

**AMOKSİSİLİN MOLEKÜLÜNÜN
MOLEKÜLER MODELLEMESİ**
Yüksek Lisans Tezi

Tufan TEKPETEK

KİMYA ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Yelda
YALÇIN GÜRKAN**

2014

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AMOKSİSİLİN MOLEKÜLÜNÜN MOLEKÜLER MODELLEMESİ

Tufan TEKPETEK

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2014

Her hakkı saklıdır

Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN danışmanlığında, Tufan TEKPETEK tarafından hazırlanan “Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellemesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’ nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç. Dr. Murat ATEŞ

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AMOKSİSİLİN MOLEKÜLÜNÜN MOLEKÜLER MODELLEMESİ

Tufan TEKPETEK

Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Amoksisilin bakterilerin sebep olduğu kulak, solunum yolu, sinüs, deri ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir.

Canlılar tarafından alınan antibiyotikler canlı metabolizmasında ya hiç değişmeden ya da çok az dönüştürülmüş halde metabolizmadan atılır. Atılan antibiyotik kalıntıları klasik atıksu arıtma tesislerinde arıtılamayabilir ve doğrudan alıcı ortama girer. Alıcı ortamda antibiyotik kalıntılarının düşük konsantrasyonları mikroorganizma direncinin artmasına, yüksek konsantrasyonları ise toksik etkilere sebep olabilmektedir. Bu nedenle antibiyotik kalıntılarını içeren atıksuların arıtılması gerekmektedir.

Bu çalışmada toksik etkisi yüksek ve suda çözülebilen amoksisilinin olası reaksiyon yolları teorik olarak incelenmiştir. Bu amaçla olası reaksiyonlar, Gaussian 09 paket programı kullanılarak, hesapsal olarak belirlenmiştir. Teorik çalışmada DFT yöntemi kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amoksisilin, Antibiyotik, Çevre, Gaussian09, DFT

2014, 44 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

MOLECULAR MODELING OF AMOXICILLIN MOLECULE

Tufan TEKPETEK

Namık Kemal University
Graduate School of Natural And Applied Sciences
Department of Chemistry

Counselor: Assist. Prof. Dr. Yelda Yalçın GÜRKAN

Amoxicillin is used to treat infections caused by bacteria, including infections ears, lungs, sinus, skin and urinary tract infections.

Antibiotics those taken by organisms are disposed as unchanged or slightly transformed form. Antibiotic traces can not be treated in conventional wastewater treatment plants so they are released. In receiving environments, low concentrations of antibiotic traces can cause microorganism resistance increase and high concentrations of antibiotic traces can cause toxic effects. Therefore wastewaters those includes antibiotic traces have to be treated.

In this study is discussed theoretically possible reaction pathways of amoxicillin, which has high toxic effects and is able to dissolve in water. For this purpose, possible reactions were examined using Gaussian 09 package software. DFT method was used in the theoretical study.

Keywords: Amoxicillin, Antibiotic, Environment, Gaussian 09, DFT

2014, 44 pages

ÖNSÖZ

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

Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca verdikleri bilgilerden dolayı Sayın Doç. Dr. Temine ŞABUDAK ve Sayın Doç. Dr. Murat ATEŞ hocalarıma, izinler konusunda gösterdiği anlayış sebebiyle Sayın Müdürüm Sarper BAYRAM' a, moral ve destekleri için yüksek lisans grup arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ve tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni teşvik eden ve başarılarımda büyük pay sahibi olan sevgili aileme sonsuz 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 |
| PBP | Penisilin Bağlayan Protein |
| i.m | Kas İçi |
| i.v | Damar İçi |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| 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 DİZİNİ veya SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vii |
| TABLolar VE ÇİZELGELER DİZİNİ | viii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. BETA LAKTAMGRUBU ANTİBİYOTİKLER | 7 |
| 2.1 <i>Penisilinler</i> | 7 |
| 2.1.1 Aminopenisilinler..... | 10 |
| 2.1.2 Beta-laktamaz inhibitörlüleri..... | 10 |
| 3. MOLEKÜLER MODELLEME | 12 |
| 3.1 Giriş..... | 12 |
| 3.2. Moleküler Mekanik Yöntemleri..... | 13 |
| 3.2.1 Giriş..... | 13 |
| 3.2.2 Moleküler mekanik kuvvet alanı..... | 14 |
| 3.3 Elektronik Yapı Yöntemleri..... | 14 |
| 3.3.1 Giriş..... | 14 |
| 3.3.2 Yarı ampirik yöntemler..... | 16 |
| 3.3.3 Ab initio moleküler orbital yöntemleri..... | 19 |
| 3.3 Hidroksil Radikal Dedeksiyonunda Aromatik Bileşiklerin Etkisi..... | 19 |
| 3.4 Schrödinger Denklemi..... | 19 |
| 3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı..... | 21 |
| 3.6 Varyasyon Teoremi..... | 22 |
| 3.7 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu(LCAO)..... | 22 |
| 4- MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI | 24 |
| 4.1 Gaussian09..... | 24 |
| 4.1.1 Gaussian View 5.0.8..... | 24 |
| 4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi..... | 24 |
| 4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)..... | 26 |
| 4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu..... | 28 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3.2 B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi..... | 29 |
| 4.3.3 Temel setler ve 6-31-G(d) temel seti..... | 30 |
| 5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA..... | 32 |
| 5.1 Kuramsal Çalışmalar..... | 32 |
| 5.2 Kuramsal Yöntemler..... | 32 |
| 5.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları..... | 32 |
| 5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları..... | 32 |
| 8. HESAPLAMALAR VE SONUÇ..... | 33 |
| 6.1 Amoksisilinin Optimum Geometrik Yapısı..... | 33 |
| 6.2 Titreşim Frekansları..... | 34 |
| 6.3 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi..... | 36 |
| 9. KAYNAKLAR DİZİNİ..... | 42 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 44 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1.1: Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri..... | 3 |
| Şekil 6.1: Amoksisilinin DFT yöntemiyle elde edilen optima geometrisi..... | 33 |
| Şekil 6.2: Amoksisilinin hesaplanan IR değerleri..... | 35 |
| Şekil 6.3:Amoksisilinin belirlenen olası reaksiyon yolları..... | 38 |
| Şekil 6.4: Ampisilinin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi..... | 39 |
| Şekil 6.5: Penisilin G molekülünün DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi..... | 39 |
| Şekil 6.6: Penisilin molekülünün DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi..... | 40 |
| Şekil 7.7: β -laktam molekülünün DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi | 41 |

TABLolar VE ÇİZELGELER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Tablo 2.1: Penisilinlerin sınıflandırılması..... | 9 |
| Tablo 3.1: Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler | 18 |
| Çizelge 6.1 : Amoksisilinin optimum geometrik parametreleri | 34 |
| Çizelge 6.2: Amoksisilinin titreşim frekansları..... | 35 |
| Çizelge 6.3: Amoksisilinin Mulliken yükleri..... | 36 |

1.GİRİŞ

Dünya nüfusunun ve endüstriyel faaliyetlerinin artmasıyla kömür ve petrol gibi fosil yakıtların kullanımı giderek artmaktadır. Organik kirleticiler fosil yakıtların kullanımı sonucu ve doğal şekilde, orman yangınları veya volkanik patlamalarla oluşur. İnsan kaynaklı oluşumları ise endüstriyel kaynaklar, motorlu taşıtlar ve sigara ile olmaktadır. Sigara ile ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonların miktarı diğerlerine göre az olmasına rağmen insan sağlığı açısından en fazla tehdit oluşturan kaynaklar arasındadır. (Vardar ve ark. 2004).

