

**BENİDİPİN MOLEKÜLÜNÜN
DENEYSEL VE TEORİK OLARAK İNCELENMESİ**

GÜLNİHAL DOĞAN

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

2. DANIŞMAN: Uzm. Dr. Ayça KARASAKAL

2015

T.C.

**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BENİDİPİN MOLEKÜLÜNÜN
DENEYSEL VE TEORİK OLARAK İNCELENMESİ**

GÜLNIHAL DOĞAN

KİMYA ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN : Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
2. DANIŞMAN : Uzm. Dr. Ayça KARASAKAL**

TEKİRDAĞ-2015

Her hakkı saklıdır

Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN ve Uzm. Dr. Ayça KARASAKAL danışmanlığında, Gülnihal DOĞAN tarafından hazırlanan “Benidipin molekülünün deneysel ve teorik olarak incelenmesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç. Dr. Nuriye AKBAY

İmza:

Üye: Doç. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. E. Hilal MERT

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

İmza:

Üye: Uzm. Dr. Ayça KARASAKAL

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BENİDİPİN MOLEKÜLÜNÜN

DENEYSEL VE TEORİK OLARAK İNCELENMESİ

GÜLNİHAL DOĞAN

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
2. Danışman: Uzm. Dr. Ayça KARASAKAL

Benidipin hidroklorür, 1,4-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü antihipertansif bir ilaçtır. Bu çalışmada Benidipin etken maddesi, değişik konsantrasyon ve değişik zaman periyotlarında asidik, bazik, nötral ve oksidatif bozundurmaya uğratarak bozunma yüzdeleri hesaplanmıştır. Tablet dozaj formunda benidipin tayini için duyarlı spektrofotometrik yöntem geliştirilerek benidipin etken maddesi içeren farmasötik tablette miktar analizi yapılmıştır. Benidipinin olası reaksiyon yolları teorik olarak incelenmiştir. Teorik inceleme için benidipin molekülü Gauss View 5 ile çizilip, hesaplamalar Gaussian09 paket programında yapılmıştır. Kuantum mekaniksel hesaplar gaz fazında yoğunluk fonksiyoneli teorisi DFT/B3LYP/631G* yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Her molekülün optimum geometrik parametreleri termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benidipin, Gaussian09, DFT

2015, 67 sayfa

ABSTRACT

Msc. Thesis

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL INVESTIGATION of BENIDIPINE MOLECULE

GÜLNIHAL DOĞAN

Namık Kemal University

Graduate School of Natural And Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor : Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
2. Supervisor: Uzm. Dr. Ayça KARASAKAL

Benidipine hydrochloride, being the derivate of 1,4-dihydropyridine is a calcium channel blocker antihypertensive drug. In this study, the active ingredient benidipine has been exposed to acidic, basic, neutral and oxidative decomposition in various concentrations and different time periods and its percentage of decomposition was calculated. By developing a spectrophotometric method that is sensitive for benidipine determination in tablet dosage form, quantitative analysis has been made on pharmaceutical tablet comprising active ingredient benidipine. Possible reaction pathways of benidipine have been examined theoretically. Benidipine molecule has been drawn with Gauss View 5 for theoretical analysis and the calculations have been made on Gaussian09 package. The quantum mechanical calculations has been made by using the method of gas phase density functional theory DFT / B3LYP / 631G*. Optimal geometric parameters, thermodynamic and electronic properties of each molecule have been calculated.

Keywords: Benidipine , Gaussian09, DFT

2015, 67 pages

ÖNSÖZ

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

Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca verdikleri bilgilerden dolayı Sayın Doç Dr. Nuriye AKBAY ve Sayın Doç. Dr. Murat ATEŞ hocalarıma, beni her zaman destekleyen can dostlarıma, moral ve destekleri için yüksek lisans grup arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

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

Ağustos 2015

GÜLNİHAL DOĞAN

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

E	Molekülün Toplam Enerjisi
ET	Sistemin Toplam Enerjisi
Ee	Molekülün Elektronik Enerjisi
Eo	Molekülün Temel Haldeki En Düşük Enerji Seviyesi
Ψ	Dalga Fonksiyonu
Z	Çekirdek Atom Numarası
r	Çekirdekler Arası Uzaklık
g	Gaussian Fonksiyonlar
H	Hamiltonyen
Φ	Yaklaşık Dalga Fonksiyonu
χ	Atomik Orbital Dalga Fonksiyonu
P	Elektron Yoğunluğu
DFT	Yoğunluk fonksiyoneli teorisi
GAUSSIAN 09W	Gaussian 09W paket programı
HF	Hartree-Fock metodu
B3LYP	Kolerasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma metodu
PM3	Yarı deneysel moleküler orbital yöntemi
MM	Moleküler Mekanik Yöntem
MO	Moleküler Orbital Yöntemi
F1	Fragman 1
F2	Fragman 2
F3	Fragman 3
F4	Fragman 4
LOD	Gözlenebilme sınırı
LOQ	Kaliteli olarak gözlenebilecek tayin sınırı
RSD	Bağlı standart sapma (Kesinlik)
RME	Bağlı hata (Doğruluk)

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL DİZİNİ	vii
ÇİZELGE DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ	1
2. BENİDİPİN	6
2.1 Benidipinin Yapısı.....	6
2.2 Farmakolojik Özellikler	6
3. MOLEKÜLER MODELLEME	7
3.1 Giriş	7
3.2 Moleküler Mekanik Yöntemler	9
3.3 Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler	10
3.3.1 Yarı Amprik Yöntemler	12
3.3.2 Ab inito Moleküler Orbital Yöntemleri	14
3.4 Schrödinger Denklemi	15
3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı	17
3.6 Varyasyon Teoremi	18
3.7 Atomik Orbitalleri Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)	19
4 MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI	20
4.1 Gaussian 09	20
4.1.1 Gauss View 5.0.8	20
4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi	21
4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)	21
4.3.1 Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonu	24
4.3.2 B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi	25
4.3.3 Geometrik optimizasyon.....	26

4.3.4 Temel Setler ve 6-31-G (d) Temel Seti	27
5 ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	28
5.1 Deneysel Çalışma	28
5.1.1 İlaç bozundurma çalışmaları	28
5.1.2. Spektrofotometrik yöntem	29
5.1.3 Geliştirilen yöntemin validasyonu.....	29
5.2 Kuramsal Çalışmalar	30
5.2.1 Moleküler mekanik hesaplamaları	30
5.2.2 Moleküler orbital hesaplamaları	30
6 HESAPLAMALAR VE SONUÇ.....	31
6.1 Deneysel Çalışma Sonuçları	31
6.1.1 Absorpsiyon spektrumu	31
6.1.2 Asidik degradasyon	31
6.1.3 Bazik degradasyon	37
6.1.4 Nötral degradasyon	43
6.1.5 Oksidatif degradasyon	45
6.1.6 Ölçü eğrisi grafiği	45
6.1.7 Geliştirilen yöntemin validasyonu	47
6.1.8 Spektrofotometrik yöntemle tablette miktar tayini	49
6.2 Kuramsal Çalışma Sonuçları	49
6.2.1 Benidipin molekülünün optimum geometrik yapısı	49
6.2.2 Titreşim frekansları	51
6.2.3 Olası reaksiyon yollarının belirlenmesi	52
7 KAYNAKLAR	63
8 ÖZGEÇMİŞ	67

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1: Benidipin	6
Şekil 6.1: Benidipin absorpsiyon spektrum grafiği	31
Şekil 6.2: 0,1 M HCl ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	33
Şekil 6.3: 0,1 M HCl ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	33
Şekil 6.4: 0,1 M HCl ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	34
Şekil 6.5: 0,5 M HCl ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	34
Şekil 6.6: 0,5 M HCl ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	35
Şekil 6.7: 0,5 M HCl ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	35
Şekil 6.8: 2 M HCl ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği.....	36
Şekil 6.9: 2 M HCl ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	36
Şekil 6.10: 2 M HCl ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	37
Şekil 6.11: 0,1 M NaOH ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği.....	38
Şekil 6.12: 0,1 M NaOH ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	39
Şekil 6.13: 0,1 M NaOH ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	39
Şekil 6.14: 0,5 M NaOH ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	40
Şekil 6.15: 0,5 M NaOH ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	40
Şekil 6.16: 0,5 M NaOH ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	41
Şekil 6.17: 2 M NaOH ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	41
Şekil 6.18: 2 M NaOH ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	42
Şekil 6.19: 2 M NaOH ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	42
Şekil 6.20: Saf su ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	43
Şekil 6.21: Saf su ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği	44
Şekil 6.22: Saf su ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği.....	44
Şekil 6.23: 2 saat aralıkla bozundurulmuş benidipin etken maddesinin bir arada spektrum grafikleri	45
Şekil 6.24: 4 saat aralıkla bozundurulmuş benidipin etken maddesinin bir arada spektrum grafikleri	46

Şekil 6.25: 6 saat aralıkla bozundurulan benidipin etken maddesinin bir arada spektrum grafikleri	46
Şekil 6.26: Benidipin ölçü eğrisi grafiği	47
Şekil 6.27: Benidipinin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi	50
Şekil 6.28: Benidipinin hesaplanan IR değerleri	51
Şekil 6.29: F1 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi	53
Şekil 6.30: F1 molekülünün hesaplanan IR değerleri	54
Şekil 6.31: F2 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi	56
Şekil 6.32: F3 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi	56
Şekil 6.33: F2 molekülünün hesaplanan IR değerleri	58
Şekil 6.34: F3 molekülünün hesaplanan IR değerleri	59
Şekil 6.35: F4 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi	60
Şekil 6.36: F4 molekülünün hesaplanan IR değerleri	61

ÇİZELGE DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1: Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler	14
Çizelge 6.1: Benidipin etken maddesinin (0,1M HCl) ile asidik degradasyonu	32
Çizelge 6.2: Benidipin etken maddesinin (0,5M HCl) ile asidik degradasyonu	32
Çizelge 6.3: Benidipin etken maddesinin (2M HCl) ile asidik degradasyonu	32
Çizelge 6.4: Benidipin etken maddesinin (0,1M NaOH) ile bazik degradasyonu.....	37
Çizelge 6.5: Benidipin etken maddesinin (0,5 M NaOH) ile bazik degradasyonu	38
Çizelge 6.6: Benidipin etken maddesinin (2M NaOH) ile bazik degradasyonu	38
Çizelge 6.7: Benidipin etken maddesinin nötral degradasyonu	43
Çizelge 6.8: Benidipin etken maddesinin 30% H ₂ O ₂ ile oksidatif degradasyonu	45
Çizelge 6.9: Ölçü eğrisi grafiği oluşturulmasında kullanılan absorbans değerleri	47
Çizelge 6.10: Doğruluk parametreleri	48
Çizelge 6.11: Gün içinde yapılan analizlerin tekrarlanabilirliği	48
Çizelge 6.12: Günler arası yapılan analizlerin tekrarlanabilirliği	49
Çizelge 6.13: Tablet preparatlarda benidipin miktar tayini sonuçları	49
Çizelge 6.14: Benidipinin DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik parametreleri .	50
Çizelge 6.15: Benidipinin DFT yöntemi ile titreşim frekansları	51
Çizelge 6.16: Benidipinin Mulliken yükleri	52
Çizelge 6.17: F1 molekülünün optimum geometrik parametreleri	53
Çizelge 6.18: F1 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları	54
Çizelge 6.19: F1 molekülünün Mulliken yükleri	55
Çizelge 6.20: F2 molekülünün optimum geometrik parametreleri	57
Çizelge 6.21: F3 molekülünün optimum geometrik parametreleri	57
Çizelge 6.22: F2 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları	58
Çizelge 6.23: F3 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları	58
Çizelge 6.24: F2 molekülünün Mulliken yükleri	59
Çizelge 6.25: F3 molekülünün Mulliken yükleri	60

Çizelge 6.26: F4 molekülünün optimum geometrik parametreleri	61
Çizelge 6.27: F4 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları	61
Çizelge 6.28: F4 molekülünün Mulliken yükleri	62
Çizelge 6.29: Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları	62

1. GİRİŞ

Antihipertansifler (hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar) yüksek kan basıncını (hipertansiyon) tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Kan basıncı, kanın damar duvarına karşı itici kuvvetinin bir ölçüsüdür.

Yaklaşık olarak ülkemizdeki üç yetişkinden birinde, genellikle şikayeti olmadığı halde hipertansiyon mevcuttur. Yüksek kan basıncı, inme, kalp krizi ve kalp yetmezliği için ana risk faktörüdür.

Hipertansiyon, kalp ve damarların aşırı yorulmasına neden olur. Antihipertansifler, kan damarlarını genişleterek başka deyişle daralmasını, büzülmesini önleyerek veya kalbin iş yükünü azaltarak kan basıncını düşürürler. Antihipertansifler;

- Diüretikler (idrar söktürücüler)
- Alfa blokerler
- Beta blokerler
- Vazodilatörler

olmak üzere 4 ana grup altında toplanırlar.

Vazodilatörler kan damarlarının genişlemesini sağlayan, böylelikle damar duvarlarına karşı kanın basıncını azaltan bir ilaç grubudur. Bu durum, kanın daha rahat akmasını ve kalbin daha etkili pompalamasına olanak tanır. Vazodilatör ilaç grubunda şu ilaçlar bulunur:

- ACE inhibitörleri (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)
- Anjyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB'ler)
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Santral adrenerjik inhibitörler

Kalsiyum kanal blokerleri kan damarlarının kasılmasına veya daralmasına neden olan kalsiyum iyonlarını bloke ederek kalbin iş yükünü azaltan vazodilatörlerdir (Anonim 2010). Kalsiyum Kanal blokörlerinin Kardiovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan yapıcı 3 farklı grubu vardır. Bunlar:

- Fenilalkilaminler
- Benzotiyazepinler

- Dihidropiridinler

Dihidropiridin grubundan Nifedipin, Nitrendipin, Felodipin, Amlodipin Besilat, Nimodipin, Nilvadipin, Lasidipin, İsradipin, Lerkanidipin Hidroklorür, Barnidipin Hidroklorür, Benidipin Hidroklorür antihipertansif ilaç olarak kullanılmaktadır.

Benidipin hidroklorür 1,4-dihidropiridin türevi Ca kanal blokörü antihipertansif bir ilaçtır. Japonya'da geliştirilip 1992 yılında pazara verilmiştir. Yan etkilerinin sınırlı olması güvenilirliğini kanıtlamış ve Türkiye'de de 2006 yılında hipertansiyon ve angino pektoris te kullanılmak üzere onaylanmıştır (Bayram 2012).

Benidipin hidroklorür, uzun etkili bir kalsiyum kanal blokörüdür. Benidipin hidroklorür hücre membranlarındaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının DHP bağlanma bölgelerine bağlanır ve hücre içerisine kalsiyum girişini inhibe ederek koroner ve periferik damarlarda genişlemeye sebep olur (Anonim 2015a).

Son yıllarda ilaç etken madde bozundurma çalışmaları üzerine yapılan çalışmalar oldukça fazladır. Bu çalışmada Benidipin etken maddesi, değişik konsantrasyon ve değişik zaman periyotlarında asidik, bazik, oksidatif ve nötral bozundurmaya uğratarak bozunma yüzdeleri hesaplandı ve Benidipin etken maddesi içeren farmasötik tablette miktar analizi yapıldı. Ayrıca bu çalışmada Benidipin molekülünün olası reaksiyon yolları teorik olarak incelenmiştir. Optimize geometrileri Gauss View 5 ile çizip hesaplamalar Gaussian09 paket programında yapılmıştır. Programda DFT yöntemi kullanılmıştır. Öncelikle Benidipin molekülü bilgisayarda Gaussview5 programı ile çizilmiştir. Daha sonra, Gaussian 09 programı ile geometrik optimizasyon yapılarak en düşük enerjili halleri bulunmuştur. Geometrik yapı analizi yapılmış ve bağ uzunlukları ve bağ açıları hesaplanmıştır. Bu şekilde bu program sayesinde deneysel olarak daha güç ve maddi açıdan da daha büyük bedellerle yapılacak olan analizleri teorik olarak hesaplamak amaçlanmaktadır.

Benidipin, bozundurma ve DFT çalışmalarına örnekler sırasıyla aşağıdaki gibidir:

Benidipin hidroklorürün, incelemeye alınmıştır fiziko-kimyasal özellikleri (erime noktası, UV, IR, NMR, MS spektrumları, X-ışını spektroskopisi, termal analiz, çözünürlükler, pKa, dağılım katsayısı) araştırılmıştır. Kararlılıkları HPLC ile çeşitli koşullar altında incelenmiştir. Katı halde benidipinin, ısı, nem ve ışığa karşı çok kararlı olduğu tespit edilmiştir (Suzuki ve ark. 1988).

Benidipin ve benidipin-d5, iç standart, 5M NaOH varlığında dietil eter kullanılarak plazmadan ekstrakte edilmiştir. Organik faz uzaklaştırıldıktan sonra asetonitrilde çözümlenerek LC-MS/MS cihazı ile benidipin miktarı belirlenmiştir.(Kang ve ark. 2004).

Benidipin etken maddesinin electrooksidatif davranışı camı bir karbon ve bor kaplı elmas elektrotlar kullanılarak incelenmiştir. . Tablet dozaj formunda Benidipin etken maddesinin tayini için son derece duyarlı, seçici, hızlı voltametrik yöntem geliştirilmiştir. (Karadaş ve ark. 2011).

Benidipin HCl içeren farmasötik dozaj formlarından etken maddenin hızlı, hassas, duyarlı ve doğru tayini için validasyonu tamamen gerçekleştirilmiş, ters faz sıvı kromatografik bir yöntem geliştirilmiştir. Sabit faz olarak X -Terra RP-18 5 µm (250 x 3.0 mm ID) kolon, hareketli faz olarak pH 'ı 2,75'e ayarlanmış, 15 mM fosforik asit içeren asetonitril-su (1:1; v/v), akış hızını 0,6 ml/dak akış hızında sisteme verilmiştir. İç standart (IS) olarak indopamid kullanılmış ve benidipin ile ayrımı 25°C'de, 238 nm dalga boyu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kromatografik analiz süresi 5 dakika içerisinde tamamlanmıştır. Bu koşullar altında alıkonma zamanları Benidipin ve IS için sırasıyla 2,54 ve 3,98 dakika olarak saptanmıştır (Karadaş ve ark. 2012).

Karasakal 'ın yaptığı çalışmada Benidipin Hidroklorür'ün belirlenmesi için türev spektroskopisine dayanan yeni bir spektrofotometrik yöntem geliştirilmiş ve geliştirilen yöntem valide edilmiştir. Ayrıca benidipin hidroklorür'ün bozunma yüzdesi çalışması için 1 saat 70°C'de 0,1M HCl ve 0,1M NaOH ile reflux (geri soğutucu düzeneği altında) edilerek bozunma yüzdesine bakılmıştır. Tezim için referans bir metoddur. İki çalışma arasındaki fark, benidipin etken maddesinin bozulurken farklı bozunma prosedürlerinin ve farklı zaman periyotlarının uygulanmış olmasıdır. (Karasakal 2015) .

Amlodipine etken maddesini LC ve UV spektrofotometrik olarak tablet ve kapsül farmasötik preparatlarda miktar tayinine bakılmış ve valide edilmiştir. Ayrıca ilaç etken maddesinin bozundurma çalışmalarında LC methodunun kesinliğinin daha iyi olduğu saptanmıştır (Malesuik ve ark. 2006).

Oxcarbazepine etken maddesinin farmasötik preparatlarda UV spektroskopik yöntemle 254nm'de asetonitril ve metanol çözümlerini kullanarak miktar tayinine bakılmış ve valide edilmiştir. Oxcarbazepine; asidik, bazik, oksidatif, termal ve UV bozunması gerçekleştirilerek yüzde bozunma değerleri saptanmıştır (Basavaiah ve ark. 2011).

Pioglitazone HCl etken maddesinin farmasötik tablet preparatlarda UV spektroskopik yöntemle 270 nm'de miktar tayinine bakılmış ve valide edilmiştir. Pioglitazone hidroklorür; asidik, bazik, oksidatif ve fotolitik bozunması gerçekleştirilerek yüzde bozunma değerleri saptanmıştır (Narsimha ve ark. 2012).

Indinavir sulphate etken maddesinin asidik, bazik, oksidatif, termal, nötral ve fotolitik bozunması gerçekleştirilerek LC-MS/MS cihazı ile bozunma ürünlerinin tayinini gerçekleştirmişlerdir (Nageswara ve ark. 2013).

Zofenopril etken maddesinin asidik, bazik, oksidatif, termal, nötral ve fotolitik bozunması gerçekleştirilerek LC-MS/MS cihazı ile bozunma ürünlerinin tayinini gerçekleştirmişlerdir. Zofenopril etken maddesi bazik ve oksidatif bozunmaya uğratılabilmektedir diğer bozundurmalarında Zofenopril etken maddesi kararlılık göstermiştir (Ramesh ve ark. 2014).

209 polibromlu difenil eterlerin (PBDEs) moleküler geometrisi Gauss 98 programı ile B3LYP / 6-31G düzeyinde optimize edilmiştir. Hesaplanan yapısal parametreler aşırı soğutulmuş sıvı, buhar basınçlarını bulmak için iki yeni QSPR modelini oluşturulmuştur (Wang ve ark. 2008).

134 halojenlenmiş metil-fenil eterlerin olası moleküler geometrisi B3LYP / 6-31G (*) Gauss 98 programla düzeyinde optimize edilmiştir (Zeng ve ark. 2012)

4-Alil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion bileşiği (GIAO) 1H ve 13C kimyasal kayma değerleri de dahil olmak üzere X-ışını, molekül geometrisi, titreşim frekansları, moleküler geometrisi Hartree-Fock (HF kullanılarak hesaplanmıştır) ve yoğunluk fonksiyonel yöntemi (DFT / B3LYP) 6-31G (d) kullanılarak bulunmuştur (Cansız ve ark. 2012)

Farklı biyocam kompozisyonlar, yani 45S5 (46,1 SiO₂, Na₂O 24,4, 26,9 CaO ve 2,6 P₂O₅ mol%) ve 77S (80,0 SiO₂, CaO 16,0 ve 4,0 P₂O₅ mol%) yüzey yapıları, olmuştur KRİSTAL kodu kodlanmış olarak ayarlanmış bir PBE fonksiyonel ve lokalize Gauss esasına dayalı periyodik DFT hesaplamaları yoluyla incelenmiştir (Berardo ve ark. 2013).

12 violojen birimleri ve 6 terminali fosfonat grupları ile cyclotriphosphazene çekirdek inşa ikinci nesil fosfor-violojen "moleküler yıldız" G2 FTIR ve FT Raman spektrumları kaydedildi ve analiz edilmiştir. 1,1-bis (4-formylbenzyl) -4,4'-bipiridinyum bis

(hexafluorophosphate) deneysel X-ışını verileri moleküler modelleme çalışmalarında kullanılmıştır (Furer ve ark. 2013).

