



Abietan İskeletine Sahip Szemaoenoid A Molekülünün Teorik Olarak İncelenmesi

Alper KAYA¹, Akın AZİZOĞLU*¹

¹Balıkesir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Hesaplamalı Kimya Laboratuvarı, Çağış Kampüsü, 10145, Balıkesir, Türkiye

*yazışılan yazar e-posta: azizoglu@balikesir.edu.tr

(Alınış / Received: 16.03.2020, Kabul / Accepted: 07.03.2022, Yayımlanma / Published: 27.05.2022)

Özet: Önemli biyolojik aktiviteye sahip olan diterpenlerin yapısını analiz etmek ve kimyasal özellikleri hakkında öngöründe bulunabilmek amacıyla, abietan iskeletine sahip Szemaoenoid A bileşiği teorik olarak incelenmiştir. Abietan bileşiğinin bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral bağ açıları ve ¹³C-NMR isotropik kayma değerleri, ab initio ve yoğunluk fonksiyoneli teorisi (YFT) yöntemleriyle hesaplanmıştır. Teorik sonuçların deneysel veriler ile korelasyonu, istatistiksel analiz çalışmalarıyla belirlenmiştir. Titreşim analizleri, B3LYP/cc-pVDZ teori düzeyinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ilgili bileşiğin elektronik yapıları (HOMO-LUMO ve MEP haritaları) teorik olarak incelenmiştir. Sınır moleküler orbital enerjileri kullanarak, bileşiğin sınır moleküler orbital enerji farkları, kimyasal sertlik ve elektronegatiflik gibi parametreleri B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde hesaplanmıştır. Szemaoenoid A bileşiğinin ortalama kimyasal kararlılık gösterdiği ve reaktifliğe sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Abietan, YFT, HF, NMR, IR

Theoretical Investigation of Szemaoenoid A with Abietane Skeleton

Abstract: In order to analyze the structure of diterpenes having significant biological activity and predict their chemical properties, the compound of Szemaoenoid A with an abietane skeleton has been examined theoretically. Bond lengths, bond angles, dihedral angles, and ¹³C-NMR isotropic shielding values were calculated with both ab initio and density functional theory (DFT) methods. The correlations between theoretical and experimental results were examined by statistical analysis works. Vibrational analyses were performed at the B3LYP/cc-pVDZ level of theory. Moreover, the electronic structure (HOMO-LUMO and MEP maps) of title compound was investigated theoretically. By using the energy values of frontier molecular orbitals, the parameters of Szemaoenoid A such as frontier molecular orbital energy differences, chemical hardness and electronegativity were calculated at the B3LYP/cc-pVDZ level. It has been deduced that Szemaoenoid A shows fair chemical stability and reactivity.

Key words: Abietane, DFT, HF, NMR, IR

1. Giriş

Birçok bilimsel araştırmaya konu olmuş terpen bileşikleri, doğal bileşikler arasında en yaygın olanıdır. Terpenler içerisinde en geniş biyolojik aktiviteye sahip olan grup ise, diterpen ve diterpenoid bileşikleridir. Literatürde pek çok farklı türde diterpen iskeleti rapor edilmiştir. Bunların yirmi tanesi yaygın olarak bitkilerden izole edilmektedir. Yaygın olarak bulunan ana diterpen iskeletleri, abietan, pimarane, lineer, totarol, labdan, kauren, kassan, rosan, beyeren, kaurene, alkaloidler, gibbera, taksan, trachyloban, cembran, atisen, kolevan, ericacan, fujinan, tiglian olarak adlandırılmıştır [1].

Premna cinsi (aile: Lamiaceae), genel olarak Asya ve Afrika kıtasının tropik iklim kuşağı bölgelerinde özellikle Çin'in güneyinde yaygınlık göstermektedir [2]. Bazı *Premna* türleri, iltihap enfeksiyonları, travma, hemoroid, dizanteri, romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak halk tıbbında kullanılmaktadırlar. Bu önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı yerel halk tarafından ticari ve tedavi amaçlı olarak yetiştirilmeye başlanmıştır [3]. Özellikle taze yaprakları su ile ovulup sıkılarak, buna Ca^{+2} içeren materyaller eklenerek yerel halk tarafından “yeşil tofu” adlı bir yiyecek hazırlanmaktadır.

Premna üzerine fitokimyasal araştırmalar, diterpenoidler [4], ononoid [5], iridoid glikozit [5], ksanfon [6], fenilehanoid glikozit [7], triterpenoid [8], ve ligninlerin [9] varlığını göstermiştir. *Premna* bitkilerinden elde edilen ham özler ve saf bileşikler için, nöroprotektif [10], antioksidatif [11], sitotoksik [12], anti-inflamatuar [13], ve α -glukosidaz inhibisyonu ve analjezik [14] dâhil olmak üzere farmakolojik etkileri bildirilmiştir. Özellikle *Premna szemaoensis* bitkisinin yapraklarının ve gövdelerinin araştırılması sonucunda, on iki yeni abietan diterpenoid, szemaoenoid A – L ve dört bilinen abietan diterpenoid izole edilmiştir [3].

Bileşiklerin kimyasal ve biyolojik etkilerini, o bileşiğin moleküler yapısı ve elektronik özellikleri belirlemektedir [15-17]. Teknolojik gelişmeler sonucunda üstün özellikli bilgisayar yazılımları, bu önemli bitkilerin ve bu bitkilerden elde edilen bileşiklerin, elektronik ve moleküler yapılarının hesaplamalı kimya yöntemleriyle kolay bir şekilde analiz edilmesini mümkün kılmıştır [18-22]. Yapılan literatür taraması, Szemaoenoid A bileşiğinin yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT) ve *ab initio* Hartree-Fock (HF) hesaplamalarının rapor edilmediğini ortaya koymaktadır.