Endüstriyel kaynaklar, çöp yakma, çimento fabrikaları, petrol rafinerileri, kok ve asfalt üretimi, alüminyum, demir çelik üretiminden kaynaklanmaktadır (Perry ve ark. 1991, WHO 1998).

Organik kirleticiler sulara çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar (Verschueren vd. 1983) Bu nedenle; su kaynaklarından içme suyu elde etmek için organik kirleticilerin kesinlikle uzaklaştırılması gerekmektedir. (Mills vd. 1997, Bahnemann vd. 1994, Pichat, 1997).

Farmasötik ürünlerin atıkları insan sağlığı ve ekolojik dengeyi tehdit eden temel risk faktörlerinin en önemlilerinden biridir (Povyakel vd. 2008). Geçtiğimiz birkaç yıl içerisinde, raporlanan pek çok araştırmada görülmüştür ki, farmasötik bileşikler doğal su kaynaklarında ppt ya da ppb mertebesinde düşük konsantrasyonlarda geniş çapta görülmeye başlanmıştır. Diğer yandan bu farmasötik bileşiklerin toksik etkileri kayda değer şekilde artmıştır. (Cazla vd. 2006) Farmasötik ürünlerin kullanılmasının ve atılmasının kontrolü çok zor önlenmesi ise imkansızdır.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında olan antibiyotikler bakteri enfeksiyonlarıyla mücadelede kullanılan güçlü ilaçlardır. Antibiyotikler doğru kullanıldığında hayat kurtarıcı olabilirler. Ancak yanlış ya da aşırı kullanımları bakterilerde antibiyotik dirençliliği oluşmasına yol açmaktadır. Yani bakteriler antibiyotiğin etkinliğini azaltacak ya da yok edecek şekilde değişikliğe uğrarlar. Bu da günümüzde basit hastalıklar olarak gördüğümüz bakteri kaynaklı pek çok hastalığa karşı en güçlü silahımızı kaybetmemiz anlamına geliyor.

Yapılan araştırmalar ülkemizde gereksiz antibiyotik kullanımının hayli yaygın olduğunu göstermektedir. Ülkemizde antibiyotikler yaklaşık % 20 ' lik bir oranla en çok tüketilen ilaç sınıfını oluştururken dünyada bu oran yaklaşık % 9 ' dur. Yapılan bir anket çalışması

ülkemizde hastaların % 26 ' sının doktor tavsiyesi olmadan antibiyotik kullandığını, % 17 ' sinin ise doktordan antibiyotik talep ettiğini ortaya koyuyor.

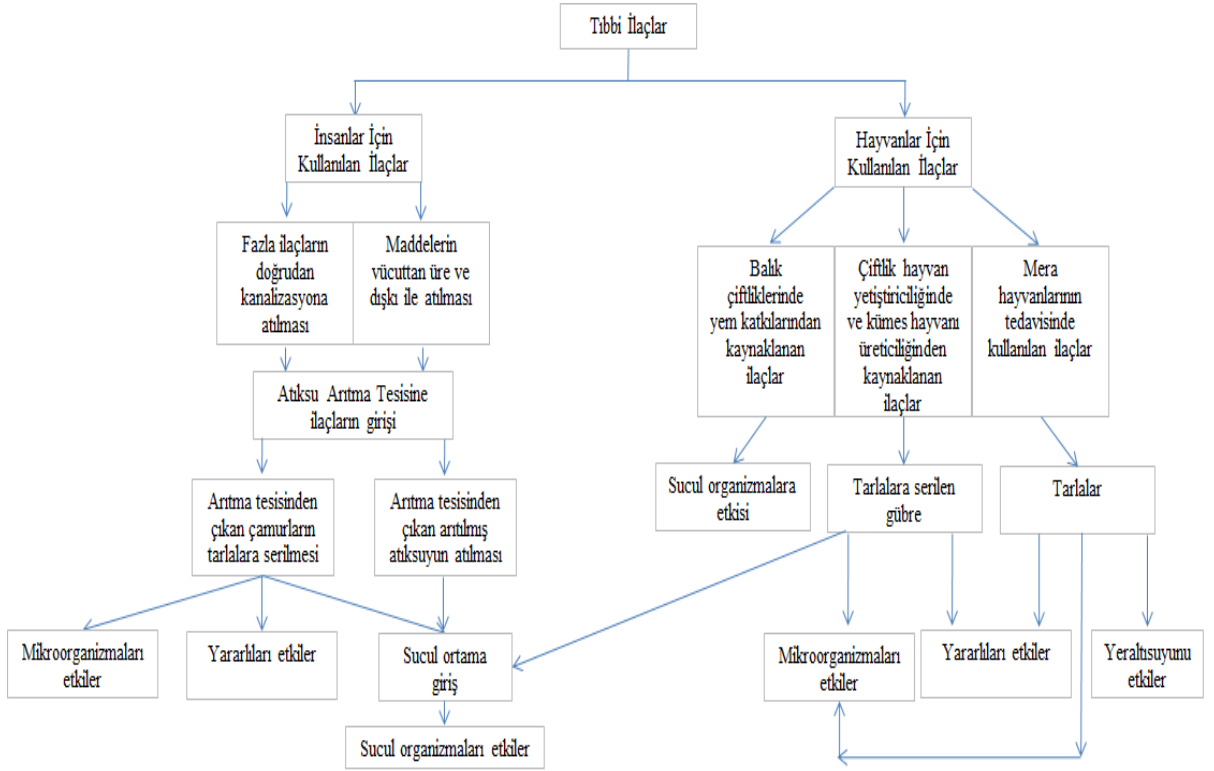
Antibiyotik dirençliliği, tedbir alınmadığı takdirde tüm dünyada önemli sağlık sorunları yaratma tehlikesi taşıdığı için sağlık otoritelerinin son yıllarda en çok üzerinde durduğu konulardan biridir. Ancak yapılan araştırmalar antibiyotiklerin aşırı kullanımının sadece insan sağlığı açısından değil çevre açısından da tehdit oluşturduğu yönünde bulgular ortaya koyuyor.

Antibiyotikler yalnız insan sağlığı için değil, ev ya da besi hayvanları için de kullanılıyor. Sadece Avrupa' da her yıl 10.000 tondan fazla antibiyotik tüketiliyor. Antibiyotik olarak kullanılan çok çeşitli maddelerin % 30-60' ı insanların ve hayvanların vücutlarından hiç değişmemiş halde atılıyor. Daha sonra bu maddeler kanalizasyon sistemleri, balık çiftlikleri, tarım ve çöp alanlarından gelen akıntılarla denizlere ve okyanuslara karışıyor (Anonim 2013).

Antibiyotiklerin ana kaynakları; evler, hastaneler, sağlık ocakları (tıbbi tedavi, kullanılmayan ilaç uzaklaştırılması), kümes hayvanları ve çiftlik hayvanları besleme işlemleri (büyüme artırıcıları) ve ilaç üreticileridir (Kulis J. ve ark. 2003). Kanalizasyon, tıbbi atıklar, endüstrideki aktiviteler, antibiyotik ve ilaç üreten endüstriler, gıda üretimi, ev gereçleri, ürünler üzerine spreyleme, çiftlik hayvanlarının üretimi, balık çiftlikleri gibi faaliyetler antibiyotiklerin temel kaynaklarını oluşturmaktadır. İlaç aktif maddelerinin çevreye girişi çeşitli yollarla olmaktadır. İnsanlar ve hayvanlardan başlayan bu çevrimde ilaç aktif maddeleri atıksulara, toprağa, yeraltısularına ve yeterli arıtım yapılmadığı takdirde içme sularımıza kadar ulaşır (Halling-Sorensen ve ark. 1998). Şekil 1.1' de tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri verilmiştir.

