

Bazı Biyolojik Aktif Heterosiklik Bileşikler Üzerinde Teorik Çalışmalar

Ülkü Gülşah Koyuncu

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Haziran -2009

Theoretical Studies on Some Biological Active Heterocycle Molecules

Ülkü Gülşah Koyuncu

DOCTORAL DISSERTATION

Department of Chemistry

June-2009

Bazı Biyolojik Aktif Heterosiklik Bileşikler Üzerinde Teorik Çalışmalar

Ülkü Gülşah Koyuncu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalında
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof.Dr.Cemil Öğretir (Eylül 2003-Şubat 2005/Şubat 2006-Haziran 2009))
Yard.Doç.Dr.Devrim Özöğüt(Şubat 2005-Şubat 2006)

Haziran-2009

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Ülkü Gülşah Koyuncu 'nun DOKTORA tezi olarak hazırladığı “Bazı Biyolojik Aktif Heterosiklik Bileşikler Üzerinde Teorik Çalışmalar “ başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Cemil Öğretir

Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye: Prof.Dr. Cemil ÖĞRETİR

Üye: Prof.Dr. Gözen BEREKET

Üye: Doç.Dr. Nevin KANIŞKAN

Üye: Yard.Doç.Dr. Devrim ÖZÖĞÜT

Üye: Yard.Doç.Dr. Taner ARSLAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nuntarih ve.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada, bazı antibiyotik, antidepresan ve antidiyabetik etkili moleküller üzerinde teorik çalışmalar yapılmıştır.

İlk olarak tez konusu olarak seçilen ilaç moleküllerinin ilgili makaleden alınan IR deneysel titreşimlerine karşılık Mopac 2002 (cache) 'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak teorik IR analizi yapılmıştır ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Daha sonra yine bu ilaç moleküllerinin ilgili makaleden ^1H NMR deneysel kimyasal kaymaları alınarak Gaussian 98'de DFT yöntemi kullanılarak gaz fazında teorik NMR analizi yapılmıştır ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Son olarak ise bu ilaç moleküllerinde proton ilgisi (PA) araştırması, Mopac 2002 (cache) 'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak yapılmıştır ve sonuçlar ilgili makalelerden alınan ilaçların biyolojik etkinlikleri ile karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, Antidepresan, Antidiyabetik, NMR, IR, Proton İlgisi(PA)

SUMMARY

Theoretical studies on some antibiotic, antidepressant and antidiabetic molecules were carried out.

IR analyses of studied molecules were done by using Mopac 2002 (cache) programme in gas phase with AM1,PM3 and PM5 methods. Results were compared with experimental IR vibrations which were taken from related articles.

^1H and ^{13}C NMR analyses of these active molecules were done by using Gaussian 98 programme in gas phase with DFT method. Results were evaluated by comparing with experimental NMR chemical shifts which were taken from related articles.

Proton Affinities of studied molecules were calculated by using Mopac 2002(cache) programme in gas phase with AM1,PM3 and PM5 methods. The obtained results were compared with the biological activities which were taken from related articles.

Key Words: Antibiotic, Antidepressant, Antidiabetic, IR, NMR, Proton Affinity (PA)

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, saygıdeğer Danışman Hocam Prof.Dr. Cemil Öğretir'e çok teşekkür eder, sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez konusunun belirlenmesinde yardımını esirgemeyen, bir yıl danışmanlığımlı yapan ve tez süresince çalışmalarımı yönlendiren Saygıdeğer Hocam Yard.Doç. Dr. Devrim Özögüt'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince değerli görüşlerini paylaşan, tezin gelişmesine büyük katkıda bulunan Saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Nevin Kanışkan'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince bilgisayar hesaplamalarında bana her zaman yardımcı olan Saygıdeğer Hocam Yard.Doç.Dr. Taner Arslan'a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. ANTİBİYOTİK,ANTİDEPRESAN VE ANTİDİYABETİKLERE	
GENEL BAKIŞ.....	3
2.1. Antibiyotikler.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanım.....	4
2.1.3. Antibiyotiklerin sınıflandırılması.....	5
2.1.3.1. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe edenler.....	5
2.1.4. Antitüberküloz moleküller.....	7
2.1.5. DAPG (2,4- diasetilphloroglukinol).....	8
2.2. Antidepresanlar.....	8
2.2.1. Antidepresan ilaçların tarihçesi.....	8
2.2.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması.....	9
2.2.2.1. Non-trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri.....	9
2.2.3. Aril piperazin türevleri.....	10
2.3. Antidiyabetikler.....	15
2.3.1. İnsulin bağımlı diyabet.....	16

İÇİNDEKİLER(Devam)

	<u>Sayfa</u>
2.3.2. İnsülin bağımlı olmayan diyabet.....	17
2.3.3. İnsülin.....	17
2.3.4. Oral Antidiyabetik İlaçlar.....	18
2.3.5. Pirazol türevleri.....	18
2.3.6. Quinazolinon türevleri.....	23
2.4. İncelenen moleküllerin yapısı.....	28
3. YÖNTEM VE TEKNİKLER.....	31
3.1. Moleküler mekanik yöntemleri.....	31
3.2. Elektronik yapı yöntemleri.....	32
3.2.1. Yarı-deneysel yöntemler (Semi empirical methods).....	32
3.2.1.1.Yarı-deneysel yöntemlerin sınırları.....	33
3.2.2. Ab initio yöntemleri.....	34
3.2.2.1.Atomlar için Hartree-Fock (HF) yöntemi.....	35
3.2.2.2.Moleküller için Hartree-Fock yöntemi.....	39
3.2.2.3.Elektron korelasyonu.....	43
3.2.2.4. Moller-Plesset pertürbasyon (MP) teorisi.....	44
3.2.3. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT).....	45
3.2.3.1.Yoğunluk fonksiyonel teorisinin uygulamaları.....	57
3.2.4. Temel Setler.....	58
3.2.4.1. Minimal temel setler.....	59
3.2.4.2. Split valans temel setler.....	59
3.2.4.3. Polarize temel setler.....	60
3.2.4.4. Diffuse fonksiyonları içeren temel setler.....	60
3.2.4.5. Yüksek açısal momentumlu temel setler.....	61
3.3. Hesaplama yöntemi.....	62

İÇİNDEKİLER(Devam)

	<u>Sayfa</u>
4.2.2.3. Molekül 5'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	91
4.2.2.4. Molekül 6'nın teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	93
4.2.2.5. Molekül 7'nin teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	95
4.2.2.6. Molekül 8'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	97
4.2.2.7. Molekül 9'un teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	99
4.2.2.8. Molekül 10'nun teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	101
4.2.2.9. Molekül 11'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	103
4.2.2.10. Molekül 12'nin teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	105
4.2.2.11. Molekül 13'ün teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	107
4.2.2.12. Molekül 14'ün teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	109
4.2.2.13. Molekül 15'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	111
4.2.2.14. Molekül 16'nın teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	113
4.2.2.15. Molekül 17'nin teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	115

İÇİNDEKİLER(Devam)

	<u>Sayfa</u>
4.2.2.16. Molekül 18'in teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	117
4.2.2.17. Molekül 19'un teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	119
4.2.2.18. Molekül 20'nin teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	121
4.2.2.19. Molekül 21'in teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	123
4.2.2.20. ^1H ve ^{13}C NMR çalışmalarının değerlendirilmesi.....	125
4.2.3. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmaları.....	131
4.2.3.1. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmalarının değerlendirilmesi.....	143
4.3. İncelenen Antidiyabetik moleküllerin verilerinin değerlendirilmesi.	147
4.3.1. Infrared (IR) çalışmaları.....	147
4.3.1.1. Molekül 22-Molekül 38'in teorik olarak yapılan IR analizi.....	148
4.3.1.2. IR çalışmalarının değerlendirilmesi.....	151
4.3.2. ^1H ve ^{13}C NMR çalışmaları.....	153
4.3.2.1. Molekül 22'nin teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	153
4.3.2.2. Molekül 23'ün teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	154
4.3.2.3. Molekül 24'ün teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	155
4.3.2.4. Molekül 25'in teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	156

İÇİNDEKİLER(Devam)

	<u>Sayfa</u>
4.3.2.5. Molekül 26'nın teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	157
4.3.2.6. Molekül 27'nin teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	158
4.3.2.7. Molekül 28'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	159
4.3.2.8. Molekül 29'un teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	160
4.3.2.9. Molekül 30'un teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	161
4.3.2.10. Molekül 31'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	162
4.3.2.11. Molekül 33'ün teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	163
4.3.2.12. Molekül 34'ün teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	164
4.3.2.13. Molekül 35'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	165
4.3.2.14. Molekül 36'nın teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	166
4.3.2.15. Molekül 37'nin teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	167
4.3.2.16. Molekül 38'in teorik olarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	168
4.3.2.17. ¹ H ve ¹³ C NMR çalışmalarının değerlendirilmesi.....	169

İÇİNDEKİLER(Devam)

	<u>Sayfa</u>
4.3.3. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmaları.....	173
4.3.3.1. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmalarının değerlendirilmesi.....	191
5. SONUÇ.....	194
6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	195
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Halicyclamine A.....	7
2.2. Antidepresan etkinliği olan 1. aril piperazin türevi.....	10
2.3. Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 2. aril piperazin türevi.....	11
2.4. Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 3. aril piperazin türevi.....	11
2.5. Anticonvulsant, Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 4. arilpiperazin türevi.....	11
2.6. Anticonvulsant, Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 5. arilpiperazin türevi.....	12
2.7. Antidepresan etkinliği olan 6. arilpiperazin türevi.....	12
2.8. Ankisiyoltik ve Antidepresan etkinliği olan 7. arilpiperazin türevi.....	12
2.9. Antidepresan etkinliği olan 8. arilpiperazin türevi.....	13
2.10. Antidepresan etkinliği olan 9. arilpiperazin türevi.....	13
2.11. Antidepresan etkinliği olan 10. arilpiperazin türevi.....	13
2.12. Antidepresan etkinliği olan 11. arilpiperazin türevi.....	13
2.13. Dopamin reseptörü olan 12. arilpiperazin türevi.....	14
2.14. α_1 – adrenoceptör antagonisti olan 13. arilpiperazin türevi.....	14
2.15. α_1 – adrenoceptör antagonisti olan 14. arilpiperazin türevi.....	14
2.16. Parkinson hastalığında aktif olan 15. arilpiperazin türevi.....	15
2.17. Parkinson hastalığında aktif olan 16. arilpiperazin türevi.....	15
2.18. Sitokin regulator aktivitesi olan 17. arilpiperazin türevi.....	15
2.19. Antiinflammatory etkinliği olan 1. pirazol türevi.....	19
2.20. Antimikrobiyal etkinliği olan 2. pirazol türevi.....	19
2.21. Antimikrobiyal etkinliği olan 3. pirazol türevi.....	19
2.22. Antimikrobiyal etkinliği olan 4. pirazol türevi.....	20
2.23. Antimycobakteriyal etkinliği olan 5. pirazol türevi.....	20
2.24. Antimycobakteriyal etkinliği olan 6. pirazol türevi.....	20
2.25. Checkpoint kinase 1 inhibitörü etkinliği olan 7. pirazol türevi.....	20
2.26. Checkpoint kinase 1 inhibitörü etkinliği olan 8. pirazol türevi.....	21

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.27. Type II topoisomerez inhibitörü etkinliği olan 9. pirazol türevi.....	21
2.28. Antifungal ve antibakteriyal etkinliği olan 10. pirazol türevi.....	21
2.29. Antikanser türevi.....	22
2.30. Antitumor etkinliği olan 11. pirazol türevi.....	22
2.31. Antitumor etkinliği olan 12. pirazol türevi.....	22
2.32. Anti-HCV etkisi olan 13. pirazol türevi.....	23
2.33. Anti-HCV etkisi olan 14. pirazol türevi.....	23
2.34. Antimikrobiyal etkisi olan 1.quinazolinon türevi.....	24
2.35. Anticonvulsant etkisi olan 2.quinazolinon türevi.....	24
2.36. Antiinflammatory, Analgesic ve COX-II inhibitörleri etkinliği olan 3.quinazolinon türevi.....	24
2.37. Antimitotik etkinliği olan 4.quinazolinon türevi.....	25
2.38. Antitumor etkinliği olan 5.quinazolinon türevi.....	25
2.39. Antitumor etkinliği olan 6.quinazolinon türevi.....	25
2.40. Antitumor etkinliği olan 7.quinazolinon türevi.....	26
2.41. Antitumor etkinliği olan 8.quinazolinon türevi.....	26
2.42. Antitumor etkinliği olan 9.quinazolinon türevi.....	26
2.43. Antitumor türevi.....	26
2.44. Antitumor etkinliği olan 10.quinazolinon türevi.....	27
2.45. Antitumor etkinliği olan 11.quinazolinon türevi.....	27
2.46. Poli (ADP-riboz) polimeraz inhibitörü etkinliği olan 12.quinazolinon türevi.....	27
2.47. Histamin H ₃ reseptör inverse agonisti etkinliği olan 13.quinazolinon türevi.....	28
2.48. Molekül 1 (R)-(+)-(1)-2-Metilheptilizonikotinat(Antibiyotik).....	28
2.49.Molekül 2 (2,4-diasetil-1,3,5-trihidroksibenzen)(2,4-diasetilphloroglukinol) (DAPG) (Antibiyotik).....	28
2.50. Molekül 3- Molekül 21 arası moleküllerin yapısı (Antidepresan).....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.51. Molekül 22 (3-Metoksi pirazol-4-karboksilik asit) (Antidiyabetik).....	30
2.52. Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin yapısı (Antidiyabetik).....	30
4.1. Molekül 1 ve türevleri için incelenen protonlanma mekanizması.....	75
4.2. Molekül 1 ve türevlerinin proton ilgisi(AM1) sonuçlarına karşılık Mycobacterium tuberculosis etkinliklerinin karşılaştırılması.....	78
4.3. Molekül 4 için protonlanma mekanizması.....	132
4.4. Molekül 5 için protonlanma mekanizması.....	132
4.5. Molekül 6 için protonlanma mekanizması.....	132
4.6. Molekül 7 için protonlanma mekanizması.....	133
4.7. Molekül 8 için protonlanma mekanizması.....	133
4.8. Molekül 9 için protonlanma mekanizması.....	133
4.9. Molekül 10 için protonlanma mekanizması.....	134
4.10. Molekül 11 için protonlanma mekanizması.....	134
4.11. Molekül 16 için protonlanma mekanizması.....	135
4.12. Molekül 17 için protonlanma mekanizması.....	135
4.13. Molekül 18 için protonlanma mekanizması.....	135
4.14. Antidepresan moleküllerin ana yapısı.....	141
4.15. Proton alma merkezi olan antidepresan moleküller için proton ilgisi (AM1) sonuçlarına karşılık 5-HT _{1A} reseptör etkinliklerinin karşılaştırılması.....	142
4.16. Proton alma merkezi olan antidepresan moleküller için proton ilgisi (AM1) sonuçlarına karşılık 5-HT transporter etkinliklerinin karşılaştırılması.....	142
4.17. Kinolin halkasının rezonans yapıları.....	143
4.18. Molekül 23'ün protonlanma mekanizmaları ve numaralandırma (PAO,PA N3,PA N1,PAN).....	174
4.19. Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin yapısı.....	175
4.20. Molekül 32 için PAE reaksiyonu.....	176

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.21. Molekül 35 için PAAc reaksiyonu.....	176
4.22. İncelenen antidiyabetik moleküller için proton ilgisi(PA N1, AM1) sonuçlarına karşılık STZ model biyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması.....	190
4.23. İncelenen antidiyabetik moleküller için proton ilgisi(PA N1, AM1) sonuçlarına karşılık SLM model biyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması.....	190

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Molekül 3- Molekül 21 arası moleküllerin yapısı.....	29
2.2. Molekül 23- Molekül 38 arası moleküllerin yapısı.....	30
4.1. Molekül 1'in Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	65
4.2. Molekül 2'nin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	66
4.3. Molekül 1'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	71
4.4. Molekül 1'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	72
4.5. Molekül 2'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	73
4.6. Molekül 2'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	73
4.7. Molekül 1 ve türevlerinin yapısı.....	75
4.8. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity) (PA) değerleri.....	76
4.9. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	76
4.10. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	77
4.11. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	77
4.12. Molekül 1'in DFT(B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak gaz fazında Hesaplanmış nükleofilisite değeri.....	78
4.13. Molekül 1 ve türevlerinin antimikrobiyal aktivitesi.....	78

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.14. Molekül 3-Molekül 10 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	82
4.15. Molekül 11-Molekül 18 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	83
4.16. Molekül 19-Molekül 21 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	84
4.17. Molekül 3'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	87
4.18. Molekül 3'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	88
4.19. Molekül 4'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	89
4.20. Molekül 4'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	90
4.21. Molekül 5'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	91
4.22. Molekül 5'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	92
4.23. Molekül 6'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	93
4.24. Molekül 6'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	94
4.25. Molekül 7'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	95
4.26. Molekül 7'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	96
4.27. Molekül 8'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	97

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.28. Molekül 8'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	98
4.29. Molekül 9'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	99
4.30. Molekül 9'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	100
4.31. Molekül 10'nun gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	101
4.32. Molekül 10'nun gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	102
4.33. Molekül 11'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	103
4.34. Molekül 11'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	104
4.35. Molekül 12'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	105
4.36. Molekül 12'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	106
4.37. Molekül 13'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	107
4.38. Molekül 13'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	108
4.39. Molekül 14'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	109
4.40. Molekül 14'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	110
4.41. Molekül 15'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	111

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.42. Molekül 15'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	112
4.43. Molekül 16'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	113
4.44. Molekül 16'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	114
4.45. Molekül 17'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	115
4.46. Molekül 17'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	116
4.47. Molekül 18'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	117
4.48. Molekül 18'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	118
4.49. Molekül 19'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	119
4.50. Molekül 19'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	120
4.51. Molekül 20'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	121
4.52. Molekül 20'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	122
4.53. Molekül 21'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	123
4.54. Molekül 21'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	124

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.55. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri.....	136
4.56. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	137
4.57. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	138
4.58. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri ve gerekli moleküller için Relative Stabiliy (RS) değerleri.....	139
4.59. İncelenen Antidepresan moleküllerin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) İle hesaplanmış nükleofilisite (n) değerleri.....	140
4.60. Antidepresan olan Molekül 3-Molekül 21 arası moleküllerin biyolojik etkinlikleri(5-HT _{1A} reseptör, 5-HT transpoter'a ilgileri).....	141
4.61. Molekül 22- Molekül 26 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	148
4.62. Molekül 27- Molekül 32 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	149
4.63. Molekül 33- Molekül 38 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi.....	150
4.64. Molekül 22'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H NMR analizi.....	153
4.65. Molekül 22'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³ C NMR analizi.....	153

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.66. Molekül 23'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	154
4.67. Molekül 24'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	155
4.68. Molekül 25'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	156
4.69. Molekül 26'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	157
4.70. Molekül 27'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	158
4.71. Molekül 28'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	159
4.72. Molekül 29'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	160
4.73. Molekül 30'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	161
4.74. Molekül 31'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	162
4.75. Molekül 33'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	163
4.76. Molekül 34'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	164
4.77. Molekül 35'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	165
4.78. Molekül 36'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	166
4.79. Molekül 37'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi.....	167

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.80. Molekül 38'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹ H ve ¹³ C NMR analizi.....	168
4.81. Molekül 23- Molekül 38 arası moleküllerin yapısı.....	175
4.82. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri.....	177
4.83. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri.....	177
4.84. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri.....	178
4.85. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Relative Stability(RS)değerleri.....	178
4.86. Molekül 23-Molekül 28 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	179
4.87. Molekül 29-Molekül 34 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	180
4.88. Molekül 35-Molekül 38 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	181
4.89. Molekül 23-Molekül 28 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	182

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.90. Molekül 29-Molekül 34 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	183
4.91. Molekül 35-Molekül 38 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	184
4.92. Molekül 23-Molekül 28 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	185
4.93. Molekül 29-Molekül 34 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	186
4.94. Molekül 35-Molekül 38 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri.....	187
4.95. Molekül 23-38 arası moleküller için gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak hesaplanmış nükleofilisite(n) değerleri.....	188
4.96. Antidiyabetik olan Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin biyolojik etkinlikleri.....	190

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
v	Gerilme titreşimi
δ	Düzlem içi eğilme
γ	Düzlem dışı eğilme

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
pr	Piridin
al	Alifatik
Ar	Aril
q	kuinazolinon

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlar tarafından ilaç kullanımının tarihi, prehistorik devirlere dayanır. M.Ö. 3000 yıllarında Çin imparatoru Shen Nung'un yılın her günü Ephedra bitkisinden yapılan şurubu içtiği ve değişik amaçlarla afyon kullandığı Çin tarihinde yazılıdır. Aynı şekilde, M.Ö. 2300 yıllarında Sümerlerin farmasötik bazı formülleri hastalarda kullandıkları, kazılarda bulunan Sümerlere ait tabletlerden anlaşılmıştır. Mısırlıların Ebers papiruslarında, daha o çağlarda bile insanların hastalıklarını tedavi etmede, bir takım doğal maddelerden yararlandıkları yazılıdır. İlaçlarla ilgili ilk eser eski Yunanlı Dioskorides'in "Peri Hyeles İatrikes" adlı ilaçları anlatan eseridir.

Orta çağ farmakoloji yönünden bir amprizma dönemidir. Avrupa'da bilimsel disiplinden uzak din adamları hastalara triaca (theriaca) adı verilen bir takım karışımları uyguluyorlardı. Bu sırada islam dünyasında Razi (854-932),Al Burini (937-1048) ve İbni Sina (980-1037) gibi hekimler daha bilimsel ilaç uygulamaları yapıyorlardı. Batıda Rönesans Döneminde Paracelsus (1493-1541) ve Glauber (1604-1688) farmakolojide o çağlarda ileri sayılabilecek çalışma ve araştırmalar yapmışlardır.

19.Yüzyılın sonlarında rasyonel tedavideki gelişme ve yenilikler, hekimleri tedavide kullandıkları ilaçların etki mekanizmalarını araştırmaya yöneltmiştir. Modern farmakolojinin 1913'de Ehrlich'in 'corpora non agunt nisi fixata' (ilaçlar vücutta bağlanmazlarsa etkisizdirler) kavramını ortaya atmasından sonra başladığı kabul edilmektedir. Gerçekten Ehrlich'in bu görüşü, farmakolojik etkinin temelini oluşturan reseptörlerin varlığını gösteren ilk hipotezdir. Günümüzde, ilaçların biyolojik aktivitesinin bir reseptörle etkileşme sonucu oluştuğu, kavram ya da hipotez olmaktan çıkmıştır. İlaçların etkilerini gerçek bir madde (molekül) olduğu bilinen, spesifik reseptörler aracılığı ile gösterdiği ortaya konmuştur(Dökmeci, 1996).

Bu önem göz önüne alınarak, bu tezde Antibiyotik , Antidepresan ve Antidiyabetik ilaç molekülleri üzerine teorik çalışmalar yapılmıştır.

Literatür incelendiğinde; IR ve NMR analizlerinde deneysel olarak bulunan sonuçlara karşılık, teorik yöntemler kullanılarak bulunan sonuçların karşılaştırıldığını görülmektedir. Bu çalışmalar ilk olarak basit moleküllerde başlamış daha sonra ise

büyük moleküllerde yapılmıştır. Bu araştırmalar doğrultusunda bu tez için seçilen ilaç moleküllerinde teorik IR ve NMR analizleri yapılmıştır ve sonuçlar ilgili makalelerden alınan deneysel sonuçlarla karşılaştırılmıştır. IR analizleri Mopac 2002(cache) programı kullanılarak semi empirik yöntemlerle gaz fazında, NMR analizleri Gaussian programında DFT kullanılarak gaz fazında yapılmıştır.

Tezi oluşturan ilaçların biyolojik etkinliklerinin proton ilgisi ile uyumunu incelemek için, proton ilgisi araştırması Mopac 2002(cache) programında gaz fazında semi empirik yöntemler kullanılarak yapılmıştır.

2.ANTİBİYOTİK,ANTİDEPRESAN VE ANTİDİYABETİKLERE GENEL BAKIŞ

2.1. Antibiyotikler

2.1.1. Tarihçe

Kemoterapi, enfeksiyona uğramış hücrelerin, kimyasal maddeler kullanarak, sahibine zarar vermeksizin yok edilmesi diye tanımlanır. İnanmak çok zor olsada (“mükemmel ilaçların” bu çağında) kemoterapi nispeten modern bir olgudur. 1900’den önce yalnızca üç özel ilaç biliniyordu. Bunlar frengi tedavisinde kullanılan, ama çoğu kez zararlı etkileri olan civa, sıtma tedavisinde kullanılan kına ağacı kabuğu ve dizanteri tedavisinde kullanılan ipecacuanha (bir Güney Amerika bitkisi) idi.

Çağdaş kemoterapi, yirminci yüzyılın başlarında Paul Ehrlich ‘in 1907’de tripan kırmızısı I adı verilen bir boyanın deneysel olarak, trypanosomiasise (trypanosoma bakterilerinin oluşturduğu bir hastalık) ve 1909’da savlarsan adlı ticari ilacın frengiye karşı iyileştirici etkisinin keşfiyle başlamıştır. Ehrlich 1908’de tıp alanında Nobel Ödülü kazanmıştır. Ehrlich “kemoterapi” adını kendisi vermiş ve bulaşıcı mikroorganizmaları yok eden, ama insana zarar vermeyen kimyasalları, hedefine ulaşan “sihirli mermiler” diye adlandırmıştır.

Ehrlich tıp öğrenciliği sırasında bazı boyaların kimi dokuları seçici olarak boyadıklarını fark etmiştir. Bu “boyamanın” doku ile boya arasındaki kimyasal bir tepkimeden ileri gelmesi gerektiği düşüncesinden hareket eden Ehrlich, mikroorganizmaların da seçici boyandığını görmüştür. Bunun üzerine, yalnızca mikroorganizmaları öldürecek biçimde değişikliğe uğratılabilen bir boya bulunabileceğini ummuştur.

Ehrlich ve diğerleri “sihirli mermiyi” bulabilmek amacıyla, 1909-1935 yılları arasında, boyalar dahil onbinlerce kimyasal maddeyi denemişlerdir. Ancak çok az bileşiğin ümit verici etkiler gösterdiğini gözlemişlerdir. 1935’e geldiklerinde şaşırtıcı bir olayla karşılaşmışlardır: Bir Alman boya üreticisinin yanında çalışan bir doktorun,

Gerhhard Domagk'ın kızı bir iğne batması sonucu streptokoka dayalı bir enfeksiyona yakalanmıştır. Domagk, kızı ölmek üzereyken ağızdan prontosil denen boyayı vermeyi düşünmüştür. Prontosil, Domagk'ın firması tarafından geliştirilmiş ve streptokokların çoğalmasını önlemesi fareler üzerinde denenmişti. Kısa bir zaman sonra küçük kız iyileşti. Domagk'ın oynadığı kumar sadece küçük kızın hayatını kurtarmakla kalmadı, çağdaş kemoterapide yeni ve olağanüstü yararlı bir kapı açtı. G.Domagk 1939 tıp Nobel Ödülünü kazandı, ama 1947'ye kadar alması mümkün olmadı.

Bu olaydan bir yıl sonra, 1936'da, Paris'teki PasteurEnstitüsü'nden Ernest Fourneau bu boyanın insan vücudunda parçalanarak sülfanilamid verdiğini ve streptokok üzerinde etkili olan asıl maddenin bu sülfanil amit olduğunu kanıtladı.

Fourneau'nun bu buluşunu yayınlaması üzerine, daha etkili kemoterapi ilaçları bulunmak amacıyla sülfanilamid benzeri başka bileşiklerle ilgili yoğun bir araştırma başladı. Sülfanilamid iskeleti içeren binlerce bileşik sentezlendi. Sülfonil amitin hayal edilebilecek her türlü türevi hazırlandı ve denendi. Ancak en iyi sonuç $-SO_2NH_2$ grubunun bir hidrojeni yerine başka grupların, özellikle heterosiklik halkaların geçirildiği bileşiklerle elde edildi (Solomons, 2002).

Küflerle mikroplar arasındaki ilişki 1877'de Pasteur ve Jourbert ve daha sonrada Tyndall tarafından gösterilmiştir. 1897'de Duchesne ilk kez mantar küflerinin tedavide kullanılmaları fikrini ortaya atmıştır. 1929'da Fleming'in penicillium notatum adlı mantar küfünden elde edilen penisilinli bir kültür ortamında, stafilokok aureus kolonilerinin büyümesini inhibasyonunu göstermesinden sonra, 1941'de İngiltere'de Florey ve Chain insanlarda enfeksiyonlara karşı penisilini ilk kez kullanmışlardır (Dökmeçi, 1996).

2.1.2. Tanım

Antibiyotikler, bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir.

Kemoterapide ana ilke, konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni organizma üzerinde yeteri kadar toksik veya öldürücü etki

oluşturmaktır. Antibiyotikler, vücutta kimyasal maddelerin selektif (seçici) etkisi için tipik birer örnektirler. Bu selektif (seçici)etki, mikroorganizma hücresi ile insan veya genel olarak memeli hücresi arasında, yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından varolan farklar sayesinde mümkün olmaktadır. Seçici etkinin derecesi çeşitli antibiyotik ilaç gruplarında değişiklik gösterir.

2.1.3. Antibiyotiklerin sınıflandırılması

Bakteri infeksiyonlarında kullanılan antibiyotik ve diğer antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları aşağıda altı grup halinde belirtilmiştir;

1. Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe edenler
2. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe edenler
3. Nükleik asit sentez ve fonksiyonunu bozanlar
4. Sitoplazmik membran yapı ve fonksiyonunu bozanlar
5. Kimyasal yapılarındaki benzerlik yoluyla bakteri metabolizmasını bozanlar
6. Antifungallar

2.1.3.1. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe edenler

Bakteri protein metabolizmasının engellenmesi bir çok antibiyotiğin etki mekanizmasını oluşturur. Protein sentezi birbirini büyük bir düzenle takip edip tekrarlayan olaylar zinciridir. Bunun herhangi bir bölümünün durdurulması sentezi tümüyle durdurur. Bu inhibasyon genellikle bakterilerin üremesini durdurur, ancak bakteri üzerinde öldürücü etkisi yoktur. Prokaryot yani bakteri hücresindeki olayla (protein sentezi) eukaryot yani memeli hücresindeki olay temel olarak birbirinin aynıdır. Yalnız bakteride ribozom ünitleri 30s ve50s iken memeli hücresinde 40s ve 60s'den oluşmuştur. Bu fark nedeniyle bakteride protein sentezini inhibe eden ilaçlar memeli hücresindeki sentezi etkilemezler. Bu da antibiyotiklerin seçici toksik etkisine güzel bir örnektir.

Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler iki ana gruba ayrılır, bunlar a) 30s ribozomal ünite bozanlar ve b) 50s ribozomal ünite bozanlar 'dır.

- a) 30s ribozomal ünite bozanlar;

i) Aminoglikozid antibiyotikler; kimyasal yapısı bir aminosiklitol halkası ve buna bağlı iki veya daha fazla amino şekerden oluşur. Bu halkalardaki kökler geliştirilerek birbirinden farklı antibiyotikler elde edilir.

Etki mekanizmaları bakteride protein sentezini inhibe etmektir. Örneğin streptomisin 30s ünitenin 12s'lik bir bölümüne bağlandığı halde, diğerleri birden fazla değişik yerlere bağlanabilir. Örneğin; gentamisin, tobramisin, sisomisin, netilmisin, kanamisin..vb.

Yan etkileri ise şöyledir; böbrek bozukluğu, denge bozukluğu ve sağırılık. Bunlar fark edilip ilaç kesilirse düzelme olur.

Bu gruptaki antibiyotikler tüberkülozda oldukça etkili ilaçlardır. Bu tezde incelenen ilaçlardan, 2-Metilheptilizonikotinat da 30s ribozomal üniti bozan aminoglikozid türü bir antibiyotik olup, tüberkülozda etkilidir.

ii) Tetrasiklinler

b) 50s ribozomal üniti bozanlar;

i) Kloramfenikol

ii) Makrolit antibiyotikler

iii) Linkozamid grubu

(Kayaalp, 2002).

Tez çalışmalarının en başında Antibiyotik, Antidepresan ve Antidiyabetik ilaçların sentezi ve etkinliklerinin incelenmesini kapsayan makaleler araştırılmıştır, sonuçlardan uygun bulunan makaleler tezde incelenmek üzere seçilmiştir.

Literatür araştırmasında çeşitli ilaç yapıları ile karşılaşılmıştır. İyi bir inceleme yapılabilmesi amacıyla, bu moleküllerde tez araştırmasına alınmıştır. Bu moleküller; Karbonhidratlar, Alkoloidler, Aromatik bileşik türevleri ve Aminoasit ,Peptid türevleridir.

Chemical Abstract 'larda yapılan araştırma sonucu bulunan ilaçların çoğu önce sentezlenip, fareler üzerinde denenmiştir; bu sonuçlara kaynaklarda örneklendirilen makalelerde bulunmaktadır. Araştırma ilaç sentezi üzerine yapıldığı için makalelerde çeşitli spektroskopik yöntemler bulunmaktadır. (¹H NMR, ¹³C NMR, IR, UV, Kütle spektroskopisi,...)

Antibiyotik olarak çok çeşitli bileşikler tez araştırmasında örneklendirilmiştir. Bunlar arasında, Cephalosporine sulfones türevleri (Buynak,et al,2000)..., Carbapenem türevleri (Narukawa, et al.,1997), Moenomycin A türevleri (Bunchynskyy, et al.,2002),

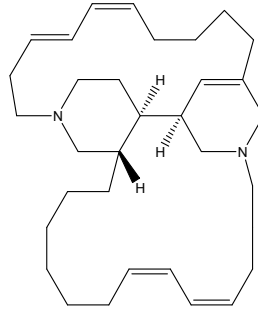
Roseophilin türevleri (Nakatini,et al.,1995), Pyloricidin türevleri (Hasuka,et al.,2002), Peptid antibiyotik türevleri (Sum,et al.,2003)...vb.

Yapılan araştırmadan teorik olarak incelenmek üzere antibiyotik olarak iki ilaç seçilmiştir. Bunlardan birincisi, tüberkülozda etkili olan 2-Metilheptilizonikotinatin (R)-(+)-(1) izomeridir(Boruwa,et al.,2004). İkinci antibiyotik ilaç, 2,4-Diacetilphloroglucinol(DAPG) bileşiğidir(Marchand,et al.,2000).

2.1.4. Antitüberküloz moleküller

Seçilen ilaç moleküllerinin nerelerde kullanıldığını saptamak için de bir araştırma yapılmıştır. İlk molekül 2-Metilheptilizonikotinatin bir antitüberküloz molekülüdür. Bu molekülle ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır. O nedenle burada diğer antitüberküloz bileşiklerine örnekler verilmiştir.

Bunlardan ilki; bir antitüberküloz bileşiği olan Halicyclamine A (Arai,et al., 2008)'dir.



Şekil 2.1. Halicyclamine A

Diğer bir örnekte (Bhusal, et al.,2005), pek çok ilaç molekülünü rifampisin ve isoniazid'le kombine edip antitüberküloz etkinliklerine bakılmıştır. Bu ilaçlar; sitafloxacin, gatifloxacin, clarithromycin, minocycline,streptomycin ve ethambutol'dür. Bu ilaçlardan chlarithromycin en etkili bulunmuştur.

Bir diğer araştırmada (Molina-Salinas,et al.,2006) ise; bitki ekstrelerinin tüberküloza olan etkileri incelenmiştir. Bunlardan Flourensia cernua bitkisinin ekstresinin tüberküloza karşı, streptomycin yada rifampinden 4 kat daha etkili olduğu bulunmuştur.

2.1.5. DAPG (2,4-diasetilphloroglucinol)

Seçilen ikinci antibiyotik ilaç, 2,4-Diacetilphloroglucinol(DAPG) bileşimidir(Marchand,et al.,2000). Çeşitli bitki hastalıklarında kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bu molekülle yapılmış olan çalışmalara aşağıdaki bilgiler örnek olarak verilebilir.

DAPG; Anti-MARSA (Methicilin-resistant Staphylococcus aureus) etkinliğine sahiptir. (Kamei,et al., 2003) Bu etkinlik vancomycin ile karşılaştırılabilecek düzeydedir.

DAPG; Anti-VRSA (vancomycin-resistant staphylococcus aureus) etkinliğine de sahiptir. (Isnansetyo, et al.,2003)

2.2.Antidepresanlar

Çağdaş psikiyatrinin bütüncül biyo-psiko-sosyo-kültürel yaklaşımı uygulamasında depresyona bakıldığında, depresyonun sadece bir beyin bozukluğu değil, bütün organizmanın hatta kişinin içinde yaşadığı çevrenin (ailesi, işi, arkadaşları gibi) bir hastalığı olduğu daha iyi anlaşılacaktır. Depresyonda kişi ailevi, mesleki ve toplumsal kayıpları olan, karar vermekte zorlanan, hatalar yapan, hayat kalitesi düşen ve etrafınınkini de düşüren kişidir.

Afektif hastalıkların tipleri aşağıdadır;

- a) Major depresyon
- b) Bipolar bozukluklar

2.2.1. Antidepresan ilaçların tarihçesi

Antidepresan ilaçlar, duygulanım hastalıkları (afektif hastalıklar) grubuna giren depresif bozuklukların ve manik bozukluğun (bipolar bozukluğun) tedavisinde kullanılır. Afektif hastalık tanımlamaları Hipokrat ile başlar. Melankoli deyimini ona aittir. Hipokrat'tan yaklaşık 500 yıl sonra Arateus melankoli ve depresyon arasındaki ilişkiye değinmiştir.

2.2.2. Antidepresan ilaçların sınıflandırılması

- 1) Trisiklik antidepresanlar
- 2) Non-trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri
- 3) Monoamin oksidaz inhibitörleri
- 4) Lityum
- 5) Diğer ilaçlar

2.2.2.1. Non-trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Antidepresan olarak 1950'ler den beri kullanılan trisiklik antidepresanların ortak yan etkilerini, çok az veya hiç göstermeyen ilaçlar bulmak amacıyla trisiklik olmayan yeni antidepresanlar geliştirilmiştir.

Bu gruptaki ilaçlar terapötik etkilerinin niteliği bakımından trisiklik antidepresanlara benzerler, ancak yan etkileri azalmış derecede gösterirler veya hiç göstermezler. Trisiklik ilaçlara göre depresyon tedavisinde daha fazla etkili oldukları veya etkilerinin daha çabuk başladığı inandırıcı bir şekilde kanıtlanmıştır. Bu gruptaki ilaçlar intihar düşüncelerini diğer antidepresan ilaçlara göre daha hızlı düzelttiğine ilişkin kanıtlar vardır.

Bu grup ilaçlar genel olarak madde kullanım bozukluklarında umut vermektedir. Örneğin fluoksetin hayvan deneylerinde kendi kendine amfetamin ve kokain uygulamayı azaltır. Sertralin hayvan deneylerinde kendi kendine kokain uygulamayı etkilememektedir. Stalopram, fluoksatin, zimelidin hayvan deneylerinde oral alkol alımını azaltır.

Yan etkileri büyük ölçüde doza bağlıdır. Doz arttıkça yan etkilerde artar. Sık olarak bu grupta izlenen yan etkiler bulantı, kusma, diyare, sinirlilik, titreme, uyku hali, terleme ve baş ağrısıdır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ani olarak kesildiğinde pek çok yoksunluk belirtilerine neden olmaktadır.

Non-trisiklik antidepresan ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerine örnek olarak şu ilaçlar verilebilir; Fluoksetin (Prozac), Sertralin (Lustral), Paroksetin, Sitalopram (Kayaalp, 2002).

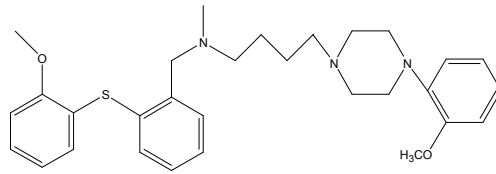
Literatür araştırmasında Antidepresan olarak; piperazin türevleri (Dorsey,et al.,2004)...vb., quinolinone türevleri (Oshiro, et al.,2000), kokainin piperidin içerikli analogları (Petukhov,et al.,2004) ve A-80426 molekülü (Meyer,et al.,1995) bulunmaktadır.

Teorik olarak incelenmek üzere bu araştırmadan antidepresan olarak bir ilaç grubu seçilmiştir. Bu ilaç grubu 1-Aril-3-[4-Arilpiperazin-1-il]-1-propanol türevleridir (Orus,et al.,2002). Tez kapsamında olan bu antidepresan moleküller seçici serotonin geri alım inhibitörleri grubuna girmektedir ve etkinlikleri yeni incelenmekte olan ilaçlardır.

2.2.3. Aril piperazin türevleri

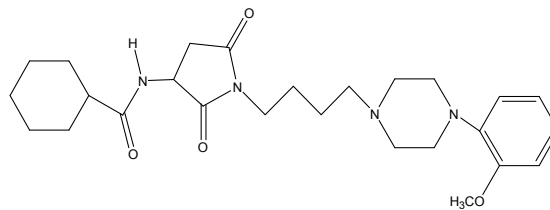
Tezde incelenen antidepresan ilaçlar, aril piperazin türevleridir. Bu ilaç grubu hakkında bilgi sahibi olmak için bir araştırma yapılmış ve yapılan araştırmada antidepresan, ankisiyoltik,...vb. etkinliği olan arilpiperazin türevlerine rastlanmıştır. Bu ilaç grubu hakkında bir fikir oluşturulması için yukarıda bahsedilen araştırmaların sonucunda en etkin bulunan ilaç türevleri aşağıda sunulmuştur;

Antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 1.arilpiperazin türevi aşağıdadır (Wu,et al.,2008);



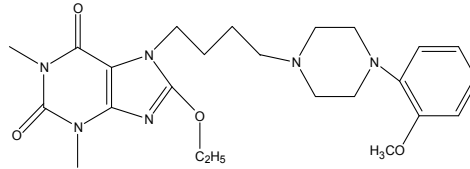
Şekil 2.2. Antidepresan etkinliği olan 1. aril piperazin türevi

Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 2. arilpiperazin türevi aşağıdadır (Zajdel, et al., 2007);



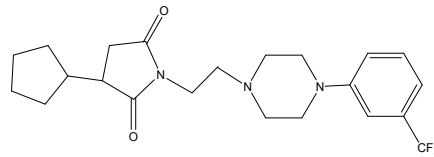
Şekil 2.3. Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 2. aril piperazin türevi

Ankisiyoltik ve antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 3. arilpiperazin türevi aşağıdadır (Chlon-Rzepa,et al., 2007);

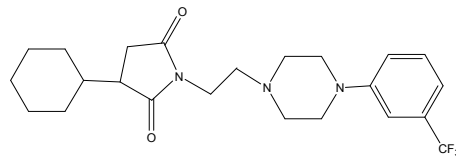


Şekil 2.4. Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 3. aril piperazin türevi

Anticonvulsant, Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 4. ve 5. arilpiperazin türevleri aşağıdadır (Obniska,et al., 2006);

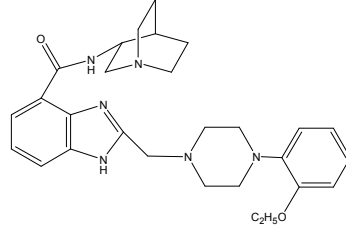


Şekil 2.5. Anticonvulsant,Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 4. arilpiperazin türevi



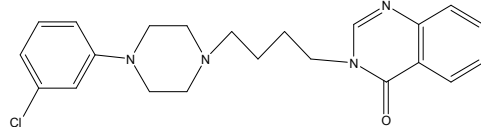
Şekil 2.6. Anticonvulsant,Antidepresan ve Ankisiyoltik etkinliği olan 5. arilpiperazin türevi

Antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 6. arilpiperazin türevi aşağıdadır (Lopez-Rodriguez, et al.,2004);



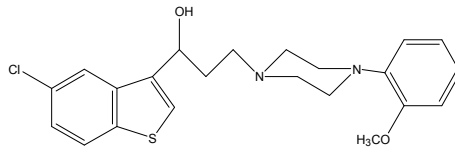
Şekil 2.7. Antidepresan etkinliği olan 6. arilpiperazin türevi

Ankisiyolitik ve Antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 7. arilpiperazin türevi aşağıdadır (Bojarski, et al.,2002);

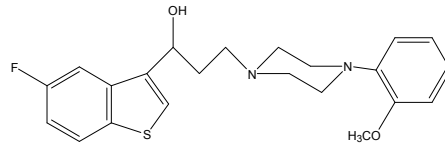


Şekil 2.8. Ankisiyolitik ve Antidepresan etkinliği olan 7. arilpiperazin türevi

Antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 8. ve 9. arilpiperazin türevleri aşağıdadır (Martinez, et al., 2001);

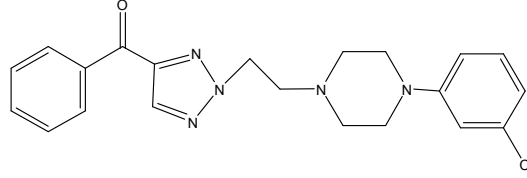


Şekil 2.9. Antidepresan etkinliği olan 8. arilpiperazin türevi



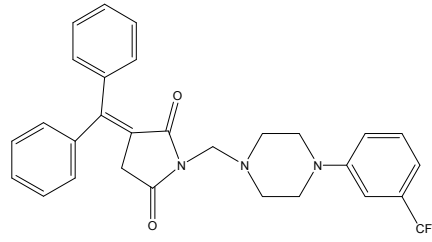
Şekil 2.10. Antidepresan etkinliği olan 9. arilpiperazin türevi

Antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 10. arilpiperazin türevi aşağıdadır (Caliendo, et al., 1999);



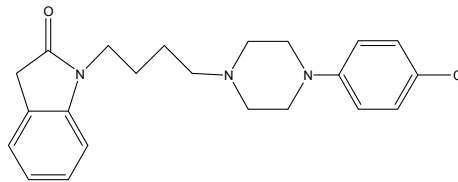
Şekil 2.11. Antidepresan etkinliği olan 10. arilpiperazin türevi

Antidepresan etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 11. arilpiperazin türevi aşağıdadır (Lopez-Rodriguez,et al., 1998);



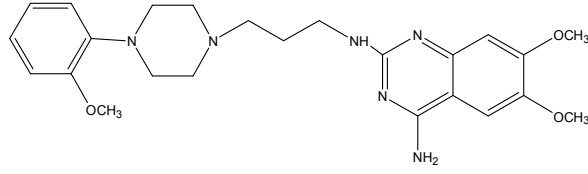
Şekil 2.12. Antidepresan etkinliği olan 11. arilpiperazin türevi

Dopamin reseptörü olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 12. aril piperazin türevi aşağıdadır (Awadallah,et al., 2007);

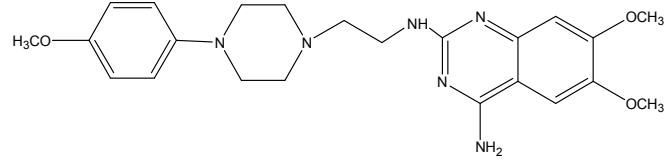


Şekil 2.13. Dopamin reseptörü olan 12. arilpiperazin türevi

α_1 – adrenoceptör antagonisti olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 13. ve 14. aril piperazin türevleri aşağıdadır (Fang, et al., 2007);

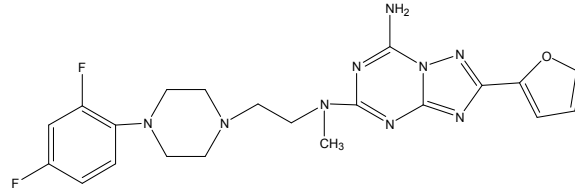


Şekil 2.14. α_1 – adrenoceptör antagonisti olan 13. arilpiperazin türevi

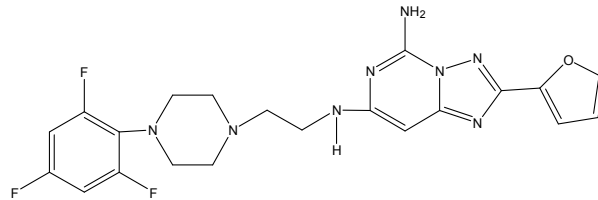


Şekil 2.15. α_1 – adrenoceptör antagonisti olan 14. arilpiperazin türevi

Parkinson hastalığında aktif olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 15. ve 16. arilpiperazin türevleri aşağıdadır (Vu, et al., 2004);

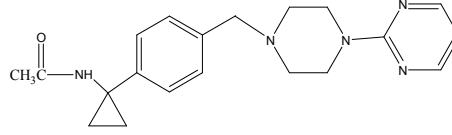


Şekil 2.16. Parkinson hastalığında aktif olan 15. arilpiperazin türevi



Şekil 2.17. Parkinson hastalığında aktif olan 16. arilpiperazin türevi

Sitokin regulator aktivitesi olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 17. arilpiperazin turevi aşağıdadır (Hanano,et al.,2000);



Şekil 2.18. Sitokin regulator aktivitesi olan 17. arilpiperazin turevi

2.3. Antidiyabetikler

Hayvansal organizmalarda hücrelerin yakıt metabolizmasının ve enerji üretiminin yeterli düzeyde sürdürülmesi, bu olaylar için gereken oksijen kadar önemlidir. İnsülin ve glukagonun en önemli fonksiyonları ilkinin yeme sırasında, ikincinin ise açlık sırasında yakıt metabolizmasını, hücre içinde ve dışında yakıt homeostazını sağlayacak Şekilde düzenlemektedir.

Besin içinde alınan ve besin ögelerinin sindiriminden sonra absorbe edilen glukoz (ve ona dönüŐebilen fruktoz ve galaktoz), serbest yağ asitleri ve aminoasitler gibi substratlar (yakıtlar) oksijen eŐliđinde doğrudan doğruya veya indirekt bir biçimde su ve karbondioksida oksidlenerek enerji retiminde (ATP oluŐturulmasında) kullanılırlar. Söz konusu olaya yakıt metabolizması (Fuel metabolizm) adı verilir.

Yukarıdaki yakıtlardan birçok doku çeşidi için tercih edilen ve normal durumda ilk sırada kullanılan yakıt türü glikozdur. Santral sinir sisteminin kullandığı ana yakıt da plazmadaki glikozdur; bu sistem glukoz sentez edemez ve ancak birkaç dakikalık gereksinime yetecek miktarda glukoz depo edebilir. Bu nedenle plazma glukoz düzeyinin belirli bir eŐik değerin üstünde sürdürülmesi, yaŐamsal bir öneme sahiptir. Bundan dolayı, kısa süren bir hipoglisemi bile beyinde önemli bir fonksiyon bozukluğu yapar ve ağır bir hipoglisemi beyin ölümüne bağlı lme neden olur. Hiperglisemi de, genellikle uzun bir süre içinde birçok organın fonksiyonunu bozar ve yaşam için hipoglisemi kadar kritik değildir. Bu nedenlerle plazma glukoz düzeyinin dar bir aralıkta (70-150mg/dL veya 3,9-8,3 mmol/L aralığında) sürdürülmesi gerekir. Vücutta ekstraselüler glukoz düzeyini baskılayan ve hipoglisemi yapabilen, esas olarak tek bir

hormon (yani insülin) bulunduğu halde, ona zıt yönde etki yapan ve plazma glikoz düzeyinin hipoglisemi oluşturacak kadar düşmesini engelleyen ve zıt düzenleyici diye nitelendirilen bir çok hormon vardır (önem sıralarına göre, glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonu). Bu zıt düzenleyiciler arasında fonksiyonel binişiklik vardır yani etkileri çakışır ve birinin eksikliğinde diğeri onun glisemi üzerindeki etkinliğini üstlenebilir.

Glisemi yükselmesiyle karakterize olan diyabet hastalığının fizyopatolojik fonksiyonlarına göre başlıca iki tipi vardır

1.İnsülin bağımlı diyabet (tip I)

2.İnsülin bağımlı olmayan diyabet (tip II)

(Kayaalp, 2002).

2.3.1. İnsülin bağımlı diyabet (insülin-dependent diabetes mellitus-IDDm)

Diyabetiklerin % 10-15'ini kapsayan IDDm özellikle genç yaşlarda (juvenil diyabet) ortaya çıkmaktadır. Hastalar genellikle 30 yaşın altındadır ve şişman değildir. Tip I diyabet (ketosidoza yatkın diyabet) diye adlandırılır. Pankreasın β hücreleri harap olmuştur. Hastalığın gelişmesinde, endojen insülin salgılanmasının göstergesi olan C peptid miktarının azalması ya da tamamen yok olması gözlenir. Glisemiye düzeltmek ve ketoasidozu önlemek için mutlaka dışarıdan insülin verilmesi gerekmektedir (Dökmeci, 1996).

2.3.2. İnsülin bağımlı olmayan diyabet (non-insulin dependent diabetes mellitus = NIDDM)

Diyabetiklerin % 85'ini, yetişkinlerde görülen NIDDM ya da **tip II** (keto-asidoza dirençli) diyabet oluşturur. Hastalar genellikle 40 yaşın üzerindedir ve şişmandır. Bu tip diyabette pankreas beta hücrelerinde insülin normal olarak salgılanmaktadır, fakat bu hormonun hücresele reseptörleri tarafından yeterince yararlanılmamaktadır ya da reseptör sıklığında azalma vardır.

Diyabetin tipi ne olursa olsun, tedavinin amacı normal kişideki glisemi düzeyine yaklaşmak ve komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek ya da geciktirmektir (Dökmeci, 1996).

Diyabette gliseminin kontrol altına alınmasında 3 tip yöntem uygulanır.

- Diyet tedavisi
- İnsülin
- Oral antidiyabetikler (Hipoglisemiyen sulfamidler ve biguanidler (sadece NIDDM için))

2.3.3. İnsülin

Pankreasın Langerhans adacıklarının β hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıda yaşam için gerekli, hipoglisemiyen bir hormondur.

İnsülin 6000 molekül ağırlığında ve iki amino asit zinciri içeren bir proteindir. A zincirinde 21 amino asit, B zincirinde 30 amino asit bulunur. A ve B zincirlerinin A₇-B₇ ve A₂₀-B₁₉ aminoasitleri arasında iki disülfür köprüsüyle bağlanır. A zinciri üzerinde A₆-A₁₁ aminoasitleri arasında da bir disülfür köprüsü vardır. (Dökmeci, 1996)

2.3.4. Oral Antidiyabetik ilaçlar

Diyabetin tedavisinde insülinin sadece parenteral yoldan uygulanabilir olması ve diyabet tedavisi pratiğinde zorluklar ortaya çıkmasından sonra ağız yolundan kullanılacak hipoglisemiyen ilaçlar araştırılmıştır. Etki mekanizmaları birbirinden oldukça farklı olan sülfonilüre türevleri (tolbutamid, klorpropamid, glipizid, glibornurid) ve biguanid bileşikleri (metformin, fenformin) oral antidiyabetikler olarak tedaviye sokulmuşlardır (Dökmeçi, 1996).

Literatür araştırmasında Antidiyabetik olarak, thiazolidinedione türevleri (Madhavan,et al.,2002)...vb., D-Mannoik asit türevleri (Chakraborty, et al.,2000), bifenil türevleri (Malamas,et al.,2000), thienocinnoline türevleri (Pau,et al.,2004),aminometilpirimidin türevleri (Peters, et al.,2004),Sülfonilüre türevleri (Taylor,et al.,1996)...vb. bulunmaktadır.

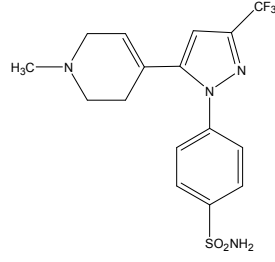
Teorik olarak incelenmek üzere yapılan araştırmadan antidiyabetik olarak iki ilaç grubu seçilmiştir. Bunlardan birincisi pirazol -4-karboksilik asit türevleridir (Cottineau,et al.,2002). Seçilen ikinci antidiyabetik ilaç 3H-quinazalin-4-on türevleridir (Ram,et al.,2003).

Tezde incelenen quinazalinon türevleri ve pirazol türevleri etkinlikleri yeni incelenmekte olan oral antidiyabetik ilaçlardır.

2.3.5. Pirazol türevleri

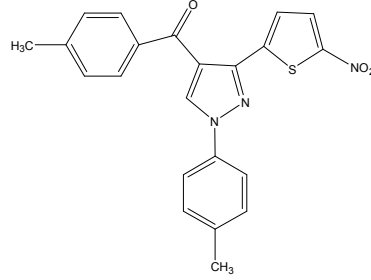
İncelenen antidiyabetik ilaçlardan biri bir pirazol türevidir. Bu ilaç grubu hakkında bilgi sahibi olmak için bir araştırma yapılmış ve yapılan araştırmada Antiinflammatory, Antimikrobiyal, Antitumor,...vb. etkinliği olan pirazol türevlerine rastlanmıştır. Bu ilaç grubu hakkında bir fikir oluşturulması için yukarıda bahsedilen araştırmaların sonucunda en etkin bulunan ilaç türevleri aşağıda sunulmuştur;

Antiinflammatory etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 1. pirazol türevi aşağıdadır (Chowdhury,et al., 2008);

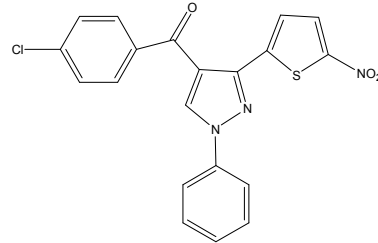


Şekil 2.19. Antiinflammatory etkinliği olan 1. pirazol türevi

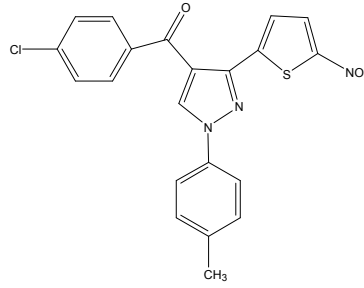
Antimikrobiyal etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 2., 3. ve 4. pirazol türevleri aşağıdadır (Rai,et al.,2008)



Şekil 2.20. Antimikrobiyal etkinliği olan 2. pirazol türevi

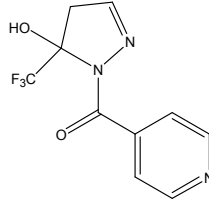


Şekil 2.21. Antimikrobiyal etkinliği olan 3. pirazol türevi

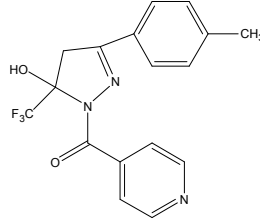


Şekil 2.22. Antimikrobiyal etkinliği olan 4. pirazol türevi

Antimycobakteriyal etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 5. ve 6. pirazol türevleri aşağıdadır (Almeida da Silva, et al., 2008);

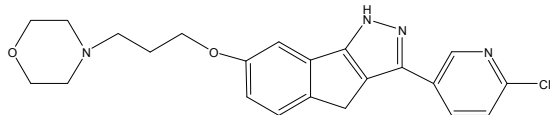


Şekil 2.23. Antimycobakteriyal etkinliği olan 5. pirazol türevi

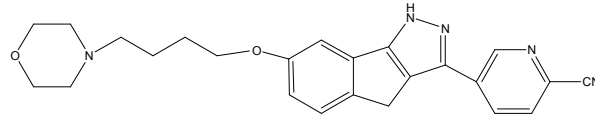


Şekil 2.24. Antimycobakteriyal etkinliği olan 6. pirazol türevi

Checkpoint kinase 1 inhibitörü etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 7. ve 8. pirazol türevleri aşağıdadır (Tong, et al.,2007);

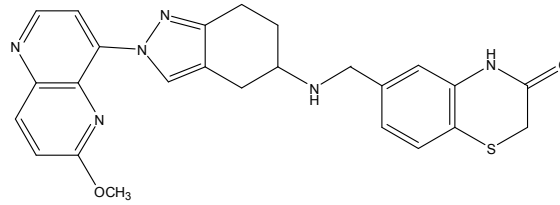


Şekil 2.25. Checkpoint kinase 1 inhibitörü etkinliği olan 7. pirazol türevi



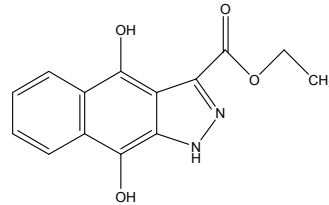
Şekil 2.26. Checkpoint kinase 1 inhibitörü etkinliği olan 8. pirazol türevi

Type II topoisomeraz inhibitörü etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 9. pirazol türevi aşağıdadır (Gomez,et al., 2007);



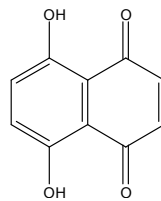
Şekil 2.27. Type II topoisomeraz inhibitörü etkinliği olan 9. pirazol türevi

Antifungal ve antibakteriyal etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 10. pirazol türevi aşağıdadır (Tandon, et al., 2005)



Şekil 2.28. Antifungal ve antibakteriyal etkinliği olan 10. pirazol türevi

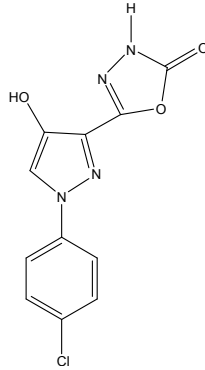
Aynı makalede (Tandon, et al., 2005), en etkin çıkan antikanser türevi aşağıdadır;



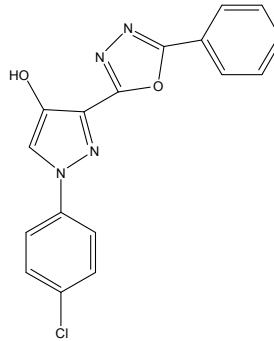
Şekil 2.29. Antikanser türevi

Antitumor ve anti-HCV etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 11.,12.,13. ve 14. pirazol türevleri aşağıdadır (Rostom, et al., 2003);

Bu pirazol türevlerinden 11. ve 12. 'nin antitumor etkisi vardır.

