepkimelerden kaynaklandığı bilinmektedir. Söz konusu tepkime türlerinin önemli bir çoğunluğu, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna dayanmaktadır [1,2]. Farklı metabolik yollar neticesinde oluşan ROT'ların DNA ile etkileşimi, sağlıklı bir hücrenin genetik yapısını bozan bir hastalık etmeni olarak değerlendirilebileceği gibi tümör dokusunda yer alan kanser hücrelerine de benzer bir yaklaşımla etki ederek, yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde rol oynama potansiyeli bulunmaktadır [3,4]. ROT'ların; hücre döngüsü, bitki büyümesi, abiyotik stres yanıtları, programlı hücre ölümü başta olmak üzere birçok biyolojik faaliyeti regüle ettiği bilinmektedir [5-7]. Literatürde çeşitli enzimatik ve nonenzimatik süreçler sonucunda memeli hücrelerinde ROT oluşabileceği rapor edilmektedir [8,9]. Özellikle belirtilmelidir ki, metabolik faaliyetler sonucunda ROT'un oluşumunu katalizleyen olgulardan biri de metal-komplekslerinin varlığı olarak ifade edilmektedir [10,11].

Makrosiklik metal kompleksleri; radyoterapi, manyetik rezonans görüntüleme, DNA/RNA zincir-bozma katalizörleri, DNA/RNA temelli redoks biyosensörleri ve tıbbi kimyada çok yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [12-15]. Bu bağlamda, sunulan tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen modelleme ve hesaplamalar, yoğunluk fonksiyonel teorisi (ing. Density Functional Theory, DFT) ile zamana bağlı-DFT (ing. Time-Dependent DFT, TD-DFT) yöntemleri uyarınca gerçekleştirilmiş olup; araştırmanın son basamağında donör- π -akseptör sistemleri ile de türevlendirilen model metal-siklen bileşiklerinden ROT oluşumunu takiben meydana gelmesi beklenen oksidatif deboronasyon tepkime mekanizması, detaylı bir biçimde incelenmiştir.

Bu doğrultuda, birinci basamağı ROT oluşumu, ikinci basamağı da oksidatif deboronasyon tepkimesi ile sonuçlanan, toplamda iki basamaktan oluşan hipotetik bir tepkime mekanizması önerilerek, başlangıç maddelerinden nihai ürünün eldesine kadar gerçekleşecek her bir olası ara ürün ve geçiş durumu için gerekli hesaplamalı kimya çalışmaları gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1.1. İncelenen ROT oluşum ve deboronasyon mekanizması.

Araştırmanın özgün değeri, literatürde [16] tek bir geçiş metali (Cu) üzerinden ve sadece ROT oluşum mekanizması ile sınırlandırılmış bir kapsamda gerçekleştirilen mekanistik incelemenin, geniş bir geçiş metali serisi (Fe²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, Hg⁺ ve Ti²⁺) kullanılarak, oluşturulan potansiyel enerji diyagramları üzerinden detaylı bir biçimde kıyaslanması suretiyle geliştirilmesine ve bu çalışma sonucunda elde edilen verilerden yararlanılarak, en düşük enerjili geçiş metali-siklen kompleksi üzerinden deboronasyon mekanizmasının incelenmesi temeline dayanmaktadır.

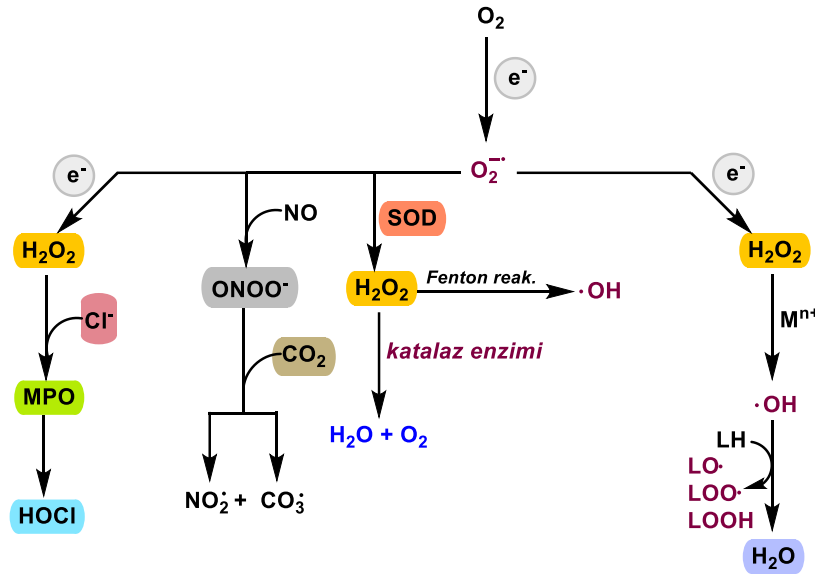
Bu doğrultuda, gerçekleştirilen DFT hesaplamaları neticesinde; başlangıç maddeleri, ara ürün, geçiş hali ve nihai ürünler için global tanımlayıcıların (HOMO, LUMO, bant aralığı, enerjetikleri) tespiti gerçekleştirilmiştir. Takip eden basamakta, TD-DFT yönteminden yararlanmak suretiyle hazırlanan UV-*vis* ve floresans spektrumlarının rehberliğinde, donör- π -akseptör veya farklı florofor (imidazol, tiyazol, oksazol) gruplarla fonksiyonlandırılmış bileşiklerin önerilen deboronasyon mekanizması, detaylı bir biçimde incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Reaktif oksijen türleri (ROT), yapısında oksijen içeren ve lipitler, proteinler ve DNA gibi diğer moleküllerle kimyasal olarak tepkimeye girebilen son derece reaktif kimyasal türleri ifade etmektedir [17]. Çoğu hücreSEL ROT, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun yan ürünleri olarak üretilmekte veya oksidoredüktaz enzimlerinin ve metal katalizli oksidasyonun ara ürünleri olarak meydana gelmektedir [18].

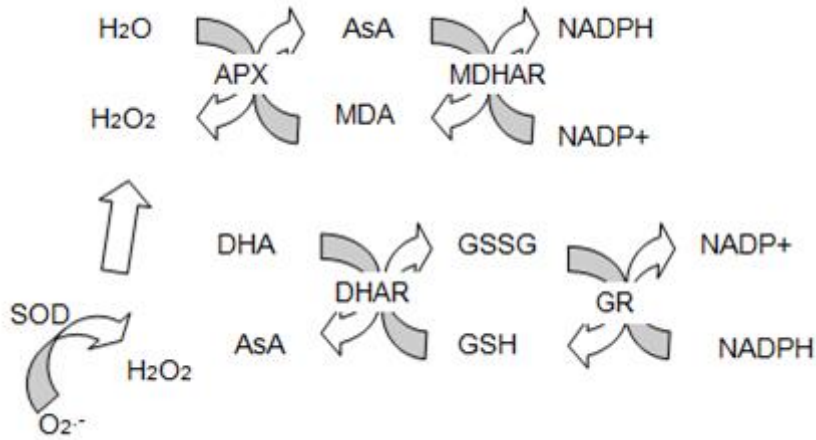
Oksijen atomları, dış elektron kabuğunun ayrı yörüngelerinde eşleşmemiş iki elektron içerdiğinden, radikal oluşumuna karşı duyarlıdır. Elektronların eklenmesiyle oksijenin ardışık olarak indirgenmesi, süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$), hipokloröz asit ($HOCl$), peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) ve nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere bir dizi ROT oluşumuna yol açmaktadır [19] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Oksijenin indirgenmesi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu

Bu bileşikler; UV ışınları, toksik kimyasallar ve enfeksiyon gibi çevresel stres faktörlerinin etkisiyle de oluşabilmektedir [20]. ROT'lar, genellikle moleküler yapılarında eşleşmemiş elektronlar olması nedeniyle yüksek derecede reaktif özellik taşımakta ve bu durum, onları diğer moleküllerle tepkimeye yatkın hale getirmektedir. Daha önce de ifade edildiği gibi metabolik faaliyetlerde aktif olarak rol oynayan bu bileşikler yapılarında; süperoksit anyon, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi farklı kimyasal yapıları içerebilmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda ROT birikimi,

hücrelerde oksidatif stresi indükleyerek nükleik asitler, membran lipitleri ve hücre proteinler gibi hücre makromoleküllerinin hasarına neden olabilmektedir [21,22]. Bu biyomoleküllerin oksidatif hasarı, hücre apoptozunu tetiklemekte, sonuç olarak da çeşitli hastalıkların, kanserlerin ve nörodejeneratif bozuklukların yanı sıra diyabet ve iltihaplanmanın patogeneğinde rol oynamaktadır [23-25]. Zarar verici etkilerinden dolayı hücreler, aşırı ROT'u elimine edebilmek için dikkatle düzenlenmiş birkaç otosavunma sistemine sahiptir. En iyi çalışılan sistemlerden bir tanesi, elektron vericileri olarak NADH ve NADPH kullanarak H_2O_2 'yi H_2O 'ya detoksifiye eden glutatyon-askorbat döngüsüdür [26] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Glutatyon-askorbat döngüsü

Diğer sistemler, süperoksit anyonunun ($O_2^{\cdot-}$) O_2 veya H_2O_2 'ye dismutasyonunu katalize eden süperoksit dismutaz ve H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'ye ayrışmasını katalize eden katalaz gibi enzimleri içermektedir [27,28]. Ayrıca, aerobik solunum sırasında oksijenin reaktif parçalanması, NADPH oksidazlar gibi enzimlerin aktiviteleri ve belirli geçiş metalleri tarafından oksijenin indirgenmesi de ROT oluşumunda kilit rol oynamaktadır [29]. Hidrojen peroksit (H_2O_2), oksidatif stresle ilgili bir dizi durum için ana düzenleyici görevi gören reaktif bir oksijen metabolik yan ürünüdür. Astım, ateroskleroz, diyabetik vaskülopati, osteoporoz, nörodejenerasyon ve Down sendromu ile bağlantılı bir dizi biyolojik olayda yer aldığı bilinmektedir [30]. H_2O_2 biyolojisinde, antikörlerin bağışıklık sisteminin normal tanıma ve yok etme süreçlerine katkıda bulunmak için moleküler oksijeni hidrojen peroksit'e dönüştürme kapasitesine sahip olduğuna dair gerçekleştirilen çalışmalar dikkat uyandırmaktadır [31,32]. Genel olarak, hidroksil radikallerinin, canlı sistemlerde moleküler hasara neden olabilen oksidatif metabolizmanın zararlı bir yan ürünü olduğu düşünülmektedir. Hücre içi hidroksil

radikalinin ($\bullet\text{OH}$) saptanması, uygun hücrel redoks düzenlemesinin ve bunun düzensizliğinin çeşitli patolojiler üzerindeki etkisinin anlaşılmasında merkezi bir öneme sahip olmakla birlikte DNA, proteinler ve zar lipidleri gibi hemen hemen her biyomolekülle reaksiyona girebilmektedir [33].

2.2. Canlı Organizmalarda ROT Oluşum Mekanizması

ROT oluşumunun hücre için genellikle toksik bir nitelik taşıdığı bilinmektedir; nitekim bu süreç, lipitler, proteinler ve DNA gibi hücrel biyomoleküllerin yükseltgenmesine yol açabilmektedir [34]. Bir diğer ifadeyle, ROT oluşumu ile katalizlenen metabolik faaliyetler, hücre ölümü veya doku hasarına yol açarak; ilerleyen süreçte kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir [35,36]. Öte taraftan, ROT'ların hücre içerisinde "sinyal taşıyıcı moleküller" olarak da işlev görebileceği ve bağlantılı olarak da inflamasyon, gen ekspresyonu ve hücre çoğalması gibi çeşitli hücrel süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayabilecekleri ifade edilmelidir [37,38]. Ayrıca, ROT'un bağışıklık sisteminde önemli rol oynadığı ve patojenleri etkisiz hale getirerek, enfeksiyonlara karşı koruma sağladığına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır [39,40].

Ne var ki, ROT'ların, yüksek derecede reaktif ve kısa ömürlü olması, hücre ve dokular içerisindeki derişimlerinin ve dolayısıyla da aktivitelerinin ampirik çalışmalarla belirlenmesinde önemli bir zorluk yaratmaktadır. Bu çalışmalar, ROT'un türüne, konsantrasyonuna, ROT'a maruz kalma süresine ve bu etkiye maruz kalan belirli hücre tipi veya dokuya bağlı olarak büyük ölçüde değişebilmektedir. Dolayısıyla bu durum, ROT'un fizyolojik etkinliğini ve hastalıklardaki rolünün tam olarak anlaşılmasını güçleştirmektedir.

Belirtilen tüm bu zorluklara rağmen, güncel literatürde ROT seviyelerini ve aktivitelerini düzenleyen tedaviler geliştirmeye yönelik artan bir ilgi bulunmaktadır [41,42]. Örneğin, vitamin C ve E gibi antioksidanların, oksidatif stresi azaltma ve çeşitli hastalıkları önleme veya tedavi etme potansiyelleri için yaygın olarak incelenmiştir [43-45]. Ayrıca, oksidatif stresi azaltma ve sağlık sonuçlarını iyileştirme hedefiyle, NADPH oksidazlar gibi ROT üretiminde rol oynayan enzimlerin aktivitesini düzenlemek üzere geliştirilen bir dizi ilaç ve diğer kimyasal/biyolojik ajanlar da bulunmaktadır [46].

ROT'ların bitki biyolojisindeki etkinliği, bu bileşiklerin hem faydalı hem de zararlı metabolik yarıtlara yol açabileceği göz önünde bulundurularak, çok yönlü bir bakış açısıyla ele alınmalıdır. ROT'un bitkilerdeki faydalı rollerinden biri, bitki büyümesi ve gelişmesinin çeşitli yönlerini düzenleyen sinyal taşıyıcı molekül olarak işlev görmesidir. Örneğin, ROT'un hücre bölünmesi, uzama ve diferansiyasyonun yanı sıra, yaşlanma ve programlanmış hücre ölümünün düzenlenmesinde de önemli rol aldığı belirlenmiştir[47]. Öyle ki ROT, patojen ve otobur canlılara karşı savunma tepkilerini aktive etmeye yardımcı olabilmekte, dolayısıyla bitki bağışıklık sisteminde de sinyal molekülleri olarak hareket edebilmektedir. Sinyal taşıma işlevlerine ek olarak, ROT, antioksidan savunma sistemlerinin aktivitesini uyararak bitkiler üzerinde faydalı etkiler de oluşturabilmektedir [48]. Sonuç olarak, ROT'lar, bitki hücrelerini daha fazla oksidatif strese karşı koruyabilmek için önemli bir kimyasal ajan rolünü üstlenmektedir. Bu durum; kuraklık, yüksek sıcaklık ve UV ışınları gibi çevresel stres koşulları altında özellikle önem kazanmaktadır. Ancak, ROT, daha önce de ifade edildiği gibi lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin yükseltgenmesine neden olarak bitkiler üzerinde öngörülebilir zararlı etkilere de yol açabilmektedir. Bu süreç, nihayetinde hücre ölümüne ve bitkilerde çeşitli hastalıklarla, örneğin yaprak nekrozu, yaşlanma ve dejenerasyonla sonuçlanabilmektedir. ROT ile tetiklenebilecek olası negatif senaryolara karşı korunmak için bitkiler, ROT'u metabolik yollar yoluyla birikmelerini önleyebilen bir dizi antioksidan savunma sistemi geliştirmiştir. Bu sistemler, süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz gibi enzimleri ve askorbat, glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidanların salınımını içermektedir.

Literatürde, ROT'un bitki hormonu sinyalizasyon yollarının düzenlenmesinde de önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Örneğin, ROT'un, bitki gelişimi ve stres yanıtlarında önemli roller oynayan bitki hormonu oksin aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir [49]. ROT'un, absisik asit ve sitokininler gibi diğer bitki hormonlarıyla da etkileşime girdiği, bu da onların bitki hormonu sinyalizasyonunda daha genel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [50,51].

Canlı organizmalarda hücre ve doku kaynaklı ROT üretiminde farklı enzim ve organeller görev alabilmektedir. Örneğin, mitokondrilerde, ROT normal aerobik solunumun bir yan ürünü olarak üretilmektedir. Bu mekanizmada, oksijenin süperoksit anyona indirgenmesi yoluyla ROT üreten elektron taşıma zinciri rol oynamaktadır [52]. NADPH oksidazlar, fagositik hücreler, endotelial hücreler ve düz kas hücreleri dahil

olmak üzere bir dizi farklı hücre tipinde bulunmaktadır. NADPH oksidazlar, NADPH'yi kofaktör olarak kullanarak oksijenin indirgenmesi yoluyla ROT üretmektedir [53]. NADPH oksidazlar, büyüme faktörleri, hormonlar ve patojenler dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak aktive olmakta ve iltihaplanma, apoptoz ve fagositoz gibi çeşitli hücrel süreçlerin düzenlenmesinde görev almaktadır [54,55].

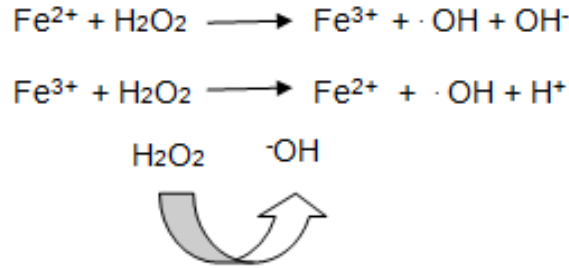
Sitokrom P450; hormonlar, ilaçlar ve toksinler dahil geniş bir yelpazede bileşiklerin metabolizmasında yer almaktadır. Bu enzimler, katalitik döngü sırasında oksijenin indirgenmesi yoluyla ROT üretmekte ve kanser, kardiyovasküler hastalık ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere bir dizi farklı hastalıkla ilişkilendirilmiştir [56-57].

Peroksidazlar, canlı sistemlerinde geniş bir doku yelpazesinde bulunmakta ve detoksifikasyon, patojenlere karşı savunma ve bitki büyüme ve gelişmesi dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde yer almaktadır. Peroksidaz enzimleri hidrojen peroksit varlığında çeşitli substratların yükseltgenmesini katalizlemektedir [58]. Lipid metabolizmasında rol oynayan siklooksijenaz ve lipooksijenaz gibi enzimler, biyolojik aktivitelerinin yan ürünü olarak ROT üretmekte ve bu enzimlerin, kanser, kardiyovasküler hastalık ve iltihaplanma dahil bir dizi hastalıkla ilgili olabileceği belirtilmektedir [59].

UV ışınları, toksik kimyasallar ve iltihaplanma dahil çeşitli çevresel stres faktörlerine yanıt olarak da ROT üretilebilmektedir. Bu stres faktörleri, oksijenin parçalanması, geçiş metalleri tarafından oksijenin indirgenmesi ve NADPH oksidazlar gibi enzimlerin aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ROT sentezini uyarabilmektedir [60]. Bunlara ilaveten, birçok organizmada ROT üretimi yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış, hücrel biyomoleküllere verilen hasarın birikmesi, antioksidan savunma sistemlerinin aktivitesindeki azalma ve hücrel metabolizmanın verimliliğindeki düşüş dahil bir dizi faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve yüksek yağlı diyet dahil bir dizi yaşam tarzı faktörünün, artmış ROT üretimi ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir [61-63].

2.3. ROT Kaynağı Olarak Geçiş Metalleri ve Fenton Kimyası

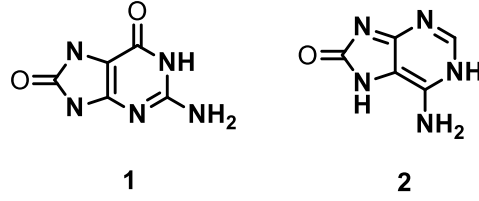
Demir ve bakır gibi geçiş metalleri, fenton kimyası olarak bilinen bir süreç aracılığıyla ROT kaynakları olarak hareket edebilmektedir [64] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Fenton reaksiyonu

Bu süreç, geçiş metalleri tarafından hidrojen peroksitin indirgenmesini ve son derece reaktif hidroksil radikallerinin oluşumunu içermektedir. Hidroksil radikalleri, son derece güçlü yükseltgen özellik göstermekte ve lipidler, proteinler ve DNA gibi biyomoleküllere geniş çaplı hasar verebilecek potansiyele sahiptir. Hidrojen peroksitin geçiş metalleri tarafından indirgenmesi, askorbat ve sitrat benzeri ligandların, geçiş metalini stabilize edebilme niteliğinden kaynaklı olarak kolaylaşabilmektedir [65]. Hidrojen peroksit ve geçiş metalleri arasındaki reaksiyon pH duyarlı olduğu bilinmektedir [66]. Fenton kimyasının; kanser, kardiyovasküler hastalık ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta etkin olduğu görülmüştür [67,68].

ROT varlığında proteinlerin yükseltgenmesi, biyolojik aktivite gösteren karbonil türevlerinin oluşmasına sebebiyet verebilmektedir. Bu ürünler, amino asit kalıntılarının modifikasyonu, çapraz bağların oluşumu ve proteinlerin agregasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla proteinlerin fonksiyonunu değiştirebilmektedir [69]. Proteinlerin yükseltgenmesi ve sonucunda proteinin parçalanması yoluyla da proteinlerin işlev kaybına uğrayabileceği bilinmektedir [70]. Benzer şekilde, DNA da ROT tarafından hasar görebilir. DNA'nın yükseltgenmesi, 8-okzo-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin (8-okzo dG) (1) ve diğer 8-okzo-pürinler (2) (Şekil 2.4) dahil olmak üzere bir dizi biyolojik olarak aktif ürünlerin oluşumuna yol açabilmektedir.



Şekil 2.4 8-okzo-pürinler

Bu ürünler, baz modifikasyonlarının oluşumu, DNA addüktlerinin oluşumu ve DNA-DNA ve DNA-protein çapraz bağların oluşumu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla DNA'nın yapısını ve fonksiyonunu değiştirebilmektedir [71,72]. DNA hasarının birikmesi, genetik mutasyonların gelişmesine ve DNA onarım yollarının aktivasyonuna da neden olabilmektedir.

2.4. Redoks Döngüsü ve Metabolik Süreçlerde ROT Oluşumu

Yükseltgenme-indirgenme (redoks) döngüsü, ROT'un indirgenmesi ve daha sonra tekrar yükseltgenmesi sürecine bağlı olarak ek ROT üretimine yol açmaktadır [73]. Bu süreç, geçiş metalleri veya diğer indirgenler tarafından ROT'un indirgenmesi ve bu indirgenmiş türlerin oksijen veya diğer yükseltgen reaktifler tarafından tekrar yükseltgenmesi dahil olmak üzere bir dizi farklı mekanizma aracılığıyla gerçekleşebilmektedir [74]. Redoks döngüsü, ROT üretiminde önemli bir süreçtir ve özellikle katalitik miktarlarda geçiş metalleri veya diğer indirgenlerin varlığında yüksek seviyede ROT üretimine yol açmaktadır. Redoks döngüsü, ROT'un indirgenmiş halinin, yükseltgenmiş halinden daha kararlı olabileceği ve antioksidan savunmalar tarafından bertaraf edilmeye karşı daha dirençli olabileceği için ROT'un hücrelerdeki kalıcılığına da katkıda bulunabilmektedir [75].

Redoks döngüsü, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir ve ROT üretimini modüle etme stratejilerinin geliştirilmesi için bir hedef olarak önerilmiştir. Ek olarak, redoks döngüsü, belirli pestisitler ve toksik metaller de dahil olmak üzere bir dizi çevresel kirleticinin toksik etkileri için potansiyel bir mekanizma olarak da belirlenmiştir [76,77]. Apel ve Hirt, ışık-karanlık döngüsü sırasında kloroplastlarda meydana gelen redoks tepkimeleri esnasında meydana gelen kimyasal değişikliklerin, bitkilerdeki enzim aktivitesi ve gen transkripsiyonu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, bitkilerin oksidatif stres altındayken ROT'un gen aktivasyonundaki hedeflerini ve etki modlarını belirlemenin kritik önemi vurgulanmaktadır [78]. Benzer şekilde, Brunkard

araştırma ekibi de kloroplast içerisinde iletilen ve ROT temelli redoks sinyallerinin, kloroplast zarının tübüler uzantıları olan stroma oluşumunu nasıl düzenlediğini aydınlatmaya yönelik önemli bulgular elde etmiştir [79].

Atmosfer kimyası alanında, Orlando ve Tyndall, organik peroksi radikallerinin çeşitli atmosfer bileşenleri ile girdikleri reaksiyonların mekanizmalarını kapsamlı bir biçimde inceleyerek, atmosfer modellerini ve tahminlerinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir [80].

Tsukagoshi ve araştırma grubu, Arabidopsis'in köklerinde hücrel proliferasyon ve diferansiyasyon arasındaki dengeyi düzenleyen bir transkript faktörü olan UPBEAT1 (UPB1)'i tanımlayarak bu faktörün, ROT dengesini modüle eden enzimler olan peroksidazların ifadesini doğrudan kontrol ettiğini belirlemiştir. Bu proses, hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonuna ROT'un net etkisini ortaya çıkarması bakımından önemlidir [81].

Loi ve araştırma ekibi tarafından yapılan çalışmada, bitkilerde antioksidan bileşikleri düzenlemede ışık yayan diyotların (LED'ler) etkileşimi incelenerek, kloroplastların redoks durumunu koruma ve ROT üretimini dengelenebilme rolünde karotenoidlerin etkisi incelenmiştir [82].

2.5. Metal-Siklen Temelli ROT Oluşumu

Fizyolojik durumlar göz önünde bulundurulduğunda, DNA'daki her bir fosfodiester bağının yarı ömrünün 30 milyon yıl olduğu öne sürülmektedir [83]. DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu süreçlerinde, topoizomeraz enzimi, DNA'nın çift zincirlerinin bir ya da ikisini keserek, DNA'nın görece fonksiyonel hale getirilmesine olanak sağlamaktadır [84]. Restriksiyon enzimleri ise, yabancı DNA'yı ortadan kaldırarak genomun korunmasını sağlamaktadır [85]. İnsanoğlunun DNA'yı manipüle etme çabaları yıllar boyunca süregelmiştir; ancak, hali hazırda geliştirilmiş olan yapay nükleazlar, canlı organizmalarda bulunan doğal enzimlerin etkinliklerini tam anlamıyla taklit edebilmekten çok uzaktır. DNA çift sarmalını ayıran reaktifleri; fosfodiester bağlarını hidroliz edebilen ve çoğunlukla biyoteknolojik uygulamalar için kullanılan birinci grup reaktifler ve DNA'nın şeker kısmını parçalayarak, yükseltgenme tepkimelerini katalizleyen ve böylelikle DNA'yı bölen kemoterapötik ajanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir [86]. Hidroliz sürecinde, bir nükleofilin fosfor merkezine nükleofilik saldırısı sonucunda önce P-O bağının kırıldığı ve ardından

ayrıldığı kabul edilir. Yükseltgenme yoluyla gerçekleşen parçalanmada ise, deoksiribozların veya nükleobazların yükseltgenmesi gerçekleşir. Ancak, DNA fosfoesterlerinin oksidatif parçalanmasıyla ilgili ayrıntılar hala belirsizlik içermektedir. Hem deoksiribozların hem de nükleobazların yükseltgenmesi, ROT'ları içermektedir [87]. Daha önce de ifade edildiği gibi bu yapılar arasında; süperoksit anyon radikali ($\bullet\text{O}_2^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ve hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$)'dir. Bu aktif radikallerin şekerin hidrojen atomlarını hedef alarak DNA'nın yükseltgen parçalanmasını tetiklediği düşünülmektedir.

DNA'nın ROT tarafından yükseltgen parçalanması, hidrolitik parçalanmaya göre daha kolay gerçekleşmektedir. Bu durumun en önemli gerekçelerinin başında, DNA'nın hidroliz etkilerine karşı sahip olduğu direnç gelmektedir. ROT, DNA üzerinde meydana getirdiği hasarın yanı sıra proteinlerin oksidasyonu ve lipidlerin peroksidasyonundan da sorumludur.

Canlı organizmalarda reaktif ara türler;

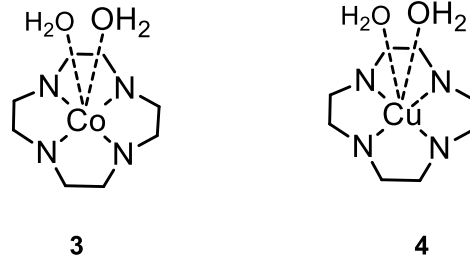
- i) normal metabolik işlemler sürecinde gerçekleşen indirgenme-yükseltgenme tepkimelerinden,
- ii) radyasyon enerjisinin absorpsiyonundan,
- iii) inflamasyon sürecinden,
- iv) dış kaynaklı kimyasal ve ilaçların enzimatik metabolizma işlevlerinden,
- v) geçiş metallerinin varlığından kaynaklanabilmektedir.

Son yıllarda, reaktif oksijen türlerinin geçiş metalleri varlığında oluşumu ile ilgili çalışmalar büyük ilgi çekmektedir. Örneğin bakır kompleksleri, biyolojik ortamda son derece rekabetçi, termodinamik olarak kararlı olduğu için bakıra bağımlı enzimlerin biyomimetik komplekslerinin hazırlanmasında, ^{64}Cu ve ^{67}Cu olmak üzere nükleer tıpta veya radyo-farmasötikler ve sensör olarak araştırmalarda kullanılmaktadır [88-90]. Literatürde, bu doğrultuda sentezlenen metalonükleazlar üzerine kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır [91-93].

Makrosiklik poliamin ligandları, ilk kez 1961'de Stetter ve Mayer tarafından sentezlenmiştir [94]. Bu ligandlar metal ile kararlı kompleksler verdiği için diğer uygulama alanlarında da yaygın olarak kullanılmıştır. Siklen (1,4,7,10-tetraazadodekan[12]anN4)) ligandının N-atomu üzerinden türevleri, DNA ve analoglarının bölünmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [95-97]. Buna ek olarak, siklen

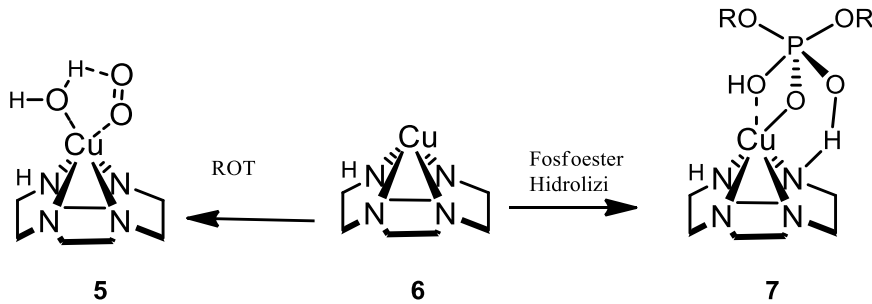
ligandlarındaki heteroatomlar değiştirildiğinde, DNA çift sarmal yapısının kırılmasında farklı reaktive gösterildiği deneysel olarak bulunmuştur.

Marrow ve arkadaşları, $Zn([12]anN_3O)$ 'in, $Zn([9]anN_3)$ daha iyi hidrolitik aktivite verdiğini bulmuşlardır [98]. Ayrıca, Suh ve arkadaşları da $Co(III)$ okzasiklenin (3) ve $Cu(II)$ okzasiklenin (4) de (Şekil 2.5) benzerlerinden daha yüksek hidrolitik reaktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir [99].



Şekil 2.5 Metal-okzasiklen türevleri

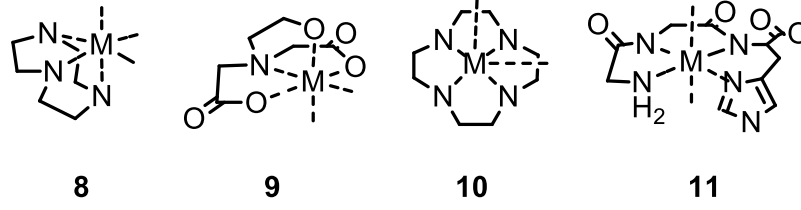
Zhao ve arkadaşları, hem teorik (DFT) hem de deneysel olarak, hetero-siklenleri içeren monomerik fasiyal Cu-komplekslerinin DNA nükleaz aktivitesini etkileyen faktörleri mekanistik olarak incelemişlerdir [16]. Farklı heteroatom içeren $Cu(II)$ -siklen komplekslerinin, dimerleşmeleri, bakıra su bağlı moleküllerinin pKa değerleri ve redoks potansiyelleri hesaplanmıştır. $Cu(II)$ -okzosiklen kompleksinin DNA dinükleotit analogu olan BNPP⁻(bis(p-nitrofenil)fosfat)'ın hidrolitik parçalanmasının diğer hetero atomlu komplekslere göre daha tercihli olduğu bulunmuştur. $Cu(I)$ -okzosiklen kompleksi (5) ile oluşan süperoksit ROT'un yüksek aktivasyon enerjisi gerektirdiği saptanmış ve bu sonucunu oksijen atomunun yüksek elektronegatifliğine bağlı olduğu öngörülmüştür. Bulunan hesaplama sonuçlarının literatürdeki deneysel gözlemlerle uyumlu olduğunu bildirilmiştir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Cu^+ -Siklen destekli ROT oluşumu

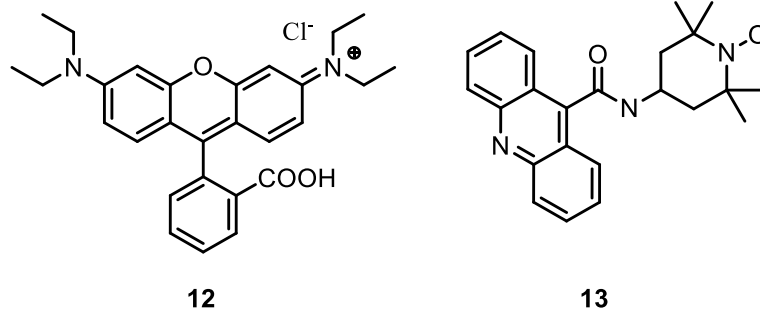
Cowan ve arkadaşları, siklam, siklen, DOTA, DTPA, EDTA, tripeptit GGH, tetrapeptit KGHK, NTA ve TACN şelatları (Şekil 2.7) ile bakır, kobalt, nikel ve demir içeren

komplekslerin, DNA nükleaz aktiviteleri için, askorbat tüketimi, süperoksit ve hidroksi radikal oluşumu ve indirgenme potansiyelleri deneysel olarak incelemiştir [100].



