



**Makale / Research Paper**

**7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl)metil]2H-kromen-2-on Molekülünün Kimyasal Aktivite ve Moleküler Kenetlenme Çalışmaları**

Zeynep DEMİRCİOĞLU<sup>1a\*</sup>

<sup>1</sup>Sinop Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü. Sinop/TÜRKİYE  
[zdemircioglu@sinop.edu.tr](mailto:zdemircioglu@sinop.edu.tr)

Received/Geliş: 17.08.2021

Accepted/Kabul: 22.10.2021

**Öz:** Bu çalışmada 7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl)metil]2H-kromen-2-on molekülünün molekül yoğunluk fonksiyonel kuramı (YFK), B3LYP modeli ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak optimize edilmiştir. Optimize edilen molekülün kimyasal aktivite parametreleri olan sertlik ve yumuşaklık analizleri, moleküler elektrostatik potansiyeli (MEP) ve Fukui fonksiyon analizleri gerçekleştirildi. İkinci dereceden lineer olmayan optik özellikleri incelenerek optik bir materyal olma eğilimi tartışıldı. Elektrofilik merkezli yük transferi (ECT) yöntemini kullanarak DNA bazları ile incelenen yapının yük transferi etkileşimleri elde edildi. Bunların yanı sıra moleküler kenetlenme yöntemi ile PDB:2YCF proteinin liganda (incelenen molekül) en iyi bağlanma bölgesi tespit edilerek bağlanma enerjisi ve etkileşim durumları incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğunluk Fonksiyonel Kuramı (YFK); kimyasal aktivite; moleküler kenetlenme.

**Chemical Activity and Molecular Docking Studies of 7-hydroxy-8-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2H-chromen-2-one Molecule**

**Abstract:** In this study, the 7-hydroxy-8-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2H-chromen-2-one molecule has been optimized using density functional theory (DFT), B3LYP model and 6-311G(d,p) bases set. Chemical activity parameters of hardness and softness analyzes, molecular electrostatic potential (MEP) and Fukui function analyzes of optimized structure have been performed. The nonlinear optical properties have been examined and its tendency to be an optical material is discussed. Using the electrophilic center charge transfer (ECT) method, the charge transfer interactions of the DNA bases and the studied structure have been obtained. In addition, the best binding site of the PDB:2YCF protein to the ligand (studied molecule) examined is determined by molecular docking and the binding energy and interaction states are investigated.

**Keywords:** Density Functional Theory (DFT); chemical activity; molecular docking.

**1. Giriş**

Kumarin (2H-kromen-2-on) türevleri farmasötikler, boyalar ve sıvı kristal alanlarında oldukça geniş uygulamalara sahiptir [1]. Özellikle, etkin madde dizaynı, organik sentez ve ilaç geliştirmek için kumarin türevleri sıklıkla kullanılmaktadırlar. Yeni ilaçların tasarlanması ve üretimi sağlık problemleri ile mücadele ve insanların yaşam kalitesi açısından büyük bir öneme sahiptir. Son yıllarda bilgisayar destekli ilaç tasarımı ise klasik ilaç üretim sürecinin başlangıç aşamasına oldukça fazla katkı sağlamıştır. Bu nedenle moleküler docking (kenetlenme) analizi çalışmaları protein ile ligandın en iyi kenetlenme durumunun belirlenmesi ve etkileşimlerini incelemesi nedeniyle ilaç tasarımı öngörüsünde oldukça önemlidir. Bu alanda yapılan çalışmalar oldukça ilgi çekmekte ve giderek artmaktadır.

*Bu makaleye atf yapmak için*

Demircioğlu, Z., "7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl)metil]2H-kromen-2-on Molekülünün Kimyasal Aktivite ve Moleküler Kenetlenme Çalışmaları" El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi, 2022, 9(2); 598-606.

*How to cite this article*

Demircioğlu, Z., "Chemical Activity and Molecular Docking Studies of 7-hydroxy-8-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2H-chromen-2-one molecule" El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2022, 9(2); 598-606.

ORCID ID: \*0000-0001-9538-9140

Piperazin grubu heterosiklik ve alifatik bir daimin olduğundan, esnek bir yapıya sahip olması ve organik çözücülerde ve suda yüksek çözünürlüğe sahip olmasını sağlamaktadır. Ayrıca, piperazin halkası son zamanlarda pH'a duyarlı florasan problarda proton tanıma bölgesi ve iki kromofor arasında köprü kuran bir bağlayıcı floresan iyon sensörlerinde de kullanılmaktadır [1].

