

T.C.
SİNOP ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI KUANTUM SİSTEMLERİ MODELLEME
ANABİLİM DALI



ANTİTÜMÖR VE ANTİKANSEROJEN ETKİLİ BAZI SCHIFF BAZI
MOLEKÜLLERİNİN MOLEKÜLER YERLEŞTİRME YÖNTEMİ İLE
İNCELENMESİ

SULTAN BAŞAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. BAŞAK KOŞAR KIRCA

SİNOP - 2023

TEZ KABUL

Sultan BAŞAK tarafından hazırlanan “**Antitümör ve antikanserojen etkili bazı Schiff bazı moleküllerinin moleküler yerleştirme yöntemi ile incelenmesi**” başlıklı bu çalışma, **13.07.2023** tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak, jürimiz tarafından **YÜKSEK LİSANS tezi** olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Prof. Dr. Cem Cüneyt ERSANLI Sinop Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi	İmza
---------------	---	------

Üye (Danışman)	Prof. Dr. Başak KOŞAR KIRCA Sinop Üniversitesi / Eğitim Fakültesi	İmza
---------------------------	--	------

Üye	Dr. Öğr. Üyesi Serap UZUN Samsun Üniversitesi / Mühendislik Fakültesi	İmza
------------	--	------

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Fadime DİRİK

ETİK BEYANI

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sultan BAŞAK

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTİTÜMÖR VE ANTİKANSEROJEN ETKİLİ BAZI SCHIFF BAZI MOLEKÜLLERİNİN MOLEKÜLER YERLEŞTİRME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

SULTAN BAŞAK

SİNOP ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI KUANTUM SİSTEMLERİ MODELLEME ANABİLİM
DALI

DANIŞMAN:PROF. DR. BAŞAK KOŞAR KIRCA

Kristal yapıların aydınlatılması için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri kristalografi'dir. Kristallerin fizikokimyasal özellikleri kristalografi ile aydınlatılabilir. Kristalografi fizik temelli bir yöntem olmasına rağmen birçok pozitif bilimde de kullanılmaktadır. Mikro parçacıklı yapıların aydınlatılması için bu yapıların sahip olduğu enerjinin ve ondan türetilen birçok özelliğin aydınlatılması gerekmektedir. Yapı çözümünün sağlanabilmesi için Schrödinger denkleminin çözümünden dolayıyla kuantum mekaniği hesaplamalarından yararlanılmaktadır. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, Schrödinger denkleminin çözümü için en sık kullanılan yaklaşımları sağlamaktadır. Moleküllerin yapı çözümlemesinde WinGX yazılımı içerisinde bulunmakta olan SHELXS 13 programı ile en küçük kareler yöntemi kullanılarak arıtım gerçekleştirilmiştir. Yapıya ait özelliklerin belirlenmesi için yapılan kuramsal hesaplamalar çalışmaları Gaussian 09W ve GaussView 6.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Kuramsal hesaplamaları gerçekleştirilirken B3LYP/6-311G(d,p) fonksiyoneli kullanılmıştır. Hirshfeld yüzey analizinin yapılmasında Crystal Explorer programı kullanılmıştır. Moleküler yerleştirme yönteminin uygulanmasında AutoDock Vina ve Chimera programları birlikte kullanılmıştır. Aynı zamanda kullanılan proteinin kristal yapısı Protein Veri Bankası üzerinden elde edilmiştir (ID: 1t46). Yapıya ait Hirshfeld yüzey analizi, HOMO ve LUMO sınır moleküler orbitalleri, moleküler elektrostatik potansiyelleri, elektronik parametreler, termokimyasal parametreler, NBO analizi, NLO analizi ve moleküler yerleştirme hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: X-Işınları Kırınımı; Schiff Bazları; Moleküler Yerleştirme.

Temmuz 2023, 108 Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

INVESTIGATION OF SOME SCHIFF BASE MOLECULES WITH ANTITUMOR AND ANTICARSINOGENIC EFFECTS BY MOLECULAR DOCKING METHOD

SULTAN BAŞAK

**SINOP UNIVERSITY INSTITUTE OF GRADUATE PROGRAMS
DEPARTMENT OF INTERDISCIPLINARY QUANTUM SYSTEMS
MODELING**

SUPERVISOR: PROF. DR. BAŞAK KOŞAR KIRCA

One of the most widely used methods for the elucidation of crystal structures is crystallography. The physicochemical properties of crystals can be elucidated by crystallography. Although crystallography is a physics-based method, it is also used in many positive sciences. The elucidation of microparticle structures requires the elucidation of the energy of these structures and many properties derived from it. The solution of the Schrödinger equation and therefore quantum mechanics calculations are used to solve the structure. Density Functional Theory provides the most frequently used approximations for the solution of the Schrödinger equation. In the structure analysis of the molecules, the refinement was performed using the least squares method with the SHELXS 13 program in WinGX software. The theoretical calculations to determine the properties of the structure were carried out with Gaussian 09W and GaussView 6.0 program. The B3LYP/6-311G(d,p) functional was used in the theoretical calculations. The Crystal Explorer program was used for Hirshfeld surface analysis. AutoDock Vina and Chimera programs were used together for the molecular docking method. At the same time, the crystal structure of the protein used was obtained from the Protein Data Bank (ID: 1t46). Hirshfeld surface analysis, HOMO and LUMO boundary molecular orbitals, molecular electrostatic parameters, thermochemical parameters, NBO analysis, NLO analysis and molecular docking were performed.

KEYWORDS: X-Ray Diffraction; Schiff Bases; Molecular Docking.

July 2023, 108 Page

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı ve araştırmalarımı her zaman destekleyen ve yapmak istediğim her şeyde yolumu aydınlatan, günün her saatinde sorduğum soruları asla yanıtsız bırakmayan kimi zaman yol gösterici, kimi zaman akıl hocası, kimi zaman bir anne olarak her zaman yanımda olan çok değerli hocam **Prof. Dr. Başak KOŞAR KIRCA** hocama sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman manevi desteği ve fikirleriyle yanımda olan saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Cem Cüneyt ERSANLI** hocama sonsuz teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca çalıştığım tek kristalleri temin eden sayın **Prof. Dr. Çiğdem ALBAYRAK KAŞTAŞ** hocama teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan ve bana inanan, destekleyen annem **Çiğdem KİŞ**'a ve babam **Şerif KİŞ**'a teşekkür ederim.

Benimle beraber uykusuz kalan, maddi ve manevi bütün tüm imkanlarını önüme seren, hayatımın her anında yanımda olan, her konuda desteğini asla esirgemeyen ve çözemediğim sorunlarımı çözmek için büyük özveri ile yanımda olan kıymetli eşim, hayat arkadaşım **Ümit BAŞAK**'a her şey için sonsuz teşekkür ederim .

Sultan BAŞAK

TEZ KABUL	ii
ETİK BEYANI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	3
2.1.1.1. Yapı temelli ilaç tasarımı yöntemi:	4
2.2. X-Işınlarının Tanımı ve Özellikleri.....	4
2.3.3. Soğurma faktörü düzeltmesi.....	8
2.3.4. Sıcaklık Faktörü Düzeltmesi	8
2.3.5. Skala Faktörü Düzeltmesi	9
2.4. Moleküler Modelleme	9
2.4.1. Moleküler mekanik.....	10
2.4.2 Kuantum mekaniği	10
2.4.2.1. Ab inito	11
2.5. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT).....	11
2.5.1. Schrödinger denklemi	12
2.5.2. Kohn-Sham denklemleri	14
2.6. YFT Yönteminde Enerjiden Hesaplanan Özellikler.....	17
2.6.1. Potansiyel enerji yüzeyi (PEY)	17
2.6.3. Doğal bağ orbitali (NBO)	23
2.6.4. Doğrusal olmayan optik özellikler (NLO)	24
2.6.5. Moleküler orbital teorisi ve HOMO, LUMO	25
2.6.6. Moleküler elektrostatik potansiyel	27
2.8. YFT Yönteminin Avantajı.....	28
2.9. Moleküler Yerleştirme Yöntemi	29
2.9.1. Moleküler yerleştirme teorisinde işlem basamakları.....	30
2.9.2. Puanlama fonksiyonları	31
2.9.3. Yerleştirme doğruluğunun belirlenmesi	31
2.10. Kanser Hastalığı.....	31
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	36

3.1. Kristallerin Sentezi.....	36
3.2. X-Işını Kırınımı Çalışmaları.....	36
3.3. Kuramsal Hesaplama Yöntemleri	36
3.4. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları.....	37
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	38
4.1. (E)- 2-Etoksi-6-[(4-bromo-2-metilfenilmino)metil]fenol.....	38
4.1.1. (I) Tek kristalin kimyasal diyagramı ve sentezi	38
4.1.3. (I) Bileşiğinin hesaplanan HOMA değerleri	43
4.1.4. (I) Bileşiğine ait Hirshfeld yüzey analizi	44
4.1.5. (I) Bileşiğine ait etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri.....	48
4.1.6. (I) Bileşiğine ait geometri optimizasyonu.....	50
4.1.10. (I) Bileşiğine ait doğal bağ orbitali (NBO) analizi	56
4.1.11. (I) Bileşiğine ait yük dağılımları	57
4.1.12. (I) Bileşiğine Ait Termokimyasal Parametreler	58
4.1.13. (I) Bileşiğine Ait Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	59
4.2. (E)- 2-[(4-Kloro-3-Nitrofenilmino)metil]-3-metoksifenol	62
4.2.1. Tek kristalin kimyasal diyagramı ve sentezi.....	62
4.2.3. (II) Bileşiğine ait hesaplanan HOMA değerleri	66
4.2.5. (II) Bileşiğine ait etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri.....	72
4.2.6. (II) Bileşiğine Ait Geometri Optimizasyonu.....	74
4.2.7. (II) Bileşiğine ait sınır orbitalleri.....	75
4.2.9. (II) Bileşiğine ait doğrusal olmayan optik özellikler (NLO) analizi	78
4.2.10. (II) Bileşiğine ait doğal bağ orbital (NBO) Analizi.....	80
4.2.11. (II) Bileşiğine ait Mulliken yük analizi.....	81
4.2.11. (II) Bileşiğine ait termokimyasal hesaplamalar.....	82
4.2.12. (II) Bileşiğine Ait Moleküler Yerleştirme Çalışmaları.....	83
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
5.1. Molekül Geometrisine Ait Çalışmalar.....	86
5.2. Kuramsal Çalışmalar	87
5.3. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	87
5.4. Öneriler.....	88
KAYNAKLAR	89
ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1 (I) Bileşigine ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar.....	39
Tablo 4.2 (I) Bileşigi için kovalent olmayan etkileşimler ($\text{\AA}$, $^{\circ}$)	41
Tablo 4.3 (I) Bileşigi için bazı geometrik parametrelerin deneysel ve teorik değerleri..	42
Tablo 4.4 (I) bileşigine ait etkileşim enerjileri.....	50
Tablo 4.5 HOMO ve LUMO sınır orbitallerinden hesaplanan elektronik parametreler .	53
Tablo 4.6 (I) Bileşigine ait hesaplanan dipol moment (D), kutuplanabilirlik ($\text{\AA}^3$) ve hiperkutuplanabilirlik (β) değerleri (a.u.)	55
Tablo 4.7 (I) Bileşigine ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik, kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerleri	55
Tablo 4.8 (I) Bileşiginin doğal bağ orbital analizi.....	56
Tablo 4.9 (I) Bileşigine ait B3LYP fonksiyoneli ile hesaplanan Mulliken yükleri	57
Tablo 4.10 (I) Bileşigine ait termokimyasal parametreler.....	58
Tablo 4.11 (I) Bileşigine ait moleküler yerleştirme sonuçları	60
Tablo 4.12 (II) Bileşigi için kristal parametreleri ve arıtım verileri	63
Tablo 4.13 (II) Bileşigi için kovalent olmayan etkileşimler ($\text{\AA}$, $^{\circ}$)	65
Tablo 4.14 (II) bileşigi için bazı geometrik parametrelerin deneysel ve teorik değerleri	65
Tablo 4.15 (II) bileşigine ait etkileşim enerjileri	74
Tablo 4.16 HOMO ve LUMO değerlerinden hesaplanan elektronik parametreler	77
Tablo 4.17 (II) Bileşigine ait hesaplanan dipol moment (D), kutuplanabilirlik ($\text{\AA}^3$) ve hiperkutuplanabilirlik (β) değerleri (a.u.)	79
Tablo 4.18 (II) Bileşigine ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik, kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerleri	79
Tablo 4.19 (I) Bileşiginin doğal bağ orbital analizi	80
Tablo 4.20 (II) Bileşigine ait Mulliken yük analizi.....	81
Tablo 4.21 (II) Bileşigine ait termodinamik veriler	82
Tablo 4.22 (I) Bileşigine ait moleküler yerleştirme sonuçları	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Bilgisayar destekli ilaç tasarımı yaklaşımları	3
Şekil 2.2. Moleküler modelleme yöntemlerinin sınıflandırılması	9
Şekil 2.3. PEY üzerindeki özellikle incelenen noktaların grafiği	18
Şekil 2.4. Potansiyel enerji yüzeyinin üç boyutlu çizimi.	18
Şekil 2.5. Doğal yörünge kümeleri.....	24
Şekil 2.5 Schiff bazı moleküllerinin genel yapısı	33
Şekil 2.6 Primer aminlerin dehidratasyonundan Schiff bazlarının eldesi	35
Şekil 2.7 Schiff bazlarının amonyak ile sentezi.....	35
Şekil 4.1. (I) Bileşiğinin açık kimyasal diyagramı.....	38
Şekil 4.2. (I) bileşiğinin %30 olasılıklı ısısal elipsoitlerle çizilmiş bir ORTEP-3 diyagramı.	40
Şekil 4.3 (I) bileşiğinin birim hücre diyagramı.	40
Şekil 4.4 (I) bileşiğinin CH... π etkileşimleri.....	41
Şekil 4.5. (I) Bileşiğine ait d_{norm} (a), şekil indeksi (b) ve eğrilik (c) haritaları.	45
Şekil 4.6 (I) Bileşiğine ait tüm atomlar arası etkileşimler (a), C-H etkileşimi (b), Br-H etkileşimi (c), O-H etkileşimi (d), Br-C etkileşimi (e) ve C-N etkileşimi (f) 2B parmak izi haritaları.	47
Şekil 4.7. (I) bileşiğine ait moleküller arası etkileşim oranlarını gösteren grafik.....	48
Şekil 4.8 (I) Bileşiğine ait enerji çerçeveleri	49
Şekil 4.9 (I) Bileşiğinin geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen geometri	50
Şekil 4.10. (I) Bileşiğine ait LUMO+1, LUMO, HOMO ve HOMO -1 yörünge üzeyleri ve enerji seviyeleri	52
Şekil 4.12 TRK reseptörü ve (I) bileşiğinin bağlanması	60
Şekil 4.13. (II) bileşiğinin açık kimyasal diyagramı	62
Şekil 4.14 (II) Bileşiğinin %30 olasılıklı ısısal elipsoitlerle çizilmiş bir ORTEP3 diyagramı.	63
Şekil 4.15 (II) Bileşiğinin birim hücre diyagramı.	64
Şekil 4.16 (II) Bileşiğinin π ... π etkileşimleri.	64
Şekil 4.17 (II) Bileşiğine ait d_{norm} (a), şekil indeksi (b) ve eğrilik haritası (c).....	68
Şekil 4.18 (II) Bileşiğine ait, tüm atomlar arası etkileşimler (a), O-H etkileşimi (b), C-H etkileşimi (c), C-Cl etkileşimi (d), C-N etkileşimi (e) ve N-H etkileşimi (f) 2B parmak izi haritası	70
Şekil 4.19. (II) Bileşiğine ait non-kovalent etkileşimlerin dağılımı.....	72
Şekil 4.20 (II) Bileşiğine ait enerji çerçeveleri (a), elektrostatik etkileşim enerji çerçevesi (b), dağılım enerji çerçevesi (c) ve toplam enerji çerçevesi (d).....	73
Şekil 4.20. (II) Bileşiğinin geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen geometri ...	74
Şekil 4.22 (II) Bileşiğine ait sınır orbitalleri.....	76
Şekil 4.23 (II) Bileşiğine ait moleküler elektrostatik potansiyel haritası	78
Şekil 4.23. TRK reseptörü ve (II) Bileşiğinin moleküler yerleştirilmesi	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

δ : Fonksiyonel türev

λ : Dalga boyu

$F(hkl)$: Kristal yapı faktörü

$\rho(\vec{r})$: Elektron yoğunluğu fonksiyonu

Ψ : Dalga fonksiyonu

$\hat{H}$: Hamiltonyen işlemcisi

$\vec{\mu}$: Dipol moment vektörü

I : İyonizasyon enerjisi

A : Elektron ilgisi

χ : Elektronegatiflik

η : Kimyasal sertlik

$\bar{\alpha}$: Ortalama doğrusal polarizabilite

$\Delta\alpha$: Polarizebilite anizotropisi

β : Hiperpolarizebilite

$E(2)$: Stabilizasyon enerjisi

$I(hkl)$: Bragg şiddeti

KISALTMALAR

HF: Hartree Fock

YFT: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi

B3LYP : Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr

BDİT: Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

YTİT: Yapı Temelli İlaç Tasarımı

PEY: Potansiyel Enerji Yüzeyi

NBO: Doğal Bağ Orbitali

NLO: Doğrusal Olmayan Opyik Özellikler

HOMO: En Yüksek Enerji Düzeyini İşgal Eden Moleküler Orbital

LUMO: En Düşük Enerji Düzeyinde İşgal Edilmemiş Moleküler Orbital

MEP: Moleküler Elektrostatik Potansiyel

HOMA: Aromatikliğin Harmonik Osilatör Ölçümü

TRK: Tirozin kinaz

RMSE: Hata karaleri ortalamasının karekökü

1.GİRİŞ

Moleküler modelleme, bir bileşiğin, molekülün sahip olduğu kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerinin bilgisayar yardımı ile fizik yasalarından yararlanılarak hesaplanması olarak tanımlanır (Koşar, 2008). Moleküler modelleme yöntemleri disiplinler arası bir yaklaşımdır. Çünkü fizik, kimya, biyoloji, malzeme bilimi gibi birçok bilim dalının çalışma alanında bulunmaktadır. Bir maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenebilmesi için maddenin yapısının aydınlatılması gerekmektedir. Bir maddenin yapısının aydınlatılması ise kristalografi ile mümkündür. Kristalografi, bir molekülün yapı özelliklerinin atomik boyutlarda inceleyen bir bilim dalıdır (Koşar, 2008).

Kristalografi ile molekül sisteminin yapısı aydınlatıldıktan sonra bu sistemin fiziksel ve kimyasal özellikleri kuantum kimyasal yöntemlerle belirlenebilmektedir. Moleküler modellemenin en önemli avantajı, zaman ve maddi açıdan ekonomik olmasıdır. Çalışmalar bilgisayar ortamında belirli yazılımlar aracılığı ile gerçekleştiğinden dolayı bilgisayar teknolojilerinde var olan gelişmeler moleküler modelleme çalışmasını doğrudan etkilemiştir.

Moleküler modellemede bir molekülü oluşturan bağ uzunlukları, bağ açıları, torsiyon açıları, atomik yükleri, yapının kimyasal reaktivite ve kararlılığı matematiksel metodlarla hesaplanabilmektedir. Bu hesaplamalar, sistemin enerji hesabı ile mümkün olmaktadır. Sistemin enerji hesaplamalarında temel olarak kullanılan iki farklı yöntem vardır. Bu yöntemler; *moleküler mekanik yöntemler* ve *kuantum mekanik yöntemler*dir.

Kuantum mekanik yöntemler, Schrödinger denkleminin çözümüne dayalıdır. Bununla beraber moleküler mekanik yönteme göre daha hassas hesaplama yapılmasına olanak tanımaktadır. Dolayısıyla enerji hesaplamalarında ve moleküler modelleme çalışmalarında en çok tercih edilen yöntem kuşkusuz kuantum mekanik yöntemlerdir. Schrödinger denkleminin çözümünde önemli yer tutan şüphesiz iki yöntem; Hartree-Fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT)'dir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi, Hartree-Fock yöntemine göre daha kullanışlıdır.

Modelleme sürecinde enerjiden hesaplanan veya moleküle ait birçok özelliğin belirlenebilmesinde YFT çok işlevlidir. YFT yönteminde birden fazla dalga fonksiyoneli ile işlem gerçekleştirebilmemiz mümkündür.

Farklı fonksiyoneller üzerinden hesaplamaları devam ettirebilmemiz teoriyi daha da işlevli kılar.

Moleküler modelleme çalışmalarında istatistiksel veriler göz önüne alındığında son zamanlarda en fazla tercih edilen çalışmalardan biri moleküler yerleştirme çalışmalarıdır. Özellikle modern ilaç tasarımında en fazla kullanılan yöntemlerden biridir. Çünkü moleküler yerleştirme yönteminde bir makro molekül yüzeyine mikro molekül yerleşimi simüle edilebilir. Modern ilaç tasarımında makro moleküller yani proteinler üzerine çalışılır. Biyoloji ve genetik bilim araştırmaları da göz önüne alındığında, hastalıkların birçoğu protein yapılarında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu da gen anomalilerine ve protein yapılarında meydana gelen değişikliklere odaklanılmasına sebep olmaktadır. Bununla beraber özellikle kanser ve diğer gen anomalilerinin sebep olduğu birçok hastalığın meydana gelme sebebinin protein yapısında bulunan amino asit ve beraberindeki gen dizilimlerinde oluşan hata ve mutasyonlardan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Moleküler yerleştirme, moleküllerin tanımlanmasında aktif bölgelerin belirlenmesinde ve uygun protein-ligand yerleşiminin hesaplanabilmesinde önemli yer tutmaktadır. Bu ve benzeri sebepler moleküler yerleştirme yöntemini son zamanlarda popüler hale gelmesine olanak tanımıştır. Aynı zamanda moleküler yerleştirme işlemlerinde kullanılan birçok uygulamanın kolay ve zahmetsiz işlem yapması, tekrardan yerleştirme işlemine olanak tanınması, aktif bölgelerin kolaylıkla belirlenebilmesi açısından bakıldığında ve istatistik verileri göz önüne alındığında popüler modelleme yöntemi arasında yerini korumaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

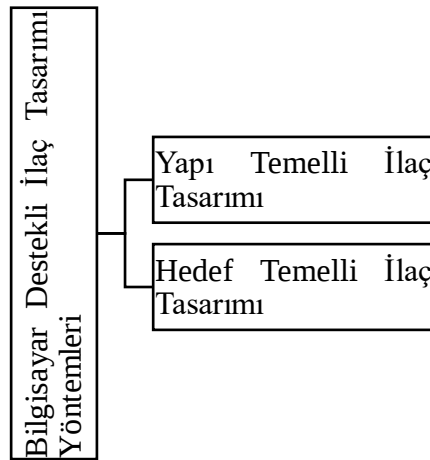
2.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

İlaç tasarımı, hesaplamalı yaklaşımların çok hızlı keşif süreci sağlamasından dolayı ilaç keşfi ve geliştirme uygulamaları arasında önemli yer tutmaktadır. Bir piyasaya ilacın girmesi karmaşık, riskli ve ekonomik anlamda maliyet gerektiren bir süreçtir. Bu süreç yalnızca maddi olarak değil, insan emeği ve vakit açısından da ekonomik olmayan bir süreçtir. İstatistiksel veriler değerlendirildiğinde söz konusu ilaç keşif ve kullanılabilir hale gelme süreci ortalama olarak on ila on dört yıl sürmektedir. Bununla beraber yine istatistiksel veriler göz önüne alınarak ekonomik maliyetin milyar dolardan daha fazla olmaktadır (Daina vd., 2017).

Değinilen bu sebeplere bağlı olarak Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (BDİT) hem zaman hem maddi ve hem de insan emeği bakımından araştırmacılara ekonomik olarak kolaylık sağlamaktadır. İstatistiksel verilere dayalı olarak; BDİT, geleneksel ilaç tasarımı yöntemlere göre maliyeti %50 oranında düşürmeyi sağlamıştır (Xiang vd., 2012).

2.1.1. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımında Yaklaşımlar

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı sürecinde iki önemli yaklaşım yer almaktadır. Bu yaklaşımlar; *yapı temelli ilaç tasarımı* ve *ligand temelli ilaç tasarımı (hedefe dayalı tasarım)* olmak üzere sıralanmaktadır.



Şekil 2.1 Bilgisayar destekli ilaç tasarımı yaklaşımları

2.1.1.1. Yapı temelli ilaç tasarımı yöntemi:

Bu ilaç tasarımı yönteminde hedef protein yapısı bilinmektedir. Bu yaklaşıma göre; ilaç adayları olan tüm bileşikler için, hedef proteinle etkileşimi ve biyo-afinite hesaplanması yerleştirme işleminden sonra yapılmaktadır. Gerekli hesaplamaların yapılmasındaki başlıca amaç; ilaç adayları olan bileşiklerden hangisinin hedef proteinle daha iyi etkileşim kurduğunu belirlemektir. Yapı temelli ilaç tasarımı yönteminde (YTİT), klinik deneyler başlatılmadan önceki ilk aşama hedef proteinin yapısını belirlemektir. Hedef proteinlerin yapıları spektroskopik yöntemler ile belirlenir. Spektroskopi veya kristalografi, bir molekülün sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerinin aydınlatılmasını sağlar ve bununla beraber biyoloji, mineroloji, genetik ve moleküler biyoloji gibi bilim dallarında araştırma yapan araştırmacıların molekül üzerinde çalışmalarına olanak tanımaktadır (Koşar, 2008).

2.2. X-Işınlarnn Tanımı ve Özellikleri

X-ışınları elektromanyetik dalga özelliğı gösteren dalga boyları 0.1-100 Å aralığında olan atomların iç enerji düzeylerinde elektronların geçişı sonucunda meydana gelen ışınlardır. X-ışınlarının sahip olduğı en önemli özelliğı hem dalga hem parçacık özelliğini bir arada göstermesidir. Bu özellik dolayısıyla X-ışınlarının çift karakter özelliğine sahip olduğunu söylemek hatalı olmaz. Elektromanyetik spektrumda, X-ışınlarının sahip olduğı dalga boyu gama ışınlarnn dalga boyundan büyük ve mor ötesi ışınlarn dalga boyundan küçüktür. Bu nedenden dolayı X-ışınları elektromanyetik spektrumda bu iki ışının arasındaki bölgede bulunmaktadır.

X-ışınlarının transmisyon, kırınım, yansıma, polarizasyon vb. özellikleri bulunmaktadır. Bu tür özelliklerinden yararlanılarak; tıp, eczacılık, yakın geçmişte moleküler biyoloji ve genetik alanlarında X-ışınlarından yararlanılmaktadır. Son zamanlarda, moleküllerin temel yapılarının belirlenebilmesi için X-ışını kırınımı yöntemi önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü kristalize bir molekülün yapısını, moleküle ait bağ özelliklerini, torsiyon açılarını vb. birçok özelliğı en doğru şekilde belirleyebilir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı sürecinde, hedef protein yapısının belirlenmesinde yine en çok tercih edilen yöntem X-ışını kırınımı yöntemidir. Öyle ki DNA yapısının belirlenmesinin ve modelinin oluşturulmasının temel basamağı olarak; Rosalind Franklin tarafından X-ışını kırınımı yöntemi ile DNA'nın ince bir film üzerine düşürülerek fotoğrafı çekilmiştir. Dolayısıyla

moleküler yapıların modelinin oluşturulmasını sağlayan yegâne yöntemin X-ışını kırınımı olduğu kuşkusuzdur.

2.2.1. X-İşını kırınımı ve kristallerin yapılarının analiz edilmesi

Kristalografi yöntemi, bir molekülün yapı özelliklerini atomik boyutlarda aydınlatan bir bilim dalıdır (Koşar, 2008). X-ışınları 1985 yılında Röntgen'in Crookes tüpleri ile yaptığı bir dizi deneyin sonucunda keşfedilmiştir. Klasik fizik önermeleri göz önüne alındığında X-ışınları tıpkı görünür ışık gibi elektromanyetik dalga özelliği gösterir. X-ışınlarının, görünür ışıktan önemli ayrım noktası düşük dalga boyuna dolayısıyla da yüksek enerji ve yüksek frekans değerine sahip olmasıdır.

X-ışınları katı fazda bulunan maddelerin özellikle de kristallerin geometrik yapısını belirler. Kristal yapılar üç boyutlu uzayda düzenli bir şekilde tekrar eden belli bir deseni referans olarak alan atomik bir yapıya sahiptir. Bu sebepten dolayı katı fazda bulunan maddelerin kristalize yapısı, yapılarında bulundurduğu atom topluluklarının veya moleküllerin o katıya has olacak şekilde geometrik bir düzende bir araya gelmesi sonucunda oluşur.

Belirli olmayan bazı yapıları belirlemek ya da yapısal bazı parametreleri tespit etmek adına kırınım yöntemleri birçok alanda kullanılmaktadır. Kristallerin atomik boyutta yapılarının aydınlatılmasında en çok kullanılan yöntemlerin başında, *x-ışını kırınımı* gelmektedir. X-ışınları ile yapılan analizler yalnızca fizik alanında değil birçok alanda kullanılmaktadır. Bununla beraber ilaç etken maddelerin yapısının ve bu maddelerin bağlanacağı proteinlerin yapısal analizi de x-ışını kırınımı yöntemi ile gerçekleştirilir. Bunun en önemli nedeni, X-ışını kırınımı yönteminin araştırmacılara hassas ve güvenilir sonuçlar sunmasıdır.

Kristal yapılar ve molekül yapılarındaki atomlar arası mesafeler 0.15-0.4 mm arasında değişmektedir. Bu uzaklık aynı zamanda 3keV ve 8 keV aralığında enerjiye sahip X-ışını fotonlarına denk gelmektedir.

Bu sebepten dolayı, kristaller ve moleküllerin yapıları X-ışınlarının etkisi altında kaldığında yapıcı ve yıkıcı girişim oluşturmaktadırlar. X-ışını saçılması ile 5 ila 120 nm arasındaki kristal boyutlar belirlenebilmektedir. X-ışınları kırınımında verilebilecek temel bağıntı Bragg kırınımı yasasıdır.

Bu yasa;

$$2d\sin\beta = n\lambda \quad (2.1)$$

matematiksel bağıntısı ile ifade edilir.

Burada;

d: ardışık iki düzlemde bulunan atomlar arasındaki mesafe

n: kırınımın mertebesi

λ : dalga boyu

β : elektromanyetik dalga açısı

olarak ifade edilir.

Bu bağıntıda, $n=1,2,3,\dots$ gibi tam sayı değerleri kırınımın mertebesi olmaktadır. Bu kanuna göre; herhangi bir dalga kristal yapısına çarptığı zaman her atom üzerinde ışımının bir kısmı saçılacak ve saçılan dalgaların eşit fazda bulunduğu doğrultularda kırınım maksimumları gözlemlenecektir.

X-ışını kristalografisi, bir molekülün sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerin aydınlatılmasında en sık kullanılan yöntemler arasındadır. Bu noktada kristal yapı, gelen X-ışınları demetinin birçok özgül yöne kırılmasına sebep olmaktadır. Bu kırınımlı fotonların açılarının ve yoğunluklarının bir kristalograf tarafından hesaplanmasıyla atomların ortalama konumları, sahip oldukları kimyasal bağlar ve kristalografik bozunumları vb. bilgiler elde edilebilmektedir.

Bu tür özellikleriyle X-ışını kristalografisi birçok bilimsel sorunların çözümünde öncü olmuştur. Yöntem yalnızca atomları ve moleküllerin kristal yapısını değil; vitamin, ilaç, protein ve DNA gibi yapıların da kristal yapısının aydınlatılmasını sağlamıştır.

