

AKÜ FEMÜBİD 22 (2022) 011101 (1-15)

AKU J. Sci. Eng. 22 (2022) 011101 (1-15)

DOI: 10.35414/akufemubid.1036164

Araştırma Makalesi / Research Article

HDAC inhibitörü 2-(N-(2-hidroksifenil)-2-propilpentanamid)' in Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ile Moleküler Yapı, Spektroskopik (IR, NMR, UV-VIS) İncelemeleri ve Lineer Olmayan Optik (NLO) Analizi

Tuğba GÖCEN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ahmet Erdoğın Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Zonguldak.

e-posta: tugbagocen86@gmail.com. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0078-8531>

Geliş Tarihi: 14.12.2021

Kabul Tarihi: 22.02.2022

Öz

Antitümör aktiviteye sahip bir histon deasetilaz inhibitörü (HDCA) olan 2-(N-(2-hidroksifenil)-2-propilpentanamid) [OH-VPA], yeni bir aril valproik asit (VPA) türevidir. Bu çalışmada, OH-VPA'nın yapısal, spektroskopik ve elektronik özellikleri teorik hesaplamalarla incelenmiştir. OH-VPA'nın optimize moleküler geometrisi ve harmonik titreşim frekansları, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) B3LYP yöntemi kullanılarak 6-311++G(d,p) baz seti ile hesaplanmıştır. Molekülün reaktivitesini anlamak için UV-Vis elektronik absorpsiyon parametreleri, HOMO-LUMO enerji aralığı, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzey analizleri ve kimyasal reaktivite tanımlayıcıları TD-DFT yaklaşımı ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, OH-VPA'nın ^{13}C NMR ve ^1H NMR'nin kimyasal kayma değerleri, geometri optimizasyonunda kullanılan aynı yöntem ve aynı temel set uygulanarak ayar içeren atomik orbital (GIAO) yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Ortalama polarizabilite (α), polarizabilite anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve ortalama birinci merteye hiperpolarizabilite (β) sonlu alan yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Yüksek β değerleri ($2,144 \times 10^{-30}$ esu), incelenen bileşiğin NLO malzemelerinin geliştirilmesinde iyi bir aday olabileceğini göstermektedir. Molekülün teorik olarak hesaplanan yapısal parametreleri, titreşim dalga sayıları ve NMR kimyasal kaymaları literatürden elde edilen deneysel sonuçlarla iyi bir uyum içindedir.

Anahtar kelimeler

2-(N-(2-hidroksifenil)-2-propilpentanamid);
DFT; MEP; UV-Vis
Analizi; Mulliken Yük

Molecular Structure, Spectroscopic (IR, NMR, UV-VIS) Investigations and Non Linear Optical (NLO) Analysis of HDAC inhibitor 2-(N-(2-hydroxyphenyl)-2-propylpentanamide) with Quantum Chemical Calculations

Abstract

2-(N-(2-hydroxyphenyl)-2-propylpentanamide) [OH-VPA], a histone deacetylase inhibitor (HDCA) with antitumor activity, is a new aryl valproic acid (VPA) derivative. In this work, structural, spectroscopic and electronic properties of OH-VPA were investigated by theoretical calculations. Optimized molecular geometry and harmonic vibrational frequencies of OH-VPA were calculated using the Density Functional Theory (DFT) B3LYP method with 6-311++G(d,p) basis set. UV-Vis. electronic absorption parameters, HOMO-LUMO gap and molecular electrostatic potential (MEP) surface analyses and chemical reactivity descriptors of OH-VPA were performed to understand the reactivity of the molecule by the TD-DFT approach. Moreover, the values of the chemical shifts of the ^{13}C NMR and ^1H NMR were computed using the gauge independent atomic orbital (GIAO) method applying the same method and the same basis set as used in geometry optimization. The mean polarizability (α), the anisotropy of the polarizability ($\Delta\alpha$) and the mean first-order hyperpolarizability (β) were calculated by using the finite field method. The high β values (2.144×10^{-30} esu) indicate that the studied compound may be a good candidate in the development of NLO materials. The structural parameters, vibrational wavenumbers, NMR chemical shifts of the molecule which are calculated theoretically are a good agreement with the experimental results obtained from the literature.

Keywords

2-(N-(2-hydroxyphenyl)-2-propylpentanamide);
DFT; MEP; UV-Vis
Analysis; Mulliken
Charge

1. Giriş

Kanser, küresel olarak düşünüldüğünde önemli bir ölüm nedenidir ve 2018 yılında tahmini 9,6 milyon ölümden sorumlu olduğu WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından bildirilmiştir (Int Kyn. 1). Epigenetik değişiklikler kanser ile ilişkilidir ve bu nedenle yeni anti-kanser ilaçlarının gelişimi son yıllarda hızla artmıştır. Epigenetik ilaçlar arasında, tümörlerde hücre ölümüne yol açabilen gen ekspresyonunda değişiklikleri indükleyen histon deasetilaz inhibitörleri (HDAC) yer almaktadır (Thotala *et al.* 2015). Histon deasetilaz inhibitörleri, önemli bir antikanser ajan sınıfı olarak ortaya çıkmışlardır ve tümörlerde hücre ölümüne yol açabilecek gen ekspresyonunda değişikliklere neden olurlar (Eyal *et al.* 2005).

Valproik asit (VPA), antitümör aktiviteye sahip bir HDAC inhibitörüdür. Hematolojik maligniteler de dahil olmak üzere bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılmıştır (Wang *et al.* 2011). VPA'nın kansere karşı sunduğu ümit verici etkilerine rağmen, esas olarak hepatotoksisiteye bağlı yan etkilere neden olur (López *et al.* 2020), teratojenite ve çoğunlukla mM aralığında istenen farmakolojik aktiviteyi elde etmek için yüksek konsantrasyonlar gerekir (Krauze *et al.* 2015). Bu nedenle, VPA ile ilişkili yan etkileri azaltmak veya önlemek ve aktivitesini arttırmak için Martel vd. (2016) tarafından bir dizi VPA türevi tasarlanmış ve 2-(N-(2-hidroksifenil)-2-propilpentanamid) [OH-VPA] adlı bir bileşik elde edilmiştir. Bu bileşik, rahim ağzı kanseri (HeLa), farklılaşmamış sarkom (A204) ve göğüs kanseri hücreleri gibi bazı kanser hücre dizilerinde geliştirilmiş anti-proliferatif etkileri nedeniyle potansiyel bir antikanser ajanıdır. Wejebe vd. (2020) OH-VPA'nın VPA'dan daha yüksek bir antiproliferatif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Bir molekülün yapısal, spektroskopik ve elektronik özelliklerinin kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri ile tahmini, yeni ilaç etken maddelerinin sentezlenmesi ve ilaç-reseptör etkileşimlerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Şimdiye kadar yapılan detaylı literatür araştırmasına

dayanarak, OH-VPA'nın yapısal, spektroskopik ve elektronik özelliklerinin kuantum kimyasal hesaplamalarına ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları, moleküler elektronik yapının tahmin edilmesinde önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, OH-VPA'nın moleküler geometrisi, titreşim spektrumunun ve elektronik özelliklerinin kapsamlı bir tanımını vermektir. Deneysel sonuçlarla karşılaştırmak amacıyla, moleküler yapısı, titreşim frekansları, ¹H ve ¹³C-NMR kimyasal kaymaları, DFT/B3LYP yöntemi ile hesaplanmıştır. Ayrıca molekül içindeki yük transferini açıklamak için ultraviyole görünür ışık (UV-Vis) analizi yapılmış, HOMO ve LUMO enerjileri ve kuantum kimyasal tanımlayıcıları zamana bağlı yoğunluk fonksiyoneli (TD-DFT) yaklaşımıyla DMSO, kloroform çözücüleri ve gaz fazında hesaplanmıştır. Ayrıca molekülün moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi, Mulliken yük analizi ve lineer olmayan optik (NLO) özellikleri analiz edilmiştir.

