

**T.C.  
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİETİL NİTOFENİL FOSFAT VE ASETOKSİDEN  
TÜREVLERİNİN PARAOKSONAZI İÇİN QSAR ÇALIŞMASI**

**Mustafa Mohamed Ali LAWAR**

**Danışman  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi  
Jüri Üyesi**

**Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ  
Doç. Dr. M.Cengiz BALOĞLU  
Doç. Dr. Yasemin Çelik ALTUNOĞLU  
Doç. Dr. Yunus KAYA  
Doç. Dr. Aslı A. KAYA**

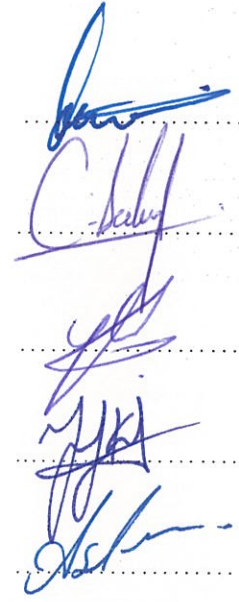
**DOKTORA TEZİ  
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**

**KASTAMONU – 2019**

## TEZ ONAYI

**Mustafa Mohamed Ali LAWAR** tarafından hazırlanan " **Dietil Nitrofenil Fosfat Ve Asetoksiden Türevlerinin Paraksonazı İçin QSAR Çalışması**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Genetik Ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı'** nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ Kastamonu Üniversitesi
Jüri Üyesi	Doç. Dr. M.Cengiz BALOĞLU Kastamonu Üniversitesi
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Yasemin Çelik ALTUNOĞLU Kastamonu Üniversitesi
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Yunus KAYA Bursa Teknik Üniversitesi
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Aslı KAYA Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi



21/02/2019

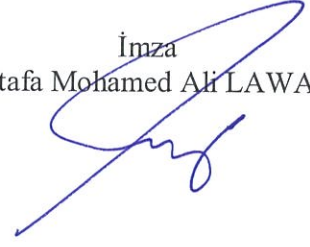
Enstitü Müdürü Prof. Dr. Hasbi YAPRAK



## TAAHHÜTNAME

Tez içindeki 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 bildirir ve taahhüt ederim.

İmza  
Mustafa Mohamed Ali LAWAR



## ÖZET

### DOKTORA TEZİ

#### DİETİL P-NİTROFENİL FOSFAT VE ASETOKSİDEN TÜREVLERİNİN PARAOKSONAZI İÇİN QSAR ÇALIŞMASI

Mustafa Mohamed Ali LAWAR

Kastamonu Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ  
II. Danışman: Prof. Dr. İsmail YALÇIN

Son zamanlarda, biyomedikal bilimle ilgili birçok literatürde, yüksek konsantrasyonlardaki homosisteinin düşürülmesi ile ilgili çok sayıda çalışma olup bunların bazıları Paraoksonaz1 ile ilgilidir.

Bu çalışma homosistein metabolitlerinden birini (homosistein tiyoklaktonu) katalize edebilen paraoksonaz' ı aktive edebilen bileşikler olarak bazı dietil p-nitrofenil fosfat ve asetoksi türevlerini incelemeyi amaçlamaktadır.

QSAR, Moleküler doking ve pKa hesaplamaları bu çalışmada kullanılan yöntemlerdir. Bu hesaplamaların bir kısmı B3LYP CBS teorisi düzeyinde gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamaların bir kısmı Gaussian-09 serisi programı kullanılarak B3LYP / 6-311 teori düzeyinde, bir kısmı da Komple Temel Set-Q (CBS-Q) düzeylerinde gerçekleştirilmiştir. PKa çalışmaları için CBS-Q metodu kullanılmıştır.

SALFORD Predictive Modeler 8.0 ve SPSS 20.0 programı ile sırasıyla CART Karar Ağacı öğrenmesi metodu ve Yapay Sinir Ağları (ANNs) metodu istatistiksel very analizi için kullanılmıştır.

Sonuçlar, incelenen moleküllerin bazılarının moleküllerin yapısına ve içerdiği bağlı olarak paraoksonaza karşı aktivasyon özellikleri gösterdiği bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Paraoksonaz, PON1 aktivasyonu, asetoksi, HOMO, LUMO, dietil p-nitrofenil fosfat türevleri, asetoksi türevleri.

**2019, 123 Sayfa**  
**Bilim Kodu: 92**

## ABSTRACT

### Ph.D. THESIS

#### QSAR STUDY OF DIETHYL P-NITROPHENYL PHOSPHATE DERIVATIVES AND ACETOXY FOR PARAOXONASE1

Mustafa Mohamed Ali LAWAR

Kastamonu University  
Graduate School of Natural and Applied Science  
Genetic and Bioengineering Department

Supervisor: Prof. Dr. Fatma KANDEMIRLI  
Co-supervisor: Prof. Dr. Ismail YALÇIN

It is notably in many recent literatures of biomedical science, that there has been plenty of studies concerned with the reducing of high concentrations of homocysteine, some of them were about Paraoxonase1.

This work is aimed to study some diethyl p-nitrophenyl phosphate and acetoxy derivatives, as compounds that may activate paraoxonase1 which is can catalyze one of homocysteine metabolite (homocysteine thiolactone).

QSAR, Molecular docking, and pKa calculation studies are the methods that followed in this study, some of these calculations have been carried out at the B3LYP/6-311 levels of theory, and some of them at Complete Basis Set-Q (CBS-Q), by using Gaussian-09 series program. CBS-Q calculation is used for pKa studies. The CART Decision Tree learning method and the Artificial Neural Networks (ANNs) method were used for statistical analysis by using SALFORD Predictive Modeler 8.0 and SPSS 20.0.

The results have shown that some of the studied molecules reveal activation properties to the paraoxonase1, with a different activity of the molecules depends on structure and groups within it.

**Key Words:** Paraoxonase, PON1 activation, acetoxy, HOMO, LUMO, derivatives of diethyl p-nitrophenyl phosphate, acetoxy derivatives.

**2019, 123 Pages**

**Science Code: 923**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora öğrencisinin isteyebileceği en iyi desteği sağlayan danıőmanım Prof.Dr. Fatma KANDEMİRLİ 'ye teşekkür etmek istiyorum. Onun gözetimi altında, çeşitli araştırma konularımı takip etme fırsatım oldu ve onları ilgime göre uyarlama özerkliğine sahip oldum. Onun rehberliği ve teşviki en çok takdir edilir.

Eczacılık kimyasının harika dünyasını tanıttığı ve el yazmalarımı dikkatlice okuduğum için eş danıőmanım Prof. İsmail YALÇIN'a da teşekkür ederim.

Panel danıőmanım Dr. Kayhan Bolleli'ye, doking programına ilişkin paha biçilmez geri bildirim için kendisine teşekkür ediyorum.

Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ndeki sabrı ve işbirlikleri için teşekkür ediyorum. Doktora çalışmalarında Türkiye'deki Libya Büyükelçiliğindeki Kültür Ataşesine teşekkür ederim.

Sonunda, annemin ruhuna, Libya'daki arkadaşlarım ve aileme, özellikle babam ve çok sabırlı ve beni destekleydanm,12en karım yanımda durdu ve çocuklarım anlayışınız, sevginiz ve desteğiniz için hepinize teşekkür ediyorum.

Mustafa Mohamed Ali LAWAR  
Kastamonu, Şubat, 2019

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ixi
TABLOLAR DİZİNİ .....	ixiii
1. GİRİŞ .....	1
2. ARKAPLAN VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	3
2.1. Homosistein.....	3
2.1.1. Hiperhomosisteinemi (HHcy).....	4
2.1.2. Homosistein Tiyolakton .....	5
2.2. Paraoksonaz.....	8
2.2.1. Paraoksonaz 1 (PON1).....	9
2.3. QSAR Çalışmaları .....	10
2.4. Moleküler Doking .....	12
2.5. pKa Çalışması .....	13
3. MATERYAL VE METOD .....	15
3.1. Çalışma Bileşikleri .....	15
3.1.1. Dietil P-Nitro Fenil Fosfat Grubu Türevleri.....	15
3.1.2. Asetoksi Türevleri.....	16
3.2. Metodlar .....	18
3.2.1. Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR).....	18
3.2.2. Moleküler Doking .....	20
3.2.2.1. <i>Ligandların hazırlanması</i> .....	21
3.2.2.2. <i>Enzimin hazırlanması</i> .....	22
3.2.2.3. <i>Moleküllerin doklanması</i> .....	23
3.2.3. pka Hesaplaması .....	25
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	28

4.1. QSAR Çalışma Bulguları.....	28
4.1.1. Dietyl p Nitro-Fenil Fosfatın QSAR Çalışmaları .....	28
4.1.1.1. <i>İstatistiksel analiz</i> .....	43
4.1.2. Asetoksi Türevlerinin QSAR Çalışmaları .....	45
4.1.2.1. <i>26 Trans-pozisyon molekülünün istatistiksel analizi</i> .....	66
4.2. pKa Hesaplama Sonuçları.....	71
4.2.1. Cis Konumunda 26 Molekülün İstatistiksel Çalışması .....	83
4.2.1.1. <i>SPSS Cis-pozisyon moleküllerinin istatistiksel çalışması</i> .....	86
4.2.2. Trans-Pozisyon Moleküllerinin İstatistiksel Çalışması.....	90
4.2.2.1. <i>SPSS Trans-pozisyon moleküllerinin istatistiksel çalışması</i> .....	94
4.3. Moleküler Doking ve Farmakofor Analiz.....	101
4.3.1. Farmakofor Çalışması .....	105
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	107
5.1. Sonuç .....	107
5.2. Öneriler .....	108
KAYNAKLAR.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	120

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABNR	Evlat Edinilen Temel Newton Raphson'ı
ACh	Asetilkolin
An	Anyonik
ANNs	Yapay Sinir Ağları
au	Atom birimi
BLH	Bleomisin Hidrolaz
CBS	Sistatyonin $\beta$ -sentaz
CBS-Q	Komple Temel Set-Q
CH2	Metillenmiş faz
CHARMm	Harvard Makromoleküler Mekaniğinde
CVD	Kardiyovasküler hastalıklar
df	Serbestlik derecesi
DFT	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
DNA	Deoksiribonükleik asit
DS 3.5	Discovery Studio 3.5
eV	Elektron volt
F	F-testi
GBMV	Genelleştirilmiş Moleküler hacim ile
Gp	Gaz fazı
Hc	Homosistein
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHcy	Hiperhomosisteinemi
HOMO	Yüksek Dolgulu Moleküler Orbital
HTL	Homosistein Tiyolakton
LUMO	En Düşük Kullanılmayan Moleküler
MD	Moleküler Dinamik
MetRS	Metionil-tRNA Sentetaz
OP	Organofosfatlar
PDB	Protein Veri Bankası
PON1	Paraxonase 1
Pp	Protonlu faz
QSAR	Nicel Yapı-Etkinlik İlişkisi
RMSD	Kök Ortalama Kare Sapma
SAM	S-Adenosilmetiyonin
SD	En Hızlı-Descent
t	T-Testi
tHcy	Toplam homosistein
$\Delta E$	Enerji Boşluğu
$\Delta E_e$	Electrofugality

$\Delta E_n$	Nkleofugalite
$\eta$	Global Sertlik
$\mu$	Kimyasal potansiyel
$\sigma$	Yumuşaklık
$\chi$	Elektronegativite
$\omega$	Elektrofiliklik endeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Termodinamik çevrim .....	14
Şekil 3.1. Tüm aktif bölgeler .....	23
Şekil 3.2. Hedef aktif bölge .....	23
Şekil 4.1. Çalışılan moleküllerin gauss programında çizilen optimize yapıları, HOMO, LUMO ve elektron yoğunluğu haritalarının gösterimi .....	29
Şekil 4.2. 6-311 (D, P) Baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın mo enerjileri .....	36
Şekil 4.3. 6-311++G (2D,2P) Baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın mo enerjileri .....	37
Şekil 4.4. 6-311++G (3DF,3DP) Baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın mo enerjileri .....	37
Şekil 4.5. 1-15 Moleküllerine ait başlıca atomlar arasındaki bağ uzunlukları .....	39
Şekil 4.6. Dietil p-nitro fenil fosfat türevlerine ait en uzun ve en kısa bağ uzunluğu .....	40
Şekil 4.7. Aktivite ve lumo arasındaki korelasyon .....	40
Şekil 4.8. Aktivite ve elektronegativite arasındaki korelasyon .....	41
Şekil 4.9. Aktivite ve elektrofilite arasındaki korelasyon .....	41
Şekil 4.10. 15 Molekülün istatistiksel şeması .....	43
Şekil 4.11. Asetoksi türev grubunun HOMO, LUMO ve elektron yoğunluk gösterimleri .....	49
Şekil 4.12. 16-31 Molekülleri için 6-311g (d,p) baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın MO enerjileri .....	56
Şekil 4.13. 26-41 Molekülleri için 6-311g (d,p) baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın MO enerjileri .....	56
Şekil 4.14. Aktivite ve kimyasal potansiyel arasındaki ilişki .....	58
Şekil 4.15. Aktivite ve nukleofugalite arasındaki ilişki .....	59
Şekil 4.16. Aktivite ve elektrofilite indeksi arasındaki korelasyon ( $\omega$ ) .....	59
Şekil 4.17. 6-311G (D, P) 16-31 Molekülleri için baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın MO enerjileri .....	61
Şekil 4.18. 6-311G (D, P) 26-41 Molekülleri için baz seti ile hesaplanan sinir orbitallerine yakın MO enerjileri .....	62
Şekil 4.19. Trans-asetoksi türevleri için aktivite ve $E_{HOMO}$ (eV) arasındaki korelasyon .....	64
Şekil 4.20. Trans-asetoksi türevleri için aktivite ve yumuşaklık $s$ (eV) arasındaki ilişki .....	64
Şekil 4.21. Trans-asetoksi türevleri için aktivite ve nucleofugalite ( $\Delta E_n$ ) arasındaki korelasyon .....	65
Şekil 4.22. Değişkenlerin normal dağılımı .....	69

Şekil 4.23. Molekülün farklı durumlarda şekli.....	74
Şekil 4.24. Cis-pozisyon moleküllerinin hesaplanmış ve deneysel pKa arasındaki ilişki. ....	79
Şekil 4.25. Cis-alkil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki. ....	80
Şekil 4.26. Cis-alkil-fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.....	80
Şekil 4.27. Cis-floro asetat moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.....	80
Şekil 4.28. Cis-nitro siyano moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.....	80
Şekil 4.29. Trans konumdaki moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.....	81
Şekil 4.30. Trans alkil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki. ...	82
Şekil 4.31. Trans alkil fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.....	82
Şekil 4.32. Trans-nitro siyano fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki. ....	82
Şekil 4.33. Trans-nitro siyano fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki. ....	82
Şekil 4.34. Trans floro asetat moleküllerinin deneysel ve teorik pKa ları arasındaki ilişki. ....	83
Şekil 4.35. Kimyasal potansiyel ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (cis-durum). ....	85
Şekil 4.36. Kimyasal potansiyel ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (cis-durum) .....	85
Şekil 4.37. Elektrofugalite ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (cis-durum....	86
Şekil 4.38. Kimyasal potansiyel ve hesaplanan pKa arasındaki korelasyon (trans-pozisyon). ....	92
Şekil 4.39. Elektrofugalite ve hesaplanan pKa (trans-pozisyon) arasındaki korelasyon.....	93
Şekil 4.40. LUMO ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (trans-pozisyon). ....	93
Şekil 4.41. 14 Molekülünün etkileşimleri (A).....	103
Şekil 4.42. 14 Molekülünün etkileşimleri (B).....	104
Şekil 4.43. 8 Nolu molekülün etkileşimi.....	104
Şekil 4.44. 11 Nolu molekülün etkileşimi.....	104
Şekil 4.45. 12 Nolu molekülün etkileşimi.....	104
Şekil 4.46. 13 Nolu molekülün etkileşimi.....	104
Şekil 4.47. Farmakofor modeli.....	105

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 3.1. Dietil p-nitro fenil fosfat grubu türevleri.....	16
Tablo 3.2. Asetoksi grubu türevleri .....	17
Tablo 3.3. Asetoksi grubu türevlerinin aktiviteleri.....	21
Tablo 4.1. 5 6-311G (D, P) Baz seti ile hesaplanan dietil p nitro-fenil fosfat türevleri için $E_{HOMO}$ ve $E_{HOMO}$ yakının 5 moleküler orbitalin enerjisi .....	28
Tablo 4.2. 5 6-311G (D, P) Baz seti ile hesaplanan dietil p nitro-fenil fosfat türevleri için $E_{LUMO}$ ve $E_{LUMO}$ yakının 5 moleküler orbitalin enerjisi .....	29
Tablo 4.3. B3LYP / 6-311G (D, P) İle hesaplanan parametreler: $E_{HOMO}$ , $E_{LUMO}$ , enerji açığı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nucleofugalite, ve elektrofugalite .....	33
Tablo 4.4. $K_{CAT}/K_M$ VE B3LYP / 6-311G (D, P) İle hesaplanan: hiperpolarizibilite, p $\alpha$ , delta (alfa) ve değerleri.....	34
Tablo 4.5. 1-15 Moleküllerine ait başlıca atomlar arasındaki bağ uzunlukları ....	39
Tablo 4.6. Hesaplanan tanımlayıcılar ile khersonsky ve tawfik (2005) tarafından ölçülen aktivite arasındaki korelasyon.....	42
Tablo 4.7. HOMO (trans-konum) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi .....	45
Tablo 4.8. LUMO (trans-konum) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi .....	46
Tablo 4.9. HOMO (cis-pozisyon) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi .....	47
Tablo 4.10. LUMO (cis-pozisyon) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi .....	48
Tablo 4.11. Moleküllerin cis durumu için b3lyp / 6-311g (d, p) ile hesaplanan parametreler: HOMO, LUMO, enerji açığı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nucleofugalite, ve elektrofugalite.....	57
Tablo 4.12. Hesaplanan parametreler ile aktivite arasındaki korelasyon (cis pozisyonu).....	60
Tablo 4.13. Moleküllerin trans durumu için B3LYP / 6-311g (d, p) ile hesaplanan parametreler: HOMO, LUMO, enerji açığı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nucleofugalite, ve elektrofugalite.....	63
Tablo 4.14. Hesaplanan parametreler ile aktivite arasındaki korelasyon ( $K_{CAT}/K_M$ ).....	65

Tablo 4.15. Hesaplanan parametre ile aktivite arasındaki korelasyon .....	66
Tablo 4.16. Hesaplanan tanımlayıcıların model <sup>b</sup> özeti ve $K_{cat} / K_M$ . Trans- konumu .....	67
Tablo 4.17. Hesaplanan tanımlayıcıların ANOVA <sup>a</sup> tablosu ve trans pozisyonun $K_{cat} / K_M$ 'si .....	67
Tablo 4.18. Regresyon katsayıları değer tablosu.....	68
Tablo 4.19. Hesaplanan tanımlayıcıların model <sup>b</sup> özeti ve $K_{cat} / K_M$ . Cis- konumu .....	70
Tablo 4.20. Hesaplanan tanımlayıcıların ANOVA <sup>a</sup> tablosu ve cis-pozisyonun $K_{cat} / K_M$ 'si .....	70
Tablo 4.21. Hesaplanan tanımlayıcıların regresyon katsayıları tablosu ve cis- pozisyonunun $K_{cat} / K_M$ değeri .....	71
Tablo 4.22. Cis-durumdaki moleküllerinin CBS-Q serbest enerjileri .....	72
Tablo 4.23. Trans-durumdaki moleküllerinin CBS-Q serbest enerjileri.....	73
Tablo 4.24. Cis-Pozisyonu Molekülleri İçin Hesaplanan pKa.....	77
Tablo 4.25. Trans pozisyonu molekülleri için hesaplanan pKa .....	78
Tablo 4.26. Cis-asetoksi türevlerinin hesaplanan parametreler ile pKa (deneysel ve hesaplanan) arasındaki korelasyonlar. ....	84
Tablo 4.27. Hesaplanan. Cis-asetoksi moleküllerinin pKa model özet tablosu .....	87
Tablo 4.28. Cis-asetoksi moleküllerinin hesaplanan pKa ANOVA <sup>a</sup> tablosu.....	87
Tablo 4.29. Cis-asetoksi moleküllerinin hesaplanan pKa katsayıları tablosu.....	88
Tablo 4.30. Cis-pozisyon moleküllerinin deneysel pKa modeli özeti <sup>b</sup> .....	89
Tablo 4.31. Deneysel pKa anova <sup>a</sup> cis-pozisyonu molekülleri tablosu .....	89
Tablo 4.32. Deneysel pKa katsayıları <sup>a</sup> cis-pozisyonu moleküllerinin tablosu.....	89
Tablo 4.33. Trans-pozisyonunda hesaplanan tanımlayıcılar ile pKa (deneysel ve hesaplanan) arasındaki korelasyonlar.....	91
Tablo 4.34. Calc. Trans-asetoksi moleküllerinin pKa model özet tablosu .....	94
Tablo 4.35. Trans-asetoksi moleküllerinin hesaplanan pKa ANOVA <sup>a</sup> tablosu .....	95
Tablo 4.36. Hesaplanan. PKa katsayısı <sup>a</sup> , trans-asetoksi moleküllerinin tablosu ....	95
Tablo 4.37. Deneysel pKa modelinde trans-pozisyon moleküllerinin özet tablosu <sup>b</sup> .....	96
Tablo 4.38. Deneysel pKa ANOVA <sup>a</sup> trans-pozisyon moleküllerinin tablosu.....	96
Tablo 4.39. Deneysel pKa katsayısı trans-pozisyon molekülleri tablosu .....	97
Tablo 4.40. Kuantum kimyasal tanımlayıcıları ve cis-pozisyonundaki moleküller için hesaplanan pKa korelasyonları .....	98
Tablo 4.41. Trans-pozisyonundaki moleküller için kuantum kimyasal tanımlayıcıları ve hesaplanan pKa korelasyonları .....	100
Tablo 4.42. Yerleştirme sonuçlarına göre test edilen bileşiklerin etkileşen rezidular .....	101
Tablo 4.43. Tüm asetoksi türevlerinin fit değerleri .....	106

## 1. GİRİŞ

Küresel olarak, WHO'nun tahminlerine göre, ilk ölüm nedeni kalp-damar hastalıkları (CVD) olup 2016 yılında bu hastalıktan dünyada 17,9 milyon kişi ölmüştür, tüm küresel ölümlerin yaklaşık % 31'ini oluşturan kardiyovasküler hastalıkların birçok bağımsız ve bağımlı risk faktörü vardır, bu bağımsız risk faktörlerinden biri, kan dolaşımında homosistein konsantrasyonunun yüksek düzeyde olmasıdır. Tehlikeli derecede yüksek homosistein düzeyi kalp krizi riskini 50% artırır (anonim).

Son 3 yılda sağlık sorunları temel olarak kardiyovasküler hastaları etkilediğinden, homosistein birçok araştırmacı için en çok ilgilenilen konulardan biri haline gelmiştir. Araştırmacıların temel amaçları, homosisteinin sentezi, metabolizması, metabolitleri, sitotoksikite ve homosistein ve metabolitlerinin ortadan kaldırılması ile ilgili çalışmaların yapılmasıdır. Son zamanlarda bilim adamları homosistein konsantrasyonunu azaltmaya yardımcı olabilecek hücre içi veya hücre dışı enzimler üzerinde çalışmalar yapıyorlar.

Artan homosistein konsantrasyonundan kaynaklanan sağlık sorunları ile hücre ve vücut sisteminde homosistein artışının oluşturduğu toksisite özellikle de birçok diyet problemlerinden muzdarip büyüyen topluluklarımızda, bu konuyu büyük ilgi çeken bir mesele haline getirmiştir. Çünkü vücudun homosisteine sınırlı miktarda ihtiyacı olduğundan Homosistein konsantrasyonundaki artışın vücuttan atılması basit değildir. Homosistein artışı tespit edilince, yapılacak en son adımlardan biri homosistein artışını mümkün olduğunca azaltmak yada kurtulmaktır.

Bu tez, vücutta var olan ve zaten vücuttaki homosisteinini uzaklaştırmasını sağlayan önemli enzimlerden birinin aktivasyonunu uyardığına veya aktive edebildiği düşünülen bileşiklerle ilgili yapılan çalışmalarla, homosisteinin vücuttaki konsantrasyonunu azaltmanın yollarını bulmayı amaçlamaktadır.

Bu çalışmada, tüm konu hakkında bilgiler ikinci bölümde ele alınmıştır. Homosisteinin tanımını, kaynaklarını, metabolik süreci, kandaki konsantrasyonu, kan dolaşımındaki yüksek homosistein konsantrasyonu ve metabolitleri hakkında bilgi

verilmiştir. Ayrıca ikinci Bölümde vücuttaki homosistein miktarını azaltmayı sağlayan bazı enzimler hakkında ve bu enzimlerin nasıl uyarılacağı veya aktive edileceği hususunda da bilgi verilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde yapılan üç metodoloji hakkında bilgi verilmiştir. Dietil p-nitro fenil fosfat türevleri ve asetoksi türevlerini içeren molekül grubu için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak bazı kuantum kimyasal çalışmalar yapılmıştır.

En yüksek dolu moleküler orbital enerjisi ( $E_{HOMO}$ ), en düşük boş moleküler orbital enerjisi ( $E_{LUMO}$ ),  $E_{HOMO}$  ve  $E_{LUMO}$  arasındaki enerji farkı ( $\Delta E$ ), global sertlik ( $\eta$ ), yumuşaklık ( $\sigma$ ), kimyasal potansiyel ( $\mu$ ), elektronegatiflik ( $\chi$ ), elektrofilite indeksi ( $\omega$ ), elektrofugalite ( $\Delta E_e$ ) ve nukleofugalite ( $\Delta E_n$ ) hesaplanmıştır. Ayrıca, küçük molekülün (ligand) makromolekül, protein (enzim) ile etkileşimini öngören ikinci çalışmada asetoksi türevleri grubu, Discovery studio 3.5 programı ile Paraksonaz1 (PON1) enziminin aktif bölgesine doklanmıştır. Bu çalışmada asetoksi türevlerinin PON1 enzimi ile bağlanma enerjisi hesaplanmış ve moleküllerin konumları ve enzim ile etkileşimler tespit edilmiştir.

Üçüncü çalışmada asetoksi türevlerinin teorik olarak pKa' sı hesaplanmıştır, pKa değerleri kimya ve biyokimyadaki kimyasal reaksiyonların birçok temelini anlamak için gereklidir. İlaç endüstrisinde ilaç tasarımı ve formülasyonu için temel fiziko-kimyasal parametrelerden biridir. pKa, ilaç emiliminde ve taşınım sürecinde önemli bir rol oynar; çözünürlük ve lipofiliklik gibi bazı parametreler pKa'ya bağlıdır.

Dördüncü bölümde, bulguların hesaplanması ve analizi yapılmıştır. pKa'nın bir bölümü QSAR çalışmaları ile bağlantılı olduğundan Yapı Aktivite ilişkisi (QSAR) çalışmaları tezin en büyük bölümünü kapsamaktadır. Bu tezin özeti ve bu çalışmaya ilişkin gelecekteki çalışmalar beşinci bölümde sunulmuştur.

## 2. ARKAPLAN VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 2.1. Homosistein

Homosistein kükürt taşıyan, proteinlerin yapısına girmeyen bir amino asit olup formülü  $C_4H_9NO_2S$ 'dir ve vücut kimyası dengesiz olduğunda kan plazmasında bulunur. İlave bir metilen (-CH<sub>2</sub>-) grubundan farklı olarak amino asit sisteinin bir homologudur.

Hayvansal proteinler bitki proteinlerinden daha fazla metionin içerdiği için hayvansal kaynaklı diyet proteinlerinde, bitkisel kaynaklı diyet proteinlerine göre daha yüksek oranda homosistein oluşur (Tyrrell vd. 1997). Homosistein diyetten alınmaz (Selhub, vd. 1999). Bunun yerine, çok adımlı bir işlemle metiyoninden biyosentezlenir. İlk olarak, metiyonin ATP'den bir adenosin grubu alır ve S-adenosil-metiyonin sentetaz ile katalize edilmesi ile S-adenosil metiyonin ("SAM") oluşur.

SAM daha sonra metil grubunu akseptör moleküle aktarır (yani, epinefrin sentezi sırasında norepinefrin, akseptör görevi DNA metilasyonu sürecinde DNA metiltransferaz ara akseptör olarak kullanılır). Adenosin daha sonra L-homosistein verecek şekilde hidrolize olur.

L-homosisteinin iki ana yolu vardır: biri, L-homosisteinin, tetrahidrofolatın (THF) yardımı ile tekrar L-metiyonine dönüşümü, diğeri ise L-homosisteinin Sistatyonin β-sentaz (CBS) ile katalize edilen homosistein ve serinin kondensasyonundan sonra C-statinine L-sisteine dönüşümüdür.

Sistatyonin β-liyaz daha sonra bu amino asit çiftini sisteine dönüştürür (Mudd. vd. 2001). Homosistein ayrıca sağlıklı metabolizmanın bir yan ürünü olarak kabul edilir (Boushey vd. 1995). Vücudumuzdaki homosistein, iki aşamalı bir reaksiyonla SAM'den (S-adenosilmetiyonin) oluşur, ancak diyet homosisteininin insanlara herhangi bir metiyonine katkıda bulunduğu dair herhangi bir gösterge yoktur (De Bree vd. 2001, Morris vd. 2001).

Çoğu homosistein kandaki plazma proteinlerine bağlanır ve inaktif olarak kabul edilir. Serbest homosistein, kan damarlarını düzenleyen hücreler (endotel hücreleri) için etkili bir toksin olarak kabul edilir. Toplam homosistein (tHcy) konsantrasyonu, 12 µmol / L'den daha yüksek ise (Buysschaert, vd. 2000) hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir. Kandaki özel proteinler ve hücrelerle etkileşime girerek kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırır. Dolayısıyla, yüksek homosistein seviyeleri spesifik sağlık problemlerine neden olur. Toksikite öncelikle endotel hücresine yöneliktir. Kan pıhtıları ile birleştiğinde, kalp krizi, felç ve / veya pulmoner emboli oluşturma durumu sözkonusudur. Ek olarak, homosistein, böbrek hastalığı ve diabetes mellitus hastalarında kan damarı darlığını artırır (De Vigneaud vd. 1952). Homosisteinin kendisinin kan damarlarındaki hücrelere zarar verdiğine dair kanıtlar da vardır. (McCully, 1969). Homosistein, ateroskleroz çeşitli mekanizmalar ile ilerletebilir. Homosistein, pıhtılaşma ile endotelinin anahtar rol oynadığı fibrinoliz arasındaki dengeyi etkiler. Endotel kaynaklı nitrik oksit üretimini olumsuz yönde etkiler ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olur (De Vigneaud vd. 1952). Plazmada, homosistein sayısız biçimde bulunur. Plazma Hcy'nin yaklaşık 70-80%'i, plazma proteinlerine, özellikle de albümine bağlanarak, homosistein-protein karışık-disülfürleri oluşturur. Yaklaşık 20-30%'u serbest (bağlanmamış) şekildedir. Homosistein (dimer homosistein), homosistein-sistein karışık-disülfür, homosistein tiolakton, ve yaklaşık % 1 serbest indirgenmiş (sülfidril) formunu içeren serbest okside edilmiş formlardan oluşur (Kang S-S, vd. 1979; Langman, vd. 1999; Ueland, vd. 1992; Ueland, 1995). Kan alındığında, numuneler hemen dondurulduğu zaman bile serbest Hcy proteine bağlanır fakat bu plazma tHcy ölçümünü etkilemez (Refsum, vd. 1985).

### **2.1.1. Hiperhomosisteinemi (HHcy)**

WHO raporuna göre normal aralık 10 µmol / l'den az olmalıdır ve 14 µmol / l'ye kadar bir değer kabul edilebilir (De Stefano, vd. 1996; Doshi, vd. 1999, Guba, vd. 1996, Jaccobsen, vd. 1994, Kang, vd. 1992. Marangon, vd. 1999 ve Ueland, vd. 1992). Yakın zamanda, vasküler hastalık ve tHcy seviyelerinin korelasyon çalışmaları, normal aralıktaki üst sınırın 12 µmol l'e düşürülmesi gerektiğini göstermektedir (Boushey, vd. 1995). Homosisteinin plazma konsantrasyonu kabul

edilebilir değerleri aştığında, durum hiperhomosisteinemi (HHcy) olarak adlandırılır. Açlık plazma tHcy konsantrasyonu 12 µmol/l'yi (Van Der Griend, vd. 1999) veya 14 µmol/l (Stabler, vd. 1988; American Society of Human Genetics 1998; Robinson, vd. 1996) aştığı zaman, hiperhomosisteinemi olarak tanımlanabilir. Hiperhomosisteinemi (HHcy) şiddeti, açlık plazma tHcy'sine göre orta, orta ve fazla formlarda aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir. 16 ila 30 µmol/l arasında az, 31 ve 100 µmol/l arasında orta ve 100 µmol/l'nin üzerinde şiddetli HHcy olduğu kabul edilir (Kang, vd. 1992). Homosistinüri genellikle 100 µmol/ l'den daha yüksek tE değerleri olan hastalarda görülür (Mudd, vd. 2001). İkinci sınıflandırma De Stefano ve arkadaşları tarafından hafif, orta ve ağır formlar şeklinde yapılır, ancak önerilen açlık plazma tHcy konsantrasyon limitleri farklıdır, 15 ila 24 µmol/l, 25 ila 100 µmol/l arasında ve 100 µmol/l üzerinde olanlar sırasıyla hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (De Stefano, vd. 1996).

### **2.1.2. Homosistein Tiyolakton**

Homosistein insan için potansiyel toksiktir (Harper, vd. 1970). Bu nedenle, Hcy'nin bir hücreden uzaklaştırılması, hücre içi Hcy konsantrasyonunu dar sınırlar içinde tutmak için önemlidir (Ueland, vd. 1992). Homosisteinin toksik etkisinin, homosistein, translasyon işlemi sırasında yanlışlıkla metiyonin yerine geçer geçmez, yanlış okuma veya yanlış reaksiyon mekanizmasında aminoasil t-RNA sentetaz ile homosisteinden, homosistein tiyolaktonun (HTL) sentezi nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (Jakubowski, 1997, 2000; Jakubowski, vd. 1993, 2000). Homosisteinin siklik bir tioesteri olan homosistein-tiyolakton, tüm hücre tiplerinde metiyonil-tRNA sentetaz ile sentezlenir (Jakubowski 1990, 1991, 1995, 1997, Jakubowski ve Goldman 1993). B-12 vitamini ve foloik asitsiz be metiyoninsiz ortamda Hcy'de tutulan insan endotel hücrelerinde gözlemlenen gibi hücreler arası Hcy artışı durumlarında tiyolakton düzeyleri metabolize Hcy'nin 60%'ına kadar ulaşabilir. Diğer amino asitlerin amino grupları ile karşılaştırıldığında -NH<sub>2</sub> homosistein tiyolakton grubu alışılmadık derecede düşük bir pKa'ya (7,1) sahiptir. Bu nedenle, fizyolojik pH'da pozitif yüklü diğer amino asitlerin amino gruplarının aksine, HTL çoğunlukla nötr olup, plazma zarlarına serbestçe nüfuz etmesini sağlar. Buna karşılık, HTL'nin çoğu, pH <6'da pozitif yüklüdür (Bełowski, 2005). HTL'nin

esterleşmiş karboksil grubu oldukça reaktiftir ve özellikle e- protein lizin kalıntılarının (residue) NH<sub>2</sub> grupları ile reaksiyona girme eğilimindedir.

Serbest lizinibin, NH<sub>2</sub> grubuna karşı reaktivitesi, e-NH<sub>2</sub> grubuna göre yaklaşık üç kat daha düşüktür (Bełtowski, 2005). İnsan plazmasındaki serbest homosistein tiyolaktan seviyesi 0 ile 35 nM arasında değişmektedir (ortalama: 2,82 ± 6,13 nM), toplam plazma homosisteinin yaklaşık 0,3% 'üdür). İlginçtir, insan idrarındaki homosistein konsantrasyonu, plazma homosistein konsantrasyonuna benzer olsa da, idrar HTL konsantrasyonu çok daha yüksektir (ortalama: 145 nM, aralık: 11–474 nM, yani% 2,5-28 idrar Hcy) (Chwatko, ve Jakubowski, 2005). İdrar Hcy ve HTL arasında korelasyon yoktur; ancak, idrarda ve plazmada HTL konsantrasyonları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiştir (Chwatko, ve Jakubowski, 2005). Bu veriler idrarla atılmanın insan vücudundan HTL atmanın önemli bir yolu olduğunu göstermektedir.

İlginçtir, insan idrarındaki homosistein konsantrasyonu, plazma homosistein konsantrasyonuna benzer olsa da, idrar HTL konsantrasyonu çok daha yüksektir (ortalama: 145 nM, aralık: 11–474 nM, yani% 2,5-28 idrar Hcy). İdrar Hcy ve HTL arasında korelasyon yoktur; ancak, idrarda ve plazmada HTL konsantrasyonları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu veriler idrarla atılmanın insan vücudundan HTL atmanın önemli bir yolu olduğunu göstermektedir(Chwatko, vd. Jakubowski 2005).

*In vitro*, HTL, serum albümin, fibrinojen, transferrin, a2-makroglobulin, miyogloblin ve sitokrom gibi çeşitli proteinlere bağlanır. Reaksiyon fizyolojik koşullar altında (pH 7,4; 37°C) kolayca gerçekleşir. Belirli bir proteine bağlı HTL moleküllerinin miktarı artan lizin tortusu (residue) sayısı ile artar. Bununla birlikte, yüksek molekül ağırlıklı proteinler, lizin içeriğinden beklenenden daha düşük bir dereceye kadar homosisteinile edilir, çünkü muhtemelen bazı lizin kalıntılarına kolayca erişilemez. Anderson ve Packer, (1974), HTL'nin kanda nötr olduğunu (pH 7,4), idrarda (pH-6) pozitif olarak yüklendiğini göstermiştir. Öte yandan Chwatko, Jakuwski, (2005) nötr HTL'nin idrarla atıldığını, buna karşın pozitif yüklü bir HTL formunun tübüllerde yeniden emilmediğini öne sürmektedir. Tiyolaktonun in vivo sentezi sadece MetRS

ile yapıldığından, belirli hücrelerde üretilen tiyolakton miktarı ekspresyonu ve aktivitesine bağlıdır. Metionin, MetRS'nin aktif bölgesi için homosistein ile rekabet ettiğinden, tiyolaktonun sentezi, homosistein ve metiyonin konsantrasyonu arasındaki orana bağlıdır. Homosistein konsantrasyonu yüksel olduğunda tiyolakton oluşur. Bazı çalışmalar, prokaryotik hücrelerin ökaryotik hücrelerden çok daha fazla tiyolakton üretebildiğini göstermiştir, ayrıca, malign ökaryotik hücrelerin oluşturduğu tiyolakton miktarı normal hücrelere göre daha fazladır, çünkü tümör hücreleri, genellikle homosisteini daha az verimli bir şekilde işlemektedir (Jakubowski, 1997; Wu, vd. 2002; Wu, vd. 2002). Homosisteinin (Hcy) ve metabolit tiyolaktonunun (HTL) etkisi, kardiyovasküler hastaları ile ilgilenen birçok çalışmanın amacıdır (Jakubowski, 2000). Endotel hücre proteinlerinde N-homosisteinilasyonun olduğunu ve bu işlemin Hcy konsantrasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. Endotel hücre proteinlerinin modifikasyonu, kardiyovasküler hastalıklara etkisi olan hemostaz sisteminin modülasyonu gibi farklı patofizyolojik sonuçlara neden olabilir (Raposo, vd. 2004). Her iki bileşiğin - Hcy ve HTL'sinin, vasküler endotel hücrelerinde lizil oksidazın (hücre dışı matris olgunlaşmasına katılan bir enzim) aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. Karolczak ve Olas, (2008), yalnızca HTL'nin trombosit agregasyonunu uyarmadığını gözlemlemiştir, ancak HTL, Hcys ile benzer şekilde, trombinin neden olduğu trombosit agregasyonunu arttırmıştır (Olas, vd. 2008). McGarrigle vd. (2006), Hcys ve HTL'nin, trombosit yapışması veya toplanmasına katılan, trombosit integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3'ün aktivasyonunu desteklediğini göstermiştir. HTL'nin indüklediği trombosit agregasyonunu tromboksan A2 sentezi ve sekresyonu izler (McCully, and Carvalho, 1987). (Karolczak ve Olas 2009) ve Olas vd. 2008), azalmış Hcy ve HTL formunun trombosit proteinlerinin nitrasyonunu belirgin şekilde azalttığını gözlemlemiştir. Birçok çalışmanın konusu, Hcy ve HTL'nin ortadan kaldırılmasıdır, bu çalışmaların bazıları daha önce de belirtildiği gibi idrarla doğrudan atılma üzerine odaklanmıştır (Chwatko, Jakubowski, 2005a ve 2005b).

HTL idrardaki tHcy'nin (2,5-28%) plazmadaki (% 0,002 ile % 0,29) orandan çok daha büyük bir kısmını temsil eder; plazmadaki HTL ile tHcy arasındaki zayıf korelasyon ve idrardaki korelasyon eksikliği, (Chwatko 2005).nin dediği gibi

HTL'nin metabolik bir öncüsü olan Hcy, insanlarda Hcy-thiolactone konsantrasyonlarının ana belirleyicisi değildir.

Diğer çalışmalarda HTL eliminasyonunun enzimatik mekanizmaları üzerinde duruldu. HTL'nin toksisitesini azaltmak için hücreler, çıkarma mekanizmasını geliştirmiştir. Kesinlikle, yukarıda bahsedildiği gibi, HTL kütlesi, hücrelerden hücre dışı ortama, bütün organizmalarda atılmasıyla elimine edilir ve dolaşımdan idrarla atma yoluyla atılır. HTL ayrıca enzimatik olarak hücre içi veya hücre dışı olarak da çıkarılabilir (Chwatko, 2005a).

Zimny ve diğ. (2006), çalışmalarında hücre içi tiyolaktonaz (HTLase) 'ı tarif etmiştir ve bu enzimin (HTLase) bleomisin hidrolaz (BLH) ile aynı olduğuna belirtmişlerdir ve BLH'nin, hücreleri Hcy toksisitesine karşı koruyan majör bir hücre içi tiyolakton-hidrolize edici enzim olduğu öne sürmüşlerdir. Bleomisin hidrolaz (BLH), antikanser ilaçları hidrolize etme kabiliyetinden dolayı, çeşitli insan ve sıçan organlarında eksprese edilerek ismini kazanmıştır. Kanser tedavisi şartları (Brömme, vd. 1996; Kamata, vd. 2007) (Brömme vd. 1996), Alzheimer hastalığı (Papassotiropoulos, vd. 2000; Lefterov ve ark. 2001; Kajiya, vd. 2006), protein parçalanması (Kamata, vd. 2009) ve Hcy toksisitesi (Suszynska, vd. 2010; Zimny, vd. 2006) çalışılmıştır. BLH'nin yapısı, varsayılan hastalığa bağlı bir varyasyonun konumunun, C terminalini yeniden konumlandırarak insan BLH'sinin peptidaz aktivitesini modüle edebilen başka bir protein ile etkileşimi etkileyebileceğini ileri sürmektedir (O'Farrell 1999).

## **2.2. Paraoksonaz**

50 yıldan daha uzun bir süre önce, insan serumu organofosfat bileşiği paraoksonu & parazit, böcek ilacı metaboliti hidrolize edebilen bir enzim içerdiği görülmüştür

Bu enzime paroksanaz (PON) adı verilmiştir; şimdi paroksanaz (PON) olarak ifade edilir. Paroksanaz, organofosfatları ve laktonları katalize eden bir enzimler grubudur. Bu gruplar, insanın kromozomu 7'nin (q21.22) uzun kolunda bulunan PON seti olarak kodlanmış üç genotipik form içerir (Draganov, vd. 2005). Paroksanazın üç çeşidi şunlardır: Karaciğerde sentezlenen PON1, antioksidan olarak işlev görür,

PON2, hücreleri oksidatif hasara karşı koruyabilen hücre içi protein olarak ifade edilir ve PON3 aktivitede PON1'e benzer fakat substrat spesifliğinde ondan farklıdır. Üç enzim arasındaki benzerlik, amino asit diziliminde yaklaşık % 60 ve % 70 nükleotit benzerliği vardır (Primo-Parmo vd. 1996). Hem PON1 hem de PON3, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişme riskini azaltmada rol almaları konusunda klinik öneme sahiptir (De Stefano, vd. 1996; Hansch ve Fujiti 1964).

### 2.2.1. Paraoksonaz 1 (PON1)

Temel olarak, PON1 355 amino asitten oluşan, yaklaşık 43-45 kD ağırlığındaki ve enzim yapısını sabitleyen bir disülfür bağı ile birbirine bağlanmış dört  $\beta$ -iplikçik içeren tüp şeklinde altı  $\beta$ -pervane yapısından (Rosenblat, 2006), oluşan bir glikoproteindir ( Khersonsky, 2006). PON1 iki kalsiyum iyonu içerir. Bunlardan biri, PON1'in yapısal stabilitesi için yapısal ve gerekli olan tünele gömülüdür, oysa diğer kalsiyum iyonu aktif maddenin altında bulunur ve ve kataliktir, substratın P (C) = O'nun konumlandırılmasında ve aktive edilmesinde hala rol oynar.

Enzim, 42, 284, 353. pozisyonlardaki üç sistein kalıntısını; ikisi (Cys42 ve Cys353) disülfid köprüleri oluşturur. İnsan karaciğeri, PON1'i sentezler ve bunu, yüksek yoğunluklu Lipoprotein (HDL) olarak adlandırılan bir lipoproteine bağlandığı kan akımına gönderir. HDL, lipidleri kan dolaşımı yoluyla vücutta taşıyan beş büyük lipoprotein grubundan biridir. HDL, en uygun alıcıdır ve PON1'in enzimatik aktivitesinin PON1 salgılanması ve stabilizasyonu için hem HDL proteinleri hem de fosfolipitlere ihtiyaç vardır (Mackness, vd. 1991; Brushia, vd. 2001; Aharoni, 2004). Daha önce, PON1'in sadece karaciğerde ve plazma HDL'sinde mevcut olduğuna inanılıyordu, ancak son raporlar PON1'in ilk başta inanıldığından daha yaygın olduğunu göstermektedir. Marsillach ve ark. (2010), fare dokularında PON1'i lokalize etmek için immünohistokimya kullanmış ve PON1'in cilt, mide, beyin, pankreas, iskelet kası, akciğer ve kalpte varlığını raporlamıştır. *In vitro* hücre kültürü modelleri, Deakin, vd. (2002), HDL'nin, enzimatik olarak aktif PON1'i, PON1 ifade etmeyen hücrelerin zarlarına transfer edebileceğini ve yeni elde edilen PON1'in hücreleri oksidatif strese karşı koruduğunu göstermiştir. PON1 ayrıca HDL'ye bağlandığında çok önemli bir antioksidan fonksiyonuna sahiptir.

Jakubowski (2000), PON1'in çoklu lakton substratları hidrolize ettiği sonucuna varmıştır, ancak HTL dahil olmak üzere thiolactone'a doğru Billecke vd. (2000). Tarafından ileri sürüldüğü gibi onun aktivitesi düşüktür. PON1 ile metabolize edilen lakton substratlar, lakton halka büyüklüğüne ve fonksiyonel gruplara göre değişmiştir. Aromatik ve Alifatik laktonların her ikisi de aromatik laktonları tercih ederek hidrolize olmuştur.

Laktonların fonksiyonel PON1 substratları gibi davranabilmeleri bazı fonksiyonel gruplara bağlıdır: hidroksil grupları, şeker gruplarında olduğu gibi PON1 laktonaz aktivitesini azaltır veya elimine eder, ancak bromidlerin halkaya sokulması aktivitesini artırır (Jakubowski 2000; Billecke, vd. 2000).

Bu tez çalışmasında, bazı dietil p-nitro fenil fosfat ve asetoksi türevlerinin PON1 üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

### **2.3. QSAR Çalışmaları**

Kantitatif yapı – aktivite ilişkisi modelleri (QSAR modelleri), kimya ve biyolojik bilimlerde ve mühendislikte kullanılan regresyon veya sınıflandırma modelleridir.