2.3. Bragg Yansıma Şiddetleri

X-ışını kırınımı ile moleküllerin yapılarının aydınlatılmasında çok sayıda Bragg yansımasının şiddet ölçümleri özenle dahil edilir (Koşar, 2008). Bu noktada ilk adım ise, deneysel parametreler ile ölçülen Bragg şiddeti $I(hkl)$ ve yapı faktörü $F(hkl)$ arasında bulunan ilişkiyi belirlemektir (Cullity ve Stock, 2001). Yapı faktörü matematiksel olarak; bir birim hücrede bulunan tüm atomların saçtığı dalga genliğinin sadece bir atomun saçtığı dalga genliğine oranı olarak tanımlanabilir.

Bragg kırınımı ile elde edilen demetin şiddeti, bileşke demetin genliğinin karesi ($|F(hkl)|^2$) ile doğru orantılıdır. Bu orantının tam bir matematiksel bağıntı şeklinde ifade edilebilmesi için eşitliğe Lorentz, sıcaklık, skala, kutuplanma ve soğurma düzeltme terimleri eklenmelidir.

N tane atomu bulunan bir hücreden yansıyan X-ışınları için şiddeti ile yapı faktörü arasındaki matematiksel ifade,

$$I(hkl) = L.p.A.T.K |F(hkl)|^2 \quad (2.2)$$

şeklindedir.

2.3.1. Lorentz faktörü düzeltmesi (L)

Bragg açısı, bir (hkl) düzlemin diğer bir deyişle ters örgü noktasının yansıma konumunda bulunduğu süreyi değiştirebilen bir parametredir. Yansıma şiddeti bu süre ile paralel şekilde değişebilmektedir. Lorentz faktörü düzeltmesi, bu ters örgü noktalarının yansıma küresinden geçtiği sürenin arasındaki farkın şiddete olan etkisini ortadan kaldırır (Giacovazzo vd., 1992).

2.3.2. Kutuplanma faktörü düzeltmesi

Bir kristal üzerine, doğrudan gönderilen X-ışınları, kutuplu olmayan elektromanyetik dalgalarıdır. Işık herhangi bir madde üzerinde düştüğünde, maddenin sahip olduğu ve titreşim hareketi yapan elektronları ışığı asimetric olacak şekilde yayar. Çoğu ışın titreşen elektronlara dik olacak şekilde yayılırken az bir kısmı asimetric doğrultulu olacak şekilde yayılmayı tercih eder. Bu şekilde yayılan X-ışınları kutuplanmış olarak değerlendirilir. Bu olay Bragg yansıma şiddetlerinin azalmasına sebep olmaktadır. Diğer bir ifadeyle kutuplanmış X-ışınları düşük Bragg yansıma şiddetine sahiptir. Bu etkinin saf dışı kalabilmesi için yapının sahip olduğu Bragg şiddetine kutuplanma faktörü düzeltmesi eklenir. Kutuplanma faktörü düzeltmesini matematiksel olarak ifade edecek olursak;

$$\left[\frac{1 + \cos^2 2\theta}{2} \right] \quad (2.3)$$

bağıntısı yazılır. Burada Bragg yansıma açısı θ ile ifade edilmektedir.

Lorentz ve kutuplanma faktörleri birlikte hesaplanabilirler ve Lorentz-kutuplanma düzeltmesi olarak adlandırılırlar.

2.3.3. Soğurma faktörü düzeltmesi

X-ışınlarının herhangi bir madde üzerine gönderildiğinde bu madde üzerinde yansıdığından bahsedilmiştir. X-ışınlarının bir kısmı madde üzerinden yansırken bir kısmı da madde tarafından soğurulur. X-ışınlarının soğurulma miktarını belirlemek için,

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.4)$$

bağıntısı kullanılmaktadır.

Bu bağıntıda;

x: X-ışınlarının gönderildiği maddenin kalınlığı

μ : maddenin çizgisel soğurma katsayısı

olarak ifade edilir.

Bu bağıntı içerisinde yer alan soğurma katsayısının bağlı olduğu faktörler; moleküldeki atomların soğurma katsayısına ($P_i(\mu/\rho)_i$), kristalin yoğunluğuna (ρ_k) ve bir atomun moleküldeki ağırlık yüzdesine (P_i) bağlıdır.

Bu durum matematiksel bir bağıntı ile ifade edilir. Bu bağıntı,

$$\mu = \rho_k \sum_i P_i(\mu/\rho)_i \quad (2.5)$$

şeklinde dir. Bu denklemde maddenin çizgisel soğurma katsayısının belirli olduğu durumlarda kullanılacak maddenin kalınlığı belirlenebilir. Şiddet kaybını en aza indirecek şekilde madde seçilir. Burada ideal madde kalınlığı $x_{op} = 2/\mu$ bağıntısı ile belirlenir. Çizgisel soğurma katsayısını belirlemek, Bragg yansıma şiddeti üzerinde soğurma düzeltmesi uygulanıp uygulanmayacağı kararının verilmesinde önemli bir yer tutmaktadır.

2.3.4. Sıcaklık Faktörü Düzeltmesi

Bir kristalin yapısında bulunan atomlar denge konumları çevresinde titreşim hareketine sahiptirler. Atomların yaptığı titreşim hareketinin büyüklüğü, sıcaklığa, atomun kütesine, atomu tutan bağlara ve diğer kuvvetlere bağlı olarak değişir. Titreşimin büyüklüğünün değişmesi, atomun hacimsel olarak sahip olduğu elektron yoğunluğunu ve

buna bağı olarak da X-ışını saçılma kapasitesini değiştirecektir. Isıl titreşimlerinin bragg şiddeti üzerindeki etkileri sıcaklık faktörü düzeltmesi ile yok edilir (Jeffery, 1971).

2.3.5. Skala Faktörü Düzeltmesi

Skala faktörü düzeltmesi, denyesel parametreler yardımı ile ölçülmüş olan bağı şiddetle, teorik olarak hesaplanmış olan mutlak şiddetin sahip olduğu değeri aynı noktaya getirilmesini sağlar. X-ışını kristalografisi, atomik boyutta molekül yapılarının sahip olduğu özelliklerin aydınlatılmasında çok önemli bir yere sahiptir. Bu noktada kristal yapı, gelen X-ışınları demetinin birçok özgül yöne kırılmasına sebep olmaktadır. Bu kırınımlı fotonların açıları ve yoğunlukları bir kristalograf tarafından hesaplanmasıyla atomların ortalama konumları, sahip olduğu kimyasal bağlar ve kristalografik bozunumları vb. bilgiler elde edilebilmektedir. Bu tür özellikleriyle X-ışını kristalografisi birçok bilimsel sorunların çözümünde öncü olmuştur. Yöntem yalnızca atomları ve moleküllerin kristal yapısını değil; vitamin, ilaç, protein ve DNA gibi yapılarında kristal yapısının aydınlatılmasını sağlamıştır.

2.4. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, herhangi bir molekülün yapısını, davranışlarının belirlenmesini sağlayan disiplinlerarası bir çalışma alanıdır. Bilgisayarlı ya da teorik yöntemler farketmeksizin tüm yöntemleri kapsamaktadır. Moleküler modelleme yöntemleri birçok alanda kullanılmaktadır. Bu alanlar; bilgisayarlı kimya, malzeme bilimi, ilaç tasarımı, bilgisayarlı biyoloji vb. olarak sıralanabilir. Moleküler modelleme yöntemleri çok geniştir. Bu tez kapsamında moleküler modelleme yöntemlerinden hedefe dayalı yöntemler arasından moleküler yerleştirme yöntemi üzerinde durulacaktır.



Şekil 2.2. Moleküler modelleme yöntemlerinin sınıflandırılması

2.4.1. Moleküler mekanik

Molekül mekanik, moleküllerin yapılarını klasik mekanik yöntemleri ile hesaplamaktadır. Yapıları tayin edilen molekülleri bağlı olarak düşünür fakat bağlı olmayan atomların arasındaki etkileşimler de göz önünde bulundurulur. Molekülün içinde bulunan atomların potansiyel enerjisi “V” olmak üzere,

$$V = V_{gerilme} + V_{\theta} + V_{vdw} + V_{es} + V_w \quad (2.6)$$

bağıntısı ile hesaplanmaktadır.

Bağıntı içerisinde yer alan faktörler sırasıyla;

$V_{gerilme}$: Bağların esneyip gerilme enerjisi

V_{θ} : Bağların bükülme enerjisi

V_{vdw} : Van der Waals etkileşim enerjisi

V_{es} : Elektrostatik etkileşim enerjisi

V_w : Molekül içindeki bağların dönmesinden (internal rotation) kaynaklanan enerji olarak tanımlanmaktadır.

2.4.2 Kuantum mekaniği

Kuantum mekaniği ile yapılan molekül yapılarının tayini moleküler mekanik yöntemlerine göre daha uzun ve karmaşık hesaplamalar yapmaktadır. Ancak kuantum mekaniği ile elde edilen yöntemler daha hassastır. Bugün kullandığımız modern elektronik yapıların tayin etme yönteminin temelleri 1920 yılında Schrödinger tarafından ortaya atılmıştır. Moleküller modelleme çalışmalarının gerçekleştirilmesi de yine Schrödinger denklemlerinin çözümü ile gerçekleştirilir. Çünkü kuantum fiziği, proton, nötron, elektron, pozitron, nötrino vb. gibi çok küçük atom altı taneciklerin davranışları ve özelliklerinin anlaşılmasını sağlar. Dolayısıyla bir molekülün sahip olduğu özelliklerini veya karakterini, davranışlarını anlamak için molekülün atomları arasındaki etkileşimlerinin, bağlarının ve diğer birçok temel özelliğinin anlaşılması gerekmektedir. Bu yüzden, kuantum mekaniğinin birçok alanda yer alan uygulamaları moleküler modelleme sürecinin gerçekleştirilmesinde de önem arz eder.

2.4.2.1. Ab initio

Ab initio, Latince “*en baştan*” anlamına gelmektedir. *Ab initio* hesaplamalarından yaklaşıklık ibaresi kullanılmaz yani hesaplamalarda yaklaşık değerler yoktur. Hesaplamalarda kesin sonuçlara ulaşılmaktadır. Ancak bu tanımlama tam manası ile doğru değildir. Hesapsal yaklaşımlar bu teori içerisinde de mevcuttur ancak diğer yaklaşımlara göre *ab initio* hesaplamaları daha hassas ve güvenilir hesaplamalar sunmaktadır. *Ab initio* hesaplamalarının tek sınırlayıcı yönü, bu hesaplamalar için zaman isteyen bilgisayar hesaplamalarına ihtiyaç duyulmasıdır. Bununla beraber bu teoriyi çok büyük yapıdaki moleküllere uygulamak mümkün değildir. Bu durumun sebebi, *ab initio* teorisinin kendi içerisinde seviyelere ayrılmasından dolayıdır.

Çok büyük moleküllerde yapılan hesaplamalar düşük seviyeli hesaplamalar yapılmaktadır. Bu durumda de teorisinin hesaplama seviyesi azaldıkça, hesaplamaların hassaslığı azalmaktadır.

2.5. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT)

Fizik bilimi ve bu bilim dalı ile ilişkili olan diğer pozitif bilim dallarının ortak bir amacı vardır. Bu amaç, madde ve onun yapısının analiz edilip, özelliklerinin anlaşılmasıdır. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (YFT), atomların ve moleküllerin kuantum mekaniksel davranış özelliklerini tanımlayan diğer bir deyişle Schrödinger denkleminin çözümünü olanaklı hale getirmek için kullanılan olağanüstü başarılı bir yaklaşımdır (Sholl ve Steckel, 2012). Bu teorik yaklaşım, kuantum fiziğinin daha geniş alanlarda kullanılmasına olanak sağlamıştır. YFT yöntemi kuantum fiziğini, yalnızca fizik ve kimya alanında değil, malzeme bilimi, kimya mühendisliği ve diğer birçok alanda kullanılmasına olanak sağlamıştır. İstatistiksel olarak bakıldığında, Bilimsel Atıf İndeksi (Science Citation Index)’ne göre, YFT, 1986 tarihlerinde yalnızca 50 gibi ufak bir sayıda sonuç vermezken, bu inceleme 1996 ve 2006 yılları arasında tekrar edildiğinde ise sonuçların sırasıyla 1100 ve 5600’den fazla olduğu görülmüştür.

YFT yöntemi, Hartree-Fock (HF) yönteminden farklıdır. Aralarındaki fark, HF yönteminde çok elektrona sahip dalga fonksiyonu Slater determinantı ile tanımlanırken YFT yaklaşımı tek elektronlu dalga fonksiyonu ile ifade edilir. Slater determinantı, N sayıda dalga fonksiyonunu kapsayacak şekilde ifade edilir. Bura “ N ” molekülde bulunan

elektron sayısını ifade etmektedir. YFT ise, tek elektronlu dalga fonksiyonunu kullanırken sadece toplam elektronik enerjiyi ve elektronik yoğunluğun dağılımını. Yirminci yüzyılda fizikte yeni bir dönemin başlangıcı olarak kuantum mekaniği çalışmaları kabul edilir. Kuantum mekaniği, yaşadığımız evrenin tanımlanmasında olağanüstü bir doğruluk göstermiştir. YFT yönteminin tam anlamıyla anlaşılması için öncelikle Schrödinger denkleminin tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Bu sebeple öncelikle, Schrödinger denkleminden bahsetmekte yarar vardır.

2.5.1. Schrödinger denklemi

İyi tanımlanmış atom topluluklarının, öncelikli olarak araştırılan özelliği sahip oldukları enerji ve enerjilerinin nasıl değiştiğidir. Bir atomun konumunu tanımlayabilmek için, öncelikli olarak atomun çekirdeğinin ve elektronlarının konumlarının tanımlanması gerekmektedir. Kuantum mekaniğinin en önemli öğretilerinden biri, bir atomun çekirdeğinin, atomun yörüngesindeki elektronlardan daha ağır olduğunun kanıtlanmasıdır. Atomun çekirdeğinde bulunan proton veya nötronun kütlesi, atomun farklı enerji düzeylerindeki elektronlardan yaklaşık 1800 kat daha fazladır. Bu durum bizleri bir anlamıyla, elektronların herhangi bir değişime proton ve nötronlardan daha hızlı karşılık verdiği sonucuna götürür. Bu sonuca bakılarak soru iki kısma ayrılabilir. İlk olarak, atom çekirdeklerinin durağan konumları için elektron hareketlerini açıklayan denklemler çözülür. Daha sonra, bir çekirdek grubun sahip olduğu bölge içerisinde hareket halinde olan bir elektron grubu için, elektronların en düşük enerjiye sahip konfigürasyonunu veya durumu bulunur (Sholl ve Steckel, 2012). Elektronların en düşük enerjiye sahip oldukları durumları, taban durumlarıdır. Yani çekirdeğe en yakın oldukları konumudur. Diğer bir deyişle atomlar burada en kararlı hallerinde bulunmaktadır. Çekirdek ve elektronlar, birbirlerinden farklı olacak şekilde matematiksel problemlere ayrılır. Bu bir yaklaşımı içerir ki bu yaklaşım *Born-Oppenheimer* yaklaşımıdır. Eğer $R_1, \dots, R_M$ konumlarında M-tane çekirdek bulunuyor ise, taban durum enerjisi (E) çekirdeğin bulunduğu bu konumların bir fonksiyonudur denilebilir. Bu fonksiyona, atomların *adyabatik potansiyel enerji yüzeyi* denir. Bu bağlamda eğer bir atomun sahip olduğu bu fonksiyon çözümlenebilirse, atomların civarındaki hareketlilerin enerji değişimini de hesaplayabiliriz.

Schrödinger denkleminin zamandan bağımsız relativistik olmayan formu $H\Psi=E\Psi$ 'dir. Bu denklemde H , Hamiltonyen operatörüdür. Schrödinger denkleminde yer alan

Hamiltonyen operatörü (H) molekülde bulunan parçacıkların sahip oldukları enerjiyi ve tüm parçacıkların birbirleri ile aralarındaki elektrostatik etkileşimleri simgeler. Ψ , için Hamiltonyen'in çözüm seti veya öz durumlarıdır denilebilir. Bu çözümlerin tümünün, Ψ_n ile ilişkili bir özdeğeri (E_n) bulunur, bu özdeğerlerin her biri birer reel sayıdır ve bu özdeğer denklemini sağlar (Sholl ve Steckel, 2012).

Hamiltonyen fazla sayıda fazla sayıda çekirdekle eşleşmesi sonucunda Schrödinger denklemin daha net bir tanımı;

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla^2 + \sum_{i=1}^N V(r_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j < i} U(r_i, r_j) \right] \Psi = E \Psi \quad (2.7)$$

ile ifade edilir.

Bu denklemde m , elektronun kütleini ifade eder. Parantez içinde bulunan üç terim ise sırasıyla, her bir elektronun kinetik enerjisi, elektron ve atomik çekirdek topluluğu arasındaki etkileşme enerjisi ve farklı elektronlar arasındaki etkileşme enerjisi olarak tanımlanabilir. Ψ , her bir hamiltonyen için dalga fonksiyonu, $\Psi = E \Psi(r_1, \dots, r_N)$ ve E elektron en düşük enerjisidir.

En düşük enerji yani taban-durum enerjisi zamandan bağımsızdır ve buna bağlı olarak bu denklem zamandan bağımsız Schrödinger denklemidir. Ψ , bireysel elektronların çarpımı şeklinde yazılabilmektedir. Buna göre; $\Psi = \Psi_1(r) \Psi_2(r), \dots, \Psi_N(r)$ ifadesi dalga fonksiyonu için yazılır ve bu ifade *Hartree çarpımı* olarak isimlendirilir. Atomların her biri tek çekirdeğe ve çok sayıda elektrona sahip olduğundan dolayı elektronların sayısı (N), çekirdeklerin sayısından (M) çok daha fazladır. Denklemin çözümü açısından hayati derecede önemli olan noktalardan biri, hamiltonyende elektron-elektron etkileşimlerini tanımlayan terimdir. Önemli olmasının başlıca nedeni; $\Psi_i(r)$ bireysel elektron dalga fonksiyonunun, eş zamanlı olarak sonraki tüm elektronlarla ilişkili olan bireysel elektron dalga fonksiyonları dikkate alınmadan bulunamayacağından dolayıdır.

Dikkat edilmesi gereken noktalardan biri de; deney sürecinde elektronlara rastgele, 1. elektron, 2. elektron...vb. şekilde isimlendirme yapılamayacağıdır. Fiziksel anlamda incelenen nicelik için, geçekte N -elektron setinin olası herhangi bir sırada $r_1, \dots, r_N$ koordinatlarına sahip olabileceği bir olasılığa sahip olmasından bahseder.

Bu olası durum, uzayın belli bir noktasındaki elektron yoğunluğu $n(r)$, ile yakinen ilişkilidir. Bahsedilen bu elektron yoğunluğu, bireysel dalga fonksiyonu türünden yazılabilmektedir.

Buna göre elektron yoğunluğu;

$$n(r) = 2 \sum_i \Psi_i^*(r) \Psi_i(r) \quad (2.8)$$

ile ifade edilir. Bu denklem içerisindeki toplam, elektronlar tarafından işgal edilen bütün bireysel dalga fonksiyonları tarafından alınır. Toplam içindeki terim, $\Psi_i(r)$ bireysel dalga fonksiyonu içinde bulunan herhangi bir elektronun bir r konumuna yerleşme olasılığını verir.

Denklemden 2, çarpanının yer almasının nedeni, elektronların sahip olduğu spinlerden dolayıdır. Bununla beraber Wolfgang Pauli, bireysel bir elektronun dalga fonksiyonu birbirinden farklı iki spine sahip olan iki farklı elektron tarafından işgal edilebilir. Bu yalnızca kuantum mekaniksel bir görüştür ve klasik fizikte benzeri bir tanım yoktur.

2.5.2. Kohn-Sham denklemleri

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT), Schrödinger denkleminin bir çözümü olarak değerlendirildiği için önemlidir. YFT yöntemini HF, yönteminden ayıran temel farktan bahsedilmişti bu kısımda ise YFT yönteminin ifade ettiği elektronik enerji ve elektronik yoğunluk arasındaki ilişki incelenecektir. Öncelikli olarak Kohn ve Hohenbergden bahsedilecektir. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, aslına bakılırsa Hohenberg ve Kohn tarafından ispatlanmış olan iki temel matematik teoremi üzerine kurulmuş olup, bir dizi denklem üzerine inşa edilmiştir (Sholl ve Steckel, 2012).

Hohenberg ve Kohn'a göre; bir sistemin temel durum enerjisi ve diğer özellikleri elektron yoğunluğu ile ifade edilebilirdi. Hohenberg ve Kohn'un bu matematiksel teoremler arasında ispatladıkları ilk teorem; Schrödinger denklemi ile elde edilmiş olan taban-durum enerjisinin elektron yoğunluğunun tek bir fonksiyoneliidir. Aslına bakılırsa bu teorem, taban-durum dalga fonksiyonu ile taban-durum elektron yoğunluğunun bir haritalama olduğunu söyler. Bu önemli teoremin daha anlaşılabilir olması için bu noktada *fonksiyonel* kavramının tanımından bahsetmek faydalı olacaktır. Fonksiyonel kavramı, fonksiyon kavramı ile bağdaşıklık gösterir ancak birebir aynı anlama gelmez. Fonksiyon, farklı değişkenlerin sahip olduğu değerleri alır ve bu değişkenlerden elde edilen tek bir

sayı tanımlar. Fonksiyonel kavramı ise, bir fonksiyonu ele alır ve o fonksiyondan yeni bir fonksiyon belirtir. Hohenberg ve Kohn'a göre $n(r)$ elektron yoğunluğu olarak ifade edilmek üzere, taban-durum enerjisi olarak tanımladığımız E , $E[n(r)]$ olarak ifade edilebilmektedir. Bu yüzden bu teori, *fonksiyonel teorisi* olarak bilinmektedir. Bu sonucu farklı bir şekilde de ifade edebiliriz; taban-durum elektron yoğunluğu, taban-durum enerjisi ve dalga fonksiyonu dahil olmak üzere bütün özelliklerini benzersiz şekilde belirler (Sholl ve Steckel, 2012). Bu sonuçlar modern fizikte önemli yer tutar. Çünkü, 3N- tane değişkene sahip bir dalga fonksiyonu değil, üç uzaysal değişkene sahip olan bir fonksiyon bulunur. Bu diğer bir anlamı ile elektron yoğunluğunun bulunması ile, Schrödinger denkleminin çözülebileceği anlamına gelir. Burada bahsi geçen *Schrödinger denkleminin çözümü* ifadesi, taban-durum enerjisinin bulunması anlamına gelmektedir. Teorem sayesinde, binlerce boyuta sahip olan problem, sadece üç boyuta sahip bir probleme indirgenmesi sağlanır. Hohenberg ve Kohn'un birinci teoremi, Schrödinger denklemini çözecek bir fonksiyonelin var olduğunu belirler ancak bu fonksiyonelin ne olduğu hakkında bir bilgi sağlamaz. İkinci Hohenberg ve Kohn teorimi ise bu fonksiyonelin sahip olduğu önemli bir özelliği tanımlamaktadır. Bu özellik Schrödinger denkleminin tam bir şekilde çözümüne denk gelir. Bu tam çözüm; toplam fonksiyonelin enerjisini en minimum değere indirgeyen elektron yoğunluğudur. Eğer “doğru” fonksiyonel formu bilinseydi, o zaman, fonksiyonelden elde edilen enerjiyi minimize edene kadar elektron yoğunluğunu değiştirebilirdik, bu durum bize ilişkili elektron yoğunluğunu bulmak için bir tarif verir (Sholl ve Steckel, 2012).

Bu değişimi, pratikte ele alınan fonksiyonelin yakın formlarıyla beraber kullanılması gerekmektedir. Hohenberg-Kohn tarafından tanımlanan fonksiyoneli yazılırken, $\Psi(r)$ dalga fonksiyonları kullanılmalıdır.

Bu fonksiyonlar $n(r)$, elektron yoğunluğunu toplam şeklinde tanımlar. O halde, enerji fonksiyoneli,

$$E[\{\Psi_i\}] = E_{bilinen} [\{\Psi_i\}] + E_{xc} [\{\Psi_i\}] \quad (2.9)$$

şeklinde ifade edebiliriz. Burada enerji fonksiyoneli iki sınıfa ayrılmış olur. Bilinen her şey ve diğer şeyler olmak üzere. Bilinen terimler dört ayrı bağıntıdan oluşur. Bu bağıntılar;

$$E_{bilinen}[\{\Psi_i\}] = -\frac{\hbar^2}{m} \sum_i \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r + \int V(r)n(r)d^3r + \frac{e^2}{2} \int \int \frac{n(r)n(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' E_{iyon} \quad (2.10)$$

Sağ kısımda bulunan terimler, sırasına göre, elektronların kinetik enerjisi, elektronlar ve çekirdekler arasında bulunan Coulomb etkileşimleri, elektron çiftleri arasında bulunan Coulomb etkileşimleri ve çekirdekler arasında bulunan Coulomb etkileşimleridir.

Burada önemli bir terim olan $E_{XC}[\{\Psi_i\}]$ *değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli* olarak ifade edilir ve bu ifade “bilinen” terimler haricindeki diğer tüm kuantum mekaniksel etkileşimleri içerir.

Burada önemli noktalardan bir şudur; “Toplam enerji fonksiyonelinin minimum enerji fonksiyoneli hesaplanırken dikkat edilmesi gerekenler nelerdir?” Elektron yoğunluğunun hesaplanabilmesi için tek-elektron denklemlerinden oluşan denklem setinin çözümü bulunmalıdır. Bu çözüm için Kohn-Sham denklemleri öne sürülmüştür. Bu denklemlerden ilki;

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) + V(h)_r + V_{XC}(r) \right] \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r) \quad (2.11)$$

şeklinde ifade edilir. Kohn-Sham denklemleri yüzeysel bakımdan tam Schrödinger denklemi ile benzerlik gösterirler. Ancak aralarında belirli bir fark vardır.

Bu fark; Schrödinger denkleminde yer alan toplam ifadeleri Kohn-Sham denklemlerinde bulunmamaktadır. Bunun başlıca sebebi; Kohn-Sham denklem setlerinin çözümü yalnızca üç uzaysal değişkene bağlı olan dalga fonksiyonları bulunmasıdır.

İkinci Kohn-Sham denklemi Hartree potansiyelini tanımlar ve Hartree potansiyeli;

$$V_H(r) = e^2 \int \frac{n(r')}{|r-r'|} d^3r' \quad (2.12)$$

şeklinde ifade edilir. Bu denklem, problemdeki tüm elektronlar ile tanımlanan elektron yoğunluğu arasındaki Coulomb itmesini ifade eder. Bu denkelem içerisinde kensisiyle-etkileşme adı verilen bir hata söz konusudur. Bu hata fiziksel bir hatadan kaynaklı değil,

düzeltilmesi için denklem üzerinde bir değişim yapılmalıdır. Denklem üzerindeki bu değişim, V_{XC} üzerinde yapılır. Bilindiği üzere V_{XC} ifadesi, tek-elektron denklemindeki değiş-tokuş ve korelasyon katkılarını içerir. Şekil olarak, değiş-tokuş enerjisinin fonksiyonel türevi olarak tanımlanır ve;

$$V_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}}{\delta n(r)} \quad (2.13)$$

şekliyle ifade edilir.

Burada, δ ifadesi fonksiyonel türevi temsil eder. Fonksiyonel türev tanımı, bir fonksiyonun türevi tanımından daha farklıdır.

2.6. YFT Yönteminde Enerjiden Hesaplanan Özellikler

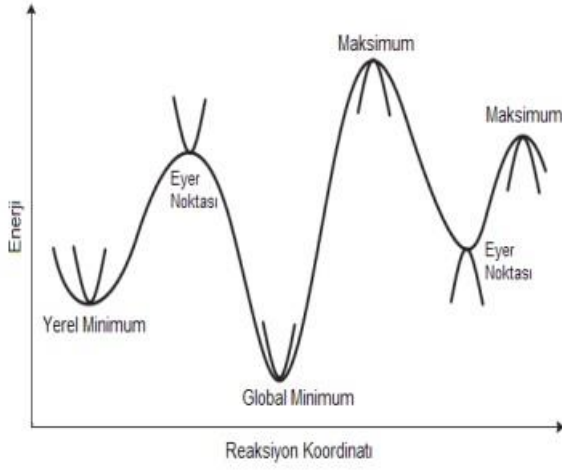
YFT yönteminde enerjiden hesaplanan özellikler; potansiyel enerji yüzeyi, doğal bağ orbitali, doğrusal olmayan optik özellikler, moleküler sınır orbitalleri ve moleküler elektrostatik potansiyel olarak sıralanmaktadır.

2.6.1. Potansiyel enerji yüzeyi (PEY)

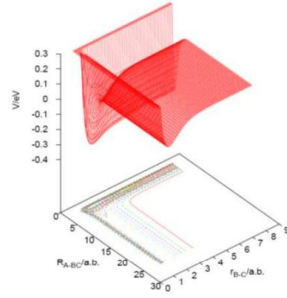
Potansiyel enerji yüzeyi, bir moleküldeki bütün atomların düzenlenişi temel alınarak atom topluluğunun potansiyel enerjisi ile belirlenebilen çok boyutlu yüzeyler olarak tanımlanmaktadır. Kartezyen uzay üç boyutludur ve buna bağlı olarak N tane atomdan oluşan bir sistemde potansiyel enerji yüzeyi $3N-6$ tane olmalıdır. PEY, iç koordinatlar adı verilen, bağ uzunlukları, torsiyon açıları ve açılar ile tanımlanabilmektedir.

PEY üzerindeki özel olarak incelen bazı noktalar vardır. Bu noktalar, en olabilesi yüksek moleküler yapılara karşılık gelen yerel minimumlar, PEY üzerindeki en düşük enerjinin olduğu nokta olan global minimumlar ve geçiş yapısına karşılık olan eyer noktalarıdır.

Eyer noktalarına bir nevi bariyerlerdir. Bu bariyerler, minimumları birleştiren yollar üzerindeki en düşük enerjili noktalar. Bu durum da eyer noktalarının geçiş noktaları ile doğrudan ilgili olmasına sebep olmaktadır.



Şekil 2.3. PEY üzerindeki özellikle incelenen noktaların grafiği



Şekil 2.4. Potansiyel enerji yüzeyinin üç boyutlu çizimi.

Bir molekülün sahip olduğu özelliklerin belirlenebilmesi için, moleküler geometrinin çok iyi tanımlanması gerekmektedir. Bu tanımlamayı da yapabilmek için PEY üzerinde enerjinin minimumlara karşılık gelen noktalarının koordinatları belirlenmelidir. Geometri optimizasyonu, molekülün başlangıçtaki geometrisi ile başlar ve optimizasyon boyunca PEY’i tarar.

Bu taramanın yapılabilmesi için öncelikli olarak, E_p potansiyel enerji, $X_1^m, X_2^m, \dots$ olmak üzere minimum enerjili noktalara karşılık gelen konumlar olmak üzere gradyan vektörü g ;

$$g = \frac{\partial E}{\partial x_1^m}, \frac{\partial E}{\partial x_2^m} \quad (2.14)$$

şeklinde tanımlanmaktadır.

Bir sonraki adım ise gradyan vektörünün sıfır olduğu noktaların belirlenmesi aşamasıdır. Bu noktalar molekül sisteminin minimum enerjili olduğu noktalara karşılık gelmektedir.

