

**HETASİLİN MOLEKÜLÜNÜN
ATIK SULARDAN UZAKLAŞTIRILMASI
Cihan ERDOĞAN
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN**

2017

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HETASİLİN MOLEKÜLÜNÜN
ATIK SULARDAN UZAKLAŞTIRILMASI**

Cihan ERDOĞAN

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2017

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN danışmanlığında, Cihan ERDOĞAN tarafından hazırlanan “Hetasilin Molekülünün Atık Sulardan Uzaklaştırılması” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Yüksel BAYRAK

İmza:

Üye: Prof. Dr. Murat ATEŞ

İmza:

Üye: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HETASİLİN MOLEKÜLÜNÜN ATIK SULARDAN UZAKLAŞTIRILMASI

Cihan ERDOĞAN

Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Antibiyotikler, doğada genellikle mantarlar tarafından üretilir ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan bir antimikrobik ilaç türleridir. Antibiyotikler insanlar için hayati öneme sahiptirler. Ancak aşırı ve bilinçsiz kullanım bakterilerin kullanılan antibiyotiğe karşı direnç kazanmasına neden olabilir. Eğer bakteriler bir antibiyotiğe karşı direnç kazanırlarsa, artık o antibiyotiğin o bakteriye karşı etkisi olmaz. Ülkemizin antibiyotik tüketimi birçok Avrupa ülkesiyle kıyaslanamayacak ölçüde yüksektir. Üstelik bu tüketim çoğu zaman uygunsuz ve gereksiz kullanılmaktadır. Bu durum bakterilerin direnç kazanmasının dışında çevreye de önemli etkileri vardır. Bu çalışmada, hetasilin molekülünün gaz fazı ve sulu ortamdaki olası parçalanma reaksiyonları teorik olarak incelenmiştir. Hetasilinin OH radikali ile olası reaksiyon yolları belirlenmiştir. Optimum geometrisi Gaussview5 ile hesaplanmıştır. Daha sonra, Gaussian 09 programı ile yapılan optimum geometrisi sayesinde en düşük enerjili yapısı belirlenmiştir. Hetasilin ve parçalanma reaksiyonundaki fragmanların optimum geometrisi DFT metodu ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, çözücü etkisini açıklamak için Gaussian 09 paket programına uygulanan COSMO (conductor-like screening solvation model) çözücü modeli kullanılmıştır. Bu şekilde, yapılan bu hesaplamalar ile deneysel olarak maddi ve zaman kayıplarına neden olan analizleri teorik olarak hesaplamak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, Hetasilin, Gaussian09, DFT

2017, 46 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

REMOVAL of THE HETACILLIN MOLECULE FROM WASTE WATER

Cihan ERDOGAN

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yelda YALCIN GURKAN

Antibiotics, are generally produced by fungi on nature and anti-microbial medicine used for the treatment and prevention of bacterial infections. Antibiotics have a vital importance for human beings. But excessive and unconscious usage could cause the bacteria to gain resistance against the used antibiotic. If the bacteria gets resistance against an antibiotic, that antibiotic is no longer effective against said bacteria. Antibiotic consumption of our country is incomparably higher than many European countries. Furthermore, this consumption is mostly unsuitable and unnecessary. Apart from causing bacteria to gain resistance, this situation also has major effects on the environment. In this study, the possible degradation reaction pathways of hetacillin molecule, which has been theoretically examined in the gaseous phase and aqueous media. Probable reaction path of hetacillin molecule with OH radicals was analyzed. Optimized geometry was calculated via Gauss View 5. Subsequently, the most stable state was determined through geometric optimization via Gaussian 09 program. Aiming to determine the intermediates in degradation reaction of hetacillin, geometric optimization of the molecule was realized through DFT method. Therefore, impact of water solvent was investigated using the COSMO as the solvation model implemented in Gaussian 09 package. Thus, in this study it has been aimed to theoretically calculate the analysis that cause experimental material and time loss with these calculations made.

Keywords: Antibiotic, Hetacillin, Gaussian09, DFT

2017, 46 pages

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGE DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vi
ÖNSÖZ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER.....	7
2.1 Penisilinler.....	9
2.1.1 Aminopenisilinler.....	11
3. MOLEKÜLER MODELLEME.....	12
3.1 Giriş.....	12
3.2 Moleküler Mekanik Yöntem	13
3.2.1 Moleküler mekanik kuvvet alanı	14
3.3 Elektronik Yapı Yöntemleri	14
3.3.1 Yarı ampirik yöntemler	15
3.3.2 <i>Ab initio</i> moleküler orbital yöntemleri	16
3.4. Schrödinger Denklemi.....	17
3.5. Born-Oppenheimer Yaklaşımı	18
3.6. Varyasyon Teoremi	19
3.7. Atomik Orbitalleri Doğrusal Konbinasyonu (LCAO).....	20
4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI	22
4.1 Gaussian 09	22
4.1.1 Gaussview 5.0.8	23
4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi	23
4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Teorisi (DFT).....	24
4.3.1 Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu	25
4.3.2 B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli	26
4.3.3 Temel Setler ve 6-31G(d) Temel Seti	27
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	29
5.1 Kuramsal Çalışmalar	29
5.2 Kuramsal Yöntemler	29
5.2.1 Molekül orbital hesaplamaları	29
5.2.2 Çözücü etkisi modeli	29
6. HESAPLAMALAR VE SONUÇ	30
6.1 Hetasilinin Optimum Geometrik Yapısı.....	30
6.2 Titreşim Frekansları	31
6.3 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi.....	33
6.4 Parçalanma Ürünlerinin Geometrik Şekilleri	35
6.5 Parçalanma Ürünlerinin Mulliken Yükleri.....	37
6.6 Parçalanma Ürünlerinin Optimum Geometrik Parametreleri.....	40
7. KAYNAKLAR.....	43
ÖZGEÇMİŞ	46

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Penisilinlerin etki spektrumları ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.	11
Çizelge 3.1 : Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler	16
Çizelge 6.1 : Hetasilinin optimum geometrik parametreleri	31
Çizelge 6.2 : Hetasilinin titreşim frekansları	32
Çizelge 6.3 : Hetasilinin mulliken yükleri.....	33
Çizelge 6.4 : Fragman 1 (F1) mulliken yükleri	38
Çizelge 6.5 : Fragman 2 (F2) mulliken yükleri	38
Çizelge 6.6 : Fragman 3 (F3) mulliken yükleri	39
Çizelge 6.7 : Fragman 4 (F4) mulliken yükleri	39
Çizelge 6.8 : Fragman 5 (F5) mulliken yükleri	39
Çizelge 6.9 : Fragman 6 (F6) mulliken yükleri	39
Çizelge 6.10 : Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri	40
Çizelge 6.11 : Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri	40
Çizelge 6.12 : Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri	41
Çizelge 6.13 : Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri	41
Çizelge 6.14 : Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri	41
Çizelge 6.15 : Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri	41
Çizelge 6.16 : Bileşiklerin enerji-entalpi-Gibbs serbest enerjileri	42

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Beta-laktam halkası.....	7
Şekil 2.2 : Beta-laktam yapıları.....	8
Şekil 2.3 : Bir penam molekülünün numaralandırılması.....	9
Şekil 2.4 : Penisilinin moleküler yapısı.....	10
Şekil 3.1 : Varyasyon integrali (W) ve gerçek temel hal enerjisi (E_0) karşılaştırması.....	20
Şekil 6.1 : Hetasilinin DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	30
Şekil 6.2 : Hetasilinin hesaplanan IR değerleri.....	32
Şekil 6.3 : Hetasilinin olası reaksiyon yolları.....	34
Şekil 6.4 : Fragman 1 (F1) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	35
Şekil 6.5 : Fragman 2 (F2) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	35
Şekil 6.6 : Fragman 3 (F3) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	36
Şekil 6.7 : Fragman 4 (F4) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	36
Şekil 6.8 : Fragman 5 (F5) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	37
Şekil 6.9 : Fragman 6 (F6) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi.....	37

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Simgeler

E	: Sistemin toplam enerjisi
E_e	: Moleküler elektronik enerji
E_o	: Sistemin gerçek temel hal enerjisi
E^T	: Sistemin ortalama kinetik enerjisi
g	: Gaussian fonksiyonu
\hat{H}	: Hamiltonyen
N	: Normalizasyon sabiti
r	: Çekirdekler arası uzaklık
ρ	: Olasılık yoğunluğu
ϕ	: Normalize edilmiş uyumlu fonksiyon
ψ	: Dalga fonksiyonu
V_{sterik}	: Sterik potansiyel enerji
χ	: Atomik orbital dalga fonksiyonu
W	: Varyasyon integrali
Z	: Çekirdek yükü
∇	: Nabla işlemcisi

Kısaltmalar

AO	: Atomik orbital yöntemi
B3LYP	: Korelasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma metodu
COSMO	: Su fazı
DFT	: Fonksiyonel yoğunluk teorisi
Gaussian 09W	: Gaussian paket programı
HF	: Hartree-Fock metodu
IR	: Infrared Spektrumu
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
KS	: Kohn-Sham yöntemi
LYP	: Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu
MM	: Moleküler mekanik yöntem
MO	: Molekül orbital yöntemi
SCF	: Öz uyumlu alan
STO	: Slater tipi orbital

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin çalışmaları sırasında bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren benimle paylaşan, sorunlarımla yakından ilgilenen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN' a teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ağustos, 2017

Cihan ERDOĞAN

1. GİRİŞ

Antibiyotik terimi 'hayata karşı' anlamına gelir ve eski Yunanca' da *anti* (karşı) ve *biyos* (yaşam, hayat) kelimeleri kullanılarak türetilmiştir. İlk defa antibiyotik terimi, 1889 yılında Jean Paul Vuillemin piyosiyani tanımlarken kullandı (Awais ve ark. 2007). Antibakteriyel olarak da adlandırılan antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan bir antimikrobik ilaç türüdür. Literatürde, herhangi bir mikroorganizma tarafından, başka bir mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak için üretilen her türlü madde olarak tanımlanır.

Antibiyotikler, doğada, bakteriler ya da mantarlar tarafından üretilir. Bu canlıların antibiyotik üretilip buldukları ortama salma nedenleri, diğer türlerle besin yarışı içinde olmalarıdır. Bu yüzden, buldukları ortamda, kendilerinden başka organizmaların yok olmalarını ya da daha fazla büyümelerini engelleyen antibiyotik maddeleri üretirler. Antibiyotikler virüslere, mantarlara ve protozoalara etki etmezler. Bu yüzden antibiyotik ilaçlar yalnızca bir bakteri enfeksiyonu söz konusu olduğunda işe yarar. Antibiyotikler günümüzde sentetik olarak da üretilmektedir. Üretimi yapan mikroorganizmalar genellikle mantarlardır. (Hoel ve ark. 1997)

Sanayide önemli sayıda antibiyotik üretilmektedir. Bunlar ağız yoluyla, iğneyle verilir ya da yerel olarak dıştan sürülür. Antibiyotiklerin bir mikrop üzerindeki etkisi çeşitli yöntemlerle belirlenebilir; bu yöntemler hastalığın tedavisini yönlendirmeye yarar. Tedavi edilecek hastalığa en etkili antibiyotiği saptamak için antibiyogram yapılması gerekir. Antibiyogram, belli bir bakteri cinsinin gelişimini engelleyecek olan antibiyotiğin hangisi olduğu ve antibiyotik yoğunluğunun ne olması gerektiğini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir.

Antibiyotikler ilk ortaya çıktığı zamanlarda henüz direnç sorunu yoktu ve bu nedenle başarıyla kullanılmışlardı. Günümüzde, tüm dünyada her geçen gün artan dirençli patojenler, yeni antimikrobiyallere olan gereksinimi arttırmıştır. Direnç sorunu, bazı patojen suşların veya bazı hastane bölümlerinin sorunu olmaktan çıkmış ve hemen tüm majör bakteriyel patojenlerde ve acil bakım, yoğun bakım üniteleri gibi tedavi ünitelerinde ve hatta toplum kökenli enfeksiyonlarda görülür olmuştur (Aktaş 2014). Bilinçsiz ve aşırı antibiyotik kullanımı bakterilerin kullanılan antibiyotiğe karşı direnç kazanmasına neden olabilir. Eğer bakteriler bir antibiyotiğe karşı direnç kazanırlarsa, artık o antibiyotiğin o bakteriye karşı

etkisi olmaz. Bu nedenle her bakteriye uygun olan antibiyotik kullanılmalıdır. Grip, nezle gibi virüslerin neden olduğu hastalıklara karşı etkili değildir. Sadece ikincil enfeksiyonları önlemek amaçlı kullanılabilir. Ateş düşürücü ya da ağrı kesici etkileri yoktur. Sadece uygun doz ve uygun şekillerde kullanılan antibiyotik, hastalığın kaynağı olan enfeksiyonu ortadan kaldırdığı için ateş düşer. Antibiyotikler mutlaka doktor tavsiyesiyle ve reçetesine uygun olarak kullanılmalıdır. Bilinçsiz kullanılan antibiyotikler hastalığı iyileştirmemenin yanı sıra, o bakterinin o antibiyotiğe karşı direnç kazanmasına da neden olabilir (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Antibiyotik>).

Bakterilerde çok çeşitli direnç mekanizmaları tespit edilmiştir. Bir bakterinin antibiyotik dirençliliği tek bir mekanizma ile oluşabileceği gibi birden fazla mekanizma ile de meydana gelebilmektedir. Bakterilerde direnç mekanizmaları başlıca 2 ana başlık altında incelenmektedir.

1. Doğal direnç
2. Kazanılmış direnç
 - 2.1. Antibiyotik inaktivasyonu sonucu gelişen direnç
 - 2.2. Hedef molekülün değişmesi sonucu gelişen direnç
 - 2.3. Aktif pompa sistemleri ve hücre duvarı permeabilite değişimi sonucu gelişen direnç
 - 2.4. Diğer mekanizmalar sonucu gelişen direnç

Bir türün bütün suşlarının bazı antibiyotiklerden etkilenmemesi doğal direnç olarak ifade edilmektedir. Bu direnç tipi genellikle yapısal ve biyokimyasal özellikler sayesinde bakterinin doğasına bağlı olarak oluşmaktadır. Bu direnç tipini gösteren bakteriler doğal olarak antibiyotiklerin bağlanma hedef bölgesini içermeyebilir, ya da antibiyotiklerin kimyasal yapısındaki farklılıklar nedeniyle doğal olarak bunlara karşı düşük seviyede geçirgenlik gösterebilir. Örneğin; penisilin gibi, hedefi bakterinin hücre duvarı olan bir antibiyotiğin, hücre duvarı olmayan bakteri üzerinde etkili olması beklenmemektedir. Ayrıca, antibiyotiklerin etki edeceği bakteriyel hücreye girememesi sonucu da direnç oluşmakta ve böylece etkisi de sınırlı olmaktadır. Kazanılmış direnç ise doğal olarak antibiyotiklere duyarlı olan bakterilerin çeşitli yollarla antibiyotiklerden etkilenmeyecek duruma gelmeleri olarak tanımlanmaktadır (Çiftçi ve ark. 2015).