Diğer regresyon modelleri gibi, QSAR regresyon modelleri de "Tahmini" değişkenler(X), cevap değişkeninin (Y) etkisiyle ilişkilidir. QSAR modelleri sınıflandırma Tahmini" değişkenleri(X), cevap değişkeninin (Y) kategorik bir değerine dönüştürmesi ile ilgilidir. QSAR modellemesinde, tahmini değişkenler, fiziko-kimyasal özelliklerden veya kimyasalların teorik moleküler tanımlayıcılarından oluşur; QSAR tahmini değişkenler kimyasalların biyolojik aktiviteleri olabilir. QSAR modelleri ilk olarak kimyasal bir veri kümesinde kimyasal yapılar ile biyolojik aktivite arasındaki varsayılan bir ilişkiyi özetler. İkincisi, QSAR modelleri yeni kimyasalların aktivitelerini tahmin eder (Nantasenamat, vd. 2009, 2013).

Örnek olarak, biyolojik aktivite, belirli bir biyolojik tepkiyi vermek için gereken bir maddenin konsantrasyonu olarak kantitatif olarak ifade edilebilir. Ek olarak, fizikokimyasal özellikler veya yapılar sayılarla ifade edildiğinde, ikisi arasında bir

matematiksel ilişki veya kantitatif yapı-aktivite ilişkisi bulunabilir. Dikkatlice doğrulanırsa matematiksel ifade (Tropsha, vd. 2003; Gramatica 2007; Chirico ve Gramatica 2012) daha sonra diğer kimyasal yapıların modellenmesini tahmin etmek için kullanılabilir.

3D-QSAR, üç boyutlu yapılar gerektiren kuvvet alanı hesaplamalarının uygulanmasını ifade eder (örneğin protein kristalografisi veya molekül üst üste bindirilmesi gibi). Deneysel sabitlerden ziyade hesaplanan potansiyelleri (örn. Lennard-Jones potansiyeli) kullanır, ve tek bir süstitüent yerine genel molekül ile ilgilidir. Sterik alanları (molekül şekli), hidrofobik bölgeleri (suda çözünür yüzeyler) (Tim Cheeseright 2002), ve elektrostatik alanları (Leach 2001) inceler. Herhangi bir QSAR modelinin başarısı, girdi verilerinin doğruluğuna, uygun tanımlayıcıların ve istatistiki araçların seçilmesine ve en önemlisi geliştirilen modelin doğrulanmasına bağlıdır. Doğrulama, belirli bir amaç için bir prosedürün güvenilirliği ve doğruluğunun belirli bir amaç için test edildiği süreçtir;

QSAR modelleri için doğrulama esas olarak modellerin sağlamlığı, tahmin performansları ve uygulanabilirlik alanı için olmalıdır (Tropsha, vd. 2003; Gramatica 2007; Roy 2007; Chirico and Gramatica 2012). Örneğin, yapı ve gözlenen özellikler arasında güçlü bir ilişki olduğu belirli bir kimyasal bileşikler ailesinde, özellikle organik kimyada, iyi bilinmektedir. Hala çok ilginç olan bir uygulama Hammett denklemi, Taft denklemi ve pKa tahmin yöntemleridir (Fraczkiewicz 2013). Moleküllerin biyolojik aktivitesi, belirli sinyal iletimi veya metabolik yolların inhibisyon seviyesini belirlemek için genellikle analizlerde ölçülür. İlaç keşfi, spesifik hedefler üzerinde iyi inhibe edici etkileri olan ve düşük toksisiteye (spesifik olmayan aktivite) sahip kimyasal yapıları tanımlamak için genellikle QSAR kullanımını içerir.

Birçok kantitatif yapı aktivite ilişkisi analizi, bir molekül ailesinin bir enzim veya reseptör bağlanma bölgesi ile etkileşimlerini içerir, QSAR, proteinlerin yapısal alanları arasındaki etkileşimleri incelemek için de kullanılabilir Protein-protein etkileşimleri, bölgeye yönelik mutajenezden kaynaklanan yapısal varyasyonlar için kantitatif olarak analiz edilebilir (Freyhult 2003).

## 2.4. Moleküler Doking

Moleküler doklama, yapısal moleküler biyoloji ve bilgisayar destekli tasarımdaki kilit araçtır ve iki veya daha fazla moleküler yapının nasıl bir araya getirildiğinin araştırılmasıdır (küçük molekülün (ligand), makromolekülün, protein veya nükleik asit ile etkileşimi gibi).

Moleküler doking, protein (enzim) gibi bir makromoleküler hedefle etkileşime girebilen küçük moleküller olan ligandları tahmin etmede kullanılan son tekniktir (Aki-Yalcin, vd. 2014). Yaklaşım, bir ligandın 3D yapısı bilinen bir protein ile önemli bağlanma model(ler)ini tahmin etmeyi, protein-ligand etkileşimlerini hedef tespit aracı olarak (sanal tarama) değerlendirmeyi ve öncül optimizasyon (istenen ilaç özelliklerini geliştirmek için) yapmayı amaçlar. 1980'lerde ilk algoritmaların geliştirilmesinden sonra, moleküler yerleştirme ilaç keşfedilmesinde önemli bir araç haline gelmiştir (López-Vallejo, 2011). Örneğin, ligand bağlama modları ve ligand-reseptör kompleksini stabilize eden ilgili moleküller arası etkileşimleri içeren kritik moleküler olayları içeren araştırmalar, uygun bir şekilde yapılabilir. (Huang ve Zou, 2010). Ayrıca, moleküler doking algoritmaları, ligand-reseptör komplekslerinin bağlanma afinitesine dayanarak doklanmış bileşiklerin sıralanmasını sağlayan bağlanma enerjisinin kantitatif tahminlerini gerçekleştirir. (López-Vallejo, 2011; Huang ve Zou, 2010).

Moleküler doking programları, öngörülen ligand-reseptör komplekslerinin bağlanma enerjisini tahmin etmek için değerlendirme (scoring) fonksiyonlarını kullanır. Ligand-reseptör yapısının oluşumundan dolayı enerji değişimi, bağlanma sabiti (Kd) ve Gibbs serbest enerjisi ( $\Delta G$ ) ile verilir (Foloppe, ve Hubbard, 2006). Bağlanma enerjisinin öngörülmesi, moleküller arası etkileşimler, desolvasyon ve entropik etkiler dahil, ligand-reseptör bağlanmasında yer alan en önemli fiziksel-kimyasal olayların değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir (Jain, 2006). Bu nedenle, değerlendirilen fiziksel-kimyasal parametrelerin sayısı arttıkça, değerlendirme fonksiyonunun doğruluğu da artar. Bununla birlikte, hesaplama maliyeti, işleve dahil edilen değişken sayısı ile orantılı olarak artar ve bir doking algoritmasının verimliliğini azaltan bir eksikliklerdir. İdeal olarak, verimli doğrulama fonksiyonları,

büyük ligand setleriyle çalışırken kritik bir özellik olan doğruluk ve hız arasında bir denge sağlanmalıdır.

## 2.5. pKa Çalışması

Fiziksel organik kimyadaki en önemli ve etkili nicel parametrelerden biri, genellikle pKa olarak ifade edilen ayrılma sabitidir. Bir asit için asit ayrılma sabiti, ayrışma reaksiyonunun altında yatan termodinamiğin doğrudan bir sonucudur. pKa değeri, reaksiyon için standart Gibbs enerji değişimi ile doğru orantılıdır. pKa'nın değeri sıcaklıkla değişir ve Le Châtelier'in ilkesine dayanarak niteliksel olarak anlaşılabilir: reaksiyon endotermik olduğunda, pKa artan sıcaklıkla azalır; ekzotermik reaksiyonlar için bunun tersi durum geçerlidir. pKa bir çözeltinin ayrışma sabitinin (Ka) logaritması ile ilişkilendirilmektedir. pKa değeri ne kadar düşük olursa asit o kadar kuvvetlidir.

pKa, 2.1 ve 2.3 eşitliğindeki gibi tanımlanabilir

$$pKa = -\log Ka \quad (2.1)$$

ve benzeri:

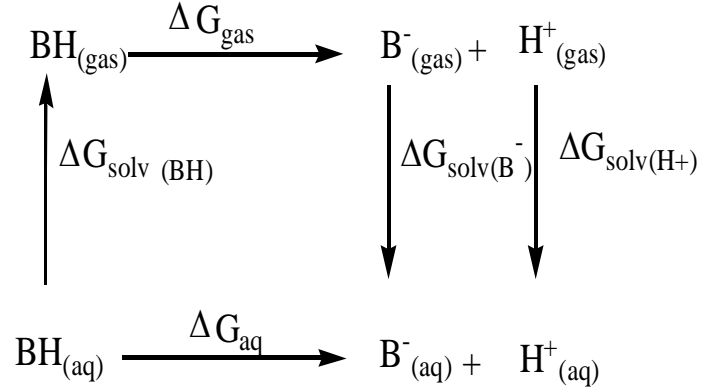
$$\Delta G^\circ = -2,303RT \log Ka \quad (2.2)$$

$$pKa = \Delta G^\circ / 2,303RT \quad (2.3)$$

Bir enzimdeki aktif bölge kalıntılarının pKa değerleri (iyonlaşma sabitleri), enzimin katalitik mekanizmasının işlevselliği için önemlidir, katalitik bir reaksiyon genellikle bir protonun kalıntıları substrata aktarılmasıyla tetiklenir, bu doğrudan bir enzimdeki aktif bölge kalıntılarının asitliğine bağlıdır. Buna göre, pKa bilgisi, çözeltide baskın olan mikro türün belirli bir pH'ta tanımlanmasına yardımcı olabilir ve bu, ilaç tasarımı, kataliz ve enzimolojideki yapı aktivite çalışmaları için önemlidir.

Ek olarak, pKa ayrıca konjuge bazının ve asidinin nispi termodinamik stabilitesinin bir ölçüsünü sağlar ve bu stabiliteyi etkileyen faktörlerin anlaşılması, kimyagerlere

belirli enzimatik reaksiyonların mekanizmasıyla ilgili sentezi veya yeni görüşleri manipüle etmek için yeni stratejiler sağlayabilir.



Şekil 2.1. Termodinamik çevrim

Şekil 2.1'de,  $\Delta G_{\text{aq}}$ , bu reaksiyonun serbest enerjisindeki çözültideki genel değişimi temsil eder;  $\Delta G_{\text{gas}}$ , gaz fazı serbest enerjisindeki değişimdir ve  $\Delta G_{\text{sol}}$ , serbest çözülme enerjisindeki değişimdir. Bahsedilen serbest enerji değerlerinin tümü,  $\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^{+})$  ve  $\Delta G_{\text{gas}}(\text{H}^{+})$  hariç, kuantum kimyası kullanılarak hesaplanabilir. Bu değerler deneysel olarak veya termodinamik teoriden hesaplanabilir.

Sık kullanılan benzer bir termodinamik döngü, protonlanmış bir asidin asit ayrışma denkleminde dayanır (Brown ve Mora-Diez, 2006).

### 3. MATERYAL VE METOD

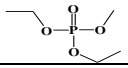
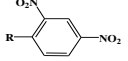
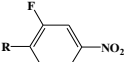
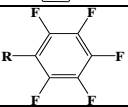
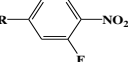
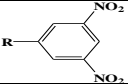
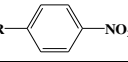
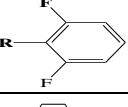
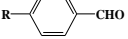
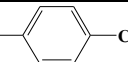
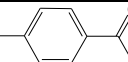
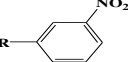
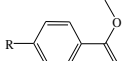
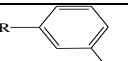
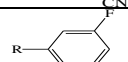
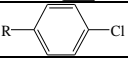
#### 3.1. Çalışma Bileşikleri

##### 3.1.1. Dietil P-Nitro Fenil Fosfat Grubu Türevleri

Dietil p-nitro fenil fosfat türevleri, karbon ve fosfor içeren organofosfatlar (OP) adı verilen bir organik bileşikler grubudur. Organofosfat veya fosfat ester, fosforik asit esterlerinin genel adıdır. Ayrıca, (OP) birçok insektisit, herbisit ve sinir ajanının temelidir. OP bileşikleri hem yerel hem de endüstriyel ortamlarda kullanılan çeşitli kimyasallar grubudur. Bu kimyasal gruplarının toksik etkileri olabilir. Asetilkolinesteraz bloke edildiği için, organofosfat zehirlenmesiyle ilişkili sağlık etkileri, vücuttaki farklı sinirlerde ve reseptörlerde bulunan aşırı asetilkolinin (ACh) bir sonucudur. ACh'nin motor sinirlerde birikmesi, nöromüsküler kavşakta nikotinic ekspresyonun aşırı uyarılmasına neden olur. OP günümüzde en çok kullanılan insektisitlerdir. Tarımda, evlerde, bahçelerde ve veterinerlik uygulamalarında kullanılırlar. OP böcek öldürücüler (diazinon gibi), vücutta asetilkolinesteraz adı verilen bir enzime zarar vererek çalışan bir tür böcek ilacıdır.

Khersonsky O ve Tawfik DS (2005) çalışmasına ait moleküllerin ilk grubu 15 molekülden oluşup dietil p-nitro fenil fosfat türevidir ve bunlar 2,4-dinitrofenil dietill fosfat, 2-floro 4-nitrofenildietil fosfat, Pentafloro dietil fosfat, 3-floro 4-nitrofenildietil fosfat, 3,5 dinitrofenildietil fosfat, 4-nitrofenildietil fosfat, 2,6-difloro nitrofenilfosfat, 4- dietil fosfat benzaldehid 4-siyanofenildietil fosfat, 4-dietil fosfat asetofenon, 3-nitrofenildietil fosfat, 4-dietil fosfat metil benzoat, 3-siyanofenildietil fosfat, 3-florofenildietil fosfat, ve 4-klorofenildietil fosfattır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. *Dietil P-Nitro Fenil Fosfat Grubu Türevleri*


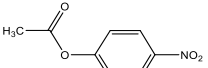
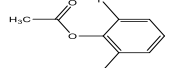
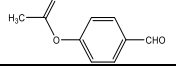
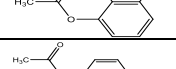
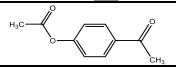
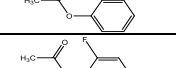
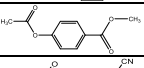
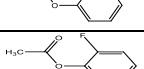
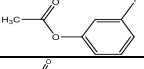
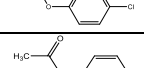
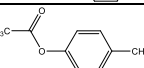
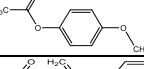
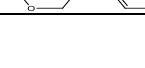


Bileşik No	Bileşik adı	Formül R=Dietil fosfat 	Pka değerleri
1	2,4-dinitrofenil dietil fosfat		4,08
2	2-floro 4-nitrofenil dietil fosfat		5,45
3	Pentafloro dietil fosfat		5,53
4	3-floro 4-nitrofenil dietil fosfat		5,94
5	3,5 dinitrofenil dietil fosfat		6,59
6	4-nitrofenil dietil fosfat		7,14
7	2,6-difloro nitrofenil fosfat		7,30
8	4-dietil fosfat benzaldehit		7,66
9	4-siyanofenil dietil fosfat		7,95
10	4-dietil fosfat asetofenon		8,05
11	3-nitrofenil dietil fosfat		8,39
12	4-dietil fosfat metil benzoat		8,47
13	3-siyanofenil dietil fosfat		8,61
14	3-florofenil dietil fosfat		9,28
15	4-klorofenil dietil fosfat		9,38

### 3.1.2. Asetoksi Türevleri

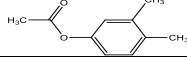
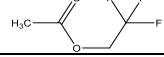
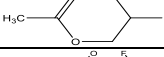
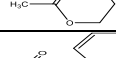
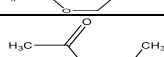
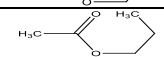
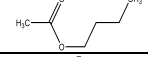
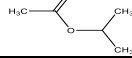

İkinci 26 grup asetoksi türevleridir ve bunlar: 4-nitrofenil asetat, 2,6-difloro asetat, 4-asetoksi benzaldehit, 2,3-difloro fenil asetat, 4- siyano fenil asetat, 4-asetoksi asetofenon, 3-nitofenil asetat, 2,4-difloro-fenil asetat, 4-asetoksi metil benzoate, 5-siyanofenil asetat, 2-florofenil asetat, 3-florofenil asetat, 4-klorofenil asetat, Fenil asetat, 4-metil fenil asetat, 4-metoksi fenil asetat, 1- fenil venil asetat, 3,4 dimetil fenil asetat, trifloroetil asetat, 2,2-difloroetil asetat, 2- floroetil asetat, benzil asetat, etil asetat, propil asetat, butil asetat, ve isopropil asetatdır (Tablo 3.2).

Asetoksi,  $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{O})\text{-O-}$  yapısının kimyasal işlevsel bir grubudur, kısaltılmış olarak AcO veya OAc şeklinde yazılır. Asetoksi adı kısa asetil-oksinin kısaltılmış şeklidir. asetil grubu, karbonile bağlı bir metil grubu içerir. Koruyucu grubun kendisi bir asetil grubu olarak adlandırılrsa da, bir asetoksi grubu, sentetik bir sentezde alkol işlevselliği için bir koruma olarak kullanılabilir. Organik kimyada asetil (etanol) fonksiyonel bir gruptur, asetik asit açısıl,  $-\text{COCH}_3$  kimyasal formülü ile gösterilir. Bazen Ac olarak kısaltılır. Asetil radikali, bir karbonile tek bağlanmış bir metil grubu içerir. Karbonil karbonu, yalnız bir elektrona sahip olup bununla molekülün geri kalanına yani "R" ile kimyasal bir bağ oluşturur.

Tablo 3.2. Asetoksi grubu türevleri

Bileşik No	Bileşik adı	Formül R= Asetoksi 	Pka değerleri
16	4-nitrofenil asetat		7,14
17	2,6-difloro asetat		7,30
18	4-asetoksi benzaldehit		7,66
19	2,3-difloro fenil asetat		7,81
20	4- siyano fenil asetat		7,95
21	4-asetoksi asetofenon		8,05
22	3-nitofenil asetat		8,39
23	2,4-difloro-fenil asetat		8,43
24	4-asetoksi metil benzoat		8,47
25	5-siyanofenil asetat		8,61
26	2-florofenil asetat		8,81
27	3-florofenil asetat		9,28
28	4-klorofenil asetat		9,38
29	Fenil asetat		10,00
30	4-metil fenil asetat		10,20
31	4-metoksi fenil asetat		10,29
32	1- fenil venyl asetat		10,34

Tablo 3.2'nin devamı

33	3,4 dimetil fenil asetat		10,36
34	Trifloroetil asetat		12,4
35	2,2-difloroetil asetat		13,3
36	2- floroetil asetat		14,2
37	Benzil asetat		15,2
38	Etil asetat		16,1
39	Propil asetat		16,0
40	Butil asetat		16,1
41	Isopropil asetat		17,1

## 3.2. Metodlar

### 3.2.1. Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi (QSAR)

Bu tez çalışmasında, dietil fosfat ve asetoksi türevleri için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak detaylı bir kuantum kimyasal çalışma yapılmıştır. En yüksek dolu moleküler orbital enerjisi ( $E_{HOMO}$ ), en düşük boş moleküler orbital enerjisi ( $E_{LUMO}$ ),  $E_{HOMO}$  ve  $E_{LUMO}$  farkı ( $\Delta E$ ), global Sertlik ( $\eta$ ), Yumuşaklık ( $\sigma$ ), Kimyasal Potansiyel ( $\mu$ ), Elektronegatiflik ( $\chi$ ) arasındaki Enerji Boşluğu), Elektrofilitite indeksi ( $\omega$ ), Elektrofugality ( $\Delta E_e$ ) ve Nukleofugality ( $\Delta E_n$ ) hesaplanmıştır.

Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) yöntemleri Hansch ve Fujita (1964) tarafından geliştirilmiştir ve yapı ve aktivite arasındaki ilişki birçok ilaç serisine uygulanmıştır.

Tüm aktivitelerden moleküler yapı sorumludur. Benzer bileşikler benzer biyolojik ve kimyasal-fiziksel özelliklere sahiptir (Meyer 1899).

İnhibitörün veya aktivatörün reaktiflik yeteneği, sınır moleküler orbitallerine (MO) yakından bağlıdır, bu molekül orbitalleri, en yüksek dolu moleküler orbital, HOMO ve en düşük boş moleküler orbital, LUMO dur.

LUMO enerjisinin düşük değeri, elektronları kabul etme eğiliminin daha iyi olduğunu gösterir. LUMO'nun enerjisini azaltmak, bir molekülün LUMO'ya bir elektron kabul etme kabiliyetini artırır.

DFT teoremi çerçevesinde  $E_{\text{HOMO}}$  ve  $E_{\text{LUMO}}$ , Koopmans teoremi tarafından verilen iyonlaşma potansiyelini (I) ve elektron afinitesini (A) yaklaşık olarak hesaplamak için kullanılır (Hansch ve Fujita 1964). I ve A'nın  $E_{\text{HOMO}}$  ve  $E_{\text{LUMO}}$  ile ilişkisi Eşitlik 3.1 ve 3.2 de verilmiştir.

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (3.1)$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (3.2)$$

Kimyasal potansiyel ve sertlik Eşitlik (3.3) ve (3.4) deki gibi tanımlanır (Lee C., vd. 1988, Lengauer, ve Rarey, 1996):

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{\nu} \quad (3.3)$$

$$\eta_s = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} = \frac{1}{2} \left[ \frac{\partial \mu}{\partial \eta} \right] \quad (3.4)$$

Koopmans teoremini takiben, kimyasal potansiyeli ve sertlik değerleri, en yüksek dolu moleküler orbital ( $E_{\text{HOMO}}$ ) ve en düşük boş moleküler orbital ( $E_{\text{LUMO}}$ ) enerjileri kullanılarak Eşitlik 5.5 ve Eşitlik 5.6 daki gibi hesaplanabilir (Buckingham, 1967; McLean, ve Yoshimine, 1967; Lin, ve. Wu, 2000; Hinchliffe, vd. 2004):

$$\mu = \left( \frac{E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}}{2} \right) \quad (3.5)$$

$$\eta = \left( \frac{E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}}{2} \right) \quad (3.6)$$

Sertliğin tersi global yumuşaklık olarak ifade edilir, ( $\sigma$ ),

$$\sigma = \left( \frac{1}{\eta} \right) \quad (3.7)$$

E, Elektrofiliklik endeksi ( $\omega$ ), akseptör ve dōnor arasındaki maksimum elektron akışı nedeniyle oluşan enerji azalmasının bir ölçüsüdür.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.8)$$

Kimyasal potansiyelin negatif tersi elektronegatiflik ( $\chi$ ) olarak ifade edilir.

$$\chi = -\left(\frac{E_{\text{HOMO}}+E_{\text{LUMO}}}{2}\right) \quad (3.9)$$

Nukleofugalite  $\Delta E_n$ :

$$\Delta E_n = -A + \omega = \frac{(\mu+\eta)^2}{2\eta} \quad (3.10)$$

Elektrofugalite  $\Delta E_e$ :

$$\Delta E_e = I + \omega = \frac{(\mu-\eta)^2}{2\eta} \quad (3.11)$$

### 3.2.2. Moleküler Doking

Moleküler doklama, en uygun ligand-hedef uzaysal konfigürasyonunun tahminini amaçlayan ve karşılık gelen kompleksin serbest enerjini tahmin eden bir hesaplama tekniğidir. İlaç keşfinde ana araçtır, özellikle maliyetin ucuz, kullanımının kolay olması akademik topluluklar arasında popülaritesinin artmasına yol açmıştır.

Moleküler doklamanın ilk kademelerinde genellikle göz ardı edilen biyolojik olarak aktif bileşiklerin etkisinin yorumlanmasını geliştirebilecek birçok husus vardır.

Moleküler doking, bir proteinin küçük moleküller ile nasıl etkileşime gireceğini gösteren veya öngören bir tekniktir; protein ve nükleik asitlerin karmaşık moleküller oluşturmak için küçük moleküller ile etkileşime girebilmeleri, bu kompleksin biyolojik fonksiyonunu artırabilir veya inhibe edebilir protein dinamikleri üzerinde önemli bir rol oynar.

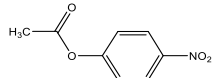
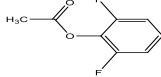
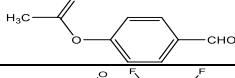
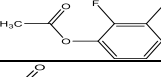
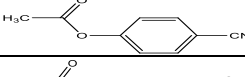
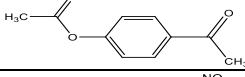
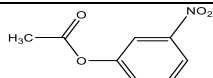
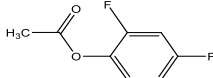
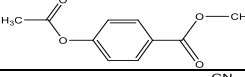
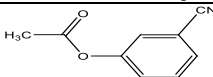
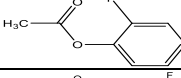
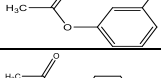
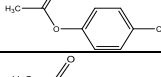
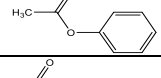
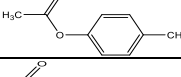
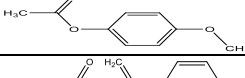
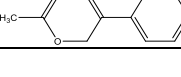
Küçük moleküllerin, hedef proteinleri ile bağlanma performansı, moleküler doking ile tanımlanabilir.

Moleküler doking amaçları, bir proteine bağlanan ligandların doğru pozisyonlarını tanımak ve ligand ile protein arasındaki afiniteyi tahmin etmektir.

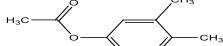
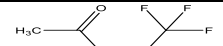
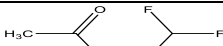
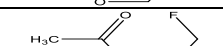
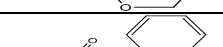
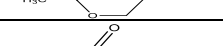
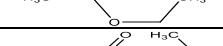
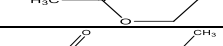
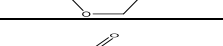
### 3.2.2.1. Ligandların hazırlanması

Bu bileşiklerle ilgili tüm bilgiler referansta (Khersonsky ve Tawfik, 2005) mevcut olup, bu bilgilerin bir kısmı Tablo (3.3) 'de verilmiştir.

Tablo 3.3. Asetoksi grubu türevlerinin Aktiviteleri

Bileşik. No.	Bileşik Ref. No.	Formül	$k_{cat}/K_M s^{-1} M^{-1}$
1	16		17,000 ± 1,400
2	17		77,000 ± 16,000
3	18		11,100 ± 800
4	19		340,000 ± 24,000
5	20		3,600 ± 280
6	21		5,100 ± 560
7	22		26,000 ± 1,000
8	23		150,000 ± 12,800
9	24		6,000 ± 150
10	25		68,000 ± 9,400
11	26		295,000 ± 31,000
12	27		410,000 ± 52,000
13	28		114,000 ± 14,000
14	29		595,000 ± 100,000
15	30		54,000 ± 1,300
16	31		9,500 ± 170
17	32		201 ± 8

Tablo 3.3'un devamı

18	33		25,000 ± 3,000
19	34		182 ± 4
20	35		33 ± 2
21	36		7,5 ± 0,9
22	37		4,3 ± 0,4
23	38		15,8 ± 0,5
24	39		30 ± 2
25	40		27±5
26	41		Tespit edilemeyen aktivite

Harvard Makromoleküler Mekanik (CHARMm) kuvvet alanı parametreleri ile Tablo 3.3 de verilen asetoksi türevlerine ait moleküllerin yapıları çizilmiştir ve Adopted Basis set Newton Raphson (ABNR) (ABNR) yöntemi kullanılarak minimize edilmiştir. Ligandların konformasyonel taraması, simulated annealing moleküler dinamiği (MD) yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### 3.2.2.2. Enzimin hazırlanması

İnsan paraksonaz PON1'in kristal yapısı, Protein Data Bank'tan (PDB) alınmıştır. Enzim ve ligandların hazırlanmasında Discovery Studio 3.5 (DS 3.5) yazılımı kullanılmıştır. PON1, PDB'den indirildikten sonra, bazı hazırlık adımları yapılmıştır.

Hidrojen atomları ilave edilmiştir. Molekül, tüm atomlar kullanılarak optimize edilmiştir. (CHARMm) kuvvet alanı ve ABNRmetodu D.S 3.5 protokolünde mevcuttur. Kök Ortalama Kare Sapma (RMSD) gradyanı  $\ll 0,05$  kcal/mol Å<sup>2</sup> dir.

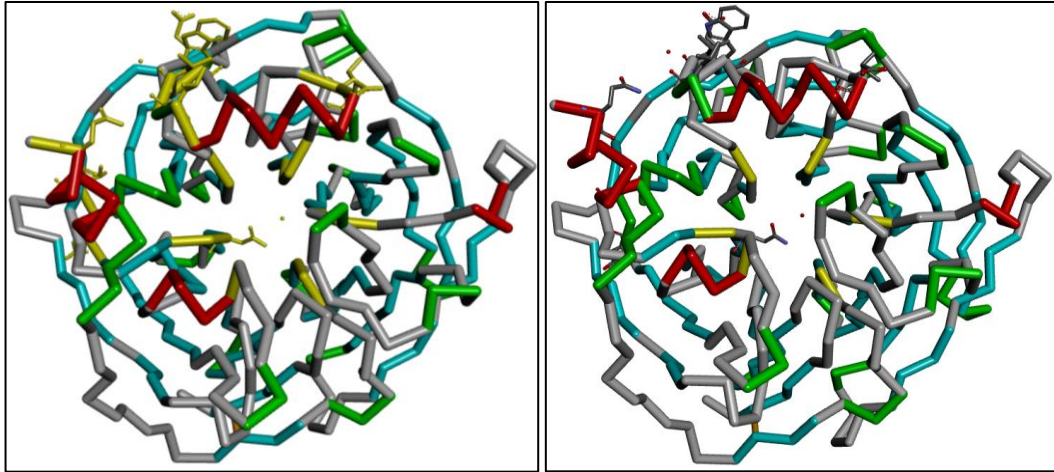
Minimize edilen protein, bağlanma bölgesi modülü kullanılarak reseptör olarak tanımlanmıştır.

Reseptör olarak seçilen proteinde, PON1 bağlama bölgesindeki tüm önemli reziduların etkileşimlerini içerecek şekilde bağlanma bölgesi seçilmiştir. PON 1 için

Şekil 3.1'de görüldüğü gibi sarı renkteki reziduları olan yaklaşık 7 aktif bölgesi vardır ve Şekil 3.2' de hedef aktif bölgeleri gösterilmiştir.

Bağlanma küresi (-7,55; -20,94; 29,59; 6,00) olarak, doğal inhibitör ligandının bağlandığı bölgeler aktif olarak seçilmiştir. Kristal yapısındaki ligand 2-hidroksi quinolon (2HQ) dir (Ben-David, vd. 2012). İlk olarak, metodun validasyonu için 2HQ inhibitörünün doklaması yapılmıştır. 2HQ inhibitörünün doking pozisyonu, kristal yapı pozisyonu ile 0,6886 Å'lık bir RMSD ile örtüşür. Daha sonra, 19, 23, 26-29 molekülleri ile moleküler doking çalışmaları yapılmıştır. Tüm doklama işlemleri analyze Ligand Poses subprotocol uygulanarak yapılmıştır ve bağlanma enerjileri, in situ ligand minimizasyon adımı (ABNR yöntemi) kullanılarak ve Discovery Studio 3.5 yazılımında imlisit solvent modeli (GBMV) kullanılarak hesaplanmıştır.

En düşük bağlanma enerjisi, makromolekül için bileşiklerin en iyi doklanmış konformasyonu olarak alınmıştır. Resimler Discovery Studio 4.5 visualizer kullanılarak çekilmiştir.



Şekil 3.1. Tüm aktif bölgeler

Şekil 3.2. Hedef aktif bölge

### 3.2.2.3. Moleküllerin doklanması

Kor kısıtlamalı doklama (CCD) alt protokolü, uygunluk oluşturma, kor kısıtlamalı yerleştirme ve puanlama içerir. Çekirdek kısıtlamalı yerleştirme açısından, moleküler yerleştirme algoritmasının kullanımı göz önünde bulundurulur. Çekirdek kısıtlamalı doklama açısından, moleküler doklama algoritmasının kullanımı CDOCKER, uygun

bir araştırma aracı olduğu gösterilmiş olduğundan dikkate alınır (Brooks, 2007; Wu, vd. 2003). CDOCKER, yumuşak kor potansiyelleri ve MD kaynaklı rasgele ligand konformasyonlarını kullanan, CHARMM - grid tabanlı doklama yöntemidir ve simüle edilmiş bir tavlama işlemi kullanarak aktif alanda iyileştirme sağlar. Orijinal çalışmada başlangıç doklama işleminde CDOCKER tüm ligandı esnek olarak görür. Burada açıklanan çekirdek kısıtlanmalı doklama yöntemi, bu iskelenin kilitlemesini sağlayan, ancak ligand molekülünün geri kalanı ilk minimizasyon ve MD uygunluk oluşturma aşaması sırasında esnek olan CDOCKER CHARMM komut dosyasında yapılan bir değişikliktir. Kor son tavlama sırasında simüle edilmiş tavlama ile hareket etmesine izin verilir (Lyne, vd. 2006; Moitessier, vd 2008). Korlu kristal yapı koordinatlarıyla sınırlamak, yanlış doklama durumlarını önlemeye yardımcı olur.

Grid tanımlamak için 'Grid Extension' kullanılmıştır ve ligandın kütle merkezinden varsayılan 8 Å mesafeye ayarlanmıştır.

CDOCKER işlemi, CHARMM kurulum dosyalarının oluşturulması ve DOCKER protein gidlerinin oluşturulması ile başlar. CHARMM'da uygulandığı gibi Ligand kısmi atomik yükler ve atom tipleri varsayılan olarak Momany-Rone kuvvet alanının kilere aittir (Momany ve Rone 1992). Çalışılan ligand ilk önce bir ABNR minimizasyon aşamasından geçirilir (Brooks, vd. 1983). Ligand konformasyonları daha sonra, protein yokluğunda, yüksek sıcaklıktaki MD simülasyonları vasıtasıyla oluşturulur ve belirtilen sayıda (en üst seviye parametre, varsayılan = 20) benzetim uygulanır. Her MD simülasyonu için başlangıç ligand konformasyonu öncekine aittir.

Her bir MD simülasyonundan kaynaklanan konformasyonlar daha sonra proteine doking yapılır, steepest-descent (SD) kullanılarak minimize edilir, ve son işlem için hazırlanır. Sadece ligand için bir enerji gridinin uygulandığı ve van der Waals ve elektrostatik potansiyelleri içeren bağlanmamış etkileşimler uygulandığı bu ilk doking ve konformasyonun geliştirilmesi aşamasında, konformasyonel alanın daha iyi örneklenmesini mümkün kılmaktadır. Çekirdek, konformer oluşturma ve doking işlemi boyunca sabit tutulur.

Çekirdek şimdi kısıtlanmamışken, doking yapılmış durumlar daha sonra simüle edilmiş bir tavlama protokolü ve tam bir MD minimizasyonu (SD + conjugate-gradient) kullanılarak reseptör aktif bölgesinde daha da rafine edilir.

Bu işlem sırasında protein rijid tutulur. En büyük eksi CDOCKER puanlarına göre kullanıcı tarafından belirlenen bir dizi üst poz (son seviye parametresi), son kayıt aşaması için kaydedilir. Gelişmiş CHARMM parametrelerinin çoğu optimize edilmiştir ve varsayılan değerlerinden değiştirmeyi gerektirmez. Protein-ligand komplekslerinin bağlanma serbest enerjileri ( $\Delta G$  bağlanması) 3.12 Eşitliği kullanılarak hesaplanır.

$$\Delta G \text{ Bağlanma} = \Delta G \text{ Kompleks} - \Delta G \text{ Ligand} - \Delta G \text{ Protein} \quad (3.12)$$

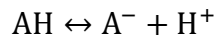
### 3.2.3. pKa Hesaplaması

Pka, bir çözeltinin asit ayrışma sabitinin ( $K_a$ ) 10 tabanına göre eksi logaritmasıdır.

$PK_a = -\log_{10} K_a$  olarak ifade edilir.

Burada, ayrışma sabiti ( $K_a$ ) çözelti içindeki bir asidin kuvvetinin nicel bir ölçüsüdür.

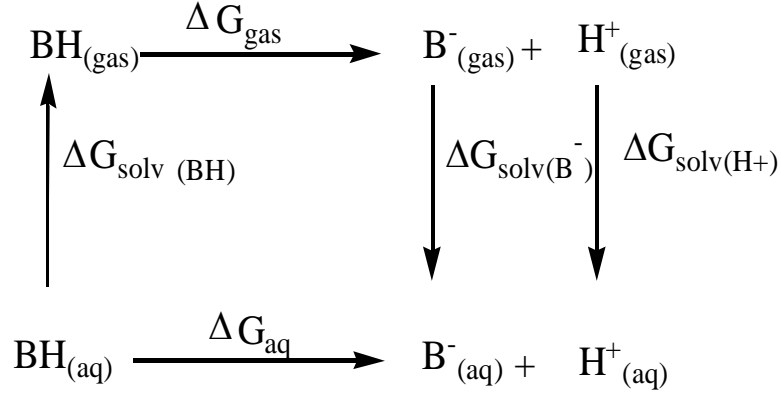
Ayrıca asit iyonizasyon sabiti olarak da bilinir veya  $K_a$ , kimyasal bir reaksiyon için denge sabitidir ve asit baz reaksiyonlarında ayrışma sabiti olarak da bilinir.  $K_a$  şu şekilde belirlenebilir:



Burada AH and  $A^-$  sırasıyla zayıf asitlerin dissosiyasyon olmamış ve dissosiyasyon olmuş halidir, ve  $H^+$ , zayıf asit dissosiyasyonunun bir sonucu olarak oluşan hidrojen iyonudur.

$$K_a = \frac{([A^-][H^+])}{([AH])}$$

Bu çalışmada pKa, (Casasnovas vd. 2009) nin kullandığı termodinamik döngü kullanılarak hesaplanmıştır. Termodinamik döngü aşağıda şemada verilmiştir.



Teorik pKa değerleri genellikle termodinamik çevrimler kullanılarak elde edilir. Deneysel H + serbest enerji termodinamik çevrimlerde pKa değerini hesaplamak için kullanılmıştır.

pKa değerleri şu şekilde elde edilir:

$$pK_a = \Delta G_{\text{aq}} / 2,303RT \quad (3.13)$$

$$\Delta G_{\text{aq}} = \Delta G_{\text{gas}} + \Delta \Delta G_{\text{solv}} \quad (3.14)$$

Bu döngüde  $\Delta G_{\text{gas}}$  şu şekilde hesaplanabilir,

$$G_{\text{gas}} = G_{\text{gas}}(\text{H}^{+}) + G_{\text{gas}}(\text{B}^{-}) - G_{\text{gas}}(\text{BH}) \quad (3.15)$$

Proton elektronik enerjisi sıfır olduğu için, translasyon enerjisi ( $E = 3 / 2RT$ ) ve  $PV = RT$  eklenerek  $H_{\text{gas}}(\text{H}^{+})$  elde edilir. Bu değer 298 K'da 1,48 kcal / mol'dir.

Entropi,  $S(\text{H}^{+})$ , gaz fazı monoatomik türler için Sackur-Tetrode denklemi ile hesaplanır, böylece 298 K ve 1 atm de  $TS = -7,76$  kcal/mol'dür. O zaman  $G_{\text{gas}}(\text{H}^{+}) = -6,28$  kcal/mol olur (Casasnovas vd 2009).

Gaz fazında ve su fazında yapılan pKa hesaplamaları, standart serbest deprotonasyon enerjisi 1 M çözeltide hesaplandığından, gaz fazı serbest deprotonasyon enerjileri, 1 atm referans durumuna göre hesaplanır.

Gaz fazı serbest enerji farkı  $\Delta G_{\text{gas}}$ ,  $RT \ln 24,46$  faktörü dikkate alınarak 1 M olarak belirtilmelidir.

$$\Delta G_{\text{gas}} (1\text{M}) = \Delta G_{\text{gas}} (1\text{atm}) + RT \ln 24,46 \quad (3.16)$$

$\Delta G_{\text{solv}}$  hesaplaması Eşitlik 5 ile hesaplanır.

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+) + \Delta G_{\text{solv}}(\text{B}^-) - \Delta G_{\text{solv}}(\text{BH}) \quad (3.17)$$

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. QSAR Çalışma Bulguları

#### 4.1.1. Dietil p Nitro-Fenil Fosfatın QSAR Çalışmaları

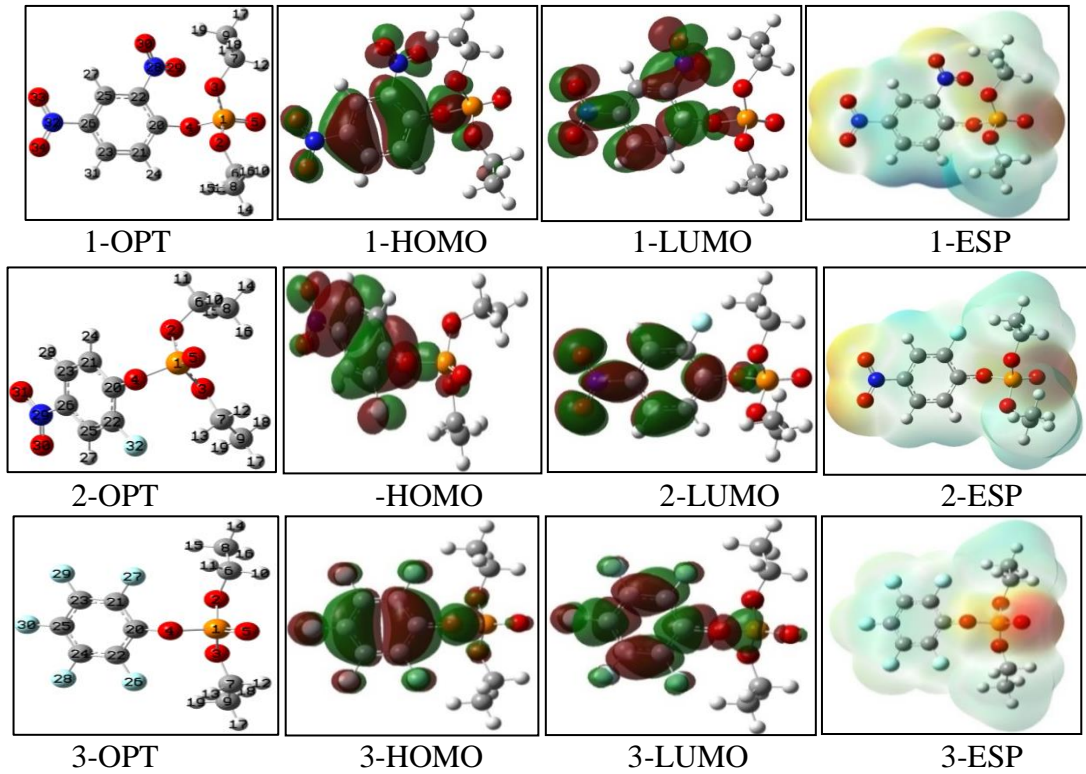
Dietil p nitro-fenil fosfat türevleri olan ilk 15 molekül için kuantum kimyasal hesaplamalar, Gaussian-09 serisi program paketi kullanılarak B3LYP teori düzeyinde yapıldı (Becke, 1992, 1993). 15 molekül için  $E_{HOMO}$  ve  $E_{LUMO}$  hesaplamaları, B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G(d, p), 6-311 ++ G(2d, 2p), 6-311 ++ G(3df, 3df) temel setleri kullanılarak yapılmıştır. Dietil p nitro-fenil fosfat türevleri için  $E_{HOMO}$  ve  $E_{HOMO}$ 'ya yakının 5 molekül orbitalin enerjisi Tablo 4.1 ve 4.2 de verilmiştir. Çalışılan moleküllerin optimize yapıları, HOMO ve LUMO molekül orbitalleri ve orbital yoğunlukları Şekil 4.1' de resmedilmiştir.