2.5.2. Geometri optimizasyonu

Optimizasyon, bir fonksiyonu minimum veya maksimum değerine ulaştırmak amacıyla gerçel ya da tam sayı değerlerini tanımlı bir aralıkta seçerek fonksiyona, bu değeri yerleştirerek var olan problemin çözümünü ifade etmektedir. Moleküler modelleme yapılırken, molekülün minimum enerjiye sahip stabil moleküler yapı (konfigürasyon) elde edilmelidir. Geometri optimizasyonu yapılırken molekül yapısında; bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açılar optimize edilerek var olan değerleri değiştirilir.

Buna bağlı olarak molekülün yapısında gerçekleşen değişimler ve mevcut olan geometriye karşılık gelen molekülün toplam enerjisi, *Potansiyel Enerji Yüzeyi (Potential Energy Surface, PES)*'ni oluşturur.

Optimize edilmeyen molekül geometrisi dengede değildir. Yani molekül stabil olmayan bir yapıya sahiptir. Geometri optimizasyonu, stabil olmayan bu molekülün geometrik parametrelerinde değişiklikler oluşturarak, molekül enerjisini minimum noktaya getirmeyi amaçlar. Bu geometrik parametrelerde sağlanan değişiklikler atomların hareket ettirilmesi ile gerçekleşmektedir.

Optimizasyon hesaplamalarındaki başlangıç noktası, her bir x için tek değere sahip $f(x)$ fonksiyonunun yerel minimum noktasının bulunmasıdır. Burada çalışılan $f(x)$ fonksiyonu “düzgün” fonksiyon olarak kabul edilmektedir. Bir fonksiyonun düzgün olması o fonksiyonun türevlenebilir ve bununla beraber sürekli olduğu manasına gelmektedir.

Bu noktada dikkat edilmesi gereken en önemli kısım, fonksiyonun sahip olduğu birçok yerel minimum noktalarını değil, yalnızca tek bir tane yerel minimum noktasının bulunmasına dayalıdır.

Aynı zamanda burada fonksiyonun sahip olduğu en düşük noktada aranmamaktadır. Herhangi bir süper hücrede bulunan N -tane düzenleniş biçimi hakkında fikre sahip değilsek, o halde bu süper hücrenin sahip olduğu toplam enerji; x atomik konumları tanımlamakta olan 3 N -boyutta, $E(x)$ şeklinde yazılabilen bir vektördür denilebilir. Fiziksel düzenin belirlenebilmesi için, enerji fonksiyonunun minimize edilmesi yeterlidir. Çünkü fiziksel düzen ile, enerji fonksiyonunun minimize durumu eşdeğerdir. Tek boyutta bir $f(x)$ fonksiyonunun yerel minimumunun bulunması için, başlangıçta $f'(x)=0$ yapan x

değerleri bulunmalıdır. Bu değerlerin belirlenmesi ile fonksiyonun hem yerel minimum hem yerele maksimum değerleri bulunabilir. $f'(x)$ 'i sıfır yapan değerleri bulabilmek için iki farklı metod kullanılmaktadır. Bu metodlar; *yarıya bölme metodu* ve *Newton metodu* olarak sınıflandırılmaktadır.

2.6.2.1. Yarıya bölme metodu

Bu metoda göre $x_1=a$ ve $x_2=b$ olmak üzere iki nokta belirlenir. Bulunan bu noktada $f'(x)$ 'in işareti, noktalara göre farklılık gösterir. $f'(x)$, fonksiyonunun düzgün olması şartı ile a ve b noktaları arasında bu fonksiyonu sıfır yapacak değerlerin varlığı bilinir fakat bu noktaların nerede olduğu bilinmez.

Bu sebepten dolayı $x^* = (x_1+x_2)/2$ noktasında $f'(x)$ 'i bulunarak, belirlenen aralığın tam orta noktası hesaplanır. Bu noktada iki farklı sonuç ortaya çıkar. $f'(x)f'(x^*) < 0$, eşitliğini sağlıyorsa $f'(x)$ 'i sıfır yapan x değeri x_1 ve (x^*) arasındadır. Diğer bir sonuç ise, $f'(x^*)f'(x_2) < 0$ olduğu durumdur. Bu durumda $f'(x)$ 'i sıfır yapan değer, (x^*) ve x_2 arasındadır. Bu iki durumda araştırma yapılan aralık 2 ile çarpıldığında mevcut aralığın büyüklüğü azalış gösterir. Oluşan yeni aralık için aynı işlemler devam ettirilir. Bu da her defasında yeni bir (x^*) değerinin bulunmasını sağlar. Eğer işlemler yeteri kadar tekrarlanırsa, $f'(x)$ 'i sıfır yapan değere yaklaşmış olunur.

2.6.2.2. Newton metodu

Bu metoda göre, verilmiş olan bir $g(x)$ fonksiyonu bulunmaktadır. Burada $g(x)$ fonksiyonu $f'(x)$ fonksiyonuna eşittir. Taylor açılımına göre, $g(x+h) \cong g(x) + hg'(x)$ bağıntısı yazılabilir. Bu bağıntı ile, h'nin daha yüksek mertebedeki değerleri ihmal edilir.

Bu durum bu bağıntının h'nin küçük değerlerinde geçerli anlamına gelmektedir. Fonksiyon için, $g(x) \neq 0$ olduğu bir nokta belirlenirse;

$$x^* = x + h = x - g(x)/g'(x) \quad (2.15)$$

bağıntısı yazılabilir. Bu bağıntıya göre belirlenen nokta da fonksiyonun sifıra eşit olduğu nokta için yakın bir tahmin yapıldığını belirtir. Burada yine dikkat edilmesi gereken nokta, bu bağıntı ile bulunan x^* değerinin yalnızca yakın bir tahmin olduğudur. Yarıya bölme metodunda olduğu gibi, Newton metodunda da işlem tekrarlanarak tahmin güvenilirliği arttırılır.

Görüldüğü gibi iki metotta da tek bir sonuç ile değil defalarca tekrarlama sonucu yakın tahminler elde ettik. Peki, hangi noktaya kadar işlemi tekrar etmeliyiz? İşlem tekrarına ne

zaman son vermeliyiz? Tekrarlamalara son vereceğimiz nokta belirlenirken sahip bulunulan noktada tahminin ne kadar hassas olduğu;

$$\varepsilon_i = x_i - x \quad (2.16)$$

bağıntısı ile belirlenir. Bununla beraber, hesaplanılan bir dizi yaklaşımlarda bir sonlandırma kriteri belirlenmelidir. Genel olarak iterasyonlar arasındaki fark belirli bir değerin altına düştüğünde, iterasyon sonlanabilmektedir. Öyleyse burada,

$$|x_{i+1} - x_1| < \delta \quad (2.17)$$

sağlanana kadar iterasyona devam edilmelidir.

Çok boyutlu optimizasyon hesaplamalarında, tek boyutta ortaya çıkmayan bazı çok-değişkenli optimizasyon problemleri ortaya çıkmaktadır. Burada ele alınacak ilk problem daha önce de bahsedilen, atomların sahip oldukları konumu değiştirerek bir süper hücredeki atom setinin toplam enerjisinin minimize edilmesi problemidir.

Bir $g(x)$ fonksiyonu, $g_i(x) = \partial E(x)/\partial x_i$ şeklinde tanımlandığında, $E(x)$ 'i minimize etmek, $i=1, \dots, 3N$ için $g(x)=0$ eşitliğini sağlayabile konum setini bulmak demektir. Bu fonksiyonu sıfıra eşitleyen değeri bulmak için bir önceki kısımda anlatılan metodlardan yarıya bölme metodunu genelleştirmek mümkün değildir.

Ancak Newton metodu bu problemin çözülebilmesi için genelleştirilebilmektedir.

Burada, $J_{ij} = \partial g_i/\partial x_j$ elemanlarına sahip $3N \times 3N$ boyutta bir türev matrisi (J) bulunmaktadır. Önemli bir nokta şudur ki, bu matrisin elemanları problemdeki $E(x)$ fonksiyonunun 2. dereceden türevleridir. Newton metodu,

$$x_{i+1} = x_i - J^{-1}(x_i)g(x_i) \quad (2.18)$$

bağıntısı ile birçok iterasyon tanımlanabilir. Bu bağıntı bir boyutta optimizasyon hesaplamalarında türetilen sonuçla benzerlik göstermektedir. Ancak uygulamada, daha fazla çabaya ihtiyaç duyulur. Çok boyutta optimizasyon hesaplamalarında, matrislerin 2. dereceden türevlerinin alınması yeterince zordur.

Bununla beraber bu tür hesaplamada, Newton metodu kullanıldığında fonksiyonları hesaplamak fazlasıyla çaba gerektirdiğinden, bu fonksiyonları pratik şekilde belirlemek

çok zordur. Bu nedenle, iki farklı metottan bahsedilecektir. Bu metotlar Newton tabanlı, *Quasi-Newton metodu* ve *eşlenik gradyent metodudur*.

2.6.2.2.1. Quasi-Newton metodu

Bu metodun odak noktası Newton metodundaki $3N \times 3N$ matrisi J yerine, Jacobian matrisin yaklaştırmak için farklı bir matris (A_i) kullanılmasıdır. Buna göre;

$$x_{i+1} = x_i - A_i^{-1}(x_i)g(x_i) \quad (2.19)$$

denklemini tanımlanır. Yine bu matris de tüm hesaplama süresince iterasyon yolu ile sürekli güncellenir. Aynı zamanda,

$$A_i = A_{i-1} + F[x_i, x_{i-1}, G(x_i), g(x_{i-1})] \quad (2.20)$$

şeklinde bir forma sahiptir.

Quasi-Newton metodunda, metodun makul bir çözüme yaklaşması, minimum dört ya da beş iterasyon yapılmasıyla araştırılmalıdır.

2.6.2.2.2. Eşlenik-gradyent metodu

Eşlenik-gradyent metodu Newton metotlarından farklıdır. Burada $x=(x,y)$ olmak üzere, $E(x)=3x^2+y^2$ şeklinde iki boyutlu bir fonksiyonun minimum noktalarıdır. Amaç fonksiyonun minimize edilmesi olduğundan makul olan, fonksiyonun azaldığı doğrultuya bakmak olacaktır. Dolayısıyla, vektör cebirinden sağlanan bir sonuç olarak, $E(x)$ fonksiyonunun, fonksiyonun gradyentinin negatifi ($-\nabla E(x)$) ile tanımlanan bir doğrultu boyunca hızlı bir şekilde azalacağını söyler. Dolayısıyla,

$$x_i = x_0 - \alpha_0 \nabla E(x_0) = (1 - 6\alpha_0, 1 - 2\alpha_0) \quad (2.21)$$

bağıntısı ile, minimum nokta için farklı tahminlerin oluşturulabilmesine olanak tanımaktadır. Bu tanımın daha anlaşılır olması açısından aşağıdaki tanımın verilmesi gerekmektedir;

$$\nabla E(x_0) \cdot \nabla E(x_1) \quad (2.22)$$

Bu ifade, iki boyutlu bir uzayda bu iki arama doğrultusunun birbirine dik olduğunu belirtir. Yani, matematiksel olarak bu iki arama doğrultusu ortogondur.

Bu durum yalnızca belirli örnekler için değil, eşlenik-gradyent metodu denklemini ile tanımlanan çizgi arama probleminin en makul biçimde çözümlenebilmesine imkân sunan

dik-iniş metotları genel bir özelliğidir. Fonksiyonun minimum noktasının belirlenebilmesi için ilk iterasyon, $x_i = x_0 - \alpha_0 d_0$ olmak üzere $d_0 = -\nabla E(x_0)$, ile tanımlanan doğrultu boyunca kalacak şekilde seçilmelidir. Burada dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi en iyi α_0 değerinin seçilmesi problemidir. Bu problem kesin olarak çözüme kavuşturulamaz bu sebeple mümkün olan en çeşitli α_0 değerleri için $E(x)$ 'in hesaplanmasıyla en iyi sonuca varmak daha kolay olacaktır.

Eğer en uygun adım uzunluğu belirlenebilmişse, bir sonraki arama doğrultusunun da ortogonal olması beklenmelidir. Uygun bir, 'en iyi adım' belirlenememiş ise genel olarak, $\nabla E(x_0) \nabla E(x_1) \neq 0$ olur. Bu ifade, arama doğrultularının ortogonal olmadığını belirtir.

Eğer böyle bir sonuçla karşılaşılırsa yapılması gereken yeni bir arama doğrultusu belirlemektir. Bu yeni arama doğrultusu ise;

$$d_1 = -\nabla E(x_1) + \frac{(\nabla E(x_1) \cdot d_0)}{(d_0 \cdot d_0)} d_0 \quad (2.23)$$

ile tanımlanır.

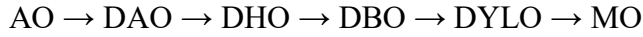
2.6.3. Doğal bağ orbitali (NBO)

Kuantum kimyasında, maksimum elektron yoğunluğuna sahip bağ orbitallerine doğal bağ orbitali (NBO) adı verilmektedir. Doğal orbital kavramı ilk kez Löwdin tarafından N-elektronlu dalga fonksiyonlarından tek elektronlu dalga fonksiyonlarının tanımlanması için ortaya atılmasıdır. Doğal bağ orbitalleri, doğal hibrit orbitaller, doğal yarı-lokalize moleküler orbitaller ve doğal bağ orbitallerini içeren doğal lokalize orbital setleri arasında yer alır. NBO yöntemi, temelde kuantum dalga fonksiyonu ve modern hesaplama yöntemlerine pratik bir bakış açısı sunar. NBO, değerlik orbital bağ veya moleküler orbital bağdan farklılık gösteren bir yaklaşımdır. Bu noktada temel fark; DBO yaklaşımı, Ψ matematiksel formu hakkında yorum yapmaktan kaçınır. Ancak Ψ 'nin tanımını yapar. Dolayısıyla NBO, pertürbasyon veya YFT yaklaşımlarından türetilmektedir.

Doğal bağ orbitalleri, bir dizi doğal yörünge kümeleri arasında yer almaktadır.

Bu kümeler; doğal atomik orbitaller, doğal hibrit orbitaller yarı-lokalize moleküler ve kanonik moleküler orbital kümeleridir.

Bu kümeler sırasıyla şekil 2.5.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Doğal yörünge kümeleri

Doğal bağ orbital analizi hidrojen bağının anlaşılması için kuantum kimyasında önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda elektron yoğunluğunun lewis tipi verici doğal bağ orbitallerinden, Lewis tipi olmayan alıcı doğal bağ orbitallerine delokalizasyonu için önemli bir araçtır.

Yörünge etkileşim stabilizasyonu, etkileşimdeki yörüngelerin sahip oldukları enerjilerin farkı ile orantılıdır.

Bu sebeple en güçlü ve kararlı etkileşimler, etkin vericiler ve etkin alıcılar arasında gerçekleşmektedir. i, verici ve j alıcı olmak üzere stabilizasyon enerjisi;

$$E^2 = q_i \frac{F^2(i,j)}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (2.24)$$

denklemleri ile ifade edilir.

2.6.4. Doğrusal olmayan optik özellikler (NLO)

Doğrusal olmayan optik özelliğine sahip olan moleküller son çalışmalarda telokominikasyon, optik anahtarlama ve optiksel veri depolama gibi birçok teknolojik alanlarda oldukça yüksek potansiyele sahip olmalarından dolayı yer edinmektedir (Sajan vd., 2006). Organik bir molekülün optik özelliklerinin belirlenebilmesi için molekülün kutuplanabilirliğinin bilinebilmesi gerekmektedir. Molekül veya atomun optimize edilmiş yani elektronların en kararlı durumda bulunması gerekmektedir. Bir atom veya molekülün çekirdekten en uzak konumda bulunan değerlik elektronları kolayca ter değiştirebilen elektronlardır. Bundan dolayı valans elektronlarının kutuplanabilirliğe önemli derecede katkısı bulunmaktadır (Bosshard vd., 1995).

Bir malzeme ya da materyale uygulanmış olan dış elektrik alan ($E^{\rightarrow}$) o malzemenin ya da materyalin NLO özelliklerinin belirlenebilmesi için önemlidir. Dış elektrik alan etkisindeki bir molekülün kutuplanabilirlik ifadesi;

$$\rho_i = \mu_i + \varepsilon_0 (\alpha_{ij}^1 E_j + \beta_{ijk}^2 + E_j E_k + \gamma_{ijkl}^3 E_j E_k E_l + \dots) \quad (2.25)$$

Bağıntısı ile tanımlanır. Bu bağıntıda, μ molekülün elektrik dipol momentini, α_{ij} kutuplanabilirlik tensörünü, β_{ijk} birinci dereceden hiperkutuplanabilirlik veya ikinci dereceden kutuplanabilirlik tensörünü γ_{ijkl} ise ikinci dereceden hiperkutuplanabilirlik

tensörünü ifade etmektedir. Buna ek olarak β ve γ , ikinci ve üçüncü dereceden NLO etkileşiminin moleküler kaynağını oluşturmaktadır (Bosshard ve ark., 1995).

Bir molekülün sahip olduğu NLO özellikleri o molekülün birinci dereceden hiperkutuplanabilirliği ile belirlenebilmektedir. Bir molekülün toplam elektrik dipol momenti;

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (2.26)$$

bağıntısı ile ifade edilir. NLO özellikleri hesaplanırken ortalama doğrusal kutuplanabilirlik (α) ve kutuplanabilirlik anizotropisi ($\Delta\alpha$) ifadeleri hesaplanmalıdır. Kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik ifadeleri sırasıyla;

$$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (2.27)$$

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}}[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xx}^2]^{1/2} \quad (2.28)$$

bağıntıları ile hesaplanabilir.

Bu bağıntıların yanında β ile ifade edilen hiperkutuplanabilirlik;

$$\beta = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yzz})^3 + (\beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz})^2]^{1/2} \quad (2.29)$$

eşitliği ile ifade edilir (Thanthiriwatte ve De Silva; Sajan vd., 2006).

Bir organik molekülde NLO özelliklerini sağlayan faktör, delokalize olan π elektronlarının hareketleridir. Moleküler bir yapının sahip olduğu NLO özelliklerinin artırılması iki faktöre bağlı sayılabilir. Bunlardan konjugasyonu arttırmaktır. Diğeri ise, yapıya alıcı ve verici grupların eklenmesini sağlamaktır. Çünkü alıcı ve verici gruplar, kutuplanma ve hiperkutuplanma için önem teşkil etmektedir. Delokalize π elektron buluntunda bir artış gerçekleşiyorsa o moleküler yapıda bulunan alıcı ve verici grupların yeteri kadar güçlü olduğu söylenilebilir. Dolayısıyla bu duruma bağlı olarak organik moleküllerin kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerlerinde de aynı oranda bir artış gözlemlenir (Zyss ve Nicoud, 1996).

2.6.5. Moleküler orbital teorisi ve HOMO, LUMO

Moleküler orbital teorisi, molekül yapılarını oluşturan atomlar belirli bağ uzunluklarına ulaştıklarında birbirlerine yaklaşırlar. Atomların bu yaklaşmaları sonucundan molekül oluşumunda bulunan atomik orbitaller birbirleri ile karışarak molekül yapısına ait olan orbitalleri oluştururlar. Bu orbitaller ise molekülde bulunan alıcı ve verici elektronların bulunma ihtimalinin en yüksek olduğu bölgeler olarak değerlendirilir (Avcı, 2009). Bir molekül yapısında bulunan ve en önemli olan iki orbital bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla

en yüksek enerji düzeyini işgal eden moleküler orbital (HOMO) ve en düşük enerji düzeyinde işgal edilmemiş moleküler orbital (LUMO) olarak ifade edilmektedir. Molekülden bir elektron kopartmak veya moleküle bir elektron eklemek için, gerekli olan enerji miktarını belirleyebilmek açısından sınır orbitalleri çok büyük önem taşımaktadır. Çünkü bir molekülden bir elektron kopartılmak istendiğinde kopartılan bu elektron HOMO'dan kopartılırken yine bir moleküle elektron eklenmek istendiğinde bu elektron LUMO'ya eklenmektedir. Bir molekülün sahip olduğu HOMO ve LUMO enerji düzeyleri araştırmacılar için önem teşkil eder. Çünkü bu düzeylere bakılarak o molekülün kimyasal kararlılığı ile ilgili yorum yapılabilir. Bu kimyasal aralıklar ise *band aralığı* olarak ifade edilir. Moleküler bir yapıda bu band aralığının yüksek değerde olması molekül yapısının kararlı olduğu anlamına gelmekteyken tersi yani band aralığının düşük olması moleküler yapının kararsız olduğu anlamına gelmektedir.

Bir molekülde sınır orbitallerine (HOMO ve LUMO) ait enerji değerleri bir takım hesaplamalarda kullanılarak o yapıya ait elektronik parametreler bulunabilir. Koopman tarafından öne sürülen kuramı (Koopman 1934; Pearson, 1986) gaz fazında bulunan bir molekülden o molekülün sahip olduğu bir elektronu kopartmak için minimum bir enerjiye ihtiyaç olduğunu söyler. Bu minimum enerji olan iyonizasyon enerjisidir (I) ve yine gaz fazındaki moleküle dışarıdan bir elektron verildiği durumda molekülün yükselen enerji miktarını tanımlayan elektron ilgisi kavramları (A);

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (2.30)$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (2.31)$$

bağıntıları ile tanımlanmaktadır.

Molekül halinde bulunan bir yapının içerdiği elektronları çekme gücü olarak ifade edilen elektronegatiflik (χ) kavramı;

$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (2.32)$$

bağıntısı kullanılarak hesaplanmaktadır (Parr ve Pearson, 1938; Mulliken (1955)' den).

Yine molekül halinde bulunan bir yapının içerisindeki yük transferinin engellenmesinin bir ölçütü olarak tanımlanan ve değerinin yüksek olduğu moleküllerde yük transferini engelleyen kimyasal sertlik (η);

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (2.33)$$

bağıntısı ile ifade edilir (Pearson, 1986).

Kimyasal sertlik kavramının tam zıttı olan ve yapı içerisindeki yük transferinin mümkün kılan kimyasal yumuşaklık (S) kavramı ise;

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (2.34)$$

bağıntısı kullanılarak hesaplanmaktadır (Yang ve Parr, 1985).

Elektronik yapı parametrelerinin bilinmesi araştırmacılar için fazlasıyla önemlidir. Çünkü bir yapıda bulunan elektronik parametreler o yapıya ilişkin kararlılık hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

2.6.6. Moleküler elektrostatik potansiyel

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), kimyasal bir bileşikteki elektrofilik ve nükleofilik etkileşim gösteren bölgeleri ve hidrojen bağlanma bölgelerini açıklamak için yaygın olarak kullanılır. MEP fonksiyonu olan $V(r)$, bir molekül üzerinde bulunan yük dağılımını temsil etmektedir. Buna göre;

$$V(r) = \sum_{i=1}^N \frac{Z_i}{|r-r_i|} dr' \quad (2.36)$$

denklemleri ile ifade edilir.

MEP haritaları, elektron yoğunluğunun ve elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgelerinin belirlenebilmesi için kullanılan çok işlevli bir yöntemdir. MEP haritalarında elektron yoğunluğunu ve bu elektrofilik ve nükleofilik saldırı bölgeleri renklerle ifade edilir.

MEP haritalarında kullanılan renkler; kırmızı, mavi ve yeşil olarak sınıflandırılır. Bu renklerin her biri bulunduğu bölge hakkında yorum yapmamızı olanaklı hale getirir. Kırmızı renk ile belirlenmiş bölgeler en negatif bölgelerdir ki bu bölgeler en fazla elektron yoğunluğuna sahip olan bölgelerdir. Aynı zamanda bu bölge elektrofilik saldırı bölgesi olarak değerlendirilebilir. Mavi, bölgeler ise en pozitif molekülün en pozitif bölgeleridir. Bu bölgeler aynı zamanda nükleofilik saldırı bölgeleri olarak değerlendirilmektedir.

2.7. YFT Yönteminde Termodinamik Hesaplamalar

Elektronik yapı hesaplamaları ile elde edilen sonuçlarında sıcaklık ve basınç etkisi değerlendirilmeye alınmamaktadır. Tüm hesaplamalarda mutlak sıcaklık $T = 0$ Kelvin ve basınç $P = 0$ atm. olarak kabul edilmektedir. Sıcaklığın, atomların konumları üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesi için, sistemin toplam enerjisi, Born-Oppenheimer yüzeyi üzerinde bulunan nükleer konumların (R_A) bir fonksiyonu olarak tanımlanması ile elde edilir. Sonlu sıcaklık ve basınç durumlarını fiilen tanımlamak için YFT hesaplamalarından elde edilen sonuçlar termodinamik hususlara bir girdi olarak

kullanılabilir. Sonrasında elde edilen, uyumlu termodinamik fonksiyonlar tüm sıcaklık-basınç aralığında değerlendirilmektedir. Bir atom topluluğunun sıcaklık-basınç açısından değerlendirilmesinde, odak hesaplama işlemi, *Gibbs Serbest Enerjisi*'dir.

$$G(T, P) = E^{tot} + F^{vib} - TS + PV \quad (2.37)$$

Burada,

E^{tot} : Doğrudan elektronik yapı hesaplamalarından elde edilen toplam enerji

F^{vib} : Titreşim katkıları

olarak değerlendirilmelidir.

YFT ve termodinamik kombinasyonel hesaplamaları dengede olan sistemlere uygulanmaktadır. Burada bahsedilen denge sistemleri çok önemli bir noktanın açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Termodinamik açıdan dengede olan herhangi bir sistem, yine birbirleriyle termodinamik açıdan dengede olan daha küçük alt sistemlere bölünebilmektedir. Atomistik termodinamik yaklaşımına göre, bu her alt sistem sonrasında YFT içinde de ayrı ayrı ele alınabilme özelliğine sahiptir.

2.8. YFT Yönteminin Avantajı

YFT yönteminin son yıllarda daha sık kullanılan yöntemler arasında yer aldığından bahsetmiştik. YFT, yöntemi *ab initio* yöntemler arasında en az maliyete sahip olan HF yöntemi ile neredeyse aynı düzeyde bilgisayar kullanımı gerektirir. Yani maliyet anlamında ekonomik bir yöntemdir. YFT'yi diğer yöntemlerden ayıran en önemli özellik ise hesaplamalar içerisine *elektron korelasyonunu* dahil etmesidir. Elektron korelasyonu ile ifade edilen durum, her bir elektronun diğer elektronların hareketinden etkilenerek birbirlerinden uzak durma eğilimleridir. *Ab initio* yöntemlerini kullanarak bu etkiyi hesaplamak zordur.

HF yöntemi ise, bu etkiyi ortalama bir etkileşim bazında hesaplar. Yine HF yöntemi elektron korelasyonunu MP2, MP4 gibi kızılötesi yöntemlerle daha hassas hesaplayabilir ancak bu da zaman bakımından ekonomik değildir.

YFT yöntemi ise hemen hemen HF yöntemi ile aynı sürede ve daha hassas hesaplama yapma olanağı tanımaktadır.

2.9. Moleküler Yerleştirme Yöntemi

Moleküler yerleştirme yöntem, mikro ölçekli ligandların makro ölçekli uygun hedeflere bağlan bölgesinin ve konfigürasyonunun belirlenmesi için yapı temelli ilaç tasarımı sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır. Bağlanma bölgesinin belirlenmesi, bağlanma davranışının anlaşılması ve bu süreçlerin aydınlatılması bakımından önemli bir rol üstlenir. Moleküler yerleştirme çalışmaları aynı zamanda yapısı bilinen protein ve ligandlar bir şablon gibi kullanılarak, yapısı bilinmeyen yeni ligand ve proteinlerin oluşturulmasını sağlar (Shoichet, vd., 2003). Moleküler yerleştirme yöntemi ilk olarak 1970'lerde araştırma alanı olarak, ortaya çıkmıştır. Bu yöntem ortaya çıktığı ilk tarihlerden itibaren ilaç keşfinde ve moleküllerin reseptörlerle nasıl etkileşime girdiğini anlamada önemini kanıtlamıştır. Aynı zamanda moleküler yerleştirme teorisi ilaç keşif süreçlerini de geliştirmiştir. Bunu da istatistiksel verilerle destekleyebiliriz. Verimli ligand-reseptör bağlanması için gerekli olan yapıları belirleyebilmek için moleküler yerleştirmenin kullanımı ve aynı zamanda doğru kenetlenmenin sağlanması için geliştirilen çalışmalarının sayısının artması bizlere moleküler yerleştirmenin çalışma alanlarında önemli bir yeri olduğunu kanıtlar niteliktedir. Moleküler yerleştirme çalışmalarının arasında önemli çalışmalara Kuntz ve arkadaşları imza atmıştır. Bu çalışmada bilinen miyogloblin/metmiyogloblin ve tiroksin/prealbümin yapıları için geometrik olarak uygun ligand-reseptör hizalamalarının araştırılmasını sağlayan bir hesaplama yöntemini tanımladılar. Elbette bu çalışma moleküler yerleştirmeye ilgili ilk çalışma değildi. Ancak büyük ölçüde diğer çalışmalardan farklı olarak protein-ligand etkileşimlerini tanımlamak için yalnızca “sert küre itmeleri” ve “hidrojen bağı” terimlerini içeren basitleştirilmiş bir işlevin kullandığını bildirmiştir. (Pinzi ve Rastelli, 2019). Ayrıca Kuntz ve arkadaşları, bağlanma yerinin “katı ceplerden” oluştuğunu keşfeden ilk kişilerdir. Aynı zamanda bu çalışmada, farklı bir yöntem kullanıldı ve önceden rapor edilmiş X-ışını yapılarına, yakın yapılar tahmin edilmiştir. Bununla beraber çalışmalar süresince yeni ligand tasarımları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma terapötik ilgi ile bileşiklerin tasarımı ve optimizasyonu içinde kullanılmıştır.

Ring ve arkadaşları serin ve sistemin adı verilen protez ailelerinin enzimlerinin yeni peptidik olmayan inhibitörleri tanımlamak için bu yöntemi kullanmışlardır.

2.9.1. Moleküler yerleştirme teorisinde işlem basamakları

Moleküler yerleştirmede, işlem basamakları temel olarak 3 kısıma ayrılır. Bu basamaklar; ligand ve makromolekölün hazırlanması, yerleştirme türünü tanımlama ve ligand konformasyonları için arama stratejisinin belirlenmesi'dir.

Herhangi bir hesaplama yapmadan önce sistem özenle seçilmeli ve hazırlanmalıdır. Buradaki ilk adım, tercihen bağlı bir ligand ile proteinin yapısını elde etmektir. Bu durumun temel sebebi proteinin aktif bölgelerinin keşfinin sağlanmasıdır. Bu aşamada hangi yapının kullanılmasına gerektiğine karar vermektir. Tavsiye edilen, yüksek çözünürlüklü üç boyutlu yapıların veya yüksek afiniteli ligandlar veya doğal substratlarla birlikte kristalize edilmiş yapıların kullanılmasıdır (Fernando vd., 2018). Yerleştirme süreci için mutlaka birkaç parametrenin atanması gerekmektedir. Buna bağlı olarak Protein Veri Banka'sının (PDB) dosyalarına göz atılmasında yarar vardır ancak PDB dosyalarının düzeltilmesi gerekmektedir. Bu dosyalar hazırlık modülleri ile kolayca çözülebilir. Parametrelendirme yönteminin seçimi tamamen yazılıma bağlıdır. Örneğin, Autodock ve SwissDock bir kurum içi kuvvet alanı kullanırken, MOE ve LeDock sırasıyla AMBER ve CHARMM yüklerini ve atom türlerini kullanır (Fernando vd., 2018). Genel olarak protein-ligand hazırlığı esnasında, protein ve ligand ayrı ayrı işlenebilir ve hazırlanabilir. Ligand hazırlanırken ilk adım, protein yapısından çıkarılmasıdır.