Kuramsal hesaplamalar moleküllerin kimyasal aktivitelerinin belirlenmesinde ve elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin önceden belirlenerek sentezlenecek molekül grupları hakkında öngörü sağlamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada literatürde en çok tercih edilen kimyasal hesaplama yöntemi olan Yoğunluk Fonksiyonel Kuramı (YFK) tercih edildi. Molekülün en kararlı halini elde etmek için B3LYP modeli ve 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak optimize edildi. Seçilen yöntem ve baz setinin uygunluğunu belirlemek için optimize edilen yapının geometrik parametreleri X-ışını kırınımı verileri [1] ile karşılaştırıldı. Bunun sonucunda kuramsal parametrelerin deneysel veriler ile iyi bir uyum içinde olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada sınır orbitalleri (HOMO ve LUMO) ile optimize yapının kararlılığı ve kimyasal aktiviteye olan yatkınlığı incelendi. Kimyasal aktivite parametreleri ile kinetik stabilite, kimyasal kararlılık ve molekül içi yük transferi belirlendi. Bunların yanı sıra moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) ve Fukui fonksiyon analizleri ile elektronca zengin ve fakir bölgeler tayin edildi. İncelenen yapıya ait kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik parametreleri referans madde üre ile kıyaslanarak optik materyal olma eğilimi incelendi. Elektrofilik merkezli yük transferi (ECT) yöntemini kullanarak adenin, stozin, guanin ve timin bazları ile etkileşimleri belirlendi. Bunlara ek olarak moleküler kenetleme yöntemi ile incelenen molekül (ligand) ve proteinin birbirine bağlandığında tercih ettiği oryantasyonu, en düşük enerjili bağlanma modu, etkileşim enerjisi ve ligand ile protein arasında oluşun iki ve üç boyutlu hidrojen bağ bölgeleri elde edildi.

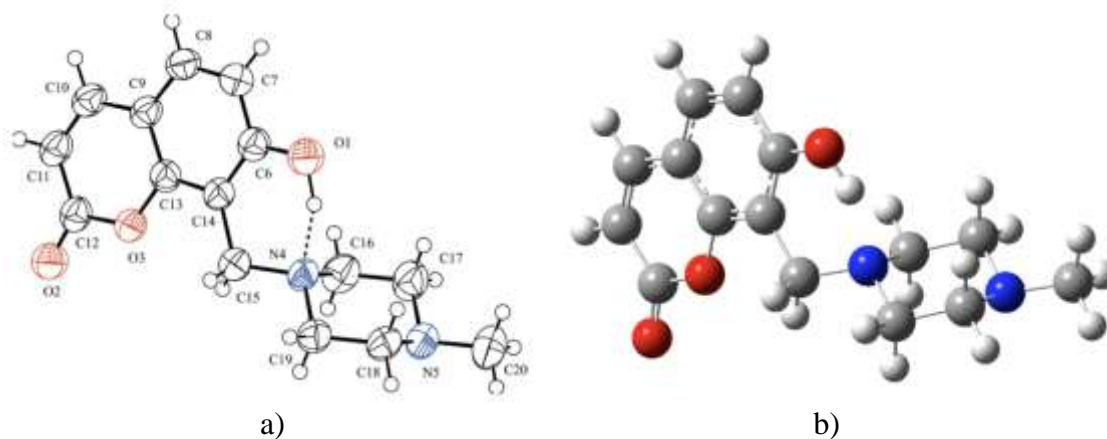
## 2. Materyal ve Metot

Yoğunluk fonksiyonel kuramına ait tüm kuramsal hesaplamalarda Gaussian09 programı [2] kullanıldı. Kuramsal hesaplamaların ilk aşamasında incelenen molekülün en kararlı halini elde etmek için optimizasyon işlemi yapıldı. Moleküler kenetlenme analizi ile proteinin aktif bölgesine ligand (incelenen molekül) yapısının bağlandığı en iyi konformasyonu elde ederek bağlanma enerjisini ve bağlanma etkileşimlerini ortaya çıkarır. Moleküler kenetlenmede kullanılması hedeflenen protein Protein Data Bank (PDB) sitesinden elde edildi. Bu çalışmada kenetlenme işlemi için AutoDockTools (ADT) Version 1.5.6 [3] programı kullanılmıştır. Kenetlenme işlemi gerçekleştirilmeden önce tüm su molekülleri silindi, polar hidrojen atomları eklendi ve ardından Gasteiger yükleri kullanılarak yükleme işlemi gerçekleştirildi. Auto grid haritasının boyutunu belirlemek için otomatik grid haritası kullanıldı. PDB:2YCF proteini için gridin boyutu merkeze 38.121 Å (x eksenini boyunca), 7.091 Å (y eksenini boyunca) ve -5.172 Å'da bulunan tüm reseptörü kapsayan, 0.375 Å boşlukla 40Å×40Å×40 Å'a ayarlandı. Moleküler kenetlenme hesaplamaları yapmak için AutoDock program içinde bulunan Lamarckian genetik algoritması kullanıldı [4]. Ayrıca ligand ve PDB:2YCF proteininin kenetlenmiş aktif bölgelerini ve hidrojen bağı etkileşimlerini görselleştirmek için Discovery Studio Vizualizer 3.5 [5] yazılımı kullanıldı.

## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. Optimize Yapı

7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl)metil]2H-kromen-2-on yapısının X-ışını kırınımı görünümü [1] ve optimize yapı görünümü Şekil 1'de verildi. İncelenen moleküle ait seçilen bazı geometrik parametrelerin kuramsal YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ve X-ışını kırınımı verileri [1] karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de verildi.



**Şekil 1.** İncelenen moleküle ait a) X-ışını kırınımı [1] ve b) optimize yapı görünümü.

7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl)metil]2H-kromen-2-on molekülüne ait C13-O3, C12-O2, C12-O3, C15-N4, C17-N5, C18-N5, C19-N4, C6-O1 ve C20-N5 bağ açısı değerlerinin deneysel verileri sırasıyla 1.382 (2) Å, 1.215 (2) Å, 1.389 (2) Å, 1.475 (2) Å, 1.451 (3) Å, 1.447 (2) Å, 1.471 (2) Å, 1.361 (2) Å, 1.453 (3) Å iken, kuramsal hesaplamalarda ise sırasıyla 1.382 Å, 1.2147 Å, 1.3885 Å, 1.4754 Å, 1.4512 Å, 1.447 Å, 1.4707 Å, 1.3619 Å, 1.4528 Å olarak hesaplandı. Tablo1’de görüldüğü üzere geometrik parametrelerde oluşan sapmalar kuramsal hesaplamaların yapıyı gaz fazında hesaplaması ve hesaplama esnasında mümkün olan etkileşimleri gözardı etmesinden kaynaklanmaktadır.

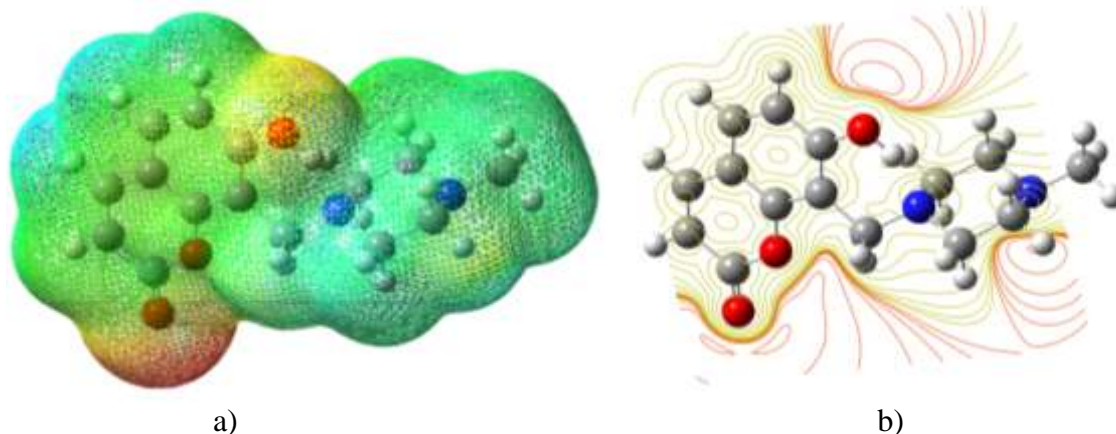
**Tablo 1.** 7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl)metil]2H-kromen-2-on molekülüne ait bazı deneysel ve kuramsal geometrik parametreler.

Bağ uzunluğu(Å), bağ açısı (°) ve torsiyon açısı (°)	X-ışını kırınımı (deneysel) [1]	YFK/B3LYP/6-311G(d,p)
C6-O1	1.361 (2)	1.3619
C13-O3	1.382 (2)	1.382
C12-O2	1.215 (2)	1.2147
C12-O3	1.389 (2)	1.3885
C15-N4	1.475 (2)	1.4754
C19-N4	1.471 (2)	1.4707
C18-N5	1.447 (2)	1.447
C20-N5	1.453 (3)	1.4528
C14-C6-O1	121.37 (17)	121.3574
C12-O3-C13	122.33 (15)	122.341
C14-C15-N4	112.61 (16)	112.6234
C18-N5-C20	111.11 (17)	111.0925
O2-C12-O3-C13	178.67 (16)	178.6668
C14-C15-N4-C16	-78.8 (2)	-78.8212
C19-C18-N5-C20	179.46 (18)	179.4627
O1-C6-C14-C15	2.5 (3)	2.4167

