

**AKCİĞER HASTALIKLARINDA
KULLANILAN İLAÇ ETKEN
MADDELERİNİN BOZUNMA
REAKSİYONLARININ HESAPSAL
İNCELENMESİ**

Tufan TEKPETEK

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2019

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**AKCİĞER HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN
BOZUNMA REAKSİYONLARININ HESAPSAL İNCELENMESİ**

Tufan TEKPETEK

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2019

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. YALÇIN GÜRKAN danışmanlığında, Tufan TEKPETEK tarafından hazırlanan “Akciğer Hastalıklarında Kullanılan İlaç Etken Maddelerinin Bozunma Reaksiyonlarının Hesapsal İncelenmesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’ nda Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Murat ATEŞ

İmza:

Üye: Prof. Dr. Temine ŞABUDAK

İmza:

Üye: Prof. Dr. Meryem ÇAMUR

İmza:

Üye: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Adına

Doç. Dr. Bahar UYMAZ
Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

AKCİĞER HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN BOZUNMA REAKSİYONLARININ HESAPSAL İNCELENMESİ

Tufan TEKPETEK

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Akciğer hastalıkları, tüm dünyadaki ölümlerin altıda birinin nedeni olarak, dünyanın en ciddi sağlık sorunlarından bir tanesidir. Avrupa Birliği'nde her yıl tüm ölümlerin sekizde biri, solunum hastalıklarına bağlıdır ve bu hastalıklar en az 6 milyon hastane yatışına neden olmaktadır. Bu tez çalışmasında, dünyada en sık görülen ölüm nedenleri arasında 3.sırada yer alan KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olmak üzere, astım, pulmoner emboli, ipf (idiopatik pulmoner fibrozis) gibi farklı akciğer hastalıklarında kullanılan ilaç etken maddeleri araştırılmıştır. Moleküllerin bozunma reaksiyonları moleküler modelleme yöntemleriyle incelenmiş, reaksiyon yolları için teorik yaklaşımlar öne sürülmüştür. Bu amaçla olası reaksiyonlar, Gaussian09 paket programı kullanılarak, hesapsal olarak belirlenmiştir. Teorik çalışmada DFT yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada, ilaç etken maddeleri ile OH radikali arasındaki reaksiyonda olası reaksiyon yolları belirlendi. Parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. İlaç etken maddelerini degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. En düşük enerjili molekül en kararlı yapıya sahiptir. Buna göre ilaç etken maddelerini en kararlıdan en kararsıza sıraladığımızda vilanterol, afatinib, tiotropium, nintedanib, dabigatran, oledaterol, formoterol, salmaterol, pirfenidon şeklindedir. Bu sonuçlar deneysel çalışmalara yol gösterecek olup parçalanma mekanizmasını belirlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Hastalıkları, İlaç, Gaussian09, DFT

2019, 88 sayfa

ABSTRACT

PhD. Thesis

COMPUTATIONAL EXAMINATION OF DEGRADATION REACTIONS OF ACTIVE DRUG INGREDIENTS USED FOR PULMONARY DISEASES

Tufan TEKPETEK

Tekirdag Namık Kemal University

Graduate School of Natural And Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Lung diseases are one of the world's most serious health problems, causing one-sixth of deaths worldwide. In the European Union, one -eighth of all deaths per year are due to respiratory diseases, leading to at least 6 million hospitalizations. In this thesis, drug active substances used in different pulmonary diseases such as COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), which is the third most common causes of death in the world, asthma, pulmonary embolism, ipf(idiopathic pulmonary fibrosis) will be investigated. Degradation reactions of molecules to be investigated will be examined by molecular modeling methods and theoretical approaches will be proposed for reaction pathways. For this purpose, possible reactions were calculated using Gaussian09 package program. DFT method was used in the theoretical study. In this study, possible reaction paths in the reaction between drug active substances and OH radical were determined. Fragmentation reaction requires energy. Oh radicals are used to degrade drug active substances. The lowest energy molecule has the most stable structure. According to this, when we list the drug active substances from the most stable to most unstable, they are vilanterol, afatinib, tiotropium, nintedanib, dabigatran, oledaterol, formoterol, salmeterol, pirfenidone. These results will guide experimental workers and determine the mechanism of fragmentation.

Keywords: Pulmonary Diseases, Drug, Gaussian09, DFT

2019, 88 pages

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve doktora eğitimim boyunca desteğini her an hissettiğim, yardımını ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte ve hayatımın her anında koşulsuz desteğini sunan, her zaman yanımda olan, beni teşvik eden ve başarılarımda büyük pay sahibi olan başta eşim Ece TEKPETEK olmak üzere sevgili aileme de en derin şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

E	: Molekülün Toplam Enerjisi
E_T	: Sistemin Toplam Enerjisi
E_e	: Molekülün Elektronik Enerjisi
E_o	: Molekülün Temel Haldeki En Düşük Enerji Seviyesi
Ψ	: Dalga Fonksiyonu
Z	: Çekirdek Aton Numarası
r	: Çekirdekler Arası Uzaklık
g	: Gaussian Fonksiyonlar
H	: Hamiltonyen
Φ	: Yaklaşık Dalga Fonksiyonu
χ	: Atomik Orbital Dalga Fonksiyonu
ρ	: Elektron Yoğunluğu
DFT	: Yoğunluk fonksiyoneli teorisi
GAUSSIAN 09W	: Gaussian 09W paket programı
HF	: Hartree-Fock metodu
B3LYP	: Kolerasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma metodu
PM3	: Yarı deneysel moleküler orbital yöntemi
MM	: Moleküler Mekanik Yöntem
MO	: Moleküler Orbital Yöntemi

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL DİZİNİ	vii
ÇİZELGE DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	4
3. MOLEKÜLER MODELLEME	15
3.1 Giriş.....	15
3.2. Moleküler Mekanik Yöntemleri.....	16
3.2.1 Giriş.....	16
3.2.2 Moleküler mekanik kuvvet alanı.....	17
3.3 Elektronik Yapı Yöntemleri.....	17
3.3.1 Giriş.....	17
3.3.2 Yarı ampirik yöntemler.....	19
3.3.3 <i>Ab initio</i> moleküler orbital yöntemleri.....	22
3.4 Shrödinger Denklemi.....	22
3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı.....	24
3.6 Varyasyon Teoremi.....	25
3.7 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu(LCAO).....	26
4- MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI	27
4.1 Gaussian09.....	27
4.1.1 Gaussian View 5.0.8.....	27
4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi.....	27
4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT).....	29
4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu.....	31
4.3.2 B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi.....	32
4.3.3 Temel setler ve 6-31-G(d) temel seti.....	33
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	34
5.1 Kuramsal Çalışmalar.....	34

5.2 Kuramsal Yöntemler.....	34
5.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları.....	34
5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları.....	34
8. HESAPLAMALAR VE SONUÇ.....	35
6.1 Nintedanib.....	35
6.1.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi	37
6.2 Pirfenidon.....	41
6.2.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	42
6.3 Afatinib.....	45
6.3.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	47
6.4 Dabigatran.....	51
6.4.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	53
6.5 Vilanterol.....	57
6.5.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	58
6.6 Tiotropium.....	62
6.6.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	64
6.7 Oladeterol.....	67
6.7.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	69
6.8 Formoterol.....	72
6.8.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	73
6.9 Salbutamol.....	77
6.9.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	78
7. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	83
8. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	92

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 6.1.1: Nintedanib molekülünün optimum geometrik yapısı	35
Şekil 6.1.2: Nintedanib molekülünün olası reaksiyon yolları.....	39
Şekil 6.2.1: Pirfenidon molekülünün optimum geometrik yapısı.....	41
Şekil 6.2.2: Pirfenidon molekülünün olası reaksiyon yolları.....	43
Şekil 6.3.1: Afatinib molekülünün optimum geometrik yapısı.....	45
Şekil 6.3.2: Afatinib molekülünün olası reaksiyon yolları	48
Şekil 6.4.1: Dabigatran molekülünün optimum geometrik yapısı.....	51
Şekil 6.4.2: Dabigatran molekülünün olası reaksiyon yolları.....	54
Şekil 6.5.1: Vilanterol molekülünün optimum geometrik yapısı.....	57
Şekil 6.5.2: Vilanterol molekülünün olası reaksiyon yolları.....	60
Şekil 6.6.1: Tiotropium molekülünün optimum geometrik yapısı.....	62
Şekil 6.6.2: Tiotropium molekülünün olası reaksiyon yolları.....	65
Şekil 6.7.1: Oladeterol molekülünün optimum geometrik yapısı.....	67
Şekil 6.7.2: Oladeterol molekülünün olası reaksiyon yolları.....	70
Şekil 6.8.1: Formoterol molekülünün optimum geometrik yapısı.....	72
Şekil 6.8.2: Formoterol molekülünün olası reaksiyon yolları.....	75
Şekil 6.9.1: Salbutamol molekülünün optimum geometrik yapısı.....	77
Şekil 6.9.2: Salbutamol molekülünün olası reaksiyon yolları.....	80

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 3.1: Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler.....	21
Çizelge 6.1.1: Nintedanib molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	36
Çizelge 6.1.2: Nintedanib molekülünün Mulliken yükleri.....	37
Çizelge 6.1.3: Nintedanib molekülünün fragmanlarının enerji değerler.....	40
Çizelge 6.2.1: Pirfenidon molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	42
Çizelge 6.2.2: Pirfenidon molekülünün Mulliken yükleri.....	42
Çizelge 6.2.3: Pirfenidon molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	44
Çizelge 6.3.1: Afatinib molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	46
Çizelge 6.3.2: Afatinib molekülünün Mulliken yükleri.....	47
Çizelge 6.3.3: Afatinib molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	50
Çizelge 6.4.1: Dabigatran molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	52
Çizelge 6.4.2: Dabigatran molekülünün Mulliken yükleri	53
Çizelge 6.4.3: Dabigatran molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	56
Çizelge 6.5.1: Vilanterol molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	58
Çizelge 6.5.2: Vilanterol molekülünün Mulliken yükleri.....	59
Çizelge 6.5.3: Vilanterol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	61
Çizelge 6.6.1: Tiotropium molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	63
Çizelge 6.6.2: Tiotropium molekülünün Mulliken yükleri.....	64
Çizelge 6.6.3: Tiotropium molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	66
Çizelge 6.7.1: Oladeterol molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	68
Çizelge 6.7.2: Oladeterol molekülünün Mulliken yükleri.....	69
Çizelge 6.7.3: Oladeterol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	71
Çizelge 6.8.1: Formoterol molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	73
Çizelge 6.8.2: Formoterol molekülünün Mulliken yükleri.....	74
Çizelge 6.8.3: Formoterol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	76
Çizelge 6.9.1: Salbutamol molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	78
Çizelge 6.9.2: Salbutamol molekülünün Mulliken yükleri.....	79

Çizelge 6.9.3: Salbutamol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri.....	82
--	----

1.GİRİŞ

Akciğer hastalıkları, tüm dünyadaki ölümlerin altıda birinin nedeni olarak, dünyanın en ciddi sağlık sorunlarından bir tanesidir. Akciğer hastalıklarının etkisi, yüzyılın başında ne kadar büyükse öyle kalmaya devam etmiştir ve görünen odur ki, on yıllarca da aynı şekilde kalacaktır. Avrupa Birliği'nde her yıl tüm ölümlerin sekizde biri, solunum hastalıklarına bağlıdır ve bu hastalıklar en az 6 milyon hastane yatışına neden olmaktadır.

Akciğer hastalıkları, malüliyet ve erken ölümlere neden olur. Birinci basamakta bakım, hastane bakımı, tedavileri ve ayrıca çalışamayan ve erken ölen üretken insanların neden olduğu üretkenlik kaybı nedeni ile çok yüksek bir maliyet getirmektedir (Anonim 2018a).

DeneySEL çalışmalarını desteklemek ya da deneySEL çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla moleküler modelleme tekniklerine dayanarak hesaplamalar yapmak mümkündür. Moleküler modelleme, moleküllerin davranışını modellemek veya taklit etmek için kullanılan tüm teorik yöntem ve hesaplama tekniklerini kapsar. Moleküler modelleme yazılımlarını kimyacılar çok yaygın olarak kullanmaktadır. Örneğin, farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde kimyacılar bilgisayar yazılımlarını kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olurlar.

Bu modelleme için günümüzde birçok bilgisayar paket programları mevcuttur. Schrödinger denkleminin farklı yaklaşımlarla çözülmesi sonucu farklı programlar ortaya çıkmıştır. Bu programlar vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürülerek değişik açılardan görülebilmekte, geometrileri ve izometrik yapıları belirlenebilmekte ve enerjileri hesaplanabilmektedir. IR, UV ve NMR spektrumları çizilebilmekte ve Moleküler Orbital (MO) diyagramları elde edilebilmektedir.

Hızla gelişen bilgisayar teknolojisi kimyacıların birçok çalışma alanına girmiş ve özellikle deneySEL sonuçların teorik hesaplamalarla desteklenmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. Kimyasal amaçlara yönelik bu günün yaygın olarak kullanılan yöntemleri olan paket programlarda daha pratik hesaplamalar yapılabilmektedir. Bu tür yöntemler çalışma alanının sınırlarını genişletmiş ve yalnızca yapılabılır bileşiklerle çalışma zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır.

Hesaplamalarda sadece valans elektronları dikkate alınır ve temel fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanır. Bu metodlar çok büyük moleküllere uygulanır, genellikle büyük sistemlerde *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim

modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve süstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir (Eren 2014).

Gaussian, yapısal (bağ uzunlukları, bağ açıları, vb), termodinamik (aktivasyon enerjisi, reaksiyon enerjileri, vb) ve elektronik (yörünge enerjisi, titreşim enerjileri, vb) konularında bilgi vermek için tasarlanmış bir moleküler modelleme programıdır. Bu çalışmada moleküller Gauswiev ile çizilmiş ve hesaplamalar Gaussian09 paket programı ile yapılmıştır.

Ab initio terimi latin kökenlidir ve "Başlangıçtan Beri" demektir. Schrödinger denkleminin yazılarak çözülmesine dayanır. Bu hesaplamalar, deneysel parametre içermeyen doğrudan teorik prensiplerden türetilmiştir (Hinchliffe 1997). Bu hesaplamalar birçok sistem için yüksek kalitede sayısal sonuçlar sağlar (Atkins ve Friedman 1997).

Moleküler orbitallerin yaklaşık olarak oluşturulabilmesi için moleküldeki her atoma bir grup temel fonksiyonu karşılık getirilerek temel kümeleri oluşturulur. Teorik bir hesaplama, bir teorik model ve bir temel set kombinasyonundan oluşur. Böyle temel setlere split valance double zeta temel setler (3-21G ve 6-31G gibi) denir. Kullanılan her bir model ve temel set çifti Schrödinger eşitliğine farklı bir yaklaşımı temsil eder (Foresman ve Frisch 1996).

Atomik yörüngelerin oluşturulmasında hem diffuse hem de polarizasyon fonksiyonlarının yer alması istendiğinde çeşitlilik oldukça artar (6-31+G(d), 6-31++G(d,p) vb gibi).

Bilgisayar ortamında paket programlarla kimya hesaplamaları kimyacılar reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarlarla çalışma imkanı sunmuştur. Bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır. Bu yolla denel olarak gözlem yoluyla elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve reaksiyonlara ait bir bilgi elde edilmiş olmaktadır. Bu nedenle bilgisayarla kimya hesaplamaları hem bağımsız bir araştırma alanı hem de deneysel çalışmalara çok önemli katkıları olan bir yöntem olmaktadır.

Son yıllarda, yoğunluk fonksiyonel teori (Density Functional Theory, DFT) üzerine dayanan metotlar oldukça popüler olmuştur. En iyi DFT metotları, alışılmış korelasyon yöntemlerinden daha az bilgisayar gücü gerektirir. Bu metod diğer *ab initio* yöntemlere kıyasla daha kısa sürede hesaplama yaptığından çok fazla atoma sahip sistemlerde yaygın olarak tercih edilmektedir (Foresman ve Frisch 1996).

Bu tez çalışmasında, dünyada en sık görülen ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer alan KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) olmak üzere, astım, pulmoner emboli, ipf(idiopatik pulmoner fibrozis) gibi farklı akciğer hastalıklarında kullanılan ilaç etken maddeleri araştırılacaktır. Bu moleküller sırayla; Nintedanib, Pirfenidon, Afatinib, Dabigatran, Vilanterol, Tiotropium Bromid, Olodaterol, Formoterol, Salbutamol etken maddeleridir. Araştırılacak moleküllerin bozunma reaksiyonları moleküler modelleme yöntemleriyle incelenecek, reaksiyon yolları için teorik yaklaşımlar öne sürülecektir.

Optimize geometrileri Gauss View 5 ile çizip hesaplamalar Gaussian09 paket programında yapılmıştır. Kuantum mekaniksel hesaplar, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi DFT/B3LYP/6-31G* yöntemiyle yapılacaktır. Öncelikle moleküller bilgisayarda Gaussview5 programı ile çizilmiştir. Daha sonra, Gaussian09 programı ile geometrik optimizasyon yapılarak en düşük enerjili halleri bulunmuştur. Optimize edilmiş geometriler gösterilmiş, moleküllerin etki mekanizmaları incelenerek bozunma reaksiyonları ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Moleküllere ait enerji değerleri hesaplanıp moleküllerin hem gaz fazında hem de su fazındaki hesaplamaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş olup olası reaksiyon yolları gösterilmiş ve fragmanları incelenmiştir.

Bu şekilde bu program sayesinde deneysel olarak daha güç ve maddi açıdan da daha büyük bedellerle yapılacak olan analizleri teorik olarak hesaplamak amaçlanmaktadır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Nintedanib, yetişkinlerde İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) tedavisinde kullanılan güçlü bir hücre içi tirozin kinaz inhibitörüdür. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörlerini hedef alır. Nintedanib, bu reseptörlerin adenozin trifosfat (ATP) bağlayan kısmına kompetitif olarak bağlanır ve intraselüler sinyalizasyonu bloke eder. Ayrıca nintedanib, Flt-3 (Fms-benzeri tirozin-protein kinaz), Lck 9 (lenfosit- spesifik tirozin-protein kinaz), Lyn (tirozin-protein kinaz lyn) ve Src (proto-onkogen tirozin-protein kinaz src) kinazları da inhibe eder (Hilberg ve ark. 2008, Wollin ve ark. 2014).

Nintedanib, vücutta oral kullanımdan sonra 2-4 saat arasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmıştır. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına erişim 7 gündür. Plazma proteinlerine in vitro bağlanma oranı %97,8 bulunmuştur. Nintedanib ve metabolitlerinin %93,4'ü feçesle atılır. Yarılanma ömrü 9,5 saattir (Cottin 2015).

Nintedanibin klinik etkililiği, İPF hastalarında, iki Faz III, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, tasarımı aynı çalışmada (INPULSIS-1 (1199.32) ve INPULSIS-2 (1199.34)) çalışılmıştır. Bu çalışmalara Türkiye'den toplam 34 hasta dahil edilmiştir. FVC başlangıç değeri öngörülene göre <%50 olan veya başlangıçtaki karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO, hemoglobin açısından düzeltilmiş) beklenene göre <%30 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar, 52 hafta süreyle, günde iki kez Nintedanib 150 mg grubuna veya plasebo grubuna 3:2 oranında randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, Zorlanmış Vital Kapasitedeki (Forced Vital Capacity = FVC) azalmanın yıllık oranı olarak belirlenmiştir. FVC değerindeki düşmenin (ml olarak) yıllık oranı, Nintedanib alan hastalarda, plasebo alanlara göre, anlamlı şekilde azalmıştır. Tedavi etkisi her iki çalışmada da tutarlıdır. Kilit sekonder sonlanım noktaları ise, 52. haftada Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total skorunda başlangıca göre değişme ve ilk akut İPF alevlenmesine kadar geçen zamandır (Richeldi ve ark. 2014).

Pirfenidon, İPF patojenezi açısından önemli olabilecek çeşitli etkilere sahip bir piridon türevidir. Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte, çeşitli in vitro sistemlerde ve pulmoner fibröz hayvan modellerinde (bleomisin- ve transplant indüklenmiş 8 fibröz) veriler pirfenidonun hem antifibrotik hem de antiinflamatuvar özellikler ortaya koyduğunu gösterir.

Pirfenidonun bilenen, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) tarafından uyarılan kollojen sentezini inhibe ederek sağladığı antifibrotik etkiler, sitokin tümör nekroz faktörü-

alfa'nın (TNF- α) sentezini inhibe ederek sağladığı antiinflamatuvar etkiler, serbest radikal üretimini aşağı regüle ederek sağladığı antioksidan etkiler mevcuttur (Macias-Barragan ve ark. 2010, Adamali ve Maher 2012, Cottin 2013).

İPF hastalarında pirfenidon ile yürütülmüş iki adet Faz III, 72 haftalık, randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışma mevcuttur (CAPACITY-1 (344) ve CAPACITY-2 (435)). Primer sonlanım noktası öngörülen % FVC 'de başlangıçtan 72. haftaya kadar görülen değişim olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında CAPACITY-1 çalışmasında primer sonlanım noktasında plasebo ile anlamlı farklılık yakalanamamışken CAPACITY-2 çalışmasında anlamlı farklılık gösterilmiştir (Noble ve ark. 2011).

Pirfenidoun etkinliğini gösterebilmek için 2403 mg/gün tedavisini değerlendiren faz III, 52 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo- kontrollü bir çalışma daha tasarlanmıştır (ASCEND (555)). Primer sonlanım noktası öngörülen % FVC 'de başlangıçtan 52. haftaya kadar görülen değişimdir. Çalışma sonuçları plasebo ile anlamlı farklılığı ortaya koymuştur (King ve ark. 2014).

Pirfenidon, başta serum albumini olmak üzere insan plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik mikrozomlar ile in vitro metabolizma çalışmaları, pirfenidonun yaklaşık % 48'inin CYP1A2 yoluyla metabolize olduğunu ve CYP2C9, 2C19, 2D6, ve 2E1 dahil diğer CYP izoenzimlerinin katkısının % 13' den daha düşük olduğunu göstermektedir. Pirfenidonun çoğunluğu, 5-karboksi-pirfenidon metaboliti olarak atılmaktadır (geri kazanılanın >%95'i) ve % 1' den daha az pirfenidon değişmeden idrarla atılır (Anonim 2018b).

Afatinib, küçük hücreli dışı lokal ileri veya metastatik akciğer kanserinin tedavisinde birinci basamak ve bir basamak kemoterapi sonu progresyon gösteren hastalardan ikinci basamak tedavisinde Epidermal Growth Factor Reseptörü (EGFR) gen ekson 19 delesyonu ve/veya ekson 21 (L858R) mutasyonu, akredite bir laboratuvarında gösterilmiş olguların tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir (Anonim 2018c).

Afatinib, potent ve selektif bir geri dönüşümsüz Erb B Ailesi blokörüdür. Afatinib kovalent olarak bağlanır ve ErbB ailesi üyeleri olan EGFR (Erb B1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ve ErbB4 tarafından oluşturulan tüm homodimer ve heterodimerlerin sinyallerini geri dönüşümsüz şekilde bloke eder (Li D ve ark. 2008, Solca F ve ark. 2012).

İlk seçenek tedavilerde, EGFR mutasyonları pozitif olan lokal olarak ileri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (evre IIIB veya IV) hastalarında Afatinib'in etkililiği ve güvenliliği global, randomize, çok merkezli, açık bir çalışmada değerlendirilmiştir (Lux-LUNG 3 (345)). Hastalar, polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanan bir metot

kullanılarak (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd) 29 farklı EGFR mutasyonu açısından taranmıştır. Hastalar, günde bir kez 40 mg Afatinib veya 6 küre kadar pemetrexed/sisplatin almak üzere randomize edilmiştir (2:1). Randomize edilen hastaların %65'i kadındır, medyan yaş 61 yıldır ve referans ECOG performans durumu 0 (%39) veya 1 (%61) olmuştur. Hastaların %26'sı beyaz ve %72'si asyalıdır. Hastaların %89'nda sık görülen EGFR mutasyonları mevcuttur (Del 19 veya L858R).