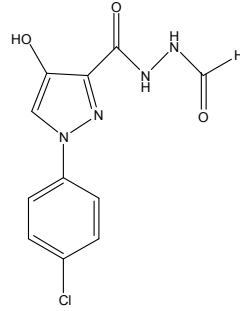


Şekil 2.30. Antitumor etkinliği olan 11. pirazol türevi

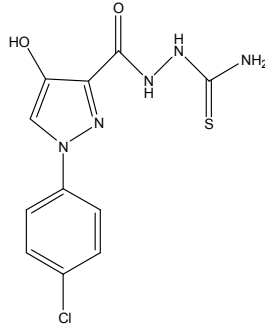


Şekil 2.31. Antitumor etkinliği olan 12. pirazol türevi

Aynı makalede 13. ve 14. pirazol türevlerinin Anti-HCV etkisi vardır.



Şekil 2.32. Anti-HCV etkisi olan 13. pirazol türevi

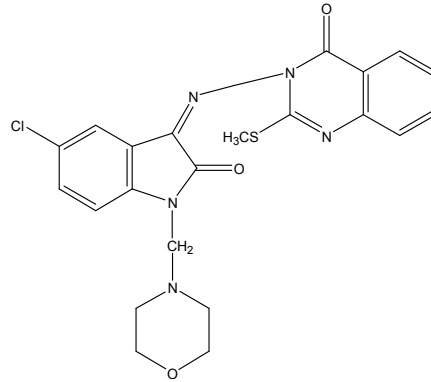


Şekil 2.33. Anti-HCV etkisi olan 14. pirazol türevi

2.3.6. Quinazolinon türevleri

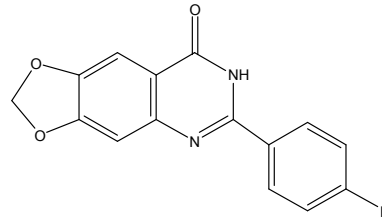
İncelenen antidiyabetik ilaçlardan diğeri ise quinazolinon türevleridir. Bu ilaç grubu hakkında bilgi sahibi olmak için bir araştırma yapılmış ve yapılan araştırmada Antiinflammatory, Antimikrobiyal, Anticonvulsant, Antitumor,...vb. etkinliği olan quinazolinon türevlerine rastlanmıştır. Bu ilaç grubu hakkında bir fikir oluşturulması için yukarıda bahsedilen araştırmaların sonucunda en etkin bulunan ilaç türevleri aşağıda sunulmuştur;

Antimikrobiyal etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 1. quinazolinon türevi aşağıdadır (Pandeya, et al.,1999);



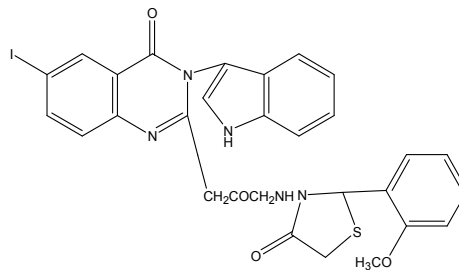
Şekil 2.34. Antimikrobiyal etkisi olan 1.quinazolinon türevi

Anticonvulsant etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 2. quinazolinon türevi aşağıdadır (Zappala, et al.,2003);



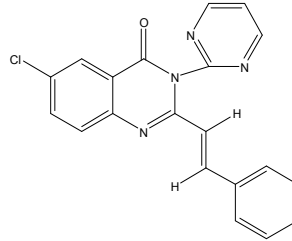
Şekil 2.35. Anticonvulsant etkisi olan 2.quinazolinon türevi

Antiinflammatory, Analgesic ve COX-II inhibitörleri etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 3. quinazolinon türevi aşağıdadır (Kumar, et al., 2003);



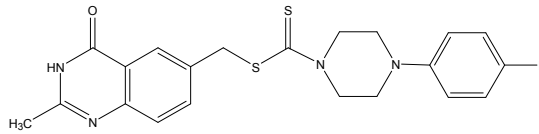
Şekil 2.36. Antiinflammatory, Analgesic ve COX-II inhibitörleri etkinliği olan 3.quinazolinon türevi

Antimitotik etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 4. quinazolinon türevi aşağıdadır (Raffa, et al., 2004);



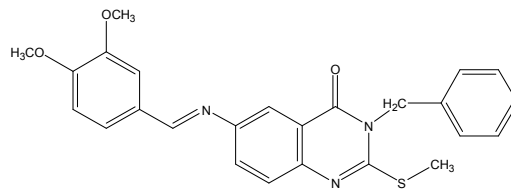
Şekil 2.37. Antimitotik etkinliği olan 4.quinazolinon türevi

Antitumor etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 5. quinazolinon türevi aşağıdadır (Cao, et al., 2005);

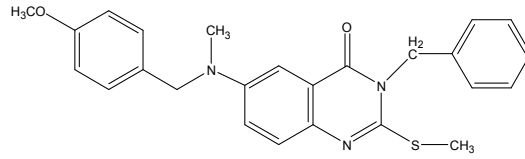


Şekil 2.38. Antitumor etkinliği olan 5.quinazolinon türevi

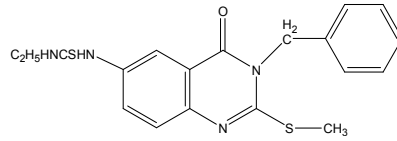
Antitumor etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 6.,7.,8., ve 9. quinazolinon türevleri aşağıdadır (Al-Rashood, et al.,2006);



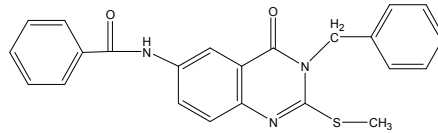
Şekil 2.39. Antitumor etkinliği olan 6.quinazolinon türevi



Şekil 2.40. Antitumor etkinliği olan 7.quinazolinon türevi



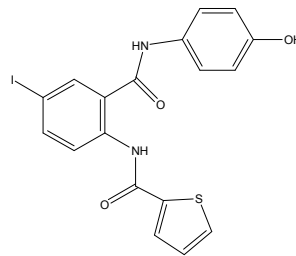
Şekil 2.41. Antitumor etkinliği olan 8.quinazolinon türevi



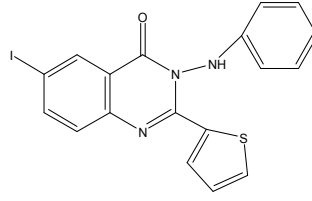
Şekil 2.42. Antitumor etkinliği olan 9.quinazolinon türevi

Antitumor etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 10. ve 11. quinazolinon türevleri aşağıdadır (Al-Obaid, et al., 2008);

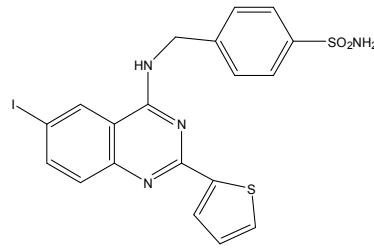
Aşağıdaki molekül quinazolinon türevi değildir fakat etkin çıktığı için örnek olarak alınmıştır (Al-Obaid, et al., 2008);



Şekil 2.43. Antitumor türevi

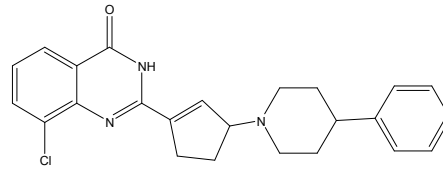


Şekil 2.44. Antitumor etkinliği olan 10.quinazolinon türevi



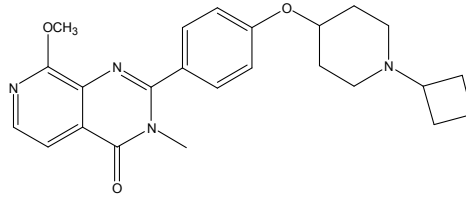
Şekil 2.45. Antitumor etkinliği olan 11.quinazolinon türevi

Poli (ADP-riboz) polimeraz inhibitörü etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 12. quinazolinon türevi aşağıdadır (Hattori, et al., 2007)



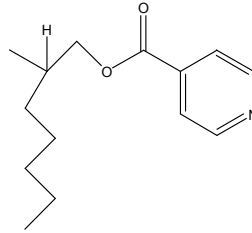
Şekil 2.46. Poli (ADP-riboz) polimeraz inhibitörü etkinliği olan 12.quinazolinon türevi

Histamin H₃ reseptör inverse agonisti etkinliği olan ve yapılan araştırmada en etkin çıkan 13. quinazolinon türevi aşağıdadır (Mizutani, et al., 2008);



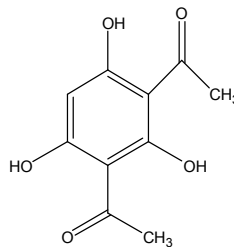
Şekil 2.47. Histamin H₃ reseptör inverse agonisti etkinliği olan 13.quinazolinon türevi

2.4. İncelenen moleküllerin yapısı



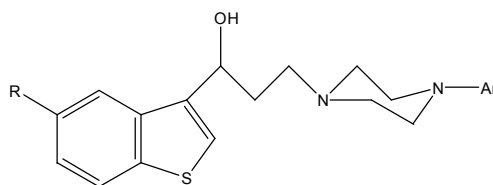
Şekil 2.48. Molekül 1

(R)-(+)- (1)-2-Metilheptilizonikotinat(Antibiyotik)



Şekil 2.49. Molekül 2

2,4-diasetil-1,3,5-trihidroksibenzen (2,4-diasetilphloroglukinol) (DAPG) (Antibiyotik)



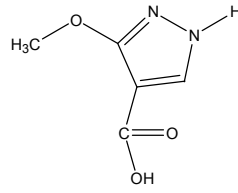
R=H 1-(Benzo[b]tiyofen-3-il)-3-[4-(Ar)piperazin-1-il]propan-1-ol

R=F 1-(5-Fluorobenzo[b]tiyofen-3-il)-3-[4-(Ar)piperazin-1-il]propan-1-ol

Şekil 2.50. Molekül 3- Molekül 21 arası moleküllerin yapısı (Antidepresan)

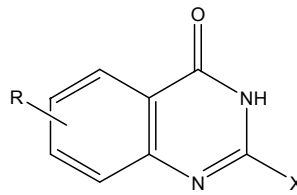
Çizelge 2.1. Molekül 3- Molekül 21 arası moleküllerin yapısı

Molekül	Ar	R
3	naft-1-il	H
4	kinolin-2-il	H
5	kinolin -3-il	H
6	kinolin -4-il	H
7	kinolin -5-il	H
8	kinolin -6-il	H
9	kinolin -8-il	H
10	kuinaldin-8-il	H
11	indol-4-il	H
12	2,3-dihidro-1,4-benzodiokzin-5-il	H
13	3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il	H
14	benzo[b]tiyofen-5-il	H
15	naft-1-il	F
16	kinolin -8-il	F
17	kuinaldin-8-il	F
18	indol-4-il	F
19	2,3-dihidro-1,4-benzodiokzin-5-il	F
20	1,3-benzodiokzol-4-il	F
21	3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il	F



Şekil 2.51. Molekül 22

3-Metoksi pirazol-4-karboksilik asit (Antidiyabetik)



Şekil 2.52. Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin yapısı (Antidiyabetik)

Çizelge 2.2. Molekül 23- Molekül 38 arası moleküllerin yapısı

Molekül	R	X
23	6-H	Piperazin-1-il
24	6-CH ₃	Piperazin-1-il
25	6-Cl	Piperazin-1-il
26	6-OH	Piperazin-1-il
27	6-OCH ₃	Piperazin-1-il
28	7-Cl	Piperazin-1-il
29	6-CH ₃	4-Metil-piperazin-1-il
30	6-Cl	4-Metil-piperazin-1-il
31	6-OH	4-Metil-piperazin-1-il
32	6-H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ -piperazin-1-il
33	6-CH ₃	Pirolidin-1-il
34	6-OH	Pirolidin-1-il
35	6-CH ₃ COO	Pirolidin-1-il
36	6-Cl	Pirolidin-1-il
37	7-Cl	Pirolidin-1-il
38	7-Cl	Piperadin-1-il

3.YÖNTEM VE TEKNİKLER

Bu çalışma Şubat 2005-Haziran 2009 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmada moleküllerin çizimi Chem Draw Ultra 7.0 ve Chem 3D Ultra 7.0 paket programları kullanıldı. Hesaplamalarda IR ve Proton ilgisi çalışmalarında Mopac 2002 (cache) ve NMR çalışmalarında GAUSSIAN 98 paket programlarından yararlandı. Çalışmalarda, kişisel olanaklarla alınmış olan İntel (R) Core (TM) 2 DUOCPU E4500 @, 2.20 6 Hz, 2.00 GB, 32 bit işletim sistemi 'ne sahip olan bilgisayar kullanıldı.

3.1. Moleküler mekanik yöntemleri

Moleküler mekanik yöntemleri, molekülün yapı ve özelliklerini yorumlamada klasik fizik kanunlarını kullanır (Dyksra, 1994: Elik'den(2006)). MM3, Hyperchem, Quanta, Sybil Alchemy v.s., gibi moleküler mekanik yöntemleri çoğu bilgisayar programında mevcuttur. Her biri özel kuvvet alanı ile karakterize edilen çok farklı moleküler mekanik yöntemleri vardır (Burkert and Allinger,1982: Elik'den(2006)). Bir kuvvet alanının aşağıdaki elemanları vardır.

Bir moleküle ait atomların yerleştirilmesi ile molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiğini tanımlayan eşitliklerin bir serisi.

Belirli kimyasal şartlar altında, bir elementin karakteristik özelliklerini tanımlayan bir atom tipi serisi. Atom tipleri, bir elementin çevresine bağlı olarak bir elementin farklı karakteristik özelliklerini ve davranışlarını tanımlar. Örneğin, karbonildeki C atomu, üç hidrojen bağlı olan C atomundan farklı bir şekilde değerlendirilir. Atom tipi hibritleşmeye, yüke ve ona bağlı olan diğer atom tiplerine bağlıdır.

Atom tipleri ve eşitlikleri deneysel verilere uygulayan bir veya daha fazla parametre serisidir.

Parametre kümeleri, bağ kuvveti ve bağ açıları gibi yapısal veri ve enerji elemanları için, atomik karakteristik özelliklerle ilgili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tanımlar. Moleküler mekanik hesaplamaları, bir moleküler sistemdeki elektronlarla açık bir şekilde ilgilenmez. Bunun yerine çekirdek arasındaki

etkileşmelere dayanan hesaplamaları oluşturur. Parametre içindeki kuvvet sabitinde elektronik etkiler vardır. Bu yaklaşım, moleküler mekanik hesaplamalarını oldukça ucuz bir hesaplama yapar ve binlerce atomu içeren çok büyük sistemler için kullanılmasına izin verir. Fakat birkaç sınırlamayı da içerir. Aşağıda yazılı olan sınırlamalar en önemlileri arasındadır.

Her bir kuvvet alanı parametrize olmuş moleküllerin sınırlı sayısı ile iyi sonuç verir ve kuvvet alanı ile ilgili olan bütün moleküler sistemler için çoğunlukla kullanılmaz.

Elektronların ihmalinden dolayı, moleküler mekanik yöntemleri elektronik etkilerin ön planda olduğu kimyasal problemlerle uğraşmaz. Örneğin, bağ oluşumu ve bağ kırılmasını içeren prosesleri moleküler mekanik tanımlayamaz. İnce elektronik detaylara bağlı olan moleküler özellikler, moleküler mekanik yöntemleriyle elde edilemez.

3.2. Elektronik yapı yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri, hesaplamalar için temel olarak klasik fizikten daha fazla kuantum mekanik kanunlarını kullanır (P.A.M. Dirac 1929: Elik'den(2006)). Bir molekülün enerji ve diğer ilgili özellikleri kuantum mekaniğine Schrödinger eşitliğini çözerek elde edilir (Pauling and Wilson, 1935: Elik'den(2006)).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (5.1)$$

Herhangi bir en küçük sistem için, Schrödinger eşitliğinin gerçek çözümü, matematiksel işlem olarak, pratik değildir. Schrödinger eşitliğinin çözümü için, elektronik yapı yöntemleri, değişik yaklaşımlarla karakterize edilir. Elektronik yapı yöntemleri başlıca iki gruba ayrılır.

3.2.1.Yarı-deneysel yöntemler (Semi empirical methods)

Yarı-deneysel yöntemler, Schrödinger eşitliğinde yaklaşımı basitleştirmek için,

deneysel verilerden türetilen parametreler kullanılarak, karakterize edilir (Murrel and Harget,1971; Yarkony,1995: Elik'den(2006)). Böylece, görel olarak pahalı değildir ve çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir. Yarı-deneysel yöntemlerin birçok çeşidi vardır. AM1,PM3 ve MNDO en iyi bilinen yarı deneysel yöntemlerdendir. Yarı-deneysel yöntemler, aşağıda belirtilen sistemlerde dahil olmak üzere, birçok modelleme için uygundur.

- Çok büyük sistemler için pratiktir.
- Çok büyük sistemler için, örneğin Hartree-Fock (HF) veya Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT Density Functional Theor) (Parr and Yang,1989) yöntemi ile yapılan optimizasyonda bir başlangıç yapısı elde etmek için yarı-deneysel yöntemler kullanılmalıdır.
- Temel durumdaki moleküler sistemler için yarı-deneysel yöntemler iyi bir şekilde parametrize edilmiştir. Genelde yarı-deneysel yöntemler organik moleküller için geliştirilmiştir.
- Moleküler orbitaller, atomik yük, titreşim modu gibi bir molekül hakkında kalitatif bilgi elde etmek için kullanılır. Bazı durumlarda ise yarı-deneysel yöntemler kalitatif veya yarı kantitatif şekilde alternatif konformasyon ve substituent etkisinden kaynaklanan enerji eğilimini yorumlamak için başarılı bir şekilde kullanılır.

3.2.1.1. Yarı-deneysel yöntemlerin sınırları

Yarı-deneysel yöntemler bütün komponent atomları içine alan parametrelerin geliştirildiği sistemler için kullanılabilir. Buna ilave olarak yarı-deneysel yöntemlerin iyi bilinen sınırlamaları vardır. İyi bir şekilde parametrize edilmemiş moleküller için, hidrojen bağları ve geçiş yapıları hesaplamaları sırasında problem oluşturur.

AM1, MNDO/3 ve PM3 gibi yarı-deneysel yöntemlerle hesaplamayı basitleştirmek için, deneysel verilerden çıkarılan parametreler kullanır. İnceleme altındaki kimyasal sistemler için uygun mevcut parametrelere bağlı olarak Schrödinger eşitliğinin yaklaşık bir şekli çözülür. Farklı yarı-deneysel yöntemler, büyük bir ölçüde, farklı parametre gruplarıyla karakterize edilmiştir (Segal, 1977: Elik'den(2006)).

3.2.2. Ab initio yöntemleri

Ab initio terimi Latince kökenlidir ve “baştan, başlangıçtan” anlamına gelir. Ab initio yöntemleri moleküler orbital teorisini, atomik ve moleküler sistemlerin özelliklerini yorumlamayla ilgilidir (Hehre, et al. 1986: Elik'den(2006)). Ab initio yöntemi, kuantum mekaniğinin temel kanunlarına dayanır ve temel eşitlikleri çözmek için yaklaşık teknikleri ve matematiksel yaklaşımın bir değişimini kullanır (Parr,1964; Carsky,1980). Moleküler mekanik veya yarı deneysel yöntemlere benzemeyen ab initio yöntemleri hesaplamalarında deneysel parametre kullanılmaz. Bunun yerine ab initio hesaplamaları, kuantum mekanik kavramlarına ve fiziksel sabitlerin küçük bir sayı değerine bağlıdır.

- Işık hızı
- Elektronların ve çekirdeğin yükü ve kütlesi
- Planck sabiti

Ab initio yöntemleri, zor matematiksel hesaplamaların bir serisini kullanarak, Schrödinger eşitliğinin çözümünü arar. Yarı-deneysel ve ab initio yöntemleri hesaplama fiyatı ve sonucun hassasiyeti arasında birbirinden ayrılır. Yarı-deneysel hesaplama oldukça ucuz ve moleküler sistemin uygun kalitatif tanımlarını sağlar ve iyi parametreler kullanıldığı zaman sistemin yapısı ve enerjinin kantitatif yorumu hassas olur. Tersine, ab initio hesaplamaları, geniş aralıktaki sistem için yüksek kaliteli kantitatif yorumlar sağlar ve herhangi bir spesifik sistemle sınırlandırılmamıştır (Hehre,1986).

Çok elektronlu sistemlerde Schrödinger eşitliğinin tam çözümünü gerçekleştirmek için Born-Oppenheimer yaklaşımının dışında kendisiyle uyumlu alan yöntemi SCF(Self Consistent Field) geliştirilmiştir.

Bu yöntemde serbest tanecik yöntemi esas alınır ve incelenen sistemdeki her elektronun, diğer elektronların ve çekirdeğin yarattığı bir elektrostatik alan içerisinde hareket ettiği kabul edilir. Bu yaklaşımın da uygulanması çok zordur. Çünkü incelenen elektronlar dışındaki diğer elektronların dalga fonksiyonlarının bilinmesi gerekir. 1928 yılında Hartree bu zorluğu yenmek için değişim (variation) yöntemine dayandırılan Hartree-Fock (HF) teorisini geliştirmiştir.

Özetle, ab initio MO yöntemleri, HF hesaplamalarıyla başlar, daha sonra elektron korelasyonu olarak adlandırılan elektron-elektron itmelerini hesaba katan düzeltme faktörleri eklenerek devam eder.

Yakın zamanlarda, elektronik yapı yöntemlerinin üçüncüsü olan, DFT yöntemi geniş bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. DFT çoğu şekilde ab initio yöntemine benzer. DFT hesaplamaları, HF gibi hesaplama kaynağının aynı niceliklerini gerektirir, ama en azından ab initio yönteminden daha ucuzdur. DFT yöntemleri çekicidir. Çünkü bu modelde elektron korelasyonun etkisini içerir. Bir moleküler sistemdeki elektronlar diğerinin hareketini etkiler. HF hesaplamaları bu etkiyi ortalama bir etki olarak düşünür ve her bir elektronu göz önüne alır ve ortalama elektron yoğunluğu kabul edilir. Oysa elektron korelasyonunu içeren yöntemler, zıt spinli elektron çiftlerinin ani etkileşimlerini hesaplar. Bu yaklaşım, bazı sistemler için HF hesaplamalarından daha az hassas sonuç vermesine sebep olur.

3.2.2.1. Atomlar için Hartree-Fock (HF) yöntemi

N elektronlu kararlı bir sistemin enerjisini ve dalga fonksiyonunu bulmak için \hat{H} işlemcisini ve bu işlemciye ait öz fonksiyonları (ψ) ve özdeğerleri (E) hesaplamak gerekir. Bu problemi çözmek için en uygun yaklaşımlardan birisi varyasyon Ritz yöntemidir.

$$E = \min (H \tilde{\psi}, \tilde{\psi}) \quad (5.2)$$

$\tilde{\psi}$ fonksiyonları normalize edilmiş fonksiyonlardır. Ritz yönteminde çözümlerin başarısı başlangıç temel fonksiyonlarına bağlıdır. Başlangıçta tek elektronlu ortonormalize edilmiş fonksiyonlar $\tilde{\psi}$ alınır.

$$\psi_1(\mathbf{r}, \sigma), \psi_2(\mathbf{r}, \sigma), \dots, \psi_Q(\mathbf{r}, \sigma) \quad (5.3)$$

Bu tek elektronlu fonksiyonlardan (ψ), N elektronlu fonksiyonlar oluşturulabilir.

$$\Phi_{i_1 \dots i_N}(r_1, \sigma_1, \dots, r_N, \sigma_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det(\psi_{i_1}(r_1, \sigma_1), \dots, \psi_{i_N}(r_N, \sigma_N)) \quad (5.4)$$

Bu $\tilde{\psi}$ fonksiyonları başlangıç temel fonksiyonların lineer bileşimi olarak oluşturulabilir.

$$\tilde{\Psi} = \sum_{i_1 < i_2 < \dots < i_N} C_{i_1 \dots i_N} \Phi_{i_1 \dots i_N} \quad (5.5)$$

Bu fonksiyonlardaki $C_{i_1 \dots i_N}$ katsayıları keyfi parametrelerdir ve ψ_i fonksiyonları varyasyon prensibinden faydalanarak bulunabilir. Pratik açıdan hesaplamalarda tek elektronlu fonksiyonların minimum bir kümesi alınabilir. Yukarıdaki denklemler çeşitli HF yöntemini, atomlarda uygulayabilmek için, iki tane şart vardır (McWeeny, 1950).

1.Koşul: Merkezi alan yaklaşımı: Tek elektronlu fonksiyonu (ψ_i) düşünelim.

$$\Psi_{n\ell\mu}(r, \sigma) = \frac{1}{R} R(n, r) Y_{\ell m}(\vartheta, \varphi) \Theta_{\mu}(\sigma) \quad (5.6)$$

Varyasyon prensibine göre, sadece radyal $R(n, r)$ dalga fonksiyonlarını bulmak gerekecek, çünkü radyal dalga fonksiyonları r parametresine bağlıdır. Bu şart problemi çok basitleştirir ve HF denklemlerinin çözümleri her bir atoma uygulanabilir. Sabit tutulmuş $R(n, r)$ ve farklı μ, ϑ parametreleri içeren (5.6) eşitliğindeki fonksiyon elektron kabuğunu oluşturur.

2.Koşul: Başlangıç fonksiyonu, belli bir elektron konfigürasyonu, $K = (n_1 l_1)^{N_1} (n_2 l_2)^{N_2} \dots (n_i l_i)^{N_i}$ ve $2S+1L$ terimine göre oluşturulmuştur. Bu, tek elektronlu fonksiyonların kümesi aynı kabuklarda bulunan fonksiyonların birleştirilmesinden meydana gelir. Bu konfigürasyonu oluşturan N elektronlu fonksiyonların kümesi

$$\det \Phi (n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N)$$

şeklinde yazılabilir. Determinantın içindeki N_1 tek elektronlu fonksiyon $n_1 l_1$ kabuğuna ait, N_2 tek elektronlu fonksiyon ise $n_2 l_2$ kabuğuna aittir.

Ayrıca başlangıç ψ fonksiyonlarının aşağıdaki denklemleri sağlaması gerekmektedir.

$$L^2 \tilde{\psi} = L(L+1) \tilde{\psi},$$

$$S^2 \tilde{\psi} = S(S+1) \tilde{\psi},$$

$$L_2 \tilde{\psi} = M_L \tilde{\psi},$$

$$S_2 \tilde{\psi} = M_S \tilde{\psi},$$

$\Phi (n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N)$ determinantlarının, $M_L = \sum m^j$ ve $M_S = \sum \mu^j$ şartlarına göre yukarıdaki son iki denklemi sağlaması gerekmektedir.

Ancak bu determinantlar genel olarak L^2 ve S^2 operatörlerinin özfonksiyonları değildir. $C(LSM_L M_S)(l^1 m^1 \mu^1 \dots l^N m^N \mu^N)$ katsayıları öyle seçilir ki fonksiyonların lineer bileşimleri L^2 ve S^2 operatörlerinin özfonksiyonları olur.

$$\psi (K, LSM_L M_S) = \sum_{\substack{m^1 + \dots + m^N = M_L \\ \mu^1 + \dots + \mu^N = M_S}} C(LSM_L M_S)(l^1 m^1 \mu^1 \dots l^N m^N \mu^N) \Phi (n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N) \quad (5.7)$$

Eğer $2S+1$ L terimi tek katlı bir terimse katsayılar çok kolay bulunur. Bu durumda fonksiyon $\tilde{\psi} = \psi (K, LSM_L M_S)$ şeklinde yazılabilir.

Eğer terim katlı ise başlangıç fonksiyonu şeklinde yazılabilir.

$$\tilde{\psi} = \sum c_\alpha \psi (K, \sigma LSM_L M_S)$$

Burada α indeksi eşdeğer terimleri ifade eder. Bundan sonra sadece tek katlı terimler incelenecektir.

Birinci aşamada atomun dalga fonksiyonlarının hesaplanması için ortalama enerjinin hesaplanması gerekir.

$$E(K, LS) = \langle K, LSM_L M_S | \hat{H} | K, LSM_L M_S \rangle$$

(5.7) denklemindeki bazı fonksiyonların ihmal edilebilmesi için Slater Köşegen Toplam Metodu olarak bilinen çok iyi bir yöntemler vardır (Kimball, 1957; Slater,1963).

$$\sum_{\substack{L \geq |M_L| \\ S \geq |M_S|}} \langle n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N | \hat{H} | n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N \rangle \quad (5.8)$$

$$\begin{aligned} m^1 + \dots + m^N &= M_L \\ l^1 + \dots + l^N &= M_S \end{aligned}$$

Eşitliğin sol tarafındaki (‘) işareti K konfigürasyonunda bulunan L ve S parametrelerine göre, toplamın yapıldığını gösterir. (5.4) denklemini M_L ve M_S farklı değerlerine göre E(K,LS) bağı olarak lineer bileşimler şeklinde yazılmıştır. E(K,LS) ‘ye göre bu denklemlerin çözümü \hat{H} operatörün tek determinantlı köşegen matris elemanlarını oluşturur. Tek elemanlı köşegen matris determinantlarının çözümü oldukça basittir.

Sonuçta, HF yaklaşımına göre radyal R(n/l,r) fonksiyonlar göz önüne alınarak, K konfigürasyonuna ait tek katlı terimi $^{2S+1} L$ olan ortalama enerjisi (5.9) eşitliği ile verilir.

$$E(K,LS) = \sum_{nl} (N_{nl}[T(nl) + Q(nl) + \frac{1}{2}(N_{nl} - 1)F_0(nl,nl)] - \sum_{k>0} \gamma_{kll'}^F F_k(nl,nl) + \sum_{nl < n'l'} (N_{nl}N_{n'l'} F_0(nl,n'l')) - \sum_{k<0} \gamma_{kll'}^F F_k(nl,n'l') - \sum_{k<0} \gamma_{kll'}^G G_k(nl,n'l')) , \quad (5.9)$$

Burada,

$$T(nl) = \frac{1}{2} \int_0^\infty \left(\frac{dR(nl)}{dr} \right)^2 + \frac{l(l+1)}{r^2} R^2(nl) dr$$

T (nl), nl kabuğunda bulunan elektronun kinetik enerjisidir.

$$Q(nl) = Z \int_0^\infty \frac{R^2(nl)}{r} dr$$

$Q(nl)$, nl kabuğundaki elektronun ve Z yüklü kütleinin etkileşim enerjisidir.

$$F_k(nl, n'l') = \int_0^\infty \int_0^\infty R^2(nl, r) \frac{r^k < R(nl, r)R(n'l', r')}{r^{k+1} >} dr dr',$$

$$G_k(nl, n'l') = \int_0^\infty \int_0^\infty R(nl, r)R(n'l', r') \frac{r^k < R(nl, r)R(n'l', r')}{r^{k+1} >} dr dr',$$

$F_k(nl, n'l')$ kulon ve $G_k(nl, n'l')$ değiş tokuş integralleri, (nl) ve $(n'l')$ kabuklarında bulunan elektronların birbirleriyle etkileşim enerjisini verir. γ katsayısı, 3 küresel fonksiyonun karışık integral bileşimine, elektron elektron konfigürasyonuna ve terimine bağlıdır.

İkinci aşama, atomun dalga fonksiyonlarının hesaplanmasına, fonksiyonel değerlerin $E(K,L,S)$ bulunmasına bağlıdır ve aşağıdaki şartları sağlamalıdır.

$$\int_0^\infty R^2(nl) dr = 1 \quad (5.10)$$

$$\int_0^\infty R^2(nl)R(n'l') dr = 0 \quad (5.11)$$

$$R(nl, 0) = 0 \quad (5.12)$$

Bu problem ancak yaklaşım metotları ile çözülebilir. Denklemlerin sayısal çözülmesinde Ritz metodu en çok kararlı durumlara uygulanır.

3.2.2.2. Moleküller için Hartree-Fock yöntemi

Moleküler sistemlerin teorik olarak incelenmesinde, elektronik yapının hesaplanması önemlidir. Moleküler hesaplamaların atomik hesaplamalardan farkı, moleküllerde merkez sisteminin olmaması ve tek merkezli integrallerin yerine çok merkezli integrallerin hesaplanmasının gerekli olmasıdır. Çoğu moleküllerin temel hali kapalı elektron sistemlerde uygulanır. HF kapalı kabuk (sınırlı) varyasyon yaklaşımında

dalga fonksiyonu tek determinantlı dalga fonksiyonu şeklinde yazılabilir. $N/2$ orbitalinde N elektron bulunduran bir sistem için HF denklemlerinin türetilmesi ilk defa Roothaan ve Hall (1951) tarafından önerilmiştir. Roothaan ya da Roothaan-Hall denklemleri olarak bilinir.

Roothaan-Hall yöntemi;

Roothaan-Hall, kapalı kabuk HF yönteminde sistemin çok elektronlu dalga fonksiyonu ψ_{HF} , tek elektronlu antisimetrik dalga fonksiyonlarının (ϕ_p) çarpımı ile ifade edilir ve bu fonksiyonlara moleküler orbital (MO) fonksiyonu denir. Her biri MO de spinleri zıt olan iki tane elektron bulunduğu düşünülürse bu durumda çok elektronlu dalga fonksiyonu aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$\psi_{HF}(1,2,\dots,N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \left| \overline{\phi_1(1)\alpha(1)} \left| \phi_2(2)\beta(2) \dots \phi_{N/2}(N-1)\alpha(N-1)\phi_{N/2}(N)\beta(N) \right| \right| \quad (5.13)$$

Tek elektronlu dalga fonksiyonu σ_p ortonormalizasyon olarak bir taban oluşturur.

$$\int \phi_p^*(1) \phi_q(1) dV_1 = \delta_{pq} \quad (5.14)$$

Bu durumda ortalama toplam elektron enerjisi (atom birimi cinsinden) aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$E = 2 \sum_{p=1}^{N/2} \int \phi_p^*(1) \hat{h}_1 \phi_p(1) dV_1 + \sum \left(\int \int \phi_p^*(1) \phi_p(1) \frac{1}{|r_1-r_2|} \phi_q^*(2) \phi_q(2) dV_1 dV_2 - \int \phi_p^*(1) \phi_q(1) \frac{1}{|r_1-r_2|} \phi_q^*(2) \phi_p(2) dV_1 dV_2 \right) \quad (5.15)$$

Burada \hat{h}_1 çekirdeğin sabit olarak kabul edildiği alandaki elektron Hamiltonianıdır.

$$\hat{h}_1 = -1/2 \Delta_1 - \sum_A \frac{Z_A}{|r_1 - R_A|}$$

Burada kütleler R_A noktasında bulunur ve Z_A yükünü taşır. Molekülü oluşturan bütün çekirdeklerin toplamı alınır. \hat{h}_1 operatörü kor (core) Hamiltonianı olarak bilinir.

Tek elektronlu (φ_p) fonksiyonlarını bulmak için, (5.13) şartlarına göre (5.14) fonksiyoneli minimize edilerek integral diferansiyel denklemleri elde edilir. Aşağıdaki gibi yazılan bu denklemler HF denklemleri olarak bilinir.

$$\hat{h}_1 \varphi_p(1) + \sum [(\int \varphi_Q^*(2) \underline{1} \cdot \varphi_Q(2) dV_2) \varphi_p(1) - (\int \varphi_p^*(2) \underline{1} \cdot \varphi_p(2) dV_2) \varphi_Q(1)] = \varphi_p(1) \epsilon_p \quad (5.16)$$

Burada $P=1,2,\dots,N/2$

Pratik olarak bu problemlerin çözümü için yaklaşım yöntemleri kullanılır. Sık kullanılan Roothaan yönteminde, (φ_p) MO fonsiyonları, sabit tutulmuş taban fonsiyonlarının lineer kombinasyonları olarak yazılır. NO: Taban fonsiyonların sayısıdır.

$$\varphi_p = \sum_{I=1}^{NO} X_I^C C_{IP}$$

Tek elektronlu fonksiyonlara göre (5.14) denkleminin minimizasyonu MO katsayılarından oluşmuş denklem sistemini verir ve bu denklemler (Roothaan,1951) olarak bilinir ve matris şeklinde aşağıdaki gibi yazılır. Bu eşitlikteki her bir element matristir. E orbital enerjilerinin köşegen matrisidir. Matrisdeki her bir E değeri, moleküler orbitalin tek- elektron orbital enerjisini göstermektedir.

$$FC = SCE \quad (5.17),$$

$$F_{IJ} = h_{IJ} + \sum_{k,I=1}^{n=} P_{KL} [(IJ | KL) - 1/2(IK | LJ)]$$

Burada h_{IJ} Fock matris elemanlarıdır. P_{KL} yoğunluk matrisidir.

$$S_{IJ} = \int X_I^*(1) X_J(1) dv_1$$

Burada S_{IJ} ,çakışma integralleridir.

$$h_{IJ} = \int X_I^* (1) \hat{h}_1 X_J(1) dv_1$$

Burada h_{IJ} , kor Hamiltonianın matris elemanlarıdır.

Taban fonksiyonlarına göre oluşturulmuş elektron elektron etkileşim integralleri aşağıdaki gibidir.

$$[IJ | KL] = \int X_I^* (1) X_J (1) \frac{1}{|r_1-r_2|} X_K^* (2) X_L(2) dv_1 dv_2$$

Yoğunluk matrisi elemanlarının bağ mertebeleri aşağıdaki gibi yazılabilir. Sadece dolu orbitallerin katsayıları alınır ve her bir orbitalde iki elektron olduğundan ikiyle çarpılır.

$$P_{KL} = 2 \sum_{P=1}^{N/2} C_{KP} C_{LP}^* \quad (5.18)$$

Eşitlik 2.17 de Fock matrisi ve C matrisi $N \times N$ kare matrisidir. E elementlerin orbital enerjileri olan bir köşegen matristir. Eşitlikten de görüleceği gibi her iki taraf moleküler orbital katsayılarına (C_{IJ}) bağlıdır. O halde eşitlik lineer değildir ve iterasyon yöntemi kullanılmaktadır.

SCF yöntemi HF enerjisinin varyasyonunun tüm orbital varyasyonlarına göre sabit olduğu bir çözüm üretir. Yani moleküler orbital katsayılarına göre enerjinin ilk türevi sıfırdır. Bu çözümün bir enerji minimumuna karşılık geldiğinden emin olmak için katsayılara göre enerjinin ikinci türevi de hesaplanabilir. Bu dolu MO lerin sayısı ve boş MO lerin sayısının çarpımı büyüklüğünde bir matristir. Bir enerji minimumu olabilmesi için bu matrisin tüm özdeğerlerinin pozitif olması gerekir. Eğer bu pozitif ise çözüm bir minimumdadır. Negatif bir özdeğer bir elektronun, daha düşük enerjili bir duruma geçmek için dolu bir orbitalden boş bir orbitale uyarılması ile olabilir. Bu durumda çözüm kararlı değildir. Fakat bu durumla çok nadir karşılaşılır. Bitiş noktasında

genellikle enerji minimumdadır. Sonuçta elde edilen HF enerjisi, kullanılan temel fonksiyonlarına da oldukça bağlıdır (Frank,1999: Elik'den(2006))

Molekülün adyabatik modelinde HF yöntemi kullanılarak bazı molekülün temel fiziksel parametreleri hesaplanabilir.

- Elektronik enerjisi;
- Kütle kütle itme enerjisi;
- Sistemin toplam enerjisi;
- Elektronların kinetik enerjisi;
- Molekülün dipol momentini;
- Molekülün quadrapol momentini;
- Kütlelerde elektrik alanının potansiyeli.

Bu parametreler hesaplandığında dalga fonksiyonun ne kadar iyi sonuçlar verdiği görülür.

3.2.2.3.Elektron korelasyonu

Elektronların hareketleri arasındaki ilişkiler elektron korelasyonu olarak bilinir. Hartree-Fock teorisi,moleküler sistem içindeki zıt spinli elektronların hareketleri arasındaki ilişkileri açıklamakta yetersizdir. Bir moleküler sistemdeki elektronlar diğer elektronların hareketlerini etkiler. HF hesaplamaları bu etkiyi ortalama bir etki olarak kabul eder ve her bir elektronu göz önüne alır, fakat elektron çiftlerinin anlık etkileşimlerini göz önüne almaz. Bu nedenle, Hartree-Fock teorisi kullanılarak yapılan bir hesaplamada moleküler sistem için elde edilen toplam elektronik enerji (HF enerjisi) en doğru ya da en düşük enerji değildir. Temel setler büyütülerek HF enerjisinin daha düşük bulunacağı açıktır. Ardışık iki temel set arasındaki HF enerjisi aynı olduğunda,incelenen sistem için doğru dalga fonksiyonunun (ψ_{HF}) bulunduğu düşünülür; böylece en iyi HF enerjisine ulaşılmış olur. Bu aşamadan sonra temel setin büyütülmesi HF enerjisinin değerini değiştirmez. HF enerjisinin değişmediği bu nokta Hartree-Fock sınırı olarak ifade edilir.

Elektron korelasyonu hesaba katıldığında, Hartree-Fock sınırında elde edilen enerji değerinden daha düşük enerji değerine ulaşılır. Çünkü, elektron korelasyonu elektronların birbirleriyle etkileşmesinden kaynaklanan ekstra bir enerji meydana getirir ve bu enerji korelasyon enerjisi (E_c) olarak tanımlanır. E_c , sistemin deneysel enerjisi ile (non-rölativistik, E_0), Hartree-Fock sınırında elde edilen HF enerjisi arasındaki fark olarak aşağıdaki gibi ifade edilir

$$E_c = E_0 - E_{HF} \quad (5.19)$$

Elektron korelasyonu içeren Moller-Plesset Pertürbasyon (MP) teorisi ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) geliştirilmiştir.

3.2.2.4. Moller-Plesset pertürbasyon (MP) teorisi

1934 yılında Moller ve Plesset adlı bilim adamları tarafından geliştirilen ve elektron korelasyonu içeren bu teoriye göre, Schrödinger eşitliğinde ifade edilen Hamiltonian işlemcisi iki kısma ayrılır;

$$H_\lambda = H_0 + \lambda V \quad (5.20)$$

Eşitlik (5.20)'deki H_0 tek elektron için yazılan Fock işlemcilerinin toplamına eşittir.

$$H_0 = \sum_i F^i \quad (5.21)$$

λV terimi ise H_0 'a sistemdeki elektronlar tarafından uygulanan düzensizliği ifade eder.

$$\lambda V = \lambda (H - H_0) \quad (5.22)$$

V düzensizlik işlemcisidir ve potansiyel enerjiye bağlı değildir. λ 'ya bağlı olarak elektronlar arasındaki ilişkileri içine alan bir sistemin enerjisi E_λ ve dalga fonksiyonu Ψ_λ

tekrar tanımlanır ve Schrödinger eşitliğinde yerine yazılırsa, aşağıdaki eşitlikler elde edilir.

$$\Psi_\lambda = \Psi^{(0)} + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)} + \dots$$

$$E_\lambda = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots \quad (5.23)$$

$$(H_0 + \lambda V)(\Psi^{(0)} + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)} + \dots) =$$

$$(E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots)(\Psi^{(0)} + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)} + \dots)$$

Eşitlik (5.23)'deki $\Psi^{(0)}$ Hartree-Fock dalga fonksiyonunu, $E^{(0)}$ ise (5.21) nolu eşitlikteki tanımlanan tek elektron enerjilerini (ϵ_i) ifade eder. Bu nedenle birinci derecedeki Moller –Plesset enerjisi aynı zamanda Hartree –Fock enerjisine karşılık gelir, λ 'ya bağlı olarak Moller –Plesset pertürbasyon teorisi MP2,MP3,MP4 şeklinde tanımlanır. Örneğin MP2, ikinci dereceden Moller-Plesset petürbasyon teorisi olarak ifade edilir. MP teorisi kullanılarak yapılan ab initio hesaplamalarında daha güvenilir sonuçlar elde edilir. MP hesaplamaları, oldukça uzun zaman aldığından genellikle bu tür hesaplamalar daha çok single-point enerji hesaplamalarında kullanılır.

3.2.3. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT)

DFT yöntemleri, kuantum kimyasında en yaygın şekilde kullanılan ab initio yöntemlerinden (Yarkony,1995) biridir. Önceki bölümlerde verildiği gibi, çekirdek ve elektronları nokta kütleler olarak kabul edilirse (spin orbital etkileşimini ve diğer rölativistik etkileşimleri ihmal edilirse), o zaman moleküler Hamiltonian aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$\hat{H} = \frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta>0} \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha}e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5.24)$$

Burada α ile β çekirdeği ve i ile j elektronları ifade eder. İlk terim çekirdeğinin kinetik işlemcisidir ($T_{\text{ç}}$). İkinci terim elektronun kinetik enerji (T_e) işlemcisidir. Üçüncü terim atom numarası Z_{α} ve Z_{β} olan, α ve β çekirdeği arasında mesafesi $r_{\alpha\beta}$ olan çekirdekler arasındaki itme potansiyel enerjisidir ($V_{\text{çç}}$). Dördüncü terimi elektronu ve α çekirdeği arasında $r_{i\alpha}$ mesafesi olan çekirdek ve elektronlar arasındaki çekim potansiyel enerjisini gösterir ($V_{\text{eç}}$). Son terim i ve j elektronları arasında r_{ij} mesafesi olan elektronlar arasındaki itmeyi potansiyel enerji (V_{ee}) işlemcisidir.

Tam hamiltonian kısaca aşağıdaki gibi gösterilir.

$$\hat{H} = T_{\text{ç}} + T_e + V_{\text{çç}} + V_{\text{eç}} + V_{\text{ee}} \quad (5.25)$$

Çok atomlu bir molekül için, rölativistik olmayan, elektronik Hamiltonian aşağıdaki şekilde verilir.

$$\hat{H}_{\text{el}} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5.26)$$

Çok elektronlu sistem için, tam elektronik Hamiltonian çekirdeğin kinetik enerji işlemcisi ve çekirdekler arasındaki itme potansiyel enerji işlemcisi ihmal edilerek atomik birimlerde aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$\hat{H}_{\text{el}} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (5.27)$$

n elektronlu molekülün elektronik dalga fonksiyonu $3n$ uzay ve spin koordinatlarına bağlıdır. Hamiltonian işlemcisi (5.27) bir ve iki elektronlu uzaysal terimleri ihtiva ettiği için moleküler enerji sadece altı uzaysal koordinatı içeren terimlerle yazılabilir. Bir anlamda çok elektronlu molekülün dalga fonksiyonu ihtiyaç duyulandan daha fazla bilgi içerir ve fiziksel önemi yoktur. Bu durum, enerji ve diğer özellikleri hesaplamak için kullanılabilen ve dalga fonksiyonundan daha az değişkenler içeren fonksiyonların araştırılmasına neden olur.

DFT toplam enerji; kinetik enerji, sistemdeki bütün yüklü parçacıklar arasındaki klasik elektrostatik etkileşmeden kaynaklanan bir kulon enerjisi ve bütün çok parçacık

etkileşmeleri kapsayan değiş-tokuş korelasyon enerjisi olarak bilinen bir terimden oluşur. DFT'sinin HF yöntemiyle ortak yönleri vardır. DFT inde toplam elektron yoğunluğu, bir elektronlu dalga fonksiyonlarından meydana gelen bir elektronlu yoğunluklara ayrıştırılır. Bu bir elektronlu dalga fonksiyonları HF teorisinin dalga fonksiyonlarına benzerdir. Moleküler sistemler için DFT, HF yaklaşımına kıyasla bir moleküler orbital (MO) tanımlamayı gerektirir.

1964 'de Walter Kohn ve Hohenberg dejenere olmayan temel durum molekülleri, temel durum moleküler enerji, dalga fonksiyonu ve diğer bütün moleküler elektronik özelliklerinin sadece üç değişkenin fonksiyonu olan temel durum elektron olasılık yoğunluğu ile $\rho_0(x,y,z)$ saptanabileceğini kanıtlamışlardır (Segal, 1977: Elik'den(2006)).

Temel durum elektronik enerjisi E_0 , ρ_0 in bir fonksiyonudur ve $E_0 = E_0[\rho_0]$ şeklinde yazılır. Burada kare parantez bir fonksiyonel ilişkiyi gösterir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) E_0 ve diğer temel durum moleküler özellikleri elektron yoğunluğundan ρ_0 hesaplamaya çalışır.

Hohenberg-Kohn teoreminin kanıtı aşağıdaki gibidir. n elektronlu molekülün temel durum elektronik dalga fonksiyonu (5.26) eşitliğindeki tam elektronik Hamiltonianın bir öz fonksiyonudur. Tam elektronik Hamiltonianın atomik birimler cinsinden aşağıdaki şekilde yazılır.

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n v(i) + \sum_{i < j} \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (5.28)$$

$$v(i) = \sum_a \frac{Z_a}{r_{ia}} \quad (5.29)$$

i elektronu ve çekirdek arasındaki etkileşimin potansiyel enerjisi olan $v(i)$ niceliği, i elektronunun x_i, y_i, z_i koordinatlarına ve çekirdek koordinatlarına bağlıdır. Elektronik dalga fonksiyonu çekirdeğin sabit durumu için çözüldüğünden çekirdek koordinatları elektronik Schrödinger eşitliğinde değişmez. Bundan dolayı elektronik Schrödinger eşitliğindeki $v(i)$, vektör notasyonunu kullanarak gösterildiğinde sadece x_i, y_i, z_i nin bir fonksiyonudur. Tam elektronik Hamiltonian (5.24) elektron kinetik

enerji, elektron-çekirdek etkileşimleri ve elektron-elektron itmeleri teriminin toplamıdır. Temel durum için (5.24) eşitliğinin ortalaması alındığında $E = \bar{T} + \bar{V}_{Ne} + \bar{V}_{ee}$ olur. Burada ortalamaları göstermek için notasyon uygunluğu olsun diye açılabilir parantez yerine üzerine çizgi konulmuştur. Bu eşitlikteki ortalama değerlerin her biri $\rho_0(\mathbf{r})$ ve temel durum elektronik dalga fonksiyonu ile saptanan moleküler bir özelliktir. Bunun için bu ortalamaların her biri ρ_0 'ın fonksiyonaltır (Rollin, et al., 2000)

DFT de $v(\mathbf{r})$ 'ye i elektronuna etkiyen dış potansiyel denir, çünkü elektronların sistemi için dış yüklerle oluşturulur.

Dış potansiyel $v(\mathbf{r})$ ve n elektron sayısı belirtildiği zaman elektronik dalga fonksiyonu ve molekülün izin verilen enerjileri elektronik Schrödinger eşitliğinin çözümleri olarak saptanır. Hohenberg ve Kohn, dejenere olmayan temel durum, temel durum elektron olasılık yoğunluğu $\rho_0(\mathbf{r})$, dış potansiyel ve elektron sayısını saptadığını gösterir. Böylece, temel durum dalga fonksiyonu ve enerjisi (o madde için ve bütün uyarılmış durum dalga fonksiyonları ve enerjisi için) temel durum elektron yoğunluğu ile saptanır.

$\rho_0(\mathbf{r})$ 'nin, dış potansiyeli $v(\mathbf{r})$ yi saptadığını göstermek için bunun yanlış olduğunu ve her birinin aynı temel durum elektron yoğunluğunu ρ_0 veren, v_a ve v_b (bir sabitten daha fazla fark olan) olmak üzere iki dış potansiyelinin olduğunu farz edelim. \hat{H}_a ve \hat{H}_b $v_a(\mathbf{r})$ ve $v_b(\mathbf{r})$ ye uygun n elektron Hamiltonianı, (5.28) eşitliğindeki gibi olsun. Burada v_a ve v_b 'nin (5.29) eşitliği ile verilmesi gerekli değildir. Onlar herhangi bir dış potansiyel olabilir. $\psi_{0,a}$ ve $\psi_{0,b}$ ile $E_{0,a}$ ve $E_{0,b}$ normalize temel durum dalga fonksiyonları ve bu Hamiltonianları için enerji olsun. \hat{H}_a, v_a sı (5.29) şeklinde verilen Hamiltonian olsa bile, $v_b(\mathbf{r})$ nin (5.29) şeklinde olması şart değildir, fakat v_b nin herhangi bir fonksiyonu olabilir. $\psi_{0,a}$ ve $\psi_{0,b}$ farklı fonksiyonlar olmalıdır, çünkü bir ilave sabitten daha fazla farklandırılan Hamiltonianın özfonksiyonlarıdır. Temel durum dejenere değilse, deneme varyasyon fonksiyonu olarak kullanıldığı zaman gerçek temel durum enerjisini E_0 veren gerçek temel durum dalga fonksiyonu olan sadece bir tane normalize fonksiyon vardır. Varyasyon teoremine göre, ψ_0 'dan farklı olan normalize iyi davranışlı herhangi bir fonksiyonun kullanımı varyasyon integralini E_0 dan daha büyük yapacaktır. Yani eğer $\phi = \psi_0$ ve temel durum dejenere değilse, $[\phi|\hat{H}|\phi] > E_0$ dir. Bunun için \hat{H}_a

Hamiltonianı ile deneme fonksiyonu olarak $\psi_{o,b}$ kullanıldığı zaman aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$E_{o,a} \langle [\psi_{o,b} | \hat{H}_a | \psi_{o,b}] \rangle = [\psi_{o,b} | \hat{H}_a + \hat{H}_b - \hat{H}_b | \psi_{o,b}] = [\psi_{o,b} | \hat{H}_a - \hat{H}_b | \psi_{o,b}] + [\psi_{o,b} | \hat{H}_b | \psi_{o,b}]$$

\hat{H}_a ve \hat{H}_b Hamiltonianlarının sadece dış potansiyelleri v_a ve v_b farklı olduğundan

$$\hat{H}_a - \hat{H}_b = \sum_{i=1}^n [v_a('i) - v_b('i)] \text{ olur ve aşağıdaki eşitlik yazılır.}$$

$$E_{o,a} < [\psi_{o,b} | \sum_{i=1}^n (v_a('i) - v_b('i)) | \psi_{o,b}] + E_{o,b}$$

$v_a('i)$ ve $v_b('i)$ nicelikleri bir elektron işlemcileridir ve

$$[\int \psi^* \sum_{i=1}^n B('i) |\psi\rangle d\tau = \int \rho(,) B(,) d] \quad (5.30)$$

Eşitliğini kullanarak aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$E_{o,a} < \int \rho_{o,b}(,) [v_a(,) - v_b(,)] d, + E_{o,b} \quad (5.31)$$

İntegrasyon $\psi_{o,b}$ üzerinde yapıldığı için $\psi_{o,b}$ dalga fonksiyonuna uygun $\rho_{o,b}$ elektron yoğunluğu elde edilir ve a ile b değiştirilirse aynı sebeplerden dolayı aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$E_{o,b} < \int \rho_{o,a}(,) [v_b(,) - v_a(,)] d, + E_{o,a} \quad (5.32)$$

İki farklı dalga fonksiyonu aynı elektron yoğunluğunu verir $\rho_{o,a} = \rho_{o,b}$ hipotez ile $\rho_{o,a} = \rho_{o,b}$ yerine konulur ve (5.31) ve (5.32) eşitsizlikleri toplandığında iki integral birbirini yok eder. $E_{o,a} + E_{o,b} < E_{o,b} + E_{o,a}$. Bu sonuç yanlıştır. Başlangıçtaki, iki farklı

dış potansiyeli aynı temel durum elektron yoğunluğunu üretebilir kabulü yanlış olmalıdır. Böylece, temel durum elektron yoğunluğu ρ_0 dış potansiyeli (enerjinin sıfır seviyesini basitçe etkileyen ilave sabitlerle) ve elektron sayısını saptar. ρ_0 moleküler elektronik Hamiltonianı, temel durum dalga fonksiyonunu, enerjiyi ve diğer özellikleri saptar.

Temel durum elektronik enerjisi E_0 , $\rho_0(\cdot)$ fonksiyonunun bir fonksiyoneldir ve $E_0 = E_v[\rho_0]$ şeklinde yazılır. Burada v alt endeksi, farklı moleküller için farklı olan $v(\cdot)$ dış potansiyeline E_0 ın bağıllığını belirtir.

$$E_0 = E_v[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0]$$

(5.24) eşitliğinde $\bar{V}_{Ne} = \sum_{i=1}^n v(i)$ şeklindedir.

Burada $V(i) = -\sum Z_\alpha / r_{i\alpha}$ dir ve birimler atomik birimlerdir. Böylece,

$$\bar{V}_{Ne} = [\psi_0 | \sum_{i=1}^n v(i) | \psi_0] = \int \rho_0(\cdot) v(\cdot) d\tau \quad (5.33)$$

Burada (5.30) eşitliği kullanılmıştır. $v(\cdot)$, noktasına yerleştirilmiş elektronun çekirdek çekim potansiyel enerjisidir. Böylece $\bar{V}_{Ne}[\rho_0]$ bilinir, fakat $\bar{T}[\rho_0]$ ve $\bar{V}_{ee}[\rho_0]$ fonksiyonelleri bilinmez. Aşağıdaki eşitlikler vardır.

$$E_0 = E_v[\rho_0] = \int \rho_0(\cdot) d\tau + \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] = \int \rho_0(\cdot) v(\cdot) d\tau + F[\rho_0] \quad (5.34)$$

Fonksiyonel $F[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}$ dir ve dış potansiyelden bağımsızdır. (5.34) eşitliği ρ_0 dan, E_0 'ı hesaplamak için pratik bir yol değildir, çünkü fonksiyonel $F[\rho_0]$ bilinmemektedir.

Hohenberg ve Kohn teoremlerini dejenere olmayan temel durumlar için ispatlamışlardır. Sonradan Levy dejenere temel durumlar içinde teoremi kanıtlamıştır. Kohn-Sahm yöntemiyle temel durum elektron yoğunluğunu $\rho_0(\cdot)$ biliyorsak,

Hohenberg-Kohn teoremi moleküler dalga fonksiyonuna sahip olmaksızın ρ_0 dan bütün temel durum moleküler özellikleri hesaplamının prensipte mümkün olduğunu anlatır.