Hayvanlar ve insanlar için kullanılan tıbbi maddeler yukarıdaki şekilde belirtilen yollarla sucul ortama girerler. Tıbbi ilaçlar ikiye ayrılabilir. İnsanlar tarafından kullanılan tıbbi ilaçlar ve veterinerlik ilaçlarıdır. Veterinerlik ilaçları çiftlik hayvanı yetiştiriciliğinde ve kümes hayvanı üreticiliğinde kullanılırlar. Bunlara ilave olarak meralardaki çiftlik hayvanlarının tedavisi için kullanılan ilaçlar ve balık çiftliklerinde kullanılan yem katkıları, veterinerlik amaçlı kullanım yoluyla doğaya karışırlar (Halling-Sorensen ve ark. 1998). İnsanlar tarafından kullanılan ilaçlar insan vücudundan sadece çok az dönüştürülmüş halde veya hiç değişmeden atılır, idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyona ve oradan da atıksu arıtma tesisine ulaşırlar. Arıtma tesisine ulaşan ilaçlar, arıtma tesisinde giderilemez (Reddersen K.ve ark. 2002). Antibiyotiklerin bakteri etkileme gücü arıtma tesislerindeki biyolojik proseslerle

değişir. Polar antibiyotikler, büyük olasılıkla giderilemezler. Çünkü giderim için kullanılan aktif karbon adsorpsiyonu hidrofobik etkileşimle yürür (Hrisch R. Ve ark. 1999). Bunun sonucu olarak alıcı sular ve diğer çevre ortamları kirlenebilir. Bu şekilde doğaya ulaşan antibiyotiklerin bir kısmı yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle uzun yıllar doğada bulunabilir. Aktif bileşikler hemen hemen hiç değişmeden atıksu arıtma tesislerinden alıcı ortama deşarj edilirler. Metabolitlerin biyolojik olarak hala aktif olmaları durumunda da ortamdaki sucul organizmaları etkilemekte , ekosisteme ve insan sağlığı üzerine gerçek bir tehdit oluşturmaktadır.



Şekil 1.1: Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri

Kümmerer (2003)'in bildirdiğine göre, antibiyotikler veteriner amaçları için veya hayvan çiftliklerinde büyüme artırıcıları olarak kullanılırsa gübrelere göre toprağa doğru sızabilir ve yeraltısuyuna geçebilir. Ayrıca antibiyotiklerin arıtımı esnasında, antibiyotik kalıntıları, toprakta veya diğer çevresel bölümlerde yüzey ve yeraltısularına, hatta potansiyel

içme sularına ulaşabilir (Türkdoğan ve Yetilmezsoy 2009). Penisilinler ve amfisilin gibi bazı antibiyotikler sucul çevrede kolaylıkla biyolojik olarak bozunabilir. Bununla beraber tetrasiklinler, eritromisin, metrodinazol ve sülfametokzol gibi birçok antibiyotik, klasik atıksu arıtma teknikleriyle kolaylıkla giderilmeyebilir. Ayrıca, sülfonamidler gibi çeşitli antibiyotikler çamur, toprak, sediment ve gübreye güçlü bir şekilde bağlanır ve muhtemel daha ileri bir biyobozunma için inatçı bir davranış gösterebilir. Kalıcı kimyasallarla sucul kirlenme nedeniyle, sucul çevredeki bakteri ve diğer mikroorganizmalar bu kimyasallara daha dayanıklı hale gelebilir. Bu, çevrede daha fazla antibiyotik dayanımının ve dayanıklı patojenlerinin gelişmesine yol açar. Kümmerer, kanalizasyon arıtma sahalarındaki ve diğer klasik çevresel kısımlardaki kalıcı antibiyotiklerin biyobozunmasının, bu inatçı ilaç bileşiklerinin güvenilir giderimi için bir seçenek olmadığını ve bunun daha detaylı bir araştırma gerektirdiğini belirtmiştir (Kümmerer K. 2003).

Özellikle veterinerlikte kullanılan ilaçlar ve antibiyotikler, hem ucuz hem de kolay temin edilebilmektedir. Bu durum çevresel açıdan sorun oluşturmaktadır. Böylece ekosistemdeki organizmalara ve biyolojik arıtma sistemlerindeki mikroorganizmalarda toksisite meydana getirerek ekolojik dengeyi bozmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı amacıyla kullanılan ilaçlar, özellikle antibiyotikler çeşitli yollarla çevrede bulunabilmektedir. Hem insanlar tarafından hem de veterinerlik alanında antibiyotiklerin kullanımı, antibiyotiklerin değişik yollardan ekosistemlere girmesine neden olabilir.

Günümüzde aromatik kirleticilerin oksidatif parçalanma mekanizmaları ve parçalanma sırasında oluşan ara ürünlerin takip edilmesi amaçlı deneysel çalışmalar yapılmaktadır. 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 bileşiklerle çalışma zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır (Taşçı 2004).

Hesaplamalarda sadece valans elektronları dikkate alınır ve temel fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanır. Bu metotlar 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 (Frisch vd. 2000).

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 Gaussview 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 (Foresman and Frisch 1996, Atkins and 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 and 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) (Atkins and Friedman 1997, Jensen 1999).

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 and Frisch 1996).

Bu çalışmada toksik etkisi yüksek ve suda çözülebilen amoksisilinin olası reaksiyon yolları teorik olarak incelenmiştir. Optimize geometrileri Gauss View 5 ile çizip hesaplamalar Gaussian09 paket programında yapılmıştır. Programda DFT yöntemi kullanılmıştır. Öncelikle

amoksisilin molekülü bilgisayarda Gaussview5 programı ile çizilmiştir. Daha sonra, Gaussian 09 programı ile geometrik optimizasyon yapılarak en düşük enerjili halleri bulunmuştur. Geometrik yapı analizi yapılmış ve bağ uzunlukları ve bağ açıları hesaplanmıştır. Bu şekilde bu program sayesinde deneysel olarak daha güç ve maddi açıdan da daha büyük bedellerle yapılacak olan analizleri teorik olarak hesaplamak amaçlanmaktadır.

2. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam grubu antibiyotikler, günümüzde en yaygın kullanılan ve "beta-laktam" halkası olarak adlandırılan ortak kimyasal molekülleri ile diğer antibiyotiklerden ayırt edilen antibiyotik grubudur. İlk olarak 1928 yılında besisi yerine tesadüfen düşen *Penicillium notatum* türü mantarın çevresinde stafilokok türü bakterilerin üreyememesi nedeniyle dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu 1949 yılında penisilin G geliştirilerek klinik kullanıma sunulmuştur. Sonraki yıllarda geliştirilen yeni beta-laktam grubu antibiyotiklerin tümü, ortak molekül olan beta laktam halkasına bağlı aminoasitler üzerinde yapılan çeşitli modifikasyonlar sonucunda şekillendirilmiştir. Günümüzde birçok çeşidi bulunan beta-laktam grubu antibiyotiklerin kimyasal yapılarına bakıldığında temelde 4 grupta toplandığı görülmektedir. Bunlar:

1. Penisilin grubu beta-laktam antibiyotikler
2. Sefalosporin grubu beta-laktam antibiyotikler
3. Karbapenemler
4. Monobaktam grubu beta-laktam antibiyotikler' dir.

Penisilin grubunda 6 aminopenisiloyik asit, sefalosporin grubunda dihidrotiyazin, monobaktam grubunda monosiklik beta-laktam halkası ve karbapenemlerde de bisiklik beta-laktam halkasının bulunması ile bu grupta birbirinden farklı özelliklerde yeni ajanlar geliştirilmiştir.