Primer sonlanım noktası, bağımsız bir gözden geçirme ile tespit edilen progresyonsuz sağkalım süresidir (PYS). İkincil sonlanım noktaları arasında, genel sağkalım süresi ve objektif yanıt oranı bulunmaktadır.

EGFR mutasyonları pozitif, lokal olarak ileri evre (evre IIIB veya IV) veya metastatik akciğer adenokarsinoması olan Asyalı hastalarda GIOTRIF'in etkililiği ve güvenliliği, randomize, çok merkezli, açık bir çalışmada değerlendirilmiştir. LUX-Lung 3'e benzer şekilde, daha önce tedavi edilmemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları, TheraScreen®:EGFR29 Mutation Kit (Qiagen Manchester Ltd) kullanılarak EGFR mutasyonları açısından taranmıştır (Lux- LUNG 6 (364)). Randomize edilen hastalardan %65'i kadındır, medyan yaş 58 yıldır ve tüm hastalar Asya ırkına mensuptur. Yaygın görülen EGFR mutasyonu olan hastalar çalışma popülasyonunun %89'na karşılık gelmektedir.

Primer sonlanım noktası, bağımsız merkezi bir gözden geçirme ile tespit edilen progresyonsuz sağkalım süresi, ikincil sonlanım noktaları ise, genel sağkalım (OS) ve objektif yanıt oranıdır (ORR).

Her iki çalışma da, kemoterapi ile karşılaştırıldığında Afatinib ile tedavi edilen EGFR mutasyonları pozitif hastalarda, progresyonsuz sağkalım süresinde anlamlı iyileşmeler göstermiştir (Sequist ve ark. 2013, Wu ve ark. 2014).

Dabigatran eteksilat, herhangi bir farmakolojik aktivite göstermeyen, küçük moleküllü bir ön ilaçtır. Oral uygulamadan sonra, dabigatran eteksilat hızla absorbe edilir ve plazma ile karaciğerde esteraz katalizli hidroliz reaksiyonu yoluyla dabigatran haline dönüştürülür. Dabigatran güçlü, yarışmacı, geri dönüşümlü, direkt bir trombin inhibitörüdür ve plazmada bulunan esas aktif maddedir. Trombin (serin proteaz) koagülasyon süreci sırasında fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağladığı için, bu maddenin inhibisyonu tromboz oluşmasını engeller. Dabigatran aynı zamanda, serbest trombin, fibrine bağlı trombin ve trombin-indüksiyonlu trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir.

Çeşitli hayvan tromboz modellerinde in-vivo ve ex-vivo olarak, intravenöz uygulamadan sonra dabigatranın ve oral uygulamadan sonra dabigatran eteksilatın antitrombotik etkililik ve antikoagülan aktivite gösterdikleri ortaya konulmuştur.

Oral uygulama sonrasında dabigatran eteksilat hızla ve tamamen plazmadaki aktif formu dabigatrana dönüşür. Ön ilaç dabigatran eteksilatın esteraz tarafından katalizlenerek hidrolizle aktif dabigatrana dönüştürülmesi asıl metabolik reaksiyondur. Dabigatran'ın oral uygulanmasından sonra dabigatranın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 6.5'dir. Dabigatran eteksilatın cerrahi girişimden sonraki emiliminin değerlendirildiği bir çalışmada, ameliyattan 1-3 saat sonra, yüksek pik plazma konsantrasyonları göstermeyen düz bir plazma konsantrasyon-zaman profili elde edilmiş, sağlıklı gönüllülerdekine kıyasla nisbeten daha yavaş bir absorpsiyonu olduğu gösterilmiştir. Dabigatranın, insan plazma proteinlerine, konsantrasyondan bağımsız olarak, düşük oranda (%34-35) bağlandığı gözlenmiştir. Dabigatran metabolizması ve atılımı, sağlıklı erkek gönüllülerde tek intravenöz radyo aktif işaretli dabigatran dozunu takiben incelenmiştir. İntravenöz bir dozdan sonra, dabigatrana bağlı radyoaktivite esas olarak idrar ile elimine edilir (%85). Fekal atılım uygulanan dozun %6'sından sorumludur. Uygulama sonrası 168. saatte geri kazanılan total radyoaktivite, uygulanan dozun %88-94'ü aralığındadır.

Dabigatran eteksilat erişkin hastalarda venöz tromboembolik olayların primer önlenmesinde endikedir (Anonim 2018d).

ABD Gıda ve İlaç Bakanlığı (FDA), enjekte edilebilir antikoagülan almış hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'nin tedavisi ve tekrarlama riskini azaltmak için dabigatran eteksilat kullanımını onayladığını duyurdu.

FDA onayı, nükseden DVT ve PE'nin tedavisinde ve önlenmesinde, günde iki kez alınan Dabigatran eteksilat 150 mg'nin etkililiğini gösteren, yaklaşık 10 bin hastayı içeren dört adet faz III klinik araştırmanın sonuçlarına dayanmaktadır (Schulman ve ark. 2009, Schulman ve ark. 2013a, Schulman ve ark. 2013b).

Vilanterol, selektif, uzun etkili bir beta 2 adrenerjik reseptör agonistidir (beta 2 adrenerjik agonisti). Vilanterol de dahil olmak üzere beta 2 adrenerjik agonist ilaçların farmakolojik etkileri, en azından kısmen de olsa adenosin trifosfatın (ATP) siklik 3',5'-adonezinmonofosfata (siklik AMP) dönüşmesinde katalizör görevi gören enzim olan intrasellüler adenilat siklazın stimülasyonu ile ilişkilendirilebilir. Artan siklik AMP düzeyleri bronşiyal düz kasın gevşemesine ve özellikle mast hücreler olmak üzere hücrelerden ani aşırı duyarlılık aracılarının salınmasının inhibe edilmesine neden olmaktadır.

Vilanterol' ün umeklidinyum bromid ve flutikazon fuarat ile birlikte kullanılan oanylanmış formları mevcuttur (Anonim 2018e).

Faz III, 6 aylık çalışmalarda plaseboya kıyasla umeklidinyum/vilanterol, günde bir kez uygulamayı takiben 24 saatte akciğer fonksiyonunda (1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim [FEV1] ile ölçüldüğü üzere), ilk dozun uygulanmasından sonra 15. dakikada belirginleşen (plaseboya kıyasla 112 ml iyileşme ($p<0.001$) klinik anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Plaseboya kıyasla doz uygulamasını takip eden ilk 6 saat içinde FEV1 'deki ortalama pik iyileşmeleri 24. haftada 224 ml'dir ($p<0.001$). Günde bir kez uygulanan umeklidinyum/vilanterolün klinik etkililiği klinik KOAH tanısı almış 6,835 yetişkin hastada yürütülen sekiz Faz III klinik çalışmada değerlendirilmiştir; 6 aylık çalışmalardan 5,618 hasta (iki plasebo kontrollü ve üç aktif [tiotropium]-komparatör kontrollü), iki 3 aylık egzersiz dayanımı/akciğer fonksiyonu çalışmalarından 655 hasta ve 12 aylık destekleyici bir çalışmadan 562 hasta.

Vilanterolün sağlıklı gönüllülere inhale edilerek uygulanmasını takiben, C_{maks} 5-15 dakikada oluşmuştur. İn hale vilanterolün mutlak biyoyararlanımı oral emilimden gelen önemsiz düzeyde katkı ile %27'dir. İn hale vilanterolün yinelenen dozlamını takiben, kararlı durum, 2,4 katı birikim ile 6 gün içinde elde edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülere yapılan intravenöz uygulamayı takiben, kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 165 litredir. İnsan plazmasındaki in vitro plazma proteinine bağlanma oranı ortalama %94'tür.

İn vitro çalışmalar, vilanterolün daha çok sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini ve P-gp transporteri için bir substrat olduğunu göstermiştir. Primer metabolik yollar, anlamlı olarak düşük beta1 ve beta 2 adrenergik agonist aktivitesi olan bir dizi metabolite O-dealkilasyondur. İnsanlarda radyoaktif işaretli madde ile yapılan oral vilanterol uygulamasını takiben plazma metabolizma profilleri, yüksek ilk geçiş metabolizması ile tutarlıdır. Sistemik metabolit maruziyeti düşüktür.

İntravenöz uygulamayı takiben vilanterolün plazma klirensi 108 litre/saattir. Radyoaktif işaretli vilanterolün oral uygulamasını takiben, kütle dengesi, radyoaktif işaretin %70'inin idrarda ve %30'unun dışkıda olduğunu göstermiştir. Vilanterolün primer eliminasyonu, metabolizmayı takiben idrar ve dışkıda metabolitelerin atılımı ile gerçekleştirilmiştir. 10 gün boyunca inhale dozlamı dakiben vilanterol plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 11 saattir (Anonim2018f).

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M 1'den M5'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M3 reseptörlerinin inhibisyonu gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Antagonizmanın yarışmacı ve geri-dönüşümlü olduğu, insan ve hayvan kaynaklı reseptörlerde ve izole organ preparatlarında gösterilmiştir. Klinik öncesi in vitro ve in vivo çalışmalarda, bronkoprotektif etkiler doza bağımlı olmuş ve 24 saatten daha uzun sürmüştür.

Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemelen M3 reseptörlerinden son derecede yavaş ayrışmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenen anlamlı derecede daha uzun bir ayrışma yarı ömrüne sahiptir. N-kuaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, topikal olarak (bronko-) selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M2 reseptörlerinden ayrışması, M3 reseptörlerinde olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, fonksiyonel in vitro çalışmalarda M2 'ye karşı M3 için kinetik olarak kontrol edilen bir reseptör alt tipi seçiciliğinin varlığını açığa çıkarmıştır. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş ayrışmanın klinikteki karşılığı, KOAH'lı kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, esas olarak bölgeye özgü (havayolları üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir (Anonim 2018g).

Randomize, çift kör çalışmada inhale antikolinergik ilaçlar dışında her tür solunum ilacını kullanmasına izin verilen KOAH hastalarında 4 yıllık tiotropium ya da plasebo tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastalar en az 40 yaşındadır ve ilk 1 saniyedeki FEV1 bronkodilatasyon sonrasında %70 ya da altında, FEV1 'in FVC 'ye oranı %70 veya altındadır.

Ko-primer sonlanım noktası 30. günden başlayarak bronkodilatasyon öncesinde ve sonrasında ortalama FEV1 değerindeki azalma oranıdır. Çalışma sonuçlarına göre Tiotropium, FEV1 düzeyinde kontrol grubuna göre 4 yıl devam eden anlamlı iyileşme sağlamıştır. Tedaviye tiotropium ile başlanan KOAH hastalarında akciğer fonksiyonunda tedavinin başından itibaren sağlanan iyileşme 4 yıl boyunca korunmuştur (Tashkin ve ark. 2008).

1 yıl süreli, randomize, çift kör, paralel gruplu çalışmada, günde bir kez 18 mikrogram tiotropium ile günde iki kez 50 mikrogram salmeterolün, orta ila ağır şiddette KOAH hastalarında orta ya da ağır şiddetteki alevlenme insidansı üzerindeki etkileri önceki yıla ait alevlenme öyküsü ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada randomize edilen toplam 7376 hasta tiotropium (3707 hasta) ya da salmeterol (3669 hasta) tedavisi almışlardır. Salmeterol kıyasla tiotropium, ilk alevlenmeye kadar olan süreyi artırırken %17 risk azalması sağlamıştır. Tiotropium, ilk ağır alevlenmeye kadar olan süreyi uzatmasının yanı sıra orta ile ağır alevlenmelerin yıllık sayısını ve ağır alevlenmelerin yıllık sayısını da azaltmıştır. Bu sonuçlar, orta ile ağır şiddette KOAH hastalarında alevlenmeleri önlemede tiotropiumun salmeterolden daha etkili olduğunu göstermektedir (Volgenmeier ve ark. 2011).

Olodaterol, insan beta 2-adrenoseptorine yüksek bir affinite ve yüksek selektiviteye sahiptir. In-vitro çalışmalar, olodaterolün, beta 2-adrenoseptörlerde, beta 1-adrenoseptörlere göre, 241 kat daha fazla agonist aktiviteye ve beta 3-adrenoseptörlere göre ise 2299 kat daha fazla agonist aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

Bu etkin madde farmakolojik etkilerini, inhalasyonla topik uygulamadan sonra beta 2-adrenoseptörlere bağlanması ve aktivasyonu gösterir. Solunum yollarındaki bu reseptörlerin aktivasyonu, siklik 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) sentezine aracılık eden bir enzim olan intraselüler adenil siklazın stimülasyonu ile sonuçlanır. Artan cAMP düzeyleri, solunum yolu düz kas hücrelerinin gevşemesiyle bronkodilatasyonu indükler.

Olodaterol, etkisi çabuk başlayan ve en az 24 saat devam eden, uzun etkili seçici bir beta 2-adrenoseptör agonisti (LABA) prelinik profiline sahiptir (Anonim 2018h).

İki randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup, Faz III çalışma ile günde bir kez 5 mikrogram ve günde bir kez 10 mikrogram Olodaterol 'ün, orta ve ağır evre KOAH hastalarındaki etkinlik ve güvenliğini araştırılmıştır. Her iki çalışma da 48 hafta olarak tasarlanmıştır. Primer sonlanım noktaları, FEV1 değerinin 3 saatlik zaman dilimindeki değişimi ve 12. haftadaki trough FEV1 değerindeki değişimdir.

İki çalışmada toplam 1266 hasta izlenmiştir. Her iki çalışma sonucuna göre günde bir kez kullanılan 5 mikrogram ve 10 mikrogram olodaterol plaseboya göre sonlanım noktalarında anlamlı fark elde etmiştir (Ferguson ve ark. 2014).

Olodaterol, ilaç bir oral çözelti olarak verildiğinde mutlak biyoyararlanım %1'in altında iken, sağlıklı gönüllülerde inhalasyondan sonra olodaterolün mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %30 olması beklenir.

Yaklaşık %60 oranı plazma proteinlerine bağlanır ve 1110 L'lik bir dağılım hacmi gösterir. Olodaterol, Pgp, OATI, OAT3 ve OCTI taşıyıcılarının bir substratıdır. Olodaterol BCRP,MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 ve OCT3 taşıyıcılarının bir substratı değildir. Olodaterol, direkt glukuronidasyon ve metoksi kısmında 0-demetilasyondan sonra

konjugasyonla, önemli ölçüde metabolize olur. Belirlenen altı metabolitten sadece konjuge edilmeyen demetilasyon ürünü beta 2-reseptörlere bağlanır. Ancak, bu metabolit önerilen terapötik dozda veya 4 katına kadar daha yüksek dozlarda kronik inhalasyondan sonra plazmada saptanamamaktadır. Sitokrom P450 izozimleri olan CYP2C9 ve CYP2C8, ihmal edilebilir katkısı ile CYP3A4, olodaterolün 0-demetilasyonunda yer almaktadır. Üridin difosfat glikozil transferaz izoformları olan UGT2B7, UGT1A1, IA7 ve IA9'un olodaterol glukuronidlerinin oluşumunda yer aldıkları gösterilmiştir.

Olodaterol, sağlıklı gönüllülerde toplam klerensi 872 mL/dak ve renal klerensi 173 mL/dakikadır. 14C işaretli olodaterolün intravenöz uygulamasını takiben, radyoaktif dozun %38'i idrarda ve %53'ü feçeste bulunmuştur. İntravenöz uygulamadan sonra idrarda bulunan değişmemiş olodaterolün miktarı %19 bulunmuştur. Oral uygulamayı takiben, radyoaktivitenin büyük kısmı feçeste bulunurken (%84) sadece %9'u (%0,7 değişmemiş olodaterol) idrarda bulunmuştur. Dozun %90 'ından fazlası, intravenöz ve oral uygulamadan sonra, sırasıyla 6 ve 5 gün içinde atılmaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda, inhalasyondan sonra doz aralığı içinde, değişmeyen olodaterolün idrarla atılan miktarı, dozun %5-7'sine karşılık gelir. İnhalasyondan sonra olodaterolün plazma konsantrasyonları, yaklaşık 45 saatlik bir terminal yarı ömürle multifazik bir şekilde azalır (Anonim 2018).

Formoterol güçlü, seçici bir beta2 adrenerjik uyarıcıdır. Geri dönüşlü soluk yolu tıkanmaları olan hastalarda bronkodilatör bir etki gösterir. Etkisi çabuk (1-3 dakika içinde) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra hala belirgindir. Terapötik dozlarda kardiyovasküler etkileri önemsizdir ve ara sıra görülür.

Formoterol, pasif olarak duyarlı hale getirilen insan akciğerlerinden lökotrienlerin ve histaminin salıverilmesini inhibe eder. Hayvanlarda yapılan deneylerde; ödemin ve iltihap hücrelerinin toplanmasının inhibisyonu gibi bazı antiinflamatuvar özellikler gözlenmiştir.

Kobay trakeasındaki in vitro çalışmalar; rasemik formoterolün ve bunun (R,R) - ve (S,S)-enantiomerlerinin, ileri derecede selektif beta2-adrenoseptör agonistleri olduklarını göstermiştir. (R,R)-enantiomerden 800-1000 kat daha az potent olan (S,S)-enantiomeri, (R,R)-enantiomerin trakea düz kası üzerindeki aktivitesini etkilemez. Enantiomerlerden herhangi birinin rasemik karışıma tercih edilmesini gerektirecek herhangi bir farmakolojik neden yoktur.

Astım semptomlarının düzeltilmesi ve kontrol altına alınması amacıyla bir inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılır. Astım hastalığının basamaklı tedavisinde 3. basamaktan itibaren (inhaler steroidlerle kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda) kullanılır.

Orta ve ağır KOAH olgularında uzun etkili β_2 agonistler, hem semptomları kontrol altına almada hem de yaşam kalitesini düzeltmede ve alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir (Anonim 2018i).

Çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup, çok uluslu, faz III çalışmasında randomize edilen 40 yaş ve üzeri orta ve ağır KOAH hastalarında inhalasyon yöntemi ile 4, 5 ve 9 mikrogram günde iki kez kullanılan formoterol dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası 60 dakikalık doz sonrası FEV1 değişimidir. 613 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (formoterol 4.5 μg n = 206; 9 μg n = 199; plasebo n = 208).

Çalışma sonucuna göre, günde iki kez kullanılan 4, 5 ve 9 mikrogram formoterolün KOAH hastalarında etkili ve iyi tolere edilir olduğu anlaşılmaktadır (Bogdan ve ark. 2011).

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar, formoterolün budesonide eklenmesinin astım semptomlarını ve akciğer fonksiyonlarını daha çok düzelttiğini ve alevlenmeleri azalttığını göstermektedir. İki ayrı 12 haftalık çalışmada, budesonid/formoterol birleşik kombinasyonu'nun akciğer fonksiyonları üzerine etkisinin, budesonid ve formoterolün serbest kombinasyonu ile aynı, tek başına kullanılan budesonidden fazla olduğu görülmüştür. İhtiyaç olduğunda tüm tedavi kollarında kısa etkili bir β_2 -agonist kullanılmıştır. Anti-astmatik etkinin zamanla azaldığına dair hiçbir bilgi yoktur (Anonim 2018j).

Sağlıklı gönüllülerde formoterol fumaratın 120 mikrogramlık tek bir doz inhalasyonunu takiben, formoterol hızla plazmaya geçerek inhalasyonu izleyen 5 dakika içerisinde, maksimum konsantrasyon olan 266 pmol/l'ye ulaşmıştır. 12 hafta boyunca günde iki defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen KOAH hastalarında inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6 saat sonraki ortalama plazma formoterol konsantrasyonları; sırasıyla 11.5-25.7 ve 23.3-50.3 pmol/l arasında değişmiştir.

Formoterolün ve/veya (R,R) ve (S,S) enantiomerlerinin kümülatif üriner itrahinin araştırılan çalışmalar, dolaşımdaki formoterol miktarının inhale edilen doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (12- 96 mikrogram).

12 hafta süreyle günde 2 defa 12 mikrogram veya 24 mikrogram inhalasyonundan sonra idrarla atılan, değişikliğe uğramamış formoterol düzeyleri, astım hastalarında %63 ve %73 (ilk dozla son doz karşılaştırıldığında), KOAH hastalarında %19 ve %38 arasında

değişen oranlarda yükselmiştir. Bu veriler, tekrarlanan dozlarda kullanılan formoterolün plazmada sınırlı olarak biriktiği izlenimini vermektedir. Tekrarlayan dozlardan sonra enantiomerlerden birinin, diğerinden daha fazla biriktiğine tanık olunmamıştır.

İnhale edilen diğer ilaçlar için bildirildiği üzere inhaler aracılığıyla kullanılan formoterol dozunun çok büyük bölümü yutulmakta ve daha sonra gastrointestinal kanaldan emilmektedir. 3H ile işaretlenmiş 80 mikrogram formoterolün, iki gönüllüye oral olarak verilmesinin ardından dozun en az %65'i emilmiştir.

Formoterolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64 'tür. Bunun önemli bir kısmı (%34) insan serum albüminine bağlanır. Terapötik dozlar ile erişilen konsantrasyon aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjügasyonu ve ardından yine sülfat konjügasyonun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunda (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunda (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda izoenzimin katalizör rolünü oynuyor olması; formoterol metabolizmasındaki spesifik bir izoenzimin inhibisyonu üzerinden ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmemiştir veya indüklememiştir.

12 hafta boyunca günde 2 defa 12 veya 24 mikrogram formoterol fumaratla tedavi edilen astım ve KOAH hastalarında, verilen dozun sırasıyla yaklaşık %10'u ve %7'si değişikliğe uğramamış olarak idrarda saptanmıştır. İdrardaki, değişikliğe uğramamış formoterolün; 12-120 mikrogram arasında değişen tek dozların verildiği sağlıklı gönüllülerdeki ve tek ve tekrarlanan dozlar kullanan astım hastalarındaki %40'ının (R,R), %60'ının (S,S)-enantiomeri olduğu görülmüştür.

İlaç ve metabolitleri vücuttan tamamen atılırlar; bir oral dozun yaklaşık 2/3'si idrarla ve 1/3'i feçesle atılır. Kandaki formoterolün renal klerensi 150 ml/dakikadır.

Sağlıklı gönüllülerde 120 mikrogram tek doz formoterol fumarat inhalasyonundan sonra, idrarla atılma oranlarından hesaplanan, plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü, formoterolde 10 saat; (R,R) ve (S,S)-enantiomerlerinde ise sırasıyla 13.9 ve 12.3 saat ölçülmüştür (Anonim 2018i).

Salbutamol, selektif beta2 adrenoseptör agonistidir. Terapötik dozlarda bronş düz kaslarındaki beta2 adrenoseptörler üzerine etkilidir, kalp kasındaki beta1 adrenoseptörler üzerine çok az etkilidir veya hiç etkisi yoktur.

Astımda bronkokonstriksiyonu azaltarak semptom giderici olarak kullanılan rahatlatıcı ilaçlardır. Kontrol edici ilaç olarak kullanılmamalıdır. KOAH'ta semptomları azaltmak için ve kurtarıcı ilaç olarak kullanılırlar. Düzenli tedavide tercih edilmezler.

İnhale yoldan uygulamayı takiben dozun %10-20'si alt havayollarına ulaşır. Geri kalanı ilaç uygulama sisteminde veya orofarinkste birikir ve buradan yutulur. Havayollarında biriken kısım pulmoner dokulara ve dolaşıma absorbe olur, fakat akciğerde metabolize olmaz.