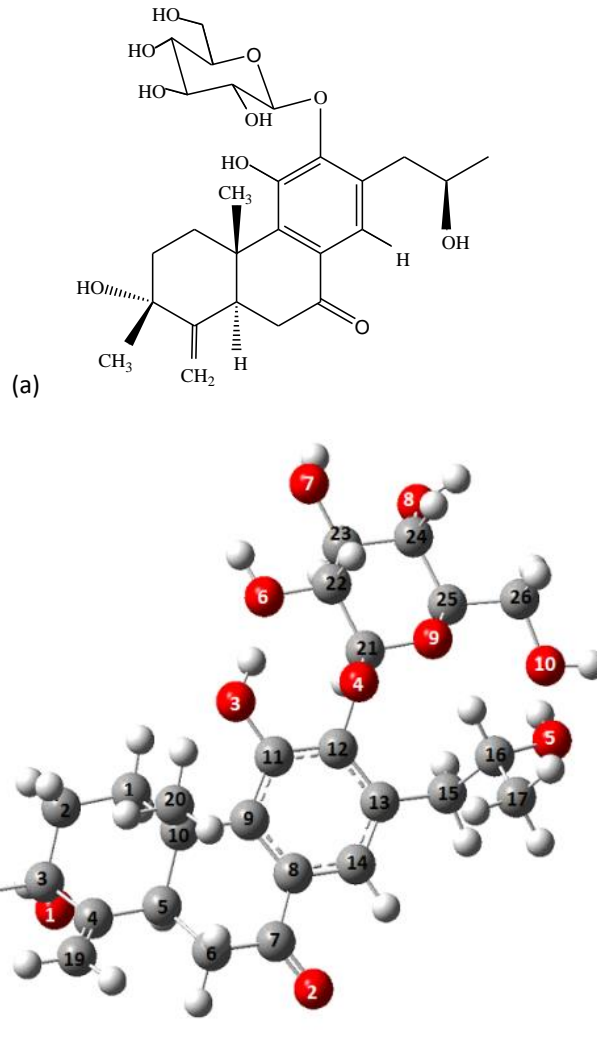
Bu çalışmada, *Premna Szemaoensis* bitkisinden izole edilen abietan iskeletine sahip Szemaoenoid A bileşiğinin kimyasal yapısı teorik yöntemlerle incelenmiştir. İlgili bileşiğin bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açıları, titreşim frekansları, ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmış ve deneysel değerler karşılaştırılmıştır. Ayrıca abietan türevi molekülün HOMO-LUMO sınır orbital haritası ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası teorik düzeyde elde edilerek analizleri rapor edilmiştir.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma kapsamında gaz fazında abietan iskeletine sahip Szemaoenoid A bileşiğinin (Şekil 1) moleküler yapıları, elektronik yapıları, titreşim analizleri, ^{13}C -NMR analizleri ve diğer teorik hesaplamalar, Gaussian 09W paket programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir [23]. GaussView 5.0 programı yardımıyla da, ilgili bileşiğe ait teorik veri analizleri yapılmıştır [24]. Teorik hesaplamalar, kuantum mekaniksel yöntemlerden *ab initio* Hartree Fock (HF) ve yoğunluk fonksiyoneli (YFT) yöntemleri ile 6-31G, 6-31G+(d) ve cc-pVDZ temel kümeleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir [25].

İlk olarak, Szemaenoid A bileşiğinin (Şekil 1); bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları HF/6-31G, HF/6-31G+(d), B3LYP/6-31G, B3LYP/6-31G+(d), B3LYP/cc-pVDZ, WB97XD/6-31G düzeylerinde hesaplanmış ve deneysel değerler [3] ile karşılaştırılmıştır.

Daha sonra, ^{13}C -NMR isotropik kayma değerleri HF/6-31G, B3LYP/6-31G, B3LYP/cc-pVDZ, ve WB97XD/6-31G teori seviyelerinde kloroform çözücüsünde hesaplanmıştır. Daha önce basılan çalışmalar ışığında GIAO yönteminde HF/6-31G(d) TMS referans noktası alınarak [15], ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri elde edilmiştir. İlgili bileşiğin deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri literatürden alınmış [3] ve hesapsal değerler ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 1. a) IUPAC adı: (3*R*,16*R*)-12- O - β - D - glukopiranosil-3,11,16-trihidroksi-17(15 \rightarrow 16),18(4 \rightarrow 3)-*dia*-*beo*-4(19),8(9),11(12),13(14)-abietatetraen-7-on, *kısa adı*: Szemaenoid A, b) B3LYP/cc-pVDZ seviyesinde optimize olmuş Szemaenoid A bileşiğinin Gauss View görüntüsü ve atom numaralandırması.

Titreşim frekans değerleri ve yaklaşık titreşim türleri, B3LYP/cc-pVDZ teori düzeyinde hesaplama sonucu elde edilmiş ve deneysel frekans değerleri [3] ile karşılaştırılmıştır. Seçilmiş teorik frekans aralığı, 278.91 cm^{-1} – 3801.07 cm^{-1} ve infrared (IR) yoğunluğu 40+ olarak belirlenmiştir.

Molekülün sınır orbitallerine ait HOMO-LUMO enerji değerleri, B3LYP/cc-pVDZ teori düzeyinde elde edilmiştir. Bu enerji değerleri kullanılarak sınır orbitallerin arasındaki enerji farkı, kimyasal sertlik, elektronegatiflik parametreleri hesaplanmıştır. Son olarak, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi B3LYP/cc-pVDZ teori seviyesinde elde edilerek, abietan türevi bileşiğin elektrofilik ve nükleofilik alanları tespit edilmiş ve görsel olarak sunulmuştur.

3. Bulgular

3.1 Moleküler Geometri

Bir molekülün geometrisi, o moleküle ait atomlar arasındaki bağ uzunlukları ve bağ açıları ile ilgilidir. Ayrıca molekülün fiziksel ve kimyasal özelliklerini belirleyen en önemli faktörlerden birisidir [26-28].

Tablo 1’de verilen hesaplanan bağ uzunlukları incelendiğinde, genel olarak deneysel verilere göre kısmen yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, C5-C6 teorik bağ uzunluğu deneysel verilere göre, daha düşük değerlerde bulunmuştur. Aynı şekilde, C8-C14 bağ uzunluğu daha düşük değerlerde hesaplanabilmiştir. İlgili bağ uzunluğu 0.001 Å gibi çok küçük bir hata ile B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde tespit edilebilmiştir. Hem C2-C3 hem de C9-C11 bağ uzunluklarının hesabında, 0.022 Å gibi yüksek hata B3LYP/6-31G düzeyinde gözlenmiştir.

Szemaenoid A molekülünün deneysel bağ uzunlukları ile teorik bağ uzunlukları karşılaştırılarak regresyon değerleri hesaplanmış ve en düşük R^2 değeri, 0,962 ile B3LYP/cc-pVDZ metodunda gözlenmiştir. En yüksek R^2 değeri, 0,976 ile HF/6-31G metodu ile elde edilmiştir. HF/6-31+G(d) düzeyinde ise, $R^2=0,964$ değeri, HF/6-31G düzeyinden düşük bir R^2 değeri elde edilmiştir. Birbirlerine çok yakın doğrusal regresyon korelasyon katsayısı elde edildiği durumlarda, eğim değeri de önem kazanmaktadır [29]. Hesaplanan regresyon denklemlerine göre en uygun eğim değeri, HF/6-31+G(d) düzeyinde tespit edilmiştir.

Tablo 1. Szemaenoid A bileşiğine ait deneysel/teorik bağ uzunlukları (Å).

Bağ uzunlukları	Deneysel	HF/ 6-31G	HF/ 6-31+G(d)	B3LYP/ 6-31G	B3LYP/ 6-31+G(d)	B3LYP/ cc-pVDZ	WB97XD/ 6-31G
C1-C2	1.528	1.533	1.532	1.539	1.535	1.533	1.533
C2-C3	1.525	1.536	1.535	1.547	1.545	1.544	1.542
C5-C6	1.536	1.524	1.523	1.531	1.528	1.526	1.526
C7-C8	1.483	1.487	1.498	1.489	1.496	1.498	1.489
C8-C14	1.404	1.392	1.391	1.406	1.402	1.403	1.400
C9-C11	1.393	1.401	1.404	1.415	1.414	1.415	1.408

Elde edilen bağ açıları ve dihedral açıları analiz edildiğinde (Tablo 2), C1-C2-C3 bağ açısı için deneysel değere en yakın sonucu HF/6-31+G(d) yöntemi vermiştir. Ayrıca C1-C2-C3, C2-C3-C4 ve C7-C8-C14 bağ açıları için kullanılan tüm teoriler ile deneysel verilere göre daha düşük değerler elde edilmiştir. C2-C3-C4 bağ açısı için B3LYP/6-31G düzeyi, C4-C5-C6 bağ açısı için ise B3LYP/cc-pVDZ düzeyi deneysel değere en yakın sonucu veren teorik yöntemler olmuşlardır. C4-C5-C6 bağ açısı için diğer yöntemlerin aksine, sadece B3LYP/cc-pVDZ yöntemi daha yüksek bir değerle hesaplamıştır. C4-C5-C6-C7 dihedral bağ açısı için WB97XD/6-31G düzeyinde 170.62° değeri ile deneysel değere (170.95°) en yakın hesapsal sonuç elde edilmiştir.