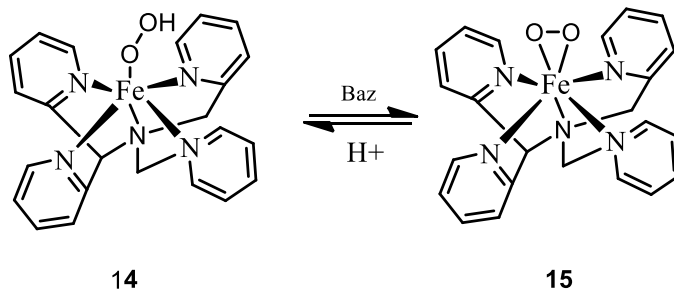
Şekil 2.7 Metal içeren şelat örnekleri

Yapılan çalışmada DNA sarmalını kırma hızı, jel elektroforez yöntemiyle ikinci dereceden bulunmuştur. Radikal oluşum bağımlı hızları ve oluşan radikallerin karakterizasyonu, rodamin B (13) ve TEMPO-9-ac (14) floresan radikal probu ile saptanmıştır (Şekil 2.8).



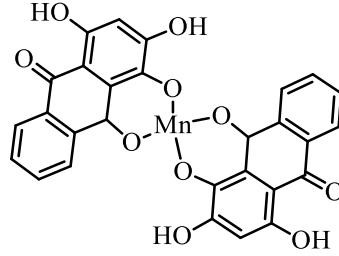
Şekil 2.8 Floresan radikal probuları

Que, Munch, Feriga ve çalışma grubu, demir(III) şelat komplekslerinde (14), peroksitin demire, üst-üste ve yan-yana bağlanabileceğini önermişlerdir [101]. Bu bağlanma, P450 sitokrom gibi enzimlerin ve antitümör ilacı olan bleomisin katalitik çevriminde tanımlanmıştır. Yapılan DFT hesaplamaları, N5 ligandlarından düşük spinli demir(III)'e elektron verildiğini ve Fe-OOH bağının zayıfladığını; konjuge bazında (15) ise yüksek spinli demir(III) kompleksinde yan-yana peroksi ligandının olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 $[\text{Fe}(\text{N4Py})(\text{n1-OOH})]^{2+}$ ve $[\text{Fe}(\text{N4Py})(\text{n1-OOH})]$ yapıları

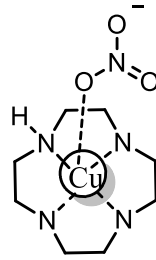
Das ve arkadaşları, X-ray geometrisi aşağıda verilen özgün Mn(II)(purp)₂ kompleksinin (16) farklı sıcaklık ve pH değerlerinde DNA ile etkileşimini incelenmiştir [102]. Bu kompleks ile reaktif oksijen türlerinin oluşumunu araştırıldığında, Mn(II)(purp)₂ kompleksi (Şekil 2.10) ile ROT oluşumunun azaldığı saptanmış ve kanser hastaları için uygun bir ilaç olacağı önerilmiştir.



16

Şekil 2.10 Mn(II)(purp)₂ kompleksi

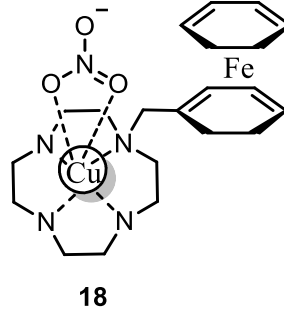
Kulak ve arkadaşları tarafından, [Cu([12]anN4)(NO₃)] (17) kompleksleri (Şekil 11) başarılı bir biçimde sentezlenmiştir. Ayrıca, dönüşümlü voltammogram ile Cu (II)'nin Cu (I)'e indirgenmesini içeren bir elektrona karşılık gelen indirgenme potansiyelleri bulunmuştur. Siklenin Cu (II) komplekslerinin etkili oksidatif DNA kırıcı olduğunu ve reaktivitenin ise, halkanın içine yerleştirilen heteroatoma bağlı olduğu saptanmıştır [103].



17

Şekil 2.11 Siklenin Cu (II) kompleksi

Anyonların elektrokimyasal algılama tepkisini arttırmak için, Spiccia ve arkadaşları, iki farklı redoks-aktif bölüm içeren bir sensör (18) geliştirmiştir. Bu sensörde, redoks-aktif merkezlerden bir tanesi ferrosen, diğeri ise elektrokimyasal olarak aktif olan 1,4,7,10-tetraazasiklododekan bakır (II) kompleksidir [104] (Şekil 2.12).



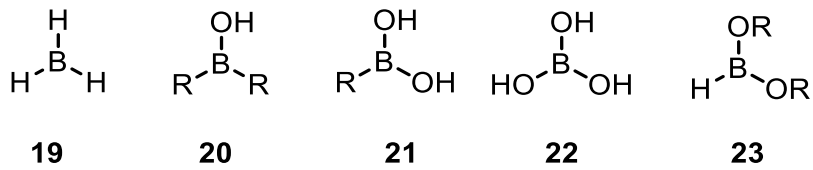
Şekil 2.12 Redoks-aktif ferrosen içeren bakır (II) kompleksi

Boronik asitlerin, dioller, florür veya siyanür anyonları gibi güçlü Lewis bazları ile etkileşimleri de dahil olmak üzere, çeşitli sensör uygulamaları mevcuttur [105-107]. Sensör çalışmaları, homojen veya heterojen fazda gerçekleştirilebilmektedir. Sensörün, boronik asitlerin diollerle biyolojik etiketleme, protein modifikasyonunda, peptit/DNA ayırmalarında kullanım potansiyeli taşıdığı ifade edilmektedir [108,109].

Daniels ve arkadaşları, ROT oluşumunu katalize eden sitokrom P450 enzimi kullanarak, peptit boronik asit proteozom inhibitörünün oksidatif deboronasyonu üzerine tepkime mekanizmasını incelenerek, dipeptidil boronik asit olan bortezomibin deboronasyonunda, P450'nin önemli rol aldığını ve tepkimeyi katalizlediğini belirlemiştir [110]. Daha ayrıntılı açıklanırsa, antitümör ilacı olan Bortezomib, dipeptil boronik asit proteozom inhibitörüdür. Bortezomib'nin deboronasyonu, başka bir deyişle kemoterapötik ilacın deaktive olmasıdır. Bu deaktivasyonu, sitokrom P450 enzimi reaktif oksijen üreterek katalizlemektedir.

2.6. Bor Bileşikleri ve Oksidatif Deboronasyon Tepkimeleri

Bor bileşikleri doğada yüksek oranda bulunmakta ve kimyanın birçok alanında kullanılmaktadır [111]. Pek çok organobor bileşiği (19-23) bulunmakla birlikte, organik kimyada en çok çalışılan bor bileşiği boronik asittir [112]. Boronik asit, üç OH grubundan birinin bir aril veya alkil grubu ile yer değiştirdiği bir borik asit türevidir.



Şekil 2.13 Organobor bileşikleri

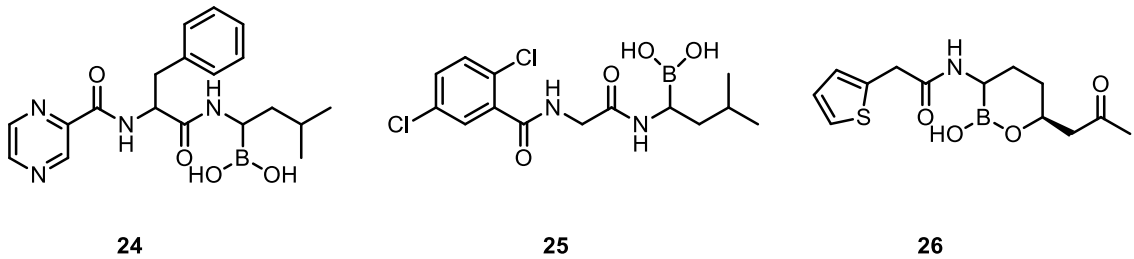
İlk defa Edward Frankland tarafından 1860 yılında sentezlenen boronik asitler çok yönlü reaktiviteleri, kararlılıkları ve düşük toksisiteleri nedeniyle yapı taşları ve sentetik ara ürünler olarak kullanılmaktadır [113].

Borun karbon ile benzerlikleri olmasına rağmen, boronik asitler benzersiz fizikokimyasal ve elektronik özelliklere sahiptir. Bir Lewis asidi olarak bu bileşikler, hidroksit anyonları gibi Lewis bazları ile azot veya oksijen gibi elektron veren gruplarla kompleksler oluşturabilmektedir. Bu nedenle enzim, nükleik asitler veya karbonhidratlardan hidroksil grupları gibi nükleofilik biyolojik bileşiklerle tersinir ve iyonik olmayan bir bağ oluşturabilmektedir.

Boronik asitler kolay sentezlenebilmelerinden dolayı metal katalizli işlemler de dahil olmak üzere asit katalizi, yeni C-C bağları oluşturmak için kullanılan Suzuki-Miyaura reaksiyonu, Diels-Alder reaksiyonu, amino asitlerin asimetrik sentezi ve hidroborasyon reaksiyonunda sıklıkla tercih edilmektedir [114-116].

İlaç tasarımı düşünüldüğünde boronik asit, vücut tarafından atılan ve "yeşil bir bileşik" olan borik aside indirgenmektedir. İlaçlarda yer alan boronik asitler çoğunlukla aril boronik asitler formunda bulunmaktadır. Bu formun yanı sıra piridinil, pirolil ve indolil türevleri gibi boronik asitler içeren heterosiklikler de ilaç kimyası için önem arz etmektedir [117-119].

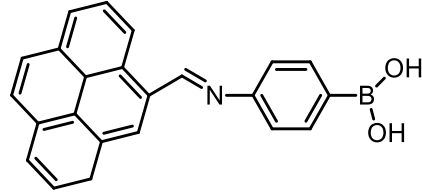
Boronik asit içeren ilk ilaç olan bortezomib (24) kemik iliği kanseri tedavisinde proteazom inhibitörü olarak kullanılmaktadır [120]. Boronik asitlerin genel olarak istenen özellikleri nedeniyle boronik asitlere olan ilgi yıllar içinde artmakta ve bu, ilaç otoriteleri tarafından onaylanan iksazomib (25) ve vaborbaktam (26) isimli iki ilacın daha keşfedilmesine yol açmıştır (Şekil 2.14) [121].



Şekil 2.14 Boronik asit içeren ilaç türevleri

Boronik asitler sadece organik sentezde değil, bir dizi terapötik uygulamada kullanım alanı bulmakta ve aynı zamanda birçok sensör uygulamasında hayati önem taşımaktadır.

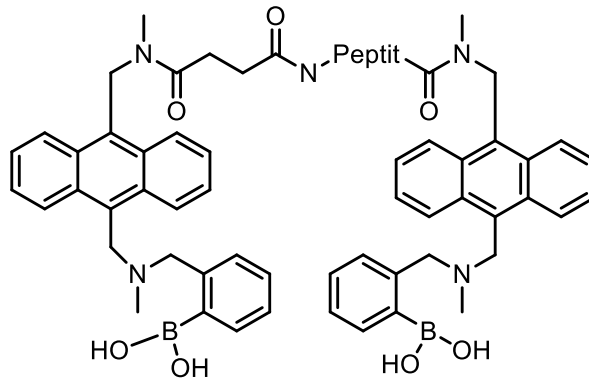
Boronik asit bazlı en çok takip edilen moleküler sensörler, monosakkaritler ve özellikle glikoz sensörleridir. Pitchumani ve arkadaşlarının sentezlediği piren bazlı boronik asit türevinin (27) glikoza seçici olarak bağlandığı ve iyi bir floresan sensörü olduğu görülmüştür (Şekil 2.15) [122].



27

Şekil 2.15 Piren bazlı boronik asit türevi

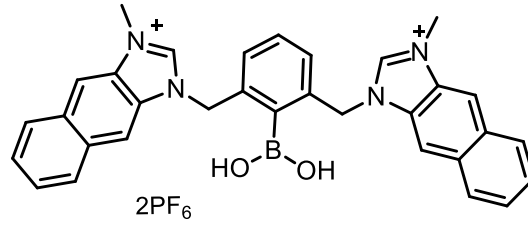
Boronik asit - karbonhidrat etkileşimleri tümörlerin floresan görselleştirmesi için de kullanılmaktadır. İki boronik asit grubuna bağlı bir peptit kullanılarak hazırlanan sensör sistemi (antrasen bazlı sensörler) (28), yüksek özgünlük sergileyerek insan karaciğer kanseri hücrelerinin hücre yüzeyinin seçici olarak etiketlenmesi amacı ile kullanılmıştır [123] (Şekil 2.16).



28

Şekil 2.16 Antrasen bazlı boronik asit sensörü

Bir Lewis asidi olarak boronik asidin doğal kimyasal yapısı florür anyonları gibi, güçlü Lewis bazlarını tespit etmek için de olanak sağlamaktadır. Yoon ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada florür iyonlarının tespiti için boronik asit ve imidazolyumun üç dişli reseptörü ile kompleksleştiren yeni bir metrik floresan probu (29) geliştirilmiştir [124]. Flor anyonları varlığında 445 nm'de güçlü bir emisyon gözlenmiştir.

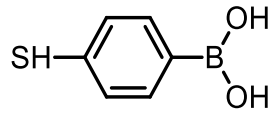


29

Şekil 2.17 Üç dişli bornik asit floresan probu

Mikro ve özellikle nanoparçacıkların benzersiz yetenekleri, boronik asitlerin dış yüzeye dahil edilmesiyle geliştirilebilmektedir. Strano ve ekibin çalışmaları sonucunda boronik asit ve tek duvarlı karbon nanotüpleri birleştiren bir yaklaşım ile *in vivo* çalışmalarda yakın kızılötesi (NIR) optik glikoz sensörlerinin eldesi gerçekleştirilmiştir [125].

Liu ve grubu tarafından tirozinaz aktivitesini saptamak için 4-merkaptofenilboronik asit (30) (Şekil 2.18) ile modifiye edilmiş altın nanopartiküller geliştirilmiştir [126]. Potansiyel bir kanser belirtecini araştıran başka bir çalışmada, mikroRNA parçacıkları elektrot yüzeyindeki bir prob tarafından yakalanmış ve elektrokimyasal etiket olarak yine 4-merkaptofenilboronik asit ekli katekol fonksiyonelleştirilmiş altın nanopartiküller kullanılmıştır.

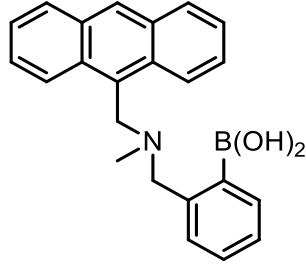


30

Şekil 2.18 4-merkaptofenilboronik

Boronik asitlerin senör olarak bir diğer kullanım alanı, reaktif oksijen türlerinin tespitidir. Reaktif oksijen türleri, hücrel sinyalleşmede, bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar ve birçok patolojik süreçte yer alır.

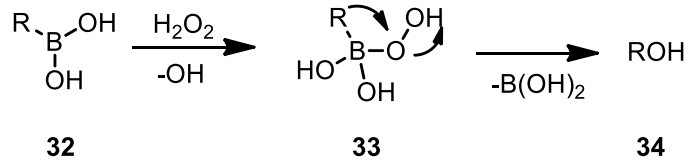
Oksidatif hücrel hasar, kanser ve alzheimer hastalığı gibi hastalıklarla da ilişkilidir. James ve grubu boronik asit bazlı floresan probu geliştirerek (31) bir ROT türevi olan hidrojen peroksiti saptamışlardır [127].



31

Şekil 2.19 Boronik asit temelli ROT sensörü

Oksidatif deboronasyon, organobor bileşiğinden bir bor atomunun yükseltgen bir ortamda ayrılmasını içeren tepkimeleri ifade etmektedir. Bu reaksiyon (Şekil 2.20), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi bir ROT varlığında meydana gelerek, tepkimenin ara basamağında bir bor-oksijen bağı oluşumunu ve nihai ürün oluşum kademesinde de yapısında bor atomu içeren bir molekülün ayrılması üzerinden yürümektedir.



Şekil 2.20 Deboronasyon tepkimesi

Oksidatif deboronasyon mekanizması, uygulanan reaksiyon koşullarına ve tepkime süresince kullanılan reaktantlara bağlı olarak değişebilmektedir. Literatürde birçok çalışma, oksidatif deboronasyon tepkime mekanizmasını ve ROT ile ilişkisini araştırmaktadır.

Zielonka ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, aril boronat türevleri ile H_2O_2 arasında gerçekleşen oksidatif deboronasyon tepkimeleri incelenmiştir [128]. Söz konusu reaksiyonun ikinci dereceden olduğu ve nispeten yavaş ilerlemekte olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu oksidatif deboronasyon tepkimesi sonucunda, güçlü bir floresans gösteren MitoPY1ox oluşmaktadır. Bu reaksiyon, ROT (H_2O_2) ve deboronasyon süreci arasındaki ilişkiyi göstermesi bakımından önemlidir.

Proteaz inhibitörleri bağlamında, Smoum ve çalışma ekibinin gerçekleştirmiş olduğu bir araştırmada da tartışıldığı gibi, belirli enzimlerin (örneğin P450) oksidaz aktivitesi ROT oluşumuna yol açabilmekte ve bu da bor içeren bileşiklerin deboronasyon tepkimesini indüklemektedir [129].

Deboronasyon tepkimesi organik sentezde de kullanılabilir. Örneğin, Huang ve araştırma grubu tarafından rapor edilen bir çalışmada, görünür ışıkla indüklenen deboronatif alkinilasyon reaksiyonunda, deboronasyon yükseltgen bir sönümlenme mekanizması yoluyla gerçekleşmektedir. Bu bağlamda, organoborat türevlerinden, organik radikaller oluşturulmakta ve hidroksibenzoiodoksol elektron alıcı olarak hizmet etmektedir [130].

Deboronasyon tepkimesi, bor içeren bileşiğin doğası, elektron vericilerin varlığı ve reaksiyon koşulları gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Örneğin, deboronasyon tepkimesinde aril radikali oluşumunun verimliliği, elektron verici grup tarafından etkilenebilir. Ayrıca, arilboronik asit türevi üzerindeki fonksiyonlu grupların da deboronasyon hızını etkileyebileceği tespit edilmiştir [131].

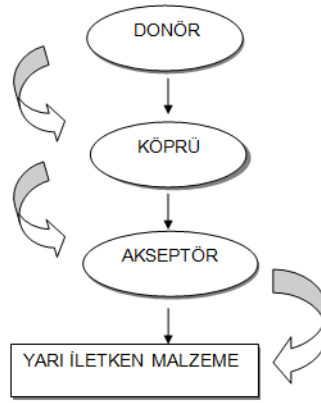
Oksidatif deboronasyon mekanizmasını ve ROT ile ilişkisini anlamak, yeni sentetik metodolojilerin geliştirilmesi ve fonksiyonel malzemelerin tasarlanması için önemlidir. Biyolojik sistemlerde, deboronasyon süreci, borun düşük doğal bolluğu nedeniyle yaygın olarak gözlemlenmemektedir. Ancak, bor kimyası, özellikle kanser tedavisi için bor nötron yakalama tedavisi (*ing.* Boron Neutron Capture Treatment; BNCT) bağlamında, tıbbi uygulamalar için önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bu kapsamda, yapısında bor içeren bir bileşik hastaya verilmekte ve bu bileşik, seçici olarak tümöral dokularda birikmektedir. Akabinde, hasta nötron ışınlarına maruz bırakılır ve nötronlar, bor atomları tarafından yakalanarak, kanser hücrelerinin yıkımıyla sonuçlanan yüksek enerjili alfa parçacıklarının salınımını katalizlemektedir. Bu esnada gerçekleşecek metabolik tepkimeler neticesinde, biyolojik sistemde deboronasyon süreci potansiyel olarak gerçekleşebilmekte ve bu da tedavinin seyrini olumlu yönde seyretmesine katkı sağlayabilmektedir [132].

Deboronasyon tepkimeleri genellikle oldukça hızlıdır ve sıcaklık, çözücü, konsantrasyon ve bor içeren grubun doğası dahil olmak üzere birkaç faktörden etkilenebilir [133]. Örneğin, boronik asitler ve boronatlar genellikle diğer bor içeren gruplara göre deboronasyona daha eğilimlidir. Bunun nedeni, bu gruplardaki borun trigonal düzlemsel bir geometride bulunması ve bu geometrinin diğer bor bileşiklerinde bulunan tetrahedral geometriye göre daha az kararlı olmasıdır. Bu durum, boronik asit ve boronatların nükleofil ve bazlarla daha kolay ve hızlı bir biçimde tepkimeye girmesine yol açar ve sonucunda deboronasyon meydana gelir. Ayrıca belirtilmelidir ki,

boronik asit ve boronatların deboronasyonu hem asidik hem de bazik koşullar altında gerçekleştirilebilmektedir.

2.7. Kromofor ve Florofor Grup olarak Donör- π -Akseptör Sistemleri

Donör- π -akseptör (D- π -A) yapısına sahip organik bileşikler, kromofor ve/veya florofor özellik gösterme potansiyelleri ile ön plana çıkmaktadır. Yapı iskeletini oluşturan donör, π -köprü ve akseptör gruplarının kümülatif etkisi, bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon karakterlerini doğrudan etkilemektedir.



Şekil 2.21 Donör- π -akseptör (D- π -A) yapısı

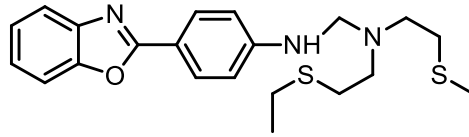
Özellikle, genişletilmiş π -elektron sistemleri sayesinde, organik fotoduyarlılaştırıcılar, geniş bir dalga boyu aralığında ışık absorpsiyonu gerçekleştirebilmektedir. Bu nitelikleri onları güneş pillerinde anot malzemesi olarak kullanımlarını da ideal hale getirmekte ve geniş bir spektrum aralığında ışık absorpsiyonu gerçekleştirmeleri sebebiyle, güneş enerjisini yüksek verimlilikle elektrik enerjisine dönüştürebilmektedir [134,135]. Ayrıca, D- π -A tipi kromoforlar genellikle yüksek floresans verimliliği de göstermektedir. Bu durum, onları biyomedikal araştırmalarda kullanışlı hale getirmektedir [136,137].

Önceki bölümlerde de ifade edildiği gibi ROT, hücrelerde oksidatif stresin bir belirtisi olarak üretilmekte ve birçok hastalığın gelişmesine neden olabilmektedir. Dolayısıyla, D- π -A yapısına sahip ve florofor özellik gösteren bileşikler, moleküler düzeyde ROT seviyelerini belirleyerek, hastalıkların teşhis ve tedavisini kolaylaştırmak için kullanılabilir potansiyel taşımaktadır [138,139].

Organik D- π -A tipi bileşiklerde yer alan köprü grupları, molekülün uyarılmasını takiben donör ve akseptör grupları arasındaki elektron transferini kolaylaştırmaktadır. Bu durum,

hücrelerde ROT oluşumunu etkileyebilir, çünkü ROT genellikle mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki elektron saçılmaları sonucunda oluşur. D- π -A türü kromoforlar, iletim sisteminden kaçan bu elektronları yakalayabilir ve böylelikle hücrelerdeki ROT seviyelerini düşürerek, potansiyel olarak oksidatif stresi azaltabilmektedir. Sonuç olarak, D- π -A yapısına sahip organik kromoforlar, geniş absorbanans spektrumları ve yüksek floresans verimlilikleri nedeniyle, güneş pilleri ve ROT tespit ve ölçümü uygulamalarda son derece önemlidir.

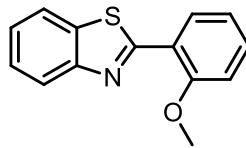
Benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol bileşikleri, fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinden dolayı optik problemler, floresan parlaticılar ve lazer boyalar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. [140-141]. Hg²⁺ tespiti için gerçekleştirilen çalışmada, halojenalkan ile ikincil bir amin türevinin tepkimesi sonucu benzoksazol türevi floresan probu (35) elde edilmiştir [142] (Şekil 2.22).



35

Şekil 2.22 Benzoksazol floresan probu

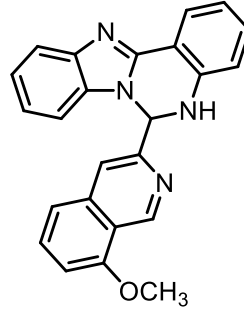
Sing ve arkadaşları anisidin iskeleti üzerinden geliştirilen lüminesan benzotiyazol bazlı molekül ile Al³⁺ ve Hg²⁺ iyonları için bir kemosensör (36) sentezlenmiş ve (368 nm'den 430 nm'ye) kırmızıya kayma gözlemlemişlerdir [143] (Şekil 2.23).



36

Şekil 2.23 Benzotiyazol bazlı kemosensör

Hou ve grubunun sentezlediği benzimidazole-kinazolin tabanlı floresan sensörü (37) diğer ağır ve geçiş metali iyonlarına kıyasla Cu²⁺ya karşı yüksek düzeyde seçicilik ve hassasiyet gösterdiği belirtilmiştir [144].



37

Şekil 2.24 Benzimidazole-kinazolin tabanlı floresan sensörü

2.8. Hesaplama Kimya Yöntemleri ve Uygulama Alanları

Hesaplama kimya, kimyasal sistemleri incelemek ve anlamak için bilgisayar algoritmaları ve simülasyonlarının kullanıldığı kimyanın bir alt bilim dalıdır [145]. Moleküler davranış, elektronik özellikler ve reaksiyon mekanizmaları hakkında teorik bilgiler sağlayarak deneysel çalışmaları da tamamlamaktadır [146,147]. Hesaplama yöntemler, moleküllerin özelliklerini ve davranışlarını tahmin ederek yeni malzemelerin tasarlanmasına ve kimyasal reaktivitenin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Gerçekleştirilen simülasyonların genellikle kapsamlı deneysel çalışmalar yapmaktan daha hızlı ve daha ucuz olduğu bilinmektedir. Hesaplama kimya, deneysel olarak analiz edilmesi zor veya imkansız olabilecek büyük ve karmaşık sistemlerle de çalışma imkanı tanımaktadır. Yeni reaksiyonların ve belirli özelliklere sahip malzemelerin keşfedilmesine olanak sağlayan hesaplama kimya, deneysel verilerin yorumlanmasında teorik bir temel sağlayarak kimyasal olayların aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır.

Hesaplama kimyanın bilimsel araştırmalarda ve endüstriyel alanlarında çeşitli uygulamaları bulunmaktadır. Ana kullanım alanlarından bazıları şunlardır:

- İlaç Keşfi: Hesaplama kimya, ilaç keşfi ve tasarımında çok önemli bir rol oynar. Hedef proteinlerle bağlanma etkileşimlerini tahmin ederek potansiyellerini ve seçiciliklerini değerlendirerek olası ilaç adaylarının belirlenmesine yardımcı olur [148-150]. Bu, pahalı ve zaman alıcı deneysel testler gerçekleştirilmeden önce gelecek vaat eden bileşiklere odaklanarak zamandan ve kaynaklardan tasarruf sağlar.
- Malzeme Bilimi: Hesaplama kimya, malzemelerin özelliklerini atomik ve moleküler seviyelerde incelemek için malzeme biliminde yaygın olarak

kullanılmakta ve böylece araştırmacılar, elektronik bant yapıları, mekanik özellikler ve termodinamik kararlılık gibi malzeme özelliklerini tahmin ederek yarı iletkenler, katalizörler ve nanomalzemeler gibi belirli uygulamalar için yeni malzemeler tasarlayabilmektedir [151-153].

- Kataliz: Katalitik reaksiyonları anlamak, endüstriyel prosesler için çok önemlidir. Hesaplamalı kimya, çeşitli kimyasal dönüşümler için daha verimli katalizörlerin geliştirilmesine rehberlik ederek, katalitik reaksiyonların mekanizmalarını ve kinetiklerini araştırmaya yardımcı olur [154-156].
- Çevre Kimyası: Hesaplamalı kimya, çevre araştırmalarında kirleticilerin davranışlarını, atmosferik reaksiyonları ve iklim değişikliğiyle ilgili kimyasal süreçleri incelemek için çevresel türlerin özelliklerini ve taşınmasını anlayarak çevre üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yardımcı olur [157].
- Teorik Çalışmalar: Hesaplamalı kimya, deneysel olarak çalışılması zor veya pratik olmayan kimyasal fenomenlerin teorik araştırmalarına izin vererek reaksiyon mekanizmalarını keşfetmeyi, reaksiyon ara maddelerini karakterize etmeyi ve reaksiyon yollarını tahmin etmeyi mümkün hale getirmektedir [158].
- Biyoinformatik ve Sistem Biyolojisi: Biyomoleküler yapıları modellemek ve protein-ligand etkileşimlerini incelemek için hesaplamalı kimya yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmalar biyolojik süreçleri, ilaç-protein etkileşimlerini anlamak ve potansiyel terapötik ajanları tasarlamak için . kritik öneme sahiptir [159,160].
- Endüstriyel Uygulamalar: Hesaplamalı kimya, ilaç, petrokimya, malzeme üretimi ve çevre mühendisliği gibi çeşitli endüstriyel sektörlerde kullanılmaktadır. Süreç optimizasyonuna, kalite kontrolüne ve yeni ürünlerin tasarımına yardımcı olur [161-163].
- Moleküler Modelleme ve Görselleştirme: Hesaplamalı kimya araçları, moleküler yapıların görselleştirilmesini ve manipüle edilmesini sağlayarak araştırmacıların deneysel verileri yorumlamalarına ve bilimsel bulguları etkili bir şekilde iletmelerine yardımcı olur [164].
- Kuantum Kimyası: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) ve ab initio yöntemleri gibi kuantum mekaniğine dayanan hesaplama yöntemleri, moleküler

özelliklerin, elektronik yapıların ve spektroskopik verilerin doğru tahminlerini sağlar [165-169].

- Kimya Eğitimi: Hesaplamalı kimya, kimya eğitimine giderek daha fazla entegre edilmekte ve öğrencilerin teorik hesaplamalar ve moleküler modellemede uygulamalı deneyim kazanmalarına olanak tanıyarak karmaşık kavramları anlamalarını geliştirmektedir [170].

Genel olarak, hesaplamalı kimya çeşitli bilimsel disiplinlerde ve endüstriyel uygulamalarda araştırmacılar için moleküllerin ve malzemelerin yapısı, davranışı ve özelliklerine ilişkin değerli bilgiler sağlayan vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir.

Hesaplamalı kimya yöntemleri, atomik ve atom altı seviyelerde atomların ve moleküllerin davranışını yöneten kuantum mekaniğinin temel ilkelerine dayanmaktadır. Bu yöntemler arasında Moleküler Mekanik (MM), Yarı Deneysel Yöntemler (Semi amprical) , Hartree-Fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) bulunur.

Moleküler Mekanik, MM, atomları sabit yüklere ve kuvvet alanlarına sahip parçacıklar olarak temsil edildiği basit klasik mekaniği kullanarak atomlar arasındaki etkileşimleri hesaplar. Makro molekülleri, biyomolekülleri, protein katlama ve moleküler kenetleme simülasyonlarını incelemeye önemli bir araçtır [171,172].

Yarı deneysel yöntemlerde incelenen yapıların kuantum mekanik hesaplamalarında ampirik parametreler kullanılır. Daha çok büyük sistemlerin hesaplamaları ve makro moleküllerin ön hazırlık çalışmaları için tercih edilen bu yaklaşımda doğruluk ve hesaplama verimliliği arasında bir denge bulunmaktadır [173].

Tutarlı bir alan içinde elektron-elektron etkileşimlerini dikkate alan bir ab initio kuantum yöntemi olan Hartree-Fock, elektron korelasyon etkilerini hesaba katmamakla birlikte moleküllerin elektronik yapısına makul bir yaklaşım [174,176].

Yoğunluk fonksiyoneli teorisi DFT, bir sistemin özelliklerini elde etmek için elektronik yoğunluğunu hesaplayan, yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Elektron-elektron korelasyonlarını göz önünde bulundurarak moleküler yapıları, enerjileri ve çeşitli özellikleri tahmek için daha doğru sonuçlar sunmaktadır [177-181].

DFT'nin teorik çerçevesi, adını Walter Kohn ve Lu Jeu Sham'dan alan Kohn-Sham denklemlerinin çözülmesini içermektedir. Bu yöntemde Hohenberg-Kohn teoremi uyarınca uzayda belirli bir noktada bir elektron bulunma olasılığını temsil eden

elektronik yoğunluk hesaplanır. Kullanılan denklemler Schrödinger denklemine benzemekle birlikte elektron yoğunluğuna ve değişim-korelasyon enerjisi yaklaşımlara bağlı olan etkin bir potansiyel kullanır. Değişim-korelasyon enerjisi basit bir elektronlu, tam biçimi bilinmediğinden, yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA) veya genelleştirilmiş gradyan yaklaşımı (GGA) gibi çeşitli yaklaşımlar ile Hartree teriminin ötesindeki elektron-elektron etkileşimlerini açıklar. Her elektron için Schrödinger denklemini çözmeyi içeren geleneksel kuantum mekaniği yöntemlerinin aksine, DFT elektronik yoğunlukla çalışır. Elektronik yoğunluk, elektronların uzaydaki dağılımını temsil eder ve sistemin elektronik özellikleri hakkında temel bilgileri içerir. DFT hesaplamalarını gerçekleştirmek için, sistemi temel kümeğe ayrıklaştırılarak Kohn-Sham denklemlerini çözmek için yöntemler kullanılıyor. İşlemler, elektron yoğunluğunu tutarlı bir çözüme yakınsayana kadar yinelenir [182].