Hohenberg-Kohn varyasyon teoremi:

(5.34) eşitliğine bakıldığında Hohenberg ve Kohn tarafından kanıtlanan ve Kohn ve Sham'ın geliştirdiği bir yaklaşıma ihtiyaç olduğu görülür. Bütün ρ_{tr} ler için $\rho_{tr}(\cdot) \geq 0$ ve $\int \rho_{tr}(\cdot) d\tau = n$ şartını sağlayan her bir deneme yoğunluk fonksiyonu $\rho_{tr}(\cdot)$ nin $E_0 \leq E_v[\rho_{tr}]$ şartlarını sağladığını Hohenberg ve Kohn ispatlamıştır. Burada E_v , (5.34) eşitliğindeki enerji fonksiyoneldir. $E_0 = E_v[\rho_0]$ olduğu için doğru temel durum elektron yoğunluğu, $E_v[\rho_{tr}]$ enerji fonksiyonelinin minimize eder. Burada ρ_0 doğru temel durum elektron yoğunluğudur. ρ_{tr} , n için yukarıdaki integrasyonun iki şartını sağlamalı ve negatif olmamalıdır. Hohenberg-Kohn teoremi ile ρ_{tr} , v_{tr} dış potansiyeli saptanır ve sonra ρ_{tr} yoğunluğuna uygun ψ_{tr} dalga fonksiyonu saptanır. Gerçekten bu sadece ρ_{tr} ye uygun antisimetrik dalga fonksiyonu verecek dış potansiyel v_{tr} mevcutsa doğrudur. Bu şartları sağlarsa v nin nicelik olduğu söylenebilir. Bütün ρ_{tr} ler nicelik değildir. Bu DFT uygulamalarında güçlülere neden olmamıştır. LevyHohenberg-Kohn teoremini v niceliğini elimine edecek şekilde yeniden formüle etmiştir(Dunning,1970). Hamiltonianı \hat{H} olan bir molekü için deneme dalga fonksiyonu olarak ρ_{tr} ye uygun dalga fonksiyonu kullanırsa, varyasyon teoremi bu durumda aşağıdaki şekilde olur.

$$[\psi_{1,r}|\hat{H}|\psi_{1,r}] = [\psi_{1,r}|\hat{T} + \hat{V}_{ee} + \sum v(i)_b|\psi_{1,r}] \geq E_0 = E_v[\rho_0] \quad (5.35)$$

Ortalama kinetik ve potansiyel enerji elektron yoğunluğunun fonksiyoneldir gerçeği ve (5.33)eşitliğinde ψ_0 dalga fonksiyonu yerine ψ_{tr} dalga fonksiyonu kullanıldığında aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\bar{T}[\rho_{tr}] + \bar{V}_{ee}[\rho_{tr}] + \int \rho_{tr}(\cdot)v d\tau \geq E_0 = E_v[\rho_0] \quad (5.36)$$

Bu eşitlikteki birinci terim ($T_s[\rho]$), birbiriyle etkileşime girmeyen elektronlara ait kinetik enerji terimidir. KS teoreminde, etkileşime girmeyen her bir elektron için spin fonksiyonlarına bağlı olarak moleküler spin orbitali (ϕ_i) tanımlanır ve bu orbitaller

Kohn-Sham orbitalleri (ϕ_i^{KS}) olarak bilinirler. İkinci terim Hohenberg-Kohn teoreminde tanımlanan terim ile aynıdır. (5.24) no'lu eşitlikte elektronlar arasındaki etkileşimler sadece üçüncü ve dördüncü terimlerde tanımlanmıştır. Toplam elektronik enerjiye en fazla katkı ilk üç terimden gelmektedir. Dördüncü terimde ifade edilen $E_{XC}[\rho]$ terimini katkısı küçük ve değerlendirilmesi zordur. DFT hesaplamalarının temel amacı $E_{XC}[\rho]$ 'yi iyi bir şekilde ifade etmektir. Her bir terim elektron olasılık yoğunluğuna bağlı olarak aşağıdaki gibi ifade edilir. r tek elektronun bulunduğu hacmin yarıçapını gösterir. ρ_0 ve ρ_{tr} fonksiyonları farklı olmasına rağmen, (5.33) ve (5.34) eşitliğindeki \bar{T} ve \bar{V}_{ee} fonksiyonları aynıdır. (5.34) eşitliğinin sol tarafı (5.33) denkleminde sadece ρ_{tr} yerine ρ_0 in yerleştirilmesi kadar farklıdır. (5.33) eşitliğinde ρ_0 yerine ρ_{tr} yerleştirildiği zaman (5.34) denkleminde $E_v[\rho_{tr}] \geq E_v[\rho_0]$ elde edilir. Herhangi bir deneme elektron yoğunluğu temel durum elektron yoğunluğundan daha düşük temel durum elektron enerjisi veremeyeceği açıklanmış oldu.

$$T_s[\rho] = -1/2 \sum_i (\phi_i^{KS} | \nabla^2 | \phi_i^{KS}) \quad (5.37)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (5.38)$$

$$E_{XC}[\rho] = \underbrace{T[\rho]}_{\Delta T} - T_s[\rho] + \underbrace{V_{ee}}_{\Delta V_{ee}} - J[\rho] \quad (5.39)$$

Eşitlik (5.37)'de tanımlanan değiş-tokuş korelasyon enerjisi E_{XC} , kinetik korelasyon (ΔT) ve Coulomb korelasyon (ΔV_{ee}) enerjisi terimlerinden oluşmaktadır. KS teoreminde, etkileşime girmeyen elektron yoğunluğu (ρ_s) ile molekülün temel durumdaki elektron yoğunluğunun (ρ) eşit olduğu kabul edilir. N elektronlu bir sistemin elektron olasılık yoğunluğu aşağıdaki eşitlikle gösterilir.

$$\rho(r) = \rho_s(r) = \sum_i^N |\phi_i^{KS}(r)|^2 \quad (5.40)$$

Hohenberg-Kohn teoreminde, toplam elektronik enerjiyi minimize etmek için değişim yönteminden yararlanılır. Deneme elektron olasılık yoğunluğu ($\tilde{\rho}$) tanımlanarak toplam elektronik enerji $E[\tilde{\rho}]$ bulunur. Deneme elektron olasılık yoğunluğu ile bulunan $E[\tilde{\rho}]$ 'in temel durum (gerçek) elektronik enerjiden ($E[\rho]$) daima büyüktür ($E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho]$). Kısaca bu teoremdede, elektron olasılık yoğunlukları değiştirilerek temel durum elektronik enerjinin bulunabileceği ifade edilmektedir. KS teoreminde ise, elektron olasılık yoğunluğu yerine Kohn-Sham orbitalleri (ϕ_i^{KS}) değiştirilerek temel durum elektronik enerjinin bulunabileceği ifade edilmektedir. Sistem için en uygun ϕ_i^{KS} orbitalleri bulunduktan sonra Kohn-Sham orbital enerjisi, ϵ_i^{KS} , aşağıdaki eşitlikler yardımı ile bulunur. Bu eşitlikler Kohn-Sham eşitlikleri olarak bilinir.

$$[-1/2\nabla^2 + v_{\text{ce}}(r) + v_J(r) + v_{\text{xc}}(r)]\phi_i^{KS}(r) = \epsilon_i^{KS}\phi_i^{KS}(r) \quad (5.41)$$

$$v_{\text{ce}}(r) = -\sum_A \frac{Z_A}{r_A} \quad (5.42)$$

$$v_J(r) = -\int \frac{\rho(r_1)}{|r-r_1|} dr_1 \quad (5.42)$$

$$v_{\text{xc}}(r) = \frac{\delta E_{\text{xc}}}{\delta \rho} = \epsilon_{\text{xc}}[\rho(r)] + \rho(r) \frac{\delta \epsilon_{\text{xc}}(r)}{\delta \rho} \quad (5.43)$$

(5.43) no'lu eşitlikte tanımlanan v_{xc} , değiş-tokuş korelasyon potansiyelidir ve değiş tokuş korelasyon enerjisinin elektron olasılık yoğunluğuna göre türevi olarak ifade edilir. Değiş-tokuş korelasyon enerjisi E_{XC} , değiş-tokuş (E_{X}) ve korelasyon(E_{C}) enerjisi şeklinde iki terime ayrılır. Bu iki terimin toplamı şeklinde aşağıdaki eşitlikle ifade edilir.

$$E_{\text{XC}} = E_{\text{X}} + E_{\text{C}} = \int \rho(r)\epsilon_{\text{X}}[\rho(r)]dr + \int \rho(r)\epsilon_{\text{C}}[\rho(r)]dr \quad (5.44)$$

Son yıllarda, E_{XC} 'in tanımlanabilmesi için üç farklı yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlarda elektron yoğunluğuna bağlı olarak değiş-tokuş ve korelasyon enerji

fonksiyonelleri (E_{XC}^{DFT}) türetilmiştir. Bu yaklaşımlardan birincisi, uniform elektron gazı teorisi olarak bilinen bir modele dayalı yoğunluk yaklaşımıdır. Bu yaklaşım lokal yoğunluk yaklaşımı (Local Density Approximation, LDA) olarak bilinir ve kapalı kabuğa sahip sistemler için geçerlidir. Uniform elektron gazı teorisinde, elektron yoğunluğu sabittir ve yük yoğunluğunun bir molekülde son derece yavaş değiştiği kabul edilir. LDA yaklaşımında molekülün lokalize bir bölümü uniform elektron gazı gibi davranır. E_{XC} , LDA yaklaşımında aşağıdaki eşitlikle ifade edilir.

$$E_{XC}^{LDA} = \int \rho(r) \epsilon_{XC}[\rho] dr \quad (5.45)$$

(5.45) no'lu eşitlikte $\epsilon_{XC}[\rho]$ terimi, yoğunluğu ρ olan uniform elektron gazındaki her bir elektron için değiş-tokuş ve korelasyon enerji fonksiyonellerinin toplamına eşittir.

$$\epsilon_{XC}[\rho] = \epsilon_X[\rho] + \epsilon_C[\rho] \quad (5.46)$$

(5.46) no'lu eşitlikteki $\epsilon_X[\rho]$ ve $\epsilon_C[\rho]$ her bir elektron başına düşen enerjiyi ifade eder. LDA yaklaşımında, değiş-tokuş enerji fonksiyoneli ($\epsilon_X[\rho]$) ve değiş-tokuş enerjisi (E_X) aşağıdaki eşitlik ile verilir.

$$\epsilon_X^{LDA}[\rho] = -C_X \rho^{1/3}$$

$$E_X^{LDA}[\rho] = -C_X \int \rho^{4/3}(r) dr \quad (5.47)$$

$$C_X = \frac{3}{4}(3/\pi)^{1/3}$$

Korelasyon enerjisi fonksiyoneli $\epsilon_C[\rho]$ ise Vosko, Wilk ve Nusair (VWN) tarafından ρ komplike fonksiyonu olarak tanımlanmıştır.

$$\epsilon_C[\rho] = \epsilon_C^{VWN}[\rho] \quad (5.48)$$

Korelasyon enerjisi, E_C , E_{XC} ile E_X arasındaki fark olarak tanımlanır.

$$E_C = E_{XC} - E_X \quad (5.49)$$

Değiş-tokuş korelasyon potansiyeli v_{XC} , LDA yaklaşımına göre aşağıdaki eşitliklerle ifade edilir (Dimoglo and Kandemirli,2005: Elik'den(2006)).

$$v_{XC}^{LDA} = v_{XC} + v_C^{LDA}, \quad v_{XC}^{LDA} = - [(3/\pi)\rho(r)]^{1/3}, \quad v_C^{LDA} = v_C^{VWN} \quad (5.50)$$

Açık kabuğa sahip sistemler için LDA yaklaşımı yerine lokal spin yoğunluk yaklaşımı (Local Spin Density Approximation, LSDA) geliştirilmiştir. Bu yaklaşım spin yoğunluk fonksiyonel teori (Spin DFT) olarak da ifade edilir. LSDA yaklaşımında, UHF yönteminde olduğu gibi spin yönelmelerine (α, β) bağlı olarak $\phi_{i\alpha}^{KS}$, $\phi_{i\beta}^{KS}$ şeklinde farklı iki tane KS orbitali tanımlanır. Bu nedenle $\phi_{i\alpha}^{KS}$ ve $\phi_{i\beta}^{KS}$ orbitalleri için ayrı ayrı Kohn-Sham eşitlikleri kullanılır. LSDA yaklaşımında LDA yaklaşımından farklı olarak değiş-tokuş korelasyon enerjisi E_{XC} , α ve β spinli elektronlar için ayrı ayrı elektron olasılık yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak (ρ_α , ρ_β) ifade edilir. Kapalı kabuğa sahip sistemlerde $\rho_\alpha = \rho_\beta$ iken, açık kabuğa sahip sistemlerde $\rho_\alpha \neq \rho_\beta$ dir. LSDA yaklaşımında, LDA yaklaşımında tanımlanan eşitliklere benzer eşitlikler elde edilir. Örneğin, LSDA yaklaşımında değiş-tokuş enerjisi, E_X^{LSDA} spin yönelmelerine bağlı olarak aşağıdaki eşitlikle ifade edilir.

$$E_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/2} C_X \int [\rho_\alpha^{4/3}(r) + \rho_\beta^{4/3}(r)] dr \quad (5.51)$$

E_{XC} 'in tanımlanabilmesi için geliştirilen ikinci yaklaşım, genellendirilmiş gradient yaklaşımı (Generalized Gradient Approximation, GGA)'dır. GGA yaklaşımında değiş-tokuş korelasyon enerji fonksiyonelleri yukarıda ifade edilen LDA ve LSDA yaklaşımlarından farklı olarak hem elektron yoğunluğuna hem de elektron yoğunluğunun değişimine ($\nabla\rho$) bağlı olarak tanımlanmıştır. Bu yaklaşım lokal olmayan yoğunluk yaklaşımı olarak da ifade edilir. Genellikle GGA fonksiyonelleri, LDA fonksiyonelleri üzerine yapılan iyileştirmelerle oluşturulmaktadır. GGA yaklaşımında,

değiş-tokuş korelasyon enerji fonksiyonelleri genel olarak aşağıdaki eşitlikle ifade edilir.

$$\varepsilon_{X/C}^{GGA}[\rho] = \varepsilon_{X/C}^{LDA}[\rho] + \Delta\varepsilon_{X/C}[\nabla\rho/\rho^{4/3}] \quad (5.52)$$

(5.47) nolu eşitlikteki ikinci terim elektron yoğunluğunun değişimine bağlı olarak değiş-tokuş ve korelasyon enerji fonksiyonellerini içerir ve bu fonksiyoneller GGA enerji fonksiyonelleri olarak bilinirler. GGA enerji fonksiyonelleri 1986 ve 1996 yılları arasında çeşitli bilim adamları tarafından matematiksel olarak türetilmiştir. Örneğin, Becke 1988 yılında B88 olarak bilinen en popüler GGA değiş-tokuş enerji fonksiyoneli aşağıdaki eşitlikle ifade etmiştir (Durbeej,2004: Elik'den(2006)).

$$\Delta\varepsilon_X^{B88} = \beta\rho^{1/3} \frac{X^2}{1+6\beta_X \sinh^{-1}X} \quad (5.53)$$

$$X = |\nabla\rho| / \rho^{4/3}$$

$\beta, 6$ tane soy gaz atomunun tam değiş-tokuş enerjilerine uyum sağlaması için seçilmiş bir parametredir ve değeri Becke tarafından 0.0042 Hartree olarak bulunmuştur. Lee, Yang ve Parr tarafından 1988 yılında, LYP olarak bilinen en popüler GGA korelasyon enerji fonksiyoneli aşağıdaki eşitlikle tanımlanmıştır(Kohanoff, et al.,2003)

$$\varepsilon_C^{LYP} = -a \frac{1}{1+d\rho^{-1/3}} [\rho + b\rho^{-2/3} (C_F \rho^{5/3} - 2t_w + \frac{1}{9} (t_w + \frac{1}{2} \nabla^2 \rho)) e^{-c\rho^{-1/3}}] \quad (5.54)$$

$$t_w = \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla\rho|^2}{\rho} - \nabla^2 \rho \right), \quad C_F = \frac{3}{10(3\pi^2)^{2/3}}$$

(5.54) nolu eşitlikteki a,b,c ve d parametrelerinin değerleri, deneysel olarak Colle ve Savletti adlı bilim adamları tarafından helyum atomuna ait yoğunluk matrisinden yararlanılarak sırasıyla 0.04918, 0.132, 0.2533 ve 0.349 olarak bulunmuştur. t_w parametresi ise lokal Weizscaker kinetik enerji yoğunluğu olarak

bilinir. LYP korelasyon enerji fonksiyoneli diğer enerji fonksiyonellerinden farklı olarak LDA bileşenini içermez. Perdew ve Wang tarafından (PW86 ve PW91 olarak bilinir.) türetilen ve deneysel verileri içermeyen GGA değiş-tokuş ve korelasyon enerji fonksiyonelleri de mevcuttur.

E_{XC} 'in tanımlanabilmesi için geliştirilen üçüncü yaklaşım, hibrit yoğunluk fonksiyonelleri içeren yaklaşımdır. Bu yaklaşım, hibrit yöntemleri olarak da bilinir. Hibrit yöntemleri LDA ve GGA yaklaşımlarında ifade edilen elektron yoğunluğuna bağlı değiş-tokuş ve korelasyon enerji fonksiyonellerine (E_{XC}^{DFT}) ek olarak elektronların kendi aralarındaki Coulomb etkileşimlerinden kaynaklanan ve Hartree-Fock yöntemiyle hesaplanan değiş-tokuş enerjisini de (HF-değiş-tokuş, E_X^{HF}) hesaba katar. Hibrit yöntemlerinde değiş-tokuş enerjisi tam olarak ifade edilmiştir. Hibrit yoğunluk fonksiyonelleri, E_{XC}^{DFT} fonksiyonelleri ile E_X^{HF} enerjisinin lineer bileşiminden oluşur ve E_{XC} genel olarak aşağıdaki eşitlikle tanımlanır.

$$E_{XC} \approx \frac{1}{2} (E_X^{HF} + E_{XC}^{DFT}) \quad (5.55)$$

3.2.3.1. Yoğunluk fonksiyonel teorisinin uygulamaları

DFT hesaplamaları yapısal, enerjik ve titreşimsel özelliklerini saptar. Diğer yandan DFT hesaplamaları katı fazların elektronik, optiksel ve manyetik özelliklerini tahmin etmeyi mümkün kılar. Sistem küçük moleküllerden komplekslere periyodik amorf katılara kadar geniş aralıkta çalışır. Yüzeyin tekrar yapılması, moleküllerin soğurulması, kimyasal reaksiyonlar ve birçok diğer olgular çalışır.

DFT nin doğruluğunun sistematik gelişmesine izin veren açık seçik teoriksel yol olmadığını belirtirsek ve yukarıda ifade edildiği gibi sonuçlar kullanılan değiş-tokuş potansiyeline kuvvetli şekilde bağlı olacaktır. Bu HF tabanlı yöntemlerde önemli kavramsal bir farktır. Burada en azından prensip olarak Eski-HF (Past-HF) yöntemlerinin uygulanmasıyla ilgili sistematik gelişmeler için bir yol vardır.

Kuantum kimyasal hesaplamalarda genellikle B3LYP temel seti kullanılır. Hibrit fonksiyonelleri kombinasyon seçimine bağlı olarak değişik sembollerle ifade edilir. Örneğin, BLYP sembolü ile gösterilen hibrit fonksiyoneli, Becke tarafından tanımlanan değiş-tokuş ile Lee, Yang ve Parr (LYP) tarafından tanımlanan korelasyon

fonksiyonellerinin lineer kombinasyonundan oluşur. En popüler hibrit fonksiyoneli, B3LYP sembolü ile gösterilen Becke tipi üç parametrelili değiş-tokuş ile LYP korelasyon fonksiyonellerinden oluşur ve aşağıdaki eşitlikle gösterilir(Durbeej,2004: Elik'den(2006)).

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + (1-c)E_C^{LDA} + c\Delta E_C^{LYP} \quad (5.56)$$

(5.51) nolu eşitlikteki a,b,c parametreleri değiş-tokuş ve korelasyon fonksiyonellerinin B3LYP hibrit fonksiyonelinin oluşumundaki katkılarını ifade eder. Becke, a,b,c parametrelerinin değerini atomizasyon enerjisi, iyonlaşma potansiyeli proton ilgisi gibi deneysel verilere göre ayarlanmış ve değerini sırasıyla 0.20, 0.72, 0.81 olarak bulmuştur. Örneğin; B3LYP hibrit fonksiyonelinin oluşumunda en fazla katkı LYP korelasyon fonksiyoneli dir.

3.2.4. Temel setler

Moleküler bir sistemde, moleküler orbitallerin oluşturulması için, molekülü oluşturan her bir atom bir grup temel fonksiyonla tanımlanarak temel setler oluşturulur.

Temel setler, teorik hesaplamalarda bir sistemdeki orbitallerin matematiksel olarak ifade edilmesidir. Bir molekülü oluşturan atomlara ait atomik orbitaller temel fonksiyonlarla tanımlanır. Temel fonksiyonlar, Slater tipi orbitaller (STO) ya da Gaussian tipi orbitaller (GTO) kullanılarak tanımlanır ve bunların doğrusal bileşiminden temel setler elde edilir. Slater tipi orbitaller moleküler orbital hesaplamalarında daha fazla ek fonksiyon gerektirmektedir. Bu nedenle daha çok Gaussian tipi orbitaller tercih edilir. Bir temel fonksiyon, gaussian tipi atomik fonksiyonların (ilkel) doğrusal bileşiminden oluşur ve bu tip fonksiyonlar kısaltılmış (contracted) Gaussianlar olarak adlandırılır. Elektronik yapıya dayalı hesaplamalar yapılan Gaussian paket programı, içerdiği temel fonksiyon türü ve sayısına göre birçok temel seti yapısında bulundurur.

Temel setler, içerdiği temel fonksiyonların sayısına ve türüne göre STO-3G, 3-21G, 6-31G*, 6-311+G(d,p)..... gibi çeşitli sembollerle gösterilir. Bir temel setteki temel fonksiyon sayısı ne kadar fazla ise yapılan hesaplamalarda o derece doğruya

yakın sonuçlar elde edilir. Bununla birlikte temel fonksiyon sayısı arttıkça daha güçlü bilgisayarın kullanılması gerekmektedir.

Temel setler aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Minimal temel setler
- Split valans temel setler
- Polarize temel setler
- Diffuse fonksiyonları içeren temel setler
- Yüksek açısal momentumlu temel setler

3.2.4.1. Minimal temel setler

Minimal temel setler, her bir atom için gerekli olan temel fonksiyonların minimum sayısını içerir. Minimal bir temel set olan STO-3G temel setindeki “3G” terimi temel fonksiyon başına üç tane ilkel gaussian fonksiyonunun kullanıldığını, “STO” terimi ise Slater tipi orbitallerin kullanıldığını ifade eder.

Minimal temel setlerin belirgin iki eksik yönü vardır. Birincisi moleküler bir sistemdeki elektron dağılımını küresel olmayan yönlerini açıklamakta yetersiz olmasıdır. Molekülü oluşturan atomlara ait bütün temel fonksiyonları ya tek başına küresel (s-tipi fonksiyon) ya da toplamının (p-tipi fonksiyonlar) küresel olmasıdır.

İkinci eksik yönü ise, molekülde bağlar arasındaki elektron dağılımını tanımlamada yetersiz olmasıdır. Bunun nedeni, temel fonksiyonların atom merkezli olmasından kaynaklanmaktadır. Aslında bu gerekli değildir. Temel fonksiyonlar için başka açık yerleştirme yoktur. Bu eksikler molekülü oluşturan atomlara ait her bir orbital için temel fonksiyon sayısını arttırmak suretiyle giderilebilir.

3.2.4.2. Split valans temel setler

Minimal temel setlerin birinci eksiği, valans orbitallerinin sayısı kadar temel fonksiyonu hesaba katmak suretiyle giderilebilir. Valans temel setin bölünmesinde iç kabuk atomik orbitalleri bir fonksiyon, valans atomik orbitaller iki fonksiyon ile gösterilir. Yani minimal temel setlerdeki temel fonksiyon sayısı iki katına çıkarılır ve bu nedenle bu tür temel setler split valans çift zeta (double zeta) temel setler (3-21G,6-

31G.....) olarak ifade edilir. Örneğin, 6-31G temel seti, her bir iç kabuk (s-tipi) temel fonksiyonun altı tane ilkel Gaussian fonksiyonunun doğrusal bileşiminden oluştuğunu, her bir valans orbitalinin iki temel fonksiyonla tanımlandığını ve bunlardan birinin üç, diğerinin bir ilkel gaussian fonksiyonunun doğrusal bileşiminden oluştuğunu ifade eder. Her bir valans orbitali için üç temel fonksiyonun tanımlandığı temel setlerde (6-311G gibi) mevcuttur ve bu tür temel setler split valans üçlü zeta (triple zeta) temel setler olarak tanımlanır.

3.2.4.3. Polarize temel setler

Minimal temel setlerin ikinci eksiği, bir atomun temel hali için gerekli olan temel fonksiyonların dışındaki orbitalleride hesaba katmak suretiyle giderilebilir. Split valans temel setler, orbitalin boyutunun değişmesine izin verirken, şeklini değiştirmez. Polarize temel setler, ağır atomlara (C,N,O,...) d-fonksiyonlarını, geçiş metallerine f-fonksiyonlarını ve hidrojen atomlarına ise p-fonksiyonlarını eklemek suretiyle bu sınırlamayı ortadan kaldırır. Örneğin, 6-31G(d,p)(6-31G^{**}) temel seti polarize bir temel settir ve ağır atomlara d-fonksiyonlarının, H atomuna da p-fonksiyonlarının eklendiğini belirtir. Temel fonksiyon sayısı artırılarak çoklu polarize temel setler olarak bilinen [6-31G(2d), 6-31(2p), 6-31G(2d,2p).....] temel setlerde mevcuttur.

3.2.4.4. Diffuse fonksiyonları içeren temel setler

Orbitallerin uzayın daha büyük bölgesinde bulunmasına izin verirler. Diffuse fonksiyonlar s ve p tipi temel fonksiyonların büyük boyutlu versiyonlarıdır. Diffuse fonksiyonlu temel setler, genellikle elektronların çekirdekte uzak olduğu sistemler için (ortaklanmamış elektronları olan moleküller, negatif yük içeren sistemler, uyarılmış durumdaki sistemler, radikaller vb.) önemlidir. Temel setlere diffuse fonksiyonların eklenmesi “+” işareti ile gösterilir ve diffuse fonksiyonların eklendiğini ifade eder. Örneğin; 6-31+G(d,p)(6-31+G^{**}) temel seti 6-31G(d,p) temel setinin ağır atomlarına diffuse fonksiyonların eklendiğini belirtir. Bu temel setin çift “+” işaretli versiyonu 6-31+G(d,p) hidrojen atomlarına da diffuse fonksiyonların eklendiğini gösterir.

3.2.4.5. Yüksek açısall momentumlu temel setler

Diffuse fonksiyonları içeren temel setlerde polarize fonksiyon sayısı artırılarak çoklu polarize fonksiyonları içeren temel setler elde edilir. Gaussian programı hem polarize hem de diffuse fonksiyonlarını içeren bir çok temel seti bünyesinde bulundurur. Bu tür temel setler yüksek açısall momentumlu temel setler olarak bilinir. Yüksek açısall momentumlu temel setler genellikle üçlü zeta(triple zeta) temel setlere (6-311G gibi) diffuse ve polarize fonksiyonlar eklenerek elde edilir. Örneğin; 6-311++G(2df,2dp) temel seti yüksek açısall momentumlu bir temel settir. Bu temel set her bir ağır atoma 2 tane d ve 1 tane f-fonksiyonunun eklendiğini, hidrojen atomlarına ise 2 tane p ve 1 tane d-fonksiyonlarının eklendiğini gösterir.

Yüksek açısall momentumlu temel setler, özellikle elektron korelasyon metotlarını içeren (DFT,MP2 gibi) hesaplamalarda, elektronlar arasındaki ilişkileri ve etkileşimleri tanımlamak için faydalıdır. Bu nedenle, bu tür temel setlere Hartree-Fock hesaplamalarında ihtiyaç duyulur.

Bazı büyük temel setler, atomların periyodik tabloda buldukları sıraya bağlı olarak ağır atomlar için polarize fonksiyonların farklı setlerini kullanır. Örneğin; büyük bir temel set olan 6-311+G(3df,2df,p) temel seti; periyodik tablonun ikinci ve daha yüksek sıralarında bulunan ağır atomların her birine 3 tane d-fonksiyonunun ve 1 tane f-fonksiyonunun eklendiğini, birinci sıradaki ağır atomların her birine 2 tane d-fonksiyonunun ve 1 tane f-fonksiyonunun eklendiğini hidrojen atomlarına ise p fonksiyonlarının eklendiğini belirtir.

Periyodik tablonun üçüncü sırasından sonraki atomlar için kullanılan temel setler oldukça farklıdır ve farklı sembollerle gösterilirler. Örneğin; LANL2DZ temel seti çekirdeğe yakın elektronları gösteren etkili kor potansiyelini (ECP) içeren bir double zeta temel setidir.

3.3. Hesaplama yöntemi

Bu çalışmada incelen moleküllere ait yapılan hesaplamaların tümü gaz fazıda yapılmıştır. İlk olarak incelenen moleküllerin,semi-empirik yöntem olan Mopac 2002 (Cache) kullanılarak IR analizi yapılmıştır. Daha sonra incelenen moleküllerin, DFT metodu kullanılarak Gaussian 98 programında NMR analizi yapılmıştır. NMR analizinde bileşiklerin başlangıç geometrilerini elde etmek için Chem Draw ultra 7.0 ve Chem 3D Ultra 7.0 programları kullanılmıştır. Son olarakta incelenen moleküllerde proton ilgisi araştırması, Mopac 2002(Cache) programı kullanılarak yapılmıştır.

4. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1. İncelenen Antibiyotik moleküllerin verilerinin değerlendirilmesi

İncelenen Molekül 1 ve Molekül 2 antibiyotik etkinliğine sahip moleküllerdir. Bu bölümde de bu moleküllerin, teorik olarak yapılan ve makaleden alınan deneysel verilerle karşılaştırılan IR, ^1H ve ^{13}C NMR, proton ilgisi ve nükleofilisite verileri değerlendirilmiştir. Molekül 1'in bazı türevleri, sadece proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmalarında iyi bir inceleme yapmak için tez kapsamına alınmıştır.

4.1.1. Infrared (IR) çalışmaları

Bu tezde yapılan teorik IR çalışmaları gaz fazında, Mopac 2002 (Cache) Programında, AM1, PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İncelenen moleküllerin deneysel IR verileri ilgili makaleden alınmıştır ve deneysel ile teorik sonuçlar değerlendirilmiştir. R^2 değerleri ilgili tablolarda verilmiştir.

Teorik olarak IR çalışmalarını içeren makaleler araştırılmıştır. Bu araştırmaya bakıldığında, çalışmaların teorik bölümünde gaz fazının tercih edildiği görülmektedir. Semi-empirik yöntem kullanılmış IR çalışmasına rastlanmamıştır. Çoğunlukla DFT kullanılmış ve bir kısmında da ab initio kullanılmıştır.

İlk olarak, sadece ab initio hesaplamalarının kullanıldığı parasetamol, parasetamol oksianyonu ve parasetamol dianyonunun sonuçlarını örnek olarak verebiliriz (Binev, et al, 1998). Bu araştırmada parasetamol ve anyonlarındaki meydana gelen değişim IR ,bağ uzunluğu ve bağ açısı çalışmalarıyla incelenmiştir. Teorik ve deneysel IR değerlerinin birbirleri ile uyum içinde olduğu bulunmuştur.

2. olarak; DFT'nin kullanıldığı 4-kloro-2'-hidroksi-4'etoksiazobenzen 'nin sonuçlarını örnek olarak verebiliriz (Pajak, et al., 2002). Bu araştırmada IR deneyleri Ar matrix'de, benzende ve CCl_4 içinde yapılmıştır. En iyi sonucu Ar matrix vermiştir. Çalışmanın amacı molekül içi oluşan OH...N hidrojen bağının etkisini incelemektir. Araştırmada da görüldüğü gibi $\nu(\text{OH})$ bandı dışında deneysel ve teorik değerlerde iyi

bir uyum gözlenmektedir. $\nu(\text{OH})$ 'daki 100 cm^{-1} 'lik farkın molekül içi hidrojen bağından kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.

3. olarak ab initio ve DFT'nin birlikte kullanıldığı 2-Hidroksibenzonitril ve oksianyonunun sonuçlarını örnek verebiliriz (Binev, et al., 2004). Bu çalışmada 2-hidroksibenzonitril ve oksianyonundaki değişim IR ve yapısal özelliklere bakılarak takip edilmiştir. DFT verileri deneysel sonuçlara daha yakın değerlerde bulunmuştur fakat ab initio 'da iyi sonuç vermiştir.

4. olarak DFT'nin kullanıldığı sitizin'nin sonuçlarını örnek verebiliriz (Gornicka, et al., 2004). Makale incelendiğinde, deneysel ve teorik frekanslarda iyi bir uyum gözlenmektedir. Frekanslarda gözlenen büyük farklar ise deneysel veride bulunan moleküller arası hidrojen bağından kaynaklanmaktadır ($\text{C}=\text{O} \dots \text{H}-\text{N}$).

5. olarak DFT'nin kullanıldığı izokinolin ve 8-hidroksikinolin'nin sonuçlarını örnek verebiliriz (Krishnakumar, et al., 2005). Bu iki bileşiğin IR analizi incelendiğinde 8-Hidroksikinolin'de OH gerilme bandının molekül içi hidrojen bağından etkilendiği ve C-N gerilme bandının da hidrojen bağından etkilenecek izokinolin'dekinden daha düşük frekansta geldiği gözlenmektedir. Sonuç olarak ise deneysel ve teorik sonuçlar arasında iyi bir uyum bulunduğu belirtilmiştir.

Son olarak; DFT'nin kullanıldığı N-(p-etilfenil)tiyobenzohidroksamik asit'in sonuçlarını örnek verebiliriz (Kakar, et al., 2007). Bu çalışmada molekülün hangi konfomeri tercih ettiğini bulmayı amaçlamışlardır. OH gerilme bandında Z formunun deneysel daha yakın olduğunu saptamışlardır. Bu gerilme titreşiminin E'nin teorik sonucunda yüksek frekansda, deneysel ve Z'nin teorik sonucunda daha düşük frekansta gelmesinin nedeninin molekül içi hidrojen bağı oluşumu olduğunu saptamışlardır. Diğer piklerinde Z formu ile iyi uyum içinde olduğu görülmektedir. Böylece teorik ve deneysel çalışmaların, tiyohidroksamik asitin Z formunun baskın olduğu konusunda birleştiği sonucuna ulaşılmıştır. (Z formu molekül içi hidrojen bağı yapabilecek pozisyonadadır.)

4.1.1.1. Molekül 1'in teorik olarak yapılan IR analizi

Çizelge 4.1. Molekül 1'in Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

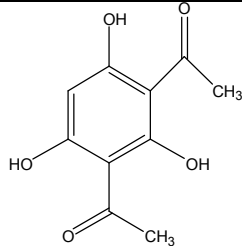
Açıklama	Hesaplanan Frekans ^b (cm ⁻¹)			Deneysel Frekans ^a (cm ⁻¹)
	AM1	PM3	PM5	
v (CH)pr	3191,820	3182,040	3182,460	2956
v (CH)al	3157,010	3084,740	3150,240	2926
v (CH)al	3027,210	2944,910	3073,490	2856
v (C=O)	2065,730	1961,050	1817,740	1732
v ring pr	1771,250	1780,120	1619,780	1696
v ring pr	1763,620	1746,990	1615,710	1561
v ring pr+v (C-O)+δ (CH)pr	1530,610	1478,910	1395,090	1380
v (C-O)+γ (CH)al	1250,520	1164,670	1164,230	1060

^a (Boruwa,et al.,2004)'den alınmıştır. (CHCl₃)

^bAM1 için R²=0,9913; PM3 için R²= 0,9944; PM5 için R²= 0,9934 'tür.

4.1.1.2. Molekül 2'nin teorik olarak yapılan IR analizi

Çizelge 4.2. Molekül 2'nin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Açıklama	Hesaplanan Frekans ^b (cm ⁻¹)			Deneysel Frekans ^a (cm ⁻¹)
	AM1	PM3	PM5	
Molekül 2'nin yapısı				
v(OH)	3498,870	3869,080	3158,820	3400-3000
v (C=O)	2011,160	1934,400	1807,380	1610
v ring +v(C-O)+δ (OH)	1798,680	1791,420	1599,900	1562
v ring +v(C-O)+δ (C-OH)	1689,700	1643,630	1528,280	1468
v ring +v(C-O)+δ (C-OH)	1673,730	1605,250	1516,310	1364
v ring +v(C-O)+δ (C-OH)	1638,740	1564,490	1483,150	1283

^a (Marchand, et al., 2000) 'den alınmıştır.

^b AM1 için $R^2 = 0,7451$; PM3 için $R^2 = 0,8678$; PM5 için $R^2 = 0,6987$ 'dir.

4.1.1.3. IR çalışmalarının değerlendirilmesi

Yapılan IR analizlerinden şu sonuçlara ulaşılmıştır;

Molekül 1'i incelediğimizde; teorik ve deneysel verilerde ilk gelen titreşim frekansının piridin halkası (CH)'ı olduğunu görüyoruz. (CH) bağları, hidrojenin atom ağırlığının küçük olması nedeniyle daha kolay titreşerek daha yüksek frekanslarda ($3550-2500\text{ cm}^{-1}$) gelmektedir. Piridin (CH)'ını alifatik grup (CH)'ı izlemektedir. Burada ise piridindeki (CH), daha güçlü bağa komşudur (-C=C-H); alifatik (CH) ise (-C-C-H) gibi tekli bir karbon karbon bağına komşudur. Güçlü bağ daha yüksek frekansda geldiğinden buna komşu olan (-C-H)'da daha yüksek frekansda gelir.

Karbonil (C=O) titreşim frekansına baktığımızda deneysel 1732 cm^{-1} 'de (beklenen frekans aralığı $1800-1550\text{ cm}^{-1}$ 'dir) geldiğini gözlemekteyiz. Teorik verilerde ise sırasıyla $2065,730(\text{AM1})$; $1961,050(\text{PM3})$; $1817,740(\text{PM5})$ 'de geldiğini gözlemekteyiz. Tüm deneysel piklerle teorik veriler arasında en iyi uyum, çizilen grafikten molekül için PM3 bulunmuştur. Teorik hesaplamalar gaz fazında yapıldığı için, moleküller arası etkileşim yoktur. Bu nedenle deneysel ve teorik veriler arasında fark vardır. Deneysel veriye (C=O) bakıldığında; 1732 cm^{-1} 'in burada izole bir (C=O) bulunduğunu gösterdiği sonucuna ulaşılır. Yani konjugasyon yoktur, ya da çok azdır. (Bu durumu açıklamak için molekülde karbonil grubunu içine alan dihedral açılar incelenmiştir ve karbonilin piridin halkası ve alkil grubu ile konjuge olmayı önleyici eğiklikte bulunduğu görülmüştür.) Teorik veri tüm tez incelemesi göz önüne alınırsa, bu ipucunu bize veremez çünkü konjuge olmamış C=O pikinin yerini verir. Fakat teorik veriye bakılarak bir karar verilebilir.

Aynı şekilde piridin halkası gerilmesi, C-O gerilmesinden daha yüksek frekansda gelmiştir. Çünkü daha kuvvetli bağlar içermektedir. Bu etki oksijenin atom ağırlığının fazla olmasından da baskın olmaktadır.

Düzlem dışı eğilmede ise alifatik grup CH'ları, piridin CH'larından daha önce (yüksek frekansta) gelmiştir. Bu durum grubun geometrisi ile ilgilidir. Alifatik CH'ları daha serbesttir.

Molekül 2'yi incelediğimizde; teorik veride PM3 hariç OH geriliminin beklenen bölgede geldiğini, fakat deneysel sonuçlarda $3400-3000\text{ cm}^{-1}$ gibi geniş bir band halinde olduğunu gözlemekteyiz. Bu durum deneysel veride maddenin moleküller arası ve

molekül içi hidrojen bağı yapması ile açıklanmaktadır. Hidrojen bağı nedeniyle titreşim zorlaşır ve düşük frekansa kayma gözlenir.

Karbonile (C=O)'e baktığımızda, teorik veride gaz fazında alındığı için daha yüksek frekansda (serbest halde olduğu için), deneysel frekansda molekül içi hidrojen bağından ve halka konjugasyonundan etkilendiği için daha düşük frekansda gelmiştir.

Halka gerilmeleri teorik veride gaz fazında olduğu için yüksek frekansda, deneysel veride ise konjugasyondan etkilendiği için daha düşük frekansda gelmiştir.

C-OH düzlem içi eğilmeside teorik veride serbest halde olduğundan yüksek frekansda, deneysel veride molekül içi ve dışı hidrojen bağından etkilendiği için daha düşük frekansda gelmiştir. Aynı durum C-O gerilmesi içinde söylenebilir.

4.1.2. ^1H ve ^{13}C NMR çalışmaları

^1H ve ^{13}C NMR çalışmaları gaz fazında GIAO metodu ile DFT (B3LYP/6-311G(d,p) temel seti kullanılarak Gaussian 98 programında yapılmıştır. Gaussian 98 programına veri Chem 3D ultra 7.0 programı kullanılarak hazırlanmıştır. Molekül numaralandırılması ise Gauss View programında yapılmıştır. (Bkz. Ekler Bölümü)

İncelenen tez moleküllerinin alındığı makalelerde ^1H NMR deneysel verileri bulunmaktadır. Teorik olarak yaptığımız ^1H NMR verileri makaleden alınan deneysel değerlerle karşılaştırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. ^{13}C NMR deneysel verisi ise tez kapsamı içinde olan sadece 2 molekülde bulunmaktadır. Bu nedenle teorik olarak yaptığımız ^{13}C NMR verilerini deneysel değerlerle karşılaştırma olanağımız olmamıştır. Fakat sonuçlar ^{13}C NMR kimyasal kayma aralıklarına uygun olarak bulunmuştur ve ^1H NMR çalışmasını tamamlayıcı olmuştur.

Teorik olarak ^1H NMR ve ^{13}C NMR çalışmalarını kapsayan makaleler araştırılmıştır. Bu araştırmaya bakıldığında makalelerin çoğunda NMR ve IR'nin birlikte incelendiği saptanmıştır. Teorik olarak kullanılan yöntem genellikle GIAO DFT'dir. Ab initio kullananlarda bulunmaktadır. DFT'de ise bizim çalıştığımız gibi gaz fazında inceleme yapanlar bulunmaktadır. Fakat genellikle deneysel NMR çalışmasında kullanılan çözücü, teorik çalışmada da dikkate alınmıştır. Bu çalışmada da çözücü dikkate alınmak istendi fakat incelenen moleküller çok büyük olduğu için, tez süresi

içinde bu incelemenin yapılamayacağı sonucuna varıldı. Bu nedenle gaz fazında inceleme yapıldı.

Çözücü dikkate alınan makalelere; 4-(3-siklohekzen-1-il)piridin (Parlak, et al., 2008); 3-piperidino-propilamin (Şenyel, et al., 2008); 1-Metil-8-okzokuinolinium betain (Szafran, et al., 2008); Homarin (Szafran, et al., 2008); benzimidazol türevleri (Castillo, et al., 2008); 5-para-X-benzilidin-tiyazolidin türevleri (Chiş, et al., 2008), Benzimidazol türevleri (Merlino, et al., 2007); 2-(1-siklohekzenil)etil amin (İzgi, et al., 2007); 1-Fenil piperazin (Alver, et al., 2007) bileşikleri örnek verilebilir.

Bu araştırmalardan ilk olarak 3-piperidino-propilamin'in sonuçlarını örnek olarak verebiliriz (Şenyel, et al., 2008). Bu makalede ¹H ve ¹³C NMR 'da TMS referans alınmıştır, ¹⁵N NMR'ında ise formamid referans alınmıştır. Hesaplama sonucunda B3LYP metodunun deneysel bulgularla iyi bir uyum içinde olduğu saptanmıştır.

Diğer bir örnek ise 5-para-X-benzilidin-tiyazolidin türevleri sonuçlarını verebiliriz (Chiş, et al., 2008). Bu makalede gaz fazında ve çözücü içinde DFT alınmış ve farklılıklar deneysel verilerle karşılaştırılmıştır. H7 protonu dışında tüm sonuçlar deneysel değerlerle iyi uyum içinde olduğu saptanmıştır. H7 protonuna bakıldığında ise; deneysel değerde görülen 3,38 ppm kimyasal kaymasının tiyol konfomere ait olduğu, 13,86 ppm kimyasal kaymasının ise hidrojen bağı içeren tiyon konfomere ait olduğu görülmektedir. Tiyol'e ait olan deneysel kaymaya izole tiyol sonucu; tiyon'a ait olan deneysel kaymaya 5p-Br-BTT 2DMSO, 5p-F-BTT2DMSO sonucu uygundur.

Hidrojen bağı çözücü DMSO molekülünün tiyazolidin halkasına etkisinin az olduğu ve bağı olan F ve Br atomlarının benzilidin halkasında en çok 14 nolu karbonu etkilediğini gözlemişlerdir.

Çözücünün dikkate alındığı çalışmalara son olarak benzimidazol türevlerini örnek verebiliriz (Castillo, et al., 2008); Bu makalede teorik hesaplar DMSO içinde yapılmıştır. Teorik hesaplama sonuçları, deneysel bulgularla iyi uyum içindedir.

Teorik hesaplamaların gaz fazında yapıldığı makalelere ilk olarak kreatinin türevlerini örnek verebiliriz (Krawczyk, et al., 2007). Tüm çalışmaların sonucunda çalışılan moleküllerde (kreatinin türevleri) kloroform içinde ve gaz fazında molekül içi hidrojen bağının olduğu gözlenmiştir. (3 nolu H ve 4,8 nolu karbonların NMR verileri incelendiğinde net görülebilmektedir.)

Teorik hesaplamaların gaz fazında yapıldığı çalışmalara 2. örnek olarak Spartein türevlerini verebiliriz (Jasiewicz, et al., 2006). Tüm sonuçlar incelendiğinde teorik ve deneysel değerler arasındaki korelasyonun karbon atomlarında, proton atomlarında olduğundan daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Teorik hesaplamaların gaz fazında yapıldığı çalışmalara 3. örnek olarak Urasil ve 5-Florourasil'in sonuçlarını örnek verebiliriz (Blicharska,et al.,2002).Yukarıdaki örnek çalışmada; tüm hesaplamalarda DFT'nin RHF'den daha çok deneysel değerlere uygun olduğunu saptamışlardır. Oluşan bazı farklılıkları (örneğin NH protonlarındaki) çözücü etkisine bağlamışlardır, çünkü burada teorik hesaplama gaz fazında yapılmıştır.

4.1.2.1. Molekül 1'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.3. Molekül 1'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

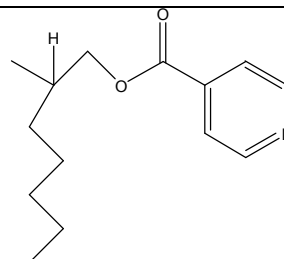
Molekül 1'in yapısı (Molekül 1'in numaralandırılmış yapısı Ek.1'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
18	H	7,8809	} 7,6(dd,2H)
21	H	8,0982	
19	H	9,0517	} 8,0(dd,2H)
20	H	9,0999	
22	H	4,2924	} 4,22(d,2H)
23	H	4,1055	
24	H	2,1068	1,48(m,1H)
25	H	1,1398	} 0,92(d,3H)
26	H	1,0698	
27	H	0,9082	
28	H	1,6119	} 1,44(m,2H)
29	H	1,3423	
30	H	2,0515	} 1,25-1,43(br,6H)
31	H	1,4970	
32	H	1,2357	
33	H	1,2672	
34	H	1,3495	
35	H	1,4402	
36	H	1,2040	} 0,85(t,3H)
37	H	0,9307	
38	H	0,8982	

^a (Boruwa, et al., 2004)'den alınmıştır. ^b Molekül 1 için R²= 0,9907' dir.

Çizelge 4.4. Molekül 1'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

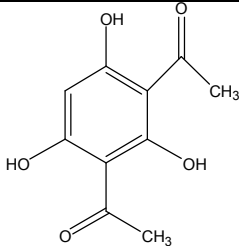
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	142,6857
2	C	127,4908
3	C	157,0671
5	C	157,4537
6	C	128,8654
7	C	170,8575
10	C	79,1593
11	C	39,8060
12	C	22,0250
13	C	45,8409
14	C	36,5864
15	C	40,0444
16	C	29,9624
17	C	17,4184

Molekül 1'in yapısı (Molekül 1'in numaralandırılmış yapısı Ek.1'de verilmiştir.)



4.1.2.2. Molekül 2'nin teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.5. Molekül 2'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 2'nin yapısı (Molekül 2'nin numaralandırılmış yapısı Ek.2'de verilmiştir.)			
Atom No	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CD ₃ COCD ₃)
16	H	6,0756	5,87(m,1H,CHAr)
17	H	5,4036	} 3,90-3,30(brs,3H,OH)
21	H	15,7975	
25	H	14,9344	
18	H	2,5933	
19	H	2,5265	} 2,61(s,3H,CH ₃)
20	H	2,3797	
22	H	2,1737	
23	H	2,9306	
24	H	2,9300	

^a (Marchand,et al.,2000) 'den alınmıştır. ^b Molekül 2 için $R^2=0,8025$ ' dir.

Çizelge 4.6. Molekül 2'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³C NMR analizi

Atom No	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CD ₃ COCD ₃)
1	C	101,9894	96,3(d,CH)
2	C	181,0766	} 173,4(s,C _q -OH:C1 ve C5)
6	C	171,6539	
3	C	109,6811	} 105,3(s, C _q -C-OH)
5	C	106,0501	
4	C	180,1014	170,8(s,C _q -OH:C3)
8	C	199,3952	} 205,1(C=O)
12	C	208,9297	
10	C	32,0842	} 33,5(q,CH ₃)
13	C	37,0477	

^a (Marchand,et al.,2000) 'den alınmıştır. ^b Molekül 2 için (¹³C NMR) $R^2 = 0,992$

4.1.2.3. ¹H ve ¹³C NMR çalışmalarının değerlendirilmesi

Teorik ¹H NMR değerleri ile deneysel değerler incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmaktadır;

Molekül 1'i incelediğimizde; piridin halkasına ait protonların beklenildiği gibi düşük alan yüksek δ değerinde geldiği deneysel ve teorik verilerde görülmektedir. Bu protonlardan da azota komşu olanların elektronegatif etki sonucunda daha düşük alana kaydığını deneysel ve teorik verilerde gözlemekteyiz. Alkil gruplarının da beklenen bölgede yani yüksek alanda geldiklerini her iki veride gözlemekteyiz. Oksijen atomlarına yakın olan 22H ve 23H elektronegatif etkiyle daha düşük alana kaydığını gözlemekteyiz.

Molekül 2'yi incelediğimizde; 16H(ArH) deneysel ve teorik verilerde perdelememe etkisinde kalarak daha düşük alan yüksek δ değerinde gelmiştir, metil grupları ise perdelemeye maruz kalarak yüksek alan düşük δ değerinde gelmiştir. OH'lar ise deneysel değerde 3.90-3.30 gibi bir değerde perdelenmiş olarak gelmiş fakat teorikte 25H, 21H ; 17H'a göre perdelememe etkisinde daha fazla kalmıştır.

Teorik ¹³C NMR değerleri incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmaktadır;

Molekül 1'i incelediğimizde; piridin halkası karbonları beklenen bölgede düşük alanda gelmiştir. Karbonil karbonu da beklenen bölgede düşük alanda (170,8575) gelmiştir. Oksijene komşu olan 10 nolu karbon diğer alkil gruplarına göre daha düşük alanda gelmiştir. Diğer alkil grupları ise beklenen bölgede yüksek alanda gelmiştir.

Molekül 2'yi incelediğimizde; tez moleküllerinin içinde deneysel ¹³C NMR verisi olan iki molekülden birinin Molekül 2 olduğunu gözlemekteyiz. Bu nedenle bu molekülü dikkatli bir şekilde incelersek; (C=O) karbonil karbonu deneysel ve teorik sonuçlarda yaklaşık 200 civarında gelmiştir. (Ar-O)'ya bakarsak deneysel sonuçlarda 173.4 ve 170.8'de gelmiştir. Teorik sonuçlarda ise 181.08, 180.10 ve 171.8'de gelmiştir. Yaklaşık olarak, teorik veri gaz fazında alındığı için beklenen değerdedir diyebiliriz. Karbonilin halkaya bağlandığı karbonlar (C-C=O) deneysel sonuçlarda 105.3'de teorik sonuçlarda ise 109.68 ve 106.05 'de gelmiştir. Karbonil'in elektronegatif etkisiyle bu C atomları etrafındaki elektron yoğunluğu azalmış ve düşük alana yani yüksek δ 'ya kaymıştır. Bunu 1'deki C atomunda gözleyebiliyoruz; Deneysel sonuçlarda 96.3'de teorik sonuçlarda ise 101.99'da gelmiştir. 3 ve 5 numaralı C atomlarına göre

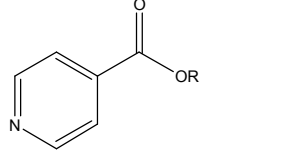
daha yüksek alandadır. Alkil karbonları ise etrafındaki protonların perdeleme etkisiyle deneysel ve teorik değerde beklenildiği gibi yüksek alana kaymıştır. (Deneysel: 33.5, Teorik: 32.08 ve 37.05)

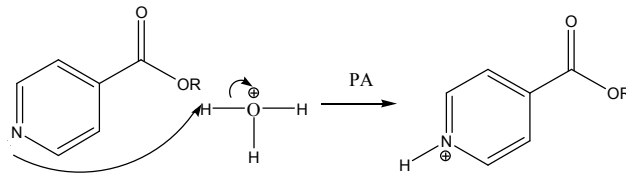
4.1.3. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmaları

İncelenen ilaçların etkinlikleri ile proton ilgisi arasındaki ilişkiyi saptamak için Mopac 2002(cache)'de AM1.PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak proton ilgisi ve nükleofilisite araştırması yapılmıştır. Burada tez moleküllerinden proton alabilecek merkezi olanlar ve birbirleri ile karşılaştırılma imkanı olan moleküller araştırma içine alınmıştır. Sadece molekül 1'in DFT(B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak hesaplanmış nükleofilisite değeri bulunmaktadır.

Molekül 1 ve Molekül 1'in makalede (Boruwa, et al., 2004) biyolojik etkinlikleri bulunan türevlerinin Proton ilgisi ve nükleofilisite araştırması sonuçları şöyledir;

Çizelge 4.7. Molekül 1 ve türevlerinin yapısı

Molekül ana yapısı	
Molekül	R
1	(R) 2-Metilheptil
1a	C ₄ H ₉
1b	C ₅ H ₁₁
1c	C ₆ H ₁₃
1d	C ₇ H ₁₅
1e	C ₈ H ₁₇
1f	C ₁₈ H ₃₇



Şekil 4.1. Molekül 1 ve türevleri için incelenen protonlanma mekanizması

Çizelge 4.8. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri

Molekül	Proton İlgisi ^a (PA)		
	AM1	PM3	PM5
1	210,586	206,775	212,143
1a	210,433	206,588	211,817
1b	210,463	206,596	211,856
1c	210,482	206,605	211,880
1d	210,491	206,605	211,891
1e	210,475	206,583	211,897
1f	210,494	206,583	211,899

$$^a \text{PA} = 367,2 + \Delta H_{\text{f(B)}} - \Delta H_{\text{f(BH}^+)}$$

Çizelge 4.9. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül ^b	AM1		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	n ^a
1	-10,23372	-0,64169	-9,59203
1p	-12,71572	-6,08874	-6,62698
1a	-10,23169	-0,64261	-9,58908
1ap	-13,57968	-6,10753	-7,47215
1b	-10,23124	-0,64229	-9,58895
1bp	-13,22794	-6,10471	-7,12323
1c	-10,23187	-0,64261	-9,58926
1cp	-12,94409	-6,10336	-6,84073
1d	-10,23177	-0,64269	-9,58908
1dp	-12,72008	-6,10229	-6,61779
1e	-10,23259	-0,64516	-9,58743
1ep	-12,53213	-6,10365	-6,42848
1f	-10,23343	-0,64505	-9,58838
1fp	-11,74584	-6,10152	-5,64432

$$^a n = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$

^b p harfi Şekil 4.1'deki mekanizmaya göre protonlanmış molekülü göstermektedir.

Çizelge 4.10. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül ^b	PM3		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	n ^a
1	-10,37265	-0,78322	-9,58943
1p	-12,84896	-6,29848	-6,55048
1a	-10,37533	-0,78607	-9,58926
1ap	-13,69420	-6,31554	-7,37866
1b	-10,37584	-0,78775	-9,58809
1bp	-13,35191	-6,31377	-7,03814
1c	-10,37653	-0,78775	-9,58878
1cp	-13,07774	-6,31255	-6,76519
1d	-10,37688	-0,78916	-9,58772
1dp	-12,86476	-6,31196	-6,55280
1e	-10,37730	-0,79115	-9,58615
1ep	-12,68520	-6,31407	-6,37113
1f	-10,37919	-0,79171	-9,58748
1fp	-11,93461	-6,31295	-5,62166

^a n= E_{HOMO} - E_{LUMO}

^b p harfi Şekil 4.1'deki mekanizmaya göre protonlanmış molekülü göstermektedir.

Çizelge 4.11. Molekül 1 ve türevleri için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül ^b	PM5		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	n ^a
1	-10,20543	-0,99019	-9,21524
1p	-12,25229	-5,92762	-6,32467
1a	-10,20954	-1,00715	-9,20239
1ap	-13,23531	-5,95852	-7,27679
1b	-10,20817	-1,00676	-9,20141
1bp	-12,83177	-5,95538	-6,87639
1c	-10,20876	-1,00722	-9,20154
1cp	-12,51173	-5,95187	-6,55986
1d	-10,20867	-1,00739	-9,20128
1dp	-12,26147	-5,95145	-6,31002
1e	-10,20868	-1,00787	-9,20081
1ep	-12,06210	-5,95063	-6,11147
1f	-10,21077	-1,01163	-9,19914
1fp	-11,20551	-5,95003	-5,25548

^a n= E_{HOMO} - E_{LUMO}

^b p harfi Şekil 4.1'deki mekanizmaya göre protonlanmış molekülü göstermektedir.

Çizelge 4.12. Molekül 1'in DFT((B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak gaz fazında hesaplanmış nükleofilisite değeri

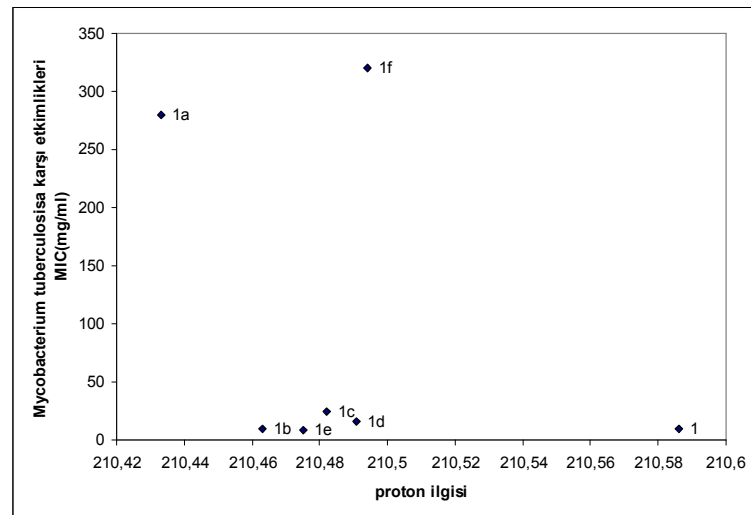
Molekül	DFT		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	n^a
1	-0,26777	-0,07133	-0,19644

$$^a n = E_{HOMO} - E_{LUMO}$$

Çizelge 4.13. Molekül 1 ve türevlerinin antimikrobiyal aktivitesi^a

Molekül	MIC(mg/ml)				MFC(mg/ml)	
	Bacillus Subtilis	Escherichia coli	Mycobacterium Tuberculosis	Proteus Vulgaris	Fusarium Semitectum	Rhizoctonia solani
1(R)	16	30	10	6	24	24
1(S)	20	40	14	14	30	32
1a	600	500	280	500	500	600
1b	20	20	10	14	10	14
1c	50	35	24	36	44	44
1d	24	16	16	16	15	15
1e	16	12	8	6	16	18
1f	600	56	320	560	500	600

^a (Boruwa,et al.,2004)'dan alınmıştır.



Şekil 4.2. Molekül 1 ve türevlerinin proton ilgisi(AM1) sonuçlarına karşılık Mycobacterium tuberculosis etkinliklerinin karşılaştırılması

4.1.3.1. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmalarının değerlendirilmesi

Molekül 1 ve türevlerinin proton ilgisi sonuçları incelendiğinde yan zincir uzunluğunun proton ilgisi ile yaklaşık paralel değiştiğini söyleyebilmekteyiz. 1a'da yan zincir dört karbondan oluştuğundan en düşük proton ilgisi değerinin burada gözlemekteyiz. Yan zincir uzunluğu sırayla 1a<1b<1c<1d<1e<1f şeklindedir. 1a<1b<1c<1d sırasını proton ilgisinde de gözleyebilmekteyiz. 1e'yi sadece PM5 daha aktif vermektedir. 1f'de büyük bir artış yoktur (PM3,PM5). Bu sonuç da yan zincirin belirli bir büyüklüğün dışında etkisini kaybettiğinin göstermektedir. 1 ise proton ilgisi çalışmasında en aktif moleküldür. Sonuç olarak alkil grubunun etkinlik artırıcı etkisi ve yan zincir uzunluğunun etkisi bu sonuçlardan yaklaşık olarak görülebilmektedir.

Nükleofilisitede ise nötr moleküllerde proton ilgisi sonuçları ile bir yakınlık saptanamamıştır. Yan zincir uzunluğu etkisi de net görülememektedir. Fakat protonlanmış moleküllerde, tüm yöntemlerde (AM1,PM3 ve PM5) nükleofilisite değerlerinde 1ap>1bp>1cp>1dp>1ep>1fp sırasını gözlemekteyiz. Bu sonuçtan ikinci bir protonlanmanın yan zincir uzunluğu küçük olanlarda daha mümkün olduğunu söyleyebiliriz. Molekül 1'in DFT verisi ise Mopac ile elde edilen sonuçlardan çok düşük bir değerde olduğu görülmektedir. Molekül 1'in diğer türevlerinin DFT verisi bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Biyolojik etkinlikleri incelendiğinde; yan zincir uzunluğu etkisini ve biyoaktivite için minimum yapı gereksinimini saptamak için 1'in türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (Boruwa,et al.,2004).

Çizelge 4.12'yi incelediğimizde ; yan zincir uzunluğunun biyoaktivite üzerinde başlıca etkiye sahip olduğunu gözleyebilmekteyiz. 1e'nin maksimum aktiviteye sahip olduğu, sırasıyla 1b ve 1d'nin 1e'yi takip ettiğini Çizelge 4.12'den görebilmekteyiz. 1a ve 1f tamamen etkisiz olduğunu, 1c'nin de 24-50 mg/ml aralığında etkisi olduğunu gözleyebilmekteyiz.