Ligand hazırlığı ve protein hazırlığı benzer şekilde gerçekleşir. Protein hazırlığında yarı deneysel hesaplamalar kullanılmaktadır. Bu yöntem vakit açısından ekonomik olmasada -hesaplama süreleri nedeniyle- karmaşık optimizasyon ve ayrıntılı parametrelerin kullanımının sonuçları ve etkileşimlerin modellenmesi sürecinde önemli iyileştirmeler sunmaktadır.

Protein ve ligand hazırlığı tamamlandıktan sonraki aşama yerleştirme türünü tanımlamak, yani bir nevi yerleştirme türüne karar vermek olacaktır.

Ligand yapısı ve yerleşimi, yerleştirme algoritmasının seçimine bağlı olmaktadır. Bu durum, konformasyonel bir aramayı ve puanlama fonksiyonuna göre optimal çözümün seçimini içermektedir.

2.9.2. Puanlama fonksiyonları

Arama yöntemleri sonucunda birçok yapı ortaya çıkmaktadır. Ancak bunların yalnızca küçük bir kısmı biyolojik olarak alakalı olabilir. Puanlama işlevleri daha sonra, moleküler arası etkileşimler, desolvasyon, elektrostatik ve entropik etkiler dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere geniş bir özellik yelpazesini değerlendiren iyi çözümleri kötü çözümlerden ayırmak için kullanır (Ferreira vd., 2015).

2.9.3. Yerleştirme doğruluğunun belirlenmesi

Yerleştirme doğruluğu için önemli olan, yerleştirme yöntemleri ve doğru pozların belirlenmesidir. Şu ana dek yapılan çalışmalarda ortalama olarak yerleştirme yöntemlerinde %60, doğru poz belirlenmesinde ise %75 oranında başarı elde edilmiştir. Moleküler yerleştirme çalışmalarında mevcut zorluk iki molekül arasındaki enerji etkileşimini doğru tahmin etmektir. Bugüne kadar, deneysel faaliyetler ve yerleştirme puanları arasındaki korelasyon, puanlama işlevlerinde uygulanmış olan yüksek düzeyde yakınlık nedeni ile genel olarak düşüktür. Çoğunlukla en yüksek puana sahip olan poz *'en iyi poz'* olarak değerlendirmek tam anlamıyla doğru değildir.

Doğru pozlama dışında bulunan diğer bir konu ise, çapraz yerleştirme performansdır. Eğer referans ligandı, aynı proteinin doğal olmayan bir yapısına kenetlenirse genellikle bağlanma modunun yanlış tahmin edilmesine sebep olmaktadır. Bunların tamamı yerleştirme doğruluğunu belirleyici faktörlerdir.

2.10. Kanser Hastalığı

Kanser, ülkemizde ve dünyada her yıl gittikçe artan vaka sayılarıyla önemli yer tutmaktadır. Kanser hastalığı, vücudumuzda bulunan ve bölünmeleri sırasında kontrol noktalarının işlev gösteremediği bir nevi dur sinyalinin çalışmadığı yani hücrelerin kontrolsüzce bölünmesinden kaynaklanmaktadır. Amerikan Webster sözlüğüne göre kanserin tanımı; "Bulunduğu dokuya işgal yoluyla, vücudun diğer organlarına ise metastaz yoluyla yayılan sınırsız büyüme potansiyeline sahip tümör." Kanser hücreleri, Afrika kökenli hasta bir anne olan Henrietta Lacks'in rahim ağzı hücrelerinde keşfedilmiştir. Bu sebeple dur sinyali olmayan, sonsuz kez bölünebilen bu hücrelere HeLa hücreleri adı verilmiştir. Birçok hastalığın ana kaynağı olan DNA hasarı, kanserde de mevcuttur. DNA'nın aldığı hasara bağlı olarak hücreler kontrolsüzce bölünmektedir.

Vücudumuzda var olan normal bir hücre tekrar faaliyetini gösteremeyecek yani tamir edilemeyecek düzeyde hasar aldığında *apoptoz* meydana gelir. Apoptoz, hücrelerin genlerinde kodlanmış olan bir mekanizmanın aktifleşmesi sürecidir. Bu süreçte hücre kendi kendini öldürür, bir nevi intihar eder.

Kanser hücreleri, mikroskop altında incelendiklerinde normal hücrelere ya çok az benzerler ya da hiç benzemezler. Kanserli hücrelerin DNA yapıları incelendiğinde, normal hücrelerden farklı olarak, kanser hücrelerinin sahip olduğu çekirdeklerin koyu renge boyandığı gözlemlenmiştir. Bunun temel sebebi, DNA yapısının yoğunlaşmasıdır. Kanserli hücrelerin genetik yapısı incelendiğinde fazlasıyla genetik anomalilerinin meydana geldiği görülmüştür.

Tümör, kelime anlamı olarak anormal büyüme veya kitle olarak tanımlanmaktadır. Tümörler literatür de *iyi huylu* ve *kötü huylu* olarak ayrılmaktadır. İyi huylu tümörler yalnızca bulunduğu organı etkiler ve diğer organ veya hücrelere metastaz yolu ile yayılmazlar. Kötü huylu tümörler ise, metastaz yolu ile diğer hücre ve organlara yayılabilirler.

Tümörü oluşturan hücrelerin *dur* sinyalleri bulunmadığı için bölünmeye ve çoğalmaya devam ederler. Normal hücrelerde olduğu gibi hücre sayısı arttıkça ihtiyaç duyulan besin ve oksijen miktarında da artış olur.

Kötü huylu tümörler 2-3 mm çapına ulaştığında, tümörün kendisinde daha önce bulunmayan kan damarları oluşmaya başlar. Bu damarlar ile tümörün ihtiyaç duyduğu besin ve oksijen kan yolu ile taşınmaya başlar. Bu kan damarlarından tümöre besin ve oksijen taşındığı gibi, tümörde bulunan hücrelerde kan dolaşımına geçer.

Kan dolaşımı ile diğer hücre ve organlara yayılabilir. Bu olay metastaz olarak adlandırılır. Kanser hastalığına sebep olan faktörlerin tümüne *kanserojen* adı verilir. Kanser tümörlerinin oluşması üç temel nedene bağlıdır;

- 1) Çevreden gelen (ekzojen) kanserojenler (Fiziksel nedenler, Kimyasallar, Canlı etkenler)
- 2) Organizmanın kendisinde bulunan (endojen) kanserojenler. (Hormonlar vb.)
- 3) Yardımcı faktörler (Yaş, Cinsiyet, Beslenme, vb.) (Kumar vd., 2015).

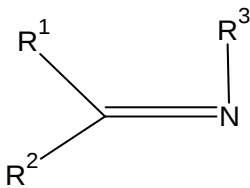
Sıraladığımız bu faktörler, temel faktörlerdir. Gen dizilimlerinde meydana gelen mutasyonlarda kansere yol açmaktadır. Fakat bu durum genel sebeplerin çok küçük bir yüzdesini kapsamaktadır. Çünkü vücudumuzda günde yaklaşık 10.000 mutasyon meydana gelmesine rağmen, vücudumuzun bağışıklık mekanizması mutasyona bağlı kanserli hücrelerin yok edilmesinde mükemmel çalışır. Bununla beraber iki sebep daha sayabiliriz; mutasyona bağlı olarak oluşan hücrelerin yaşama kabiliyetleri diğer hücrelere göre daha sınırlıdır ve hatta kendi oluşturdukları sinyaller ile kendilerini apoptoz ederler (Elmore, 2020). Bir diğer sebep ise, hücre her ne kadar mutasyon geçirmiş olsa da yapısında aşırı büyümenin önüne geçen tümör baskılayıcı genler aktif halde bulunur (Sherr, 2004).

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi kanser hastalığında da iyileşmeyi sağlayan şüphesiz bağışıklık sistemimizdir. Bu sebeple en temelde bağışıklık sistemini güçlendirmek ve bağışıklık sistemini baskılayan ve/veya baskılayacak olan etmenleri ortadan kaldırmak kanser hastalığında başvuru alan tedavilerin temelinde yer alır.

Bununla beraber günümüzde sıklıkla kullanılan; cerrahi yöntemler, immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi vb. tedaviler bulunmaktadır. En sık başvuru alan tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapi, ilaç tedavisidir. Aynı zamanda küçük moleküllü ilaçlar da kanser hastalığı tedavilerinde kullanılmaktadır.

2.11. Schiff Bazı Molekülleri

Aldehit ve keton bileşiklerinin kimyasal olarak uygun şartları sağlayacak şekilde bir araya getirilerek reaksiyon vermeleri sonucunda oluşan ve yapısında karbon elementi ile azot elementi arasında çift bağ bulunduran bileşikler Schiff bazı olarak adlandırılmaktadır. (Schiff, 1869). Schiff bazları Alman kimyager Hugo Schiff tarafından deneysel yöntemler ile sentezlenmiştir. Schiff bazları imin ve karbonil bileşiklerinin kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlenir. Genel yapısı;



Şekil 2.5 Schiff bazı moleküllerinin genel yapısı

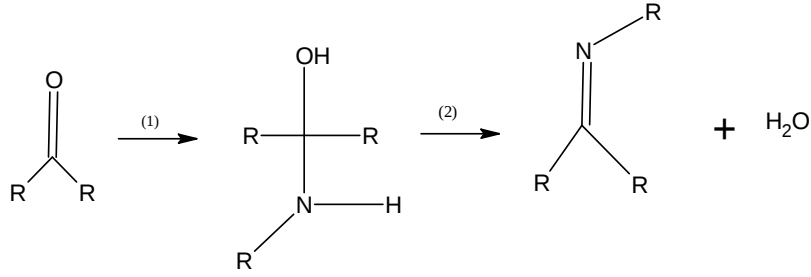
şeklinde. Schiff bazları, ilk sentezlendikleri günden bu yana önemli molekül grupları içerisinde değerlendirilmektedir. Çünkü yüksek kimyasal aktiviteye sahiptirler. Bunun yanında Schiff bazları metal elementleri ile kompleksi oluşturarak birçok biyolojik aktivitede önemli rol oynarlar. Schiff bazları antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antioksidan, antikanserojen vb. etki gösterdiklerinden dolayı da günümüzde halen önemli moleküller olmuşlardır. Schiff bazları ilk kez 1939'lu yıllarda ligand olarak kullanılmıştır. Metallerin merkez atom olarak Schiff bazlarına bağlanması ile oluşan ligandlara, *koordinasyon bileşikleride* denilmektedir.

Koordinasyon bileşiği oluşumu esnasında merkez atom metal iyonuna çok sayıda elektron çifti transferi gerçekleştirilir. Schiff bazları verdiği bu çok sayıda elektron çifti ile çok kararlı bir yapıya ulaşır.

Öyle ki, bu yapıda Schiff bazları 4,5 ve 6 halkaya sahip olabilmektedir. Bu durumda yine Schiff bazı ligandlarının önemini korumasına yardımcı olur.

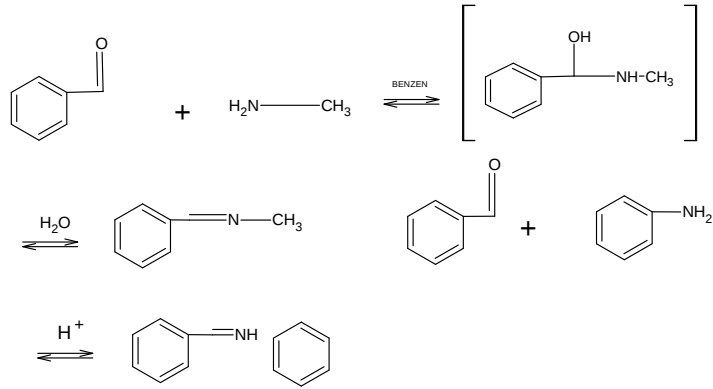
Schiff bazı ligandları için, 'ayrıcıklı ligandlar' terimi kullanılmaktadır. Bunun temel sebebi, Schiff bazlarının sahip olduğu çok yönlü ve önemli sentezlerinin olmasıdır. Aynı zamanda, Schiff bazlarında bulunan C-N bağı da önemli biyolojik aktiviteler gösteren bir yapıdır. Bu ligandlar kolay sentezlenebildikleri için ve aynı zamanda bazı ilaçların etken maddesi olarak makromolekül yapıları bazı proteinlerin yapısına kolaylıkla bağlanarak kanser gibi bazı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilmektedir. Bununla beraber; Schiff bazlarının yapısında bulunan azometin nitrojen, hücre bileşenlerinde bulunan ve önemli reaksiyonlarda rol oynayan hücre bileşenlerinin aktif merkezleri ile hidrojen bağı oluşturabilir ve olağan hücre süreçlerine müdahale edebilir. Bu durum Schiff bazı ligandlarının ilaç etken maddelerinde kullanımı araştırılan yapılar olmasını da sağlamıştır. Örneğin, etken maddesi çinko metali ile oluşturulan Schiff bazı kompleksinden elde edilen *Novicidin* prostat kanserinde terapötik bir yaklaşım olarak incelenmiştir (Milosavljevic vd., 2016).

Schiff bazları, iki farklı reaksiyon sonucu sentezlenebilmektedir. Bu reaksiyonlardan ilki, karbonil bileşikleriyle birincil aminlerin tepkimesidir. Bu reaksiyon katılma ve ayrılma olmak üzere iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta bir ara bileşik oluşur, ikinci basamakta ara bileşiğin dehidratasyonu sonucunda Schiff bazı oluşur.



Şekil 2.6 Primer aminlerin dehidratasyonundan Schiff bazlarının eldesi

İkinci reaksiyon ise Schiff bazlarının amonyak ile eldesidir. Bu reaksiyon sonucu oluşan Schiff bazları dayanıklı değildir. Bu sebeple primer aminler ile eldesi daha sık tercih edilmektedir.



Şekil 2.7 Schiff bazlarının amonyak ile sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Kristallerin Sentezi

Bu tez çalışmasında kuantum kimyasal hesaplamalarla incelenen Schiff bazı kristalleri, Prof. Dr. Çiğdem ALBAYRAK KAŞTAŞ tarafından Sinop Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya laboratuvarından sentezlenmiştir.

3.2. X-Işını Kırınımı Çalışmaları

Bu tez çalışmasında incelenen C=N (azometin) grubu içeren Schiff bazı molekülleri, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi kullanılarak kristal yapıları aydınlatılmıştır. Tez kapsamında incelenen moleküllerin yapısal x-ışını kırınım verileri, Sinop Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜBİTAM), X-ışınları laboratuvarında bulunan Bruker D8 Quest difraktometresi kullanılarak ve MoK α ($\lambda=0.71073$ Å) ışınları ile elde edilmiştir. Moleküllerin yapılarının çözümlenmesinde WinGX (Farrugia, 1999) yazılımı içerisinde bulunmakta olan SHELXS 13 (Sheldrick, 2013; Sheldrick, 2015) programı ile en küçük kareler yöntemi kullanılarak arıtım gerçekleştirilmiştir.

Molekül yapılarının çözümlenmesi sürecinde ise $I > 2\sigma(I)$ eşitsizlik koşulunu sağlayan yansımalar değerlendirildi. İlk olarak hidrojen atomu dışında kalan, molekül yapısındaki diğer tüm atomların konumlarının olabildiğince en hassas seviyelere getirilebilmesi şayet varsa eksik olan atomların tespitinin yapılabilmesi için izotropik arıtım yapıldı.

Yapıların çözümlenmesi ve gerekli olan arıtların faaliyete geçirilmesi sonrasında ulaşılmış olan sonuçlar ORTEP-3 (Farrugia, 1997) ve Mercury (Macrae ve ark., 2006) programları kullanılarak görsel hale getirilmiştir.

3.3. Kuramsal Hesaplama Yöntemleri

Kuramsal hesaplamalar Gaussian 09W (Frisch ve ark., 2004) ve GaussView 6.0.16 (Dennington vd., 2007) paket programları kullanılarak yapıldı. Hesaplamalı kimya alanında istatistiksel olarak en gelişmiş ve en fazla kullanılan Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, bu tez çalışmasında kullanılan kuramsal yöntem olarak kabul edilmektedir. YFT hesaplamalarında, değiş tokuş-bağlılaşım fonksiyoneli olan B3LYP karma fonksiyoneli (Becke, 1988), Lee, Yang ve Parr'ın korelasyon ifaderleri (Lee vd., 1988) ve baz seti olarak en çok tercih edilen ve en hassas çözümlemeleri sağlayan baz setlerinden biri olan 6-311G(d,p) baz seti RHF seviyesinde seçildi.

Hirshfeld yüzey analizi, etkileşim enerjileri ve enerji çerçevelerinin belirlenmesinde, Crystal Explorer programı kullanıldı (Sürüm 21;5; Spackman vd., 2019).

3.4. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Bu durumun temel sebebi kanser, gen anomalileri vb. birçok hastalığın meydana gelmesi protein yapısında bulunan amino asit ve beraberindeki gen dizilimlerinde oluşan hata ve mutasyonlardan kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

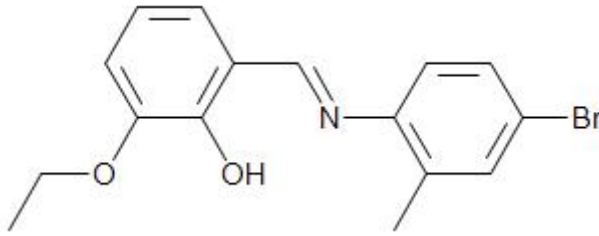
Bu tez kapsamında sentezlenen yeni Schiff bazı molekülünün bağlanacağı protein yapısı Protein Veri Bankası (PDB) üzerinden .pdb formatında alınmıştır (PDB ID: 1t46). Daha sonra bu format üzerinden Autodock Tools programı kullanılarak protein üzerinde aktif bölge belirlenmiş olup, su molekülleri kristal yapısından arındırılmıştır. Bir diğer aşamada ise protein yapısına polar hidrojenler eklenmiştir. Yine protein yapısına kollmann yükleri dahil edilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, tez kapsamında incelenen kristallerin kimyasal yapı diyagramları, molekül yapıları, sınır orbitalleri (HOMO-1, HOMO, LUMO ve LUMO +1) diyagramları, Mulliken atomik yükleri, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları, doğrusal olmayan optik (NLO) özellikleri, molekülde yer alan doğal bağ orbitali (NBO) analizi, Hirshfeld yüzey analizi, etkileşim enerjisi ve moleküler yerleştirme çalışmaları değerlendirilmiştir.

4.1. (E)- 2-Etoksi-6-[(4-bromo-2-metilfenilmino)metil]fenol

4.1.1. (I) Tek kristalin kimyasal kiyagramı ve sentezi



Şekil 4.1. (I) Bileşiğinin açık kimyasal diyagramı

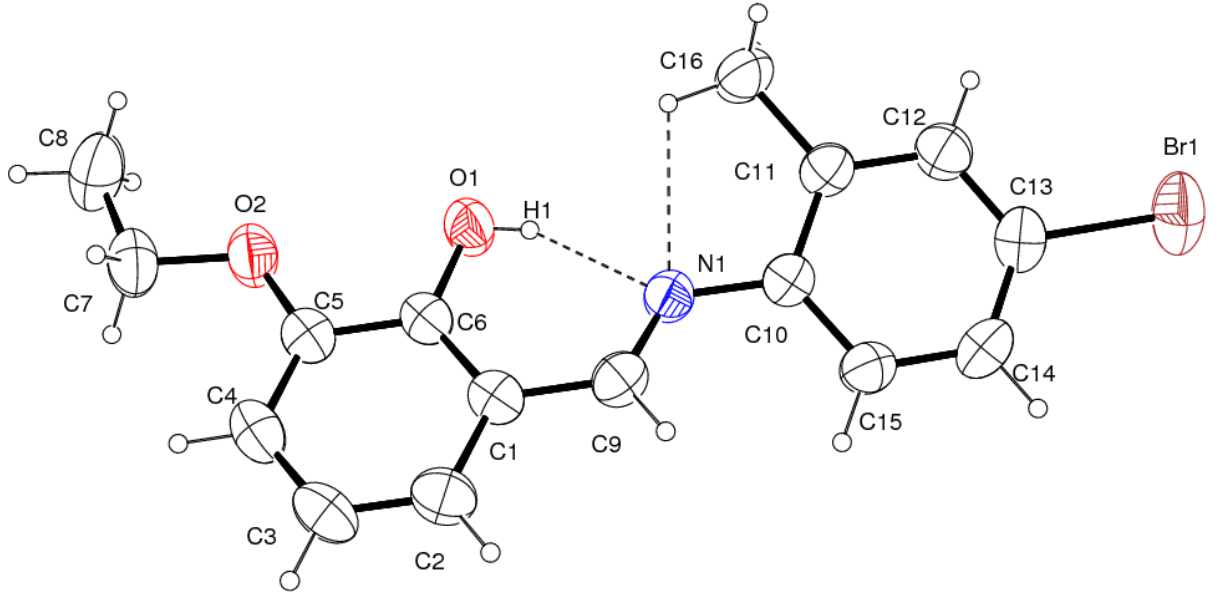
Başlık bileşiği, 10 mL. Etanol içinde 3-etoksi-2-hidroksibenzaldehit (0.1 g, 0.6 mmol) içeren bir çözelti ve 4-bromo-2-metilanilin (0.11 g, 0.6 mmol) içeren bir çözelti karışımının geri akıtılmasıyla hazırlandı. Reaksiyon karışımı, geri akış altında 1 saat karıştırıldı. X-ışını analizine uygun kristaller etanolden yavaş buharlaştırılarak elde edildi (verim; %82, m.p; 76-78 C°)

4.1.2. (I) Bileşiğinin X-Işınları Kırınımı İle Yapı Analizi

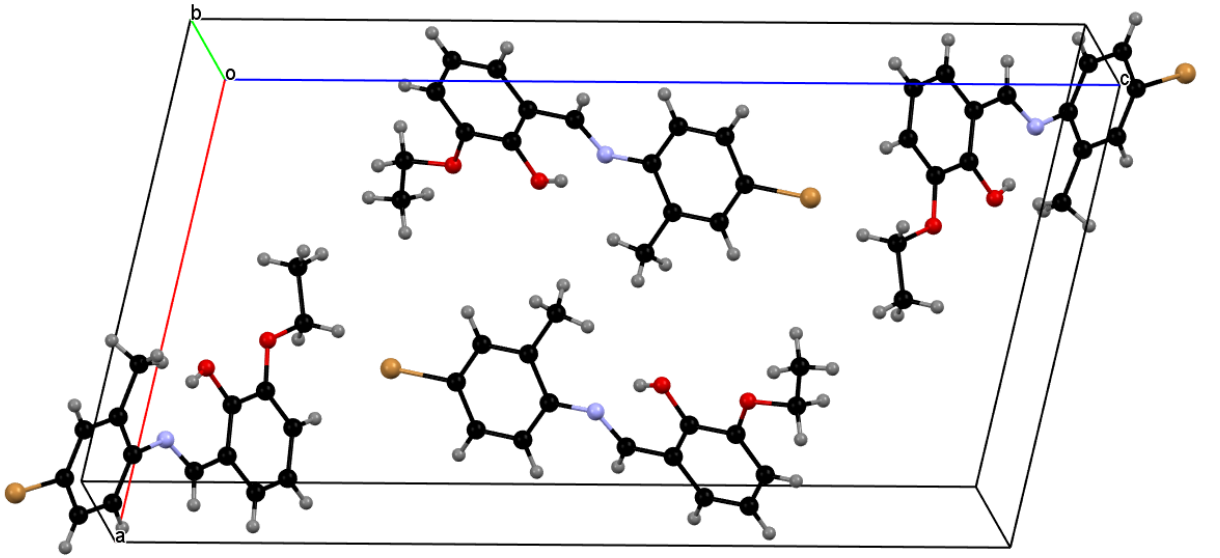
(I) bileşiğine ait molekülün X-ışını kırınımı verilerinden elde edilen ve %30 olasılıklı elipsoitlerle çizilmiş bir ORTEP-3 (Farrugia, 1997) diyagramı Şekil 4.1’de, hücre diyagramı 4.2’de, C-H... π etkileşimi Şekil 4.3’de, moleküle ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1 (I) Bileşğine ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar

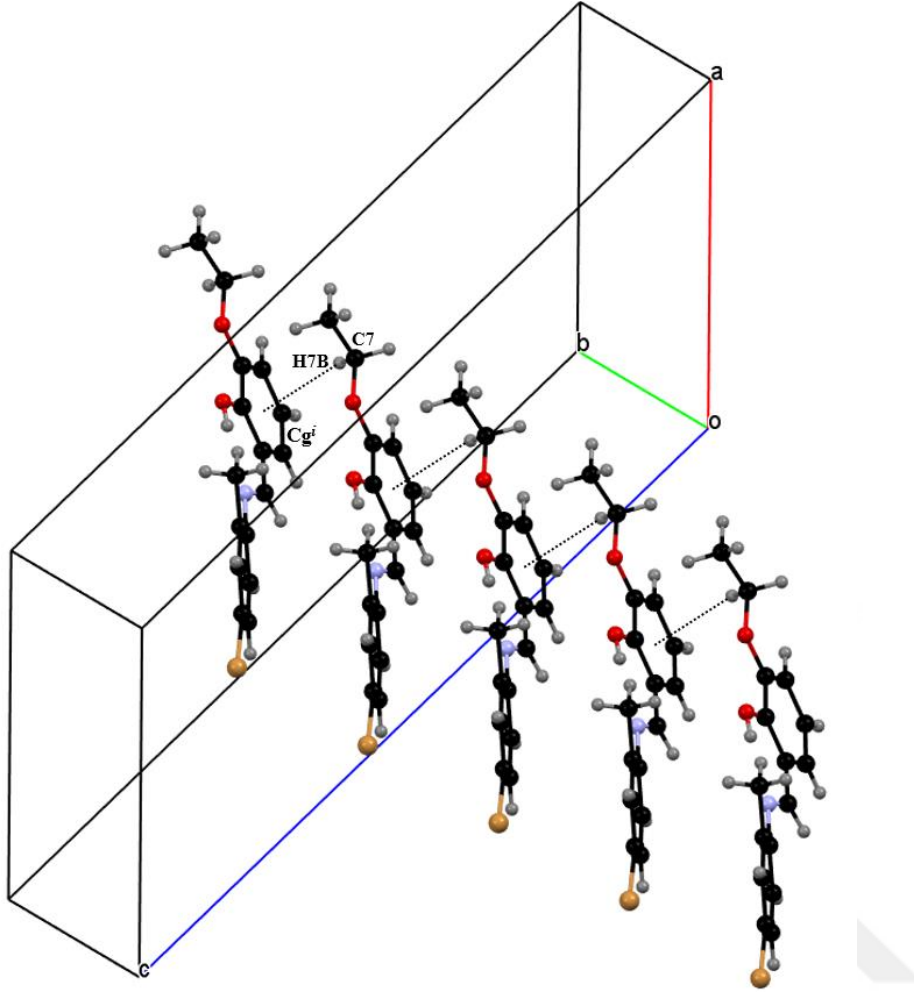
Kimyasal formül	$C_{14}H_{12}NBrO_2$
Formül ağırlığı	334.21
Kristal Sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/c$
Birim hücre parametreleri	$a = 13.1490 (15) \text{ \AA}$ $b = 4.7088 (5) \text{ \AA}$ $c = 24.143 (3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 98.497(6)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Hacim	$1478.4 (3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Yoğunluk	1.502 mg/m^3
$\lambda(\text{\AA})$	MoK α , 0.71073
S	0.938
R, wR	0.0437, 0.1248



Şekil 4.2. (I) bileşiğinin %30 olasılıklı ısısal elipsoitlerle çizilmiş bir ORTEP-3 diyagramı.



Şekil 4.3 (I) bileşiğinin birim hücre diyagramı.



Şekil 4.4 (I) bileşiğinin CH... π etkileşimleri

Moleküller arası non-kovalent etkileşimler kristal yapısının aydınlatılması konusunda büyük öneme sahiptir. (I) Bileşiğinin x-ışını kırınım analizinden elde edilen, kovalent olmayan etkileşimler Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2 (I) Bileşiği için kovalent olmayan etkileşimler (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
O1-H1...N1	0.74	1.92	2.606	157
C16-H16A...N1	0.96	2.32	2.807	110
<i>X-H...Cg</i>	<i>X-H</i>	<i>H...Cg</i>	<i>X...Cg</i>	<i>X-H...Cg</i>
C7-H7B...Cg1ⁱ	0.96	2.92	3.778	148

i: x, 1+y, z ve Cg1: C1/C6 aromatik halkasının merkezi

(I) bileşiğine ait, teorik olarak hesaplanan ve Gaussian 09W paket programı B3LYP/6-311G(d,p) fonksiyoneli kullanılarak hesaplanan bağ açıları Tablo 4.3.’de verilmiştir.

Tablo 4.3 (I) Bileşiği için bazı geometrik parametrelerin deneysel ve teorik değerleri

Bağ uzunlukları (Å)	X-Işınları	DFTB3LYP/6-311+G(d,p)
O2-C5	1.361	1.358
N1-C9	1.283	1.289
O1-C6	1.406	1.427
C13-Br1	1.902	1.918
O1-H1	0.735	0.999
C16-H16A	0.960	1.091
C16-H16B	0.960	1.093
C16-H16C	0.960	1.093
C18-H18A	0.960	1.091
C18-H18B	0.960	1.091
C18-H18C	0.959	1.093
C14-H14	0.930	1.082
N1-C10	1.445	1.406
Bağ açıları (°)		
C5-O2-C7	117.75	118.80
C9-N1-C10	122.54	121.29
C6-O1-H6	103.14	106.78
C12-C14-C16	121.09	120.60
C14-C13-Br1	119.15	119.56
N1-C9-H9	118.77	120.87
C12-C13-Br1	119.15	119.29
Torsiyon açıları (°)		
C1-C9-N1-C10	-178.66	-176.91
C9-N1-C10-C14	-156.73	-142.52
Br1-C13-C14-C15	-176.99	-179.82

Molekül yapısında yer alan ve tek bağ karakteri özelliği gösteren C6-O1 1.343 Å ve çift bağ karakteri göstermiş olan C9-N1 1.283 Å bağ uzunluklarından da açıkça anlaşıldığı gibi molekül enol-imin tautomerik forma sahiptir. Bu bağ uzunlukları yine enol-imin

tautomerik formu benimsemiş, literatürde yer alan farklı çalışmalar ile de uyum içerisindedir. (sırasıyla 1.341(2) Å ve 1.283 (2) Å, Koşar, 2008; 1.343 (2) Å, 1.383 (2) Å, Ersanlı vd., (2017).

4.1.3. (I) Bileşiğinin hesaplanan HOMA değerleri

Aromatiklik kavramı ilk olarak 1855 tarihinde Hoffman tarafından tanımlanmıştır. Aromatiklik, rezonansa pi bağları bulunan yani delokalize elektron bulunduran halka şeklinde olan ve tipik olarak düzlemsel halde bulunan molekül yapılarının özelliği olarak tanımlanır. Aromatik halkalar tekli bağ bulunduran doymuş bileşiklere oranla daha fazla stabiliteye sahiptir ve bununla beraber çok kararlıdır. Bu yüzden kolaylıkla sahip oldukları bağlar kırılmaz.