Günümüzde antibiyotik direnç mekanizmaları bakterilerin evrimsel sürecinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Buna göre, antibiyotik direncinin hep var olduğu gibi her

zaman da var olacağı ve etkisine direnç olmayan bir antibiyotiğin olmadığı ve olmayacağı öngörülmekte ve antibiyotik direnciyle mücadele planının bu varsayım üzerinden gerçekleştirilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Ayrıca, klinik açıdan önem taşıyan direnç mekanizmaları ve dirençli bakteri türlerinin zaman içinde değişiklik gösterebileceği düşünülmektedir. Bu nedenler, belirli aralıklarla yeni antibiyotiklerin üretilmesinin; bu antibiyotiklerin belirli direnç mekanizmalarına spesifik olmalarının ve kullanımlarının bu durumlarla sınırlı olmasının gerektiğini düşündürmektedir.

Bir bakteri antibiyotiklere maruz kaldığında üç olası sonuç vardır - ölümler, hareketsiz kalırlar (çoğalmazlar) veya çoğalırlar. Bunlardan hangisinin gerçekleşmesinin daha olası olduğunu belirleyen üç temel etken bulunmaktadır; antibiyotik konsantrasyonu, bakteriyel mutasyon ve genetik değişim. Bir bakteriye daha fazla antibiyotik verilmesi bakterinin hareketsizleşmesine ya da ölümüne sebep olur ve daha az antibiyotik ise çoğalmasına yol açar. Bazı bakteriler, içerisinde binlerce bakteri hücresinin bulunduğu biyofilmin içinde yaşar. Bakteriyel hücrelerin tümüne ulaşabilmesi için, antibiyotiğin biyofilmden geçmesi (dağılması) gerekir. Biyofilmin çok derinlerinde gömülü olan bazı hücreler, yüzeye ulaşan antibiyotiğin sadece küçük bir kısmına maruz kalır.

Bakteriyel hücreler çoğaldığında, yeni bakteri hücresinin orijinal bakteri hücresiyle tam olarak aynı olmaması olasılığı azdır. Kopyalanan hücredeki bu hataları mutasyon olarak adlandırırız. Bir bakteri hücresinde hücre duvarı biraz farklı olacaktır, bir diğerinde enzimin çalışması zayıftır, vb. mutasyonlar evrim fikrinin temelidir ve doğada gördüğümüz çeşitliliğin tümü, yüzbinlerce yıl boyunca süregelen pek çok mutasyondan kaynaklanmaktadır. Hayvanlarda, bir türün hayatta kalmasına yardımcı olacak bir mutasyona (bazen bu mutasyonlar tamamen yeni bir türün oluşmasına yol açar) adapte olması yüzyıllar veya bin yıl sürebilir. Hayvanlarda bu kadar uzun süre gerekmesinin sebebi, çoğu hayvanın büyümesinin ve üremesinin yıllar almasıdır.

Diğer yandan, bakteriler saatlerle ölçülen sürede üreyebilir ve bu durum mutasyonların çok daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlar. Bu mutasyonlar (bir bakterinin hücre duvarındaki bir değişiklik gibi) antibiyotiklerin bakteriye girmesini veya yapışmasını güçleştirebilir, antibiyotiğin bakteriye zarar verme veya öldürme etkinliğini azaltabilir.

Bir bakteri türü bir gen veya genler vasıtasıyla antibiyotiklere direnç göstermeyi başardığında, bu gen/genler kopyalanarak diğer bakterilere aktarılabilir.

Ülkemizin antibiyotik tüketimi birçok Avrupa ülkesiyle kıyaslanamayacak ölçüde yüksektir. Üstelik bu tüketim çoğu zaman uygunsuz ve gereksiz kullanılmaktadır. Bu durum, ülkemizdeki birçok Avrupa ülkesine göre yüksek oranda saptanan antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci için de bir sorun oluşturmaktadır (Karabay 2009).

Geçmişte ağızdan alınan antibiyotiklerle kısa sürede iyileşen bir enfeksiyon, örneğin idrar yolu enfeksiyonu için günümüzde hastanın hastaneye yatarak damardan tedavi alması gerekebilmektedir. Bunun nedeni mikropların antibiyotiklere karşı geliştirdikleri dirençtir. Zatüreye neden olan mikropta saptanan direnç oranlarının grip soğuk algınlığı gibi aslında antibiyotikten etkilenmeyecek mikroplarla gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı sonucu direnç gelişimi söz konusu olmakta ve hastanın salgıları ile aynı zamanda dirençli mikroplar da kişiler arasında yayılmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2013 reçete bilgilendirme sistem sonuçlarına göre Türkiye'de yazılan reçetelerdeki ilaçların yaklaşık yüzde 40'ı antibiyotikler oluşturmaktadır. Antibiyotik kullanımı için bu oran çok yüksek. Eğer önlem alınmazsa en basit bir enfeksiyon antibiyotikle ortadan kalkabilecekken, antibiyotiklerin uygunsuz, gereksiz ve aşırı bir şekilde kullanılması nedeniyle bakteriler direnç kazanarak, bu basit bir enfeksiyon sonucu bile ölümle sonuçlanabilecek duruma gelecektir.

Antibiyotiklerin direnç kazanmasının dışında çevreye de önemli etkileri vardır. İlaçların sucül ekosistemlerde meydana çıkmaları ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Ancak, ilaç konsantrasyonları, akut toksik olmaları umulanların altında olsa da, sucül hayatın ilaçlara kronik maruz kalma etkileri büyük oranda bilinmemektedir. Sucül yaşama olan risklerin doğru değerlendirilmesi için, ilaçların kirleticiler olarak kaderinin ve çevrede ortaya çıkmalarının karakterize edilmesi için doğru bilgiler önemlidir (MacLeod 2009).

Topal ve ark. (2012) tarafından bildirildiğine göre suda ilaçların varlığı ve etkileri, Halling-Sorensen ve ark., Daughton ve ark., Ternes ve ark., ve Kümmerer ve ark. tarafından incelenmiştir. İlaçlar, kişisel bakım ürünleri ve onların metabolitleri birçok yolla, özellikle kanalizasyon arıtma sahalarının çıkış sularıyla, çevreye devamlı olarak giriş yaparlar.

Hayvanlar ve insanlar için kullanılan tıbbi maddeler bir takım yollarla sucül ortama girerler. Tıbbi ilaçları, insanlar tarafından kullanılan tıbbi ilaçlar ve veterinerlik ilaçları diye ikiye ayrılırlar. Veterinerlik ilaçları sıklıkla çiftlik hayvanı yetiştiriciliğinde ve kümes hayvanı üreticiliğinde kullanılırlar. Bunlara ilave olarak meralardaki çiftlik hayvanlarının tedavisi için kullanılan ilaçlar ve balık çiftliklerinde kullanılan yem katkıları, veterinerlik amaçlı kullanım

yoluyla doğaya karışırlar. İnsanlar tarafından kullanılan ilaçlar insan vücudundan sadece çok az dönüştürülmüş halde veya hiç değişmeden atılır, idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyona ve oradan da atık su arıtma tesisine ulaşırlar. Arıtma tesisine ulaşan ilaçlar, arıtma tesisinde giderilemez. Antibiyotiklerin bakteri etkileme gücü arıtma tesislerindeki biyolojik proseslerle değişir. Polar antibiyotikler, büyük olasılıkla giderilemezler. Çünkü giderim için kullanılan aktif karbon adsorpsiyonu hidrofobik etkileşimle yürür. Bunun sonucu olarak alıcı sular ve diğer çevre ortamları kirlenebilir. Bu şekilde doğaya ulaşan antibiyotiklerin bir kısmı yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle uzun yıllar doğada bulunabilir. Aktif bileşikler hemen hemen hiç değişmeden atık su arıtma tesislerinden alıcı ortama deşarj edilirler. Metabolitlerin biyolojik olarak hala aktif olmaları durumunda da ortamdaki sucul organizmaları etkilemekte, ekosisteme ve insan sağlığı üzerine gerçek bir tehdit oluşturmaktadır (Topal ve ark. 2012).

Topal ve ark. (2012) yaptıkları çalışmalar sonucunda, antibiyotik kalıntıları evlerden, hastanelerden, kümes ve çiftlik hayvanlarından, ilaç fabrikaları atık sularından kaynaklandığı ve alıcı ortamlarda çevresel sorunları beraberinde getirdiği ve çevreyi olumsuz yönde etkilediği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada kullanılan Gaussian09, kuantum mekaniğinin temel yasalarından yola çıkarak, bileşiklerin ve reaksiyonların moleküler özelliklerini, moleküler yapılarını, titreşim frekanslarını çok çeşitli kimyasal ortamlarda önceden tahmin edebilmemize olanak sağlar. Optimum geometriyi teorik olarak bulmak için minimum-enerji dizilişini bulmak amacıyla bağ uzunluklarını, bağ açılarını, ve dihedral açıları değiştirerek çekirdeklerin pek çok değişik dizilişi için moleküler dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır.

Becke (1988), Lee-Yang-Parr tarafından geliştirilen LYP' ye 3 ampirik parametre uygulamıştır. Becke tarzı karma (hibrit) fonksiyonellerin saf DFT yöntemlerine göre üstün oldukları daha hassas sonuçlar verdikleri görülmüştür.

Granatek ve Ratto (1967), hetasilinin penisilinaza karşı kullanılabilecek kadar duyarlı olmadığını gördüler. Ayrıca hetasilinin aminopenisilin grubunun (α -Aminobenzypenicillin 8,4g; 0,023 mol) su (100 ml) ve aseton (400 ml) içerisinde, oda sıcaklığı ve pH 8,8 de çözdüler. 2 saat süresince 36°C' de karıştırarak pH 7,9' a sonra da çözeltiyi pH 7' ye düşürerek asetonu vakumla çekebildiler.

Başka bir çalışmada ise Faine ve Harper (1972), hetasilinin 37°C' de ve pH 6.7' de yarılanma ömrünün 20 dakika olduğu gördüler. Hetasilinin penisilinaza (β -laktamaz) ampisiline göre daha az duyarlı olduğunu da göstermişlerdir.

Bu çalışmada toksik etkiye sahip olan ve suda çözülebilen Hetasilinin olası reaksiyon yolları teorik olarak incelenmiştir. Optimum geometrisi Gaussview5 ile hesaplanmıştır. Daha sonra, Gaussian 09 programı ile yapılan optimum geometrisi sayesinde kararlı yapı belirlenmiştir. Programda, DFT yöntemi kullanılmıştır. Gaussian 09 programı ile Mulliken yüklerine bakılarak nükleofilik merkezler belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada H₂O nun Hetasilin + \cdot OH reaksiyon enerjisi üzerindeki çözücü etkisini açıklamak için Gaussian paket programına uygulanan COSMO (conductor-like screening solvation model) çözücü modeli kullanılmıştır.

2. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler çeşitli kriterlere göre sınıflandırılır. Ancak bugün çoğunlukla kullanılan sınıflandırma, etki mekanizmalarına ve etki güçlerine göre yapılanlarıdır. Antibiyotikler etki güçlerine göre iki gruba ayrılırlar.

1. Bakteriyostatikler
2. Bakterisidler

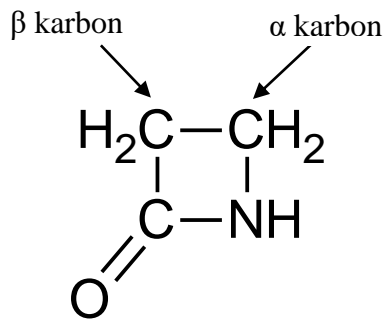
Bakteriyostatikler, bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini engellerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla inhibe edilir. Bakterisidlerin özelliği ise, bakteri hücrelerini dolaysız yoldan direkt yok ederler.

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre 5 gruba ayrılırlar.

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

Beta-laktam grubu antibiyotikler, bakterisidal etki gösterirler ve bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdururlar bakteri hücre duvarının sentezini inhibe edenler grubuna dâhildir.

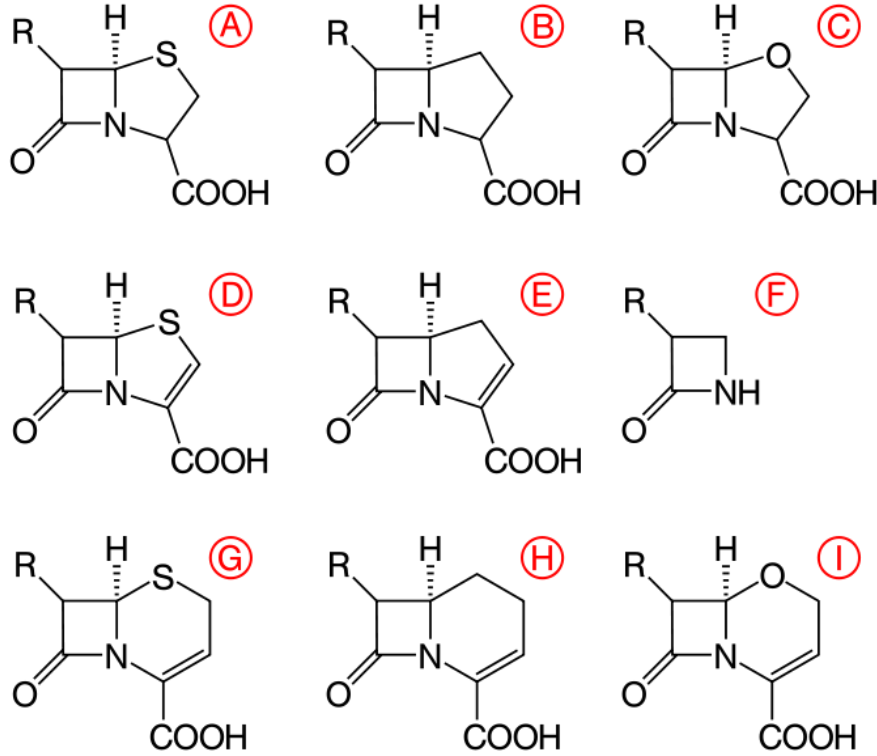
Beta-laktam antibiyotikleri, moleküler yapılarında bir beta-laktam halkası bulunan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Şekil 2.1). Dünyada en çok kullanılan antibiyotik grubudur. Piyasada bulunan antibiyotiklerin çoğu beta-laktam antibiyotiklerindedir



Şekil 2.1. Beta-laktam halkası

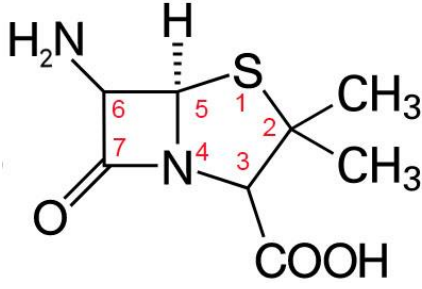
Beta-laktamlar (β -laktam) sahip oldukları halka yapılarına göre sınıflandırılırlar (Dalhorf ve ark. 2006);

- Doymuş beş üyeli halkalara kaynaşmış β -laktamlar
- Doymamış beş üyeli halkalara kaynaşmış β -laktamlar
- Doymamış altı üyeli halkalara kaynaşmış β -laktamlar
- Başka bir halkaya kaynaşmayan (monobaktam) β -laktamlar (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. β -laktam yapıları, (A) Bir penam. (B) Bir karbapenam. (C) Bir oksapenam. (D) Bir penem. (E) Bir karbapenem. (F) Bir monobaktam. (G) Bir sephem. (H) Bir karbosephem. (I) Bir oksasephem.

