

T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI



BAZI İLAÇ TÜREVLERİNİN KUANTUM KİMYASAL VE QSAR
ÇALIŞMALARI

FATMA MASOUD SALEM ALDIBASHI

DOKTORA TEZİ

PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

EKİM - 2020
KASTAMONU

TEZ ONAYI

Fatma Masoud Salem ALDIBASHI tarafından hazırlanan “**BAZI İLAÇ TÜREVLERİNİN KUANTUM KİMYASAL VE QSAR ÇALIŞMALARI**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı **26.10.2020** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Ana Bilim Dalı Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ Kastamonu Üniversitesi
Jüri yesi	Prof. Dr. Gönül KUNT KANDEMİR Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Jüri yesi	Doç. Dr. Aybaba HANÇERLİOğULLARI Kastamonu Üniversitesi
Jüri yesi	Doç. Dr. M. Serdar ÇAVUŐ Kastamonu Üniversitesi
Jüri yesi	Dr. Oğr yesi Fatma GENÇ Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Jüri yeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Enstitü Müdürü Prof. Dr. İzzet ŐENER

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Fatma Masoud Salem ALDIBASHI

ÖZET

DOKTORA TEZİ

BAZI İLAÇ TÜREVLERİNİN KUANTUM KİMYASAL VE QSAR ÇALIŞMALARI

FATMA MASOUD SALEM ALDIBASHI

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI
DANIŞMAN: PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

Kuantum kimyasal yöntemi ve moleküler modelleme teknikleri kullanılarak, bazı ilaçların ve farmasötik açıdan önemli moleküllerin incelenmesi yapılmıştır. Bu çalışma, bazı kontrast maddeler 2,4,6-triiodobenzen ve türevleri, (diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodiksanol), isatin ve türevleri, (5-floroisatin, 5-kloroisatin, 5- metilisatin ve 5-metoksiisatin), fenilalanin türevleri ve aminoasit olarak tirozin ve aspirin arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Araştırılan moleküllerin optimizasyonu, yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılarak yapılmıştır. Tüm hesaplamalar için Gaussian09 programı kullanılmıştır. Enerjisi en düşük olan boş moleküler orbital, enerjisi en yüksek olan dolu moleküler orbital ve bunlarla ilgili özellikler süstitüsyonun molekül üzerine etkilerini anlamak için kullanılmıştır. RHF ve DFT seviyelerinde cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lan12dz baz setleri ile, 2,4,6 triiodobenzen, diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodiksanol kontrast maddelerinin optimizasyonu, gaz fazında ve çözelti fazlarında (su, etanol, kloroform, asetik asit, N, N-dimetil formamid, N, N-dimetil sülfoksit), kontrast bileşiklerin elektronik davranışını ve dipol momentini hesaplamak için yapılmıştır. Ayrıca, diatrizoat kontrast maddesinin B3LYP düzeyinde Cep-4g, Cep-31g, Cep-121g ve lan12dz baz setleri kullanarak teorik IR analizi yapılmış ve deneysel değerlerle mukayese edilmiştir. İsatın, 5- floroisatin, 5-kloroisatin, 5-metilisatin ve 5-metoksitatin için moleküllerin, nötr, anyon, kation, protonlu deprotonlanmış formlarının kuantum kimyasal hesaplamaları B3LYP seviyesinde 6-311++G(2d,2p) baz seti kullanarak yapılmıştır. TPH1 inhibitörleri olan fenilalanin türevlerinin niceliksel yapı-aktivite ilişkisi araştırılmıştır. İlaç-ilaç etkileşimi çalışmasında aspirin ve tirozin arasındaki reaksiyon mekanizması, B3LYP/6-31G (d,p) baz setiyle incelenmiş ve ayrıca HOMO ve LUMO enerjisi ile ilgili parametreler ve doğrusal olmayan optik özellikler hesaplanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER:İsatın, Kontrast ajanlar, Fenilalanin türevleri, QSAR, Reaksiyon mekanizması, Kuantum hesaplamaları

Ekim 2020, 131 Sayfa

ABSTRACT

PH.D THESIS

QUANTUM CHEMICAL AND QSAR STUDIES OF SOME DRUG DERIVATIVES

FATMA MASOUD SALEM ALDIBASHI

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING
SUPERVISOR: PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

The quantum chemical method and techniques of molecular modeling were performed in this work to study some drugs and pharmaceutical important molecules. The study included four parts; some contrast agents 2,4,6- triiodobenzene and its derivatives, (diatrizoate, ioxaglate, iohexol, and iodixanol), isatin and its derivatives, (5-fluoroisatin, 5-chloroisatin, 5-methylisatin, and 5- methoxyisatin), phenylalanine derivatives, and the drug-drug interaction between tyrosine as amino acid and aspirin. The optimization of the investigation molecules was done by using the density functional theory. Gaussian09 is performed for all calculations. The molecular properties, such as low unoccupied molecular orbital energy, high occupied molecular orbital energy, the parameters related to HOMO and LUMO energies have been used to understand the effects of the substitution in investigation molecules. Optimization of contrast agents 2,4,6 triiodobenzene, diatrizoate, ioxaglate, iohexol and iodixanol at RHF and DFT levels with base sets of cep-4g, cep-31g, cep-121g and lan12dz, in gas phase and solution phases (water, ethanol, chloroform, acetic acid, N, N-dimethyl formamide, N, N- dimethyl sulfoxide), was performed to calculate the energetic behavior and dipole moment of contrast compounds. In addition, for diatrizoate contrast agent, at the B3LYP level using Cep-4g, Cep-31g, Cep-121g and lan12dz basis sets, theoretical IR analysis was performed and compared with experimental values. Quantum chemical calculations for isatin, 5-fluoroisatin, 5-chloroisatin, 5-methylisatin and 5-methoxyisatin in neutral, anion, cation, protonated and deprotonated forms at B3LYP level with the 6-311++G(2d,2p) basis set were performed. The quantitative structure-activity relationship of phenylalanine derivatives, which are TPH1 inhibitors, has been investigated. In the drug-drug interaction study, the reaction mechanism between aspirin and tyrosine was examined with the B3LYP/6-31G(d,p) basis set, and also the parameters related to the HOMO LUMO energies and nonlinear optical properties, were calculated

KEYWORDS: Isatin, Contrast agents, Phenylalanine derivatives, QSAR, Reaction mechanism, Quantum calculations

October 2020, 131 Page

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamı yönlendiren, çalıőmalarım boyunca yol gösterici ve destekleyici olan danıőmanım Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ'ye minnettarlığımı belirtmek istiyorum. Görüő ve nerileri ile tez çalıőmama destek veren Tez İzleme Komitesi yelerine, çalıőmalarımda bana yardımcı oldukları için arkadaőlarımına teőekkr ediyorum. Eőime ve çocuklarıma katkılarından dolayı teőekkr etmek istiyorum.

Fatma Masoud Salem ALDIBASHI

Kastamonu, 2020

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1 Bazı Kontrast Maddelerinin Moleküler Yapısı, Titreşim ve Elektronik Özellikleri	4
1.2 Bazı İsatın Türevlerinin Moleküler Yapısının Titreşim ve Elektronik Özelliklerinin İncelenmesi.....	7
1.3 Triptofan Hidroksilaz-1 İnhibitörleri Olarak Fenilalanin Serisi.....	9
1.4 Bazı İlaç-İlaç Etkileşiminin Reaksiyon Mekanizması	11
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	14
2.1 İyotlu Kontrast Maddeler	14
2.2 İsatın ve Benzerleri.....	17
2.3 Triptofan Hidroksilaz 1 (TPH 1) İnhibitörleri Olarak Fenilalanin Serisi	20
2.4 Aspirin ve Tirozin Etkileşimi	25
2.5 Kuantum Kimyasal Hesaplamalar	28
3. HESAPLAMA YÖNTEMİ	40
3.1 HOMO-LUMO Enerjisine Bağlı Parametreler	42
3.2 Doğrusal Olmayan Optik Özellik Hesaplamaları.....	43
3.3 Hiper-Konjugatif Etkileşimler	43
3.4 Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR).....	44
3.5 Reaksiyon Mekanizması.....	44
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	45
4.1 Bazı Kontrast Maddelerinin Moleküler Yapı Titreşim ve Elektronik Özellikleri.....	45
4.1.1 HOMO-LUMO Enerji Hesaplamalar	46
4.1.2 Elektronik Parametreler	52
4.1.3 Dipol Moment Hesaplaması	62
4.1.4 Doğal Bağ Orbitallerinin (NBO) Hesaplanması.....	64
4.1.5 Titreşim Spektroskopisi Analizi	68
4.2 Bazı İsatın Türevlerinin Elektronik Özelliklerinin Tartışılması	69
4.2.1 HOMO-LUMO Enerjisi	70
4.2.2 Dipol Moment, Ortalama Polarizibilite ve Anizotropi Polarizibilite	74
4.2.3 Hiper-Konjugatif Etkileşimler.....	75
4.2.4 NBO Analizi	79

4.3	Triptofan Hidroksilaz - (TPH1) İnhibitörü Olarak Fenilalanin Serisinin Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR).....	83
4.3.1	Fenilalanin Serisinin HOMO-LUMO Enerjileri	83
4.3.2	Aktivite ve Polarizibilite ile Hiper-konjugasyon arasındaki İlişki.....	93
4.3.3	Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR).....	95
4.4	Trozin ile Aspirin Molekülünün Reaksiyon Mekanizması	96
4.4.1	Geometrik Yapı ve Enerji.....	96
4.4.2	Reaksiyon Mekanizması.....	99
4.4.3	Mulliken Yükler ve Bağ Uzunluğu	100
4.4.4	HOMO, LUMO Enerjileri ile İlgili Parametreler.....	102
4.4.5	Doğrusal Olmayan Optik Özellikler.....	104
4.4.6	Hiper-konjugatif Etkileşimler.....	105
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	114
6.	KAYNAKLAR.....	117
	ÖZGEÇMİŞ.....	130

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Triiyodobenzenin kimyasal yapısı	4
Şekil 1.2 Diatrizoatın kimyasal yapısı	5
Şekil 1.3 İyoksaglatın kimyasal yapısı.....	5
Şekil 1.4 İyoheksolun kimyasal yapısı.....	6
Şekil 1.5 İyodiksanolun yapısı	6
Şekil 1.6 İsatinin yapısı	7
Şekil 1.7 İsatın, 5-floroisatin, 5-kloroisatin, 5-metilisatin ve 5-metoksiisatinin kimyasal yapısı.....	8
Şekil 1.8 Fenilalanin türevlerinin kimyasal yapısı	10
Şekil 1.9 Aspirinin (asetilsalisilik asit) kimyasal yapısı	12
Şekil 1.10 Tirozinin (amino asit) kimyasal yapısı	13
Şekil 4.1 Triiodobenzen ve türevlerinin yapısı	45
Şekil 4.2 DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin B3LYP kullanılarak oluşturulan HOMO-1, HOMO, LUMO ve LUMO+1	46
Şekil 4.3 Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH ₃ -Is, 5-CH ₃ O-Is moleküllerinin optimize, HOMO LUMO, ESP şekilleri	70
Şekil 4.4 B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) baz seti ile optimize edilmiş fenilalanin türevlerinin HOMO, LUMO ve ESP'si	84
Şekil 4.5 C27, C28 moleküllerinin yapısı	94
Şekil 4.6 Aspirin ve tirozin arasındaki reaksiyon mekanizması	97
Şekil 4.7 Reaktiflerin, ara, geçiş durumlarının ve ürünlerin ESP, HOMO ve LUMO'su.....	98
Şekil 4.8 1, 2, 3 moleküllerinin optimize, HOMO, LUMO ve ESP'si.....	98
Şekil 4.9 İçsel reaksiyon koordinatı	99

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1 DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin B3LYP seviyesinde cep-4g, cep- 31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleri ile gaz fazında hesaplanan HOMO, HOMO-1 ve LUMO, LUMO+1 enerjileri	47
Tablo 4.2 DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin RHF seviyesinde cep-4g, cep-31g, cep-121g ve Lanl2dz baz setleri ile gaz fazında hesaplanan HOMO, HOMO-1 ve LUMO, LUMO+1 enerjileri	48
Tablo 4.3 DFT ve RHF ile TIB, DTZ, IOG, IOX ve IDX kontrast maddelerinin gaz fazında ve farklı çözücülerdeki HOMO-LUMO enerji farkı değerleri	50
Tablo 4.4 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde cep-4g baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler	54
Tablo 4.5 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde cep-31g baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler	56
Tablo 4.6 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde cep-121g baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler	58
Tablo 4.7 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde Lanl2dz baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler	60
Tablo 4.8 TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin gaz fazında ve farklı çözücülerdeki B3LYP seviyesinde cep 4g, cep-31g, cep-121g, ve Lanl2dz baz setleri kullanılarak hesaplanan dipol moment değerleri (Debye)	62
Tablo 4.9 TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin gaz fazında ve farklı çözücülerdeki RHF seviyesinde cep 4g, cep-31g, cep-121g, ve Lanl2dz baz setleri kullanılarak hesaplanan dipol moment değerleri (Debye).....	63
Tablo 4.10 DTZ bileşiğindeki en kuvvetli etkileşimler	64
Tablo 4.11 B3LYP seviyesinde cep-121G baz seti ile NBOs donör akseptör etkileşim enerjisi (kcal mol ⁻¹).....	66
Tablo 4.13 DTZ kontrast maddesinin B3LYP/lanl2dz ile hesaplanan FT-IR değerler.....	69
Tablo 4.14 Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH ₃ -Is, 5-CH ₃ O-Is moleküllerinin nötr, anyon, katyon, protonlanmış ve deprotonlanmış formlarının HOMO-LUMO enerjileri ve farkları.....	71
Tablo 4.15 B3LYP/6-311 ++(2d,2p) baz seti kullanarak nötr, anyon, katyon, protonlanmış ve deprotonlanmış formda hesaplanan Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH ₃ -Is ve 5-CH ₃ O-Is'in HOMO ve LUMO enerjisi	72

Tablo 4.16 B3LYP/6-311G++(2d,2p) baz seti kullanılarak hesaplanan ortalama polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri $\alpha \times 10^{-24}$ $24 \text{ esu } \Delta\alpha \times 10^{-24}$	75
Tablo 4.17 İsatın molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi	76
Tablo 4.18 5-Floro isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi	76
Tablo 4.19 5-kloro isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi	77
Tablo 4.20 5-metil isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi	77
Tablo 4.21 5-metoksi isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi0	78
Tablo 4.22 Is, 5-F-Is, ve 5-Cl-Is moleküllerinin 6-311++g(2d,2p) baz setlerine ait NBO analizi ve moleküler orbitale katkısı olan atom orbitallerinin yüzdesel dağılımı	81
Tablo 4.23 5-Cl-Is, 5-CH ₃ -Is ve 5-CH ₃ O-Is moleküllerinin 6-311++g(2d,2p) baz setleriyle NBO analizi ve moleküler orbitale katkı sunan atom orbitallerinin yüzdesel dağılımı	82
Tablo 4.24 6-311++(2d,2p) baz seti kullanılarak hesaplanan fenilalanin türevlerinin HOMO ve LUMO enerjisi ve HOMO ve LUMO enerji farkı	87
Tablo 4.25 Fenilalanin serisi bileşikler için B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) ve 6- 311G++(2d,2p) baz setleri ile hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ΔE parametrelerinin korelasyon katsayısı R^2	88
Tablo 4.26 B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde hesaplanan fenilalanin türevlerinin elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel, elektrofugalite ve nükleofugalite değerleri	88
Tablo 4.27 B3LYP/6-311+(2d,2p) seviyesinde hesaplanan fenilalanin türevlerinin elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel, elektrofugalite ve nükleofugalite değerleri	89
Tablo 4.28 Fenilalanin serisi bileşikler için B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) ve 6- 311G++(2d,2p) baz setleri ile hesaplanan parametrelerin korelasyon katsayısı R^2	90
Tablo 4.29 B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin serisinin polarizibilire, anizotropi polarizibilite ve hiper- polarizibilite değerleri	91
Tablo 4.30 B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalardan elde edilen polarizibilite, anizotropi polarizibilite hiper-polarizibilite ve hacim korelasyo katsayısı	92
Tablo 4.31 Gruplandırılan fenilalanin türevleri	92
Tablo 4.32 B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalardan elde edilen hiper-konjugatif etkileşimler	93
Tablo 4.33 İki alt grup fenilalanin türevleri kümeleri	95
Tablo 4.34 DFT/B3LYP seviyesi ve 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanan. 1+2, TS1, TS2, IN ve 3' ün bağ uzunlukları	101

Tablo 4.35 DFT/B3LYP seviyesi ve 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanan 1+2, TS1, TS2, IN ve 3' ün Mulliken yükleri.....	101
Tablo 4.36 1+2, TS1, IN, TS2, (3+su), 1, 2 ve 3. moleküller için bazı parametreler.....	103
Tablo 4.37 1+2, TS1, IN, TS2, (3+su), 1, 2, ve 3 moleküllerinin optik değerleri.....	105
Tablo 4.38 1+2 için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi	107
Tablo 4.39 Tablo 4.38 TS1 için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi	108
Tablo 4.40 IN için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi	109
Tablo 4.41 TS2 için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi	110
Tablo 4.42 (3+su) için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi	111

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

α	: Polarizibilite
β	: Hiper-polarizibilite
η	: Sertlik
μ_i	: Kimyasal Potansiyel
μ	: Dipol Moment
τ	: İlk Elektron Uyarma Enerjisi
ω	: Elektrofiliklik İndeksi
Å	: Angstrom
e	: Elektron
ΔE_e	: Elektrofugalite
ΔE_n	: Nükleofügalite
i	: Donör
j	: Akseptör
m_v	: Molar Hacim
$v(r)$: Dış Potansiyel
$\rho(r)$: Temel Durum
s	: Yumuşaklık

Kısaltmalar

A	: Anilin
AA	: Amino Asit
AFM	: Atomik Kuvvet Mikroskobu
AHAS	: Asetohidroksi Asit sentaz
ASA	: Asetilsalisilik Asit
au	: Atomik Birim
B3LYP	: Becke 3 parametre, Lee-Yang-Parr
CASSCF	: Tamamlanmış Aktif Uzay Kendi Kendine Tutarlı Alan
CER	: Kontrast Geliştirme Oranı
¹³C NMR	: Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans
COX-1	: Siklooksijenaz-1
CPCM	: İletken Polarize Edilebilir Süreklilik Modeli
DDI	: İlaç İlaç Etkileşimi
DEA	: N, N-Dietil Anilin
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
DMA	: N, N-Dimetil Anilin
DMF	: N, N-Dimetil Formamid
DMSO	: N, N-Dimetil Sülfoksit
3D-QSAR	: Üç Boyutlu-Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
DSA	: Dijital Anjiyografi

DTA	: Diatrizoat Sodyum
DTZ	: Diatrizoat
ΔE	: Enerji Değerleri Arasındaki Fark
EA	: Elektron İlgisi
ED	: Elektron Yoğunluğu
EDX	: X-Işını Spektroskopisi
E_{HOMO}	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbitalin Enerjisi
EIS	: Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi
E_{LUMO}	: En Düşük Boş Moleküler Orbitalin Enerjisi
EPR	: Elektron Paramanyetik Rezonans
ESP	: Elektrostatik Potansiyel
esu	: Elektrostatik Yük Birimi
E(T)	: Sıcaklık Düzeltmesi
eV	: Elektronvolt
FMO	: Sınır Moleküler Orbitaleri
FTIR	: Fourier Transform İnfrared
GVB-PP	: Genelleştirilmiş Değerlik Bağı-Mükemmel Eşleştirme
¹H NMR	: Hidrojen 1 Nükleer Manyetik Rezonans
HF	: Hartree-Fock
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
5-HTP	: 5-Hidroksitriptofan
IDX	: İyodiksanol
IHX	: İyoheksol
IN	: Ara Ürün
IOG	: İyoksaglat
IR	: İnfrared
IRC	: İçsel Reaksiyon Koordinatı
Is	: İsatın
kcal	: Kilokalori
KS	: Kohn-Sham
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
LOO	: Birini Dışarıda Bırak
μm	: Mikrometre
MCBP	: Çok Kompleks Tabanlı Farmakofor
MD	: Moleküler Dinamik
MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MM/GBSA	: Moleküler Mekanik / Genelleştirilmiş Born Yüzey Alanı
MOs	: Moleküler Orbital
NBO	: Doğal Bağ Orbitaleri
NEA	: N-Etil Anilin
NLO	: Doğrusal Olmayan Optik
nm	: Nanometre
NMA	: N-Metil Anilin
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSAID	: Steroidal Olmayan Anti-enflamatuar İlaç
nsSNP	: Benzer Olmayan Olmayan Tek Nükleotid Polimorfizmi

PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PAL	: Fenilalanin Amonyak-Liyaz
PCM	: Polarize Edilebilir Süreklilik Modeli
PLS	: En Küçük Kareler
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
QSPR	: Kantitatif Yapı Özellik İlişkisi
RHF	: Sınırlı Hartree-Fock
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SAR	: Yapı Aktivite İlişkisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SCF	: Kendi Kendine Tutarlı Alan
SMD	: Yoğunlukta Solvasyon Modeli
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
S(T)	: Mutlak Entropi
STH	: Elektronik ve Termal Entalpi
TH	: Tyrosine Hidroksilaz
TIB	: 2,4,6-Triiodobenzen
TPH	: Triptofan Hidroksilaz
TPH1	: Triptofan Hidroksilaz -1
TPH2	: Triptofan Hidroksilaz-2
TS	: Geçiş Durumu
UV	: Ultraviyole
VASP	: Viyana ab İnitio Simülasyon Paketi
X3LYP	: Lee- Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonel Yöntemi
ZPVE	: Sıfır Nokta Titreşim Enerjisi

1. GİRİŞ

'ab initio' kuantum kimyası yöntemi, kimyasal sistemlerle ilgili sorunların ve problemlerin çözümü için uygulanabilir güçlü bir tekniktir (Friesner ve Hughes, 2012).

Kuantum kimyasal hesaplamalar, kimya problemlerini çözmeye yardımcı olmanın yanı sıra modellemeler yardımıyla materyallerin yeni özelliklerini ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır (Sugisaki vd., 2019).

Hem bilgisayar teknolojisinin hem de kuantum kimyası teorilerinin gelişimi, hesaplama modellerini, malzeme biliminde bir araç haline getirmiştir. Son zamanlarda, karmaşık ve çok büyük moleküler sistemlerin hesaplama sürelerinin kısaltılmasında büyük ilerlemeler katedilmiştir (Sugisaki vd., 2019).

Moleküler özelliklerin daha iyi anlaşılabilmesi bağlamında moleküler sistemlerin fizikokimyasal parametrelerini ve/veya biyolojik aktivite analizlerini ve buna bağlı olarak uygulamalarını genişletmek için daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır.

Kuantum kimyasal tekniklerle hesaplanabilen özelliklerden bazıları aşağıda verilmiştir:

- a) Elektrokimyasal özelliklerin hesaplanması,
- b) Raman, UV, NMR ve IR spektrumu hesaplamaları,
- c) Moleküllerin moleküler orbital (MOs) özelliklerinin karakterizasyonu,
- d) Dipol moment, ortalama polarizasyon ve birinci statik hiper-polarizibilite hesaplamaları,
- e) Termodinamik özellikler,
- f) Yük dağılımı,

- g) Doğal bağ orbitalleri (NBO'lar),
- h) Kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR),
- i) İlaç-ilaç etkileşimleri (DDI).

Yoğunluk fonksiyonel teorisinde (DFT) çok elektronlu sistemlerin özellikleri fonksiyonellerle tanımlanır. Yoğunluk fonksiyonel teorisinde atomları çevreleyen elektron bulutunun yoğunluğu, elektronik yapı hesaplamalarının temelini oluşturur (Mattsson vd., 2004).

Yoğunluk fonksiyonel teorisi, moleküler sistemlerinin kuantum mekaniksel temel durumlarını hesaplamada malzeme araştırmalarının önemli bir bileşenidir. Yeterince doğru fonksiyonellerin geliştirilmesi, verimli algoritmalar ve bilgi işlem yeteneklerindeki sürekli gelişmeler DFT'nin önemini daha da artırmıştır (Mattsson vd., 2004). DFT, başlangıcından bu yana, moleküllerin/katıların elektron ve çekirdek içeren herhangi bir sistemin temel durum enerjisinin hesaplanması için her zamankinden daha kullanışlı hale gelmiştir ve çoklu elektron dalga fonksiyonlarını $\Psi(\rho_1\rho_N)$ içerdiğinden kuantum kimyasal yöntemlerine alternatif bir tekniktir (Parr ve Yang, 1995).

DFT'nin biyoaktif bileşikler üzerindeki kullanımı, etkileri hakkında daha derin bir kavrayış kazandıkları terapötik etkilere sahip yeni bileşiklerin tasarımına yardımcı olmuştur (Karelson vd., 1996). DFT hesaplamaları, incelenen bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, reaksiyon bölgeleri ve olası etkileri hakkında önemli fikirler vermektedir. Bilimsel araştırmalar için fizikokimyasal parametreler ve/veya biyolojik aktivite analizi ve tahminine yönelik önemli araçlar sunan uygun metodoloji, moleküler modelleme yöntemidir ve molekülün davranışlarını araştırmak için kullanılan teorik yöntem ve hesaplama tekniklerinin toplamı olarak tanımlanabilir (Cohen vd., 1990).

En yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) olarak bilinen sınır moleküler orbitalleri çok popüler olan kuantum kimyasal tanımlayıcılardır (Zhuo vd., 2012). Birçok yük transfer kompleksi oluşumunda ve

birçok kimyasal reaksiyonu kontrol etmede önemli rol oynarlar. Kimyasal reaksiyonun yoğunluğu reaktanların HOMO ve LUMO örtüşmesinin maksimum olduğu durumda gerçekleşir (Zhuo vd., 2012).

Donör durumunda olan moleküllerde HOMO yoğunluğu yük transferi için önemlidir ve alıcı molekül durumunda ise LUMO yoğunluğu kritiktir. Bu kavram sadece aynı moleküldeki farklı atomların reaktivitesini tanımlarken kullanılır ancak farklı moleküllerde atomların reaktivitesinin karşılaştırılması için HOMO'nun enerji seviyesi farklı moleküllerin nispi reaktivitesini yansıtır. HOMO enerjisi, doğrudan iyonizasyon potansiyeli ile ilgilidir ve molekülün elektrofiller tarafından saldırıya karşı duyarlılığını gösterir. LUMO enerjisi ise elektron ilgisi ile ilişkilidir ve nükleofiller tarafından saldırıya karşı molekülün duyarlılığını gösterir (Zhuo vd., 2012).

HOMO-LUMO enerji değerleri arasındaki aralık önemli bir kararlılık indeksidir. Büyük HOMO-LUMO enerji aralığı molekülün daha fazla kararlı olduğunu ve reaktivitesinin daha az olduğunu gösterirken, küçük HOMO-LUMO enerji aralığı molekülün daha az kararlı olduğunu ve reaktivitesinin daha fazla olduğunu gösterir. HOMO-LUMO enerji aralığı, molekülün en düşük enerji uyarımını belirtmek için kullanılır (Kim vd., 2005).

HOMO-LUMO enerji değerleri ile HOMO-LUMO enerji aralığı, elektronegatiflik (χ), sertlik (η), yumuşaklık (s), elektrofiliklik indeksi (ω), kimyasal potansiyel (μ_i), elektrofugalite (ΔE_e) nükleofugalite (ΔE_n) gibi parametrelerin tahmininde kullanılır. Enerji aralığındaki azalma genellikle sertliğin azalmasına ve molekülün daha kolay polarizasyonuna yol açar (Mandal vd., 2003).

Bu tez kapsamında, bazı ilaçlar ve önemli farmasötik moleküller, kuantum kimyasal olarak incelenmiştir. Bu doğrultuda, yoğunluk fonksiyonel teorisi ile B3LYP seviyesinde, farklı baz setleri kullanılarak ve farklı ortamlarda moleküllerin optimizasyonu yapılmış ve moleküllerin kuantum kimyasal özellikleri incelenmiştir.

En yüksek dolu moleküler orbitalin enerjisi (E_{HOMO}) ve en düşük boş moleküler orbitalin enerjisi (E_{LUMO}), HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki fark (ΔE), elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofilik indeksi, kimyasal potansiyel,

elektrofugalite, nükleofugalite, molar hacim (m_v), polarizibilite (α) ve hiperpolarizibilite (β) gibi moleküler özellikler incelenmiş ve ayrıca fenilalanin serisi için kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) çalışması yapılmıştır.

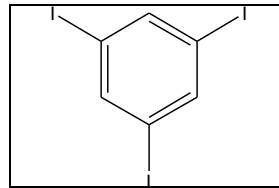
Bu tez kapsamında aşağıdaki araştırmalar yapılmıştır.

1. Bazı kontrast maddelerin (2,4,6 triiyodobenzen ve türevleri, diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodoksanol) kuantum kimyasal incelenmesi,
2. İsatın ve bazı türevlerin (5-floroisatin, 5-kloroisatin, 5-metilisatin ve 5-metoksiisatin) kuantum kimyasal incelenmesi,
3. Fenilalanin serisinin QSAR çalışması,
4. Aspirin-tirozin etkileşiminin reaksiyon mekanizması.

1.1 Bazı Kontrast Maddelerinin Moleküler Yapısı, Titreşim ve Elektronik Özellikleri

Günümüzde kontrast maddeler, Şekil 1.1’de verilmiş olan 2,4,6-tri- iyodinlenmiş benzen halkasından oluşmaktadır ve iyotlu kontrast maddeleri olarak bilinirler.

Ayrıca, radyografik görüntüleme yöntemlerine yardımcı olmak için 1950’lerden beri kullanılmaktadırlar (Pasternak ve Williamson, 2012).

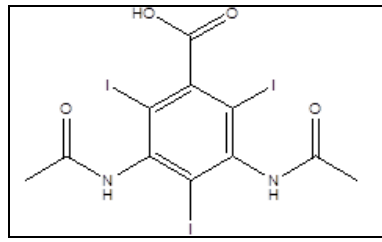


Şekil 1.1 Triiyodobenzenin kimyasal yapısı

İyotlu kontrast maddeleri, monomerler (tekli tri-iyodinlenmiş benzen halkası) veya dimerler (organik bir fonksiyonel grup tarafından birbirine bağlanmış iki tri-iyodinlenmiş benzen halkası) olarak mevcut olabilir (Buschur ve Aspelin, 2014). İyotlu bileşikler, iyonik monomerler, iyonik dimerler, noniyonik monomer ve noniyonik dimerler olmak üzere 4 önemli sınıfa ayrılabilir (Spampinato vd., 2017).

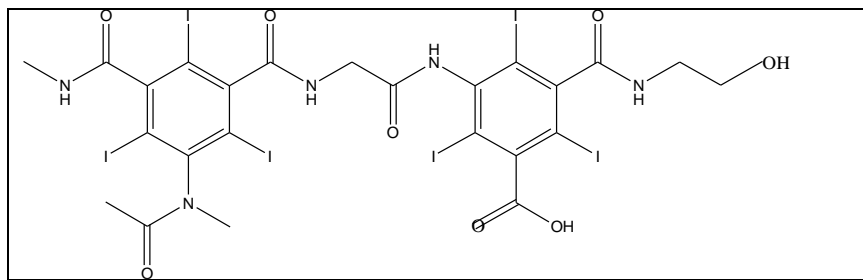
Birinci nesil kontrast maddesi, Hoppe vd. (1956) tarafından ikinci asetil-amino grubu, diatrizoat (DTZ) kontrast maddesi oluşturmak için triiyodür benzen halkasına eklenmiştir (Şekil 1.2). DTZ, negatif ve pozitif iyonlara ayrıldığı için suda çözünür iyonik kontrast maddedir. Yüksek ozmolar iyonik monomerdur (Hoppe vd., 1956).

Yüksek osmolal kontrast maddeleri, kandan daha yüksek bir osmolaliteye sahiptir ve yüksek advers reaksiyon riski ile bağlantılıdır (Martin, 2001). Hypaque ve türevleri olarak işlem görmüştür.



Şekil 1.2 Diatrizoatın kimyasal yapısı

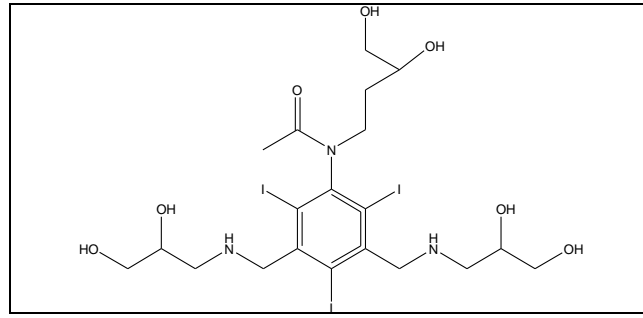
İngiliz şirketi Baker ve Fransız şirketi Courbet birlikte iyoksaglat (IOG) (Hexabrix) adı verilen yeni bir kontrast maddesi piyasaya çıkarana kadar (1970'lere kadar), DTZ kullanılan standart iyonik kontrast maddedir (Şekil 1.3) (Buschur ve Aspelin, 2014). Klinik kullanımında alışılmadık bir temsilci sınıfı ve ilk dimer olan IOG, düşük osmolar ve iyonik bir ajandır (Katzberg ve Haller, 2006).



Şekil 1.3 İyoksaglatın kimyasal yapısı

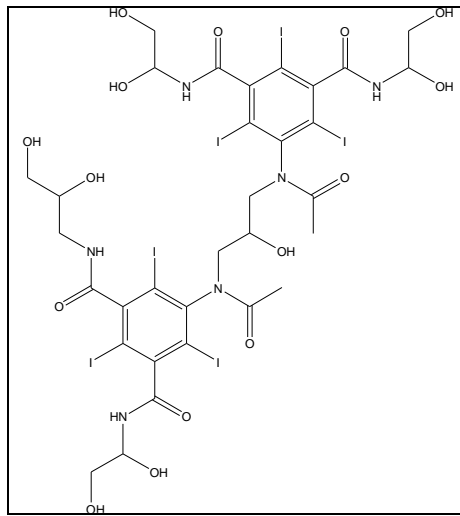
İyoksaglat, bir karboksilik asit grubuna sahip iki 2,4,6-triiodinlenmiş benzen halkası içerir. Bu iki halka birleştirildiğinde, bunlardan birinin karboksilik asit grubu iyonlaştırıcı olmayan bir radikale ve diğer halkanın karboksilik asit grubu, meglumin veya sodyum iyoksaglat gibi iyonlaştırıcı bir tuza dönüşüp iyonik bir kontrast madde oluşur. İyot atomunun kütlelerinin toplam molekül kütlelerine oran 6:2 olup bu oran düşük osmol ortamın 3:1 oranına eşdeğerdir (Singh ve Daftary, 2008).

1960 yılında ikinci nesil kontrast bileşikler geliştirilmiştir. Bu bileşikler, bir çözültide iyonize olmayan ve daha düşük ozmolaliteye neden olan suda çözünür düşük molekül ağırlıklı moleküler olan iyonik olmayan monomer bileşikleridir. Amid grupları ve hidrojen bağlayıcı hidroksil grupları fizyolojik koşullarda yeterli suda çözünürlük sağlamak için genellikle moleküler yapıya eklenir (Lusic ve Grinstaff, 2013). Bu kontrast maddeler arasında İyoheksol (IHX) (omnipak) ve çalıştığımız bileşiklerden biri olan iyopamidol (Isovue) (Şekil 1.4) ve iyoversol (Optiray) bulunur.



Şekil 1.4 İyoheksolün kimyasal yapısı

1996 yılında, sadece üçüncü nesil kontrast madde olan noniyonik dimer yapılı iyodiksanol (IDX), hidrofilik karakteristikli izosmolardır ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. IDX'in gelişmiş bir güvenlik profiline sahip olduğu belirtilmiştir (Widmark, 2007). (Şekil 1.5) iyodiksanolün yapısını göstermektedir.



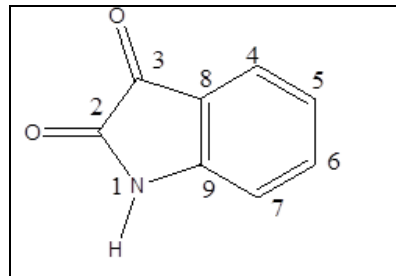
Şekil 1.5 İyodiksanolün yapısı

Bazı çalışmalarda iyodiksanol kullanıldığında, kontrast kaynaklı nefropati sıklığının diğer düşük osmolar kontrast ajanlarından daha düşük olduğu görülmüştür (McCullough ve Brown, 2011). Kontrast bileşiklerinin (noniyonik vs iyonik, dimer vs monomer) kimyasal özellikleri, kontrast indüklü nefropatinin gelişmesine yol açabilir (Yang vd., 2018).

Bu çalışmada 2,4,6 triiyodobenzen, diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodiksanol kontrast maddelerinin optimizasyonu, (DFT/B3LYP) ve Hartree-Fock (RHF) teorisi ile cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleri kullanılarak gaz fazında ve çözelti fazlarında [su, etanol, kloroform, asetik asit, N, N-dimetil formamid (DMF), N, N-dimetil sülfoksit (DMSO)] yapılmıştır. E_{HOMO} , E_{LUMO} , HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki fark, elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel, elektrofugalite, nükleofugalite, dipol moment gibi özellikler incelenmiştir. Çalışılan bileşiklerinn NBO analizi yapılmış ve ayrıca diatrizoat kontrast maddesinin teorik IR hesaplamaları yapıp deneysel değerlerle karşılaştırılmıştır.

1.2 Bazı İsatın Türevlerinin Moleküler Yapısının Titreşim ve Elektronik Özelliklerinin İncelenmesi

İsatın halka sistemi, bir pirol halkası ile kaynaşmış bir benzen halkasından oluşur. İsatın 1H-indol-2,3-dion, 2 ve 3 pozisyonlarındaki indolün bir türevidir ve hem keto hem de amid gruplarını içerir (Şekil 1.6) (Sonawane ve Tripathi, 2013; Pal vd., 2014).



Şekil 1.6 İsatının yapısı

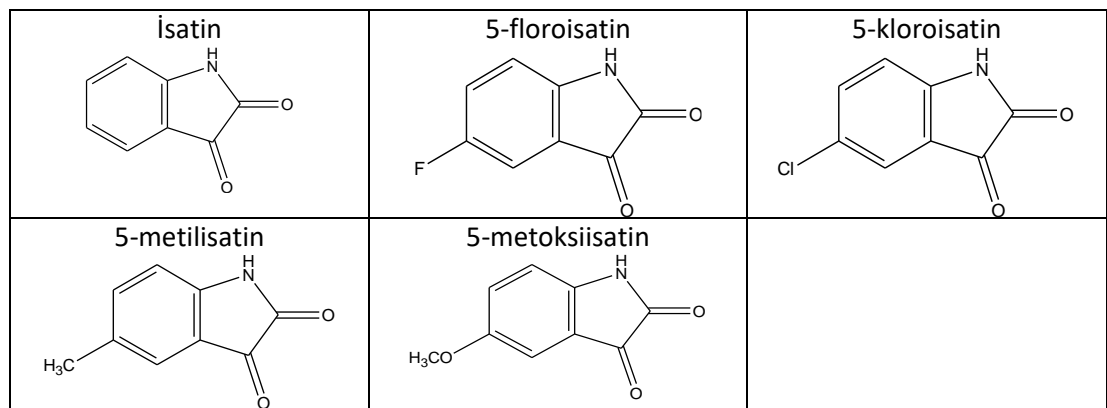
İsatın, doğada, metoksi fenilpentil isatinleri elde etmek için kullanılan Karayip tümörjenik bitkilerinde bulunur. İsatınler ayrıca insanlarda bir adrenalin metabolik türevi olarak bulunur (Da Silva vd., 2001).

Erdman ve Laurent, indigonun kromik ve nitrik asit ile oksidasyonundan isatini elde etmiştir (Ezekwem, vd., 2018). Bundan sonra, isatin kimyası ile ilgili üç derleme yayınlanmıştır. İlk derleme Sumpter (1944) tarafından, ikinci derleme Popp (1975) tarafından ve üçüncü derleme Shvekhgeimer (1996) tarafından yapılmıştır.

İsatin, diğer heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli bir hammaddedir (Lashgari ve Ziarani, 2012). İsatinde birkaç reaksiyon merkezinin varlığı, birçok türevlerinin sentezlenmesini sağlamıştır (Shvekhgeimer, 1996). Uzun süredir hem ilaçların hem de boyaların sentezinde değerli sentetik ara ürünler olarak değerlendirilmiştir (Gassman vd., 1977). Birincil amin grubu aracılığıyla, isatin serisi N-açilasyon ve N-alkilasyona girebilir (Ramachandran, 2011). 2 ve 3 pozisyonundaki keto grubu kondensasyona uğrar ve C-O bağından ilave reaksiyonlara girebilir (Pakravan vd., 2013).

Literatür derlemelerinde, çeşitli isatin türevlerinin anti-kanser, anti-mikrobakteriyel, anti-viral, anti-fungal, anti-bakteriyel, anti-HIV anti-konvülsan aktiviteler ve anti-enflamatuar gibi farklı aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir (Mathur ve Nain, 2014). İsatın türevlerinde anti-tümör aktivite mekanizması henüz oluşturulmamıştır (Musin vd., 2012).

Bu çalışmada, B3LYP seviyesi ve 6-311G++(2d,2p) baz setleri kullanılarak isatin, 5-floroisatin ($C_8H_4FNO_2$), 5-kloroisatin ($C_8H_4ClNO_2$), 5-metilisatin ($C_9H_7NO_2$) ve 5-metoksiisatinin ($C_9H_7NO_2$) (Şekil 1.7) nötral, anyon, katyon, protonlanmış formlarının kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmıştır.



Şekil 1.7 İsatın, 5-floroisatin, 5-kloroisatin, 5-metilisatin ve 5-metoksiisatinin kimyasal yapısı

Burada amaç, bu serinin en yüksek dolu moleküler orbitalin enerjisi ve en düşük boş moleküler orbitalin enerjisi, E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri arasındaki fark, elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel gibi özelliklerini ortalama polarizasyonu ve anizotropi polarizasyonunu incelemektir.

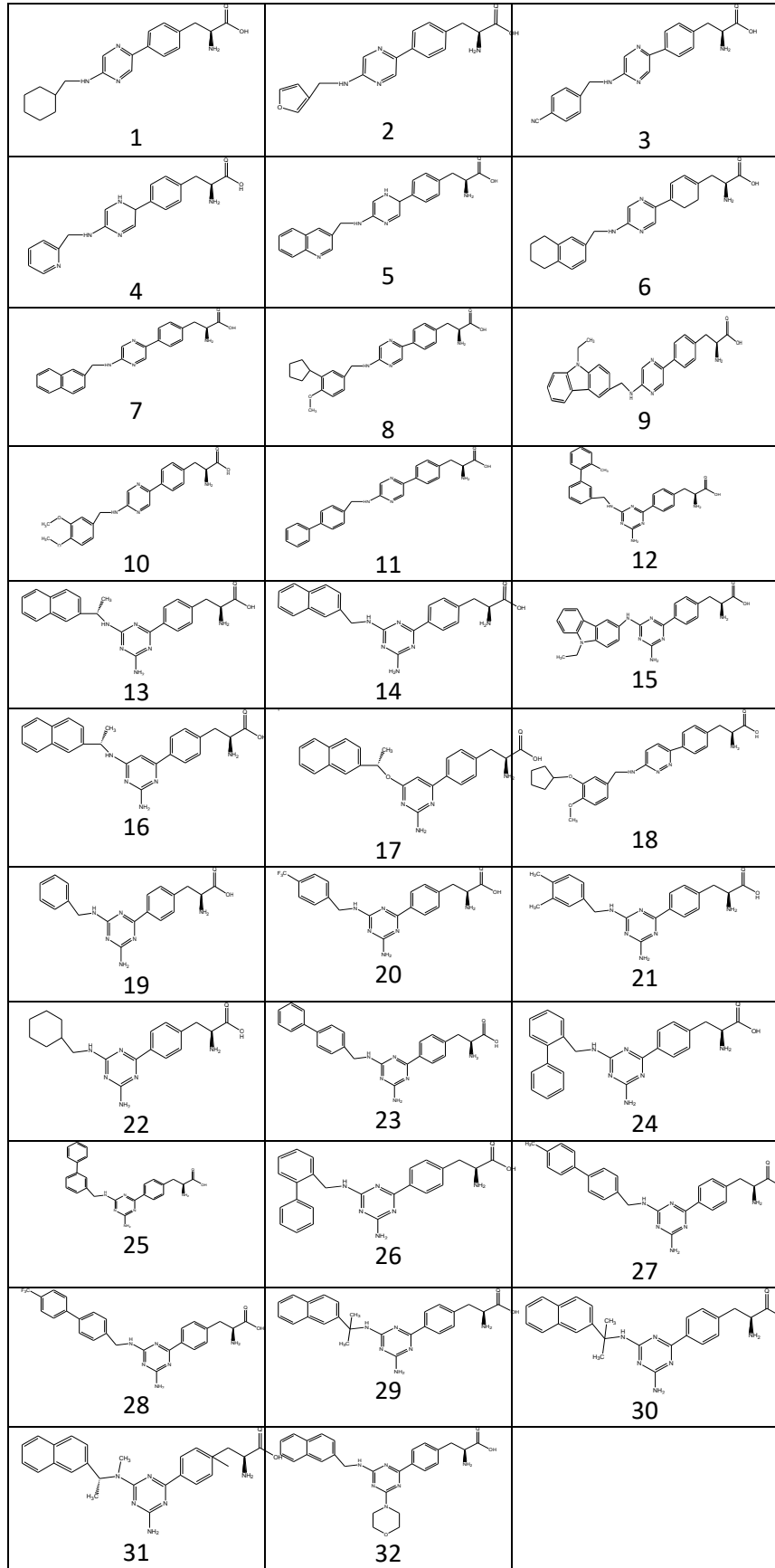
1.3 Triptofan Hidroksilaz-1 İnhibitörleri Olarak Fenilalanin Serisi

Serotonin [5-hidroksitriptamin, (5-HT)] nöronlar, düz kas ve diğer hücre tipleri üzerindeki aktivasyonu ile çevresel ve merkezi fonksiyonları düzenleyen bir nöro ileticidir. Serotonin biyosentezinin hız sınırlaması, triptofan hidroksilaz (TPH) ile katalize edilen triptofan hidroksilasyonudur. 5-hidroksitriptofan (5-HTP) üretimini katalize ettiğinden diyet öncülüdür (Ouyang vd., 2012). Son yıllarda memelilerde iki tür TPH tanımlanmıştır, ilki epifiz bezinde yüksek üretilen TPH-1 geni olarak adlandırılır ve çevredeki 5-HT sentezinin $>90\%$ 'ından sorumludur. TPH-2 geni olarak adlandırılan ikincisi beyin sapında daha aktiftir ve beyin rafe çekirdeğinde bulunan nöronal hücrelerde üretilir (Shi vd., 2008).

Jin vd. (2009) çalışmalarında substitue triazini, triptofan hidroksilaz inhibitörlerinin yeni bir sınıfı olarak tanımlamışlardır. Bu TPH inhibitörleri sınıfı, beyindeki seviyeleri etkilemeden oral uygulamadan sonra murin bağırsaktaki serotonin seviyelerini seçici olarak azaltabilir.