Gaussian 03W ve GaussView 3.0 paket programlarıyla Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT/B3LYP ve DFT/BLYP) ve ab-initio yöntemler içerisinde Hartree-Fock (HF) metodu fonksiyonelleri kullanılarak farklı yapıda benzotiyazol Schiff bazları içeren 2-Amino-6-(N-izopropil) Amidin-2 Metil-benzotiyazol hidroklorik ($C_{12}H_{18}C_1N_3OS$) molekülünün yapıları, elektronik ve spektroskopik özellikleri teorik olarak incelendi (Kaya ve ark. 2014).

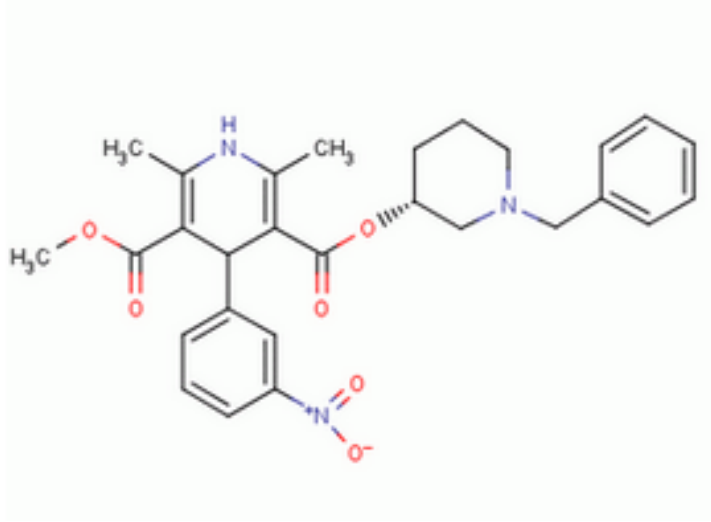
Geometrik parametreler üzerinde kuantum kimyasal hesaplamalar, harmonik titreşim dalga sayıları ve 1H ve ^{13}C nükleer manyetik rezonans (NMR) kimyasal 4- (metoksimetil) değerlerini -6-metil-5-nitro-2-okso-1,2-dihidropiridin-3 kaydırır -karbonitril [$C_9H_9N_3O_4$] zemin devlet molekül ab initio HF ve yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT / B3LYP) 6-311 ++ G (d, p) temel seti ile yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Optimize molekül yapısının sonuçları sunulmaktadır ve X-ışını difraksiyon sonuçlarla karşılaştırılmıştır (Gümüş ve ark. 2014).

Bu çalışmada, 5,17-di (2-antracenyazo) -25,27-di (etoksikarbonilmetoksi) -26,28-dihydroxycalix [4] aren sentezlenmiş olan 2-aminoantracene ve 25,27-dihidroksi-26,28 -diethylacetate kaliks [4] aren. Molekül yapısı ve hazırlanan azokaliks titreşim özelliklerini belirlemek için, [4] aren, FT-IR, 1H NMR spektrum verileri kullanılmıştır. Çalışılan molekülün FT-IR spektrumu, bölge 1 cm-4000-400 kaydedilir. 1H NMR spektrum DMSO-d₆ çözeltisi içinde 0,1-0,2 M solüsyonlar için kaydedilir. moleküler geometri, kızılötesi spektrum 6-31G (d) ve LanL2DZ dahil olmak üzere farklı baz setleri ile B3LYP seviyesi istihdam yoğunluk fonksiyonel yöntemi ile GaussSum 3.0 programı kullanılarak hesaplanmaktadır (Bayrakdar ve ark. 2015).

2. BENİDİPİN

2.1. Benidipinin Yapısı

$C_{28}H_{31}N_3O_6$ formülüne sahip benidipinin yapı formülü Şekil 2.1'deki gibidir. Sistematik (IUPAC) adı ise (O5-metilO3-[(3R)-1-(fenilmetil)piperidin-3-yl]2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4 dihidropiridin-3,5-dikarboksilat'dır.



Şekil 2.1. Benidipin (Anonim 2015 b)

2.2. Farmakolojik Özellikleri

Coniel tabletin etkin maddesi olan benidipin hidroklorür, uzun etkili bir kalsiyum antagonistidir. Benidipin hidroklorür hücre membranlarındaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının DHP bağlanma bölgelerine bağlanır ve hücre içerisine kalsiyum girişini inhibe ederek koroner ve periferik damarlarda genişlemeye sebep olur. Hücre membranı içine yüksek oranda penetre olabilen bu etkin maddenin, DHP bağlanma bölgelerine esas olarak membranlarda bağlandığı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda etkin maddenin, kan konsantrasyonundan bağımsız olarak, DHP bağlanma bölgelerine afinitesinin yüksek olduğu, buralardan ayrılmanın çok yavaş gerçekleştiği gösterilmiştir (Anonim 2015a).

3. MOLEKÜLER MODELLEME

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

matematiksel olarak ifadesine Moleküler Modelleme denir.

Moleküler modelleme bir molekülün özelliklerinin bilgisayar paket programlarından yararlanarak, fizik yasalarından yola çıkarak hesaplanması işlemidir.

Model kelimesinin bilimde özel bir anlamı vardır. Bir bilgisayarın başına oturmak ve çizimler yapmak anlamına gelmez. Çalışılan kimyasal olayı doğru olarak temsil edebilen bir matematiksel denklemler kümesi üretmek anlamına gelmektedir. Moleküler modelleme bir bilgisayar bilimi değildir fakat modellemede bilgisayar bir araç olarak kullanılmaktadır (Özcan 2005).

İlk teorik hesaplamalar 1927 yılında Walter Heitler ve Fritz London tarafından yapılmıştır. 1940'larda bilgisayar ile karmaşık atomik sistemlerin dalga fonksiyonu çözümü yapılmıştır. Bilgisayar ile semi-empirik atomik orbital hesaplamaları 1950' lerde İngiltere' de yapılmıştır (Smith 1997). Günümüz bilgisayar teknolojisi, daha önce sadece hayal edilebilen kimyasal hesaplamaları, hemen herkese kolay ve hızlı bir şekilde yapabilme imkânı sunmaktadır (Gasyna ve Rice, 1999).

Moleküler modellemede tüm hesaplamalar bilgisayarlar üzerinde yürütüldüğünden bu alandaki gelişmeler her zaman bilgisayar teknolojisi alanındaki gelişmelerle paralel olmuştur. Günümüzde Fizik, Kimya, Biyoloji ve İlaç Sanayisinde deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilebilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek için geliştirilmiş çok sayıda moleküler modelleme programı mevcuttur.

3.1. Giriş

Moleküler modelleme, bir nesnenin sanal ortamda moleküler düzeyde simülasyonu üzerinde çalışır. Modelleme için öncelikle incelenecek bir probleme yani moleküle gereksinim duyulur. Bir model, genellikle matematiksel ifadeler cinsinden kendine özgü bir sistemin (molekül), bir durumun ya da bir sürecin basitleştirilmiş veya idealize edilmiş bir

tanımıdır. Molekülün çizilebilmesi için programın grafik ara yüzü kullanılır ve giriş (input) dosyası oluşturulur. Kimyasal problemin çözülmesi için gereken teorik ilkeler ve temel setlerin seçimi yapılarak paket programda molekül taranır ve sonuç (output) dosyası elde edilir. Modellemesi yapılan molekülün veya reaksiyonun pek çok özelliği belirlenebilir.

Bunlar:

- Moleküler enerjileri ve yapıları,
- Moleküllerin geçiş halleri ve enerjileri
- Bağ ve reaksiyon enerjileri
- Moleküler orbitaller
- Dipol momentleri
- Atomik yük ve elektrostatik potansiyeller
- Titreşim frekansları
- IR, NMR ve Raman spekturumları
- Polarizasyon
- Termokimyasal özellikleri
- Reaksiyon yolları
- Bağ uzunlukları ve bağ açıları

hesaplanabilir. Ayrıca modelleme programı vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürülerek değişik açılardan görülebilir, geometrik ve izometrik yapıları belirlenebilir (Foresman ve Frish 1996).

Moleküler modelleme çalışmaları deneysel yöntemlerin izlenmesinin, test edilmesinin ve deneysel yöntemlerin doğrulanmasının bilgisayar ortamında yapılmasıyla, araştırmacıların yüksek maliyet ve zaman kaybına sebep olabilecek deneysel çalışmalar yapmadan, molekül veya reaksiyon hakkında bilgiler edinmesini sağlar. Ayrıca deneysel olarak incelenmesi imkânsız veya çok zor olan durağan türleri ve bileşikleri de içeren (mesela kısa ömürlü ara birimler, geçiş yapıları ve benzerleri gibi) kesin veya potansiyel reaksiyonlar üzerinde çalışmak için kullanılmaktadır.

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

- ✓ Moleküler Mekanik Yöntemler (MM)
- ✓ Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler

- Yarı ampirik yöntemler
- Ab initio yöntemler

3.2. Moleküler Mekanik Yöntemler

Moleküler mekanik hesaplamaları, moleküler yapının, basit klasik-mekanik modelinin oluşturulmasına dayanır. Bu modelin bazı moleküllere uygulanması başarılı sonuçlar vermiştir (Cook 1974). Moleküler mekanik yöntemleri, doğada belirlenebilen fizik yasaları ölçüsünde, kuantum mekaniğini kullanmaksızın, klasik fizik kanunlarına dayanarak moleküler özellik hakkında öngöründe bulunur (Popelier 2000).

Moleküler mekanik hesaplamaları yapan programlar bir kimyasal sistemdeki atomlar arasındaki etkileşimleri klasik mekanik kuralları ile tanımlar. Bir molekül yarı deneysel metodlar kullanılmayacak kadar büyük ise çözüm için Moleküler Mekanik Yöntemi kullanılabilir. Bu metotta, bir bileşiğin toplam enerjisinin bulunması için, dalga fonksiyonunun bilgisayarla hesaplanmasına gerek kalmadan, basit cebirsel açılımlar kullanır (Hinchliffe 1997).

Günümüzde moleküler mekanik yöntemini içeren AMBER, CHARM, MODEL ve MM paket programların bazılarıdır. Birçok farklı moleküler mekanik yöntem mevcuttur. Her yöntem kendine özgü kuvvet alanı ile karakterize edilir. Bir kuvvet alanı aşağıdaki özellikleri ile tanımlanır:

i) Molekülü meydana getiren atomların yerleşimi ile bu molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiğini tanımlayan eşitlikler verir.

ii) Kendine özgü kimyasal şartlar içinde bir elementin karakteristik özelliğini tanımlar, bir karbon atomuna üç hidrojene bağlı bulunan bir karbon atomundan farklı işlem yapar. Atom tiplerini, hibritleşmeye, yüke ve atomun bağlı olduğu diğer atomların tipine bağlı olarak oluşturur. Bir veya daha fazla parametre seti bağ uzunluğu, bağ açıları, enerji bileşenleri ile ilişkili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tayin eder.

Moleküler mekanik metotlar herhangi bir molekülün toplam potansiyel enerjisinin minimum olduğu molekül yapısını bulmak için kullanılan hesaplama yöntemleridir. Moleküler mekanik hesaplamalarında elektronlar dikkate alınmadan, molekülü oluşturan atomlar birer kütle ve aralarındaki kimyasal bağlar ise bu kütleleri bağlayan yaylar gibi düşünülerek sistem temsil edilmeye çalışılır.(Höltje 2003) Çekirdekler arası etkileşimleri göz

önüne alan hesaplamaları yapar. Elektronik etkiler parametreler vasıtasıyla kuvvet alanı içine tamamen dahil edilmişlerdir. Bu basitleştirme ve yaklaşım moleküler mekanik hesaplamalarını oldukça hızlı, ucuz ve hafızadan tasarruflu hale getirir. Ayrıca, binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemleri bu yolla inceleme imkânı da vardır. Enzimler gibi büyük yapıları sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Moleküler mekanik yöntemlerin bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bunlar arasında en önemlileri aşağıda sıralanmıştır:

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

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

3.3. Elektronik Yapıya Dayalı Yöntemler

Elektronik yapıya dayalı yöntemlerde kuantum mekaniğinin kanunları kullanılır. Bir molekülün elektronik yapısının kuantum mekaniksel bir modelini yapmak için, Schrödinger denklemi çözülmelidir.

Temelde elektronik yapı yöntemleri, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak ifade ederek, çeşitli seküler determinantlar kurarlar. Bu determinantlardan birçok integraller oluşur. Seküler determinantları çözerek dalga fonksiyonlarını belirler (Tekpetek 2014).

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

Bu hesaplamalar aşağıda sıralandığı şekilde gerçekleşir:

i) Sistemin Hamilton operatörü yazılır ve Schrödinger denklemi kurulur.

ii) Dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel fonksiyon seçilir ve bu fonksiyonun değişken parametreleri bulunur.

iii) Parametrelerdeki değişkenlere göre molekülün enerjisi için;

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

eşitliğinin minimum değeri hesaplanır. Bu eşitlikte;

H : Hamilton Operatörü

ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

ψ^* : Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksi

dir (Levine 1988).

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

1. Yarı ampirik yöntemler
2. Ab initio yöntemler

Daha çok sayıdaki molekülün yapısını belirleyebilmek için yarı ampirik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler bazı yaklaşımlara göre Hamilton operatörünün basitleştirilmiş şeklini kullanırlar. Aynı zamanda, deneysel bulgulara dayalı özel parametrelere ihtiyaç duyarlar. Her iki yöntemin sonucunda da esas olarak elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Daha sonra bu büyüklüklere bağlı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilebilir. Örneğin dayanıklı bir molekülün en düşük enerjisi bu molekülün temel konumundaki yapısına karşılık gelir ve bu şekilde moleküldeki tüm bağ uzunlukları ve bağ açıları hesaplanmış olur. Ayrıca bir reaksiyonda meydana gelen geçiş konumu komplekslerinin geometrik yapıları ve enerjileri de aynı yöntemlerle bulunabilir.

3.3.1 Yarı ampirik yöntemler

Yarı ampirik yöntemler, moleküler mekanik yöntemleri gibi deneysel olarak belirlenmiş parametreleri kullanırlar. Ab initio yöntemleri gibi esas olarak kuantum mekaniksel yöntemlerdir. Yarı ampirik yöntemlerle ab initio yöntemler arasındaki esas fark,

yarı-ampirik yöntemlerde büyük ölçüde yaklaşımların yapılmış olmasıdır. Bu yaklaşımlar sonucu, çok büyük sayıdaki terim hesaplanmaz. Yaklaşımlarda kullanılan parametrelerin deneysel bilgiye dayanarak kullanılıyor olması yöntemin kimyasal açıdan kullanılabilir ve güvenilir olmasını sağlar.

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

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

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

Yarı ampirik yöntemler kuantum mekanik esaslara dayanır. Bu yöntemlerde hesaplamayı basitleştirmek için, deneysel verilerden çıkarılan parametreler mevcuttur. İncelenen kimyasal sistem için uygun mevcut parametrelere bağlı olarak Schrödinger eşitliği yaklaşık olarak çözülür. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılmayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilmesinin yanı sıra büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir (Foresman ve Frisch 1996).

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

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde ab initio yöntemlerden farklı olarak, Fock matrisini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir. Bu yöntemler çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir. Bu nedenle, büyük sistemler için, genellikle büyük sistemlerde ab initio veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapısını oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve süstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir. Kristal yapıların incelenmesinde deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir (Tekpetek 2014).

Çizelge 3.1. Yarı-ampirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler

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

3.3.2 *Ab initio* moleküler orbital yöntemler

Ab initio moleküler orbital yöntemleri, kuantum mekaniksel kanunlar ile moleküler yapı ve bu yapıya bağlı özelliklerin hesaplanmasında kullanılan bir yöntemdir. Hesaplama

süresi molekül ya da moleküler sistemin içerdiği elektron sayısına bağlıdır. Kullanılan bazı parametrelerde basitleştirmeler yapılarak hesaplama süresi azaltılmaya çalışılır.

Ab initio metotlarda diğer yöntemlerden farklı olarak hesaplama yapılan molekül için ışık hızı, Planck sabiti, elektronların kütlesi ve hızı gibi temel fiziksel büyüklükler hariç deneysel değerler kullanılmaz (Jensen 1999). Moleküllerin titreşim spektrumlarının ve kuvvet alanlarının kuantum mekaniksel ab initio yöntemler ile hesaplanması, P. Pulay'ın 1969 yılındaki klasik çalışmasına dayanır. Bu çalışmada; "kuvvet metodu" ya da "gradyent metodu" denilen metot önerilmiştir. Bu metot çok atomlu moleküllerin kuvvet alanlarının hesaplanmasında gerçekçi bir yaklaşımdır. Pulay bu çalışmada enerjinin nükleer koordinatlara göre birinci türevinin (potansiyelin gradyentinin) ab initio metotları ile analitik olarak elde edilebileceğini göstermiştir. Ab initio metotlarından Hartree – Fock (HF), yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT), Möller Plesset teorisi (MP2) için enerji ifadesinin 1. ve 2. analitik türevleri alınarak spektroskopik büyüklüklerin hesabı için kullanılmıştır (Pople 1979, Pulay 1987). Birinci türevlerin hesaplanması ile geometri optimizasyonu yapılır. İkinci türevler bize kuvvet sabitini dolayısıyla titreşim frekansını verir. IR şiddetlerinin hesaplanması için dipol momentlerin türevlerinden yararlanır. Günümüzde kuantum mekaniksel yöntemler ile hesaplama yapan GAUSSIAN XX, GAMESS, HONDO, HYPERCHEM, Q-CHEM gibi paket programların tamamında değişik mertebelerden analitik türevler kullanılır.

Yarı deneysel ve Ab initio moleküler orbital yöntemlerin her ikisi de orbitalleri hidrojenin bir elektronuna ait orbitalin benzeri olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitaller kullanılır. Bir sistemin değişim (varyasyon) yöntemi ile incelenmesi yapılırken aşağıdaki işlem basamakları takip edilir.

- a) Sistem için bir hamiltoniyen (H) yazılır,
- b) Değişken parametreler içeren bir dalga fonksiyonu (Ψ) seçilir,
- c) Enerji minimumlaştırılır.

3.4 Schrödinger Denklemi

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

bağlı olan iki ayrı fonksiyonun çarpımı olarak yazılabilir. Bunun sonucunda Schrödinger denklemi iki ayrı parçaya ayrılmış olur. Kimyasal hesaplamalarda odak nokta, zamandan bağımsız olan olaylardır ve bu nedenle zamandan bağımsız Schrödinger denklemi kullanılır. Schrödinger denkleminin özdeğerleri değişik durağan hollere karşılık gelir.

Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi;

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

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

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

şeklini alır (Lowe 1993).

Bu eşitlikte i ve j altlıkları n tane elektron için, μ ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Eşitlik (2.3)'deki birinci terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler ile elektronlar arasındaki Coulomb çekme enerjisini, üçüncü terim ise elektronlar arasındaki itme enerjisini göstermektedir. Diğer taraftan çekirdekler arasındaki itme enerjisi bu eşitliğe konulmamıştır. Çekirdekler arasında itme enerjisi;

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

dir. Bu eşitlikte;

V_{nn} : Çekirdek - çekirdek itme enerjisini,

Z : Çekirdeklerin atom numarasını,

r : Çekirdekler arası uzaklığı

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

3.5 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

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

Kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler ve *ab initio* yöntemlerin her ikisi de Born-Oppenheimer yaklaşımına dayanır. Hesaplamaların kolaylaşması açısından Born-Oppenheimer yaklaşımı büyük önem taşır. Elektronlar ve çekirdekler arasındaki kütle farkı göz önünde bulundurulduğunda, elektronlar çekirdeklere oranla çok daha hafiftir. Elektronların çekirdeklere göre çok büyük bir hızla hareket etmeleri Born-Oppenheimer yaklaşımının dayanak noktasını oluşturur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, Schrödinger denklemini molekülde bulunan tüm tanecikler için çözmek yerine, çekirdekleri sabit noktalarda kabul ederek, sadece çekirdeklerin bu belirli yerlerinden doğan etki alanı içindeki elektronlar için çözmek yeterlidir (Lowe 1993).

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

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

yazılabilir.

Burada ψ_N , çekirdeklerin hareketini gösteren nükleer dalga fonksiyonu ve ψ_e , elektronların hareketini gösteren elektronik dalga fonksiyonudur. Born-Oppenheimer

yaklaşımına göre, çekirdekler elektronlardan daha ağırdır ve bu nedenle hareketleri çok yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilebilir. Ve molekülün dalga fonksiyonu olarak ψ_e kullanılabilir. Born-Oppenheimer Yaklaşımının kullanılması ile molekülün enerji;

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

ile gösterilir.

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

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

3.6 Varyasyon Teoremi

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

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

Burada,

Φ : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

E_0 : Molekülün temel halindeki mümkün olan en düşük enerjisi

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

3.7 Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (LCAO)

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

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

Bu eşitlikte;

Ψ : Moleküler dalga fonksiyonu

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

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$: Dalga fonksiyonunun katsayıları

'dır.

4. MATERYAL VE HESAPLAMA METODLARI

4.1 Gaussian 09

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

4.1.1 Gauss View 5.0.8

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

4.2 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Hartree-Fock (HF) metodu, çok elektronlu atom ve iyonların özelliklerinin çoğunu hassas olarak tanımlar. 1928'de Hartree tarafından formüle edilen bu yaklaşımın çıkış noktası

zamandan bağımsız parçacık modelidir. Bu modele göre her elektron, çekirdeğin çekici alanı ve diğer elektronların itme etkileşmelerinin ortalama etkisini hesaba katan bir etkin potansiyelde hareket eder. Bu yüzden, çok elektronlu sistemdeki her elektron, kendi dalga fonksiyonu ile tanımlanır. Hartree, bireysel elektron dalga fonksiyonlarının denklemlerini yazabildi. Hartree ayrıca, denklemleri çözmek amacıyla orijinal bir tekraralama süreci önerdi. Atom (iyon) için Hartree toplam dalga fonksiyonu, elektron koordinatlarına göre antisimetrik değildir. Pauli'nin dışarlama ilkesi ile getirilen bu antisimetri gereğini dikkate alan genelleştirme 1930'larda Fock ve Slater tarafından yapılmıştır. HF yaklaşımında, bağımsız parçacık yaklaşıklığı ve Pauli'nin dışarlama ilkesine uygun olarak, N elektronlu dalga fonksiyonunun bir Φ Slater determinantı veya başka bir deyişle bireysel elektron-spin yörüngemsilerinin antisimetrik bir çarpımı olduğu varsayılır. Sonra "en iyi" elektron-spin yörüngemsilerini bulmak için, Slater determinantının en iyi biçimi varyasyonel yöntem kullanılarak elde edilir. N elektronlu atomun, Schrödinger denkleminin çözümü olan $\Psi(q_1, q_2, \dots, q_N)$ dalga fonksiyonunun Slater determinantının sadece bir sonsuz toplamı ile temsil edilebildiğini belirtelim. HF yöntemi atomsal dalga fonksiyonları ve enerjilerinin bulunmasında bir ilk adım gibidir. HF yönteminin uygulanması atomlarla sınırlı olmayıp bir molekül veya katıdaki elektronlar gibi başka sistemlere de uygulanabilir (Leach 2001).