2.1 Penisilinler

Tıp alanında kullanılan en eski antibiyotiklerdir. Bakterisid aktiviteye sahip olmaları, tüm vücuda dağılım gösteren farmakokinetik özellikleri, toksisitelerinin az olması, ucuz olması ve duyarlı olan bakteriyel enfeksiyonlarda etkin sonuçlar oluşturması gibi özelliklerinden ötürü pek çok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Penisilin grubu antibiyotikler, bakterinin hücre duvar sentezi sırasında transpeptidasyon aşamasında görevli olan ve *transpeptidaz* ismi ile de anılan penisilin bağlayan protein (PBP)' lere bağlanarak sentez aşamasında enzimin baskılanmasına neden olur. Enzimin baskılanmış olması peptidoglikan tabakalarına sağlam peptidoglikan monomerlerinin

eklenmesini engelleyerek duvar bütünlüğünün bozulmasına ve bakterinin dış ortama karşı direncinin kaybına yol açar, sitoplazma zarının parçalanmasına ve hücrenin ölmesine neden olur.

Penisilinlerin oral absorpsiyonları belirgin olarak farklıdır. Doğal penisilinlerden fenoksimetilpenisilin, bazı penisilinaza dirençli penisilinler, aminopenisilinler ve bazı beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler hariç, diğer penisilinler mide asidinde parçalandıkları için oral kullanımları uygun olmamakta ve parenteral olarak kullanımları önerilmektedir. Midede parçalanmayanlar duodenumda emilirler ve 1-2 saat içerisinde pik konsantrasyonlara ulaşırlar. Gıda varlığında genellikle pik düzeylerine ulaşması gecikir ve ilacın absorpsiyonu azalır. Serum yarı ömürleri kısadır. Bu süre benzilpenisilin için 30 dakika, geniş spektrumlu penisilinler için bir saattir. Yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle penisilinler kısa aralıklarla ve genellikle 4 saatte bir uygulanmalıdır. Bu ilaçlar çoğunlukla minimal düzeyde metabolize edilirler. Penisilinlerin bir- kaç türü dışında çoğu böbreklerden glomerüler filtrasyon ya da tübüler sekresyon yoluyla atılır. Nafsilin ve oksasilinin safra yoluyla atılmaları nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlamasına gerek kalmaz. Penisilin türü antibiyotiklerin kısa yarılanım ömürleri, doza bağlı yüksek toksisite gelişme olasılığını da azaltır.

Doku dağılımı iyi olan bir farmakokinetik gösterirler. Penisilinlerin tümü inflamasyon bulunmayan meninksler ile prostat ve göz dokusu hariç diğer dokulara çok iyi penetre olurlar. Penisilinlerin farmakodinamik etkinliği ve dokulara dağılımı, moleküler yapılarına ve proteine bağlanma oranlarına göre değişiklik gösterir. Penisilinler moleküler yapılarına göre, doğal penisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler, aminopenisilinler, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler ve beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler olmak üzere 6 grupta sınıflandırılırlar. Tablo 2.1'de bu sınıflandırılma gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Penisilinlerin Sınıflandırılması

| | |
|--|---|
| I. Doğal Penisilinler | 1. Penisilin G (benzilpenisilin) a. Kristalize penisilin G b. Prokain penisilin G c. Benzatin penisilin G 2. Penisilin V (fenoksimetil penisilin) |
| II. Penisilinaza Dirençli Penisilinler | 1. Metisilin 2. Nafsilin 3. Isoksazolil penisilinler a. Oksasilin b. Kloksasilin c. Dikloksasilin d. Flukloksasilin |
| III. Aminopenisilinler | 1. Ampisilin 2. Amoksisilin 3. Ampisilin esterleri a. Bakampisilin b. Pivampisilin c. Talampisilin |
| IV. Karboksipenisilinler | 1. Karbenisilin 2. Tikarsilin |
| V. Üreidopenisilinler | 1. Mezlosilin 2. Azlosilin 3. Piperasilin |
| VI. Beta-Laktamaz İnhibitörlüleri | 1. Amoksisilin-klavulanik asit 2. Ampisilin-sulbaktam 3. Tikarsilin-klavulanik asit 4. Piperasilin-tazobaktam |

(Abraham EP. 1945-1986, Williams JD 1987)

2.1.1 Aminopenisilinler

Bu grupta ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin yer alır. Penisilin grubu beta-laktam antibiyotikleri içinde en sık kullanılan gruplardan biridir. Aminopenisilinler gram pozitif ve gram negatif bakterilerin beta-laktamaz enzimlerine dayanıklı değildir. *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* ve *S.agalactiae*'ye karşı aktiviteleri penisilin G'ninkinden biraz daha az, enterokoklara ve *L.monocytogenes*'e karşı biraz daha fazladır. *Enterokok* ve *L.monocytogenes* enfeksiyonları ile endokardit profilaksisinde tercih edilen ilaçlardır. *Clostridium*, *Actinomyces*, *Coryne- bacterium* ve meningokoklara karşı etkileri penisilin G'ye benzer. Aminopenisilinler önceleri *E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *H.influenzae* ve *B.fragilis*'e karşı etkiliyken, bu bakterilerin geliştirdikleri beta-laktamaz enzimleri nedeniyle günümüzde etkisiz hale gelmiştir. Bu nedenle aminopenisilinlerin günümüzde gram negatif çomak enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Aminopenisilinlere beta-laktamaz inhibitörlerinin eklenmesi ile bu bakterilere karşı güçlü bir etkinlik oluşturulmaktadır.

Bu grupta yeralan ampisilin ve amoksisilin oral ve parenteral, bakampisilin ise yalnızca oral olarak kullanılabilen bir aminopenisilindir. Ampisilin biyoyararlanımı diğer ikisine göre çok daha düşüktür. Ampisilin oral alımdan sonra %30 emilir ve gıdalarla emilimi azalır. Ampisilin 500 mg oral alımından 2 saat sonra serum pik konsantrasyonu 2-6 mg/l arasındadır. Aynı doz i.m. verildiğinde serum pik konsantrasyonu 7-14 mg/l, i.v. verildiğinde ise 1 saat sonra 12-29 mg/l'ye ulaşmaktadır. Ampisilin vücuda dağılımı iyidir. Yeterli teröpatik konsantrasyonda asit, plevral, synoviyal ve oküler sıvılara ulaşır, ancak enflamasyon olmadıkça BOS'a geçişi zayıftır.

Amoksisilin ise %90 emilir ve gıdalardan etkilenmez. Amoksisilin barsaklardan hızla emildiği için intestinal kanalda daha az antibiyotik kalır ve antibiyotiğe bağlı ishal daha az görülür. Amoksisilin oral verildiğinde ampisiline oranla daha iyi bir biyoyararlanım elde edilir. Serum ilaç konsantrasyonu ampisilin aynı dozundan yaklaşık 2-2.5 kat daha fazla olup, gıdalardan etkilenmez. *L.monocytogenes* ve *E.faecalis*'e karşı penisilin G'den daha etkili oldukları için aminoglikozitlerle kombine olarak tercih edilirler. Amoksisilin doku dağılımı ampisilinle eşdeğerdir. Bu nedenle otitis media, pnömoni, sinüzit, bronşit, tifo, üriner sistem enfeksiyonlarında halen kullanımı önerilen antibiyotiklerdir.