Bir molekülün birçok fizyolojik aktivitesi, molekülün bileşimine bağlı olabilir. Kantitatif aktivite yapı ilişkisi, fenilalanin türevlerinin aktivitelerini/özelliklerini tahmin etmek için kullanılmıştır. Li vd. (2004) tarafından aktiviteleri çalışılan 32 tane molekülün yapısı CS Chem Draw ile çizilmiştir (Şekil 1.8).

Fenilalanin serisinin E_{HOMO} ve E_{LUMO} ve bu enerjiler arasındaki enerji farkı, elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel gibi parametreler, molar hacmi, hiper-polarizabilitesi ortalama polarizasyonu ve anizotropispolarizasyonu DFT/B3LYP seviyesinde, 6-311G(d,p) ve 6-311G++(2d,2p) baz setleri ile hesaplanmıştır.



Şekil 1.8 Fenilalanin türevlerinin kimyasal yapısı

Literatürdeki deneysel bir çalışmadan elde edilen aktivite değerleri ile moleküllerin davranışlarını tahmin etmek için matematiksel bir ilişki bulmak amacıyla QSAR çalışması yapılmıştır.

Temel QSAR formülü matematiksel olarak şu şekilde temsil edilebilir:

Biyolojik aktivite = f (Kimyasal özellikler)

Kimyasal özellikler, kimyasalların reaksiyonlarını belirleyen ve kontrol eden temel bilgileri içerir. Bu özellikler moleküllerin kimyasını teşhis edebilecek uygun bir teorik algoritma kullanılarak tahmin edilebilir. Bir kimyasalın biyolojik aktivitesi, kimyasal yapısı ve fizikokimyasal özellikleri göz önüne alınarak aşağıdaki gibi bir fonksiyon ile tanımlanabilir:

Biyolojik aktivite = f (kimyasal yapı, fizikokimyasal özellik)

QSAR denklemi matematiksel olarak şu şekilde ifade dileyebilir:

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + \dots + a_n x_n$$

Y, bağımlı değişken; x_1, x_2, \dots, x_n farklı yapısal özellikleri ve fizikokimyasal özellikleri belirleyen bağımsız değişkenler; a_0, a_1, \dots, a_n sabit sayılardır (Roy vd., 2015).

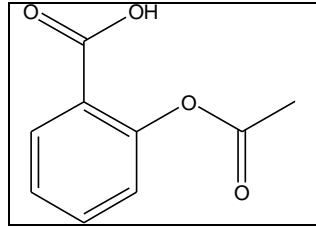
1.4 Bazı İlaç-İlaç Etkileşiminin Reaksiyon Mekanizması

Araştırmalar birçok kişinin günde ikiden fazla ilaç aldığını göstermektedir ve bu ilaç rejimi, ilaç-ilaç etkileşimi (DDI) olarak bilinen ve de istenmeyen etkilere neden olabilir. DDI'lar tipik olarak başka ve/veya daha güçlü olumsuz etkilere yol açan ilaç etkisinin yoğunlaşmasına veya bir veya her iki ilacın verimliliğinin azalmasına yol açabilir.

DDI, genel olarak farmakokinetik ve farmakodinamik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Farmakokinetik DDI'lar, bir ilacın başka bir ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını etkilediği vakaları içerir. Farmakodinamik DDI'lar, birlikte alınan ilaçların sinerjistik, katkı maddesi veya antagonistik farmakolojik etkilerini içerir (Mirošević vd., 2011).

Aspirin veya asetilsalisilik asit (ASA), steroid olmayan bir anti-enflamatuar ve antipiretik bir ilaçtır. 1893'te Alman kimyager Felix Hoffman Bayer'i, steroidal olmayan, anti-enflamatuar ilaç (NSAID'ler) olarak patentli asetilsalisilik asiti sentezlemeye teşvik etmiştir. Sonuç olarak en çok tavsiye edilen ve kullanılan ilaç haline gelmiştir. Bu ilaca sadece ABD'de yaklaşık 50 milyon kişi yılda 5 ila 10 milyar dolar harcamaktadır (Sharma vd., 2010).

Genellikle küçük ağrılarda ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılır. (Sharma vd., 2010). Ayrıca kan pıhtılaşmasını ve kalp krizlerini önlemeye yardımcı olmak için düşük dozlarda kan inceltici olarak kullanılır (Mirošević vd., 2011). Asetilsalisilik asitin jenerik adı aspirindir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9 Aspirinin (asetilsalisilik asit) kimyasal yapısı

Ana aspirin metaboliti, insan ve hayvan metabolizmasının ayrılmaz bir parçası olan salisilik asittir (Navarro vd., 2011). 1971'den önce aspirin benzeri ilaçların gerçek etki mekanizması çok az bilinmektedir (Vane ve Botting, 2003). Anti-enflamatuar steroidlerin niceliksel ve niteliksel olarak aksine anti-enflamatuar bir etki sağladılar.

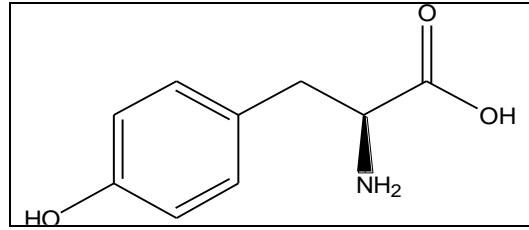
Murtaza vd. (2014) çalışmalarında amino asitlerin aspirinin çözünürlüğü üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında, amino asitlerin birlikte verilmesiyle aspirinin çözünürlüğünün arttığını göstermişlerdir. Aspirin ile amino asitlerin (portusal gıdalar) kullanımının yasaklanması gerektiğinde düşük aspirin dozunun önerilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

Wang vd. (2015) çalışmalarında, aspirinin protein sentezinin inhibisyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Aspirin tarafından modifiye edilen tirozin, serin, lizin, histidin, arginin, treonin, sistein ve triptofan olmak üzere 8 farklı amino asit kalıntısı belirlenmiştir. Diğer amino asit kalıntıları üzerindeki aspirin modifikasyonunu bildiren ilk çalışmadır. Değiştirilmiş artıkların yaklaşık %82'sinin lizin olduğu sonucuna

varmışlardır. Çalışmalarında aspirin hedefli proteinler çeşitli hücresel süreçlerde ortaya çıkmıştır.

Amino asitler (AA), bazik amin grubu (NH₂) ve asidik karboksil grubu (COOH) içeren organik bileşiklerdir. Esasen AA, proteinlerin temel yapısını oluşturmak için peptit bağları ile birleştirilir. AA beslenme gereksinimi, yapısı, metabolik etkisi ve kutupluluğuna bağlı olarak farklı şekillerde kategorize edilir. AA, polarite esasına göre sınıflandırılmıştır: yüksüz polar AA, negatif yüklü polar AA, pozitif yüklü polar AA ve polar olmayan AA. Polar olmayan AA nötrdür (R-grubu Yüksüzdür), eşit sayıda amino ve karboksil grubuna sahip ve hidrofobiktir.

Çalışmamızda, aspirinin karboksil grubu ile tirozinin amino grubunun etkileşimi üzerinde odaklanılmıştır. Tirozin ile aspirinin etkileşim mekanizması araştırılmıştır.



Şekil 1.10 Tirozinin (amino asit) kimyasal yapısı

Tirozin R grubunda elektrik yükü olmayan polar bir AA'dir ve protein yapısının hidrojen bağlanmasına katkıda bulunur (Şekil 1.10).

Bu çalışmanın temel amacı, tirozinin aspirin ile etkileşiminin reaksiyon mekanizmasını ve reaksiyon enerjisini ve peptid bağlarının oluşumu için aktivasyon enerjisini ve reaktanların, ürünün, geçiş durumlarının ve ara ürünlerin elektronik özelliklerini incelemektir. Amino grubu ile karboksil grubu arasında peptid bağları oluşur ve proses kondensasyon reaksiyonu olarak bilinir çünkü reaksiyon sırasında su molekülü salınır (Maeda vd., 2015).

Gerçek reaksiyon yolu, durağan olmayan yapılardan başlayan algoritmaları takip ederek, içsel reaksiyon koordinatı [Intrinsic Reaction Coordinate (IRC)] kullanılarak otomatik olarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar B3LYP seviyesinde 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak yapılmıştır.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Bu bölümde;

- 1) İyotlu kontrast maddeler: 2,4,6-triiodobenzen (TIB), diatriazoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodiksanol,
- 2) İsatın ve türevleri (5-floro-isatin, 5-kloro-isatin, 5-metil-isatin ve 5-metoksi-isatin),
- 3) TPH 1 inhibitörleri olarak fenilalanin serisinin kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR),
- 4) Aspirin-Tirozin etkileşimi,
- 5) Kuantum kimyasal hesaplamaları,
- 6) QSAR hakkında literatür taraması yapılmıştır.

2.1 İyotlu Kontrast Maddeler

İyotlu kontrast maddeler, bilgisayarlı tomografi gibi X-ışını bazlı modalitelerin görüntülenmesi için kullanılan iyot atomlarını içeren kontrast maddelerdir. Ayrıca düz radyografi, venografi, anjiyografi ve floroskopide de kullanılırlar. Bu kontrast maddeler 1950'lerden beri kullanılmaktadır.

İyot, X-ışınlarını emebilen yüksek atom numaralarına sahip bir element olup vücudun yumuşak dokularını, radyasyonu emme potansiyeline sahip arterleri ve damarları ayırt etmek için kullanılır. Bu alanda en yaygın olarak kullanılan iyot bileşikleri, radyografik kontrast madde olarak kullanılan üç-iyotlu benzen bileşikleridir. Bunların radyojenite dereceleri iyot içerikleriyle doğru orantılıdır (Nebsen vd., 2011). 1928 yılında intravenöz için ilk iyotlu organik kontrast maddesi olarak, 5-iyodo-2-piridon-N-asetik asitin bir sodyum tuzu kullanılmıştır (Swick, 1966).

Wallingford (1953) çalışmasında, ilk 2,4,6-triiodo bileşiği olan benzoik asitin bir türevi olarak sodyum asetizoatı hazırlamıştır. Bundan sonra hazırlanan tüm kontrast maddelerin, benzen halkasının 2,4,6 pozisyonunda her zaman üç iyot atomu olup, 1,3,5 pozisyonunda, benzen halkasına amidik bağlarla bağlanan uygun üç hidrofilik yan zincir karbonil grubu veya amino grubu vardır. Yan zincirlerin ana rolü, hem toksisiteyi hem de çözünürlüğü düzenlemektir. 1969'dan önce tüm kontrast maddeleri yüksek ozmolalite ve çözünürlük ile ayırt edilen iyonik monomerlerdir (Fontanive vd., 2015). Bu bileşikler hastalarda ciddi yan etkilere neden olduğu için, düşük ozmolalite ile karakterize edilen yeni noniyonik ilaçları sentezlenmiş ve incelenmiştir. Kontrast maddelerinin ozmolalitesini azaltmak için, Baert ve Heuck (2012) tarafından, anyon ve katyona ayrılmayan kontrast maddelerinin sentezi önerilmiş ve ilk iyonik olmayan kontrast madde hazırlanmıştır. İyotlu kontrast bileşikleri, iyonik monomerler, iyonik dimerler, noniyonik monomer ve noniyonik dimerler olmak üzere 4 önemli sınıfa ayrılabilir (Spampinato vd., 2017).

Bu tez çalışmasında her sınıftan biri incelenmiştir. Bir iyonik monomer olarak diatrizoat, bir iyonik dimer olarak iyoksaglat, noniyonik bir monomer olarak iyoheksol ve noniyonik bir dimer olarak iyodiksanol incelenmiştir.

İyotlu kontrast ajan özelliklerinin, madde kinetik özellikleri ve ozmolalitenin etkisi üzerine odaklanarak böbrek kinetiği ve oksijenasyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Noniyonik, dimerik kontrast ajanın (iyodiksanol) böbrek kinetiği de araştırmıştır (Lenhard vd., 2013).

Benzer şekilde iyodiksanol, iyopromid ve iyoksaglat ile karşılaştırıldığında tüm iyodiksanol formülasyonları için daha düşük renal kan oksijen seviyelerini tahmin edilmiş ve düşük osmolar kontrast ajanları için böbrek oksijenizasyonu, hızlı atılım ve kısa süreli böbrek maruziyeti oluşturduğu görülmüştür (Lenhard vd., 2013).

2015 yılında, asidik bozunma ürünü varlığında X-ışını kontrast maddesi diatrizoat sodyumu (DTA) belirlemek için üç spektrofotometrik yöntem arasında karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır (Riad vd., 2015).

Tatsız olan iyopamidolün, iyoheksol, diatrizoat sodyum ve baryum sülfatla karşılaştırdı.

Çalışmalar, iyoheksol ve iyopamidol arasında tat tercihinde herhangi bir değişiklik göstermediğini ortaya koymuş ve her ikisinin de oral kontrast ajanları olarak bir nişe sahip olduğu görülmüştür. İyoheksol ve iyopamidol arasında lezzetlilikte önemli bir varyasyon olmadığı sonucuna varılmıştır. Gastrografin, iyoheksol, iyopamidol ve baryum sülfata kıyasla daha az lezzetlidir. İyopamidol, bilgisayarlı tomografi oral kontrast maddesi olarak iyoheksole canlı bir alternatiftir (Rogers vd., 2017).

Imai vd. (2018), iki farklı kontrast maddesinin piksel değer oranını tahmin etmek için yeni bir formül elde etmiş ve bunu kontrast geliştirme oranı (CER) olarak belirlemiştir. On bir iyotlu kontrast madde kombinasyonu için CER ve piksel değeri oranı arasındaki ilişkiyi CER doğruluğunu belirlemek için değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında, iyonik olmayan iyotlu kontrast maddeleri, iyomeprol, iyopamidol, iyopromid, iyoheksol, iyodiksanol ve iyoversolü incelemiştir. Her kontrast maddesi, antropomorfik fantom yapılan kan damarı içine doldurulmuş ve anjiyografik bir sistem kullanılarak DSA görüntüleri elde edilmiştir. Kontrast ajanlarının kontrast gelişimini değerlendirmek için vasküler görüntüdeki tüm piksel değerlerinden ortalama bir piksel değeri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar, iyotlu kontrast maddelerinin, $IA / \omega IB$, iyopamidol, iyomeprol ve iyodiksanol ağırlık faktörü oranını kullanarak kontrast geliştirme değerlendirmesinin, vasküler DSA görüntülerinde aynı kontrast geliştirme yeteneğine sahip olduğunu göstermişlerdir. İyodiksanol, insan plazmasına benzer bir ozmolaliteye sahip iyonik olmayan dimerik kontrast ortamıdır, oysa iyomeprol ve iyopamidol insan plazmasından daha yüksek ozmolaliteye sahip iyonik olmayan monomerik kontrast ortamıdır. İyodiksanol, izo-osmolariteye bağlı olarak iyomeprol ve iyopamidolden daha az plazma seyreltmesinden etkilenecektir. Dolayısıyla, iyomeprol ve iyopamidol için plazma seyreltmesinin neden olduğu kontrast geliştirme azalması, iyodiksanolde daha büyük olacaktır. İyomeprol ve iyopamidol, iyodiksanolde daha küçük bir moleküler ağırlığa sahip olduğundan, interstisyuma sızıntı da iyomeprol ve iyopamidol için iyodiksanolde daha büyük olacaktır. Ayrıca, ağırlık faktörü oranından, iyoheksolün altı kontrast maddesi arasındaki DSA görüntülerinde kontrast geliştirme yeteneğinde en düşük olacağını göstermektedir. Bununla birlikte, iyoheksol diğer iyonik olmayan monomerik kontrast maddelere kıyasla nispeten düşük bir ozmolaliteye sahiptir.

Shang vd. (2019) çalışmalarında, Fe (II) ile aktifleştirilmiş persülfat oksidasyonu ile diatrizoatın sudaki bozulmasını incelemişlerdir. DTZ'yi bozmak için Fe (II) ile aktifleştirilmiş persülfat (Fe^{2+} / PS) oksidasyonunu kullanmışlardır. DFT hesaplamaları ve elektron paramanyetik rezonans (EPR) spektrumlarını ile bozulma yollarını analiz ederek baskın radikalleri belirlemişlerdir. Çalışma kapsamında, geometrik parametreleri, iyot atomu için SDD ve diğer elementler için ayarlanan 6-31G* baz seti ile B3LYP seviyesinde optimize ettiler. Geometri optimizasyonları, enerji hesaplamaları ve titreşim frekansı analizi de dahil olmak üzere tüm reaktanların ve ürünlerin yapılarını hesapladılar. Analitik prosedürler için DTZ'yi 254 nm UV ışığı altında bir C18 kolonu (5 μ m, 4,6 \times 20 mm) ile donatılmış bir Alliance 2 695 Serisi HPLC sistemi ile ölçtüler. Diatrizoat'ın ayrıştırılması için Fe^{2+} / PS'nin yüksek verimli bir oksidasyon sistemi olduğunu ve çıkarma oranının %69'a kadar olduğunu rapor etmişlerdir. DFT hesaplamaları ile OH oksidasyonu ile DTZ'nin ana bozunma yolunun olduğunu belirlemişlerdir. Genel olarak, çalışmaları, diatrizoat yıkımı için Fe^{2+} / PS sisteminin uygulanabilirliğini göstermekte ve sulu bir ortamda iyonik kontrast ajanların uzaklaştırılması hakkında bazı yeni bilgiler sağlamaktadır.

2.2 İsatın ve Benzerleri

1H-indol-2,3-dion için ortak isim olan isatin, doğada keşfedilmeden önce sentezlenmiştir. İsatın ve türevleri doğada, Avustralya yumuşakçası *Dicathais* yumurta kitlelerinde, *Bufo* kurbağası *parotis* bezi salgılarında ve *isatis* cinsi bitkilerinde bulunur.

İsatının sentetik çok yönlülüğü, onu geniş bir biyoaktif bileşik sentezi spektrumu için önemli bir hammadde haline getirir. İsatın ve türevlerinin sentezi genellikle basittir ve nispeten ucuz reaktifler kullanılır (Silva, 2013).

Moleküler substitüsyon, biyolojik olarak aktif yeni bileşikler elde etmek için tıbbi kimyada geniş bir uygulamaya sahiptir. Yeni 5-süstitüe isatin-indoller sentezlenmiş ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapısı aydınlatılmıştır.

Kakkar (2019) çalışmasında 5-kloroisatini, isatin, sodyum dikloroizosiyamid ve sülfürik asiti bir buz banyosu içinde 30 dakika karıştırarak hazırlamıştır. 5-süstitüe

edilmiş isatin, etkili anti-kanser ilaç tasarımında önemli bir iskelettir, C-5'deki metoksi grubu ile süstitüsyon, etkili karbonik anhidraz inhibitörleri ile sonuçlanmıştır (Kakkar, 2019).

İsatinlerin ve türevlerinin farmakolojik aktiviteleri ve sentezi hakkında bazı incelemeler ve araştırmalar son zamanlarda yayınlanmıştır.

Jarrahpour ve Khalili (2006) alışmasında, su süspansiyon ortamında isatin ve 5-floro-isatinli yeni bis-Schiff bazların herhangi bir organik çözücü veya asit katalizörü kullanmadan su süspansiyonunda sentezlemişlerdir. 5-floro-isatin içinde flor atomunun varlığının reaksiyon verimlerini arttırdığı ve reaksiyon sürelerini azalttığı sonucuna varmışlardır.

Bekircan ve Bektas (2008), 1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni isatin türevlerini sentezlemiş (4-amino-4, 5-dihidro-1H-1, 2,4-triazol-5- ile isatin türevlerinin Schiff ve Mannich bazları) ve sentezlenen bileşiklerin yapısını, elementel analiz, IR, ¹H ve ¹³C NMR spektrumu kullanılarak aydınlatmışlardır.

Yeni heterosiklik bileşiklerin (yeni amino bileşikleri, yeni ester etoksi karbonil hidrazonlar ve substitue 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol 5- ile isatin ve 5-kloro-isatinin sekiz yeni Schiff ve Mannich bazları) iyi verimle sentezlenmesi için genel ve uygun bir yöntem oluşturmuşlardır. 4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri ile isatin ve 5-kloro-isatinin yeni Schiff ve Mannich bazlarının biyolojik aktiviteler sergilemesinin beklendiği sonucuna varmışlardır (Bekircan ve Bektas, 2008).

Wang vd. (2011), in vivo ve in vitro asetohidroksi asit sentaz (AHAS) inhibitörleri olarak 32 isatin türevinin aktivitesini tayin etmişlerdir. Ayrıca, inhibitörün aktiviteyi etkileyen elektrostatik ve sınır moleküler orbital özelliklerini belirlemek için DFT hesaplamalarını ve üç boyutlu (3D) kantitatif yapı aktivite ilişkisi (3D-QSAR) analizini yapmışlardır. Bu bağlamda, 32 isatin türevinin biyolojik aktivitelerini in vitro ve in vivo olarak özetlemişlerdir. AHAS'a karşı 100 mg/l'lik bir konsantrasyonda in vitro aktiviteyi değerlendirirken, in vivo olarak rape kökü inhibisyonu yöntemini kullanmışlardır. Geometri optimizasyonu için üç tane bileşik seçip, SCF yöntemi ve

moleküllerin özelliklerini tanımlamak için B3LYP/6-31G(d) seviyesinde hesaplama yapmışlardır. Tüm hesaplamalarda Gaussian03 programını kullanmışlardır. 32 isatin türevinin hem rape kökü büyüme testinde hem de enzimatik deneylerde AHAS'ın yeni inhibitörler olarak değerlendirildiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca, 3D-QSAR, DFT hesaplama kombinasyonunun ve moleküler yerleştirmenin, bu yeni AHAS inhibitörünün yapısal özellikleri ailesi hakkında anlamlı ipuçları elde edildiğini ve bu sonuçların önemli olduğunu ve gelecekte daha fazla bileşiğin tasarımına yardımcı olacağını önermişlerdir (Wang vd., 2011).

Heikhi vd. (2014), çalışmasında isatin türevleri, trifenil fosfin, asetilenikesterler kullanarak elektron-fakir alkenlerin üç bileşenli sentezleri hakkında teorik bir çalışma yapmışlardır. B3LYP/6-31G * baz seti ile GIAO tekniği kullanılarak hem yoğunluk fonksiyonel teorisi hem de HF'de gerçekleştirilen ^1H ve ^{13}C kimyasal kaymalarının hesaplama doğruluğunu değerlendirmişlerdir. Altı yeni elektronca eksik alken preparasyonu için uygun bir üç bileşenli yol tarif etmişlerdir. Prosedürleri, çevre dostu, yüksek verim ve teorik hesaplamalar kullanarak bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymalarını inceledikleri oldukça hafif reaksiyon koşulları gibi birçok avantaja sahiptir. Bileşiklerin hesaplanan ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları ile deneysel sonuçlar arasında iyi bir uyum olduğunu bulmuşlardır. Bu bileşiklerin gaz fazında kararlı olduğunu bulmuşlardır.

Sınır moleküler orbitalleri (FMO) analizine göre, yük transferinin molekül içinde gerçekleştiğini ve HOMO'nun esas olarak isatin halkasına ve fenil halkasına odaklandığını, LUMO'nun isatin halkasında olduğu belirtilmiştir (Heikhi vd., 2014).

Fernandes vd. (2016), isatin halojen türevlerinin redoks davranışını incelemişlerdir. Çalışmalarda, onbir adet isatin mono- ve di-halojen türevleri dizisinin redoks davranışı üzerine odaklanılmaktadır. İsatın benzen halkasında bulunan halojen atomlarının (Cl, F, Br ve I) davranışlarını, DP, CV, ve SW voltametri, çok çeşitli çözelti koşulları için redoks özelliklerinde etkisini araştırmışlardır. İsatın benzen halkasına bağlı halojen gruplarının indirgeme ve oksidasyon mekanizmalarını güçlü bir şekilde etkilediği ve isatin ile karşılaştırıldığında yeni redoks işlemlerinin meydana geldiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca elektrokimyasal sonuçlara göre, C7 veya C5 pozisyonunda isatin

benzen halkasına bağlanan mono halojenlerin, isatinlere kıyasla elektron verici karakterini arttırdığı, C7, C5 veya C6, C4'teki isatin benzen halkasına bağlı di-halojen substituentlerinin, elektron verici karakterini azalttığı sonucuna varmışlardır. Son olarak, isatin yapısındaki benzen halkasına bağlı halojenlerin sayısına ve doğasına bağlı olarak farklı redoks mekanizmalarına yol açtıklarını belirtmişlerdir (Fernandes vd., 2016).

Kandemirli vd. (2018), 5-metoksi isatinin nötr, anyonik, katyonik, protonlu ve protonuz şeklinin, rezonans ve hiper-konjügasyonun B3LYP seviyesinde DFT yöntemiyle 6-311++G (2d,2p) baz setiyle Gaussian 09W program paketi kullanarak ikinci dereceden etkileşimleri incelediler. NBO analizinden $nN \rightarrow \pi^*(C5-C6)$ ve $nN \rightarrow \pi^*(O3-C11)$ hiper-konjüгатif etkilerin doğal moleküle stabilizasyon sağladığı ve protonlu formda negatif bir hiper-konjüгатif etki olduğunu rapor etmişlerdir.

Kakkar (2019)'ın, isatin ve türevlerinin sentezleri, reaksiyonları ve uygulamaları hakkında yaptıkları bir araştırmaya göre N-substitue, C3-, C2- ve spiro isatin türevlerinin sentezi için birkaç yeni yöntem listelemişlerdir. Ayrıca, korozyon önleme ve boya endüstrisi gibi isatin türevlerinin uygulamalarını tartıştılar. İsatınlerin tıbbi ve sentetik kimyadaki en etkili araştırma alanlarından biri olmaya devam ettikleri sonucuna vardılar. İsatınler tarafından gösterilen kimyasal reaksiyonların da çok önemli olduğunu belirttiler, çünkü bu reaksiyonlarla, biyolojik olarak etkili olan 2-oksindoller ve 2-kinolonlar, izotonik anhidrit gibi türevleri sentezlenebilmektedir. Ayrıca, isatinin endüstriyel kullanımı için, özellikle de bir flüoresan prob olarak daha fazla araştırılabileceği sonucuna varmışlardır. İsatınlerin anti-viral, anti-kanser, anti-konvülsan, anti-diyabetik anti-bakteriyel, anti-TB gibi umut verici aktiviteler sergilediği ve bu özelliklerin isatini önemli bir çekirdek haline getirdiği ve gelecekteki araştırmalar için yeni yollar açtığı sonucuna varılmıştır (Kakkar, 2019).

2.3 Triptofan Hidroksilaz 1 (TPH 1) İnhibitörleri Olarak Fenilalanin Serisi

Son birkaç yıl boyunca, aromatik amino asitlerin özellikleri büyük ilgi görmüştür. Bu amino asitlerin, proteinlere dahil edildiğinde emisyon özellikleri de büyük ilgi görmüştür. Serbest amino asitler, bunların türevleri ve ilgili model bileşikler hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Aromatik amino asitlerin basit peptit türevleri

davranışının sistematik olarak araştırılmasının, doğal proteinler ve serbest amino asitler arasındaki önemli boşluğun kapatılmasında yararlı olacağı belirtilmiştir (Weinryb ve Steiner, 1968).

Triptofan, tirozin ve fenilalanin içeren sentetik polimerler ve kopolimerler incelenmiştir. Fenilalanin türevleri, herhangi bir fenilalanin hidrojeninin bir heteroatom ile değiştirilmesinden veya karboksil grubu veya amino grubundaki alanin reaksiyonundan kaynaklanan amino asit türevleridir. Tanım normal olarak fenilalanin kalıntıları içeren peptitleri içerir. Enflamatuar hastalıklar için koruyucu veya terapötik ajan olarak kullanılırlar (Shingo vd., 2006).

Geçmişte amino asit analogları, anahtar düzenleyici enzimler olan TH, TPH1 ve TPH2'nin inhibitörleri olarak gelişmiştir. Bu tür inhibitörler, katekolamin ve serotonin katekolaminin diseksiyonunda esastır. Daha yakın zamanlarda, özellikle TPH1 ve TPH2 inhibitörleri, gastrointestinal disfonksiyon ve astım, karsinoid sendrom, osteoporoz ve kemik homeostazının tedavisinde faydalı sonuçlar göstermiştir. (Waløen vd., 2017).

Ouyang vd. (2012), tarafından, bir tür seçici TPH1 inhibitörü olarak yeni bir fenilalanin serisi bildirilmiştir. TPH1 inhibitörleri olarak bir dizi fenilalanin bileşiğine odaklanan kantitatif yapı aktivite ilişkisini çalışmışlardır.

Ligand Farmakofor Haritalama protokolünde “esnek” bir fitting yöntemi ve “sadece en iyi haritalama” seçeneğini kullanarak tüm test setleri moleküllerini aynı anda farmakofor modeline eşlediler. 3D-QSAR çalışmalarını (CoMFA ve CoMSIA) SYBYL 6.9 yazılımı kullanarak bir PC iş istasyonunda gerçekleştirdiler ve tüm 3D-QSAR için kısmi en küçük kareler (PLS) metodolojisini kullandılar. Bir bileşiğin veri kümesinden çıkarıldığı ve bir veri kümesi geri kalanından türetilen model kullanılarak aktivitesinin tahmin edildiği, birini dışarda bırak (LOO) yöntemi kullanılarak çapraz validasyon analizi gerçekleştirdiler. Farmakoforu oluşturmak için küçük moleküler inhibitörlerle kompleks halinde TPH1'in üç X-ışını kristalografisi yapılarını kullandılar. Çok komplekse dayalı farmakofor modelinin, yapısal olarak çeşitli veri setlerinde çok çeşitli TPH1 inhibitörlerinin biyoaktif uyumlarını ve moleküler hizalamalarını tahmin edebildiği sonucuna varmışlardır. Yürütülen çalışmanın, protein-ligand

komplekslerinin bir dizi kristal yapısına ve yapısal olarak çeşitli inhibitörlere dayanan çok komplekse dayalı bir farmakofor rehberli 3D-QSAR modeli oluşturmak için bir yaklaşım getirdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, daha güçlü TPH1 inhibitörlerini tasarlamak ve optimize etmek ve yeni tasarlanan bileşikleri de novo tasarımında değerlendirmek için komplekse dayalı farmakofor rehberli 3D-QSAR modelinin gerçekleştirilebileceği sonucuna vardılar. 3D-QSAR modellerinin geliştirilmesinde, çok komplekse dayalı farmakofor rehberli hizalamanın, fizikokimyasal özelliklerin doğru bir şekilde açıklanması için gerekli olan yararlı bilgileri ve tasarım için önemli yapısal bilgileri sağlayabilen sağlam öngörücü modellerin elde edilmesinde aday moleküllere yol açan yeni iskeleleri içeren seçici kinaz inhibitörlerin yararlı olabileceğini önerdiler. Çalışmalarında sunulan bilgilerin, daha doğru farmakofor temelli 3D-QSAR modellemesi için yapılan çalışma için önemli olmasını beklediler (Ouyang vd., 2012).

Zhong vd. (2013), moleküler temeli derinlemesine keşfetmek için moleküler dinamik (MD) simülasyonları, moleküler mekanik / genelleştirilmiş Born yüzey alanı (MM / GBSA) bağlayıcı serbest enerji hesaplamaları ve serbest enerjinin kalıntı başına ayrıştırılmasını içeren hesaplamalı çalışmalar yapmışlardır. Ayrıca, bağlanma mekanizmasına ilişkin fikir edinmek için hesaplamalı alanın taraması ve yapısal analiz gerçekleştirmişlerdir.

Tek tek enerji terimlerinin analizi, van der Waals ve elektrostatik etkileşim katkılarının, bu inhibitörlerin bağlanma afinitelerini ayırt etmede önemli olmasına rağmen, elektrostatik katkının bunda daha önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Dahası, naftalin substituentinin farklı konfigürasyonlarının, protein ile farklı bağlanma modelleri oluşturabildiği, ancak benzer inhibe edici potansiyele yol açtığı gözlenmiştir. Farklı moleküler modelleme tekniklerinin kombinasyonu, inhibitörlerin etkileşim mekanizmasını yorumlamanın etkili bir yolu olduğunu rapor etmişlerdir (Zhong vd., 2013).

Parmeggiani vd. (2015), fenilalanin amonyak-liyaz (PAL) aminasyonunu (stereoselektif oksidasyon ve seçici olmayan indirgeme temelinde) birleştirerek yeni

bir pot yaklaşımıyla, ucuz sinnamik asitlerden substitue D-fenilalaninin sentezini incelediler.

Doğal olmayan D-fenilalanin üretiminin daha yüksek oranlarına sahip PAL'leri tanımlamak için yüksek verimli bir katı faz tarama yöntemini geliştirmişlerdir ve kemoenzimatik kaskaddaki en iyi varyantlardan faydalanıp, D-yapılandırılmış ürünlerin verimini artırdılar ve bir dizi sinnamik asidi optik olarak saf D-fenilalanin türevlerine dönüştürmek için bir basamaklı işlemdeki en iyi varyanttan faydalandılar. Yaklaşımlarının (hem preparatif hem de tarama uygulamasında kullanılan), PAL'leri içeren önemli bir çok enzimatik tek kap sistemini temsil ettiği ve bu değerli biyokatalizörlerin hazırlayıcı biyotransformasyondaki uygulama yelpazesini genişlettiği sonucuna varmışlardır (Parmeggiani vd., 2015).

Frau vd. (2017), en son Minnesota yoğunluk fonksiyoneli kullanarak yirmi doğal amino asit için kuramsal DFT'den ortaya çıkan kimyasal reaktivite parametrelerini hesaplamışlardır (Arg1, Arg2, Arg3, Arg4, Asp1, Asp2, Asp3, Asp4, Glu1, Glu2, Glu3, Glu4, His1, His2, His3, His3, Lys1, Lys2, Lys3 ve Lys4).

Doğrudan HOMO ve LUMO enerjisinden hesaplanan parametrelerin geçerliliğini doğrulamak için Δ SCF den elde edilen parametrelerle karşılaştırma yapılmıştır. Dahası, Fukui fonksiyon indeksleri yoluyla elektrofilik ve nükleofilik saldırılar için aktif yerleri tanımlamışlardır. İyonların, HOMO ve LUMO enerjilerinin tahminleri için uygun fonksiyonelin seçilmesi gerektiğini ve bu fonksiyonelin sadece korozyon inhibitörleri üzerindeki belirli durumlar için asidik durumda geçerli olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı zamanda Asp ile birlikte bir COO⁻ yan zincir grubuna (Glu ve Lys) sahip amino asitlerin, korozyon inhibitörleri olarak performans gösterecek küçük peptit tasarımının en iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuçların ilgi çekici olabileceğini ve her bir sistemin radikal, katyon ve anyon hesaplamasının hesaplama açısından maliyetli ve daha zor olabileceği düşünülen büyük peptit çalışmaları için bir başlangıç noktası olabileceğini önermişlerdir (Frau vd., 2017).

Guo vd. (2018), meme kanserinde apoptozu indükleyen mekanizmalara sahip yeni eEF2K inhibitörleri olarak β -fenilalanin türevlerinin tasarım, sentez ve yapı-aktivite ilişkisini incelemişlerdir.

Sanal yüksek verimli tarama ile bir β -fenilalanin iskelesini keşfettiler ve eEF2K ve sitotoksisiteye karşı inhibisyon aktivitesinin değerlendirilmesi için 46 türev tasarlayıp sentezlemişlerdir. En iyi eEF2K enzimatik aktivitesine (5,5 mM IC50) ve anti-proliferatif aktiviteye (MDA-MB-436 hücreleri, 19,8 mM IC50, MDA-MB-231 hücreleri, 12,6 mM IC50) sahip bir eEF2K inhibitörü keşfetmişlerdir. Birkaç tur kinaz ve anti-proliferatif aktivite taramasıyla eEF2K inhibitörlerinin MDA-MB-436 ve MDA-MB-231 hücrelerinde apoptotik yollarla hücre ölümüne neden olabileceğini bulmuşlardır. Apoptozu indükleyen mekanizmaları ve anti-tümör aktivitesini in vivo olarak değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, eEF2K inhibitörlerinin meme kanseri ksenogref fare modelinde apoptoz ile tümör büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir (Guo vd., 2018).

Haque vd. (2019), fenilalanin, 2-oksopropanal ve formaldehitin kondensasyonu ile fenilalanin bazlı kondensasyon inhibitörünü (2- (3- (1-karboksi-2-feniletıl) -1 H-imidazol-3-en-1-il) -3-fenilpropanoat -IP) sentezlemişlerdir. FTIR ve NMR spektroskopisi ile kondensasyon ürününü karakterize etmişlerdir. Bu inhibitörü, iyi verimle, toksik olmayan ve sulu asit çözeltisinde çözünür olduğu gerçeğine dayanarak seçmişlerdir.

Araştırılan IP inhibitörün korozyon önleme etkisini elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ve potansiyodinamik polarizasyon ile incelemişlerdir. EIS ve analiz yüzeyinde Atomik kuvvet mikroskopu (AFM), taramalı elektron mikroskopu (SEM) ve enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi (EDX) kullanmışlardır. Deneysel ve teorik sonuçları ilişkilendirmek için B3LYP seviyesinde 6-311G baz seti ile kuantum kimyasal hesaplamalar yapmışlardır. Fenilalanin esaslı korozyon önleyici moleküller, ortamın pH'ına bağlı olarak anyonik ve katyonik formlarda bulunur Ortam 1M HCl gibi yüksek derecede asidik bir solüsyonda olduğundan bu moleküller protonlanmış formlarda bulunur. IP molekülünün protonlanmış formlarının sulu fazda B3LYP seviyesinde 6-311G ile DFT kullanılarak optimize edilip HOMO, LUMO ve moleküler elektrostatik potansiyeli (MEP) araştırılmıştır. IP molekülünün reaktif bölgeleri ayrıca moleküler elektrostatik potansiyel MEP çalışmasıyla bulunmuştur. Fenilalanin bazlı korozyon inhibitörünün, her iki yöntemde de 1 M HCl'de yumuşak çelik korozyonu için iyi bir korozyon inhibitörü olarak etkinlik gösterdiği sonucuna

varmışlardır. Deneysel ve teorik çalışmalar inhibisyon etkinliğinin konsantrasyondaki artışla arttığını göstermiştir. Potansiyodinamik polarizasyon çalışması sonuçlarına göre IP'nin karışık tip inhibitör olarak davrandığı rapor edilmiştir. EIS çalışması, incelenen zwitterion'un metal / elektrolit arayüzlerine adsorbe edilerek hafif çelik korozyonunu engellediğini ve böylece metalleri korozif ortamdan izole eden yüzey koruyucu filmle sonuçlandığı keşfedilmiştir ve SEM / EDX ve AFM analizleri ile desteklenmiştir. Teorik sonuçların deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu gösterilmiştir (Haque vd., 2019).

2.4 Aspirin ve Tirozin Etkileşimi

Aspirin (asetilsalisilik asit), hem anti-enflamatuar hem de kardiyoprotektif özellikleri olduğundan, geleneksel nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar arasında benzersizdir. En sık kullanılan analjezik, antipiretik ve antiplatelet ilaçtır. Genellikle, hem primer hemde sekonder miyokard enfarktüsünün (MI) önlenmesi için kullanılır. Ayrıca aspirin, birçok reseptör kompleksinin inhibitörüdür; anti-enflamatuar tedavisi ile ilgili olarak, serin kalıntısını asetile ederek siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini tersinmez olacak şekilde inhibe ederek etki eder.

Antikoagülan özellikleri ve 12 yaşın altındaki çocuklar için Reye sendromu riski nedeniyle, çeşitli biyoaktif özelliklerine rağmen birçok olumsuz etkisi vardır. Araştırmacılar yan etkilerini azaltmak için ilacı yeniden tasarlamışlardır. Son zamanlarda, bu ilaç üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (Arputharaj vd., 2012).

Saxena vd. (2013), ortak steroidal olmayan anti-enflamatuar ilacın (NSAID'ler) insan trombositlerindeki aspirinin antiplatelet etkisi ile ilaç-ilaç etkileşimini incelediler. Yaygın NSAID'lerin aspirin antiplatelet aktivitesine etkisini incelemek için gönüllü donörlerden, araşidonik aside bağlı agregasyondan ve tromboksan sentezinin belirlenmesinden elde edilen insan trombosit açısından zengin plazmayı kullandılar.

Deneysel için Helsinki ilanına uygun çalışma protokolü kullandılar. Tüm Gönüllü kan bağışçıları, kan alınmasından 7 gün önce aspirin veya NSAID almadılar. Çalışmalarda, aspirin antiplatelet aktivitesini önlemek için amino asit etkileşimlerinin önemini öne

sürmüş ve ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle aspirin antiplatelet aktivitesinde bir düşüş öngörebileceği sonucuna varmışlardır.

Koroner tromboz riski yüksek hastalarda, invaziv koroner işlem geçiren hasta sayısının artması nedeniyle çalışmaların moleküler düzeyde daha fazla bilgi sağlayabileceğini ve NSAID'lerin sınıflandırılmasına izin verebileceğini önerdiler. Çalışmaları ağrı bozuklukları ve kronik enflamatuar için uygun NSAID'lerin seçiminde yardımcı olabilir (Saxena vd., 2013).

Bu çalışmada, COX-1 benzer olmayan tek nükleotid polimorfizmleri (nsSNP'ler) ile aspirinin oluşturacağı yan etkiler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Verilerinin, aspirinin COX-1 ile ilişkili yan etkiler için hesaplamalı bir alt popülasyon modelini temsil ettiğini belirtmişlerdi. COX1 / aspirin moleküler yerleştirme ile COX-1'in aspirin inhibisyon potansı üzerindeki 37 nsSNP'nin fonksiyonel etkileri hesaplamalı olarak analiz edildi ve her SNP, DOCK AMBER skoruna göre puanlandı. Veriler, 22 nsSNP'nin COX1 inhibisyonunu azaltabileceğini öngörürken, 15 nsSNP normal COX-1 proteinine kıyasla artan inhibisyon seviyesi gösterdiği rapor edilmiştir (Marjan vd., 2014).

Murtaza vd. (2014), amino asitlerin aspirinin çözünürlüğü üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu amaçla, her amino asitin iki farklı %0,5'lik çözeltisini ve 100 ml damıtılmış suda hazırlayıp her iki çözeltiliye 1 g aspirin eklediler ve 5 dakika boyunca çalkaladılar. Farklı zaman aralıklarında (yani, 10; 20, 30; 40; 50 ve 60 dak.) bir örnek (10 ml) alarak çift ışıklı spektrofotometrede 265 nm'de spektrofotometrik olarak analiz ettiler (1 601, Shimadzu, Japan). Amino asitlerin eklenmesi ile aspirin absorbansının arttığı ve bu artışın önemli olduğunu rapor etmişlerdir.

Ai vd. (2016), G6PD'nin aspirin aracılı asetilasyonunu, HT 29 ve HCT 116 hücreleri arasındaki aktivitesini karşılaştırmak için önceki çalışmalarının gözlemlerini HT 29 kolorektal kanser hücrelerine genişletti. G6PD HCT 116 insan kolorektal kanser hücrelerinin aspirine maruz bırakılması G6PD asetilasyonuna neden olduğunu gözlemişlerdir ve bu enzim aktivitesindeki düşüşle ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, inhibisyon mekanizmalarına bir bakış sağlamak için rekombinant G6PD'de aspirinin asetilasyon hedeflerini belirlemişlerdir. HC6 116 hücrelerinde G6PD asetilasyon

derecesinin HT 29 hücreleri ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Buna göre, HCT 116 hücrelerinde G6PD enziminin aktivitesinde daha büyük bir azalma gözlemlenmiştir.

Kütle spektrometrisi ile aspirin asetillenmiş G6PD'nin (izoform a) analizi, aspirinin G6PD proteininin uzunluğu boyunca dağılmış toplam 14 lizin kalıntısını asetile ettiği anlaşılmıştır. G6PD'nin, K235 (iso form b'de K205) dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde asetilasyonu, G6PD aktivitesinin inhibisyonunu neden olacağı belirtilmiştir (Ai vd., 2016).

Vessally vd. (2017), bor nitrür fulleren benzeri nanoksanın (B12N12) dış yüzeyi ile aspirin molekül etkileşimini incelemişlerdir. M06-2X/6-31+G** düzeyinde (DFT) hesaplamaları yapmışlardır. Tüm adsorbe konfigürasyonlar için denge geometrisi, termodinamik kararlılık, elektronik özellikler ve adsorpsiyon enerjisi tanımladılar ve aspirin molekülünün B12N12 nanocage ile etkileşiminde -10,1 ila -37,7 kcal/mol aralığında kararlı konfigürasyonlar elde etmişlerdir.

B12N12'nin Al-ile doplandığında, termokinamik stabiliteyi ve aspirin molekülünün bu nanocage üzerindeki adsorpsiyon enerjisini artırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca aprotik (benzen) veya protik (su) çözücü varlığında B12N12 ve B11N12Al üzerindeki aspirin adsorpsiyonunu incelemişlerdir.

CPCM ve PCM çözücü modelleri tarafından hesaplanan adsorpsiyon enerjilerinin ve bağlanma mesafelerinin, özellikle B12N12 kompleksleri için çok benzer olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, Al ile doplamanın, zamana bağlı DFT hesaplamalarına göre daha uzun dalga boylarına (kırmızıya kayma) kaydırabileceği sonucuna varmışlardır. Son olarak, çözücünün AS-B12N12 komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrumları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Vessally vd., 2017).

Jayanti vd. (2018), aspirin ve kafein ile yumurta akı albümininden bir kompleks oluşumu ve serbest radikal temizleyici olarak rolünü incelemişlerdir. Çalışmaları, bilgisayar modelleme yazılımı kullanarak kafein ve aspirin (kompleks olarak) antioksidanlara bağlandığında ovalbumin davranışını radikal bir temizleyici olarak

açıklamayı amaçladı. Ovalbumin sadece bilgisayar modellemesi için kullanılırken, laboratuvarında kurutulmuş albuminin fonksiyonel gruplarını belirlemek için FTIR ve scavenger olarak yeteneğini belirlemek için ve elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisi ile analiz ettiler. Viskoziteyi ölçmek için albümin çözeltisi kullanmışlardır.

Kafein ve aspirine bağlandığında albümin özelliklerinin, viskozitenin ve karmaşık scavenger aktivitesinin arttığını belirtmişlerdir (Jayanti vd., 2018).

Chen vd. (2019), geliştirdikleri lizin aspirinin sentez yöntemini yeni ilaç sentezine uygulamışlardır. Lizin aspirin, sodyum asetilsalisilatın lizin ile reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Yeni yöntem, lizin aspirinin üretim yolunu genişletme imkanı sunarken, benzer yeni ilaçların hazırlanması için yeni fikirler de sunmuştur.

2.5 Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Kuantum kimyasal hesaplamalar, kimyasal sistemlerle ilgili sorunların ve problemlerin üstesinden gelmek için güçlü bir teknik haline gelmiştir. Moleküler sistemlerin fizikokimyasal parametrelerinin hesaplanmasında ve/veya biyolojik aktivite analizlerinde ve de moleküler özelliklerin daha derinlemesine incelenmesinde etkili bir araç olarak kullanılmaktadır.

1950 yılında Sınırlandırılmış Hartree-Fock yöntemi (en basit ve en temel ab initio elektronik yapı hesaplaması) ilk olarak ortaya konuldu. N-parçacıklı dalga fonksiyonu, N-spin orbitallerinin tek bir Slater belirleyicisi ile tahmin edilebilir. Olası konfigürasyonlar, uygun denge geometrileri oluşturmuş ve ayrıca birçok termokimyasal karşılaştırma türü için iyi sonuçlar vermiştir (Sachan, 2015).