Kural gereği bisiklik beta-laktamlar, bilinen sınıflara bakılmadan penam ve sephemde olduğu gibi kükürt atomunun bulunduğu konumdan numaralandırılmaya başlanır. Yani pozisyon 1, her zaman beta-laktam halkasının β karbonuna bitişiktir. Numaralandırma, birinci konumdan saat yönünde, β -laktamın β -karbonuna ulaşıncaya kadar saat yönünde devam eder; bu noktada, numaralandırma, kalan karbonlara sayı vermek için laktam halkasının çevresinde saat yönünün tersine devam eder. Monobaktamın adlandırılması IUPAC kuralına uygun bir şekilde yapılır. Azot atomu 1 pozisyonundadır, karbonil karbonu 2, α -karbon 3 ve β -karbon 4'dür (https://en.wikipedia.org/wiki/B-lactam_antibiotic).



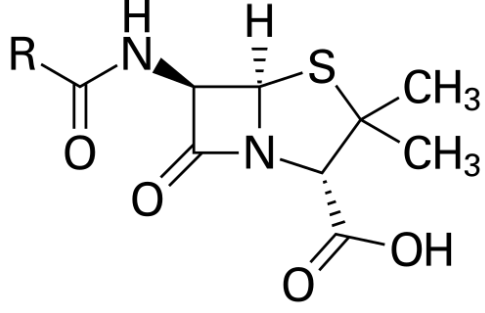
Şekil 2.3. Bir penam molekülünün numaralandırılması

Şekil 2.3' deki penam molekülünün numaralandırılması kükürt atomundan başlanarak saat yönünde numaralandırılmaya devam eder. β -karbonuna geldiğinde ise saat yönünün tersinde numaralandırılır. Bu penam molekülünün IUPAC' a göre adlandırılması; 6-amino-2,2-dimetil-7-okso-4-azabisiklo[3,2,0]heptan-3-karboksilikasittir. Özel ismi ise 6-amino penisilanik asittir (6-APA).

2.1 Penisilinler

Tıp alanında kullanılan en eski antibiyotiklerdir. Bakterisid aktiviteye sahip olmaları, tüm vücuda dağılım gösteren iyi bir farmakokinetik özellikleri, ucuz olması ve duyarlı olan bakteriyel enfeksiyonlarda etkin sonuçlar oluşturması gibi özelliklerinden ötürü pek çok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Öncül 2002).

19. yüzyılın sonlarından itibaren bilim insanları ve doktorlar mantarların antibakteriyel özellikleri üzerinde birçok araştırmalar yaptılar ancak etkiye neden olan işlemin ne olduğunu açıklayamadılar. 1928 yılında Alexander Fleming laboratuvarında *Staphylococcus aureus* bakterisi içeren petri kabında mavi-yeşil bir küfün, *Staphylococcus aureus* bakterisinin çoğalmasını engellediğini farketti. Fleming, küfün büyümeyi bastırıldığını ve bakterilerin parçalanmasına neden olan bir maddeyi serbest bıraktığı sonucuna vardı. Daha sonra yaptığı araştırmalar sonucunda saf bir kültür geliştirdi ve *Penicillium chrysogenum* olarak bilinen bir *Penicillium* küfü olduğunu keşfetti. Fleming, *Penicillium* kalıbının *broth* kültürünün süzüntüsünü tanımlamak için "penisilin" terimini üretti (Fleming 1929).



Şekil 2.4. Penisilin moleküler yapısı (R değişken grup)

Penisilinler etki spektrumları yönünden 3 gruba ayrılırlar.

1. Dar spektrumlu penisilinler
2. Genişçe spektrumlu penisilinler
3. Geniş spektrumlu penisilinler

Bu spektrumlarda kendi içlerinde kimyasal yapılarına göre ayrılırlar. Çizelge 2.1' de penisilinlerin etki spektrumları ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması ayrıntılı olarak gösterilir (Akkan 1997).

Çizelge 2.1. Penisilinlerin etki spektrumları ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

1.Dar Spektrumlu penisilinler	
A. Penisilin G ve Depo Penisilinler	
• Penisilin G	• Klemizol Penisilin G
• Prokain Penisilin G	• Benzatin Penisilin G
• Takviyeli Perokin Penisilin G	
B. Fenoksi (Aside Dayanıklı) Penisilinler	
• Penisilin V	
• Fenetisilin	
• Propisilin	
C. Beta-Laktamazlara (Penisilnaza) Dayanıklı Penisilinler	
• İzoksazolil Penisilinler	• Metisilin
▪ Oksasilin	• Nafsilin
▪ Kloksasilin	
▪ Dikloksasilin	
▪ Flukloksasilin	
2.Genişçe Spektrumlu Penisilinler	
A. Aminopenisilinler	
• Amoksisilin	• Hetasilin
• Ampisilin ve esterleri:	• Siklasilin
▪ Bakampisilin	• Episilin
▪ Pivampisilin	
▪ Talampisilin	
3. Geniş Spektrumlu Penisilinler	
A. Karboksipenisilinler	
• Karbenesilin ve esterleri:	• Tikarsilin
• Karindasilin	
• Karfenesilin	
B. Asilüreido Penisilinler	
• Mezlosilin	• Piperasilin
• Azlosilin	
C. Diğer Penisilinler	
▪ Amidinopenisilinler	• Temosilin
▪ Amdinosilin (Mesilinam)	

2.1.1 Aminopenisilinler

Aminopenisilinler, bakteriyel hücre duvar sentezini inhibe ederek çalışan bakterisidal beta-laktam antibiyotikleridir. Aminopenisilinler asit hidroliziyle deaktive edilmez, bu nedenle oral yoldan verilebilir, ancak beta-laktamaz ile hidrolize duyarlı oldukları için bazen beta-laktamaz inhibitörleri ile verilir. Aminopenisilinler, gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlara ve *E. coli* ve *H.influenza* gibi gram negatif enfeksiyonlara karşı etkilidir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, endokardit idrar yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları vb. tedavisinde kullanılırlar.

3. MOLEKÜLER MODELLEME

Moleküler modelleme, moleküllerin üç boyutlu yapılarını ve ilgili özelliklerini inceleyen ve görselleştiren bilgisayar temelli bir araçtır. Bilgisayarları kullanarak, moleküllerin bilimsel olarak anlamlı resimlerini taklit etmek, fiziksel, kimyasal özelliklerini, örneğin; şekil, boyut ve yük hesaplamak için kullanmak mümkündür (Sansom ve Smith 1998).

Moleküler modelleme, molekülleri ve moleküler sistemleri analiz etmek veya moleküllerin özelliklerini tahminde bulunmak için kullanılabilen teorik kimya yöntemlerine veya deneysel verilere dayanan ya da her ikisi birden kullanılan bir bilgisayarlı teknik olarak da düşünülebilir. Teori ile deney arasında bir köprü görevi görür:

1. Belirli bir molekül için sonuçları ayıklar.
2. Sistemin deney sonuçlarını karşılaştırır.
3. Modelin teorik tahminlerini karşılaştırır.
4. Deneysel gözlemlerin anlaşılması ve yorumlanmasına yardımcı olur.
5. Gerçek deneylerde elde edilemeyen bilgileri sağlar (Tsai 2002).

Dolayısıyla, moleküler modelleme, gerçekçi moleküler yapıların üretilmesi, manipülasyonu, hesaplanması ve önceden tahmin edilmesi ve bununla ilişkili fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklerin bir bilgisayar kullanılarak tanımlanması ile birlikte moleküler modelleme bir bilim dalı değildir.

3.1 Giriş

Moleküler modelleme moleküllerin davranışını modellemek veya taklit etmek için kullanılan tüm teorik yöntem ve hesaplama teknikleri kapsar. Bu modelleme için günümüzde birçok bilgisayar paket programları mevcuttur. Schrödinger denkleminin farklı yaklaşımlarla çözülmesi sonucu farklı programlar ortaya çıkmıştır diyebiliriz.

Yüksek hızlı bilgisayarların ortaya çıkışı, çok karmaşık algoritmaların bulunması ve son teknoloji bilgisayar grafikleri, kuantum mekaniği, moleküler mekanik ve moleküler dinamik simülasyonları gibi hesaplama dayalı yoğun yöntemlerin bu fiziksel ve yapısal simülasyonları moleküler süreçlerde en çok yer alan özellikler. Moleküler modellemenin gücü, bilgisayar bilimi, teorik kimya, biyokimya ve biyofizik de dâhil olmak üzere köklü bir

şekilde kurulmuş bilimsel disiplinlere dayanır. Moleküler modelleme çoğu deneysel bilimsel araştırma için vazgeçilmez bir tamamlayıcı araç olmuştur.

Titreşim, büküm ve dönme hareketleri gibi atomların ve moleküllerin dinamik davranışlarını taklit etmek; diğer moleküllerle etkileşimlerini keşfetmek; rasyonel biyolojik ve klinik ile ilgi moleküllerini tasarlamak temel amaçtır.

3.2 Moleküler Mekanik Yöntem

Moleküler mekanik yöntem çok büyük (10^4 atom bulunduran) organik ve organometalik temel-hal moleküllerini ele alabilir. Moleküler mekanik (MM), ampirik kuantum mekanik olmayan bir yöntemdir ve bir Hamiltonyen işlemcisi veya dalga fonksiyonu kullanmaz. Bunun yerine, molekül bağlarla bir arada tutulan atomlar olarak görülür ve moleküler elektronik enerji, bağ-gerilme, bağ-bükülme ve diğer tür enerjilerin toplamı şeklinde ifade edilir (Levine 2012). Bu nedenle, MM elektronik etkilerin kritik olduğu bağ kırılma ve bağ oluşturmayı içeren kimyasal problemler için çok yararlı değildir. Bu yüzden, MM büyük sistemlerde belirli bir moleküler konformasyonun (yani, atomların düzenlenmesi) potansiyel enerjisini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel enerjilerin mutlak değerleri bu hesaplamalarda özellikle önemli değildir; bunun yerine konformasyonlar arasındaki enerji farklılıkları önemlidir (Atkins ve Friedman 2005).

Moleküler mekanik modellerin başarısı, bir molekülden diğerine geometrik parametrelerin yüksek derecede aktarılabilirliğine ve aynı zamanda atomik hibridizasyon parametrelerinin tahmin edilebilirliğine bağlıdır. Örneğin, karbon-karbon tekli bağ uzunlukları genellikle 1.45\AA ile 1.55\AA arasındaki küçük aralıkta bulunur ve karbon hibritlerinin "p karakteri" arttıkça bağ uzunluğunu arttırır. Bu nedenle, molekülün belirli bir valans yapısı açısından zaten temsil edilmiş olması koşuluyla, moleküler geometride bağ uzunlukları, bağ açısı ve burma açısı yönünden oldukça doğru bir tahmin sağlamak mümkündür. Organik moleküllerin çoğunluğu bu kategoriye girer (Hehre 2003).

Teorik, yarı ampirik ve yoğunluk fonksiyoneli hesaplamalarından farklı olarak bir moleküler mekanik hesaplaması için giriş dosyası sadece çekirdeklerin başlangıç konumlarını değil aynı zamanda hangi atomların birbirine bağlandığını ve onların nasıl bağlandığını (atom tipleri) da tanımlamalıdır. Moleküler mekanik, E_e moleküler elektronik enerji ile ilgilenmek yerine sterik enerji, V_{sterik} olarak isimlendirilen bir niceliği kullanır. Kuantum mekanik hesaplamada, E_e moleküler enerjini iyi-ortaya konmuş bir anlamı vardır yani çekirdeklerin

oluşturdukları sabit bir konfigürasyonun enerjisidir. Bu enerjinin sıfır seviyesi bütün elektronların ve çekirdeklerin birbirlerinden sonsuz uzakta ve hareketsiz olduğu bir duruma karşılık gelir. Bunun aksine, bir Moleküler mekanik hesaplamada V_{sterik} nin iyi-tanımlanmış bir anlamı yoktur. Çünkü bütün bağ uzunluklarının ve açıların kendi referans değerlerine sahip olduğu ve burulma, elektrostatik ile van der Waals etkileşimlerinin bulunmadığı kuramsal bir molekül kullanılır. Bu nedenle V_{sterik} , E_e den bilinmeyen bir sabit olan C kadar farklıdır: $V_{sterik} = E_e + C$ (C sabiti farklı moleküller için değişebilir). V_{sterik} için doğru modelleme ve E_e nin kuantum mekanik olarak doğru hesaplaması yapıldığı varsayılırsa V_{sterik} nin minimizasyonu E_e minimizasyonu ile elde edilen geometrinin aynısını verecektir (Levine 2009).

