

**SİKLASİLİN MOLEKÜLÜNÜN HİDROKSİL RADİKALI İLE
PARÇALAMA REAKSİYONLARI**

NİLAY SAKARYA

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2016

T.C.

**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SİKLASİLİN MOLEKÜLÜNÜN HİDROKSİL RADİKALİ İLE
PARÇALAMA REAKSİYONLARI**

NİLAY SAKARYA

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2016

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN danışmanlığında, NİLAY SAKARYA tarafından hazırlanan “ Siklasilin Molekülünün Hidroksil Radikali ile Parçalama Reaksiyonları” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç. Dr. Murat ATEŞ

İmza:

Üye: Doç. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞTAN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SİKLASİLİN MOLEKÜLÜNÜN HİDROKSİL RADİKALI İLE PARÇALAMA REAKSİYONLARI

NİLAY SAKARYA

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

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. Ülkemizde antibiyotikler yaklaşık % 20 ' lik bir oranla en çok tüketilen ilaç sınıfını oluştururken dünyada bu oran yaklaşık % 9 ' dur. Özellikle veterinerlikte kullanılan ilaçlar ve antibiyotikler, hem ucuz hem de kolay temin edilebilmektedir. Bu durum çevresel açıdan sorun oluşturmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı amacıyla kullanılan ilaçlar, özellikle antibiyotikler çeşitli yollarla çevrede bulunabilmektedir. Bu çalışmada toksik etkisi yüksek ve suda çözülebilen siklasilin'in olası reaksiyon yolları teorik olarak incelenmiştir. Optimize geometrileri Gauss View 5 ile çizip hesaplamalar Gaussian09 paket programında yapılmıştır. Programda DFT yöntemi kullanılmıştır. 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.

ABSTRACT

Msc. Thesis

HYDROXYL RADICAL DECOMPOSITION REACTION OF CICLACILLIN MOLECULE

NİLAY SAKARYA

Namık Kemal University

Graduate School of Natural And Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Today, antibiotics are the most widely used drugs are powerful drugs used to combat bacterial infections. Antibiotics can be lifesaving when used correctly. However, in the wrong bacteria or excessive use of antibiotics leads to the formation resistivity. Ülkemizde antibiyotikler yaklaşık % 20 ' lik bir oranla en çok tüketilen ilaç sınıfını oluştururken dünyada bu oran yaklaşık %9'dur. In particular drugs used in veterinary medicine and antibiotics it may be provided both cheap and easy. This poses problems from an environmental perspective. Human and animal health in order to use drugs, particularly antibiotics, is to find the environment in several ways. This study examined theoretically possible reaction paths of cyclacillin toxic and water-soluble high. Optimized geometries draw with Gaussian calculations were made in Gaussian09 View 5 software package. DFT method is used in the program. Geometric structures have been analyzed and the bond lengths and bond angles are calculated. In this way, thanks to this program, which will be analyzed in greater costs in terms of material and experimental as more power is intended to calculate the theoretical.

ÖNSÖZ

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

Beni her zaman destekleyen dostlarıma, moral ve destekleri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman her şekilde yanımda olan, beni teşvik eden ve başarılarımda büyük pay sahibi olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2. AMİNOASİTLER	1
3. MOLEKÜLER MODELLEME	5
3.1 Giriş.....	5
3.2 Moleküler Mekanik Yöntemler	6
3.2.1. Giriş.....	6
3.2.2 Moleküler Mekanik Kuvvet Alanı.....	7
3.3. Elektronik Yapı Yöntemleri	7
3.3.1. Giriş	7
3.3.2. Yarı Ampirik Yöntemler.....	9
3.3.3 Ab inito Moleküler Orbital Yöntemleri	12
3.4 Schrödinger Denklemi.....	12
3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı.....	14
3.6 Varyasyon Teoremi	15
3.7 Atomik Orbitaleri Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)	15
4 MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI	17
4.1 Gaussian 09	17
4.1.1 Gauss View 5.0.8	17
4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi.....	17
4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)	19
4.3.1 Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonu	21
4.3.2 B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi	22

4.3.3 Temel Setler ve 6-31-G (d) Temel Seti	23
5 ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	25
5.1 Kuramsal Çalışmalar	25
5.2 Kuramsal Yöntemler.....	25
5.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları	25
5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları	25
6 HESAPLAMALAR VE SONUÇ.....	26
6.1 Bileşiklerin Optimum Geometrik Yapısı.....	26
6.2 Titreşim Frekansları	26
6.3. Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi	28
7 KAYNAKLAR	35
8 ÖZGEÇMİŞ	37