1965 yılında, iki Kohn-Sham (KS) denkleminin birleşmesi DFT'yi teorik bir temele oturttu. İlk KS teoremi, temel durumu $\rho(r)$ 'nin yoğunluğunun, dış potansiyel $v(r)$ 'nin enerjisini önemsiz bir katkı sabiti C içinde belirlediğini gösterir. İkinci KS teoremi, temel durum $\rho(r)$ 'nin yoğunluğunun enerji için varyasyon prensibinin sadece yoğunluğun varyasyonunun uygulanmasıyla hesaplanır (Sahni, 2009).

Yoğunluk fonksiyonel teorisi, sınırlandırılmış Hartree-Fock teorisi ile benzerdir ancak çok daha iyi sonuçlar verir ve bu nedenle çok popüler bir yöntem haline gelmiştir. Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonel yöntemi (X3LYP) ile birlikte genişletilmiş hibrit fonksiyonelli DFT, geniş ölçekli uygulamalarda kapsamlı bir şekilde kullanılan önemli bir fonksiyoneldir (Xu ve Goddard, 2004).

Van Gunsteren ve Berendsen (1990), kimyadaki metodoloji, uygulamalar ve perspektifleri incelemek için moleküler dinamik ile simüle etmişlerdir. Moleküler model ve kuvvet alanının seçiminin, bir sistemin özelliklerinin kabul edilebilir bir tahmini için kritik olduğunu, ilgili yapılandırma alanının boyutu nedeniyle, ancak yine de simülasyon yöntemlerinin erişiminin çok gerisinde olan protein katlanması veya kristalleştirme gibi bir çok şaşırtıcı sorun olduğunu belirtmişlerdir.

Ziegler (1991), moleküler enerji ve dinamikte pratik bir araç olarak yaklaşık yoğunluk fonksiyonel teorisini araştırmıştır. Bir dizi moleküler özellik üzerindeki hesaplamalardan elde edilen DFT sonuçlarını değerlendirerek yaklaşık DFT'nin doğruluğunu değerlendirmiş ve bunu HF ve post-HF yöntemlerle doğruluk derecesini karşılaştırmıştır.

Elektrik alan gradyanları, dipol moment, dipol moment türevleri, optik aktivite, diyamanyetik özellikler, polarizasyon, UV, NMR ve ESR spektroskopisi dahil olmak üzere bir elektronun özellikleri üzerinde bir dizi DFT tabanlı hesaplama olduğunu belirtmişlerdir (Ziegler, 1991).

Payne vd. (1992), o zamanlar, toplam enerji psödopotansiyelini ab initio kuantum mekaniğin en güçlü modelleme yöntemi yapan son tekniğin gelişimlerini anlatıp psödopotansiyel yöntemin teknik detaylarını sunmuştur. Jeofizikçiler, biyologlar ve kimyagerler de dahil olmak üzere çok çeşitli bilim insanlarına kuantum toplam enerji tekniklerini kullanmanın faydalı olacağını göstermiştir. Parrinello ve Car'ın moleküler-dinamik yönteminin, toplam-enerji pseudo hesaplama alanında bir referans noktası olduğu sonucuna varılmıştır (Payne vd., 1992).

Raghavachari ve Rohlfing (1993), C78'in düşük enerjili izomerlerinin yapıları ve stabiliteleri üzerine ab initio Hartree-Fock (3-21G ve 6-31G*(5d) hesaplamalarının

uygulandığını bildirmiştir. Polarize 6-31G*(5d), valans çift zeta 3-21G baz setleriyle C78'in beş izomerinin geometrilerini optimize etmek için single point Hartree-Fock hesaplamaları yapmışlardır.

Farklı baz setleri ile elde edilen bağıl enerjiler arasında bazı önemli farkların görülebileceği sonucuna varmışlardır. Gelecekte, izomer enerji düzeninin aynı olup olmadığını ortaya koyacak elektron korelasyonunu dikkate alan teorik çalışmaların yapılmasını tavsiye etmişlerdir (Raghavachari ve Rohlfing, 1993).

Tannor vd. (1994), yüksek seviyeli ab initio kuantum kimyasal hesaplamaları bir çözücü süreklilik tanımıyla birleştirerek sudaki organik çözücülerin doğru solvatsyonsuz enerjilerini elde ettiler. Genelleştirilmiş değerlik bağı-mükemmel eşleştirme (GVB-PP) seviyesinde korelasyonlu dalga fonksiyonları kullandılar.

Düzeltilmiş ab initio kuantum kimyasal yöntemlerini kullanmanın önemli bir avantajı olduğu sonucuna varmışlardır. Makalelerinde, bu yaklaşımın, önemli sorunların çözümü için çok iyi bir başlangıç noktası olduğunu belirtmişlerdir (Tannor vd., 1994).

Parr ve Yang (1995), elektronik yapının yoğunluk-fonksiyonel teorisindeki temel ilerlemeleri özetleyip, bu alanda çok sayıda çalışma olduğunu ve binlerce makalenin yayınlandığını belirtmişlerdir.

Kimyasal reaktivitenin anlaşılmasıyla ilgili tartışmaya katkı sağlamayı ve çok büyük moleküllere uygulanabilirliğini artırmayı hedeflemişlerdir. Ayrıca, o zamandaki DFT hesaplamalarının, küçük moleküller hariç tüm temel durumlarını hesaplamak için geleneksel yöntemlerle rekabetçi hale geldiği sonucuna varmışlardır (Parr ve Yang, 1995).

Karelson vd. (1996), bileşiklerin fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri ile ilgili QSAR / QSPR için kuantum kimyasal tanımlayıcı uygulamalarını araştırmıştır.

Özetle, kuantum kimyasal tanımlayıcıların, belirli bir fenomen veya özellik için kullanımlarının eleştirel olarak gerekçelendirilmesi ve analiz edilmesi şartıyla, çeşitli

biyotıp ve kimya alanlarındaki QSPR / QSAR çalışmalarında muazzam uygulanabilirliğe ve potansiyele sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Karelson vd., 1996).

Richon (1997), QSAR metodolojisine giriş olarak adlandırılan bir bölüm yazmıştır. Bu bölümde QSAR ile ilgili kavramları geliştirmiş ve bu tekniklerin tıbbi araştırmalara uygulanmasını gözden geçirmiştir. Özet olarak, niceliksel yapı-aktivite ilişkisini geliştirmenin karmaşık olduğunu belirtmiştir. Moleküller tipik olarak esnektir ve aktivite ile ilişkili olabilecek birçok yararlı özelliği değerlendirmek mümkün olmuştur. Birçok eğitim bileşiğinin sadece uygun olanı değil, aynı zamanda uygun öngörücü kaliteyi de ele alması gereken modele uygun tekniklere ihtiyaç duyduğunu belirtmiştir. Bu yöntem bir araştırma programında üretilen veri hacimlerini incelemede oldukça yardımcı olmuştur. Yöntemler geliştikçe, kombinatoryal kimya gibi alanlarda daha geniş uygulama bulacakları sonucuna varmışlardır (Richon ve Stanley, 1997).

Aharonov (1998), teorik kuantum hesaplamalarının bir değerlendirmesini yapmıştır. İnceleme, teorik bilgisayar bilimi, TuHalka makineleri ve Boolean devreleri hakkında bir arka planla başladı. Aharonov kuantum bilgisayarları tanımlamıştır ve evrensel kuantum kapıları konusunu tartışmıştır. Grover algoritması ve Shor'un veritabanlarını aramak için çarpanlara ayırma algoritmasını içeren kuantum algoritmalarını açıklamıştır. Dikkatini, kuantum hesaplama gücünün kökenlerini ve bu güç sınırlarının ne olduğunu anlamaya adanmıştır. Son olarak, kuantum bilgisayarların yanlışlık, sonlu hassasiyet ve gürültü varlığında bile karmaşıklık güçlerini koruduğunu gösteren o zamandaki teorik sonuçları açıklamıştır. Sorunun kuantum karmaşıklığından ayrılmayacağını, çünkü herhangi bir gerçekçi modelin mutlaka bu tür yanlışlıklara maruz kalacağını belirtmiştir. (Aharonov, 1998).

Bir molekülün HOMO-LUMO enerji ayrımı olarak tanımlanan ve varsayımsal polien referansı ile bölünen azaltılmış bir HOMO-LUMO aralığının, çeşitli polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) için kinetik stabilite indeksi olarak kullanılabilirliği önerilmiştir. Azaltılmış HOMO-LUMO boşluğu <1,00 olması, HOMO'nun topolojik rezonans enerjisindeki azalmaya katkıda bulunduğunu gösterir. Genel olarak, HOMO-

LUMO boşlukları $<1,30$ olan polisiklik aromatik hidrokarbonların kimyasal olarak çok reaktif olduğu belirtilmiştir (Aihara, 1999).

Brandl vd. (2001), RNA baz çiftlerinde CH-O ve CH... N etkileşimlerinin H-bağı, Anti-H--Bağ etkileşimlerini incelediler. Baz çiftlerinin optimizasyonunu, Gaussian 94 programıyla, Becke'nin üç parametrelili hibrit yöntemini ve Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonelliğini (B3LYP) ve ikinci dereceden Møller-Plesset pertürbasyon teorisini (MP2 (FC); FC - dondurulmuş çekirdek) kullanarak açıklamışlardır. 6-31G(d,p) temel seti her iki hesaplama türü için de kullanılmıştır. Bu etkileşim enerjileri, baz çiftlerinin iki standart H-bağı ile bağlanmasıyla karşılaştırıldığında düşük çıkmıştır. Standart H-bağları modelinin komşu etkilerini dışlamak için, sadece C-H . O/N moleküller arası bağlantı içeren formaldehitli adenin ve urasil komplekslerini incelediler ve bu sistemler için elde edilen veriler baz çiftleri için elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, sonuçların pozitif yüklü donörlerin anti-H-bağ oluşturduğunu ve negatif yüklü donör karbon atomlarının H-bağ etkileşimi oluşturduğunu belirtmişlerdir. (Brandl vd., 2001).

Geerlings ve De Proft (2002), kavramsal ve hesaplamalı yoğunluk fonksiyonel teorisini bir kimyacının aracı olarak kullanabileceğini öngörmüşlerdir ve çalışmalarında, DFT'nin hem hesaplama gücü hem de kavramsal yönleri vurgulanmıştır. Çalışmalarının ilk bölümünde, DFT tabanlı hesaplama yöntemlerinin elektron afiniteleri, elektronegatiflikleri ve sertliklerin tahmininde çok iyi performans gösterdiğini belirtmişlerdir. DFT'nin gelecekte daha büyük moleküler sistemler için doğru değerlere ihtiyaç duyulduğunda muhtemelen tercih edilen yöntem olacağı sonucuna varmışlardır. Çalışmalarının ikinci bölümünde, kavramsal DFT alanındaki ilkeleri ve kavramları içeren bazı gelişmeleri tartışmışlardır. İlk uygulama, tanıtılan nükleer Fukui fonksiyonunun bir çalışmasıyla DFT'den reaktivite kavramlarına dayanan moleküler benzerlik göstergeleri çalışmasını içermiştir. Üçüncü bölümde, çözücünün alkolün asitliği üzerindeki etkisi, elektronegatiflik eşitleme prensibi kullanılarak incelenmiştir. Son bölümde, sert ve yumuşak bazları ve asitleri ve maksimum sertlik prensiplerini HNC'nin dipolarofillere çevrim yüklerinde yol gösterici ilkeler olarak kullanmışlardır. DFT'nin kimyagerler için önemli bir araç olarak kabul edilebileceği ve onlara büyük moleküler sistemler için doğru hesaplama

ve/veya yorumlamalarını sağlayan kavramlar ve hesaplama yöntemleri sundukları sonucuna varmışlardır (Geerlings ve De Proft, 2002).

Zhan vd. (2003), yoğunluk fonksiyonel teorisi ile moleküllerin iyonlaşma potansiyeli, elektron ilgisi, elektronegatiflik, sertlik ve elektron uyarma enerjisi moleküler özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmalarında iyonik ve kovalent bağlara sahip çeşitli organik ve inorganik moleküller dahil olmak üzere atom ve moleküler sistemlerini kullanmışlardır. Hesaplamaları Becke'nin üç parametrelili hibrit değişim fonksiyonunda gradyan düzeltmeli DFT ve 6-31+G* baz seti ile Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonel (B3LYP) seviyesinde yapılmıştır. DFT ile baz setlerinin, HOMO-LUMO enerjilerine etkisini incelemek için Ca hariç tüm elemanlar için aug-ccpVTZ+1 ile gösterilen B3LYP fonksiyoneli kullanarak nötr sistemlerde tek nokta enerji hesaplamaları gerçekleştirmişlerdir. Ca için standart 6-311+G(2df) baz setini kullanmışlardır, çünkü aug-ccpVTZ+1 baz seti mevcut değildi. Aug-cc-pVTZ+1 ve 6-31+G* baz seti kullanılarak hesaplanan HOMO enerjileri arasında neredeyse mükemmel bir doğrusal ilişki elde etmişlerdir. İyonlaşma potansiyeli (IP), elektron ilgisi (EA), elektronegatiflik, sertlik ve ilk elektron uyarma enerjisinin (τ) mevcut deneysel verilerle iyi bir uyum içinde olduğunu, genel olarak uygulanabilir olduğunu ve hesaplanan HOMO enerjileri ile deneysel hesaplanan IP'ler arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hesaplanan HOMO-LUMO enerji aralıkları ile sertlik değerleri, elektronegatiflik ve hesaplanan HOMO-LUMO enerji aralıkları ile deneysel olarak hesaplanan ilk uyarma enerjileri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu doğrusal ilişkiye dayanarak, hesaplanan HOMO-LUMO enerjilerinin iyonlaşma potansiyelini, elektron ilgisini, elektronegatifliği, sertliği ve ilk uyarma enerjisini tahmin etmek için kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Zhan vd., 2003).

DFT tabanlı bir araştırmanın doğru ve alakalı sonuç verip vermediğini belirleyebilecek bir dizi çalışma yapmışlardır. Sonuç olarak, malzeme bilimlerinde yapılan simülasyonların ayrıntılı dokümantasyonunu sağlayan karmaşık DFT hesaplamalarının daha önemli hale geldiği sonucuna varmışlardır. Tam simülasyon tanımlarının, alandaki ilerlemeyi hızlandıracağını öngörmüşlerdir (Mattsson vd., 2004).

Friesner (2005), son teknoloji ab initio kuantum kimyasal metodoloji ve uygulamalarına genel bir bakış ortaya koymuştur. Tartışılan yöntemler arasında lokalize ikinci mertebeden Møller-Plesset pertürbasyon teorisi, birleştirilmiş küme teorisi, çoklu referans pertürbasyon yaklaşımları ve yoğunluk fonksiyonel teorisi bulunmaktadır. Temel kimyasal özellikler için her bir yaklaşımın doğruluğunu özetleyip son on yılda uygulama ve algoritmalarındaki önemli ilerlemeleri vurgulayan hesaplama performansını analiz etmişlerdir. Ayrıca, karışık kuantum mekanik moleküler mekanik veya self-consistent reaksiyon alanı teknikleri vasıtasıyla yoğun fazlı bir ortamın dahil edilmesini önermişlerdir. Kısacası malzeme bilimi ve biyolojisine odaklanan çok çeşitli açıklayıcı uygulamaları tartışmışlardır (Friesner, 2005).

Safi vd. (2006), Re ve Tc trikarbonil komplekslerinin özelliklerini incelemişlerdir. Becke'nin 1988 değişim fonksiyoneli kullanarak çalışmalarında, B3LYP melez hibrid fonksiyonelindeki Lee-Yang-Parr korelasyonu ile birlikte hesaplama ve kavramsal yoğunluk fonksiyonel teorisini gerçekleştirmişlerdir. H, C, O, N ve S atomları için 6-31++G*, 25 baz setini, Re ve Tc için LANL2DZ baz setini kullanmışlardır.

Sonuçlar ve tartışma bölümünde, optimize ettikleri iki organometalik kompleksin teorik bağ uzunluklarını ve açılarını deneysel değerlerle karşılaştırmışlardır. Diğer teorik çalışmalara kıyasla değişen ligandlarla Re ve Tc durumunda MTC komplekslerinin stabilitesini ve geometrisini incelemişlerdir. Kavramsal DFT'nin, periyodik tablonun derinliklerinde yatan, nükleer tıp için yüksek olan Re ve Tc gibi metaller için deneysel ve teorik bağlanma özelliklerini yorumlamak ve sistematize etmek için parametresiz bir yaklaşım sunmuşlardır (Safi vd., 2006).

Rožman (2007), Asp ve Glu yan zincir karboksilik grubunun iç reaktivitesinin gaz fazı H / D değişimi için yoğunluk fonksiyonel teorisini kullanmışlardır. İlk bölümde, yerel olarak hareketli bir proton için bir test olarak gaz fazı H / D değişiminin kullanımına odaklanılmıştır.

En olası mekanizmaları seçmek için gaz fazına özgü H / D değişiminden elde edilen ayrıntıları kullanmışlardır. İkinci bölümde, 6-3G(d) baz seti ve B3LYP fonksiyonunu

kullanarak $\text{CH}_3\text{CO-Asp-NHCH}_3$ model sistemi üzerinde yüksek seviyeli teorik hesaplamalar ile bu mekanizmaların yapısal detayları ve enerjisini incelemiştir. Geçiş durumu yapıları ayrıca içsel reaksiyon koordinat (IRC) analizi ile test edilmiştir. Teorik ve deneysel sonuçların AspH ve GluH yan zincir karboksilik hidrojenin H / D değişiminin temel olarak “flip-flop” mekanizmasının bir sonucu olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, bir yan zincir olan karboksilik grubu protonunun oksijenlerinden birine aktarılma olasılığı ile eş zamanlı bir bağ oluşumunun başlatıldığını desteklemektedir. Omurga karboksilik protonunun “lokal olarak hareketli” olduğu fikriyle tutarlıdır ve potansiyel olarak amid bağı ayrılmasını seçici olarak başlatabilir. İlgili mekanik çalışmada Rožman, reaksiyon mekanizmasında peptid bağlarının oluşumu için tek basamak önerilmiştir (Rožman., 2007).

Kresse vd. (1994) ve Hafner (2008) tarafından geliştirilen Viyana ab initio simülasyon paketi teorik VASP ve bu kodun modern katı hal fiziği ve kimyanın kilit alanlarındaki uygulamaları üzerine bir inceleme sunmuştur. Viyana ab initio simülasyon paketi VASP'de farklı DFT ve post DFT yaklaşımların uygulanmasını ve katı hal fiziği ve kimyasının birçok alanında ve malzeme bilimlerinde sağladıkları ilerlemeyi tartışmıştır. DFT ve DFT sonrası yöntemlerin geliştirilmesinin daha doğru geometriler ve enerjiler, daha büyük sistemlerin işlenmesi ve yeni malzeme özelliklerinin hesaplamalarına erişim ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, VASP'a eklenen farklı fonon paketlerinin geliştirilmesinin bir örnek olacağı belirtilmiştir (Hafner, 2008).

Vektariene ve Svoboda (2009), elektrofillerle etkileşimlerinin doğasını belirleyen faktörlere ilişkin içgörü elde etmek için, izomerik benzofüzyonlu tieno [3,2-b] furanlar için geleneksel HF ve DFT bazlı reaktivite tanımlayıcılarının hesaplamalarını rapor etmişlerdir. İyonizasyon enerjisi, moleküler sertlik, elektrofiliklik, sınır moleküler orbital enerjileri ve şekilleri, yoğunlaştırılmış Fukui fonksiyonları, toplam enerjiler gibi küresel reaktivite tanımlayıcıları belirlenmiş ve benzo benzofused thieno[3,2-b]furanların kararlılığı ve reaktivitesindeki farklılıkları tanımlamak için kullanılmıştır. Ek olarak, bağ mertebesi homojenlik analizi, yerel iyonlaşma enerjisi ve elektrostatik potansiyel enerji yüzeyleri, izomerik tieno [3,2-b] furanın yapısal farklılıkları ortaya

çıkarılmıştır. Hesaplanan değerler tieno [3,2-b] benzofurandaki heterosiklik sistemin izomerik benzotieno [3,2-b] furandan daha aromatik ve stabil olduğu rapor edilmiştir.

Mn (III) iyonunu içeren bir dizi koordinasyon kompleksinin, sıfır alan splitting (zfs) parametrelerini tahmin etmek için DFT performansının ayrıntılı bir değerlendirmesinin yanı sıra tamamlanmış aktif uzay kendi kendine tutarlı alan (CASSCF) tabanlı yöntemleri (CASSCF ve ikinci derece N-elektron değer durumu pertürbasyon teorisi) kullanmışlardır. Tüm hesaplamaları ORCA program paketi ile gerçekleştirdiler ve zfs parametrelerini X-ışını yapılarına göre hesapladılar (Duboc vd., 2010).

Mora vd. (2011) çalışmasında Yoğunluk fonksiyonel yöntemleri kullanarak neopentil bromür ve neopentil klorürün gaz fazı eliminasyon reaksiyonlarının mekanizmalarını ve kinetiğini B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-31++G(d,p), MPW1PW91/6-31G(d,p), MPW1PW91/6-31G++(d,p), PBEPBE/6-31(d,p), PBEPBE/6-31++G(d,p) yöntemleriyle Gauss 03 programını kullanarak incelemişlerdir.

Sıcaklık düzeltmeleri E(T), mutlak entropiler S(T) ve sıfır nokta titreşim enerjisi (ZPVE) gibi termodinamik veriler frekans hesaplamalarından elde edilmiştir. Geçiş durumunda, halojenlerin ayrıldığını ve kuaterner karbon ile terminal karbon arasında bağ oluştuğunu belirtmişlerdir. TS durumunda halojen atomunda negatif yükün büyük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca B3LYP/6-311G(d,p) ile makul enerjiler ve aktivasyon entalpileri elde edildiğini rapor etmişlerdir (Mora vd., 2011).

Ouyang vd. (2012), TPH1 inhibitörlerinden yapısal olarak farklı olan 32 tane fenilalanin türevinin yapı aktivite ilişkisini (SAR) incelemişlerdir. Çok kompleks tabanlı farmakofor (MCBP) yöntemine göre bu TPH1 inhibitörleri üzerinde QSAR analizini gerçekleştirmişlerdir.

Çok karmaşık tabanlı farmakofor modelinin, yapısal olarak çeşitli veri kümelerinde çok çeşitli TPH1 inhibitörlerinin biyoaktif uyumluluklarını ve moleküler hizalamaların tahmin edilebileceği sonucuna varmışlardır. Çalışmaları, yapısal olarak farklı olan bir dizi protein ligandı ve inhibitör kompleksi için kristal yapılara bağlı olan MCBP

rehberli 3D-QSAR modellerinin oluşturulmasına bir yaklaşım getirmiştir (Ouyang vd., 2012).

Targema vd. (2013), çözücülerin ve substituentlerin durumuna göre moleküler geometrisinin, sınır yörünge enerjilerinin ve polarizasyonların anilin (A), N-etil anilin (NEA), N-metil üzerindeki etkilerini incelemiştir. N- metil anilin (NMA), N, N-dietil anilin (DEA) ve N, N-dimetil anilin (DMA), moleküllerin substituent ve çözücü etkileri açısından yapı-özellik ilişkilerini çalışmışlardır. Gaz fazında tetrahidrofuran ve etanolde ab initio sınırlı HF-DFT yöntemi (B3LYP) ile 6-31G baz setini kullanmışlardır. Ayrıca, N, N-dietil anilinin (DEA) en fazla elektro-optik aktiviteyi ve reaktiviteyi sergilediğini ve çözücülerde hidrojen bağı ve yük aktarım süreçleri yoluyla doğrudan moleküller arası etkileşimlerin gerçekleşebileceğini belirtmişlerdir (Targema vd., 2013).

Gangadharan ve Krishnan (2014), Gaussian programı ile DFT-B3LYP seviyesinde 631G(d,p) baz seti kullanarak 1-azanaftalin-8-olün moleküler yapısını hesaplamışlardır ve bu moleküller için NBO çalışması yapmışlardır. Ayrıca hiper-konjugatif etkileşimler ile yük delokalizasyonu sonucu oluşan molekülün stabilitesini de analiz etmişlerdir. Elektron yoğunluğuna bağlı lokal reaktivite tanımlayıcılarını, dipol momenti ve polarizasyonu, anizotropi polarizasyonu ve birinci dereceden hiper-polarizabiliteyi (β_{tot}) hesaplamışlardır. NBO analizinin bağlanmanın doğası ve 1-azanaftalen-8-ol içindeki hibridizasyon türü hakkında ayrıntılı bir fikir verdiği sonucuna varmışlardır. Mulliken atom yükleri analizi, yük transferinin molekül içinde gerçekleştiğini göstermişlerdir. Molekülün makul derecede iyi bir (Non-Liner Orbital NLO) davranışına sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, esas olarak C-O grubu nedeniyle elektrik yük transferini yansıttığı sonucuna varmışlardır (Gangadharan ve Krishnan, 2014).

Mohammad ve Ridwan (2015), naproksene ortamın solvasyon enerji üzerindeki etkisini, küresel reaktivite tanımlayıcıları (kimyasal yumuşaklık, sertlik, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi) ve dipol momenti gibi farklı moleküler özellikleri anlamak için bir hesaplama çalışması yapmışlardır. Hesaplamalar için yoğunlukta solvasyon modeli (SMD) ve polarize edilebilir

sürekli model (PCM) olmak üzere iki solvasyon modeli kullanmışlardır. Tüm teori düzeylerinde, SMD için solvasyonun dielektrik sabiti arttıkça Gibbs serbest enerjilerinin, yavaş yavaş azaldığını, PCM modeli durumunda ise tersi sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir. SMD ile, tüm çözücü sistemlerinde hesaplanan Gibbs serbest enerjilerinin PCM'den daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Son olarak, hesaplanan HOMO-LUMO enerji aralığının moleküler özelliklerinin, naproksenin reaktivitesini ve stabilitesini anlamaya yol açabileceğini ve sonuçların, farmasötiklerde ve reaksiyon ara maddelerinde başlık molekülünün kullanılmasında yardımcı olacağını belirtmişlerdir (Mohammad ve Ridwan, 2015).

Eşme ve Sağdıç (2016), Sudan Red G (SRG) [1- (2-Methoxyphenylazo) -2-naftol], Sudan Orange G (SOG) [4- (Fenilazo) resorsinol] ve Sudan III (SIII) [1 - ((4 - [(fenil diazenil] fenil) diazenil) naftalen-2-ol)]'ün doğrusal olmayan optik NLO özelliklerini, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT/B3LYP) Hartree-Fock (HF) seviyeleri ve 3-21G, 6-31G, 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-31G+(d,p), 6-31G++(d,p), 6-311G, 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311G++(d,p) baz setlerini kullanarak hesaplamışlardır. HOMO ve LUMO enerjisi, HOMO-LUMO enerji aralığı ve HOMO-LUMO enerji aralığı ile ilgili elektronik özellikleri araştırmışlardır. Genel olarak, baz setleri seçiminin tüm kuantum kimyasal parametreleri etkilediği sonucuna varmışlardır. Ayrıca, çalışmalarındaki Sudan boyalarının ilk statik hiper-polarizasyon özelliklerine sahip oldukları ve optik (NLO) malzemelerin geliştirilmesinde potansiyel uygulamalara sahip oldukları sonucuna varmışlardır (Eşme ve Sağdıç, 2016).

Siahaan vd. (2017), amino asit valin ve prolinden ab initio hesaplama yaklaşımıyla Ac-VP-NH₂ ve Ac-PV-NH₂ sentezi üzerinde peptit bağının oluşumuna yönelik reaksiyon mekanizması ile ilgili çalışma yapmıştır. Önerilen dört mekanizmayı HF teorisi, 6-31G(d,p) baz seti ile çalışmışlardır.

İsmail vd. (2019), Rosiglitazon moleküllerinin, termodinamik ve elektronik özelliklerinin çözücü ile nasıl değiştiğini araştırmışlardır. 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri ile B3LYP seviyesini kullanarak moleküllerin optimizasyon işlemlerini yapmışlardır. Rosiglitazon molekülünün, gaz fazındaki ve çözücü (su, asetonitril, etanol ve DMSO) içindeki reaktivite tanımlayıcılarını, termodinamik

özelliklerini, dipol momentini, toplam enerjisini, titreşim frekanslarını bağ açılarını ve bağ uzunluklarını, HOMO-LUMO enerjilerini, HOMO-LUMO enerji aralığını hesaplamışlardır. Çözücülerin bağ uzunlukları ve bağ açıları üzerinde çok az etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, gaz fazında ve çözücülerde elde edilen titreşim frekansı değerlerinin pozitif olduğu gözlenmiştir. Bu da çalışılan molekülün sanal frekansları olmadığı için çok kararlı olduğunu ve çözücülerdeki frekansların titreşim bandı hesaplamalarının gaz fazı ile benzer olduğunu göstermiştir. Sınır moleküler orbital enerji aralığının yüksek dielektrik sabiti olan çözücülerde kademeli olarak arttığını ve düşük dielektrik çözücülerde hızla azaldığını bulmuşlardır. Son olarak, çeşitli ortamın (çözücü etkileri) Rosiglitazon'un yapısal, moleküler ve elektronik özelliklerini etkilediğini rapor etmişler ve bu bilgileri bir anti-diyabet ilacı olarak rosiglitazonu tasarlamak ve geliştirmek için kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (Ismail vd., 2019).

Sonuç olarak, bu literatür araştırması, kuantum kimyasal çalışmaların, bazı ilaçları ve farmasötik olarak önemli molekülleri incelemek için moleküler modelleme teknikleriyle birlikte kullanılmasının avantajları olduğunu düşündürmektedir.

Literatür incelemesi sonucunda, B3LYP seviyesinde yoğunluk fonksiyonu teorisini kullanarak molekül hakkında çeşitli baz setleri ile makul sonuçlar elde edilebilecektir.

3. HESAPLAMA YÖNTEMİ

Herhangi bir kuantum kimyasal hesaplamada, ilk adımda molekülün geometri optimizasyonu yapılır. Sistemin, yani izole molekülün gaz fazında olduğu varsayılır. Öncelikle, dalga fonksiyonları kullanılarak minimum enerjiye ulaşıncaya kadar tekrarlayan bir döngü ile enerji hesaplamaları yapılır. Bu, rijit olmayan moleküller için sıklıkla karmaşık olabilir çünkü hesaplamalar sırasında birkaç yerel enerji minimumlarına ulaşılabilir. Bu yanıltıcı durumdan dolayı küresel minimum noktasının bulunabilmesi için hesaplamalar belirli koşullar değiştirilerek kontrol edilir ve süreç tekrarlanır.

Moleküler modelleme kullanarak optimize edilen yapıdan (minimum enerjili) molekülün sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, dipol momenti, elektron ilgisi, polarizasyon ve titreşim modları gibi özellikleri de hesaplanabilir (Wazzan ve Mahgoub, 2014).

Moleküler modelleme, moleküller arası davranışları spesifik olarak moleküller arası etkileşimi araştırmak için kullanılan teorik yöntemlerin ve hesaplama tekniklerinin toplamıdır. Bilimsel araştırmalarda, fizikokimyasal parametreler ve/veya biyolojik aktivite analizi ve tahmini için uygun bir metodoloji olarak karşımıza çıkmaktadır (Cohen vd., 1990).

İncelenen bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin ve reaksiyon bölgelerinin belirlenmesi, onların olası etkilerinin tahmininde önemli bir rol oynayacaktır. Özellikle, moleküler elektrostatik potansiyel ve elektronik yoğunluk ile ilgilidir ve etkileşimleri, elektrofilik atak ve nükleofilik reaksiyon alanlarını anlamada çok önemlidir (Hussan vd., 2018).

HOMO ve LOMO olarak bilinen sınır moleküler orbitalleri, sırasıyla enerjice en yüksek dolu moleküler orbital ve enerjice en düşük boş moleküler orbital anlamına gelir (Zhuo vd., 2012). Sınır moleküler orbitallerin enerjisi çok popüler kuantum kimyasal parametrelerdir ve birçok yük transfer kompleksi oluşumundan sorumludurlar. Ayrıca, birçok kimyasal reaksiyonu kontrol etmede önemli bir rol

oyunlar. Kimyasal reaksiyonun yoğunluğu, ilgili reaktanların HOMO ve LOMO arasında maksimuma ulaşabildiği konumda ve durumda gerçekleşir (Karelson vd., 1996). Donör molekülü durumunda, HOMO yoğunluğu yük transferi için önemlidir. Alıcı molekül durumunda ise LUMO yoğunluğu önemlidir. Bu kavram sadece aynı moleküldeki farklı atomların reaktivitesini tarif ederken kullanılır. HOMO enerjisi doğrudan iyonizasyon potansiyeli ile ilişkilidir ve molekülün elektrofiller tarafından saldırıya karşı duyarlılığını gösterir. LUMO enerjisi ise elektron ilgisi ile ilgilidir ve molekülün nükleofiller tarafından saldırıya karşı duyarlılığını gösterir (bir elektron çiftini kabul eder) (Karelson vd., 1996).

DFT, diğer yöntemlere benzer olup daha ucuza, daha kısa sürede ulaşılabilirdiği için son yıllarda çok popüler hale gelmiştir ve bu çalışmada da yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılmıştır.

Toplam elektronik yoğunluk sayesinde, bir poli-elektronik sistemin temel durum enerjisi ifade edilebilir ve aslında enerjiyi hesaplamak için dalga yerine dalga yoğunluğunun kullanımı DFT'nin temelini oluşturur.

Tüm hesaplamalar Gaussian 09W programı ile B3LYP fonksiyoneli ile farklı baz setlerinde yapılmıştır. Bu yaklaşım çok çeşitli sistemler için uygun geometriler oluşturmaktadır.

Çalışmanın ilk kısmında, RHF ve DFT ile Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli olan B3LYP teorisi ile cep 4g, cep 31g, cep121g ve lanl2dz baz setleri kullanılarak bazı kontrast maddelerin moleküler yapısı titreşim ve elektronik özellikleri incelenmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında, RHF ve DFT ile Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli olan B3LYP fonksiyonelleri ile 6-311G++(2d,2p) baz seti kullanılarak bazı isatin türevlerinin moleküler yapısı IR ve elektronik özellikleri, incelenmiştir. Çalışmanın üçüncü kısmında, DFT metodu ile Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli olan B3LYP fonksiyonelleri ile 6-311G++(2d,2p) baz seti kullanılarak triptofan hidroksilaz1 inhibitörleri olarak fenilalanin serisinin hesaplanan parametrelerle kantitatif yapı aktivite ilişkisi çalışılmıştır.

Son olarak, çalışmanın dördüncü kısmında aspirin ve tirozin etkileşiminin reaksiyon mekanizması, 6-31G(d,p) baz setiyle B3LYP seviyesinde yapılmıştır.

3.1 HOMO-LUMO Enerjisine Bağlı Parametreler

Zhan vd. (2003) enerjisi en yüksek dolu moleküler orbital ile enerjisi en düşük boş moleküler orbital ve bunlarla ilgili HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, elektronegativite, kimyasal potansiyel, elektrofilik indeksi ve nükleofugalite, elektrofugalite gibi parametreleri hesaplamışlardır.

HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı, enerjisi en yüksek dolu moleküler orbitalin enerjisi ile en düşük boş moleküler orbitalin enerjileri arasındaki fark olarak hesaplanabilir:

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (3.1)$$

Sertlik ve yumuşaklık hesabında kullanılan denklemler aşağıda gösterilmiştir.

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) = \frac{1}{2}(I - A) \quad (3.2)$$

$$s = \frac{1}{2\eta} \quad (3.3)$$

Elektronegatiflik aşağıdaki denklem kullanılarak E_{HOMO} ve E_{LUMO} 'dan hesaplanabilir:

$$\chi = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (3.4)$$

Kimyasal potansiyel, elektronegatifliğin negatif değeridir ve aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\mu_i = -\chi = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (3.5)$$

Elektrofilik indeksi, nükleofugalite, elektrofugalite sırasıyla aşağıdaki ilişkilerle hesaplanabilir (Sharma, 2009)

$$\omega = \frac{\mu_i^2}{2\eta} \quad (3.6)$$

$$\Delta E_n = \frac{(\mu_i + \eta)^2}{2\eta} \quad (3.7)$$

$$\Delta E_e = \frac{(\mu_i - \eta)^2}{2\eta} \quad (3.8)$$

3.2 Doğrusal Olmayan Optik Özellik Hesaplamaları

Moleküler sistemler için dipol moment (μ), ortalama polarizasyon (α), anizotropik polarizasyon ve hiper-polarizibilite (β) gibi doğrusal olmayan özellikler aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplanabilir (Khan, 2017).

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (3.9)$$

$$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (3.10)$$

$$\Delta\alpha = \left[\frac{(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6(\alpha_{xz}^2 + \alpha_{xy}^2 + \alpha_{yz}^2)}{2} \right]^{1/2} \quad (3.11)$$

$$\beta_{total} = \sqrt{(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2} \quad (3.12)$$

Gaussian'da polarizasyon, anizotropik polarizibilite ve hiper-polarizasyon tensörlerinin değerleri atomik birimde (au) hesaplanır. Elektrostatik birimlere dönüştürmek için, Ortalama polarizasyonda 1 au=0.1482x10⁻²⁴ esu; Hiper-polarizibilitede 1 au= 8.6393x10⁻³³ esu dönüşümü yapılır (Maache vd., 2016).

3.3 Hiper-Konjugativ Etkileşimler

Doğal bağ orbitalleri (NBO) hesaplamalarında donör-alıcı etkileşimlerini hesaplamak için ikinci dereceden Fock-matris uygulanmıştır. Etkileşimler, idealize edilmiş Lewis yapısının lokalize NBO'sundan boş bir Lewis dışı yörüngede doluluk kaybıyla

sonuçlanır. Her verici (i) ve alıcı (j) için stabilizasyon enerjisi (E_2) aşağıdaki şekilde hesaplanır

$$E_{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{ij}^2}{(E_j - E_i)} \quad (3.13)$$

Burada, $q_i \rightarrow$ dolu donör orbital, $E_i, E_j \rightarrow$ köşegen elemanlar ve $F_{ij} \rightarrow$ köşegen dışı NBO Fock matris elemanıdır (Bendjeddou vd., 2016).

3.4 Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR)

32 tane fenilalanin türevinin kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) çalışması için, kuantum kimyasal hesaplamalar yapılarak parametreler hesaplanmıştır.

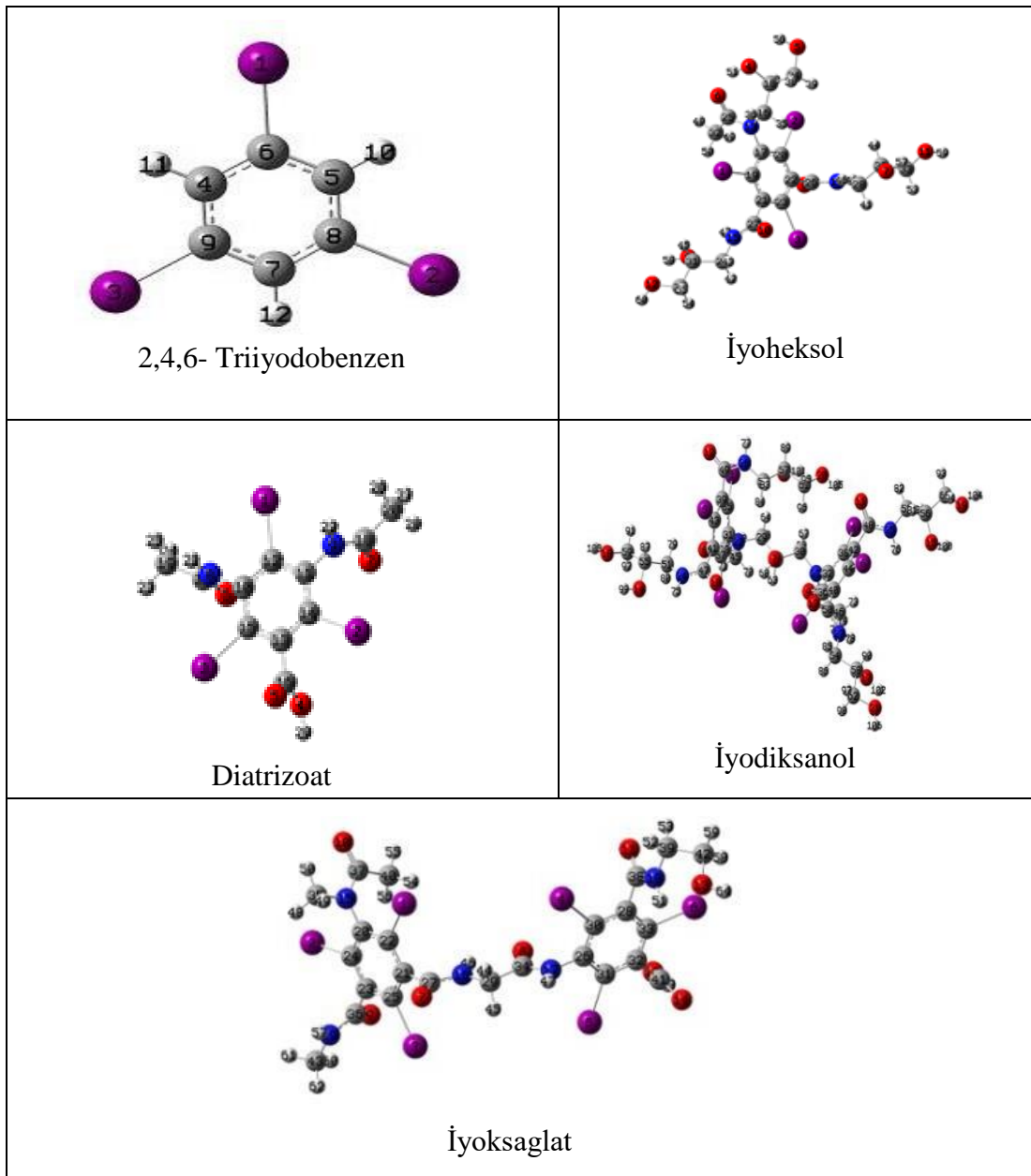
3.5 Reaksiyon Mekanizması

Reaksiyon mekanizması çalışmasının temel amacı, tirozinin aspirin ile reaksiyon mekanizmasını anlamak ve peptid bağları oluşturan reaksiyon enerjisini, aktivasyon enerjisini ve reaktanların, ürünün, geçiş durumlarının ve ara maddenin elektronik yapısının incelenmesidir. Gerçek reaksiyon yolu, durağan olmayan yapılardan başlayan algoritmaları takip ederek, içsel reaksiyon koordinatı (IRC) kullanılarak otomatik olarak hesaplanmıştır. Kütle ağırlıklı en dik iniş yoluna meta-IRC denir. Hesaplamalar 6-31G(d,p) baz seti ve B3LYP seviyesinde DFT kullanılarak yapılmıştır.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1 Bazı Kontrast Maddelerinin Moleküler Yapı Titreşim ve Elektronik Özellikleri

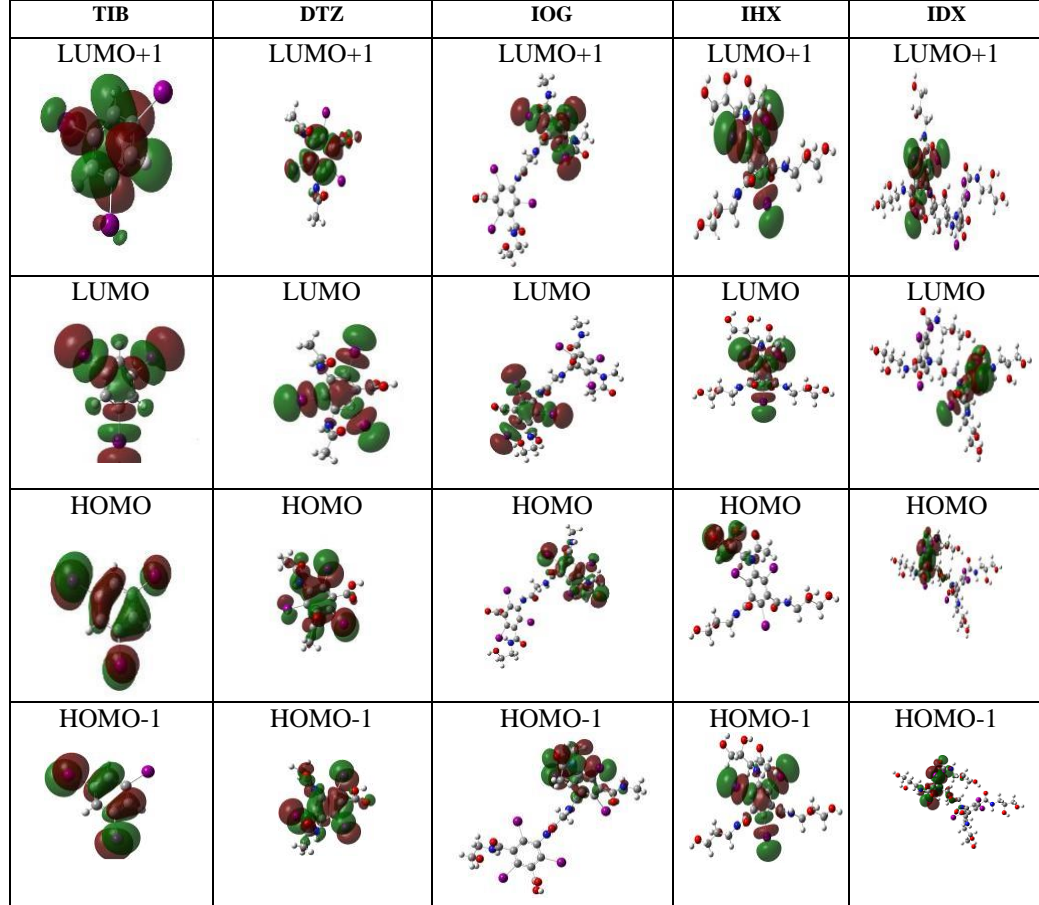
Triiyodobenzen ve türevlerinin diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodoksanol kontrast maddelerinin, DFT/B3LYP ve lan12dz baz setleri ile optimizasyonu yapılmış ve Şekil 4.1'de atomların numaralandırılması ile verilmiştir.



Şekil 4.1 Triiyodobenzen ve türevlerinin yapısı

4.1.1 HOMO-LUMO Enerji Hesaplamalar

2,4,6 triyodoezen, diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksolve iyodoksanol kontrast maddelerinin HOMO-1, HOMO, LUMO ve LUMO+1 yüzeyleri, bağlanma şemasını anlamak için çizilmiştir ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin B3LYP kullanılarak oluşturulan HOMO-1, HOMO, LUMO ve LUMO+1

TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin HOMO, HOMO-1 ile LUMO LUMO+1 enerjileri gaz fazında B3LYP kullanılarak cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleriyle hesaplanıp sonuçlar Tablo 4.1 'de verilmiştir.

B3LYP ve cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleri ile yapılan hesaplamalarda TIB kontrast maddesinin LUMO enerjisi -2,25 eV; -2,36 eV; -2,39 eV ve -2,16 eV olarak bulunmuş olup en büyük negatif değer cep-121G baz seti ile elde edilmiştir. Ayrıca IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin LUMO enerjisi TIB kontrast

maddesinin LUMO enerjisinden daha küçük bulunmuştur. Örneğin, B3LYP/cep-121g ile yapılan hesaplamada, TIB kontrast maddesi için LUMO enerjisi -2,39 eV bulunurken DTZ, IOG IHX ve IDX için sırasıyla -2,50 eV; -2,68 eV; -2,59 eV ve -2,61 eV kaydedilmiştir.