Salbutamol plazma proteinlerine % 10 oranında bağlanır. Sistemik dolaşıma ulaştığında karaciğerde metabolize olur ve başlıca idrarla değişmemiş ilaç ve fenolik sülfat şeklinde atılır. Yutulan kısım gastrointestinal kanaldan emilir ve önemli ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak fenolik sülfata dönüşür. Değişmemiş ilaç ve konjugatı başlıca idrar ile atılır. Salbutamol, intravenöz olarak uygulandığında yarılanma ömrü 4-6 saattir ve kısmen böbrekler yolu ile ve kısmen de başlıca idrarla atılan inaktif 4'-O-sülfata (fenolik sülfat) metabolize olarak temizlenir. Feçes atılımında minör yoldur. İntravenöz, oral veya inhalasyon ile verilen salbutamolün büyük kısmı 72 saat içinde atılır (Anonim 2018k).

3. MOLEKÜLER MODELLEME

- Bir molekülün atomlarının Kartezyen koordinatlarının, bağ uzunluklarının, bağ açılarının ve dihedral açılarının (atomik pozisyonlarının);
- Atom pozisyonlarına ve atom yarıçaplarına bağlı olarak moleküler yüzeylerinin;
- Atomik mesafeleri, atom tipleri ve bağ düzenlemelerinden türetilerek enerjilerinin

matematiksel olarak ifadesine Moleküler Modelleme denir. Yani teorik metotlarla bilgisayar üzerinde moleküllerin özelliklerinin ve davranışlarının hesaplanması ve simüle edilmesidir.

Moleküler Modellemenin kullanımında Kuantum Kimyasındaki gelişmeler ve Bilgisayar Teknolojisindeki gelişmeler rol oynamıştır. İlk teorik hesaplamalar 1927 yılında Walter Heitler ve Fritz London tarafından yapılmıştır. Bilgisayar ile semi-empirik atomik orbital hesaplamaları 1950' lerde İngiltere' de yapılmıştır (Smith, ve Sutcliffe 1997).

Moleküler Modelleme; Fizik, Kimya, Biyoloji ve İlaç Sanayinde deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla kullanılmaktadır.

3.1 Giriş

Moleküler modelleme moleküllerin davranışını modellemek veya taklit etmek için kullanılan tüm teorik yöntem ve hesaplama teknikleri kapsar. Bu modelleme için günümüzde bir çok bilgisayar paket programları mevcuttur. Schrödinger denkleminin farklı yaklaşımlarla çözülmesi sonucu farklı programlar ortaya çıkmıştır diyebiliriz. Moleküler Modelleme Yazılımlarını Kimyacılar çok yaygın olarak kullanmaktadır. Örneğin, farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde kimyacılar bilgisayar yazılımlarını kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında ön bilgiye sahip olurlar.

Bu programlar vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürülerek değişik açılardan görülebilmekte, geometrileri ve izometrik yapıları belirlenebilmekte ve enerjileri hesaplanabilmektedir. IR, UV ve NMR spektrumları çizilebilmekte ve Moleküler Orbital (MO) diyagramları elde edilebilmektedir.

Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilen sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla uygulanan hesapsal yöntemler şunlardır:

- ✓ Moleküler Mekanik Yöntemler (MM)
- ✓ Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler
 - Yarı ampirik yöntemler

- Ab initio yöntemler
- Fonksiyonel Yoğunluk Moleküler Orbital Yöntemi

3.2 Moleküler Mekanik Yöntemleri

3.2.1 Giriş

Moleküler mekanik yöntemleri, doğada belirlenebilen fizik yasaları ölçüsünde, kuantum mekaniğini kullanmaksızın, klasik fizik kanunlarına dayanarak moleküler özellik hakkında öngöründe bulunur (Popelier, 2000).

Moleküler mekanik yöntemleri oldukça hızlı yöntemler olup, enzimler gibi çok büyük moleküler sistemleri dahi kolaylıkla hesaplayabilirler. Fakat genellikle normal haldeki sistemlere ilişkin parametreleri kullanırlar ve sonuç olarak bağ oluşumu-bağ kırılması işlemlerine ilişkin geometrileri bulamazlar (Stewart, 1990).

Günümüzde pek çok değişik moleküler mekanik yöntemi vardır. Her yöntem tanımladığı kuvvet alanı ile karakterize edilir. Bir kuvvet alanı aşağıdaki özellikleri ile tanımlanır:

- i) Bir molekülün potansiyel enerjisinin atomlarının pozisyonlarına göre nasıl değiştiğini gösteren bir seri denklem,
- ii) Bir elementin tüm özelliklerini belirleyen bir seri atom tipi

Atom tipleri çevresine de bağlı olarak bir elementin pek çok değişik özelliği ve davranışını belirler. Örneğin bir karbonil grubundaki karbon atomu, üç hidrojene bağlı olan metil grubundaki karbon atomundan farklı olarak düşünülür. Atom tipi hibridleşmeye, elektrik yüküne ve bağlı olduğu diğer atomlara göre değişir. Denklemleri ve atom tiplerini deneysel değerlere benzetmek için kullanılan parametre setleri kuvvet sabitlerini tanımlar.

Moleküler mekanik hesaplamaları moleküler sistemdeki elektronlarla hiç ilgilenmez. Bunun yerine çekirdekler arası etkileşimlere dayalı hesaplamaları gerçekleştirirler. Elektronik etkiler kullanılan parametreler yardımıyla kuvvet alanlarına katılmışlardır. Bu yaklaşım moleküler mekanik yöntemlerini hesapsal olarak kullanılmakta olan en ucuz yöntem haline getirir. Bu nedenle binlerce atom içeren çok büyük sistemler için dahi rahatlıkla kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerin de bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bunlar arasında en önemli olanları aşağıda sıralanmıştır:

i) Her kuvvet alanı parametrelerine bağı olarak sadece kısıtlı sayıda molekül grubu için doğru sonuçlar verebilmektedir. Her molekül için doğru sonuç verebilecek belirli bir kuvvet alanı yoktur.

ii) Elektronların hesaba katılmaması moleküler mekanik yöntemlerinin elektronik etkilerin üstün olduğu kimyasal olayları açıklayamadığını gösterir. Bu yöntemler bağ oluşumlarını ve bağ kırılmalarını asla açıklayamazlar. Elektronik yapıdan kaynaklanan moleküler özellikler moleküler mekanik hesaplamalarıyla bulunamazlar (Foresman ve Frish, 1996).

Moleküler mekanikteki bakış açısı, bir molekülü aralarında elastik restore edici kuvvetlerin bulunduğu bir atomlar topluluğu olarak düşünmektir. Bu kuvvetler moleküldeki her yapısal özelliğin değişimi ile ilgili olan basit fonksiyonlarla tanımlanır. Genelde her bağ gerilmesi, bağ bükülmesi, dihedral açı ve bağı olmayan atomlar arasındaki etkileşimler için ayrı fonksiyonlar kullanılır. Bu fonksiyonların tümü belirli bir molekül için kuvvet alanını tanımlar.

3.2.2 Moleküler mekanik kuvvet alanı

Moleküler modellemede kullanılan pek çok kuvvet alanı, molekül içi ve moleküller arası kuvvetlerin dört bileşenli bir modeliyle açıklanır. Enerjideki hatalar bağ uzunluklarının ve bağ açılarının denge değerlerinden sapmaları sonucu oluşur. Bağların dönmesi ile enerjinin nasıl değiştiğini gösteren bir fonksiyon vardır. Ve ayrıca kuvvet alanı sistemin birbiri ile bağı olmayan parçaları arasındaki etkileşimleri içeren terimleri de barındırır. Daha ileri kuvvet alanları bazı ek terimler de içerebilir. Fakat her zaman için bu dört bileşeni içermek durumundadır. Bu gösterimin en etkileyici özelliği bağ uzunlukları, bağ açıları ve bağlardaki dönmelerden dolayı değişen iç koordinatları rahatlıkla gösterebilmesidir. Bu da kuvvet alanı parametrelerindeki değişimlerin, sonuçları nasıl etkilediğini gösterir.

3.3 Elektronik Yapı Yöntemleri

3.3.1 Giriş

Elektronik yapı yöntemlerinin esas amacı atomların ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemektir. Elektronik yapı yöntemleri, kuantum mekaniği ilkelerini kullanarak moleküle ilişkin enerji ve diğer parametreleri Schrödinger denklemini çözerek elde eder.

Temelde elektronik yapı yöntemleri, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak ifade ederek, çeşitli seküler determinantlar kurarlar. Bu determinantlardan birçok integraller oluşur. Seküler determinantları çözerek dalga fonksiyonlarını belirler (Atkins, 1998).

Çok küçük sistemler için dahi hesapların yapılabilmesi ve belli sonuçların elde edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle elektronik yapı yöntemlerinde çözüm için bazı matematiksel ve fizikokimyasal yaklaşımlar kullanılır. Tüm bu yaklaşımlarda, elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Bu büyüklüklere dayalı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilir.

Bu hesaplamalar aşağıda sıralandığı şekilde gerçekleşir:

- i) Sistemin Hamilton operatörü yazılır ve Schrödinger denklemi kurulur.
- ii) Dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel fonksiyon seçilir ve bu fonksiyonun değişken parametreleri bulunur.
- iii) Parametrelerdeki değişkenlere göre molekülün enerjisi için;

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (3.1)$$

eşitliğinin minimum değeri hesaplanır. Bu eşitlikte;

H : Hamilton Operatörü

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

ψ^* : Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksi

dir (Levine, 1988).

Elektronik Yapı Hesaplamaları, günümüzde kullanıldığı hali ile üç ana bölüme ayrılabilir.

1. Yarı ampirik yöntemler
2. *Ab initio* yöntemler
3. Fonksiyonel yoğunluk yöntemi

Daha çok sayıdaki molekülün yapısını belirleyebilmek için yarı ampirik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler bazı yaklaşımlara göre Hamilton operatörünün basitleştirilmiş şeklini kullanırlar. Aynı zamanda, deneysel bulgulara dayalı özel parametrelere ihtiyaç duyarlar. Her iki yöntemin sonucunda da esas olarak elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Daha sonra bu büyüklüklere bağlı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilebilir. Örneğin dayanıklı bir molekülün en düşük enerjisi bu molekülün temel konumundaki yapısına karşılık gelir ve bu şekilde moleküldeki tüm bağ

uzunlukları ve bağ açıları hesaplanmış olur. Ayrıca bir reaksiyonda meydana gelen geçiş konumu komplekslerinin geometrik yapıları ve enerjileri de aynı yöntemlerle bulunabilir.

3.3.2 Yarı ampirik yöntemler

Yarı ampirik yöntemler, moleküler mekanik yöntemleri gibi deneysel olarak belirlenmiş parametreleri kullanırlar. *Ab initio* yöntemleri gibi esas olarak kuantum mekaniksel yöntemlerdir. Yarı ampirik yöntemlerle *ab initio* yöntemler arasındaki esas fark, yarı ampirik yöntemlerde büyük ölçüde yaklaşımların yapılmış olmasıdır. Bu yaklaşımlar sonucu, çok büyük sayıdaki terim hesaplanmaz. Yaklaşımlarda kullanılan parametrelerin deneysel bilgiye dayanarak kullanılıyor olması yöntemin kimyasal açıdan kullanılabilir ve güvenilir olmasını sağlar.

Yarı ampirik yöntemlerde integrallerin çoğu, spektroskopik veriler veya iyonlaşma enerjileri gibi fiziksel özelliklerden faydalanarak ve belli integralleri sıfıra eşitlemek için bir dizi kural kullanılarak hesaplanır.

Daha önce açıklanmış olan hesaplama yöntemlerinin çok sayıda elektron içeren büyük moleküllere uygulanması imkansızdır. Bilgisayar teknolojisinin gelişimi, *ab initio* hesaplamaların yapılabilmesini sağlamış olsa da polimer ve biyolojik moleküller gibi düzinelerce atom içeren büyük moleküller için bu yöntemler hala kullanılamamaktadır. Bu nedenle yarı ampirik yöntemlerin geliştirilmesi zorunlu olmuştur.

Yarı ampirik yöntemler bazı yaklaşımlara ve deney sonuçlarına dayalı olan parametrelere ihtiyaç duyarlar. Bu yöntemler, Hartree-Fock SCF yöntemi esasına dayanırlar. Yaklaşımlar yapılarak Fock matrisinin hesaplanması kolaylaştırılmıştır. Yöntemlerin güvenilirliği her şeyden önce parametrelerin doğru olmasına bağlıdır. Yarı ampirik yöntemler günümüzde yaygın olarak kullanılan popüler yöntemler olmakla birlikte, yeterli deneysel bilginin olmaması, uygulamalarında sorunlar çıkarmaktadır. Ayrıca parametrelerin optimize edilmesi çok fazla zaman almakta, birden fazla parametrenin aynı anda optimize edilmesi bazı zorluklar çıkarmaktadır. Çünkü parametrelerin bir bölümü birbirine bağlıdır. Bir parametre optimize edilirken yapılan değişiklik, diğer parametrelerinde değişmesine neden olur. Kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler ilk olarak konjuge π sistemli moleküller için geliştirilmiştir.

Yarı ampirik yöntemler kuantum mekanik esaslara dayanır. Bu yöntemlerde hesaplamayı basitleştirmek için, deneysel verilerden çıkarılan parametreler mevcuttur.

İncelenen kimyasal sistem için uygun mevcut parametrelere bağı olarak Schrödinger eşitliği yaklaşık olarak çözülür. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılmayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilmesinin yanı sıra büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir (Foresman ve ark. 1996).

Yarı ampirik yöntemlerde hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPER CHEM ve GAUSSIAN paket programları kullanılarak gerçekleştirilir. Pople ve arkadaşları (1965) tarafından geliştirilen CNDO, Austin Model 1 adı verilen AM1 yöntemi de Dewar ve arkadaşları (1985) tarafından, MNDO, yönteminden geliştirilmiştir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO' nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır. Son yıllarda MOPAC ve AMPAC gibi çeşitli moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulunduran paket programlar geliştirilmiştir. Çizelge 3.1' de yarı ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler gösterilmiştir.

Çizelge 3.1: Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler.

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarında iyi sonuçlar verir.
MINDO/3	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur. En son geliştirilen semiempirik moleküler orbital yöntemlerdendir.
PM5	Parametre metodu 5. en son geliştirilen semiempirik yöntemdir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matrisini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir (Hinchliffe, 1997). Bu yöntemler çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir. Bu nedenle, büyük sistemler için, genellikle büyük sistemlerde *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapısını oluşturmada kullanılır. Bir

molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve sübstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir (Andzelm ve Wimmer 1992). Kristal yapıların incelenmesinde deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir (Yenikaya ve ark. 2005).

3.3.3 *Ab initio* moleküler orbital yöntemleri

Ab initio Latince kökenli bir kelime olup “başlangıçtan itibaren” anlamına gelir. *Ab initio* yöntemleri kuantum mekaniğine dayanır, bu yöntemler ile molekül yapısı ve buna bağlı tüm özellikler hesaplanabilir. Moleküllerin sadece kararlı yapıları değil farklı yapılar arasındaki geçiş halleri veya bir tepkimenin mekanizması modellenebilir. Bu yöntemler MM ve yarı denel yöntemlerden farklı olarak deneysel parametre kullanmazlar. Buna bağlı olarak hesaplama süreleri moleküler mekanik yöntemlere göre daha fazladır (Hinchliffe 1997).

Bu yöntemler Schrödinger dalga denkleminin çözümüne dayanır. Tek elektronlu Hidrojen atomu için bu denklemi çözmek mümkün ise de çok elektronlu sistemlerde çözüm çok zor olduğundan; Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT) gibi farklı matematiksel yaklaşımlar kullanılır. Hartree-Fock (HF) modelinde enerji molekül dalga fonksiyonu ψ ye göre ifade edilir. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate almaz. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisinde (DFT) enerji, elektron yoğunluğu ρ ya göre ifade edilir.

Ab initio ve yarı denel molekül orbital yöntemlerinin her ikisi de orbitalleri hidrojen benzeri orbitaller olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitalleri kullanırlar. Bir sistemin değişim (varyasyon) yöntemi ile hesaplanması aşağıdaki basamakları içerir;

- a- Sistem için bir Hamiltoniyen (H) yazılır,
- b- Değişken parametreler içeren bir dalga fonksiyonu (Ψ) seçilir,
- c- Enerji minimuma ulaşması sağlanır (Atkins 1998).

3.4 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniksel hesaplamalarda, sistemlerin konumları dalga fonksiyonu ile gösterilir. Dalga fonksiyonu; sistemin koordinatlarına ve zamana bağlı olan bir fonksiyondur.

Potansiyel enerji zamana göre değişmediğinden dalga fonksiyonu koordinatlara ve zamana bağlı olan iki ayrı fonksiyonun çarpımı olarak yazılabilir. Bunun sonucunda Schrödinger denklemi iki ayrı parçaya ayrılmış olur (Çınar 1988). Kimyasal hesaplamalarda

odak nokta, zamandan bağımsız olan olaylardır ve bu nedenle zamandan bağımsız Schrödinger denklemi kullanılır. Schrödinger denkleminin özdeğerleri değişik durağan hallere karşılık gelir (Foresman ve Frish 1996).

Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi;

$$H\psi = E\psi \quad (3.2)$$

şeklinde yazılabilir.

Bu eşitlikte; H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi; ψ , dalga fonksiyonunu göstermektedir (Hanna 1981). Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörüdür. E, sabit bir değer olup Hamilton operatörünün özdeğeridir. Dalga fonksiyonu ise Hamilton operatörünün öz fonksiyonudur. Moleküler sistemin Hamilton operatörü, elektronların ve çekirdeklerin kinetik enerji operatörleri, molekülde yer alan tüm yüklü tanecikler arasındaki elektrostatik etkileşimler, çekirdeklerin ve elektronların spin ve orbital hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içerir. Bu nedenle, moleküler orbital hesaplamaları yapılırken moleküle ait olan Hamilton operatörünün tamamı kullanılmaz. İleride açıklanacak olan bazı yaklaşımların kullanımı ile çekirdeklere ait olan kinetik enerji operatörleri ihmal edilir ve manyetik etkileşimlerin olmadığı kabul edilir. Sonuçta, molekülün elektronik enerjisi E'ye karşılık gelen Hamilton operatörü;

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n (Z_{\mu} / r_{\mu i}) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 1/r_{ij} \quad (3.3)$$

şeklini alır (Lowe, 1993).

Bu eşitlikte i ve j altlıkları n tane elektron için, μ ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Eşitlik (3.13)'deki birinci terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler ile elektronlar arasındaki Coulomb çekme enerjisini, üçüncü terim ise elektronlar arasındaki itme enerjisini göstermektedir. Diğer taraftan çekirdekler arasındaki itme enerjisi bu eşitliğe konulmamıştır. Çekirdekler arasında itme enerjisi;

$$V_{mm} = \sum_{\mu=1}^{N-1} \sum_{\gamma=\mu+1}^N (Z_{\mu} Z_{\gamma} / r_{\mu\gamma}) \quad (3.4)$$

dir.

Bu eşitlikte;

V_m : Çekirdek - çekirdek itme enerjisini,

Z : Çekirdeklerin atom numarasını,

r : Çekirdekler arası uzaklığı

göstermektedir. Moleküldeki toplam çekirdek sayısı N' dir. μ , γ altlıkları çekirdekler için kullanılmıştır.

3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Hidrojen atomu için Schrödinger eşitliği tam olarak çözülebilir fakat bunun dışındaki atom ve moleküler sistemler için Schrödinger eşitliğinin tam çözümü yoktur. Kuantum mekaniğinde moleküler sistemlerin Schrödinger eşitliği çözümü için Born- Oppenheimer yaklaşımı kullanılır (Levine 1991). Bu yaklaşıma göre elektronik ve nükleer hareketler birbirinden ayrılmıştır. Bu şekilde ayrı ayrı değerlendirme, iki hareket üzerinde bağımsız bir çalışma olanağı sağlayacağından çözümü kolaylaştırır. Bu yaklaşımın temelinde, elektronun kütlesi çekirdek kütlesinden çok küçük olması sebebi ile çekirdek hareketi elektron hareketi yanında ihmal edilir ve toplam dalga fonksiyonu elektronik dalga fonksiyonu olarak verilir (Roothan 1951).

Kuantum mekaniği prensipleri ile molekülün yapısı açıklanırken, molekülü oluşturan atomların enerjileri ayrı ayrı hesaplanır. Daha sonra molekülün enerjisi bulunur. Molekülün enerjisi, atomların enerjilerinin toplamından küçükse molekül dayanıklıdır. İki enerji arasındaki fark moleküldeki bağ kuvvetinin bir ölçüsüdür. Fakat en basit molekül için bile kuantum mekaniği prensipleri kullanılarak hesapların yapılması ve sonuçların elde edilmesi çok zordur. Bu nedenle moleküler eşitliklerin yazılışında “Born-Oppenheimer Yaklaşımı” kullanılır.

Kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler ve *ab initio* yöntemlerin her ikisi de Born-Oppenheimer yaklaşımına dayanır. Hesaplamaların kolaylaşması açısından Born-Oppenheimer yaklaşımı büyük önem taşır. Elektronlar ve çekirdekler arasındaki kütle farkı göz önünde bulundurulduğunda, elektronlar çekirdeklere oranla çok daha hafiftir. Elektronların çekirdeklere göre çok büyük bir hızla hareket etmeleri Born-Oppenheimer yaklaşımının dayanak noktasını oluşturur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, Schrödinger denklemini molekülde bulunan tüm tanecikler için çözmek yerine, çekirdekleri sabit

noktalarda kabul ederek, sadece çekirdeklerin bu belirli yerlerinden doğan etki alanı içindeki elektronlar için çözmek yeterlidir (Lowe 1993).

Moleküler orbital dalga fonksiyonu nükleer ve elektronik dalga fonksiyonunun çarpımı olarak;

$$\psi = \psi_N \cdot \psi_e \quad (3.5)$$

yazılabilir.

Burada ψ_N , çekirdeklerin hareketini gösteren nükleer dalga fonksiyonu ve ψ_e , elektronların hareketini gösteren elektronik dalga fonksiyonudur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, çekirdekler elektronlardan daha ağırdır ve bu nedenle hareketleri çok yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilebilir. Ve molekülün dalga fonksiyonu olarak ψ_e kullanılabilir. Born-Oppenheimer Yaklaşımının kullanılması ile molekülün enerjisi;

$$E = \int \psi^* H \psi d\tau \quad (3.6)$$

ile gösterilir.

Bu eşitlikte; ψ , moleküldeki tüm elektronların hareketlerini gösteren dalga fonksiyonu; H, çekirdeğin etki alanı içinde hareket etmekte olan elektronların toplam enerji operatörüdür.

Daha sonra çekirdeklerin yerleri değiştirilerek aynı hesaplamalar tekrar edilebilir ve bu şekilde molekülün potansiyel enerji yüzeyi elde edilebilir. Born-Oppenheimer yaklaşımının güvenilirliği ekzite haller için az olup, normal haldeki moleküller için iyidir.

3.6 Varyasyon Teoremi

Bu teorem molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine uygun olan yaklaşık bir fonksiyonun kullanılmasını sağlar.

$$\int \Phi^* H \Phi d\tau > E_0 \text{ 'dır.} \quad (3.7)$$

Burada,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

E_0 : Molekülün temel halindeki mümkün olan en düşük enerjisi'dir.