Günümüzde DFT moleküler yapıları, reaksiyon mekanizmalarını, elektronik özellikleri ve spektroskopik verileri, moleküllerin ve malzemelerin davranışını kuantum seviyesinde anlamak için temel bir araç haline gelmiştir [183]. Moleküler yapıları, enerjileri, bağ uzunluklarını ve titreşim frekanslarını tahmin etmek için kuantum kimyasında yaygın olarak kullanılır. Kimyasal reaksiyonların, reaksiyon mekanizmalarının ve geçiş durumlarının incelenmesine olanak sağlar. Malzeme biliminde DFT katıların, yüzeylerin ve nanopartiküllerin elektronik yapısını bant boşlukları, elektronik iletkenlik ve manyetik davranış gibi özelliklerini araştırmak için de çok önemli bir araç olarak görülmektedir.

DFT, nanoteller, nanotüpler ve nanoparçacıklar gibi nano ölçekli malzemeleri ve cihazları tasarlamak ve analiz etmek için araştırmacıların hedefledikleri elektronik ve optik özellikleri tahmin etmelerini sağlar [184]. Katalitik reaksiyonları incelemede çeşitli kimyasal işlemler için verimli katalizörlerin geliştirilmesine yardımcı olur [185].

Biyolojik sistemlerde biyomoleküllerin elektronik özelliklerini keşfetmek, enzim katalizini anlamak ve moleküller arasındaki etkileşimleri incelemek için hesaplamalı kimyada sıklıkla uygulanmaktadır. İlaçlar ve hedefleri arasındaki etkileşimleri hesaplayarak ilaç tasarımında da kullanılmaktadır. DFT, UV-Vis, kızılötesi ve NMR spektrumları gibi spektroskopik özellikleri hesaplama, yorumlama ve deneysel verilerle karşılaştırma imkanı sunmaktadır [186].

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Tez Kapsamında Gerçekleştirilen Hesaplamalı Kimya Çalışmaları

Tez kapsamında yer alan teorik hesaplamalar (optimizasyon, UV-vis, emisyon, global tanımlayıcılar, reaksiyon enerjetikleri) Gaussian 09 paket programı [187] ve Gaussview moleküler görüntüleme programları [188] kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin kararlı geometrileri yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar için seçilen DFT yönteminin teorik hesaplamalarda güçlü bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Olası DFT yöntemleri arasında M0L fonksiyoneli gerçekleştirilen hesaplamalar için seçilmiştir.

Minnesota fonksiyonelleri (Myz) Minnesota üniversitesinde Donald Truhlar ve grubu tarafından geliştirilmiş olup değişim-korelasyon enerjilerinin yüksek oranda parametreleştirildiği fonksiyonel grubudur [189]. Meta-GGA yaklaşımına dayanan bu fonksiyoneller, kinetik enerji yoğunluğuna bağlı terimler gibi, yüksek kıyaslama veri tabanlarında parametrize edilmiş karmaşık fonksiyonel formları barındırmaktadır. Bu fonksiyoneller, geleneksel kuantum kimyası ve katı hal fiziği hesaplamaları için kullanılabilirliği gibi, kuantum kimyası çalışmalarında yaygın olarak seçilmektedir [190]. Hesaplamalı kimyada enerji ile ilgili verilerin belirlenmesinde popüler bir yöntem olan Minnesota fonksiyonelleri, çok sayıda popüler kuantum kimyası bilgisayar programında da yer almaktadır. Zhang ve arkadaşları heterosübstitüe siklen içeren bakır komplekslerinin DNA nükleaz aktivitesini etkileyen faktörleri, yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) hesaplamaları kullanılarak, farklı grup fonksiyonellerin oluşturduğu Minnesota fonksiyonelleri ailesi de dahil olmak üzere, BP86, B3LYP, M06L ve TPSSPTSS yöntemlerini seçerek sistematik olarak incelemişlerdir [191].

Zhao ve Truhlar'ın çalışmasında M06-serisi ile birlikte on iki tür fonksiyonel ele alınmıştır. Bu fonksiyoneller, termokimya (iyonlaşma potansiyeli, atomik enerji, proton afinitesi), bağ ayrılma enerjileri, π sistemleri termokimyası (π sistemleri izomerizasyon enerjileri, konjuge polienlerin proton afinitesi, konjuge Schiff bazlarının proton afinitesi), kovalent olmayan etkileşimlerin enerjileri (hidrojen bağı, yük transferi, zayıf bağlanmalar, π - π istiflenmesi), elektronik spektroskopisi, geçiş metallerinin reaksiyon enerjisi, atomlaşma enerjisi ve metal ligand bağ enerjisi açısından incelenerek birbirleri ile karşılaştırılmıştır [192].

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde;

1. M06-2X, BMK ve M05-2X fonksiyonelleri, ana grup elementlerinin termokimyası ve kinetik çalışması için önerilmektedir.
2. M06-2X, M05-2X ve M06, ana grup termokimyası, kinetik ve kovalent olmayan etkileşimlerin kombinasyonu için en iyi fonksiyonellerdendir.
3. M06-HF, TDDFT yaklaşımı ile uzun menzilli yük aktarımının çalışması için en iyi fonksiyoneldir.
4. M06-L, M06 ve M05 fonksiyonelleri, organometalik ve inorganometalik termokimya çalışması için en iyi fonksiyonellerdendir.
5. M06-2X, M05-2X, M06-HF ve M06 fonksiyoneller, kovalent olmayan etkileşimlerin çalışılması için en iyi işlevseldir. Buna ek olarak, M06-L, geçiş metallerinin enerjisi hesaplamaları için en iyi fonksiyoneldir.

M06-L fonksiyonelleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda geçiş metalleri için hızlı ve iyi sonuçlar elde edildiğinden inorganik ve organometalik bileşiklerin incelenmesinde sıklıkla tercih edilmektedir [193,194].

Kuantum kimyasal hesaplamalarda moleküler orbitalleri modellemek için lineer olarak birleştirilen bir dizi fonksiyon kullanılmaktadır. Temel küme (basis set) olarak adlandırılan bu fonksiyonlar, moleküler orbitalleri tanımlayan denklemlerin çözümü teorik hesaplamalarda çok zor olacağı için, atomların atomik orbitallerinin temsili olarak düşünülmektedir [195]. Yıllar içinde optimize ve test edilen birçok standart temel set oluşturulmuştur [196,197]. Moleküler orbitalleri olabildiğince doğru bir şekilde modellemek için mevcut olan en büyük temel seti kullanmanın doğru olabileceği düşünülse de hesaplama maliyeti, temel setin boyutuyla birlikte hızla artacağı için doğruluk ve maliyet arasında bir denge aranmalıdır.

Tez kapsamında gerçekleştirilen çalışmaların ROS oluşumu ve deboronasyon kısmında SDD temel kümesi kullanılmıştır. SDD temel seti geçiş metallerinin teorik hesaplamasında sıklıkla kullanılabilen ve çok sayıda elektronunun neden olduğu maliyeti azaltabilmektedir [198,199].

Reaksiyon mekanizması için incelenen yapıların optimizasyonu ve buna bağlı elde edilen ara ürün ve ürünlerin UV-vis değerleri su fazında gerçekleştirilmiştir. Su fazının ortama etkisini hesaplamalara yansıtma için SCRf (Self-Consistent Reaction Field) yaklaşımı kullanılmıştır [200]. SCRf yaklaşımı, bir çözeltinin varlığında bileşiği

çözücü reaksiyon alanı içine yerleştirerek modellemektedir. Hesaplamalarda çeşitli SCRF yaklaşımlarından SMD (Yoğunluk esaslı solvasyon modeli) modeli seçilmiştir [201-202].

SMD (Density-based Solvation Model) modeli, kısmi atomik yükleri belirlemeden tam elektron yoğunluğunu kullanarak serbest çözünme enerjisini belirlemeye çalışır. SMD yöntemi, çözünme serbest enerjisini iki ana bileşene ayırır:

- 1) Elektrostatik enerji –öncelikle bir IEF-PCM etkileşiminden hesaplanır.
- 2) Dağılım-çözücü-yapı terimi - çözünen ve çözücü molekülleri arasındaki kısa uzunluktaki etkileşimlerden kaynaklanan enerji.

SMD modeli, çözücü yüzey alanını (SASA) tahmin etmek için elektron yoğunluğunu, kaviteasyonu ve dağılım itme enerjilerini belirlemek adına atomik yüzey gerilimlerini kullanır. Bu yöntem, gaz fazından çözücüye giden bir molekül için ΔG solvasyonu hesaplamaya çalışırken kullanılacak en iyi yöntemdir. SMD modeli, solvasyon enerjisi hesaplama çok iyi sonuçlar verirken maliyet açısından ise dezavantaj oluşturabilmektedir.

Tüm hedef bileşiklerin yapısal özellikleri enerjileri (toplam enerjileri, sıfır noktası titreşim enerjileri), en yüksek dolu moleküler orbital (ϵ_{HOMO}), en düşük boş moleküler orbital (ϵ_{LUMO}) enerjileri ve karşılık gelen bant aralığı (Δgap) değerleri) ve spektroskopik özellikleri (UV-vis, emisyon) elde edilmiştir. Ara ürünler ve nihai ürünlerin optimizasyonu sonrasında gerçekleştirilen titreşim frekansı çalışmalarında negatif (imaginary) frekans görülmezken geçiş durumlarında (transition states) beklenildiği gibi bir tane negatif frekans değeri elde edilmiştir. Metalik-siklen destekli reaktif oksijen türü oluşumu ve bunu takip eden deboronasyon hesaplamaları sonucu elde edilen toplam enerji değerleri üzerinden tepkime mekanizmaları değerlendirilmiştir. Deboronasyon mekanizması için modellenen tepkimenin spektral takibi için çeşitli fonksiyonlu gruplar seçilmiştir. Bu gruplar varlığında oluşan ara ürün ve ürünlerin UV-vis ve emisyon hesaplamaları TD-DFT yöntemi [203] ile gerçekleştirilmiştir.

Zamana bağılı yoğunluk fonksiyonel teorisi anlamına gelen TD-DFT, moleküllerin elektronik uyarılmış durumlarını hesaplamak için kullanılan teorik bir yaklaşımdır. TD-DFT, moleküllerin absorpsiyon ve emisyon spektrumlarını incelemek, fotokimyasal reaksiyonlardaki elektronik geçişleri tahmin etmek ve çeşitli kimyasal ve malzeme sistemlerinde uyarılmış durum özelliklerini araştırmak için kimya, fizik ve malzeme bilimi dahil olmak üzere farklı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [204-205].

Geleneksel DFT'de odak temel durum elektronik yapısıyken TD-DFT bunu elektronların uyarılmış durumdaki davranışını incelemek için DFT ilkelerini zamana bağılı pertürbasyon teorisiyle birleştirecek şekilde genişletir. TD-DFT hesaplamalarında ilk olarak, incelenen sistemin elektronik yapısını ve temel durum özelliklerini belirlemek için standart bir DFT hesaplaması yapılır. Ardından, sisteme, elektronların temel hallerinden daha yüksek enerji seviyelerine uyarılmasını temsil eden bir pertürbasyon uygulanır. Zamana bağılı pertürbasyon teorisi kullanılarak bu uyarıma tepkisi, elektronik geçişler ve bunlara karşılık gelen enerjiler hakkında bilgi sağlanır. Adından da anlaşılacağı gibi TD-DFT'nin zamana bağılı olayları yakalamak için tasarlanmış olması, onu elektronik uyarımları ve yük transferini içeren dinamik süreçleri simüle etmek için kullanışlı hale getirir.

TD-DFT hesaplama yöntemi, elektronik uyarılmış durumları incelemek için değerli bir araç haline getiren çeşitli avantajlara sahiptir. TD-DFT, dalga fonksiyonu tabanlı yöntemler gibi uyarılmış durum hesaplamaları için kullanılan diğer yöntemlere kıyasla hesaplama açısından daha verimlidir. Doğruluk ve hesaplama maliyeti arasında iyi bir denge kurarak daha büyük sistemleri incelemeyi mümkün kılar. TD-DFT, küçük moleküllerden büyük biyomoleküllere kadar çok çeşitli sistemlere uygulanarak uyarılmış durumların doğası ve spektroskopik özellikleri, optoelektronik malzemeleri anlamak ve tasarlamak için gerekli olan uyarma enerjileri ve osilatör güçleri gibi optik özellikleri hakkında fikir verir. Hesaplamalarında solvent etkisini de dahil etmesi araştırmacıların elektronik geçişleri gerçekçi ortamlarda incelemelerine olanak tanır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

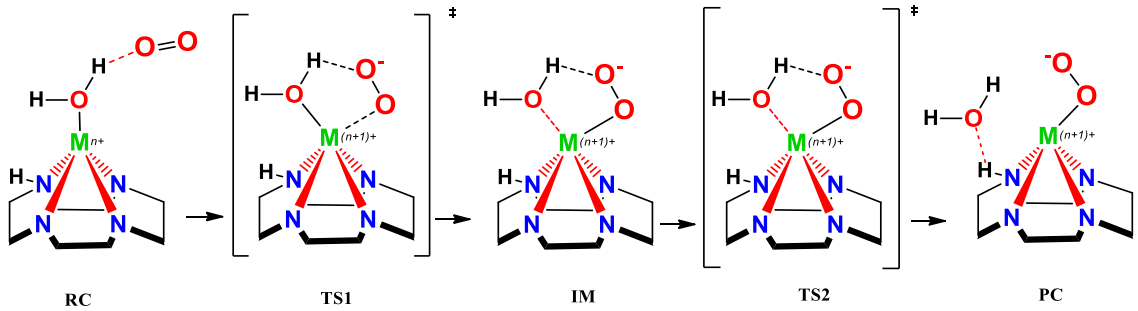
4.1. ROT Oluşum Mekanizması ve Deboronasyon Tepkimelerinin Mekanistik İncelenmesi

Literatürde Cu^+ -siklen kompleksinin moleküler oksijen ile kompleksleşmesi sonucunda reaktif oksijen türlerini oluşturan tepkime mekanizması önerilmiş ve hesapsal olarak çalışılmıştır. Bu tezde amaç, önerilen mekanizmayı farklı metallerle ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$, $\text{Ni}^{2+}/\text{Ni}^{3+}$, $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^{3+}$, $\text{Hg}^+/\text{Hg}^{2+}$ ve $\text{Ti}^{2+}/\text{Ti}^{3+}$) genişleterek ROT oluşumuna etkilerini kapsamlı olarak araştırmak ve boronik asit ile ROT'ların oksidatif deboronasyon mekanizmasını incelemektir. Çalışmanın ikinci bölümünde, önerilen mekanizma üzerinden son basamakta yer alan deboronasyon tepkimesi kromofor/flofor gruplar (benzimidazol, benzoksazol, benzotiyazol, donör- π -akseptör yapısına sahip bileşikler) aracılığı ile optik özellikleri (Uv-vis ve floresans spektrumu) incelenmiştir.

4.1.1. ROT Oluşum Mekanizmasının Kuantum Kimyasal İncelenmesi

4.1.1.1. Referans alınan Cu^+ -siklen ROT oluşum mekanizması

Zhang ve arkadaşlarının teorik olarak gerçekleştirdiği ve deneysel olarak da desteklenen çalışmada önerilen Cu^+ -siklen- H_2O kompleksi üzerinden gerçekleşen reaktif oksijen türü oluşum mekanizma Şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1 Literatürde önerilen ROT Oluşum Mekanizması

Hesaplanan sonuçlar, Cu^+ -siklen- H_2O komplekslerinin, su koordine edilmemiş benzerlerinden daha stabil olduğunu göstermiştir. Su molekülü Cu (I) merkezine koordine edilmiş ve metal koordineli su molekülü ile oksijen molekülü arasında önemli bir hidrojen bağı oluşturulmuştur. Daha sonra, TS1 geçiş durumunda bakır merkezine

oksijen molekülü nükleofilik atak yapmıştır. Cu – O koordinasyon bağı, ara ürün olan IM'de daha da güçlenmiştir. Bakır merkezinin koordinasyon alanı oksijen molekülünden, bir su molekülünden ve siklenden gelen dört güçlü N donöründen oluşmaktadır. Cu (II) merkezinin sabit bir pentakoordinat küresi oluşturma eğilimi, Cu – O bağının TS2 geçiş durumundaki su molekülünün uzamasına neden olup son basamakta, su molekülü PC ürününden ayrılmıştır. Süperoksit O_2^- molekülü metale bağlı bir şekilde ROT ürünü elde edilmiştir.

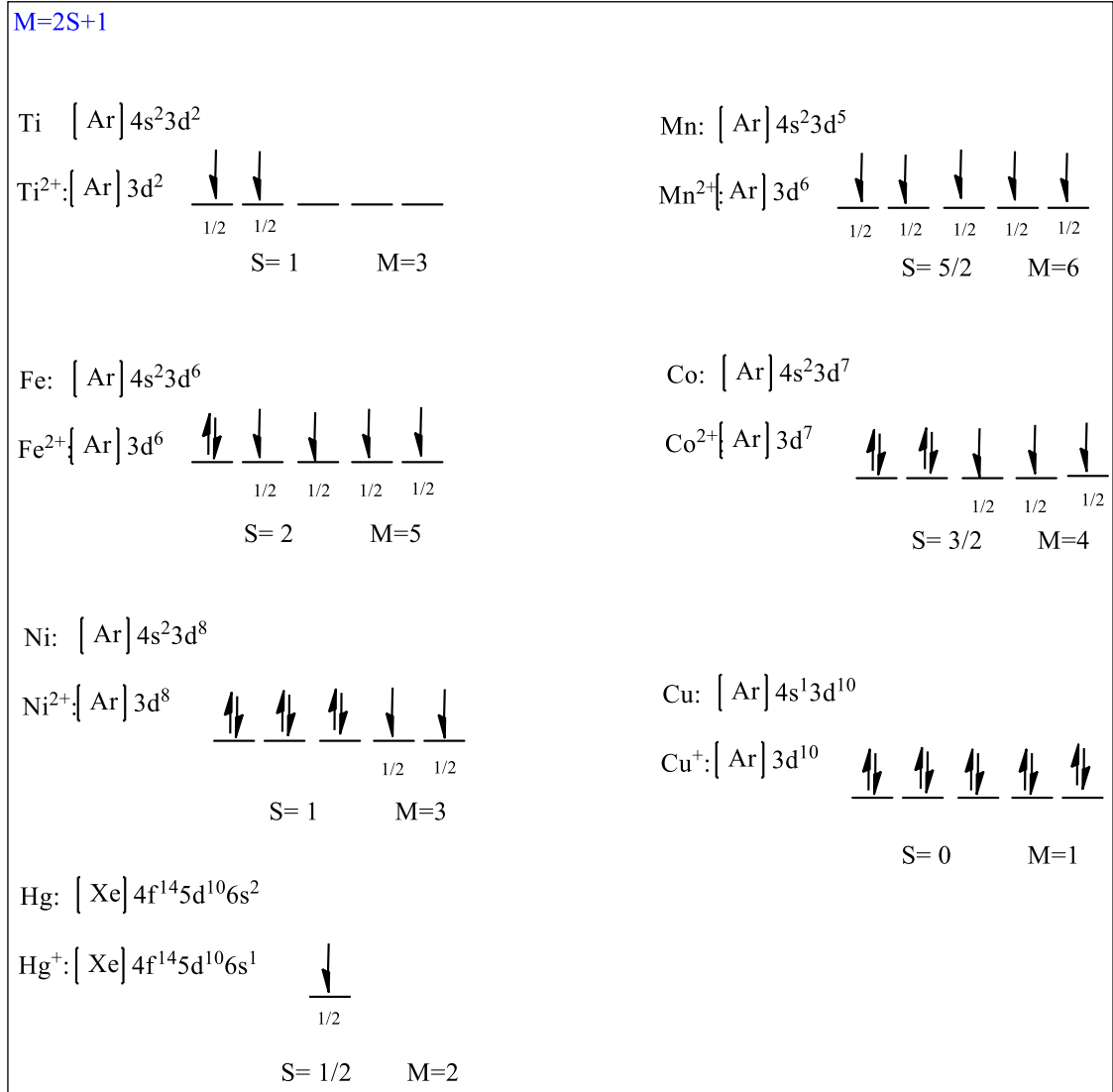
Önerilen bu mekanizma uyarınca tez kapsamında incelenen moleküllerin öncelikle su koordineli yapıları üzerinden spin çokluğu hesapları gerçekleştirilmiştir. Bilindiği gibi, Hartree-Fock denklemleri (usually using Rootaan's Self Consistent Field (SCF) method) tüm elektronların eşleştiği singlet sistemlerin tanımı üzerinden çözüm getirmektedir. Total spinin sıfır olduğu kapalı kabuk sistemlerde her molekül orbitali zıt spinli iki elektron tarafından doldurulmaktadır. Bu durum singlet ya da spin singleti olarak adlandırılır. Toplam spinlerin olası oryantasyonları olarak adlandırılır multiplisite (çokluk) ise $m = 2S + 1$ formülü ile hesaplanmaktadır. Formülde yer alan S, spin kuantum sayısı olup ve $S=0, 1/2, 1, 3/2, 2$ gibi değerleri alabilmektedir.

Hedef yapıların hesapsal analizlerinde her orbitalde iki elektron çifti olduğunda gerçekleştirilen teorik hesaplamalar spin kısıtlanmalı Hartree-Fock hesaplaması (RHF) olarak adlandırılır ve göreceli olarak daha kolay gerçekleşmektedir.

Bu çalışmada olduğu gibi birden farklı multiplisiteye (çokluğa) sahip olan sistemlerde RHF yönteminin kullanılması mümkün değildir. Bunun yerine sınırlanmamış SCF yani UHF hesaplamaları kullanılır. Bu hesaplamalarda, biri alfa diğeri beta elektronları olmak üzere iki orbital seti vardır. Açık kabuk sistemlerde molekülün sahip olduğu tüm elektronlar eşleşmiş elektronlar değildir. Genellikle bu iki orbital seti aynı temel fonksiyon setini içerirken farklı moleküler orbital katsayılarını kullanır. Açık kabuk sistemler için bu hesaplamalar verimli bir şekilde gerçekleştirilirken dalga fonksiyonunun artık toplam spinin, $\langle S^2 \rangle$ bir öz fonksiyon olmaması dolayısıyla hesaplamaya bazı hatalar dahil olabilmektedir. Spin kapsamında oluşan bu hataya spin kontaminasyonu (kirliliği) denir.

Özellikle yüksek spin durumlarda özfonksiyonlar bir miktar spin kirliliği içerir. Bu sapma hesaplanan toplam enerjinin beklenen değerden biraz daha düşük olmasına neden olabildiği gibi yüksek spin kontaminasyonu ayrıca geometri ve popülasyon analizini de

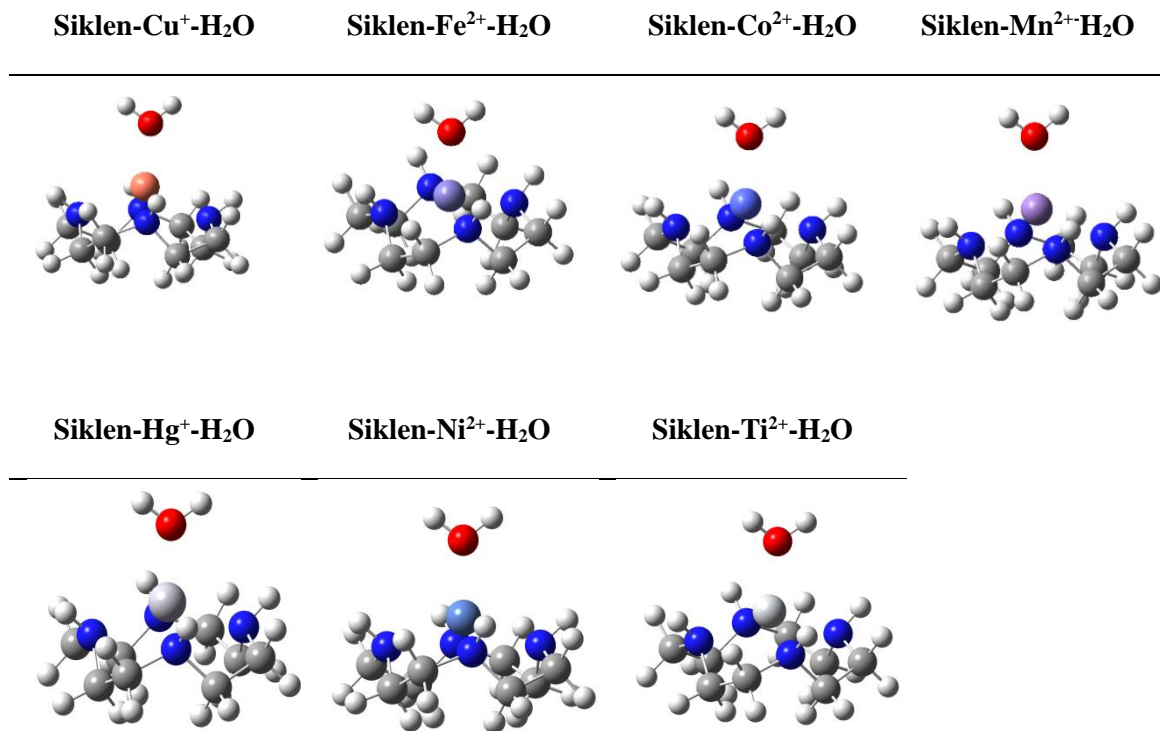
olumsuz yönde etkileyebilir. Spin kontaminasyonu olup olmadığını kontrol etmek için, çoğu ab initio program toplam spinin beklenen değerini hesaplama dosyasına yazdırmaktadır. DFT hesaplamalarında genellikle yüksek ölçüde spin kontaminasyonu hatası bulmak az rastlanır bir durum olarak görülmektedir. Reaktif oksijen türü oluşumunda incelenen metal iyonlarının beklenen spin çoklukları aşağıdaki diyagramda gösterilmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Farklı metal iyonlarının beklenen spin çoklukları

Spin çokluğu açısından incelenen kompleksler Çizelge 4.1'de sunulmuş olup, reaksiyonun ilk çıkış maddesini oluşturan siklen-metal-su komplekslerinin optimizasyon ve frekans hesaplamaları sonucu elde edilen enerji değerleri ise Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Siklen-Metal-H₂O (Cu⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Ti²⁺, Hg⁺, Mn²⁺) kompleksleri



Çizelge 4.2. Spin çokluğu değerleri (kcal/mol)

	1 (singlet)	3 (triplet)	5 (kuintet)	2 (dublet)	4 (kuartet)	6 (sekstet)
Ti ⁺	-420490	-420495	-420388			
Mn ²⁺				-449298	-449103	-449309
Fe ²⁺	-461544	-461567	-461574			
Co ²⁺				-475326	-475321	-475228
Ni ²⁺	-491074	-491077	-491072			
Cu ⁺	-507800	-507746	-507615			
Hg ⁺				-480374	-480271	-480091

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, spin çokluğu değerleri Cu⁺ için 1, Fe²⁺ için 5, Co²⁺ için 4, Hg⁺ için 2, Ni²⁺ ve Ti²⁺ için 3 ve Mn²⁺ için 6 olarak belirlenmiştir. Sonraki hesaplamalar da seçilen bu spin çoklukları ile gerçekleştirilmiştir.

4.1.1.2. Cu⁺-Siklen Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

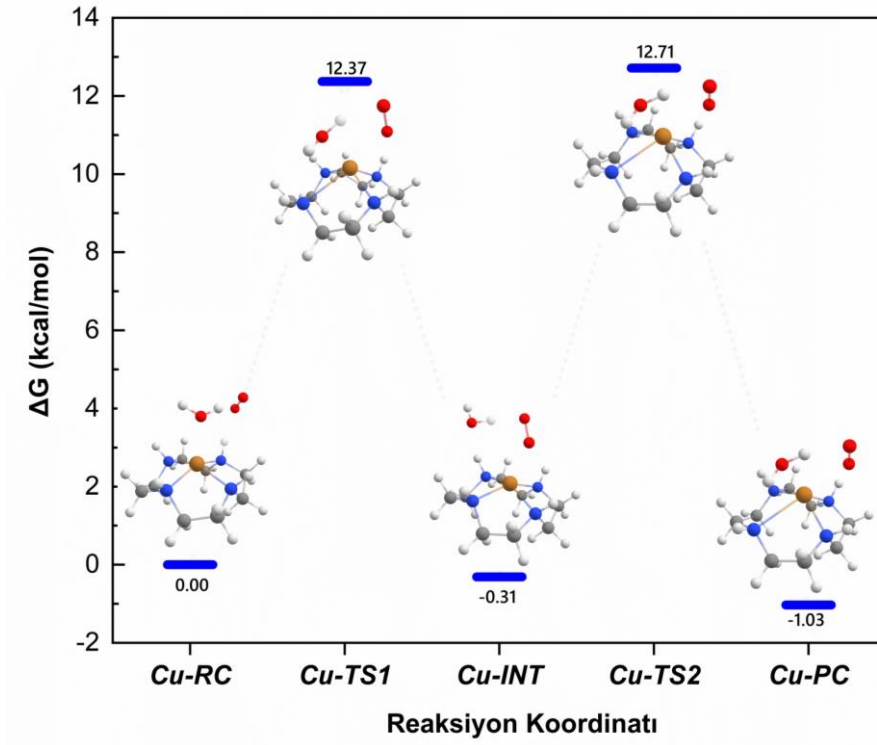
Bir önceki bölümde belirtilen mekanizma üzerinden Cu⁺-Siklen komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3. Cu⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	ΔG /Kcal.mol ⁻¹	E _{HOMO} /eV	E _{LUMO} /eV	$\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ /eV
Cu ⁺ -RC	-602120.990	-4.736	-2.994	1.742
Cu ⁺ -TS1	-602108.621	-4.332	-3.538	0.794
Cu ⁺ -INT	-602121.301	-4.185	-3.445	0.740
Cu ⁺ -TS2	-602108.278	-4.275	-3.478	0.797
Cu ⁺ -PC	-602122.021	-4.280	-3.574	0.706

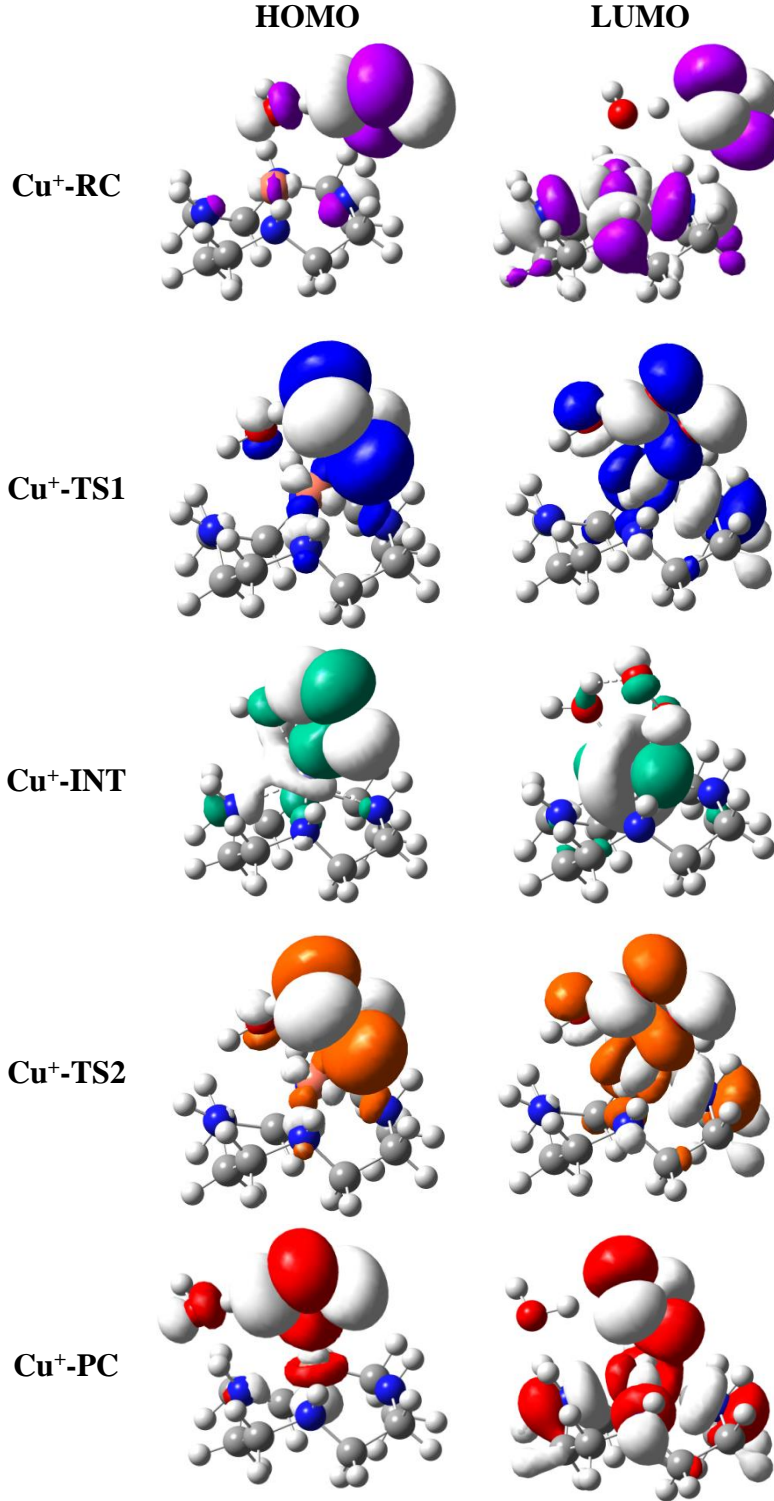
Çizelge 4.3'te yer alan bileşiklerin bant aralığı değerleri yaklaşık 1.7 ile 0.7 eV arasında yer almaktadır.