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 3.1: Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler.....	11
Çizelge 6.1 Siklasilinin optimum geometrik parametreleri.....	27
Çizelge 6.2: Siklasilinin titreşim frekansları.....	28
Çizelge 6.3: Siklasilinin Mulliken yükleri.....	29
Çizelge 6.4 Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1: Siklasilinin DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi.....	26
Şekil 6.2: Siklasilinin hesaplanan IR değerleri.....	28
Şekil 6.3. Fragman 1 (F1)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	30
Şekil 6.4. Fragman 2 (F2)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	30
Şekil 6.5. Fragman 3 (F3)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	31
Şekil 6.6. Fragman 4 (F4)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	31
Şekil 6.7. Fragman 5 (F5)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	32
Şekil 6.8. Fragman 6 (F6)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	32
Şekil 6.9. Fragman 7 (F7)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	33

1.GİRİŞ

Sözlüklere göre Yunanca anti (karşı) ve bios (yaşam) sözcüklerinden türetilen antibiyotik sözcüğü, yine sözlüklerdeki tanımlamasıyla “Bitkilerde, özellikle küf mantarlarında bulunan ya da yapay olarak üretilen, bakteri ve diğer mikroorganizmaların gelişimini durduran ya da onları yok eden maddelerin ortak adıdır”. Antibiosis sözcüğü ise, yine sözlüklerdeki tanımlamasına göre, “mikroorganizmalar arasındaki karşıtlık” tır (Aktuğlu 1997, Tunçtan 2005). Mikrobiyolojinin en büyük atılımını yaptığı 19. yüzyılın ikinci yarısında, mikroorganizmaların sağaltımda yararlanılabilecek potansiyele sahip olabileceklerini ilk düşünen Pasteur ve Joubert olmuştur. Steril idrarda iyi üreyen şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda üreyemediklerini ve sonunda öldüklerini saptayan araştırmacılar, bu gözlemlerinin nedenlerini deneysel olarak ortaya çıkartmak istemişlerdir. 1935 yılında Domagh enfeksiyon hastalıklarının modern kemoterapisini sulfonamidlerle başlatmış ve prontosil üzerinde yaptığı çalışmalardan ötürü 1938 yılında Nobel ödülünü kazanmıştır (Aktuğlu 1997). Penisilin klinikte ilk denendiği 1942 yılına kadar sülfonamidler antibakteriyel kemoterapinin en etkili ilacı olarak yaygın biçimde kullanılmışlardır (Aktuğlu 1997). 1939 yılından başlayarak 1943 yılına kadar Actinomycetes türleri üzerinde çalışmalar yapan Waksman ve arkadaşları, sonunda, Streptomyces griseus kültürlerinden streptomisin adını verdikleri bir madde elde etmişlerdir.1944 yılında sağaltım alanına giren bu antibiyotik, birçok gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizma yanında Mycobacterium’lara karşı da çok etkili olmuştur. Uzun ve yıpratıcı II. Dünya Savaşı’nın geniş insan kitlelerine yaydığı tuberküloz hastalığının denetim altına alınmasında büyük katkısı olan streptomisin, özellikle gram-negatif mikroorganizmalarda ve Mycobacterium’larda giderek artan direnç gelişmelerine yol açmış. Sonuçta, etkinliğini giderek yitirmiş ve daha dar alanlarda daha bilinçli olarak kullanılmaya başlanmıştır. II. Dünya Savaşı’nın sonlarına doğru Streptomisin, Kloramfenikol ve Klortetrasiklin bulunmuş ve günümüze kadar yüzlerce antimikrobiyal ajan literatüre kazandırılmıştır (Chambers 2001).

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 (Tekpetek, 2014).

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre 5 temel grupta toplanabilir.

1. Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe edenler
2. Bakteri hücre membranının fonksiyonunu bozanlar
3. Bakteri protein sentezini inhibe edenler
4. Bakteri nükleik asit sentezini inhibe edenler
5. Antimetabolik etki gösterenler (Volk 1991).

Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe eden antibakteriyal ilaçlar; Beta-laktam antibiyotikler (Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler, Monobaktamlar, Beta-laktamaz inhibitörleri), Vankomisin ve Teikoplanin. Bu antibiyotikler bakterilerin hücre duvarını zayıflatırlar. Hücre duvarı uzun peptidoglikan zincirlerinden oluşur. Antibiyotikler bu molekülleri bir arada tutan peptid bağlarının sentezini önler. Bunun sonucunda bakteri hücre duvarı zayıflar ve bakteri lizis olur (Yalman 1993; Atabey 2011; Apaydın 2015).