Tablo 4.1. 6-311G(d, p) baz seti ile hesaplanan dietil p nitro-fenil fosfat türevleri için  $E_{HOMO}$  ve  $E_{HOMO}$  yakının 5 molekül orbitalin enerjisi

Mol. No.	HOMO (eV)	HOMO-1 (eV)	HOMO-2 (eV)	HOMO-3 (eV)	HOMO-4 (eV)	HOMO-5 (eV)
1	-0,30486	-0,31209	-0,32127	-0,32469	-0,32579	-0,32947
2	-0,28760	-0,29872	-0,31294	-0,31540	-0,32096	-0,33172
3	-0,28080	-0,28273	-0,31641	-0,32036	-0,32535	-0,34707
4	-0,27930	-0,29373	-0,30896	-0,32363	-0,32426	-0,32607
5	-0,29309	-0,32310	-0,32510	-0,32602	-0,32905	-0,33098
6	-0,27536	-0,29410	-0,30586	-0,31922	-0,32218	-0,32293
7	-0,26872	-0,27165	-0,30441	-0,30786	-0,31401	-0,33745
8	-0,26194	-0,26806	-0,28378	-0,31315	-0,31587	-0,32720
9	-0,26449	-0,29230	-0,31736	-0,31966	-0,33036	-0,34297
10	-0,25763	-0,26128	-0,27784	-0,31079	-0,31370	-0,32564
11	-0,27140	-0,29638	-0,30903	-0,31534	-0,31833	-0,32569
12	-0,25648	-0,27555	-0,28839	-0,30881	-0,31191	-0,31542
13	-0,26796	-0,28557	-0,31481	-0,31735	-0,32733	-0,34311
14	-0,25267	-0,26996	-0,30760	-0,31042	-0,32260	-0,33728
15	-0,24557	-0,27935	-0,30260	-0,30653	-0,32165	-0,32250

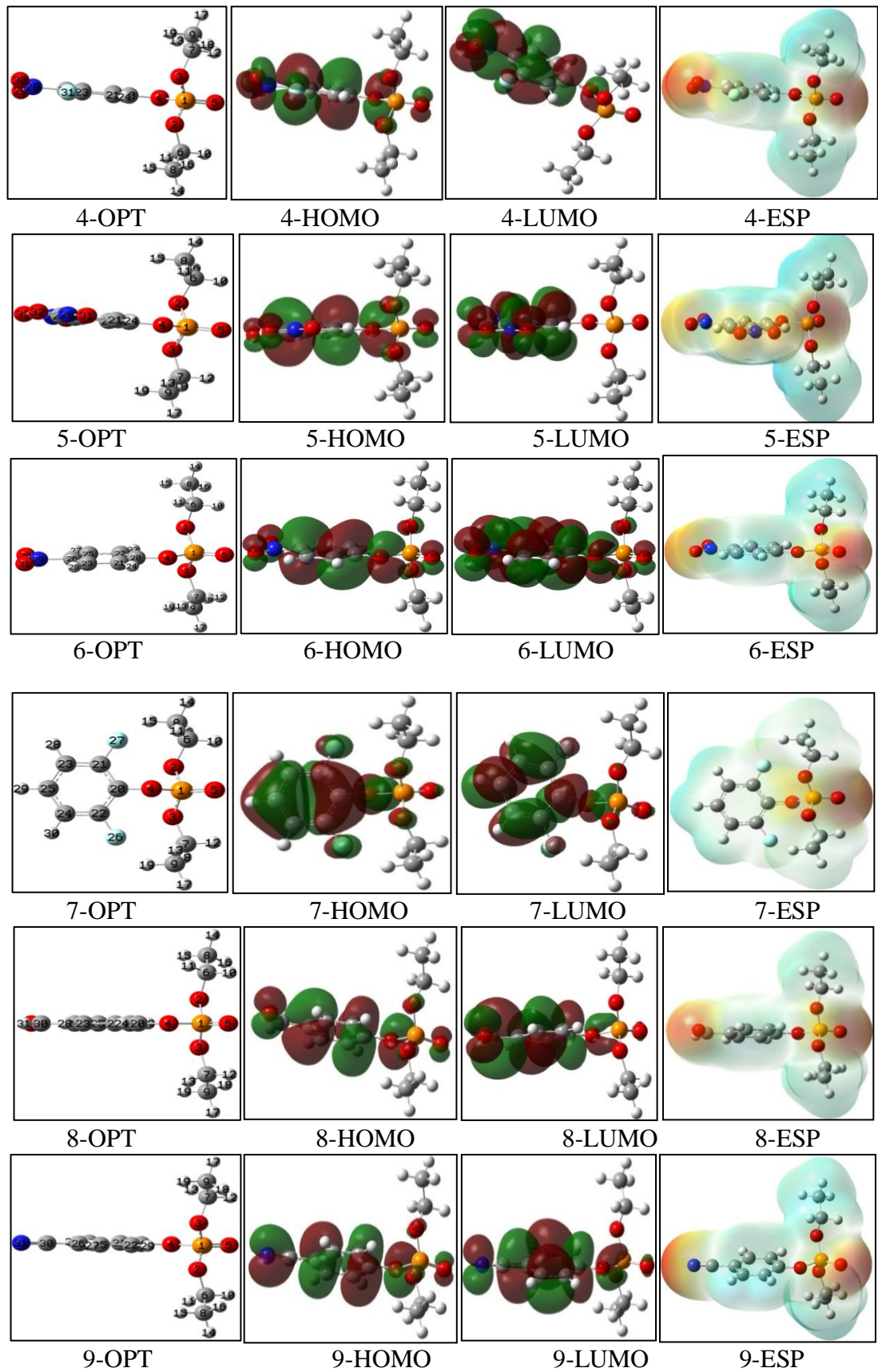
Tablo 4.2. 6-311G(d, p) baz seti ile hesaplanan dietil p nitro-fenil fosfat türevleri için ELUMO ve ELUMO yakının 5 moleküler orbitalin enerjisi

Mol. No.	LUMO (eV)	LUMO-1 (eV)	LUMO-2 (eV)	LUMO-3 (eV)	LUMO-4 (eV)	LUMO-5 (eV)
1	-0,12421	-0,11623	-0,05881	-0,03312	-0,02411	-0,00824
2	-0,00450	0,00362	0,00687	0,01391	0,01805	0,02295
3	-0,05259	-0,04716	-0,04213	-0,00844	-0,00688	0,00723
4	-0,10285	-0,04930	-0,02359	-0,02088	-0,01016	-0,00489
5	-0,12800	-0,11739	-0,04584	-0,02753	-0,02386	-0,01197
6	-0,10198	-0,04779	-0,01950	-0,01682	-0,00827	-0,00321
7	-0,03544	-0,03006	-0,01204	-0,00921	-0,00213	0,00787
8	-0,07614	-0,03776	-0,01572	-0,00706	-0,00504	0,00528
9	-0,06283	-0,04663	-0,01917	-0,00907	-0,00515	-0,00063
10	-0,06802	-0,03274	-0,01778	-0,00700	-0,00651	0,00342
11	-0,10628	-0,04142	-0,01900	-0,01666	-0,00738	-0,00553
12	-0,05735	-0,03020	-0,01439	-0,00515	-0,00512	0,00447
13	-0,06958	-0,03994	-0,01728	-0,00788	-0,00599	0,00442
14	-0,02969	-0,01988	-0,01226	-0,00345	-0,00277	0,00942
15	-0,03121	-0,02152	0,01688	0,03464	0,04551	0,05665

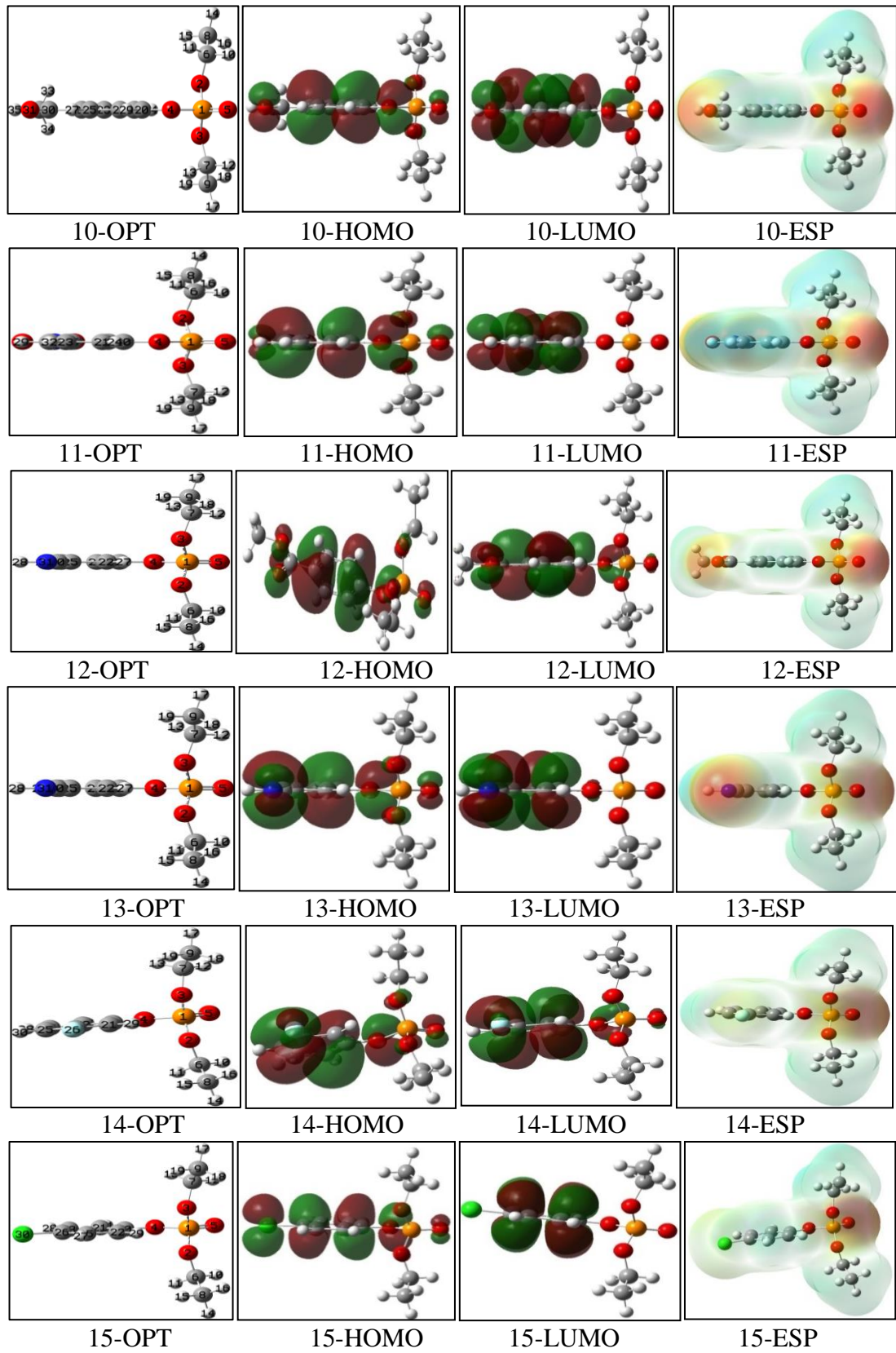


Şekil 4.1. Çalışılan moleküllerin Gaussian programında çizilen optimize yapıları, HOMO, LUMO ve elektron yoğunluğu haritalarının gösterimi

Şekil 4.1'in devamı



Şekil 4.1' devamı



Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de ise B3LYP/6-311G(d,p) ile hesaplanan parametrelerin ( $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ , gab enerjisi, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nukleofugalite ve elektrofugalite, hiperpolarizibilite,  $p_z$  alfa, delta (alfa) ve değerleri) değerleri verilmiştir.

Tablo 4.3. *B3LYP / 6-311G(d, p)* ile hesaplanan parametreler: *EHOMO*, *ELUMO*, enerji boşluğu, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nukleofugalite, ve Elektrofugalite.

Mol. No.	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	Enerji boşluğu (eV)	Sertlik	Yumuşaklık	Elektroneg ativite	Kimyasal Potansiyel	Elektrofilisite indeks( $\omega$ )	Nukleof ugalite	Elektrof ugalite
1	-7,423	-5,476	1,948	0,974	0,513	12,899	-12,899	85,419	73,007	98,80504
2	-7,749	-3,007	4,742	2,371	0,211	10,756	-10,756	24,398	14,828	36,34051
3	-7,123	-2,144	4,979	2,49	0,201	9,267	-9,267	17,246	9,224	27,75778
4	-7,19	-5,058	2,133	1,066	0,469	12,248	-12,248	70,334	58,62	83,1154
5	-7,305	-5,66	1,645	0,823	0,608	12,965	-12,965	102,174	89,62	115,5502
6	-7,091	-5,092	1,999	0,999	0,5	12,183	-12,183	74,267	62,583	86,94992
7	-6,745	-1,453	5,292	2,646	0,189	8,199	-8,199	12,702	5,826	22,22404
8	-6,967	-2,495	4,472	2,236	0,224	9,462	-9,462	20,02	11,677	30,60001
9	-7,087	-2,024	5,064	2,532	0,197	9,111	-9,111	16,394	8,549	26,77058
10	-6,931	-2,245	4,686	2,343	0,213	9,175	-9,175	17,968	9,964	28,3147
11	-7,254	-2,617	4,636	2,318	0,216	9,871	-9,871	21,015	12,303	32,04467
12	-6,922	-2,133	4,789	2,394	0,209	9,055	-9,055	17,12	9,263	27,37184
13	-7,055	-2,106	4,949	2,474	0,202	9,161	-9,161	16,957	9,034	27,35466
14	-6,885	-1,208	5,677	2,838	0,176	8,094	-8,094	11,54	4,865	21,0528
15	-6,682	-0,849	5,833	2,917	0,171	7,532	-7,532	9,725	3,651	18,71468

Tablo 4.4.  $K_{cat}/K_M$  ve  $B3LYP / 6-311G(d, p)$  ile hesaplanan: Hiperpolarizibilite,  $p_z$  Alfa, Delta (alfa) ve değerleri

Mol. No.	Hiperpolarizibilite $10^{-30}$ (edu)	$p_z$ (elekt)	Alpha(au)	Delta (alpha) esu $10^{-24}$	$K_{cat}/K_M$
1	5,68	0,014	266,983	39,56693	130
2	8,30	-0,051	234,831	34,802	4040
3	0,73	-0,258	202,744	30,04666	122
4	7,89	-0,280	236,182	35,00222	8300
5	1,12	0,014	265,589	39,36024	5600
6	9,23	-0,665	235,636	34,92126	5800
7	2,49	-0,147	198,966	29,48676	48
8	7,92	-0,763	229,294	33,98132	400
9	3,88	-0,743	229,322	33,98552	220
10	8,21	-0,761	242,487	35,93657	285
11	3,66	-0,534	232,672	34,48199	58
12	7,39	-0,789	243,966	36,15576	130
13	2,35	-0,673	227,786	33,75784	88
14	1,70	-0,228	198,971	29,48755	0,57
15	0,44	-0,748	214,728	31,82269	0,403

Moleköl orbitalleri arasında, sınır orbitalleri olarak bilinen reaktivite için iki önemli orbital vardır. Bu orbitaller: Yüksek Dolu Moleküler Orbital (HOMO) ve Düşük Dolu olmayan Moleküler Orbital (LUMO) olarak adlandırılır. Düşük dolu olmayan Moleküler Orbital (LUMO), nükleofilik bileşenlerin bir özelliği olan en zayıf tutulan elektronlara bağlanma için mevcut olan yüksek enerjili orbitalleri içerir. LUMO, elektrofilik bileşenlerin bir özelliği olan elektronlara en düşük enerjili orbitale alır. Elektrostatik potansiyel haritası (HOMO, LUMO ve elektron yoğunluğu) Şekil 4.1, molekülün kimyasal aktivitesini yorumlamanın en iyi yollarından biridir. Elektron bakımından zengin bölge kırmızı renkli bir bölgedir, Şekil 4.1 de görüldüğü gibi dietil p nitro-fenil fosfat türevlerinin (çalışılan 15 bileşik) için negatif yük yoğunluğu fosfat grubunun oksijen atomu etrafında yoğunlaşmıştır.

Elektron bakımından zengin bölge kırmızı renkli bir bölgedir, negatif yük bölgesi olarak da bilinir, ve negatif yük bölgesi fosfat grubunun O5 çevresinde bulunmaktadır.

Ek olarak, bu negatif yükler, **1** nolu moleküldeki fenil halkaya bağlı iki azot oksidin O29, O30, O33 ve O34 atomları etrafında yoğunlaşmıştır; **2** nolu molekülde, O30 and O31 atomları etrafında, **4** nolu molekülde O29 and O30 atomları etrafında; **5** nolu molekülde O31, O32, O33 and O34 atomları etrafında; **11** nolu molekülde O30 and O31 atomları etrafında ve **12** nolu molekülde O31 and O32 atomları etrafında negatif yük yoğunluğu vardır. Ayrıca, **11** nolu molekülde negatif yük, molekül asetofenonunun fenil halkasına bağlı aldehit grubunun O32 atomu civarında negatif yük yoğunluğu vardır. **11** nolu molekülde asetofenon molekülünün O31 atomunun fenil halkasına bağlı Aldehit grubunun O32 atomu etrafında, **13** nolu molekülde siyanofenilin N31 atomu etrafında negatif yük yoğunluğu vardır.

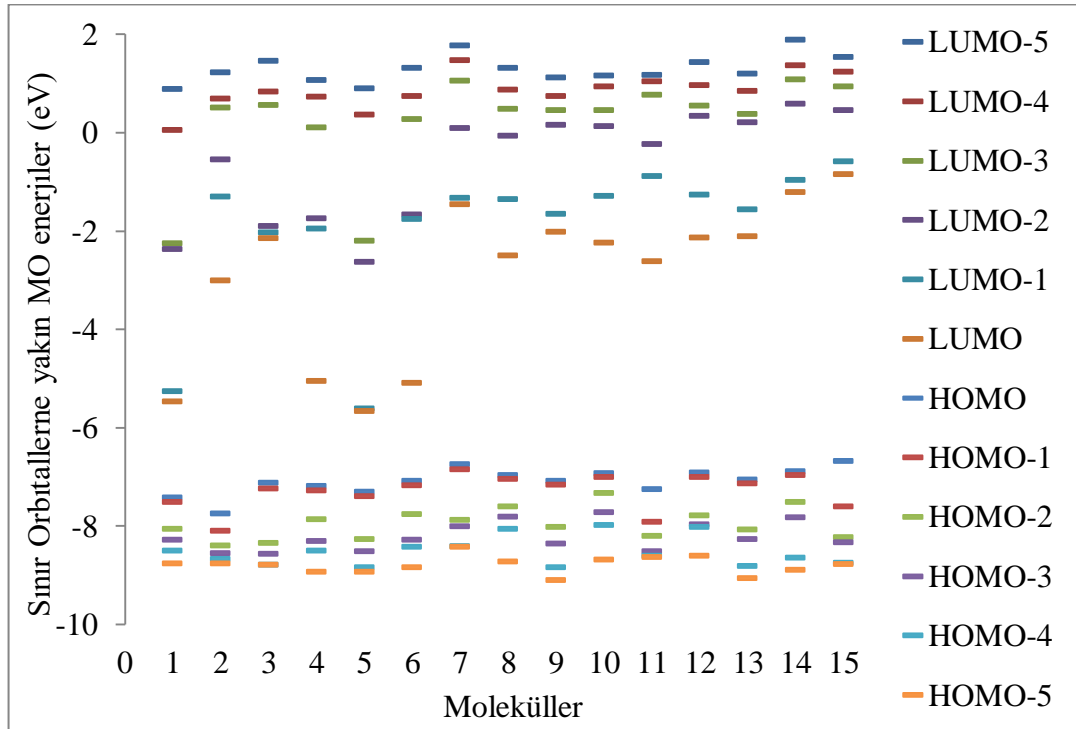
HOMO sıklıkla bir molekülün elektron donör kabiliyeti ile ilişkilidir, yüksek HOMO değerinin, molekülün düşük enerjili MO ile uygun alıcı moleküllere elektron verme eğilimini göstermesi muhtemeldir (Aihara 1999; Kim vd., 2005; Osman 2017).

Elektrostatik haritası Şekil 4.1'de gösterilen Dietil p nitro-fenil fosfat türevlerinin (İlk 15 molekül) HOMO ve LUMO'su, bu moleküllerin reaktif orbitallerini göstermektedir. HOMO ve LUMO'lar fenil halkası üzerinde yoğunlaşmıştır.

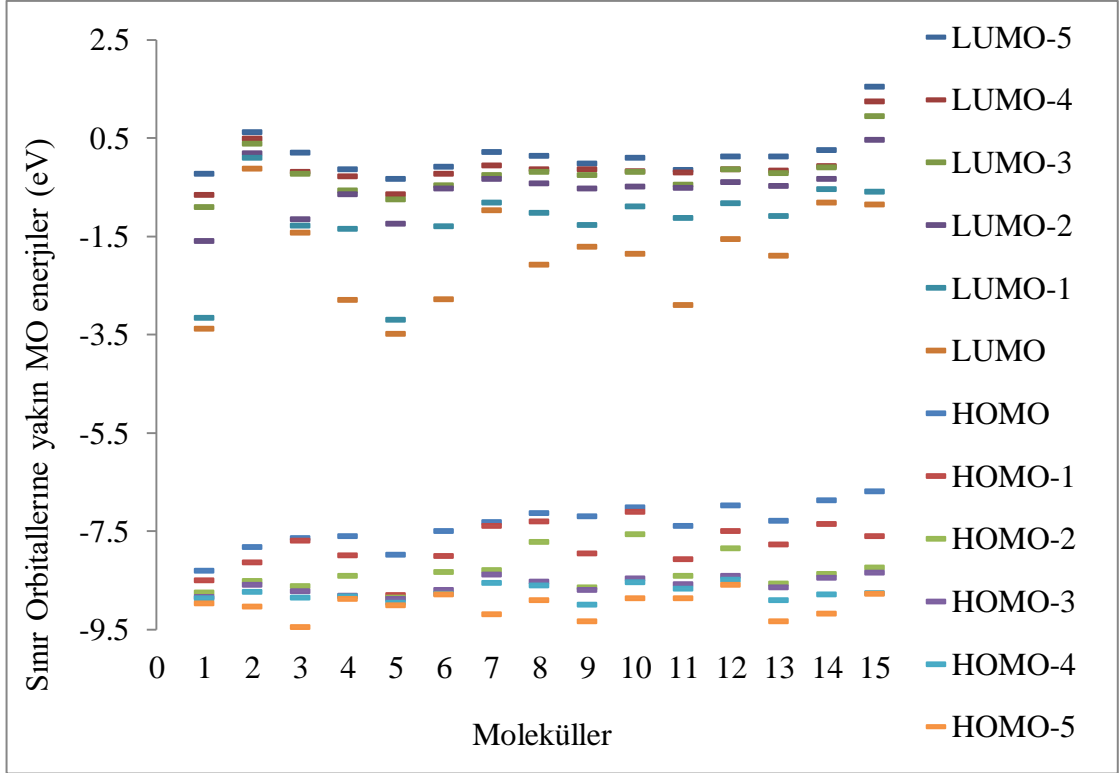
İlk 15 dietil p nitro-fenil fosfat türevlerinin en yüksek  $E_{\text{HOMO}}$  değerleri -6,682 eV; -6,745 eV; -6,885 eV; -6,922 eV; -6,931 eV; -6,967 eV; -7,055 eV; -7,087 eV; -7,091 eV; -7,123 eV; -7,19 eV; -7,254 eV; -7,305 eV; -7,423 eV ve -7,749 eV'dir. Bu sonuçlar sırasıyla **15, 7, 14, 12, 10, 8, 13, 9, 6, 3, 4, 11, 5, 1, ve 2** moleküllerinde gözlenmiştir. Bu moleküllerin (**15, 7, 14, 12, 10, 8, 13, 9, 6, 3, 4, 11, 5, 1, ve 2**)  $E_{\text{LUMO}}$  değerleri -0,849 eV; -1,208 eV; -1,453 eV; -2,024 eV; -2,106 eV; -2,133 eV; -2,144 eV; -2,245 eV; -2,495 eV; -2,617 eV; -3,007 eV; -5,058 eV; -5,092 eV; -5,476 eV; ve -5,66 eV olarak hesaplanmıştır. **15, 7, 14, 12, 10, 8, 13, 9, 6, 3, 4, 11, 5, 1, ve 2** molekülleri için enerji aralığı sırasıyla 1,645 eV; 1,948 eV; 1,999 eV; 2,133 eV; 4,472 eV; 4,636 eV; 4,686 eV; 4,742 eV; 4,789 eV; 4,949 eV; 4,979 eV; 5,064 eV; 5,292 eV; 5,677 eV; ve 5,833 eV olarak bulunmuştur.

$E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  enerji farkları doğrultusunda, B3LYP metodu ve 6-311G(d,p), 6-311++ G(2d, 2p) ve 6-311++ G(3df, 3pd) baz kümeleri ile yapılan hesaplamalar Şekil

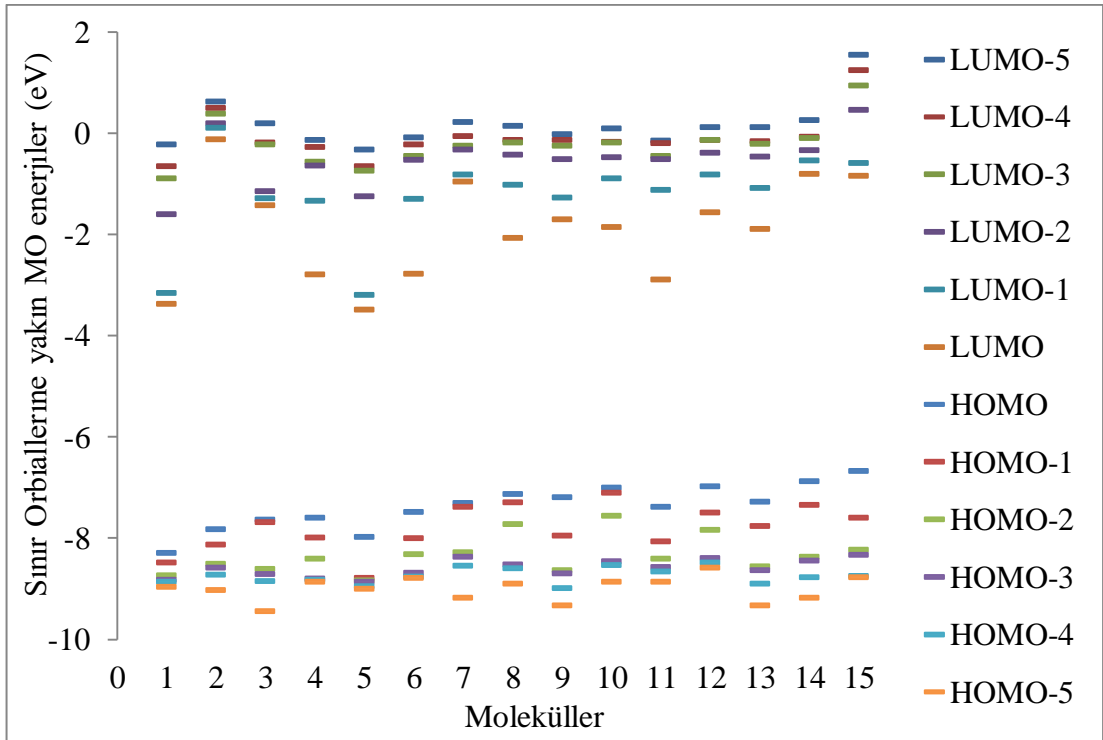
4.2-Şekil 4.4 de verilmiştir. 6-311++G(2d,2p) ve 6-311++G(3df, 3pd) baz kümeleri ile yapılan hesaplamalarda benzerlikler olmasına ve 6-311(d,p) baz ile yapılan hesaplamalarda ise az bir farklı olmasına rağmen üç metodla yapılan hesaplamalarda daha küçük  $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  boşluğu olan moleküllerin daha düşük kinetik stabilite ve daha yüksek kimyasal reaktivite sağladığı anlaşılabilir (Aihara, 1999; Sayiner, vd. 2018; Abbaz, vd. 2018a, 2018b). Böylece en yüksek reaktiviteye sahip moleküller **5, 1, 6, 4, 8, 11, 10, 2, 12, 13, 3, 9, 7, 14** ve **15** molekülleridir.



Şekil 4.2. 6-311(d, p) baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri



Şekil 4.3. 6-311++G(2d,2p) baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri



Şekil 4.4. 6-311++G(3df,3dp) baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri

Nukleofugalite, bir atomun veya bir grubunun, bir heterolitik bölünme işleminde bağ elektron çiftini taşıyan ayrılma eğilimi olarak tanımlanmaktadır (Campod'ónico, vd. 2010; Ormazábal-Toledo, vd. 2014). 15 molekül içinde nukleofugalitesi 50'den büyük olan **5**, **1**, **6**, ve **4** moleküllerinin nukleofugalite değerleri sırasıyla 89,62; 73,007; 62,583; 58,62 dir. **2**, **11**, **8**, **10**, **12**, **8**, **3**, **13**, **9**, **7**, **14**, **15** moleküllerinin nukleofugalite değerleri büyükten küçüğe doğru 14,828; 12,303; 11,677; 9,964; 9,263; 9,224; 9,034; 8,549; 5,826; 4,865 ve 3,651 şeklindedir.

Bağ uzunluğunun, minimum potansiyel enerjilerinde iki bağlı atom arasındaki mesafe veya iki bağlı atom arasındaki ortalama mesafe olduğu bilinmektedir. Bağ uzunluğu ve reaktivite arasındaki korelasyon, bağ uzunluğu ne kadar uzunsa o kadar reaktif olur. Kısa olanı daha karardır (Jonest, vd. 1984). Bağdaki atomların atom yarıçapı arttıkça bağ uzunluğu artar ve bu artan bağ uzunluğunun bağ entalpisi daha düşük olduğu için bağların daha kolay kırılması nedeniyle (zayıf intramoleküler kuvvetler nedeniyle) bu moleküllerin kimyasal reaksiyonlarda diğer maddelerle daha hızlı reaksiyona gireceği anlamına gelir, bu nedenle madde daha reaktiftir (Kudin, vd. 2004). Burada, fenil halkasına bağlı fosfat grubundaki bağlar daha uzundur, esas olarak fenil atomuna bağlı fosfor atomu 1 ve oksijen atomu 4 arasındaki bağıdır (P1-O4: 1,6383Å), diğer uzun bağlar, fosfor 1 ile fosfat grubunun oksijen (2 ve 3) arasındaki bağlardır (P1-O2: 1,5868 Å) ve (P1-O3: 1,5782 Å). Kısa bağlar ise (O4-C20: 1,3615 Å), (O2-C6: 1,4592 Å) ve (P1-O5: 1,4609 Å) dir (Şekil 4.6). Buda, bu molekülün aktif grubunun fosfat grubu olduğunu göstermektedir.

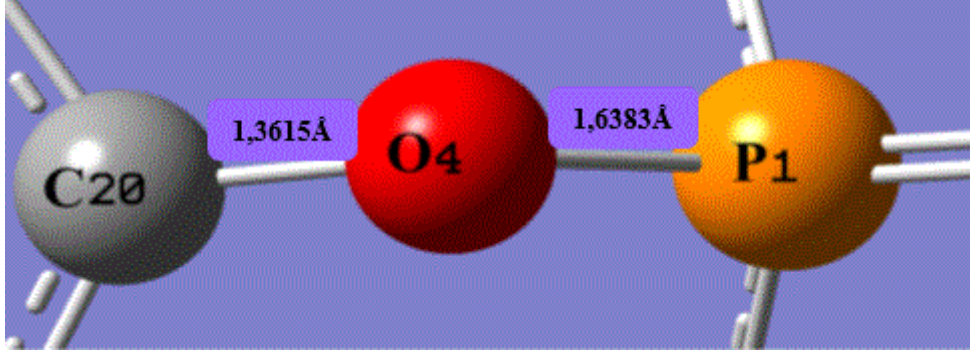
Tablo 4.5, Şekil 4.4 ve 4.5'da, dietil p nitro-fenil fosfat türevlerine ait **14** molekülün bazı atomları arasındaki bağ uzunluğu verilmiştir.

Tablo 4.5. 1-15 moleküllerine ait başlıca atomlar arasındaki bağ uzunlukları

Mol.	P1-O5 (Å)	P1-O4 (Å)	P1-O2 (Å)	O2-C6 (Å)	C6-C8 (Å)	P1-O3 (Å)	O3-C7 (Å)	C7-C9 (Å)	O4-C20 (Å)
1	1,4609	1,63833	1,58675	1,45919	1,51146	1,57821	1,47056	1,51033	1,3615
2	1,46211	1,61939	1,5835	1,46107	1,51392	1,591	1,46313	1,51138	1,37299
3	1,46173	1,64318	1,58135	1,46305	1,51088	1,58135	1,46305	1,51088	1,36647
4	1,46139	1,63307	1,58225	1,46193	1,511	1,58194	1,46205	1,51089	1,36936
5	1,46081	1,63581	1,58154	1,46305	1,51075	1,58159	1,46312	1,5108	1,36966
6	1,46202	1,62873	1,58341	1,4611	1,51101	1,58341	1,4611	1,51102	1,37379
7	1,46308	1,63343	1,58342	1,46021	1,51139	1,58342	1,46021	1,51139	1,37157
8	1,46267	1,62498	1,58424	1,45964	1,51129	1,58424	1,45964	1,51129	1,37762
9	1,46237	1,62597	1,58401	1,46037	1,51124	1,584	1,46037	1,51125	1,37674
10	1,46299	1,6221	1,58531	1,45931	1,51132	1,58532	1,45931	1,51132	1,3801
11	1,46246	1,62691	1,58303	1,45955	1,51143	1,58301	1,45956	1,51143	1,3778
12	1,46297	1,62158	1,58527	1,45843	1,51165	1,58526	1,45843	1,51165	1,38104
13	1,46242	1,62536	1,58387	1,45966	1,51146	1,58389	1,45965	1,51146	1,37947
14	1,46315	1,62021	1,58548	1,45837	1,51145	1,58541	1,45838	1,51146	1,3829
15	1,46937	1,62945	1,59645	1,45762	1,51338	1,59645	1,45762	1,51338	1,3861



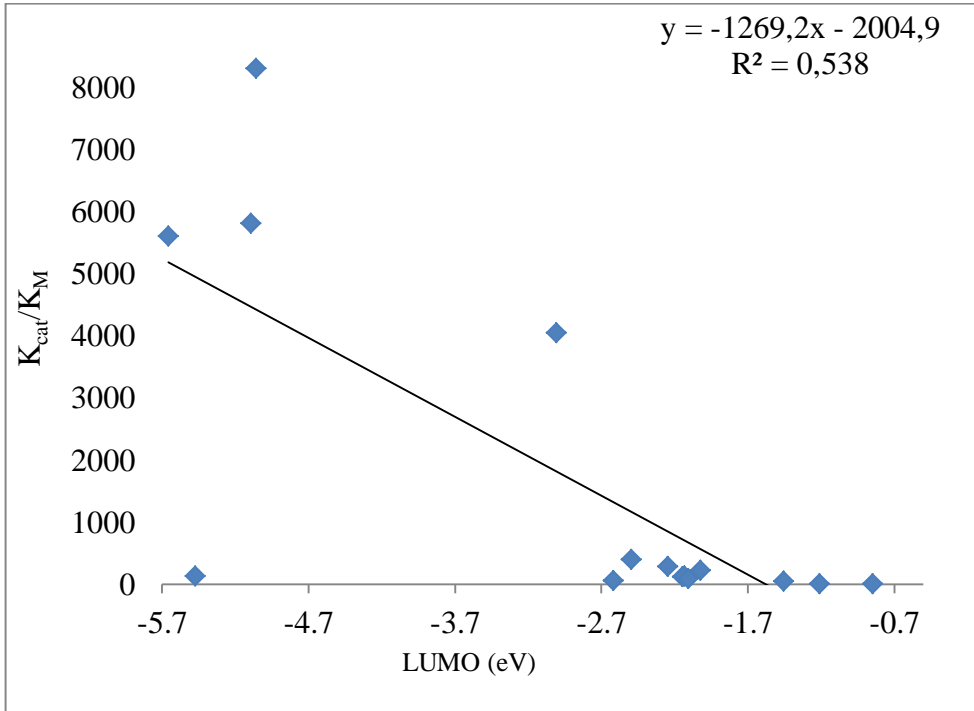
Şekil 4.5. 1-15 moleküllerine ait başlıca atomlar arasındaki bağ uzunlukları



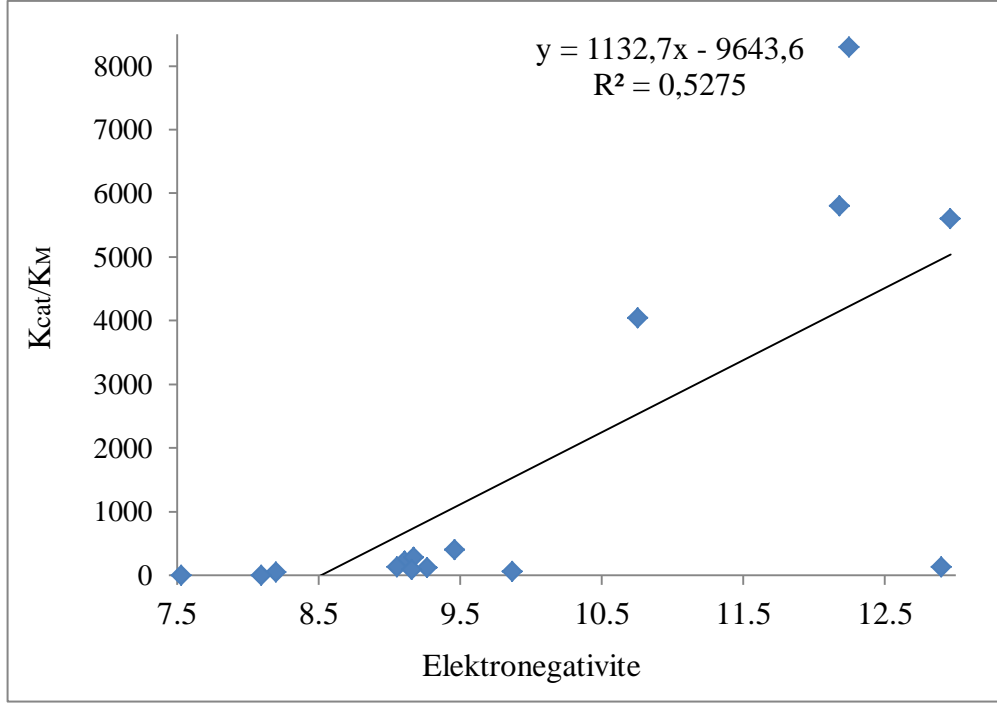
Şekil 4.6. Dietil p-nitro fenil fosfat türevlerine ait en uzun ve en kısa bağ uzunluğu

Şekil 4.7-Şekil 4.9 ve Tablo 4.6, hesaplanan parametreler ile enzimin aktivitesi arasındaki korelasyonları göstermektedir.

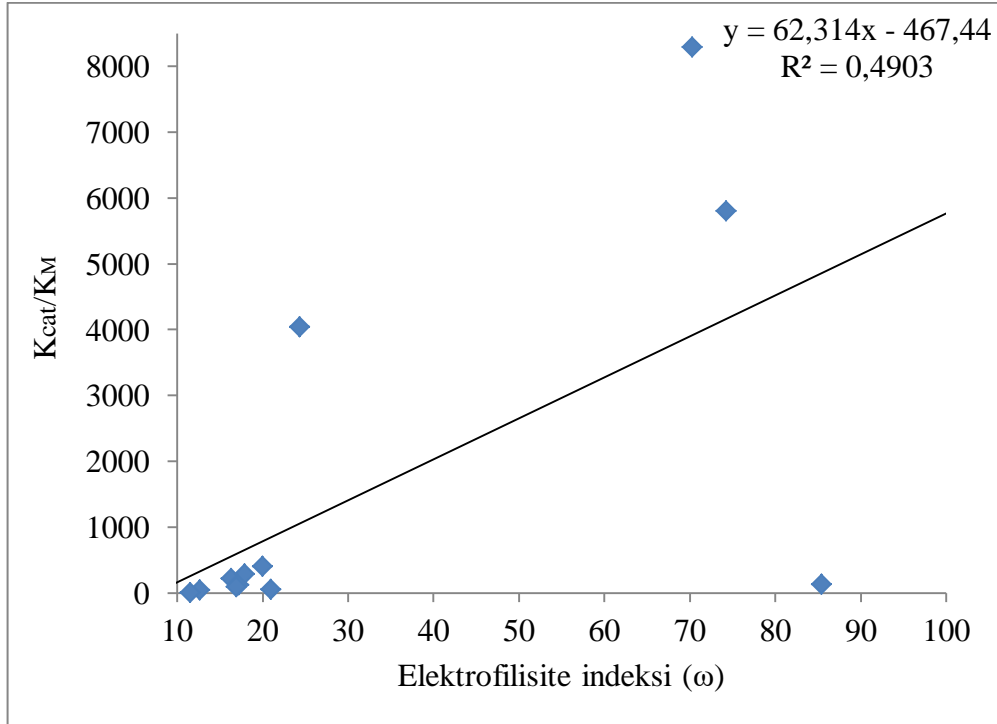
Ölçülen bazı parametrelerin enzimin aktivitesi ile zayıf bir ilişki gösterdiği için (Khersonsky ve Tawfik 2005) sadece iyi korelasyona sahip olanlar verilmiştir.



Şekil 4.7. Aktivite ve LUMO arasındaki korelasyon.



Şekil 4.8. Aktivite ve elektronegativite arasındaki korelasyon.



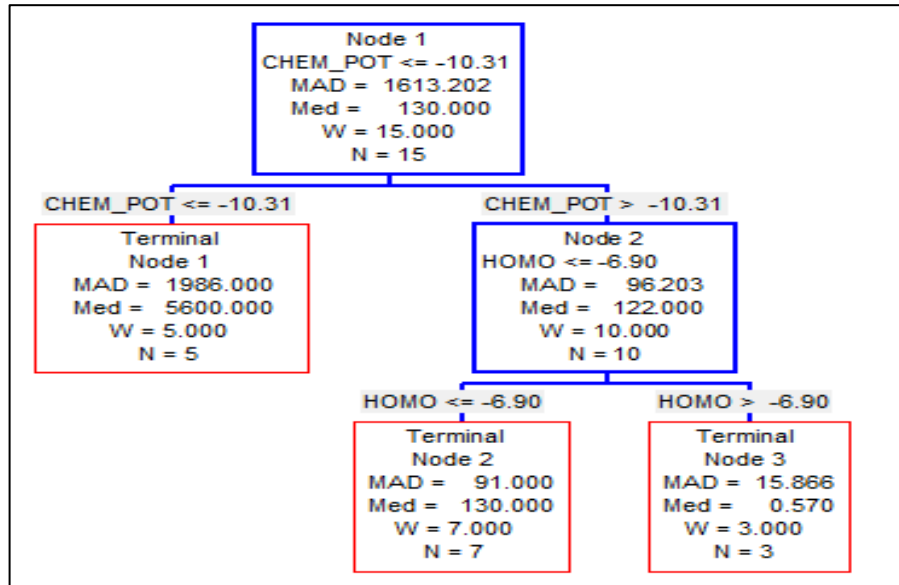
Şekil 4.9. Aktivite ve elektrofilisite arasındaki korelasyon

Tablo 4.6. Hesaplanan tanımlayıcılar ile Khersonsky ve Tawfik (2005) tarafından ölçülen aktivite arasındaki korelasyon.

Paramet Mole.	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Sertliks	Yumuşaklı ks	Enerji aralığı (eV)	Electronegativite	Kimyasal Potansiyel	Elektrofi siliti	Nukleof ugaliti	Elektrofu galiti	Hiperpola rizibiliti	Pz	Alpha	Delta	
1	-7,423	-5,476	0,974	0,513	1,948	12,899	-12,899	85,419	73,007	98,80504	5,68	0,014	266,983	39,567	130
2	-7,749	-3,007	2,371	0,211	4,742	10,756	-10,756	24,398	14,828	36,34051	8,3	-0,051	234,831	34,802	4040
3	-7,123	-2,144	2,49	0,201	4,979	9,267	-9,267	17,246	9,224	27,75778	0,73	-0,258	202,744	30,047	122
4	-7,19	-5,058	1,066	0,469	2,133	12,248	-12,248	70,334	58,62	83,11540	7,89	-0,28	236,182	35,002	8300
5	-7,305	-5,660	0,823	0,608	1,645	12,965	-12,965	102,174	89,62	115,55020	1,12	0,014	265,589	39,360	5600
6	-7,091	-5,092	0,999	0,5	1,999	12,183	-12,183	74,267	62,583	86,94992	9,23	-0,665	235,636	34,921	5800
7	-6,745	-1,453	2,646	0,189	5,292	8,199	-8,199	12,702	5,826	22,22404	2,49	-0,147	198,966	29,487	48
8	-6,967	-2,495	2,236	0,224	4,472	9,462	-9,462	20,02	11,677	30,60001	7,92	-0,763	229,294	33,981	400
9	-7,087	-2,024	2,532	0,197	5,064	9,111	-9,111	16,394	8,549	26,77058	3,88	-0,743	229,322	33,986	220
10	-6,931	-2,245	2,343	0,213	4,686	9,175	-9,175	17,968	9,964	28,31470	8,21	-0,761	242,487	35,937	285
11	-7,254	-2,617	2,318	0,216	4,636	9,871	-9,871	21,015	12,303	32,04467	3,66	-0,534	232,672	34,482	58
12	-6,922	-2,133	2,394	0,209	4,789	9,055	-9,055	17,12	9,263	27,37184	7,39	-0,789	243,966	36,156	130
13	-7,055	-2,106	2,474	0,202	4,949	9,161	-9,161	16,957	9,034	27,35466	2,35	-0,673	227,786	33,758	88
14	-6,885	-1,208	2,838	0,176	5,677	8,094	-8,094	11,54	4,865	21,05280	1,7	-0,228	198,971	29,488	0,57
15	-6,682	-0,849	2,917	0,171	5,833	7,532	-7,532	9,725	3,651	18,71468	0,44	-0,748	214,728	31,823	0,403
Korelasyon (R <sup>2</sup> )	0,184	0,538	0,5295	0,5028	0,5295	0,5275	0,5275	0,4903	0,4837	0,4945	0,1505	0,1014	0,1304	0,1304	K <sub>cat</sub> /K <sub>M</sub>

#### 4.1.1.1. İstatistiksel analiz

Dietil p nitro-fenil fosfat türevlerine ait olan toplam 15 molekülün HOMO, LUMO, Enerji aralığı, Sertlik, Yumuşaklık, Elektronegatiflik, Kimyasal Potansiyel, Elektrofilitik İndeksi, Nükleofugalite, Hiperpolarizasyon,  $p_z$ , Alfa, Delta gibi bağımsız değişkenlerle, bağımlı değişken  $K_{CAT}$  arasındaki ilişki, hangi faktörlerin bağımlı değişkene,  $K_{CAT}$  etki edebileceğini incelemek için, CART Karar Ağacı ve Yapay Sinir Ağları (ANNs) kullanılarak araştırılmıştır. Veri kümesi hem doğrusal hem de doğrusal olmayan hesaplamaları içermektedir. Hangi tanımlayıcıların bağımlı değişken olan  $K_{CAT}$ 'ı etkilediğini lineer olarak tespit etmek için SALFORD Predictive Modeler 8,0 kullanılarak CART Karar Ağacı Yöntemi ile çalışılmıştır. Hangi tanımlayıcıların bağımlı değişken olan  $K_{CAT}$ 'ı etkilediğini non lineer olarak tespit etmek için SPSS 20 kullanılarak Yapay Sinir Ağları ile çalışılmıştır. CART Karar Ağacı testleri, Kimyasal Potansiyel ve  $E_{HOMO}$  tanımlayıcılarının, 0,544 belirleme katsayısı ile 5 kat çapraz doğrulama yaparak istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.10. 15 molekülün istatistiksel şeması

Çalışmanın amacı ile senkronize anlamlı sonuçları olan değişkenlerin arasında Kimyasal Potansiyel ve  $E_{HOMO}$ 'dur. Yukarıdaki model, bu ilişkinin çıktısını açıklar ve bu önemli değişkenleri saptar. Ayrılma bu tanımlayıcı ile başladığından, Kimyasal potansiyel için önem seviyesi daha yüksektir. Ayrıca kritik değeri -10,31'dir.

Moleküller -10,31'den küçük ve ona eşit bir kritik değer gösterirse, Kimyasal Potansiyel dışında başka önemli tanımlayıcılar bulunmayacaktır. Aksine, eğer Kimyasal Potansiyel -10,31'den büyükse, modele ekstra başka parametreler örneğin  $E_{HOMO}$  gibi modele ekstra parametreler eklenmiştir. Parametrelerin modele katkısı -6,90'da bir ayırma değeriyle oluşmaktadır.

Lineer olmayan kısım için ise, hangi tanımlayıcıların bağımlı değişkeni (KCAT') etkileyebileceğini incelemek için ANNs 'ler yapılmıştır. Veri setinin küçük olması nedeniyle, modelin 100 kez çalışması ile elde edilen verilerin ortalaması alınmıştır. En önemli değişkenler  $p_z$ , Hiperpolarizibilite, Delta ve Alpha parametreleri olup elde edilen katsayı değerleri yüzde 62'dir ( $R^2 = 0,62$ ). Sonuç olarak, hangi tanımlayıcıların bağımlı değişkeni etkileyeceğini incelemek amacıyla, 14 tanımlayıcı ve yukarıda bahsedilen bir bağımsız değişkenden oluşan toplam 15 molekül araştırılmıştır.

Veri kümesi hem doğrusal hem de doğrusal olmayan hesaplamaları içerdiğinden, sırasıyla lineer ve lineer olmayan kısım için iki farklı istatistiksel model, CART Karar Ağacı ve ANNs kullanılmıştır. Sonuçlar, Kimyasal Potansiyel ve HOMO'nun lineer kısım için önemli parametreler olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde,  $p_z$ , Hiperpolarizibilite, Delta ve Alfa, lineer olmayan kısım için önemli parametrelerdir. Özetlemek gerekirse, doğrusal olmayan kısım için ANNs kullanarak yapılan çalışmada  $p_z$ , Hiperpolarizibilite, Delta ve Alfa parametrelerinin enzimlerin aktivitesini etkilediğini gösterilmiştir.

Benzer şekilde, kullanılan CART modeli, lineer olarak parametrelerin enzim aktivitesi üzerindeki etkilerinde en önemli parametrelerin Kimyasal Potansiyel ve  $E_{HOMO}$  olduğunu açıklar. Bununla birlikte, en önemlisi, sonuçlar, CART modelindeki parametrelerin sırasının önem taşıdığını göstermektedir. Yani, -10,31'den büyük bir değere sahip Kimyasal Potansiyel, bağımlı değişken KCAT'yi etkileyen ilk bölme değişkeni iken,  $E_{HOMO}$  -6,90'a eşit ve daha küçük bir değerde önemli ikinci değişken olmuştur. Bunun sonucu olarak CART yöntemini kullanmakla sadece önemli parametreleri değil aynı zamanda onların kritik değerleri ve sıraları da anlaşılmaktadır.

#### 4.1.2. Asetoksi Türevlerinin QSAR Çalışmaları

Asetoksi türevlerine ait 26 molekül için bazı QSAR parametreleri, Gaussian-09 serisi program paketi kullanılarak B3LYP teori düzeyinde gerçekleştirildi (Becke 1993). Asetoksi türevlerine ait 26 molekülün cis ve trans durumlarına göre  $E_{\text{HOMO}}$  ve  $E_{\text{LUMO}}$  hesaplamaları B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G(d, p) baz seti kullanılarak yapılmış ve Tablo 4.7-Tablo 4.10'da verilmiştir. Çalışılan moleküllerin optimize yapıları, HOMO ve LUMO molekül orbitalleri ve orbital yoğunlukları Şekil 4.10' da resmedilmiştir.

