



**SEFALOSPORİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN DFT YÖNTEMİYLE ATIK
SULARDAN UZAKLAŞTIRILMASI**

MERVE ÜRK ÖZÇETİN

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**Danışman: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN
2023**

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



SEFALOSPORİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN DFT YÖNTEMİYLE ATIK
SULARDAN UZAKLAŞTIRILMASI

MERVE ÜRK ÖZÇETİN

ORCID: 0000-0002-9618-8129

KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ
Danışman: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

ŞUBAT-2023

Her hakkı saklıdır.

ÖZET

SEFALOSPORİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN DFT YÖNTEMİYLE ATIK SULARDAN UZAKLAŞTIRILMASI

Merve ÜRK ÖZÇETİN

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Bu çalışmada β -Laktam antibiyotiklerinin sınıfında yer alan, penisilinden sonra ikinci büyük grubu olan Sefalosporinlerden; sefasetril, seftibüten, seftarolin fosamil, sefkinom, sefsulodin, sefodizim ve sefovesin antibiyotiklerinin OH radikali ile yaptıkları olası reaksiyon yolları reaksiyonlarını belirlenmiştir. Optimize geometrileri Gauss View 5 ile çizip hesaplamalar Gaussian09 paket programında yapılmıştır. Farmasötik bileşiklerin moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılarak en dayanıklı konformerleri belirlenmiştir. Kuantum mekaniksel hesaplar gaz fazında yoğunluk fonksiyonel teorisi DFT/B3LYP/6-31G* yöntemiyle yapılmıştır ve her molekülün optimum geometrik parametreleri termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplanmıştır. OH radikalının elektrofilik karakteri nedeni ile molekülün elektronca zengin bölgelerine saldıracağı için reaksiyon merkezlerini belirlemek amacıyla antibiyotiklerin Mulliken yük dağılımı da hesaplanmıştır. Çözücü suyun etkisi, çözme modeli olarak COSMO kullanılmıştır. Bu sonuçlar deneysel çalışmalara yol gösterecek olup parçalanma mekanizmasını belirlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Sefalosporin, Hidroksil Radikali, Gauss View 5, Gaussian09, DFT, Kuantum Mekaniksel Yöntem

ABSTRACT

REMOVAL OF CEFALOSPORIN GROUP ANTIBIOTICS FROM WASTE WATER BY DFT METHOD

Merve ÜRK ÖZÇETİN

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

In this study, Cephalosporins, which are in the class of β -Lactam antibiotics, are the second largest group after penicillin; The possible reaction pathways of the antibiotics cefacetil, ceftibuten, ceftaroline fosamil, cefkinom, cefsulodin, cefodizim and cefovesin with the hydroxyl radical were determined. Optimized geometries draw with Gaussian calculations were made in Gaussian09 View 5 software package. The most stable conformation of pharmaceutical compounds was determined by conformation analysis with molecular mechanical MM Method. Quantum mechanical calculations were made in the gas phase using the density functional theory DFT/B3LYP/6-31G* method and the optimum geometric parameters, thermodynamic and electronic properties of each molecule were calculated. Due to the electrophilic character of the OH radical, it will attack the electron-rich regions of the molecule, and the Mulliken charge distribution of the antibiotics was also calculated in order to determine the reaction centers. The impact of water solvent was investigated by using COSMO as the solvation model. These results will guide experimental studies and determine the fragmentation mechanism.

Keywords: Cephalosporins, hydroxyl radical, Gauss View 5, Gaussian09, DFT, Quantum Mechanical Methods

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TEŞEKKÜR.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	2
1.2 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	4
2. MOLEKÜLER MODELLEME	8
2.1 Moleküler Mekanik Yöntem	8
2.2 Schrödinger Denklemi	9
3. METERYAL HESAPLAMA VE METODLARI	11
3.1 Gaussian 09	11
3.2 Gaussview 5.0.8.....	11
3.3 Fonksiyonel Yoğunluk Teorisi (DFT)	12
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	14
4.1 Kuramsal Çalışmalar	14
4.2 Kuramsal Yöntemler	14
4.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları	14
4.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları.....	14
5. HESAPLAMALAR	15
5.1 Bileşiklerin Optimum Geometrik Yapısı.....	15
5.2 Titreşim Frekansları.....	20
5.3 Mulliken Atomik Yükleri	22
5.4 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi	27
5.4.1 Sefovesin	27
5.4.2 Sefodizim.....	32
5.4.3 Sefkinom	38
5.4.4 Sefasetril	44
5.4.5 Seftibüten.....	48

5.4.6 Sefsulodin.....	50
5.4.7 Seftarolin Fosamil	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	61



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1. Sefasetril molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	17
Çizelge 5.2. Sefkinom molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	18
Çizelge 5.3. Seftibüten molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	18
Çizelge 5.4. Sefodizim molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	18
Çizelge 5.5. Seftarolin fosamil molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	18
Çizelge 5.6. Sefsulodin molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	19
Çizelge 5.7. Sefovesin molekülünün optimum geometrik parametreleri.....	19
Çizelge 5.8. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları.....	19
Çizelge 5.9. Sefkinom Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	22
Çizelge 5.10. Sefasetril Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	23
Çizelge 5.11. Seftibüten Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	23
Çizelge 5.12. Sefodizim Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	24
Çizelge 5.13. Seftarolin Fosamil Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	25
Çizelge 5.14. Sefsulodin Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	25
Çizelge 5.15. Sefovesin Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri.....	26
Çizelge 5.16. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	29
Çizelge 5.17. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri	29
Çizelge 5.18. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri	29
Çizelge 5.19. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri	30
Çizelge 5.20. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri	30
Çizelge 5.21. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	31
Çizelge 5.22. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	31
Çizelge 5.23. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	31
Çizelge 5.24. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	31
Çizelge 5.25. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri.....	31
Çizelge 5.26. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	32

Çizelge 5.27. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	34
Çizelge 5.28. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	35
Çizelge 5.29. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	35
Çizelge 5.30. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	35
Çizelge 5.31. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri.....	36
Çizelge 5.32. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	36
Çizelge 5.33. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	36
Çizelge 5.34. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	37
Çizelge 5.35. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	37
Çizelge 5.36. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri.....	37
Çizelge 5.37. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	37
Çizelge 5.38. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	39
Çizelge 5.39. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	40
Çizelge 5.40. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	40
Çizelge 5.41. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	40
Çizelge 5.42. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri.....	41
Çizelge 5.43. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri.....	41
Çizelge 5.44. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	42
Çizelge 5.45. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	42
Çizelge 5.46. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	42
Çizelge 5.47. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	42
Çizelge 5.48. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri.....	43
Çizelge 5.49. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri.....	43
Çizelge 5.50. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	43
Çizelge 5.51. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	45
Çizelge 5.52. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	45
Çizelge 5.53. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	45

Çizelge 5.54. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	46
Çizelge 5.55. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	46
Çizelge 5.56. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	46
Çizelge 5.57. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	47
Çizelge 5.58. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	47
Çizelge 5.59. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	47
Çizelge 5.60. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	49
Çizelge 5.61. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	49
Çizelge 5.62. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	49
Çizelge 5.63. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	49
Çizelge 5.64. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	50
Çizelge 5.65. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	52
Çizelge 5.66. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri.....	52
Çizelge 5.67. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	52
Çizelge 5.68. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	52
Çizelge 5.69. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri.....	53
Çizelge 5.70. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri.....	53
Çizelge 5.71. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	53
Çizelge 5.72. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri.....	54
Çizelge 5.73. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	54
Çizelge 5.74. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	54
Çizelge 5.75. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri.....	54
Çizelge 5.76. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri.....	54
Çizelge 5.77. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	54
Çizelge 5.78. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri.....	56
Çizelge 5.79. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri.....	57
Çizelge 5.80. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri.....	57

Çizelge 5.81. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri.....	57
Çizelge 5.82. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri.....	58
Çizelge 5.83. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri.....	58
Çizelge 5.84. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri.....	58
Çizelge 5.85. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri.....	58
Çizelge 5.86. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri.....	58
Çizelge 5.87. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri.....	59
Çizelge 5.88. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri.....	59



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Kurumsal çalışması yapılan moleküller.....	5
Şekil 5.1. Sefasetril ($C_{13}H_{13}N_3O_6S$)	15
Şekil 5.2. Sefkinom ($C_{23}H_{24}N_6O_5S_2$)	15
Şekil 5.3. Seftibüten ($C_{15}H_{14}N_4O_6S_2$)	16
Şekil 5.4. Sefodizim ($C_{20}H_{20}N_6O_7S_4$)	16
Şekil 5.5. Seftarolin fosamil ($C_{22}H_{22}N_8O_8PS_4$)	16
Şekil 5.6. Sefsulodin ($C_{22}H_{21}N_4O_8S_2^+$)	17
Şekil 5.7. Sefovesin ($C_{17}H_{19}N_5O_6S_2$)	17
Şekil 5.8. Sefasetril IR Yapısı.....	20
Şekil 5.9. Sefkinom IR Yapısı.....	20
Şekil 5.10. Seftibüten IR Yapısı.....	21
Şekil 5.11. Sefodizim IR Yapısı.....	21
Şekil 5.12. Seftarolin Fosamil IR Yapısı.....	21
Şekil 5.13. Sefsulodin IR Yapısı.....	22
Şekil 5.14. Sefovesin IR Yapısı.....	22
Şekil 5.15. Sefovesin olası reaksiyon yolları.....	27
Şekil 5.16. Sefodizim olası reaksiyon yolları.....	32
Şekil 5.17. Sefkinom olası reaksiyon yolları.....	38
Şekil 5.18. Sefasetril olası reaksiyon yolları.....	44
Şekil 5.19. Sefasetril olası reaksiyon yolları.....	58
Şekil 5.20. Sefsulodin olası reaksiyon yolları.....	50
Şekil 5.21. Seftarolin Fosamil olası reaksiyon yolları.....	55

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
H	Hamilton Operatörü
A °	Bağ Uzunluğu
ψ	Dalga Fonksiyonu
C	Karbon
H	Hidrojen
N	Azot
S	Kükürt
P	Fosfor
E _T	Kinetik Enerji
H	Hidrojen
OH	Hidroksil

KISALTMALAR DİZİNİ

AB	Avrupa Birliği
β -laktam	Beta Laktam
7-ASA	7-amino Sefalosporinik Asit
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
MRSA	Süper Virüs
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MM	Moleküler Mekanik Yöntem
DFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
B3LYP	Kolerasyon Enerjili 3 Parametrelili Beckem Karma Metodu
IR	Kızılötesi Spektroskopisi

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında, yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, her zaman beni teşvik eden, yardımını ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen, tez danışmanım ve çok kıymetli canım hocam Sayın Prof. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN' a teşekkür ve minnettarlığımı sunarım. Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca bugüne kadar ilerlememi sağlayan, beni destekleyen ve başarılarımın ortak olan, her zaman yanlarında hissettiğim babam Tuncay Ürk ve annem Mehtap Ürk'e, manevi destekçim olan canım kardeşim Begüm Ürk'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Sevgili eşim Furkan Özçetin'e bu süreç boyunca yanımda olup her zaman destek ve yardımcı olduğu için minnettarım.

Merve ÜRK ÖZÇETİN

Uzman Kimyager

1. GİRİŞ

Teknolojik gelişmeler ve yaşam standardının artmasıyla birlikte suya olan ihtiyaçta her geçen gün artmaktadır. 20 yy.'dan beri dünyada ve ülkemizde küresel ısınma nedeniyle su kaynakları giderek azalmaktadır. Yeryüzündeki tatlı su kaynaklarının sınırlı olması nedeniyle su kaynakların verimli bir şekilde kullanılması gereklidir. Su kaynaklarının verimli olarak kullanması için, az su tüketen teknolojiler tercih edilmeli ve oluşan atıksuların arıtılıp tekrar kullanılması gibi uygulamalara önem verilmelidir. Fakat atıksuların içinde birçok makro ve mikro kirleticiler bulunmaktadır (Yaşar, Doğan ve Arslan, 2013). Son yıllarda insan hayatının kalitesini arttırmak ve hastalıkları tedavi etmek için kişisel bakım ürünleri ve antibiyotikler daha fazla kullanılmaktadır (Qin, Chen ve Zhuang, 2015).

Antibiyotikler, yaygın enfeksiyöz hastalıkların yarattıkları zorlukları hafifletmek için beşeri ve veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır ve birçok tıbbi amaç için gerekli hale gelmiştir. Dünyada toplam antibiyotik tüketiminin yılda 100.000 ila 200.000 ton arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Wise, 2002). Son on yılda antibiyotik tüketiminin %36 arttığı, 54.1×10^9 standart birimden 73.6×10^9 standart birime çıktığı bildirilmiştir (Van Boeckel vd., 2014). 2012 yılında 26 farklı Avrupa Birliği (AB) ülkesinde, satın alınan aktif madde miktarı insanlar için 3400 ton, hayvan yetiştirme amacıyla 7982 ton olarak gerçekleşmiştir (Tuc vd.,2017). Beşeri tıpta, penisilinler ve sefalosporinler gibi betalaktamlar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve toplam antibiyotik kullanımının % 50- 70'ini oluşturan ana sınıf antibiyotik ajanlardır. Günlük hayatta yaygın kullanıma sahip olan antibiyotiklerin esas kaynakları; evler, hastaneler, hasta bakım evleri (tıbbi tedavi, kullanılmayan ürünlerin doğrudan atılması), kümes ve çiftlik hayvanı yetiştiriciliği (büyümeyi teşvik maksatlı ilaçlar) ve farmakolojik madde üreticileridir ve varlıkları karasaldan sucül ekosistemlere kadar birçok sistemde tespit edilmiştir (Leung vd., 2012; Alygizakis vd., 2016; Vălitalo, Antonina, Mikola ve Riku, 2017). Antibiyotiklerin vücuttan metabolize edilmeden atılma oranları %10-%90 arasında değişmektedir. Bu nedenle, insan ve hayvan dışkısı büyük miktarda antibiyotik içerebilmektedir. Kullanılan tüm antibiyotiklerin toplamda ortalama %30'u vücutta metabolize edilirken % 70' i değişmeden dışkı veya idrar yoluyla atılmaktadır (Kummerer, 2009). 2006 yılında AB'de antibiyotiklerin hayvanlarda büyümeyi teşvik etme amacıyla kullanılması yasaklanmış olmakla birlikte Çin ve Hindistan gibi dünyanın başka yerlerinde hala bu amaçla kullanılmaktadır (Ronquillo ve Hernandez, 2017). Antibiyotikler, alıcı ortamlara sürekli dahil olmaları ve varlıkları yüzünden, görünüşte kalıcı bileşik olarak

kabul edilir. Antibiyotiklerin oluşumu ve salınımı, mikroorganizmayı öldürmek ve büyümesini baskılamak için tasarlandığından ve bu yüzden atıksu arıtma tesisinde faydalı mikroorganizmaların aktivitesini engellemeleri veya etkisiz hale getirmelerinden dolayı özel bir kaygı kaynağı oluşturmaktadırlar. Ayrıca, antibiyotiklere sürekli maruz kalma nedeniyle, atıksu içinde yaşayan mikroorganizma topluluğu, geri kalan mikroorganizma topluluklarına nazaran daha fazla direnç mekanizması geliştirmektedir. Arıtılmamış atıksuyun hem sıvı hem de katı fazında çeşitli antibiyotik bileşiğin varlığı saptanmıştır (Tiwari vd., 2017). Arıtılmamış atıksular da bulunan patojenlerde mikro kirleticiler gibi yüzey-yeraltı suyu kaynaklarına karışarak içme suyu kaynaklarının kalitesini düşürmektedir. Bilinmeyen birçok zararlı etkileri nedeniyle insan ve diğer canlıların sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Patojenler sucul canlılarda birikerek su ürünlerinin tüketilmesi sonucu besin zinciri ile insanlara kadar iletilerek insanların vücutlarında da birikmektedir (Akkurt,2019).

1.1 Literatür Özeti

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre çeşitli sınıflara ayrılmaktadır. Sefalosporin grubu antibiyotikler, Beta laktamlar içerisinde yer alan hücre duvarı sentezine engel olan, bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir (Tezgel, 2006). β -laktam ilaçlar da dört elemanlı amit halka yapısı bulunur ve bu halka yapıları kimyasal veya enzimatik hidrolize karşı son derece duyarlıdırlar. (Deshpande, Baheti ve Chatterjee, 2004). Hidrolize edilmiş β -laktam ilaçlar, halka kırıldığı zaman etkisiz ürün haline gelirler. β -laktamdan türeyen Sefalosporin gibi antibiyotiklerin, asidik ve alkali koşullar altında veya su ya da metal iyonları gibi zayıf nükleofillerle reaksiyon sonucu bozunumu gerçekleşmektedir (Hou ve Poole, 1971; Aksu ve Tunç, 2005).

Sefalosporinler 7-amino sefalosporinik asit (7-ASA) çekirdeğinden türetilmişlerdir. 7-ASA çekirdiğinde beta-lakta halkası, altılı bir halka olan dihidrotiazin halkasından oluşur. İki uç kısmı R1 ve R2 kısımları sentetik olarak yeni ilaç geliştirmeye daha uygun olup bu ilavelerle antibakteriyel aktivite ve farmakokinetiklerin de değişmeler elde edilmiştir. Bu sayede birçok sefalosporin grubu antibiyotik sentezlenmiştir (Helvacıoğlu, 2019).

Sefalosporinler, sindirim sisteminde emilimi sağlayabildiği için oral yolla ya da parenteral vücuda alınmaktadır. İnsan için kullanılma alanları, bronşit, zatürree, akciğer, kemik, mide, kalp kapağı ve idrar yollarını içeren ciddi bakteriyel enfeksiyonları, bademcik iltihabı, strep boğaz, orta kulak iltihabı, stafil enfeksiyonları, bel soğukluğu ve çeşitli deri

enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotik grubu içerisinde yer almaktadır. (Fagerquist, Lightfield ve Lehotay 2005; Pichichero 2006; Jiang, Wang ve Ji 2010).

Seftibüten, 3.kuşak sefalosporin grubunda yer alan oral aktif ve geniş bir spektrumda in vitro antibakteriyal aktiviteye sahiptir. Seftibüten β -laktamaz üreten bakterilerin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde daha etkili cevap vermektedir.

Seftibuten, *E. coli* ve *K. pneumoniae* tarafından üretilen geniş spektrumlu β -laktamazın hidrolizine karşı dayanıklıdır. Bu özelliği, diğer sefalosporin grubunda yer alan; sefaklor, sefoksitin, sefpodoksim, seftazidim, sefuroksim ve sefaleksinden daha büyük olup, sefiksim ve sefataksime göre benzerdir. Yapılan çalışmalar da, seftibuten ve diğer sefalosporinlerin ise *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp* tarafından üretilen β -laktamaz hidrolizine karşı dayanıklı olmadığı bulunmuştur (Wiseman ve Balfour, 1994).

Sefkuinom, sadece veterinerlik hastalıklarının tedavisinde kullanılan dördüncü nesil bir sefalosporindir (Hornish ve Katarski, 2002). Diğer sefalosporinlerle karşılaştırıldığında; etki spektrumunun geniş olmasıyla gram-pozitif ve gram negatif spektrumuna karşı antimikrobiyal aktivite gösterir ayrıca β -laktamazlara karşı da dirençlidir (Limbert, Isert, Klesel vd., 1991). Sefkuinom; *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, ve gram-pozitif anaeroblar gibi Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye karşı in vitro antibiyotik aktivite gösterir (Chin, Gu, Fang ve Neu 1992; Limbert, Isert, Klesel vd., 1991; Murphy, Erwin ve Jones 1994).