Bununla birlikte, kullanılan tüm teorik yöntemler C6-C7-C8-C14 açısını hesaplamada oldukça başarısız olmuşlardır (hata > 10°).

Tablo 2. Szemaoenoid A bileşiğine ait deneysel/teorik bağ açıları(°) ve dihedral bağ açıları(°).

Bağ Açıları ve Dihedral Açıları	Deneysel	HF/6-31G	HF/6-31+G(d)	B3LYP/6-31G	B3LYP/6-31+G(d)	B3LYP/cc-pVDZ	WB97XD/6-31G
C1-C2-C3	114.86	113.95	114.39	113.62	114.23	113.61	113.44
C2-C3-C4	110.63	108.59	107.91	108.71	108.00	107.77	108.43
C4-C5-C6	115.05	114.66	114.60	114.81	114.78	115.19	114.73
C7-C8-C14	117.83	116.60	116.36	116.49	116.43	116.26	116.55
C4-C5-C6-C7	170.95	169.98	169.09	171.76	169.93	169.37	170.62
C6-C7-C8-C14	160.75	171.41	170.86	172.35	172.00	172.00	171.36

Szemaoenoid A bileşiğinin deneysel / teorik bağ ve dihedral açıları kullanılarak regresyon denklemi hesaplanmıştır. Deneysel değerlerle en uyumlu ilişki $R^2 = 0,983$ değeri ile B3LYP/6-31G ve WB97XD/6-31G düzeylerinde olduğu tespit edilmiştir. B3LYP/6-31G ve WB97XD/6-31G düzeylerinde yüksek regresyon değerleri elde edilmesine rağmen, eğim değerleri 1,0'den oldukça uzak bulunmuştur. Bununla birlikte, yüksek $R^2 = 0,980$ değeri ve aynı zamanda eğim 1,0 tam sayısına yakın olduğundan, ilgili molekülün bağ ve dihedral açılarının tespitinde, en uyumlu teorik yöntemin HF/6-31+G(d) düzeyi olduğu sonucuna varılmıştır. Genel olarak deneysel ve teorik sonuçlarda gözlenen ufak farklılıklar, kuramsal hesaplamaların ilgili bileşiğin yapısını gaz fazında etkileşimsiz ortamda gerçekleştirmesinden kaynaklanmaktadır.

3.2 ¹³C-NMR Spektroskopisi

¹³C-NMR Spektroskopisi organik kimya alanında, organik bileşiklerin yapısal analizinde sıklıkla kullanılan aletli yöntemlerden birisidir [30]. Szemaoenoid A bileşiğine ait ¹³C-NMR sinyal değerlerinin sunulduğu Tablo 3 incelendiğinde, kullanılan teori düzeylerinin deneysel kimyasal kayma değerlerini uyumlu bir şekilde hesaplayabildiği tespit edilmiştir. Özellikle regresyon denklemleri hesaplandığında, teorik yöntemlerin son derece yüksek determinasyon katsayısı değerlerine sahip olduğu görülmektedir.

HF/6-31G, B3LYP/6-31G, B3LYP/cc-pVDZ, WB97XD/6-31G düzeyleri için determinasyon katsayısı (R^2) değerleri sırasıyla, 0,996, 0,998, 0,998, 0,998 sonuçları elde edilmiştir. B3LYP/6-31G, B3LYP/cc-pVDZ ve WB97XD/6-31G düzeylerinde eşit determinasyon katsayıları elde edilmiştir. İstatiksel hesaplamalarda elde edilen eğim değerleri ise, birbirlerinden farklıdır ve sırasıyla 1,067, 0,976, 0,970, 0,993 bulunmuştur. WB97XD/6-31G düzeyine ait eğim değerinin bire daha yakın olmasından ötürü, Szemaoenoid A bileşiğinin ¹³C-NMR kimyasal kayma değerlerinin hesaplanmasında en uygun teori olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 3. Szemaoenoid A bileşğine ait deneysel ve hesapsal ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)/referans (TMS; GIAO HF/6-31G(d) düzeyi).

	Deneysel	HF/ 6-31G	B3LYP/ 6-31G	B3LYP/ cc-pVDZ	WB97XD/ 6-31G
C1	31.9	20.0	38.3	41.4	31.5
C2	37.8	26.5	46.1	49.9	39.2
C3	71.5	59.1	83.0	82.2	74.2
C4	153.7	147.9	157.2	164.1	152.7
C5	44.0	29.1	51.7	54.3	44.3
C6	38.6	28.0	45.1	47.2	39.6
C7	200.7	207.3	209.4	203.7	206.8
C8	130.0	125.4	133.4	137.4	129.0
C9	139.5	137.3	143.7	147.3	138.2
C10	42.0	29.9	54.4	55.9	44.8
C11	149.9	142.1	152.7	156.6	147.1
C12	150.5	143.0	154.8	156.5	148.3
C13	132.8	127.0	134.6	139.8	129.9
C14	121.7	120.1	125.4	128.5	121.3
C15	40.9	32.2	52.1	56.4	45.3
C16	68.3	51.0	73.0	73.8	64.3
C17	22.8	12.4	26.7	29.7	21.4
C18	27.8	18.8	33.8	37.1	28.5
C19	108.2	104.3	111.9	115.6	108.7
C20	14.2	7.5	21.4	23.1	16.3

3.3 İnfared Spektroskopisi (IR)

İnfared spektroskopisi, moleküllerin kimyasal yapısının belirlenmesi ve bulundurduğu fonksiyonel grupların tanımlanmasında sıklıkla kullanılan önemli cihazlı analiz yöntemlerinden birisidir [31]. Szemaoenoid A bileşğinin deneysel IR spektrumunda en şiddetli pikler; 1049, 1632, 3441 cm^{-1} olarak ilgili yayında rapor edilmesine rağmen [3], B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde yoğunluğu (40+) olarak 39 tane titreşim bölgesi belirlenmiştir (Tablo 4).

Szemaoenoid A bileşğine ait deneysel IR spektrumunda C-H düzlem içi açılı bükülme frekansı 1049 cm^{-1} olarak rapor edilmiştir [3]. Teorik olarak hesaplama sonucunda bu değere karşılık gelen dalga sayısı 1057 cm^{-1} olarak belirlenmiştir. Bu değer parmak izi bölgesi olarak belirtilen 1500 - 600 cm^{-1} aralığında yer almaktadır. C-H düzlem içi açılı bükülme titreşim hareketinin yanı sıra bu frekans bölgesinde, C-C halka gerilme titreşim hareketi de gözlenmiştir.