4.3 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)

Yoğunluk fonksiyonu teorisi (Density Functional Theory, DFT) yoğun madde tanımlamak için önemli bir "ab initio" yaklaşımı olarak kullanılır. Yerel yoğunluk yaklaşımı ile de birleştirilen bu yöntem materyallerin taban durum özelliklerinin hesaplanmasının doğruluğunu sağlar.

Yoğunluk fonksiyonu teorisinin temeli, 1927 yılında Thomas ve Fermi tarafından yapılan çalışmaları temel alan Hohenberg-Kohn (1964) teoremleri ve onun devamı olan Kohn-Sham (1965) teoremlerine dayanmaktadır. DFT'de esas olarak etkileşen çok elektronlu sistemlerinin taban durum özelliklerini belirlemek için elektron yoğunluğu temel değişken olarak kabul edilir. DFT, hesaplamalara dayalı yoğun madde fiziği ve malzeme biliminde oldukça yaygın, güncel ve deneylerle uyumlu sonuçlar veren bir yöntemdir ve metallere, yarı iletkenlere ve yalıtkanların temel durum özelliklerini belirlemek için oldukça başarılı bir yaklaşımdır. Ayrıca bu yöntemin başarısı, sadece yük hacimli malzemelerle sınırlı olmasından değil aynı zamanda protein ve karbon nano tüpler gibi karmaşık materyallere de uygulanabilir olmasından kaynaklanmaktadır.

DFT'nin bazı özellikleri;

- Bir taban durumu teorisidir,
- Uyarılmış durumlara ve zamana-bağlı potansiyellere uygulanabilmektedir,
- Açık kabuk sistemlere ve manyetik katılara uygulanabilmektedir,
- Melez DFT/Hartree-Fock metotları bulunmaktadır,
- DFT, yerel ve yerel olmayan fonksiyonların her ikisini de kullanabilmektedir,

şeklinde sıralanabilir (Akgeç 2010).

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

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

$$H\psi = E\psi \quad (4.1)$$

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

Bir molekülün elektronik enerjisi kuantum mekaniksel olarak kapalı formda,

$$E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (4.2)$$

formülü ile ifade edilebilir.

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

$E_e=129.4$, $E^T =129$ $E^V=312$ $E^J=66$, $E^X=-12$ $E^C =-0.4$ atomik birim (Hartree)dir. (1hartree(H) = 27.192 eV dur).

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

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

1. Elektron yoğunluğu, $\rho = \rho(r)$: Herhangi bir noktadaki elektron yoğunluğudur.
2. Tek düze elektron gazı modeli: Bir bölgedeki yük dağılımının, sisteme düzenli dağılmış n tane elektron ve sistemi nötralize edecek kadar pozitif yükten oluştuğu varsayımına dayalı idealize edilmiş bir modeldir. Klasik DFT modelinde enerji ifadeleri elde edilirken elektron dağılımının, V hacimli bir küp içinde olduğu ve elektron yoğunluğunun $\rho = n/V$ ile verildiği sistemde n , $V \rightarrow \infty$ olduğu varsayımı yapılmıştır, yani ρ sabit kabul edilmiştir.
3. Fonksiyonel: Bağımsız x değişkenine bağımlı değişkene fonksiyon denilir ve $F[\rho]$ ile gösterilir. Fonksiyonel kavramı yerine fonksiyon kavramı tercih edilecek fakat sembol gösterimi olduğu gibi kullanılacaktır. Örneğin Coulomb fonksiyoneli yerine Coulomb fonksiyonu veya Coulomb enerjisi ifadeleri kullanılacaktır $E_e = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$ ile verilen ve bizim bu çalışmamızda kullandığımız enerji fonksiyonlarını (fonksiyonelleri) daha detaylı olarak aşağıda incelenmiştir.

4.3.1. Lee -Yang-Parr korelasyon fonksiyonu

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

$$E_C^{LYP} = -a \int \frac{4}{1+g\rho^{-1/3}} \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho} \left[\rho_\alpha \rho_\beta \left[\begin{aligned} & \left[2^{11/3} C_F (\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}) + \left(\frac{47}{18} - \frac{7}{18} \delta \right) |\nabla \rho|^2 - \left(\frac{5}{2} - \frac{1}{18} \delta \right) (|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2) \right] \right. \\ & - \frac{\delta - 11}{9} \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} |\nabla \rho_\alpha|^2 + \frac{\rho_\beta}{\rho} |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \\ & \left. - \frac{2}{3} \rho^2 |\nabla \rho|^2 + \left(\frac{2}{3} \rho^2 - \rho_\beta^2 \right) |\nabla \rho_\alpha|^2 \right] \right] \quad (4.3) \end{aligned}$$

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

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

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

4.3.2 B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi

Dalga mekaniğine dayanan HF teorisi değiş tokuş enerjisi için iyi sonuç vermez ve bu metotla korelasyon enerjileri hesaplanamaz. Fakat kinetik enerji için uygun bir ifade verir. DFT modelleri ise değiş tokuş ve korelasyon enerjilerini daha iyi verir ve böylece tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT modelleri yerine, bu modellerin her ikisinin enerji ifadelerinin, toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmaları sonucu, karma modeller

üretimiştir. Bu modeller toplam enerji, bağ uzunlukları, iyonizasyon enerjileri gibi birçok büyüklükleri saf modellerden daha iyi hesaplamaktadırlar. Literatürde,

Kinetik enerji fonksiyoneli: H28, TF27

Değiş tokuş enerji fonksiyoneli: F30, D30

Korelasyon enerji fonksiyonelleri: LYP, VWN, ...

gibi enerji fonksiyonelleri sıkça karşılaşılan fonksiyonellerdir.

Bir karma modelde, bu enerji ifadeleri birleştirilerek yeni bir enerji ifadesi elde edilebilir. Becke, değiş tokuş ve korelasyon enerjisi EXC için aşağıdaki karma modeli ortaya koymuştur.

$$E_{\text{karma}}^{\text{XC}} = C_{\text{HF}} E_{\text{HF}}^{\text{X}} + C_{\text{DFT}} E_{\text{DFT}}^{\text{XC}} \quad (4.4)$$

Burada C'ler sabitlerdir. Becke'nin önerdiği karma modeller BLYP ve B3LYP'dir. Bu karmamodellerin en iyi sonuçverenlerinden biri; LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma metodu B3LYP'dir. Bu modelde değiş tokuş ve korelasyon enerjisi;

$$E_{\text{B3LYP}}^{\text{XC}} = E_{\text{LDA}}^{\text{X}} + c_0 (E_{\text{HF}}^{\text{X}} - E_{\text{LDA}}^{\text{X}}) + c_1 \Delta E_{\text{B88}}^{\text{X}} + E_{\text{VWN3}}^{\text{C}} + c_2 (E_{\text{LYP}}^{\text{C}} - E_{\text{VWN3}}^{\text{C}}) \quad (4.5)$$

ifadesi ile verilmektedir. Burada c_0 , c_1 ve c_2 katsayıları deneysel değerlerden türetilmiş sabitler olup değerleri sırası ile 0.2, 0.7 ve 0.8 dir. Dolayısı ile B3LYP modelinde bir molekülün toplam elektronik enerji ifadesi;

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

olarak elde edilir (Becke 1993).

4.3.3 Geometrik optimizasyon

Moleküler geometri optimizasyonu minimum enerjili noktaları bulmak demektir. Bunun için ilk aşamada gradyent vektörünü bulmak, daha sonrada bu vektörü sıfır yapan noktaları bulmak gerekir. Gradyent vektörünün sıfır olduğu noktalar minimum enerjili duruma karşılık gelir ve molekülün bu durumdaki geometrisine de denge durumu geometrisi denir. Moleküllerdeki yapısal değişiklikler molekülün enerjisinde ve diğer birçok özelliklerinde değişiklikler oluşturur. Molekülün yapısındaki küçük değişiklikler sonucu

oluşan enerjinin koordinata bağımlılığı potansiyel enerji yüzeyi (PES) olarak tanımlanır. Bir molekülün potansiyel enerji eğrileri veya yüzeyi bilindiği zaman denge durumundaki geometriye karşılık gelen minimum enerjili nokta bulunabilir. Potansiyel enerji yüzeyindeki minimumlar sistemin dengede olduğu yerdir. Tek bir molekül için farklı minimumlar farklı konformasyonlara veya yapısal izomere karşılık gelir. Sırtlardaki düşük nokta bir yönde yerel minimum, diğer yönden bir maksimumdur. Bu tür noktalara eyer noktaları (saddle point) denir. Bunlar iki denge yapısı arasındaki geçiş yapısına karşılık gelir.

Geometrik optimizasyon, potansiyel enerji yüzeyindeki minimumları araştırır ve bu şekilde moleküler sistemin denge yapılarını tahmin eder. Optimizasyon aynı zamanda geçiş yapılarını da araştırır. Minimumlarda ve eyer noktalarında enerjinin birinci türevi yani gradyent sıfırdır. Böyle noktalar kararlı noktalar olarak adlandırılır. Tüm başarılı geometri optimizasyonları bu kararlı noktaları bulmayı hedefler. Optimizasyon belli bir giriş geometrisi ile başlar ve potansiyel enerji yüzeyini dolaşır. Her noktada enerji ve gradyent hesaplanır. Hesaplanan geometride gradyent vektörü sıfır ise ve bu aşamada hesaplanan değerlerle bir sonraki aşamada hesaplananlar arasındaki fark ihmal edilebilir bir değerde ise optimizasyon tamamlanmış olur (Şahin 2013).

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

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

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

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

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

Gaussian-tipi atomik fonksiyonlar şeklinde belirtilebilir. Burada a , fonksiyonun genişliğini belirleyen bir sabit; c ise α , l , m ve n ye bağlı bir sabittir.

6 'nın anlamı, dolu (core) orbitaller için altı tane Gaussian tipi orbital kullanıldığını gösterir. 31 valans elektronlarını belirtir. (d) ise d orbitallerinin dikkate alındığını belirtir.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1. Deneysel Çalışma

Kimyasal madde ve çözücü olarak Benidipin, Coniel tablet, sodyum hidroksit, hidroklorik asit, hidrojen peroksit (30%), metanol, saf su kullanıldı.

100 µg.mL⁻¹ konsantrasyonunda benidipinin metanoldeki stok çözeltisi 0,1 M, 0,5 M, 2M konsantrasyonlarında NaOH ve HCl'nin sudaki çözeltileri kullanıldı.

5.1.1. İlaç bozundurma çalışmaları

Optimum koşulların belirlenebilmesi için 10 µg.mL⁻¹ konsantrasyondaki benidipin çözeltisi metanol, etil asetat, diklorometan, kloroform ve asetonitrilde hazırlanarak spektrumları alındı. En iyi spektrum metanolle elde edildiği için uygun çözücü olarak metanol seçildi.

10 µg.mL⁻¹ konsantrasyonundaki benidipin çözeltisinin 200-450 nm dalga boyu aralığında absorpsiyon spektrumu alındı.

Asidik degradasyon için 100 µg.mL⁻¹ konsantrasyondaki benidipin çözeltisinden 500 µL benidipin çözeltisi alındı ve toplam konsantrasyon 10 µg.mL⁻¹ olacak şekilde sırasıyla 0,1 M, 0,5 M ve 2 M HCl eklendi. Hazırlanan çözeltiler su banyosunda 70 °C'de 2, 4 ve 6 saat aralıklarda deney tüplerinde bekletildi.

Bazik degradasyon için 100 µg.mL⁻¹ konsantrasyondaki benidipin çözeltisinden 500 µL benidipin çözeltisi alındı ve toplam konsantrasyon 10 µg.mL⁻¹ olacak şekilde sırasıyla 0,1 M, 0,5 M ve 2 M NaOH eklendi. Hazırlanan çözeltiler su banyosunda 70 °C'de 2, 4 ve 6 saat aralıklarda deney tüplerinde bekletildi.

Oksidatif degradasyon için 100 µg.mL⁻¹ konsantrasyondaki benidipin çözeltisinden 500 µL benidipin çözeltisi alındı ve toplam konsantrasyon 10 µg.mL⁻¹ olacak şekilde 30% H₂O₂ eklendi. Oda sıcaklığında karanlıkta 22 saat aralıkla hazırlanan çözeltiler deney tüplerinde bekletildi.

Nötral degradasyon için 100 µg.mL⁻¹ konsantrasyondaki benidipin çözeltisinden 500 µL benidipin çözeltisi alındı ve toplam konsantrasyon 10 µg.mL⁻¹ olacak şekilde saf su

eklendi. Hazırlanan çözeltiler su banyosunda 70 °C'de 2, 4 ve 6 saat aralıklarda deney tüplerinde bekletildi.

Tüm degradasyon çalışmalarının absorbanları 357 nm'de UV/VIS spektrometre cihazında okundu.

5.1.2. Spektrofotometrik yöntem

Metanolle çeşitli konsantrasyonlarda (10, 15, 20, 25, 30, 35 µg.mL⁻¹) benidipin çözeltileri hazırlanarak 357 nm'de UV/VIS spektrometre cihazında absorbanları okundu. Ölçü eğrisi grafiği çizildi.

10 adet tablet içindeki etken maddeler tartılıp, ortalama ağırlığı saptandı ve tablet içindeki etken maddeler porselen havanda ince toz haline getirildi. 10 mg benidipine eşdeğer miktarda tablet tozu hassas olarak tartılıp 100 mL lik balon jojeye aktarıldı, 50 mL metanol ile 30 dakika ultrasonik banyoda karıştırıldı. Metanol ile hacmine tamamlandıktan sonra mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü. Bu çözeltiden tekrar 5 mL alınıp, metanol ile 10 mL ye tamamlandı. Bu çözeltiden alınarak 10-35 µg.mL⁻¹ konsantrasyon aralığına ait ölçü eğrisinin çalışma koşullarında çalışıldı. Analiz işlemi 3 kez tekrarlandı. Benidipin miktarı daha önce bu konsantrasyon aralığında hazırlanan ölçü eğrisinin denklemi yardımıyla hesaplandı.

5.1.3. Geliştirilen yöntemin validasyonu

İlaç uygulamaları için Uluslararası Harmonizasyon Konferansında (ICH, International Conference Harmonization) belirlenen parametreler incelendi (Anonim 2005).

Benidipin etken maddesinin belli konsantrasyon aralığındaki doğrusallığını belirlemek için 6 farklı konsantrasyonda 3 adet çözelti hazırlandı. Doğrusallık sonuçlarının, standart sapma, % RSD hesaplanarak grafiksel değerlendirilmesi yapıldı. Absorbans şiddeti ile benidipin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin 10-35 µg.mL⁻¹ aralığında doğrusal olduğu belirlendi.

Geliştirilen yöntemin hassasiyetini belirlemek için LOD ve LOQ değerleri, aşağıdaki formüllerle hesaplandı.

$$\text{LOD} = 3,3 \text{ s/a} \quad (5.1)$$

$$\text{LOQ} = 10 \text{ s/a} \quad (5.2)$$

s: Ölçü eğrisindeki kesim noktalarının standart sapması

a: Eğim

Keskinlik ve doğruluk için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. Aynı konsantrasyonda farklı benidipin örneklerinin gün içinde absorpsiyonları ölçüldü. Aynı konsantrasyonda farklı benidipin örneklerinin birbirini takip eden üç günde absorpsiyonları ölçüldü.

5.2. Kuramsal Çalışmalar

Bu çalışmada benidipinin meydana getireceği olası reaksiyon yolları incelenmiştir. Bu amaçla benidipinin geometri optimizasyonu yapılmış daha sonra en uygun kuantum mekaniksel yöntem belirlenmiş ve olası ürünler teorik olarak tahmin edilmiştir.

5.2.1 Moleküler mekanik hesaplamaları

Bu çalışmada incelenen farmasötik bileşik benidipin molekülünün, daha önce açıklanmış olan moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılmış ve en dayanıklı konformer belirlenmiştir. Moleküler modelleme ve moleküler mekanik hesaplamaları için Gaussian 09w paket programı kullanılmıştır.

5.2.2 Moleküler orbital hesaplamaları

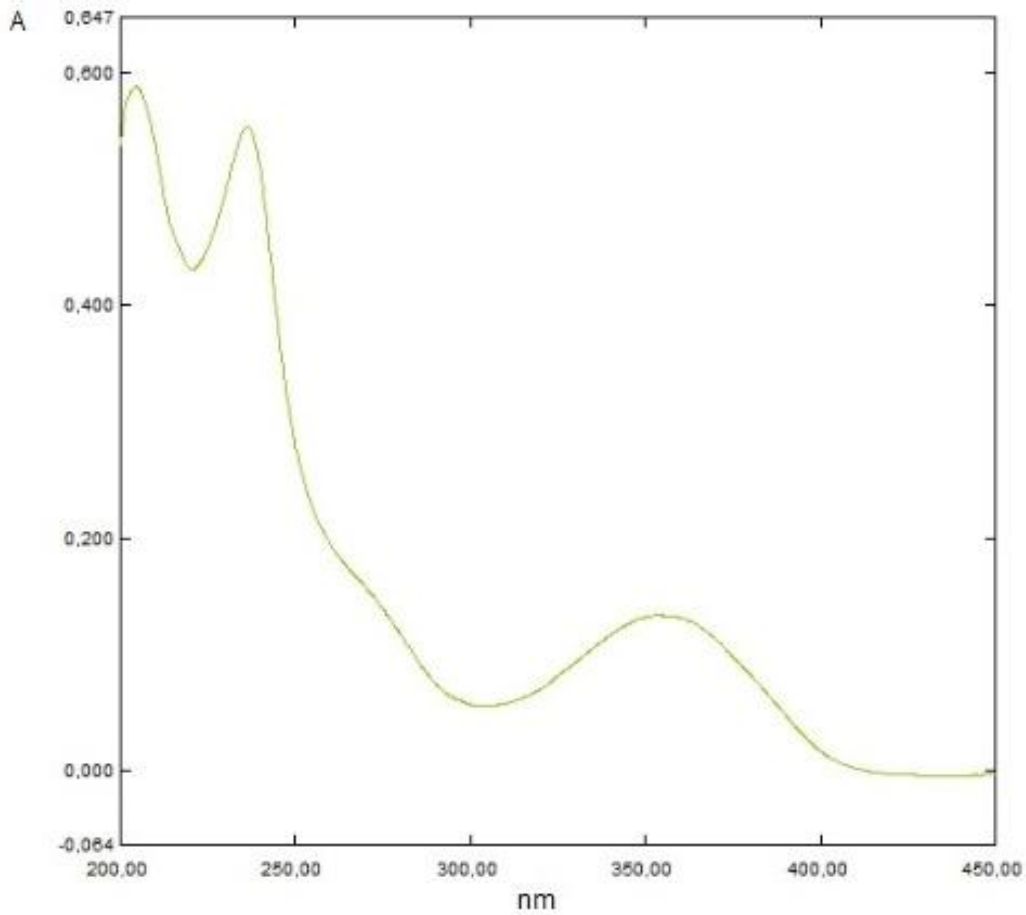
Moleküler mekanik yöntemi sonucu bulunmuş olan en dayanıklı konformerin moleküler orbital hesaplamaları DFT/B3YLP/6-31G* yöntemleri ile yapılmıştır. Tüm moleküler orbital hesaplamalarında Gaussian 09W paket programı kullanılmıştır (Frisch ve ark. 2009).

6. HESAPLAMALAR VE SONUÇ

6.1. Deneysel Çalışma Sonuçları:

6.1.1. Absorpsiyon spektrumu

200-450 nm dalga boyu aralıklarında metanol ile hazırlanmış $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ konsantrasyondaki benidipin çözeltisinin Şekil 6.1'deki absorpsiyon spektrumundan çalışılacak dalga boyu maksimum absorpsiyon gösterdiği 357 nm alındı.



Şekil 6.1. Benidipin absorpsiyon spektrum grafiği

6.1.2. Asidik degradasyon

0,1 M, 0,5 M ve 2 M HCl ile 2,4 ve 6 saat aralıklı zaman periyotlarında asidik bozunmaya uğratılmış benidipin çözeltilerinin bozunma yüzdelerinin hesaplanabilmesi için ölçü eğrisi grafiğinden elde edilen doğru denklemine absorpsiyon değerleri yazıldı ve

konsantrasyonlar bulundu. Doğru orantı kurularak bozunma yüzde miktarları hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.1, 6.2, 6.3’de verilmektedir.