Tablo 4.1 DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin B3LYP seviyesinde cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleri ile gaz fazında hesaplanan HOMO, HOMO-1 ve LUMO, LUMO+1 enerjileri

Baz setleri	Moleküller	LUMO+1 eV	LUMO eV	HOMO eV	HOMO-1 eV
cep-4g	TIB	-2,25	-2,25	-7,29	-7,29
	DTZ	-2,61	-2,69	-7,00	-7,17
	IOG	-2,89	-3,47	-6,98	-7,18
	IHX	-2,77	-2,83	-6,00	-6,67
	IDX	-2,56	-2,70	-6,25	-6,59
cep-31g	TIB	-1,35	-2,36	-6,99	-7,00
	DTZ	-1,68	-2,48	-7,03	-7,14
	IOG	-2,46	-2,65	-6,83	-6,91
	IHX	-1,81	-2,55	-6,84	-7,03
	IDX	-2,07	-2,59	-6,35	-6,46
cep-121g	TIB	-1,34	-2,39	-7,04	-7,04
	DTZ	-1,69	-2,50	-7,08	-7,18
	IOG	-2,49	-2,68	-6,89	-6,96
	IHX	-1,81	-2,59	-6,92	-7,08
	IDX	-2,11	-2,61	-6,41	-6,52
Lanl2dz	TIB	-1,31	-2,16	-6,98	-6,98
	DTZ	-1,66	-2,29	-7,00	-7,12
	IOG	-2,28	-2,47	-6,77	-6,86
	IHX	-1,77	-2,37	-6,71	-6,98
	IDX	-1,87	-2,41	-6,28	-6,39

TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin enerjisi en yüksek dolu moleküler orbitalden HOMO, HOMO-1 ile enerjisi en düşük boş moleküler orbitallerden LUMO LUMO+1 enerjileri gaz fazında RHF kullanılarak cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleriyle hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 4.2'de listelenmiştir.

Tablo 4.2 DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin RHF seviyesinde cep-4g, cep-31g, cep-121g ve Lanl2dz baz setleri ile gaz fazında hesaplanan HOMO, HOMO-1 ve LUMO, LUMO+1 enerjileri

Baz setleri	Moleküller	LUMO+1 eV	LUMO eV	HOMO eV	HOMO- 1 eV
cep-4g	TIB	2,00	1,99	-9,50	-9,56
	DTZ	1,58	1,47	-9,52	-9,71
	IOG	1,26	1,00	-9,79	-9,83
	IHX	1,28	1,25	-9,83	-9,89
	IDX	1,39	1,37	-9,32	-9,43
cep-31g	TIB	2,21	1,18	-9,27	-9,33
	DTZ	1,96	1,06	-9,51	-9,59
	IOG	1,72	0,93	-9,66	-9,68
	IHX	1,72	0,93	-9,66	-9,68
	IDX	1,44	0,84	-8,86	-9,02
cep-121g	TIB	2,23	1,17	-9,33	-9,39
	DTZ	1,96	1,06	-9,54	-9,63
	IOG	0,96	0,89	-9,63	-9,71
	IHX	1,74	0,94	-9,69	-9,71
	IDX	1,41	0,87	-8,97	-9,08
Lanl2dz	TIB	-0,99	-0,90	-6,94	-7,01
	DTZ	-0,11	-0,88	-6,96	-7,05
	IOG	-1,19	-1,09	-6,80	-6,91
	IHX	-0,23	-0,08	-6,56	-6,86
	IDX	-0,74	-0,69	-6,33	-6,41

RHF seviyesinde cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleri ile yapılan hesaplamalarda TIB kontrast maddesinin LUMO enerjisi 1,99 eV; 1,18 eV; 1,17 eV; -0,90 eV olarak bulunmuş olup en küçük LUMO enerji değeri lanl2dz baz seti ile elde edilmiştir. Ayrıca B3LYP ile yapılan hesaplamada olduğu gibi cep-4g, cep-31g, cep-121g baz seti ile yapılan hesaplamalarda IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin LUMO enerjisi TIB kontrast maddesinin LUMO enerjisinden daha küçük bulunmuştur. Örneğin, RHF/cep-121g ile yapılan hesaplamada, TIB kontrast maddesinin LUMO enerjisi 1,17 eV bulunurken, DTZ, IOG, IHX ve IDX için sırasıyla 1,06 eV; 0,89 eV; 0,94 eV; 0,87 eV olarak kaydedilmiştir.

RHF yöntemindeki LUMO enerji değerleri, (Lanl2dz baz seti, bu değerler negatif

değerler kaydedildi) dışında tüm baz setlerinde pozitif değerlerdir ve DFT'ye benzer şekilde RHF'deki LUMO enerji değerleri DTZ, IOG IHX ve IDX kontrast maddelerinde azalmıştır.

RHF seviyesinde cep-121G baz seti ile yapılan hesaplamada TIB kontrast maddesinin HOMO enerji değeri -9,33 eV bulunurken bu değer DTZ, IOG ve IHX kontrast maddelerinde sırasıyla -9,54 eV; -9,63 eV ve -9,69 eV olarak ve IDX için -8,97 eV olarak bulunmuştur.

RHF seviyesinde cep-121G baz seti ile yapılan hesaplamada TIB kontrast maddesinin LUMO enerji değeri 1,17 eV bulunurken bu değer DTZ, IOG, IOX ve IDX için sırasıyla 1,06 eV; 0,89 eV; 0,94 eV ve 0,87 eV olarak hesaplanmıştır. DTZ, IOG, IOX ve IDX kontrast maddelerinin HOMO ve LUMO nun enerji değerlerindeki değişikliklerden dolayı hem DFT hem de RHF ile yapılan hesaplamalarda HOMO-LUMO arasındaki enerji farkını da etkilemektedir. HOMO-LUMO enerji farkı, gaz fazında, su, etanol, kloroform, asetik asit, dimetil formamid ve dimetil sülfoksit gibi farklı çözücülerde hesaplanan HOMO ve LUMO enerjileri Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3'de görüldüğü gibi, her iki yöntem için cep-4g baz seti ile yapılan hesaplamada gaz fazında ve çözelti fazlarında TIB kontrast maddesinin HOMO-LUMO enerji aralığı değerleri, DTZ, IOG, IOX ve IDX kontrast maddelerinin HOMO- LUMO enerji aralılığı değerlerinden daha fazladır.

B3LYP seviyesinde cep-4g, baz seti kullanılarak, gaz fazında ve çözelti fazlarında hesaplanan DTZ, IOG, IOX ve IDX kontrast maddelerinde HOMO-LUMO enerji farkı, TIB kontrast maddesinin HOMO-LUMO enerji farkından daha azdır. Buna karşılık, B3LYP seviyesinde cep-31g, cep121g baz setleri ile yapılan hesaplamalarda gaz fazında DTZ, IOG, IOX ve IDX kontrast maddelerinin HOMO-LUMO enerji farkı, TIB kontrast maddesinin HOMO-LUMO enerji farkından daha az fakat çözeltilerde yapılan hesaplamalarda DTZ, kontrast maddesinin HOMO-LUMO enerji farkı, TIB kontrast maddesinin HOMO-LUMO enerji farkından daha büyüktür.

Tablo 4.3 DFT ve RHF ile TIB, DTZ, IOG, IOX ve IDX kontrast maddelerinin gaz fazında ve farklı çözücülerdeki HOMO-LUMO enerji farkı değerleri

Baz setleri	Ortam	TIB	DTZ	IOG	IHX	IDX
HOMO-LUMO aralığı ΔE (eV)						
Cep-4g	Gaz	5,04	4,30	3,51	3,17	3,55
	Su	5,02	4,33	3,74	3,64	3,84
	Etanol	5,02	4,33	3,74	3,63	3,88
	Kloroform	5,03	4,35	3,79	3,54	3,86
	Asetik asit	5,03	4,34	3,81	3,56	3,87
	DMF	5,02	4,33	3,74	3,64	3,84
	DMSO	5,02	4,33	3,74	3,64	3,84
Cep-31g	Gaz	4,63	4,55	4,18	4,29	3,76
	Su	4,68	4,76	4,53	4,62	4,32
	Etanol	4,68	4,76	4,52	4,61	4,30
	Kloroform	4,67	4,74	4,47	4,59	4,25
	Asetik asit	4,68	4,74	4,48	4,60	4,28
	DMF	4,68	4,76	4,53	4,61	4,31
	DMSO	4,68	4,76	4,53	4,62	4,31
Cep-121g	Gaz	4,64	4,58	4,21	4,33	3,79
	Su	4,70	4,77	4,55	4,63	4,38
	Etanol	4,70	4,77	4,54	4,62	4,38
	Kloroform	4,69	4,75	4,48	4,60	4,28
	Asetik asit	4,69	4,76	4,50	4,61	4,31
	DMF	4,70	4,77	4,54	4,63	4,38
	DMSO	4,70	4,77	4,55	4,63	4,38
Lanl2dz	Gaz	4,81	4,71	4,30	4,34	3,87
	Su	4,87	4,90	4,90	4,76	4,47
	Etanol	4,87	4,89	4,67	4,76	4,45
	Kloroform	4,86	4,85	4,61	4,73	4,44
	Asetik asit	4,86	4,72	4,63	4,74	4,38
	DMF	4,87	4,87	4,68	4,76	4,46
	DMSO	4,87	4,90	4,68	4,76	4,46

Tablo 4.3 Devamı RHF

Baz setleri	Ortam	TIB	DTZ	IOG	IHX	IDX
HOMO-LUMO aralığı ΔE (eV)						
Cep-4g	Gaz	11,49	10,99	10,79	11,08	10,69
	Su	11,50	11,03	10,80	11,13	10,90
	Etanol	11,50	11,03	10,80	11,13	10,91
	Kloroform	11,50	11,02	10,81	11,12	10,93
	Asetik asit	11,54	11,04	10,77	11,11	10,88
	DMF	10,50	10,68	10,60	10,62	10,40
	DMSO	11,50	11,03	10,80	11,13	10,90
	Cep- 31g	Gaz	10,46	10,56	10,58	10,58
Su		10,50	10,68	10,61	10,62	10,40
Etanol		10,50	10,67	10,60	10,62	10,40
Kloroform		10,49	10,64	10,58	10,62	10,40
Asetik asit		10,54	10,70	10,60	10,66	10,31
DMF		10,50	10,68	10,60	10,62	10,40
DMSO		10,50	10,68	10,60	10,62	10,40
Cep-121g		Gaz	10,50	10,61	10,52	10,63
	Su	10,56	10,70	10,65	10,68	10,48
	Etanol	10,56	10,73	10,65	10,68	10,48
	Kloroform	10,55	10,70	10,63	10,67	10,39
	Asetik asit	10,60	10,75	10,64	10,71	10,38
	DMF	10,56	10,73	10,65	10,68	10,48
	DMSO	10,56	10,73	10,65	10,68	10,48
	Lanl2dz	Gaz	6,04	6,09	5,71	6,48
Su		6,10	7,13	5,90	6,80	5,84
Etanol		6,10	7,13	5,89	6,80	5,84
Kloroform		6,09	6,87	5,87	6,76	5,84
Asetik asit		10,96	11,06	10,94	10,99	10,66
DMF		6,10	7,12	5,91	6,80	5,84
DMSO		6,10	7,13	5,90	6,80	5,84

RHF seviyesinde lanl2dz baz seti ile gaz fazında ve çözelti fazlarında yapılan hesaplamalarda, TIB kontrast maddesinin HOMO-LUMO enerji farkı, dimer, IOG ve IDX bileşiklerinde azaldığı, monomer, DTZ ve IHX bileşiklerinde ise arttığı görülmektedir.

Örneğin, DFT seviyesinde cep-31g baz seti ile yapılan hesaplamada IOG kontrast maddesinin, gaz fazında elde edilen HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki fark 4,18 eV iken, su, etanol, kloroform, asetik asit, DMF ve DMSO çözeltilerinde sırasıyla 4,53; 4,52; 4,47; 4,48; 4,53; 4,53 eV olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3'de görüldüğü gibi artan çözücü polaritesiyle birlikte molekülün HOMO-LUMO enerji değerleri arasındaki farkta çok az bir değişim göstermiştir.

HOMO-LUMO enerji değerleri arasındaki farka göre DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast maddelerinin TIB kontrast maddesinden daha aktiftir ve TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast maddelerinin çözeltide HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkın artmasından dolayı artan kararlılığa bağlı olarak, solvasyon ile daha kararlı hale geldiği sonucuna varabiliriz (Aihara, 1999).

4.1.2 Elektronik Parametreler

Sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite, elektrofugalite gibi parametreler TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri için gaz fazında ve su, etanol, kloroform, asetik asit, N, N-dimetil formamid, N, N-dimetil sülfoksit çözeltilerinde DFT ve RHF yöntemleri cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleriyle hesaplanmış ve sırasıyla Tablo 4.4, Tablo 4.7'de listelenmiştir.

Örneğin, DFT ve RHF seviyelerinde cep-4g ile yapılan hesaplamada elektronegatiflik değerleri TIB kontrast maddesi için 4,57 eV; 3,75 eV olarak kaydedilmiş, bu değer DFT seviyesinde yapılan hesaplamada DMSO çözücüsünde 4,78 eV; 3,67 eV olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.4 ve Tablo 4.7'de görüldüğü gibi gaz fazında DFT, RHF seviyelerinde cep-31g

ve cep- 121g baz setleri kullanılarak hesaplanan TIB kontrast maddesinin elektronegatiflik değerleri DTZ, IOG ve IHX kontrast maddelerinin elektronegatiflik değerlerinden daha küçük ve IDX kontrast maddesinin elektronegatiflik değerinden daha büyüktür.

Cep-4g ve lan12dz baz seti ile yapılan hesaplamada, elektronegatiflikte kayda değer bir değişiklik olmuştur. Örneğin, DFT/cep-4g ile yapılan hesaplamada, elektronegatiflik değerleri TIB kontrast maddesinde 4,57 eV olarak kaydedilmiş ve bu değer DTZ ve IOG kontrast maddelerinde sırasıyla 4,65 eV; 4,62 eV'ye artmıştır, IHX ve IDX bileşiklerinde ise aksine, sırasıyla 4,54 eV; 4,35 eV'ye düşmüştür.

TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast maddelerinin elektronegatiflik değerleri üzerindeki bu etkiler, elektronegatifliğin ters işaretlisi olan kimyasal potansiyel değerlerinde de gözlemlenmiştir.

Tablo 4.4 ve Tablo 4.7'de görüldüğü gibi gaz fazında ve çözelti fazlarında DFT, RHF seviyelerinde cep-31g ve cep-121g baz setleri kullanılarak hesaplanan DTZ, IOG, IHX kontrast maddelerinin, kimyasal potansiyel değerleri TIB kontrast maddesinin kimyasal potansiyel değerlerinden daha büyüktür. DFT, RHF ile Cep-4g ve lan12dz baz setleri kullanılarak yapılan hesaplamalarda, gaz fazında ve çözelti fazlarında iyonik kontrast madde olan DTZ ve IOG kontrast maddelerinin kimyasal potansiyelinde artma, aksine, noniyonik kontrast madde olan IHX ve IDX kontrast maddelerinde ise dikkate değer bir azalma kaydedilmiştir. Örneğin, RHF/cep-31g ile yapılan hesaplamalarda, TIB molekülünün kimyasal potansiyel değeri -4,05 eV dir, bu değer DTZ, IOG ve IHX için sırasıyla -4,23 eV; - 4,37 eV; -4,37 eV'a artmış, ve IDX'in -4,01 eV için azalmıştır.

TIB molekülündeki H yerine değişik grupların geçmesi, HOMO-LUMO enerji farkı ile doğrudan bir ilişkisi olan sertliği de etkilediğini söyleyebiliriz. HOMO-LUMO enerji aralığı değerleri arttığında molekülün daha sert hale geldiği gerçeğiyle iyi bir uyum içinde olduğu sonucuna varılmıştır (Pearson, 1986). Gaz ve çözelti fazlarında B3LYP ve RHF seviyesinde cep-31G yapılan hesaplamalarda TIB molekülünün elektrofiliklik indeksi ve nükleofugalite değerleri, DTZ, IOG ve IHX ve IDX kontrast maddelerinin elektrofiliklik indeksi ve nükleofugalite değerlerinden daha küçük

bulunmuştur,

Tablo 4.4 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde cep-4g baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV-1	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_c eV
Gaz	TIB	4,57	2,41	0,21	-4,57	4,34	10,12	0,97
	DTZ	4,65	2,36	0,21	-4,65	4,58	10,41	1,11
	IOG	4,62	2,15	0,23	-4,62	4,97	10,67	1,42
	IHX	4,54	2,17	0,23	-4,54	4,74	10,36	1,29
	IDX	4,35	1,94	0,26	-4,35	4,88	10,19	1,50
Su	TIB	4,78	2,51	0,20	-4,78	4,55	10,59	1,03
	DTZ	5,13	2,16	0,23	-5,13	6,08	12,29	2,03
	IOG	5,32	1,87	0,27	-5,32	7,57	13,82	3,18
	IHX	4,74	1,82	0,27	-4,74	6,18	11,84	2,35
	IDX	4,84	1,92	0,26	-4,84	6,09	11,88	2,21
Etanol	TIB	4,78	2,51	0,20	-4,78	4,55	10,58	1,02
	DTZ	5,12	2,16	0,23	-5,12	6,05	12,25	2,01
	IOG	5,32	1,87	0,27	-5,32	7,57	13,83	3,18
	IHX	4,73	1,81	0,28	-4,73	6,18	11,82	2,35
	IDX	4,84	1,94	0,26	-4,84	6,04	11,85	2,17
Kloroform	TIB	4,78	2,51	0,20	-4,78	4,54	10,57	1,02
	DTZ	5,05	2,17	0,23	-5,05	5,87	12,00	1,90
	IOG	5,36	1,90	0,26	-5,36	7,57	13,87	3,16
	IHX	4,67	1,77	0,28	-4,67	6,16	11,71	2,38
	IDX	4,76	1,93	0,26	-4,76	5,87	11,59	2,07
Asetik asit	TIB	4,78	2,51	0,20	-4,78	4,54	10,57	1,02
	DTZ	5,07	2,17	0,23	-5,07	5,92	12,07	1,93
	IOG	5,36	1,90	0,26	-5,36	7,56	13,87	3,15
	IHX	4,69	1,78	0,28	-4,69	6,16	11,74	2,37
	IDX	4,78	1,94	0,26	-4,78	5,91	11,65	2,09
DMF	TIB	4,78	2,51	0,20	-4,78	4,55	10,58	1,02
	DTZ	5,12	2,16	0,23	-5,12	6,06	12,27	2,02
	IOG	5,32	1,87	0,27	-5,32	7,56	13,82	3,18
	IHX	4,74	1,82	0,28	-4,74	6,18	11,82	2,35
	IDX	4,83	1,92	0,26	-4,83	6,06	11,85	2,20
DMSO	TIB	4,78	2,51	0,20	-4,78	4,55	10,59	1,02
	DTZ	5,13	2,16	0,23	-5,13	6,07	12,28	2,03
	IOG	5,32	1,87	0,27	-5,32	7,56	13,82	3,18
	IHX	4,74	1,82	0,27	-4,74	6,18	11,83	2,35
	IDX	4,83	1,92	0,26	-4,83	6,07	11,86	2,20

Tablo 4.4 Devamı RHF

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV ⁻¹	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	3,75	5,74	0,09	-3,75	1,23	7,85	0,35
	DTZ	4,03	5,49	0,09	-4,03	1,48	8,25	0,20
	IOG	4,39	5,39	0,09	-4,39	1,79	8,88	0,09
	IHX	4,29	5,54	0,09	-4,29	1,66	8,73	0,14
	IDX	3,98	5,35	0,09	-3,98	1,48	8,13	0,18
Su	TIB	3,67	5,75	0,09	-3,67	1,17	7,72	0,37
	DTZ	4,2	5,51	0,09	-4,20	1,60	8,56	0,16
	IOG	4,35	5,40	0,09	-4,35	1,75	8,81	0,10
	IHX	4,29	5,56	0,09	-4,29	1,66	8,73	0,14
	IDX	4,2	5,45	0,09	-4,20	1,62	8,55	0,14
Etanol	TIB	3,68	5,75	0,09	-3,68	1,18	7,73	0,37
	DTZ	4,2	5,51	0,09	-4,20	1,60	8,55	0,16
	IOG	4,35	5,40	0,09	-4,35	1,75	8,81	0,10
	IHX	4,30	5,56	0,09	-4,30	1,66	8,74	0,14
	IDX	4,19	5,45	0,09	-4,19	1,61	8,53	0,15
Kloroform	TIB	3,69	5,75	0,09	-3,69	1,18	7,75	0,37
	DTZ	4,16	5,51	0,09	-4,16	1,57	8,48	0,17
	IOG	4,36	5,41	0,09	-4,36	1,76	8,82	0,10
	IHX	4,30	5,56	0,09	-4,30	1,67	8,75	0,14
	IDX	4,13	5,46	0,09	-4,13	1,56	8,43	0,16
Asetik asit	TIB	3,70	5,77	0,09	-3,70	1,19	7,78	0,37
	DTZ	4,17	5,52	0,09	-4,17	1,57	8,50	0,16
	IOG	4,39	5,39	0,09	-4,39	1,79	8,88	0,09
	IHX	4,28	5,56	0,09	-4,28	1,65	8,71	0,15
	IDX	4,14	5,44	0,09	-4,14	1,57	8,43	0,16
DMF	TIB	3,91	5,25	0,10	-3,91	1,46	8,00	0,17
	DTZ	4,24	5,34	0,09	-4,24	1,68	8,58	0,11
	IOG	4,29	5,30	0,09	-4,29	1,74	8,68	0,10
	IHX	4,29	5,31	0,09	-4,29	1,73	8,68	0,10
	IDX	4,27	5,20	0,10	-4,27	1,75	8,62	0,08
DMSO	TIB	3,67	5,75	0,09	-3,67	1,17	7,72	0,37
	DTZ	4,2	5,51	0,09	-4,20	1,60	8,56	0,16
	IOG	4,35	5,40	0,09	-4,35	1,75	8,81	0,10
	IHX	4,29	5,56	0,09	-4,29	1,66	8,73	0,14
	IDX	4,2	5,45	0,09	-4,20	1,62	8,54	0,14

Tablo 4.5 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde cep-31g baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV-1	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	4,68	2,31	0,22	-4,68	4,73	10,57	1,21
	DTZ	4,75	2,28	0,22	-4,75	4,96	10,85	1,35
	IOG	4,74	2,09	0,24	-4,74	5,39	11,17	1,69
	IHX	4,70	2,14	0,23	-4,70	5,15	10,91	1,52
	IDX	4,47	1,88	0,27	-4,47	5,32	10,73	1,79
Su	TIB	4,59	2,34	0,21	-4,59	4,50	10,26	1,08
	DTZ	4,84	2,38	0,21	-4,84	4,92	10,95	1,27
	IOG	4,8	2,27	0,22	-4,80	5,08	11,02	1,42
	IHX	4,82	2,31	0,22	-4,82	5,02	10,99	1,36
	IDX	4,74	2,16	0,23	-4,74	5,20	11,01	1,54
Etanol	TIB	4,59	2,34	0,21	-4,59	4,51	10,27	1,08
	DTZ	4,84	2,38	0,21	-4,84	4,92	10,94	1,27
	IOG	4,8	2,26	0,22	-4,80	5,09	11,02	1,42
	IHX	4,82	2,31	0,22	-4,82	5,03	11,00	1,37
	IDX	4,73	2,15	0,23	-4,73	5,21	11,02	1,55
Kloroform	TIB	4,61	2,34	0,21	-4,61	4,55	10,32	1,11
	DTZ	4,83	2,37	0,21	-4,83	4,92	10,93	1,28
	IOG	4,79	2,23	0,22	-4,79	5,14	11,05	1,47
	IHX	4,81	2,29	0,22	-4,81	5,05	11,01	1,38
	IDX	4,67	2,12	0,24	-4,67	5,13	10,86	1,53
Asetik asit	TIB	4,6	2,34	0,21	-4,60	4,53	10,31	1,10
	DTZ	4,83	2,37	0,21	-4,83	4,92	10,94	1,27
	IOG	4,79	2,24	0,22	-4,79	5,13	11,04	1,45
	IHX	4,81	2,30	0,22	-4,81	5,04	11,01	1,38
	IDX	4,68	2,14	0,23	-4,68	5,12	10,87	1,51
DMF	TIB	4,59	2,34	0,21	-4,59	4,50	10,26	1,08
	DTZ	4,84	2,38	0,21	-4,84	4,92	10,95	1,27
	IOG	4,8	2,26	0,22	-4,80	5,09	11,02	1,42
	IHX	4,82	2,31	0,22	-4,82	5,03	10,99	1,36
	IDX	4,73	2,15	0,23	-4,73	5,20	11,01	1,55
DMSO	TIB	4,59	2,34	0,21	-4,59	4,50	10,27	1,08
	DTZ	4,84	2,38	0,21	-4,84	4,92	10,95	1,27
	IOG	4,8	2,27	0,22	-4,80	5,09	11,02	1,42
	IHX	4,82	2,31	0,22	-4,82	5,02	10,99	1,36
	IDX	4,73	2,15	0,23	-4,73	5,20	11,01	1,54

Tablo 4.5 Devamı RHF

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV-1	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	4,05	5,23	0,10	-4,05	1,57	8,23	0,13
	DTZ	4,23	5,28	0,09	-4,23	1,69	8,56	0,11
	IOG	4,37	5,29	0,09	-4,37	1,80	8,81	0,08
	IHX	4,37	5,29	0,09	-4,37	1,80	8,81	0,08
	IDX	4,01	4,85	0,10	-4,01	1,66	8,09	0,07
Su	TIB	3,91	5,25	0,10	-3,91	1,46	8,00	0,17
	DTZ	4,24	5,34	0,09	-4,24	1,68	8,59	0,11
	IOG	4,29	5,30	0,09	-4,29	1,74	8,68	0,10
	IHX	4,29	5,31	0,09	-4,29	1,73	8,67	0,10
	IDX	4,28	5,20	0,10	-4,28	1,76	8,63	0,08
Etanol	TIB	3,92	5,25	0,10	-3,92	1,46	8,00	0,17
	DTZ	4,24	5,34	0,09	-4,24	1,68	8,58	0,11
	IOG	4,29	5,30	0,09	-4,29	1,74	8,68	0,10
	IHX	4,29	5,31	0,09	-4,29	1,73	8,68	0,10
	IDX	4,26	5,20	0,10	-4,26	1,75	8,61	0,08
Kloroform	TIB	3,94	5,25	0,10	-3,94	1,48	8,05	0,16
	DTZ	4,23	5,32	0,09	-4,23	1,68	8,57	0,11
	IOG	4,31	5,29	0,09	-4,31	1,75	8,71	0,09
	IHX	4,31	5,31	0,09	-4,31	1,75	8,71	0,09
	IDX	4,27	5,20	0,10	-4,27	1,75	8,63	0,08
Asetik asit	TIB	3,95	5,27	0,09	-3,95	1,48	8,06	0,17
	DTZ	4,23	5,35	0,09	-4,23	1,67	8,58	0,12
	IOG	4,32	5,30	0,09	-4,32	1,76	8,73	0,09
	IHX	4,32	5,33	0,09	-4,32	1,75	8,73	0,10
	IDX	4,22	5,16	0,10	-4,22	1,73	8,53	0,09
DMF	TIB	3,91	5,25	0,10	-3,91	1,46	8,00	0,17
	DTZ	4,24	5,34	0,09	-4,24	1,68	8,58	0,11
	IOG	4,29	5,30	0,09	-4,29	1,74	8,68	0,10
	IHX	4,29	5,31	0,09	-4,29	1,73	8,68	0,10
	IDX	4,27	5,20	0,10	-4,27	1,75	8,62	0,08
DMSO	TIB	3,91	5,25	0,10	-3,91	1,46	8,00	0,17
	DTZ	4,24	5,34	0,09	-4,24	1,68	8,59	0,11
	IOG	4,29	5,30	0,09	-4,29	1,74	8,68	0,10
	IHX	4,29	5,31	0,09	-4,29	1,73	8,68	0,10
	IDX	4,27	5,20	0,10	-4,27	1,75	8,63	0,08

Tablo 4.6 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde cep-121g baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV ⁻¹	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	4,72	2,32	0,22	-4,72	4,79	10,67	1,23
	DTZ	4,79	2,29	0,22	-4,79	5,02	10,96	1,37
	IOG	4,79	2,11	0,24	-4,79	5,44	11,28	1,71
	IHX	4,75	2,17	0,23	-4,75	5,21	11,05	1,54
	IDX	4,51	1,90	0,26	-4,51	5,37	10,82	1,80
Su	TIB	4,63	2,35	0,21	-4,63	4,55	10,36	1,10
	DTZ	4,87	2,39	0,21	-4,87	4,96	11,02	1,29
	IOG	4,83	2,27	0,22	-4,83	5,13	11,10	1,44
	IHX	4,85	2,31	0,22	-4,85	5,08	11,09	1,39
	IDX	4,77	2,19	0,23	-4,77	5,18	11,05	1,51
Etanol	TIB	4,63	2,35	0,21	-4,63	4,56	10,37	1,11
	DTZ	4,86	2,38	0,21	-4,86	4,96	11,02	1,29
	IOG	4,83	2,27	0,22	-4,83	5,14	11,10	1,44
	IHX	4,85	2,31	0,22	-4,85	5,09	11,09	1,39
	IDX	4,76	2,19	0,23	-4,76	5,17	11,03	1,51
Kloroform	TIB	4,65	2,34	0,21	-4,65	4,60	10,42	1,13
	DTZ	4,86	2,38	0,21	-4,86	4,96	11,01	1,30
	IOG	4,82	2,24	0,22	-4,82	5,19	11,13	1,49
	IHX	4,85	2,30	0,22	-4,85	5,11	11,11	1,41
	IDX	4,71	2,14	0,23	-4,71	5,18	10,96	1,54
Asetik asit	TIB	4,64	2,35	0,21	-4,64	4,59	10,40	1,12
	DTZ	4,86	2,38	0,21	-4,86	4,96	11,01	1,29
	IOG	4,83	2,25	0,22	-4,83	5,17	11,12	1,47
	IHX	4,85	2,30	0,22	-4,85	5,10	11,11	1,41
	IDX	4,72	2,16	0,23	-4,72	5,17	10,97	1,53
DMF	TIB	4,63	2,35	0,21	-4,63	4,56	10,36	1,10
	DTZ	4,86	2,38	0,21	-4,86	4,96	11,02	1,29
	IOG	4,83	2,27	0,22	-4,83	5,13	11,10	1,44
	IHX	4,85	2,31	0,22	-4,85	5,09	11,09	1,39
	IDX	4,76	2,19	0,23	-4,76	5,18	11,04	1,51
DMSO	TIB	4,63	2,35	0,21	-4,63	4,56	10,36	1,10
	DTZ	4,86	2,38	0,21	-4,86	4,96	11,02	1,29
	IOG	4,83	2,27	0,22	-4,83	5,13	11,10	1,44
	IHX	4,85	2,31	0,22	-4,85	5,09	11,09	1,39
	IDX	4,76	2,19	0,23	-4,76	5,18	11,04	1,51

Tablo 4.6 Devamı RHF

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV-1	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	4,08	5,25	0,10	-4,08	1,58	8,29	0,13
	DTZ	4,24	5,30	0,09	-4,24	1,69	8,58	0,11
	IOG	4,37	5,26	0,10	-4,37	1,82	8,82	0,07
	IHX	4,38	5,32	0,09	-4,38	1,80	8,84	0,08
	IDX	4,05	4,92	0,10	-4,05	1,67	8,18	0,08
Su	TIB	3,95	5,28	0,09	-3,95	1,48	8,07	0,17
	DTZ	4,26	5,35	0,09	-4,26	1,69	8,62	0,11
	IOG	4,31	5,33	0,09	-4,31	1,74	8,71	0,10
	IHX	4,31	5,34	0,09	-4,31	1,74	8,72	0,10
	IDX	4,28	5,24	0,10	-4,28	1,75	8,66	0,09
Etanol	TIB	3,96	5,28	0,09	-3,96	1,48	8,08	0,17
	DTZ	4,25	5,36	0,09	-4,25	1,69	8,62	0,11
	IOG	4,31	5,33	0,09	-4,31	1,74	8,72	0,10
	IHX	4,31	5,34	0,09	-4,31	1,74	8,73	0,10
	IDX	4,27	5,24	0,10	-4,27	1,74	8,63	0,09
Kloroform	TIB	3,98	5,27	0,09	-3,98	1,50	8,12	0,16
	DTZ	4,25	5,35	0,09	-4,25	1,69	8,61	0,11
	IOG	4,32	5,31	0,09	-4,32	1,76	8,73	0,09
	IHX	4,33	5,34	0,09	-4,33	1,76	8,75	0,10
	IDX	4,23	5,20	0,10	-4,23	1,72	8,55	0,09
Asetik asit	TIB	3,99	5,30	0,09	-3,99	1,50	8,14	0,16
	DTZ	4,25	5,37	0,09	-4,25	1,68	8,62	0,12
	IOG	4,33	5,32	0,09	-4,33	1,77	8,76	0,09
	IHX	4,34	5,35	0,09	-4,34	1,76	8,77	0,10
	IDX	4,23	5,19	0,10	-4,23	1,73	8,56	0,09
DMF	TIB	3,95	5,28	0,09	-3,95	1,48	8,07	0,17
	DTZ	4,26	5,36	0,09	-4,26	1,69	8,63	0,11
	IOG	4,31	5,33	0,09	-4,31	1,74	8,71	0,10
	IHX	4,31	5,34	0,09	-4,31	1,74	8,72	0,10
	IDX	4,28	5,24	0,10	-4,28	1,75	8,64	0,09
DMSO	TIB	3,95	5,28	0,09	-3,95	1,48	8,07	0,17
	DTZ	4,26	5,36	0,09	-4,26	1,69	8,63	0,11
	IOG	4,31	5,33	0,09	-4,31	1,74	8,71	0,10
	IHX	4,31	5,34	0,09	-4,31	1,74	8,72	0,10
	IDX	4,28	5,24	0,10	-4,28	1,75	8,65	0,09

Tablo 4.7 TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast molekülleri gaz fazında ve farklı çözücülerdeki DFT ve RHF seviyelerinde Lanl2dz baz seti kullanılarak hesaplanan bazı parametreler

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV ⁻¹	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	4,57	2,41	0,21	-4,57	4,34	10,12	0,97
	DTZ	4,65	2,36	0,21	-4,65	4,58	10,41	1,11
	IOG	4,62	2,15	0,23	-4,62	4,97	10,67	1,42
	IHX	4,54	2,17	0,23	-4,54	4,74	10,36	1,29
	IDX	4,35	1,94	0,26	-4,35	4,88	10,19	1,50
Su	TIB	4,51	2,43	0,21	-4,51	4,17	9,89	0,88
	DTZ	4,74	2,45	0,20	-4,74	4,59	10,55	1,07
	IOG	4,74	2,45	0,20	-4,74	4,59	10,55	1,07
	IHX	4,73	2,38	0,21	-4,73	4,69	10,61	1,16
	IDX	4,65	2,23	0,22	-4,65	4,85	10,62	1,31
Etanol	TIB	4,51	2,43	0,21	-4,51	4,17	9,89	0,88
	DTZ	4,74	2,45	0,20	-4,74	4,59	10,55	1,07
	IOG	4,7	2,33	0,21	-4,70	4,74	10,61	1,20
	IHX	4,73	2,38	0,21	-4,73	4,70	10,61	1,16
	IDX	4,64	2,22	0,22	-4,64	4,84	10,60	1,31
Kloroform	TIB	4,52	2,43	0,21	-4,52	4,20	9,94	0,90
	DTZ	4,72	2,42	0,21	-4,72	4,59	10,52	1,09
	IOG	4,69	2,30	0,22	-4,69	4,78	10,62	1,24
	IHX	4,72	2,36	0,21	-4,72	4,70	10,60	1,17
	IDX	4,61	2,22	0,23	-4,61	4,78	10,50	1,29
Asetik asit	TIB	4,52	2,43	0,21	-4,52	4,19	9,92	0,89
	DTZ	4,65	2,36	0,21	-4,65	4,57	10,40	1,11
	IOG	4,7	2,31	0,22	-4,70	4,76	10,62	1,23
	IHX	4,72	2,37	0,21	-4,72	4,70	10,61	1,17
	IDX	4,62	2,19	0,23	-4,62	4,87	10,58	1,35
DMF	TIB	4,51	2,43	0,21	-4,51	4,17	9,89	0,88
	DTZ	4,73	2,44	0,21	-4,73	4,60	10,54	1,08
	IOG	4,71	2,34	0,21	-4,71	4,74	10,61	1,20
	IHX	4,73	2,38	0,21	-4,73	4,69	10,61	1,16
	IDX	4,64	2,23	0,22	-4,64	4,84	10,60	1,31
DMSO	TIB	4,51	2,43	0,21	-4,51	4,17	9,89	0,88
	DTZ	4,74	2,45	0,20	-4,74	4,59	10,55	1,07
	IOG	4,71	2,34	0,21	-4,71	4,74	10,61	1,20
	IHX	4,73	2,38	0,21	-4,73	4,69	10,61	1,16
	IDX	4,65	2,23	0,22	-4,65	4,84	10,60	1,31

Tablo 4.7 Devamı RHF

Ortam	Bileşik	χ eV	η eV	s eV ⁻¹	μ_i eV	ω eV	E_n eV	E_e eV
Gaz	TIB	3,92	3,02	0,17	-3,92	2,55	7,98	0,14
	DTZ	3,92	3,04	0,16	-3,92	2,53	7,97	0,13
	IOG	3,95	2,86	0,18	-3,95	2,73	8,10	0,21
	IHX	3,32	3,24	0,15	-3,32	1,70	6,64	0,00
	IDX	3,51	2,82	0,18	-3,51	2,18	7,10	0,08
Su	TIB	3,84	3,05	0,16	-3,84	2,41	7,78	0,10
	DTZ	3,59	3,56	0,14	-3,59	1,81	7,19	0,00
	IOG	4,07	2,95	0,17	-4,07	2,81	8,36	0,21
	IHX	3,69	3,40	0,15	-3,69	2,00	7,39	0,01
	IDX	3,95	2,92	0,17	-3,95	2,67	8,08	0,18
Etanol	TIB	3,84	3,05	0,16	-3,84	2,42	7,78	0,10
	DTZ	3,59	3,57	0,14	-3,59	1,80	7,18	0,00
	IOG	4,07	2,95	0,17	-4,07	2,81	8,35	0,21
	IHX	3,68	3,40	0,15	-3,68	1,99	7,37	0,01
	IDX	3,93	2,92	0,17	-3,93	2,65	8,04	0,17
Kloroform	TIB	3,86	3,04	0,16	-3,86	2,44	7,82	0,11
	DTZ	3,68	3,43	0,15	-3,68	1,97	7,37	0,01
	IOG	4,05	2,94	0,17	-4,05	2,79	8,31	0,21
	IHX	3,62	3,38	0,15	-3,62	1,94	7,25	0,01
	IDX	3,91	2,92	0,17	-3,91	2,62	8,00	0,17
Asetik asit	TIB	3,79	5,48	0,09	-3,79	1,31	7,84	0,26
	DTZ	4,08	5,53	0,09	-4,08	1,51	8,35	0,19
	IOG	4,17	5,47	0,09	-4,17	1,59	8,50	0,15
	IHX	4,18	5,50	0,09	-4,18	1,59	8,51	0,16
	IDX	4,09	5,33	0,09	-4,09	1,57	8,32	0,14
DMF	TIB	3,84	3,05	0,16	-3,84	2,42	7,78	0,10
	DTZ	3,58	3,56	0,14	-3,58	1,80	7,16	0,00
	IOG	4,07	2,96	0,17	-4,07	2,80	8,35	0,21
	IHX	3,69	3,40	0,15	-3,69	2,00	7,38	0,01
	IDX	3,94	2,92	0,17	-3,94	2,65	8,05	0,18
DMSO	TIB	3,84	3,05	0,16	-3,84	2,42	7,78	0,10
	DTZ	3,59	3,57	0,14	-3,59	1,81	7,19	0,00
	IOG	4,07	2,95	0,17	-4,07	2,81	8,36	0,21
	IHX	3,69	3,40	0,15	-3,69	2,00	7,39	0,01
	IDX	3,94	2,92	0,17	-3,94	2,66	8,06	0,18

Örneğin gaz fazında RHF/cep-31g ile yapılan hesaplamalarda TIB kontrast maddesinin elektrofilik indeksi ve nükleofugalite değerleri sırasıyla 1,57; 8,23'dir. Bu değerler, DTZ için 1,69; 8,56 eV IOG için 1,80; 8,81 eV, IHX için 1,80; 8,81 eV, IDX için 1,66; 8,09 eV'dir. Aksine elektrofugalite değerleri, TIB için 0,13 eV'den sırasıyla DTZ, IOG, IHX ve IDX için 0,11 eV; 0,08 eV; 0,08 eV ve 0,07 eV'ye düşmüştür.

4.1.3 Dipol Moment Hesaplaması

TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin dipol momentini, gaz fazında ve farklı çözücü fazlarında B3LYP ve RHF seviyelerinde cep 4g, cep-31g, cep-121g ve Lanl2dz baz setleri kullanılarak hesaplanan sonuçlar Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.8 TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin gaz fazında ve farklı çözücülerdeki B3LYP seviyesinde cep 4g, cep-31g, cep-121g, ve Lanl2dz baz setleri kullanılarak hesaplanan dipol moment değerleri (Debye)

Baz seti	Bileşik	Gaz	Su	Asetik asit	Etanol	Kloroform	DMF	DMSO
Cep-4g	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,80	9,06	8,62	8,97	8,47	9,01	9,03
	IOG	6,80	9,03	8,76	8,41	8,68	8,96	8,99
	IHX	7,53	8,17	8,15	8,16	8,18	8,17	8,18
	IDX	11,19	14,62	13,39	14,06	13,18	14,56	14,58
Cep-31g	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,47	8,91	8,48	8,84	8,34	8,88	8,89
	IOG	8,69	12,11	11,37	11,98	11,16	12,05	12,07
	IHX	9,87	11,74	11,42	11,70	11,32	11,72	12,07
	IDX	15,09	21,76	17,96	21,56	17,72	21,66	21,70
Cep-121g	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,25	8,80	8,34	8,73	8,18	8,77	8,78
	IOG	8,58	11,76	11,06	11,62	10,79	11,68	11,71
	IHX	9,95	11,81	11,52	11,75	11,42	11,78	11,79
	IDX	14,83	18,62	17,90	18,61	17,65	18,54	18,57
Lanl2dz	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	8,44	8,44	8,18	8,34	7,60	8,20	8,42
	IOG	11,78	11,78	11,19	11,67	10,99	12,06	11,74
	IHX	9,02	11,95	11,65	11,90	11,54	11,92	11,93
	IDX	15,89	21,39	20,11	21,35	18,44	21,47	21,51

B3LYP seviyesinde cep 4g, cep-31g, cep-121g, ve Lanl2dz baz setlerine göre gaz ve çözelti fazlarında TIB molekülünün dipol moment değerleri, DTZ, IOG ve IHX ve IDX kontrast maddelerinin dipol moment değerlerinden daha küçüktür. Çalışılan moleküller içinde dipol moment en yüksek olan kontrast madde IDX'dir. B3LYP/cep- 4g ile yapılan hesaplamada TIB molekülünün dipol moment değeri 0,00 Debye olarak bulunurken DTZ, IOG, IHX kontrast maddelerinde 6,80 Debye, 6,80 Debye, 7,53 Debye, IDX molekülünde ise 11,19 Debye olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.9 TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin gaz fazında ve farklı çözücülerdeki RHF seviyesinde cep 4g, cep-31g, cep-121g, ve Lanl2dz baz setleri kullanılarak hesaplanan dipol moment değerleri (Debye)

Baz Seti	Bileşik	Gaz	Su	Asetik asit	Etanol	Kloroform	DMF	DMSO
Cep-4g	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,92	8,66	8,34	8,60	8,23	8,63	8,65
	IOG	6,25	8,25	7,67	6,30	7,46	8,19	8,21
	IHX	7,23	9,41	8,90	9,30	8,75	9,35	9,37
	IDX	11,63	13,99	13,36	13,85	13,18	13,92	13,94
Cep-31g	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,79	9,56	9,02	9,45	8,23	9,50	9,52
	IOG	8,76	12,01	11,32	11,87	7,46	11,94	11,97
	IHX	9,12	9,97	9,94	9,97	8,75	9,97	9,97
	IDX	16,04	21,40	20,35	21,20	13,18	21,30	21,34
Cep-121g	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,58	9,43	8,86	9,32	8,68	9,37	9,40
	IOG	8,57	11,88	11,17	11,73	10,94	11,80	11,83
	IHX	9,11	10,11	10,05	10,11	10,01	10,11	10,11
	IDX	15,64	20,38	19,94	20,22	19,60	20,30	20,33
Lanl2dz	TIB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	DTZ	6,32	9,26	8,74	9,16	0,00	9,21	9,23
	IOG	8,82	11,80	11,15	11,67	8,57	11,73	11,76
	IHX	10,01	10,08	9,99	10,07	10,94	10,08	10,08
	IDX	15,52	20,87	19,84	20,65	9,94	20,76	20,81

B3LYP ve RHF seviyelerinde ve cep 4g, cep-31g, cep-121g ve Lanl2dz baz setlerine göre gaz ve çözelti fazlarında TIB molekülün dipol moment değerleri, DTZ, IOG ve IHX ve IDX kontrast maddelerinin dipol moment değerlerinden daha azdır.

Çalışılan moleküller içinde dipol momenti en yüksek olan kontrast madde su fazındadır. RHF/cep-4g ile yapılan hesaplamada TIB molekülünün dipol moment değeri 0,00 Debye olarak bulunurken DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinde 6,92 Debye, 6,25 Debye, 7,23 Debye ve 11,63 Debye olarak hesaplanmıştır.

4.1.4 Doğal Bağ Orbitallerinin (NBO) Hesaplanması

DTZ kontrast maddesinin doğal bağ orbitalleri hesaplaması ile verici-alıcı etkileşiminin pertürbasyon enerjisinin üzerine etkisi gaz fazında ve farklı çözeltili fazlarında B3LYP seviyesinde cep 4g, cep-31g, cep-121g ve Lanl2dz baz setleri kullanılarak hesaplanan sonuçlar Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 DTZ bileşiğindeki en kuvvetli etkileşimler

D T Z	Molekül içi etkileşimler			Stabilizasyon enerjisi						
	Donör	Akseptör	Tür	Gaz	Su	Asetik asit	Kloroform	Etanol	DMF	DMSO
	(i)	(j)								
Cep- 4g	LP2O ₄	O ₅ -C ₁₆	π^*	46,79	48,97	49,22	49,09	49,51	49,55	48,31
	LP1N _i	O ₆ -C ₁₇	π^*	35,48	41,69	40,44	40,74	41,43	41,62	41,55
	LP1N ₉	O ₇ -C ₁₈	π^*	35,73	40,92	40,73	41,02	41,68	41,86	41,79
Cep- 31g	LP2O ₄	O ₅ -C ₁₆	π^*	46,84	49,09	48,74	48,62	48,44	49,07	48,47
	LP1N _i	O ₆ -C ₁₇	π^*	47,43	13,43	20,15	28,10	12,64	14,07	11,54
	LP1N ₉	O ₇ -C ₁₈	π^*	46,22	10,24	20,15	24,01	9,59	10,77	8,72
Cep- 121g	LP2O ₄	O ₅ -C ₁₆	π^*	46,79	48,97	49,22	49,09	49,51	49,55	48,31
	LP1N _i	O ₆ -C ₁₇	π^*	50,36	35,65	44,38	45,47	39,89	37,56	38,63
	LP1N ₉	O ₇ -C ₁₈	π^*	51,31	31,98	42,00	43,32	36,79	34,25	35,39
Lanl 2dz	LP2O ₄	O ₅ -C ₁₆	π^*	48,39	50,78	50,40	50,24	50,71	50,74	50,74
	LP1N _i	O ₆ -C ₁₇	π^*	41,97	14,94	21,58	61,53	16,39	15,46	65,01
	LP1N ₉	O ₇ -C ₁₈	π^*	40,96	12,12	18,53	60,99	13,37	12,58	64,32

DTZ molekülünde Cep-4g baz seti ile B3lyp seviyesinde hesaplanan moleküller arası hiper-konjügasyon etkileşim enerjilerinde çözücü ortamında dikkate değer artış kaydedilmiştir.