2. Materyal ve Metot

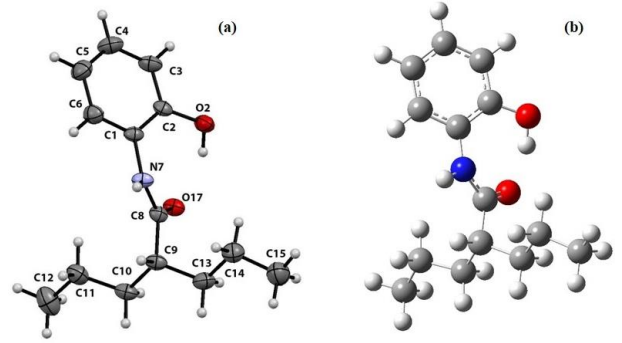
Bu çalışmada OH-VPA'nın geometrik yapı optimizasyonu, Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT), Becke' in üç parametrelili (B3) ve Lee–Yang–Parr (LYP) korelasyon fonksiyonu (B3LYP) yöntemi ve 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. OH-VPA'nın harmonik titreşim frekansları ise aynı yöntem ve aynı baz seti ile hesaplanmıştır. Harmonik titreşim frekanslarının hesaplanan değerlerini deneysel değerlere uygun olarak iyileştirmek için ölçeklendirme çarpanı ile çarpılmıştır. Titreşim frekansı atamaları potansiyel enerji dağılımı (PED) açısından VEDA 4 programı kullanılarak yapılmıştır (Jamróz 2010). Molekülün reaktivitesini anlamak için OH-VPA'nın UV-Vis. (görünür bölge) elektronik absorpsiyon parametreleri, HOMO-LUMO gap, iyonizasyon potansiyeli, elektron afinitesi, kimyasal sertlik ve yumuşaklık, kimyasal potansiyel, elektrofililik indeksi gibi kimyasal reaktivite tanımlayıcıları, zamana bağlı yoğunluk fonksiyonel teorisi (TD-DFT) yöntemiyle gaz fazında ve farklı çözücülerde (kloroform, DMSO) hesaplanmıştır. Molekülün bağlı polaritesini anlamak için moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyi (MEP) DFT yöntemi ile aynı

seviyede belirlenmiştir. OH-VPA molekülündeki molekül içi yük transferini anlamak için Mulliken atomik yükleri B3LYP yöntemi 6-311G++(d,p) baz seti ile hesaplanmıştır. OH-VPA' nın ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri, CDCl_3 (kloroform) çözücüsü içinde DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde GIAO (ayar içeren atomik orbital/Gauge Independent Atomic Orbital) yöntemiyle hesaplanmıştır. OH-VPA' nın lineer olmayan optik (NLO) parametreleri, ortalama polarizebilite (α), polarizebilite anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve ortalama birinci merteye hiperpolarizebilite (β) değerleri, DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde sonlu alan yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. OH-VPA için yapılan tüm teorik hesaplamalar Gaussian 16W paket programı (Frisch *et al.* 2016) ve GaussView 6.1.1 arayüz programı (Dennington *et al.* 2016) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

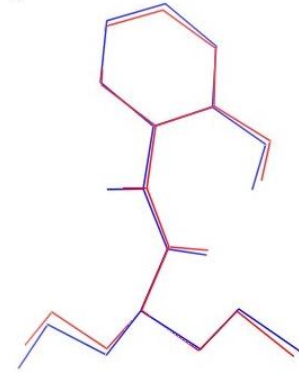
3. Bulgular

3.1 Geometri Optimizasyonu

OH-VPA [$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$]' nın giriş yapısı koordinatları Cambridge Yapı Veritabanından (CCDC 1429149) alınmış ve geometri optimizasyonu, DFT/B3LYP yöntemiyle 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. OH-VPA' nın kristal yapısı ve optimize edilmiş geometrik yapısı Şekil 1' de karşılaştırmalı olarak atomik numaralarıyla gösterilmiştir. Ayrıca, deneysel (Martel *et al.* 2016) ve teorik olarak hesaplanan geometrik parametreler Çizelge 1' de listelenmiştir. OH-VPA' nın optimize geometrik yapısı ve deneysel geometrik yapısı arasındaki benzerliği görselleştirmek için overlay diyagramı Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 1. OH-VPA' nın (a) X-ışını tek kristal yapısı (b) B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde elde edilen optimize geometrik yapısı



Şekil 2. OH-VPA' nın optimize yapısı (mavi) ile deneysel (X-ışını tek kristal) yapısının (kırmızı) overlay diyagramı

Çizelge 1. OH-VPA' nın optimize geometrik parametrelerinin deneysel parametreleriyle karşılaştırılması

Geometrik Parametreler	DFT/B3LYP	Deneysel
Bağ Uzunluğu (Å)	6-311++G(d,p)	X-Ray
C(1)-C(6)	1,401	1,388(3)
C(1)-C(2)	1,410	1,389(3)
C(1)-N(7)	1,429	1,426(3)
C(2)-O(2)	1,352	1,367(3)
C(2)-C(3)	1,401	1,392(3)
C(3)-C(4)	1,387	1,367(3)
C(4)-C(5)	1,396	1,377(4)
C(5)-C(6)	1,388	1,379(4)
C(8)-O(17)	1,233	1,246(2)
C(8)-N(7)	1,361	1,337(3)
C(8)-C(9)	1,527	1,515(3)
C(9)-C(13)	1,543	1,516(3)
C(9)-C(10)	1,543	1,526(3)
C(10)-C(11)	1,533	1,516(3)
C(11)-C(12)	1,532	1,517(4)
C(13)-C(14)	1,533	1,516(4)
C(14)-C(15)	1,532	1,500(4)
N(7)-H(7)	1,009	0,880
O(2)-H(2)	0,987	0,839
O(17)...H(38)	1,665	1,831
O-H...O		
Bağ Açılımları^(o)		
C(1)-C(2)-O(16)	123,9	123,2
C(2)-C(1)-N(7)	123,9	123,8
C(2)-O(16)-H(38)	108,7	109,5
C(1)-C(2)-C(3)	118,5	119,0

Çizelge 1. (devam ediyor)

Geometrik Parametreler	6-311++G(d,p)	Deneysel
Bağ Açıları^(a)		
C(2)-C(3)-C(4)	121,5	120,7
C(3)-C(4)-C(5)	120,0	120,8
C(4)-C(5)-C(6)	119,1	118,9
C(5)-C(6)-C(1)	121,5	121,3
C(6)-C(1)-C(2)	119,4	119,3
C(1)-N(7)-C(8)	129,8	127,4
N(7)-C(8)-O(17)	123,1	122,0
N(7)-C(8)-C(9)	116,1	117,2
C(8)-C(9)-C(10)	109,6	109,0
C(9)-C(10)-C(11)	114,7	113,6
C(10)-C(11)-C(12)	112,7	114,3
C(10)-C(9)-C(13)	111,3	113,6
C(9)-C(13)-C(14)	114,8	113,5
C(13)-C(14)-C(15)	112,7	114,2
Dihedral Açılar^(a)		
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0,7	1,6
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0,9	0,2
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0,2	-1,5
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0,6	0,9
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0,1	-2,2
N(7)-C(1)-C(2)-C(3)	-176,0	178,9
C(2)-C(1)-N(7)-C(8)	-37,8	-44,2
C(1)-N(7)-C(8)-C(9)	-174,1	-167,9
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-63,8	-60,5
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-178,5	175,3
C(11)-C(10)-C(9)-C(13)	174,5	176,6
C(10)-C(9)-C(13)-C(14)	-174,3	-177,8
C(9)-C(13)-C(14)-C(15)	178,3	172,4
C(1)-C(2)-O(16)-H(38)	31,4	35,2
C(3)-C(2)-O(16)-H(38)	-151,2	-146,9
O(17)-C(8)-N(7)-H(37)	177,2	-169,0
O(17)-C(8)-N(7)-C(1)	6,2	11,1
C(1)-N(7)-C(8)-O(17)	6,2	11,1

OH-VPA' nın fenil halkasında C-C bağ uzunluğunun DFT yöntemiyle hesaplanan değerleri 1,387 ile 1,429 Å arasında değişirken, bu değerler deneysel verilerle (1,367-1,392 Å) oldukça uyumludur.

C8-O17 bağı çift bağ karakteri gösterirken, C2-O2 kısmi tek bağ karakteri sergiler. C8-O17 ve C2-O2 bağ uzunlukları deneysel olarak sırasıyla 1,246 (2) ve 1,367 (3) Å iken bu uzunluklar DFT/B3LYP yöntemiyle sırasıyla 1,233 ve 1,352 Å olarak hesaplanmıştır.

Moleküldeki tüm bağ uzunlukları incelendiğinde en uzun bağ uzunluğunun C9-C10 bağına ait olduğu, en kısa bağ uzunluğunun ise O2-H2 bağına ait olduğu görülmektedir. C9-C10 ve O2-H2 bağ uzunlukları sırasıyla deneysel olarak 1,526 (3) ve 0,839Å iken, DFT/B3LYP yöntemiyle sırasıyla 1,543 ve 0,987 Å olarak hesaplanmıştır.