Deneysel IR spektrumunda C-H bağ gerilme titreşimleri, alifatik bileşiklerde 3000 - 2850 cm^{-1} dalga sayısı aralığında gözlenmektedir. Szemaoenoid A bileşğinin teorik C-H bağ gerilme titreşimleri, Tablo 4'de görüldüğü üzere 3003, 3022, 3038 cm^{-1} olarak belirlenmiştir. Bu durum, molekülün gaz fazında teorik hesaplanması sonucunda hidrojen bağının oluşmamasına bağlı olarak titreşim frekanslarını yüksek değerlere kaydırıldığını doğrular niteliktedir [31].

Tablo 4. Szemaenoid A bileşiğine ait seçilmiş deneysel ve teorik titreşim dalgaları frekans aralığı (278.91 - 3801.07 cm⁻¹), IR yoğunluğu 40+.

Mode	Deneysel	B3LYP/ cc-pVDZ	Titreşim Türleri(Yaklaşık Açıklama)
30	-	279	[$\rho\text{O1-H} + \rho\text{C3-CH}_3 + \rho\text{C4=CH}_2 + \rho\text{C10-CH}_3 + \rho\text{C7=O}_2 + \rho\text{C13-CH}_2 + \rho\text{C16-CH}_3 + \rho\text{O8-H}$]
46	-	414	[$\rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{C24-OH} + \rho\text{C26-OH} + \rho\text{C3-CH}_3 + \rho\text{C3-OH} + \rho\text{C13-CH}_2 + \rho\text{C16-CH}_3$]
48	-	427	[$\rho\text{C26-OH} + \rho\text{C22-OH} + \rho\text{H-C23-OH} + \rho\text{C24-OH} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C16-OH}$]
60	-	562	[$\rho\text{C4=CH}_2 + \rho\text{C6-H}_2 + \rho\text{C13-OH} + \rho\text{C8-CH-C13} + \rho\text{O4}$]
95	-	1035	[$\rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{C25-CH}_2\text{OH} + \nu_s\text{C22-C23H-O9} + \nu_a\text{C21-C22H-C23} + \nu_a\text{C22-C23H-C24} + \delta\text{C24H} + \omega\text{O9-C25-H} + \rho\text{C3-CH}_3 + \rho\text{C10-CH}_3$]
97	-	1050	[$\tau\text{C1H}_2 + \tau\text{C2H}_2 + \rho\text{C3-CH}_3 + \rho\text{C4=C19H}_2 + \rho\text{C5H} + \rho\text{C6H}_2 + \delta\text{C8=C9=C11} + \delta\text{C8=C14H=C13} + \rho\text{C15H}_2 + \nu_a\text{O4-C23H-O9}$]
99	1049	1057	[$\nu_a\text{C2-C1-C10} + \nu_a\text{O4-C21-O9} + \tau\text{C15-H}_2 + \rho\text{C16-H} + \rho\text{C17-H}_3 + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{C5-H} + \rho\text{C20-H}_3 + \rho\text{C6-H}_2$]
100	-	1078	[$\delta\text{C24-C25-C26} + \delta\text{C22-C23-C24} + \delta\text{C25-C26-O10} + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \omega\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{C5-H} + \omega\text{C6-H}_2 + \rho\text{C20-H}_3$]
102	-	1085	[$\nu_a\text{C23-C24-C25} + \nu_a\text{C21-O9-C25} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \rho\text{C26-H}_2 + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \tau\text{C15-H}_2 + \rho\text{C16-H} + \rho\text{C17-H}_3 + \rho\text{O5-H} + \rho\text{C14-H} + \tau\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{O1-H} + \rho\text{C6-H}_2$]
103	-	1093	[$\nu_s\text{O9-C25-C24} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \rho\text{C26-H}_2 + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \delta\text{C9=C11=C12} + \tau\text{C15-H}_2 + \rho\text{C16-H} + \rho\text{C17-H}_3 + \rho\text{O5-H} + \rho\text{C14-H} + \tau\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{O1-H} + \rho\text{C6-H}_2 + \rho\text{C20-H}_3$]
104	-	1096	[$\nu_s\text{O9-C25-C24} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \rho\text{C26-H}_2 + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \delta\text{C9=C11=C12} + \tau\text{C15-H}_2 + \rho\text{C16-H} + \rho\text{C17-H}_3 + \rho\text{O5-H} + \rho\text{C14-H} + \tau\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{O1-H} + \rho\text{C6-H}_2 + \rho\text{C20-H}_3$]
106	-	1102	[$\nu_a\text{C21-C22-C23} + \delta\text{C22-C23-C24} + \delta\text{C12=C13=C14} + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \tau\text{C15-H}_2 + \tau\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{C5-H} + \tau\text{C6-H}_2 + \rho\text{C20-H}_3 + \nu_a\text{C25-C26-O10}$]
111	-	1133	[$\nu_s\text{C21-C22-C23} + \delta\text{C22-C23-C24} + \delta\text{C12=C13=C14} + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \rho\text{C15-H}_2 + \tau\text{C1-H}_2 + \rho\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{C5-H} + \tau\text{C6-H}_2 + \rho\text{C20-H}_3$]
113	-	1142	[$\rho\text{C1-H}_2 + \rho\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \delta\text{C1-C10-C5} + \rho\text{C20-H}_3 + \rho\text{C5-H} + \tau\text{C6-H}_2 + \nu_a\text{O4} + \tau\text{C15-H} + \rho\text{C14-H} + \delta\text{C15-C16-C17} + \rho\text{C17-H}_3 + \rho\text{O3-H} + \delta\text{C14=C13=C12} + \delta\text{C22-C23-C24} + \rho\text{C26-H}_2 + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O10-H}$]
117	-	1190	[$\rho\text{C1-H}_2 + \omega\text{C2-H}_2 + \nu_a\text{C18-C3-O1} + \omega\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \delta\text{C1-C10-C5} + \rho\text{C6-H}_2 + \nu_a\text{C6-C7-C8} + \rho\text{C14-H} + \nu_a\text{O4} + \omega\text{C15-H}_2 + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H}$]
119	-	1202	[$\omega\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{O1-H} + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{C5-H} + \tau\text{C6-H}_2 + \nu_a\text{C10} + \rho\text{C14-H} + \nu_a\text{O4} + \tau\text{C15-H}_2 + \rho\text{C17-H}_3 + \rho\text{O3-H} + \rho\text{C25-H} + \omega\text{C26-H}_2 + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H}$]
121	-	1218	[$\rho\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{O1-H} + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \rho\text{C5-H} + \tau\text{C6-H}_2 + \nu_a\text{C6-C7-C8} + \delta\text{C11=C12=C13} + \nu_a\text{O4} + \omega\text{C15-H}_2 + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \omega\text{C26-H}_2 + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O7-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{O10-H}$]
124	-	1240	[$\omega\text{C1-H}_2 + \tau\text{C2-H}_2 + \rho\text{C18-H}_3 + \rho\text{C19-H}_2 + \nu_a\text{C3-C4-C5} + \rho\text{C5-H} + \rho\text{C10} + \tau\text{C6-H}_2 + \rho\text{C14-H} + \tau\text{C15-H}_2 + \rho\text{O3-H} + \rho\text{C21-H} + \rho\text{C22-H} + \rho\text{C23-H} + \rho\text{C24-H} + \rho\text{C25-H} + \rho\text{O6-H} + \rho\text{O8-H} + \rho\text{C26-H}_2 + \rho\text{O10-H}$]

ν_s : Simetrik gerilme (symmetric stretching), ν_a : asimetrik gerilme (antisymmetric stretching), δ : makaslama (scissoring), ρ : sallanma (rocking), τ : kıvrırma (twisting), ω : dalgalanma (wagging), t : burulma (torsion in plane), γ : düzlem dışı açılı bükülme (torsion out plane).