Bu eşitlik “Varyasyon Teoremi” olarak bilinir. Varyasyon teoremi ile molekülün dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi kolaylıkla hesaplanabilir. İntegralin minimum değeri molekülün enerjisinden biraz daha yüksektir, fakat gerçek değerine oldukça yakın bir değerdir. Varyasyon teoremi ile moleküler orbital dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi hesaplanır. Bu teorem ile moleküler orbital hesaplamalarında molekül bir bütün olarak düşünülür ve atomik orbitallerin kullanılması ile moleküler orbital ve moleküler enerji seviyeleri hesaplanır (Hanna 1981)

.3.7 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

LCAO "Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu" yöntemi; moleküllerin gerçek dalga fonksiyonları yerine kullanılacak uygun bir dalga fonksiyonu yazmak için kullanılan en yaygın yöntemdir. Buna göre, bir molekülde bulunan çekirdekler birbirlerinden çok uzak mesafelerde iseler kovalent bağları oluşturan elektronların atomik orbitallerde buldukları kabul edilir. Bu nedenle, LCAO metodunda molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılabilir (Levine 1988).

$$\psi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots + C_n\chi_n \quad (3.8)$$

Bu eşitlikte;

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu,

$\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n$: Atomik orbital dalga fonksiyonları,

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$: Dalga fonksiyonunun katsayılarıdır.

4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI

4.1 Gaussian 09

Bu çalışmada Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır. Gauss 09 programlarının Gauss serisinin son ürünüdür. Bu elektronik yapı modelleme için state-of-the-art yetenekleri sağlar. Gauss 09 bilgisayar sistemleri geniş bir yelpazede için lisanslanmıştır. Gaussian 09W Moleküler mekanik, yarı-denel ve *ab initio* yöntemleri içeren oldukça kapsamlı bir programdır. Her üç yöntem için de çok sayıda teori ve temel set seçeneğine sahiptir. Gaussian 09W programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometrik optimizasyonları yapılabilir ve enerjiye bağlı olan titreşim frekansları, kuvvet sabitleri ve dipol momentleri hesaplanabilir. Program potansiyel enerji yüzeyinde dolaşarak minimumlar, geçiş halleri ve tepkime güzergahını tarayabilir. Molekül dalga fonksiyonunun kararlılığını test edebilir. Ayrıca IR ve Raman spektrumları, termokimyasal özellikleri, bağ ve tepkime enerjileri, molekül orbitalleri, atom yükleri, çok kutuplu momentler, NMR ve manyetik duyarlılık titreşimsel şiddetleri, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanma, elektrostatik potansiyel ve elektron yoğunluğu gibi pek çok özelliğin atomlar ve moleküller için hesaplanmasına sağlar. Tüm bu özellikler gaz fazında, çözelti içinde ve kristal yapılarında hesaplanabilir (Frisch ve ark. 2009).

4.1.1 Gauss View 5.0.8

Gauss View 5.0.8 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktıları görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür. Gauss view molekülleri görsel hale getirir onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize ve moleküllerde değişiklik yapmamıza olanak sağlar. Ayrıca karmaşık hesaplamalar için dahi kolaylıkla giriş dosyaları hazırlamamızı sağlar. Gaussian programı tarafından hesaplanan sonuçları grafiksel olarak incelememizi sağlar. Bu sonuçlar; optimize edilmiş moleküler yapılar, moleküler orbitaller, elektrostatik potansiyel yüzeyi, atomik yükler, IR, Raman, NMR, VCD spektrumları, titreşim frekanslarına bağlı normal mod animasyonları gibi sıralanabilir (Foresman ve ark. 1996).

4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Yarı-ampirik kuantum mekaniksel yöntemlerin ve *ab initio* yöntemlerin bir çoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock alan yöntemidir. Yöntem ilk olarak D.R. Hartree tarafından ortaya atılmış ve daha sonradan V. Fock ve J.C. Slater tarafından geliştirilmiştir (Atkins ve Friedman 1997).

Bazı geçiş yapılarını, kararlı moleküllerin yapılarını ve titreşim frekanslarını hesaplamada oldukça iyi olan bir metottür. Hartree-Fock teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili, küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşımla Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür.

Moleküler orbital hesaplarını en karmaşık hale getiren elektron-elektron itme enerjisinin varlığıdır. Bu enerji elektron-elektron uzaklığı olan r_{ij} 'ye bağlıdır. Hartree-Fock alan teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin, ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşım kullanılarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür. Bu çözümde, kürenin içindeki toplam elektrik yükünün elektronun yerine bağlı olduğu, elektron ile çekirdek arasındaki uzaklık değiştikçe bu yükünde değişeceği kabul edilir. Bu yaklaşım, diğer elektronların dalga fonksiyonlarının bilindiğini kabul eder. Gerçekte bu doğru olmadığından hesaplamalar dalga fonksiyonlarının yaklaşık şekillerinden başlar. Schrödinger denklemi bu elektron için çözülür ve atom veya moleküldeki tüm elektronlar için tekrarlanır. Birinci hesaplama aşamasının sonunda moleküldeki tüm elektronlar için geliştirilmiş dalga fonksiyonları elde edilir. Bu fonksiyonlar kullanılarak ortalama potansiyel enerji hesaplanır ve hemen ardından ikinci hesaplama aşamasına geçilir. Hesaplamalara, bir aşama sonunda elde edilen geliştirilmiş dalga fonksiyonları, aşamanın başlangıcındaki dalga fonksiyonları ile aynı kalıncaya kadar devam edilir.

Bu teorisinin en önemli problemi, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz oluşudur. Elektron korelasyonu, elektronların birbiriyle etkileşmesinden gelen enerji katkıları olarak tanımlanır. HF dalga fonksiyonu, elektron korelasyonunu antisimetri nedeniyle kısmen göz önüne alır. SCF (self consistent field) metodunda elektronların, diğer elektronların ortalama bir potansiyeli içinde hareket ettiği kabul edilir ve bir elektronun anlık konumu bir komşu elektronun varlığından etkilenmez. Gerçekte HF enerjisi, en düşük enerji ya da en doğru enerji değildir. Sistemin non-rölativistik enerjisi (deneysel enerji) ile HF enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanır. Elektron korelasyonunun ihmal edilmesi bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz yapar. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiği bir hesaplama, H_2 tamamıyla ayrılmış olsa da, H_2 molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiğini varsayar. Denge yapıları için HF geometrileri ve enerjileri genellikle deneysel sonuçlarla uyum içindedir.

Dengedeki türlerle ilgilenildiğinde korelasyon etkileri çok önemli değildir. Fakat yine de kantitatif sonuçlar gerektiğinde elektron korelasyon etkilerini göz önünde bulundurmak gerekir. Elektron korelasyon metotları post-SCF (varyasyon teorisi) metotları olarak adlandırılır. Çünkü onlar, temel HF modeline korelasyon düzeltmeleri ekler.

Hartree-Fock metodu, N elektronun ortalama potansiyelinde elektronun enerji seviyeleri hesabıdır. Matematiksel olarak ifadesi, elektronların dalga fonksiyonu, N elektronun tek elektron fonksiyonlarının çarpımı olarak alınmasıdır.

N elektronlu bir sistem için Hamiltonianin genel formu:

$$H = \left(-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla^2 - \frac{1}{r_{1A}} - \frac{1}{r_{1B}} \dots + \frac{1}{r_{12}} + \frac{1}{r_{13}} + \dots \right) \quad (4.1)$$

Burada elektronlar 1,2,3,..., çekirdekler A,B,C,... olarak işaretlenmiştir.

Enerji ifadesini, sistemin toplam elektronik enerjisine etki eden üç tip etkileşimin genel bir formu şeklinde yazmak daha uygun olacaktır. Bunlardan ilki, çekirdek alanında hareket eden her bir elektronun potansiyel enerjisi vardır. Enerjiye ikinci katkı, elektron çiftleri arasındaki elektrostatik itmelerden gelir. Bu etkileşimler, elektron-elektron arasındaki uzaklığa bağlıdır. Enerjiye üçüncü katkı ise değiş tokuş etkileşimidir (Aslantatar 2013).

4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)

DFT, 1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından, atom ve moleküllerin elektronik yapısını incelemek için geliştirilen bir yöntemdir. Bu teori kuantum mekaniğinde Slater' in çalışmalarına göre geliştirilmiştir. Bu yöntem elektron yoğunluğuna ait genel bazı fonksiyoneller ile elektron korelasyonunu modellemektedir. DFT yöntemleri çok elektronlu dalga fonksiyonu $\psi (r_1, r_2, \dots)$, yerine elektron yoğunluğunu $\rho (r)$ kullanır. Yoğunluk Fonksiyonel Yöntemi'nin en önemli noktası korelasyon faktörlerini devreye katmasıdır. Hartree – Fock' dan farklı olarak, korelasyon faktörünü eklemek çok büyük bir hesabı gerektirir. Fakat bu değişim katkısını tam olarak hesaplamak için bu teori gereklidir. Bu durumda en uygun tercih Yoğunluk Fonksiyonel Yöntemi ile bölgesel yoğunluk yaklaşımı yöntemini hibritleyerek korelasyon faktörünü hesaplamak ve bu enerjiyi Hartree – Fock enerjisine eklemektir.

Bir molekülün enerjisi veya diğer fiziksel büyüklükleri (kuantum mekaniğinin dalga fonksiyonu gösteriminde) Schrödinger denkleminin çözülmesi ile elde edilir. Schrödinger denklemi,

$$H\psi = E\psi \quad (4.2)$$

eşitliği ile verilir.

Burada H moleküldeki etkileşimleri tanımlayan bir operatör, ψ moleküler dalga fonksiyonu, E ise moleküler sistemin farklı kararlı durumlarına karşılık gelen enerjileridir.

Bir molekülün elektronik enerjisi kuantum mekaniksel olarak kapalı formda,

$$E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (4.3)$$

formülü ile ifade edilebilir.

Burada E^T elektronların hareketinden kaynaklanan kinetik enerjisini, E^V çekirdek - elektron çekim ve çekirdek çiftleri arasındaki itme potansiyel enerjisini, E^J elektron - elektron itme terimi (elektron yoğunluğunun Coulomb öz-etkileşimi olarak da tanımlanır), $E^{XC} = E^X + E^C$ ise değiş tokuş (E^X) ve korelasyon (E^C) terimidir ve elektron-elektron etkileşmelerinin geri kalan kısmını kapsar. Daha doğrusu; değiş tokuş enerjisi aynı spinli elektronlar arasındaki etkileşim enerjisidir. Kuantum mekaniksel dalga fonksiyonunun antisimetrikliğinden dolayı ortaya çıkar. Korelasyon enerjisi ise farklı spinli elektronlar arasındaki etkileşme enerjisidir. Bu enerjinin büyüklükleri hakkında bir fikir edinmek için Ne atomunun enerjilerini verebiliriz. Atomik birimler cinsinden Ne atomunun hesaplanmış enerjileri:

$$E_e = 129.4, E^T = 129, E^V = 312, E^J = 66, E^X = -12, E^C = -0.4 \text{ atomik birim (Hartree) dir.}$$

$$(1 \text{ hartree(H)} = 27.192 \text{ eV dur}).$$

Eğer enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu ψ' ye bağlı ise bu Hartree-Fock metodu olarak bilinir. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjisini dikkate almaz demiştik. Eğer enerji ifadesi elektron yoğunluğu ρ 'ya bağlı ise bu yoğunluk fonksiyonu modeli DFT olarak bilinir. Yani yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT)' nin temel dayanak noktası; Elektronik sistemin enerjisini elektron yoğunluğuna bağlı olarak ifade etmesidir.

Yoğunluk fonksiyonu teorisinde (DFT) sıkça kullanılan üç temel kavramın tanımı şu şekildedir:

1. Elektron yoğunluğu, $\rho = \rho(r)$: Herhangi bir noktadaki elektron yoğunluğudur.
2. Tek düze elektron gazı modeli: Bir bölgedeki yük dağılımının, sisteme düzenli dağılmış n tane elektron ve sistemi nötralize edecek kadar pozitif yükten oluştuğu varsayımına dayalı idealize edilmiş bir modeldir. Klasik DFT modelinde enerji ifadeleri elde edilirken elektron dağılımının, V hacimli bir küp içinde olduğu ve elektron yoğunluğunun $\rho = n/V$ ile verildiği sistemde $n, V \rightarrow \infty$ olduğu varsayımı yapılmıştır, yani ρ sabit kabul edilmiştir.

3. Fonksiyonel: Bağımsız x değişkenine bağımlı değişkene fonksiyon denilir ve F[] ile gösterilir. Fonksiyonel kavramı yerine fonksiyon kavramı tercih edilecek fakat sembol gösterimi olduğu gibi kullanılacaktır. Örneğin Coulomb fonksiyoneli yerine Coulomb fonksiyonu veya Coulomb enerjisi ifadeleri kullanılacaktır $E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$ ile verilen ve bizim bu çalışmamızda kullandığımız enerji fonksiyonlarını (fonksiyonelleri) daha detaylı olarak aşağıda incelenmiştir (Yörük 2007).

4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu

Lee-Yang-Parr 1988 yılında korelasyon enerjisi için yeni bir ifade türetti. Bu ifade 1989 yılında Miehllich ve arkadaşlarınca daha sade ve hesaplama zamanını azaltacak şekilde sadeleştirildi. LYP korelasyon enerjisinin Miehllich formu şu şekildedir;

$$E_C^{LYP} = -a \int \frac{4}{1 + g\rho^{-1/3}} \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho} \left\{ \rho_\alpha \rho_\beta \left[\begin{aligned} & \left[2^{11/3} C_F (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \left(\frac{47}{18} - \frac{7}{18} \delta \right) |\nabla \rho|^2 - \left(\frac{5}{2} - \frac{1}{18} \delta \right) (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \right] \right. \\ & - \frac{\delta - 11}{9} \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} |\nabla \rho_\alpha|^2 + \frac{\rho_\beta}{\rho} |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \\ & \left. - \frac{2}{3} \rho^2 |\nabla \rho|^2 + \left(\frac{2}{3} \rho^2 - \rho_\beta^2 \right) |\nabla \rho_\alpha|^2 \right] \right\} \\ w = \frac{\exp(-c\rho_r^{-1/3})}{1 + g\rho_r^{-1/3}} \rho_r^{-11/3}, \delta = c\rho_r^{-1/3} + \frac{g\rho_r^{-1/3}}{1 + g\rho_r^{-1/3}}, C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \end{aligned} \right. \quad (4.4)$$

LYP korelasyon enerjisi He atomunun verilerinden türetilen 4 tane parametre içermektedir.

a=0,04918 b=0,132 c=0,2533 g=0,349 ile verilmektedir.

4.3.2 B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi

Dalga mekaniğine dayanan HF teorisinin değiş tokuş enerjisi için iyi sonuç vermemesi ve korelasyon enerjilerini hesaplayamaması diğer yandan kinetik enerji için uygun bir ifade vermesi; saf DFT modellerinin ise değiş tokuş ve korelasyon enerjilerini daha iyi vermesi sebebiyle tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT modelleri yerine bu modellerin her ikisinin de enerji ifadelerinin toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmaları neticesinde karma (melez, hibrit) modeller üretilmiştir. Bu modeller toplam enerji, bağ uzunlukları, iyonizasyon enerjileri v.b. büyüklükleri saf modellere nazaran daha iyi hesaplamaktır.

Bir hibrit model ile bu enerji ifadelerini birleştirerek yeni bir enerji ifadesi elde edebilir. Becke değiş tokuş ve korelasyon enerjisi XC için aşağıdaki karma modeli önermiştir;

$$E_{karma}^{XC} = c_{HF} E_{HF}^X + c_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (4.5)$$

Burada c' ler sabitlerdir. Becke' nin önerdiği karma modeller BLYP ve B3LYP' dir. Bu karma modellerden en iyi sonuç verenlerden biri; LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma modeli(B3LYP)' dir. B3LYP modelinde değiş tokuş ve korelasyon enerjisi,

$$E_{B3LYP}^{XC} = E_{LDA}^X + c_0 \left(E_{HF}^X - E_{LDA}^X \right) + c_1 \Delta E_{B88}^X + E_{VWN}^C + c_2 \left(E_{LYP}^C - E_{VWN}^C \right) \quad (4.6)$$

ifadesi ile verilmektedir.

Burada c_0 , c_1 ve c_2 katsayıları deneysel değerlerden türetilmiş sabitlerdir ve değerleri sırası ile 0.2, 0.7, 0.8 dir. Dolayısı ile B3LYP modelinde bir molekülün toplam elektronik

$$E_{B3LYP} = E^T + E^V + E^J + E_{B3LYP}^{XC} \quad (4.7)$$

eşitliği ile ifade edilir (Becke 1988).

Burada en önemli nokta, değiş tokuş ve korelasyon enerjileri ile ilgili ifadelerin tam olmaması nedeniyle bu enerjiler ile ilgili olarak DFT modelinde atomik ve moleküler sistemlerde daha iyi sonuç verecek fonksiyonlar ile ilgili çalışmalar literatürde yoğun olarak devam etmektedir (Sungur 2012a).

4.3.3 Temel setler ve 6-31-G(d) temel seti

Orbitallerin matematiksel tanımına temel set olarak tanımlanır. Bir moleküler orbital; moleküllerin atomlardan oluşması ve aynı cins atomların farklı cins moleküllerde benzer özellikler göstermeleri nedeni ile atomik orbitallerin çizgisel toplamları olarak yazılabilir. ψ_i orbitali ile ϕ_μ atomik orbitalleri arasındaki bağıntısı;

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_\mu \quad (4.8)$$

eşitliği ile ifade edilir.

Burada $C_{\mu i}$ moleküler orbital katsayıları olarak tanımlanmıştır. ϕ_μ atomik orbitallerini ise temel fonksiyonlar olarak adlandırabiliriz. Temel fonksiyonlar (basis functions),

$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (4.9)$$

Gaussian-tipi atomik fonksiyonlar şeklinde belirtilebilir. Burada a , fonksiyonun genişliğini belirleyen bir sabit; c ise α , l , m ve n ye bağlı bir sabittir. 6 'nın anlamı, dolu (core) orbitaller için altı tane Gaussian tipi orbital kullanıldığını gösterir. 31 valans elektronlarını belirtir. (d) ise d orbitallerinin dikkate alındığını belirtir (Sungur 2012b).

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Kuramsal Çalışmalar

Bu çalışmada Nintedanib, Pirfenidon, Afatinib, Dabigatran, Vilanterol, Tiotropium Bromid, Olodaterol, Formoterol, Salbutamol moleküllerinin meydana getireceği olası reaksiyon yolları incelenmiştir. Bu amaçla moleküllerin geometri optimizasyonu yapılmış daha sonra en uygun kuantum mekaniksel yöntem belirlenmiş ve olası ürünler teorik olarak tahmin edilmiştir.

5.2 Kuramsal Yöntemler

5.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları

Bu çalışmada incelenen farmasötik bileşikler Nintedanib, Pirfenidon, Afatinib, Dabigatran, Vilanterol, Tiotropium Bromid, Olodaterol, Formoterol, Salbutamol moleküllerinin, daha önce açıklanmış olan moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılmış ve en dayanıklı konformeri belirlenmiştir. Moleküler modelleme ve moleküler mekanik hesaplamaları için Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır (Frisch ve ark. 2009).

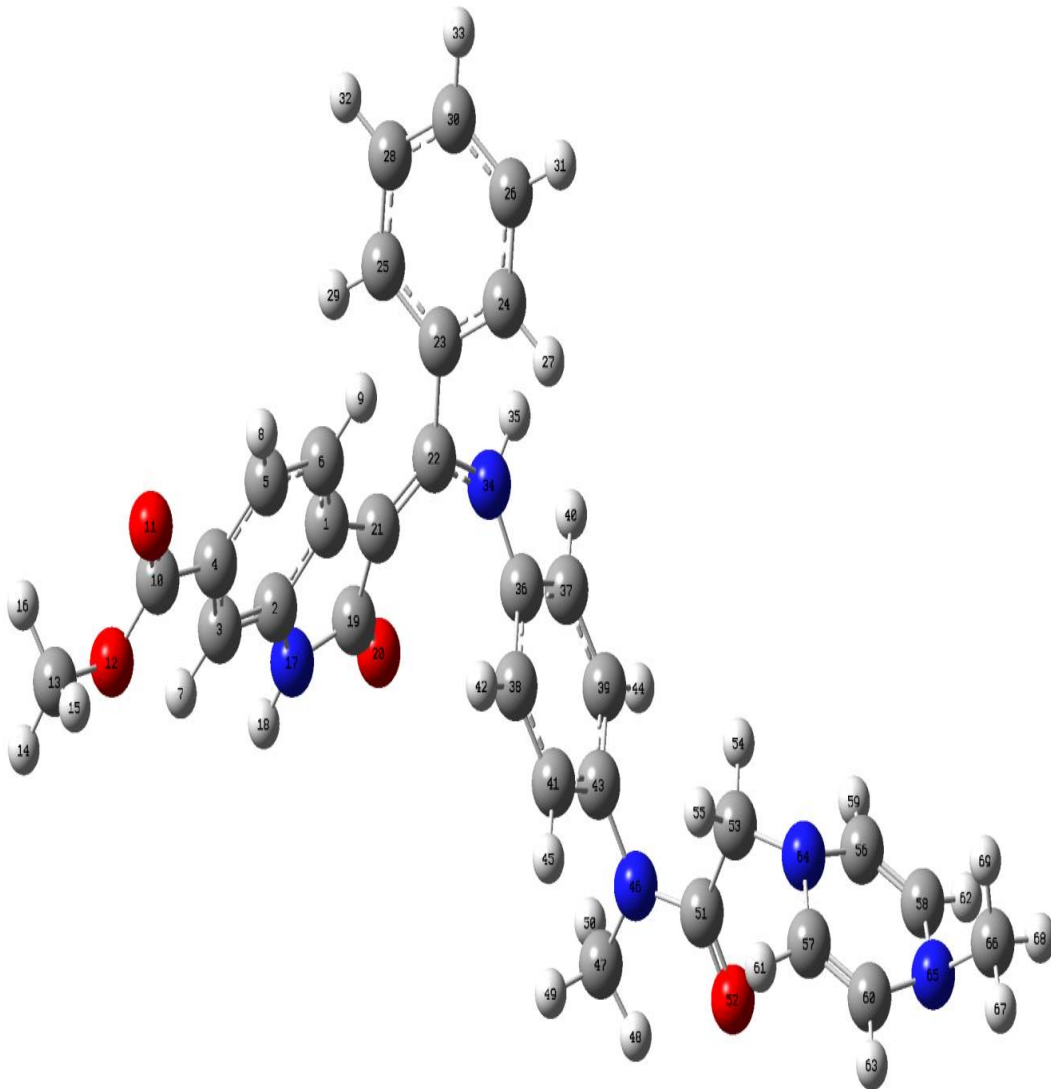
5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları

Moleküler mekanik yöntemi sonucu bulunmuş olan en dayanıklı konformerin moleküler orbital hesaplamaları DFT/B3YLP/6-31G* yöntemleri ile yapılmıştır. Tüm moleküler orbital hesaplamalarında Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır.

