

**ASPARTAMIN YAPAY RESEPTÖRLERE
DAYALI MOLEKÜLER BASKILI
POLİMERLERİ VE MOLEKÜLER
MODELLENMESİ**

Yunus SEVİNDİK

Yüksek Lisans TEZİ

Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN

2018

**T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ASPARTAMIN YAPAY RESEPTÖRLERE DAYALI MOLEKÜLER
BASKILI POLİMERLERİ VE MOLEKÜLER MODELLENMESİ**

Yunus SEVİNDİK

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2. DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN

TEKİRDAĞ-2017

Her hakkı saklıdır.

Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN ve Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN danışmanlığında, Yunus SEVİNDİK tarafından hazırlanan “Aspartamın Yapay Reseptörlere Dayalı Moleküler Baskılı Polimerleri ve Moleküler Modellenmesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Ana Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Murat ATEŞ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Evren CABİ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN

İmza

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ađlamadan
dillerim dolařmadan
yumruğum çözülmeden gecenin karşısında
şafaktan utanmayıp utandırmadan aşkı
üzerime yüređimden bařka muska takmadan
konuřmak istiyorum.

İsmet ÖZEL

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ASPARTAMIN YAPAY RESEPTÖRLERE DAYALI MOLEKÜLER BASKILI POLİMERLERİ VE MOLEKÜLER MODELLENMESİ

Yunus SEVİNDİK

Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN

Moleküler baskılı polimerlerin (MIP), biyoanalizde ve kromatografide, antikorların ve enzimlerin yerini alacağı düşünülmektedir. Her ne kadar afiniteleri ve katalitik aktiviteleri biyolojik moleküller kadar yüksek olmasa da, yakın zamanlarda başarılı uygulamaları da mevcuttur. Bu çalışmanın temel hedefi, aspartam MIP'i hazırlamak üzere aspartam ve o-fenilendiamin ön polimerizasyon kompleksinin modellenmesidir. Teorik inceleme için, aspartam ve o-fenilendiamin GaussView 5.0 ile çizilmiş ve hesaplamalar Gaussian 09W paket programında yapılmıştır. Kuantum mekaniksel hesaplamalar gaz fazında yoğunluk fonksiyoneli teorisi, DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Her iki molekülün optimum geometrik parametreleri, termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplanmıştır. Ayrıca ön denemelerde, hesaplamalardaki aspartam: o-fenilendiamin oranı kullanılarak elektropolimerizasyonla MIP'ler direkt camı karbon elektrot yüzeyinde hazırlanmıştır. MIP'ler indirekt olarak, döngüsel voltametri yöntemiyle redoks belirteci ferrisiyanür çözeltisi kullanılarak incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Aspartam, o-fenilendiamin, Moleküler Baskılı Polimerler, DFT

2018, 40 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

ARTIFICIAL RECEPTORS BASED ON MOLECULARLY IMPRINTED POLYMERS FOR ASPARTAME AND MOLECULAR MODELING

Yunus SEVİNDİK

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

Supervisor: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2. Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN

Molecularly imprinted polymers have been (MIP) have been expected to substitute antibodies and enzymes in bioanalysis and chromatography. The affinity and catalytic activity of MIPs are in general well below of the biological counterparts. However, recently successful examples have been presented. The main focus of this work is the modelling of the prepolymerization complex between aspartame and the functional monomer o-phenylenediamine for the preparation of an aspartame MIP. For theoretical analysis, the aspartame and o-phenylenediamine molecules were drawn with GaussView 5.0 and calculations were performed with Gaussian 09W packet program. Quantum mechanical calculations were performed in gase phase by using Density Functional Theory (DFT), DFT/B3LYP/6-31G*. Optimum geometry of the both molecules, thermodynamic parameters and electronic properties were calculated. Furthermore, preliminary experiments were performed with ratio of aspartame: o-phenylenediame, which was used for the calculations. MIPs were directly prepared on the surface of glassy carbon electrode by electropolymerisation. They were investigated indirect by cyclic voltammetry using ferricyanide as a redox marker.

Keyword: Aspartame, o-phenylenediamine, Molecularly Imprinted Polymers, DFT.

2018, 40 pages

ÖNSÖZ

İşbu tez 52 sayfa olup Molekül Modelleme ve MIPs konularında çok genel tanımlama yapılarak bu konu üzerinde çalışanların hizmetine sunulmaktadır, faydalı olması dileğiyle. Yardımı ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

İlk olarak aileme teşekkür ediyorum, bu yaşa kadar büyütüp hiçbir şeyi esirgememeleri ve hâlâ ilim yolunda desteklerini eksik etmemelerinden dolayı onlara hem mahcup hem minnettarım.

Kimya Bölümü üçüncü sınıfta açtığı Kuantum Kimyası dersi ile tüm ilgimi cezbeden, bu konularda ve bu bölümü seçmemde rehber olan, yardımlarını ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, hatta ve hatta bizzat kendisi hem lisans hem de yüksek lisans danışmanım olan değerli öğretmenim **Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN**'a ve **Namık Kemal Üniversitesi**'ne teşekkür ediyorum.

Deneysel kısımlarda laboratuvarını açan **Türk-Alman Üniversitesi**'ne ve deneylerde yardım eden, bilgisini esirgemeyen 2. danışmanım **Yrd. Doç. Dr. Aysu YARMAN**'a teşekkür ederim.

Özel bir teşekkür olarak hayatta beni hiç yalnız bırakmayan ve her defasında destek olan **Zafer TUĞRİÇERİ**'ye teşekkür ederim.

Güler yüzü hiç eksik olmayan, daima sıcaklığını hissettiren, her konuda her alanda beni dinleyen, yol gösteren ve sevgisini esirgemeyen öğretmenim **Doç. Dr. İhsan Sabri ÇEBİ**'ye teşekkür ederim.

Elindeki baltayla kalbimdeki putları kıran, beni ikiye ayrılan denizden kurtaran, kuyudan ip atıp beni yukarı çeken ve gönlümün çeliğine su serpen **âlim Musa GÜL**'e teşekkür ederim.

Hem arkadaşım hem de çok değerli dostum, her daim yanımda olan **M. Burak KURT**'a, **Tuğçe ŞİRİNKAYA**'ya ve **Zeliha AKSOY**'a teşekkür ederim.

Yine özel teşekkür olarak **Eksen Yayıncılık**'a teşekkür ederim, sayelerinde bir kitap sahibi oldum, çalıştığım süre içinde çok güzel günlerim geçti. Tüm çalışanlarına, editörlerine ve dizgi servisine, **Mehmet ESKİN**'e, **Adem ZEYREK**'e ve **Zekâi ŞEKERCİ**'ye teşekkür ederim. Bir gün **Eksen Yayıncılık**'a geri döneceğim umudunu hep saklı tutacağım.

Tüm bu güzelliklerin içerisinde iç dünyanın en gizli yanı, kendi feodalitesini ve topraklarını bir an bile kaybetmeyen rahmetli, gül yüzlü, sakallı **Hayrettin Abime**...

Ve Nursen'e.

Sınırlarımızda bekleyen, bu zamana kadar canını vermekten kaçınmayan, toprağımıza gözyaşı düşmüş tüm Mehmetçiğe, Fırat Kalkanı ve Zeytin Dalı Operasyonlarına ve 15 Temmuz şehit ve gazilerine teşekkür ve ithaf ederim.

Bir gün bu tezi okuyup da bilgilerinden faydalanan bir okuyucunun –bir işçi çocuğu olarak- önce Soma (13 Mayıs 2014) ve 301 maden işçisini ve daha nice bu yolda ömürlerini veren insanımızı hatırlamasını istiyorum ve bu çalışmamı onlara ithaf ediyorum.

Başarı ve hidayet Allah'tandır.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGE DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Aspartam.....	1
1.1.1. Aspartam İçeren Gıdalar ve Zararları	2
1.1.2. Aspartamın Oluşum Mekanizması	2
1.2. Orto-Fenilendiamin	3
1.3. Moleküler Baskılama Polimer (MIP)	4
1.3.1. Moleküler Baskılamanın Yöntemleri	5
2. MOLEKÜLER MODELLEME	8
2.1. Moleküler Mekanik Yöntemler	9
2.2. Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler	11
2.2.1. Ab-initio Yöntemler	13
2.2.2. Yarı-Ampirik Yöntemler	14
2.3.Schrödinger Denklemi.....	15
2.4. Born-Oppenheimer Yaklaşımı.....	17
2.5. Varyasyon Yöntemi.....	18
2.6. Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO).....	18
3. MATERYAL VE HESAPLAMA METOTLARI	20
3.1. Gaussian 09W	20
3.1.1. GaussView 5.0.8.....	20

3.2. Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi	20
3.3. Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)	22
3.3.1. Lee -Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonu	23
3.3.2. B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi	24
3.3.3. Temel Setler ve 6-31-G(d) Temel Seti	24
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	25
4.1. Aspartam.....	26
4.1.1. Aspartam Molekülünün Mulliken Yük Değerleri	27
4.2. Orto-Fenilendiamin	29
4.2.1. Orto-fenilendiamin Molekülünün Mulliken Yükleri.....	30
4.3. Moleküler Baskılanmış Polimer Modifiye Biyomimetik Sensörlerin Hazırlanması	32
5. KAYNAKLAR.....	36
6. ÖZGEÇMİŞ	40

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 4. 1 Aspartam ve o-fenilendiamin enerji değerleri.....	25
Çizelge 4. 2 Aspartam molekülünün teorik bağ uzunlukları.....	27
Çizelge 4. 3 Aspartam Mulliken Yükleri.....	28
Çizelge 4. 4 Tek protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülünün teorik bağ uzunlukları	30
Çizelge 4. 5 Çift Protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülünün atomlar arası bağ uzunlukları (Å).....	30
Çizelge 4. 6 Tek Protonlanmış Orto-fenilendiamin Mulliken Yükleri.....	31
Çizelge 4. 7 Çift Protonlanmış Orto-fenilendiamin Mulliken Yükleri.....	31

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. 1 Aspartamın kimyasal yapısı (Sigma Aldrich Safety Data Sheets)).....	1
Şekil 1. 2 Aspartamın üç boyutlu görünümü (https://en.wikipedia.org/wiki/Aspartame).....	2
Şekil 1. 3 Aspartamın mekanizması (http://slideplayer.biz.tr/slide/1913185/)	3
Şekil 1. 4 O-fenilendiamin'in kimyasal yapısı (Sigma Aldrich Safety Data Sheets)	3
Şekil 1. 5 Orto-fenilendiamin'in üç boyutlu görünümü (https://www.molinstincts.com/molecular-weight/O-PHENYLENEDIAMINE-mowt-CT1001131878.html)	4
Şekil 1. 6 Moleküler Baskılama Tekniği (Haupt, http://www.utc.fr/~wmpi/index.php?option=com_content&view=article&id=4&Itemid=8)	5
Şekil 1. 7 Moleküler Baskılama Çeşitleri (Komiyama 2003)	6
Şekil 1. 8 Kovalent baskılamanın şematik gösterimi (Kuş 2013)	6
Şekil 1. 9 Non-Kovalent baskılamanın şematik görünümü (Kuş 2013).....	7
Şekil 2. 1 Moleküler Mekanik Metotlar (Can 2011)	10
Şekil 2. 2 Moleküler metotların gösterimi (Can 2011).....	11
Şekil 4. 1 Aspartam molekülünün DFT/6-31G(d) metodu ile optimize edilmiş yapısı	26
Şekil 4. 2 Tek protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülünün DFT/6-31G(d) metodu ile optimize edilmiş yapısı	29
Şekil 4. 3 Çift protonlanmış o-fenilendiamin molekülünün DFT/6-31G(d) metodu ile optimize edilmiş yapısı	30
Şekil 4. 4 DFT/B3LYP hesaplamalarına dayanan 1: 1 oranında ki aspartam ön-polimerizasyon kompleksinin moleküler model sunumu.....	32
Şekil 4. 5 Aspartam baskılı polimer modifiye camısı karbon elektrot hazırlanış şeması.....	33
Şekil 4. 6 a) 1 mM aspartam içeren 1 mM o-fenilendiamin çözeltisinin (100 mM astet tamponu, pH 5.2) elektropolimerizasyonuna ait döngüsel voltamogramlar ve b) MIP-modifiye elektrodun 10 mM ferrisiyanit çözeltisi içerisindeki (100 mM KCl'de) döngüsel voltamogramları: i) Elektropolimerizasyon sonrası (siyah), ii) Aspartamın yüzeyden uzaklaştırılmasından sonra (kırmızı) ve iii) 1 mM aspartamın geri bağlanmasından sonra (mavi)	33
Şekil 4. 7 a) 0,5 mM aspartam içeren 5 mM o-fenilendiamin çözeltisinin elektropolimerizasyonuna ait döngüsel voltamogramlar ve b) MIP- modifiye elektrodun 10 mM ferrisiyanit çözeltisi içerisindeki (100 mM KCl'de) döngüsel voltamogramları: i) Elektropolimerizasyon sonrası (siyah), ii) Aspartamın yüzeyden uzaklaştırılmasından sonra (kırmızı) ve iii) 0,1 mM aspartamın geri bağlanmasından sonra (mavi)	35

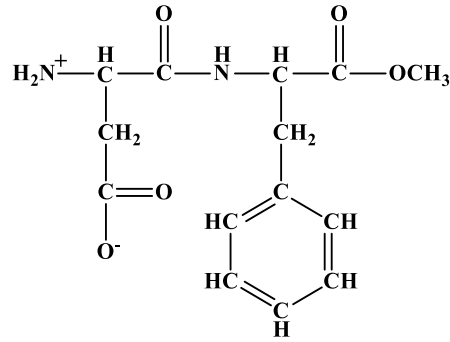
1. GİRİŞ

1.1. Aspartam

Aspartam dünya çapında 200 milyondan fazla insan tarafından tüketilen yapay bir tatlandırıcıdır ve kuru içecek karışımları, çiğnenebilen çoklu vitaminler, kahvaltılık tahıllar, çiğneme zıncı, pudingler ve dolgular, karbonatlı içecekler gibi yaklaşık 6000 gıda ürününde besleyici olmayan tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Choudhary 2016). Dipeptit olan aspartam piyasaya sürüldüğü yıllarda dünyadaki tüm karbonhidrat olmayan tatlandırıcıları satış dışı bırakmıştır (Baydar 1997).