Tablo 4. (devamı)

Mode	Deneysel	B3LYP/ cc-pVDZ	Titreşim Türleri(Yaklaşık Açıklama)
126	-	1248	[τ C26-H ₂ + ρ C21-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C24-H + ρ C25-H + ρ O6-H + ρ O7-H + ρ O8-H + ρ O10-H + ρ O3-H + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ O5-H + ν_a O4 + ρ C15-H + ρ C16-H + ρ C17-H ₃ + ρ C14-H + τ C6-H ₂ + τ C1-H ₂ + τ C2-H ₂ + ν_a C10 + ρ C20-H ₃ + ρ C5-H + ρ C18-H ₃ + ρ O1-H + τ C19-H ₂]
127	-	1249	[τ C26-H ₂ + ρ C21-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C24-H + ρ C25-H + ρ O6-H + ρ O7-H + ρ O8-H + ρ O10-H + ρ O3-H + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ O5-H + ν_a O4 + ρ C15-H + ρ C16-H + ρ C17-H ₃ + ρ C14-H + τ C6-H ₂ + τ C1-H ₂ + τ C2-H ₂ + ν_a C10 + ρ C20-H ₃ + ρ C5-H + ρ C18-H ₃ + ρ O1-H + τ C19-H ₂]
129	-	1273	[τ C1-H ₂ + ω C2-H ₂ + ν_a C3-C4-C5 + ρ C19-H ₂ + ρ C5-H + ω C6-H ₂ + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ O1-H + ρ C18-H ₃ + ρ C14-H + ρ O3-H + ω C15-H ₂ + ρ C16-H + ρ O5-H + ρ C21-H + ρ O6-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C25-H]
131	-	1287	[τ C1-H ₂ + ω C2-H ₂ + ν_a C3-C4-C5 + ρ C19-H ₂ + ρ C5-H + ω C6-H ₂ + ν_a C10 + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ C14-H + ρ O3-H + ω C15-H ₂ + ρ C16-H + ρ O5-H + ρ C21-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C24-H + ρ C25-H + τ C26-H ₂ + ρ O6-H + ρ O8-H + ρ O10-H]
137	-	1342	[τ C26-H ₂ + ν O9-C21-C22-C23-C24-C25 + ρ C21-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C24-H + ρ C25-H + ρ O6-H + ρ O7-H + ρ O8-H]
138	-	1348	[τ C26-H ₂ + ρ C21-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C24-H + ρ C25-H + ν O9-C21-C22-C23-C24-C25 + ρ O6-H + ρ O7-H + ρ O8-H + ρ O10-H]
141	-	1362	[ω C1-H ₂ + ω C2-H ₂ + ω C18-H ₃ + ρ O1-H + ω C20-H ₃ + ρ C5-H + τ C6-H ₂ + ν_a C6-C7-C8 + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ O3-H + ω C15-H ₂ + ρ C16-H + ρ C17-H ₃ + ρ C21-H + ρ C25-H + ρ O10-H]
145	-	1381	[ω C2-H ₂ + τ C1-H ₂ + ω C20-H ₃ + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ν_a C7=O + ρ O3-H + ω C15-H ₂ + ρ C16-H + ω C17-H ₃ + ρ O5-H + ν_a O4-C21-O9 + ν O9-C21-C22-C23-C24-C25 + ρ C21-H + ρ C22-H + ρ C23-H + ρ C24-H + ρ C25-H + τ C26-H ₂ + ρ O10-H]
146	-	1382	[ω C17-H ₃ + ν_a C16H + ρ O5-H + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ C15-H ₂ + ω C18-H ₃ + ω C19-H ₂ + ω C2-H ₂ + ρ O1-H + ρ O3-H]
154	-	1434	[ν_a C21-C22-C23 + ρ C21H + ρ C22-OH + δ C23-H + ρ C24-H + ρ C24-OH + ω C26-H ₂ + ρ C26-OH + ρ C21-H + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + δ C15-H ₂ + δ C6-H ₂ + δ C19-H ₂ + ρ C19-H ₃ + ρ C20-H ₃]
172	-	1647	[ν C7=O + δ C11=C9=C8 + δ C12=C13=C14 + ρ C14H + δ C11-O3-H]
174	1632	1768	[δ C6-C7=O-C8 + ν C7=O + ν C8=C9=C11=C12=C13=C14 + ρ C6-H + ρ C14-H + ρ C11-OH]
179	-	3003	[ν_s C1-H ₂ + ν_a C2-H ₂ + ν_s C18-H ₃ + ν_s C10-H ₃]
183	-	3022	[ν_a C26-H ₂ + ν C21-H + ν C22-H + ν C23-H + ν C24-H + ν C25-H + ρ C15-H ₂ + ν C16-H]
187	-	3038	[ν_a C26-H ₂ + ν C21-H + ν C22-H + ν C23-H + ν C24-H + ν C25-H]
204	3441	3591	[ν O3-H + ν O6-H + ν O5-H]
205	-	3676	[ν O5-H + ν O10-H + ν O3-H]
207	-	3757	[ν O7-H + ν O6-H + ν O3-H + ν O1-H]
208	-	3757	[ν O6-H + ν O3-H + ν O7-H]
209	-	3782	[ν O5-H + ν O10-H]
210	-	3801	[ν O8-H]

ν_s : Simetrik gerilme (symmetric stretching), ν_a : asimetrik gerilme (antisymmetric stretching), δ : makaslama (scissoring), ρ : sallanma (rocking), τ : kıvrırma (twisting), ω : dalgalanma (wagging), t : burulma (torsion in plane), γ : düzlem dışı açı bükülme (torsion out plane).

Deneysel IR spektrumunda ikili bağ gerilme titreşimleri 1830 – 1650 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında gerçekleşmektedir [32]. Bu bölgenin temel titreşimleri C=C ve C=O bağ gerilme titreşimleridir. C=C bağ gerilmesinin pikleri bu aralıkta görülmesine rağmen,

düşük şiddetli pikler verdiği için deneysel olarak infrared spektrumunda gözlenmemektedir. Szemaenoid A bileşiğine ait deneysel C=O bağ gerilmesi titreşim frekansı 1632 cm^{-1} olarak rapor edilmiştir [3]. Teorik hesaplama sonucunda bu değere 1768 cm^{-1} dalga sayısının karşılık geldiği gözlemlenmiştir. Ayrıca bu titreşim bölgesinde C=C bağ gerilme titreşimleri de belirlenmiş ve Tablo 4 içerisinde ayrıntılı açıklanmıştır.