Bakteri hücre membranının fonksiyonunu bozan antibakteriyal ilaçlar; Amfoterisin B ve Nistatin bu antibiyotikler hücre zarı geçirgenliğini bozarlar. Bu şekilde bakterinin zar geçirgenliği artarak aminoasitlerin hücre dışına çıkmasına neden olur ve böylece bakterisit etki yapar (Akdeniz 2002). Bakteri protein sentezini inhibe eden antibakteriyal ilaçlar; Kloramfenikol, Makrolidler, Linkozamidler, Tetrasiklinler ve Aminoglikozidler. Bu antibiyotikler, bakteride ribozomların çeşitli bölgelerine bağlanarak, bakterinin büyümesi ve yaşaması için gerekli proteinlerin yapımını engellerler (Atabey 2011). Bakteri antimetabolik etki gösterenler antibakteriyal ilaçlar; Sülfonamidle, Dapson, Klorokin ve Trimetoprim. bu antibiyotikler, DNA sentezini engelledikleri için nükleik asit sentezini de inhibe ederler. (Akdeniz, 2002).

Vücut altı sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre bakteriyostatikler ve bakterisidler olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Enfeksiyonların antimikrobiallerle tedavisinde başarı uygun ilaç seçimi ve kullanımına

bağlıdır. Tedavi planlanırken hastalığa sebep olan patojeni ve onun ilaç duyarlılığını gösteren in vitro veriler de önem taşır ancak ilacın yapısı ve etki mekanizmaları ile ilgili bilgi olmaksızın sadece in vitro verilere dayandırılan tedavi başarısızlıkla sonuçlanır. Bu nedenle antimikrobiyal ilaç seçiminde etki mekanizması (farmakodinamik) ve ilacın vücuttaki hareketi (farmakokinetik) kritik önem taşır (Gata Basımevi 2000).

Antibiyotikler veteriner amaçları için veya hayvan çiftliklerinde büyüme artırıcıları olarak kullanılırsa gübrelere 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.

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

Bu grupta ampisilin, amoksisilin, siklasilin 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 yer alan ampisilin, siklasilin ve amoksisilin oral ve parenteral, bakampisilin ise yalnızca oral olarak kullanılabilen bir aminopenisilindir. Siklasilin beta laktam hidrolizinde ampisilinden daha dirençlidir. Oral yolla verildiğinde siklasilin daha iyi emilim sağlamaktadır. Kanda ve idrarda ulaşılan seviyeleri ampisilinle aynı dozu ile elde edilenden önemli ölçüde daha fazladır. Ayrıca siklasilin yeni penisilin tedavilerinde yerini almıştır. Oral kullanılan penisilin grubu beta-laktam antibiyotikleri içinde biyoyararlanımı en iyi olan ajan bakampisilindir.

Siklasilin molekülü için literatürde farklı çalışmalar da mevcuttur.

* İnce bağırsakta pH:7.0' da siklasilin absorpsiyonu in situ perfüzyon kullanımı ile incelenmiştir. 95 µ/ml düşük dozda antibiyotik kaybolması hızlı ve takip eden kinetiği 100 dk' da %85 kaybolmaktadır. 770 ve 1200 µ/ml orta konsantrasyonlarda, 100 dk sonra kaybolması sırasıyla %69 ve % 54 tür. Semilogaritmik kısımlarda açık dış bükey eğriler göstermektedir. 30 mg/ml yüksek konsantrasyonda siklasilin; birinci dereceden bir şekilde perfüzyon çok yavaş oldu. Perfüzyon 100 dk sonrasında kaybolması %26 ve miktarı 5.2 mg/ml' dir (Emi Nakashima, Izumi Kagami, Akira Tsuji, Tsukinaka Yamana).

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, 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 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 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 birbirini 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 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 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. Çizelge 3.1' de yarı ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler gösterilmiştir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matriksini 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).

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. Olusum ısılarında dogruya yakın sonuçlar verir.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüsmeyi ihmal eder
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle olusum ısıları ve diger moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir degisiklikle olusturulmustur.
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;

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

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;

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

dir. Bu eşitlikte;

V_{mn} : 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;

$$E = \int \psi^* H \psi \cdot dt \quad (3.6)$$

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.

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

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 katsayıları

'dir.

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 M. J. ve diğerleri 2009).

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 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 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 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 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 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.