Serbest enerji değerleri üzerinden bağlı enerji grafiği çıkarılmış olup Şekil 4.3'te sunulmuştur.



Bağıl enerji grafiği incelendiğinde tepkimenin ekzotermik olduğu ve 1.03 kcal/mol kadar kararlılığa sahip olduğu görülmüştür. Ara ürünler beklenildiği gibi geçiş durumlarından daha karardır. Hız belirleyen basamak 2. basamaktır. Bu değerlere göre tepkime dengededir.

Çizelge 4.4. Cu^+ -Siklen- H_2O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



Çizelge 4.4'te komplekslerin sınır orbital görüntüleri verilmiştir. Kompleksler incelendiğinde başlangıç kompleksi RC'de HOMO orbitali su molekülü ve O₂'de, LUMO ise silken halkası ve O₂ üzerinde yer almaktadır. TS1'de O₂'nin metale yaklaşması ile sınır orbitalleri tüm yapı üzerinde yoğunlaşmıştır. Ürün incelendiğinde su molekülünün beklenildiği gibi metalden uzaklaştığı ve HOMO-LUMO orbitallerinin O₂' ve metal üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür. Tepkimede incelenen yapıların hesaplanan bağ uzunlukları Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. Cu⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağ uzunlukları (Å)

	Cu ⁺ -RC	Cu ⁺ -TS1	Cu ⁺ -INT	Cu ⁺ -TS2	Cu ⁺ -PC
H ₂ O-Cu ⁺	2.23383	2.08792	2.12323	2.07856	3.73470
O=O-Cu ⁺	3.89778	2.33755	2.20548	2.27648	2.22425
H ₂ O-NH	3.31194	3.01574	2.95263	2.93328	1.85917

RC molekülünde metal katyonuna bağlı su molekülünün tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak (2.23 Å'den 3.73 Å'e) azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaştığı, bununla birlikte başlangıçta 3.98 Å olan bağ uzunluğunun kısalarak 2.22 Å olduğu ve O₂ molekülünün metale bağlandığı görülmektedir.

4.1.1.3. Co²⁺-Siklen- H₂O Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

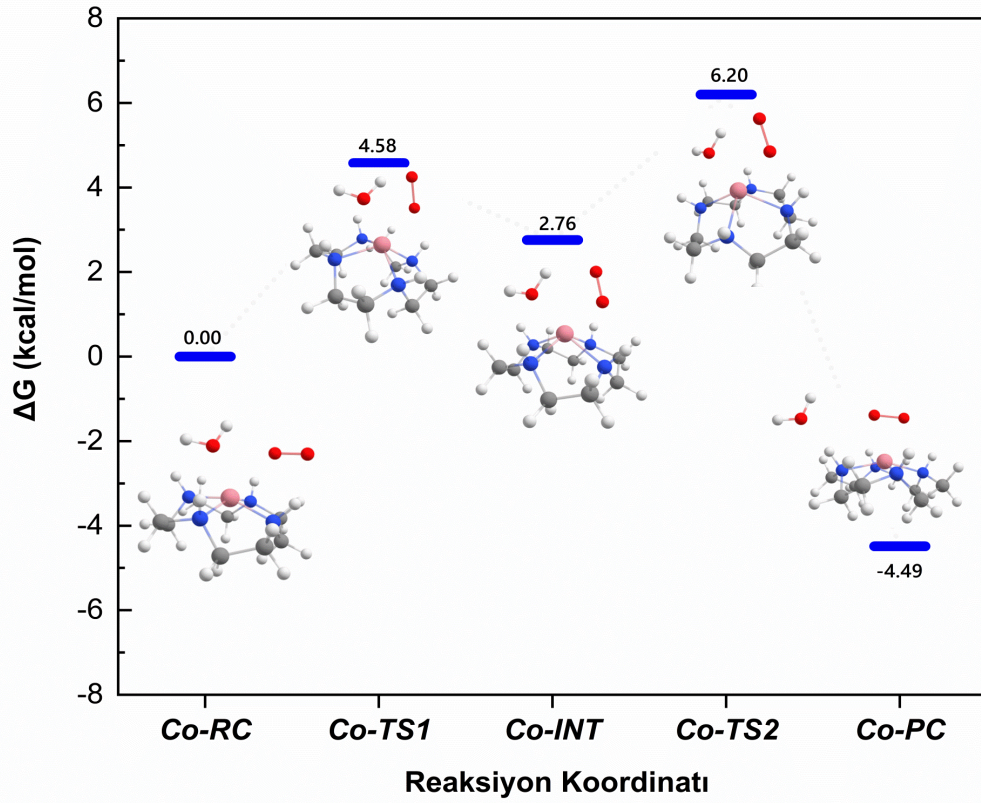
Co²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.6'da sunulmuştur.

Çizelge 4.6. Co²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	ΔG/Kcal.mol ⁻¹	E _{HOMO} /eV	E _{LUMO} /eV	ΔE _(LUMO-HOMO) /eV
Co ²⁺ -RC	-569726.218	-5.816	-3.541	2.275
Co ²⁺ -TS1	-569721.639	-5.498	-5.019	0.479
Co ²⁺ -INT	-569723.461	-5.471	-5.037	0.433
Co ²⁺ -TS2	-569720.020	-5.409	-4.978	0.431
Co ²⁺ -PC	-569730.703	-5.897	-3.738	2.159

Co²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin bant aralığı değerlerinin 2.275 ile 0.431 eV arasında yer aldığı görülmektedir.

Serbest enerji değerleri üzerinden bağıl enerji profili çıkarılmış olup Şekil 4.4'te sunulmuştur.

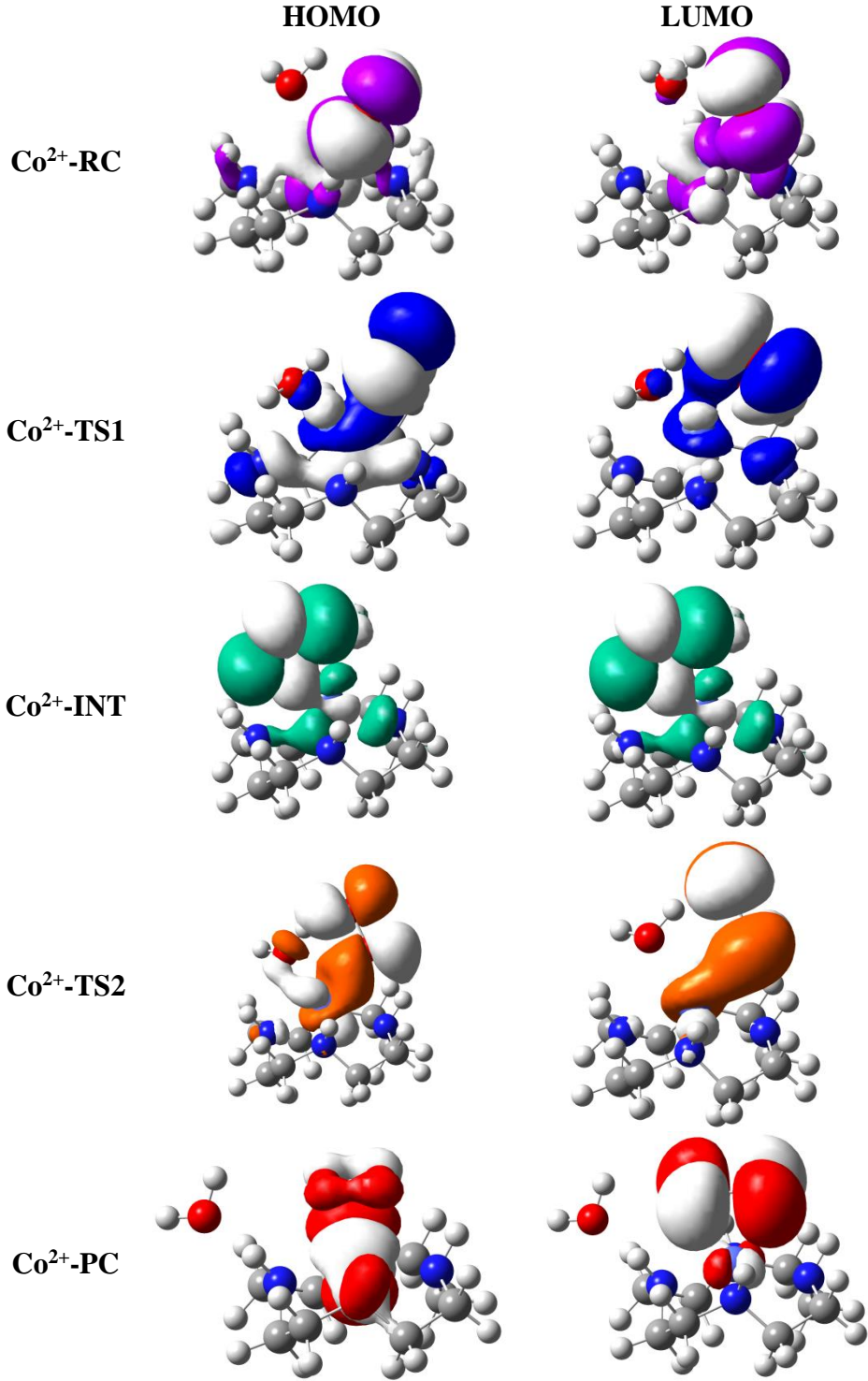


Şekil 4.4 Co^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği

Bağıl enerji grafiği incelendiğinde tepkimenin ekzotermik olduğu ve 4.49 kcal/mol kadar kararlılığa sahip olduğu görülmüştür. Ara ürünler beklenildiği gibi geçiş durumlarından daha karardır. Hız belirleyen basamak INT-TS1 geçişi üzerinden birinci basamaktır. Bu değerlere göre tepkime dengededir.

Çizelge 4.7'de komplekslerin sınır orbital görüntüleri verilmiştir. Kompleksler incelendiğinde başlangıç kompleksi RC'de elektron yoğunluğu metal ve O_2 üzerinde yer almaktadır. TS1'de metal üzerinde yer alan su molekülü açılı kazanmış ve O_2 'nin metale yaklaşması ile sınır orbitalleri daha çok metal ve O_2 üzerinde görülmektedir. Ürün incelendiğinde su molekülünün beklenildiği gibi metalden uzaklaştığı ve HOMO-LUMO orbitallerinin O_2^- ve metal üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür.

Çizelge 4.7. Co^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



Tepkimede incelenen yapıların hesaplanan bağ uzunlukları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.8. Co²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağ uzunlukları (Å°)

	Co ²⁺ -RC	Co ²⁺ -TS1	Co ²⁺ -INT	Co ²⁺ -TS2	Co ²⁺ -PC
H ₂ O-Co ²⁺	2.23227	2.15261	2.11205	2.16257	4.04396
O=O-Co ²⁺	2.49220	2.33455	2.04258	1.97878	2.18986
H ₂ O-NH	2.64321	2.32268	2.35291	2.34194	1.76201

RC molekülünde metal katyonuna bağlı su molekülünün tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaştığı, bununla birlikte O₂ molekülünün metale bağlandığı görülmektedir.

4.1.1.4. Fe²⁺-Siklen-H₂O Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

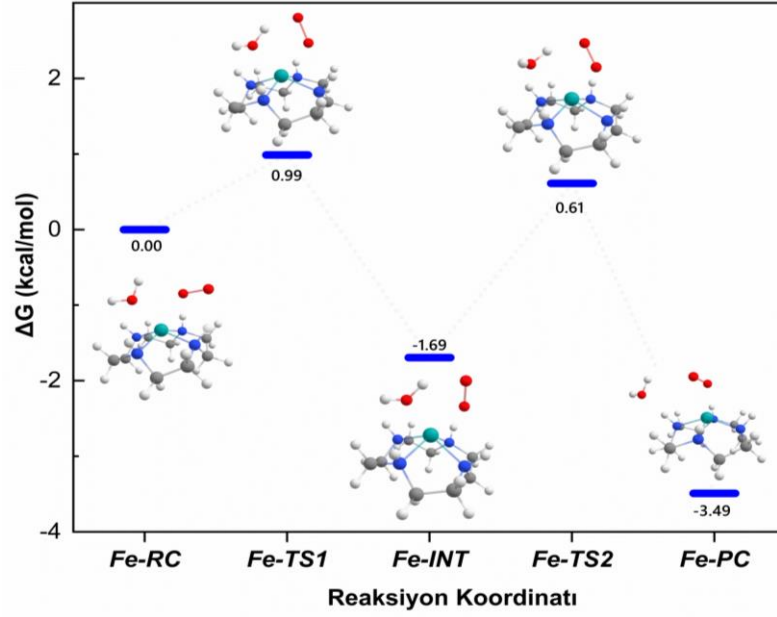
Fe²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.9’da sunulmuştur.

Çizelge 4.9. Fe²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	ΔG/Kcal.mol ⁻¹	E _{HOMO} /eV	E _{LUMO} /eV	ΔE _(LUMO-HOMO) /eV
Fe ²⁺ -RC	-555978.490	-5.289	-3.975	1.315
Fe ²⁺ -TS1	-555977.503	-5.427	-4.303	1.124
Fe ²⁺ -INT	-555980.184	-5.252	-4.357	0.895
Fe ²⁺ -TS2	-555977.879	-5.116	-4.503	0.613
Fe ²⁺ -PC	-555981.981	-5.664	-4.091	1.573

Çizelge 4.9’da görüldüğü gibi Fe²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bant aralığı değerleri 1.573 ile 0.613 eV arasında değişmektedir.

Toplam enerji değerleri üzerinden bağlı enerji grafiği çıkarılmış olup Şekil 4.5’te sunulmuştur.



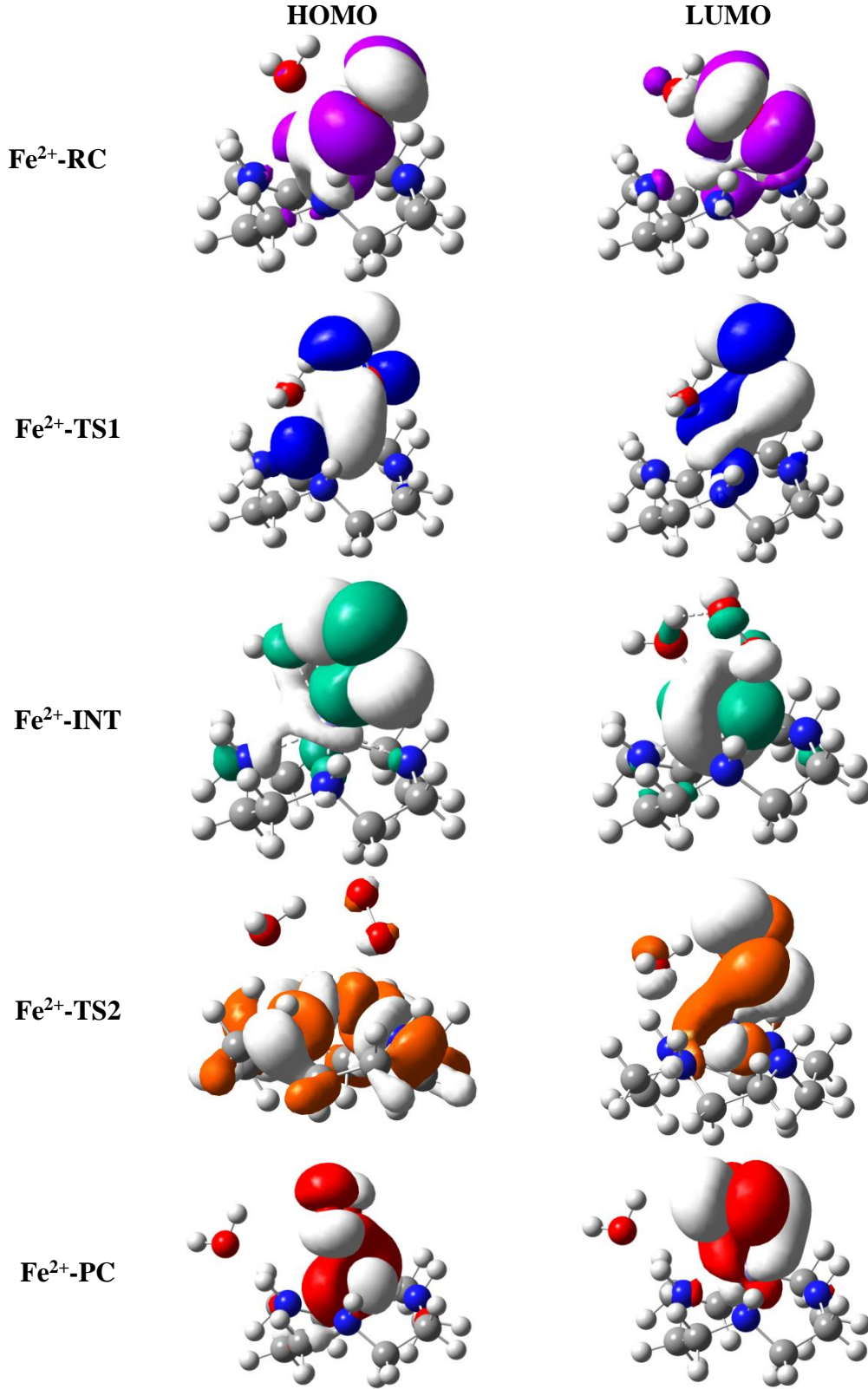
Şekil 4.5. Fe²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği

Bağıl enerji grafiğine göre tepkimenin ekzotermik olup (-3.49) hız belirleyen basamak INT-TS2 geçişi üzerinden ikinci basamaktır. Bu değerlere göre tepkime dengededir.

Çizelge 4.10'da komplekslerin optimize halleri ve sınır orbital görüntüleri verilmiştir. Kompleksler incelendiğinde başlangıç kompleksi RC'de HOMO orbitali O₂ ve metal üzerindeyken LUMO da su, metal ve O₂ üzerinde yer almaktadır.

PC kompleksinde su molekülünün metalden uzaklaşması ile sınır orbitalleri olan HOMO-LUMO orbitallerinin O₂⁻ ve metal üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür.

Çizelge 4.10. Fe^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



Tepkimede incelenen yapıların hesaplanan bağ uzunlukları Çizelge 4.11’de verilmiştir.

Çizelge 4.11. Fe²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å°

	Fe-RC	Fe-TS1	Fe-INT	Fe-TS2	Fe-PC
H ₂ O-Fe ²⁺	2.21995	2.17632	2.08890	2.64047	3.93623
O=O-Fe ²⁺	2.35103	2.20852	2.07643	2.05726	2.07167
H ₂ O-NH	2.67211	2.30688	2.60215	2.08824	1.74842

Başlangıç molekülü olan RC’de metal katyonuna bağlı su molekülünün (yaklaşık 2.22 Å°) tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaştığı (yaklaşık 1.75 Å°) görülmektedir.

4.1.1.5. Mn²⁺-Siklen-H₂O Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

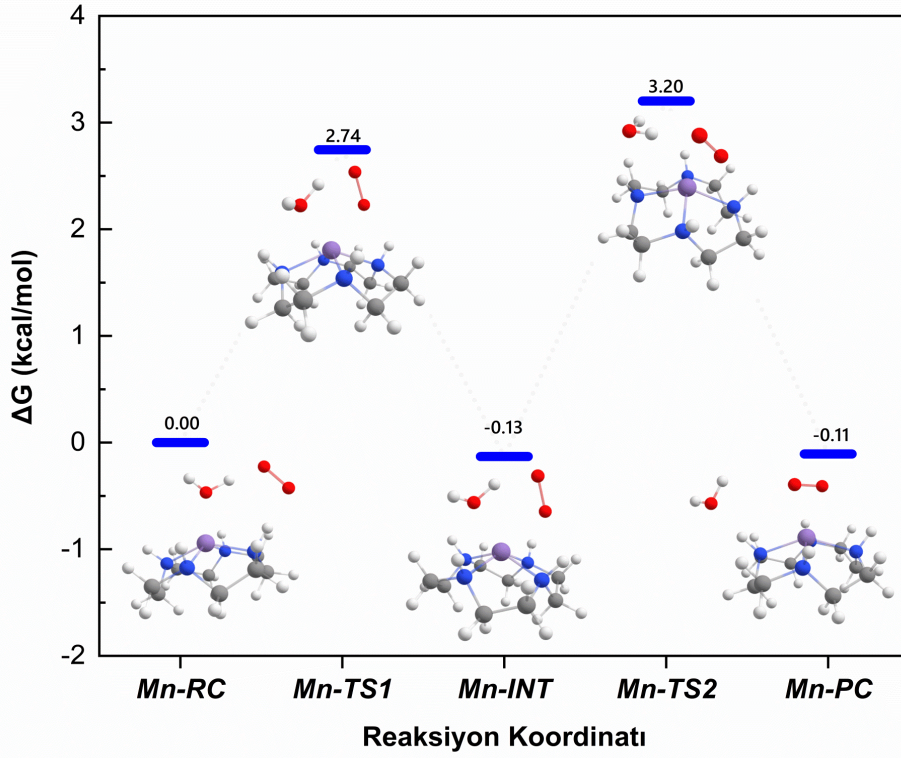
Mn²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.12’de sunulmuştur

Çizelge 4.12. Mn²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	ΔG/Kcal.mol⁻¹	E_{HOMO}/eV	E_{LUMO}/eV	ΔE_(LUMO-HOMO) /eV
Mn ²⁺ -RC	-543716.272	-5.125	-4.223	0.902
Mn ²⁺ -TS1	-543713.527	-5.191	-4.307	0.884
Mn ²⁺ -INT	-543716.402	-5.142	-4.162	0.979
Mn ²⁺ -TS2	-543713.070	-5.356	-4.136	1.220
Mn ²⁺ -PC	-543716.379	-5.272	-4.003	1.268

İncelenen komplekslerin bant aralığı değerleri 0.884 ile 1.268 eV arasında yer almaktadır.

Serbest enerji değerleri üzerinden bağıl enerji grafiği çıkarılmış olup Şekil 4.6’da sunulmuştur.

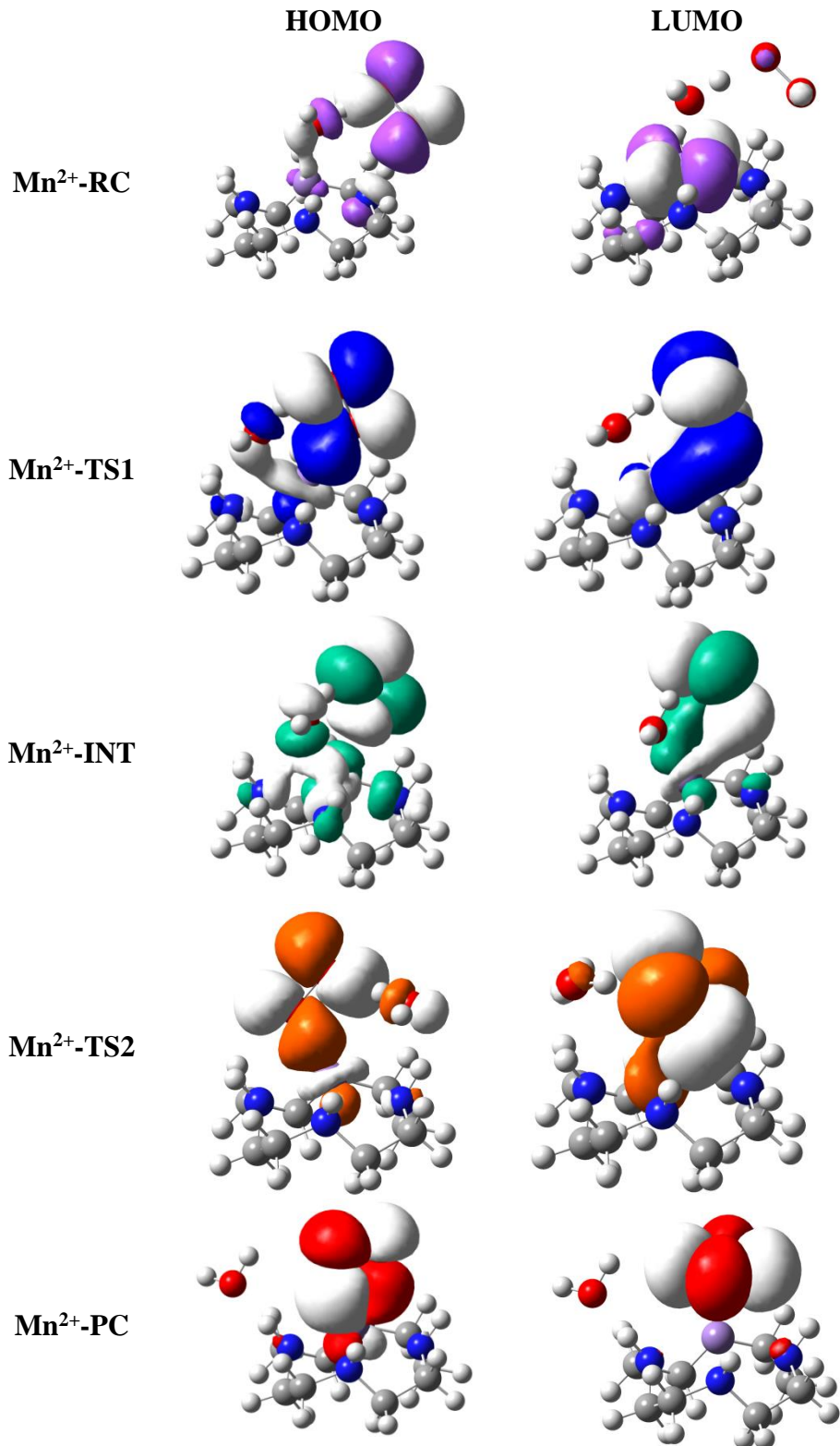


Şekil 4.6. Mn²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği

Bağıl enerji grafiği incelendiğinde tepkimenin ekzotermik olduğu ve 0,11 kcal/mol kadar kararlılığa sahip olduğu görülmüştür. Hız belirleyen basamak INT-TS2 geçişi üzerinden ikinci basamaktır. Tepkime dengededir.

Çizelge 4.13'te komplekslerin optimize halleri ve sınır orbital görüntüleri verilmiştir. Kompleksler incelendiğinde RC, TS1, IM ve TS2'de sınır orbitaller yoğunlukla metal ve O₂ üzerinde yer almaktadır. Ürün kompleksi PC incelendiğinde, su molekülünün metalden uzaklaştığı ve HOMO-LUMO orbitallerinin O₂⁻ ve metal üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür.

Çizelge 4.13. Mn^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



Tepkimede incelenen yapıların hesaplanan bağ uzunlukları Çizelge 4.14'te verilmiştir.

Çizelge 4.14. Mn²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å

	Mn ²⁺ -RC	Mn ²⁺ -TS1	Mn ²⁺ -INT	Mn ²⁺ -TS2	Mn ²⁺ -PC
H ₂ O-Mn ²⁺	2.06103	2.26169	2.18125	3.10268	3.93327
O=O-Mn ²⁺	3.92908	2.31430	2.33285	2.15481	2.19821
H ₂ O-NH	3.29647	2.30274	2.60048	1.96126	1.75528

RC molekülünde metal katyonuna bağlı su molekülünün tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaşmıştır. En son basamakta O₂ molekülü metale bağlanmıştır.

4.1.1.6. Ni²⁺-Siklen-H₂O Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

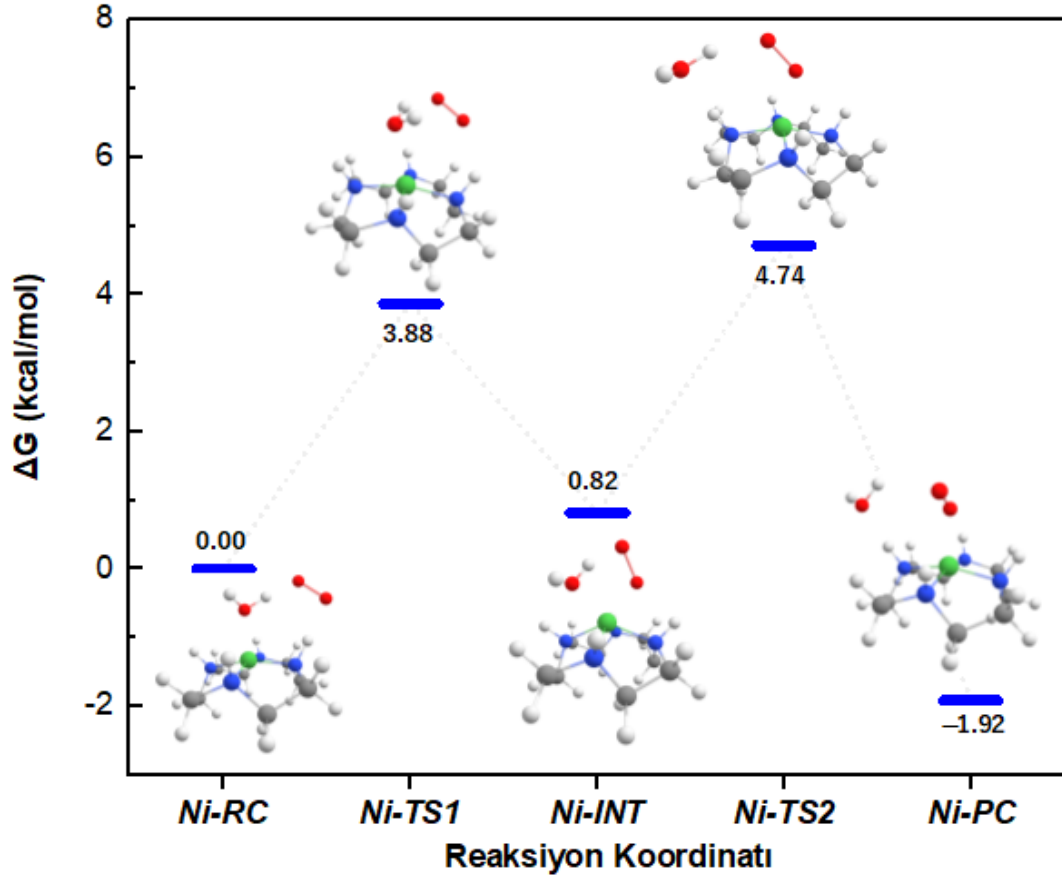
Ni⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.15'te sunulmuştur.

Çizelge 4.15. Ni²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	ΔG/Kcal.mol ⁻¹	E _{HOMO} /eV	E _{LUMO} /eV	ΔE _(LUMO-HOMO) /eV
Ni ²⁺ -RC	-585471.386	-8.107	-4.395	3.713
Ni ²⁺ -TS1	-585467.501	-5.673	-3.374	2.299
Ni ²⁺ -INT	-585470.562	-5.812	-3.978	1.834
Ni ²⁺ -TS2	-585466.647	-5.806	-3.933	1.873
Ni ²⁺ -PC	-585473.308	-5.732	-3.853	1.879

İncelenen Ni²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin bant aralığı değerleri 1.834 ile 3.713 eV arasında hesaplanmıştır.

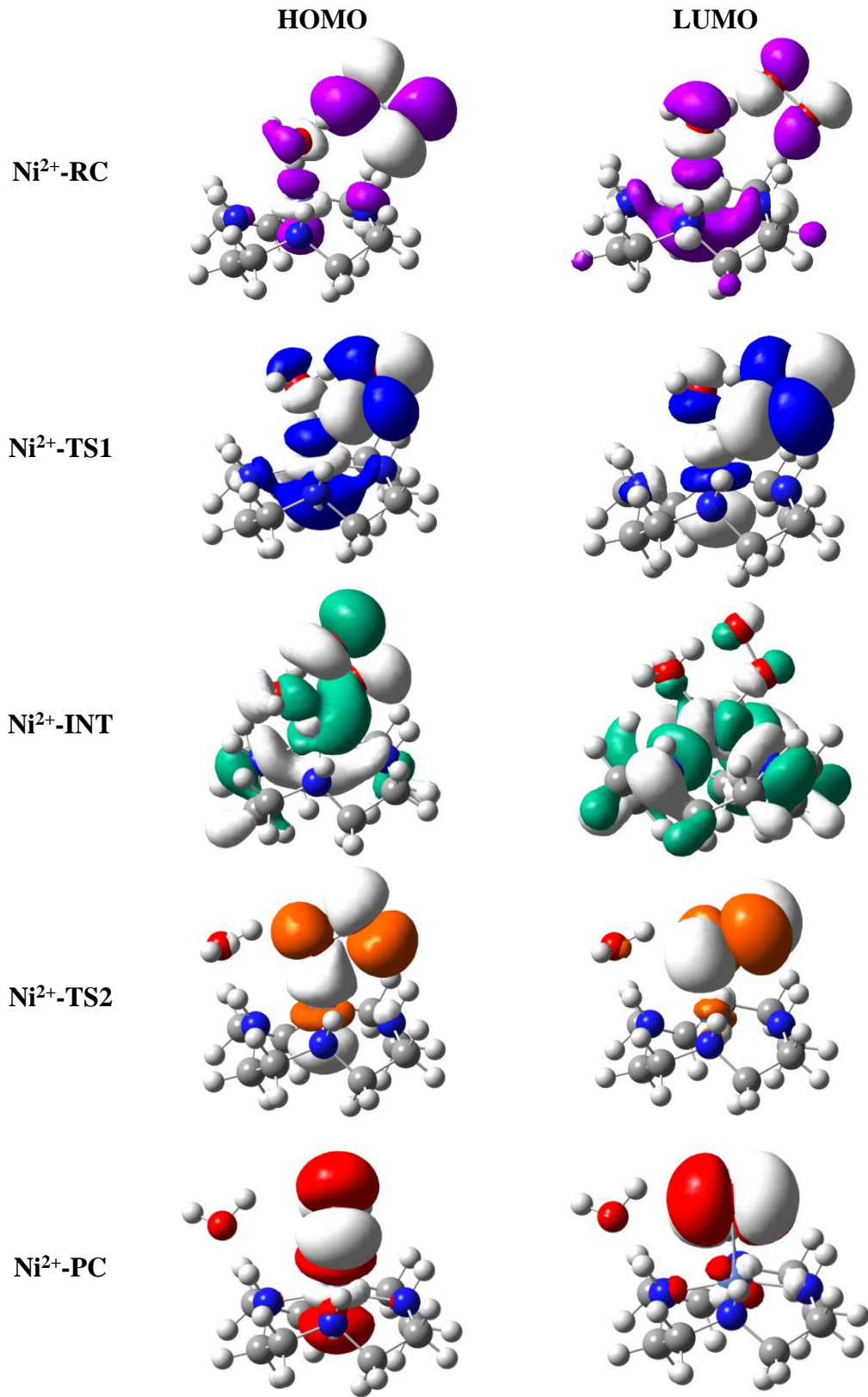
Serbest enerji değerleri üzerinden bağlı enerji grafiği çıkarılmış olup Şekil 4.7'de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Ni^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği

Bağıl enerji grafiği incelendiğinde tepkimenin 1.92 kcal/mol kadar kararlığa sahip olduğu görülmüştür. Hız belirleyen basamak INT-TS2 geçişi üzerinden ikinci basamaktır.