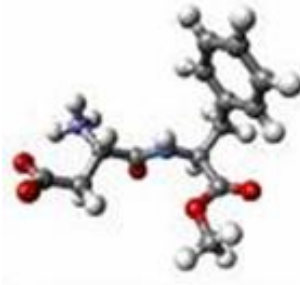
Aspartam; fenilalanin, aspartat ve metanolden meydana gelmektedir, beyaz ve kokusuz kristal şeklinde bulunmaktadır. Tatlı lezzetiyle bugün yaygın kullanılan ticari bir sentetik tatlandırıcıdır. Sukrozdan 200 kat daha tatlı olmasına rağmen ürüne verdiği tatlılığın; kalori içeriğinin sadece %5'i ile sağlaması aspartamı daha üstün ve popüler hâle getirmiştir. Hâlen Amerika'da 1500'den fazla ürünün içeriğinde yer almaktadır.

Bunun yanında yüksek sıcaklık (>30 °C) ve asidik ortamlarda ester bağı hidrolize olarak aspartilfenilalanin ve metanol oluşmaktadır. Ayrıca aspartamın stabilitesi sıcaklık, pH ve nem gibi faktörlerden etkilenmektedir (Baydar 1997).



Şekil 1. 1 Aspartamın kimyasal yapısı (Sigma Aldrich Safety Data Sheets)

Bu oluşan maddelerin tatlı tada sahip olmadıkları ve üstüne üstlük gıdadaki tatlılık kaybına neden oldukları belirlenmiştir. Bu nedenle pişirilmiş ya da sterilize edilmiş gıdalarda aspartam kullanılmamıştır. Aspartamın, asidik olmayan ve uzun süre depolama ve yüksek sıcaklık gerektirmeyen ürünlerde kullanılması önerilmiştir (İnglet 1987). Aspartamın üç boyutlu görünümü Şekil 1.2'de gösterilmektedir.



Şekil 1. 2 Aspartamın üç boyutlu görünümü (<https://en.wikipedia.org/wiki/Aspartame>)

1.1.1. Aspartam İçeren Gıdalar ve Zararları

Aspartam vücuda girdiğinde kanserojene, nörotoksine ve eksitoksine (sinir hücrelerini ölümüne sebep olan toksik madde) dönüşebilmektedir. Amerikan Sağlık Bakanlığı'na bağlı Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA: U.S. Food and Drug Administration) bildirilen tüm gıda katkı maddeleri yan etkilerinin %75'ini aspartamın oluşturduğu belirlenmiştir. Aspartamın sebep olduğu ve bilimsel olarak belgelenmiş semptomlardan bazıları; baş ağrısı, baş dönmesi, migren, nöbet, uyuşma, bulantı, kas spazmları, deri döküntüleri, kilo artışı, depresyon, uykusuzluk, yorgunluk, çarpıntı, görme bozukluğu, iştme kaybı, nefes zorluğu, konuşma bozukluğu, tat kaybı, vertigo, hafıza kaybı ve çeşitli eklem ağrılarıdır (Bereket 2012).

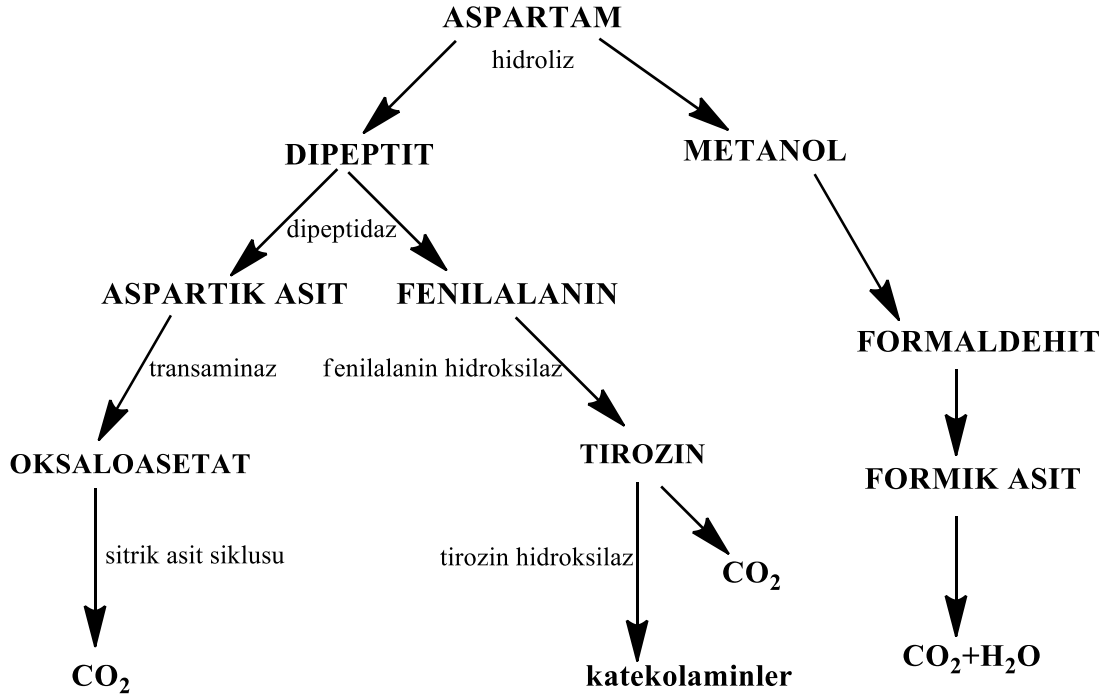
Aspartamın yan etkilerini inceleyen araştırmacılara ve doktorlara göre beyin tümörleri, epilepsi, MS, kronik yorgunluk sendromu, mental gerilik, parkinson, alzheimer, lenf kanseri, lösemi, diyabet, doğum kusurları ve fibromialji gibi sağlık sorunları aspartam kullanarak tetiklenebildiği ya da sorunların daha da ağırlaşabildiği görülmüştür. Aynı zamanda fenilalanini metabolize edilmediği için oluşan Fenilketonüri hastalığı ortaya çıkmıştır. Kanda birikerek beyinde tahribata neden olur ve en ciddi neticelerinden biri de kanda fenilalanin ve türevlerinin birikmesine bağlı olarak zekâ geriliğinin oluşmasıdır (Bereket 2012).

Aspartam (E951) Equal, Spoonful, NutraSweet ve Canderel isimleri ile ve 2009'dan bu yana 'AminoSweet' ticari adları altında dünya pazarında üretilen yaklaşık 6000 gıda ve içecek maddesinin içeriğinde yer almaktadır. Aspartam içeren gıdalar arasında en çok akla gelenler diyet kola ve diyet ya da şekeriz ibaresi adı altında satılan meşrubatlar ile meyveli içeceklerdir (Bereket 2012).

1.1.2. Aspartamın Oluşum Mekanizması

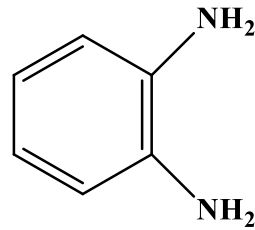
1965 yılında gastrik ülserin tedavisi için çalışma yapan bir kimyager yaptığı çalışmaların sonucunda aspartamı bulmuştur. Elmhurst Üniversitesinde yapılan çalışmalara göre aspartam, fenilalalin ve aspartik asit adındaki iki amino asitten oluşmaktadır. Bu tatlandırıcı hiç kalori

içermemektedir. Kendini dildeki tat reseptörlerine bağlayarak tüketen kişide şeker alımına benzer tatlı bir his uyandırmaktadır. Sukroza göre 150-200 kat daha tatlı olmasına rağmen diş çürümesine yol açmayan aspartam, FDA onaylı güvenli bir tatlandırıcı ajan olup diyetle şekerin yerini alabilen aroma zenginleştirici olarak kullanıldığı daha önceki bölümde de belirtilmiştir (Baydar 1997). Aspartamın oluşum mekanizması Şekil 1.3'te gösterilmektedir.



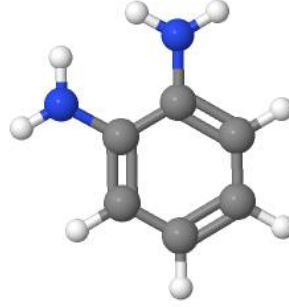
Şekil 1. 3 Aspartamın mekanizması (<http://slideplayer.biz.tr/slide/1913185/>)

1.2. Orto-Fenilendiamin



Şekil 1. 4 Orto-fenilendiamin'in kimyasal yapısı (Sigma Aldrich Safety Data Sheets)

Şekil 1.4'te o-fenilendiaminin kimyasal yapısı gösterilmektedir. $C_8H_8N_2$ kimyasal formülüne sahip o-fenilendiamin beyaz-kahverengi toz formda bulunmaktadır. 108,14 g/mol molekül ağırlığına sahip olan orto-fenilendiaminin erime noktası 100-102°C'dir (Safety Data Sheet). Orto-fenilendiaminin üç boyutlu görünümü Şekil 1.5'te gösterilmektedir.



Şekil 1. 5 Orto-fenilendiamin'in üç boyutlu görünümü

(<https://www.molinstincts.com/molecular-weight/O-PHENYLENEDIAMINE-mowt-CT1001131878.html>)

1.3. Moleküler Baskılama Polimer (MIP)

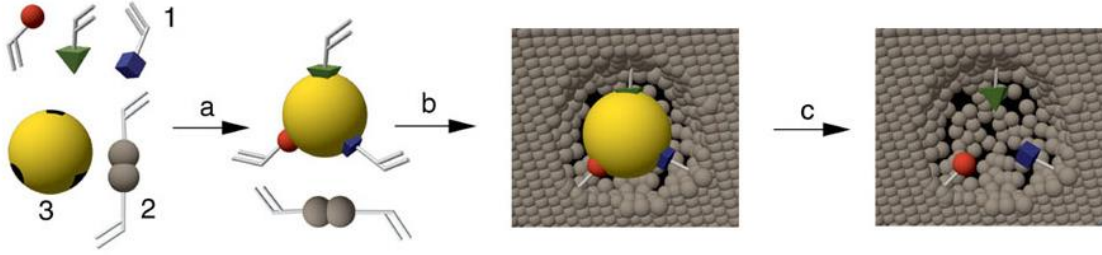
Günümüz endüstri toplumuna bakıldığında daha iyi, kaliteli, ucuz ve yüksek performanslı malzemelere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu malzemelerin arasında en önemli olanları polimerlerdir. Polimerler, tarımdan yapay organ yapımına, sensörlerden çevre kirliliğinin önlenmesine kadar birçok değişik alanlarda başarıyla uygulanmaktadır.

Kimya biliminin en önemli çalışma alanlarından biri olan polimer kimyası; 20. yüzyılın ilk çeyreğinden itibaren bir bilim dalı olarak gelişmeye başlamıştır. Teknoloji ve bilimin öneminin anlaşılmasıyla birlikte bugün analitik kimya, fizikokimya gibi diğer bilim dallarının birçoğu da polimer kimyası ile uğraşmaktadır.

İlk defa 1894'te Fischer'in enzim-substrat etkileşimini ortaya koymasıyla birlikte moleküler baskılama kavramı ilgili modern fikirler ortaya çıkmaya başlamıştır. Sonraları 1931 yılında Polyakov sodyum silikat çözeltisini asitlendirilmesiyle jelimsi silika polimeri kurutarak sert bir matriks elde etmiş ve bunun kuruma süresince benzen, toluen, ksilen varlığında gözenek yapısına etkisini incelemiştir (Polyakov 1931). Polyakov bundan sonraki çalışmalarında seçici moleküler tanıma konusunda araştırmalar yaparak seçiciliğin katkı maddesinin kimyasal yapısının sonucu olarak yapısal değişiklikler oluşturduğunu belirtmiştir.

Moleküler Baskılama Yönteminin temelleri Wulff ve Mosbach tarafından atılmıştır (Wulff 1972, Arshady 1981). Yöntem; monomer, çapraz bağlayıcı ve analit (kalıp molekül) eşliğinde, polimerizasyon sonucu bağlanma yerleri oluşturulmasına dayanır. Kalıp molekülün

uygun bir solventle ekstraksiyonu sonucu boyutu, şekli ve fonksiyonu analit ile birbirini tamamlayan oyuklar veya boşluklar oluşur (Şekil 1.6). Moleküler baskılı polimerler esas olarak antikor veya enzim işlevi görür ancak antikor-antijen veya enzim-substrat etkileşiminde 20 doğal amino asit görev alır. MIP-analit oluşumunda bir ya da birkaç fonksiyonel monomerin kullanılarak spesifik etkileşim eldesi şaşırtıcı olmakla beraber teknolojik bir gelişmedir (Erdössy ve ark. 2016).



Şekil 1. 6 Moleküler Baskılama Tekniği (Haupt 2003)

Farklı matrikslerden iyonlar, organik moleküller ve biyomoleküllerin seçiciliği yüksek olarak ayrılması için akıllı polimer eldesi ve bunun farklı uygulamalarda kullanılmasını yaygınlaştıran yeni bir malzeme geliştirmek için moleküler baskılama yöntemi kullanılmaktadır (Kuş 2013). Kullanım alanları arasında moleküler olarak baskılanmış hidrojelilerin kontrollü ilaç salınımı ve ayırma işlemleri olduğu söylenebilir (Hazer 2008). Solid faz ekstraksiyonunda uygulanan ticari MIP'ler de mevcuttur. Küçük moleküllerde başarılı şekilde uygulanmalarına rağmen proteinler, virüsler gibi makromoleküller için uygulamaları kompleks yapılarından dolayı hâlâ zordur (Erdössy ve ark. 2016).

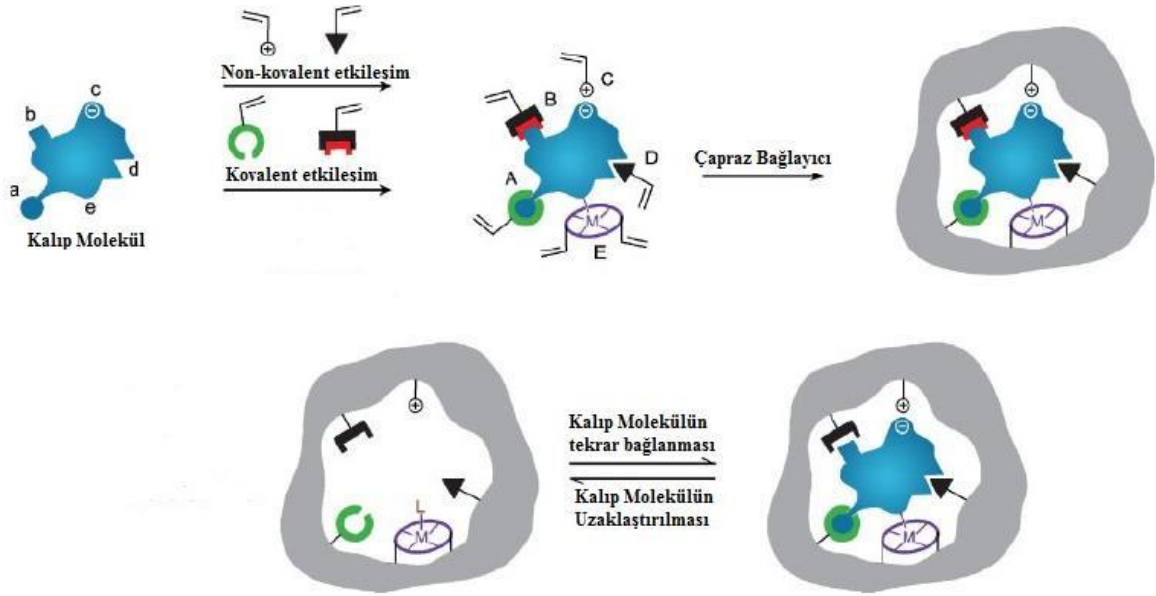
MIP'ler ile;

- Yüksek seçicilik,
- Organik solventlere dayanıklılık,
- Yüksek veya düşük pH değerlerinde stabilite,
- Sıcaklığa dayanıklılık

sağlanmış olur.