3.2.1 Moleküler mekanik kuvvet alanı

Atomlar arasındaki etkileşimler yay modelleri ve diğer klasik potansiyeller üzerine kuruludur. Toplam potansiyel enerji, genellikle, bağ germe enerjisinin V_{ger} , burulma enerjisi V_{bur} , eğilme enerjisi $V_{eğ}$ ve bağlanmamış atomlar arasındaki etkileşim enerjisinin toplamı olarak alınır V_{es} . Son katkı olarak, kimyasal olarak bağlı olmayan atomlar arasındaki van der Waals, sterik ve elektrostatik etkileşimleri içerir. Bahsedilen her terim için özgün biçimler ve bu terimlerde kullanılan parametre değerleri bir moleküler mekaniksel kuvvet alanını tanımlar. Çekirdeğin üzerindeki kuvvetler V_{sterik} potansiyelin türevinden bulunabilir.

$$V_{sterik} = V_{ger} + V_{eğ} + V_{bur} + V_{çap} + V_{vdW} + V_{es} \quad (3.1)$$

V_{ger} , bağ gerilmesi nedeniyle elektronik enerjideki değişim, $V_{eğ}$, bağların eğilmesi nedeniyle olan enerji değişimi, V_{bur} , bir bağ etrafında dönmesiyle (burulmasıyla) elektronik enerjideki değişim, $V_{çap}$, gerilme, eğilme ve burulma arasındaki etkileşimleri göz önüne alan çapraz terimleri içermektedir. V_{es} , bağlı olmayan atomlar arasındaki elektrostatik çekmeleri ve itmeleri dikkate alır ve V_{vdW} ise, moleküldeki atomlar arasındaki bağ yapmayan van der Waals etkileşimlerinin katkısıdır (Levine 2009).

3.3 Elektronik Yapı Yöntemleri

Moleküllerin tam ve doğru bir şekilde incelenmesi kuantum mekaniği ile mümkündür. Elektronik yapı yöntemlerinde klasik fizikten farklı olarak kuantum mekaniğinin kanunları uygulanır. Kuantum mekaniğinin moleküllere uygulanmasında ortaya çıkan matematiksel zorluklar nedeniyle moleküllerdeki bağlanmayı açıklamak için çeşitli ampirik kavramlar

geliştirilmiştir (Bağ yarıçapları, bağ açıları, dihedral açıları, bağ enerjileri, elektronegatiflik, bağ momentleri vb.). Elektronik yapı yöntemleri, kuantum mekaniği ilkelerini kullanarak moleküle ilişkin enerji ve diğer parametreleri Schrödinger denklemini çözerek elde eder.

Elektronik yapı yöntemleri üç ana sınıfa ayrılır.

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

3.3.1 Yarı ampirik yöntemler

Büyük moleküllerin ab initio metodları ile hesaplamaları çok fazla bilgisayar olanakları gerektirmektedir. Bu nedenle hem daha çabuk hem de güvenilir hesapların yapılabilmesi için yarı ampirik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlarda ab initio metodu gibi kuantum mekaniği prensiplerini kullanır ancak Schrödinger denklemini çözerken çok fazla miktarda yaklaşımlar yapar (Can 2011).

Yarı ampirik bir yöntem gerçek olandan daha basit bir Hamilton işlemcisi kullanır, hesaplamadaki integrallerin bazılarını değer vermek için ampirik veriler kullanır ve integrallerin bazılarını ihmal eder. İçteki (core) orbitallerine ait integrallerin yerine parametreler kullanır. Bu parametreleri belirlemek için atomik spektra, iyonlaşma enerjileri vb. gibi birçok deneysel veri kullanır. İşlemlerinde hem teorik hem deneysel verilerden yararlandığı için ismine “yarı deneysel” denir.

Yarı ampirik yöntemlere başvurulmasının nedeni günümüzde büyük moleküllere tam ab initio hesaplamaların yapılamaz olmasıdır. Yarı ampirik yöntemler başlangıçta konjuge organik moleküller için geliştirildi ve daha sonra bütün molekülleri kapsayacak şekilde genişletildi.

Pople ve ark. (1965) CNDO yöntemini geliştirildi ve ayrıca INDO ve NNDO’ da aynı grup tarafından geliştirildi. Bu metotlar moleküler geometrileri oldukça doğru hesaplayabilirler ama bağlanma enerjilerini hesaplamada zayıftırlar. Dewar ve ark. (1969), bağlanma enerjilerini daha doğru hesaplayabilmek için MINDO “Modified INDO” metodunu buldular. Hesaplanan oluşma ısılarını deneysel verilere uyduracak şekilde parametreler kullandılar. Oluşma ısılarının hesaplamaları yeterince iyileştirildi ancak molekül geometrileri yeterince hassas hesaplanamıyordu. Daha sonra geliştirdikleri MNDO metodu ise

NDDO' nun devamı niteliğinde olup metalleri de parametrize etti. Ancak MNDO moleküller arası hidrojen bağlarını hesaplamada başarısız oldu. Bu eksiği gidermek için Dewar ve ark. (1985) adını yöntemi geliştirildiği Austin deki Teksas Üniversitesinden alan AM1 (Austin Model) yöntemini tasarlandı. AM1 sadece değerlik elektronlara uygulanır. Bu yöntemde birçok bileşiğin bilinen atomlaşma ısılarını yeniden elde etmek için parametrelerin değerlerini seçerek, Hatree-Fock teorisinde ortaya çıkan elektron korelasyonunun ihmal edilmesini telafi edilmesi sağlandı. PM3, MNDO ve AM1 daki hataları büyük ölçüde azalttı. Oluşma ısıları, molekül geometrileri, dipol moment ve intermoleküler hidrojen bağlarını hassaslığını kaybetmeden hesaplayabilmektedir. PM3 yönteminin düzeltilmesi PM5 yöntemini verdi. PM3 için diğer bir düzeltme ile birçok element için parametrelili hale getirilmiş PM6 yöntemini verdi.

Çizelge 3.1. Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap.
MINDO	Modified INDO.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap.
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap.
AM1	Austin model 1.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur.
PM5	Parametre Metodu 5
PM6	Parametre Metodu 6

3.3.2 *Ab initio* moleküler orbital yöntemleri

Ab initio terimi, "başlangıçtan itibaren" anlamına gelen Latince terimdir. Bu ad, deneysel verilerin eklenmemesi ile doğrudan teorik prensiplerden (Schrödinger denklemi gibi) elde edilen hesaplamalara verilir. Bu yöntem kuantum mekaniğine dayanır (Atkins ve Friedman 2005). Hesaplamada gerçek moleküler Hamilton işlemcisi kullanılır, hesaplamada

ampirik veri kullanılmaz. *Ab initio* yöntemlerde, Fock ve örtüşüm matrislerinde yer alan bütün integrallerin çözümü denenir ve çok uzun hesaplamalar gerektirir.

Ab initio ve yarı-deneysel 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;

- 1- Sistem için bir Hamiltoniyen (\hat{H}) yazılır,
- 2- Değişken parametreler içeren bir dalga fonksiyonu (ψ) seçilir,
- 3- Enerji minimuma ulaşması sağlanır (Atkins 1998).

3.4 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniği, hareketli cisimlerle ilgilenir. Hareket durduğunda parçacığa eşlik eden dalganın dalga boyu sonsuz olacağından, ortada işlem yapacak sonlu kavram kalmaz. Kuantum mekanişel olarak bir sistemin durumu $\psi(x, y, z, t)$ ile verilen ve koordinatları ve zamanı ifade eden değişkenlerin bir fonksiyonu olan dalga fonksiyonu ile belirlenir. Sistemin dalga fonksiyonu bilindiği zaman, bundan hareketle sistemle ilgili birçok fiziksel büyüklük hesaplanabilir. $\psi(x, y, z, t)$ dalga fonksiyonu boyutsuzdur. Bu nedenle tek başına fiziksel bir anlam ifade etmez. Fakat $|\psi(x, y, z, t)|^2$ nin fiziksel bir anlamı vardır ve birim hacimde parçacığın bulunma olasılığını verir. Bu nedenle kuantum mekanişel olarak parçacığa eşlik eden dalga olasılık dalgası olarak adlandırılır. Bundan dolayı kuantum mekaniği özü itibariyle bir olasılıklar kuramıdır (Şenyel ve Aybek 1998).

Kuantum mekaniği molekülleri, çekirdek ve elektronlar arasındaki etkileşimler açısından ve molekül geometrisini çekirdeklerin minimum enerji düzenlemeleri açısından tanımlar. Tüm kuantum mekanişel yöntemler Schrödinger eşitliğine dayanır ve ancak hidrojen atomunun özel durumunda (üç boyutlu tek bir parçacık) tam olarak çözülebilir.

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z}{r} \right] \psi(r) = E\psi(r) \quad (3.2)$$

Burada, köşeli parantez içindeki nicelik, elektronun kinetik ve potansiyel enerjisini, yükün, Z (1 hidrojen için) çekirdekten uzaklığını, r , cinsinden gösterir. E , sistemin toplam enerjisidir. ψ , elektron koordinatların bir fonksiyonu, r , elektronun mümkün olduğunca

hareketini tanımlayan bir dalga fonksiyonudur. Hidrojen atomu için dalga fonksiyonları s,p,d... atomik orbitalleridir. Dalga fonksiyonunun karesi birim hacimde elektronun bulunma olasılığını verir. Bu, toplam elektron yoğunluğu (veya daha da basitçe elektron yoğunluğu) olarak adlandırılır ve bir X-ışını difraksiyon deneyinde ölçülen elektron yoğunluğuna karşılık gelir. Schrödinger denklemini çok çekirdekli, çok elektronlu bir sisteme uyarlamak basittir.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (3.3)$$

Bu eşitlikte, ψ dalga fonksiyonunu, \hat{H} ise Hamilton operatörünü (veya daha basitçe Hamiltoniye) verir.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^{\text{electrons}} \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^{\text{electrons}} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i < j}^{\text{electrons}} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A < B}^{\text{nuclei}} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.4)$$

Z : Çekirdek yükü

M_A : A çekirdeğinin yükünün, elektron yüküne oranı

R_{AB} : A ve B çekirdekleri arasındaki uzaklık

r_{ij} : i ve j elektronları arasındaki uzaklık

r_{iA} : A çekirdeği ve i elektronu arasındaki uzaklık

Çok elektronlu Schrödinger denklemi tamamen çözülemez ya da en azından şuana kadar çözülemedi. Helyum atomu veya hidrojen molekülü gibi basit iki elektron sistemi için bile çözülebilmemiş değil. Pratik yöntemlerin kullanılması için yaklaşımların tanıtılması gerekir (Hehre 2003).

3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Elektronlar ve çekirdekler arasındaki kütle farkı göz önünde bulundurulduğunda, elektronlar çekirdeklere oranla çok daha hafiftir. Bu nedenle elektronlar, çekirdeklere kıyasla çok büyük bir hızla hareket ederler. Moleküler sistemler için Schrödinger denklemini basitleştirmenin bir yolu çekirdeğin hareket etmediğini varsaymaktır. Elbette çekirdekler hareket eder, ancak elektron hareketleriyle karşılaştırıldığında çok daha yavaş kalır. Buna Born-Oppenheimer yaklaşımı denir ve bu yaklaşım ‘elektronik’ Schrödinger denklemine götürür.

$$\hat{H}_e \psi_e = E_e \psi_e \quad (3.5)$$

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_i^{\text{electrons}} \nabla_i^2 - \sum_i^{\text{electrons}} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i < j}^{\text{electrons}} \sum \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.6)$$

Denklem 3.4' te, çekirdek kinetik enerjisi tanımlayan terim, denklem 3.6' da eksiktir (sıfırdır) ve denklem 3.5' deki çekirdek-çekirdek Coulomb terimi sabittir. Sistemin toplam enerjisini (E) bulmak için E_e eklenmelidir.

$$E = E_e + \sum_{A < B}^{\text{nuclei}} \sum \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.7)$$

Çekirdek kütlesi, elektronik Schrödinger denkleminde görünmez. Born-Oppenheimer yaklaşımının geçerli olduğu derecede, bu kütle etkisinin (izotop etkisi), moleküler özellikleri ve kimyasal reaktiviteleri başlangıçtakinden farklı olduğu anlamına gelir (Hehre 2003).

Born-Oppenheimer yaklaşımından doğan hatalar, ilk üç periyottaki atomlar için göz ardı edilebilir ancak dördüncü ve beşinci periyotlar ile geçiş metalleri için önemli hale gelir. (Çolakoğlu 2013).

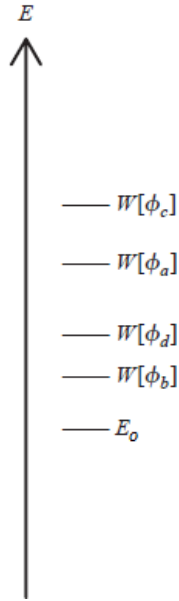
3.6 Varyasyon Teoremi

Genellikle en yaygın kullanılan yaklaşım yöntemi varyasyon teoremidir. Bunda molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine yaklaşık bir dalga fonksiyonun kullanılması önemli bir etkidir. Bu teoremden molekülün dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi kolaylıkla hesaplanabilir ancak molekülün gerçek değerini vermez, molekülün gerçek değerine yakın bir değer verir. Eğer \hat{H} nin zamandan bağımsız Hamilton işlemcisi olarak düşünürsek ϕ sistemin taneciklerinin koordinatlarına bağlı normalize edilmiş ve uyumlu bir fonksiyon ise, E_0 sistemin gerçek temel-hal enerjisi ve bütün uzay üzerinden alınan belirli integral ile elde edilir.

$$\int \phi^* \hat{H} \phi dt \geq E_0, \quad \text{normalize edilmişse.} \quad (3.8)$$

Varyasyon yöntemini uygulamak için, pek çok farklı normalize edilmiş ve uyumlu ϕ_1, ϕ_2, \dots fonksiyonları alınır ve bunların her biri için $\int \phi^* \hat{H} \phi dt$ varyasyon integrali hesaplanır. Eşitlik (3.8), en düşük $\int \phi^* \hat{H} \phi dt$ değerini veren fonksiyonun temel-hal enerjisine en yakın yaklaştırmayı sağladığını gösterir (Şekil 3.1). Bu fonksiyon gerçek temel-hal enerjisine bir

yaklaştırma olarak görev yapar ve enerjisini yanı sıra temel-hal moleküler özelliklere yaklaştırma hesaplamalarında kullanılır.



Şekil 3.1. Varyasyon integrali (W) ve gerçek temel hal enerjisi (E_o) karşılaştırması

Varyasyon integrali gerçek temel hal enerjisinden daha küçük olamaz. $W[\phi_a]$, $W[\phi_b]$, $W[\phi_c]$ ve $W[\phi_d]$ nicelikleri, normalize ϕ_a , ϕ_b , ϕ_c ve ϕ_d fonksiyonları için eşitlik (3.8)' deki varyasyon integralinin değerleridir. Varyasyon enerjisi normalize edilmiş değil ise, eşitlik (3.8) kullanılmadan önce normalizasyon sabiti N ile çarpılmalıdır (Levine 2012).