OH-VPA için N-H bağ uzunluğu 1,009 Å olarak hesaplanmıştır ve bu değer 0,880 Å olarak bulunan

deneysel değerden (0,129 Å) daha büyüktür. Ayrıca, bu yapı için, ilki fenole ait olan ve ikincisi karbonil grubuna ait olan O2-H2...O17-C8 arasında net bir hidrojen bağı etkileşimi vardır.

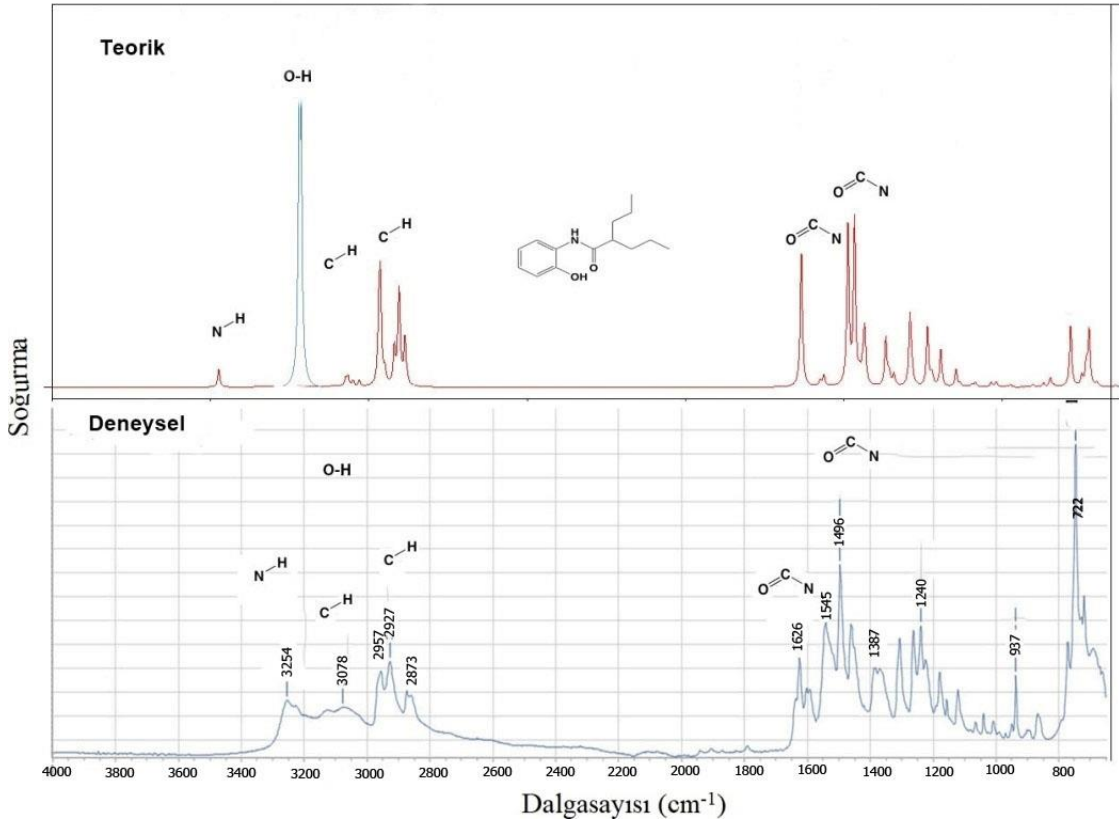
OH-VPA molekülünün amidik kısmı (-C(=O)-NH-) neredeyse düzlemseldir. N1-C7-O2-C8 dihedral açısı molekülün optimize ve deneysel X-ray yapısında sırasıyla 179,7° ve -178,9° (yaklaşık 180°) dir.

Deneysel çalışmaların kristal yapıda katı fazda, teorik çalışmaların ise gaz fazında tek bir molekül için yapıldığı düşünüldüğünde, deneysel ve teorik sonuçların uyumlu olduğu söylenebilir.

3.2 Titreşimsel Analiz

OH-VPA' nın molekül yapısında 38 atom vardır, dolayısıyla 108 (3N-6) adet temel titreşim modu mevcuttur. Molekülün optimize yapısından yola çıkılarak, harmonik dalgasayıları ve infrared (IR) şiddetleri DFT/B3LYP yöntemi ve 6- 311G++(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanmıştır. OH-VPA' nın sanal titreşim frekansı olmaması optimize yapısının potansiyel enerji yüzeyinde gerçek bir minimum noktaya karşılık geldiğini göstermektedir. OH-VPA' nın deneysel ATR FT-IR spektrumu literatürden (Martel *et al.* 2016) alınmış ve temel titreşim modlarına ait spektral işaretlemeler PED (Potansiyel Enerji Dağılımı) hesabı kullanılarak VEDA 4 programında yapılmıştır (Jamróz 2010).Elde edilen harmonik frekanslar, teori ile deney arasında daha iyi bir uyum sağlamak amacıyla 0,9614 ile çarpılarak ölçeklenmiştir. Ayrıca spektral işaretlemeler için GaussView 6.0.1 programında bulunan spektrum animasyonundan yararlanılmıştır.

OH-VPA' nın DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemiyle hesaplanan ve ölçeklendirilmiş harmonik titreşim frekansları (cm⁻¹), infrared şiddetleri (km/mol), deneysel titreşim frekansları (cm⁻¹), PED (Potansiyel enerji katkısı) değerleri ve temel titreşim modu işaretlemeleri sırasıyla Çizelge 2' de listelenmiştir. Şekil 3' te OH-VPA' nın teorik (ölçeklendirilmiş)



Şekil 3. OH-VPA' nın katı formdaki deneysel FT-IR spektrumu ve gaz fazındaki teorik IR spektrumunun karşılaştırılması

infrared spektrumu ve deneysel FTIR spektrumunun karşılaştırması yapılmıştır. Serbest hidroksil grubu veya hidrojen bağlı olmayan bir hidroksil grubu için gerilme bandı 3700–3500 cm⁻¹ aralığında gözlenir (Stuart 2004). Hidrojen bağlı yapıda ise, O-H gerilmesi 3300–2500 cm⁻¹ bölgesinde geniş bir bantla ortaya çıkar (Silverstein *et al.* 2005). Deneysel FT-IR' de fenolik O–H bağının karakteristik özelliği olan (O-H gerilmesinin ve fenil halka gerilme titreşimlerinin hareketinden dolayı) 3600–2600 cm⁻¹ civarında çok geniş bir bant gözlemlenmiştir. Teorik spektrumda 3202 cm⁻¹ de tek bir pik olarak güçlü bir band olarak ortaya çıkan O-H gerilme bandı, molekül içi hidrojen bağının varlığını gösterir (P.E.D.'a % 100 katkı).N – H gerilme titreşimleri 3450–3250 cm⁻¹ aralığında gözlenir. OH-VPA' nın teorik spektrumunda N-H gerime bandı 3474 cm⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Deneysel spektrumda OH-VPA' nın deneysel IR spektrumunda bu band daha düşük dalga sayılarına kaymıştır. 3254 cm⁻¹ de tek bir bant olarak gözlenen bu band ikincil bir amide ait N-H bağının varlığını gösterir (R-NH-C=O). N-H gerilme bandında

deneysel ve teorik değerler arasındaki bu farkın sebebi hidrojen bağı etkileşimleridir.

Fenil halkası spektral bölgesi, ağırlıklı olarak C-H, C-C ve C = C gerilme modu ve C-C-C' nin yanı sıra H-C-C bükülme titreşimlerini içerir. C-H gerilme titreşimleri genellikle 3100-3000 cm⁻¹ aralığında gözlenir (Suresh *et al.* 2014). OH-VPA' nın deneysel FT-IR spektrumunda 3078 cm⁻¹ de fenil halkasına ait C-H gerilme bandı ve valproil kısmına ait C-H gerilme bantları ise 2957, 2927 ve 2873 cm⁻¹ de gözlenmiştir. Bu bantlar teorik spektrumda sırasıyla 3066 ve 2964, 2920 ve 2887 cm⁻¹ olarak işaretlenmiştir.

C – H düzlem içi ve düzlem dışı bükülme titreşimleri genellikle sırasıyla 1300-1000 cm⁻¹ ve 1000-675 cm⁻¹ aralığındadır (Sun *et al.* 2009). Bu çalışmada C-H düzlem içi ve düzlem içi aç bükülme modları 1452-737 cm⁻¹ aralığında hesaplanmıştır.