Çizelge 4.16. Ni^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



Tepkimede incelenen yapıların hesaplanan bağ uzunlukları Çizelge 4.17’de verilmiştir.

Çizelge 4.17. Ni²⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å°

	Ni ²⁺ -RC	Ni ²⁺ -TS1	Ni ²⁺ -INT	Ni ²⁺ -TS2	Ni ²⁺ -PC
H ₂ O-Ni ²⁺	2.02372	2.31564	1.82990	3.68429	3.82074
O=O-Ni ²⁺	3.86353	3.39054	1.91677	2.04756	2.89189
H ₂ O-NH	2.98914	2.56986	2.09738	1.79427	1.75147

Diğer komplekslerde olduğu gibi, RC molekülünde metal katyonuna bağlı su molekülünün tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaştığı bununla birlikte O₂ molekülünün metale bağlandığı görülmektedir.

4.1.1.7. Ti²⁺-Siklen-H₂O Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

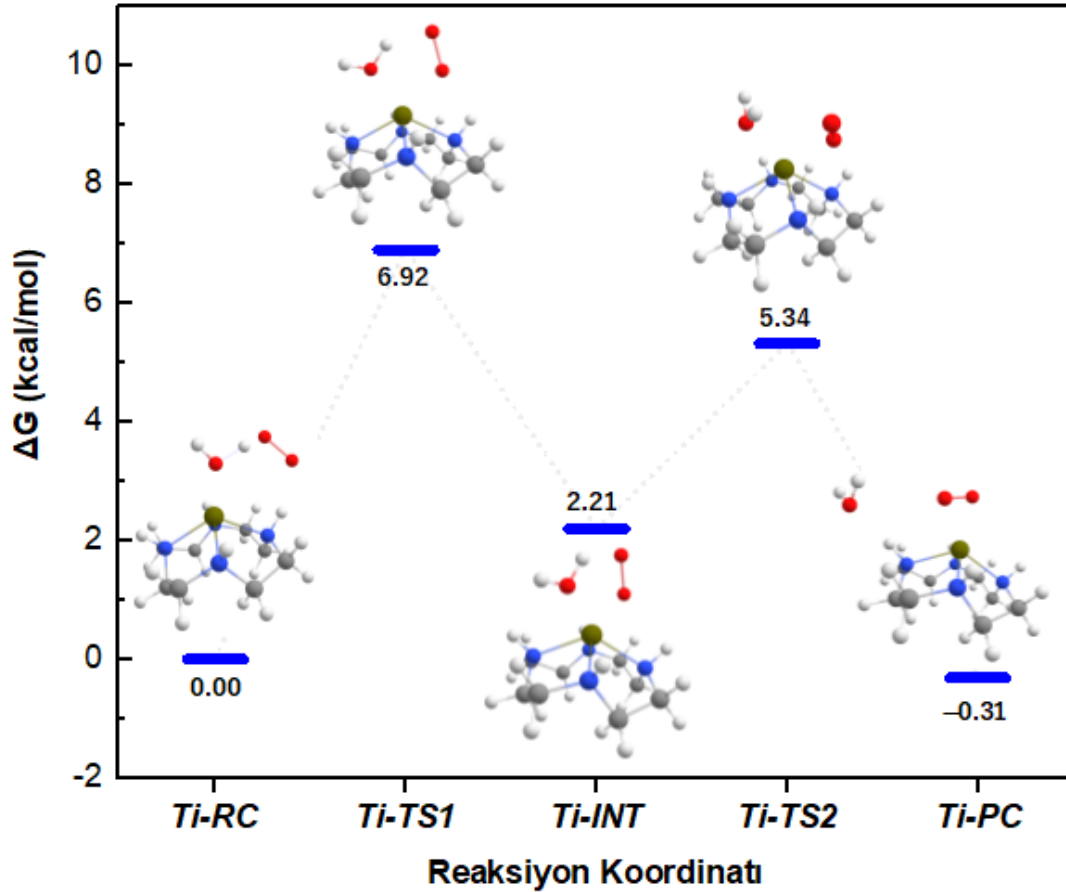
Ti²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.18’de sunulmuştur.

Çizelge 4.18. Ti²⁺-Siklen Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	ΔG /Kcal.mol ⁻¹	E _{HOMO} /eV	E _{LUMO} /eV	ΔE _(LUMO-HOMO) /eV
Ti ²⁺ -RC	-514880.757	-3.729	-1.828	1.901
Ti ²⁺ -TS1	-514873.836	-3.746	-2.681	1.065
Ti ²⁺ -INT	-514878.551	-3.761	-2.569	1.192
Ti ²⁺ -TS2	-514875.420	-3.629	-2.278	1.351
Ti ²⁺ -PC	-514881.070	-3.753	-2.546	1.206

Ti²⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin bant aralığı değerleri 1.065 ile 1.901 eV arasında yer aldığı belirlenmiştir.

Serbest enerji değerleri üzerinden bağıl enerji grafiği çıkarılmış olup Şekil 4.8’de sunulmuştur.



Şekil 4.8. Ti^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin bağıl enerji grafiği

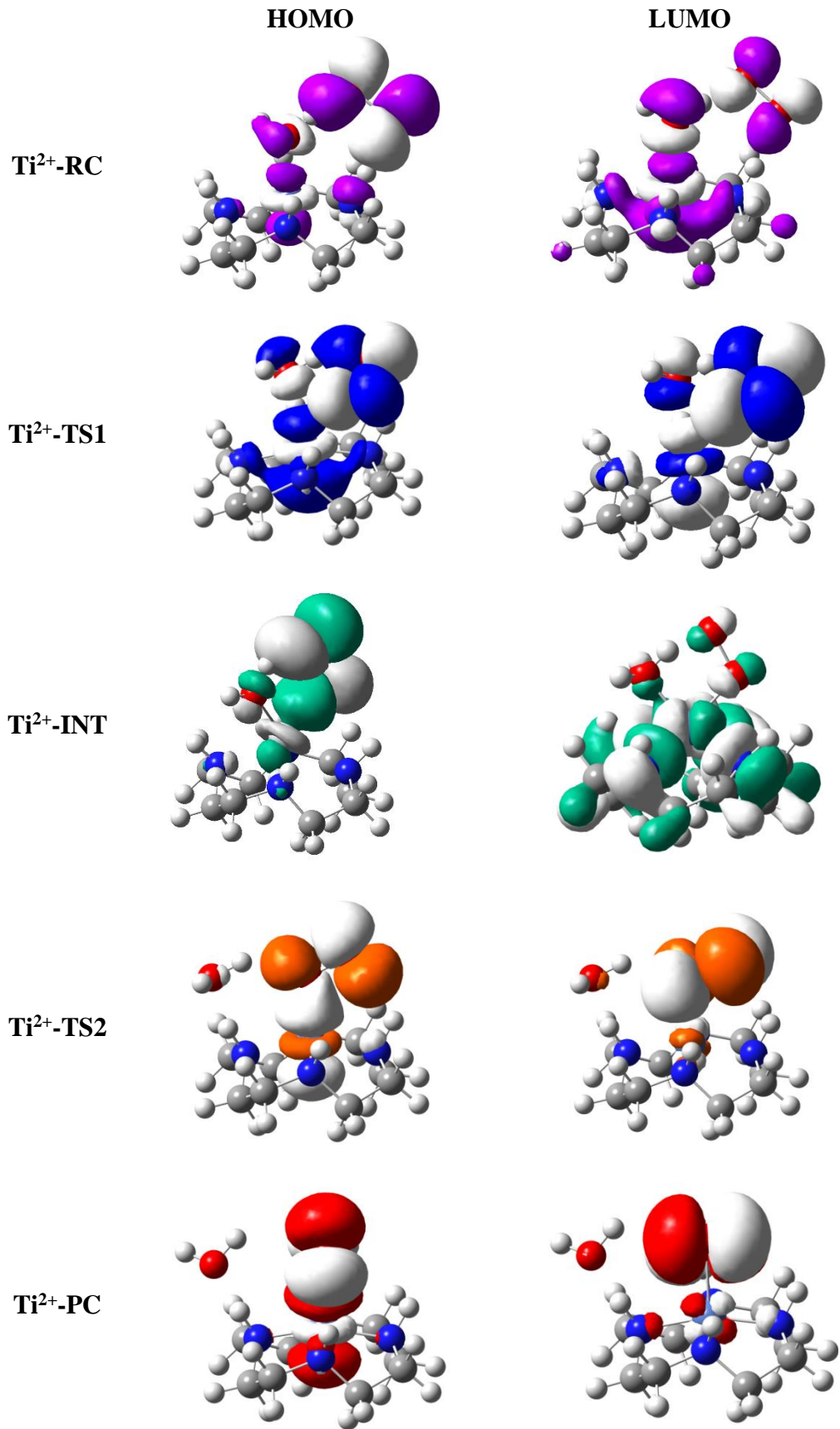
Bağıl enerji grafiği incelendiğinde tepkimenin ekzotermik olduğu ve 0,31 kcal/mol kadar kararlılığa sahip olduğu görülmüştür. Hız belirleyen basamak IM-TS2 geçişi üzerinden birinci basamaktır.

Çizelge 4.19. Ti^{2+} -Siklen- H_2O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å

	Ti^{2+} -RC	Ti^{2+} -TS1	Ti^{2+} -INT	Ti^{2+} -TS2	Ti^{2+} -PC
H_2O-Ti^{2+}	2.02548	2.38742	1.82990	3.70814	3.86745
$O=O-Ti^{2+}$	3.89845	3.41564	1.95072	2.06865	2.90256
H_2O-NH	2.98002	2.86568	2.09940	1.80356	1.75603

Çizelge 4.19 incelendiğinde metal katyonuna bağlı su molekülünün tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaştığı (yaklaşık 1.75 Å) bununla birlikte O_2 molekülünün metale bağlandığı görülmektedir. Çizelge 4.20'de komplekslerin optimize halleri ve sınır orbital görüntüleri verilmiştir.

Çizelge 4.20. Ti^{2+} -Siklen Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



4.1.1.8. Hg⁺-Siklen-H₂O Kompleksi Üzerinden ROT Oluşum Mekanizması

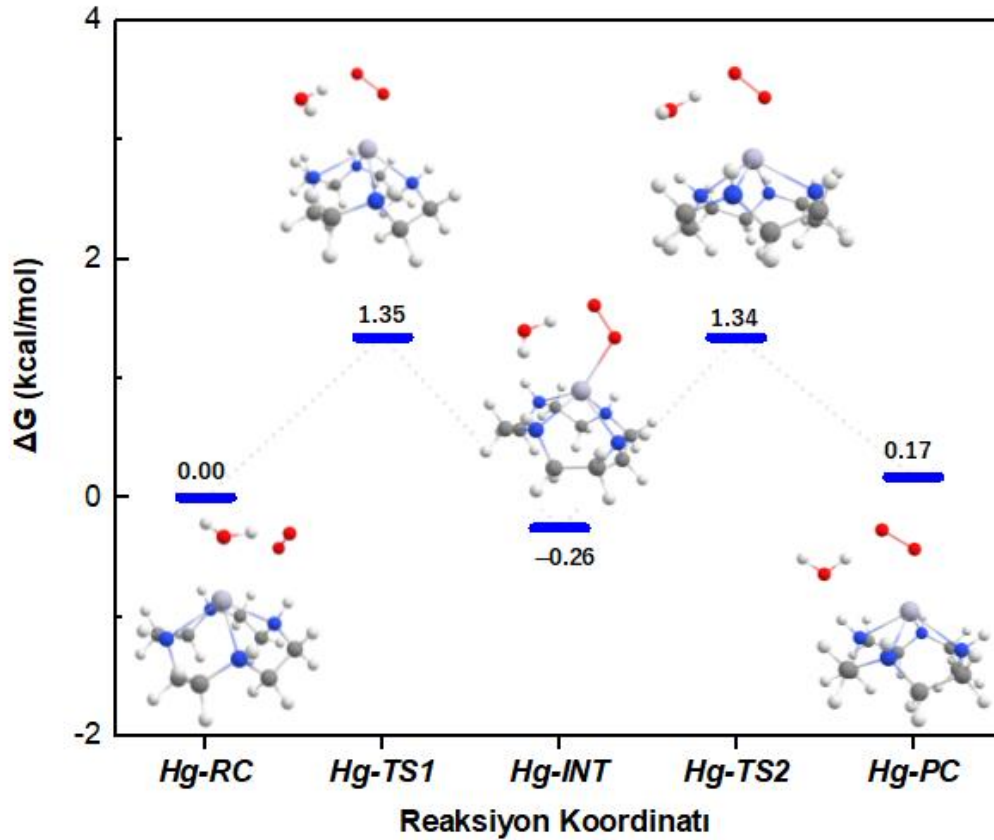
Hg⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin su fazında optimizasyon ve frekans hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen enerji değerleri Çizelge 4.21’de sunulmuştur.

Çizelge 4.21. Hg⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin toplam enerji ve HOMO-LUMO enerjileri

Bileşik	$\Delta G/\text{Kcal.mol}^{-1}$	$E_{\text{HOMO}}/\text{eV}$	$E_{\text{LUMO}}/\text{eV}$	$\Delta E_{(\text{LUMO-HOMO})}/\text{eV}$
Hg ⁺ -RC	-574610.437	-4.774	-0.054	4.721
Hg ⁺ -TS1	-574609.083	-5.208	-0.061	5.147
Hg ⁺ -INT	-574610.695	-5.204	-0.057	5.146
Hg ⁺ -TS2	-574609.086	-5.195	-0.057	5.138
Hg ⁺ -PC	-574610.264	-5.136	-0.057	5.079

İncelenen Hg⁺-Siklen-H₂O komplekslerinin bant aralığı değerleri 4.721 ile 5.146 eV arasında bulunmuştur.

Serbest enerji değerleri üzerinden bağlı enerji grafiği çıkarılmış olup Şekil 4.9’da sunulmuştur.



Şekil 4.9. Hg⁺-Siklen-H₂O Komplekslerinin bağlı enerji grafiği

Bağıl enerji grafiği incelendiğinde diğer metallere farklı olarak Hg^+ komplekslerine ait tepkimenin endotermik olduğu ve 0,17 kcal/mol kadar kararlılığa sahip olduğu görülmüştür. Hız belirleyen basamak INT-TS2 geçişi üzerinden ikinci basamaktır.

Tepkimede incelenen yapıların hesaplanan bağ uzunlukları Çizelge 4.22’de verilmiştir.

Çizelge 4.22. Hg^+ -Siklen- H_2O Komplekslerinin bağ uzunlukları Å

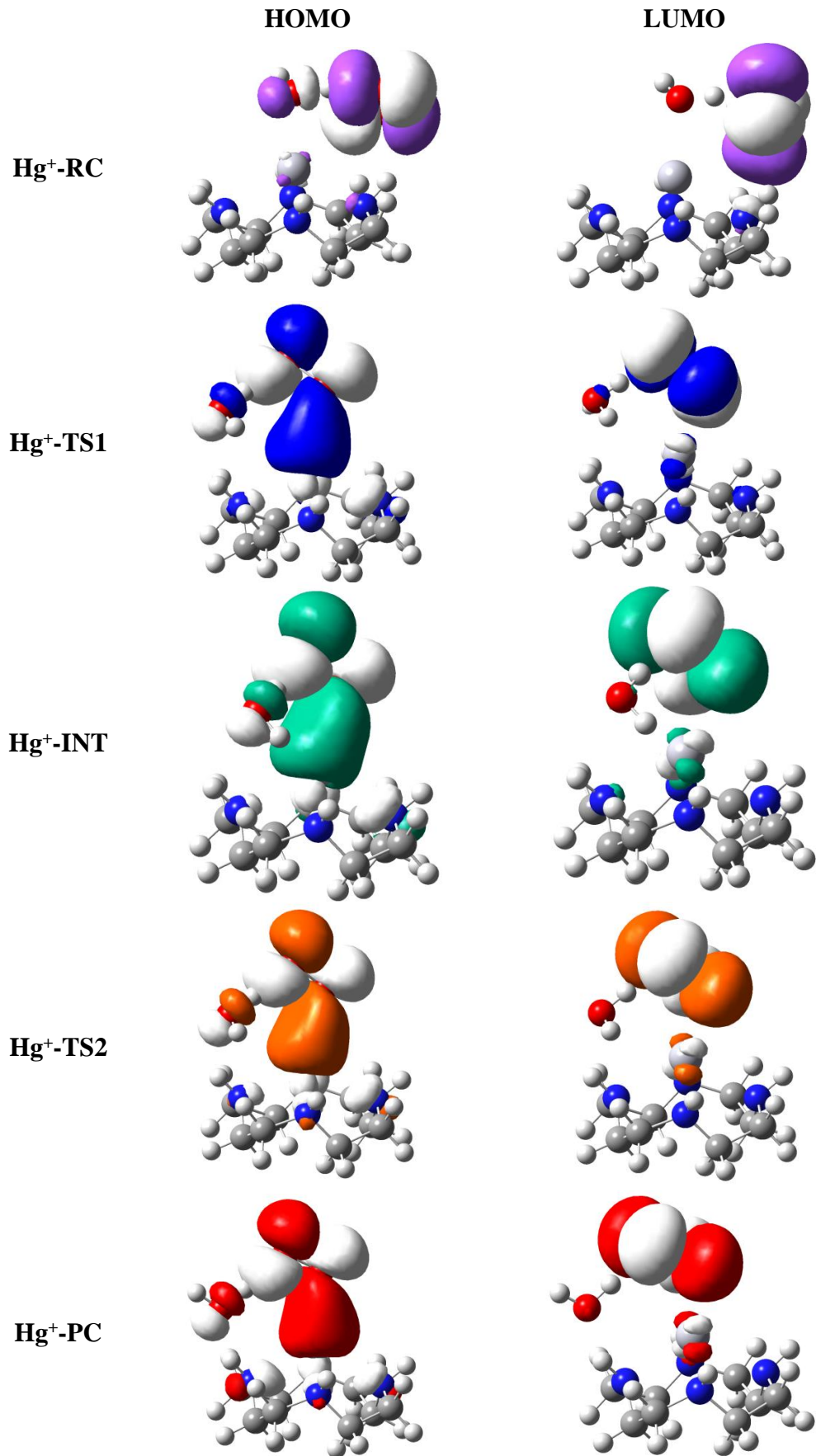
	Hg^+ -RC	Hg^+ -TS1	Hg^+ -INT	Hg^+ -TS2	Hg^+ -PC
H_2O-Hg^+	2.36150	3.15283	3.08074	3.29341	3.50991
$O=O-Hg^+$	3.37525	2.34071	2.35805	2.34785	2.35222
H_2O-NH	4.22609	2.33359	3.04973	2.49099	1.92986

Diğer komplekslerde olduğu gibi, RC molekülünde metal katyonuna bağlı su molekülünün tepkime içinde metal üzerinden uzaklaşarak azot üzerinde yer alan hidrojen atomuna yaklaştığı bununla birlikte O_2 molekülünün metale bağlandığı görülmektedir.

Çizelge 4.24’de komplekslerin optimize halleri ve sınır orbital görüntüleri verilmiştir. Kompleksler incelendiğinde RC, TS1, INT ve TS2’de sınır orbitaller yoğunlukla su, metal ve O_2 üzerinde yer almaktadır. Ürün kompleksi PC incelendiğinde diğer metallere oluşturulan komplekslerden farklı olarak, metalden uzaklaştığı halde elektron yoğunluğunun bir kısmının su molekül üzerinde olduğu görülmektedir. LUMO ise O_2^- ve metal üzerinde yer almaktadır

Elde edilen hesaplama sonuçlarına göre incelenen metal siklen kompleksleri arasında reaktif oksijen türü oluşumu için en düşük enerjili tepkimenin Fe^{2+} metali ile gerçekleştiği görülmüştür. Bu anlamda tezin ikinci basamağını oluşturan hipotetik oksidatif deboronasyon mekanizması Fe^{2+} -siklen kompleksleri üzerinden gerçekleştirilmiştir.

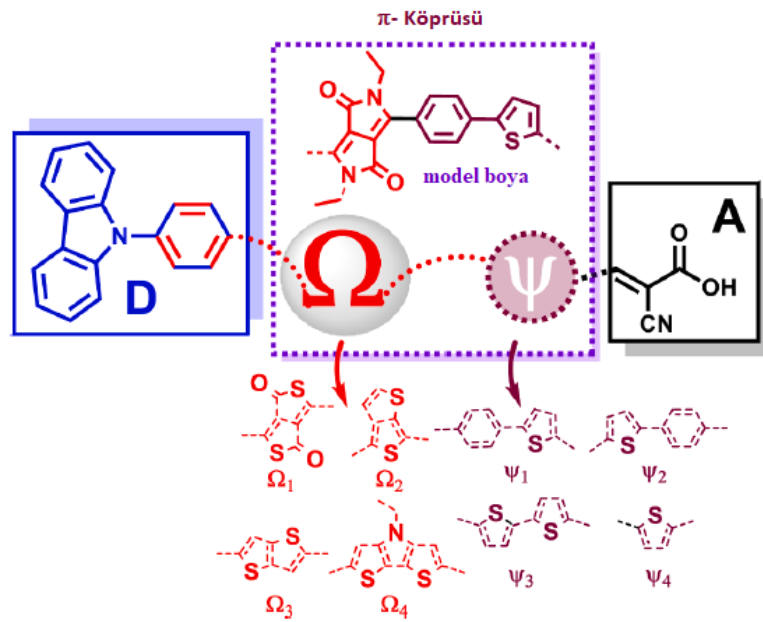
Çizelge 4.23. Hg^+ -Siklen Komplekslerinin HOMO-LUMO moleküler orbitalleri



4.1.2. Kromofor Grup Seçimi

Seçilen metaller içinde en olası reaksiyon Fe^{2+} üzerinden gerçekleştiği belirlendikten sonra diğer aşamada oksidatif deboronasyon tepkimesinin optik incelenmesi için benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol bileşiklerinin yanı sıra kromofor grup olarak da Donör- π -akseptör (D- π -A) yapıları seçilmiştir. Bu amaçla, yeni tasarlanmış on altı foto hassaslaştırıcı tasarlanarak moleküler yapıları ile fotoelektrik özellikleri arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. Dhar ve arkadaşları tarafından çeşitli π -bağlayıcı alt birimleri kullanarak, geleneksel trifenilamin tabanlı D- π -A yapısına kıyasla 9-fenilkarbazol donör ünitesinin verimliliğini kanıtladıkları bileşik, model boya olarak temel alınmıştır [206].

Bu amaçla, tasarlanan moleküller tiyenyotiyofen-2,5-dion (Ω_1), tiyeno[3,4-b]tiyofen (Ω_2), tiyeno[2,3-b]tiyofen (Ω_3) veya ditiyeno[3,2-b:2',3'-d]pirol (Ω_4) olmak üzere temel olarak dört bölüme ayrılarak 2-feniltiyofen (Ψ_1 -2; bağlanma sıralarına göre farklılaştırıldı), 2,2'-bitiyofen (Ψ_3) veya tiyofen (Ψ_4) fragmanları bağlanmıştır. (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. İncelenen D- π (Ω - Ψ)-A foto hassaslaştırıcıların kimyasal yapıları

Son çalışmalara göre, zamana bağımlı yoğunluk fonksiyonel teorisi (TD-DFT) dikey uyarılma enerjilerini değerlendirmek ve deneysel optik spektrumlarla karşılaştırmak için iyi bir yöntem olarak görülmektedir. Bu bilgilere dayanarak geometri optimizasyon çalışmalarının akabinde TD-DFT yöntemi ile model boyanın (referans bileşiği olarak;

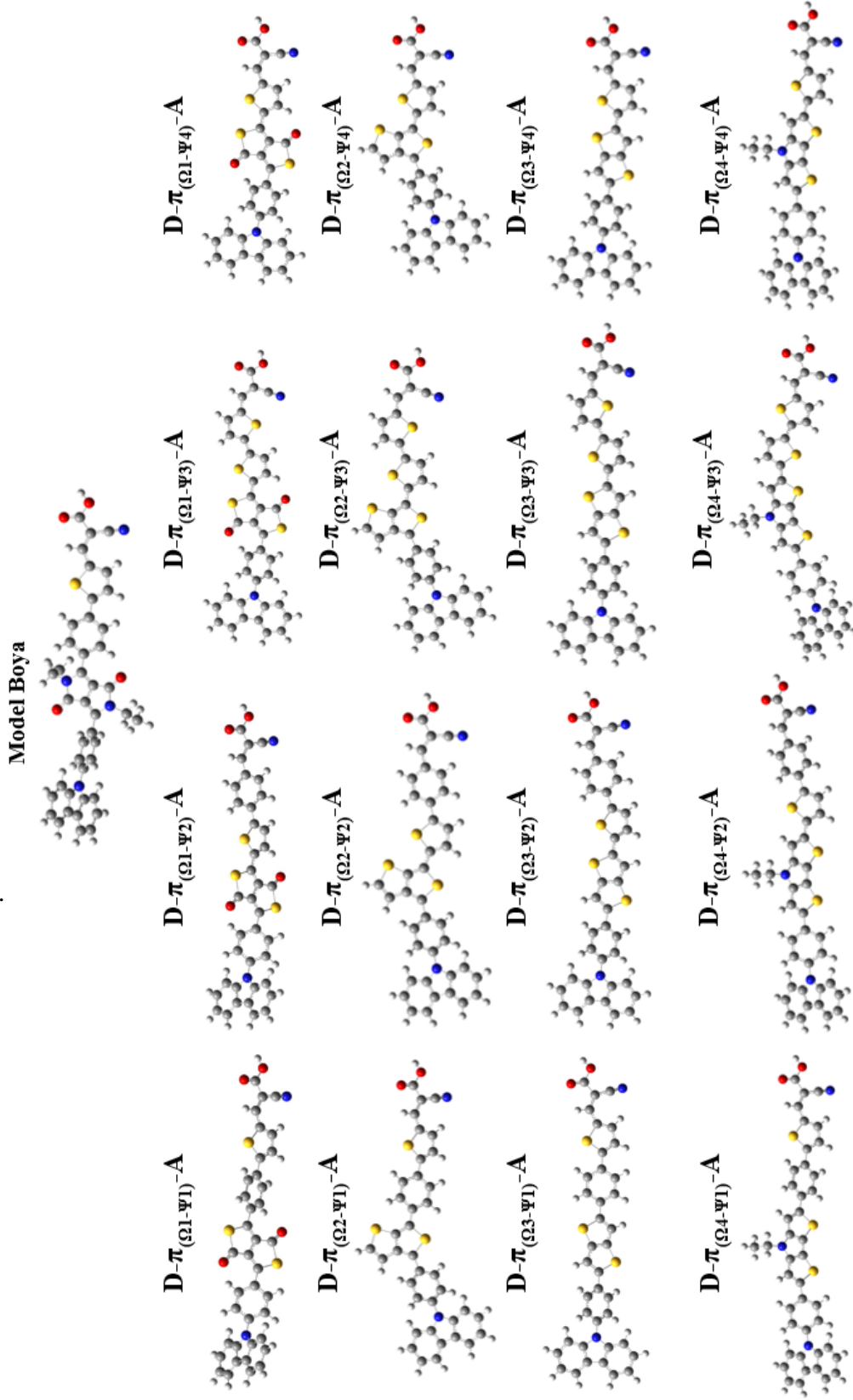
deneysel absorpsiyon dalga boyu ile karşılaştırmak için) ilk altı dikey uyarlamasını hesaplamak adına CAM-B3LYP, Bp86, LC-wPBE, M062X ve PBE yöntemleri ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılmıştır. Hesaplanan maksimum absorpsiyon dalga boyları çizelge 4.24'te sunulmaktadır.

Çizelge 4.24 Model boyanın TD-DFT değerleri (nm)

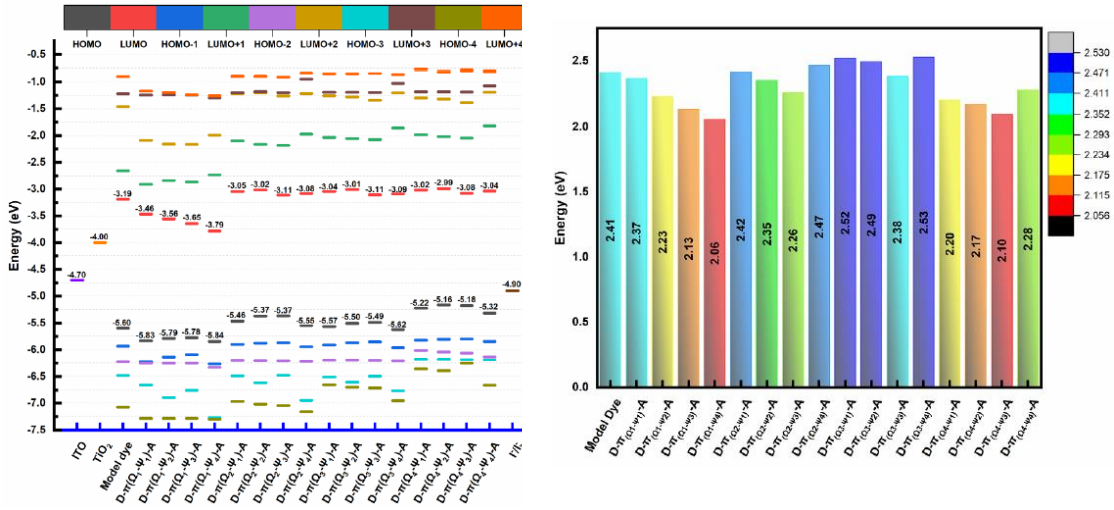
Hesaplama Yöntemi	Hesapsal λ_{maks} (nm)	λ_{maks} (nm) (Hesapsal-Deneysel)
B3LYP	596	+141
CAM-B3LYP	459	+4
Bp86	560	+105
LC-wPBE	383	-72
M062X	448	-4
PBE	636	181

Çizelge 4.24'te görüldüğü gibi, model boyanın deneysel λ_{maks} değeri (455 nm) ile en uyumlu olan yöntemin CAM-B3LYP olduğu görülmüştür. Bundan sonra incelenen tüm yapıların optimizasyon çalışmaları için B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi kullanılmıştır. Çözücü modeli olarak IEFPCM seçilerek ve gerekli hesaplamalar etanol ($\epsilon=24.55$) ortamında yapılmıştır. Optimize yapılar Şekil 4.11'de sunulmaktadır. Gerçekleştirilen optimizasyon hesaplamaları sonucunda en yüksek dolu moleküler orbital (ϵ_{HOMO}), en düşük boş moleküler orbital (ϵ_{LUMO}) enerjileri ve buna bağlı bant aralığı (ϵ_{gap}) değerleri elde edilmiştir.

İncelenen moleküllerin reaktivitelerini ve etkileşim mekanizmalarını açıklamak için, sınır moleküler orbital (FMO) olan, HOMO ve LUMO değerleri belirlenerek D- $\pi(\Omega-\Psi)$ -A sistemleri için HOMO-4'ten LUMO+4'e kadar olan yörüngelerinin enerji seviyeleri ile indiyum ince oksit (ITO), titanyum dioksit (TiO_2) ve I/I_3^- iyon çiftlerinin redoks potansiyelleri ile şekil 4.12'de sunulmaktadır.



Şekil 4.11 Optimize edilmiş $D-\pi(\Omega-\Psi)-A$ yapıları



Şekil 4.12. İncelenen D- $\pi(\Omega-\Psi)$ -A yapılarının sınır orbital değerleri (eV)

Hesaplama sonuçlarına göre ilk seride belirlenen moleküllerin elektron dağılımının model boyaya (2.41 eV) ve diğer incelenen alt gruplara göre daha elverişli olduğu görülmüştür. Bu kapsamında, D- $\pi(\Omega1-\Psi4)$ -A'nın en dar bant aralığı değerine (2.06 eV) sahiptir. D- $\pi(\Omega1-\Psi n)$ -A sisteminde bant aralığı değerlerinin azalan sırası ile : $\psi1(2.37$ eV) > $\psi2(2.23$ eV) > $\psi3(2.13$ eV) > $\psi4(2.06$ eV); D- $\pi(\Omega2-\Psi n)$ -A sistemi için $\psi4(2.47$ eV) > $\psi1(2.42$ eV) > $\psi2(2.35$ eV) > $\psi3(2.26$ eV); D- $\pi(\Omega3-\Psi n)$ -A sistemi için $\psi4(2.53$ eV) > $\psi1(2.52$ eV) > $\psi2(2.49$ eV) > $\psi3(2.38$ eV); D- $\pi(\Omega4-\Psi n)$ -A sistemi için $\psi4(2.28$ eV) > $\psi1(2.20$ eV) > $\psi2(2.17$ eV) > $\psi3(2.10$ eV) olarak hesaplanmıştır.

Elde edilen bulgular $\psi3(2,2'$ -bitiyofen) içeren boyar moleküllerin $\Omega1, \Omega2, \Omega3$ ve $\Omega4$ fragmanlarından en küçük bant aralığı değerlerine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ideal bir DSSC cihazından beklenildiği gibi, incelenen moleküllerin hesaplanan LUMO enerji seviyelerinin TiO_2 'nin iletim bandının üzerinde olduğu (Vakum içinde 4.04 eV) ve karşılık gelen HOMO enerji seviyelerinin I^-/I_3^- iyon çiftinin redoks potansiyelinden daha düşük olduğu (Vakum içinde 4.85 eV) bulunmuştur.