6. HESAPLAMALAR

6.1 Nintedanib

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.1.1' de, optimum geometrik parametreler çizelge 6.1.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.1.1: Nintedanib molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.1.1: Nintedanib molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
C13-O12	1,43421
O11-C10	1,21656
C2-N17	1,39107
O20-C19	1,22402
C22-N34	1,37520
C43-N46	1,43310
O52-C51	1,22179
C57-N64	1,41416
C58-N65	1,42691
	<u>Bağ Açılırları (°)</u>
C13-O12-C10	115,13494
O11-C10-C4	124,85848
C2-N17-C19	112,24577
O20-C19-C21	130,07933
C22-N34-C36	132,20892
C43-N46-C47	117,11505
O52-C51-C53	121,40763
C57-N64-C56	113,65877
C58-N65-C66	114,79761

6.1.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

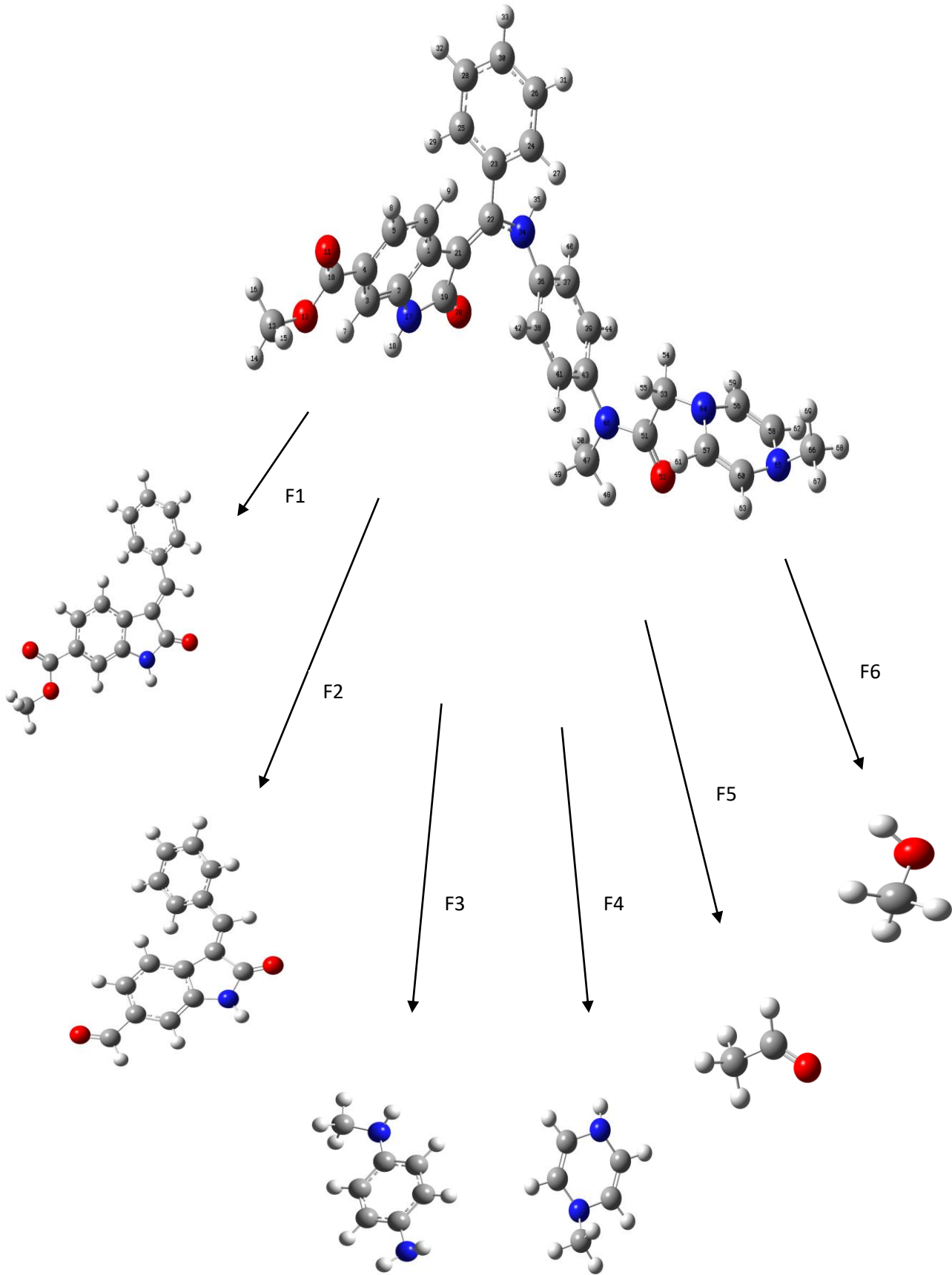
Nintedanib molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.1.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.1.2: Nintedanib molekülünün Mulliken yükleri

1 C	0.083967	19 C	0.592463	37 C	-0.205179	55 H	0.172414
2 C	0.347892	20 O	-0.524049	38 C	-0.154443	56 C	0.066321
3 C	-0.218148	21 C	-0.092678	39 C	-0.143554	57 C	0.065565
4 C	0.041119	22 C	0.261421	40 H	0.136792	58 C	-0.018996
5 C	-0.176875	23 C	0.036839	41 C	-0.150494	59 H	0.131461
6 C	-0.217115	24 C	-0.172279	42 H	0.153464	60 C	-0.018673
7 H	0.151481	25 C	-0.147258	43 C	0.237550	61 H	0.132311
8 H	0.156496	26 C	-0.132117	44 H	0.143002	62 H	0.129776
9 H	0.144973	27 H	0.146883	45 H	0.143840	63 H	0.130169
10 C	0.590114	28 C	-0.132371	46 N	-0.511056	64 N	-0.425874
11 O	-0.497633	29 H	0.159387	47 C	-0.318822	65 N	-0.430467
12 O	-0.470803	30 C	-0.120423	48 H	0.203612	66 C	-0.296588
13 C	-0.214135	31 H	0.144385	49 H	0.158375	67 H	0.145902
14 H	0.160804	32 H	0.146736	50 H	0.156311	68 H	0.145686
15 H	0.170232	33 H	0.144444	51 C	0.576161	69 H	0.129957
16 H	0.169734	34 N	-0.738800	52 O	-0.488615		
17 N	-0.763249	35 H	0.335306	53 C	-0.273883		
18 H	0.328615	36 C	0.411673	54 H	0.170945		

Molekölün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Nintedanib molekülüne ait 6 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.1.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapılı moleküle doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.1.2: Nintedanib molekülünün olası reaksiyon yolları

Nintedanib molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.1.3' de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

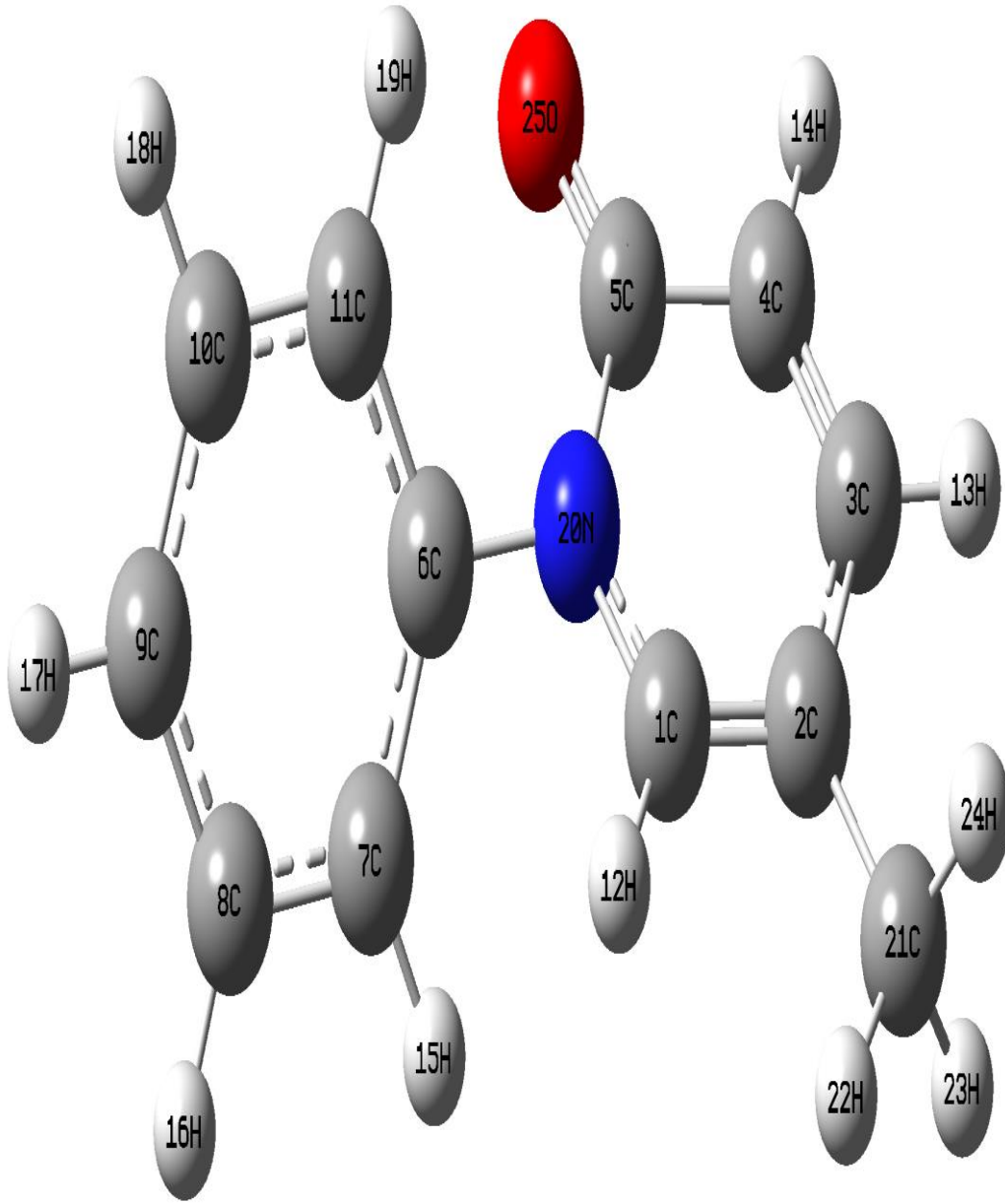
Çizelge 6.1.3: Nintedanib molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-587227,3907	-587238,8766	-587268,197
F1*	-587236,0873	-587247,582	-587276,9645
F2	-515365,6405	-515375,5068	-515402,4414
F2*	-515374,3653	-515384,2166	-515411,1116
F3	-239762,7947	-239768,8452	-239789,5868
F3*	-239768,8703	-239774,8724	-239795,5563
F4	-191171,415	-191176,0963	-191195,1336
F4*	-191175,4311	-191180,1111	-191199,1265
F5	-96491,72008	-96494,75471	-96510,41545
F5*	-96495,02893	-96498,05603	-96513,70109
F6	-72576,08012	-72578,50733	-72592,64385
F6*	-72579,41094	-72581,8394	-72595,97969

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.2 Pirfenidon

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.2.1 'de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.2.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.2.1: Pirfenidon molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.2.1: Pirfenidon molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
C6-N20	1,43838
025-C5	1,22701
	<u>Bağ Açıları(°)</u>
C6-N20-C1	118,46729
025-C5-C4	125,10529

6.2.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

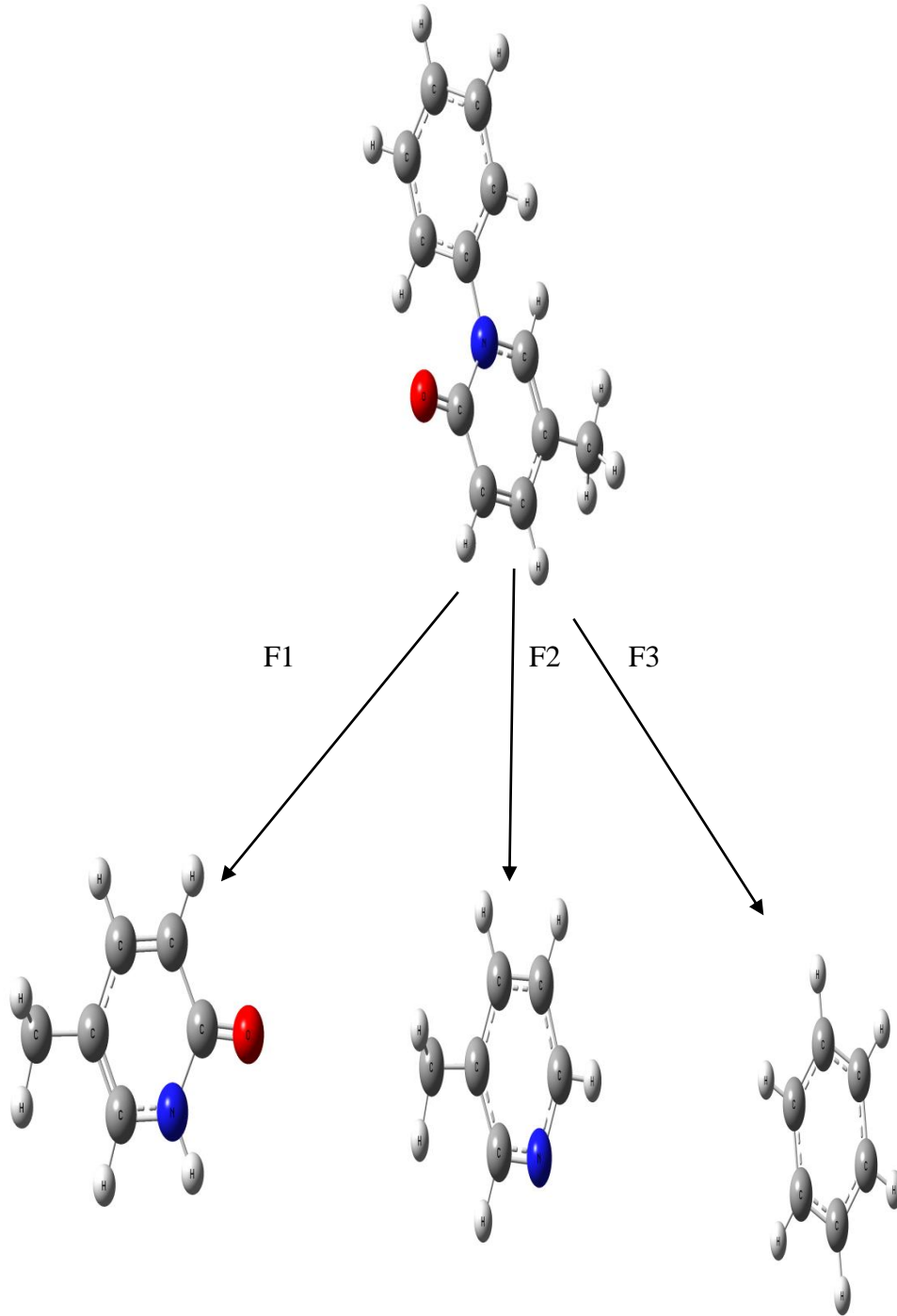
Pirfenidon molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.2.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.2.2: Pirfenidon molekülünün Mulliken yükleri

1 C 0.022871	14 H 0.151542
2 C 0.113799	15 H 0.141317
3 C -0.119831	16 H 0.135215
4 C -0.221025	17 H 0.133709
5 C 0.597673	18 H 0.138345
6 C 0.268526	19 H 0.161761
7 C -0.152053	20 N -0.573384
8 C -0.143209	21 C -0.530030
9 C -0.118870	22 H 0.156578
10 C -0.148462	23 H 0.163199
11 C -0.111884	24 H 0.164161
12 H 0.165023	25 O -0.534550
13 H 0.139578	

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Pirfenidon molekülüne ait 3 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.2.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıli moleküle doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.2.2: Pirfenidon molekülünün olası reaksiyon yolları

Pirfenidon molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.2.3 'de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

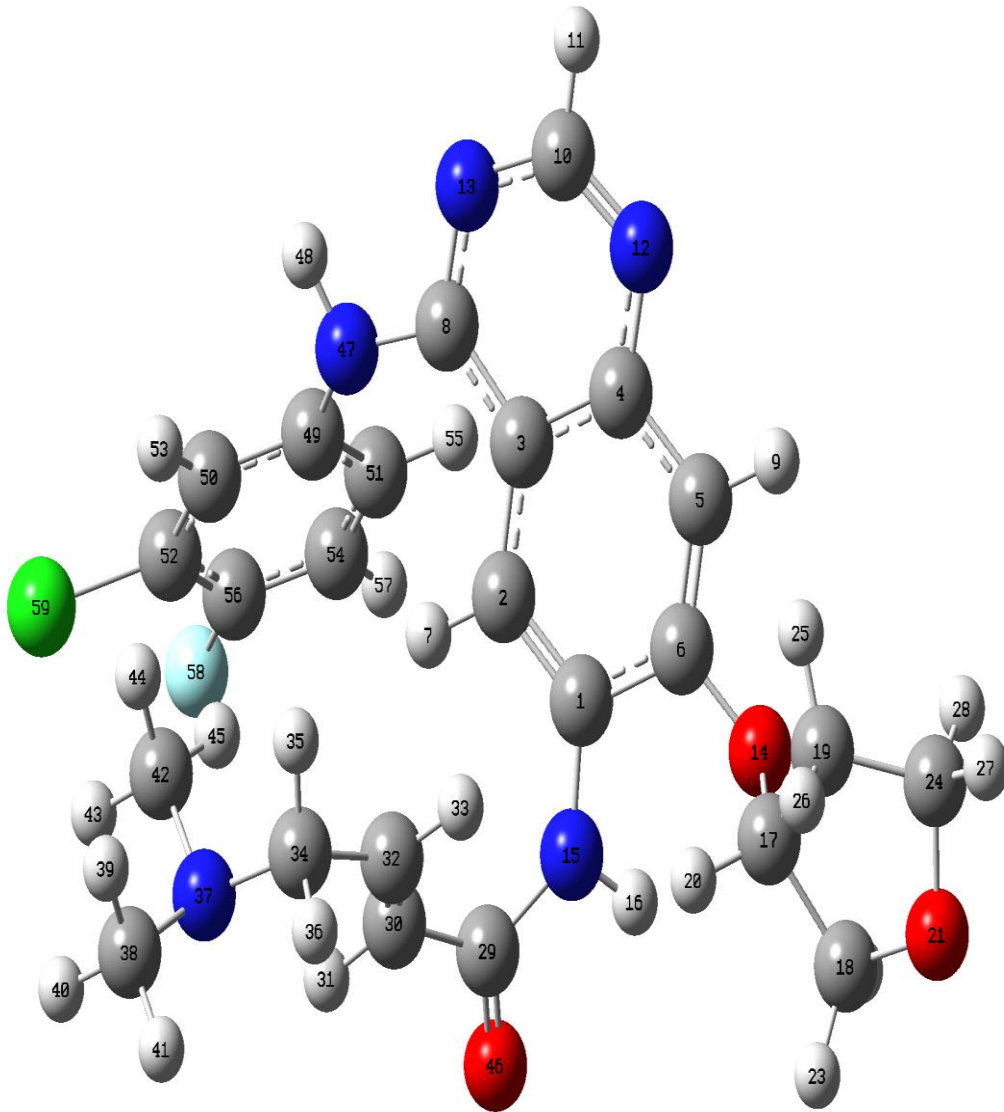
Çizelge 6.2.3: Pirfenidon molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-227601,40423	-227601,9966	-227625,87959
F1*	-227608,5685	-227609,16087	-227632,99868
F2	-180396,29234	-180396,88471	-180419,75176
F2*	-180399,42675	-180400,01912	-180422,79267
F3	-145671,54004	-145672,1324	-145692,11982
F3*	-145673,22741	-145673,81978	-145693,8028

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.3 Afatinib

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.3.1'de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.3.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.3.1: Afatinib molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.3.1: Afatinib molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
C159-C52	1,74578
F58-C56	1,34101
C49-N47	1,41855
C8-N13	1,32755
C4-N12	1,36563
C17-O14	1,45612
C24-O21	1,42621
C1-N15	1,40526
046-C29	1,22441
C34-N37	1,45640
	<u>Bağ Açıları(°)</u>
C159-C52-C50	120,42732
F58-C56-C54	119,68116
C49-N47-C8	127,87957
C8-N13-C10	117,51217
C4-N12-C10	115,52813
C17-O14-C6	116,63240
C24-O21-C18	108,09933
C1-N15-C29	133,11231
046-C29-C30	120,10031
C34-N37-C38	112,36281

6.3.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

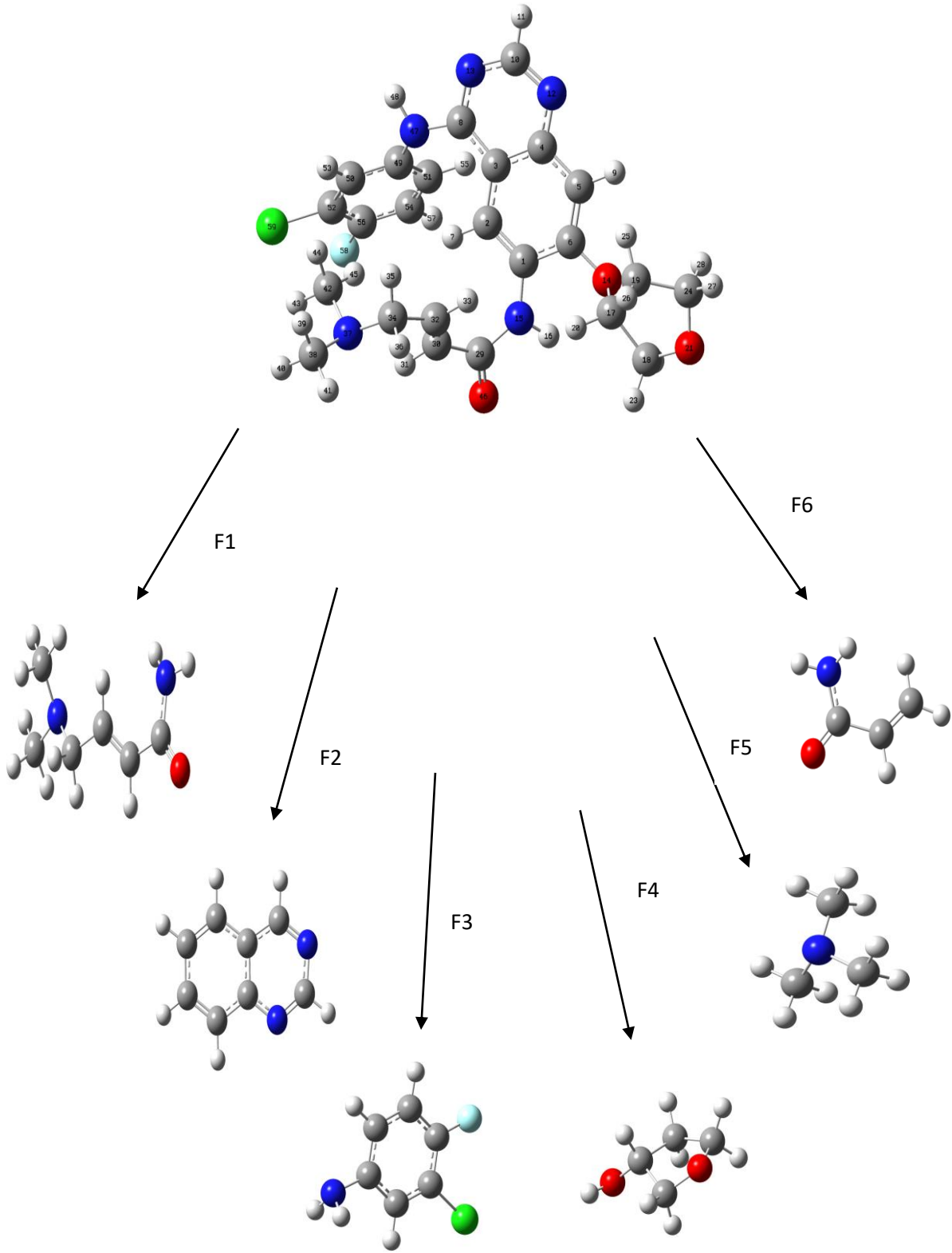
Afatinib molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.3.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.3.2: Afatinib molekülünün Mulliken yükleri