Çizelge 2. OH-VPA¹ nın B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemiyle hesaplanan harmonik titreşim frekanslarının (cm⁻¹) ve deneysel (FT-IR) titreşim frekansları ile karşılaştırması, I_{IR} (km/mol) ve titreşim modlarının işaretlemeleri

Mod no	Deneysel ^a FT-IR (cm ⁻¹)	B3LYP/6-311++G(d,p)			İşaretleme ^b PED ^c (%)
		Hesaplanan	Ölçeklendirilmiş	I _{IR}	
1	3254	3613	3474	22,2	v(NH) (100)
2		3332	3202	696,0	v(OH) (99)
3		3197	3074	9,3	v(CH) (94)
4	3078	3189	3066	12,1	v(CH) (96)
5		3172	3050	6,9	v(CH) (94)
6		3152	3030	7,4	v(CH) (92)
7		3088	2969	38,2	v _a (CH ₃) (89)
8		3087	2968	34,2	v _a (CH ₃) (91)
9	2957	3083	2964	113,7	v _a (CH ₃) (84)
10		3082	2963	8,5	v _a (CH ₃) (75)
11		3068	2950	15,5	v _a (CH ₂)+v _a (CH ₃)(87)
12		3061	2943	0,3	v _a (CH ₂)(69)+v _a (CH ₃)(11)
13	2927	3037	2920	36,4	v _a (CH ₂) (76)
14		3035	2918	10,7	v _a (CH ₂) (83)
15		3022	2905	84,2	v _s (CH ₂)(20)+v _s (CH ₃) (76)
16		3020	2903	39,6	v _s (CH ₃) (87)
17		3019	2902	0,1	v _s (CH ₃) (88)
18		3014	2898	3,1	v _s (CH ₂) (83)
19	2873	3002	2887	50,6	v _s (CH ₂) (72)
20		3000	2884	8,5	v _s (CH ₂) (76)
21		2994	2878	4,4	v(CH) (87)
22	1626	1701	1635	167,0	v(OC) (65)
23		1639	1576	7,9	v(CC)(56)+β(HCC)(12)
24		1627	1564	14,1	v(CC) (50)
25	1545	1548	1488	197,1	β(HNC)(44)+v(NC)(14)
26	1497	1526	1467	205,1	β(HCC)(37)+β(CCC)(33)
27		1510	1452	9,7	β(HCH)(60)+τ(HCCC) (13)
28		1508	1450	2,1	β(HCH)(70)
29		1500	1442	13,7	β(HCH)(65)+τ(HCCC) (22)
30		1500	1442	0,2	β(HCH) (71)+τ(HCCC) (11)
31		1495	1437	22,0	β(HCH) (40)+τ(HCCC) (11)
32		1493	1435	3,6	β(HCH) (66)
33		1492	1434	51,5	β(HOC) (16)+β(HCC) (12)+β(HCH) (11)
34		1487	1430	2,1	β(HCH) (75)
35		1479	1422	0,1	β(HCH) (82)
36	1387	1424	1369	60,2	β(HOC) (63)+β(HCC) (63)
37		1415	1360	7,1	β(HCH) (83)
38		1414	1359	2,0	β(HCH) (95)
39		1410	1356	9,0	τ(HCCC) (22)+β(HCC) (14)
40		1397	1343	14,3	τ(HCCC) (35)+β(HCC) (27)
41		1387	1333	0,5	τ(HCCC) (53)+v(CC) (10)
42	1313	1346	1294	8,8	τ(HCCC) (50)+β(HCC) (11)
43		1344	1292	78,4	v(CC) (41)+β(HCC) (18)
44		1338	1286	19,3	β(HCC) (47)+v(CC) (16)
45		1331	1280	0,7	β(HCC) (54)+τ(HCCN) (13)
46		1325	1274	1,4	τ(HCCC) (50)+β(HCC) (12)
47	1264	1287	1237	72,8	v(OC) (42)+β(HCC) (17)
48		1283	1233	1,1	τ(HCCN) (46)+β(HCC) (26)
49	1240	1273	1224	10,3	β(HCC) (46)
50		1269	1220	7,7	β(HCC) (23)+v(OC) (13)
51		1246	1198	0,1	β(HCC) (36)+τ(HCCC) (25)
52		1243	1195	45,6	v(NC) (38)+β(HCC) (15)
53		1193	1147	22,0	v(NO) (22)
54		1179	1133	4,2	β(HCC) (74)
55		1157	1112	1,3	v(CC) (20)+β(CCC) (15)+τ(HCCC) (19)
56		1141	1097	3,6	β(HCC) (16)+τ(HCCC) (15)
57		1129	1085	6,0	β(HCC) (25)+v(CC) (18)+β(CCC) (11)
58		1125	1082	0,0	τ(HCCC) (22)+τ(HCCN) (10)
59		1078	1036	5,7	τ(HCCC) (30)+v(CC) (12)+τ(HCCN) (12)
60		1070	1029	0,8	v(CC) (72)
61		1060	1019	6,8	v(CC) (62)+β(HCC) (20)
62		1050	1009	0,2	v(CC) (72)
63		1026	986	1,5	v(CC) (70)
64		1014	975	2,8	v(CC) (60)
65		978	940	0,2	τ(HCCC) (80)
66		958	921	0,9	v(CC) (14)+β(HCC) (11)+τ(HCCC) (10)

Çizelge 2. (devam ediyor)

Mod no	Deneysel ^a FT-IR (cm ⁻¹)	B3LYP/6-311++G(d,p)			İşaretleme ^b PED ^c (%)
		Hesaplanan	Ölçeklendirilmiş	İ _R	
67	937	940	904	3,6	τ(HCCN) (77)
68		922	886	0,8	v(CC) (33)+ τ(HCCC) (27)
69		905	870	4,5	β(NCO) (20)+ β(HCC) (13)+τ(HCCC) (13)
70		884	850	5,5	v(CC) (27)+ β(CCC) (15)+τ(HOCC) (13)
71		882	848	6,2	v(CC) (38)+ β(CCC) (16)
72		872	838	1,6	τ(HCCC) (44)
73		859	826	0,8	τ(HCCC) (83)
74	772	817	785	75,7	τ(HOCC) (70)
75	750	780	750	12,2	β(CCC) (16)+v(CC) (12)
76		767	737	8,5	τ(HCCC) (33)
77		765	735	17,3	Υ(OCNC) (21)+ τ(HCCC) (11)
78	722	756	727	69,2	τ(HCCC) (83)
79		730	702	4,4	Υ(OCNC) (27)+ τ(CCCC) (12)+ τ(HCCC) (10)
80	693	727	699	0,9	Υ(OCCC) (51)+ Υ(OCNC) (12)
81		669	643	2,4	τ(HCCC) (25)+ β(NCO) (20)+ v(CC) (19)
82		627	603	8,4	β(CCC) (52)
83		581	559	48,1	τ(HNCC) (70)
84		565	543	7,0	β(CCC) (26)+ τ(CCCC) (17)+τ(HNCC) (13)
85		555	534	3,0	β(CCC) (32)+ τ(CCCC) (21)
86		500	481	0,3	β(CCO) (40)
87		491	472	12,8	β(CCC) (60)
88		472	454	8,2	τ(CCCC) (57)
89		427	411	5,0	β(CCO) (33)+ Υ(CCCC) (21)
90		342	329	20,0	β(CCC) (37)+ β(NCO) (17)
91		323	311	2,2	β(CCN) (34)
92		309	297	0,9	β(CCC) (38)+v(CC) (36)
93		300	288	1,5	τ(CCCC) (44)+β(CCN) (11)
94		262	252	1,1	β(CCC) (55)
95		256	246	0,1	β(CCN) (26)+ τ(HCCC) (16)
96		244	235	0,0	τ(HCCC) (84)
97		240	231	0,1	τ(HCCC) (73)
98		209	201	0,9	β(CCO) (11)+ τ(CCCC) (10)
99		186	179	1,1	τ(CCCC) (25)+ β(CCC) (20)
100		154	148	2,6	τ(CCN) (32)+ β(CCC) (16)
101		106	102	2,0	τ(CCCC) (33)+τ(CNCC) (14)
102		91	87	0,7	τ(CCCC) (55)
103		84	81	0,0	β(CCC) (42)+ Υ(CCCC) (16)+ τ(CCCC) (10)
104		80	77	0,2	τ(CCCC) (64)
105		78	75	0,4	τ(CCCC) (46)
106		59	57	0,2	τ(CCCC) (68)+ β(CCC) (13)
107		33	32	0,6	τ(CNCC) (61)
108		20	19	1,1	τ(CCCN) (78)

^a(Martel et al. 2016)^bTitreşim türleri; v, gerilme; β, düzlem içi bükülme; γ, düzlem dışı bükülme; τ, torsiyon; s, simetrik; a, asimetrik.^c %10' un altındaki PED' ler yer almamaktadır.