3.7 Atomik Orbitalleri Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

Hartree-Fock yaklaşımı, her biri tek bir elektronun koordinatlarını içeren birleştirilmiş diferansiyel denklemlere (Hartree-Fock denklemleri) yol açar. Sayısal olarak çözülebilirlerken, Hartree-Fock denklemlerini bir dizi cebirsel denklem haline dönüştürmek için ek bir yaklaşım getirmek avantajlıdır. LCAO "Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu" yöntemi; moleküllerin gerçek dalga fonksiyonları yerine kullanılabilecek uygun bir dalga fonksiyonu yazmak için kullanılan en yaygın yöntemdir.

$$\psi = \sum_i c_i \chi_i \quad (3.9)$$

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

χ_i : Atomik orbital

c_i : Orbital katsayısı

Toplam işareti, moleküldeki tüm atomların değerlik orbitallerini kapsar. Katsayıları bulmak için, seküler eşitlikleri ve seküler determinatı kurar, bu determinantı çözer ve daha sonra da her bir moleküler orbital için atomik orbitallerin katsayılarını bulmak üzere bu enerjileri seküler eşitliklerde kullanılır. Çok atomlu moleküllerin şekli (bağ uzunlukları, bağ açılarının tek tek değerleri) değişik pozisyonlara karşılık gelen toplam enerjiyi hesaplayarak ve ardından da en düşük enerjiye karşılık gelen yapıyı belirleyerek tahmin edilebilir (Atkins ve Paula 2013).

4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI

4.1 Gaussian 09

Bu çalışmada Gaussian 09 paket programı kullanılmıştır. Gaussian 09 programı Gauss serisinin ürünlerindedir. Gauss, teorik ve yoğunluk fonksiyoneli hesaplamaları için en yaygın kullanılan programdır ve yarı ampirik hesaplamalar da yapabilir. Gauss' un ilk sürümü 1970 yılında ortaya çıktı ve Gaussian 09, 2009 yılında ortaya çıktı. Gauss, John Pople ve arkadaşları tarafından geliştirildi ve kuantum-kimyasal hesaplamaların kimyacılar tarafından kullanımının artmasında önemli bir etkisi olmuştur. Hemen hemen mevcut her kuantum-mekanik yöntem ile yapılabilen birçok hesaplama için olanak sağlayan kullanımı kolay olan bir programdır (Levine 2009).

Gaussian09, kuantum mekaniğinin temel yasalarından yola çıkarak, bileşiklerin ve reaksiyonların moleküler özelliklerini, moleküler yapılarını, titreşim frekanslarını çok çeşitli kimyasal ortamlarda önceden tahmin edebilmemize olanak sağlar.

Geometrik optimizasyonunda, çekirdeklerin yerlerini eşitlik (3.5)' deki E_e elektronik enerjisinde bir minimuma gelecek şekilde değiştirilerek bulunur. Optimum geometriyi teorik olarak bulmak için minimum-enerji dizilişini bulmak amacıyla bağ uzunluklarını, bağ açılarını, ve dihedral açıları değiştirerek çekirdeklerin pek çok değişik dizilişi için moleküler dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Geometrik optimizasyon hesabı, bir enerji minimumunun bulunduğu gösteren gradyanın büyüklüğü sıfıra yakın olana kadar devam eder. Titreşim frekansı hesaplamasında program moleküler titreşim frekanslarını hesaplar. Titreşim frekansı hesabı, geometri optimizasyonunu izlemelidir. Çünkü enerji minimumunda bulunmayan bir geometri için titreşim frekansı hesaplamak gereksizdir (Levine 2009).

Büyük moleküllerin geometrik optimizasyon hesapları yüksek seviye yöntemlerle yapıldığından oldukça çok zaman alan işlemlerdir. Büyük moleküller, global minimumu ve enerjileri, oldukça büyük moleküllerin sahip olabileceği kadar düşük lokal minimumları bulmayı zorlaştıran, çok sayıda konformere sahip olabilir. Amacı düşük-enerjili konformeri bulmak olan konformasyonel tarama için birçok özel yöntem vardır (Leach 2001). Söz konusu konformerin sayısının çok büyük olması nedeniyle, büyük moleküllerle yapılan konformasyonel taramadaki enerji hesaplamaları genellikle moleküler mekanik yöntemiyle yapılır.

4.1.1 Gaussview 5.0.8

Gaussview 5.0.8 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktıları görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür. Gaussview 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 (Tepetek 2014).

4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Elektronik Schrödinger denkleminin belli sonuçların elde edilmesi, hesaplamaların yapılması hala oldukça zor ve bunun için başka yaklaşımlar gerekiyor. En belirgin olanı, elektronların birbirlerinden bağımsız olarak hareket etmesinin üzerinde durulmasıdır. Pratikte, birbirinden ayrı elektronlar, molekül orbitalleri olarak adlandırılan ve elektronun diğer tüm elektronların ortalama bir alanı içinde hareket ettiğini varsayarak belirlenen fonksiyonlarla sınırlıdır. Toplam dalga fonksiyonu tek bir determinant formunda yazılır (Slater determinant olarak adlandırılır). Bu, elektron koordinatlarının değişimi üzerine anti simetrik olduğu anlamına gelir (Hehre 2003).

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \dots & \chi_n(N) \end{vmatrix} \quad (4.1)$$

$$\begin{aligned} \text{Orbitaller} & : \chi_i (\chi_1, \chi_2, \chi_3 \dots) \\ \text{Elektronlar} & : N (1, 2, 3 \dots) \\ \text{Normalizasyon sabiti} & : \frac{1}{\sqrt{N!}} \end{aligned}$$

Denklem (4.1) deki satırlar bir elektronun farklı orbitallerde bulunma olasılığını gösterir. Sütunlar ise bir orbitalde farklı elektronların bulunma olasılığını gösterir. Determinantta iki satırın yer değiştirmesi durumunda determinantın işareti değişir. Bu durum dalga fonksiyonunun antisimetrikliğine karşılık gelir. İki tane özdeş sütun varsa determinantın değeri sıfır olur. Bu durum Pauli dışlama ilkesine karşılık gelir. Çoğu uygulamada işlemi

basitleştirmek için, Slater determinantının sol üst köşesinden sağ alt köşesine uzanan köşegen elemanları kullanılır. Bu Slater determinantının kısaltılmış şeklidir.

Bir molekül orbitalin (MO) tam tanımını yapmak, MO nun fonksiyonların fonksiyonların tam bir kümesinin doğrusal bir kombinasyonu şeklinde ifade edilmesi gerekir. Bu, MO lara belli bir atomun serbest atomdaki dolu veya boş olan bütün atomik orbitallerin (AO) katkıda bulunması demektir. Hesaplamayı basitleştirmek için, Hartree-Fock eşitlikleri genellikle her atomun, sadece baş kuantum sayısı o atomun değerlik elektronlarının baş kuantum sayısını geçmeyen AO ları temel sette kullanılarak çözülür. İç-kabuk ve değer-kabuğu AO ları ile sınırlandırılmış bir temel set, minimum temel set olarak isimlendirilir. Bir minimum temel setin kullanımı, Hartree-Fock MO lara sadece yaklaşım sağlar. Hartree-Fock eşitliğinin çözülmesi ile bulunan herhangi bir dalga fonksiyonu öz-uyumlu-alan (=self-consistent-field, SCF) dalga fonksiyonu olarak isimlendirilir (Levine 2012).

Hartree-Fock metodu kapalı kabuk sistem elektronlarını tek bir Slater determinantı ile göstermektedir. Molekül orbitalleri, bir elektronun, her bir elektronun ortalama potansiyel enerji alanında hareket etmesi eşitliğinin çözümünden elde edilmektedir. Bu bağımsız tanecik modeli, elektronların hareketi arasındaki korelasyonu yok saymaktadır. Büyük temel setlerde bile elektron korelasyonunun tam olarak tanımlanamaması Hartree-Fock teorisinin en büyük eksikliğidir. Bu sınırlama Hartree-Fock teorisiyle hesaplanan enerjilerin gerçek değerinden daha yüksek olmasına neden olmaktadır (Can 2011).

4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Teorisi (DFT)

DFT' de moleküler dalga fonksiyonu hesaplamak için uğraşılmaz. Onun yerine $\rho(x, y, z)$ elektron olasılık yoğunluğu ile çalışılır. DFT, 1964 yılında Pierre Hohenberg ve Walter Kohn tarafından ispatlanmış bir teoriye dayanmaktadır. Bu teoride, temel-haldeki bir molekülün enerjisi ve diğer bütün özellikleri $\rho(x, y, z)$ temel-hal elektron olasılık yoğunluğundan elde edilir ifadesi vardır. Bu ifade dikkate alınarak E_0 temel-hal elektronik enerjisinin ρ nun potansiyeli olduğu söylenebilir ve eşitlik 4.2 şeklinde yazılır

$$E_0 = E_0[\rho(x, y, z)] \quad (4.2)$$

Ancak eşitlik 4.2 deki $E_0[\rho(x, y, z)]$ fonksiyoneli bilinmez. Bu nedenle Hohenberg-Kohn teorisi E_0 ın ρ den nasıl hesaplanacağını bize anlatamaz ya da önce temel-hal moleküler elektronik dalga fonksiyonu bulunmadan ρ nun nasıl bulunacağını bize anlatmaz. 1965

yılında, Kohn ve Sham ρ bulmak ve ρ dan E_o yi hesaplamak için pratik bir yöntem geliştirdiler. Kohn-Sham eşitlikleri bilinmeyen bir fonksiyonel içermez. Ama fiziki tahmin ve öngöründen oluşan bir birleşim kullanarak moleküler özelliklerin doğru bir şekilde hesabını mümkün kılan bu fonksiyonele bazı yaklaşımlar geliştirdiler.

Kohn-Sham (KS) yöntemi hayali bir referans sistemi kullanır. Bu sistemin elektron sayısı ilgilendiğimiz moleküller aynıdır ancak bu sistem molekülden bazı yönlerden farklıdır.

- a) Referans sistemindeki elektronlar bir diğerine kuvvet uygulamaz,
- b) Referans sistemindeki her i ($i=1,2, \dots, n$) elektronu $v_s(x_i, y_i, z_i)$ potansiyel enerjisine maruz kalır.

Burada v_s her elektron için aynıdır ve öyledir ki referans istemindeki ρ_s elektron olasılık yoğunluğunu gerçek moleküldeki ρ temel-hal elektron olasılık yoğunluğuna tam olarak eşit yapar: $\rho = \rho_s \cdot v_s$ nin gerçek durumu bilinmez (Gerçek molekülde elektronlar çekirdeklerin çekimine maruz kalır ancak bunlar referans sisteminde bulunmaz). Bir molekülün E_e temel-hal elektronik enerjisi

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

eşitliği ile ifade edilebilir.

Burada E^T , referans sistemindeki ortalama kinetik enerjidir. Değeri referans sisteminin Kohn-Sham orbitallerinden hesaplanabilir. E^V , moleküldeki elektronlar ve çekirdekler arasındaki çekimin ortalama potansiyel enerjisidir. Değeri $\rho(x, y, z)$ elektron olasılık yoğunluğundan hesaplanabilir. E^J , olasılık yoğunluğu $\rho(x, y, z)$ olan kuramsal olarak yayılmış bir elektron yük bulutunun sonsuz küçük yük bileşenleri arasında ortaya çıkan klasik elektriksel itme enerjisidir. E^{XC} ise, elektron-elektron etkileşimlerinin geri kalan kısımlarını kapsar ve değişim-korelasyon enerjisi olarak adlandırılır. Değişim-korelasyon terimi genellikle 'değişim' ve 'korelasyon' şeklinde iki kısma ayrılır. $E^{XC} = E^X + E^C$ şeklinde gösterilebilir.

4.3.1 Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu

Lee-Yang-Parr korelasyon enerjisi fonksiyonu aşağıdaki denklemlerle (4.4) verilmektedir:

$$\begin{aligned}
E_c^{\text{LYP}}[\rho_\alpha, \rho_\beta] &= -a \int dr \frac{\gamma(r)}{1+d\rho^{-1/3}} \left\{ \rho + 2b\rho^{-5/3} \left[2^{2/3} C_F \rho_\beta^{8/3} \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - p t_w + \frac{1}{9} (\rho_\alpha t_w^\alpha + \rho_\beta t_w^\beta) + \frac{1}{18} (\rho_\alpha \nabla^2 \rho_\alpha) \right] \exp(-c\rho^{-1/3}) \right\} \\
\gamma(r) &= 2 \left(1 - \frac{\rho_\alpha^2(r) + \rho_\beta^2(r)}{\rho^2(r)} \right) \\
t_w(r) &= \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(r)|^2}{\rho(r)} - \frac{1}{8} \nabla^2 \rho \\
C_F &= \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} ; \alpha = 0.04918 ; b = 0.132 ; c = 0.2533 ; d = 0.349 \\
v_{c\sigma}^{\text{LYP}} &= -a(F_2' \rho + F_2) - 2^{5/3} ab C_F \left[G_2' (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \frac{8}{3} G_2 \rho_\beta^{8/3} \right] \\
&\quad - \frac{ab}{4} \left[\rho \nabla^2 G_2 + 4 \nabla G_2 \nabla \rho + 4 G_2 \nabla^2 \rho + G_2' (\rho \nabla^2 \rho - |\nabla \rho|^2) \right] \\
&\quad - \frac{ab}{36} \left[3 \rho_\alpha \nabla^2 G_2 + 4 \nabla \rho_\alpha \nabla G_2 + 4 G_2 \nabla^2 \rho_\alpha + 3 G_2' (\rho_\alpha \nabla^2 \rho_\alpha + \rho_\beta \nabla^2 \rho_\beta) \right] \\
&\quad + G_2' (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \\
F_2 &= \frac{\gamma(r)}{1+d\rho^{-1/3}} ; G_2 = F_2(\rho) \rho^{-5/3} \exp(-c\rho^{-1/3}) \\
F_2' &= \frac{\partial F_2}{\partial \rho_\sigma} ; G_2' = \frac{\partial G_2}{\partial \rho_\sigma} \tag{4.4}
\end{aligned}$$

LYP korelasyon enerjisi He atomunun verilerinden türetilen 4 parametre içerir.
 $\alpha=0.04918$ $b=0.132$ $c=0.2533$ $d=0.349$ (Cramer 2004).

4.3.2 B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli

1980 lerin sonunda Becke E_{xc} nin ρ nun belli bir fonksiyonunun $\partial\rho/\partial x$, $\partial\rho/\partial y$, $\partial\rho/\partial z$ türevlerinin (bu türevler ρ nun gradyanını oluşturur) integrali olarak alınmasıyla moleküler atomlaşma enerjileri için oldukça düzeltilmiş sonuçların elde edildiğini gösterdi. Becke tarzı karma (hibrit) fonksiyonellerin saf DFT yöntemlerine göre üstün oldukları daha hassas sonuçlar verdikleri görülmüştür.