1 C 0.319077	16 H 0.347634	31 H 0.178745	46 O -0.486823
2 C -0.257336	17 C 0.063209	32 C -0.110883	47 N -0.725711
3 C 0.149429	18 C -0.021299	33 H 0.145184	48 H 0.347030
4 C 0.233147	19 C -0.302499	34 C -0.150826	49 C 0.292624
5 C -0.222231	20 H 0.153001	35 H 0.129431	50 C -0.177719
6 C 0.337265	21 O -0.482080	36 H 0.161622	51 C -0.147587
7 H 0.171706	22 H 0.155300	37 N -0.366616	52 C -0.154274
8 C 0.427575	23 H 0.151029	38 C -0.299616	53 H 0.165472
9 H 0.158335	24 C -0.028111	39 H 0.121351	54 C -0.203809
10 C 0.166303	25 H 0.160337	40 H 0.156171	55 H 0.161808
11 H 0.150435	26 H 0.154470	41 H 0.154699	56 C 0.392340
12 N -0.486303	27 H 0.152497	42 C -0.315265	57 H 0.166426
13 N -0.492299	28 H 0.139234	43 H 0.161619	58 F -0.272112
14 O -0.568615	29 C 0.563682	44 H 0.117956	59 Cl 0.013572
15 N -0.733364	30 C -0.175850	45 H 0.161509	

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Afatinib molekülüne ait 6 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.3.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.3.2: Afatinib molekülünün olası reaksiyon yolları

Afatinib molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.3.3 'de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

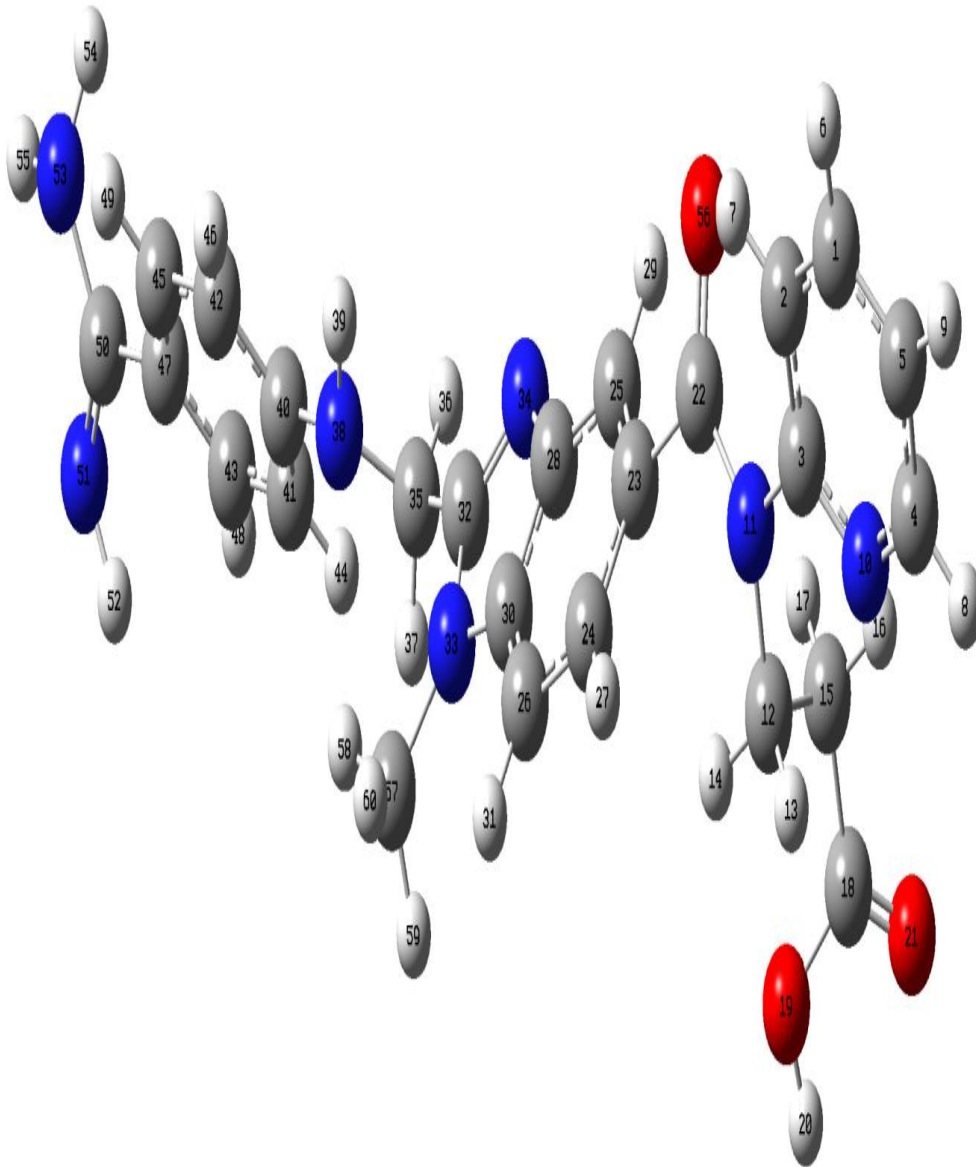
Çizelge 6.3.3: Afatinib molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-263786,6724	-263793,9434	-263817,1813
F1*	-263794,3211	-263801,6385	-263824,9128
F2	-262197,2643	-262201,9675	-262221,4905
F2*	-262201,4121	-262206,1178	-262225,6446
F3	-531067,6676	-531072,8094	-531093,0949
F3*	-531071,8569	-531076,9968	-531097,2823
F4	-192976,0757	-192980,4626	-192999,5502
F4*	-192980,7475	-192985,1407	-193004,0808
F5	-109404,2558	-109408,2367	-109424,7006
F5*	-109405,6539	-109409,6147	-109426,0535
F6	-155122,2046	-155126,2050	-155143,9660
F6*	-155128,6830	-155132,7442	-155150,6107

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.4 Dabigatran

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.4.1' de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.4.1: Dabigatran molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.4.1: Dabigatran molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
N53-C50	1,39243
N51-C50	1,28567
C40-N38	1,39865
C57-N33	1,45463
C32-N34	1,31260
056-C22	1,22403
C3-N11	1,42433
C4-N10	1,33924
O19-C18	1,36151
O21-C18	1,20977
	<u>Bağ Açılıları(°)</u>
N53-C50-C47	114,86243
N51-C50-C47	126,36892
C40-N38-C35	120,90077
C57-N33-C30	126,06885
C32-N34-C28	104,97583
056-C22-C23	119,58959
C3-N11-C12	116,86373
C4-N10-C3	118,71355
O19-C18-C15	112,14101
O21-C18-C15	125,82195

6.4.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

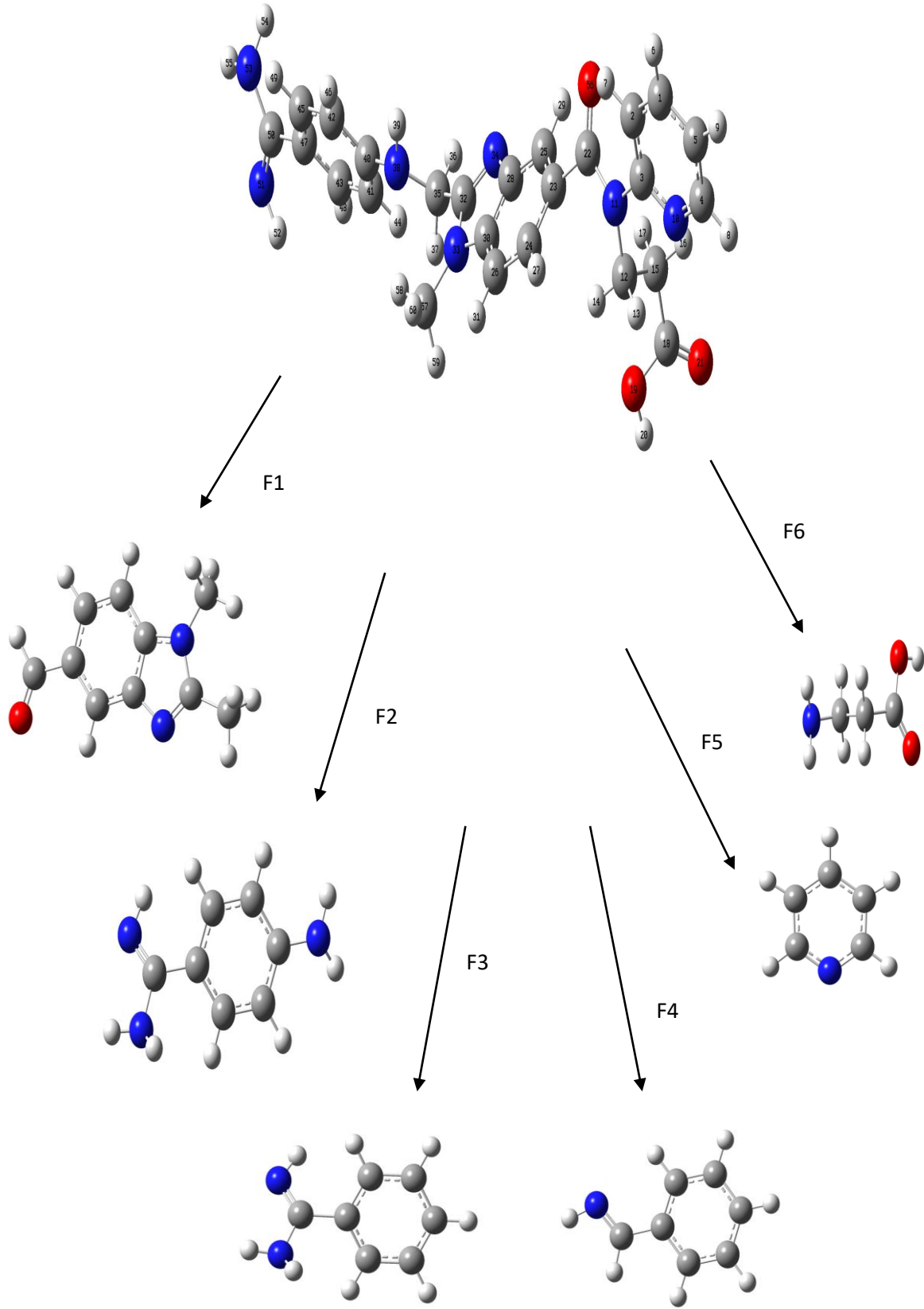
Dabigatran molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.4.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.4.2: Dabigatran molekülünün Mulliken yükleri

1 C -0.114860	16 H 0.203878	31 H 0.137508	46 H 0.126256
2 C -0.139028	17 H 0.177533	32 C 0.450211	47 C 0.102466
3 C 0.499480	18 C 0.570029	33 N -0.540362	48 H 0.140421
4 C 0.037017	19 O -0.566498	34 N -0.534980	49 H 0.149709
5 C -0.145318	20 H 0.407514	35 C -0.194096	50 C 0.366593
6 H 0.144822	21 O -0.458602	36 H 0.185938	51 N -0.625291
7 H 0.172149	22 C 0.500459	37 H 0.166279	52 H 0.276308
8 H 0.143398	23 C 0.052093	38 N -0.675533	53 N -0.738039
9 H 0.136895	24 C -0.187627	39 H 0.328990	54 H 0.319481
10 N -0.506572	25 C -0.214399	40 C 0.359281	55 H 0.331857
11 N -0.532352	26 C -0.172072	41 C -0.186040	56 O -0.484476
12 C -0.157985	27 H 0.146489	42 C -0.186495	57 C -0.344961
13 H 0.183441	28 C 0.226897	43 C -0.196308	58 H 0.206068
14 H 0.185602	29 H 0.164355	44 H 0.133729	59 H 0.176731
15 C -0.345841	30 C 0.345592	45 C -0.185668	60 H 0.177933

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Dabigatran molekülüne ait 6 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.4.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.4.2: Dabigatran molekülünün olası reaksiyon yolları

Dabigatran molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.4.3' de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

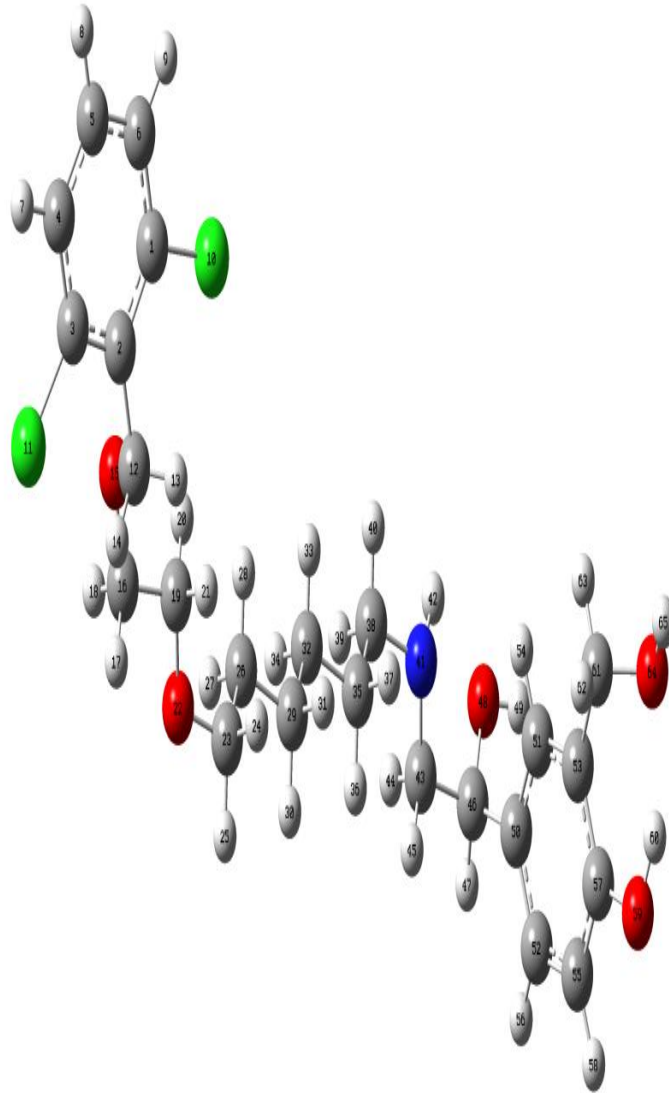
Çizelge 6.4.3: Dabigatran molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-358704,4657	-358712,2819	-358736,0112
F1*	-358713,5890	-358720,8669	-358743,6825
F2	-273749,0122	-273755,1976	-273776,3126
F2*	-273758,0841	-273764,2619	-273785,3601
F3	-239024,7268	-239030,0179	-239050,1622
F3*	-239030,8249	-239036,1211	-239056,251
F4	-204294,4091	-204299,0257	-204318,2388
F4*	-204297,3440	-204302,0164	-204321,4328
F5	-203073,4397	-203078,3475	-203098,37
F5*	-203080,2526	-203085,1478	-203105,0003
F6	-155741,9143	-155745,1855	-155762,3799
F6*	-155744,932	-155748,2019	-155765,3963

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.5 Vilanterol

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.5.1' de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.5.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.5.1: Vilanterol molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.5.1: Vilanterol molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u><i>Bağ Uzunlukları (Å)</i></u>
C110-C1	1,76269
C111-C3	1,76095
C12-O15	1,42289
C19-O22	1,41548
C38-N41	1,46385
O48-C46	1,43617
O59-C57	1,36110
O64-C61	1,44523
	<u><i>Bağ Açıları(°)</i></u>
C110-C1-C2	120,19934
C111-C3-C2	120,18826
C12-O15-C16	114,08399
C19-O22-C23	114,95896
C38-N41-C43	114,20812
O48-C46-C50	112,23330
O59-C57-C53	121,90071
O64-C61-C53	109,46670

6.5.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

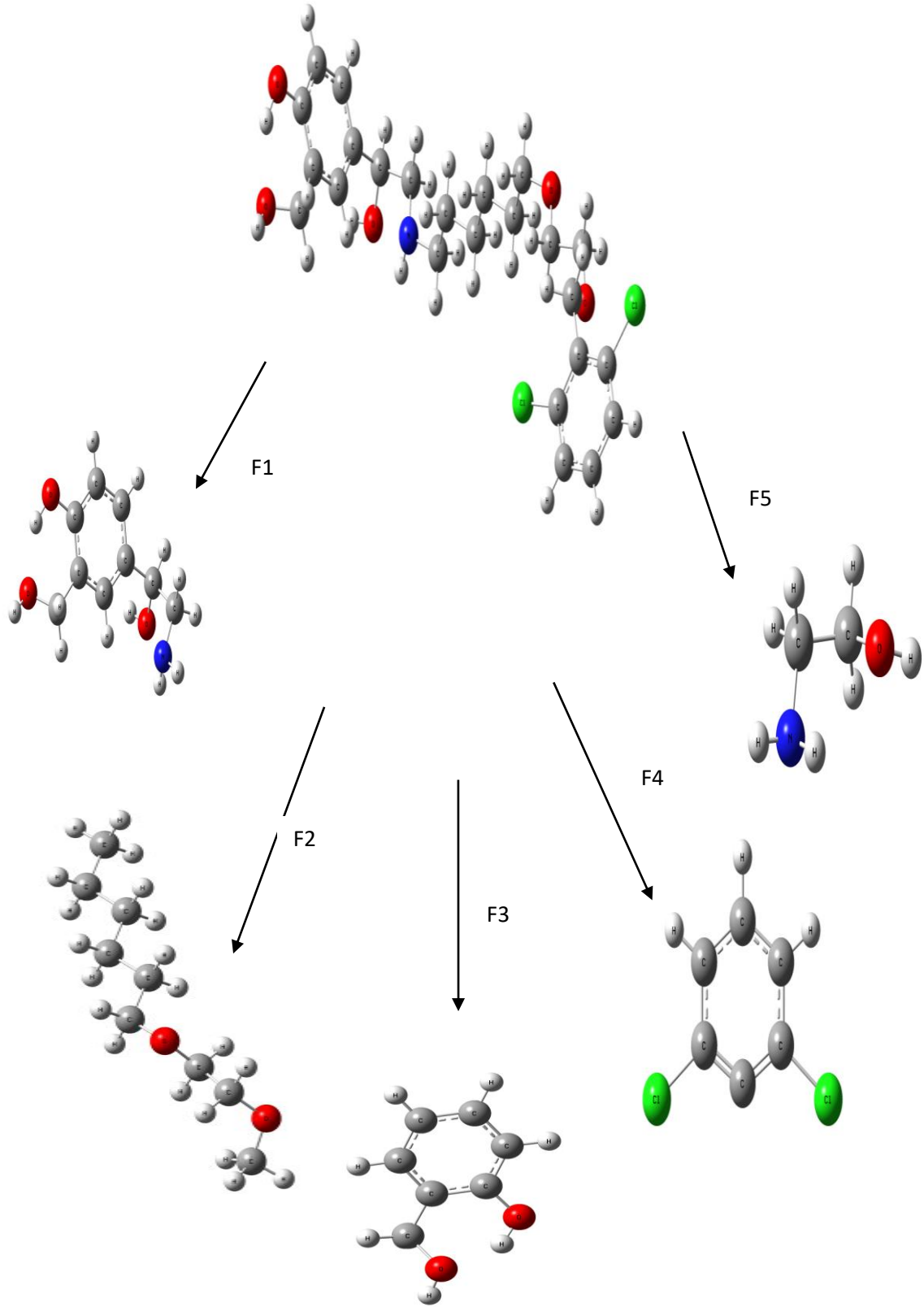
Vilanterol molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.5.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.5.2: Vilanterol molekülünün Mulliken yükleri

1 C -0.112148	18 H 0.159658	35 C -0.250739	52 C -0.201572
2 C 0.155850	19 C -0.031873	36 H 0.132008	53 C 0.116090
3 C -0.111525	20 H 0.138440	37 H 0.138955	54 H 0.138601
4 C -0.127578	21 H 0.118989	38 C -0.119676	55 C -0.160651
5 C -0.120480	22 O -0.482798	39 H 0.108560	56 H 0.124438
6 C -0.127471	23 C -0.012265	40 H 0.128175	57 C 0.301387
7 H 0.161691	24 H 0.115788	41 N -0.564462	58 H 0.136309
8 H 0.150678	25 H 0.140717	42 H 0.316403	59 O -0.668972
9 H 0.161009	26 C -0.278997	43 C -0.119304	60 H 0.431161
10 Cl -0.007899	27 H 0.143483	44 H 0.117312	61 C -0.139283
11 Cl -0.001817	28 H 0.136794	45 H 0.145899	62 H 0.151798
12 C -0.105605	29 C -0.260549	46 C 0.054884	63 H 0.152232
13 H 0.150631	30 H 0.130878	47 H 0.115294	64 O -0.627964
14 H 0.150952	31 H 0.130232	48 O -0.639135	65 H 0.405748
15 O -0.472861	32 C -0.255571	49 H 0.393215	
16 C -0.034216	33 H 0.127910	50 C 0.121934	
17 H 0.133730	34 H 0.130962	51 C -0.233386	

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Vilanterol molekülüne ait 5 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.5.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.5.2 : Vilanterol molekülünün olası reaksiyon yolları

Vilanterol molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.5.3' de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

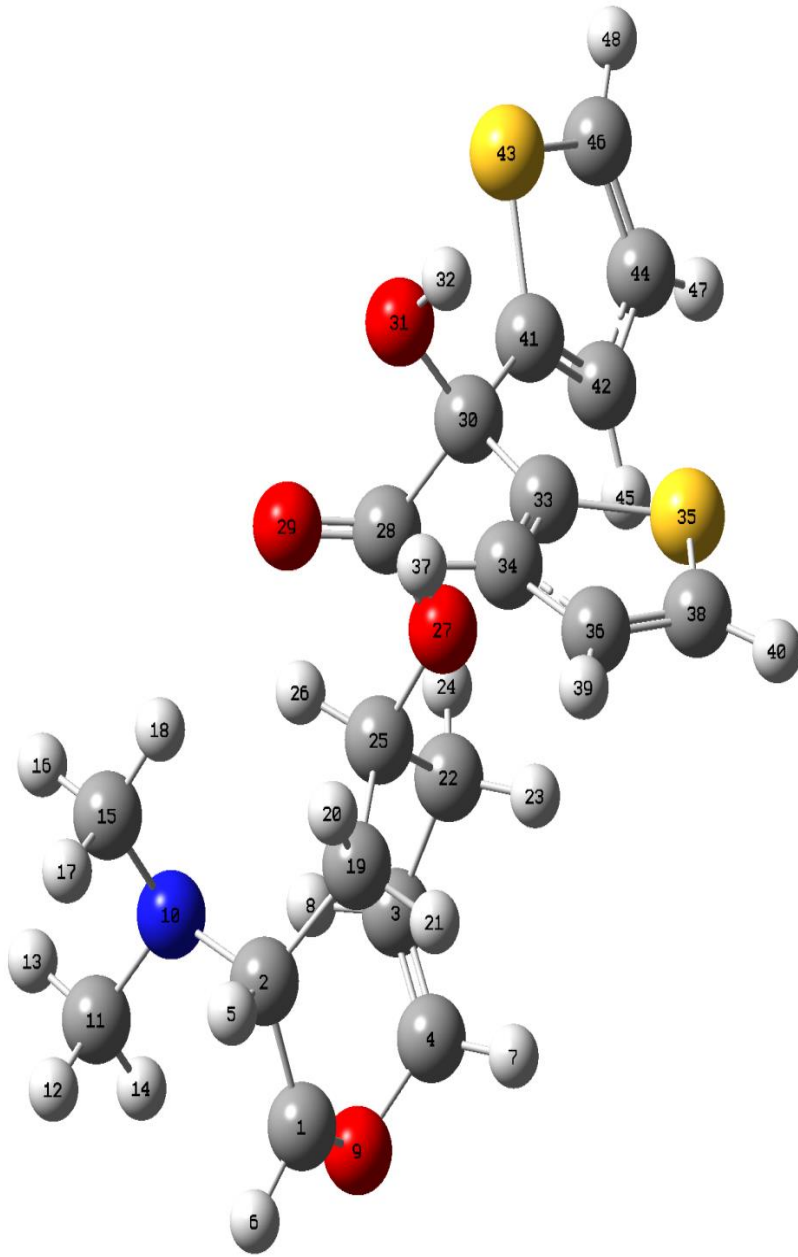
Çizelge 6.5.3: Vilanterol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-395921,39254	-395930,04526	-395954,76598
F1*	-395930,90558	-395931,49794	-395964,34553
F2	-316970,21568	-316970,80867	-317007,68299
F2*	-316973,41597	-316974,00834	-317010,94039
F3	-264711,28373	-264711,8761	-264736,73236
F3*	-264717,29401	-264717,88638	-264742,71879
F4	-722056,4123	-722057,00467	-722081,76116
F4*	-722058,4172	-722059,00956	-722083,79052
F5	-131946,74414	-131947,3365	-131967,81526
F5*	-131951,59415	-131952,18652	-131972,81714