Aromatikliğin harmonik osilatör ölçümü (HOMA), değeri bağ uzunluğunu tanımlayan bir göstergedir (Kırca vd., 2021). HOMA kavramı, ilk olarak Krygowski ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Adından da anlaşılacağı üzere HOMA bir yapının aromatik olup olmamasının bir ölçüsüdür. Eğer moleküler bir yapıda aromatik bir halka var ise bu yapının HOMA değeri 0.900-0.990 arasında olmalıdır. Öte yandan eğer yapı içerisinde aromatik bir halka bulunmuyorsa, hesaplanan HOMA değeri 0.500-0.800 arasında değer almaktadır. HOMA değeri;

$$HOMA = 1 - \left[(R_{opt} - R_{ort})^2 + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{ort} - R_i)^2 \right] \quad (4.1)$$

bağıntısı ile hesaplanmaktadır (Kruszewski ve Krygowski, 1972; Krygowski, 1993).

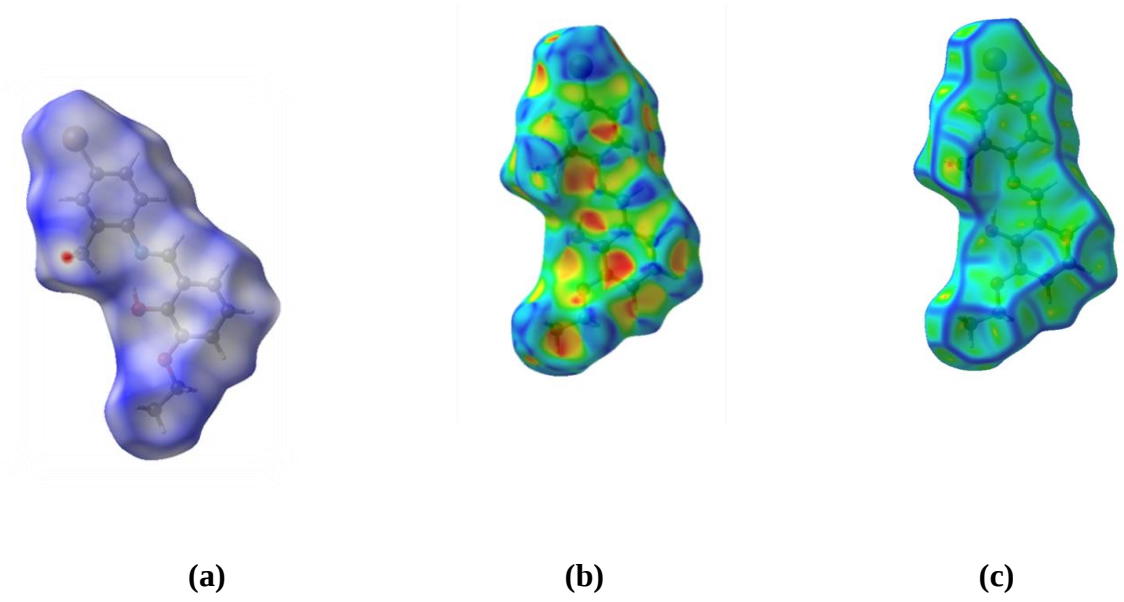
Bu bağıntıda, α halka da bulunan tüm bağların uzunluklarını ifade eder. C-C arasındaki bağlar için, $\alpha=257.7$, $R_{opt}=1.388$ Å olmak üzere; birinci halkanın HOMA indeksi, 0.965 ve Br atomunun bağlı olduğu halkanın HOMA indeksi 0.949 olarak hesaplanmıştır. (I) bileşiğinin yapısında bulunana halkaların aromatik olduğu da matematiksel olarak desteklenmiştir. Literatürde benzer yapılarda hesaplanan değerlere yakın değerler aldığı gözlemlenmiştir (C8-C13 0.942, Kırca vd., 2021).

4.1.4. (I) Bileşiğine ait Hirshfeld yüzey analizi

Hirshfeld yüzey analizi, moleküler arası etkileşimlerin doğasını ve kristal yapıların 3B paketleme modlarını anlamak için benzersiz ve kullanışlı bir araçtır (Kırca vd., 2022). Hirshfeld yüzeyi, molekülü çevreleyen ve onu kristaldeki boşluktan ayıran bir alan olarak tanımlanabilir (Spackman&Jayatilaka, 2009; Tojibev vd., 2020). Moleküler kristal yapıları karşılaştırmakta ki temel amaç, kristal paketlerinin oluşumunun aydınlatılmasıdır. Zayıf etkileşimlere ve atom-atom temasının, kristal paketinin oluşumunun aydınlatılmasında önemli yer tutmaktadır. Hirshfeld yüzey analizinde, Hirshfeld yüzeyi içindeki d_i , yüzeyin dışındaki çekirdeğe en yakın mesafe fonksiyonları ve d_{norm} gibi her biri kristal için farklı bilgiler veren niceliklerin analiz edilmesine imkân tanır. Hirshfeld yüzeyi ve iki boyutlu parmak izi alanları kullanılarak yapılan analiz, kristal yapıda zayıf molekül içi etkileşimlerin dağılımını araştırmaktadır (Loh vd., 2018). Bu tez kapsamında (I) bileşiğinin Hirshfeld yüzey analizi, kristalografik bilgi dosyası (.cif) ile Crystal Explorer programı kullanılarak yapılmıştır (sürüm 21;5; Spackman vd., 2019).

Şekil 4.5. (a) da (I) bileşiğine ait d_{norm} haritası verilmiştir. d_{norm} yüzeyi, -0.0096-1.3089 a.u. değerine sahiptir. Bu haritaya bakıldığından kırmızı, mavi ve beyaz ile renklendirilmiş olan bölgelerin varlığı açıkça gözlemlenmektedir. Kırmızı yüzeyler, van der Waals yarıçaplarının toplamından daha kısa ki bu bölgeler negatif d_{norm} değerine sahiptir. (I) bileşiğinin d_{norm} haritası incelendiğinde, negatif d_{norm} değerine sahip olan bölgenin, C16-H16C bağının olduğu bölgede lokalize olduğu görülebilmektedir. Bu bölge aynı zamanda yakın temas olan bölge olarak değerlendirilebilmektedir. Bununla beraber bu bölge içerisinde gerçekleşen moleküller arası etkileşimlerin toplam van der Waals yarıçapından daha kısa olduğu söylenebilir.

Yine şekil incelendiğinde, mavi yüzeylerin yoğunlukta olduğu görülebilmektedir. Mavi bölgeler pozitif d_{norm} değerine karşılık gelir ki bu bölgelerde van der Waals yarıçaplarının toplamından daha uzun mesafelere karşılık gelmektedir. Beyaz bölgeler ise tam olarak toplam van der Waals yarıçapına denk gelmektedir. Dolayısıyla (I) bileşiğine ait moleküller arası non-kovalent etkileşimlerin büyük bir kısmında moleküllerarası mesafenin van der Waals yarıçapından daha uzun olduğu görülmektedir.



Şekil 4.5. (I) Bileşiğine ait d_{norm} (a), şekil indeksi (b) ve eğrilik (c) haritaları.

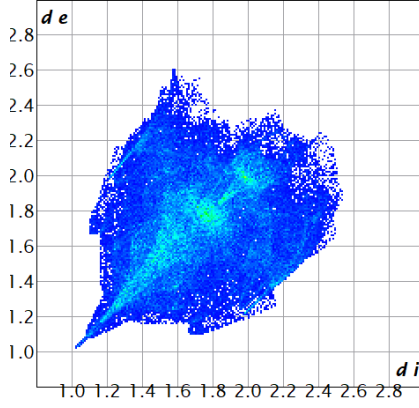
Şekil 4.5. (b) 'de (I) bileşiğine ait şekil indeksi verilmiştir. Şekil indeksi yüzeyi, -1.000-1.000 a.u. değerine sahiptir. Hirshfeld yüzeyinde şekil indeksi haritası üzerinde bulunan mavi ve kırmızı üçgen bölgeler kovalent olmayan etkileşimleri gösterir

Şekil incelendiğinde kırmızı üçgen bölgelerin yoğun olarak benzen halkası üzerinde konumlandığı açıkça görülebilir. Bu içbükey üçgenler molekül üzerinde C-H ... π etkileşiminin varlığını gösterir. (I) bileşiğine ait şekil indeksi incelendiğinde C5 atomu üzerinde bu etkinin varlığı söz konusudur. Aynı zamanda π -istiflenmiş molekül atomu Br atomunun bağlı olduğu benzen halkasında bulunan C14-C15 atomları üzerinde de varlığını gösterir. Bu durum, bu bölgelerde bulunan π elektronlarının varlığını göstermektedir. Çünkü bir bölgede C-H... π etkileşimi söz konusuysa bu bölgede serbest π elektronların bulunduğu söylenebilir.

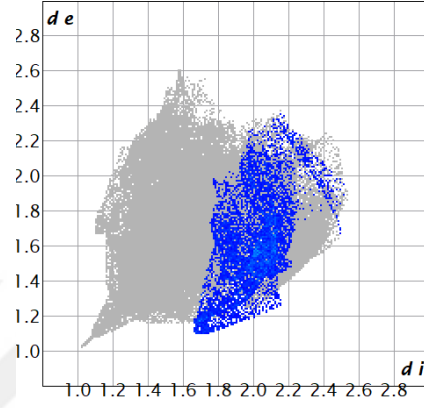
Bir şekil indeksi haritasında mavi üçgen bölgeler ise yüzeyin içinde bulunan molekülün halka atomlarını göstermektedir. Şekil incelendiğinde en net mavi üçgen bölgenin CN- üzerinde olduğu açıkça gözlemlenebilmektedir.

Hirshfeld yüzey analizinde sıklıkla kullanılan bir diğer harita ise eğrilik haritasıdır. Eğrilik, moleküler etkileşimler etrafındaki yüzey eğrilerinin elektron yoğunluğunu göstermektedir (Guin vd., 2020). Eğrilik haritası üzerinde bulunan düz ve keskin eğrilik alanları yer almaktadır. Düz eğrilik alanları, düşük eğrilik değerine sahipken; keskin eğrilik alanları yüksek eğrilik değerine sahiptir.

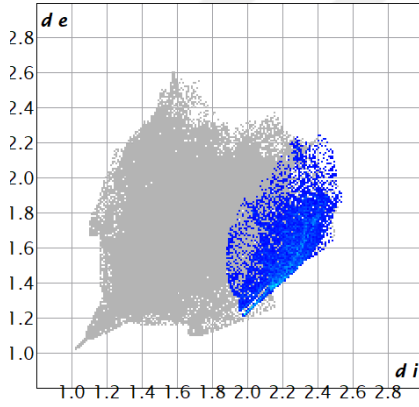
Yüksek eğrilik değerine sahip olan keskin eğrilik alanları, komşu moleküller arasındaki etkileşimleri göstermektedir. Mavi bir dış hat ile sınırlanmış olan geniş düz bir bölge, π - π istiflene etkileşimlerinin varlığını göstermektedir. π - π istiflenme etkileşimi, molekül yüzeyi üzerinde sıklıkla bulunan π elektronlarının varlığını göstermektedir.



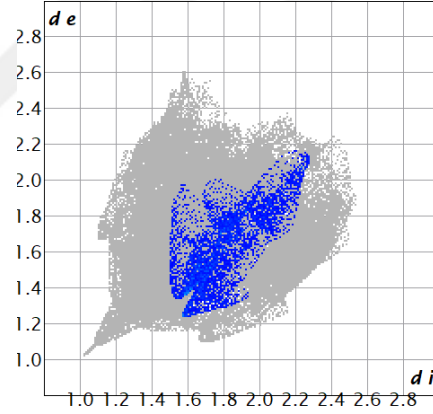
(a)



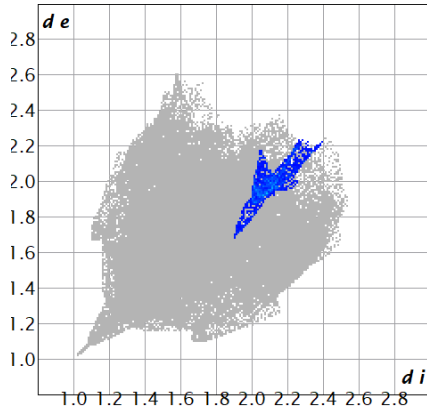
(b)



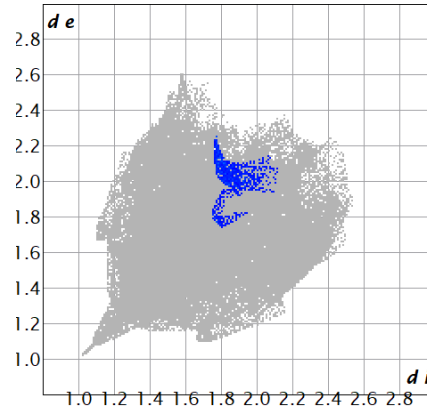
(c)



(d)



(e)



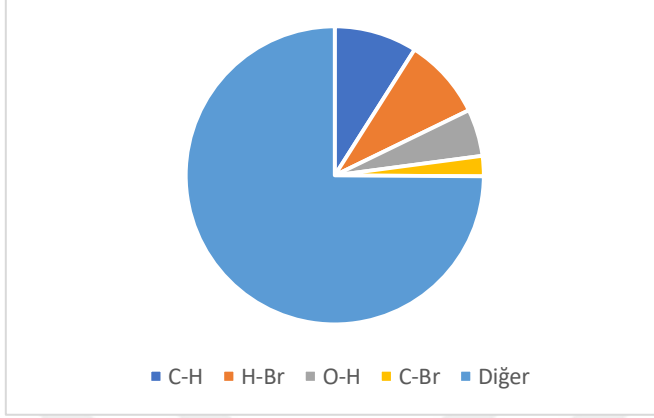
(f)

Şekil 4.6 (I) Bileşiğine ait tüm atomlar arası etkileşimler (a), C-H etkileşimi (b), Br-H etkileşimi (c), O-H etkileşimi (d), Br-C etkileşimi (e) ve C-N etkileşimi (f) 2B parmak izi haritaları.

Hirshfeld analizinde, atomlar arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılabilmesi için 2B parmak izi haritaları kullanılmaktadır. 2B parmak izi haritaları atomlar arasındaki temel etkileşimin aydınlatılmasında etkili bir araçtır. Özellikle kısa atom-atom etkileşiminin kristal paketlemenin nasıl oluştuğunun aydınlatılmasında önemli yer tuttuğu göz önüne alındığında atom-atom etkileşimleri belirlemek kristalografi alanında önemli yer tutmaktadır. (I) bileşiğine ait 2B parmak izi haritaları, Şekil 4.6'da verilmiştir. Şekil 4.6a.'da tüm atom etkileşimleri verilmiştir. Bu şekil incelendiğinde sağ köşede yer alan kanat şekli karakteristiktir ve C-H... π etkileşimini gösterir.

Şekil incelendiğinde sağ köşede kanat şeklinin varlığı söz konusudur ki şekil indeksi haritası ile desteklenmektedir. Bir 2B parmak izi haritasında yer alan iki büyük sivri uç karakteristiktir ve molekül için N-H etkileşimin gösterir ancak (I) bileşiği için bu etkileşim söz konusu değildir. Sivri uçlar genel olarak hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir. Şekil 4.6b, (I) bileşiği içerisinde yer alan C-H etkileşimin gösterir ve tüm etkileşimlere %9.0 ile en büyük katkıyı C-H etkileşimi sağlar. Şekil 4.6c, (I) bileşinin molekül içi etkileşimlerinden Br-H etkileşiminin haritasını verir. Br-H etkileşimi tüm etkileşimlere %8.8 değeri ile ikinci sırada en fazla katkıyı sağlayan etkileşim olarak değerlendirilmektedir. Şekil, O-H etkileşimin dolayısıyla Hidrojen bağı gösterir. Bu şekil incelendiğinde iki sivri uç karşımıza çıkmaktadır. Tüm atom etkileşimlerinde bahsedildiği üzere, sivri uçlar hidrojen bağı temsil eder ki, Şekil 4.5d haritası da bu veriye katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda O-H etkileşimi %5.1 değeri ile üçüncü sırada

katkı sağlamaktadır. Şekil incelendiğinde (I) bileşiğine ait, molekül içi etkileşimlerin oranlı dağılımı pasta grafiği şeklinde sunulmaktadır.



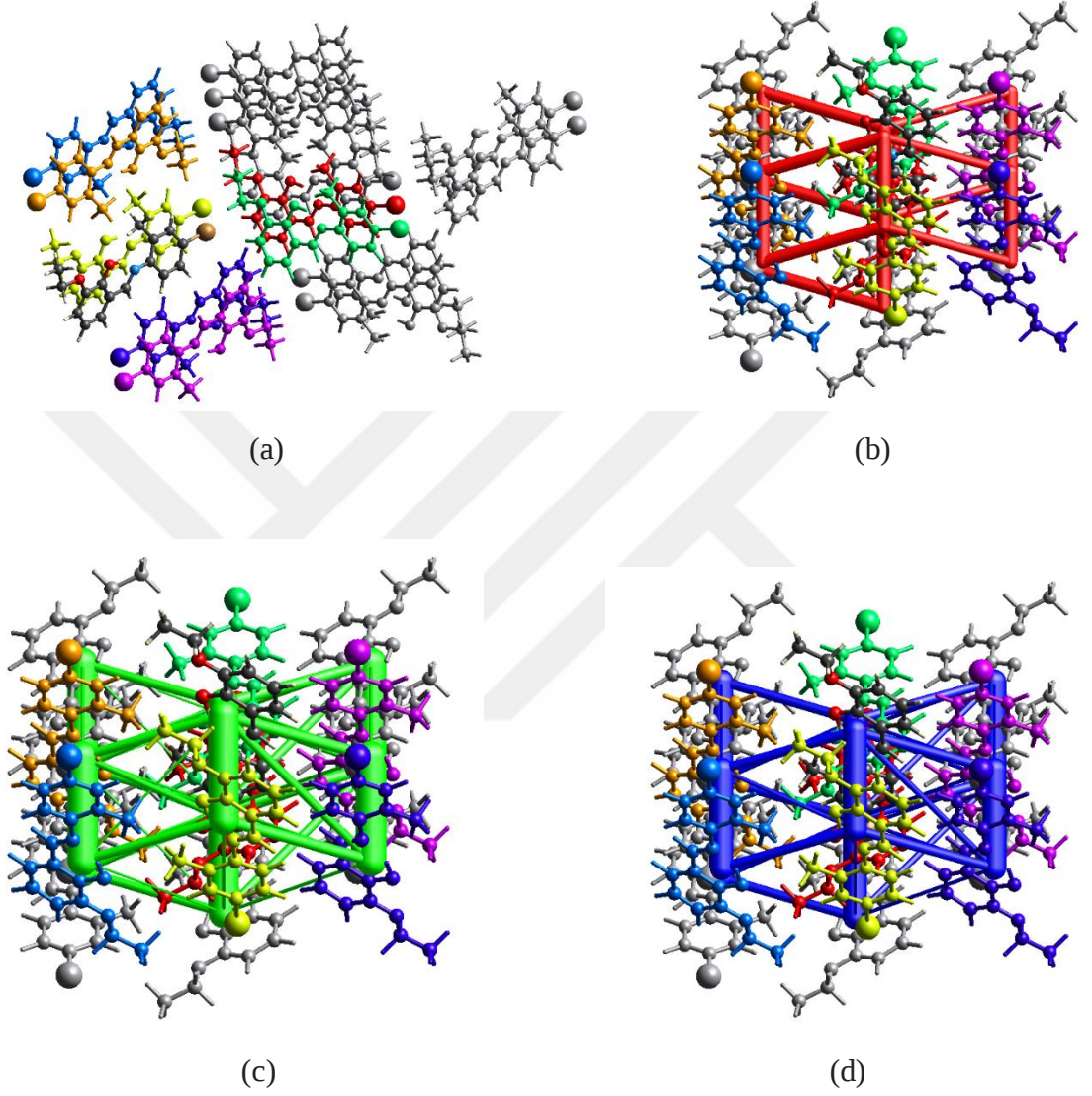
Şekil 4.7. (I) bileşiğine ait moleküller arası etkileşim oranlarını gösteren grafik.

4.1.5. (I) Bileşiğine ait etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri

Etkileşim enerjisi, kristal içerisinde bulunan moleküller arası etkileşimlerin enerjilerini kapsamaktadır. Moleküller arası etkileşimlerde; elektrostatik, polarizasyon, dağılım ve değişim-itme enerjilerinin tümü etkileşim enerjileri kapsamında değerlendirilmektedir. Etkileşim enerjileri, B3LYP/6-31G(d,p) dalga fonksiyonuna dayalıdır. Moleküler çiftler arasındaki enerjiler, molekülün kütle merkezlerini birleştiren silindirler olarak temsil edilir ve silindir yarıçapı etkileşim enerjisinin büyüklüğü ile doğru orantılıdır (Turner vd., 2015).

Enerji çerçeveleri, etkileşim enerjilerine dayalıdır. Enerji çerçeveleri, moleküler kristal yapıların supramoleküler mimarisini görselleştirmenin güçlü ve benzersiz bir yolunu sunar (Turner vd., 2015) Kalabalık ve karmaşık yapılardan kaçınılması adına enerji çerçeveleri görselleştirilirken belirli enerji seviyelerinin altından bulunan enerji değerleri görselleştirmeye dahil edilmemektedir. Bu tez kapsamında (I) bileşiğinin sahip olduğu etkileşim enerjileri ve enerji çerçevelerinin hesaplanmasında Crystal Explorer 2.1.5 kullanılmış olup enerji çerçeveler için, sınır değer 5.0 kJ/mol olarak alınmıştır. Şekil de c ekseninde, (I) bileşiğine ait etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri verilmiştir. Bu enerji çerçeveleri her biri ayrı bir enerji çerçevesini gösteren renkler ile tanımlanmıştır. Elektrostatik etkileşim enerjisi kırmızı (a), dağılım enerjisi yeşil (b) ve toplam enerji mavi

(c) renk ile gösterilmiştir. Şekil 4.8 incelendiğinde baskın olan etkileşim enerjisinin dağılım enerjisi olduğu açıkça gözlenmektedir. Aynı zamanda Tablo 4.4.'de etkileşim enerjileri simetri kodları ile birlikte sunulmuştur.



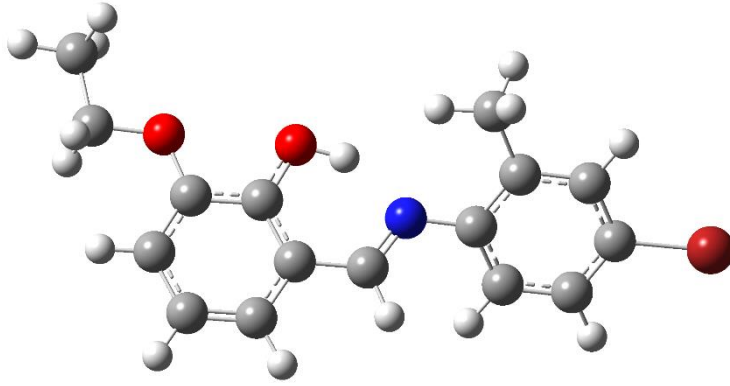
Şekil 4.8 (I) Bileşiğine ait enerji çerçeveleri

Tablo 4.4 (I) bileşiğine ait etkileşim enerjileri

N	R	Elektron Yoğunluğu	Elektronik Enerji	Polarizasyon Enerjisi	Dağılım Enerjisi
2	12.22	B3LYP/6-31G(d,p)			
1	6.91	B3LYP/6-31G(d,p)	1.5	-0.2	-9.7
2	4.71	B3LYP/6-31G(d,p)	-8.0	-2.1	-24.9
1	8.62	B3LYP/6-31G(d,p)	-8.7	-3.7	-79.9
2	12.40	B3LYP/6-31G(d,p)	-2.4	-0.8	-17.8
2	14.44	B3LYP/6-31G(d,p)	-2.5	-0.5	-8.8
2	8.09	B3LYP/6-31G(d,p)	2.3	-0.2	-6.2
1	7.60	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.7	-0.2	-6.9
1	6.33	B3LYP/6-31G(d,p)	-4.2	-1.6	-23.3
1	6.33	B3LYP/6-31G(d,p)	-5.9	-1.7	-30.6
2	12.40	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.9	-0.3	-9.5

4.1.6. (I) Bileşiğine ait geometri optimizasyonu

(I) bileşiğinin geometri optimizasyonu Gaussian 09W B3LYP/G(d,p) fonksiyoneli kullanılarak elde edilmiştir. (I) kristalinin sahip olduğu en kararlı yapı olan geometri optimizasyonu Şekil 4.8.'de verilmiştir.



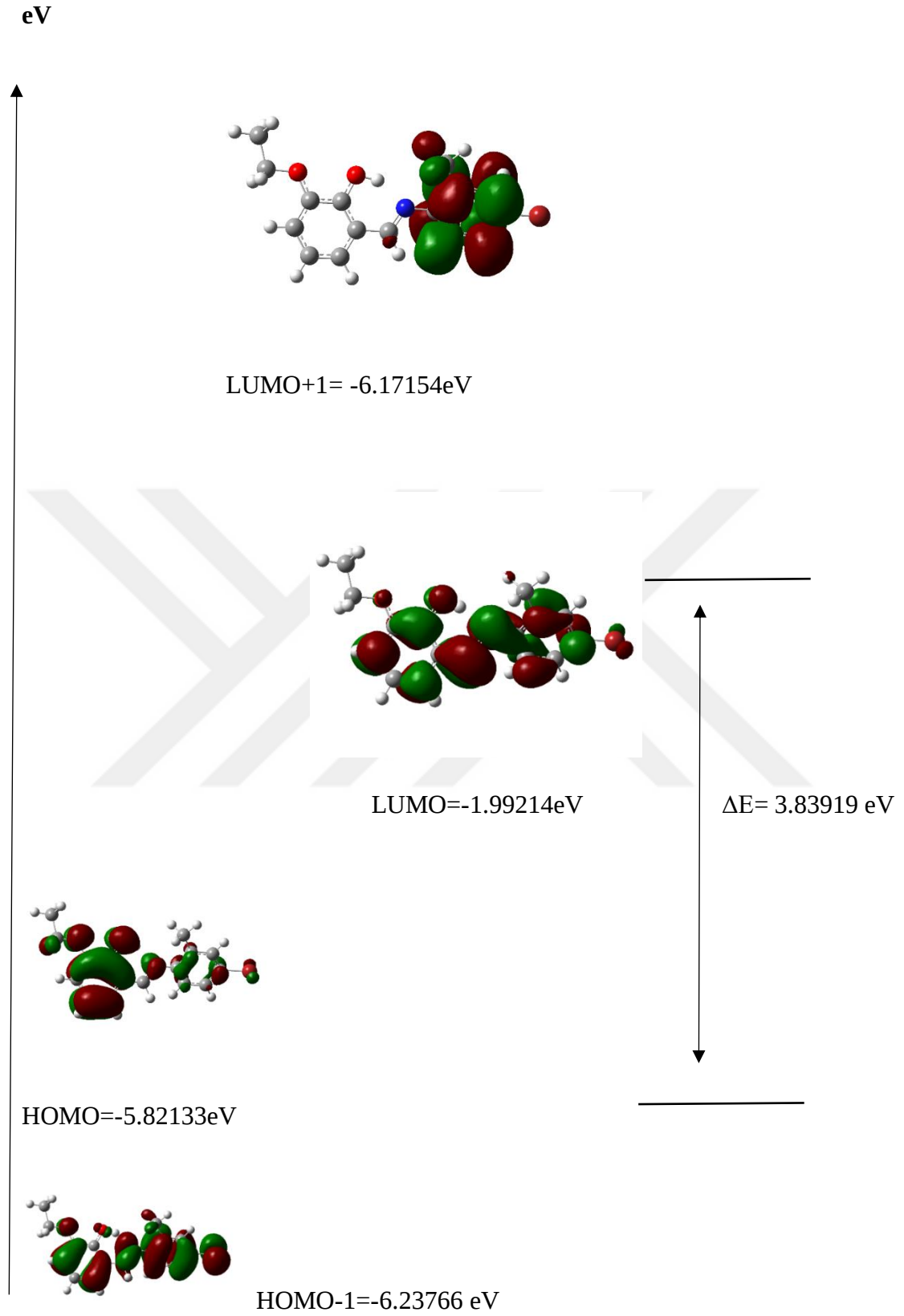
Şekil 4.9 (I) Bileşiğinin geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen geometri

Sınır moleküler orbitalleri; molekülün kimyasal kararlılığını, optik ve özellikle de elektronik özelliklerinin aydınlatılmasında en çok analiz edilen noktalardan birisidir. Bu durumun en temel sebebi bir molekülün sahip olduğu bazı temel parametrelerin HOMO ve LUMO özellikleri kullanılarak anlaşılmasıdır. Bununla beraber HOMO ve LUMO molekül içi elektrofilik ve nükleofilik bölgeleri gösterir. Bir moleküle ait en yüksek enerji

düzeyini işgal eden orbital HOMO ve en düşük enerji düzeyinde işgal edilmemiş moleküler orbital LUMO sınır moleküler orbitallerdir. HOMO, moleküler bir yapıda elektrofilik saldırıların gerçekleşeceği, LUMO ise nükleofilik saldırıların gerçekleşeceği bölgelerdir. (I) Bileşiğine ait moleküler yörünge yüzeyleri ve enerji seviyeleri Şekil 4.10'da açıkça gözlemlenmektedir.

Sınır orbital diyagramından da açıkça gözlemlenebileceği gibi en fazla yük yoğunluğunun N atomunun bağlı olduğu grupta yani en negatif (kırmızı) bölgede olduğu belirgindir. HOMO, hidroksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka üzerinde, LUMO ise N, atomunun bağlı bulunduğu aromatik halka üzerinde konumlanmıştır. Sınır orbitalleri arasındaki enerji farkı ΔE değeri, 3.83919 eV olarak hesaplanmıştır. Bu değer molekülün kimyasal kararlılığı hakkında yorum yapılması için önem arz eder. Eğer HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark 1.5 eV değerinden büyük ise yapının kimyasal olarak kararlı bir yapı olduğu sonucuna varılabilir.

Sınır orbitallerden yararlanılarak hesaplanmış olan elektronik yapı parametreli Tablo 4.5'de bulunmaktadır.



Şekil 4.10. (I) Bileşiğine ait LUMO+1, LUMO, HOMO ve HOMO -1 yörünge üzeyleri ve enerji seviyeleri

Tablo 4.5 HOMO ve LUMO sınır orbitallerinden hesaplanan elektronik parametreler

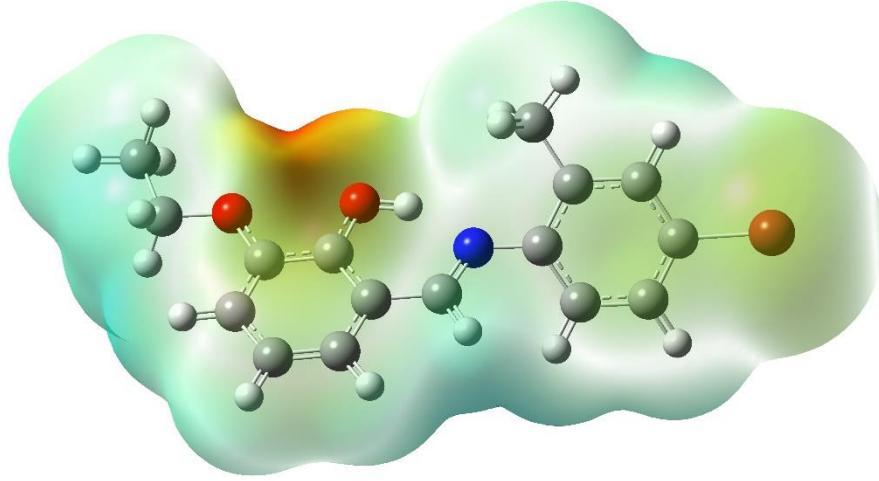
HOMO (eV)	-5.82133
HOMO-1 (eV)	-6.23766
LUMO (eV)	-1.99214
LUMO+1 (eV)	-6.17154
ΔE	3.82919
Elektron İlgisi (A), (eV)	1.99214
Elektronegatiflik (X), (eV)	3.90673
Kimyasal Sertlik (η), (eV)	0.82919
Kimyasal Yumuşaklık (S), (eV)	1.20599

Tablo 4.5’den de anlaşılacağı üzere, kimyasal yumuşaklık değeri 1.20599 eV değerinde dolayısıyla kimyasal sertlik değerinden daha yüksektir. Kimyasal olarak daha yumuşak olan yapılar, daha kararlı olarak değerlendirilmektedir.