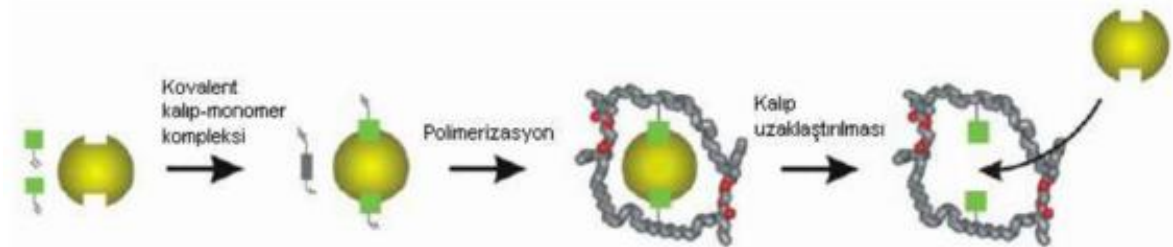
1.3.1. Moleküler Baskılamanın Yöntemleri

MIP hazırlamada Şekil 1.7'de görüldüğü üzere temelde kovalent ve non-kovalent olmak üzere iki prensip mevcuttur.



Şekil 1. 7 Moleküler Baskılama Çeşitleri (Komiya 2003)

Kovalent baskılamada; fonksiyonel monomer ile kalıp molekül birbirlerine polimerizasyon işleminden önce kovalent bağlarla bağlanır (Şekil 1.8). Polimerizasyon işleminden sonra kovalent bağlar kırılarak kalıp molekül uzaklaştırılır. Kalıp molekülün ve MIP ile tekrar etkileştirilmesiyle aynı kovalent bağlar yeniden oluşur (Wulff 1972).



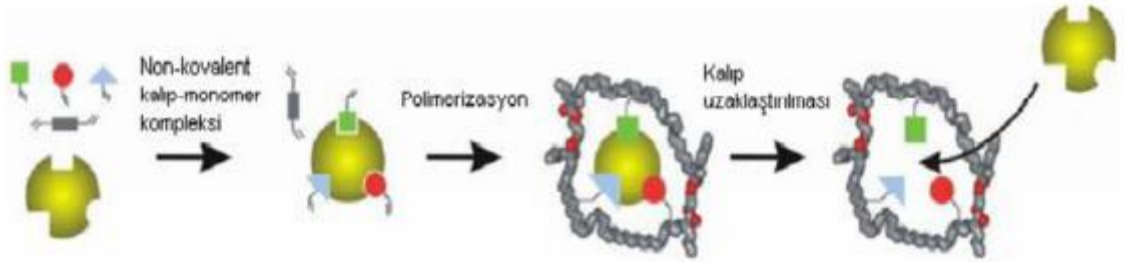
Şekil 1. 8 Kovalent baskılamanın şematik gösterimi (Kuş 2013)

1970'lerin başında Almanya'daki Heinrich-Heine Üniversitesinden Wulff ve arkadaşları tarafından kovalent baskılama yöntemi tanımlanmıştır. Bu baskılama yöntemine göre, hedef olan molekül-monomer kompleksi arasında tersinir kovalent etkileşimler gerçekleşmektedir. Polimerleşme meydana geldikten sonra tersinir kovalent bağlar çözücü varlığında seçici olarak kırılarak hedef molekül ortamdan uzaklaştırılır (Wulff 1972).

Molekül–monomer kompleksi kovalent baskılamada oldukça kararlıdır. Polimerizasyon koşulları yüksek sıcaklık, yüksek veya düşük pH ve polar solventler için istenildiği gibi uygulanabilir (İkegami 2004). Kovalent baskılamanın dezavantajlarına bakıldığında; yeniden bağlanma için yavaş bir kinetiğe sahip olduğu için bu yaklaşımın kullanımının sınırlı olduğu

görülmektedir. Kovalent baskılamada molekül-monomer konjugatının sentezinde sık sık sorunlarla karşılaşılabilir ve sentez prosesi de pek ekonomik sayılmaz (Kriz 1997).

Mosbach tarafından geliştirilen non-kovalent baskılamada fonksiyonel monomer ile kalıp molekülün bağlanması non-kovalent etkileşimlerle gerçekleşir (Şekil 1.9). Polimerizasyondan sonra uygun çözücüler ile kalıp molekül polimerden uzaklaştırılarak kalıp molekül ile baskılanmış polimerler non-kovalent etkileşimlerle birbirine bağlanır (Arshady 1981).



Şekil 1. 9 Non-Kovalent baskılamanın şematik görünümü (Kuş 2013)

Günümüzde pek çok araştırmacı MIP hazırlamak için non-kovalent baskılamayı kullanmaktadır. Bu yöntem dehidrojen bağı, elektrostatik kuvvetler, hidrofobik etkileşim, yük transferi, metal şelat ve Van der Waals gibi zayıf kovalent olmayan etkileşimler sayesinde hedef molekül ve seçilen monomerler ile ön kompleks oluşarak uygun çözücülerle hedef molekül polimerden uzaklaştırılır. Hedef molekülün uygun boşluklara tekrar bağlanması aynı kovalent olmayan etkileşimlere dayanır. Kovalent olmayan baskılama yöntemi kolaylığından dolayı baskılanmış polimer hazırlamak için en etkili ve en yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Sellergen 1988).

2. MOLEKÜLER MODELLEME

Moleküler modelleme teorik metotlarla bilgisayar üzerinde moleküllerin özelliklerinin ve davranışlarının hesaplanması ve simüle edilmesi olarak tanımlanmaktadır.

Moleküler modelleme alanındaki teorik hesaplamalar ilk defa 1927 yılında Fritz London ve Walter Heitler isimli bilim adamları tarafından yapılmıştır. Sonrasında ise 1940'larda bilgisayar ile karmaşık atomik sistemlerin dalga fonksiyonu çözümü ve 1950 yıllarında da semi-empirik atomik orbital hesaplamaları bir bilgisayar yardımıyla yapılmıştır (Smith 1997).

Moleküllerin davranışlarını taklit etmek için kullanılan moleküler modelleme; teorik ve hesaplamalı tüm yöntemleri kapsamaktadır. Bilgisayar teknolojisi ve kuantum kimyasındaki gelişmelere bağlı olarak moleküler modelleme alanında da hızlı bir gelişme görülmüştür. Moleküler modelleme deneysel çalışma yapılmadan kimya, fizik, biyoloji ve ilaç sanayindeki deneysel çalışmaları desteklemek veya elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla kullanılmaktadır (Tekpetek 2014).

Moleküllerin geçiş hâlleri ve enerjileri, kimyasal reaktivite, IR, raman ve NMR spektrumları, substrat-enzim etkileşimleri, self-assembly sistemlerin morfolojik özellikleri ve fizikokimyasal özellikler hesaplanabilir. Bu yöntemler kimyasal hesaplamalarda, ilaç tasarımlarında, malzeme bilimi ve işlemsel biyoloji alanlarında moleküler modelleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemin kullanılmasının nedeni yapılacak olan deneysel çalışmadan önce deneysel çalışmanın sonuçları hakkında bilgi edinilmesini sağlamaktır (Bahat 2000).

Moleküler modellemenin avantajları tehlike arz etmemesi, zamandan ve maddi kaynaklardan tasarruf, daha hızlı ve kolay veri elde edilmesini sağlamak diye sıralanabilir. Bunun yanı sıra; yanlış yöntem kullanıldığı takdirde hata oluşması, teorinin getirdiği sınırlamalar ve her yöntemin her moleküle uymaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Özellikle büyük moleküllerin hesaplanmasında moleküler mekanik metotlar oldukça iyi bir yöntemdir. Birçok bileşik çeşidi için elde edilebilecek parametrelerin eksik olmasından kaynaklı eksiklikleri de bulunmaktadır. Bununla birlikte elektronları ve orbitalleri hesaba katmadığı için moleküllerin reaktivite ve kimyasal reaksiyonlar üzerindeki çalışmalarda uygun olmadığı belirlenmiştir (Can 2015).

Bir sistemin 3 boyutlu yapısının enerjisiyle olan ilişkisini anlayarak moleküler modelleme titiz bir şekilde kullanılabilir. Çeşitli matematiksel modeller yapıyı enerji ile ilişkilendirir, moleküler modellemenin temel amacı ise yapılacak olan deneysel çalışmadan önce çalışma sonucunda elde edilecek sonuçlar hakkında önceden bilgi sahibi olmaktır.

Moleküle ait yapının tanıtılarak moleküler model oluşturulması için;

- a) Kartezyen Koordinatları; atomların x , y , z koordinat eksenindeki pozisyonları kullanılarak,
- b) İnternal Koordinatları; molekülün geometrisi Z-matrisi tipindeki bir matrisle ifade edilirse; bu matriste ki atomların pozisyonları, atom numarası, bağ uzunluğu, bağ açısı ve dihedral açısı belirlenebilir.

Grafiksel Kullanıcı Arayüz “Graphical User Interface, GUI” kullanılarak bu koordinatlar pratik olarak programa girilebilir. Molekülün geometrisi GUI aracılığıyla ekrana çizilerek, programa tanıtılır.

Moleküler modelleme yöntemleri;

- ❖ Moleküler mekanik yöntemler (MM)
- ❖ Elektronik yapıya dayalı yöntemler
 1. Ab-initio yöntemler
 2. Fonksiyonel yoğunluk moleküler orbital yöntemi
 3. Yarı ampirik yöntemler

şeklinde sıralanabilir.

2.1. Moleküler Mekanik Yöntemler

Moleküler mekanik hesaplamalar klasik mekaniğin moleküllere uygulanmasıyla yapılan hesapsal yöntemlerdir. Bu yöntemde atomlar küreler olarak düşünülerek kütlelerin elementlerin türüne bağlı olduğu belirlenir. Kimyasal bağlar ise yaylar olarak ele alınır ve bağların tekli, ikili, üçlü olmasına göre de yayların sertliği değişir. Moleküllerde birbirine bağlı atomlar arasında farklı kuvvetler olabilmekte birlikte itme ve çekmelere sebep olabilecek yükler de bulunabilmektedir. Bunun sonucunda da bağ açısı, dihedral açılar gibi değişimler oluşabilmektedir. Bu tür parametreleri tanımlamak için deneysel ve teorik metotlar kullanılmaktadır. Moleküler mekanik metotlar hızlı bir yöntem olması sebebiyle özellikle büyük moleküllerin hesaplanmasında oldukça iyi bir metottur. Fakat birçok bileşik çeşidi için elde edilebilecek parametrelerin eksik olmasından kaynaklı birkaç eksiklikleri bulunmaktadır. Bununla birlikte elektronları ve orbitalleri hesaba katmadığı için moleküllerin reaktivitesi ve kimyasal reaksiyonlar üzerindeki çalışmalar için pek uygun değildir (Cook 1974).

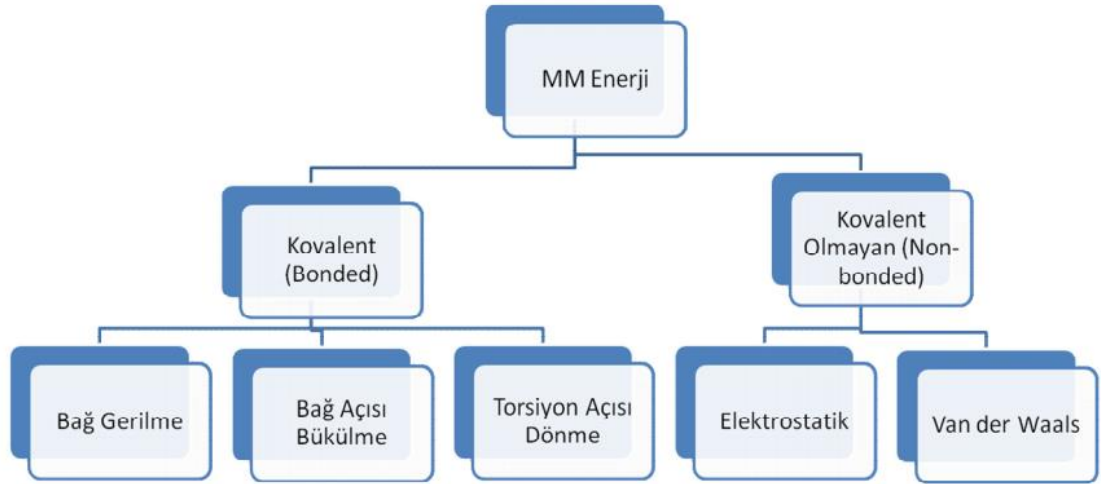
Moleküler modelleme;

- ✓ Binlerce atomlu moleküller ve proteinlerin,

- ✓ Organikler, oligonükleotitler, peptitler ve sakkaritlerin (metallo-organikler ve inorganikler)
- ✓ Vakum ve solvent ortamın,
- ✓ Sadece temel hâlin,
- ✓ MD aracılığı ile termodinamik ve kinetik özelliklerin hesaplamalarında uygulanabilir.