Örneğin, LP1N₉ atomunun ortaklaşmamış elektronlarıyla $\pi^*(O_7-C_{18})$ orbitalleri arasındaki etkileşim ile oluşan moleküller arası etkileşimlerde stabilizasyon

enerjisi, 35,73 kcal mol⁻¹ olarak bulunmuştur. Bu stabilizasyon enerjisi su, asetik asit, kloroform, etanol, DMSO ve DMF'de sırasıyla 40,92 kcal mol⁻¹; 40,73 kcal mol⁻¹; 41,02 kcal mol⁻¹; 41,68 kcal mol⁻¹; 41,86 kcal mol⁻¹ ve 41,79 kcal mol⁻¹ olarak bulunmuştur.

Cep-31g ve cep-121g baz setleri kullanıldığında, sadece LP2O₄ ve $\pi^*(O_5-C_{16})$ orbitalleri arasındaki etkileşimden dolayı stabilizasyon enerjisinde çalışılan çözücü fazlarında artma, oysa ki, LP1N₈ ve $\pi^*(O_6-C_{17})$ orbitalleri ile LP1N₉ ve $\pi^*(O_7-C_{18})$ orbitalleri arasındaki etkileşimden dolayı stabilizasyon enerjisinde kayda değer bir azalma olmuştur.

Örneğin, cep-121g baz seti ile yapılan hesaplamada, gaz fazında DTZ için LP1N₉ ve $\pi^*(O_7-C_{18})$ orbitalleri arasındaki etkileşimden dolayı stabilizasyon enerjisi 51,31 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmış olup bu etkileşim su, asetik asit, kloroform, etanol, DMSO ve DMF çözeltilerinde ise sırasıyla 31,98 kcal mol⁻¹; 42,00 kcal mol⁻¹; 43,32 kcal mol⁻¹; 36,79 kcal mol⁻¹; 34,25 kcal mol⁻¹ ve 35,39 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Lan12dz baz seti ile yapılan hesaplamalarda, LP1N₈ ve $\pi^*(O_6-C_{17})$ orbitalleri, LP1N₉ ve $\pi^*(O_7-C_{18})$ orbitalleri arasındaki hiper-konjügasyon etkileşimleri sonucu su, etanol, asetik asit, DMSO çözeltilerinde stabilizasyon enerjisinde azalma, kloroform ve DMF çözeltilerinde ise de kayda değer bir artış olmuştur.

Lan12dz baz seti ile yapılan hesaplamalarda, LP1N₉ \rightarrow $\pi^*(O_7-C_{18})$ orbitalleri arasındaki etkileşimler sonucu gaz fazında stabilizasyon enerjisi 40,96 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır. N₉ ve $\pi^*(O_7-C_{18})$ orbitalleri arasındaki hiper-konjügasyon etkileşimleri sonucu stabilizasyon enerjisi su, asetik asit, etanol ve DMSO'da 12,12 kcal mol⁻¹; 18,53 kcal mol⁻¹; 13,37 kcal mol⁻¹ ve 12,58 kcal mol⁻¹, kloroform ve DMF çözeltilerinde ise 60,99 kcal mol⁻¹ ve 64,32 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Çözücülerin ve çalışılan TIB ile DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin donör-alıcı etkileşiminin pertürbasyon enerjisi üzerindeki etkisi, Cep-121g baz seti kullanılarak incelenmiş ve elde edilen veriler Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11 B3LYP seviyesinde cep-121G baz seti ile NBOs donör akseptör etkileşim enerjisi (kcal mol⁻¹)

Bileşik	Donör (i)	Akseptör (j)	Su	Etanol	Kloroform	Asetik asit	DMF	DMSO
			Donör Akseptör Etkileşim Enerjisi					
TIB	$\pi(C_4-C_9)$	$\pi^*(C_5-C_6)$	18,78	18,79	18,87	18,85	18,79	18,79
	$\pi(C_4-C_9)$	$\pi^*C_7-C_8)$	22,14	22,14	22,11	22,12	22,14	22,14
	$\pi(C_5-C_6)$	$\pi^*C_7-C_9)$	22,76	22,75	22,66	22,69	22,76	22,76
	$\pi(C_5-C_6)$	$\pi^*(C_7-C_8)$	19,04	19,04	19,09	19,08	19,04	19,04
	$\pi(C_7-C_8)$	$\pi^*C_4-C_9)$	19,44	19,45	19,48	19,47	19,45	19,45
	$\pi(C_7-C_8)$	$\pi^*(C_5-C_6)$	22,69	22,68	22,62	22,64	22,69	22,69
	LP3I ₁	$\pi^*(C_5-C_6)$	6,51	6,52	6,55	6,54	6,51	6,51
	LP3I ₂	$\pi^*(C_7-C_8)$	6,73	6,73	6,76	6,75	6,73	6,73
	LP3I ₃	$\pi^*C_4-C_9)$	6,47	6,48	6,52	6,51	6,47	6,47
	$\pi(C_{10}-C_{15})$	$\pi^*(C_{11}-C_{12})$	19,34	19,57	19,72	19,68	19,56	19,55
DTZ	$\pi(C_{10}-C_{15})$	$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	22,27	22,17	22,20	22,19	22,17	22,17
	$\pi(C_{11}-C_{12})$	$\pi^*(C_{13}-C_{15})$	22,98	22,68	22,57	22,61	22,69	22,70
	$\pi(C_{11}-C_{12})$	$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	21,01	20,55	20,43	20,47	20,56	20,56
	$\pi(C_{13}-C_{14})$	$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	20,04	20,27	20,30	20,29	20,27	20,26
	$\pi(C_{13}-C_{14})$	$\pi^*(C_{11}-C_{12})$	21,22	21,63	21,69	21,67	21,62	21,62
	LP3I ₁	$\pi^*(C_{11}-C_{12})$	7,86	7,63	7,56	7,58	7,64	7,64
	LP3I ₂	$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	7,94	8,00	7,98	7,99	8,01	8,01
	LP3I ₃	$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	7,30	7,42	7,45	7,44	7,42	7,41
	$\pi(C_{21}-C_{25})$	$\pi^*(C_{20}-C_{22})$	20,04	22,21	22,29	22,26	22,20	19,55
	$\pi(C_{21}-C_{25})$	$\pi^*(C_{23}-C_{24})$	23,06	18,75	18,73	18,74	18,75	22,17
IOG	$\pi(C_{20}-C_{22})$	$\pi^*(C_{23}-C_{25})$	22,19	20,02	19,96	19,98	20,03	22,70
	$\pi(C_{20}-C_{22})$	$\pi^*(C_{23}-C_{24})$	18,75	23,07	23,14	23,12	23,06	20,56
	$\pi(C_{23}-C_{24})$	$\pi^*C_{21}-C_{25})$	19,68	19,66	19,56	19,59	19,67	21,62
	$\pi(C_{23}-C_{24})$	$\pi^*(C_{20}-C_{22})$	23,24	23,23	23,19	23,20	23,23	20,26
	LP3I ₁	$\pi^*(C_{20}-C_{22})$	7,23	7,23	7,23	7,23	7,23	7,23
	LP3I ₅	$\pi^*C_{23}-C_{24})$	7,50	7,50	7,49	7,50	7,50	7,50
	LP3I ₃	$\pi^*C_{21}-C_{25})$	7,53	7,53	7,52	7,53	7,53	7,41
	$\pi(C_{17}-C_{20})$	$\pi^*(C_{19}-C_{21})$	19,30	19,28	19,16	19,19	19,29	19,29
	$\pi(C_{17}-C_{20})$	$\pi^*(C_{22}-C_{23})$	22,48	22,48	22,47	22,47	22,48	22,48
	$\pi(C_{19}-C_{21})$	$\pi^*(C_{17}-C_{20})$	22,51	22,52	22,58	22,57	22,52	22,51
IHX	$\pi(C_{19}-C_{21})$	$\pi^*(C_{22}-C_{23})$	19,51	19,49	19,37	19,40	19,50	19,50
	$\pi(C_{22}-C_{23})$	$\pi^*(C_{17}-C_{20})$	19,79	19,79	19,80	19,80	19,79	19,79
	$\pi(C_{22}-C_{23})$	$\pi^*(C_{19}-C_{21})$	23,16	23,18	23,27	23,24	23,17	23,17
	LP3I ₁	$\pi^*(C_{19}-C_{21})$	7,53	7,52	7,49	7,50	7,52	7,52
	LP3I ₂	$\pi^*(C_{17}-C_{20})$	7,74	7,73	7,71	7,72	7,74	7,74
	LP3I ₃	$\pi^*(C_{22}-C_{23})$	7,20	7,20	7,24	7,23	7,20	7,20
	$\pi(C_{31}-C_{35})$	$\pi^*(C_{37}-C_{41})$	19,01	18,91	19,07	19,06	18,99	19,02
	$\pi(C_{31}-C_{35})$	$\pi^*(C_{39}-C_{43})$	23,70	23,70	23,69	23,69	23,67	23,70
	$\pi(C_{32}-C_{38})$	$\pi^*(C_{36}-C_{40})$	18,86	18,82	18,72	18,76	18,85	18,85
	$\pi(C_{32}-C_{38})$	$\pi^*(C_{42}-C_{44})$	22,79	22,79	22,84	22,83	22,79	22,79
IDX	$\pi(C_{36}-C_{40})$	$\pi^*(C_{32}-C_{38})$	22,93	22,93	23,04	23,02	22,95	22,93
	$\pi C_{36}-C_{40}$	$\pi^*(C_{42}-C_{44})$	20,14	20,11	20,15	20,16	20,18	20,14
	LP3I ₁	$\pi^*(C_{31}-C_{35})$	7,08	7,05	7,17	7,14	7,08	7,08
	LP3I ₂	$\pi^*(C_{36}-C_{40})$	7,50	7,49	7,51	7,51	7,51	7,50
	LP3I ₃	$\pi^*(C_{37}-C_{41})$	7,44	7,44	7,05	7,30	7,41	7,43

Tablo 4.11’de görüldüğü gibi TIB kontrast maddesindeki $\pi(C_5-C_6)$ ve $\pi^*(C_7-C_9)$ orbitallerinin molekül içi hiper-konjugasyon etkileşimleri DTZ’de $\pi(C_{11}-C_{12})$ ve $\pi^*(C_{13}-C_{15})$], IOG’da $\pi(C_{22}-C_{26})$ ve $\pi^*(C_{23}-C_{25})$], IHX’de $\pi(C_{17}-C_{19})$ ve $\pi^*(C_{22}-C_{23})$, IDX’de $\pi(C_{35}-C_{39})$ ve $\pi^*(C_{37}-C_{41})$ arasında olmuştur ve kullanılan tüm çözücülerdeki (su, kloroform, etanol ve DMSO asetik asit ve DMF 'de) TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin yukarıda belirtilen etkileşimlerin stabilizasyon enerjisinde azalma olmuştur. Bunun aksine, $\pi(C_5-C_6)$ ve $\pi^*(C_7-C_8)$ orbitalleri arasındaki molekül içi etkileşimleri, DTZ’de $\pi(C_{11}-C_{12})$ ve $\pi^*(C_{13}-C_{14})$], IOG’de $\pi(C_{20}-C_{22})$ ve $\pi^*(C_{23}-C_{24})$, IHX’de $\pi(C_{19}-C_{21})$ ve $\pi^*(C_{22}-C_{23})$, IDX’de $\pi(C_{32}-C_{38})$ ve $\pi^*(C_{32}-C_{44})$ arasında olmuştur ve kullanılan tüm çözücülerdeki (su, kloroform, etanol ve DMSO asetik asit ve DMF) TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin yukarıda belirtilen etkileşimlerin stabilizasyon enerjisinde artış olmuştur.

TIB için $\pi(C_7-C_8)$ ve $\pi^*(C_4-C_9)$ orbitallerinin molekül içi etkileşimler DTZ için: $\pi(C_{13}-C_{14})$ ve $\pi^*(C_{10}-C_{15})$, IOG için: $\pi(C_{23}-C_{24})$ ve $\pi^*(C_{20}-C_{22})$, IHX için: $\pi(C_{22}-C_{23})$ ve $\pi^*(C_{17}-C_{20})$, DIX için: $\pi(C_{36}-C_{40})$ ve $\pi^*(C_{32}-C_{38})$ arasında olmuştur ve kullanılan tüm çözücülerdeki (su, kloroform, etanol ve DMSO asetik asit ve DMF 'de) TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinin yukarıda belirtilen etkileşimlerinde stabilizasyon enerjisinde artma ve su, kloroform, etanol, asetik asit, DMSO ve DMF çözeltilerinde de bu etkileşimlerin stabilizasyon enerjisinde artma olmuştur.

Bir iyot atomunun ortaklanmamış elektron çifti ile yanındaki anti bağ orbitalleri arasındaki orbital örtüşmesinden oluşan etkileşimlerden kaynaklanan TIB molekülündeki stabilizasyon enerji değerleri TIB, DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerindeki etkileşimlerde çözelti fazında artmıştır. Örneğin, TIB için LP3I₁ ve $\pi^*(C_4-C_9)$ arasındaki etkileşimden kaynaklanan stabilizasyon enerjisi TIB molekülünde su fazında 6,51 kcal mol⁻¹ iken, bu değer DTZ, IOG, IHX ve IDX kontrast maddelerinde 7,86 kcal mol⁻¹; 7,23 kcal mol⁻¹; 7,53 kcal mol⁻¹ ve 7,08 kcal mol⁻¹’dir.

4.1.5 Titreşim Spektroskopisi Analizi

Molekölün, titreşim dalga sayıları, Gaussian 09W Frisch vd. (2009) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Hesaplanan sonuçların görselleştirmeleri kuramsal bütün hesaplamalar için DFT/B3LYP metodu ve lan2dz baz seti kullanılmıştır. Hesaplama sonuçları 0,96 çarpanı ile ölçeklendirilmiştir (Arivazhagan vd., 2011).

DTZ kontrast maddesinin El-Rahman vd. (2015) tarafından yapılan deneysel sonuçları, hesaplanan frekans değerleri, titreşimsel band atamaları ve şiddetleri Tablo 4.12'de verilmiştir. Tablo 4.12'de görüldüğü gibi, karakteristik titreşimler bu moleküldeki aromatik yapısal bölgenin indüksiyon ve rezonansından etkilenmektedir (Tisovský vd., 2017). Örneğin, çalışılan kontrast maddelerinde OH gerilme titreşimleri, 3200-3700 cm^{-1} aralığındadır (Sebastian. vd., 2013).

OH gerilme titreşimleri 3528,89 cm^{-1} 'de işaretlendi ve kaydedilen deneysel sonuçlarla (3523,95 cm^{-1}) uyum içindedir (El-Rahman vd., 2015).

C=O'nun karbonil gerilme titreşimleri 1850-1600 cm^{-1} bölgesinde çalışılan kontrast maddelerinde C=O'nun karbonil gerilme titreşimleri 1643,68 cm^{-1} 'de gözlemlendi ve 1645,26 cm^{-1} de kaydedilen deneysel sonuçlarla uyum içindedir (Sebastian 2013; El-Rahman vd., 2015).

1020-1250 cm^{-1} bölgesinde yer alan CN gerilme titreşimleri, DTZ kontrast maddesinde, deneysel olarak 1220,42 cm^{-1} 'de teorik olarak 1221 cm^{-1} de görülmüştür (Sebastian vd., 2013; El-Rahman vd., 2015).

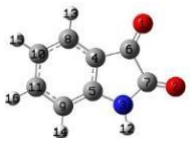




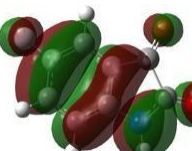
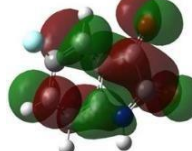

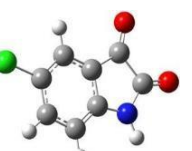
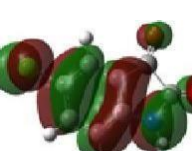
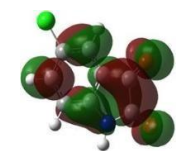


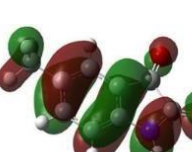
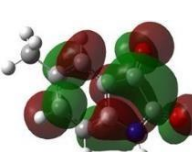
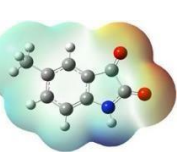
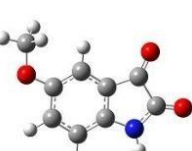



Tablo 4.12 DTZ kontrast maddesinin B3LYP/lan12dz ile hesaplanan FT-IR değerler

Deneyssel Frekans (cm ⁻¹)	Frekans (cm ⁻¹)	Şiddet	İşaretleme
3 523,95	3 528,89	61	v (OH) gerilme
	3 514,57	60	v (NH) gerilme
	3 047,31	29	v (CH ₃) gerilme
1 645,26	1 643,68	310	v (CO) gerilme β (CH) eğilme β (NH) eğilme
1 521,84	1 520,83	40	v(CC)Halka gerilme v (CH) eğilme β (NH) eğilme
1 473,62	1 468,10	34	β (CH ₃) eğilme
	1 456,21	103	β (CH ₃)eğilme β (NH) eğilme
	1 438,38	295	v (CN) gerilme β (CH ₃)eğilme β (NH) eğilme
	1 433,68	158	v (CN) gerilme β (CH ₃)eğilme β (NH) eğilme
	1 391,44	118	β (CH ₃) eğilme
1 371,39	1 355,13	231	v (CC) Halka gerilme β (CH)eğilme
	1 223,50	135	v (CC) Halka gerilme v (CO) gerilme β (OH) eğilme, β (NH) eğilme
1 220,9	1 220,42	85	v (CC)Halka gerilme β (NH) eğilme v (CN) gerilme β (CH ₃)eğilme
	1 067,74	284	v (CC)Halka gerilme β (OH)eğilme β (CH ₃)eğilme
9 70,19	9 75,93	35	v (CC)Halka gerilme) CH-eğilme

4.2 Bazı İsatın Türevlerinin Elektronik Özelliklerinin Tartışılması

Bu çalışmada, isatin (Is), 5-floroisatin (5-F-Is), 5-kloroisatin (5-Cl-Is), 5-metilisatin (5-CH₃-Is) için kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. DFT-B3LYP/6-311G++(2d,2p) seviyesinde optimizasyonu yapılan Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, ve

CH₃O-Is moleküllerinin optimize şekilleri HOMO LUMO ve ESP'nin yüzeyleri mevcut bileşiklerin bağlanma şemasını anlamak için Şekil 4.3'te verilmiştir.

	Opt	HOMO	LUMO	ESP
Is				
5-F-Is				
5-Cl-Is				
5-CH ₃ -Is				
5-CH ₃ O-Is				

Şekil 4.3 Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, 5-CH₃O-Is moleküllerinin optimize, HOMO LUMO, ESP şekilleri

4.2.1 HOMO-LUMO Enerjisi

Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, ve CH₃O-Is moleküllerinin nötr, anyon, katyon, protonlanmış ve protonlanmamış formları için HOMO, LUMO ve ΔE enerji farkı Tablo 4.13 de verilmiştir. Is molekülünün nötr, anyon ve protonlanmış formlarının HOMO ve LUMO enerjileri ve HOMO, LUMO arasındaki enerji farkının 5 pozisyonunda H yerine Cl, F, metil ve metoksi gibi grupların gelmesiyle azaldığı söylenebilir. Örneğin, Is molekülünün HOMO ve LUMO enerji farkı nötr ve protonlanmış formlar için sırasıyla 3,92 eV; 288 eV olarak

kaydedilirken, 5-OCH₃-Is'in HOMO ve LUMO enerji farkı nötr ve protonlanmış formlar için sırasıyla 3,38 eV; 2,11 eV olarak kaydedilmiştir

Tablo 4.13 Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, 5-CH₃O-Is moleküllerinin nötr, anyon, kation, protonlanmış ve deprotonlanmış formlarının HOMO-LUMO enerjileri ve farkları

Form	Bileşik	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	Form	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)
Nötr	Is	-6,78	-2,86	3,92	Anyon	0,56	3,76	3,20
	5-F-Is	-6,80	-3,08	3,71		0,33	3,51	3,18
	5-Cl-Is	-6,85	-3,15	3,70		0,16	3,30	3,14
	5-CH ₃ -Is	-6,56	-2,79	3,76		0,54	3,73	3,19
	-CH ₃ O-Is	-6,18	-2,80	3,38		0,49	3,71	3,22
Kation	Is	-12,04	-7,99	4,05	Deprotonlama	-11,96	-10,62	1,33
	5-F-Is	-11,93	-7,94	4,19		-12,00	-10,49	1,51
	5-Cl-Is	-12,13	-8,13	3,80		-11,77	-10,34	1,43
	5-CH ₃ -Is	-11,77	-7,74	4,03		-11,59	-10,10	1,49
	5-CH ₃ O-Is	-11,20	-7,57	3,63		-11,32	-9,49	1,83
Protonlanma	Is	-11,50	-8,61	2,88				
	5-F-Is	-11,42	-8,83	2,59				
	5-Cl-Is	-11,18	-8,79	2,40				
	5-CH ₃ -Is	-11,12	-8,45	2,67				
	-CH ₃ O-Is	-10,50	-8,39	2,11				

Is molekülünün kation formunda, HOMO -LUMO enerji farkı en yüksek değer olarak kaydedildi ve bu değerler, 5 pozisyonunda H yerine Cl, metil ve metoksi gibi grupların gelmesiyle azalmıştır. F atomunu geldiğinde ise HOMO-LUMO enerji farkında artış olmuştur. Is molekülünde 4,05 eV olan HOMO -LUMO enerji farkı 5-F-Is molekülünde 4,19 eV dür. Anyon formunda Is molekülünün HOMO-LUMO enerji aralığı 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, moleküllerinden daha fazla fakat 5-CH₃O-Is molekülünden daha azdır. Is molekülünün anyon formunda HOMO-LUMO enerji aralığı 3,20 eV iken, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is moleküllerinde sırasıyla 3,18 eV; 3,14 eV; 3,19 eV CH₃O-Is molekülünde ise 3,22 eV'dir.

Tablo 4.13' de görüldüğü gibi Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is moleküllerinin nötr, katyon, protonlanmış ve deprotonlanmış formlarının HOMO ve LUMO enerji değerleri negatif olarak anyon formu pozitif olarak bulunmuştur.

Tablo 4.14 B3LYP/6-311 ++(2d,2p) baz seti kullanarak nötr, anyon, katyon, protonlanmış ve deprotonlanmış formda hesaplanan Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is'in HOMO ve LUMO enerjisi

Form	Parametre	Is	5-Cl-Is	5-F-Is	5-CH ₃ -Is	5-CH ₃ O-Is
Nötral	η (eV)	1,96	1,85	1,86	1,88	1,69
	s (eV) ⁻¹	0,26	0,27	0,27	0,27	0,30
	χ (eV)	4,82	5,00	4,94	4,68	4,49
	μ (eV)	-4,82	-5,00	-4,94	-4,68	-4,49
	ω (eV)	5,94	6,74	6,57	5,81	5,97
	E_n (eV)	2,09	2,67	2,56	2,07	2,32
	E_e (eV)	11,74	12,67	12,44	11,43	11,31
Anyon	η (eV)	1,60	1,57	1,59	1,60	1,61
	s (eV) ⁻¹	0,31	0,32	0,31	0,31	0,31
	χ (eV)	-2,16	-1,73	-1,92	-2,14	-2,10
	μ (eV)	2,16	1,73	1,92	2,14	2,10
	ω (eV)	1,46	0,95	1,16	1,43	1,37
	E_n (eV)	4,41	3,47	3,87	4,36	4,27
	E_e (eV)	0,10	0,01	0,03	0,09	0,07
Katyon	η (eV)	2,03	1,90	2,09	2,01	1,81
	s (eV) ⁻¹	0,25	0,26	0,24	0,25	0,28
	χ (eV)	10,02	10,03	10,03	9,75	9,38
	μ (eV)	-10,02	-10,03	-10,03	-9,75	-9,38
	ω (eV)	24,75	26,48	24,04	23,63	24,28
	E_n (eV)	15,75	17,40	15,05	14,88	15,80
	E_e (eV)	35,78	37,46	35,12	34,39	34,57
Protonlama	η (eV)	1,44	1,20	1,30	1,33	1,06
	s (eV) ⁻¹	0,35	0,42	0,39	0,37	0,47
	χ (eV)	10,06	9,98	10,12	9,78	9,44
	μ (eV)	-10,06	-9,98	-10,12	-9,78	-9,44
	ω (eV)	35,09	41,61	39,52	35,87	42,18
	E_n (eV)	25,75	32,23	30,04	26,75	33,27
	E_e (eV)	45,86	52,19	50,29	46,32	52,15
Deprotonlama	η (eV)	0,67	0,71	0,76	0,75	0,92
	s (eV) ⁻¹	0,75	0,70	0,66	0,67	0,55
	χ (eV)	11,29	11,05	11,24	10,84	10,40
	μ (eV)	-11,29	-11,05	-11,24	-10,84	-10,40
	ω (eV)	95,78	85,44	83,62	78,86	59,12
	E_n (eV)	84,82	74,75	72,76	68,39	49,17
	E_e (eV)	107,40	96,85	95,24	90,08	69,98

Deprotonlanmış formda, 5-pozisyonundaki H atomu yerine F, Cl metil ve metoksi gruplarının gelmesiyle oluşan 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is moleküllerinde HOMO-LUMO enerji farkında bir artış gözlenmiştir ve en yüksek değer, 5-OCH₃-Is bileşiği için 1,83 eV olarak hesaplanmıştır.

Is, -F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O -Is molekülünün sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, elektrofugalite ve nükleojugalite gibi parametreleri nötr, anyon, katyon, protonlanmış ve deprotonlanmış formda hesaplanmış ve değerler Tablo 4.14'de listelenmiştir.

Bilindiği gibi, en düşük HOMO-LUMO enerji aralığına sahip olan bileşik en yumuşak olanıdır, en yüksek HOMO-LUMO enerji boşluğuna sahip olan bileşik en sert olanıdır (Maache vd., 2016). HOMO-LUMO enerji aralığı değerlerinin azalmasının sertlik değerlerinin artmasıyla uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Örneğin, 5-F-Is molekülünün katyon formu çalışılan moleküller arasında en yüksek enerji aralığına sahiptir ($\Delta E=4,19$ eV), bu yüksek HOMO, LUMO enerji aralık değeri, molekülün en sert olmasına neden olur. ($\eta=2,09$ eV). Molekülün deprotonlanmış formu en düşük enerji aralığına sahiptir ($\Delta E=1,33$ eV). Bu düşük enerji aralığı molekülün yumuşak olmasına neden olur ($\eta=0,67$ eV).

Tablo 4.14'de görüldüğü gibi, tüm formlarda, çalışılan bileşikler için kimyasal potansiyel, negatif değerler olarak kaydedilirken, anyon formu için elektronik kimyasal potansiyel değerleri pozitif olarak kaydedilmiştir, protonlanmış formdaki 5-F-Is molekülü için kimyasal potansiyelin en yüksek negatif değeri kaydedilmiştir ($\mu_i=-10,12$ eV).

Öte yandan, elektrokimyasal potansiyelin en yüksek pozitif değeri, anyon formunda ($\mu_i=2,16$ eV) Is bileşiği için kaydedildi ve 5-Cl-Is, 5-F-Is, 5-CH₃-Is, ve 5-CH₃O-Is için sırasıyla 1,73 eV; 1,92 eV; 2,14 eV ve 2,10 eV'ye düşmüştür.

Damoun vd. (1995)'nin çalışmasında, en iyi elektrofil molekülün elektronegatifliği ve yumuşaklığı en yüksektir ifadesi ile, hesaplamalar sonucu elde edilen değerler uyum göstermektedir.

Deprotonlanmış moleküllerin elektrofiliklik indeksi örneğin, Is molekülünün diğer formlara kıyasla protonlanmış ve deprotonlanmış formu için en yüksek olup elektronegatiflik ve yumuşaklık değerlerini sırasıyla 11,29 eV; 0,75 eV-1 olarak, ve

en yüksek elektrofiliklik indeks değeri 95,78 eV olarak kaydedilmiştir. Deprotonlanmış form için elektrofiliklik indeksi değerleri 5 pozisyonuna H yerine Cl, F, CH₃ ve 5-OCH₃-gruplarının gelmesiyle azalmıştır. En düşük elektrofiliklik indekse sahip olan 5-OCH₃-Is bileşiğinin ($\omega=59,12$ eV) en düşük elektronegatiflik ve yumuşaklık değeri 10,40 eV; $0,55 \text{ eV}^{-1}$ olarak kaydedilmiştir.

4.2.2 Dipol Moment, Ortalama Polarizibilite ve Anizotropi Polarizibilite

Dipol moment, ortalama polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri ne kadar yüksekse molekül o kadar aktiftir (Sinha vd., 2011).

Tablo 4.15'de Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is moleküllerinin, nötr, anyon, kation, protonlanmış ve deprotonlanmış formlarının B3LYP/6-311G++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan ortalama polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri NLO uygulamaları için verilmiştir. Bu değerler atomik birimde (au) hesaplanmış ve elektrostatik birime dönüştürülmüştür (α ; $1 \text{ au}=0,1482 \times 10^{-24}$ esu), (Muttannavar vd., 2018).

5-F-Is bileşiği için, ortalama polarizibilite ve anizotropik polarizibilite, kation formunda az bir artış dışında, 5 pozisyonunda F atomu olan bileşikte kayda değer bir değişiklik söz konusu değildir.

Anyon formundaki 5-CH₃O-Is bileşiği için en yüksek ortalama polarizibilite değeri $18,97 \times 10^{-24}$ esu olarak ve kation formundaki 5-Cl-Is bileşiği için en yüksek anizotropi polarizibilite değeri $3,33 \times 10^{-24}$ esu olarak hesaplanmıştır.

Ortalama polarizibilite ve anizotropik polarizibilite değerleri ile ilgili veriler Tablo 4.15'te ve elektrokimyasal özelliklerle ilgili veriler Tablo 4.14'de verilmiştir. Elektrokimyasal potansiyel değerleri büyük olan moleküllerin ortalama polarizibilite değerleride büyüktür (Sinha vd., 2011).

Bu ifade bulunan sonuçlarla uyum içindedir. Anyon formunda elektrokimyasal potansiyel değeri en yüksek olan molekülün polarizibilite değeride en yüksek olarak bulunmuştur, en düşük polarizibilite değerleri, en düşük elektrokimyasal potansiyel

değerlerine sahip olan nötr formda kaydedildi. Örneğin, 5-OCH₃-Is bileşiğinin anyon formunun elektrokimyasal potansiyeli 2,10 eV olarak hesaplanırken polarizibilite değeri 18,97x10⁻²⁴ esu olarak bulunmuştur.

Tablo 4.15 B3LYP/6-311G++(2d,2p) baz seti kullanılarak hesaplanan ortalama polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri $\alpha \times 10^{-24}$ esu $\Delta\alpha \times 10^{-24}$

Form		Is	5-Cl-Is	5-F-Is	5-CH ₃ -Is	5-CH ₃ O-Is
Nötral	α	13,93	15,86	13,93	16,01	13,93
	$\Delta\alpha$	1,92	2,37	1,91	2,12	2,15
Anyon	α	16,15	18,23	16,15	18,53	18,97
	$\Delta\alpha$	2,48	3,00	2,49	2,77	2,71
Katyon	α	14,23	17,93	14,67	17,04	18,23
	$\Delta\alpha$	2,18	3,33	2,29	2,70	2,98
Deprotonlama	α	13,93	15,86	13,93	16,01	13,93
	$\Delta\alpha$	2,15	3,20	2,24	2,70	2,83
Protonlama	α	14,52	16,75	14,67	16,75	17,64
	$\Delta\alpha$	2,26	2,75	2,27	2,50	2,58

4.2.3 Hiper-Konjugatif Etkileşimler

Doğal bağ orbital analizi, bağlar arasındaki etkileşimi ve moleküller arası ve moleküller içi bağı incelemek için etkili bir yöntemdir ve ayrıca moleküler sistemlerde uygun yük transferi veya konjugatif etkileşimin temelini oluşturur. Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, ve 5-CH₃O-Is molekülleri için ikinci dereceden pertürbasyon teorisi analizinden elde edilen bazı elektron akseptörleri ve donörlerinin etkileşiminden kaynaklanan stabilizasyon enerjisi Tablo 4.16 ve Tablo 4.20 'de listelenmiştir. Tablo 4.16 ve Tablo 4.20'de görüldüğü gibi, Is molekülünün (C₄-C₈)→ π^* (O₁-C₆) etkileşimi 0,131 elektron yoğunluğuna sahip olup stabilizasyon enerjisi 21,22 kcal mol⁻¹ dir. 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-OCH₃ moleküllerinde, elektron yoğunluğu sırasıyla 0,12 \bar{e} ; 0,125 \bar{e} ; 0,138 \bar{e} ve 0,134 \bar{e} olarak değişir. Bu değişiklikler 5-F-Is, 5-Cl-Is ve 5-CH₃-Is moleküllerinin stabilizasyon enerjilerinin 19,37 kcal mol⁻¹; 19,88 kcal mol⁻¹ ve 21,01 kcal mol⁻¹ 'e düşmesine ve 5-OCH₃-Is bileşiğinin stabilizasyon enerji değerinin 23,83 kcal mol⁻¹ artmasına yol açmıştır.

Tablo 4.16 İstatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi

Dönör (i)	Tür	ED(i) ($\bar{\epsilon}$)	Akseptör (j)	Tür	ED(j) ($\bar{\epsilon}$)	E(2) (kcal/mol)	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₄ -C ₈	π	1,647	O ₁ -C ₆	π^*	0,131	21,22	0,27	0,072
C ₄ -C ₈	π	1,647	C ₅ -C ₉	π^*	0,367	25,21	0,26	0,074
C ₄ -C ₈	π	1,647	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,333	16,02	0,28	0,060
C ₅ -C ₉	π	1,651	C ₄ -C ₈	π^*	0,365	15,65	0,30	0,061
C ₅ -C ₉	π	1,651	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,333	22,86	0,29	0,074
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,652	C ₄ -C ₈	π^*	0,365	24,27	0,28	0,074
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,652	C ₅ -C ₉	π^*	0,367	16,43	0,27	0,060
LP2O ₁		1,865	C ₄ -C ₆	σ^*	0,068	20,20	0,72	0,110
LP2O ₁		1,865	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	28,59	0,58	0,115
LP2O ₂		1,846	N ₃ -C ₇	σ^*	0,084	28,92	0,68	0,128
LP2O ₂		1,846	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	25,40	0,57	0,108
LP1N ₃		1,676	O ₂ -C ₇	π^*	0,219	53,71	0,28	0,113
LP1N ₃		1,676	C ₅ -C ₉	π^*	0,367	38,34	0,29	0,095

Tablo 4.17 5-Floro isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi

Donör (i)	Tür	ED(i) ($\bar{\epsilon}$)	Akseptör (j)	Tür	ED(j) ($\bar{\epsilon}$)	E(2) kcal /mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₄ -C ₈	π	1,661	O ₁ -C ₆	π^*	0,128	19,37	0,28	0,069
C ₄ -C ₈	π	1,661	C ₅ -C ₉	π^*	0,373	23,10	0,28	0,072
C ₄ -C ₈	π	1,661	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,364	19,20	0,27	0,065
C ₅ -C ₉	π	1,649	C ₄ -C ₈	π^*	0,384	17,10	0,30	0,064
C ₅ -C ₉	π	1,649	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,364	22,01	0,298	0,071
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,640	C ₄ -C ₈	π^*	0,384	22,06	0,30	0,073
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,640	C ₅ -C ₉	π^*	0,373	16,81	0,29	0,063
LP2O ₁		1,865	C ₄ -C ₆	σ^*	0,069	20,68	0,72	0,110
LP2O ₁		1,865	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	28,50	0,58	0,116
LP2O ₂		1,845	N ₃ -C ₇	σ^*	0,083	28,95	0,68	0,128
LP2O ₂		1,845	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	25,71	0,57	0,108
LP1N ₃		1,678	O ₂ -C ₇	π^*	0,226	53,78	0,29	0,113
LP1N ₃		1,678	C ₅ -C ₉	π^*	0,373	37,93	0,29	0,095
LP3F ₁		1,931	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,364	17,80	0,42	0,084

Tablo 4.18 5-kloro isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi

Dönör (i)	Tür	ED(i) (e)	Akseptör (j)	Tür	ED(j) (e)	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₄ -C ₈	π	1,653	O ₂ -C ₅	π^*	0,125	19,88	0,28	0,071
C ₄ -C ₈	π	1,653	C ₅ -C ₉	π^*	0,371	24,10	0,28	0,073
C ₄ -C ₈	π	1,653	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,389	17,19	0,27	0,061
C ₅ -C ₉	π	1,641	C ₄ -C ₈	π^*	0,362	16,55	0,30	0,063
C ₅ -C ₉	π	1,641	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,389	24,58	0,28	0,075
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,664	C ₄ -C ₈	π^*	0,362	22,62	0,30	0,074
LP2O ₁		1,864	C ₄ -C ₆	σ^*	0,069	20,73	0,71	0,111
LP2O ₁		1,864	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	28,54	0,58	0,115
LP2O ₂		1,844	N ₃ -C ₇	σ^*	0,085	29,17	0,68	0,128
LP2O ₂		1,844	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	25,80	0,57	0,108
LP1N ₃		1,674	O ₂ -C ₇	π^*	0,218	52,69	0,29	0,113
LP1N ₃		1,674	C ₅ -C ₉	π^*	0,371	39,11	0,29	0,095
LP3Cl ₁		1,932	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,390	12,15	0,32	0,060

Tablo 4.19 5-metil isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi

Dönör (i)	Tür	ED(i) (e)	Akseptör (j)	Tür	ED(j) (e)	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₄ -C ₈	π	1,648	O ₁ -C ₆	π^*	0,138	21,01	0,27	0,072
C ₄ -C ₈	π	1,648	C ₅ -C ₉	π^*	0,368	24,50	0,27	0,074
C ₄ -C ₈	π	1,648	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,343	17,21	0,29	0,063
C ₅ -C ₉	π	1,655	C ₄ -C ₈	π^*	0,020	16,12	0,30	0,063
C ₅ -C ₉	π	1,655	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,343	21,96	0,30	0,072
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,629	C ₄ -C ₈	π^*	0,372	23,65	0,28	0,073
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,629	C ₅ -C ₉	π^*	0,372	17,71	0,27	0,062
LP2O ₁		1,865	C ₄ -C ₆	σ^*	0,068	20,16	0,72	0,110
LP2O ₁		1,865	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	28,56	0,58	0,115
LP2O ₂		1,847	N ₃ -C ₇	σ^*	0,083	28,82	0,68	0,128
LP2O ₂		1,847	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	25,46	0,57	0,108
LP1N ₃		1,679	O ₂ -C ₇	π^*	0,224	54,02	0,28	0,114
LP1N ₃		1,679	C ₅ -C ₉	π^*	0,372	37,76	0,29	0,095

Tablo 4.20 5-metoksi isatin molekülünün NBO ile Fock matrisin ikinci merteye pertürbasyon teorisi analizi

Dönör (i)	Tür	ED(i) (\bar{e})	Akseptör (j)	Tür	ED(j) (\bar{e})	E(2) kcal/mol	$\varepsilon(j)-\varepsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₄ -C ₈		1,6300	O ₁ -C ₆	π^*	0,134	23,83	0,29	0,078
C ₄ -C ₈	π	1,6300	C ₅ -C ₉	π^*	0,361	17,45	0,33	0,068
C ₄ -C ₈	π	1,6300	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,336	17,43	0,28	0,063
C ₅ -C ₉	π	1,6520	C ₄ -C ₈	π^*	0,443	19,38	0,29	0,068
C ₅ -C ₉	π	1,6520	C ₁₀ -C ₁₁	π^*	0,33	20,35	0,28	0,068
C ₁₀ -C ₁₁	π	1,6948	C ₄ -C ₈	π^*	0,443	22,33	0,29	0,074
LP2O ₂		1,8476	N ₃ -C ₇	σ^*	0,083	28,67	0,69	0,127
LP2O ₂		1,8476	C ₆ -C ₇	σ^*	0,147	26,08	0,56	0,108
LP1N ₃		1,6806	O ₂ -C ₇	π^*	0,225	50,04	0,31	0,114
LP1N ₃		1,6806	C ₅ -C ₉	π^*	0,443	32,93	0,29	0,095

Is molekülünde $\pi(C_4-C_8) \rightarrow \pi^*(C_5-C_9)$, 0,367 \bar{e} elektron yoğunluğuna sahip olup stabilizasyon enerjisi 25,21 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Bu elektron yoğunluğu değeri, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O bileşikleri için sırasıyla 0,373 \bar{e} ; 0,371 \bar{e} ; 0,368 \bar{e} ve 0,361 \bar{e} olarak hesaplanmıştır ve stabilizasyon enerji değerlerinde azalma sırasıyla 23,10 kcal mol⁻¹; 24,1 kcal mol⁻¹; 24,50 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir ve 5-OCH₃-Is bileşiği için kayda değer azalma (17,45 kcal mol⁻¹) bulunmuştur.

Öte yandan, Is bileşiğinde $\pi(C_4-C_8) \rightarrow \pi^*(C_{10}-C_{11})$, 0,333 elektron yoğunluğuna sahiptir ve stabilizasyon enerjisi 16,02 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Elektron yoğunluğunun bu değeri 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is bileşikleri için sırasıyla 0,364; 0,390 \bar{e} ; 0,343 \bar{e} ve 0,336 \bar{e} olarak hesaplandı ve stabilizasyon enerji değerleri sırasıyla 19,20 kcal mol⁻¹; 17,19 kcal mol⁻¹; 17,21 kcal mol⁻¹ ve 17,43 kcal mol⁻¹'e artmıştır.

Is bileşiğindeki $\pi(C_5-C_9) \rightarrow \pi^*(C_4-C_8)$ etkileşimi 0,365 \bar{e} elektron yoğunluğuna sahiptir ve stabilizasyon enerjisi 15,65 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır. 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, ve 5-OCH₃-Is bileşikleri için bu elektron yoğunluğu değeri sırasıyla 0,384 \bar{e} ; 0,362 \bar{e} ; 0,020 ve 0,443 \bar{e} olarak hesaplanmıştır ve stabilizasyon enerjisi değerleri sırasıyla 17,10 kcal mol⁻¹; 16,55 kcal mol⁻¹; 16,12 kcal mol⁻¹ ve 19,38 kcal mol⁻¹'e

artmıştır. Is bileşiğinde LP1N₃ ile $\pi^*(C_5-C_9)$ arasındaki etkileşim 0,367 e⁻ yoğunluğuna sahip olup stabilizasyon enerjisi 38,34 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Elektron yoğunluğunun bu değeri, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-OCH₃-Is bileşiklerinde sırasıyla 0,373 e⁻; 0,371 e⁻; 0,372 e⁻ ve 0,443 e⁻ dir ve 5-F-Is, 5-CH₃-Is ve 5-OCH₃-Is bileşiklerinin stabilizasyon enerjisi değerleri sırasıyla 37,93 kcal mol⁻¹; 37,8 kcal mol⁻¹ ve 32,93 kcal mol⁻¹' e azalmış ve 5-Cl-Is bileşiğinin stabilizasyon enerjisi 39,11 kcal mol⁻¹'e yükselmiştir.

Is bileşiğinde LP1N₃ ile $\pi^*(O_2-C_7)$ etkileşimi, 0,219 e⁻ elektron yoğunluğuna ve 53,71 kcal mol⁻¹'luk bir stabilizasyon enerjisine sahiptir. 5 pozisyonunda H yerine F, Cl, CH₃, CH₃O gibi grupların gelmesiyle oluşan 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃O bileşiklerinde bu etkileşim enerjisinde elektron yoğunluğu 0,226 e⁻; 0,218 e⁻; 0,224 e⁻; ve 0,225 e⁻, olarak hesaplanmış ve stabilizasyon enerjileri ise 5-F-Is ve 5-CH₃-Is bileşiklerinde 53,78 kcal mol⁻¹ ve 54,02 kcal mol⁻¹'e artmış, ve 5-Cl-Is, 5-OCH₃ bileşiklerinde 52,69 kcal mol⁻¹ ve 50,04 kcal mol⁻¹'e azalmıştır.

Is bileşiğindeki LP2O₁ ile $\sigma^*(C_4-C_6)$ etkileşimi, 0,068 e⁻ elektron yoğunluğuna sahip olup 20,20 kcal mol⁻¹'lik bir stabilizasyon enerjisi vardır, bu elektron yoğunluğu değeri, 5-F-Is ve 5-Cl-Is bileşiklerinde sırasıyla 0,0689; 0,069 e⁻ olup sırasıyla stabilizasyon enerjisinin 20,68 kcal mol⁻¹; 20,73 kcal mol⁻¹ artmasına ve 5-CH₃-Is molekülünün elektron yoğunluğu 0,068 e⁻ olup stabilizasyon enerjisinin 20,16 kcal.mol⁻¹. azalmasına neden olur. Is bileşiğinde LP2O₁'den $\sigma^*(C_6-C_7)$ 'ye verilen elektron, 28,59 kcal mol⁻¹'lik stabilizasyon enerjisine yol açar. 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-OCH₃ bileşikleride ise 28,50 kcal mol⁻¹; 28,54 kcal mol⁻¹; 28,56 kcal mol⁻¹ ve 26,08 kcal mol⁻¹ stabilizasyon enerjisi elde edilmiştir.

4.2.4 NBO Analizi

NBO'lar, elektron yoğunluğunun mümkün olan en doğru Lewis benzeri tanımını veren, lokalize olmuş "maksimum dolu" orbitallerin ortonormal kümeleridir. Yani maksimum elektron yoğunluğuna sahip bağ orbitalleridir.

Is, 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is moleküllerine ait NBO analizi, bu moleküle dair tüm kuantum kimyasal hesaplamalarda DFT/B3LYP seviyesi ve 6-311++g(2d,2p)

baz seti kullanılarak yapılmıştır. Tablo 4.21 ve Tablo 4.22’de, bu hesaplamalardaki hibrit moleküler orbitallerin oluşumlarını ve buna katkı sunan atomik orbitalleri ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 4.21 ve Tablo 4.22’de görüldüğü gibi, 5 pozisyonundan çok uzakta bulunan atomlar arasındaki bağların hibridizasyonundaki değişimler ihmal edilebilir. Örneğin, Is, 5-Cl-Is, 5-F-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is bileşiklerinin $\pi(\text{O}_2\text{-C}_7)$ bağı, oksijenin p orbitalinden (C₇ üzerinde %0,00 s ve %99,63 p atomik orbital) C₇ atomunun p orbitalinden (%0,00 s ve %99 p atomik orbital karışımıdır) oluşmaktadır.