4.1.8. (I) Bileşiğine ait moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası

Moleküler elektrostatik potansiyel, kimyasal bir bileşikteki elektrofilik/nükleofilik etkileşimleri gösteren bölgeleri ve hidrojen bağlanma bölgelerini açıklamak için yaygın olarak kullanılır (Raihana vd., 2021). Aynı zamanda MEP, yapının hedef bağlanma bölgelerinde belirlenebilmesinde işlevlidir. MEP haritalarında renk ile sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Renk sınıflandırması yapılarak negatif, pozitif ve nötr olan bölgelerin açıkça anlaşılması sağlanmaktadır. Kırmızı bölgeler yani en yüksek derecede itme ve çekme kuvvetinin diğer bir deyişle elektrofilik bölgelerin varlığını gösterirken, haritada ki mavi bölgeler nükleofilik etkileşimlerin varlığını göstermektedir.





Şekil 4.11 (I) Bileşiğine ait Moleküler Elektrostatik Potansiyel haritası

Şekil 4.11 incelendiğinde en elektrofilik yani diğer bir deyişle en güçlü çekme ve itme kuvvetinin bulunduğu bölgelerin hidroksi (-OH) yapısı üzerinde lokalize olduğu gözlemlenmektedir.

4.1.9. (I) Bileşiğine ait NLO analizi

Doğrusal olmayan optik özelliğine sahip olan moleküller son çalışmalarda telekomünikasyon, optik anahtarlama ve optiksel veri depolama gibi birçok teknolojik alanlarda oldukça yüksek potansiyele sahip olmalarından dolayı yer edinmektedir (Sajan vd., 2006). (I) bileşiğine ait NLO özelliklerinin hesaplanabilmesi için Gaussian paket programı ile B3LYP/6-311G fonksiyoneli kullanılarak frekans hesaplamaları gerçekleştirildi. Bu hesaplamalar çerçevesinde, NLO hesaplamaları için gerekli olan kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri Tablo 4.6'da açıkça belirtilmiştir.

Tablo 4.6 (I) Bileşiğine ait hesaplanan dipol moment (D), kutuplanabilirlik ($\text{\AA}^3$) ve hiperkutuplanabilirlik (β) değerleri (a.u.)

μ_x	1.61242	β_{xxx}	227.9498423
μ_y	0.83247	β_{xxy}	66.24494
μ_x	0.21191	β_{xyy}	17.00855
		β_{yyy}	4.8956768
α_{xx}	211.929602	β_{xxz}	10.72133913
α_{xy}	-6.8469398	β_{xyz}	48.5420016
α_{yy}	114.8772824	β_{yyz}	460.2452887
α_{xz}	34.306692	β_{xzz}	135.649643
α_{yz}	8.6087104	β_{yzz}	54.995598
α_{zz}	395.9246212	β_{zzz}	686.6142668

(I) Bileşiğine ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik, kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7 (I) Bileşiğine ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik, kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerleri

Toplam Dipol Moment (μ_{tot}), (D)	1.82697
Ortalama Doğrusal Kutuplanabilirlik (α), ($\text{\AA}^3$)	35.699
Kutuplanabilirlik Anizotropisi ($\Delta\alpha$), ($\text{\AA}^3$)	81.5222
Hiperkutuplanabilirlik (β), ($\text{cm}^5 \text{ e.s.u.}^{-1}$)	9.0860×10^{-30}

NLO analizi değerlendirilerek kimyasal bir yapı hakkında yorum yapabilmek referans malzemesi olan ürenin kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerlerine bakılmalıdır. Ürenin referans alınmasının başlıca ve en önemli sebebi ürenin yüksek kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Literatürde üreye ait hesaplanan kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri sırasıyla $3.8312 \text{ \AA}^3$ ve $3.7289 \times 10^{-31} \text{ cm}^5 \text{ e.s.u.}^{-1}$ olarak yer almaktadır (Sun ve ark., 2009). Üreye ait değerler göz önüne alındığında (I) bileşiğinin kutuplanabilirlik değeri, ürenin kutuplanabilirlik değerinden yaklaşık 9.3 kat fazla olduğunu göstermektedir. (II)

bileşiğinin hiperkutuplanabilirlik değeri ise, üreden yaklaşık olarak 24 kat daha fazladır. Bu değerlendirmeler göz önüne alındığında (I) bileşiğinin yüksek kutuplanabilir ve hiperkutuplanabilir olduğu açıkça gözlemlenebilir.

4.1.10. (I) Bileşiğine ait doğal bağ orbitali (NBO) analizi

NBO analizi, moleküllerin sahip olduğu moleküller arası hidrojen bağlarının anlaşılmasında ve elektron yoğunluğunun verici ve alıcı tipi orbitaller arasındaki delokalizasyonun anlaşılmasında oldukça önemli bir yöntemdir (Snehalatha vd., 2009). Doğal bağ orbital analizi bir yapı içerisinde bulunun bağların sahip olduğu kimyasal özelliklerin yorumlanabilmesi için etkili bir yöntemdir. (I) bileşiğine ait doğal bağ orbital analizi Gaussian 09W paket programı ile B3LYP/6-311G fonksiyoneli kullanılarak yapılmıştır. Bu analiz sonucunda elde edilen lewis tipi dolu orbitallerden, non-lewis alıcı tipi orbitallere elektron yoğunluğu ile ilgili parametrelerle Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8 (I) Bileşiğinin doğal bağ orbital analizi

Verici (i)	Alıcı(j)	E(2)(kcal/mol)	E(j)-E(i) (a.u)	F(i,j)(a.u)
BD(2) C6-C1	BD* (2) N1-C9	22.47	0.26	0.072
BD(2) C6-C1	BD* (2) C5-C4	16.51	0.28	0.061
BD(2) C6-C1	BD* (2) C5-C4	20.05	0.29	0.070
BD(2) C5-C4	BD* (2) C2-C3	19.00	0.29	0.068
BD(2) C5-C4	BD* (2) C6-C1	17.93	0.30	0.066
BD(2) C10-C15	BD* (2) C11-C12	19.48	0.30	0.068
BD(2) C10-C15	BD* (2) C14-C13	22.01	0.28	0.070
BD(2) C11-C12	BD* (2) C10-C15	20.06	0.28	0.068
BD(2) C11-C12	BD* (2) C14-C13	21.70	0.29	0.069
BD(2) C13-C14	BD* (2) C10-C15	17.89	0.30	0.066
BD(2) C13-C14	BD* (2) C11-C12	19.06	0.31	0.068
BD(2) C2-C3	BD* (2) C6-C1	15.97	0.28	0.062
BD(2) C2-C3	BD* (2) C5-C4	18.31	0.28	0.066
LP(2) O2	BD* (2) C5-C4	30.77	0.34	0.096
LP(2) O1	BD* (2) C6-C1	37.97	0.33	0.106

Tablo 4.8’de bulunan veriler alınırken Fock matrisinin ikinci dereceden pertürbasyon analizi yapılarak elde edilen stabilizasyon enerjileri 15 kcal/mol ve üzerinde bulunan veriler dahil edilmiştir.

Elektron vericileri ve elektron alıcıları arasındaki elektorn yoğunluğunun bağlı olduğu stabilizasyon enerjisi ve moleküller arası etkileşim kuvveti birbiri ile bağdaşıktır. Stabilizasyon enerjisi fazla olması alıcı ve verici orbitaller arasındaki etkileşiminde fazla olduğu anlamına gelmektedir. Stabilizasyon enerjisinin yüksek olması aynı zamanda orbitallerin yüksek derecede delokalize olduğunu gösterir. Tablo 4.8 incelendiğinde yüksek stabilizasyon enerjisine sahip alıcı ve verici orbitallerin bulunuyor olduğu açıkça gözlemlenebilmektedir. Schiff bazlarının yapısında bulunan imin ($-\text{CN}=\text{C}$) yapısı, Schiff bazlarının birçok fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklere sahip olmasını sağlar.

Tablo 4.8’e bakıldığında imin halkasında $\pi(\text{C6-C1}) \rightarrow \pi^*(\text{N1-C9})$ elektron yoğunluğu gözlemlenmiş olup stabilizasyon enerjisi 22.47 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla imin halkasında yüksek molekül içi hiper konjugasyon gözlemlenmektedir. Yapı içerisinde güçlü molekül içi etkileşimlere sahip bir diğer geçiş ise 37.47 kcal/mol stabilizasyon enerjisine sahip olan $n(\text{O1}) \rightarrow \pi^*(\text{C6-C1})$ etkileşimidir.

4.1.11. (I) Bileşiğine ait yük dağılımları

(I) Bileşiğine ait enerjiden hesaplanan Mulliken yükleri Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9 (I) Bileşiğine ait B3LYP fonksiyoneli ile hesaplanan Mulliken yükleri

ATOM	B3LYP/6,311G(d,p)	ATOM	B3LYP/6-311G(d,p)
Br1	-0.073046	N1	-0.492034
C1	-0.200720	H1	0.268815
C2	0.015572	H2	0.071234
C3	-0.008499	H3	0.078499
C4	-0.000767	H4	0.094652
C5	0.179865	H7A	0.105968
C6	0.201521	H7B	0.102236
C7	0.164734	H9	0.073712
C8	0.057580	H12	0.087030
C9	0.320940	H14	0.092962
C10	0.110763	H15	0.090336

Tablo 4.9'un devamı			
C11	0.015572	H8A	0.089514
C12	0.100182	H8B	0.106008
C13	-0.187238	H8C	0.106076
C14	0.089673	H16A	0.098265
C15	0.038196	H16B	0.110204
O1	-0.073046	H16C	0.112975
O2	-0.337821		

Mulliken yük analizi, bir yapının elektrofilik ve nükleofilik reaksiyonlarını belirlemek için önemli parametrelerdendir. Tablo 4.9'a bakıldığında açıkça görülebileceği gibi, en negatif yüke oksijen atomları sahiptir. Bununla beraber yine azot atomu da negatif yüke sahiptir. Hidrojen atomlarında ve karbon atomlarının büyük çoğunluğu ise pozitif yüke sahiptir.

4.1.12. (I) Bileşiğine Ait Termokimyasal Parametreler

Farklı sıcaklık değerlerinde (I) bileşiğine ait termokimyasal parametreler; entropi (S), entalpi (H) ve ısı kapasitesi (C) Gaussian09 paket programı B3LYP/6311G(d,p) fonksiyoneli ile hesaplanmış olup Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 (I) Bileşiğine ait termokimyasal parametreler

Sıcaklık (Kelvin)	Entropi (cal/mol-Kelvin)	Isı Kapasitesi (cal/mol.Kelvin)	Entalpi (kcal/mol)
100	93.002	30.381	180.735
150	108.119	40.794	182.515
200	112.817	50.967	185.008
250	134.744	61.347	187.914
300	147.219	71.832	191.343
350	159.374	82.099	195.292
400	171.246	91.842	199.743
450	182.826	100.868	204.663
500	194.096	109.102	210.015

Tablo 4.10'a bakıldığında da açıkça anlaşılaçağı üzere, sıcaklık artışı ile termokimyasal parametrelerin değerlerinde de artış olmuştur. Bu durumun termokimyasal parametrelerin sıcaklığa bağılı olmasından dolaydır.

4.1.13. (I) Bileşğine Ait Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Moleküler yerleştirme çalışmaları için Autodock Vina 1.5.7 yazılımı kullanılmıştır. (I) bileşğine ait moleküler yerleştirme çalışmaları yapılırken, ilk olarak mevcut protein kristal yapısının hazırlığı sağlanmıştır.

Bunun için moleküler yerleştirme çalışmasında kullanılan protein Tirozin kinaz (TRK) proteini olup, makromolekülün kristal yapısı Protein Veri Bankası (PDB) üzerinden .pdb formatında elde edilmiştir (PDB ID: 1T46).

TRK, hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerinde nöronların büyümesini ve programlanmış hücre ölümünü birincil olarak düzenleyen bir reseptör tirozin kinazdır (Nakagawara, 2001). TRK, onko-gen sınıfında yer almaz ancak proto-onkogen sınıfında yer alır. Proto-onkogenler, stabil durumlarda kanser yapıcı genler olmayıp, mutasyona açık proteinlerdir. Yapılarında meydana gelen herhangi bir mutasyon bu genlerin kanser yapıcı etkisi kazanmalarına sebep olmaktadır. Bu protein ailesi, NTRK gen füzyonu ile kansere sebebiyet oluşturmaktadır. NTRK gen füzyonu, NTRK adlı bir geni bulunduran kromozom parçasının bulunduğu konumdan ayrılıp başka bir kromozom üzerinde başka bir gen ile birleşmesi sonucunda meydana gelen mutasyon olarak tanımlanmaktadır. NTRK gen füzyonları kanser hücrelerinin büyümesine sebep olabilen, TRK füzyon proteinleri adı verilen anormal proteinlerin oluşumuna yol açar. Bu füzyonlar; beyin, baş ve boyun gibi bazı kanser türlerinde bulunabilirken aynı zamanda nöral yapılar dışında tiroid, yumuşak doku, akciğer, kolon kanseri ve akut myeloid lösemi türlerinde de bulunabilir. Öyle ki, mutasyonlu TRK proteini ilk olarak kolon karsinomundan izole edilmiştir. Yine benzer olarak, tiroid papiller karsinomlarında ve akut myeloid lösemide bulunmuştur (Eguchi vd., 1999). Yapılan çalışmalar kromozom üzerinde t(12;115)(p13;q25) bölgesinde akut lösemide tirozin kinaz aktivitesinin kurucu aktivasyonu ile ETV6'nın TrkC'ye bir füzyonun gerçekleştiği literatürde yer almıştır (Eguchi vd., 1999).

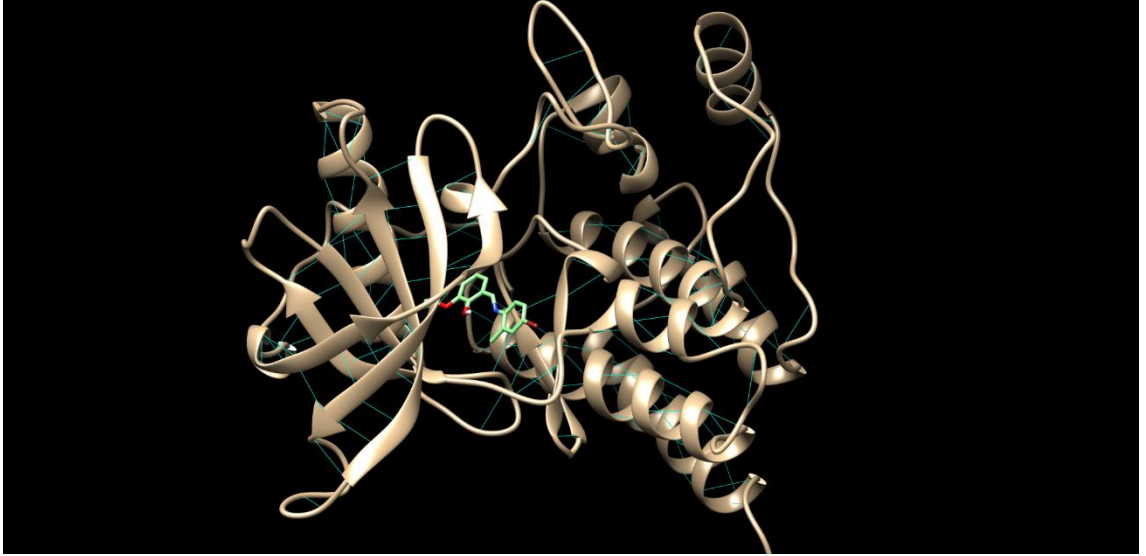
İlk olarak kolon karsinomundan izole edilmiş olup TRKA proteininin hücre dışı alanda tropomiyozin geni ile füzyonundan meydana geldiği düşünülmektedir.

TRKA geninin benzer onkojenik yeniden düzenlenmesi tiroid papiller karsinomlarında ve akut myeloid lösemide bulunmuştur (Eguchi vd., 1999).

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen yeni Schiff bazı (I bileşiği) ile TRK reseptörü ile gerçekleştirilen moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda elde edilen, bağlanma afinitesi Tablo 4.11’de ve bağlanma yapısı Şekil 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 (I) Bileşiğine ait moleküler yerleştirme sonuçları

Bağlanma (kJ/mol)	Afinitesi	RMSD I.b	RMSD u.b.
-8.6		1.892	3.028



Şekil 4.12 TRK reseptörü ve (I) bileşiğinin bağlanması

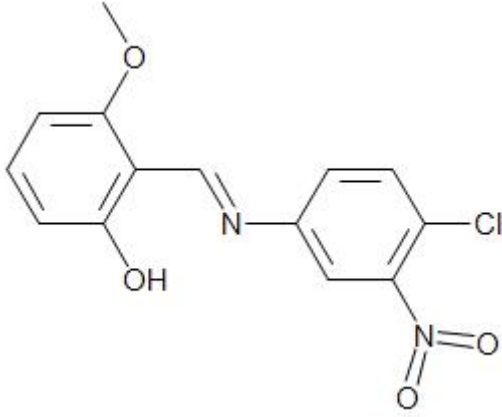
Bu değer yeni Schiff bazının tirozin kinaz ailesi gibi benzer yapıda bulunan farklı onko-gen yapılarına bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yeni Schiff bazının, yapısında bulunan ve dönebilen torsiyon yapısına sahip -NH grubundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Çünkü, TRKA, TRKB ve TRKC inhibitörü olarak kullanılan FDA onaylı *Larotrectinib* ilacının yapısında bulunan -NH grubu ile benzerlik göstermektedir. Bunun birlikte *Larotrectinib*, NTRK gen füzyonu ile metastatik katı

tümörlerin tedavisi için 2016 yılında çığır açan tedavi ataması ile ödüllendirilmiştir. Schiff bazlarının anti-kanser etkisi, keşfedildikleri ilk günden bu yana araştırılan ve yapılan moleküler modelleme çalışmaları ile kanıtlanan bir özelliğidir. Bu tez çalışması kapsamında sentezlenmiş olan (I) bileşiğinin de göstermiş olduğu yüksek bağlanma afinitesi uygun klinik deneyler gerçekleştirildiğinde, kanser tedavisinde kullanılmak üzere aday ilaç olabileceğini ortaya koymaktadır.



4.2. (E)- 2-[(4-Kloro-3-Nitrofenilmino)metil]-3-metoksifenol

4.2.1. Tek kristalin kimyasal diyagramı ve sentezi



Şekil 4.13. (II) bileşiğinin açık kimyasal diyagramı

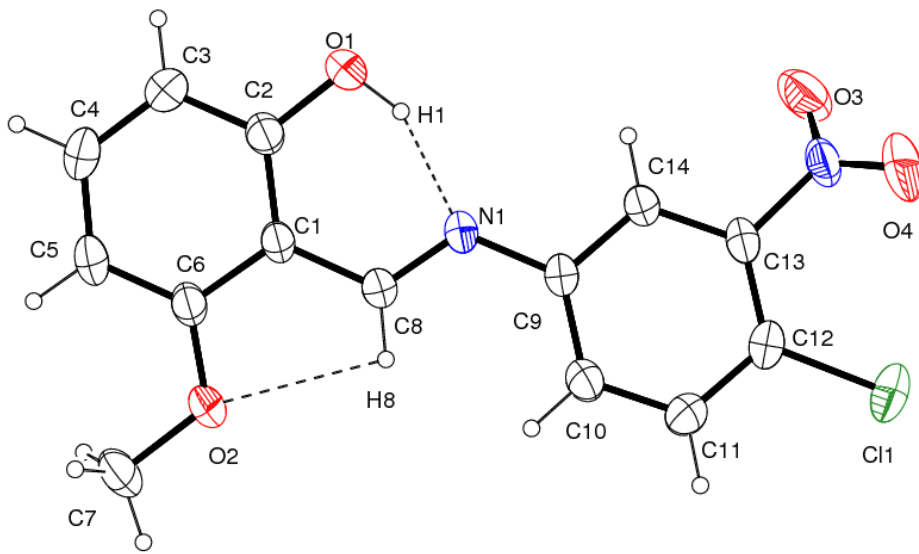
Başlık bileşiği, 10 mL etanol içerisinde 2-hidroksi-6-metoksibenzaldehit (0.1g, 0.66 mmol) içeren bir çözelti ve 4-kloro-3-nitroanilin (0.114 g, 0.66 mmol) içeren bir çözelti karışımının geri akıtılmasıyla hazırlandı. Reaksiyon karışımı, geri akış altında 1 saat karıştırıldı. X-ışını analizine uygun kristaller etanolden yavaş buharlaştırılarak elde edildi (verim; %78, e.n; 138-140 C°).

4.2.2. (II) Bileşiğinin X-ışınları Kırınım Analizi

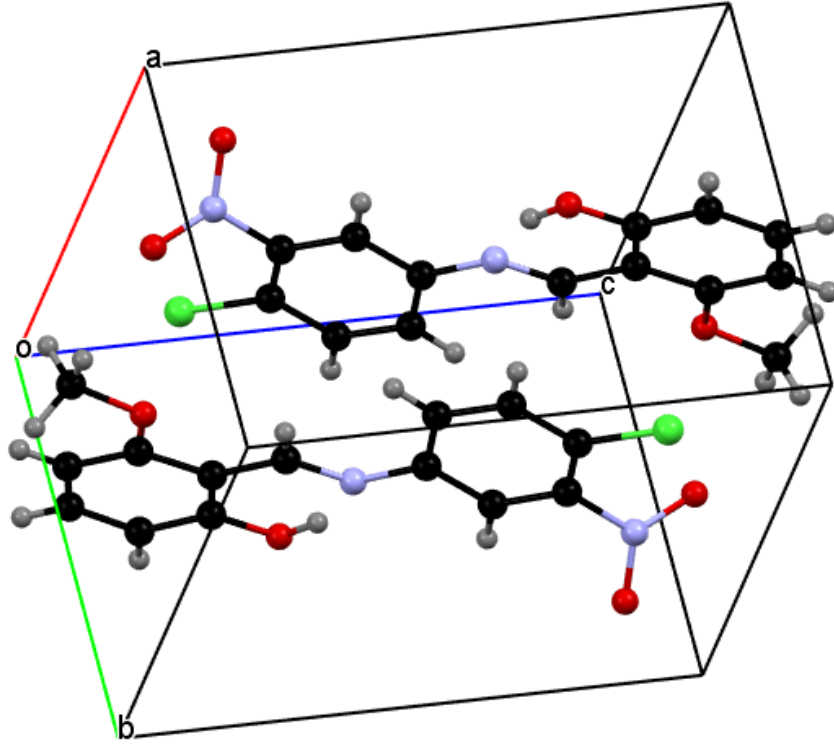
(II) bileşiğine ait molekülün X-ışını kırınımı verilerinden elde edilen ve %30 olasılıklı elipsoitlerle çizilmiş bir ORTEP-3 (Farrugia, 1997) diyagramı Şekil 4.13’de, hücre diyagramı Şekil 4.14’de, C-H... π etkileşimi Şekil 4.15’de, moleküle ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım sürecindeki ayrıntılar Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12 (II) Bileşiği için kristal parametreleri ve arıtım verileri

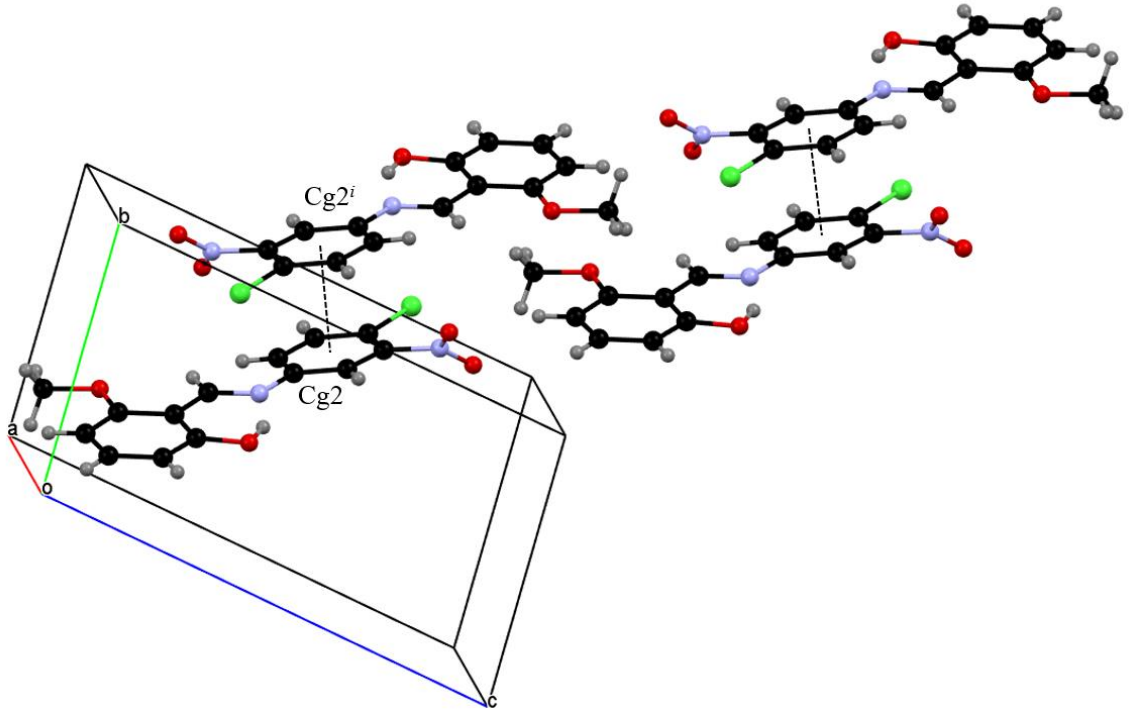
Kimyasal formül	$C_{14}H_{11}N_2ClO_4$
Formül ağırlığı	306.70
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay grubu	P-1
Birim hücre parametreleri	$a = 7.4460 (7) \text{ \AA}$ $b = 7.4965 (8) \text{ \AA}$ $c = 12.4179 (12) \text{ \AA}$ $\alpha = 99.966 (3)^\circ$ $\beta = 97.767 (3)^\circ$ $\gamma = 99.916 (3)^\circ$
Hacim	$662.71 (11) \text{ \AA}^3$
Z	2
Yoğunluk	1.537 mg/m^3
$\lambda(\text{\AA})$	MoK α , 0.71073
S	1.007
R, wR	0.0494, 0.1321



Şekil 4.14 (II) Bileşiğinin %30 olasılıklı ısısal elipsoitlerle çizilmiş bir ORTEP3 diyagramı.



Şekil 4.15 (II) Bileşiğinin birim hücre diyagramı.



Şekil 4.16 (II) Bileşiğinin $\pi \dots \pi$ etkileşimleri.

Moleküllerarası non-kovalent etkileşimler kristal yapısının aydınlatılması konusunda büyük öneme sahiptir. (II) bileşiğinin x-ışını kırınım analizinden elde edilen, kovalent olmayan etkileşimler Tablo 4.13.'de verilmiştir.

Tablo 4.13 (II) Bileşiği için kovalent olmayan etkileşimler (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
O1-H1...N1	0.89	1.75	2.570	154
C8-H8...O2	0.93	2.41	2.733	100
<i>Cg...Cg</i>	<i>Cg...Cg</i>	<i>Alpha</i>	<i>Beta</i>	<i>Gamma</i>
Cg2...Cg2ⁱ	3.8071 (4)	0	25.3	25.3

i=1-x,2-y,1-z, C9-C14 aromatik halkasının merkezi

(II) bileşiğine ait, teorik olarak hesaplanan ve Gaussian 09W paket programı B3LYP/6-311G(d,p) fonksiyoneli kullanılarak hesaplanan bağ açıları Tablo 4.14.'de verilmiştir.

Tablo 4.14 (II) bileşiği için bazı geometrik parametrelerin deneysel ve teorik değerleri

Bağ uzunlukları (Å)	X-Işınları	DFT B3LYP/6-311+G(d,p)
O2-C6	1.355	1.359
O2-C7	1.432	1.424
O1-C6	1.406	1.427
O3-N2	1.218	1.223
O4-N2	1.215	1.218
O1-H1	0.960	1.091
C7-H7A	0.960	1.091
C7-H7B	0.959	1.093
C7-H7C	0.930	1.082
N1-C8	1.288	1.294
N1-C9	1.413	1.401
N1-C13	1.471	1.481
C12-Cl1	1.726	1.743

Tablo 4.14'ün devamı.

Bağ Açıları (°)

C1-C8-N1	121.00	122.19
C19-C14-N1	116.00	117.99
C14-C13-N2	116.75	116.13
C13-C12-Cl1	123.48	123.67
C13-N2-O3	117.52	116.65
C13-N2-O4	117.89	117.74
C11-C12-Cl1	118.45	118.12

Torsiyon Açıları (°)

C1-C6-O2-C7	176.06	-179.74
C12-C13-N2-O4	134.20	141.15
C12-C13-N2-O3	137.93	143.58

4.2.3. (II) Bileşiğine ait hesaplanan HOMA değerleri

Aromatiklik kavramı ilk olarak 1855 tarihinde Hoffman tarafından tanımlanmıştır. Aromatiklik, rezonansa pi bağları bulunan yani delokalize elektron bulunduran halka şeklinde olan ve tipik olarak düzlemsel halde bulunan molekül yapılarının özelliği olarak tanımlanır. Aromatik halkalar tekli bağ bulunduran doymuş bileşiklere oranla daha fazla stabiliteye sahiptir ve bununla beraber çok kararlıdır. Bu yüzden kolaylıkla sahip oldukları bağlar kırılmaz.

Aromatikliğin harmonik osilatör ölçümü (HOMA), değeri bağ uzunluğunu tanımlayan bir göstergedir (Kırca vd., 2021). HOMA kavramı, ilk olarak Krygowski ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Adından da anlaşılacağı üzere HOMA bir yapının aromatik olup olmamasının bir ölçüsüdür. Eğer moleküler bir yapıda aromatik bir halka var ise bu yapının HOMA değeri 0.900-0.990 arasında olmalıdır. Öte yandan eğer yapı içerisinde aromatik bir halka bulunmuyorsa, hesaplanan HOMA değeri 0.500-0.800 arasında değer almaktadır.