Tablo 4.7. *HOMO (Trans-konum) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi*

Mol. No.	HOMO (eV)	HOMO-1 (eV)	HOMO-2 (eV)	HOMO-3 (eV)	HOMO-4 (eV)	HOMO-5 (eV)
16	-0,36668	-0,37184	-0,44784	-0,47138	-0,48727	-0,49147
17	-0,34995	-0,35345	-0,45752	-0,48465	-0,51212	-0,54155
18	-0,34887	-0,36018	-0,43103	-0,47127	-0,48637	-0,50679
19	-0,35035	-0,35439	-0,46160	-0,48552	-0,51275	-0,54171
20	-0,34698	-0,36641	-0,46230	-0,46756	-0,46938	-0,49911
21	-0,33759	-0,35023	-0,41387	-0,45963	-0,47450	-0,49384
22	-0,36119	-0,37773	-0,45029	-0,46980	-0,48931	-0,49168
23	-0,34538	-0,36361	-0,46051	-0,48363	-0,51317	-0,53619
24	-0,33953	-0,34597	-0,44612	-0,45966	-0,46164	-0,47631
25	-0,35207	-0,36195	-0,46453	-0,46939	-0,47375	-0,49841
26	-0,33760	-0,34932	-0,45398	-0,47595	-0,50588	-0,51902
27	-0,33838	-0,34808	-0,45746	-0,47962	-0,51005	-0,52622
28	-0,33139	-0,35506	-0,45433	-0,45817	-0,46089	-0,48862
29	-0,32893	-0,33814	-0,44957	-0,46810	-0,49772	-0,50885
30	-0,31798	-0,33643	-0,44764	-0,46310	-0,48695	-0,49997
31	-0,30682	-0,34255	-0,44721	-0,45677	-0,47372	-0,48906
32	-0,31937	-0,34504	-0,40177	-0,45191	-0,46218	-0,50072
33	-0,32487	-0,34169	-0,44347	-0,45520	-0,48778	-0,49735
34	-0,46611	-0,48432	-0,54499	-0,55403	-0,56969	-0,59826
35	-0,46012	-0,47789	-0,52006	-0,53684	-0,55949	-0,58257
36	-0,45240	-0,46697	-0,45240	-0,51474	-0,54563	-0,54793
37	-0,32917	-0,33456	-0,43887	-0,44864	-0,48859	-0,49507
38	-0,43329	-0,43984	-0,50699	-0,51821	-0,54443	-0,55889
39	-0,43847	-0,45047	-0,48071	-0,48909	-0,51278	-0,52246
40	-0,43742	-0,45079	-0,47441	-0,48141	-0,48326	-0,50256
41	-0,43170	-0,43737	-0,49069	-0,50669	-0,52726	-0,54269

Tablo 4.8. *LUMO (Trans-konum) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi*

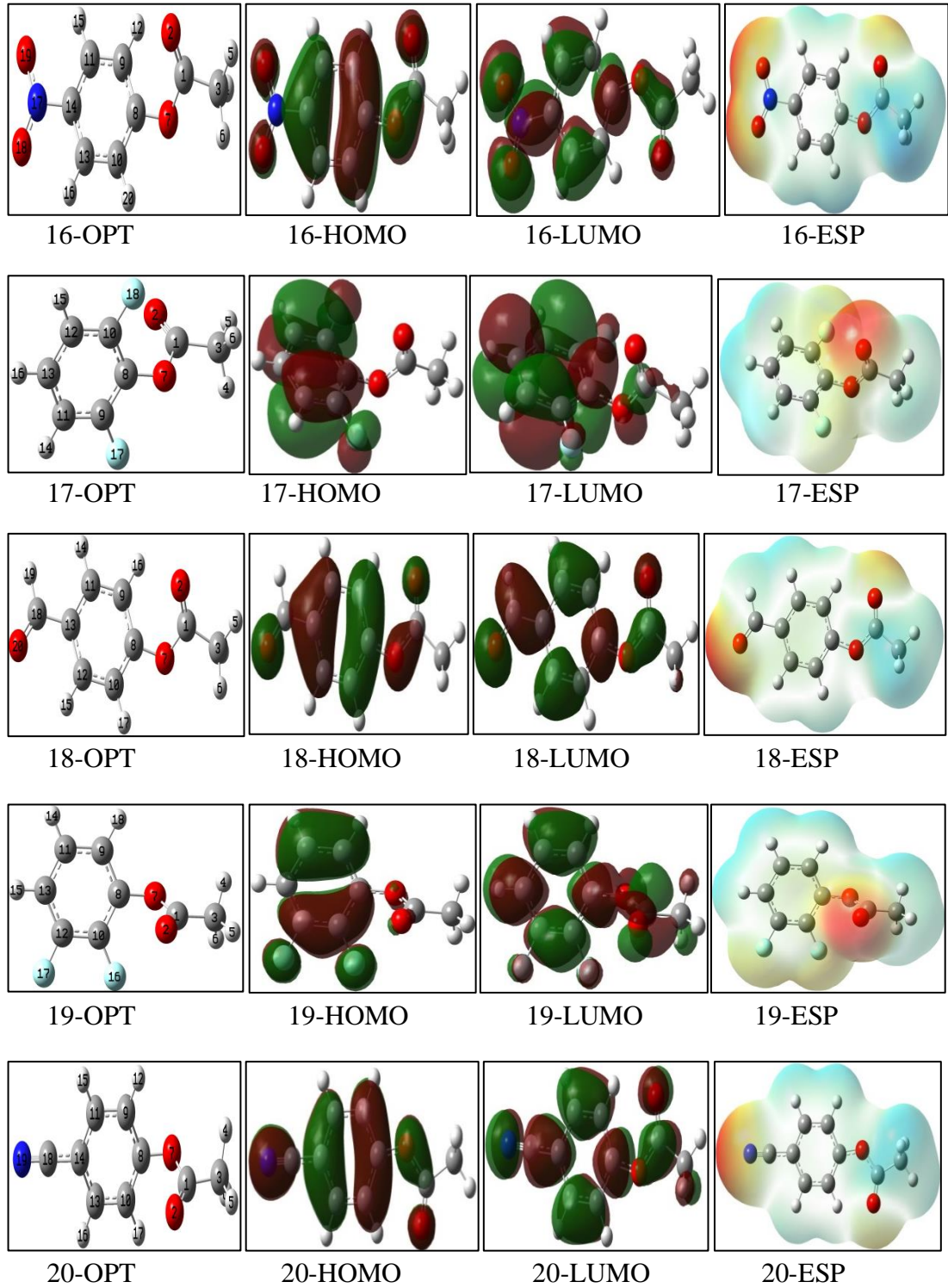
Mol. No.	LUMO (eV)	LUMO-1 (eV)	LUMO-2 (eV)	LUMO-3 (eV)	LUMO-4 (eV)	LUMO-5 (eV)
16	0,04993	0,11022	0,14750	0,17717	0,22186	0,23376
17	0,12806	0,13916	0,18641	0,22062	0,25073	0,29475
18	0,03242	0,04127	0,04765	0,05776	0,06027	0,06668
19	0,12343	0,13150	0,17309	0,21389	0,24377	0,28705
20	0,08425	0,11512	0,16224	0,21181	0,21872	0,23648
21	0,08753	0,13084	0,16909	0,21593	0,22817	0,24123
22	0,04680	0,11179	0,15624	0,17181	0,21829	0,23588
23	0,11811	0,13634	0,17403	0,22138	0,24394	0,27983
24	0,09379	0,13332	0,16786	0,23721	0,23919	0,24296
25	0,08189	0,11792	0,16862	0,21129	0,21797	0,23820
26	0,13039	0,14251	0,18155	0,22588	0,24913	0,28496
27	0,12847	0,14249	0,17947	0,22972	0,24399	0,28794
28	0,12559	0,12811	0,17737	0,19474	0,24279	0,26480
29	0,14153	0,14424	0,18584	0,23367	0,24845	0,28853
30	0,14116	0,14679	0,18718	0,23731	0,24883	0,26458
31	0,13768	0,15839	0,18827	0,23376	0,24810	0,25515
32	0,09621	0,13084	0,18215	0,20640	0,22883	0,25035
33	0,12875	0,13527	0,18450	0,22156	0,23669	0,24767
34	0,16349	0,23148	0,24957	0,28111	0,28212	0,29476
35	0,17210	0,23737	0,25246	0,26263	0,27538	0,29544
36	0,17603	0,23851	0,24332	0,26743	0,28748	0,29519
37	0,13311	0,14479	0,17740	0,22020	0,23819	0,26251
38	0,18814	0,20647	0,24413	0,25264	0,27859	0,29441
39	0,18961	0,22964	0,25060	0,27352	0,27832	0,28255
40	0,19008	0,22471	0,25073	0,26272	0,27225	0,28673
41	0,18878	0,20521	0,25136	0,25940	0,27616	0,29564

Tablo 4.9. *HOMO (Cis-pozisyon) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi*

Mol. No.	HOMO (eV)	HOMO-1 (eV)	HOMO-2 (eV)	HOMO-3 (eV)	HOMO-4 (eV)	HOMO-5 (eV)
16	-0,29752	-0,37169	-0,37349	-0,44895	-0,48942	-0,49202
17	-0,29163	-0,34454	-0,34907	-0,48560	-0,49593	-0,51823
18	-0,29624	-0,33811	-0,35093	-0,42212	-0,47202	-0,48706
19	-0,27357	-0,34368	-0,35505	-0,49206	-0,49704	-0,51750
20	-0,29497	-0,34387	-0,36126	-0,45196	-0,45853	-0,49574
21	-0,28541	-0,34357	-0,35042	-0,41551	-0,48126	-0,49669
22	-0,29226	-0,36391	-0,37865	-0,45100	-0,49149	-0,49321
23	-0,28996	-0,34633	-0,36224	-0,49901	-0,50534	-0,52066
24	-0,28720	-0,34501	-0,34845	-0,44809	-0,46093	-0,49172
25	-0,28386	-0,33920	-0,34843	-0,49271	-0,49940	-0,50664
26	-0,32756	-0,34496	-0,35508	-0,50410	-0,50922	-0,53085
27	-0,28884	-0,33650	-0,34910	-0,48957	-0,50130	-0,51175
28	-0,28299	-0,33245	-0,35319	-0,45385	-0,46179	-0,49764
29	-0,27613	-0,33221	-0,33837	-0,48651	-0,48749	-0,49447
30	-0,27312	-0,31939	-0,33489	-0,47369	-0,48004	-0,49060
31	-0,27148	-0,31093	-0,34193	-0,45989	-0,48059	-0,49051
32	-0,28193	0,31197	-0,34054	-0,38985	-0,48725	-0,49275
33	-0,27565	-0,31701	-0,32785	-0,46576	-0,47550	-0,49313
34	-0,34241	-0,51395	-0,54846	-0,56578	-0,58062	-0,60100
35	-0,29508	-0,50043	-0,50825	-0,51392	-0,54237	-0,60935
36	-0,28644	-0,49230	-0,49298	-0,50225	-0,53779	-0,54042
37	-0,28539	-0,33043	-0,33567	-0,47720	-0,48035	-0,49302
38	-0,27518	-0,47441	-0,47859	-0,49229	-0,53634	-0,54589
39	-0,27366	-0,46423	-0,47192	-0,47995	-0,50228	-0,51190
40	-0,27471	-0,46316	-0,46529	-0,47589	-0,48086	-0,48469
41	-0,23316	-0,46583	-0,47616	-0,48879	-0,52174	-0,53634

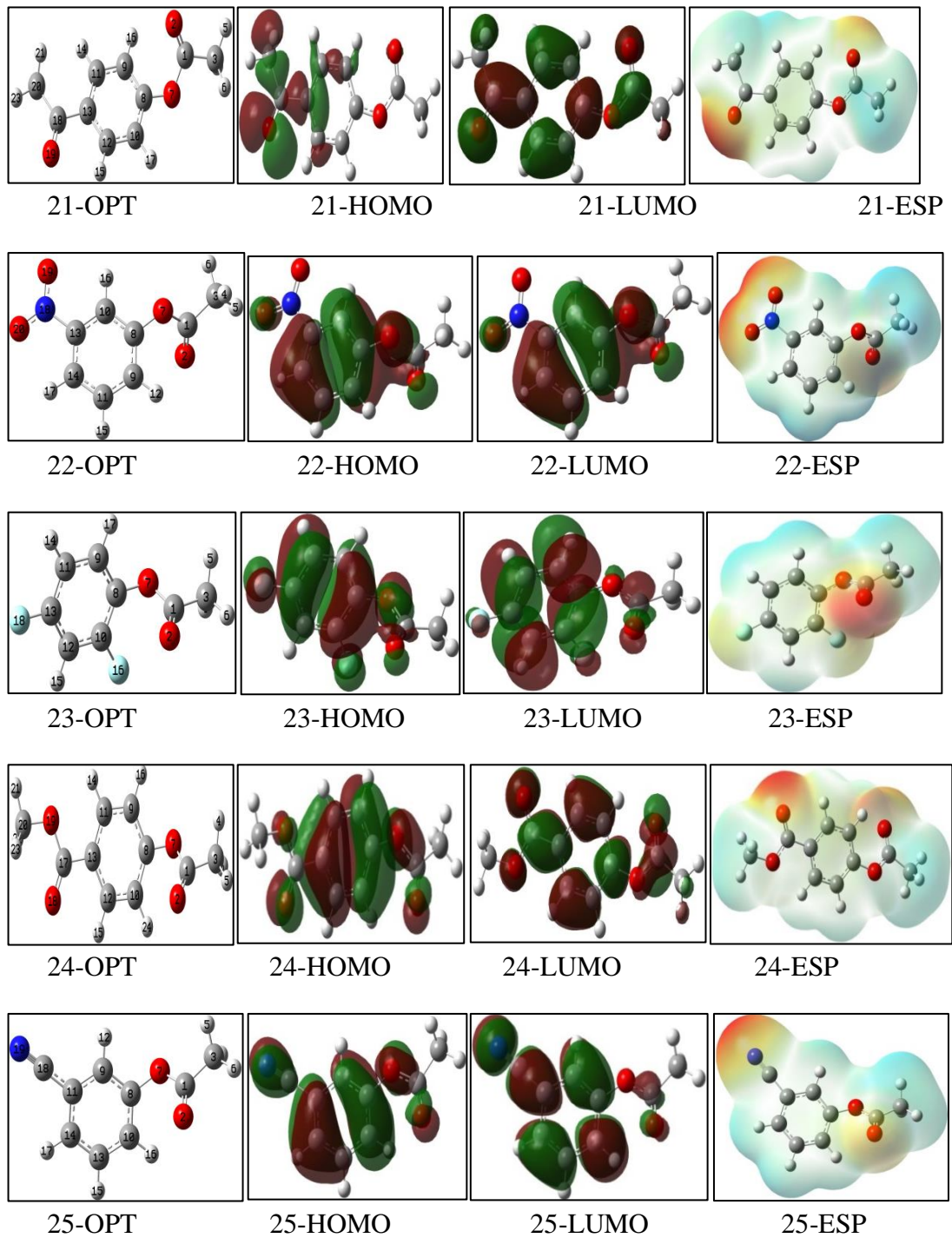
Tablo 4.10. *LUMO (Cis-pozisyon) asetoksi türevlerine ait HOMO orbitaline yakın 5 moleküler orbitalin enerjisi*

Mol. No.	LUMO (eV)	LUMO-1 (eV)	LUMO-2 (eV)	LUMO-3 (eV)	LUMO-4 (eV)	LUMO-5 (eV)
16	0,04577	0,10619	0,15545	0,15982	0,18569	0,21698
17	0,11724	0,13723	0,15701	0,19765	0,21948	0,29201
18	0,07356	0,12163	0,12998	0,19221	0,21887	0,22817
19	0,12353	0,13485	0,14941	0,18930	0,22133	0,28956
20	0,07681	0,11711	0,12648	0,18749	0,20390	0,21502
21	0,08379	0,12709	0,16929	0,19031	0,20891	0,22595
22	0,19255	0,15906	0,13930	0,10818	0,04338	0,21584
23	0,11651	0,13247	0,17712	0,19402	0,22185	0,27743
24	0,09081	0,12979	0,17012	0,19305	0,23405	0,23840
25	0,07728	0,11368	0,12783	0,19490	0,19911	0,21471
26	0,12616	0,13765	0,18327	0,19836	0,22427	0,28325
27	0,12716	0,13931	0,16685	0,19296	0,22877	0,28960
28	0,12337	0,12607	0,17039	0,18864	0,19554	0,26509
29	0,13741	0,14006	0,17783	0,20049	0,23127	0,28484
30	0,13927	0,14423	0,17959	0,19601	0,23701	0,26228
31	0,10382	0,12544	0,13341	0,19516	0,21774	0,23672
32	0,10382	0,12544	0,13341	0,19516	0,21774	0,23672
33	0,14089	0,14300	0,14825	0,20963	0,22929	0,24974
34	0,21241	0,22273	0,23149	0,26516	0,27467	0,29631
35	0,17305	0,19171	0,23976	0,25414	0,27963	0,29270
36	0,17335	0,19437	0,23568	0,25027	0,27756	0,29393
37	0,13221	0,13845	0,17369	0,20386	0,23373	0,25647
38	0,18454	0,19902	0,23862	0,27582	0,29800	0,30685
39	0,17745	0,20301	0,22701	0,26676	0,28698	0,29566
40	0,15776	0,20922	0,22495	0,25645	0,27425	0,28711
41	0,14272	0,18822	0,22250	0,26674	0,27372	0,28217

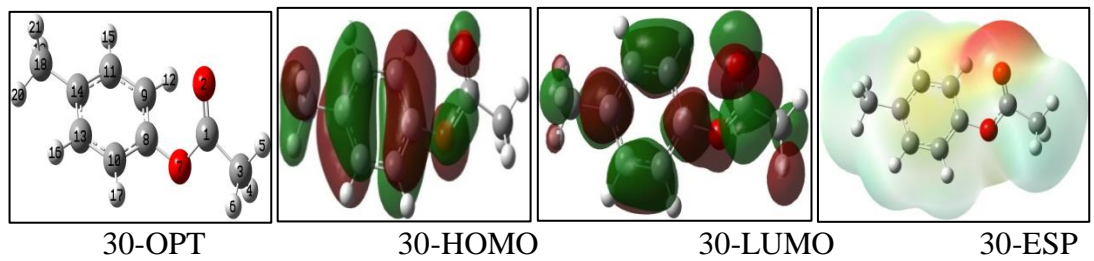
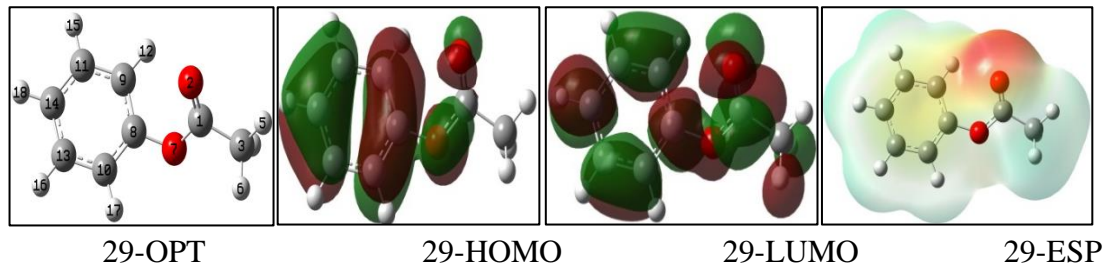
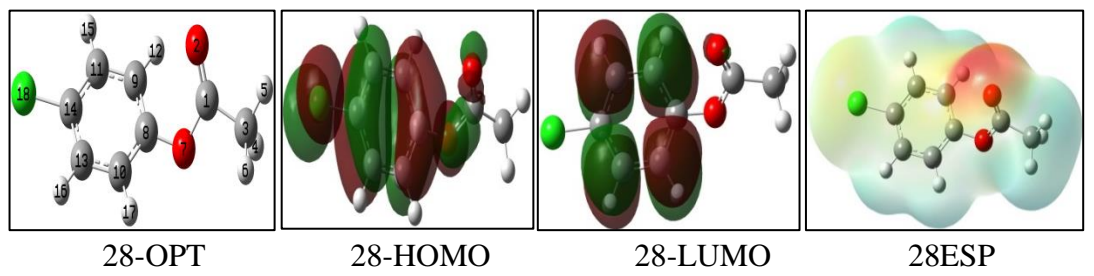
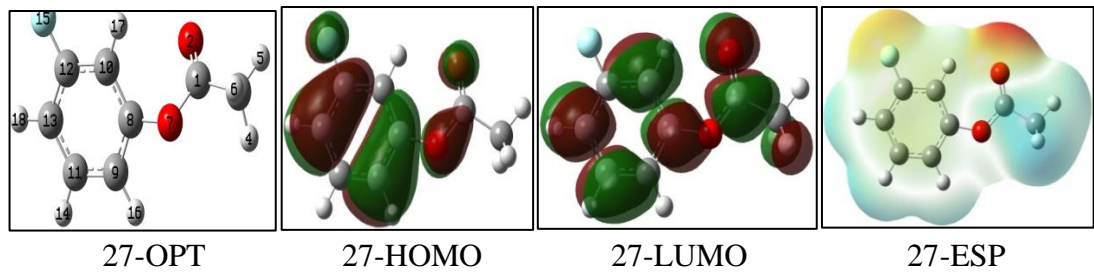
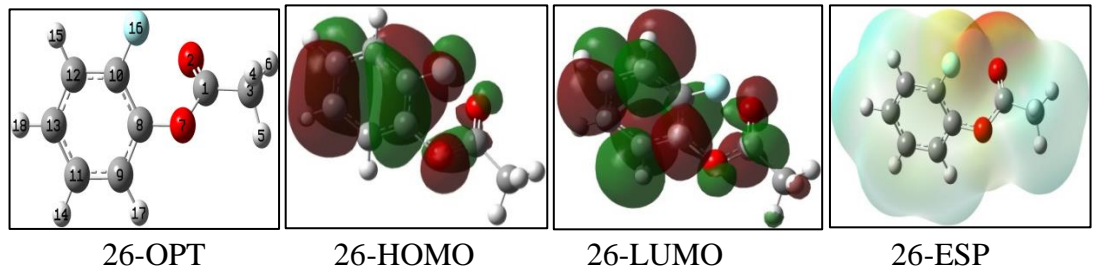


Şekil 4.11. Asetoksi türev grubunun HOMO, LUMO ve elektron yoğunluk gösterimleri..

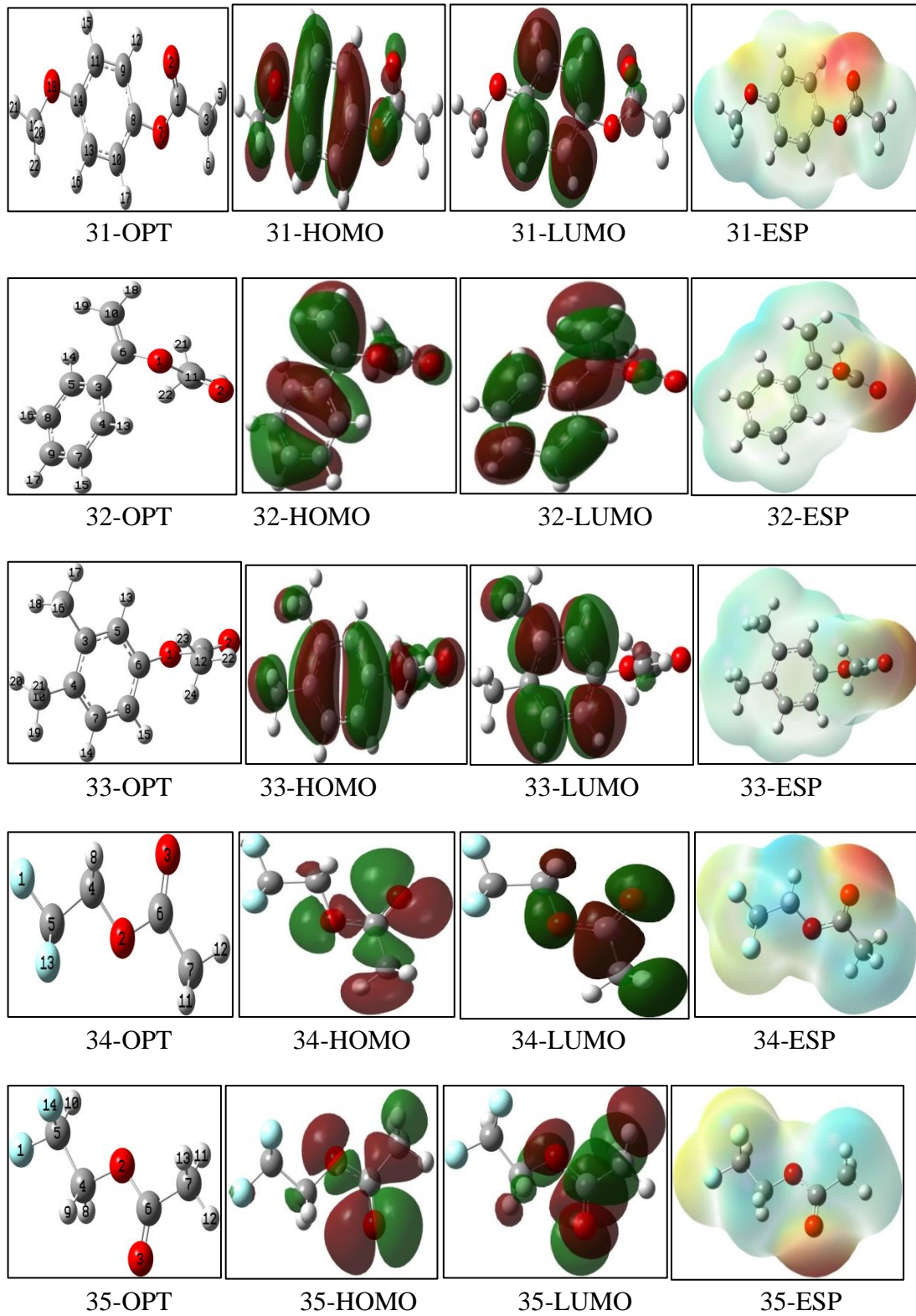
Şekil 4.11'in devamı



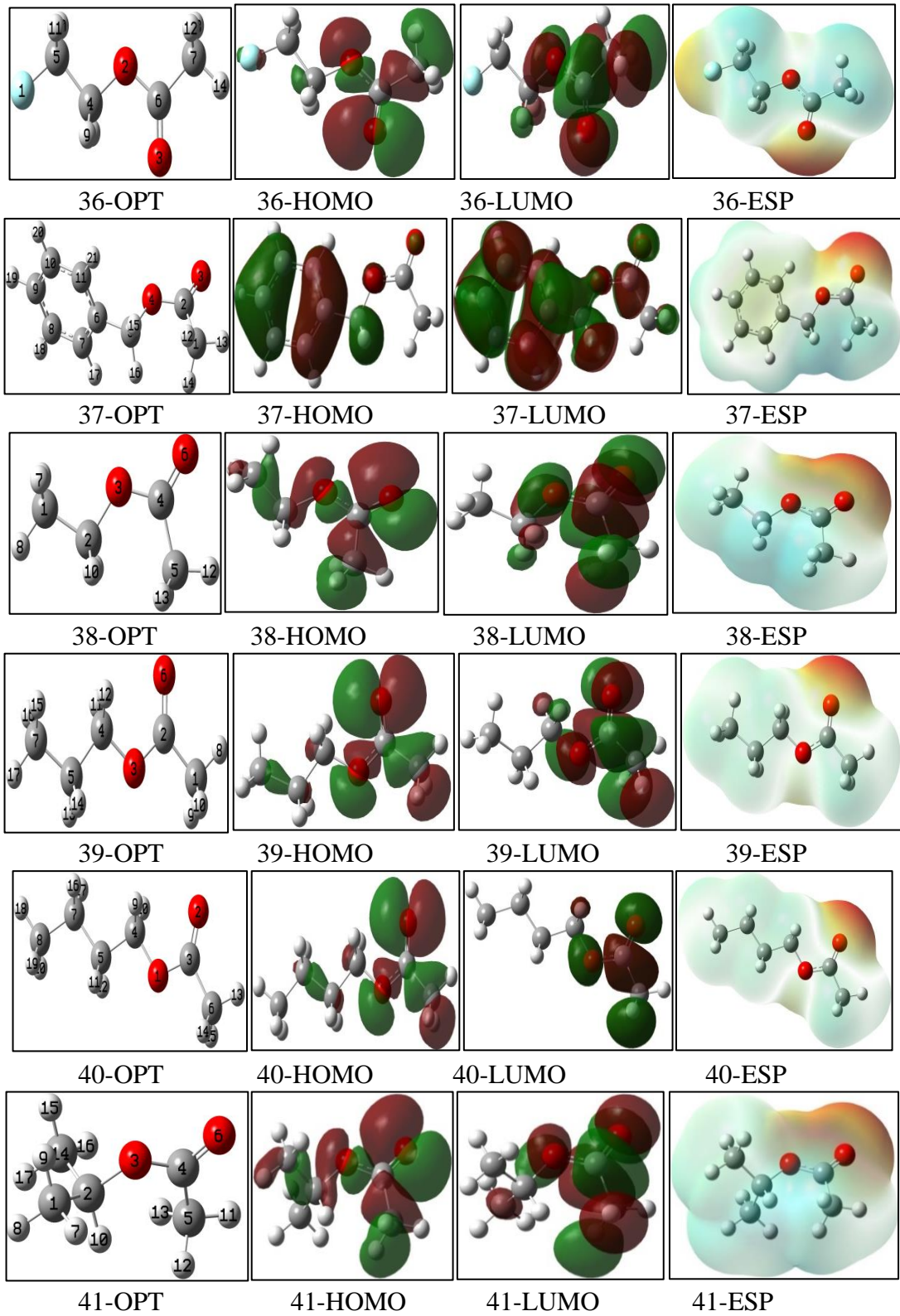
Şekil 4.11 'in devamı



Şekil 4.11 'in devamı



Şekil 4.11 'in devamı



Tablo 4.7-4.10' da verilen 10 parametrenin ( $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $E_{\text{HOMO}}$  ve  $E_{\text{LUMO}}$  arasındaki Enerji aralığı, Sertlik, Yumuşaklık, Kimyasal Potansiyel, Elektronegatiflik, Elektrofilitik indeksi, Nükleofugalite ve Elektrofugalite) değerlerini hesaplamak için  $E_{\text{HOMO}}$  ve  $E_{\text{LUMO}}$  değerleri kullanılmıştır. Cis ve trans durumları için hesaplanan bu parametreler sırasıyla Tablo 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.

Şekil 4.11'de görüldüğü gibi asetoksi türevlerinin HOMO ve LUMO'ların **16-20, 22-33** ve **37** numaralı moleküllerde fenil halkası üzerinde merkezlendiğini göstermektedir. Şekil 4.10'a göre, asetoksi türevlerinin HOMO ve LUMO'su **16-20, 22-33** ve **37** numaralı moleküllerin fenil halkası üzerinde merkezlendiği, ancak molekül 6'nın LUMO'sunun fenil halkası etrafında olduğu, HOMO'sının ise ikinci asetoksi grubunda yoğunlaştığı gözlenmiştir.

Oysaki **34, 35, 36, 38-41** nolu moleküllerin HOMO ve LUMO'ları asetoksi grubuyla oluşmaktadır.

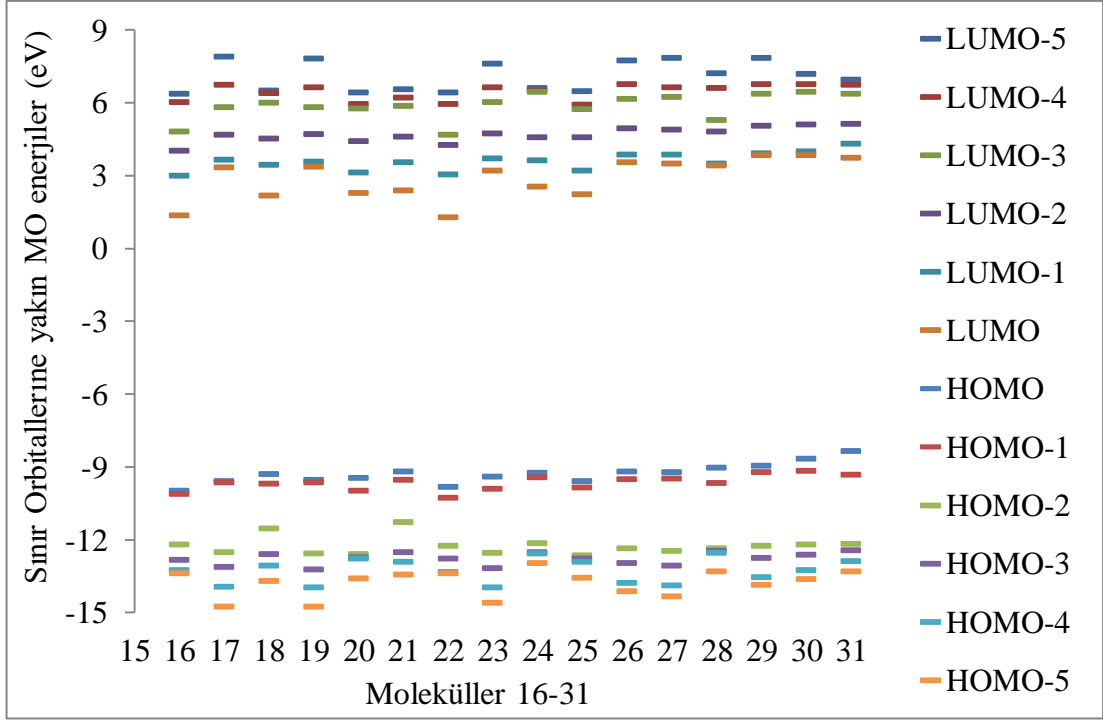
Tüm moleküllerin elektron bakımından zengin bölgesi (negatif yük bölgesi), küçük bir fark ile asetoksi grubu etrafına dağılmıştır. Örneğin, **17, 19, 23, 24** ve **26-41** molekülleri, esasen asetoksi grubundaki O2 atomu üzerinde büyük bir elektron yoğunluğuna sahiptir.

Diğer negatif yük yoğunlukları **16** molekülünde O18, O19 atomları etrafında, **17** molekülünde F17, F18 atomları etrafında, **18** molekülünde O20 atomu etrafında, **19** molekülünde F15, F17 atomları etrafında, **20** molekülünde N19 atomu etrafında, **21** molekülünde O19 atomu etrafında, **22** molekülünde O19, O20 atomları etrafında, **23** molekülünde F16, F18 atomları etrafında, **24** molekülünde O18 atomu etrafında, **25** molekülünde N19 atomu etrafında, **26** molekülünde F16 atomu etrafında, **27** molekülünde F15, atomu etrafında **28** molekülünde Cl18 atomu etrafında, **28** ve **31** moleküllerinde bütün fenil halkasında, ve O18 atomunda düşük bir elektron yoğunluğu vardır. **32, 33, 37, 38, 39, 40** ve **41** numaralı moleküller üzerinde ekstra bir negatif yük olmamasına rağmen, **34, 35, 36** numaralı moleküllerde asetoksi grubunda büyük bir elektron yoğunluğu ve **34** molekülünde F13 atomunda, **35**

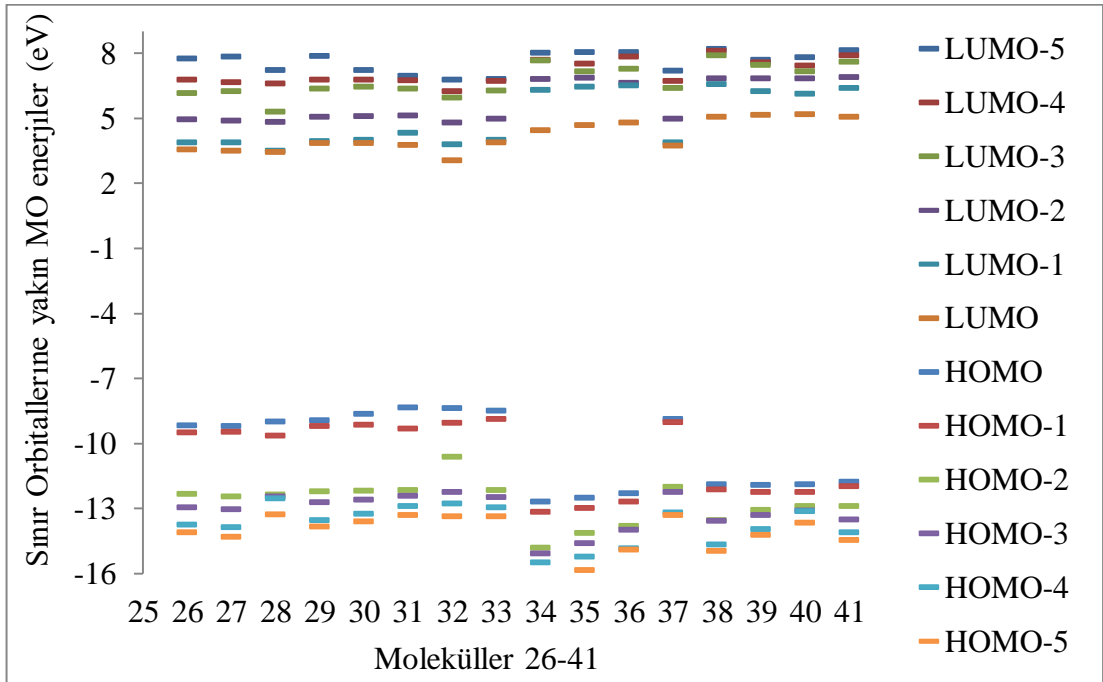
molekülünde F1, F14 atomlarında, **36** molekülünde F1 atomunda düşük electron yoğunluğu vardır.

Daha önce de belirtildiği gibi, HOMO ve LUMO kimyasal reaktivitede önemli orbitallerdir. Tablo 4.11'de sunulan cis pozisyonundaki **41, 31, 30, 19, 39, 40, 38, 33, 29, 32, 28, 25, 37, 21, 36, 24, 27, 23, 17, 22, 20, 35, 18, 16, 26** ve **34** moleküller için en yüksek  $E_{HOMO}$  değerleri: -6,3447 eV; -7,3874 eV; -7,4320 eV; -7,4443 eV; -7,4467 eV; -7,4753 eV; -7,4881 eV; -7,5009 eV; -7,5139 eV; -7,6718 eV; -7,7006 eV; -7,7243 eV; -7,7659 eV; -7,7665 eV; -7,7945 eV; -7,8152 eV; -7,8598 eV; -7,8903 eV; -7,9357 eV; -7,9529 eV; -8,0266 eV; -8,0296 eV; -8,0612 eV; -8,0960 eV; -8,9134 eV ve -9,3175 eV dir. Aynı pozisyon için  $E_{LUMO}$  değerleri 5,7800 eV; 5,2396 eV; 5,0216 eV; 4,8287 eV; 4,7171 eV; 4,7090 eV; 4,2929 eV; 3,8836 eV; 3,8338 eV; 3,7898 eV; 3,7391 eV; 3,5976 eV; 3,4602 eV; 3,4330 eV; 3,3614 eV; 3,3571 eV; 3,1903 eV; 3,1704 eV; 2,8251 eV; 2,8251 eV; 2,4711 eV; 2,2801 eV; 2,1029 eV; 2,0901 eV; 2,0017 eV ve 1,2455 eV'dir. Bu değerler: **34, 22, 38, 39, 36, 35, 40, 41, 33, 30, 29, 37, 27, 26, 19, 28, 17, 23, 31, 32, 24, 21, 25, 20, 18** ve **16** moleküller ile eşleşmektedir. **34, 22, 38, 39, 36, 35, 40, 41, 33, 30, 29, 37, 27, 26, 19, 28, 17, 23, 31, 32, 24, 21, 25, 20, 18** ve **16** molekülleri için  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  enerji aralıkları 15,0975eV; 13,1925 eV; 12,7386 eV; 12,5116 eV; 12,5097 eV; 12,3464eV; 12,2754 eV; 11,7682 eV; 11,3636 eV; 11,3347 eV; 11,3200 eV; 11,2531 eV; 11,2218 eV; 11,1260 eV; 11,0607 eV; 11,0577 eV; 10,8057 eV; 10,4969 eV; 10,2863 eV; 10,2283 eV; 10,2125 eV; 10,1167 eV; 10,0629 eV; 10,0465 eV; 9,8272 eV; 9,3415 eV'dir.

B3LYP / 6-311G (d, p) yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  enerji değerleri arasındaki fark Şekil 4.12, 4.13' de verilmiştir.  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  enerji değerleri arasındaki farkın küçük olması demek moleküllerin daha düşük kinetik kararlılığa ve daha yüksek kimyasal reaktiviteye sahip olması demektir (Aihara, 1999; Sayiner, vd. 2018; Abbaz, vd. 2018a, 2018b). Böylece **34, 22, 35, 36, 38, 26, 39, 40, 37, 33, 27, 29, 17, 23, 28, 19, 32, 24, 41, 31, 20, 18, 21, 25,** ve **16** moleküllerinin yüksek reaktivitesi vardır.



Şekil 4.12. 16-31 molekülleri için 6-311G(d,p)baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri



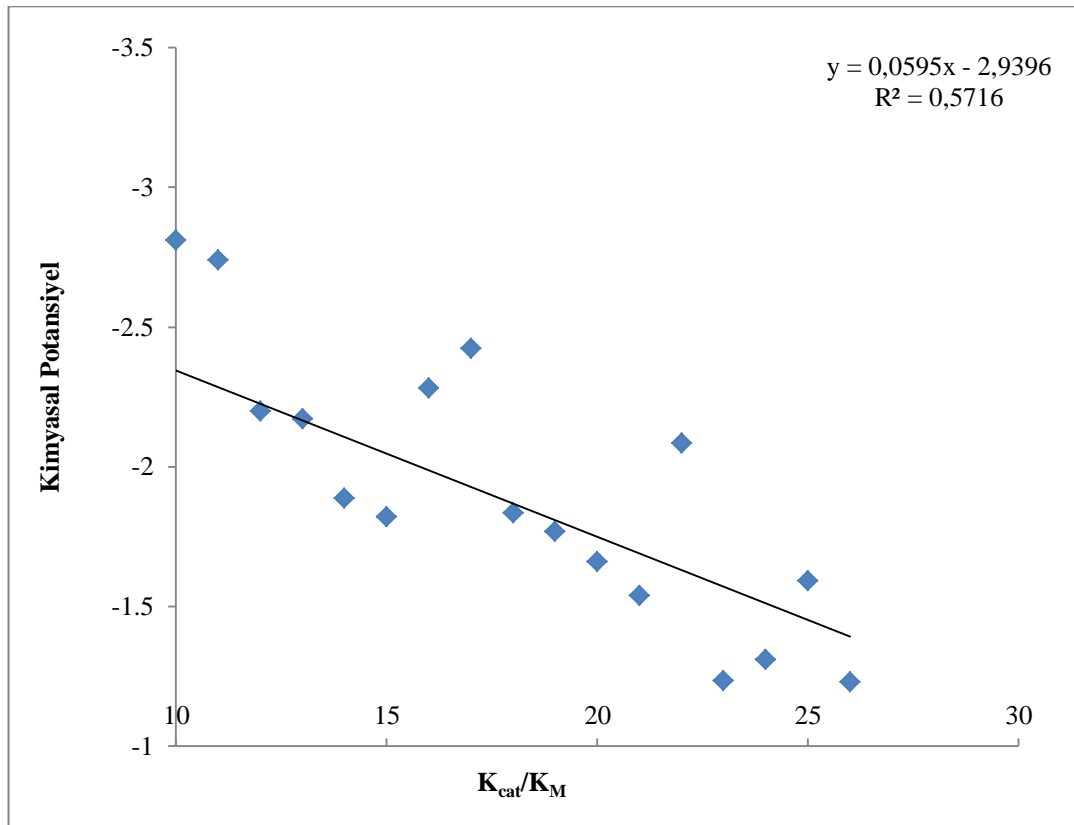
Şekil 4.13. 26-41 molekülleri için 6-311G(d,p)baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri

Tablo 4.11. Moleküllerin cis durumu için B3LYP / 6-311G (d, p) ile hesaplanan parametreler: HOMO, LUMO, Enerji açığı, Sertlik, Yumuşaklık, Elektronegatiflik, Kimyasal potansiyel, Elektrofilitik indeksi, Nukleofugalite, ve Elektrofugalite.

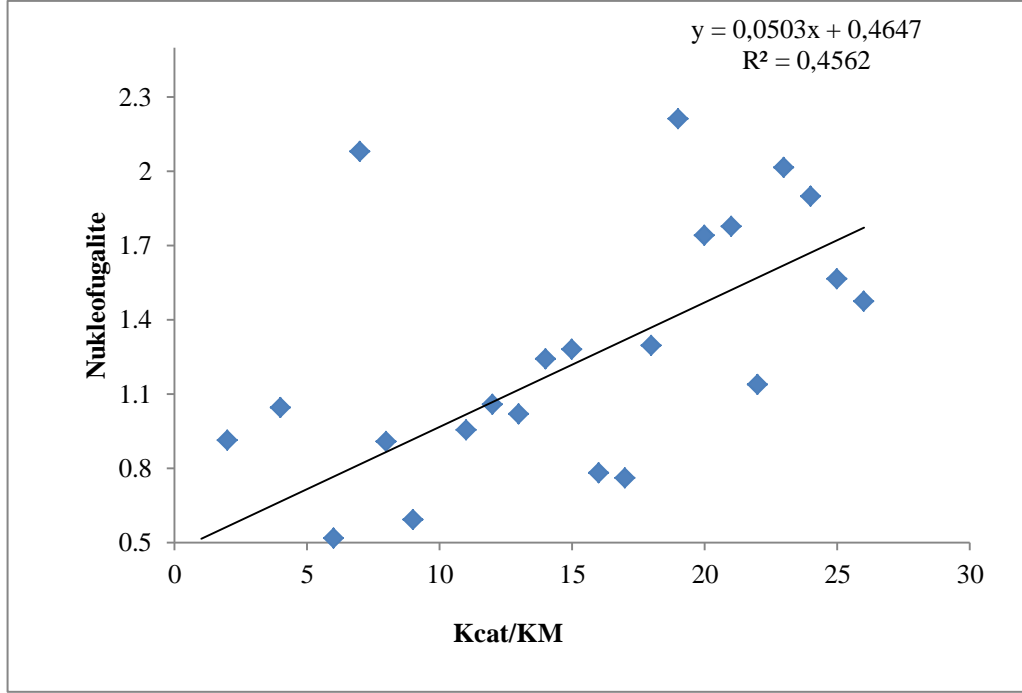
Mol. No	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Enerji gap (eV)	Sertlik	Yumuşaklık	Elektronegati vite	Kimyasal Potansiyel	Electropfilitite indeks( $\omega$ )	Nukleofuga lite	Elektrofuga alite
16	-8,095995	1,245475	9,341470	4,670735	0,107050	3,425260	-3,425260	1,255949	0,166056	7,016576
17	-7,935719	3,190288	11,126007	5,563003	0,089880	2,372715	-2,372715	0,506002	0,914788	5,660219
18	-8,061164	2,001685	10,062850	5,031425	0,099375	3,029740	-3,029740	0,912199	0,398172	6,457651
19	-7,444277	3,361449	10,805726	5,402863	0,092544	2,041414	-2,041414	0,385663	1,045681	5,128509
20	-8,026606	2,090123	10,116729	5,058364	0,098846	2,968241	-2,968241	0,870880	0,431821	6,368303
21	-7,766463	2,280060	10,046523	5,023261	0,099537	2,743201	-2,743201	0,749031	0,517460	6,003863
22	-7,952862	5,239594	13,192456	6,596228	0,075801	1,356634	-1,356634	0,139508	2,080988	4,794257
23	-7,890276	3,170424	11,060699	5,530350	0,090410	2,359926	-2,359926	0,503517	0,908766	5,628618
24	-7,815172	2,471085	10,286257	5,143128	0,097217	2,672043	-2,672043	0,694112	0,593633	5,937719
25	-7,724285	2,102912	9,827197	4,913599	0,101758	2,810686	-2,810686	0,803887	0,450000	6,071373
26	-8,913432	3,433015	12,346447	6,173224	0,080995	2,740208	-2,740208	0,608170	0,954574	6,434990
27	-7,859799	3,460227	11,320026	5,660013	0,088339	2,199786	-2,199786	0,427478	1,057698	5,457270
28	-7,700611	3,357095	11,057706	5,528853	0,090435	2,171758	-2,171758	0,426538	1,019207	5,362722
29	-7,513939	3,739146	11,253085	5,626543	0,088865	1,887397	-1,887397	0,316559	1,242434	5,017227
30	-7,432032	3,789760	11,221792	5,610896	0,089112	1,821136	-1,821136	0,295544	1,279856	4,922129
31	-7,387405	2,825108	10,212513	5,106257	0,097919	2,281148	-2,281148	0,509535	0,781515	5,343812
32	-7,671766	2,825108	10,496875	5,248437	0,095266	2,423329	-2,423329	0,559454	0,760344	5,607002
33	-7,500878	3,833842	11,334720	5,667360	0,088225	1,833518	-1,833518	0,296592	1,296754	4,963790
34	-9,317524	5,780016	15,097540	7,548770	0,066236	1,768754	-1,768754	0,207219	2,212850	5,750358
35	-8,029599	4,708967	12,738566	6,369283	0,078502	1,660316	-1,660316	0,216402	1,740728	5,061359
36	-7,794491	4,717131	12,511622	6,255811	0,079926	1,538680	-1,538680	0,189227	1,778452	4,855812
37	-7,765919	3,597646	11,363564	5,681782	0,088001	2,084136	-2,084136	0,382241	1,138996	5,307269
38	-7,488088	5,021629	12,509717	6,254858	0,079938	1,233230	-1,233230	0,121574	2,015773	4,482233
39	-7,446726	4,828698	12,275425	6,137712	0,081464	1,309014	-1,309014	0,139589	1,899431	4,517460
40	-7,475299	4,292902	11,768201	5,884100	0,084975	1,591198	-1,591198	0,215149	1,566000	4,748397
41	-6,344657	3,883640	10,228296	5,114148	0,097768	1,230509	-1,230509	0,148036	1,474601	3,935618

Reaktivite tahmini için iki reaktivite indeksi, bir ayrılan grubun nükleofilik ve elektrofilik yetenekleri yani nükleofugalite ( $\Delta E_n$ ) ve elektrofugalite ( $\Delta E_e$ ) Ayers ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir (Ayers, vd. 2005, Roo, vd. 2006). Tablo 4.13'ten görüldüğü gibi, molekül **16** en yüksek (7,0166) ve molekül **41** en düşük (3,9356) elektrofugalite değerine sahiptir. Nükleofugalite, bir atomun veya bir grubunun, bir heterolitik bölünme işleminde bağ elektron çiftini taşıyan ayrılma eğilimi olarak tanımlanır (Campodónico, vd. 2010; Omazbal-Toledo ve Cantreras 2014), En yüksek Nükleofugaliteye, **34** nolu molekül (2,2129), en düşük nükleofugaliteye ise (0,1661) **16** nolu molekül sahiptir.