Çizelge 6.1. Benidipin etken maddesinin (0,1M HCl) ile asidik degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,168	10,5	0
4 saat	0,154	9,65	3,5
6 saat	0,150	9,41	5,9

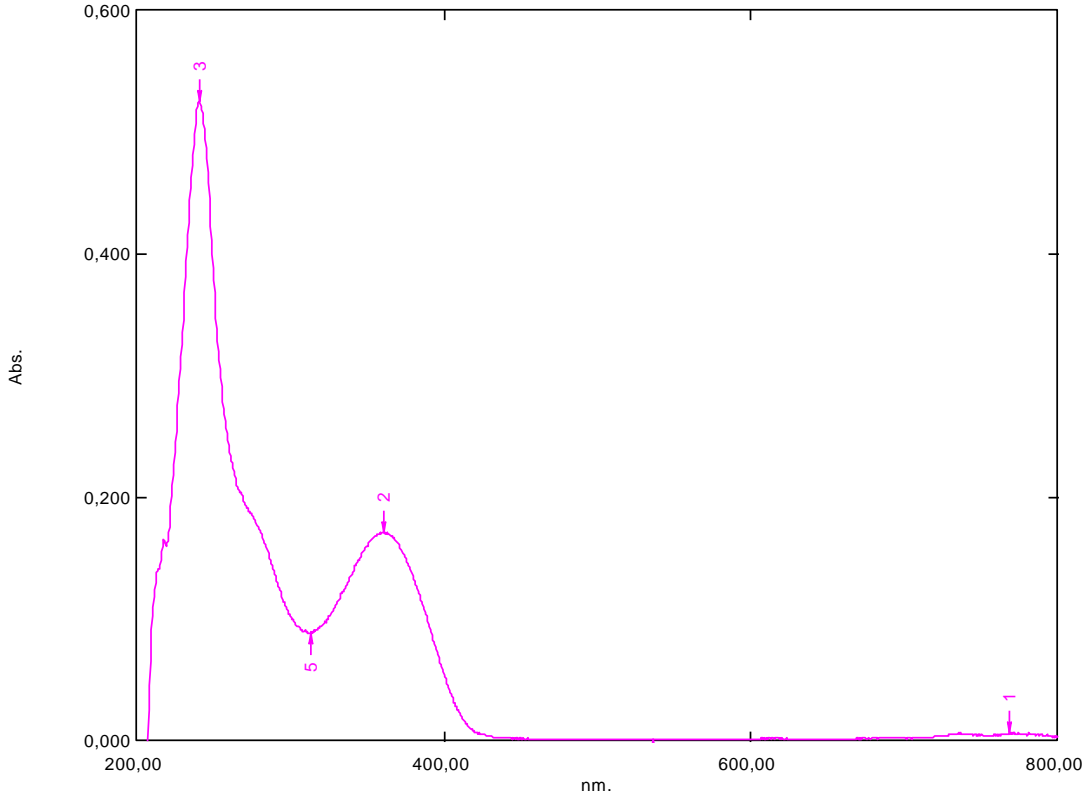
Çizelge 6.2. Benidipin etken maddesinin (0,5 M HCl) ile asidik degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,159	9,96	0,4
4 saat	0,152	9,53	4,7
6 saat	0,145	9,11	8,9

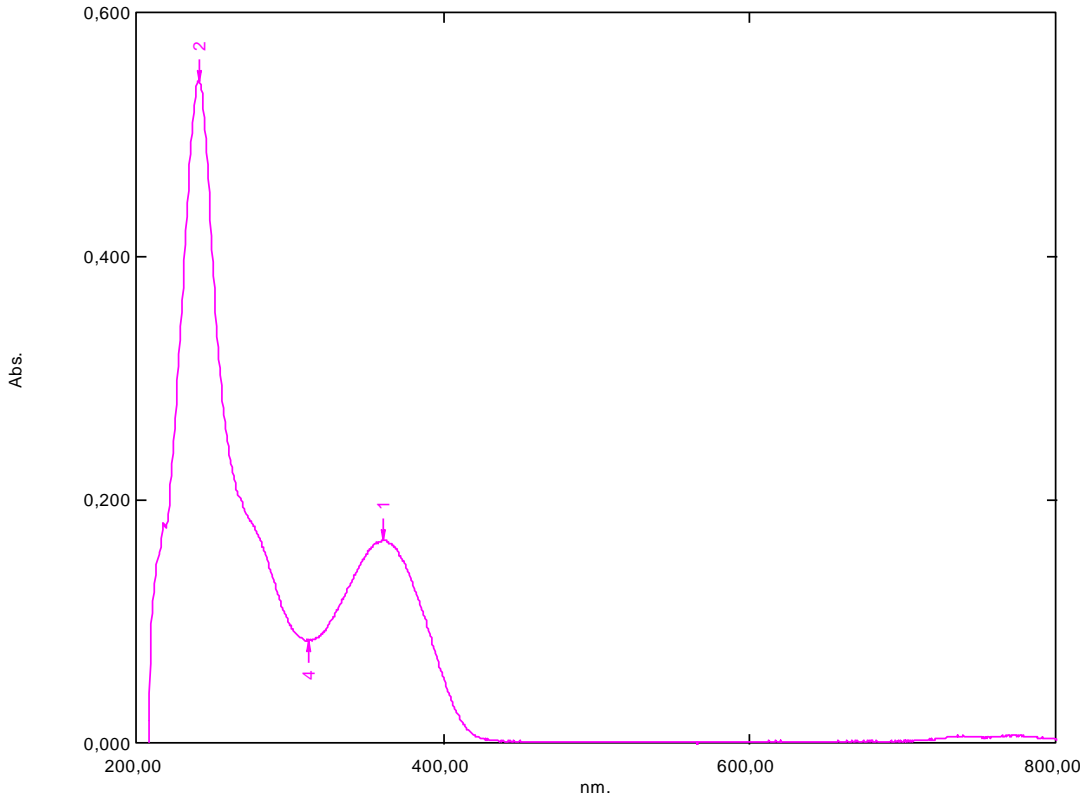
Çizelge 6.3. Benidipin etken maddesinin (2 M HCl) ile asidik degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,137	8,62	13,8
4 saat	0,122	7,72	22,8
6 saat	0,099	6,32	36,8

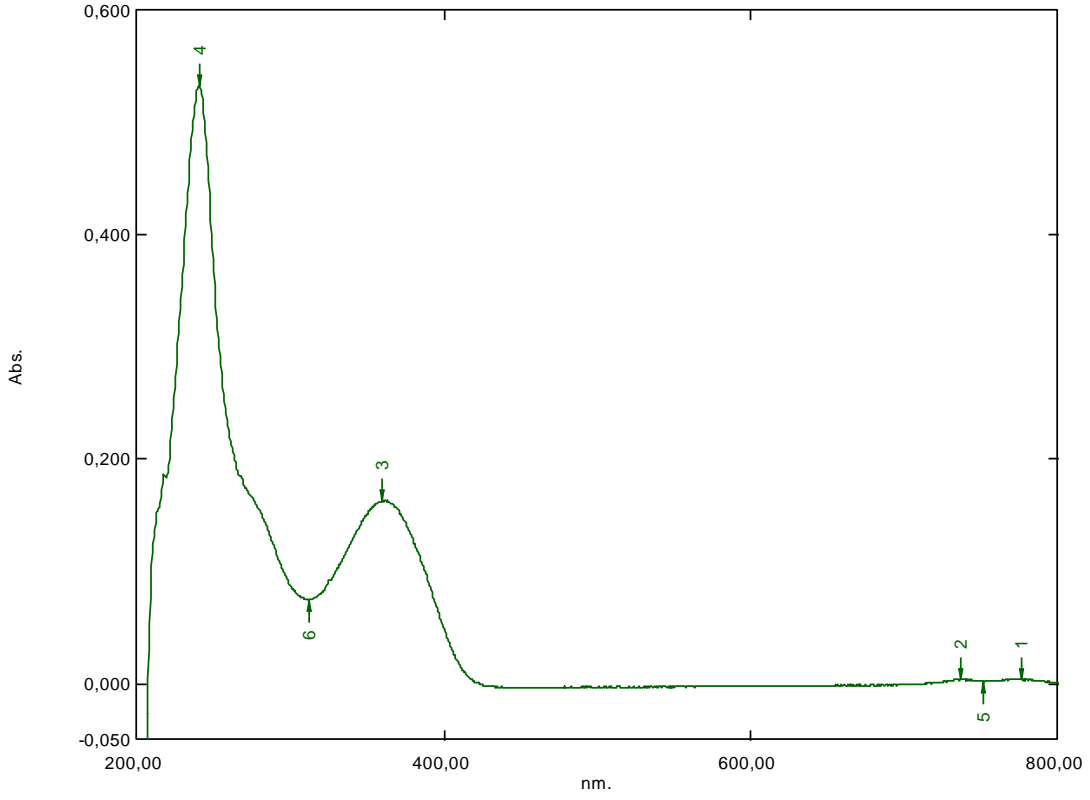
Şekil 6.2-Şekil 6.10 ‘da 2, 4 ve 6 saat aralıklarla su banyosunda 70 °C de bekletilerek 0,1 M, 0,5 M ve 2 M HCl ile asidik bozundurulmuş benidipinin spektrum grafikleri verilmiştir.



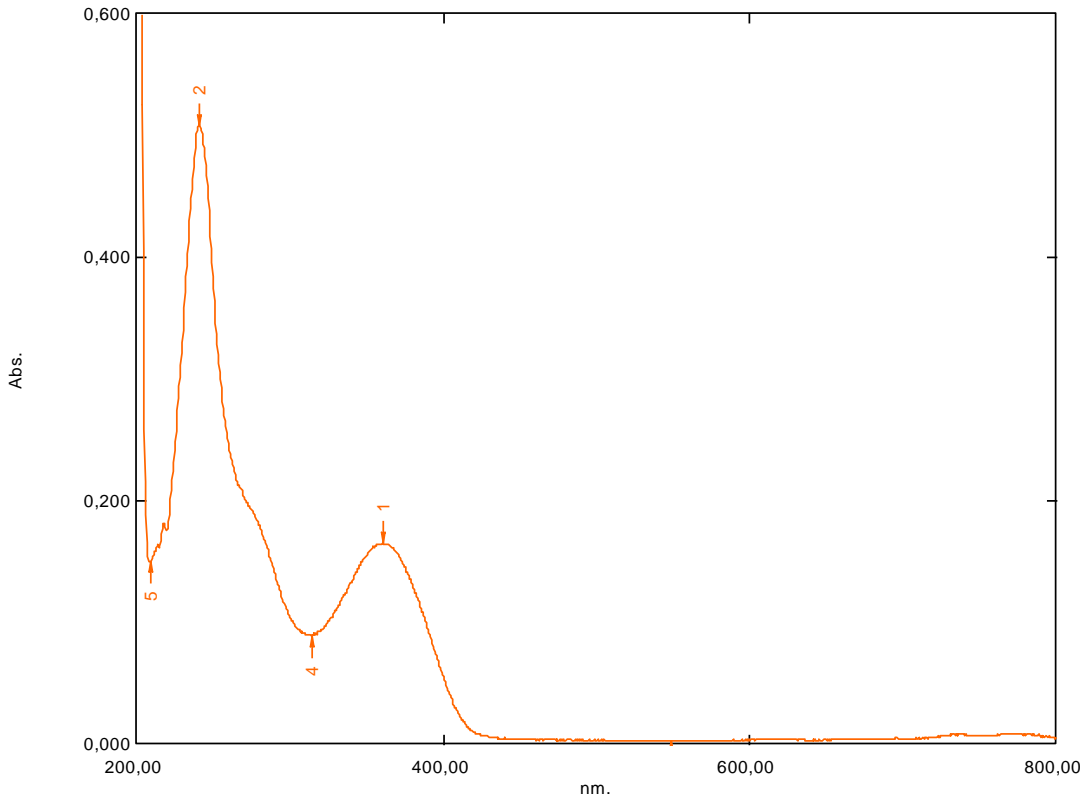
Şekil 6.2. 0,1 M HCl ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



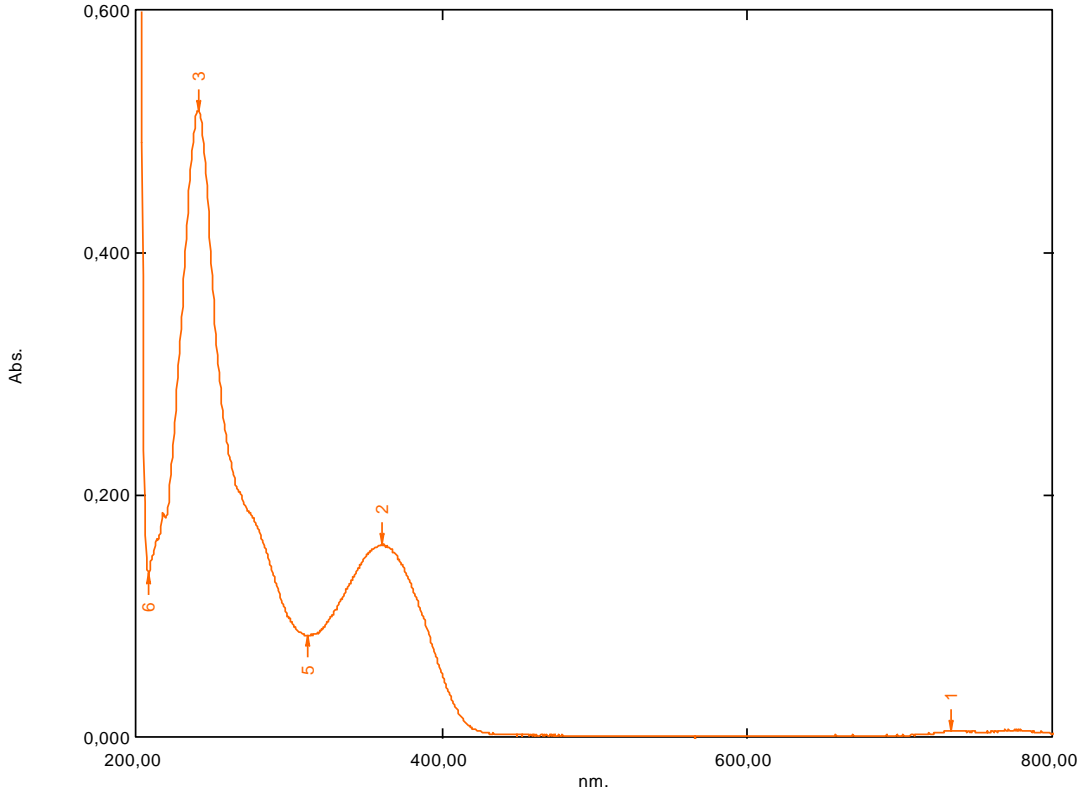
Şekil 6.3. 0,1 M HCl ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



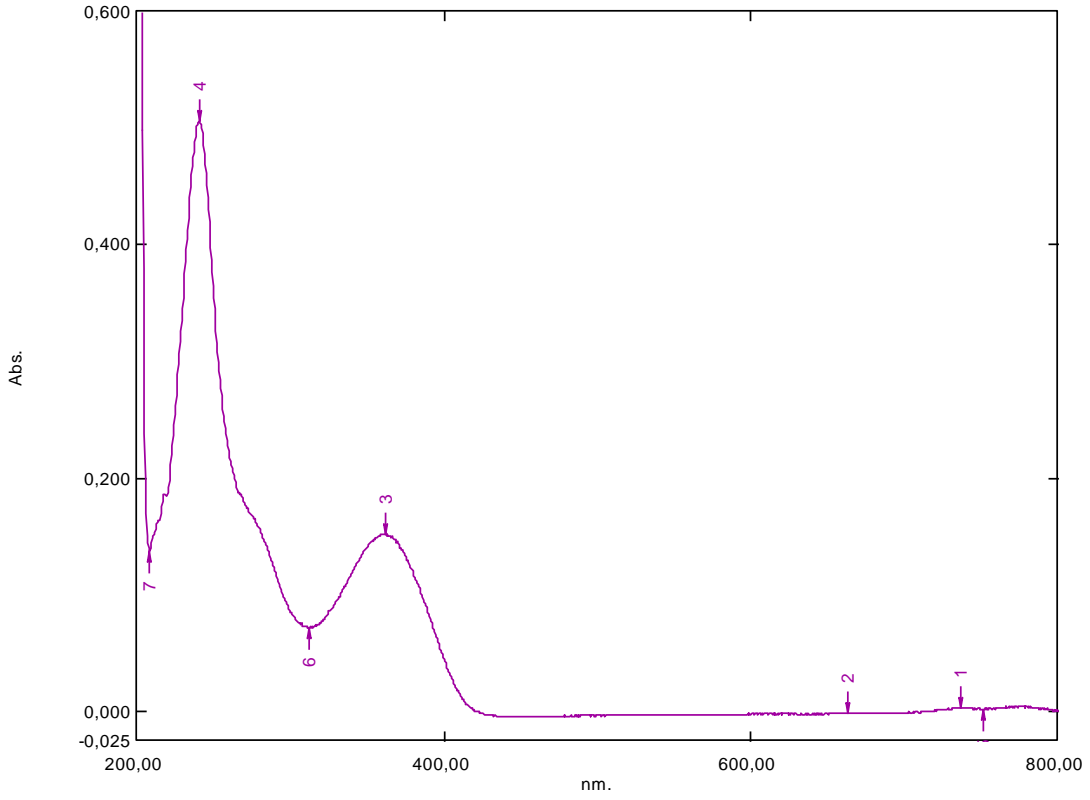
Şekil 6.4. 0,1 M HCl ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



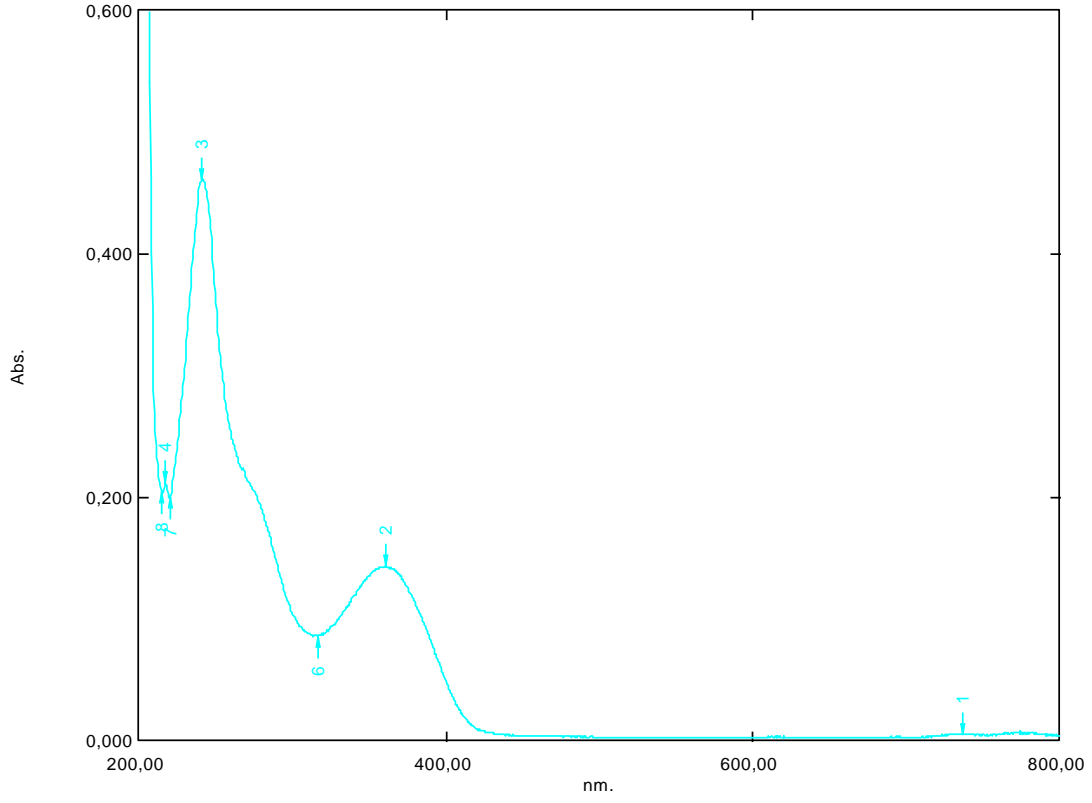
Şekil 6.5. 0,5 M HCl ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



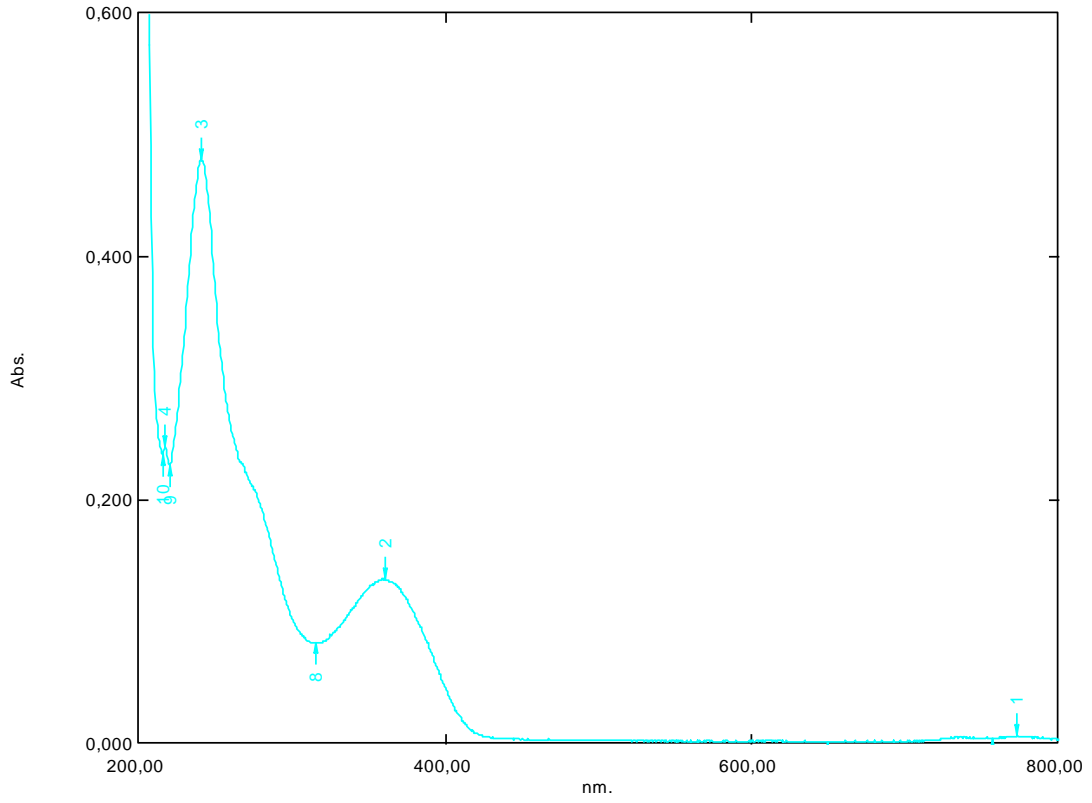
Şekil 6.6. 0,5 M HCl ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



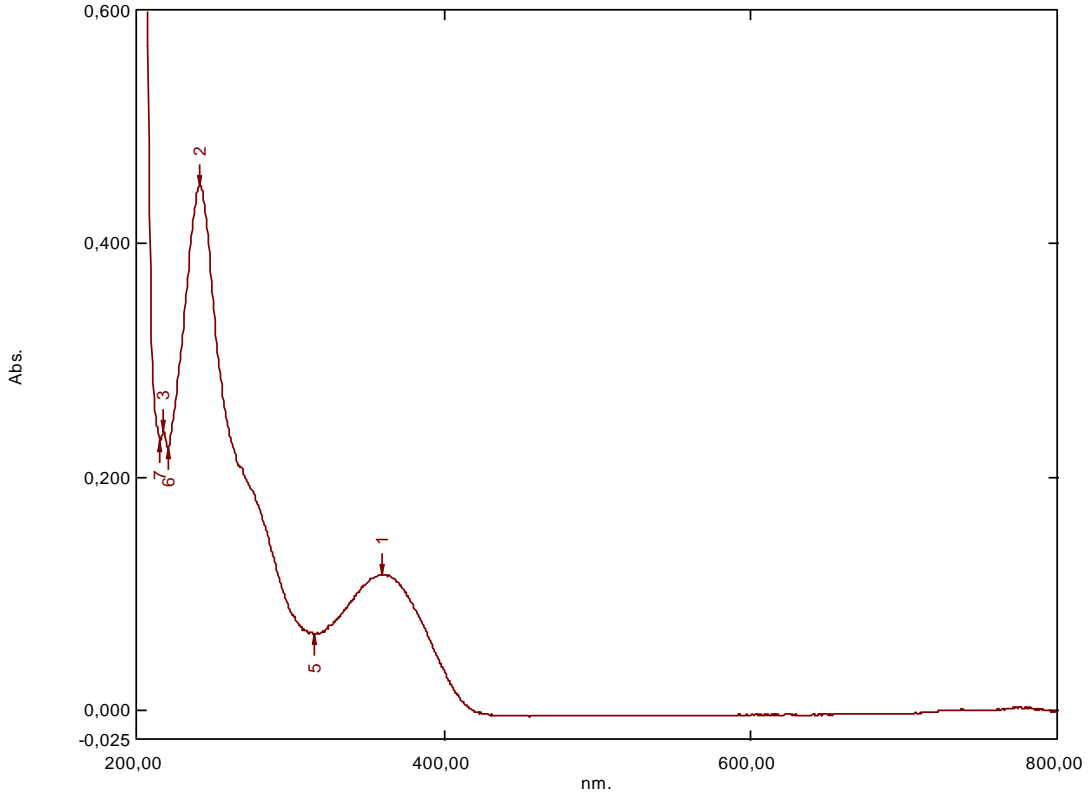
Şekil 6.7. 0,5 M HCl ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.8. 2 M HCl ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.9. 2 M HCl ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.10. 2 M HCl ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği

6.1.3. Bazik degradasyon

0,1 M, 0,5 M ve 2 M NaOH ile 2, 4 ve 6 saat aralıklı zaman periyotlarında bazik bozunmaya uğratılmış benidipin çözeltilerinin bozunma yüzdelerinin hesaplanabilmesi için ölçü eğrisi grafiğinden elde edilen doğru denklemine absorbans değerleri yazıldı ve konsantrasyonlar bulundu. Doğru orantı kurularak bozunma yüzde miktarları hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.4, 6.5 ve 6.6'da verilmektedir

Çizelge 6.4. Benidipin etken maddesinin (0,1 M NaOH) ile bazik degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,147	9,23	7,7
4 saat	0,141	8,87	11,3
6 saat	0,130	8,20	18,0

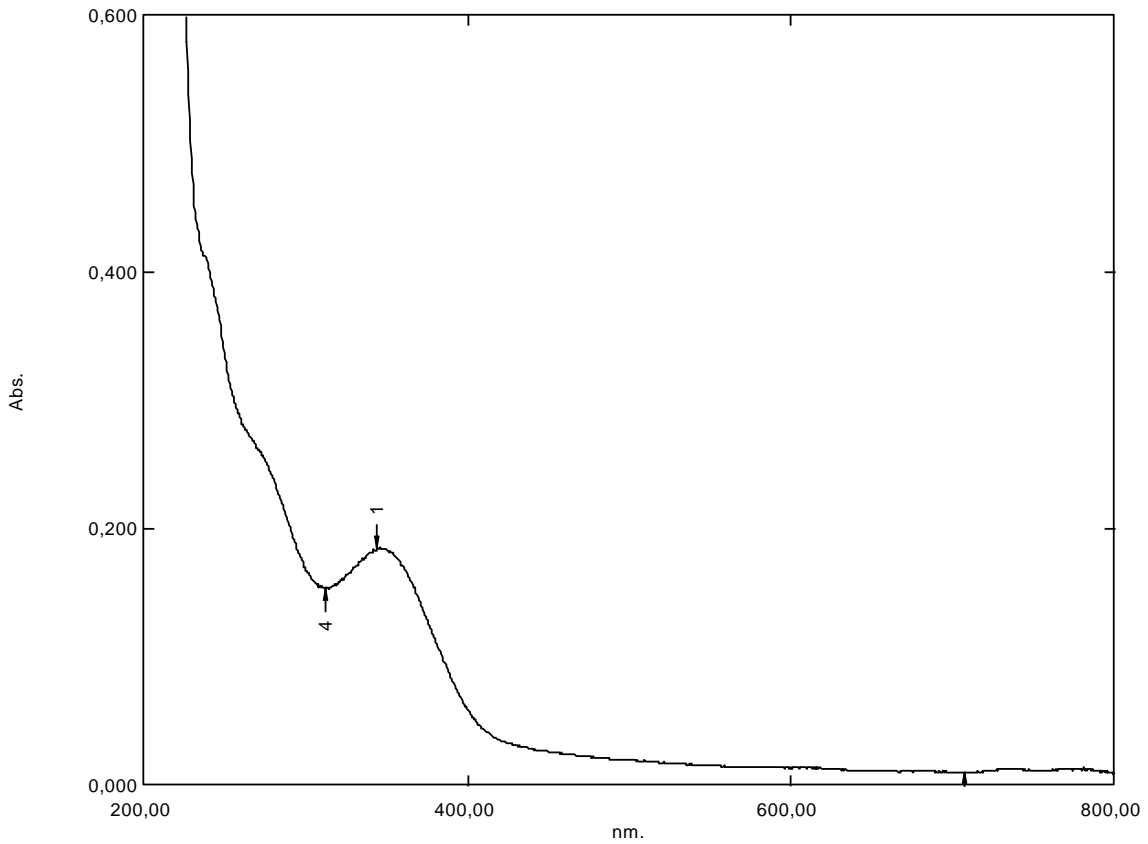
Çizelge 6.5. Benidipin etken maddesinin (0,5 M NaOH) ile bazik degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,133	8,38	16,2
4 saat	0,113	7,17	28,3
6 saat	0,095	6,08	39,2

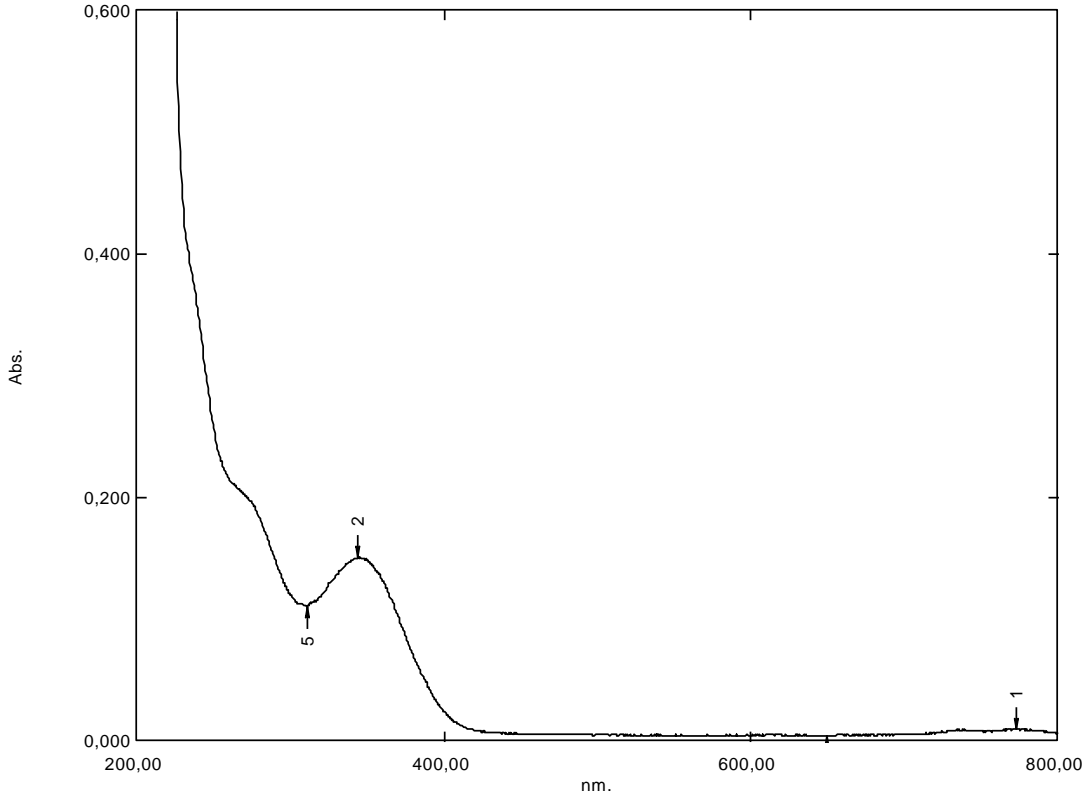
Çizelge 6.6. Benidipin etken maddesinin (2M NaOH) ile bazik degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,137	8,62	13,8
4 saat	0,122	7,72	22,8
6 saat	0,099	6,32	36,8

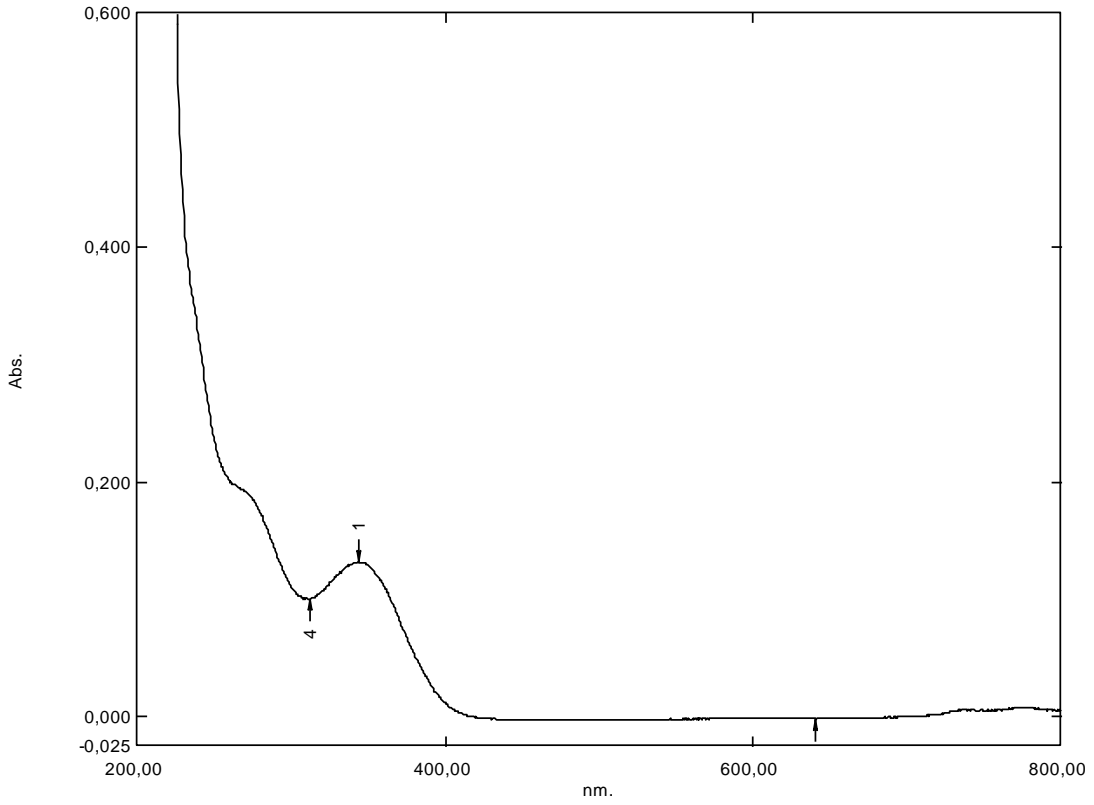
Şekil 6.11 – Şekil 6.19’da 2, 4 ve 6 saat aralıklarla su banyosunda 70 °C’de bekletilerek 0,1 M, 0,5 M ve 2 M NaOH ile bazik bozundurulmuş benidipinin spektrum grafikleri verilmiştir.



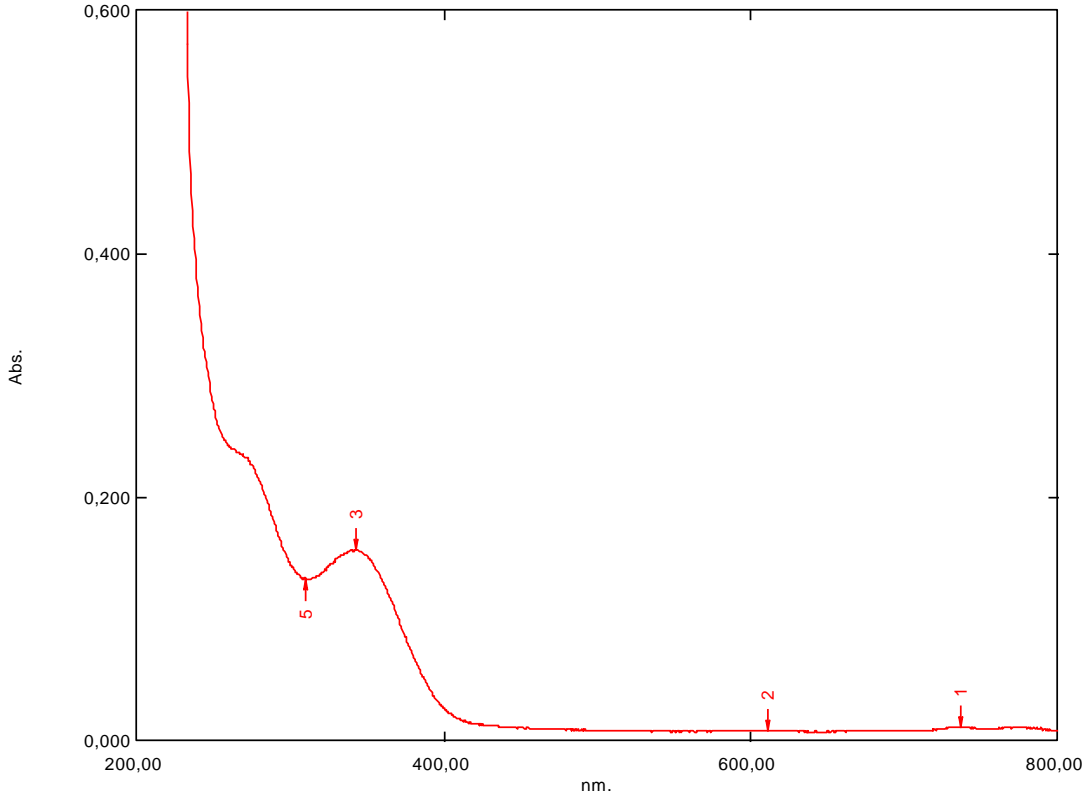
Şekil 6.11. 0,1 M NaOH ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



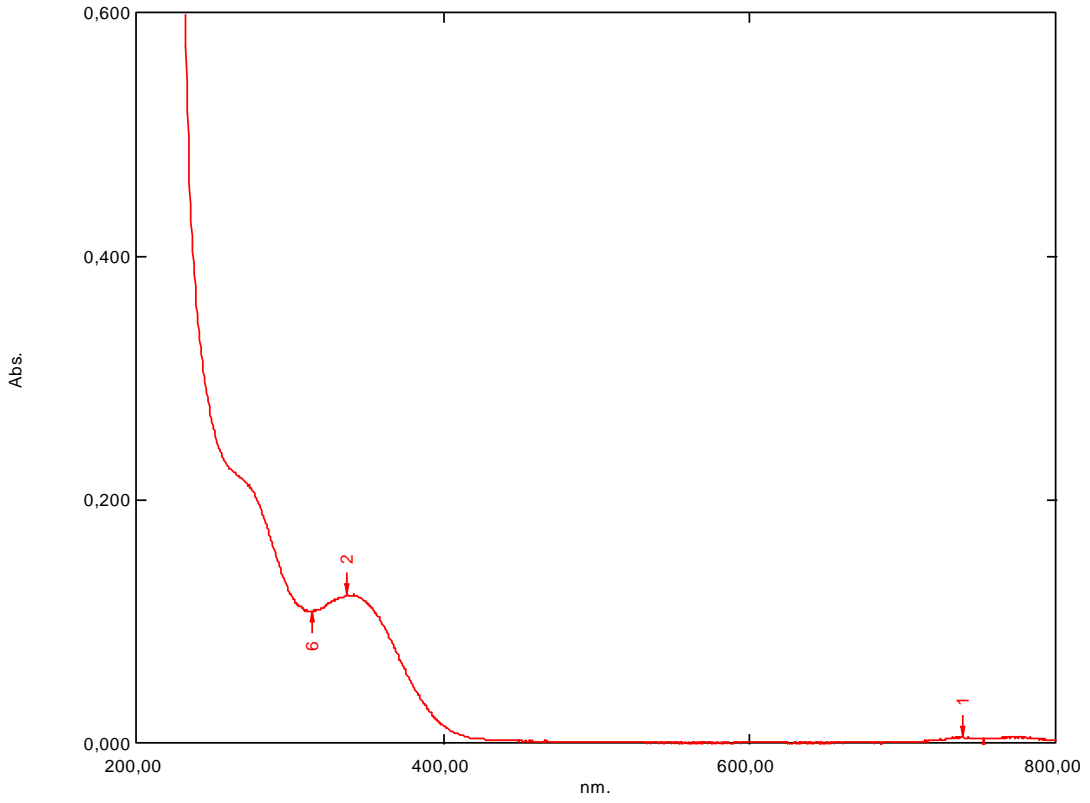
Şekil 6.12. 0,1 M NaOH ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



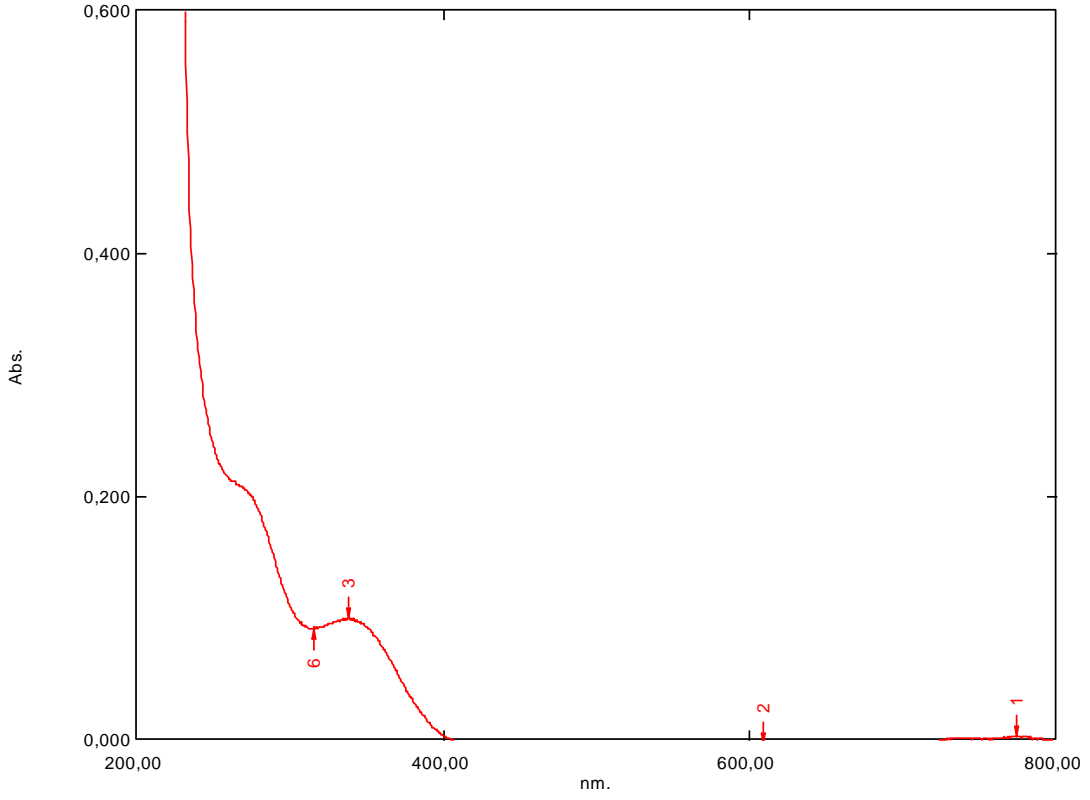
Şekil 6.13. 0,1 M NaOH ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



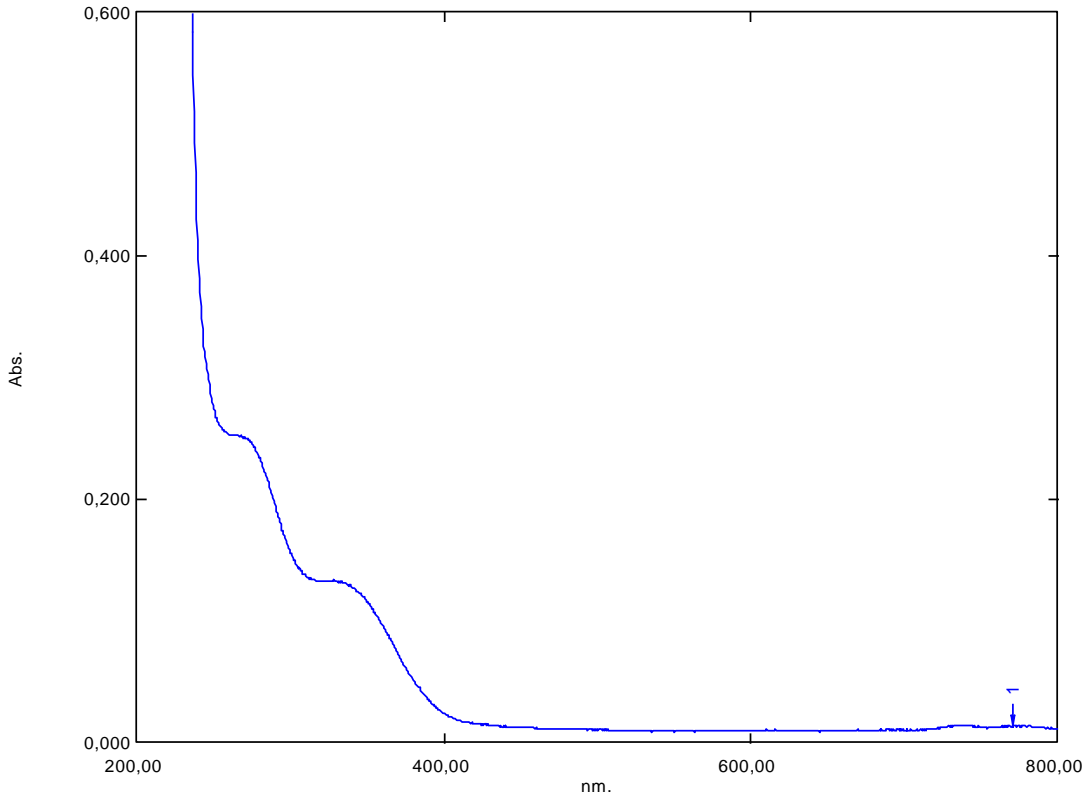
Şekil 6.14. 0,5 M NaOH ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