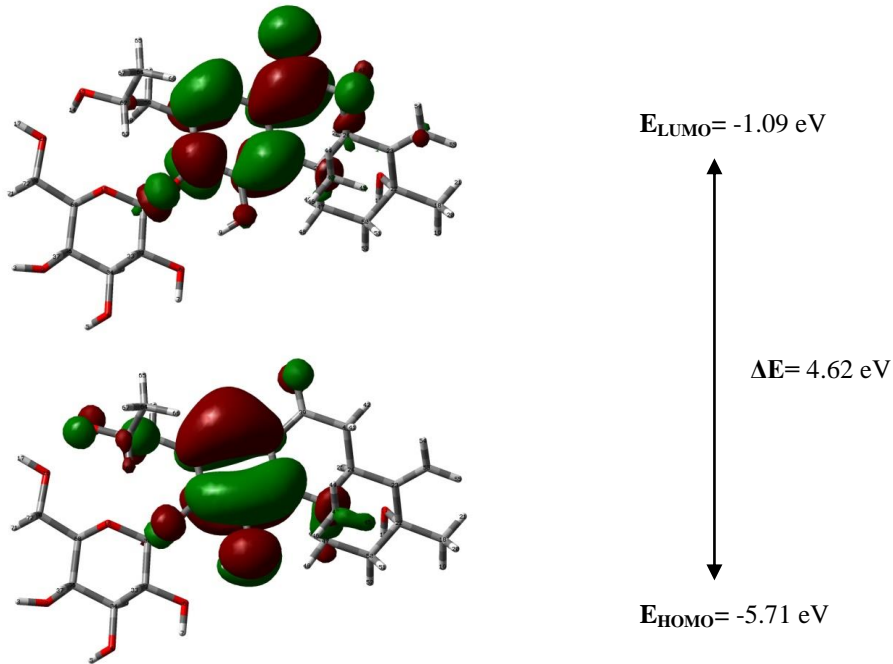
FT-IR spektrumunda O-H bağ gerilme titreşimleri, $4000 - 3000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında gerçekleşmektedir. Szemaenoid A bileşiğinin deneysel O-H bağ gerilme frekansı 3441 cm^{-1} olarak rapor edilmiştir [3]. Teorik hesaplama sonucu bu değere 3591 cm^{-1} dalga sayısı karşılık gelmektedir. Ayrıca $3672, 3757, 3757, 3782, 3801\text{ cm}^{-1}$ dalga sayılarında da, O-H bağ gerilme titreşimleri elde edilmiştir ve Tablo 4 içerisinde gösterilmiştir.

Deneysel olarak gözlenen ve teorik olarak hesaplanan değerler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bunun en önemli nedeni, deneysel ölçümlerin katı fazda, teorik hesaplamaların ise, gaz fazında yapılmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca Gaussian 09W programı titreşim frekansı hesaplamalarının harmonik, cihaz ölçümlerinin ise anharmonik olması söz konusudur.

3.4 Sınır Moleküler Orbitaleri ve Elektronik Özellikleri

Sınır moleküler orbitaleri (HOMO-LUMO), bir molekülün elektronik ve optik özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. En yüksek enerjili dolu moleküler orbital olan HOMO ve en düşük enerjili boş moleküler orbital olan LUMO orbitaleri kimyasal tepkimelerde öncü bir rol oynamaktadırlar [32].

Szemaenoid A bileşiğinin B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde elde edilen HOMO ve LUMO orbital haritası çizdirilerek Şekil 2'de sunulmuştur. Gaussian09 programı enerji çıktı değerleri atomik birimden, eV birimine çevrilmiştir.



Şekil 2. Szemaenoid A bileşiğine ait B3LYP/cc-pVDZ düzeyi HOMO-LUMO orbital haritası.

Szemaenoid A bileşiminin HOMO-LUMO orbital haritasını incelediğimizde; seçilmiş teorik düzeyde HOMO orbitalleri, aromatik halka üzerinde bulunmaktadır. LUMO orbitalleri ise, karbonil grubunun bağlı olduğu halka üzerinde konumlanmıştır. HOMO-LUMO orbital haritasında, aromatik halkanın ve karbonil grubunun bağlı olduğu halkanın tepkime verme eğilimi yüksek bölgeler olduğu tespit edilmiştir.

HOMO ve LUMO enerji değerleri kullanılarak aşağıdaki parametreler hesaplanabilir. İyonizasyon potansiyeli ($I = -E_{HOMO}$), elektron ilgisi ($A = -E_{LUMO}$), sınır moleküler orbital enerji farkı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$), Mulliken elektronegatiflik değeri ($\chi = \frac{I+A}{2}$), kimyasal sertlik ($\eta = \frac{I-A}{2}$) [10]. Hesaplanan parametreler, Tablo 5 içerisinde sunulmuştur.

Tablo 5. Szemaenoid A bileşiminin hesaplanan elektronik parametreleri

Parametreler	B3LYP/ cc-pVDZ
$E_{HOMO} (eV)$	-5.71
$E_{LUMO} (eV)$	-1.09
$\Delta E (eV)$	4.62
$I (eV)$	5.71
$A (eV)$	1.09
$\chi (eV)$	3.40
$\eta (eV)$	2.31

En yüksek enerjili dolu moleküler orbital (HOMO), bir elektron verme yeteneğini gösterirken en düşük enerjili boş moleküler orbital (LUMO), bir elektron alma yeteneğini ifade etmektedir [32]. Bu iki moleküler orbital arasındaki enerji farkının küçük bir değer alması, molekülün polarize olabilme yeteneğinin yüksekliğini ifade eder. Polarize olabilen moleküller düşük kimyasal kararlılık ve yüksek reaktifliğe sahiptirler. Enerji farkının yüksek olması, molekülün kimyasal kararlılık gösterdiği ve kimyasal reaktifliğinin düşük olduğu anlamına gelmektedir [33-35].

Koopmans [36] teorisine göre, moleküllerin HOMO enerjisi doğrudan iyonizasyon potansiyeli (I) ile ilişkili iken, LUMO enerjisi ise doğrudan elektron ilgisi (A) ile doğrudan orantılıdır. Pozitif elektron ilgisine sahip bir kimyasal bileşik veya atom, elektron alıcısı olarak adlandırılır ve yük transfer reaksiyonlarına maruz kalabilir. Szemaenoid A bileşiği pozitif elektron ilgisi değerine sahip olduğu, ait B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde gerçekleştirilen teorik hesaplamalarla ortaya çıkarılmıştır. Kimyasal sertlik değeri çok yüksek olan bileşiklerin molekül içi yük transferi oldukça azdır veya gerçekleşmemektedir. Bununla birlikte, Szemaenoid A bileşiminde molekül içi yük transferinin az gerçekleşmesi beklenmektedir.