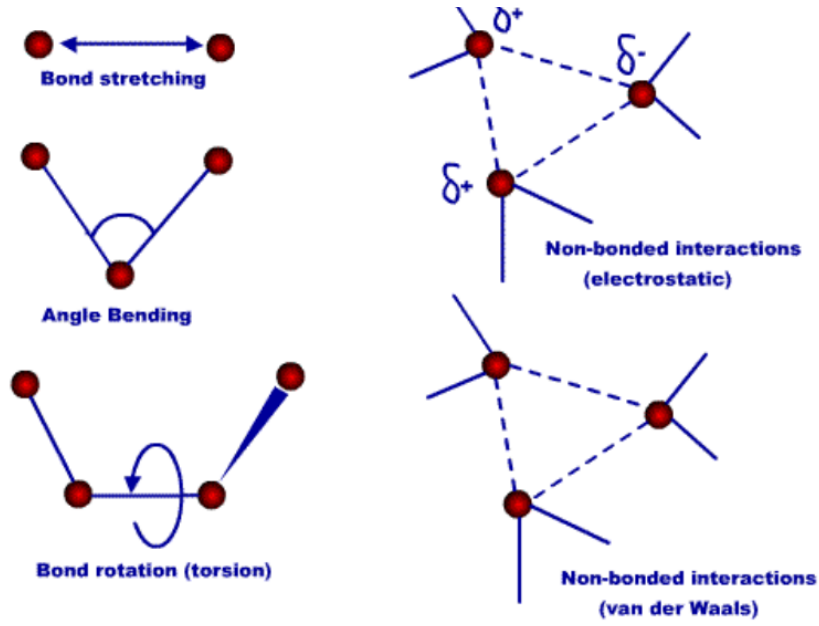
Günümüzde moleküler mekanik yöntemini içeren CHARM, AMBER, MODEL ve MM paket programlardan sadece birkaçıdır. Birçok farklı moleküler mekanik yöntemi mevcuttur (Şekil 2.1). Her yöntem kendine özgü bir kuvvet alanı ile karakterize edilir. Bir kuvvet alanı ile aşağıdaki özellikler tanımlanabilir:

- Molekülü meydana getiren atomların yerleşimi ile bu molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiğini tanımlayan eşitlikler vererek,
- Kendine özgü kimyasal şartlar içinde bir elementin karakteristik özelliğini tanımlar, bir karbon atomuna üç hidrojene bağlı bulunan bir karbon atomundan farklı işlem yaparak. Atom tiplerini, hibritleşmeye, yüke ve atomun bağlı olduğu diğer atomların tipine bağlı olarak oluşturarak. Bir veya daha fazla parametre seti bağ uzunluğu, bağ açıları, enerji bileşenleri ile ilişkili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tayin ederek.



Şekil 2. 1 Moleküler Mekanik Metotlar (Can 2011)

Moleküler mekanik metotlar herhangi bir molekülün toplam potansiyel enerjisinin minimum olduğu molekül yapısını bulmak için kullanılan hesaplama yöntemleri olarak bilinir. Moleküler mekanik hesaplamalarında elektronlar dikkate alınmadan, molekülü oluşturan atomlar birer kütle olarak ve aralarındaki kimyasal bağlar ise bu kütleleri bağlayan yaylar gibi düşünülerek sistem temsil edilmeye çalışılmıştır (Şekil 2.2) (Höltje, 2003).



Şekil 2. 2 Moleküler metotların gösterimi (Can 2011)

Burada çekirdekler arası etkileşimleri göz önüne alan hesaplamalar yapılmaktadır. Elektronik etkiler parametreler aracılığıyla kuvvet alanı içine tamamen dahil edilmektedir. Bu basitleştirme ve yaklaşım ile moleküler mekanik hesaplamaları oldukça hızlı, ucuz ve zamandan tasarruflu hâle getirilmiştir. Ayrıca, binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemler bu yolla incelenme imkânı da bulmuştur. Enzim gibi büyük yapıları sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilmektedir.

Moleküler modellemenin uygulama alanları; rutin olarak moleküler mekanik, inorganik, biyolojik ve polimerik sistemlerin; yapı, dinamik, yüzey, termodinamik özelliklerinin incelenmesinde kullanılır.

Biyolojik aktivite tipleri olan; protein stabilitesi, protein katlanması, enzim katalizi, moleküler tanıma, konformasyonel değişiklik (biyomoleküler fonksiyonla ilgili), küçük moleküllerin büyük moleküllere bağlanma enerjilerinin belirlenmesi, amino asitlerin pKa'ları gibi konularla ilgili hesaplamalarda kullanılır.

2.2. Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler

Elektronik yapı yöntemleri; atomların ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlerken kullanılmaktadır. Kuantum mekaniğinin temel ilkelerinden biri olan Schrödinger denklemi çözülerek elektronik yapı yöntemleri ile molekülün elektronik yapısı oluşturulur.

Atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak tanımlanan moleküler orbitaller birçok seküler determinantlar oluştururlar. Bu determinantlardan ise integraller meydana gelerek dalga fonksiyonları elde edilir (Atkins 1998).

Küçük sistemlerin bile hesaplamalarının yapılarak sonuçlarının elde edilmesi oldukça zordur. Bu yüzden elektronik yapı yöntemlerinde çözüme ulaşabilmek için bazı fizikokimyasal ve matematiksel yöntemlerden yararlanır. Kullanılan tüm bu yöntemler ile elektronik enerji ve elektronik dalga fonksiyonu hesaplamaları da yapılabilmektedir. Hesaplamalar sonucunda elde edilen değerlere dayanarak molekülün bütün fiziksel ve kimyasal özellikleri bulunur.

Yapılacak olan hesaplamalar aşağıda sıralanmıştır;

- Sistemin Hamilton operatörü yazılır,
- Dalga fonksiyonuna uygun olan matematiksel fonksiyon seçilerek seçilen fonksiyonun değişken parametreleri bulunur,
- Parametredeki değişkenlere göre molekülün enerjisi için;

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (2.1)$$

Eşitlikteki minimum değer hesaplanır.

Denklem 2.1’de eşitlikte yer alan;

Ψ^* : Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksi,

Ψ : Moleküler dalga fonksiyonu,

H: Hamilton Operatörü (Levine 1983).

Elektronik yapı hesaplamaları günümüzde kullanılan hâli iki ana bölüme ayrılabilir:

1. Yarı-ampirik yöntemler
2. Ab-initio yöntemler

Yarı-ampirik yöntemler kullanılarak molekül sayısı fazla olan molekül yapılarının belirlenebilmektedir. Hamilton operatörü diğer yaklaşımlara göre sadeleştirilerek kullanılmıştır. Bunun yanında denel olarak elde edilen bazı parametrelere de ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu yöntemlerin temel amacı, elektronik enerji ve elektronik dalga fonksiyonunun hesaplanabilmesidir. Yapılan bu hesaplamalar sonucunda elde edilen veriler ile molekülün

fiziksel ve kimyasal özellikleri elde edilir. Örneğin molekülün en düşük enerjideki hâli, temel hâldir ve temel hâldeki molekülün tüm bağ uzunluklarının ve bağ açılarının konumları hesaplanabilmektedir.

2.2.1. Ab-initio Yöntemler

Latince “başlangıçtan itibaren” anlamına gelen Ab-initio; MM ve yarı-denel yöntemlerden farklıdır ve deneysel parametrede kullanmaz. Ab-initio'nun hesaplamalarında iki farklı matematiksel yaklaşım kullanılır; bunlar Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT). HF-SCF modelinde; elektron-elektron etkileşimleri için ortalama bir potansiyel temel alınarak molekül frekanslarının hesaplanması ve molekül geometrisinin tayini için kullanılmaktadır. Density Functional Theory (DFT) modelinde ise molekül dalga fonksiyonlarının yerine, elektron ihtimaliyet yoğunluğu (ρ) hesaplanır ve bu yöntem ile molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar elde edilmektedir.

Kuantum mekaniğine dayanan bu yöntemler ile molekül yapısı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. Ayrıca bir tepkime mekanizması tam olarak da modellenabilmektedir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kat daha fazla olan ab-initio yöntemlerinin kullanıldığı bazı paket programlar: GAUSSIAN, GAMESS HYPERCHEM, CACHE'dir. Ab-initio terimi ise ilk defa Robert Parr, David Craig ve arkadaşları tarafından benzenin uyarılmış hâlleri üzerinde yarı anlık bir çalışma yaparken kullanılmıştır.

Ab-initio yöntemler molekülün yapısı ve yapıya bağlı tüm özellikleri hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Moleküllerin kararlı yapıları, geçiş hâlleri ve tepkime mekanizmaları hakkında bu yöntem sayesinde bilgi edinebiliriz. Kullanılan bu yöntem ile denel parametrelere ihtiyaç duyulmaz. Parametrelerin kullanılmadığı için diğer yöntemlere göre hesaplamalar çok daha uzun sürmektedir. Bu yöntem; Schrödinger dalga denkleminin çözülmesi sayesinde sonuçları elde eder. Fakat denklemler, tek elektronlu (H atomu) atomlar için kolay çözüm olmasına karşın, çok elektronlu sistemlerde çözümü bir o kadar zordur. Bu sebeple yukarıda bahsedildiği gibi çok elektronlu sistemlerin çözümü için Density Functional Theory (DFT) ve Hartree Fock Self Consistent Field (HF-SCF) gibi birkaç yaklaşımlar kullanılmaktadır. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) için enerji, elektron yoğunluğu ρ 'ya göre hesaplanmaktadır. Yarı-denel ve Ab-initio moleküler orbital yöntemlerinde orbitallerin hidrojen (H) orbitalleri gibi kabul edilerek hesaplama yapılır, bu hesaplamalar yapılırken Gaussian ve Slater tipi orbitalleri dalga fonksiyonları kullanılmaktadır.

Hartree-Fock metodunda enerji molekül dalga fonksiyonu Ψ ile gösterilir. Hartree-Fock (HF) metodunda etkileşim enerjisi ihmal edilerek hesaplanmaya katılmaz (Tekpetek 2014).

2.2.2. Yarı-Ampirik Yöntemler

Ab-initio ve MM yöntemleri arasında yer alarak ve kuantum mekaniği kullanılır. Bu yöntemlerde, molekül özelliklerinin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Schrödinger eşitliğinin yaklaşık çözümünü elde etmek için o sisteme uygun parametrelerin kullanılması gerekmektedir. Etkileşim integralleri için kullanılan yaklaşık fonksiyonların kullanılması sayesinde hesaplama süresi ab-initio yöntemlerinden çok daha kısadır. Kullanılan yarı-denel bazı yöntemler şunlardır: CNDO, INDO, MINDO, ZINDO, AM1(Austin Model), PM3 (Parametric Method). Bu yöntemleri yapısında bulunduran paket programlarından bazıları da MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM vb. dir.

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

Daha önce belirtilmiş olan hesaplama yöntemlerinin çok sayıda elektron içeren büyük moleküllere uygulanması imkânsızdır. Bilgisayar teknolojisinin gelişimi ab-initio hesaplamalarının yapılabilmesini sağlasa da polimer ve biyolojik moleküller gibi düzinelere atom içeren büyük moleküller için bu yöntemler hâlâ kullanılamamaktadır. İşte bu nedenle yarı-ampirik yöntemlerin geliştirilmesi artık bir zorunluluk hâline gelmiştir. Yarı-ampirik yöntemler bazı yaklaşımlar ve deney sonuçlarına dayalı olan parametrelere ihtiyaç duyarlar ve bahsedilen bu yöntemler, Hartree-Fock (SCF) yöntemi esasına dayanırlar. Gerekli yaklaşımlar yapılarak Fock matrisinin hesaplanması kolaylaştırılmıştır. Bu sayede yöntemlerin güvenilirliği her şeyden önce parametrelerin doğru olmasıyla birebir ilişkilidir.

Yarı-ampirik yöntemler günümüzde yaygın kullanılan popüler yöntemler olmakla birlikte, yeterli deneysel bilginin olmaması uygulamalarda sorunlar çıkmasına sebep olmaktadır. Ayrıca parametrelerin optimize edilmesi çok fazla zaman aldığı için birden fazla parametrenin aynı anda optimize edilmesi de bazı zorlukları doğurmuştur. Çünkü parametrelerin bazı bölümleri birbirine bağlıdır, bir parametre optimize edilirken yapılan değişiklikler sayesinde de diğer parametrelerin değişmesine neden olur. İlk olarak “konjuge π ” sistemli moleküller için kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler geliştirilmiştir.

Kuantum mekaniksel esaslara dayanan yarı-ampirik yöntemler hesaplamayı basitleştirmek için deneysel verilerden çıkarılan parametreler içermektedir. İncelenen kimyasal

sisteme uygun mevcut parametrelere bağı olarak Schrödinger eşitliği yaklaşık olarak çözülmekte. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılması hesaplama süresi *ab-initio* yöntemlerinin hesaplama süresi ile karşılaştırılmayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilirlikle birlikte büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir (Foresman ve Frisch 1996).

Yarı-ampirik yöntemlerde yapılan hesaplamalar MOPAC, AMPAC, HYPER CHEM ve GAUSSIAN paket programları kullanılarak gerçekleştirilir. Pople ve arkadaşları tarafından 1965 yılında geliştirilen CNDO, Austin Model-1 adı verilen AM1 yöntemi de Dewar ve arkadaşları tarafından 1985 yılında MNDO yönteminden geliştirilmiştir. Bu yöntemde esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük değişiklikler yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO'nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için en son geliştirilen yöntemlerden biri olan PM3 şeklinde gösterilen bir yöntemdir. Bu yöntem ile çok sayıda elementler için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır. Son yıllarda ise MOPAC ve AMPAC gibi çeşitli moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulduran paket programlar geliştirilmiştir.

Yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinde *ab-initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matriksini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilebilir. Bu yöntemler çok büyük moleküllere de pratik olarak uygulanabilmesi sebebiyle büyük sistemler için genellikle *ab-initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi) optimizasyonları başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılır. Bir molekülün; moleküler orbitaller, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmektedir. Ayrıca konformasyon ve substitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir. Kristal yapıların incelenmesinde ise deneysel X-ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesi ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir (Tekpetek 2014).

2.3.Schrödinger Denklemi

Bir kuantum sistemi hakkında bize her bilgiyi verebilen, dalga fonksiyonu adında bir fonksiyona Schrödinger denklemi denir. Dalga fonksiyonunun uzaya ve zamana bağlı değişimini gösteren denklemi ilk bulan bilimadamı Avusturyalı fizikçi Erwin Schrödinger'dir. Bu yüzden Schrödinger denklem Erwin Schrödinger adını alarak ölümsüzleşmiştir. 1900 yılında Max Planck'ın ortaya attığı kuantum varsayımlarının ardından, 1924'te de

Broglie varsayımı ve 1927'de Heisenberg belirsizlik ilkesi gibi bilim dünyasında yeni ufukların doğmasına sebep olmuştur.

Bu gelişmeler Max Planck'ın kuantum varsayımları ile Schrödinger'in dalga mekaniğinin birleşmesiyle kuantum mekanik kuramı ortaya çıkmıştır.