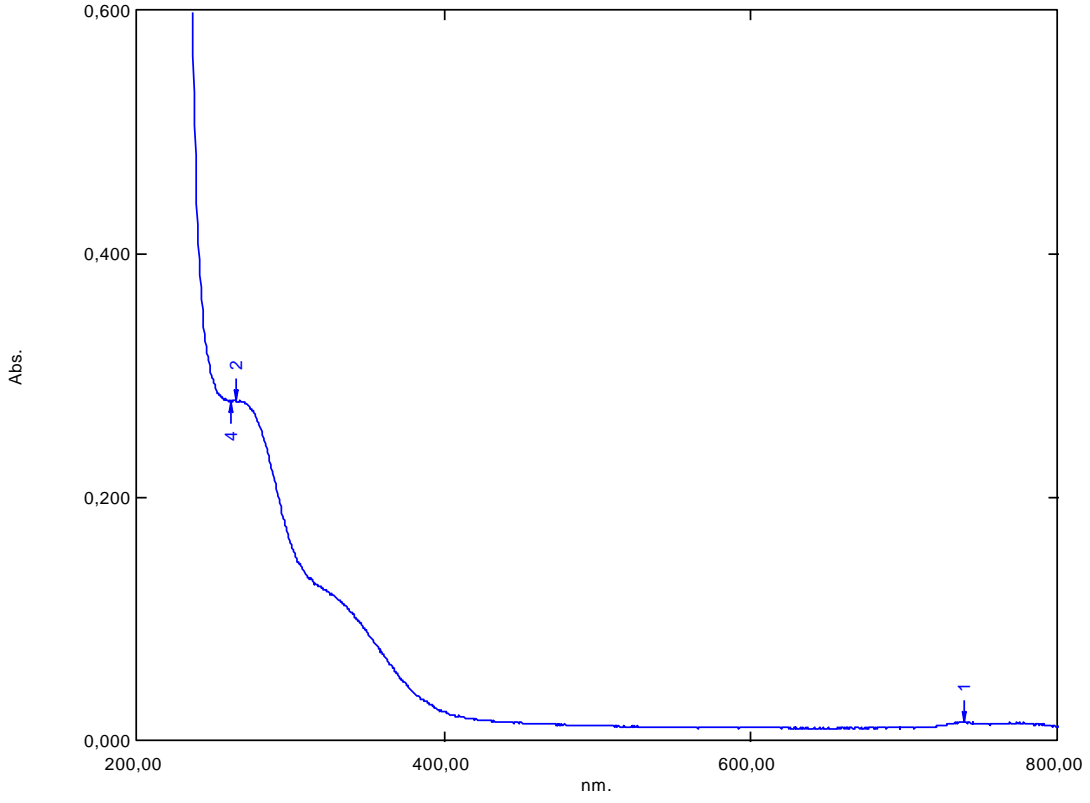
Şekil 6.15. 0,5 M NaOH ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



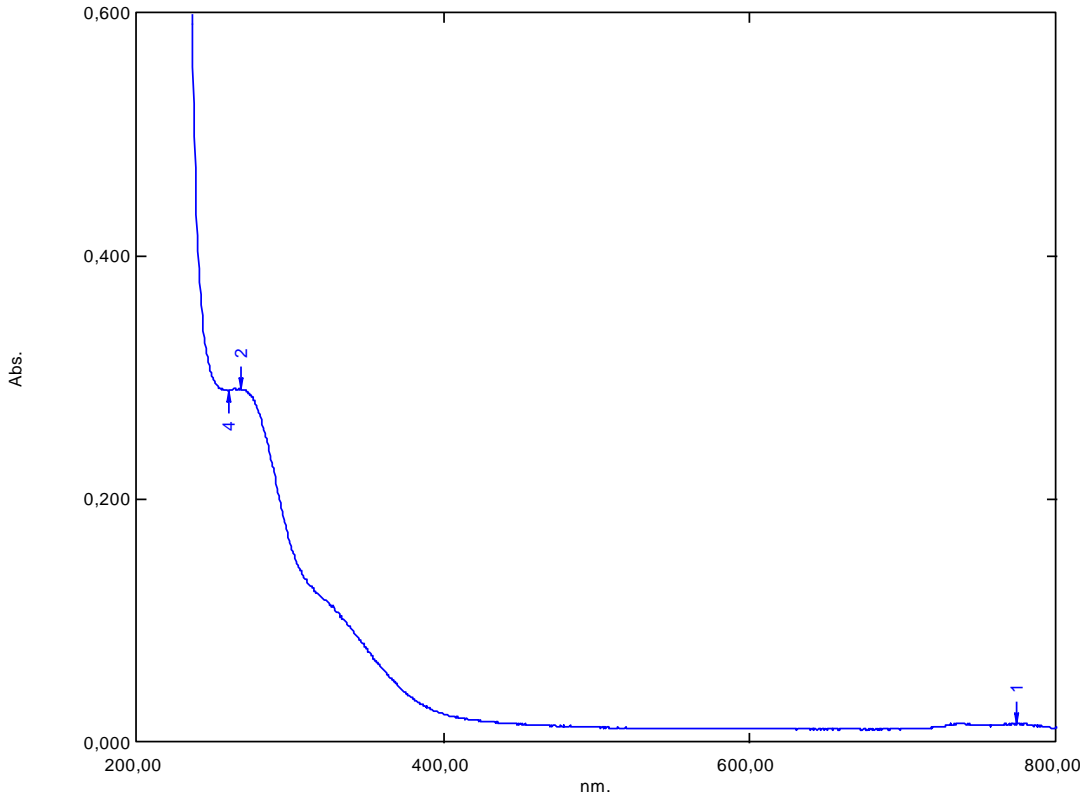
Şekil 6.16. 0,5 M NaOH ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.17. 2 M NaOH ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.18. 2 M NaOH ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.19. 2 M NaOH ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği

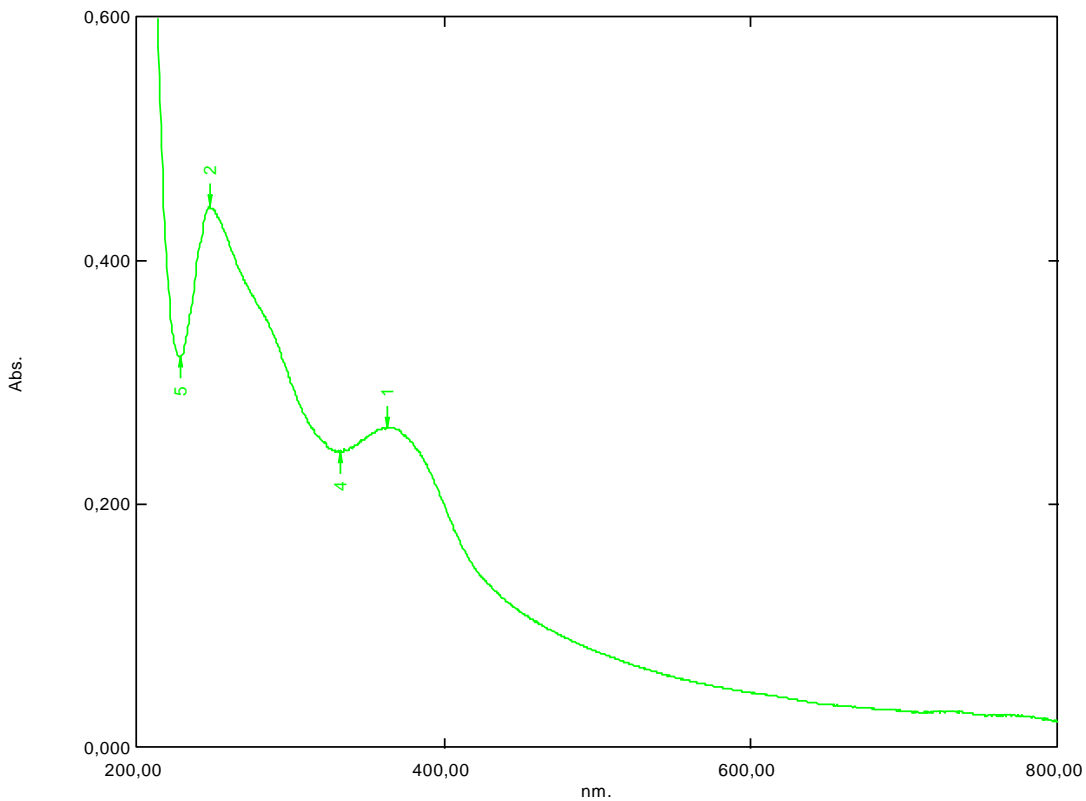
6.1.4. Nötral degradasyon

Saf su ile 2, 4 ve 6 saat aralıklı zaman periyotlarında nötral bozunmaya uğratılmış benidipin çözeltilerinin bozunma yüzdelerinin hesaplanabilmesi için ölçü eğrisi grafiğinden elde edilen doğru denklemine absorbans değerleri yazıldı ve konsantrasyonlar bulundu. Doğru orantı kurularak bozunma yüzde miktarları hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.7’de verilmektedir.

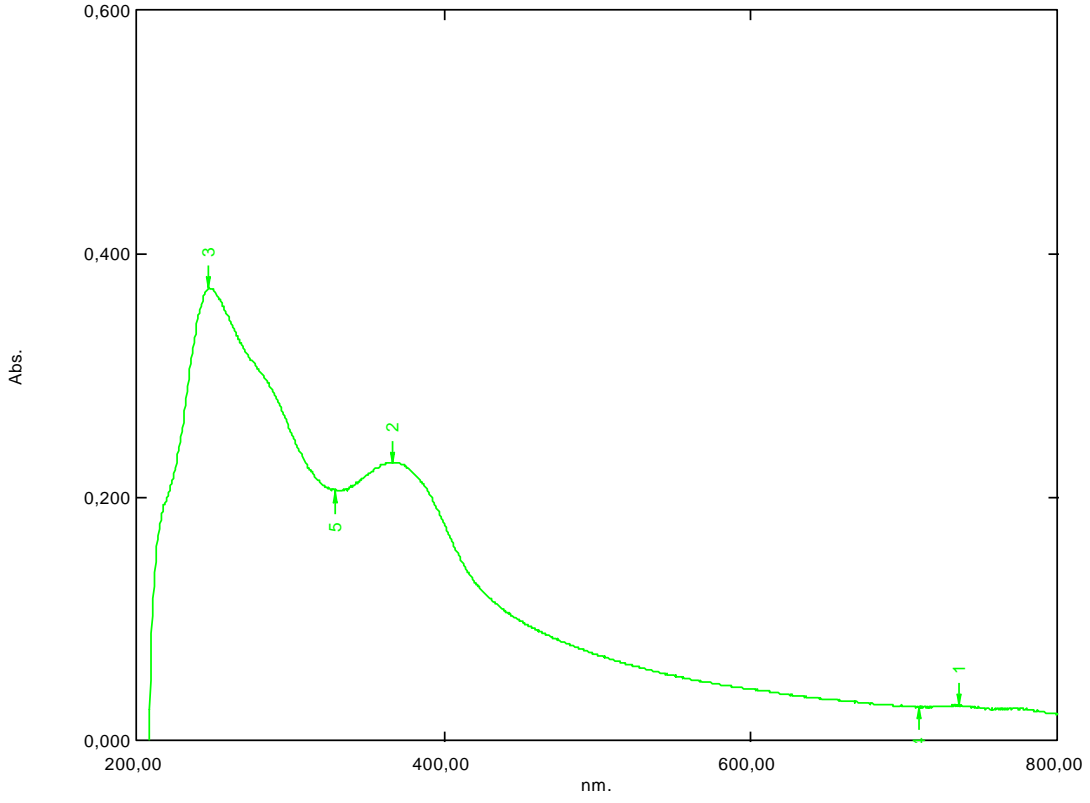
Çizelge 6.7. Benidipin etken maddesinin nötral degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
2 saat	0,168	10,5	0
4 saat	0,164	10,3	0
6 saat	0,157	9,84	1,6

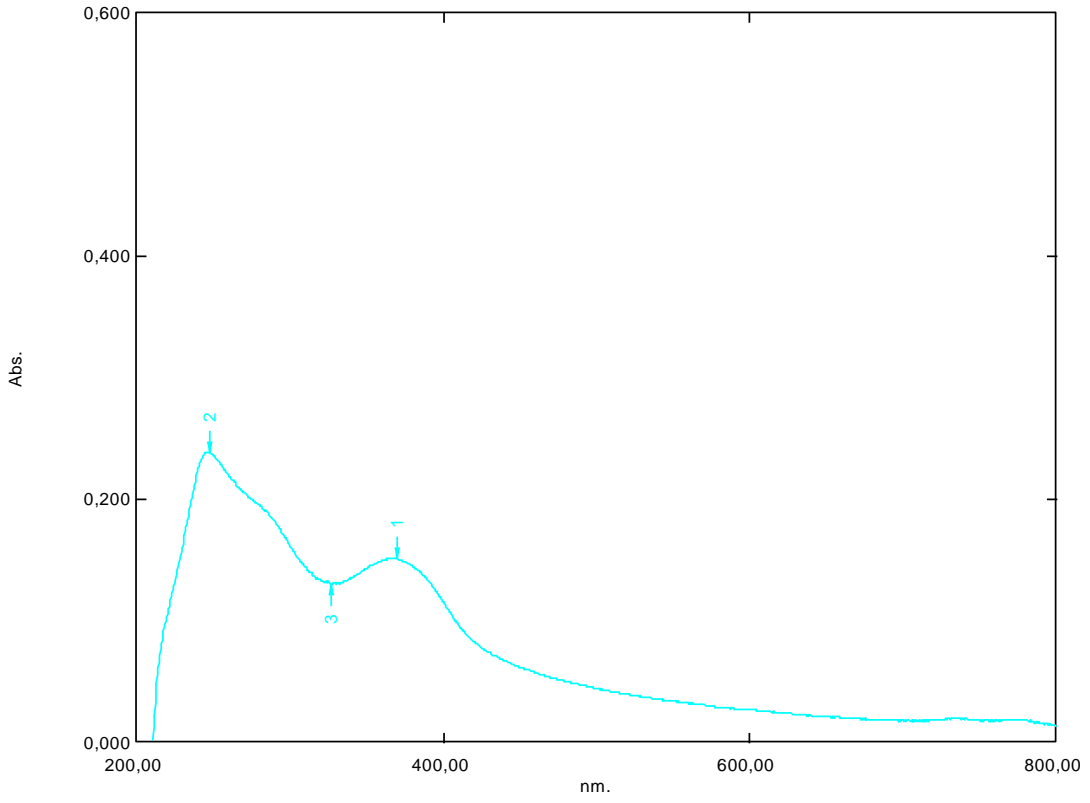
Şekil 6.20, Şekil 6.21, Şekil 6.22 ‘de 2, 4 ve 6 saat aralıklarla su banyosunda 70 °C’ de bekletilerek saf su ile nötral bozundurulmuş benidipinin spektrum grafikleri verilmiştir.



Şekil 6.20. Saf su ile 2 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.21. Saf su ile 4 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği



Şekil 6.22. Saf su ile 6 saat bozundurulmuş benidipin spektrum grafiği

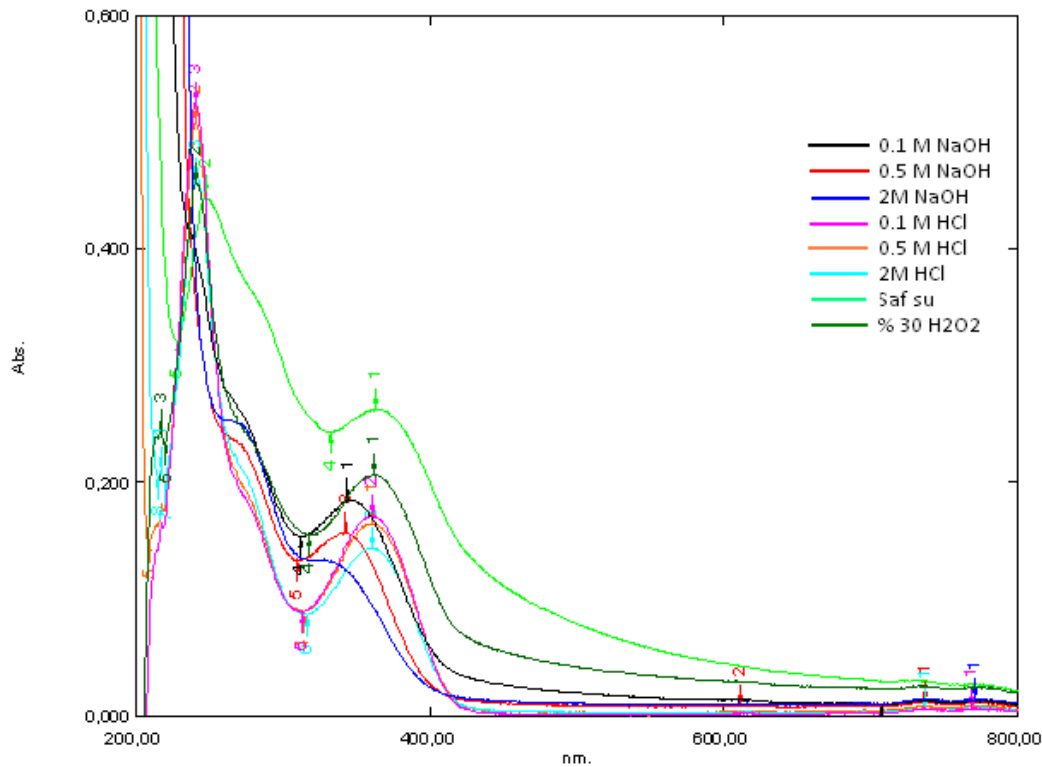
6.1.5. Oksidatif degradasyon

30% H₂O₂ ile 22 saat aralıklı zaman periyotlarında oksidatif bozunmaya uğratılmış benidipin çözeltisinin bozunma yüzdelerinin hesaplanabilmesi için ölçü eğrisi grafiğinden elde edilen doğru denklemine absorbans değeri yazıldı ve konsantrasyon bulundu. Doğru orantı kurularak bozunma yüzde miktarı hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.8’de verilmektedir.

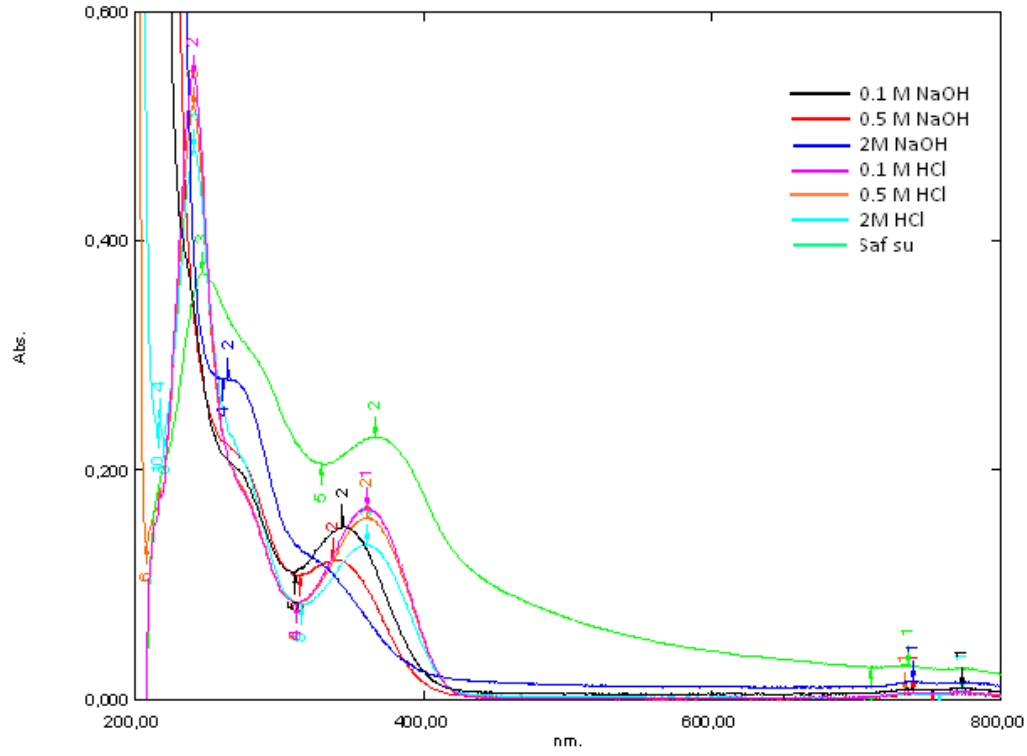
Çizelge 6.8. Benidipin etken maddesinin 30% H₂O₂ ile oksidatif degradasyonu (n=3)

Süre	Absorbans	Konsantrasyon	Bozunma yüzdesi
22 saat	0,144	9,05	9,5

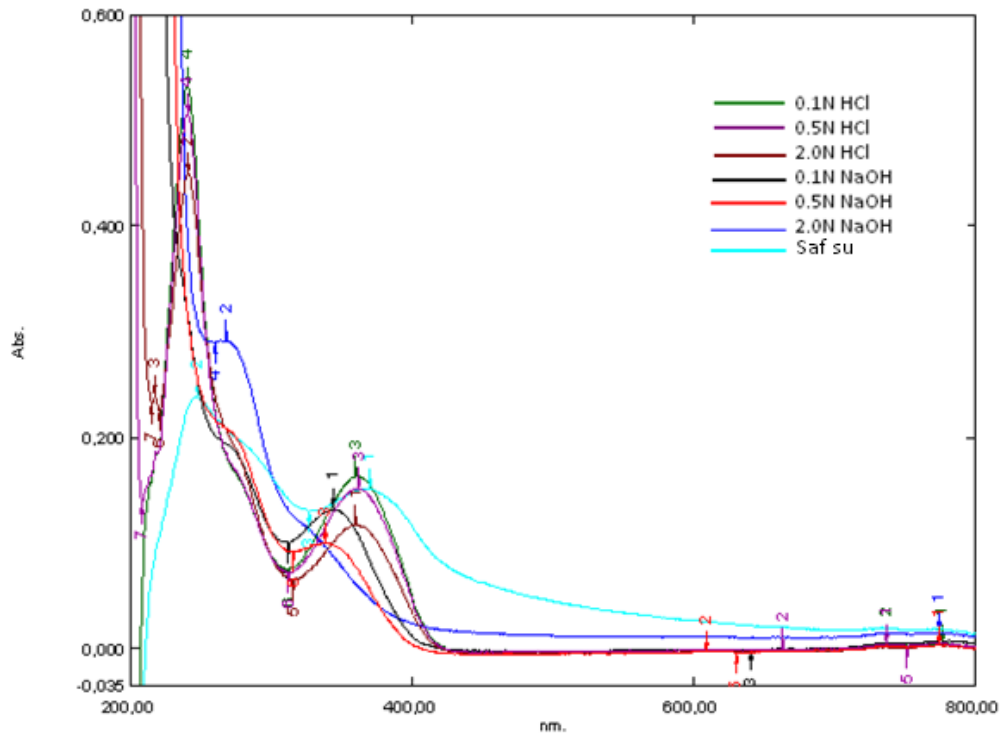
Sıcak su banyosunda 70 °C’de 2, 4 ve 6 saat aralıklı bekletilen benidipin etken maddesinin tüm spektrumlarının bir arada olduğu spektrum grafikleri Şekil 6.23, Şekil 6.24 ve Şekil 6.25’de verilmiştir.