1e'nin doğal 1(R=2-Metilheptilizonikotinat) bileşiğine çok yakın biyolojik etkide olduğu gözlenmektedir. Buradan, hidrokarbon zincirinin 2 konumundaki metil grubunun 1'in antimikrobiyal aktivitesi üzerinde ciddi bir etkisinin olmadığını söyleyebiliriz. Ayrıca 1e'nin, doğal molekül olan 1'den daha aktif olduğunu

gözmekteyiz. Doğal molekül 1'in R izomeri S izomerinden açıkça daha aktiftir. Bu sonuçtan ise hidrokarbon zincirindeki 2 pozisyonundaki metil grubunun biyoaktivite üzerinde biraz etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Proton ilgisi ile Antitüberküloz etkinliği karşılaştırmasından (Diğer etkinlikler de yaklaşık bu grubun benzeridir.) uyumlu sonuçları grafiğın bazı noktalarından gözlemekteyiz. Proton ilgisinde sayının büyümesi molekülün daha etkin olduğunu gösterirken, biyolojik etkinlikte sayının küçülmesi molekülün daha etkin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ters orantı doğru sıralaması beklemekteyiz.

$$PA(AM1): 1a < 1b < 1e < 1c < 1f < 1d < 1$$

Antitüberküloz etkinlik sıralaması ise aşağıdaki gibidir;

$$1f < 1a < 1c < 1d < 1 \leq 1b < 1e$$

1c ve 1d'de; 1b ve 1e'de bu diziliş gözlemekteyiz. 1 nolu molekülde bunlara paralel sayılabilmektedir. Fakat; 1a ve 1f 'nin biyolojik etkinlikte seriden saparak etkisiz çıkmaları, proton ilgisinde ise bu kadar büyük bir sapma görülmemesi nedeniyle karşılaştırma grafiğında sapma gözlenmektedir.

Tez kapsamı içinde olan diğer antibiyotik DAPG(Molekül 2); geniş spektrumlu, buğday hastalığını tedavi eden ve bu kullanımı yaygın olan bir bitki antibiyotiğidir. Veri yetersizliğı nedeniyle bu incelemeye alınmamıştır.

4.2. İncelenen Antidepresan moleküllerin verilerinin değerlendirilmesi

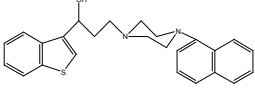
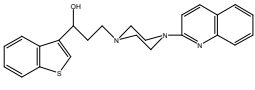
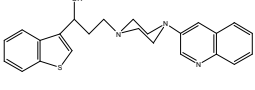
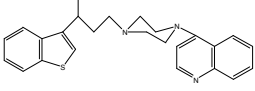
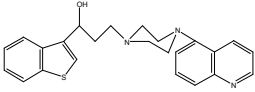
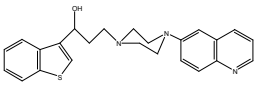
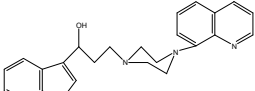
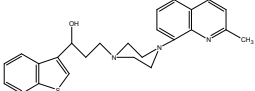
İncelenen Molekül 3- Molekül 21 arası moleküller antidepresan etkinliğine sahip moleküllerdir. Bu bölümde de bu moleküllerin, teorik olarak yapılan ve makaleden alınan deneysel verilerle karşılaştırılan IR, ^1H ve ^{13}C NMR, proton ilgisi ve nükleofilisite verileri değerlendirilmiştir.

4.2.1. Infrared (IR) çalışmaları

Bu tezde yapılan teorik IR çalışmaları gaz fazında, Mopac 2002 (Cache) Programında, AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İncelenen moleküllerin deneysel IR verileri ilgili makaleden alınmıştır. İlgili makalede (Orus,et al.,2002) bu tez kapsamında olan antidepresan moleküllerin, sadece OH gerilme titreşimlerinin deneysel değeri verilmiştir. Bu nedenle teorik olarak da sadece OH gerilme titreşim frekansları incelemeye alınarak karşılaştırma yapılmıştır.

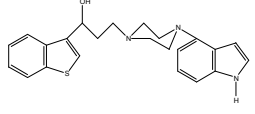
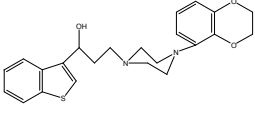
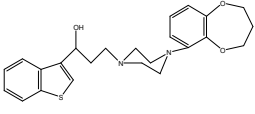
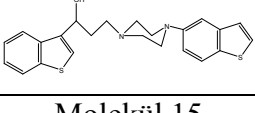
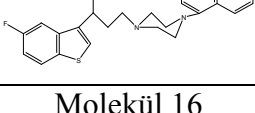
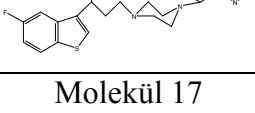

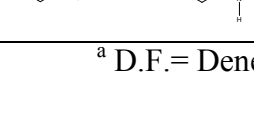
4.2.1.1. Molekül 3-Molekül 21'in teorik olarak yapılan IR analizi

Çizelge 4.14. Molekül 3-Molekül 10 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Molekül ve yapısı	Açıklama	Hesaplanan Frekans (cm ⁻¹)			D.F ^a (cm ⁻¹)
		AM1	PM3	PM5	
Molekül 3 	v (OH)	3493,130	3846,320	3228,900	3414
Molekül 4 	v (OH)	3496,410	3843,760	3225,770	3410
Molekül 5 	v (OH)	3495,980	3845,940	3226,870	3392
Molekül 6 	v (OH)	3492,770	3848,540	3226,670	3277
Molekül 7 	v (OH)	3491,900	3847,820	3225,420	3368
Molekül 8 	v (OH)	3494,590	3847,220	3230,590	3335
Molekül 9 	v (OH)	3491,580	3845,680	3226,060	3314
Molekül 10 	v (OH)	3491,980	3846,900	3225,730	3358

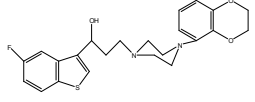
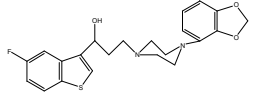
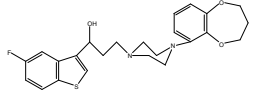
^a D.F.= Deneysel frekans (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır(KBr).

Çizelge 4.15. Molekül 11-Molekül 18 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Molekül ve yapısı	Açıklama	Hesaplanan Frekans (cm ⁻¹)			D.F ^a (cm ⁻¹)
		AM1	PM3	PM5	
Molekül 11 	v (OH)	3496,310	3457,970	3230,320	3396
Molekül 12 	v (OH)	3493,860	3900,410	3226,570	3414
Molekül 13 	v (OH)	3495,390	3847,200	3227,150	3365
Molekül 14 	v (OH)	3495,420	3846,140	3236,910	3412
Molekül 15 	v (OH)	3490,420	3902,830	3220,690	3410
Molekül 16 	v (OH)	3493,270	3845,290	3224,960	3102
Molekül 17 	v (OH)	3491,980	3846,080	3224,000	3375
Molekül 18 	v (OH)	3490,740	3461,020	3223,080	3414

^a D.F.= Deneysel frekans (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır(KBr).

Çizelge 4.16. Molekül 19-Molekül 21 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Molekül ve yapısı	Açıklama	Hesaplanan Frekans (cm ⁻¹)			D.F ^a (cm ⁻¹)
		AM1	PM3	PM5	
Molekül 19 	v (OH)	3490,390	3845,690	3223,010	3360
Molekül 20 	v (OH)	3491,230	3842,800	3222,140	3415
Molekül 21 	v (OH)	3495,920	3844,840	3222,160	3414

^a D.F.= Deneysel frekans (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır(KBr).

4.2.1.2. IR çalışmalarının değerlendirilmesi

Teorik ve deneysel sonuçlar incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

Tüm teorik hesaplamalar gaz fazında yapıldığı için; teorik veriler, deneysel verilere göre biraz daha yüksek frekansda gelmiştir. Bu sonuç AM1 verilerinde çok iyi gözlenmektedir. Bu durum teorik değer in yüksek frekansda gelmesi, deneysel değer in düşük frekansda gelmesi şeklindedir. Deneysel verilerdeki bu düşüşün nedeni ise moleküller arası etkileşimlerdir. Buradaki en önemli etkileşim ise moleküller arası hidrojen bağıdır. Bu etkiyi daha detaylı incelediğimizde ;

Molekül 3'de ana yapıya bağlı halkanın naftil olduğunu görmekteyiz. Naftil halkasının heteroatom içermemesi nedeniyle, yapıda moleküller arası hidrojen bağı olasılığı azalmıştır. Bu nedenle, deneysel sonuçlara bakıldığında; heteroatom içerenlere göre daha yüksek frekansda gelmiştir.

Molekül 4, Molekül 5, Molekül 6, Molekül 7, Molekül 8 ve Molekül 9 ‘u incelediğimizde ana yapıya bağlı bulunan halkanın değişik pozisyonlarda kinolin(kuinolin) olduğunu görmekteyiz. Kinolin halkasında heteroatom bulunması nedeniyle oluşan moleküller arası hidrojen bağının IR deneysel frekansını düşürdüğünü gözlemekteyiz. Bu molekülleri kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise moleküller arası hidrojen bağı oluşumu için sterik olarak daha serbest olanların (Molekül 6, Molekül 7, Molekül 8, Molekül 9) deneysel IR frekansı daha düşük frekansda gelmiştir.

Molekül 10’da ana yapıya bağlı kuinaldin halkası bulunmaktadır. Diğer benzer yapılar olan kinolin halkası içerenlerle karşılaştırıldığında normal bir deneysel frekansda gelmiştir. Yapısına bakıldığında da moleküller arası hidrojen bağı oluşturma olasılığının normal ölçülerde olduğunu görebilmekteyiz.

Molekül 11’de ana yapıya bağlı indol halkası bulunmaktadır. Moleküller arası hidrojen bağı oluşturma olasılığı, indol’ün azotunda bağlı olan H atomu nedeniyle, düşüktür. Ir deneysel frekansından da bu sonucu frekansda yükselme şeklinde gözlemekteyiz.

Molekül 12 ‘de ana yapıya bağlı 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il halkası bulunmaktadır. Bu halkada heteroatom olarak oksijen bulunmaktadır. Moleküller arası hidrojen bağı oluşturma özelliği azot atomuna göre daha düşük olduğunu, IR deneysel frekansındaki yükselmeden görebilmekteyiz.

Molekül 13’de ana yapıya bağlı 3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il halkası bulunmaktadır. Moleküller arası hidrojen bağı oluşumunun Molekül 12’ ye göre daha mümkün olduğunu IR deneysel frekansındaki düşüşten gözlemekteyiz. Bu durum bağlı grubun sterik etkisi ve geometrisiyle ilgilidir.

Molekül 14’de ana yapıya bağlı grubun benzotiyofen halkası olduğunu görmekteyiz. Bu halkadaki kükürt atomunun moleküller arası hidrojen bağı oluşumunda azottan çok daha az etkili olduğunu IR deneysel frekansındaki yükselmeden anlayabilmekteyiz.

Molekül 15’de ana yapıya bağlı grubun naftil halkası olduğunu görmekteyiz. Naftil halkası nedeniyle moleküller arası hidrojen bağı oluşturma olasılığının azaldığını IR deneysel frekansındaki yükselmeden gözleyebilmekteyiz.

Molekül 16’da ana yapıya bağlı grubun kinolin halkası olduğunu görmekteyiz. Molekül 9’la karşılaştırma yaparsak IR deneysel frekansı oldukça düşmüştür. Bunun

nedeni an yapıda bağlı bulunan flor atomudur. Flor atomu moleküller arası hidrojen bağı oluşumunu güçlendirerek IR frekansını düşürmektedir.

Molekül 17’de ana yapıya bağlı grubun kuinaldin halkası olduğunu görmekteyiz. İlgili yapılarla karşılaştırdığımızda çok büyük bir değişim gözlenmemektedir. Çünkü Molekül 16 sterik olarak serbesttir. Molekül 17’de bu serbestlik yoktur.

Molekül 18’de ana yapıya bağlı grubun indol halkası olduğunu görmekteyiz. Moleküller arası hidrojen bağı olasılığının düştüğü, deneysel IR frekansındaki yükselmeden gözlenmektedir.

Molekül 19’da ana yapıya bağlı grubun 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il halkası olduğunu görmekteyiz. Bu yapıda moleküller arası hidrojen bağı oluşumunun arttığını deneysel IR frekansındaki düşüşten gözlemekteyiz. Molekül 12’de bu düşüş gözlenmemektedir. Bunun nedeni bağlı bulunan flor atomudur.

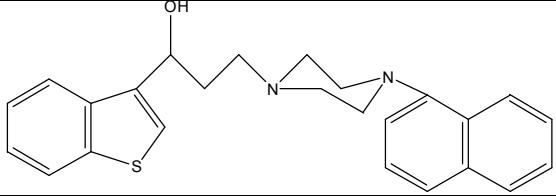
Molekül 20’de ana yapıya bağlı grubun 1,3-benzodioxol-4-il halkası olduğunu görmekteyiz. Moleküller arası hidrojen bağının, diğer moleküllere göre fazla oluşmadığını deneysel IR frekansındaki yükselmeden gözleyebilmekteyiz.

Molekül 21’de ana yapıya bağlı grubun 3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il halkası olduğunu görmekteyiz. Molekül 13 ile karşılaştırıldığında, Molekül 13’ün daha düşük deneysel frekansda geldiğini gözlemekteyiz. Bağlı grubun geometrik yapısı burada farklı bir sonuç çıkmasına neden olmuştur.

4.2.2. ^1H ve ^{13}C NMR çalışmaları

4.2.2.1. Molekül 3'in teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Çizelge 4.17. Molekül 3'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H NMR analizi

Molekül 3'ün yapısı (Molekül 3'ün numaralandırılmış yapısı Ek.3'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl_3)
30	H	7,9111	7,76-7,86(m,2H,H ₄ +H ₇)
31	H	8,4830	
32	H	7,5479	6,94-7,18(m,2H,H ₆ +H ₅)
33	H	7,4833	
34	H	7,2776	8,15(s,1H,H ₂)
35	H	5,2169	5,35(t,1H,CHOH)
36	H	2,2749	2,10(2H,CHOHCH ₂)
37	H	2,5417	
38	H	2,6402	2,71-2,87(t,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
39	H	2,7284	
41	H	2,9598	
42	H	2,8398	
45	H	4,0498	
46	H	2,1678	
40	H	0,8431	3,17(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
43	H	3,5835	
44	H	3,4238	
47	H	2,9823	
48	H	3,5395	7,18-7,56(m,7H,naftil)
49	H	7,1107	
50	H	7,5410	
51	H	7,5962	
52	H	7,9886	
53	H	7,6766	
54	H	7,7016	
55	H	8,5322	

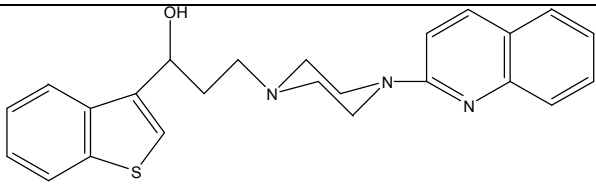
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 3 için $R^2=0,9761$ 'dir.

Çizelge 4.18. Molekül 3'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹³C NMR analizi

Atom no	Atom	δ(ppm) DFT
1	C	127,7710
2	C	151,8781
3	C	146,1298
4	C	130,5461
5	C	129,0905
6	C	129,5873
8	C	131,9192
9	C	145,2032
10	C	74,8591
11	C	38,7853
12	C	61,9598
15	C	55,4828
16	C	51,7925
18	C	56,9932
19	C	53,5010
20	C	155,5752
21	C	118,1428
22	C	131,1716
23	C	127,5439
24	C	141,6040
25	C	135,4315
26	C	134,5827
27	C	131,4335
28	C	130,0889
29	C	129,7172

4.2.2.2. Molekül 4'ün teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.19. Molekül 4'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 4'ün yapısı (Molekül 4'ün numaralandırılmış yapısı Ek.4'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
30	H	7,5406	7,24-7,92(m,10H,aromatik)
31	H	7,4708	
32	H	7,8839	
33	H	8,4424	
34	H	7,1411	
49	H	7,9133	
51	H	7,9661	
52	H	7,7285	
53	H	7,3284	
54	H	7,6835	
35	H	5,1528	5,37(t,1H,CHOH)
36	H	2,1465	2,12(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,3355	
38	H	0,8072	
39	H	2,7583	2,64-2,76(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
40	H	2,7332	
41	H	3,3533	
42	H	2,6919	
45	H	3,7336	
46	H	2,4955	
43	H	3,6908	3,82(t,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	4,2916	
47	H	3,7034	
48	H	3,7900	
50	H	6,8892	6,98(d,1H,H ₃)

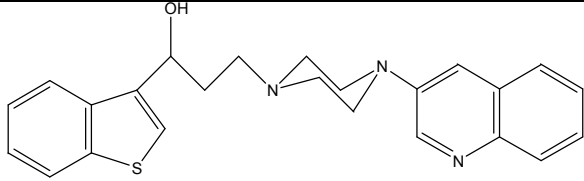
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 4 için R² = 0,9954'dir.

Çizelge 4.20. Molekül 4'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	129,0890
2	C	129,6065
3	C	127,7328
4	C	151,7891
5	C	146,0057
6	C	130,3974
8	C	131,7945
9	C	145,0471
10	C	74,5873
11	C	145,5627
13	C	32,7370
15	C	53,9454
16	C	52,1400
18	C	56,8487
19	C	41,6109
20	C	143,0004
21	C	110,5319
22	C	160,4929
24	C	155,8135
25	C	128,2889
26	C	133,8214
27	C	135,5721
28	C	127,0420
29	C	133,0738

4.2.2.3. Molekül 5'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.21. Molekül 5'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 5'in yapısı (Molekül 5'in numaralandırılmış yapısı Ek.5'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
30	H	7,9045	7,98(d,1H,H ₇)
31	H	8,4292	} 7,77-7,86(m,2H,H ₄ + H _{4'})
50	H	7,4802	
32	H	7,5392	} 7,29-7,52(m,5H,H ₂ +H ₅ +H ₆ +H _{6'} +H _{8'})
33	H	7,4797	
34	H	7,1893	
51	H	8,2937	
53	H	7,6404	
35	H	5,1752	
36	H	2,1747	} 2,13(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,4413	
38	H	0,8227	} 2,67-2,91(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
39	H	2,5852	
40	H	2,5043	
41	H	2,7242	
42	H	2,7768	
45	H	3,1933	
46	H	2,2413	
43	H	3,8298	} 3,36(t,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	3,1909	
47	H	3,5656	
48	H	3,1141	
49	H	8,8183	8,78(d,1H,H _{2'})
52	H	7,6653	
54	H	7,7700	7,68(d,1H,H ₅)

^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 5 için R²= 0,9435' dir.

Çizelge 4.22. Molekül 5'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	127,7245
2	C	151,7318
3	C	145,7558
4	C	130,2730
5	C	129,2069
6	C	129,6823
8	C	131,7907
9	C	144,7632
10	C	74,3630
11	C	38,4172
13	C	60,9707
15	C	60,6697
16	C	54,4879
18	C	55,4427
19	C	50,3563
20	C	149,7687
21	C	144,5476
23	C	150,0785
24	C	134,7889
25	C	123,2990
26	C	137,5592
27	C	131,0882
28	C	132,8572
29	C	131,5957

4.2.2.4. Molekül 6'nın teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.23. Molekül 6'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 6'nın yapısı (Molekül 6'nın numaralandırılmış yapısı Ek.6'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
30	H	7,5505	7,35-7,44(m,2H,H ₆ +H ₅)
31	H	7,4959	
32	H	7,9077	7,93-8,03(m,4H,H ₄ +H ₇ +H ₈ +H ₅)
33	H	8,4366	
51	H	8,3980	
54	H	8,2756	
34	H	7,1841	7,50-7,57(m,2H,H ₆ +H ₂)
53	H	7,6617	
35	H	5,1986	5,08(t,1H,CHOH)
36	H	2,1466	2,02(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,4793	
38	H	0,8337	6,55(s,1H,OH)
39	H	2,6695	2,50-2,60(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
40	H	2,5569	
41	H	2,9394	
42	H	2,7248	
45	H	3,2532	
46	H	2,4304	
43	H	3,7333	3,19(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	2,8338	
47	H	3,1177	
48	H	3,3553	
49	H	6,8332	6,98(d,1H,H ₃)
50	H	9,0008	8,02(d,1H,H ₂)
52	H	7,8490	7,69(t,1H,H ₇)

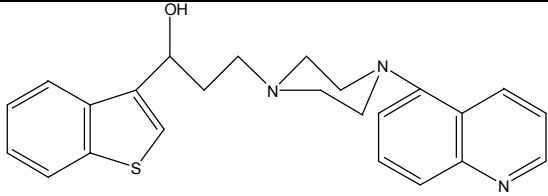
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 6 için R²= 0,5595'dir.

Çizelge 4.24. Molekül 6'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	129,1965
2	C	129,6508
3	C	127,8205
4	C	151,7405
5	C	145,9747
6	C	130,2766
8	C	131,6786
9	C	144,9278
10	C	74,6227
11	C	38,3756
13	C	61,0052
15	C	60,3264
16	C	59,0525
18	C	55,5133
19	C	53,9378
20	C	163,9119
21	C	113,4847
22	C	155,8325
24	C	156,7935
25	C	130,0161
26	C	139,2428
27	C	133,9543
28	C	130,4033
29	C	129,0512

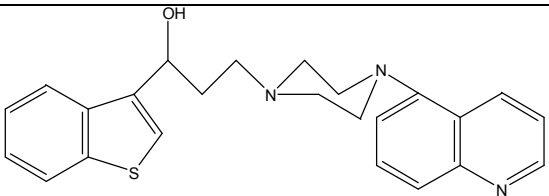
4.2.2.5. Molekül 7'nin teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.25. Molekül 7'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 7'nin yapısı (Molekül 7'nin numaralandırılmış yapısı Ek.7'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
30	H	7,6290	7,21-7,43(m,3H,H ₅ +H ₆ +H ₇)
31	H	7,5430	
50	H	7,7470	
32	H	8,0016	7,89-7,98(m,2H,H ₇ +H ₄)
33	H	8,0396	
34	H	7,3266	8,87(s,1H,H ₂)
35	H	5,1903	5,08(t,1H,CHOH)
36	H	2,0279	2,00(d,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,2458	
38	H	0,9345	5,62(bs,1H,OH)
39	H	3,4316	2,60(t,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
40	H	2,4648	
41	H	3,4464	
42	H	3,3049	
45	H	3,4571	
46	H	2,6951	3,02(s,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
43	H	3,0406	
44	H	4,1309	
47	H	4,5547	
48	H	3,0485	7,46-7,88(m,3H,H ₂ +H ₃ +H ₆)
49	H	7,1009	
52	H	9,1049	
53	H	7,3302	8,44(d,1H,H ₈)
51	H	7,9371	
54	H	8,5474	7,15(d,1H,H ₄)

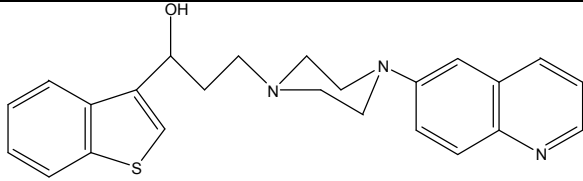
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 7 için R²= 0,6668'dir.

Çizelge 4.26. Molekül 7'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹³C NMR analizi

Molekül 7'nin yapısı (Molekül 7'nin numaralandırılmış yapısı Ek.7'de verilmiştir.)		
Atom no	Atom	δ (ppm) DFT
1	C	130,3249
2	C	130,0314
3	C	129,3043
4	C	152,5891
5	C	144,7546
6	C	125,4490
8	C	133,1087
9	C	145,9500
10	C	71,0987
11	C	38,8781
13	C	57,8945
15	C	56,8336
16	C	50,7335
18	C	50,7249
19	C	55,1601
20	C	157,9882
21	C	116,0637
22	C	134,2780
23	C	129,8530
24	C	157,3758
25	C	128,9112
27	C	154,9610
28	C	122,6144
29	C	138,6109

4.2.2.6. Molekül 8'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.27. Molekül 8'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 8'in yapısı (Molekül 8'in numaralandırılmış yapısı Ek.8'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
30	H	7,5361	7,24-7,54(m,4H,H ₅ +H ₆ +H ₂ +H ₇)
31	H	7,4767	
52	H	8,9669	
50	H	7,6265	7,01(d,1H,H ₇)
32	H	7,8983	8,70-8,80(m,2H,H ₇ +H ₂)
34	H	7,1814	
33	H	8,4648	8,28(d,1H,H ₄)
35	H	5,1867	5,08(t,1H,CHOH)
36	H	2,1843	2,02(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,4333	
38	H	0,8478	6,62(bs,1H,OH)
39	H	2,5836	2,50-2,68(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
40	H	2,5271	
41	H	2,7545	
42	H	2,7536	
45	H	3,1980	
46	H	2,2772	
43	H	3,8289	3,19(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	3,1040	
47	H	3,3066	
48	H	3,0713	
49	H	6,9565	7,80-8,04(m,3H,H ₃ +H ₄ +H ₅)
53	H	7,3227	
54	H	8,0048	
51	H	8,2732	8,38(s,1H,H ₈)

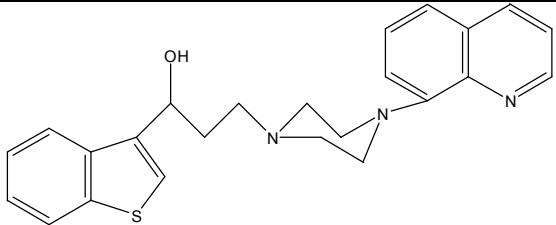
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 8 için R²= 0,593'dür.

Çizelge 4.28. Molekül 8'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	129,1318
2	C	129,6412
3	C	127,6198
4	C	151,7268
5	C	145,8665
6	C	130,4515
8	C	131,6427
9	C	144,8359
10	C	74,2752
11	C	38,4437
13	C	60,9137
15	C	60,8941
16	C	56,7450
18	C	55,4715
19	C	51,5515
20	C	114,0140
21	C	157,1592
22	C	128,5233
23	C	138,5115
24	C	151,2031
25	C	135,3725
27	C	152,7927
28	C	126,2302
29	C	138,8215

4.2.2.7. Molekül 9'un teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.29. Molekül 9'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 9'un yapısı (Molekül 9'un numaralandırılmış yapısı Ek.9'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
30	H	7,8831	} 8,04(q,2H,H ₇ +H ₄)
31	H	8,4688	
32	H	7,5308	} 7,86(t,2H,H ₅ +H ₆)
33	H	7,4628	
34	H	7,1718	9,33(s,H,H ₂)
35	H	5,2043	5,11(t,1H,CHOH)
36	H	2,1431	} 2,13(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,4820	
38	H	2,6431	} 3,39(bs,10H,CH ₂)
39	H	2,5209	
41	H	2,7809	
42	H	2,7998	
43	H	3,1370	
44	H	3,3638	
45	H	3,0917	
46	H	2,6374	
47	H	5,3965	
48	H	2,8002	
40	H	0,8500	
49	H	7,4711	7,58(d,1H,H _{5'})
50	H	7,6126	} 7,72(t,2H,H _{6'} +H _{7'})
51	H	7,0676	
52	H	9,0493	9,08(d,1H,H _{2'})
53	H	7,4121	} 7,40(q,2H,H _{3'} +H _{4'})
54	H	8,1768	

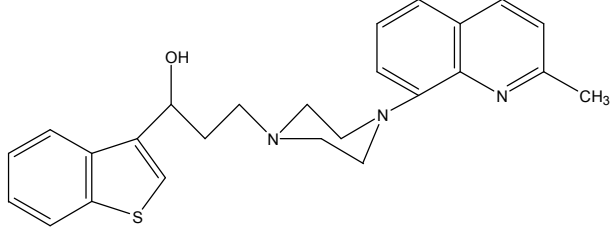
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 9 için R²= 0,9209'dur.

Çizelge 4.30. Molekül 9'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	127,6144
2	C	151,8065
3	C	146,0992
4	C	130,5777
5	C	129,1402
6	C	129,5404
8	C	131,7178
9	C	145,0947
10	C	74,7809
11	C	38,4898
12	C	61,2933
15	C	60,7416
16	C	54,5564
18	C	56,1178
19	C	56,2683
20	C	124,7372
21	C	133,0020
22	C	120,3954
23	C	158,0497
24	C	149,4847
25	C	135,9776
27	C	151,4422
28	C	125,5626
29	C	142,0013

4.2.2.8. Molekül 10'nun teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Çizelge 4.31. Molekül 10'nun gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^1H NMR analizi

Molekül 10'nun yapısı (Molekül 10'un numaralandırılmış yapısı Ek.10'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
31	H	7,8825	7,97-8,07(m,2H,H ₄ +H ₇)
32	H	8,4729	
33	H	7,5418	7,54-7,85(m,5H,H ₆ +H ₅ +H _{5'} +H _{4'} +H ₂)
34	H	7,4701	
35	H	7,1864	
50	H	7,3957	
54	H	8,0675	
36	H	5,2129	5,11(t,1H,CHOH)
37	H	2,1383	2,37(t,2H,CH ₂ CHOH)
38	H	2,4767	
39	H	2,6326	3,38(bs,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
40	H	2,5583	
42	H	3,0322	
43	H	2,6998	
46	H	3,1829	
47	H	2,3939	
41	H	0,8410	12,21(BS,1H,OH)
44	H	5,2383	3,76(t,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
45	H	2,8325	
48	H	3,1599	
49	H	3,3212	
51	H	7,5465	7,37-7,45(m,2H,H _{6'} +H _{7'})
52	H	7,0722	
53	H	7,3686	8,67(d,1H,H ₃)
55	H	2,6210	2,94(s,3H,CH ₃)
56	H	2,9047	
57	H	2,8274	

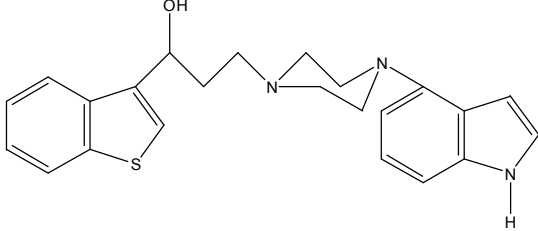
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 10 için $R^2=0,0514$ 'dür.

Çizelge 4.32. Molekül 10'nun gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	127,6597
2	C	151,8031
3	C	146,1104
4	C	130,4678
5	C	129,0459
6	C	129,5518
8	C	131,5946
9	C	145,2034
10	C	74,9879
11	C	38,4709
12	C	61,2960
15	C	60,7928
16	C	56,7435
18	C	56,0988
19	C	54,0426
20	C	125,1934
21	C	132,0897
22	C	120,9456
23	C	157,3331
24	C	148,6864
25	C	133,8399
27	C	160,5449
28	C	125,4745
29	C	142,2919
30	C	28,2684

4.2.2.9. Molekül 11'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.33. Molekül 11'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 11'in yapısı (Molekül 11'in numaralandırılmış yapısı Ek.11'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
29	H	7,8893	} 7,96(q,2H,H ₄ +H ₇)
30	H	8,4896	
31	H	7,5240	} 6,99(q,2H,H ₆ +H ₅)
32	H	7,4593	
33	H	7,2195	7,57(s,1H,H ₂)
34	H	5,1793	5,33(t,1H,CHOH)
35	H	2,2126	2,00(t,2H,CHOHCH ₂)
36	H	2,4914	
37	H	2,6667	} 2,55(t,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
38	H	2,7143	
40	H	3,0380	
41	H	2,7545	
44	H	3,9953	
45	H	2,2441	
39	H	0,8537	5,62(BS,1H,OH)
42	H	3,4243	} 3,28(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
43	H	3,4467	
46	H	3,1679	
47	H	4,2167	
48	H	6,4288	} 6,42(t,2H,H ₃ +H ₅)
53	H	6,6951	
49	H	7,2153	} 7,23-7,43(m,3H,H ₂ +H ₆ +H ₇)
50	H	6,8850	
52	H	7,0190	

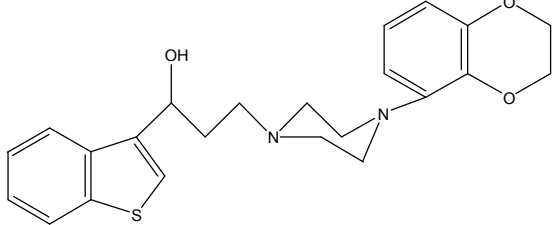
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 11 için R²= 0,5793'dür.

Çizelge 4.34. Molekül 11'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	127,6756
2	C	151,8639
3	C	146,0600
4	C	130,6388
5	C	129,0201
6	C	129,5430
8	C	131,8036
9	C	145,1492
10	C	74,7828
11	C	38,8762
12	C	62,0982
15	C	55,1456
16	C	52,0737
18	C	57,5759
19	C	48,8516
20	C	150,3490
21	C	109,1933
22	C	128,7250
23	C	106,4084
24	C	143,4890
25	C	125,2276
27	C	124,6235
28	C	106,7542

4.2.2.10. Molekül 12'nin teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.35. Molekül 12'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

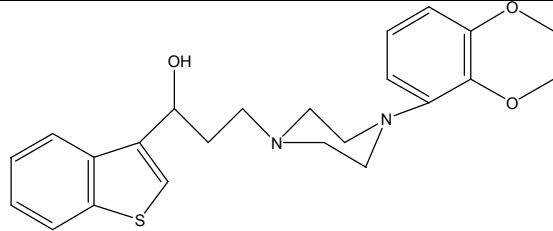
Molekül 12'nin yapısı (Molekül 12'nin numaralandırılmış yapısı Ek.12'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
30	H	7,4460	7,33(t,2H,H ₅ +H ₆)
33	H	7,5171	
31	H	7,8736	7,78(d,1H,H ₄ +H ₇)
32	H	8,4805	
34	H	7,1361	7,41(s,1H,H ₂)
35	H	5,1707	5,33(bs,1H,CHOH)
36	H	2,0957	2,08(bs,2H,CHOHCH ₂)
37	H	2,3697	
38	H	0,8142	
39	H	2,5241	2,73(bs,6H,N ¹ (CH ₂) ₂)
40	H	2,4592	
41	H	2,6071	
42	H	2,6833	
45	H	2,9535	
46	H	2,2821	
43	H	2,9030	3,12(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	3,1835	
47	H	3,9020	
48	H	2,5542	
49	H	6,7122	6,54(t,2H,H ₆ +H ₈)
51	H	6,4287	
50	H	6,9219	6,77(t,1H,H ₇)
52	H	4,1541	4,26(d,4H,OCH ₂ CH ₂ O)
53	H	4,0569	
54	H	4,1327	
55	H	4,1439	

^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 12 için R²= 0,9952'dir.

Çizelge 4.36. Molekül 12'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

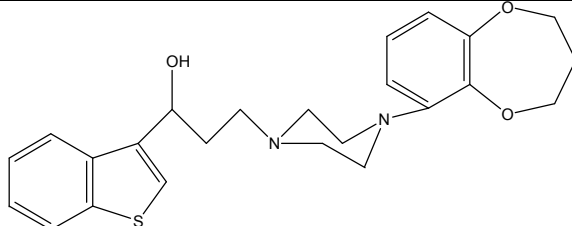
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	129,5271
2	C	127,6114
3	C	151,7777
4	C	145,9878
5	C	130,6959
6	C	129,0883
8	C	131,6213
9	C	145,0775
10	C	74,6511
11	C	38,3185
13	C	61,1879
15	C	60,7942
16	C	53,9277
18	C	56,0722
19	C	54,0931
20	C	151,9687
21	C	116,3653
22	C	126,5444
23	C	115,0361
24	C	149,2594
25	C	144,0070
27	C	67,9378
28	C	68,4376

Molekül 12'nin yapısı (Molekül 12'nin numaralandırılmış yapısı Ek.12'de verilmiştir.)



4.2.2.11. Molekül 13'ün teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.37. Molekül 13'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 13'ün yapısı (Molekül 13'ün numaralandırılmış yapısı Ek.13'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	δ(ppm) ^b DFT	δ(ppm) Deneysel ^a (CDCl ₃)
31	H	7,8713	8,79(d,1H,H ₇)
32	H	8,4446	7,84(d,1H,H ₄)
33	H	7,5082	7,38-7,56(m,2H,H ₅ +H ₆)
34	H	7,4367	
35	H	7,1659	8,37(s,1H,H ₂)
36	H	5,1442	5,08(t,1H,CHOH)
37	H	2,1296	2,02(t,2H,CH ₂ CHOH)
38	H	2,2458	
39	H	0,8018	
40	H	2,9120	2,50-2,68(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
41	H	2,3591	
42	H	3,2611	
43	H	3,1430	
46	H	3,4263	
47	H	2,6312	
44	H	2,8991	3,19(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
45	H	3,8427	
48	H	4,2289	
49	H	3,1169	6,58-6,70(m,2H,H ₇ +H ₉)
50	H	6,5776	
52	H	6,3518	
51	H	6,8953	6,82(t,1H,H ₈)
53	H	4,3811	4,22-4,32(m,6H,benzodioxepin)
54	H	4,2689	
55	H	1,9881	
56	H	2,0489	
57	H	4,5077	
58	H	4,2968	

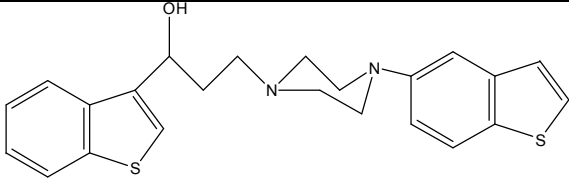
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 13 için R²= 0,9562'dir.

Çizelge 4.38. Molekül 13'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	127,6471
2	C	151,6790
3	C	145,7561
4	C	130,3572
5	C	129,0338
6	C	129,6292
8	C	131,7799
9	C	144,9210
10	C	74,2796
11	C	40,2523
13	C	57,9737
15	C	57,4014
16	C	50,5685
18	C	51,1461
19	C	51,5913
20	C	116,4454
21	C	127,7579
22	C	113,0963
23	C	151,6163
24	C	149,1754
25	C	160,2273
27	C	74,3474
28	C	35,3427
29	C	72,7026

4.2.2.12. Molekül 14'ün teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.39. Molekül 14'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 14'ün yapısı (Molekül 14'ün numaralandırılmış yapısı Ek.14'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
29	H	7,8919	7,97-8,01(m,2H,H ₄ +H ₇)
30	H	8,4546	
31	H	7,5250	7,32-7,41(m,4H,H ₅ +H ₆ +H ₂ +H ₆)
32	H	7,4687	
51	H	7,2806	
49	H	7,1356	
33	H	7,1779	7,65(s,1H,H ₂)
34	H	5,1706	5,08(dd,1H,CHOH)
35	H	2,1558	2,23-2,32(m,2H,CH ₂ CHOH)
36	H	2,4293	
37	H	2,5609	3,18-3,35(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
38	H	2,4968	
40	H	2,7263	
41	H	2,6983	
44	H	3,1568	
45	H	2,2501	
39	H	0,8299	3,60-3,83(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
42	H	3,6232	
43	H	3,0512	
46	H	3,0163	
47	H	3,1584	
48	H	7,1384	7,17(dd,1H,H ₄)
50	H	7,7483	7,86(d,1H,H ₇)
52	H	7,2015	7,70(d,1H,H ₃)

^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 14 için R²= 0,9863'dür.

Çizelge 4.40. Molekül 14'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	127,5724
2	C	151,7223
3	C	145,8847
4	C	130,4411
5	C	129,1179
6	C	129,6087
8	C	131,6147
9	C	144,8540
10	C	74,3476
11	C	38,4864
12	C	60,9282
15	C	61,0602
16	C	58,5745
17	C	55,6321
18	C	51,8920
20	C	113,8118
21	C	157,2463
22	C	123,4725
23	C	127,8678
24	C	142,9295
25	C	147,0037
27	C	136,7313
28	C	128,6676

4.2.2.13. Molekül 15'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.41. Molekül 15'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 15'in yapısı (Molekül 15'in numaralandırılmış yapısı Ek.15'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
31	H	7,1812	7,27(t,2H,H ₆ +H ₇)
32	H	7,7896	
33	H	8,0962	8,03-8,10(m,2H,H ₂ +H ₄)
34	H	7,3447	
35	H	5,1576	5,07(t,1H,CHOH)
36	H	2,2629	2,31(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,5106	
38	H	0,8482	3,33(q,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
39	H	2,7380	
40	H	2,7263	
41	H	2,9576	
42	H	2,8435	
45	H	4,0407	
46	H	2,1695	
43	H	3,5857	3,65(d,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	3,4248	
47	H	2,9826	
48	H	3,5415	7,28-7,55(m,4H,H ₃ +H ₄ +H ₅ +H ₆)
49	H	7,5918	
50	H	7,5311	
54	H	7,6744	
55	H	7,9874	
51	H	7,1064	7,16(d,1H,H ₂)
52	H	8,5319	7,66(d,1H,H ₈)
53	H	7,6999	7,81-8,00(m,2H,H ₇)

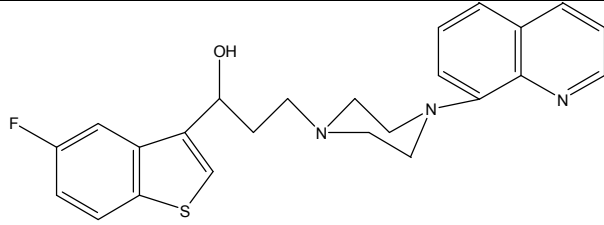
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 15 için R²= 0,9811'dir.

Çizelge 4.42. Molekül 15'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	170,4974
2	C	118,1140
3	C	128,4545
4	C	146,5261
5	C	147,4786
6	C	116,2271
8	C	134,2618
9	C	145,1265
11	C	74,9561
12	C	38,6866
14	C	61,8649
16	C	55,5128
17	C	51,7479
19	C	57,0272
20	C	53,4671
21	C	127,6464
22	C	131,2210
23	C	118,2007
24	C	155,4812
25	C	135,2777
26	C	141,6155
27	C	129,6218
28	C	130,0522
29	C	131,4089
30	C	134,6300

4.2.2.14. Molekül 16'nın teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.43. Molekül 16'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 16'nın yapısı (Molekül 16'nın numaralandırılmış yapısı Ek.16'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
31	H	7,1705	} 7,09(t,2H,H ₆ +H ₇)
32	H	7,7806	
33	H	8,0763	8,26(d,1H,H ₄)
34	H	7,2426	7,68(s,1H,H ₂)
35	H	5,1348	5,03(t,1H,CHOH)
36	H	2,1239	} 2,52(t,2H,CH ₂ CHOH)
37	H	2,4578	
38	H	0,8588	5,66(bs,1H,OH)
39	H	2,6439	} 3,37(bs,10H,CH ₂)
40	H	2,5209	
41	H	2,7790	
42	H	2,7910	
43	H	3,1605	
44	H	3,3975	
45	H	3,0749	
46	H	2,6653	
47	H	5,4048	
48	H	2,8305	
49	H	7,5763	} 7,23-7,28(m,3H,H ₅ +H ₆ +H ₇)
50	H	7,0747	
51	H	7,4110	
52	H	9,0805	8,82(d,1H,H ₂)
53	H	7,3955	7,19(t,1H,H ₃)
54	H	8,1261	7,97(d,1H,H ₄)

^a (Orus, et al., 2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 16 için R²= 0,7466'dır.

Çizelge 4.44. Molekül 16'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	118,0520
2	C	128,3135
3	C	146,4096
4	C	147,4293
5	C	116,2880
6	C	170,5452
8	C	134,0060
9	C	145,0923
11	C	74,7787
12	C	38,4096
14	C	61,1759
16	C	60,6486
17	C	54,2794
19	C	56,1154
20	C	56,3232
21	C	132,9751
22	C	120,2737
23	C	157,5147
24	C	149,6228
25	C	135,6683
26	C	124,8389
28	C	151,4643
29	C	125,5256
30	C	142,0708

4.2.2.15. Molekül 17'nin teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Çizelge 4.45. Molekül 17'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^1H NMR analizi

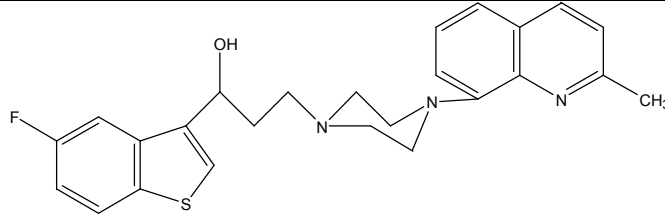
Molekül 17'nin yapısı (Molekül 17'nin numaralandırılmış yapısı Ek.17'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl_3)
32	H	7,7521	7,99(d,1H,H ₇)
33	H	8,0871	7,78(c,1H,H ₄)
34	H	7,1439	7,55(d,1H,H ₆)
35	H	7,2738	7,52(s,1H,H ₂)
36	H	5,0992	5,31(t,1H,CHOH)
37	H	2,1831	} 2,11(t,2H,CHOHCH ₂)
38	H	2,5096	
39	H	0,8602	
40	H	2,7034	} 2,82(bs,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
41	H	2,7320	
42	H	3,1623	
43	H	2,7508	
46	H	4,2916	
47	H	2,2933	
44	H	3,4845	} 2,91(t,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
45	H	3,4525	
48	H	3,1906	
49	H	5,8996	
50	H	7,2061	} 7,27(c,2H,H ₅ +H ₃)
53	H	7,4057	
51	H	7,4720	} 7,10(c,2H,H ₆ +H ₇)
52	H	6,7268	
54	H	8,0742	7,39(d,1H,H ₄)
55	H	2,5587	} 2,75(s,3H,CH ₃)
56	H	2,9394	
57	H	2,8942	

^a (Orus, et al., 2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 17 için $R^2 = 0,9776$ 'dır.

Çizelge 4.46. Molekül 17'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

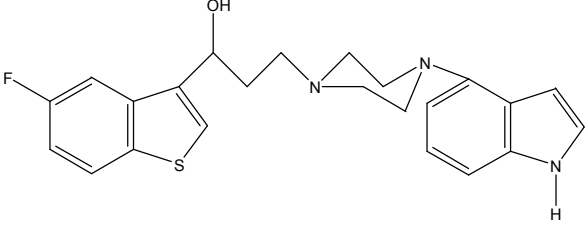
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	128,2964
2	C	146,4389
3	C	147,4222
4	C	116,3898
5	C	170,5362
6	C	117,9788
8	C	134,0533
9	C	145,0000
11	C	74,7545
12	C	38,6688
14	C	62,1974
16	C	55,0263
17	C	53,9290
19	C	57,7744
20	C	47,1742
21	C	121,1471
22	C	132,6007
23	C	116,2411
24	C	153,4367
25	C	146,6525
26	C	134,8803
28	C	158,9824
29	C	125,5874
30	C	142,5935
31	C	28,4853

Molekül 17'nin yapısı (Molekül 17'nin numaralandırılmış yapısı Ek.17'de verilmiştir.)



4.2.2.16. Molekül 18'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.47. Molekül 18'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 18'in yapısı (Molekül 18'in numaralandırılmış yapısı Ek.18'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
30	H	7,1593	7,76(d,1H,H ₆)
31	H	7,7663	8,01(t,1H,H ₇)
32	H	8,1084	7,69(d,1H,H ₄)
33	H	7,2843	7,29(s,1H,H ₂)
34	H	5,1174	5,02(s,1H,CHOH)
35	H	2,2049	1,99(d,2H,CHOHCH ₂)
36	H	2,4564	
37	H	0,8730	5,64(bs,1H,OH)
38	H	2,6608	2,55(d,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
39	H	2,7155	
40	H	3,0459	
41	H	2,7576	
44	H	3,9908	
45	H	2,2470	2,55(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
42	H	3,4289	
43	H	3,4473	
46	H	3,1727	6,41(t,2H,H ₃ +H ₅)
47	H	4,2173	
48	H	6,4279	6,98(t,3H,H ₂ +H ₆ +H ₇)
53	H	6,6868	
49	H	7,2090	
50	H	6,8866	7,0158
52	H	7,0158	
51	H	7,1690	

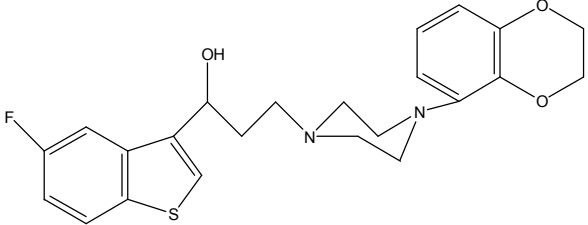
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 18 için R²=0,6575'dir.

Çizelge 4.48. Molekül 18'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	δ (ppm) DFT
1	C	170,4656
2	C	118,0369
3	C	128,3640
4	C	146,5206
5	C	147,4534
6	C	116,3813
8	C	134,1175
9	C	145,0949
10	C	74,8424
11	C	38,7307
13	C	61,9933
15	C	55,1277
16	C	51,9907
18	C	57,6735
19	C	48,8498
20	C	150,2659
21	C	109,1988
22	C	128,7814
23	C	106,5070
24	C	143,4922
25	C	125,1819
27	C	124,6610
28	C	106,7053

4.2.2.17. Molekül 19'un teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.49. Molekül 19'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

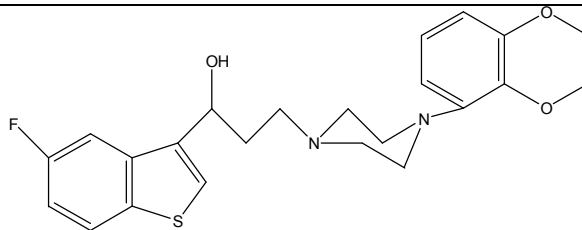
Molekül 19'un yapısı (Molekül 19'un numaralandırılmış yapısı Ek.19'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
31	H	7,7570	7,75(c,1H,H ₇)
32	H	8,0903	6,98-7,13(m,2H,H ₆ +H ₄)
33	H	7,1498	
34	H	7,2326	
35	H	5,0790	7,44(s,1H,H ₂)
36	H	2,1186	5,25(t,1H,CHOH)
37	H	2,3607	2,05(q,2H,CHOHCH ₂)
38	H	0,8226	
39	H	2,5860	2,64-2,88(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₂)
40	H	2,6431	
41	H	2,9717	
42	H	2,6558	
45	H	3,7734	
46	H	2,0516	
43	H	3,3326	3,13(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	3,2865	
47	H	2,9128	
48	H	4,0322	
49	H	6,5632	6,55(c,2H,H ₆ +H ₈)
51	H	6,2874	
50	H	6,8634	6,77(t,1H,H ₇)
52	H	4,1898	4,24(d,2H,2He)
55	H	4,1229	
53	H	4,1515	4,30(d,2H,2Ha)
54	H	4,1350	

^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 19 için R²= 0,9782' dir.

Çizelge 4.50. Molekül 19'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

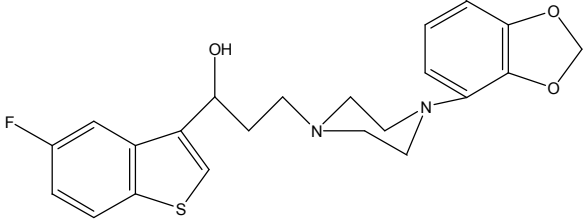
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	128,3310
2	C	146,4160
3	C	147,4087
4	C	116,3725
5	C	170,4584
6	C	118,0216
8	C	133,9965
9	C	145,1601
11	C	74,8232
12	C	38,6311
14	C	61,8814
16	C	54,9671
17	C	52,4700
19	C	57,4630
20	C	46,3812
21	C	114,5490
22	C	126,6281
23	C	113,2372
24	C	143,0211
25	C	141,1719
26	C	152,1275
28	C	67,8268
29	C	67,6575

Molekül 19'un yapısı (Molekül 19'un numaralandırılmış yapısı Ek.19'da verilmiştir.)



4.2.2.18. Molekül 20'nin teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.51. Molekül 20'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 20'nin yapısı (Molekül 20'nin numaralandırılmış yapısı Ek.20'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	δ(ppm) ^b DFT	δ(ppm) Deneysel ^a (CDCl ₃)
30	H	7,7594	} 7,44-7,50(m,2H,H ₂ +H ₇)
33	H	7,1827	
31	H	8,0192	7,75(c,1H,H ₄)
32	H	7,1680	7,09(dd,1H,H ₆)
34	H	5,0979	5,24(t,1H,CHOH)
35	H	2,0424	} 2,00-2,09(m,2H,CHOHCH ₂)
36	H	2,2581	
37	H	0,7974	} 2,64-2,87(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
38	H	2,5014	
39	H	2,4115	
40	H	2,2651	
41	H	3,3303	
44	H	2,7607	
45	H	2,5578	
42	H	3,3910	} 3,24(t,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
43	H	3,4169	
46	H	3,5397	
47	H	3,7128	} 6,77(t,1H,H ₆)
48	H	7,7744	
49	H	6,8124	} 6,47(c,2H,H ₅ +H ₇)
50	H	6,2008	
51	H	5,6368	} 5,92(s,2H,O-CH ₂ -O)
52	H	5,7415	

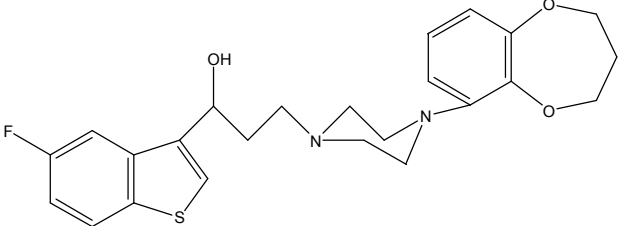
^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 20 için R²= 0,9794'dür.

Çizelge 4.52. Molekül 20'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	128,4840
2	C	146,4875
3	C	147,4670
4	C	116,0964
5	C	170,5288
6	C	118,2020
8	C	134,0842
9	C	144,9642
11	C	74,3869
12	C	38,9317
14	C	57,9590
16	C	58,6450
17	C	49,0343
19	C	47,9242
20	C	52,2329
21	C	185,0110
22	C	151,0119
23	C	154,9957
24	C	140,6186
25	C	172,1296
26	C	117,8598
28	C	108,7911

4.2.2.19. Molekül 21'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Çizelge 4.53. Molekül 21'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H NMR analizi

Molekül 21'in yapısı (Molekül 21'in numaralandırılmış yapısı Ek.21'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
32	H	7,1628	7,06(dd,1H,H ₆)
33	H	7,7631	} 7,42-7,48(m,2H,H ₂ +H ₇)
35	H	7,2089	
34	H	8,0675	
36	H	5,0880	5,25(t,1H,CHOH)
37	H	2,0714	} 2,17(t,2H,CHOHCH ₂)
38	H	2,3848	
39	H	2,5680	} 2,64-2,80(m,6H,N ¹ (CH ₂) ₃)
40	H	2,6264	
42	H	2,8778	
43	H	2,6670	
46	H	3,7218	
47	H	2,0395	
41	H	0,8001	} 3,09(bs,4H,N ⁴ (CH ₂) ₂)
44	H	3,2526	
45	H	3,2291	
48	H	2,8600	
49	H	4,1796	} 6,55-6,66(m,2H,H ₉ +H _{7'})
50	H	6,3041	
51	H	6,5601	} 6,81(t,1H,H _{8'})
52	H	6,9667	
53	H	4,2926	} 4,23(q,4H,O-(CH ₂) ₂ -O)
54	H	4,1982	
57	H	4,1812	
58	H	5,3211	
55	H	2,4292	} 2,03(q,2H,CH ₂)
56	H	1,7106	

^a (Orus,et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 21 için R²= 0,8748'dir.

Çizelge 4.54. Molekül 21'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})$ DFT
1	C	118,0896
2	C	128,3699
3	C	146,3402
4	C	147,4194
5	C	116,1934
6	C	170,4972
8	C	133,9758
9	C	145,2746
11	C	74,9538
12	C	38,7057
13	C	61,9316
16	C	55,2830
17	C	52,1128
19	C	57,4470
20	C	49,1679
21	C	113,0124
22	C	152,0521
23	C	144,5148
24	C	160,6082
25	C	117,8348
26	C	130,7850
28	C	74,2311
29	C	33,2624
30	C	70,6299

4.2.2.20. ^1H ve ^{13}C NMR çalışmalarının değerlendirilmesi

Teorik ^1H NMR değerleri ile deneysel değerler incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmaktadır;

Molekül 3'ü incelediğimizde; naftil H'ları beklenildiği gibi düşük alan yüksek δ değerinde geldiği deneysel ve teorik verilerde görülmektedir. Benzotiyofenil H'ları yine aynı bölgede gelmektedir. Deneysel veride 34 H kükürt atomunun elektronegatif etkisiyle , perdelemeyi daha da hafife indirerek daha düşük alana kaymıştır.35 H benzotiyofenil halkasının perdelememe etkisinde kalarak , deneysel ve teorik veride 5 civarında gelmiştir.OH verisi deneysel değerde bulunmamaktadır. Teorik veride ise benzotiyofenile çok yakın olduğu için bu halkanın perdeleme etkisinde kalarak yüksek alanda gelmiştir. 36H ve37H'da deneysel ve teorik değerde beklenen yerde gelmiştir.

Piperazin halkasının naftil tarafındaki protonları(43H,44H,47H,48H) naftil perdelememesinin etkisiyle diğerlerine göre (41H,42H,45H,46H,38H.39H) daha düşük alan yüksek δ değerine kaymıştır.

Molekül 4'ü incelediğimizde de bileşiğin ana grupları (benzotiyofenil,alkil, piperazin) yaklaşık Molekül 3 ile aynı bölgededir.Burada piperazin' in 43H,44H,47H,48H nolu H'ları bu sefer kinolin halkasının perdelememe etkisi altındadır.

Molekül 5'i incelediğimizde; Molekül 4'den farkı kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Teorik veriye bakıldığında 49H, 51H'in azot atomuna çok yakın olduğu için elektronegatif etki nedeniyle daha düşük alanda gelmiştir.

Molekül 6'yı incelediğimizde; Molekül 4'den farkı kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Teorik veriye bakıldığında 50 H, 51H ve 54H'in azot atomlarının etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını gözlüyoruz.

Molekül 7'yi incelediğimizde; Molekül 4'den farkı kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Teorik veriye bakıldığında 52H ve 54H 'in azot atomlarının etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını gözlüyoruz.

Molekül 8'i incelediğimizde, Molekül 4'den farkı kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Teorik veriye bakıldığında 52 H'in azot atomunun etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını gözlüyoruz.

Molekül 9'u incelediğimizde; Molekül 4'den farkı kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Teorik veriye bakıldığında 52 H'in azot atomunun etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını gözliyoruz.

Molekül 10'u incelediğimizde; Molekül 4'den 'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun kuinaldin halkası olmasıdır.Kuinaldin halkasının H'ları beklenildiği gibi 7-9 ppm arasında gelmiştir.Kuinaldine bağlı olan metil grubunun H'ları (55H,56H,57H) ise kuinaldin halkasının perdelemesine maruz kalarak daha yüksek alanda gelmiştir.

Molekül 11'i incelediğimizde ; Molekül 4'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun indol halkası olmasıdır.İndol halkasının H'ları deneysel ve teorik veride beklenildiği gibi 6.50-7.50 ppm arasında gelmiştir.

Molekül 12'yi incelediğimizde, Molekül 4'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il olmasıdır.Bu grubun çift bağa komşu H'ları deneysel ve teorik veride 6-7 ppm arasında gelmiştir; diğer benzer gruplara göre yüksek alana kayma gözlenmektedir. Çünkü bu grubun diğer H'ları alifatiktir ve böylece tam bir halka perdelememesi sağlanamamaktadır. Bu grubun alifatik H'ları (52H,53H,54H,55H) ise 4 ppm civarında gelmiştir.Bunun nedeni ise komşularında bulunan oksijen atomlarının elektronegatif etkisi ve çift bağ içeren halkanın etkisidir.

Molekül 13'ü incelediğimizde; Molekül 4'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun 3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]dioxepin-6-il olmasıdır. Bu grubun çift bağa komşu H'ları (50H,51H,52H) deneysel ve teorik veride 6-7 ppm arasında gelmiştir. Diğer çift bağ içeren gruplara göre daha yüksek alana kayma gözlenmektedir. Çünkü bu grubun diğer H'ları alifatiktir ve böylece tam bir halka perdelememesi sağlanamamaktadır. Bu grubun alifatik H'ları (53H,54H,55H,56H,57H,58H) deneysel veride multipler olarak aynı yerde (4.22-4.32 ppm) gelmektedir. Teorik veride ise oksijene komşu olanlar elektronegatif etkiyle 57H,58H ve 53H,54H 4-4.5 ppm civarında, bu ikisi arasında kalanlar ise (55H,56H) 2 ppm civarında gelmiştir.

Molekül 14'ü incelediğimizde; Molekül 4'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun benzotiyofen halkası olmasıdır. Bu halkanın H'ları (48H,49H,50H,51H,52H) deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 7-8 ppm arasında gelmiştir.

Molekül 15'i incelediğimizde; Molekül 3'den farkı ana yapıda 1. karbona bağlı flor atomunun olması ve ana yapıya bağlı grubun naftil olmasıdır. Deneysel verilere bakıldığında kükürt atomuna komşu 34 H ve F'a komşu 33H'in elektronegatif etki

sonucunda daha az perdelemeye maruz kalarak daha düşük alanda geldiği görülmektedir. Teorik veride sadece 33H'da gözlenmektedir. Naftil halkasına bakıldığında protonların deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 7-8 ppm arasında geldiği gözlenmektedir.