5-pozisyonunun komşusunda bulunan atomlar arasındaki bağların hibridizasyonunda dikkate değer değişiklikler kaydedilmiştir. Örneğin, Is molekülündeki $\sigma(\text{C}_8\text{-C}_{10})$, $sp^{2,76}$ hibrit orbitalinden oluşmuş olan C₈ (C₈ atom orbitallerinin kendi içindeki hibritleşme yüzdeleri ise s ve p orbitalleri olmak üzere sırasıyla, %35,96 s; %63,93 p’dir) ve $sp^{2,76}$ hibrit orbitalinden oluşmuş olan C₁₀’ un (C₁₀ atom orbitallerinin kendi içindeki hibritleşme yüzdeleri ise s ve p orbitalleri olmak üzere sırasıyla %35,42 s; %64,47 p’dir) örtüşmesiyle oluşur. Is molekülünde C₈ atomunun hibritleşme karakteri $sp^{2,76}$ iken 5-Cl-Is, 5-F-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is bileşiklerinin C₈ atomunun hibritleşme karakteri sırasıyla $sp^{1,83}$ (%35,33 s; %64,56 p), $sp^{1,92}$ (%34,19 s; %65,68 p), $sp^{1,75}$ (%36,30 s; %63,60 p), ve $sp^{1,86}$ (%34,96 s; %64,87 p) dir. Is molekülünde C₁₀ atomunun hibritleşme karakteri $sp^{2,76}$ iken, 5-Cl-Is, 5-F-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is bileşiklerinin C₁₀ atomunun hibritleşme karakteri sırasıyla $sp^{1,60}$ (%38,50s, %61,41p), $sp^{1,57}$ (%38,85s, %61,10 p), $sp^{1,93}$ (%34,12 s, %65,81 p) ve $sp^{1,61}$ (%38,31 s, %61,63p)’dir.

Benzen halkasında, hibritleşme karakterindeki değişimin sadece σ bağlarında meydana geldiğini ve π bağları için herhangi bir değişiklik olmadığı aksine, π bağları için elektron yoğunluğunda değişim olduğu görülmektedir.

Örneğin, Is, 5-Cl-Is, 5-F-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is bileşiklerinde $\pi(\text{C}_{10}\text{-C}_{11})$ bağını oluşturan atomların hibritleşme karakterinde bir değişiklik söz konusu değildir. Tablo 4.21’de görüldüğü gibi bu bağı hibritleşme karakteri aynı olup p orbitallerinin katkısı % 99,96’dır.

Is, 5-Cl-Is, 5-F-Is, ve 5-CH₃-Is bileşiklerinde (C₁₀-C₁₁) bağında C₁₀'un elektron yoğunluk değeri, %53,10; %55,54; %51,44 ve %51,99 dir. Buna karşılık, C₁₁ üzerindeki elektron yoğunluk değeri, %46,90; %44,46; %48,56 ve %48,01'dir. Bu bağ, 5-CH₃O-Is bileşiği için mevcut değildir.

Tablo 4.21 Is, 5-F-Is, ve 5-Cl-Is moleküllerinin 6-311++g(2d,2p) baz setlerine ait NBO analizi ve moleküler orbitale katkısı olan atom orbitallerinin yüzdesel dağılımı

Bileşik Bağ (A-B)	$\pi(O_2-C_7)$	$\sigma(N_3-C_5)$	$\sigma(C_5-C_9)$	$\sigma(C_8-C_{10})$	$\sigma(C_9-C_{11})$	$\sigma(C_{10}-C_{11})$	$\pi(C_{10-11})$		
Is	%EDA	68,11	61,30	51,52	50,36	50,79	49,80	53,10	
	%ED	31,89	38,70	48,48	49,64	49,21	50,20	46,90	
	NBO	0,83(p ^{1,00})O ₂ + 0,57(p ^{1,00})C ₇	0,78(sp ^{1,79})N ₃ + 0,62(sp ^{2,76})C ₅	0,72(sp ^{1,56})C ₅ + 0,70(sp ^{1,88})C ₉	0,71(sp ^{2,76})C ₈ + 0,71(sp ^{2,76})C ₁₀	0,71(sp ^{1,78})C ₉ + 0,70(sp ^{1,82})C ₁₁	0,71(sp ^{1,82})C ₁₀ + 0,71(sp ^{1,76})C ₁₁	0,73(p ^{1,00})C ₁₀ + 0,69(p ^{1,00})C ₁₁	
	%s	0,00	35,77	39,03	35,96	35,98	35,41	0,00	
		0,00	26,57	34,70	35,42	35,44	36,25	0,00	
	%p	99,63	64,11	60,93	63,93	63,92	64,48	99,96	
		99,88	73,34	65,18	64,47	64,45	63,64	99,96	
	5-F-Is	%EDA	67,89	61,11	51,40	50,32	50,22	49,82	51,44
		%ED	32,11	38,89	48,60	49,68	49,78	50,18	48,56
		NBO	0,82(p ^{1,00})O ₂ + 0,57(p ^{1,00})C ₇	0,78(sp ^{1,81})N ₃ + 0,62(sp ^{2,73})C ₅	0,72(sp ^{1,57})C ₅ + 0,70(sp ^{1,85})C ₉	0,71(sp ^{1,92})C ₈ + 0,71(sp ^{1,57})C ₁₀	0,71(sp ^{1,81})C ₉ + 0,71(sp ^{1,76})C ₁₁	0,71(sp ^{1,59})C ₁₀ + 0,71(sp ^{1,90})C ₁₁	0,72(p ^{1,00})C ₁₀ + 0,70(p ^{1,00})C ₁₁
%s		00	35,56	38,78	34,19	35,51	38,66	00	
		00	26,78	35,05	38,85	36,18	34,48	00	
%p		99,63	64,31	61,08	65,68	64,40	61,29	99,94	
		99,88	73,13	64,82	61,1	63,70	65,38	99,92	

Tablo 4.22 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is ve 5-CH₃O-Is moleküllerinin 6-311++g(2d,2p) baz setleriyle NBO analizi ve moleküler orbitale katkı sunan atom orbitallerinin yüzdesel dağılımı

Comp	$\pi(O_2-C_7)$	$\sigma(N_3-C_5)$	$\sigma(C_5-C_9)$	$\sigma(C_8-C_{10})$	$\sigma(C_9-C_{11})$	$\sigma(C_{10}-C_{11})$	$\pi(C_{10}-C_{11})$	
5-Cl-Is	%EDA	67,66	61,07	51,41	49,80	50,21	55,54	
	%ED	32,34	38,93	48,59	50,20	49,79	44,46	
	NBO	0,82(p ^{1,00})O ₂	0,78(sp ^{1,80})N ₃	0,72(sp ^{1,57})C ₅	0,71(sp ^{1,83})C ₈	0,71(sp ^{1,80})C ₉	0,71(sp ^{1,60})C ₁₀	0,75(p ^{1,00})C ₁₀
		+	+	+	+	+	+	
		0,57(p ^{1,00})C ₇	0,623(sp ^{2,72})C ₅	0,70(sp ^{1,86})C ₉	0,71(sp ^{1,60})C ₁₀	0,71(sp ^{1,80})C ₁₁	0,71(sp ^{1,81})C ₁₁	0,67(p ^{1,00})C ₁₁
	%s	0,00	35,61	38,85	35,33	35,71	38,40	0,00
		0,00	26,86	34,92	38,5	35,69	35,58	0,00
	%p	99,63	64,26	61,1	64,56	64,2	61,51	99,97
		99,88	73,05	64,96	61,41	64,17	64,31	99,94
	5-CH ₃ -Is	%EDA	68,09	61,25	51,46	49,78	50,59	51,99
%ED		31,91	38,75	48,54	50,22	49,41	48,01	
NBO		0,83(p ^{1,00})O ₂	0,78(sp ^{1,80})N ₃	0,72(sp ^{1,56})C ₅	0,71(sp ^{1,75})C ₈	0,71(sp ^{1,77})C ₉	0,71(sp ^{1,94})C ₁₀	0,72(p ^{1,00})C ₁₀
		+	+	+	+	+	+	
		0,57(p ^{1,00})C ₇	0,62(sp ^{2,75})C ₅	0,70(sp ^{1,87})C ₉	0,71(sp ^{1,93})C ₁₀	0,70(sp ^{1,81})C ₁₁	0,71(sp ^{1,73})C ₁₁	0,69(p ^{1,00})C ₁₁
%s		0,00	35,55	38,98	36,30	36,04	33,94	0,00
		0,00	26,64	34,77	34,12	35,54	36,56	0,00
%p		99,63	64,21	60,97	63,60	63,86	65,98	99,96
		99,88	73,27	65,12	65,81	64,35	63,34	99,96
5-CH ₃ O-Is		%EDA	67,94	61,12	51,37	49,88	50,36	50,50
	%ED	32,06	38,88	48,63	50,12	49,64	49,50	
	NBO	0,82(p ^{1,00})O ₂	0,78(sp ^{1,82})N ₃	0,72(sp ^{1,58})C ₅	0,71(sp ^{1,86})C ₈	0,71(sp ^{1,97})C ₉	0,71(sp ^{1,74})C ₁₀	
		+	+	+	+	+	+	
		0,57(p ^{1,00})C ₇	0,62(sp ^{2,74})C ₅	0,70(sp ^{1,86})C ₉	0,71(sp ^{1,61})C ₁₀	0,70(sp ^{1,74})C ₁₁	0,70(sp ^{1,86})C ₁₁	
	%s	0,00	35,38	38,73	34,96	35,82	34,88	
		0,00	26,73	34,87	38,31	36,45	26,37	
	%p	99,63	64,49	61,22	64,87	64,07	63,45	
		99,88	73,19	65,01	61,63	63,45	64,99	

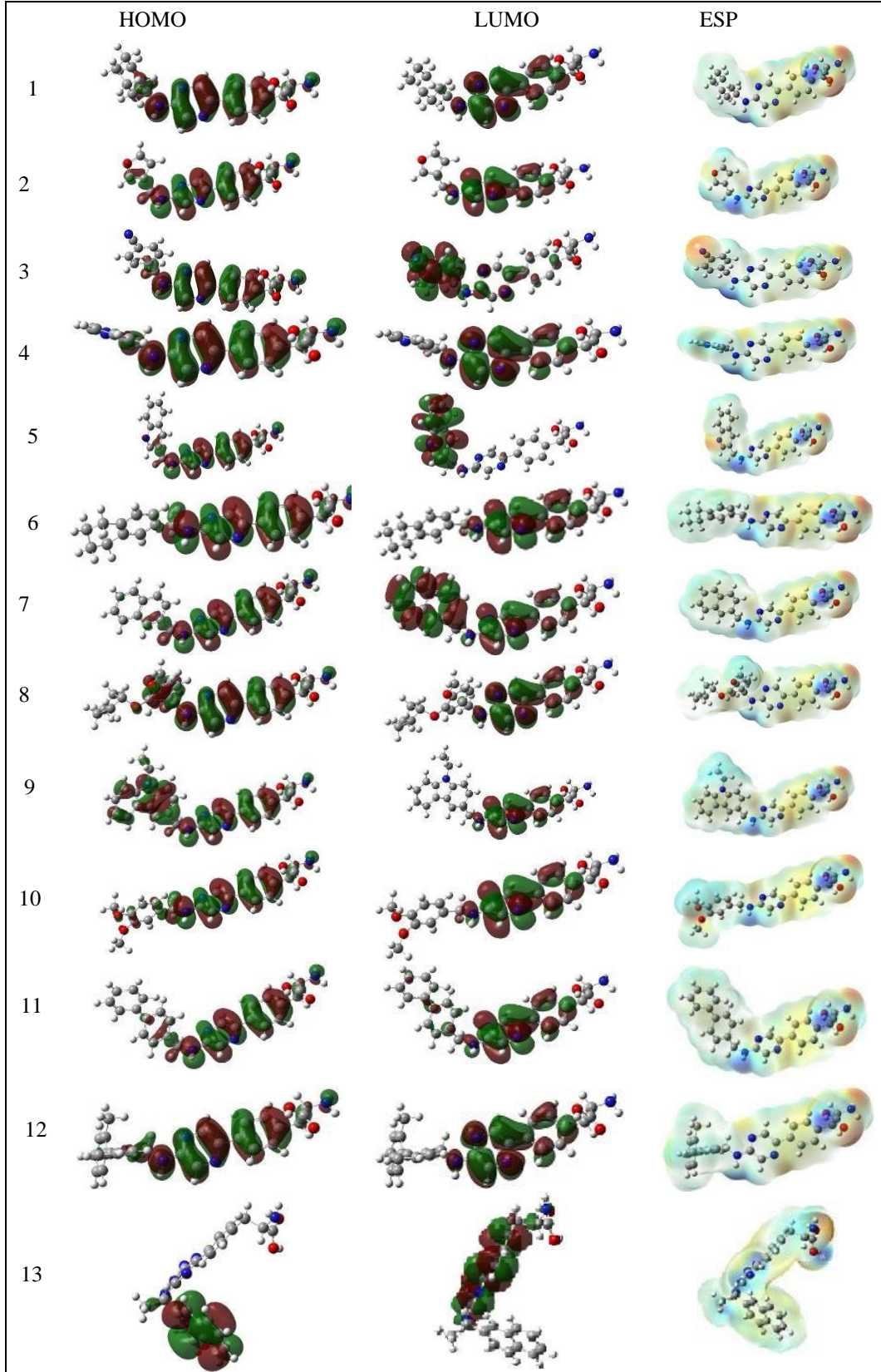
4.3 Triptofan Hidroksilaz - (TPH1) İnhibitörü Olarak Fenilalanin Serisinin Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR)

Triptofan hidroksilaz-1 inhibitörleri olarak 32 tane Fenilalanin serisinin B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) baz setiyle hesaplanan optimize yapısı, HOMO, LUMO ve ESP'si Şekil 4.4'de gösterilmiştir. HOMO, LUMO enerjileri, HOMO-LUMO enerji aralığı, sertlik, yumuşaklık, kimyasal potansiyel, elektronegatiflik, molar hacim, polarizibilite, anizotropi polarizibilite ve hiper-polarizibilite ve aktivite değerleri parametrelerine ve triptofan hidroksilaz-1 inhibitörleri olan 32 fenilalanin serisi yapılarına bağlı olarak gruplandırılmıştır. Aynı gruptaki her bileşik, pirazin çekirdeğine veya fenilalanin halkasına bağlı 4-amino-1,2,4-triazin halkasına bağlı özdeş kimyasal gruplar içerir.

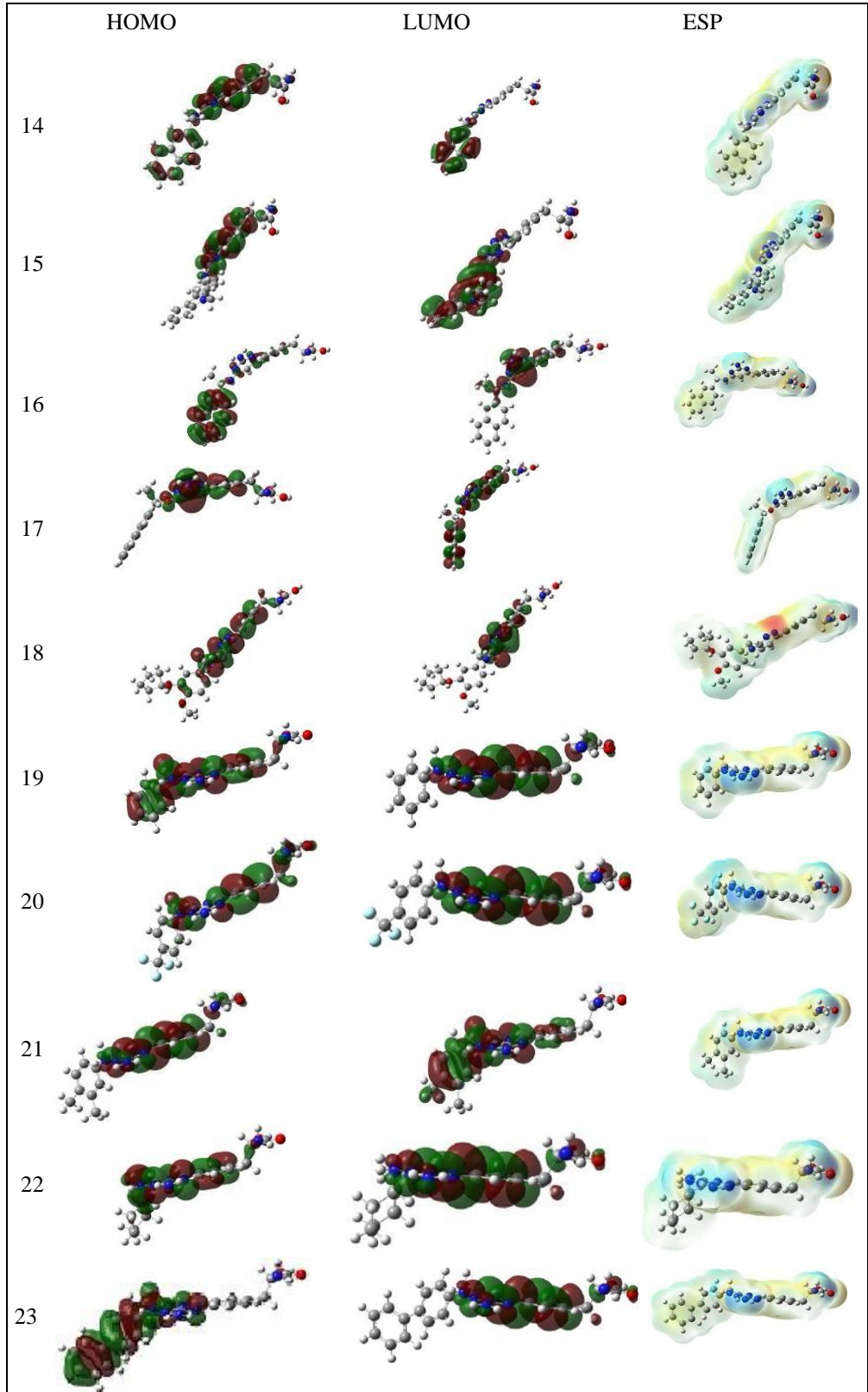
4.3.1 Fenilalanin Serisinin HOMO-LUMO Enerjileri

B3LYP/6-311(d,p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin türevlerinin HOMO, LUMO ve ESP değerleri Şekil 4.4'de verilmiştir. B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin türevlerinin HOMO ve LUMO' enerjileri ve HOMO-LUMO enerji farkı Tablo 4.23' de verilmistir. Tablo 4.23'de görüldüğü gibi, B3LYP/6-311G++(2d,2p) baz seti ile hesaplanan HOMO-LUMO enerjileri B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanana göre biraz daha fazladır (Tazouti vd., 2016).

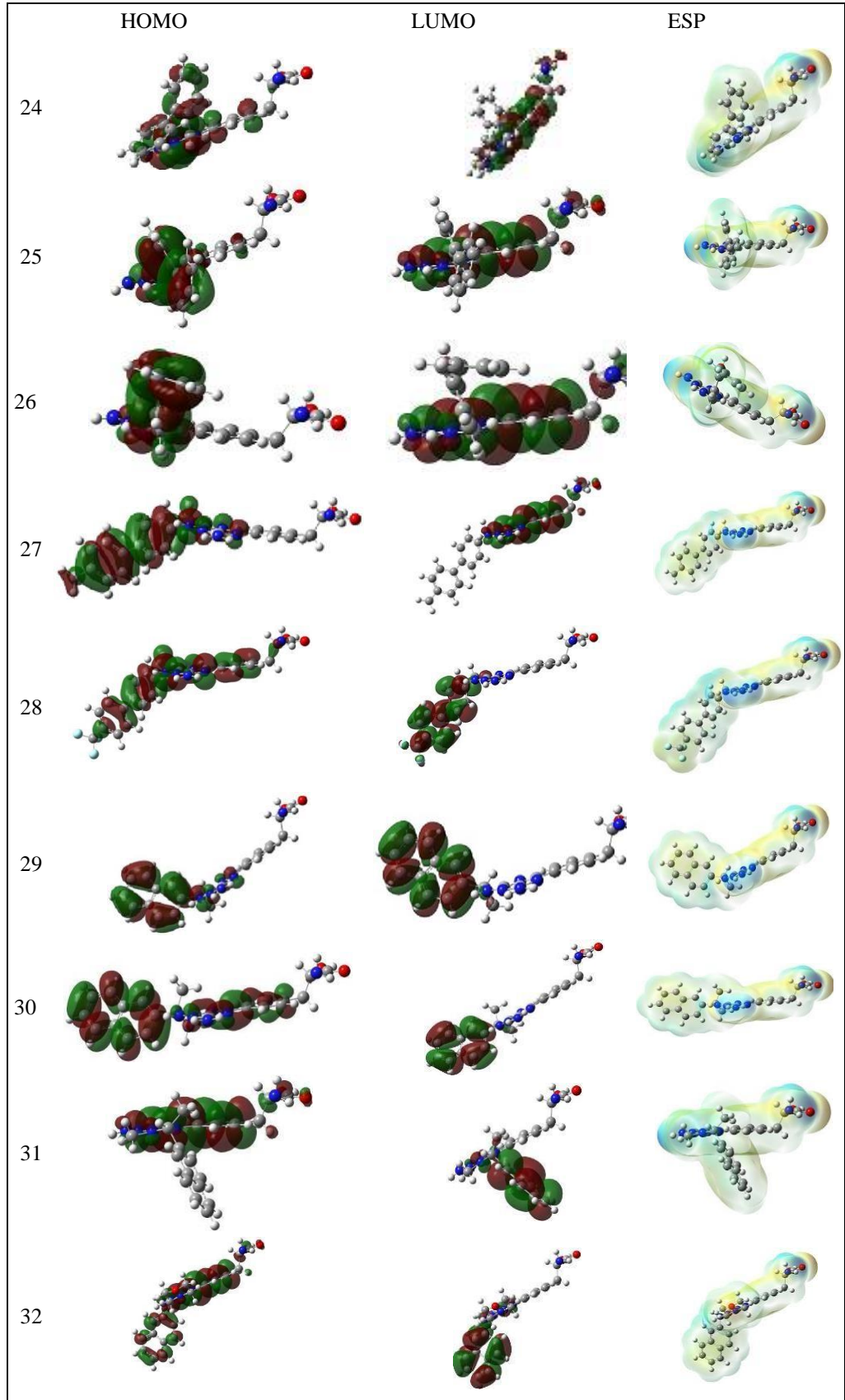
Fenilalanin türevlerinin çoğu için 6-311G++(2d,2p) baz seti ile hesaplanan HOMO-LUMO enerji farkı ile 6-311G(d,p) baz seti ile hesaplanan HOMO-LUMO enerji farkı arasındaki değişim 0,05 eV'dan azdır. Örneğin, B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalarda bileşik 1'in HOMO-LUMO enerji farkı sırasıyla 4,30 eV ve 4,25 eV dir. Dolayısıyla, 6-311G(d,p) ve B3LYP 6-311G++(2d,2p) temel kümeleri için hesaplanan HOMO ve LUMO enerji değerleri arasında mutlak ve iyi bir uyum olduğu sonucuna varılabilir. B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalardan elde edilen HOMO enerjileri, LUMO enerjileri ve HOMO-LUMO enerji aralıkları için yapılan regresyon analizinde R^2 korelasyon katsayısı sırasıyla 0,993; 0,912 ve 0,991dir (Tablo 4.24).



Şekil 4.4 B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) baz seti ile optimize edilmiş fenilalanin türevlerinin HOMO, LUMO ve ESP'si



Şekil 4.4 Devamı



Şekil 4.4 Devamı

Tablo 4.23 6-311++(2d,2p) baz seti kullanılarak hesaplanan fenilalanin türevlerinin HOMO ve LUMO enerjisi ve HOMO ve LUMO enerji farkı

Bileşik	B3LYP/6-311(d,p)			B3LYP/6-311++(2d,2p)			Aktivite pIC ₅₀
	HOMO eV	LUMO eV	ΔE eV	HOMO eV	LUMO eV	ΔE eV	
1	-5,58	-1,28	4,30	-5,67	-1,42	4,25	6,62
2	-5,68	-1,39	4,29	-5,81	-1,55	4,26	6,02
3	-5,88	-1,79	4,09	-6,00	-1,94	4,06	6,96
4	-5,70	-1,40	4,29	-5,81	-1,56	4,25	5,21
5	-5,76	-1,76	4,00	-5,88	-1,89	3,99	6,72
6	-5,60	-1,29	4,31	-5,70	-1,41	4,29	7,34
7	-5,63	-1,42	4,21	-5,79	-1,58	4,22	7,89
8	-5,56	-1,31	4,25	-5,66	-1,45	4,21	7,35
9	-5,51	-1,31	4,20	-5,67	-1,42	4,25	7,51
10	-5,60	-1,29	4,31	-5,70	-1,42	4,28	7,16
11	-5,64	-1,39	4,24	-5,74	-1,53	4,20	7,36
12	-5,62	-1,34	4,28	-5,72	-1,43	4,29	7,4
13	-6,02	-1,39	4,63	-6,11	-1,58	4,53	7,59
14	-6,16	-1,44	4,72	-6,27	-1,63	4,64	7,62
15	-5,26	-1,49	3,78	-5,39	-1,66	3,73	7,62
16	-5,67	-1,30	4,38	-5,83	-1,44	4,39	7,49
17	-5,98	-1,28	4,70	-6,15	-1,47	4,68	6,42
18	-5,61	-1,23	4,38	-5,76	-1,41	4,35	6,01
19	-6,31	-1,31	5,00	-6,46	-1,53	4,93	6,30
20	-6,50	-1,45	5,06	-6,67	-1,68	4,99	6,92
21	-6,21	-1,27	4,94	-6,39	-1,48	4,91	7,00
22	-6,27	-1,27	5,00	-6,42	-1,48	4,93	6,92
23	-6,19	-1,32	4,87	-6,33	-1,54	4,79	7,22
24	-6,25	-1,29	4,96	-6,42	-1,49	4,93	8,15
25	-6,23	-1,31	4,91	-6,34	-1,53	4,81	7,42
26	-6,08	-1,31	4,77	-6,21	-1,53	4,68	6,82
27	-6,07	-1,30	4,77	-6,20	-1,52	4,68	7,85
28	-6,41	-1,54	4,87	-6,55	-1,72	4,83	6,80
29	-6,16	-1,39	4,77	-6,25	-1,51	4,74	7,36
30	-6,14	-1,34	4,8	-6,24	-1,52	4,72	7,26
31	-5,96	-1,31	4,65	-6,07	-1,49	4,58	7,30
32	-6,09	-1,38	4,71	-6,18	-1,56	4,63	4,81

Tablo 4.24 Fenilalanin serisi bileşikler için B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) ve 6-311G++(2d,2p) baz setleri ile hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ΔE parametrelerinin korelasyon katsayısı R^2

Özellik	HOMO	LUMO	ΔE
Korelasyon Katsayısı R^2	0,993	0,912	0,991

Tablo 4.25 B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde hesaplanan fenilalanin türevlerinin elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel, elektrofugalite ve nükleofugalite değerleri

Bileşik	χ eV	η eV	s eV ⁻¹	μ_i eV	ω eV	ΔE_c eV	ΔE_n eV
1	3,43	2,15	0,23	-3,43	2,74	7,24	0,38
2	3,54	2,14	0,23	-3,54	2,92	7,53	0,45
3	3,83	2,04	0,24	-3,83	3,59	8,44	0,78
4	3,55	2,15	0,23	-3,55	2,94	7,56	0,46
5	3,76	2,00	0,25	-3,76	3,54	8,30	0,78
6	3,45	2,16	0,23	-3,45	2,76	7,29	0,39
7	3,53	2,11	0,24	-3,53	2,96	7,54	0,48
8	3,43	2,13	0,24	-3,43	2,77	7,26	0,40
9	3,41	2,10	0,24	-3,41	2,77	7,23	0,41
10	3,45	2,15	0,23	-3,45	2,76	7,29	0,39
11	3,51	2,12	0,24	-3,51	2,90	7,47	0,45
12	3,48	2,14	0,23	-3,48	2,83	7,38	0,42
13	3,70	2,31	0,22	-3,70	2,96	7,82	0,42
14	3,80	2,36	0,21	-3,80	3,06	8,04	0,44
15	3,38	1,89	0,26	-3,38	3,03	7,35	0,59
16	3,49	2,19	0,23	-3,49	2,78	7,37	0,39
17	3,63	2,35	0,21	-3,63	2,80	7,61	0,35
18	3,42	2,19	0,23	-3,42	2,67	7,19	0,35
19	3,81	2,50	0,20	-3,81	2,90	7,96	0,34
20	3,97	2,53	0,20	-3,97	3,12	8,35	0,41
21	3,74	2,47	0,20	-3,74	2,83	7,81	0,33
22	3,77	2,50	0,20	-3,77	2,84	7,86	0,32
23	3,75	2,44	0,21	-3,75	2,89	7,85	0,35
24	3,77	2,48	0,20	-3,77	2,86	7,87	0,33
25	3,77	2,46	0,20	-3,77	2,89	7,89	0,35
26	3,69	2,38	0,21	-3,69	2,86	7,74	0,36
27	3,69	2,38	0,21	-3,69	2,86	7,74	0,36
28	3,97	2,43	0,21	-3,97	3,24	8,43	0,49
29	3,77	2,39	0,21	-3,77	2,98	7,94	0,40
30	3,74	2,40	0,21	-3,74	2,91	7,85	0,37
31	3,64	2,33	0,22	-3,64	2,85	7,65	0,37
32	3,74	2,35	0,21	-3,74	2,97	7,89	0,41

Tablo 4.26 B3LYP/6-311+(2d,2p) seviyesinde hesaplanan fenilalanin türevlerinin elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel, elektrofugalite ve nükleofugalite değerleri

Bileşik	χ eV	η eV	s eV ⁻¹	μ_i eV	ω eV	ΔE_c eV	ΔE_n eV
1	3,55	2,13	0,24	-3,55	2,96	0,48	7,57
2	3,68	2,13	0,23	-3,68	3,18	0,57	7,93
3	3,97	2,03	0,25	-3,97	3,88	0,93	8,86
4	3,68	2,12	0,24	-3,68	3,19	0,57	7,94
5	3,88	1,99	0,25	-3,88	3,78	0,89	8,66
6	3,56	2,14	0,23	-3,56	2,95	0,47	7,58
7	3,68	2,11	0,24	-3,68	3,22	0,59	7,96
8	3,56	2,11	0,24	-3,56	3,01	0,50	7,62
9	3,54	2,13	0,24	-3,54	2,95	0,47	7,56
10	3,56	2,14	0,23	-3,56	2,96	0,47	7,59
11	3,63	2,10	0,24	-3,63	3,13	7,82	0,56
12	3,57	2,15	0,23	-3,57	2,97	0,47	7,62
13	3,85	2,26	0,22	-3,85	3,27	0,55	8,25
14	3,95	2,32	0,22	-3,95	3,36	0,57	8,47
15	3,52	1,87	0,27	-3,52	3,33	0,74	7,78
16	2,20	3,64	0,14	-2,2	0,66	0,29	4,68
17	3,81	2,34	0,21	-3,81	3,10	0,46	8,08
18	3,58	2,18	0,23	-3,58	2,95	0,46	7,62
19	4,00	2,47	0,20	-4,00	3,24	0,48	8,47
20	4,17	2,50	0,20	-4,17	3,49	0,56	8,91
21	3,94	2,45	0,20	-3,94	3,16	0,45	8,32
22	3,95	2,47	0,20	-3,95	3,16	0,45	8,35
23	3,93	2,39	0,21	-3,93	3,23	0,49	8,36
24	3,95	2,46	0,20	-3,95	3,17	0,45	8,35
25	3,94	2,4	0,21	-3,94	3,23	0,49	8,37
26	3,87	2,34	0,21	-3,87	3,20	0,50	8,24
27	3,86	2,34	0,21	-3,86	3,18	0,49	8,21
28	3,55	2,42	0,21	-3,55	3,54	0,61	8,88
29	3,68	2,37	0,21	-3,68	3,18	0,48	8,25
30	3,97	2,36	0,21	-3,97	3,19	0,49	8,25
31	3,68	2,29	0,22	-3,68	3,13	0,49	8,05
32	3,88	2,31	0,22	-3,88	3,24	0,53	8,27

B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin türevlerinin elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, elektrofugalite, nükleofügalite gibi parametrelerin korelasyon katsayısı sırası ile 0,983; 0,990; 0,945; 0,983; 0,940; 0,974; 0,9545 olarak bulunmuştur (Tablo 4.27).

Tablo 4.27 Fenilalanin serisi bileşikler için B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) ve 6-311G++(2d,2p) baz setleri ile hesaplanan parametrelerin korelasyon katsayısı R^2

Parametre	ΔE	χ	η	s	μ_i	ω	ΔE_n	ΔE_e
Korelasyon Katsayısı R^2	0,991	0,983	0,990	0,945	0,983	0,940	0,954	0,974

B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin serisinin polarizibilite, anizotropi polarizibilite, hiper-polarizibilite değerleri Tablo 4.28’de verilmiştir.

B3LYP/6-311++G(2d,2p) baz seti ile hesaplanan polarizibilite değerleri B3LYP/6-311G(d,p) polarizibilite değerlerinden daha fazladır. Anizotropi polarizibilite ve hiper-polarizibilite değerleri bazı durumlarda az bir artış gösterirken, diğer durumlarda az bir azalma gösterir. B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin türevlerinin polarizibilitenin, anizotropi polarizibilitenin ve hiper-polarizibilitenin ve hacmin korelasyon katsayısı sırası ile 0,995; 0,914; 0,827; 0,524’ dir. Sonraki tartışmalarımızda, B3LYP/6-311G(d,p) baz seti ile elde edilen sonuçlar dikkate alınmıştır çünkü 6-311G(d,p) baz seti ve 6-311G++(2d,2p) baz seti ile yapılan hesaplamalar arasında uyum söz konusudur.

B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalardan elde edilen polarizibilite, anizotropi polarizibilite ve hiper-polarizibilite ve hacim için yapılan regresyon analizinde R^2 korelasyon katsayıları Tablo 4.29’ da verilmiştir.

Belli bir hesaplama seviyesinde elde edilen seçilen bileşiklerin HOMO-LUMO enerjilerinin, elektronik özelliklerinin, polarizibilite, anizotropi polarizibilite, hiper-polarizibilite hacminin herhangi bir bağlantı göstermediği açıktır.

Tablo 4.28 B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311++(2d,2p) kullanılarak hesaplanan fenilalanin serisinin polarizibilite, anizotropi polarizibilite ve hiperpolarizibilite değerleri

Yöntem Bileşik	B3LYP/6-311G(d,p)				B3LYP/6-311G++(2d,2p),			
	$\alpha \times 10^{-24}$ (esu)	$\Delta\alpha \times 10^{-24}$ (esu)	$\beta \times 10^{-30}$ (esu)	m_v (cm) ³	$\alpha \times 10^{-24}$ (esu)	$\Delta\alpha \times 10^{-24}$ (esu)	$\beta \times 10^{-30}$ (esu)	m_v (cm) ³
1	41,37	33,69	11,45	266,22	44,72	33,28	13,48	321,05
2	37,46	33,65	8,69	203,36	41,20	34,13	9,69	238,04
3	43,74	35,73	5,92	278,82	47,86	35,85	5,78	303,30
4	40,57	39,42	8,13	298,47	44,14	36,47	9,44	280,48
5	47,63	32,76	5,13	315,36	51,25	29,95	3,36	303,30
6	49,11	48,2	10,49	305,22	53,11	47,58	10,96	322,16
7	49,44	47,04	4,45	284,26	54,6	54,8	4,25	296,08
8	53,35	42,8	13,1	438,96	57,85	43,26	16,63	366,61
9	58,09	49,36	15,81	380,92	64,33	59,17	12,83	306,45
10	47,45	46,37	13,99	259,34	51,8	46,27	14,21	295,81
11	52,25	40,71	5,56	298,61	57,38	43,02	7,14	295,81
12	53,19	35,87	12,22	395,21	57,44	34,89	7,90	357,64
13	48,08	19,12	12,08	309,85	52,95	22,66	12,13	327,88
14	48,28	32,81	16,82	317,59	53,23	34,49	17,63	296,05
15	56,85	49,53	17,60	296,9	62,50	48,64	19,14	350,74
16	51,57	35,25	11,25	306,29	56,57	36,74	8,60	332,24
17	50,09	31,88	8,08	281,04	54,98	33,75	5,25	297,16
18	53,74	47,71	16,11	310,63	58,38	47,18	21,23	309,67
19	40,25	25,25	9,11	251,20	44,57	25,28	9,66	276,58
20	42,07	24,7	10,26	268,93	46,56	23,77	10,05	327,38
21	44,42	26,74	8,49	279,86	48,95	29,1	8,74	319,11
22	40,27	23,74	7,36	306,30	44,00	24,90	7,30	294,59
23	51,86	35,84	11,09	335,33	57,18	38,14	11,87	304,73
24	49,61	32,98	6,82	353,52	54,31	32,94	7,82	395,64
25	51,42	30,99	8,77	324,95	56,68	33,18	9,30	303,96
26	51,71	35,8	7,44	321,09	57,06	37,67	7,92	314,06
27	54,43	39,64	9,18	338,88	59,73	41,84	8,68	389,75
28	53,99	37,15	15,94	409,72	59,63	39,37	16,43	417,94
29	49,92	33,86	7,31	360,09	54,81	32,35	7,93	378,82
30	52,16	42,04	8,06	331,49	57,01	41,42	9,42	336,25
31	51,68	28,11	6,86	303,23	56,54	29,82	6,22	329,65
32	56,64	30,74	11,12	360,04	61,67	32,39	11,10	393,25

Tablo 4.29 B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalardan elde edilen polarizibilite, anizotropi polarizibilite hiper-polarizibilite ve hacim korelasyon katsayısı

Parametre	α	$\Delta\alpha$	β	m_v
Korelasyon	0,995	0,914	0,827	0,524
Katsayısı R^2				

Bu nedenle, bu elektronik özellikleri arasındaki genel ilişkileri bulmak için fenilalanin türevlerini özdeş gruplara ayırmak ilginç olacaktır. Ana iskeletine göre 3 gruba ayrılmıştır. A grubunda da A1, A2, A3 olarak B grubu da B1, B2 ve B3 olarak ayrılmıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30 Gruplandırılan fenilalanin türevleri

	A		B		C	
A1	1	2	3	4		
R						
A2	5	6	7	11	12	
R						
A3	8	9	10			
R						
B1	19	20	21	22		
R						
B3	13	14	29	30	31	32
R						
B2	23	24	25	26	27	28
R						
C	16	17				
R						

Genel olarak, (B) ve (C) gruplarında 4-amino- 1,2,4-triazin halkası taşıyan bileşikler, (A) grubunda bir pirazin halkası taşıyan bileşiklerden daha yüksek kimyasal potansiyele, daha az elektronegatifliğe, daha yüksek yumuşaklığa ve daha yüksek aktiviteye sahiptir.

Naftalin ve bifenil grubu olan (A2, A3), (B2, B3) ve D grubu bileşiklerinin fenil veya diğer gruplarının fenil veya diğer siklik grupları taşıyan A1 ve B1 grubundan daha fazla aktivitesi vardır.

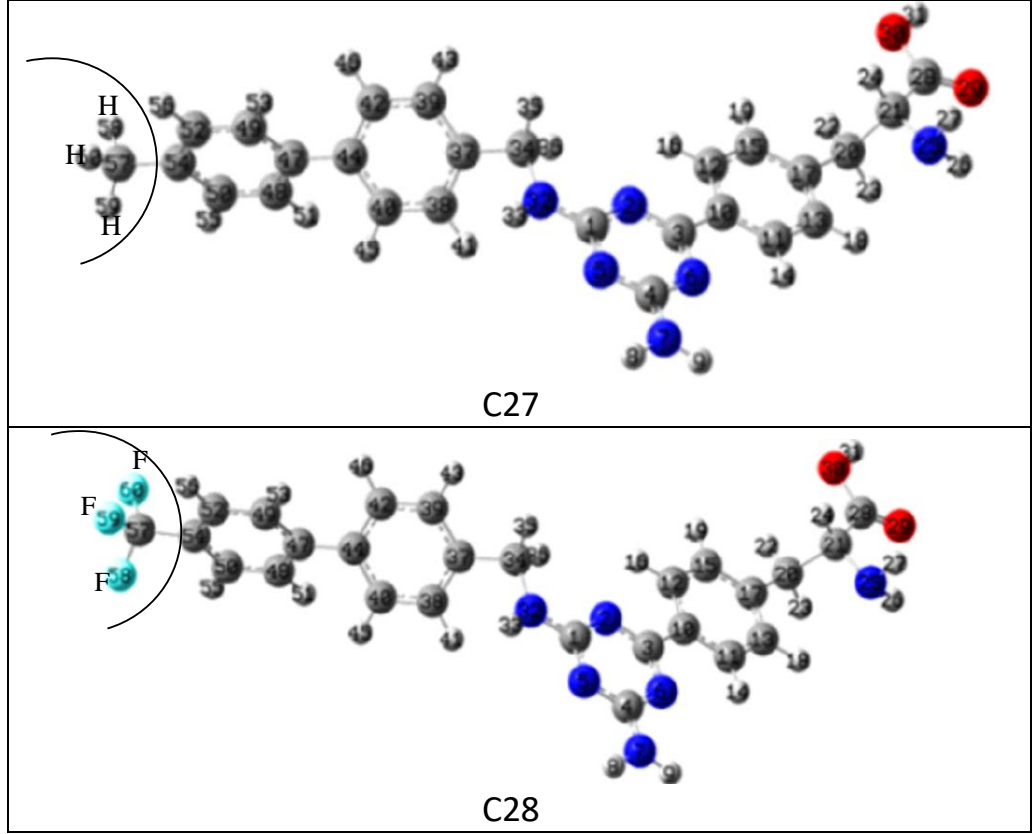
Örneğin, 4-amino-1,2,4-triazin ve bir bifenil grubu olan grup B2 grubuna ait 24 nolu bileşik için kaydedilen en yüksek aktivite değeri ($pIC_{50}=8,15$) ve başka bir örnek, bir naftalin halkası olan 7 nolu bileşiğin aktivite değeri en yüksek olup bu bileşiklerin kimyasal potansiyel, negatif elektronegatiflik, yumuşaklık değerleri sikloheksan halkası taşıyan 1 nolu bileşikten daha yüksektir.

4.3.2 Aktivite ve Polarizibilite ile Hiper-konjugasyon arasındaki İlişki

Hiper-konjugatif etkileşimlerin polarizasyon ve aktivite üzerindeki etkisini araştırmak için Şekil 4.5'de verilen C27 ve C28 moleküllerinin hiper-konjugatif etkileşimleri Tablo 4.31'de gösterilmiştir.

Tablo 4.31 B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G++(2d,2p) ile yapılan hesaplamalardan elde edilen hiper-konjugatif etkileşimler

Donör (i)	Tür	Akseptör (j)	Tür	E(2) kcal/mol	E(2) kcal/mol
27/28				27	28
C ₅₇ -H ₅₈ / C ₅₇ -F ₅₈	σ	C ₅₂ -C ₅₄	π^*	4,47	1,35
C ₅₇ -H ₅₉ / C ₅₇ -F ₅₉	σ	C ₅₂ -C ₅₄	π^*	1,09	1,47
C ₅₇ -H ₆₀ / C ₅₇ -F ₆₀	σ	C ₅₂ -C ₅₄	π^*	0,82	1,08
LP1N ₂		C ₁ -N ₅	π^*	11,30	11,34
LP1N ₅		C ₁ -N ₂	π^*	11,23	11,26
LP1N ₆		C ₃ -N ₂	π^*	11,45	11,47
LP1N ₇		C ₄ -N ₅	π^*	55,06	56,09
LP2O ₃		C ₂₈ -O ₂₉	π^*	44,67	44,75
LP1N ₃₂		C ₁ -N ₂	π^*	61,29	60,0



Şekil 4.5 C27, C28 moleküllerinin yapısı

Şekil 4.5 ve Tablo 4.31’de görüldüğü gibi 27 ve 28 nolu bileşiklerdeki tek fark 27 nolu bileşikte metil grubu, 28 nolu bileşikte ise metil grubu yerine, tri-floro-metil grubunun gelmesidir. Trimetil floro grubunun olduğu 28 nolu bileşiğinin hiper-konjugatif etkileşim enerjisi metil grubunun olduğu 28 nolu bileşikten daha azdır. C27 nolu bileşikteki molekül içi hiper-konjugasyon etkileşimlerinden $[\sigma(\text{C}_{57}\text{-H}_{58})\rightarrow\pi^*(\text{C}_{52}\text{-C}_{54})]$, $[\sigma(\text{C}_{57}\text{-H}_{59})\rightarrow\pi^*(\text{C}_{52}\text{-C}_{54})]$ ve $[\sigma(\text{C}_{57}\text{-H}_{60})\rightarrow\pi^*(\text{C}_{52}\text{-C}_{54})]$ oluşan stabilizasyon enerjisi sırasıyla 4,47; 1,09; 0,82 kcal mol⁻¹dir ve C28 nolu bileşikteki molekül içi hiper-konjugasyon etkileşimlerinden $[\sigma(\text{C}_{57}\text{-F}_{58})\rightarrow\pi^*(\text{C}_{52}\text{-C}_{54})]$, $[\sigma(\text{C}_{57}\text{-F}_{59})\rightarrow\pi^*(\text{C}_{52}\text{-C}_{54})]$ ve $[\sigma(\text{C}_{57}\text{-F}_{60})\rightarrow\pi^*(\text{C}_{52}\text{-C}_{54})]$ oluşan stabilizasyon enerjisi ise sırasıyla 1,47; 1,09; 0,82 kcal mol⁻¹dir. Görüldüğü gibi 17 nolu bileşiğin hiper-konjugatif etkileşimi 28 nolu bileşikten daha kuvvetlidir.

$[\text{LP1N}_2\rightarrow\pi^*(\text{C}_1\text{-N}_5)]$, $[\text{LP1N}_5\rightarrow\pi^*(\text{C}_1\text{-N}_2)]$, $[\text{LP1N}_6\rightarrow\pi^*(\text{C}_3\text{-N}_2)]$ etkileşimlerinden oluşan stabilizasyon enerjisi 27 nolu bileşikte 11,30 kcal mol⁻¹; 11,23 kcal mol⁻¹; 11,45 kcal mol⁻¹ olarak, 28 nolu bileşikte ise 1,34 kcal mol⁻¹; 11,26 kcal mol⁻¹; 11,47 kcal mol⁻¹ olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi 27 ve 28 Nolu bileşiklerde sözkonusu

etkileşimlerde kayda değer bir değişim yoktur. 27 nolu bileşiğin aktivitesi ($pIC_{50}=7,85$) 28 nolu bileşiğin aktivitesinden ($pIC_{50}=6,8$) daha azdır. 27 nolu bileşiğin polarizibilitesi ($54,43 \times 10^{-24}$ esu) 28 nolu bileşiğin polarizibilitesinden ($53,99 \times 10^{-24}$ esu) daha fazladır.

Bu sonuçlar, Targema vd.(2013) tarafından yapılan çalışmadae molekül içi hiper-konjüge etkileşim enerjisinin azalmasının HOMO-LUMO enerji boşluklarında bir artışa ve aktivite azalmasına neden olur ifadesi ile uyum içindedir.