### 3.2. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP)

Moleküler elektrostatik potansiyel haritalarında elektrofilik ve nükleofilik davranışların belirlenmesinde renk kodlamaları kullanılır. Elektronca az olan bölgelerde mavi renk baskın olarak gözlenirken, elektron yoğunluğu fazla olan yerleşmeler kırmızı ile kodlanmaktadır [6]. İncelenen molekülde en negatif bölgeler oksijen atomları üzerinde yerleşirken, en pozitif bölgeler hidrojen

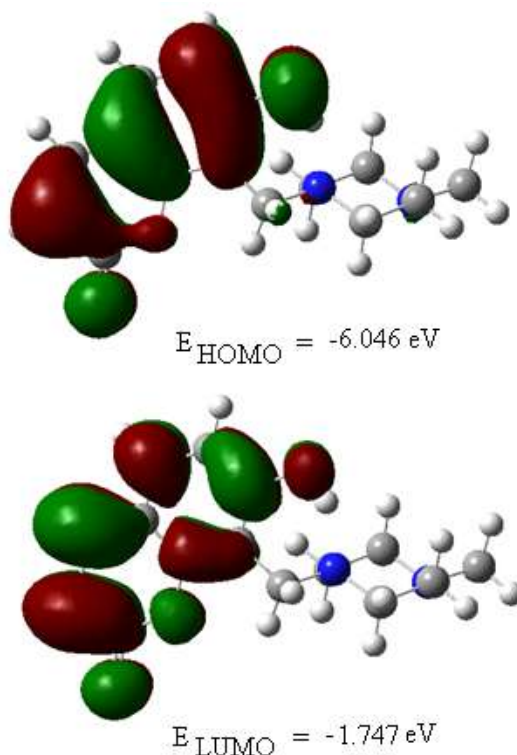
atomlarının bulunduğu bölgeler üzerinde konumlanmıştır. Hidrojen atomlarının yoğun olduğu bölgelerde ve piperazin grubunun bulunduğu azot atomları üzerinde ise yeşil renge kayma gözlenmiştir. Elektrofilik bölgeler oksijen ve azot atomlarının bulunduğu alanı tanımlarken, nükleofilik bölgeler ise hidrojen atomların yoğun olduğu bölgeleri temsil etmektedir (Şekil 2a). Şekil 2b’de ise MEP kontör yüzeyinin elektron yoğunluğuna ait iki boyutlu yüzey eğrileri görölmektedir. Yüzey eğrileri oksijen ve azot atomları bölgesinde kırmızı yüzey çizgileri, diğer bölgelerde ise yeşil yüzey eğrileri ile temsil edilmektedir.



Şekil 2. İncelenen moleküle ait a) MEP ve b) MEP kontör görünümü.

### 3.3.Sınır Orbitaleri ve Kimyasal Aktivite Parametreleri

Sınır orbitalleri, HOMO ve LUMO moleküler orbitalleri ile tanımlanmaktadır. Sınır orbitaller moleküllerin kararlılığını, kimyasal aktivitesini, kinetik stabilitesini, ışık soruma gücünü, optik ve elektriksel özelliklerini tanımlamakta kullanılır [7]. Çalışılan moleküle ait HOMO ve LUMO moleküler orbital yüzeyleri Şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. Optimize yapının HOMO ve LUMO moleküler orbital yüzey görünümü.

HOMO enerjisi -6.046 eV, LUMO enerjisi ise 1.746 eV olarak hesaplandı. Enerji aralığı yapının kararlı olduğunun bir göstergesi olarak  $\Delta E=4.299$  eV olarak bulundu. Kimyasal sertlik değeri yüksek ise moleküllerin molekül içi yük transferi azdır ya da hiç gerçekleşmeyebilir. Yumuşaklık parametresi ise setliğin tam tersidir. İncelenen molekül için sertlik değeri 2.149 eV iken yumuşaklık parametresi  $0.232$  (eV)<sup>-1</sup> olarak ölçülmüştür. Bunlara ek olarak kimyasal aktivite parametrelerinden elektronegatiflik değeri 3.896 eV, kimyasal potansiyeli -3.896 eV, elektrofilik indeksi 3.531 eV ve maksimum yük transfer parametresi ise 0.906 olarak hesaplandı.

Hesaplanan kimyasal aktivite parametreleri ile yüksek enerji aralığı, yüksek sertlik ve düşük yumuşaklık veri değerleri incelenen molekülün düşük kimyasal aktivite ve yüksek kinetik stabilite ile kararlı ve sert bir molekül olduğunu göstermektedir.