Molekül 16'yı incelediğimizde; Molekül 15'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun kinolin halkası olmasıdır. Ana yapıda ise 33 H'in flor atomunun elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını deneysel ve teorik veride gözleyebilmekteyiz. Kinolin halkasının protonları ise deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 7-9 ppm arasında gelmiştir. 52H azot atomunun elektronegatif etkisinde kalarak deneysel ve teorik veride daha düşük alana kaymıştır.

Molekül 17'yi incelediğimizde; Molekül 15'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun kuinaldin halkası olmasıdır. Ana yapıda ise 33H'in flor atomunun elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını deneysel ve teorik veride gözleyebilmekteyiz. Kuinaldin halkası protonları ise deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 7-8 ppm arasında gelmiştir. Kuinaldin halkasına bağlı metil grubunun protonları halka perdelemesine maruz kalarak deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 2-3 ppm arasında gelmiştir.

Molekül 18'i incelediğimizde; Molekül 11'den farkının ana yapıda bulunan benzotiyofen grubunda 5 konumundan bağlı olan flor atomu olduğunu gözlemekteyiz. Bu atoma yakın protonlarda da elektronegatif etkiyle düşük alana kaymayı gözlemekteyiz.

Molekül 19'u incelediğimizde; Molekül 15'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il olmasıdır. Ana yapıda ise 32 H'in flor atomunun elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını teorik veride gözleyebiliyoruz. 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il halkasının çift bağa komşu protonları (49H,50H,51H) deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 6-7 ppm arasında gelmiştir. Alifatik olanlar ise (52H,53H,54H,55H) deneysel ve teorik veride 4 ppm civarında gelmiştir. Bu durumun nedeni, halkanın tam perdelemeye sağlayamaması nedeniyle çift bağa komşu olanların yüksek alana kayması, alifatik olanların ise oksijene komşu olmasıdır.

Molekül 20'yi incelediğimizde; Molekül 15'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun 1,3-benzodioxol-4-il olmasıdır. Ana yapıda ise 31H'in flor atomunun

elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını deneysel ve teorik veride gözleyebilmekteyiz. 1,3-benzodiokzol-4-il halkasının çift bağa komşu protonları (48H,49H,50H) beklenildiği yerde 6-7 ppm arasında gelmiştir. İki oksijenin arasında kalan CH₂ ise (51H,52H) ise 5.5-6 ppm arasında gelmiştir. Halkanın tam bir perdelememe sağlayamaması nedeniyle çift bağa komşu protonlarda 6'ya doğru kayma(yüksek alana kayma) oksijenin elektronegatif etkisiyle düşük alana kayma (5.5-6 ppm) gözlenmiştir.

Molekül 21'i incelediğimizde; Molekül 15'den farkı ana yapıya bağlı olan grubun 3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6il olmasıdır.Bu gruba bakıldığında çift bağa komşu protonların (50H,51H,52H) 6 ppm civarında (halkanın tam bir perdelememe sağlayamaması nedeniyle), alifatik protonların ise oksijene komşu olanların (53H,54H,57H,58H) 4 ppm civarında, 55H,56H'nın ise 1.5-2.5 ppm arasında geldiğini gözlüyoruz. Ana yapıda ise 34H'in flor atomunun elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaydığını deneysel ve teorik veride gözleyebilmekteyiz.

Teorik ¹³C NMR değerleri incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmaktadır;

Molekül 3'ü incelediğimizde; benzotiyofen halkası karbonları(1,2,3,4,5,6,8,9) beklenildiği gibi yaklaşık olarak 150-110 ppm arasında gelmiştir.Buradada elektronegatif S atomuna yakın karbon atomlarında perdelememe etkisi sonucu düşük alana kayma gözlenmektedir.10,11,12'nolu karbonlar alifatik karbon atomlarıdır.Etraflarındaki H'ların perdelemesinde kalmışlardır ve yüksek alana kaymışlardır.Kendi aralarında ise 10 oksijene, 12 azota bağlı olduğundan 11'e göre ikiside daha düşük alana kaymıştır.15,16,18,19 nolu karbonlar piperazin halkasının karbon atomlarıdır.Perdelemeye maruz kalarak beklenen aralıkta (0-70) gelmişlerdir. Naftil halkası karbonları (20,21,22,23,224,25,26,27,28,29) beklenildiği gibi yaklaşık olarak 150-110 ppm arasında gelmiştir.

Molekül 4'ü incelediğimizde; Molekül 3'den farklı olarak naftil yerine kinolin halkası içermektedir. Kinolinde de yaklaşık olarak karbonların yine aynı aralıkta (150-110 ppm) gelmesi beklenir ve sonuçlara bakıldığında görülmektedir. Piperazin azotuna ve kinolin azotuna bağlı 22 nolu karbon, elektronegatif etki sonucu etrafındaki elektron yoğunluğunun azalması nedeniyle diğerlerinden daha düşük alana kaymıştır.24 C 'de kinolin halkası azotuna bağlı olduğundan, o da düşük alana kaymıştır.

Molekül 5'i incelediğimizde; Molekül 4'den farkı, kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Burada da yine 20,21,23 nolu karbonlar ,N atomunun etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 6'yı incelediğimizde; Molekül 4'den farkı, kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur. Aynı şekilde 20,22,24 nolu karbonlar , N atomunun etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 7'yi incelediğimizde; Molekül 4'den farkı, kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur.20,24 ve 27 nolu karbonlar bağlı oldukları azot atomlarının elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 8'i incelediğimizde; Molekül 4 'den farkı, kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur.21,24 ve 27 nolu karbonlar bağlı oldukları azot atomlarının elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 9'u incelediğimizde; Molekül 4'den farkı, kinolin halkasının ana yapıya bağlı olduğu karbondur.23,24 ve 27 nolu karbonlar bağlı oldukları azot atomlarının elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 10'u incelediğimizde; ana yapıya bağlı olan grubun kinolin yerine kuinaldin olduğunu görüyoruz.Bu halkada da karbonlar beklenildiği yerlerde gelmiştir. Çift bağ içeren kuinaldin halkası karbonları 160-125 ppm arasında, kuinaldindeki bağlı metil karbonu ise 28.2684 ppm'de gelmiştir. 23.24 ve 27 nolu karbonlar bağlı oldukları azot atomlarının elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 11'i incelediğimizde; ana yapıya bağlı olan grubun indol olduğunu görüyoruz. İndol'e ait karbonların kimyasal kayması 150-110 ppm arasındadır. 20 ve 24 nolu karbonlar bağlı oldukları azot atomlarının elektronegatif etkisinde kalarak daha düşük alana kaymışlardır.

Molekül 12'yi incelediğimizde; ana yapıya bağlı olan grubun 2,3-dihidro-1,4-benzodiokzin-5-il olduğunu görüyoruz. 2,3-dihidro-1,4-benzodiokzin-5-il'e ait karbonlarda çift bağ içerenlerin 150-110 ppm arasında, alifatik olan 28 ve 29'un bağlı oldukları oksijen atomlarının elektronegatif etkisiyle 67-69 ppm'de geldiğini gözleyebiliyoruz.Bunların dışında, 24 nolu karbon N'e, 25 ve 20 nolu karbon O'ya bağlı olduğundan daha düşük alana kaymıştır.

Molekül 13'ü incelediğimizde; ana yapıya bağlı olan grubun 3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il olduğunu görüyoruz.Bu grubun çift bağ içeren karbonları

160-110 ppm arasında gelmiştir. 23 nolu karbon azota,24 ve 25 nolu karbon oksijene bağlı olduğundan diğerlerine göre daha düşük alana kaymıştır. 27,28 ve 29 nolu karbonlar alifatiktir. Fakat 27 ve 29 nolu karbonlar oksijene bağlı olduğundan, elektronegatif etkiye daha fazla maruz kalarak 72-74 ppm'de gelmiştir.Bu iki atom arasında kalan 28 nolu karbon ise 35 ppm'de gelmiştir.Bu sonuçlardan elektronegatif etkiyi net gözleyebilmekteyiz.

Molekül 14'ü incelediğimizde; ana yapıya bağlı olan grubun benzotiyofen-5-il olduğunu görüyoruz.Bu halkanın karbonları beklenildiği gibi 160-110 ppm arasında gelmiştir. 21 nolu karbon azota, 24 ve27 nolu karbon kükürte bağlı olduğu için daha düşük alana kaymıştır.

Molekül 15'i incelediğimizde; ana yapıda Molekül 3-14 grubundan farklı, 1 nolu karbonda F atomunu görüyoruz. Flor atomu bağlı olduğu 1 nolu karbonu, elektronegatif etkiyle diğerlerinden daha düşük alana kaydırmasıdır. Ana yapıdaki diğer grupların kimyasal kaymalarında bir fark gözlenmemiştir.Ana yapıya bağlı olan grup ise naftil halkasıdır.Bu gruptaki karbonlar 160-110 ppm arasında gelmiştir.24 nolu karbon azota bağlı olduğu için düşük alana kaymıştır.

Molekül 16'yı incelediğimizde; ana yapıdaki benzo tiyofenil halkasında, 6 nolu karbon F atomuna bağlı olduğundan bu karbon daha düşük alana kaymıştır. Ana yapıya bağlı grup kinolin halkasıdır. Bu halkada ise 23.24 ve 28 nolu karbonlar azot atomlarına bağlı olduğundan daha düşük alana kaymıştır.

Molekül 17'yi incelediğimizde; ana yapıdaki benzotiyofenil halkasında 5 nolu karbon flor atomuna bağlı olduğundan bu karbon daha düşük alana kaymıştır.Ana yapıya bağlı grup kuinaldin halkasıdır. Bu halkada ise 24,25 ve 28 nolu karbonlar azot atomlarına bağlı oldukları için daha düşük alana kaymışlardır. Kuinaldine bağlı metil karbonu ise protonların perdelemesine maruz kalarak beklenildiği yerde yüksek alanda gelmiştir.

Molekül 18'i incelediğimizde; ana yapıdaki benzotiyofenil halkasında 1 nolu karbon flor atomuna bağlı olduğundan bu karbon daha düşük alana kaymıştır. Ana yapıya bağlı grup indol halkasıdır. Bu halkada ise 20 ve 24 nolu karbonlar azot atomlarına bağlı oldukları için daha düşük alana kaymıştır.

Molekül 19'u incelediğimizde; ana yapıdaki benzotiyofenil halkasında 5 nolu karbon flor atomuna bağlı olduğundan bu karbon daha düşük alana kaymıştır. Ana

yapıya bağlı grup 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il halkasıdır. Bu halkada ise 24 nolu karbon azota, 25 ve 26 oksijene bağlı olduğundan daha düşük alana kaymıştır.

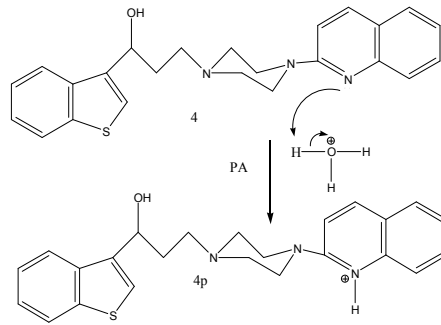
Molekül 20'yi incelediğimizde; ana yapıdaki benzotiyofenil halkasında 5 nolu karbon flor atomuna bağlı olduğundan bu karbon daha düşük alana kaymıştır. Ana yapıya bağlı grup 1,3-benzodioxol-4-il halkasıdır. Bu halkada ise 23 nolu karbon azota, 24 ve 25 nolu karbon oksijene bağlı olduğundan daha düşük alana kaymıştır.

Molekül 21'i incelediğimizde; ana yapıdaki benzotiyofenil halkasında 6 nolu karbon flor atomuna bağlı olduğundan bu karbon daha düşük alana kaymıştır. Ana yapıya bağlı grup 3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diazepin-6-il'dir. Bu halkada ise 22 nolu karbon azota, 23 ve 24 nolu karbon oksijene bağlı olduğundan daha düşük alana kaymıştır. 28, 29 ve 30 nolu karbonlar alifatiktir. 28 ve 30 nolu karbonlar oksijene bağlı olduğundan daha düşük alana kaymıştır. 29 nolu karbon ise yüksek alanda gelmiştir.

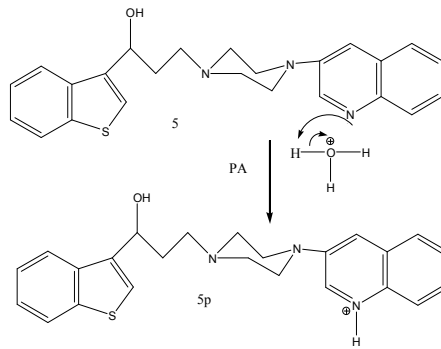
4.2.3. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmaları

İncelenen ilaçların etkinlikleri ile proton ilgisi arasındaki ilişkiyi saptamak için Mopac 2002(cache)'de AM1, PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak proton ilgisi ve nükleofilisite araştırması yapılmıştır. Sadece yüksüz moleküllerin DFT (B3LYP/6-311G(d,p) ile yapılmış nükleofilisite verileri de bulunmaktadır. Burada tez moleküllerinden proton alabilecek merkezi olanlar ve birbirleri ile karşılaştırılma imkanı olan moleküller araştırma içine alınmıştır.

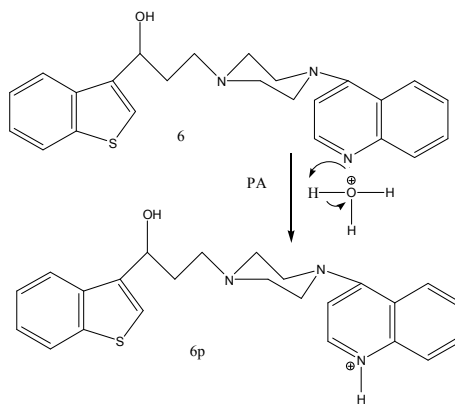
İncelenen proton alabilecek merkezi olan Antidepresan moleküllerin makalede bulunan biyolojik aktiviteleri, Proton ilgisi ve nükleofilisite araştırması sonuçları şöyledir;



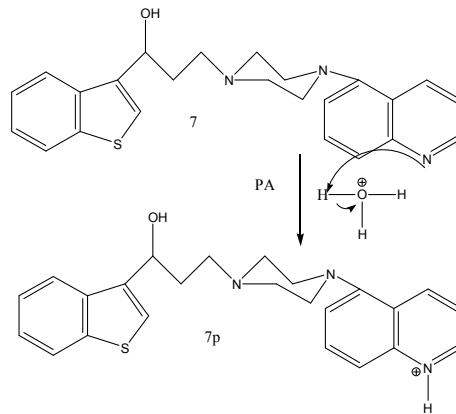
Şekil 4.3. Molekül 4 için protonlanma mekanizması



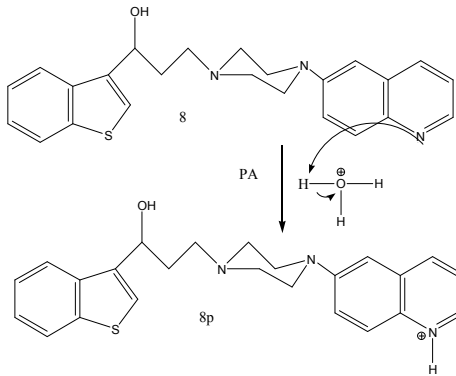
Şekil 4.4. Molekül 5 için protonlanma mekanizması



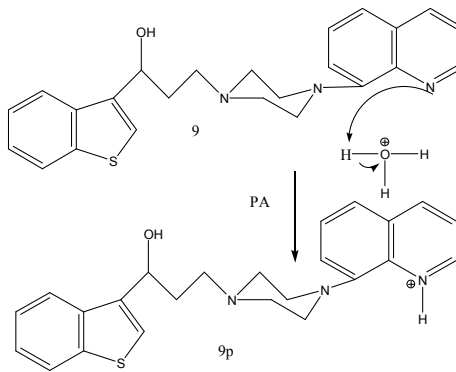
Şekil 4.5. Molekül 6 için protonlanma mekanizması



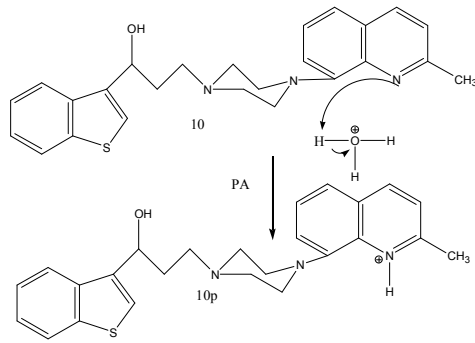
Şekil 4.6. Molekül 7 için protonlanma mekanizması



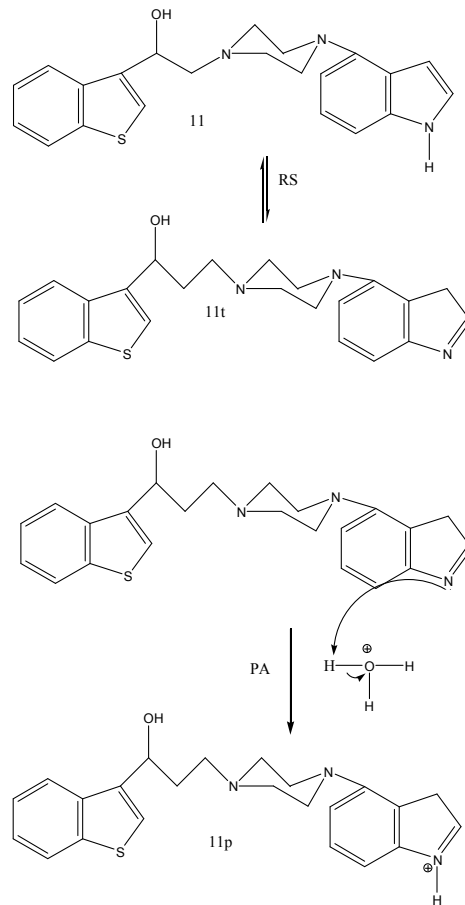
Şekil 4.7. Molekül 8 için protonlanma mekanizması



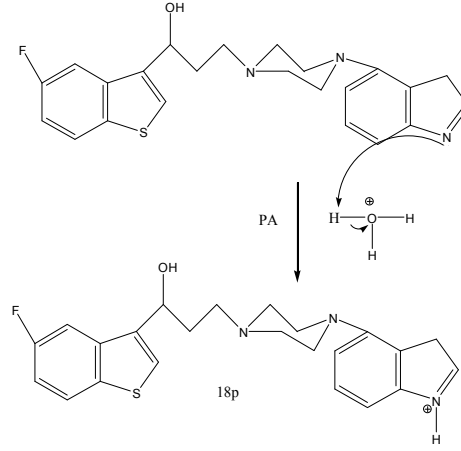
Şekil 4.8. Molekül 9 için protonlanma mekanizması



Şekil 4.9. Molekül 10 için protonlanma mekanizması



Şekil 4.10. Molekül 11 için protonlanma mekanizması



Şekil 4.13.(Devam) Molekül 18 için protonlanma mekanizması

Çizelge 4.55. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri

Molekül	Proton ilgisi ^a (PA)		
	AM1	PM3	PM5
4	231,887	225,996	229,826
5	226,718	221,301	226,885
6	233,662	225,866	236,360
7	225,789	220,042	224,402
8	228,708	222,122	227,963
9	231,686	223,916	231,136
10	231,773	227,392	231,351
11	221,649	213,069	220,966
16	231,534	223,546	230,547
17	230,979	227,331	230,752
18	217,553	214,118	220,217

$$^a \text{PA} = 367,2 + \Delta H_f(\text{B}) - \Delta H_f(\text{BH}^+)$$

Çizelge 4.56. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül ^a	AM1		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	n(E _{HOMO} - E _{LUMO})
4	-8,45761	-0,41743	-8,04018
4p	-9,90565	-4,73280	-5,17285
5	-8,39696	-0,45220	-7,94476
5p	-9,95054	-5,32639	-4,62415
6	-8,41501	-0,44824	-7,96677
6p	-9,96964	-4,77786	-5,19178
7	-8,62900	-0,42228	-8,20672
7p	-9,86157	-5,34010	-4,52147
8	-8,39268	-0,46700	-7,92568
8p	-9,72511	-5,29787	-4,92724
9	-8,30808	-0,51339	-7,79469
9p	-9,83741	-5,40647	-4,43094
10	-8,26621	-0,43342	-7,83279
10p	-9,82399	-5,24611	-4,57788
11	-7,90112	-0,13375	-7,76737
11t	-8,53281	-0,32674	-8,20607
11p	-9,84236	-5,46852	-4,37384
16	-8,37975	-0,53254	-7,84721
16p	-9,97720	-5,40663	-4,57017
17	-8,30121	-0,45630	-7,84491
17p	-9,96445	-5,25859	-4,70586
18	-7,86958	-0,48455	-7,38503
18t	-8,54262	-0,44513	-8,09749
18p	-9,97748	-5,48646	-4,47102

^a “p” protonlanmış molekülü; “t” tautomeri göstermektedir.

Çizelge 4.57. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül ^a	PM3		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	n(E _{HOMO} - E _{LUMO})
4	-8,66641	-0,63738	-8,02903
4p	-10,31053	-5,10129	-5,20924
5	-8,61126	-0,63394	-7,97732
5p	-10,25609	-5,48022	-4,77587
6	-8,79260	-0,68366	-8,10894
6p	-10,33892	-4,99160	-5,34832
7	-8,69975	-0,67686	-8,02289
7p	-10,21940	-5,64603	-4,57308
8	-8,56387	-0,64648	-7,91739
8p	-10,14711	-5,39579	-4,25132
9	-8,29776	-0,70176	-7,59600
9p	-10,25482	-5,65248	-4,60234
10	-8,24352	-0,64730	-7,59622
10p	-10,45553	-5,51880	-4,93073
11	-7,99778	-0,44351	-7,55443
11t	-8,69439	-0,48584	-8,20855
11p	-10,28759	-5,68724	-4,60035
16	-8,31813	-0,72079	-7,59734
16p	-10,43690	-5,66000	-4,77690
17	-8,24700	-0,66751	-7,57949
17p	-10,34434	-5,51193	-4,83241
18	-8,02049	-0,65485	-7,36564
18t	-8,71223	-0,76523	-7,94700
18p	-10,44396	-5,70923	-4,73473

^a “p” protonlanmış molekülü; “t” tautomeri göstermektedir.

Çizelge 4.58. İncelenen antidepresan moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri ve gerekli moleküller için Relative Stabiliy (RS) değerleri

Molekül ^a	PM5		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	n(E _{HOMO} - E _{LUMO})
4	-8,57162	-0,36882	-8,20280
4p	-10,06136	-4,68140	-5,37996
5	-8,52076	-0,48948	-8,03128
5p	-10,00212	-5,15464	-4,84748
6	-8,54548	-0,40601	-8,07947
6p	-10,65620	-4,50791	-5,54829
7	-8,65161	-0,41780	-8,23231
7p	-9,86521	-5,22151	-4,64370
8	-8,44600	-0,47591	-7,97009
8p	-9,88994	-5,10530	-4,78464
9	-8,37120	-0,55898	-7,81222
9p	-9,90706	-5,20489	-4,70217
10	-8,23047	-0,43920	-7,79127
10p	-9,89254	-5,01160	-4,88094
11	-7,93280	-0,10401	-7,82779
11t	-8,38346	-0,25395	-8,12951
11p	-9,96938	-5,29882	-4,67056
16	-8,41600	-0,59161	-7,82439
16p	-10,15436	-5,23362	-4,92074
17	-8,28676	-0,49473	-7,79203
17p	-10,13497	-5,03736	-5,09701
18	-7,90528	-0,55149	-7,35379
18t	-8,48389	-0,51743	-7,96646
18p	-10,16015	-5,34064	-4,81951

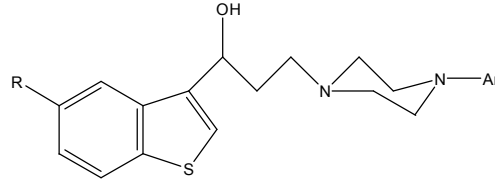
^a “p” protonlanmış molekülü; “ t” tautomeri göstermektedir.

Molekül	Relative Stability(RS) ^a		
	AM1	PM3	PM5
11	-0,929	5,732	-0,569
18	6,371	2,230	6,798

^a RS= $\Delta H_{f \text{ ürün}} - \Delta H_{f \text{ giren}}$

Çizelge 4.59. İncelenen Antidepresan moleküllerin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) ile hesaplanmış nükleofilisite (n) değerleri

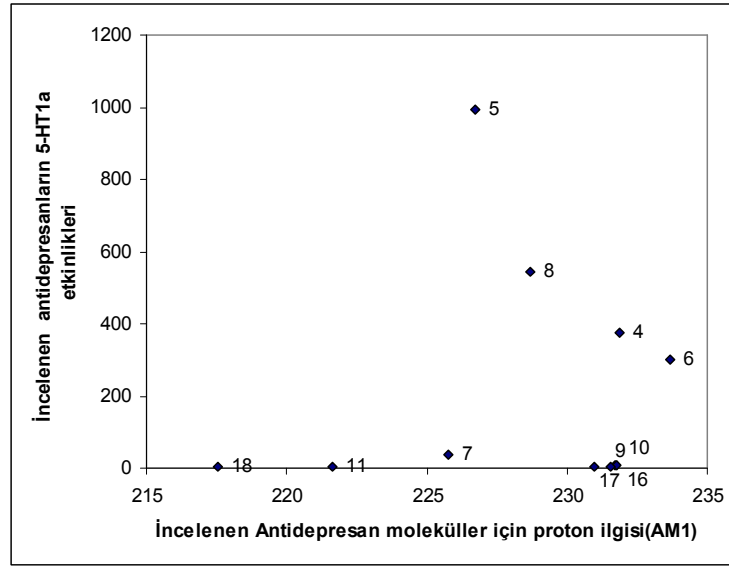
Molekül	DFT (B3LYP/6-311G(d,p))		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
4	-0,20066	-0,04557	-0,15509
5	-0,20625	-0,05493	-0,15132
6	-0,22110	-0,05420	-0,16690
7	-0,19836	-0,04996	-0,14840
8	-0,20845	-0,05335	-0,15510
9	-0,20181	-0,05649	-0,14532
10	-0,19993	-0,05212	-0,14781
11	-0,18053	-0,03022	-0,15031
16	-0,20254	-0,05729	-0,14525
17	-0,18985	-0,04873	-0,14112
18	-0,18163	-0,03920	-0,14243



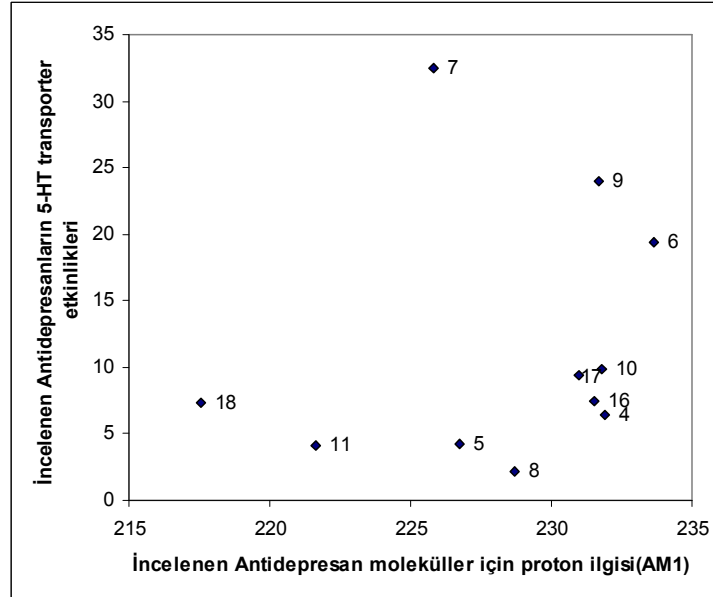
Şekil 4.14. Antidepresan moleküllerin ana yapısı

Çizelge 4.60. Antidepresan olan Molekül 3-Molekül 21 arası moleküllerin biyolojik etkinlikleri(5-HT_{1A} reseptör, 5-HT transpoter'a ilgileri)

Molekül	Ar	R	K _i (nM)	
			5-HT _{1A} reseptör	5-HT transpoter
3	naft-1-il	H	66,7	81,7
4	kinolin-2-il	H	377	6,4
5	kinolin-3-il	H	995	4,2
6	kinolin-4-il	H	301	19,4
7	kinolin-5-il	H	36,8	32,5
8	kinolin-6-il	H	546	2,2
9	kinolin-8-il	H	6,3	24
10	kuinaldin-8-il	H	10,2	9,9
11	indol-4-il	H	5,5	4,1
12	2,3-dihidro-1,4-benzodiokzin-5-il	H	5,7	50
13	3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il	H	1,9	77
14	benzo[b]tiyofen-5-il	H	913	3,2
15	naft-1-il	F		62
16	kinolin-8-il	F	2,7	7,5
17	kuinaldin-8-il	F	2,5	9,4
18	indol-4-il	F	5,9	7,3
19	2,3-dihidro-1,4-benzodiokzin-5-il	F	6	16
20	1,3-benzodiokzol-4-il	F	9,4	58
21	3,4-dihidro-2H-1,5-benzo[b]diokzepin-6-il	F	3	21,2



Şekil 4.15. Proton alma merkezi olan antidepresan moleküller için proton ilgisi (AM1) sonuçlarına karşılık 5-HT_{1A} reseptör etkinliklerinin karşılaştırılması

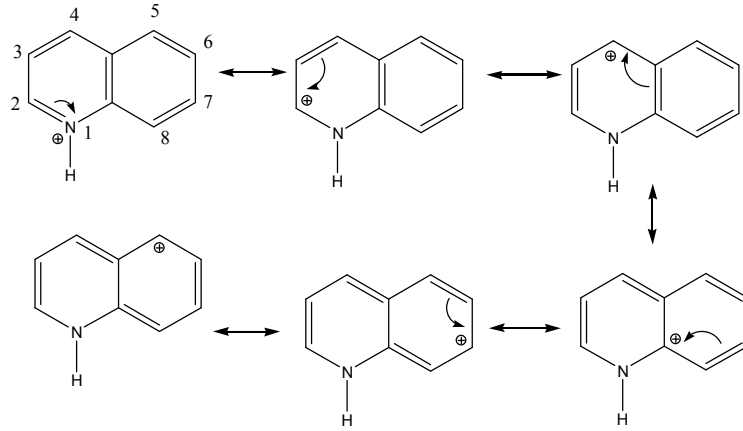


Şekil 4.16. Proton alma merkezi olan antidepresan moleküller için proton ilgisi (AM1) sonuçlarına karşılık 5-HT transporter etkinliklerinin karşılaştırılması

4.2.3.1. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmalarının değerlendirilmesi

Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmaları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

Yapıda kinolin ve kuinaldin halkası barındıran moleküllere bakıldığında; bir proton alabilecek merkez bulunduğu görülmektedir. Protonlanmış bölüm, aşağıdaki gibi rezonans ile kararlı hale gelmektedir;



Şekil 4.17. Kinolin halkasının rezonans yapıları

Yukarıda gösterilen etkiye mezomerik etki denir. Kinolin halkasının ana moleküle bağlandığı yerde komşu piperazin halkasının azotu bulunmaktadır. Bu elektronları kendine çekeceğinden, kinolin halkasının etkisini azaltmaktadır. Bu etkiye ise indüktif etki denir. Hücum edecek N atomunun etrafı ne kadar serbest ise o kadar etkili hücum göstermektedir. Bu etkiye ise sterik etki denir. Molekül 4 ve Molekül 6 'da mezomerik etki bazlığı arttırıcı yönde, indüktif etki ise azaltıcı yönde etki eder. Molekül 5'de ise mezomerik etki bazlığı azaltıcı yönde , indüktif etki yine azaltıcı yönde etki eder. Bu faktörlerden mezomerik etki daha baskın olduğu için Molekül 4ve Molekül 6 'nın PA değeri, Molekül 5 'den daha yüksek değerde çıkmıştır. Sonuç AM1 ve PM5 değerlerinde çok net görülebilmektedir. Molekül 4ve Molekül 6 'nın PA değerleri karşılaştırıldığında, sterik etkiyi görebilmekteyiz. Molekül 4'de sterik etki nedeniyle azotun saldırı yapabilme kabiliyeti sınırlıdır; bu nedenle PA değeri Molekül 6'nın Molekül 4 'den daha büyüktür.

Molekül 7, Molekül 8, Molekül 9 ve Molekül 10 'a bakıldığında PA değerleri için, Molekül 10>Molekül 9 >Molekül 8>Molekül 7 sırası tüm metotlardan elde edilmiştir. Molekül 10 ve Molekül 9 için bu farkın; Molekül 10 'da 2 konumundan bağlı olan metil grubundan kaynaklandığı söylenebilmektedir. Metil grubunun etkinlik artırıcı etkisi gözlenmektedir.

Molekül 7'de kinolin halkası azotu; piperazin azotuna göre ,metada, Molekül 8'de parada, Molekül 9'da ise ortodadır. Bu nedenle Molekül 7<Molekül 8<Molekül 9 çıkmıştır. Bu durumun açıklaması ise şudur; bağlı olan piperazin azotu (NR₂) orto,para yönlendiricidir.Bu nedenle bu gruba göre orto,para olan moleküller daha bazik çıkmıştır.(Yani PA artmıştır.) Molekül 8 ile Molekül 9 arasındaki farkda çok büyük değerde değıldir.

Molekül 16 ve Molekül 17'de de PM3 ve PM5 'de aynı durumu görebilmekteyiz. Bu moleküllere bağlı bulunan F atomunun bazik etkinliği azaltmasını bekleriz.Bu durum Molekül 9 ve Molekül 10 ile karşılaştırıldığında çok az bir farkla gözlenebilmektedir.

Molekül 11 ve Molekül 18'deki sonuçlarda ise PA, diğer türevlere göre düşmüştür. Relative Stability(RS) değerlerine bakıldığında Molekül 11'de (-) değerde, Molekül 18'de ise çok büyük olmayan değerlerde olduğu görülmektedir. Bu iç denge nedeniyle PA'nın düşmesini açıklayabilmekteyiz.

Molekül 4 ve Molekül 6'nın PA değeri, Molekül 5'den daha yüksek değerde çıkmıştır. Bu durum nükleofilisite değerlerinde de gözlenmektedir;

$$n_4 > n_6 > n_5 \quad ; \quad n_{4p} > n_{6p} > n_{5p}$$

PA değeri Molekül 6'nin Molekül 4'den daha büyüktür. Bu durumu nükleofilisite değerlerinde net görememekteyiz.

Diğer PA sıralamaları ile ilgili nükleofilisitede bir paralellik bulunamamıştır.

Molekül 11 ve Molekül 18 'in nükleofilisite değerlerine bakarsak;

$$n_{11t} > n_{11} > n_{11p}$$

$$n_{18t} > n_{18} > n_{18p}$$

sonucu bulunmuştur. Buradan bu reaksiyonların 11t ve 18t molekülleri üzerinden rahatlıkla yürüyebileceğini söyleyebiliriz.

DFT kullanılarak hesaplanmış nükleofilisite değerlerinde, PA ile ilgili iyi bir uyum bulunamamıştır.

İncelenen Antidepresan moleküllerin biyolojik etkinlikleri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

Bileşiklerin tümünün iki reseptöre de ilgi gösterdiği görülmektedir. En iyi sonuç Molekül 9-Molekül 12 ve Molekül 16-Molekül 19, Molekül 21 moleküllerinden elde edilmiştir. R=F olan yapılarda flor atomunun etkinliğe bir etkisi olmamıştır. Fakat, heteroatom varlığı ve pozisyonu, 5-HT_{1A} reseptörlerindeki ilgide, kritik öneme sahip olduğu sonuçlardan görülmüştür. Molekül 16 en iyi sonucu vermiştir. Kuinaldindeki metil grubunun önemli bir etkisi saptanamamıştır. Molekül 12, Molekül 13; Molekül 19, Molekül 20, Molekül 21' de heteroatomun yerleşiminin değişmesi 5HT transporter 'a ilgisini etkiler. Bu değişim uygunsuz yerleşime neden olur ve böylece bağlanma gerçekleşmez.

Agonist; Spesifik reseptörlere bağlanarak biyolojik aktivite oluşturulabilen moleküllere agonist adı verilir.

Antagonist; Aynı reseptörlerle farklı şekilde etkileşerek etki-yanıt sürecini başlatamayan, yani biyolojik etki oluşturamayan ilaç moleküllerine antagonist adı verilir.

Antagonist, reseptöre agonist molekülün bağlanmasını, dolayısıyla etki oluşmasını engeller. Bir çok ilaç grubu (α ve β adrenerjik antagonistler, antihistaminikler, antitiroidler, antiöstrojenler vb) spesifik reseptörleri işgal ederek, buraya afinitesi olan agonist moleküllerin (adrenerjik hormonlar, histamin, tiroid hormonları, östrojenler vb) bağlanmasını engelleyerek antagonist etkilerini gösterirler. Diğer bazı grup ilaçlar (ergot alkaloidleri, bazı sentetik opiyatlar, beta adrenerjik antagonistler) ise farmakolojik durumlara göre, agonist yada antagonist etkilidirler. Bunlar parsiyel agonistler yada karma agonist/antagonist diye adlandırılırlar.

5-HT_{1A} reseptör reaksiyonunda, Molekül 16 agonist, Molekül 9, Molekül 17 ve Molekül 18 parsiyel agonist etki göstermiştir.

5-HT_{1A} reseptör reaksiyonunda, agonist aktivitesi olmayan moleküllerde (yani Molekül 16 hariç diğer etkin 8 molekülde) antagonizm çalışması yapılmıştır. Molekül 19, Molekül 21, Molekül 10-12 antagonist etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ve sonuçta incelenen moleküllerin 5HT uptake blocker aktivitesinin yanında antagonist etkiye de sahip olmasının daha etkili ve hızlı antidepresan olmalarını sağlayabileceği savunulmaktadır.

Proton ilgisi ile biyolojik etkinlik karşılaştırılmasından ise grafikteki nokta grupları incelendiğinde iyi bir uyum yakalanamadığı görülmektedir. Fakat proton ilgisi değerleri büyüdükçe molekül daha etkili, 5-HT_{1A} reseptör ve 5-HT transporter etkinliği değerleri küçüldükçe molekülün daha etkin olduğunu göstermektedir. Bu ters oran 5-HT_{1A} reseptör etkinliği karşılaştırmasından 5,8,4 ve 6 nolu moleküllerde çok net yakalanmıştır. Fakat pozisyona göre proton ilgisi etkinlik sırasını bu grafikten yukarıdaki dört molekül yakalayamamıştır.

5-HT transporter etkinliği karşılaştırmasında ise çeşitli gruplaşmış moleküller bu ters oranı yakalamıştır. Bunlar, 7,9 ve 6 ; 17,16 ve 4; 18,11,5 ve 8 'dir. Pozisyona göre proton ilgisi etkinlik sırası bu grafikten de yakalanamamıştır.

4.3. İncelenen Antidiyabetik moleküllerin verilerinin değerlendirilmesi

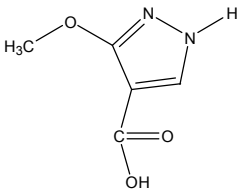
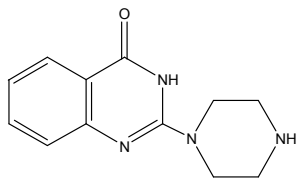
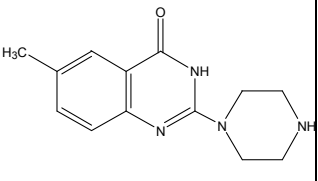
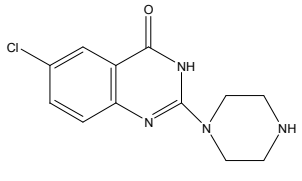
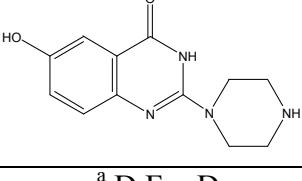
İncelenen Molekül 22- Molekül 38 arası moleküller antidiyabetik etkinliğine sahip moleküllerdir. Bu bölümde de bu moleküllerin, teorik olarak yapılan ve makaleden alınan deneysel verilerle karşılaştırılan IR, ^1H ve ^{13}C NMR, proton ilgisi ve nükleofilisite verileri değerlendirilmiştir.

4.3.1. Infrared (IR) çalışmaları

Bu tezde yapılan teorik IR çalışmaları gaz fazında, Mopac 2002 (Cache) programında, AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İncelenen moleküllerin deneysel IR verileri ilgili makaleden alınmıştır. İlk olarak pirazol -4-karboksilik asit türevi (Cottineau,et al.,2002) ve ikinci olarak 3H-quinazalin-4-on türevleri (Ram,et al.,2003) bu tez kapsamında olan antidiyabetik moleküllerdir. İlgili makalelerde, pirazol için OH, NH ve C=O piklerinin yeri; 3H-quinazalin-4-on türevleri için karbonil pikinin yeri verilmiştir. Bu nedenle teorik olarak da sadece bu grupların titreşim frekansı incelemeye alınmıştır.

4.3.1.1. Molekül 22-Molekül 38'in teorik olarak yapılan IR analizi

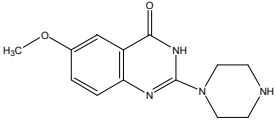
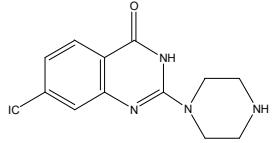
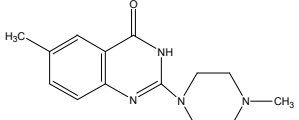
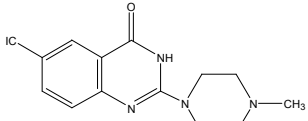
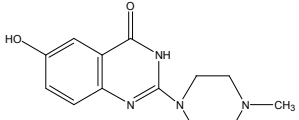
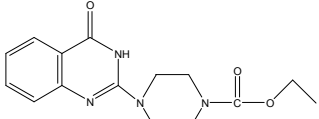
Çizelge 4.61. Molekül 22- Molekül 26 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Molekül ve yapısı	Açıklama	Hesaplanan Frekans (cm^{-1})			D.F ^a (cm^{-1})
		AM1	PM3	PM5	
Molekül 22 	ν (NH)	3470,630	3857,790	3202,090	3100-
	ν (OH)	3433,120	3454,180	3153,120	3000 ^b
	ν (C=O)	2093,030	1985,080	1828,290	1670 ^b
Molekül 23 	ν (C=O)	2011,820	1934,000	1799,190	1678
Molekül 24 	ν (C=O)	2011,900	1932,330	1797,830	1672
Molekül 25 	ν (C=O)	2014,340	1935,440	1801,280	1679
Molekül 26 	ν (OH)	3458,050	3889,060	3186,110	3640
	ν (C=O)	2012,810	1934,030	1799,320	1670

^a D.F. = Deneysel frekans (Ram, et al., 2003)' den alınmıştır (KBr).

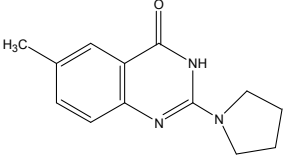
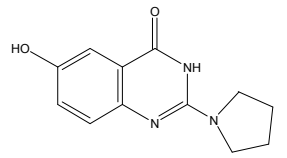
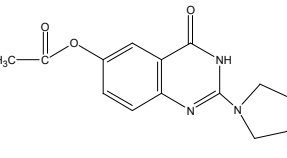
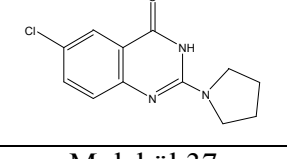
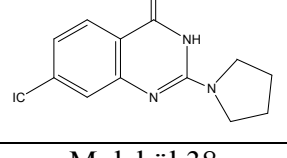
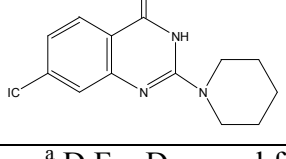
^b D.F. = Deneysel frekans (Cottineau, et al., 2002)' den alınmıştır (KBr).

Çizelge 4.62. Molekül 27- Molekül 32 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Molekül ve yapısı	Açıklama	Hesaplanan Frekans (cm ⁻¹)			D.F ^a (cm ⁻¹)
		AM1	PM3	PM5	
<p>Molekül 27</p> 	v (C=O)	2012,760	1932,960	1799,790	1671
<p>Molekül 28</p> 	v (C=O)	2013,530	1934,290	1799,990	1679
<p>Molekül 29</p> 	v (C=O)	2011,750	1931,840	1796,950	1676
<p>Molekül 30</p> 	v (C=O)	2013,740	1933,590	1800,810	1679
<p>Molekül 31</p> 	v (OH)	3458,720	3888,390	3186,700	3642
	v (C=O)	2012,870	1932,340	1799,890	1662
<p>Molekül 32</p> 	v (C=O)	2025,120	1934,650	1801,380	1598
	v (C=O)q	2013,420	1928,390	1793,600	1676

^a D.F.= Deneysel frekans (Ram,et al.,2003)' den alınmıştır(KBr).

Çizelge 4.63. Molekül 33- Molekül 38 arası moleküllerin Mopac 2002 (cache) kullanılarak gaz fazında semi-empirik olarak yapılan IR analizi

Molekül ve yapısı	Açıklama	Hesaplanan Frekans (cm ⁻¹)			D.F ^a (cm ⁻¹)
		AM1	PM3	PM5	
<p>Molekül 33</p> 	v (C=O)	2013,240	1931,620	1798,570	1672
<p>Molekül 34</p> 	v (C=O)	2014,030	1931,890	1800,500	1673
<p>Molekül 35</p> 	v (C=O)	2090,180	1969,060	1835,330	1757
	v (C=O)q	2013,530	1930,400	1800,940	1666
<p>Molekül 36</p> 	v (C=O)	2014,820	1933,160	1801,760	1676
<p>Molekül 37</p> 	v (C=O)	2014,670	1932,500	1800,720	1683
<p>Molekül 38</p> 	v (C=O)	2013,020	1933,170	1799,540	1668

^a D.F.= Deneysel frekans (Ram,et al.,2003)' den alınmıştır(KBr).

4.3.1.2. IR çalışmalarının değerlendirilmesi

Teorik ve deneysel sonuçlar incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

Tüm teorik hesaplamalar gaz fazında yapıldığı için; teorik veriler, deneysel verilere göre biraz daha yüksek frekansda gelmiştir. Bu sonuç tüm verilerde çok iyi gözlenmektedir. Bu durum, teorik değer yüksek frekansda gelmesi, deneysel değer düşük frekansda gelmesi şeklindedir. Deneysel verilerdeki bu düşüşün nedeni ise moleküller arası ve molekül içi etkileşimlerdir. Buradaki en önemli etkileşim ise karbonil grubunun kuinazolinon halkasıyla yaptığı konjugasyondur. Bu konjugasyon sonucunda deneysel karbonil gerilme titreşimi daha düşük frekansa kaymıştır. Aynı zamanda karbonil ve NH grubu arasında molekül içi hidrojen bağı bulunmaktadır. Bu etkide karbonil frekansını düşürmektedir. Bu etkileri daha detaylı incelediğimizde ;

Molekül 22'yi incelediğimizde NH ve OH deneysel gerilme titreşiminden moleküller arası hidrojen bağı bulunduğunu gözlemekteyiz. Çünkü, deneysel titreşim frekansı düşmüştür. Karbonil titreşimindeki düşüşten ise konjuge yapının varlığını gözlemekteyiz. Bu konjugasyon pirazol halkası ve OH grubuyladır. Bu sonuçtan ise OH gerilme titreşimindeki düşüşün bir nedeninin de konjugasyon olduğunu söyleyebiliriz.

Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin teorik ve deneysel IR frekanslarını incelediğimizde; genel olarak ana yapıya bağlı substituentlerin karbonil frekansını çok büyük oranda değiştirmediğini gözlemekteyiz. Bağlı substituent klor atomu olduğunda karbonil titreşiminin arttığını, OH olduğunda karbonil titreşiminin azaldığını, metil olduğunda bu iki grubun arasında bir değerde geldiğini gözlemekteyiz.

Klor atomunun karbonile olan pozisyonu ve elektronegatif etkisi nedeniyle bu yükselme olmuştur. Klor atomunun varlığı, oksijen üzerinden hidrojen bağı oluşma ihtimalini düşürerek, bu olasılığı kendi üzerinde yoğunlaştırmıştır. Yani karbonil serbesttir.

OH grubunun varlığı moleküller arası hidrojen bağı oluşumuna neden olur. Bu etki OH gerilme frekansını düşürür. Fakat deneysel frekansa baktığımızda yüksek bir frekans gözlemekteyiz. Bunun nedeni OH'ın güçlü bağlara (kuinazalinon halkası) komşu olmasıdır. OH grubunun karbonil frekansını düşürmedeki etkisi ise, moleküller arası hidrojen bağının OH'ın H atomu ile karbonilin oksijeni arasında olmasıdır.

Metil grubu ise, çok büyük bir etki göstermeden karbonil gerilme frekansını beklenildiği yerde gelmesini sağlamıştır.

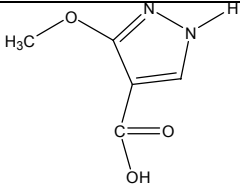
Yapısında iki karbonil grubu içeren Molekül 35'i incelediğimizde de yukarıda bahsettiğimiz etkileri (konjugasyon, hidrojen bağı) daha net gözlemekteyiz. Çünkü asetil grubuna ait karbonil gerilme titreşimi konjugasyona maruz kalmadığı için yüksek frekansda gelmiştir.

4.3.2. ^1H ve ^{13}C NMR çalışmaları

Hesaplama programı hata verdiği için Molekül 32 için sonuç elde edilememiştir. Diğer moleküllerin sonuçları aşağıdaki gibidir.

4.3.2.1. Molekül 22'nin teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Çizelge 4.64. Molekül 22'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^1H NMR analizi

Molekül 22'nin yapısı (Molekül 22'nin numaralandırılmış yapısı Ek.22'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
11	H	7,9095	
12	H	7,2650	7,9(s,1H,H ₅)
13	H	3,9078	} 3,8(s,3H,OCH ₃)
14	H	4,0054	
15	H	3,9330	
16	H	5,2145	

^a (Cottineau, et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 22 için $R^2 = 1$ 'dir.

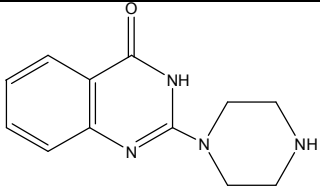
Çizelge 4.65. Molekül 22'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^{13}C NMR analizi

Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
3	C	171,1271	162(C ₃)
4	C	108,1448	98,2(C ₄)
5	C	131,8963	134,4(C ₅)
6	C	161,0698	163,4(CO)
8	C	58,3647	55,6(OCH ₃)

^a (Cottineau, et al.,2002)'den alınmıştır. ^b Molekül 22 için $R^2 = 0,983$ 'dür.

4.3.2.2. Molekül 23'ün teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

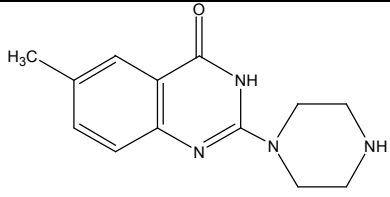
Çizelge 4.66. Molekül 23'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 23'ün yapısı (Molekül 23'ün numaralandırılmış yapısı Ek.23'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (D ₂ O)
18	H	8,3323	7,66(d,1H,ArH)
19	H	7,2511	7,39-7,47(m,1H,ArH)
20	H	7,6553	7,11-7,18(m,1H,ArH)
21	H	7,5043	6,96(d,1H,ArH)
22	H	7,1476	
23	H	2,3635	} 3,76(t,4H,NCH ₂)
24	H	5,0317	
30	H	3,1387	
31	H	2,6955	
25	H	2,9784	} 3,20(t,4H,NCH ₂)
26	H	2,8938	
28	H	3,0277	
29	H	2,9791	
27	H	0,2304	
1	C	133,7684	¹³ C NMR analizi
2	C	127,4684	
3	C	139,8986	
4	C	131,7157	
5	C	157,0491	
6	C	123,2816	
8	C	153,5661	
10	C	163,9566	
13	C	48,7320	
14	C	50,6820	
16	C	51,0733	
17	C	49,0033	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 23 için $R^2 = 0,9615$ 'dir

4.3.2.3. Molekül 24'ün teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

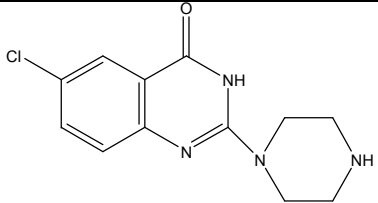
Çizelge 4.67. Molekül 24'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 24'ün yapısı (Molekül 24'ün numaralandırılmış yapısı Ek.24'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
19	H	8,1143	7,66-7,68(m,1H,ArH)
20	H	7,5840	7,39(d,1H,ArH)
21	H	7,4601	7,05(d,1H,ArH)
22	H	7,1344	
23	H	2,5386	} 2,30(s,3H,CH ₃)
24	H	2,5257	
25	H	2,1297	
26	H	2,3441	} 3,51(t,4H,NCH ₂)
27	H	4,9550	
33	H	3,1315	
34	H	2,6725	
28	H	2,9665	} 2,62(t,4H,NCH ₂)
29	H	2,8817	
31	H	3,0190	
32	H	2,9757	
30	H	0,2167	
1	C	132,9506	¹³ C NMR analizi
2	C	138,6265	
3	C	141,0845	
4	C	131,9017	
5	C	155,1038	
6	C	122,9217	
8	C	153,4246	
10	C	163,8359	
11	C	23,6493	
14	C	48,8630	
15	C	50,7120	
17	C	51,1370	
18	C	49,2551	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 24 için $R^2 = 0,9577$ 'dir.

4.3.2.4. Molekül 25'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

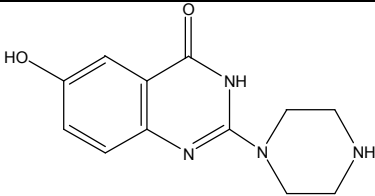
Çizelge 4.68. Molekül 25'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 25 'in yapısı (Molekül 25'in numaralandırılmış yapısı Ek.25'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
19	H	8,1387	7,95(d,1H,ArH)
20	H	7,4854	7,46(dd,1H,ArH)
21	H	7,3578	7,28(d,1H,ArH)
22	H	7,1440	
23	H	2,3481	} 3,69(t,4H,NCH ₂)
24	H	4,9591	
30	H	3,0943	
31	H	2,6831	
25	H	2,9718	} 2,58(t,4H,NCH ₂)
26	H	2,8801	
28	H	3,0258	
29	H	2,9679	
27	H	0,2471	
1	C	133,3226	¹³ C NMR analizi
2	C	142,5887	
3	C	140,7863	
4	C	132,7089	
5	C	155,2676	
6	C	123,8271	
8	C	153,6449	
10	C	163,1268	
14	C	48,6258	
15	C	50,5200	
17	C	50,9436	
18	C	48,8229	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 25 için $R^2 = 0,9436$ 'dır.

4.3.2.5. Molekül 26'nın teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

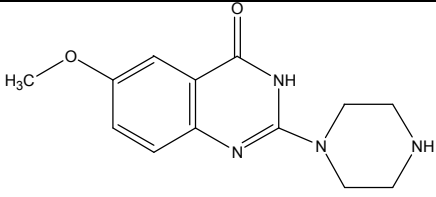
Çizelge 4.69. Molekül 26'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 26'nın yapısı (Molekül 26'nın numaralandırılmış yapısı Ek.26'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
19	H	7,2968	7,19-7,25(m,2H,ArH)
20	H	7,4874	7,07-7,12(m,1H,(ArH)
21	H	7,3549	7,19-7,25(m,2H,ArH)
22	H	7,1203	9,62(brs,1H,NH)
23	H	3,7110	9,70(brs,1H,OH)
24	H	2,3714	} 3,59(t,4H,NCH ₂)
25	H	4,6055	
31	H	3,1751	
32	H	2,6555	
26	H	2,9552	} 2,57(t,4H,NCH ₂)
27	H	2,8663	
29	H	3,0072	
30	H	2,9927	
28	H	0,2069	
1	C	160,7526	¹³ C NMR analizi
2	C	128,1693	
3	C	134,1975	
4	C	150,5707	
5	C	124,1698	
6	C	113,0183	
8	C	152,9256	
10	C	163,5477	
14	C	50,0555	
15	C	50,7070	
17	C	51,2505	
18	C	51,2534	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 26 için $R^2 = 0,3423$ 'dür.

4.3.2.6. Molekül 27'nin teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

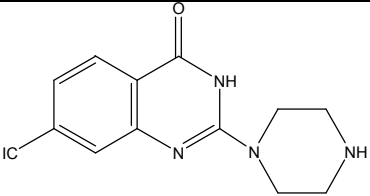
Çizelge 4.70. Molekül 27'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 27'nin yapısı (Molekül 27'nin numaralandırılmış yapısı Ek.27'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
20	H	6,9693	7,10-7,12(m,2H,ArH)
21	H	7,5158	7,17-7,20(m,1H,ArH)
22	H	7,9178	7,10-7,12(m,2H,ArH)
23	H	7,0639	
24	H	3,6221	} 3,92(s,3H,OCH ₃)
25	H	3,6127	
26	H	4,0621	
27	H	2,3976	} 3,66(t,4H,NCH ₂)
28	H	4,4826	
34	H	3,2093	
35	H	2,6501	
29	H	2,9490	} 2,60(t,4H,NCH ₂)
30	H	2,8751	
32	H	2,9997	
33	H	3,0024	
31	H	0,2248	
1	C	163,1309	¹³ C NMR analizi
2	C	119,6614	
3	C	132,8338	
4	C	149,8902	
5	C	125,3603	
6	C	120,6797	
8	C	153,1011	
10	C	163,8148	
13	C	56,4560	
15	C	50,4699	
16	C	50,7781	
18	C	51,4047	
19	C	52,0179	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 27 için $R^2 = 0,9298$

4.3.2.7. Molekül 28'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

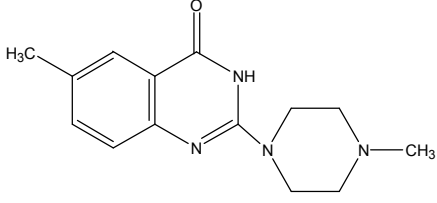
Çizelge 4.71. Molekül 28'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 28'in yapısı (Molekül 28'in numaralandırılmış yapısı Ek.28'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
19	H	7,0776	7,17(dd,1H,ArH)
20	H	7,3656	7,19-7,20(m,1H,ArH)
21	H	8,1696	7,9(d,1H,ArH)
22	H	7,0700	
23	H	2,3579	} 3,56(t,4H,NCH ₂)
24	H	5,0395	
30	H	3,0638	
31	H	2,6852	
25	H	2,9861	} 2,60(t,4H,NCH ₂)
26	H	2,8902	
28	H	3,0238	
29	H	2,9655	
27	H	0,2157	
1	C	128,1631	¹³ C NMR analizi
2	C	155,7164	
3	C	131,1902	
4	C	157,7334	
5	C	121,1056	
6	C	134,4975	
8	C	154,3200	
10	C	163,3284	
14	C	48,6079	
15	C	50,5634	
17	C	50,8471	
18	C	48,4352	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 28 için $R^2 = 0,9496$ 'dır.

4.3.2.8. Molekül 29'un teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

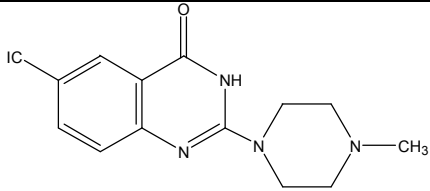
Çizelge 4.72. Molekül 29'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 29'un yapısı (Molekül 29'un numaralandırılmış yapısı Ek.29'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
20	H	7,5769	7,54-7,59(m,1H,ArH)
21	H	7,4444	7,41-7,42(m,1H,ArH)
22	H	8,1080	7,86-8,02(m,1H,ArH)
23	H	7,1366	
24	H	2,5279	} 2,41(s,3H,CH ₃)
25	H	2,1225	
26	H	2,5272	
27	H	4,5757	} 3,75(t,4H,NCH ₂)
28	H	2,9741	
33	H	3,3006	
34	H	2,6049	
29	H	2,7965	} 2,59(t,4H,NCH ₂)
30	H	3,2120	
31	H	2,8512	
32	H	3,3002	
35	H	3,1275	} 2,38(s,3H,NCH ₃)
36	H	2,3290	
37	H	2,3221	
1	C	138,4014	¹³ C NMR analizi
2	C	141,0512	
3	C	131,8264	
4	C	155,2745	
5	C	122,8893	
6	C	132,9516	
8	C	153,9847	
10	C	163,9070	
12	C	23,6531	
13	C	38,4207	
14	C	55,9131	
16	C	56,3603	
17	C	39,7730	
19	C	40,4630	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 29 için R² =0,9868'dir.