HOMA değeri;

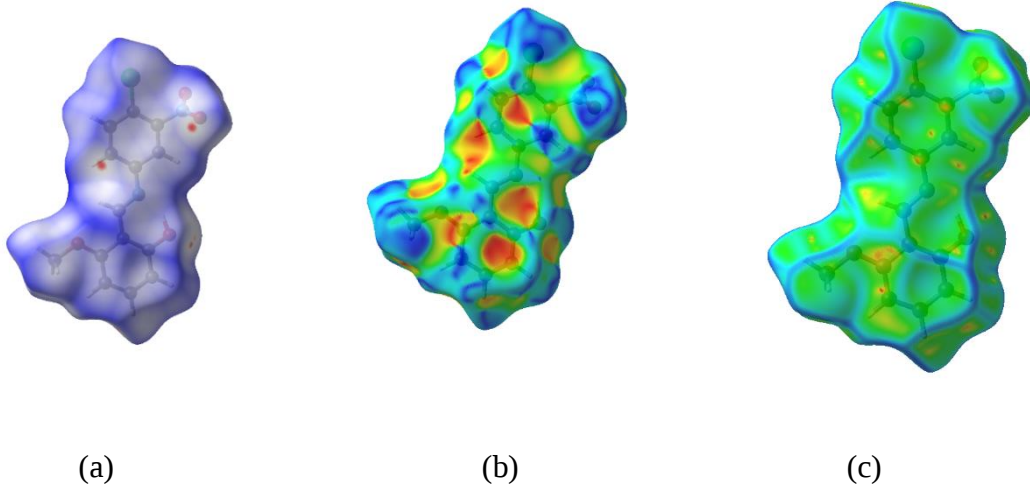
$$HOMA = 1 - \left[(R_{opt} - R_{ort})^2 + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{ort} - R_i)^2 \right] \quad (4.1)$$

bağıntısı ile hesaplanmaktadır (Kruswezki & Krygowski, 1972; Krygowski, 1993).

Bu bağıntıda, α halka da bulunan tüm bağların uzunluklarını ifade eder. C-C arasındaki bağlar için, $\alpha=257.7$, $R_{opt}=1.388$ Å olmak üzere; C1-C6 halkasının HOMA indeksi 0.908 ve C9-C13 (C1 atomunun bağlı olduğu halka) HOMA indeksi 0.993 olarak hesaplanmıştır. Değerlerden de anlaşılaçağı üzere, halkanın aromatik olduğı söylenebilmektedir.

4.2.4. (II) Bileşiğine Ait Hirshfeld Analizi

Hirshfeld yüzey analizi, moleküler arası etkileşimlerin doğasını ve kristal yapıların 3B paketleme modlarını anlamak için benzersiz ve kullanışlı bir araçtır (Kırca vd., 2022). Hirshfeld yüzeyi, molekülü çevreleyen ve onu kristaldeki boşluktan ayıran bir alan olarak tanımlanabilir (Spackman&Jayatilaka, 2009; Tojibev vd., 2020). Moleküler kristal yapıları karşılaştırmakta ki temel amaç, kristal paketlerinin oluşumunun aydınlatılmasıdır. Zayıf etkileşimlere ve atom-atom temasının, kristal paketinin oluşumunun aydınlatılmasında önemli yer tutmaktadır. Hirshfeld yüzey analizinde, Hirshfeld yüzeyi içindeki d_i , yüzeyin dışındaki çekirdeğe en yakın mesafe fonksiyonları ve d_{norm} gibi her biri kristal için farklı bilgiler veren niceliklerin analiz edilmesine imkân tanır. Hirshfeld yüzeyi ve iki boyutlu parmak izi alanları kullanılarak yapılan analiz, kristal yapıda zayıf molekül içi etkileşimlerin dağılımını araştırmaktadır (Loh vd., 2018). Bu tez kapsamında (I) bileşiğinin Hirshfeld yüzey analizi, kristalografik bilgi dosyası (.cif) ile Crystal Explorer programı kullanılarak yapılmıştır (sürüm 21;5; Spackman vd., 2021).



Şekil 4.17 (II) Bileşiğine ait d_{norm} (a), şekil indeksi (b) ve eğrilik haritası (c)

Şekil 4.17’de (II) bileşiğine ait sırasıyla d_{norm} , şekil indeksi ve eğrilik haritası verilmiştir. Şekil 4.17a’da (II) bileşiğine ait d_{norm} haritası verilmiştir. d_{norm} haritası, Bu haritaya bakıldığından kırmızı, mavi ve beyaz ile renklendirilmiş olan bölgelerin varlığı açıkça gözlemlenmektedir. Kırmızı yüzeyler, van der Waals yarıçaplarının toplamından daha kısa ki bu bölgeler negatif d_{norm} değerine sahiptir. (I) bileşiği için d_{norm} yüzeyi, -0.0394-1.1511 a.u. değerine sahiptir. (I) bileşiğinin d_{norm} haritası incelendiğinde, negatif d_{norm} değerine sahip olan bölgenin, C10-H10 bağının olduğu bölgede lokalize olduğu görülebilmektedir. Burada C-H... π etkileşiminin varlığı söz konusudur. Bu bölge aynı zamanda moleküller arası mesafenin van der waals yarıçapından daha kısa olduğu sonucuna varılabilir.

(I) bileşiğine ait şekil indeksi yüzeyi -1.0000-1.0000 a.u. değerine sahiptir. Yine şekil incelendiğinde, mavi yüzeylerin yoğunlukta olduğu görülebilmektedir. Mavi bölgeler pozitif d_{norm} değerine karşılık gelir ki bu bölgelerde van der Walls yarıçaplarının toplamından daha uzun mesafelere karşılık gelmektedir. Beyaz bölgeler ise tam olarak toplam van der Waals yarıçapına denk gelmektedir. Dolayısıyla (II) bileşiğine ait moleküller arası non-kovalent etkileşimlerin büyük bir kısmında moleküller arası mesafenin van der waals yarıçapından daha uzun olduğu görülmektedir.

Hirshfeld yüzeyinde şekil indeksi haritası üzerinde bulunan mavi ve kırmızı üçgen bölgeler kovalent olmayan etkileşimleri gösterir. Şekil indeksi, yüzey şeklindeki çok ince değişikliklere karşı en hassas olanıdır (Shit vd., 2016).

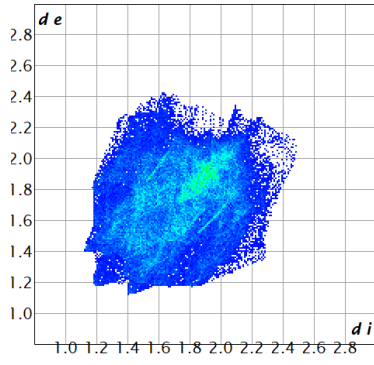
Şekil incelendiğinde kırmızı üçgen bölgelerin yoğun olarak benzen halkası üzerinde konumlandığı açıkça görülebilir.

Bu içbükey üçgenler molekül üzerinde C-H ... π etkileşiminin varlığını gösterir. Aynı zamanda π -istiflenmiş molekül atomu Cl atomunun bağlı olduğu benzen halkası üzerinde varlığını gösterir. Bu durum, bu bölgelerde bulunan π elektronlarının varlığını göstermektedir.

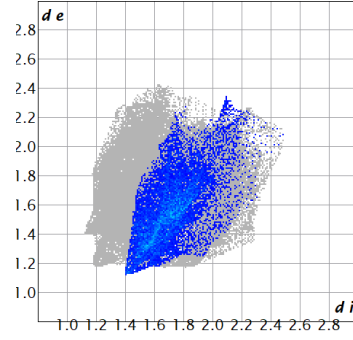
Bir şekil indeksi haritasında mavi üçgen bölgeler ise yüzeyin içinde bulunan molekülün halka atomlarını göstermektedir.

Hirshfeld yüzey analizinde sıklıkla kullanılan bir diğer harita ise eğrilik haritasıdır. Eğrilik, moleküler etkileşimler etrafındaki yüzey eğrilerinin elektron yoğunluğunu göstermektedir (Guin vd., 2020). Eğrilik haritası üzerinde bulunan düz ve keskin eğrilik alanları yer almaktadır. Düz eğrilik alanları, düşük eğrilik değerine sahipken; keskin eğrilik alanları yüksek eğrilik değerine sahiptir.

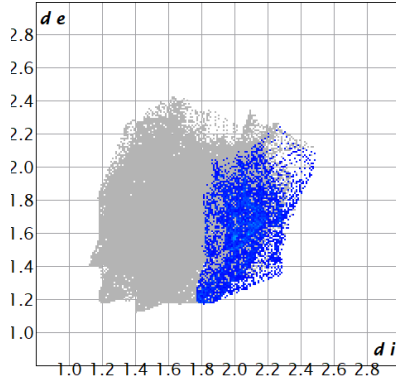
Yüksek eğrilik değerine sahip olan keskin eğrilik alanları, komşu moleküller arasındaki etkileşimleri göstermektedir. Mavi bir dış hat ile sınırlanmış olan geniş düz bir bölge, π - π istiflene etkileşimlerinin varlığını göstermektedir. π – π istiflenme etkileşimi, molekül yüzeyi üzerinde sıklıkla bulunan π elektronlarının varlığını göstermektedir.



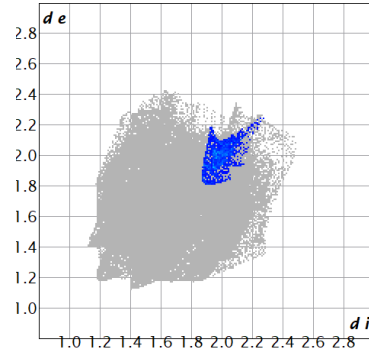
(a)



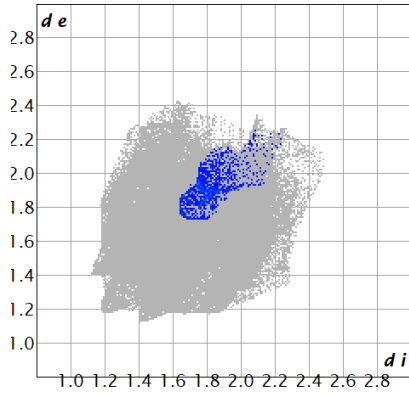
(b)



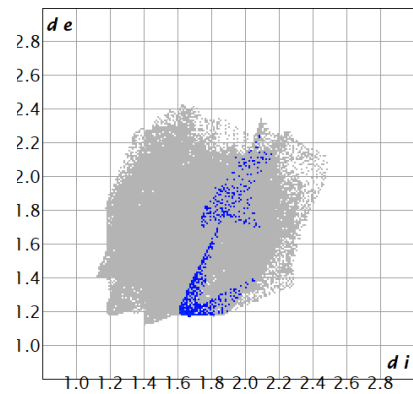
(c)



(d)



(e)



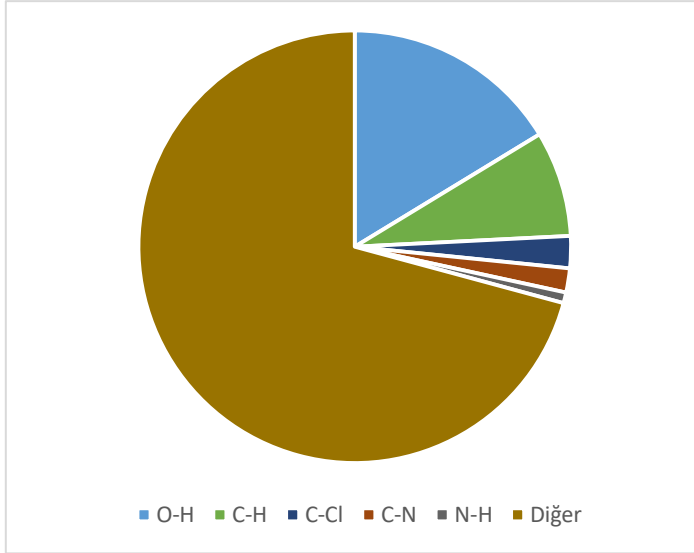
(f)

Şekil 4.18 (II) Bileşiğine ait, tüm atomlar arası etkileşimler (a), O-H etkileşimi (b), C-H etkileşimi (c), C-Cl etkileşimi (d), C-N etkileşimi (e) ve N-H etkileşimi (f) 2B parmak izi haritası

Hirshfeld analizinde, atomlar arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılabilmesi için 2B parmak izi haritaları kullanılmaktadır. 2B parmak izi haritaları atomlar arasındaki temel etkileşimin aydınlatılmasında etkili bir araçtır. Özellikle kısa atom-atom etkileşiminin kristal paketlenmenin nasıl oluştuğunun aydınlatılmasında önemli yer tuttuğu göz önüne alındığında atom-atom etkileşimleri belirlemek kristalografi alanında önemli yer tutmaktadır. (II) bileşiğine ait 2B parmak izi haritaları, şekil verilmiştir. Şekil 4.17a.'da tüm atom etkileşimleri verilmiştir.

Bu şekil incelendiğinde sağ köşede yer alan kanat şekli karakteristiktir ve C-H... π etkileşimini gösterir. Şekil incelendiğinde sağ köşede kanat şeklinin varlığı söz konusudur ki şekil indeksi haritası ile desteklenmektedir.

Bir 2B parmak izi haritasında yer alan iki büyük sivri uç karakteristiktir ve molekül için N-H etkileşimin gösterir (II) bileşiği için N-H etkileşimi söz konusudur. Aynı zamanda bu veri d_{norm} haritası ile de desteklenmektedir. Sivri uçlar genel olarak hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir. Şekil 4.18b., O-H etkileşimini gösterir. 2B parmak izi haritalarında sivri uçlar hidrojen bağının varlığını göstermektedir. Şekil 4.18b. incelendiğinde bu sivri uç varlığı söz konusudur ki aynı zamanda d_{norm} haritası ile desteklenmektedir. O-H etkileşimi, %16.3 ile atom-atom etkileşimine en fazla katkıyı sağlamaktadır Şekil 4.18c.'de C-H etkileşimi yer almaktadır. Bu harita incelendiğinde karakteristik olan kanat şekli yapısının varlığı açıkça gözlenmektedir. Dolayısıyla molekül içi non kovalent etkileşimler arasında C-H... π etkileşiminin varlığı söz konusudur. Bu veri hem d_{norm} haritası ile hem de şekil indeksi ile desteklenmektedir. C-H... π etkileşimi %7.9 değeri ile moleküller arası etkileşime ikinci sırada katkı sağlamaktadır.



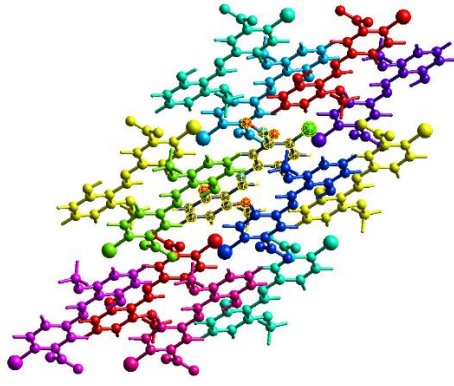
Şekil 4.19. (II) Bileşiğine ait non-kovalent etkileşimlerin dağılımı

Şekil de moleküller arası non-kovalent etkileşimlerin dağılımı grafik şeklinde verilmiştir.

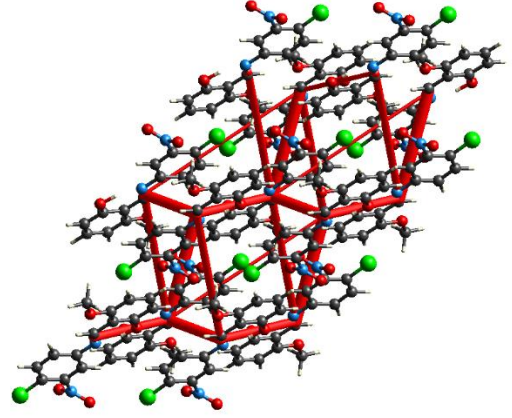
4.2.5. (II) Bileşiğine ait etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri

Etkileşim enerjisi, kristal içerisinde bulunan moleküller arası etkileşimlerin enerjilerini kapsamaktadır. Moleküller arası etkileşimlerde; elektrostatik, polarizasyon, dağılım ve değişim-itme enerjilerinin tümü etkileşim enerjileri kapsamında değerlendirilmektedir. Etkileşim enerjileri, B3LYP/6-31G(d,p) dalga fonksiyonuna dayalıdır. Moleküler çiftler arasındaki enerjiler, molekülün kütle merkezlerini birleştiren silindirler olarak temsil edilir ve silindir yarıçapı etkileşim enerjisinin büyüklüğü ile doğru orantılıdır (Turner vd., 2015).

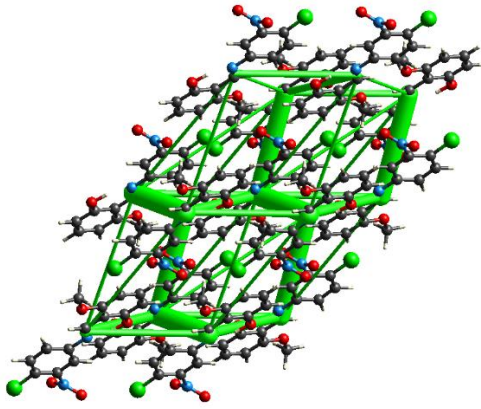
Enerji çerçeveleri, etkileşim enerjilerine dayalıdır. Enerji çerçeveleri, moleküler kristal yapıların supramoleküler mimarisini görselleştirmenin güçlü ve benzersiz bir yolunu sunar (Turner vd., 2015) Kalabalık ve karmaşık yapılardan kaçınılması adına enerji çerçeveleri görselleştirilirken belirli enerji seviyelerinin altından bulunan enerji değerleri görselleştirmeye dahil edilmemektedir. Bu tez kapsamında (II) bileşiğinin sahip olduğu etkileşim enerjileri ve enerji çerçevelerinin hesaplanmasında Crystal Explorer 2.1.5 kullanılmış olup enerji çerçeveler için, sınır değeri 5.0 kJ/mol olarak alınmıştır. Şekilde c ekseninde, (II) bileşiğine ait etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri verilmiştir. Bu enerji çerçeveleri her biri ayrı bir enerji çerçevesini gösteren renkler ile tanımlanmıştır. Elektrostatik etkileşim enerjisi kırmızı (a), dağılım enerjisi yeşil (b) ve toplam enerji mavi (c) renk ile gösterilmiştir. Şekil incelendiğinde baskın olan etkileşim enerjisinin dağılım enerjisi olduğu açıkça gözlenmektedir. Aynı zamanda Tablo 4.15’de etkileşim enerjileri simetri kodları ile birlikte sunulmuştur.



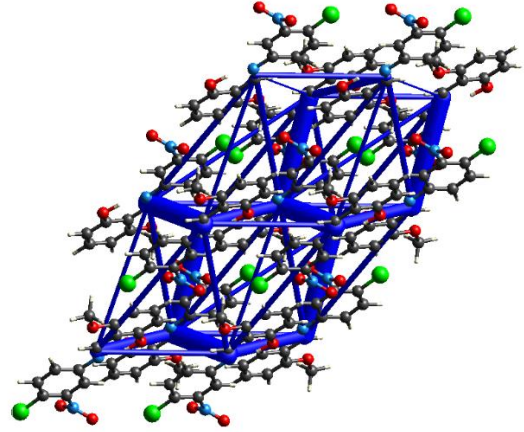
(a)



(b)



(c)



(d)

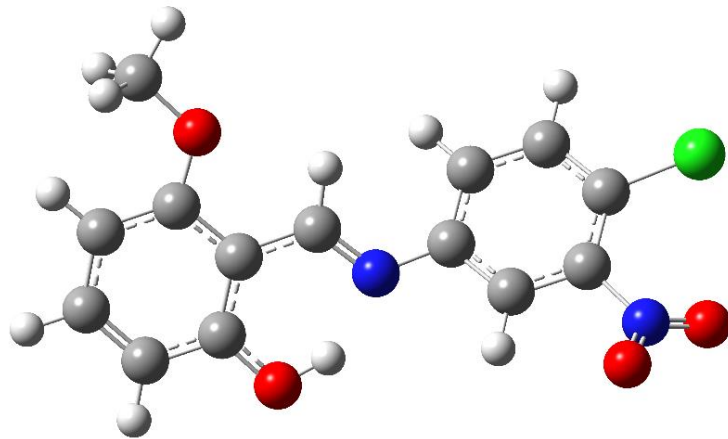
Şekil 4.20 (II) Bileşiğine ait enerji çerçeveleri (a), elektrostatik etkileşim enerji çerçevesi (b), dağılım enerji çerçevesi (c) ve toplam enerji çerçevesi (d)

Tablo 4.15 (II) bileşiğine ait etkileşim enerjileri

N	R	Elektron Yoğunluğu	Elektronik Enerji	Polarizasyon Enerjisi	Dağılım Enerjisi
2	13.76	B3LYP/6-31G(d,p)	-4.4	-2.2	-16.8
1	11.05	B3LYP/6-31G(d,p)	-6.7	-1.6	-22.7
2	7.45	B3LYP/6-31G(d,p)	-3.2	-2.5	-15.9
1	6.53	B3LYP/6-31G(d,p)	-12.2	-3.3	-34.0
1	10.93	B3LYP/6-31G(d,p)	1.2	-1.2	-5.8
2	13.35	B3LYP/6-31G(d,p)	-10.9	-1.5	-16.9
1	4.81	B3LYP/6-31G(d,p)	-16.9	-3.2	-53.4
1	3.88	B3LYP/6-31G(d,p)	-15.3	-4.3	-60.8
1	9.34	B3LYP/6-31G(d,p)	-5.0	-0.9	-12.9
1	16.41	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.4	-0.1	-1.6
1	13.23	B3LYP/6-31G(d,p)	-0.6	-1.2	-12.6

4.2.6. (II) Bileşiğine Ait Geometri Optimizasyonu

(II) bileşiğinin geometri optimizasyonu Gaussian 09W B3LYP/G(d,p) fonksiyoneli kullanılarak elde edilmiştir. (II) kristalinin sahip olduğu en kararlı yapı olan geometri optimizasyonu Şekil 4.21.'de verilmiştir.

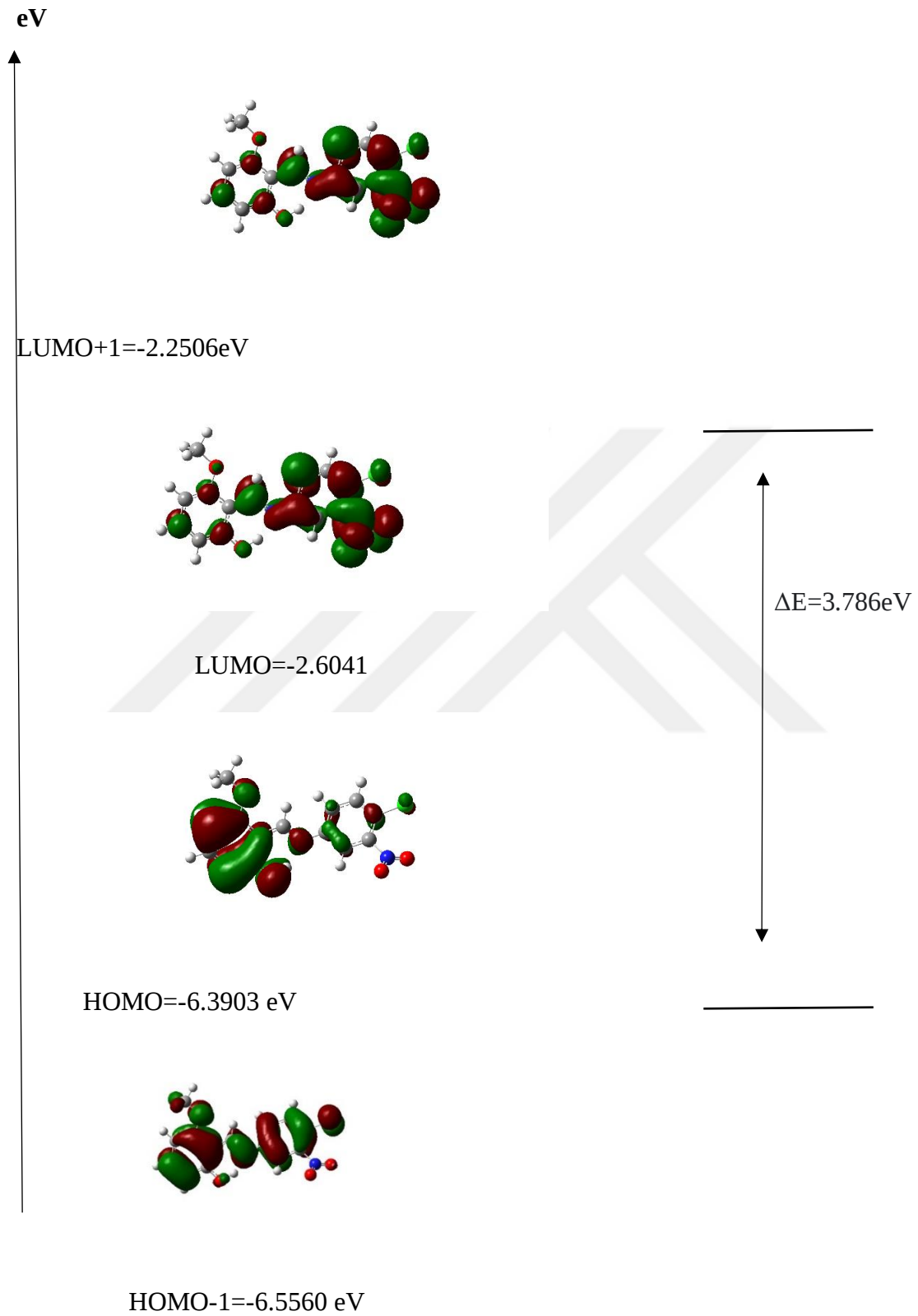


Şekil 4.20. (II) Bileşiğinin geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen geometri

4.2.7. (II) Bileşigine ait sınır orbitalleri

Sınır moleküler orbitalleri; molekülün kimyasal kararlılığını, optik ve özellikle de elektronik özelliklerinin aydınlatılmasında en çok analiz edilen noktalardan birisidir. . Bu durumun en temel sebebi bir molekülün sahip olduğu bazı temel parametrelerin HOMO ve LUMO özellikleri kullanılarak anlaşılmasıdır. Bununla beraber HOMO ve LUMO molekül içi elektrofilik ve nükleofilik bölgeleri gösterir. Bir moleküle ait en yüksek enerji düzeyini işgal ene orbital HOMO ve en düşük enerji düzeyinde işgal edilmemiş moleküler orbital LUMO sınır moleküler orbitallerdir.. HOMO, moleküler bir yapıda elektrofilik saldırıların gerçekleşeceği, LUMO ise nükleofilik saldırıların gerçekleşeceği bölgelerdir. (II) bileşigine ait sınır moleküler orbitalleri Şekil 4.22’de açıkça gözlemlenmektedir.

Şekil 4.22’den de açıkça anlaşılacağı gibi HOMO’nun genel olarak C1-C6 halkasında delokalize olduğu kolaylıkla gözlemlenmektedir. LUMO’nun ise, C9-C13 halkası üzerinde ve -NO₂ yapısı üzerinde delokalize olduğu gözlemlenmektedir. Bununla beraber, sınır orbitalleri arasındaki fark olan ΔE değeri 3.7862 eV. Olarak hesaplanmıştır. Bir kimyasal yapının kararlılığı hakkında yorum yapmamızı sağlayan parametrelerden biri de ΔE değeridir. ΔE değeri, 1.5 eV. Değerinden büyük ise bu yapının kimyasal olarak kararlı bir yapıda bulunduğu söylenmektedir. Ayrıca HOMO ve LUMO değerleri kullanılarak hesaplanan elektronik parametreler de yine kimyasal bir yapının kararlılığı hakkında bize bilgi sağlamaktadır. Bu elektronik parametreler Tablo 4.16’da verilmiştir.



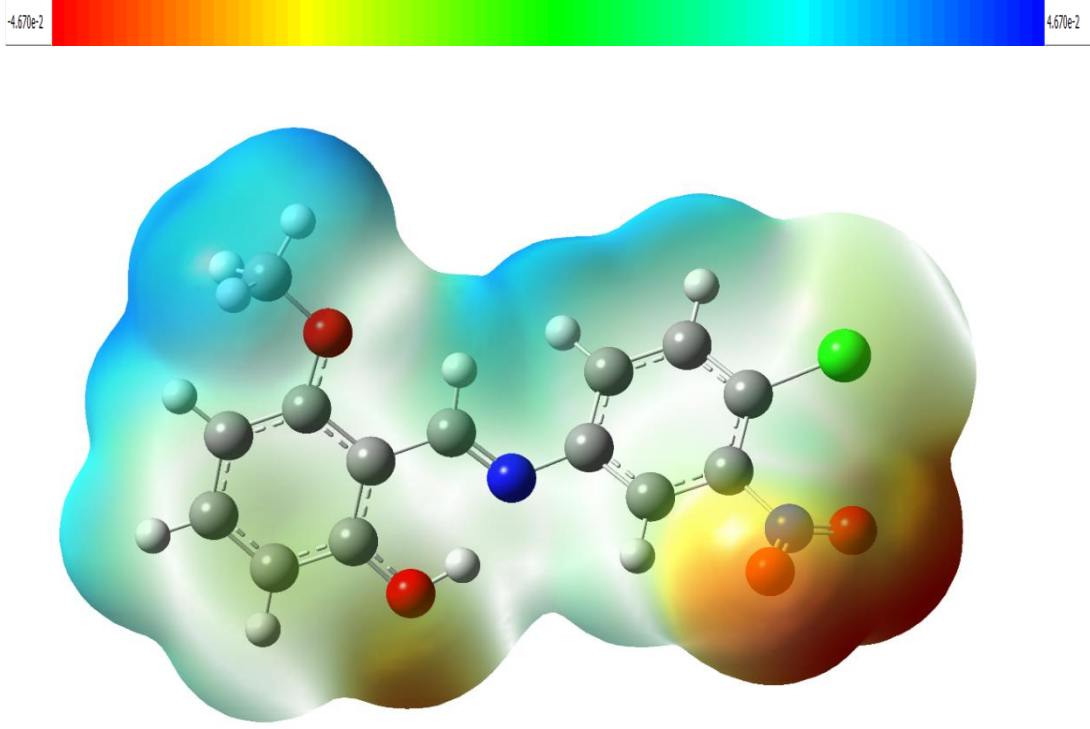
Şekil 4.22 (II) Bileşiğine ait sınır orbitalleri

Tablo 4.16 HOMO ve LUMO değerlerinden hesaplanan elektronik parametreler

HOMO (eV)	-6.3903
HOMO-1 (eV)	-2.6041
LUMO (eV)	-2.6041
LUMO+1 (eV)	-2.2506
ΔE	3.7862
Elektron İlgisi (A), (eV)	2.2506
Elektronegatiflik (X), (eV)	4.4972
Kimyasal Sertlik (η), (eV)	1.8931
Kimyasal Yumuşaklık (S), (eV)	0.5282

4.2.8. (II) Bileşiğine ait moleküler elektrostatik potansiyel

Moleküler elektrostatik potansiyel, kimyasal bir bileşikteki elektrofilik/nükleofilik etkileşimleri gösteren bölgeleri ve hidrojen bağlanma bölgelerini açıklamak için yaygın olarak kullanılır (Raihana vd., 2021). Aynı zamanda MEP, yapının hedef bağlanma bölgelerinde belirlenebilmesinde işlevlidir. MEP haritalarında renk ile sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Renk sınıflandırması yapılarak negatif, pozitif ve nötr olan bölgelerin açıkça anlaşılması sağlanmaktadır. Kırmızı bölgeler yani en yüksek derecede itme ve çekme kuvvetinin diğer bir deyişle elektrofilik bölgelerin varlığını gösterirken, haritada ki mavi bölgeler nükleofilik etkileşimlerin varlığını göstermektedir. (II) bileşiğine ait moleküler elektrostatik potansiyel haritası Şekil 4.23’de verilmiştir.



Şekil 4.23 (II) Bileşiğine air moleküler elektrostatik potansiyel haritası

MEP haritasından da açıkça anlaşılacağı gibi en elektrofilik (kırmızı) bölge $-NO_2$ yapısı üzerinde bulunmaktadır. NO_2 yapısında bulunan oksijen atomları bileşik yapısında ki en elektrofilik kısımlardır. Bununla beraber O1 atomunun da elektrofilik bölgede delokalize olduğu anlaşılmaktadır. Yine MEP haritasına bakıldığında nükleofilik (yeşil) bölge üzerinde özellikle klor atomu delokalize olmuştur.