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:

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

(1hartree(H) = 27.192 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 fonksiyonlarını (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;

$$E_C^{LYP} = -a \int \frac{4}{1+g\rho^{-1/3}} \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho}$$

$$-ab \int w \left\{ \rho_\alpha \rho_\beta \left[\begin{array}{l} 2^{11/3} C_F (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \left(\frac{47}{18} - \frac{7}{18} \delta \right) |\nabla \rho|^2 - \left(\frac{5}{2} - \frac{1}{18} \delta \right) (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \\ - \frac{\delta - 11}{9} \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} |\nabla \rho_\alpha|^2 + \frac{\rho_\beta}{\rho} |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \\ - \frac{2}{3} \rho^2 |\nabla \rho|^2 + \left(\frac{2}{3} \rho^2 - \rho_\beta^2 \right) |\nabla \rho_\alpha|^2 \end{array} \right] \right\}$$

$$w = \frac{\exp(-c\rho_r^{-1/3})}{1+g\rho_r^{-1/3}} \rho_r^{-11/3}, \delta = c\rho_r^{-1/3} + \frac{g\rho_r^{-1/3}}{1+g\rho_r^{-1/3}}, C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (4.4)$$

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 korelesyon enerjisi,

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

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

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 bekirtir.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Kuramsal alıŐmalar

Bu çalışmada siklasilinin meydana getireceği olası reaksiyon yolları incelenmiştir. Bu amaçla siklasilinin 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 siklasilin molekülünün, daha önce açıklanmış olan moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılmış ve en dayanıklı konformeri belirlenmiŐtir. Moleküler modelleme ve moleküler mekanik hesaplamaları için Gaussian 09W paket programı kullanılmıŐtir.

5.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları

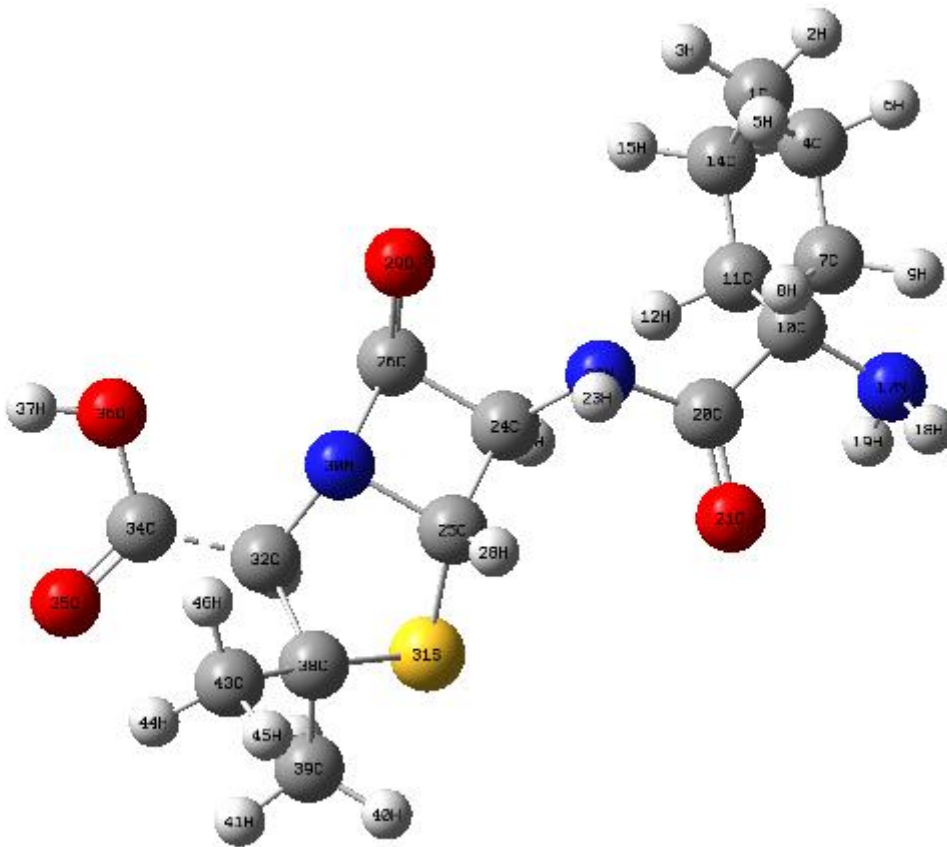
Moleküler mekanik yöntemi sonucu bulunmuş olan en dayanıklı konformerin moleküler orbital hesaplamaları DFT/B3YLP/6-31G* yöntemleri ile yapılmıŐtir. Tüm moleküler orbital hesaplamalarında Gaussian 09W paket programı kullanılmıŐtir.