4.3.3 Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR)

32 tane fenilalanin türevinin kantitatif yapı aktivite ilişkisi çalışması için, kuantum kimyasal hesaplamalar yapılarak parametreler hesaplanmıştır.

İki molekülün yeni tanımlanan bir değişken X için kesme noktası 4,01 olan kümeler olarak ortaya çıkan iki alt kümeye bölünmesi gerektiği gözlenmiştir.

$$X = \frac{\Delta E_x \Delta E_e}{\text{Hiper-polarizibilite}} \quad (4.1)$$

İlk küme 17 molekül, ikincisi 15 molekülden oluşur.

Tablo 4.32 İki alt grup fenilalanin türevleri kümeleri

Küme 1			Küme 2		
1	12	23	3	20	29
2	13	27	5	21	30
4	14	28	7	22	31
6	15	32	11	24	
8	16		17	25	
9	18		19	26	

Aktivite içeren bir model oluşturmak için X değişkeninin kullanılması, $R^2 = 0,70$ olan ikinci derece bir polinom modeliyle sonuçlanır. Oluşturulan model şu şekilde gösterilmiştir:

$$\text{Aktivite} = 0,1323X^2 + 0,1676X + 2,559 \quad (4.2)$$

Moleküllerin geri kalanında, ikinci derece bir polinom kullanılarak değişken X'e dönüştürüldüğünde, aşağıdaki gibi $R^2 = 0,81$ olan bir model elde edilmiştir.

$$\text{Aktivite} = 0,04X^2 + 1,689X + 6,865 \quad (4.3)$$

Çalışılan bileşiklerin yapısını çizmek için CS ChemDraw kullanıldı (Li vd., 2004). Bütün hesaplamalar Gaussian 09 da yapılmıştır.

4.4 Trozin ile Aspirin Molekülünün Reaksiyon Mekanizması

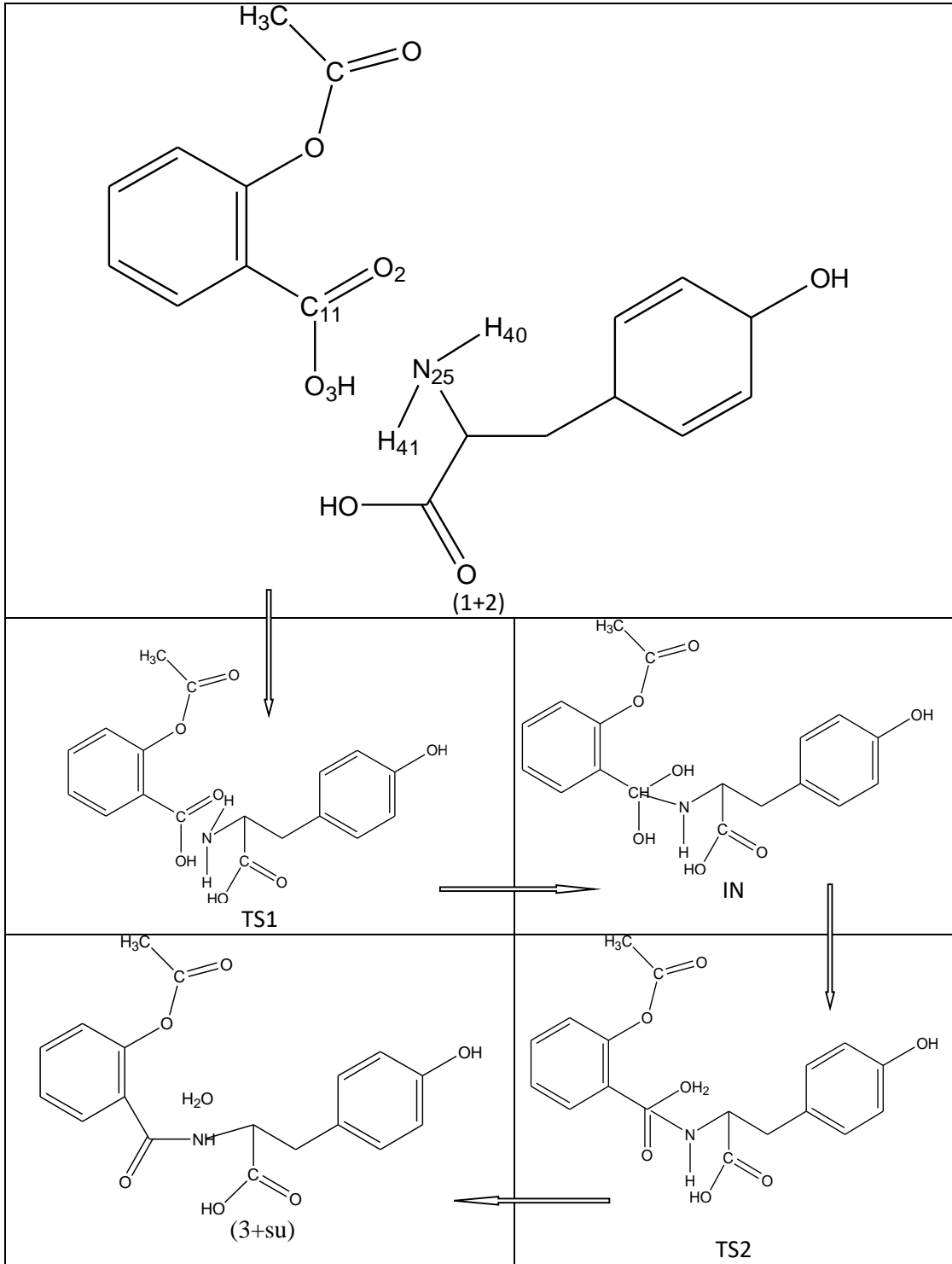
4.4.1 Geometrik Yapı ve Enerji

DFT/B3LYP ve 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak reaktanların (tirozin+aspirin) (1+2), geçiş durumunun (TS1, TS2), ara ürünün (IN), ürünlerin (3+su) optimize edilmiş yapıları, Şekil 4.7'de gösterilmiştir. Peptid bağı oluşumu için adım adım reaksiyon mekanizma düşünülmüştür.

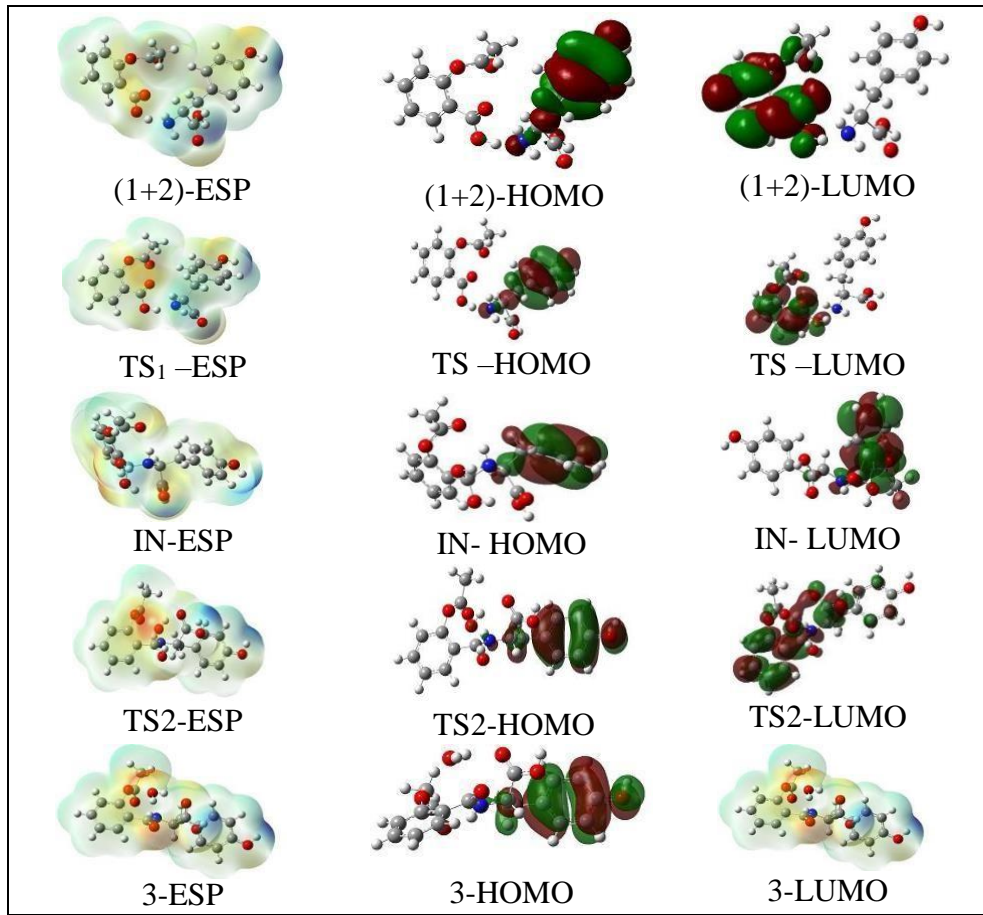
B3LYP seviyesinde 6-31G(d,p) baz seti ile reaktanlar (1+2), geçiş durumları, ara ürün ve su+ ürünün (3+su) HOMO, LUMO ve MEP yüzeyleri Şekil 4.7'de verilmiştir.

MEP yüzeylerinden moleküllerin elektronegatif ve pozitif yük bölgesi hakkında bilgi edinilebilir (Alkorta ve Perez, 1996).

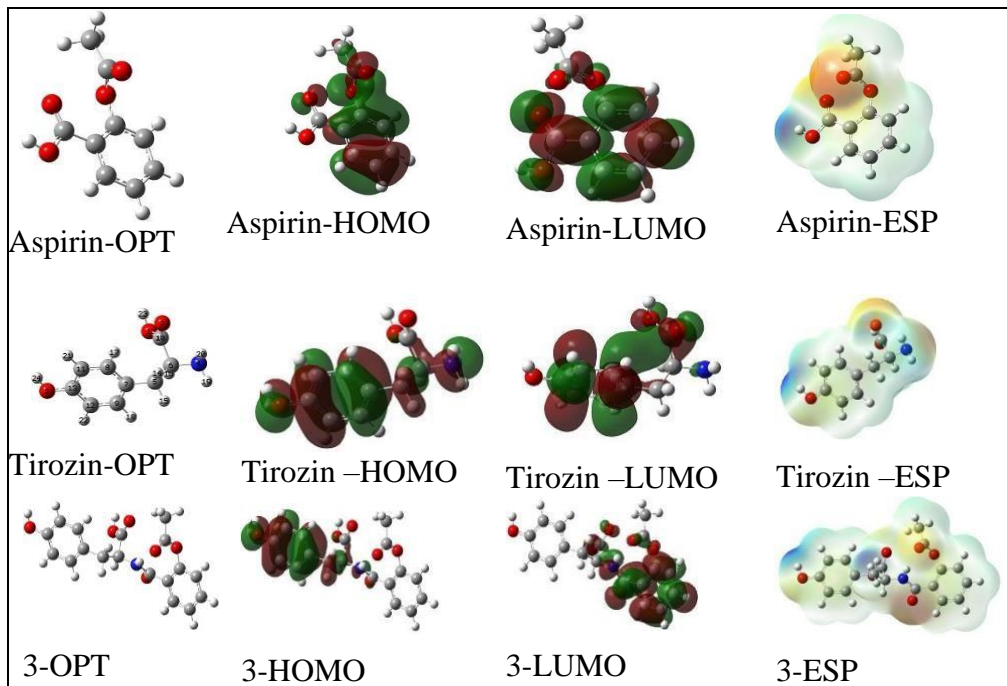
Şekil 4.8'de görüldüğü gibi, aspirinin LUMO'su fenil halkası ve fenil halkasına bağlı karbonil grubundan oluşmaktadır. Tirozinin HOMO'su esas olarak amino grubu ve fenil grubundan oluşmaktadır. Tirozin molekülüyle aspirin arasındaki reaksiyon kademeli olarak basamak basamak (stepwise) gerçekleşir. Aspirin molekülünde karbonil grubunun etkileşimi yani tirozinin HOMO'su ile aspirinin LUMO'su arasındaki etkileşimden peptid bağı oluşur.



Şekil 4.6 Aspirin ve tirozin arasındaki reaksiyon mekanizması



Şekil 4.7 Reaktiflerin, ara, geçiş durumlarının ve ürünlerin ESP, HOMO ve LUMO'su



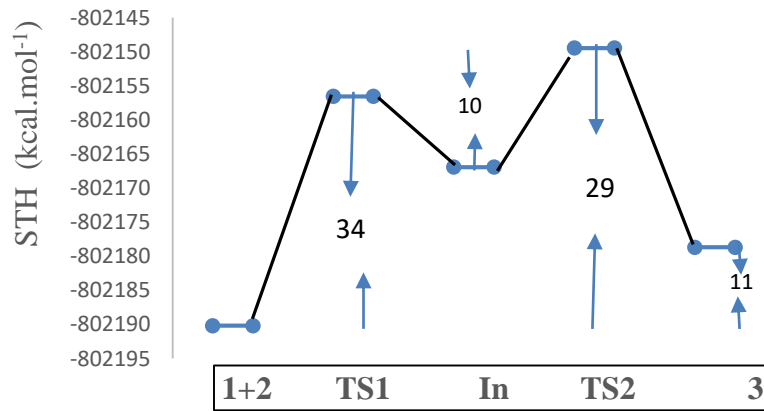
Şekil 4.8 1, 2, 3 moleküllerinin optimize, HOMO, LUMO ve ESP'si

Şekil 4.6’da gösterilen aspirin ve tirozin arasındaki reaksiyon mekanizması incelendiğinde, parametreler reaktantlar, geçiş durumu, ara ürün ve ürün durumunda değişmektedir. TS1’de, N₂₅-H₄₁ bağ uzunluğu önemli ölçüde artmaktadır ve O₃-H₄₁ bağ uzunluğu azalmakta ve N₂₅-C₁₁ bağı kısmen oluşmaktadır. Reaktanlar (1+2)’dan TS1 geçiş durumu ile IN ürünü oluşmaktadır. TS2’de ikinci proton H₂₁ O₂’den O₃’e transfer edilmekte ve dolayısı ile O₂-H₂₁ bağ uzunlupunda önemli bir artış oluşmakta ve O₃-H₂₁ bağı ise kısalmaktadır. C₁₁-O₃ bağı kısmen kopmakta ve sonuç üründe ise tamamen kopmaktadır.

4.4.2 Reaksiyon Mekanizması

Kimyasal bir reaksiyon, içsel reaksiyon koordinat (IRC) yöntemi kullanılarak ürünlere ve / veya reaktanlara geçiş durumundan (TS) takip edilebilir (Deng vd., 1993; Deng vd., 1994). IRC yönteminde, başlangıç geometrisinin, TS’nin makul bir yaklaşımı olduğunu varsayar. Minimum enerji profili, geçiş durumundan yerel bir minimuma doğru potansiyel enerji yüzeyindeki en dik iniş yolu olarak tanımlanır. Bir IRC yolu benzer şekilde tanımlanır. Aspirin + Tirozin (1+2)’nin, geçiş durumları TS1 ve TS2’nin, IN ve reaksiyon ürününün (3+su) elektronik ve termal entalpilerin (STH) toplamı, gaz fazında Şekil 4.9’da verilmiştir.

Reaksiyona giren tirozin ve aspirin (1+2) moleküllerinin elektronik ve termal entalpilerinin (STH) toplamı -802190 kcal mol⁻¹, IN’nin -802167 kcal mol⁻¹ dir



Şekil 4.9 İçsel reaksiyon koordinatı

TS1'de aktivasyon enerjisi 34 kcal mol⁻¹ iken, TS2 için aktivasyon enerjisi 10 kcal mol⁻¹'dir ve (1+2) moleküllerinden ürün 3 molekülü oluşturmak için reaksiyon endotermik olup, absorblanan enerji 11 kcal mol⁻¹ dir. Lizin aspirinin reaksiyonunda entalpi değişimi 4,0 Kcal mol⁻¹ olarak rapor edilmiştir. (Sayiner, vd., 2020)

Bir geçiş durumunun titreşim spektrumu, bir hayali frekans (bir negatif kuvvet sabiti ima eden) ile karakterize edilir, bu da nükleer konfigürasyon uzayında bir yönde enerjinin maksimum, diğer (ortogonal) yönlerde minimum enerji olduğu anlamına gelir.

Bir geçiş durumunun titreşim spektrumu, hayali bir frekansla (negatif bir kuvvet sabiti ima eden) karakterizedir, TS1 ve TS2'nin titreşim spektrumu -1611 cm⁻¹ ve -1414 cm⁻¹'dir. Glisin ile aspirin arasında gerçekleşen reaksiyon mekanizması çalışmasında için TS1 ve TS2 için hayali frekanslar -1605 cm⁻¹ ve -1620 cm⁻¹ olarak bulunduğu rapor edilmiştir (Sayiner, vd., 2020).

4.4.3 Mulliken Yükler ve Bağ Uzunluğu

En önemli değişiklikler, reaksiyon alanındaki bağ uzunluğunda görülebilir (Siahaan vd., 2017). (1+2), TS1, TS2, IN ve 3' ün Mulliken yükleri ve bağ uzunlukları DFT/B3LYP seviyesi ve 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanıp Tablo 4.33 ve Tablo 4.34'de verilmiştir.

Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de gösterildiği gibi, ilk aşamada tirozin N₂₅ atomu, aspirinin salisilik asidinin karbonil merkezine ait C₁₁ atomuna saldırılmaktadır ve amino grubunun azotundan bir karbonil grubunun oksijenine hidrojen atomunun aktarılmasıyla, C₁₁-N₂₅ bağı oluşturmak üzere tirozindeki amino grubunun azotu ve aspirinin karbonil grubunun karbonu arasında bağlanma meydana gelmektedir. Sonuç olarak, IN ara ürününün oluşması için iki yeni kovalent bağ N₂₅-C₁₁ ve O₃-H₄₁ oluşmaktadır. N₂₅-H₄₁ bağ uzunluğu (1+2) molekülünde 1,019 Å 'den TS1 ve IN'de sırasıyla 1,707 Å; 2,278 Å'ye uzamaktadır ve (1+2) molekülünde C₁₁-O₃'ün bağ uzunluğu 1,230 Å 'dan TS1 ve IN'de sırasıyla 1,386 Å; 1,409Å'ye uzamaktadır.

Tablo 4.33 DFT/B3LYP seviyesi ve 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanan. 1+2, TS1, TS2, IN ve 3' ün bağ uzunlukları

Atom No	1+2	TS1	IN	TS2	3
N ₂₅ -C ₁₁	3,000	1,552	1,467	1,381	1,363
C ₁₁ -C ₆	1,499	1,528	1,467	1,514	1,509
C ₁₁ -O ₃	1,230	1,386	1,409	1,777	2,500
C ₁₁ -O ₂	1,325	1,406	1,403	1,370	1,234
N ₂₅ -H ₄₀	1,019	1,019	1,019	1,015	1,015
N ₂₅ -H ₄₁	1,019	1,707	2,278	2,763	2,812
N ₂₅ -C ₂₇	1,474	1,455	1,462	1,449	1,451
C ₂₇ -C ₃₁	1,521	1,526	1,527	1,530	1,528
C ₃₁ -O ₂₄	1,215	1,213	1,215	1,217	1,217
C ₂₇ -C ₂₆	1,557	1,560	1,556	1,553	1,551
O ₂ -H ₂₁	1,032	0,969	0,972	0,984	2,266
O ₃ -H ₄₁	3,661	0,991	0,970	0,969	0,971
O ₃ -H ₂₁	2,322	2,215	2,648	1,685	0,966
O ₂ -H ₄₁	3,362	2,644	2,577	2,858	2,843
C ₆ -C ₈	1,404	1,405	1,404	1,400	1,403
C ₆ -C ₅	1,407	1,403	1,406	1,401	1,403
C ₅ -O ₁	1,389	1,397	1,401	1,404	1,403
O ₁ -C ₁₂	1,371	1,359	1,354	1,356	1,352
C ₁₂ -O ₄	1,207	1,212	1,213	1,215	1,215
Sanal frekans		-1611		-1414	

Tablo 4.34 DFT/B3LYP seviyesi ve 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanan 1+2, TS1, TS2, IN ve 3' ün Mulliken yükleri

Atom No	1+2	TS1	IN	TS2	3
N ₂₅	-0,662	-0,613	-0,557	-0,528	-0,569
C ₁₁	0,583	0,570	0,553	0,552	0,580
C ₆	0,066	0,122	0,115	0,085	0,046
O ₃	-0,545	-0,567	-0,549	-0,658	-0,640
O ₂	-0,540	-0,540	-0,547	-0,558	-0,562
H ₄₀	0,289	0,292	0,285	0,305	0,301
H ₄₁	0,274	0,329	0,304	0,299	0,331
C ₂₇	0,009	0,058	0,036	0,032	0,061
C ₃₁	0,594	0,598	0,603	0,589	0,625
C ₂₆	-0,266	-0,274	-0,285	-0,286	-0,295
O ₂₄	-0,481	-0,495	-0,501	-0,496	-0,509
H ₂₁	0,380	0,322	0,321	0,340	0,310
C ₈	-0,117	-0,131	-0,128	-0,126	-0,121
C ₅	0,296	0,269	0,275	0,302	0,300
O ₁	-0,517	-0,505	-0,498	-0,496	-0,489
C ₁₂	0,614	0,606	0,606	0,588	0,587
O ₄	-0,456	-0,480	-0,485	-0,482	-0,485

Öte yandan, (1+2) molekülünde 3,000 Å olan N₂₅-C₁₁ bağ uzunluğu, TS1 ve IN'de sırasıyla 1,552 Å; 1,467Å'e kısalmaktadır (1+2) molekülünde ise 3,661 Å olan O₃-H₄₁ bağ uzunluğu, TS1 ve IN de 0,991Å; 0,970Å'ye kısalmaktadır.

(1+2) 'de C₁₁ atomunun Mulliken yükü 0,583 e⁻ dir, bu değer TS1 ve IN'de sırasıyla 0,013 e⁻; 0,031 e⁻ azalmaktadır. (1+2) molekülünde N₂₅ atomu üzerindeki Mulliken atomik yükü -0,662 e⁻'dir. bu değer, farklı orbitallerin çakışması nedeniyle TS1 ve IN'de sırasıyla -0,613 e⁻; -0,557 e⁻; -0,595 e⁻; -0,576 e⁻ dir.

Ara durumun molekül içi etkileşimi ile TS2 durumunda N₂₅-C₁₁ bağ oluşumu ve kısmen C₁₁-O₃ bağ ayrılması ve kısmen H₂O'nun eliminasyonu olmaktadır. Reaksiyon boyunca IN'den TS2'ye ve son ürün 3'e sırasıyla ilerledikçe N₂₃-C₁₁ bağ uzunluğunda sırasıyla yaklaşık 0,086 Å; 0,105 Å azalma olmaktadır. Diğer taraftan, C₁₁-O₃ bağ uzunluğunda IN1'den TS2'ye ve nihai ürün 3'e ilerledikçe sırasıyla 0,368 Å; 1,091 Å artmaktadır.

4.4.4 HOMO, LUMO Enerjileri ile İlgili Parametreler

Önerilen mekanizma hakkında daha derin bir içgörü elde etmek için, (1+2), TS1, IN, TS2, (3+su), tirozin, aspirin ve molekül 3 için, 6-31G(d,p) baz seti ile DFT/B3LYP seviyesinde gaz fazında, HOMO ve LOMO enerjileri, HOMO ve LUMO enerji aralıkları ve HOMO ve LUMO enerjisi ile ilgili parametreler hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 4.35'de verilmiştir.

Kimyasal sertlik ($\eta=(E_{LUMO}-E_{HOMO})/2\eta$), kimyasal yumuşaklık ($s=1/2\eta$), elektronik kimyasal potansiyel ($\mu_i=(E_{HOMO}+E_{LUMO})/2$), elektronegatiflik ($\chi=-\mu_i$), global elektrofiliklik indeksi ($\omega =\mu_i^2/2\eta$) nükleofugalite ($\Delta E_n=(\mu_i+\eta)^2/2\eta$ ve elektrofugalite ($\Delta E_e=\mu_i-\eta)^2/2\eta$) hesaplanmıştır.

Sınır moleküler orbitalleri (FMO), elektron yoğunlukları, π -elektron sistemlerinde en reaktif pozisyonu tahmin etmek ve konjüge sistemdeki çeşitli reaksiyon tiplerini göstermek için kullanılmaktadır. En düşük boş moleküler orbitalin enerji değerleri ve en yüksek dolu moleküler orbitalin enerji değerleri ve bunların enerji aralığı, molekülün kimyasal reaktivitesi ile ilgili parametrelerdir. HOMO ve LUMO aynı

zamanda moleküllerin elektrofil ve nükleofil bölgelerinin tahmin edilmesini sağlar (Padmaja vd., 2009).

Tablo 4.35 1+2, TS1, IN, TS2, (3+su), 1, 2 ve 3. moleküller için bazı parametreler

Parametre	1+2	TS1	IN	TS2	(3+SU)	1	2	3
E_{HOMO} (eV)	-5,83	-5,91	-5,93	-6,05	-6,06	-5,86	-6,93	-6,02
E_{LUMO} (eV)	-1,14	-0,45	-0,31	-0,47	-0,77	-0,17	-1,48	-0,80
ΔE (eV)	4,69	5,46	5,63	5,58	5,29	5,68	5,44	5,22
η (eV)	2,35	2,73	2,81	2,79	2,65	2,84	2,72	2,61
s (eV ⁻¹)	0,21	0,18	0,18	0,18	0,19	0,18	0,18	0,19
χ (eV)	3,49	3,18	3,12	3,26	3,41	3,01	4,21	3,41
μ_i (eV)	-3,49	-3,18	-3,12	-3,26	-3,41	-3,01	-4,21	-3,41
ω (eV)	2,59	1,86	1,73	1,91	2,20	1,60	3,25	2,23
ΔE_n (eV)	0,28	0,04	0,02	0,04	0,11	0,01	0,41	0,12
ΔE_e (eV)	7,25	6,40	6,25	6,56	6,94	6,03	8,82	6,95

Tablo 4.33'de görüldüğü gibi, (1+2) ve nihai ürün 3 için HOMO enerjileri (-5,83) eV; -6,02 eV) ve LUMO enerjileri (-1,14eV; -0,80eV) ve HOMO-LUMO arasında enerji aralığı 4,69 eV, 5,22eV dir. HOMO LUMO enerji aralığına göre ürün 3, (1+2) molekülünden daha karardır. Bu sonuç, (1+2) için HOMO enerjilerinin (-6,57 eV; -6,71 eV) ve LUMO enerjilerinin (-1,37 eV; -95 eV) olduğu glisin aspirin etkileşimi ile ilgili çalışmamızla uyum içindedir. (Sayiner vd., 2020)

Sertlik, HOMO-LUMO enerji aralığının orta noktasıdır ve kimyasalın kararlılığı ile ilişkilidir (Pearson, 1986). Nihai ürün molekülü 3, (1+2) reaktanları ile karşılaştırıldığında yüksek enerji aralığı nedeniyle, son ürün molekülü 3'ün sertliği (1+2) molekülünden daha büyüktür.

İyi bir elektrofil, düşük bir sertlik değeri ve kimyasal potansiyelin yüksek bir değeri ile karakterize edilen bir türdür (Zum Dahl ve DeCoste, 2012). Çalışılan reaksiyon mekanizmasında, aspirinin elektrofilik olarak tirozinin ise nükleofilik olarak davrandığını göstermektedir Elektrofilik olarak davranan aspirin nükleofilik olarak davranan tirozinden daha yüksek kimyasal potansiyele ve daha düşük kimyasal sertliğe sahiptir.

4.4.5 Doğrusal Olmayan Optik Özellikler

Moleküler sistemler için, dipol momentini polariteyi tarif etmede kullanılan bir özelliktir. Bir molekül veya bileşiğin dipol momentini (μ), ortalama polarizibilitesi (α), anizotropik polarizibilite ve hiper-polarizibilite (β) değerleri sırasıyla Eşitlik 1;2; 3 ve 4 ile verilebilir (Khan, 2017).

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (4.4)$$

$$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (4.5)$$

$$\Delta\alpha = \left[\frac{(\alpha_{xx}-\alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy}-\alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz}-\alpha_{xx})^2 + 6(\alpha_{xz}^2 + \alpha_{xy}^2 + \alpha_{yz}^2)}{2} \right]^{1/2} \quad (4.6)$$

$\beta_{total} =$

$$\sqrt{(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyx} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzx} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2} \quad (4.7)$$

(1+2), TS1, IN, TS2, (3+su), 1, 2 ve 3 molekülleri için gaz fazında temel olarak DFT / B3LYP seviyesi ve 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan dipol moment, ortalama polarizasyon, anizotropik polarizasyon ve hiper-polarizibilite değerleri Tablo 4.36'da verilmiştir. (Polarizibilite, anizotropik polarizibilite ve ilk hiper-polarizibilite değerleri elektrostatik birimlere dönüştürülmüştür).

Burada α : 1 au=0,1482x10⁻²⁴ esu; β :1 au=8,6393x10⁻³³ esu (Maache vd., 2016).

Bir moleküldeki dipol momentini, esas olarak bağ olmayan durumda dipol-dipol etkileşimlerini içeren moleküller arası etkileşimleri incelemek için kullanılan önemli özelliklerden biridir. Dipol momentini ne kadar yüksek olursa moleküller arası etkileşimler o kadar kuvvetli demektir (Zumdaht ve DeCoste, 2012).

(1+2) durumunda dipol moment 0,49 Debye olarak kaydedilmiştir, bu değer, TS1' de 0,19 Debye olarak hesaplanmış TS2 ve son ürün 3 moleküllerindeki moleküller arası

etkileşimlerin artmasıyla sırasıyla, 1,23 Debye, 1,15 Debye'ye artmıştır. 1, 2 ve 3 moleküllerinin dipol momentleri ise sırasıyla 0,55, 0,59 ve 1,15 Debye'dir.

Tablo 4.36 1+2, TS1, IN, TS2, (3+su), 1, 2, ve 3 moleküllerinin optik değerleri

Moleküller	μ (Debye)	α (10^{-24} esu)	$\Delta\alpha$ (10^{-24} esu)	β (10^{-30} esu)
1+2	0,49	31,47	13,58	2,86
TS1	0,19	31,32	16,81	3,61
IN	0,53	30,96	13,90	2,06
TS2	1,23	31,64	20,53	2,73
3+H ₂ O	0,94	31,80	19,55	1,54
1	0,55	15,67	10,01	0,67
2	0,79	14,96	10,88	1,41
3	1,15	30,58	22,25	2,57

(1+2), TS1, IN, TS2 ve (3+su) moleküllerinin polarizibilite değerleri sırasıyla $31,47 \times 10^{-24}$ esu, $31,32 \times 10^{-24}$ esu, $30,96 \times 10^{-24}$ esu, $31,64 \times 10^{-24}$ esu, $31,80 \times 10^{-24}$ esu olup bu değerler, aspirinin ve tirozinin polarizibilite değerlerinin (sırasıyla $14,96 \times 10^{-24}$ esu, $15,67 \times 10^{-24}$ esu) yaklaşık iki katıdır (Tablo 4.36).

Wang vd. (2016), potansiyel bir elektron alıcısı olan moleküllerin oldukça büyük hiper-polarizasyon kabiliyeti sergilediğini gösterdi. Potansiyel bir elektron alıcısı olan aspirin, potansiyel bir elektron donörü olan tirozinden ($0,76 \times 10^{-30}$ esu) çok daha fazla hiper-polarizabiliteye ($1,41 \times 10^{-30}$ esu) sahiptir. (1+2) için hiper-polarizasyon $2,86 \times 10^{-30}$ esu olarak kaydedilmiştir, bu değer TS1 de, $3,61 \times 10^{-30}$ esu'ya artmış IN ve TS2'de, $2,06 \times 10^{-30}$ esu'ya $2,73 \times 10^{-30}$ esu'ya düşmüştür. (3+su) ve sadece 3 molekülünün hiper-polarizabilite değeri $1,54 \times 10^{-30}$ esu, $2,57 \times 10^{-30}$ esu'dir.

4.4.6 Hiper-konjugatif Etkileşimler

NBO analizi, moleküller arası bağlanma ve bağlar arasındaki etkileşimi incelemek için önemli bir oluşum sağlar ve ayrıca moleküler sistemde konjugatif etkileşimlerin veya yük transferi araştırılması için uygun bir temel oluşturur. NBO analizi, kompleksteki moleküller arası orbital etkileşimin rolünü, özellikle de yük transferi

ile ilgili bilgiler verir. NBO analizi elektron ile dolu ve boş NBO'lar arasındaki olası tüm etkileşimler dikkate alınarak ve ikinci dereceden pertürbasyon teorisi ile bunların enerjisel önemi tahmin edilerek gerçekleştirilir. E(2) değeri ne kadar büyükse, elektron vericiler ve alıcılar arasındaki etkileşim o kadar yoğun ve tüm sistemin konjugasyon derecesi o kadar büyük olur (Gangadharan ve Krishnan, 2015).

Bağlar, molekül içi ve moleküller arası bağlanma arasındaki etkileşim ve (1+2) moleküllerinin reaksiyonundan kaynaklanan yeni bağ etrafındaki yük aktarımı veya konjugatif etkileşim arasındaki etkileşimleri karşılaştırmak için, B3LYP(6-31G(d) seviyesinde tirozin (1), aspirin (2), TS ve son ürün (3) moleküllerinin gaz fazında NBO analizi yapılmıştır (Tablo 4.37; Tablo 4.41). Bağlar, moleküller arası ve molekül içi bağlar arasındaki etkileşimi ve moleküler sistemlerde yük transferi veya konjugatif etkileşimi incelemek için doğal bağ orbital analizi kullanılmıştır. Aspirin, aspirin-tirozin, TS ve aspirin-tirozin ürün molekülünün optimizasyonu çalışmasından, reaksiyon mekanizmasına göre aspirinin tirozin ile etkileşimi sonucunda, tirozin molekülünün N atomu aspirin molekülündeki O atomu ile yer değiştirir ve O atomuna iki hidrojen atomu bağlandıktan sonra su olarak ayrılmaktadır.

Tablo 4.38 ve Tablo 4.41'de görüldüğü gibi, (1+2) molekülünün, TS1, IN, TS2, (3+su) ürün molekülünün LP1O₁ elektron çiftleriyle komşu $\sigma^*(O_4-C_{12})$, ve $\pi^*(C_5-C_6)$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi, 7,58 ve 4,94 kcal mol⁻¹ 8,20 ve 5,84 kcal mol⁻¹; 8,60 ve 2,55 kcal mol⁻¹; 8,39 ve 6,50 kcal mol⁻¹; 8,62 ve 6,54 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir. Bu stabilizasyon enerjileri, bu bağların ürün (3+su) molekülünde, (1+2) molekülünden daha kararlı olduğunu göstermektedir. (1+2), TS1, IN, TS2, (3+su) ürün molekülünde LP2O₁ elektron çiftleriyle komşu $\pi^*(O_4-C_{12})$ ve $\sigma^*(C_5-C_7)$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi sırasıyla 42,50 ve 6,03 kcal mol⁻¹; 46,88 ve 3,99 kcal mol⁻¹; 48,74 ve 3,93 kcal mol⁻¹; 49,35 ve 5,00 kcal mol⁻¹; 49,74 ve 4,97 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir, Bu stabilizasyon enerjileri, bu bağların ürün (3+su) molekülünde (1+2) molekülünden daha kararlı olduğunu gösterir.

Tablo 4.37 1+2 için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi

Donör (i)	Tür	ED(i) ($\bar{\epsilon}$)	Akseptör (j)	Tür	ED(j) ($\bar{\epsilon}$)	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₅ -C ₇	π	1,6560	C ₆ -C ₈	π^*	0,3619	17,54	0,29	0,064
C ₅ -C ₇	π	1,6560	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3362	21,43	0,29	0,071
C ₆ -C ₈	π	1,6385	O ₃ -C ₁₁	π^*	0,2956	22,36	0,26	0,069
C ₆ -C ₈	π	1,6385	C ₅ -C ₇	π^*	0,3483	23,53	0,27	0,072
C ₆ -C ₈	π	1,6385	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3362	18,40	0,28	0,064
C ₉ -C ₁₀	π	1,6508	C ₅ -C ₇	π^*	0,3483	19,45	0,28	0,066
C ₉ -C ₁₀	π	1,6508	C ₆ -C ₈	π^*	0,3619	23,06	0,28	0,072
C ₁₃ -H ₂₀	σ	1,9682	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2048	6,97	0,52	0,056
LP1O ₁		1,9371	O ₄ -C ₁₂	σ^*	0,0227	7,58	1,16	0,084
LP1O ₁		1,9371	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0336	3,02	1,11	0,0521
LP2O ₁		1,8057	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2048	42,50	0,34	0,107
LP2O ₁		1,8057	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0336	4,94	0,88	0,061
LP2O ₁		1,8057	C ₅ -C ₇	σ^*	0,3483	6,03	0,35	0,043
LP1O ₂		1,9645	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,0252	9,44	1,13	0,092
LP2O ₂		1,7675	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,2956	58,54	0,32	0,123
LP3O ₂		1,6271	C ₆ -C ₁₁	σ^*	0,0679	5,44	0,91	0,068
LP2O ₃		1,8610	O ₂ -C ₁₁	σ^*	0,0759	26,59	0,67	0,121
LP2O ₃		1,8610	C ₆ -C ₁₁	σ^*	0,0679	18,56	0,68	0,102
LP2O ₄		1,8405	O ₁ -C ₁₂	σ^*	0,0158	37,80	0,61	0,136
LP2O ₄		1,8405	O ₁ -C ₁₂	σ^*	0,1199	37,80	0,61	0,136
LP2O ₄		1,8405	C ₁₂ -C ₁₃	σ^*	0,0510	17,76	0,65	0,099
O ₂ -C ₁₁	σ	1,9968	LP*1H ₂₁	σ^*	0,4748	16,52	1,08	0,137
LP1O ₁		1,9371	C ₅ -C ₇	π^*	9,3583	5,25	0,57	0,053
LP1O ₂		1,9645	LP*1H ₂₁	σ^*	0,4748	12,35	0,70	0,094
LP3O ₂		1,6271	LP*1H ₂₁	σ^*	0,4748	369,86	0,63	0,44
LP1N ₂₅		1,8564	LP*1H ₂₁	σ^*	0,4748	77,84	0,47	0,187
O ₂₂ -H ₄₄	σ	1,9860	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0714	4,97	1,11	0,067
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6771	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3183	21,51	0,28	0,070
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6771	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3939	17,93	0,27	0,063
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,6977	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3588	17,71	0,28	0,064
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,6977	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3939	22,99	0,27	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,9809	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3588	21,66	0,30	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,9809	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3183	16,30	0,30	0,063
LP1O ₂₂		1,9750	O ₂₄ -C ₃₁	σ^*	0,0234	7,86	1,20	0,087
LP2O ₂₂		1,8039	O ₂₄ -C ₃₁	π^*	0,2188	50,96	0,34	0,118
LP2O ₂₃		1,8763	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3939	28,59	0,35	0,096
LP2O ₂₄		1,8434	O ₂₂ -C ₃₁	σ^*	0,0961	32,64	0,63	0,130
LP2O ₂₄		1,8434	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0714	18,79	0,63	0,099
LP1N ₂₅		1,8564	C ₂₆ -C ₂₇	σ^*	0,0346	5,63	0,67	0,056

Tablo 4.38 Tablo 4.38 TS1 için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi

Donör (i)	Tür	ED(i) ($\bar{\epsilon}$)	Akseptör (j)	Tür	ED(j) ($\bar{\epsilon}$)	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₅ -C ₆	π	1,6626	C ₇ -C ₉	π^*	0,3323	19,39	0,29	0,067
C ₅ -C ₆	π	1,6626	C ₈ -C ₁₀	π^*	0,3134	19,40	0,30	0,068
C ₅ -C ₆	π	1,6626	N ₂₅ -C ₁₁	σ^*	0,0916	5,01	0,51	0,048
C ₆ -C ₈	σ	1,9675	O ₁ -C ₅	σ^*	0,0393	5,16	1,01	0,064
C ₆ -C ₈	σ	1,9675	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,0557	1,80	1,00	0,038
C ₇ -C ₉	π	1,6699	C ₅ -C ₆	π^*	0,3931	22,05	0,28	0,071
C ₇ -C ₉	π	1,6699	C ₈ -C ₁₀	π^*	0,3134	18,67	0,29	0,066
C ₈ -C ₁₀	π	1,6599	C ₅ -C ₆	π^*	0,3931	19,75	0,27	0,067
C ₈ -C ₁₀	π	1,6599	C ₇ -C ₉	π^*	0,3323	21,46	0,28	0,069
C ₁₃ -H ₂₀	σ	1,9671	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2230	7,46	0,52	0,058
C ₂₈ -C ₂₉	σ	1,9748	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3599	21,79	0,28	0,070
C ₂₈ -C ₂₉	σ	1,9748	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3928	17,99	0,27	0,063
C ₃₀ -C ₃₃	σ	1,9761	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3599	17,78	0,29	0,065
C ₃₀ -C ₃₃	σ	1,9761	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3928	22,38	0,27	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	σ	1,9810	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3599	21,93	0,30	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	σ	1,9810	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3599	16,68	0,30	0,063
LP1O ₁		1,9398	O ₄ -C ₁₂	σ^*	0,0237	8,20	1,14	0,087
LP1O ₁		1,9398	C ₅ -C ₆	σ^*	0,3931	5,84	0,58	0,057
LP2O ₁		1,7958	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2230	46,88	0,33	0,112
LP2O ₁		1,7958	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0334	5,12	0,89	0,063
LP2O ₁		1,7958	C ₅ -C ₇	σ^*	0,0219	3,99	0,90	0,056
LP1O ₂		1,9707	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,0557	3,88	0,90	0,053
LP2O ₂		1,9156	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,0557	2,87	0,63	0,038
LP2O ₂		1,9156	N ₂₅ -C ₁₁	σ^*	0,0916	14,09	0,56	0,079
LP2O ₃		1,9021	C ₆ -C ₁₁	σ^*	0,0592	5,43	0,69	0,055
LP2O ₃		1,9021	O ₂ -C ₁₁	σ^*	0,0736	18,07	0,59	0,093
LP2O ₄		1,8496	O ₁ -C ₁₂	σ^*	0,1122	34,53	0,63	0,132
LP2O ₄		1,8496	C ₁₂ -C ₁₃	σ^*	0,0504	18,55	0,65	0,101
LP1O ₂₂		1,9749	O ₂₄ -C ₃₁	σ^*	0,0240	7,73	1,20	0,086
LP2O ₂₂		1,8052	O ₂₄ -C ₃₁	π^*	0,2264	50,39	0,34	0,117
LP1O ₂₃		1,9795	C ₃₂ -C ₃₄	σ^*	0,0267	6,31	1,16	0,076
LP2O ₂₃		1,8729	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3928	29,15	0,35	0,096
LP2O ₂₄		1,8436	O ₂₂ -C ₃₁	σ^*	0,1004	33,34	0,62	0,130
LP2O ₂₄		1,8436	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0797	19,88	0,62	0,101
LP1N ₂₅		1,8715	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,0557	6,32	0,61	0,056
LP1N ₂₅		1,8715	O ₃ -H ₄₁	σ^*	0,0580	18,80	0,70	0,104
LP1N ₂₅		1,8715	C ₂₇ -H ₃₇	σ^*	0,0315	7,01	0,75	0,066

Tablo 4.39 IN için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi

Donör (i)	Tür	ED(i) (\bar{e})	Akseptör (j)	Tür	ED(j) (\bar{e})	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₅ -C ₇	π	1,6738	C ₆ -C ₈	π^*	0,3521	18,68	0,30	0,067
C ₅ -C ₇	π	1,6738	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3296	19,62	0,30	0,068
C ₆ -C ₈	π	1,6545	O ₃ -C ₁₁	π^*	0,0791	1,74	0,54	0,029
C ₆ -C ₈	π	1,6545	C ₅ -C ₇	π^*	0,3521	22,67	0,27	0,070
C ₆ -C ₈	π	1,6545	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3296	19,47	0,28	0,066
C ₆ -C ₈	σ	1,9674	O ₁ -C ₅	σ^*	0,0404	5,52	1,00	0,066
C ₉ -C ₁₀	π	1,6547	C ₅ -C ₇	π^*	0,3521	21,23	0,27	0,068
C ₉ -C ₁₀	π	1,6547	C ₆ -C ₈	π^*	0,3521	21,95	0,28	0,070
C ₁₃ -H ₂₀	σ	1,9696	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2272	6,95	0,52	0,057
LP1O ₁		1,9400	O ₄ -C ₁₂	σ^*	0,0244	8,60	1,13	0,089
LP1O ₁		1,9400	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0331	2,55	1,11	0,048
LP1O ₁		1,9400	C ₅ -C ₇	π^*	0,3521	5,33	0,58	0,054
LP2O ₁		1,7888	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2272	48,74	0,33	0,114
LP2O ₁		1,7888	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0331	4,90	0,89	0,062
LP2O ₁		1,7888	C ₅ -C ₇	σ^*	0,0215	3,93	0,90	0,056
LP1O ₂		1,9741	N ₂₅ -C ₁₁	σ^*	0,0674	3,11	0,92	0,048
LP2O ₂		1,9110	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,0791	16,65	0,59	0,089
LP2O ₃		1,9226	O ₂ -C ₁₁	σ^*	0,0750	15,43	0,61	0,086
LP2O ₄		1,8527	O ₂ -C ₁₁	σ^*	0,0750	34,07	0,63	0,132
LP2O ₄		1,8527	C ₁₂ -C ₁₃	σ^*	0,0513	18,59	0,65	0,100
O ₂₂ -H ₄₄	σ	1,9862	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0788	4,79	1,11	0,066
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6756	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3239	21,66	0,28	0,070
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6756	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3927	17,93	0,27	0,063
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,9762	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3609	17,86	0,29	0,065
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,9762	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3927	22,44	0,27	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,6598	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3609	21,92	0,30	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,6598	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3239	16,62	0,30	0,063
LP1O ₂₂		1,6598	O ₂₄ -C ₃₁	σ^*	0,0254	7,58	1,19	0,085
LP2O ₂₂		1,8001	O ₂₄ -C ₃₁	π^*	0,2292	50,42	0,34	0,117
LP1O ₂₃		1,9795	C ₃₂ -C ₃₄	σ^*	0,0267	6,30	1,16	0,076
LP2O ₂₃		1,8727	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3927	29,15	0,34	0,096
LP2O ₂₄		1,8462	O ₂₂ -C ₃₁	σ^*	0,0148	33,16	0,62	0,130
LP2O ₂₄		1,8462	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0788	19,24	0,63	0,100
LP1N ₂₅		1,8865	C ₆ -C ₁₁	σ^*	0,0626	8,97	0,68	0,070
LP1N ₂₅		1,8865	C ₂₇ -H ₃₇	σ^*	0,0336	7,40	0,75	0,068

Tablo 4.40 TS2 için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi

Donör (i)	Tür	ED(i) (\bar{e})	Akseptör (j)	Tür	ED(j) (\bar{e})	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
O ₂ -H ₂₁	σ	1,9744	C ₁₁ -O ₃	σ^*	0,2651	5,28	0,73	0,059
C ₅ -C ₇	π	1,6697	C ₆ -C ₈	π^*	0,3440	19,51	0,30	0,068
C ₅ -C ₇	π	1,6697	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3349	20,07	0,29	0,068
C ₆ -C ₈	π	1,6523	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,2651	7,31	0,29	0,042
C ₆ -C ₈	π	1,6523	C ₅ -C ₇	π^*	0,3536	22,34	0,28	0,070
C ₆ -C ₈	π	1,6523	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3349	19,84	0,28	0,067
C ₉ -C ₁₀	π	1,6656	C ₅ -C ₇	π^*	0,3536	20,18	0,28	0,067
C ₉ -C ₁₀	π	1,6656	C ₆ -C ₈	π^*	0,3440	20,95	0,29	0,069
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6761	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3254	21,80	0,28	0,070
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6761	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3892	17,84	0,27	0,063
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,7059	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3592	17,60	0,29	0,065
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,7059	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3892	22,10	0,28	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,6579	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3592	21,99	0,30	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,6579	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3254	16,78	0,29	0,063
LP1O ₁		1,9372	O ₄ -C ₁₂	σ^*	0,0238	8,39	1,13	0,088
LP1O ₁		1,9372	C ₅ -C ₇	π^*	0,3536	6,50	0,58	0,059
LP2O ₁		1,7890	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2327	49,35	0,33	0,114
LP2O ₁		1,7890	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0339	5,37	0,90	0,065
LP2O ₁		1,7890	C ₅ -C ₇	σ^*	0,0228	5,00	0,90	0,063
LP1O ₂		1,9599	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,2651	3,29	0,62	0,043
LP2O ₂		1,9207	C ₆ -C ₁₁	σ^*	0,0535	9,40	0,71	0,073
LP2O ₂		1,9207	C ₁₁ -N ₂₅	σ^*	0,0523	8,98	0,74	0,073
LP2O ₃		1,9275	O ₂ -C ₁₁	σ^*	0,0433	3,13	0,71	0,042
LP2O ₃		1,9275	O ₂ -H ₂₁	σ^*	0,0537	19,05	0,81	0,111
LP2O ₄		1,8492	O ₁ -C ₁₂	σ^*	0,1110	33,72	0,63	0,131
LP2O ₄		1,8492	C ₁₂ -C ₁₃	σ^*	0,0485	18,00	0,66	0,100
LP1N ₂₅		1,7423	O ₂ -C ₁₁	σ^*	0,0433	3,93	0,59	0,046
LP1N ₂₅		1,7423	O ₃ -C ₁₁	σ^*	0,2651	49,29	0,29	0,107
LP1N ₂₅		1,7423	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0863	9,80	0,60	0,072

Tablo 4.41 (3+su) için NBO bazında, Fock matrisinin B3LYP/6-31G(d,p) hesaplarından elde edilen ikinci mertebeden pertürbasyon teorisi analizi

Donör (i)	Tür	ED(i)	Akseptör (j)	Tür	ED(j)	E(2) kcal/mol	$\epsilon(j)-\epsilon(i)$ (au)	F(i,j) (au)
C ₅ -C ₇	π	1,6646	C ₆ -C ₈	π^*	0,3533	18,95	0,29	0,067
C ₅ -C ₇	π	1,6646	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3369	20,47	0,29	0,069
C ₆ -C ₈	σ	1,9653	O ₁ -C ₅	σ^*	0,0416	5,38	1,00	0,066
C ₆ -C ₈	π	1,6424	O ₂ -C ₁₁	π^*	0,3249	15,76	0,27	0,059
C ₆ -C ₈	π	1,6424	C ₅ -C ₇	π^*	0,3549	22,95	0,27	0,071
C ₆ -C ₈	π	1,6424	C ₉ -C ₁₀	π^*	0,3369	19,47	0,28	0,066
C ₉ -C ₁₀	π	1,6555	C ₅ -C ₇	π^*	0,3549	20,38	0,28	0,067
C ₉ -C ₁₀	π	1,6555	C ₆ -C ₈	π^*	0,3533	22,08	0,28	0,071
C ₁₃ -H ₂₀	σ	1,9712	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2307	5,71	0,51	0,051
LP1O ₁		1,9346	O ₄ -C ₁₂	σ^*	0,0246	8,62	1,13	0,089
LP1O ₁		1,9346	C ₅ -C ₇	π^*	0,3549	6,54	0,57	0,059
LP2O ₁		1,7891	O ₄ -C ₁₂	π^*	0,2307	49,74	0,33	0,115
LP2O ₁		1,7891	C ₅ -C ₆	σ^*	0,0346	5,09	0,90	0,063
LP2O ₁		1,7891	C ₅ -C ₇	σ^*	0,0230	4,97	0,90	0,063
LP1O ₂		1,9726	N ₂₅ -C ₁₁	σ^*	0,0694	1,92	1,16	0,043
LP2O ₂		1,8564	C ₆ -C ₁₁	σ^*	0,0684	20,14	0,66	0,105
LP2O ₂		1,8564	N ₂₅ -C ₁₁	σ^*	0,0694	23,16	0,73	0,118
LP2O ₃		1,9584	O ₂ -C ₁₁	π^*	0,0325	7,64	0,31	0,047
LP2O ₄		1,8512	O ₁ -C ₁₂	σ^*	0,1086	33,23	0,64	0,131
LP2O ₄		1,8512	C ₁₂ -C ₁₃	σ^*	0,0497	18,30	0,65	0,100
O ₂₂ -H ₄₄	σ	1,9857	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0791	5,01	1,10	0,067
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6728	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3299	22,07	0,28	0,070
C ₂₈ -C ₂₉	π	1,6728	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3899	17,90	0,27	0,063
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,7054	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3598	17,53	0,29	0,064
C ₃₀ -C ₃₃	π	1,7054	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3899	22,08	0,28	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,6554	C ₂₈ -C ₂₉	π^*	0,3598	22,14	0,30	0,072
C ₃₂ -C ₃₄	π	1,6554	C ₃₀ -C ₃₃	π^*	0,3299	16,92	0,29	0,063
LP1O ₂₂		1,9745	O ₂₄ -C ₃₁	σ^*	0,0263	7,76	1,19	0,086
LP2O ₂₂		1,7985	O ₂₄ -C ₃₁	π^*	0,2372	51,31	0,34	0,119
LP1O ₂₃		1,9795	C ₃₂ -C ₃₄	σ^*	0,0266	6,33	1,16	0,076
LP2O ₂₃		1,8724	C ₃₂ -C ₃₄	π^*	0,3899	29,12	0,35	0,096
LP2O ₂₄		1,8474	O ₂₂ -C ₃₁	σ^*	0,0934	32,25	0,63	0,129
LP2O ₂₄		1,8474	C ₂₇ -C ₃₁	σ^*	0,0791	18,48	0,63	0,098
LP1N ₂₅		1,7058	O ₂ -C ₁₁	π^*	0,3249	61,71	0,28	0,117
LP1N ₂₅		1,7058	C ₂₇ -H ₃₇	σ^*	0,0289	7,09	0,71	0,068

(1+2) reaktanlarında LP1O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_3-C_{11})$ ile etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi 9,44 kcal mol⁻¹ olarak, TS1 ve TS2 için sırasıyla 3,88 ve 3,29 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir.