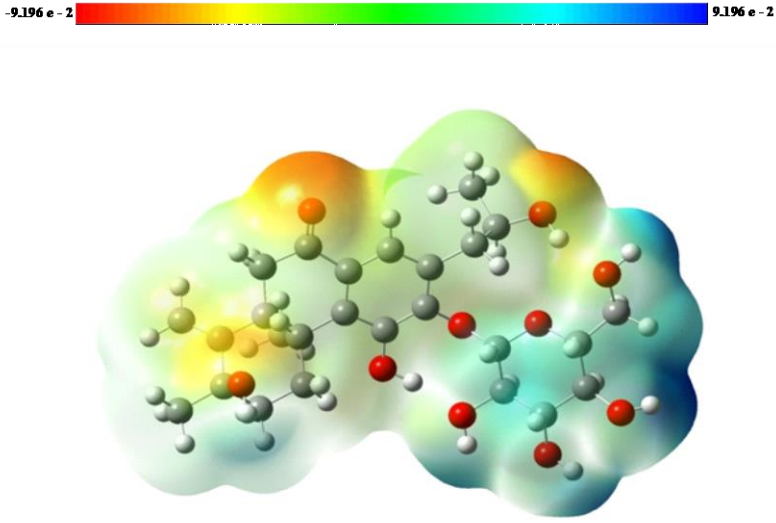
Diterpenoid sınıfında olan bileşiklerden siderol ve 7-epicandiciandiol için sınır moleküler orbital enerji farkı ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$), sırasıyla 6.56 ve 6.99 eV olarak literatürde rapor edilmiştir [15,37]. Szemaenoid A bileşiminin ΔE değeri ise, 4.62 eV bulunmuştur. Diğer diterpenoid bileşiklerine göre nispeten düşük bir ΔE değeri elde edilmesiyle, abietan iskeletine sahip Szemaenoid A bileşiminin daha az kimyasal kararlılık gösterdiği ve daha yüksek reaktifliğe sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

3.5 Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

MEP haritaları sayesinde, molekülün pozitif ve negatif yüklü alanlarının belirlenmesinde ve molekülün kısımlarının elektrofilik mi yoksa nükleofilik mi ilgi göstereceğinin anlaşılmasında hesaplamalı kimyada kullanılan önemli yöntemlerden

biridir. Bu haritada kırmızı bölgeler elektronca zengin bölgeleri (kısmi negatif yük), mavi bölgeler ise elektronca fakir bölgeleri (kısmi pozitif yük) ifade etmektedir. Diğer taraftan daha az elektron içeren bölgeler sarı ile gösterilirken yaklaşık nötral bölgeler (sıfır potansiyel) yeşil ile gösterilmektedir [38-40]. Szemaoenoid A bileşiğinin B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde elde edilen MEP haritası Şekil 3'te sunulmuştur.

Szemaoenoid A bileşiğinin MEP haritası incelendiğinde; elektron yoğunluğunun fazla olduğu negatif bölgelerin (kırmızı renk), O1, O2, O5 atomlarının bulunduğu bölgelerde lokalize olduğu görülmektedir. Bu bölgelerin nükleofilik karakter yapısına sahip olduğu anlaşılmıştır. Elektron yoğunluğunun en az olduğu pozitif bölgelerin (mavi renk) ise, D-glukoz biriminin bulunduğu bölgelerde yoğunlaştığı görülmektedir. Şeker biriminin bulunduğu bölgelerin elektrofilik karakterli olup, nükleofilik saldırılara karşı en yatkın atomlara sahip olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 3. Szemaoenoid A bileşiğinin B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde elde edilen MEP haritası.

4. Sonuç ve Yorum

Sonuç olarak, Szemaoenoid A ((3*R*,16*R*)-12-O- β -D- glukopiranosil-3,11,16-trihidroksi-17(15 \rightarrow 16),18(4 \rightarrow 3)-*dia*-*beo*-4(19),8(9),11(12),13(14)-abietatetraen-7-on) molekülünün kimyasal yapısı, spektroskopik ve elektronik özellikleri kuantum mekaniksel yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Özellikle titreşim ve ^{13}C -nükleer manyetik rezonans spektrumları hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Moleküler elektrostatik potansiyel haritaları kullanılarak elektrofilik bölgenin glukoz birimi üzerinde konumlandığı ve kimyasal bağlanma ile aktivasyonda etkin kısım olduğu öngörülmüştür. Negatif potansiyel ise, elektronegatif atomların bulunduğu bölgelerde lokalize olduğu tespit edilmiştir. Bu durum kovalent olmayan etkileşimlere sahip olabileceği bölgeler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Sınır orbitallerden elde edilen enerji değerleriyle, molekülün iyonizasyon potansiyeli, elektron ilgisi, Mulliken elektronegatiflik değeri, kimyasal sertlik indeksi gibi özellikleri B3LYP/cc-pVDZ düzeyinde belirlenmiştir. Kimyasal sertlik değerine göre, Szemaoenoid A bileşiğinde molekül içi yük transferinin az miktarda gerçekleşmesi beklenmektedir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Yazar 1 Alper Kaya: Araştırma, Kaynak/Materyal/Malzeme Temini, Orijinal Taslak Yazımı, Metodoloji
Yazar 2 Akın Azizoğlu: Araştırma, Biçimsel Analiz, Dođrulama, Denetim/Gözlem/Tavsiye, Proje
Yönetimi, İnceleme ve Düzenleme.

Destek ve Teřekkür Beyanı

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir, BAP Proje No: 2018-175.

Çatışma Beyanı

Bu çalışmanın yazarları olarak herhangi bir çatışma beyanımız bulunmadığını bildiririz.

Etik Kurul Onayı ve/veya Aydınlatılmış Onam Bilgileri

Bu çalışmanın yazarları olarak herhangi bir etik kurul onayı ve/veya aydınlatılmış onam bilgileri beyanımız bulunmadığını bildiririz.

Kaynakça

- [1] G. Eksi, S. Kurbanoglu, S. A. Erdem, Analysis of diterpenes and diterpenoids, in *Recent Advances in Natural Products Analysis*, 1st ed., S. Nabavi, M. Saedi, S. Nabavi, A. S. Silva, Ed. Amsterdam: Elsevier, 2020, pp. 313-345.
- [2] J. W. Kadereit, *The Families and Genera of Vascular Plants*, Berlin: Springer, 2004.
- [3] D. B. Pu, T. Wang, X.-J. Zhang, J.-B. Gao, H.-Y. Wang and W.-L. Xiao, "Isolation, identification and bioactivities of abietane diterpenoids from: *Premna szemaoensis*.", *RSC Advances*, 8, 6425–6435, 2018.
- [4] S. Habtemariam, "In vitro antileishmanial effects of antibacterial diterpenes from two Ethiopian *Premna* species: *P. schimperii* and *P. oligotricha*.", *BMC Pharmacol.*, 3, 6-13, 2003.
- [5] H. Sudo, A. Takushi, E. Hirata, T. Ide, H. Otsuka and Y. Takeda, "Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacological aspects of the genus *Premna*: a review.", *Phytochemistry*, 52, 1495–1499, 1999.
- [6] D. Y. Wang and S. Y. Xu, "Two new xanthones from *Premna microphylla*", *Nat. Prod. Res.*, 17, 75–77, 2003.
- [7] H. Sudo, A. Takushi, T. Ide, H. Otsuka, E. Hirata and Y. Takeda, "Premnethanosides A and B: Phenylethanoids from leaves of *Premna subscandens*.", *Phytochemistry*, 46, 1147–1150, 1997.
- [8] K. Y. Niu, L. Y. Wang, S. Z. Liu, W. M. Zhao, "New iridoid glycoside and triterpenoid glycoside from *Premna fulva*.", *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 15, 1–8, 2013.
- [9] D. Yadav, N. Masood, S. Luqman, P. Brindha, M. M. Gupta, "Antioxidant furofuran lignans from *Premna integrifolia*.", *Ind. Crops Prod.*, 41, 397–402, 2013.
- [10] J. Lin, B. Yang, J. H. Chen, *J. Guangxi Med. Univ.*, 2, 207–208, 2001.
- [11] N. Narayanan, P. Thirugnanasambantham, S. Viswanathan, M. Kannappa Reddy, V. Vijayasekaran, E. Sukumar, "Antipyretic, antinociceptive and anti-inflammatory activity of *Premna herbacea* roots.", *Fitoterapia*, 71, 147–153, 2000.
- [12] G. Suresh, K. S. Babu, V. R. S. Rao, M. S. A. Rao, V. L. Nayak and S. Ramakrishna, "Novel cytotoxic icetexane diterpenes from *Premna latifolia* Roxb.", *Tetrahedron Lett.*, 52, 1273–1276, 2011.
- [13] A. W. Salae, A. Rodjun, C. Karalai, C. Ponglimanont, S. Chantrapromma, A. Kanjana-Opas, S. Tewtrakul and H.-K. Fun, "Potential anti-inflammatory diterpenes from *Premna obtusifolia*", *Tetrahedron*, 68, 819–829, 2012.
- [14] S. R. Ayinampudi, R. Domala, R. Merugu, S. Bathula and M. R. Janaswamy, "New icetexane diterpenes with intestinal α -glucosidase inhibitory and free-radical scavenging activity isolated from *Premna tomentosa* roots.", *Fitoterapia*, 83, 88–92, 2012.
- [15] A. Azizoglu, Z. Özer, T. Kilic, "An experimental and theoretical study on siderol isolated from *Sideritis* species.", *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 76, 95–114, 2011.