Kuantum mekaniğinin temeli olarak bilinen Schrödinger denklemi;

$$H\psi = E\psi \quad (2.2)$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlik; H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi; ψ , dalga fonksiyonunu göstermektedir (Hanna 1981). Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörüdür. E ise sabit bir değer olup Hamilton operatörünün özdeğeridir. Dalga fonksiyonu ise Hamilton operatörünün özfonksiyonudur. Moleküler sistemde Hamilton operatörü, elektronların ve çekirdeklerin kinetik enerji operatörleri, molekülde yer alan tüm yüklü tanecikler arasındaki elektrostatik etkileşimler, çekirdeklerin ve elektronların spin / orbital hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içermektedir. Bu nedenle moleküler orbital hesaplamalarını yaparken moleküle ait olan Hamilton operatörünün tamamı kullanılmaz. İleride açıklanacak bazı yaklaşımların kullanımı sayesinde çekirdeklere ait olan kinetik enerji operatörleri ihmal edilerek manyetik etkileşimlerin olmadığı kabul edilir. Bir molekülün elektronik enerjisi E'ye karşılık gelen Hamilton operatörü;

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n \left(Z_{\mu} / r_{\mu i} \right) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 1 / r_{ij} \quad (2.3)$$

şeklini alır (Lowe, 1993).

Bu eşitlikte yer alan; i ve j altlıkları n tane elektron için, μ ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Denklem (2.3)'teki birinci terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler ile elektronlar arasındaki Coulomb çekme enerjisini, üçüncü terim ise elektronlar arasındaki itme enerjisini ifade etmektedir. Diğer bir yandan çekirdekler arasındaki itme enerjisi bu eşitlikte gösterilmemiştir. Çekirdekler arasında itme enerjisi ise;

$$V_{nn} = \sum_{\mu=1}^{N-1} \sum_{\gamma=\mu+1}^N (Z_{\mu} Z_{\gamma} / r_{\mu\gamma}) \quad (2.4)$$

Bu eşitlikte yer alan;

V_{nn} : Çekirdek - çekirdek itme enerjisini,

Z: Çekirdeklerin atom numarasını,

r: Çekirdekler arası uzaklığı göstermektedir.

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

2.4. Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Kuantum mekaniksel *yarı-ampirik* yöntemlerin ve *ab-inito* yöntemlerin ikisi de Born-Oppenheimer yaklaşımına dayanmaktadır. Hesaplamaların kolaylaşması açısından Born-Oppenheimer yaklaşımı çok büyük bir önem taşımaktadır. Elektronlar ve çekirdekler arasındaki kütle farkı göz önünde bulundurulduğu zaman, elektronlar çekirdeklere göre çok daha hafiftir. Elektronların çekirdeklere göre çok büyük bir hızla hareket etmeleri Born-Oppenheimer yaklaşımının dayanak noktası olmuştur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, Schrödinger denkleminin molekülde yer alan tüm tanecikler için çekirdekleri sabit noktalarda kabul ederek, sadece çekirdeklerin bu belirli yerlerinden doğan etki alanı içindeki elektronlar için çözmek yeterli olmaktadır (Lowe 1993).

Kuantum mekaniği prensipleri ile molekülün yapısı açıklanırken, molekülü oluşturan atomların enerjileri ayrı ayrı hesaplanarak daha sonra molekülün enerjisi bulunur. Molekülün enerjisi, atomların enerjilerinin toplamından küçük ise molekül dayanıklıdır yorumu yapılabilir. İki enerji arasındaki fark molekülün bağ kuvvetinin bir ölçüsünü ifade etmektedir. Fakat en basit bir molekül için bile kuantum mekaniği prensiplerini kullanarak hesapların yapılması ve sonuçların elde edilmesi oldukça zordur. Bu sebeple moleküler eşitliklerin yazılışında "Born-Oppenheimer Yaklaşımı" kullanılmaktadır.

Moleküler orbital dalga fonksiyonu nükleer ve elektronik dalga fonksiyonunun çarpımı şu şekilde;

$$\Psi = \Psi_N \cdot \Psi_e \quad (2.5)$$

olarak yazılabilir.

Burada Ψ_N , çekirdek hareketini gösteren nükleer dalga fonksiyonu ve Ψ_e , elektron hareketini gösteren elektronik dalga fonksiyonunu ifade etmektedir. Born-Oppenheimer

yaklaşımına göre; çekirdekler elektronlardan çok daha ağırdır ve bu yüzden hareketleri oldukça yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektron hareketlerinin yanında ihmal edilerek molekülün dalga fonksiyonu olarak ψ_e kullanılabilir. Born-Oppenheimer yaklaşımının kullanılması ile molekülün enerjisi;

$$E = \int \psi^* H \psi d\tau \quad (2.6)$$

ile gösterilir.

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

2.5. Varyasyon Yöntemi

Varyasyon teoreminin sayesinde molekülün dalga fonksiyonuyla birlikte molekülün enerjisi rahatlıkla hesaplanmaktadır. İntegralin minimum değeri molekülün enerjisinden daha yüksektir bununla birlikte gerçek değerine de oldukça yakın bir değerdedir. Varyasyon teoremi sayesinde molekülün enerjisi ve moleküler orbital dalga fonksiyonu hesaplanabilmektedir. Bu teorem ile moleküler orbital hesaplamalarına göre molekül bir bütün olarak düşünülerek, atomik orbitallerin kullanılmasıyla moleküler orbital ve moleküler enerji seviyeleri hesaplanır (Hanna 1981).

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

$$\int \Phi^* H \Phi d\tau \leq E_0 \text{ 'dır.} \quad (2.7)$$

Burada verilen ise,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

E_0 : Molekülün temel hâldeki mümkün olan en düşük enerjisidir.

Bu eşitlik “Varyasyon Teoremi” olarak bilinmektedir.

2.6. Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

$$\psi = C_1 \chi_1 + C_2 \chi_2 + C_3 \chi_3 + \dots + C_n \chi_n \quad (2.8)$$

Verilen bu eşitlikte;

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

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

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

Moleküllerin gerçek dalga fonksiyonlarının yerine kullanılacak uygun bir dalga fonksiyonu yazabilmek adına kullanılan en yaygın yöntem; "Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu" LCAO yöntemidir. Buna göre, bir molekülde yer alan çekirdekler birbirlerinden çok uzak mesafelerdeyse kovalent bağları oluşturan elektronların atomik orbitallerde yer aldıkları kabul edilir. Bu sebeple, Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu metodunda molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılabilir (Levine 1988).

3. MATERYAL VE HESAPLAMA METOTLARI

3.1. Gaussian 09W

Gauss 09 programlarının Gauss serisinin son ürünüdür. Bununla birlikte bu çalışmada Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır. Bu elektronik yapı modelleme için State-of-the-art yetenekleri kullanılmıştır. Gauss 09 bilgisayar sistemleri geniş bir yelpazede lisanslıdır. Moleküler mekanik, *yarı-denel* ve *ab-initio* yöntemlerini içeren Gaussian 09W programı oldukça kapsamlıdır. Her üç yöntem için birçok sayıda teori ve temel set seçeneklerini içermektedir. Gaussian 09W programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometrik optimizasyonları belirlenebilir ve enerjiye bağlı olarak titreşim frekansları, kuvvet sabitleri ve ayrıca dipol momentleri de hesaplanabilmektedir. Program potansiyel enerjinin yüzeyinde dolaşarak minimumlar, geçiş hâlleri ve bu sayede tepkime güzergâhını tarayabilmektedir. Bunun yanında molekül dalga fonksiyonunun kararlılığı da test edilebilmektedir. Ayrıca IR ve Raman spektrumları, bağ ve tepkime enerjileri, termokimyasal özellikleri, atom yükleri, molekül orbitalleri, çok kutuplu momentler, NMR ve manyetik duyarlılık titreşimsel şiddetleri, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, elektrostatik potansiyel, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanma, elektron yoğunluğu gibi pek çok özelliğin atomlar ve moleküller için hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. Tüm bu özellikler gaz fazında, çözelti içinde ve kristal formlarında hesaplanabilmektedir (Frisch ve ark. 2009).

3.1.1. GaussView 5.0.8

GaussView 5.0.8, Gaussian paket programlarının giriş dosyalarını hazırlamak ve Gaussian çıktılarını görselleştirmek için hazırlanmış grafik ara yüzüdür. GaussView molekülleri görsel hâle getirir ve onların istenilen şekilde döndürülmesini, hareket ettirilmesini ve moleküllerde değişiklik yapılmasını sağlamaktadır. Bunun yanında karmaşık hesaplamalar için bile kolaylıkla giriş dosyalarının hazırlanmasını sağlamaktadır. Gaussian programı tarafından hesaplanan sonuçların grafiksel olarak incelenmesini sağlar. Bu sonuçlar; optimize edilmiş moleküler yapılar, moleküler orbitaller, atomik yükler, elektrostatik potansiyel yüzeyi, IR, Raman, VCD spektrumları, NMR, titreşim frekanslarına bağlı normal mod animasyonları gibi sıralanabilmektedir (Foresman ve Frisch 1996).

3.2. Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Yarı-ampirik kuantum mekaniksel yöntemleri ve *ab-initio* yöntemlerinin birçoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock alan yöntemidir. Bu yöntem ilk defa D.R. Hartree tarafından öne sürülmüş ve daha sonra V. Fock ve J.C. Slater tarafından daha da geliştirilmiştir. Bazı geçiş yapıları, kararlı moleküllerin yapıları ve titreşim frekanslarının hesaplanmasında oldukça iyi bir

metottur. Hartree-Fock teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektron ve çekirdeklerin etkilerinden kaynaklanan enerjinin ortalaması kadar enerjili, küresel bir alan içinde hareketidir. Bu yaklaşım ile Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözümü içermektedir.

Moleküler orbital hesaplarını en karmaşık hâle getiren; elektron-elektron itme enerjisinin varlığıyla birebir ilişkilidir. Bu enerjide elektron-elektron uzaklığı olan r_{ij} 'ye bağlıdır. Hartree-Fock alan teorisi, moleküldeki bir elektronun diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiği yaklaşımına dayanan yaklaşımdır. Bu yaklaşımı kullanarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerjisi için çözülür. Bu çözümde ise, kürenin içindeki toplam elektrik yükünün elektronun yerine bağlı olduğu, elektron ile çekirdek arasındaki uzaklık değiştikçe bu yükün değişeceği kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, diğer elektronların dalga fonksiyonlarının bilindiğini kabul edilmektedir. Gerçekte bu doğru olmadığı için hesaplamalar dalga fonksiyonlarının yaklaşık şeklinden başlamaktadır. Schrödinger denklemi bu elektron için çözülerek atom veya moleküldeki tüm elektronlar için tekrarlanmaktadır. Birinci hesaplama aşamasının sonunda yer alan moleküldeki tüm elektronlar için geliştirilmiş dalga fonksiyonları elde edilmektedir. Bu fonksiyonları kullanarak ortalama potansiyel enerji hesaplanıp ardından ikinci hesaplama aşamasına geçilir. Hesaplamalar; bir aşama sonunda elde edilen geliştirilmiş dalga fonksiyonları, aşamanın başlangıç basamağındaki dalga fonksiyonları ile aynı kalıncaya kadar devam etmektedir.

Bu teorisinin en önemli sıkıntısı, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz kalmasıdır. Elektron korelasyonu, elektronların birbiriyle etkileşmesiyle oluşan enerji katkıları olarak tanımlanmaktadır. Hartree-Fock dalga fonksiyonu, elektron korelasyonunu anti-simetri nedeniyle kısmen göz önüne alınır. Self Consistent Field (SCF) metodunda elektronların, diğer elektronların ortalama bir potansiyeli içinde hareket ettiği kabul edilir ve bir elektronun anlık konumu, bir komşu elektronun varlığından etkilenmez. Gerçekte Hartree-Fock enerjisi, en düşük enerji ya da en doğru enerji değildir. Sistemin non-rölativistik enerjisi ile Hartree-Fock enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanmaktadır. Elektron korelasyonun ihmâli bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz kılmaktadır. Örneğin, korelasyonun ihmâl edildiği bir hesaplamada, H_2 tamamıyla ayrılmış olsa dahi, H_2 molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiği varsayılmaktadır. Denge yapıları için Hartree-Fock geometrileri ve enerjileri genellikle deneysel sonuçlarla uyum içinde olmaktadır. Dengedeki diğer türlerle ilgilenildiği

zaman korelasyon etkileri çok da önemli değildir. Fakat yinede kantitatif sonuçlar gerektiği zaman elektron korelasyon etkilerini göz önünde bulundurmak önemlidir. Elektron korelasyon metotları Varyasyon Teorisi (post-SCF) metotları olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü onlar, temel Hartree-Fock modeline korelasyon düzeltmeleri eklemektedir.

Hartree-Fock (HF) metodu, N elektronun ortalama potansiyelinde elektronun enerji seviyelerinin hesabıdır. Matematiksel olarak ifadesi de elektronların dalga fonksiyonu, N elektronun tek elektron fonksiyonlarının çarpımı olarak tanımlanır.

N elektronlu bir sistem için Hamiltonianın genel formu şu şekilde;

$$H = \left(-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla^2 - \frac{1}{r_{1A}} - \frac{1}{r_{1B}} \dots + \frac{1}{r_{12}} + \frac{1}{r_{13}} + \dots \right) \quad (3.1)$$

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

Enerji ifadesini, sistemin toplam elektronik enerjisini etkileyen üç tip etkileşimin genel bir formu şeklinde yazmak daha uygun olacaktır. Bunlardan ilki, çekirdek alanında hareket eden her bir elektronun potansiyel enerjisi mevcuttur. Enerjiye ikinci katkı ise, elektron çiftleri arasındaki elektrostatik itmelerden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşimler ise elektron-elektron arasındaki uzaklığa göre değişmektedir. Enerjiye üçüncü katkıda değiş tokuş etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Tekpetek 2014).

3.3. Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)

Fonksiyonel yoğunluk yöntemleri, 1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından geliştirilen atom ve moleküllerin elektronik yapısını inceleyen bir yöntemdir. Bu yöntem de kuantum mekaniğinde Slater'in çalışmalarına göre geliştirilmiştir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi; belirli atomlar, moleküller ve yoğunlaştırılmış fazlardaki çok cisimli sistemlerin elektronik yapısını araştırmak için kimya, fizik ve malzeme biliminde yer alan hesaplamalarda kullanılan kuantum mekaniksel modelleme yöntemidir. Bu teori kullanılarak çok elektronlu sistemlerde konumsal bağımlı elektron yoğunluğunun sayesinde işlevleri hakkında birçok bilgi edinilebilmektedir. Elektronların yoğunluk fonksiyonelleri kullanıldığı için adı yoğunluk fonksiyoneli teorisi olmuştur.

Fonksiyonel yoğunluk teorisinde elektron yoğunluğu kullanılmaktadır. Fonksiyonel yoğunluk yönteminin en önemli farkı korelasyon faktörünü hesaplamalara dahil etmesidir. Bu sebeple diğer yöntemlerde olmayan hesaplamalar ortaya çıkmıştır. Bölgesel yoğunluk yaklaşımı ve yoğunluk fonksiyonel yöntemi birleştirilerek korelasyonun etkisi hesaplanıp

Hartree-Fock (HF) enerjisine eklenir ve molekül hakkında bilgi edinebilmek için Schrödinger denkleminin çözülmesi gereklidir.