LP1O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_3-C_{11})$, ile yapmış olduğu etkileşimden kaynaklanan stabilizasyon enerjisi TS2 de kısmen bağ ayrılmasından dolayı azalmıştır, IN ve (3+su) ürününde LP1O₂ elektron çiftlerinin $\sigma^*(N_{25}-C_{11})$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi sırasıyla 3,11 ve 1,92 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir

TS2'de LP1O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_3-C_{11})$ ile etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi 3,29 kcal mol⁻¹ ve LP2O₂ elektron çiftlerinin $\sigma^*(N_{25}-C_{11})$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi TS2 de 8,98 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir. Bu da O₃-C₁₁ kısmen ayrılan bağın, kısmen oluşan N₂₅-C₁₁ bağından daha az kararlı olduğunu göstermektedir.

IN, TS2, ve (3+su) moleküllerinde LP1O₂ elektron çiftlerinin $\sigma^*(N_{23}-C_{10})$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi sırasıyla 3,11; 3,13 ve 1,92 kcal mol⁻¹ olarak kaydedildi. Görüldüğü gibi bu etkileşim ürün molekülünde azalmıştır.

TS2'de LP1O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_3-C_{11})$ ile etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi 3,29 kcal mol⁻¹ ve LP2O₂ elektron çiftlerinin $\sigma^*(N_{25}-C_{11})$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi TS2 molekülünde 8,98 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir, Bu da O₃-C₁₁ kısmen ayrılan bağın, kısmen oluşan N₂₅-C₁₁ bağından daha az kararlı olduğunu göstermektedir.

(1+2) molekülünde LP2O₂ elektron çiftlerinin komşu $\pi^*(O_3-C_{11})$ ile etkileşimiyle oluşan stabilizasyon enerjisi 58,54 kcal mol⁻¹ olarak kaydedildi, TS1, IN'de bu değer, 2,87 ve 16,65 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmesi bu bağların birbirinden uzaklaştığını göstermektedir.

TS2 ve (3+su) moleküllerinde LP2O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(N_{25}-C_{11})$ ile etkileşiminden meydana gelen stabilizasyon enerjisi sırasıyla 8,98 ve 23,16 kcal mol⁻¹ olarak kaydedilmiştir, Bu sonuçlar, N₂₅-C₁₁ bağının daha az kararlı hale geldiğini ve ayrıldığını gösteren reaksiyon yolumuzla iyi bir uyum içindedir, Bu sonuçlar, O₃-C₁₁

bağının daha az kararlı hale geldiğini ve ayrıldığını, N₂₅-C₁₁'in oluştuğunu ve daha kararlı hale geldiğini gösteren reaksiyon yolu ile iyi bir uyum içindedir.

TS2 molekülünde LP1O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_3-C_{11})$ ile etkileşiminde oluşan stabilizasyon enerjisi 3,29 kcal mol⁻¹ ve LP2O₂ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(N_{25}-C_{11})$ ile etkileşiminden kaynaklanan stabilizasyon enerjisi 8,98 kcal mol⁻¹ olarak kaydedildi, bu da ayrılan O₃-C₁₁ bağının oluşan N₂₅-C₁₁ bağından daha az kararlı olduğunu göstermektedir.

Bunun daha fazla göstergesi olarak, (1+2) molekülünde LP2O₃ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_2-C_{11})$ ile etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi 26,59 kcal mol⁻¹ olarak, TS₁, IN, TS₂'de ise sırasıyla 18,07, 15,43, 3,13 kcal mol⁻¹ olarak kaydedildi, Bu stabilizasyon enerjisinin değeri, reaksiyon TS₁'den IN'ye ve oradan TS₂'ye geçerken azalmaktadır, Bu da O₃ atomunun hidrojenlerle bağ yaparak su olarak ayrılmasını desteklemektedir, Öte yandan, TS₂'deki LP1N₂₅ elektron çiftlerinin komşu $\sigma^*(O_2-C_{11})$ ile etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi, 3,93 kcal mol⁻¹ olarak kaydedildi.

(1+2) reaktantlarında $\pi(C_5-C_7) \rightarrow \pi^*(C_6-C_8)$, ve $\pi(C_5-C_7) \rightarrow \pi^*(C_9-C_{10})$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi 17,54 ve 21,43 kcal mol⁻¹, IN'de 18,68 ve 19,62 kcal mol⁻¹, TS₂'de 19,51 ve 20,07 kcal mol⁻¹ ve (3+su)'da 18,95 ve 20,47 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

$\pi(C_9-C_{10}) \rightarrow \pi^*(C_5-C_7)$, ve $\pi(C_9-C_{10}) \rightarrow \pi^*(C_6-C_8)$ etkileşiminden oluşan stabilizasyon enerjisi (1+2) reaktantlarında 19,45 ve 23,06 kcal mol⁻¹, IN'de, 21,23 ve 21,95 kcal mol⁻¹, TS₂'de 20,18 ve 20,95 kcal mol⁻¹ ve (3+su)'da 20,38 ve 22,08 kcal mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır, Bu farklılıklar elektron yoğunluğu değerlerindeki farktan kaynaklanmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında; 2,4,6-triiyodobenzen türevlerinin isatin türevlerinin, kuantum kimyasal hesaplamaları, fenilalanin serisinin QSAR çalışması ve aspirin ile tirozinin reaksiyon mekanizması incelenmiştir.

2,4,6 triiyodobenzen, diatrizoat, iyoksaglat, iyoheksol ve iyodiksanol kontrast maddeleri yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ve Sınırlandırılmış Hartree-Fock (RHF) seviyesinde cep-4g, cep-31g, cep-121g ve lanl2dz baz setleri ile optimize edilerek HOMO, LUMO enerjileri ve bu enerjilerle ilgili elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite ve elektrofugalite gibi parametrelere ortamın etkisi (su, etanol, asetik asit, kloroform, DMF ve DMSO) araştırılmıştır.

DFT ve RHF ile yapılan her iki hesaplamada da çalışılan baz setlerinde HOMO enerjileri negatif olarak bulunmuştur. B3LYP ile yapılan hesaplamada cep-4g baz seti için HOMO enerjileri sıralaması IHX> IDX> IOG> DTZ> TIB; cep-31G; cep- 121g baz setleri için IDX> IOG> IHX> TIB> DTZ; lanl2dz baz seti için IDX> IHX> IOG > TIB> DTZ şeklindedir. RHF ile yapılan hesaplamada cep-4g, cep-31G, cep- 121g baz setleri için HOMO enerjileri sıralaması IDX > TIB > DTZ > IOG > IHX; lanl2dz baz seti için IDX> IHX > IOG > TIB> DTZ şeklindedir.

HOMO ve LUMO enerji aralığı değerlerine göre DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast maddeleri, TIB kontrast maddesinden daha aktiftir ve TIB, DTZ, IOG, IHX, ve IDX kontrast maddelerinin çözültide HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkın artmasından dolayı artan kararlılığa bağlı olarak, solvasyon ile daha kararlı hale geldiği sonucuna varabiliriz.

İsatin, 5-floroisatin, 5-kloroisatin, 5-metilisatin moleküllerinin anyon, kation, protonlanmış ve deprotonlanmış formlarının HOMO ile LUMO enerjileri, HOMO, LUMO enerji farkı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofilik indeksi, elektrofugalite ve nükleofugalite, dipol moment, ortalama

polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri gibi parametreler B3LYP fonksiyoneli ve 6-311++G(2d,2p) baz setliyle hesaplanmıştır.

Is, molekülünün nötr, anyon ve protonlanmış formlarının HOMO ve LUMO enerjileri ve HOMO-LUMO arasındaki enerji farkının 5 pozisyonunda H yerine Cl, F, metil ve metoksi gibi grupların gelmesiyle azaldığı bulunmuştur. Is molekülünün katyon formunda, HOMO-LUMO enerji farkı en yüksek değer olarak kaydedildi ve bu değerler, 5 pozisyonunda H yerine Cl, metil ve metoksi gibi grupların gelmesiyle azalmıştır. F atomu geldiğinde ise HOMO-LUMO enerji farkında artış olmuştur. Anyon formunda Is molekülünün HOMO-LUMO enerji aralığı 5-F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, moleküllerinden daha fazladır, fakat 5-CH₃O-Is' molekülünden daha azdır. Deprotonlanmış formda, HOMO-LUMO enerji aralığı 5- pozisyonundaki H atomunun F, Cl metil ve metoksi gruplarıyla yer değiştirdiğinde artmıştır. -F-Is, 5-Cl-Is, 5-CH₃-Is, moleküllerinin kimyasal potansiyel değerleri, katyon, protonlanmış ve deprotonlanmış formlarında negatif, fakat anyon formunda pozitif değerler bulunmuştur. Deprotonlanmış form için elektrofiliklik indeks değerleri 5-pozisyonuna H yerine Cl, F, CH₃ ve 5-OCH₃-gruplarının gelmesiyle azalmıştır. Anyon formunda elektrokimyasal potansiyel değeri en yüksek olan molekülün polarizibilite değeri de en yüksek olarak bulunmuştur. Is molekülünün LP2O₁ ile $\sigma^*(C_4-C_6)$ etkileşiminden meydana gelen stabilizasyon enerjisi 5-F-Is ve 5-Cl-Is moleküllerinde az bir miktar artmış, 5-CH₃-Is molekülünde ise azalmıştır. 5-pozisyonunun komşusunda bulunan atomlar arasındaki bağların hibridizasyonunda dikkate değer değişiklikler kaydedilmiştir.

Fenilalanin türevlerinin HOMO ile LUMO enerjileri, HOMO-LUMO enerji farkı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite ve elektrofugalite, dipol moment, ortalama polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri gibi parametreleri B3LYP fonksiyoneli ve 6-311(d,p), 6-311G++(2d,2p) baz setleriyle hesaplanarak yapı aktivite ilişkisi çalışılmıştır.

32 tane fenilalanin türevinin kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) çalışması için yapılan hesaplamalara göre, kümelerden biri 17 molekül, ikincisi 15 molekül olmak üzere iki kümeye bölünmüştür. Birinci küme için

Aktivite= $0,1323X^2+0,1676X+2,559$ polinomu, ikinci küme için Aktivite= $0,04X^2+1,689X+6,865$ polinomu bulunmuştur,

B3LYP ve 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak tirozin ile aspirinin reaksiyon mekanizması çalışılmıştır. Tirozin molekülündeki amin grubuna ait olan azot atomu ile aspirin molekülündeki karbonil grubunun karbon atomu arasındaki etkileşim, basamak basamak (stepwise) mekanizması ile incelenmiştir.

Hem yük etkileşimi hem de HOMO/LUMO etkileşimleri göz önüne alındığında, önerilebilecek yolun, tirozin molekülünde amin grubuna ait azot atomu ile oluşmaktadır. B3LYP ve 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak reaktanların (tirozin+aspirin (1+2), geçiş durumunun (TS1, TS2), ara ürünün (IN), ürünlerin (3+su) HOMO ile LUMO enerjileri, HOMO, LUMO enerji farkı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite ve elektrofugalite, dipol moment, ortalama polarizibilite, anizotropi polarizibilite değerleri gibi parametreler hesaplanmıştır.

Aspirin molekülünde karbonil grubunun etkileşimi yani tirozinin HOMO'su ile aspirinin LUMO'su arasındaki etkileşimden peptid bağı oluşmaktadır.

Potansiyel bir elektron alıcısı olan aspirin, potansiyel bir elektron donörü olan tirozinden çok daha fazla hiper-polarizibilite değerine sahiptir.

Genel sonuç olarak, herhangi bir yan etkiyi veya ilaç-ilaç etkileşimini ve daha fazlasını araştırmak için, özellikle ilaç bileşiklerinin moleküler ve elektronik özelliklerini güvenilir ve doğru bir şekilde tahmin etmenin yolları olarak kuantum kimyasal hesaplamaların kullanımının büyük ilgi görmesi gerektiğini öneriyoruz.

6. KAYNAKLAR

- Aharonov, D. (1998). Quantum computation. *International Annual Reviews of Computational Physics*, VI, 259-346.
- Ai, G., Dachineni, R., Kumar, D. R., Alfonso, L. F., Marimuthu, S., & Bhat, G. J. (2016). Aspirin inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in HCT 116 cells through acetylation: Identification of aspirin-acetylated sites. *Molecular Medicine Reports*, 14(2), 1726-1732.
- Aihara, J. I. (1999). Reduced HOMO–LUMO gap as an index of kinetic stability for polycyclic aromatic hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(37), 7487-7495.
- Alkorta, I. B. O. N., & Perez, J. J. (1996). Approximations in the computation of molecular polarization maps. *Electronic Journal of Theoretical Chemistry*, 1(1), 26-37.
- Arivazhagan, M., Prabhakaran, S., & Gayathri, R. (2011). Molecular structure, vibrational spectroscopic, first hyperpolarizability, NBO and HOMO, LUMO studies of P-iodobenzene sulfonyl chloride. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 82(1), 332-339.
- Arputharaj, D. S., Hathwar, V. R., Guru Row, T. N., & Kumaradhas, P. (2012). Topological electron density analysis and electrostatic properties of aspirin: An experimental and theoretical study. *Crystal growth & Design*, 12(9), 4357-4366.
- Baert, A. L., & Heuck, F. H. W. (2012). *Frontiers in European Radiology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-642-75665-8
- Bekircan, O., & Bektas, H. (2008). Synthesis of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazole-5-ones. *Molecules*, 13(9), 2126-2135.
- Bendjeddou, A., Abbaz, T., Drissi, S., Gouasmia, A., & Villemin, D. (2016). Quantum chemical studies on molecular structure and reactivity descriptors of a series of trimethyltetrafulvalene functionalized by conjugated substituent. *Journal of Advanced Chemical Sciences*, 2(3), 318-322.
- Brandl, M., Meyer, M., & Sühnel, J. (2001). Quantum-chemical analysis of CH...O and CH...N interactions in RNA base pairs -H-bond versus anti-H-

- bond pattern. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 18(4), 545-555.
- Buschur, M., & Aspelin, P. (2014). Contrast media: History and chemical properties. *Interventional Cardiology Clinics*, 3(3), 333-339.
- Chen, K., Zhu, X., Tian, Q., & Zhang, L. (2019). Improvement of synthetic method of Lysine Aspirin. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 677, 022054.
- Cohen, N. C., Blaney, J. M., Humblet, C., Gund, P., & Barry, D. C. (1990). Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(3), 883-894.
- Da Silva, J. F., Garden, S. J., & Pinto, A. C. (2001). The chemistry of isatins: A review from 1975 to 1999. *Journal of The Brazilian Chemical Society*, 12(3), 273-324.
- Damoun, S., Langenaeker, W., Van de Woude, G., & Geerlings, P. (1995). Acidity of halogenated alcohols and silanols: Competition of electronegativity and softness in second and higher row atoms. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(32), 12151-12157.
- Deng, L., Ziegler T., & Fan, L. (1993). A combined density functional and intrinsic reaction coordinate study on the ground state energy surface of H₂CO. *Journal of Chemical Physics* 99, 3823-3835.
- Deng, L., Ziegler, T., & Fan, L. (1994). The determination of intrinsic reaction coordinates by density functional theory. *International Journal of Quantum Chemistry*, 52(4), 731-765.
- Duboc, C., Ganyushin, D., Sivalingam, K., Collomb, M. N., & Neese, F. (2010). Systematic theoretical study of the zero-field splitting in coordination complexes of Mn (III). Density functional theory versus multireference wave function approaches. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114(39), 10750-10758.
- El-Rahman, M. K. A., Riad, S. M., Gawad, S. A. A., Fawaz, E. M., & Shehata, M. A. (2015). Stability indicating spectrophotometric and spectrodensitometric methods for the determination of diatrizoate sodium in presence of its degradation product. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 1167-1174.

- Eşme, A., & Sağdıncı, S. G. (2016). The linear, nonlinear optical properties and quantum chemical parameters of some sudan dyes. *Balıkesir, Üniversitesi, Fen, Bilimeri*, 16(1), 47-75.
- Ezekwem, J. E., Visagaperumal, D., & Chandy, V. (2018). Synthesis, characterization and anti-fungal activity of isatin schiff base derivatives. *International Journal of Current Research*, 10,(10), 74001-74004.
- Fernandes, I. P., Silva, B. V., Silva, B. N., Pinto, A. C., Oliveira, S. C. B., & Oliveira-Brett, A. M. (2016). Isatin halogen-derivatives redox behaviour. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 780, 75-83.
- Fontanive, L., D'Amelio, N., Cesàro, A., Gamini, A., Tavagnacco, L., Paolantoni, M., & Uggeri, F. (2015). Myelography iodinated contrast media. I. unraveling the atropisomerism properties in solution. *Molecular Pharmaceutics*, 12(6), 1939-1950.
- Frau, J., & Glossman-Mitnik, D. (2017). Conceptual DFT descriptors of amino acids with potential corrosion inhibition properties calculated with the latest minnesota density functionals. *Frontiers in Chemistry*, 5(16), 1-8.
- Friesner, R. A. (2005). Ab initio quantum chemistry: Methodology and applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(19), 6648-6653.
- Friesner, R. A., & Hughes, T. F. (2012). Development of accurate DFT methods for computing redox potentials of transition metal complexes: Results for model complexes and application to cytochrome P450. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(2), 442-459.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R.,... & Fox, D. J. (2009). *Gaussian 09*. Revision D.01, Wallingford CT: Gaussian Inc.
- Gangadharan, R. P., & Krishnan, S. S. (2014). Natural bond orbital (NBO) population analysis of 1-azanaphthalene-8-ol. *Acta Physica Polonica, A*, 125(1).
- Gangadharan, R. P., & Krishnan, S. S. (2015). First order hyperpolarizabilities, NPA and Fukui functions of cyclohexanone by density functional theory method. *Acta Physica Polonica, A*, 127(3), 748- 752.
- Gassman, P. G., Cue Jr, B. W., & Luh, T. Y. (1977). A general method for the synthesis of isatins. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(8), 1344-1348.

- Geerlings, P., & De Proft, F. (2002). Conceptual and computational DFT as a chemist's tool. *Recent Advances In Density Functional Methods, III*, 137-167.
- Guo, Y., Zhao, Y., Wang, G., Chen, Y., Jiang, Y., Ouyang, L., & Liu, B. (2018). Design, synthesis and structure-activity relationship of a focused library of β -phenylalanine derivatives as novel eEF2K inhibitors with apoptosis- inducing mechanisms in breast cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry, 143*, 402-418.
- Hafner, J. (2008). Ab-initio simulations of materials using VASP: Density-functional theory and beyond. *Journal of computational chemistry, 29*(13), 2044- 2078.
- Haque, J., Srivastava, V., & Quraishi, M. A. (2019). Phenylalanine derived zwitterion as novel corrosion inhibitor for mild steel in 1M HCl: Electrochemical, surface and DFT studies. *NACE-International Corrosion Conference Series*, 12800,
- Heikhi, M., Sheikh, D., & Ramazani, A. (2014). Three-component synthesis of electron-poor alkenes using isatin derivatives, acetylenic esters, triphenylphosphine and theoretical study. *South African Journal of Chemistry, 67*(1), 143-150.
- Hoppe, J. O., Larsen, A. A., Coulston, F. (1956). Observations on the toxicity of a new urographic contrast medium, sodium 3, 5-diacetamido-2, 4, 6-triiodobenzoate (hypoquesodium) and related compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; 116*(4), 394–403.
- Hussan, K. S., Thayyil, M. S., Rajan, V. K., & Muraleedharan, K. (2018). Experimental and density functional theory studies on benzalkonium ibuprofenate, a double active pharmaceutical ingredient. *Computational biology and chemistry, 72*, 113-121.
- Imai, K., Ikeda, M., Satoh, Y., Fujii, K., Kawaura, C., Nishimoto, T., & Mori, M. (2018). Contrast enhancement efficacy of iodinated contrast media: Effect of molecular structure on contrast enhancement. *European journal of radiology open, 5*, 183-188.
- Ismail, R. A., Suleiman, A. B., Gidado, A. S., Lawan, A., & Musa, A. (2019). Investigation of the effects of solvents on the structural, electronic and thermodynamic properties of rosiglitazone based on density functional theory. *Physical Science International Journal, 21*(2), 1-18.

- Jarrahpour, A. A., & Khalili, D. (2006). Synthesis of some new bis-Schiff bases of isatin and 5-fluoroisatin in a water suspension medium. *Molecules*, *11*(1), 59-63.
- Jayanti, G. E., Widyarti, S., Sabarudin, A., & Sumitro, S. B. (2018). Egg white albumin form complex with aspirin and caffeine and its role as free radical scavenger. *Asian Journal of Pharmaceutical Clinical and Research*, *11*(7), 340-344.
- Jin, H., Cianchetta, G., Devasagayaraj, A., Gu, K., Marinelli, B., Samala, L.,... & Shi, Z.C.(2009). Substituted 3-(4-(1, 3, 5- triazin-2-yl)-phenyl)-2-aminopropanoic acids as novel tryptophan hydroxylase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *19*(17), 5229-5232.
- Kakkar, R. (2019). Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. *RSC Medicinal Chemistry*, *10*(3), 351-368.
- Kandemirli, F., Sayiner, H. S., & Evcen, M. (2018). The nature of resonance and hyperconjugation for 5-methoxy isatin and its anionic, cationic, protonated and deprotonated form. *International Computational Science Congress*, 48-50, Amasya.
- Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chemical Reviews*, *96*(3), 1027-1044.
- Katzberg, R. W., & Haller, C. (2006) Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *International Society of Nephrology*, *69*, 53–57
- Khan, M. F., Rashid, R. B., Rahman, M. M., Al Faruk, M., Rahman, M. M., & Rashid, M. A. (2017). Effects of solvent polarity on solvation free energy, dipole moment, polarizability, hyperpolarizability and molecular reactivity of aspirin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *9*(2), 217-221.
- Kim, K. H., Han, Y. K., & Jung, J. (2005). Basis set effects on relative energies and HOMO–LUMO energy gaps of fullerene C₃₆. *Theoretical Chemistry Accounts*, *113*, 233-237.
- Kresse, G., Furthmüller, J., & Hafner, J. (1994). Theory of the crystal structures of selenium and tellurium: The effect of generalized-gradient corrections to the local-density approximation. *Physical Review B*, *50*(18), 13181.
- Lashgari, N., & Ziarani, G. M. (2012). Synthesis of heterocyclic compounds based on isatin through 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *ARKIVOC: Archive for Organic Chemistry*, *2012*(1) 227-320.

- Lenhard, D. C., Frisk, A. L., Lengsfeld, P., Pietsch, H., & Jost, G. (2013). The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation. *Investigative Radiology*, *48*(4), 175-182.
- Li, Z., Wan, H., Shi, Y., & Ouyang, P. (2004). Personal experience with four kinds of chemical structure drawing software: Review on Chem Draw, Chem Window, ISIS/Draw, and Chem Sketch. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *44*(5), 1886-1890.
- Lusic, H., & Grinstaff, M. W. (2013). X-ray-computed tomography contrast agents. *Chemical Reviews*, *113*(3), 1641-1666.
- Maache, S., Bendjeddou, A., Abbaz, T., Gouasmia, A., & Villemin, D. (2016). Theoretical analysis and molecular orbital studies of a series of 1, 4, 3, 5-oxathiadiazepane-4, 4-dioxides derived of sarcosine. *Der Pharma Chemica*, *8* (10), 248-258.
- Maeda, S., Harabuchi, Y., Ono, Y., Taketsugu, T., & Morokuma, K. (2015). Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search. *International Journal of Quantum Chemistry*, *115*(5), 258-269.
- Mandal, K., Chattopadhyay, T., Nandi, P. K., & Bhattacharyya, S. P. (2003). Theoretical study of the variation of first hyperpolarizability in a number of push-pull benzene, thiophene and trans butadiene molecule. *Indian Journal of Chemistry*, *42* A, 449-459.
- Marjan, M. N., Hamzeh, M. T., Rahman, E., & Sadeq, V. (2014). A computational prospect to aspirin side effects: aspirin and COX-1 interaction analysis based on non-synonymous SNPs. *Computational Biology and Chemistry*, *51*, 57-62.
- Martin, W. R. (2001). Safe and appropriate use of iodinated radiographic contrast agents: Is there a reason to use high-osmolality iodinated contrast agents? *Hospital pharmacy*, *36*(8), 836-842.
- Mathur, G., & Nain, S. (2014). Recent advancement in synthesis of isatin as anticonvulsant agents: a review. *Medicinal Chemistry*, *4*(4), 417-427.
- Mattsson, A. E., Schultz, P. A., Desjarlais, M. P., Mattsson, T. R., & Leung, K. (2004). Designing meaningful density functional theory calculations in materials science-a primer. *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering*, *13*(1), R1.
- McCullough, P. A., & Brown, J. R. (2011). Effects of intra-arterial and intravenous iso-osmolar contrast medium (iodixanol) on the risk of contrast-

induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Cardiorenal Medicine*, 1(4), 220- 234.

Mirošević Skvrce, N., Macolić Šarinić, V., Mucalo, I., Krnić, D., Božina, N., & Tomić, S. (2011). Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to croatian agency for medicinal products and medical devices: a retrospective observational study. *Croatian Medical Journal*, 52(5), 604- 614.

Mohammad, F. K., & Ridwan, B. R. (2015). Medium effect on solvation free energy, dipole moment and molecular reactivity of naproxen. *Journal of Theoretical Computer Science*, 2(134), 2-4.

Mora, J. R., Márquez, E., Lezama, J., Córdova, T., & Chuchani, G. (2011). The reaction mechanism of the gas-phase thermal decomposition kinetics of neopentyl halides: A DFT study. *International Journal of Quantum Chemistry*, 111(15), 4011-4019.

Murtaza, G., Karim, S., Najam-ul-Haq, M., Ahmad, M., Ismail, T., Ali Khan, S.,...& Hussain, I (2014). Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. *Acta poloniae pharmaceutica*. 71(1), 139-143.

Musin, L. I., Bogdanov, A. V., & Mironov, V. F. (2015). Isatin derivatives in reactions with phosphorus (III–V) compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 51(5), 421-439.

Muttannavar, V. T., Melavanki, R., Bhavya, P., Kusanur, R., Patil, N. R., & Naik, L. R. (2018). Non-linear optical properties study of two hetrocyclic compounds. *International Journal of Life Science and Pharma Research*, 8(3), 24-30.

Navarro, S. L., Saracino, M. R., Makar, K. W., Thomas, S. S., Li, L., Zheng, Y., & Lampe, J. W. (2011). Determinants of aspirin metabolism in healthy men and women: effects of dietary inducers of UDP-glucuronosyltransferases. *Lifestyle Genomics*, 4(2), 110-118.

Nebsen, M., Abd El-Rahman, M. K., Salem, M. Y., El-Kosasy, A. M., & El-Bardicy, M. G. (2011). Stability-indicating spectrophotometric and spectrodensitometric methods for the determination of diacerein in the presence of its degradation product. *Drug Testing and Analysis*, 3(4), 221- 227.

Ouyang, L., He, G., Huang, W., Song, X., Wu, F., & Xiang, M. (2012). Combined structure-based pharmacophore and 3D-QSAR studies on phenylalanine series compounds as TPH1 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(5), 5348-5363.

- Padmaja, L., Ravikumar, C., Sajan, D., Hubert Joe, I., Jayakumar, V. S., Pettit, G. R., & Faurskov Nielsen, O. (2009). Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40, 419-428.
- Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M., & Harding, F. J. (2013). Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity. *Pharmacological Reports*, 65(2), 313-335.
- Pal, D., Tripathi, R., Pandey, D. D., & Mishra, P. (2014). Synthesis, characterization, antimicrobial, and pharmacological evaluation of some 2, 5-disubstituted sulfonyl amino 1, 3, 4-oxadiazole and 2-amino-disubstituted 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 5(4), 196-201.
- Parmeggiani, F., Lovelock, S. L., Weise, N. J., Ahmed, S. T., & Turner, N. J. (2015). Synthesis of D-and l-phenylalanine derivatives by phenylalanine ammonia lyases: a multienzymatic cascade process. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(15), 4608-4611.
- Parr, R. G., & Yang, W. (1995). Density-functional theory of the electronic structure of molecules. *Annual Review of Physical Chemistry*, 46(1), 701-728.
- Pasternak, J. J., & Williamson, E. E. (2012). Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(4), 390-402.
- Payne, M. C., Teter, M. P., Allan, D. C., Arias, T. A., & Joannopoulos, J.D. (1992). Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. *Reviews of modern physics*, 64(4), 1045-1097.
- Pearson, R. G. (1986). Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(22), 8440-8441.
- Popp, P. D. (1975). The chemistry of isatin. A. R. Katritzky & A. J. Boulton (Eds.), *Advances in heterocyclic chemistry*, 18, 1-58. London, UK: Academic Press.
- Raghavachari, K., & Rohlfing, C. M. (1993). Isomers of C₇₈. Competition between electronic and steric factors. *Chemical physics letters*, 208(5-6), 436-440.

- Ramachandran, S. (2011). Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel schiff and mannich bases of isatin derivatives. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1(3), 289-294.
- Riad, S. M., El-Rahman, M. K. A., Fawaz, E. M., & Shehata, M. A. (2015). A comparative study between three stability indicating spectrophotometric methods for the determination of diatrizoate sodium in presence of its cytotoxic degradation product based on two-wavelength selection. *Spectrochimica Acta Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 254-259.
- Richon, A. B., & Stanley, S.Y. (1997). *An introduction to QSAR methodology*. <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature19.html> Erişim tarihi: Ocak 1997
- Rogers, D., Sheth, C., Eisenmenger, L., Mignogna, E., & Winter, T. (2017). Iopamidol as an oral contrast media for computed tomography: a taste comparison to iohexol, diatrizoate sodium, and barium sulfate. *Abdominal Radiology*, 42(12), 2822-2826.
- Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). *A primer on QSAR/QSPR modeling: fundamental concepts*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-17281-1
- Rožman, M. (2007). Aspartic acid side chain effect-Experimental and theoretical insight. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 18(1), 121- 127.
- Sachan, A. K. (2015). Applications of ab initio quantum chemistry to small organic molecules. Doktora Tezi, *Department of Physics University of Lucknow*. India.
- Safi, B., Mertens, J., De Proft, F., & Geerlings, P. (2006). A computational and conceptual density functional theory study of the properties of Re and Tc tricarbonyl complexes. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(29), 9NMA240-9246.
- Sahni, V. (2009). *Quantal Density Functional Theory II*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-540-92229-2
- Saxena, A., Balaramnavar, V. M., Hohlfeld, T., & Saxena, A. K. (2013). Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *European journal of pharmacology*, 721(1-3), 215-224.

- Sayiner, H. S., Kandemirli, F., & Aldibashi, F. (2020). Study of the reaction of aspirin and glycine. *International Journal of Engineering Applied Sciences and Technolog*, 5(1), 67-73.
- Sebastian, S., Sylvestre, S., Sundaraganesan, N., Amalanathan, M., Ayyapan, S., Oudayakumar, K., & Karthikeyan, B. (2013). Vibrational spectra, molecular structure, natural bond orbital, first order hyperpolarizability, TD-DFT and thermodynamic analysis of 4-amino-3-hydroxy-1-naphthalenesulfonic acid by DFT approach. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 107, 167-178.
- Shang, W. T., Dong, Z. J., Li, M., Song, X. L., Zhang, M., Jiang, C. C., & Sun F. Y. (2019). Degradation of diatrizoate in water by Fe (II)- activated persulfate oxidation. *Chemical Engineering Journal*, 361, 1333-1344.
- Sharma, M., Pathak, M., Roy, B., Jain, L., Yadav, N., Sarkar, B.,... & Sharma, M. (2010). Quantitative estimation of aspirin in various drugs: UV-Vis absorption spectroscopy and colorimetric studies. *Delhi University Journal of Undergraduate Research and Innovation*, 4, 157-162.
- Sharma, P., Kumar, A., Singh, J., & Sahu, V. (2009). Theoretical evaluation of the global and local electrophilicity patterns to characterize hetero diels-alder cycloaddition in the synthesis of isoxazolo [4, 5-e](1, 2, 3, 4-tetrazine). *Chinese Journal of Chemistry*, 27(5), 868-876.
- Shi, Z. C., Devasagayaraj, A., Gu, K., Jin, H., Marinelli, B., Samala, L.,... & Lui, Q. (2008). Modulation of peripheral serotonin levels by novel tryptophan hydroxylase inhibitors for the potential treatment of functional gastrointestinal disorders. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 3684-3687.
- Shingo, M., Tatsuya, O., Toshihiko, Y., Yuko, S., Nobuyasu, S., Hiroyuki, I., ... & Takashi, T. (2006). Phenylalanine derivatives, *United States Patent US-7153963-B2*.
- Shvekhgeimer, M. G. (1996). Synthesis of heterocyclic compounds by the cyclization of isatin and its derivatives. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 32, 249-276.
- Siahaan, P., Lalita, M. N. T., Cahyono, B., Laksitorini, M. D., & Hildayani, S. Z. (2017). Ab initio computational study of reaction mechanism of peptide bond formation on HF/6-31G (d,p) level. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 172, 012040.
- Silva, B. V. (2013). Isatin, a versatile molecule: studies in Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 24(5), 707-720.

- Singh, J., & Dafatary, A. (2008). Iodinated contrast media and their adverse reactions. *Journal of nuclear medicine technology*, 36(2), 69-74.
- Sinha, L., Prasad, O., Narayan, V., & Shukla, S. R. (2011). Raman, FT-IR spectroscopic analysis and first-order hyperpolarisability of 3-benzoyl-5- chlorouracil by first principles. *Molecular Simulation*, 37(2), 153-163.
- Sonawane, R. P., & Tripathi, R. R. (2013). The chemistry and synthesis of 1H- indole-2, 3-dione (Isatin) and its derivatives. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 7(1), 30-36.
- Spampinato, M. V., Abid, A., & Matheus, M. G. (2017). Current radiographic iodinated contrast agents. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 25(4), 697- 704.
- Sugisaki, K., Nakazawa, S., Toyota, K., Sato, K., Shiomi, D., & Takui, T. (2019). Quantum chemistry on quantum computers: quantum simulations of the time evolution of wave functions under the S^2 operator and determination of the spin quantum number S. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 21(28), 15356-15361.
- Sumpter, W. C. (1944), The chemistry of isatin. *Chemical Reviews*, 34(3), 393,-434.
- Swick, M. (1966). The discovery of intravenous urography: historical and developmental aspects of the urographic media and their role in other diagnostic and therapeutic areas. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 42(2), 128-151.
- Tannor, D. J., Marten, B., Murphy, R., Friesner, R. A., Sitkoff, D., Nicholls, A.,... & Goddard, W. A. (1994). Accurate first principles calculation of molecular charge distributions and solvation energies from ab initio quantum mechanics and continuum dielectric theory. *Journal of the American Chemical Society*, 116(26), 11875-11882.
- Targema, M., Obi-Egbedi, N. O., & Adeoye, M. D. (2013). Molecular structure and solvent effects on the dipole moments and polarizabilities of some aniline derivatives. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1012, 47-53.
- Tazouti, A., Galai, M., Touir, R., Touhami, M., Zarrouk, A., Ramli, Y.,... & Kaya, C. (2016). Experimental and theoretical studies for mild steel corrosion inhibition in 1,0 M HCl by three new quinoxalinone derivatives. *Journal of Molecular Liquids*, 221, 815-832.

- Tisovský, P., Šandrik, R., Horváth, M., Donovalová, J., Jakusová, K., Cigáň, M., & Filo, J. (2017). Effect of structure on charge distribution in the Isatin Anions in aprotic environment: Spectral study. *Molecules*, 22(11), 1961.
- Van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. C. (1990). Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 29(9), 992-1023.
- Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, 110 (5-6), 255-258,
- Vektariene, A., Vektaris, G., & Svoboda, J. (2009). A theoretical approach to the nucleophilic behavior of benzofused thieno [3, 2-b] furans using DFT and HF based reactivity descriptors. *ARKIVOC: Archive for Organic Chemistry*, 2009(7), 311-329.
- Vessally, E., Esrafil, M. D., Nurazar, R., Nematollahi, P., & Bekhradnia, A. (2017). A DFT study on electronic and optical properties of aspirin-functionalized B₁₂ N₁₂ fullerene-like nanocluster. *Structural Chemistry*, 28(3), 735-748,
- Wallingford, V. H. (1953). The development of organic iodine compounds as X-ray contrast media. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 42(12), 721-728.
- Waløen, K., Kleppe, R., Martinez, A., & Haavik, J. (2017). Tyrosine and tryptophan hydroxylases as therapeutic targets in human disease. *Expert opinion on therapeutic targets*, 21(2), 167-180.
- Wang, J., Tan, H., Li, Y., Ma, Y., Li, Z., & Guddat, L. W. (2011). Chemical synthesis, in vitro acetohydroxyacid synthase (AHAS) inhibition, herbicidal activity, and computational studies of isatin derivatives. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(18), 9892-9900.
- Wang, J., Zhang, C. J., Zhang, J., He, Y., Lee, Y. M., Chen, S.,... & Lin, Q. (2015). Mapping sites of aspirin-induced acetylations in live cells by quantitative acid-cleavable activity-based protein profiling (QA-ABPP). *Scientific reports*, doi: 10.1038/srep07896
- Wang, L., Wang, W. Y., Fang, X. Y., Zhu, C. L., & Qiu, Y. Q. (2016). Intramolecular photo-induced electron transfer in nonlinear optical chromophores: fullerene (C60) derivatives. *Organic Electronics*, 33, 290- 299.

- Wazzan, N. A., & Mahgoub, F. M. (2014). DFT calculations for corrosion inhibition of ferrous alloys by pyrazolopyrimidine derivatives. *Open Journal of Physical Chemistry*, 4(1), 6-14.
- Weinryb, I., & Steiner, R. F. (1968). The luminescence of tryptophan and phenylalanine derivatives. *Biochemistry*, 7(7), 2488-2495.
- Widmark, J. M. (2007). Imaging-related medications: a class overview. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 20 (4), 408-417.
- Xu, X., & Goddard, W. A. (2004). The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 2673-2677.
- Yang, J. S., Peng, Y. R., Tsai, S. C., Tyan, Y. S., Lu, C. C., Chiu, H. Y.,... & Tsai, F. J. (2018). The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). *Biomedicine*, 8(1), 1-11.
- Zhan, C. G., Nichols, J. A., & Dixon, D. A. (2003). Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: molecular properties from density functional theory orbital energies. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(20), 4184-4195.
- Zhong, H., Huang, W., He, G., Peng, C., Wu, F., & Ouyang, L. (2013). Molecular dynamics simulation of tryptophan hydroxylase-1: Binding modes and free energy analysis to phenylalanine derivative inhibitors. *International journal of molecular sciences*. 14(5), 9947-9962.
- Zhuo, L. G., Liao, W., & Yu, Z. X. (2012). A frontier molecular orbital theory approach to understanding the mayr equation and to quantifying nucleophilicity and electrophilicity by using HOMO and LUMO energies. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 1(4), 336-345.
- Ziegler, T. (1991). Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and Dynamics. *Chemical Reviews*, 91(5), 651-667.
- Zumdahl, S. S., & DeCoste, D. J. (2012). *Chemical Principles*. 7th. Ed, Belmont: Cengage Learning.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma Masoud Salem ALDIBASHI
Doğum Yeri ve Yılı : Libya 01/06/1962
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : Arapca, İngilizce
E-posta : noraldibashi@gmail.com



Eğitim Durumu

Lise : Saprata Ortaöğretim Okulu, 1979
Lisans : Trablus Üniversitesi, Kimya Bölümü, 1984
Yüksek Lisans : Trablus Akademisi, Kimya Bölümü, Yüksek Lisans, 2007

Mesleki Deneyim

İş Yeri : Ortaokul Öğretmenliği, 1984-2006
İş Yeri : Zawia Üniversitesi, F.E.F. Kimya Bölümü, 2007-2013

Yayın Listesi :

- Aldibashi, F. M., Kandemirli, S. G., & Kandemirli, F.(2020). Molecular structure and electronic properties of diatrizoate, ioxaglate contrast compounds by quantum chemical calculations. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 36(2), 204-213.
- Kandemirli, F., Aldibashi, F., Başaran, M. A., & Sayiner, H. S. (2020). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) of phenylalanine series as tryptophan hydroxylase-1 (TPH1) inhibitör. *International Journal of Engineering Applied Sciences and Technology*, 4(12), 1-10.
- Sayiner, S. H., Kandemirli, F., & Aldibashi, F. (2020). Study of the reaction mechanism of aspirin and glycine. *International Journal of Engineering Applied Sciences and Technology*, 5(1), 67-73.

Aldibashi, F. M., Kandemirli, S. G., & Kandemirli, F. (2018). The effect of solvents on stabilization energy of iohexol and iodixanol contrast compounds. *International Computational Science Congress*, 5-10, Amasya.