Ampisilin esteri olan bakampisilin antimikrobik etkisi ampisilin ve amoksisiline benzer. Bakampisilin inaktif bir formdadır ve absorbe edildikten sonra ampisiline dönüşür. Bakampisilin oral ampisiline göre daha iyi absorbe edilir ve 2-3 kat daha yüksek, amoksisiline

ise eşit serum pik konsantrasyonu sağlar. Oral kullanılan penisilin grubu beta-laktam antibiyotikleri içinde biyoyararlanımı en iyi olan ajan bakampisilindir.

2.1.2 Beta-Laktamaz inhibitörlüleri

Diğer penisilinlere göre daha geniş bakteri spektrumu ile toplumdan kazanılmış enfeksiyonların tedavisinde hemen her yaş grubunda güvenle kullanılan antibiyotiklerdir. Bu grupta bulunan antibiyotikler pekçok beta-laktamaz enzimi üreten bakterilere karşı etkilidirler. Ancak bunlar tip I beta-laktamazlara dayanıklı değildirler. Bu tip beta-laktamaz enzimlerine sahip olan *Entero- bacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *P.aeruginosa* türü bakterilere karşı etkili olamazlar.

Amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktamdan oluşan çeşitli türleri bulunmaktadır. Amoksisilin-klavulanik asit oral kullanılan bir kombinasyondur. Amoksisilin ve klavulanik asidin her ikisi de gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilir ve serum yarı ömrü yaklaşık 1 saattir.

Gıdalarla birlikte alınımı ilacın yarılanma ömrünü etkilemez, gastrointestinal semptomları azaltır. Bu kombinasyonun proteinlere bağlanması düşüktür (%18-25). Dokulara iyi penetre olur ve böbreklerle atılır. Ampisilin-sulbaktam, oral, i.v. ve i.m. olara uygulanabilir. Serum yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerle atılır. Dokulara, vücut sıvılarına ve enflamasyonlu BOS'a geçişi iyidir (Öncül 2002).

3. MOLEKÜLER MODELLEME

- Bir molekülün atomlarının Kartezyen koordinatlarının, bağ uzunluklarının, bağ açıların ve dihedral açıların (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, S. J.; Sutcliffe B. T. 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 simüle etmek için kullanılan tüm teorik yöntem ve hesaplama tekniklerini 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 öngörüde 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 bağlı 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 bağlı 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 bağlı 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 düzinelere 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 parametrelerin de 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 bağlı 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 vd. 1996).

Yarı-ampirik yöntemlerde hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPER CHEM ve GAUSSIAN paket programları kullanılarak gerçekleştirilir. Pople ve arkadaşları (1965) tarafından geliştirilen CNDO, Austin Model I 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. Tablo 3.1' de yarı ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler gösterilmiştir.

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 süstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir (Frisch and Frisch, 1999). Kristal yapıların incelenmesinde deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir (Yenikaya vd. 2005).

Tablo 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. |

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;

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

dir. Bu eşitlikte;

V_{nn} : 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

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 enerji;

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

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.

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

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 katsayıları

'dır.

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 yelpaze 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 M. J. ve diğerleri 2003).

4.1.1 Gauss View 5.0.8

Gauss View 5.0.8 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktılarını görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzdür. 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 B. J. ve diğerler 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 metottur. Hartree-Fock teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili, küresel bir alan içinde hareket ettiğiidir. 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 ettiğiidir. 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 değıştikçe bu yükünde değışeceğı 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 teorinin 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 consistend 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 korelasyonun ihmal bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz yapar. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiğı bir hesaplama, H_2 tamamıyla ayrışmış 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 Hamiltonianın 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.

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,

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (4.2)$$

eşitliği ile verilir.

Burada H moleküldeki etkileşmeleri 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 $p=n/V$ ile verildiği sistemde n, $V \rightarrow \infty$ olduğu varsayımı yapılmıştır, yani p 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 fonksiyonları (fonksiyonelleri) daha detaylı olarak aşağıda incelenmiştir.

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;

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

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.

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.

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

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 bağıntı;

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

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.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Kuramsal alıŐmalar

Bu çalışmada amoksisilinin meydana getireceği olası reaksiyon yolları incelenmiştir. Bu amaçla amoksisilinin 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 bileŐik amoksisilin molekülünün, 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 kullanılmıŐtir.

5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları

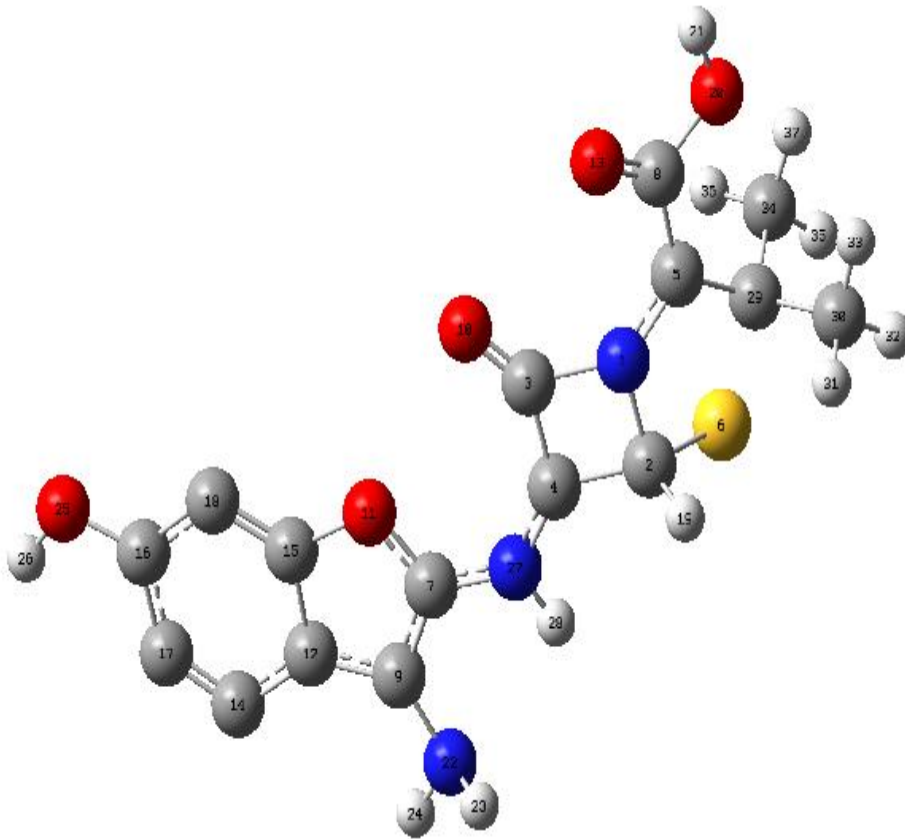
Moleküler mekanik yöntemi sonucu bulunmuŐ olan en dayanıklı konformerin moleküler orbital hesaplamaları DFT/B3YLP/6-31G* yöntemleri ile yapılmıŐtir. Tüm moleküler orbital hesaplamalarında Gaussian 98W (Revision 6.0, Pittsburgh, USA, 1998) paket programı kullanılmıŐtir.

6. HESAPLAMALAR VE SONUÇ

6.1 Amoksisilinin Optimum Geometrik Yapısı

Moleküler mekanik MM yöntemiyle yapılan konformer analizine göre amoksisilin molekülünün en düşük enerjili, diğer bir deyişle en dayanıklı konformeri şekil 6.1 de gösterilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi geometrik yapı düzlemsel bir yapıdan oldukça uzak bir konfigürasyona sahiptir.

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 şekil 6.1 de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 6.1 de gösterilmiştir.