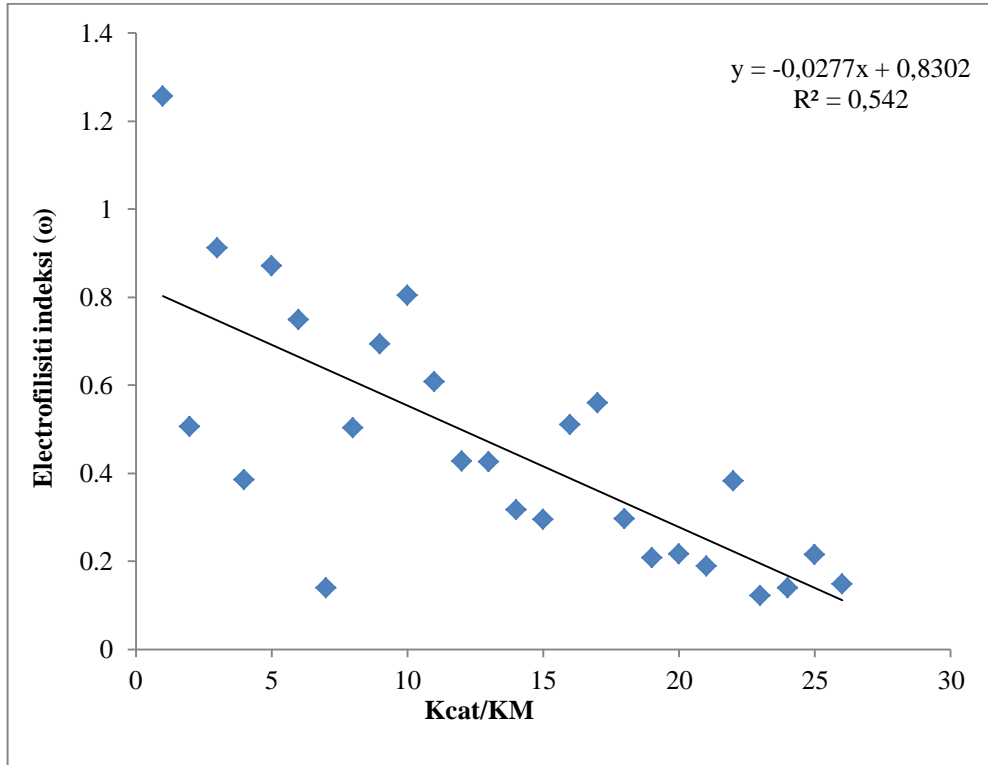
Şekil 4.14-4.16, hesaplanan bazı parametreler ile enzimin aktivitesi arasındaki ana korelasyonları gösterir.



Şekil 4.14. Aktivite ve Kimyasal Potansiyel arasındaki ilişki



Şekil 4.15. Aktivite ve Nukleofugalite arasındaki ilişki



Şekil 4.16. Aktivite ve Elektrofiliti indeksi arasındaki korelasyon ( $\omega$ )

Tablo 4.12. Hesaplanan parametreler ile aktivite arasındaki korelasyon (cis pozisyonu)

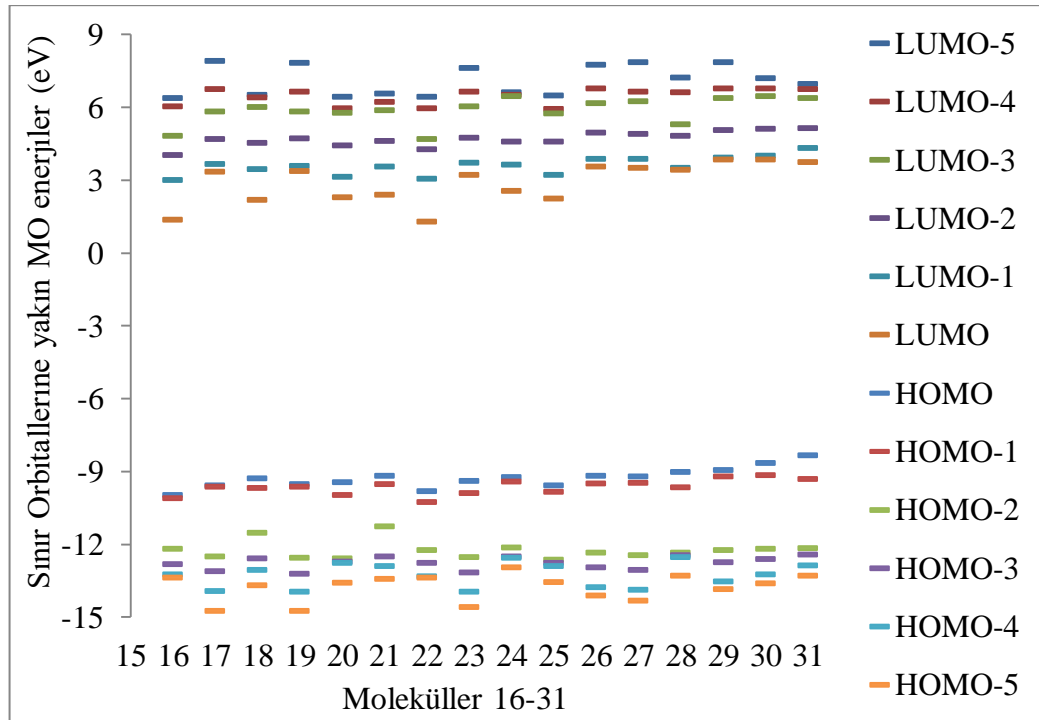
No.	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
16	-8,0960	1,2455	9,3415	4,6707	0,1071	3,4253	-3,4253	1,2559	0,1661	7,0166	17000
17	-7,9357	3,1903	11,1260	5,5630	0,0899	2,3727	-2,3727	0,5060	0,9148	5,6602	77000
18	-8,0612	2,0017	10,0629	5,0314	0,0994	3,0297	-3,0297	0,9122	0,3982	6,4577	11100
19	-7,4443	3,3614	10,8057	5,4029	0,0925	2,0414	-2,0414	0,3857	1,0457	5,1285	340000
20	-8,0266	2,0901	10,1167	5,0584	0,0988	2,9682	-2,9682	0,8709	0,4318	6,3683	3600
21	-7,7665	2,2801	10,0465	5,0233	0,0995	2,7432	-2,7432	0,7490	0,5175	6,0039	5100
22	-7,9529	5,2396	13,1925	6,5962	0,0758	1,3566	-1,3566	0,1395	2,0810	4,7943	26000
23	-7,8903	3,1704	11,0607	5,5304	0,0904	2,3599	-2,3599	0,5035	0,9088	5,6286	150000
24	-7,8152	2,4711	10,2863	5,1431	0,0972	2,6720	-2,6720	0,6941	0,5936	5,9377	6000
25	-7,7243	2,1029	9,8272	4,9136	0,1018	2,8107	-2,8107	0,8039	0,4500	6,0714	68000
26	-8,9134	3,4330	12,3464	6,1732	0,0810	2,7402	-2,7402	0,6082	0,9546	6,4350	295000
27	-7,8598	3,4602	11,3200	5,6600	0,0883	2,1998	-2,1998	0,4275	1,0577	5,4573	410000
28	-7,7006	3,3571	11,0577	5,5289	0,0904	2,1718	-2,1718	0,4265	1,0192	5,3627	114000
29	-7,5139	3,7391	11,2531	5,6265	0,0889	1,8874	-1,8874	0,3166	1,2424	5,0172	595000
30	-7,4320	3,7898	11,2218	5,6109	0,0891	1,8211	-1,8211	0,2955	1,2799	4,9221	54000
31	-7,3874	2,8251	10,2125	5,1063	0,0979	2,2811	-2,2811	0,5095	0,7815	5,3438	9500
32	-7,6718	2,8251	10,4969	5,2484	0,0953	2,4233	-2,4233	0,5595	0,7603	5,6070	201
33	-7,5009	3,8338	11,3347	5,6674	0,0882	1,8335	-1,8335	0,2966	1,2968	4,9638	25000
34	-9,3175	5,7800	15,0975	7,5488	0,0662	1,7688	-1,7688	0,2072	2,2129	5,7504	182
35	-8,0296	4,7090	12,7386	6,3693	0,0785	1,6603	-1,6603	0,2164	1,7407	5,0614	33
36	-7,7945	4,7171	12,5116	6,2558	0,0799	1,5387	-1,5387	0,1892	1,7785	4,8558	7,5
37	-7,7659	3,5976	11,3636	5,6818	0,0880	2,0841	-2,0841	0,3822	1,1390	5,3073	4,3
38	-7,4881	5,0216	12,5097	6,2549	0,0799	1,2332	-1,2332	0,1216	2,0158	4,4822	15,8
39	-7,4467	4,8287	12,2754	6,1377	0,0815	1,3090	-1,3090	0,1396	1,8994	4,5175	30
40	-7,4753	4,2929	11,7682	5,8841	0,0850	1,5912	-1,5912	0,2151	1,5660	4,7484	27
41	-6,3447	3,8836	10,2283	5,1141	0,0978	1,2305	-1,2305	0,1480	1,4746	3,9356	nda
<b>R<sup>2</sup></b>	<b>0,108</b>	<b>0,435</b>	<b>0,198</b>	<b>0,198</b>	<b>0,223</b>	<b>0,572</b>	<b>0,572</b>	<b>0,542</b>	<b>0,456</b>	<b>0,541</b>	<b>Kcat/km</b>

Tablo 4.13'te görüldüğü gibi. **31, 32, 33, 30, 37, 29, 28, 21, 26, 27, 24, 18, 23, 20, 19, 25, 17, 22, 16, 41, 38, 40, 39, 36, 35** ve **34** moleküllerinin Trans durumunları için en yüksek E<sub>HOMO</sub> değerleri sırasıyla -8,3491 eV; -8,3899 eV; -8,4985 eV; -8,6527 eV; -8,8732 eV; -8,9507 eV; -9,0177eV; -9,1864 eV; -9,1866 eV; -9,2079 eV; -9,2392 eV; -9,2979 eV; -9,3983 eV; -9,4419 eV; -9,5336 eV; -9,5804 eV; -9,5837 eV; -9,8286 eV; -9,9779 eV; -11,7818 eV; -11,8975 eV; -11,9029 eV; -11,9315 eV; -12,3105 eV; -12,5206 eV ve -12,6836 eV'dir. **40, 39, 41, 38, 36, 35, 34, 33, 29, 30, 31, 37, 26, 27, 28, 19, 17, 23, 32, 24, 21, 20, 25, 18, 16** ve **22** moleküllerin E<sub>LUMO</sub> değerleri : 5,1724 eV; 5,1596 eV; 5,0573 eV; 5,0527 eV; 4,7901 eV; 4,6831 eV; 4,4488 eV; 3,8872 eV; 3,8513eV; 3,8412 eV; 3,7465 eV; 3,7141 eV; 3,5481 eV; 3,4959 eV; 3,4175 eV; 3,3587 eV; 3,3427 eV; 3,2140 eV; 3,0406 eV; 2,5522 eV; 2,3818 eV; 2,2926 eV; 2,2284 eV; 2,1696 eV; 1,3587 eV ve 1,2735 eV'dir. E<sub>HOMO</sub>-

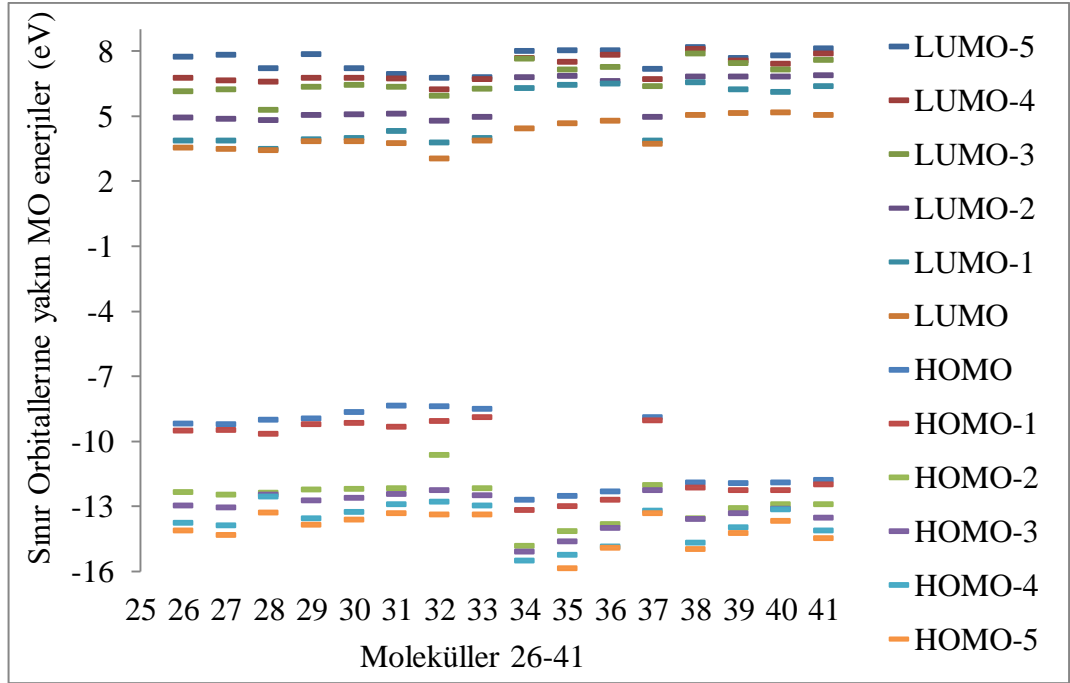
$E_{LUMO}$  değerleri 17,2037 eV; 17,1324 eV; 17,1006 eV; 17,0911 eV; 17,0753 eV; 16,9501 eV; 16,8391 eV; 12,9263 eV; 12,8923 eV; 12,8020 eV; 12,7348 eV; 12,7037 eV; 12,6123 eV; 12,5873 eV; 12,4939 eV; 12,4352 eV; 12,3856 eV; 12,0956 eV; 11,8087 eV; 11,7913 eV; 11,7345 eV; 11,5682; 11,4675 eV; 11,4305 eV; 11,3366 eV; 11,1021 eV'dir.

$E_{HOMO}-E_{LUMO}$  aralığının az olması düşük kinetik stabiliteye ve yüksek reaktiviteye yol açar (Brooks vd. 1983), yani PON1 enzimine en aktif moleküller: **35, 34, 36, 39, 40, 38, 41, 17, 19, 29, 26, 27, 23, 37, 30, 28, 33, 31, 25, 24, 20, 21, 18, 32, 16** ve **22** nolu moleküllerdir. Ayrıca, Şekil 4.17 ve Şekil 4.18 den  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  aralığı büyük olan moleküllerin 34, 35, 36, 38, 39, 40 ve 41 nolu moleküller olduğu açıktır.

Diğer iki reaktivite nükleofugalite ( $\Delta E_n$ ) ve elektrofugalite ( $\Delta E_n$ ) dir. En yüksek ( $\Delta E_n$ ) değerine **40** nolu molekül sahip olup değeri 1,5668'dir ve en düşük değere **22** nolu molekül sahip olup değeri 0,1461'dir. En yüksek  $\Delta E_e$  değerine **34** nolu molekül sahip olup değeri 9.3900'dir ve en düşük değere **31** nolu molekül sahip olup değeri 5,7630'dir.



Şekil 4.17. 6-311G(d, p) 16-31 molekülleri için baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri

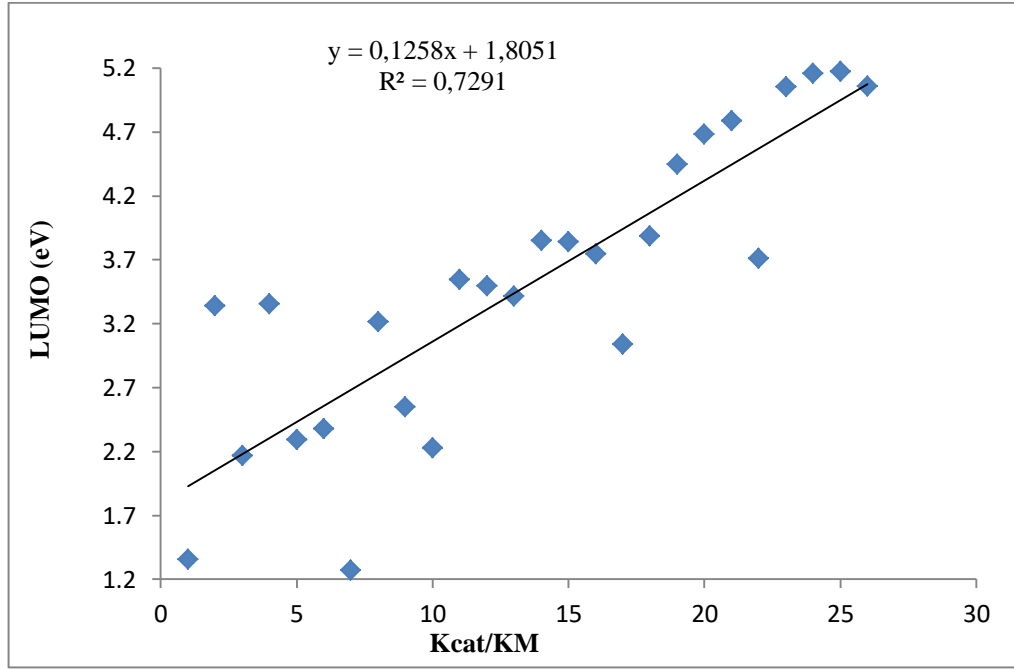


Şekil 4.18. 6-311G(d, p) 26-41 molekülleri için baz seti ile hesaplanan Sınır orbitallerine yakın MO enerjileri

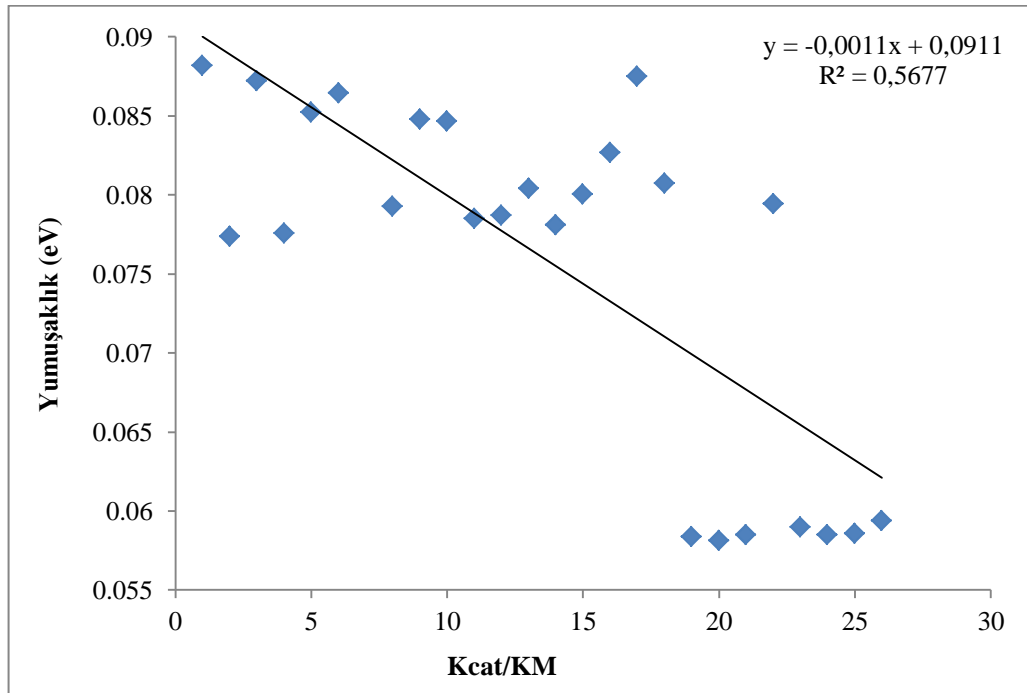
Tablo 4.13. Moleküllerin trans durumu için B3LYP / 6-311G (d, p) ile hesaplanan parametreler: HOMO, LUMO, Enerji açığı, Sertlik, Yumuşaklık, Elektronegatiflik, Kimyasal potansiyel, Elektrofilitiklik indeksi, Nukleofugalite, ve Elektrofugalite.

Mol. No	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Enerji gap (eV)	Sertlik	Yumuşaklık	Elektronegativite	Kimyasal Potansiyel	Elektrofilitiklik indeksi( $\omega$ )	Nukleofugalite	Elektrofugalite
16	-9,977949	1,358675	11,336625	5,668312	0,088210	4,309637	-4,309637	1,638316	0,162835	8,782109
17	-9,583653	3,342673	12,926326	6,463163	0,077362	3,120490	-3,120490	0,753304	0,864396	7,105376
18	-9,297932	2,169581	11,467512	5,733756	0,087203	3,564175	-3,564175	1,107768	0,410471	7,538822
19	-9,533584	3,358728	12,892312	6,446156	0,077566	3,087428	-3,087428	0,739372	0,875022	7,049878
20	-9,441881	2,292577	11,734458	5,867229	0,085219	3,574652	-3,574652	1,088941	0,447904	7,597208
21	-9,186364	2,381831	11,568195	5,784098	0,086444	3,402266	-3,402266	1,000624	0,490407	7,294939
22	-9,828558	1,273503	11,102061	5,551030	0,090073	4,277527	-4,277527	1,648094	0,146082	8,701137
23	-9,398342	3,213962	12,612304	6,306152	0,079288	3,092190	-3,092190	0,758120	0,819006	7,003386
24	-9,239155	2,552176	11,791331	5,895665	0,084808	3,343489	-3,343489	0,948063	0,552406	7,239385
25	-9,580388	2,228358	11,808746	5,904373	0,084683	3,676015	-3,676015	1,144329	0,420500	7,772530
26	-9,186636	3,548121	12,734757	6,367378	0,078525	2,819258	-2,819258	0,624136	0,988567	6,627083
27	-9,207861	3,495874	12,703735	6,351868	0,078717	2,855993	-2,855993	0,642071	0,962011	6,673998
28	-9,017652	3,417505	12,435157	6,217578	0,080417	2,800074	-2,800074	0,630504	0,939219	6,539367
29	-8,950712	3,851258	12,801969	6,400985	0,078113	2,549727	-2,549727	0,507821	1,158586	6,258040
30	-8,652745	3,841189	12,493934	6,246967	0,080039	2,405778	-2,405778	0,463246	1,180952	5,992507
31	-8,349063	3,746493	12,095556	6,047778	0,082675	2,301285	-2,301285	0,437840	1,160444	5,763014
32	-8,389881	3,040624	11,430505	5,715252	0,087485	2,674628	-2,674628	0,625837	0,808835	6,158092
33	-8,498455	3,887177	12,385632	6,192816	0,080739	2,305639	-2,305639	0,429205	1,219974	5,831251
34	-12,683599	4,448824	17,132423	8,566212	0,058369	4,117387	-4,117387	0,989520	1,155239	9,390013
35	-12,520601	4,683116	17,203718	8,601859	0,058127	3,918743	-3,918743	0,892629	1,274816	9,112301
36	-12,310528	4,790058	17,100586	8,550293	0,058478	3,760235	-3,760235	0,826835	1,341747	8,862217
37	-8,873159	3,714111	12,587270	6,293635	0,079445	2,579524	-2,579524	0,528625	1,095919	6,254966
38	-11,897456	5,052650	16,950106	8,475053	0,058997	3,422403	-3,422403	0,691019	1,506142	8,350948
39	-11,931470	5,159591	17,091062	8,545531	0,058510	3,385939	-3,385939	0,670794	1,557620	8,329499
40	-11,902898	5,172381	17,075279	8,537640	0,058564	3,365259	-3,365259	0,663237	1,566799	8,297316
41	-11,781806	5,057276	16,839082	8,419541	0,059386	3,362265	-3,362265	0,671345	1,518850	8,243381

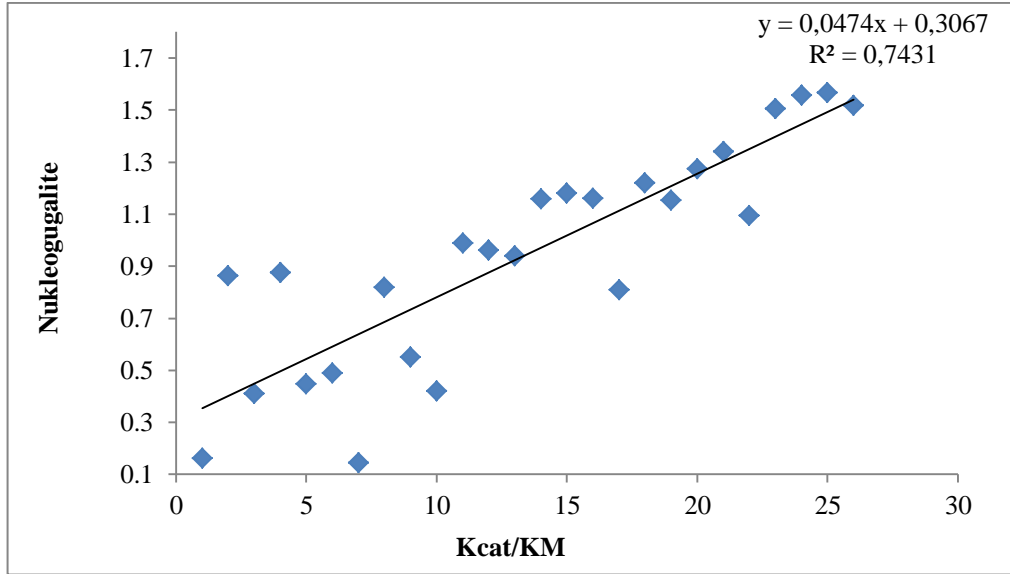
Tablo 4.14 ve Tablo 4.15 hesaplanan parametreler ve enzim aktivitesi arasındaki korelasyonları göstermektedir, Şekil 4.19 - Şekil 4.21’de bağımsız değişken  $E_{HOMO}$ , yumuşaklık ve nüklrofugalite ile bağımlı değişken aktivite arasındaki ilişkiyi göstermektedir.



Şekil 4.19. Trans-asetoksi türevleri için aktivite ve  $E_{HOMO}$  (eV) arasındaki korelasyon.



Şekil 4.20. Trans-asetoksi türevleri için aktivite ve Yumuşaklık S (eV) arasındaki ilişki.



Şekil 4.21. Trans-asetoksi türevleri için aktivite ve Nucleofugalite ( $\Delta E_n$ ) arasındaki korelasyon

Tablo 4.14. Hesaplanan parametreler ile aktivite arasındaki korelasyon ( $K_{cat}/K_M$ )

No.	$E_{HOMO}$ (eV)	$E_{LUMO}$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	( $\eta$ )	(S)	( $\gamma$ )	( $\mu$ )	( $\omega$ )	( $\Delta E_n$ )	( $\Delta E_e$ )	Kat/km
16	-9,9779	1,3587	11,3366	5,6683	0,0882	4,3096	-4,3096	1,6383	0,1628	8,7821	17000
17	-9,5837	3,3427	12,9263	6,4632	0,0774	3,1205	-3,1205	0,7533	0,8644	7,1054	77000
18	-9,2979	2,1696	11,4675	5,7338	0,0872	3,5642	-3,5642	1,1078	0,4105	7,5388	11100
19	-9,5336	3,3587	12,8923	6,4462	0,0776	3,0874	-3,0874	0,7394	0,8750	7,0499	340000
20	-9,4419	2,2926	11,7345	5,8672	0,0852	3,5747	-3,5747	1,0889	0,4479	7,5972	3600
21	-9,1864	2,3818	11,5682	5,7841	0,0864	3,4023	-3,4023	1,0006	0,4904	7,2949	5100
22	-9,8286	1,2735	11,1021	5,5510	0,0901	4,2775	-4,2775	1,6481	0,1461	8,7011	26000
23	-9,3983	3,2140	12,6123	6,3062	0,0793	3,0922	-3,0922	0,7581	0,8190	7,0034	150000
24	-9,2392	2,5522	11,7913	5,8957	0,0848	3,3435	-3,3435	0,9481	0,5524	7,2394	6000
25	-9,5804	2,2284	11,8087	5,9044	0,0847	3,6760	-3,6760	1,1443	0,4205	7,7725	68000
26	-9,1866	3,5481	12,7348	6,3674	0,0785	2,8193	-2,8193	0,6241	0,9886	6,6271	295000
27	-9,2079	3,4959	12,7037	6,3519	0,0787	2,8560	-2,8560	0,6421	0,9620	6,6740	410000
28	-9,0177	3,4175	12,4352	6,2176	0,0804	2,8001	-2,8001	0,6305	0,9392	6,5394	114000
29	-8,9507	3,8513	12,8020	6,4010	0,0781	2,5497	-2,5497	0,5078	1,1586	6,2580	595000
30	-8,6527	3,8412	12,4939	6,2470	0,0800	2,4058	-2,4058	0,4632	1,1810	5,9925	54000
31	-8,3491	3,7465	12,0956	6,0478	0,0827	2,3013	-2,3013	0,4378	1,1604	5,7630	9500
32	-8,3899	3,0406	11,4305	5,7153	0,0875	2,6746	-2,6746	0,6258	0,8088	6,1581	201
33	-8,4985	3,8872	12,3856	6,1928	0,0807	2,3056	-2,3056	0,4292	1,2200	5,8313	25000
34	-12,6836	4,4488	17,1324	8,5662	0,0584	4,1174	-4,1174	0,9895	1,1552	9,3900	182
35	-12,5206	4,6831	17,2037	8,6019	0,0581	3,9187	-3,9187	0,8926	1,2748	9,1123	33
36	-12,3105	4,7901	17,1006	8,5503	0,0585	3,7602	-3,7602	0,8268	1,3417	8,8622	7,5
37	-8,8732	3,7141	12,5873	6,2936	0,0794	2,5795	-2,5795	0,5286	1,0959	6,2550	4,3
38	-11,8975	5,0527	16,9501	8,4751	0,0590	3,4224	-3,4224	0,6910	1,5061	8,3509	15,8
39	-11,9315	5,1596	17,0911	8,5455	0,0585	3,3859	-3,3859	0,6708	1,5576	8,3295	30
40	-11,9029	5,1724	17,0753	8,5376	0,0586	3,3653	-3,3653	0,6632	1,5668	8,2973	27
41	-11,7818	5,0573	16,8391	8,4195	0,0594	3,3623	-3,3623	0,6713	1,5189	8,2434	nda
<b>R<sup>2</sup></b>	<b>0,2797</b>	<b>0,7291</b>	<b>0,5647</b>	<b>0,5647</b>	<b>0,5677</b>	<b>0,0336</b>	<b>0,0336</b>	<b>0,2889</b>	<b>0,7431</b>	<b>0,0187</b>	<b>Kat/km</b>

Tablo 4.15. Hesaplanan parametre ile aktivite arasındaki korelasyon

Parametreler	Cis-durumdaki moleküller	Trans- durumdaki moleküller
HOMO	41, 31, 30, 19, 39, 40, 38, 33, 29, 32, 28, 25, 37, 21, 36, 24, 27, 23, 17, 22, 20, 35, 18, 16, 26 and 34.	31, 32, 33, 30, 37, 29, 28, 21, 26, 27, 24, 18, 23, 20, 19, 25, 17, 22, 16, 41, 38, 40, 39, 36, 35 and 34.
LUMO	34, 22, 38, 39, 36, 35, 40, 41, 33, 30, 29, 37, 27, 26, 19, 28, 17, 23, 31, 32, 24, 21, 25, 20, 18 and 16.	40, 39, 41, 38, 36, 35, 34, 33, 29, 30, 31, 37, 26, 27, 28, 19, 17, 23, 32, 24, 21, 20, 25, 18, 16 and 22.
$E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$	34, 22, 35, 36, 38, 26, 39, 40, 37, 33, 27, 29, 30, 17, 23, 28, 19, 32, 24, 41, 31, 20, 18, 21, 25 and 16.	35, 34, 36, 39, 40, 38, 41, 17, 19, 29, 26, 27, 23, 37, 30, 28, 33, 31, 25, 24, 20, 21, 18, 32, 16 and 22.
( $\Delta E_n$ ) En yüksek	34	40
( $\Delta E_n$ ) En düşük	16	22
( $\Delta E_e$ ) En yüksekt	16	34
( $\Delta E_e$ ) En düşük	41	31
$E_{\text{HOMO}}$ ve $E_{\text{LUMO}}$	34, 35, 36, 38, 39, 40 and 41	34, 35, 36, 38, 39, 40 and 41

#### 4.1.2.1. 26 Trans-pozisyon molekülünün istatistiksel analizi

Trans-pozisyon durumunda bağımlı değişken(kcat / KM) ile diğer bağımsız açıklayıcı değişkenler ( $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  Enerji aralığı, Yumuşaklık, Elektronegatiflik, Kimyasal, elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nügleofugalite ve Elektrofugalite) arasında bir ilişki ya da etki olup olmadığını ve bu değişkenlerden hangisinin etkisinin daha fazla olduğunu belirlemek için çoklu regresyon analizini kullanılmıştır.

Analiz tablolarından şu sonuçlar bulunmuştur:

- Tüm bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon matrisi göz önüne alındığında, değişkenlerin ( $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  Enerji aralığı, Yumuşaklık, Elektronegatiflik, Kimyasal, elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nügleofugalite ve Elektrofugalite) aralarında bir korelasyon yoktur bu yüzden bu değişkenler etkili olmayacağı için kullanılmayacaktır. Kalan bağımsız değişkenler, LUMO, Yumuşaklık, Nükleofugalite, Elektrofugalite bağımlı değişkenle ilişkilendirilir.
- Bağımlı değişken ile çalışılan bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının değeri  $R = 0,610$ 'dir ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterir.
- Belirleme katsayısı  $R^2 = 0,372$ , bu, bağımsız değişkenlerin ( $k_{\text{cat}} / K_M$ ) içindeki farklılıkların ve değişimlerin %37'sini açıklayabildiği kalan %63 diğer etkenler, (şu andaki çalışmamızda değil dışsal olabilir) olabildiği anlamına gelir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hesaplanan tanımlayıcıların model<sup>a</sup> özeti ve  $k_{\text{cat}} / K_M$ . trans-konumu

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini Std. Hata
1	0,610 <sup>b</sup>	0,372	0,252	132676,96038

<sup>a</sup>Tahminler: (Sabit), Electrfugalite, LUMO, Nükleofugalite, Yumuşaklık

<sup>b</sup>Bağlı değişken:  $k_{\text{cat}}/K_M$ .

- ANOVA tablosu (4.17), olasılık = 0,05'ten küçük olması nedeniyle Sig = 0,037 <0,05 olduğunu gösterdiği için sıfır hipotezi reddedilip (Regresyon önemli) bağımsız değişken ile bağımlı değişkenler arasında bir ilişki olduğu yönündeki alternatif hipotezi kabul edilmiştir. Hesaplanan tanımlayıcıların trans pozisyonu için ANOVA hesaplaması Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Hesaplanan tanımlayıcıların ANOVA<sup>a</sup> tablosu ve trans pozisyonun  $K_{\text{cat}} / K_M$ 'si

Model	Karelerin Toplamı	df	Kare ortalaması	F	Sig.	
1	Regrasyon	218620318751,246	4	54655079687,812	3,105	0,037 <sup>b</sup>
	Kalıntı	369666692117,658	21	17603175815,127		
	Toplam	588287010868,905	25			

<sup>a</sup>. Bağlı değişken:  $k_{\text{cat}}/K_M$ .

<sup>b</sup>. Tahminler: (Sabit), Electrfugalite, LUMO, Nükleofugalite, Yumuşaklık

- Değişkenlerden birinin diğerine göre daha büyük etkiye sahip istatistiksel n ve istatistiksel testlerin regrasyon katsayıları Tablo 4.18 listelenmiştir. LUMO, Softness ve Elektrofugalite (Sig <0,05) 'in kcat / KM'de meydana gelen fark veya değişikliklerde önemli istatistiksel anlamlılığa sahip olduğunu, oysa nukleofugalitenin (Sig> 0,05) ise kcat / KM'de anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmektedir.

Şekil 4.22'deki şema, bu analizde kullanılan verilerin normal dağılımı takip ettiğini göstermektedir.

Tablo 4.18. Regresyon katsayıları değer tablosu

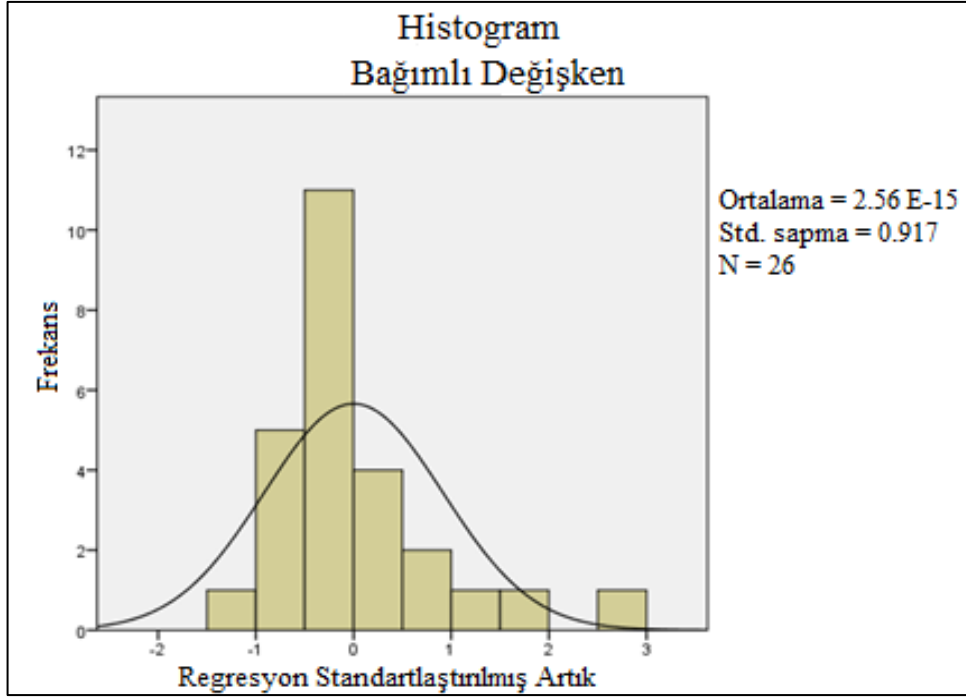
Model	Standartlanmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	Sig.	
	B	Std. Hata				
1	(Sabit)	13887510,229	5313131,572		2,614	0,016
	LUMO	-1305419,364	560997,045	-10,425	-2,327	0,030
	Yumuşaklık	-95710270,613	38042555,449	-7,405	-2,516	0,020
	Nukleofugalite	1303541,003	755381,024	3,798	1,726	0,099
	Electrfugalite	-428724,710	148730,611	-2,970	-2,883	0,009

a. Bağlı değişken: kcat/KM.

Regresyon denklemleri aşağıdaki gibi standart olmayan bir test (sabit limit) kullanılarak elde edilebilir:

$$k_{cat}/K_M = 13887510,229 + (-1305419,364)E_{LUMO} + (-95710270,613)$$

$$Yumuşaklık + 1303541,003 Nukleofugalite + (-428724,710) Electrfugalite.$$



Şekil 4.22. Değişkenlerin normal dağılımı

Bağımlı değişken ( $k_{cat}$  /  $K_M$  Tablo 4.18 değişkenlerin normal dağılımı) ile diğer bağımsız açıklayıcı değişkenler ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LOMO}$ ,  $E_{HOMO}-E_{LOMO}$  Enerji aralığı, Yumuşaklık, Elektronegatiflik, Kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite ve Elektrofugalite) arasında bir ilişki veya etkinin olup olmadığını belirlemek için cis-pozisyon bileşiklerinde, aynı çoklu regresyon analizi kullanılmıştır.

Analiz tablolarından çıkan sonuçlar aşağıda listelenmiştir:

- Tüm bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon matrisi göz önüne alındığında, değişkenlerin ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{HOMO}-E_{LOMO}$  Enerji aralığı, Elektronegatiflik, Kimyasal Potansiyel ve Nükleofugalite) aralarında bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir, bu yüzden bu değişkenler etkili olmadığı için değişken olarak alınmayacaktır. Kalan bağımsız değişkenler (Sertlik, Yumuşaklık Nükleofugalite, Elektrofugalite) bağımlı değişken ile ilişkilidir.
- Bağımlı değişken ile çalışılan bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının değeri  $R^2 = 0,452$  olup orta değerdir.

- Korelasyon katsayısı  $R^2 = 0,204$ , bu bağımsız değişkenlerin ( $k_{cat}/K_M$ )'de farklılıkların ve değişikliklerin % 20'sini açıklayabildiği anlamına gelir.ve kalan % 63 çalışmada olmayan dış faktörlerden kaynaklanabilir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hesaplanan tanımlayıcıların model<sup>b</sup> özeti ve  $k_{cat} / K_M$ . cis-konumu

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini Std. Hata
1	0,452 <sup>a</sup>	0,204	0,053	149296,35220

a. Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Sertlik, Nukleofugalite, Yumuşaklık

b. Bağlı değişken:  $k_{cat}/K_M$ .

- ANOVA Tablosu (Tablo 4.20) Sig = 0,285 <0,05 olduğunu göstermektedir. Olasılık değeri 0,05'ten küçük olması nedeniyle boş hipotez reddedilmiştir (Regresyon önemli) ve bağımsız değişken ile bağımlı değişkenler arasında bir ilişki olduğu yönündeki alternatif hipotezi kabul edilmiştir.

Tablo 4.20. Hesaplanan tanımlayıcıların ANOVA<sup>a</sup> tablosu ve cis-pozisyonun  $K_{cat} / K_M$ 'si

Model	Karelerin Toplamı	df	Kare ortalaması	F	Sig.	
1	Regresyon	120209594455,124	4	30052398613,781	1,348	0,285 <sup>b</sup>
	Kalıntı	468077416413,781	21	22289400781,609		
	Toplam	588287010868,905	25			

a. Bağlı Değişken:  $K_{cat} / K_M$

b. Tahmin: (Sabit), Elektrofugalite, Sertlik, Nucleofugalite, Yumuşaklık

- Değişkenlerden diğerine göre daha büyük etkiye sahip istatistiksel yeteneklerin ve istatistiksel testlerin regresyon katsayıları tablosunda (Tablo 4.21),  $K_{cat} / K_M$  cinsinden meydana gelen fark veya değişikliklerde her iki değişkenin de ( $E_{LUMO}$  yumuşaklık, Elektrofugalite) istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye (Sig< 0,05) sahip olduğu belirlenmiştir. Oysa Nukleofugalite (Sig> 0,05)  $K_{cat} / K_M$ 'de anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Tablo 4.21. Hesaplanan tanımlayıcıların regresyon katsayıları tablosu ve cis-pozisyonunun <sup>a</sup> $K_{cat} / K_M$  değeri

Model	Standartlanmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	Sig.	
	B	Std. Hata	Beta			
1	(Sabit)	4236240,683	5372518,685		0,789	0,439
	Sertlik	-24718,339	666369,771	-0,102	-0,037	0,971
	Yumuşaklık	-26275169,512	32466591,243	-1,602	-0,809	0,427
	Nucleofugality	-561424,629	450014,476	-2,083	-1,248	0,226
	Electrfugality	-187744,518	207069,519	-0,874	-0,907	0,375

a. Bağımlı Değişken:  $k_{cat} / K_M$

Regresyon denklemleri aşağıdaki gibi non standart olan bir test (sabit limit) kullanılarak elde edilebilir:

$$k_{cat}/K_M = 149296,35220 + (-24718,339) \text{Sertlik} + (-26275169,512) \text{Yumuşaklık} + (-561424,629) \text{Nukleofugalite} + (-187744,518) \text{Elektrofugalite}.$$

Bu analizde kullanılmış olan tüm veriler daha önce gösterildiği gibi normal dağılışı izler.

## 4.2. pKa Hesaplama Sonuçları

PKa değerlerini hesaplamak için ilk adım, sulu ve gaz fazlarındaki serbest enerjileri hesaplamaktır. Bu serbest enerjilerin hesaplanması genellikle bir termodinamik çevrim yardımı ile yapılmıştır. Bu hesaplama, doğru enerjileri bulmak için Complete Basis Set yöntemlerinden biri olan CBS-Q yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir, cis ve trans molekülleri için enerji değerleri sırasıyla Tablo 4.22 ve 4.23'de verilmiştir.