Hesaplanan ve deneysel olarak işaretlenen dalga sayıları, deney ve teorik hesapların farklı fazlarda yapıldığı düşünülürken genel olarak birbirleriyle uyum içindedir.

3.3 UV-Vis ve HOMO-LUMO Analizi

En yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO), sınır moleküler orbitaller (FMO) olarak adlandırılır. FMO' lar, elektronik ve optik özelliklerde olduğu kadar UV-Vis

spektrumlarında ve kimyasal reaksiyonlarda da önemli bir rol oynar (Lewis 1994).

OH-VPA' nın elektronik geçişlerini anlamak ve enerjik davranışını değerlendirmek için, gaz fazı ve çözücü (kloroform ve DMSO) içerisinde elektronik absorpsiyon spektrumları üzerinde TD-DFT/B3LYP yöntemi 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Hesaplanan absorpsiyon dalga boyları (λ), uyarılma enerjileri (E), osilatör kuvvetleri (f) ve temel elektronik geçiş katkıları Çizelge 3' te listelenmiştir. Geçişlerin temel katkıları

GaussSum 3.0.1 paket programı ile belirlenmiştir (O'Boyle *et al.* 2008).

Çizelge 3. OH-VPA' nın TD-DFT/6-311++G(d,p) seviyesinde gaz fazında ve çözücü fazında hesaplanan absorpsiyon dalgaboyu (λ), uyarılma enerjisi (E), osilatör gücü/şiddeti (f) and temel elektronik geçiş katkıları

	λ (nm)	E (eV)	Temel katkılar	f (a.u)
Gaz	274,55	4,516	H→L	0,1316
	253,97	4,882	H→L+1 (95%)	0,0062
	240,72	5,151	H→L+2 (57%), H-1→L (31%)	0,0555
Kloroform	271,24	4,571	H→L (90%)	0,1824
	240,83	5,148	H→L+1 (56%), H-1→L (31%)	0,0913
	235,54	5,264	H→L+2(75%), H→L+1 (10%)	0,0089
DMSO	269,29	4,604	H→L (88%)	0,1804
	240,39	5,158	H→L+1 (55%), H-1→L (33%)	0,1067
	230,33	5,383	HOMO→L+2 (83%)	0,0079

H:HOMO, L:LUMO

OH-VPA için yapılan TD-DFT hesapları, UV – Vis bölgesinde üç geçişi öngörür. Gaz fazında, kloroformda ve DMSO' da sırasıyla 274,55 nm, 271,24 nm ve 269,29 nm' de geçişler için osilatör kuvveti diğer geçişlere göre büyüklük olarak daha yüksektir. Bu elektronik absorpsiyon, moleküler yörünge HOMO' dan LUMO uyarılmış duruma geçişe karşılık gelir. Gaz fazında, kloroformda ve DMSO' da sırasıyla 253,97 nm, 240,39nm ve 240,39 nm' de hesaplanan dalga boyu, esas olarak HOMO' dan LUMO+1 moleküler orbitaline geçişlere karşılık gelir. Gaz fazında, kloroformda ve DMSO' da sırasıyla 240,72 nm, 235,54 nm ve 230,33 nm' de hesaplanan dalga boyu, esas olarak HOMO' dan LUMO+2 moleküler orbitaline geçişlere karşılık gelir. Ayrıca, hesaplanan gaz fazı absorpsiyon dalga boyunun, farklı çözücülerde hesaplanan absorpsiyon dalga boyundan daha düşük olduğu bulunmuştur.

3.4 HOMO-LUMO ve Kuantum Kimyasal Tanımlayıcılar

En yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO), bileşiklerin kimyasal stabilitesinde rol oynar. HOMO bir molekülün elektron verme yeteneğini temsil ederken, LUMO elektron alma yeteneğini temsil eder. Bir molekülün HOMO enerjisi (E_{HOMO}) ve LUMO enerjisi (E_{LUMO}) arasındaki farka ise enerji aralığı (ΔE)

denir. Enerji aralığı molekülün kimyasal kararlılığının belirlenmesinde önemli rol oynar (Lewis 1994). OH-VPA için TD-DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemi ile gaz fazında ve farklı çözücülerde (kloroform ve DMSO) hesaplanan HOMO ve LUMO enerji değerleri (E_{HOMO} ve E_{LUMO}), enerji aralığı (ΔE) değeri Çizelge 4' te verilmiştir. Ayrıca, E_{HOMO} ve E_{LUMO} enerjileri Koopmans teoremi ile verilen iyonizasyon potansiyelini (I) ve elektron ilgisini (A) hesaplamak için kullanılır(Koopmans 1934). HOMO ve LUMO enerjilerini kullanarak iyonizasyon potansiyeli ve elektron ilgisi şu şekilde ifade edilebilir: $I=-E_{HOMO}$ ve $A=-E_{LUMO}$. Kimyasal sertlik (η), kimyasal yumuşaklık (S), elektronegatiflik (χ) ve kimyasal potansiyel (μ) sırasıyla $\eta= \Delta E/2$, $S=1/\eta$, $\chi=(I+A)/2$ ve $\mu=-(I+A)/2$ bağıntıları kullanılarak verilir (Zhan 2003). Parr vd. (1999) kimyasal sertlik ve kimyasal potansiyeli kullanarak hesaplanan elektrofiliklik indeksi (ω) olarak isimlendirilen yeni bir tanımlayıcı tanımlamışlar ve $\omega=\mu^2/2\eta$ bağıntısıyla hesaplamışlardır.

OH-VPA için, kuantum kimyasal reaktivite tanımlayıcıları olarak adlandırılan kimyasal sertlik (η), kimyasal yumuşaklık (S), elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ) ve elektrofiliklik indeksi (ω) TD-DFT yöntemi kullanılarak 6-311+G(d,p) seviyesinde gaz fazı, DMSO ve kloroform çözücülerinde hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 4' te sunulmuştur.

Çizelge 4.OH-VPA' nın TD-DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde hesaplanmış E_{HOMO} , E_{LUMO} , HOMO-LUMO enerji aralığı (ΔE) ve kuantum kimyasal tanımlayıcıları

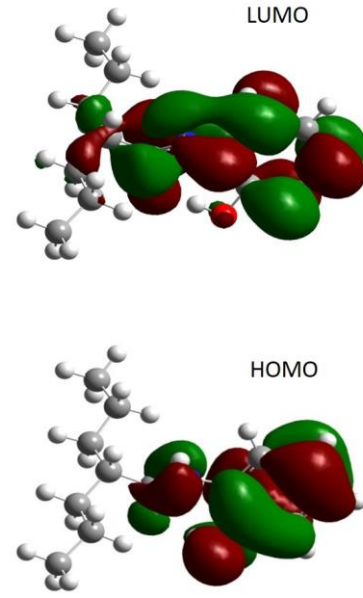
Parametre	Gaz	Kloroform	DMSO
E_{HOMO} (eV)	-6,135	-6,278	-6,344
E_{LUMO} (eV)	-0,937	-0,983	-1,015
ΔE (eV)	5,199	5,295	5,329
Elektron affinitesi(A) (eV)	0,937	0,983	1,015
İyonizasyon potansiyeli(I)	6,135	6,278	6,344
Sertlik (η)	2,599	2,648	2,664
Yumuşaklık (S) (eV^{-1})	0,385	0,378	0,375
Kimyasal potansiyel (μ)	-3,536	-3,630	-3,679
Elektronegatiflik (χ) (eV)	3,536	3,630	3,679
Elektrofilik indeksi (ω)	2,405	2,489	2,541
Dipol Moment(D)	4,364	5,580	6,277

Çizelge 4' ten görüldüğü gibi bileşiğin η (ve S) değerleri gaz fazında 2,599 eV (0,385 eV⁻¹), kloroformda 2,648 eV (0,378 eV⁻¹) ve DMSO' da 2,664 eV (0,375 eV⁻¹) olarak hesaplanmıştır. Molekülün sertlik değerlerinin çözücüler dikkate alındığında arttığı ve sıralamanın DMSO>kloroform> gaz şeklinde olduğu gözlenmiştir. Genel olarak elde edilen küçük η değeri, bileşik içerisinde yük transferinin gerçekleştiği anlamına gelmektedir.