6. HESAPLAMALAR VE SONUÇ

6.1 Siklasilinin Optimum Geometrik Yapısı

Moleküler mekanik MM yöntemiyle yapılan konformer analizine göre siklasilinin 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: Siklasilinin DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi

Çizelge 6.1 Siklasilinin optimum geometrik parametreleri

<u>Bağ Uzunlukları (Å)</u>	<u>DFT</u>
20C-21O	1,258
10C-17N	1,470
11C-12H	1,070
20C-22N	1,470
26C-29O	1,430
25C-30N	1,543
32C-34C	1,540
30C-31S	1,800
35O-34C	1,258

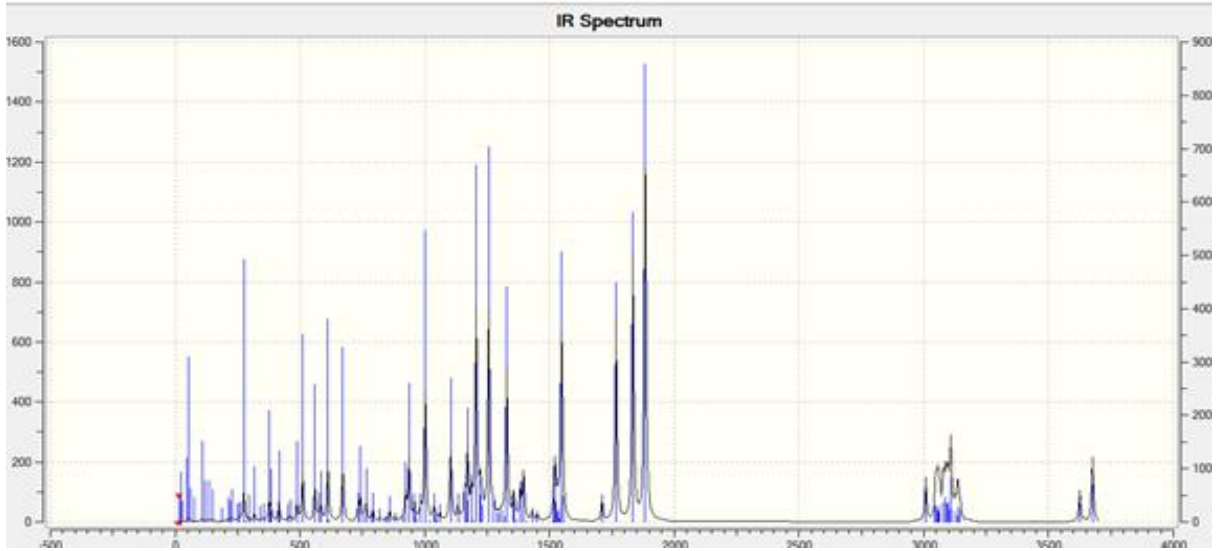
<u>Bağ Açılı (°)</u>	
17N-10C-20C	109,5
10C-20C-21O	120,2
21O-20C-22N	119,9
29O-26C-30C	114,1
35O-34C-36O	119,9
41H-39C-38C	109,5
25C-31S-38C	82,1

6.2 Titreşim Frekansları

Siklasilin 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: Siklasilinin titreşim frekansları

DFT IR	BAĞ
3692,78	N-H (amin)
1883,65	C=O
1554,08	C=C (halka)
1328,71	C-O
1171,71	C-C