4.2.9. (II) Bileşiğine ait doğrusal olmayan optik özellikler (NLO) analizi

Doğrusal olmayan optik özelliklere sahip moleküllerin telekomünikasyon, sinyal işleme ve optik bağlantı malzemeleri gibi birçok uygulama alanına sahip olmasından dolayı kuantum kimyası temelli araştırmaları büyük önem taşımaktadır (Sajan ve ark., 2006). (I) bileşiğine ait NLO özelliklerinin hesaplanabilmesi için Gaussian paket programı ile B3LYP/6-311G fonksiyoneli kullanılarak frekans hesaplamaları gerçekleştirildi. Bu hesaplamalar çerçevesinde, NLO hesaplamaları için gerekli olan kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri Tablo 4.17’de açıkça belirtilmiştir.

Tablo 4.17 (II) Bileşiğine ait hesaplanan dipol moment (D), kutuplanabilirlik ($\text{\AA}^3$) ve hiperkutuplanabilirlik (β) değerleri (a.u.)

μ_x	-2.8566	β_{xxx}	3.9772×10^{-31}
μ_y	2.2774	β_{xxy}	6.3656×10^{-32}
μ_z	-0.0419	β_{xyy}	-2.1350×10^{-31}
		β_{yyy}	-1.5005×10^{-31}
α_{xx}	2.8978	β_{xxz}	-3.1230×10^{-31}
α_{xy}	3.6544	β_{xyz}	-3.9443×10^{-31}
α_{yy}	1.6088	β_{yyz}	2.7283×10^{-31}
α_{xz}	4.2026	β_{xzz}	2.1333×10^{-30}
α_{yz}	-1.9159	β_{yzz}	6.7430×10^{-31}
α_{zz}	5.4322	β_{zzz}	-2.8248×10^{-30}

Tablo 4.18. (II) Bileşiğine ait toplam dipol moment, ortalama doğrusal kutuplanabilirlik, kutuplanabilirlik anizotropisi ve hiperkutuplanabilirlik değerleri

Toplam Dipol Moment (μ_{tot}), (D)	-3.6536
Ortalama Doğrusal Kutuplanabilirlik (α), ($\text{\AA}^3$)	33.129
Kutuplanabilirlik Anizotropisi ($\Delta\alpha$), ($\text{\AA}^3$)	85.2069
Hiperkutuplanabilirlik (β), ($\text{cm}^5 \text{ e.s.u.}^{-1}$)	7.4611×10^{-30}

NLO analizi değerlendirilerek kimyasal bir yapı hakkında yorum yapabilmek referans malzemesi olan ürenin kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerlerine bakılmalıdır. Ürenin referans alınmasının başlıca ve en önemli sebebi ürenin yüksek kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Literatürde üreye ait hesaplanan kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri sırasıyla $3.8312 \text{ \AA}^3$ ve $3.7289 \times 10^{-31} \text{ cm}^5 \text{ e.s.u.}^{-1}$ olarak yer almaktadır (Sun ve ark., 2009). Üreye ait değerler göz önüne alındığında (II) Bileşiğinin kutuplanabilirlik değeri, ürenin kutuplanabilirlik değerinden yaklaşık 8.6 kat fazla olduğunu göstermektedir. (II) Bileşiğinin hiperkutuplanabilirlik değeri ise, üreden yaklaşık olarak 20 kat daha fazladır. Bu değerlendirmeler göz önüne alındığında (II) Bileşiğinin yüksek kutuplanabilir ve hiperkutuplanabilir olduğu açıkça gözlemlenebilir.

4.2.10. (II) Bileşiğine ait doğal bağ orbital (NBO) Analizi

NBO analizi, hidrojen bağının anlaşılmasında ve elektron yoğunluğunun Lewis (verici) tipi dolu orbitaller ve non-Lewis (alıcı) tipi boş orbitaller arasındaki delokalizasyonunu anlamak için yardımcı bir araçtır (Snehalatha ve ark., 2009). Doğal bağ orbital analizi bir yapı içerisinde bulunan bağların sahip olduğu kimyasal özelliklerin yorumlanabilmesi için etkili bir yöntemdir. (II) bileşiğine ait doğal bağ orbital analizi Gaussian 09W paket programı ile B3LYP/6-311G fonksiyoneli kullanılarak yapılmıştır. Bu analiz sonucunda elde edilen lewis tipi dolu orbitallerden, non-lewis alıcı tipi orbitallere elektron yoğunluğu ile ilgili parametrelerle Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19 (I) Bileşiğinin doğal bağ orbital analizi

Verici (i)	Alıcı(j)	E(2) (kcal/mol)	E(j)-E(i) (a.u)	F(i,j) (a.u)
BD(2) C2-C3	BD* (2) C11-C16	15.01	0.26	0.058
BD(2) C2-C3	BD* (2) C5-C4	31.08	0.28	0.083
BD(2) C1-C6	BD* (2) N4-C8	25.78	0.26	0.077
BD(2) C1-C6	BD* (2) C2-C3	26.85	0.28	0.078
BD(2) C9-C14	BD* (2) C13-C12	24.36	0.26	0.072
BD(2) C9-C14	BD* (2) C10-C11	20.46	0.28	0.069
BD(2) C13-C12	BD* (2) C9-C14	18.14	0.32	0.068
BD(2) C13-C12	BD* (2) C10-C11	18.45	0.31	0.068
BD(2) C10-C11	BD* (2) C9-C14	20.02	0.29	0.069
BD(2) C10-C11	BD* (2) C13-C12	20.63	0.27	0.069
BD(2) C5-C4	BD* (2) C1-C6	28.85	0.27	0.082
LP(2) O2	BD* (2) C1-C6	30.62	0.34	0.100
LP(2) O1	BD* (2) C2-C3	36.01	0.34	0.104

Elektron vericileri ve elektron alıcıları arasındaki elektron yoğunluğunun bağlı olduğu stabilizasyon enerjisi ve moleküller arası etkileşim kuvveti birbiri ile bağdaşıktır. Stabilizasyon enerjisi fazla olması alıcı ve verici orbitaller arasındaki etkileşiminde fazla olduğu anlamına gelmektedir. Stabilizasyon enerjisinin yüksek olması aynı zamanda orbitallerin yüksek derecede delokalize olduğunu gösterir. Tablo 4.19 incelendiğinde yüksek stabilizasyon enerjisine sahip alıcı ve verici orbitallerin bulunuyor olduğu açıkça

gözlemlenebilmektedir. Schiff bazlarının yapısında bulunan imin (-CN=C) yapısı, Schiff bazlarının birçok fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklere sahip olmasını sağlar. Tablo 4.19'a bakıldığında imin halkasında $\pi(\text{C1-C6}) \rightarrow \pi^*(\text{N4-C8})$ elektron yoğunluğu gözlemlenmiş olup stabilizasyon enerjisi 25.78 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla imin halkasında yüksek molekül içi hiper konjugasyon gözlemlenmektedir. Yapı içerisinde güçlü molekül içi etkileşimlere sahip bir diğer geçiş ise 36.01 kcal/mol stabilizasyon enerjisine sahip olan $n(\text{O1}) \rightarrow \pi^*(\text{C2-C3})$ etkileşimidir.

Yine diğer bir güçlü molekül içi etkileşime sahip olan başka bir etkileşim ise 30.62 kcal/mol değerinde enerjiye sahip $n(\text{O2}) \rightarrow \pi^*(\text{C1-C6})$ geçiştir.

4.2.11. (II) Bileşiğine ait Mulliken yük analizi

Gaussian paket programı B3LYP/6,311G (d,p) fonksiyoneli kullanılarak hesaplanan Mulliken yükleri Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20 (II) Bileşiğine ait Mulliken yük analizi

ATOM	B3LYP/6,311G(d,p)	ATOM	B3LYP/6,311G(d,p)
Cl1	-0.0072	O4	-0.2411
C1	-0.2804	N1	-0.4929
C2	0.2338	N2	0.1560
C3	-0.0859	H1	0.2686
C4	-0.0755	H3	0.1068
C5	-0.1321	H4	0.1031
C6	0.1390	H5	0.1061
C7	-0.1321	H7A	0.1330
C8	0.2760	H7B	0.1187
C9	0.1002	H7C	0.1200
C10	-0.0499	H8	0.0785
C11	0.0088	H9	0.1136
C12	-0.2071	H10	0.2338
C13	0.2188	H11	0.1271
C14	0.0096	H14	0.1390
O1	-0.3469	O3	-0.2546
O2	-0.2546		

Mulliken yük analizi bir yapının elektrofilik reaksiyonlarının belirlenebilmesi için kullanılan alternatif bir parametredir. Tablo 4.20 incelendiğinde en negatif yüklere oksijen ve azot atomlarının sahip olduğu görülmüştür. Dolayısıyla MEP haritası, sınır orbitalleri analizi ve Mulliken yük analizi sonuçları bağdaşıklık göstermektedir.

4.2.11. (II) Bileşiğine ait termokimyasal hesaplamalar

Farklı sıcaklık değerlerinde (I) bileşiğine ait termokimyasal parametreler; entropi (S), entalpi (H) ve ısı kapasitesi (C) Gaussian09 paket programı B3LYP/6- 311G(d,p) fonksiyoneli ile hesaplanmış olup Tablo 4.21’de verilmiştir.

Tablo 4.21 (II) Bileşiğine ait termodinamik veriler

Sıcaklık	Entropi	Isı Kapasitesi	Entalpi
(K)	(cal/mol-K)	(cal/mol-K)	(kcal/mol)
100	93.002	30.381	180.735
150	108.119	40.794	182.515
200	112.817	50.967	185.008
250	134.744	61.347	187.914
300	147.219	71.832	191.343
350	159.374	82.099	195.292
400	171.246	91.842	199.743
450	182.826	100.868	204.663
500	194.096	109.102	210.015

Kimyasal bir yapının termokimyasal özellikleri sıcaklığa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple sıcaklık arttıkça termokimyasal parametrelerin değeri de artış gösterir.

4.2.12. (II) Bileşimine Ait Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Moleküler yerleştirme için AutoDock Vina 1.5.7 yazılımı kullanılmıştır. Moleküler yerleştirme çalışmaları için yapılması gereken ilk adım öncelikli olarak protein (reseptör) yapısını yerleştirme işlemine uygun yapıya getirmektir. Bu tez kapsamında moleküler yerleştirme çalışmalarında kullanılan protein yapısı Protein Veri Banka'sı üzerinden elde edilmiştir. Yerleştirme çalışmaları için, bir trozin kinaz ailesi olan TRK reseptörü kullanılmıştır (PDB ID:1T46).

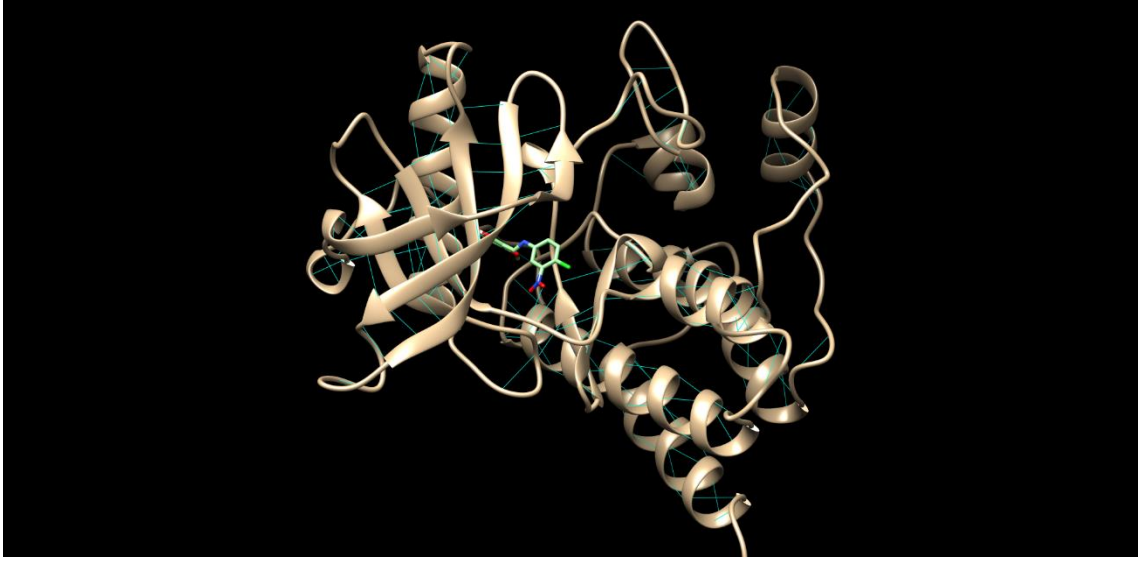
TRK, hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerinde nöronların büyümesini ve programlanmış hücre ölümünü birincil olarak düzenleyen bir tirozin kinazdır (Nakagawara, 2001). TRKA, TRKB ve TRKC; TRK reseptör kinaz ailesini oluşturan transmembran proteinlerdir (Amatu vd., 2019). TRK proteini ve bu proteini kodlayan NTRK geni onko-gen sınıfında değerlendirilmemektedir. Ancak bu gen ve reseptörler mutasyona açık yapılardır dolayısıyla mutasyona uğradıklarında bir proto onko-gen dönüşümü gerçekleşmektedir. TRKA reseptörü mutasyona uğradığında güçlü bir proto onko-gen olur. TRKA, 1q21-q22 kromozomu üzerinde yer alan NTRK1 geni tarafından kodlanmaktadır (Schram vd., 2017). TRK reseptörlerinin her biri NTRK geni üzerinde meydana gelen ve *NTRK gen füzyonu* adı verilen bir mutasyon sonucunda onko-gene dönüşmektedirler. NTRK gen füzyonu, TRK reseptörlerinin, TRK füzyon proteinlerine dönüşmesine sebep olan bir mutasyondur. Bununla birlikte oluşan bu anormal proteinler, kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesine katkı sağlamaktadırlar. NTRK gen füzyonları; beyin, baş ve boyun gibi nöral tümörlere sebep olmakla birlikte tiroid, yumuşak doku akciğer kanseri ve kolon kanseri dahil olmak üzere farklı kanser türlerinede sebep olmaktadır.

İlk olarak kolon karsinomundan izole edilmiş olup TRKA proteininin hücre dışı alanda tropomiyozin geni ile füzyonundan meydana geldiği düşünülmektedir. TRKA geninin benzer onkojenik yeniden düzenlenmesi tiroid papiller karsinomlarında ve akut myeloid lösemide bulunmuştur (Eguchi vd., 1999).

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen yeni Schiff bazı (II bileşiği) ile TRK reseptörü ile gerçekleştirilen moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda elde edilen, bağlanma afinitesi Tablo 4.22'de ve bağlanma yapısı Şekil 4.24.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22 (I) Bileşiğine ait moleküler yerleştirme sonuçları

Bağlanma (kJ/mol)	Afinitesi	RMSD I.b	RMSD u.b.
-8.7		3.072	7.258



Şekil 4.23. TRK reseptörü ve (II) Bileşiğinin moleküler yerleştirilmesi

Bu değer yeni Schiff bazının tirozin kinaz ailesi gibi benzer yapıda bulunan farklı onko-gen yapılarına bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yeni Schiff bazının, yapısında bulunan ve dönebilen torsiyon yapısına sahip -NH grubundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Çünkü, TRKA, TRKB ve TRKC inhibitörü olarak kullanılan FDA onaylı *Larotrectinib* ilacının yapısında bulunan -NH grubu ile benzerlik göstermektedir. Aynı zamanda ilacın yapısında flor atomları bulunmakta olup, bu tez kapsamında sentezlenmiş olan (II) Bileşiğinin yapısında yine 7A grubu aktif ametallerinden Cl bağlı olmaktadır. Bu benzerlikte, (II) bileşiğinin yüksek afiniteye sahip olmasına sebep olmaktadır. Bunun birlikte *Larotrectinib*, NTRK gen füzyonu ile metastatik katı tümörlerin tedavisi için 2016 yılında çığır açan tedavi ataması ile ödüllendirilmiştir.

Schiff bazlarının anti-kanser etkisi, keşfedildikleri ilk günden bu yana araştırılan ve yapılan moleküler modelleme çalışmaları ile kanıtlanan bir özelliğidir. Bu tez çalışması kapsamında sentezlenmiş olan (II) bileşiğinin de göstermiş olduğu yüksek bağlanma afinitesi uygun klinik deneyler gerçekleştirildiğinde, kanser tedavisinde kullanılmak üzere aday ilaç olabileceğini ortaya koymaktadır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında sentezlenen iki yeni Schiff bazı tek kristalinin spektroskopik özellikleri, fizikokimyasal özellikleri ve bazı biyokimyasal özellikleri araştırılmış olup kristallere ait moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu molekül yapılarının özelliklerini incelemek amacıyla yapıları X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmıştır. Buna ek olarak X-ışını kırınımından elde edilen verilerin desteklenmesi amacı güdülerak yapıya ait bazı teorik hesaplamalar Yoğunluk fonksiyonel teorisi denklemleri ile B3LYP/6-311G(d,p) fonksiyoneli kullanılarak yapılmıştır. Moleküllerin biyokimyasal özelliklerinin aydınlatılmasında optimize edilmiş yapılar AutoDock Vina programında, PDB'den elde edilen protein yapısıyla moleküler yerleştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda bu iki tek kristale ait veriler ile ilgili sonuç ve öneriler paylaşılacaktır.

5.1. Molekül Geometrisine Ait Çalışmalar

Tek kristallerin moleküler yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmış olup, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi'ne ait denklemler ve B3LYP/6-311G(d,p) fonksiyoneli kullanarak bu kristallere ait optimize edilmiş geometrileri elde edilmiştir. Bu molekül geometrilerinden yola çıkılarak moleküllere ait bağ açıları ve torsiyon açıları incelenmiştir. Bu kapsamda Schiff bazlarına özgü imin ($-C=N-$) yapısında bulunan uzunlukları X-ışını kırınımı ile elde edilen veriler ışığında ortalama; 1.440 Å ve 1.280 Å değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber B3LYP/6-311G(d,p) fonksiyoneli ile yapılan hesaplama çalışmaları sonucunda bağ uzunluklarının ortalama; 1.410 Å ve 1.300 Å değerlerinde olduğu gözlemlenmiştir. Tez kapsamında hem deneysel yöntemlerle hem de teorik yöntemlerle kristallere ait, bağ uzunlukları, bağ açıları, torsiyon açıları gibi parametreler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda deneysel ve teorik değerlerin hem birbiri ile hem de literatürdeki çalışmalar ile uyum içerisinde bulunduğu tartışmasız olarak gözlemlenmiştir.

5.2. Kuramsal Çalışmalar

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen kuramsal çalışmalar molekülün geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen geometri üzerinden sağlanan veriler ve deneysel veriler ile gerçekleştirilmiştir. Kuramsal hesaplama çalışmaları; Hirshfeld yüzey analizi, etkileşim enerjileri ve enerji çerçeveleri, HOMO indeksi hesaplamaları, HOMO ve LUMO sınır orbitalleri, moleküler elektrostatik potansiyel haritası, NLO analizi, NBO analizi ve termokimyasal parametrelerin analizi olarak gerçekleştirilmiştir. HOMO ve LUMO hesaplamalarından elde edilen veriler kullanılarak kimyasal sertlik, kimyasal yumuşaklık, elektron ilgisi ve elektronegatiflik değerleri incelenmiştir. Kimyasal bir bileşikteki elektrofilik ve nükleofilik etkileşim bölgelerinin aydınlatılmasında moleküler elektrostatik potansiyel verilerinden yararlanılmıştır. Molekül içi etkileşimlerinden biri olan ve molekül içi etkileşimler göz önüne alındığında molekül yapısı hakkında bilgi sahibi olunmasını aynı zamanda bu minval ile yorum yapılmasını sağlayan NBO analizi alıcı ve verici gruplar aydınlatılmıştır. Aynı zamanda moleküllere ait Mulliken yükleri de yine kuramsal hesaplamalar sonucunda elde edilmiştir. Tüm bu veriler ve hesaplamalar göz önüne alındığında moleküllerin her ikisi için belirlenen kuramsal hesaplamaların birbirleri ve literatürdeki çalışmalar içinde uyum halinde olduğu tartışmasız olarak gözlemlenmiştir.

5.3. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Moleküler yerleştirme çalışmaları, ilaç adayı belirleme yöntemi olarak, literatürdeki çalışmalarla en önemli yöntemler arasında olduğu belirlenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında moleküler yerleştirme çalışmalarının gerçekleştirilmesinde AutoDock Vina yazılımı kullanılmış olup, yerleştirme için kullanılan makromolekülün kristal yapısı PDB'den 1t46 ID numarası ile elde edilmiştir. Moleküler yerleştirme çalışması ile hem proteinin aktif bölgesi keşfedilmiş hem de protein yapısına her iki kristalin ayrı ayrı bağlanması ve yerleştirilmesi sağlanmıştır. Bu minval ile elde edilen RMSD değerleri ve bağlanma afinitesi literatürdeki çalışmalar ve daha önce Schiff bazlarından elde edilen FDA onaylı ilaçların verileri ile uyum halinde olduğu gözlemlenmiştir.

5.4. Öneriler

Bu tez çalışması kapsamında incelenen kristallere ait veriler ayrı ayrı ve detaylıca analiz edilip yorumlanmıştır. Bu moleküllerin sahip olduğu fizikokimyasal özellikleri, yapı özellikleri ve bazı biyokimyasal yapı özellikleri bir bütün olarak incelendiğinde moleküllerin fizik, kimya, mineroloji, genetik, farmakoloji vb. gibi alanlarda inceleme ve çalışma yapılması için uygun özellikler taşıdığı belirlenmiştir. Örneğin her iki bileşiğinde sahip olduğu yüksek kutuplanabilir özellikleri bileşiklerin çeşitli alanlarda kullanılabilir niteliktedir. Bununla beraber proteine bağlanma afinitesinin yüksek oluşu uygun farmakolojik testlerle ilaç sektöründe kullanılabilir özelliğe sahip hale getirilebilir. Özellikle kristallerin sahip oldukları yüksek kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanabilirlik değerleri yalnızca fizik, kimya vb. alanlarda değil aynı zamanda telekomünikasyon, sinyal işleme gibi alanlarda da kullanılabilir olduğu belirlenmiştir. Genel olarak Schiff bazları düşünüldüğünde yüksek fiziksel ve kimyasal aktiviteye sahip olan moleküller oldukları önemli bir özelliktir. Tez çalışması kapsamında, araştırılan moleküler sahip oldukları karakteristik özellikleri ile çalışmacılara farklı alanlarda çalışma olanağı sunabilmektedir. Yine moleküller uygun çalışmalar altında ligand haline getirilebilir.

KAYNAKLAR

Avcı D. (2009). *Heteroatom içeren bazı aromatik moleküllerin lineer olmayan optik ve spektroskopik özelliklerinin teorik olarak incelenmesi*. Doktora Tezi. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Cullity, B., Stock, S.R. (2001). *Elements of X-ray diffraction*. Prentice Hall, Upper Saddle River.

Daina, A, Blatter MC, Baillie Gerritsen V, Palagi PM, Marek D, Xenarios I, et al. (2017). Drug Design Workshop: A Web-Based Educational Tool To Introduce Computer-Aided Drug Design to the General Public. *Journal of Chemical Education.*, 94(3):335-44. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00596>

Eberhardt, J., (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field and python bindings. *Journal of Chemical Information and Modelling*.

Eguchi, M., Eguchi-Ishimae, M., Tojo, A., Morishita, K., Suzuki, K., Sato, Y., Kudoh, S., Tanaka, K., Setoyama, M., Nagamura, F., Asano, S., Kamada, N. (1999). Fusion of ETV6 to neurotrophin3 receptor TRKC in acute myeloid leukemia with t(12;15)(p13;q25), *Blood* 93(14), 1355±1363. <https://doi.org/10.1182/blood.V93.4.1355>

Ersanlı C. C. (2017). Synthesis, X-ray and quantum chemical characterizations studie on (E)-2-bromo-4-chloro-6-[(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyliminio)methyl]phenol compound. *Dergipark*, 30 (4), 531-543.

Farrugia, L.J. (1999). Wingv süite for small molecule single-crystal crystallography. *Journal of Applied Crystallography* 32 (4), 837-838. <http://dx.doi.org/10.1107/S0021889899006020>

Farrugia, L.J. (1997). Ortep-3 for Windows-a version interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography* 30 (5), 565-565. <https://doi.org/10.1107/S0021889897003117>

Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Oliva, G., & Andricopulo, A.D., (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules* 20(7), 13384-13421. <https://doi.org/10.3390/ molecules200713384>

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M., C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A.,

Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C. ve Pople, J. A. 2004. Gaussian 03W, Revision E.01. Gaussian, Inc , Wallingford CT.

Giacovazzo, C., Monaco, H.L., Viterba, D., Scorderi, F., Gilli, G., Zanotti G., Catti, M. (1992). Fundamentals of crystallography. *International Union of Crystallography*, Oxford University Press.

Guin, M., Khanna, S., Elavarasai S. B., Sarkar, P. (2020). DFT calculations, Hirshfeld surface analysis and docking studies of 3-anisaldehyde thiosemicarbazone. *Journal of Chemistry Sciences*, 132(81). <https://doi.org/10.1007/s12039-020-01793-2>

H., Karacay, Robert M. Sharkey, David V. Gold, Dan R. Ragland, William J. McBride, Edmund A. Rossi, Chien-Hsing Chang and David M. Goldenberg. (2009). Pretargeted Radioimmunotherapy of Pancreatic Cancer Xenografts: TF10-⁹⁰Y-IMP-288 Alone and Combined with Gemcitabine. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(12). <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.067686>

Jeffrey, J.W. (1971). Methods in X-Ray Crystallography. *Academic Press*, London and New York, 571 s. <https://doi.org/10.1002/crat.19720070515>

Kırca, B., Kaştas, Ç., Ersanlı, C. C. (2021). Molecular and electronic structures of two new Schiff base compounds: (E)-2-bromo-6-[(2-bromo-4-methylphenylimino) methyl]-4-chlorophenol and (E)-2-bromo-6-[(4-bromo-3-methylphenylimino) methyl]-4-chlorophenol. *Journal of Molecular Structure*, 1241, 130643. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.120643>

Kruszewski J. & Krygowski, T. M. (1975). An extension of the hückel 4N+2 rule to polycyclic non-alternant conjugated hydrocarbons. *Canadian Journal Of Chemistry*, 53(6), 945-951. <https://doi.org/10.1139/v75-133>

Kohn, W. and Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), 1133-1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A11333>

Koşar, B. (2008). 4-metoksi ve 3-hidroksi salisilaldehit türevi bazı schiff bazlarının yapısal özelliklerinin deneysel x-ışını kırınımı ve kuramsal yöntemlerle incelenmesi. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 117.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. (2015). *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. 9th edt., Elsevier Saunders, Philadelphia.

Nakagawara, A., (2001). Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Letters* 2, 107-114 s. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(01\)00530-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(01)00530-4)

Lee, C., Yang, W. and Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785-789. <https://doi.org/10.1103/phrsrevb.37.785>

- Loh, W.-S., Kwong, H. C., Kumar, C. S. C., & Quah, C. K. (2018). Structural investigation and Hirshfeld surface analysis of three organic picrate salts. *Zeitschrift Für Kristallographie - Crystalline Materials*, 233(1), 27–34. <https://doi.org/10.1515/zkri-2017-2082>
- Macrae, C. F., Edginton, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M., Streek, J. V. D. (2006). Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, 66(39), 453-457. <https://doi.org/10.1107/S0907444909052925>
- Milosavljevic V., Haddad Y., Rodrigo, M. A., Moulick, A., Polanska, H., Hynek, D., Heper, Z., Kopel, P., Adam, V. (2016). The zinc Schiff base Novicidin complex as a potential prostate cancer therapy. *PLoS One* 11 (10).
- Parr, R. G. and Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512-7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
- Pearson, R. G. (1986). Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22), 8440-8441. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8440>
- Pettersen, E.F., Goddard, T. D., Huang, C.C., Couch G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E.C., Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera-A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry* 25(13): 1605-1612.
- Pinzi, L., Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(18), 4331 s. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Röntgen, W.C. (1895). Ueber eine neue Art von Strahlen. *Science And Technology in Medicine*. 344 s.
- Sajan, D., Hubert, J., Jayakumar, V.S., Zaleski, J. (2005). Structural and electronic contributions to hyperpolarizability in methyl p-hydroxy benzoate. *Journal of Molecular Structure*, 785 (1-3), 45-53.
- Schiff, H., (1869). Untersuchungen über Salicinderivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 150(2), 193-200 s.
- Schram AM, Chang MT, Jonsson P et al. (2017). Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *National Review Clinical Oncology* 14(12): 735–748. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.127>
- Sheldrick, G. M., (2013) Shelxs-13 and Shelxl-13. *Program Suite for the Solution and Refinement of Crystal Structures University of Göttingen, Göttingen*. <https://doi.org/10.4236/csta.2012.13020>
- Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(1), 3-8.

- Sherr CJ. (2004). Principles of tumor suppression. *Cell Press*. 116 (2), 235-256. [https://doi.org/10.016/S00092-8673\(03\)01075-4](https://doi.org/10.016/S00092-8673(03)01075-4)
- Sholl, D.S., & Steckel, J. A., (2012). *Density Fucntional Theory: A practical intoduction*. Wiley Publication.
- Shyamapada, S., Christoph, M. & Mitra, S. (2016). *Acta Crytollographia*, 63, 129–137.
- Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *Crystal Engineering Communication* 11, 19–32.
- Thanthiriwatte K. S., DeSilva, K.M. (2002). Non-linear optical properties of novel fluorenyl derivatives-ab initio quantum chemical calculations. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 617 (1-3), 169-175. 10.1016/S0166-1280(02)00419-0
- Tojiboev, A., Zhurakulov, S., Englert, U., Wang, R., Kalf, I., Vinogradova, V., Turgunov, K. & Tashkhodjaev, B. (2020). Hirshfeld Surface Analysis and Energy Framework for Crystals of Quinazoline Methylidene Bridged Compounds, *Proceedings* 62(1). <https://doi.org/10.3390/proceedings2020062001>
- Trott, O. & Olson A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuary of docking with a new scoring function, effiecent optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry* 31(2), 455-461.
- Xiang M, Cao Y, Fan W, Chen L, Mo Y. (2012). Computer-aided drug design: lead discovery and optimization. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. 15(4), 328-37. 10.2174/138620712799361825
- Yang, W., Parr, R.G., (1985). Hardness, softness and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Process of the National Academy of Screnes*, 82 (20), 6723-6726. 10.1073/pnas.82.20.6723
- Zyss, J., Nicoud, J.F., Status and perspective for molecular non-linear optics: from crystals to polymers and Fundamentals to applications. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 1 (4), 546-553, 1996.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sultan BAŞAK

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Sancaktepa Aziz Bayraktar Anadolu İmam-Hatip Lisesi, 2016

Lisans : Sinop Üniversitesi – Matematik ve Fen Bilimleri Bölümü, Fen
Bilgisi Eğitimi, 2020

Yüksek Lisans : Sinop Üniversitesi – Lisansüstü Eğitim Enstitüsü –
Disiplinlerarası Kuantum Sistemleri Modelleme ABD, 2023

Mesleki Deneyim

İş Yeri : Sınav Eğitim Kurumları, 2020-2023

İş Yeri : Gençlik ve Spor Bakanlığı, 2023-