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

H : Molekülün etkileşimlerini ifade eden operatör,

Ψ : Molekülün dalga fonksiyonu,

E : Kararlı durumlarda ki molekül enerjisi.

Molekülde kuantum mekaniksel elektronik enerji kapalı formu şu şekilde ifade edilmekte;

$$E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (3.3)$$

Burada E^T kinetik enerji terimidir. E^V çekirdek-elektron ve çekirdek-çekirdek etkileşimleri içeren potansiyel enerjinin terimidir. E^J ise elektron-elektron iticilik terimi ve E^{XC} elektron korelasyon teriminin ifadesidir. Çekirdek-çekirdek iticilikleri dışındaki tüm terimlerde elektron yoğunluğunun fonksiyonlarıdır. $E^T+E^V+E^J$ terimleri, elektron dağılımının klasik enerjisini temsil eder. E^{XC} elektron spinini hesaplayan kuantum mekanik değişim enerjisini temsil ederken bunun yanında tek elektronların uyumlu hareketlerinden dolayı dinamik korelasyon enerjisini de temsil eder. Kuramsal fonksiyonel yoğunluk yöntemleri, bir değiştirme fonksiyoneli bir korelasyon fonksiyonuyla eşleştirilerek E^{XC} hesaplanır ve bu kombinasyonun seçimiyle belirlenir.

Hartree-Fock (HF) metodunda enerji moleküler dalga fonksiyonu “ ψ ” bağlıdır. Ve korelasyon etkileşimlerinden kaynaklanan enerjileri de dikkate almaz. Fakat yoğunluk fonksiyoneli modelinde moleküler sistemlerin enerjisi, elektron yoğunluğuna bağlıdır.

3.3.1. Lee -Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonu

Lee, Yang, Parr; 1988 yılında korelasyon enerjisi için yeni bir ifade üretmiştir. Bu ifade 1989 yılında Miehlich ve arkadaşlarınca hesaplama zamanını azaltacak şekilde sadeleştirilmiştir. LYP (Lee-Yang-Parr) korelasyon enerjisinin Miehlich formu ise şu şekildedir;

$$E_c^{LYP} = -a \int \frac{4}{1+g\rho^{-1/3}} \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho} \left[\rho_\alpha \rho_\beta \left[\begin{aligned} & \left[2^{11/3} C_F (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \left(\frac{47}{18} - \frac{7}{18} \delta \right) |\nabla \rho|^2 - \left(\frac{5}{2} - \frac{1}{18} \delta \right) (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \right] \right. \\ & \left. - \frac{\delta - 11}{9} \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} |\nabla \rho_\alpha|^2 + \frac{\rho_\beta}{\rho} |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \right. \\ & \left. - \frac{2}{3} \rho^2 |\nabla \rho|^2 + \left(\frac{2}{3} \rho^2 - \rho_\beta^2 \right) |\nabla \rho_\alpha|^2 \right] \right] \quad (3.4)$$

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

LYP korelasyon enerjisi He atomunun verilerinden türetilen dört adet parametre içermektedir.

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

3.3.2. B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi

Dalga mekaniğine dayanan Hartree-Fock teorisinin değiş tokuş enerjisi için iyi sonuç vermemesi ve korelasyon enerjilerini hesaplanamaması 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 Hartree-Fock veya saf fonksiyonel yoğunluk 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 vb. gibi büyüklükleri saf modellere nazaran daha iyi hesaplamaktır.

3.3.3. Temel Setler ve 6-31-G(d) Temel Seti

Orbitallerin matematiksel tanımı temel set olarak tanımlanmaktadır. Bir moleküler orbital; moleküllerin atomlardan oluşması ve aynı cins atomların farklı cins moleküllerde benzer özellikler göstermeleri nedeniyle atomik orbitallerin çizgisel toplamları olarak yazılabilmektedir. “ ψ_i ” orbitali ile “ ϕ_μ ” atomik orbitalleri arasındaki bağıntısı;

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_\mu \quad (3.5)$$

eşitliği ile ifade edilmektedir.

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

$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (3.6)$$

Gaussian-tipi atomik fonksiyonlar şeklinde belirtilmiştir. Burada a, fonksiyonun genişliğini belirleyen bir sabit; c ise α , l, m ve n’ye bağlı bir sabiti ifade etmektedir. 6’nın anlamı, dolu orbitaller için altı tane Gaussian tipi orbital kullanıldığını gösterir. 31 valans elektronlarını belirtir. (d) ise d orbitallerinin dikkate alındığını belirtmektedir.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özellikleri deney yapmaya gerek duyulmadan hesaplanmaya başlanabilmektedir. Hatta bazı çalışmalarda deneysel yöntemden daha güvenilebilir ve hassas sonuçlar elde edilebilmiştir. Bir tek deneyle moleküler yapı, oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yoğunlukları, elektron yükleri ve bağ uzunlukları gibi birçok parametre hesaplanamaz. Bu tür verilerin deneysel yöntem ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği göz önünde bulundurulduğunda, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir.

Bilgisayar ile yapılan teorik hesaplamalarda istenilen sonuçları almak oldukça kolaydır. Fakat hiçbir zaman teorik hesaplamalar, deneysel hesaplamaların yerini alamadığı görülmektedir. Teorik veriler her zaman deneysel yöntemi yönlendirici ve aydınlatıcı olmakla birlikte, deneysel çalışma ile açıklanamayan veya soru işareti hâlinde bulunan bir sonuç teorik çalışma yardımıyla rahatlıkla yorumlanıp aydınlatılabilir.

Bu çalışmada, aspartam ve orto-fenilendiamin molekülleri ve oluşturdukları kompleksin; moleküler yapı analizi, Mulliken atom yükleri, titreşim frekansları, fonksiyonel yoğunluk teorisi (DFT), DFT/6-31G(d) yöntemleri kullanılarak hesaplanmıştır. Molekülün optimize geometrileri ise GaussView 05 moleküler görüntüleme programı ile çizilmiş ve Gaussian09W programı kullanılarak en düşük enerjideki hâlleri belirlenmiştir. Aspartam ve orto-fenilendiamin'in enerji değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

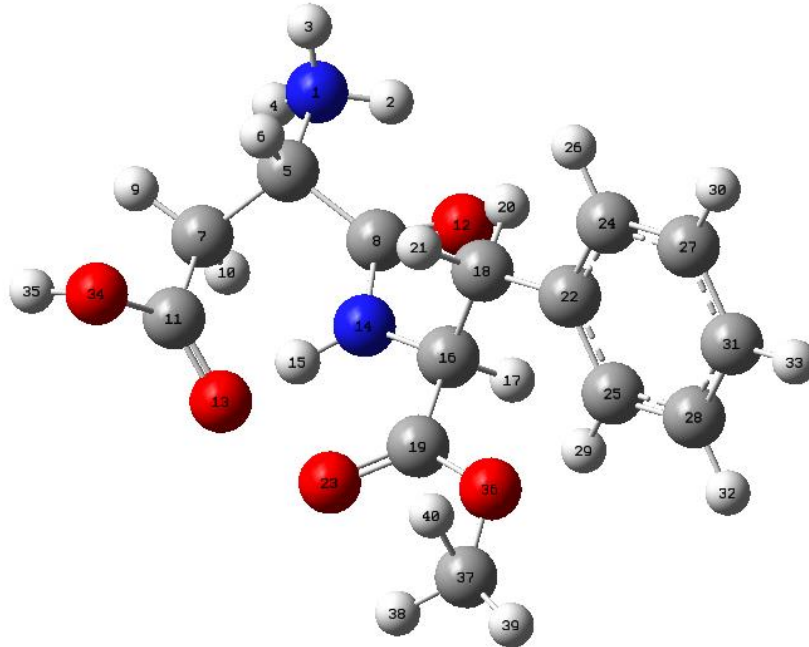
Çizelge 4. 1 Aspartam ve o-fenilendiamin enerji değerleri

	Enerji	Enerji değeri (kcal/mol)
Aspartam	Aspartam enerjisi	-646421,3005
	Entalpi	-646407,2612
	Gibbs serbest enerjisi	-646455,2613
	Entropi	0,16107
Orto-fenilendiamin Tek protonlanmış	Orto-fenilendiamin enerjisi	-215443,9413
	Entalpi	-215437,3607
	Gibbs serbest enerjisi	-215466,4118
	Entropi	0,09748
Orto-fenilendiamin Çift Protonlanmış	Orto-fenilendiamin enerjisi	-215803,7638
	Entalpi	-215797,9537
	Gibbs serbest enerjisi	-215824,4389
	Entropi	0,08887
Kompleks	Gibbs serbest enerjisi	-215643.5115

Çizelge 4.1’de verilen enerji değerleri $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$ formülüyle hesaplandı. Gibbs serbest enerjisi (ΔG) ve entalpi (ΔH) değerleri program tarafından verilmektedir. Entropi (ΔS) hesabı için formülde verilenleri yerine konup, sıcaklık (T) değeri için standart koşullarda 25 °C’yi referans olarak Kelvin cinsinden 298 K olarak alındı ve entropi değerleri hesaplandı.

4.1. Aspartam

Aspartam molekülünün üç boyutta yaklaşık geometrisi GaussView 05 moleküler görüntüleme programı ile çizilerek moleküldeki atomların uzay yerleşimleri belirlendi. Yapılan tüm teorik hesaplamalar Gaussian 09W paket programında yapılmıştır. Şekil 4.1’te incelenen molekülün DFT/6-31G(d) yöntemiyle hesaplanan geometrik yapısı atomların numaralandırılmış şekliyle gösterilmiştir. Hesaplamalar Gaussian 09W programında kodlanmış bulunan Hartre-Fock ve Becke’nin üç parametrelili enerji fonksiyoneli hibrit yaklaşımı ile Lee-Yang ve Parr’ın korelasyon fonksiyoneli ile oluşan B3LYP teorisi kullanılarak yapılmıştır. Hesaplamalarda, kutuplanma etkisini (Atomlar birbirine yaklaştırıldığında diğer çekirdeklerin etkisiyle elektronik yoğunluk bozulur.) gidermek için eklenen polarize fonksiyonları ve uyarılmış iyonik moleküllerde elektron yoğunluğunun molekülün temel durumuna göre daha dağınık olma durumunu modellemek için eklenen difuze fonksiyonları içeren 6-31G(d) baz seti kullanılmıştır.



Şekil 4. 1 Aspartam molekülünün DFT/6-31G(d) metodu ile optimize edilmiş yapısı

Molekülün DFT/6-31G(d) seti ile hesaplanan teorik ve geometrik parametreleri (Bağ uzunlukları (Å)) Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Bağ uzunlukları, bağ yapan iki atomun çekirdekleri arasındaki mesafedir ve paylaşılan elektron sayısı arttıkça bağ uzunluğu kısalmır. Çizelge 4.2’de verilen teorik bağ uzunlukları, Çizelge 4.3’teki Mulliken yük değerleriyle karşılaştırıldığında paylaşılan elektronlar ve uzunluklar arasındaki farklar atomlar arası bağ uzunluklarını verecektir.

Çizelge 4. 2 Aspartam molekülünün teorik bağ uzunlukları

Atomlar Arası Bağ Uzunlukları (Å)

N1-H2: 1,01000	N14-C16: 1,44900
N1-C5: 1,44900	C16-H17: 1,09000
C5-C7: 1,52500	C16-C19: 1,52200
C7-H9: 1,0900	C19-O23: 1,25840
C7-C11: 1,52700	C19-O35: 1,43000
C11-O34: 1,43000	O35-C37: 1,22732
C11-O13: 1,26000	C37-H39: 1,11046
O34-H35: 0,96000	C16-C18: 1,52500
C8-O12: 0,25840	C18-C22: 1,51000
C8-N14: 1,47000	C22-C24: 1,4000
N14-H15: 1,00000	C24-H25: 1,0900

4.1.1. Aspartam Molekülünün Mulliken Yük Değerleri

Elektron yoğunluğundan dolayı farklı olarak atomik yükler kuantum mekaniksel olarak kesin bir şekilde hesaplanamaz. Bu durumda bu niceliği hesaplamak için geliştirilen bütün metotlar belli ölçülerde rastgelelik ihtiva eder (Woodward, 1972). Bu çalışmada atomik yükleri hesaplamak için Gaussian 09W programında yapılan herhangi bir optimizasyon sonucunda programın kendiliğinden hesapladığı Mulliken yük değerleri değerlendirilmiştir. Mulliken yük dağılımı metodu bazı eksikliklerine rağmen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Mulliken yük dağılımı metodunun esası dalga fonksiyonlarının atomlara dağılım yaparken iki orbitalin çakışmasının söz konusu olduğu yerleri eşit olarak dağıtılması üzerine dayanır. Fakat bu dağılım, her bir elementin elektronegativitesini tam olarak yansıtmaz. Bazı aşırı durumlarda da

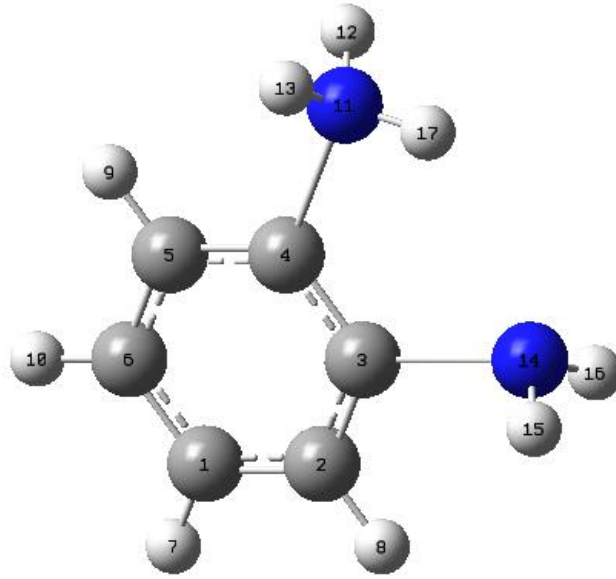
bir orbitalde negatif elektron nüfusu verebilir veya bir orbitalde ikiden fazla elektron hesaplayabilir. Bunlar güçlü bir şekilde kullanılan baz setine bağlıdır. Sonuç olarak Mulliken yükleri deneysel sonuçları nicel olarak tahmin etmekten ziyade nitel birtakım tahminler yapmak için kullanılmaktadır (Hohenberg, 1964).

Çizelge 4.3'te Aspartamın Mulliken yükleri verilmiştir.