Elektrofiliklik indeksi ω , molekülün yük kapasitesini ifade eder ve hesaplanan değerleri, DMSO ve kloroform çözücülerde gaz fazına kıyasla daha büyüktür yani çözücülerin varlığında molekülün elektrofiliklik indeksinin arttığı açıktır.

HOMO ve LUMO enerji aralığı analizi, molekülün biyoaktif özelliklerini gösteren yük transferini açıklar. Gaz fazında ve farklı çözücülerdeki molekülün ΔE enerji aralığı şu sırayla azalır: DMSO>kloroform> gaz. OH-VPA molekülü için enerji aralığı (ΔE) değerleri gaz fazında, kloroform ve DMSO çözücüsünde sırasıyla 5,199 eV, 5,295 eV ve 5,329 eV olarak hesaplanmıştır. Gaz fazından çözücü faza geçerken, enerji aralığının artan değeri, molekülü daha kararlı hale getirir. DFT hesapları, çözücü fazında gaz fazına göre daha büyük HOMO-LUMO enerji aralığına sahip bileşiğin, çözücü fazda daha yüksek kinetik stabiliteye ve daha düşük kimyasal reaktiviteye sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir.

Şekil 4, OH-VPA' nın HOMO ve LUMO diyagramı göstermektedir. Burada pozitif bölge kırmızı ve negatif bölge ise yeşildir. Şekil 4'e göre, LUMO, fenil halkası (OH grubu hariç), -C (= O) -NH- amit grubu ve ona komşu karbon atomları üzerinde lokalize bir yük yoğunluğu sunarken, HOMO molekülün valproil kısmı dışında tüm molekül üzerinde lokalizedir.

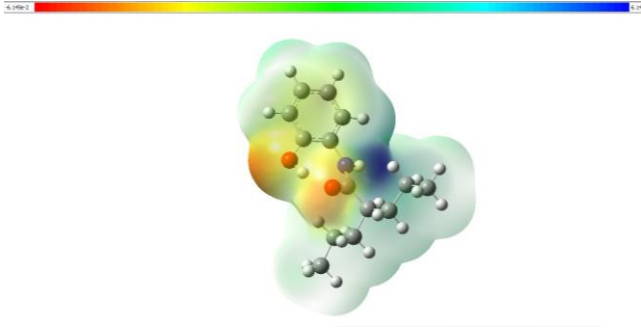


Şekil 4.OH-VPA molekülünün moleküler orbital (HOMO ve LUMO) diyagramı

3.5 Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Analizi

Elektrostatik potansiyel; dipol moment, elektronegatiflik ve kısmi yükler ile ilişkilidir ve ayrıca bir molekülün yük dağılımı, çekirdeğin elektrostatik potansiyel özellikleri ve elektrostatik potansiyel enerjinin doğası hakkında bilgi verir (Chidangil and Mishra 1997). Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi moleküllerin, molekül içi ve moleküller arası etkileşim alanlarının, kimyasal reaktivitelerini, elektrofilik ve nükleofilik bölgelerini tayin etmek için kullanılan bir yöntemdir. (Mishra *et al.* 1996)

MEP yüzeyinde kırmızı, mavi ve yeşil renkler sırasıyla en negatif, en pozitif ve sıfır elektrostatik potansiyeli olan bölgeleri göstermektedir. Mavi renk en güçlü çekiciliğe sahip bölgeyi temsil ederken kırmızı renk en güçlü iticiliğe sahip bölgeyi temsil eder. İncelenen molekülün B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde gaz fazında elde edilen MEP yüzeyi Şekil 5' te gösterilmiştir.

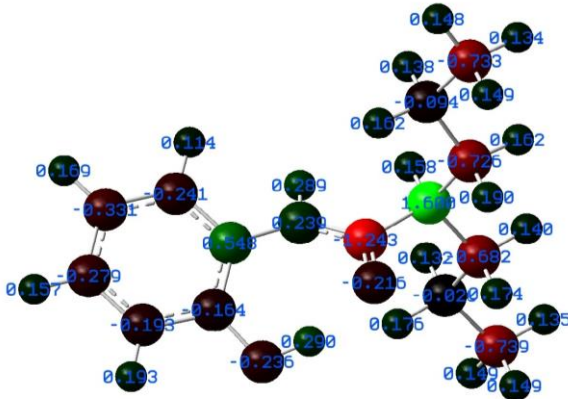


Şekil 5.OH-VPA' nın $-6,145e-2$ (kırmızı) ile $+6,145e-2$ (mavi) arasında değişen moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyi

Şekil 5' ten OH-VPA' nın MEP yüzeyinden, molekülün negatif bölgesinin (kırmızı renk, en reaktif bölge) fenil halkasındaki -OH grubunun oksijen atomunda ve karbonil grubun (C=O) oksijen atomunu üzerinde olduğu, en pozitif bölgesinin (mavi renk, nükleofilik bölge) N-H grubunun H atomu üzerinde olduğu açıkça görülmektedir. Bu sonuçlardan H atomunun en güçlü çekiciliği, O atomlarının en güçlü iticiliği gösterdiğini söyleyebiliriz.

3.6 Mulliken Atomik Yükler

Atomik yükler bir molekülün dipol momentini, polarize edilebilirliğini, elektronik yapısını ve daha birçok özelliğini etkilediğinden, Mulliken atomik yük hesabı moleküler sistemlerin kuantum kimyasal hesaplamalarında önemli rol oynar (Mulliken 1955). Mulliken yük analizi aynı zamanda hidrojen bağlanma olasılıklarını açıklar. OH-VPA' nın DFT (B3LYP) yöntemi 6-311++G(d, p) baz setiyle Mulliken popülasyon analizi ile elde edilen atomik yükleri Şekil 6 'da sunulmuştur.



Şekil 6.OH-VPA' nın B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Mulliken yükleri

Şekil 6 'dan görüldüğü gibi diğer tüm karbon atomlarıyla karşılaştırıldığında C9 karbon atomu en yüksek pozitif yüke ($1.600e$) ve karbonil grubun karbon atomu C8 ($-1.243e$) en yüksek negatif yüke sahiptir. OH-VPA 'nın fenil halkasındaki karbon atomları negatif yüke sahipken, halkadaki C1 (0.548) atomu pozitif yüklüdür. Bunun başlıca nedeni, bir oksijen atomunun negatif yükünün ikamesidir.

Tüm hidrojen atomları arasında ($0.114-0.290e$) oksijen atomuna ($0.290e$) ve nitrojen atomuna (0.289) bağlı proton, diğer protonlardan daha fazla pozitif yüke sahiptir. O17 atomunda büyük negatif yükün ve H2 atomunda net pozitif yükün varlığı, katı halde O2-H...O17 molekül içi etkileşimin oluştuğunu doğrulayabilir.

3.7 NMR Analizi

İzotropik kimyasal kaymalar, iyonik türlerin olduğu kadar reaktif organik türlerin tanımlanmasında sıklıkla kullanılır. OH-VPA'nın 1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, $CDCl_3$ çözücüsü içinde B3LYP yöntemi 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanmış ve referans olarak TMS [tetrametilsilan, $Si(CH_3)_4$] molekülü alınmıştır. TMS için $CDCl_3$ çözücüsü seçilerek B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde hesaplanan 1H - ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri sırasıyla 31,97 ve 184,61 ppm' dir.