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.6 Tiotropium

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.6.1' de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.6.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.6.1: Tiotropium molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.6.1: Tiotropium molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
N10-C2	1,49278
C1-O9	1,38683
C25-O27	1,46237
O29-C28	1,20727
O31-C30	1,42435
C38-S35	1,73319
C46-S43	1,73225
	<u>Bağ Açılı(°)</u>
N10-C2-C19	110,70098
C1-O9-C4	109,36828
C25-O27-C28	118,04887
O29-C28-C30	124,11737
O31-C30-C33	109,13739
C38-S35-C33	91,51183
C46-S43-C41	91,49176

6.6.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

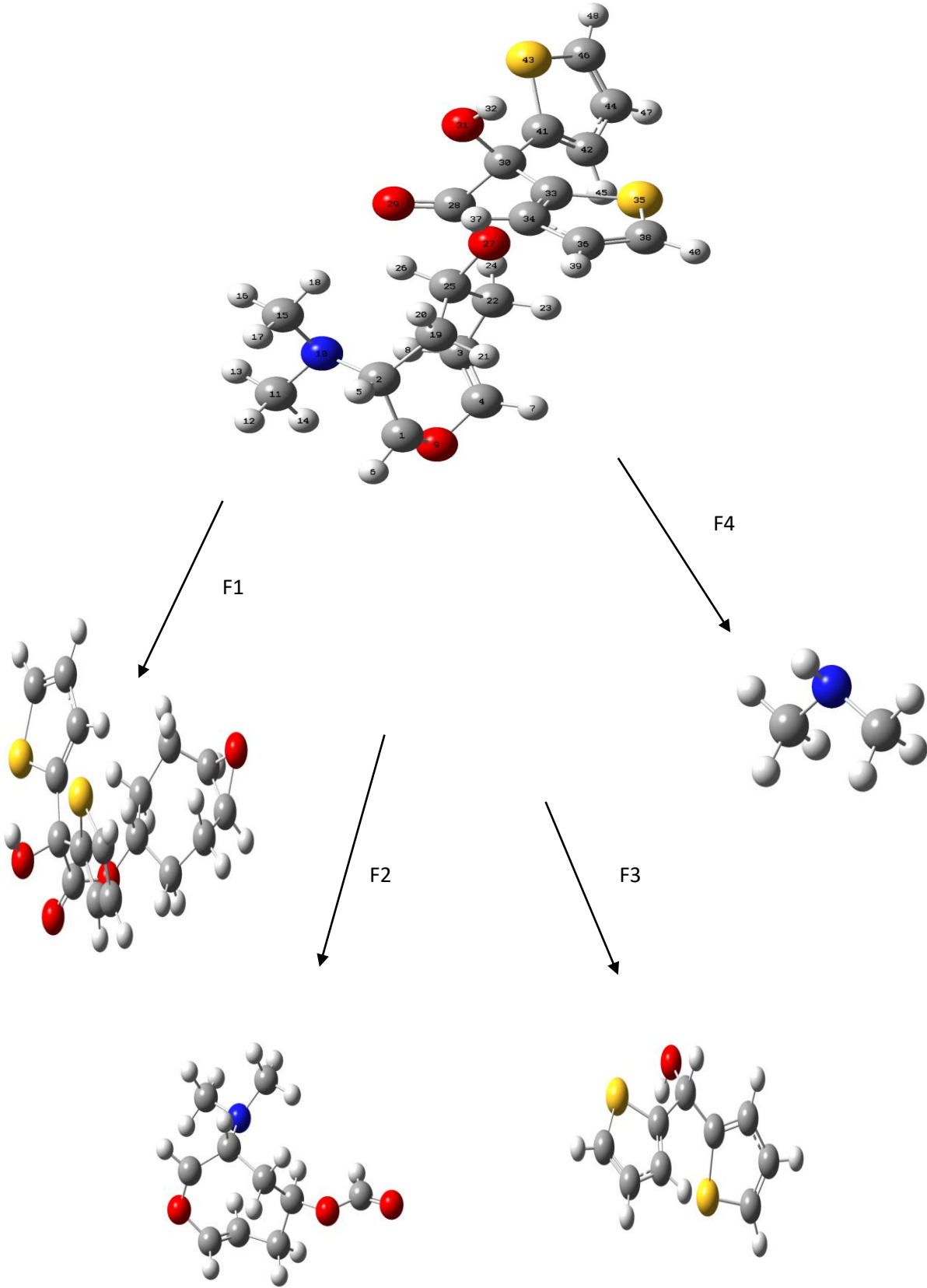
Tiotropium molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.6.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.6.2: Tiotropium molekülünün Mulliken yükleri

1 C	0.025735	17 H	0.115830	33 C	-0.184074
2 C	0.035080	18 H	0.195572	34 C	-0.129310
3 C	-0.121206	19 C	-0.316620	35 S	0.274758
4 C	0.078986	20 H	0.161425	36 C	-0.096010
5 H	0.120892	21 H	0.149882	37 H	0.162996
6 H	0.143355	22 C	-0.326428	38 C	-0.351419
7 H	0.136981	23 H	0.152787	39 H	0.145406
8 H	0.164659	24 H	0.154355	40 H	0.175902
9 O	-0.422279	25 C	0.138131	41 C	-0.203252
10 N	-0.386709	26 H	0.183262	42 C	-0.108585
11 C	-0.305381	27 O	-0.484943	43 S	0.273570
12 H	0.116515	28 C	0.663764	44 C	-0.104774
13 H	0.148202	29 O	-0.457540	45 H	0.161405
14 H	0.167871	30 C	0.180598	46 C	-0.346612
15 C	-0.334051	31 O	-0.617533	47 H	0.141651
16 H	0.150163	32 H	0.404777	48 H	0.172219

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Tiotropium molekülüne ait 4 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.6.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.6.2: Tiotropium molekülünün olası reaksiyon yolları

Tiotropium molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.6.3' de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

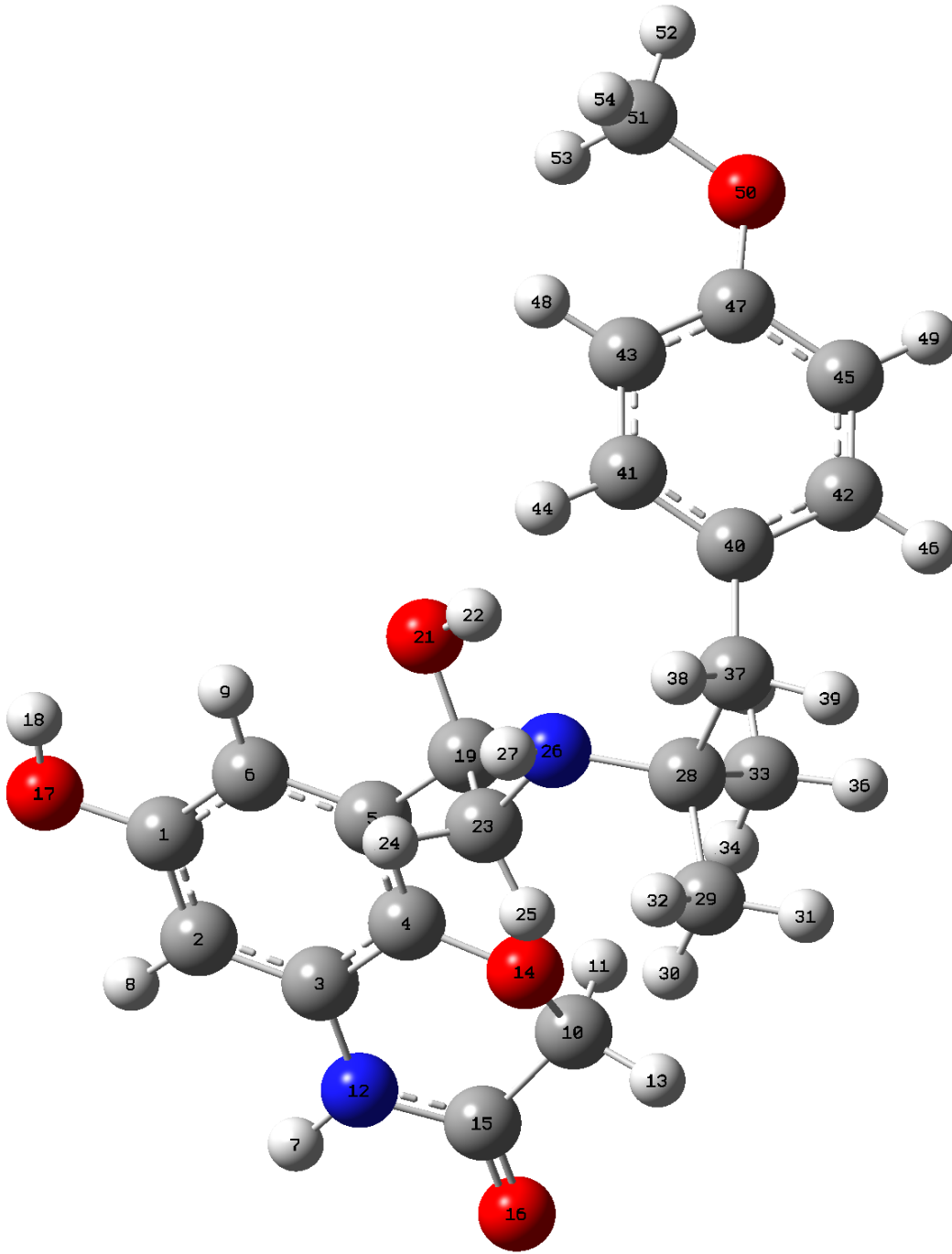
Çizelge 6.6.3: Tiotropium molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-1101580,482	-1101594,303	-1101627
F1*	-1101592,27	-1101606,102	-1101638,653
F2	-420873,9484	-420883,5493	-420909,8608
F2*	-420880,5492	-420890,1369	-420916,272
F3	-765041,4145	-765048,8153	-765072,8897
F3*	-765046,3335	-765053,7601	-765077,9945
F4	-84754,21694	-84757,5465	-84773,50155
F4*	-84756,29337	-84759,62105	-84775,5786

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.7 Oladeterol

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.7.1' de, optimum geometrik parametreler çizelge 6.7.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.7.1: Oladeterol molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.7.1: Oladeterol molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
O16-C15	1,21955
C15-N12	1,37154
C10-O14	1,42785
O17-C1	1,36979
O21-C19	1,41560
C23-N26	1,47170
C47-O50	1,36610
	<u>Bağ Açılı(°)</u>
O16-C15-C10	122,88445
C15-N12-C3	123,61050
C10-O14-C4	114,33120
O17-C1-C6	122,43810
O21-C19-C5	109,98065
C23-N26-C28	119,51863
C47-O50-C51	118,13596

6.7.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

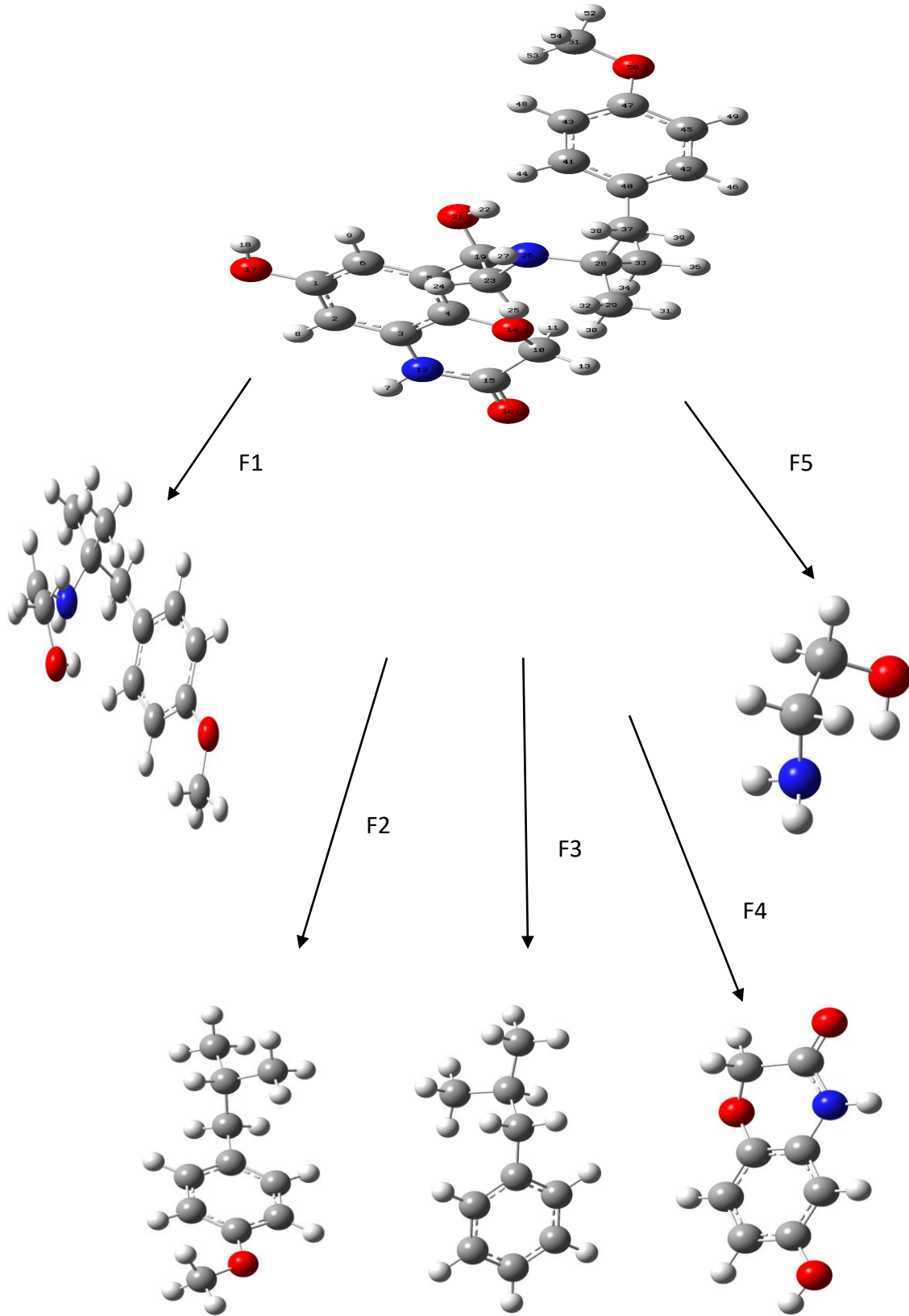
Oladeterol molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.7.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.7.2: Oladeterol molekülünün Mulliken yükleri

1 C 0.370907	15 C 0.578383	29 C -0.448139	43 C -0.194562
2 C -0.239530	16 O -0.493095	30 H 0.151492	44 H 0.118166
3 C 0.365476	17 O -0.653525	31 H 0.143733	45 C -0.171063
4 C 0.260718	18 H 0.410260	32 H 0.132690	46 H 0.123190
5 C 0.064649	19 C 0.111548	33 C -0.465850	47 C 0.374742
6 C -0.268700	20 H 0.133808	34 H 0.156943	48 H 0.131142
7 H 0.337794	21 O -0.666537	35 H 0.171114	49 H 0.136821
8 H 0.138373	22 H 0.411824	36 H 0.140063	50 O -0.507498
9 H 0.146305	23 C -0.166173	37 C -0.369485	51 C -0.214969
10 C -0.134315	24 H 0.140261	38 H 0.130788	52 H 0.169108
11 H 0.171470	25 H 0.158874	39 H 0.140864	53 H 0.154500
12 N -0.710749	26 N -0.595040	40 C 0.193606	54 H 0.150021
13 H 0.188370	27 H 0.299202	41 C -0.190993	
14 O -0.542299	28 C 0.215191	42 C -0.189873	

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Oladeterol molekülüne ait 5 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.7.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.7.2: Oladeterol molekülünün olası reaksiyon yolları

Oladeterol molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.7.3' de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

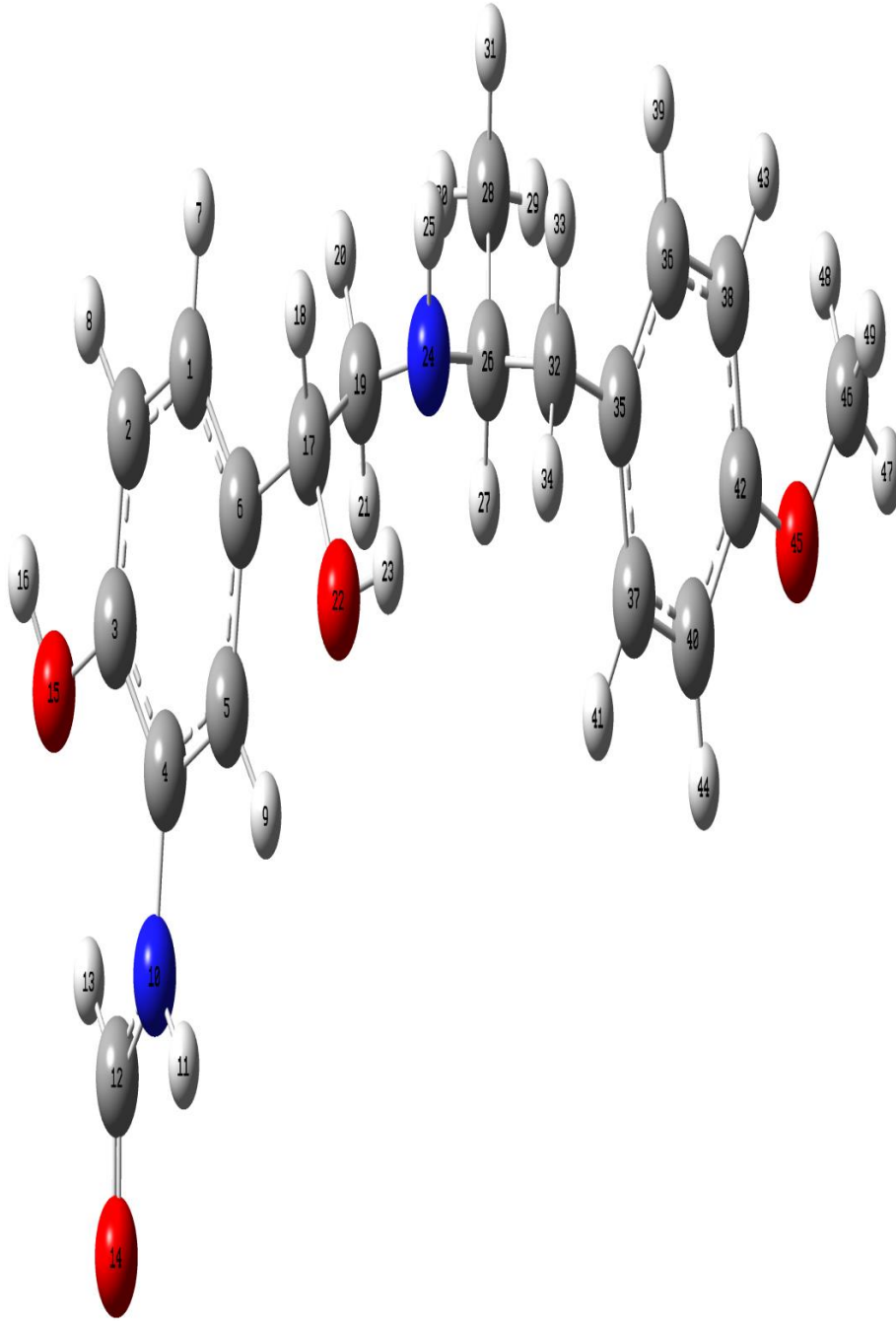
Çizelge 6.7.3: Oladeterol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-447323,9843	-447335,2255	-447363,6874
F1*	-447330,4734	-447341,6744	-447370,0227
F2	-316120,0539	-316128,4782	-316153,0446
F2*	-316122,9066	-316131,3478	-316155,9531
F3	-244278,576	-244285,3989	-244307,8223
F3*	-244280,3299	-244287,1566	-244309,5699
F4	-369810,5222	-369817,0276	-369838,7776
F4*	-369818,7676	-369825,2555	-369846,9729
F5	-131949,2347	-131952,9182	-131969,9268
F5*	-244280,3299	-244287,1566	-244309,5699

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.8 Formoterol

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.8.1'de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.8.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.8.1: Formoterol molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.8.1: Formoterol molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
O14-C12	1,21833
C4-N10	1,41099
O15-C3	1,37236
O22-C17	1,41462
C26-N24	1,47435
C42-O45	1,36593
	<u>Bağ Açılıları(°)</u>
O14-C12-N10	122,34228
C4-N10-C12	130,13708
O15-C3-C2	122,06430
O22-C17-C6	110,42914
C26-N24-C19	116,45971
C42-O45-C46	118,15145

6.8.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

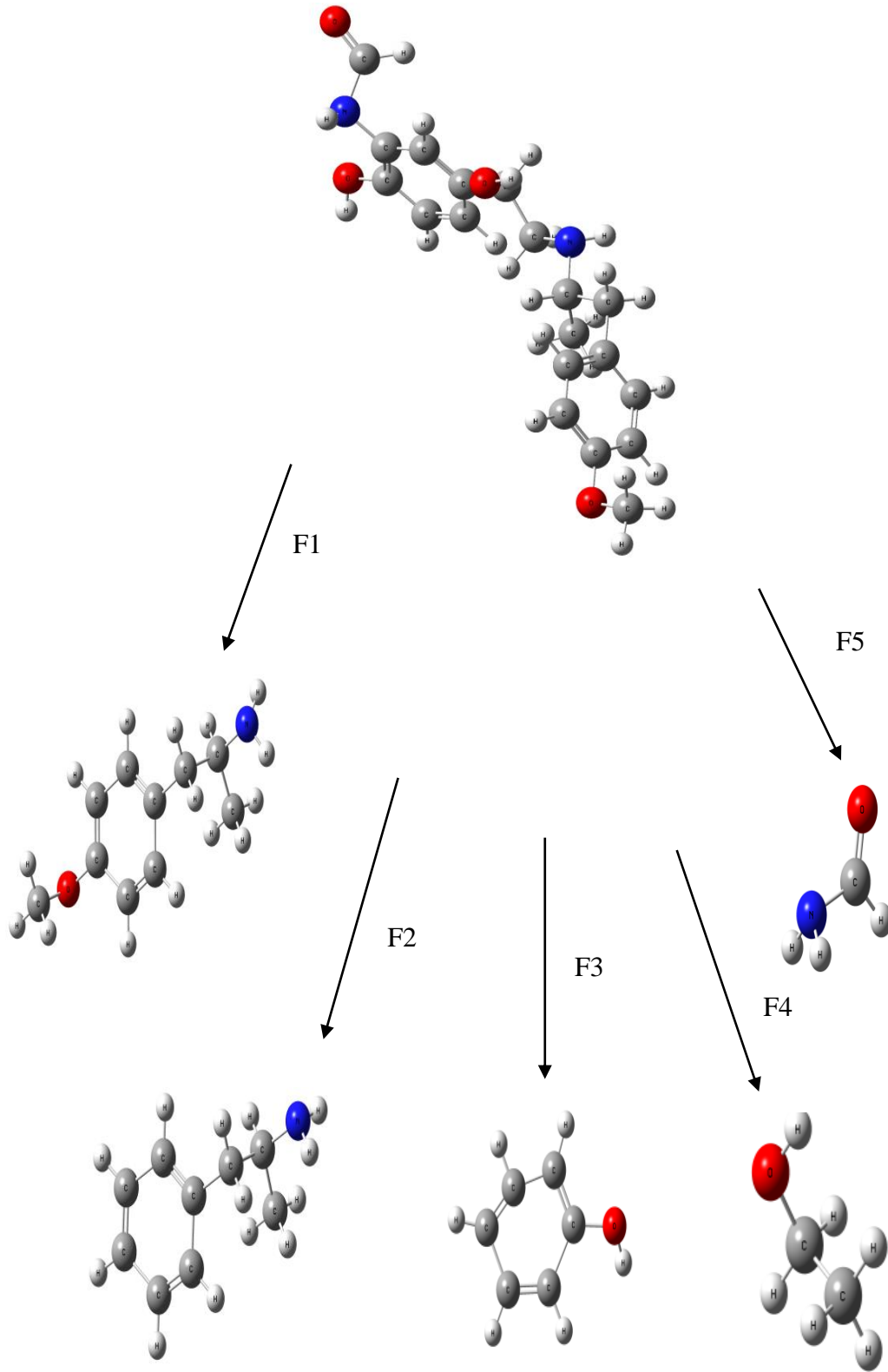
Formoterol molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.8.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.8.2: Formoterol molekülünün Mulliken yükleri

1 C -0.188744	18 H 0.110748	35 C 0.174190
2 C -0.200738	19 C -0.144635	36 C -0.197985
3 C 0.324733	20 H 0.129550	37 C -0.187968
4 C 0.333618	21 H 0.153698	38 C -0.193790
5 C -0.248193	22 O -0.650428	39 H 0.122846
6 C 0.137729	23 H 0.403971	40 C -0.170382
7 H 0.122856	24 N -0.589057	41 H 0.128345
8 H 0.121314	25 H 0.296497	42 C 0.373342
9 H 0.153861	26 C 0.047998	43 H 0.130742
10 N -0.660745	27 H 0.140450	44 H 0.139731
11 H 0.335942	28 C -0.458503	45 O -0.506428
12 C 0.358783	29 H 0.164503	46 C -0.214649
13 H 0.142895	30 H 0.150790	47 H 0.170581
14 O 0.464666	31 H 0.131026	48 H 0.151002
15 O -0.653000	32 C -0.354412	49 H 0.151814
16 H 0.412899	33 H 0.130033	
17 C 0.083690	34 H 0.154145	

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Formoterol molekülüne ait 5 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.8.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.8.2: Formoterol molekülünün olası reaksiyon yolları

Formoterol molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.8.3' de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir.