- [16] H. P. Gümüş ve Y. Atalay, “3-hidroksi-4-hidroksimiinometil-5-hidroksimetil-1,2-dimetilpiridinyum iyodid molekülünün geometrik yapısının incelenmesi.”, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21, 564-571, 2017.
- [17] Z. Turhan İrak, M. Poyraz, “[Ni(2-Benzimidazol-ilüre)₂ (etanol)₂][NO₃]₂ Bileşiğinin Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi Kullanılarak Yapılan Bazı Kuantum Kimyasal Hesaplamaları.”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14, 203–212, 2019.
- [18] D. S. B. Brasil, C. N. Alves, G. M. S. P. Guilhon, A. H. Müller, R. S. Secco, G. Peris, R. Llusar, “Crystal structure and theoretical study of IR and H-1 and C-13 NMR spectra of cordatin, a natural product with antiulcerogenic activity.”, *Int. J. Quantum Chem.*, 108, 2564-2575, 2008.
- [19] S. Cıtak, Z. Ozer Sagır, S. Carıkcı, T. Kılıç, and A. Azizoglu, “Experimental and theoretical study on linearol isolated from sideritis species.”, *Rev. Roum. Chim.*, 59, 227-234, 2014.
- [20] S. O. Silva, R. N.S. Peixoto, J. R. A. Silva, C. N. Alves, G.M.S.P. Guilhon, L. S. Santos, and D.S.B. Brasil, “Identification of (-)(E)-N-[2(S)-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]ferulamide, a Natural Product Isolated from Croton Pullei: Theoretical and Experimental Analysis.”, *Int. J. Mol. Sci.* 12, 9389-9403, 2011.
- [21] Z. Özer, T. Kilic, S. Carıkcı, A. Azizoglu, “Synthesis, Structural Characterization, Spectroscopic Properties, and Theoretical Investigation of Siderol Acetate.”, *Russ. J. Phys. Chem. A*, 93, 2703–2709, 2019.
- [22] A. Kaya, “Abietan ve pimarın iskeletine sahip bileşiklerin elektronik, moleküler yapılarının ve titreşim özelliklerinin teorik olarak incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü, Balıkesir Üniv., Balıkesir, Türkiye, 2020.
- [23] 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, Li X., 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, T.Jr. Vreven, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, 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.J. Pomelli, W. Ochterski, L.R. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, Gaussian09, rev. A02, Wallingford, CT, USA: Gaussian, Inc., 2016.
- [24] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *GaussView Version 5*, Semichem Inc., Shawnee Mission KS. 2009.
- [25] D. C. Young, *Computational Chemistry*. New York: Wiley-Interscience, 2011.
- [26] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, New York: Springer-Verlag, 1975.
- [27] A. Azizoglu, N. Azizoglu, “A Theoretical Study on The Molecular and Electronic Structure of Halogenated Sumanene”, in *Proc. 2nd Int. Aegean Phys. Chem. Days*, Ayvalık/Balıkesir, 1, 113, 2004.
- [28] K. Saraç, “4-Klorometil-6,8-dimetilkumarin Bileşiğinin Sentezi ve Teorik Kimyasal Hesaplamaları.”, *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 7, 311–319, 2018.
- [29] S. H. Mari, P. C. Varras, A. Wahab, I. M. Choudhary, M. G. Siskos, I. P. Gerothanassis, “Solvent-Dependent Structures of Natural Products Based on the Combined Use of DFT Calculations and 1H-NMR Chemical Shifts, Molecules.”, *Molecules*, 24, 2290-2309, 2019.
- [30] M. Balcı, *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 2004.
- [31] R. M. Silverstein, F. X. Webster, *Spectroscopic Identification of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons Ltd., 2005.
- [32] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*. New York: John Wiley & Sons Ltd., 2010.
- [33] M. Rocha, A. D. Santo, D. M. Gil, “Ab-initio and DFT calculations on molecular structure, NBO, HOMO-LUMO study and a new vibrational analysis of 4-(Dimethylamino) Benzaldehyde.”, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 136, 635–643, 2015.

- [34] A. Azizoglu, "Quantum Chemical Investigation of Monostanna[n]cyclacenes.", *Structural Chemistry*, 14, 575-580, 2003.
- [35] B. Çiçek, U. Çakır, A. Azizoglu, "The associations of macrocyclic ethers with cations in 1,4-dioxane/water mixtures; potentiometric Na⁺ and K⁺ binding measurements and computational study.", *J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chem.*, 72, 121-125, 2012.
- [36] T. A. Koopmans, "Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms.", *Physica*, 1, 104, 1934.
- [37] C. B. Yıldız, Z.O. Sagir, T. Kilic, A. Azizoglu, "Computational and experimental study on 7-epicandiciandiol isolated from *Sideritis Niveotomentosa Huber – Morathii*.", *Studia UBB Chemia*, LIX, 17-32, 2014.
- [38] P.C. Mishra, et al., *Molecular Electrostatic Potentials: Concepts and Applications, Theoretical and Computational Chemistry Book Series*, vol. 3, Amsterdam: Elsevier, 1996.
- [39] Z. Demircioğlu, C. C. Ersanlı, "(±)-(1SR,8RS,10RS)-9,9,10-Tribromtrisiklo- [6.2.1.02,7]undeka-2,4,6-trien Molekülünün Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Lokal ve Global Kimyasal Aktivite ve DNA Bazları ile Yük Transferinin Tayini.", *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14, 165-178, 2019.