Tablo 4.22. *Cis*-durumdaki moleküllerinin CBS-Q serbest enerjileri

Mol. No.	Gp(eV)	gp-an(eV)	aq (eV)	aq-an(eV)	CH <sub>2</sub> -g(eV)	CH <sub>2</sub> -aq(eV)	P-g(eV)	P-aq(eV)
16	-663,699197	-663,151066	-663,71372	-663,22922	-663,667599	-663,6757	-664,00974	-664,10152
17	-657,749135	-657,174884	-657,75792	-657,26805	-657,712912	-657,7197	-658,05592	-658,13695
18	-572,591035	-572,033766	-572,60368	-572,11721	-572,556675	-572,566	-572,90582	-572,99396
19	-657,730428	-657,181287	-657,73824	-657,24848	-657,691638	-657,6984	-658,04156	-658,12124
20	-551,529414	-550,976726	-551,54403	-551,0565	-551,494436	-551,505	-551,83846	-551,93154
21	-611,842511	-611,285485	-611,8555	-611,36905	-611,80816	-611,817	-612,16304	-612,24834
22	-663,701884	-663,14898	-663,71452	-663,2334	-663,665791	-663,6756	-664,01311	-664,1022
23	-657,751694	-657,18958	-657,76055	-657,27593	-657,716301	-657,7256	-658,06478	-658,14716
24	-687,008758	-686,452426	-687,01962	-686,50896	-686,97507	-686,984	-687,33183	-687,41509
25	-551,531314	-550,974716	-551,54507	-551,05504	-551,496038	-551,5066	-551,84214	-551,93259
26	-558,577389	-557,995314	-558,58685	-558,09967	-558,543029	-558,5525	-558,89299	-558,9726
27	-558,590196	-558,030488	-558,60034	-558,10763	-558,554237	-558,5603	-558,91015	-558,9856
28	-918,564718	-918,005331	-918,57491	-918,08041	-918,530335	-918,5365	-918,90073	-919,20726
29	-459,396691	-458,827284	-459,4068	-458,91188	-459,361102	-459,3677	-459,71849	-459,79793
30	-498,63657	-498,063502	-498,64639	-498,14718	-498,601269	-498,6077	-499,16366	-499,03574
31	-573,764797	-573,196762	-573,77593	-573,27983	-573,728948	-573,7372	-574,0901	-574,16887
32	-536,66849	-536,088971	-536,67642	-536,17584	-536,627529	-536,6351	-536,99709	-537,07109
33	-537,877431	-537,301185	-537,88677	-537,38821	-537,839697	-537,8462	-538,20535	-538,28174
34	-604,775058	-604,179206	-604,75999	-604,26909	-604,71715	-604,7249	-605,05193	-605,1456
35	-505,562867	-504,597594	-505,57575	-505,08333	-505,531756	-505,5407	-505,87437	-505,96484
36	-406,38526	-405,807454	-406,39676	-405,90168	-406,353085	-406,3609	-406,69904	-406,78776
37	-498,632374	-498,058294	-498,63958	-498,14824	-498,5985	-498,6	-498,95657	-499,03494
38	-307,225497	-306,638776	-307,23618	-306,73763	-307,193869	-307,2003	-307,55066	-307,63489
39	-346,453953	-345,867373	-346,46903	-345,96624	-346,42217	-346,4289	-346,78087	-346,86124
40	-385,682685	-385,096011	-385,69366	-385,19437	-385,650767	-385,6573	-386,01065	-386,0908
41	-346,457822	-345,870991	-346,46866	-345,96893	-346,426101	-346,4325	-346,78714	-346,86772

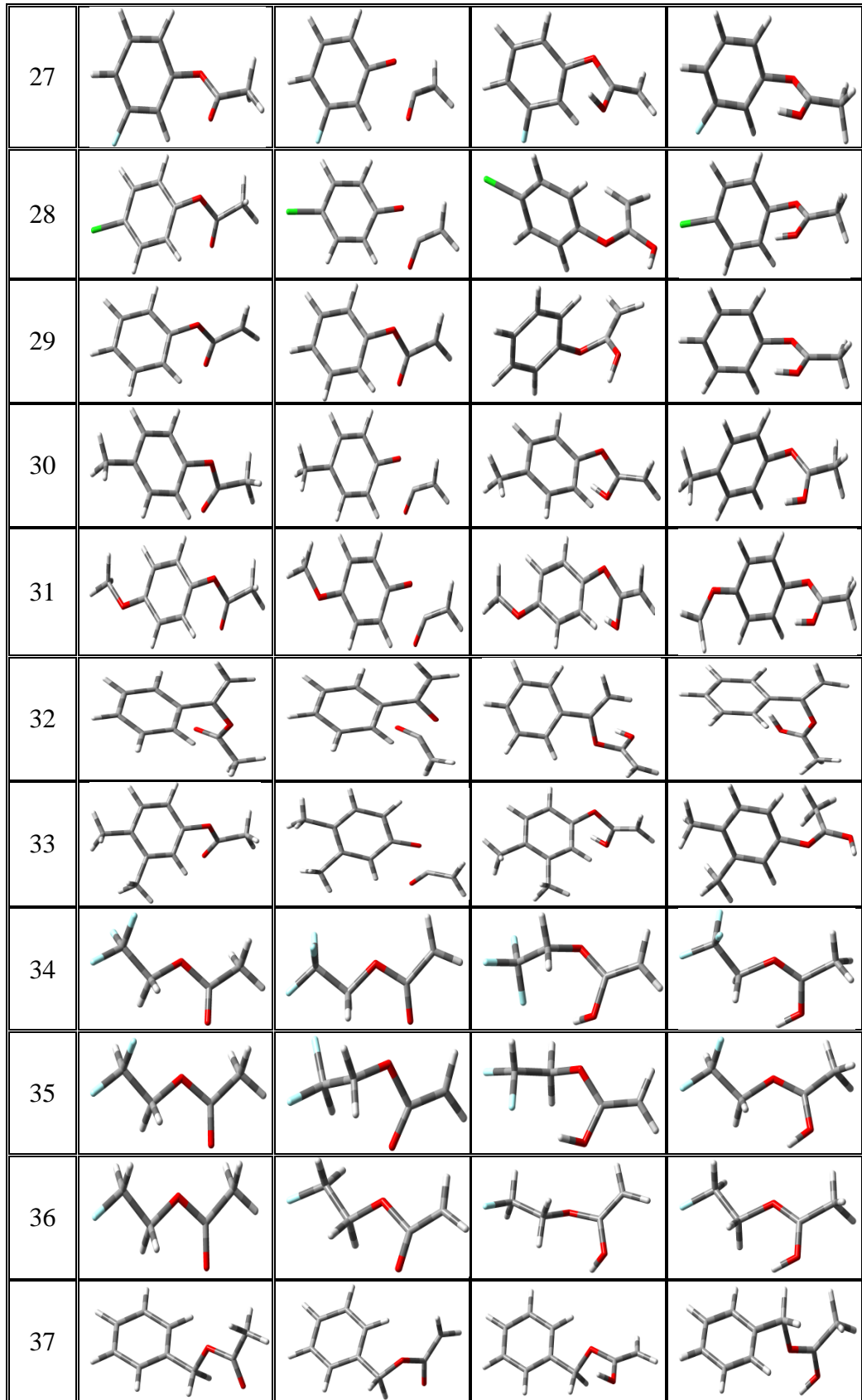
Tablo 4.23. *Trans*-durumdaki moleküllerinin CBS-Q serbest enerjileri

Mol. No.	Gp (eV)	gp-an(eV)	aq(eV)	aq-an(eV)	CH <sub>2</sub> -g(eV)	CH <sub>2</sub> -aq(eV)	P-g(eV)	P-aq(eV)
16	-663,70926	-663,15106	-663,71895	-663,22932	-663,66938	-663,67865	-664,01259	-664,10239
17	-657,75233	-657,17952	-657,76019	-657,26930	-657,70480	-657,71172	-658,05132	-658,13695
18	-572,59625	-572,03377	-572,60881	-572,11435	-572,55677	-572,56596	-572,90482	-572,99396
19	-657,73985	-657,16472	-657,74506	-657,25090	-657,68600	-657,69298	-658,03944	-658,12431
20	-551,53573	-550,97673	-551,54730	-551,05614	-551,49559	-551,50628	-551,83972	-551,93106
21	-611,84760	-611,28549	-611,86021	-611,36746	-611,81450	-611,82263	-612,17165	-612,25315
22	-663,70589	-663,14898	-663,71794	-663,22652	-663,66582	-663,67657	-664,01740	-664,10284
23	-657,75559	-657,18172	-657,76310	-657,27080	-657,70956	-657,71645	-658,06624	-658,14477
24	-687,01750	-686,42554	-687,02431	-686,50832	-686,95136	-686,95984	-687,34208	-687,41509
25	-551,53636	-550,97470	-551,54840	-551,05554	-551,49680	-551,50609	-551,84366	-551,93134
26	-558,57216	-557,99478	-558,57963	-558,08487	-558,53658	-558,53290	-558,89420	-558,96978
27	-558,59326	-558,03050	-558,60607	-558,10200	-558,55434	-558,56080	-558,90916	-558,98499
28	-918,58893	-918,00533	-918,57788	-918,08519	-918,53033	-918,54282	-918,90508	-918,98485
29	-459,40235	-458,74758	-459,41007	-458,91403	-459,36181	-459,36811	-459,72296	-459,79750
30	-498,64083	-498,06350	-498,64644	-497,99153	-498,60170	-498,60457	-498,96343	-499,03799
31	-573,76973	-573,19177	-573,76973	-573,28091	-573,72927	-573,73673	-574,09342	-573,77960
32	-536,66933	-536,09524	-536,67642	-536,17765	-536,63189	-536,63792	-536,99851	-537,07338
33	-537,88013	-537,30149	-537,88677	-537,33855	-537,84163	-537,84612	-538,20535	-538,28174
34	-604,76081	-604,10524	-604,76875	-604,27150	-604,71320	-604,72017	-605,04749	-605,14331
35	-505,57511	-504,99905	-505,58340	-505,08518	-505,52806	-505,53406	-505,86893	-505,96015
36	-406,39503	-405,81186	-406,40370	-405,90227	-406,34634	-406,35437	-406,69400	-406,78612
37	-498,64169	-498,05859	-498,64555	-498,14590	-498,59320	-498,59973	-498,90649	-499,03494
38	-307,23642	-306,64244	-307,24271	-306,73863	-307,18950	-307,19624	-307,55017	-307,63642
39	-346,46475	-345,87143	-346,47132	-345,96616	-346,41606	-346,42304	-346,77532	-346,86064
40	-385,69414	-385,10061	-385,70056	-385,19636	-385,64534	-385,65239	-386,00560	-386,08771
41	-346,47031	-345,87733	-346,47632	-345,97077	-346,42190	-346,42925	-346,78446	-346,98816

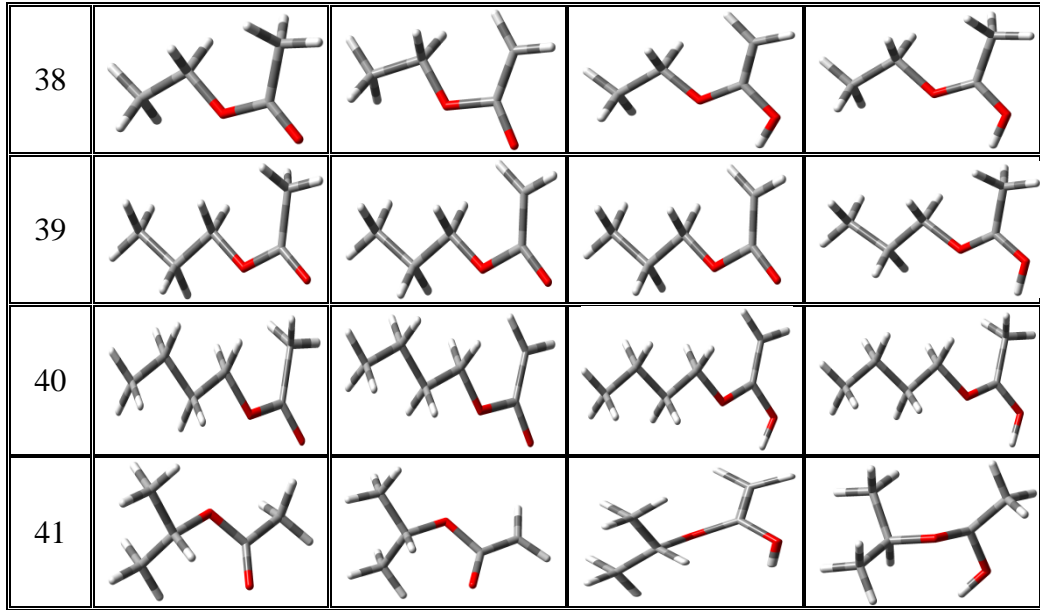
No.	Gp	An	CH2	Pp
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				

Şekil 4.23. Molekülün farklı durumlarda şekli

Şekil 4.23'in devamı



Şekil 4.23'in devamı



Tablo 4.24 ve 4.25'da belirtilen Gauss çıktı dosyalarından toplanan özel enerji değerlerinden pKa, daha önce materyal ve yöntem bölümünde belirtilen denklemleri takip ederek hesaplanmıştır.

$$pK_a = \Delta G_{aq} / 2,303RT \quad (4.13)$$

$$\Delta G_{aq} = \Delta G_{gas} + \Delta \Delta G_{solv} \quad (4.14)$$

Bu döngüde  $\Delta G_{gas}$  şu şekilde hesaplanabilir

$$G_{gas} = G_{gas}(H^+) + G_{gas}(B^-) - G_{gas}(BH) \quad (4.15)$$

$$\Delta G_{gas} (1M) = \Delta \Delta G_{gas} (1atm) + RT \ln 24,46 \quad (4.16)$$

$\Delta \Delta G_{solv}$  aşağıdaki denklemden elde edilir;

$$\Delta \Delta G_{solv} = \Delta G_{solv}(H^+) + \Delta G_{solv}(B^-) - \Delta G_{solv}(BH) \quad (4.17)$$

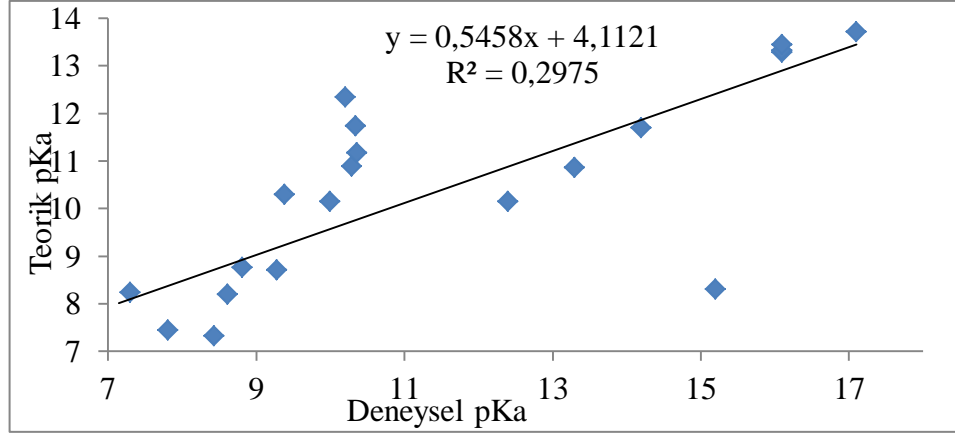
Hesaplanan son pKa değerleri Tablo 4.24 ve 4.25'de verilmiştir. Teorik olarak hesaplanan asetoksi türevlerinin pKa'ları, aynı bileşikler için Khersonsky ve Tawfik (2005) tarafından daha önce yapılan deneysel pKa'larla karşılaştırılmıştır. Hesaplanan korelasyonlar Şekil 4.23 de verilmiştir.

Tablo 4.24. *Cis-pozisyonu molekülleri için hesaplanan pKa*

Mol. No.	CH2-g hartree	gp-an	CH2-aq	aq-an	proton-gas	DGsolv (H+)	deltaGgaz(1M)	RTln 24,46	deltaG gaz( )	deltaG solvBH	deltaG solvB-	Delta deltaG		Cal. Pka	exp. Pka
16	-663,66760	-663,15107	-663,67575	-663,22922	-0,010008	-0,420711	0,50653	0,00302	0,50351	-0,00815	-0,07816	-0,49072	8,02647	<b>5,89</b>	<b>7,14</b>
17	-657,71291	-657,17488	-657,71969	-657,26805	-0,010008	-0,420711	0,52802	0,00302	0,52500	-0,00678	-0,09317	-0,50709	11,23744	<b>8,24</b>	<b>7,30</b>
18	-572,55668	-572,03377	-572,56600	-572,11721	-0,010008	-0,420711	0,51290	0,00302	0,50988	-0,00932	-0,08344	-0,49483	9,44653	<b>6,93</b>	<b>7,66</b>
19	-657,69164	-657,18129	-657,69839	-657,24848	-0,010008	-0,420711	0,50034	0,00302	0,49733	-0,00675	-0,06719	-0,48115	10,14871	<b>7,44</b>	<b>7,81</b>
20	-551,49444	-550,97673	-551,50499	-551,05650	-0,010008	-0,420711	0,50770	0,00302	0,50468	-0,01055	-0,07978	-0,48994	9,25326	<b>6,79</b>	<b>7,95</b>
21	-611,80816	-611,28549	-611,81703	-611,36905	-0,010008	-0,420711	0,51267	0,00302	0,50965	-0,00887	-0,08356	-0,49540	8,94138	<b>6,56</b>	<b>8,05</b>
22	-663,66579	-663,14898	-663,67557	-663,23340	-0,010008	-0,420711	0,50680	0,00302	0,50379	-0,00977	-0,08442	-0,49536	5,28740	<b>3,88</b>	<b>8,39</b>
23	-657,71630	-657,18958	-657,72558	-657,27593	-0,010008	-0,420711	0,51671	0,00302	0,51370	-0,00928	-0,08635	-0,49778	9,98870	<b>7,33</b>	<b>8,43</b>
24	-686,97507	-686,45243	-686,98402	-686,50896	-0,010008	-0,420711	0,51264	0,00302	0,50962	-0,00895	-0,05653	-0,46829	25,93183	<b>19,02</b>	<b>8,47</b>
25	-551,49604	-550,97472	-551,50660	-551,05504	-0,010008	-0,420711	0,51131	0,00302	0,50830	-0,01056	-0,08032	-0,49047	11,18536	<b>8,20</b>	<b>8,61</b>
26	-558,54303	-557,99531	-558,55246	-558,09967	-0,010008	-0,420711	0,53771	0,00302	0,53469	-0,00943	-0,10435	-0,51564	11,95594	<b>8,77</b>	<b>8,81</b>
27	-558,55424	-558,03049	-558,56030	-558,10763	-0,010008	-0,420711	0,51374	0,00302	0,51072	-0,00606	-0,07714	-0,49179	11,87938	<b>8,71</b>	<b>9,28</b>
28	-918,53034	-918,00533	-918,53654	-918,08041	-0,010008	-0,420711	0,51500	0,00302	0,51198	-0,00620	-0,07508	-0,48959	14,04868	<b>10,30</b>	<b>9,38</b>
29	-459,36110	-458,82728	-459,36766	-458,91188	-0,010008	-0,420711	0,52381	0,00302	0,52079	-0,00656	-0,08459	-0,49874	13,83596	<b>10,15</b>	<b>10,00</b>
30	-498,60127	-498,06350	-498,60775	-498,14718	-0,010008	-0,420711	0,52776	0,00302	0,52474	-0,00648	-0,08368	-0,49791	16,83420	<b>12,35</b>	<b>10,20</b>
31	-573,72895	-573,19676	-573,73723	-573,27983	-0,010008	-0,420711	0,52218	0,00302	0,51916	-0,00828	-0,08306	-0,49549	14,85127	<b>10,89</b>	<b>10,29</b>
32	-536,62753	-536,08897	-536,63509	-536,17584	-0,010008	-0,420711	0,52855	0,00302	0,52553	-0,00756	-0,08687	-0,50002	16,01090	<b>11,74</b>	<b>10,34</b>
33	-537,83970	-537,30119	-537,84625	-537,38821	-0,010008	-0,420711	0,52850	0,00302	0,52549	-0,00655	-0,08703	-0,50119	15,24723	<b>11,18</b>	<b>10,36</b>
34	-604,71715	-604,17921	-604,72488	-604,26909	-0,010008	-0,420711	0,52794	0,00302	0,52492	-0,00773	-0,08988	-0,50287	13,83784	<b>10,15</b>	<b>12,40</b>
35	-505,53176	-504,59759	-505,54067	-505,08333	-0,010008	-0,420711	0,92415	0,00302	0,92114	-0,00892	-0,48573	-0,89753	14,81613	<b>10,87</b>	<b>13,30</b>
36	-406,35309	-405,80745	-406,36085	-405,90168	-0,010008	-0,420711	0,53562	0,00302	0,53261	-0,00777	-0,09423	-0,50717	15,96133	<b>11,71</b>	<b>14,20</b>
37	-498,59850	-498,05829	-498,60001	-498,14824	-0,010008	-0,420711	0,53020	0,00302	0,52718	-0,00151	-0,08994	-0,50914	11,31964	<b>8,30</b>	<b>15,20</b>
38	-307,19387	-306,63878	-307,20025	-306,73763	-0,010008	-0,420711	0,54508	0,00302	0,54207	-0,00638	-0,09886	-0,51318	18,12498	<b>13,29</b>	<b>16,10</b>
39	-346,42217	-345,86737	-346,42894	-345,96624	-0,010008	-0,420711	0,54479	0,00302	0,54177	-0,00677	-0,09886	-0,51281	18,17393	<b>13,33</b>	<b>16,10</b>
40	-385,65077	-385,09601	-385,65733	-385,19437	-0,010008	-0,420711	0,54475	0,00302	0,54173	-0,00656	-0,09836	-0,51251	18,33897	<b>13,45</b>	<b>16,10</b>
41	-346,42610	-345,87099	-346,43249	-345,96893	-0,010008	-0,420711	0,54510	0,00302	0,54208	-0,00639	-0,09794	-0,51226	18,71484	<b>13,72</b>	<b>17,10</b>

Tablo 4.25. *Trans* pozisyonu molekülleri için hesaplanan pKa

Mol. No.	CH2-g hartree	gp-an	CH2-aq	aq-an	proton-gas	DGsolv (H+)	deltaG gaz(1M)	RTln 24,46	deltaG gaz( )	deltaG solvBH	deltaG solvB-	Delta deltaG		Cal. Pka	exp. Pka
16	-663,66938	-663,15106	-663,67865	-663,22932	-0,010008	-0,420711	0,50831	0,00302	0,50530	-0,00926	-0,07826	-0,48971	9,78350	7,17	7,14
17	-657,70480	-657,17952	-657,71172	-657,26930	-0,010008	-0,420711	0,51527	0,00302	0,51226	-0,00693	-0,08978	-0,50357	5,45306	4,00	7,30
18	-572,55677	-572,03377	-572,56596	-572,11435	-0,010008	-0,420711	0,51300	0,00302	0,50998	-0,00919	-0,08058	-0,49210	11,21673	8,23	7,66
19	-657,68600	-657,16472	-657,69298	-657,25090	-0,010008	-0,420711	0,51127	0,00302	0,50825	-0,00698	-0,08618	-0,49991	5,23468	3,84	7,81
20	-551,49559	-550,97673	-551,50628	-551,05614	-0,010008	-0,420711	0,50884	0,00302	0,50583	-0,01069	-0,07941	-0,48943	10,29178	7,55	7,95
21	-611,81450	-611,28549	-611,82263	-611,36746	-0,010008	-0,420711	0,51901	0,00302	0,51599	-0,00813	-0,08197	-0,49455	13,45129	9,86	8,05
22	-663,66582	-663,14898	-663,67657	-663,22652	-0,010008	-0,420711	0,50683	0,00302	0,50382	-0,01075	-0,07754	-0,48750	10,23907	7,51	8,39
23	-657,70956	-657,18172	-657,71645	-657,27080	-0,010008	-0,420711	0,51783	0,00302	0,51481	-0,00689	-0,08907	-0,50290	7,47678	5,48	8,43
24	-686,95136	-686,42554	-686,95984	-686,50832	-0,010008	-0,420711	0,51581	0,00302	0,51280	-0,00848	-0,08279	-0,49502	11,15775	8,18	8,47
25	-551,49680	-550,97470	-551,50609	-551,05554	-0,010008	-0,420711	0,51209	0,00302	0,50907	-0,00929	-0,08084	-0,49226	10,55157	7,74	8,61
26	-558,53658	-557,99478	-558,53290	-558,08487	-0,010008	-0,420711	0,53179	0,00302	0,52878	0,00367	-0,09009	-0,51448	8,97088	6,58	8,81
27	-558,55434	-558,03050	-558,56080	-558,10200	-0,010008	-0,420711	0,51383	0,00302	0,51081	-0,00647	-0,07150	-0,48575	15,72915	11,54	9,28
28	-918,53033	-918,00533	-918,54282	-918,08519	-0,010008	-0,420711	0,51499	0,00302	0,51197	-0,01249	-0,07986	-0,48808	14,99183	10,99	9,38
29	-459,36181	-458,74758	-459,36811	-458,91403	-0,010008	-0,420711	0,60422	0,00302	0,60121	-0,00629	-0,16645	-0,58087	12,76229	9,36	10,00
30	-498,60170	-498,06350	-498,60457	-497,99153	-0,010008	-0,420711	0,52818	0,00302	0,52517	-0,00287	0,07198	-0,34586	112,51747	82,52	10,20
31	-573,72927	-573,19177	-573,73673	-573,28091	-0,010008	-0,420711	0,52750	0,00302	0,52448	-0,00745	-0,08914	-0,50240	13,85604	10,16	10,29
32	-536,63189	-536,09524	-536,63792	-536,17765	-0,010008	-0,420711	0,52664	0,00302	0,52362	-0,00603	-0,08241	-0,49709	16,64720	12,21	10,34
33	-537,84163	-537,30149	-537,84612	-537,33855	-0,010008	-0,420711	0,53013	0,00302	0,52711	-0,00449	-0,03705	-0,45328	46,33467	33,98	10,36
34	-604,71320	-604,10524	-604,72017	-604,27150	-0,010008	-0,420711	0,59795	0,00302	0,59493	-0,00697	-0,16626	-0,58000	9,37185	6,87	12,40
35	-505,52806	-504,99905	-505,53406	-505,08518	-0,010008	-0,420711	0,51900	0,00302	0,51598	-0,00600	-0,08613	-0,50084	9,50300	6,97	13,30
36	-406,34634	-405,81186	-406,35437	-405,90227	-0,010008	-0,420711	0,52447	0,00302	0,52145	-0,00803	-0,09041	-0,50309	11,52358	8,45	14,20
37	-498,59320	-498,05859	-498,59973	-498,14590	-0,010008	-0,420711	0,52460	0,00302	0,52159	-0,00654	-0,08731	-0,50148	12,61482	9,25	15,20
38	-307,18950	-306,64244	-307,19624	-306,73863	-0,010008	-0,420711	0,53705	0,00302	0,53403	-0,00673	-0,09618	-0,51016	14,98116	10,99	16,10
39	-346,41606	-345,87143	-346,42304	-345,96616	-0,010008	-0,420711	0,53462	0,00302	0,53160	-0,00698	-0,09473	-0,50845	14,52747	10,65	16,10
40	-385,64534	-385,10061	-385,65239	-385,19636	-0,010008	-0,420711	0,53472	0,00302	0,53171	-0,00705	-0,09575	-0,50941	13,98970	10,26	16,10
41	-346,47031	-345,87733	-346,42925	-345,97077	-0,010008	-0,420711	0,58297	0,00302	0,57996	0,04106	-0,09345	-0,55522	15,52396	11,38	17,10



Şekil 4.24. Cis-pozisyon moleküllerinin hesaplanmış ve deneysel Pka arasındaki ilişki.

Ayrıca, benzer moleküller için hesaplanan pKa değerleri, deneyle ilişkili olarak test edildiğinde, çok daha güçlü bir ilişki vermiştir (Şekil 4.24).

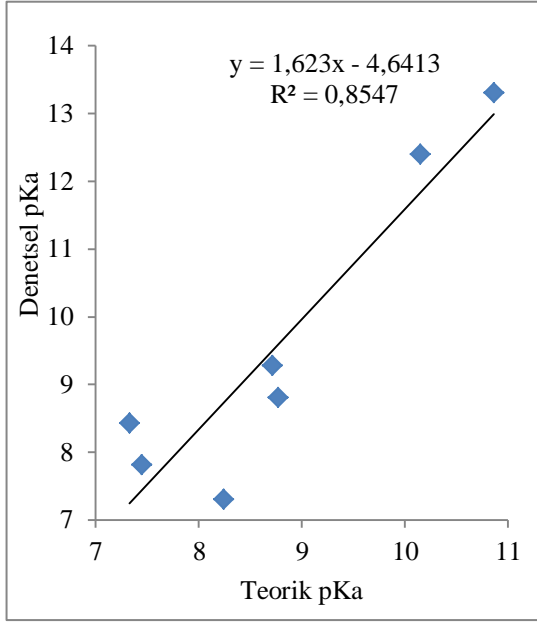
Bu ilişkiler aşağıdaki gibi gösterilebilir: birinci grup, alkil asetat trifloroetil asetat (**34**), 2,2 difloroetil trifloroetil asetat (**34**), 2,2 difloroetil asetat (**35**), 2-floroetil asetat (**36**), etil asetat (**38**), propil asetat (**39**), butil asetat (**40**) ve izopirpil asetat (**41**) oluşan birinci grupta elde edilen bir korelasyon  $R^2 = 0,9859$ 'dir.

ikinci grup,: 4-asetoksi metil benzoat (**24**), 4-metoksi fenil asetat (**31**), 3,4 dimetil fenil asetat (**33**) ve benzil asetat (**37**) den oluşan alkil feniller olup,  $R^2 = 0.642$  korelasyon değeri elde edilmiştir.

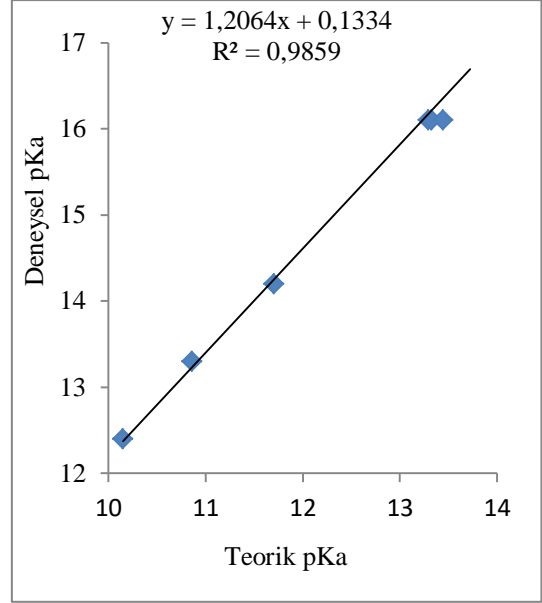
2,6-difloro-fenil asetat (**17**), 2,3 difloro-fenil asetat (**19**), 2,4-difloro-fenil asetat (**23**), 2-florofenil asetat (**26**), 3-florofenil asetat (**27**) triflorofenil asetat (**34**) ve 2,2 diflorofenil asetat (**35**) moleküllerini içeren floro asetoksi türevi olan üçüncü grup için  $R^2 = 0,8547$  değerinde bir korelasyon elde edilmiştir.

Nitro ve siyano türevlerinden oluşan dördüncü grup, 4-nitrofenil asetat (**16**), 4-siyanofenil asetat (**20**) ve 3-siyanofenil asetat (**25**), 3-siyanofenil asetat (**22**) dan oluşmaktadır.

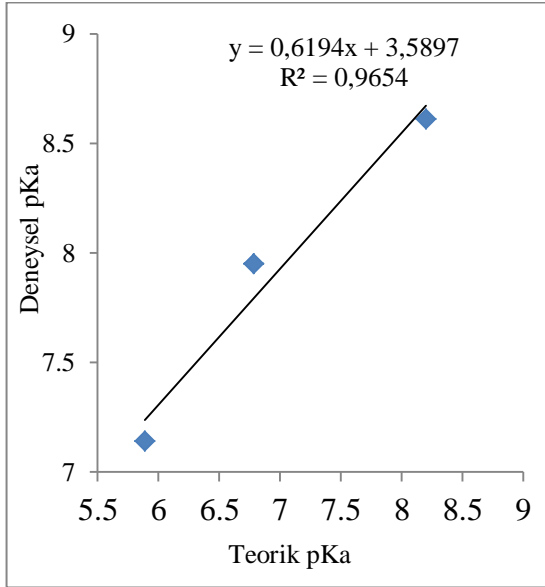
Hesaplamalarda 3-nitrofenil asetat (molecule **22**) nedeniyle aşırı bir pKa değerine sahip olduğu için dördüncü gruptan çıkarılır ve yapılan hesaplamada  $R^2 = 0.9654$  korelasyon değeri elde edilir (Şekil 4.25-Şekil 4.28).



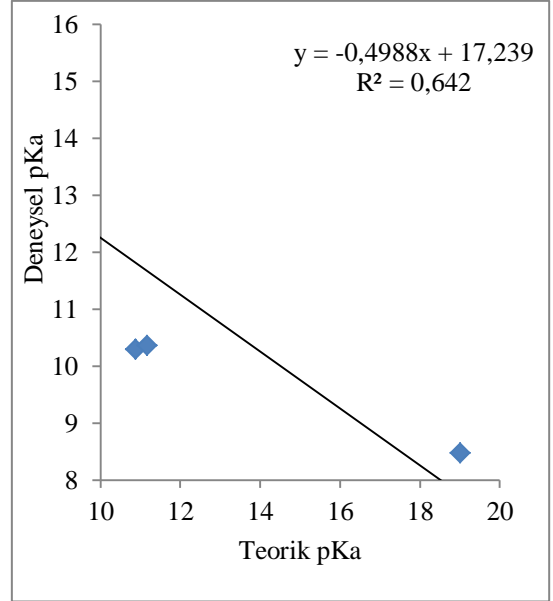
Şekil 4.27. Cis-floro asetat moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.



Şekil 4.25. Cis-alkil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.



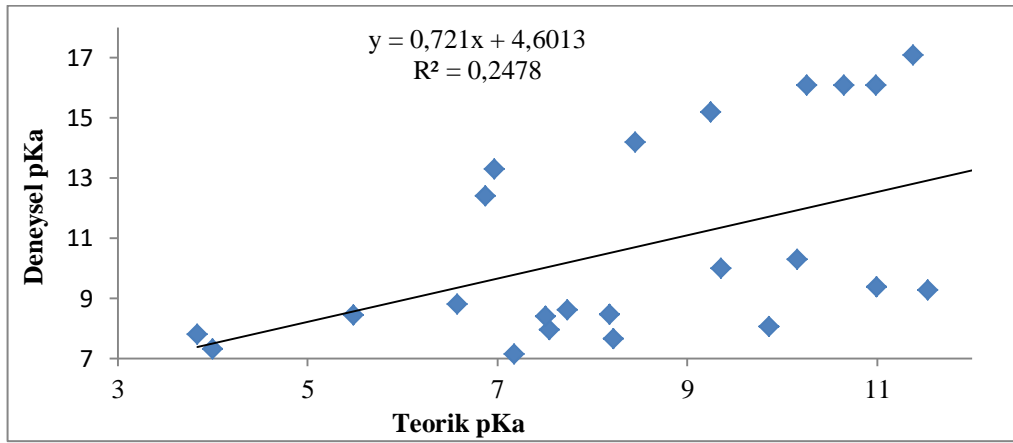
Şekil 4.28. Cis-nitro siyano moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.



Şekil 4.26. Cis-alkil-fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.

Trans-konumundaki molekülleri için yapılan pKa hesaplamaları cis konumundaki moleküller için yapılan pKa hesaplamalarındakine benzerdir. Trans konumu için yapılan pKa hesaplamaları Tablo 4.25'de verilmiştir.

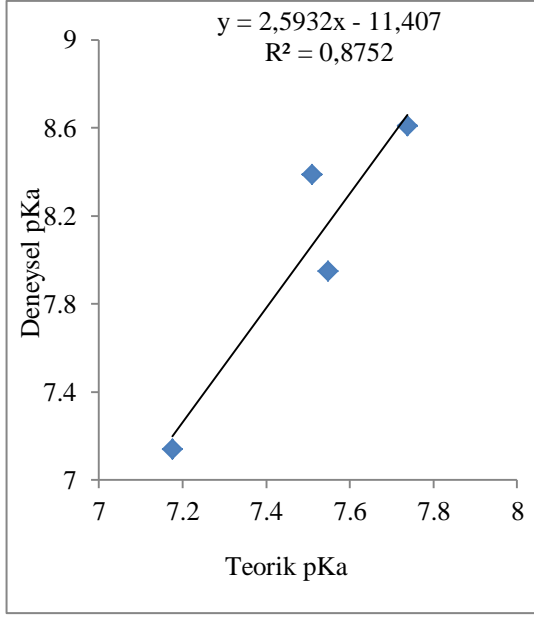
Tablo 4.25'de verilen pKa değerlerinden görüldüğü gibi, bazı makul olmayan **30**, **33**, **17** ve **19** moleküllerine ait değerler vardır. Dolayısıyla hesaplanan ve deneysel arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur. İki aşırı değer (82,52 ve 33,98) hariç tutulduğunda ise, Şekil 4.29'de gösterildiği gibi kabul edilebilir bir ilişki elde edilmiştir.



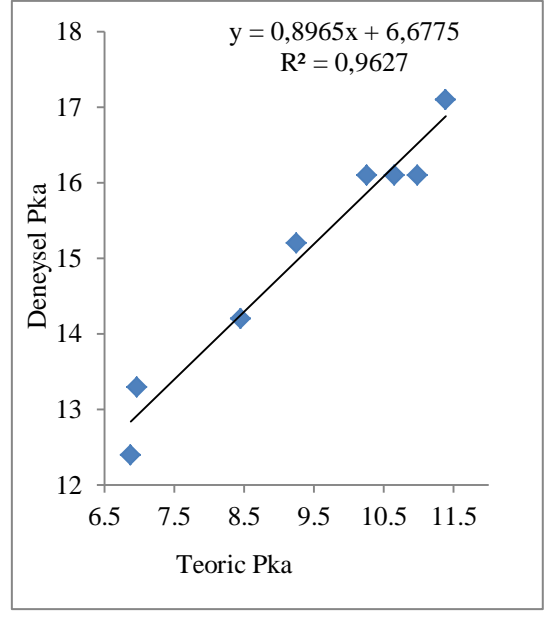
Şekil 4.29. Trans konumundaki moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki

Daha önce de belirtildiği gibi, cis pozisyon moleküllerinde belirtilen gruplar için yapılan hesaplamalara benzer hesaplamalar yapıp elde edilen teorik pKa değerleri ile deneysel pKa arasındaki korelasyonlar test edilmiştir. Cis alkil grubunda **37** nolu molekül korelasyonu düşürdüğünden korelasyona alınmamıştır. Trans konumunda ise bu molekülün korelasyonda önemli bir değişme yapmamıştır. Cis konumunda **37** nolu molekül gruba katıldığında hesaplanan  $R^2 = 0,2404$  iken katılmadığı zaman korelasyon  $R^2 = 0,9859$  elde edilmiştir.

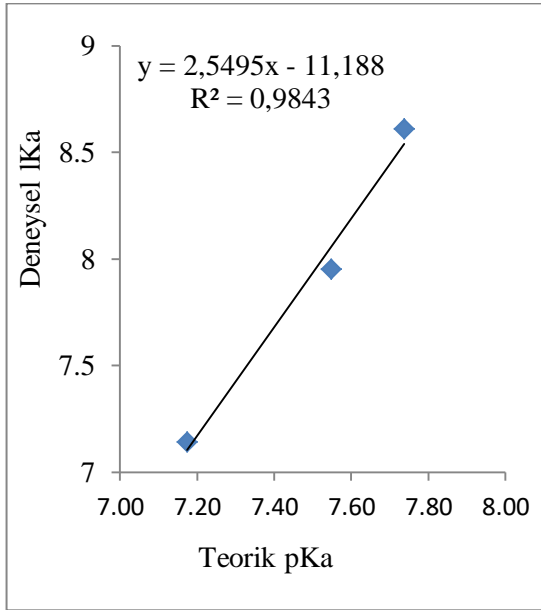
Trans konumunda **37** nolu molekül gruba katıldığında hesaplanan  $R^2 = 0,9627$  iken katılmadığı zaman korelasyon  $R^2 = 0,9659$  elde edilmiştir. Korelasyon katsayısında az bir değişiklik olmuş ve aynı zamanda azalma yerine artış sözkonusu olmuştur. Trans-pozisyonunda, molekül **37** hesaplamalara katılmadığı zaman  $R^2 = 0,0215$ , hesaplamalardan çıkarıldığı zaman  $R^2 = 0,3426$  değeri elde edilmiştir (Şekil 4.35 ve Şekil 4.30- Şekil 4.33 ).



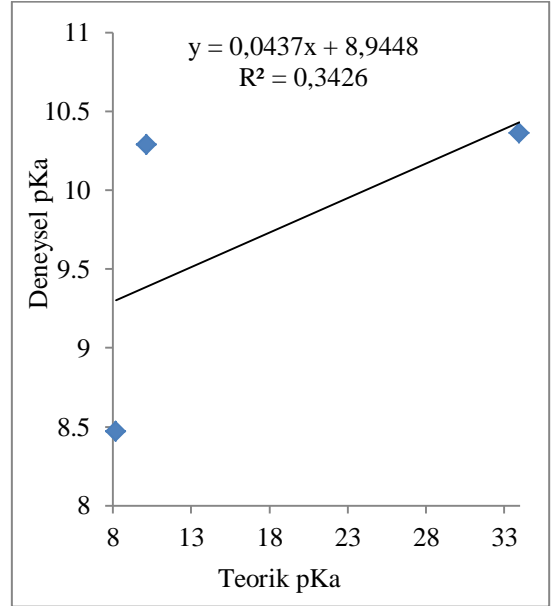
Şekil 4.32. Trans-nitro siyano fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.



Şekil 4.30. Trans alkil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.



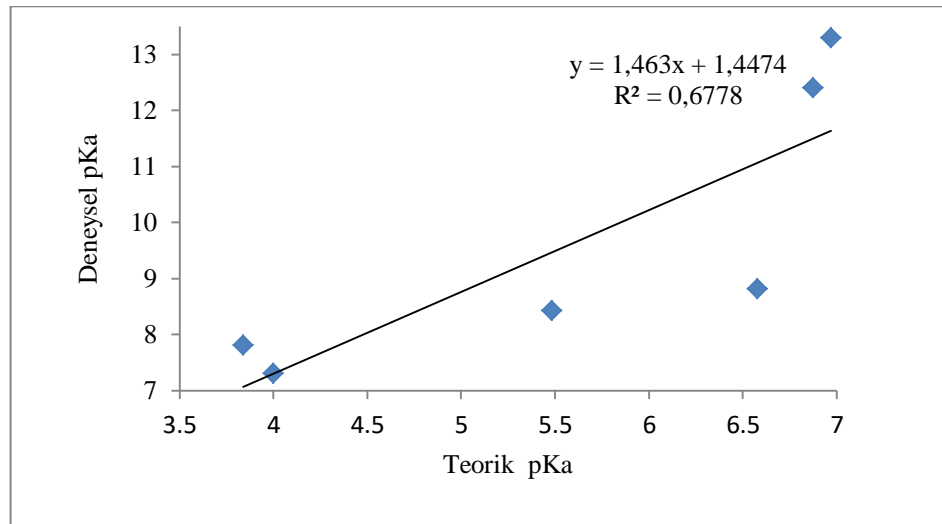
Şekil 4.33. Trans-nitro siyano fenil moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.



Şekil 4.31. Trans alkil fenill moleküllerinin teorik ve deneysel pKa arasındaki ilişki.

Benzer şekilde hesaplanan pKa'nın nitro ve siyano fenil asetoksi türevlerinin deneyle ilişkisi çalışılmıştır. Bu grupta 4-nitrofenil asetat (**16**), 4-siyanofenil asetat (**20**), 3-siyanofenil asetat (**22**) 3-nitrofenil vardır. Asetat ve (**25**) 3-siyanofenil asetat, dört molekül vardır. **22** nolu molekül cis konumunda korelasyona katılmadığı halde trans konumunda korelasyona katılmıştır. **22** nolu molekülün trans konumunda korelasyona eklendiği veya eklenmediği zaman hesaplanan korelasyon değerleri sırasıyla  $R^2=0,8752$  ve  $R^2=0,9843$  dir.

Diğer korelasyon, cis pozisyonunun fluoro-asetat bileşikleri için yapılmıştır. Yedi bileşikten oluşmak üzere elde edilen korelasyon  $R^2=0,8547$  dir. Fakat trans konumunda  $R^2=0,1276$  bulunmuştur. **27** nolu molekül (11.54) korelasyona dahil edilmediğinde  $R^2=0,6778$  olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.34).



Şekil 4.34. Trans fluoro asetate moleküllerinin deneysel ve teorik pKa ları arasındaki ilişki.

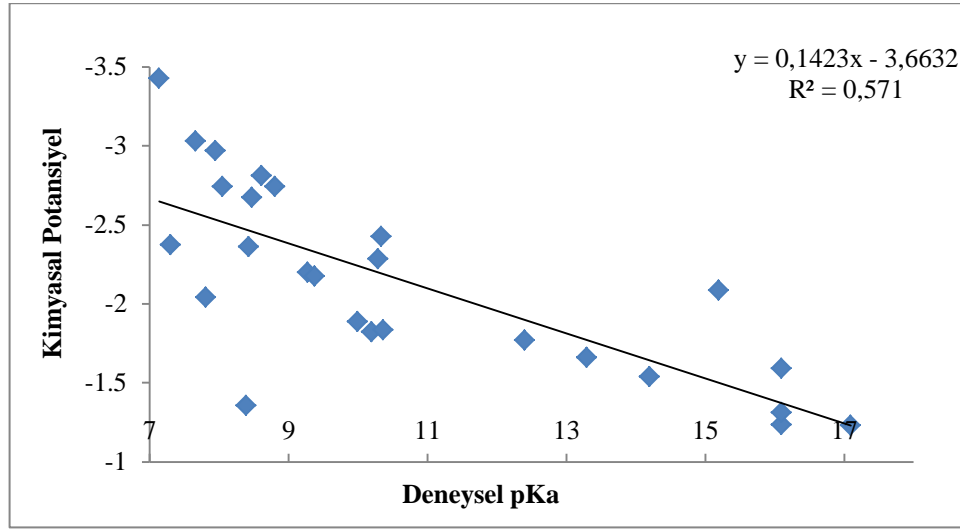
#### 4.2.1. Cis Konumunda 26 Molekülün İstatistiksel Çalışması

Ayrıca, Gaussian-09 serisi paket program kullanılarak teorik olarak CBS-Q düzeyinde gerçekleştirilen kuantum kimyasal hesaplamaları ve aynı programda da hesaplanan pKa ile olan ilişkisi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Her tanımlayıcı için her iki pozisyondaki hesaplanmış parametrelerin deneysel pKa ile doğrudan korelasyonlar ile ayrı ayrı test edilmiştir, daha sonra, SPSS programı kullanılarak kuantum kimyasal parametrelerle deneysel pKa ilişkisini test etmek için istatistiksel çalışma yapılmıştır.

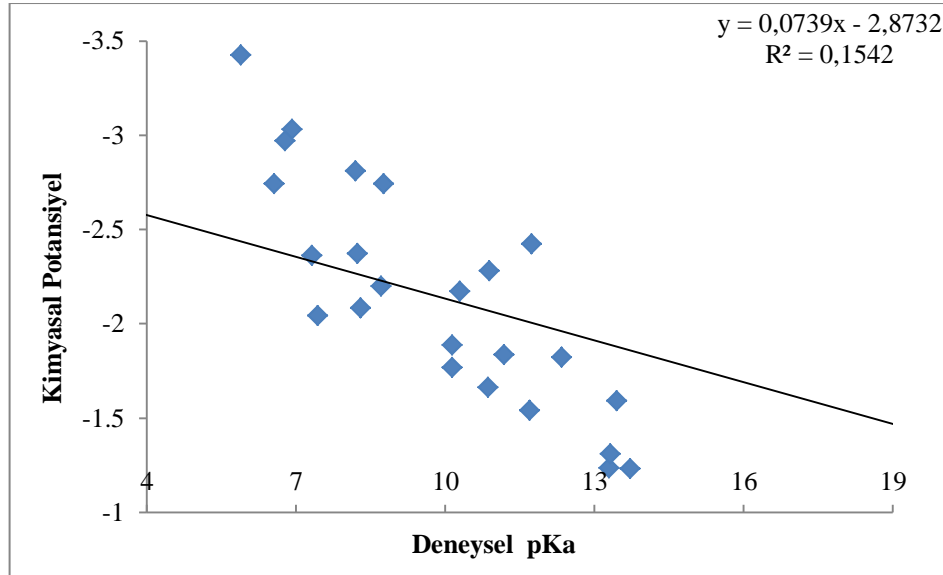
Tablo 4.26. *Cis*-asetoksi türevlerinin hesaplanan parametreler ile pKa (DeneySEL ve Hesaplanan) arasındaki korelasyonlar.