Şekil 6.1 : Amoksisilinin DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi

Çizelge 6.1 Amoksisilinin optimum geometrik parametreleri

| <u>Bağ Uzunlukları (Å)</u> | <u>DFT</u> |
|---------------------------------------|-------------------|
| O25-C16 | 1,345 |
| C7-O11 | 1,340 |
| C4-N27 | 1,347 |
| N22-C9 | 1,390 |
| C3-O10 | 1,197 |
| C5-N1 | 1,352 |
| S6-C2 | 1,858 |
| O13-C8 | 1,217 |
| C8-O22 | 1,367 |
| <u>Bağ Açıları (°)</u> | |
| O25-C16-C18 | 122,2 |
| C15-O11-C7 | 106,5 |
| C7-N27-C4 | 131,6 |
| O10-C3-N1 | 131,3 |
| N1-C2-S6 | 104,6 |
| C5-N1-C2 | 117,2 |
| O13-C8-O22 | 122,2 |
| O22-C8-C5 | 113,1 |
| <i>Toplam Enerji(kcal/mol)</i> | -975,880 |

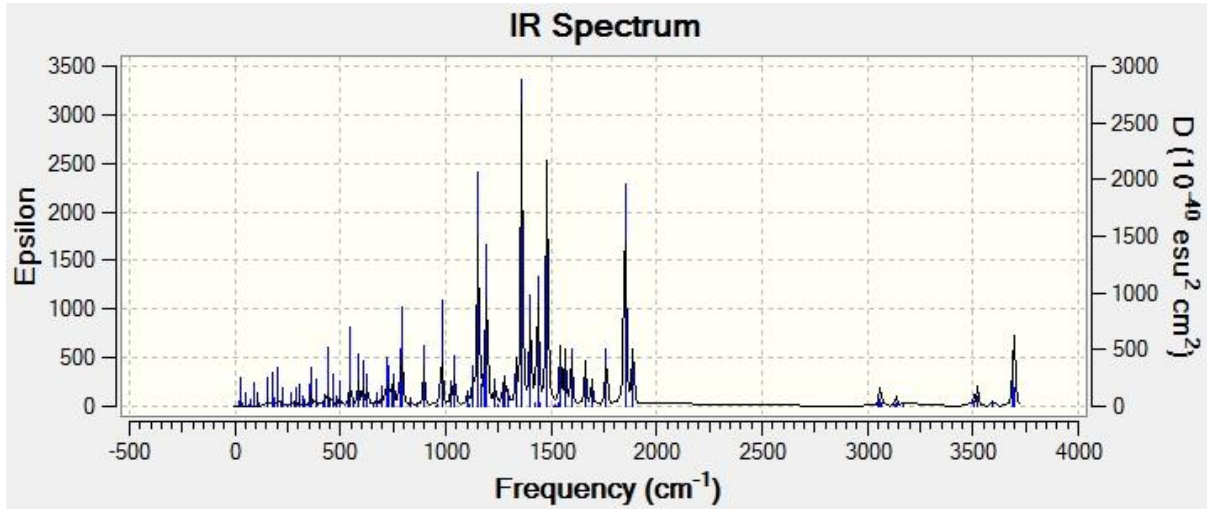
6.2 Titreşim Frekansları

Amoksisilin molekülünün en dayanıklı konformerinin optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları şekil 6.2’de gösterilmiş ve çizelge 6.2 de listelenmiştir.

Çizelge 6.2: Amoksisilinin titreşim frekansları

| DFT IR | BAĞ |
|-----------|-----------------------------|
| 3692,78 | N-H (amin) |
| 1849,99 | C=O (amid) |
| 1481,09 | C=N (halka) |
| 1194,72 | C-C |
| 1153,42 | C-H |
| 1043,20 | C-C-H (aromatik düzlem içi) |

Çizelge 6.2’ deki değerlerden de görüldüğü gibi, DFT yöntemi ile yapılan hesaplarda elde edilen frekanslarla amoksisilinin karakteristik özelliklerini belirleyen piklerin frekanslarının birbirlerine çok daha yakın oldukları görülmektedir.



Şekil 6.2: Amoksisilinin hesaplanan IR değerleri

6.3 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

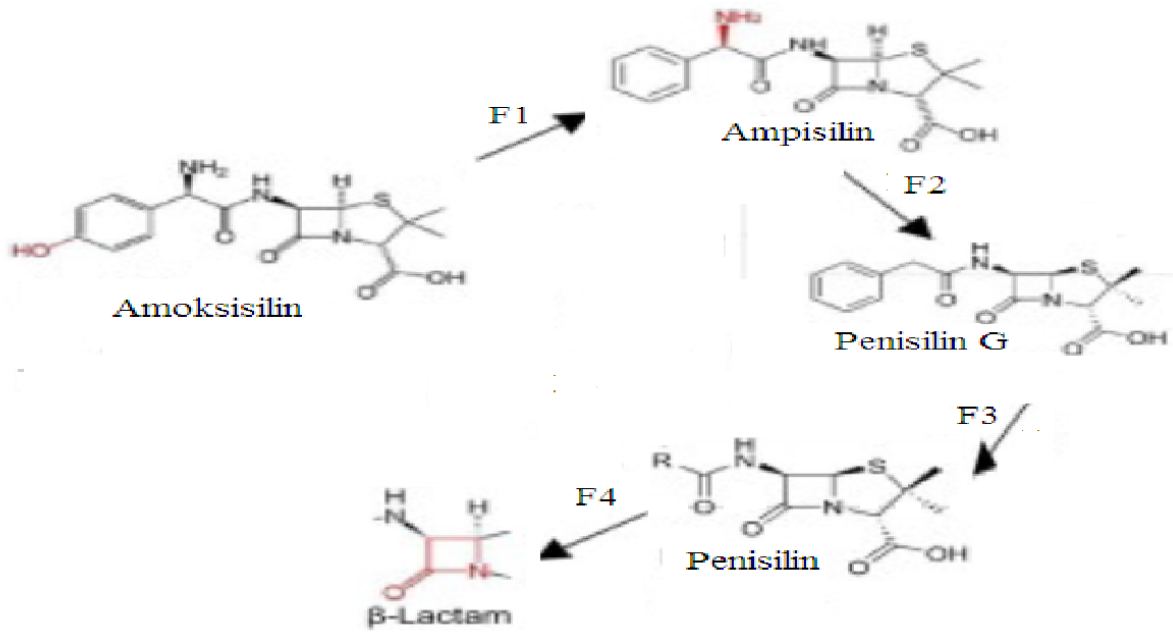
Amoksisilinin olası reaksiyon yolları, N-C bağ kırılması, C-S ve C-O bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları çizelge 6.3' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.3: Amoksisilinin Mulliken yükleri

| Atom No | Atom | Mulliken Yükleri |
|---------|------|------------------|
| 1 | N | -0.452321 |
| 2 | C | -0.186809 |
| 3 | C | 0.568985 |
| 4 | C | 0.217368 |
| 5 | C | 0.248633 |
| 6 | S | 0.092160 |
| 7 | C | 0.595853 |
| 8 | C | 0.554011 |
| 9 | C | 0.172873 |
| 10 | O | -0.414359 |
| 11 | O | -0.493981 |
| 12 | C | 0.077350 |
| 13 | O | -0.456963 |
| 14 | C | -0.154655 |
| 15 | C | 0.247971 |