Sefodizim üçüncü nesil bir sefalosporindir. Yüksek bir antibakteriyel aktivite ve gram negatif bakterilere karşı beta-laktamaz stabilitesi sağlamaktadır. Yapı olarak sefotaksime benzer, ancak dihidrothiazine halkasının 3 pozisyonunda 1-mercapto-1,3-thiazole zincirinin bulunmasıyla farklılık gösterir. Bu zincir sayesinde yapının stabilitesini ve yarılanma ömrünün uzamasını sağlamaktadır (Bryskier, Procyk ve Labro 1990; Jones, Barry, Thornsberry ve Wilson 1981; Knothe ve Shah 1992; Scully, Jules ve Neu 1983).

Pseudomonas aeruginosa, *acinetobakter* türleri, *bakteroides fragilis*, *clostridium* ve *Xanthomonas maltophilia*'nın sefodizime karşı dirençliyken, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catanhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis* gibi gram negatif mikroorganizmalara karşı ise geniş bir etki spektrumunda olduğu bilinmektedir (Aheck, Johnson, Dangor ve Ballard 1988; Khan, Gruninger, Nelson ve Obaid 1983).

Seftarolin, beşinci kuşak sefalosporinlerin bir üyesi olup aynı zamanda yeni kuşak sefalosporin grubu üyesi olarak da ifade edilmektedir (Kollef, 2009). Seftarolin fosamil , seftarolinin ön ilaç formu olup; toplum kaynaklı pnömoni ve komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanımı için Ekim 2010'da FDA onayı almış olan bir sefalosporindir (Bazan, Martin ve Kaye 2009). Ön ilaç olan seftarolin fosamil vücuda alındıktan sonra plazma fosfataz enzimi tarafından hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan seftaroline dönüştürülür. Seftarolin diğer beta-laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere geri dönüşümsüz bağlanarak transpeptidaz aktivasyonunu engeller ve bakterisidal etki göstermekle birlikte MRSA ve penisilin dirençli Streptococcus pneumoniae'lar üzerinde de etkinlik kazandırabilmektedir. (Ishikawa, Matsunaga, Tawada vd., 2003; Laudano 2011; Moisan, Pruneau ve Malouin 2010).

Birinci kuşak grubunda yer alan Sefasetril; gram pozitif bakterilere karşı yüksek aktivite gösterirken gram negatif olanlara karşı daha az aktivite gösterir (EMA, 2000).

Sefovecin, Amerika Birleşik Devletleri'nde evcil köpeklerde ve kedilerde cilt enfeksiyonlarının tedavisi için şu anda onaylanmış üçüncü nesil bir sefalosporindir. (Stegemann, vd., 2006; Stegemann, Sherington ve Blanchflower, 2006; Stegemann, Sherington, Coati, Brown ve Blanchflower, 2006; Stegemann, Sherington ve Passmore, 2007) Sefovesin, sefalosporinler gibi zamana bağlı antibiyotikler için gerekli olan minimum inhibitör konsantrasyonunun (MIC) üzerinde uzun bir süre sağlayan 5-7 günlük uzun bir terminal yarılanma ömrü sergileme avantajına sahiptir. (Papich,2014). Yüksek derecede plazma protein bağlanması, uzun bir terminal yarılanma ömrü ve yavaş klirens ile ilişkilidir. Evcil kedilerde, sefovesin plazmada yüksek oranda proteine bağlı olmasının yanı sıra, hedeflenen patojene bağlı olarak yaklaşık 6,9 günlük uzun bir eliminasyon yarı ömrüne ve 7-14 günlük etkili bir doz aralığına sahiptir. (Stegemann, Sherington, Coati Brown ve Blanchflower, 2006; Stegemann , Sherington ve Passmore, 2007).

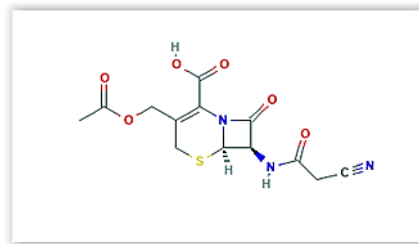
1.2 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

β -Laktam antibiyotiklerinin sınıfında yer alan, penisilinden sonra ikinci büyük grubu olan Sefalosporinlerden; sefasetril, seftibüten, seftarolin fosamil, sefkinom, sefsulodin, sefodizim ve sefovesin antibiyotiklerinin OH radikali ile yaptıkları olası reaksiyon yolları reaksiyonlarını belirlemek ve zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalayabilmektir. Araştırma kuramsal bölümden meydana gelecektir.

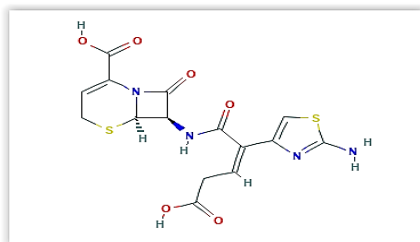
Çalışmanın kuramsal aşamasında; farmasötik bileşiklerin moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılarak en dayanıklı konfermeri belirlenecektir. Her birleşimin reaksiyon öncesi, moleküler orbital hesaplamaları Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT - Density Functional Theory) nin DFT/B3LYP/6-31G(d) temel setinde yapılacaktır ve OH radikali ile meydana getireceği olası reaksiyon yolları incelenecektir. OH radikalının elektrofilik karakteri nedeni ile molekülün elektronca zengin bölgelerine saldıracağı için reaksiyon merkezlerini belirlemek amacıyla anitibiyotiklerin Mulliken yük dağılımı da hesaplanacaktır. Bunun için, kuantum mekaniksel yöntemlerle yapılan hesaplamalar en güvenilir ve en doğru yöntemlerdir. Farmasotik bileşiklerin zararsız olan en küçük yapılara parçalayabilmek için, tüm hesaplamalar gaz fazında gerçekleştirilecek olup, bazı hesaplamalar ek olarak çözücü etkisi modellenerek su fazında da parçalanma reaksiyonları gerçekleştirilecektir.

Antibiyotikler canlılar için hayati öneme sahiptir. Bilinçsiz kullanım bakterilerin kullanılan antibiyotiğe karşı direnç kazanmasına yol açabilir. Böyle bir durumda, artık o antibiyotiğin o bakteriye karşı etkisi olmaz. Bakterilerin direnç kazanmasının dışında çevreye de önemli etkileri olup canlı yaşamını etkileyecektir. Amacımız olan, sulara karışan antibiyotik maddelerini zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalamak ve toksik etkisini sulardan uzaklaştırmak olacaktır. Buda her bir canlı sağlığı ve ekolojik sistem için büyük önem taşıyacaktır.

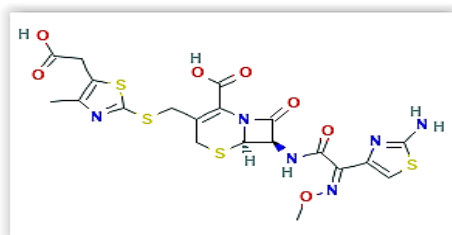
Kuramsal çalışma gerçekleştirilecek, Sefalosporin sınıfında yer alan antibiyotiklerin şekil 1.1’de molekül yapıları gösterilmiştir.



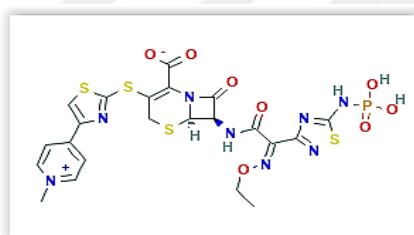
Sefkinom (C₂₃H₂₄N₆O₅S₂)



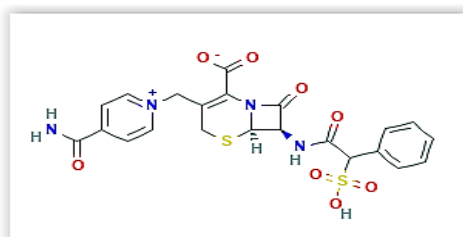
Sefodizim (C₂₀H₂₀N₆O₇S₄)



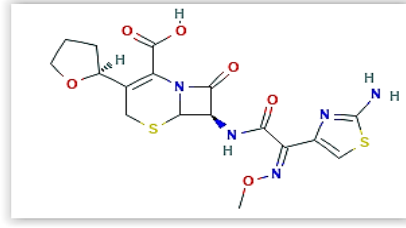
Sefsulodin (C₂₂H₂₁N₄O₈S₂⁺)



Seftarolin fosamil (C₂₂H₂₂N₈O₈PS₄)



Sefsulodin (C₂₂H₂₁N₄O₈S₂⁺)



Sefovesin (C₁₇H₁₉N₅O₆S₂)

Şekil 1. 1. Kurumsal çalışması yapılan moleküller

2. MOLEKÜLER MODELLEME

2.1 Moleküler Mekanik Yöntem

Moleküler-mekanik diğer bir ifadeyle de ampirik-kuvvet alanı yöntemi, çok büyük organik ve organometalik temel hal moleküllerini (10^4 atom içeren) ele almaktadır. Moleküler mekanik (MM), ampirik kuantum-mekanik olmayan bir yöntem olup Hamiltonian veya dalga fonksiyonu kullanılmaz bunun yerine molekül, bağlarla bir arada tutulan atomlar olarak görülür ve moleküler elektronik enerji, bağ gerdirme, bağ bükme ve diğer enerji türlerinin toplamı olarak ifade edilir. (Levine, 2009).

Moleküler mekanik yöntem, klasik fizik yasalarını kullanarak moleküllerin yapılarını ve özelliklerini tahmin eder. Birçok farklı moleküler mekanik yöntemi olup her biri kendi özel kuvvet alanı ile karakterize edilmektedir. Bir kuvvet alanı şu özelliklere sahiptir: Bir molekülün potansiyel enerjisinin, bileşen atomlarının konumlarına göre nasıl değiştiğini tanımlayan bir dizi denklem, belirli bir kimyasal bağlamda bir elementin özelliklerini tanımlayan bir dizi atom türü. Atom türleri, çevreye bağlı olarak bir element için farklı özellikler ve davranışlar belirler. Örneğin, bir karbonilde bulunan karbon atomu, üç hidrojene bağlı olan metil grubundan farklı şekilde işlenir. Atom tipi hibridizasyona, yüke ve bağlı olduğu diğer atomların tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. Diğer bir özellik ise; denklemlere ve atom tiplerine deneysel verilere uyan bir veya daha fazla parametre seti. Parametre seti, atomik özellikleri enerji bileşenleriyle sınıflandırmak için denklemlerde kullanılan değerler olan kuvvet sabitlerini ve bağ uzunlukları ve açıları gibi yapısal verileri ifade eder.

Moleküler mekanik yöntem, molekülde ki elektronlarla ilgilenmez. Bunun yerine, çekirdekler arasındaki etkileşimlere dayalı hesaplamalar gerçekleştirir. Elektronik etkiler, parametrizasyon yolu sayesinde kuvvet alanlarına dahil edilmiş olur. Bu yöntemin kısıtlı durumları da mevcut olup şu şekilde sıralayabiliriz; Her bir kuvvet alanı, yalnızca sınırlı bir molekül sınıfı için iyi sonuçlar elde eder. Bu durum da her moleküle etki edebilecek kuvvet alanına sahip olmadığını göstermektedir. Bir diğer kısıtlama ise; Elektronların ihmal ederek, moleküler mekanik yöntemlerinin elektronik etkilerin üstün olduğu kimyasal sorunlara çözüm bulamayacağı anlamına gelir. Kısaca, bağ oluşumunu veya bağ kırılmasını içeren süreçleri tanımlayamazlar. (Foresman ve Frisch 1996).

Moleküler mekanik modellerinin bir diğer özelliği, geometrik parametrelerin bir molekülden diğerine yüksek derecede transfer edilebilirliğine ve ayrıca parametrelerin atomik

hibridizasyona tahmin edilebilir bağımlılığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin, karbon-karbon tekli bağ uzunlukları genellikle 1.45Å ile 1.55Å arasında ve karbon hibritlerinin “p karakteri” artmasıyla bağ uzunlukları da artar ya da karbon hibritlerinin “p karakteri” azalmasıyla bağ uzunlukları da azalır. Böylece, molekülün belirli bir değerlik yapısı cinsinden temsil edilmiş olması koşuluyla, bağ uzunlukları, bağ açıları ve burulma açıları açısından moleküler geometride oldukça doğru bir tahmin sağlamak mümkündür. Organik moleküllerin çoğu bu sınıfa girer. (Hehre, 2003).

2.2 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniği; molekülleri çekirdek ve elektronlar arasındaki etkileşimler açısından ve molekül geometrisini çekirdeklerin minimum enerji düzenlemeleri açısından tanımlar. Tüm kuantum mekaniksel yöntemler Schrödinger eşitliğine dayanmaktadır 2.1’deki gibidir;

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z}{r} \right] \psi(\mathbf{r}) = E\psi(\mathbf{r}) \quad (2.1)$$

Köşeli parantez içindeki miktar kinetik ve bir elektronun potansiyel enerjisini Z (1 hidrojen için) yüklü bir çekirdekten uzaklığı r olarak ifade etmektedir. E, atomik birimlerdeki elektronik enerjidir ve ψ , elektron koordinatlarının bir fonksiyonudur, r, elektronun hareketini tam olarak tanımlayan bir dalga fonksiyonudur. Hidrojen atomu için dalga fonksiyonları bilinen s, p, d, f.. atomik orbitallerdir. Dalga fonksiyonunun karesi bu hacim içindeki elektronu bulma olasılığını verir. Bu, toplam elektron yoğunluğu olarak ifade edilir.

Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi 2.2’deki gibidir;

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

H, Hamilton operatörü;

E, sistemin toplam enerjisi;

ψ , dalga fonksiyonunu

olarak gösterilmektedir.

$$H = \dots \frac{1}{2} \sum_i^{\text{electrons}} \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^{\text{electrons}} \sum_A^{\text{nuclei}} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^{\text{electrons}} \sum_{<j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^{\text{nuclei}} \sum_{<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.3)$$

M_A : A çekirdeğinin yükünün, elektron yüküne oranı

R_{AB} : A ve B çekirdekleri arasındaki uzaklık

r_{ij} : i ve j elektronları arasındaki uzaklık

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

olarak şekil 2.3'deki ifade edilmektedir. (Hehre, 2003).



3. MATERYAL HESAPLAMA VE METODLARI

3.1 Gaussian 09

Moleküler elektronik yapı hesaplamaları için birçok program mevcut olup bunlardan birisi de Gaussian programıdır. Gaussian ab initio ve yoğunluk fonksiyonel hesaplamaları için en yaygın kullanılan programdır ve ayrıca yarı ampirik hesaplamalar da yapabilir. Gaussian'ın ilk versiyonu 1970'de yayınlanmış olup,2003'te Gaussian 03 yayımlanmış ve 2009'da da Gaussian 09 ortaya çıkmıştır. Gaussian, John Pople ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup o zamandan günümüze kadar da kimyagerler tarafından kuantum kimyası hesaplamalarının geliştirilmesinde önemli etkisi olmuştur. Hemen hemen her mevcut kuantum-mekanik yöntemle çok çeşitli hesaplamaların yapılmasına izin veren kullanımı kolay bir programdır.

Bir molekülün geometrik optimizasyonu, çekirdeklerin uzaysal konfigürasyonda elektronik Schrödinger denklemindeki elektronik enerjisinin E_e 'nin minimum olacak şekilde ifade edilmektir. Geometrik optimizasyonu teorik olarak belirlemek ve minimum enerji konfigürasyonunu bulmak için bağ mesafelerini, bağ açıları ve dihedral açıları değiştirerek birçok farklı çekirdek konfigürasyonu için moleküler dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır.

Geometri optimizasyonunu bulmanın yolu, başlangıçta tahmin edilen bir geometri için nükleer koordinatların her birine göre elektronik enerjinin türevlerini hesaplamayı içerir (bu türev kümesine enerji gradyanı olarak ifade edilebilir). Nükleer koordinatların geometrik optimizasyonuna daha yakın olması muhtemel yeni değerlere değiştirmek için bu türevlerin değerleri kullanılır ve daha sonra yeni geometride dalga fonksiyonu, enerji ve enerji gradyanı hesaplanır. Bu işlem, enerji gradyanının bileşenlerinin tümü sıfıra çok yakın olana kadar tekrarlanır, bu da minimum enerjinin bulunduğunu gösterir. Kısaca geometrik optimizasyon hesabı, bir enerji minimumunun bulunduğunu gösteren gradyanın büyüklüğü sıfıra yakın olana kadar devam eder. (Levine, 2009).

3.2 Gaussview 5.0.8

Gauss View 5 Gaussian paket programları için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve gaussian çıktılarını görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür. Gaussview moleküllerin ve reaksiyonların birçok özelliğini tahmin etme yeteneğine sahiptir.

Moleküler enerjiler ve yapılar, geçiş durumlarının enerjileri ve yapıları, bağ ve reaksiyon enerjileri, moleküler orbitaller, çok kutuplu anlar, atomik yükler ve elektrostatik potansiyeller, titreşim frekansları, IR ve Raman spektrumları, NMR özellikleri, polarizasyon ve hiperpolarizasyonlar, termokimyasal özellikler, reaksiyon yolu, hesaplamalar şeklinde sıralanabilir. Gaz fazındaki veya çözüldükteki ve temel veya uyarılmış durumdaki sistemler üzerinde gerçekleştirilebilir. (Foresman ve Frisch, 1996).

3.3 Fonksiyonel Yoğunluk Teorisi (DFT)

Yoğunluk fonksiyonel teorisine dayalı yöntemler 1920'lerdeki kuantum mekaniği araştırmalarından yola çıkarak, özellikle Thomas-Fermi-Dirac modelinden ve Slater'ın 1950'lerde kuantum kimyasındaki temel çalışmasından türemiştir. DFT yaklaşımı, elektron yoğunluğunun genel fonksiyoneli aracılığıyla elektron korelasyonunu modellemesine dayanmaktadır. Bu yöntemler, 1964'te yayınlanan Hohenberg-Kohn teoreminden yola çıkmıştır. Ancak teorem bu fonksiyonelin formu hakkında tam bilgi vermez.

DFT yöntemleri, birçok yönden ab initio yöntemlerine benzer. DFT hesaplamaları, en ucuz ab initio yöntemi olan Hartree-Fock teorisi ile yaklaşık aynı miktarda hesaplama kaynağı gerektirir. DFT yöntemleri çekicidir çünkü elektron korelasyonunun etkilerini modellerinde içerirler. Hartree-Fock hesaplamaları ise bu etkiyi yalnızca ortalama bir anlamda ele alır . Her elektron ortalama bir elektron yoğunluğuna bir tepki verir, elektron korelasyonunu içeren yöntemler ise zıt dönüşlü elektron çiftlerinin anlık etkileşimlerini hesaba katar. Bu yaklaşıklık, bazı sistem türleri için Hartree-Fock sonuçlarının daha az doğru olmasına neden olur.

Bu nedenle, DFT yöntemleri, esasen Hartree-Fock maliyetinde bazı daha pahalı ab initio yöntemlerin faydalarını sağlayabilir. Bu durumlar esasen DFT'nin Hartree-Fock'a göre avantajıdır.

Kohn ve Sham'in çalışmalarını takiben, DFT yöntemleri tarafından kullanılan yaklaşık fonksiyonlar, elektronik enerjisi birkaç terime ayırmaktadır.

Kohn-Sham formülüne göre temel halin elektronik enerjisi 3.1'deki gibidir;

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (3.1)$$

Bu eşitlikte E_T kinetik enerji terimidir (elektronların hareketinden kaynaklanır). E_V elektron-elektron etkileşimi ve çekirdekler arası itmeden kaynaklanan potansiyel enerjiyi tanımlar. E_J elektron-elektron itme terimidir (aynı zamanda elektron yoğunluğunun Coulomb kendi kendine etkileşimi olarak da tanımlanır). E_{XC} ise değişim-korelasyon terimidir. (Foresman ve Frisch, 1996).