Mol. No.	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(γ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	Cal. Pka	Expe. Pka
16	-10,35864	0,96846	11,32710	5,66355	0,08828	4,69509	-4,69509	1,94612	0,08280	9,47298	6,95	7,14
17	-9,82529	2,77749	12,60278	6,30139	0,07935	3,52390	-3,52390	0,98533	0,61212	7,65993	5,62	7,30
18	-9,57576	1,69719	11,27295	5,63647	0,08871	3,93929	-3,93929	1,37657	0,25552	8,13409	5,97	7,66
19	-9,84951	2,75273	12,60224	6,30112	0,07935	3,54839	-3,54839	0,99912	0,60128	7,69807	5,65	7,81
20	-9,69631	1,75678	11,45309	5,72655	0,08731	3,96976	-3,96976	1,37596	0,26947	8,20900	6,02	7,95
21	-9,45331	1,90808	11,36139	5,68069	0,08802	3,77262	-3,77262	1,25272	0,32045	7,86568	5,77	8,05
22	-10,06367	0,82750	10,89117	5,44559	0,09182	4,61808	-4,61808	1,95816	0,06287	9,29903	6,82	8,39
23	-9,61576	2,69449	12,31026	6,15513	0,08123	3,46064	-3,46064	0,97285	0,58978	7,51105	5,51	8,43
24	-9,52515	2,06590	11,59105	5,79553	0,08627	3,72962	-3,72962	1,20007	0,36821	7,82746	5,74	8,47
25	-9,78638	1,65256	11,43894	5,71947	0,08742	4,06691	-4,06691	1,44592	0,23874	8,37256	6,14	8,61
26	-9,45603	2,98974	12,44577	6,22288	0,08035	3,23315	-3,23315	0,83990	0,71820	7,18449	5,27	8,81
27	-9,51971	2,82511	12,34481	6,17241	0,08101	3,34730	-3,34730	0,90762	0,64653	7,34112	5,38	9,28
28	-9,24133	2,79191	12,03324	6,01662	0,08310	3,22471	-3,22471	0,86417	0,64777	7,09719	5,20	9,38
29	-9,19317	3,19519	12,38835	6,19418	0,08072	2,99899	-2,99899	0,72600	0,82410	6,82208	5,00	10,00
30	-8,89629	3,24362	12,13991	6,06996	0,08237	2,82633	-2,82633	0,65801	0,86665	6,51932	4,78	10,20
31	-8,63152	3,18757	11,81909	5,90954	0,08461	2,72198	-2,72198	0,62688	0,85968	6,30363	4,62	10,29
32	-8,69057	2,61803	11,30860	5,65430	0,08843	3,03627	-3,03627	0,81521	0,60609	6,67863	4,90	10,34
33	-8,84023	3,50349	12,34373	6,17186	0,08101	2,66837	-2,66837	0,57683	0,99439	6,33113	4,64	10,36
34	-12,50808	4,42814	16,93623	8,46811	0,05905	4,03997	-4,03997	0,96370	1,15778	9,23772	6,77	12,40
35	-12,32005	4,59495	16,91500	8,45750	0,05912	3,86255	-3,86255	0,88202	1,24822	8,97332	6,58	13,30
36	-12,13773	4,76121	16,89895	8,44947	0,05918	3,68826	-3,68826	0,80498	1,34145	8,71797	6,39	14,20
37	-8,95724	3,62214	12,57938	6,28969	0,07950	2,66755	-2,66755	0,56567	1,04297	6,37807	4,68	15,20
38	-11,79051	5,11959	16,91010	8,45505	0,05914	3,33546	-3,33546	0,65791	1,54997	8,22090	6,03	16,10
39	-11,75704	5,07959	16,83663	8,41832	0,05939	3,33873	-3,33873	0,66207	1,53251	8,20996	6,02	16,10
40	-11,72521	5,09238	16,81759	8,40879	0,05946	3,31641	-3,31641	0,65399	1,54198	8,17480	6,00	16,10
41	-11,74725	5,13701	16,88425	8,44213	0,05923	3,30512	-3,30512	0,64698	1,56293	8,17317	5,99	17,10
<b>R<sup>2</sup></b>	<b>0,1183</b>	<b>0,0679</b>	<b>0,0076</b>	<b>0,0076</b>	<b>0,0142</b>	<b>0,1542</b>	<b>0,1542</b>	<b>0,1479</b>	<b>0,0726</b>	<b>0,1998</b>	<b>Relation</b>	<b>-----</b>
<b>R<sup>2</sup></b>	<b>0,1314</b>	<b>0,4128</b>	<b>0,1732</b>	<b>0,1732</b>	<b>0,1967</b>	<b>0,571</b>	<b>0,571</b>	<b>0,4792</b>	<b>0,4638</b>	<b>0,5336</b>	<b>-----</b>	<b>Relation</b>

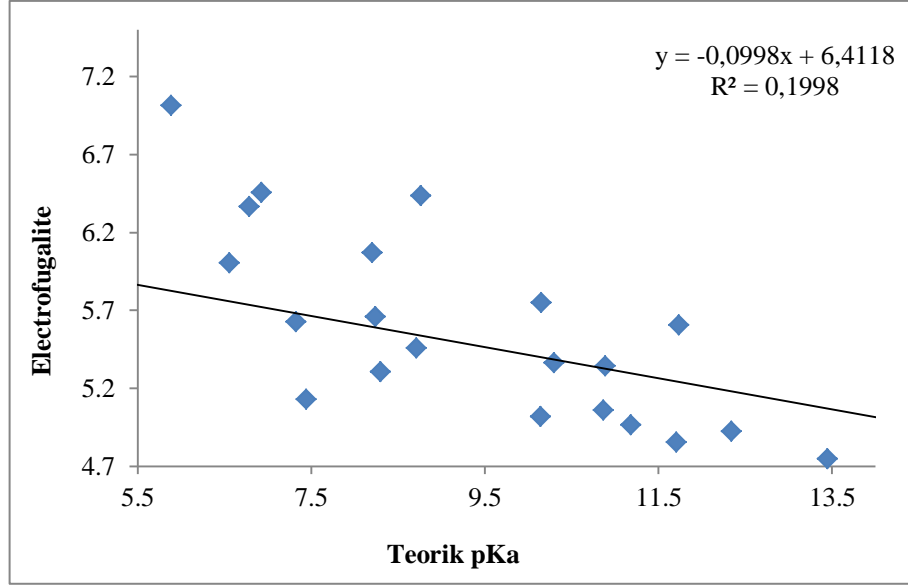
hesaplanan pKa ve tanımlayıcılar arasındaki korelasyondan görüldüğü gibi, elektrofugalite, elektronegatiflik, elektrofiliklik indeksi ve  $E_{HOMO}$ 'nun hesaplanan pKa ile doğrudan bir ilişkiye sahip değişkenler olduğu, deneysel pKa'nın ise en zayıf ilişkileri sözkonusudur. Elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofugalite, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite ve LUMO, deneysel pKa ile iyi bir korelasyonu olan ana parametrelerdir (Tablo 4.26 ve Şekil 4.35 - Şekil 4.37).



Şekil 4.35. Kimyasal potansiyel ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (cis-durum).



Şekil 4.36. Kimyasal potansiyel ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (cis-durum)



Şekil 4.37. Elektrofugalite ve deneysel pKa arasındaki korelasyon (cis-durum)

#### 4.2.1.1. SPSS Cis-pozisyon moleküllerinin istatistiksel çalışması

Çoklu regresyon analizi kullanarak, bağımlı değişken (Cal. Pka) ile diğer bağımsız açıklayıcı değişkenler ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ ,  $E_{HOMO}$  ve  $E_{LUMO}$  arasındaki Enerji aralığı, Sertlik, Yumuşaklık, Kimyasal Potansiyel, Elektronegatiflik, Elektrofiliklik indeksi, Nükleofugalite ve Elektrofugalite) arasında bir ilişki ya da etki olup olmadığı belirlenebilir. Kullanılan regresyon yöntemi, herhangi bir değişkeni dışlamayan tüm bağımsız değişkenlerin girdiğini kabul eden standart yöntemdir.

Analiz tablolarından aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir:

- Tüm bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon matrisi göz önüne alındığında, ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ , Enerji Boşluğu, Sertlik, Elektronegativite ve Kimyasal potansiyel) değişkenleri ile herhangi bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden bu değişkenler etkili olmayacağı için dışlanacaktır. Kalan bağımsız değişkenlerden elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite, Elektrofugalite ve yumuşaklık bağımlı değişkenle ilişkilendirilir.
- Bağımlı değişken ile çalışılan bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının değeri  $R = 0,647$  olup orta bir değerdir ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterir.

- Belirleme katsayısı  $R^2 = 0,419$  dir. Bu, teorik pKa da bağımsız değişkenlerin farklılıkların ve değişikliklerin% 42'sini yorumlayabildiği anlamına gelir (Tablo 4.27).

Tablo 4.28. Hesaplanan. cis-asetoksi moleküllerinin pKa model özet tablosu<sup>b</sup>

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini Std. Hata
1	0,647 <sup>a</sup>	0,419	0,357	95,14265

a. Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nukleofugalite, Elektrofiliti, indeksi ( $\omega$ ) Yumuşaklık

b. Bağlı değişken: kcat/KM.

ANOVA Tablosu Sig = 0,722 > 0,05 olduğunu göstermektedir. Olasılık değeri 0,05'ten fazla olmadığı için, sıfır hipotezi kabul edilmiştir (Regresyon anlamlı değil) ve bağımsız değişken ile bağımlı değişkenler arasında bir ilişki olmadığı için alternatif hipotezi reddedilmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.30. Cis-asetoksi moleküllerinin hesaplanan pKa ANOVA<sup>a</sup> tablosu

Model	Karelerin Toplamı	df	Kare ortalaması	F	Sig.
1	Regresyon	4	4887,150	0,540	0,722 <sup>b</sup>
	Residu	3	9052,123		
	Toplam	7			

<sup>a</sup>. Bağlı değişken: kcat/KM

<sup>b</sup>. Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nukleofugalite, Elektrofiliti, indeksi ( $\omega$ ) Yumuşaklık

Tüm veriler normal dağılım göstermekte olup normal dağılımdan önemli bir sapma göstermezler.

Katsayılar tablosundan istatistiksel olarak bağımsız değişkenlerin ve anlamlı düzeyde t testinin ( $P \geq 0,05$ ) çoklu regresyon modelleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.31. *Cis-asetoksi moleküllerinin hesaplanan pKa Katsayıları tablosu*

Model	Standartlanmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	Sig.
	B	Std. Hata	Beta		
(Sabit)	44743,407	46933,076		0,953	0,411
Yumuşaklık	-323245,959	339880,974	-29,160	-0,951	0,412
elektrophilitesi indeksi( $\omega$ )	-1701,039	11492,393	-3,104	-0,148	0,892
Nukleofugalite	-6255,943	5429,611	-14,337	-1,152	0,333
Elektrofugalite	-1806,349	3351,197	-21,027	-0,539	0,627

a. Bağlı değişken: Cal. Pka

Cal. Pka = 44743,407- 323245,959 Softness -1701,039 Elektrophilicite indeksi( $\omega$ ) – 6255,943 Nukleofugalite -1806,349 Elektrofugalite.

İstatistiksel analizin başında da belirtildiği gibi, kullanılan regresyon yöntemi standart yöntemdir. Standart yöntemde, hiç bir değişken devre dışı bırakılmadan tüm ortak değişkenler bir blok olarak regresyon modelinde yer alır.

Analiz tablolarından aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

- Tüm bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon matrisi göz önüne alındığında, değişkenlerin ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ , Enerji Boşluğu, Yumuşaklık Sertliği, Elektronegativite ve Kimyasal potansiyel) aralarında bir korelasyon olmadığı, bu nedenle bu değişkenlerin etkisiz olmaları nedeniyle dışlanacağı. Kalan bağımsız değişkenler (elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nukleofugalite, Elektrofugalite, Yumuşaklık) bağımlı değişkenle ilişkilendirilir
- Bağımlı değişken ile çalışılan bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının değeri  $R = 0,997$  olup iyi bir değerdir ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterir.
- Belirleme katsayısı  $R^2 = 0,994$ , bu bağımsız değişkenlerin deneysel Pka'daki farklılıkların ve değişikliklerin % 100'ünü açıklayabildiği anlamına gelir (Tablo 4.30). Bu, ilgili faktörlerin deneysel Pka üzerinde önemli bir etkisi olduğu anlamına gelir.

Tablo 4.32. *Cis-pozisyon moleküllerinin deneysel pKa modeli özeti*<sup>b</sup>

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini Std. Hata
1	0,997 <sup>a</sup>	0,994	0,986	0,19229

<sup>a</sup> Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nukleofugalite, Elektrofilisiti, indeksi ( $\omega$ ) Yumuşaklık

<sup>b</sup> Bağlı değişken: kcat/KM.

ANOVA tablosu (Tablo 4.31), Sig = 0,001 <0,05 olduğunu gösteriyor, olasılık değeri 0,05'ten küçük olması nedeniyle sıfır hipotezini reddedilmiştir ve alternatif hipotezi kabul edilmiştir (Regresyon önemlidir). Dolayısıyla, bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Böylece, istatistiksel olarak çoklu lineer regresyon modelinin yüksek açıklayıcı gücünü teyit edilmiştir.

Tablo 4.33. *Deneysel pKa ANOVA<sup>a</sup> cis-pozisyonu molekülleri tablosu*

Modelin	Karelerin toplamı	df	Ortalama Kare	F	Sig.	
1	Regresyon	18,228	4	4,557	123,247	0,001 <sup>b</sup>
	Residue	0,111	3	0,037		
	Toplam	18,339	7			

<sup>a</sup>Bağlı değişken: deneysel kcat/KM.

<sup>b</sup>Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nukleofugalite, Elektrofilisiti, indeksi ( $\omega$ )Yumuşaklık.

Katsayılar tablosundan (Tablo 4.32) istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerin ve önemli seviyedeki t testinin (P <0,05) çoklu regresyon modeli üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Değeri 0,05 den büyük olan değişken elektrofilitite indeksi ( $\omega$ ) ve Nukleofugalite hariç bu değişkenlerle bağımsız değişken arasında bir ilişki vardır.

Tablo 4.34. *Deneysel pKa Katsayıları<sup>a</sup> cis-pozisyonu moleküllerinin tablosu*

Model	Standartlanmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar	t	Sig.	
	B	Std. Hata	Beta			
1	(Sabit)	503,980	94,853		5,313	0,013
	Yumuşaklık	-3549,003	686,911	-16,157	-5,167	0,014
	Elektrofilisiti indeksi( $\omega$ )	57,109	23,227	5,260	2,459	0,091
	Nukleofugalite	-30,451	10,973	-3,522	-2,775	0,069
	Elektrofugalite	-32,558	6,773	-19,126	-4,807	0,017

<sup>a</sup> Bağlı değişken Deneysel. Pka

Regrasyon denklemleri aşağıdaki gibi non-standart bir test (sabit limit) kullanılarak elde edilebilir:

$$\text{Exp } pK_a = 503,980 - 3549,003 \text{Yumuşaklık} + 57,109 \text{elektrofisiliti indeks } (\omega) - 30,451 \text{Nukleofugalite} - 32,558 \text{Elektrofugalite.}$$

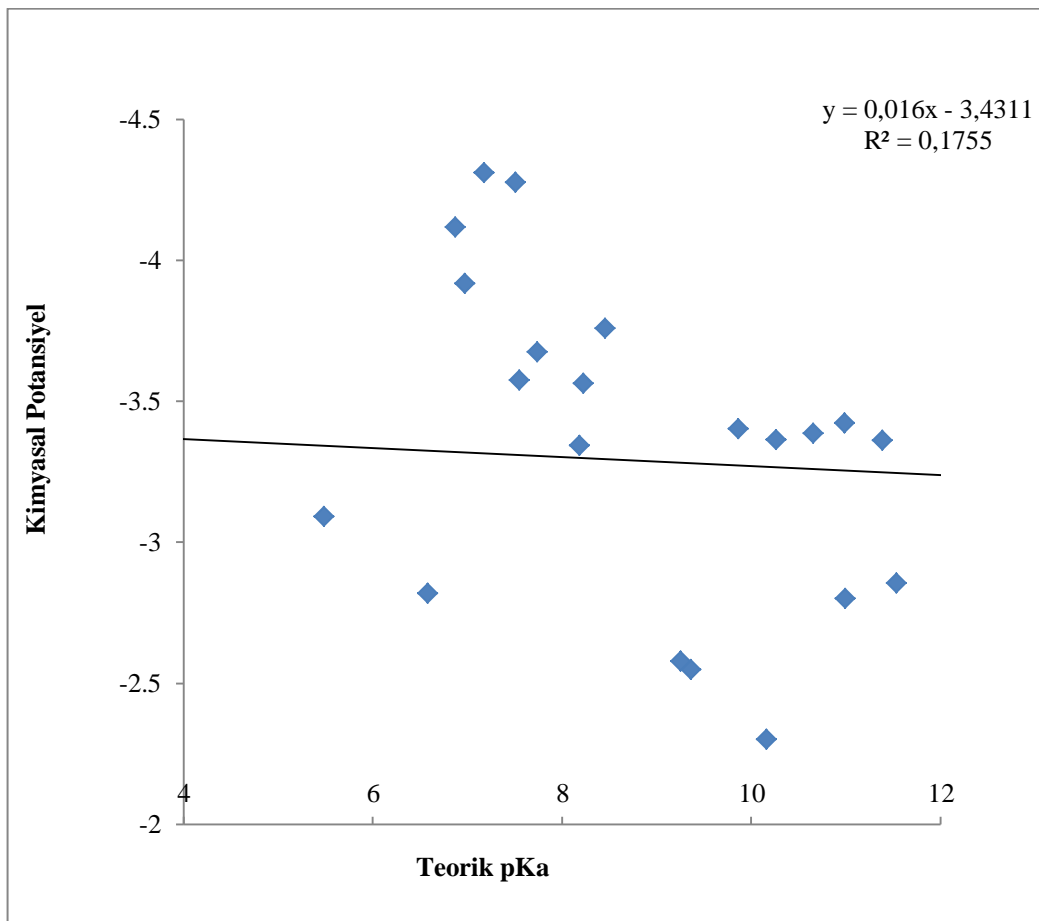
#### **4.2.2. Trans-Pozisyon Moleküllerinin İstatistiksel Çalışması**

Trans-pozisyon molekülleri için yapılan istatistiksel analizde cis-pozisyon molekülü analizinde olduğu gibi aynı adımları takip edilmiştir. Tanımlayıcılarla deneysel pKa.arasında doğrudan korelasyon çalışması yapılmış ve sonra bu tanımlayıcıların hesaplanmış ve deneysel pKa üzerindeki etkisini incelemek için SPSS programının kullanılmıştır.

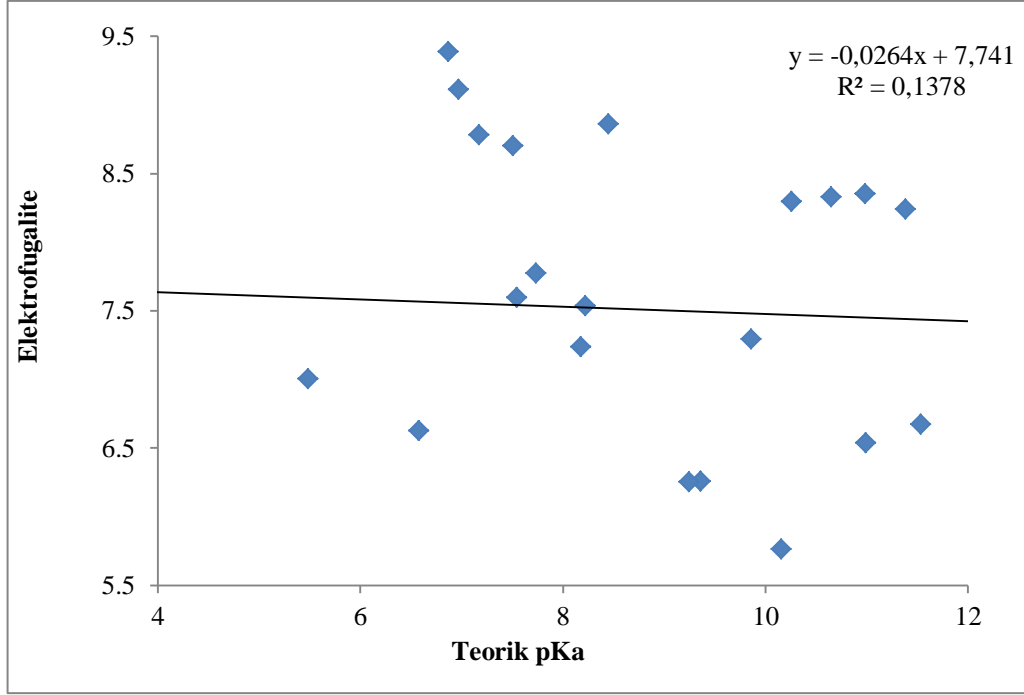
Tablo 4.35. *Trans*-pozisyonda hesaplanan tanımlayıcılar ile pKa (Deneysel ve Hesaplanan) arasındaki korelasyonlar

Mol. No.	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(γ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	Cal. Pka	Exp. Pka
16	-9,97795	1,35868	11,33662	5,66831	0,08821	4,30964	-4,30964	1,63832	0,16283	8,78211	6,95	7,14
17	-9,58365	3,34267	12,92633	6,46316	0,07736	3,12049	-3,12049	0,75330	0,86440	7,10538	5,62	7,30
18	-9,29793	2,16958	11,46751	5,73376	0,08720	3,56418	-3,56418	1,10777	0,41047	7,53882	5,97	7,66
19	-9,53358	3,35873	12,89231	6,44616	0,07757	3,08743	-3,08743	0,73937	0,87502	7,04988	5,65	7,81
20	-9,44188	2,29258	11,73446	5,86723	0,08522	3,57465	-3,57465	1,08894	0,44790	7,59721	6,02	7,95
21	-9,18636	2,38183	11,56820	5,78410	0,08644	3,40227	-3,40227	1,00062	0,49041	7,29494	5,77	8,05
22	-9,82856	1,27350	11,10206	5,55103	0,09007	4,27753	-4,27753	1,64809	0,14608	8,70114	6,82	8,39
23	-9,39834	3,21396	12,61230	6,30615	0,07929	3,09219	-3,09219	0,75812	0,81901	7,00339	5,51	8,43
24	-9,23915	2,55218	11,79133	5,89567	0,08481	3,34349	-3,34349	0,94806	0,55241	7,23938	5,74	8,47
25	-9,58039	2,22836	11,80875	5,90437	0,08468	3,67602	-3,67602	1,14433	0,42050	7,77253	6,14	8,61
26	-9,18664	3,54812	12,73476	6,36738	0,07853	2,81926	-2,81926	0,62414	0,98857	6,62708	5,27	8,81
27	-9,20786	3,49587	12,70374	6,35187	0,07872	2,85599	-2,85599	0,64207	0,96201	6,67400	5,38	9,28
28	-9,01765	3,41750	12,43516	6,21758	0,08042	2,80007	-2,80007	0,63050	0,93922	6,53937	5,20	9,38
29	-8,95071	3,85126	12,80197	6,40098	0,07811	2,54973	-2,54973	0,50782	1,15859	6,25804	5,00	10,00
30	-8,65274	3,84119	12,49393	6,24697	0,08004	2,40578	-2,40578	0,46325	1,18095	5,99251	4,78	10,20
31	-8,34906	3,74649	12,09556	6,04778	0,08267	2,30129	-2,30129	0,43784	1,16044	5,76301	4,62	10,29
32	-8,38988	3,04062	11,43050	5,71525	0,08749	2,67463	-2,67463	0,62584	0,80884	6,15809	4,90	10,34
33	-8,49845	3,88718	12,38563	6,19282	0,08074	2,30564	-2,30564	0,42920	1,21997	5,83125	4,64	10,36
34	-12,68360	4,44882	17,13242	8,56621	0,05837	4,11739	-4,11739	0,98952	1,15524	9,39001	6,77	12,40
35	-12,52060	4,68312	17,20372	8,60186	0,05813	3,91874	-3,91874	0,89263	1,27482	9,11230	6,58	13,30
36	-12,31053	4,79006	17,10059	8,55029	0,05848	3,76023	-3,76023	0,82684	1,34175	8,86222	6,39	14,20
37	-8,87316	3,71411	12,58727	6,29363	0,07945	2,57952	-2,57952	0,52862	1,09592	6,25497	4,68	15,20
38	-11,89746	5,05265	16,95011	8,47505	0,05900	3,42240	-3,42240	0,69102	1,50614	8,35095	6,03	16,10
39	-11,93147	5,15959	17,09106	8,54553	0,05851	3,38594	-3,38594	0,67079	1,55762	8,32950	6,02	16,10
40	-11,90290	5,17238	17,07528	8,53764	0,05856	3,36526	-3,36526	0,66324	1,56680	8,29732	6,00	16,10
41	-11,78181	5,05728	16,83908	8,41954	0,05939	3,36227	-3,36227	0,67134	1,51885	8,24338	5,99	17,10
R <sup>2</sup>	0,0608	0,0155	0,0084	0,0084	0,0056	0,1755	0,1755	0,1138	0,0404	0,1378	Relation	-----
R <sup>2</sup>	0,4601	0,7038	0,7005	0,7005	0,6914	0,0001	0,0001	0,1445	0,6791	0,1090	-----	Relation

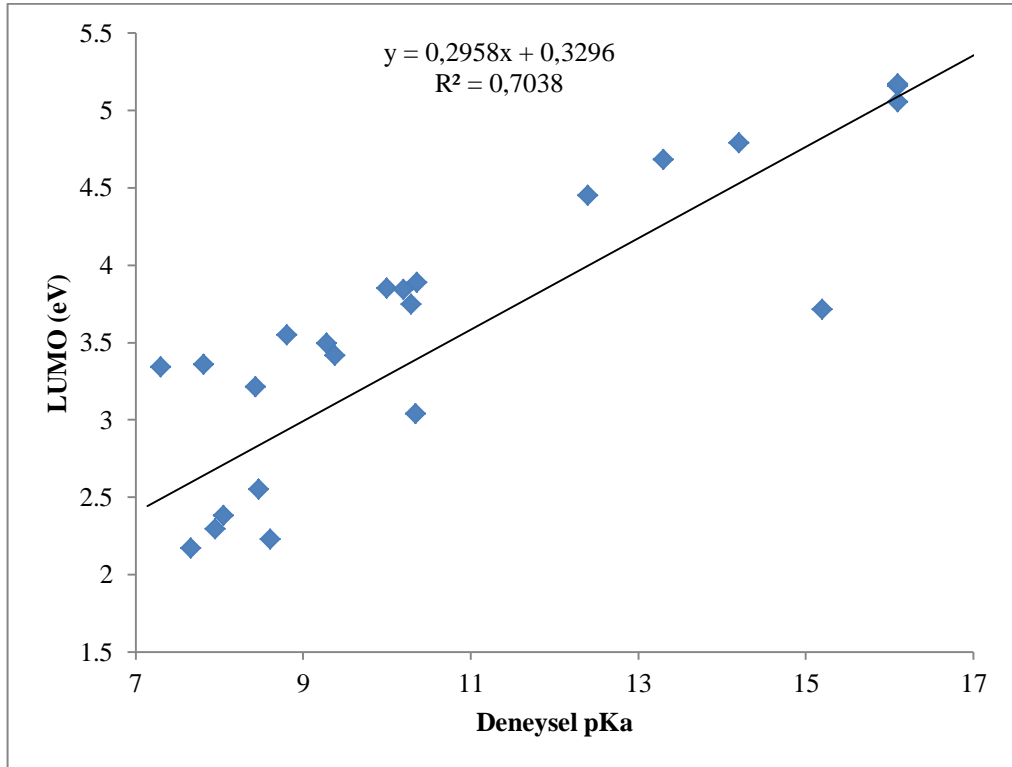
$E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ , Enerji Boşluğu, Sertlik, Yumuşaklık ve Nükleofugalite olmak üzere hesaplanan altı parametrenin pKa ile doğrudan korelasyonu çok zayıftır. Elektronegatiflik, Kimyasal Potansiyel, Elektrofiliklik İndeksi ve Elektrofugalite gibi tanımlayıcıların pKa ile korelasyonu biraz daha iyi bulunmuştur. Şekil 4.38 –Şekil 4.40,da bu korelasyonların bazıları gösterilmiştir. Ancak deneysel pKa ve Elektronegativite ile kimyasal potansiyel arasında çok zayıf bir korelasyon vardır, Bazıları kabul edilebilir bir korelasyona sahiptir, bazılarının ise iyi korelasyonu vardır.



Şekil 4.38. Kimyasal Potansiyel ve Hesaplanan pKa arasındaki korelasyon (trans-pozisyon).



Şekil 4.39. Elektrofugalite ve hesaplanan pKa (trans-pozisyon) arasındaki korelasyon.



Şekil 4.40. LUMO ve Deneysel pKa arasındaki korelasyon (trans-pozisyon).

#### 4.2.2.1. SPSS Trans-pozisyon moleküllerinin istatistiksel çalışması

Çoklu regresyon analizi kullanarak, bağımlı değişken (Cal. pka) ile diğer bağımsız açıklayıcı değişkenler ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ ,  $E_{HOMO}$  ve  $E_{LUMO}$  arasındaki Enerji aralığı, Sertlik, Yumuşaklık, Kimyasal Potansiyel, Elektronegatiflik, Elektrofilitiklik indeksi, Nükleofugalite ve Elektrofugalite) arasında bir ilişki ya da etki olup olmadığını belirlenebilir. Kullanılan regresyon yöntemi, herhangi bir değişkeni dışlamayan tüm bağımsız değişkenlerin girildiğini kabul eden standart yöntemdir.

Analiz tablolarından aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

- Tüm bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon matrisi göz önüne alındığında, değişkenlerin ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ , Enerji Boşluğu, Sertlik, Elektronegativite ve Kimyasal potansiyel arasında kendi aralarında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden bu değişkenler etkili olmayacağı için dışlanacaktır.
- Kalan bağımsız değişkenler (elektrofilitiklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite, Elektrofugalite, Yumuşaklık) bağımlı değişken ile ilişkilidir.
- Bağımlı değişken ile çalışmadaki bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının değeri, bu değişkenler arasında korelasyon  $R = 0,360$ 'dir, ~~bu da~~ buda korelasyonun zayıf olduğunu gösterir.
- Belirleme katsayısı  $R^2 = 0,130$  dir. Bu, bağımsız değişkenlerin Cal Pka'daki farklılıkların ve değişikliklerin% 13'ünü yorumlayabildiği anlamına gelir.
- Sadece ve diğer faktörlerden dolayı kalan% 87 mevcut çalışmamızdan ziyade dışsal olabilir (Tablo 4.34).

Tablo 4.36. Calc. Trans-asetoksi moleküllerinin pKa model özet tablosu

Model	R	$R^2$	Düzeltilmiş $R^2$	Tahmini Std. Hata
1	0,360 <sup>a</sup>	0,130	0,036	49,27597

<sup>a</sup>. Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nükleofugalite, Elektrofilitisite indeksi ( $\omega$ ) Yumuşaklık

<sup>b</sup>. Bağlı değişken: kcat/KM.

ANOVA tablosu (Tablo 4.35) Sig = 0,548 <0,05 olduğunu göstermektedir, Olasılık değeri 0,05'ten fazla olmadığı için, sıfır hipotezini kabul edilmiştir ve (Regresyon anlamlı değil) bağımsız değişken ile bağımlı değişkenler arasında bir ilişki olmadığı için alternatif hipotezi reddedilmiştir.

Tablo 4.37. *Trans-asetoksi moleküllerinin hesaplanan pKa ANOVA<sup>a</sup> tablosu*

Model	Karelerin toplamı	df	Ortalama Kare	F	Sig.	
1	Regresyon	7612,648	4	1903,162	0,784	0,548 <sup>b</sup>
	Residu	50990,553	21	2428,122		
	Toplam	58603,201	25			

a. Bağılı değişken: *kcat/KM*.

b Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nukleofugalite, Elektrofiliti, indeksi ( $\omega$ ) Yumuşaklık

Katsayılar tablosunu inceleyerek, istatistiksel olarak bağımsız değişkenlerin ve anlamlı düzeyde T testinin ( $P \leq 0.05$ ) çoklu regresyon modelleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılabilir (Tablo 4.36).

Tablo 4.38. *Hesaplanan. pKa Katsayısı<sup>a</sup>, trans-asetoksi moleküllerinin tablosu*

Model	Standart olmayan Katsayı		Standart Katsayı	t	Sig.	
	B	Std. Hata	Beta			
1	(Sabit)	909,173	2137,495		0,425	0,675
	Yumuşaklık	-5670,362	15267,996	-1,327	-0,371	0,714
	elektrofiliti indeksi( $\omega$ )	98,363	413,519	0,649	0,238	0,814
	Nukleofugalite	-95,111	163,056	-0,827	-0,583	0,566
	Elektrofugalite	-62,622	160,063	-1,409	-0,391	0,700

a. Bağılı değişken: *Cal. Pka*

Cal. Pka = 909,173 + (-5670,362) Yumuşaklık + 98,363 elektrofiliti indeksi( $\omega$ ) + (-95,111) Nukleofugalite + 62,622 Elektrofugalite

Herhangi bir değişkeni dışlamayan tüm bağımsız değişkenlerin girildiğini varsayan aynı regresyon yöntemi kullanılmıştır. Böylece analiz tablosundan elde edilen sonuçlar:

Tüm bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki korelasyon matrisi göz önüne alındığında, değişkenlerin ( $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ , Enerji Boşluğu, Yumuşaklık Sertliği,

Elektronegativite ve Kimyasal potansiyel) aralarında bir korelasyon olmadığı, bu nedenle bu değişkenlerin etkisiz olmaları nedeniyle dışlanacağı gösterilmiştir. Kalan bağımsız değişkenler (Elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite, Elektrofugalite, Yumuşaklık) bağımlı değişkenle ilişkilendirilir.

Bağımlı değişken ile çalışılan bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının değeri  $R = 0,924$  olup ara değerdir ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterir.

- Belirleme katsayısı  $R^2 = 0,854$ , bağımsız değişkenlerin deneysel pKa'daki farklılıkların ve değişikliklerin % 85'ini ve kalan% 15'i bu çalışmamızın dışında dışsal olabilecek diğer faktörlerden açıklayabildiği anlamına gelir (Tablo 4.37).

Tablo 4.39. Deneysel pKa modelinde trans-pozisyon moleküllerinin özet tablosu<sup>b</sup>

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini Std. Hata
1	0,924 <sup>a</sup>	0,854	0,826	1,33284

a. Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nükleofugalite, elektrofilisiti index( $\omega$ ), Yumuşaklık

b. Bağlı değişken: Exp. Pka

ANOVA tablosu (Tablo 4.38) Sig = 0,000 <0,0001 olduğunu gösterir, Olasılık değeri 0.05'ten küçük olması önemli olduğundan, boş hipotezi reddedilmiştir (Regresyon önemli) ve alternatif hipotezi kabul edilmiştir. Dolayısıyla bağımlı değişken ve bağımlı değişkenler arasında çok güçlü bir ilişki vardır.

Tablo 4.40. Deneysel pKa ANOVA<sup>a</sup> trans-pozisyon moleküllerinin tablosu

Model	Karelerin Toplamı	df	Ortalama Kare	F	Sig.
1	Regresyon	4	54,497	30,677	0,000 <sup>b</sup>
	Residu	21	1,776		
	Toplam	25	255,294		

<sup>a</sup> Bağlı değişken: Exp. Pka.

<sup>b</sup> Tahminler: (Sabit), Elektrofugalite, Nükleofugalite, Elektrofilisiti, indeksi ( $\omega$ ) Yumuşaklık

Böylece, istatistiksel olarak çoklu lineer regresyon modelinin yüksek açıklayıcı gücü teyit edilmiştir. Katsayılar Tablosundan 4.39 istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerin ve önemli seviyedeki T testinin ( $P < 0,05$ ) çoklu regresyon modeli

üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. 0,05'ten büyük olan değişken Elektrofilisite indeksi ( $\omega$ ) hariç, bu değişkenlerle bağımsız değişken arasında bir korelasyon vardır.

Tablo 4.41. *Deneysel pKa Katsayısı trans-pozisyon molekülleri tablosu*

Model	Standart olmayan Katsayı		Standart Katsayı	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	-144,438	57,816		-2,498	0,021
	Softness	1017,232	412,977	3,608	2,463	0,022
	elektrofilisite index( $\omega$ )	-16,125	11,185	-1,611	-1,442	0,164
	Nukleofugalite	19,682	4,410	2,592	4,463	0,000
	Elektrofugalite	9,746	4,329	3,322	2,251	0,035

<sup>a</sup>. *Bağlı değişken: Exp. Pka*

Regresyon denklemleri aşağıdaki gibi standart olmayan bir test (sabit limit) kullanılarak elde edilebilir:

Exp Pka= 144,438+1017,232 Yumuşaklık -16,125 Elektrofilisite indeks( $\omega$ )+ 19,682 Nukleofugalite + 9,746 Elektrofugalite.

Hesaplanan pKa ve kuantum kimyasal tanımlayıcıları arasındaki korelasyon, her iki durumda yani cis ve trans konumlarındaki tüm molekül grubu için zayıf bir korelasyon olmasına rağmen, alt gruplar için korelasyon kabul edilebilir değerdedir. cis-pozisyonunda, hesaplanan pKa ve bazı kuantum kimyasal tanımlayıcıları arasındaki korelasyonun bazıları son derece büyüktür.

Hesaplanan pKa ve Tablo 4.40'da gösterilen kuantum kimyasal tanımlayıcıları arasındaki korelasyonların bazıları çok yüksek değerde bazıları Kabul edilebilir düzeydedir. Alkil asetat gurubunda Sertlik ve Yumuşaklık için hesaplanan korelasyon değerleri ikisi için de  $R^2 = 0,5319$  dir.

Tablo 4.42. Kuantum kimyasal tanımlayıcıları ve cis-pozisyonundaki moleküller için hesaplanan pKa korelasyonları

Alkil asetat molekülleri (34-36) ve (38-41)											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R <sup>2</sup>	0,9934	0,9989	0,9956	0,5319	0,5319	0,9998	0,9998	0,9992	0,9967	1	pKa
Alkil fenil molekülleri (24, 31 ve 37)											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R <sup>2</sup>	0,9004	0,9129	0,4775	0,4775	0,4931	0,9938	0,9938	0,9845	0,9171	1	pKa
Floro-asetoksi molekülleri (17, 19,23, 26, 34 ve 35)											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R <sup>2</sup>	0,9834	0,884	0,956	0,956	0,958	0,872	0,872	0,009	0,846	1	pKa
Nitro ve Siyano Fenil asetat molekülleri											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R <sup>2</sup>	0,9101	0,9462	0,4308	0,4308	0,4222	0,9993	0,9993	0,9838	0,9648	1	pKa

Benzer şekilde, ikinci grup alkil-fenil asetat için Enerji Boşluğu, Sertlik ve Yumuşaklık ile pKa arasında sırasıyla  $R^2 = 0,4775$ ,  $R^2 = 0,4775$ ,  $R^2 = 0,4931$  korelasyonları bulunmuştur.

Üçüncü grup floro-asetatta, sadece Elektrofiliklik, Boşluk, Sertlik ve Yumuşaklık için bulunan korelasyon değerleri sırasıyla  $R^2 = 0,009$ ,  $R^2 = 0,4308$   $R^2 = 0,4308$  ve  $R^2 = 0,4222$ 'dir.

Trans-pozisyondaki korelasyonlarda durum biraz daha farklıdır, alkil asetat bileşiklerinde oldukça iyi korelasyonlar elde edilmesine rağmen cis-konumunda yapılarına göre biraz daha düşüktür. Elektrofugalite için trans durumunda elde edilen korelasyon  $R^2 = 1$  iken, trans konumunda  $R^2 = 0,97$  değeri elde edilmiştir.  $E_{HOMO}$  için elde edilen korelasyon değerleri cis konumunda  $R^2 = 0,653$  iken trans konumunda  $R^2 = 0,532$  olarak elde edilmiştir.

Trans-pozisyon durumunda alkil fenil moleküllerinin korelasyonları daha küçüktür, Trans durumunda Enerji Boşluğu ve Sertlik için  $R^2 = 0,178$  ve Yumuşaklık için  $R^2 = 0,191$  olarak hesaplanmıştır. cis-pozisyonunda Enerji Boşluğu ve Sertlik için  $R^2 = 0,478$  dir, Yumuşaklık için  $R^2 = 0,493$  olarak bulunmuştur. Trans durumunda  $E_{HOMO}$  için korelasyon katsayısı cis pozisyonundan daha büyüktür.

Floro-asetoksi türevleri cis pozisyonu ve trans pozisyonu arasında büyük farklılıklar göstermektedir.

Cis pozisyonunda, çok zayıf olan Elektrofiliklik indeksi ( $R^2 = 0,009$ ) dışında korelasyonlar büyüktür ve trans-position, Elektrofilisite indeksi  $R^2 = 0,175$  hariç, ne büyük ne de zayıf fakat kabul edilebilir bir korelasyon sergiler. Aynı şekilde nitro ve siyano fenil asetat da, cis ve trans arasındaki korelasyonlarda anlamlı bir fark vardır. Enerji Boşluğu, Sertlik ve Yumuşaklık arasındaki korelasyonlarda küçük farklılıklar olsa da bu farklılıklar tüm tanımlayıcılar arasında fark edilebilir. Çalışılan moleküller için korelasyon değerleri Tablo 4.41'da verilmiştir.

Tablo 4.43. *Trans*-pozisyondaki moleküller için kuantum kimyasal tanımlayıcıları ve hesaplanan pKa korelasyonları

Alkil asetat molekülleri (34-36) ve (38-41)											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R2	0,974	0,841	0,653	0,653	0,649	0,936	0,936	0,916	0,877	0,949	pKa
Alkil fenil molekülleri (24, 31 and 37)											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R2	0,987	0,808	0,178	0,178	0,191	0,954	0,954	0,907	0,862	0,979	pKa
Floro-asetoksi molekülleri (17, 19,23, 26, 34 ve 35)											
Parametrer	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R2	0,394	0,617	0,565	0,565	0,448	0,314	0,314	0,175	0,619	0,369	pKa
Nitro Siyano Fenil asetat molekülleri											
Parametre	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	(η)	(S)	(χ)	(μ)	(ω)	(ΔEn)	(ΔEe)	
R2	0,587	0,472	0,326	0,326	0,313	0,521	0,521	0,501	0,479	0,531	pKa

### 4.3. Moleküler Doking ve Farmakofor Analiz

Bu bölümünde CDOCKER (Wu, vd. 2003) DS 3.5 programı kullanılarak doking işlemi yapılmıştır. Tüm doking işlemleri, çeşitli yöntemler kullanılarak reseptör-ligand etkileşimlerini veya bir dizi yerleştirme işleminin sonuçlarını analiz etmek için Analiz Ligand Doking alt protokolü uygulanarak skorlanmıştır. Bağlanma enerjileri ayrıca ABNR yönteminde yerinde ligand minimizasyon adımı kullanarak DS 3.5'te bulunan Bağlanma Enerjisi alt protokolü uygulanarak hesaplanmıştır.

Bağlanma enerjisi en düşük olan makromolekül, bileşiğin en iyi yerleştirilmiş konformasyonu olarak alınmıştır. Doking sonuçları Tablo 4.42'da verilmiştir.

Tablo 4.44. Yerleştirme sonuçlarına göre test edilen bileşiklerin etkileşen rezidular

Bileşik No	Bağlanma Enerjileri ( $E_{bind}$ ) [kcalmol <sup>-1</sup> ]	Residu Etkileşimleri <sup>[a]</sup>	Pose No	$k_{cat}/K_M$ s <sup>-1</sup> M <sup>-1</sup>
1	-5,87655	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (2.3506Å); ASN224 (2.3723Å); PHE292 <sup>[c,d]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	3	17,000 ± 1,400
2	-8,81123	ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.9211Å); ASN224 (2.4530Å); ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	1	77,000 ± 16,000
3	-4.6016	GLU53 (2.6049Å); TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; HIS115 (2.5030Å); ASN168 (1.8006Å); ASN224 (2.1694Å); PHE292 (2.4519Å); VAL346 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	3	11,100 ± 800
4	-5,13641	HIS285 <sup>[f]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup>	7	340,000 ± 24,000
5	-3,84851	PHE222 <sup>[b]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup>	9	3,600 ± 280
6	-4,9179	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (2.1418Å); ASN224 (2.4559Å); PHE292 (2.2027Å); VAL346 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	5	5,100 ± 560
7	-5,62313	TYR71 <sup>[d]</sup> ; ASN168 (2.0172Å); ASN224 (1.9810Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	3	26,000 ± 1,000
8	-14,6628	ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.8972Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e,g]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	2	150,000 ± 12,800
9	-7,01472	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (2.0229Å); ASN224 (2.6981Å); LEU240 <sup>[i]</sup> ; HIS285 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[i]</sup> ; PHE292 <sup>[b,e]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	1	6,000 ± 150
10	-14,2758	ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.8502Å); ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	2	68,000 ± 9,400
11	-18,2429	ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.9370Å); ASN224 (2.1697Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	10	295,000 ± 31,000
12	-14,9733	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.8337Å); PHE222 <sup>[b]</sup> ; LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	10	410,000 ± 52,000
	-13,2825	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.8337Å); PHE222 <sup>[b]</sup> ; ASN224 (2.0629Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	2	

Tablo 4.44'un devamı

13	-9,8361	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e,i]</sup> ; ASN168 (2.0334Å); PHE222 <sup>[b]</sup> ; ASN224 (2.1745Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[i]</sup> ; PHE292 <sup>[b,e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	4	114,000 ± 14,000
14	-14,8548	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.9619Å); ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	7	595,000 ± 100,000
15	-9,77862	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e,i]</sup> ; ASN168 (1.8373Å); ILE291 <sup>[e,i]</sup> ; PHE292 <sup>[b,e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	1	54,000 ± 1,300
16	-21,0776	ILE74 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup>	5	9,500 ± 170
	-52,6506	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e]</sup> ; ASN168 (1.8301Å); ILE291 <sup>[e]</sup> (1.7859Å); PHE292 <sup>[b]</sup> (2.9267Å); CA1357 <sup>[h]</sup>	1	
17	-44,1908	TYR71 <sup>[b,e]</sup> ; ILE74 <sup>[i]</sup> ; PHE222 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[e]</sup> ; VAL346 <sup>[e]</sup>	1	201 ± 8
18	-5,18338	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[e,i]</sup> ; ASN168 (1.7786Å); LEU240 <sup>[e,i]</sup> ; HIS285 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[i(2)]</sup> ; PHE292 <sup>[b,e(2)]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	1	25,000 ± 3,000
19	-4,30229	ASN168 (2.0414Å); PHE222 <sup>[e]</sup> ; ASN224 (2.5086Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ASP269 (2.1576Å); PHE292 <sup>[e]</sup>	10	182 ± 4
20	-6,49792	ASN168 (1.9316Å); ASN224 (2.0239Å); LEU240 <sup>[i]</sup> ; ASP269 (3.0686Å); HIS285 <sup>[e(2)]</sup> ; ILE291 <sup>[i(2)]</sup> ; PHE292 <sup>[e]</sup> ; VAL346 <sup>[i]</sup>	1	33 ± 2
21	-7,62719	HIS115 <sup>[e,g]</sup> ; ASN168 (2.1891Å); ASN224 (2.9011Å); ASP269 (2.7830Å); CA1357 <sup>[h]</sup>	10	7,5 ± 0,9
22	-12,0012	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ASN168 (2.0021Å); ASN224 (2.6635Å); LEU240 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[b]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	1	4,3 ± 0,4
23	-10,2225	ILE74 <sup>[i]</sup> ; ASN168 (2.8252Å); ASN224 (2.4144Å); ILE291 <sup>[i]</sup> ; PHE292 <sup>[e]</sup>	6	15,8 ± 0,5
24	-7,3034	ILE74 <sup>[i]</sup> ; ASN168 (2.1029Å); ASN224 (2.1941Å); ASP269 (2.5959Å); ILE291 <sup>[i]</sup> ; PHE292 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	4	30 ± 2
25	-9,1886	TYR71 <sup>[b]</sup> ; ILE74 <sup>[i]</sup> ; ASN168 (2.1364Å); ASN224 (2.1509Å); ASP269 (2.1463Å); PHE222 <sup>[e]</sup> ; PHE292 <sup>[e]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	1	27 ± 5
26	-1,9227	TYR71 <sup>[e]</sup> ; HIS115 <sup>[e(2)]</sup> ; ASN224 (2.5991Å); VAL346 <sup>[i]</sup>	2	Non-detectable activity
	-5,85994	ILE74 <sup>[i]</sup> ; ASN168 (2.2697Å); ASN224(3.0569Å); LEU240 <sup>[i]</sup> ; HIS285 <sup>[e]</sup> ; ILE291 <sup>[i]</sup> ; PHE292 <sup>[e(2)]</sup> ;	5	
2HQ	-5,34779	GLU53(1.8562Å); ILE74 <sup>[e]</sup> ; HIS115(2.6979Å); ASN168 (2.6682Å); ASN224(2.4263Å); ILE291 <sup>[e]</sup> ; VAL346 <sup>[e(2)]</sup> ; CA1357 <sup>[h]</sup>	7	inhibitor
<sup>[a]</sup> van der Waals temas mesafesi ≤ 4 Å; Kalın yazılmış harflerle gösterilen <b>H bağları</b> <sup>[b]</sup> p – p etkileşimleri. <sup>[c]</sup> p-katyon etkileşimleri. <sup>[d]</sup> p-anyon etkileşimleri. <sup>[e]</sup> p-alkil etkileşimleri. <sup>[f]</sup> p-sigma etkileşimleri. <sup>[g]</sup> halojen bağları. <sup>[h]</sup> metal interactions. <sup>[i]</sup> alkil etkileşimleri.				