4.3.2.9. Molekül 30'un teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

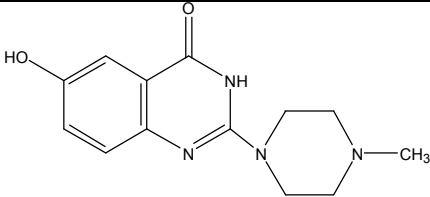
Çizelge 4.73. Molekül 30'un gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 30'un yapısı (Molekül 30'un numaralandırılmış yapısı Ek.30'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
20	H	7,4792	7,53(dd,1H,ArH)
21	H	7,3427	7,26(d,1H,ArH)
22	H	8,1320	7,81(d,1H,ArH)
23	H	7,1420	
24	H	2,9785	} 3,62(t,4H,NCH ₂)
25	H	4,5563	
30	H	2,5780	
31	H	3,3104	
26	H	2,7950	} 2,62(t,4H,NCH ₂)
27	H	3,2032	
28	H	2,8554	
29	H	3,2878	
32	H	2,3394	} 2,37(s,3H,NCH ₃)
33	H	2,3373	
34	H	3,1140	
1	C	142,4025	¹³ C NMR analizi
2	C	140,7686	
3	C	132,6462	
4	C	155,4282	
5	C	123,8194	
6	C	133,3263	
8	C	154,2365	
10	C	163,1869	
14	C	38,3953	
15	C	55,7459	
17	C	56,2347	
18	C	39,6543	
19	C	40,4150	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 30 için R² = 0,9871'dir.

4.3.2.10. Molekül 31'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

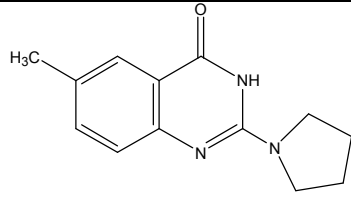
Çizelge 4.74. Molekül 31'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 31'in yapısı (Molekül 31'in numaralandırılmış yapısı Ek.31'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (DMSO-d ₆)
20	H	7,2884	7,10-7,14(m,2H,ArH)
21	H	7,4560	7,25-7,26(m,1H,ArH)
22	H	7,3450	7,10-7,14(m,2H,ArH)
23	H	7,1782	
24	H	3,6804	
25	H	2,9695	} 3,60(t,4H,NCH ₂)
26	H	4,4352	
31	H	2,5906	
32	H	3,2781	
27	H	2,7965	} 2,45(t,4H,NCH ₂)
28	H	3,2018	
29	H	2,8537	
30	H	3,3086	
33	H	2,3205	} 2,24(s,3H,NCH ₃)
34	H	2,3040	
35	H	3,1160	
1	C	128,2507	¹³ C NMR analizi
2	C	133,9659	
3	C	150,8832	
4	C	123,8182	
5	C	112,9387	
6	C	160,4658	
8	C	152,9970	
10	C	163,6478	
14	C	38,7244	
15	C	55,8817	
17	C	56,3685	
18	C	40,1715	
19	C	40,4261	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 31 için $R^2 = 0,9825$ 'dir.

4.3.2.11. Molekül 33'ün teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

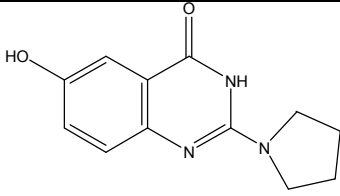
Çizelge 4.75. Molekül 33'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Molekül 33'ün yapısı (Molekül 33'ün numaralandırılmış yapısı Ek.33'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl_3)
18	H	8,1225	} 7,28-7,44(m,2H,ArH)
19	H	7,5627	
20	H	7,4549	7,86-7,88(m,1H,ArH)
21	H	6,8864	
22	H	2,5263	} 2,39(s,3H, CH_3)
23	H	2,1242	
24	H	2,5245	
25	H	3,3073	} 3,61(t,4H, NCH_2)
26	H	3,3664	
27	H	3,4388	
28	H	4,1172	
29	H	1,9912	} 2,02-2,09(m,4H, CH_2)
30	H	1,8837	
31	H	2,1046	
32	H	2,0909	
1	C	132,9567	^{13}C NMR analizi
2	C	137,5367	
3	C	140,9026	
4	C	131,6948	
5	C	155,9800	
6	C	122,5675	
8	C	152,0546	
10	C	163,9223	
12	C	23,6247	
13	C	48,3571	
15	C	51,6922	
16	C	30,2222	
17	C	31,4777	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 33 için $R^2 = 0,9782$ 'dir.

4.3.2.12. Molekül 34'ün teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

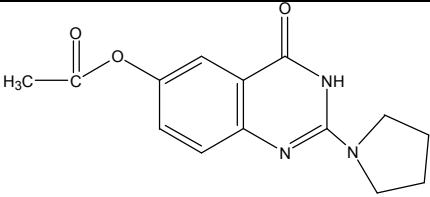
Çizelge 4.76. Molekül 34'ün gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Molekül 34'ün yapısı (Molekül 34'ün numaralandırılmış yapısı Ek.34'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl_3 ve DMSO-d_6)
18	H	7,3604	7,47(d,1H,ArH)
19	H	7,2765	7,13(dd,1H,ArH)
20	H	7,4559	7,26(d,1H,ArH)
21	H	6,9038	
22	H	3,6265	8,90(brs,1H,OH)
23	H	3,4290	} 3,57(t,4H,NCH ₂)
24	H	4,0821	
29	H	3,3052	
30	H	3,3585	
25	H	1,9906	} 2,01-2,03(m,4H,CH ₂)
26	H	1,8813	
27	H	2,0899	
28	H	2,1016	
1	C	112,8493	^{13}C NMR analizi
2	C	159,8351	
3	C	128,1234	
4	C	133,6985	
5	C	151,7017	
6	C	123,2999	
8	C	150,7966	
10	C	163,7001	
14	C	51,6390	
15	C	30,2343	
16	C	31,5039	
17	C	48,3449	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 34 için $R^2 = 0,414$ 'dür.

4.3.2.13. Molekül 35'in teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

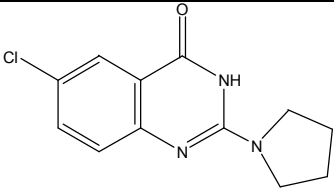
Çizelge 4.77. Molekül 35'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 35'in yapısı (Molekül 35'in numaralandırılmış yapısı Ek.35'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
21	H	7,4613	7,28-7,36(m,2H,ArH)
22	H	7,9346	
23	H	7,6777	7,74(d,1H,ArH)
24	H	6,8980	
25	H	1,7695	2,31(s,3H,CH ₃)
26	H	2,3117	
27	H	2,3444	
28	H	4,0921	3,61(t,4H,NCH ₂)
29	H	3,4604	
34	H	3,3580	
35	H	3,3155	
30	H	1,9044	2,03-2,04(m,4H,CH ₂)
31	H	2,0177	
32	H	2,1248	
33	H	2,1063	
1	C	131,4731	¹³ C NMR analizi
2	C	155,0875	
3	C	122,9298	
4	C	123,9193	
5	C	153,8082	
6	C	135,1622	
8	C	152,0675	
10	C	163,7162	
13	C	173,2906	
15	C	23,2924	
17	C	51,8446	
18	C	30,1010	
19	C	31,3141	
20	C	48,4140	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 35 için $R^2 = 0,9848$ 'dir.

4.3.2.14. Molekül 36'nın teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

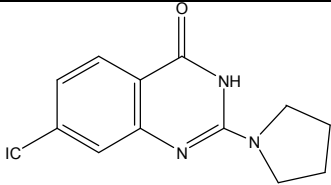
Çizelge 4.78. Molekül 36'nın gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 36'nın yapısı (Molekül 36'nın numaralandırılmış yapısı Ek.36'da verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
18	H	7,4624	8,08(d,1H,ArH)
19	H	7,3619	7,31(d,1H,ArH)
20	H	8,1492	7,49(dd,1H,ArH)
21	H	6,9030	
22	H	4,0899	} 3,62(t,4H,NCH ₂)
23	H	3,4247	
28	H	3,3499	
29	H	3,2932	
24	H	1,8838	} 2,04-2,11(m,4H,CH ₂)
25	H	1,9981	
26	H	2,1120	
27	H	2,0892	
1	C	141,7054	¹³ C NMR analizi
2	C	140,5693	
3	C	132,5723	
4	C	156,0497	
5	C	123,6034	
6	C	133,3174	
8	C	152,4145	
10	C	163,1696	
14	C	51,8715	
15	C	30,1574	
16	C	31,3711	
17	C	48,4612	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 36 için $R^2 = 0,9649$ 'dur.

4.3.2.15. Molekül 37'nin teorik olarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

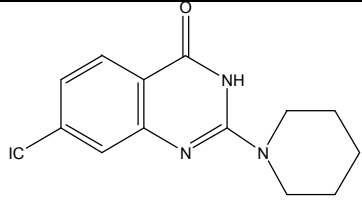
Çizelge 4.79. Molekül 37'nin gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) kullanılarak yapılan ¹H ve ¹³C NMR analizi

Molekül 37'nin yapısı (Molekül 37'nin numaralandırılmış yapısı Ek.37'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl ₃)
18	H	8,1745	7,27(d,1H,ArH)
19	H	7,0322	7,06(dd,1H,ArH)
20	H	7,3666	7,96(dd,1H,ArH)
21	H	6,8328	
22	H	3,4312	} 3,65(t,4H,NCH ₂)
23	H	4,0512	
28	H	3,2813	
29	H	3,3269	
24	H	2,0208	} 2,07-2,08(m,4H,CH ₂)
25	H	1,9198	
26	H	2,0874	
27	H	2,1362	
1	C	134,5863	¹³ C NMR analizi
2	C	127,4382	
3	C	155,4890	
4	C	131,0944	
5	C	158,5017	
6	C	121,0267	
8	C	153,0256	
10	C	163,3318	
14	C	52,0471	
15	C	30,0636	
16	C	31,1302	
17	C	48,5041	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 37 için $R^2 = 0,9589$ 'dur.

4.3.2.16. Molekül 38'in teorik olarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Çizelge 4.80. Molekül 38'in gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak yapılan ^1H ve ^{13}C NMR analizi

Molekül 38'in yapısı (Molekül 38'in numaralandırılmış yapısı Ek.38'de verilmiştir.)			
Atom no	Atom	$\delta(\text{ppm})^b$ DFT	$\delta(\text{ppm})$ Deneysel ^a (CDCl_3)
19	H	7,0535	7,06(dd,1H,ArH)
20	H	7,3519	7,94(d,1H,ArH)
21	H	8,1548	7,36(d,1H,ArH)
22	H	7,1401	
23	H	2,5064	} 3,71(m,4H,NCH ₂)
24	H	5,4367	
31	H	3,3852	
32	H	2,8907	
25	H	1,6936	} 1,71-1,72(m,6H,CH ₂)
26	H	1,5879	
27	H	1,4429	
28	H	1,8724	
29	H	1,7291	
30	H	1,6292	
1	C	127,8519	^{13}C NMR analizi
2	C	155,6258	
3	C	131,0502	
4	C	157,9775	
5	C	120,7051	
6	C	134,4410	
8	C	153,8806	
10	C	163,4813	
14	C	47,1579	
15	C	29,9640	
16	C	28,8862	
17	C	31,0858	
18	C	47,2556	

^a(Ram,et al.,2003)'dan alınmıştır. ^b Molekül 38 için $R^2 = 0,9438$ 'dir.

4.3.2.17. ¹H ve ¹³C NMR çalışmalarının değerlendirilmesi

Teorik ¹H NMR değerleri ile deneysel değerler incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmaktadır;

Molekül 22'yi incelediğimizde; aromatik karaktere yakın olan 12H'in beklenen bölgede; oksijene komşu olan metil grubu protonlarının ise beklenildiği gibi biraz daha düşük alana kaydığını deneysel ve teorik veriden gözlemekteyiz.

Molekül 23'ü incelediğimizde; deneysel NH değerleri makalede verilmemiştir. Aril H'lar beklenildiği gibi düşük alanda ve 4 farklı H olduğu için 4 ayrı pikde gelmiştir. Piperazin CH₂'leride azota bağlı olduğundan deneysel değerde yaklaşık 3.20-3.76 olarak gelmiştir. Piperazin halkasındaki CH₂'lerden quinazolinon tarafındakiler(30H,31H,23H,24 H), quinazolinon halkasının perdelememe ve indüktif etkisi nedeniyle diğerlerine göre daha düşük alana kaymıştır. Bunu teorik olarak yapılmış sonuçlarda 24 H'da gözleyebiliyoruz. Teorik olarak NH'lara bakıldığında 22 nolu NH halka perdelememesinden etkilenerek düşük alanda gelmiştir, 27 nolu NH ise alkil gruplarının perdelemesiyle yüksek alanda gelmiştir.

Molekül 24'ü incelediğimizde; 2 konumunda bağlı bulunan metil'in, deneysel ve teorik değerde halka perdelemesine maruz kalarak yüksek alana kaydığı gözlenmektedir. Metil'in komşu protonlara etkisi net gözlenmemektedir.

Molekül 25'i incelediğimizde; deneysel verilerde Cl'un indüktif etkisiyle 19H,20H,21H'da düşük alana kaymayı gözleyebilmekteyiz. Fakat teorik değerlerde net gözlenmemektedir.

Molekül 26'yı incelediğimizde; deneysel değerlerde OH ve NH'in çok yüksek δ değerlerinde geldiğini görüyoruz. Teorik değerlerde OH'in perdeleme etkisinde olduğunu gözlenmektedir. NH(22)'da ise deneysel değer, teorik değere göre daha yüksek δ değerindedir.

Molekül 27'yi incelediğimizde; deneysel ve teorik değerlerde OMe grubu halka perdelemesine maruz kalmıştır fakat bağlı oksijenin indüktif etkisiyle, elektronları kendine çekmiş ve perdelemeyi biraz hafifletmiştir. OMe 'in komşu protonlara (20H,21H,22H) etkisi net gözlenmemektedir.

Molekül 28'i incelediğimizde; klorun indüktif çekim etkisinin perdelemeyi daha da azaltarak, düşük alana kaymaya yol açtığını, deneysel değerlerde 19H,20H, 21H,'da gözleyebilmekteyiz.

Molekül 29'u incelediğimizde; deneysel ve teorik değerlerde, 1 karbonuna bağlı metil grubu halkanın perdelemesinin etkisinde kalarak düşük δ değerinde,yani yüksek alanda gelmiştir.N'ye bağlı CH₃ grubu'da teorik ve deneysel değerlerde , alkil gruplarının perdelemesinde kalarak beklenildiği gibi düşük δ değeri yüksek alanda gelmiştir.

Molekül 30'u incelediğimizde; de Molekül 29'daki gibi piperazin azotunda CH₃ grubu vardır ve beklenildiği yerde gelmiştir.1 konumundan bağlı Cl atomunun komşu (20H,21H,22H)protonlara indüktif etkisiyle düşük alana kayması , deneysel değerde net görülebilmektedir.

Molekül 31'i incelediğimizde; deneysel OH ve NH verilmemiştir.Teorik olan veride ise NH yüksek δ değerinde düşük alanda, yani perdelenmemiş , OH ise perdelemeye maruz kalarak düşük δ değeri yüksek alanda gelmiştir.

Molekül 33'ü incelediğimizde; pirolidin halkasındaki 29,30,31,32 nolu H'lar, beklenildiği gibi ,deneysel ve teorik verilerde, düşük δ değeri yüksek alanda gelmiştir.25,26,27,28 nolu H'lar ise kuinazolinon halkasının perdelememe ve N'un indüktif etkisi nedeniyle daha düşük alanda gelmiştir. 2 konumundan bağlı metil protonları ise perdelemeye maruz kalarak yüksek alan düşük δ değerinde gelmiştir.

Molekül 34'ü incelediğimizde; Molekül 33'den farklı CH₃ grubu yerine, OH geçmiştir. Teorik değerde OH perdelemeye maruz kalarak yüksek alan düşük δ 'ya kaymış, deneyselde ise düşük alan yüksek δ 'ya kaymıştır.Bu etkinin çözücüden kaynaklandığı yorumunu yapabiliriz çünkü teorik kısım gaz fazında alınmıştır.

Molekül 35'i incelediğimizde; kuinazolinon halkasının H'larının kimyasal kaymalarının deneysel ve teorik veride beklenildiği yerde 7-8 ppm arasında gelmiştir. NH deneysel veride yoktur, teorik veride ise beklenen değerdedir.(6.89) Kuinzaolinon halkasına bağlı pirolidin halkasında ise kuinazolinon halkasının tarafındakiler (halkanın perdelememe etkisi sonucunda) ve aynı zamanda azota bağlı olanlar (28H,29H,34H,35H) daha düşük alana kaymıştır. Kuinazolinon halkasına bağlı OAc grubundaki metil protonları ise kuinzolinonun perdeleme etkisinde kalarak beklenen yerde 2 ppm civarında gelmiştir.

Molekül 36'yı incelediğimizde; Molekül 35'den farkı kuinzaolinona bağlı grubun klor olmasıdır. Klor atomunun elektronegatif etkisini deneysel ve teorik veride 18H ve 20H'da gözleyebiliyoruz. Bu etki daha düşük alana kaymadır.

Molekül 37'yi incelediğimizde; Molekül 36'dan farkı kuinzaolinona bağlı klor atomunun yeridir. Yine burada da deneysel veride klor atomuna çok yakın protonlarda (20H) düşük alana kaymayı gözlüyoruz.

Molekül 38'i incelediğimizde; Molekül 37'den farkı ana yapıya bağlı grubun piperolidin yerine piperadin halkası olmasıdır. Burada da azota yakın protonlarda(23H,24H,31H,32H) elektronegatif etkiyle daha düşük alana kayma gözlenmektedir.

Teorik ¹³C NMR değerleri incelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmaktadır;

Molekül 22'yi incelediğimizde; aromatik yapıya yakın pirazol halkasının 3 ve5 nolu karbonları azot ve oksijene komşu olduğundan 4 nolu karbondan daha düşük alanda gelmiştir. Karbonil karbonunda beklenen bölgededir. Metil karbonunda beklenen bölgede yüksek alanda gelmiştir, fakat oksijene komşu olduğundan biraz düşük alan kayma gözlenmiştir. Bu durum deneysel ve teorik sonuçların ikisinde de görülmektedir.

Molekül 23'ü incelediğimizde; kuinazolinon halkası karbon atomlarının (1,2,3,4,5,6,8,9,10) yaklaşık olarak 150-110 ppm arasında gelmesini bekleriz. Teorik veride de bunu gözleyebilmekteyiz. Azota bağlı 5 ve 8, oksijen ve azota bağlı 10 nolu karbonlar diğer halka karbonlarına göre daha düşük alana kaymıştır. Piperazin karbonları (13,14,16,17) perdelemeye maruz kalarak 0-70 ppm arasında gelmesi beklenir. Teorik veriye baktığımızda bu değerleri gözleyebilmekteyiz.

Molekül 24'ü incelediğimizde; Molekül 23'den farklı kuinazolinon halkasına bağlı metil grubu içermektedir. Bu karbon(11) atomu daha çok perdelemeye maruz kalarak piperazin karbonlarından daha çok yüksek alana kaymıştır.

Molekül 25'i incelediğimizde; Molekül 23'den farklı kuinazolinon halkasına bağlı klor atomu içermektedir. Klorun bağlı olduğu 2 nolu karbon atomunda düşük alana kayma gözlenmektedir.

Molekül 26'yı incelediğimizde; Molekül 23'den farklı, 1 nolu karbondan OH grubu içermektedir. Dolayısıyla 1 nolu karbondan düşük alana kayma teorik veride gözlenmektedir.

Molekül 27'yi incelediğimizde; Molekül 23'den farklı 1 nolu karbondaki metoksi grubu içermektedir. Aynı şekilde 1 nolu karbondaki diğerlerine göre daha çok düşük alana kayma teorik veride gözlenmektedir.

Molekül 28'i incelediğimizde; Molekül 23'den farklı 2 nolu karbondaki Cl atomu içermektedir. 2 nolu karbondaki diğer kuinazolinon halkası karbonlarına göre daha çok düşük alana kayma gözlenmektedir.

Molekül 29'u incelediğimizde; Molekül 23'den farklı kuinazolinon ve piperazin halkasında bağlı metil grupları bulunmaktadır. Bu karbon atomlarının da beklenen aralıkta (0-70 ppm) geldiği gözlenmektedir. Kuinazolinon halkasına bağlı metil grubu, kuinazolinon halkasının etkisiyle daha çok perdelemeye maruz kalarak, piperazindeki bağlı metil grubundan daha yüksek alana kaymıştır.

Molekül 30'u incelediğimizde; Molekül 29'dan farklı kuinazolinon halkasında metil yerine klor atomu geçmiştir. Böylece bağlı bulunduğu karbon atomunu, elektronegatif etkisiyle daha düşük alana kaydırmıştır.

Molekül 31'i incelediğimizde; Molekül 29'dan farklı bağlı metil grubu yerine OH grubu geçmiştir. Oksijenin elektronegatifliği nedeniyle, bağlı olduğu karbon atomunu daha düşük alana kaydırmıştır.

Molekül 33'ü incelediğimizde; Molekül 23'den farklı olarak, piperazin halkası yerine pirolidin halkası geçmiştir. Ayrıca kuinazolinon halkasına bağlı metil grubu bulunmaktadır. Pirolidin halkası karbonlarında sp^3 hibritleşmesi yaptığından kimyasal kaymalarını 0-70 ppm arasında bekleriz. Teorik değerlerde de bunu gözlemekteyiz. Kuinazolinon halkasındaki metil grubu halka perdelemesinde kalarak, pirolidin karbonlarına göre daha yüksek alana kaymıştır.

Molekül 34'ü incelediğimizde; Molekül 33'den farkı, metil grubu yerine OH grubu geçmiştir. Oksijende bağlı olduğu karbonu daha düşük alana kaydırmıştır.

Molekül 35'i incelediğimizde; Molekül 33'den farkı metil grubu yerine OAc grubu geçmiştir. Bu grupta karbonil karbonu olduğundan 13 nolu karbon 173 ppm'de gelmiştir. OAc grubundaki metil karbonu ise halka perdelemesine maruz kalarak pirolidin karbonlarından daha yüksek alana kaymıştır.

Molekül 36'yı incelediğimizde; Molekül 33'den farkı metil grubu yerine Cl grubu geçmiştir. Cl atomu ise bağlı olduğu karbonu daha düşük alana kaydırmıştır.

Molekül 37'yi incelediğimizde; Molekül 36'dan farkı klor atomunun yeridir. Cl atomu yine bağlı olduğu karbonu daha düşük alana kaydırmıştır.

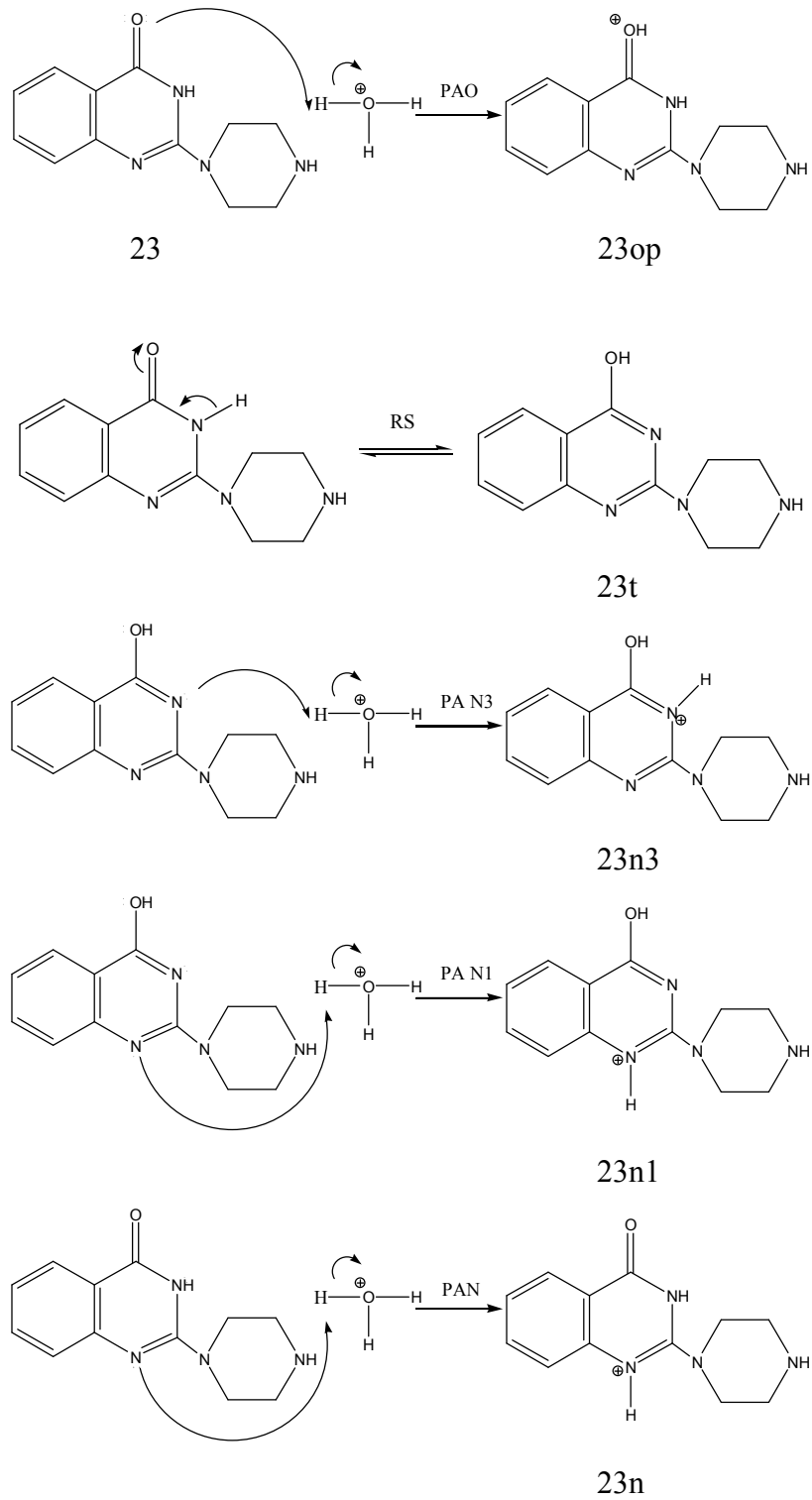
Molekül 38'i incelediğimizde; Molekül 33'den farklı olarak pirolidin halkası yerine piperadin halkasının geçmesi ve 2 nolu karbondaki klor atomunun olduğu görülmektedir. Piperadin halkasında azota bağlı karbonlar daha düşük alana kaymıştır. Cl atomu ise bağlı olduğu karbonu daha düşük alana kaydırmıştır.

4.3.3. Proton ilgisi ve nükleofilite çalışmaları

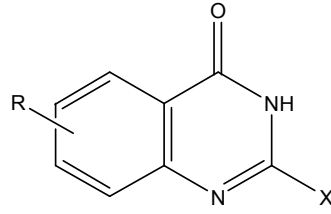
İncelenen ilaçların etkinlikleri ile proton ilgisi arasındaki ilişkiyi saptamak için Mopac 2002(cache)'de AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri kullanılarak proton ilgisi ve nükleofilite araştırması yapılmıştır. Sadece yüksüz moleküllerin DFT (B3LYP/6-311G(d,p) ile yapılmış nükleofilite verileri de bulunmaktadır.

Burada tez moleküllerinden proton alabilecek merkezi olanlar ve birbirleri ile karşılaştırılma imkanı olan moleküller araştırma içine alınmıştır. Bu nedenle pirazol-4-karboksilik asit incelenmemiştir.

İncelenen antidiyabetik moleküllerin makalede bulunan biyolojik aktiviteleri, Proton ilgisi ve nükleofilite araştırması sonuçları şöyledir;



Şekil 4.18. Molekül 23'ün protonlanma mekanizmaları ve numaralandırma (PAO,PA N3,PA N1,PAN)



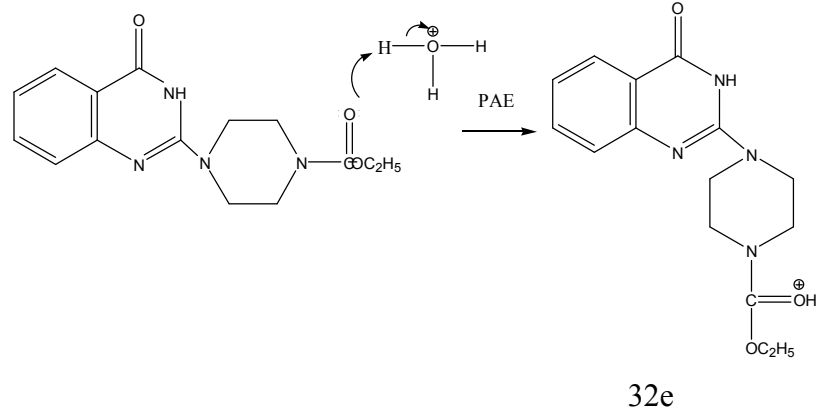
Şekil 4.19. Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin yapısı

Çizelge 4.81. Molekül 23- Molekül 38 arası moleküllerin yapısı

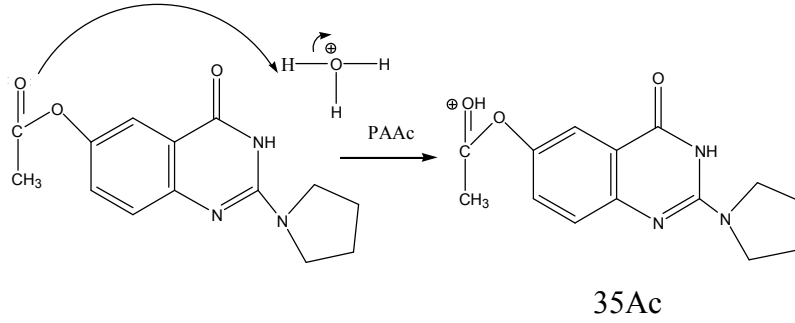
Molekül	R	X
23	6-H	
24	6-CH ₃	
25	6-Cl	
26	6-OH	
27	6-OCH ₃	
28	7-Cl	
29	6-CH ₃	
30	6-Cl	
31	6-OH	
32	6-H	
33	6-CH ₃	
34	6-OH	
35	6-CH ₃ COO	
36	6-Cl	
37	7-Cl	
38	7-Cl	

Çizelge 4.81 'daki tüm moleküller için protonlanma mekanizması ve numaralandırma Şekil 4.18'deki gibidir.

Farklı proton alma merkezine sahip olan Molekül 32 ve Molekül 35 için mekanizma aşağıdaki gibidir;



Şekil 4.20. Molekül 32 için PAE reaksiyonu



Şekil 4.21. Molekül 35 için PAAc reaksiyonu

Aşağıdaki çizelgelerde bulunan Proton ilgisi değerleri;

$$PA = 367,2 + \Delta H_f(B) - \Delta H_f(BH^+)$$

formülü ile hesaplanmıştır. Tautomerik reaksiyonlar için Relative Stability(RS) değerleri ise

$$RS = \Delta H_f(\text{ürün}) - \Delta H_f(\text{giren})$$

formülü ile hesaplanmıştır.

Çizelge 4.82. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri

Molekül	PAO	PA N3	PA N1	PAN	PAE/ PAAc
23	209,965	218,928	231,305	223,126	
24	210,981	219,936	232,111	224,017	
25	207,367	216,096	228,500	219,363	
26	209,362	218,362	230,365	222,492	
27	210,698	219,684	231,572	223,731	
28	207,772	216,606	228,990	221,780	
29	211,480	220,418	232,738	224,685	
30	207,877	216,598	229,169	221,231	
31	209,869	218,850	231,011	223,165	
32	208,369	217,154	229,506	221,012	205,527
33	213,486	220,902	235,003	229,603	
34	211,984	219,385	233,297	228,124	
35	213,594	220,744	234,496	229,153	201,240
36	210,021	217,309	231,281	226,026	
37	210,438	217,845	231,777	226,316	
38	209,096	218,059	229,541	222,809	

Çizelge 4.83. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri

Molekül	PAO	PA N3	PA N1	PAN	PAE/ PAAc
23	202,540	206,121	222,519	219,498	
24	203,483	207,116	223,420	220,280	
25	200,982	204,501	220,801	217,925	
26	202,652	206,295	222,550	219,849	
27	203,553	207,319	223,481	220,529	
28	201,668	205,242	221,277	218,083	
29	204,393	208,271	225,044	221,710	
30	201,884	205,668	222,460	219,201	
31	203,576	207,476	224,207	221,141	
32	201,279	204,659	221,502	218,027	202,493
33	205,102	208,329	226,037	222,099	
34	204,242	207,556	225,215	221,461	
35	203,809	209,353	226,646	220,094	192,792
36	202,579	205,459	223,410	219,567	
37	203,299	206,487	223,883	219,755	
38	203,323	207,222	223,636	220,379	

Çizelge 4.84. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Proton İlgisi (Proton Affinity)(PA) değerleri

Molekül	PAO	PA N3	PA N1	PAN	PAE/ PAAc
23	208,379	218,305	229,796	221,826	
24	209,481	219,385	230,685	222,717	
25	205,881	215,559	227,170	219,529	
26	207,594	217,620	228,812	220,935	
27	209,141	219,093	230,091	222,295	
28	206,340	216,055	227,516	219,689	
29	209,938	219,767	231,359	223,507	
30	206,372	215,988	227,890	220,314	
31	208,120	218,019	229,385	221,868	
32	206,242	216,000	227,799	219,449	200,497
33	211,727	220,063	234,500	228,743	
34	210,054	218,478	233,023	227,018	
35	211,321	220,815	234,378	228,510	
36	208,223	216,493	231,213	225,350	
37	208,676	217,151	231,761	225,584	
38	206,422	216,123	229,241	221,942	

Çizelge 4.85. Antidiyabetik moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1,PM3 ve PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Relative Stability(RS)değerleri

Molekül	Relative Stability(RS)		
	AM1	PM3	PM5
23	8,962	3,574	9,876
24	8,954	3,634	9,908
25	8,728	3,519	9,638
26	8,999	3,651	9,994
27	8,985	3,684	10,002
28	8,833	3,554	9,698
29	8,937	3,866	9,765
30	8,720	3,781	9,581
31	8,980	3,905	9,874
32	8,784	3,354	9,830
33	7,416	3,181	8,347
34	7,401	3,319	8,452
35	7,150	5,540	9,644
36	7,288	3,134	8,283
37	7,407	3,180	8,469
38	8,962	3,898	9,778

Çizelge 4.86. Molekül 23-Molekül 28 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	AM1		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
23	-8,92404	-0,51455	-8,40949
23op	-12,12702	-5,39684	-6,73018
23t	-8,55258	-0,50296	-8,04962
23n3	-12,12683	-5,39688	-6,72995
23n1	-12,80193	-4,90854	-7,89339
23n	-12,87727	-4,84605	-8,03122
24	-8,77854	-0,50852	-8,27002
24op	-12,07528	-5,33089	-6,74439
24t	-8,45283	-0,47568	-7,97715
24n3	-12,07511	-5,33115	-6,74396
24n1	-12,64979	-4,84656	-7,80323
24n	-12,70472	-4,79133	-7,91339
25	-8,95095	-0,75632	-8,19463
25op	-12,17317	-5,50331	-6,66986
25t	-8,60472	-0,70473	-7,89999
25n3	-12,17290	-5,50358	-6,66932
25n1	-12,75165	-5,01384	-7,73781
25n	-12,69239	-4,67074	-8,02165
26	-8,69971	-0,55754	-8,14397
26op	-12,09200	-5,44250	-6,64943
26t	-8,41343	-0,59842	-7,81501
26n3	-12,09198	-5,44264	-6,64934
26n1	-12,48270	-4,93980	-7,54290
26n	-12,53867	-4,83804	-7,70063
27	-8,62859	-0,50186	-8,12673
27op	-12,03629	-5,35661	-6,67968
27t	-8,36416	-0,53735	-7,83181
27n3	-12,03612	-5,35700	-6,67912
27n1	-12,31514	-4,85912	-7,45602
27n	-12,35898	-4,76736	-7,59162
28	-9,08778	-0,73992	-8,34786
28op	-12,17001	-5,50220	-6,66781
28t	-8,69026	-0,71116	-7,97910
28n3	-12,16955	-5,50259	-6,66696
28n1	-12,83997	-5,01749	-7,82248
28n	-13,09659	-4,71782	-8,37877

Çizelge 4.87. Molekül 29-Molekül 34 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	AM1		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
29	-8,77006	-0,48959	-8,28047
29op	-11,81438	-5,30478	-6,50960
29t	-8,50790	-0,46733	-8,04057
29n3	-11,81487	-5,30491	-6,50996
29n1	-12,23131	-4,77249	-7,45882
29n	-12,51529	-4,73621	-7,77908
30	-8,94635	-0,73701	-8,20934
30op	-11,90576	-5,47684	-6,42892
30t	-8,67110	-0,69757	-7,97353
30n3	-11,90567	-5,47707	-6,42860
30n1	-12,30979	-4,93852	-7,37127
30n	-12,58820	-4,88863	-7,69957
31	-8,68798	-0,53760	-8,15038
31op	-11,84057	-5,41606	-6,42451
31t	-8,45665	-0,59067	-7,86598
31n3	-11,84055	-5,41644	-6,42411
31n1	-12,25276	-4,86611	-7,38665
31n	-12,50560	-4,78367	-7,72193
32	-9,06001	-0,62146	-8,43855
32op	-12,28003	-5,45679	-6,82324
32t	-8,73211	-0,61013	-8,12198
32n3	-12,27967	-5,45698	-6,82269
32n1	-12,86954	-4,93698	-7,93256
32n	-12,95578	-4,88226	-8,07352
32e	-11,38061	-4,98891	-6,39170
33	-8,43546	-0,28256	-8,15290
33op	-12,10001	-5,08234	-7,01767
33t	-8,29343	-0,34479	-7,94864
33n3	-12,10033	-5,08253	-7,01780
33n1	-12,59331	-4,73864	-7,85467
33n	-12,60697	-4,44090	-8,16607
34	-8,36735	-0,34964	-8,01771
34op	-12,00723	-5,18179	-6,82544
34t	-8,24362	-0,47572	-7,76790
34n3	-12,00748	-5,18196	-6,82552
34n1	-12,41057	-4,83519	-7,57538
34n	-12,40279	-4,48490	-7,91789

Çizelge 4.88. Molekül 35-Molekül 38 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında AM1 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	AM1		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
35	-8,48339	-0,39871	-8,08468
35op	-12,01812	-5,06894	-6,94918
35t	-8,32732	-0,43159	-7,89573
35n3	-12,01791	-5,06900	-6,94891
35n1	-12,48487	-4,72012	-7,76475
35n	-12,49275	-4,41938	-8,07337
35Ac	-11,28264	-5,29165	-5,99099
36	-8,60973	-0,52211	-8,08762
36op	-12,24012	-5,25581	-6,98431
36t	-8,45744	-0,57037	-7,88707
36n3	-12,24014	-5,25581	-6,98433
36n1	-12,70307	-4,91000	-7,79307
36n	-12,71135	-4,61073	-8,10062
37	-8,74184	-0,52210	-8,21974
37op	-12,42591	-5,25450	-7,17141
37t	-8,55720	-0,58507	-7,97213
37n3	-12,42593	-5,25451	-7,17142
37n1	-12,996628	-4,91545	-8,08083
37n	-13,03295	-4,59177	-8,44118
38	-9,05700	-0,67465	-8,38235
38op	-12,87445	-5,44385	-7,43060
38t	-8,74272	-0,65760	-8,08512
38n3	-12,87366	-5,44399	-7,42987
38n1	-13,00615	-4,95326	-8,05289
38n	-13,14240	-4,84797	-8,29443

Çizelge 4.89. Molekül 23-Molekül 28 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	PM3		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
23	-8,73152	-0,54014	-8,19138
23op	-12,19659	-5,63657	-6,56002
23t	-8,56734	-0,71188	-7,85546
23n3	-12,14996	-5,63648	-6,56048
23n1	-12,46346	-5,09621	-7,36725
23n	-12,75316	-5,07258	-7,68058
24	-8,63268	-0,53162	-8,10106
24op	-12,12866	-5,58038	-6,54828
24t	-8,48599	-0,67678	-7,80921
24n3	-12,12998	-5,58073	-6,54925
24n1	-12,39983	-5,05082	-7,34901
24n	-12,67622	-5,00795	-7,66827
25	-8,71057	-0,73163	-7,97894
25op	-12,14886	-5,68515	-6,46371
25t	-8,57999	-0,86509	-7,71490
25n3	-12,14576	-5,68536	-6,46040
25n1	-12,38473	-5,14424	-7,24049
25n	-12,46511	-5,11620	-7,34891
26	-8,55459	-0,574438	-7,98021
26op	-12,10674	-5,64050	-6,46624
26t	-8,43099	-0,77858	-7,65241
26n3	-12,10782	-5,64084	-6,46698
26n1	-12,36767	-5,09688	-7,27079
26n	-12,54721	-5,02829	-7,51892
27	-8,53697	-0,54970	-7,98727
27op	-12,05920	-5,58558	-6,47362
27t	-8,40516	-0,73102	-7,67414
27n3	-12,06011	-5,58591	-6,47420
27n1	-12,30664	-5,06594	-7,24070
27n	-12,42685	-4,97231	-7,45454
28	-8,85078	-0,73084	-8,11994
28op	-12,19812	-5,65116	-6,54696
28t	-8,67062	-0,88849	-7,78213
28n3	-12,19594	-5,65195	-6,54399
28n1	-12,46362	-5,13886	-7,32476
28n	-12,73101	-5,10383	-7,62718

Çizelge 4.90. Molekül 29-Molekül 34 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	PM3		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
29	-8,61252	-0,50674	-8,10578
29op	-11,98324	-5,52813	-6,45511
29t	-8,46437	-0,64518	-7,81919
29n3	-11,98129	-5,53385	-6,44744
29n1	-12,21658	-4,95298	-7,26360
29n	-12,47366	-4,90181	-7,57185
30	-8,68554	-0,70156	-7,98398
30op	-12,03812	-5,63146	-6,40666
30t	-8,55377	-0,83160	-7,72217
30n3	-12,03991	-5,63260	-6,40731
30n1	-12,26066	-5,06124	-7,19942
30n	-12,39857	-4,98072	-7,41785
31	-8,53029	-0,54842	-7,98187
31op	-11,99196	-5,59128	-6,40068
31t	-8,40617	-0,74870	-7,65747
31n3	-11,99557	-5,59247	-6,40310
31n1	-12,22036	-5,01149	-7,20887
31n	-12,45813	-4,91771	-7,54042
32	-8,83990	-0,62032	-8,21958
32op	-12,32455	-5,66756	-6,65699
32t	-8,67749	-0,78450	-7,89299
32n3	-12,32574	-5,67207	-6,65367
32n1	-12,59075	-5,16302	-7,42773
32n	-12,92100	-5,05001	-7,87099
32e	-11,19379	-5,00377	-6,19002
33	-8,54793	-0,46777	-8,08016
33op	-12,22940	-5,45705	-6,77235
33t	-8,34669	-0,57971	-7,76698
33n3	-12,25281	-5,47185	-6,78096
33n1	-12,63487	-4,91545	-7,71942
33n	-12,71803	-4,83622	-7,88181
34	-8,46814	-0,50866	-7,95948
34op	-12,13419	-5,52765	-6,60654
34t	-8,29391	-0,68455	-7,60936
34n3	-12,14642	-5,53597	-6,61045
34n1	-12,43155	-4,97508	-7,45647
34n	-12,47207	-4,84224	-7,62983

Çizelge 4.91. Molekül 35-Molekül 38 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM3 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	PM3		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
35	-8,69561	-0,61801	-8,07760
35op	-12,10910	-5,41598	-6,69312
35t	-8,30652	-0,61219	-7,69433
35n3	-12,11217	-5,41791	-6,69426
35n1	-12,43252	-4,84979	-7,58273
35n	-12,48319	-4,75687	-7,72632
35Ac	-11,23371	-5,61201	-5,62170
36	-8,62940	-0,66426	-7,96514
36op	-12,15835	-5,57536	-6,58299
36t	-8,44163	-0,76585	-7,67578
36n3	-12,04172	-5,48996	-6,55176
36n1	-12,38946	-5,02720	-7,36226
36n	-12,38055	-4,92061	-7,45994
37	-8,77391	-0,67031	-8,10360
37op	-12,40730	-5,54453	-6,86277
37t	-8,54089	-0,79266	-7,74823
37n3	-12,41051	-5,54724	-6,86327
37n1	-12,70564	-5,02544	-7,68020
37n	-12,68602	-4,90144	-7,78458
38	-8,78153	-0,66003	-8,12150
38op	-12,49002	-5,56838	-6,92164
38t	-8,61587	-0,81317	-7,80270
38n3	-12,49428	-5,57095	-6,92333
38n1	-12,71517	-5,04097	-7,67420
38n	-12,72237	-4,99982	-7,72255

Çizelge 4.92. Molekül 23-Molekül 28 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	PM5		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
23	-8,96151	-0,56036	-8,40115
23op	-11,89682	-5,32665	-6,57017
23t	-8,48319	-0,63318	-7,85001
23n3	-11,90373	-5,32194	-6,58179
23n1	-12,24395	-4,89002	-7,35339
23n	-12,64331	-4,92768	-7,71653
24	-8,79358	-0,52981	-8,26377
24op	-11,85112	-5,25297	-6,59815
24t	-8,37147	-0,59798	-7,77349
24n3	-11,84640	-5,25610	-6,59030
24n1	-12,15640	-4,82543	-7,33097
24n	-12,47884	-4,85282	-7,62602
25	-8,99184	-0,79045	-8,20139
25op	-11,94539	-5,43802	-6,50737
25t	-8,56103	-0,84017	-7,72086
25n3	-11,94962	-5,43451	-6,51511
25n1	-12,25744	-4,99382	-7,26362
25n	-12,54403	-5,01749	-7,52654
26	-8,75428	-0,69850	-8,05578
26op	-11,88509	-5,40012	-6,48497
26t	-8,36814	-0,77547	-7,59267
26n3	-11,88675	-5,39912	-6,48763
26n1	-12,13386	-4,95474	-7,17912
26n	-12,32999	-4,94745	-7,38254
27	-8,68296	-0,63983	-8,04313
27op	-11,83981	-5,30790	-6,53191
27t	-8,32151	-0,71097	-7,61054
27n3	-11,83552	-5,30970	-6,52582
27n1	-12,02241	-4,86699	-7,15542
27n	-12,14945	-4,87566	-7,27379
28	-9,11813	-0,79745	-8,32068
28op	-11,93816	-5,40699	-6,53117
28t	-8,63687	-0,84432	-7,79255
28n3	-11,93346	-5,40973	-6,52373
28n1	-12,28531	-4,98001	-7,30530
28n	-12,68751	-5,01681	-7,67070

Çizelge 4.93. Molekül 29-Molekül 34 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

Molekül	PM5		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{HOMO} - E_{LUMO})$
29	-8,77960	-0,49859	-8,28101
29op	-11,59574	-5,21159	-6,38415
29t	-8,41438	-0,57366	-7,84072
29n3	-11,59752	-5,21254	-6,38498
29n1	-11,97570	-4,73373	-7,24197
29n	-12,31870	-4,79323	-7,52547
30	-8,99543	-0,76263	-8,23280
30op	-11,70281	-5,38597	-6,31684
30t	-8,61263	-0,81387	-7,79876
30n3	-11,70592	-5,38602	-6,31990
30n1	-12,06363	-4,89954	-7,16409
30n	-12,40027	-4,95193	-7,44834
31	-8,72931	-0,67016	-8,05915
31op	-11,64226	-5,35280	-6,28946
31t	-8,39811	-0,75197	-7,64614
31n3	-11,64823	-5,34792	-6,30031
31n1	-12,00904	-4,89962	-7,10942
31n	-12,30881	-4,88191	-7,42690
32	-9,17395	-0,70180	-8,47215
32op	-12,23847	-5,39957	-6,83890
32t	-8,70876	-0,77403	-7,93473
32n3	-12,24010	-5,39734	-6,84276
32n1	-12,47298	-4,95611	-7,51687
32n	-12,81447	-4,99998	-7,81449
32e	-11,22972	-5,52563	-5,70409
33	-8,51035	-0,37770	-8,13265
33op	-12,05042	-5,06401	-6,98641
33t	-8,26895	-0,48859	-7,78036
33n3	-12,06242	-5,07206	-6,99036
33n1	-12,31744	-4,64441	-7,67303
33n	-12,47214	-4,86042	-7,61172
34	-8,46806	-0,55908	-7,90898
34op	-11,96314	-5,20311	-6,76003
34t	-8,26352	-0,66922	-7,59430
34n3	-11,96844	-5,20694	-6,76150
34n1	-12,15283	-4,77260	-7,38023
34n	-12,27864	-4,95270	-7,32594

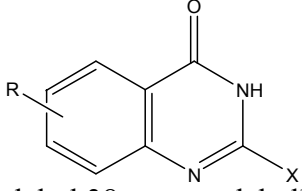
Çizelge 4.94. Molekül 35-Molekül 38 arası moleküller için Mopac 2002(cache)'de gaz fazında PM5 yöntemi kullanılarak hesaplanmış Nükleofilisite (n) değerleri

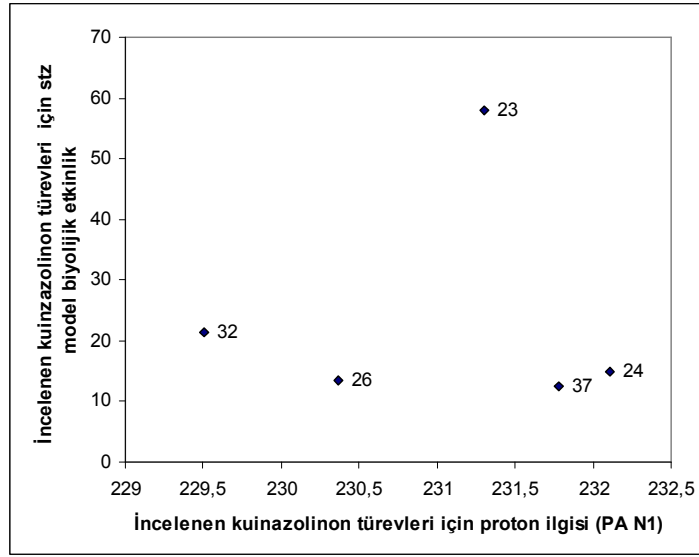
Molekül	PM5		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
35	-8,73724	-0,65624	-8,08100
35op	-12,14459	-5,16471	-6,97988
35t	-8,38907	-0,66728	-7,72179
35n3	-12,14821	-5,16740	-6,98081
35n1	-12,25683	-4,69547	-7,56136
35n	-12,52270	-4,94632	-7,57638
35Ac	-11,41549	-5,43582	-5,97967
36	-8,71535	-0,62810	-8,08725
36op	-12,16748	-5,24375	-6,92373
36t	-8,46884	-0,72757	-7,74127
36n3	-12,15053	-5,23258	-6,91795
36n1	-12,39236	-4,80290	-7,58940
36n	-12,52294	-5,02726	-7,49568
37	-8,86703	-0,64361	-8,22342
37op	-12,39698	-5,21308	-7,18390
37t	-8,56987	-0,73373	-7,83614
37n3	-12,39607	-5,21205	-7,18402
37n1	-12,68073	-4,79256	-7,88817
37n	-12,88689	-5,02776	-7,85913
38	-9,11240	-0,71840	-8,39400
38op	-12,46465	-5,22649	-7,23816
38t	-8,66622	-0,76400	-7,90222
38n3	-12,45356	-5,22095	-7,23261
38n1	-12,77288	-4,89250	-7,88038
38n	-12,92607	-4,90649	-8,01958

Çizelge 4.95. Molekül 23-38 arası moleküller için gaz fazında DFT (B3LYP/6-311G(d,p) kullanılarak hesaplanmış nükleofilisite değerleri

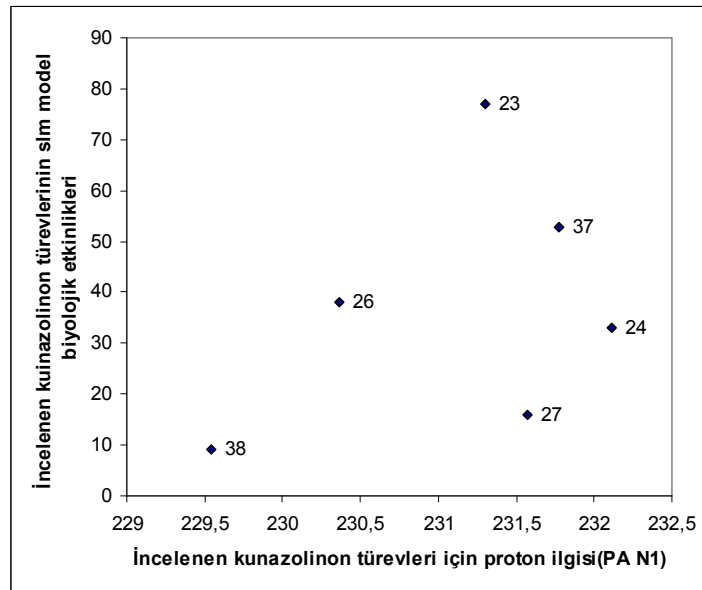
Molekül	DFT		
	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$n(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$
23	-0,21230	-0,04154	-0,17076
24	-0,20770	-0,04033	-0,16737
25	-0,21676	-0,05322	-0,16354
26	-0,20300	-0,04480	-0,15820
27	-0,20020	-0,04263	-0,15757
28	-0,22091	-0,05121	-0,16970
29	-0,20498	-0,03936	-0,16562
30	-0,21370	-0,05229	-0,16141
31	-0,19979	-0,04348	-0,15631
33	-0,20211	-0,03600	-0,16611
34	-0,19567	-0,03995	-0,15572
35	-0,20675	-0,04214	-0,16461
36	-0,21225	-0,04926	-0,16299
37	-0,21693	-0,04727	-0,16966
38	-0,21913	-0,04920	-0,16993

Çizelge 4.96. Antidiyabetik olan Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin biyolojik etkinlikleri

 Molekül 23-Molekül 38 arası moleküllerin ana yapısı				
Molekül	R	X	% kan şekerini düşürücü etki(100mg/kg)	
			STZ model	SLM model
23	6-H	Piperazin-1-il	58,0	77,0
24	6-CH ₃	Piperazin-1-il	14,8	33,0
25	6-Cl	Piperazin-1-il	-	-
26	6-OH	Piperazin-1-il	13,4	38,0
27	6-OCH ₃	Piperazin-1-il	-	16,0
28	7-Cl	Piperazin-1-il	-	-
29	6-CH ₃	4-Metil-piperazin-1-il	-	-
30	6-Cl	4-Metil-piperazin-1-il	-	-
31	6-OH	4-Metil-piperazin-1-il	-	-
32	6-H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ -piperazin-1-il	21,5	-
33	6-CH ₃	Pirolidin-1-il	-	-
34	6-OH	Pirolidin-1-il	-	-
35	6-CH ₃ COO	Pirolidin-1-il	-	-
36	6-Cl	Pirolidin-1-il	-	-
37	7-Cl	Pirolidin-1-il	12,4	52,9
38	7-Cl	Piperadin-1-il	-	9,2
Metformin	-	-	19,1	12,9
Glybenclamide	-	-	29,0	33,7



Şekil 4.22. İncelenen antidiyabetik moleküller için proton ilgisi (PA N1,AM1) sonuçlarına karşılık STZ model biyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması



Şekil 4.23. İncelenen antidiyabetik moleküller için proton ilgisi (PA N1 ,AM1) sonuçlarına karşılık SLM model biyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması

4.3.3.1. Proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmalarının değerlendirilmesi

Molekül 23- Molekül 38 arasındaki moleküller incelendiğinde, proton alabilecek 4 merkez bulunduğu görülmektedir. Bu reaksiyonlara; PAO, PA N3, PA N1, PAN isimleri verilmiştir. Bu aralıktaki tüm moleküller için PA'da çıkan sonuç;

PA N1>PAN>PA N3>PAO 'dir.

PA N3 reaksiyonunda hücum edebilecek 2 merkez vardır. Bunlardan birincisi PA N3, diğeri PA N1 'dir. PA N3 reaksiyonunda hücum edecek azot PA N1 'dekine göre daha fazla sterik etki altındadır. Hatta bu gruptaki reaksiyonlarda en fazla sterik etki PA N3 de dir. Bu nedenle bu düşük değerde çıkmıştır. Ayrıca PA N3 azotu, (PA N1 'e göre daha fazla) iki elektronegatif atom arasında (O ve N(piperazin azotu)) kalmıştır. Bu indüktif etki nedeniyle hücum etkisi azalmaktadır.

Elde edilen sonuçlardan PAO'nun yani Oksijen hücumunun en düşük değerde olduğu saptanmıştır. Buradan azot atomunun; bu yapıda, bu tür reaksiyona daha yatkın olduğu sonucuna ulaşabiliriz.

Ana bileşiğe (Molekül 23) takılı gruplar değiştiğinde, PA'nın değişimi ise ; Molekül 24'deki metil grubu, Molekül 23'e göre, tüm metotlara bakıldığında PA'yı arttırmıştır. (Metil grubunun etkinlik artırıcı etkisi)

Molekül 25'deki Cl grubu ise 'ya göre , tüm metotlarda PA'yı düşürmüş yani etkinliği azaltmıştır.(Cl'un etkinlik azaltıcı etkisi).

Molekül 26 'de önemli bir fark gözlenmemiştir.(OH'in etkinlik artırıcı etkisi net gözlenmemiştir.)

Molekül 27'de metoksi grubunun etkinlik artırıcı etkisi tüm metotlarda gözlenmiştir.

Molekül 28'de Cl'un etkinlik azaltıcı etkisi tüm metotlarda gözlenmektedir.

Molekül 29'daki metil grubunun etkinlik artırıcı etkisi tüm metotlarda PA'yı arttırmıştır.

Molekül 30'daki klorun etkinlik azaltıcı etkisi tüm metotlarda görülmektedir.

Molekül 31'deki OH'in etkinlik artırıcı etkisi AM1 PAN'de, PM3 değerlerinin hepsinde PM5 PAN'de gözlenmektedir.

Molekül 32'deki piperazin azotuna bağlı CO₂Et grubu tüm metotlarda etkinliği azaltmıştır.

Molekül 33'deki metil grubu ve bağlı pirolidin grubu etkinliği arttırmıştır.

Molekül 34'deki OH grubu metil bağlı duruma göre(Molekül 33) etkinliği azaltmıştır.

Molekül 35'deki OAc grubu yaklaşık olarak metil bağlı durumla (Molekül 33) aynıdır diyebiliriz.

Molekül 36, Molekül 37 ve Molekül 38 'deki Cl grubu, etkinliği (Molekül 33)'ya göre düşürmüştür.

Molekül 32 ve Molekül 35 'de farklı olarak bulunan PA değerleri sonucuna bakıldığında ise PAO'den bile daha düşük olduğu görülmektedir.

Molekül 23- Molekül 38 arasındaki moleküllerin nükleofilisite değerleri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Molekül 23'ün AM1 nükleofilisite değerlerine baktığımızda, 23'ün 23t'den daha fazla nükleofil olduğu sonucu çıkmıştır. Yani nükleofilisiteye bakarak PAN'nin, PA N1 'den daha tercih edilen bir reaksiyon olduğu söylenebilir. Diğer moleküller için sıra;

$$n_{23} > n_{23t} > n_{23n} > n_{23n1} > n_{23op} > n_{23n3}$$

23ve 23t reaksiyona giren moleküller ve bu reaksiyonlardan çıkan moleküller ise sırasıyla 23n ve 23n1 'tir. Burada da $n_{23n} > n_{23n1}$ sonucu çıkmıştır. $n_{23t} > n_{23n3}$ sonucuna baktığımızda ise bu iki verinin birbirine çok yakın değerde olduğunu görüyoruz. Buradan PA N3 ve PAO'in tercih edilmeyen reaksiyonlar olduğunu, nükleofilisiteninde doğruladığını görüyoruz.

Bu sonuç AM1,PM3 ve PM5 verilerinin hepsinde ve yaklaşık olarak Molekül 23- Molekül 38 arasındaki moleküllerin tamamında gözlenmektedir.

Molekül 32'de farklı PA reaksiyonu bulunmaktadır. 32e'nin nükleofilisite değerine bakıldığında da tercih edilmeyen bir reaksiyon olduğu görülmektedir.

Molekül 35'de de farklı PA reaksiyonu bulunmaktadır. 35Ac'nin nükleofilisite değerine bakıldığında da tercih edilmeyen bir reaksiyon olduğu görülmektedir.

DFT kullanılarak hesaplanan nükleofilisite değerlerinde, PA ile iyi bir uyum saptanamamıştır.

Molekül 23- Molekül 38 arası moleküllerin biyolojik etkinlikleri incelendiğinde Aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

STZ ve SLM iki uygulama modelidir. Metformin ve glybenclamide iki modelde de kullanılan standartlardır (Ram,et al.,2003).

Kuinazolinon halkasında 6. pozisyonda klor substituentinin varlığı (Molekül 25,30,36) antidiyabetik etkinin tamamen yok olmasına neden olduğu çizelge 4.93'den görülmektedir. Molekül 24 ve Molekül 26 kan şekerini STZ ve SLM modellerinin ikisinde de etkili sayılabilecek bir şekilde düşürmüştür. Kuinazolinon halkasının 2 pozisyonunda bağlı olan piperidin ya da piperadin grubu antidiyabetik etkiyi tamamen yok etmiştir. Sadece Molekül 37 iki modelde de etkin çıkmıştır.