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Kuramsal Çalışmalar

Bu çalışmada, sefasetril, sefkinom ve seftibüten, sefodizim, seftarolin fosamil, sefsulodin, sefovesin moleküllerinin olası reaksiyon yolları incelenmiştir. Bu amaçla sefasetril, sefkinom ve seftibüten, sefodizim, seftarolin fosamil, sefsulodin, sefovesin molekülleri için geometri optimizasyonu yapılmış ve en uygun kuantum mekaniksel yöntem belirlenmiştir.

4.2 Kuramsal Yöntemler

4.2.1 Moleküler Mekanik Hesaplamaları

Bu çalışmada incelenen, sefasetril, sefkinom ve seftibüten, sefodizim, seftarolin fosamil, sefsulodin, sefovesin moleküllerinin moleküler mekanik MM Yöntemi ile konformasyon analizi yapılmış ve en dayanıklı konformerleri belirlenmiştir. Her molekülün optimum geometrik parametreleri, termodinamik özellikleri hesaplanmıştır. Moleküler modelleme ve moleküler mekanik hesaplamaları için Gaussian 09w paket programı kullanılmıştır.

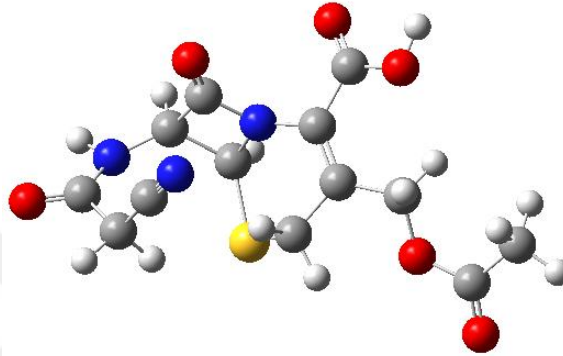
4.2.2 Moleküler Orbital Hesaplamaları

Moleküler mekanik yöntemi ile her birleşimin en dayanıklı konformeri moleküler orbital hesaplamaları DFT/B3YLP/6-31G* yöntemleri ile yapılmıştır. Tüm moleküler orbital hesaplamalarında Gaussian 09w paket programı kullanılmıştır.

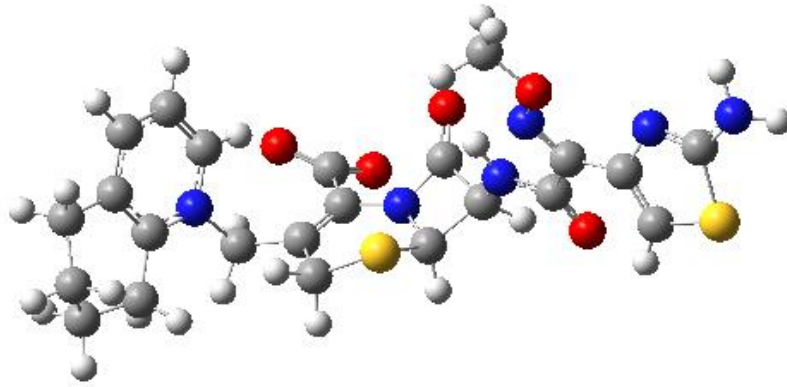
5. HESAPLAMALAR

5.1 Bileşiklerin Optimum Geometrik Yapısı

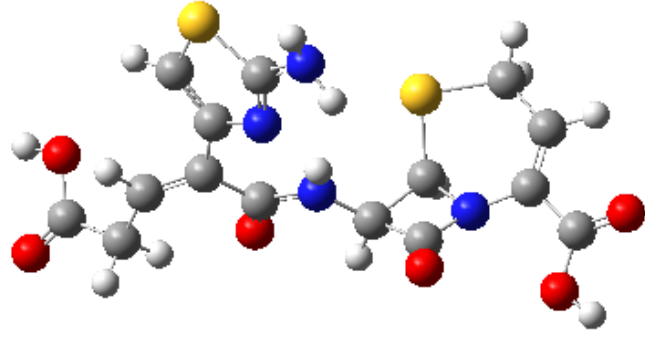
MM hesaplamaları sonucu elde edilen en dayanıklı konformerin geometrik yapısı DFT/B3LYP/6-31G* yöntemleri ile çalışılan moleküller optimize edilmiştir. DFT hesaplamaları sonucu bulunan en düşük enerjili ve en dayanıklı optimum geometrik yapısı şekil 5.1-7'de, optimum geometrik parametreler ise çizelge 5.1-5.7'de gösterilmiştir.



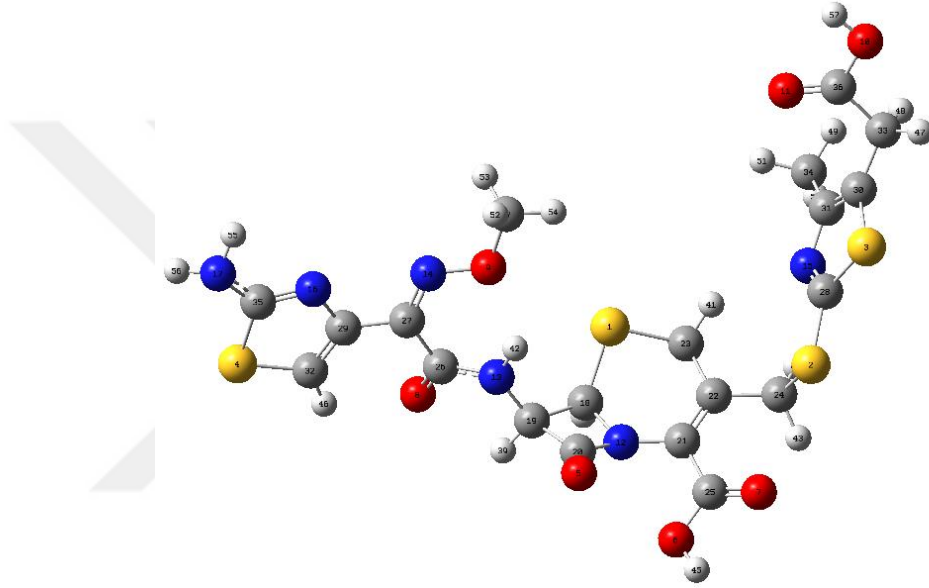
Şekil 5.1. Sefasetril ($C_{13}H_{13}N_3O_6S$)



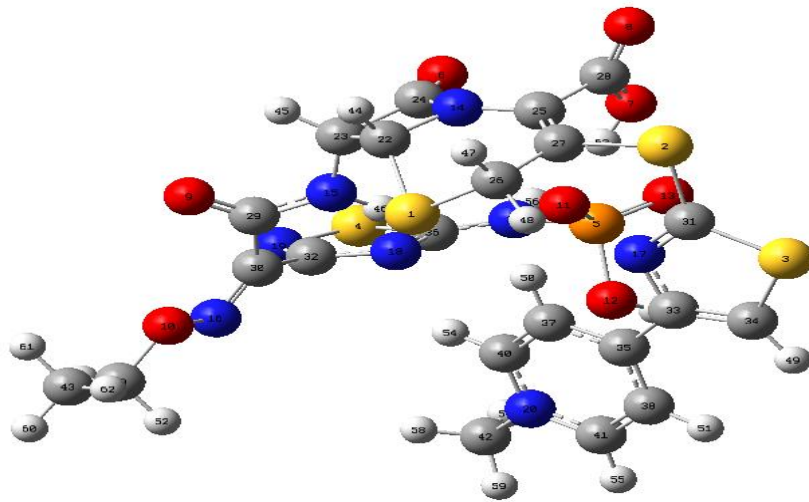
Şekil 5.2. Sefkinom ($C_{23}H_{24}N_6O_5S_2$)



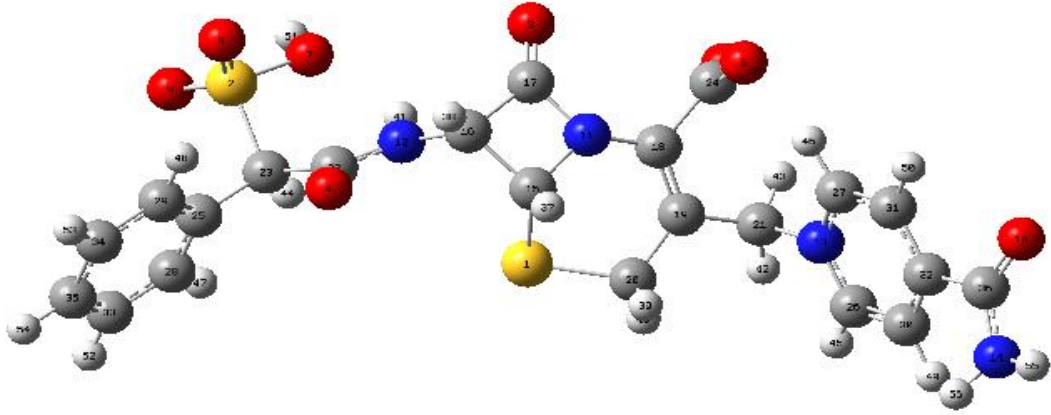
Şekil 5.3. Seftibüten ($C_{15}H_{14}N_4O_6S_2$)



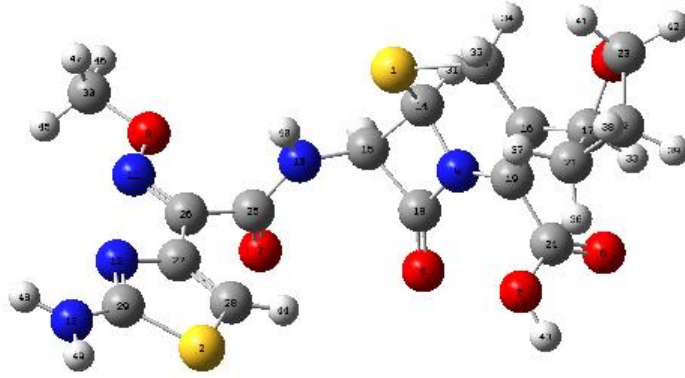
Şekil 5.4. Sefodizim ($C_{20}H_{20}N_6O_7S_4$)



Şekil 5.5. Seftarolin fosamil ($C_{22}H_{22}N_8O_8PS_4$)



Şekil 5.6. Sefsulodin ($C_{22}H_{21}N_4O_8S_2^+$)



Şekil 5.7. Sefovesin ($C_{17}H_{19}N_5O_6S_2$)

Çizelge 5.1. Sefasetril molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
C21-N22	1,161	H19- C21-N22	147,758
N8 – O17	2,245	N8 –H9- O17	74,545
C3-O24	1,210	C3-H4-S5	47,699
C3-H4	1,094	C27-O30-C31	121,607
C27-O30	1,433		

Çizelge 5.2. Seftinom molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
N9-20C	1,526	N9-20C -H42	105.054
N8 – C18	1,391	N8 – C18- C27	115.322
S1-C19	1,844	S1-C19-H40	104.068
S2-C35	1,775	S2-C35-N13	120.790
O7-N11	1,370	N9-20C -H42	105.054

Çizelge 5.3. Seftibüten molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
C3-S5	1.835	C3-S5-C39	95.007
N6 – C7	1,407	N6 –C7- O8	132.814
C30-S33	1,766	C30-S33-C28	88.344
C16-N14	1,371	C16-N14-H15	118.104
C21-H23	1,098		

Çizelge 5.4. Sefodizim molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
O9-N14	1.393	H56- N17-C35	116,404
1S – C18	1,833	O8 –C25- N13	122.173
S3-N15	2,584	N12-C18-S1	111.200
S2-C28	1,767	S2-C28-N15	22,261
S4-C35	1,776		

Çizelge 5.5. Sefodizim molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
O9-N14	1.393	H56- N17-C35	116,404
1S – C18	1,833	O8 –C25- N13	122.173
S3-N15	2,584	N12-C18-S1	111.200
S2-C28	1,767	S2-C28-N15	22,261

Çizelge 5.6. Sefsulodin molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
N12-C22	1.367	S2- O9-C23	39.809
2S – O8	1.455	N12-C22-O4	122.884
14N-36C	1.369	N14-H55-O10	66.494
N11-C18	1.383		

Çizelge 5.7. Sefodizim molekülünün optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
N9-C14	1.457	S1- C20-H34	109.374
O7 – C25	1.227	C19-N9-C14	126.315
N11-O8	1.394	O8-N11-C30	36.154
S1-C14	1.834	S1- C20-H34	109.374

Çizelge 5.8. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları

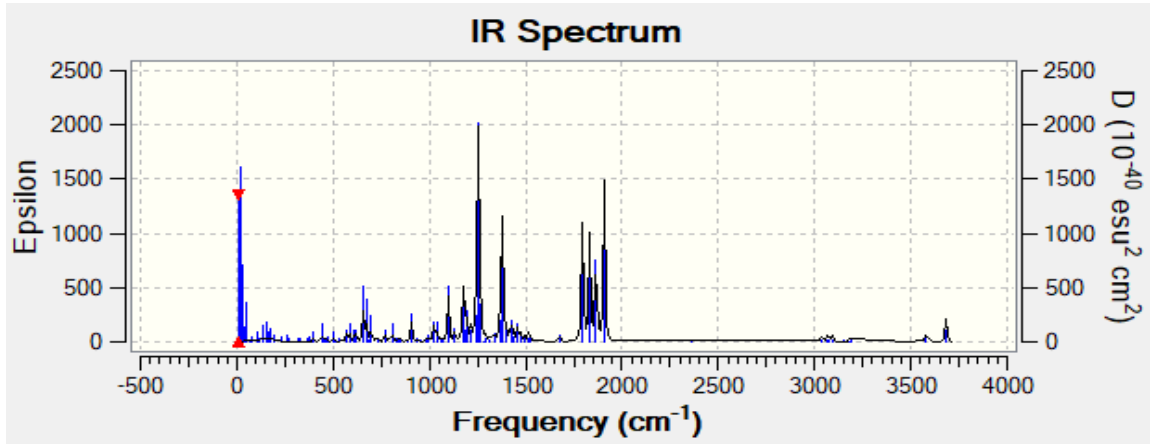
Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
Sefodizim	-2021512,941	-2021512,349	-2021586,325
Seftarolin Fosamil	-2400201,028	-2400200,435	-2400276,130
Sefsulodin	-1548058,149	-1548057,557	-1547496,959
Sefovesin	-1368109,740	-1368115,205	-1368174,494
<i>Sefovesin (SU)</i>	<i>-1368134,079</i>	<i>-1368133,487</i>	<i>-1368192,374</i>
Sefasetril	-951738,414	-951737,822	-951788,586
Sefkinom	-1500560,904	-1500560,311	-1500625,907
<i>Sefkinom (SU)</i>	<i>-1500598,32</i>	<i>-1500597,73</i>	<i>-1500662,96</i>
Seftibüten	-1284148,899	-1284148,306	-1284201,779
<i>Seftibüten (SU)</i>	<i>-1284157,811</i>	<i>-1284157,218</i>	<i>-1284212,834</i>

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

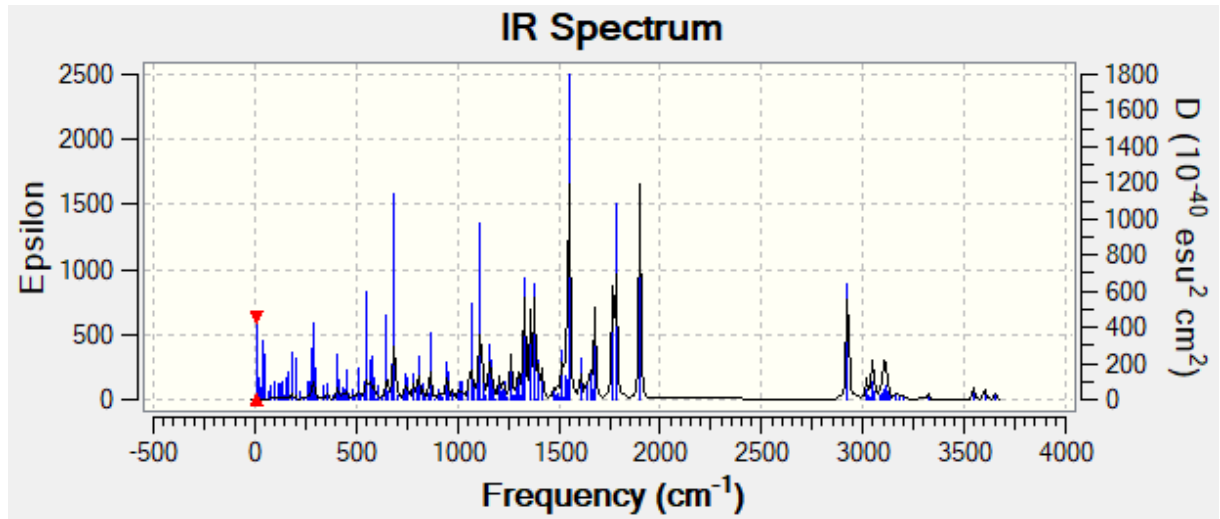
Molekülün en kararlı yapısı en düşük enerjili halidir. Moleküler mekanik yöntemiyle yapılan konformer analizine göre moleküllerin en düşük enerjili ve en dayanıklı yapıları şekilleri belirlenmiş olup DFT hesaplamaları sonucuna göre Çizelge 5.8 incelendiğin de; çalışması yapılan Sefalosporinlerden en kararlıdan en kararsıza doğru sıralandığın da seftarolin fosamil, sefodizm, sefsulodin, sefkinom, sefovesin, seftibüten, sefasetril şeklinde sıralanmaktadır.

5.2 Titreşim Frekansları

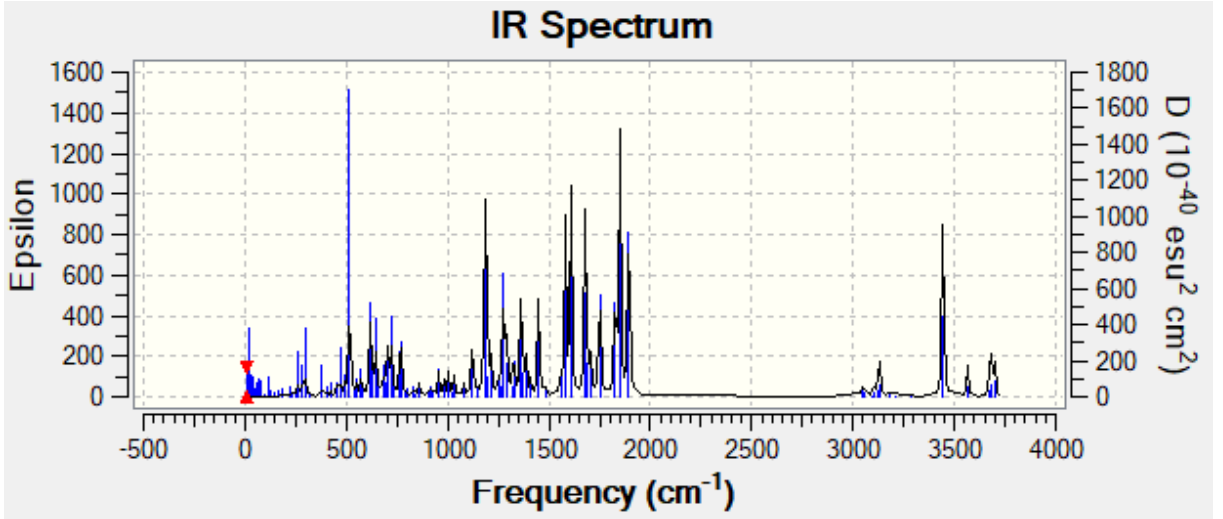
İncelenen molüküllerin optimum yapısının DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi ile titreşim frekansları hesaplanmıştır. Elde edilen teorik IR sonuçları şekil 5.8-14' te gösterilmiştir.