Karma fonksiyonelleri, değişim fonksiyonellerini HF, lokal ve gradient düzeltilmiş değişim terimlerinin lineer kombinasyonları olarak tanımlarlar. Bu yolla elde edilen değişim fonksiyoneli daha sonra lokal ve gradient-düzeltilmiş korelasyon fonksiyoneli ile birleştirilir. B3LYP için LYP, Lee-Yang-Parr tarafından geliştirilen bir terimi gösterir ve 3, fonksiyonelin

verimini en iyi yapmak için seçilmiş olan üç ampirik parametreyi içerdiğini gösterir. B ise Becke tarafından geliştirilmiş bir terim içerdiğini gösterir. B3LYP için değişim-korelasyon fonksiyonu:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LDA} + \alpha_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + \alpha_X(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + E_C^{LDA} + \alpha_C(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}) \quad (4.5)$$

ifadesi ile verilmektedir.

Burada, $\alpha_0=0,20$ $\alpha_X=0,72$, $\alpha_C=0,81$. E_X^{GGA} ve E_C^{GGA} , genelleştirilmiş gradyan yaklaşımı: Becke 88 değişim korelasyon fonksiyoneli ve E_C^{LDA} korelasyon fonksiyonu için VWN yerel yoğunluk yaklaşımıdır. B3LYP modeli için toplam elektronik eşitliği

$$E_{B3LYP} = E^T + E^V + E^J + E_{B3LYP}^{XC} \quad (4.6)$$

şeklinde ifade edilir. DFT hesaplamalarında en yaygın kullanılan yöntem B3LYP modelidir.

4.3.3 Temel Setler ve 6-31G(d) Temel Seti

Teorik hesaplama ya da modelleme için kullanılan bir yapının orbitallerinin matematiksel tanımına temel set denir. 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_u atomik orbitalleri arasındaki bağıntısı;

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (4.7)$$

eşitliği ile ifade edilir.

Burada, eşitlik (4.7) deki $c_{\mu i}$ moleküler orbital katsayıları olarak tanımlanmıştır. ϕ_{μ} atomik orbitallerini ise temel fonksiyonlar olarak adlandırabiliriz (Çolakoğlu 2013).

Pek çok kuantum-mekanik hesaplama, moleküler orbitalleri ifade etmek için bir temel set kullanır. Slater tipi orbitallerin (STO lar) atomik hesaplamalarda temel set olarak sık sık kullanılmasına karşın, çok atomlu moleküler hesaplamalarında STO ların temel fonksiyonlar olarak kullanılması, bir bilgisayarda elde edilmesi çok zaman alan integralleri verir. Bu nedenle pek çok moleküler kuantum mekanik hesaplamada temel fonksiyonlar olarak STO lar yerine Gauss fonksiyonu kullanılır. Gauss fonksiyonu, STO lardaki $e^{-\zeta r}$ faktörü yerine $e^{-\zeta r^2}$

faktörünü içerir ve Gauss temel fonksiyonları ile yapılan moleküler integraller bilgisayarda çok hızlı bir şekilde elde edilir (Levine 2009).

Temel fonksiyonlar (basis functions),

$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^n y^m z^l e^{-\zeta r^2} \quad (4.8)$$

Gaussian-tipi atomik fonksiyonlar şeklinde belirtilebilir. Eşitlik (4.8) de α , fonksiyonun genişliğini belirleyen bir sabit; c ise ζ , l, m ve n ye bağlı bir sabittir.

6' nın anlamı, dolu (core) orbitaller için altı tane Gaussian tipi orbital kullanıldığını gösterir. 3 l valans elektronlarını belirtir. (d) ise d orbitallerinin dikkate alındığını belirtir

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Kuramsal Çalışmalar

Bu çalışmada hetasilinin olası reaksiyon yolları incelenmiştir. Bu amaçla hetasilin için geometri optimizasyonu yapılmış ve en uygun kuantum mekaniksel yöntem belirlenmiştir. Olası ürünler teorik olarak tahmin edilerek hesapsal incelemeler yapılmıştır.

5.2 Kuramsal Yöntemler

5.2.1 Molekül orbital hesaplamaları

Hetasilinin en dayanıklı konformerinin hesaplamaları DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle yapılmıştır. Tüm moleküler orbital hesaplamalar Gaussview5 moleküler gösterim programı ve Gaussian09W programı kullanılmıştır.

5.2.2 Çözücü etkisi modeli

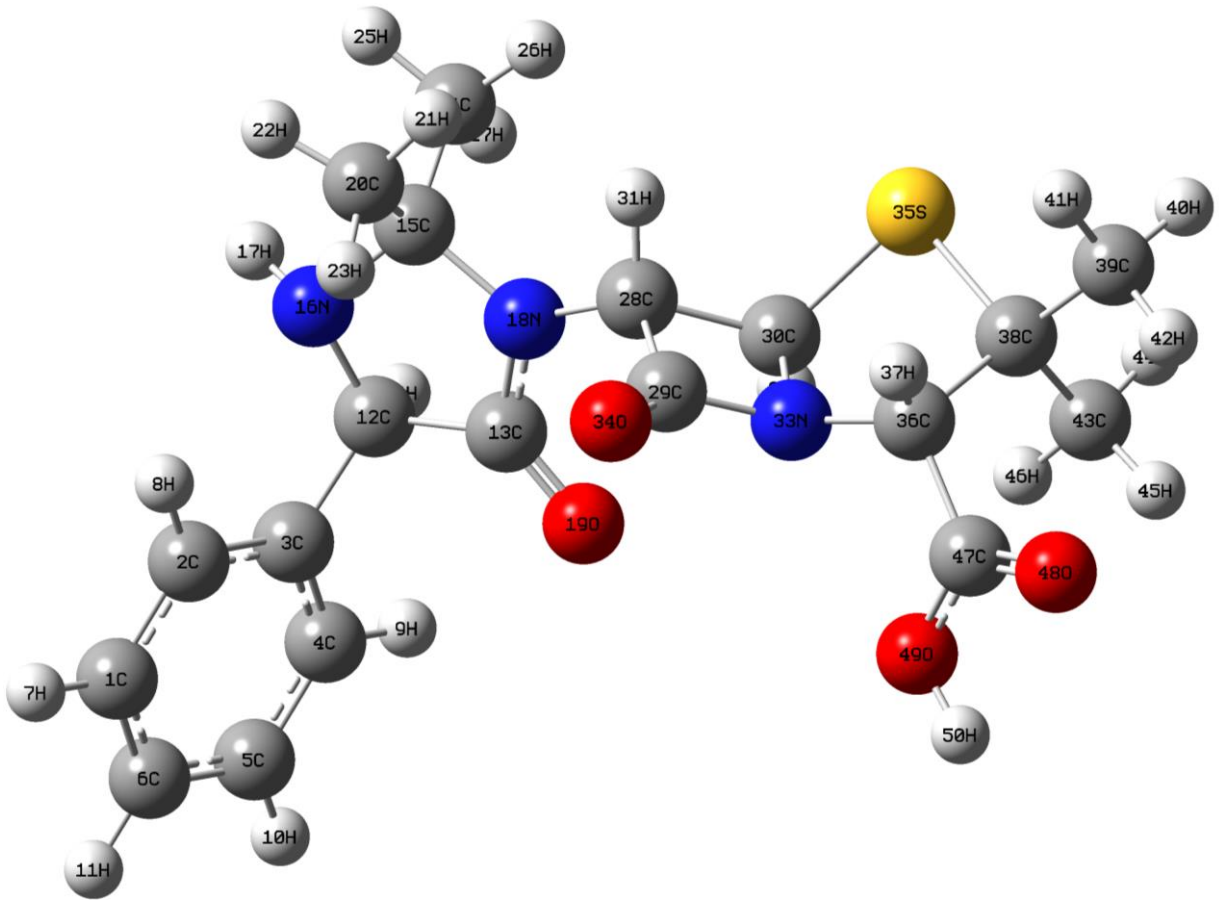
Tüm organik bileşiklerin parçalanma reaksiyonlarının enerjisi sulu ortamdaki su moleküllerinden etkilenir. Buna ek olarak, çözeltilerdeki geometri esnemesi H₂O tarafından indüklenir. Bununla birlikte, birçok çalışmalarda elde edilen sonuçlar, hem açık hem de kapalı kabuk yapıları için çözünen maddenin geometri değişikliklerinin önemsiz bir etkisi olduğu yönündedir (Bahar ve Gürkan 2017). Bu nedenle, bu çalışmada H₂O nun Hetasilin + ·OH reaksiyonu enerjisi üzerindeki çözücü etkisini açıklamak için; DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile hesaplamaları yapıp Gaussian paket programına uygulanan COSMO (conductor-like screening solvation model) çözücü modeli kullanılmıştır.

6. HESAPLAMALAR VE SONUÇ

6.1 Hetasilinin Optimum Geometrik Yapısı

Moleküler mekanik yöntemiyle yapılan konformer analizine göre hetasilin molekülünün en düşük enerjili, en dayanıklı yapısı şekil 6.1 de gösterilmiştir.

MM hesaplamaları sonucu elde edilen hetasilinin en dayanıklı geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu hetasilinin gaz fazında toplam enerjisi **-1004506,230 kcal/mol**, entalpisi **-1004505,638 kcal/mol**, gibbs serbest enerjisi **-1004558,848 kcal/mol** dür. Ayrıca *su fazındaki toplam enerjisi, entalpisi ve gibbs serbest enerjisi sırasıyla; -1004521,678 kcal/mol, -1004521,085 kcal/mol, -1004573,947 kcal/mol*. DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemleriyle optimize edilen hetasilinin geometrik yapısı şekil 6.1’ de, geometrik parametreleri ise çizelge 6.1’ de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Hetasilin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik yapısı

Çizelge 6.1. Hetasilinin optimum geometrik parametreleri

DFT	
Bağ Uzunlukları (Å)	
13C–19O	1,22
15C–16N	1,48
18N–28C	1,44
30C–33N	1,47
38C–35S	1,88
35S–38C	1,84
39C–41H	1,09
47C–48O	1,21
47C–49O	1,34
50H–49O	0,98

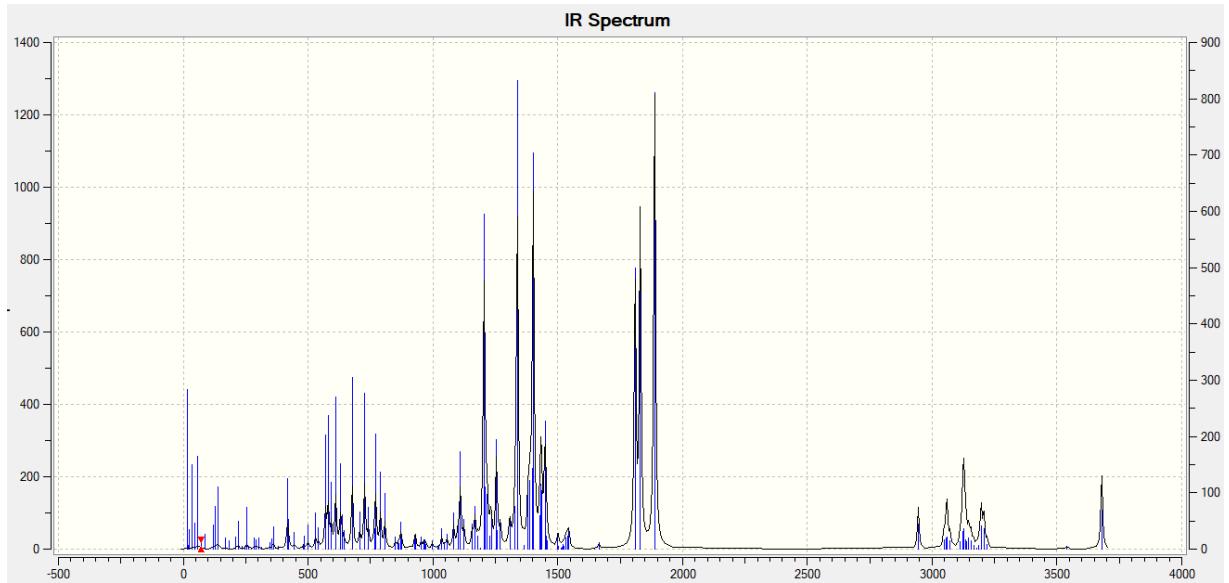
DFT	
Bağ Açılı (°)	
3C–12C–16N	114,50
19O–13C–18N	125,85
12C–16N–15C	110,57
18N–28C–29C	121,20
34O–29C–33N	132,11
29C–33N–30C	95,00
30C–35S–38C	90,24
41H–39C–38C	111,34
49O–47C–48O	123,68

6.2 Titreşim Frekansları

Hetasilin molekülünün en dayanıklı konformerinin optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları şekil 6.2’ de gösterilmiş ve çizelge 6.2’ de listelenmiştir. IR spektrumunda bazı piklerin yerinin kaymasında molekülün halka içinde yer alması ve molekülün büyüklüğünün etkisi vardır.