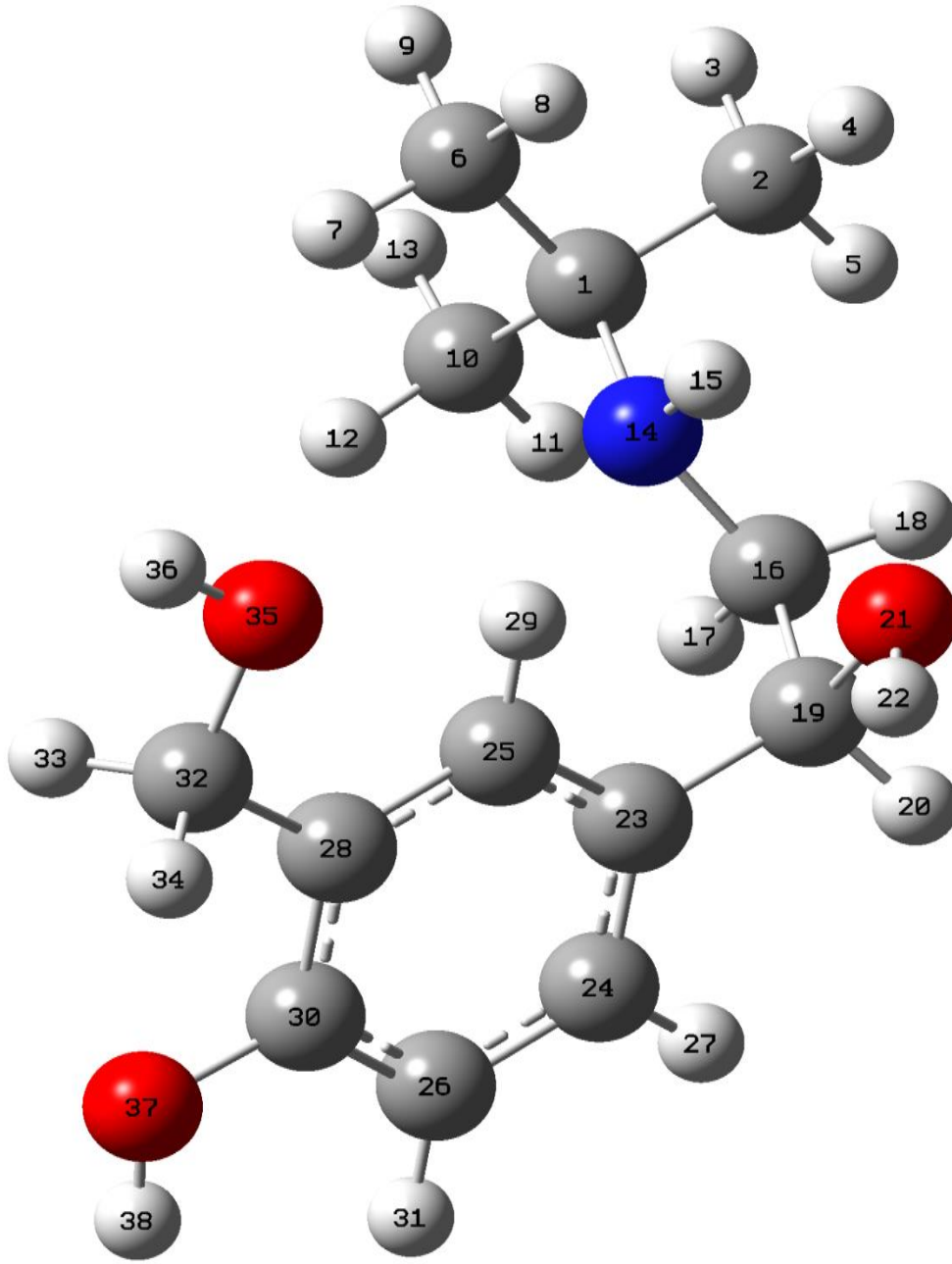
Çizelge 6.8.3: Formoterol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-326185,19162	-326185,78399	-326218,04046
F1*	-326190,3215	-326190,91387	-326223,20925
F2	-254343,65219	-254344,24456	-254372,69959
F2*	-254347,68519	-254348,27756	-254376,72192
F3	-192867,16336	-192867,75573	-192889,39098
F3*	-192871,29111	-192871,88348	-192893,53003
F4	-97231,716966	-97232,309334	-97250,855363
F4*	-97234,905967	-97235,498335	-97254,058796
F5	-106575,27201	-106575,86501	-106594,24035
F5*	-106581,77991	-106582,37227	-106600,218

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

6.9 Salbutamol

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı numaralandırılmış atomlarıyla birlikte şekil 6.9.1' de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.9.1' de gösterilmiştir.



Şekil 6.9.1: Salbutamol molekülünün optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.9.1: Salbutamol molekülünün optimum geometrik parametreleri

	<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>
C16-N14	1,45455
O21-C19	1,43260
O37-C30	1,37392
O35-C32	1,42172
	<u>Bağ Açılı(°)</u>
C16-N14-C1	118,45760
O21-C19-C23	112,45575
O37-C30-C28	116,76323
O35-C32-C28	109,57391

6.9.1 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

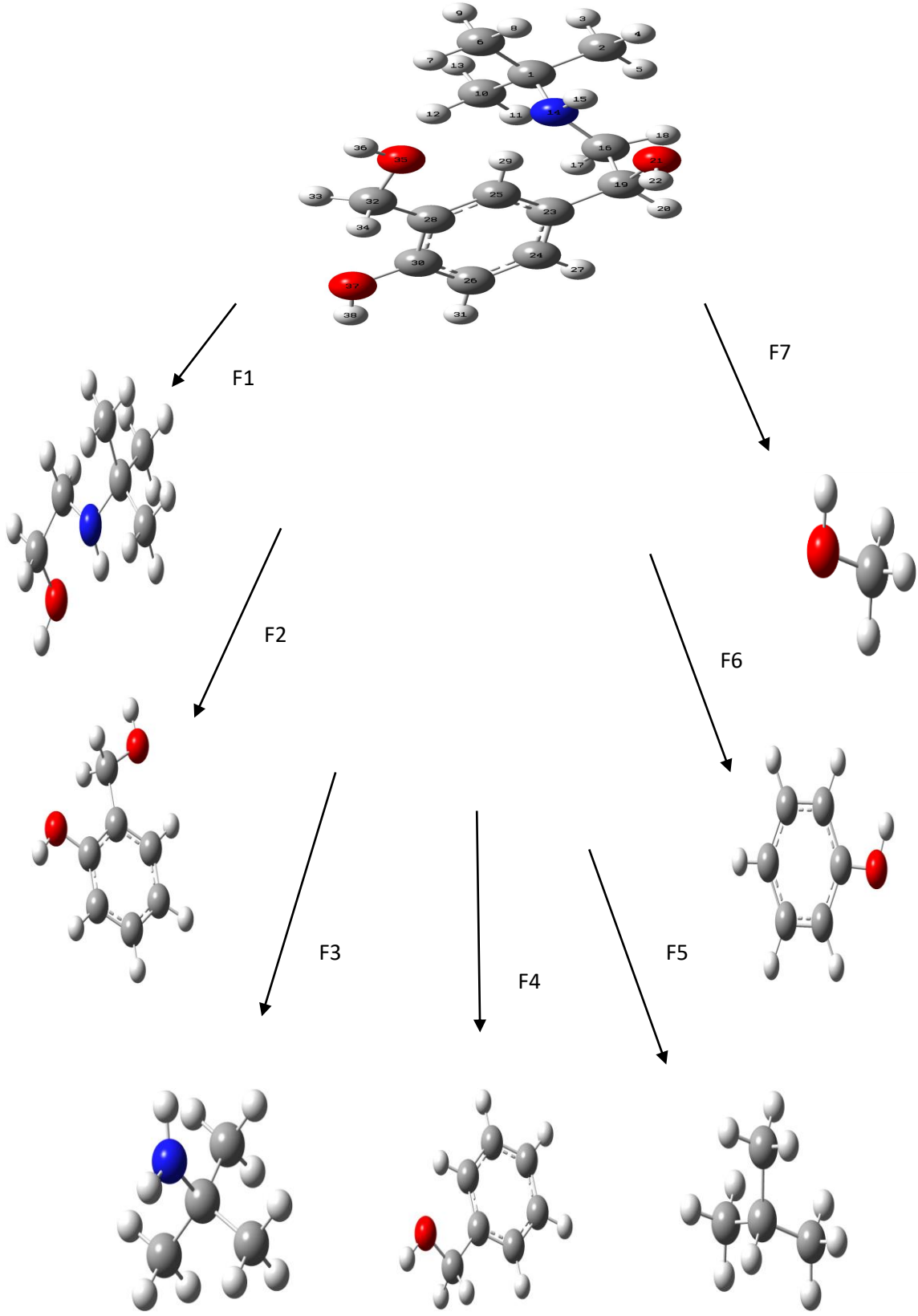
Salbutamol molekülünün olası reaksiyon yollarını tespit edebilmek için molekülün nükleofilik merkezleri araştırılmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31* yöntemi sonuçları çizelge 6.9.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.9.2: Salbutamol molekülünün Mulliken yükleri

1 C	0.221473	14 N	-0.567447	27 H	0.121667
2 C	-0.445812	15 H	0.308359	28 C	0.080311
3 H	0.135131	16 C	-0.110538	29 H	0.163512
4 H	0.135351	17 H	0.139348	30 C	0.299725
5 H	0.140727	18 H	0.120207	31 H	0.113820
6 C	-0.446487	19 C	0.061693	32 C	-0.072824
7 H	0.156225	20 H	0.110525	33 H	0.141138
8 H	0.132447	21 O	-0.639781	34 H	0.141840
9 H	0.134237	22 H	0.393471	35 O	-0.623071
10 C	-0.443991	23 C	0.126590	36 H	0.396819
11 H	0.136591	24 C	-0.196313	37 O	-0.652651
12 H	0.154480	25 C	-0.218113	38 H	0.408071
13 H	0.135044	26 C	-0.191774		

Molekülün olası reaksiyon yolları N-C bağ kırılması, C-C bağ kırılması ve O-C bağ kırılması olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalar sonunda Salbutamol molekülüne ait 7 farklı fragman üzerinden olası reaksiyon yolları şekil 6.9.2' de gösterilmiştir. Fragmanlar, büyük molekülden en küçük yapıya doğru numaralandırılmıştır.



Şekil 6.9.2: Salbutamol molekülünün olası reaksiyon yolları

Salbutamol molekülüne ait fragmanların MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerlerinin geometrik yapıları DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. Fragmanlara ait enerji değerleri ise hem gaz fazı hem de su fazı için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çizelge 6.9.3 'de fragmanlara ait enerji, entalpi ve serbest enerji değerleri gösterilmiştir

Çizelge 6.9.3: Salbutamol molekülünün fragmanlarının enerji değerleri

	$\Delta H(\text{kcal/mol})$	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
F1	-230551,031	-230558,1764	-230580,2704
F1*	-230555,0056	-230562,1705	-230584,3429
F2	-264707,262	-264713,0282	-264733,7153
F2*	-264713,4398	-264719,223	-264739,9653
F3	-134059,6115	-134064,6209	-134083,3144
F3*	-134061,3171	-134066,3152	-134084,9497
F4	-217511,0771	-217516,1386	-217536,2151
F4*	-217515,3893	-217520,4558	-217540,5813
F5	-99347,12824	-99351,30055	-99367,99606
F5*	-99347,49471	-99351,6689	-99368,36315
F6	-192867,164	-192871,2095	-192889,3916
F6*	-192871,2905	-192875,3423	-192893,5294
F7	-72576,87518	-72579,53331	-72593,79219
F7*	-72580,09179	-72582,76059	-72597,03139

*: Fragmanların su fazındaki hesaplamalarını göstermektedir.

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilaç etken maddeleri ile OH radikali arasındaki reaksiyonda olası reaksiyon yolları belirlendi. Parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. İlaç etken maddelerini degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. En düşük enerjili molekül en kararlı yapıya sahiptir. Buna göre ilaç etken maddelerini en kararlıdan en kararsıza sıraladığımızda, vilanterol -2285,084328, afatinib -1988,560666, tiotropium -1888,732945, nintedanib -1772,838017, dabigatran -1576,201634, oledaterol -1301,044747, formoterol -1148,442096, salmeterol -788,089767, pirfenidon -593,679724 şeklindedir. Bu sonuçlar deneysel çalışmalara yol gösterecek olup parçalanma mekanizmasını belirlemektedir.

8. KAYNAKLAR DİZİNİ

Andzelm J, Wimmer E (1992). J. Chem. Phys. 96: 1280–1303.

Anonim (2018a). <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/301201517210-ers.pdf> (Erişim Tarihi, 10.12.2018)

Anonim (2018b). Kısa Ürün Bilgisi. <https://www.ilacrehberi.com/pdfs/pirfect-200-mg-252-film-tablet-f735/kub/> (Erişim Tarihi, 01.12.2018).

Anonim (2018c). KISA ÜRÜN BİLGİSİ. https://www.boehringer-ingenheim.com.tr/sites/tr/files/kullanım_talimatları/giotrif_40mg_kub_onay_tarihi_030817.pdf (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Anonim (2018d). KISA ÜRÜN BİLGİSİ. https://www.boehringer-ingenheim.com.tr/sites/tr/files/kullanım_talimatları/pradaxa_75mg_kub_onay_tarihi_180717.pdf (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Anonim (2018e). Vilanterol. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09082#BE0000694> (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Anonim (2018f). Kısa Ürün Bilgisi. <https://www.ilacrehberi.com/pdfs/anoro-ellipta-62525-mcg-kullanima-hazir-inhalasyo-e8d2/kub/> (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Anonim (2018g). Kısa Ürün Bilgisi. https://www.ilacrehberi.com/pdfs/spiriva_18-mcg-inhlasyon-icin-toz-iceren-kapsul-da79/kub/ (Erişim Tarihi, 01.12.2018).

Anonim (2018h). Kısa Ürün Bilgisi. <https://cdn.ilacrehberi.com/spiolto-respimat-25-mikrogram25-mikrogram-inhalas-109b6-kub.pdf> (Erişim Tarihi, 01.12.2018).

Anonim (2018ı). Kısa Ürün Bilgisi. <https://cdn.ilacrehberi.com/spiolto-respimat-25-mikrogram25-mikrogram-inhalas-109b6-kub.pdf> (Erişim Tarihi, 01.12.2018).

Anonim (2018i). kısa ürün bilgileri. <https://pdf.ilacprospektusu.com/2465-foradil-12-mcg-inhaler-kapsul-kub.pdf> (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Anonim (2018j). KISA ÜRÜN BİLGİSİ. <https://www.astrazeneca.com.tr/content/dam/az-tr/medicine/PDF/Symbicort%20TBH%20160-4-KUB-2017-12-01.pdf> (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Anonim (2018k). kısa ürün bilgisi. <https://pdf.ilacprospektusu.com/12692-ventolin-nebules-2-5mg-2-5ml-kub.pdf> (Erişim Tarihi, 01.12.2018)

Aslantatar E (2013). Bis(2-İzobutirilamidofenil)Amin Bileşiğinin Titreşim Spektrumunun İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin

Atkins PW, Friedman RS (1997). Molecular Quantum Mechanics, 3rd Ed., Oxford University Press Inc., New York.

Atkins PW (1998). Physical Chemistry, Sixth edition, Oxford University Press.

Becke AD (1988), Density functional Exchange energy approximation with correct asymptotic behaviour, Phys. Rev. A, 38: 3098-3112.

- Bogdan MA et al (2011). BMC Pulm Med. Nov 15, 11:51.
- Cottin V (2015). Clin. Invest. (Lond.), 5(7):621-632. https://www.boehringer-ingenheim.com.tr/sites/tr/files/kullanim_talimatlari/ofev_150mg_kub_onay_tarihi_290317.pdf (Erişim Tarihi, 01.12.2018)
- Çolakoğlu G (2013). Hidroksil Radikallerinin Aromatik Bileşiklere PM3 Yöntemi ile Uygulanması. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Çınar Z (1988). Kuantum Kimyası, Çağlayan Kitabevi, 2.Baskı, Beyoğlu, İstanbul.
- Eren B (2014). Aminotoluen Molekülünün Hesapsal Yöntemlerle Reaksiyon Kinetiğinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Ferguson GT et al. (2014). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis., 16, 9:629-45.
- Foresman JB ve Frish E, (1996). Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Gaussian Inc.,USA.
- Frisch M J, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009). Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Hanna MW (1981). Quantum Mechanics in Chemistry, 3rd Ed., Benjamin/Cummings Pub. Co., Massachusetts.
- Hilberg F,et al. (2008). Cancer Res. , 68:4774-4782.
- Hinchliffe A (1997). Modelling Molecular Structures, John Wiley&Sons, New York.
- King TE JR ve ark. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.
- Lee C, Yang, W. , Parr, RG (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density, Phys. Rev. B. , 37: 785-794.
- Levine IN (1988). Physical Chemistry, McGraw Hill Book Company, Third Ed., Singapore
- Levine IN (1991). Quantum Chemistry i, Allyn and Bacon, Boston, MA.
- Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. (2008). BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Oncogene 27:4702-4711.

- Lowe JP(1993). Quantum Chemistry, 2nd Ed., Academic Press, USA
- Macias-Barragan J ve ark. (2010). Fibrogenesis Tissue Repair, 3:16;Cottin V. Respir Res 2013;14 Ek 1:S5;Adamali I-II ve Maher TM. Drug Des Devel Ther 2012;6:261-272
- Miehlich, B, Savin A, Stoll H, Presuss H (1989). Results obtained with the correlation energy density functional of Becke and Lee, Yang and Parr, Chem. Phys.Lett. , 157(3): 200-2007.
- Noble PW ve ark. (2011). Lancet; 377:1760-1769.
- Popelier P (2000). Atom in Molecules, Pearson Education, USA
- Richeldi L, et al. (2014). N Engl J Med.; 370(22):2071-2082.
- Roothaan CCJ (1951). New Developments in Molecular Orbital Theory; 23: 69.
- Schulman S, et al. (2009). Dabigatran versus warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism, N Engl J Med., 361:2342–52.
- Schulman S, et al. (2013a). Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism, N Engl J Med.,368:709–18.
- Schulman S, et al. (2013b). Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis, doi:10.1161
- Solca F, Dahl C, Zoephel A, et al. (2012). Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. J Pharmacol Exp Ther 343:342- 350.
- Sequist LV, et al. (2013). J Clin Oncol, 31(27):3327–3334.
- Smith, SJ ve Sutcliffe B. T., (1997). The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. Reviews in Computational Chemistry 70: 271–316.
- Solca F, Dahl C, Zoephel A, et al. (2012). Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. J Pharmacol Exp Ther 343:342-350.
- Stewart JJP (1990a). Reviews in Computational Chemistry, Edited by Lipkowitz, K.B.,Boyd, D.B., VCH Publishersa Inc., USA
- Sungur RC (2012a). Fenil Borazin ve Diborazin Moleküllerinin Yapısal, Elektronik ve Çizgisel Olmayan Optik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Sungur RC (2012b). Fenil Borazin ve Diborazin Moleküllerinin Yapısal, Elektronik ve Çizgisel Olmayan Optik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tashkin DP. ve ark. (2008). N Engl J Med., 9(15):1543-1554.
- Volgenmeier C. ve ark.(2011). N Engl J Med., 364:1093-103.
- Wollin L, et al. (2014). J Pharmacol Exp Ther, 349:209-220.

Wu YL, et al. (2014). *Lancet Oncol*, 15(2):213–222.

Yenikaya, C., Öğretir, C., and Berber, H., 2005, A quantum chemical study on structure of 1,2-Bis(diphenylphosphinoyl)ethane and hydroquinone cocrystal, *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 725, 207.

Yörük E (2007). Furl Piridin Moleküllerinin Yapısal, Elektronik ve Çizgisel Olmayan Optik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında İstanbul' un Bakırköy İlçesinde doğdu. 2002 yılında Bahçelievler Anadolu Lisesini bitirdi. Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünden 2007 yılında mezun oldu. 2010-2011 yılları arasında Londra'da London School of Business&Finance okulunda İngilizce eğitimi aldı. 2011 yılında Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Programında Yüksek lisans eğitimine kabul edildi. 2014 yılında başarı ile yüksek lisansımı tamamlayarak 2015 yılında aynı bölümde doktora eğitimine başladı. 2004-2006 yılları arasında özel bir dershanede kimya öğretmeni olarak görev yaptı. 2011 yılından beri özel bir ilaç firmasında Satış Temsilcisi olarak çalışmaktadır.