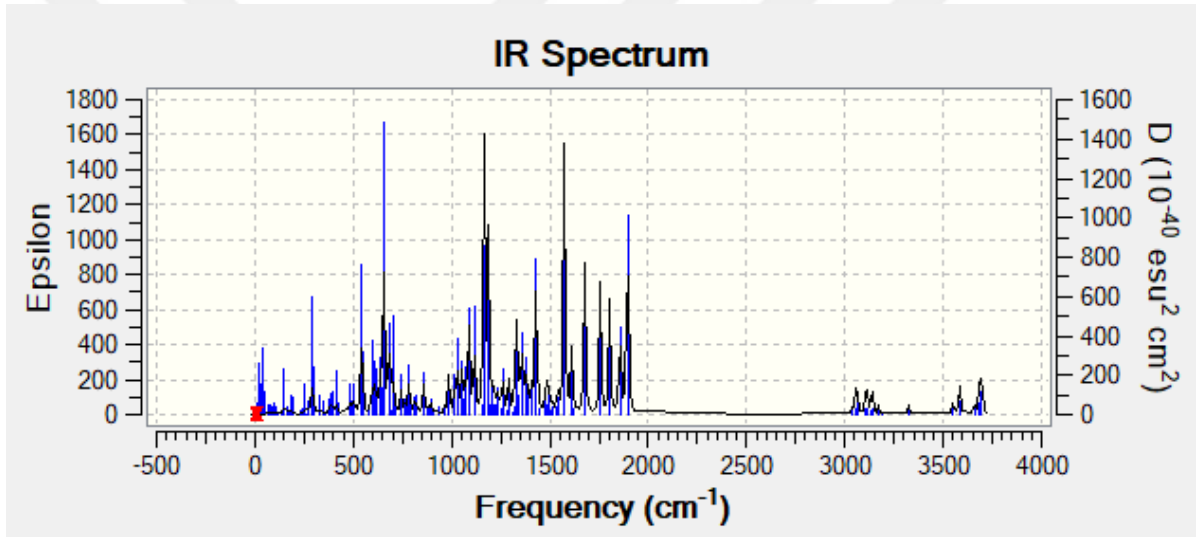
Şekil 5.8. Sefasetril IR Yapısı



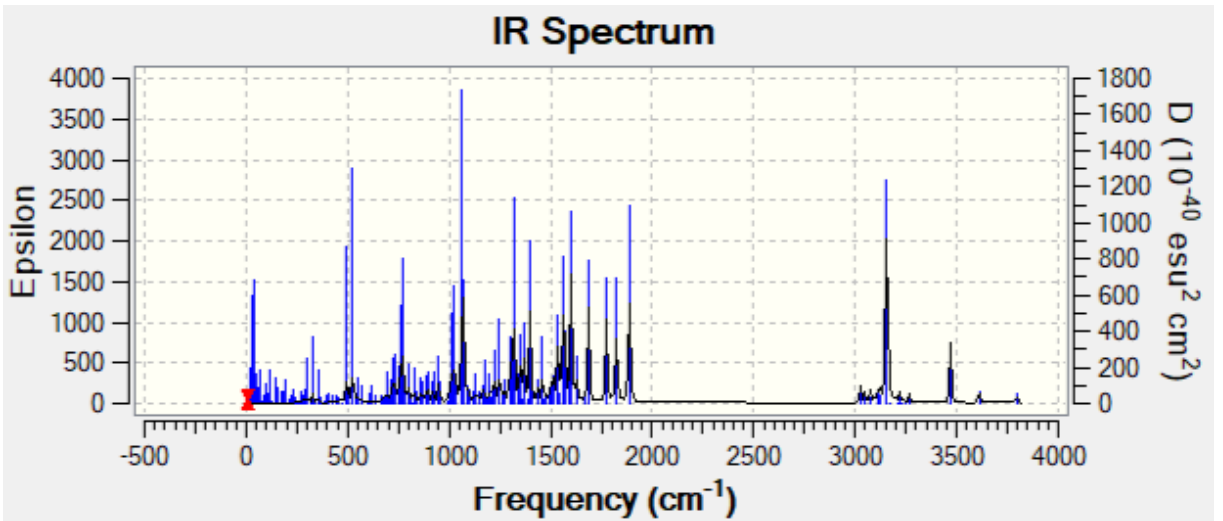
Şekil 5.9. Sefkinom IR Yapısı



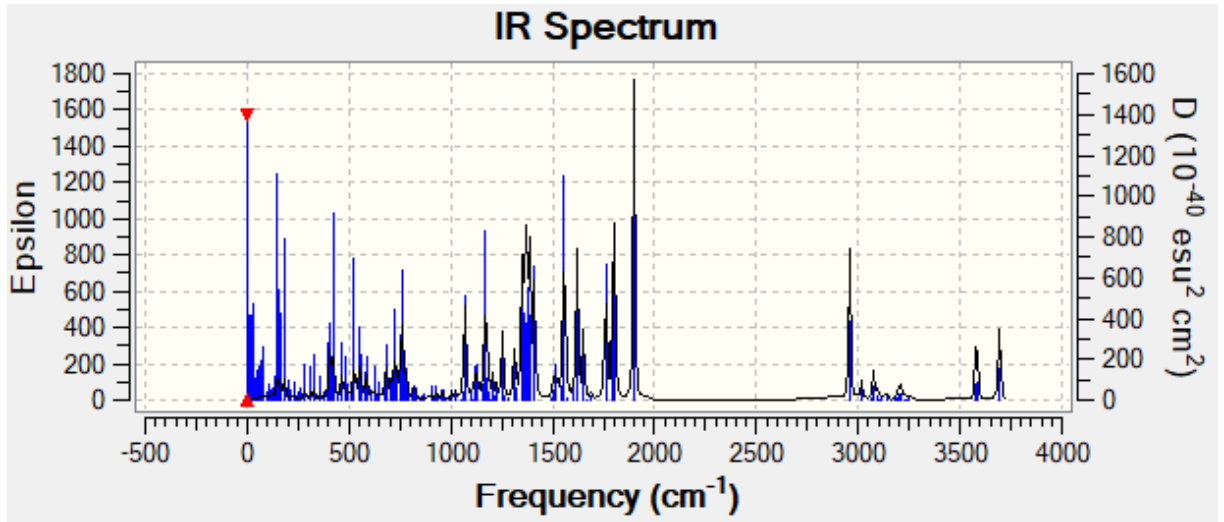
Şekil 5.10. Seftibüten IR Yapısı



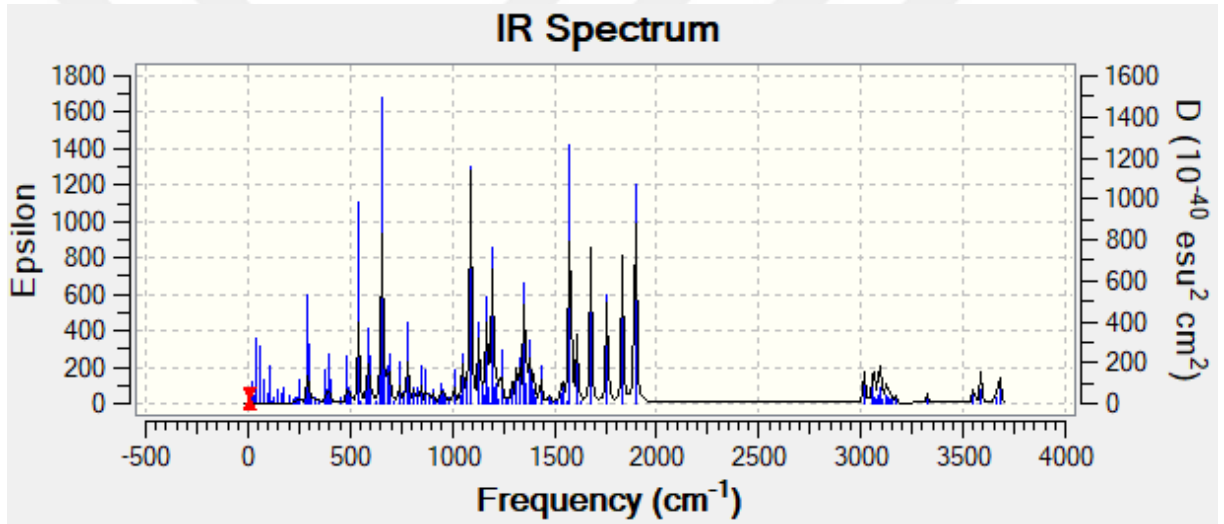
Şekil 5.11. Sefodizim IR Yapısı



Şekil 5.12. Seftarolin Fosamil IR Yapısı



Şekil 5.13. Sefsulodin IR Yapısı



Şekil 5.14. Sefovesin IR Yapısı

5.3 Mulliken Atomik Yükleri

Reaksiyon merkezleri, molekülün Mulliken yük dağılımına göre saptanmıştır. En uygun yöntem olarak belirlenen DFT/B3LYP/6-31G* yöntemi sonuçları Çizelge 5.9-15' de gösterilmiştir.

Çizelge 5.9. Sefkinom Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S	0,107373	18 C	0,219030	35 C	0,277908	52 H	0,296838
2 S	0,213574	19 C	-0,501799	36 C	-0,188498	53 H	,166931
3 O	-0,435040	20 C	-0,278933	37 H	0,187240	54 H	0,187130
4 O	-0,605106	21 C	0,353542	38 H	0,214969	55 H	0,216612

Çizelge 5.9. Sefkinom Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri (devamı)

5 O -0,529561	22 C -0,365622	39 H 0,181501	56 H 0,151880
6 O -0,533636	23 C 0,084242	40 H 0,158814	57 H 0,159847
7 O -0,339356	24 C -0,277792	41 H 0,165361	58 H 0,164804
8 N -0,466148	25 C -0,348093	42 H 0,248177	59 H 0,337115
9 N -0,469712	26 C -0,275627	43 H 0,363618	60 H 0,344923
10 N -0,610263	27 C 0,563487	44 H 0,190688	
11 N -0,267824	28 C 0,103216	45 H 0,185653	
12 N -0,462757	29 C -0,115701	46 H 0,155683	
13 N -0,747629	30 C 0,602939	47 H 0,160715	
14 C -0,123307	31 C -0,184513	48 H 0,172883	
15 C -0,080936	32 C 0,230765	49 H 0,167613	
16 C 0,581016	33 C 0,297469	50 H 0,157511	
17 C 0,057400	34 C -0,372987	51 H 0,152374	

Çizelge 5.10. Sefasetril Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S -0,167160	10 N -0,276351	19 C 1,225872	28 H 0,197574
2 O -0,753961	11 C 0,284384	20 C 0,028844	29 H 0,025635
3 O -0,953155	12 C 0,258874	21 C 1,197034	30 H 0,013555
4 O -0,694888	13 C 1,213375	22 C 0,096833	31 H 0,010740
5 O -0,728652	14 C 0,160335	23 C -0,074966	32 H 0,026528
6 O -0,748318	15 C -0,037391	24 H -0,057455	33 H 0,302833
7 O -0,725615	16 C 0,114885	25 H 0,073770	34 H 0,026801
8 N -0,966417	17 C 0,497561	26 H 0,046371	35 H 0,026604
9 N -0,843922	18 C 1,206336	27 H -0,021614	36 H 0,015120

Çizelge 5.11. Seftibüten Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S -0,150436	11 N -0,712842	21 C 0,055392	31 H -0,001109
2 S -0,180868	12 N -0,741516	22 C 0,174617	32 H -0,041343

Çizelge 5.11. Seftibüten Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri (devamı)

3 O	-0,749140	13 C	0,286874	23 C	-0,059800	33 H	0,059084
4 O	-0,665084	14 C	0,299349	24 C	-0,015608	34 H	0,050468
5 O	-0,782798	15 C	1,157086	25 C	-0,013311	35 H	0,295005
6 O	-0,750075	16 C	0,166835	26 C	0,871865	36 H	0,037351
7 O	-0,728210	17 C	0,156161	27 C	1,134055	37H	-0,008164
8 O	-0,756135	18 C	-0,095358	28 H	-0,069505	38 H	0,123694
9 N	-0,914513	19 C	1,148464	29 H	0,069140	39 H	0,209060
10 N	-0,864181	20 C	1,206193	30 H	0,289640	40 H	0,217703
41 H	0,291962						

Çizelge 5.12. Sefodizim Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S	0,132496	16 N	-0,473939	31 C	0,320716	46 H	0,218462
2 S	0,228932	17 N	-0,746141	32 C	-0,397533	47 H	0,194657
3 S	0,249669	18 C	-0,132042	33 C	-0,434272	48 H	0,203236
4 S	0,211621	19 C	-0,079329	34 C	-0,503299	49 H	0,148490
5 O	-0,446401	20 C	0,578906	35 C	0,280698	50 H	0,166180
6 O	-0,554369	21 C	0,255256	36 C	0,586024	51 H	0,183586
7 O	-0,472779	22 C	0,130447	37 C	-0,187790	46 H	0,218462
8 O	-0,522016	23 C	-0,526319	38 H	0,190701	47 H	0,194657
9 O	-0,393079	24 C	-0,513696	39 H	0,218568	48 H	0,203236
10 O	-0,562222	25 C	0,553206	40 H	0,193077	49 H	0,148490
11 O	-0,444614	26 C	0,607132	41 H	0,234765	50 H	0,166180
12 N	-0,507549	27 C	0,204474	42 H	0,376989	52H	0,163930
13 N	-0,603403	28 C	-0,089274	43 H	0,217578	53H	0,163816
14 N	-0,209833	29 C	0,304093	44 H	0,212590	54H	0,173189
15 N	-0,455909	30 C	-0,165803	45 H	0,420278	55H	0,346758
56 H	0,337960	57 H	0,413133				

Çizelge 5.13. Seftarolin Fosamil Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S	0,152284	18 N	-0,419104	35 C	0,054506	52 H	0,180405
2 S	0,244548	19 N	-0,433095	36 C	0,275436	53 H	0,206217
3 S	0,342158	20 N	-0,288741	37 C	-0,243011	54 H	0,305088
4 S	0,312121	21 N	-0,804718	38 C	-0,300418	55 H	0,249114
5 P	1,267280	22 C	-0,239280	39 C	-0,163527	56 H	0,379115
6 O	-0,276398	23 C	-0,199909	40 C	0,098937	57 H	0,278898
7 O	-0,485117	24 C	0,402482	41 C	0,068210	58 H	0,264867
8 O	-0,314139	25 C	0,282659	42 C	-0,532768	59 H	0,236370
9 O	-0,338730	26 C	-0,583938	43 C	-0,640160	60 H	0,207528
10 O	-0,273447	27 C	-0,291407	44 H	0,267790	61 H	0,231526
11 O	-0,726430	28 C	0,414962	45 H	0,269364	62 H	0,215385
12 O	-0,759447	29 C	0,449371	46 H	0,423998	63 H	0,490204
13 O	-0,616602	30 C	0,089918	47 H	0,265533	64 H	0,421471
14 N	-0,376089	31 C	-0,110827	48 H	0,260056		
15 N	-0,601320	32 C	0,269973	49 H	0,244297		
16 N	-0,105259	33 C	0,197145	50 H	0,313391		
17 N	-0,329666	34 C	-0,405240	51 H	0,226180		

Çizelge 5.14. Sefsulodin Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S	0,130239	15 C	-0,119653	29 C	-0,128557	43 H	0,252956
2 S	1,224929	16 C	-0,070331	30 C	-0,214260	44 H	0,218358
3 O	-0,424614	17 C	0,572183	31 C	-0,211736	45 H	0,202406
4 O	-0,481680	18 C	0,274052	32 C	0,113853	46 H	0,305359
5 O	-0,526796	19 C	0,071321	33 C	-0,129522	47 H	0,130692
6 O	-0,557580	20 C	-0,505118	34 C	-0,138811	48 H	0,171266
7 O	-0,668191	21 C	-0,292378	35 C	-0,120040	49 H	0,180249
8 O	-0,475234	22 C	0,637580	36 C	0,554321	50 H	0,221190
9 O	-0,507273	23 C	-0,541671	37 H	0,187923	51 H	0,447254

Çizelge 5.14. Sefsulodin Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri (devamı)

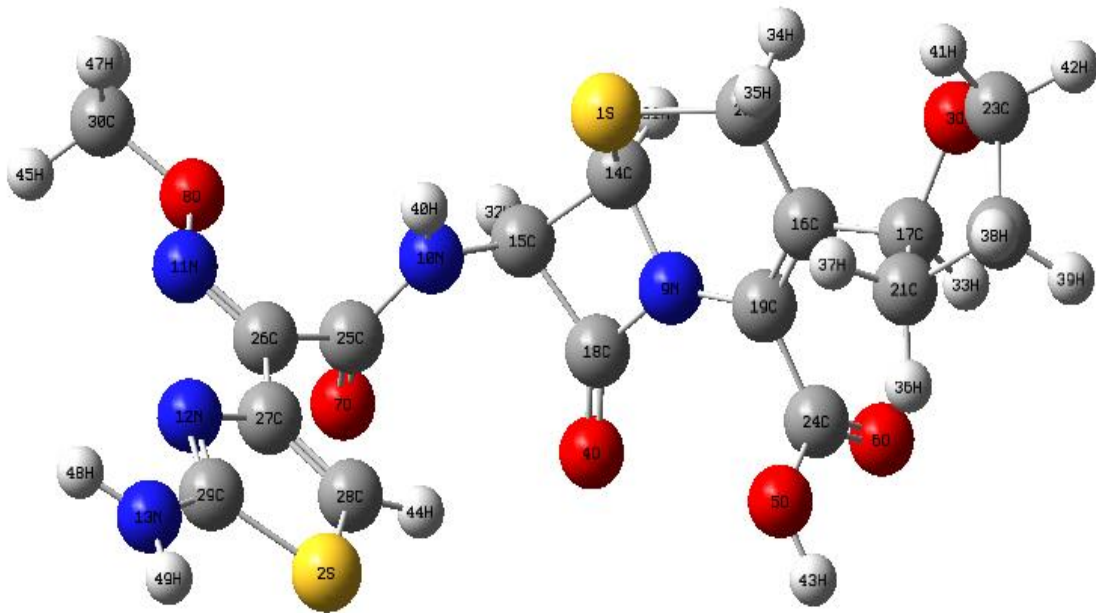
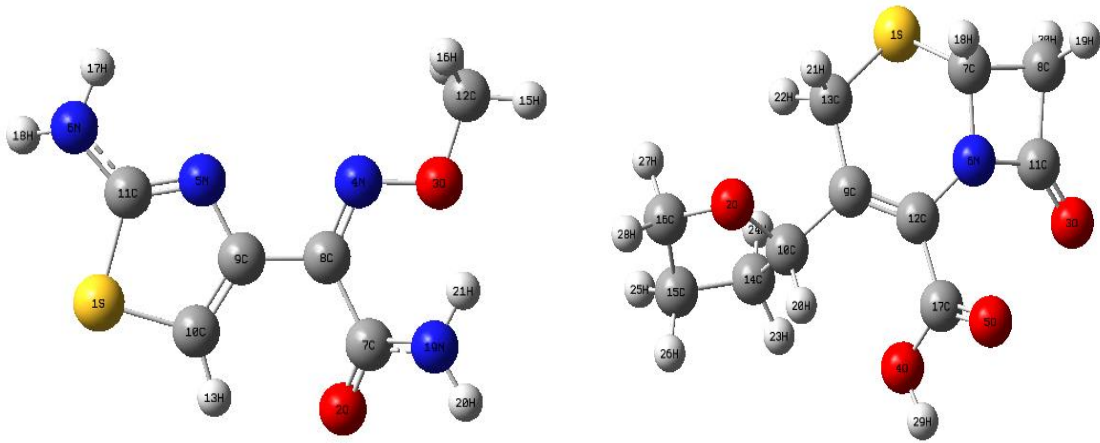
10 O	-0,462072	24 C	0,492815	38 H	0,210987	52 H	0,133932
11 N	-0,483713	25 C	0,168200	39 H	0,172249	53 H	0,139010
12 N	-0,609384	26 C	0,105432	40 H	0,167320	54 H	0,134457
13 N	-0,381428	27 C	0,097840	41 H	0,378514	55 H	0,361902