Bununla birlikte, TD-CAM-B3LYP hesaplamaları daha sonra ışık toplama verimini (LHE), maksimum absorpsiyon dalga boyunu (λ_{maks}), osilatör kuvvetini (f), uyarılmış durum ömrünü (τ), uyarılmış boyayı oksidasyon potansiyelini (ϵ_{dye}), elektron enjeksiyonunun sürücü kuvvetini (ΔG_{inject}), yeniden düzenlenme enerjisini (ΔG_{regen}) ve açık devre fotovoltajını (VOC) aydınlatmak için kullanılmıştır.

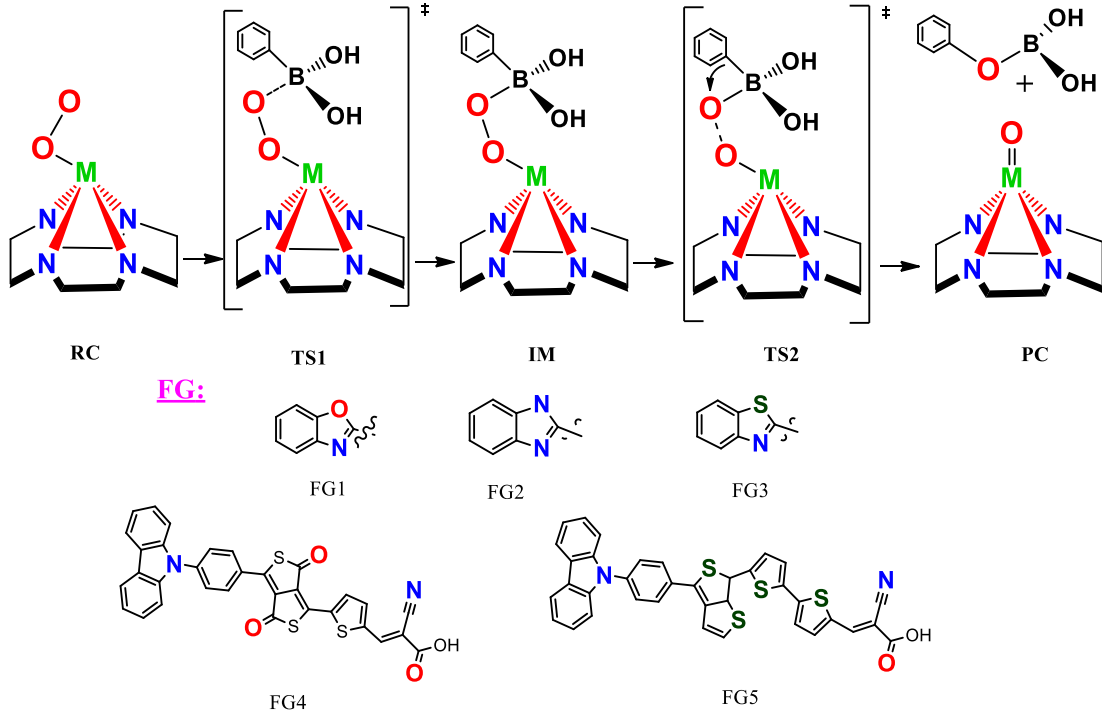
Çizelge 4.25 Hesaplanan λ_{\max} , ΔG_{inject} , ΔG_{regen} , VOC, LHE, f , τ , E_{dye} , ΔG_{inject} , ΔG_{regen} değerleri

Bileşik	λ_{\max}	f	LHE	$\varepsilon_{\text{dye}}^*$	ΔG^{inject}	ΔG^{regen}	τ	Voc
Model boya	459	1.34	0.9545	2.989	-1.142	0.749	2.354	0.851
D-$\pi(\Omega_1-\Psi_1)$-A	457	1.71	0.9807	3.121	-0.919	0.981	1.830	0.575
D-$\pi(\Omega_1-\Psi_2)$-A	497	1.84	0.9855	3.295	-0.745	0.938	2.019	0.482
D-$\pi(\Omega_1-\Psi_3)$-A	526	1.90	0.9875	3.416	-0.624	0.925	2.178	0.395
D-$\pi(\Omega_1-\Psi_4)$-A	503	1.40	0.9601	3.377	-0.663	0.993	2.709	0.255
D-$\pi(\Omega_2-\Psi_1)$-A	438	2.02	0.9904	2.635	-1.405	0.613	1.429	0.993
D-$\pi(\Omega_2-\Psi_2)$-A	467	1.97	0.9894	2.713	-1.327	0.517	1.656	1.024
D-$\pi(\Omega_2-\Psi_3)$-A	510	1.85	0.9860	2.934	-1.106	0.516	2.104	0.930
D-$\pi(\Omega_2-\Psi_4)$-A	480	1.54	0.9960	2.606	-1.434	0.700	1.110	0.956
D-$\pi(\Omega_3-\Psi_1)$-A	421	2.40	0.9955	2.697	-1.343	0.717	1.193	0.996
D-$\pi(\Omega_3-\Psi_2)$-A	432	2.35	0.9917	2.901	-1.139	0.653	1.637	1.030
D-$\pi(\Omega_3-\Psi_3)$-A	477	2.08	0.9917	2.888	-1.152	0.640	1.637	0.932
D-$\pi(\Omega_3-\Psi_4)$-A	452	1.94	0.9886	2.876	-1.164	0.771	1.574	0.948
D-$\pi(\Omega_4-\Psi_1)$-A	457	2.59	0.9974	2.508	-1.532	0.370	1.211	1.020
D-$\pi(\Omega_4-\Psi_2)$-A	479	2.45	0.9964	2.573	-1.467	0.312	1.406	1.047
D-$\pi(\Omega_4-\Psi_3)$-A	512	2.24	0.9943	2.754	-1.286	0.326	1.753	0.963
D-$\pi(\Omega_4-\Psi_4)$-A	505	2.06	0.9912	2.862	-1.178	0.465	1.860	1.001

Çizelge 4.25'te sunulan veriler sonucunda incelenen özgün seri içinde en uygun boyar maddelerin D- $\pi(\Omega_1-\Psi_4)$ -A, D- $\pi(\Omega_2-\Psi_3)$ -A, D- $\pi(\Omega_3-\Psi_4)$ -A ve D- $\pi(\Omega_4-\Psi_4)$ -A olduğu saptanmıştır. Kromofor özellik gösterebilecek bu yapılar arasından D- $\pi(\Omega_1-\Psi_4)$ -A ve D- $\pi(\Omega_2-\Psi_3)$ -A bileşikleri sonraki aşamada oksidatif deboronasyon tepkimesinin spektral takibi için fonksiyonel grup olarak seçilmiş ve sırası ile FG4 ve FG5 olarak adlandırılmıştır.

4.2. Deboronasyon Tepkime Mekanizmasının Mekanistik İncelenmesi

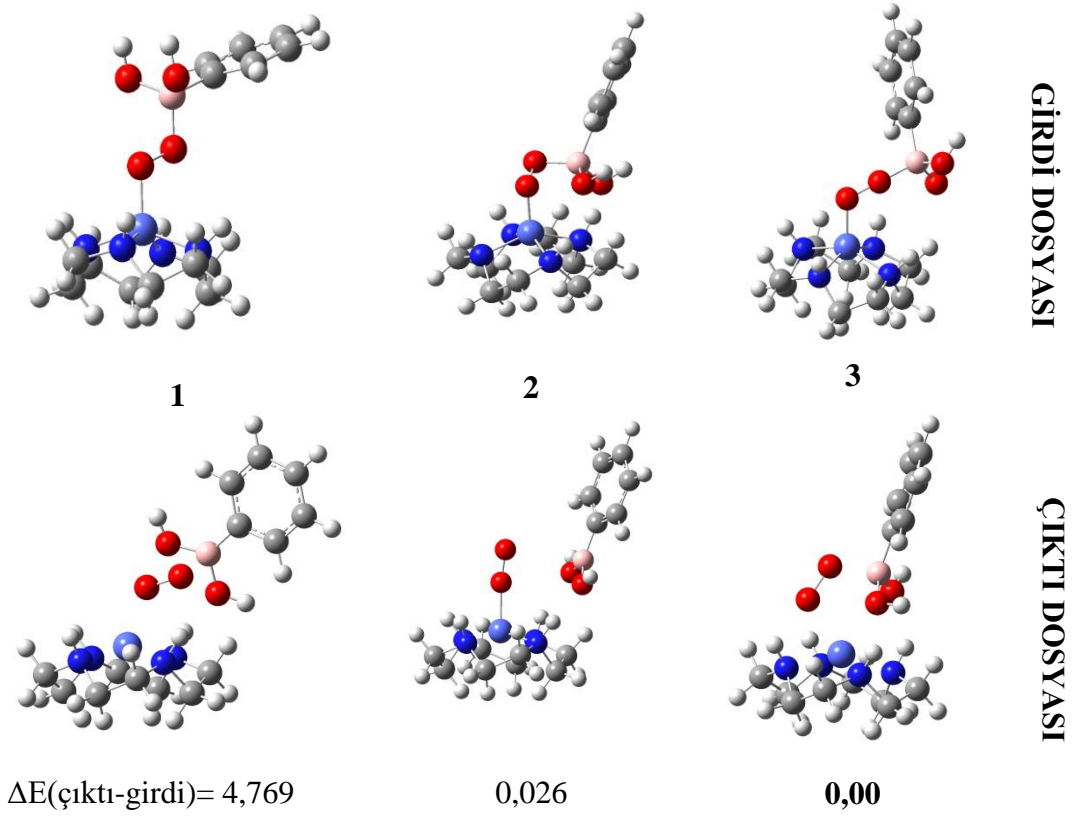
Metal-siklen destekli ROT oluşum mekanizmaları önceki bölümlerde incelenmiş olup, seçilen metaller arasında demir metali ile gerçekleşen tepkimenin en düşük ve en karalı olduğu için oksidatif deboronasyon tepkimesi de bu metalin oluşturduğu reaktif oksijen türü üzerinden incelenmiştir. Aşağıda olası oksidatif deboronasyon mekanizması sunulmaktadır.



Şekil 4.13. Hipotetik oksidatif deboronasyon mekanizması

Tepkimenin optik olarak daha iyi izlenebilmesi için fenil boronik asit üzerinden yukarıdaki tabloda verilen fonksiyonlu gruplar (FG1-5) bağlanmıştır. Bu doğrultuda, öncelikle ROT'da yer alan O₂⁻ ile fenilboronik asit bileşiğinin olası bağlanma yönleri (üstten (1), yandan (2) ve karşıdan (3) ele alınmıştır. Optimizasyon ve frekans hesabı sonucu elde edilen enerji değerleri ve moleküllerin input ve output görüntüleri ile bağ uzunlukları ilgili çizelgelerde sunulmuştur.

Çizelge 4.26. Olası Fe²⁺-Siklen-Fenilboronik asit kompleksleri ve enerjileri (kcal/mol)



Çizelge 4.27. Olası Fe²⁺-Siklen-Fenilboronikasit komplekslerinin bağ uzunlukları

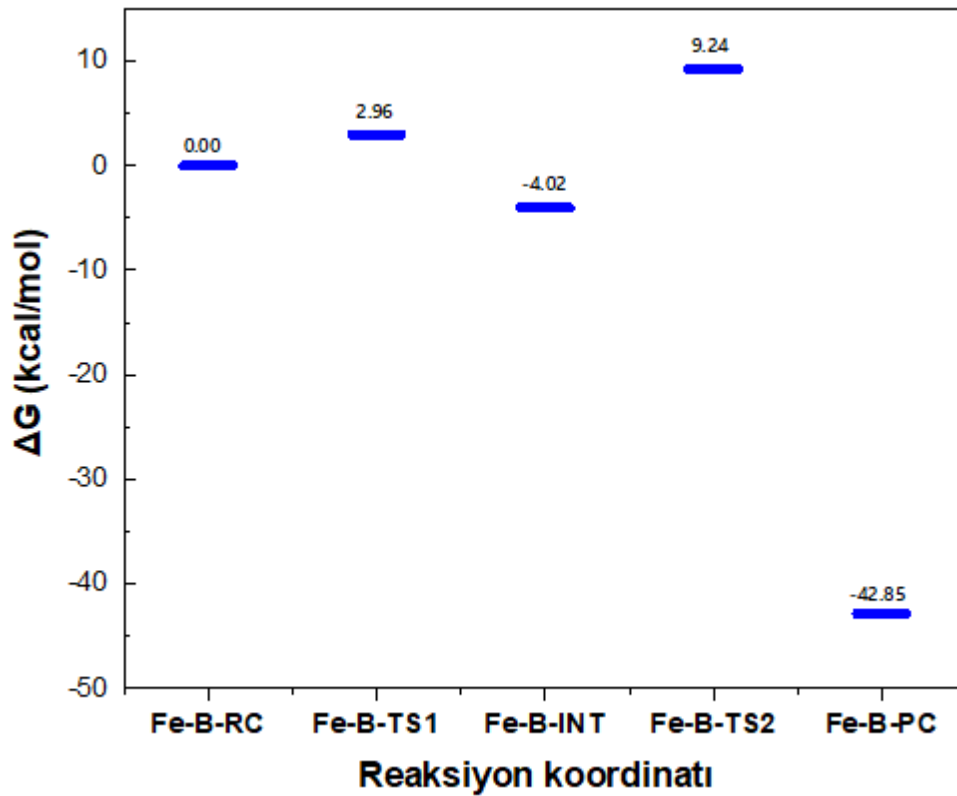
Kompleks	Bağ	Å (Amstrong)
B1	Fe-Oa	2,05571
	B- Ob	3,35176
B2	Fe -Oa	1,89547
	B- Ob	3,09126
B3	Fe -Oa	2,21045
	B- Ob	1,67804

Olası bağlanma yönlerinin enerjileri incelendiğinde fenil boronik asitin ROT oksijenine karşı yönden atak yaptığı molekül tercih edilmiştir. Devamında önerilen deboronasyon mekanizmasının seçilen fonksiyonlu gruplarla tepkime mekanizması çıkarılmıştır. Mekanizmalara ait enerji değerleri Çizelge 4.28’de sunulmuştur.

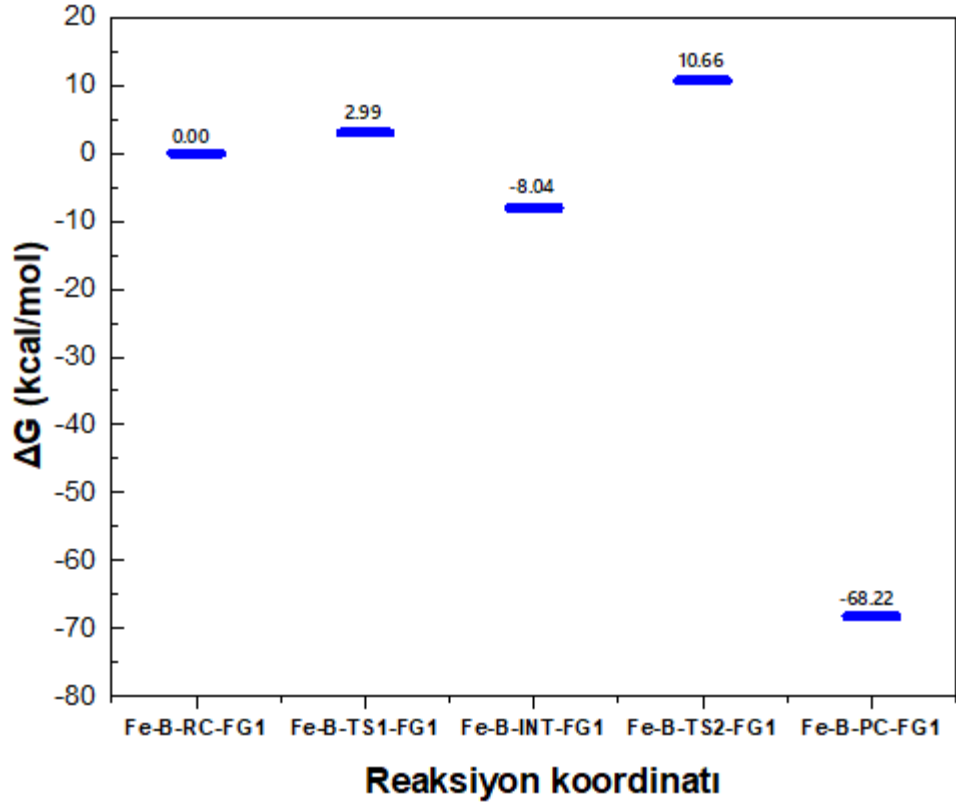
Çizelge 4.28. Olası Fe²⁺-Siklen-Fenil boronik asit kompleksleri ve enerjileri (kcal/mol)

Fenil boronik asit		FG1@ Fenil boronik asit		FG2@ Fenil boronik asit		FG3@ Fenil boronik asit	
RC	-508052,714	RC	-508052,714	RC	-508052,714	RC	-508052,714
TS1	-764109,351	TS1	-1014076,556	TS1	-1001616,632	TS1	-1216732,135
INT	-764116,333	INT	-1014087,584	INT	-1001627,978	INT	-1216743,173
TS2	-764103,076	TS2	-1014068,884	TS2	-1001611,613	TS2	-1216728,395
PC1	-460882,859	PC1	-460882,859	PC1	-460882,859	PC1	-460882,859

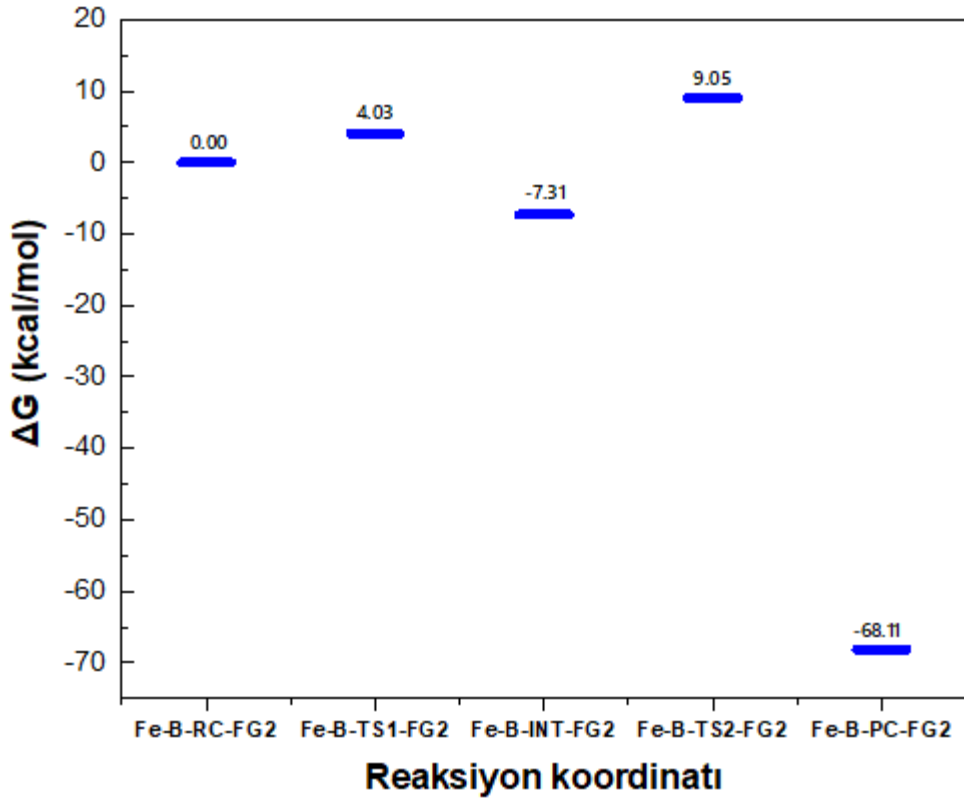
Çizelge 4.28’de sunulan serbest enerji değerleri üzerinden olası tepkimelerin bağıl enerji grafikleri çizilerek şekil 4.14-17’de sunulmuştur.



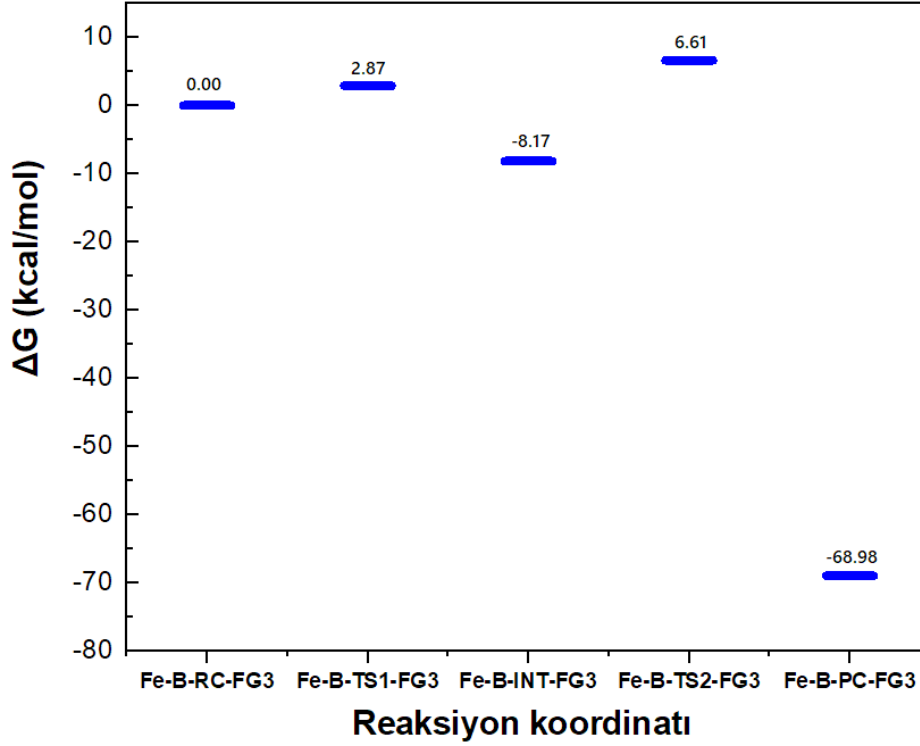
Şekil 4.14. Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği



Şekil 4.15. FG1@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği



Şekil 4.16. FG2@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği



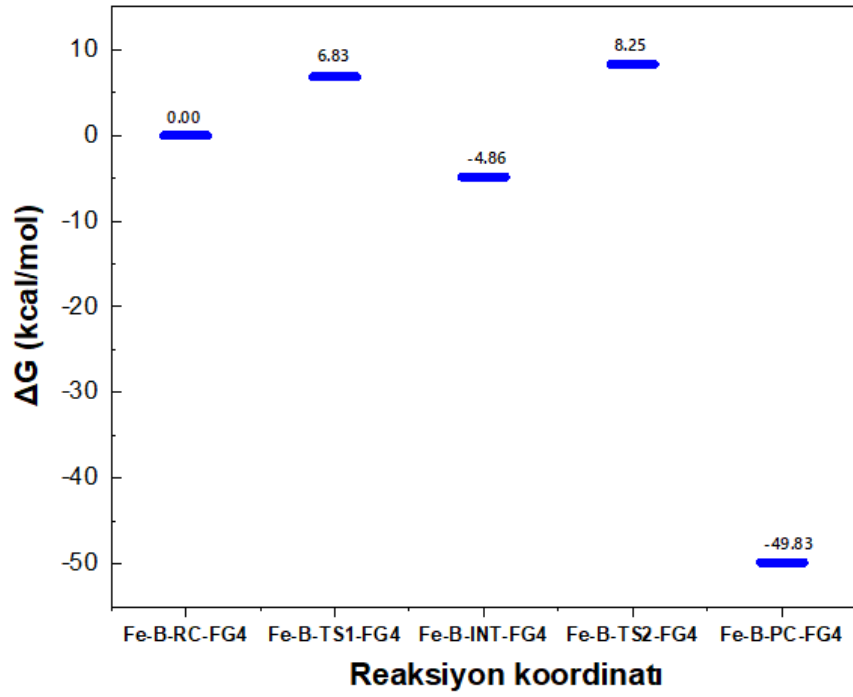
Şekil 4.17. FG3@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği

Bağıl enerji grafikleri incelendiğinde fenil boronik asit ve ona bağlı üç farklı fonksiyonlu grup (FG1,FG2,FG3) ile gerçekleşebilecek tepkimelerin hepsinin ekzotermik, istemli olduğu görülmüştür. Bu tepkimelerde hız belirleyen basamak ikinci basamaktır.

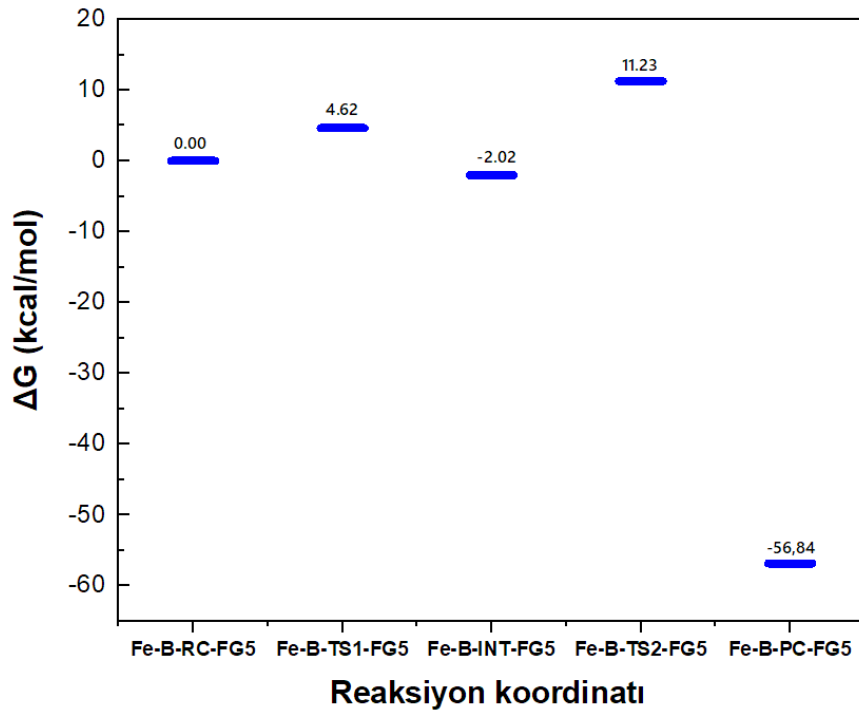
Model bileşiklere, D- π -A sistemine sahip grupların (FG4-5) bağlanmasıyla elde edilen kompleks bileşiklerin de benzer şekilde deboronasyon tepkime mekanizmaları incelenmiştir. Elde edilen hesaplama sonuçları ile oluşan komplekslerin HOMO-LUMO orbitalleri çizelge 4.30-34'te sunulmaktadır.

Çizelge 4.29. FG4 ve FG5@Fenil boronik asit kompleksleri ve enerjileri (kcal/mol)

	FG4@		FG5@
	Fenil boronik asit		Fenil boronik asit
RC	-508052,714	RC	-508052,714
TS1	-1577683,600	TS1	-1776683,600
INT	-1577684,656	INT	-1776684,656
TS2	-1577807,360	TS2	-1776807,360
PC1	-460882,859	PC1	-460882,859
PC2	-703221,780	PC2	-863221,780

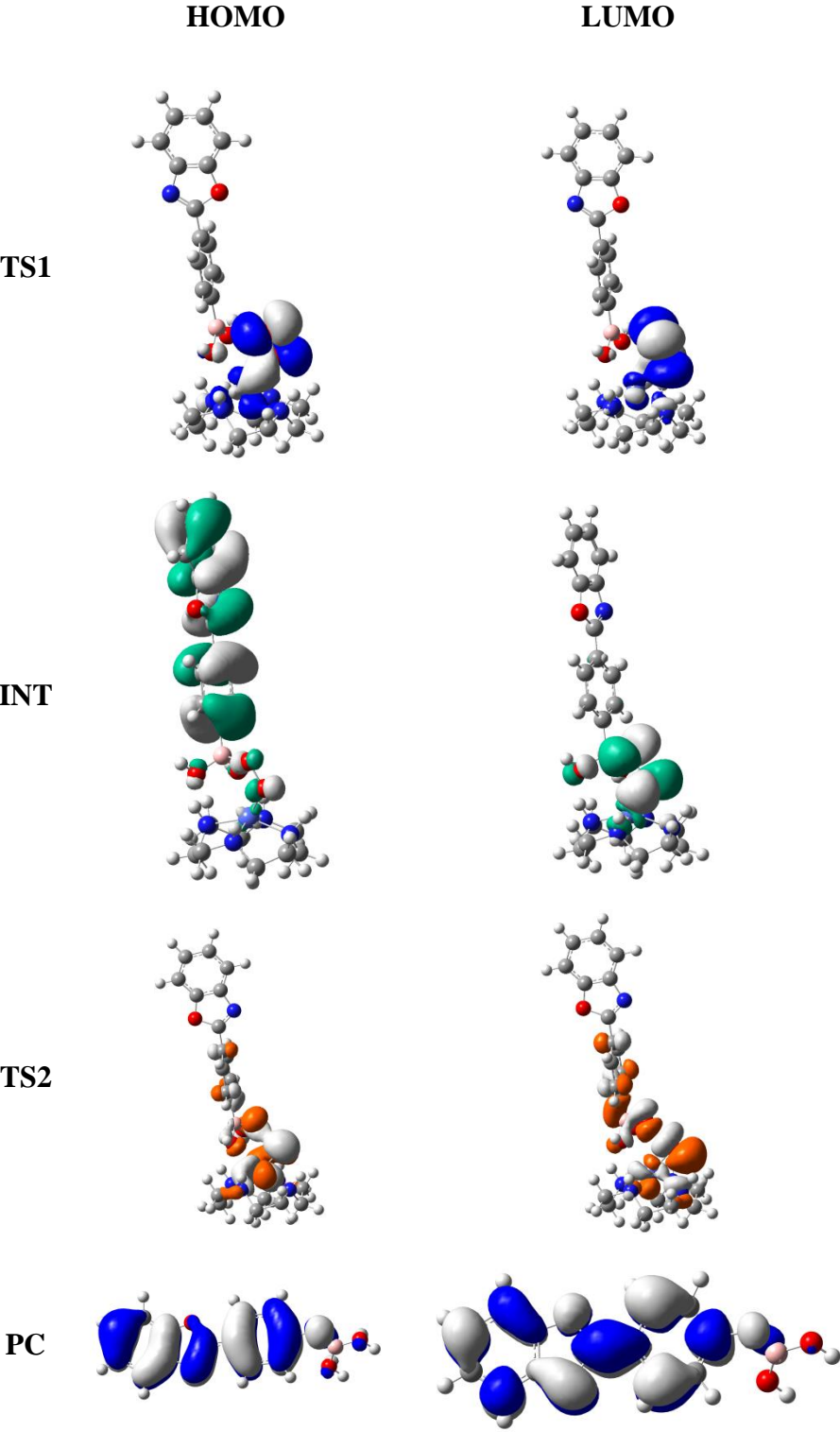


Şekil 4.18. FG4@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği

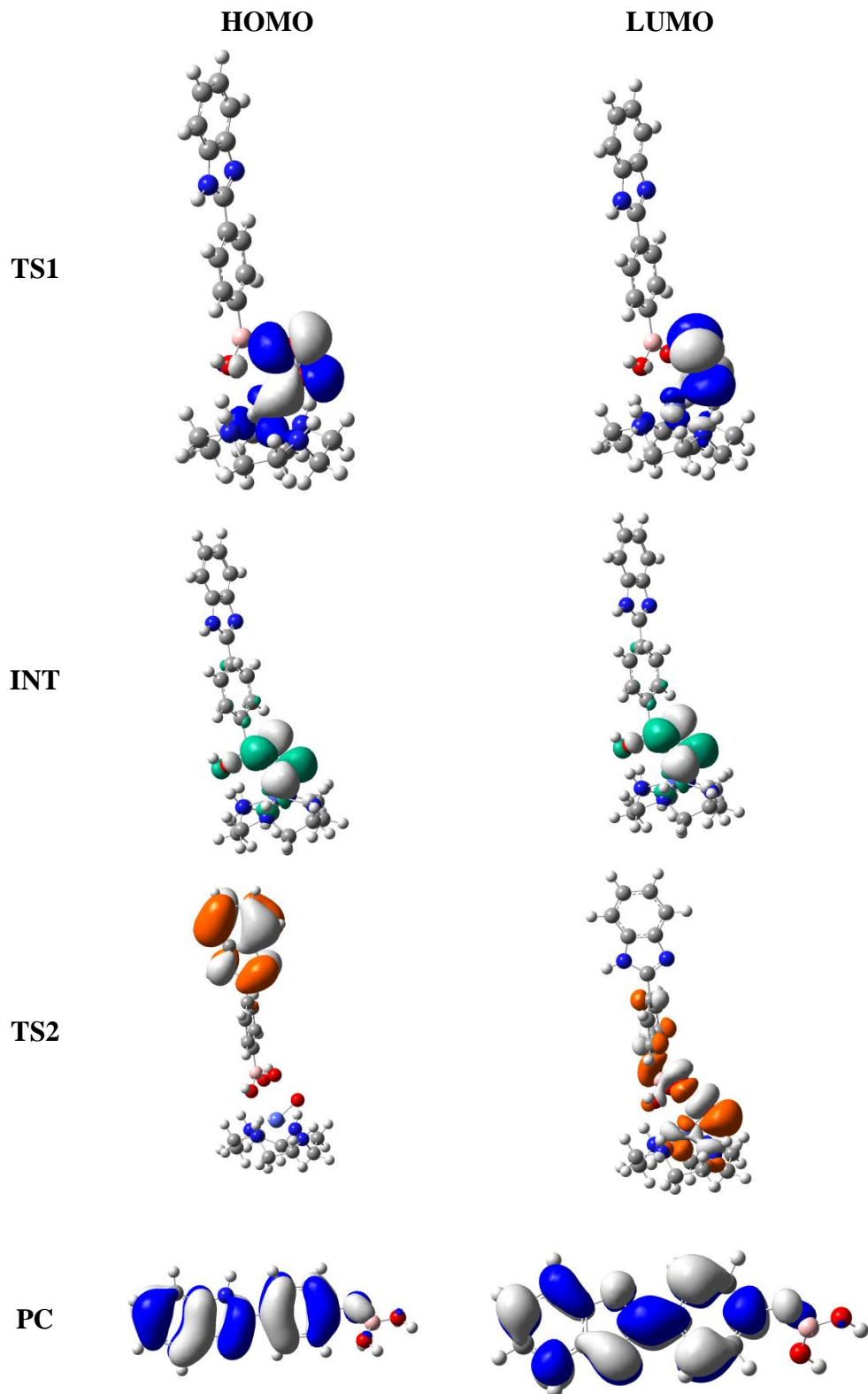


Şekil 4.19. FG5@ Fenil boronik asit için bağıl enerji grafiği

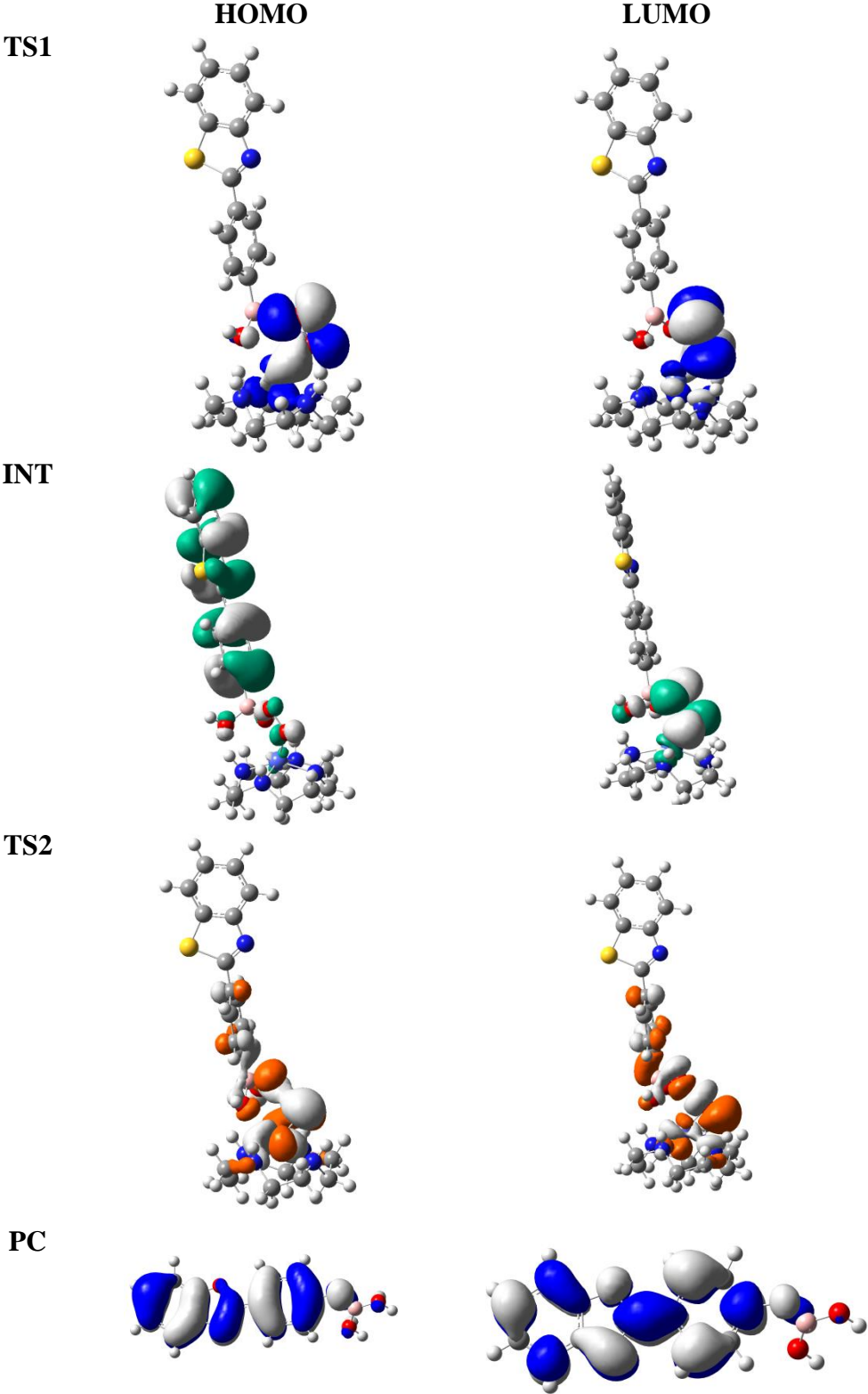
Çizelge 4.30 FG1@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri



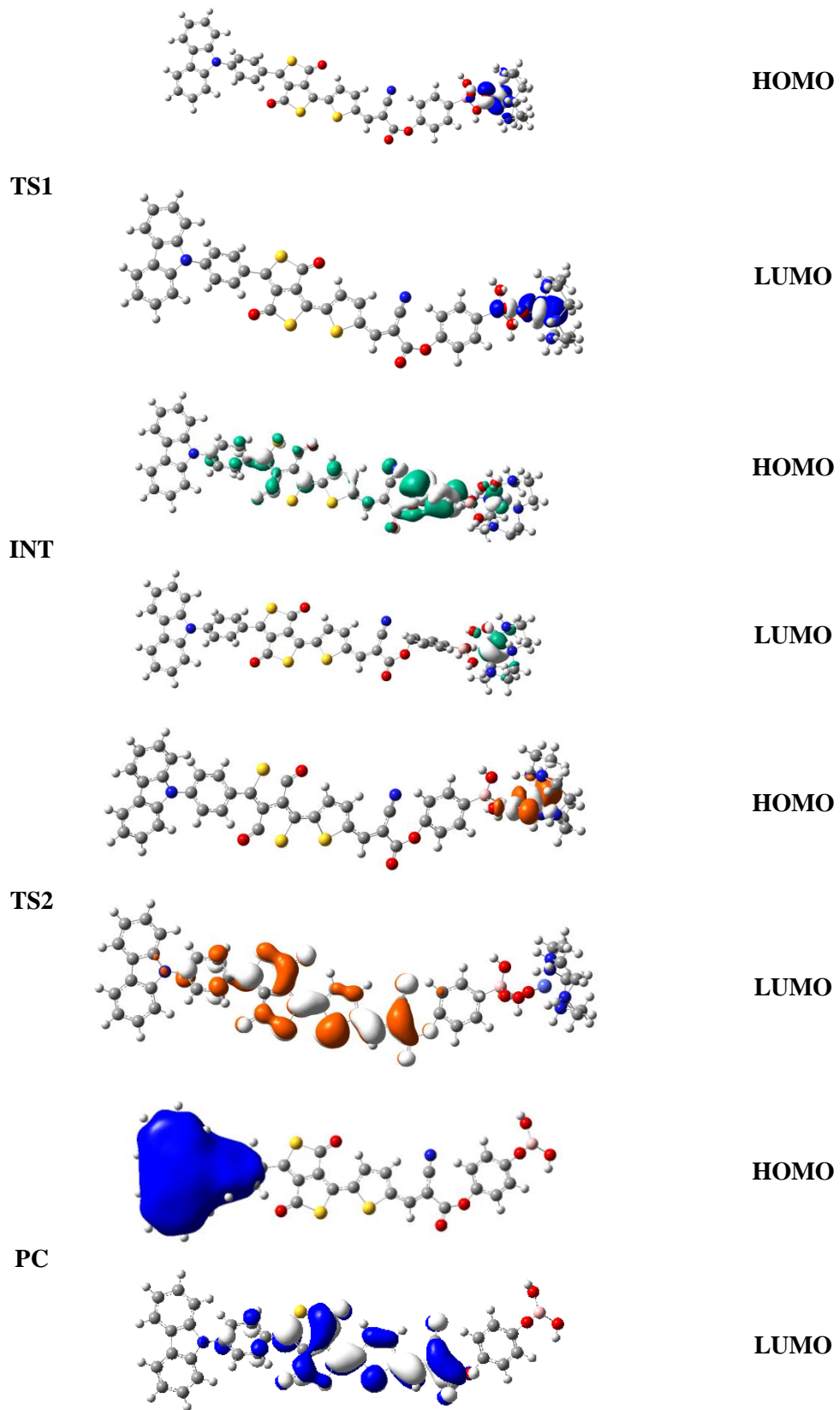
Çizelge 4.31 FG2@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri



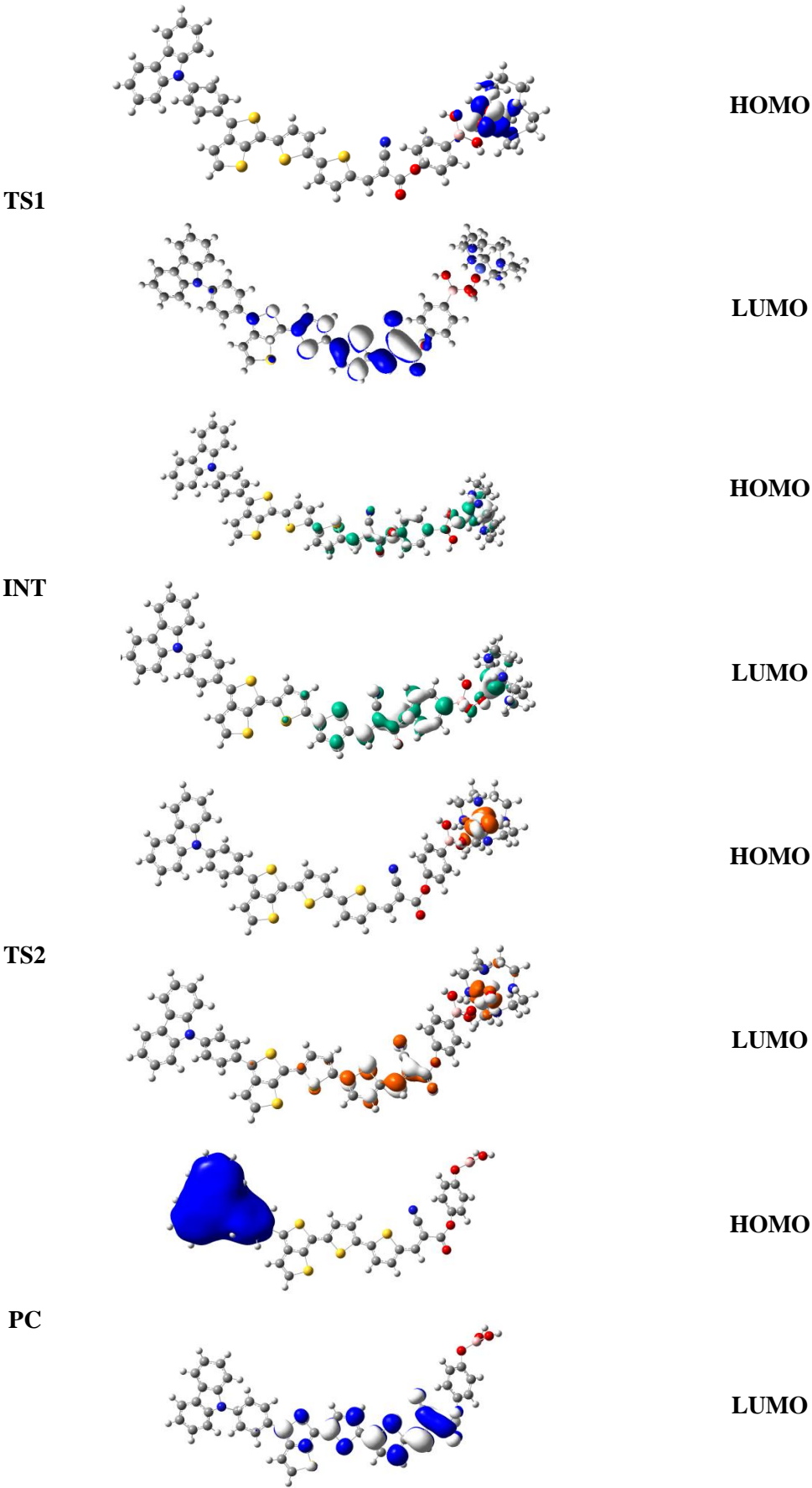
Çizelge 4.32 FG3@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri



Çizelge 4.33 FG4@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri



Çizelge 4.34 FG5@ Fenil boronik asit komplekslerinin HOMO-LUMO orbitalleri



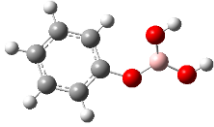
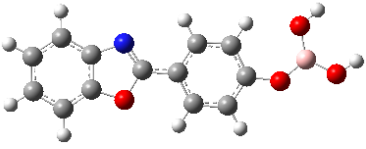

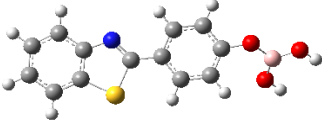
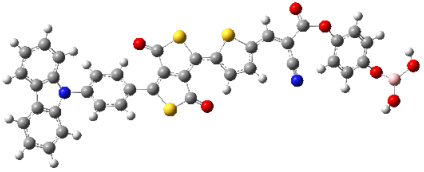
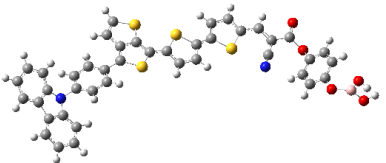
Elde edilen bağıl enerji grafikleri incelendiğinde tepkimelerin ekzotermik olduğu görülmüştür. Diğer fonksiyonlu grupların bağlı olduğu tepkimelere benzer şekilde FG4 ve FG5 gruplarının bağlı olduğu oksidatif deboronasyon tepkimelerinde de hız belirleyen basamağının ikinci basamak olduğu belirlenmiştir.

Sınır orbitaller incelendiğinde HOMO ve LUMO'nun metal iyonunun bulunduğu bölgede yoğunlaştığı, son ürünlerde (fonksiyonlu grup bağlı boronik asit türevleri) ise elektron yoğunluğunun daha çok donör gruplar üzerinde yer aldığı görülmüştür.

Tepkimelerin ilerleyişini spektral olarak da izlemek amacı ile fenil boronik asit üzerine bağlanan ve son basamakta boronik asit türevleri şeklinde yapıdan ayrılan grupların TD-DFT yöntemiyle absorpsiyon ve emisyon spektrumları hesaplanmış olup elde edilen değerler çizelge 4.35'te sunulmuştur.

Çizelge 4.35 incelendiğinde seçilen fonksiyonlu grupların bağlı olduğu boronik asit türevlerinin 181 nm ile 662 nm arasında absorpsiyon yaptığı, 220 nm ile 796 nm arasında da emisyon yaptığı görülmüştür. En büyük Stokes kayma değeri ise FG5 fonksiyonlu grubunun bağlı olduğu boronik asit türevine aittir.

Çizelge 4.35 Fonksiyonlu grup bağlı nihai ürünlerin (PC2) maksimum absorpsiyon, maksimum emisyon ve stokes kayması değerleri (nm)

	λ_{max} absorpsiyon	λ_{max} emisyon	Stokes Kayması
FG0 	181 nm 0.5666 f	220 nm	39 nm
FG1 	316 nm 1.1008 f	364 nm	48
FG2 	311 nm 1.0144 f	369nm	58
FG3 	329 nm 0.9547 f	418 nm	89
FG4 	649 nm 0.7862 f	765 nm	116
FG5 	662 0.9352 f	796	134

5. YORUM

Yapılan hesaplamalar doğrultusunda tezin ilk aşamasında Fe^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{+} , Ni , Hg^{+} ve Ti^{2+} geçiş metal serilerinin oksijen ile ROT oluşum mekanizması incelenmiştir. Bu basamakta tepkime ekzotermisitesine ve en düşük aktivasyon enerjisine sahip geçiş metal kompleksi belirlenmiştir.

İkinci aşamada seçilen bu en uygun geçiş metali üzerinden, fenil, benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol, FG4 ve FG5'nin boronik asit türevleri modellenerek oksidatif deboronasyon mekanizmalarının potansiyel enerjetikleri hesaplanmıştır. Son aşamada hesaplanan yapıların absorpsiyon ve emisyon spektrumları belirlenmiştir.

Birinci aşamada;

1. Cu^{+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} ve Ni^{2+} metal siklen kompleksleri ile oluşturulan ROT oluşumunda 2. basamak hız belirleyen basamaktır. Co^{2+} ve Ti^{2+} da ise birinci basamaktır.
2. Fe^{2+} , Mn^{2+} ve Ni^{2+} metal siklen komplekslerinin aktivasyon enerjileri yaklaşık 2-3 kcal/mol iken Cu^{+} metal siklen kompleksinin aktivasyon enerjisi 13.02 kcal/mol'dür. Co^{2+} ve Ti^{2+} metal siklen komplekslerinin ise yaklaşık 5-6 kcal/mol'dür.
3. Cu^{+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Ti^{2+} ve Hg^{+} metal siklen komplekslerinin oksijen ile ROT oluşumu dengede olup 0.2 - 2 kcal/mol değerlerini vermektedir.
4. Co^{2+} ve Fe^{2+} metal siklen komplekslerinin oksijen ile oluşturdukları ROT 4-5 kcal/mol lük ekzotermisiteye sahiptir.
5. ROT oluşumunda Fe^{2+} siklen kompleksi Co^{2+} eşleniği ile karşılaştırıldığında, 2,3 kcal/mol'lük aktivasyon enerjisi lehine daha hızlıdır. Bu nedenle deboronasyon tepkimesi için Fe^{2+} 'nin en uygun geçiş metali olduğu belirlenmiştir.

İkinci aşamada;

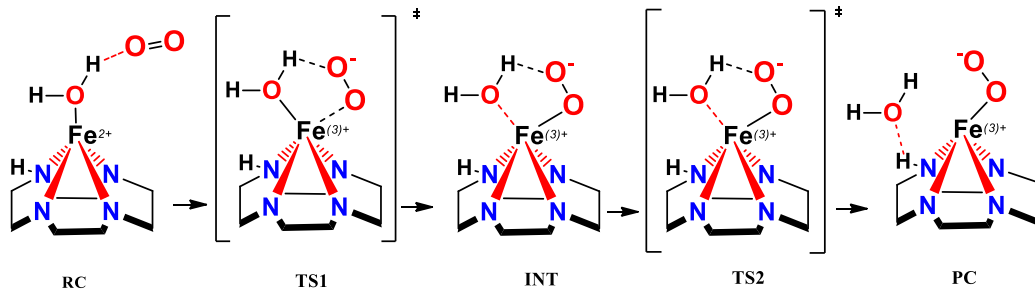
1. Seçilen fenil, benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol, FG4 ve FG5 kromofor gruplarının, Fe^{2+} siklen boronik asit kompleksleri ile oksidatif deboronasyon tepkimesinin hız belirleyen basamağı ikinci basamaktır.
2. Yapısında fenil, FG4 ve FG5 türevleri bulunan Fe^{2+} boronik asit komplekslerinin aktivasyon enerjileri yaklaşık 13 kcal/mol'dür. Diğer türevlerin aktivasyon enerjileri is 15-18 kcal/ mol arasındadır.

3. İncelenen tüm tepkimelerin hepsi yaklaşık 50 kcal/mollük yüksek ekzotermisiteye sahiptir.

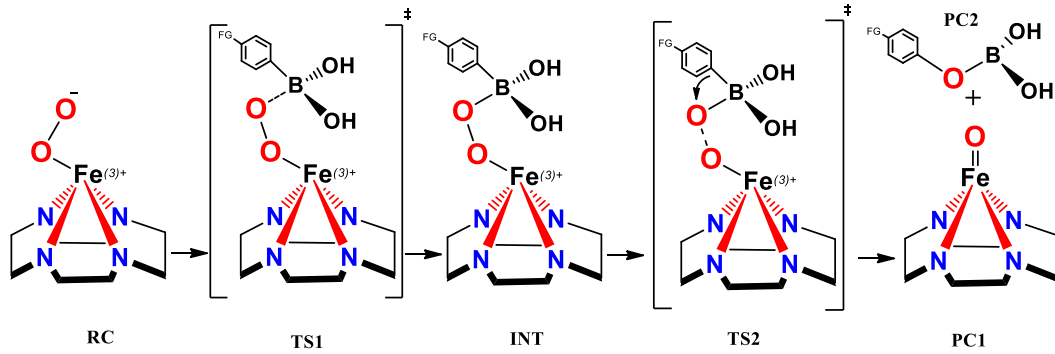
4. Beklenildiği üzere yapıya eklenen etkin kromofor gruplarına paralel olarak absorpsiyon ve emisyon dalga boylarında kırmızıya kaymada artış saptanmıştır.

5. İncelenen sistemler içinde, FG5 kromofor grubunu taşıyan boronik asit türevinin en yüksek absorpsiyon (662 nm) ve emisyon (796 nm) dalgaboyuna sahip olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bileşiğin görünür bölgede absorpsiyon yapabilme niteliği tezin amacıyla da vurgulanan kısa ömürlü reaktif oksijen türlerinin spektroskopik yöntemlerle izlenmesine olanak sağlayacaktır.

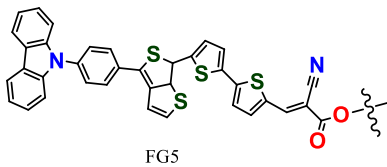
1. Basamak ROT Oluşum Tepkimesi



2. Basamak Oksidatif Deboronasyon Tepkimesi



FG:



Şekil 5.1 Fe²⁺ üzerinden ROT oluşumu ve oksidatif deboronasyon tepkimeleri

Sonuç olarak, tez çalışması kapsamında incelenen metal siklen kompleksleri içerisinde özellikle Fe^{2+} içeren komplekslerin oksijen ile ROT oluşumu ve takiben, önerilen özgün ve hipotetik bir mekanizma üzerinden oksidatif deboronasyon tepkimesine uğrayarak, canlı sistemler üzerinde etkin olacağı hesaplamalar sonucunda öngörülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- [1] K. Brieger, S. Schiavone, F.J. Miller Jr, K.-H. Krause, Reactive oxygen species: from health to disease, *Swiss medical weekly*, 142 (2012) w13659-w13659.
- [2] A. Tauffenberger, P.J. Magistretti, Reactive oxygen species: beyond their reactive behavior, *Neurochemical Research*, 46 (2021) 77-87.
- [3] A. Kotsafti, M. Scarpa, I. Castagliuolo, M. Scarpa, Reactive oxygen species and antitumor immunity—from surveillance to evasion, *Cancers*, 12 (2020) 1748.
- [4] Y. Pei, M. Li, Y. Hou, Y. Hu, G. Chu, L. Dai, K. Li, Y. Xing, B. Tao, Y. Yu, An autonomous tumor-targeted nanoprodug for reactive oxygen species-activatable dual-cytochrome c/doxorubicin antitumor therapy, *Nanoscale*, 10 (2018) 11418-11429.
- [5] F.K. Choudhury, R.M. Rivero, E. Blumwald, R. Mittler, Reactive oxygen species, abiotic stress and stress combination, *The Plant Journal*, 90 (2017) 856-867.
- [6] B.E. Oyinloye, A.F. Adenowo, A.P. Kappo, Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases, *Pharmaceuticals*, 8 (2015) 151-175.
- [7] G. Miller, N. Suzuki, L. Rizhsky, A. Hegie, S. Koussevitzky, R. Mittler, Double mutants deficient in cytosolic and thylakoid ascorbate peroxidase reveal a complex mode of interaction between reactive oxygen species, plant development, and response to abiotic stresses, *Plant physiology*, 144 (2007) 1777-1785.
- [8] T.M. Penning, S.T. Ohnishi, T. Ohnishi, R.G. Harvey, Generation of reactive oxygen species during the enzymatic oxidation of polycyclic aromatic hydrocarbon trans-dihydrodiols catalyzed by dihydrodiol dehydrogenase, *Chemical research in toxicology*, 9 (1996) 84-92.
- [9] W.L. Smith, R.C. Murphy, Oxidized lipids formed non-enzymatically by reactive oxygen species, *Journal of Biological Chemistry*, 283 (2008) 15513-15514.
- [10] J. Kunczewicz, J.M. Dąbrowski, A. Kyzioł, M. Brindell, P. Łabuz, O. Mazuryk, W. Macyk, G. Stochel, Perspectives of molecular and nanostructured systems with d- and f-block metals in photogeneration of reactive oxygen species for medical strategies, *Coordination Chemistry Reviews*, 398 (2019) 113012.
- [11] W. Kandioller, E. Balsano, S.M. Meier, U. Jungwirth, S. Göschl, A. Roller, M.A. Jakupec, W. Berger, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, Organometallic anticancer complexes of lapachol: Metal centre-dependent formation of reactive oxygen species and correlation with cytotoxicity, *Chemical Communications*, 49 (2013) 3348-3350.
- [12] J. Liu, T. Zhang, T. Lu, L. Qu, H. Zhou, Q. Zhang, L. Ji, DNA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper (II) complexes, *Journal of inorganic biochemistry*, 91 (2002) 269-276.
- [13] M.J.F. Calvete, S.M.A. Pinto, M.M. Pereira, C.F.G.C. Geraldes, Metal coordinated pyrrole-based macrocycles as contrast agents for magnetic resonance imaging technologies: Synthesis and applications, *Coordination Chemistry Reviews*, 333 (2017) 82-107.
- [14] H.-S. Chong, S. Mhaske, M. Lin, S. Bhuniya, H.A. Song, M.W. Brechbiel, X. Sun, Novel synthetic ligands for targeted PET imaging and radiotherapy of copper, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17 (2007) 6107-6110.
- [15] T. Joshi, B. Graham, L. Spiccia, Macrocyclic metal complexes for metalloenzyme mimicry and sensor development, *Accounts of chemical research*, 48 (2015) 2366-2379.
- [16] X. Zhang, X. Liu, D.L. Phillips, C. Zhao, Mechanistic insights into the factors that influence the DNA nuclease activity of mononuclear facial copper complexes containing hetero-substituted cyclens, *ACS Catalysis*, 6 (2016) 248-257.

- [17] B. Zhang, C. Pan, C. Feng, C. Yan, Y. Yu, Z. Chen, C. Guo, X. Wang, Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation, *Redox Report*, 27 (2022) 45-52.
- [18] A. Kessler, J. Hedberg, E. Blomberg, I. Odnevall, Reactive oxygen species formed by metal and metal oxide nanoparticles in physiological media—a review of reactions of importance to nanotoxicity and proposal for categorization, *Nanomaterials*, 12 (2022) 1922.
- [19] I. Fridovich, Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen?, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 893 (1999) 13-18.
- [20] J.F. Turrens, Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *The Journal of physiology*, 552 (2003) 335-344.
- [21] W. Ding, L.G. Hudson, K.J. Liu, Inorganic arsenic compounds cause oxidative damage to DNA and protein by inducing ROS and RNS generation in human keratinocytes, *Molecular and cellular biochemistry*, 279 (2005) 105-112.
- [22] M. Kale, N. Rathore, S. John, D. Bhatnagar, Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species, *Toxicology letters*, 105 (1999) 197-205.
- [23] P. Newsholme, V.F. Cruzat, K.N. Keane, R. Carlessi, P.I.H. de Bittencourt Jr, Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes, *Biochemical Journal*, 473 (2016) 4527-4550.
- [24] G.-Y. Liou, P. Storz, Reactive oxygen species in cancer, *Free radical research*, 44 (2010) 479-496.
- [25] C.S. Di Paola Rosanna, Reactive Oxygen Species, Inflammation, and Lung Diseases, *Current Pharmaceutical Design*, 18 (2012) 3889-3900.
- [26] J. Dumanović, E. Nepovimova, M. Natić, K. Kuča, V. Jačević, The significance of reactive oxygen species and antioxidant defense system in plants: A concise overview, *Frontiers in plant science*, 11 (2021) 552969.
- [27] S.A. Svarovsky, R.H. Simoyi, S.V. Makarov, Reactive oxygen species in aerobic decomposition of thiourea dioxides, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (2000) 511-514.
- [28] L. Behrend, G. Henderson, R.M. Zwacka, Reactive oxygen species in oncogenic transformation, *Biochemical society transactions*, 31 (2003) 1441-1444.
- [29] S. Dikalov, K.K. Griendling, D.G. Harrison, Measurement of reactive oxygen species in cardiovascular studies, *Hypertension*, 49 (2007) 717-727.
- [30] W. Song, J. You, Y. Zhang, Q. Yang, J. Jiao, H. Zhang, Recent Studies on Hydrogels Based on H₂O₂-Responsive Moieties: Mechanism, Preparation and Application, *Gels*, 2022.
- [31] U.G. Knaus, R. Hertzberger, G.G. Pircalabioru, S.P.M. Yousefi, F. Branco dos Santos, Pathogen control at the intestinal mucosa – H₂O₂ to the rescue, *Gut Microbes*, 8 (2017) 67-74.
- [32] R.J. Johnson, S.J. Klebanoff, R.F. Ochi, S. Adler, P. Baker, L. Sparks, W.G. Couser, Participation of the myeloperoxidase-H₂O₂-halide system in immune complex nephritis, *Kidney international*, 32 (1987) 342-349.
- [33] P. O'Neill, E.M. Fielden, Primary free radical processes in DNA, *Advances in radiation biology*, Elsevier1993, pp. 53-120.
- [34] M. Schieber, N.S. Chandel, ROS function in redox signaling and oxidative stress, *Current biology*, 24 (2014) R453-R462.
- [35] K. Sugamura, J.F. Keaney Jr, Reactive oxygen species in cardiovascular disease, *Free radical biology and medicine*, 51 (2011) 978-992.

- [36] U.S. Srinivas, B.W.Q. Tan, B.A. Vellayappan, A.D. Jeyasekharan, ROS and the DNA damage response in cancer, *Redox biology*, 25 (2019) 101084.
- [37] T. Finkel, Reactive oxygen species and signal transduction, *IUBMB life*, 52 (2001) 3-6.
- [38] M. Benhar, D. Engelberg, A. Levitzki, ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer, *EMBO reports*, 3 (2002) 420-425.
- [39] R. Vlahos, J. Stambas, S. Selemidis, Suppressing production of reactive oxygen species (ROS) for influenza A virus therapy, *Trends in pharmacological sciences*, 33 (2012) 3-8.
- [40] M.H. Raza, S. Siraj, A. Arshad, U. Waheed, F. Aldakheel, S. Alduraywish, M. Arshad, ROS-modulated therapeutic approaches in cancer treatment, *Journal of cancer research and clinical oncology*, 143 (2017) 1789-1809.
- [41] J.W. Jung, Y.j. Hwang, M.W. Suh, D. Han, S.H. Oh, Intratympanic steroid treatment can reduce ROS and immune response in human perilymph investigated by in-depth proteome analysis, *Proteomics*, 23 (2023) 2200211.
- [42] H.-Y. Tan, N. Wang, S. Li, M. Hong, X. Wang, Y. Feng, The reactive oxygen species in macrophage polarization: reflecting its dual role in progression and treatment of human diseases, *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016 (2016).
- [43] P. Heiser, O. Sommer, A.J. Schmidt, H.W. Clement, A. Hoinkes, U.T. Hopt, E. Schulz, J.C. Krieg, E. Dobschütz, Effects of antipsychotics and vitamin C on the formation of reactive oxygen species, *Journal of Psychopharmacology*, 24 (2010) 1499-1504.
- [44] Y.K. Nakamura, S.T. Omaye, Vitamin E-modulated gene expression associated with ROS generation, *Journal of Functional Foods*, 1 (2009) 241-252.
- [45] P.K. Mittal, M. Anand, A.K. Madan, S. Yadav, J. Kumar, Antioxidative capacity of vitamin E, vitamin C and their combination in cryopreserved Bhadavari bull semen, *Veterinary World*, 7 (2014).
- [46] M.T. Quinn, M.C.B. Ammons, F.R. DeLeo, The expanding role of NADPH oxidases in health and disease: no longer just agents of death and destruction, *Clinical Science*, 111 (2006) 1-20.
- [47] Q. Chen, G. Yang, Signal function studies of ROS, especially RBOH-dependent ROS, in plant growth, development and environmental stress, *Journal of Plant Growth Regulation*, 39 (2020) 157-171.
- [48] J.A. O'Brien, A. Daudi, V.S. Butt, G. Paul Bolwell, Reactive oxygen species and their role in plant defence and cell wall metabolism, *Planta*, 236 (2012) 765-779.
- [49] H.-M. Yuan, W.-C. Liu, Y. Jin, Y.-T. Lu, Role of ROS and auxin in plant response to metal-mediated stress, *Plant signaling & behavior*, 8 (2013) e24671.
- [50] H. El-Maarouf-Bouteau, Y. Sajjad, J. Bazin, N. Langlade, S.M. Cristescu, S. Balzergue, E. Baudouin, C. Bailly, Reactive oxygen species, abscisic acid and ethylene interact to regulate sunflower seed germination, *Plant, cell & environment*, 38 (2015) 364-374.
- [51] V.B. Tognetti, A. Bielach, M. Hrtyan, Redox regulation at the site of primary growth: auxin, cytokinin and ROS crosstalk, *Plant, Cell & Environment*, 40 (2017) 2586-2605.
- [52] D.B. Zorov, M. Juhaszova, S.J. Sollott, Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release, *Physiological reviews*, 94 (2014) 909-950.
- [53] M. Ushio-Fukai, Localizing NADPH oxidase-derived ROS, *Science's STKE*, 2006 (2006) re8-re8.
- [54] F. Magnani, A. Mattevi, Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases, *Current opinion in structural biology*, 59 (2019) 91-97.