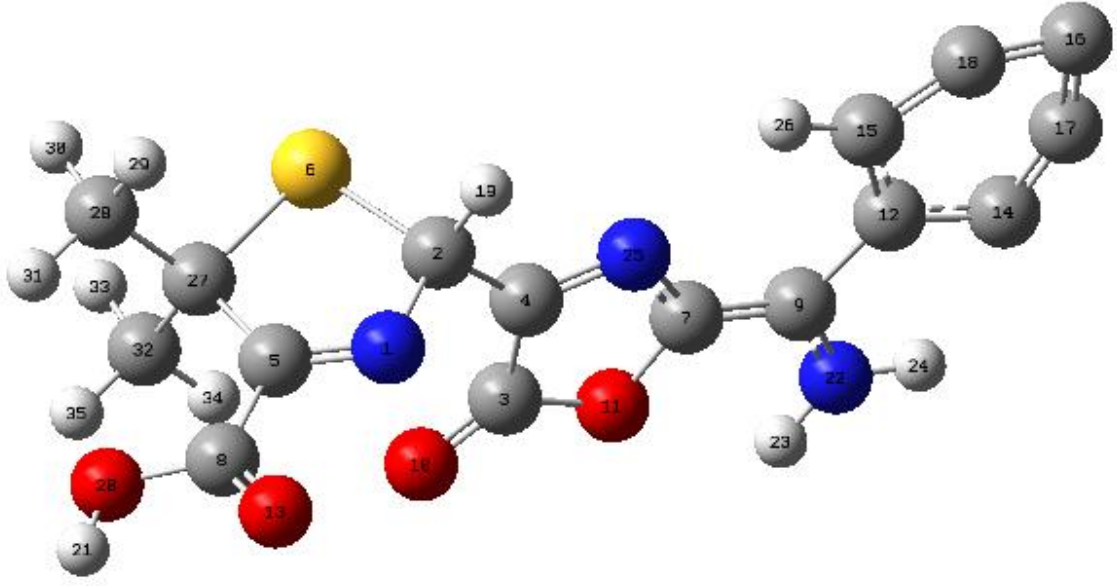
| | | |
|----|---|-----------|
| 16 | C | 0.298825 |
| 17 | C | -0.115746 |
| 18 | C | -0.180765 |
| 19 | H | 0.196462 |
| 20 | O | -0.595386 |
| 21 | H | 0.416862 |
| 22 | N | -0.813742 |
| 23 | H | 0.334324 |
| 24 | H | 0.356956 |
| 25 | O | -0.570300 |
| 26 | H | 0.405432 |
| 27 | N | -0.696091 |
| 28 | H | 0.377637 |
| 29 | C | -0.157932 |
| 30 | C | -0.430820 |
| 31 | H | 0.155062 |
| 32 | H | 0.162803 |
| 33 | H | 0.172851 |
| 34 | C | -0.454468 |
| 35 | H | 0.159498 |
| 36 | H | 0.173260 |
| 37 | H | 0.189161 |

Çizelge 6.3' deki değerlere göre, molekülün nükleofilik merkezleri O25, N22, C9, S6 ve C7' dir. Amoksisilin için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 6.3' de gösterilmiştir.



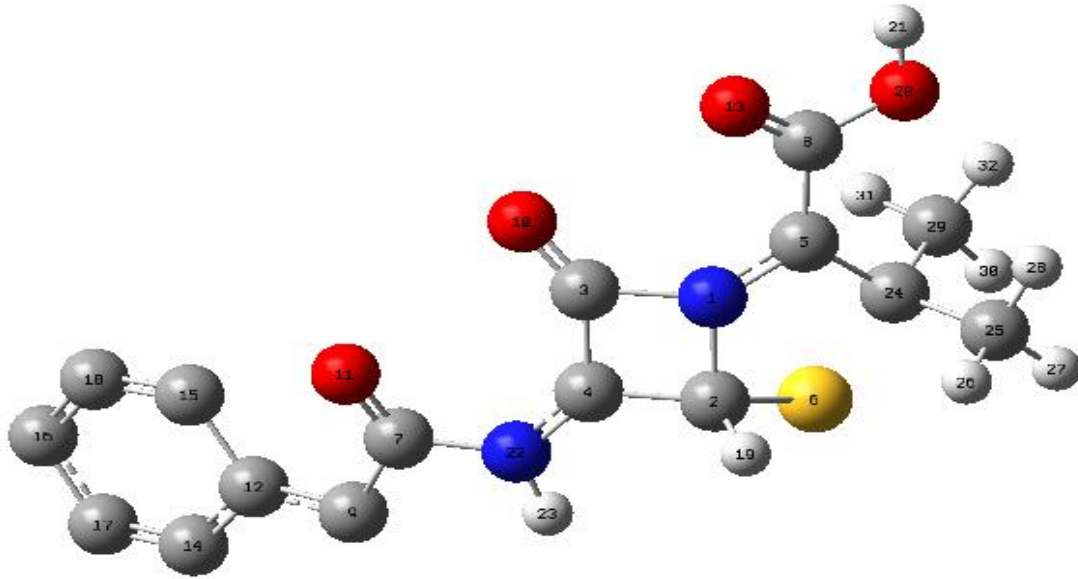
Şekil 6.3: Amoksisilin için belirlenen olası reaksiyon yolları

Parçalanma reaksiyonu OH radikalının N22 ye saldırması ile gerçekleşir. OH bağının kopması sonucu ortaya çıkan ampicilin molekülü fragman 1(F1) olarak adlandırılmıştır. F1' in optimizasyonu sonucu elde edilen geometri şekil 6.4' de gösterilmektedir. Ürünün toplam enerjisi -928.330 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.



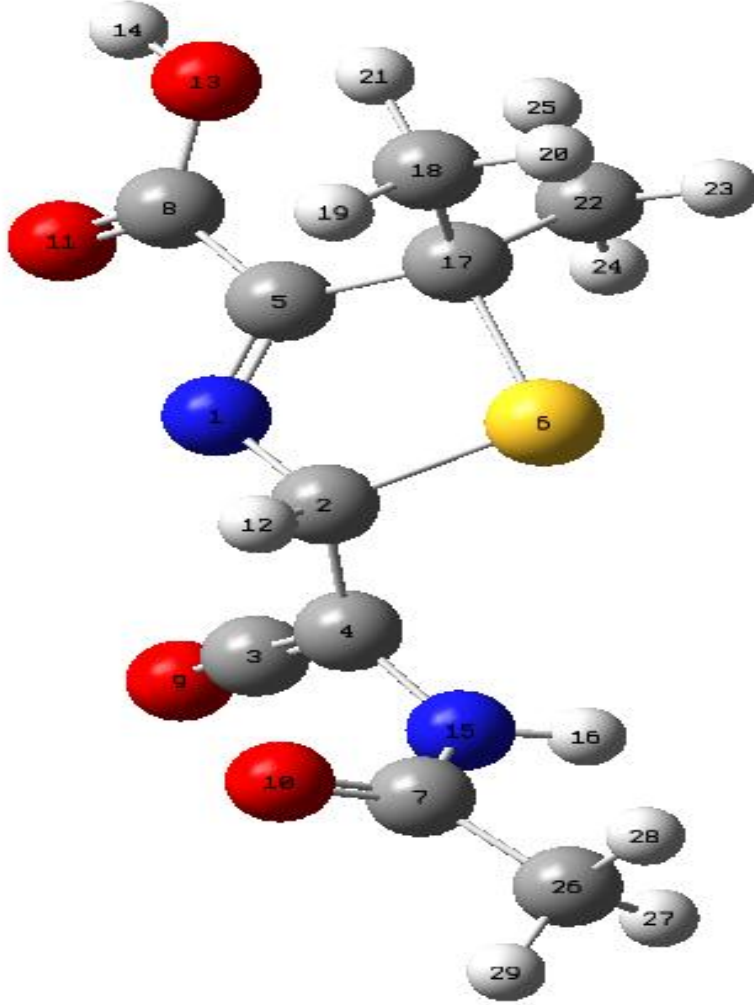
Şekil 6.4: Ampicilin'in DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi

Elektronegatif grup olan NH_2 grubunun kopması sonucu ortaya çıkan penisilin G molekülü fragman 2(F2) olarak adlandırılmıştır. F2' in optimizasyonu sonucu elde edilen geometri şekil 6.5' de gösterilmektedir. Ürünün toplam enerjisi $-893,047$ kcal/mol olarak hesaplanmıştır.