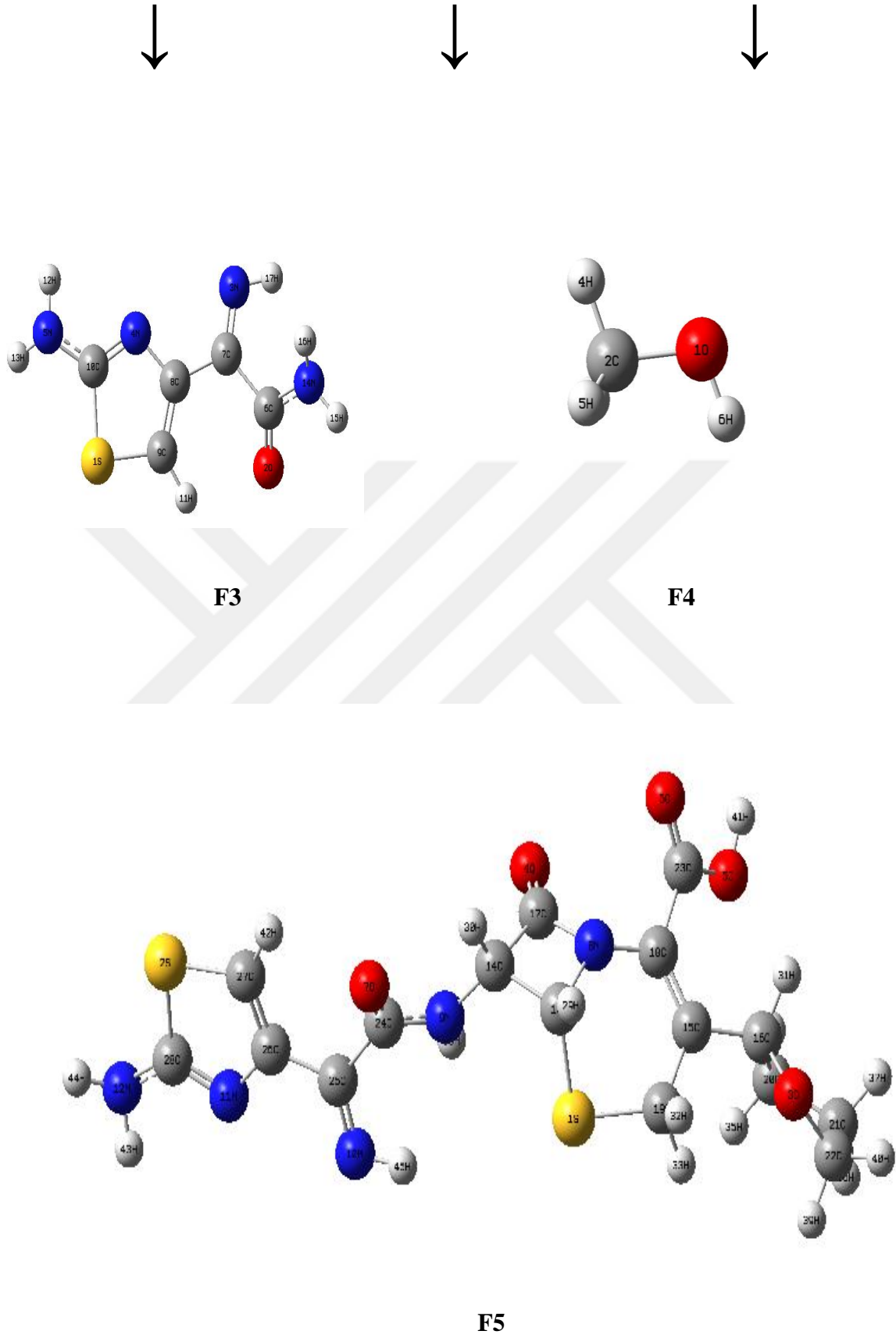
Çizelge 5.15. Sefovesin Molekülünün Mulliken Atomik Yükleri

1 S	0,118059	13 N	-0,746056	25 C	0,606382	37 H	0,146661
2 S	0,213155	14 C	-0,128411	26 C	0,206177	38 H	0,151303
3 O	-0,518988	15 C	-0,079857	27 C	0,304235	39 H	0,152803
4 O	-0,446644	16 C	0,094832	28 C	-0,396804	40 H	0,374228
5 O	-0,571740	17 C	0,115770	29 C	0,280424	41 H	0,129993
6 O	-0,443246	18 C	0,577302	30 C	-0,185200	42 H	0,146820
7 O	-0,520639	19 C	0,233701	31 H	0,194023	43 H	0,417096
8 O	-0,393085	20 C	-0,0498803	32 H	0,219992	44 H	0,218937
9 N	-0,489213	21 C	-0,06775	33 H	0,148524	45 H	0,164007
10 N	-0,603173	22 C	-0,311012	34 H	0,214743	46 H	0,166136
11 N	-0,212162	23 C	-0,009213	35 H	0,187136	47 H	0,163661
12 N	-0,474562	24 C	0,533745	36 H	0,171135	48 H	0,346529
49 H	0,338073						

5.4 Olası Reaksiyon Yollarının Belirlenmesi

5.4.1 Sefovesin





Şekil 5.15. Sefovesin olası reaksiyon yolları

Sefovesin molekülünün nükleofilik merkezleri N10, N11' dir. Sefovesin için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.15' de gösterilmiştir. Sefovesin için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.16-5.26'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.16. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 S 0,211194	8 C 0,219817	15 H 0,157501
2 O -0,505061	9 C 0,297923	16 H 0,161880
3 O -0,397727	10 C -0,394674	19 N -0,736453
4 N -0,214053	11 C 0,279028	20 H 0,337958
5 N -0,473771	12 C -0,183271	17 H 0,346159
6 N -0,746142	13 H 0,219372	18 H 0,337776
7 C 0,557485	14 H 0,164322	19 N -0,736453
20 H 0,337958	21 H 0,360741	

Çizelge 5.17. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 S 0,109638	11 C 0,588764	21 H 0,211760
2 O -0,518506	12 C 0,237756	22 H 0,188150
3 O -0,449016	13 C -0,496663	23 H 0,170491
4 O -0,568112	14 C -0,307358	24 H 0,148521
5 O -0,441196	15 C -0,310463	25 H 0,151016
6 N -0,482980	16 C -0,009299	26 H 0,152004
7 C -0,111792	17 C 0,526166	27 H 0,129389
8 C -0,413220	18 H 0,188444	28 H 0,145907
9 C 0,096103	19 H 0,190443	29 H 0,416146
10 C 0,114188	20 H 0,145862	30 H 0,197859

Çizelge 5.18. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 S 0,215996	7 C 0,172122	13 H 0,338743
2 O -0,490846	8 C 0,314564	14 N -0,746421
3 N -0,564471	9 C -0,391786	15 H 0,347510

Çizelge 5.18. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri (devamı)

4 N -0,460992	10 C 0,279863	16 H 0,343277
5 N -0,746323	11 H 0,215720	17 H 0,287955
6 C 0,535411	12 H 0,349678	

Çizelge 5.19. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 O -0,605322	3 H 0,129325	5 H 0,129325
2 C -0,205128	4 H 0,161423	6 H 0,390378

Çizelge 5.20. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri

1 S 0,112830	16 C 0,116082	31 H 0,150201
2 S 0,220672	17 C 0,576540	32 H 0,216934
3 O -0,519500	18 C 0,229965	33 H 0,191390
4 O -0,444783	19 C -0,497096	34 H 0,172167
5 O -0,571848	20 C -0,307911	35 H 0,148423
6 O -0,443307	21 C -0,310700	36 H 0,152984
7 O -0,501081	22 C -0,010515	37 H 0,153436
8 N -0,487918	23 C 0,536857	38 H 0,352702
9 N -0,604107	24 C 0,564434	39 H 0,130972
10 N -0,564042	25 C 0,167373	40 H 0,148190
11 N -0,461725	26 C 0,321274	41 H 0,418269
12 N -0,746291	27 C -0,392297	42 H 0,213295
13 C -0,127856	28 C 0,281507	43 H 0,350364
14 C -0,081571	29 H 0,195803	44 H 0,339262
15 C 0,095045	30 H 0,223526	45 H 0,292053

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.21-26'da gösterilmiştir.

Çizelge 5.21. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
6N-11C	1,38	4N-3O-12C	108,32
1S-10C	1,74	2-7C-19N	122,69
10C-13H	1,08	5N-9C-28C	118,81
9C-8C	1,48		

Çizelge 5.22. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
4O-17C	1,6	3O-11C-6N	132,14
1S-13C	1,84	4O-17C-12C	113,44
2O-10C	1,44	13-1S-7C	94,1
6N-11C	1,41	16-C-2O-10C	110,44

Çizelge 5.23. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
3N-7C	1,28	7C-3N-17H	109,92
13H-5N	1,01	5N-10C-1S	120,68
1S-9C	1,74	2O-6C-14N	122,55

Çizelge 5.24. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
2C-1O	1,42	4H-2C-1O	106,68
1O-6H	0,97	5H-2C-1O	108,43

Çizelge 5.25. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-28C	1,78	12N-28C-2S	120,69
7O-24C	1,22	7O-24C-9N	122,71

Çizelge 5.25. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri (devamı)

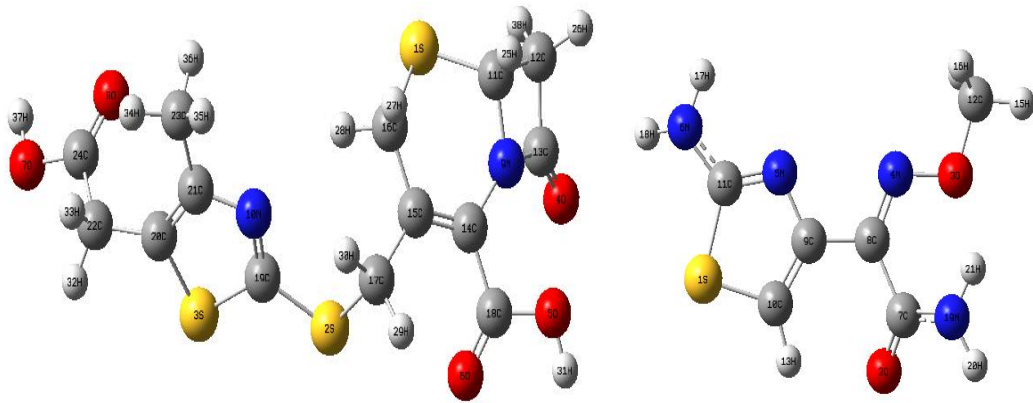
BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
8N-18C	1,41	1S-13C-8N	110,89
1S-13C	1,83	3OC-16C-15C	109,05

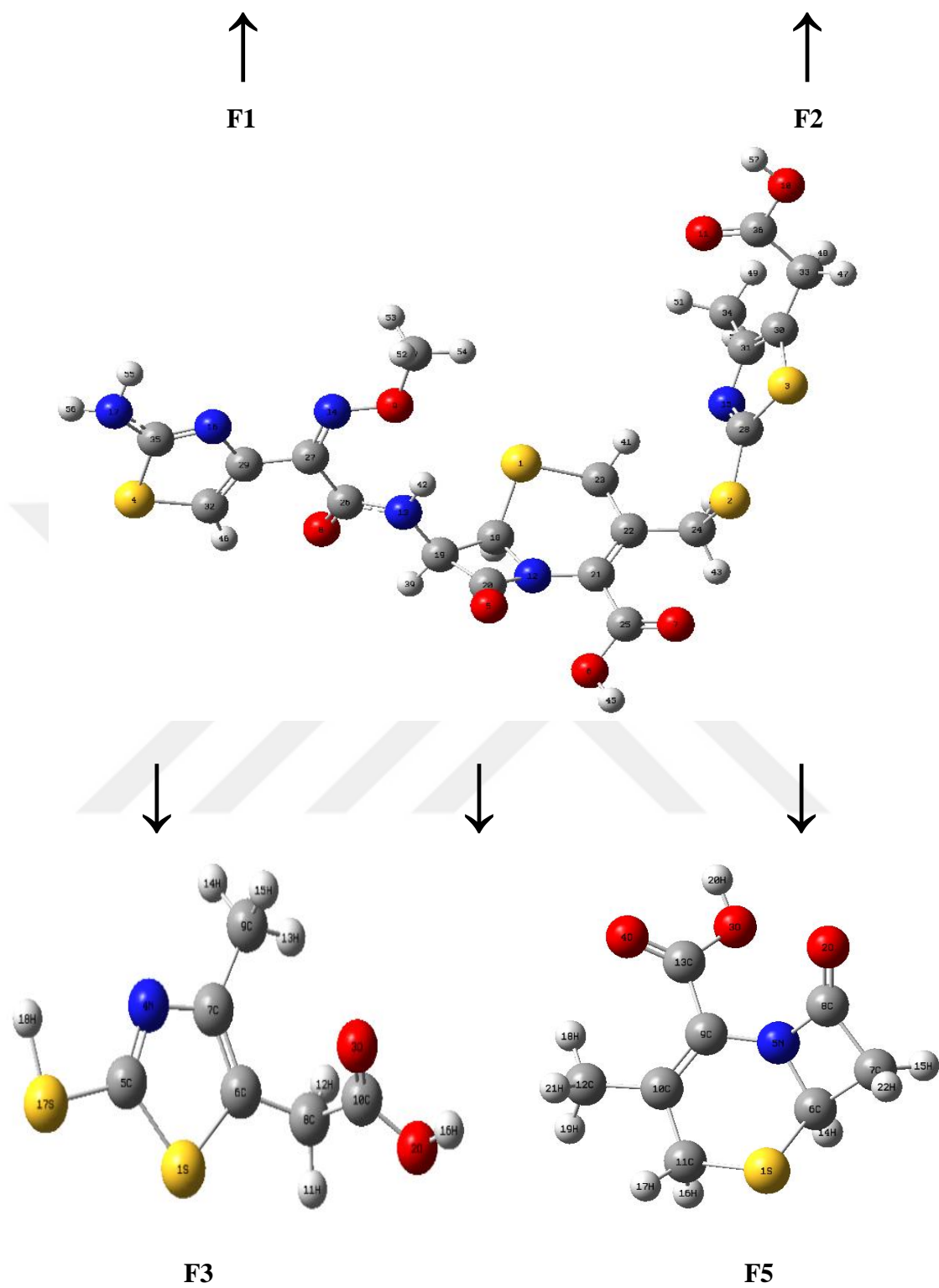
Çizelge 5.26. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerji Sonuçları

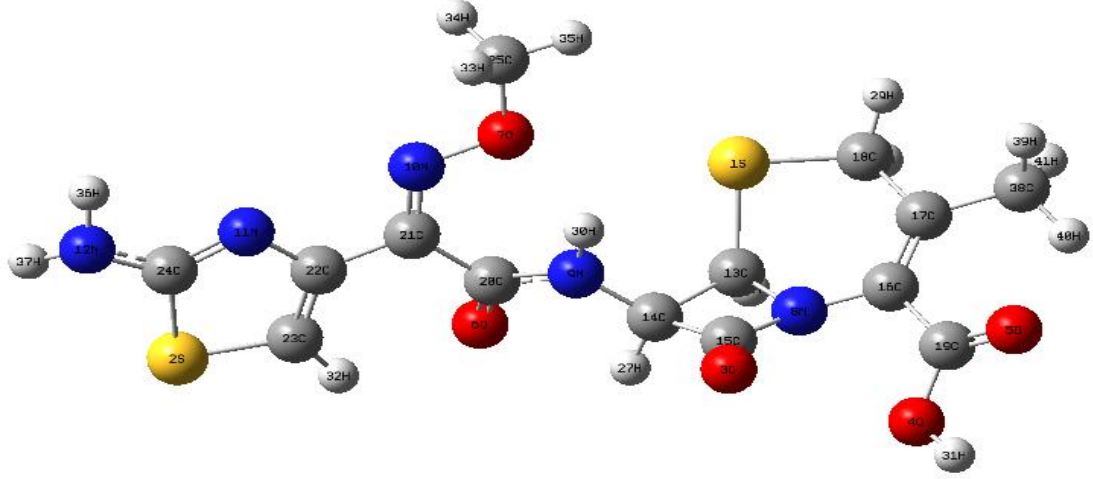
Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-628053,950	-628053,357	-628087,691
<i>F1 (su)</i>	-628064,762	-628064,169	-628098,721
F2	-740804,794	-740804,201	-740842,009
<i>F2 (su)</i>	-740815,291	-740814,698	-740852,242
F3	-556232,958	-556232,365	-556262,566
<i>F3 (su)</i>	-556246,082	-556245,49	-556275,904
F4	-72577,465	-72576,872	-72593,785
<i>F4 (su)</i>	-72582,746	-72580,672	-72597,015
F5	-1296295,283	-1296294,690	-1296349,823

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.4.2 Sefodizim







F4

Şekil 5.16. Sefodizim olası reaksiyon yolları

Sefodizim molekülünün nükleofilik merkezleri N13, S2' dir. Sefodizim için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.16' de gösterilmiştir. Sefodizim için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.27-31'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.27. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 S	0,12627	14 C	0,258820	27 H	0,191216
2 S	0,226683	15 C	0,127448	28 H	0,234288
3 S	0,249766	16 C	-0,520846	29 H	0,215006
4 O	-0,449748	17 C	-0,513843	30 H	0,213668
5 O	-0,551620	18 C	0,544501	31 H	0,419484
6 O	-0,469752	19 C	-0,089461	32 H	0,193680
7 O	-0,562200	20 C	-0,168791	33 H	0,202897
8 O	-0,444397	21 C	0,321732	34 H	0,147399
9 N	-0,499166	22 C	-0,432289	35 H	0,163590
10 N	-0,456365	23 C	-0,503144	36 H	0,187015
11 C	-0,115007	24 C	0,587490	37 H	0,413129
12 C	-0,412642	25 H	0,185145	38 H	0,201276
13 C	0,589775	26 H	0,188988		

Çizelge 5.28. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 S	0,211194	8 C	0,219817	15 H	0,157501
2 O	-0,505061	9 C	0,297923	16 H	0,161880
3 O	-0,397727	10 C	-0,394674	17 H	0,346159
4 N	-0,214053	11 C	0,279028	18 H	0,337776
5 N	-0,473771	12 C	-0,183271	19 N	-0,736453
6 N	-0,746142	13 H	0,219372	20 H	0,337958
7 C	0,557485	14 H	0,164322	21 H	0,360741

Çizelge 5.29. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 S	0,244359	7 C	0,310515	13 H	0,145110
2 O	-0,563015	8 C	-0,433605	14 H	0,169467
3 O	-0,443448	9 C	-0,503975	15 H	0,187712
4 N	-0,423296	10 C	0,586440	16 H	0,412888
5 C	-0,076908	11 H	0,193312	17 S	0,015307
6 C	-0,159099	12 H	0,203771	18 H	0,134464

Çizelge 5.30. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 S	0,126373	15 C	0,577032	29 H	0,194620
2 S	0,212783	16 C	0,240785	30 H	0,375521
3 O	-0,450648	17 C	0,123751	31 H	0,417559
4 O	-0,556899	18 C	-0,509181	32 H	0,218308
5 O	-0,472406	19 C	0,544543	33 H	0,164702
6 O	-0,521598	20 C	0,606466	34 H	0,164387
7 O	-0,393447	21 C	0,206992	35 H	0,166976
8 N	-0,500838	22 C	0,304557	36 H	0,346852
9 N	-0,604434	23 C	-0,397133	37 H	0,338275
10 N	-0,212008	24 C	0,280913	38 C	-0,512697
11 N	-0,474414	25 C	-0,185774	39 H	0,175066

Çizelge 5.30. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri (devamı)

12 N -0,746068	26 H 0,191139	40 H 0,201388
13 C -0,129735	27 H 0,218027	41 H 0,151411
14 C -0,078214	28 H 0,197067	

Çizelge 5.31. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri

1 S 0,118362	9 C 0,244201	17 H 0,195971
2 O -0,453563	10 C 0,121739	18 H 0,199048
3 O -0,554278	11 C -0,506230	19 H 0,150420
4 O -0,470260	12 C -0,512451	20 H 0,416757
5 N -0,493037	13 C 0,537702	21 H 0,174575
6 C -0,112701	14 H 0,185301	22 H 0,198862
7 C -0,412946	15 H 0,188857	
8 C 0,589260	16 H 0,194412	

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.32-37’de gösterilmiştir.