Biyolojik etkinlik ile proton ilgisi karşılaştırılmasında ise grafikteki nokta grupları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmaktadır;

PA değerleri aşağıdaki gibi artmaktadır;

$$32 < 26 < 23 < 37 < 24$$

STZ model biyolojik aktiflik ise aşağıdaki şekilde artmaktadır;

$$23 < 32 < 24 < 26 < 37$$

Bu diziden çıkarılabilecek sonuç, bu değerler arasında belirlenen uyumun olmadığı ancak ters bir oran bulunduğu.

SLM model için ise bu değişim aşağıdaki gibidir;

$$PA: 38 < 26 < 23 < 27 < 37 < 24$$

Biyolojik etkinlik: 23 < 37 < 26 < 24 < 27 < 38

Aynı durum bu metotdan da görülmektedir.

5.SONUÇ

Bu tezde biyolojik öneme sahip Antibiyotik, Antidepresan ve Antidiyabetik moleküller üzerine teorik çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan ilk çalışma, incelenen moleküllerde ilgili makaleden alınan deneysel IR (İnfrared) spektroskopik verisine karşılık, Mopac 2002 (cache)'de teorik olarak yapılan IR analizleridir. Bu araştırmayı bütün olarak incelenirse, fonksiyonel grup frekansları bulunan antibiyotik moleküllerin ikisi içinde PM3 yöntemi; OH gerilme titreşiminin incelendiği antidepresan moleküller için AM1 yöntemi; karbonil gerilme titreşiminin incelendiği antidiyabetik moleküller için PM5 yöntemi deneysel değerlere yakın bulunmuştur.

Yapılan ikinci çalışma incelenen moleküllerde ilgili makaleden alınan deneysel ^1H NMR ve bazı moleküllerde ^{13}C NMR spektroskopik verisine karşılık, Gaussian 98'de DFT kullanılarak teorik olarak yapılan NMR analizleridir. Bu araştırmayı bütün olarak incelersek deneysel ^1H NMR, teorik ^1H NMR analizi ile iyi bir uyum içinde olduğu saptanmıştır. Fakat bazı moleküllerde deneysel olarak verilen OH ve NH kimyasal kaymaları ile teorik kimyasal kaymaları uyum içinde değildir. Bu sonuç da R^2 'yi düşürmektedir.

Yapılan son çalışma tezi oluşturan moleküllerde proton ilgisi ve nükleofilisite çalışmasıdır. Bu çalışmada moleküllerden beklenen artış ve azalmalar gözlenebilmiştir. Proton ilgisi ile ilgili ilaç grubunun biyolojik etkinliği karşılaştırmasında ise grafiklerdeki noktalar incelendiğinde, çok iyi bir uyum gözlenememesine rağmen, beklenen ters oran tüm ilaç gruplarında gözlenebilmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abou-Gharbia, M.A., Chiljders, W.E., Fletcher, H., McGaughey, G., Patel, U., Webb, M.B., Yardley, J., Andree, T., Boast, C., Kucharik, R.J.Jr., Marquis, K.; Morris, H., Scerni, R. and Moyer, J.A., 1999, Synthesis and SAR of Adatanserine: Novel Adamantly Aryl – and heteroaryl piperazines with Dual Serotonin 5HT_{1A} and 5HT₂ Activity as Potential Anxiolytic and Antidepressant Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 5077-5094.
- Almedia da Silva, P.E., Ramos, D.F., Bonacorso, H.G., De La Iglesia, A.I., Oliveira, M.R., Coelho, T., Navarini, J., Morbidoni, H.R., Zanatta, N. and Martins, M.A.P., 2008, Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 3-substituted-5-hydroxy-5-trifluoro[chloro]methyl-4,5-dihydro-1-H-1-isonicotinoyl)pyrazoles, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32, 139-144.
- Al-Obaid, A.M., Abdel-Hamide, S.G., El –Kashef, H.A., Abdel-Aziz, A.A.M., El-Azab, A.S., Al-Khamees, H.A. and El-Subbagh, H.I., 2008, Substituted quinazolinones, part 3. Synthesis, in vitro antitumor activity and molecular modeling study of certain 2-thieno-4(3H)quinazolinone analogs, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1-13.
- Al-Rashood, S.T., Aboldahab, I.A., Nagi, M.N., Abouzeid, L.A., Abdel-Aziz, A.A.M., Abdel-Hamide, S.G., Youssef, K.M., Al-Obaid, A.M. and El-Subbagh, H.I., 2006, Synthesis, dihydrofolate reductase inhibition, antitumor testing, and molecular modeling study of some new 4(3H)-quinazolinone analogs, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 8608-8621.

- Alver, Ö., Parlak, C. and Şenyel, M., 2007, FT-IR and NMR investigation of 1-Phenylpiperazine: A combined experimental and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A*, 67, 793-801.
- Arai, M., Sobou, M., Vilcheze, C., Baughn, A., Hashizume, H., Pruksakorn, P., Ishida, S., Matsumoto, M., Jacobs, Jr., W.R. and Kobayashi, M., 2008, Halicyclamine A, a marine spongean alkaloid as a lead for anti-tuberculosis agent, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 6732-6736.
- Awadallah, F.M., Müller, F., Lehmann, J. and Abadi, A.H., 2007, Synthesis of novel lactam derivatives and their evaluation as ligands for the dopamine receptors, leading to a D₄-selective ligand, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 5811-5818.
- Bhusal, Y., Shiohira, C.M. and Yamane, N., 2005, Determination of in vitro synergy when three antimicrobial agents are combined against *Mycobacterium Tuberculosis*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26, 292-297.
- Binev, I.G., Vassileva-Boyadjieva, P. and Binev, Y.I., 1998, Experimental and ab initio MO studies on the IR spectra and structure of 4-hydroxyacetanilide (paracetamol), its oxyanion and dianion, *Journal of Molecular Structure*, 447, 235-246.
- Binev, Y.I., Georgieva, M.K. and Daskalova, L.I., 2004, Spectrochemical, ab initio and density functional studies on the conversion of 2-hydroxybenzotrile (o-cyanophenol) into the oxyanion, *Spectrochimica Acta Part A*, 60, 2601-2610.
- Blicharska, B. and Kupka, T., 2002, Theoretical DFT and experimental NMR studies on Uracil and 5-fluorouracil, *Journal of Molecular Structure*, 613, 153-166.

- Bojarski, A.J., Kowalski, P., Kowalska, T., Duszynska, B., Charakchieva-Minol, S., Tatarczynska, E., Klodzinska, A. and Chojnacka-Wojcik, E., 2002, Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Arylpiperazines. 3-{4-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]butyl}-quinazolidin-4-one A Dual Serotonin 5-HT_{1A} / 5-HT_{2A} Receptor Ligand with an Anxiolytic-Like Activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3817-3827.
- Boruwa, J., Kalita, B., Baruna, N.C., Borah, J.C., Mazumder, S., Thakur, D., Gogoi, D.K. and Bora, T.C., 2004, Synthesis, absolute stereochemistry and molecular design of the new antifungal and antibacterial antibiotic produced by *Streptomyces* sp.201, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 3571-3574.
- Bozdağ-Dündar, O., Waheed, A., Verspohl, E.J. and Ertan, R., 2001, Synthesis and Hypoglycemic activity of Some New Flavone Derivatives: 4th Communication: 6-flavonyl-2,4-thiazolidinediones, *Arzneimittel- Forschung*, 51, 623-627.
- Brands, M., Endermann, R., Galhman, R., Krüger, J., Raddatz, S., Stoltefub, j., Belov, V.N., Nizamov, S., Sokolov, V.V. and Meijere, A., 2002, Novel Antibiotics for the treatment of Gram –Positive Bacterial Infections, *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4246-4253.
- Buchynskyy, A., Kempin, U., Vogel, S., Henning, L., Findersen, M., Müller, D., Gresa, S., Knoll, H. and Welzel, P., 2002, Synthesis of Fluorecent Derivatives of the Antibiotic Moenomycin A, *European Journal of Organic Chemistry*, 1149-1162.
- Burkert, U. and Allinger, N.L., 1982, *Molecular Mechanics*, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.

- Buynak, J.D., Doppalapudi, V.R., Rao, A.S., Nidamarty, S.D. and Adam, G., 2000, The Synthesis and Evaluation of 2-Substituted-7-(alkylidene) cephalosporin Sulfones as β lactamase Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 847-851.
- Buynak, J.D., Doppalapudi, V.R. and Adam, G., 2000, The Synthesis and Evaluation of 3-Substituted-7-(alkylidene) cephalosporin Sulfones as β lactamase Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 853-857.
- Caliendo, G., Fiorino, F., Grieco, P., Perissutti, E., Santagada, V., Albrizio, S., Spadola, L., Bruni, G. And Romeo, M. R., 1999, Synthesis and binding affinities for 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors of a series of 1- and 2-(4-arylpiperazinylalkyl)-4-(benzoyl)-1,2,3-triazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 719-727.
- Cao, S.-L., Feng, Y.-P., Jiang, Y.-Y., Liu, S.-Y., Ding, G.-Y. and Li, R.-T., 2005, Synthesis and in vitro antitumor activity of 4(3H)-quinazolinone derivatives with di thio carbamate side chains, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 1915-1917.
- Carsky, P. and Urban, M., 1980, Ab initio Calculations, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Castillo, R.I., Rivera-Montalvo, L.A. and Hernandez-Rivera, S.P., 2008, Theoretical DFT, vibrational and NMR studies of benzimidazole and alkyl derivatives, *Journal of Molecular Structure*, 877, 10-19.

- Chakraborty, T.K., Joyaprakash, S., Srinivasu, P., Chary, M.G., Diwan, P.W., Nagaraj, R., Sankar, A.R. and Kunwar, A.C., 2000, Synthesis and structural studies of oligomers of 6-amino-2,5-anhydro-6-deoxy-D-mannoic acid, *Tetrahedron Letters*, 41, 8167-8171
- Chen, H., Haynes, R.K. and Scherkenbeck, J., 2004, Synthesis of Cyclic Hexapeptides Based on the Antibiotic Cyclic Decapeptide Loloatin C by an in situ Indirect Cyclization Method, *European Journal of Organic Chemistry*, 38-47.
- Chiş, V., Pirnau, A., Vasilescu, M., Varga, R.A. and Oniga, O., 2008, X-ray, ¹H NMR and DFT study on 5-para-X-benzylidene -thiazolidine derivatives with X= F, Br, *Theochem*, 851, 63-74.
- Chlon-Rzepa, G., Zmudzki, P., Zajdel, P., Bojarski, A.J., Duszyńska, B., Nikiforuk, A., Tatarczyńska, E. and Pawłowski, M., 2007, 7-Arylpiperazinylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinyl alkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione and some of their purine -2,6,8-trione analogs as 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT₇ serotonin receptor ligands, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 5239-5250.
- Chowdhury, M.A., Abdellatif, K.R.A., Dong, Y. and Knaus, E.E., 2008, Synthesis of new 4-[2-(4-methyl(amino)sulfonylphenyl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydropyridines: A search for novel nitric oxide donor anti-inflammatory agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 8882-8888.
- Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Pipaud, A. and Chenault, J., 2002, Synthesis and Hypoglycemic Evaluation of Substituted Pyrazole-4-Carboxylic Acids, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2105-2108.

- Dimoglo,A. and Kandemirli, F., 2005, Moleküler Orbital Teorisinin Prensipleri ve Uygulamaları, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Dorsey, J.M., Miranda, M.G., Cozzi, N.V. and Dinney, K.G., 2004, Synthesis and biological evaluation of 2-(4-fluorophenoxy)-2-phenyl-ethyl piperazines as serotonin-selective reuptake inhibitors with a potentially improved adverse reaction profile, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 1483-1491.
- Dökmeçi,İ., 1996, Farmakoloji, Saray Medikal Yayıncılık, 1120s.
- Dunning, T.H., 1970, Gaussian Taban Functions for Use in Molecular Calculations. I. Contraction of (9s5p) Atomic Taban sets for the First Row Atoms, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Durbeej, B., 2004, Quantum Chemical Studies of Protein-Bound Chromophores, UV-Light Induced DNA Damages and Lignin Formation, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Dykstra, C.E., 1994, Introduction to Quantum Chemistry, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Eicher, T. and Hauptmann, S., 2003, The Chemistry of Heterocycles, Wiley-VCH GmbH & Ca KGaA, Weinheim, 80-465p.

- Erdik,E., 2005, Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, 531s.
- Elik, M., 2006, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Fang,H., Li, M.Y. and Xia, L., 2007, Pharmacophore-guided design, synthesis and evaluation of quinazoline –aryl piperazines as new α_1 –adrenoceptor antagonists, Chinese Chemical Letters, 18,41-44.
- Frank, J., 1999, Introduction to Computational Chemistry, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Gobec,S., Urleb, U., Auger, G. and Blanot, D., 2001, Synthesis and biochemical evaluation of some novel N-acyl phosphono- and phosphinoalanin derivatives as potential inhibitors of the D-glutamic acid-adding enzyme, Pharmazie, 56, 295-297.
- Gomez,L., Hack, M.D., Wu,J., Wiener, J.J.M., Venkatesan, H., Santillan, A., Pippel, D.J., Mani, N., Morrow, B.J., Motley, S.T., Shaw, K.J., Wolin, R., Grice, C.A. and Jones, T.K.,2007, Novel pyrazol derivatives as potent inhibitors of type II topoisomerases. Part 1: Synthesis and preliminary SAR analysis, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17, 2723-2727.
- Gornicka, E., Rode, J.E., Raczynska, E.D., Dasiewicz, B. and Dobrowolski, J.C., 2004, Experimental (FT-IR and Raman) and theoretical (DFT) studies on the vibrational dynamics in cytosine, Vibrational Spectroscopy, 36, 105-115.
- Gündüz, T., 2002, İnrümentel Analiz, Gazi Kitabevi, 1357s.

- Hanano, T., Adachi, K., Aoki, Y., Morimoto, H., Naka, Y., Hisadome, M., Fukuda, T. and Sumichika, H., 2000, Novel DMARDs on the Basis of a New Concept of Dual Cytokine Regulation, TNF- α suppression and IL-10 Augmentation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 881-884.
- Hasuoka, A., Nishikimi, Y., Nakayama, Y., Kamiyama, K., Nakao, M., Miyagawa, K.I., Nishimura, O. and Fujino, M., 2002, Synthesis and Antihelicobacter pylori Activity of Pyloricidin Derivatives: I. Structure-activity relationships on the terminal peptidic moiety, *Journal of Antibiotics*, 55, 322-336.
- Hattori, K., Kido, Y., Yamamoto, H., Ishida, J., Iwashita, A. and Mihara, K., 2007, Rational design of conformationally restricted quinazolinone inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5577-5581.
- He, H., Wang, T.-Z., Dushin, R.G., Feng, X., Shen, B., Ashcroft, J.S., Koehn, F.E. and Carter, G.T., 2004, Structural determination of mannopeptimycin cyclic acetals, *Tetrahedron Letters*, 45, 5889-5893.
- Hehre, W.J.L., Radom, P.V., Schleyer, R. and Pople, J.A., 1986, *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Isnansetyo, A., Cui, L., Hiramatsu, K. And Kamei, Y., 2003, Antibacterial activity of 2,4-diacetylphloroglucinol produced by *Pseudomonas* sp. AMSN isolated from a marine alga, against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22, 545-547.

- Iso, Y., Irie, T., Nishino, Y., Motokawa, K. And Nishitani, Y., 1996, A Novel 1 β -Methylcarbapenem Antibiotic S-4661. Synthesis and Structure-activity Relationships of 2-(5-Substituted pyrrolidin-3-yl thio)-1- β -methylcarbapenems, *Journal of Antibiotics*, 49, 199-209.
- İzgi, T., Alver, Ö., Parlak, C., Aytekin, M.T. and Şenyel, M., 2007, FT-IR and NMR investigation of 2-(1-cyclohexenyl)ethylamine: A combined experimental and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A*, 68, 55-62.
- Jasiewicz, B., Boczon, W. and Jasiewicz, J., 2006, Comprehensive DFT and NMR studies on sparteine derivatives substituted in C2 position, *Theochem*, 773, 21-28.
- Kakar, R., Dua, A., Zaidi, S, 2007, Preparaiton, properties and infrared spectral studies of N-(p-ethylphenyl) thiobenzohydroxamic acid, *Spectrochimica Acta Part A*, 68, 1362-1369.
- Kamei, Y., Isnansetyo, A., 2003, Lysis of methicilin-resistant staphylococcus aureus by 2,4-diacetylphloroglucinol produced by Pseudomonas sp.AMSN isolated from a marine alga, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 21, 71-74.
- Kayaalp, O., 2002, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, 1726s.
- Kohanoff, J. and Gidopoulos, N.I., 2003, Hand Book of Molecular Physics and Quantum Chemistry, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.

- Krawczyk, H. and Pretras, A., 2007, ^1H NMR, ^{13}C NMR and computational studies of novel derivatives of substituted creatinines, *Journal of Molecular Structure*, 1-7.
- Krishnakumar, V. and Ramasamy, R., 2005, DFT studies and vibrational spectra of isoquinoline and 8-hydroxyquinoline, *Spectrochimica Acta Part A*, 61, 673-683.
- Kumar, A., Sharma, S., Bajaj, K.A., Sharma, S., Panwar, H., Singh, T. and Srivastava, V.K., 2003, Some New 2,3,6-Trisubstituted Quinazolinones as Potent Anti-Inflammatory, Analgesic and COX-II Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 5293-5299.
- Lemaine, R.C., Magon, A. and Hecker, S.J., 2002, Synthesis of Base-Modified Dihydro pacidamicins, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 1121-1123.
- Lopez-Rodriguez, M.L., Benhamu, B., Morcillo, M.J., Tejada, I., Avila, D., Marco, I., Schiapparelli, L., Frechilla, D. and Rio, J.D., 2004, Benzimidazole derivatives. Part 5: Design and synthesis of new benzimidazole-arylpiperazine derivatives acting as mixed 5-HT_{1A} / 5-HT₃ Ligands, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 5181-5191.
- Lopez-Rodrigues, M.L., Morcillo, M.J., Rovat, T.K., Fernandez, E., Sanz, A.M. and Orensanz, L., 1998, 1-[ω -(4-Arylpiperazin-1-yl)alkyl]-3-diphenylmethylene-2,5-pyrrolidinediones as 5-HT_{1A} receptor ligands: study of the steric requirements of the terminal amide fragment on 5-HT_{1A} affinity/selectivity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 581-586.
- Madhavan, G.R., Chakrabarti, R., Vikromadithyan, R.K., Maimidi, R.N.V.S., Balraju, V., Rajesh, B.M., Misra, P., Kumar, S.K.B., Lohray, B.B., Lohray, V.B. and Rajacopalan, R., 2002, Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrimidinone Containing Thiazolodinedione Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 2671-2680.

- Maiti, S.N., Czajkowski, D.P., Reddy, N.A.V., Spevak, P., Kaleta, J. and Micetich, R.G., 1996, Synthesis of 7 α -methoxy-2-(1,3-dithiolan-2-ylidene)cephem sulphones, A new series of human leukocyte elastase inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6, 823-826.
- Malamas, M.S., Sriedy, J., Moxham, C., Katz, A., Xu, W., McDewitt, R., Adebayo, F.E., Sawicki, D.R., Seestaller, L., Sullivan, D. and Taylor, J.R., 2000, Novel Benzofuran and Benzothiophene Biphenyls as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B with Antihyperglycemic Properties, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1293-1310.
- Marchand, D.A., Weller, D.M. and Bonsall, R.F., 2000, Convenient Synthesis of 2,4-Diacetylphloroglucinol, A Natural Antibiotic Involved in the Control of Take – All Disease of Wheat, *J.Agric.Food.Chem.*, 48, 1882-1887.
- Martinez, J., Perez, S., Oficialdegui, A.M., Heras, B., Orus, L., Villanueva, H., Palop, J.A., Roca, J., Mourelle, M., Bosch, A., Del Castillo, J.C., Lasheras, B., Tordera, R., Rio, J.D. and Monge, A., 2001, New 3-[4-(aryl)piperazin-1-yl]-1-(benzo[b]thiophen-3-yl)propane derivatives with dual action at 5-HT_{1A} serotonin receptors and serotonin transporter as a new class of antidepressants, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 55-61.
- McWeeny R., 1950, Gaussian Approximations to Wavv Functions, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Merlino, A., Boiani, M., Cerecetto, H. and Gonzalez, M., 2007, 2-Benzyl-2-methyl-2H-benzimidazole-1,3-dioxide derivatives: Spectroscopic and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A*, 67, 540-549.

- Meyer, D.M., Hancock, A.A., Tietje, K., Sippy, K.B., Giardina, W.J. and Kerwin, Jr.J.F., 1995, Synthesis and pharmacological characterization of A-80426: A putative novel antidepressant combining α -2 Antagonism with 5HT uptake inhibition, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5, 2287-2292.
- Mizutani, T., Nagase, T., Ito, S., Miyamoto, Y., Tanaka, T., Takenaga, N., Tokita, S., Sato, N., 2008, Development of novel 2-[4-(aminoalkoxy)phenyl]-4-(3H)quinazolinone derivatives as potent and selective histamine H₃ receptor inverse agonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1-5.
- Molina-Salinas, G.M., Ramos-Guerra, M.C., Vargas-Villarreal, J., Mata-Cardenas, B.D., Beceril-Montes, P. and Said-Fernandez, S., 2006, Bactericidal Activity of Organic Extracts from *Flourensia cernua* DC against Strains of *Mycobacterium tuberculosis*, *Archives of Medical Research*, 37, 45-49.
- Murrel, J.N. and Harget, A.J., 1971, Semi-empirical Self-Consistent-Field Molecular Orbital Theories of Molecules, *Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi*, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Naidu, B.N., Sorenson, M.E., Hudyma, T., Zheng, X., Zhang, Y., Branson, J.J., Pucci, M.J., Clark, J.M. and Ueda, Y., 2004, Synthesis and Antibacterial Activity of O-Substituted Nocatiacin I Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 3743-3746.
- Nakatani, S., Kirihana, M., Yamada, K. And Terashima, S., 1995, Synthesis of Various model Compounds for the Conjugated Heterocyclic Ring System of Antibiotic Roseophilin, *Tetrahedron Letters*, 36, 8461-8464.

- Narukawa, Y., Nishi, K. And Onoue, H., 1997, General and Efficient Synthesis of 2-Alkylcarbapenems: Synthesis of Dethiacarba Analogs of Clinically Useful Carbapenems via Palladium Catalysed Cross-Coupling Reaction, *Tetrahedron*, 53, 539-556.
- Nicolaou, K.C., Cho, S.Y., Hughes, R., Winssinger, N., Smethurst, C., Labischinski, H. and Rainer, E., 2001, Solid and Solution –Phase Synthesis of Vancomycin and vancomycin Analouges with Activity against Vancomycin –Resistant Bacteria, *Chem.Eur.J.*, 7, 3798-3823.
- Nicolaou, K.C., Nevalainen, m., Safina, B.S., Zak, M. and Bulat, S., 2002, Biomimeritically Inspired synthesis of the Dehydropiperidine Domaine of Thiostrepton, *Angew.Chem.Int.Ed.*, 41, 1941-1945
- Obniska, J., Kolaczkowski, M., Bojarski, A.J. and Duszynska, B., 2006, Synthesis, anticonvulsant activity and 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptor affinity of new N-[4-arylpiperazin-1-yl]alkyl]derivatives of 2-azaspiro[4.4.]nonane and [4.5] decane-1,3-dione, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 874-881.
- Orus,L., Perez-S., S., Oficialdegui, A.-M., Martinez, E.J., Del Castillo, J.-C., Moruelle, M., Langer, T., Guccione, S., Donzella, G., Krovat, E.M., Poptodorov, K., Lasheras, B., Ballaz, S., Hervias, I., Tordera, R., Rio, J.D. and Monge, A., 2002, Synthesis and Molecular Modeling of New 1-Aryl-3-[4-arylpiperazin-1-yl]-1-propane Derivatives with High Affinity at the Serotonin Transporter and 5HT_{1A} Receptors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4128-4139.
- Oshiro, Y., Sakurai, Y., Sato, S., Kurahashi, N., Tanaka, T., Kikuchi, T., Totori, K., Uwahodo, Y., Miwa, T. and Nishi, T., 2000, 3,4-Dihydro-(1H)-quinolinone as A Novel Antidepressant Drug : Synthesis and Pharmacology of 1-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-3,4-dihydro-5-methoxy-2(1H)-quinolinone and its derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 177-189.

- Pajak, J., Rospenk, M., Ramaekers, R, Maes, G., Glowiak, T. and Sobczyk, L., 2002, DFT theoretical, X-ray diffraction and IR matrix- isolated studies on 4-chloro-2'-hydroxy-4'-ethoxyazobenzene, *Chemical Physics*, 278, 89-100.
- Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G. and Clercq, E.D., 1999, Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 3-amino-2-methylmercaptoquinazolin-4(3H)-one, *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 74, 11-17.
- P.A.M. Dirac, 1929, *Proc. Roy. Soc.*, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Parlak, C., Alver, Ö. and Şenyel, M., 2008, Experimental and theoretical NMR study of 4-(3-cyclohexen-1-yl)pyridine, *Spectrochimica Acta Part A*, 69, 1252-1256.
- Parr, R.G., 1964, *The Quantum Theory of Molecular Electronic Structure*, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Parr, R.G. and Yang, W., 1982, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Pau, A., Asproni, B., Boatto, G., Grella, G.E., Caprariis, P.D., Costantino, L. and Pinna, G.A., 2004, Synthesis and aldose reductase inhibitory activities of thienocinnolinone derivatives, *European Journal of Pharmaceutical Science*, 21, 545-552.

- Pauling, L. and Wilson, E.B., 1935, Introduction to Quantum Mechanics, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Peters, J.U., Weber, S., Kriter, S., Weiss, P., Wallier, A., Boehringer, M., Henning, M., Kuhn, B. and Loeffler, B.M., 2004, Aminomethylpyrimidines as novel DPP-IV inhibitors: A 10^5 fold activity increase by optimization of aromatic substituents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1491-1493.
- Petukhov, P.A., Zhang, J., Wang, C.Z., Ye, Y.D., Johnson, K.M. and Kozikowski, A.P., 2004, Synthesis, Molecular Modeling and Biological studies of Novel Piperidine –Based Analogues of Cocaine : Evidence of Unfavorable Interactions Proximal to the 3 α - position of the piperidine ring, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 3009-3018.
- Phan, L.T., Jian, T., Chen, Z., Qiu, Y.-L., Wang, Z., Beach, T., Polemeropoulos, A. and Or, Y.S., 2004, Synthesis and Antibacterial activity of a Novel Class of 4-Substituted 16-Membered Ring Macrolides Derived from Tylosin, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 2965-2968.
- Raffa, D., Edler, M.C., Daidone, G., Maggro, B., Merickech, M., Plescia, S., Schillaci, D., Bai, R. and Hamel, E., 2004, Synthesis, cytotoxicity and inhibitory effects on tubulin polymerization of a new 3-heterocyclosubstituted 2-styrylquinazolinones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 299-304.
- Rai, N.S., Kalluraya, B., Lingappa, B., Shenay, s. and Puranic, V.G., 2008, Convenient acces to 1,3,4-trisubstituted pyrazoles carrying 5-nitrothiophene moiety via 1,3-dipolar cycloaddition of sydnones with acetylenic ketones and their antimicrobial evaluation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1715-1720.

- Ram, V.J., Farhanullah, Tripathi, B.K. and Srivastava, A.K., 2003, Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Suitably Funtionalized 3H-quinazolin-4-ones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 2439-2444.
- Rollin, A.K. and Handy, N.C., 2000, Kinetic Energy Functionals from the Kohn-Sham potential, *Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi*, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Roothan, C.C., 1951, *Rev. Modern Phys.*, *Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi*, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Rostom, S.A.F., Shalaby, M.A. and El-Demellawy, M.A., 2003, Polysubstituted pyrazoles, part 5. ¹ Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 959-974.
- Roush, W.R. and Barda, D.A., 1997, Second Generation Synthesis of quartromicin Spirotetronic Acid Subunits Via a Claisen Rearrangment-Intramolecular Aldol sequence, *Tetrahedron Letters*, 38, 8785-8788.
- Segal, G.A., 1977, *Semi-Empirical Methods of Electronic Structure Calculations*, *Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi*, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.

- Sum, P.E., How, D., Torres, N., Newman, H., Peterson, P.J. and Mansour, T.S., 2003, Synthesis and Activity of Novel Benzoxazole Derivatives of Mannopeptimycin Glycopeptide Antibiotics, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 2607-2610.
- Solomons, T.W.G. and Fryhle, C.B., 2002, *Organik Kimya, Literatür Yayıncılık*, 1258s.
- Szafran, M., Barczynski, p., Komasa, A., Dega-Szafran, Z., 2008, DFT, FTIR, raman and NMR study of 1-methyl-8-oxyquinolinium betaine, *Journal of Molecular Structure*, 1-14.
- Szafran, M., Katrusiak, a., Kaput, J. and Dega-Szafran, Z., 2007, X-ray, MP2 and DFT studies of the structure, vibrational and NMR spectra of homarine, *Journal of Molecular Structure*, 846, 1-12.
- Şenyel, M, Alver, Ö. and Parlak, C., 2008, ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR and $^n\text{J}(\text{C,H})$ coupling constants investigation of 3-piperidino propylamine: A combined experimental and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A*, 1-5.
- Tandon, V.K., Yadav, D.B., Chaturvedi, A.K. and Shukla, P.K., 2005, Synthesis of (1,4)-naphthoquinono-[3,2-c]-1H-pyrazoles and their (1,4)-naphthohydroquinone derivatives as antifungal, antibacterial and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3288-3291.
- Tanis, S.P., Parker, T.T., Colca, J.R., Fisher, R.M. and Kletzein, R.F., 1996, synthesis and Biological Activity of Metabolites of the Antidiabetic, Antihyperglisemic Agent Pioglitazone, *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 5053-5063.
- Tavecchia, P., Marazzi, A., Dallanoce, C., Trani, A., Ciciliato, I., Ferrari, D., Selva, E. and Crabatti, R., 1996, Synthesis and Biological evaluation of New fragments from Kirromycin Antibiotic, *Journal of Antibiotics*, 49, 1249-1257.

- Taylor, A.R., Brownsill, R.D., Grandon, H., Lefoulan, F., Petit, A., Luijten, W., Kopelman, P.G. and Walther, B., 1996, Synthesis of putative metabolites and investigation of the metabolic fate of gliclazide, [1-(3-azabicyclo(3,3,0)oct-3-yl)-3-(4-methylphenylsulfonyl)urea] , in diabetic patients, *Drug.Metab.Dispos.*, 24, 55-64.
- Tong, Y., Przytulinska, M., Tao, Z.F., Bauska, J., Stewart, K.D., Park, C., Li, G., Cliborne, A., Kovar, P., Chen, z., Merta, P.J., Bui, M.,-H., Olson, A., Osterling, D., Zhang, H., Sham, H.L., Rosenberg, S.H., Sowin, T.J. and Lin Nan-Hong, 2007, Cyanopyridyl containing 1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazoles as potent checkpoint kinase 1 inhibitors: Improving oral bioavailability, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5665-5670.
- Umemura, K., Nada, H., Yoshimura, J., Konn, a., Yonezawa, Y. and Shin, C., 1997, The Synthesis of Fragment A of an Antibiotic, Nosiheptide, *Tetrahedron letters*, 38, 3539-3542.
- Vu, C.B., Shields, P., Peng, B., Kumaravel, G., Jin, X., Phadke, D., Wang, J., Engber, T., Ayyub, E. and Petter, R.C., 2004, Triamino derivatives of triazolotriazine and triazolopyrimidine as adenosine A_{2a} receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 4835-4838.
- Woo, G.L.Y., Mittelman, M.W. and Santerre, J.P., 2000, Synthesis and characterization of a novel biodegradable antimicrobial polymer, *Biomaterials*, 21, 1235-1246.
- Wu, X.D., Liu, D.Z., Li, A.J. and Zhou, X.Q., 2008, Arylpiperazine derivatives of diphenylsulfide: Synthesis and evaluation for dual 5-HT_{1A} / SSRI activities, *Chinese Chemical Letters*, 19, 291-294.

- Yarkony, D.R., 1995, Modern Electronic Structure Theory, Bazı Antioksidanların Yapısal Özelliklerinin ve Etkinliklerinin Moleküler Orbital Yöntemleriyle İncelenmesi, M. Elik (Der), Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 100s.
- Zajdel, P., Subra, G., Bojarski, A.J., Duszynska, B., Tatarczynska, E., Nikiforuk, A., Chojnacka-Wojcik, E., Pawlowski, M. and Martinez, J., 2007, Novel class of arylpiperazines containing N-acylated amino acids: Their synthesis, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} receptor affinity and in vivo pharmacological evaluation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 2907-2919.
- Zappala, M., Grasso, S., Micale, N., Zuccala, G., Menniti, F.S., Ferreri, G., Sarro, G.D. and Micheli, C.D., 2003, 1-Aryl-6,7-methylenedioxy-3H-quinazolin-4-ones as Anticonvulsant Agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 4427-4430.

Bazı Biyolojik Aktif Heterosiklik Bileşikler Üzerinde Teorik Çalışmalar

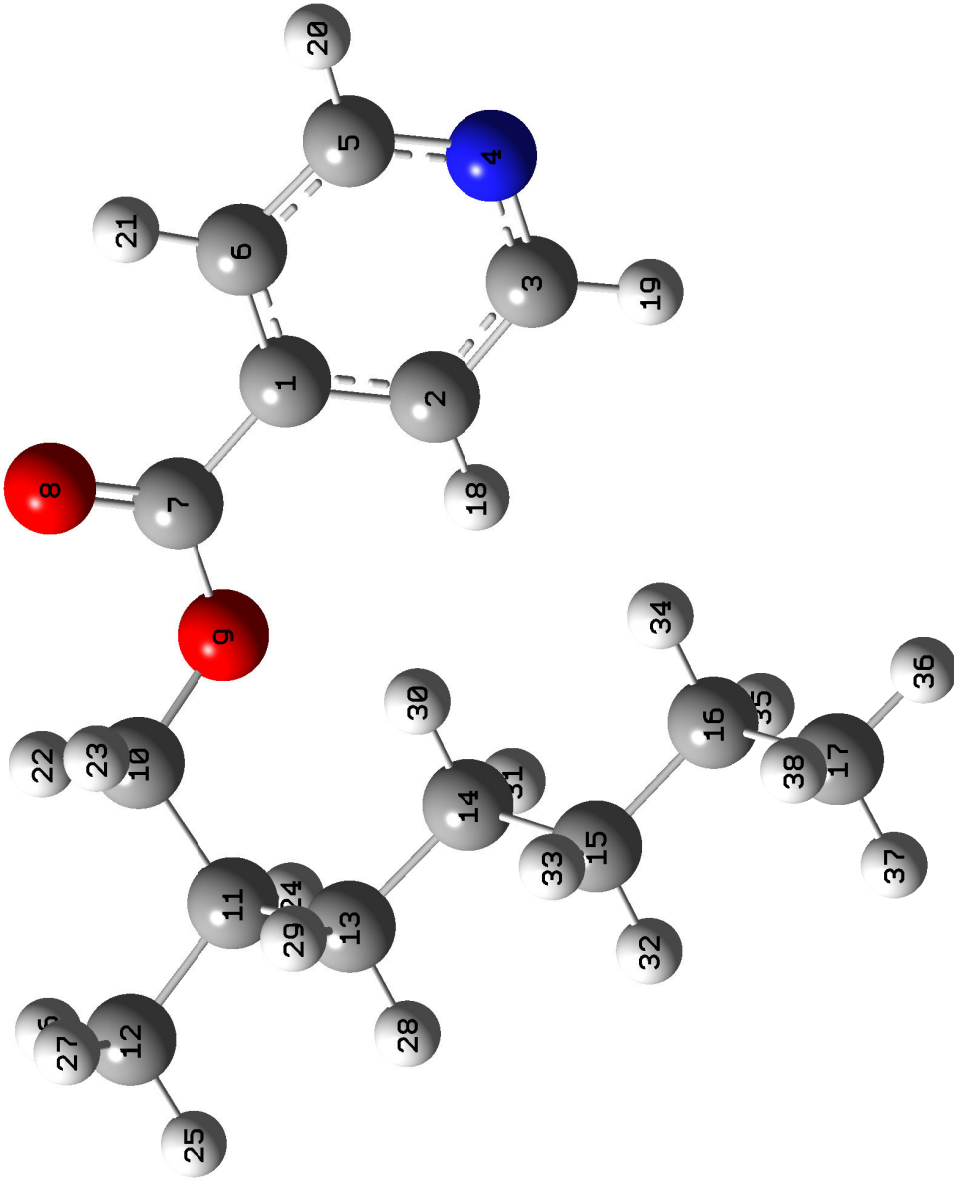
Ülkü Gülşah Koyuncu

EKLER

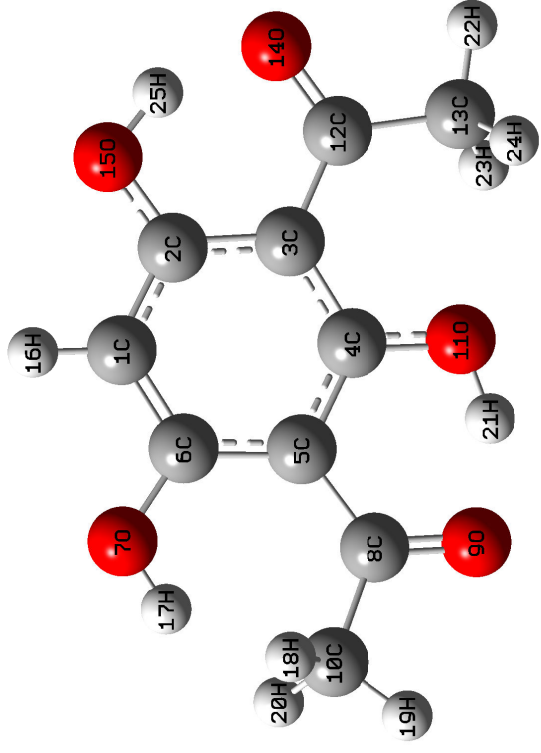
Danışman: Prof.Dr.Cemil Öğretir (Eylül 2003-Şubat 2005/Şubat 2006-Haziran 2009))

Yard.Doç.Dr.Devrim Özögüt(Şubat 2005-Şubat 2006)

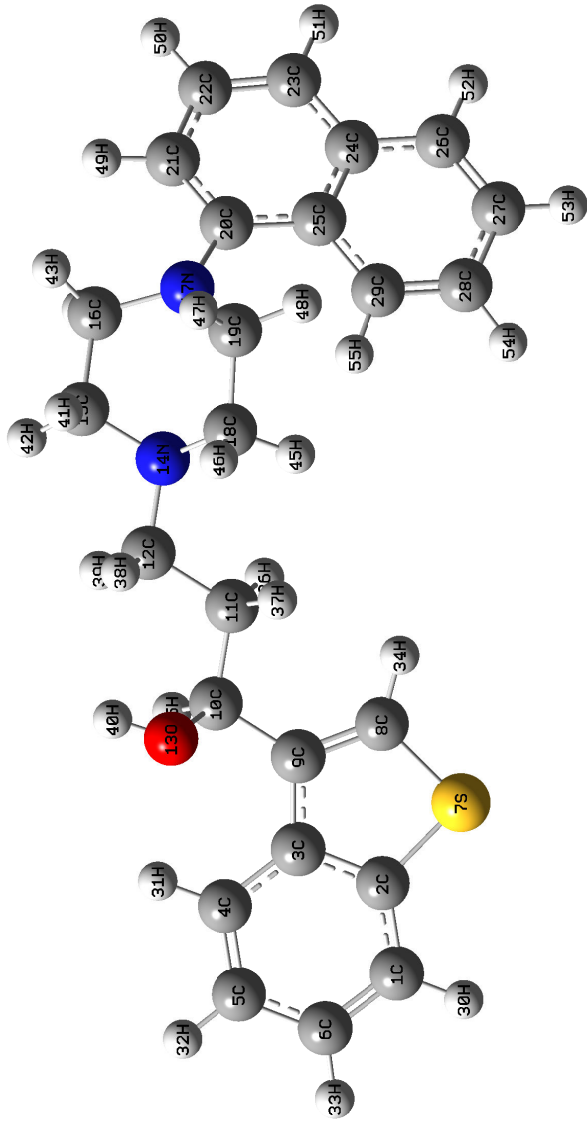
Haziran 2009

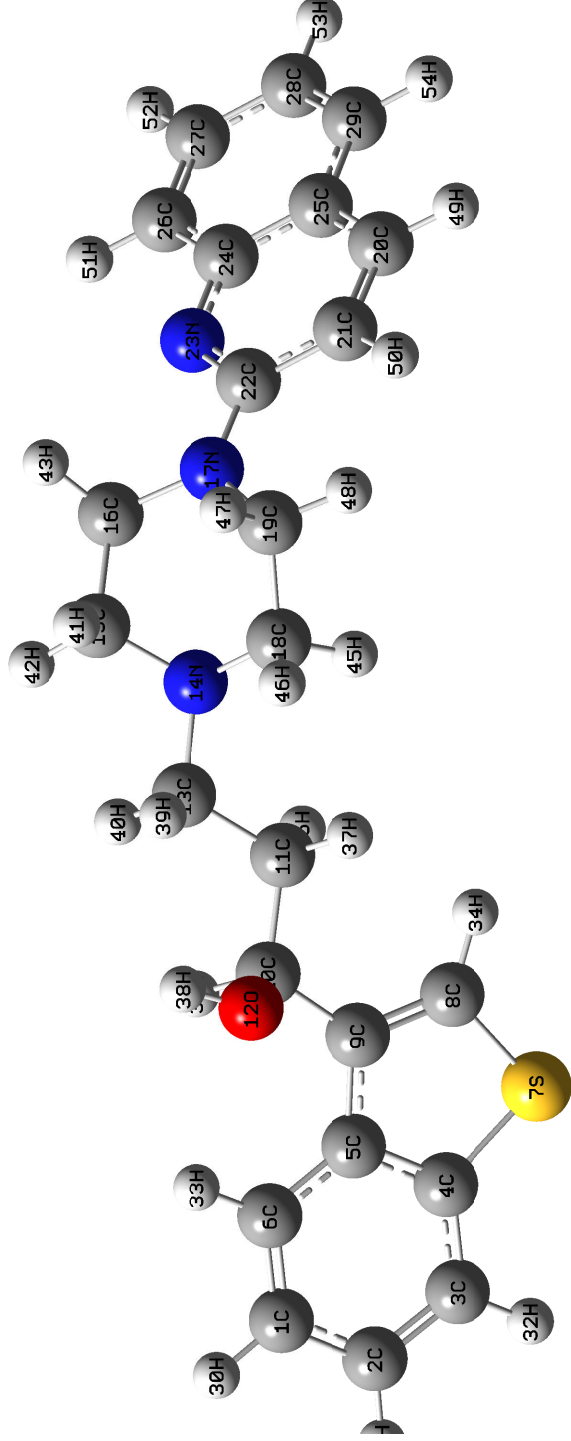


Ek.1. Molekül 1'in numaralandırılmış yapısı

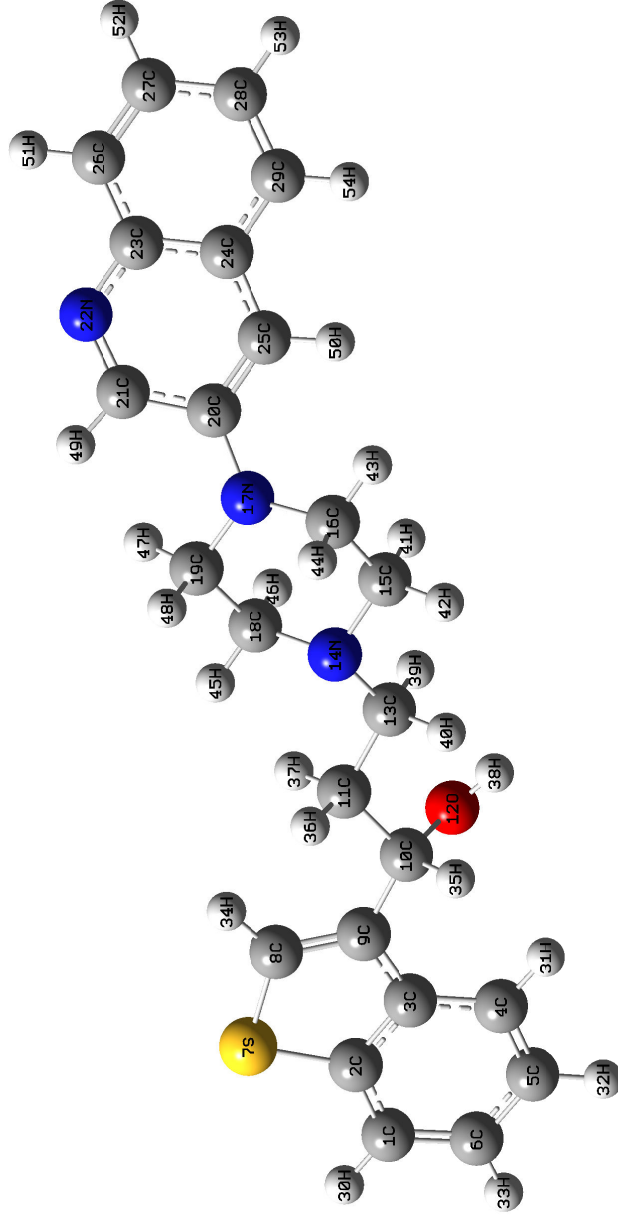


Ek.2. Molekül 2'nin numaralandırılmış yapısı

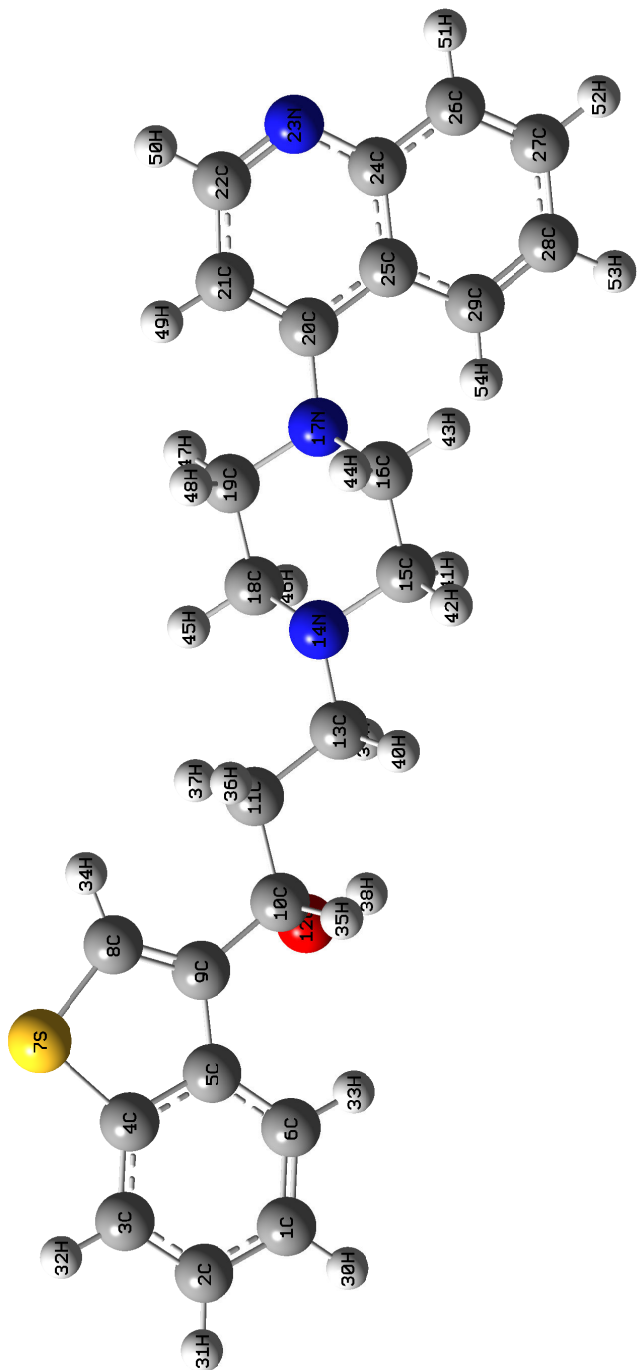




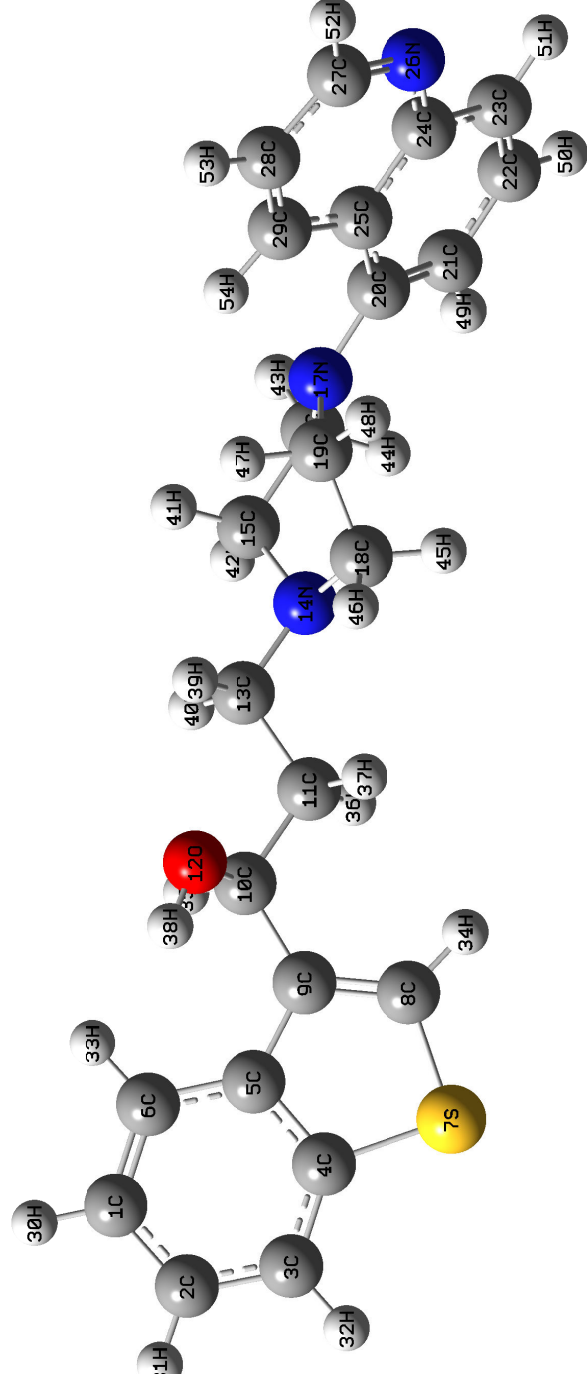
Ek.4. Molekül 4'ün numaralandırılmış yapısı



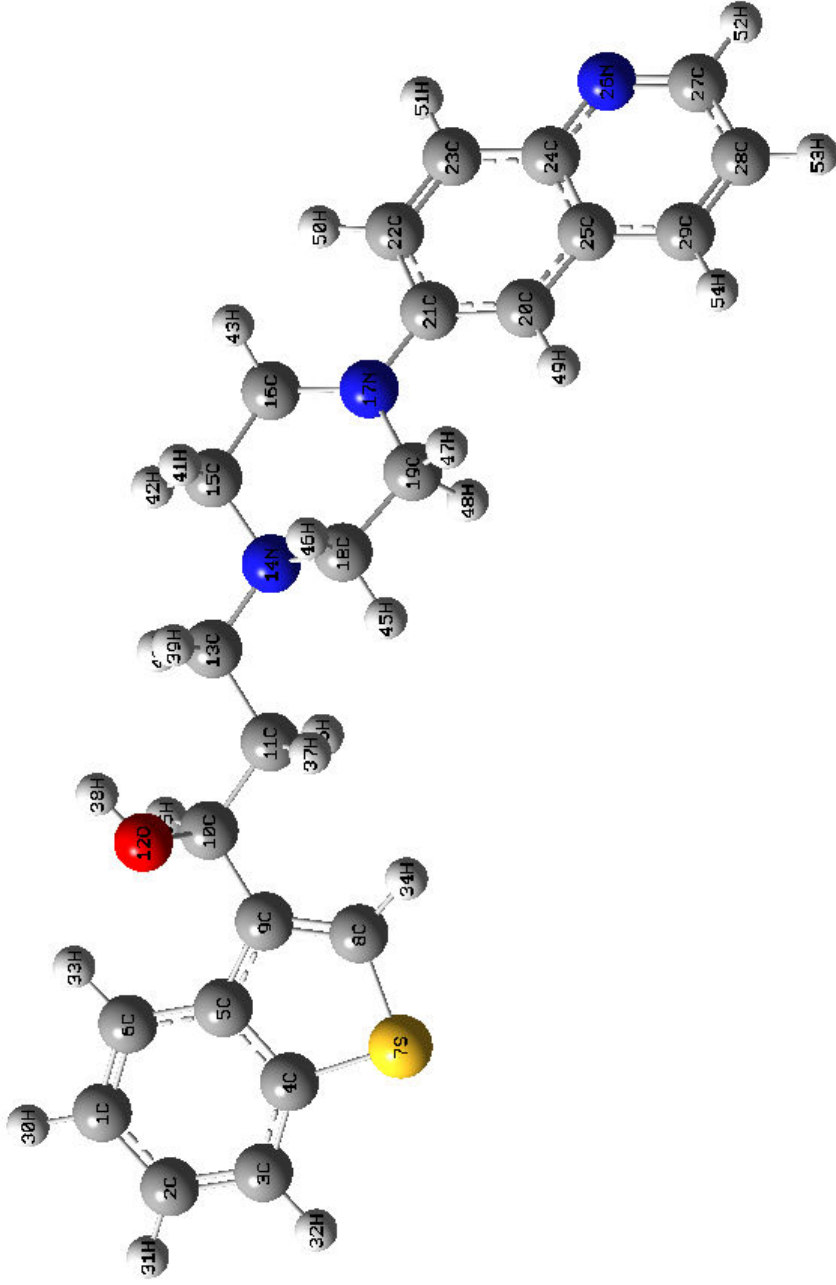
Ek.5. Molekül 5'in numaralandırılmış yapısı



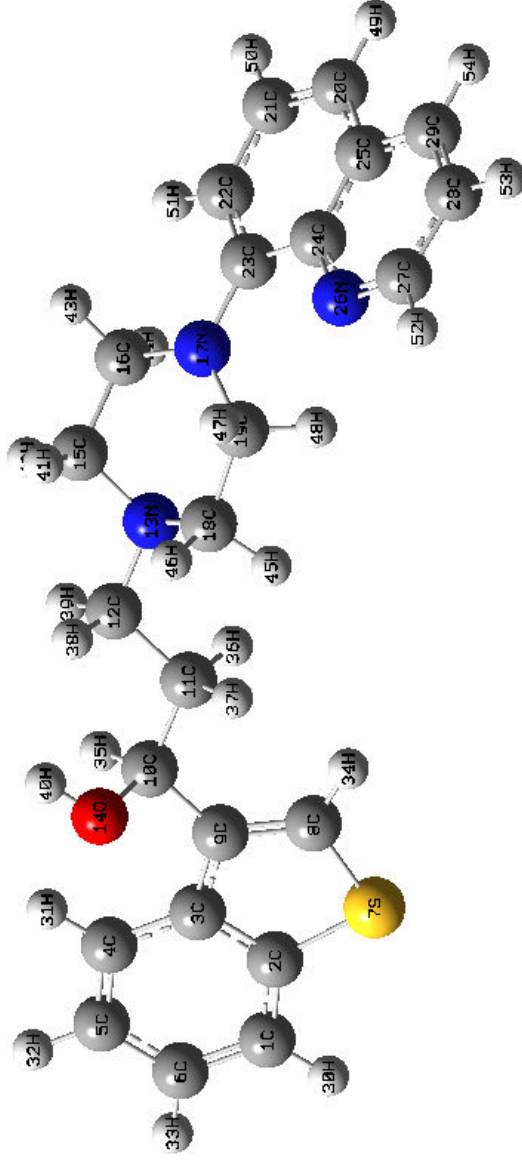
Ek.6. Molekül 6'nın numaralandırılmış yapısı



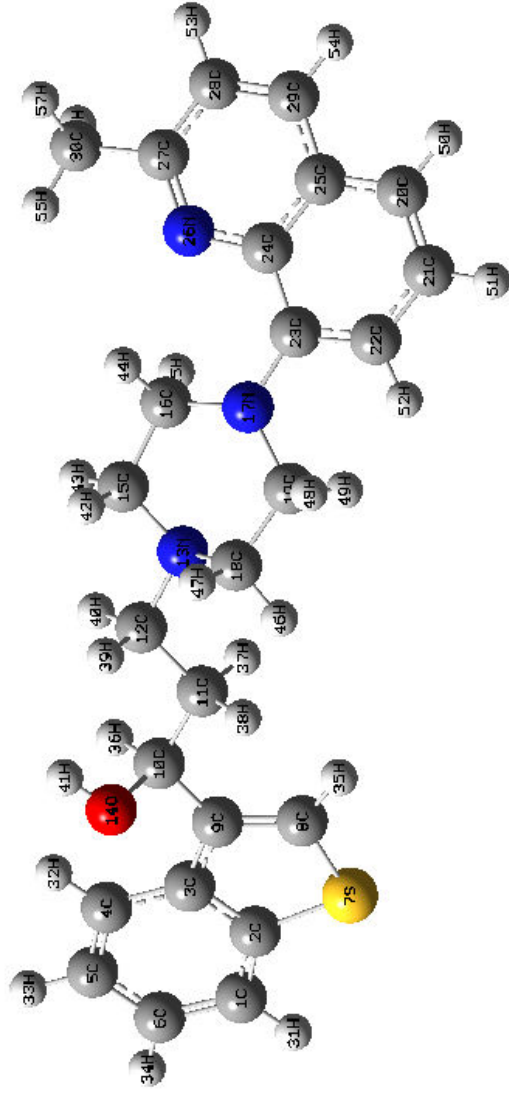
Ek.7. Molekül 7'nin numaralandırılmış yapısı



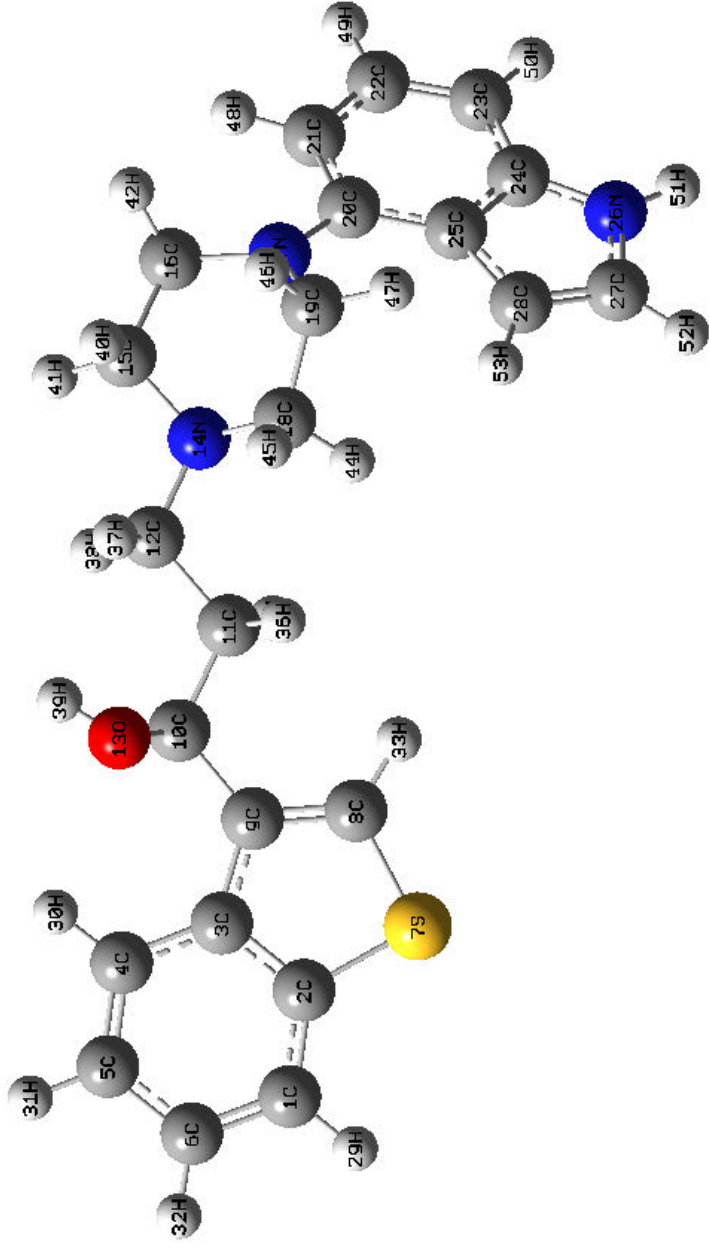
Ek.8. Molekül 8'in numaralandırılmış yapısı