Şekil 6.23. 2 saat aralıklı bozundurulmuş benidipin etken maddesinin bir arada spektrum grafikleri



Şekil 6.24. 4 saat aralıkla bozundurulmuş benidipin etken maddesinin bir arada spektrum grafikleri



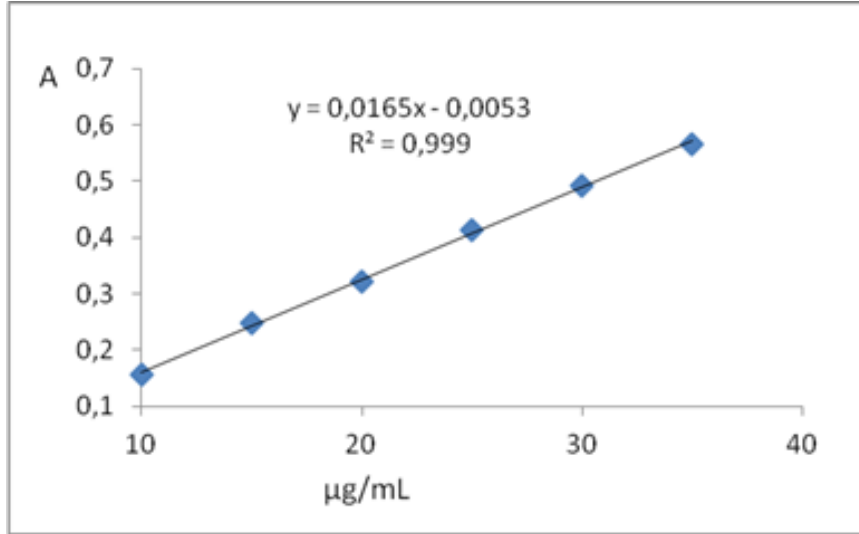
Şekil 6.25. 6 saat aralıkla bozundurulmuş benidipin etken maddesinin bir arada spektrum grafikleri

6.1.6. Ölçü eğrisi grafiği

10-35 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ konsantrasyonlarında metanol ile hazırlanan benidipin etken maddesinin 357 nm’de okunan absorbans sonuçları Çizelge 6.9’da gösterilmiştir. Şekil 6.26’da benidipinin ölçü eğrisi grafiği verilmiştir.

Çizelge 6.9. Ölçü eğrisi grafiği oluşturulmasında kullanılan absorbans değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Absorbans 1.ölçüm	Absorbans 2.ölçüm	Absorbans 3.ölçüm	Ortalama Absorbans
10	0,155	0,160	0,165	0,160
15	0,247	0,232	0,217	0,232
20	0,322	0,310	0,286	0,306
25	0,413	0,398	0,383	0,398
30	0,468	0,470	0,467	0,468
35	0,567	0,566	0,566	0,566



Şekil 6.26. Benidipin ölçü eğrisi grafiği

6.1.7. Geliştirilen yöntemin validasyonu

Doğrusallık; Absorbans şiddeti ile benidipin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin 10-35 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ aralığında doğrusal olduğu belirlendi.

Tanıma (LOD) ve Tayin (LOQ) Sınırları; LOD değeri 1,56 ve LOQ değeri 4,69 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ olarak hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.10’da verilmiştir.

Çizelge 6.10. Doğruluk parametreleri

Parametreler	Değerler
Doğru denklemi	$y = 0,0165x - 0,0053$
Eğim	0,0165
Eğim \pm SD	$0,0165 \pm 0,00092$
İntersept	0,0053
İntersept \pm SD	$0,0053 \pm 0,00743$
LOD ($\mu\text{g/mL}$)	1,56
LOQ ($\mu\text{g/mL}$)	4,69

Kesinlik ve Doğruluk; $30 \mu\text{g.mL}^{-1}$ konsantrasyondaki benidipin çözeltisinden üç adet hazırlandı. Benidipin örneklerinin her birinin gün içinde absorpsiyonları ölçüldü. Bağıl standart sapma değerleri % 1,40 hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.11’de verilmiştir. Analizler birbirini takip eden üç günde ve her defasında yeni çözeltilerle çalışılmak koşuluyla tekrarlandı. Bağıl standart sapma değerleri % 2,53 hesaplandı. Bulunan sonuçlar Çizelge 6.12’de verilmiştir.

Çizelge 6.11. Gün içinde yapılan analizlerin tekrarlanabilirliği

	Konsantrasyon ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) 30
Bulunan	30,75
Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	31,04
	30,2
Ortalama	30,7
Standart sapma	0,43
% RSD	1,40
% RME	2,3

Çizelge 6.12. Günler arası yapılan analizlerin tekrarlanabilirliği

	Konsantrasyon ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		
	30		
Bulunan Konsantrasyon ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	29,7	28,8	30,3
Ortalama	29,6		
Standart sapma	0,75		
% RSD	2,53		
% RME	1,3		

6.1.8. Spektrofotometrik yöntemle tablette miktar tayini

Benidipin etken maddesinin Coniel 4 mg tablet preparatlarda miktar tayini analizi için $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ benidipin tablet çözeltisi hazırlandı, absorbansları ölçüldü. Ölçü eğrisi grafiğinden benidipin etken madde içeriği Çizelge 6.13' deki gibi hesaplandı.

Çizelge 6.13. Tablet preparatlarda benidipin miktar tayini sonuçları

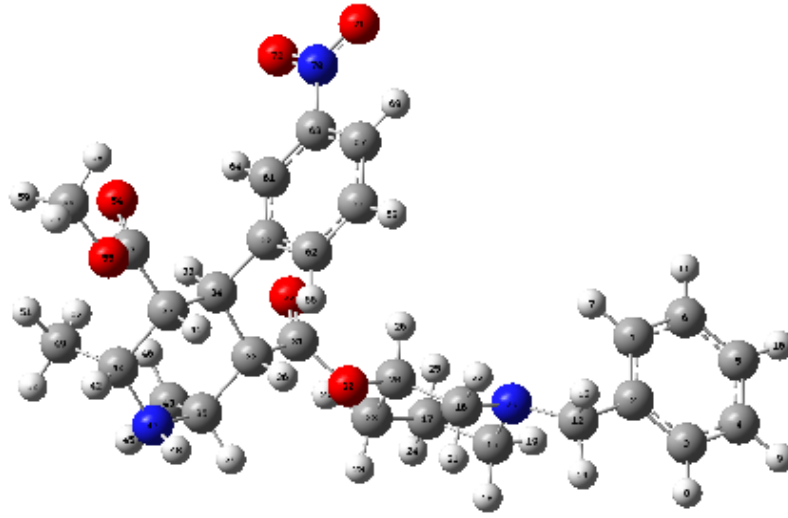
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
Absorbans	0,650	0,655	0,661	0,655
Benidipin İçeriği(mg)	4,000	4,099	4,130	4,076

6.2. Kuramsal Çalışma Sonuçları

6.2.1. Benidipin molekülünün optimum geometrik yapısı

Moleküler mekanik MM yöntemiyle yapılan konformer analizine göre benidipin molekülünün en düşük enerjili, diğer bir deyişle en dayanıklı konformer Şekil 6.27'de gösterilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi geometrik yapı düzlemsel bir yapıdan oldukça uzak bir konfigürasyona sahiptir.

MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik yapı Şekil 6.27'de, optimum geometrik parametreler ise Çizelge 6.14' de gösterilmiştir.



Şekil 6.27. Benidipinin molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi

Çizelge 6.14. Benidipinin DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrik parametreleri

Seçilen Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å ⁰)	Seçilen Atomlar	Bağ Açıları (°)
C12-N29	1,46339	C12-N29-C15	112,53869
C15-N29	1,46610	C12-N29-C16	112,06567
C16-N29	1,46086	C15-N29-C16	111,31764
C20-O30	1,45379	C20-O30-C31	117,20409
C31-O30	1,35338	O30-C31-O32	124,20459
C31-O32	1,21316	O32-C31-C33	125,08881
C35-N47	1,47083	C35-N47-H48	108,02743
H48-N47	1,01836	C35-N47-C40	117,69710
C40-N47	1,47024	H48-N47-C40	108,02166
C53-O55	1,35349	O54-C53-O55	123,42178
C53-O54	1,21247	C53-O55-C56	115,33151
C56-O55	1,43872	C63-N70-O72	117,89064
C63-N70	1,47375	C63-N70-O71	117,57054
O71-N70	1,23196	O71-N70-O72	124,53882
O72-N70	1,22956		

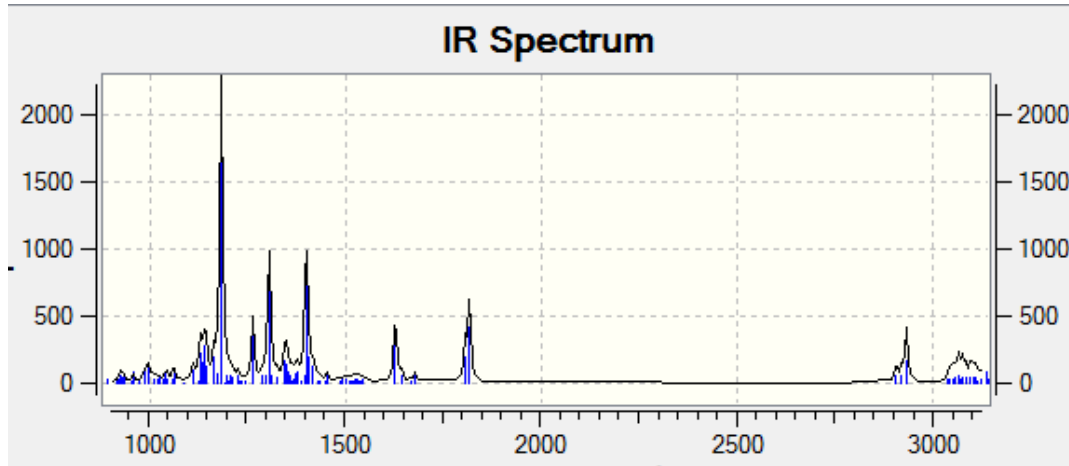
6.2.2. Titreşim frekansları

Benidipin molekülünün en dayanıklı konformerinin optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları Şekil 6.27’de gösterilmiş ve Çizelge 6.15’ de listelenmiştir.

Çizelge 6.15. Benidipinin DFT yöntemi ile titreşim frekansları

IR(cm ⁻¹)	BAĞ
3200-3050	-CH Grubu (Aromatik)
1399	
2932	-CH ₂ , -CH ₃ Grubu
1816	C=O Grubu
1627	-CH=CH- Grubu
1182	O-NO Grubu

Çizelge 6.15’ deki değerlerden de görüldüğü gibi, DFT yöntemi ile yapılan hesaplarda elde edilen frekanslarla benidipinin karakteristik özelliklerini belirleyen piklerin frekanslarının birbirlerine çok daha yakın oldukları görülmektedir.



Şekil 6.28. Benidipinin hesaplanan IR değerleri

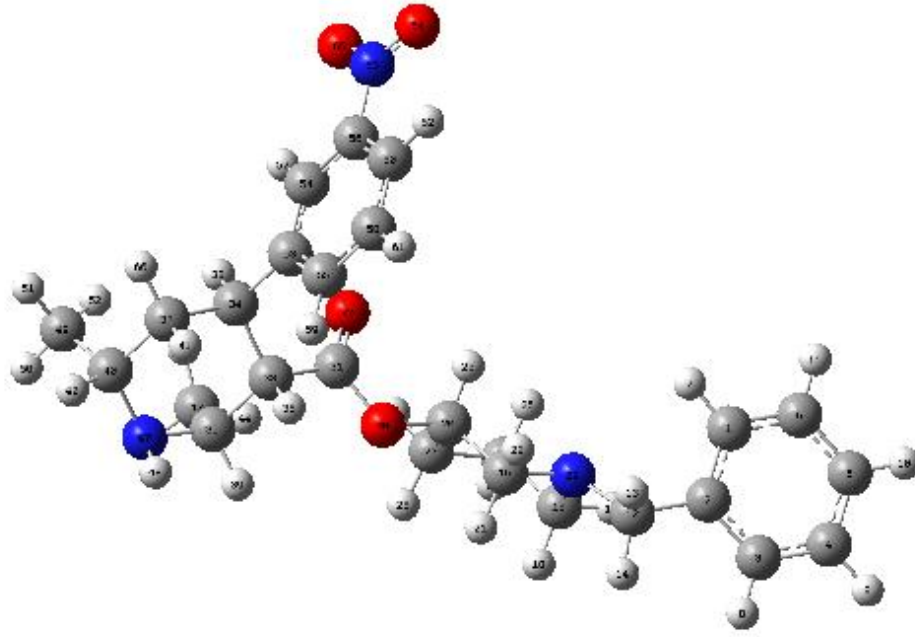
6.2.3. Olası reaksiyon yollarının belirlenmesi

Benidipinin olası reaksiyon yolları, N-C bağ kırılması ve C-O bağ kırılması olarak saptanmıştır. Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları Çizelge 6.16' da gösterilmiştir.

Çizelge 6.16. Benidipinin Mulliken yükleri

1 C	-0,154357	19 H	0,148079	37 C	-0,188494	55 O	-0,460513
2 C	0,152134	20 C	0,114198	38 H	0,186543	56 C	-0,219088
3 C	-0,186036	21 H	0,115463	39 H	0,146357	57 H	0,161514
4 C	-0,131404	22 H	0,147714	40 C	-0,024407	58 H	0,177766
5 C	-0,128730	23 C	-0,280927	41 H	0,146154	59 H	0,173589
6 C	-0,136383	24 H	0,135982	42 H	0,146007	60 C	0,133321
7 H	0,139960	25 H	0,151267	43 C	-0,456243	61 C	-0,198482
8 H	0,116448	26 H	0,191579	44 H	0,159588	62 C	-0,152766
9 H	0,124282	27 H	0,148898	45 H	0,165899	63 C	0,279237
10 H	0,125020	28 H	0,128915	46 H	0,168607	64 H	0,196912
11 H	0,131571	29 N	-0,414734	47 N	-0,551044	65 C	-0,143663
12 C	-0,210189	30 O	-0,485738	48 H	0,299152	66 H	0,141468
13 H	0,158967	31 C	0,657136	49 C	-0,459143	67 C	-0,157922
14 H	0,148275	32 O	-0,497120	50 H	0,167493	68 H	0,149141
15 C	-0,123695	33 C	-0,196904	51 H	0,151648	69 H	0,179396
16 C	-0,142908	34 C	-0,201249	52 H	0,165230	70 N	0,403250
17 C	-0,268426	35 C	0,021256	53 C	0,649173	71 O	-0,401429
18 H	0,109971	36 H	0,149901	54 O	-0,498248	72 O	-0,394216

Çizelge 6.16' daki değerlere göre, molekülün nükleofilik merkezleri C53, O55 dir. Parçalanma reaksiyonu OH radikalinin C53 e saldırması ile gerçekleşir. C-C bağının kopması sonucu ortaya çıkan molekülü fragman 1 (F1) olarak adlandırılmıştır. F1' in optimizasyonu sonucu elde edilen geometri Şekil 6.29' da gösterilmektedir.



Şekil 6.29. F1 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi

F1 molekülünün DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik parametreler ise Çizelge 6.17' de gösterilmiştir.

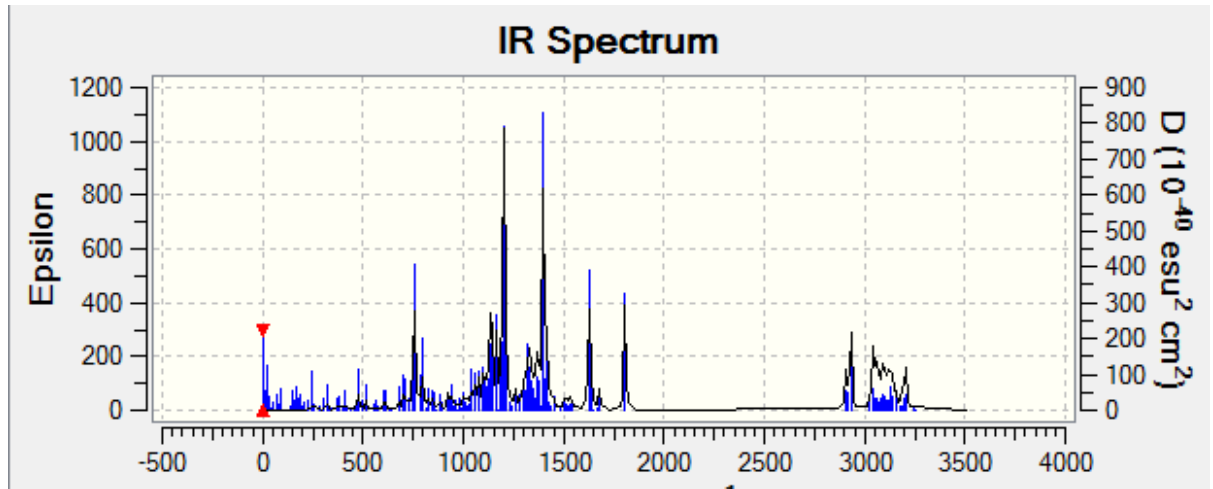
Çizelge 6.17. F1 molekülünün optimum geometrik parametreleri

Seçilen Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å ⁰)	Seçilen Atomlar	Bağ Açıları (°)
C12-N29	1,46305	C12-N29-C15	112,46208
C15-N29	1,46669	C12-N29-C16	112,05547
C16-N29	1,46105	C15-N29-C16	111,36301
C20-O30	1,45316	C20-O30-C31	117,25729
C31-O30	1,35401	O30-C31-O32	124,08211
C31-O32	1,21364	O32-C31-C33	125,19516
C35-N47	1,47100	C35-N47-H48	107,82950
H48-N47	1,01821	C35-N47-C40	117,63125
C40-N47	1,47810	H48-N47-C40	107,68207
C56-N63	1,47323	C56-N63-O64	117,64614
O65-N63	1,23038	C56-N63-O65	117,82820
O64-N63	1,23143	O64-N63-O65	124,52529

F1 molekülünün optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları Şekil 6.30'de gösterilmiş ve Çizelge 6.18' de listelenmiştir.

Çizelge 6.18. F1 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları

IR(cm ⁻¹)	BAĞ
3200-3050	-CH Grubu (Aromatik)
1399	
2932	-CH ₂ , -CH ₃ Grubu
1805	C=O Grubu
1626	-CH=CH- Grubu
1204	O-NO Grubu



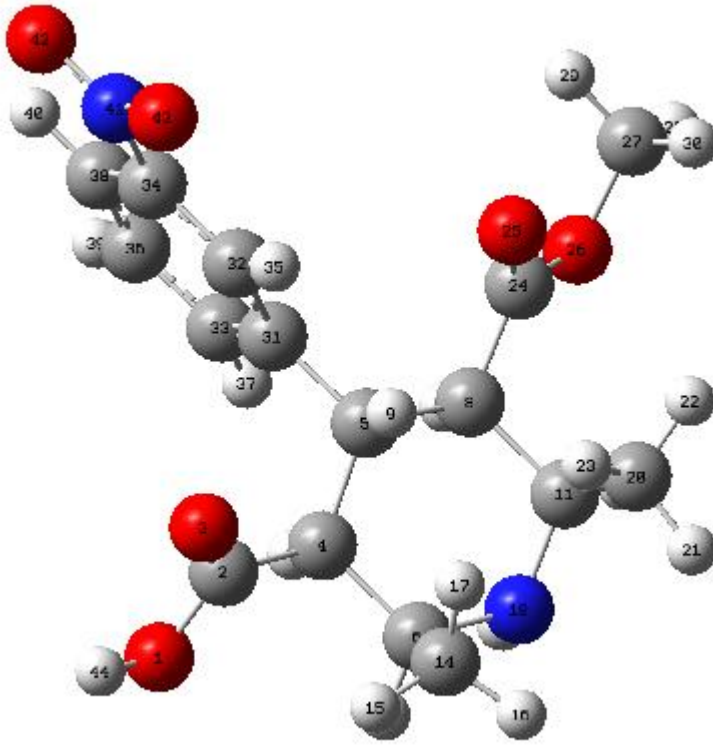
Şekil 6.30. F1 molekülünün hesaplanan IR değerleri

F1 molekülünün reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları Çizelge 6.19' da gösterilmiştir.

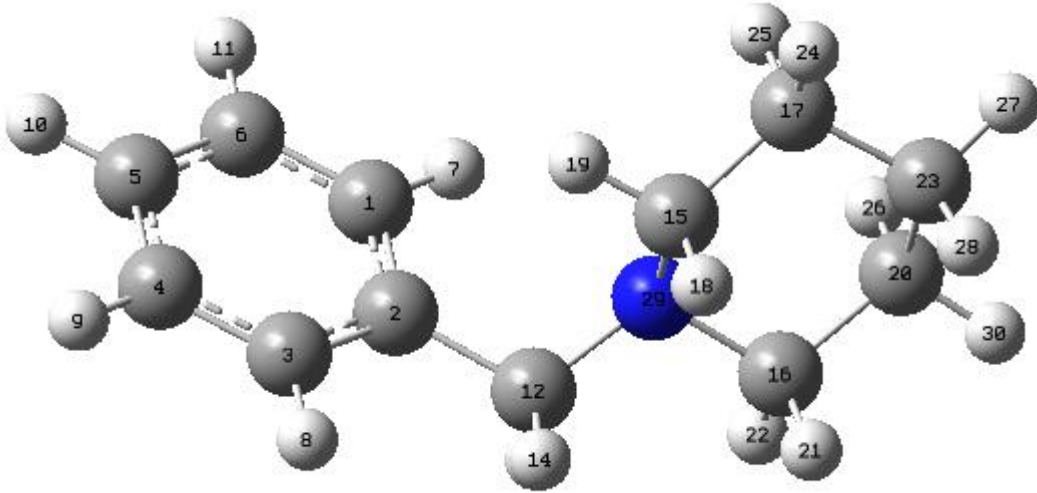
Çizelge 6.19. F1 molekülünün Mulliken yükleri

1 C	-0,154368	18 H	0,109901	35 C	0,024584	52 H	0,143642
2 C	0,152196	19 H	0,147575	36 H	0,148846	53 C	0,155520
3 C	-0,185947	20 C	0,114831	37 C	-0,258298	54 C	-0,217915
4 C	-0,131476	21 H	0,115426	38 H	0,162969	55 C	-0,153635
5 C	-0,128748	22 H	0,147213	39 H	0,143091	56 C	0,281849
6 C	-0,136368	23 C	-0,280685	40 C	-0,009557	57 H	0,185103
7 H	0,139934	24 H	0,135588	41 H	0,120518	58 C	-0,143253
8 H	0,116470	25 H	0,150617	42 H	0,130553	59 H	0,142832
9 H	0,124179	26 H	0,190444	43 C	-0,455203	60 C	-0,158570
10 H	0,124774	27 H	0,148921	44 H	0,158191	61 H	0,149219
11 H	0,131057	28 H	0,128870	45 H	0,164070	62 H	0,179239
12 C	-0,210029	29 N	-0,414928	46 H	0,165812	63 N	0,402860
13 H	0,158954	30 O	-0,485462	47 N	-0,555372	64 O	-0,400239
14 H	0,148127	31 C	0,652894	48 H	0,296143	65 O	-0,397704
15 C	-0,123526	32 O	-0,499717	49 C	-0,451346	66 H	0,153032
16 C	-0,142820	33 C	-0,189567	50 H	0,169581		
17 C	-0,268242	34 C	-0,205785	51 H	0,143139		

F1 molekülündeki C20-O30 bağının kopması sonucu ortaya çıkan iki bileşik fragman 2 (F2) ve fragman 3 (F3) olarak adlandırılmıştır. F2' in optimizasyonu sonucu elde edilen geometri Şekil 6.31' de gösterilmektedir. F3' ün optimizasyonu sonucu elde edilen geometri Şekil 6.32' de gösterilmektedir.