Çizelge 5.32.Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
3S-19C	1,76	6ON-18C-50	122,77
1S-11C	1,83	3S-19C-10N	114,32
9N-14C	1,40	7O-24C-8O	123,08
2S-17C	1,86	1S-19C-2S	119,01

Çizelge 5.33. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
12N-11C	1,38	4N-3O-12C	108,32
4N-3HO	1,40	2O-7C-19N	122,69
10C-13H	1,08	5N-9C-28C	118,81

Çizelge 5.34. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
17S-5C	1,77	3O-10C-8C	126,33
1S-6C	1,75	4N-5C-17S	124,67
2O-10C	1,36	1S-6C-7C	109,64

Çizelge 5.35. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-24C	1,78	1S-18C-29H	105,06
10N-21C	1,29	8N-15C-30	132,75
13C-25H	1,09	30H-9N-20C	118,22

Çizelge 5.36. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri

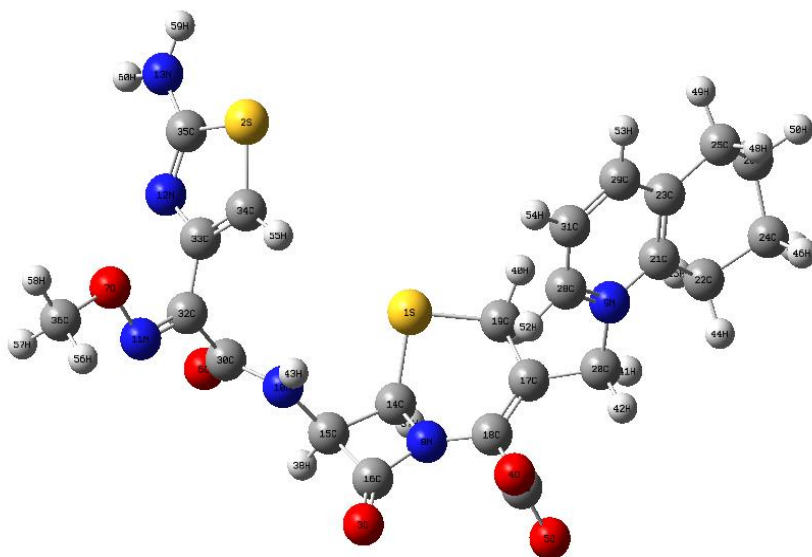
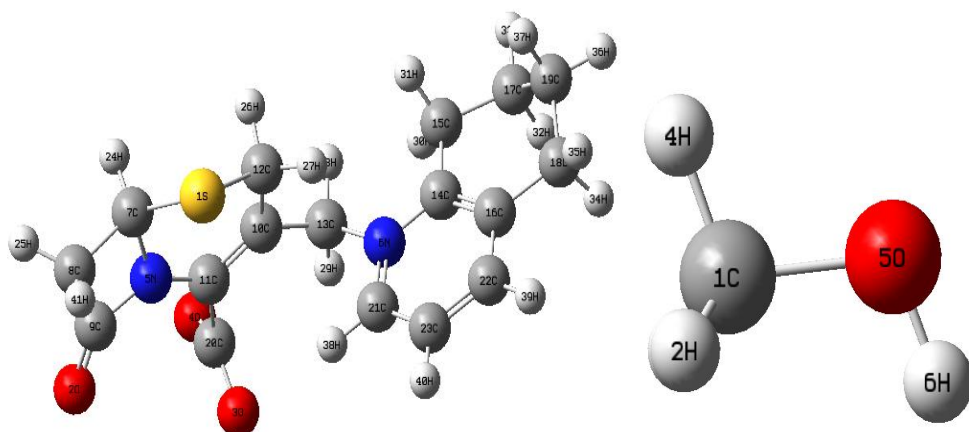
BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
9C-5N	1,41	10C-9C-N	121,25
6C-1S	1,83	1S-6C-14H	110,17

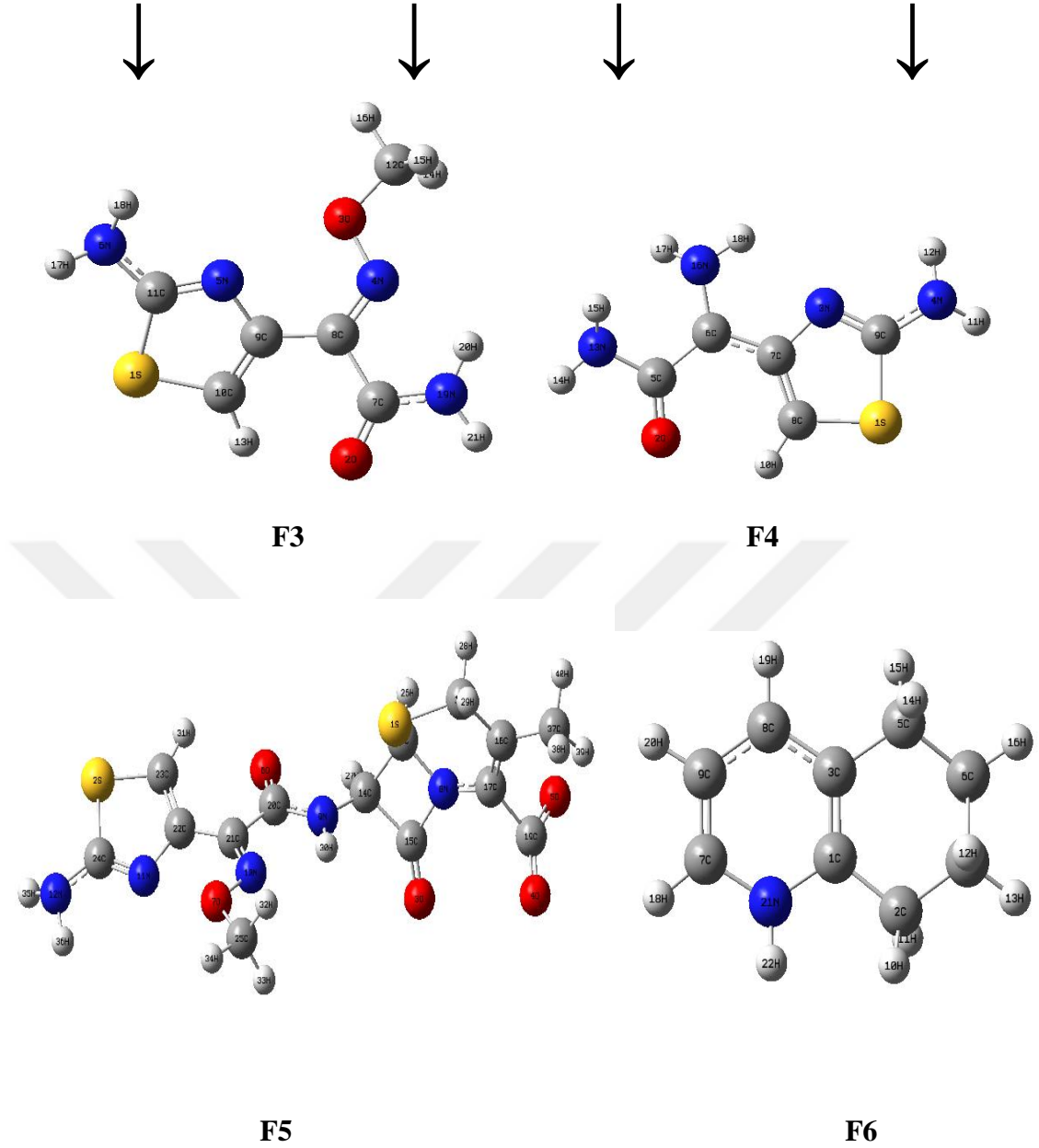
Çizelge 5.37. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-1394201,539	-1394200,946	-1394252,927
<i>F1 (su)</i>	<i>-1394216,24</i>	<i>-1394215,65</i>	<i>-1394267,87</i>
F2	-628053,950	-628053,357	-628087,691
<i>F2 (su)</i>	<i>-628064,762</i>	<i>-628064,169</i>	<i>-628098,721</i>
F3	-774532,496	-774531,904	-774565,416
<i>F3 (su)</i>	<i>-774540,021</i>	<i>-774539,429</i>	<i>-774572,657</i>
F4	-1247720,984	-1247721,647	-1247774,194
F5	-620409,731	-620409,138	-620441,596
<i>F5 (su)</i>	<i>-620418,657</i>	<i>-620418,064</i>	<i>-620450,312</i>

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.4.3 Sefkinom





Şekil 5.17. Sefkinom olası reaksiyon yolları

Sefkinom molekülünün nükleofilik merkezleri N10, N9,N11' dir. Sefkinom için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.17' de gösterilmiştir. Sefkinom için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.38-50'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.38. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 S	0,092588	15 C	-0,365414	29 H	0,246531
2 S	-0,433435	6 C	0,084395	30 H	0,190334
3 O	-0,602980	17 C	-0,277550	31 H	0,184894

Çizelge 5.38. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri (devamı)

4 O -0,528017	18 C -0,347957	32 H 0,155483
5 N -0,462132	19 C -0,275523	33 H 0,160007
6 N -0,469412	20 C 0,558643	34 H 0,172506
7 C -0,107404	21 C 0,103119	35 H 0,167515
8 C -0,416635	22 C -0,115837	36 H 0,157085
9 C 0,593033	23 C -0,184358	37 H 0,152096
10 C 0,056517	24 H 0,184080	38 H 0,297982
11 C 0,223563	25 H 0,185960	39 H 0,166803
12 C -0,500692	26 H 0,180939	40 H 0,187257
13 C -0,279885	27 H 0,158953	41 H 0,188820
14 C 0,353396	28 H 0,164732	

Çizelge 5.39. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 C -0,205113	3 H 0,129339	5 O -0,605370
2 H 0,129341	4 H 0,161438	6 H 0,390364

Çizelge 5.40. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 S 0,212143	8 C 0,219636	15 H 0,152558
2 O -0,521937	9 C 0,290210	16 H 0,166691
3 O -0,339646	10 C -0,372429	17 H 0,336937
4 N -0,262728	11 C 0,277048	18 H 0,344391
5 N -0,461893	12 C -0,186583	19 N -0,749673
6 N -0,747393	13 H 0,219128	20 H 0,353797
7 C 0,579191	14 H 0,151592	21 H 0,338960

Çizelge 5.41. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 S 0,209712	7 C 0,329098	13 N -0,767100
2 O -0,531799	8 C -0,393873	14 H 0,331655
3 N -0,534527	9 C 0,290292	15 H 0,330659

Çizelge 5.41. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri (devamı)

4 N	-0,746509	10 H	0,217139	16 N	-0,791352
5 C	0,527516	11 H	0,341116	17 H	0,331233
6 C	0,163648	12 H	0,343124	18 H	0,349969

Çizelge 5.42. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri

1 S	0,158561	15 C	0,588098	29 H	0,206228
2 S	0,220915	16 C	0,144755	30 H	0,367723
3 O	-0,397834	17 C	0,249612	31 H	0,214097
4 O	-0,455099	18 C	-0,510347	32 H	0,156629
5 O	-0,395253	19 C	0,559964	33 H	0,162636
6 O	-0,526954	20 C	0,602180	34 H	0,170441
7 O	-0,335622	21 C	0,234566	35 H	0,339613
8 N	-0,490357	22 C	0,300261	36 H	0,347400
9 N	-0,611284	23 C	-0,374006	37 C	-0,519466
10 N	-0,268074	24 C	0,281949	38 H	0,180632
11 N	-0,464160	25 C	-0,192736	39 H	0,212708
12 N	-0,747505	26 H	0,202661	40 H	0,171745
13 C	-0,134664	27 H	0,227072		
14 C	-0,084496	28 H	0,207408		

Çizelge 5.43. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri

1 C	0,275914	9 C	-0,143744	17 H	0,137761
2 C	-0,335244	10 H	0,127884	18 H	0,135554
3 C	0,122196	11 H	0,149643	19 H	0,106599
4 C	-0,261924	12 H	0,138603	20 H	0,121976
5 C	-0,340226	13 H	0,131809	21 N	-0,656507
6 C	-0,266681	14 H	0,145630	22 H	0,313117
7 C	0,030917	15 H	0,142208		

Çizelge 5.43. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri (devamı)

8 C	-0,206086	16 H	0,130600
-----	-----------	------	----------

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.44-50'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.44. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
5N-13C	1,53	5N-7C-1S	111,25
5N-7C	1,46	13C-10C-11C	120,03
17C-19C	1,53	16C-14C-5N	118,80
1S-7C	1,84	15C-17C-32H	109,47

Çizelge 5.45. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
5O-1C	1,42	5O-1C-2H	112,66

Çizelge 5.46. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
3O-4N	1,37	1S-11C-6N	120,77
2O-7C	1,23	3O-4N-8C	115,74
1S-11C	1,78	13H-10C-9C	127,73

Çizelge 5.47. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
14H-13N	1,01	16N-6C-7C	118,48
1S-9C	1,78	1S-9C-4N	120,59
6C-16N	1,39	10H-8C-7C	127,29

Çizelge 5.48. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
2S-24C	1,78	25C-7O-10N	109,32
21C-20C	1,52	26H-13C-1S	110,81
1S-18C	1,81	8N-15C-3O	132,49
9N-20C	1,37	12N-24C-2S	120,80

Çizelge 5.49. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri

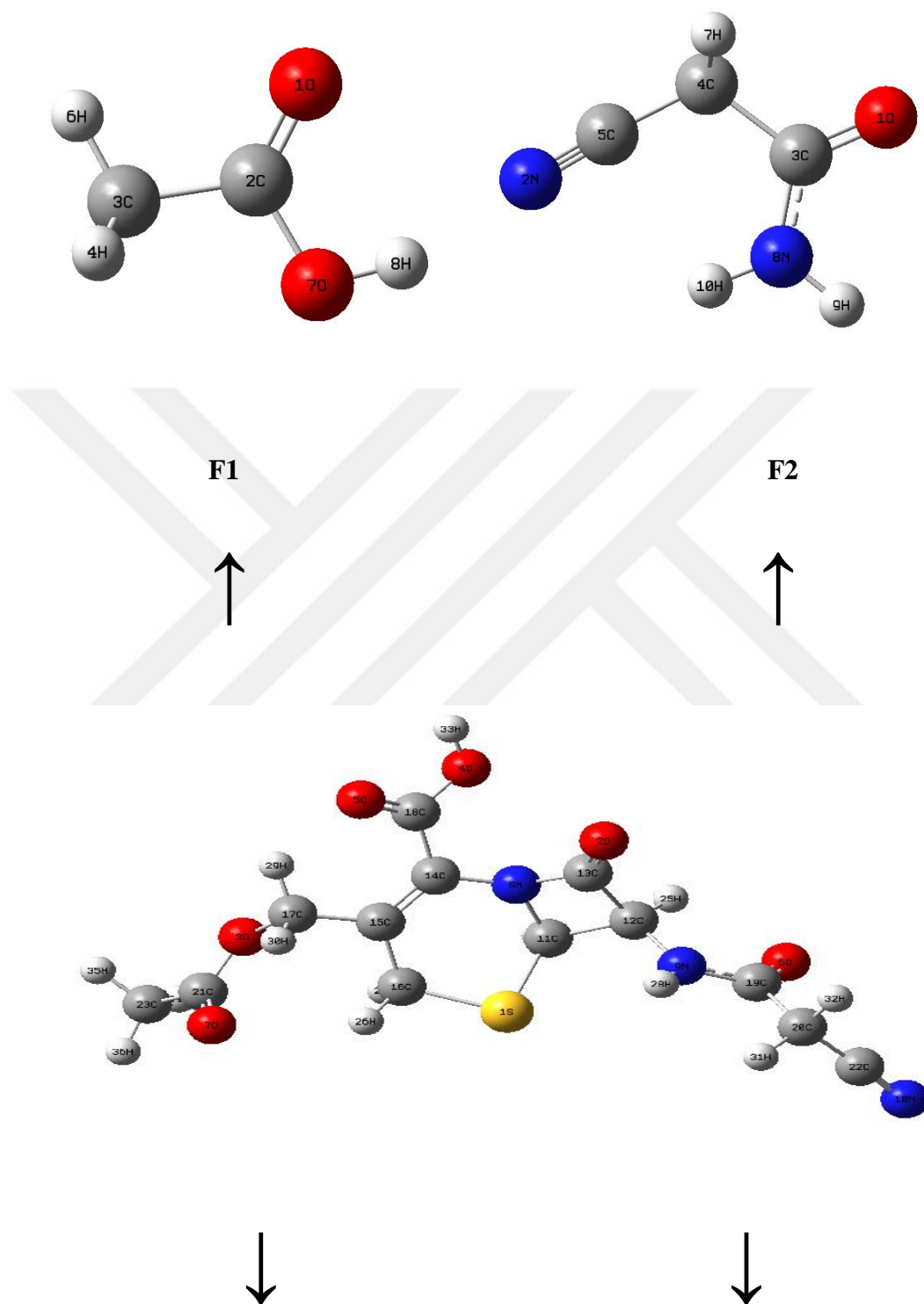
BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
21N-1C	1,041	3C 2C-21N	119,61
6C-16H	1,10	10H-2C-11H	105,44

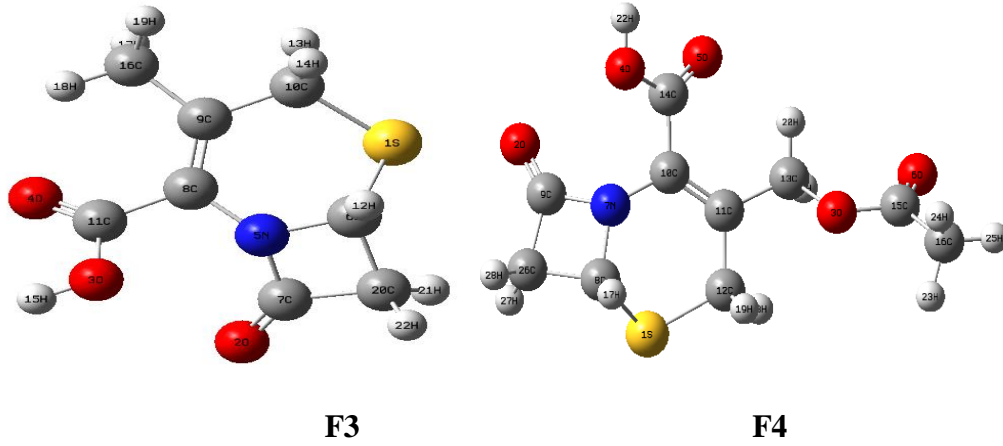
Çizelge 5.50. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-873248,541	-873247,948	-873291,750
<i>F1 (SU)</i>	-873278,602	-873278,009	-873321,846
F2	-72577,466	-72576,874	-72593,784
<i>F2 (Su)</i>	-72580,674	-72580,081	-72597,015
F3	-628054,841	-628054,248	-628089,061
<i>F3 (SU)</i>	-628065,122	-628064,53	-628099,897
F4	-556604,405	-556603,813	-556634,184
<i>F4 (SU)</i>	-556614,812	-556614,289	-556644,784
F5	-1247311,446	-1247310,854	-1247366,057
F6	-253951,663	-253951,070	-253978,060
<i>F6 (Su)</i>	-253955,106	-253954,514	-253981,633

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.4.4 Sefasetril





Şekil 5.18. Sefasetril olası reaksiyon yolları

Sefasetril molekülünün nükleofilik merkezleri N9,3O' dır. Sefasetril için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.18' de gösterilmiştir. Sefkinom için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.51-54'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.51. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 O	-0,450715	4 H	0,186137	7 O	-0,556242
2 C	0,555801	5 H	0,185728	8 H	0,408375
3 C	-0,515279	6 H	0,186196		

Çizelge 5.52. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 O	-0,485695	4 C	-0,442494	7 H	0,232396
2 N	-0,471468	5 C	0,357079	8 N	-0,752420
3 C	0,612764	6 H	0,232393	9 H	0,353208
10 H	0,364238				

Çizelge 5.53. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 S	0,118393	9 C	0,121794	17 H	0,174527
2 O	-0,453634	10 C	-0,506239	18 H	0,199067
3 O	-0,554259	11 C	0,537649	19 H	0,150442
4 O	-0,470179	12 H	0,185312	20 C	-0,412947
5 N	-0,492908	13 H	0,195943	21 H	0,198865

Çizelge 5.53. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri (devamı)

6 C	-0,112722	14 H	0,194421	22 H	0,188858
7 C	0,589285	15 H	0,416755		
8 C	0,244077	16 C	-0,512501		

Çizelge 5.54. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 S	0,122640	11 C	0,97262	21 H	0,187854
2 O	-0,448829	12 C	-0,500534	22 H	0,420466
3 O	-0,467343	13 C	-0,117701	23 H	0,179002
4 O	-0,550565	14 C	0,540242	24 H	0,185063
5 O	-0,463998	15 C	0,608150	25 H	0,186893
6 O	-0,457353	16 C	-0,525162	26 C	-0,413335
7 N	-0,495386	17 H	0,188864	27 H	0,202136
8 C	-0,114206	18 H	0,196239	28 H	0,191836
9 C	0,591288	19 H	0,207646		
10 C	0,245729	20 H	0,203105		

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.55-5.59'da gösterilmiştir.