Çizelge 6.2. Hetasilinin titreşim frekansları

DFT IR (cm ⁻¹)	BAĞ
3679,30	O–H (asit)
3207,00	N–H (sekonder amin)
3155,52	C–H (aromatik)
2944,46	C–H (alkan)
1888,35	C=O (asit)
1809,97 1830,47	C=O (amit)
1545,34	C=C (aromatik)
1500,80	N–H (amit)
1402,41 1338,28	– CH ₃ eğilme ((CH ₃) ₂ C–)
1218,00	C–O (asit)
1204,54	C–C



Şekil 6.2. Hetasilinin hesaplanan IR değerleri

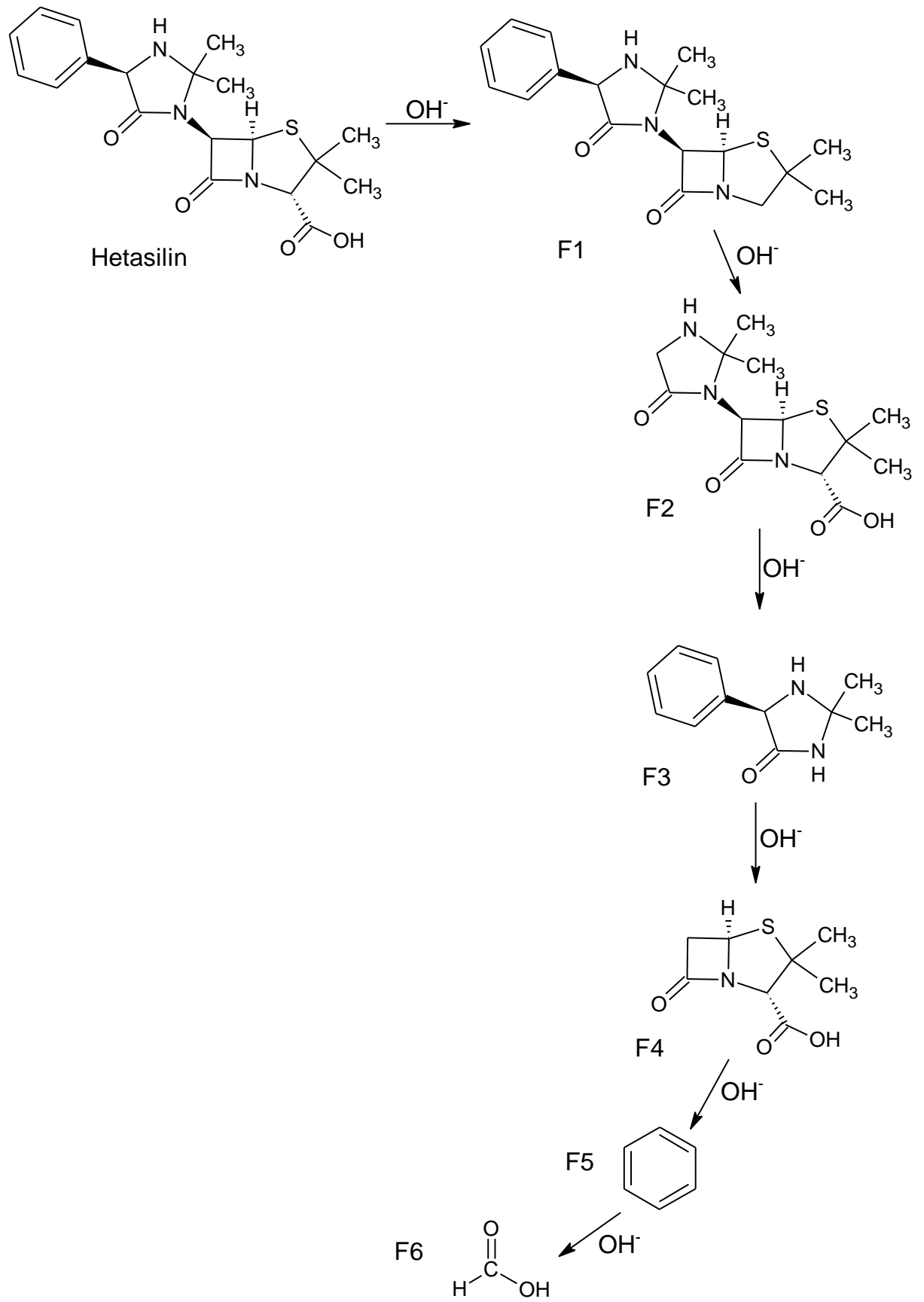
6.3 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

Hetasilin'in olası reaksiyon yolları, N-C bağ kırılması, C-S ve C-O bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre belirlenmiştir. Çizelge 6.3' deki verilere göre parçalanma reaksiyonu S, N ve O' nin elektronegatifliği nedeniyle meydana gelmiştir. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G(d) yöntemi ile elde edilen hetasilin'in Mulliken yükleri çizelge 6.3' de gösterilmiştir.

Çizelge 6.3. Hetasilin'in Mulliken yükleri

1 C	-0.132348	18 N	-0.453261	35 S	0.081360
2 C	-0.167788	19 O	-0.512404	36 C	-0.040597
3 C	0.159612	20 C	-0.438980	37 H	0.194426
4 C	-0.162092	21 H	0.143042	38 C	-0.108725
5 C	-0.134966	22 H	0.150308	39 C	-0.460588
6 C	-0.124910	23 H	0.184723	40 H	0.159775
7 H	0.127446	24 C	-0.456563	41 H	0.165092
8 H	0.144033	25 H	0.151468	42 H	0.187071
9 H	0.128657	26 H	0.155698	43 C	-0.456487
10 H	0.128068	27 H	0.155904	44 H	0.167819
11 H	0.126450	28 C	-0.109020	45 H	0.166636
12 C	-0.132393	29 C	0.592258	46 H	0.174150
13 C	0.614898	30 C	-0.103417	47 C	0.596785
14 H	0.151463	31 H	0.192321	48 O	-0.466266
15 C	0.353561	32 H	0.213328	49 O	-0.540119
16 N	-0.621534	33 N	-0.411178	50 H	0.415382
17 H	0.309365	34 O	-0.457465		

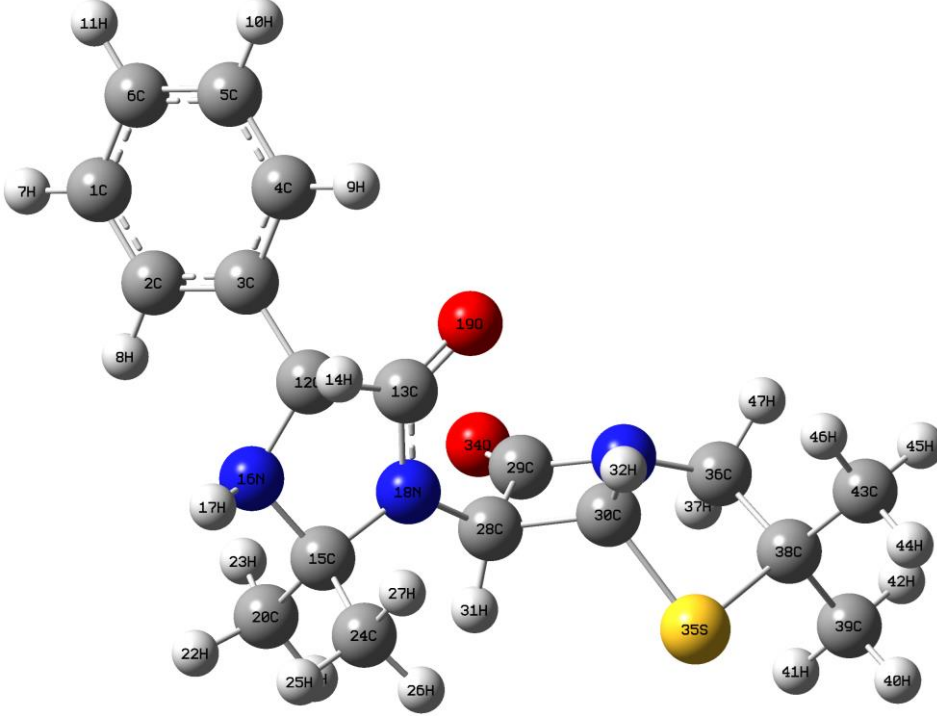
Çizelge 6,3' deki değerlere göre, molekülün nükleofilik merkezleri N16, N18, N33 ve S35' dir. Hetasilin için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 6.3' de gösterilmiştir. Çok aktif bir tür olan hidroksil radikali kuvvetli elektrofilik karaktere sahiptir. Bu nedenle Hetasilin molekülüne saldırmaya ve reaksiyon ara ürünleri oluşturmaya isteklidir. Hetasilin için belirlenen parçalanma ürünlerinin geometrik şekilleri; Şekil 6.4-6.9 da gösterilmiştir.



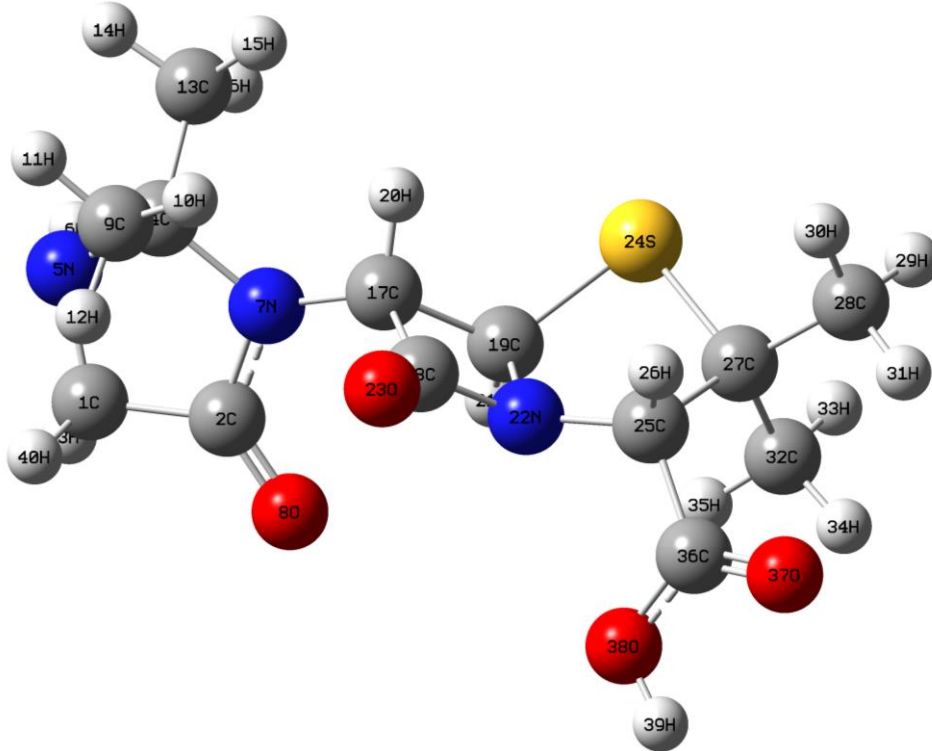
Şekil 6.3. Hetasilin'in olası reaksiyon yolları

6.4 Parçalanma Ürünlerinin Geometrik Şekilleri

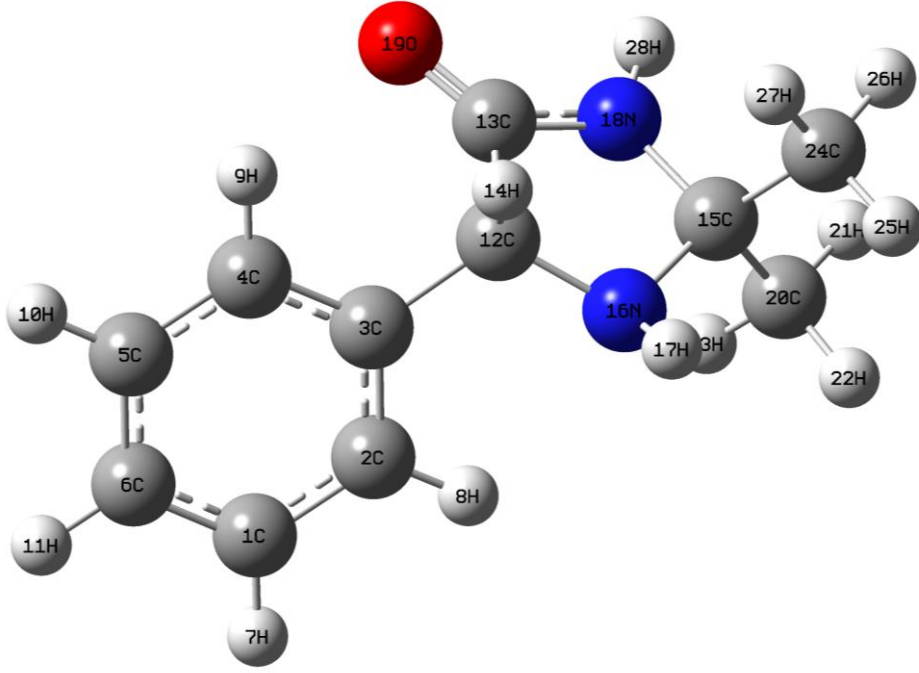
Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemi ile optimum geometrik yapıları belirlenmiştir. Yapılar şekil 6.4-6.9 da gösterilmiştir.



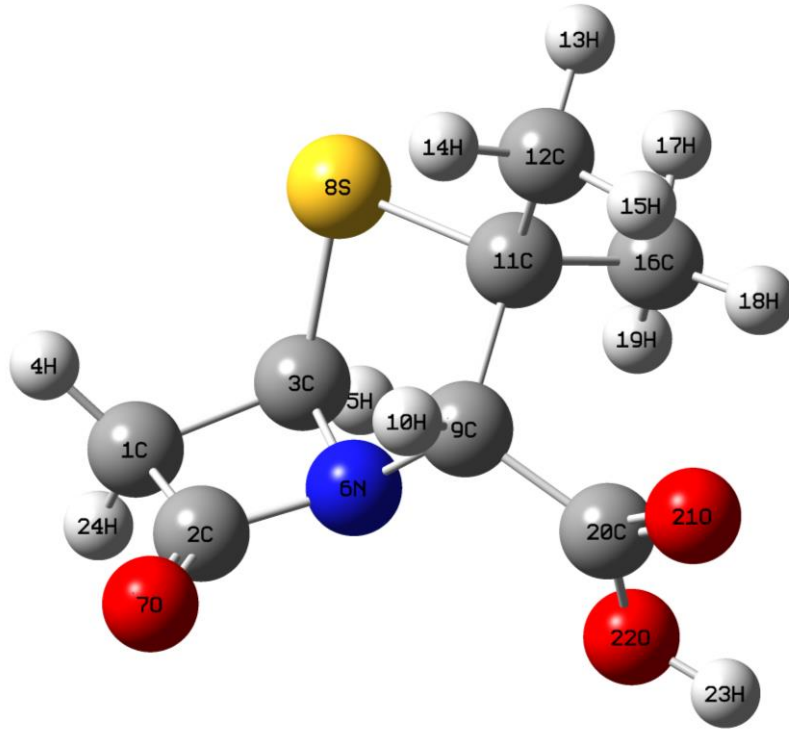
Şekil 6.4. Fragman 1 (F1) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



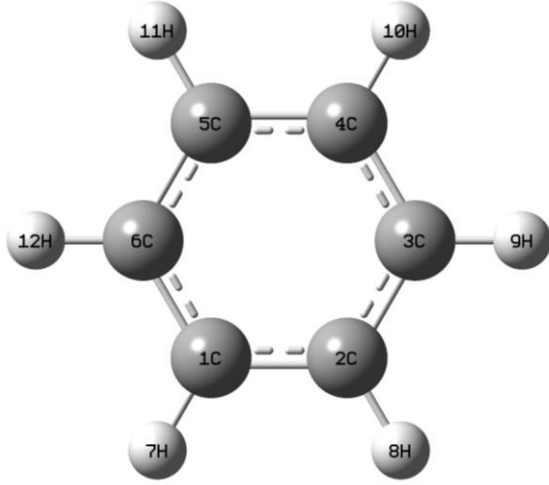
Şekil 6.5. Fragman 2 (F2) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



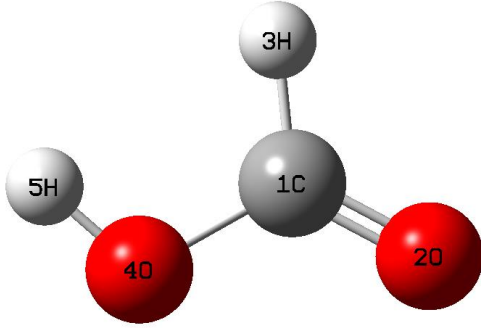
Şekil 6.6. Fragman 3 (F3) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



Şekil 6.7. Fragman 4 (F4) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



Şekil 6.8. Fragman 5 (F5) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi



Şekil 6.9. Fragman 6 (F6) DFT yöntemiyle elde edilen optimum geometrisi

6.5 Parçalanma Ürünlerinin Mulliken Yükleri

Molekülün reaksiyon merkezleri Mulliken yük dağılımına göre belirlenmiştir. Bunun için en uygun yöntemler olan B3LYP/6-31G(d), DFT ile yapılan hesaplamaların sonuçları çizelge 6.4-6.9 da gösterilmiştir.