### 3.4. Fukui Fonksiyon Analizi

Fukui fonksiyon analizi hesaplamaları nötr, anyonik ve katyonik durum için doğal popülasyon yüklerinin (NPY) hesaplanmasıyla elde edildi. Hesaplanan net yüklerden her bir durum için Fukui fonksiyonları elde edilerek elektrofilik ve nükleofilik bölgelerin tayini sağlanır. Tablo 2'den görüldüğü üzere elektrofilik baskın bölgeler C6, C8, C10, C12, C13, C14, C17, C18, C19, C20, N4, N5, O1, O2 ve O3 atomları üzerinde yerleşirken, nükleofilik doğa ise C7, C9, C11, C15, C16 ve tüm hidrojen atomları üzerinde yerleşmiştir.

**Tablo 2.** Doğal popülasyon yükleri (NPY) ve Fukui fonksiyon değerleri.

Atom	$q_k^0$	$q_k^+$	$q_k^-$	$f_k^-$	$f_k^+$
C6	0.38164	0.42309	0.28895	0.09269	0.04145
C7	-0.26221	-0.19271	-0.28107	0.01897	0.0695
C8	-0.14524	-0.14226	-0.23373	0.08849	0.00298
C9	-0.17319	-0.07173	-0.14879	-0.0244	0.10146
C10	-0.10744	-0.11827	-0.27652	0.16908	-0.01083
C11	-0.32884	-0.21125	-0.44531	0.11647	0.11759
C12	0.76840	0.75659	0.72137	0.04703	-0.01181
C13	0.38294	0.39120	0.35907	0.02387	0.00806
C14	-0.15768	-0.12938	-0.19879	0.04111	0.0283
C15	-0.19102	-0.19779	-0.18723	-0.00379	0.00677
C16	-0.18250	-0.18528	-0.18155	-0.00095	0.00278
C17	-0.18244	-0.19754	-0.18283	0.00039	-0.01504
C18	-0.18073	-0.19680	-0.17945	-0.00128	-0.01607
C19	-0.17091	-0.17675	-0.16739	-0.00352	-0.00584
C20	-0.34989	-0.36841	-0.34616	-0.00373	-0.01852
O1	-0.68891	-0.60426	-0.77412	0.08521	0.08465
O2	-0.56112	-0.46885	-0.67437	0.11325	0.09227
O3	-0.53542	-0.51921	-0.57911	0.05369	0.01621
N4	-0.56548	-0.56999	-0.56166	-0.00382	-0.00451
N5	-0.51358	-0.51254	-0.51467	0.00109	0.00104

### 3.5. Elektrofilik Merkezli Yük Transferi (ECT) Analizi

Elektrofilik merkezli yük transferi (ECT) yönteminde DNA bazları olan adenin, guanin, sitozin ve timin ile incelenen optimize yapı arasındaki yük aktarımı incelendi. ECT değeri sıfırdan büyük olduğunda yük aktarımı DNA bazlarından incelenen fonksiyonel gruba doğru olurken, sıfırdan küçük olduğunda ise tam tersi bir akış söz konusudur [8]. Hesaplanan ECT değerleri

Tablo3'de görülmektedir. Hesaplanan ECT değerleri 0.2687 (adenin), 0.2287 (sitozin), 0.3607 (guanin) ve -0.4023 (timin) olarak elde edildi. Bu sonuçlar ECT'nin sıfırdan büyük olan değerlerinde adenin, sitozin ve guanin DNA bazlarından incelenen yapıya yük geçişi olduğunu ifade etmektedir. ECT'nin sıfırdan küçük olan değerlerinde ise timin DNA bazına molekülden yük transferi olduğunu ifade etmektedir. Bu sebeple, adenin, sitozin ve guanin DNA bazlarında elektrofilik durum baskın iken, optimize yapının ise nükleofilik doğaya sahip olduğu öngörüldü. Bu analiz sonucunda incelenen molekül grubu timin ve guanin bazları ile oldukça iyi bir etkileşim içerisinde.

**Tablo 3.** Optimize yapı ve DNA bazlarına ait hesaplanan ECT yük transferi değerleri.

Optimize yapı ve DNA Bazları	<i>IP</i> (eV)	<i>EA</i> (eV)	$\mu$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta N_{max}$
Optimize yapı	0.00832	-7.54342	3.76755	3.77587	0.9977
Adenin <b>ECT=0.2687</b>	1.271	-8.144	3.436	4.708	0.729
Sitozin <b>ECT=0.2287</b>	1.115	-8.568	3.726	4.841	0.769
Guanin <b>ECT=0.3607</b>	1.709	-7.719	3.004	4.714	0.637
Timin <b>ECT=-0.4023</b>	1.627	-9.745	5.686	4.059	1.400