Şekil 6.2: Siklasilinin hesaplanan IR değerleri

6.3 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

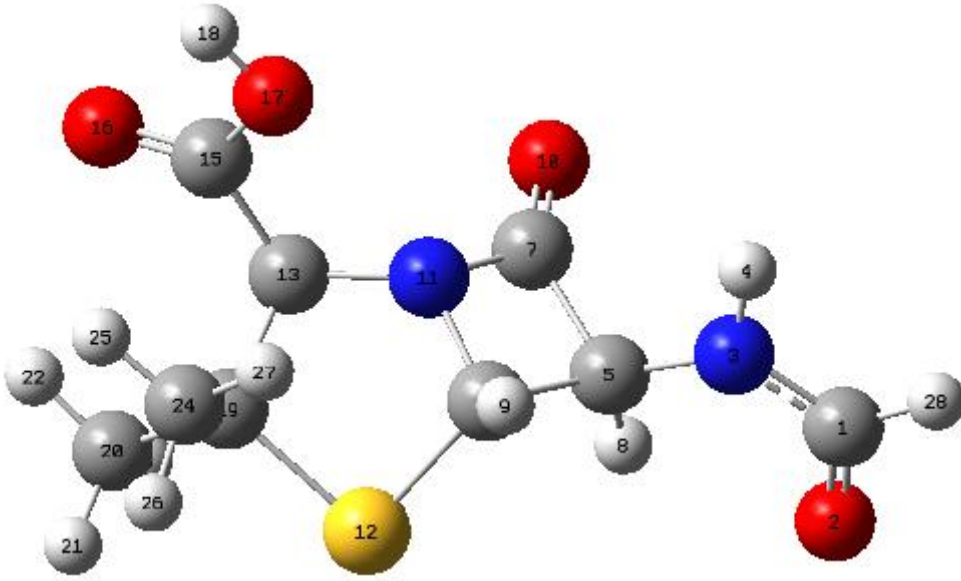
Siklasilinin olası reaksiyon yolları, N-C bağ kırılması, C-S ve C-O bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları çizelge 6.3’ de gösterilmiştir.

Çizelge 6.3: Siklasilinin Mulliken yükleri

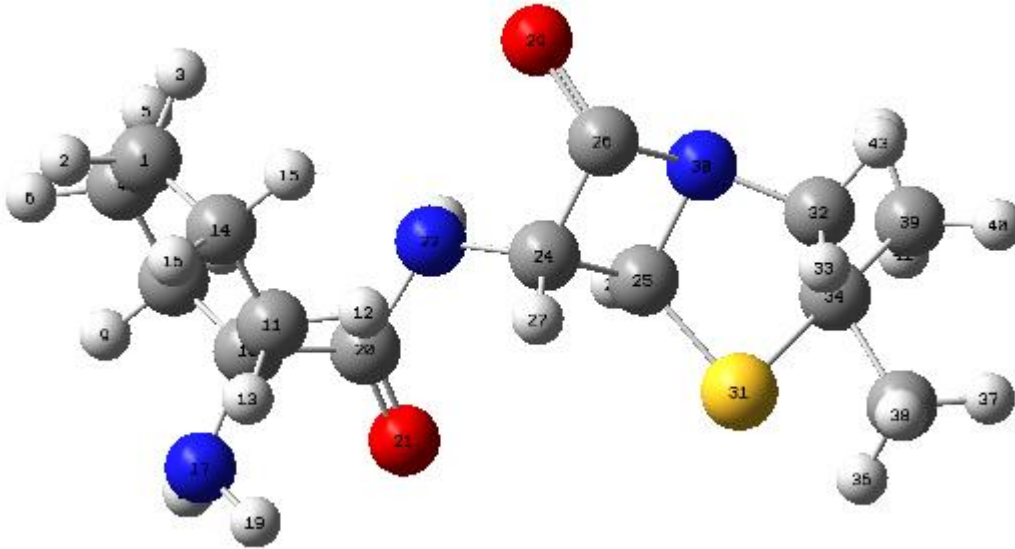
1 C	-0.280596	17 N	-0.710241	33 H	0.200569
2 H	0.145757	18 H	0.293589	34 C	0.597668
3 H	0.123878	19 H	0.311779	35 O	-0.461676
4 C	-0.263277	20 C	0.574051	36 O	-0.552724
5 H	0.135157	21 O	-0.516662	37 H	0.415184
6 H	0.150059	22 N	-0.610430	38 C	-0.110675
7 C	-0.313674	23 H	0.345426	39 C	-0.461906
8 H	0.130240	24 C	-0.084080	40 H	0.162184
9 H	0.158752	25 C	-0.106414	41 H	0.185320
10 C	0.111632	26 C	0.560458	42 H	0.169051
11 C	-0.274124	27 H	0.228808	43 C	-0.455375
12 H	0.148350	28 H	0.182220	44 H	0.166891
13 H	0.161785	29 O	-0.455770	45 H	0.171182
14 C	-0.289273	30 N	-0.420480	46 H	0.163762
15 H	0.157476	31 S	0.112261		
16 H	0.146391	32 C	-0.042503		

Çizelge 6.3' deki değerlere göre, molekülün nükleofilik merkezleri C20, C38, N22 ve C34'dir. Siklasilin için belirlenen olası parçalanma reaksiyonları aşağıda verilmiştir.