OH-VPA molekülü için literatürden deneysel olarak elde edilen (García *et al.* 2017) ve teorik olarak hesaplanan 1H NMR ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5' te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Çizelge 5. OH-VPA' nın B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde hesaplanmış NMR (^{13}C ve ^1H) kimyasal kayma değerleri

Atom	Hesaplanan	Deneyisel
C1	133,9	126,5
C2	159,4	148,2
C3	127,2	118,4
C4	133,9	126,0
C5	125,9	122,4
C6	128,6	120,4
C8	185,1	177,3
C9	58,3	48,0
C10	43,6	35,4
C11	27,6	20,8
C12	16,9	14,1
C13	43,6	35,4
C14	27,6	20,8
C15	16,9	14,1
O-H	8,94	8,95
N-H	7,43	8,73
H3	7,28	6,83
H4	7,43	7,02
H5	7,13	6,95
H6	7,20	7,44
H9	2,33	2,46
H10a	1,73	1,49
H10b	1,44	1,49
H11a	1,25	1,23
H11b	1,44	1,49
H12a	0,91	0,92
H12b	0,82	0,92
H12c	1,19	0,92
H13a	1,72	1,49
H13b	1,43	1,49
H14a	1,40	1,23
H14b	1,37	1,23
H15a	0,89	0,92
H15b	1,17	0,92
H15c	0,87	0,92

OH-VPA' nın hidroksil grubunun protonu deneysel ^1H -NMR spektrumunda, 8,95 ppm' de bir sinyal ortaya koyarken, teorik spektrumda 8,94 ppm olarak hesaplanmıştır. Deneysel ^1H -NMR spektrumunda, amit grubunun protonu (N-H) 8,73 ppm' de bir sinyal ortaya koyarken, teorik spektrumda CDCl_3 çözücüsü içinde B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemiyle 7,43 ppm olarak hesaplanmıştır. Fenil halkasındaki hidrojen atomları, aromatik hidrojen atomlarının normal aralığında NMR pikleri gösterir ve sırasıyla CDCl_3 çözücüsü içinde 7,13-7,43 ppm aralığında gözlenirken teorik spektrumda 6,83-7,44 ppm aralığında hesaplanmıştır.

Molekülün valproil kısmına ait olan H9, H13, H14 ve H15 protonları, deneysel spektrumda 2,46-0,92 ppm ve teorik spektrumda 2,33-0,87 aralığında görülmektedir.

Metil ve metilen gruplarındaki karbon atomlarının ^{13}C -NMR kaymaları çok düşüktür. Bu çalışmada, metil gruplarının hidrojen atomları için elde edilen

ve hesaplanan kimyasal kaymalar, perdeleme etkisi nedeniyle oldukça düşüktür.

Metil ve metilen grubu protonları deneysel spektrumda 0,92 ve 1,23-1,49 ppm' de çoklu sinyaller olarak gözlenirken ve teorik spektrumda sırasıyla 0,82-1,19 ve 0,89-1,72 ppm bölgesinde hesaplanmıştır.

Mevcut çalışmada, OH-VPA için fenil halkasındaki ^{13}C -NMR kimyasal kaymaları beklendiği gibi 100 ppm'den daha büyüktür. B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemiyle elde edilen teorik değerler 125,9-159,4 ppm aralığında hesaplanırken, bileşiğin deneysel kimyasal kaymaları 118,4 – 148,2 ppm aralığında elde edilmiştir.

C2 ve C8 karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri, fenil halkasındaki hidroksil grubu ve amit (C=O) grubundaki daha elektronegatif oksijen atomun perdeleme azaltıcı etkisi nedeniyle deneysel spektrumda sırasıyla daha yüksek kimyasal kayma değerlerinde 148,2 ve 177,3 ppm' de gözlenirken, teorik spektrumda sırasıyla 159,4 ve 185,1 ppm olarak hesaplanmıştır.

^{13}C NMR deneysel spektrumunda, karbonil sinyali C7, çift hidrokarbon zincirli bir sekonder amidin karakteristiği olan 177,3 ppm' de görünür ve aromatik yerleşimden biraz etkilendiği görülmektedir. C7 atomunun ^{13}C NMR kayması 185,1 ppm olarak hesaplanmıştır. B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde DMSO çözücüsünde hesaplanan NMR (^{13}C ve ^1H) kimyasal kayma değerleri Çizelge 5' te görüldüğü gibi deneysel ppm değerleri ile oldukça uyumludur.

3.8 Lineer Olmayan Optik (NLO) Özellikler

Lineer olmayan optik özellikler son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. NLO malzemeler, telekomünikasyon, dijital veri işleme, veri depolama ve modern iletişim teknolojileri gibi lineer olmayan optik özellikler göstermektedir (Jeyavijayan 2015, Geskin 2003). Özellikle organik moleküller, konjuge- π elektron sistemlerine ve büyük hiperpolarize edilebilirliğe sahip olmaları nedeniyle güçlü lineer olmayan optik (NLO) özellikler sergiler.

Lineer olmayan optik özellikler son yıllarda oldukça önem kazanmıştır.

Bir kuantum kimyasal modelleme yöntemi olan DFT, organik NLO materyallerini araştırmak ve moleküler NLO süreçlerinin altında yatan elektronik polarizasyonun anlaşılması ve yapı-özellik ilişkilerinin kurulması için etkili bir yöntem olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Meyers *et al.* 1994). OH-VPA molekülünün toplam statik dipol momenti (μ), ortalama polarizebilite (α), polarizebilite anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve birinci merteye hiper polarizebilite (β) değerleri DFT/B3LYP yöntemi 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak sonlu alan yaklaşımına göre aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplanmış ve Çizelge 6'da listelenmiştir.

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (1)$$

$$\alpha = \frac{(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})}{3} \quad (2)$$

$$\Delta\alpha = 2^{-1/2} \left[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 \right]^{1/2} \quad (3)$$

$$\beta = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2 \right]^{1/2} \quad (4)$$

Çizelge 6. OH-VPA molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde hesaplanan toplam statik dipol momenti (μ , in Debye), ortalama polarizebilite (α), polarizebilite anizotropisi ($\Delta\alpha$, in 10^{-24} esu), birinci merteye hiper polarizebilite (β , in 10^{-30} esu)

Parametreler					
Dipol moment (D)	Polarizebilite		Hiper Polarizebilite		
μ_x	1,718	α_{xx}	232,470	β_{xxx}	233,717
μ_y	1,483	α_{xy}	-4,776	β_{xxy}	37,228
μ_z	-3,727	α_{yy}	170,593	β_{xyy}	-69,051
μ	4,364	α_{zz}	6,573	β_{yyy}	92,028
		α_{yz}	-15,679	β_{xxz}	9,631
		α_{zz}	156,015	β_{xyz}	10,723
		α (a.u.)	186,359	β_{yyz}	-49,083
		α	$27,618 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	-40,312
		(e.s.u.)			
		$\Delta\alpha$	70,309	β_{yzz}	20,088
		(a.u.)			
		$\Delta\alpha$	$10,420 \times 10^{-24}$	β_{zzz}	-114,877
		(e.s.u.)			
				β (a.u.)	248,163
				β (e.s.u.)	$2,144 \times 10^{-30}$

OH-VPA' nın dipol momenti, ortalama polarizabilite (α), polarizabilite anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve birinci merteye hiperpolarizebilitesi (β) B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde sırasıyla 4,364 D, $27,618 \times 10^{-24}$ esu, $10,420 \times 10^{-24}$ ve $2,144 \times 10^{-30}$ olarak hesaplanmıştır. OH-VPA' nın kısmen büyük dipol momente sahiptir. Dipol moment ve hiper polarizabilitenin büyüklüğünün NLO özellikler açısından önemli faktörler olduğu iyi bilinmektedir. Daha yüksek moleküler polarize edilebilirlik ve hiperpolarize edilebilirlik değerleri daha aktif NLO özellikleri için önemlidir.

Üre molekülü, lineer olmayan optik özellik gösteren sistemlerle ilgili çalışmalarda kullanılan model moleküllerden biridir. OH-VPA' nın hesaplanan dipol momenti ve ilk hiperpolarize edilebilirliği, standart NLO malzemesi olan "üre" nin sırasıyla yaklaşık 3 katı ve 6 katıdır (B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde "üre" için bu değerler sırasıyla 1,373 D ve $0,373 \times 10^{-30}$ esu olarak hesaplanmıştır)(Sun *et al.* 2009). OH-VPA' nın kısmen büyük dipol momenti ve hiperpolarize edilebilirliği, OH-VPA' nın doğrusal olmayan optik malzemeler için bir yapı taşı olarak kullanılabileceğini gösterebilir.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu teorik çalışmada, 2-(N-(2-hidroksifenil)-2-propilpentanamid) [OH-VPA]'nın molekül yapısı, titreşim spektrumu ve elektronik özellikleri kuantum kimyasal yöntemler yardımıyla ilk kez incelenmiştir. Teorik olarak hesaplanan ve literatürden elde edilen deneysel titreşim spektrumları karşılaştırıldığında O-H ve N-H gerilme titreşim bantlarının dalga sayılarında farklılıklar görülmüştür, bu durum OH-VPA' da meydana gelen hidrojen bağı etkileşimlerinin bir göstergesidir.

HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki nispeten küçük enerji aralığı, molekül içerisinde yük transferinin gerçekleştiğini kanıtlar. Ayrıca, HOMO – LUMO enerjilerinden elde edilen kimyasal potansiyel parametresinin düşük değeri de molekül içerisindeki yük transferini doğrulamaktadır. LUMO, fenil halkası (OH grubu hariç), -C(=O)-NH- amit grubu ve ona komşu karbon atomları üzerinde lokalize iken, HOMO molekülün valproil kısmı dışında tüm molekül üzerinde lokalizedir. NMR hesapları, oksijen atomlarına bağlanan karbon sinyallerinin diğer karbon sinyallerinden daha yüksek frekanslarda olduğunu göstermektedir. OH-VPA' nın MEP yüzeyi, negatif potansiyel bölgelerin elektronegatif atomlar üzerinde olduğunu, pozitif potansiyel bölgelerinin ise N-H grubunun hidrojen atomu üzerinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca Mulliken yük analizi sonuçlarına göre, karboksil gruba ait oksijen atomundaki büyük negatif yükün ve OH hidroksil gruba ait H atomundaki net pozitif yükün varlığı, katı halde O2-H...O17 molekül içi etkileşimin oluştuğunu doğrulamaktadır. OH-VPA' nın elde edilen kısmen yüksek dipol momenti ve birinci merteye hiperpolarize edilebilirlik değeri etkili bir NLO malzeme adayı olabileceğini gösterir. Deneysel ve teorik çalışmaların farklı fazlarda yapıldığı göz önüne alındığında deneysel ve teorik veriler arasında iyi bir uyum olduğu söylenebilir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçların yeni HDAC inhibitörlerin sentezine yön vereceği ve ilaç-reseptör etkileşimi mekanizmasının anlaşılması açısından iyi bir başlangıç noktası olacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2019-43399189-01).

5. Kaynaklar

- Chidangil, S. and Mishra, P.C., 1997. Structure-Activity Relationship for Some 2',3'-Dideoxynucleoside Anti-HIV Drugs Using Molecular Electrostatic Potential Mapping. *Journal of Molecular Modeling*, **3(4)**, 172–181.
- Dennington, R., Keith, T.A. and Millam, J.M., GaussView, Version 6, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
- Eyal, S., Yagen, B., Shimshoni, J. and Bialer, M., 2005. Histone Deacetylases Inhibition and Tumor Cells Cytotoxicity by CNS-Active VPA Constitutional Isomers and Derivatives. *Biochemical Pharmacology*, **69(10)**, 1501–1508.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, J. A., Jr., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M. J., Heyd, J. J., Brothers, E. N., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T. A., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A. P., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J. B. and Fox, D. J. Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- García, A.A., González, X.D., Arregui, L. and Beltrán, H.I., 2017. Novel Valproic Aminophenol Amides with Enhanced Glial Cell Viability Effect. *RSC Advances*, **7(20)**, 12391–12399.
- Geskin, V.M., Lambert, C. and Brédas, J.L., 2003. Origin of High Second- and Third-Order Nonlinear Optical Response in Ammonio/Borate Diphenylpolyene Zwitterions: The Remarkable Role of Polarized Aromatic Groups. *Journal of the American Chemical Society*, **125(50)**, 15651–15658.
- Jamróz, M. H., 2010. Vibrational Energy Distribution

- Analysis VEDA 4, Warsaw.
- Jeyavijayan, S., 2015. Molecular Structure, Spectroscopic (FTIR, FT-Raman, ¹³C and ¹H NMR, UV), Polarizability and First-Order Hyperpolarizability, HOMO–LUMO Analysis of 2,4-Difluoroacetophenone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **136**, 553–566.
- Krauze, A.V., Myrehaug, S.D., Chang, M.G., Holdford, D.J., Smith, S., Shih, J., Tofilon, P.J., Fine, H.A. and Camphausen, K., 2015. A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **92(5)**, 986–992.
- Koopmans, T., 1934. Über Die Zuordnung von Wellenfunktionen Und Eigenwerten Zu Den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica* **1(1–6)**, 104–113.
- Lewis, D.F.V., Ioannides, C. and Parke, D.V., 1994. Interaction of a Series of Nitriles with the Alcohol-Inducible Isoform of P450: Computer Analysis of Structure—Activity Relationships. *Xenobiotica*, **24(5)**, 401–408.
- López, S.Y., Hernández, M.C.R., de Oca, A.C.M., Morales L.G.F., Wejebe, J.E.M., Basurto, E.A.R., Rojano, E.A. and Basurto, J.C., 2020. N-(2'-Hydroxyphenyl)-2-Propylpentanamide (HO-AAVPA) Inhibits HDAC1 and Increases the Translocation of HMGB1 Levels in Human Cervical Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21(16)**, 5873.
- Martel, B.P., Lugo, J.A.B., Blanco, A.C., González, A.D., Sánchez, J.R.G., González, O.A.P., Martínez, I.I.P., Vázquez, M.J.F., Wejebe, J.E.M., Basurto, A.M.C., Luna, D.M., Ferrara, J.T. and Basurto, J.C., 2016. N-(2-Hydroxyphenyl)-2-Propylpentanamide, a Valproic Acid Aryl Derivative Designed in Silico with Improved Anti-Proliferative Activity in HeLa, Rhabdomyosarcoma and Breast Cancer Cells. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31**, 140–149.
- Meyers, F., Marder, S. R., Pierce, B. M. and Bredas, J. L., 1994. Electric Field Modulated Nonlinear Optical Properties of Donor-Acceptor Polyenes: Sum-Over-States Investigation of the Relationship between Molecular Polarizabilities (α , β , and γ) and Bond Length Alternation. *Journal of the American Chemical Society*, **116(23)**, 10703–10714.
- Mishra, P.C., Kumar, A., Murray, J.S. and Sen, K.D., 1996. Theoretical and Computational Chemistry Book Series. In *Molecular Electrostatic Potentials: Concepts and Applications*, Amsterdam: Elsevier, 257.
- Mulliken, R. S., 1955. Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. *The Journal of Chemical Physics*, **23(10)**, 1833–1840.
- O'Boyle, N. M., Tenderholt, A. L. and Langner, K. M., 2008. *Journal of Computational Chemistry*, **29**, 839–845.
- Parr, R.G., Szentpály, L.V. and Liu, S., 1999. Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society* **121(9)**, 1922–1924.
- Silverstein, R.M., Webster, X.F. and Kiemle, J.D., 2005. *Spectrometric Identification of Organic Compounds 7th Edition*, John Wiley & Sons, INC.
- Stuart, B.H., 2004. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*, John Wiley & Sons, Ltd, 45–70.
- Sun, Y.X., Hao, Q., Wei, W.X. and Yu, Z.X., 2009. Experimental and Density Functional Studies on 4-(3,4-Dihydroxybenzylideneamino)Antipyrine, and 4-(2,3,4-Trihydroxybenzylideneamino)Antipyrine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **904(1–3)**, 74–82.
- Suresh, S., Gunasekaran, S. and Srinivasan, S., 2014. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR and UV–Visible) and Quantum Chemical Studies of Molecular Geometry, Frontier Molecular Orbital, NLO, NBO and Thermodynamic Properties of Salicylic Acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **132**, 130–141.
- Thotala, D., Karwas, R.M., Engelbach, J.A., Garbow, J.R., Hallahan, A.N., DeWees, T.A., Laszlo, A. and Hallahan, D.E., 2015. Valproic Acid Enhances the Efficacy of Radiation Therapy by Protecting Normal Hippocampal Neurons and Sensitizing Malignant Glioblastoma Cells. *Oncotarget*, **6(33)**, 35004–35022.
- Wang, C., Luan, Z., Yang, Y., Wang, Z., Cui, Y. and Gu, G., 2011. Valproic Acid Induces Apoptosis in Differentiating Hippocampal Neurons by the Release of Tumor Necrosis Factor- α from Activated Astrocytes. *Neuroscience Letters*, **497(2)**, 122–27.
- Wejebe, J.E.M., Trujillo, A.S., Bello, M., Figueroa, H.L.M. and Alvarez, N.L.G., Albores, A., Cach, F.T., Hernández, M.C.R., Castro, A.R. and Basurto, J.C., 2020. Exploring the Biotransformation of N-(2-hydroxyphenyl)-2-propylpentanamide (an Aryl Valproic Acid Derivative) by CYP2C11, Using in Silico Predictions and in Vitro Studies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **72(7)**, 938–955.
- Zhan, C.G., Nichols, J.A. and Dixon, D.A., 2003. Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital

Energies. *The Journal of Physical Chemistry A*, **107(20)**,
4184–4195.

İnternet kaynakları

1-<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (January 30, 2021).