### 3.6. İkinci Dereceden Lineer Olmayan Optik (NLO) Özellikler

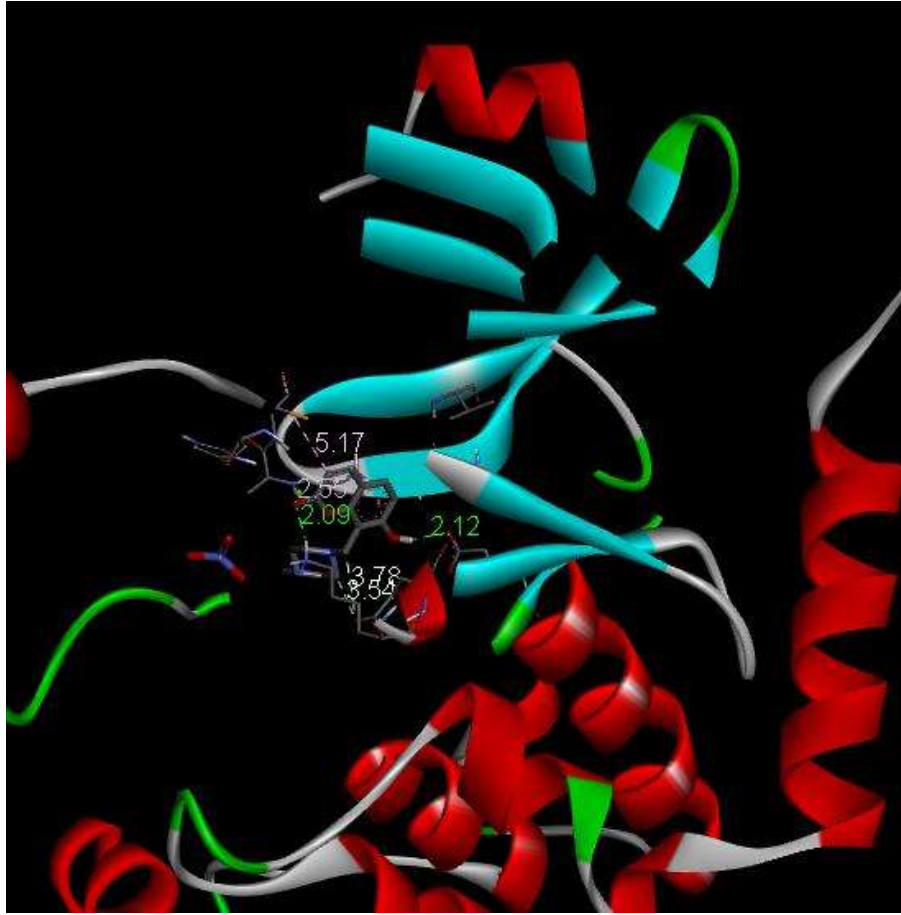
İkinci dereceden lineer olmayan optik özellik sergileyen materyaller iletişim ve optik veri depolama teknolojilerinde kullanılmaktadır [9]. Günümüzde organik, inorganik ve organo-metalik moleküllerin NLO özellik sergileyip sergilemedikleri yaygın bir araştırma konusudur. Optik özellikler, incelenen molekül grubunda bulunan elektronların elektrik alanı gösterdikleri tepki olarak tanımlanır. Uygulanan elektrik alanı zayıf ise moleküller kutuplanabilirlik ( $\alpha$ ) dikkate alınırken elektrik alanı şiddetli olduğunda birinci dereceden hiperkutuplanabilirlik ( $\beta$ ) dikkate alınır ve bu çizgisel olmayan optik özellikleri temsil eder. Moleküllerin enerji aralığı ve doğrusal olmayan optik özellikleri arasında sıkı bir ilişki vardır [10]. Bu enerji aralığı daraldıkça uygulanan elektrik alanı yardımı ile HOMO' dan LUMO' ya elektron göçünün daha kolay olacağı söylenebilir. Elektron dağılımının kolay değişebilmesi kutuplanmayı artırır ve böylece hiperkutuplanabilirlik ( $\beta$ ) değeri de artar. Ancak tek etken HOMO-LUMO enerji aralığı değildir. Ayrıca molekülün uçlarına alıcı-verici gurupların bağlanması da yük asimetrisini etkiler ve  $\beta$  değerini artırır.

Hesaplanan moleküller kutuplanabilirlik ve birinci dereceden hiperkutuplanabilirlik değerleri sırasıyla  $29.125 \text{ \AA}^3$  ve  $6.568 \times 10^{-30}$  esb olarak elde edilmiştir. Güçlü NLO özellik sergileyen referans madde ürenin  $\beta$  değeri  $0.13 \times 10^{-30}$  esb ile kıyaslandığında 50 kat daha yüksek çıkması incelenen molekül grubunun optik bir materyal olmaya güçlü bir aday olduğunu ortaya çıkardı [11].