Çizelge 5.55. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
2C-1O	1,21	1O-2C-3C	126,21
7O-8H	0,98	4H-3C-6H	109,93

Çizelge 5.56. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
2N-5C	1,62	1O-3C-8N	124,56
8N-3C	1,37	8N-10H-9H	30,42

Çizelge 5.57. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-10C	1,84	16C-9C-10C	112,695
5N-7C	1,41	5N-7C-20C	91,0
811C	1,50	3O-11C-4O	122,71

Çizelge 5.58. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

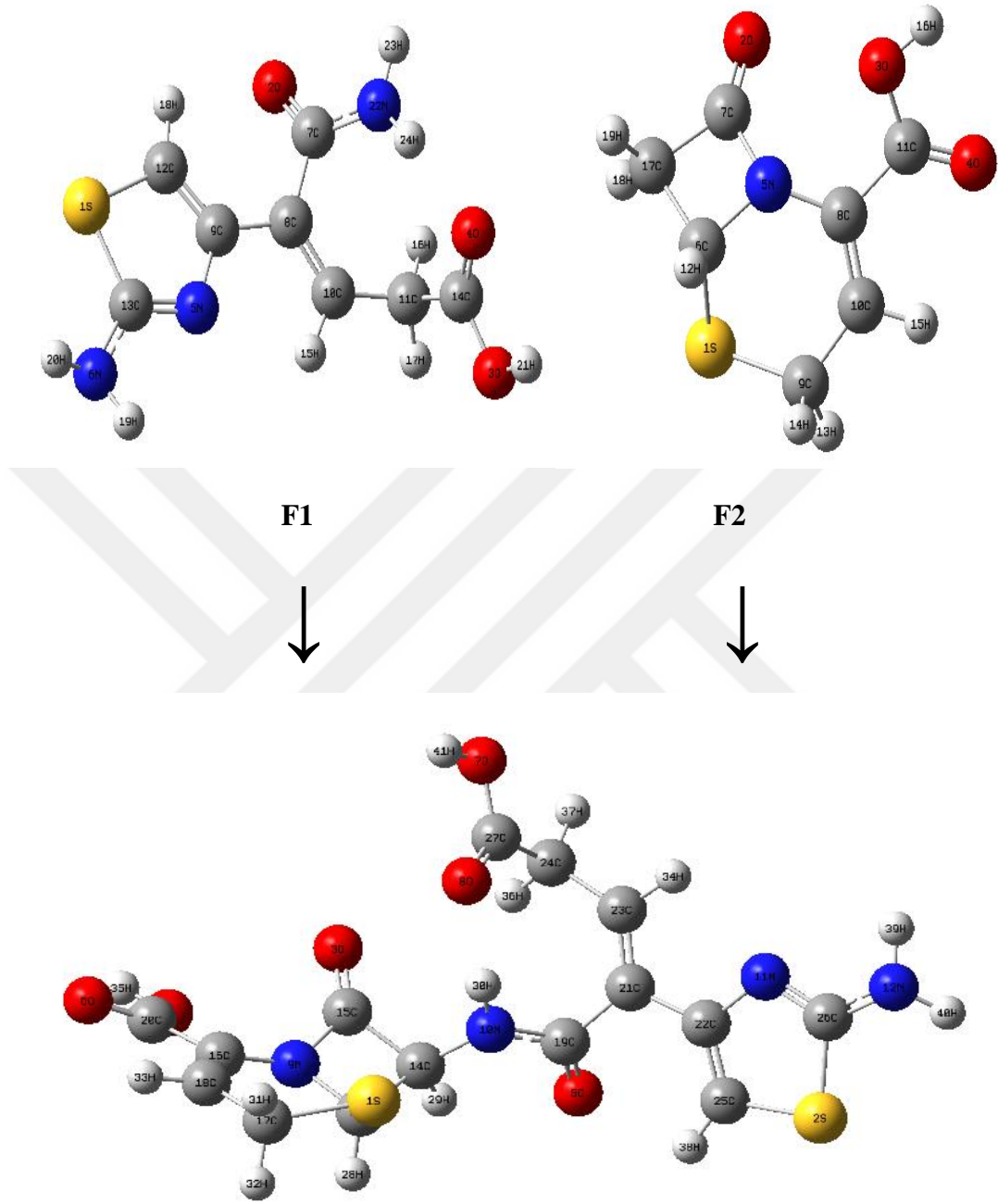
BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
7N-58C	1,46	7N-10C-14C	115,48
1S-12C	1,84	7N-8C-26C	88,70
3O-13C	1,45	3O-15C-6O	123,61

Çizelge 5.59. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-143709,092	-143708,014	-13729,061
<i>F1 (su)</i>	<i>-143713,413</i>	<i>-143712,821</i>	<i>-143733,435</i>
F2	-189111,949	-189111,360	-189135,049
<i>F2 (su)</i>	<i>-189120,332</i>	<i>-189119,740</i>	<i>-189143,596</i>
F3	-620409,730	-620409,138	-620441,595
<i>F3 (su)</i>	<i>-620418,657</i>	<i>-620418,064</i>	<i>-620450,481</i>
F4	-763372,293	-763371,701	-763412,321
<i>F4 (su)</i>	<i>-763383,446</i>	<i>-763383,418</i>	<i>-763423,212</i>

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.4.5 Seftibüten



Şekil 5.19. Sefasetril olası reaksiyon yolları

Sefasetril molekülünün nükleofilik merkezleri N10' dur. Seftibüten için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.19' da gösterilmiştir. Sefkinom için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.60-61' de gösterilmiştir.

Çizelge 5.60. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 S	0,209314	9 C	0,284862	17 H	0,182420
2 O	-0,515142	10 C	-0,187273	18 H	0,213461
3 O	-0,545438	11 C	-0,399929	19 H	0,343146
4 O	-0,466441	12 C	-0,393141	20 H	0,338577
5 N	-0,502727	13 C	0,281220	21 H	0,414181
6 N	-0,746187	14 C	0,588416	22 N	-0,775545
7 C	0,503708	15 H	0,176852	23 H	0,335150
8 C	0,077340	16 H	0,198152	24 H	0,385022

Çizelge 5.61. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 S	0,117104	8 C	0,283546	15 H	0,185327
2 O	-0,442495	9 C	-0,480476	16 H	0,418063
3 O	-0,556114	10 C	-0,141753	17 C	-0,412038
4 O	-0,470481	11 C	0,556916	18 H	0,200839
5 N	-0,502571	12 H	0,187618	19 H	0,190524
6 C	-0,117293	13 H	0,200739		
7 C	0,584563	14 H	0,197982		

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.62-64'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.62. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-12C	1,74	1S-13C-6N	120,93
8C-10C	1,35	8C-7C-22N	115,65

Çizelge 5.63. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
5N-8C	1,40	3O-11C-8C	112,38

Çizelge 5.63. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri (devamı)

BAĞ UZUNLUKLARI (Å°)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
7C-2O	1,2	1S-9C-14H	109,58

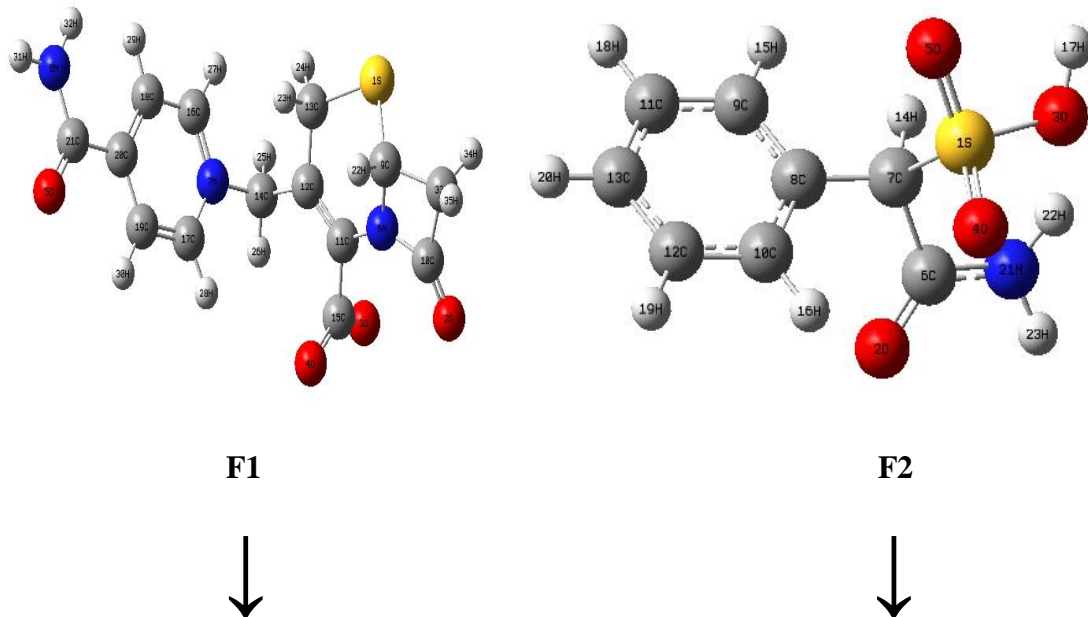
Molekülün en kararlı yapısı en düşük enerjili halidir. Moleküler mekanik yöntemiyle yapılan konformer analizine göre moleküllerin en düşük enerjili ve en dayanıklı yapıları şekilleri belirlenmiş olup DFT hesaplamaları sonucuna göre Çizelge 5.64 incelendiğin de; çalışması yapılan Sefalosporin grubundan seftibüten molekülünün en kararlıdan en kararsıza doğru sıralandığın da F1, F2 şeklinde sıralanmaktadır.

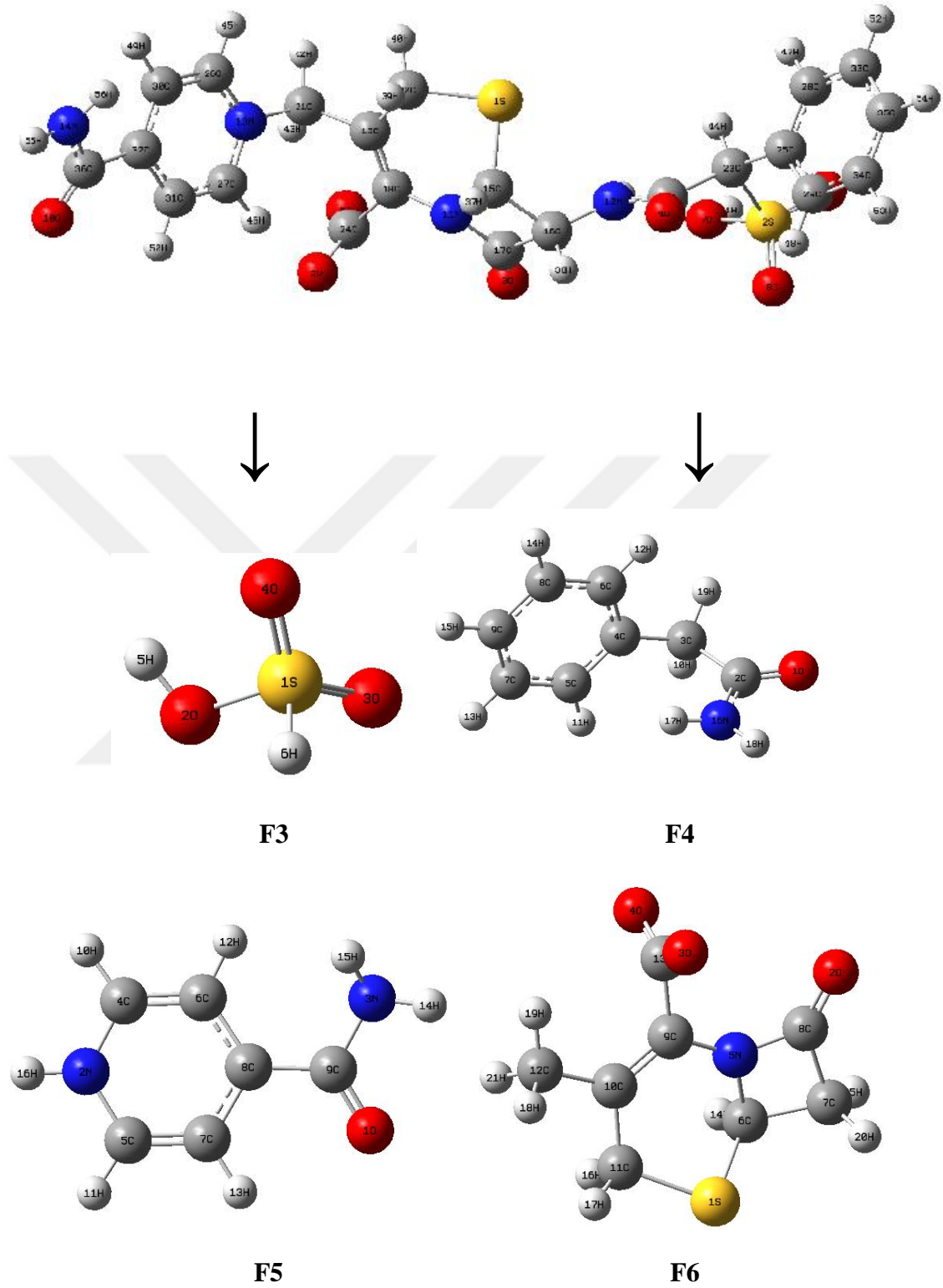
Çizelge 5.64. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-689133,176	-689132,584	-689169,220
<i>F1 (su)</i>	-689142,908	-689142,315	-689180,775
F2	-595757,491	-595756,898	-595787,166
<i>F2 (su)</i>	-595766,496	-595765,903	-595796,120

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.4.6 Sefsulodin





Şekil 5.20. Sefsulodin olası reaksiyon yolları

Sefsulodin molekülünün nükleofilik merkezleri, S2, N12 ve N13' tür. Sefsulodin için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.20' de gösterilmiştir. Sefsulodin için belirlenen parçalanma ürünlerinin Mulliken yükleri; Çizelge 5.65-70'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.65. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 S	0,111227	13 C	-0,503547	25 H	0,161659
2 O	-0,427625	14 C	-0,290571	26 H	0,252404
3 O	-0,530415	15 C	0,495965	27 H	0,201761
4 O	-0,559472	16 C	0,105593	28 H	0,304762
5 O	-0,463185	17 C	0,100462	29 H	0,179298
6 N	-0,482032	18 C	-0,215315	30 H	0,218819
7 N	-0,383128	19 C	-0,213833	31 H	0,360948
8 N	-0,749495	20 C	0,114452	32 H	0,343922
9 C	-0,111640	21 C	0,552079	33 C	-0,415557
10 C	0,592926	22 H	0,183082	34 H	0,198689
11 C	0,276192	23 H	0,173645	35 H	0,184845
12 C	0,067761	24 H	0,165323		

Çizelge 5.66. Fragman 2 (F2) Mulliken Yükleri

1 S	1,220129	9 C	-0,166340	17 H	0,443880
2 O	-0,466579	10 C	-0,127604	18 H	0,135179
3 O	-0,678332	11 C	-0,128931	19 H	0,139875
4 O	-0,475790	12 C	-0,138350	20 H	0,135977
5 O	-0,508596	13 C	-0,119922	21 N	-0,746213
6 C	0,608812	14 H	0,214151	22 H	0,369303
7 C	-0,526768	15 H	0,128914	23 H	0,348832
8 C	0,170098	16 H	0,168275		

Çizelge 5.67. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 S	1,058289	3 O	-0,451774	5 H	0,444751
2 O	-0,627170	4 O	-0,497324	6 H	0,073228

Çizelge 5.68. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 O	-0,502463	8 C	-0,128276	15 H	0,133855
-----	-----------	-----	-----------	------	----------

Çizelge 5.68. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri (devamı)

2 C	0,587974	9 C	-0,131048	16 N	-0,746451
3 C	-0,444743	10 H	0,181638	17 H	0,345966
4 C	0,131610	11 H	0,133638	18 H	0,339088
5 C	-0,189022	12 H	0,135689	19 H	0,181697
6 C	-0,172203	13 H	0,134611		
7 C	-0,126665	14 H	0,135104		

Çizelge 5.69. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri

1 O	-0,531317	6 C	-0,207842	12 H	0,137133
2 N	-0,596898	7 C	-0,185152	13 H	0,169570
3 N	-0,758083	8 C	0,070750	14 H	0,326504
4 C	0,063705	9 C	0,495742	15 H	0,313518
5 C	0,056345	10 H	0,154326	16 H	0,335602

Çizelge 5.70. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri

1 S	0,151347	8 C	0,599168	15 H	0,201429
2 O	-0,400632	9 C	0,254497	16 H	0,207016
3 O	-0,455494	10 C	0,143212	17 H	0,208068
4 O	-0,396673	11 C	-0,510170	18 H	0,181092
5 N	-0,482393	12 C	-0,519068	19 H	0,213151
6 C	-0,121518	13 C	0,558745	20 H	0,212016
7 C	-0,416369	14 H	0,201136	21 H	0,171441

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.71-77'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.71. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
7N-14C	1,54	2O-10C-6N	132,64
8N-21C	1,37	7N-14C-25H	104,41

Çizelge 5.72. Fragman 2 (F2) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-5O	1,46	20H-13C-12C	120,08
21N-6C	1,36	50-1S-40	122,03

Çizelge 5.73. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-6H	1,36	5H-1S-3O	108,11

Çizelge 5.74. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
4C-3C	1,51	12H-6C-4C	119,33
16N-18H	1,01	16N-2C-3C	116,08

Çizelge 5.75. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
2N-5C	1,39	8C-9C-3N	116,91

Çizelge 5.76. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
5N-6C	1,47	3O-13C-9C	124,68
10C-12C	1,50	5N-6C-1S	110,44