Çizelge 6.4. Fragman 1 (F1) mulliken yükleri

1 C -0.132320	17 H 0.308925	33 N -0.405878
2 C -0.167494	18 N -0.447674	34 O -0.461223
3 C 0.156689	19 O -0.515025	35 S 0.064884
4 C -0.161076	20 C -0.439631	36 C -0.127606
5 C -0.135286	21 H 0.143892	37 H 0.172238
6 C -0.124784	22 H 0.150281	38 C -0.097539
7 H 0.126438	23 H 0.180520	39 C -0.454282
8 H 0.142881	24 C -0.456744	40 H 0.161975
9 H 0.130583	25 H 0.150360	41 H 0.167783
10 H 0.127845	26 H 0.158112	42 H 0.155902
11 H 0.125853	27 H 0.155129	43 C -0.438163
12 C -0.131923	28 C -0.109523	44 H 0.162534
13 C 0.615208	29 C 0.595444	45 H 0.149462
14 H 0.151713	30 C -0.101187	46 H 0.164886
15 C 0.353799	31 H 0.189991	47 H 0.170497
16 N -0.622183	32 H 0.195718	

Çizelge 6.5. Fragman 2 (F2) mulliken yükleri

1 C -0.151253	15 H 0.171164	28 C -0.543318
2 C 0.450121	16 H 0.175528	29 H 0.268259
3 H 0.187078	17 C -0.100776	30 H 0.246453
4 C 0.241276	18 C 0.422290	31 H 0.184736
5 N -0.594047	19 C -0.101820	32 C -0.529189
6 H 0.332913	20 H 0.171240	33 H 0.156950
7 N -0.407224	21 H 0.186645	34 H 0.219182
8 O -0.396369	22 N -0.424377	35 H 0.201660
9 C -0.440469	23 O -0.371254	36 C 0.589032
10 H 0.160742	24 S 0.088754	37 O -0.463488
11 H 0.155496	25 C -0.087576	38 O -0.561295
12 H 0.160032	26 H 0.174033	39 H 0.421295
13 C -0.469135	27 C -0.046206	40 H 0.170682
14 H 0.152235		

Çizelge 6.6. Fragman 3 (F3) mulliken yükleri

1 C -0.133969	11 H 0.131024	20 C -0.446316
2 C -0.162839	12 C -0.082644	21 H 0.152918
3 C 0.185435	13 C 0.417937	22 H 0.164694
4 C -0.182429	14 H 0.173200	23 H 0.143680
5 C -0.129727	15 C 0.244030	24 C -0.465557
6 C -0.126025	16 N -0.576697	25 H 0.151834
7 H 0.130351	17 H 0.329016	26 H 0.172588
8 H 0.123100	18 N -0.558519	27 H 0.174297
9 H 0.134707	19 O -0.416783	28 H 0.320074
10 H 0.132619		

Çizelge 6.7. Fragman 4 (F4) mulliken yükleri

1 C -0.336989	9 C -0.087361	17 H 0.156170
2 C 0.430230	10 H 0.174194	18 H 0.217635
3 C -0.110852	11 C -0.062663	19 H 0.196106
4 H 0.164070	12 C -0.551655	20 C 0.587906
5 H 0.184323	13 H 0.255982	21 O -0.463916
6 N -0.404089	14 H 0.243715	22 O -0.563512
7 O -0.413386	15 H 0.181266	23 H 0.420212
8 S 0.118917	16 C -0.531623	24 H 0.195322

Çizelge 6.8. Fragman 5 (F5) mulliken yükleri

1 C -0.128669	5 C -0.128555	9 H 0.128648
2 C -0.128546	6 C -0.128649	10 H 0.128649
3 C -0.128669	7 H 0.128638	11 H 0.128629
4 C -0.128737	8 H 0.128623	12 H 0.128638

Çizelge 6.9. Fragman 6 (F6) mulliken yükleri

1 C 0.380890
2 O -0.375447
3 H 0.135136
4 O -0.549424
5 H 0.408845

6.6 Parçalanma Ürünlerinin Optimum Geometrik Parametreleri

Optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 6.10-6.15 de gösterilmiştir.

Çizelge 6.10. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
13C-19O	1,22	3C-12C-16N	114,48
15C-16N	1,48	19O-13C-18N	125,63
18N-28C	1,43	12C-16N-15C	110,64
30C-33N	1,46	18N-28C-29C	120,85
38C-35S	1,88	34O-29C-33N	132,19
35S-30C	1,84	29C-33N-30C	95,09
39C-41H	1,09	30C-35S-38C	90,42

Çizelge 6.11. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
5N-1C	1,47	1C-5N-4C	106,41
2C-7N	1,38	8O-2C-7N	126,03
2C-8O	1,22	22N-18C-23O	132,10
24S-27C	1,88	19C-24S-27C	90,12
19C-24S	1,84	38O-36C-37O	123,64
36C-38O	1,34		

Çizelge 6.12. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
12C–16N	1,47	12C–16N–15C	110,27721
13C–18N	1,36	15C–18N–13C	115,43528
13C–19O	1,22	18N–13C–19O	127,09522

Çizelge 6.13. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
2C–7O	1,20	7O–2C–6N	130,81
11C–8S	1,88	3C–8S–11C	90,34
8S–3C	1,84	22O–20C–21O	123,29
20C–22O	1,35		
20C–21O	1,21		

Çizelge 6.14. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
1C–2C	1,40	7O–2C–6N	120,00
6C–12H	1,09		

Çizelge 6.15. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri

DFT Bağ Uzunlukları (A°)		DFT Bağ Açıları (°)	
4O–1C	1,35	4O–1C–2O	122,66
1C–2O	1,20		
4O–5H	0,97		
1C–3H	1,11		

Çizelge 6.16. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler		Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol)
F1	Gaz fazı	-886194,167	-886193,575	-886242,550
	<i>Su fazı</i>	-886206,692	-886206,100	-886254,667
F2	Gaz fazı	-859573,525	-859572,933	-859618,197
	<i>Su fazı</i>	-859587,499	-859586,907	-859632,617
F3	Gaz fazı	-384093,550	-384092,958	-384126,440
	<i>Su fazı</i>	-384101,920	-384101,328	-384134,934
F4	Gaz fazı	-621157,352	-621156,760	-621189,664
	<i>Su fazı</i>	-621165,565	-621164,973	-621197,892
F5	Gaz fazı	-145672,132	-145671,540	-145692,120
	<i>Su fazı</i>	-145673,820	-145673,227	-145693,803
F6	Gaz fazı	-119044,985	-119044,392	-119062,130
	<i>Su fazı</i>	-119052,025	-119051,432	-119069,149

Çizelge 6.16’ daki verilere bakılarak hetasilinin olası parçalanma yollarından fragman 1 (F1), en düşük enerjiye sahiptir, diğer bir deyişle en kararlı yapıya sahiptir. Bu fragman, elektronegatif N ve S atomlarının bağlı olduğu halkadan bağ kopmasıyla oluşur.

Bu çalışmada, Hetasilin ile OH radikali arasındaki reaksiyonda olası reaksiyon yolları belirlendi. Parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Sudaki antibiyotik maddeleri degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. Elde edilen fragmanlarda görüldüğü gibi, hetasilin F6’ ya kadar indirgendi ve çevreye zararsız hale geldi. Amacımız olan, sulara karışan antibiyotik maddeleri zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalamak ve toksik etkisini sulardan uzaklaştırmaktır. Sonuçlardan da görüldüğü gibi bu parçalanma teorik olarak gerçekleşmiştir.

7. KAYNAKLAR

- Akkan G (1997). Antibiyotiklerin Sınıflandırılması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanım Sempozyumu, 53-62.
- Aktaş G (2014). Antibiyotik Kombinasyonları ve Sinerjistik Etkileşimleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 44(2):47-55.
- Anonim (2017). Antibiyotik Direnci Nedir?. <https://tr.khanacademy.org/science/health-and-medicine/current-issues-in-health-and-medicine/antibiotics-and-antibiotic-resistance/a/what-is-antibiotic-resistance> (erişim tarihi: 19.05.2017).
- Anonim (2017). Antibiyotikler. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Antibiyotik> (19.05.2017).
- Anonim (2017). Beta-lactam antibiotic. https://en.wikipedia.org/wiki/B-lactam_antibiotic (erişim tarihi: 19.05.2017).
- Anonim (2017). Hybrid Functional. https://en.wikipedia.org/wiki/Hybrid_functional (erişim tarihi: 30.06.2017).
- Atkins P, Paula JD (2013). Atkins Fizikokimya, Dokuzuncu Baskı, Çeviri Ed: Kılıç E, Yılmaz H, Yıldız S. Bilim Yayınları, 972 sayfa, Ankara.
- Atkins PW, Friedman RS (2005). Molecular Quantum Mechanics, 4th ed. Oxford University Press, 573 p, New York.
- Awais M, Shah AA, Hameed A, Hasan F (2007). Isolation, Identification and Optimization of Bacitracin Produced by Bacillus. Quaid-i-Azam University Faculty of Biological Sciences, Islamabad, 39(4):1303-1312
- Becke AD (1988). Correlation energy of an inhomogeneous electron gas: A coordinate-space model. The Journal of Chemical Physics, 88:1053
- Becke AD (1993). Densityfunctional thermochemistry. III. The role of exact Exchange. The Journal of Chemical Physics, 98:5648
- Can H (2011). İlaç Tasarımında Kuantum Kimya Uygulamaları-I, Gebze İleri Teknoloji Enstitüsü, Gebze.
- Cramer CJ (2004). Essentials of Computational Chemistry, Second Edition. John Wiley & Sons Ltd, 596 p, England.
- Çifçi A, Aksoy A (2015). Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics, 1(2):1-10
- Çolakoğlu G (2013). Hidroksil Radikallerinin Aromatik Bileşiklere DFT Yöntemi ile Uygulanması, Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.

- Dalhoff A, Janjic N, Echols R (2006). Redefining penems. *Biochemical Pharmacology*, 71(7): 1085–1095.
- Eren B, Gürkan YY (2017). Possible reaction pathways of the lincomycin molecule according to the DFT calculation method. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 82(3):277-287.
- Faine S, Harper M (1972). Independent Antibiotic Actions of Hetacillin and Ampicillin Revealed by Fast Methods. *American Society for Microbiology*, 3(1):15-18.
- Fila H (1986). Büyük Larousse Sözlük ve Ansiklopedisi. Milliyet Gazetecilik A.Ş., Cilt II-525-1064, İstanbul.
- Fleming A (1929). On The Antibacterial Action Of Cultures Of A Penicillium, With Special Reference To Their Use In The Isolation Of B. *Influenzæ*le. *British Journal Of Experimental Pathology*, 3:226-236.
- Granatek AP, Ratto PA (1967). Antibacterial Composition Containing Ampicillin or Hetacillin with Dicloxacillin. United States Patent Office.
- Gökçöl T (2013). Gelişim Hachette Alfabetik Genel Kültür Ansiklopedisi. Gelişim Yayınları, Sabah Gazetesi, Cilt I-384, İstanbul.
- Heberer T (2002). Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicology Letters*, 131:5–17.
- Hehre WJ (2003). A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations. Wavefunction Inc., 796 p, Irvine.
- Hoel D, Williams DN, Berkelman RL (1997). Antibiotics: Past, present, and future. *Postgraduate Medicine*, 101:1, 114-122.
- Hrisch R, Ternes T, Haberer K, Kratz K (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment*, 225:109-118.
- Karabay O (2009). Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı ve Direnç Nereye Gidiyor?. *ANKEM Dergisi*, 23(Ek 2):116-120.
- Kılıç M, Çınar Z. (2008). Hydroxyl radical reactions with 4-chlorophenol as a model for heterogeneous photocatalysis. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 85:263–270.
- Leach AR (2001). *Molecular Modelling Principles and Applications*, Second edition. Pearson Education, 744 p, England.
- Levine IN (2009). *Physical Chemistry*, Sixth Edition. The McGraw-Hill Companies, 989p, USA.
- Levine IN (2012). *Moleküler Elektronik Yapı. Fizikokimya*, 6.Baskı, Çeviri Ed: Bayramgil N.P., Asman G. Palme Yayıncılık, Ankara, 672-733.

- MacLeod SL (2009). Pharmaceutical Occurrence and Fate in Wastewater and Receiving Surface Waters in Two Alberta Watersheds. Edmonton, Alberta.
- Öncül O (2002). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 31:23-38.
- Samson CE, Smith CA (1998). Computer applications in the biomolecular sciences. Part 1: molecular modelling. Biomedical Education, 26:103-110.
- Şenyel M, Aybek AŞ (1998). Kuantum Fiziği. Fen Bilgisi Öğretmenliği Fizik, AÖF Yayıncılık, 41-57, Ankara.
- Tekpetek T (2014). Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Topal M, Uslu G, Topal EIA, Öbek E (2012). Antibiyotiklerin Kaynakları ve Çevresel Etkileri. Beykent Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 1(2):137-152.
- Tsai CS (2002). An Introduction to Computational Biochemistry. Wiley-Liss., 285-314, New York.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında İstanbul' un Sarıyer ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Alpaslan İlköğretim Okulu'nda okudu. 2009 yılında Yeni Levent Lisesi'nden mezun oldu. 2013 yılında stajını Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş. firmasında Ar-Ge departmanında yaptı. 2014 yılında Namık Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2016 yılında Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Programında Yüksek lisans eğitimine kabul edildi.