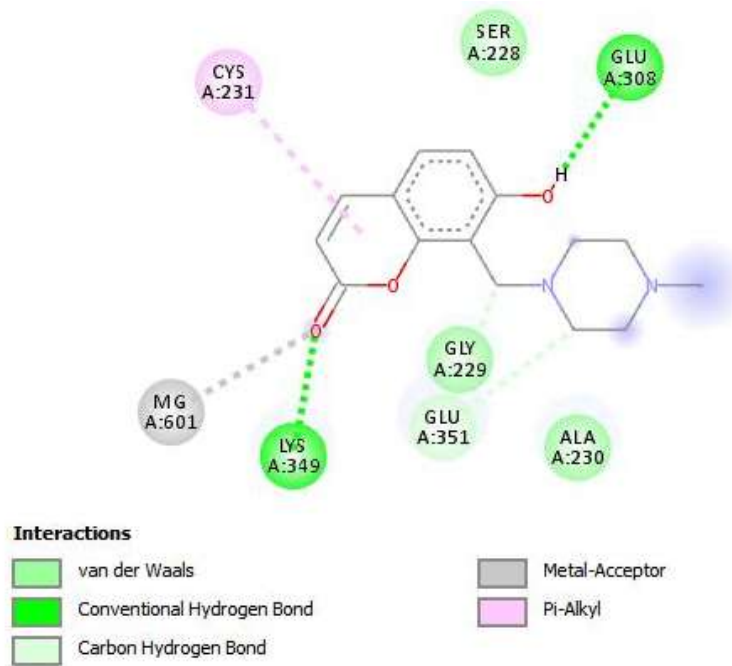
### 3.7. Moleküller Kenetlenme Analizi

Moleküller kenetlenme analizinde protein aktif bölgesine ligand (incelenen molekül) yapısının en iyi bağlanma konformasyon bölgesini belirlemektedir. Kenetlenme programı incelenen molekül grubunu proteinin hedeflenen bölgesine yerleştirerek ve bu yerleşim esnasında oluşan bağlanma enerjisini hesaplamaktadır. Bu esnada oluşan etkileşimler de belirlenmektedir. Bu çalışmada PDB:2YCF proteini kullanıldı. Bu protein kanser hücrelerinin tedavisinde kullanılan ve mevcut DNA'ya zarar veren ajanlara karşı duyarlı hale getirmek için seçici Chk2 (kontrol noktası kinazı 2)

inhibitörlerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır [12]. Çalışılan molekül ile 2YCF proteinin en iyi kenetlenme ve aktif yerleşme modu Şekil 4’de verilmiştir.



Şekil 4. İncelenen ligandın 2YCF proteinine bağlanma ve aktif yerleşme pozunu.



Şekil 5. Ligandın 2YCF proteinine ait rezidülere bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü.

Bağlanma sırasındaki en uygun bağlanma enerjisi -6.8 kcal/mol ve RMSD değeri 12.297 Å olarak hesaplandı. Bu sonuç ligandın 2YCF proteinin aktif bölgesine başarılı bir şekilde kenetlendiğini (bağlandığını) göstermiştir. Çalışılan ligandın 2YCF proteini ile yapmış olduğu etkileşimlerin bağ uzunlukları sırasıyla CYS-231, MG-601, LYS-349, GLU-308, GLY-229 ve GLU-351 rezüdüleri için sırasıyla 5.17 Å, 2.55Å, 2.09 Å, 2.12 Å, 3.78 Å ve 3.54 Å olarak hesaplandı. Bu bağ uzunlukları Şekil 4’de görülmektedir. Şekil 5’de moleküler kenetlenmenin iki boyutlu hidrojen etkileşimleri görülmektedir. Bu etkileşimler, van der Waals, geleneksel hidrojen bağı, karbon hidrojen bağı, metal-akseptör bağı ve pi-alkil etkileşimlerini içermektedir. Moleküler kenetlenme analizinde elde edilen iyi konformasyon bölgesinin, bağlanma enerjisinin ve hidrojen etkileşimlerinin tespiti ile potansiyel kanser hücresi tedavi inhibitörlerinin geliştirilmesinde çalışan araştırmacılara katkı sağlayacağı öngörüldü.