Çizelge 5.77. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

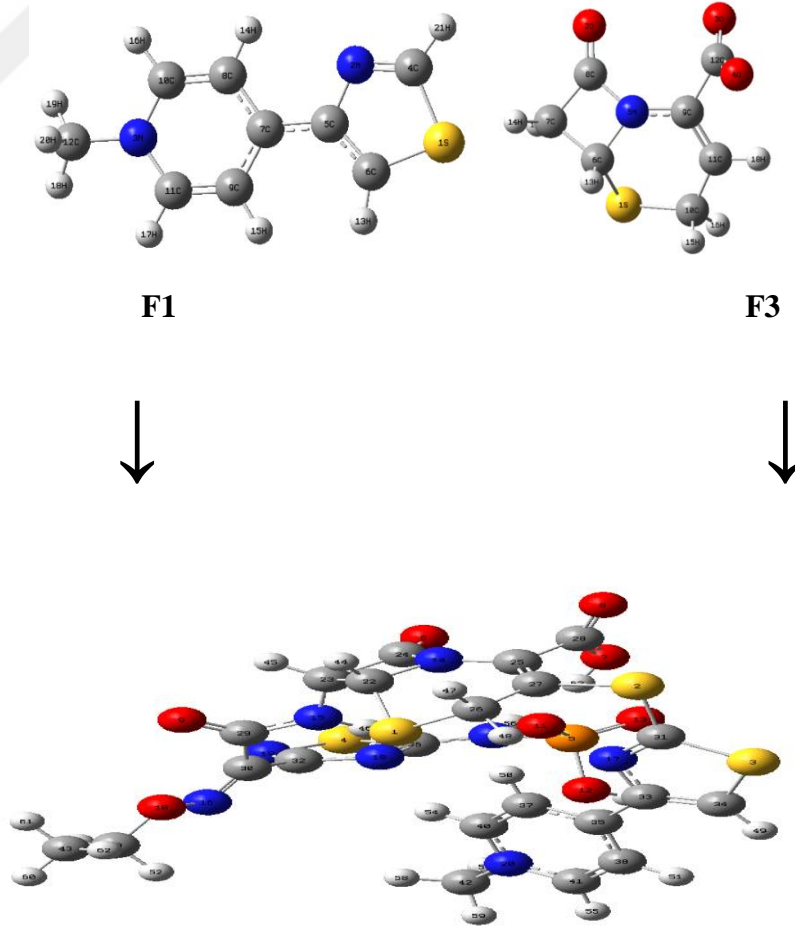
Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-881217,806	-881217,326	-881261,738
F1 (su)	-881253,893	-881253,301	-881297,38
F2	-667584,314	-667583,722	-667618,139
F2 (su)	-667597,262	-667596,669	-667631,804

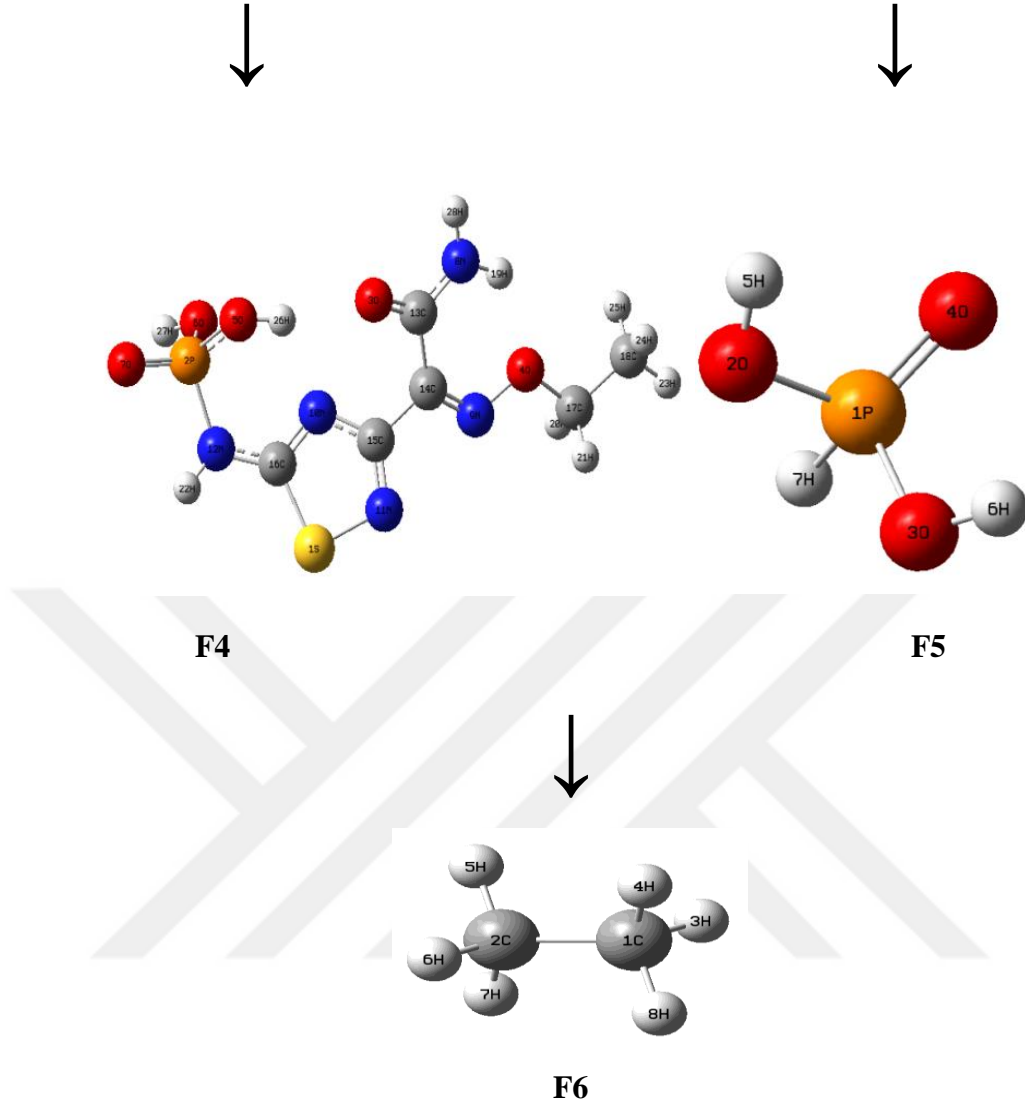
Çizelge 5.77. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri (devamı)

F3	-624.933759	-624.932815	-624.965406
F3 (Su)	-392159,617	-392159,025	-392179,420
F4	-276165,494	-276164,901	-276193,821
F4 (SU)	-276172,005	-276171,412	-276200,503
F5	-261932,587	-261931,994	-261958,574
F5 (Su)	-261943,225	-261942,633	-261968,950
F6	-619999,416	-619998,824	-620032,203
F6 (SU)	-620014,292	-620013,7	-620046,903

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

5.4.7 Seftarolin Fosamil





Şekil 5.21. Seftarolin Fosamil olası reaksiyon yolları

Seftarolin Fosamil molekülünün nükleofilik merkezleri, S2, N21 ve O10' dur. Seftarolin Fosamil için belirlenen olası reaksiyon yolları Şekil 5.21' de gösterilmiştir. Seftarolin Fosamil için belirlenen parçalanma ürünlerinin mulliken yükleri; Çizelge 5.78-82'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.78. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri

1 S	0,216687	8 C	-0,196404	15 H	0,129935
2 N	-0,411757	9 C	-0,207368	16 H	0,144473
3 N	-0,407064	10 C	0,042701	17 H	0,144841
4 C	-0,119565	11 C	0,049810	18 H	0,167972
5 C	0,268579	12 C	-0,320826	19 H	0,169661

Çizelge 5.78. Fragman 1 (F1) Mulliken Yükleri (devamı)

6 C	-0,422093	13 H	0,164229	20 H	0,166702
7 C	0,083709	14 H	0,161682	21 H	0,174098

Çizelge 5.79. Fragman 3 (F3) Mulliken Yükleri

1 S	0,150841	7 C	-0,415912	13 H	0,203339
2 O	-0,393082	8 C	0,597221	14 H	0,202661
3 O	-0,450408	9 C	0,289259	15 H	0,211994
4 O	-0,379640	10 C	-0,487966	16 H	0,213807
5 N	-0,487625	11 C	-0,114523	17 H	0,213686
6 C	-0,124742	12 C	0,572130	18 H	0,198960

Çizelge 5.80. Fragman 4 (F4) Mulliken Yükleri

1 S	0,352945	11 N	-0,441463	21 H	0,218671
2 P	1,315771	12 N	-0,806368	22 H	0,384242
3 O	-0,383708	13 C	0,523415	23 H	0,224457
4 O	-0,330495	14 C	0,057701	24 H	0,222811
5 O	-0,689236	15 C	0,314358	25 H	0,218323
6 O	-0,682718	16 C	0,236195	26 H	0,491362
7 O	-0,570710	17 C	-0,158706	27 H	0,443417
8 N	-0,775897	18 C	-0,652849	28 H	0,356002
9 N	-0,085774	19 H	0,386551		
10 N	-0,381931	20 H	0,213635		

Çizelge 5.81. Fragman 5 (F5) Mulliken Yükleri

1 P	0,976749	4 O	-0,558209	7 H	-0,023551
2 O	-0,635871	5 H	0,438344		
3 O	-0,635807	6 H	0,438345		

Çizelge 5.82. Fragman 6 (F6) Mulliken Yükleri

1 C -0,432828	4 H 0,144277	7 H 0,144278
2 C -0,432823	5 H 0,144277	8 H 0,44263
3 H 0,144277	6 H 0,144278	

Parçalanma ürünlerinin optimum geometrik yapıların bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.83-88'de gösterilmiştir.

Çizelge 5.83. Fragman 1 (F1) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
7C-5C	1,44	16H-10C-3N	115,39
3N-12C	1,45	1S-6C-13H	120,34
1S-4C	1,75	17H-11C-9C	122,69

Çizelge 5.84. Fragman 3 (F3) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1S-6C	1,83	2O-8C-5N	132,29
5N-8C	1,43	4O-12C-3O	134,92

Çizelge 5.85. Fragman 4 (F4) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
2P-12N	1,73	7O-2P-12N	107,86
10N-16C	1,30	3O-12C-14C	120,90
8N-19H	1,00	1S-16C-12N	127,73

Çizelge 5.86. Fragman 5 (F5) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1P-3O	1,62	4O-1P-7H	119,65

Çizelge 5.87. Fragman 6 (F6) optimum geometrik parametreleri

BAĞ UZUNLUKLARI (Å)	DFT	BAĞ AÇILARI (°)	DFT
1C-2C	1,53	5H-2C-1C	111,34

Çizelge 5.88. Bileşiklerin Enerji-Entalpi-Gibbs Serbest Enerjileri

Bileşikler	Enerji (kcal/mol)	Entalpi (kcal/mol)	Gibbs Serbest Enerji (kcal/mol)
F1	-537050,531	-537049,938	-537081,026
<i>F1 (SU)</i>	-537056,136	-537055,543	-537086,601
F2	-595343,947	-595343,354	-595374,490
F3	-392151,558	-392150,966	-392171,417
F4	-1019181,856	-1019181,264	-1019224,928
F5	-356945,759	-356945,166	-356965,675
<i>F5 (Su)</i>	-356765,253	-356952,914	-356974,804
F6	-50044,916	-50044,323	-50061,596
<i>F6 (Su)</i>	-50045,152	-50044,559	-50061,835

İtalik olan Fragmanların cosmo hesaplamalarını göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada β -Laktam antibiyotiklerinin sınıfında yer alan, penisilinden sonra ikinci büyük grubu olan Sefalosporinlerden; sefasetril, seftibüten, seftarolin fosamil, sefkinom, sefsulodin, sefodizim ve sefovesin antibiyotiklerinin OH radikali ile yaptıkları olası reaksiyon yolları belirlenmiştir. Sonuç olarak parçalanma reaksiyonu enerjiye gereksinim duymaktadır. Farmasötik bileşikleri degrade etmek için OH radikalleri kullanılmaktadır. Molekülün en kararlı yapısı en düşük enerjili halidir. Moleküler mekanik yöntemiyle yapılan konformer analizine göre moleküllerin en düşük enerjili ve en dayanıklı yapıları şekilleri belirlenmiştir. Sefalosporinlerden en kararlıdan en kararsıza doğru sıralandığın da seftarolin fosamil, sefodizm, sefsulodin, sefkinom, sefovesin, seftibüten, sefasetril şeklinde sıralanmaktadır. Fragmanlarda görüldüğü üzere büyük yapıli farmasötik bileşiklerin zararsız olan en küçük maddelere kadar parçalanmıştır. Amacımız olan sulara karışan farmasötik bileşikleri sudan uzaklaştırılmıştır. Bu sonuçlar deneysel çalışmalara yol gösterecektir.

KAYNAKLAR

- Aheck D, Johnson AP, Dangor Y, Ballard RC (1988). Antibiotic susceptibilities and plasmid profiles of *Haemophilus ducreyi* isolates from southern Africa. *J Antimicrob Chemother*, 22(4),437-444.
- Akkurt, Ş. (2019). Atık su arıtma tesislerinde mikro kirleticilerin arıtılabilirliği. *KSÜ Mühendislik Bilimleri Dergisi*,22(2).
- Aksu, Z. and Tunc, O. (2005). Application of biosorption for penicillin G removal: comparison with activated carbon. *Process Biochemistry*, 40 (2), 831-847.
- Alygizakis, N.A., Gago-Ferrero, P., Borova, V.L., Pavlidou, A., Hatzianestis, I., Thomaidis, N.S. (2016). Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater. *Sci. Total Environ*, 541, 1097–1105.
- Bazan JA, Martin SI, Kaye KM.(2009). Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23(4),983-96.
- Bryskier A, Procyk T, Labro MT (1990). Cefodizime, a new 2-aminothiazolyl cephalosporin: physicochemical properties, toxicology and structure-activity relationship, *I Antimicrob Chemother*,26 Suppl C, I-8.
- Chin NX, Gu JW, Fang W, Neu HC. (1992). In Vitro Activity of Cefquinome, a New Cephalosporin, Compared with Other Cephalosporin Antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 15(4), 331–337.
- Deshpande, A.D., Baheti, K.G. and Chatterjee, N.R. (2004). Degradation of beta-lactam antibiotics, *Current Science*, 87 (12),1684- 1695.
- Fagerquist, C.K., Lightfield, A.R. and Lehotay, S.J. (2005). Confirmatory and quantitative analysis of b-Lactam antibiotics in bovine kidney tissue by dispersive solidphase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 77, 1473-1482.
- Foresman, J.B., Frisch, A., (1996). *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods*, (2th ed.) Gaussian Inc., Pittsburgh USA.
- Hande, H. (2019). *Bazı Sefalospotin Esaslı Antibiyotiklerin Elektrokimyasal Oksidasyon Yöntemi ile Arıtılabilirliğinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi)*, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Hehre, WJ. (2003). *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Wavefunction Inc., Irvine.
- Hou, J.P. and Poole, J.W. (1971). Beta-lactam antibiotics e their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60 (4), 503-532.
- Hornish RE, Katarski SF. (2002). Cephalosporins in Veterinary Medicine-Ceftiofur Use in Food Animals. *Curr Top Med Chem*, 2(7), 717–731.

- Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, et al.(2003). TAK-599, a novel Nphosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorg Med Chem*, 11,2427–37.
- Jiang, M.X., Wang, L.H. and Ji, R. (2010). Biotic and abiotic degradation of four cephalosporin antibiotics in a lake surface water and sediment. *Chemosphere*, 80, 1399- 1405.
- Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, Wilson HW.(1981). In vitro antimicrobial activity evaluation of cefodizime (HR 221): a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2, 760 (1981).
- Khan MY, Gruninger RP, Nelson SM, Obaid SR.(1983). Comparative in vitro activity of cefodizime, ceftazidime, aztreonam, and other selected antimicrobial agents against *Neisseria Gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*,23(3),477-478.
- Knothe H, Shah PM.(1992). In vitro activity of cefodizime. *Infection* ,20 Suppl I, S3-8.
- Kollef MH.(2009). New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Resusc*, 11, 282–6.
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment — a review — Part I, *Chemosphere*,75, 417-434.
- Laudano, Joseph B.(2011). Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66 suppl 3, 11-18.
- Leung, H.W., Minh, T.B., Murphy, M.B., Lam, J.C., So, M.K., Martin, M., et al. (2012). Distribution, fate and risk assessment of antibiotics in sewage treatment plants in Hong Kong, South China. *Environ. Int*, 42, 1–9.
- Levine IN (2009). *Physical Chemistry*, (6th ed.). The McGraw-Hill Companies, USA.
- Limbert M, Isert D, Klesel N, et al. (1991). Antibacterial Activities in Vitro and in Vivo and Pharmacokinetics of Cefquinome (HR 111V), a New Broad-Spectrum Cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemothe*, 35, 14–19.
- Moisan H, Pruneau M, Malouin F.(2010). Binding of ceftaroline to penicillinbinding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*,65, 713–6.
- Murphy SP, Erwin ME, Jones RN. (1994). Cefquinome (HR 111V) in Vitro Evaluation of a Broad-Spectrum Cephalosporin Indicated for Infections in Animals. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 20(1), 49–55.
- Papich, M. G. (2014). Pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) model-ing and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. *Veterinary Microbiology*, 171(3–4), 480–486.
- Pichichero, M.E. (2006). Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *The Journal of Family Practice*, 55, 106–112.

- Ronquillo, M.G., and Hernandez, J.C.A. (2017). Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods. *Food Contol*, 72: 255– 267.
- Qin, Q., Chen, X. and Zhuang, J. (2015). The fate and impact of pharmaceuticals and personal care products in agricultural soils irrigated with reclaimed water. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 45(13), 1379–1408.
- Scully BE, Jules K, Neu HC (1983). In vitro activity and beta-lactamase stability of cefodizime, an aminothiazolyl iminomethoxy cephalosporin. *Antimicroh Agents Chemother*, 23, 907.
- Stegemann, M. R., Passmore, C. A., Sherington, J., Lindeman, C. J., Papp, G., Weigel, D. J., & Skogerboe, T. L. (2006). Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended-spectrum cephalo-sporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, 2286– 2292.
- Stegemann, M. R., Sherington, J., & Blanchflower, S. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 501– 511.
- Stegemann, M. R., Sherington, J., Coati, N., Brown, S. A., & Blanchflower, S. (2006). Pharmacokinetics of cefovecin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 513– 524.
- Stegemann, M. R., Sherington, J., & Passmore, C. (2007). The efficacy and safety of cefovecin in the treatment of feline abscesses and infected wounds. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 683– 689.
- Tezgel, T. (2006). Sefalosporin Formülasyon Atıksularının O3 ve O3/H2O2 Prosesleri ile Ön Aritilabilirliği (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- The European Agency for the Evaluation of Medical Products Paper,(2000). No EMA/MRL754/00-FINAL.
- Tiwari B., Sellamuthu B., Ouarda Y., Drogui P., Tyagi R. D. , Buelna G. (2017). Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology*, 224,1-12.
- Tuc D.Q., Moreau-Guigon E., Pierre L., Fabrice A., Marie-Jeanne T., Martine B., Joelle E., Marc C. (2017). Fate of antibiotics from hospital and domestic sources in a sewage network. *Science of the Total Environment*, 575, 758–766.
- Välitalo P., Antonina Kruglova A., Mikola A., Riku Vahala R. (2017). Toxicological impacts of antibiotics on aquatic micro-organisms: Amini-review . *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(3),558-569.
- Van Boeckel, T.P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B.T., Levin, S.A., et al. (2014). Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis*, 14, 742–750.
- Wise, R. (2002). Antimicrobial resistance: priorities for action. *J. Antimicrob. Chemother*, 49, 585–586.

Wiseman, L.R., Balfour, J.A. (1994). Ceftributen. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs*, 47(5), 784-808.

Yaşar, A., Can Doğan, E. ve Arslan, A. (2013). Hastane Atıksularında Makro ve Mikro Kirlenmeler ve Arıtma Seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 29(2), 144-158.