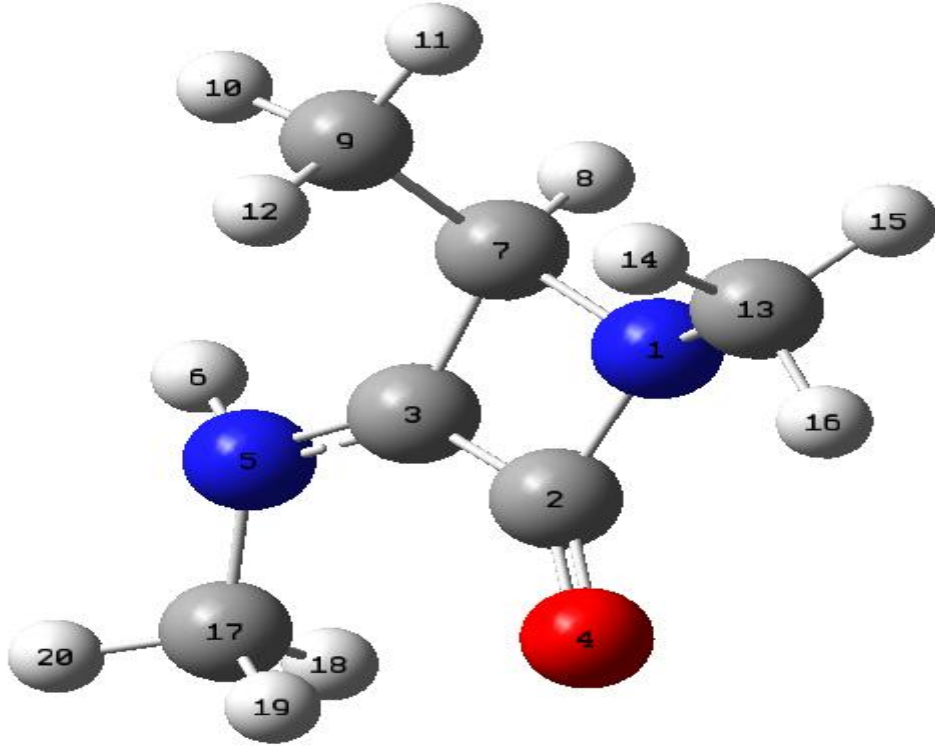
Şekil 6.5: Penisilin G molekülünün dft yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi

Benzen halkasına bağlı olan oksijenin elektronegatifliğinden dolayı benzen halkası gruptan ayrılmıştır ortaya çıkan penisilin molekülü fragman 3(F3) olarak adlandırılmıştır. F3' in optimizasyonu sonucu elde edilen geometri şekil 6.6' da gösterilmektedir. Ürünün toplam enerjisi -751,029 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6.6: Penisilin molekülünün DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi

S ve O nin elektronegativitesinden dolayı parçalanma reaksiyonu gerçekleşmiştir. En küçük fragman olan ve suya karışan antibiyotiklerin zararsız maddesi olan β -laktama dönüşmüştür. Molekül fragman 4 (F4) olarak adlandırılmıştır. F4' ün optimizasyonu sonucu elde edilen geometri şekil 6.7' de gösterilmektedir. Ürünün toplam enerjisi -263,507 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6.7: β -laktam molekülünün DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi

Sonuç olarak, parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Sudaki antibiyotik maddeleri degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. Fragmanlarımızda da görüldüğü gibi zararlı olan amoksisilin β -laktam a kadar parçalanmıştır ve çevreye zararsız hale gelmiştir. Amacımız olan, sulara karışan antibiyotik maddeleri zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalamak ve sulardan uzaklaştırmaktır. Sonuçlardan da görüldüğü gibi bu parçalanma teorik olarak gerçekleşmiştir.

9. KAYNAKLAR DİZİNİ

Abraham EP. Cephalosporins 1945-1986. In: Williams JD, ed. The Cephalosporin Antibiotics. Auckland: Adis, Press; 1987: 1-14.

Anonim 2013, Antibiyotik Kirliliği Çevreyi Tehdit Ediyor, www.yesilaski.com

Bahnemann, D., Cunnigham, J., Fox, M.A., Pelizetti, E., Pichat, P. Ve Serpon, N., in: G.R. Helz, R.G. Zepp, D.G. Crosby (Eds) (1994), Aquatic and Surface Photochemistry, Lewis, Boca Raton, F.L., 261

Daughton C. G., Ternes T. A. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change?, Environmental Health Perspectives Supplements, 107, 56, 907 – 938.

Foresman, J.B. and Frisch, A., 1996 Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, Second edition, Gaussian Inc., Pittsburgh USA.

Hrisch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, The Science of the Total Environment, 225, 109 -118.

Hrisch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, The Science of the Total Environment, 225, 109 -118.

Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.C. and Jorgensen S.E. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review, Chemosphere, 36, 2, 357-393.

Hanna ,M.W. (1981), Quantum Mechanics in Chemistry, 3rd Ed., Benjamin/Cummings Pub. Co., Massachusetts

Kulis J., Mcquillan D., Chapman T., Mawhinney D., Meyerhein R. 2003. Antibiotics in New Mexico wastewater and ground water, Reporting Status or Progress, New Mexico, September 22

Levine, I.N., (1988) "Physical Chemistry", McGraw Hill Book Company, Third Ed., Singapore

Lowe,J.P.(1993) Quantum Chemistry, 2nd Ed., Academic Press, USA

Mert, E.H., Yalçın, Y., Kılıç, M., San, N., Çınar, Z., "Surface Modification of TiO₂ with Ascorbic Acid for Heterogeneous Photocatalysis: Theory and Experiment", (2008), J. Adv.

Popelier,P., "Atom in Molecules"; (2000), Pearson Education, USA

Stewart, J.J.P.; (1990a) Reviews in Computational Chemistry, Edited by Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., VCH Publishersa Inc., USA

Stewart, J.J.P.; (1990a) Reviews in Computational Chemistry, Edited by Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., VCH Publishersa Inc., USA.

Stewart, J.J.P.; (1990b), "MOPAC6.00 Release Notes", USA

Türkdoğan F. I., Yetilmezsoy K. 2009. Appraisal of potential environmental risks associated with human antibiotic consumption in Turkey, Journal of Hazardous Materials, 166, 297-308.

Ternes T. A. 1998. Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers, Water Research, 32, 11, 3245–3260.

Taşçı 2004, Gülcan Çolakoğlu, Hidroksil Radikallerinin Aromatik Bileşiklere DFT Yöntemi ile Uygulanması, 2013

Yard. Doç. Dr. Oral Öncül, Akılcı Antibiyotik Kullanım ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31 • Kasım 2002; s. 23-38

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında İstanbul' un Bakırköy İlçesinde doğdu. 2002 yılında Bahçelievler Anadolu Lisesinden mezun oldu. Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünü 2007 yılında başarıyla bitirdi. 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. 2004-2006 yılları arasında özel bir dershanede kimya öğretmeni olarak görev yaptı. 2011 yılından beri özel bir ilaç firmasında Satış Temsilcisi olarak görevine devam etmektedir.