Şekil 6.31. F2 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi



Şekil 6.32. F3 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi

F2 ve F3 moleküllerinin DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik parametreler ise sırasıyla Çizelge 6.20 ve Çizelge 6.21 'de gösterilmiştir.

Çizelge 6.20. F2 molekülünün optimum geometrik parametreleri

Seçilen Atomları	Bağ Uzunlukları (Å ⁰)	Seçilen Atomları	Bağ Açıları (°)
C27-O26	1,43897	H19-N18-C6	108,10514
C24-O26	1,35305	C6-N18-C11	117,75066
C24-O25	1,21242	H19-N18-C11	108,12720
C11-N18	1,47017	C4-C2-O3	126,22501
H19-N18	1,01825	O30-C31-O32	124,08211
C6-N18	1,46936	O3-C2-O1	122,39682
C2-O3	1,21135	C2-O1-H44	106,05707
C2-O1	1,35868	C27-O26-C24	115,36467
H44-O1	0,97636	O26-C24-O25	123,47795
C34-N41	1,47385	O26-C24-C8	110,74698
O42-N41	1,23184	O25-C24-C8	125,71476
O43-N41	1,22958	C34-N41-O43	117,87120
		C34-N41-O42	117,56753
		O42-N41-O43	124,56126

Çizelge 6.21. F3 molekülünün optimum geometrik parametreleri

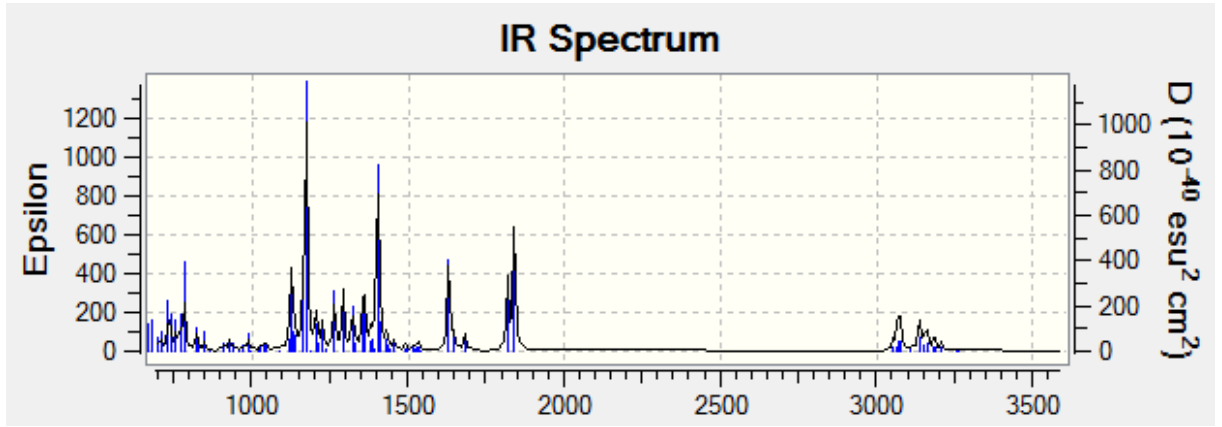
Seçilen Atomları	Bağ Uzunlukları (Å ⁰)	Seçilen Atomları	Bağ Açıları (°)
C12-N29	1,46130	C12-N29-C15	112,15049
C15-N29	1,46653	C15-N29-C16	111,27029
C16-N29	1,46446	C12-N29-C16	112,03690

F2 molekülünün optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları Şekil 6.33’de gösterilmiş ve Çizelge 6.22’ de listelenmiştir.

F3 molekülünün optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları Şekil 6.34’de gösterilmiş ve Çizelge 6.23’ de listelenmiştir.

Çizelge 6.22. F2 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları

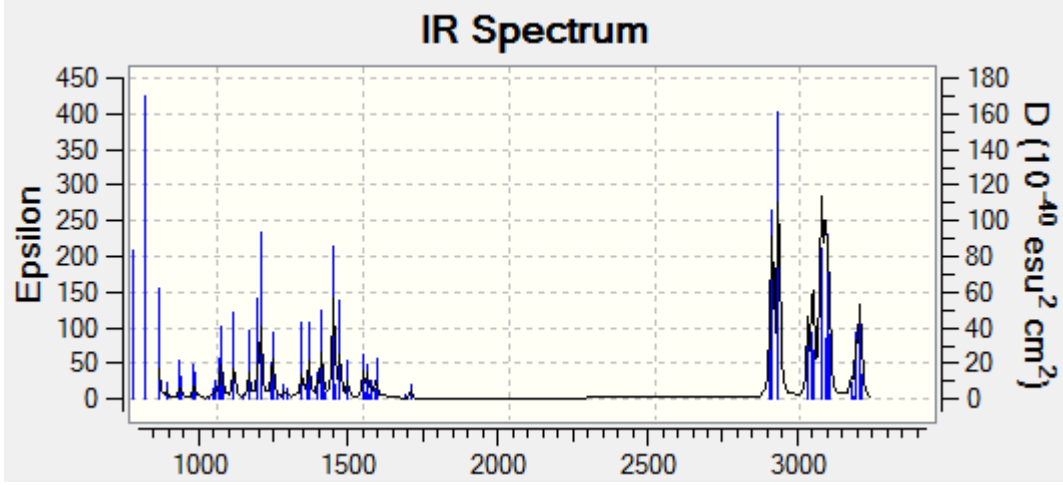
IR(cm^{-1})	BAĞ
3200-3050 1400	-CH Grubu (Aromatik)
1838	C=O Grubu
1627	CH=CH Grubu
1171	O-NO grubu



Şekil 6.33. F2 molekülünün hesaplanan IR değerleri

Çizelge 6.23. F3 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları

IR(cm^{-1})	BAĞ
3100-3060	-CH Grubu (Aromatik)
2924	-CH ₂ , -CH ₃ Grubu
1150	-CH Grubu



Şekil 6.34. F3 molekülünün hesaplanan IR değerleri

F2 ve F3 molekülünün reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları sırasıyla Çizelge 6.24 ve Çizelge 6.25’ de gösterilmiştir.

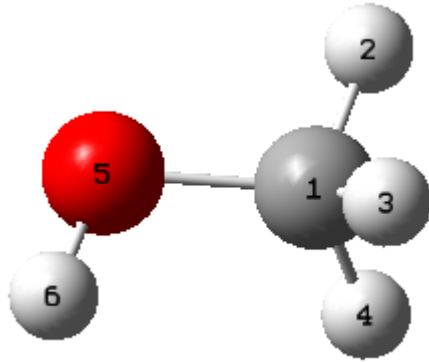
Çizelge 6.24. F2 molekülünün Mulliken yükleri

1 O	-0,574719	12 H	0,146463	23 H	0,165278	34 C	0,279344
2 C	0,595039	13 H	0,146302	24 C	0,649041	35 H	0,197014
3 O	-0,477264	14 C	-0,456288	25 O	-0,498010	36 C	-0,142875
4 C	-0,177875	15 H	0,161216	26 O	-0,460407	37 H	0,141451
5 C	-0,202024	16 H	0,165985	27 C	-0,219103	38 C	-0,157484
6 C	0,021070	17 H	0,168580	28 H	0,161606	39 H	0,149058
7 H	0,152928	18 N	-0,550446	29 H	0,177813	40 H	0,178489
8 C	-0,188441	19 H	0,299449	30 H	0,173652	41 N	0,403292
9 H	0,187364	20 C	-0,459057	31 C	0,132884	42 O	-0,402112
10 H	0,147823	21 H	0,167740	32 C	-0,197266	43 O	-0,394026
11 C	-0,025056	22 H	0,151738	33 C	-0,151937	44 H	0,413771

Çizelge 6.25. F3 molekülünün Mulliken yükleri

1 C	-0,153326	9 H	0,123523	17 C	-0,255323	25 H	0,138341
2 C	0,152025	10 H	0,122448	18 H	0,107662	26 H	0,135184
3 C	-0,185356	11 H	0,123903	19 H	0,142779	27 H	0,128775
4 C	-0,131562	12 C	-0,211185	20 C	-0,257347	28 H	0,122401
5 C	-0,129005	13 H	0,157392	21 H	0,109480	29 N	-0,408340
6 C	-0,136147	14 H	0,145507	22 H	0,137104	30 H	0,139116
7 H	0,138513	15 C	-0,120782	23 C	-0,257014		
8 H	0,117038	16 C	-0,124372	24 H	0,128568		

F2 molekülündeki C24-O26 bağının kopması sonucu ortaya çıkan fragman 4 (F4) ve adlandırılmıştır. F4'ün optimizasyonu sonucu elde edilen geometri Şekil 6.35' de gösterilmektedir.



Şekil 6.35. F4 molekülünün DFT yöntemi ile elde edilen optimum geometrisi

F4 molekülünün DFT hesaplamaları sonucu bulunan optimum geometrik parametreler Çizelge 6.26 'da gösterilmiştir.

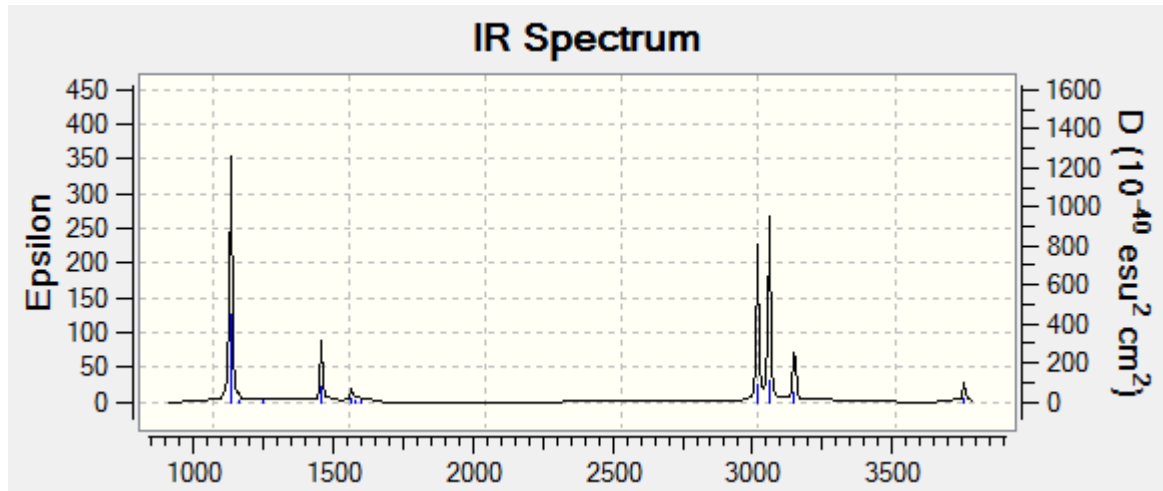
F4 molekülünün optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları Şekil 6.36'da gösterilmiş ve Çizelge 6.27' de listelenmiştir.

Çizelge 6.26. F4 molekülünün optimum geometrik parametreleri

Seçilen Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å ⁰)	Seçilen Atomlar	Bağ Açıları (°)
C1-O5	1,41862	C6-O5-C1	107,67520
O5-H6	0,96874		

Çizelge 6.27. F4 molekülünün DFT yöntemi ile titreşim frekansları

IR(cm ⁻¹)	BAĞ
3750	-OH Grubu
3150-3000	C-O Grubu
1400	-CH Grubu
1070	



Şekil 6.36. F4 molekülünün hesaplanan IR değerleri

F4 molekülünün DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile hesaplanmış Mulliken yükleri Çizelge 6.28'de görüldüğü gibidir.

Benidipin, F1, F2, F3 ve F4 moleküllerine ait Enerji, Entalpi ve Gibbs Serbest Enerji sonuçları Çizelge 6.29'da kcal/mol biriminden hesaplanmıştır.

Çizelge 6.28. F4 molekülünün Mulliken yükleri

1 C	-0,203690	3 H	0,136022	5 O	-0,623805
2 H	0,165069	4 H	0,136019	6 H	0,390386

Çizelge 6.29. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
Benidipin	-1069012,515	-1068609,154	-1068676,829
F1	-926021,799	-925648,345	-925709,257
F2	-742038,567	-741798,939	-741847,870
F3	-327727,700	-327551,055	-327582,649
F4	-72611,831	-72692,532	-72709,473

Deneysel sonuçlara bakıldığında; asidik degradasyonda 2 M HCl ortamında 6 saat süre ile su banyosunda bekletilen bozunma yüzdesi en fazladır (% 36,8), bazik degradasyonda 0,5 M NaOH ortamında 6 saat süre ile su banyosunda bekletilen bozunma yüzdesi en fazladır (% 39,2), nötral degradasyonda 6 saat süre ile su banyosunda bekletilen bozunma yüzdesi en fazladır (% 1,6). Tüm degradasyonların içerisinde bazik degradasyon bozunma yüzdesi en fazladır. Teorik sonuçlara bakıldığında; parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Sudaki zararlı maddeleri degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. Fragmanlarımızda da görüldüğü gibi zararlı olan benidipin metil alkole kadar parçalanmıştır ve çevreye daha zararsız hale gelmiştir. Amacımız olan, sulara karışan zararlı maddeleri zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalamak ve sulardan uzaklaştırmaktır. En düşük enerjili yapı en kararlı yapıdır. Sonuçlardan da görüldüğü gibi bu parçalanma hem deneysel hem de teorik olarak gerçekleşmiştir ve gibbs serbest enerji değerleri bunu desteklemektedir. Bu çalışma bilimsel açıdan önemli bir yer edinecektir.

7. KAYNAKLAR

- Akgeç B (2010). Elektronik Yapılarda DFT Tabanlı Hesaplamalar ve Nano Düzeydeki Molekül Bağlantılarının İletim katsayısı. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Anonim (2005). VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2(R1). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf.(Erişim Tarihi, 01.06.2015)
- Anonim (2010). Hipertansiyon ilaçları. <http://www.ahmetalpman.com/defilacoku.asp?id=1547> (Erişim Tarihi, 01.06.2015)
- Anonim (2015a). CONIEL 4 mg 20 tablet Farmakolojik Özellikler. <http://www.ilacrehberi.com/v/coniel-4-mg-20-tablet-a3f6/kub/farmakolojik-ozellikler/> (Erişim Tarihi, 01.06.2015)
- Anonim (2015b). Benidipine. <http://www1.chemnet.com/dict/dict--105979-17-7--tr.html> (Erişim Tarihi, 01.06.2015)
- Basavaiah K, Rajendraprasad N, Cijo M X, Vinay K B, Ramesh P J (2011). Development and validation of stability indicating spectrophotometric methods for determination of oxcarbazepine in pharmaceuticals. Journal of Scientific & Industrial Research, 70: 346-351
- Bayrakdar A, Kart HH, Elcin S, Deligoz H, Karabacak M (2015). Synthesis and DFT calculation of a novel 5,17-di(2-antracenylozo)-25,27-di(ethoxycarbonylmethoxy) 26,28-dihydroxycalix[4]arene. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 136:607-617.
- Bayram MH (2012). Kalsiyum kanal blokörü antihipertansif ilaçlar. İVEK İlaç ve Eczacılık Kurumu Derneği, <http://www.ivek.org.tr/kalsiyum-kanal-blokuru-antihipertansif-ilaclar-435h.htm> (Erişim Tarihi, 01.06.2015)
- Becke AD (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, J. Chem. Phys. Vol. 98 pp. 5648.
- Berardo E , Pedone A, Ugliengo P, Corno M (2013). DFT modeling of 45S5 and 77S soda-lime phospho-silicate glass surfaces: clues on different bioactivity mechanism. Langmuir, 14;29(19):5749-59
- Cansız A, Örek C, Koparır M, Koparır P, Çetin A (2012). 4-Allyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione: Synthesis, experimental and theoretical characterization. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 91: 136-145.
- Cook, DB (1974). Ab-Initio Valence Calculations in Chemistry. John Wiley and Sons Inc. New York.
- Foresman, JB and Frisch, A (1996). Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, Second edition, Gaussian Inc., Pittsburgh USA.

- Furer VL, Vandukov AE, Katir N, Majoral JP, El Kadib A, Caminade AM, Bousmina M, Kovalenko VI (2013). Structural and spectroscopic properties of the second generation phosphorus-viologen "molecular asterisk". *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, 115:183-90
- Gasyna ZL and Rice SA (1999). Computational Chemistry in the Undergraduate Chemistry Curriculum: Development of a Comprehensive Course Formula, *J. Chemical Education.* 76 (7).
- Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- Gümüş HP, Tamer Ö, Avcı D, Atalay Y (2014). Effects of donor-acceptor groups on the structural and electronic properties of 4-(methoxymethyl)-6-methyl-5-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132:183-190
- Hanna MW (1981). *Quantum Mechanics in Chemistry*, 3rd Ed., Benjamin/Cummings Pub. Co., Massachusetts.
- Hinchliffe A (1997), *Modelling Molecular Structures*, John Wiley & Sons, New York.
- Höltje HD, Sippl W, Rognan D, Folkers G (2003). "Molecular Modelling", 2nd ed. Wiley – VCH, 18-78.
- Jensen F (1999). "Introduction to Computational Chemistry", John Wiley & Sons Ltd., 120-150
- Kang W, Yun HY, Liu KH, Kwon KI, Shin JG. (2004) Determination of benidipine in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 805(2):311-4.
- Karadaş N, Gümüştaş M, Özkan SA (2011). Electrochemical Oxidation of Benidipine at Glassy Carbon Electrode and Its Direct Determination in Pharmaceutical Dosage Forms. 9. Uluslararası Elektrokimya Kongresi, P- 012 İzmir, Türkiye
- Karadaş N, Şanlı S, Gümüştaş M, Özkan SA (2012). Voltammetric and RP-LC assay for determination of benidipine HCl. *J Pharm Biomed Anal*, 66:116-25

- Karasakal A (2015). First order derivative spectrophotometric method for the determination of benidipine hydrochloride pharmaceutical preparations and forced degradation study. *Optics and Spectroscopy*, Volume 118, Issue 6, pp 1002-1006.
- Kaya S, Karabıdık, Çevik U (2014). Bazı Benzotiyazol Schiff Bazları İçeren $C_{12}H_{18}C_1N_3OS$ Molekülünün Geometrik, Elektronik ve Spektroskopik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi. *EÜFBED - Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7-2: 233-266
- Leach AR (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Prentice Hall, Harlow, 88-92
- Levine IN (1988). "Physical Chemistry", McGraw Hill Book Company, Third Ed., Singapore.
- Lowe JP 1993 *Quantum Chemistry*, 2nd Ed., Academic Press, USA.
- Malesuik MD, Cardoso SG, Bajerski L, Lanzanova FA (2006). Determination of Amlodipine in Pharmaceutical Dosage Forms by Liquid Chromatography and Ultraviolet Spectrophotometry. *Journal of AOAC International*, 89:359-364
- Nageswara Rao R, Mastan Vali R, Raju S (2013). Liquid chromatography tandem mass spectrometric studies of indinavir sulphate and its forced degradation products. , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 74:101-110
- Narsimha RD, Brahmaiah Y, Raju B, Syam VM (2012). Degradation Studies Of Pioglitazone Hydrochloride By Using UV Spectroscopy. *International Journal of PharmTech Research CODEN (USA)*, 4: 1750-1757
- Özcan M (2005). Tiyöre ve Türevlerinin Yumuşak Çeliğin Asidik Ortamda Korozyonuna Sistematik Etkilerinin Elektrokimyasal Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Popelier P (2000). "Atom in Molecules", Pearson Education, USA.
- Pople JA, Krishnan R, Schlegel HB, Binkley JS (1979). " Derivative Studies in Hartree Fock and Möller-Plesset Theories", *Int. J. Quantum Chem. Symp.*, 13: 225-233
- Pulay P (1987). "Analytical Derivative Methods in Quantum Chemistry, Ab Initio Methods in Quantum Chemistry-II", Ed. by K. P. Lawley, John Willey & Sons Ltd., 45-70
- Ramesh T, Nageswara Rao P, Nageswara Rao R (2014). LC–MS/MS characterization of forced degradation products of zofenopril. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 88: 609–616.
- Suzuki H, Ono E, Ueno H, Takemoto Y, Nakamizo N 1988. Physico-chemical properties and stabilities of the highly potent calcium antagonist benidipine hydrochloride. *Arzneimittelforschung*, 38(11A):1671-6
- Şahin M (2013). 4 Tolilboronik Asit Molekülünün Titreşimsel Spektrumlarının Teorik ve Deneysel Yöntemlerle İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.

- Tekpetek T (2014). Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Wang ZY, Zeng XL, Zhai ZC (2008). Prediction of supercooled liquid vapor pressures and n-octanol/air partition coefficients for polybrominated diphenyl ethers by means of molecular descriptors from DFT method. *Sci Total Environ*, 25;389(2-3): 296-305.
- Zeng XL, Wang HJ, Wang Y (2012). QSPR models of n-octanol/water partition coefficients and aqueous solubility of halogenated methyl-phenyl ethers by DFT method. *Chemosphere*, 86(6):619-25.

8. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında ailesinin ilk çocuğu olarak Tekirdağ'da dünyaya geldi. İlkokul 5. Sınıfa kadar Tekirdağ İnönü İlköğretim okulunda, 5. Sınıftan 8. Sınıfa kadar Tekirdağ Ticaret Lisesi Orta kısmında öğrenim görerek ilköğretim kısmını tamamladı. 1995 yılında Edirne Anadolu Öğretmen Lisesinden fen alanından mezun oldu. 1999 yılında Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Bölümünden mezun oldu. 1999-2000 Eğitim-Öğretim yılında Tekirdağ Görkem Dershanesinde, 2000-2001 Eğitim-Öğretim yılında Tekirdağ Görkem Dershanesi ve Çorlu Coşkun Dershanesinde, 2001-2002 Eğitim-Öğretim yılında Tekirdağ Görkem Dershanesi, Çorlu Coşkun Dershanesi ve Çerkezköy Akademik Coşkun Dershanelerinde, 2002-2003 Eğitim-Öğretim yılında Tekirdağ Görkem Dershanesi ve Çorlu Coşkun Dershanesinde, 2003-2005 yıllarında Tekirdağ Endüstri Meslek Lisesinde, 2005-2011 yıllarında İstanbul Bayrampaşa İnönü Endüstri Meslek Lisesinde kimya öğretmeni olarak çalıştı. 2011-2012 Eğitim-Öğretim yılından başlamak üzere halen Küçükçekmece Atakent İMKB Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesinde kimya öğretmeni olarak çalışıyor. 2013 yılında Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Fizikokimya Programında Yüksek lisans eğitimine kabul edildi.