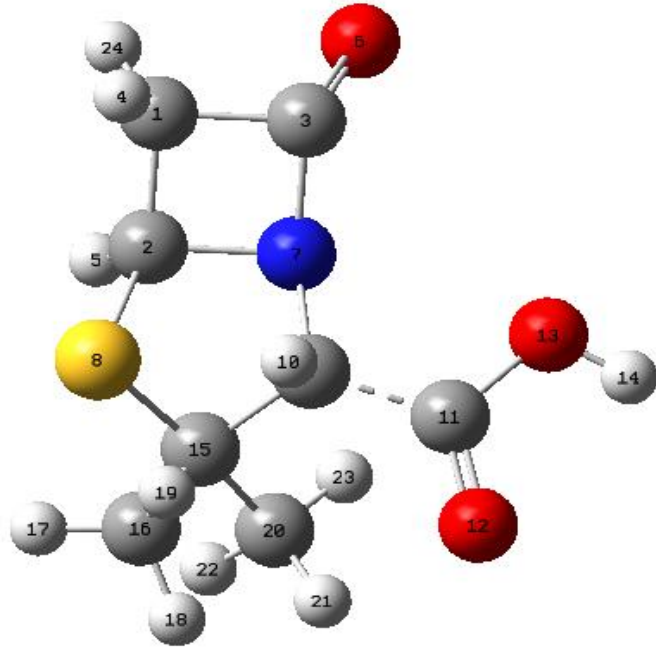
Parçalanma Ürünleri Geometrik Şekilleri:



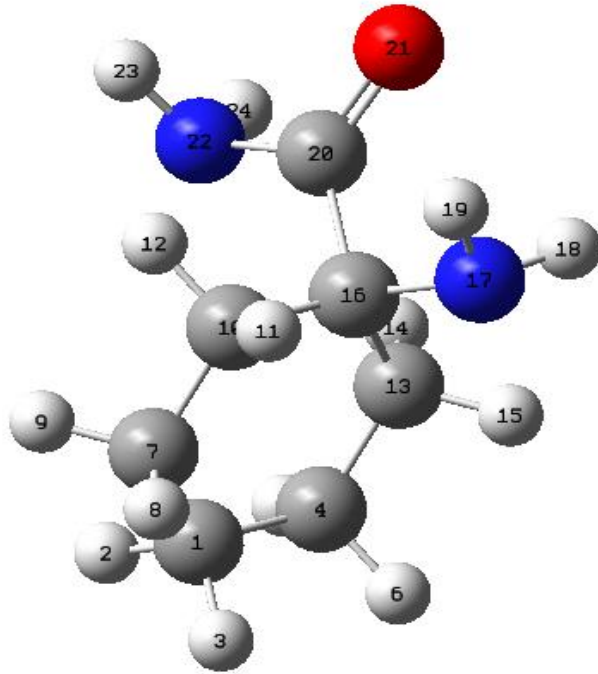
6.3. Fragman 1 (F1)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



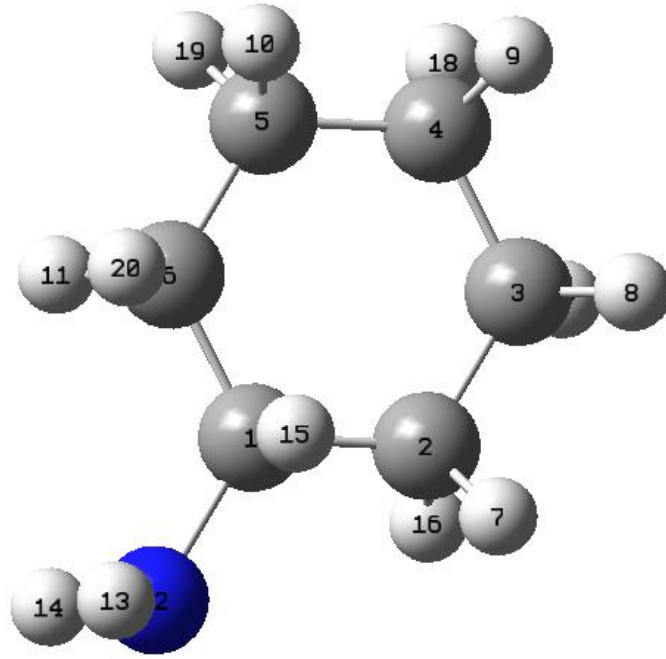
6.4. Fragman 2 (F2)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