## 5. Sonuç ve Öneriler

7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl]metil]2H-kromen-2-on molekülünün tüm kuramsal hesaplamaları YFK/B3LYP/6-311G(d,p) ile yapıldı. İncelenen molekülünün kuramsal geometrik parametreleri deneysel veriler ile oldukça uyumlu bulundu. Optimize yapının  $\Delta E=4.299$  eV’luk enerji aralığı, sertlik 2.149 eV ve düşük yumuşaklık  $0.232$  (eV)<sup>-1</sup> verileri ile düşük kimyasal aktivite sergileyerek oldukça kararlı olduğu hesaplandı. MEP ve Fukui fonksiyon analizi ile optimize yapının elektrofilik doğasının daha baskın ve oksijen atomları üzerinde yerleşen bu bölgelerin hidrojen bağlanmasında etkin olduğunun bir göstergesi olduğu öngörüldü. Adenin, sitozin ve guanin bazlarından incelenen yapıya yük geçişi olurken, timin bazına ise incelenen yapıdan yük geçişinin olduğu gözlemlendi. Optimize yapının en çok timin ve guanin bazı ile etkileştiği elde edildi. Çalışılan optimize yapının yüksek hiperkutuplanabilirlik ( $\beta = 0.13 \times 10^{-30}$  esb) değeri ile optik özellik sergileme eğilimine olduğu bulundu. Moleküler kenetlenme analizinde ligand (incelenen molekül) ve PDB:2YCF proteinin en iyi kenetlenme modu elde edildi ve bağlanma enerjisi -6.8 kcal/mol olarak bulundu. Kenetlenme sonucunda ligand-proteinin rezüdüleri ile olan etkileşim uzunlukları CYS-231 (5.17 Å), MG-601 (2.55 Å), LYS-349 (2.09 Å), GLU-308 (2.12 Å), GLY-229 (3.78 Å) ve GLU-351 (3.54 Å) elde edildi. Bu etkileşimlerin pi-alkil, metal-akseptör, geleneksel hidrojen bağı, van der Waals ve karbon hidrojen bağı etkileşimlerine ait olduğu bulundu. Moleküler kenetlenme analizi sonucunda en iyi kenetlenme pozunun ve bağlanma enerjisinin tespiti ve etkileşim bölgelerinin belirlenmesi ile kanser hücresi tedavi inhibitörlerinin geliştirilmesinde çalışan araştırmacılara katkı sağlayacağı öngörüldü.

## Yazarın Katkıları

ZD tüm kuramsal hesaplamaları yaptı ve makaleyi yazdı. Yazar makalenin son halini okudu ve onayladı.

## Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

- [1]. Kubono, K., Kise, R., Kashiwagi, Y., Tani, K., Yokoi, K., “Crystal structure of 7-hydroxy-8-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-2H-chromen-2-one”, Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications, 2016, E72: 1751–1753.
- [2]. Frisch, M.J. vd. 2009. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [3]. Sanner, M.F., “Python: A Programming Language for Software Integration and Development”, Journal of Molecular Graphics and Modelling, 1999, 17: 57–61.



- [4]. Morris, G.M., Goodsell, D.S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W.E., Belew, R.K., Olson, A.J., "Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function", *Journal of Computational Chemistry*, 1998, 19: 1639–1662.
- [5]. Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017. Dassault Systèmes; San Diego, CA, USA.
- [6]. Mulliken, R.S. "Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions", *International Journal of Chemical Physics*, 1955, 23(10):1833-1840.
- [7]. Bahgat, K., Fraihat, S. "Normal coordinate analysis, molecular structure, vibrational, electronic spectra and NMR investigation of 4-amino-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione by *abinitio* HF and DFT method", *Spectrochimica Acta PartA: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015, 135: 1145-1155.
- [8]. Uzun, S., Demircioğlu, Z., Taşdoğan, M., Açar, E., "Quantum chemical and X-ray diffraction studies of (E)-3-(((3,4-dimethoxybenzyl)imino)methyl)benzene-1,2-diol", *Journal of Molecular Structure*, 2020, 1206: 127749.
- [9]. Nalwa, H.S., Miyata, S., "Non-linear Optics of Organic Molecules and Polymers" CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.
- [10]. Uzun, S., Koşar, B., Esen, Z., Koç, E., "Kinolin Türevi Biyolojik Aktif Bir Molekülün Farklı Çevrelerde Çizgisel Olmayan Optik Davranışının Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi Kullanılarak İncelenmesi", *AKU Journal of Sciences and Engineering*, 2016, 16 Özel Sayı: 59-66.
- [11]. Adant, M., Dupuis, M., Bredas, J.L., "Ab initio study of the nonlinear optical properties of urea: Electron correlation and dispersion effects", *International Journal of Quantum Chemistry*, 1995, 56: 497-507.
- [12]. Lountos, G.T., Jobson, A.G., Tropea, J.E., Self, C.R., Zhang, G., Pommier, Y., Shoemaker, R.H., Waugh, D.S., "Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Check point Kinase 2 (Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy", *Journal of Structural Biology*, 2011, 176: 292.