Çizelge 4. 3 Aspartam Mulliken Yükleri

Mulliken Yük Değerleri			
1 N: -0.689532	11 C: 0.404900	21 H: 0.157976	31 C: -0.124062
2 H: 0.399428	12 O: -0.555057	22 C: 0.133174	32 H: 0.115543
3 H: 0.387408	13 O: -0.545167	23 O: -0.445650	33 H: 0.116946
4 H: 0.364247	14 N: -0.663997	24 C: -0.173505	34 O: -0.638228
5 C: -0.110572	15 H: 0.457528	25 C: -0.140379	35 H: 0.376874
6 H: 0.185563	16 C: -0.000021	26 H: 0.108085	36 O: -0.400502
7 C: -0.324479	17 H: 0.188424	27 C: -0.141242	37 C: -0.401236
8 C: 0.554092	18 C: -0.364327	28 C: -0.173747	38 H: 0.202926
9 H: 0.097717	19 C: 0.591291	29 H: 0.186404	39 H: 0.162523
10 H: 0.151342	20 H: 0.166601	30 H: 0.116560	40 H: 0.266155

4.2. Orto-Fenilendiamin



Şekil 4. 2 Tek protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülünün DFT/6-31G(d) metodu ile optimize edilmiş yapısı

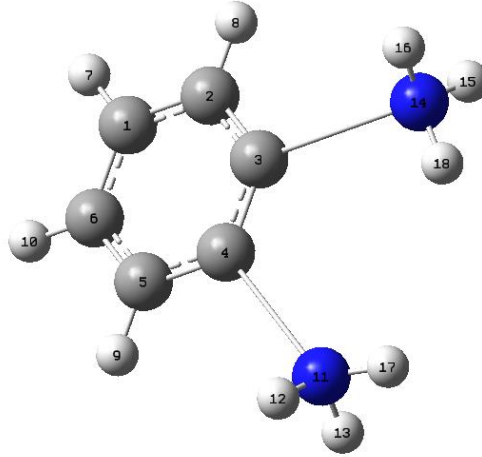
Orto-fenilendiamin molekülünün üç boyutta yaklaşık geometrisi GaussView 05 moleküler görüntüleme programı ile çizilerek moleküldeki atomların uzay yerleşimleri belirlenmiştir. Tüm teorik hesaplamalar Gaussian 09W paket programı ile yapılmıştır. Şekil 4.2 ve 4.3'te incelenen moleküllerin DFT/6-31G(d) yöntemiyle hesaplanan geometrik yapısı atomların numaralandırılmış şekliyle gösterilmiştir. Hesaplamalar Gaussian 09W programında kodlanmış bulunan Hartre-Fock ve Becke'nin üç parametrelili enerji fonksiyoneli hibrit yaklaşımı ile Lee-Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyoneli ile oluşan B3LYP teorisi ile yapılmıştır. Hesaplamalarda, kutuplanma etkisini gidermek eklenen polarize fonksiyonları ve uyarılmış iyonik moleküllerde elektron yoğunluğunun molekülün temel durumuna göre daha dağınık olma durumunu modellemek adına eklenen difuze fonksiyonları içeren 6-31G(d) baz seti kullanılmıştır.

Tek protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülün DFT/6-31G(d) seti ile hesaplanan teorik geometrik parametreleri (Bağ uzunlukları (Å)) Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Çizelge 4.4'te verilen teorik bağ uzunlukları, Çizelge 4.5'teki Mulliken yük değerleriyle karşılaştırıldığında paylaşılan elektronlar ve uzunluklar arasındaki farklar atomlar arası bağ uzunluklarını verecektir.

Çizelge 4. 4 Tek protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülünün teorik bağ uzunlukları

Atomlar Arası Bağ Uzunlukları (Å)

C1-H7: 1,09961	C3-N14: 2,72000
C1-C2: 1,39516	N14-H18: 1,00000



Şekil 4. 3 Çift protonlanmış o-fenilendiamin molekülünün DFT/6-31G(d) metodu ile optimize edilmiş yapısı

Molekülün DFT/6-31G(d) seti ile hesaplanan teorik geometrik parametreleri (Bağ uzunlukları (Å)) Çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4. 5 Çift Protonlanmış Orto-fenilendiamin molekülünün atomlar arası bağ uzunlukları(Å)

Atomlar Arası Bağ Uzunlukları (Å)

C1-H7: 1,08709	C3-N14: 1,52856
C1-C2: 1,39302	N14-H18: 1,10856

4.2.1. Orto-fenilendiamin Molekülünün Mulliken Yükleri

Çizelge 4.6 ve 4.7'de tek protonlanmış ve çift protonlanmış Orto-fenilendiamin Mulliken yükleri verilmiştir.

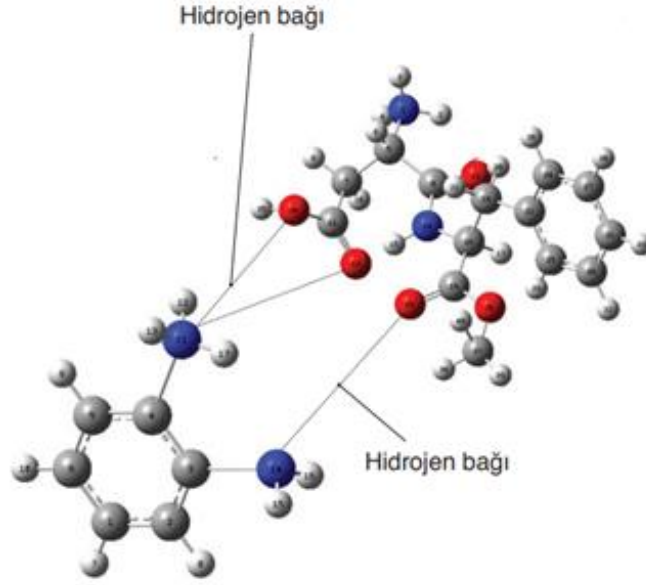
Çizelge 4. 6 Tek Protonlanmış Orto-fenilendiamin Mulliken Yükleri

1 C: -0.122558	10 H: 0.121773
2 C: -0.168742	11 N: -0.854444
3 C: 0.009202	12 H: 0.313592
4 C: 0.014488	13 H: 0.294660
5 C: -0.168556	14 N: -0.877786
6 C: -0.121664	15 H: 0.306761
7 H: 0.122140	16 H: 0.318687
8 H: 0.103256	17 H: 0.289024
9 H: 0.102227	18 H: 0.317938

Çizelge 4. 7 Çift Protonlanmış Orto-fenilendiamin Mulliken Yükleri

1 C:-0.125711	10 H:0.103428
2 C:-0.178595	11 N:-0.845185
3 C:0.039032	12 H:0.323556
4 C:0.024366	13 H:0.319680
5 C:-0.175623	14 N:-0.833653
6 C:-0.126989	15 H:0.314304
7 H:0.103041	16 H:0.315938
8 H:0.067718	17 H:0.318765
9 H:0.066984	18 H:0.288943

Aspartam tayini için orto-fenilendiaminden moleküler baskılı polimerlerin (MIPs) hazırlanması moleküler modelleme yöntemiyle enerjileri, bağ uzunlukları hesaplandı. Hesapsal kısımda kuantum mekaniksel hesaplamaların sonuçlarına dayanılarak olası tüm reaksiyon yolları hesaplandı. Fonksiyonel Yoğunluk Teorisi DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile hesaplar gerçekleştirildi. Her molekülün optimum geometrik parametreleri, termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplandı. Enerji değerlerini kıyasladığımızda aspartamın enerjisi orto-fenilendiamine göre daha düşüktür, bu sonuç bize aspartamın daha kararlı olduğunu göstermektedir. Termodinamik açıdan daha dayanıklıdır.



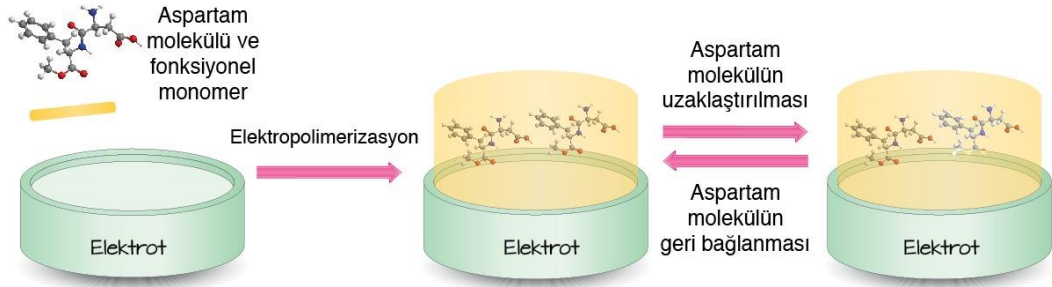
Şekil 4. 4 DFT/B3LYP hesaplamalarına dayanan 1: 1 oranında ki aspartam ön-polimerizasyon kompleksinin moleküler model sunumu

Şekil 4.4'te, orto-fenilendiamin ve aspartamın potansiyel bir düzenlenişini ön polimerizasyon kompleksinin teorik modelini göstermektedir.

4.3. Moleküler Baskılanmış Polimer Modifiye Biyomimetik Sensörlerin Hazırlanması

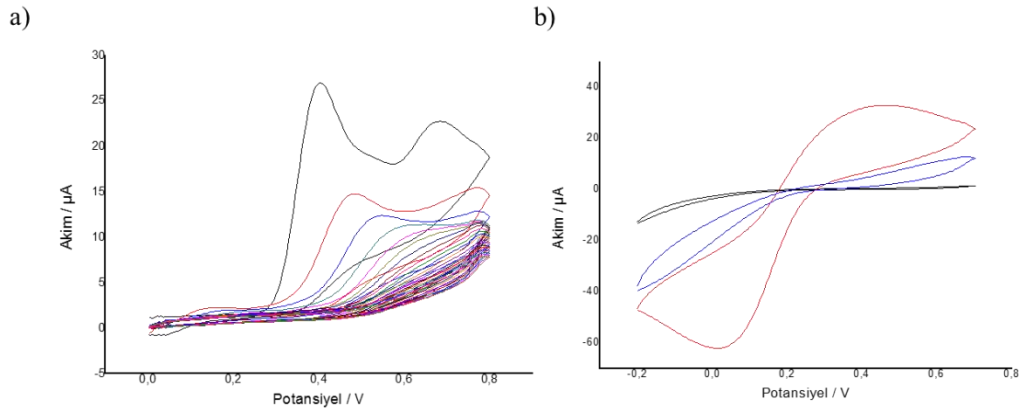
Yapılan hesaplamaların ardından aspartam baskılı polimer bazlı sensörler Şekil 4.5'te gösterildiği gibi fonksiyonel monomer olarak o-fenilendiaminin elektropolimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Elektropolimerizasyon yöntemi, klasik bulk yöntemle göre çeşitli avantajlar sunmaktadır (Sharma ve ark. 2012, Erdössy ve ark. 2016):

- Film kalınlığı elektropolimerizasyon parametrelerinin (tarama sayısı, tarama hızı, uygulanan potansiyel veya potansiyel aralığı) ayarlanması ile tekrarlanabilir bir şekilde kontrol edilebilir.
- Polimerizasyon basit ve hızlıdır.
- Polimerizasyonda çapraz bağlayıcı kullanımına gerek kalmaz.
- MIP direkt sensör yüzeyinde oluşturulabilir.



Şekil 4. 5 Aspartam baskılı polimer modifiye camı karbon elektrot hazırlanış şeması

Şekil 4.6 a’da 1 mM aspartam içeren 1 mM o-fenilendiamin çözeltisinin (100 mM asetat tamponu, pH 5,2) MIP oluşumuna ait döngüsel (siklik) voltamogramları gösterilmektedir. Elektropolimerizasyonda uygulanan potansiyel aralığı; 0 V ile 0,8 V, tarama hızı; 50 mV/s ve tarama sayısı ise 20’dir. Tarama sayısının artışıyla, akım düşmektedir ki bu da elektrot yüzeyinde yalıtkan polimer oluşumunun göstergesidir.



Şekil 4. 6 a) 1 mM aspartam içeren 1 mM o-fenilendiamin çözeltisinin (100 mM asetat tamponu, pH 5.2) elektropolimerizasyonuna ait döngüsel voltamogramlar ve b) MIP- modifiye elektrodun 10 mM ferrisiyanit çözeltisi içerisindeki (100 mM KCl’de) döngüsel voltamogramları: i) Elektropolimerizasyon sonrası (siyah), ii) Aspartamın yüzeyden uzaklaştırılmasından sonra (kırmızı) ve iii) 1 mM aspartamın geri bağlanmasından sonra (mavi)

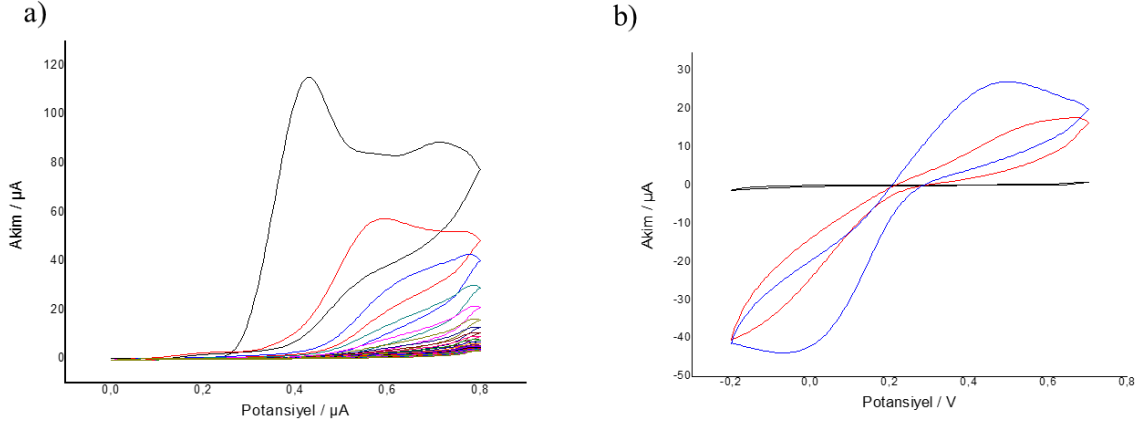
MIP oluşum aşamalarının belirlenmesinde, redoks belirteci olan ferrisiyanit çözeltisi kullanılmıştır. Döngüsel voltamogramlardan da görüldüğü üzere film oluşumundan sonra ferrisiyanit sinyali neredeyse tamamen baskılanmıştır (Şekil 4.6b, siyah).