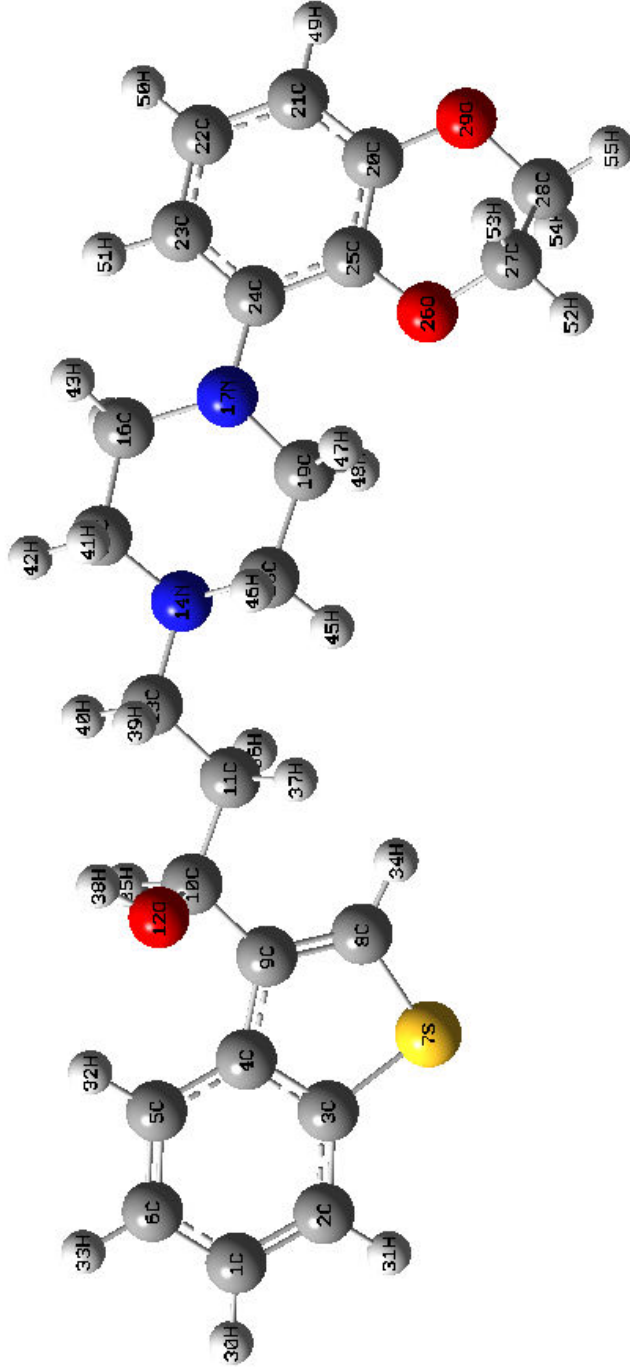
Ek.9. Molekül 9'un numaralandırılmış yapısı



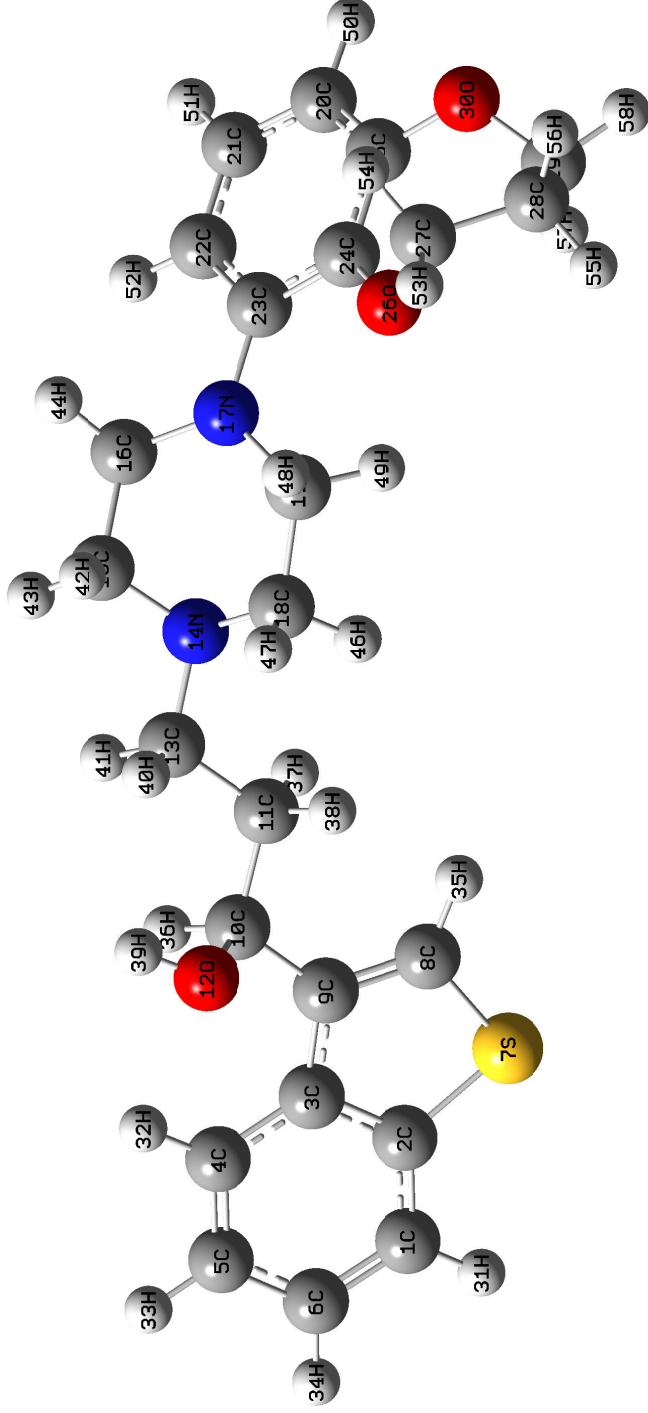
Ek.10. Molekül 10'un numaralandırılmış yapısı



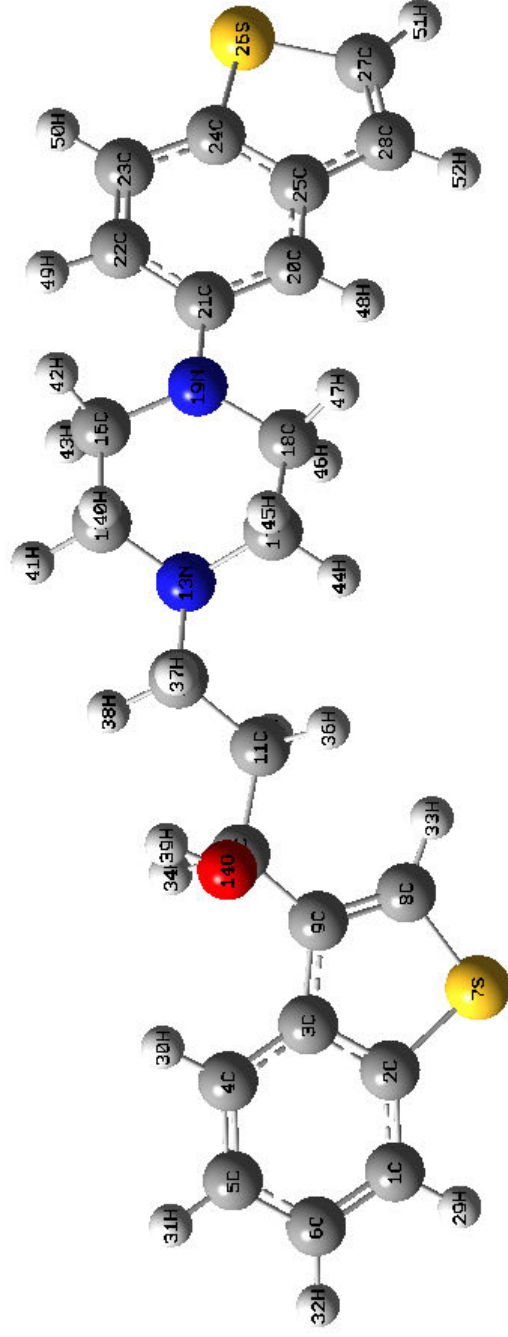
Ek.11. Molekül 11'in numaralandırılmış yapısı



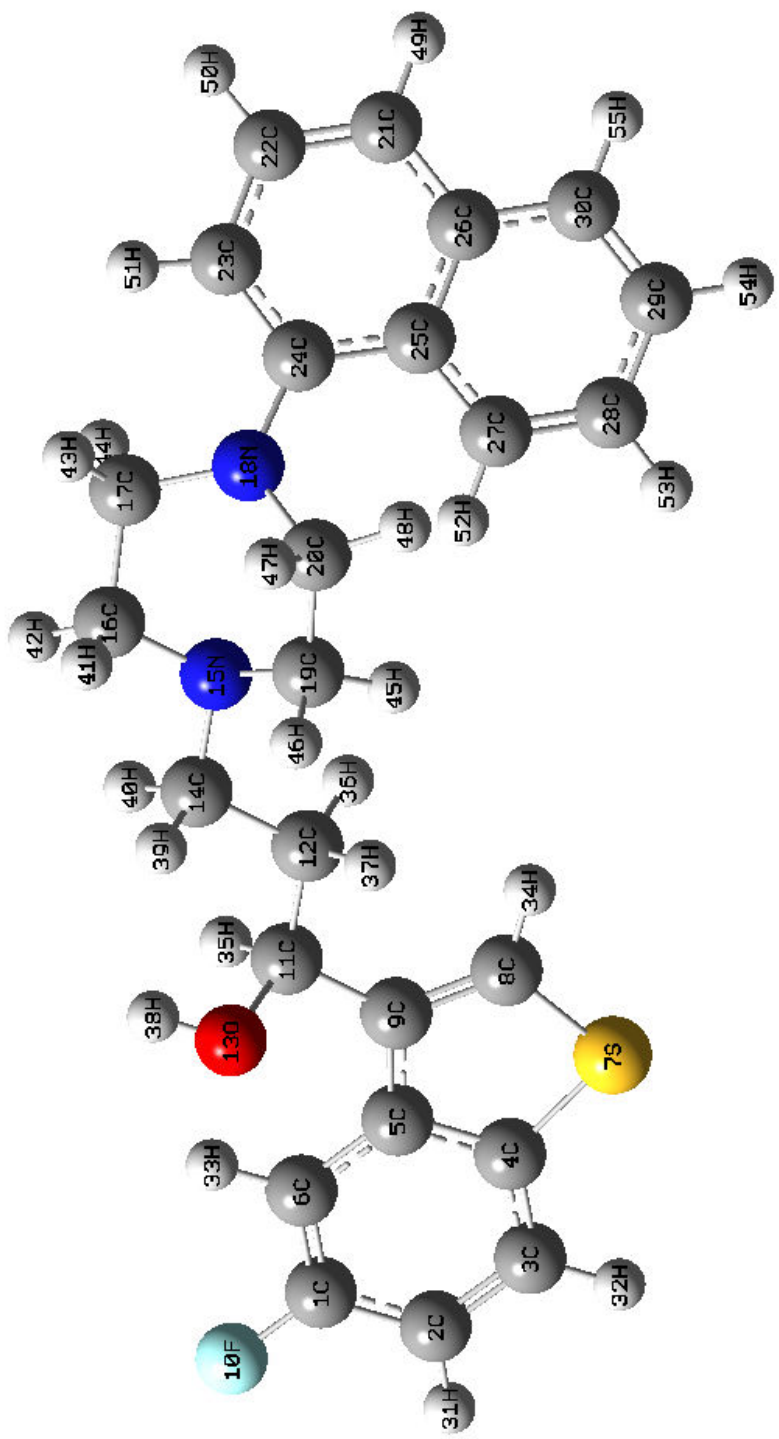
Ek.12. Molekül 12'nin numaralandırılmış yapısı



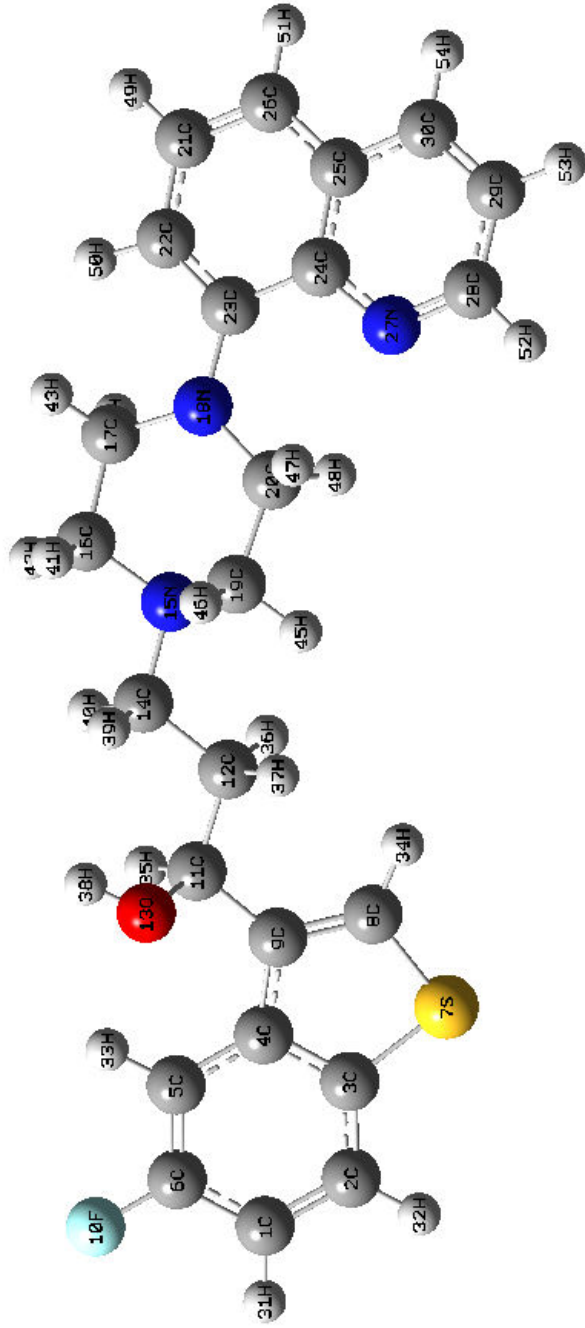
Ek.13. Molekül 13'ün numaralandırılmış yapısı



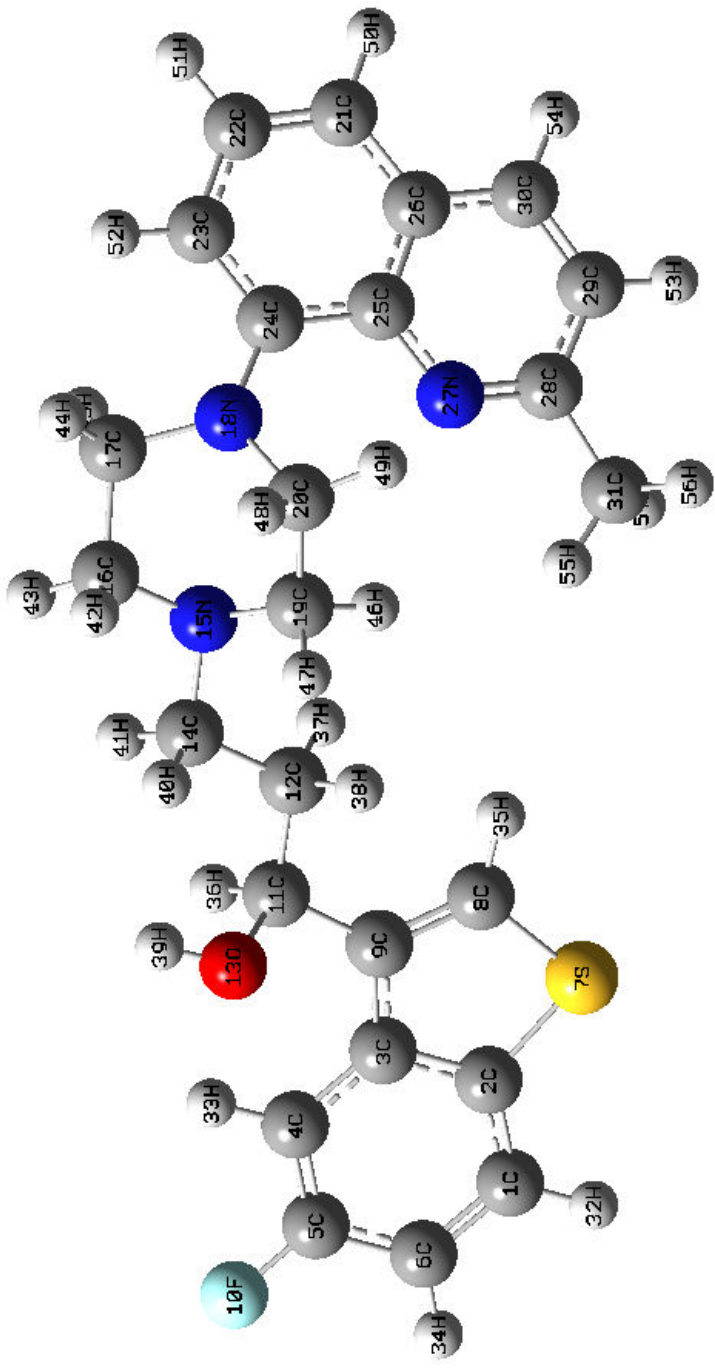
Ek.14. Molekül 14'ün numaralandırılmış yapısı



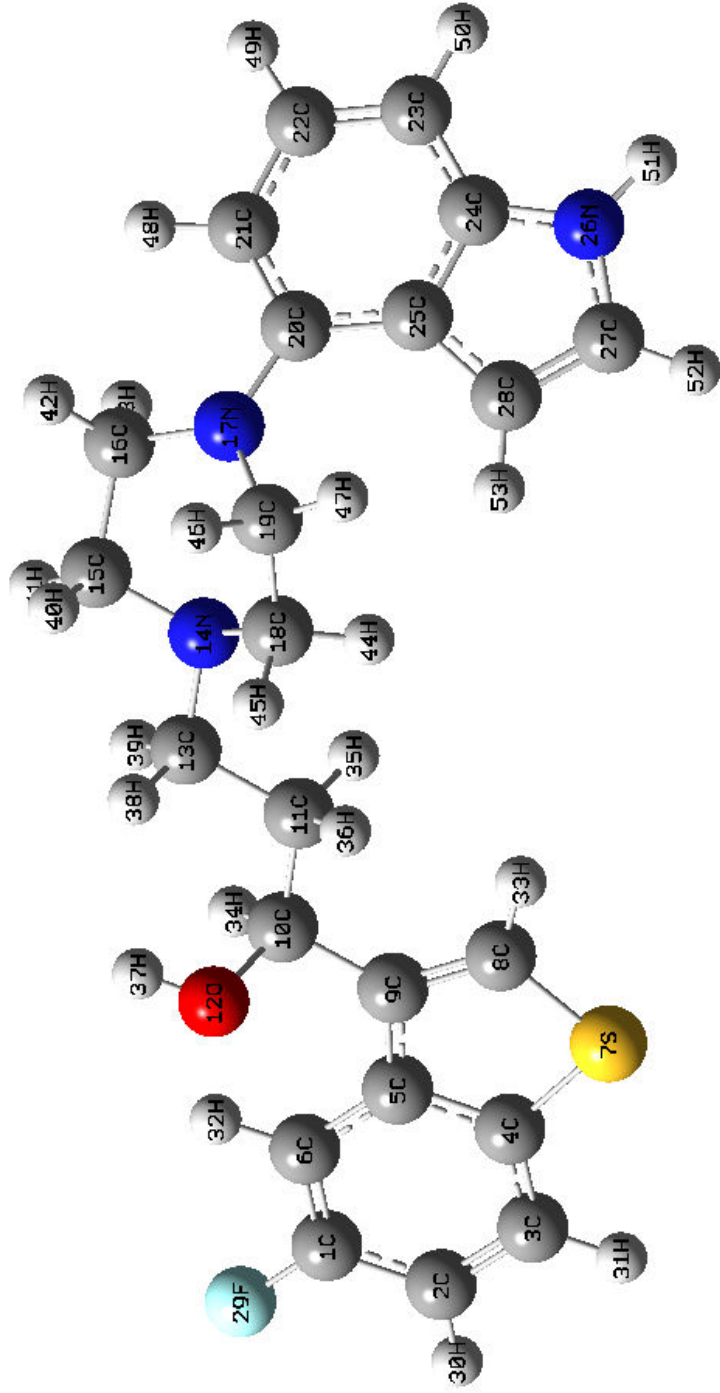
Ek.15. Molekül 15'in numaralandırılmış yapısı



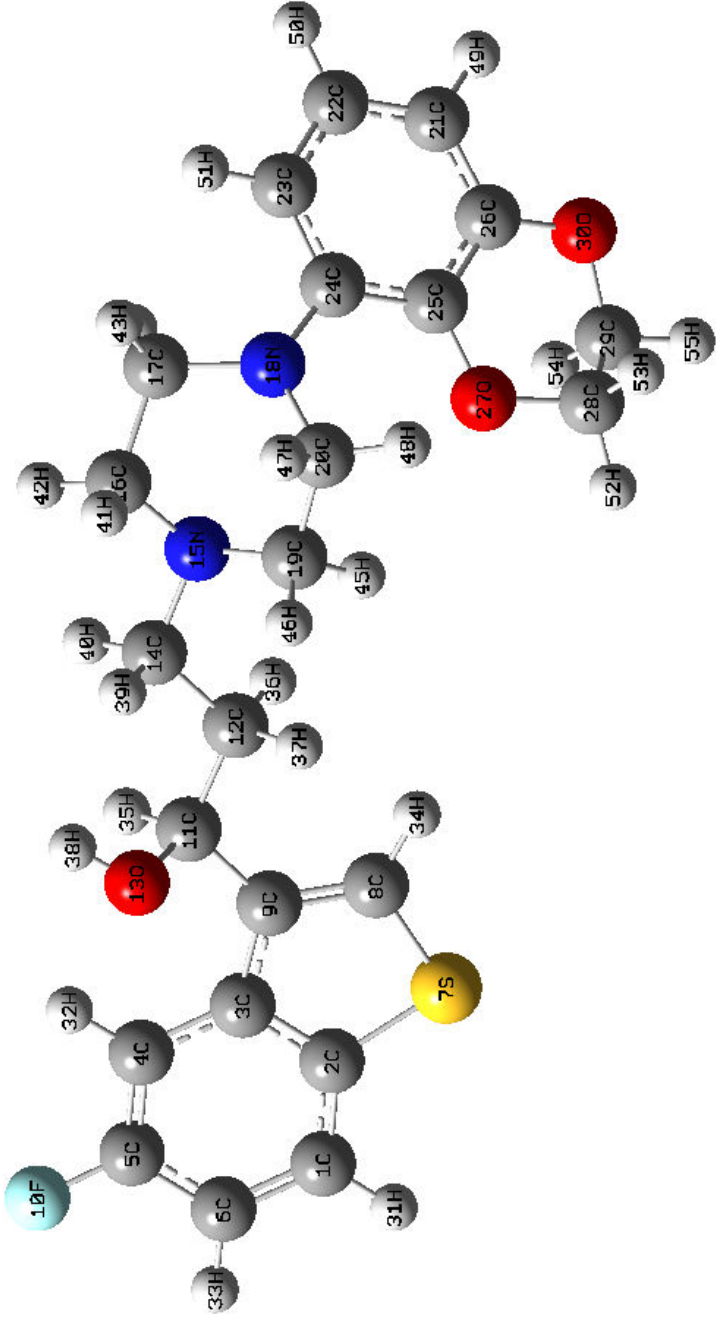
Ek.16. Molekül 16'nin numaralandırılmış yapısı



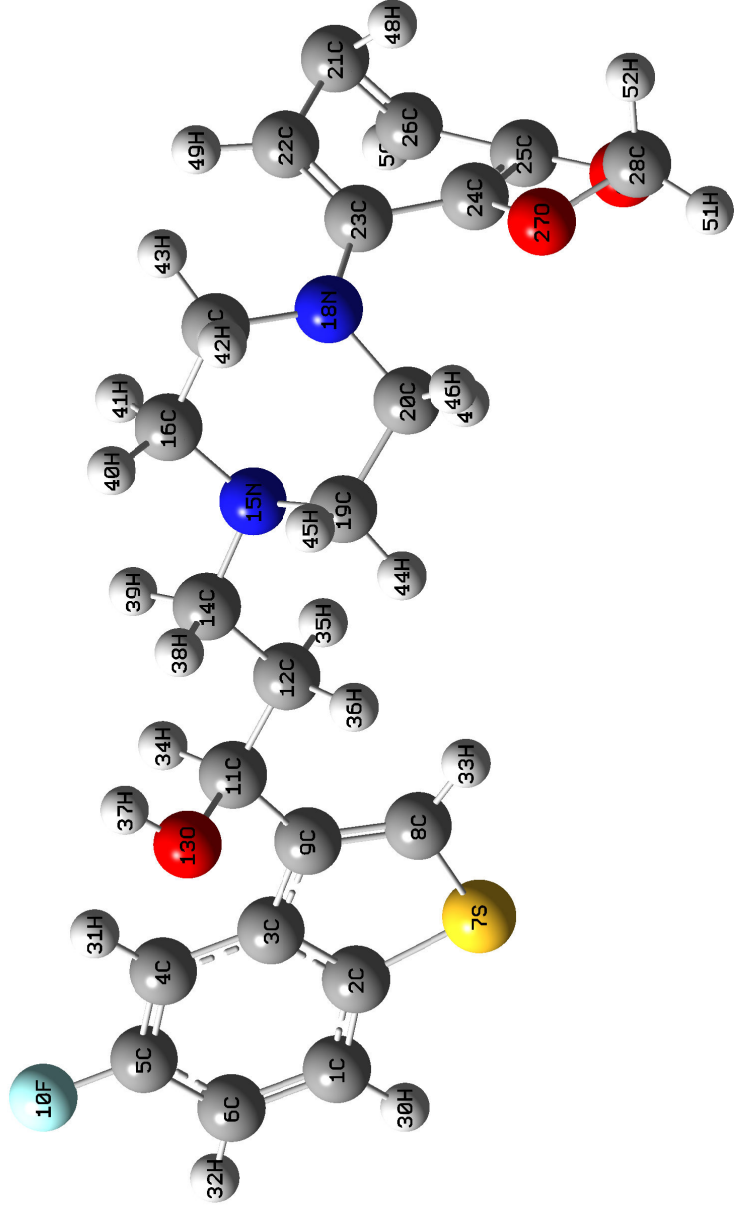
Ek.17. Molekül 17'nin numaralandırılmış yapısı



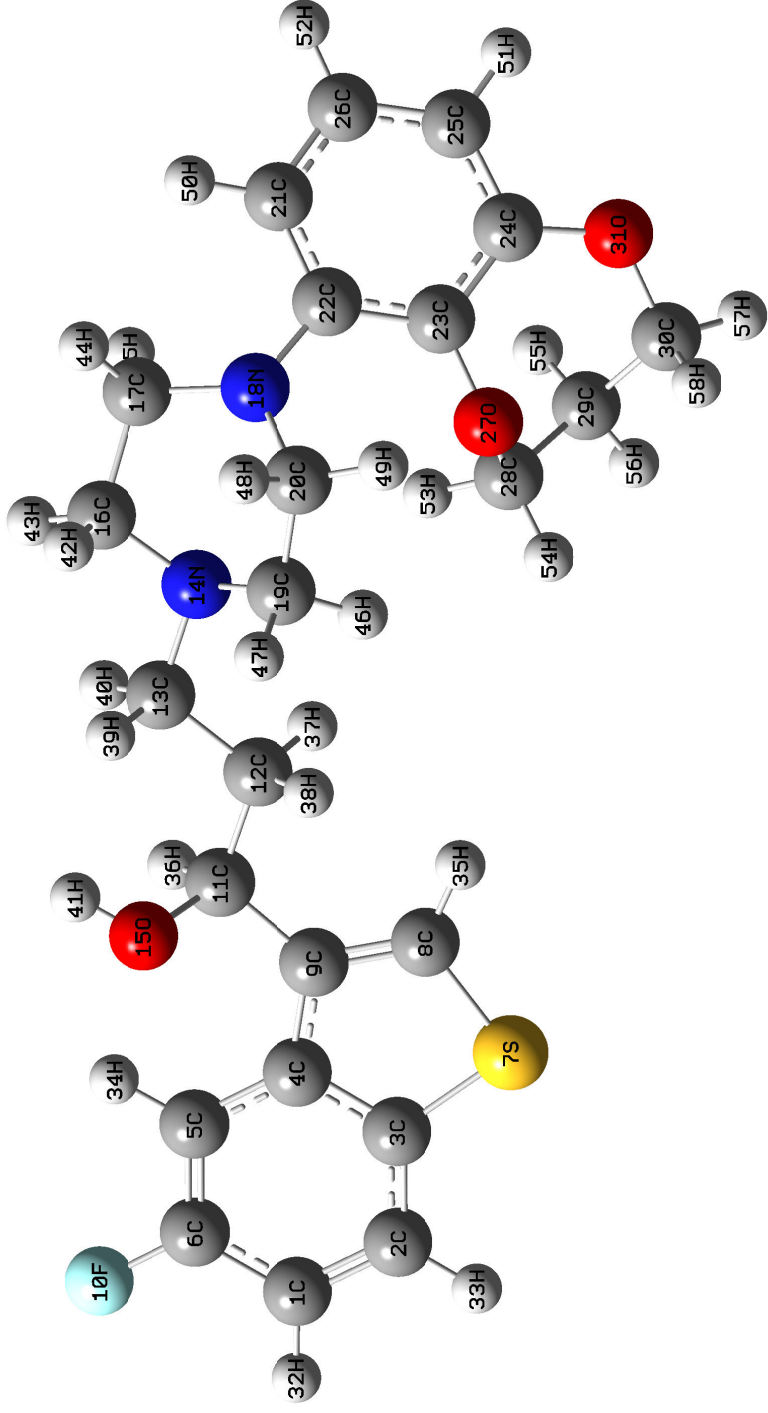
Ek.18. Molekül 18'in numaralandırılmış yapısı



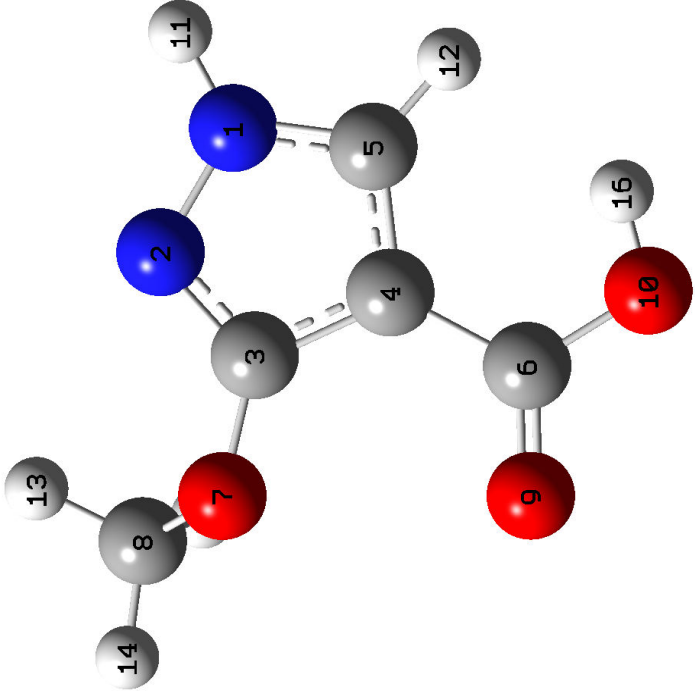
Ek.19. Molekül 19'un numaralandırılmış yapısı



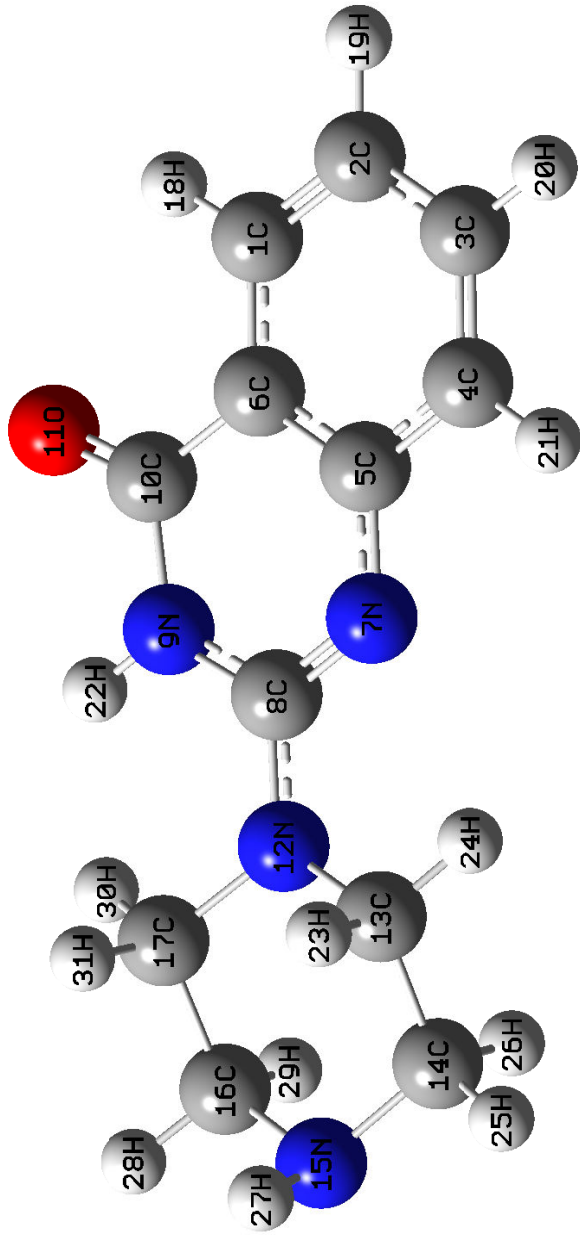
Ek.20. Molekül 20'nin numaralandırılmış yapısı



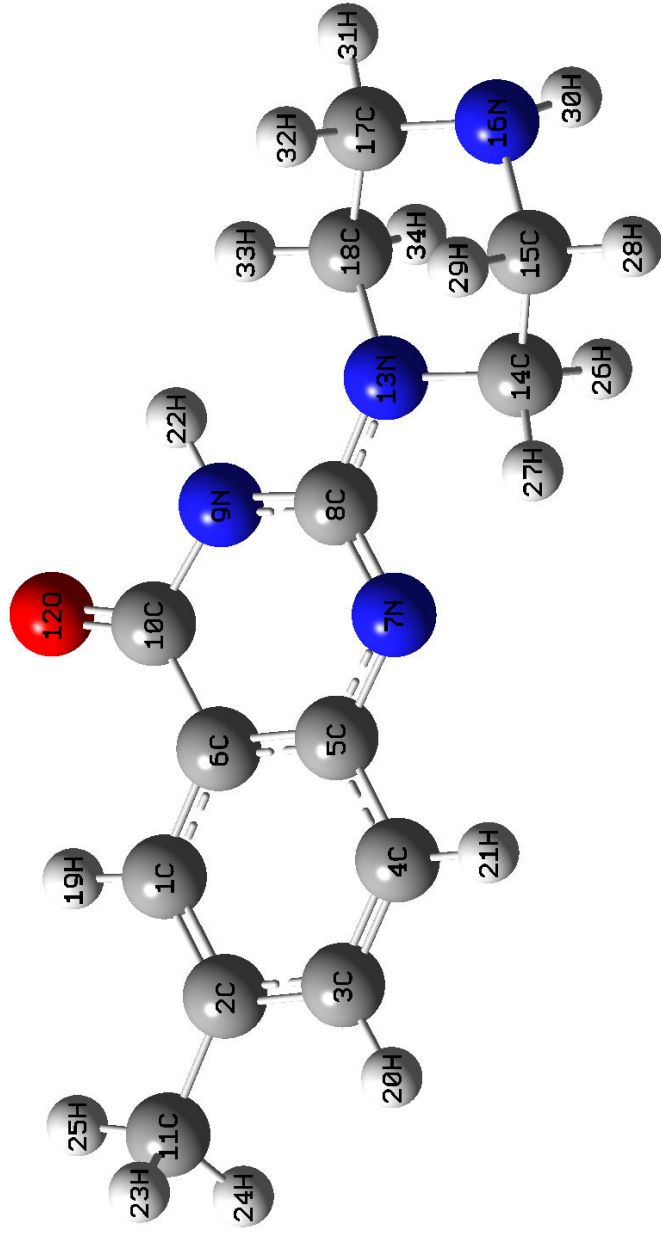
Ek.21. Molekül 21'in numaralandırılmış yapısı



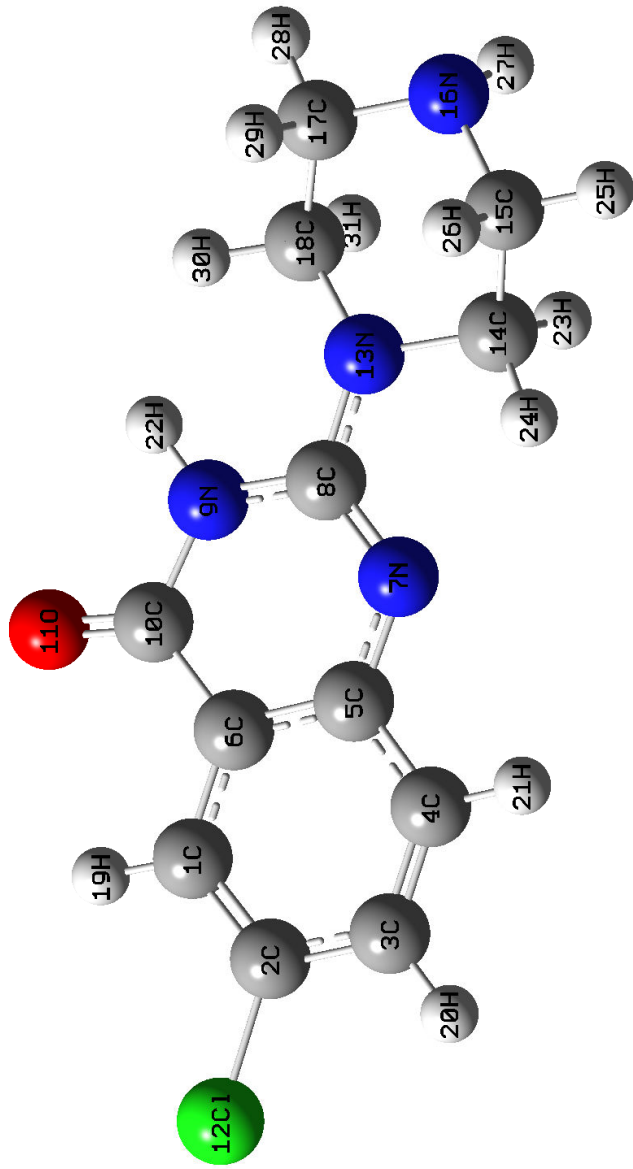
Ek.22. Molekül 22'nin numaralandırılmış yapısı



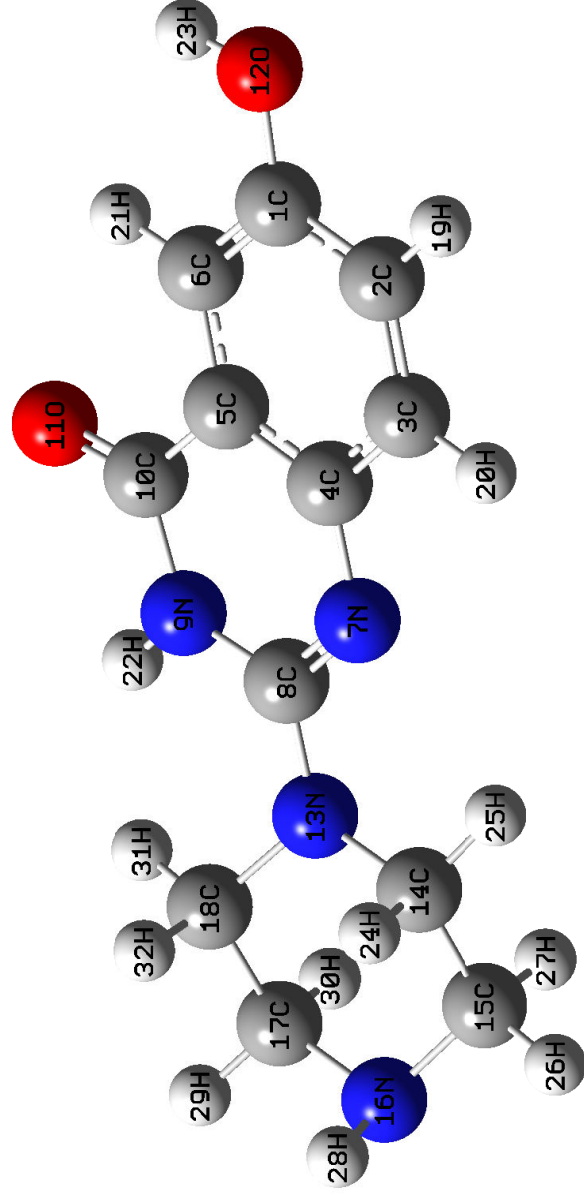
Ek.23. Molekül 23'ün numaralandırılmış yapısı



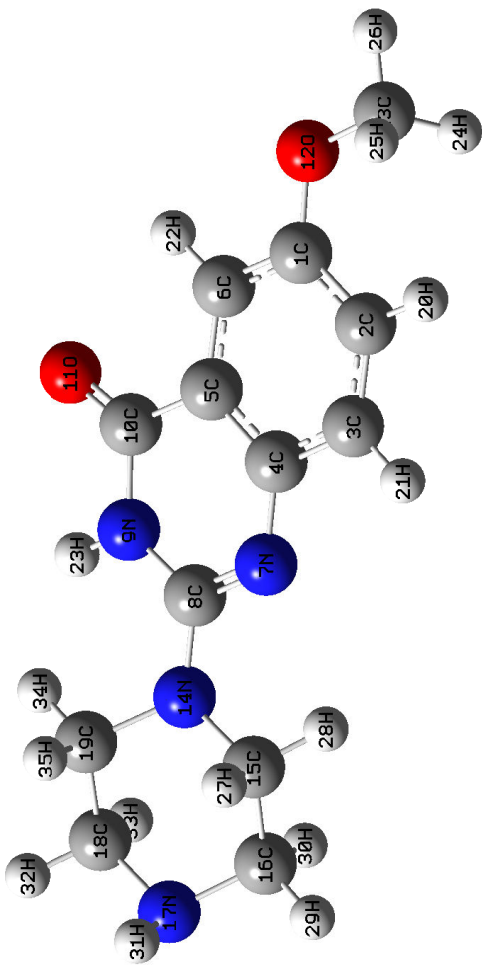
Ek.24. Molekül 24'ün numaralandırılmış yapısı



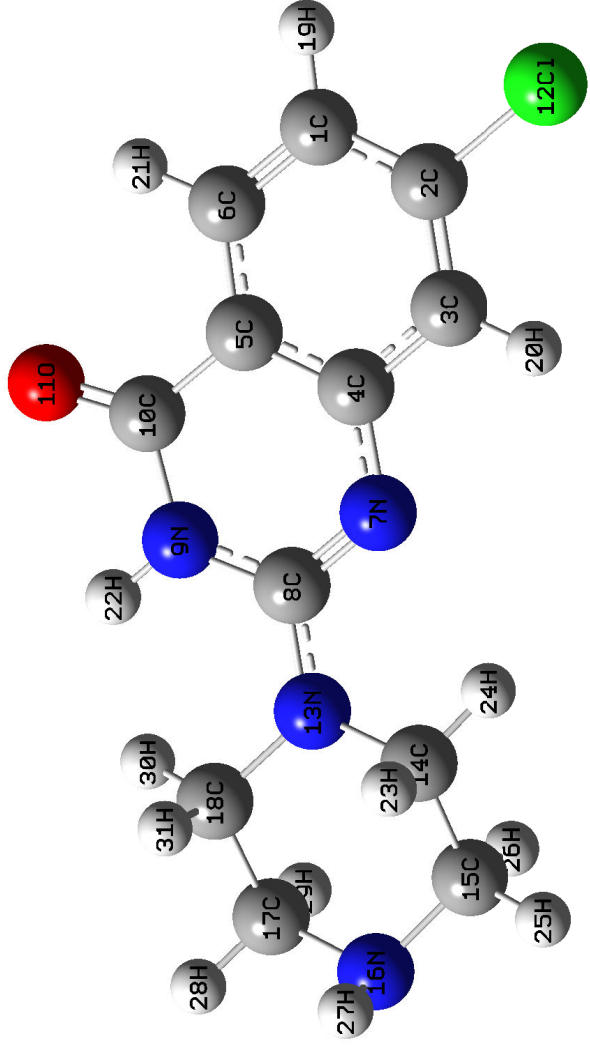
Ek.25. Molekül 25'in numaralandırılmış yapısı



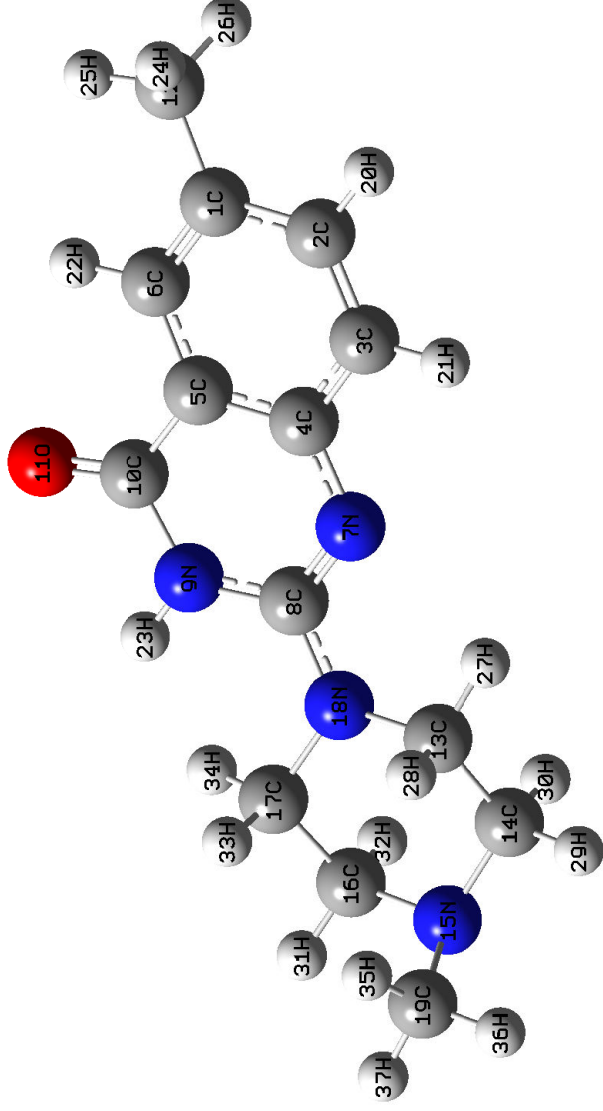
Ek.26. Molekül 26'nin numaralandırılmış yapısı



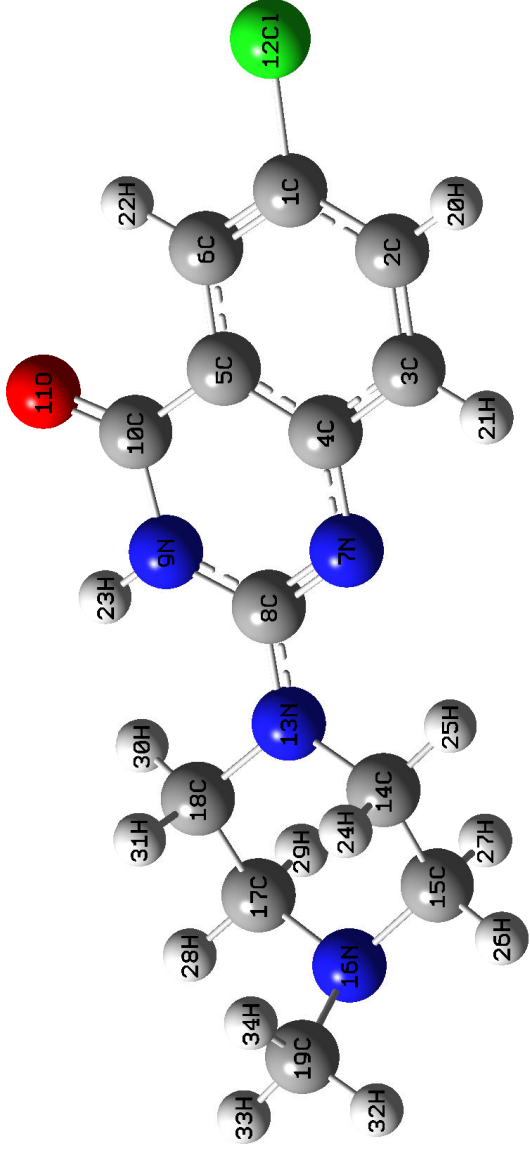
Ek.27. Molekül 27'nin numaralandırılmış yapısı



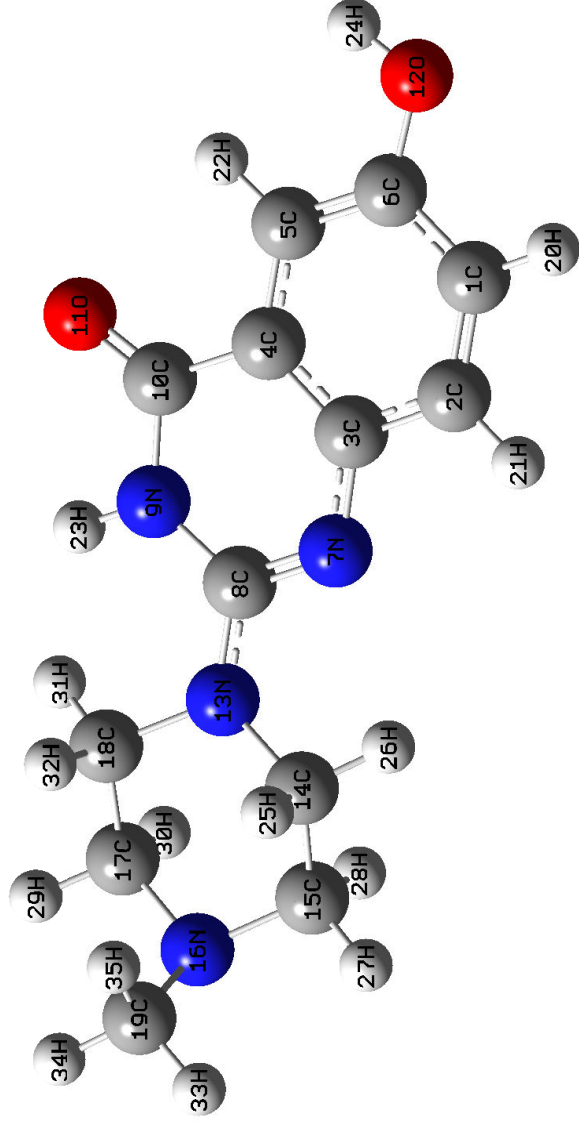
Ek.28. Molekül 28'in numaralandırılmış yapısı



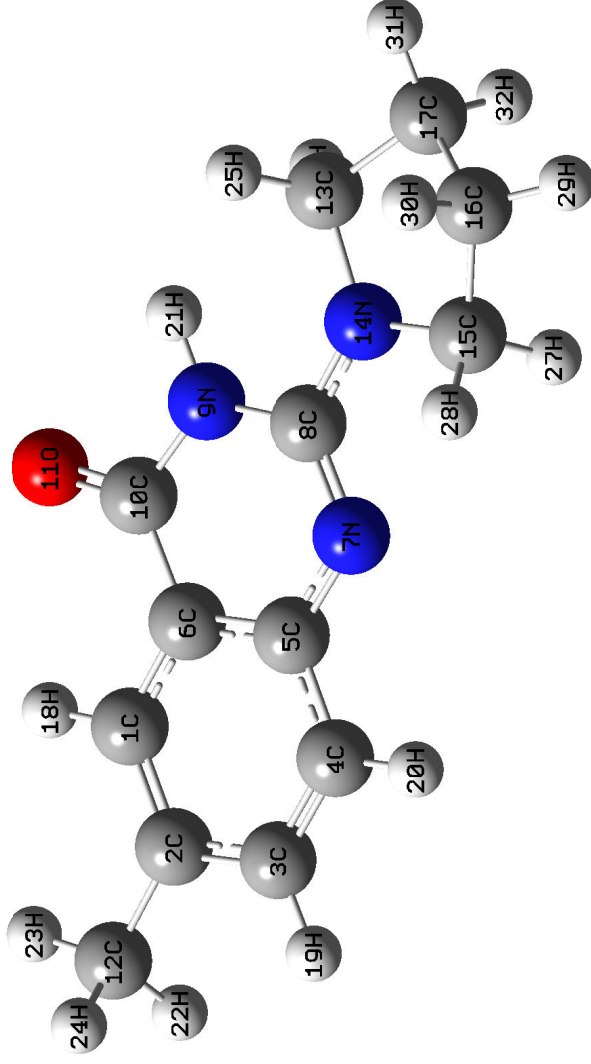
Ek.29. Molekül 29'un numaralandırılmış yapısı



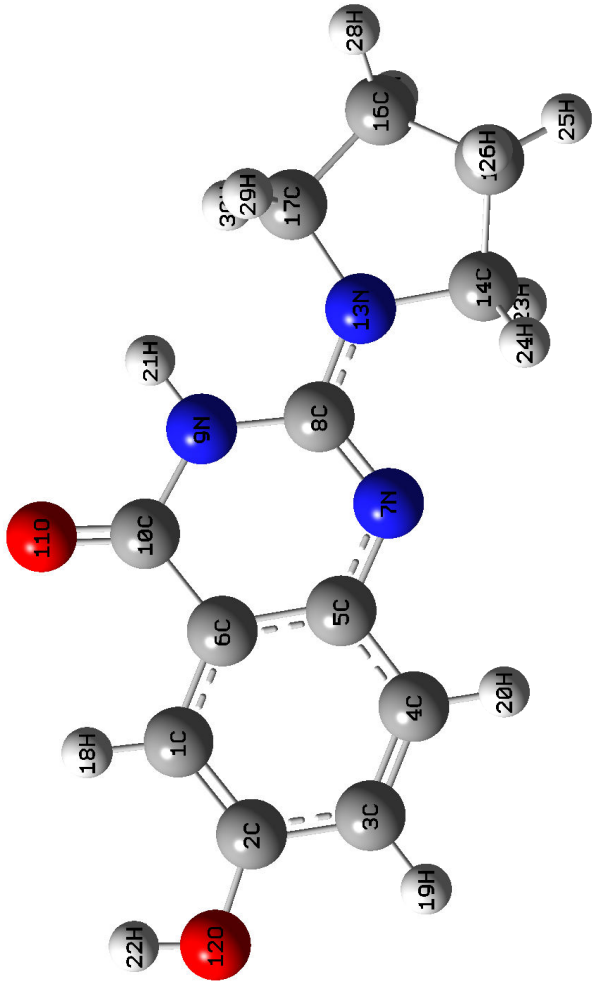
Ek.30. Molekül 30'un numaralandırılmış yapısı



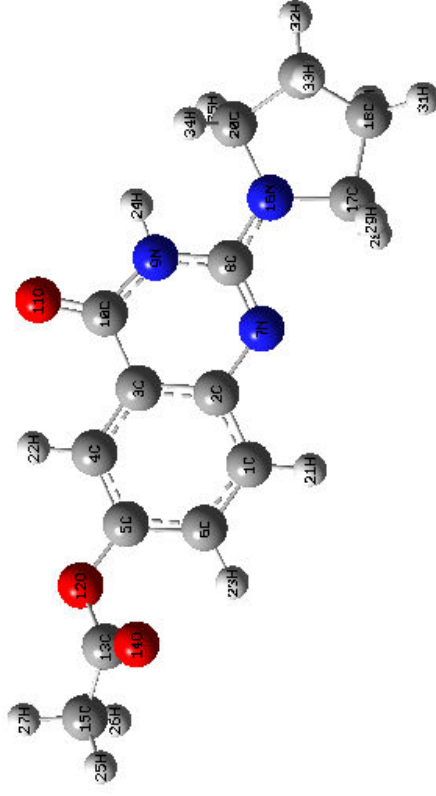
Ek.31. Molekül 31'in numaralandırılmış yapısı



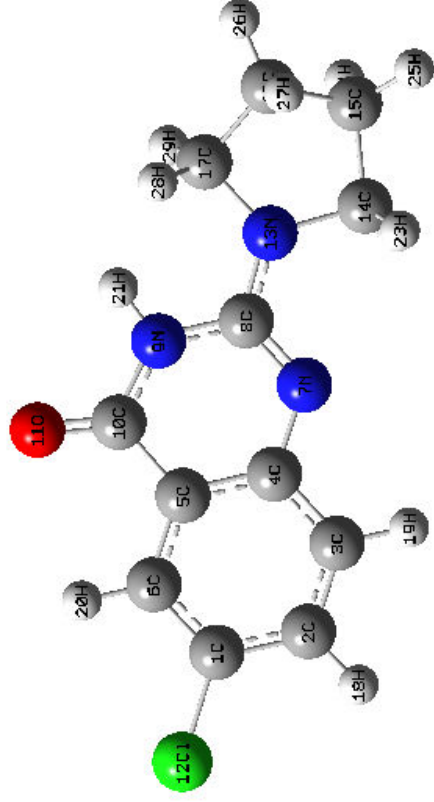
Ek.33. Molekül 33'ün numaralandırılmış yapısı



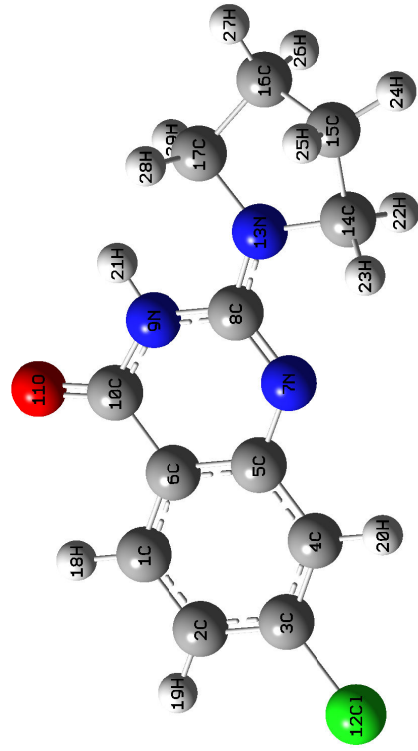
Ek.34. Molekül 34'ün numaralandırılmış yapısı



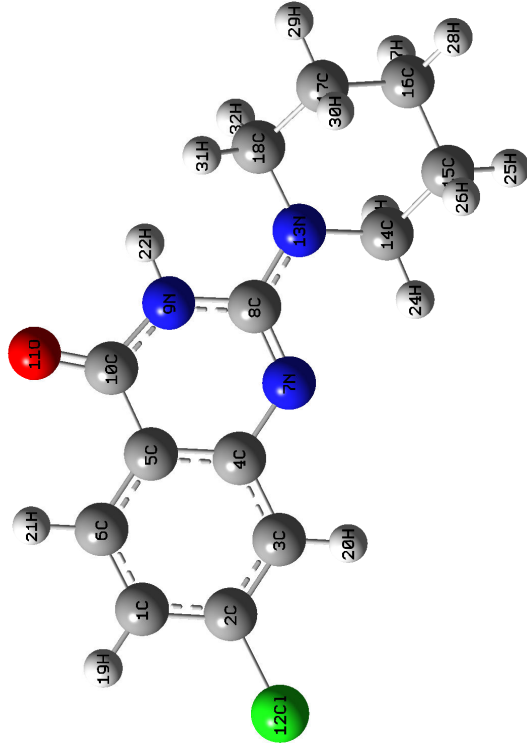
Ek.35. Molekül 35'in numaralandırılmış yapısı



Ek.36. Molekül 36'nın numaralandırılmış yapısı



Ek.37. Molekül 37'nin numaralandırılmış yapısı



Ek.38. Molekül 38'in numaralandırılmış yapısı

ÖZGEÇMİŞ

07.10.1979 tarihinde Eskişehir’de doğdum. İlköğrenimimi Yeşiltepe İlkokulu’nda tamamladım. Orta ve Lise öğrenimimi Eskişehir Cumhuriyet Lisesi’nde tamamladım.

1997 yılında, Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nü kazandım. 2001 yılında Kimya bölümünden mezun oldum. Eylül 2001’de Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalında yüksek lisansa başladım; 2003 yılında bitirdim. Eylül 2001’de aynı zamanda Anadolu Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü’nde Orta Öğretim Alan Öğretmenliği (Kimya Öğretmenliği) alanında 1,5 yıl tezsiz yüksek lisans yaptım.

Eylül 2003’de Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalında doktora öğrenimime başladım.

2003-2004; 2004-2005 Eğitim-Öğretim yıllarında Osmangazi Üniversitesi Kimya Bölümünde Öğrenci-Asistanlığı görevini yaptım. 2003-2004 eğitim öğretim yılında ayrıca Özel Es-Mef Dershanesinde bir yıl çalışarak stajyerliğimi kaldırdım.

2008-2009 Eğitim- Öğretim yılında Eskişehir Milli Eğitim Müdürlüğü’nde Türkmentokat İlköğretim Okulu 4.sınıf Sınıf Öğretmeni olarak ücretli öğretmenlik yaptım. 2001 yılından bu yana da bu çalışmaların yanı sıra özel ders vererek öğretmenlik yapmaktayım.