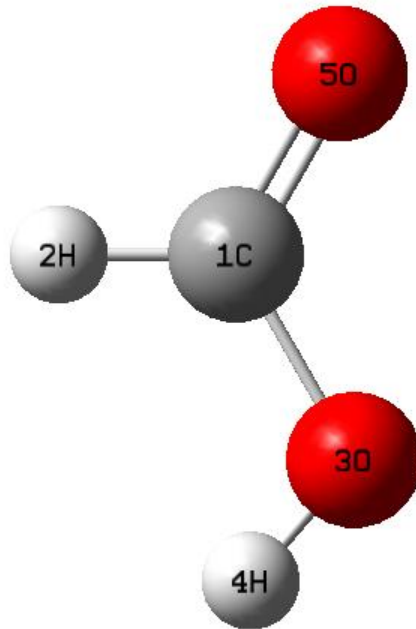
6.5. Fragman 3 (F3)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



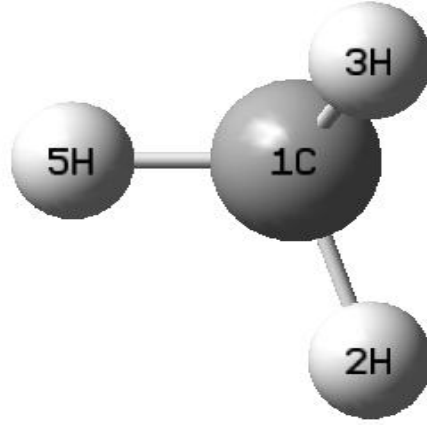
6.6. Fragman 4 (F4)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



6.7. Fragman 5 (F5)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



6.8. Fragman 6 (F6)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



6.9. Fragman 7 (F7)' nin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi

Çizelge 6.4 Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-1158,533	-1158,532	-727135,960
F2	-1259,835	-1259,834	-790803,434
F3	-989,878	-989,877	-621284,213
F4	-459,683	-459,683	-288597,280
F5	-291,014	-291,017	-182739,319
F6	-189,710	-189,709	-119068,013
F7	-40,470	-40,469	-25425,654

Çizelge 6.4 den de görüldüğü gibi en düşük enerjiye sahip olan molekül en kararlı yapıdır. Bu yapı F2 yapısıdır.

Sonuç olarak, parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Sudaki antibiyotik maddeleri degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. Fragmanlarımızda da görüldüğü gibi zararlı olan siklasilin en küçük maddeye 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. Bu çalışma bilim açısından önemli bir yer edinecektir.

7. KAYNAKLAR

Aktuğlu Y. Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. Pratikte Antibiyotik Kullanımı. s;11–53.
Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. 1997.

Akdeniz S (2002). Antibiyotik Kullanım Rehberi. Güneş Kitabevi s. 92 Ankara.

Apaydın Hakan (2015). Propolisin Hazır Çorbalardan İzole Edilen Staphylococcus Aureus Üzerine İnhibisyon Etkisi, 12-13. Tekirdağ.

Atabey C (2011). Piyasada satışa sunulan peynirlerden elde edilen jenerik Escherichia coli ve Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotik dirençliliklerinin belirlenerek,mastitis kontrol ve tedavi programlarında kullanılan antibiyotiklerle ilişkisinin belirlenmesi Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 25, Aydın

Chambers FH. Antimicrobial Agents. Ed: Goodman LS, Gilman A.Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition,pp; 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA, 2001

Frisch, M.J. G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2010.

Gata Basımevi 2000. Antibiyotik Kullanımı. Enfeksiyon Kontrol Komitesi Yayını: 3. Ankara

Tekpetek Tufan, 2014. AMOKSİSİLİN MOLEKÜLÜNÜN MOLEKÜLER MODELLEMESİ, 1-2, Tekirdağ.

Tunçtan B, Buharalıoğlu K, Farmakoloji Terimleri Sözlüğü. Sendrom III Tıp Terimleri Sözlüğü 2005;3(2): 3-44

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.

Volk WA (1991). Antibiotic action and resistance: Bacterial cell surfaces. Essential of Medical Microbiology Infectious Diseases, 13: 50-55.

Yalman A (1993). Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri. Logos yayıncılık, Ankara. s.226.

8. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Tekirdağ' da doğdu. 2006 yılında Tekirdağ Lisesinden mezun oldu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden 2011 yılında mezun oldu. 2015 yılında Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Programında Yüksek lisans eğitimine başladı. 2012-2014 yılları arasında AKPA kimya' da kalite kontrol laboratuvarında analist olarak çalıştı. Daha sonra 2014 yılının sonlarına doğru Pharmactive İlaç Kalite Kontrol Lab. Uzman yardımcısı olarak ilaç sektörüne girdi ve hala aynı firmada çalışmaktadır.