Bu çalışmada lakton moleküllerinin PON1 ile etkileşimleri incelenmiştir. Tablo 4.42'de belirtilen sonuçlara göre, çalışılan asetoksi türevlerinin hepsinin enzim ile ortak bir etkileşimi vardır. Bu etkileşimler, molekül ile TYR71 (Tyrosine 71) enzimi arasında ortaya çıkan alkil etkileşimidir. Bu etkileşimler **1, 3, 5, 6, 7, 9, 12-18, 22 ve 25** nolu moleküllerde fark edilebilir: **1-3, 6, 8-18, 23-25** nolu moleküllerde ILE74 (İzolösin 74) enzimi arasında alkil etkileşimi tespit edilmiştir. **1-3, 6-25** molekülleri

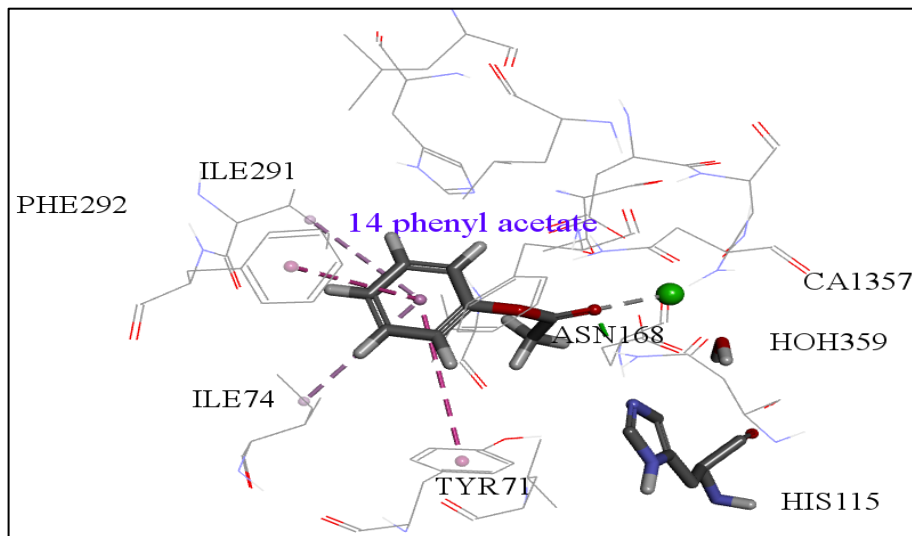
ve ASN168 (Asparagin 168) enzimi arasında hidrojen bağı oluşmuştur. 1-3, 6-25 molekülleri ve ASN224 (Asparagin 224) enzimi arasında hidrojen bağı vardır. PHE292 (Phenylalanine 292) enzimi ve 1,2, 5, 7-22, 23-25 molekülleri arasında *p*-alkil etkileşimi farkedilmiştir. ILE291(Isoleucine 291) enzimi ve 2, 5, 7-15, 18, 20, 22, 23, 24 molekülleri arasında *p*-alkil etkileşimi fark edilmiştir.

VAL346 (Valine 346) enzimi ve 1, 3-7, 9, 10, 16, 17, 20 molekülleri arasında *p*-alkil etkileşimi vardır. LEU 240 (Leucine 240) enzimi ve 7, 8, 9, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 22 molekülleri arasında alkil etkileşimi ve *p*-alkil etkileşimleri farkedikmiştir.

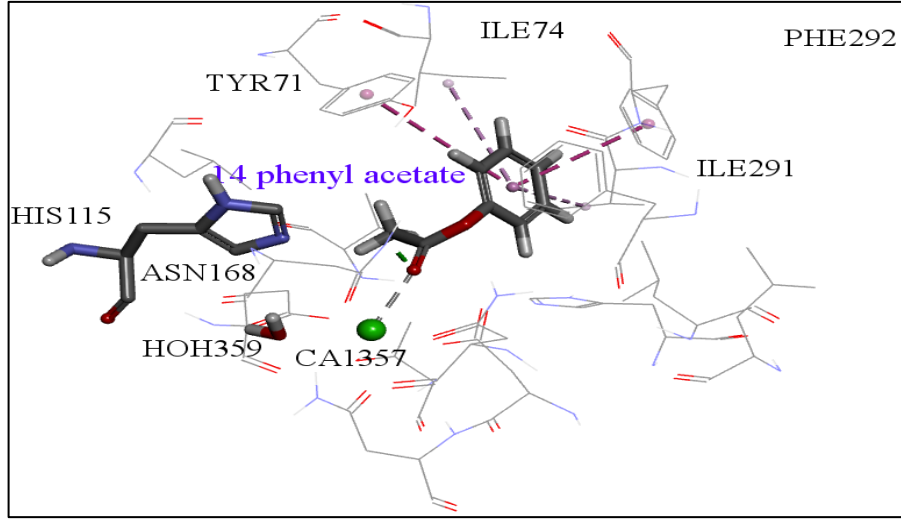
Tüm bileşikler, CDOCKER yöntemini kullanarak aktif PON1 (PDB ID: 3SRG) bölgesine yerleştirildi.

Çalışılan bileşikler, CDOCKER yöntemini kullanarak aktif PON1 (PDB ID: 3SRG) bölgesine dokingi yapılmıştır (Wu *vd.* 2003, BIOVIA 2012), ve Tablo 4.38'de etkileşimler gösterilmiştir.

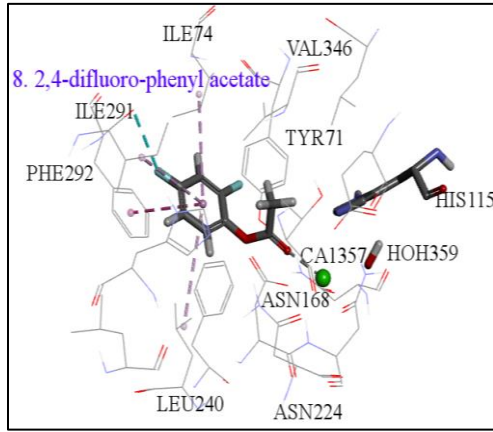
Yapılan doking çalışmalarından, tüm asetat türevleri aktif bölgenin ASN168'i ile H bağları yaptığı anlaşılmıştır. Diğer hidrojen bağı ise ASN224 ile dir. Bazı ilginç moleküllerin (daha aktif moleküller) moleküler doking etkileşimleri Şekil 4.41-4.46'da verilmiştir.



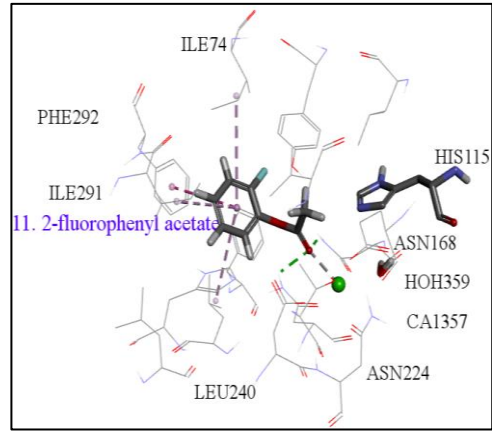
Şekil 4.41. 14 Molekülünün Etkileşimleri (a)



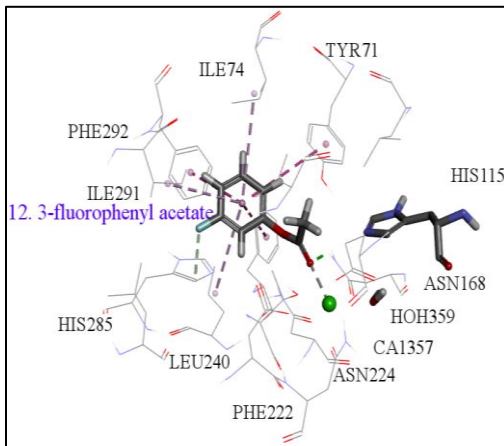
Şekil 4.42. 14 Molekülünün Etkileşimleri (b)



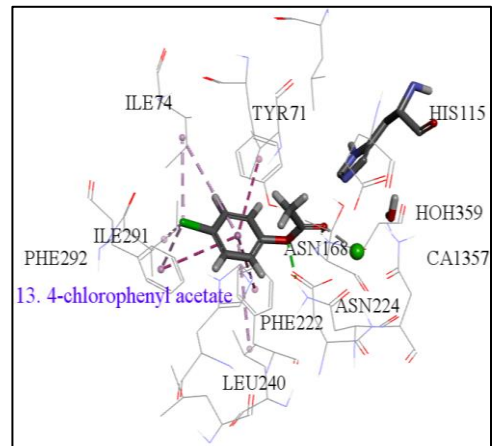
Şekil 4.43. 8 nolu Molekülün etkileşimi



Şekil 4.44. 11 nolu Molekülün etkileşimi



Şekil 4.45. 12 nolu Molekülün etkileşimi



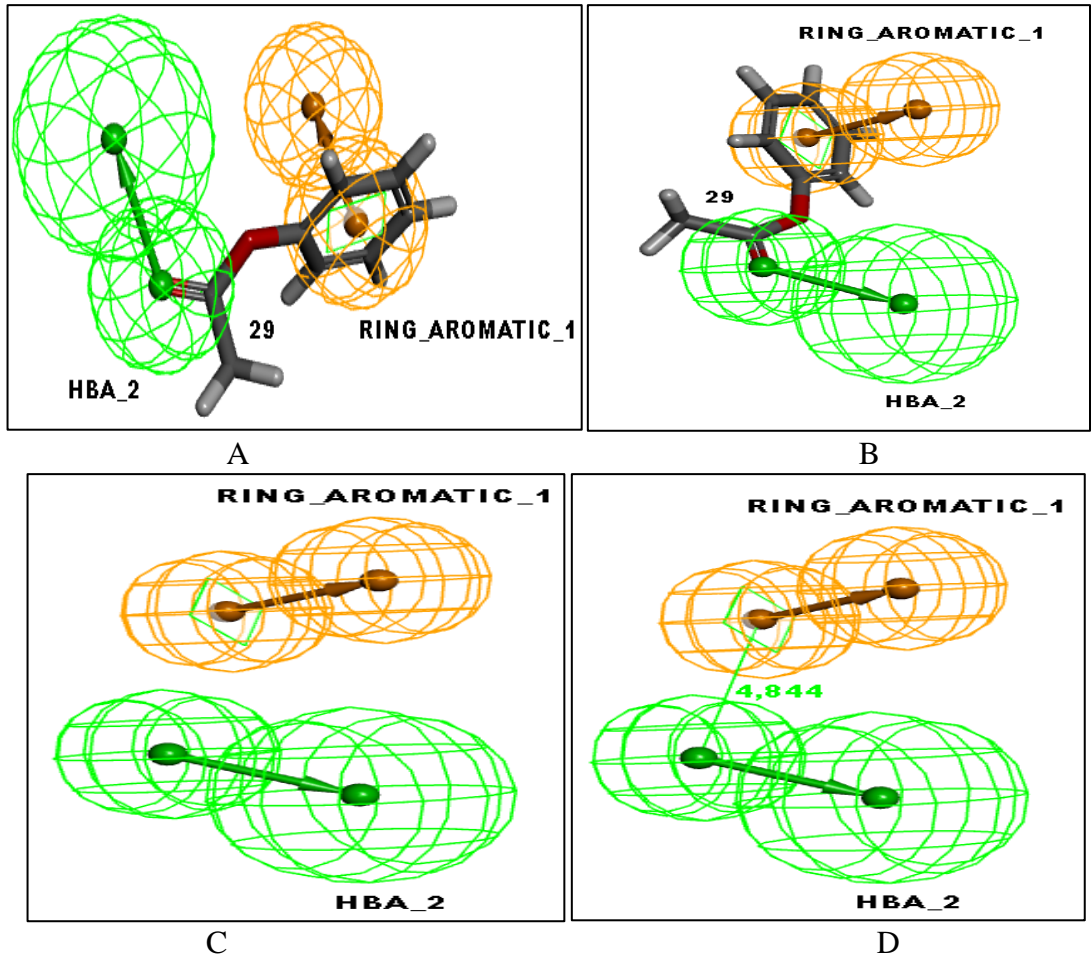
Şekil 4.46. 13 nolu Molekülün etkileşimi

### 4.3.1. Farmakofor Çalışması

Asetat türevlerinin doking işleminin farmakofor analizi, DS 3.5'te Auto Pharmacophore Generation yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Auto Pharmacophore Generation protokolü, asetat türevlerinin biyoaktif bir konformasyonundan seçici bir farmakofor modeli oluşturmak için aşağıdaki özellik tiplerini dikkate alır: hidrojen bağ akseptörü (HBA); hidrojen bağ donörü (HBD); hidrofobik özellik; negatif iyonlaşabilir özellik; pozitif iyonize edilebilir özellik; ve aromatik halka (RA) özelliğidir.

Hipotez 2, Oto Farmakofor Generation kullanılarak gerçekleştirilen 10 Farmakofor hipotezinden seçilmiştir. En iyi hipotezin mesafeleri, Şekil 4.45'de gösterilmiştir.



Tablo 4.45. Tüm asetoksi türevlerinin fit değerleri

Bileşik No	MaxOmit Feat	Principal	Fit Value	RA <sup>a</sup>	HBA <sup>b</sup>	Pharmprint <sup>c</sup>
1	2	0	1,99993	1	1	'11'
2	2	0	1,99993	1	1	'11'
3	2	0	1,99992	1	1	'11'
4	2	0	1,99992	1	1	'11'
5	2	0	1,99992	1	1	'11'
6	2	0	1,99992	1	1	'11'
7	2	0	1,99992	1	1	'11'
8	0	2	1,99992	1	1	'11'
9	0	2	1,99992	1	1	'11'
10	0	2	1,99992	1	1	'11'
11	2	0	1,99989	1	1	'11'
12	2	0	1,99983	1	1	'11'
13	2	0	1,99973	1	1	'11'
14	0	2	1,99972	1	1	'11'
15	0	2	1,99967	1	1	'11'
16	0	2	1,98124	1	1	'11'
17	2	0	1,8619	1	1	'11'
18	2	0	1,81643	1	1	'11'
19	2	0	1,78238	1	1	'11'
20	2	0	1	0	1	'01'
21	2	0	0,999998	0	1	'01'
22	2	0	0,999992	0	1	'01'
23	2	0	0,999987	0	1	'01'
24	2	0	0,999979	0	1	'01'
25	2	0	0,999952	0	1	'01'
26	2	0	0,999952	0	1	'01'
<b>Hypothesis 2</b>		RA <sup>d</sup> Rank: 10,805 DH <sup>e</sup> : 111111 PH <sup>f</sup> : 000000 Max Fit: 2				

a RA: Fenil halkasının halka aromatik özelliği.

b HBA: Ester karbonil grubunun oksijeni Hidrojen Bond Alıcı özelliği.

c Eğer eğitim bileşiği beklenen modeldeki haritalandırılmış farmakoforik özellik ile eşleşirse, her bir özelliğin temel değeri 1 olarak belirtilir. ve uygun değilse, 0 değeri verilir.

d R: Halka aromatik özellik; A: Hidrojen bağ akseptör özelliği.

e DH: Doğrudan Hit, (1) (0) molekülünün farmakofor modelinde eşlenip eşleştirilmediğini temsil eder.

f PH: Kısmi Vuruş, (1) 'in (0) molekül olup olmadığını, farmakofor modelinde bir özellik dışında eşlenip eşleştirilmediğini gösterir.

Tablo 4.39'de kısa bir açıklama ile tüm bileşiklerin uygunluk değerleri verilmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 5.1. Sonuç

Bu araştırmanın ana amaçlarından biri, PON1'i aktive edebilecek yukarıda bahsedilen 15 molekülün tanımlayıcılarının incelenmesidir.

Çalışmanın sonuçları, enzimin aktivitesi ile çalışılan tanımlayıcılar arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. İlişkileri incelemek için, veri setinin doğrusal ve doğrusal olmayan kısımları için iki veri analizi yöntemi CART Karar Ağacı ve Yapay Sinir Ağları (YSA) kullanılmıştır. Doğrusal kısım için en önemli tanımlayıcılar Kimyasal Potansiyel ve  $E_{HOMO}$  olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, tanımlayıcıların sırası CART modeliyle belirlenmiştir. Değeri -10,31'den büyük olan Kimyasal Potansiyel, bağımlı değişken KCAT'yi etkileyen ilk bölme değişkeni iken,  $E_{HOMO}$ , -6.90 değerine eşit veya daha düşük bir değere sahip olan bağımlı değişken üzerinde bir etki gösteren ikinci değişkendir.

CART yönteminin önemi, sadece önemli tanımlayıcıları ortaya çıkarmak ve sıralamakla kalmaması, aynı zamanda kritik değerlerini ve sıralarını da belirlemesidir.

Sonuç olarak, CART Decision Tree, Kimyasal Potansiyel ve  $E_{HOMO}$  tanımlayıcılarının 0,544 belirleme katsayısı ile 5 kat çapraz doğrulama yaparak istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olduğu gösterilmiştir.

Benzer bir şekilde, hangi tanımlayıcıların bağımlı değişkenleri etkilediğini belirlemek amacıyla doğrusal olmayan kısımlar için kullanılan ANNs yöntemi ile Pz, Hiperpolarizasyon, Delta ve Alfa'nın katkısının önemli olduğunu ve katsayıların % 62'sinin belirlediği rapor edilmiştir ( $R^2=0,62$ ).

26 molekül içeren ikinci grup olarak iki durumda cis ve trans-pozisyonları incelenmiştir. Trans durumunda istatistiksel sonuç, bağımsız değişkenlerden  $E_{LUMO}$ , Yumuşaklık, Nükleofugalite ve Elektrofugalitenin bağımlı değişkenle ilişkili olduğu

ortaya koyulmuştur. Cis pozisyonunda ise bağımsız değişkenlerden Sertlik, Yumuşaklık, Nükleersellik ve Elektrofugalitenin bağımlı değişkenle ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur.

Diğer ana amaç, bazı moleküllerin PON1'in bağlanma boşluğuna doklanmasıdır. Asetoksi türevlerinin doking sonuçları, fenil asetat ve floro-fenil asetat moleküllerinin daha aktif asetat olduklarını ortaya koymuştur. Aynı sonuç ayrıca QSAR çalışmaları tarafından da belirtilmiştir. Ayrıca, pKa çalışmaları, bazı bileşikler için hesaplanan ve deneysel pKa arasındaki korelasyonun çok güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir, ancak bu gibi durumlarda hesaplanan pKa'nın dikkate alınabileceği anlamına gelir.

Ayrıca, QSAR çalışmaları ve hesaplanan pKa üzerindeki etkileri, deneysel pKa üzerinde etkisi olan tanımlayıcıların (Elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite, Elektrofugalite, Yumuşaklık) katsayıda küçük farklılıklar gösteren pKa'yı etkileyenlerin aynı olduğunu ortaya koymaktadır.

Ayrıca, QSAR çalışmaları ve hesaplanan pKa üzerindeki etkileri, deneysel pKa'yı etkileyen tanımlayıcıların (Elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite, Elektrofugalite, Yumuşaklık) hesaplanan pKa'yı etkileyenlerle Korelasyon katsayılarındaki farklılıkla (deneysel pKa,  $R^2 = 0,994$  idi ve hesaplanan pKa,  $R^2 = 0,419$ ) birlikte aynı olduğunu ortaya koymuştur.

Trans-pozisyon durumunda, aynı tanımlayıcılar (Elektrofiliklik indeksi ( $\omega$ ), Nükleofugalite, Elektrofugalite, Yumuşaklık) hem deneysel hem de hesaplanan pKa'yı etkiler ancak burada hesaplanan deneysel arasındaki fark biraz daha büyüktür, Deneysel pKa'nın korelasyon katsayısı,  $R^2 = 0,854$ , ve hesaplanan pKa için,  $R^2 = 0,130$ 'dir.

## 5.2. Öneriler

Gelecekteki çalışmalarla ilgili olarak, ilk grup dietil p-nitrofenil fosfat çalışmasının pKa ve moleküler doking çalışmasının hesaplanması gerekmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, incelenen enzimin aktivasyonu sırasında bazı bileşikler olumlu bir etkisi gösterdiğinden, bu bileşiklerin sentezi ve önerilen bileşiklerin canlı hücreler veya laboratuvar hayvanları üzerindeki doğrudan etkileri incelenmelidir. Ayrıca, benzer moleküller için kapsamlı pKa hesaplama çalışmaları, enzimin uygun çevresel etkileşiminin bilinmesine yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Abbaz, T., Bendjeddou, A., Villemin, D. (2018a). Molecular Structure, HOMO, LUMO, MEP, Natural Bond Orbital Analysis Of Benzo And Anthraquinodimethane Derivatives. Pharmaceutical and Biological Evaluations. 5 (2):27-39.
- Abbaz, T., Bendjeddou, A., Villemin, D. (2018b). Molecular Orbital Studies (Hardness, Chemical Potential, Electro Negativity and Electrophilicity) of TTFs Conjugated Between 1, 3-Dithiole. International Journal of Advanced Research in Science, Engineering and Technology. 5(2):5150-5161.
- Aharoni, A., Gaidukov, L., Yagur S., Toker, L., Silman, I. and Dan, S. Tawfik, D. S. (2004). Directed Evolution Of Mammalian Paraoxonases PON1 and PON3 For Bacterial Expression And Catalytic Specialization. Jour Biochem. 101/2: 482-487.
- Aihara, J. (1999). Reduced HOMO & LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. J Phys Chem A 103: 7487-7495.
- Aki-Yalcin, E., Ertan-Bolelli, T., Taskin-Tok T., Ozturk, O., Ataei, S., Ozend, C., Yildiz, I., & Yalcin, I. (2014). Evaluation of Inhibitory Effects of Benzothiazole and 3- Aminobenzothiazolium Derivatives on DNA Topoisomerase II by Molecular Modeling Studies. SAR and QSAR in Environmental Research. 25(8):637– 649
- American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group: (1998). Measurement and use of total homocysteine. Am. J. Hum. Gene. 63: 1541-1543.
- Anderson, R.F., Packer, J.E. (1974). The Radiolysis of Aqueous Solutions of Homocysteine Thiolactone. Int J Radiat Phys Chem. 6:33–46.
- Ayers, P.W., Anderson, J.S.M., Bartolotti L.J. (2005). Perturbative Perspectives on the Chemical Reaction Prediction Problem. Int. J. Quantum Chem., , 101, 520- 534.
- Becke, A.D. (1992). Density-Functional Thermochemistry. III. The Role Of Exact Exchange. J Chem Phys 96: 9489.
- Becke, A.D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. J Chem Phys 98: 1372.
- Ben-David, M., Elias, M., Filippi, J.J., Dunach, E., Silman, I., Sussman, J.L., Tawfik, D.S. (2012). Catalytic Versatility and Backups in Enzyme Active Sites: The Case of Serum Paraoxonase 1. J. Mol. Biol. 418; 181-196.

- Ben-David, M., Sussman, J.L., Maxwell, C.I., Szeler, K., Kamerlin, S.C., Tawfik, D.S. (2015). Catalytic Stimulation By Restrained Active-Site Floppiness--The Case of High Density Lipoprotein-Bound Serum Paraoxonase-1. *J. Mol. Biol.* 427;1359–1374.
- Billecke, S., Draganove, D., Counsell, R., Stetson, P., Watson, C., Hsu, C. and La Du, B.N. (2000). Human Serum Paraoxonase (PON1) Isoenzymes Q And R Hydrolase Lactones and Cyclic Carbonate Esters. *Drug metabolism and disposition.* 28/11:1335–1342.
- (Biovia). (2012). Discovery Studio 3.5. <http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/>. Accessed 18 Dec 2015.
- Boushey, C.J., Beresford, S.A.A., Omenn, G.S. and Motusky, A.G. (1995). A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as A Risk Factor For Vascular Disease. *JAMA* 274: 1049-1057.
- Brooks, B. R., Bruccoleri R.E., Olafson, B.D., States, D.J., Swaminathan S., and Karplus, M. (1983). CHARMM: A Program For Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations, *J. Comput. Chem.* 4;187– 217.
- Brooks, C. III Assessing, Improving and Using Grid-Based Docking Algorithms in CHARMM, Abstracts of Papers, Proceedings of The 233rd National Meeting and Exposition of The American Chemical Society, Chicago, IL, 25–29 March 2007, Abstract COMP-250.
- Brömme, D., Rossi, A.B., Smeekens, S.P., Anderson, D.C., and Payan, D.G. (1996). Human Bleomycin Hydrolase: Molecular Cloning, Sequencing, Functional Expression, And Enzymatic Characterization. *Biochem. J.* 35(21):6706-14
- Brown, T.N., Mora-Diez, N. (2006). Computational determination of aqueous pK(a) values of protonated benzimidazoles (part 1). *J. Phys. Chem.* 110(18): 9270—79.
- Brushia R.J., Forte T.M., Oda M.N., La Du B.N., and Bielicki J.K. (2001). Baculovirus-Mediated Expression And Purification Of Human Serum Paraoxonase 1. *A Journal of Lipid Research* 42: 951-958.
- Buckingham, A.D. (1967). Permanent and Induced Molecular Moments and Long Range Intermolecular Forces. *Advances in chemical physics. Intermol. Forces.* 12:107-142.
- Buysschaert, M., Dramais, A.S., Wallemacq, P.E. and Hermans, M.P. (2000). Hyperhomocysteinemia In Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23: 1816-1822.
- Campodónico, P.R, Ormazabal-T, R., Aizman, A., Contreras, R. (2010). Permanent Group Effect On Nucleofugality In Aryl Benzoates. *Chemical Physics Letters* 498: 221-225.

- Casasnovas, R., Frau, J., Ortega-Castro J., Salvà A.; Donoso J., Muñoz F. (2009). Absolute and Relative Pka Calculations Of Mono and Diprotic Pyridines by Quantum Methods, *Journal of Molecular Structure: THEO. CHEM.* 912: 5–12.
- Casasnovas, R., Fernandez, D., Ortega-Castro, J., Frau, J., Donoso J., Muñoz F. (2011). Avoiding Gas-Phase Calculations in Theoretical Pka Predictions, *Theor Chem Acc.* 130:1–13.
- Chirico, N., Gramatica, P. (2012). "Real External Predictivity of QSAR Models. Part 2. New Intercomparable Thresholds for Different Validation Criteria and The Need for Scatter Plot Inspection". *J Chem Inf Model* 52 (8): 2044–58.
- Chwatko, G., and Jakubowski, H. (2005a). The Determination of Homocysteine-Thiolactone in Human Plasma. *Anal Biochem* 337: 271-277.
- Chwatko, G., and Jakubowski, H. (2005b). Urinary Extraction of Homocysteine Thiolactone in Humans. *Clin Chem* 51: 408-415.
- Deakin, S., Leviev, I., Gomaraschi, M., Calabresi, L., Franceschini, G. and James, R. W. (2002). Enzymatically active Paraoxonase-1 is Located at the External Membrane Of Producing Cells and Released by A High Affinity. *Jour Biol. Chem.* 277/6: 4301–4308.
- De Bree, A., Verschuren, W.M., Blom, H.J. and Kromhout, D. (2001). Lifestyle Factors and Plasma Homocysteine Concentrations in General Population Sample. *A. J. of Epidemiology* 154: 150-154.
- De Stefano, V., Finazzi, G. and Mannucci, P.M. (1996). Inherited Thrombophilia Pathogenesis, Clinical Syndromes, And Management. *Blood* 87: 3531-3544.
- Doshi, S.N., Goodfellow J., Lewis M.J. and McDowell I.F.W. (1999). Homocysteine and Endothelial Function *Cardiovascular Research* 42: 578– 582.
- Draganov, D.I., Teiber, J.F., Speelman, A., Osawa, Y., Sunahara, R., La Du, B.N. (2005). Human Paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are Lactonases with Overlapping and Distinct Substrate Specificities. *J Lipid Res.* 46: 1239-1247.
- Eşme, A., Sağdıç, S.S. (2014). The Linear, Nonlinear Optical Properties and Quantum Chemical Parameters of Some Sudan Dyes. *BAÜ Fen Bil. Enst. Dergisi. Cilt.* vol. 16:1:47-75.
- Foloppe, N., Hubbard, R. (2006). Towards Predictive Ligand Design with Free-Energy Based Computational Methods? *Curr. Med. Chem.* 13:3583–3608.
- Fraczkiewicz, R. (2013). "In Silico Prediction of Ionization". in Reedijk, J. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering [Online]. vol. 5. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.

- Freyhult, E.K., Andersson, K., Gustafsson, M.G. (April 2003). "Structural Modeling Extends QSAR Analysis of Antibody-Lysozyme Interactions to 3D-QSAR". *Biophysical Journal* 84 (4): 2264–72.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Jr., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J.M.; Klene, M.; Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, O.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- Godfray, Getz, G.S., Reardon, C.A. (2004). Paraoxonase, A Cardioprotective Enzyme: Continuing Issues. *Curr Opin Lipidol* 15: 261-267.
- Gramatica, P. (2007). "Principles of QSAR models validation: internal and external". *QSAR & Comb. Sci.* 26: 694–701.
- Guba, S.C., Fink, L.M. and Fonseca, V. (1996). Hyperhomocysteinemia: an Emerging and Important Risk Factor for Thromboembolic and Cardiovascular Disease. *Am J. Clin. Pathol* 105: 709-722.
- Hansch, C. and Fujita, T. (1964). "p- $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure" *J. Am. Chem. Soc.*, 86 1616.
- Harper, A.E., Benevenga, N.J. and Wahlheuter, R.M. (1970). Effects of Ingestion of Disproportionate Amounts of Amino Acids. *Physiol. Rev.* 50: 428-558.
- Hinchliffe, A., Nikolaidi, B., Machado, H.J.S. (2004). Density Functional Studies of The Dipole Polarizabilities of Substituted Stilbene, azoarene and related push-pull molecules. *Int. J. Mol. Sci.* 5: 224-238.
- Huang, S.Y.; Zou, X. (2010). Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 3016–3034.
- Jacobsen, D.W., Gatautis, V.J., Green, R., Robinson, K., Savon, S.R., Secic, M., Ji Ji, Otto J. M., and Taylor L.M., Jr. (1994). Rapid HPLC Determination of Total Homocysteine and Other Thiols in Serum and Plasma: Sex Differences and Correlation with Cobalamin and Folate Concentrations in Healthy Subjects. *CLINI. CHEM.* 40/6: 873-881.
- Jain, A.N. (2006). Scoring Functions for Protein-Ligand Docking. *Curr. Protein Pept. Sci.* 7:407–420.

- Jakubowski, H. (1990). Proofreading in Vivo: Editing of Homocysteine by Methionyl- Trna Synthetase in Escherichia Coli. *J. of Bioc.* 87:4504-4508.
- Jakubowski, H. and Goldman, E. (1993). Synthesis of Homocysteine Thiolactone by Methionyl-Trna Synthetase in Cultured Mammalian Cells. *FEBS Lett* 317: 237–240.
- Jakubowski, H. (1995). Proofreading in Vivo Editing of Homocysteine by Aminoacyl- Trna Synthetases in Escherichia Coli. *J. of boil. chem.* 270\30: 17672-17673.
- Jakubowski, H. (1997). Metabolism of Homocysteine Thiolactone in Human Cell Cultures. Possible Mechanism for Pathological Consequences of Elevated Homocysteine Levels. *J Biol Chem* 272: 1935–1942.
- Jakubowski, H., Zhang, L., Bardeguet, A., Aviv, A. (2000). Homocysteine Thiolactone and Protein Homocysteinylation in Human Endothelial Cells: Implications for Atherosclerosis. *Circ Res* 87: 45–51.
- Jakubowski, H. (2000). Calcium-Dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase. A protective Mechanism Against Protein N-Homocysteinylation. *J Biol Chem* 275: 3957–3962..
- Jakubowski, H. (2002). The Determination of Homocysteine-Thiolactone in Biological Samples. *Anal. Biochem.* 308: 112–119.
- Jonest, P.G., Kirby, A.J. (1984). Simple Correlation between Bond Length and Reactivity. Combined use of Crystallographic and Kinetic Data To Explore a Reaction Coordinate. *J Am Chem SOC* 106: 6207-6212.
- Kajiya, A., Kaji, H., Isobe, T., Takeda, A. (2006). Processing of Amyloid Beta-Peptides by Neutral Cysteine Protease Bleomycin Hydrolase. *Protein Pept Lett* 13:119– 123.
- Kamata, Y., Itoh, Y., Kajiya, A., Karasawa, S. and Sakatani, C. Takekoshi, S. Osamura, R. Y. and Takeda, A. (2007). Quantification of Neutral Cysteine Protease Bleomycin Hydrolase and its Localization in Rat Tissues *Jour Biochem.*141: 69– 76.
- Kamata, Y., Taniguch, A., Yamamoto, M., Nomura, J., Ishihara, K., Takahara, H., Hibino, T. and Takeda, A. (2009). Neutral Cysteine Protease Bleomycin Hydrolase is Essential for the Breakdown of Deiminated Filaggrin into Amino Acids. *Jour Biol. Chem.* 284/19: 12829–12836.
- Kandemirli, F., Saracoglu, M., Amin, MA., Basaran, MA., Can Dogan Vurdu, CD. (2014). The Quantum Chemical Calculations of Serine, Therionine and Glutamine. *Int J Electrochem Sci* 9: 3819-3827.
- Kang, S-S, Wang, P.W.K. and Becker, N. (1979). Protein-Bound Homocyst(e)ine in Normal Subjects and in Patient with Homocystinuria. *Pediatr. Res.* 13: 1141-1143.

- Kang, S-S, Wang, P.W. and Malinow, M.R. (1992). Hyperhomocyst(e)inemia as Risk Factor for Occlusive Vascular Disease. *Ann. Rev. Nutr.* 12: 279-298.
- Karolczak, K., Olas, B. (2009). Mechanism of Action of Homocysteine and its Thiolactone in Hemostasis System *Physiol. Res.* 58: 623-633.
- Khersonsky, O, Tawfik, D.S. (2005). "Structure-Reactivity Studies of Serum Paraoxonase PON1 Suggest that its Native Activity is Lactonase". *Biochemistry* 44(16): 6371–82.
- Khersonsky, O., Roodveldt, C., Tawfik, D.S. (2006). Enzyme Promiscuity: Evolutionary and Mechanistic Aspects. *Curr Opin Chem Biol.* Oct;10(5):498-508.
- Kim, K.H., Han, Y.K., Jung, J. (2005). Basis Set Effects on Relative Energies and HOMO– LUMO Energy Gaps of Fullerene C36. *Theor Chem Acc* 113: 233-237.
- Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V. (2004). Gaussian 03, Revision B.05, Gaussian Inc Wallingford CT.
- Koopmans, T. (1934). Über Die Zuordnung Von Wellenfunktionen und Eigenwerten Zu Den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica.* 1(1):104-113.
- Lefterov, I.M., Koldamova, R.P., Lefterova, M.I., Schwartz, D.R., Lazo, J.S. (2001). Cysteine 73 in Bleomycin Hydrolase is Critical for Amyloid Precursor Protein Processing. *Biochem Biophys Res. Commun* 283:994–999
- Langman, L.J. and Cole, D.E.C. (1999). Homocysteine: Cholesterol of the 90s? *Clinica. Chemica. Acta.* 286: 63-80.
- Leach, A.R. (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications.* Englewood Cliffs, N.J: Prentice Hall. ISBN 0-582-38210-6.
- Lee, C., Yang, W., and Robert, G. Parr, R.G. (1988). Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* 37/2: 785.
- Lengauer, T., and Rarey, M. (1996). Computational Methods for Biomolecular Docking. *Curr Opin Struct Biol*6(3):402-406.
- Lin, C., Wu, K. (2000). Theoretical Studies on the Nonlinear Optical Susceptibilities of 3-Methoxy-4-Hydroxy-Benzaldehyde Crystal. *Chem. Phys. Lett.* 321(1): 83-88.
- López-Vallejo, F., Caulfield, T., Martínez-Mayorga, K., Giulianotti, M.A., Houghten, R.A., Nefzi, A., Medina-Franco, J.L. (2011). Integrating Virtual Screening and Combinatorial Chemistry for Accelerated Drug Discovery. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 14:475–487.

- Lyne, P.D., Lamb, M.L., and Saeh, J.C., Accurate Prediction of the Relative Potencies of Members of a Series of Kinase Inhibitors using Molecular Docking and MM-GBSA Scoring, *J. Med. Chem.* (2006) 49;4805–4808.
- Mackness, M.I., Arrol, S., Durrington, P.N. (1991). Paraoxonase Prevents Accumulation of Lipoperoxides in Low-Density Lipoprotein. *FEBS Lett.* 286(1- 2):152-4
- Marangon, K., O'Byrne, D., Devaraj, S. and Jialal, I. (1999). Validation of an Immunoassay for Measurement of Plasma Total Homocysteine. *Am. J. Clin. Pathol.* 112: 757-762.
- Marsillach<sup>1</sup>, J., Aragonès, G., Mackness, B., Mackness, M., Rull, A., Beltrán-Debón, R., Pedro-Botet, J., Alonso-Villaverde, C., Joven, J. and Camps, J. (2010). Decreased Paraoxonase-1 Activity is Associated with Alterations of High-Density Lipoprotein Particles in Chronic Liver Impairment. *Lipids in Health and Disease.* 9/46: 2-10.
- McCully, K.S. (1969). Vascular Pathology of Homocysteinuria: Implication for Pathogenesis of Arteriosclerosis. *Am J of path.* 56:111-128.
- McCully, K.S., Carvalho, A.C. (1987). Homocysteine Thiolactone, N-Homocysteine Thiolactonyl Retinamide, and Platelet Aggregation. *Res Commun. Chem. Pathol. Pharmacol* 56: 349-360.
- McGarrigle, S.A., Walsh, G.M., O'Neill, S., Moran, N., and Collins, P.B. (2006). Homocysteine and its Thiolactone Derivative Promote Activation of the Platelet Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3. 8th UK platelet Meeting, Reading, 49.
- McLean, A.D., Yoshimine, M.J. (1967). Theory of Molecular Polarizabilities. *J. Chem. Phys.* 47:1927-1935.
- Meng, X.Y., Zhang, H.X., Mezei, M., Cui, M. (2011). Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, 7, 146–157.
- Meyer, K. (1899).
- Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J., and Corbeil, C.R. (2008). Towards the Development of Universal, Fast and Highly Accurate Docking/Scoring Methods: A long way to go, *Br. J. Pharmacol.* 153;1:S7–S26.
- Momany, F.A. and Rone, R. (1992). Validation of the General Purpose QUANTA 3.2/CHARMm force field *J. Comput. Chem.* 13:888–900.
- Morris, M.S., Jacques, P.F., Rosenberg, I.H. and Selhub, J. (2001). Hyperhomocysteinemia Associated with Poor Recall in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 927-933.

- Mudd, S.H., Levy, H.L. and Krause, J.P. (2001). Disorders of Transsulphuration: In Scriver, C.R, Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. et. al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 8th ed. New York, McGraw-Hill, pp 2007-2056.
- Nantasenamat, C., Isarankura-Na-Ayudhya, C., Naenna, T, Prachayasittikul, V. (2009). "A Practical Overview of Quantitative Structure-Activity Relationship". *Excli J.* 8: 74–88.
- Nantasenamat, C., Isarankura-Na-Ayudhya, C., Prachayasittikul, V. (2010). "Advances in Computational Methods to Predict the Biological Activity of Compounds". *Expert Opin. Drug Discov.* 5: 633–54.
- O'Farrell, P.A., Gonzalez, F., Zheng, W., Johnston, S.A., and Joshua-Tor, L. (1999). Crystal Structure of Human Bleomycin Hydrolase, a Self-Compartmentalizing Cysteine Protease. *Structure*, 7:619–627.
- Olas, B., Kedzierska, M. and Wachowicz, B. (2008). Comparative Studies on Homocysteine and its Metabolite –Homocysteine Thiolactone Action in Blood Platelets in vitro. *Platelets* 19: 520-527.
- Ormazábal-Toledo, R, Contreras, R. (2014). Philicity and Fugality Scales for Organic Reactions. *Advances in Chemistry* 1-13.
- Osman, O.I. (2017). DFT Study of the Structure, Reactivity, Natural Bond Orbital and Hyperpolarizability of Thiazole Azo Dyes. *Int J Mol Sci* 18.
- Papassotiropoulos, A., Bagli, M., Jessen, F., Frahnert, C., Rao, M. L., Maier, W. and Heun, R. (2000). Confirmation of the Association between Bleomycin Hydrolase Genotype and Alzheimer's Disease *Molecular Psychiatry*. 5, 213–215.
- Primo-Parmo, S.L., Sorenson, R.C., Teiber, J., La, Du, B.N. (1996). The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) is One Member of a Multigene Family. *Genomics* 33/3: 498-507.
- Raposo, B.1., Rodríguez, C., Martínez-González, J., Badimon, L. (2004). High Levels of Homocysteine Inhibit Lysyl Oxidase (LOX) and Downregulate LOX Expression in Vascular Endothelial Cells. *Atherosclerosis*.177(1):1-8.
- Refsum, H., Helland, S. and Ueland, P.M. (1985). Radioenzymic Determination of Homocysteine in Plasma and Urine. *Clin. Chem.* 31: 624-628.
- Robinson, K., Mayer, E.L., Miller, D.P., Green, R., Van Lent, F., Gupta, A., Kottke-Marchant, K., Savon, S.R., Selhub, J. and Nissen, S.E. (1996). Hyperhomocysteinemia and Low Pyridoxal Phosphate: Common and Independent Reversible Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Circulation* 92: 2825-2830.

- Rosenblat, M., Gaidukov, L., Khersonsky, O., Vaya, J., Oren, R., Tawfik, D.S., Aviram, M. (2006). The Catalytic His Dyad of High Density Lipoprotein-Associated Serum Paraoxonase-I (PON1) is Essential for PON1-Mediated Inhibition of Low Density Lipoprotein Oxidation and Stimulation of Macrophage Cholesterol Efflux. *J. Biol. Chem.* 281:7657-66.
- Roy, K. (2007). "On Some Aspects of Validation of Predictive Quantitative Structure- Activity Relationship Models". *Expert Opin. Drug Discov.* 2 (12): 1567–1577.
- Sayiner, H.S., Abdalrahim, A.A.S., Başaran, MA., Kovalishyn, V., Kandemirli, F. (2018). The Quantum Chemical and QSAR Studies on Acinetobacter Baumannii Oxphos Inhibitors. *Medicinal Chemistry*, 14, 253-268.
- Roo, G., Loverix, S., Brosens, E., Van Belle, K., Wyns, L., Geerlings, P., Messens, J. (2006). The Activation of Electrophile, Nucleophile and Leaving Group During the Reaction Catalysis by P1258 Arsenate Reductase. *ChemBioChem.* 7:981-989.
- Selhub, J., Jaques, P.F., Rosenberg, I.H. et al. (1999). Serum Total Homocysteine in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population Reference Ranges and Contribution of Vitamin Status to High Serum Concentrations. *Am. Intern. Med* 131: 331-339.
- Stabler, S.P., Marcell, P.D., Podell, E.R., Allen, R.H., Savage, D.G. and Lindenbaum J. (1988). Elevation of Total Homocysteine in the Serum of Patients with Cobalamin or Folate Deficiency Detected by Capillary Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J. Clin. Invest.* 81: 466-474.
- Suszynska, J., Tisonczyk, J., Lee, H.G., Smith, M.A., Jakubowski H. (2010). Reduced Homocysteine-Thiolactonase Activity in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 19(4):1177-83.
- Tropsha, A., Gramatica, P., Gombar, V.J. (2003). "The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models". *QSAR & Comb. Sci.* 22: 69–77.
- Tim, Cheeseright. "The Identification of Bioisosteres as Drug Development Candidates" (PDF). Cresset Biomolecular Discovery (Cresset BioMolecular Discovery).
- Tyrrell, K.S., Bostem, A., Selhub, J. and Johnson, C.Z. (1997). High Homocysteine Levels are Independently Related to Isolated Systolic Hypertension in Older Adult's Circulation 96: 1745-1749.
- Ueland, P.M., Refsum, H. and Brattström, L. (1992). Plasma Homocysteine and Cardiovascular Disease: in Francis R.B. (editor) *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Homeostasis, and Endothelial Function*. New York: Marcel Dekker, 183-236.

- Ueland, P.M. (1995). Homocysteine Species as Components of Plasma Redox Thiol Status. *CLIN. CHEM.* 41/3, 340-342.
- Van Der Griend, R., Haars, F.J.L.M., Biesma, D.H. et al. (1999). Combination of Low-Dose Folic Acid and Pyridoxine for Treatment of Hyperhomocysteinemia in Patients with Premature Arterial Disease and Their Relatives. *Atherosclerosis* 143: 177-183.
- Wu, G., Robertson, D.H., Brooks, C.L. III., and M. Vieth, (2003). Detailed Analysis of Grid- Based Molecular Docking: A Case Study of CDOCKER- A CHARMM-Based MD Docking Algorithm, *J. Comput. Chem.* 24. pp. 1549–1562.
- Wu, L.L., Wu, J.T., (2002). Hyperhomocysteinemia is a Risk Factor for Cancer and a New Potential Tumor Marker. *Clin. Chim. Acta.* 322:21–28.
- Yeung, D.T., Josse, D., Nicholson, J.D., Khanal, A., McAndrew, C.W., et al. (2004). Structure/ Function Analyses of Human Serum Paraoxonase (HuPON1) Mutants Designed from a DFPase-Like Homology Model. *Biochim Biophys Acta* 1702: 67-77.
- Yeung, D.T., Lenz, D.E., Cerasoli, D.M. (2005). Analysis of Active-Site Amino-Acid Residues of Human Serum Paraoxonase using Competitive Substrates. *FEBS J* 272: 2225-2230.
- Zimny, J., Sikora, M., Guranowski, A. and Jakubowski, H. (2006). Protective Mechanisms Against Homocysteine Toxicity (The role of bleomycin hydrolase). *Jour of boil. Chem.* 281/32: 22485–22492.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa Mohamed Ali LAWAR  
Doğum Yeri ve Yılı : LİBYA - 1964  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
E-posta : alawermustafa@gmail.com  
lawermustafa@yahoo.com



### Eğitim Durumu

Lise : Alzahra Orta Öğretim Okulu  
Lisans : Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Brak Libya.  
Yüksek Lisans : Libya Yüksek Lisans Çalışmaları Akademisi.

### Mesleki Deneyim

İş Yeri : Zahra Böbrek Nakli merkezi 1987-1996.  
İş Yeri : Zahra Sağlık Yüksek Enstitüsü 1996-2010.  
İş Yeri : Yüksek Bilim ve Teknoloji Enstitüsü Abosalim Tripoli,  
2010-2019

### Yayımları

#### **QSAR study of diethyl p-nitrophenyl phosphate derivatives for paraoxonase 1**

Mustafa Lawar, İsmail Yalçın, Murat Alper Başaran, Hakan Sezgin Sayiner and Fatma Kandemirli.

Interdisciplinary Journal of Chemistry. 2017, 2(2): 1-9.

#### **Quantum Chemical Studies on Some Thiosemicarbazone Derivatives as Ribonucleotide Reductase Inhibitor**

Mustafa Lawar, Safia Badwe, İsmail Yalçın, Kayhan Bolelli, Hakan Sezgin Sayiner and Fatma Kandemirli.

Asian Journal of Chemical Sciences. 2018, 4(4): 1-13.

**Structure-activity relationships of 2-pyridinone derivatives for HIV-1- specific reverse transcriptase inhibitors: with ETM And ANNs.**

Hakan Sezgin Sayiner, Mustafa Lawar, Anatoly Dimoglo, Murat Saracoglu<sup>4</sup>, Murat Alper Basaran and Fatma Kandemirli.

Viol Res Rev, 2017, 1(5): 1-10.

**Molecular docking studies of isatin-3-thiosemicarbazone derivatives and CT-DNA interaction for their zinc(ii) complexes.**

Hakan Sezgin Sayiner, Nser Ahmed Massoud Mohammed, Yunus Kaya, Mustafa Lawar, Cengiz Baloglu, Yasemin Celik Altunoglu And Fatma Kandemirli.

Journal of International Research in Medical and Pharmaceutical Sciences. 2017, 12(2): 59-65.

**Calculated pKa Values of Some Flouoro-phenyl Acetoxy Derivatives**

Mustafa Lawar, Hakan Sezgin Sayiner, and Fatma Kandemirli.

CSC2018 Computational Science Congress, 26-28 October 2018, Amasya. Under processing.

**Konferanslar**

**QSAR Study on Thiosemicarbazone Derivatives as Ribonucleotide Reductase Inhibitors.**

Mustafa Lawar, İsmail Yalçın, Kayhan Bolelli, Hakan Sezgin Sayiner, Fatma Kandemirli.

Sixth Bozok Science Workshop: Studies from Nuclei to Nanomaterials with Applications. Bozok Science Workshop 2017, Yozgat, August 23-25.

**Comparitive Study of Calculated and Expermintal Pka values for Some Acetoxy Derivative Compounds.**

Mustafa Lawar, Safia Elbadwe, İsmail Yalçın, Kayhan Bolelli, Hakan Sezgin Sayiner, Fatma Kandemirli.

International Congress on Engineering and Life Science ICELS 2018 Kastamonu, April 26-29.

**Calculated pKa of some fluoro-acetoxy compounds with their QSAR studies.**

Mustafa Lawar, Hakan Sezgin Sayiner, İsmail Yalçın, Kayhan Bolelli, Fatma Kandemirli.

Fifth International Conference on Computation for Science and Technology. ICCST.  
Antalya 2018, September 23-26.

**Calculated pKa Values of Some Fluoro-phenyl Acetoxy Derivatives**

Mustafa Lawar, Hakan Sezgin Sayiner, and Fatma Kandemirli.

CSC2018 Computational Science Congress, 26-28 October 2018, Amasya.