MIP esaslı sensör hazırlamada en önemli parametrelerden biri de yüzeyde oluşan filmin kalınlığıdır. Kalın filmler daha fazla kalıp molekül içermesine rağmen, ince filmlerden kalıp moleküller nispeten daha kolay uzaklaştırılır. Bu çalışmada aspartamı MIP’ten uzaklaştırmak

için literatürde de kullanılan çeşitli solventler denenmiş ve en başarılı sonuç elektrotların 0,1 M sülfürik asit çözeltisi içerisinde gece boyu 300 rpm hızla çalkalanması sonucu elde edilmiştir. Şekil 4.6b (kırmızı)'den görüldüğü üzere ferrisiyanitin difüze olabileceği porlar oluşmuştur. 0,1 M sodyum asit çözeltisi ile yapılan denemelerde ise herhangi bir uzaklaştırma saptanmamıştır. 1 mM aspartamın tekrar bağlanmasıyla ise porlar kalıp molekül tarafından doldurulmuştur. Bunun sonucu da ferrisiyanit sinyali yine baskılanmıştır (Şekil 4.6b, mavi).

Kontrol olarak aynı işlemler NIP modifiye elektroda da uygulanmıştır. NIP, non-imprinted polymer'in kısaltması olup MIP ile aynı şartlarda, fakat aspartam olmadan hazırlanan polimeridir. NIP modifiye elektrot ile de MIP'te olduğu gibi elektropolimerizasyon sonucu ferrisiyanit tamamen baskılanmıştır ancak sülfürik asit, bu elektroda kısmen zarar vermiştir. Dolayısıyla, ferrisiyanitin difüze olduğu porların hem aspartamın hem de polimerik filmin bir kısmının yüzeyden uzaklaşmasından dolayı meydana geldiği düşünülmektedir.

Bu nedenle literatürde de kullanılan daha düşük kalıp molekül (0,5 mM) ve daha yüksek monomer konsantrasyonu (5 mM) ile de ön denemeler yapılmıştır. MIP oluşumu ve aşamaları yukarıda belirtildiği gibi döngüsel voltametri yöntemi ile ferrisiyanit redoks belirteci ile belirlenmiştir (Şekil 4.7). Yine elektropolimerizasyon sonrası ferrisiyanit sinyali baskılanmış (Şekil 4.7b, siyah), kalıp molekülünün 1 saat 0,5 M sülfürik asit inkübasyonu ile uzaklaştırılmıştır (Şekil 4.7b, kırmızı). Aspartamın geri bağlanması ile de sinyal tekrar baskılanmıştır (Şekil 4.7b, mavi). Birinci metodun aksine NIP modifiye elektrot zarar görmemiştir.



Şekil 4. 7 a) 0,5 mM aspartam içeren 5 mM o-fenilendiamin çözeltisinin (100 mM asetat tamponu, pH 5.2) elektropolimerizasyonuna ait döngüsel voltamogramlar ve b) MIP- modifiye elektrodun 10 mM ferrisiyanit çözeltisi içerisindeki (100 mM KCl'de) döngüsel voltamogramları: i) Elektropolimerizasyon sonrası (siyah), ii) Aspartamın yüzeyden uzaklaştırılmasından sonra (kırmızı) ve iii) 0,1 mM aspartamın geri bağlanmasından sonra (mavi)

Sonuç olarak, tüm enerji hesapları ve bağ uzunlukları yoğunluk fonksiyonel teori (DFT) yöntemi ile hesaplandı. Analit ve monomer arasında 1: 1 oranında kompleks oluşumu hesaplandı. Hesaplanan farklı ΔG değerleri ve 1: 1 kompleksi çizelge 4.1'de özetlenmiştir. Kompleksin ΔG 'si tek ve çift protonlanmış o-fenilendiamin değerinin arasında çıkmıştır. Bunun sebebi sterik engelden kaynaklıdır. Hesaplarda kullanılan analit: monomer oranı ile ön denemeler yapılmış, MIP oluşum basamakları başarı ile gözlenmiştir; fakat kontrol polimerle yapılan çalışma, polimerin stabil olmadığını göstermiştir. Bu nedenle oran değiştirilmiştir. Yeni hazırlanan oranla yapılan ilk denemeler başarılı olmuştur. İleride bu oran kullanılarak hesaplamalar yapılacak, deneysel parametreler optimize edilecek ve çalışma gerçek örneklerle uygulanacaktır.

5. KAYNAKLAR

- Arshady R., Mosbach K. (1981) *Die Makromolekulare Chemie*, 182:687-692.
- Bahat M (2000). “Kinazolin Molekülünün Kuvvet Alanının DFT B3LYP/6-31G* Tabanlı SQM Metodu ile Hesabı ve Bazı Hofmann-tipi Komplekslerin Titreşimsel Spektroskopi ile İncelenmesi ”, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 44- 51.
- Baydar T, Şahin G (1997). Aspartam-Metabolizması ve Toksisitesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*,17;141-152.
- Becke AD (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* Vol. 98 pp. 5648.
- Bereket Ayşe 2012. <https://aysebereket.wordpress.com/2012/12/26/en-sik-kullanilan-zehir-aspartam-e951/>
- Bognar J., Szucs, J., Dorko Z., Horvath V., Gyurcsanyi R.E. (2013) *Adv. Funct. Mater.*, 23:4703–4709.
- Bosserdt M., Gajovic-Eichelmann N., Scheller F.W. (2013) *Anal. Bioanal. Chem.*, 405:6437–6444.
- Bosserdt M., Bognár J., Lautner, G., Witt, J., Köhler K., Gajovic-Eichelmann N., Yarman A., Wittstock G., Scheller F.W., Gyurcsányi R.E. (2015) *Bios. Bioelectron.*, 73:123-129.
- Cai D., Ren L., Zhao H., Xu C., Zhang L., Yu Y., Wang H., Lan Y., Roberts M.F., Chuang J.H., Naughton M.J., Ren Z., Chiles T.C. (2010) *Nat. Nanotechnol.*, 5:597–601.
- Can H, İlaç Tasarımında Kuantum Kimya Uygulamaları-1.
<http://www.magum.hacettepe.edu.tr/MMKurs/Kuantum%20KimyaI.pdf> (Erişim tarihi: 01.05.2015).
- Choudhary Arbind, 2016. Effects of aspartame on the evaluation of electrophysiological responses in Wistar albino rats. *Journal of Thaibah Universty for Science*, 10:505-512.
- Caro E, Masqué N, Marcé RM, Borrull F, Cormack, PAG, Sherrington DC. “Noncovalent and semi-covalent molecularly imprinted polymers for selective on-line solid-phase extraction of 4-nitrophenol from water samples,” *J. Chromatogr. A*2002; 963: 169–178.
- Cook, DB (1974). *Ab-Initio Valence Calculations in Chemistry*. John Wiley and Sons Inc. New York.
- Dechtrirat D., Jetzschmann K.J., Stocklein W.F.M., Scheller F.W., Gajovic-Eichelmann N. (2012) *Adv. Funct. Mater.*, 22:5231–5237.
- Dechtrirat, D., Gajovic-Eichelmann N., Bier F.F., Scheller F.W. (2014) *Adv. Funct. Mater.*, 24:2233–2239.
- Denizli A, 2007. *Moleküler Baskılama Teknolojisi*.

- Erdössy J., Horváth V., Yarman A., Scheller F.W., Gyurcsányi R.E. (2016) *Trends Anal. Chem.*, 79:179-190.
- Foresman, JB and Frisch, A (1996). *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods*, Second edition, Gaussian Inc., Pittsburgh USA.
- Glad M., Norrlof O., Sellergren B., Siegbahn N., Mosbach K. (1985) *J. Chromatogr.*, 347:11-23.
- Hanna MW (1981). *Quantum Mechanics in Chemistry*, 3rd Ed., Benjamin/Cummings Pub. Co., Massachusetts.
- Haupt K. Mosbach K. (2000) *Chem. Rev.*, 100:2495-2504.
- Haupt K, 2003. *Analytical Chemistry*. 1:377-383.
- Hazer O, 2008. Yeni Şelat Yapıcı Reçine Sentezleri ve Analitik Uygulamaları.
- Höltje HD, Sippl W, Rognan D, Folkers G (2003). "Molecular Modelling", 2nd ed. Wiley – VCH, 18-78.
- Ikegami T, Mukawama T, Nariai H, Takeuchi T. "Bisphenol A recognition polymers prepared by covalent molecular imprinting," *Analytica Chimica Acta* 2004; 504: 131-135.
- Inglett GE. A history of sweeteners, natural and synthetic. *J Toxicol Environ Health* 1976; 2:207-14.
- Inglett GE. Sweeteners-An overall perspective. In: Stegink LD, Filer LJ, eds. *Aspartame-Physiology and Biochemistry*. New York: Marcel Dekker Inc. 1984: 11-25.
- Jetzschmann K.J., Jágerszki G., Dechtrirat D., Yarman A., Gajovic-Eichelmann N., Gilsing H.-D., Schulz B., Gyurcsányi R.E., Scheller F.W. (2015) *Adv. Funct. Mater.*, 25:5178-5183.
- Karimian N., Turner A.P., Tiwari A. (2014) *Biosens. Bioelectron.*, 59:160–165.
- Kan X.W., Xing Z.L., Zhu A.H., Zhao Z., Xu G.L., Li C., Zhou H. (2012) *Sens. Actuat B Chem.*, 168:395–401.
- Kriz D, Ramstrom O, Mosbach K. (), "Molecular imprinting: new possibilities for sensor technology," *Anal. Chem* 1997; 69: 345-349.
- Koler A, 2009. Molecular imprinted poly(acrylic acid) for removal of sertraline.
- Kuş H, 2013. Moleküler Baskılanmış Polimerler ve Uygulamaları.
- Levine IN (1988). "Physical Chemistry", McGraw Hill Book Company, Third Ed., Singapore.
- Lowe JP 1993 *Quantum Chemistry*, 2nd Ed., Academic Press, USA.
- Meier F., Mizaikoff B. (2011) in *Artificial Receptors for Chemical Sensors* (eds Mirsky V., Yatsimirsky WILEY-VCH Verlag&Co. KGaA, Weinheim, Germany.

- Nishide H, Deguchi J, Tsuchida E. Adsorption of metal ions on crosslinked poly(4-vinylpyridine) resins prepared with a metal ion as template. *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed* 1977; 15: 3023–3029.
- Peng L., Yarman A., Jeoung J.-H., Steinborn S., Dobbek H., Wollenberger U., Scheller F.W. (2016) *Sensors*, 16:272.
- Ramanaviciene A., Ramanavicius A. (2004) *Biosens. Bioelectron.*, 20:1076–1082.
- Sharma, P. S., Dabrowski, M., D'Souza, F., Kutner, W. (2013) *Trends Anal. Chem.*, 51, 146-157.
- Sellergren, B., Lepistö, M. ve Mosbach, K. “Highly enantioselective and substrate-selective polymers obtained by molecular imprinting utilizing noncovalent interactions - NMR and chromatographic studies on the nature of recognition,” *J. Am. Chem. Soc* 1988; 110: 5853–5860.
- Sigma Aldrich Safety Data Sheets.
- Smith S.J, Sutcliffe B.T, (1997). The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. *Review in Computational Chemistry* 70:271-316.
- Sharma P. S., Iskierko Z., Pietrzyk-Le A., D'Souza F., Kutner, W. (2015) *Electrochem. Commun.*, 50:81-87.
- Shea KJ, Dougherty TK. “Molecular recognition on synthetic amorphous surfaces. The influence of functional group positioning on the effectiveness of molecular recognition,” *J. Am. Chem. Soc* 1986; 108: 1091.
- Shea K.J. (1994) *Trends Polym. Sci.*, 2:166-173.
- Tekpetek T (2014). Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Tretjakov A., Syritski V., Reut J., Boroznjak R., Volobujeva O., Opik A. (2013) *Microchim. Acta*, 180:1433-1442.
- Whitcombe M.J., Chianella I, Larcombe L., Piletsky S.A., Noble J., Porter R., Horgan A. (2011) *Chem. Soc. Rev.*, 40:1547-1571.
- Wulff G., Sarhan A. (1972) *Angew. Chem. Int. Ed.*, 11:341-342.
- Wulff G. (1995) *Angew. Chem.*, 107:1958-1979.
- Yarman A., Scheller F.W. (2013) *Angew. Chem. Int. Edit.* 52:11521–11525.
- Yarman A., Turner A.P.F., Scheller F.W. (2014) “Electropolymers for (Nano)Imprinted Biomimetic Sensors” in *Nanosensors for chemical and biological applications*

Nanosensors for Chemical and Biological Applications, Sensing with Nanotubes, Nanowires and Nanoparticles, Woodhead Publishing, Pages 125–149.

Yarman A., Scheller F.W. (2014) *Sensors*, 14:7647-7654.

Yarman A., Scheller F.W. (2016) *Electroanalysis*, DOI: 10.1002/elan.201600042.

Zhong N, Byun HS, Bittman R. “Hydphilic cholestrol-binding molecular imprinting polymers. *Tetrahedron Letter* 2001; 42: 1839-1841.

6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılının karlı bir sonbaharında İstanbul iline ait Bakırköy ilçesinde doğdu. İlköğrenimini 2001 yılında Birlik İlköğretim Okulu'nda, Ortaöğretimini 2004 yılında Yeşilbağ Ortaokulu'nda, Lise öğrenimini 2007 yılında Dr. Kemal Naci Ekşi Lisesi'nde bitirdi. Çeşitli üniversitelerde bir süre gezdikten sonra lisans eğitimini 2015 yılında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde tamamladı. 2016 güz yarıyıl döneminde Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı, bu bölümde başlamasının nedeni teorik kimya ve teorik fizik derslerinin kendisine yeni bir bakış açısı kazandırmasıydı, tabii bu duruma etken olarak bu dersleri aldığı öğretmenleri etkili oldu. Pedagojik formasyonunu ise İstanbul Üniversitesi'nden aldı. Tüm bu eğitim serüveni gerçekleşirken şiirler yazdı, yazdığı şiirleri çeşitli dergilerde yayınladı, birkaç şiiri ödül de aldı, edebiyata yakın oldu ama çokça da aşık oldu. Kitapları sevdiğinden ve kitaba inandığından 2015 yılında editör ve yazar olarak çalışmaya başladığı Eksen Yayıncılık'ta birçok kitabın editörlüğünü yaptı. 2017 yılında hem yazarlığını hem editörlüğünü yaptığı '9. Sınıf Kimya Soru Kitabı' isimli kitabı çıktı ve hâlen birkaç kimya kitabı üzerinde çalışmakta ve Millî Eğitim Bakanlığı'na 9. Sınıflar için Kimya ders kitabı yazmaktadır. Bir gün şiirlerini de bir kitapta toplayacağı umudunu taşımaktadır. Kendisi özellikle pul ve dolmakalem koleksiyonu yapmakta, elinde çok eski tarihli pullar ve dolmakalemler bulunmaktadır ve iyi derecede de blues gitarı çalmaktadır ve beklemektedir.