- [55] T.E. Decoursey, E. Ligeti, Regulation and termination of NADPH oxidase activity, *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 62 (2005) 2173-2193.
- [56] R.C. Zangar, D.R. Davydov, S. Verma, Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450, *Toxicology and applied pharmacology*, 199 (2004) 316-331.
- [57] R. Bernhardt, Cytochrome P450: structure, function, and generation of reactive oxygen species, *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, Volume 127: Volume: 127, (1996) 137-221.
- [58] K. Asada, Ascorbate peroxidase—a hydrogen peroxide-scavenging enzyme in plants, *Physiologia plantarum*, 85 (1992) 235-241.
- [59] A.A. Miller, G.R. Drummond, C.G. Sobey, Reactive oxygen species in the cerebral circulation: are they all bad?, *Antioxidants & redox signaling*, 8 (2006) 1113-1120.
- [60] T. Herrling, K. Jung, J. Fuchs, Measurements of UV-generated free radicals/reactive oxygen species (ROS) in skin, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 63 (2006) 840-845.
- [61] R.C. Tostes, F.S. Carneiro, A.J. Lee, F.R.C. Giachini, R. Leite, Y. Osawa, R.C. Webb, Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation, *The journal of sexual medicine*, 5 (2008) 1284-1295.
- [62] K. Linhart, H. Bartsch, H.K. Seitz, The role of reactive oxygen species (ROS) and cytochrome P-450 2E1 in the generation of carcinogenic etheno-DNA adducts, *Redox biology*, 3 (2014) 56-62.
- [63] G. Vial, H. Dubouchaud, K. Couturier, C. Cottet-Rousselle, N. Taleux, A. Athias, A. Galinier, L. Casteilla, X.M. Leverage, Effects of a high-fat diet on energy metabolism and ROS production in rat liver, *Journal of hepatology*, 54 (2011) 348-356.
- [64] S.R. Pouran, A.A.A. Raman, W.M.A.W. Daud, Review on the application of modified iron oxides as heterogeneous catalysts in Fenton reactions, *Journal of Cleaner Production*, 64 (2014) 24-35.
- [65] W.F. Blakely, A.F. Fuciarelli, B.J. Wegher, M. Dizdaroglu, Hydrogen peroxide-induced base damage in deoxyribonucleic acid, *Radiation research*, 121 (1990) 338-343.
- [66] E.M. Link, The mechanism of pH-dependent hydrogen peroxide cytotoxicity in vitro, *Archives of biochemistry and biophysics*, 265 (1988) 362-372.
- [67] T. Rival, R.M. Page, D.S. Chandraratna, T.J. Sendall, E. Ryder, B. Liu, H. Lewis, T. Rosahl, R. Hider, L.M. Camargo, Fenton chemistry and oxidative stress mediate the toxicity of the β -amyloid peptide in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease, *European Journal of Neuroscience*, 29 (2009) 1335-1347.
- [68] X. Chen, X. Li, X. Xu, L. Li, N. Liang, L. Zhang, J. Lv, Y.-C. Wu, H. Yin, Ferroptosis and cardiovascular disease: role of free radical-induced lipid peroxidation, *Free radical research*, 55 (2021) 405-415.
- [69] S. Tamir, M.L. Paddock, M. Darash-Yahana-Baram, S.H. Holt, Y.S. Sohn, L. Agranat, D. Michaeli, J.T. Stofleth, C.H. Lipper, F. Morcos, Structure–function analysis of NEET proteins uncovers their role as key regulators of iron and ROS homeostasis in health and disease, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1853 (2015) 1294-1315.
- [70] L. Kma, T.J. Baruah, The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 69 (2022) 248-264.
- [71] J.-K. Lee, S.-H. Ko, S.-K. Ye, M.-H. Chung, 8-Oxo-2'-deoxyguanosine ameliorates UVB-induced skin damage in hairless mice by scavenging reactive oxygen species and inhibiting MMP expression, *Journal of Dermatological Science*, 70 (2013) 49-57.

- [72] J. Lunec, K.A. Holloway, M.S. Cooke, S. Faux, H.R. Griffiths, M.D. Evans, Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo?, *Free Radical Biology and Medicine*, 33 (2002) 875-885.
- [73] V. Adler, Z. Yin, K.D. Tew, Z.e. Ronai, Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling, *Oncogene*, 18 (1999) 6104-6111.
- [74] R. Li, Z. Jia, M.A. Trush, Defining ROS in biology and medicine, *Reactive oxygen species* (Apex, NC), 1 (2016) 9.
- [75] J. Fujii, H. Imai, Redox reactions in mammalian spermatogenesis and the potential targets of reactive oxygen species under oxidative stress, *Spermatogenesis*, 4 (2014) e979108.
- [76] D. Bagchi, M. Bagchi, E.A. Hassoun, S.J. Stohs, In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides, *Toxicology*, 104 (1995) 129-140.
- [77] M. Pardo-Hernández, M. López-Delacalle, J.M. Martí-Guillen, S.E. Martínez-Lorente, R.M. Rivero, ROS and NO phyto-melatonin-induced signaling mechanisms under metal toxicity in plants: a review, *Antioxidants*, 10 (2021) 775.
- [78] K. Apel, H. Hirt, Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction, *Annu. Rev. Plant Biol.*, 55 (2004) 373-399.
- [79] J.O. Brunkard, A.M. Runkel, P.C. Zambryski, Chloroplasts extend stromules independently and in response to internal redox signals, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112 (2015) 10044-10049.
- [80] J.J. Orlando, G.S. Tyndall, Laboratory studies of organic peroxy radical chemistry: an overview with emphasis on recent issues of atmospheric significance, *Chemical Society Reviews*, 41 (2012) 6294-6317.
- [81] H. Tsukagoshi, W. Busch, P.N. Benfey, Transcriptional regulation of ROS controls transition from proliferation to differentiation in the root, *Cell*, 143 (2010) 606-616.
- [82] M. Loi, V.C. Liuzzi, F. Fanelli, S. De Leonardis, T.M. Creanza, N. Ancona, C. Paciolla, G. Mulè, Effect of different light-emitting diode (LED) irradiation on the shelf life and phytonutrient content of broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *italica*), *Food chemistry*, 283 (2019) 206-214.
- [83] T. Lindahl, Instability and decay of the primary structure of DNA, *nature*, 362 (1993) 709-715.
- [84] L.F. Liu, J.C. Wang, DNA topoisomerases-enzymes that catalyse the breaking and rejoining of DNA, *Critical Reviews in Biochemistry*, 15 (1983) 1-24.
- [85] F. Di Felice, G. Micheli, G. Camilloni, Restriction enzymes and their use in molecular biology: An overview, *Journal of biosciences*, 44 (2019) 38.
- [86] B. Nagel, H. Dellweg, L.M. Gierasch, Glossary for chemists of terms used in biotechnology (IUPAC Recommendations 1992), *Pure and Applied Chemistry*, 64 (1992) 143-168.
- [87] J. Cadet, J.-L. Ravanat, M. TavernaPorro, H. Menoni, D. Angelov, Oxidatively generated complex DNA damage: tandem and clustered lesions, *Cancer letters*, 327 (2012) 5-15.
- [88] X. Sun, M. Wuest, G.R. Weisman, E.H. Wong, D.P. Reed, C.A. Boswell, R. Motekaitis, A.E. Martell, M.J. Welch, C.J. Anderson, Radiolabeling and in vivo behavior of copper-64-labeled cross-bridged cyclam ligands, *Journal of medicinal chemistry*, 45 (2002) 469-477.
- [89] C. Bolzati, A. Duatti, The emerging value of ⁶⁴Cu for molecular imaging and therapy, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the*

- International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of.. 64 (2020) 329-337.
- [90] Z.-H. Jin, T. Furukawa, T. Ohya, M. Degardin, A. Sugyo, A.B. Tsuji, Y. Fujibayashi, M.-R. Zhang, T. Higashi, D. Boturyn, ^{67}Cu -radiolabeling of a multimeric RGD peptide for $\alpha\text{V}\beta 3$ integrin-targeted radionuclide therapy: stability, therapeutic efficacy, and safety studies in mice, *Nuclear medicine communications*, 38 (2017) 347-355.
- [91] T.J.P. McGivern, S. Afsharpour, C.J. Marmion, Copper complexes as artificial DNA metallonucleases: from Sigman's reagent to next generation anti-cancer agent?, *Inorganica Chimica Acta*, 472 (2018) 12-39.
- [92] C. Liu, Y. Zhu, P. Chen, M. Tang, Theoretical simulations on interactions of mono-and dinuclear metallonucleases with DNA, *The Journal of Physical Chemistry B*, 117 (2013) 1197-1209.
- [93] C. Liu, L. Wang, DNA hydrolytic cleavage catalyzed by synthetic multinuclear metallonucleases, *Dalton Transactions*, (2009) 227-239.
- [94] H. Stetter, K.H. Mayer, Zur Kenntnis der makrocyclischen Ringsysteme, VII. Herstellung und Eigenschaften makrocyclischer Tetramine, *Chemische Berichte*, 94 (1961) 1410-1416.
- [95] B. Gruber, E. Kataev, J. Aschenbrenner, S. Stadlbauer, B. König, Vesicles and micelles from amphiphilic zinc (II)-cyclen complexes as highly potent promoters of hydrolytic DNA cleavage, *Journal of the American Chemical Society*, 133 (2011) 20704-20707.
- [96] K. Li, L.-H. Zhou, J. Zhang, S.-Y. Chen, Z.-W. Zhang, J.-J. Zhang, H.-H. Lin, X.-Q. Yu, "Self-activating" chemical nuclease: Ferrocenyl cyclen Cu (II) complexes act as efficient DNA cleavage reagents in the absence of reductant, *European journal of medicinal chemistry*, 44 (2009) 1768-1772.
- [97] C.-S. Jeung, J.B. Song, Y.-H. Kim, J. Suh, Hydrolysis of linear DNA duplex catalyzed by Co (III) complex of cyclen attached to polystyrene, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 11 (2001) 3061-3064.
- [98] P.B. Tsitovich, F. Gendron, A.Y. Nazarenko, B.N. Livesay, A.P. Lopez, M.P. Shores, J. Autschbach, J.R. Morrow, Low-Spin Fe(III) Macrocyclic Complexes of Imidazole-Appended 1,4,7-Triazacyclononane as Paramagnetic Probes, *Inorganic Chemistry*, 57 (2018) 8364-8374.
- [99] H.M. Kim, B. Jang, Y.E. Cheon, M.P. Suh, J. Suh, Proteolytic activity of Co(III) complex of 1-oxa-4,7,10-triazacyclododecane: a new catalytic center for peptide-cleavage agents, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 14 (2009) 151-157.
- [100] J.C. Joyner, J. Reichfield, J.A. Cowan, Factors Influencing the DNA Nuclease Activity of Iron, Cobalt, Nickel, and Copper Chelates, *Journal of the American Chemical Society*, 133 (2011) 15613-15626.
- [101] G. Roelfes, V. Vrajmasu, K. Chen, R.Y.N. Ho, J.-U. Rohde, C. Zondervan, R.M. la Crois, E.P. Schudde, M. Lutz, A.L. Spek, R. Hage, B.L. Feringa, E. Münck, L. Que, End-On and Side-On Peroxo Derivatives of Non-Heme Iron Complexes with Pentadentate Ligands: Models for Putative Intermediates in Biological Iron/Dioxygen Chemistry, *Inorganic Chemistry*, 42 (2003) 2639-2653.
- [102] B. Mandal, S. Singha, S.K. Dey, S. Mazumdar, T.K. Mondal, P. Karmakar, S. Kumar, S. Das, Synthesis, crystal structure from PXRD of a MnII(purp)₂ complex, interaction with DNA at different temperatures and pH and lack of stimulated ROS formation by the complex, *RSC Advances*, 6 (2016) 51520-51532.

- [103] J. Hormann, C. Perera, N. Deibel, D. Lentz, B. Sarkar, N. Kulak, Straightforward approach to efficient oxidative DNA cleaving agents based on Cu(II) complexes of heterosubstituted cyclens, *Dalton Transactions*, 42 (2013) 4357-4360.
- [104] G. Gasser, M.J. Belousoff, A.M. Bond, L. Spiccia, Binding of Nitrate to a Cu(II)-Cyclen Complex Bearing a Ferrocenyl Pendant: Synthesis, Solid-State X-ray Structure, and Solution-Phase Electrochemical and Spectrophotometric Studies, *Inorganic Chemistry*, 46 (2007) 3876-3888.
- [105] W. Zhai, X. Sun, T.D. James, J.S. Fossey, Boronic acid-based carbohydrate sensing, *Chemistry—An Asian Journal*, 10 (2015) 1836-1848.
- [106] W. Wang, X. Gao, B. Wang, Boronic acid-based sensors, *Current Organic Chemistry*, 6 (2002) 1285-1317.
- [107] P.A. Maraju, A. Thakur, R. Ganesan, J.R. Dutta, Direct experimental evidence for the boronic acid-mediated bridging of DNA hybrids, *Chemical Communications*, 59 (2023) 7104-7107.
- [108] B. Akgun, D.G. Hall, Boronic Acids as Bioorthogonal Probes for Site-Selective Labeling of Proteins, *Angewandte Chemie International Edition*, 57 (2018) 13028-13044.
- [109] Y. Shi, Y.-r. Wu, J.-q. Yu, W.-n. Zhang, C.-l. Zhuang, DNA-encoded libraries (DELs): a review of on-DNA chemistries and their output, *RSC advances*, 11 (2021) 2359-2376.
- [110] J. Labutti, I. Parsons, R. Huang, G. Miwa, L.-S. Gan, J.S. Daniels, Oxidative deboronation of the peptide boronic acid proteasome inhibitor bortezomib: contributions from reactive oxygen species in this novel cytochrome P450 reaction, *Chemical research in toxicology*, 19 (2006) 539-546.
- [111] D.G. Hall, Boronic acids: preparation, applications in organic synthesis and medicine, John Wiley & Sons 2006.
- [112] B. Akgun, D.G. Hall, Boronsäuren als bioorthogonale Sonden für zentrenselektives Protein-Labeling, *Angewandte Chemie*, 130 (2018) 13210-13228.
- [113] K. Lacina, P. Skládal, T.D. James, Boronic acids for sensing and other applications—a mini-review of papers published in 2013, *Chemistry Central Journal*, 8 (2014) 1-17.
- [114] R.A. Batey, A.N. Thadani, A.J. Lough, Alkenylboronate Tethered Intramolecular Diels–Alder Reactions, *Journal of the American Chemical Society*, 121 (1999) 450-451.
- [115] L. Chen, D.R. Sanchez, B. Zhang, B.P. Carrow, “Cationic” Suzuki–Miyaura coupling with acutely base-sensitive boronic acids, *Journal of the American Chemical Society*, 139 (2017) 12418-12421.
- [116] A.W. Buesking, V. Bacauanu, I. Cai, J.A. Ellman, Asymmetric synthesis of protected α -amino boronic acid derivatives with an air- and moisture-stable Cu(II) catalyst, *The Journal of Organic Chemistry*, 79 (2014) 3671-3677.
- [117] J. Zheng, Y. Zhang, S. Cui, Rh(III)-Catalyzed Selective Coupling of N-Methoxy-1 H-indole-1-carboxamides and Aryl Boronic Acids, *Organic Letters*, 16 (2014) 3560-3563.
- [118] W.L.A. Brooks, B.S. Sumerlin, Synthesis and applications of boronic acid-containing polymers: from materials to medicine, *Chemical reviews*, 116 (2016) 1375-1397.
- [119] R.T. Bhawale, A.S. Chillal, U.A. Kshirsagar, 4H-Pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, biologically important fused heterocyclic scaffold: Synthesis and functionalization, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 60 (2023) 1356-1373.

- [120] M. Boccadoro, G. Morgan, J. Cavenagh, Preclinical evaluation of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer therapy, *Cancer cell international*, 5 (2005) 1-9.
- [121] M.P. Silva, L. Saraiva, M. Pinto, M.E. Sousa, Boronic acids and their derivatives in medicinal chemistry: Synthesis and biological applications, *Molecules*, 25 (2020) 4323.
- [122] V. Tharmaraj, K. Pitchumani, D-Glucose sensing by (E)-(4-((pyren-1-ylmethylene) amino) phenyl) boronic acid via a photoinduced electron transfer (PET) mechanism, *RSC advances*, 3 (2013) 11566-11570.
- [123] X.-D. Xu, H. Cheng, W.-H. Chen, S.-X. Cheng, R.-X. Zhuo, X.-Z. Zhang, In situ recognition of cell-surface glycans and targeted imaging of cancer cells, *Scientific reports*, 3 (2013) 2679.
- [124] Z. Xu, S.K. Kim, S.J. Han, C. Lee, G. Kociok-Kohn, T.D. James, J. Yoon, Ratiometric fluorescence sensing of fluoride ions by an asymmetric bidentate receptor containing a boronic acid and imidazolium group, *Wiley Online Library*, 2009.
- [125] K. Yum, T.P. McNicholas, B. Mu, M.S. Strano, Single-Walled Carbon Nanotube-Based Near-Infrared Optical Glucose Sensors toward In Vivo Continuous Glucose Monitoring, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7 (2013) 72-87.
- [126] N. Xia, L. Zhang, Q. Feng, D. Deng, X. Sun, L. Liu, Amplified voltammetric detection of tyrosinase and its activity with dopamine-gold nanoparticles as redox probes, *International Journal of Electrochemical Science*, 8 (2013) 5487-5495.
- [127] X. Sun, S.-Y. Xu, S.E. Flower, J.S. Fossey, X. Qian, T.D. James, "Integrated" and "insulated" boronate-based fluorescent probes for the detection of hydrogen peroxide, *Chemical Communications*, 49 (2013) 8311-8313.
- [128] J. Zielonka, A. Sikora, R. Podsiadly, M. Hardy, B. Kalyanaraman, Identification of Peroxynitrite Peroxynitrite by Profiling Oxidation and Nitration Products from Mitochondria-Targeted Arylboronic Acid Mitochondria-targeted arylboronic acid, *Mitochondrial Medicine: Volume 1: Targeting Mitochondria*, Springer2021, pp. 315-327.
- [129] R. Smoum, A. Rubinstein, V.M. Dembitsky, M. Srebnik, Boron containing compounds as protease inhibitors, *Chemical reviews*, 112 (2012) 4156-4220.
- [130] H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, Visible-Light-Induced Chemoselective Deboronative Alkynylation under Biomolecule-Compatible Conditions, *Journal of the American Chemical Society*, 136 (2014) 2280-2283.
- [131] R. Hashimoto, T. Furutani, H. Suzuki, Y. Yoshimi, Effects of Electron Donor and Counter-Cation in Photoinduced Deboronative and Decarboxylative Aryl Radical Generation Using Two-Molecule Photoredox Catalysts, *Synlett*, (2023).
- [132] G. Bor, I.D. Mat Azmi, A. Yaghmur, Nanomedicines for cancer therapy: Current status, challenges and future prospects, *Therapeutic delivery*, 10 (2019) 113-132.
- [133] J.L. Parks, M. Edwards, Boron in the environment, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 35 (2005) 81-114.
- [134] D. Sengupta, P. Das, B. Mondal, K. Mukherjee, Effects of doping, morphology and film-thickness of photo-anode materials for dye sensitized solar cell application—A review, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 60 (2016) 356-376.
- [135] M.E. Yeoh, K.Y. Chan, Recent advances in photo-anode for dye-sensitized solar cells: a review, *International Journal of Energy Research*, 41 (2017) 2446-2467.
- [136] T. Tao, B.-B. Ma, Y.-X. Peng, X.-X. Wang, W. Huang, X.-Z. You, Asymmetrical/symmetrical D- π -A/D- π -D thiazole-containing aromatic heterocyclic fluorescent compounds having the same triphenylamino chromophores, *The Journal of organic chemistry*, 78 (2013) 8669-8679.

- [137] H. Xiao, H. Li, M. Chen, L. Wang, A water-soluble D- π -A chromophore based on dipicolinic acid: Synthesis, pH-dependent spectral properties and two-photon fluorescence cell imaging, *Dyes and Pigments*, 83 (2009) 334-338.
- [138] K. Hasrat, X. Wang, Y. Li, L. Yang, Y. Zhao, K. Xue, X. Wang, J. Deng, J. Liang, Z. Qi, Organic AIE material based on D- π -A for detecting lipid droplets in living cells and its application in photodynamic therapy, *Dyes and Pigments*, 211 (2023) 111096.
- [139] M. Tripathy, S. Rana, U. Subuddhi, S. Patel, Simultaneous visual and spectroscopic multi-analyte detection of Al³⁺ and AsO₂⁻ using simple salicylidene based D- π -A chromophore, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 435 (2023) 114329.
- [140] S.V. Fedoseev, M.Y. Belikov, M.Y. Ievlev, O.V. Ershov, V.A. Tafeenko, Tuning solid-state fluorescence of a novel group D- π -A chromophores with a reactive hydroxytricyanopyrrole (HTCP) acceptor, *Dyes and Pigments*, 165 (2019) 451-457.
- [141] Y.-A. Son, S.-Y. Gwon, S.-Y. Lee, S.-H. Kim, Synthesis and property of solvatochromic fluorophore based on D- π -A molecular system: 2-{{[3-Cyano-4-(N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)styryl]-5,5-dimethylfuran-2(5H)-ylidene}malononitrile dye, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75 (2010) 225-229.
- [142] Y. Zhang, Y.-C. Wang, J.-G. Mei, N.-N. Yang, W.-N. Wang, S.-F. Ai, Z.-Q. Fang, Synthesis and Spectral Studies of a Novel Benzoxazole-Derived Fluorescent Probe for Hg²⁺, *Journal of Chemical Research*, 40 (2016) 280-283.
- [143] G. Dhaka, N. Kaur, J. Singh, Luminescent Benzothiazole-Based Fluorophore of Anisidine Scaffoldings: a "Turn-On" Fluorescent Probe for Al³⁺ and Hg²⁺ Ions, *Journal of Fluorescence*, 27 (2017) 1943-1948.
- [144] L. Tang, P. Zhou, K. Zhong, S. Hou, Fluorescence relay enhancement sequential recognition of Cu²⁺ and CN⁻ by a new quinazoline derivative, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 182 (2013) 439-445.
- [145] E.G. Lewars, Computational chemistry, Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics, 318 (2011).
- [146] M. Alcamí, O. Mó, M. Yáñez, Computational chemistry: A useful (sometimes mandatory) tool in mass spectrometry studies, *Mass spectrometry reviews*, 20 (2001) 195-245.
- [147] M. Elkin, T.R. Newhouse, Computational chemistry strategies in natural product synthesis, *Chemical Society Reviews*, 47 (2018) 7830-7844.
- [148] C.N. Cavasotto, M.G. Aucar, N.S. Adler, Computational chemistry in drug lead discovery and design, *International Journal of Quantum Chemistry*, 119 (2019) e25678.
- [149] G. Palermo, M. De Vivo, Computational chemistry for drug discovery, Springer: Netherlands, Dordrecht, 2014, pp. 1-15.
- [150] A. Hillisch, N. Heinrich, H. Wild, Computational chemistry in the pharmaceutical industry: from childhood to adolescence, *ChemMedChem*, 10 (2015) 1958-1962.
- [151] T. Mueller, A.G. Kusne, R. Ramprasad, Machine Learning in Materials Science, *Reviews in Computational Chemistry* 2016, pp. 186-273.
- [152] A. Piras, C. Ehlert, G. Gryn'ova, Sensing and sensitivity: Computational chemistry of graphene-based sensors, *WIREs Computational Molecular Science*, 11 (2021) e1526.
- [153] P.S. Krstić, D.J. Dean, X.G. Zhang, D. Keffer, Y.S. Leng, P.T. Cummings, J.C. Wells, Computational chemistry for molecular electronics, *Computational Materials Science*, 28 (2003) 321-341.

- [154] M.C. Valero, P. Raybaud, Computational chemistry approaches for the preparation of supported catalysts: Progress and challenges, *Journal of Catalysis*, 391 (2020) 539-547.
- [155] W. Thiel, Computational Catalysis—Past, Present, and Future, *Angewandte Chemie International Edition*, 53 (2014) 8605-8613.
- [156] P. Patel, A.K. Wilson, Computational chemistry considerations in catalysis: Regioselectivity and metal-ligand dissociation, *Catalysis Today*, 358 (2020) 422-429.
- [157] C.W. Chidiebere, C.E. Duru, J.C. Mbagwu, Application of computational chemistry in chemical reactivity: A review, *Journal of the Nigerian Society of Physical Sciences*, (2021) 292-297.
- [158] M. Bursch, J.M. Mewes, A. Hansen, S. Grimme, Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry, *Angewandte Chemie International Edition*, 61 (2022) e202205735.
- [159] I.B. Grillo, G.A. Urquiza-Carvalho, E.J.F. Chaves, G.B. Rocha, Semiempirical methods do Fukui functions: Unlocking a modeling framework for biosystems, *Journal of Computational Chemistry*, 41 (2020) 862-873.
- [160] F. Segatta, L. Cupellini, M. Garavelli, B. Mennucci, Quantum Chemical Modeling of the Photoinduced Activity of Multichromophoric Biosystems, *Chemical Reviews*, 119 (2019) 9361-9380.
- [161] P. Selvam, H. Tsuboi, M. Koyama, A. Endou, H. Takaba, M. Kubo, C.A. Del Carpio, A. Miyamoto, COMPUTATIONAL CHEMISTRY FOR INDUSTRIAL INNOVATION, 22 (2006) 377-470.
- [162] P.G. Moses, An industrial perspective on the impact of Haldor Topsøe on computational chemistry, *Journal of Catalysis*, 328 (2015) 19-25.
- [163] S. Dasgupta, The role and challenges of computational chemistry in industrial problems, *Computing in Science & Engineering*, 2 (2000) 52-60.
- [164] C.J. Cramer, J.A. Bumpus, A. Lewis, C. Stotts, Characterization of High Explosives and Other Energetic Compounds by Computational Chemistry and Molecular Modeling, *Journal of Chemical Education*, 84 (2007) 329.
- [165] E. Cancès, M. Defranceschi, W. Kutzelnigg, C. Le Bris, Y. Maday, Computational quantum chemistry: A primer, *Handbook of Numerical Analysis*, Elsevier 2003, pp. 3-270.
- [166] A. Lunghi, S. Sanvito, Computational design of magnetic molecules and their environment using quantum chemistry, machine learning and multiscale simulations, *Nat Rev Chem*, 6 (2022) 761-781.
- [167] S.J. Jang, *Quantum Mechanics for Chemistry*, Quantum, (2023).
- [168] U. Azad, H. Singh, Quantum chemistry calculations using energy derivatives on quantum computers, *Chemical Physics*, 558 (2022) 111506.
- [169] J.J.M. Kirsopp, C. Di Paola, D.Z. Manrique, M. Krompiec, G. Greene-Diniz, W. Guba, A. Meyder, D. Wolf, M. Strahm, D. Muñoz Ramo, Quantum computational quantification of protein–ligand interactions, *International Journal of Quantum Chemistry*, 122 (2022) e26975.
- [170] S. Lehtola, A.J. Karttunen, Free and open source software for computational chemistry education, *WIREs Computational Molecular Science*, 12 (2022) e1610.
- [171] M.W. van der Kamp, A.J. Mulholland, Combined quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) methods in computational enzymology, *Biochemistry*, 52 (2013) 2708-2728.
- [172] P.A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, W. Wang, O. Donini, P. Cieplak, J. Srinivasan, D.A. Case, T.E. Cheatham, Calculating Structures and Free Energies of Complex Molecules: Combining Molecular

- Mechanics and Continuum Models, *Accounts of Chemical Research*, 33 (2000) 889-897.
- [173] W. Thiel, *Semiempirical quantum-chemical methods*, Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 4 (2014) 145-157.
- [174] D.C. Nikolay, A.S. Evgenii, S.Z. Nikolai, Quantum-chemical methods for the construction of wave functions of many-electron systems alternative to the Hartree-Fock approximation, *Russian Chemical Reviews*, 74 (2005) 1027.
- [175] P. Echenique, J.L. Alonso, A mathematical and computational review of Hartree-Fock SCF methods in quantum chemistry, *Molecular Physics*, 105 (2007) 3057-3098.
- [176] M.A. Jones, H.J. Vallury, C.D. Hill, L.C.L. Hollenberg, Chemistry beyond the Hartree-Fock energy via quantum computed moments, *Scientific Reports*, 12 (2022) 8985.
- [177] F. Neese, A critical evaluation of DFT, including time-dependent DFT, applied to bioinorganic chemistry, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11 (2006) 702-711.
- [178] A.M. Teale, T. Helgaker, A. Savin, C. Adamo, B. Aradi, A.V. Arbuznikov, P.W. Ayers, E.J. Baerends, V. Barone, P. Calaminici, DFT exchange: sharing perspectives on the workhorse of quantum chemistry and materials science, *Physical chemistry chemical physics*, 24 (2022) 28700-28781.
- [179] G. Zhang, C.B. Musgrave, Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations, *The journal of physical chemistry A*, 111 (2007) 1554-1561.
- [180] T. Van Mourik, M. Bühl, M.-P. Gageot, *Density functional theory across chemistry, physics and biology*, The Royal Society Publishing, 2014, pp. 20120488.
- [181] A.F. Oliveira, G. Seifert, T. Heine, H.A. Duarte, Density-functional based tight-binding: an approximate DFT method, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20 (2009) 1193-1205.
- [182] M. Orío, D.A. Pantazis, F. Neese, Density functional theory, *Photosynthesis research*, 102 (2009) 443-453.
- [183] S. Grimme, F. Bohle, A. Hansen, P. Pracht, S. Spicher, M. Stahn, Efficient quantum chemical calculation of structure ensembles and free energies for nonrigid molecules, *The Journal of Physical Chemistry A*, 125 (2021) 4039-4054.
- [184] M.A. Afzal, S.H. Naqib, A DFT based first-principles investigation of optoelectronic and structural properties of Bi₂Te₂Se, *Physica Scripta*, 96 (2021) 045810.
- [185] J.M. Fraile, J.I. García, V. Martínez-Merino, J.A. Mayoral, L. Salvatella, Theoretical (DFT) insights into the mechanism of copper-catalyzed cyclopropanation reactions. Implications for enantioselective catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 123 (2001) 7616-7625.
- [186] M. Alam, M.J. Alam, S. Azaz, M. Parveen, S. Park, S. Ahmad, DFT/TD-DFT calculations, spectroscopic characterizations (FTIR, NMR, UV-vis), molecular docking and enzyme inhibition study of 7-benzoyloxycoumarin, *Computational Biology and Chemistry*, 73 (2018) 65-78.
- [187] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo,

- J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian 09* (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009).
- [188] GaussView, Version 6, Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, John M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016
- [189] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Applications and validations of the Minnesota density functionals, *Chemical Physics Letters*, 502 (2011) 1-13.
- [190] I. Zaharieva, P. Chernev, M. Risch, K. Klingan, M. Kohlhoff, A. Fischer, H. Dau, Electrosynthesis, functional, and structural characterization of a water-oxidizing manganese oxide, *Energy & Environmental Science*, 5 (2012) 7081-7089.
- [191] W. Chen, Y. Li, D. Feng, C. Lv, H. Li, S. Zhou, Q. Jiang, J. Yang, Z. Gao, Y. He, J. Luo, Recent progress of theoretical research on inorganic solid state electrolytes for Li metal batteries, *Journal of Power Sources*, 561 (2023) 232720.
- [192] Y. Zhao, D.G. Truhlar, A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions, *The Journal of chemical physics*, 125 (2006).
- [193] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Density functionals with broad applicability in chemistry, *Accounts of chemical research*, 41 (2008) 157-167.
- [194] J. Zheng, S. Zhang, D.G. Truhlar, Density functional study of methyl radical association kinetics, *The Journal of Physical Chemistry A*, 112 (2008) 11509-11513.
- [195] S. Huzinaga, Basis sets for molecular calculations, *Computer physics reports*, 2 (1985) 281-339.
- [196] J.G. Hill, Gaussian basis sets for molecular applications, *International Journal of Quantum Chemistry*, 113 (2013) 21-34.
- [197] S. Huzinaga, GTO basis sets for heavier elements, *The Journal of Chemical Physics*, 66 (1977) 4245-4245.
- [198] H. Gao, X. Wei, X. Liu, T. Yan, Comparison of Different Theory Models and Basis Sets in the Calculations of Structures and ¹³C NMR Spectra of [Pt(en)(CBDCA-O, O')], an Analogue of the Antitumor Drug Carboplatin, *The Journal of Physical Chemistry B*, 114 (2010) 4056-4062.
- [199] K. Matsumoto, M. Nakajima, T. Nemoto, Determination of the best functional and basis sets for optimization of the structure of hypervalent iodines and calculation of their first and second bond dissociation enthalpies, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 32 (2019) e3961.
- [200] G. Rauhut, T. Clark, T. Steinke, A numerical self-consistent reaction field (SCRf) model for ground and excited states in NDDO-based methods, *Journal of the American Chemical Society*, 115 (1993) 9174-9181.
- [201] V.S. Bernales, A.V. Marenich, R. Contreras, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Quantum mechanical continuum solvation models for ionic liquids, *The Journal of Physical Chemistry B*, 116 (2012) 9122-9129.
- [202] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *The Journal of Physical Chemistry B*, 113 (2009) 6378-6396.
- [203] A.D. Laurent, D. Jacquemin, TD-DFT benchmarks: a review, *International Journal of Quantum Chemistry*, 113 (2013) 2019-2039.

- [204] A.R. Ghazy, A.F. Al-Hossainy, H.F. Rizk, S. Shendy, Synthesis, characterization, TD-DFT method, and optical properties of novel nanofiber conjugated polymer, *Synthetic Metals*, 291 (2022) 117206.
- [205] D. Jacquemin, B. Mennucci, C. Adamo, Excited-state calculations with TD-DFT: from benchmarks to simulations in complex environments, *Physical chemistry chemical physics*, 13 (2011) 16987-16998.
- [206] A. Dhar, N. Siva Kumar, M. Asif, R.L. Vekariya, Fabrication of D- π -A sensitizers based on different donors substituted with a dihydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,4-dione bridge for DSSCs: influence of the CDCA co-absorbent, *New Journal of Chemistry*, 42 (2018) 12024-12031.